

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



**Tese de Doutorado**

***N-Heterociclos funcionalizados com Selênio: Síntese de 4-  
arilselanil-7-cloroquinolinas, 6-arilselanil-purinas e arilselanil-  
piridin-3-il-1,2,3-triazóis***

**Luis Fernando Barbosa Duarte**

**Pelotas, 5 de março de 2018.**

**Luis Fernando Barbosa Duarte**

**N-Heterociclos funcionalizados com Selênio: Síntese de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas, 6-arilselanil-purinas e arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis.**

**Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Doutor em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Diego Alves**

**Pelotas, 5 de março de 2018.**

**A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “N-Heterociclos funcionalizados com Selênio: Síntese de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas, 6-arilselanil-purinas e arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis”, de autoria de Luis Fernando Barbosa Duarte.**

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Diego Alves (UFPel)

.....  
Prof. Dr. José Edmilson Ribeiro do Nascimento (UFPel)

.....  
Prof. Dr. André Francisco Pivato Biajoli (UFPel)

.....  
Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D’Oca (FURG)

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

D812n Duarte, Luis Fernando Barbosa

N-Heterociclos funcionalizados com Selênio: Síntese de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas, 6-arilselanil-purinas e arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis / Luis Fernando Barbosa Duarte ; Diego Alves, orientador. — Pelotas, 2018.

155 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

1. 4,7-dicloroquinolinas. 2. 4-arilselanil-7-cloroquinolinas. 3. Arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis. 4. 6-arilselanil-purinas. I. Alves, Diego, orient. II. Título.

CDD : 547

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a minha família, em especial minha mãe Maria, minha vó Rosa e minha irmã Tereza, por sempre me apoiarem e estarem ao meu lado em cada conquista.

Ao meu orientador Diego Alves, pelos ensinamentos científicos, pela amizade e pela oportunidade de aprendizado. Agradeço também pelo exemplo de determinação e pela confiança em mim depositada.

Aos professores Gerson Perin, Eder Lenardão, Raquel Jacob por disponibilizarem seus laboratórios de pesquisa, pela confiança, amizade e pelos ensinamentos concedidos.

Aos colegas do laboratório 210 por todo o conhecimento trocado, por toda amizade e companheirismo.

À CAPES pela bolsa de doutorado.

A todos os demais colegas do grupo LASOL pela ajuda e cooperação.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para a realização dessa conquista.

## RESUMO

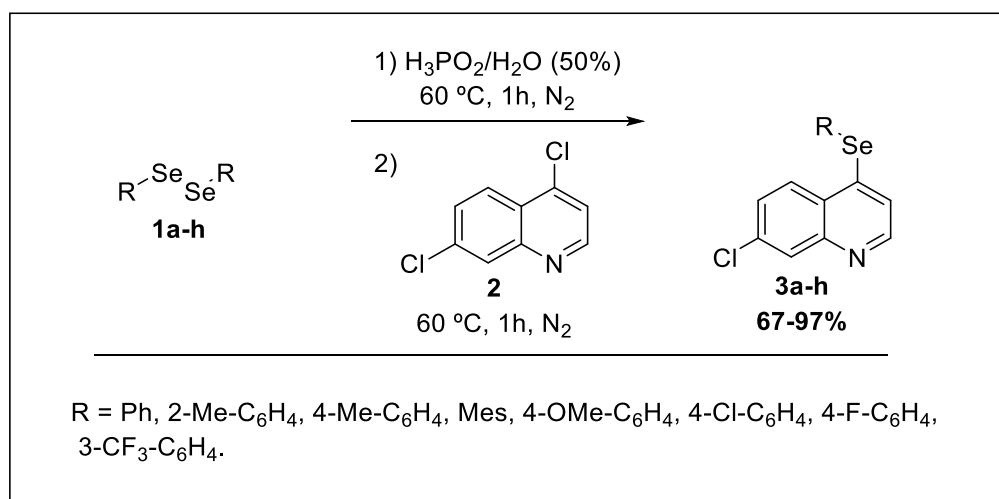
**Título:** “*N*-Heterociclos funcionalizados com Selênio: Síntese de 4-ariselanil-7-cloroquinolinas, 6-ariselanil-purinas e ariselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis.”

**Autor:** Luis Fernando Barbosa Duarte

**Orientador:** Prof. Dr. Diego Alves

**Palavras chave:** 4,7-dicloroquinolinas, 4-ariselanil-7-cloroquinolinas, 6-ariselanil-purinas, ariselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis.

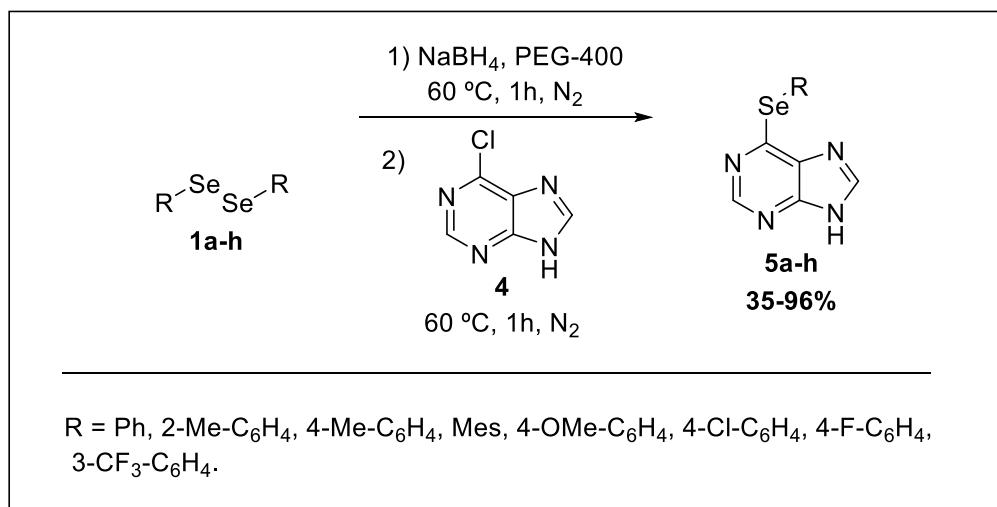
O presente trabalho está dividido em três partes, onde serão relatados os resultados da síntese de *N*-heterociclos funcionalizados com selênio em suas estruturas. Primeiramente serão abordados os resultados do estudo da síntese de 4-ariselanil-7-cloroquinolinas **3**, na qual foi utilizado a solução de ácido hipofosforoso/água (50%) como solvente e como materiais de partida disselenetos de diarila **1** e a 4,7-dicloroquinolina **2** (Esquema A). Com essa metodologia foi possível obter os produtos desejados com bons rendimentos (67-97%). Os produtos sintetizados foram submetidos a teste biológicos, onde demonstraram atividades importantes como antioxidante e anti-inflamatória.



**Esquema A**

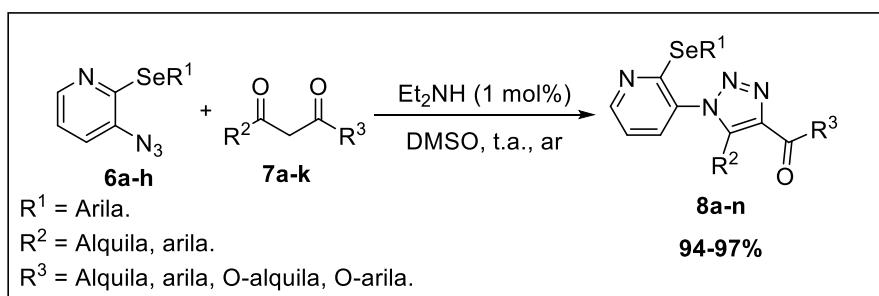
Em um segundo momento, serão abordados os resultados obtidos na síntese de 6-ariselanil-purinas **5** utilizando como substrato, a 6-cloropurina **4**, disselenetos de diarila **1**, PEG-400 como solvente e hidreto de boro e sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) (Esquema B). Através dessa condição reacional foi possível obter os produtos desejados com bons rendimentos (35-69%). Os produtos sintetizados

apresentaram em ensaios *in-vitro* atividade inibitória da enzima acetilcolinaesterase, enzima essa relacionada a doenças como Alzheimer.



### Esquema B

Em um terceiro momento serão relatados os resultados da síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trisubstituídos **8** através de uma reação de cicloadição enamino-azida entre 2-arylselanil-3-azidopiridinas **6** e compostos carbonílicos alfa-ativados **7**, utilizando dietilamina (DEA) como organocatalisador em dimetilsulfoxido (DMSO) (Esquema C). Foi possível obter os 1,2,3-triazóis 1,4,5-trisubstituídos **8** com excelentes rendimentos (94-97%)



### Esquema C

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Tese de Doutorado**  
**Pelotas, Março de 2018.**

## Abstract

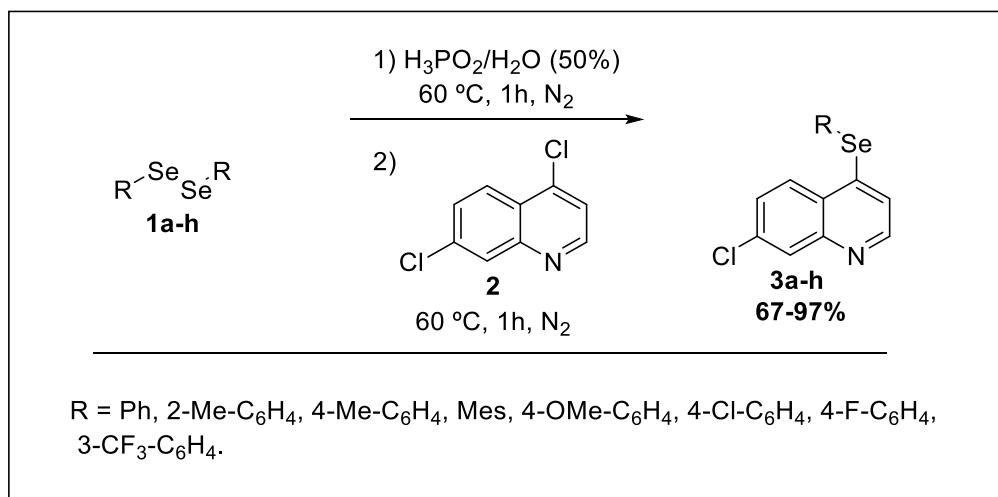
**Title:** “*N*-Heterocycles functionalized with Selenium: Synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines, 6-arylselanyl-purines and arylselanyl-pyridin-3-yl)-1,2,3-triazoles.”

**Author:** Luis Fernando Barbosa Duarte

**Academic advisor:** Prof. Dr. Diego Alves

**Keywords:** 4,7-dichloroquinolines, 4-arylselanyl-7-chloroquinolines, 6-arylselanyl-purines, arylselanyl-pyridin-3-yl-1,2,3-triazoles.

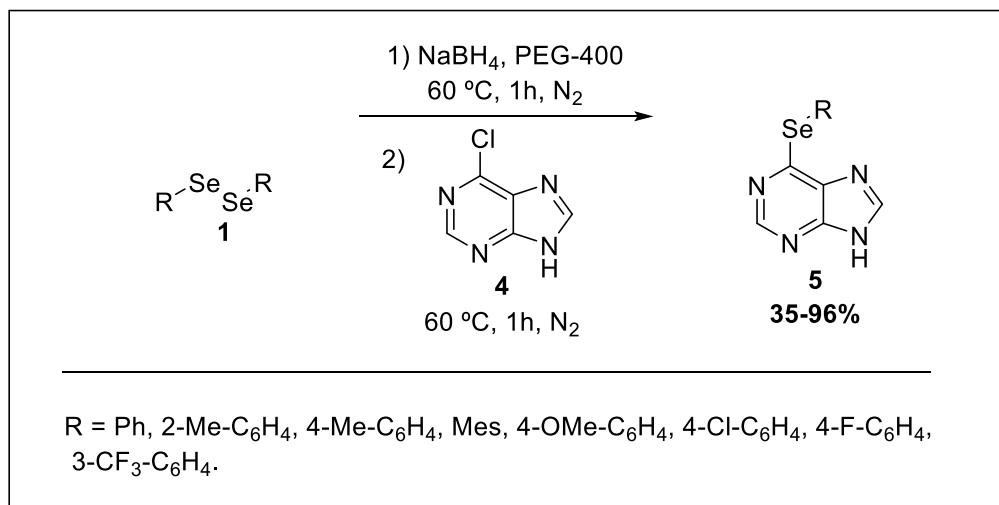
The present work is divided in three parts, where the results of the synthesis of *N*-heterocycles functionalized with arylselenium in their structures will be reported. First, the results of the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines **3** in which the hypophosphorous acid / water solution (50%) was used as the solvent and starting materials diaryl diselenide **1** and 4,7-dichloroquinoline **2** (Scheme A) as successfully completed. With this methodology it was possible to obtain the desired products **3a-h** with good yields (67-97%). The synthesized products were submitted to biological tests, where they demonstrated important activities as antioxidant and anti-inflammatory.



**Scheme A**

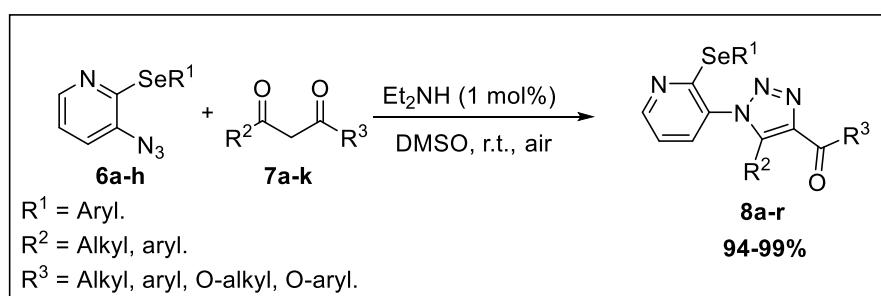
In a second step, the results obtained in the synthesis of 6-arylselanyl-purines **5** using as substrate, 6-chloropurine **4**, diaryl diselenide **1**, PEG-400 as solvent and sodium borohydride (NaBH<sub>4</sub>) (Scheme B). Through this reaction condition it was possible to obtain the desired products in good yields (35-69%).

The synthesized products presented in in-vitro tests an inhibitory activity of the enzyme acetylcholine esterase, an enzyme that is related to diseases such as Alzheimer.



**Scheme B**

In a third step the results of the synthesis of 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstituted **8** through an enamine-azide cycloaddition reaction between 2-arylselanyl-3-azidopyridines **6** and alpha-activated carbonyl compounds **7**, using diethylamine (DEA) as an organocatalyst in dimethylsulfoxide (DMSO) (Scheme C). The 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles **8** could be obtained in excellent yields (94-97%).



**Scheme C**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**PhD Thesis in chemistry.**  
**Pelotas, March 2018.**

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Estrutura da quinolina <b>9</b> .	<b>19</b>
<b>Figura 2.</b> Exemplos de moléculas bioativas que contêm o núcleo quinolínico em sua estrutura.	<b>20</b>
<b>Figura 3.</b> Estrutura da Purina <b>22</b> .	<b>23</b>
<b>Figura 4.</b> Diversos compostos aromáticos azólicos.	<b>25</b>
<b>Figura 5.</b> Núcleo quinolinico <b>9</b> .	<b>29</b>
<b>Figura 6.</b> Mecanismo proposto para a reação de Skraup para a síntese de quinolinas.	<b>30</b>
<b>Figura 7.</b> Estrutura da cloroquina <b>11</b> , composto utilizado no tratamento contra a malária.	<b>31</b>
<b>Figura 8.</b> Núcleo principal das Fluoroquinolonas.	<b>31</b>
<b>Figura 9.</b> Exemplos de fluoroquinolonas utilizadas como fármaco bactericida para o tratamento de infecções.	<b>32</b>
<b>Figura 10.</b> Estrutura da 4,7-dicloroquinolina <b>2</b> .	<b>33</b>
<b>Figura 11.</b> Cálculo da densidade eletrônica na quinolina <b>9</b> e na quinolina protonada <b>42</b> .	<b>33</b>
Figura 12. Mecanismo de substituição nucleofílica proposto para a síntese da 4-hidroxi-7-cloroquinolina <b>44</b> .	<b>34</b>
<b>Figura 13.</b> 4-arilsulfenil-7-cloroquinolinas <b>73</b> sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa.	<b>42</b>
<b>Figura 14.</b> Estrutura da purina <b>22</b> e das bases nitrogenadas adenina <b>71</b> e guanina <b>72</b> .	<b>43</b>
<b>Figura 15.</b> Síntese desenvolvida por Emil Fischer para a obtenção de purinas.	<b>44</b>
<b>Figura 16.</b> Mecanismo proposto por Oro e colaboradores para a obtenção de adenina <b>71</b> .	<b>45</b>
<b>Figura 17.</b> Síntese de 6-cloropurina e 6-aminopurina (adenina) realizada por Jain e colaboradores	<b>47</b>
<b>Figura 18.</b> Purinas 6-substituídas sintetizadas por Huang e colaboradores	<b>51</b>
<b>Figura 19.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5 dissustituídos relatada por Sharples e colaboradores.	<b>55</b>
<b>Figura 20.</b> Mecanismos da cicloadição enamino-azida, catalizada por dietilamina.	<b>60</b>
<b>Figura 21.</b> Selenotos orgânicos com importante atividade biológica.	<b>64</b>
<b>Figura 22.</b> Mecanismo para a formação de 3-fenilselanil-5-bromoindol <b>191</b> proposto por Lavakar e colaboradores.	<b>69</b>
<b>Figura 23.</b> Exemplos de 4-arilselanil-7cloroquinolinas sintetizados.	<b>73</b>

<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>76</b>
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>77</b>
<b>Figura 26.</b> HRMS do composto <b>3a</b> .	<b>78</b>
<b>Figura 27.</b> 6-arilselanilpurinas <b>5a-h</b> sintetizadas.	<b>79</b>
<b>Figura 28.</b> RMN $^1\text{H}$ (300 MHz) do composto <b>5a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .	<b>81</b>
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz) do composto <b>5a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .	<b>82</b>
<b>Figura 30.</b> Análise de HRMS realizada com o composto <b>5a</b> .	<b>83</b>
<b>Figura 31.</b> Estrutura química da 2-arilselanil-3-azidopiridina <b>6</b> .	<b>83</b>
<b>Figura 32.</b> Exemplos de 1,2,3-triazois 1,4,5-funcionalizados sintetizados.	<b>88</b>
<b>Figura 33</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>8i</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>89</b>
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) da molécula <b>8i</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>90</b>
<b>Figura 35.</b> Espectro de massa de alta resolução do composto <b>3i</b> .	<b>91</b>
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>207</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>93</b>
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) da molécula <b>207</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>94</b>
<b>Figura 38.</b> Espectro de HRMS do composto <b>207</b> .	<b>95</b>

## **Índice de tabelas.**

**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-arilselanil-7-cloroquinolina **3a** **71**

**Tabela 2.** Exemplos de arilselanil-heterociclos obtidos. **65**

**Tabela 3.** Otimização das condições reacionais da síntese de **8a**. **75**

## ÍNDICE

RESUMO	VI
Abstract	IX
Índice de figuras	XII
Índice de tabelas	XIII
<b>1 - Introdução e Objetivos</b>	<b>19</b>
<b>2 - Revisão da Literatura</b>	<b>29</b>
<b>2.1 - Quinolinas</b>	<b>29</b>
<b>2.2 - Purinas</b>	<b>42</b>
<b>2.3 - Triazóis</b>	<b>53</b>
<b>2.4 - Compostos Orgânicos de Selênio</b>	<b>63</b>
<b>3 - Apresentação e Discussão dos Resultados</b>	<b>71</b>
<b>3.1 - Síntese de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas 3a-h</b>	<b>71</b>
<b>3.3 - Síntese dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis 8</b>	<b>83</b>
<b>3.3.1 - Síntese de 2-arilselanil-3-azidopiridinas 6.</b>	<b>83</b>
<b>3.3.2 - Síntese e caracterização dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis 8</b>	<b>85</b>
<b>4 - Considerações Finais e Perspectivas</b>	<b>97</b>
<b>5. - Parte Experimental</b>	<b>99</b>
<b>5.1 - Materiais e Métodos</b>	<b>99</b>
<b>5.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</b>	<b>99</b>
<b>5.1.2 - Espectrometria de Massas</b>	<b>99</b>
<b>5.1.3 - Solventes e Reagentes</b>	<b>99</b>
<b>5.2- Procedimentos Experimentais</b>	<b>100</b>
<b>5.2.1 - Síntese 4-arilselanil-7 cloroquinolinas 3a-h</b>	<b>100</b>
<b>5.2.2 - Síntese de 6-arilselanilpurinas 5a-h.</b>	<b>100</b>
<b>5.2.3 - Procedimento Geral para a Síntese dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis 8a-l</b>	<b>100</b>
<b>5.2.4 - Procedimento para a síntese do composto 207</b>	<b>101</b>
<b>5.3 - Dados Experimentais dos compostos sintetizados.</b>	<b>102</b>
<b>5.3.1 - Dados espectrais das 4-arilselanil-7-cloroquinolinas 3a-h</b>	<b>102</b>
<b>5.3.2 - Dados espectrais das 6-arilselanilpurinas 5a-h e dos heterociclos 103, 105, 107 e 109</b>	<b>106</b>
	<b>XV</b>



## **LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

VIII

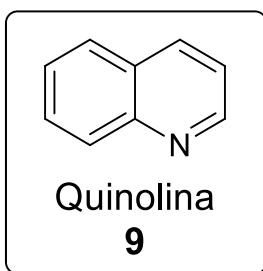
<b>δ</b>	Deslocamento químico.
<b>CC</b>	Cromatografia em Coluna.
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada.
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado.
<b>CG</b>	Cromatografia Gasosa.
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>EM</b>	Espectrometria de Massas.
<b>Equiv.</b>	Equivalente.
<b>Hz</b>	Unidade de frequência – Hertz.
<b>J</b>	Constante de acoplamento.
<b>M<sup>+</sup></b>	Íon molecular.
<b>U.S.</b>	Ultrasom
<b>M.O.</b>	Micro-ondas
<b>Amp.</b>	Amplitude utilizada no ultrassom
<b>ERRO</b>	Espécie reativa de oxigênio
<b>HRMS</b>	Espectrometria de massas de alta resolução (do inglês High resolution mass spectrometry)

**0**

## Introdução e objetivos

## 1 - Introdução e Objetivos

As quinolinas são compostos caracterizados por conter em sua estrutura um anel benzênico fundido a um anel piridínico (Figura 1).<sup>1</sup> A quinolina **9** foi isolada pela primeira vez em meados de 1834, quando o químico francês Charles Gerhardt provocou a decomposição de um extrato de quinina, obtido de um arbusto da família das *Rubiáceas* (Figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1.** Estrutura da quinolina **9**.

O núcleo quinolínico está presente em um grande número de moléculas naturais ou sintéticas, que apresentam uma gama de atividades biológicas, podendo estas atuar como agentes antimalárico,<sup>3</sup> antinflamatório,<sup>4</sup> antibacteriano,<sup>5</sup> atividade cardiovascular,<sup>6</sup> e como anticâncer<sup>7</sup> (Figura 2).

<sup>1</sup> Katritzky, A. R.; Pozharskii A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ed; Pergamon: Oxford, 2000.

<sup>2</sup> Acheson, R. M. An introduction to the chemistry of heterocycle compounds. 3 ed. Canada: John Wiley & Sons, 1977, p. 501.

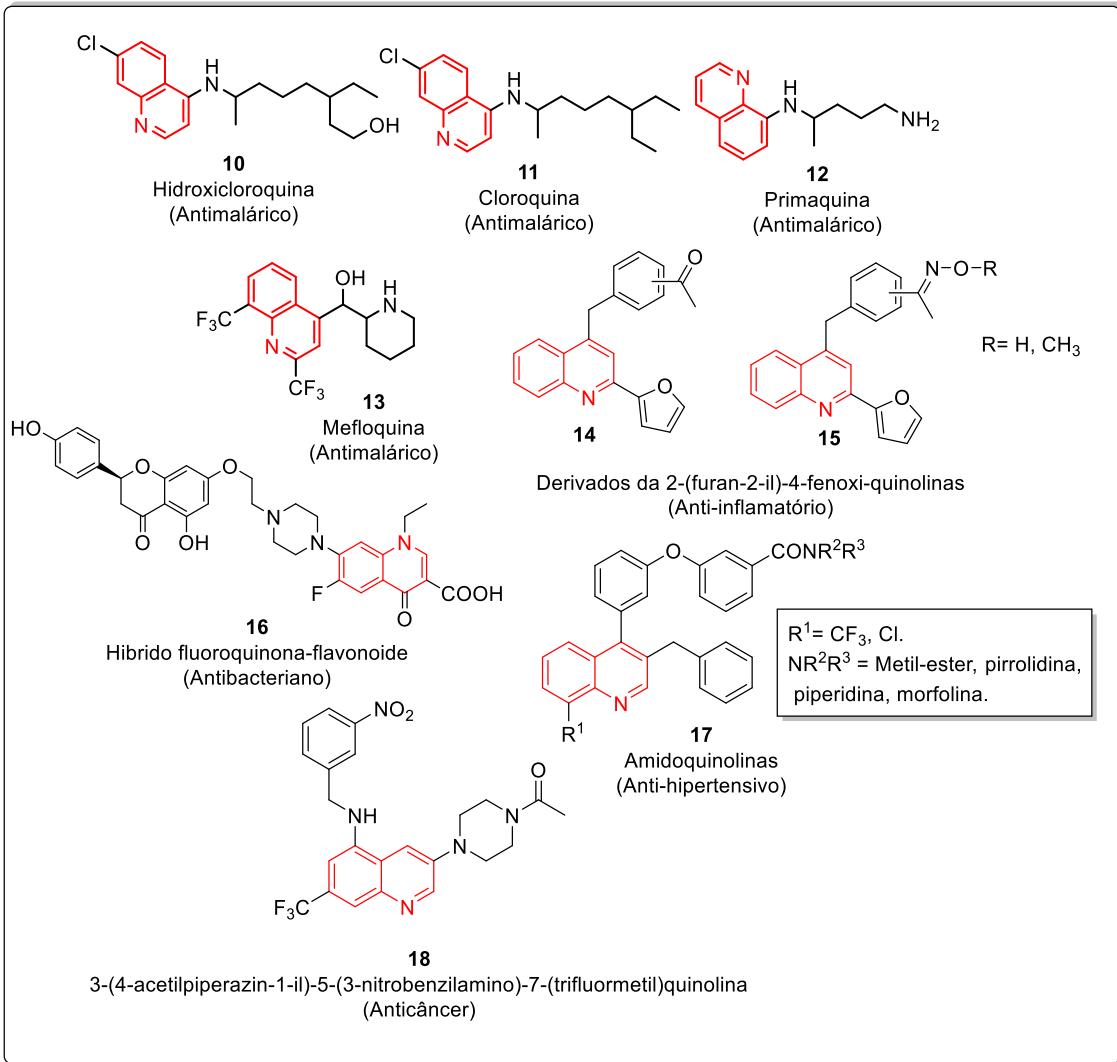
<sup>3</sup> White, N. J. N. *Eng. J. Med.* **1996**, 335, 800.

<sup>4</sup> Chen, Y.; Zhao, Y.; Lu, C., Tzeng, C.; Wang, J.P. *Bioorg. Med. Chem* **2006**, 14, 4373

<sup>5</sup> Xiao, Z.; Wang, X.; Wang, P.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Zhang, L.; Zhou, J.; Zhou, S.; Ouyang, H.; Lin, X.; Mustapa, M.; Reyinbaike, A.; Zhu, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 92.

<sup>6</sup> Bernotas, R. C.; Singhaus, R. R.; Kaufman, D. H.; Ullrich, J.; Fletcher, H.; Quinet, E.; Nambi, P.; Unwalla, R.; Whiлемsson, A.; Goos-Nilson, A.; Farnegardh, M.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1663.

<sup>7</sup> Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.* **2007**, 54, 2127.



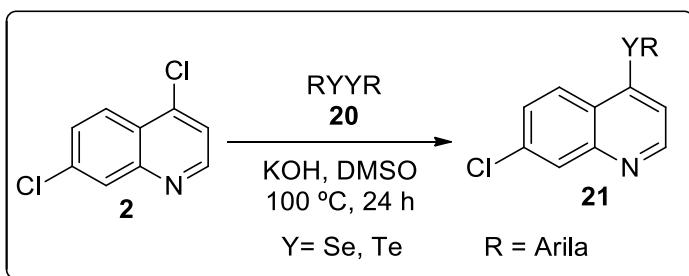
**Figura 2.** Exemplos de moléculas bioativas que contêm o núcleo quinolínico em sua estrutura.

A utilização de moléculas heterocíclicas em fármacos é um dos fatores que torna a obtenção destes compostos de extrema importância. Segundo Barreiro e colaboradores, na década passada, 85% dos fármacos disponíveis no mercado farmacêutico eram produzidos sinteticamente, desses fármacos sintéticos, 62% pertenciam à classe dos heterociclos. Destes compostos citados anteriormente, 91% continham átomos de nitrogênio.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> (a) Barreiro E. J.; Fraga C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilmam, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.

Outra classe de compostos que são mencionados na literatura são os organocalcogênios, destacando-se os que apresentam em sua estrutura os átomos de enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) ligados ao átomo de carbono.<sup>9</sup> O grande interesse nestes compostos ocorre, principalmente, por estas estruturas serem atraentes alvos sintéticos, participarem de reações altamente seletivas,<sup>10</sup> utilizados em catálise assimétrica, na síntese de produtos naturais e principalmente pelo potencial biológico que muitos destes compostos apresentam.<sup>11</sup> Devido a estas características, há um grande interesse na síntese de organocalcogênios, principalmente compostos derivados do selênio.

O nosso grupo de pesquisa realizou no ano de 2013 a síntese de 4-arylcalcogenil-7-cloroquinolinas **19** (Esquema 1), utilizando como material de partida a 4,7-dicloroquinolina **2** e diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **20**. Foi relatado nesse estudo, o potencial antioxidante desta nova classe de quinolinas funcionalizadas com átomos de selênio e telúrio.<sup>12</sup>



**Esquema 1**

Com base nos estudos descritos na literatura, é notória a importância da síntese de novas moléculas orgânicas com atividade biológica, como por exemplo, potencial antioxidante, devido as suas inúmeras aplicações como fármacos para o tratamento de diversas doenças causadas pelo estresse

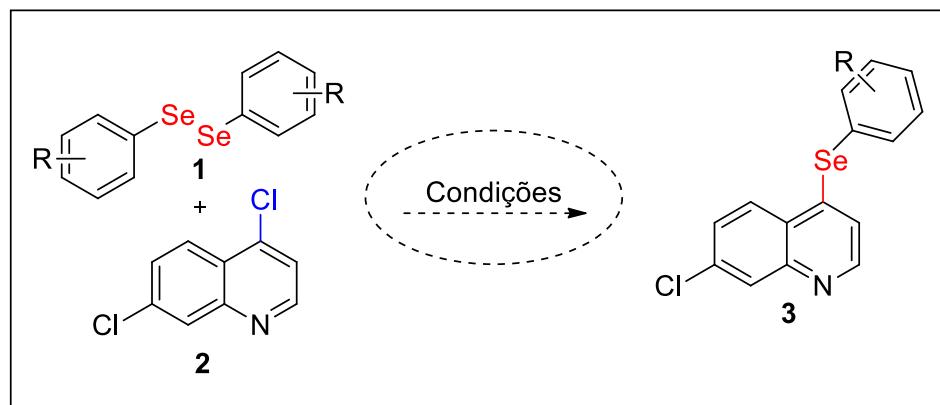
<sup>9</sup> (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277

<sup>10</sup> (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (c) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3635.

<sup>11</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

<sup>12</sup> Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M.R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron lett.* **2013**, *54*, 40.

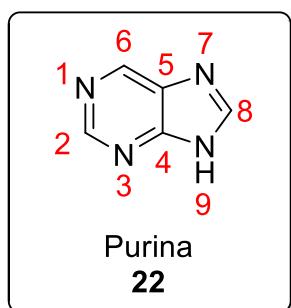
oxidativo.<sup>13</sup> Dessa forma, devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa pela obtenção de moléculas com potencial biológico, em um primeiro momento o objetivo foi realizar a síntese de 4-arylselanil-7-cloroquinolinas **3** utilizando uma metodologia alternativa às previamente descritas (Esquema 2).



**Esquema 2**

<sup>13</sup> Marella, A.; Tanwar, P. O.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. M.; Alam, M. M. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1.

Nesse sentido, além das quinolinas, as purinas **22** (Figura 3) também se destacam como um importante núcleo presente em diversos compostos bioativos.<sup>11</sup> A literatura destaca que fármacos que contem em sua estrutura química o núcleo purínico, tem sido utilizados no tratamento de doenças como leucemias agudas, como antivirais, como agentes imunossupressores, como antitumoral e como broncodilatador.<sup>14</sup>



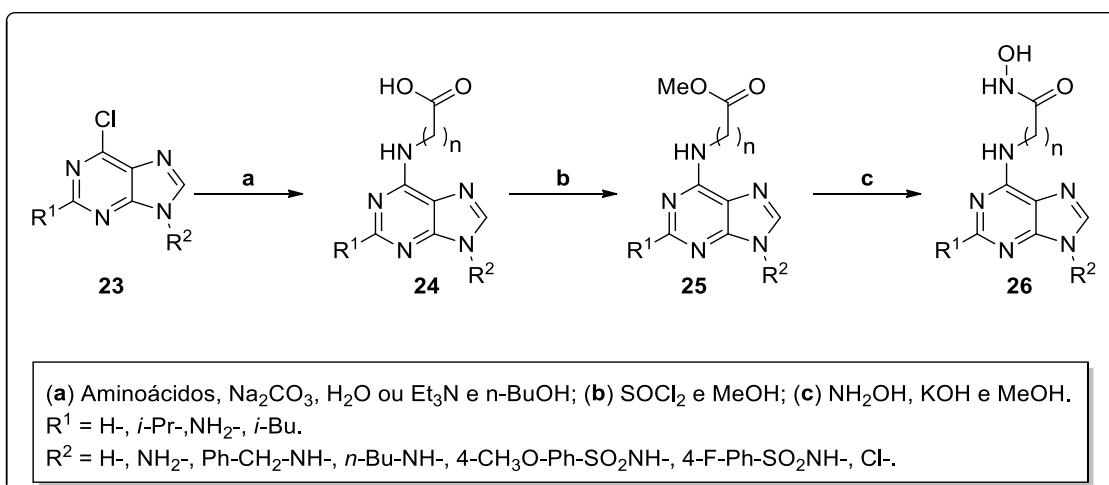
**Figura 3.** Estrutura da Purina **22**.

A presença de diversos substituintes nas posições 2, 6 e 9 são bem descritas, relatando que a inserção de substituintes nessas posições ocasionam um aumento da afinidade e da seletividade para a classe de enzimas quinase. Tendo em vista o papel proeminente das purinas na inibição de enzimas quinase, há uma necessidade de desenvolver purinas funcionalizadas para direcionar sua atividade de maneira específica a essas enzimas.<sup>11</sup> Existem diversos relatos indicando que, os membros desta classe de enzimas, isto é, a família proteína-quinase, quando se apresentam em níveis acima do normal desempenham um papel crítico na proliferação de células de tumor humano e também na sobrevivência e migração de neoplasia. Com essas descobertas realizadas nos últimos anos, a busca por metodologias visando a inibição da quinase tem sido considerada ser uma estratégia emergente no tratamento do câncer.<sup>11</sup>

Liu e colaboradores sintetizaram uma série de purinas 6-substituídas com o objetivo de causar a inibição das enzimas histona desacetilase (HDAC), enzima essa que se encontrada em excesso no organismo pode provocar

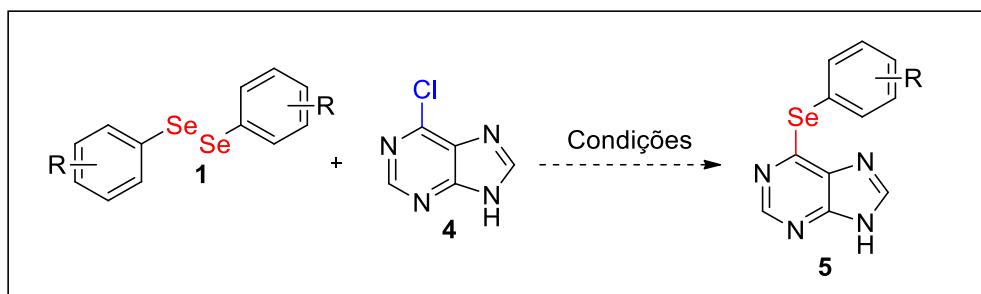
<sup>14</sup> Sharma, S.; Singh, J.; Ojha, R.; Singh, H.; Kaur, M.; Bedi, P.; Nepali, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 112, 298.

alterações no funcionamento das transcrições de genes do DNA (Esquema 3). Os autores deste trabalho relatam que compostos inibidores de HDAC são de extrema importância no tratamento contra o câncer. Os compostos sintetizados apresentaram atividades, como atividade inibitória de HDAC *in vitro* e antiproliferativa testadas e comprovadas frente a células tumorais.<sup>15</sup>



**Esquema 3**

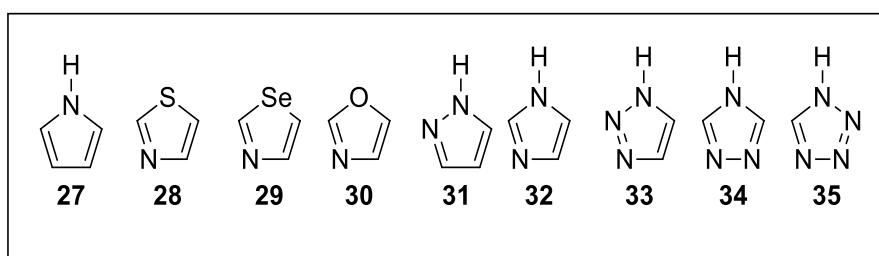
Após observar a importância da síntese de novas moléculas contendo o núcleo purínico, e com a presença de átomos de selênio em sua estrutura, o segundo objetivo do trabalho foi realizar a síntese 6-ariselenilpurinas **5** (Esquema 4). A síntese das 6-ariselenilpurinas poderiam ser realizadas partindo de 6-cloropurinas **4** e de diferentes disselenetos de diarila **1**.



**Esquema 4**

<sup>15</sup> Liu, R.; Wang, J.; Tang, W.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1446.

Seguindo na linha dos heterociclos, compostos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azóis, sendo que o mais simples deles é o pirrol **27**. Mesmo os compostos heterocíclicos contendo átomos de enxofre, selênio ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol **28** selenazol **29** e oxazol **30**. Na Figura 4 destaca-se os membros mais simples da classe: pirazol **31**, imidazol **32**, 1,2,3-triazol **33**, 1,2,4-triazol **34** e o tetrazol **35**. (Figura 4).<sup>16</sup>



**Figura 4.** Diversos compostos aromáticos azólicos.

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os 1,2,3-triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.<sup>17</sup> Diferentes estratégias sintéticas para a preparação de 1,2,3-triazóis vêm sendo descritas, assim como a utilização destes compostos como fármacos, por possuírem diversas atividades biológicas e diferentes aplicações. Uma importante metodologia para a obtenção dessa classe de compostos foi descrita por Huisgen em 1963,<sup>18</sup> porém, esse tipo de reação se popularizou quando Sharpless e Meldal em publicações independentes utilizaram sais de cobre como catalisador obtendo nesse caso somente um regioisômero.<sup>19</sup> Entretanto, quando o interesse é a aplicação destes compostos

<sup>16</sup> (a) Katritzky A. R.; Pozharskii A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher T.; Hauptmann S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.

<sup>17</sup> Grimett M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; (Barton, D.; Ollis, D., eds.); Pergamon Press: Reino Unido, 1979.

<sup>18</sup> Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 565.

<sup>19</sup> (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

em testes biológicos, a presença de traços de metais de transição pode restringir a aplicação dos mesmos, uma vez que metais podem induzir danos em alguns sistemas biológicos.<sup>20,21</sup> Deste modo, a organocatálise surge como uma metodologia alterativa e eficiente para a obtenção de 1,2,3-triazóis e nos últimos anos vêm surgindo na literatura o uso de organocatalisadores com a finalidade de evitar o uso de sais de cobre e de outros metais em reações de ciclo-adição 1,3 dipolar.<sup>22</sup>

Neste contexto, os organoseleno-triazóis são uma classe interessante de moléculas do ponto de vista sintético, uma vez que aliam a importância de um núcleo triazólico, a uma porção orgânica de selênio na mesma molécula.<sup>23</sup>

A síntese de organosseleno-triazóis foi primeiramente descrita por Tiecco<sup>23a</sup> e Back,<sup>23b</sup> em estudos independentes e recentemente, metodologias regioespecíficas de síntese de organosseleno-triazóis foram descritas através de protocolos utilizando catálise de sais de cobre.

Uma vez vista a importância em aliar essas duas classes , a de heterociclos e a classe compostos contendo selênio e devido a potencial aplicabilidade biológica, este trabalho tem como objetivo descrever a síntese de arilseleno-piridino-triazoil carboxilatos. O foco do trabalho foi obter os produtos desejados através de reações de cicloadição enamino-azida entre 2-arilseleno-3-azidopiridinas **6** e compostos carbonílicos alfa ativados **7** com o uso de um organocatalisador para esta cicloadição (Esquema 5).

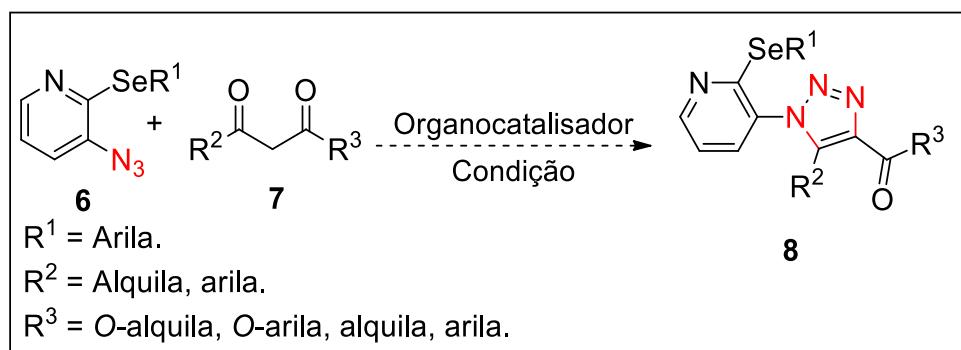
---

<sup>20</sup> (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211.

<sup>21</sup> Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3639.

<sup>22</sup> (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143; (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3584; (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6088;

<sup>23</sup> (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131; (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426.



**Esquema 5**

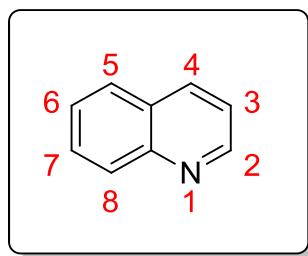
## ***Revisão da Literatura***

## 2 - Revisão da Literatura

A seguir será realizada uma revisão da literatura sobre os temas relacionados a este trabalho. Sera realizada uma revisão sucinta sobre quinolinas, purinas e 1,2,3-triazóis. Por fim uma breve revisão sobre a importância de moléculas contendo o átomo de selênio em sua estrutura

### 2.1 - Quinolinas

A quinolina (1-aza-naftaleno) ou também a benzo[b]piridina é um composto aromático heterocíclico, que contém em sua estrutura um átomo de nitrogênio. Possui a fórmula molecular de C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N. A quinolina é uma base terciária fraca que pode formar sais com ácidos e exibe reatividade semelhante às da piridina e do benzeno. Pode ser utilizada tanto em reações de substituição eletrofílicas quanto nucleofílicas, é um composto não tóxico para seres humanos.<sup>24</sup>



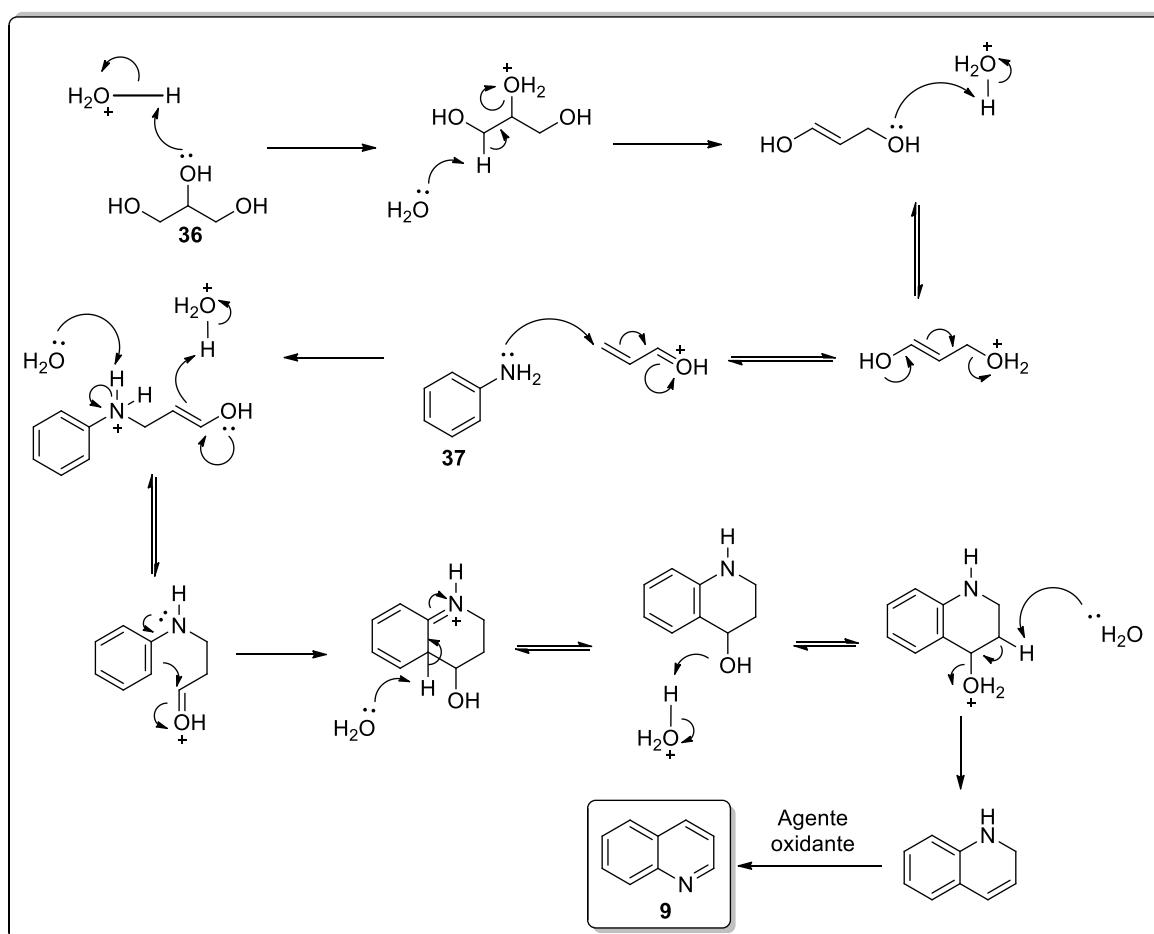
**Figura 5.** Núcleo quinolinico 9.

O núcleo quinolínico está presente em várias moléculas de origem natural (Ex. *Cinchona officinalis* é um arbusto rico em compostos quinolinicos) e substâncias farmacologicamente ativas que exibem uma ampla gama de atividades biológicas. Esse composto é um líquido incolor com forte odor característico, miscível em muitos solventes orgânicos e muito útil como solvente

<sup>24</sup> Marella, A. O. P.; Tanwar, R.; Saha, M. R.; Ali, S.; Srivastava, M.; Akhter, M.; Shaquizzaman, M.; Alam, M. M. *Saudi Pharmaceutical Journal* **2013**, 21, 1.

em reações em altas temperaturas (ponto de ebulição = 237 °C). Uma das principais atividades farmacológicas é a sua ação antimalária, outras atividades incluem a antibacteriana, antifúngica, antihelmíntico, cardiotônicos, anticonvulsivantes, anti-inflamatória e atividade analgésica.<sup>24</sup>

Métodos sintéticos para a obtenção de quinolinas e seus derivados já são conhecidos há muito tempo. Por exemplo, a metodologia descrita por Skraup em 1880, que utiliza glicerol **36** e anilina **37** como materiais de partida, em meio ácido com o uso de agentes oxidantes para a síntese de quinolinas (Figura 6).<sup>25</sup>

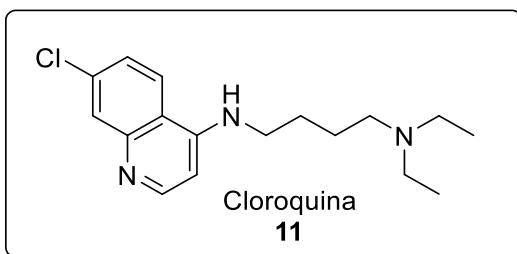


**Figura 6.** Mecanismo proposto para a reação de Skraup para a síntese de quinolinas.

Mesmo sem ter conhecimento químico e utilizando suas experiências fitoterapêuticas, índios da América do sul já faziam o uso de extratos de rubiáceas, planta que contem derivados de quinolina em seu extrato, no tratamento de doenças infecciosas comuns nas florestas tropicais, como a malária. Nos dias

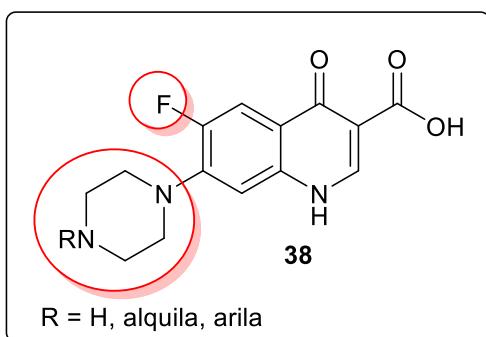
<sup>25</sup> Clarke, H. T.; Davis, A. W. *Org. Synth.* **1941**, 1, 478.

de hoje esse extrato continua sendo utilizado no tratamento da malária, embora muitas vezes seja substituído pela cloroquina **11** (Figura 7), pois o tratamento exclusivo com a cloroquina evita diversos efeitos colaterais.<sup>25</sup>



**Figura 7.** Estrutura da cloroquina **11**, composto utilizado no tratamento contra a malária.

Dentro da classe das quinolinas, podemos destacar as fluoroquinolonas **38**, essas são um grupo de substâncias químicas sintéticas derivadas das quinolinas, com uma importante e extensiva aplicação na medicina humana e também na medicina veterinária, sendo estas consideradas uma das classes mais importantes de antibióticos no combate a micro-organismos causadores de diversas patologias (Figura 8).<sup>26</sup>



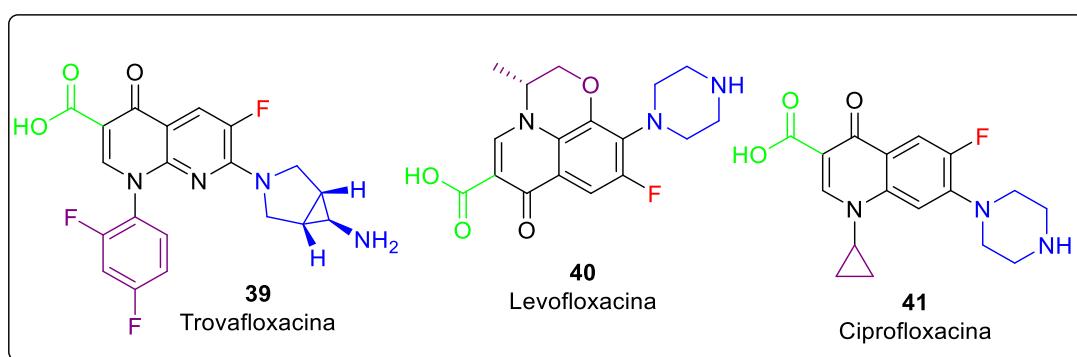
**Figura 8.** Núcleo principal das Fluoroquinolonas.

Quimicamente as fluoroquinolonas se destacam das outras classes derivadas das quinolinas, por possuir em sua estrutura um átomo de flúor e um

<sup>26</sup> Silva, J. M. B.; Hollenbach, C. B. *Arq. Inst. Biol.* **2010**, 2, 636.

grupo piperazila.<sup>26</sup> Esta combinação característica na estrutura da fluoroquinolona aumenta a capacidade de ação deste composto, permitindo uma melhor penetração na parede bacteriana, levando consequentemente a uma atividade mais eficiente contra bactérias Gram-negativas, passando também a abranger algumas espécies Gram-positivas.<sup>26</sup>

Atualmente as fluoroquinolonas são uma das maiores classes de agentes antimicrobianos sendo utilizadas mundialmente no tratamento de infecções de origem bacteriana, onde as suas indicações terapêuticas evoluíram da aplicação em infecções urinárias a aplicações nas mais variadas infecções (Figura 9).

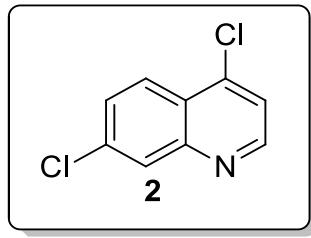


**Figura 9.** Exemplos de fluoroquinolonas utilizadas como fármaco bactericida para o tratamento de infecções.

Por muitas décadas a 4,7-dicloroquinolina **2** foi utilizada como material de partida para a síntese de fármacos com potencial antimalárico, devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade e também os fármacos sintetizados a partir da 4,7-dicloroquinolina apresentam menos efeitos colaterais que os outros fármacos utilizados contra a malária (Figura 10).<sup>27,28</sup>

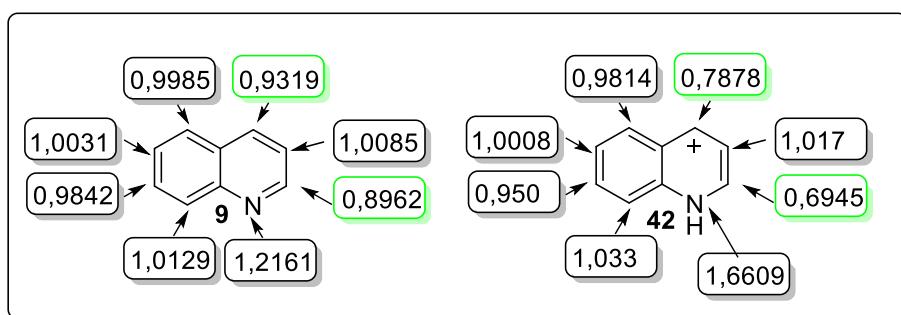
<sup>27</sup> Minzi, O. M. S.; Rais, M.; Svensson, J.O.; Gustafsson, L. L.; Ericsson, O. *J. chromatogr. B*. **2003**, 783, 473.

<sup>28</sup> Dua, V. K.; Gupta, N. C.; Sharma, V. P.; Subbarao, S. K. *J. Chromatogr. B*. **2004**, 803, 371.



**Figura 10.** Estrutura da 4,7-dicloroquinolina **2**.

Em 1947, Zahradník e Parkanyi descreveram estudos relacionados a reatividade da quinolina frente a espécies nucleofílicas. Eles observaram na quinolina **9** e no núcleo quinolínico protonado **42** (Figura 11) a eletrofilicidade de cada posição a partir do método de medição da densidade eletrônica de Huckel (método do orbital molecular de Huckel, OMH), ou seja, analisaram qual a posição seria a mais suscetível a um ataque nucleofílico no núcleo quinolínico (Figura 11).<sup>29</sup> Com este método foi possível determinar as energias dos orbitais  $\pi$  de sistemas insaturados conjugados e também determinar o momento de dipolo desses sistemas.



**Figura 11.** Cálculo da densidade eletrônica na quinolina **9** e na quinolina protonada **42**.

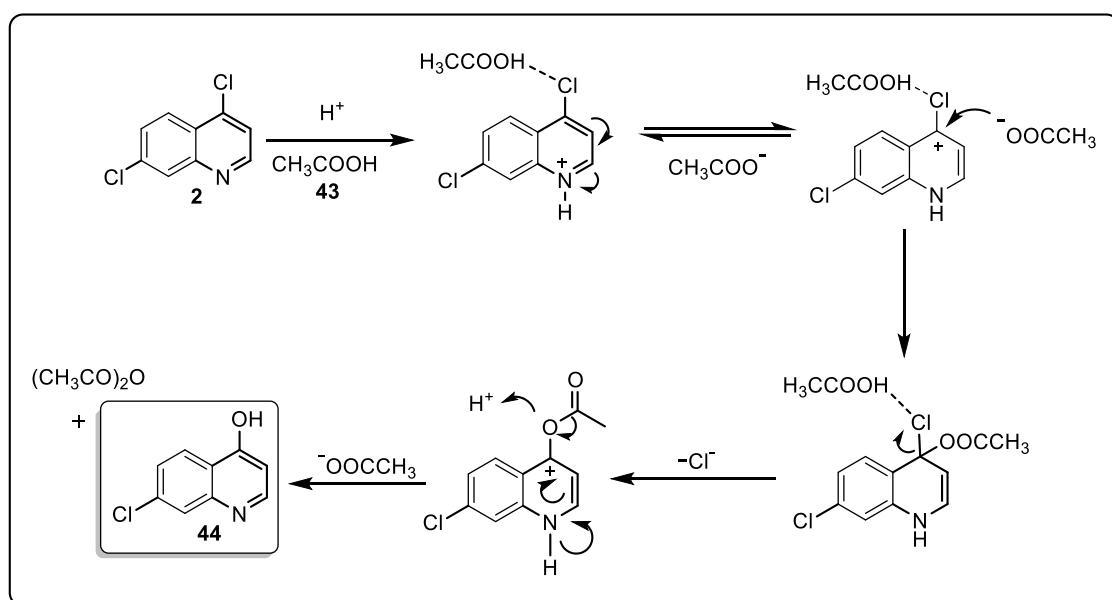
A partir dos resultados obtidos nesses estudos, Zahradník e Parkanuy comprovaram que a posição 2 e a posição 4 do núcleo quinolínico **9** são as que apresentam a menor densidade eletrônica, e também comprovaram que na

<sup>29</sup> Zahradník, R. Advances in Heterocyclic Chemistry,' ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, vol. 6, 1965.

espécie protonada da quinolina **42** (Figura 11), a densidade eletrônica diminui nessas posições (2 e 4) em relação a quinolina desprotonada.

Na molécula da 4,7-dicloroquinolina **2**, a posição 4 e a posição 7 são as mais suscetíveis a um ataque nucleofílico devido a presença de um átomo de cloro em cada uma dessas duas posições. O átomo de cloro por ser mais eletronegativo que o carbono  $sp^2$  em que ele está ligado, desloca a nuvem eletrônica em sua direção, tornando as posições 4 e 7 as mais eletrofílicas nesse sistema quinolínico. Entretanto, a posição 4 por apresentar uma densidade eletrônica menor que a posição 7, se torna a posição seletivamente reativa na presença de nucleófilos.

Cutler e Surrey descreveram no início da década de 50 estudos sobre a reatividade da 4,7-dicloroquinolina **2** com ácido acético **43** na síntese da 4-hidroxi-7-cloroquinolina **44** (Figura 12).<sup>30</sup>



**Figura 12.** Mecanismo de substituição nucleofílica proposto para a síntese da 4-hidroxi-7-cloroquinolina **44**.

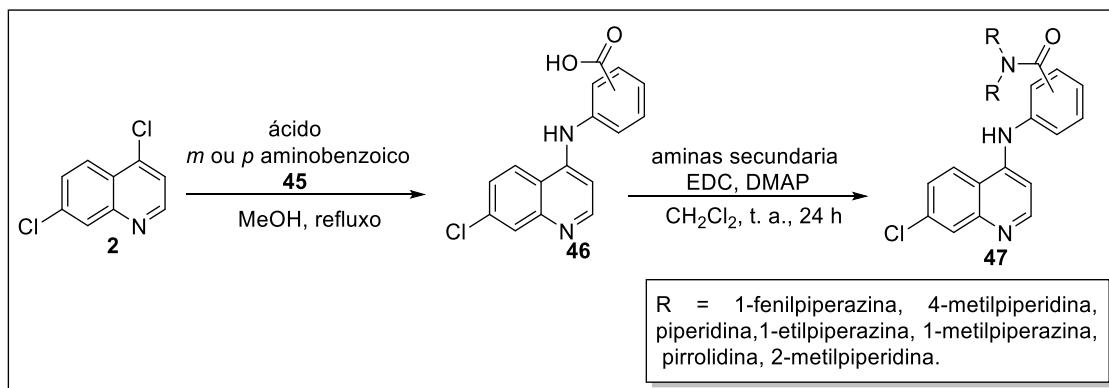
Cutler e Surrey relatam a importância do meio ácido para que ocorra a protonação do átomo de nitrogênio presente na posição 1 do núcleo quinolínico e a ativação da posição 4 da 4,7-dicloroquinolina **2**.<sup>30</sup> A influência do ácido

<sup>30</sup> Cutler, R. A.; Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3394.

acético na solvatação do átomo de cloro presente na posição 4 da 4,7-dicloroquinolina é de extrema importância para o ataque nucleofílico (Figura 12). Essa solvatação facilita a aproximação do ânion acetato ( $\text{-OOCCH}_3$ ), que atuou como nucleófilo nesta reação, sendo o acetato resultante hidrolisado fornecendo o produto **44**.

Hieu e colaboradores desenvolveram a síntese de uma série de 4-anilinoquinolinas **47** contendo grupo amida com diferentes substituintes. A 4,7-dicloroquinolina **2** reagiu com o ácido 2 ou 4-aminobenzóico **45**, nessa reação foi utilizado como solvente metanol, sob refluxo durante 6 horas.<sup>31</sup> Após obtido o produto **46**, foi realizada a reação desse composto com variadas aminas que reagiram com o 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em diclorometano à temperatura ambiente, durante 24 horas. (Esquema 6).

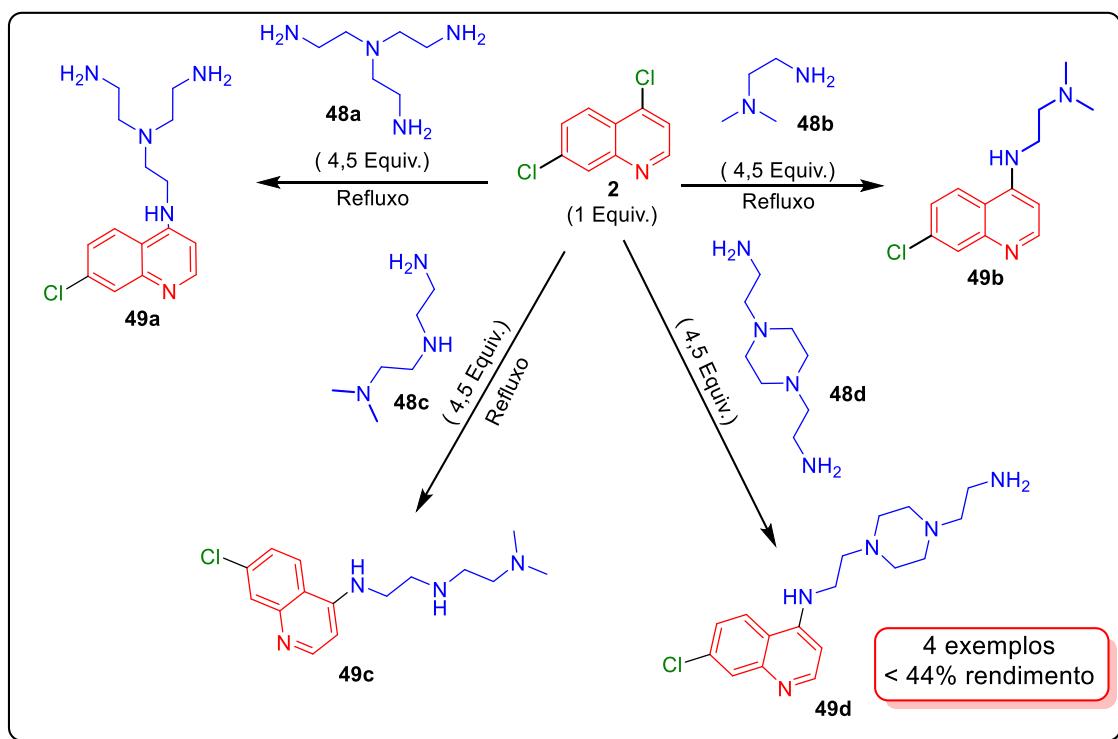
O mecanismo da reação que ocorre no composto **2** para a formação do composto **46** acontece através da substituição nucleofílica aromática, os pares de elétrons do nitrogênio atacam o carbono ocorrendo a eliminação do cloro. Foram avaliadas com relação a atividade citotóxica *in vitro* contra o carcinoma hepatocelular e apresentaram potencial atividade contra as células do carcinoma.



**Esquema 6**

<sup>31</sup> Hieu, B. T.; Thuy, V. T.; Tien, H. X.; Vu, T. K. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 4453

Davis e colaboradores descrevem a síntese de diversos derivados de quinolinas, as 4-alquilamino-7-cloroquinolina **49**, a partir da reação da 4,7-dicloroquinolina **2** com diferentes alquilaminas **48a-d** (Esquema 7). A reação ocorre na presença de alquilaminas (4,5 equivalentes) reagindo com a 4,7-dicloroquinolina **2**, sob a temperatura de refluxo da alquilaminas utilizadas. Apesar de ser observado todo o consumo dos materiais de partida, é relatado que ocorre a decomposição do produto, e isso justifica os baixos rendimentos (< 44%). Foi destacada nesse trabalho, a simplicidade da síntese de uma série de compostos com potencial bactericida contra diversos micro-organismos patogênicos resistentes a outros agentes antibacterianos.<sup>32</sup>

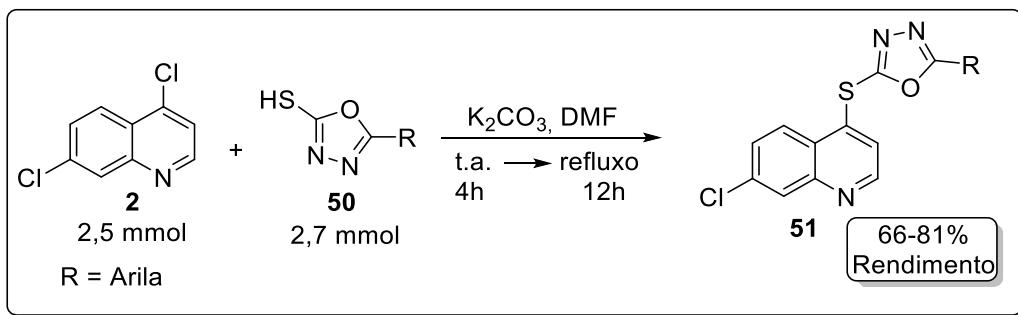


Esquema 7

Recentemente, uma série de derivados de 2((7-cloroquinolin-4-il)-tio)-1,3,4 oxadiazóis **51** funcionalizados na posição 5 foram sintetizados por Modh e colaboradores (Esquema 8). Segundo os autores, estes 2((7-cloroquinolin-4-il)-tio)-1,3,4-oxadiazóis **51** funcionalizados na posição 4 serão submetidos a ensaios *in vitro* e possivelmente apresentarão algumas atividades biológicas,

<sup>32</sup> Cheng, J.; Zeidan, R.; Mishra, S.; Liu, A.; Pun, S. H.; Kulkarni, R. P.; Jensen, G. S.; Bellocq, M. C.; Davis, M. E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6522.

pois essas moléculas apresentam diversos grupos farmacofóricos (Esquema 8).<sup>33</sup>



**Esquema 8**

Existe um grande interesse na síntese de moléculas com a capacidade de neutralizar os efeitos que as espécies reativas de oxigênio (ERO) causam no organismo, observando que desenvolvimento de diversas doenças graves como Câncer, Alzheimer e Aterosclerose, ocorre uma ligação direta entre os efeitos causados pelas ERO no organismo e a ocorrência destas doenças.<sup>34,35</sup> No contexto de produzir moléculas capazes de tratar essas patologias causadas pelas ERO, as quinolinas são descritas com muito sucesso.<sup>36</sup>

Polonini e colaboradores descrevem a síntese de 4-arilamino-7-cloroquinolinas **53** a partir de um sistema reacional utilizando a 4,7-dicloroquinolina **2**, diferente arilaminas **52** e etanol como solvente sob refluxo (Esquema 9). Estes novos compostos, apresentaram um potencial antioxidante, demonstrando em testes *in vitro* uma capacidade de inibir espécies reativas de oxigênio, produzidos pela radiação ultravioleta na pele, fornecendo a possibilidade dessa classe de compostos serem utilizados como auxiliares em protetores solar.<sup>37</sup>

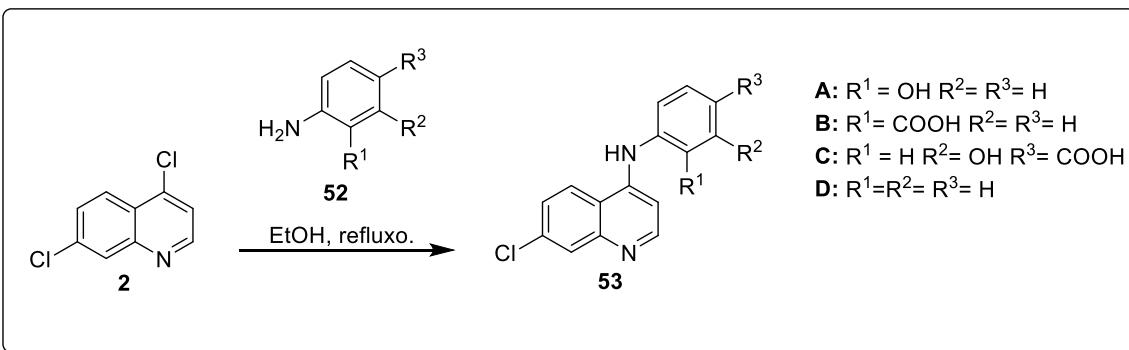
<sup>33</sup> Modh, P. R.; Shah, D.; Chikhalia, K. H. *Ind. J. Chem.* **2013**, 52, 1318.

<sup>34</sup> (a) Liao, V. H.; Yu, C. W.; Chu, Y.J.; Li, W.H.; Hsieh, Y.C.; Wang, T.T. *Mech. Ageing Dev.* **2011**, 132, 480. (b) Bohr, V.A.; Anson, R.M. *Mutat. Res.* **1995**, 338, 25.

<sup>35</sup> England, T. G.; Jenner, A.; Aruoma, O. I.; Halliwell, B. *Free Radical Res.* **1998**, 29, 21.

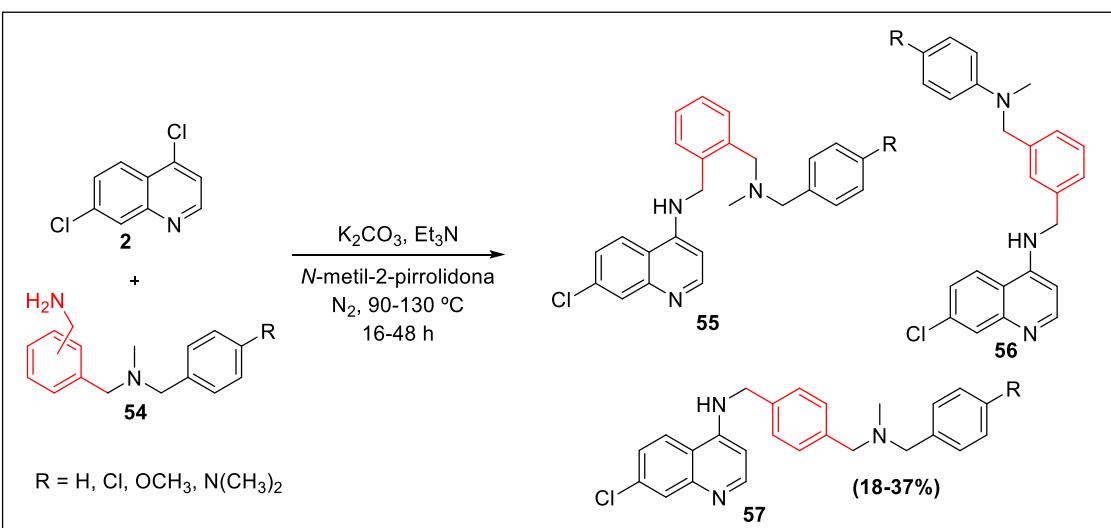
<sup>36</sup> Kirti, B.B.S.; Murlidhar, N.S.S. *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, 55, 805.

<sup>37</sup> Polonini, H. C.; Dias, R. N. P.; Souza, I. O.; Gonçalves, K. M.; Gomes, T. B. B.; Raposo, N. R. B.; Silva, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4506.



## **Esquema 9**

Zishiri e colaboradores desenvolveram a síntese de moléculas com o núcleo quinolínico, estas foram obtidas através de uma única etapa reacional entre diferentes dibenzilmelilaminas **54** apropriadas e 4,7-dicloroquinolina **2** em excesso, utilizando como solvente anidro *N*-metil-2-pirrolidona, na presença de carbonato de potássio e trietilamina como bases. A reação de cicloadição foi realizada em atmosfera de N<sub>2</sub> a temperaturas de 90-130 °C durante períodos que variaram de 16 a 48 horas. Foram obtidos os produtos **55**, **56** e **57** em baixos rendimentos (18-37%) (Esquema 10).<sup>38</sup>

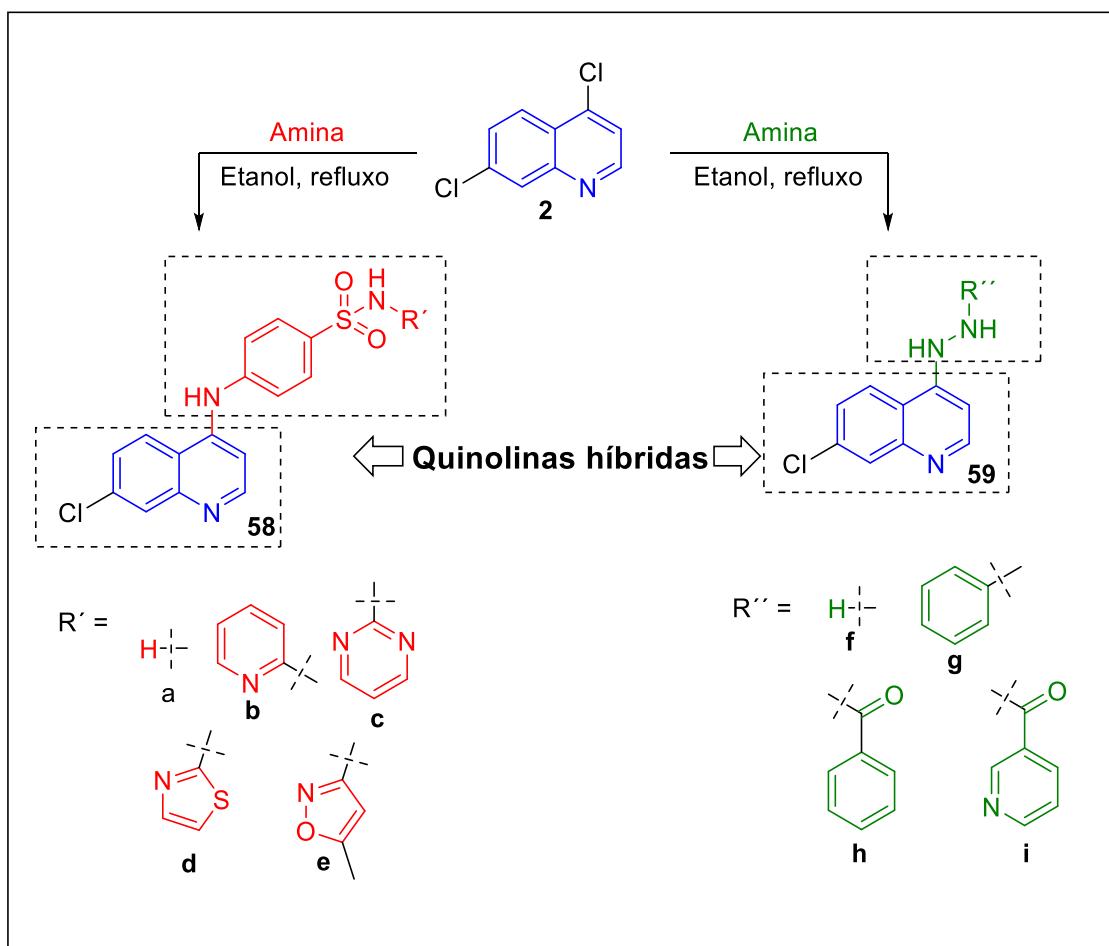


## **Esquema 10**

Em um estudo publicado por Soares e colaboradores foi investigada a atividade antiplasmodial de 9 novos compostos derivados da quinolina, cinco

<sup>38</sup> Zishiri, V. K.; Joshi, M. C.; Hunter, R.; Chibale, K.; Smith, P. J.; Summers, R. L.; Martin, R. E.; Egan, T. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6956.

deles combinados com grupamentos sulfonamida (molécula **58**, esquema 11) e outros quatro com grupo hidrazina ou hidrazida (molécula **59**, esquema 11). As moléculas sintetizadas nesse trabalho foram chamados de quinolinas híbridas. Os resultados obtidos nesse trabalho, em relação a atividade biológica, demonstraram o potencial antimalarial desses compostos quinolinicos. Foi ressaltado a importância de estudos mais aprofundados com estes composto, devido a sua promissora atividade na quimioterapia antimalarial.<sup>39</sup>

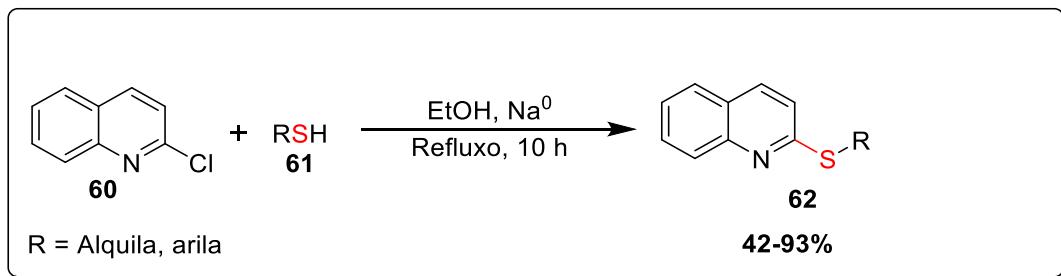


**Esquema 11**

Gilman e colaboradores descreveram a síntese de quinolinas 2-substituídas com grupamentos orgânoiltioíla, partindo da 2-cloroquinolina **60** e

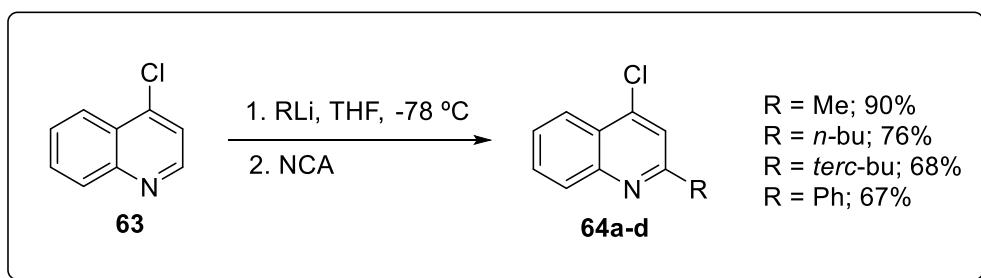
<sup>39</sup> Soares, R. R.; da Silva, J. M. F.; Carlos, B. C.; Fonseca, C. C.; Souza, L. S. A.; Lopes, F. V.; Dias, R. M. P; Moreira, P. O. L.; Abramo, C.; Viana, G. H. R.; Varotti, F. P.; Silva, A. D.; Scopel, K. K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2308.

do orgânoiltióis **61**, utilizando sódio elementar e como solvente do meio reacional etanol, sob temperatura de refluxo (Esquema 12).<sup>40</sup>



**Esquema 12**

Wolf e Lerebours relatam a síntese de compostos orgânicos derivados da 4-cloroquinolina 2-substituídos. Foi realizada a reação de compostos organolítio com a 4-cloroquinolina **63** utilizando THF (Tetraidrofurano) como solvente e o NCA (nitrato de cério e amônio) como catalisador (Esquema 13), formando as 4-cloro-2-organoilquinolinas **64** em bons rendimentos (67-90%).<sup>41</sup>

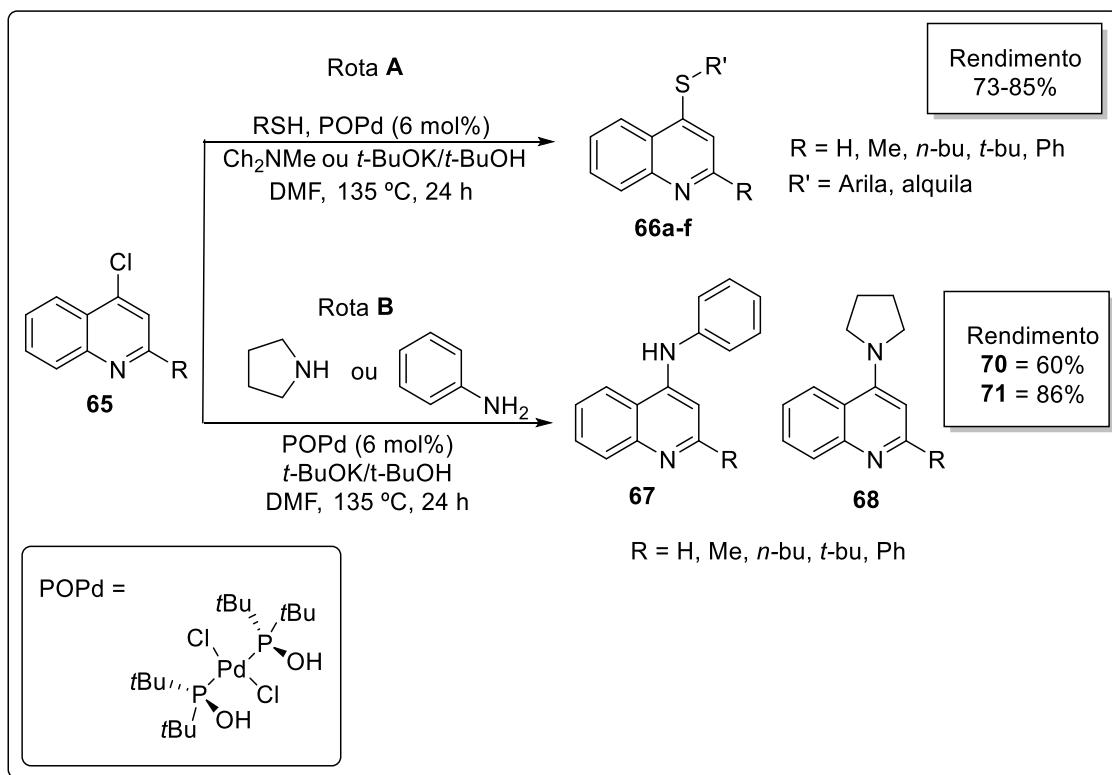


**Esquema 13**

Nesse mesmo trabalho Wolf e Lerebours descrevem a síntese de quinolinas 2,4 dissustituídas a partir do composto **65** com tióis (Rota A, Esquema 14) para a formação das 4-organoilsulfenil-quinolinas **66a-f**. Foram realizadas e também reações entre o composto **65** com organoilaminas (Rota B, Esquema 14) para a obtenção das 4-organoilamino-quinolinas **67** e **68**.

<sup>40</sup> Gilman, H.; Ingham, R. K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4452

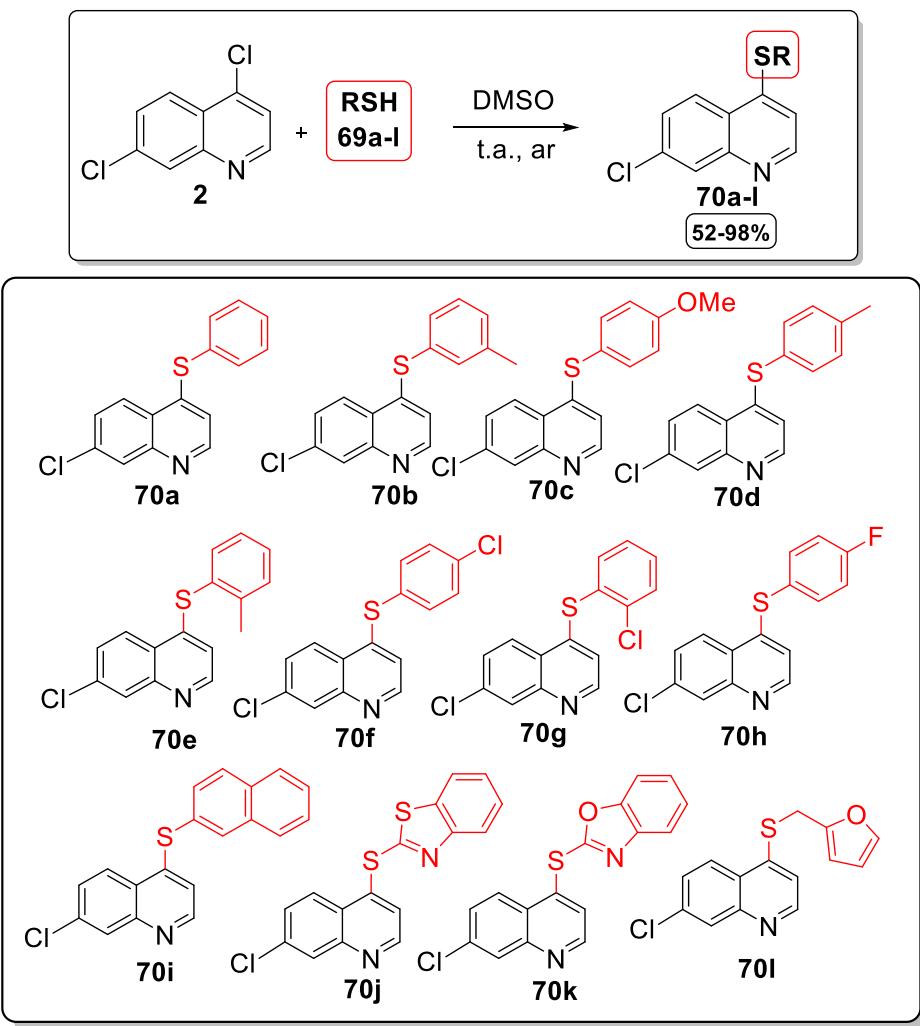
<sup>41</sup> Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7077



**Esquema 14**

Nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de 4-arisulfenil-7-cloroquinolinas **70**, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática (Esquema 15). A reação ocorreu utilizando diversos ariltióis **69** reagindo com 4,7-dicloroquinolina **2**, sob temperatura ambiente, usando no meio reacional DMSO como solvente. A reação ocorreu com tempos curtos, variando de 15 a 120 minutos, fornecendo diversas 4-arisulfenil-quinolinas com rendimentos de 52-98%.<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Alves, D.; Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D.; Câmara, D. F.; Duarte, L. F.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Avila, D. S.; Fagundez, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 448.



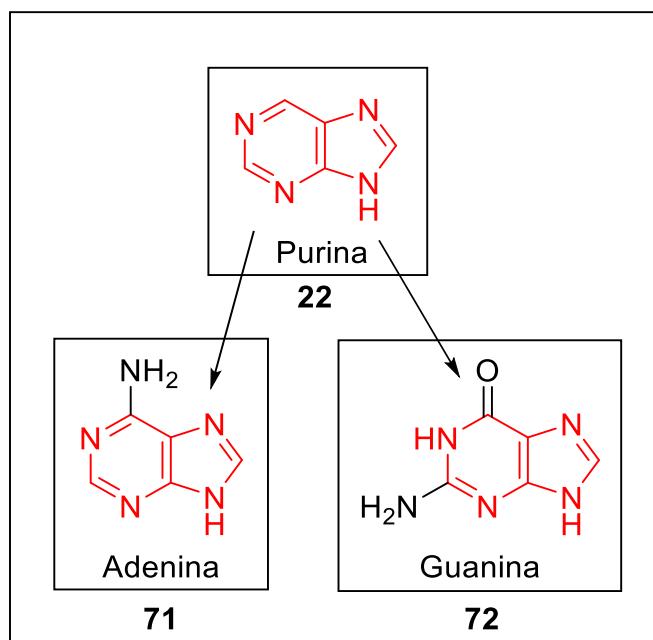
**Figura 13.** 4-arylsulfenil-7-chloroquinolinas **73** sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa.

## 2.2 - Purinas

A síntese de compostos análogos a nucleotídeos se mostra interessante, observando que os nucleotídeos estão envolvidos em diversos processos biológicos.<sup>43</sup> As bases nitrogenadas são formadoras dos nucleotídios, no total são 5 bases nitrogenadas, sendo que duas dessas contêm em sua estrutura o núcleo purínico (adenina **71** e guanina **72**, Figura 14). As purinas **22** são caracterizadas, por terem em sua estrutura, uma pirimidina fundida um núcleo imidazólico, a purina é o núcleo heterociclíco nitrogenado mais abundante na natureza.<sup>44</sup>

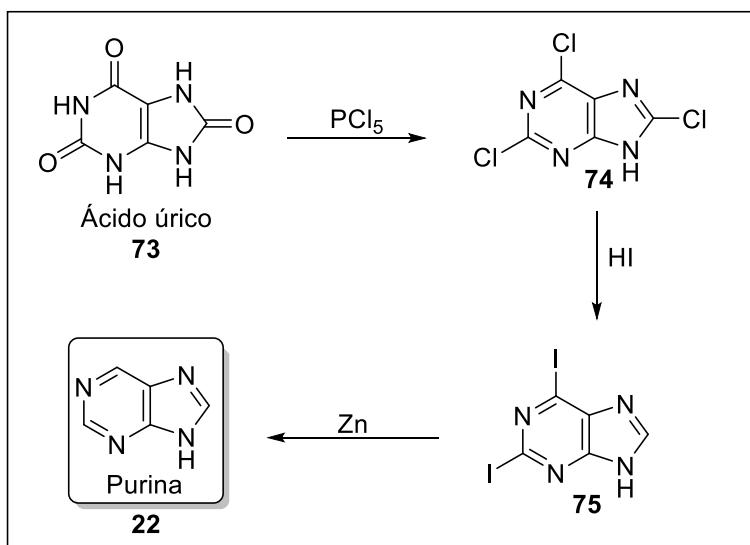
<sup>43</sup> Reichenbach, L. F.; Sobri, A. A.; Zaccai, N. R. *Chem.* **2016**, *1*, 946.

<sup>44</sup> Rosemeyer H. *Chem Biodiversity*. **2004**, *1*, 361.



**Figura 14.** Estrutura da purina **22** e das bases nitrogenadas adenina **71** e guanina **72**.

O nome purina (*purum uricum*) foi denominado pelo químico orgânico Emil Fischer, que sintetizou esta base fraca cristalina incolor pela primeira vez em 1899. O material de partida para a síntese da purina, foi o ácido úrico **73**. O ácido urico reagiu com pentacloreto de fosforo ( $\text{PCl}_5$ ), para ocasionar a formação do composto 2,6,8-tricloropurina **74**, que foi convertido com ácido iodídrico ( $\text{HI}$ ) para formar 2,6-diodopurina **75**. Este último intermediário foi reduzido a purina **22** com pó de  $\text{Zn}$ .<sup>44</sup>

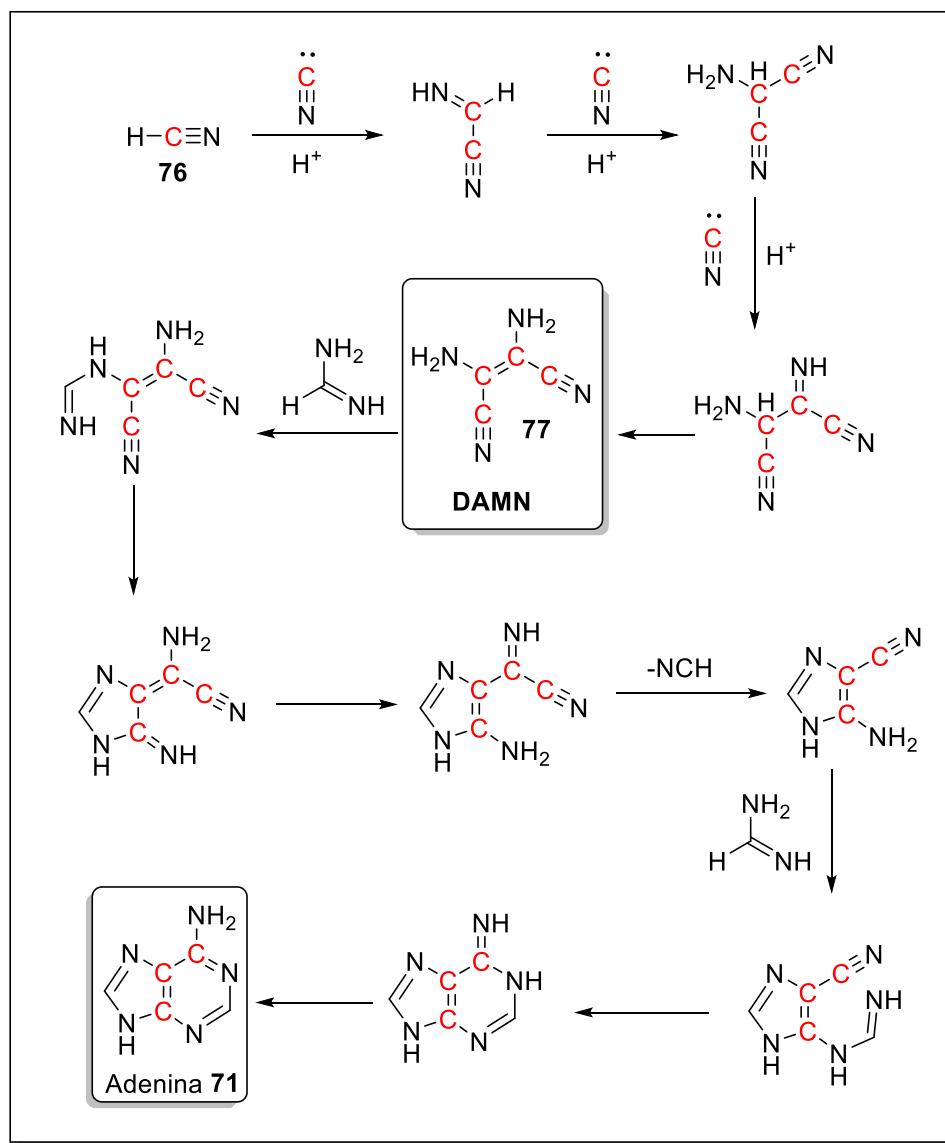


**Figura 15.** Síntese desenvolvida por Emil Fischer para a obtenção de purinas.

As contribuições de Emil Fischer para a química de purinas foi considerada mais importante contribuição do século 20 para esses heterociclos. A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) reconhece o núcleo da purina pelo nome de imidazo [4,5-d] pirimidina.<sup>44</sup>

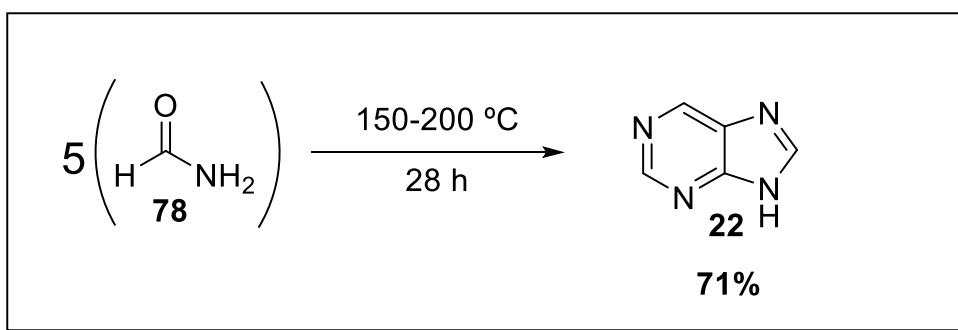
Oro e colaboradores mostram em estudos realizados entre 1909 e 1961 que, em um meio reacional com moléculas de cianeto de hidrogênio **76** (HCN), é possível realizar a formação de purinas através da tetramerização do HCN.<sup>45</sup> Quando o meio reacional se encontra entre 25-70 °C, ocorre a formação da diaminomalodinitrila (DAMN, composto **77**, Figura 16), este intermediário é estável, o que possibilitou a identificação do mesmo. Com o composto **77**, foi possível sintetizar uma vasta gama de derivados de purinas, tanto purinas de ocorrência natural como análogos a esses compostos naturais.

<sup>45</sup> Hudson, J. S.; Eberle, J. F.; Vachhani, R. H.; Rogers, L. C.; Wade, J. H.; Krishnamurphy, R.; Springstein, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1.



**Figura 16.** Mecanismo proposto por Oro e colaboradores para a obtenção de adenina 71.

A síntese direta da molécula da purina pode ser realizada, utilizando formamida **78** sob elevadas temperaturas. Através dessa metodologia desenvolvida por Yamada e colaboradores, é possível obter a purina **22** com 71% de rendimento (Esquema 15).<sup>44</sup>

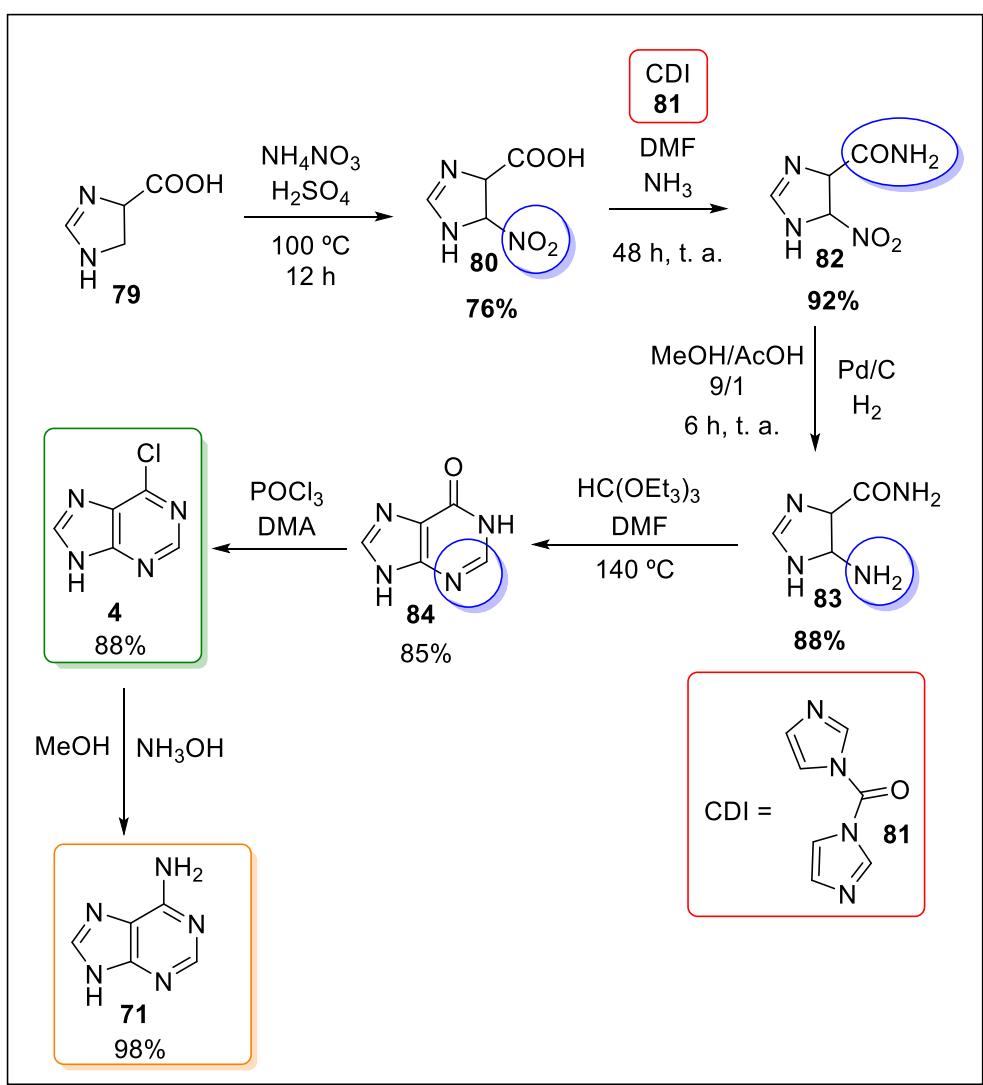


### Esquema 15

A obtenção de 6-cloropurinas **4** foi um passo importante para a síntese de diversos derivados da purina. Jain e colaboradores descreveram a síntese de 6-cloropurina **4**, usando como material de partida o ácido 4-imidazo-carboxílico **79** (Figura 17).<sup>46</sup> A rota sintética para a obtenção da 6-cloropurina ocorre em 5 etapas. Nesse mesmo trabalho, Jain relata a convergência da 6-cloropurina **4** em adenina **71**, através de uma dehalo-aminação realizada com cloreto de amônio em DMF, fornecendo o produto desejado com um rendimento global de 48% em relação a adenina **71**, após todas as 6 etapas reacionais.

---

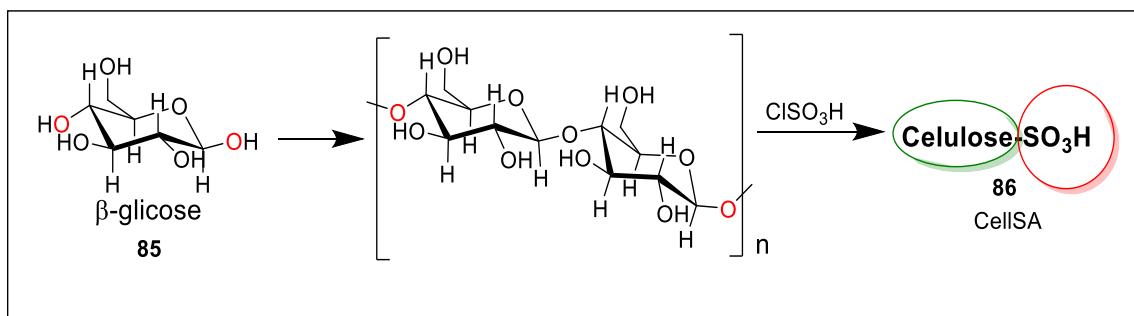
<sup>46</sup> Jain, M. L.; Tsao, Y.; Ho, N.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6472.



**Figura 17.** Síntese de 6-cloropurina e 6-aminopurina (adenina) realizada por Jain e colaboradores

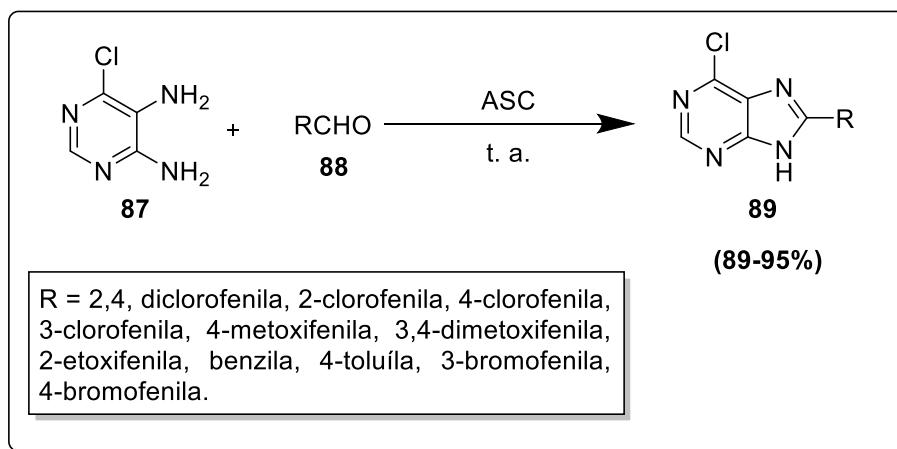
Maddila e colaboradores desenvolveram em 2012 uma maneira eficiente para a obtenção de 6-cloropurinas-8-substituídas **89** (Esquema 17).<sup>47</sup> A reação ocorreu entre 6-cloro-4,5-diaminopirimidina **87** e diversos aldeídos **88**, utilizando catálise promovida por ácido sulfúrico de celulose **86** (ASC, em inglês CellSA). O ASC pode ser sintetizado através de uma reação de polimerização entre os monômeros de β-glicose **85**. Após essa polimerização ocorre a reação do polímero com o ácido clorossulfônico, ocorre a formação do ASC (Esquema 16).

<sup>47</sup> Maddila, S.; Momin, M.; Lavanya, P.; Rao, C. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, 20, 173



**Esquema 16**

As reações utilizando ASC como suporte catalítico foram realizadas em tempos reacionais muito curtos (6-10 minutos), à temperatura ambiente e na ausência de solvente. Uma série de 6-cloropurinas-8-substituídas **89** com excelentes rendimentos (89-95%, Esquema 17).<sup>47</sup>

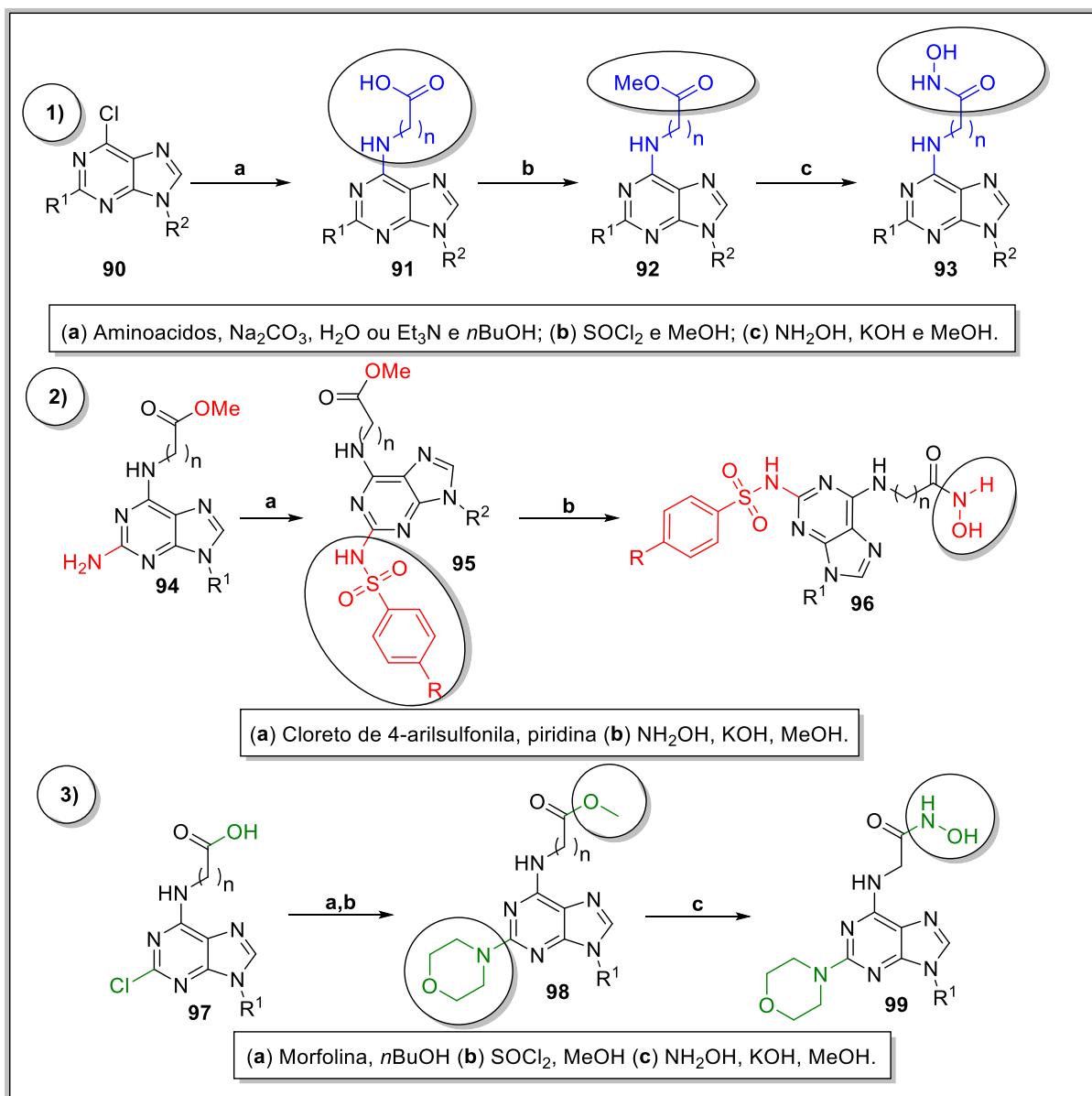


**Esquema 17**

Liu e colaboradores sintetizaram uma série de purinas funcionalizadas na posição 6 com alquilaminas, substituídas também com diferentes grupamentos na posição 2 (Esquema 18). O objetivo da síntese dessas moléculas foi para utilizar esses compostos em ensaios bioquímicos, com o propósito de causar a inibição da enzima histona desacetilase (HDAC) com essas moléculas.<sup>48</sup> Os produtos foram obtidos com rendimento que variaram de 23 as 97%. A enzima HDAC quando encontrada em excesso no organismo, pode provocar alterações no funcionamento das transcrições de genes do DNA. Os autores deste trabalho

<sup>48</sup> Liu, R.; Wang, J.; Tang, W.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1446.

relatam que, compostos inibidores de HDAC são de extrema importância no tratamento contra o câncer. Os compostos sintetizados apresentaram atividades, como atividade inibitória de HDAC *in vitro* e antiproliferativa testadas e comprovadas frente à células tumorais.

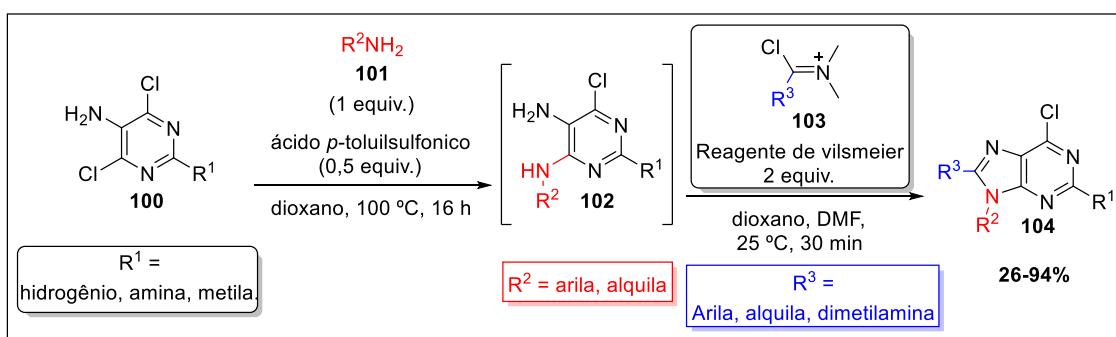


**Esquema 18**

Zelli e colaboradores relatam uma metodologia *one-pot*, para a síntese de purinas polissubstituídas.<sup>49</sup> A reação ocorre utilizando como materiais de partida 4,6-dicloro-5-aminopirimidinas **100**, aminas primárias **101** e ácido *para*-

<sup>49</sup> Zelli et al. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6360.

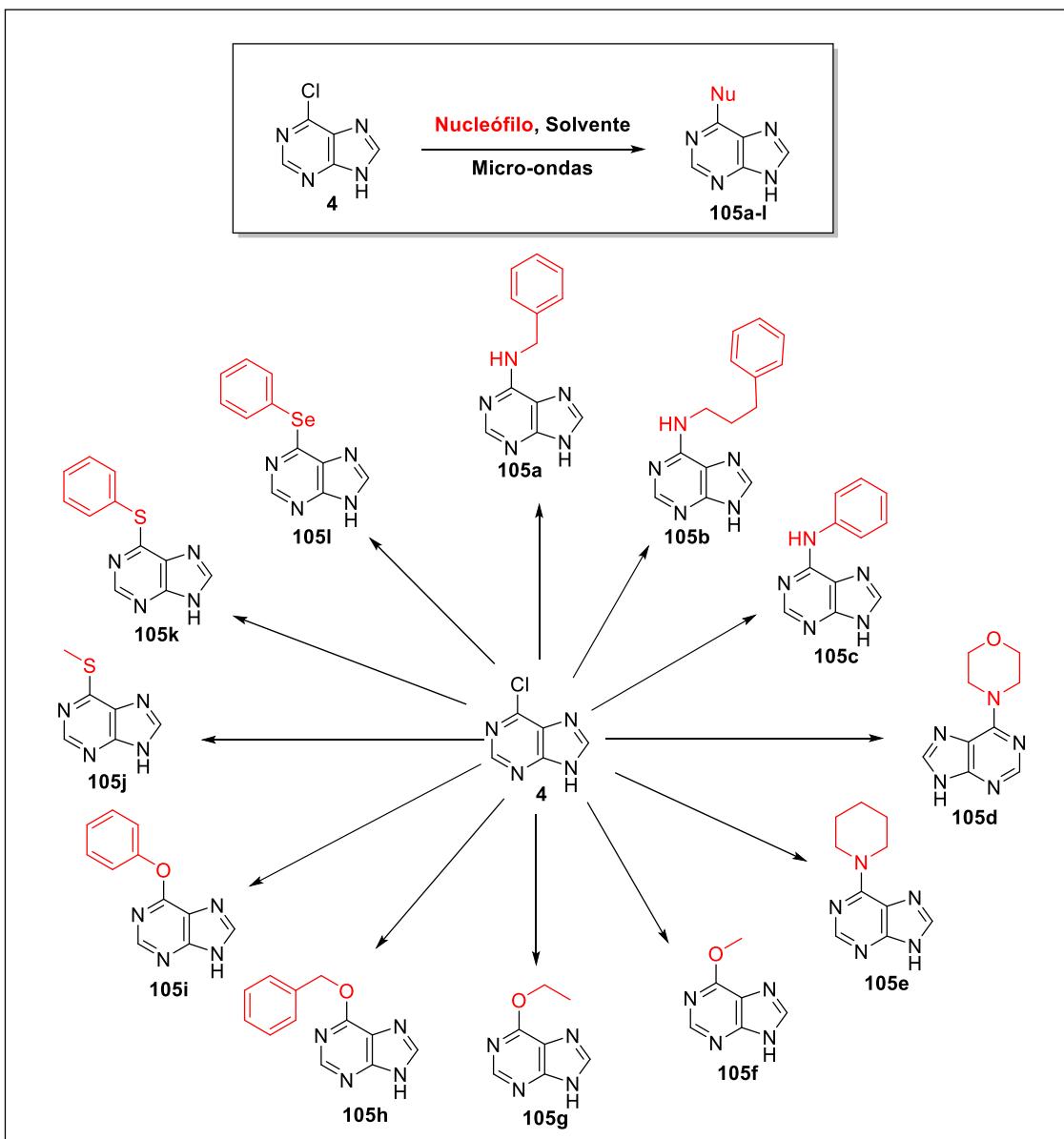
toluilsulfônico, em dioxano sob temperatura de refluxo (Esquema 19). Após 16 horas foram observados por cromatografia em camada delgada (CCD), o consumo dos materiais de partida, com isso, foi adicionado no meio reacional o reagente de Vilsmeier **103**. O reagente de Vilsmeier é responsável por promover a formação de uma amidina na posição 5 da pirimidina **102**, a partir dessa amidina, ocorre uma reação de ciclização intramolecular, fornecendo os 6-cloropurinas polissubstituídas **104** com rendimento de 26 a 94% (Esquema 19).



Esquema 19

A obtenção de purinas 6 substituídas **105a-I**, utilizando irradiação de micro-ondas foi realizada por Huang e colaboradores (Figura 18).<sup>50</sup> Nesse trabalho foi relatada a síntese de 12 diferentes compostos contendo o núcleo purínico substituídos na posição 6, em 11 dessas sínteses foi necessário o uso de excesso da espécie nuclefílica. Em cada síntese realizada foi necessária uma condição específica, com o uso de um solvente apropriado. Huang descreve a obtenção de purinas substituídas na posição 6, realizando nessa posição, ligações do tipo carbono-oxigênio, carbono-nitrogênio, carbono-enxofre e carbono-selênio. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 86-99%.

<sup>50</sup> Huang, L.; Cherng, Y.; Cheng, Y.; Jang, J.; Chao, Y.; Cherng, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5323.

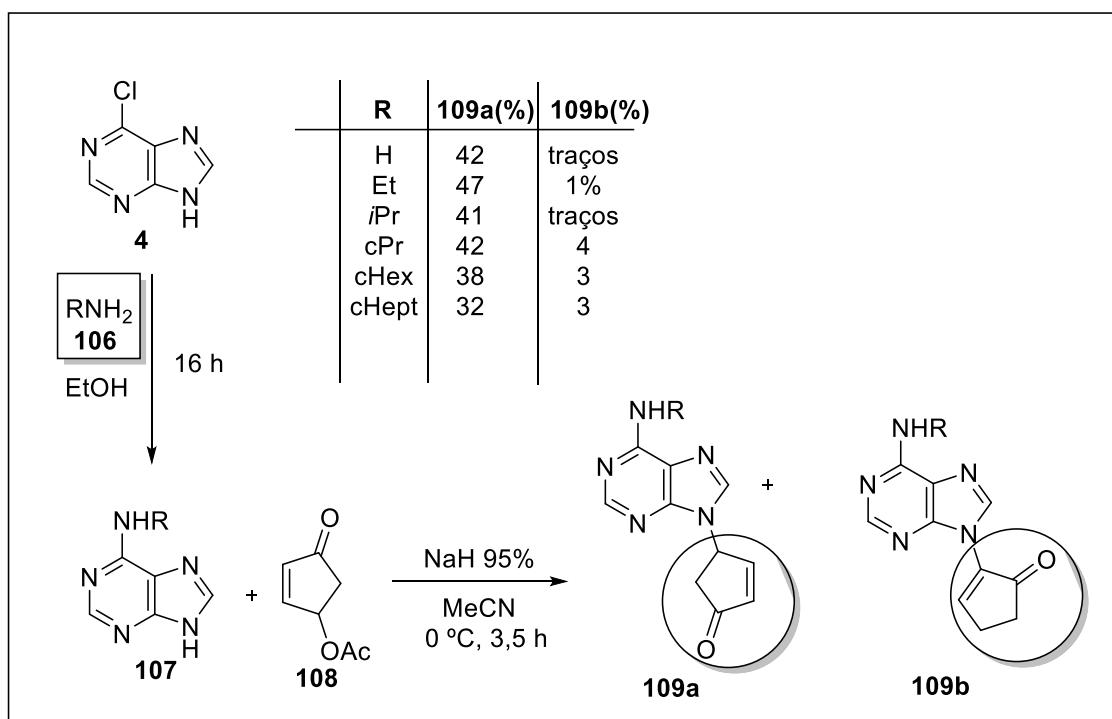


**Figura 18.** Purinas 6-substituídas sintetizadas por Huang e colaboradores

Mantione e colaboradores descrevem a síntese de purinas 6,9 dissubstituídos partindo da 6-cloropurina **4** como substrato.<sup>51</sup> Em um primeiro momento é realizada uma aminação da posição 6 do núcleo purínico, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática (Esquema 20). Para essa substituição foram utilizadas diferentes alquilaminas **106** e como solvente, foi

<sup>51</sup> Mantione, D.; Aizpuru, O. O.; Memeo, M. G.; Bovio, B.; Quadrelli, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5, 983.

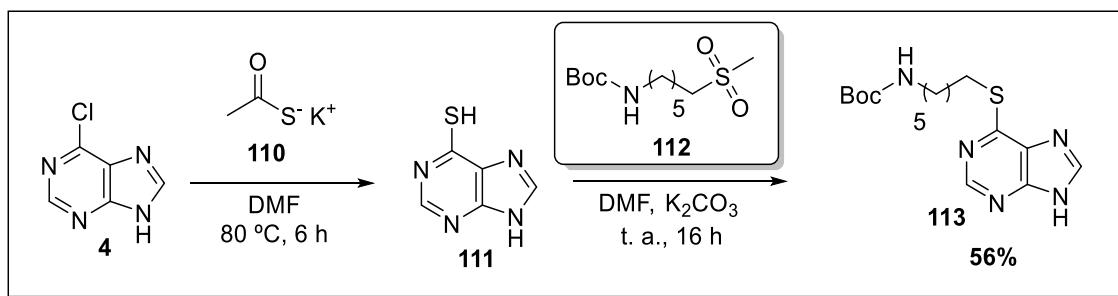
utilizado etanol, sob temperatura de refluxo. Após essa etapa, é realizada a inserção de um grupamento alquílico na posição 9 da 6-alquilamino-purina **107**. Na segunda etapa da síntese, foi usado como eletrófilo o acetato de 4-oxociclopent-2-enila **108**, como aditivo o hidreto de sódio ( $\text{NaH}$ ) e como solvente foi utilizado acetonitrila ( $\text{MeCN}$ ).



**Esquema 20**

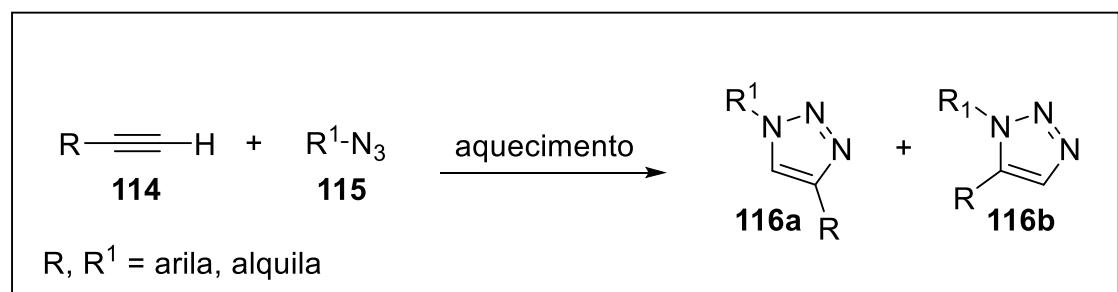
A obtenção de 6-(9*h*-purin-6-iltio)hexanil carbamatos **113** foi descrita por Rao e colaboradores.<sup>52</sup> A síntese é realizada utilizando como materiais de partida o 6-cloropurina **4** e 6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanil metanosulfonato **112** (Esquema 21). Em um primeiro momento ocorre a reação da 6-cloropurina **4** com tioacetato de potássio **110** em DMF a 80 °C, fornecendo a 6-tiopurina **113**. Após a obtenção da 6-tiopurina **111**, essa foi submetida a uma reação com 6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanil metanosulfonato **112**, usando carbonato de potássio como base em DMF.

<sup>52</sup> Rao, P. V.; Ravindhranath, K.; Kumar, K. R. *Adv. Chem. Lett.* **2013**, 1, 182.



### 2.3 - Triazóis

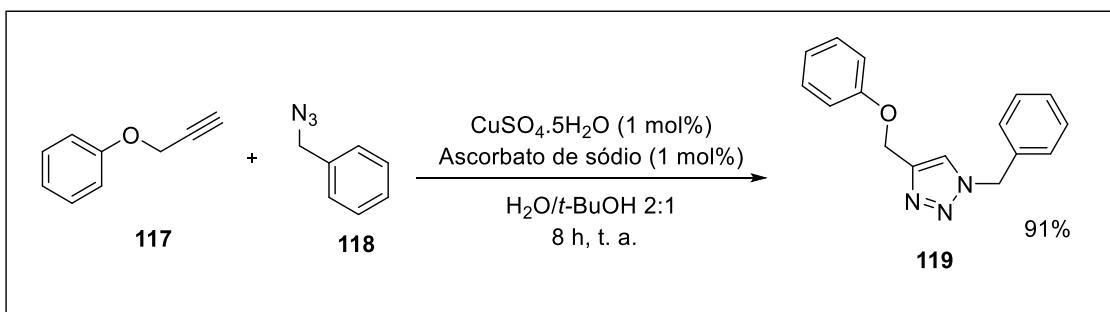
A busca por novos compostos que contêm o núcleo triazólico em sua estrutura vem aumentando, devido ao desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes e às suas diversas atividades biológicas e aplicações. Dentre estas metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar, realizada pela reação entre alquinos terminais **114** e azidas **115** sob aquecimento, essa reação é conhecida como cicloadição [3 + 2] de Huisgen (Esquema 22).<sup>18</sup>



A síntese de 1,2,3-triazóis através da cicloadição [3 + 2] de Huisgen, utilizando azidas orgânicas, apresenta algumas desvantagens, a principal delas se caracteriza pela formação de uma mistura regiosomérica de 1,2,3-triazóis. Sendo assim, o uso de sais de cobre em reações de cicloadição tornaram-se ferramentas importantes na síntese de compostos triazólicos, fornecendo como produto dessa reação somente um regioisômero.<sup>19</sup>

A química de cicloadição teve um grande avanço a partir das contribuições de Sharpless e colaboradores.<sup>19</sup> Eles demonstraram que diferentes fontes de Cu(I) e solventes podem ser utilizados em reações de cicloadição para a

formação de 1,2,3-triazóis regiosseletivos. Eles descreveram que, as melhores condições reacionais foram quando houve a geração de Cu(I) *in situ* através do uso de um sal de Cu(II), e a presença de um agente redutor, nesse caso o ascorbato de sódio. A reação foi realizada à temperatura ambiente e com a combinação de água e *terc*-butanol como solvente (Esquema 23).

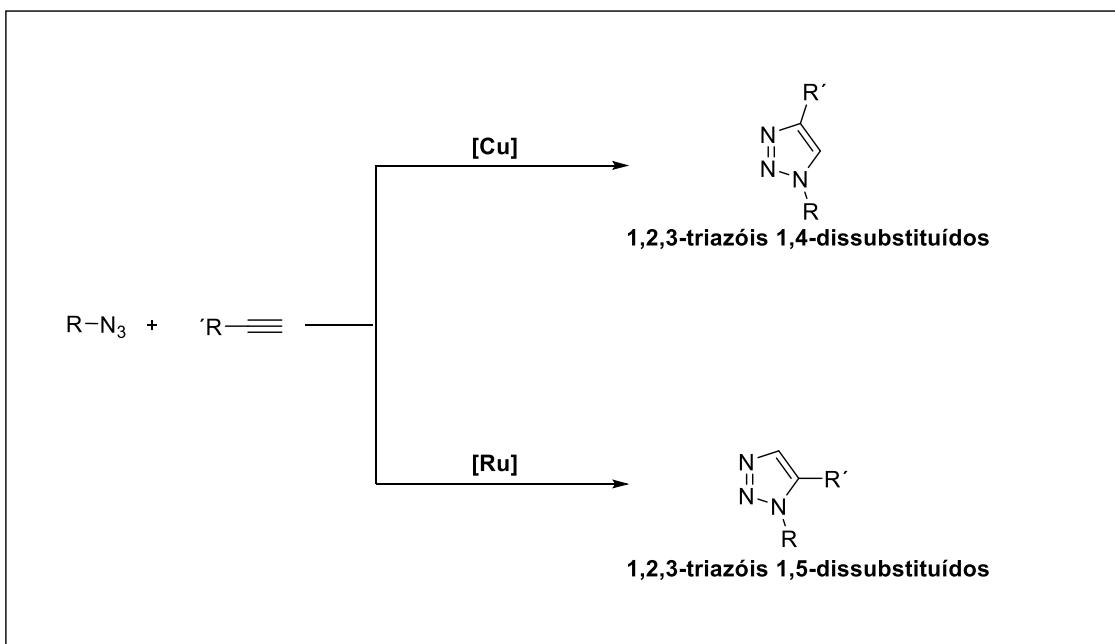


**Esquema 23**

A geração da espécie ativa de Cu(I) pela redução de sais de Cu(II) tem sido uma metodologia bastante explorada. Essa metodologia apresenta vantagens como a tolerância ao ar e umidade, minimizando a obtenção de subprodutos e não exigindo a presença de um ligante nitrogenado para estabilizar a espécie de cobre gerada. Sais de Cu(I), comumente Cul, também podem ser utilizados diretamente, na ausência de agente redutor.<sup>53</sup> Mas estas reações, geralmente, necessitam de um co-solvente, como por exemplo a acetonitrila, e um equivalente de base nitrogenada, como trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, para diminuir a formação de sub-produtos indesejados, como dialquinos ou *bis*-triazóis, que ocorrem com frequência.

A reação de cicloadição 1,3-dipolar pode ocorrer de maneira que, o regioisomero formado seja o 1,2,3-triazois 1,5-dissubstituído. Sharples descreve em seu trabalho a síntese de 1,2,3-triazois 1,4-dissubstituído, quando a reação é catalisada por sais de cobre e 1,2,3-triazois 1,5-dissubstituído quando a reação é realizada com sais de rutênio (Figura 19).<sup>19</sup>

<sup>53</sup> Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397.

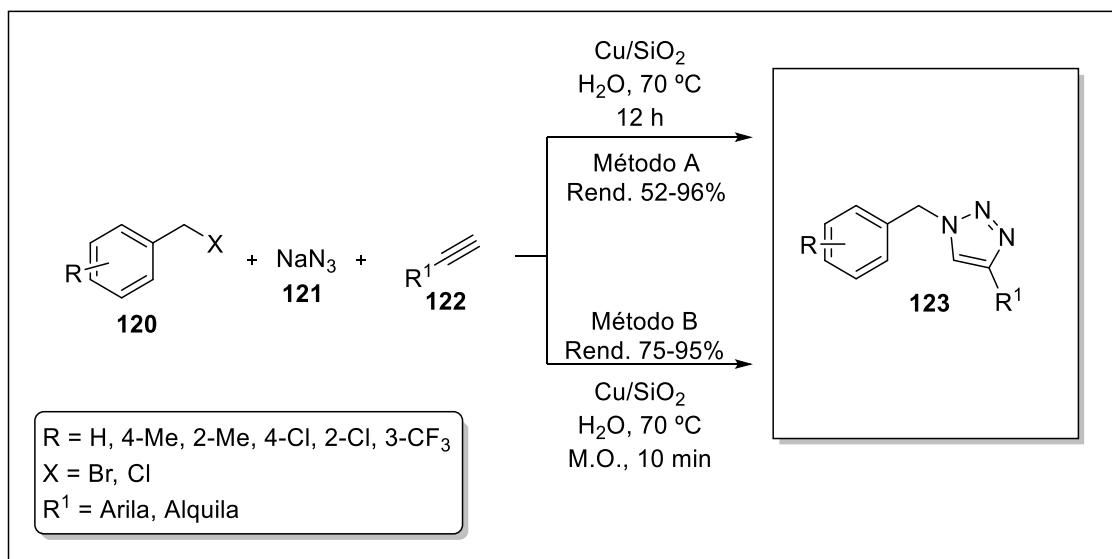


**Figura 19.** Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5 dissustituídos relatada por Sharples e colaboradores.

Sharples e Meldal, popularizaram este tipo de reação, sendo denominada por alguns autores como “Click Chemistry”. Nesse sentido, diferentes estratégias sintéticas para a obtenção de triazóis utilizando catálise de cobre vêm sendo descritas na literatura.

Radatz e colaboradores descreveram a síntese de 1,2,3-triazóis através de uma reação multicomponente, utilizando um sistema recuperável Cu/SiO<sub>2</sub> como catalisador.<sup>54</sup> A reação se processa através da mistura do haleto de benzila **120**, azida de sódio **121** o alquino terminal **122** e o Cu/SiO<sub>2</sub> como catalisador, em meio aquoso, obtendo assim os produtos desejados com excelentes rendimentos (Esquema 24).

<sup>54</sup> Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.*, **2014**, 38, 1410.

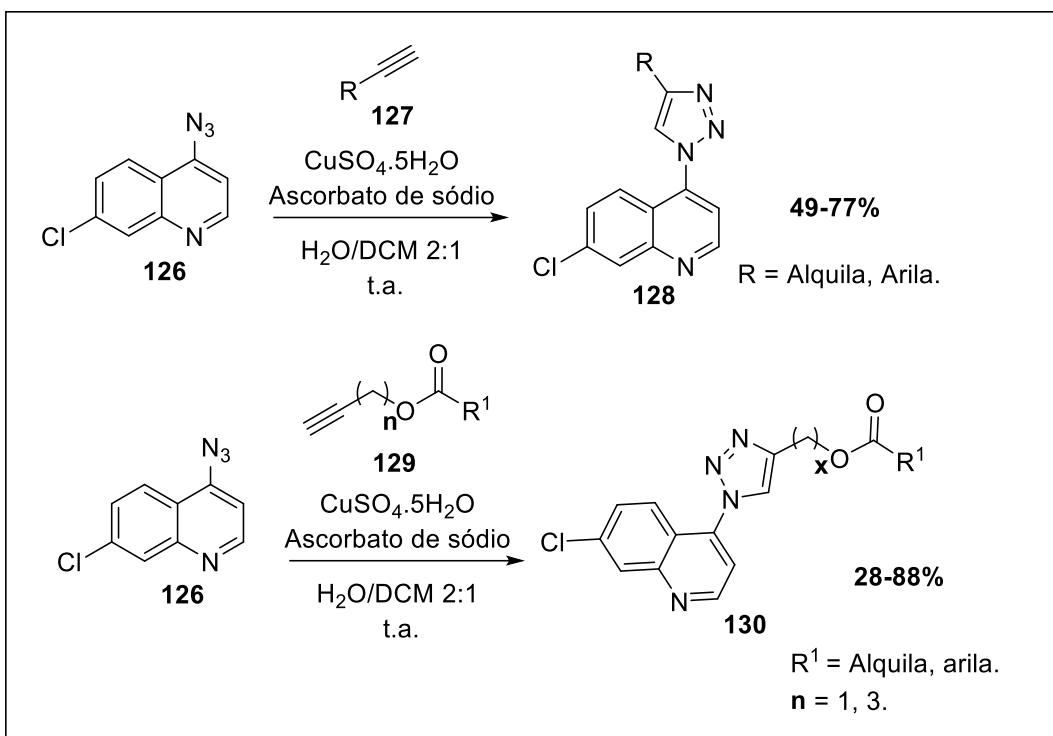


**Esquema 24**

A metodologia também se mostrou eficiente quando o aquecimento convencional foi substituído pela irradiação de micro-ondas e, dessa forma ainda houve uma redução nos tempos reacionais. Nesse trabalho os autores ainda reutilizaram o catalisador em até quatro ciclos reacionais sem a perda significativa de sua eficiência.

A síntese de diversos 7-cloro-4-trazioilquinolinas **128** substituídos através da reação de cicloadição, entre 4-azido-7-cloroquinolina **126** e diversos alquinos **127** foi relatada por Pereira e colaboradores, utilizando sais de cobre e um agente redutor (Esquema 25).<sup>55</sup> No mesmo trabalho os autores exploraram a síntese utilizando a 4-azido-7-cloroquinolina **126**, porém reagindo com a porção da tripla terminal de ésteres **129** nas mesmas condições reacionais para a obtenção de 7-cloro-4 triazioilquinolinas **130** (Esquema 25).

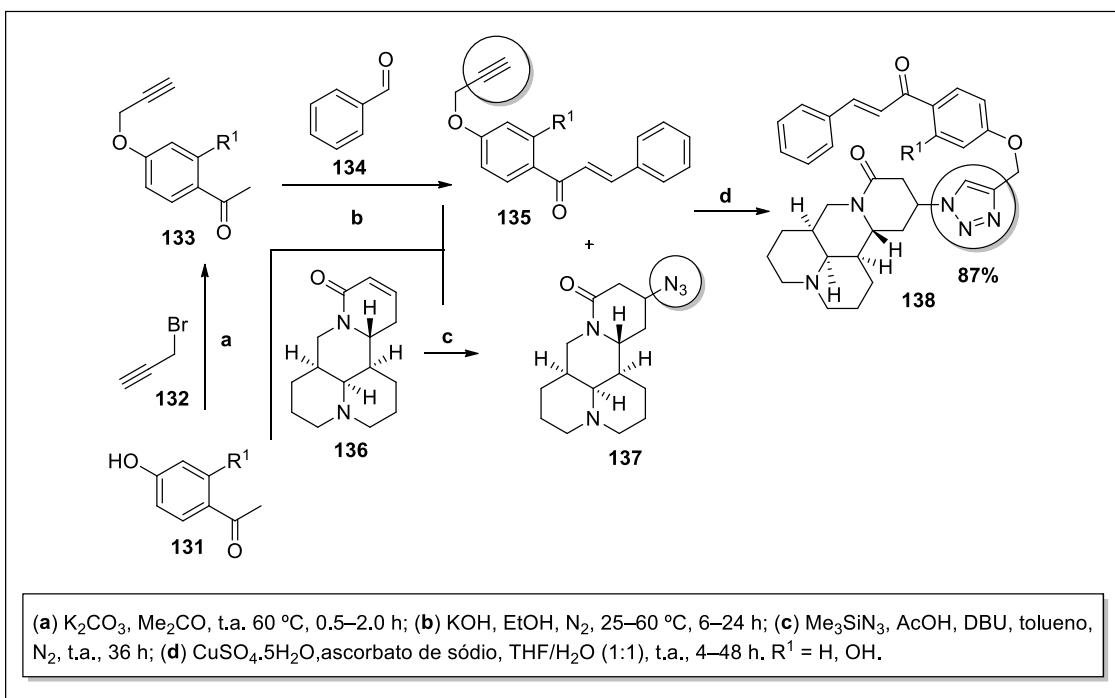
<sup>55</sup> Pereira, G. R.; Brandão, G. C.; Arantes, L. M.; Oliveira Jr. H. A.; Paula, R. N.; Nascimento, M. F. A.; Santos, F. M.; Rocha, R. M.; Lopes, J. C.; Oliveira, A. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 73, 295.



**Esquema 25**

O uso da cicloadição 1,3-dipolar é uma excelente alternativa para a realização de conjugações entre duas moléculas distintas. Zhao e colaboradores descrevem a conexão de duas moléculas diferentes, ambas com atividades biológicas características, através da cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 26).<sup>56</sup> A formação do núcleo triazólico, que foi responsável pela união dessas duas moléculas, foi realizada através da reação entre, uma chalcona que contém um grupo alquinílico e um alcaloide com um grupamento azida em sua estrutura. O alcaloide escolhido por Zhao e colaboradores para a síntese é classificado como uma quinolizidina, essa foi extraída da *Sophora flavescens*, uma planta chinesa, utilizada para o tratamento de doenças na China a milhares de anos.

<sup>56</sup> Zhao, L.; Mao, L.; Hong, G.; Yang, X.; Liu, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 25, 2540.

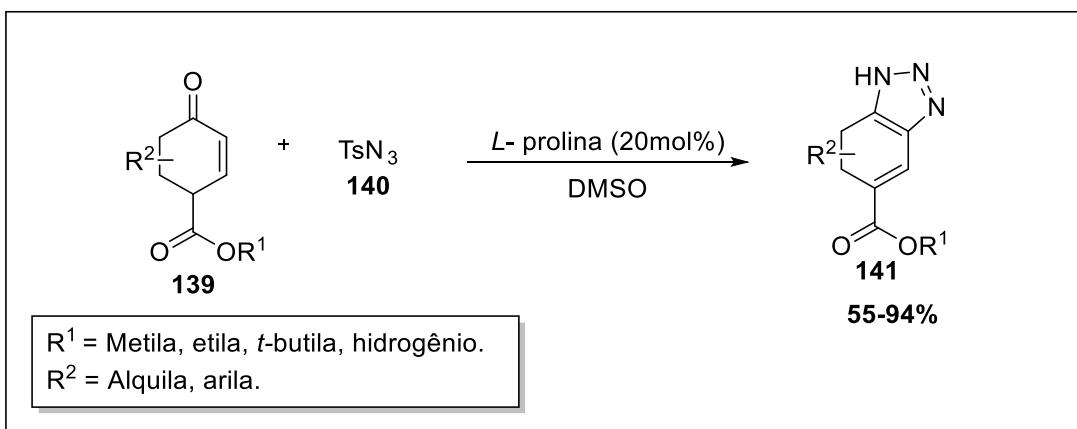


### Esquema 26

Nos últimos anos vêm surgindo na literatura o uso de organocatalisadores com a finalidade de evitar o uso de sais de cobre em reações de ciclo-adição 1,3 dipolar.

Em 2008, Ramachary e colaboradores relatam a síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis, onde os autores realizaram reações de cicloadição enamino-azidas entre ésteres de Hagemann **139** e tosilazidas **140**, utilizando um organocatalisador (Esquema 27).<sup>57</sup>

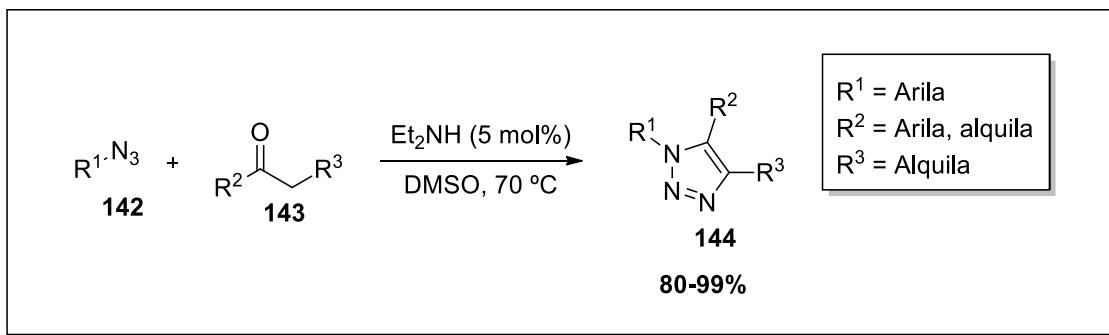
<sup>57</sup> Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9143.



**Esquema 27**

Ramachary e colaboradores obtiveram os respectivos produtos **141** em bons rendimentos, utilizando *L*-prolina em quantidade catalítica de 20 mol%, sendo esta a primeira rota sintética utilizando organocatalisador para a obtenção de compostos triazólicos.

Wang e colaboradores relataram a cicloadição de arilazidas **142** com cetonas **143**, gerando uma enamina *in situ*, utilizando como catalisador uma amina secundária (Esquema 28).<sup>58</sup>



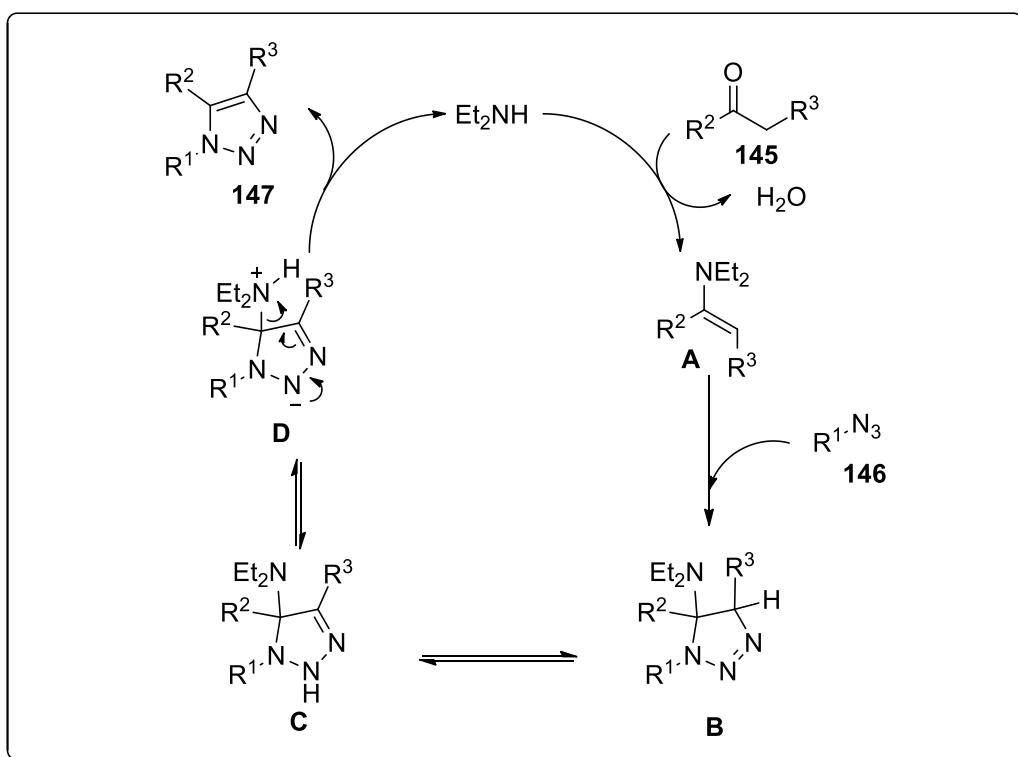
**Esquema 28**

Nesse trabalho foi demonstrada uma síntese regiosseletiva através de reações de cicloadição enamida-azida na presença de dietilamina, ou seja, em meio livre de metais. A reação foi aplicável a uma variedade de azidas, bem como uma série de  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -dicetonas e  $\alpha$ -cianocetonas comprovando a

<sup>58</sup> (a) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088; (b) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384. (c) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175; (d) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.

versatilidade do método. Como resultado, os 1,2,3-triazóis **144** foram obtidos com rendimentos de 80-99% em tempos que variaram de 1 a 48 horas de reação.

Os autores sugerem que o mecanismo desta reação ocorre primeiramente através de uma condensação entre o catalisador e o composto carbonílico **145**, gerando um íon imínio. Este tautomeriza em uma enamina ativa (**A**, Figura 20) para reagir com azidas **146** através de uma cicloadição 1,3-dipolar formando uma triazolina **B**. Em seguida acontece uma transferência de hidrogênio, formando o intermediário **C**. Após ocorre a formação do intermediário zwitteriônico **D** (Figura 20), cuja carga negativa é estabilizada por ressonância, em seguida acontece uma eliminação para a formação do composto triazólico **147** (Figura 20).

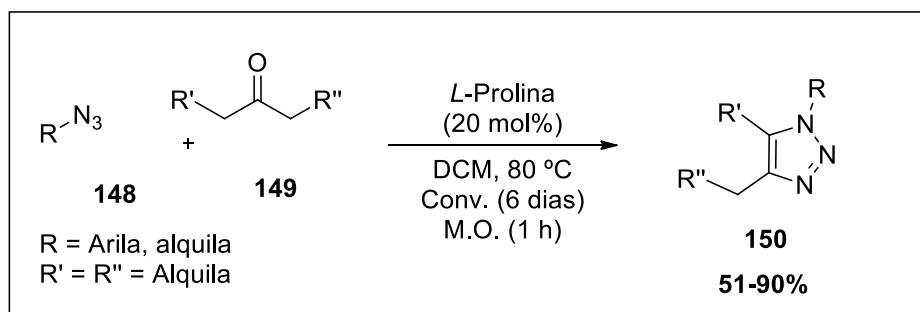


**Figura 20.** Mecanismos da cicloadição enamino-azida, catalizada por dietilamina.

Pons e colaboradores relataram uma síntese eficiente de triazóis à partir de cetonas.<sup>59</sup> As condições de otimização relatadas por Pons e col. exigiam 20 mol% de *L*-prolina como catalisador e uma razão de 2:1 entre azidas **148** e

<sup>59</sup> Pons, J. M.; Belkheira, M.; Abed, D. E.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12917.

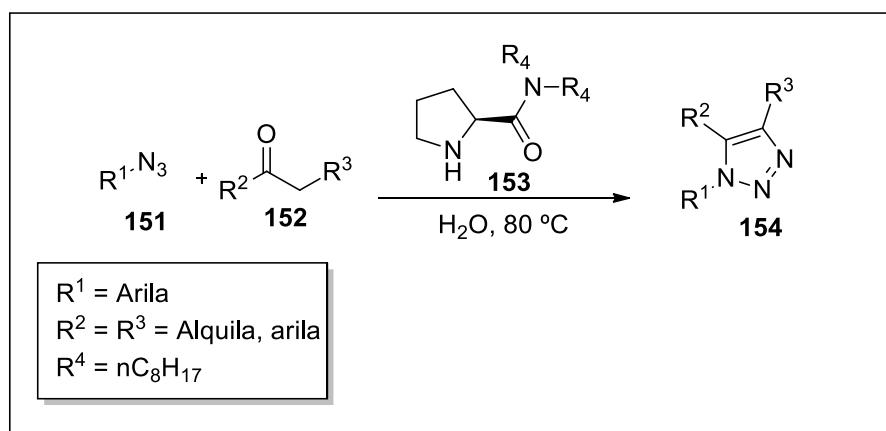
cetonas **149** em diclorometano como solvente (Esquema 29). Na reação com aquecimento convencional, a 80 °C, foi necessário de 5 a 6 dias para o consumo dos materiais de partida. O longo tempo de reação foi reduzido para uma 1 hora utilizando a irradiação de micro-ondas a 80 °C, o que provou ser igualmente eficiente obtendo os produtos com elevados rendimentos (51-90%). Verificou-se que a reação funcionou apenas com arilazidas **148** com substituintes doadores de elétrons.



## **Esquema 29**

Yeung e colaboradores demonstraram uma metodologia simples, utilizando apenas a água como solvente para reações de cicloadição 1,3-dipolar e obtiveram um série de 1,2,3-triazóis **154** com rendimentos que variaram de 62 a 93% (Esquema 30).<sup>60</sup> Através da utilização de água e de um catalisador de cadeia alifática longa como a prolinamida **153** foi possível a obtenção dos 1,2,3-triazóis **154** em tempos que variaram de 24 h a 48 h de reação. Através desse protocolo foi possível sintetizar uma variedade de 1,2,3-triazóis a partir de azidas aromáticas **151** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (Esquema 30).

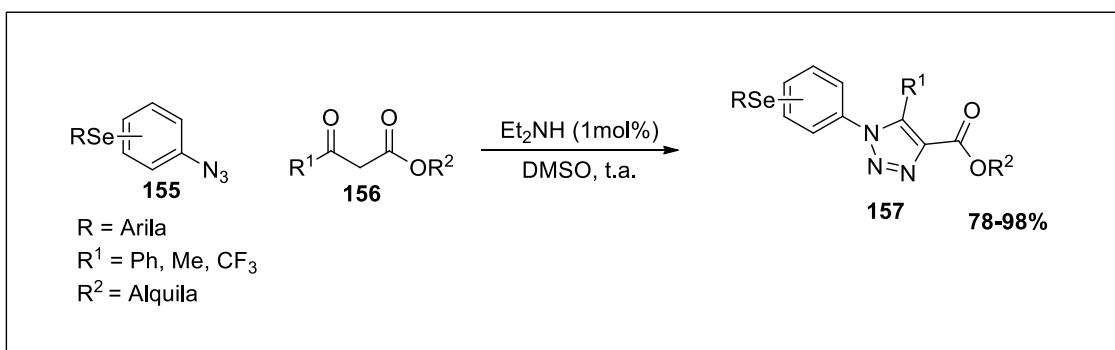
<sup>60</sup> Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384;



**Esquema 30**

Além disso, uma série de cetonas cílicas foi utilizada, e também a metodologia se mostrou eficiente quando  $\beta$ -cetoésteres foram empregados. Em ambos os casos os rendimentos satisfatórios foram mantidos, em tempos de reação que variaram de 24 a 48 h.

Em nosso grupo de pesquisa, no ano de 2012, foi realizada a síntese de arilselanil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilatos **157**, através da cicloadição enamina-azida entre arilselanilfenilazidas **155** e  $\beta$ -ceto ésteres **156**.<sup>61</sup> Foi utilizado como organocatalisador a dietilamina (1 mol%) e DMSO como solvente, à temperatura ambiente sem a necessidade de atmosfera inerte (Esquema 31).

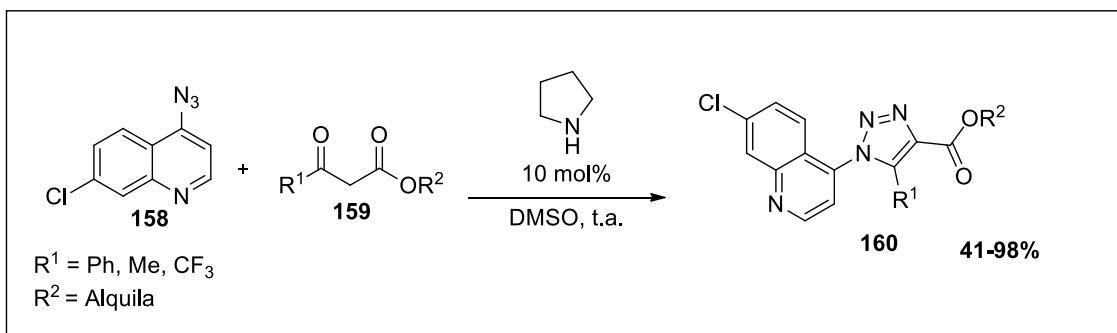


**Esquema 31**

O nosso grupo realizou também a síntese dos 7-cloroquinolino-1*H*-1,2,3-triazoil carboxilatos **160**, a partir da reação entre 4-azido-7-cloroquinolina **158**

<sup>61</sup> Seus, N.; Gonçalves, L., C.; Deobald, A., M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M., W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456.

com variados  $\beta$ -ceto ésteres **159**, utilizando a pirrolidina (10 mol%) como catalisador (Esquema 32).<sup>62</sup> As condições reacionais envolvem o uso do dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente à temperatura ambiente, sem necessidade de atmosfera inerte e com tempo reacional de 24 horas para a formação de uma variedade dos compostos de interesse, com rendimentos variando entre 41 a 98%.



**Esquema 32**

## 2.4 - Compostos Orgânicos de Selênio

O elemento selênio (Se) foi descoberto em 1817 pelo químico sueco J. J. Berzelius, esse elemento pertence à família dos calcogênios, juntamente com os elementos oxigênio (O), enxofre (S), telúrio (Te) e polônio (Po). Este elemento pode se apresentar sob quatro estados de oxidação: selenato ( $Se^{+6}$ ), selenito ( $Se^{+4}$ ), selênio elementar ( $Se^0$ ) e seleneto ( $Se^{-2}$ ), sendo este último de grande interesse na química orgânica.<sup>63</sup> Além de ser considerado um micronutriente e pelo importante papel que desenvolve em funções biológicas, há um grande interesse na síntese de compostos orgânicos contendo selênio.

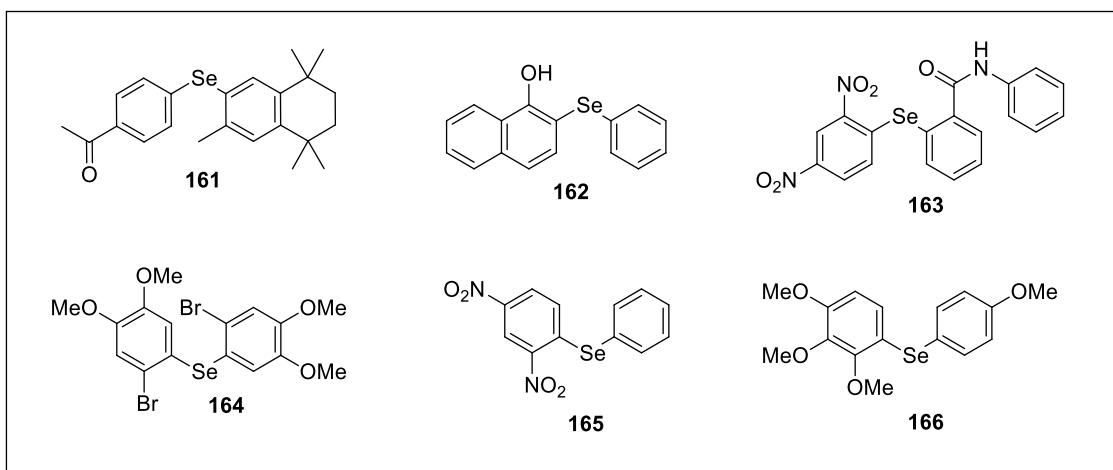
Na literatura há relatos de que o primeiro composto orgânico com selênio em sua estrutura foi sintetizado por volta de 1850, mas foi a partir de 1970 que as pesquisas sobre estes compostos se intensificaram, os quais vêm sendo

<sup>62</sup> Saraiva, M. T.; Kruger, R.; Baldinotti, R. S. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L.; Luchese, C. J. *Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 41.

<sup>63</sup> (a) Muges, G.; Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (c) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313. (d) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1199

extensivamente estudados e utilizados, observando-se o grande número de livros e artigos de revisão nas últimas décadas.<sup>64</sup>

Dentre as diversas moléculas orgânicas contendo o átomo de selênio, podemos destacar os selenetos arílicos pela vasta aplicabilidade em síntese orgânica. Muitos compostos orgânicos de selênio são interessantes por apresentarem-se como importantes grupos de saída em reações de eliminação oxidativa para a síntese de olefinas.<sup>60</sup> Esses compostos (selenetos arílicos) se destacam por estarem presentes na estrutura de moléculas com elevado potencial biológico, sendo que muitas delas apresentam atividades biológicas, como por exemplo, atividade antioxidante, antibacteriana e anti-inflamatória.<sup>65</sup>



**Figura 21.** Selenetos orgânicos com importante atividade biológica.<sup>65</sup>

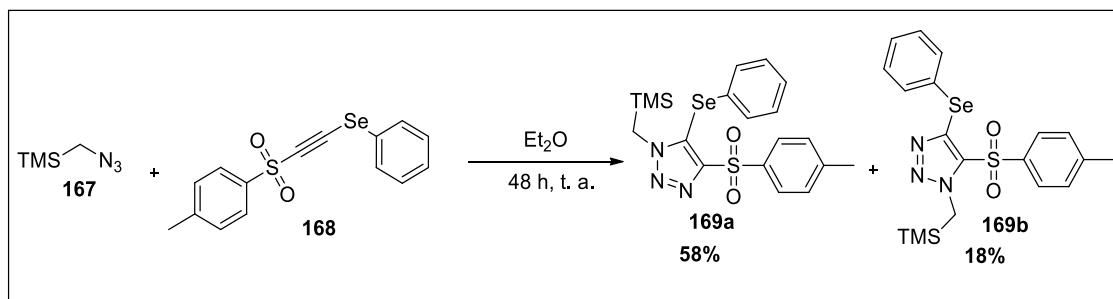
Entre inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizados, os compostos contendo grupos orgânicos de selênio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou

<sup>64</sup> (a) Schwardz, K.; Foltz, C. M. J. *Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292. (b) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. (c) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447. (d) Devillanova, F. A. Em *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**. (e) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2011**.

<sup>65</sup> (a) Lima, D. P. et. al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4669. (b) Back, T. G.; Moussa, Z. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13455. (c) Anderson, C. M.; Hallberg, A.; Hogberg, T. *Adv. Drug. Res.* **1996**, 28, 65. (d) Goudgaon, N. M.; Naguib, F. N.; Kouni, M. H.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4250.

farmacológicos.<sup>66</sup> A incorporação de átomos de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades bioativas importantes. Compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um grande número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono, bem como por apresentarem propriedades toxicológicas e farmacológicas.<sup>67</sup>

Dentro desse contexto, um exemplo de síntese de triazóis contendo selênio em sua estrutura foi desenvolvido por Back no ano de 1999, entretanto em uma metodologia sem a presença de sais de cobre. Através da reação entre trimetilsililazida **167** o seleneto de tosilalquinila **168** com em éter dietílico por 2 dias, foi possível obter-se uma mistura dos fenilseleno-1,2,3-triazois **169a** e **169b** em rendimento satisfatório (Esquema 33).<sup>68</sup>



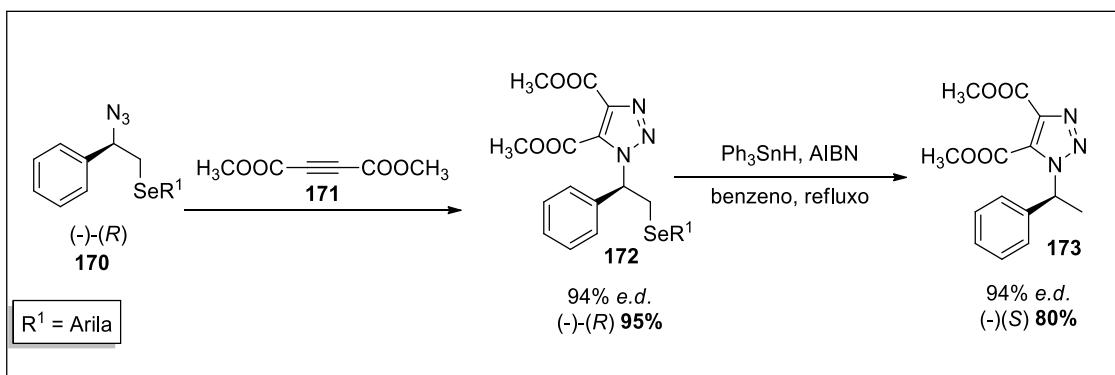
**Esquema 33**

Arilseleno-1,2,3-triazóis quirais foram sintetizados por Tiecco e colaboradores. Os autores descreveram a cicloadição 1,3-dipolar da arilselenoazida quiral **170** com o acetilenodicarboxilato de dimetila **171**, fornecendo o produto desejado **172** em 75% de rendimento (Esquema 34).<sup>68</sup> Nesse trabalho foi realizado, em uma etapa posterior a cicloadição, o tratamento do composto **172** com hidreto de trifenilestanho e AIBN (Azobisisobutilnitrila) proporcionou a desselenação do triazol **172**, fornecendo o triazol **173** com o mesmo excesso diastereoisomérico que o triazol **172** (Esquema 34).<sup>68</sup>

<sup>66</sup> (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2055.

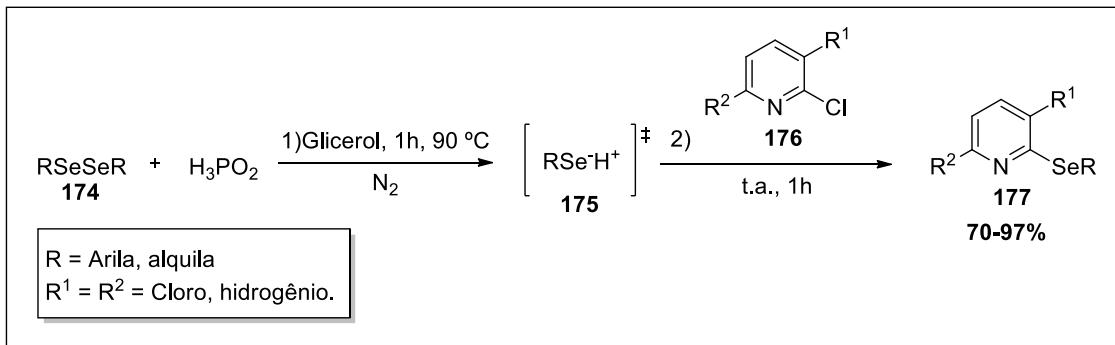
<sup>67</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

<sup>68</sup> (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3131. (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7426.



**Esquema 34**

Nosso grupo de pesquisa realizou a funcionalização da posição 2 de 2-cloropiridinas **176** com grupamentos arilselanila.<sup>69</sup> A síntese das 2-arilselanilpiridinas **177** ocorreu utilizando como materiais de partida diferentes 2-cloropiridinas **176** com diversos disselenetos de diarila **174** (Esquema 35). A reação aconteceu com o uso de glicerol como solvente e ácido hipofosforoso ( $H_3PO_2$ ), esse ultimo responsável pela geração da espécie nucleofílica arilselenol **175** meio reacional. Foi possível reutilizar o sistema glicerol/  $H_3PO_2$  por até 4 ciclos reacionais sem ocorrer a perda sua eficiencia (Esquema 35).



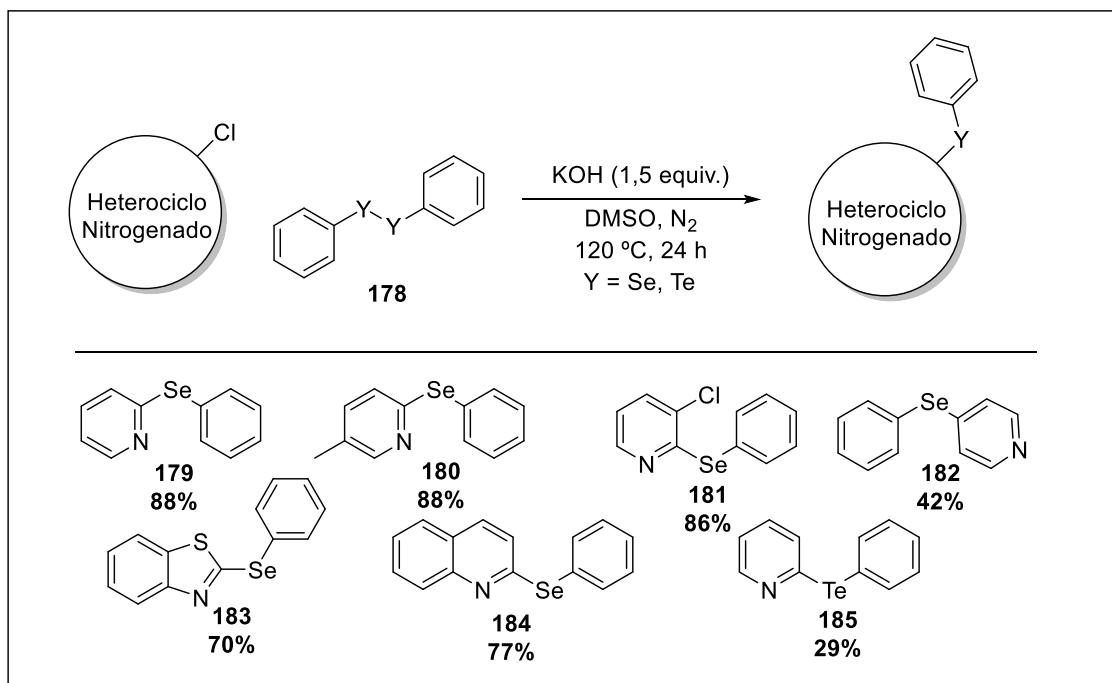
**Esquema 35**

Ma e colaboradores realizaram a reação de dehalo-arilselenação em diversos heterociclos nitrogenados, de 6, 9 de 10 membros utilizando um sistema com hidroxido de potássio (KOH) em DMSO (Esquema 36).<sup>70</sup> Como material de partida, foram utilizados diversos heterociclos que continham um ou mais átomos

<sup>69</sup> Thurow, S.; Weber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3218.

<sup>70</sup> Ma, X.; Liu, Q.; Jia, X.; Su, C.; Xu, Q. *RSC Advances* **2016**, *6*, 56930.

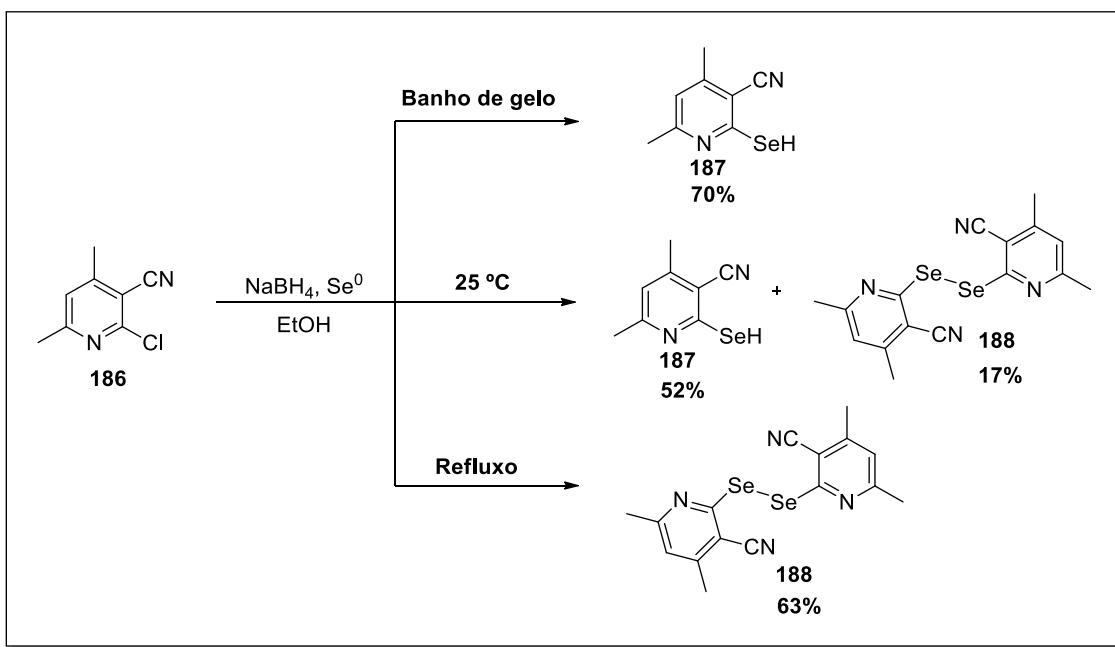
de cloro em sua estrutura, esses heterociclos reagiram com diversos dicalcogenetos de difenila **178**.



**Esquema 36**

Abdel-Hafez e colaboradores relatam a funcionalização de 2-cloropiridinas **186** com átomos de selênio, obtendo piridinoselenol **187** ou disseleneto de dipiridina **188** de acordo com a temperatura empregada na reação (Esquema 37).<sup>71</sup>

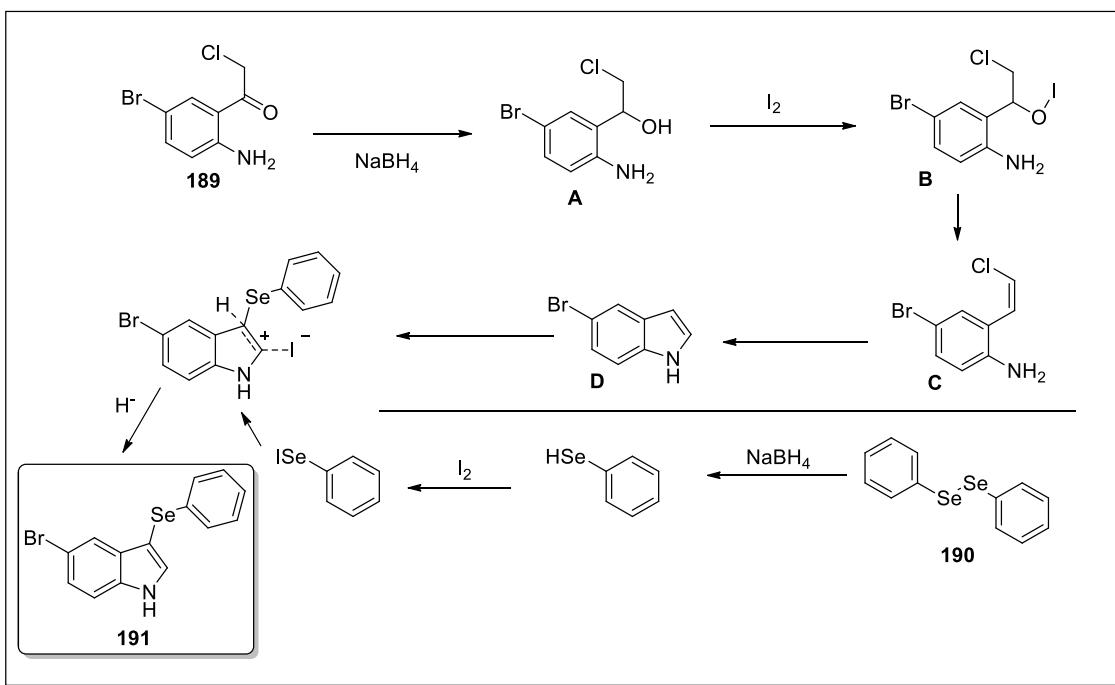
<sup>71</sup> Abdel-Hafez, S. H.; Abdel, S. A.; El-Ossaily, Y. A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2006**, 181, 2297.



**Esquema 37**

A síntese de indóis 3-substituídos **191** (Figura 22) com grupos arilcalcogenil foi descrita por Lavekar e colaboradores.<sup>72</sup> Os 3-calcogenilindóis foram sintetizados através da reação entre o cloreto de 4-bromo-2-aminofenicia **189** e dicalcogenetos de diarila **190**, utilizando um sistema com iodo- $\text{NaBH}_4$  (1:1) (Figura 22). Lavekar descreve que o mecanismo plausível se processa através da ativação da carbonila presente no composto **189** pelo  $\text{NaBH}_4$ , formando uma grupo hidroxila. O iodo auxilia a saída do grupo hidroxila do composto **A** (Figura 22), favorecendo a ciclização intramolecular, após a formação do núcleo indólico (composto **D**, Figura 22), acontece a formação da ligação carbono-selênio na posição 3 desse núcleo.

<sup>72</sup> Lavekar, A. G.; Equbal, D.; Sinha, S.; Sinha, A. K. *Adv. Synth. Cat.* **2018**, 1,180.



**Figura 22.** Mecanismo para a formação de 3-fenilselanil-5-bromoindol **191** proposto por Lavakar e colaboradores.

***Apresentação e discussão  
dos resultados***

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados.**

#### **3.1 - Síntese de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas 3a-h.**

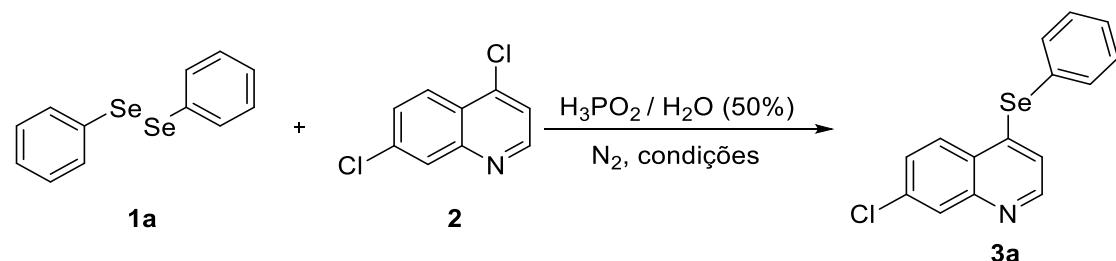
Para a síntese das 7-cloroquinolinas 4-funcionalizadas com grupos arilselanila foi, primeiramente, utilizado um meio reacional com disseleneto de difenila **1** e a 4,7-dicloroquinolina **2** como material de partida, utilizando como solvente no meio reacional uma solução de ácido hipofosforoso e água ( $H_3PO_2/H_2O$ ) (50%) (Esquema 38). Essa metodologia foi descrita em estudos realizados por nosso grupo de pesquisa no ano 2013,<sup>66</sup> porém, utilizaram como heterociclo para realizar esse tipo de reação, piridinas funcionalizadas com átomos de cloro. Diversos testes foram realizados modificando as variáveis temperatura, quantidade e proporção de solvente no meio reacional e tempo.

As reações foram realizadas em um primeiro momento adicionando em um tubo de Schlenk 0,25 mmol de disseleneto de difenila **1a** e 0,5 mL da solução,  $H_3PO_2/H_2O(50\%)$  sob atmosfera de nitrogênio.

O primeiro teste ocorreu com a mistura reacional do compostos **1a** (0,25 mmol) e da solução de ácido hipofosforoso/água ( $H_3PO_2$ , 0,5 mL), sob agitação a uma temperatura de 90 °C utilizando aquecimento convencional, sob atmosfera de nitrogênio, durante o período de uma hora. Em seguido, realizou-se a adição da 4,7-dicloroquinolina **2** (0,5 mmol), mantendo a reação sob agitação por mais uma hora a 90 °C. Nessa metodologia foi possível obter o produto desejado com o rendimento de 69% (Linha 1, Tabela 1). O segundo teste foi realizado com todos os reagentes presentes no meio reacional desde o inicio da reação, utilizando a temperatura de 90 °C durante todo o período. Foi possível obter o produto desejado nessa condição com rendimento de 82% (Linha 2, Tabela 1). Foram realizados testes utilizando irradiação de micro-ondas (Linhas 3-7, Tabela 1), porém, quando se utilizou essa fonte de energia para promover a reação, os produtos desejado foram obtidos com rendimentos que foram de moderados a bons (32 a 91%). Com o intuito de investigar a influência da temperatura na reação no método de aquecimento convencional, iniciou-se uma nova reação utilizando temperatura de 90 °C na primeira hora e após a adição do composto **2**, a reação se procedeu com a temperatura de 60 °C (Linha 8, Tabela 1). Nessa

condição reacional foi possível obter o produto com 93% de rendimento. O próximo passo foi realizar a reação com uma temperatura mais branda, mantendo durante todo o período reacional a temperatura de 60 °C (Durante 2 horas, antes e depois da adição do composto **2**) (Linha 9, Tabela 1). Nessa reação mantendo a temperatura constante de 60 °C, foi possível o obter o produto **3a** com 97% de rendimento. Quando a reação foi realizada com a temperatura de 60 °C e após a primeira hora, ou seja, após a adição do substrato **2**, utilizou-se temperatura ambiente, observou-se um decréscimo no rendimento (Linha 10, Tabela 1).

**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-ariselenil-7-cloroquinolina **3a**.<sup>a</sup>

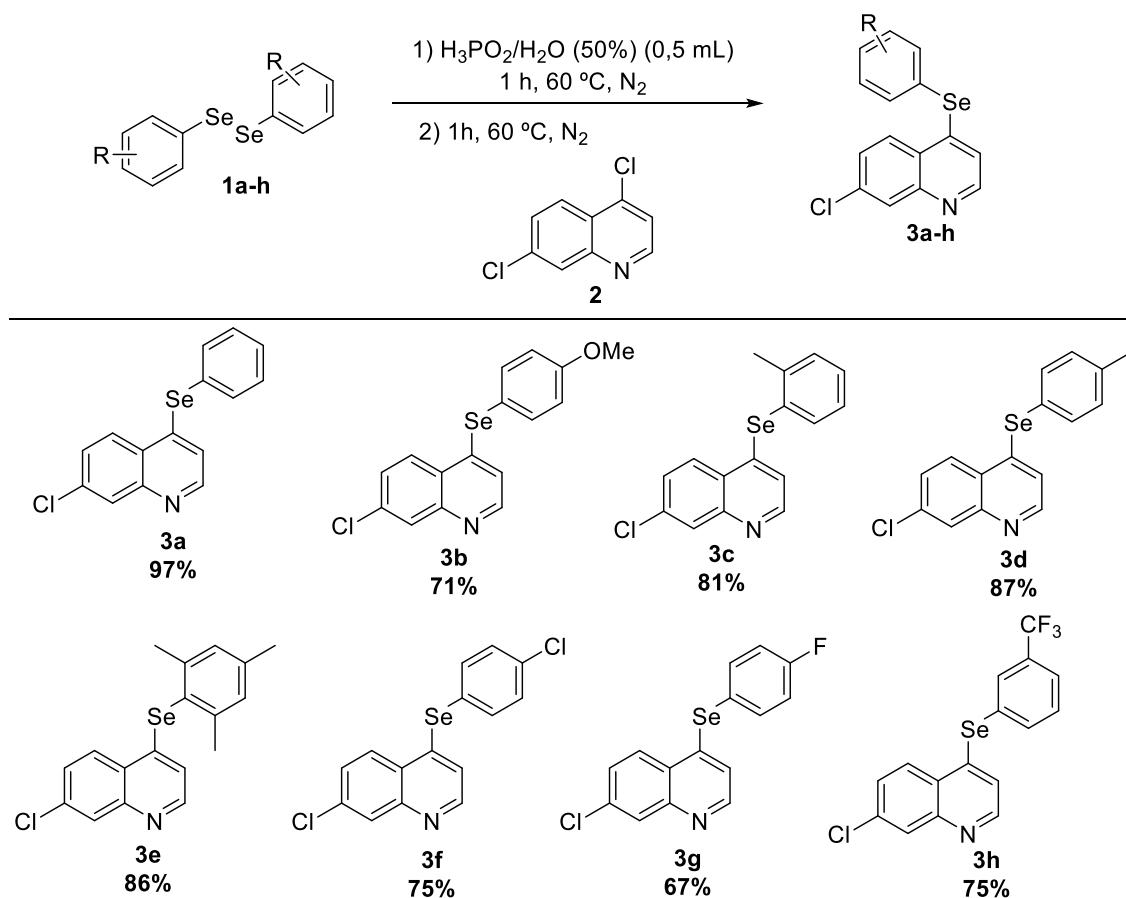


Linha	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	90	60+60	69
2 <sup>c</sup>	90	60	82
3 <sup>c</sup>	90 (M.O.)	10	88
4 <sup>c</sup>	150 (M.O.)	1	32
5 <sup>c</sup>	90 (M.O.)	15	83
6	90 (M.O.)	10+10	91
7 <sup>c</sup>	60 (M.O.)	10	82
8	90 → 60	60+60	88
9	60.	60+60	97
10	60 → t. a.	60+60	91

(a) A reação ocorreu utilizando 0,25 mmol de disseleneto de difenila **1a**, 0,5 mmol da 4,7-dicloroquinolina **2** e 0,5 mL da solução  $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{H}_2\text{O}$  (50%) sob atmosfera de nitrogênio. O consumo dos materiais de partida foram acompanhados por cromatografia de camada delgada.

(b) Rendimento isolado. (c) A reação se procedeu com todos os materiais de partida presentes durante todo o tempo reacional.

Com a melhor condição reacional estabelecida (Linha 9, Tabela 1), foram realizadas reações variando os disselenetos de arila (Figura 23), com o intuito de obter diferentes 4-ariselanil-7-cloroquinolinas **3a-h**. Os produtos obtidos foram extraídos com acetato de etila e solução aquosa de bicarbonato de sódio. Após os compostos sintetizados foram purificados por coluna cromatográfica, utilizando como eluente uma solução de hexano/acetato de etila (9/1).



**Figura 23.** Exemplos de 4-ariselanil-7cloroquinolinas sintetizados.

O sistema reacional proposto para a síntese de 4-ariselanil-7-cloroquinolinas **3a-h** se mostrou eficiente quando foi utilizado como substratos disselentos de diarila com grupos doadores de elétrons em sua estrutura, tendo uma queda de rendimento na reação para a obtenção do composto **3b**. Quando se realizou reações utilizando grupos retiradores de elétrons nos substratos **1**, a reação apresentou uma leve queda de rendimento, como por exemplo na reação de síntese do composto **3g**. A reação ocorreu de maneira satisfatória quando foi

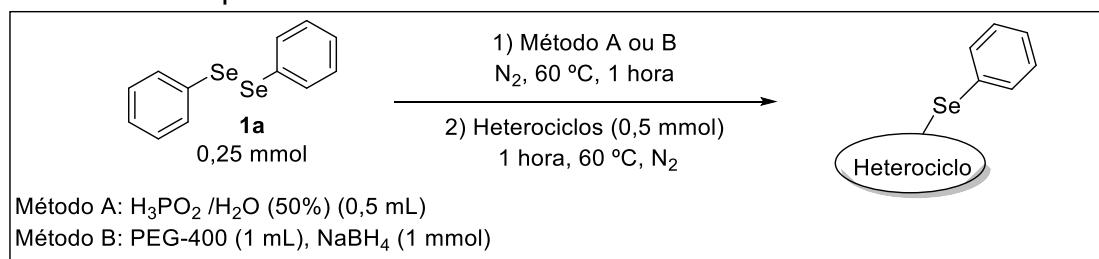
utilizado também o disseleneto de dimesitila como substrato, fornecendo o produto **3e** com bom rendimento (Figura 23)

Os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios biológicos, onde foi possível comprovar o seu potencial antioxidante, atividade antinociceptiva, anti-inflamatória, antiansiolítica.

Após esses resultados realizou-se também a reação substituindo o solvente  $H_3PO_2/H_2O$  (50%) por um sistema utilizando como solvente polietilenoglicol 400 (PEG-400) e hidreto de boro e sódio ( $NaBH_4$ ). Esse sistema foi proposto como uma metodologia alternativa para fornecer espécies nucleofílicas de compostos orgânicos de selênio para a funcionalização de halo-heterociclos.<sup>67</sup>

Foi possível obter o produto **3a** (Linha 1,Tabela 2) com rendimento quantitativo, realizando a reação deixando o sistema PEG-400 (1 mL) e  $NaBH_4$  (1 mmol) reagindo por uma hora com o disseleneto de difenila **1a** (0,25 mmol), sob atmosfera de nitrogênio e após esse tempo, adicionando a 4,7-dicloroquinolina **2** (0,5 mmol) e deixando reagir por mais uma hora. Após esse resultado, realizou-se a variabilidade de substratos heterocíclicos, utilizando a reação com  $H_3PO_2/H_2O$  (50%) (Método A) ou com o sistema utilizando PEG-400 e.  $NaBH_4$  (Método B) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Exemplos de arilselaniil-heterociclos obtidos.



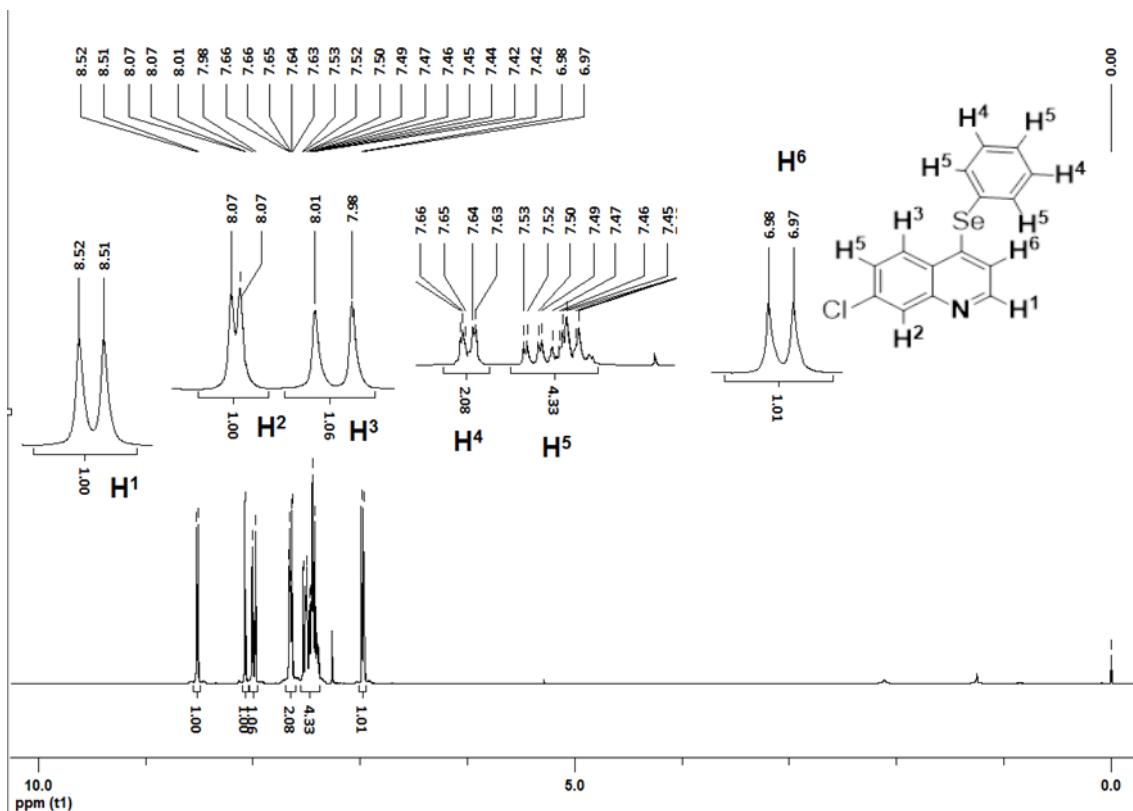
Linha	Heterociclo	Rendimento (%)	Produto
1		97 (A) 98 (B)	
2		0 (A) 98 (B))	
3		96 (A) 97 (B)	
4 <sup>a</sup>		0 (A) 80 (B)	
5		0 (A) 90 (B)	
6		0 (A) 93 (B)	

<sup>a</sup> Reação utilizando 0,5 mmol de diseleneto de difenila **1a**.

Os produtos heterocíclicos presentes na tabela 1 (Exceto o produto **5a**) sintetizados foram extraídos do meio reacional utilizando uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e acetato de etila. As fases orgânicas dos compostos obtidos foram secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas no rota-evaporador e por fim, os produtos foram purificados por coluna cromatográfica.

Os compostos sintetizados foram caracterizados, por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e confirmados por espectrometria de massas de alta resolução (*HRMS*).

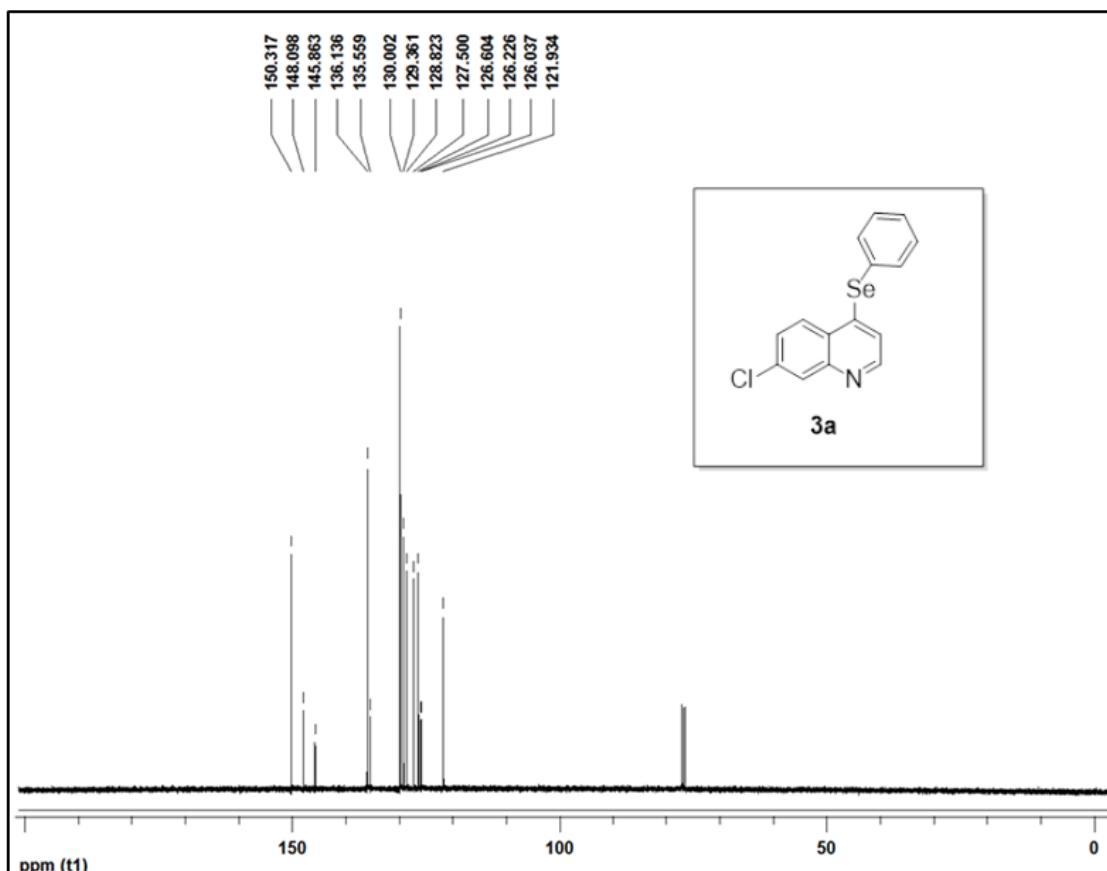
A seguir será exposto o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a**.



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .

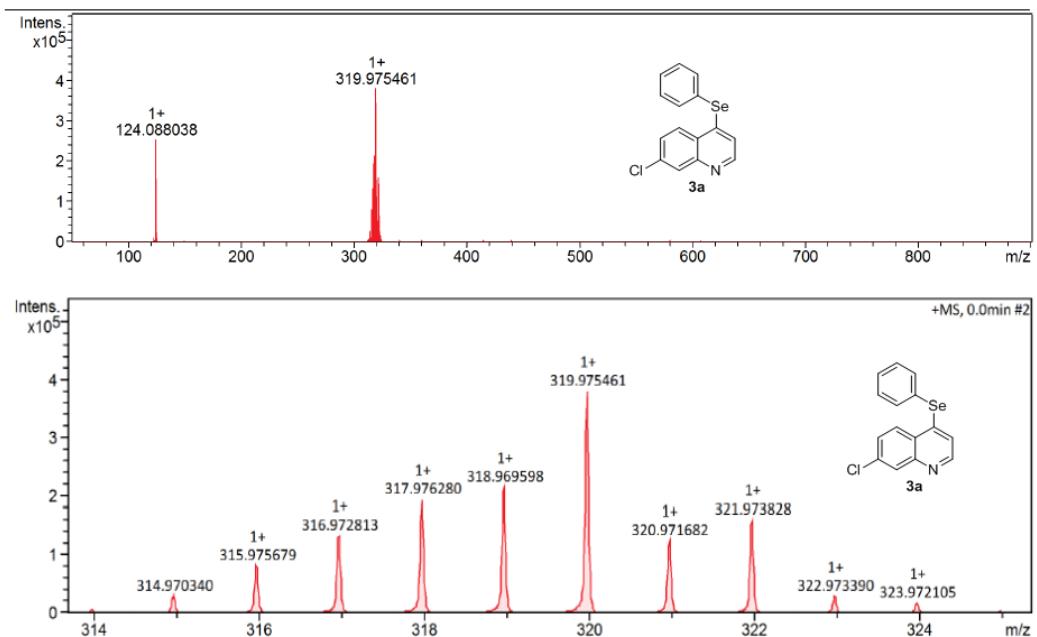
No espetro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** é possível observar no deslocamento químico de 8,51 ppm um duplo (J = 4,7 Hz, 1H) referente ao hidrogênio ( $\text{H}^1$ ) ligado na posição 2 do núcleo quinolinico do composto **3a**, logo a seguir em 8,07 ppm é possível observar um duplo (J = 2 Hz, 1H) referente ao hidrogênio ( $\text{H}^2$ ) ligado na posição 8 do núcleo quinolinico do composto **3a**. No deslocamento químico de 8,00 ppm observa-se um duplo (J = 8,9 Hz, 1H) referente ao hidrogênio ( $\text{H}^3$ ) ligado na posição 5 do composto **3a**. Entre 7,66-7,63 ppm observa-se um multiplo, com integral relativa de 2 hidrogênio, referente aos hidrogênios denominados  $\text{H}^4$  na Figura 24. Entre 7,53-7,37 ppm é possível observar um multiplo com integral relativa de 4 hidrogênios, relativos aos hidrogênios denominados na Figura 25 como  $\text{H}^5$ .

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (Figura 26), é possível observar 13 sinais, no deslocamento químico entre 150,38-121,93 ppm, referente aos 15 carbonos presentes na estrutura do composto **3a**.



**Figura 25.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .

A seguir será exposta na Figura 24 a análise de HRMS realizada com o composto **3a** (massa exata calculada: 319,9745, massa encontrada: 319,9754) (Figura 24).

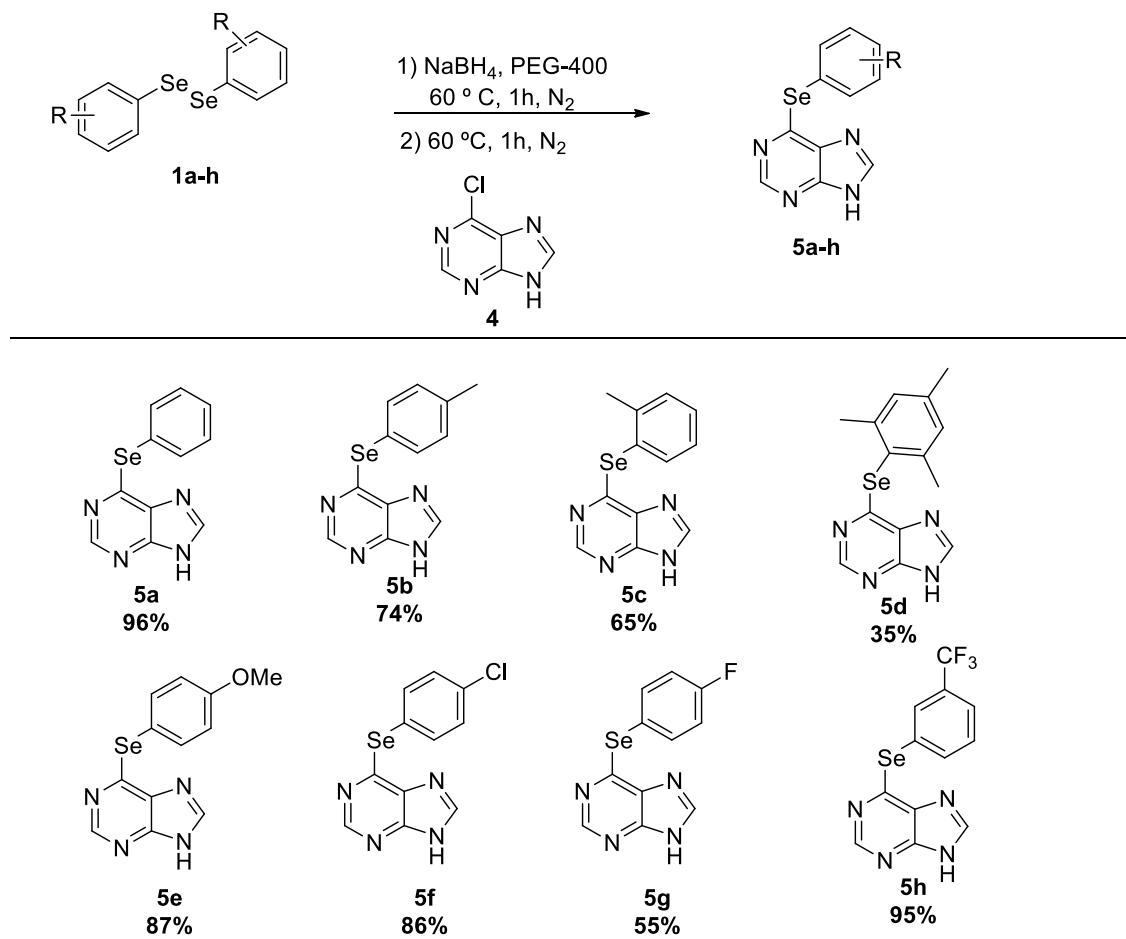


**Figura 26.** HRMS do composto **3a**.

É possível observar na Figura 24 a presença do íon molecular do composto **3a**, confirmando assim a massa do composto **3a** sintetizado.

### 3.2 - Síntese de 6-ariselaniipurinas 5a-h.

Com a purina **4**, foi possível obter o produto **5a** com excelente rendimento utilizando o método **B** (PEG-400 (1 mL), NaBH<sub>4</sub> (1 mmol) e os disselenetos de difenila **1a** (Tabela 1). A partir desse resultado, foram realizadas diversas reações utilizando a 6-cloropurina **4**, reagindo essas com diferentes disselenetos de diarila **1a-h** para obter as 6-ariselaniipurinas **5a-h** (Figura 27).



**Figura 27.** 6-ariselaniipurinas **5a-h** sintetizadas.

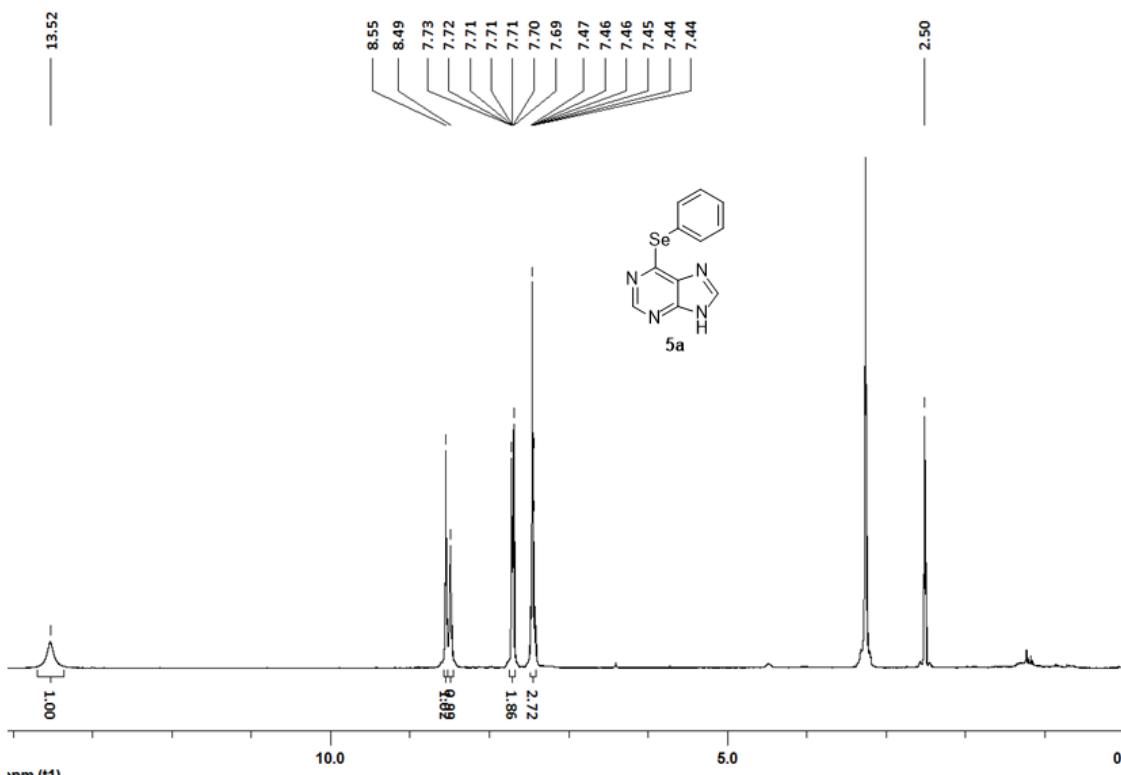
A reação ocorreu de maneira satisfatória, os produtos sintetizados foram obtidos com excelentes rendimentos, quando se utilizou espécies nucleofílicas ariselaniil com grupos doadores e retiradores de elétrons (Figura 27). Rendimentos moderados fora obtidos quando se utilizou disselenetos *p* e *o*-toluila (74% (**5b**) e 65% (**5c**), Figura 27). Utilizando disselento de dimesitila, o

produto desejado foi obtido com baixo rendimento (**5d**, 35% de rendimento) devido ao impedimento estérico causado pelas metilas presentes neste núcleo.

Os produtos **5a-h** foram extraídos do meio reacional por precipitação, utilizando uma solução de ácido clorídrico (pH 6) (30 mL). Após a adição da solução ácida no meio reacional e a precipitação, os produtos foram coletados em um papel filtro, lavado com solução de ácido clorídrico (pH 6) e após foi lavado com hexano. Depois dessa lavagem o papel filtro foi lavado com acetato de etila para ser coletado uma solução contendo acetato de etila e o produto da reação (**5a-h**, Figura 27), a solução foi concentrada no rota evaporador e pela bomba de alto vácuo.

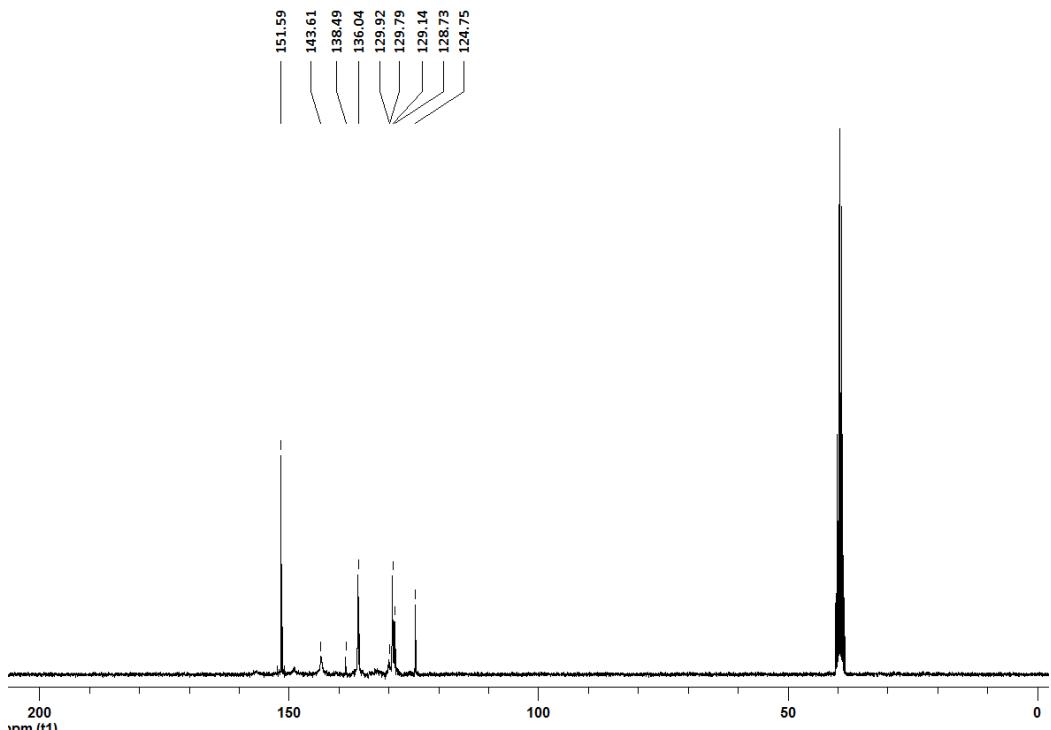
O composto **5g** foi purificado de maneira diferente dos demais compostos **5**. Esse composto se apresenta com um líquido amarelo, não sendo possível realizar a purificação desta por precipitação. Foi realizado para a obtenção desse composto **5g** uma extração utilizando uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e acetato de etila. A fase orgânica do composto obtido foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no rota-evaporador, por fim, o produto **5g** foi purificado por coluna cromatográfica. (Eluente AcOEt / hexano, 70:30)

Os compostos **5a-h** foram caracterizados pelas análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e confirmados por HRMS. A seguir serão apresentadas as análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Figura 28 e 29, respectivamente) e HRMS (Figura 30) do composto **5a**.



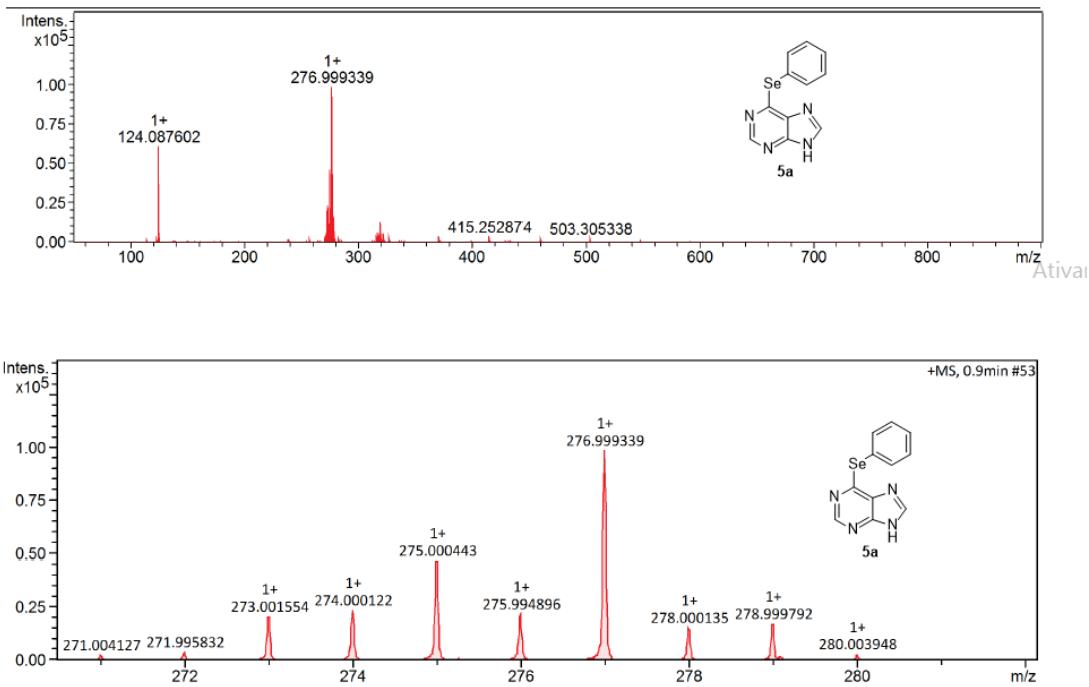
**Figura 28.** RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) do composto **5a** em DMSO-d<sub>6</sub>.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5a**, é possível observar um simpleto largo em 13,52 ppm, com integral relativa de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio na posição 9 do núcleo purínico (Figura 28). A seguir no espectro, no deslocamento químico de 8,55 ppm observa-se um simpleto com integral relativa de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono da posição 2 do composto **5a**. Em 8,49 ppm observa-se um simpleto, com integral relativa de 1 hidrogênio, esse sinal é relativo ao hidrogênio ligado na posição 8 do núcleo purínico do composto **5a**. No deslocamento químico de 7,73-7,69 ppm na figura 28, é possível observar um multiplet com integral relativa de 2 hidrogênio e entre 7,47-7,44 ppm, observa-se outro multiplet com integral relativa de 3 hidrogênios. Esses dois multipletos são referentes aos hidrogênios presente na porção fenílica do composto **5a**.



**Figura 29.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) do composto **5a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a**, é possível observar 9 sinais, 4 deles relativos ao núcleo fenílico do composto **5a** (Figura 29). Os outros 5 sinais presentes no espectro da figura 29 são relativos aos 5 carbonos do núcleo purínico do composto **5a**. Os compostos sintetizados demonstraram resultados importantes em ensaios biológicos, como atividade antioxidante e atividades relacionadas a inibição da enzima acetilcolina esterase, fornecendo em ensaios biológicos, dados que apontam melhora na memória em camundongos.

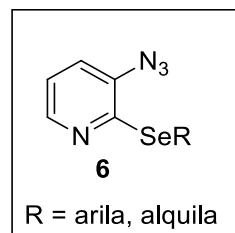


**Figura 30.** Análise de HRMS realizada com o composto **5a**.

### 3.3 - Síntese dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis **8**.

#### 3.3.1 - Síntese de 2-arilselanil-3-azidopiridinas **6**.

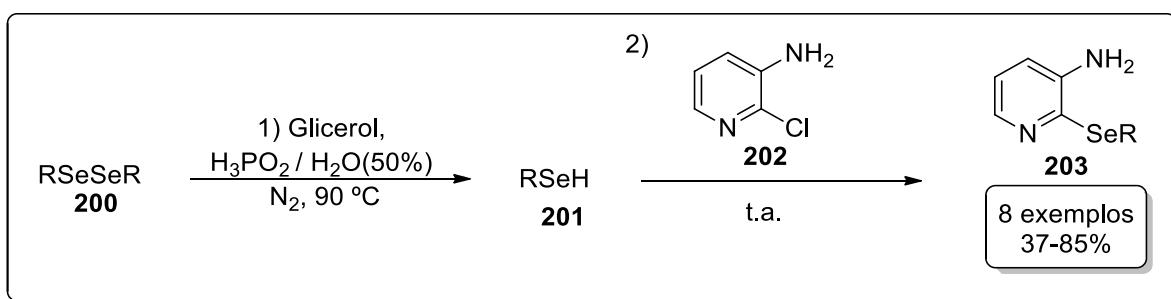
Inicialmente foi necessário realizar a síntese de 2-arilselanil-3-azidopiridinas **6**. Nosso grupo de pesquisa publicou recentemente uma metodologia eficiente para a obtenção dessa classe de compostos.<sup>73</sup>



**Figura 31.** Estrutura química da 2-arilselanil-3-azidopiridina **6**.

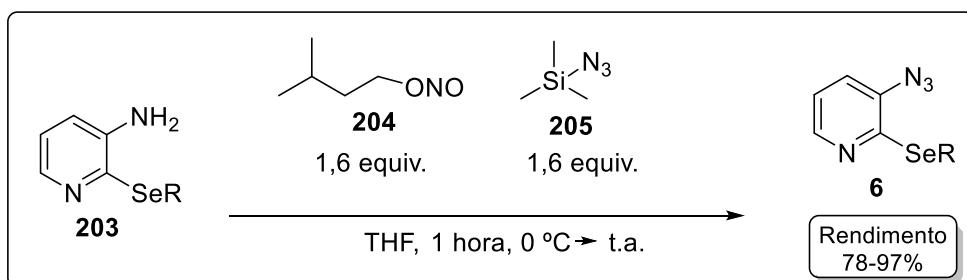
<sup>73</sup> Schumacher, R. F.; Von Laer, P. B.; S. Betin, E. S.; Cargnelutti, R.; Perin, G.; Alves, D. J. *Braz. Chem. Soc.* **2015**, 26, 2298.

A síntese das 2-arilselanil-3-azidopiridinas **6** pode ser realizada utilizando como material de partida a 3-amino-2-cloropiridina **202**. Em um primeiro momento é realizado uma reação de arilselenação, utilizando um meio reacional com glicerol como solvente, disselenetos de diarila **200** e ácido hipofosforoso/água (50%) para a formação *in situ* do benzenosselenol **201**, logo após é adicionado ao meio reacional a 3-amino-2-cloropiridina **202**. Essa reage com o benzenosselenol formado *in situ*, fornecendo as 3-amino-2-arilselanilpiridinas **203** como produto da reação (Esquema 39).<sup>73</sup>



**Esquema 38**

Após a obtenção da 3-amino-2-arilselanilpiridina **203**, esse composto foi submetido a uma reação utilizando THF como solvente, foi adicionado no meio reacional sob um banho de gelo, *isopentilnitrito* **204** para que, em um primeiro momento, ocorra uma diazotação da porção amina do composto **203** (Esquema 4). Posteriormente a essa diazotação, adicionou-se a trimetil-sililazida **205** para promover uma reação de substituição nucleofílica, fornecendo a 2-arilselanil-3-azidopiridina **6**.

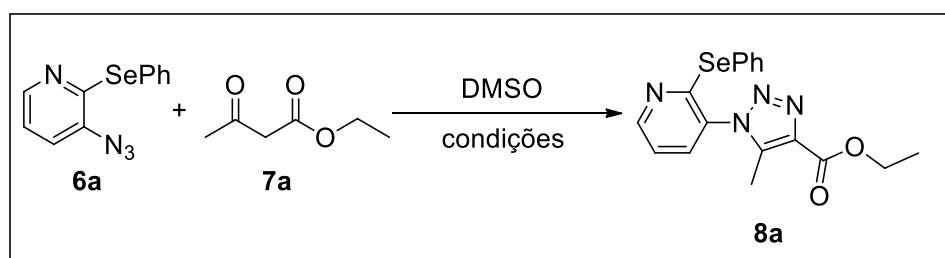


**Esquema 39**

### **3.3.2 - Síntese e caracterização dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis 8.**

Com a obtenção das 2-arilselanil-3-azidopiridinas **6**, foi realizada a primeira tentativa de obter 1,2,3-triazois através de uma cicloadição 1,3-dipolar organocatalisada, utilizando como substrato acetoacetato de etila **7a** e a azida **6a**. Foi utilizado um meio reacional com 0,3 mmol de acetoacetato de etila **7a**, 0,33 mmol de 2-fenilselanil-3-azidopiridina **6a**, dietilamina (1 mol%) como organocatalisador e dimetilsulfoxido (DMSO) (0,5 mL) como solvente. Após 2,5 horas de reação foi possível obter o produto desejado **8a** com 60% de rendimento isolado (Linha 1, Tabela 3). Com base nesse resultado, decidiu-se realizar a reação com as mesmas condições reacionais, porem aumentando o tempo para favorecer o consumo total dos materiais de partida. Com 6,5 horas de reação foi possível observar por cromatografia de camada delgada (CCD) o consumo total do substrato acetoacetato de etila **7a** e obter o produto **8a** com 99% de rendimento (Linha 2, Tabela 3). Foi realizada também a reação na ausência de organocatalisador, porem foi possível obter o produto **8a** somente com 7% de rendimento após 72 horas de reação (Linha 3, Tabela 3).

**Tabela 3.** Otimização das condições reacionais para a síntese de **8a**.



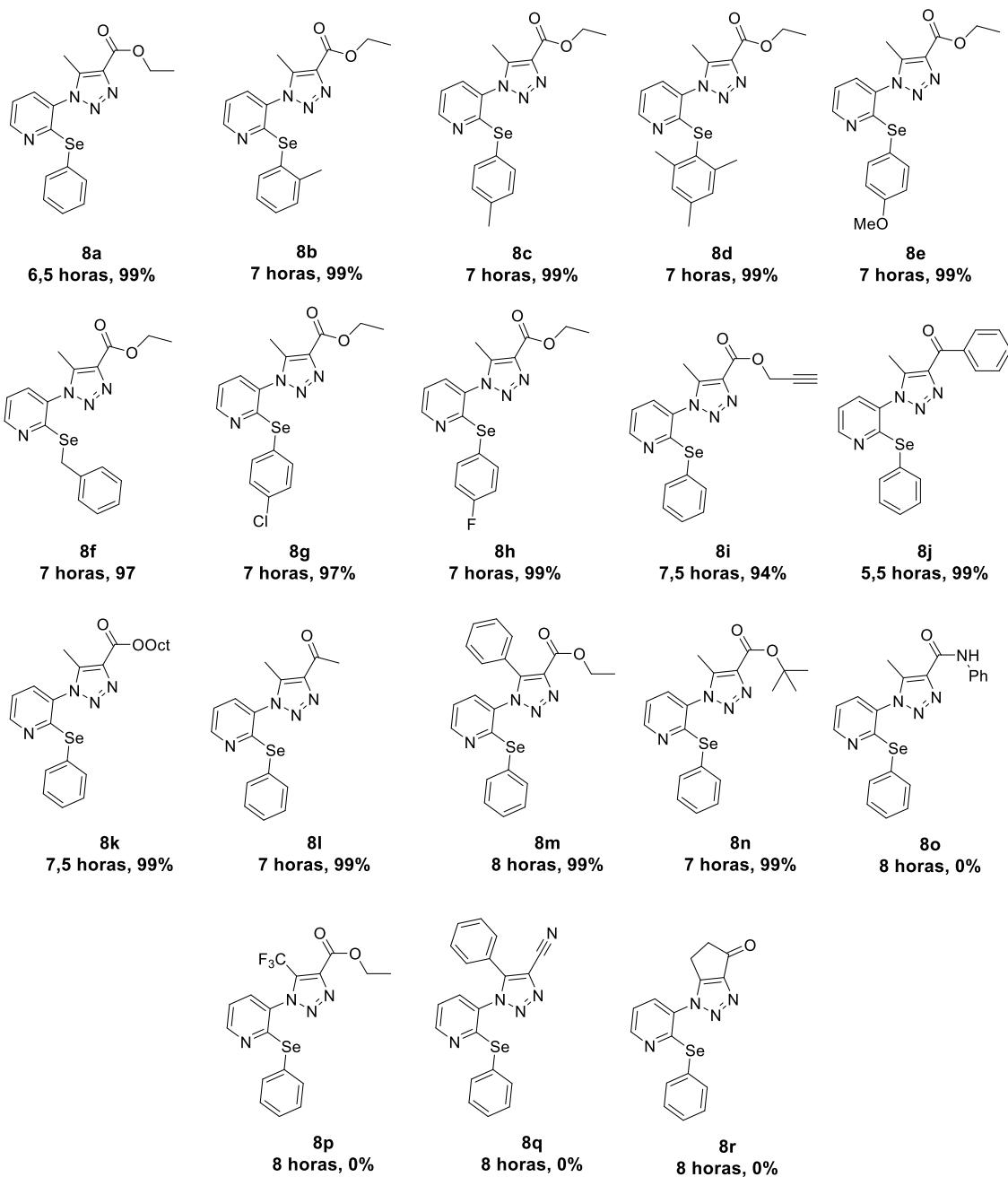
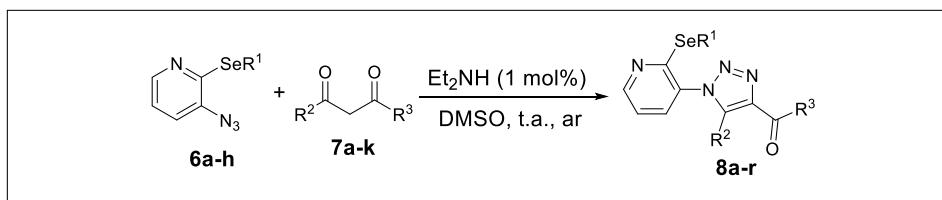
Linha	Condição	Tempo	Rendimento <b>8a</b> (%) <sup>a</sup>	Organocatalisador
1	t.a.	2,5 horas	60	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
2	t.a.	6,5 horas	99	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
3	t.a.	72 horas	7	-
4	U.S.,amp. 40%	10 min	27	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
5	U.S.,amp. 60%	10 min	69	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
6	U.S., amp. 80%	10 min	35	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
7	U.S., amp. 60%	10 min	68	Et <sub>2</sub> NH (5 mol%)
8	M.O., 80 °C	20 min	53	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
9	M.O., 100 °C	20 min	68	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
10	M.O., 100 °C	30 min	28	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
11	M.O., 50 °C	30 min	78	Et <sub>2</sub> NH (1 mol%)
12	M.O., 100 °C	30 min	Traços	<i>L</i> -Prolina (1 mol%)
13	U.S., amp. 60%	20 min	Traços	<i>L</i> -Prolina (1 mol%)
14	M.O., 100 °C	30 min	35	Piperidina (1 mol%)
15	U.S., amp. 60%	20 min	41	Piperidina (1 mol%)
16	M.O., 50 °C	30 min	84	Et <sub>2</sub> NH (3 mol%)
17	U.S., Amp 20%	20 min	56	Et <sub>2</sub> NH (3 mol%)

<sup>a</sup> Rendimento isolado.

Foram realizadas também reações utilizando fontes de energia alternativas, como aquecimento em micro-ondas científico e sonda de ultrassom. Diferentes amplitudes e temperaturas foram utilizadas, variou-se também o organocatalisador, testando outras aminas secundárias como *L*-prolina e a piperidina (Linhas 4-17, Tabela 3). Os melhores resultados nas reações que utilizaram essas fontes alternativas de energia foram, no micro-ondas, com 3 mol% de Et<sub>2</sub>NH, 50 °C e um tempo reacional de 30 minutos, forneceu o produto

com um rendimento de 84% (Linha 16, Tabela 3), e com a sonda de ultrassom foi o meio reacional utilizando 1 mol% de Et<sub>2</sub>NH, amplitude 60% e um tempo de 10 minutos, forneceu o produto com um rendimento de 69% (Linha 5, Tabela 3.).

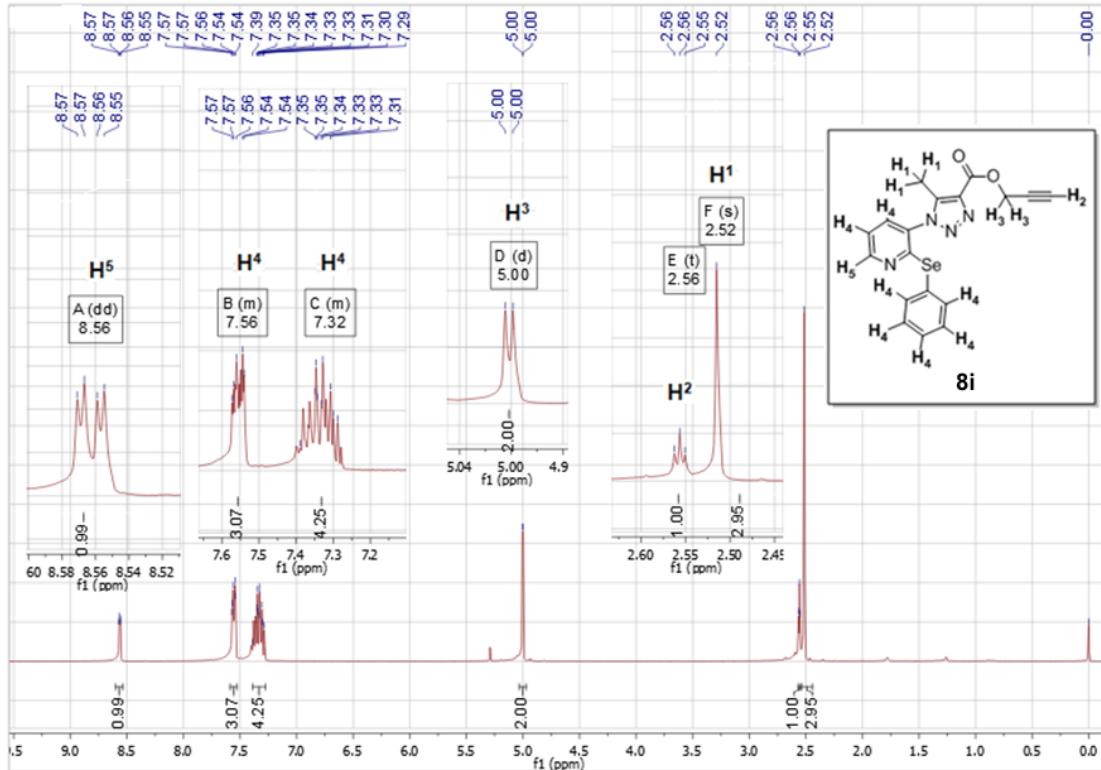
Após estabelecida a melhor condição reacional (Linha 2, Tabela 3), foram realizadas reações com o objetivo de aumentar a variabilidade de produtos desse trabalho, realizando variações tanto nas azidas **6a-h**, como nos compostos carbonílicos alfa-ativados **7a-k** (Figura 32). Nos reagentes contendo a porção azida, realizou-se alterações na posição 2 do núcleo piridínico, utilizando para a reação diferentes arilselanil piridino azidas (Figura 32).



**Figura 32.** Exemplos de 1,2,3-triazois 1,4,5-funcionalizados sintetizados.

Todos os compostos demonstrados na Figura 32 tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de

hidrogênio e carbono (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e por espectrometria de massas de alta resolução (*HRMS*). Serão discutidas a seguir as análises realizadas para a molécula **8i** (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HRMS, Figuras 33, 34 e 35, respectivamente).

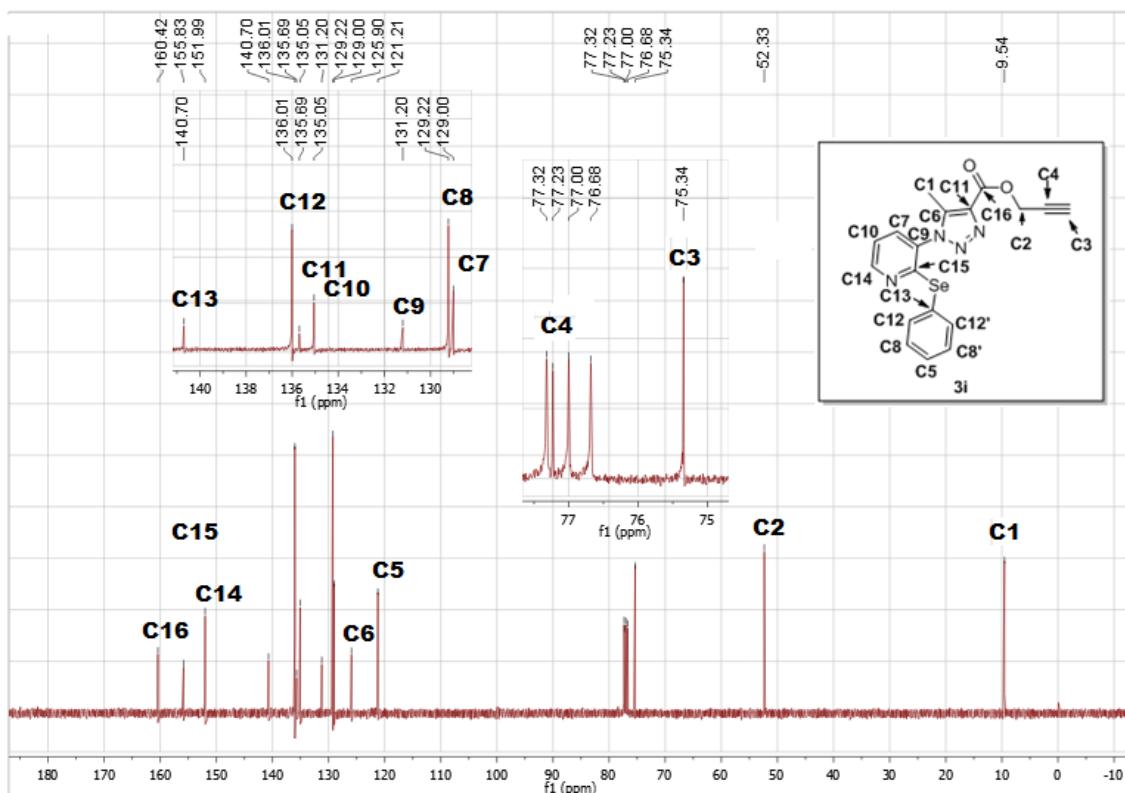


**Figura 33** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8i** em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  (RMN  $^1\text{H}$ ) é possível observar no deslocamento químico de 2,52 ppm um simpleto, com uma integral relativa de 3 hidrogênios, relativo aos hidrogênios presentes na metila localizada na posição 5 do núcleo triazólico do composto **8i** (**H<sup>1</sup>**, Figura 33). No deslocamento químico de 2,56 ppm é possível observar um tripleto com uma integral relativa de 1 hidrogênio e com uma constante de acoplamento *J* de 2,4 Hz. Esse sinal é referente ao hidrogênio ligado ao carbono *sp* (**H<sup>2</sup>**, Figura 33). Esse hidrogênio se apresenta como um tripleto devido ao seu acoplamento com os hidrogênios (**H<sup>3</sup>**, Figura 33) presentes na posição propagólica da molécula. No deslocamento químico de 5 ppm observa-se um dupletos com uma integral relativa de 2 hidrogênios e com uma constante de acoplamento *J* de 2,4 Hz. Esse

sinal é referente aos hidrogênios presentes na posição propagólica da molécula (**H**<sup>3</sup>, Figura 33), o sinal se apresenta como um duplo devido ao acoplamento dos hidrogênios **H**<sup>3</sup> com o hidrogênio **H**<sup>2</sup>. No deslocamento químico de 7,34 ppm e 7,56 ppm observa-se dois multipletos, com integral relativa de 4 e 3 hidrogênios respectivamente. Esses sinais são referentes aos hidrogênios presentes na posição 4 e 5 do núcleo piridínico da molécula **3i** e aos hidrogênios presentes no anel benzênico da molécula (**H**<sup>4</sup>, Figura 33). No deslocamento químico de 8,57 ppm é possível observar um duplo duplo com uma integral relativa de um hidrogênio, referente ao hidrogênio presente na posição 6 do núcleo piridínico (**H**<sup>5</sup>, Figura 33) da molécula **3i**. Esse sinal se apresenta na forma de duplo duplo com constantes de acoplamento *J* igual a 4,8 e 1,7 devido ao acoplamento do hidrogênio da posição 6 (**H**<sup>5</sup>, Figura 32) do núcleo piridínico com os hidrogênios da posição 4 e 5 (**H**<sup>4</sup>, Figura 33) desse núcleo.

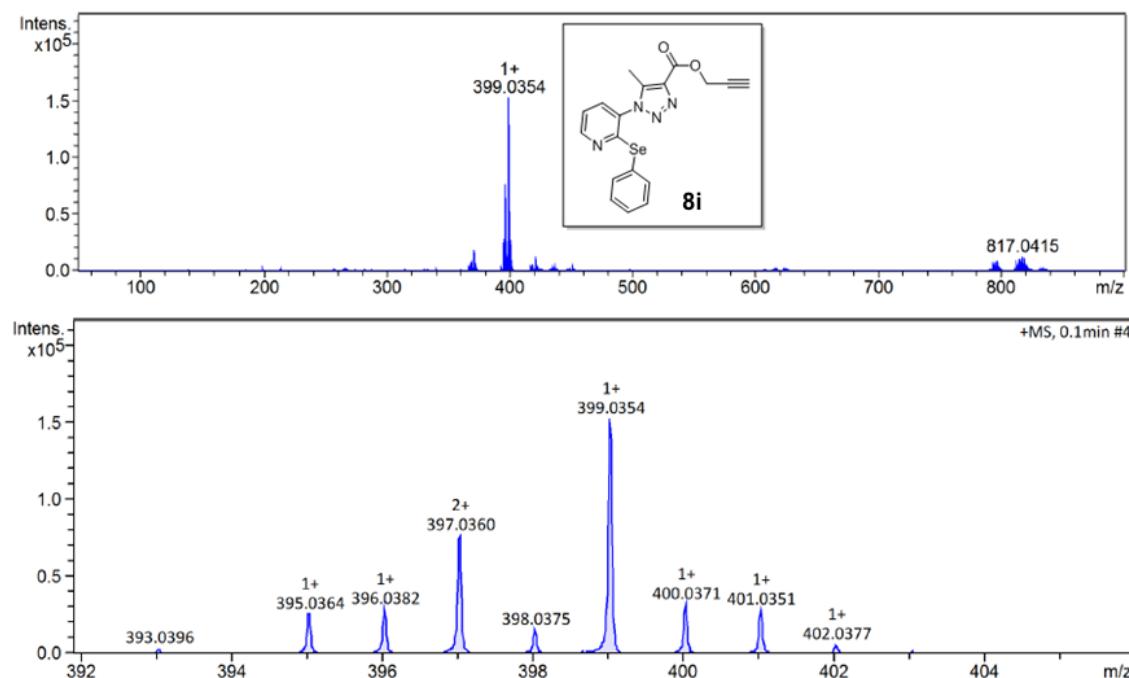
No espectro de RMN <sup>13</sup>C é possível observar 16 sinais referentes aos 18 carbonos presentes na molécula (Figura 34).



**Figura 34.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) da molécula **8i** em  $\text{CDCl}_3$ .

No deslocamento químico de 9,54 ppm observa-se um sinal referente ao carbono da metila presente na posição 5 do núcleo triazólico (**C1**, Figura 34). No deslocamento químico de 52,33 ppm observa-se um sinal referente ao carbono **C2** (Figura 34), e em 75,34 observa-se um sinal referente ao carbono  $sp^3$  ligado diretamente ao átomo de oxigênio e a um carbono  $sp$  (**C3**, Figura 33). Em 77,23 ppm observa-se um sinal de pequena intensidade referente ao carbono quartanário  $sp$  **C4** (Figura 34). Entre a região de deslocamento químico de 121,23 ppm e 160,43 ppm observa-se 12 sinais referentes a 14 carbonos, sendo destes 13 presentes nos três núcleos aromáticos da molécula (**C5-C15**, Figura 34) e um sinal em 160,43 ppm referente ao carbono da carbonila, esse ligado a posição 4 do núcleo triazólico (**C16**, Figura 34).

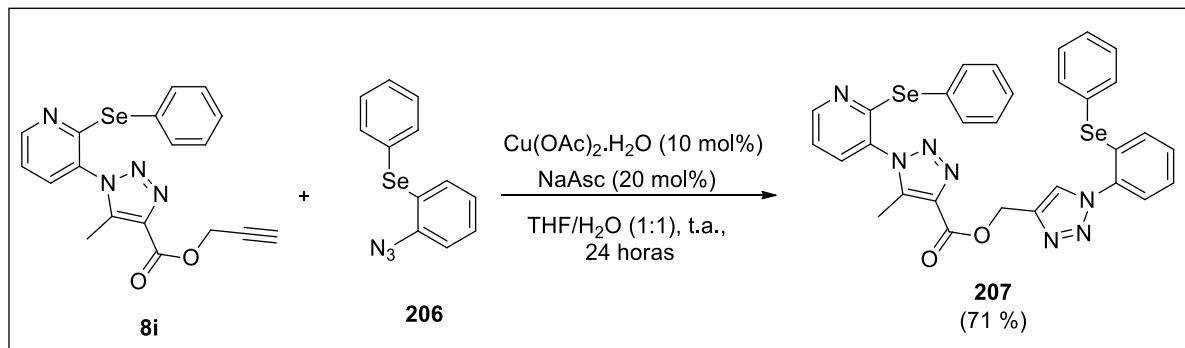
No espectro de massas de alta resolução (HRMS) (Figura 35) foi possível observar o pico do íon molecular do composto **8i** somado a um átomo de hidrogênio ( $M+1$ ), com a massa exata de 399,0354 (massa calculada = 399,0360).



**Figura 35.** Espectro de massa de alta resolução do composto **3i**.

Com o objetivo de testar possíveis aplicações futuras para os arilseleno piridino-triazoil carboxilatos **8**, realizou-se uma reação de cicloadição 1,3-dipolar

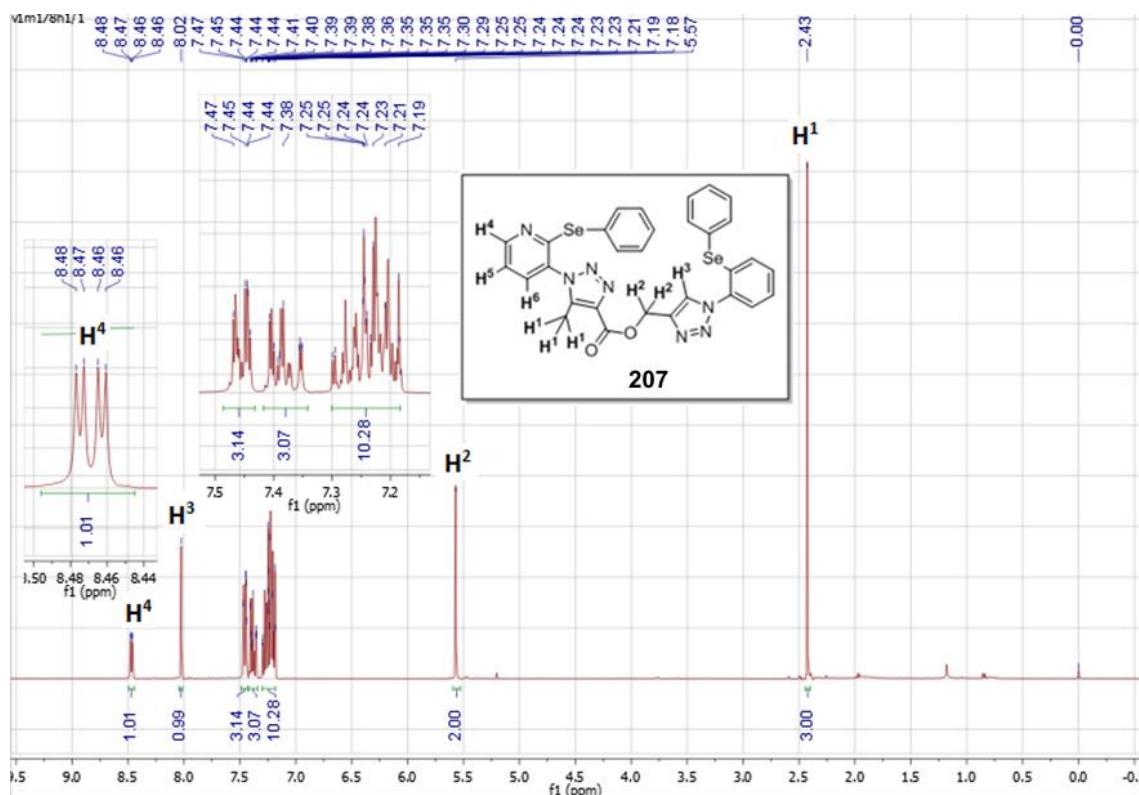
utilizando como materiais de partida o composto **8i** (0,3 mmol) e o 3-azido-2-fenilselanol-benzeno **206** (0,33 mmol) (Esquema 41). Foram utilizados para esta cicloadição acetato de cobre monohidratado ( $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (10 mol%) como catalisador, ascorbato de sódio (NaAsc) (20 mol %) e uma mistura de THF/água (1:1) (0,5 mL) como solvente (Esquema 41). A reação ocorreu em temperatura ambiente durante 24 horas, sendo possível observar por cromatografia de camada delgada o consumo total do composto **8i**. Após a purificação por coluna cromatográfica foi possível obter 71% do produto desejado **207** (Esquema 41).



**Esquema 40**

O composto **207** foi caracterizado utilizando as análises de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e por HRMS (Figuras 36, 37 e 38, respectivamente) que confirmaram a estrutura do produto obtido.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observa-se no deslocamento químico de 2,43 ppm um simpleto com uma integral relativa de três hidrogênios presentes na metila ligada a posição 5 do núcleo triazólico derivado do composto **8i** ( $\text{H}^1$ , Figura 36).



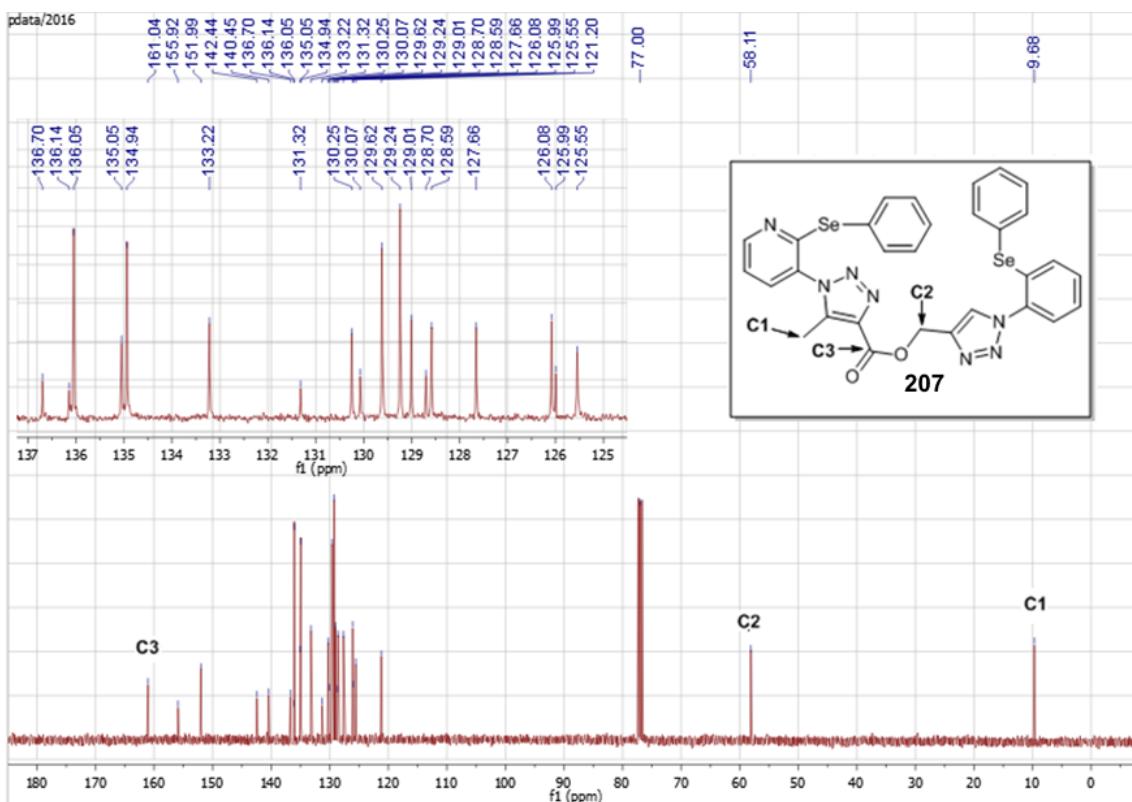
**Figura 36.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **207** em  $\text{CDCl}_3$ .

No deslocamento químico de 5,57 ppm observa-se um simpleto com integral relativa de 2 hidrogênios, esse sinal é referente aos hidrogênios presentes no metíleno que se encontra diretamente ligado a um átomo de oxigênio ( $\text{H}^2$ , Figura 36). Na região de deslocamento químico entre 7,19-7,30 ppm observa-se um multipleto com integral relativa de 10 hidrogênios, entre 7,35-7,43 ppm observa-se outro multipleto com integral relativa de 3 hidrogênios e entre 7,44-7,47 ppm observa-se um multipleto com integral relativa de 3 hidrogênios. No deslocamento químico de 8,02 ppm é possível observar um simpleto com integral relativa de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado na posição 5 do núcleo triazólico formado na reação de cicloadição ( $\text{H}^3$ , Figura 36).

Na região do espectro de deslocamento químico de 8,47 ppm observa-se um duplo dupleto referente ao hidrogênio presente na posição 6 do núcleo piridínico ( $\text{H}^4$ , Figura 36). Esse sinal se apresenta na forma de um duplo dupleto devido ao acoplamento do hidrogênio da posição 6 ( $\text{H}^4$ , Figura 36) com os hidrogênios da posição 5 ( $\text{H}^5$ , Figura 36) e posição 4 ( $\text{H}^6$ , Figura 36),

apresentando constantes de acoplamento  $J_{\text{H}4-\text{H}5}$  igual a 4,8 Hz e  $J_{\text{H}4-\text{H}6}$  1,7 Hz, respectivamente.

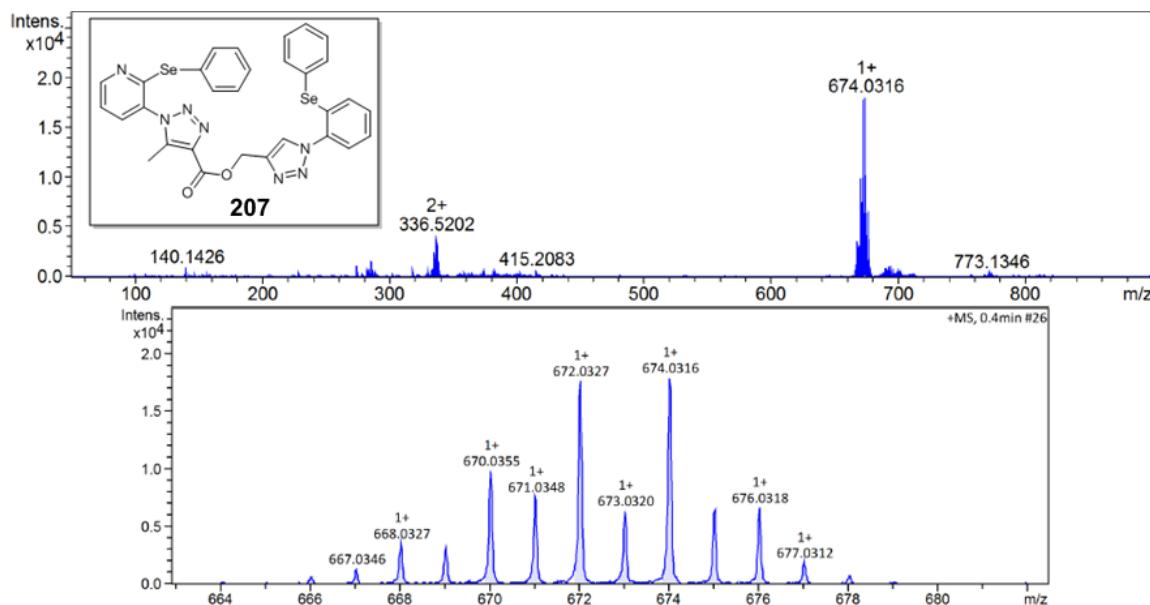
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **207** observa-se 26 sinais referentes aos 30 carbonos da molécula **207** (Figura 37).



**Figura 37.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) da molécula **207** em  $\text{CDCl}_3$ .

No deslocamento químico de 9,68 ppm observa-se um sinal intenso referente ao carbono da metila ligado a posição 5 de um dos núcleos triazólicos (**C1**, Figura 36). Em 58,33 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono  $\text{sp}^3$  do metíleno ligado a um átomo de oxigênio (**C2**, Figura 36). Na região de deslocamento químico entre 123,20 ppm e 163,04 ppm observa-se 24 sinais referentes aos 28 carbonos restantes da molécula **207**. Todos esses carbonos se encontram em sistemas aromáticos com exceção do carbono da carbonila (**C3**, Figura 36). Observa-se também que 10 desses 24 sinais na região entre 123,30-163,04 ppm são de baixa intensidade, característico de carbonos quartanários. Esses sinais confirmam a presença dos 10 carbonos quartanários existentes na molécula **207**.

Na análise realizada no espectrômetro de massas de alta resolução (HRMS) foi possível observar a massa do composto sintetizado, confirmando assim a estrutura do composto **207** (massa do composto **207** calculada [M + 1]: 674,0322, encontrada: 674,0316) (Figura 38).



**Figura 38.** Espectro de HRMS do composto **207**.

## **Considerações Finais e Perspectivas**

## **4-Considerações Finais.**

Neste trabalho foi destacado a síntese de diversos heterociclos funcionalizados com grupamentos arilselanil, obtendo excelentes resultados.

As reações para a síntese das 4-arilselanil-7-cloroquinolinas **3a-h** foram realizadas com sucesso, sendo possível obter diferentes 4-arilselanil-7-cloroquinolinas contendo grupamentos arilselanila com substituintes doadores ou retiradores de elétrons. O sistema utilizando ácido hipofosforoso e água foi muito eficiente para a formação de espécies nucleofílicas de selênio, se apresentando com uma metodologia alternativa para esse tipo de funcionalização em heterociclos. Os resultados da síntese desses compostos e os dados referentes as suas atividades biológicas, estudas no nosso grupo de pesquisa, foram publicados na revista *Tetrahedron Letters*, no ano de 2017.

Os compostos 6-arilselanilpurinas **5a-h** foram sintetizados de maneira satisfatória. A síntese foi realizada utilizando espécies de disselenetos de diarila contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons. Realizou-se de maneira satisfatória, a síntese utilizando um grupamento que apresenta um impedimento estérico (Disseleneneto de dimesitila **5d**). A funcionalização de outros heterociclos utilizando o sistema PEG-400, NaBH<sub>4</sub> e disselenetos de difenila foi realizada com sucesso. Após a coleta dos dados obtidos na síntese e da obtenção dos dados obtidos nos ensaios biológicos, esses resultados foram publicados na revista *Bioorganic & Medicinal Chemistry* no ano de 2017.

Os resultados obtidos na síntese e funcionalização dos arilselenopiridino-triazoil carboxilatos foram considerados ótimos, fornecendo uma metodologia para a obtenção de arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis, onde os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios. Foi possível também realizar a funcionalização de um arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis (composto **8i**) ocasionando a formação de um segundo heterociclo triazólico na molécula (composto **207**). Os estudos realizados nessa síntese foram publicados na revista *Chemstry Select*, no ano de 2017.

## **Parte Experimental**

## **5. Parte Experimental**

### **5.1 Materiais e Métodos**

#### **5.1. 1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espetrômetro Bruker ARX que opera na frequência de 400 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e na frequência de 100, ou 126 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$  (Nos departamentos de Química da UFRGS, UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplo, dd = duplo duplo, t = triplo, m = multipleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### **5.1.2 Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho de espectrometria Bruker Micro TOF-QII (10416) que se encontra na Universidade de Caxias do Sul (UCS) (Caxias do Sul- RS).

#### **5.1.3 Solventes e Reagentes**

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados através de destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução ácida de vanilina.

## **5.2. - Procedimentos Experimentais**

### **5.2.1. - Síntese 4-arilselanil-7 cloroquinolinas 3a-h.**

Em um tubo de Schlenk adicionou-se 0,25 mmol de disseleneto de difenila **1a** e 0,5 mL da solução, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O(50%) à 60 °C sob atmosfera inerte de nitrogênio, após um tempo de 60 minutos foi adicionado 0,5 mmol da 4,7-dicloroquinolina **2** e a reação ocorreu por mais 60 minutos. Os produtos **3a-h** foram extraídos do meio reacional utilizando uma solução aquosa de bicarbonato de sódio(3 x 50 mL) e acetato de etila. As fases orgânicas dos compostos obtidos foram secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas no rota-evaporador e por fim, os produtos foram purificados por coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

### **5.2.2 - Síntese de 6-arilselanilpurinas 5a-h.**

Em um tubo de Schlenk adicionou-se solvente PEG-400, NaBH<sub>4</sub> (1 mmol) e o disseleneto de diarila **1** apropriado (0,25 mmol). O sistema ficou reagido por 60 minutos à 60 °C sob atmosfera inerte de nitrogênio, após esse tempo adicionou-se a 6-cloropurina **4** (0,5 mmol) e deixou-se o sistema reagindo por mais 60 minutos para a obtenção dos produtos **5a-h**. Os produtos foram extraído do meio reacional por precipitação, utilizando uma solução de ácido clorídrico (pH 6) (30 mL). Após a adição da solução ácida no meio reacional e a precipitação, os produtos foram coletados em um papel filtro, lavado com solução de ácido clorídrico (pH 6) e após foi lavados com hexano. Depois dessa lavagem o papel filtro é lavado com acetato de etila para ser coletado uma solução contendo acetato de etila e o produto da reação, a solução foi concentrada no rota evaporador e pela bomba de alto vácuo.

### **5.2.3. Procedimento Geral para a Síntese dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis 8a-l:**

Em tubo de ensaio adicionou-se a 3-azido-2aril-selanilpiridina **6a-h**(0,33 mmol), o composto carbonílico alfa-ativado **7a-m** (0,3 mmol), Et<sub>2</sub>NH (1 mol%) e DMSO (1 mL). A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação magnética

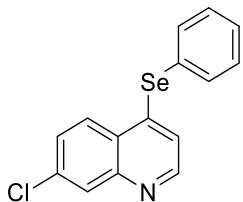
em atmosfera aberta, onde o consumo dos materiais de partida e a formação dos produtos foram observados por placas de cromatografia em camada delgada (CCD) (tempos de reação indicados na Figura 10). Após o total consumo do composto carbonílico alfa-ativado **7a-n** realizou-se purificou-se o produto desejado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (75:25) como eluente.

#### **5.2.4. - Procedimento para a síntese do composto 207**

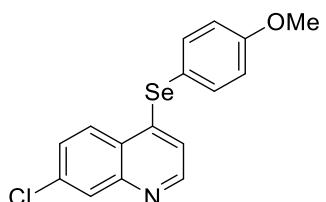
Em um tubo de ensaio adicionou-se 0,3 mmol do composto **8i**, 0,33 mmol da 2-azido-1-fenilselanil benzeno **206**, acetato de cobre monohidratado ( $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (10 mol%) como catalisador, ascorbato de sódio (NaAsc) (20 mol %) e uma mistura de THF/água (1:1) (0,5 mL) como solvente. A reação ocorreu em temperatura ambiente durante 24 horas, foi possível observar por cromatografia de camada delgada o consumo total do composto **8i**, após a purificação por coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (40:60) como eluente.

### 5.3 Dados Experimentais dos compostos sintetizados.

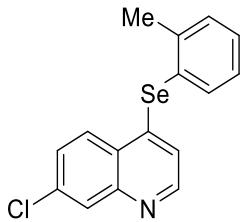
#### 5.3.1 - Dados espectrais das 4-arylselanil-7-cloroquinolinas 3a-h.



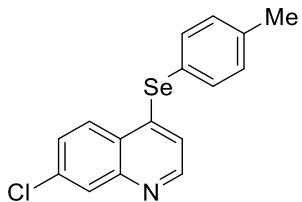
**7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina 3a:** Rendimento: 0,155 g (97%); sólido amarelo pálido; p.f. 81-83 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,50 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 4H), 6,97 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,38, 148,10, 145,86, 136,14, 135,56, 130,00, 129,36, 128,82, 127,50, 126,60, 126,23, 126,04, 121,93. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 321 (42), 320 (21), 319 (100), 317 (49), 284 (33), 282 (18), 241 (25), 239 (77), 204 (70), 162 (18), 142 (15), 135 (30), 127 (29), 99 (44), 77 (29), 75 (11), 51 (25). HRMS calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClINSe}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  319,9745. Encontrado: 319,9755.



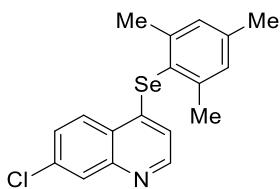
**7-cloro-4-((4-metoxifenil)selanil)quinolina 3b:** Rendimento: 0,124 g (71%); sólido laranja; p.f. 113-115 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,48 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (dd,  $J$  = 8,8; 2,1 Hz, 1H), 6,96 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,98, 150,31, 148,01, 147,54, 138,54, 135,57, 128,81, 127,43, 126,32, 126,07, 120,84, 115,86, 115,43, 55,35. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 351 (23), 350 (10), 349 (53), 347 (26), 271 (38), 269 (100), 254 (16), 234 (12), 191 (13), 135 (11), 99 (20), 77 (5), 63 (7). HRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNOSe}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  310,9602. Encontrado: 310,9597.



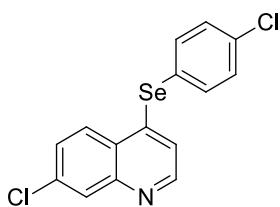
**7-cloro-4-(o-toluylselanil)quinolina 3c:** Rendimento: 0,135 g (81%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,49 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J$  = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,25, 148,00, 145,56, 142,62, 137,64, 135,45, 130,84, 130,18, 128,76, 127,37, 127,33, 126,49, 126,46, 126,19, 120,85, 22,61. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 335 (5), 333 (16), 331 (9), 281 (24), 252 (32), 217 (15), 208 (21), 207 (100), 190 (16), 135 (18), 99 (6), 91 (23), 73 (44), 44 (44). HRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNSe}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  333,9901. Encontrado: 333,9896.



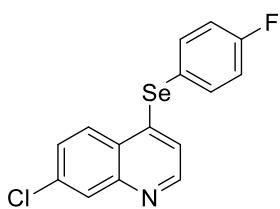
**7-cloro-4-(p-toluylselanil)quinolina 3d:** Rendimento: 0,145 g (87%); sólido amarelo pálido; p.f. 93-95 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,47 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,19 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,32, 148,24, 146,40, 139,75, 136,35, 135,57, 130,87, 128,91, 127,44, 126,59, 122,40, 121,73, 120,72, 21,18. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 335 (42), 334 (20), 333 (100), 331 (49), 329 (18), 318 (19), 298 (20), 283 (20), 281 (17), 255 (27), 253 (90), 252 (33), 238 (21), 218 (80), 217 (31), 207 (21), 165 (23), 135 (34), 127 (22), 99 (41), 91 (55), 77 (3), 73 (16), 65 (27), 44 (42). HRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNSe}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  333,9901. Encontrado: 333,9897.



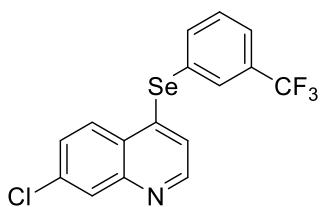
**7-cloro-4-(mesitilselanyl)quinolina 3e:** Rendimento: 0,155 g (86%); sólido amarelo pálido; p.f. 37-39 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,42 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J$  = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,59 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,28, 148,03, 146,25, 143,90, 140,25, 135,32, 129,30, 128,79, 127,14, 126,27, 126,24, 123,70, 118,92, 23,82, 21,02. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 363 (41), 361 (100), 359 (48), 346 (17), 311 (19), 281 (89), 265 (36), 246 (25), 230 (29), 198 (19), 178 (13), 176 (30), 135 (20), 119 (86), 105 (39), 99 (24), 91 (76), 77 (40), 73 (16), 41 (30). HRMS calculado para:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClINSe}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,0214. Encontrado: 362,0199.



**7-cloro-4-((4-chlorofenil)selanyl)quinolina 3f:** Rendimento: 0,132 g (75%); sólido amarelo; p.f. 56-58 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,55 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 8,08 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,37 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,91, 150,42, 148,27, 145,09, 137,26, 135,84, 130,33, 128,98, 127,80, 126,65, 124,47, 122,31, 121,35. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 355 (66), 353 (100), 352 (22), 351 (48), 318 (30), 283 (42), 281 (30), 275 (55), 273 (86), 238 (65), 207 (20), 203 (23), 162 (29), 158 (17), 141 (16), 135 (49), 127 (46), 99 (70), 75 (28), 73 (18), 44 (12). HRMS calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NSe}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  353,9355. Encontrado: 353,9359.

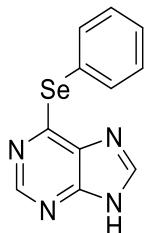


**7-cloro-4-((4-fluorofenil)selanil)quinolina 3g:** Rendimento: 0,113 g (67%); sólido amarelo; p.f. 88-90 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,52 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,07 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,51 (dd,  $J$  = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 163,69 (d,  $J^{1\text{C-F}}$  = 250,9 Hz), 150,37, 148,14, 146,04, 138,62 (d,  $J^{3\text{C-F}}$  = 8,1 Hz), 135,78, 128,91, 127,68, 126,43, 126,12, 121,54, 120,57 (d,  $J^{4\text{C-F}}$  = 3,2 Hz), 117,49 (d,  $J^{2\text{C-F}}$  = 21,8 Hz). MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 339 (36), 337 (84), 335 (41), 333 (17), 302 (21), 259 (32), 257 (100), 256 (25), 222 (74), 174 (11), 164 (11), 162 (27), 135 (41), 127 (35), 99 (61), 95 (10), 83 (12), 75 (23), 50 (10). HRMS calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFNSe}$ : [M+H] $^+$  337,9651. Encontrado: 337,9653.

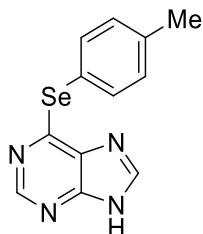


**7-cloro-4-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)quinolina 3h:** Rendimento: 0,145 g (75%); sólido amarelo; p.f. 68-69 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,60 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,10 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,07 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,50, 148,32, 144,14, 138,85, 136,01, 132,40 (q,  $J^{2\text{C-F}}$  = 32,9 Hz), 132,14 (q,  $J^{3\text{C-F}}$  = 3,7 Hz), 130,40, 129,01, 128,03, 127,78, 126,79, 126,36, 126,06 (q,  $J^{3\text{C-F}}$  = 3,7 Hz), 123,36 (q,  $J^{1\text{C-F}}$  = 272,9 Hz), 122,95. MS (intensidde relativa)  $m/z$ : 389 (43), 387(100), 385 (51), 383 (18), 352 (22), 309 (20), 307 (62), 272 (43), 238 (9), 164 (12), 162 (36), 135 (37), 127 (35), 126 (18), 99 (43), 75 (12). HRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NSe}$ : [M+H] $^+$  387,9619. Encontrado: 387,9620.

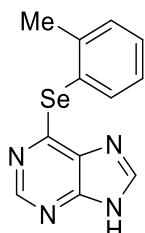
**5.3.2 - Dados espectrais das 6-arilselanylpurinas 5a-h e dos heterociclos 103, 105, 107 e 109.**



**6-(fenilselani)-9*H*-purina 5a:** Rendimento: 0,132 g (96%); sólido amarelo pálido; p.f. 219-220 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 13,52 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 151,59, 143,61, 138,49, 136,04, 129,92, 129,79, 129,14, 128,73, 124,75. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 276,9992, Encontrado: 276,9993.

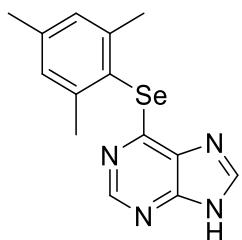


**6-(*p*-toluylselani)-9*H*-purina 5b:** Rendimento: 0,107 g (74%); sólido amarelo; p.f. 217-219 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 13,52 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 151,77, 143,78, 143,77, 138,73, 136,49, 136,45, 132,59, 130,05, 120,94, 20,79. HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 291,0148, found: 291,0145.

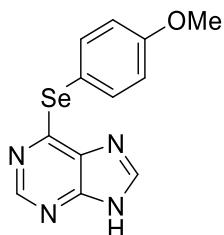


**6-(*o*-toluylselani)-9*H*-purina 5c:** Rendimento: 0,094 g (65%); sólido amarelo

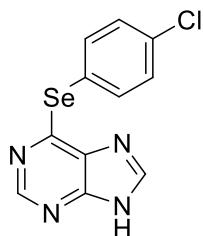
pálido; p.f. 174-175 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm): 13,52 (s, 1H), 8,52-8,51 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 2,35 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm): 151,84, 143,94, 143,90, 143,88, 142,73, 137,82, 130,30, 129,94, 126,77, 125,77, 22,67. HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 291,0148, encontrado: 291,0146.



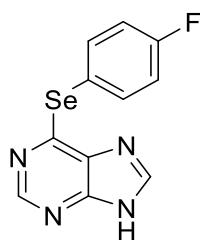
**6-(mesitylselanyl)-9H-purina 5d:** Rendimento: 0,087 g (55%); sólido branco; p.f. 174-175 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm): 13,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm): 151,79, 149,16, 143,60, 143,57, 143,50, 143,19, 138,99, 128,59, 123,65. HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 319,0461, Encontrado: 319,0454.



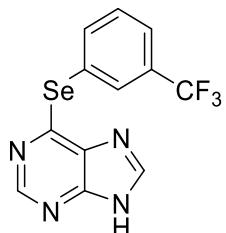
**6-((4-metoxifenil)selanyl)-9H-purina 5e:** Rendimento: 0,134 g (87%); sólido amarelo pálido; p.f. 150-152 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm): 13,59 (s, 1H), 8,52-8,51 (m, 2H), 7,60 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm): 160,10, 151,83, 143,71, 138,30, 134,35, 115,18, 115,11, 114,45, 55,21. HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>OSe: [M+H]<sup>+</sup> 307,0098, Encontrado: 307,0092.



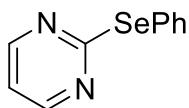
**6-((4-clorofenil)selanil)-9*H*-purina 5f:** Rendimento: 0,133 g (86%); sólido branco; p.f. 240-241 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 13,52 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 151,58, 143,83, 137,78, 137,75, 137,69, 133,95, 129,13, 129,07, 123,44. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>CIN<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 310,9603, Encontrado: 310,9597.



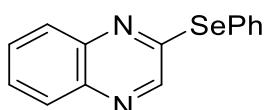
**6-((4-fluorofenil)selanil)-9*H*-purina 5g:** Rendimento: 0,080 g (55%); óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 13,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,9 e 5,5 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 164,27 (d, *J*<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 247 Hz), 151,84, 149,71, 143,99, 138,90 (d, *J*<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 8,3 Hz), 134,91, 131,53, 119,72 (d, *J*<sup>4</sup><sub>C-F</sub> = 2,8 Hz), 116,55 (d, *J*<sup>2</sup><sub>C-F</sub> = 21,7 Hz). HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 294,9898, Encontrado: 294,9939.



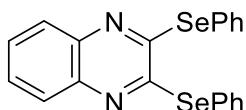
**6-((3-(trifluormetil)fenil)selanil)-9*H*-purina 3h:** Rendimento 0,163 g (95%); sólido branco; p.f. 157-159 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm): 154,71, 151,51, 150,02, 143,89, 139,76, 131,87, 131,50, 129,95, 129,65 (q, *J*<sup>2</sup><sub>C-F</sub> = 32 Hz), 126,31, 125,24, 123,49 (q, *J*<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 273 Hz). HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 344,9866, Encontrado: 344,9872.



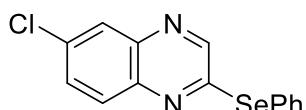
**2-(fenilselani)pirimidina 193:** Rendimento 0,114 g (97%); óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 8,47 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 6,99 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 171,44, 157,55, 136,06, 129,28, 128,89, 127,29, 117,61. HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{Se}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  236,9931, Encontrado: 236,9937.



**2-(fenilselani)quinoxalina 195:** Rendimento 0,115 g (80%); sólido amarelo; p.f. 68-70 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 8,44 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 155,65, 144,99, 142,95, 139,98, 136,17, 130,34, 129,88, 129,35, 129,18, 128,93, 128,30, 126,05. HRMS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Se}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  287,0087, Encontrado: 287,0080.



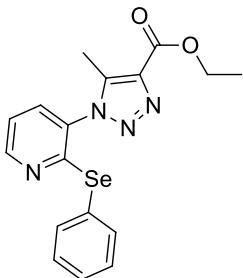
**2,3-bis(fenilselani)quinoxalina 197** Rendimento 0,100 g (90%); sólido amarelo; p.f. 103-105 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 7,73-7,68 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 155,20, 141,86, 135,61, 129,24, 128,88, 128,73, 128,31, 127,68. HRMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Se}_2$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,9596, Encontrado: 442,9577.



**6-cloro-2-(fenilselani)quinoxalina 199:** Rendimento 0,149 g (93%); sólido amarelo pálido; p.f. 88-90 °C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,62 (dd,  $J = 8,9$  and 2,3 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 156,22, 145,69, 141,46, 140,23, 136,30, 134,47, 131,26, 129,97,

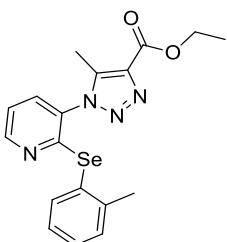
129,54, 129,48, 128,15, 125,66. HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>CIN<sub>2</sub>Se: [M]<sup>+</sup> 319,9619, Encontrado: 319,9622.

### 5.3.3 Dados espectrais dos arilselanil-piridin-3-il-1,2,3-triazóis 8.



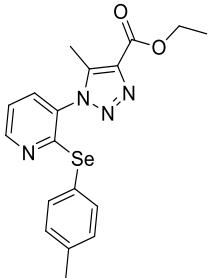
#### 5-Metil-1-(2-(fenillselanil)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila

**8a:** Rendimento 0,115 g (99%) sólido branco; p.f. 119-121 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 4H), 7,42 – 7,26 (m, 3H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161,23, 155,74, 151,85, 151,64, 140,00, 137,85, 136,42, 135,93, 134,97, 131,21, 129,12, 128,87, 125,92, 123,34, 121,15, 61,02, 14,20, 9,42. HRMS Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+1]: 389,0516. Encontrado: 389,0519.



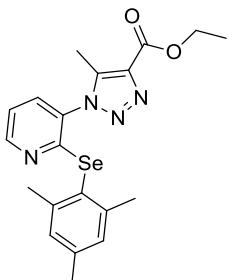
#### 5-Metil-1-(2-(o-toluulselanil)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila

**8b:** Rendimento 0,118 g (98%); sólido branco; p.f. 132-134 °C. RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,46 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161,34, 156,27, 151,89, 140,05, 139,14, 136,52, 136,12, 134,95, 131,28, 130,05, 122,35, 120,97, 61,02, 21,16, 14,26, 9,46. HRMS Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+1]: 403,0673. Encontrado: 403,0657.



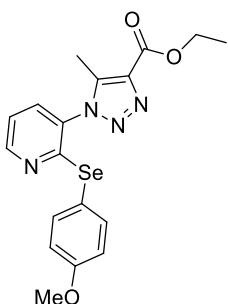
**5-Metil-1-(2-(p-toluilselani)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila 8c:**

Rendimento 0,119 g (99%); Sólido laranja pálido; p.f.. 118-120 °C. RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,43 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,46 (td,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 2H), 7,26 – 7,13 (m, 3H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161,36, 0156,00, 151,95, 142,68, 140,03, 137,31, 136,55, 134,94, 131,44, 130,32, 129,74, 127,01, 126,52, 120,84, 61,05, 22,81, 14,27, 9,41. HRMS Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+1]$ : 403,0673. Encontrado: 403,0661.



**1-(2-(Mesitilselani)piridin-3-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila 8d:**

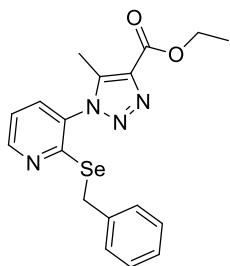
Rendimento 0,128 g (99%); sólido branco; p.f. 152-154 C. RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,38 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J = 7,8, 4,8$  Hz, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 3H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161,42, 156,55, 152,06, 143,48, 140,08, 139,52, 136,54, 134,73, 131,25, 128,76, 124,61, 120,21, 77, 61,04, 24,04, 20,97, 14,26, 9,36. HRMS Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+1]$ : 431,0986. Encontrado: 431,0970.



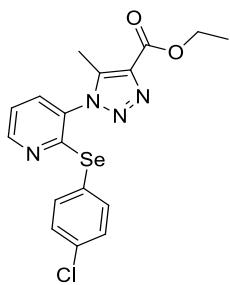
**1-(2-((4-Metoxifenil)selani)piridin-3-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazoil-4-**

**carboxilato de etila 8e:** Rendimento 0,125 (99%); Sólido branco; p.f. 105-

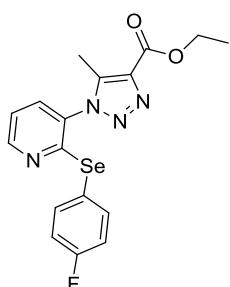
107 C. RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,46 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,18 (dt,  $J = 7,8, 4,0$  Hz, 1H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161,36, 155,51, 151,98, 151,74, 140,06, 137,90, 137,52, 136,75, 135,56, 135,07, 131,36, 129,48, 124,24, 123,37, 121,37, 61,21, 14,34, 9,54. HRMS Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$  [M+1]: 419,0622. Encontrado: 419,0611.



**1-(2-(Benzilselanyl)piridin-3-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila 8f:** Rendimento 0,117 g (97%); sólido vermelho pálido; p.f. 95-97 °C. RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,62 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,25 – 7,04 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161,35, 155,72, 151,57, 140,05, 137,99, 136,51, 134,70, 131,38, 128,97, 128,41, 127,02, 120,39, 61,02, 29,71, 14,24, 9,21. HRMS Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$  [M+1]: 403,06732. Encontrado: 403,0668.

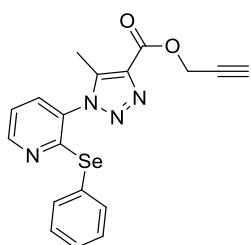


**1-(2-((4-Clorofenil)selanyl)piridin-3-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila 8g:** Rendimento 0,123 g (97%); sólido branco p.f. 114-116 °C. RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,47 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 4,40 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161,30, 155,45, 151,91, 151,68, 140,00, 137,83, 137,46, 135,49, 135,00, 131,29, 129,42, 124,17, 123,31, 121,31, 61,14, 14,28, 9,48. HRMS Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Se}$  [M+1]: 423,0127. Encontrado: 423,0117.



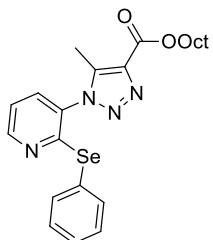
**1-(2-((4-Fluorofenil)selanil)piridin-3-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazoil-4-**

**carboxilato de etila 8h:** Rendimento 0,120 (99%); sólido branco 133-135 °C. RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,46 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 3H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C: 163,316(d, *j* = 249,506Hz), 161,309, 155,738, 151,924, 140,046, 138,411(d, *j* = 8,296Hz), 136,596, 134,958, 131,072, 121,181, 120,538(d, *j* = 3,525Hz), 116,484(d, *j* = 21,586Hz), 61,365, 14,270, 9,476. HRMS Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+1]: 407,0422. Encontrado: 407,0415.



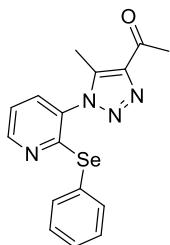
**5-Metil-1-(2-(fenilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de prop-**

**2-in-1-ila 8i:** Rendimento 0,112 (94%); sólido branco; p.f. 128-130 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (ppm) (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 6,9, 4,2, 1,7 Hz, 3H), 7,41 – 7,26 (m, 4H), 5,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160,43, 155,84, 151,99, 140,70, 136,01, 135,70, 135,06, 131,21, 129,23, 129,01, 125,90, 121,21, 77,23, 75,34, 52,33, 9,54. HRMS Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+1]: 399,0360. Encontrado: 399,0354.



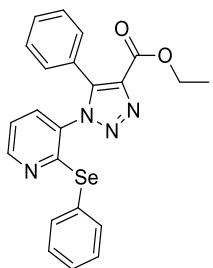
**5-Metil-1-(2-(fenilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de octila  
8j.**

Rendimento 0,141 g (99%); sólido branco p.f. 76-78 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) 8,55 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,55 (ddd,  $J = 7,8, 6,1, 1,6$  Hz, 3H), 7,44 – 7,25 (m, 4H), 4,41 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,92 – 1,73 (m, 2H), 1,54 – 1,19 (m, 10H), 0,96 – 0,83 (m, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) 161,43, 155,91, 151,90, 139,97, 136,58, 136,03, 135,01, 131,37, 129,19, 128,93, 126,05, 121,15, 65,25, 31,67, 29,13, 29,05, 28,63, 25,86, 22,51, 13,96, 9,51. HRMS Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+1]$ : 473,1455. Encontrado: 473,1140.

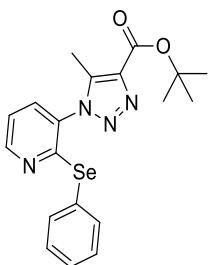


**1-(5-metil-1-(2-(fenilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazo-4-il)etanona 8k.**

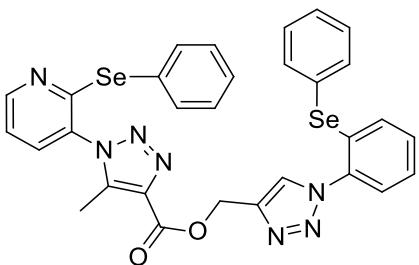
Rendimento 0,106 g (99%); sólido preto; p.f. 99-101 °C. RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) 8,46 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,30 – 7,15 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) 193,87, 155,80, 151,85, 143,33, 138,66, 135,97, 134,87, 131,33, 129,16, 128,91, 126,12, 121,14, 27,69, 9,58. HRMS Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OSe} [\text{M}+1]$ : 359,0411. Encontrado: 359,0403.



**5-Fenil-1-(2-(fenilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de etila 3I:** Rendimento 0,134 g (99%); sólido amarelo pálido p.f. 130-132 C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,43 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,26 (m, 9H), 7,12 (dd,  $J = 7,9, 4,7$  Hz, 1H), 4,41 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 160,69, 155,84, 151,56, 142,13, 136,70, 135,90, 135,07, 132,00, 130,16, 129,16, 128,78, 128,23, 126,91, 124,80, 120,84, 61,27, 14,08. HRMS Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Se}$  [M+1]: 451,0673. Encontrado: 451,0671.



**5-Metil-1-(2-(fenilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de *terc*-butila 3m:** Rendimento 0,124 g (99%); sólido branco; p.f. 162-164 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,69 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 3H), 7,55 – 7,40 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,81 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160,61, 156,01, 151,85, 139,43, 137,67, 136,08, 134,99, 131,47, 129,20, 128,93, 126,15, 121,12, 82,26, 28,28, 9,59. HRMS Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+1]: 417,0829. Encontrado: 417,0829.



**5-Metil-1-(2-(fenilselanil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazoil-4-carboxilato de (1-(2-(fenilselanil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazo-4-il)metila 207:** Rendimento 0,143 (71%); sólido amarelo; p.f. 115-116 °C. RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,57 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,26 (m, 10H), 5,67 (s, 2H), 2,52 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161,04, 155,92, 151,99, 142,44, 140,45, 136,70, 136,14, 136,05, 135,05, 134,94, 133,22, 131,32, 130,25, 130,07, 129,62, 129,24, 129,01, 128,70, 128,59, 127,66,

126,08, 125,99, 125,55, 121,20, 58,11, 9,68. HRMS Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Se [M+1]: 674,0322. Encontrado: 674,0316.

## Referências

### 5. Referências

- 1- Katritzky, A. R.; Pozharskii A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2 Pergamon: Oxford, 2000.
- 2- Acheson, R. M. An introduction to the chemistry of heterocycle compounds. 3 ed. Canada: John Wiley & Sons, 1977, p. 501.
- 3- White, N. J. *N. Eng. J. Med.* **1996**, 335, 800.
- 4- Chen, Y.; Zhao, Y.; Lu, C., Tzeng, C.; Wang, J.P. *Bioorg. Med. Chem* **2006**, 14, 4373
- 5- Xiao, Z.; Wang, X.; Wang, P.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Zhang, L.; Zhou, J.; Zhou, S.; Ouyang, H.; Lin, X.; Mustapa, M.; Reyinbaike, A.; Zhu, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 92.
- 6- Bernotas, R. C.; Singhaus, R. R.; Kaufman, D. H.; Ullrich, J.; Fletcher, H.; Quinet, E.; Nambi, P.; Unwalla, R.; Wihelmssohn, A.; Goos-Nilson, A.; Farnegardh, M.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1663.
- 7- Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.* **2007**, 54, 2127.
- 8- (a) Barreiro E. J.; Fraga C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilmam, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
- 9- (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 12771
- 10- (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. (c) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3635.
- 11- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

- 12-** Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M.R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron lett.* **2013**, *54*, 40.
- 13-** Marella, A.; Tanwar, P. O.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. M.; Alam, M. M. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1.
- 14-** Sharma, S.; Singh, J.; Ojha, R.; Singh, H.; Kaur, M.; Bedi, P.; Nepali, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 298.
- 15-** Liu, R.; Wang, J.; Tang, W.; Fang, H. *Bioorg.Med. Chem.* **2016**, *24*, 1446.
- 16-** (a) Katritzky A. R.; Pozharskii A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher T.; Hauptmann S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.
- 17-** Grimmet M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; (Barton, D.; Ollis, D., eds.); Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
- 18-** Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 565.
- 19-** (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) TornØe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057
- 20-** (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064; (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211.
- 21-** Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.
- 22-** (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143 (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584 (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088;
- 23-** (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3131. (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7426.
- 24-** Marella, A. O. P.; Tanwar, R.; Saha, M. R.; Ali, S.; Srivastava, M.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. *Saudi Pharmaceutical Journal* **2013**, *21*, 1.
- 25-** Clarke, H. T.; Davis, A. W. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 478.
- 26-** Silva, J. M. B.; Hollenbach, C. B. *Arq. Inst. Biol.* **2010**, *2*, 636.

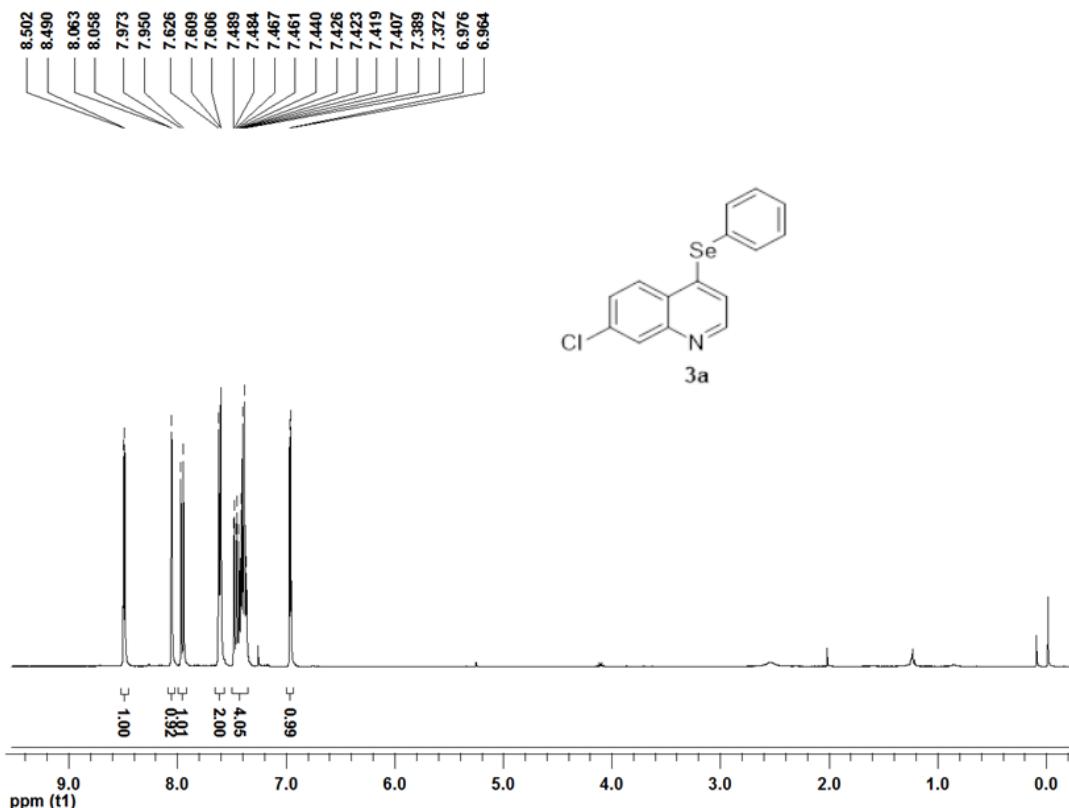
- 27-** Minzi, O. M. S.; Rais, M.; Svensson, J. O.; Gustafsson, L. L.; Ericsson, O. *J. chromatogr. B*. **2003**, 783, 473.
- 28-** Dua, V. K.; Gupta, N. C.; Sharma, V. P.; Subbarao, S. K. *J. Chromatogr. B*. **2004**, 803, 371.
- 29-** Zahradnik, R. Advances in Heterocyclic Chemistry,' ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, vol. 6, 1965.
- 30-** Cutler, R. A.; Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3394.
- 31-** Hieu, B. T.; Thuy, V. T.; Tien, H. X.; Vu, T. K. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 4453.
- 32-** Cheng, J.; Zeidan, R.; Mishra, S.; Liu, A.; Pun, S. H.; Kulkarni, R. P.; Jensen, G. S.; Bellocq, M. C.; Davis, M. E. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6522.
- 33-** Modh, P. R.; Shah, D.; Chikhalia, K. H. *Ind. J. Chem.* **2013**, 52, 1318.
- 34-** (a) Liao, V. H.; Yu, C. W.; Chu, Y.J.; Li, W. H.; Hsieh, Y. C.; Wang, T. T. *Mech. Ageing Dev.* 2011, 132, 480. (b) Bohr, V. A.; Anson, R. M. *Mutat. Res.* **1995**, 338, 25.
- 35-** England, T. G.; Jenner, A.; Aruoma, O. I.; Halliwell, B. *Free Radical Res.* **1998**, 29, 21.
- 36-** Kirti, B.B.S.; Murlidhar, N.S.S. *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, 55, 805.
- 37-** Polonini, H. C.; Dias, R. N. P.; Souza, I. O.; Gonçalves, K. M.; Gomes, T. B. B.; Raposo, N. R. B.; Silva, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4506.
- 38-** Zishiri, V. K.; Joshi, M. C.; Hunter, R.; Chibale, K.; Smith, P. J.; Summers, R. L.; Martin, R. E.; Egan, T. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6956.
- 39-** Soares, R. R.; da Silva, J. M. F.; Carlos, B. C.; Fonseca, C. C.; Souza, L. S. A.; Lopes, F. V.; Dias, R. M. P.; Moreira, P. O. L.; Abramo, C.; Viana, G. H. R.; Varotti, F. P.; Silva, A. D.; Scopel, K. K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25: 2308.
- 40-** Gilman, H.; Ingham, R. K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4452.
- 41-** Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7077.
- 42-** Alves, D.; Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D.; Câmara, D. F.; Duarte, L. F.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Avila, D. S.; Fagundez, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 448.
- 43-** Reichenbach L. F., Sobri A. A.; Zaccai N. R. *Chem.* **2016**, 1,:946.
- 44-** Rosemeyer H. *Chem Biodiversity.* **2004**, 1, 361.
- 45-** Hudson, J. S.; Eberle, J. F.; Vachhani, R. H.; Rogers, L. C.; Wade, J. H.; Krishnamurphy, R.; Springstein, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1.

- 46-** Jain, M. L.; Tsao, Y.; Ho, N.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6472.
- 47-** Maddila, S.; Momin, M.; Lavanya, P.; Rao, C. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, *20*, 173.
- 48-** Liu, R.; Wang, J.; Tang, W.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1446.
- 49-** Zelli et al. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6360.
- 50-** Huang, L.; Cherng, Y.; Cheng, Y.; Jang, J.; Chao, Y.; Cherng, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5323.
- 51-** Mantione, D.; Aizpuru, O. O.; Memeo, M. G.; Bovio, B.; Quadrelli, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 983.
- 52-** Rao, P. V.; Ravindhranath, K.; Kumar, K. R. *Adv. Chem. Lett.* **2013**, *1*, 182.
- 53-** Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397.
- 54-** Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1410.
- 55-** Pereira, G. R.; Brandão, G. C.; Arantes, L. M.; Oliveira Jr. H. A.; Paula, R. N.; Nascimento, M. F. A.; Santos, F. M.; Rocha, R. M.; Lopes, J. C.; Oliveira, A. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 295.
- 56-** Zhao, L.; Mao, L.; Hong, G.; Yang, X.; Liu, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *25*, 2540.
- 57-** Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143.
- 58-** (a) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088. (b) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384. (c) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175. (d) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.
- 59-** Pons, J. M.; Belkheira, M.; Abed, D. E.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917.
- 60-** Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384;
- 61-** Seus, N.; Gonçalves, L., C.; Deobald, A., M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M., W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456.
- 62-** Saraiva, M. T.; Kruger, R.; Baldinotti, R. S. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L.; Luchese, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 41.

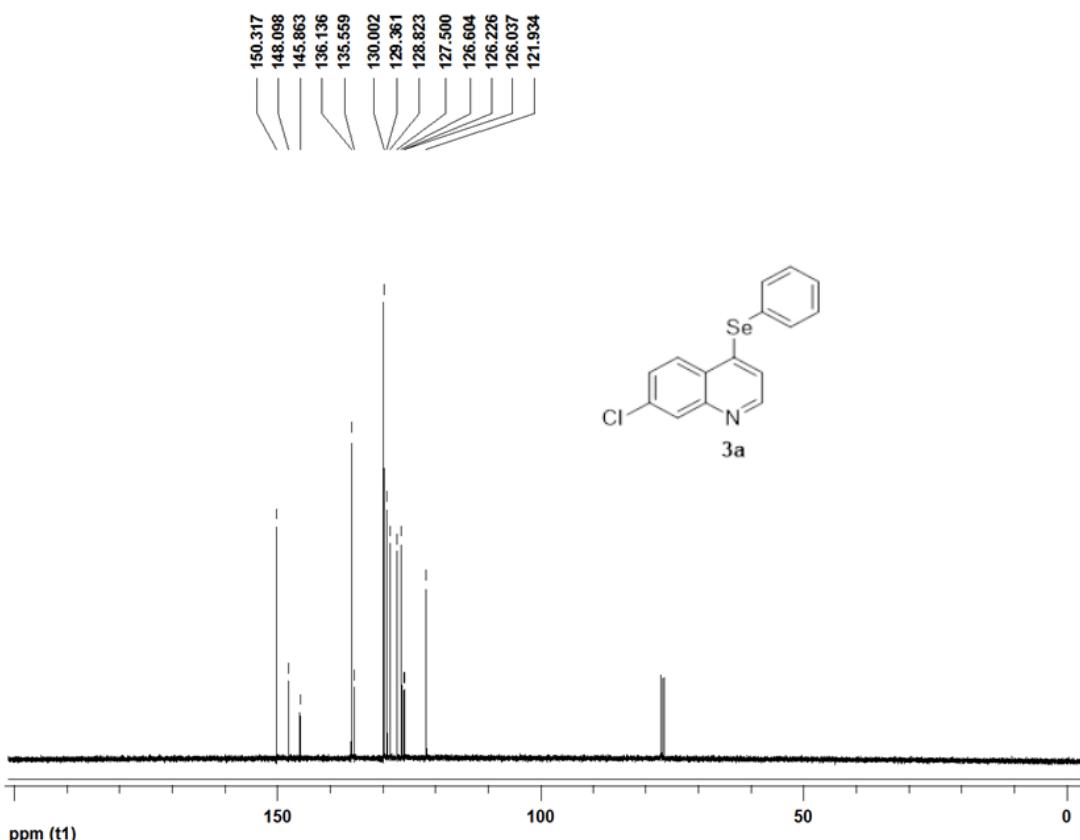
- 63-** (a) Mugesh, G.; Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313. (d) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.
- 64-** (a) Schwardz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292. (b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (c) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447. (d) Devillanova, F. A. Em *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**. (e) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2011**.
- 65-** (a) Lima, D. P. et. al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4669. (b) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455. (c) Anderson, C. M.; Hallberg, A.; Hogberg, T. *Adv. Drug. Res.* **1996**, *28*, 65. (d) Goudgaon, N. M.; Naguib, F. N.; Kouni, M. H.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4250.
- 66-** (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.
- 67-** Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- 68-** (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3131. (b) Back, T. G.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Taylor, J. A.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7426.
- 69-** Thurow, S.; Weber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3218.
- 70-** Ma, X.; Liu, Q.; Jia, X.; Su, C.; Xu, Q. *RSC Advances* **2016**, *6*, 56930.
- 71-** Abdel-Hafez, S. H.; Abdel, S. A.; El-Ossaily, Y. A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2006**, *181*, 2297.
- 72-** Lavekar, A. G.; Equbal, D.; Sinha, S.; Sinha, A. K. *Adv. Synth. Cat.* **2018**, *1*, 180.
- 73-** Schumacher, R. F.; Von Laer, P. B.; S. Betin. E. S.; Cargnelutti, R.; Perin, G.; Alves, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 2298.

## **Espectros Seleccionados**

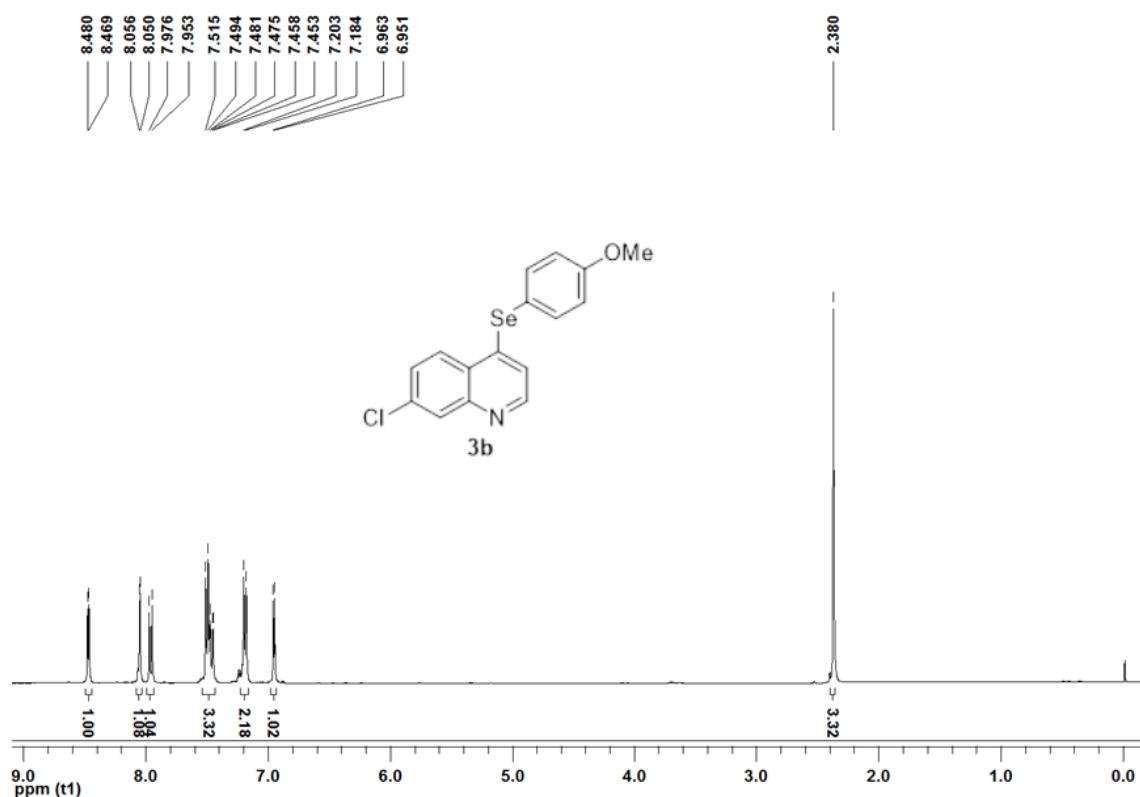
## 6. Espectros Selecionados.



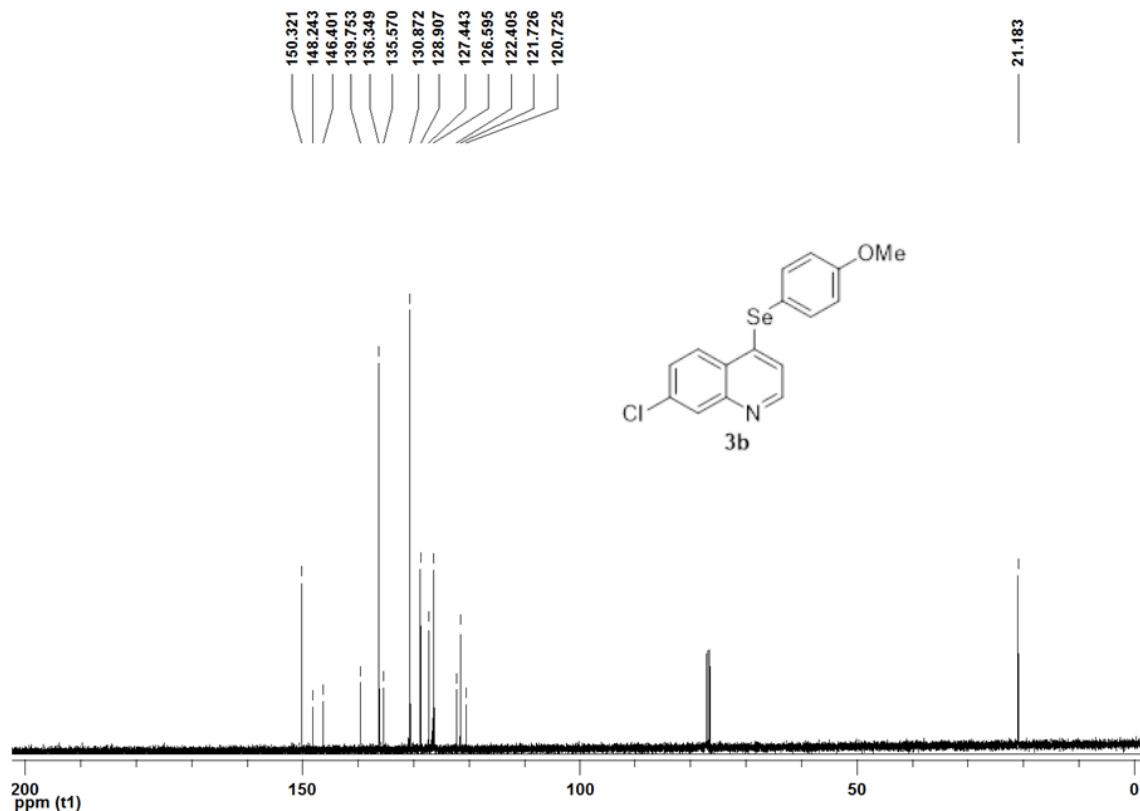
**Figura 39.** Espectro RMN $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .



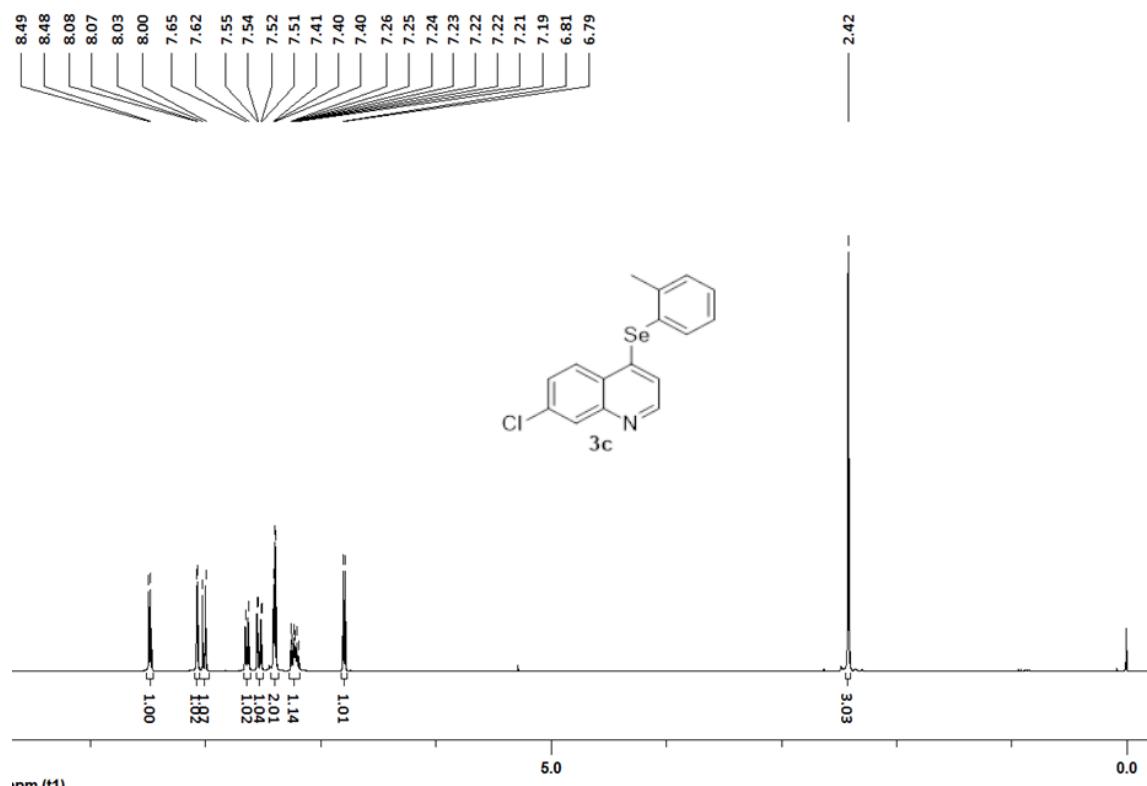
**Figura 40.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .



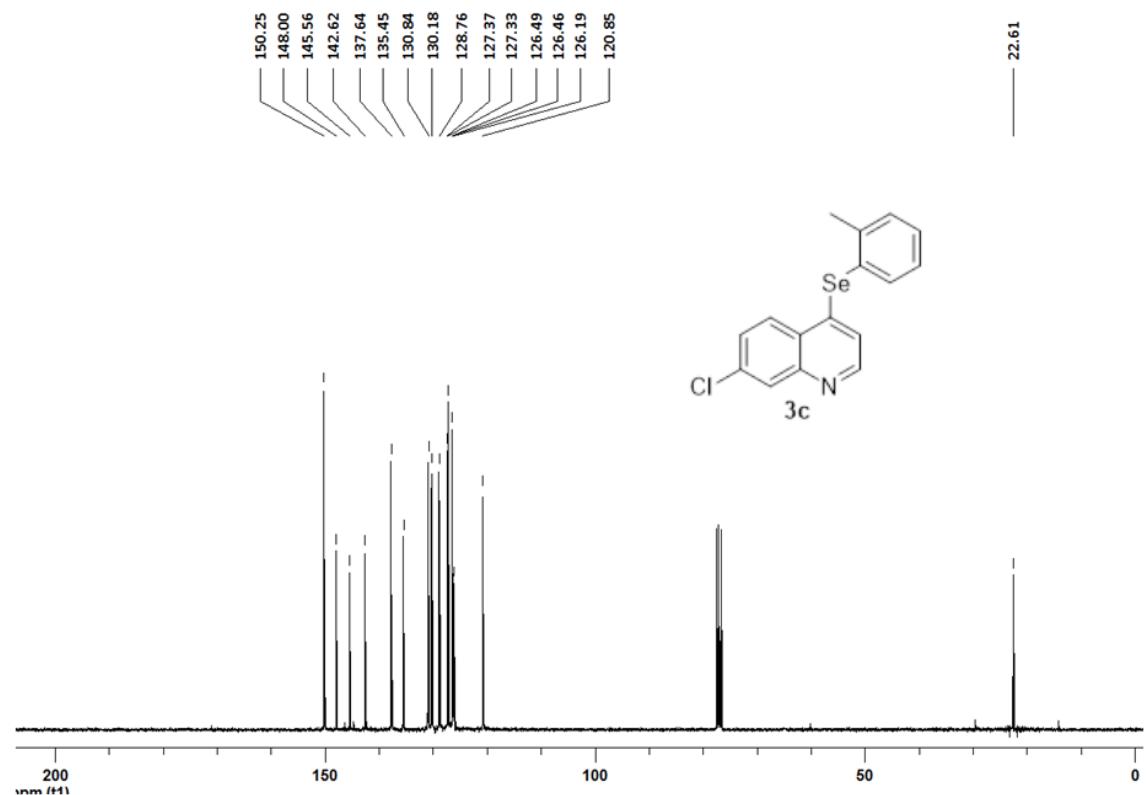
**Figura 41.** Espectro RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub>.



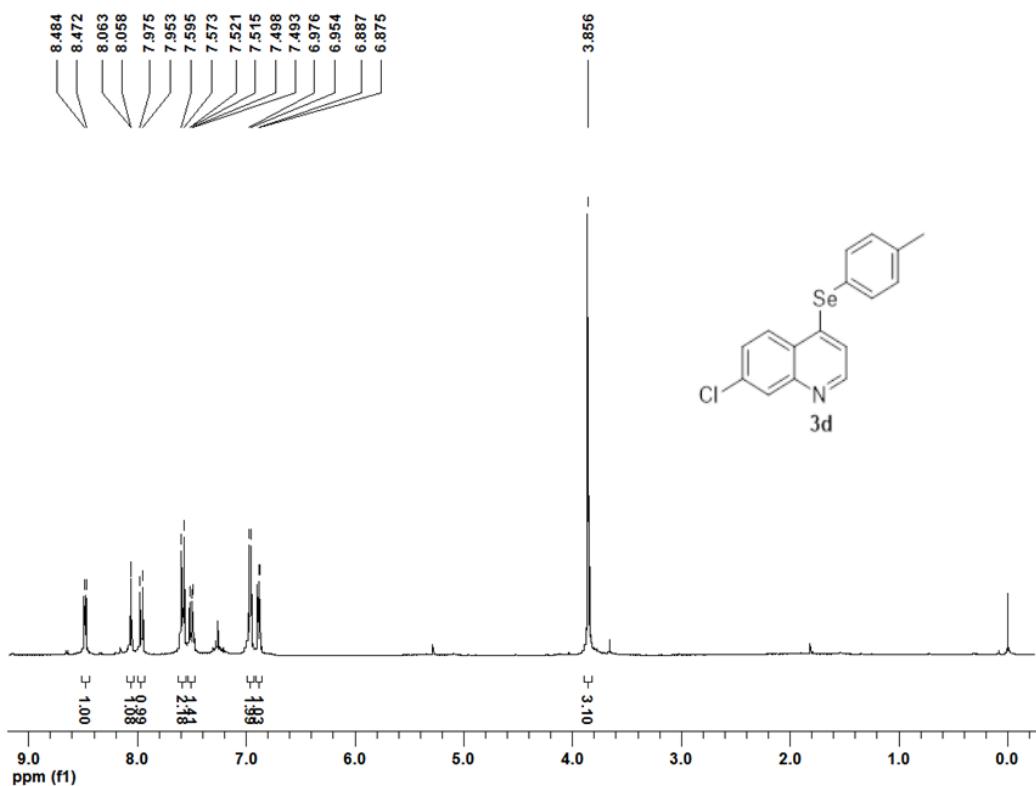
**Figura 42.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub>.



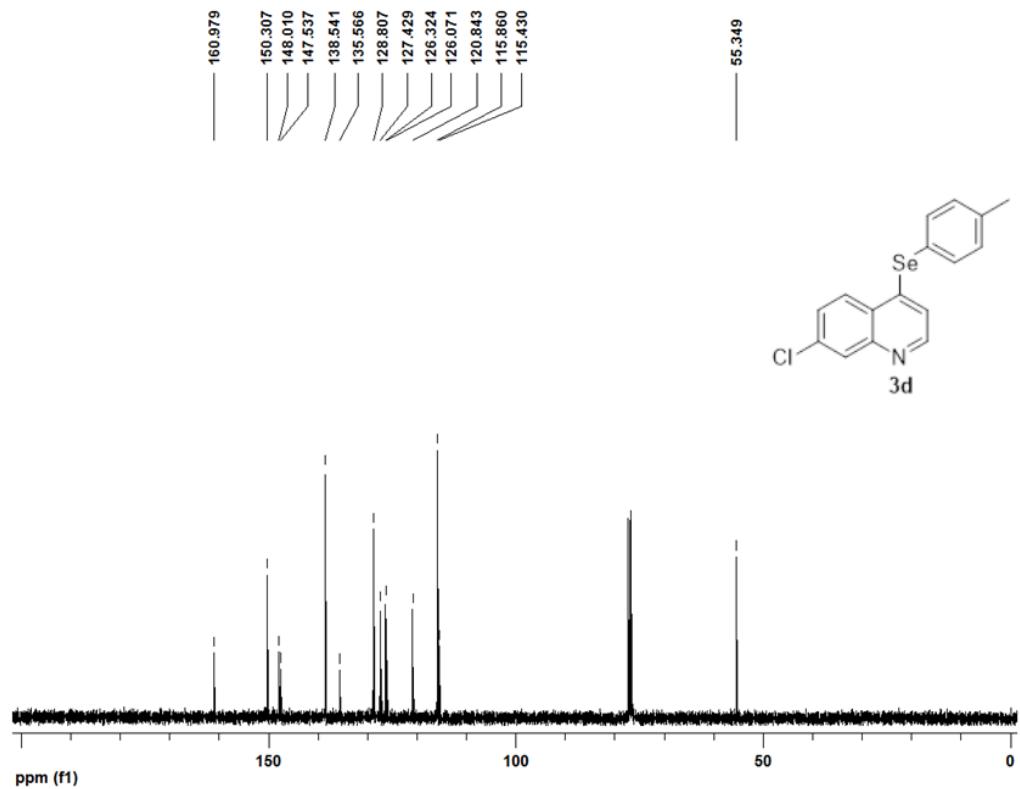
**Figura 43.** Espectro RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub>.



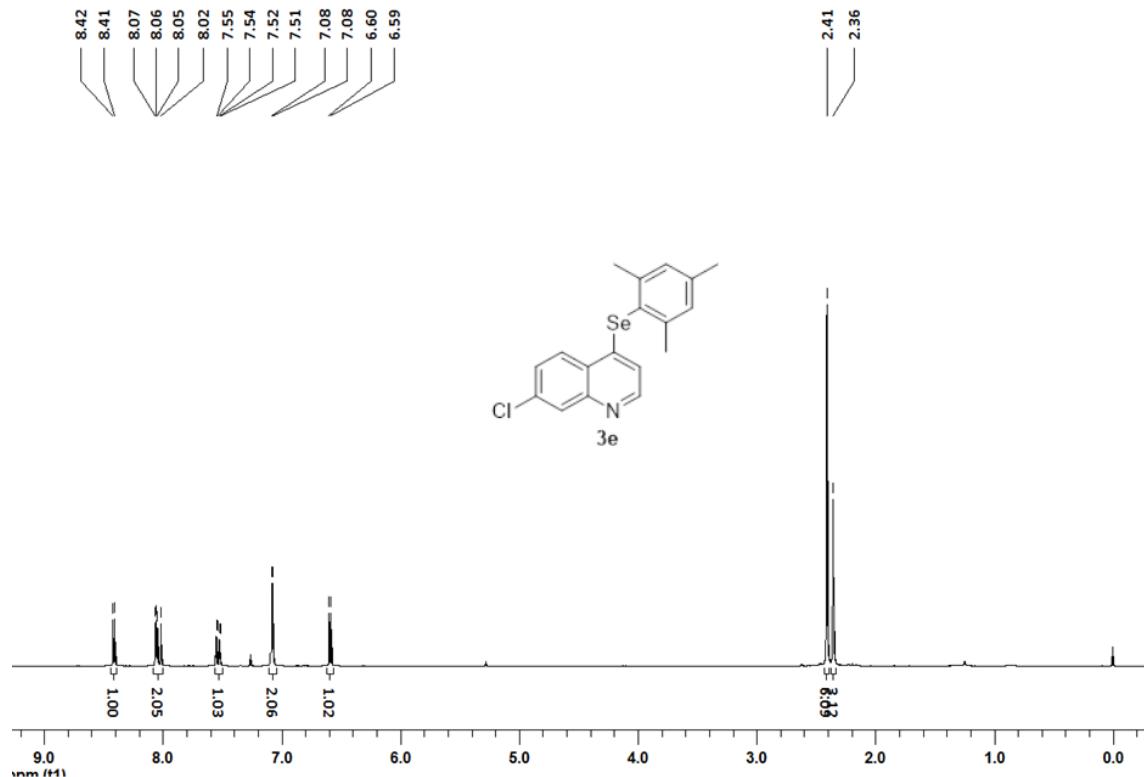
**Figura 44** .Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$ .



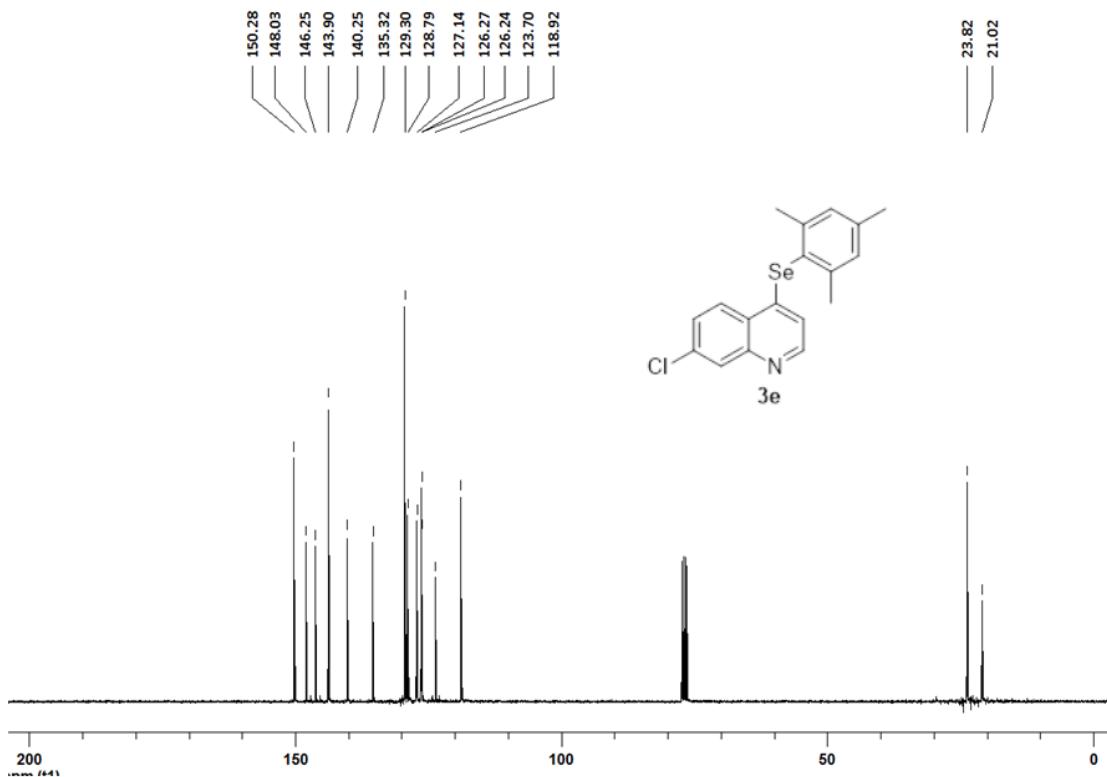
**Figura 45.** Espectro RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) do composto **3d** em CDCl<sub>3</sub>.



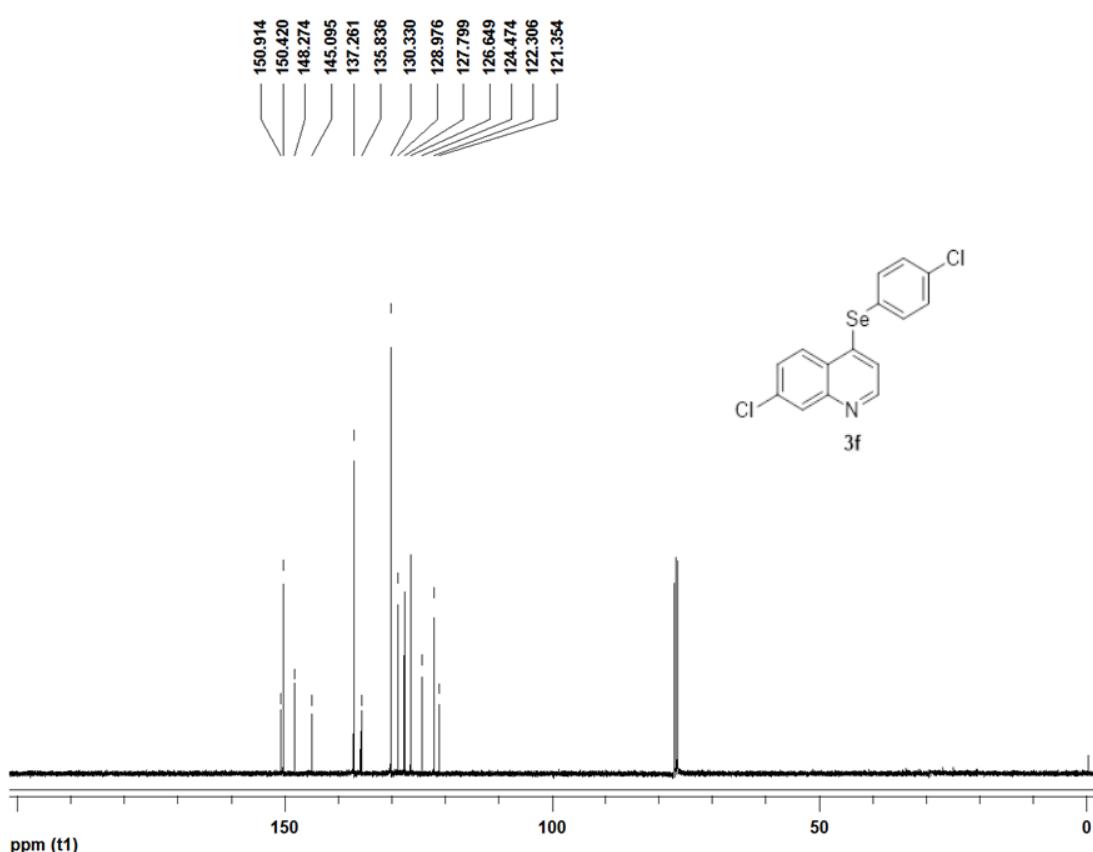
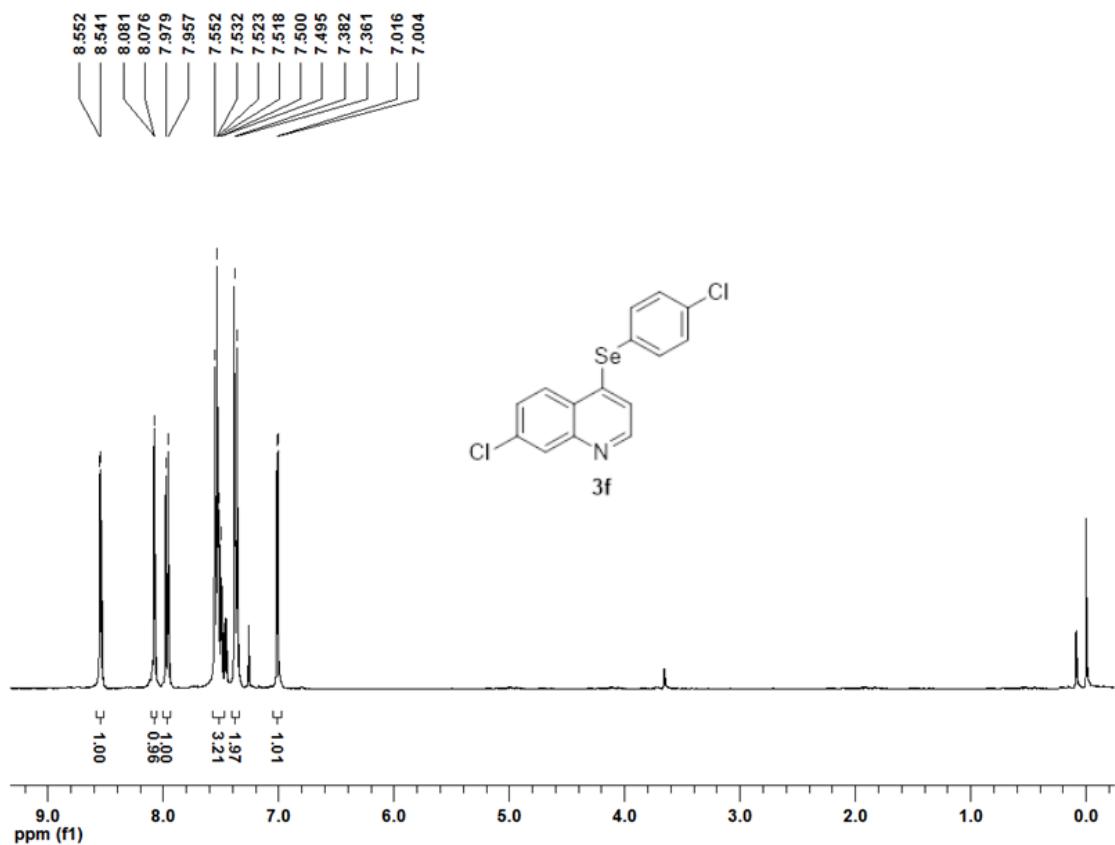
**Figura 46.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) do composto **3d** em CDCl<sub>3</sub>.

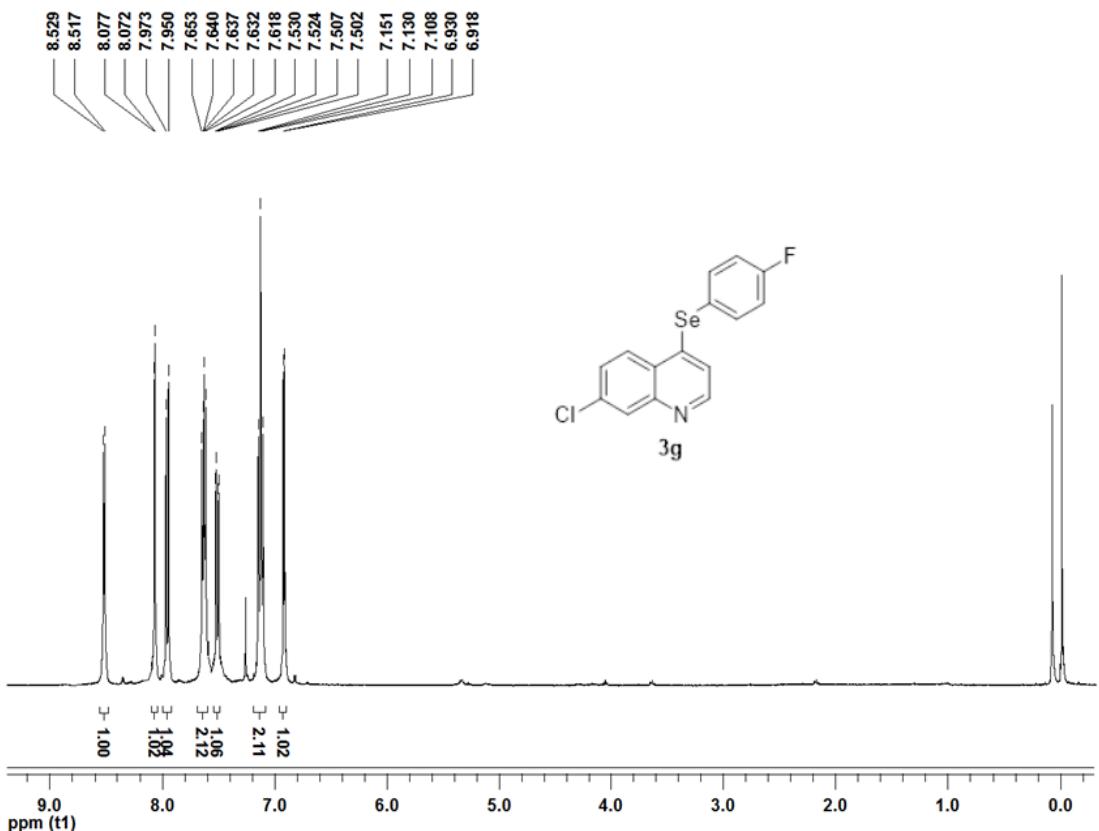


**Figura 47.** Espectro RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) do composto **3e** em CDCl<sub>3</sub>.

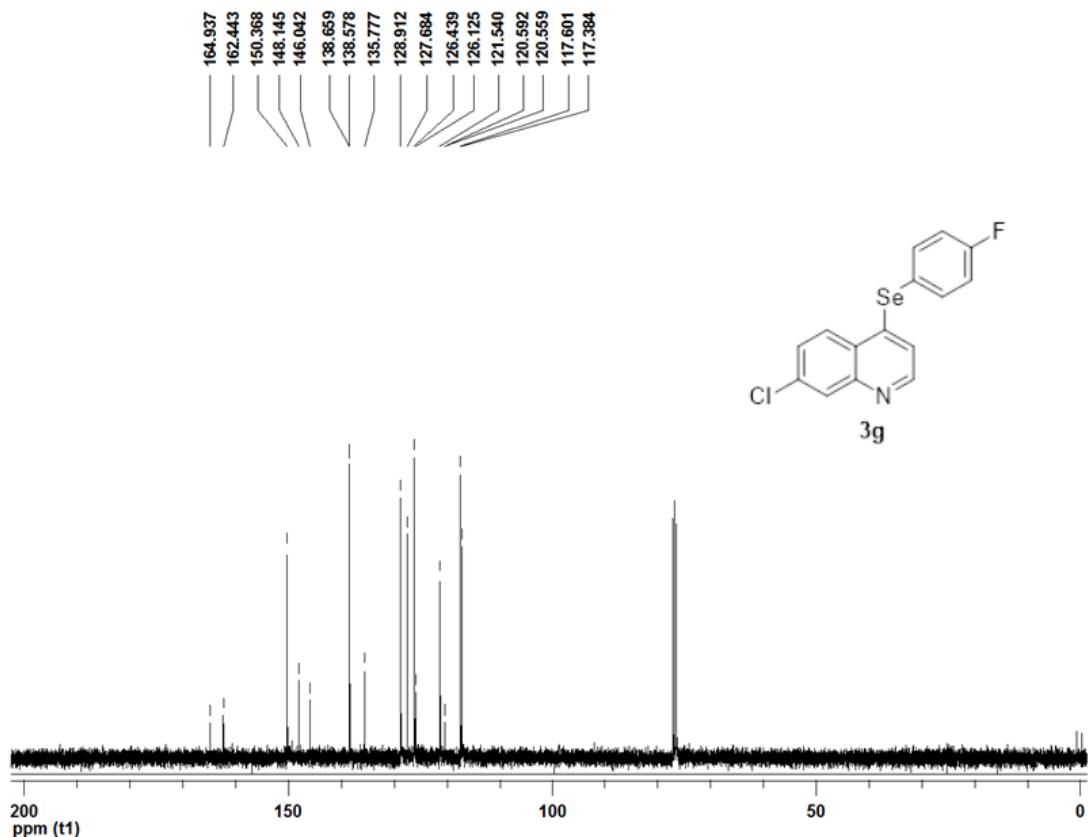


**Figura 48.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) do composto **3e** em CDCl<sub>3</sub>

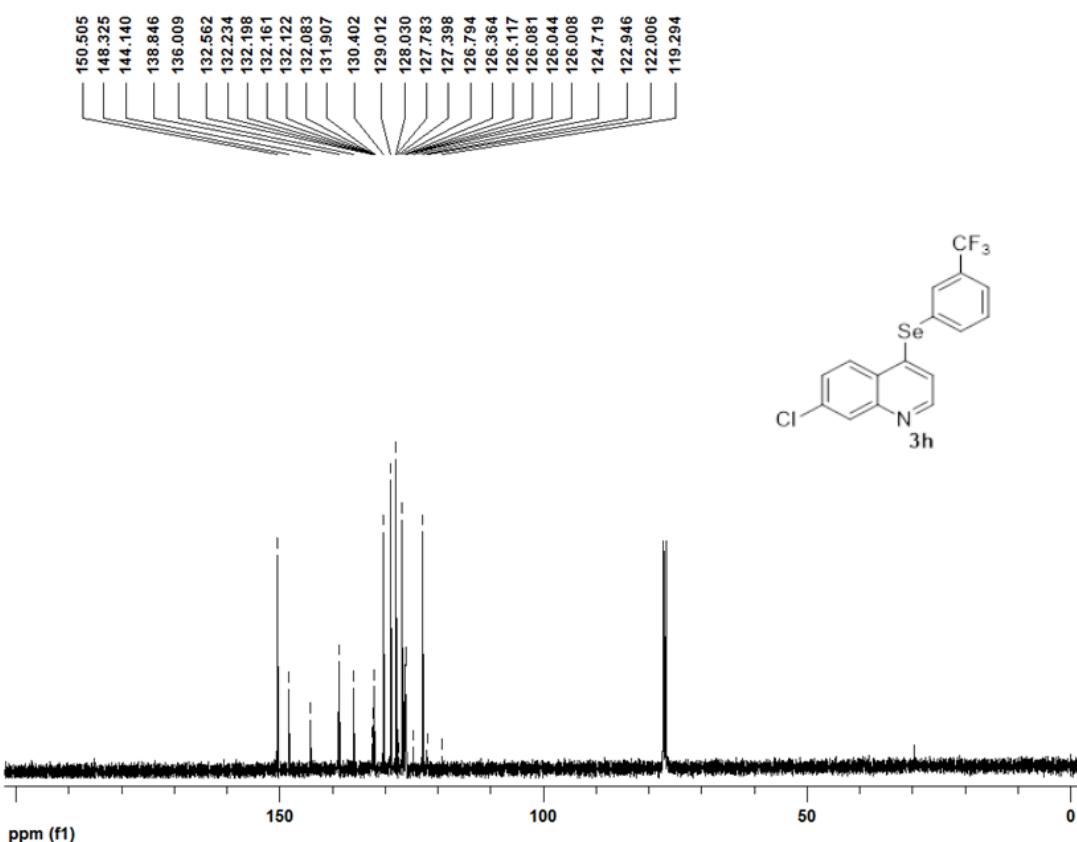
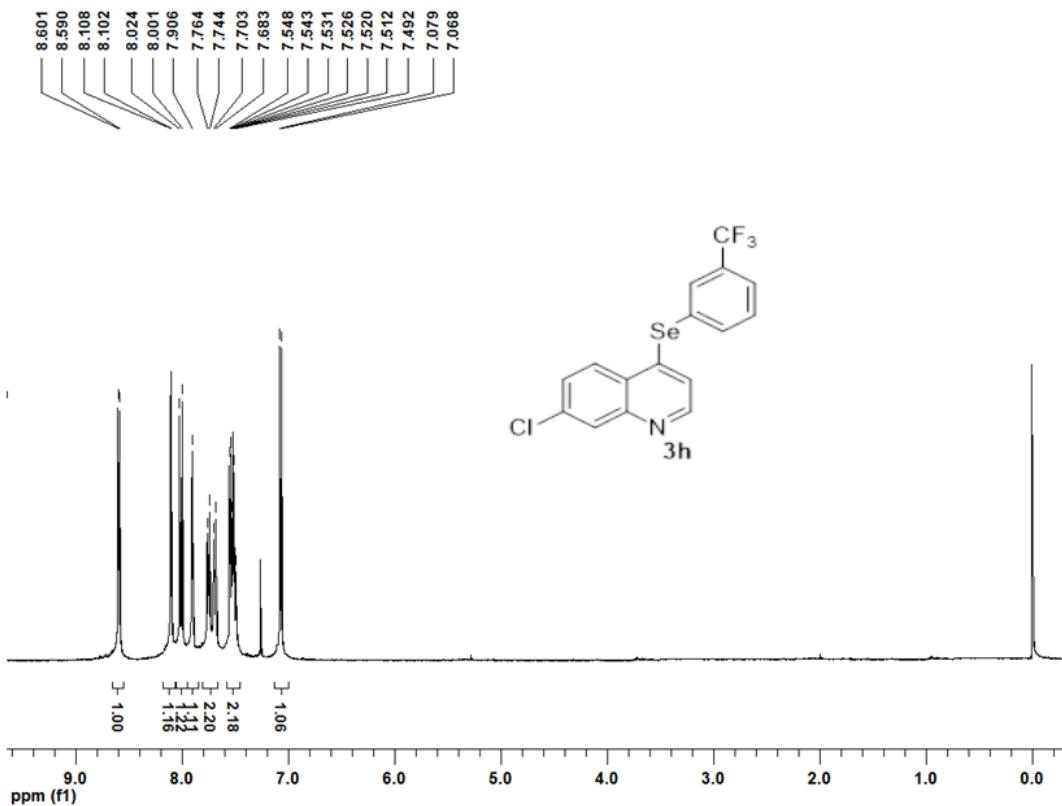


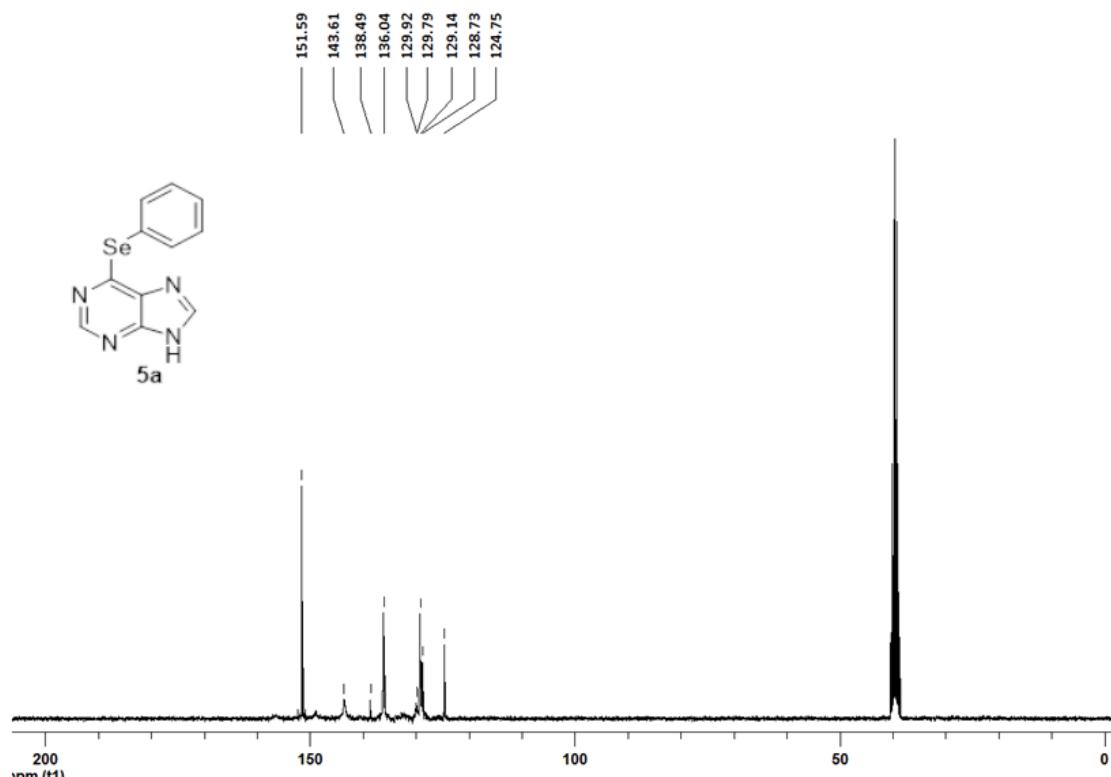
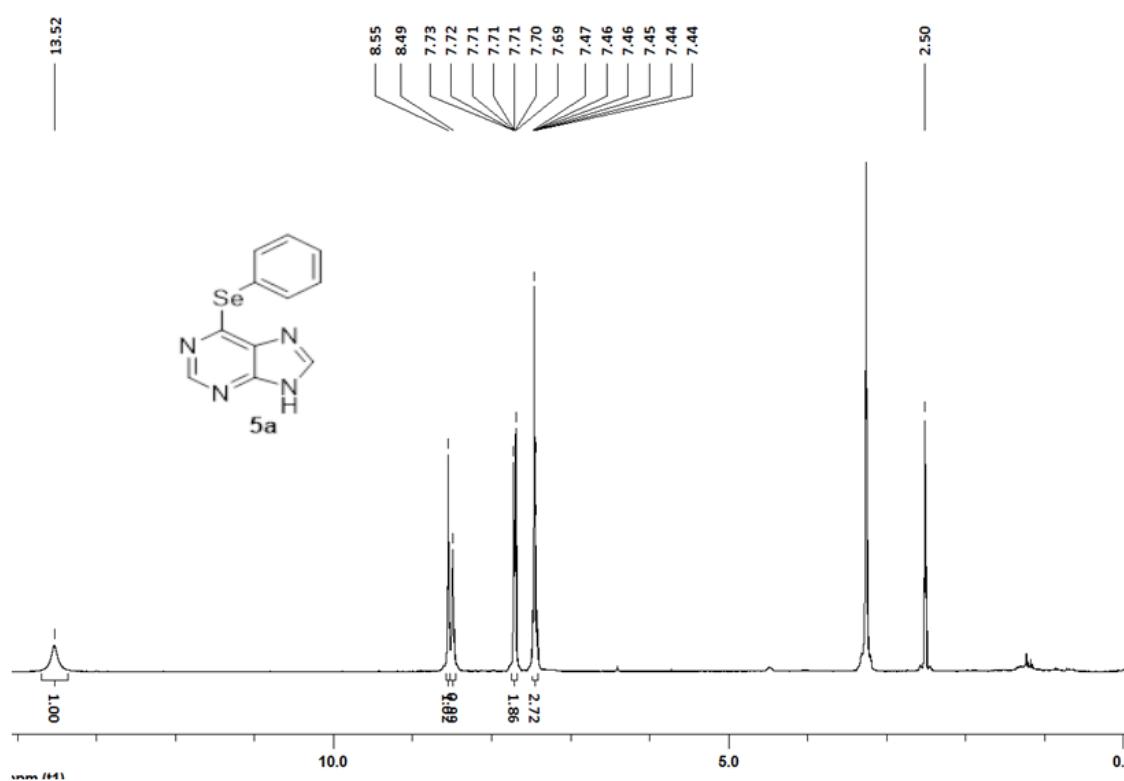


**Figura 51.** Espectro RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub>.

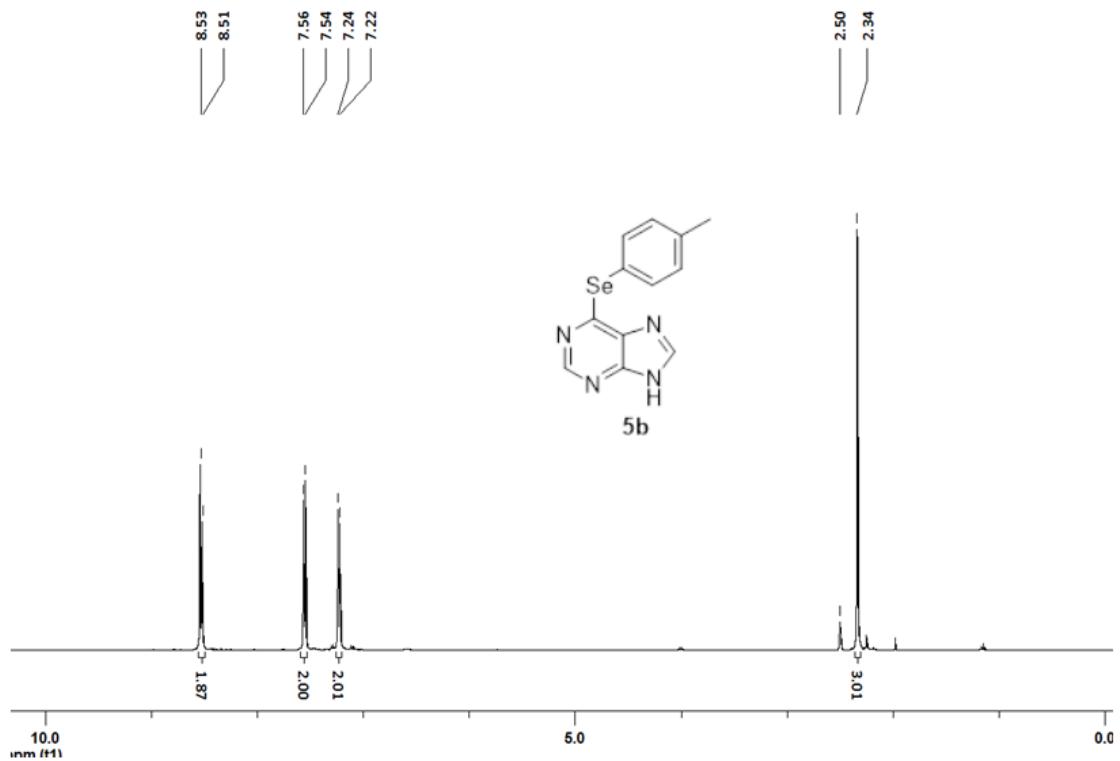


**Figura 52.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$ .

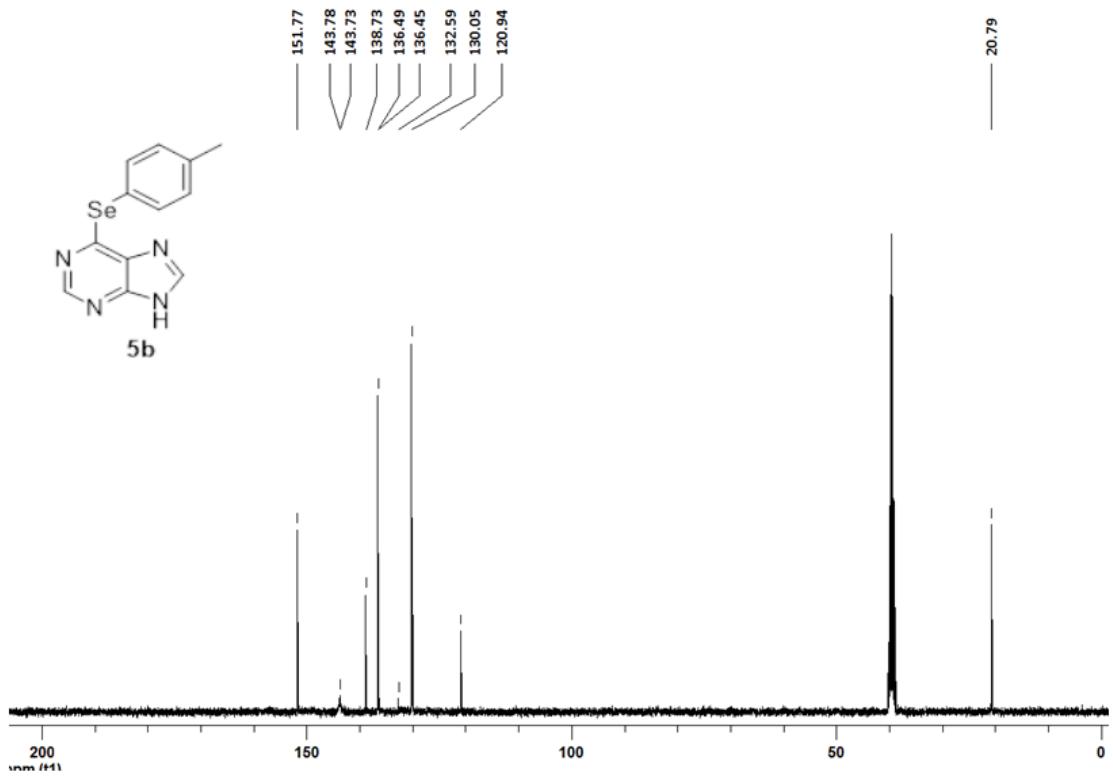




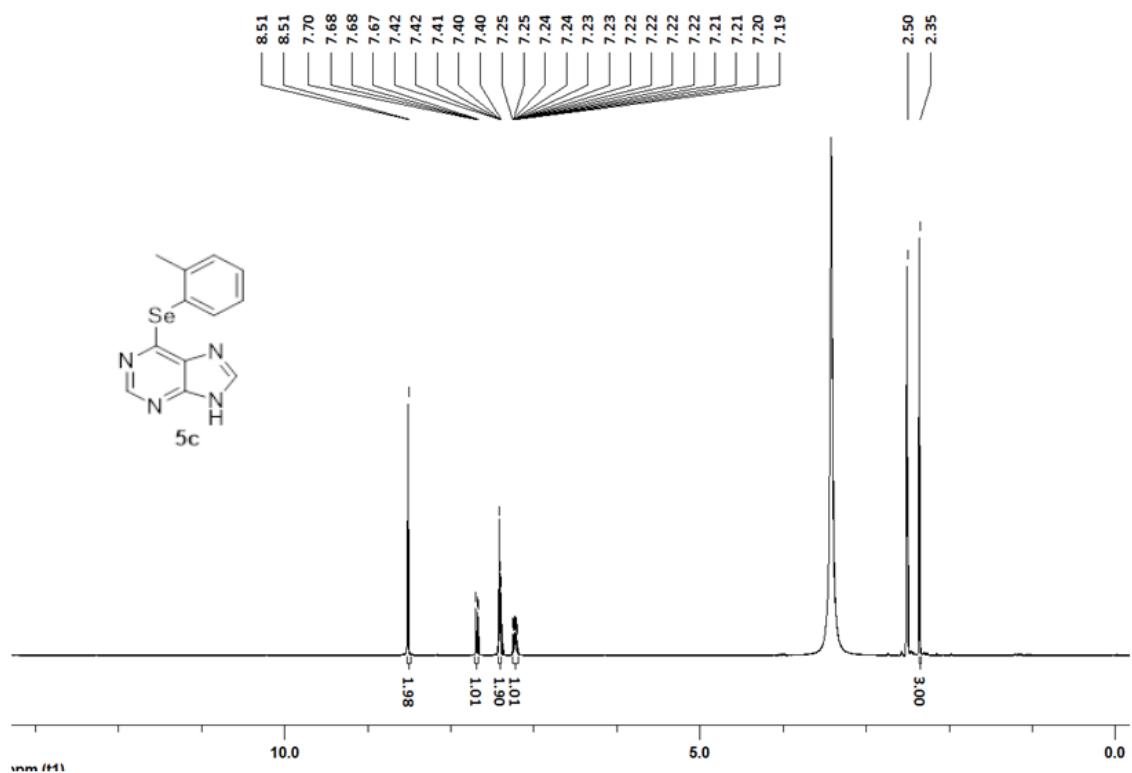
**Figura 56.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) do composto **5a** em DMSO-d<sub>6</sub>.



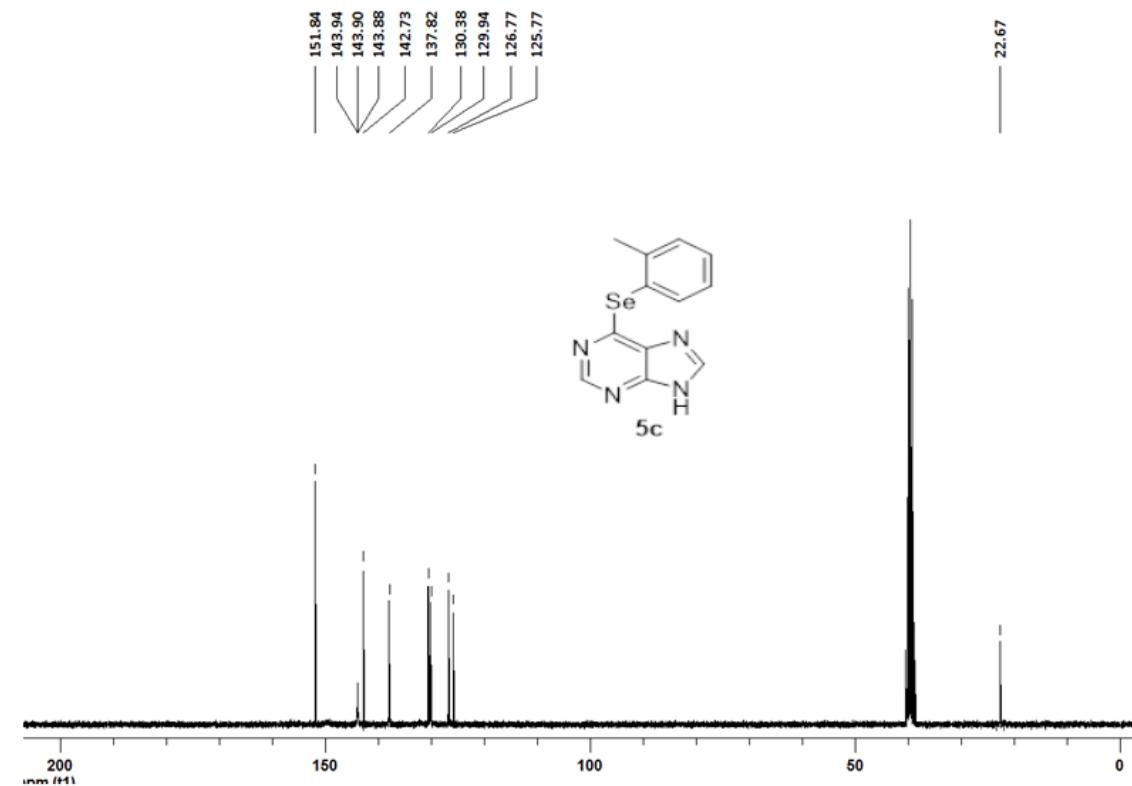
**Figura 57.** RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) do composto **5b** em DMSO-d<sub>6</sub>



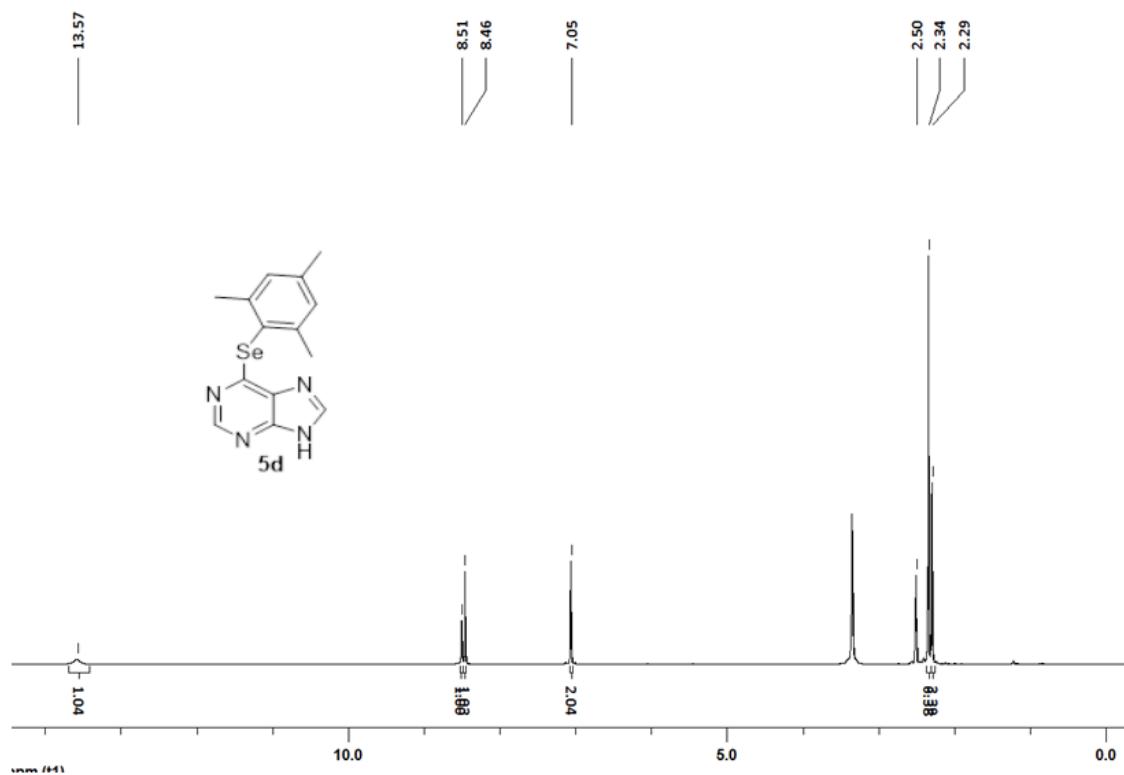
**Figura 58.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) do composto **5b** em DMSO-d<sub>6</sub>.



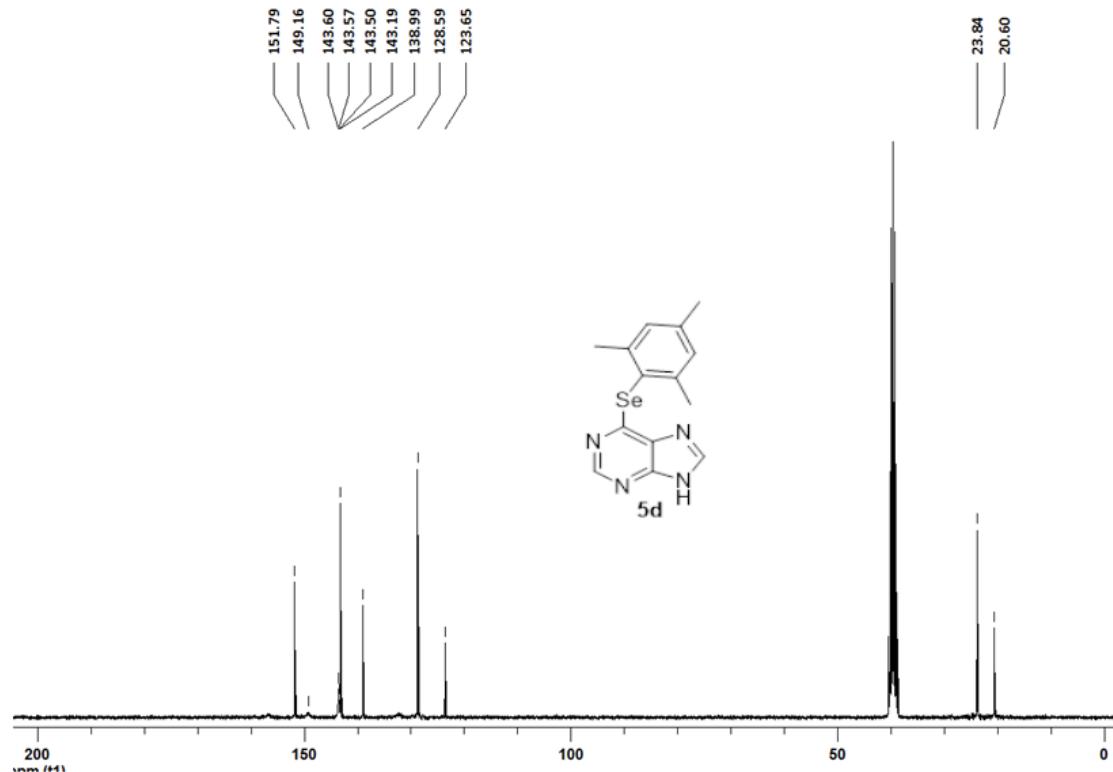
**Figura 59.** Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) do composto **5c** em DMSO-d<sub>6</sub>



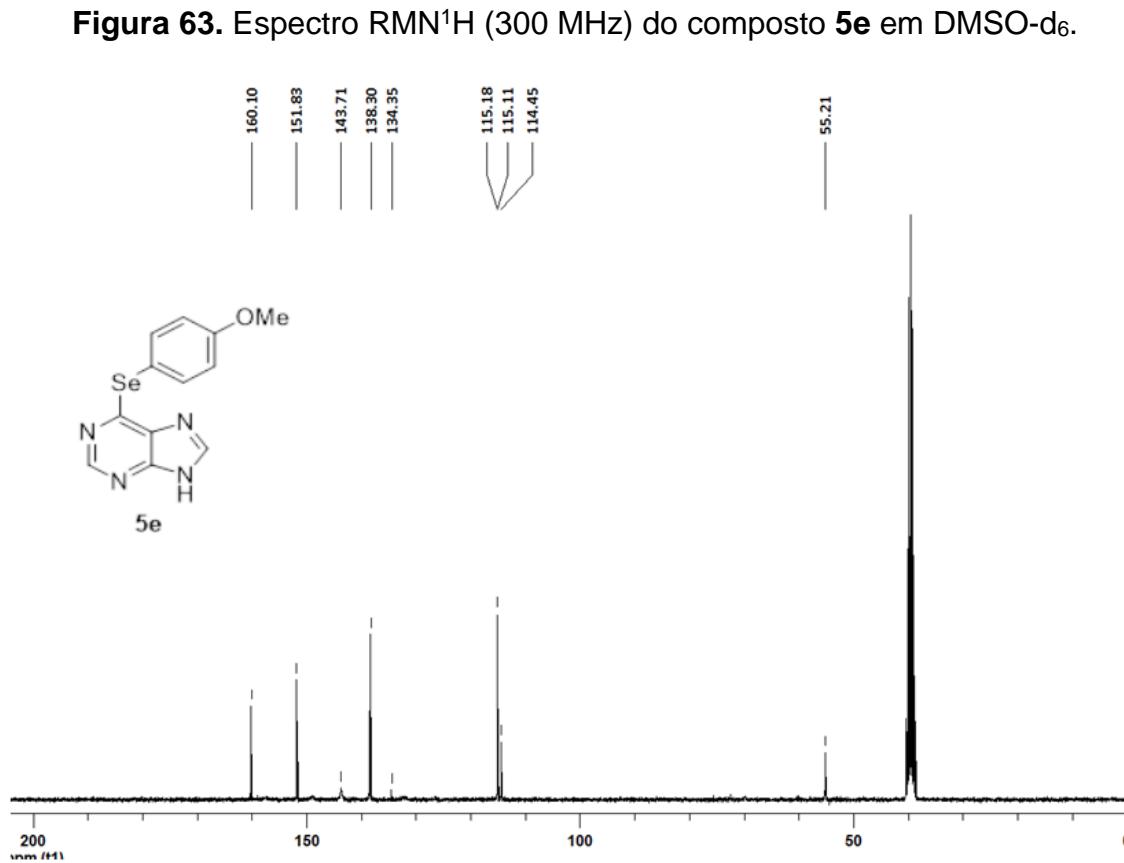
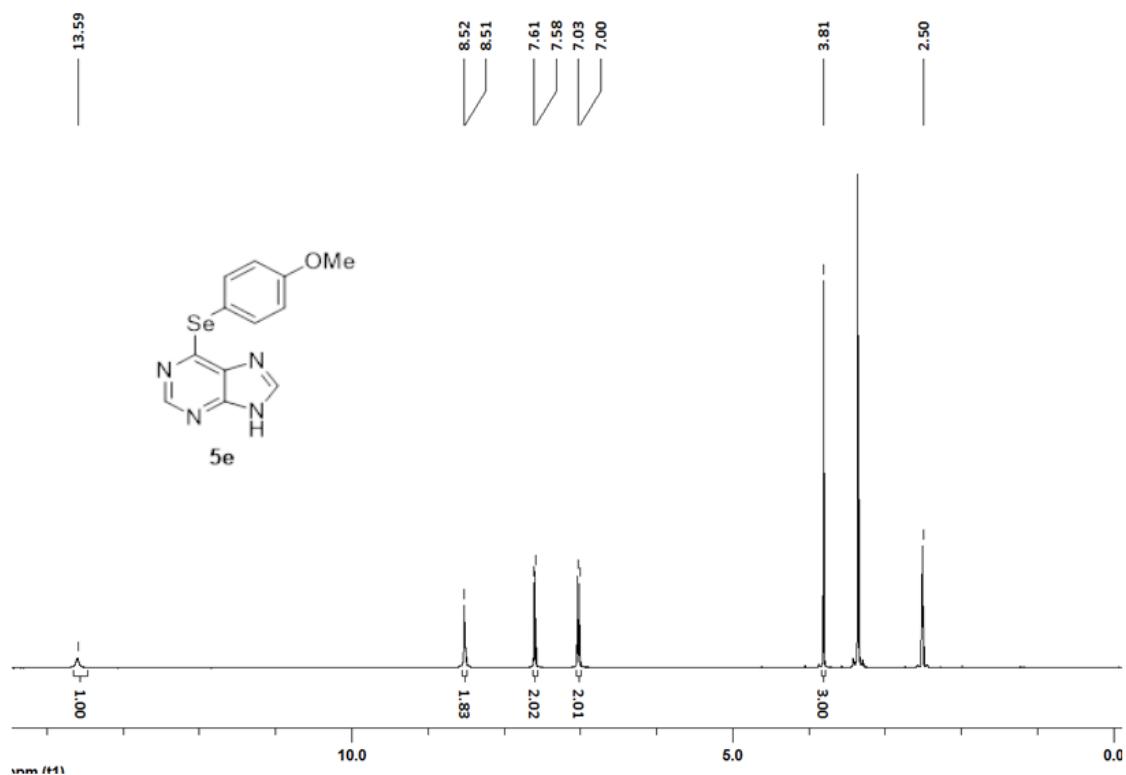
**Figura 60.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) do composto **5c** em DMSO-d<sub>6</sub>.

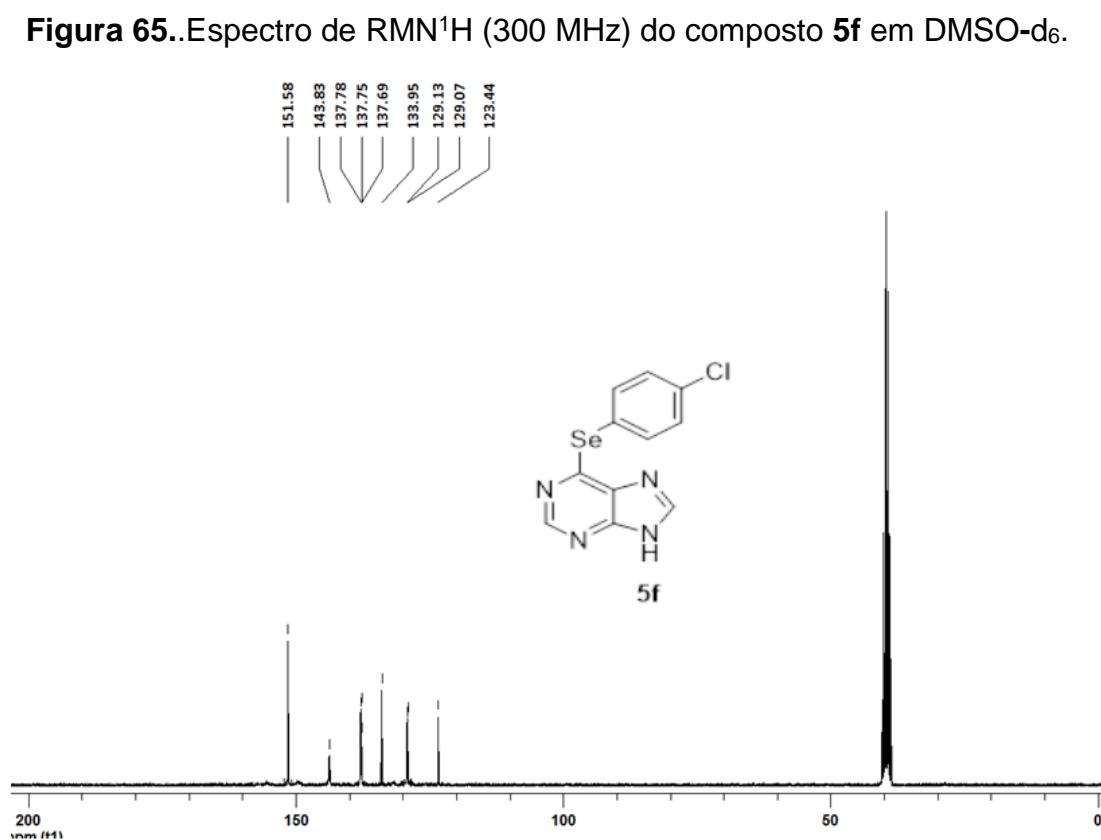
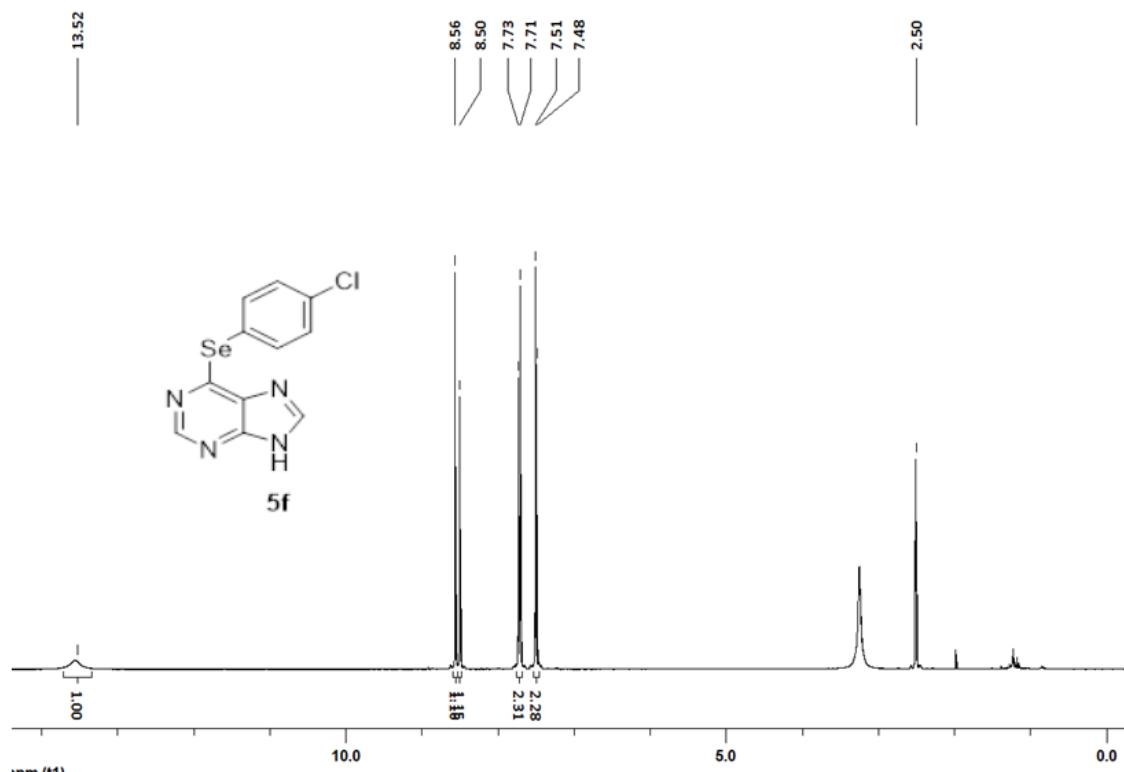


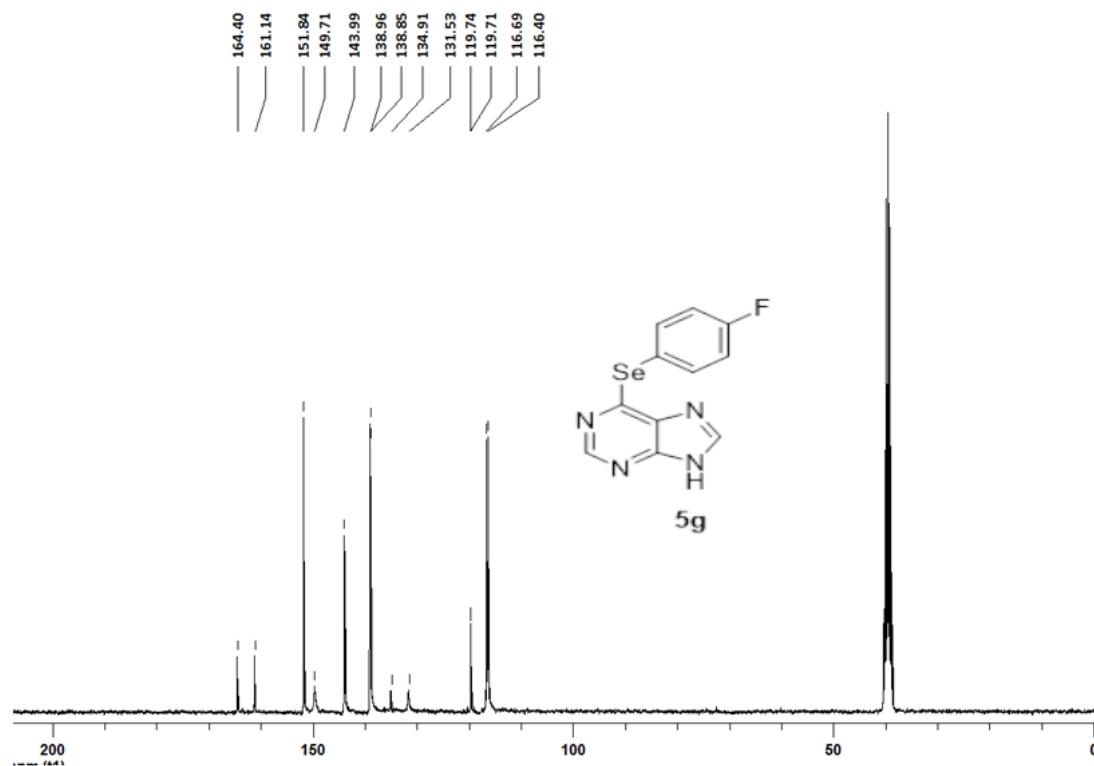
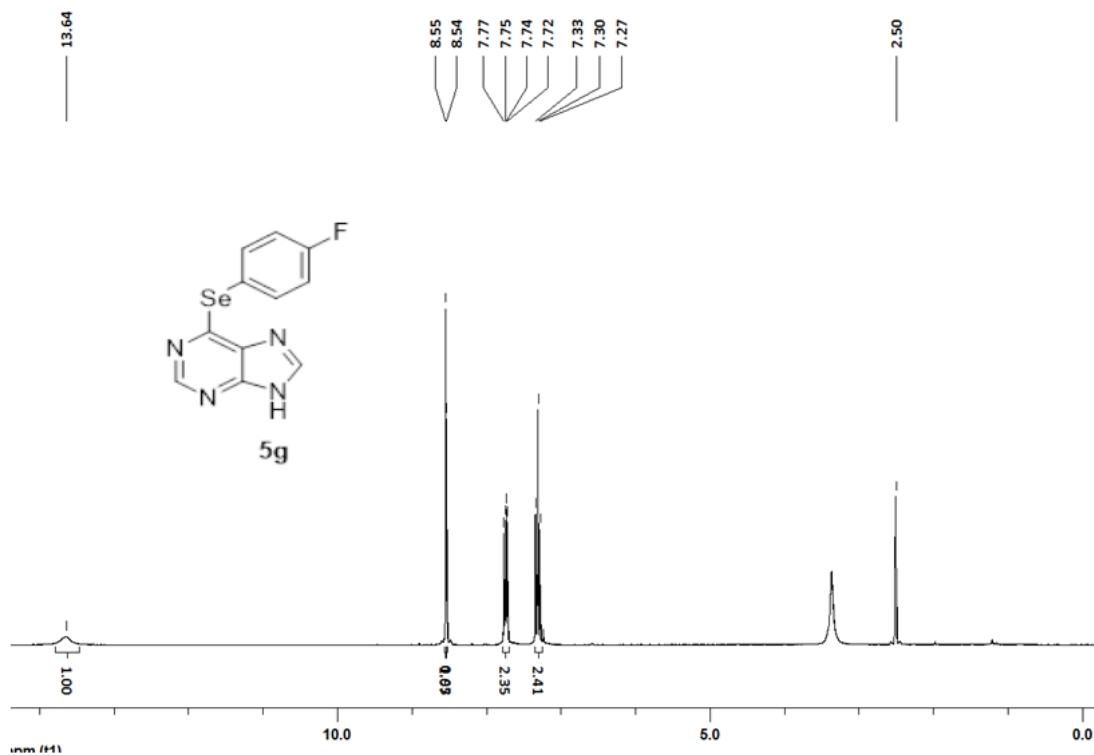
**Figura 61.** Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) do composto **5d** em DMSO-d<sub>6</sub>.

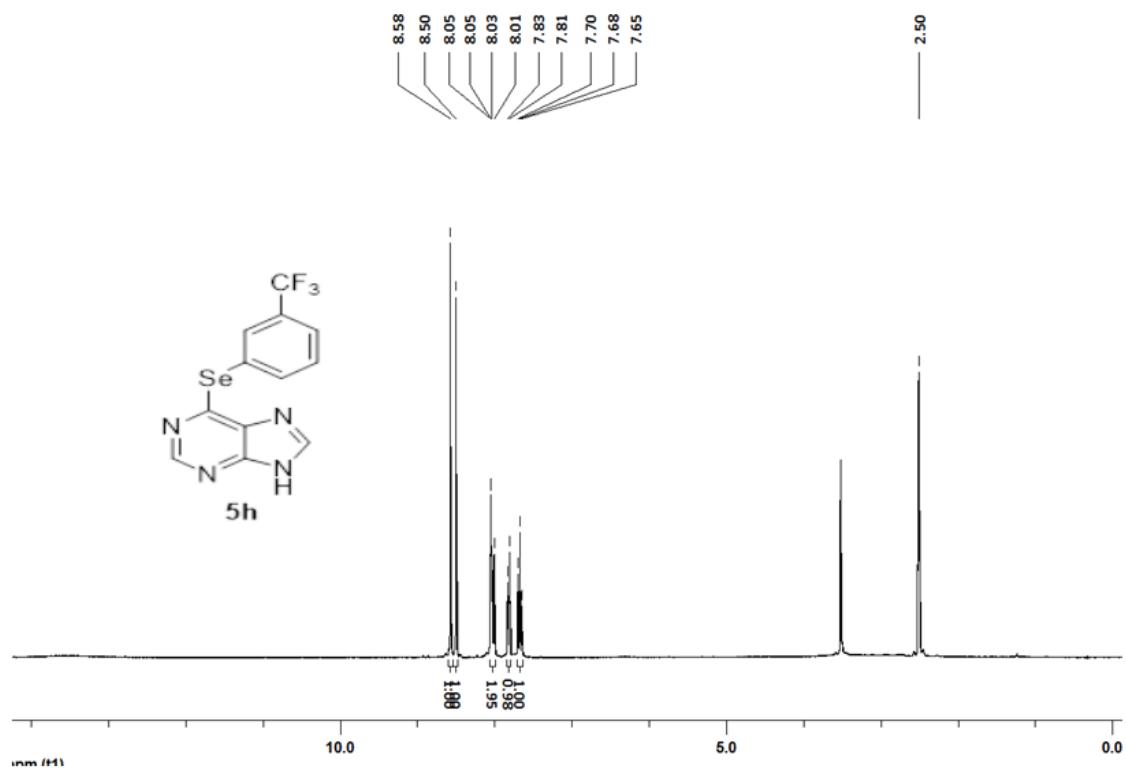


**Figura 62.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) do composto **5d** em DMSO-d<sub>6</sub>.

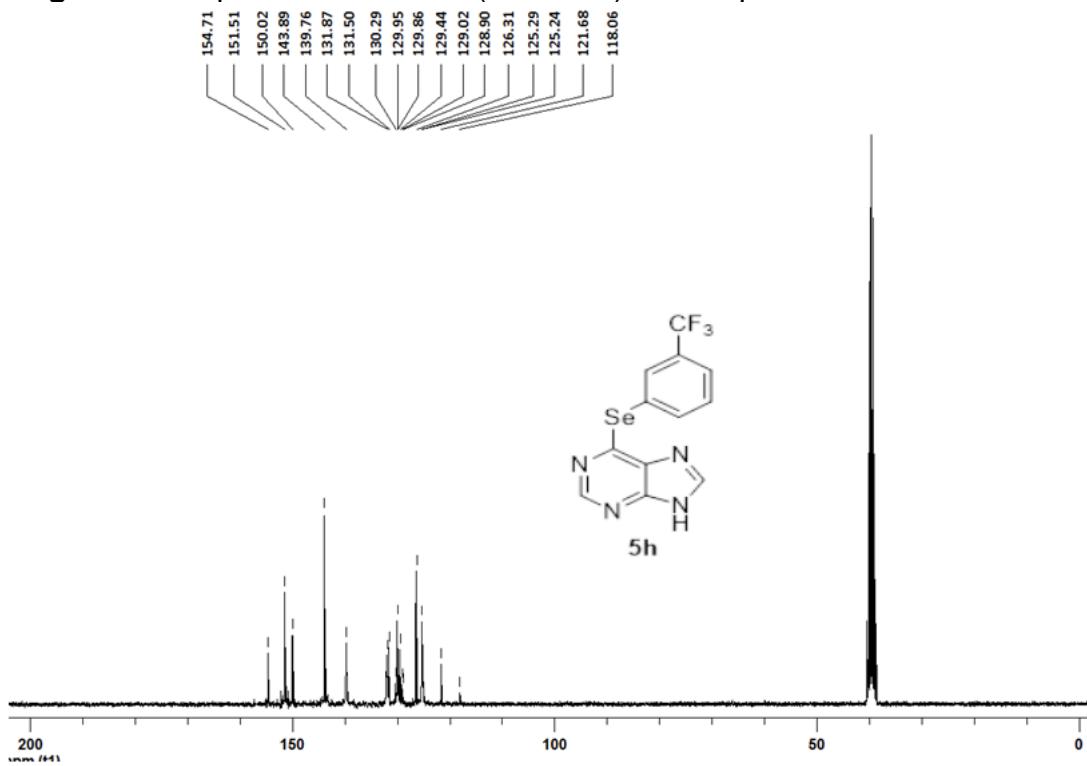




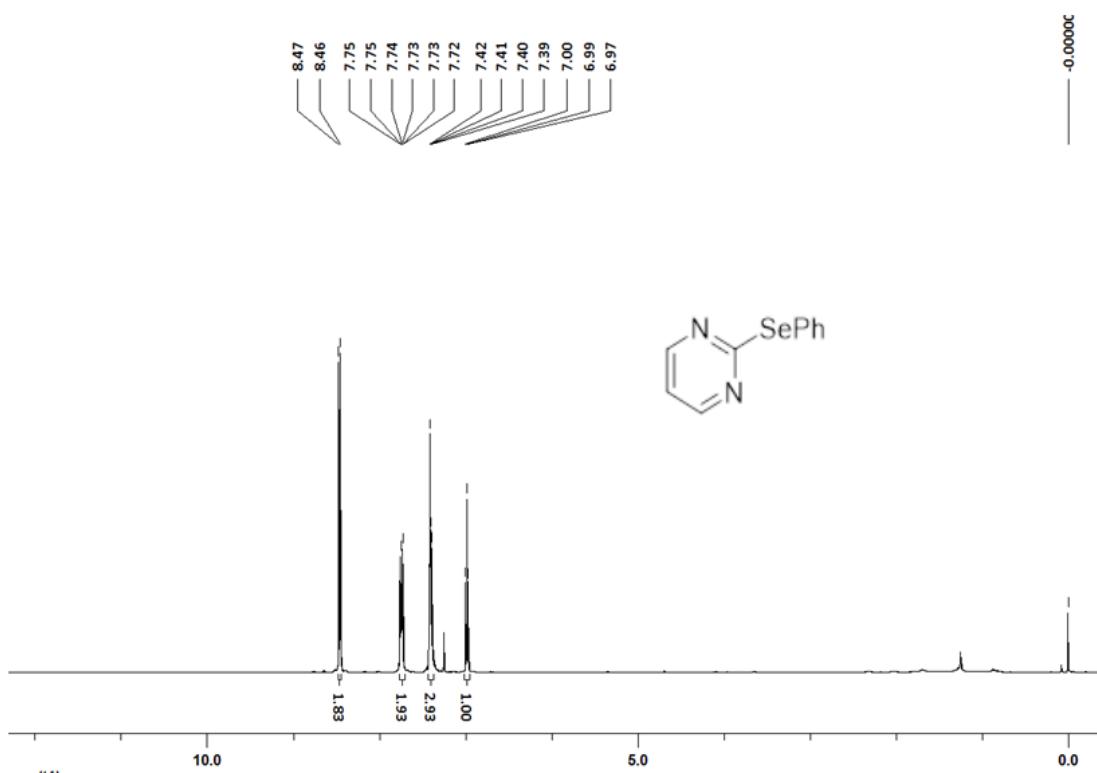




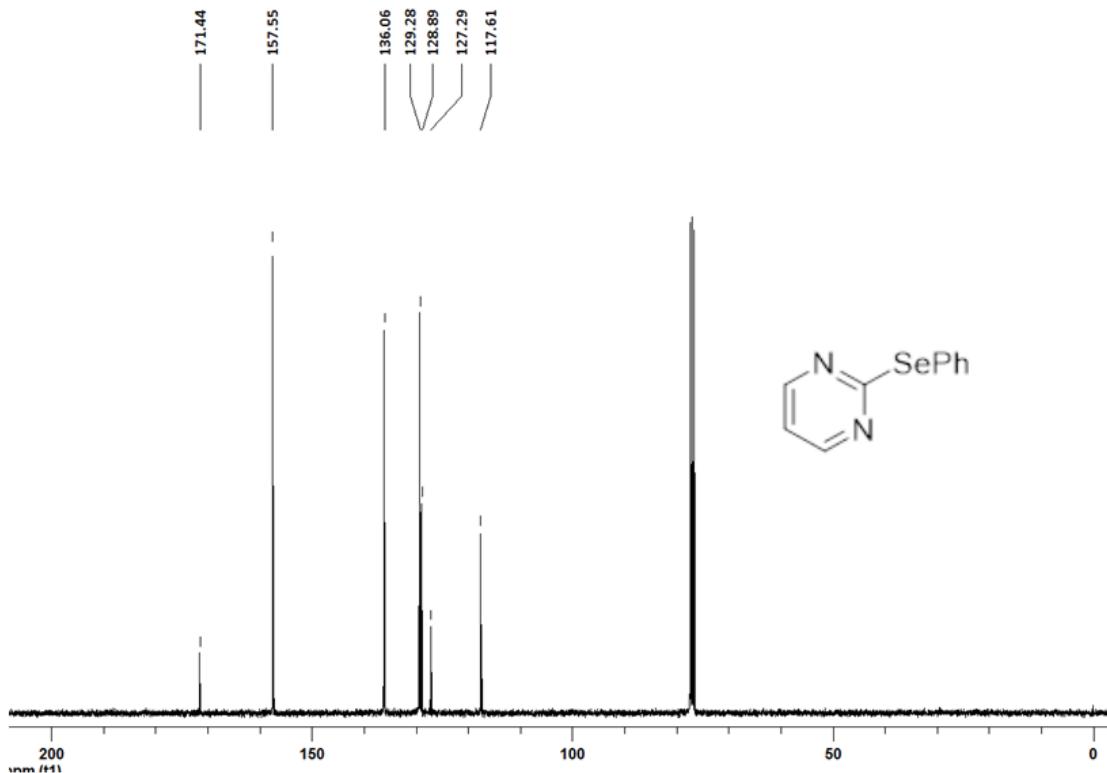
**Figura 69.** Espectro de RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) do composto **5h** em DMSO-d<sub>6</sub>.



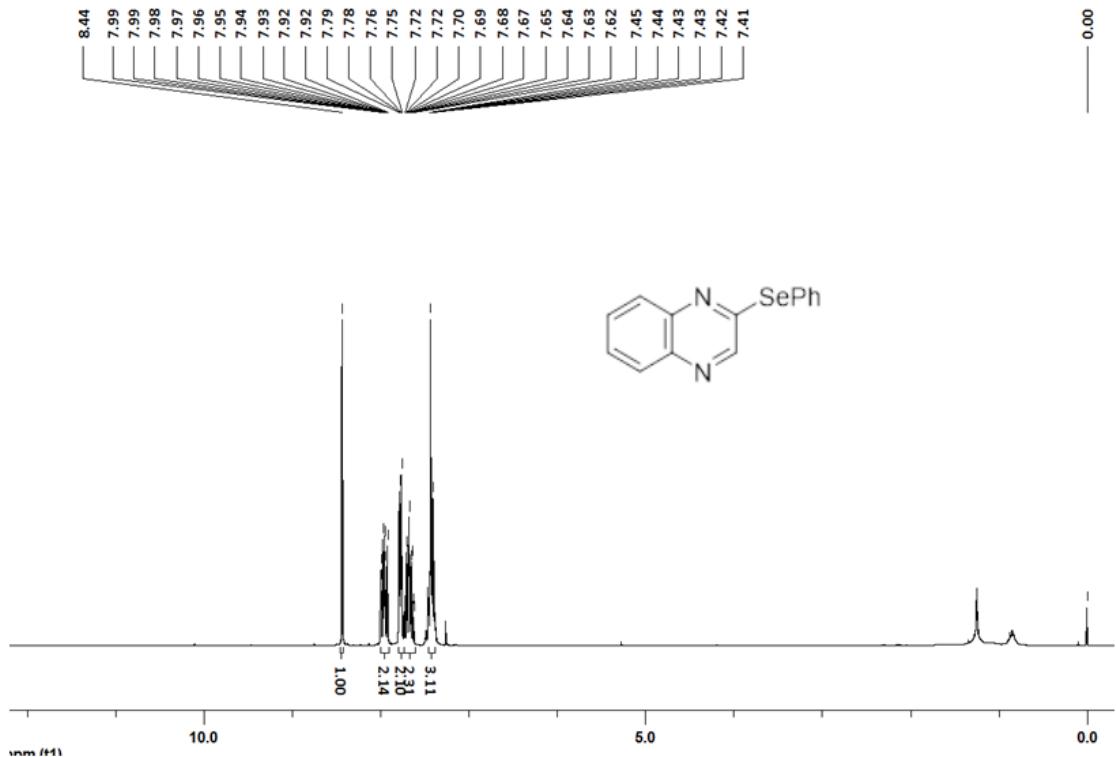
**Figura 70.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) do composto **5h** em DMSO-d<sub>6</sub>.



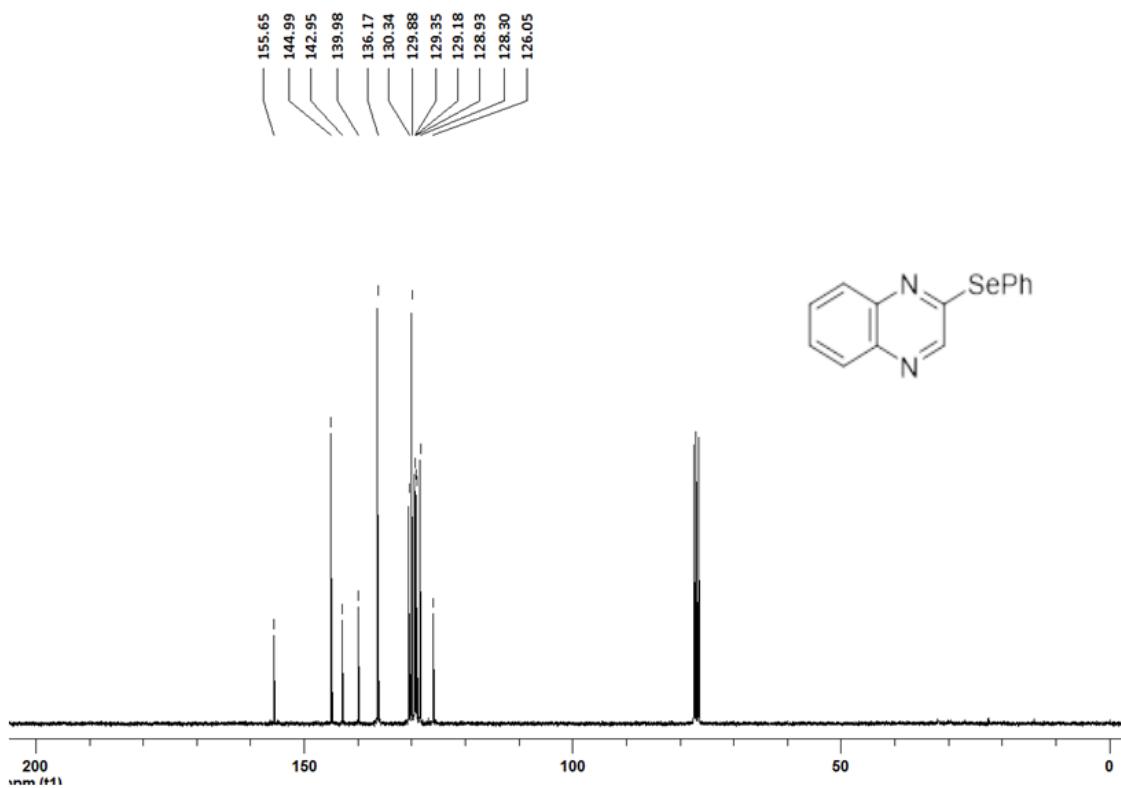
**Figura 71.** RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) do composto **193** em DMSO-d<sub>6</sub>.



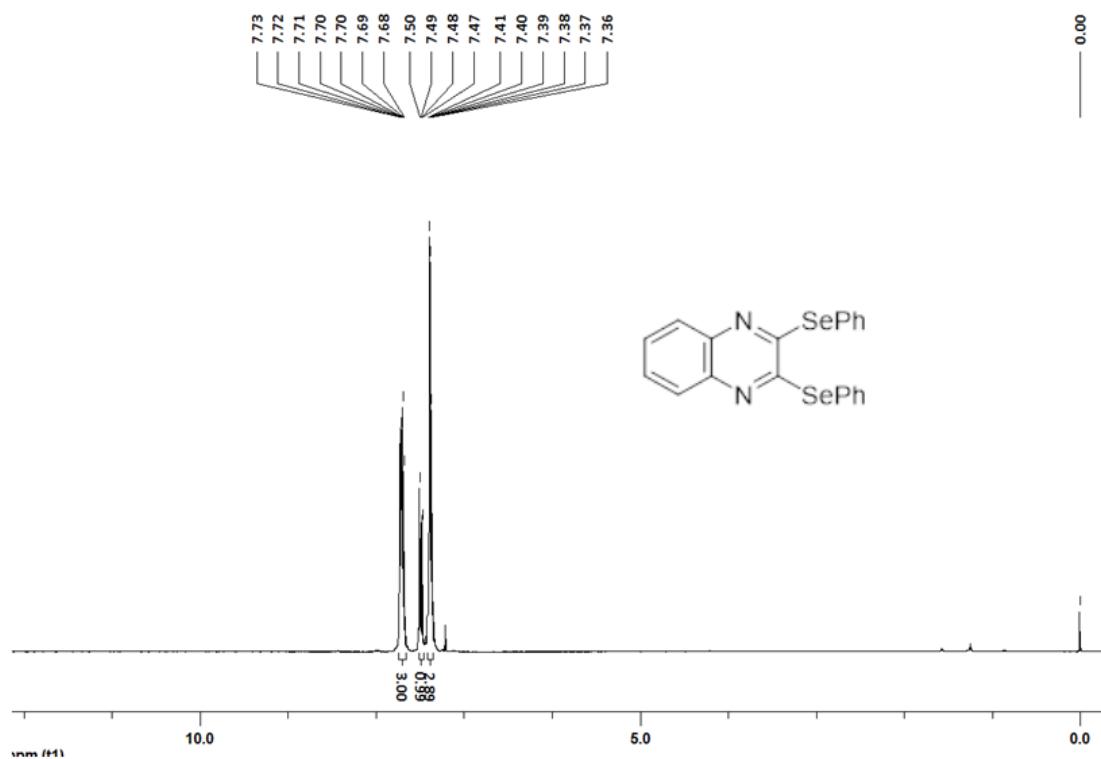
**Figura 72.** RMN<sup>13</sup>C (100 MHz) do composto **193** em CDCl<sub>3</sub>.



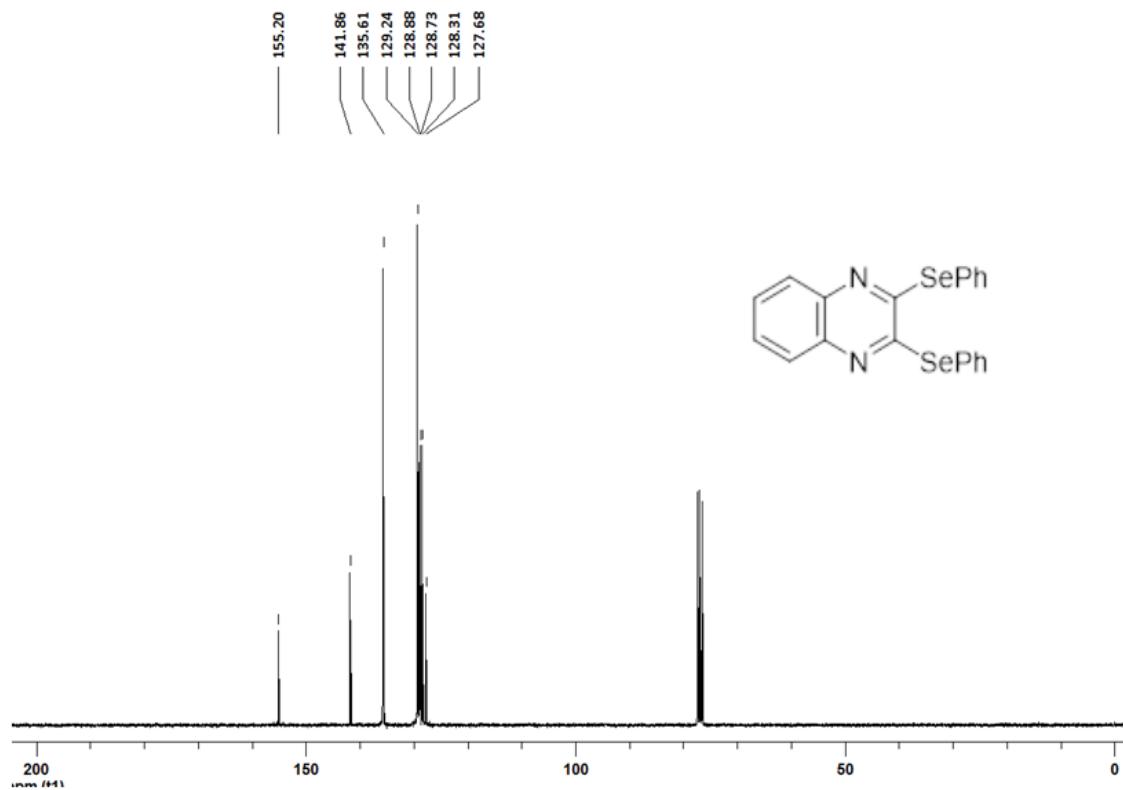
**Figura 73.** RMN $^1\text{H}$  (300 MHz) do composto **195** em  $\text{CDCl}_3$ .



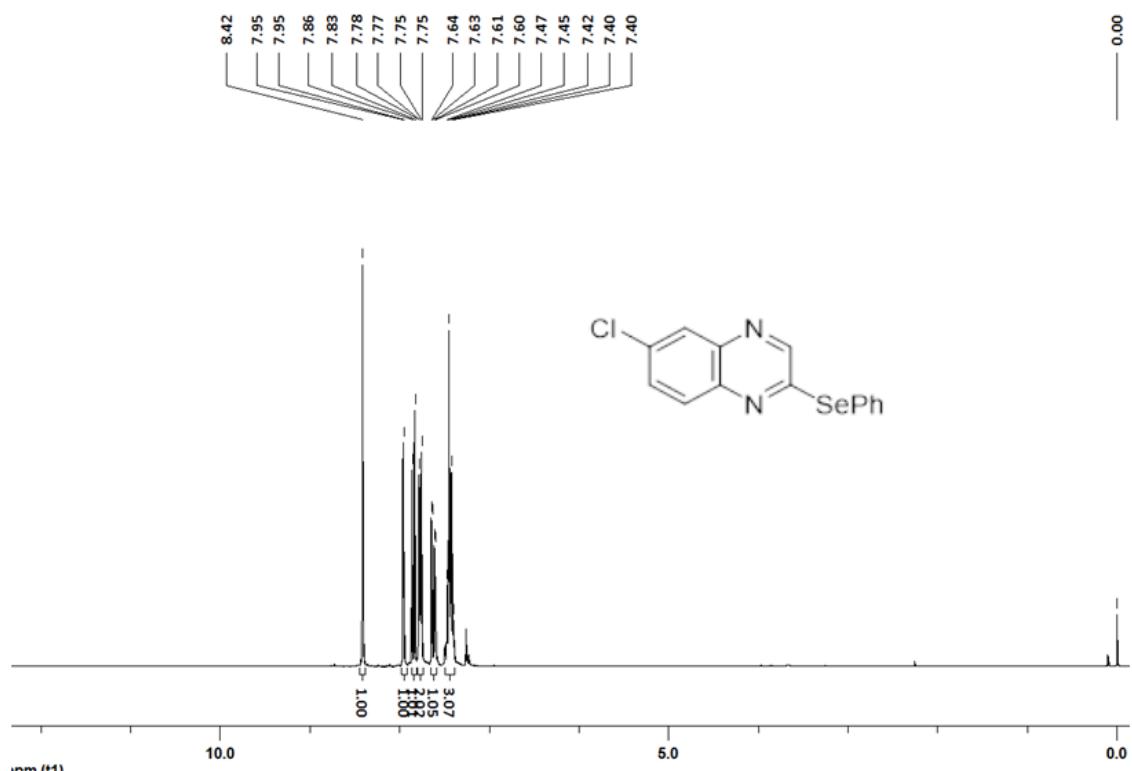
**Figura 74.** RMN $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **195** em  $\text{CDCl}_3$ .



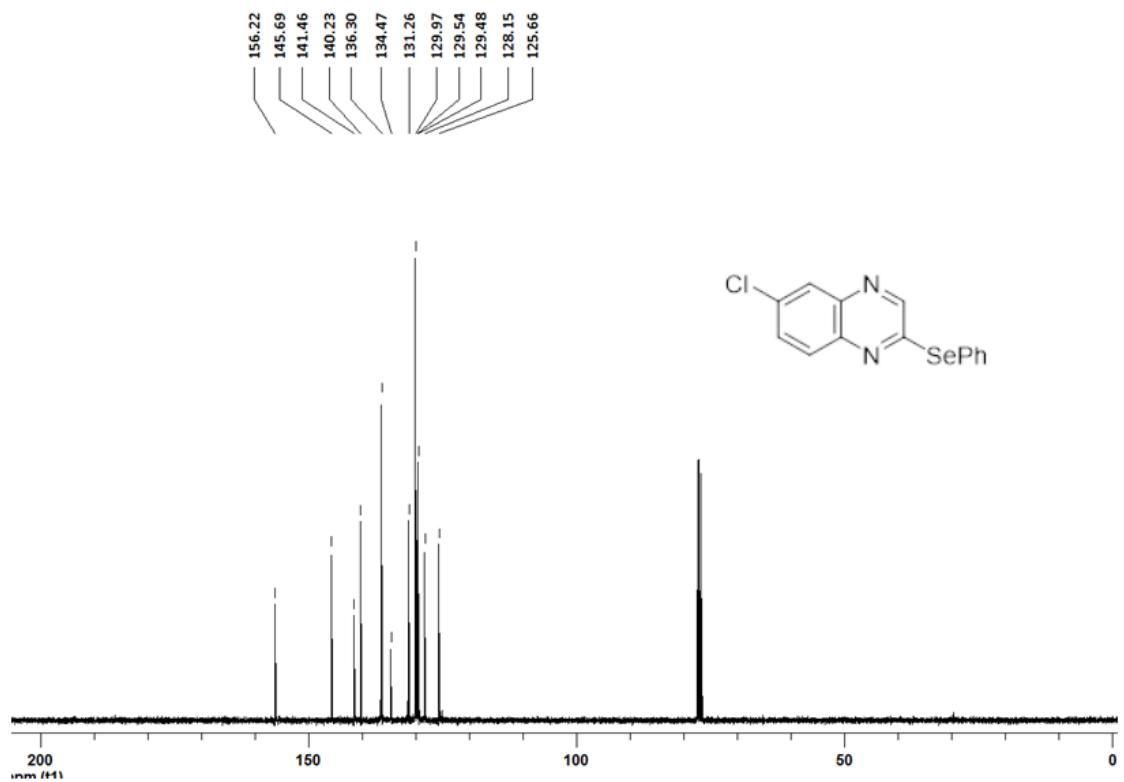
**Figura 75.** RMN $^1\text{H}$  (300 MHz) do composto **197** em  $\text{CDCl}_3$ .



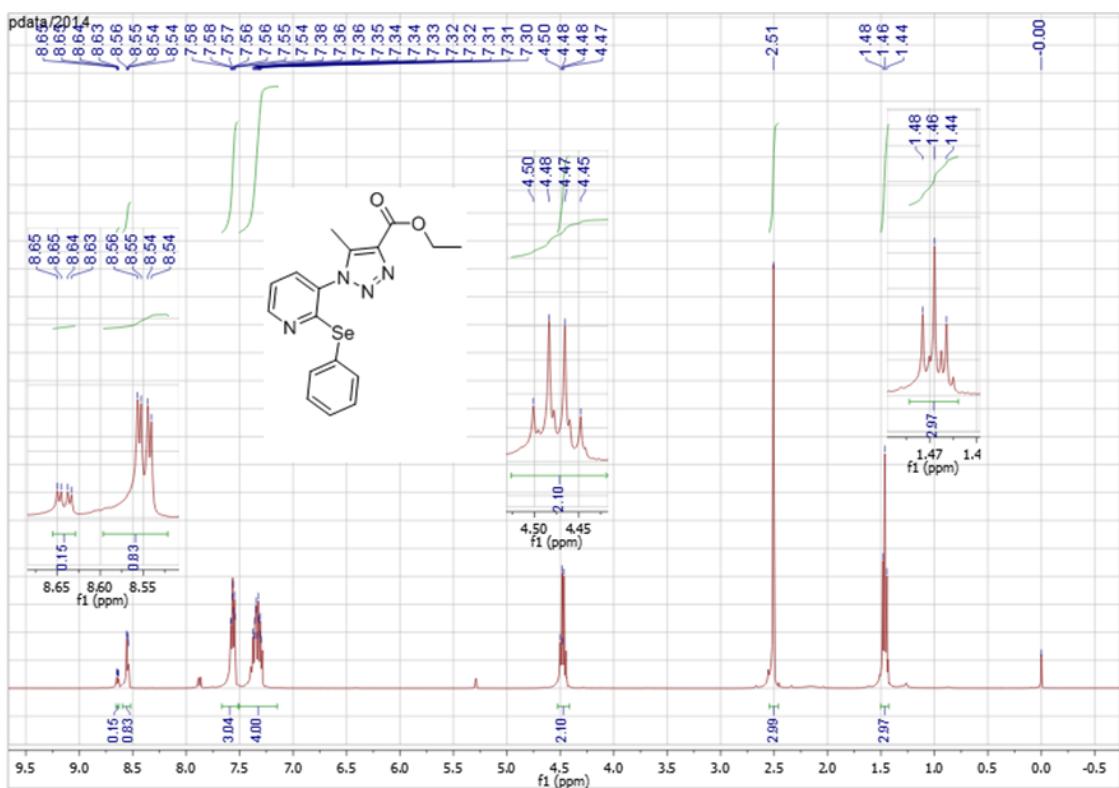
**Figura 76.** RMN $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **197** em  $\text{CDCl}_3$ .



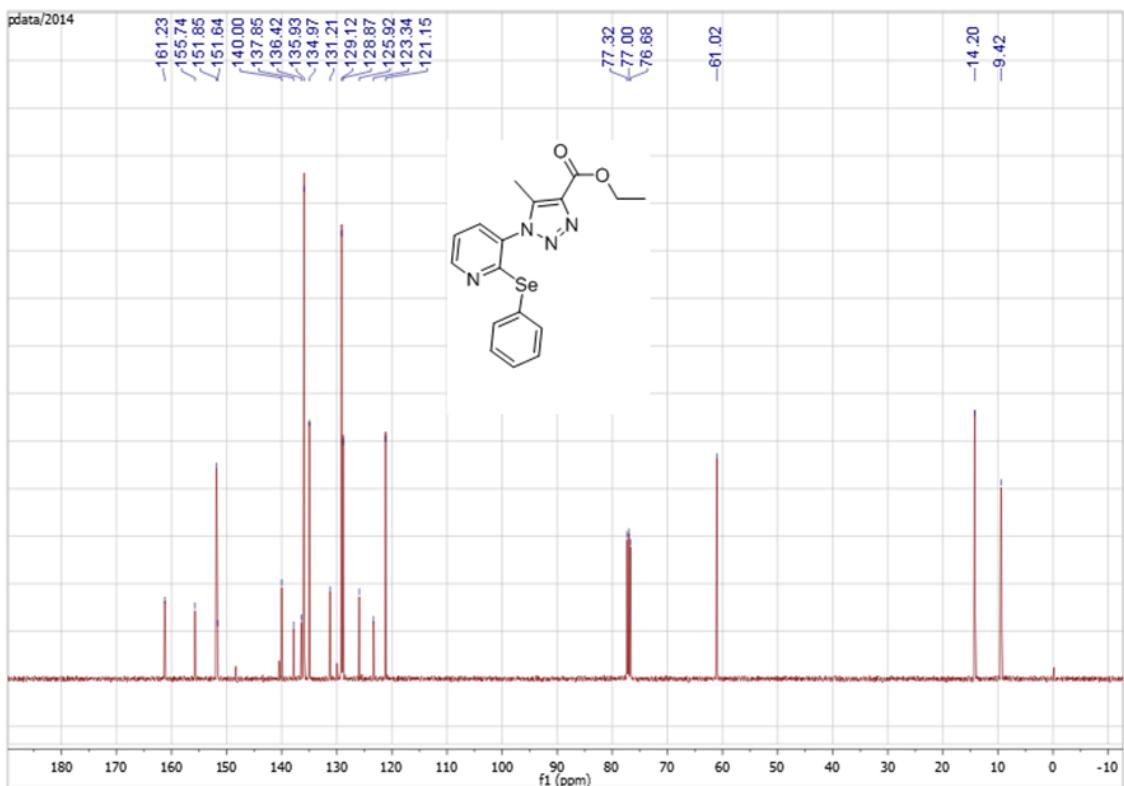
**Figura 77.** RMN $^1\text{H}$  (300 MHz) do composto **199** em  $\text{CDCl}_3$ .



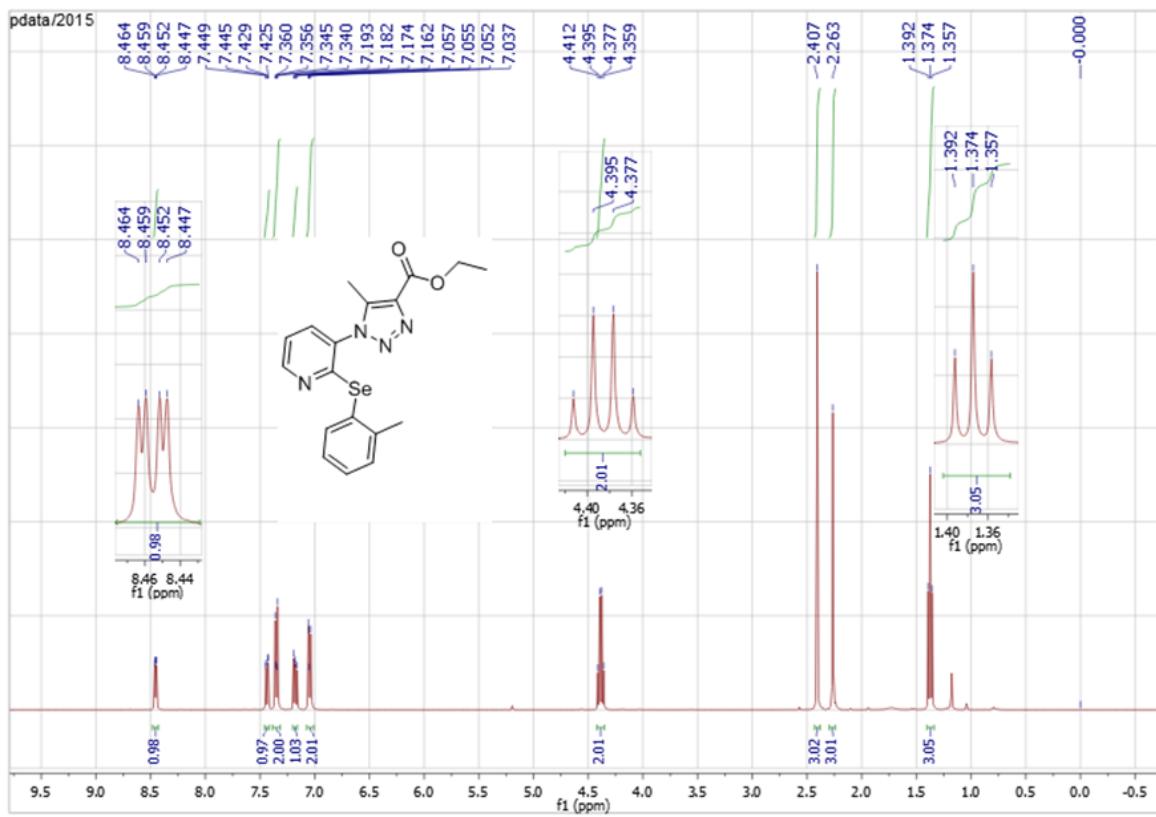
**Figura 78.** RMN $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **199** em  $\text{CDCl}_3$ .



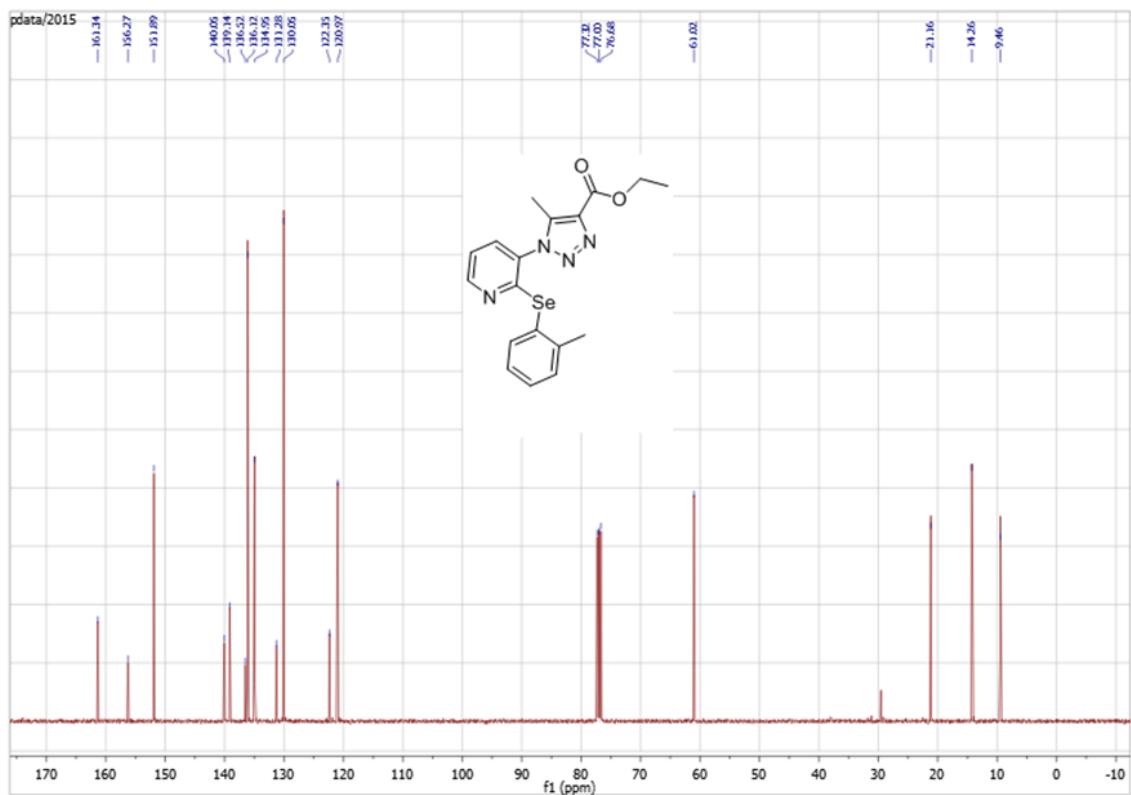
**Figura 79.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8a**  $\text{CDCl}_3$ .



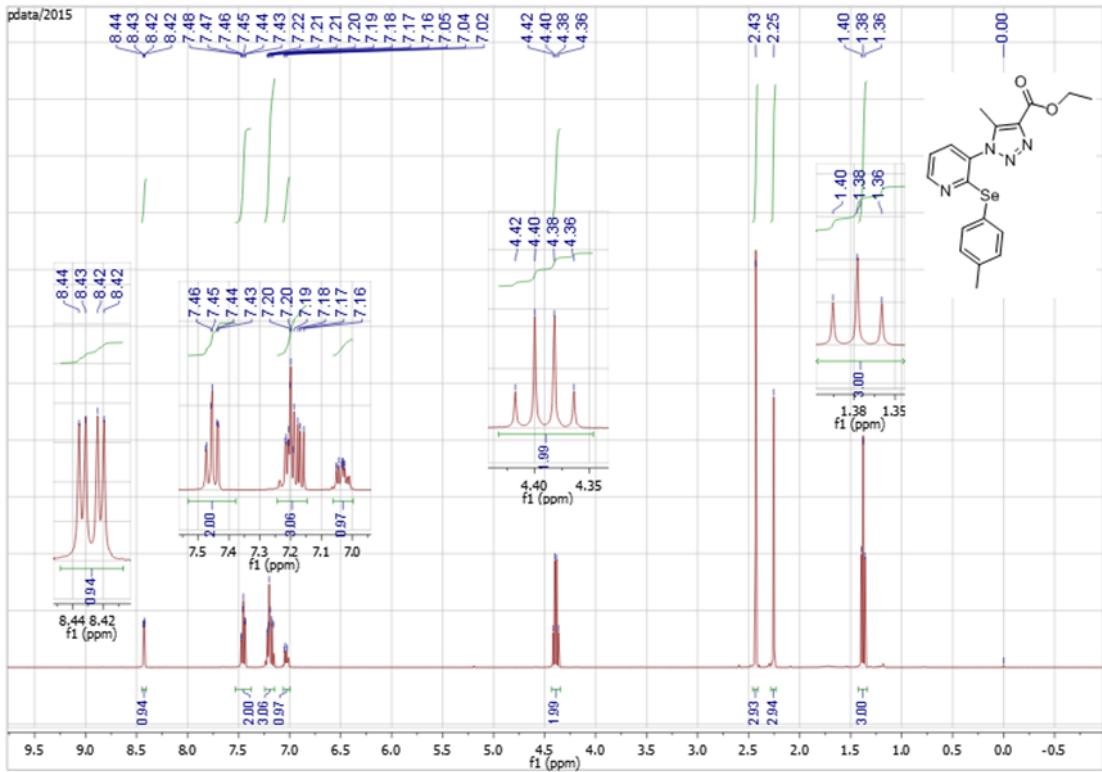
**Figura 80.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8a**  $\text{CDCl}_3$ .



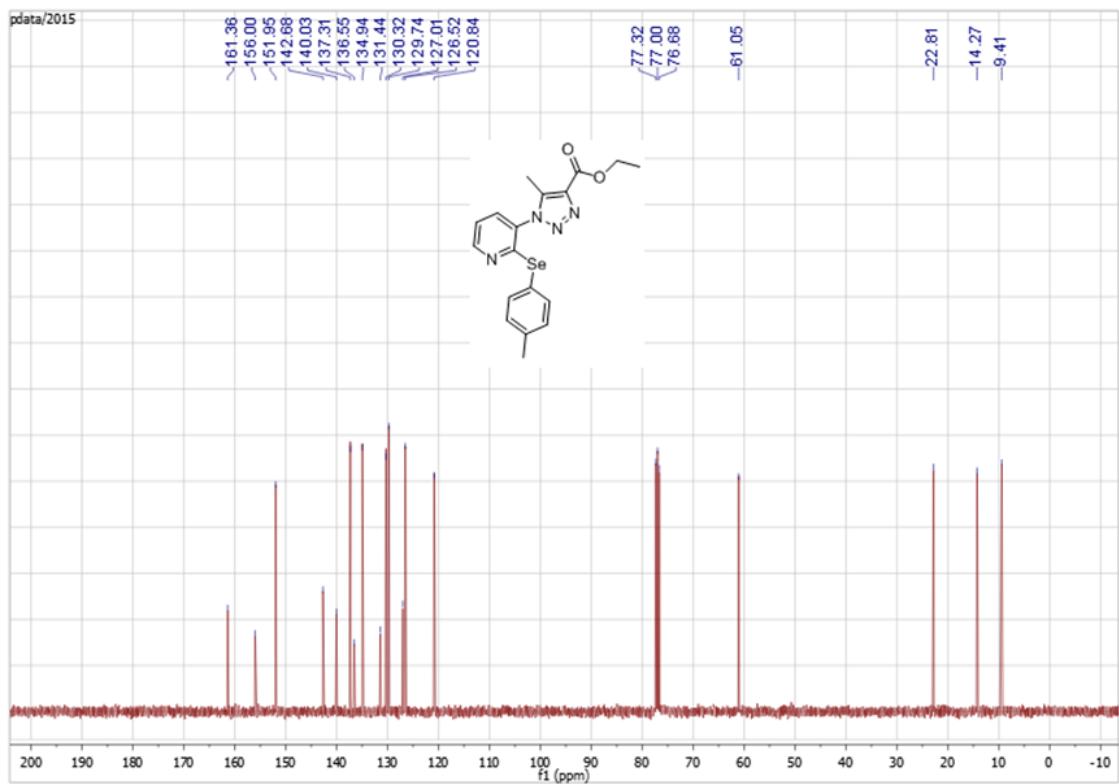
**Figura 81.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8b**  $\text{CDCl}_3$ .



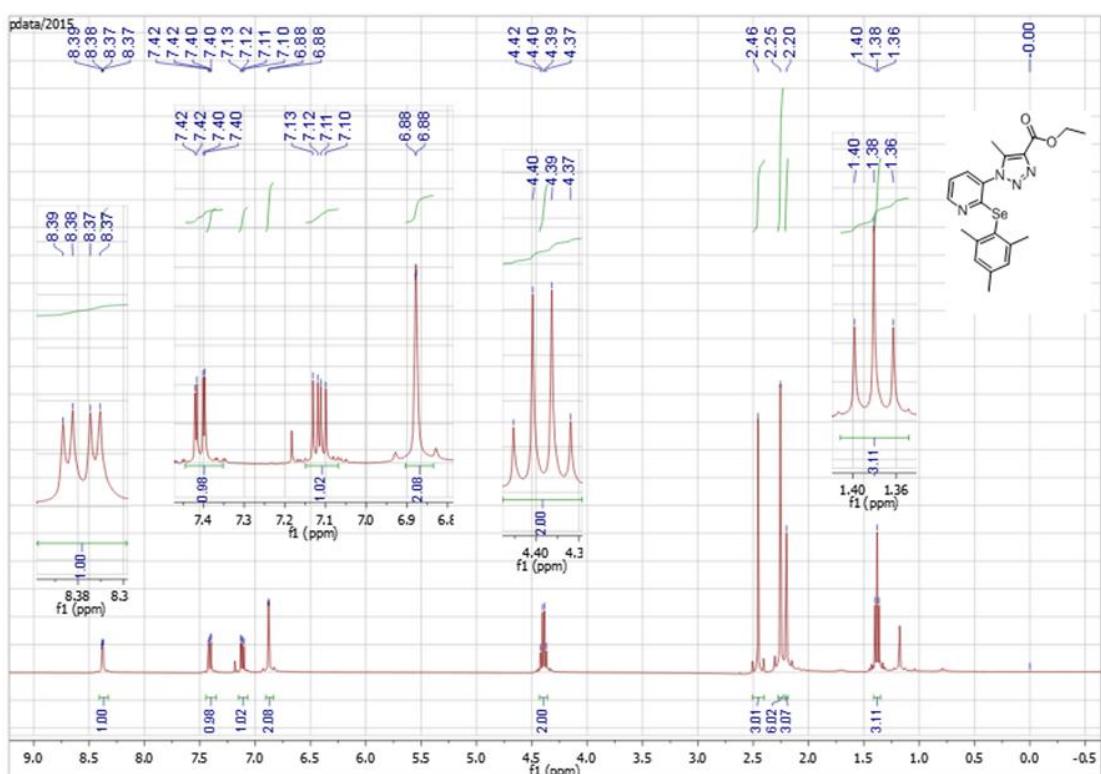
**Figura 82.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8b**  $\text{CDCl}_3$ .



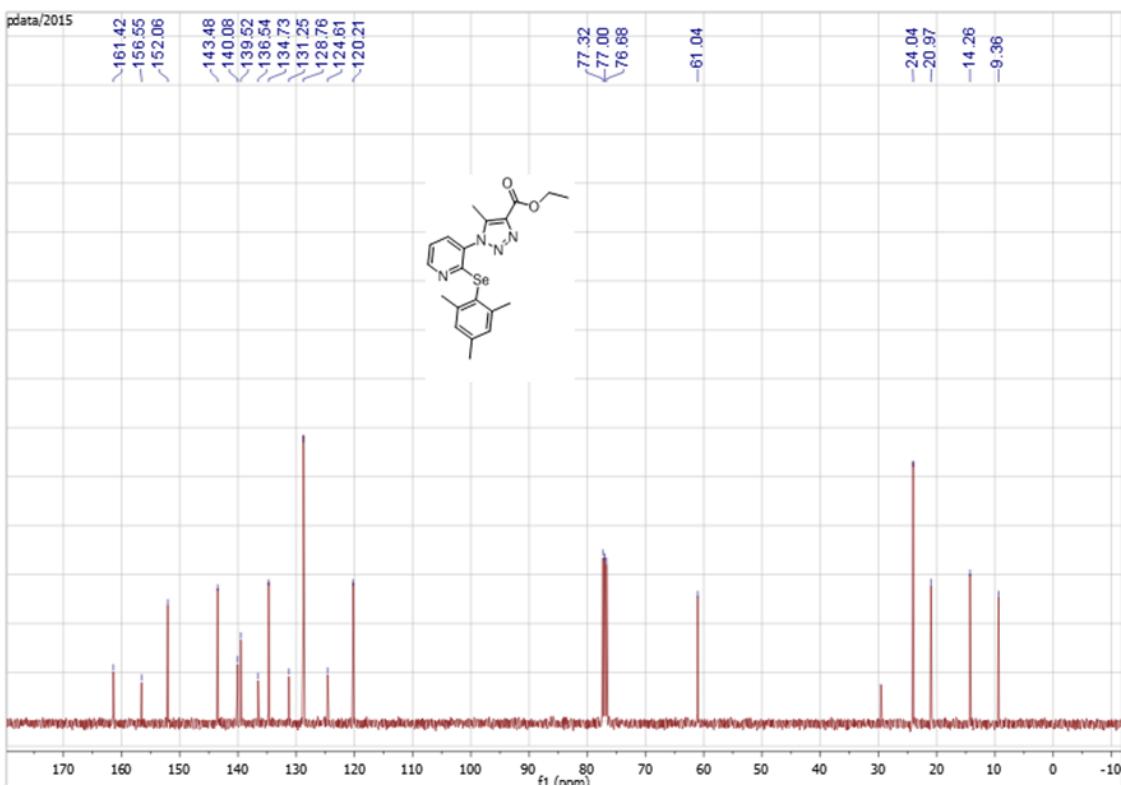
**Figura 83.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8c**  $\text{CDCl}_3$ .



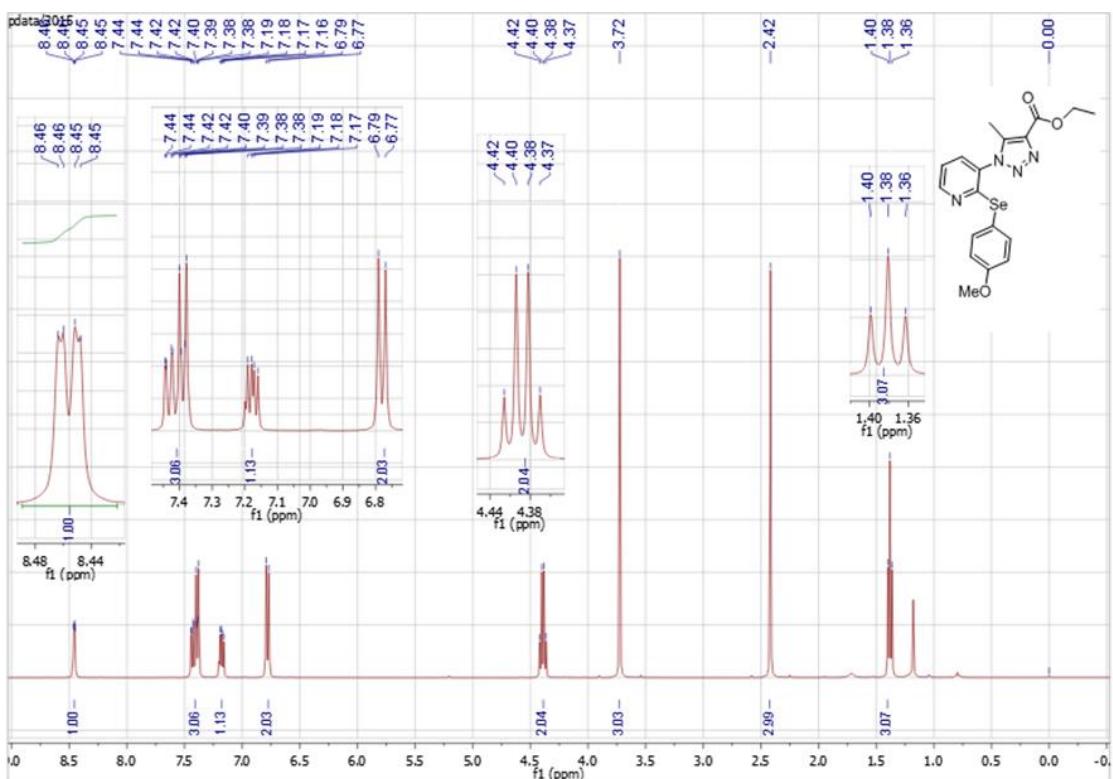
**Figura 84.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **3c**  $\text{CDCl}_3$ .



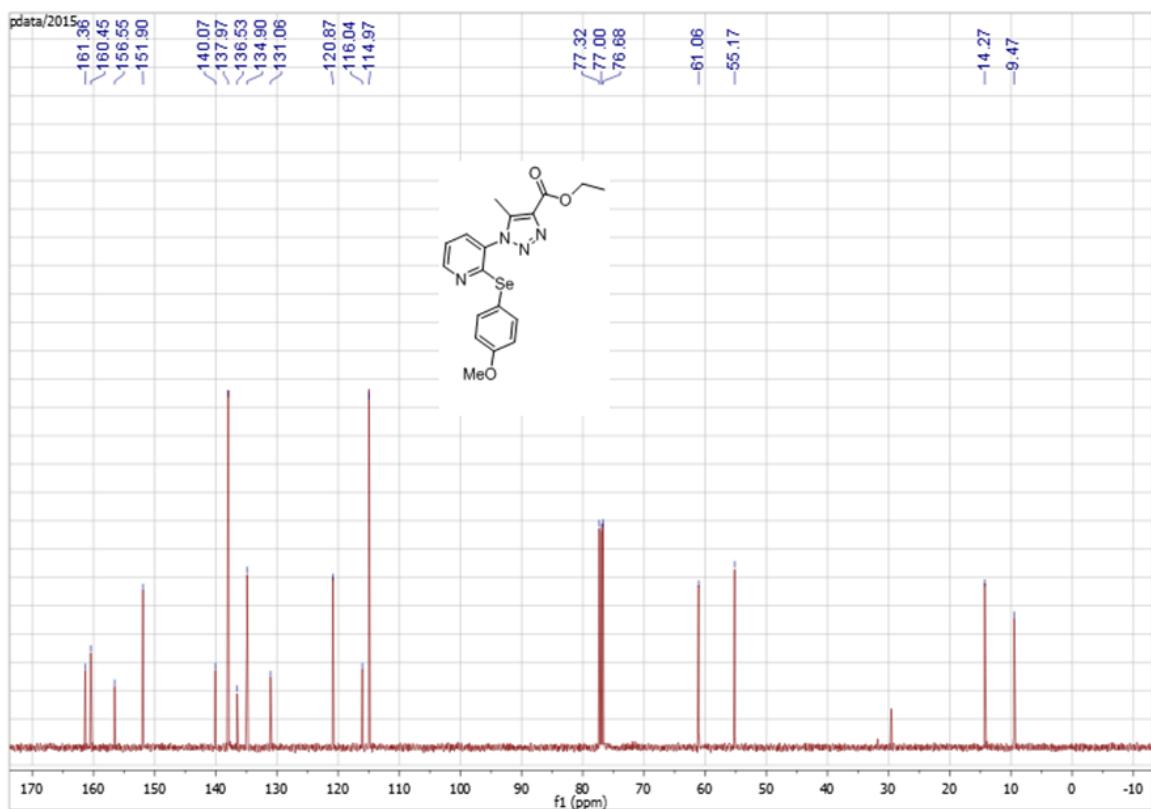
**Figura 85.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8d**  $\text{CDCl}_3$ .



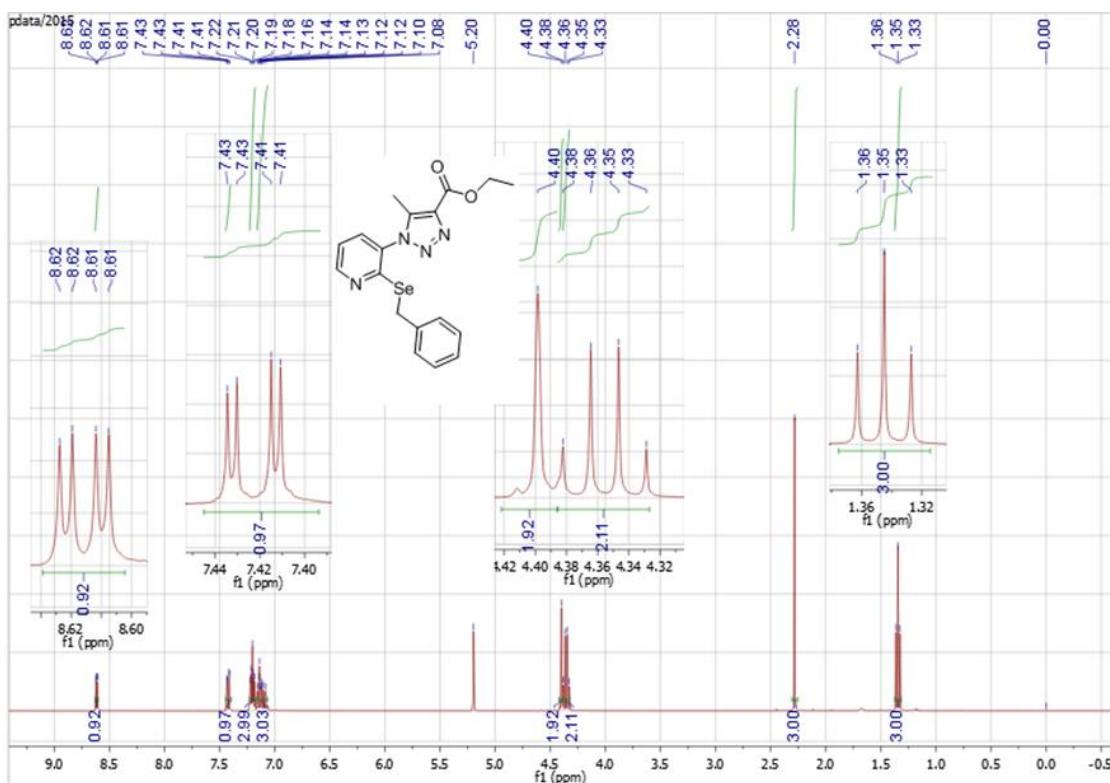
**Figura 86.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8d**  $\text{CDCl}_3$ .



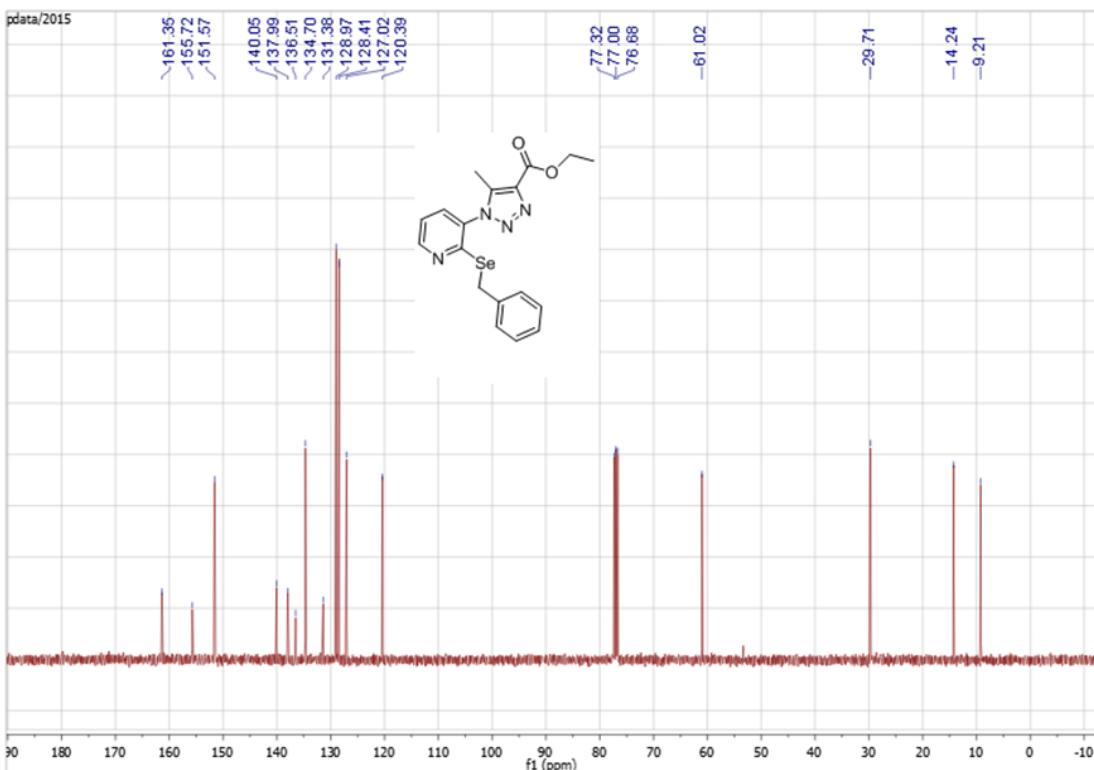
**Figura 87.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8e**  $\text{CDCl}_3$ .



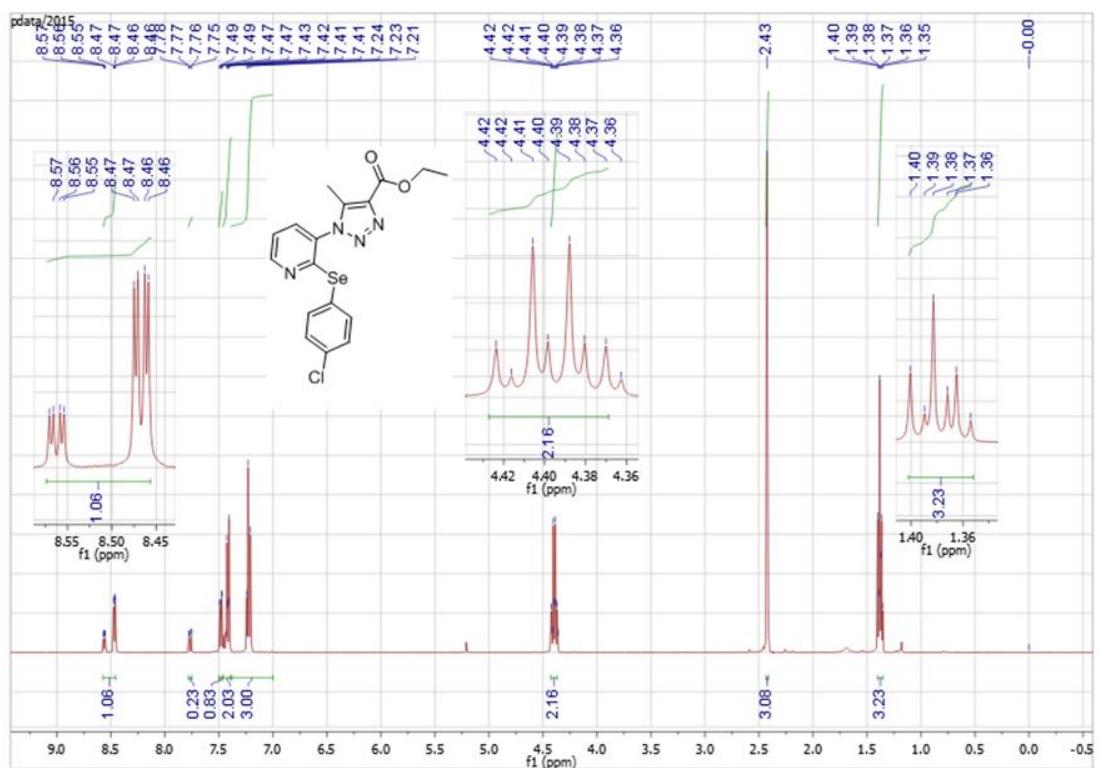
**Figura 88.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8e**  $\text{CDCl}_3$ .



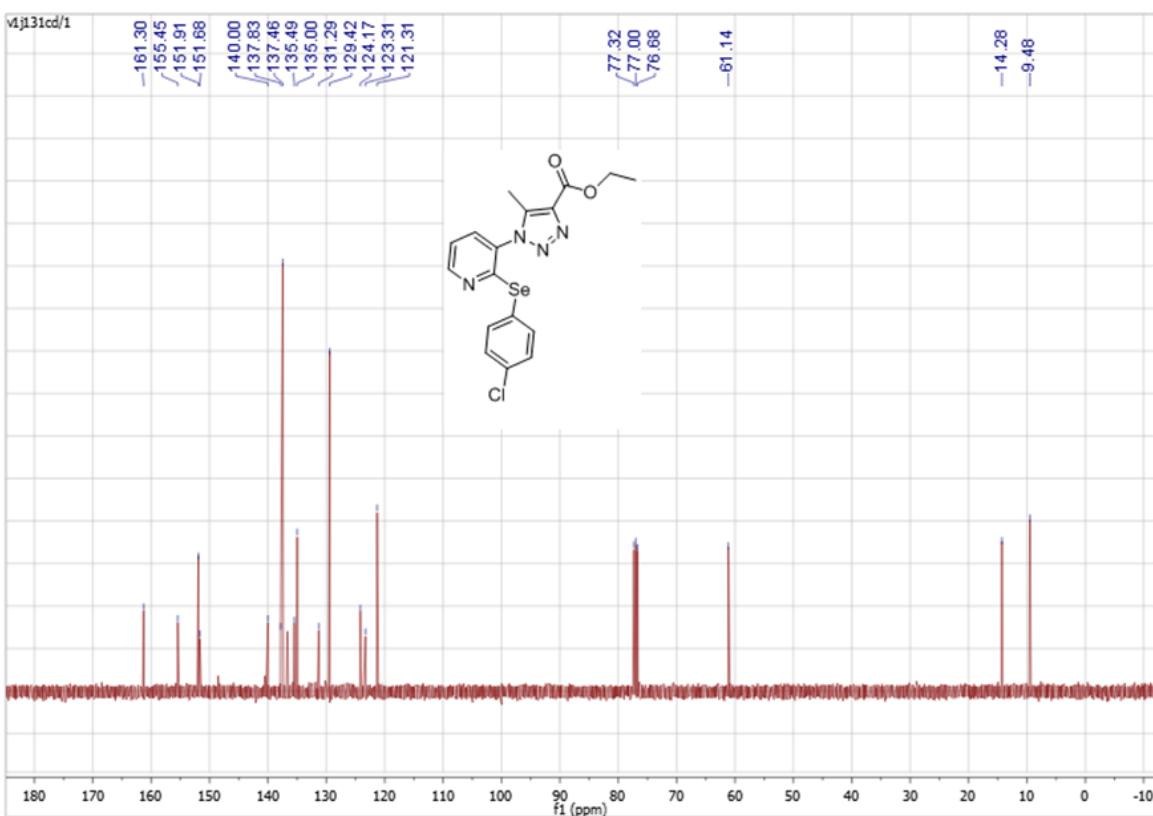
**Figura 89.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8f**  $\text{CDCl}_3$ .



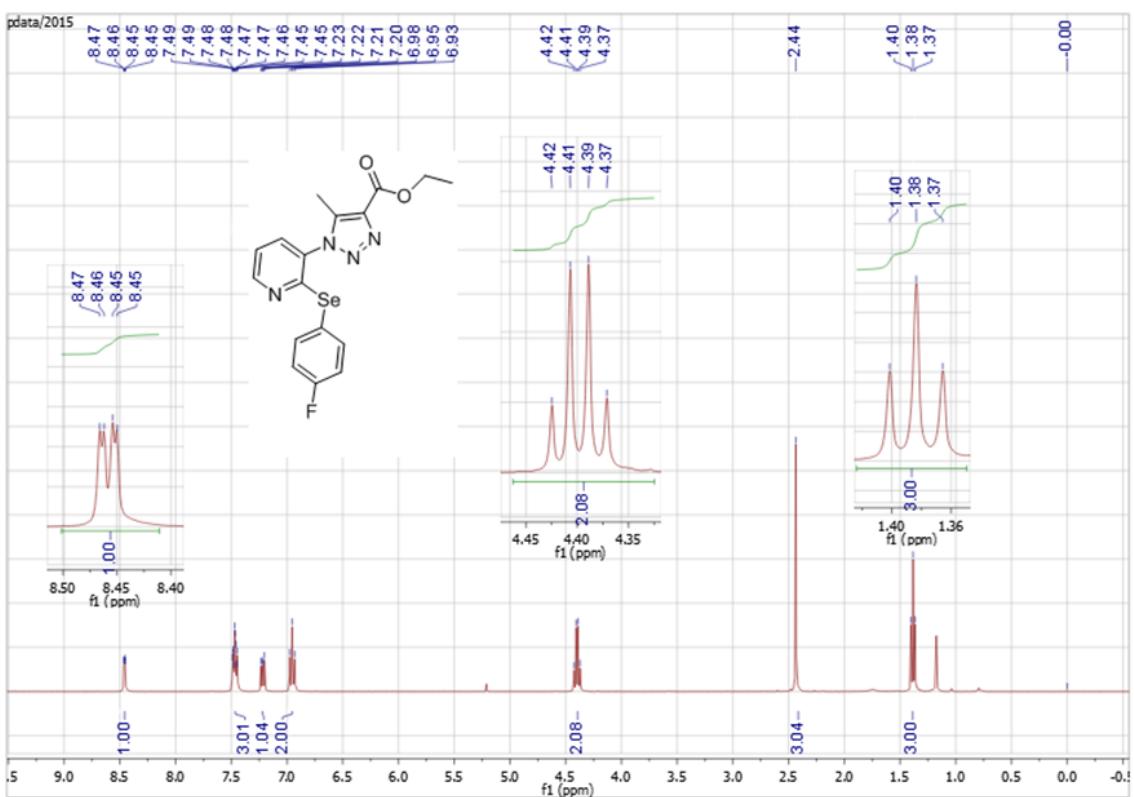
**Figura 90.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8f**  $\text{CDCl}_3$ .



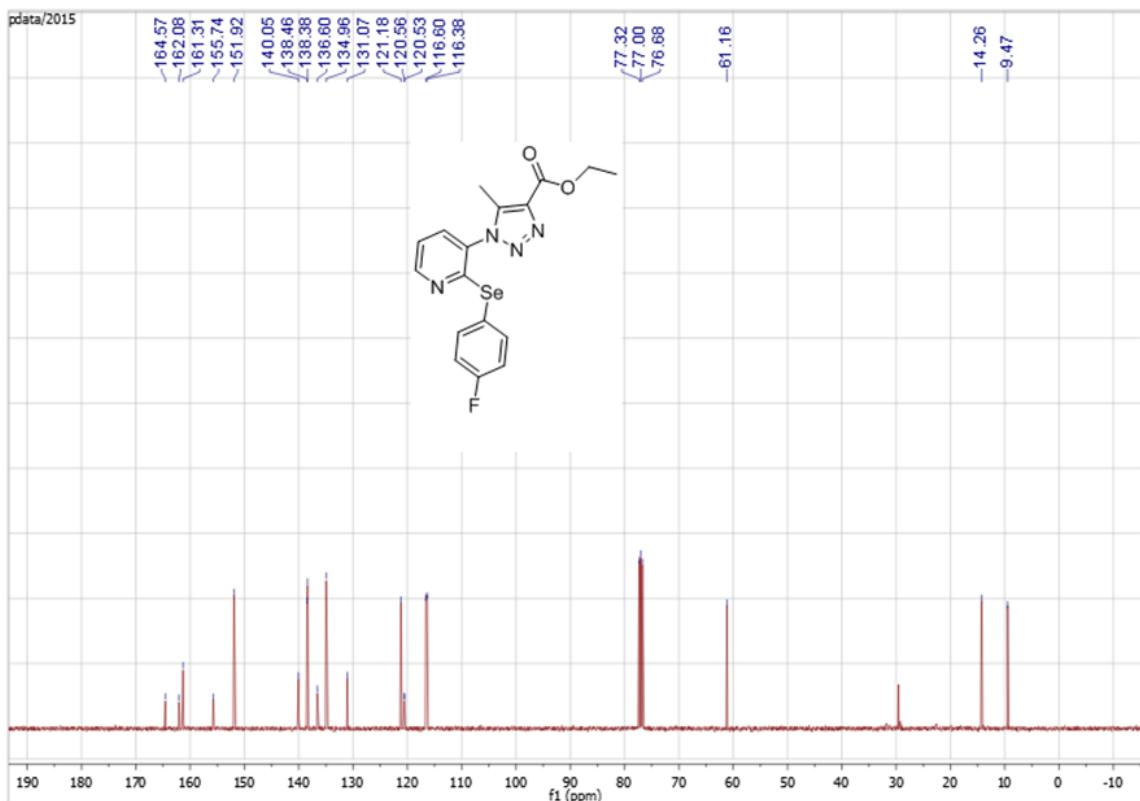
**Figura 91.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8g**  $\text{CDCl}_3$ .



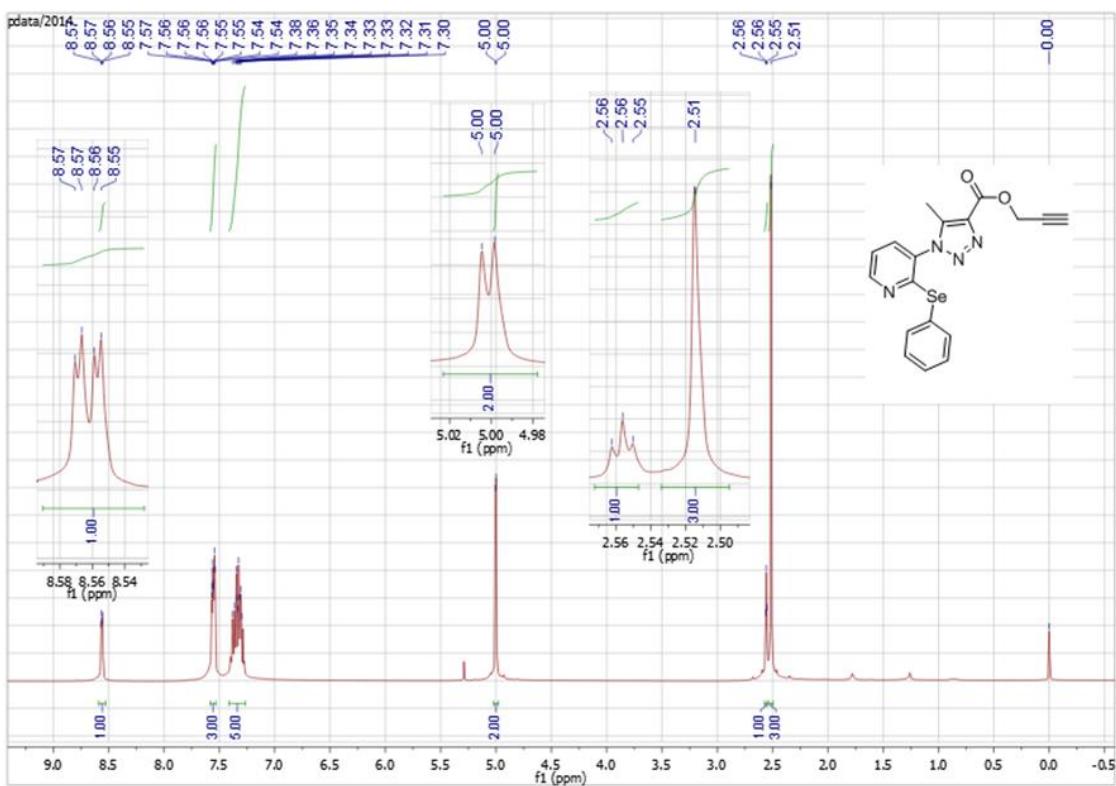
**Figura 92.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8g**  $\text{CDCl}_3$ .



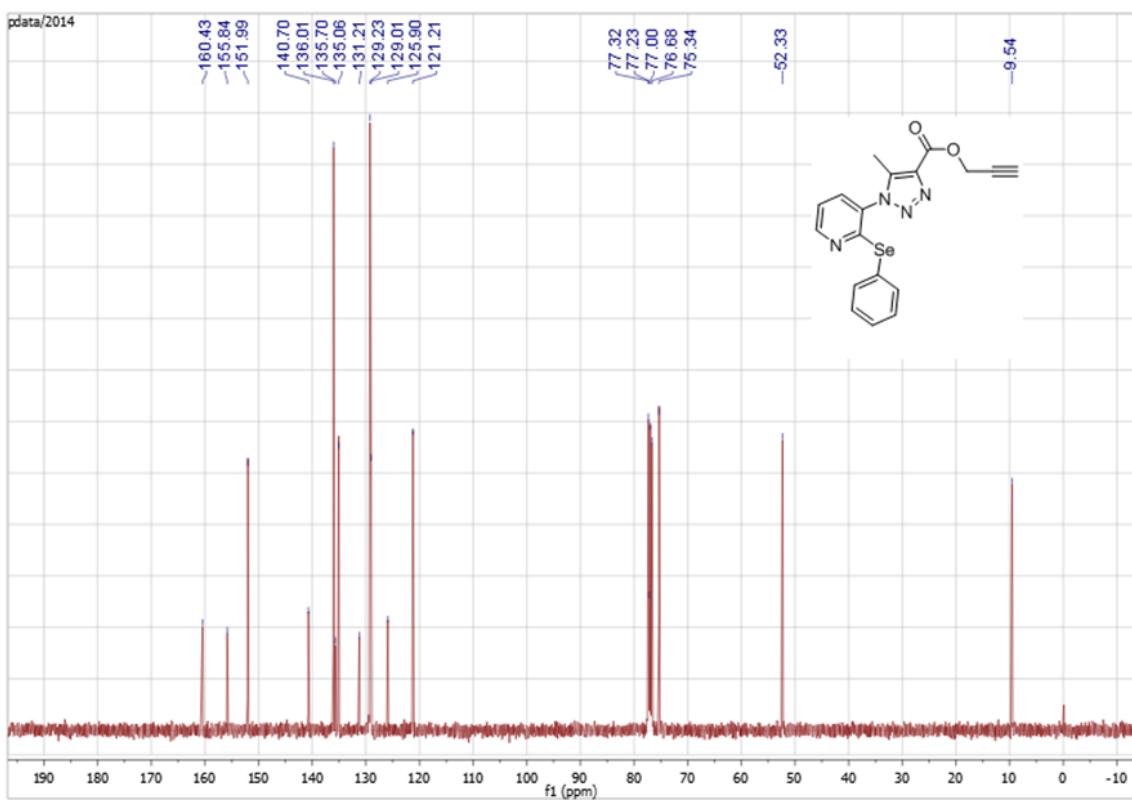
**Figura 93.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8h**  $\text{CDCl}_3$ .



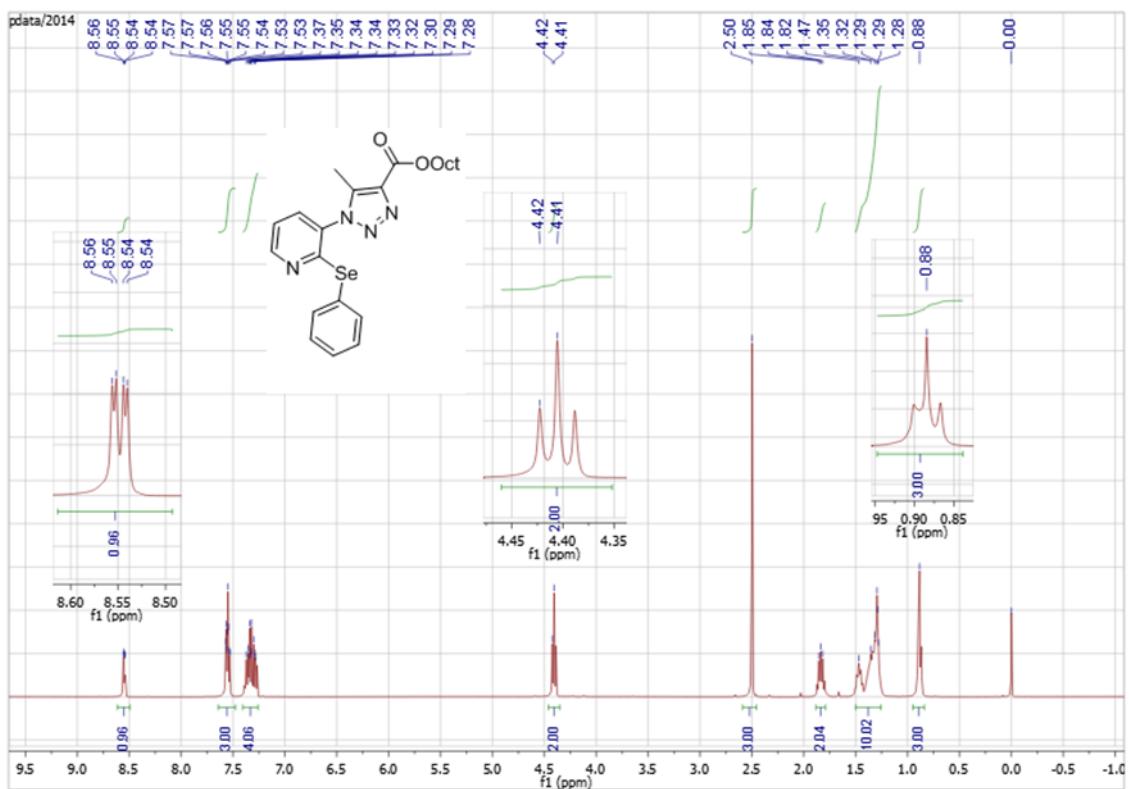
**Figura 94.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8h**  $\text{CDCl}_3$ .



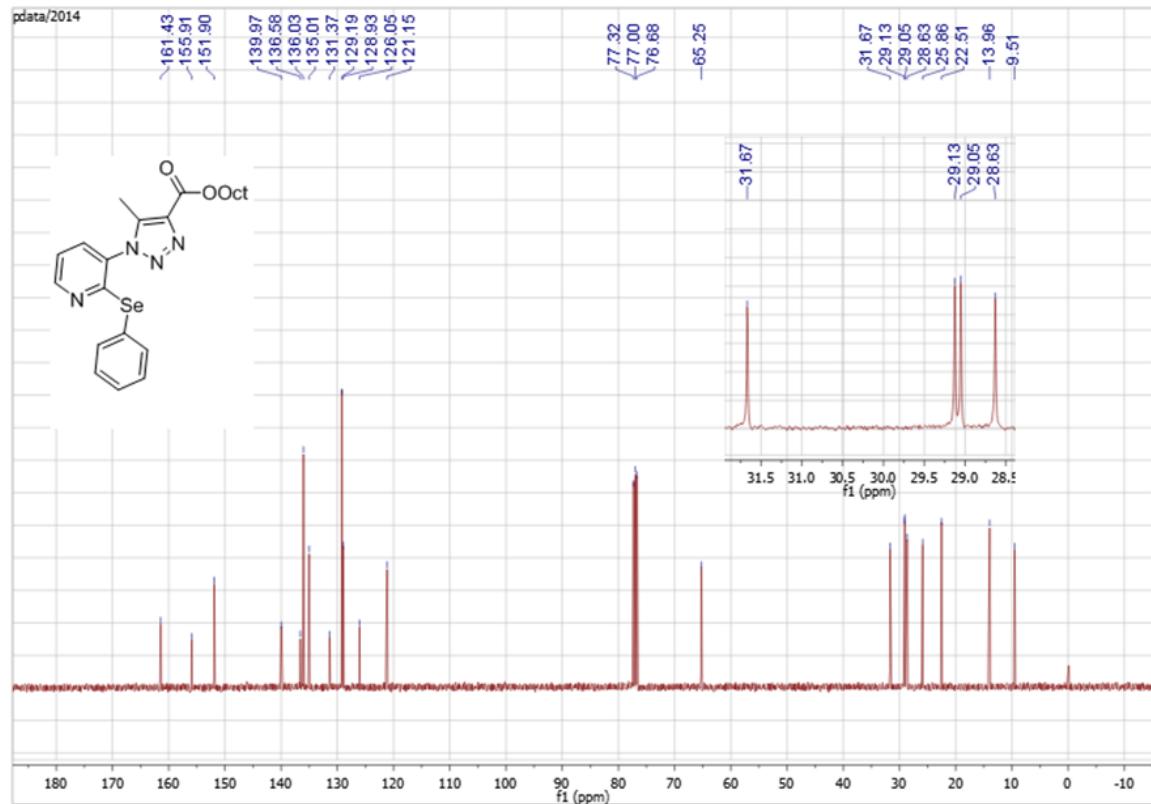
**Figura 95.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8i**  $\text{CDCl}_3$ .



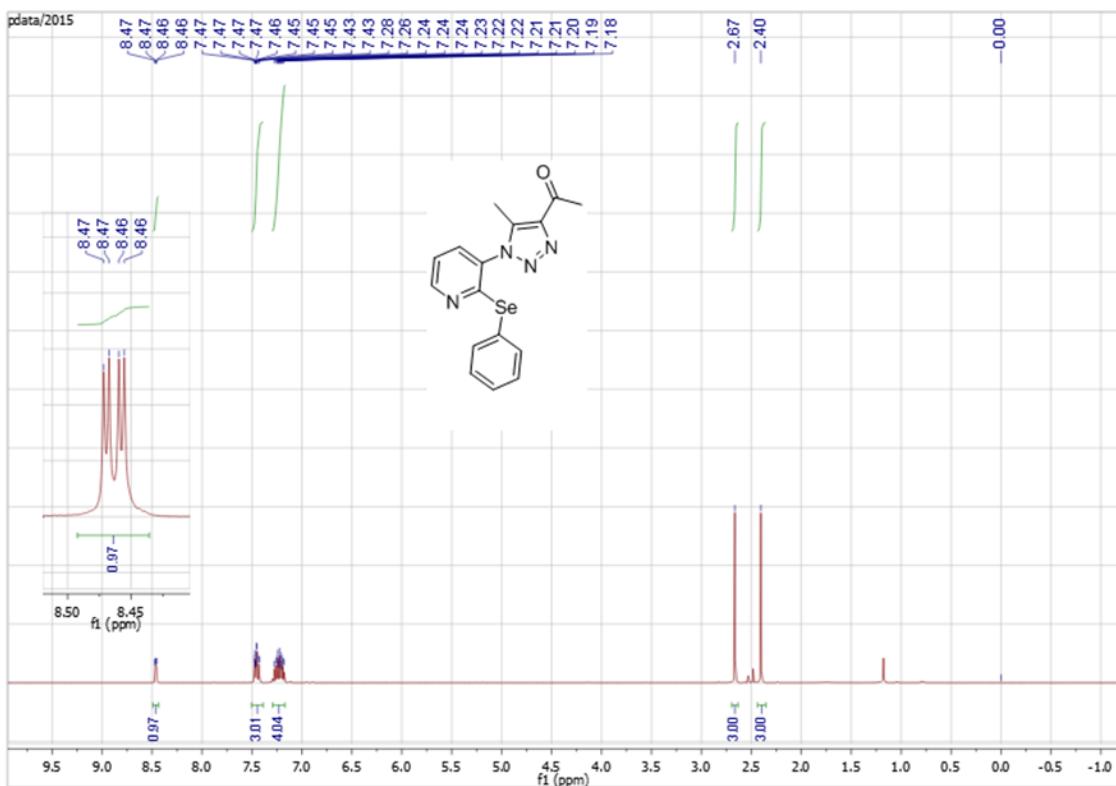
**Figura 96.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8i**  $\text{CDCl}_3$ .



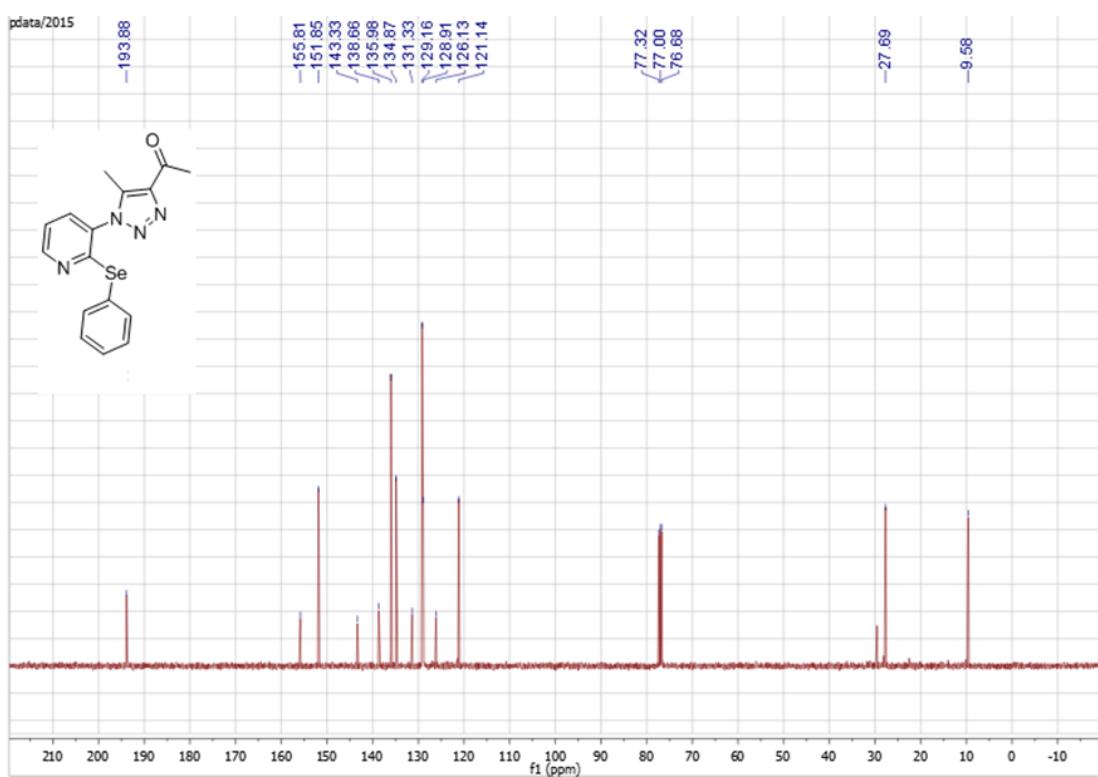
**Figura 97.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8j**  $\text{CDCl}_3$ .



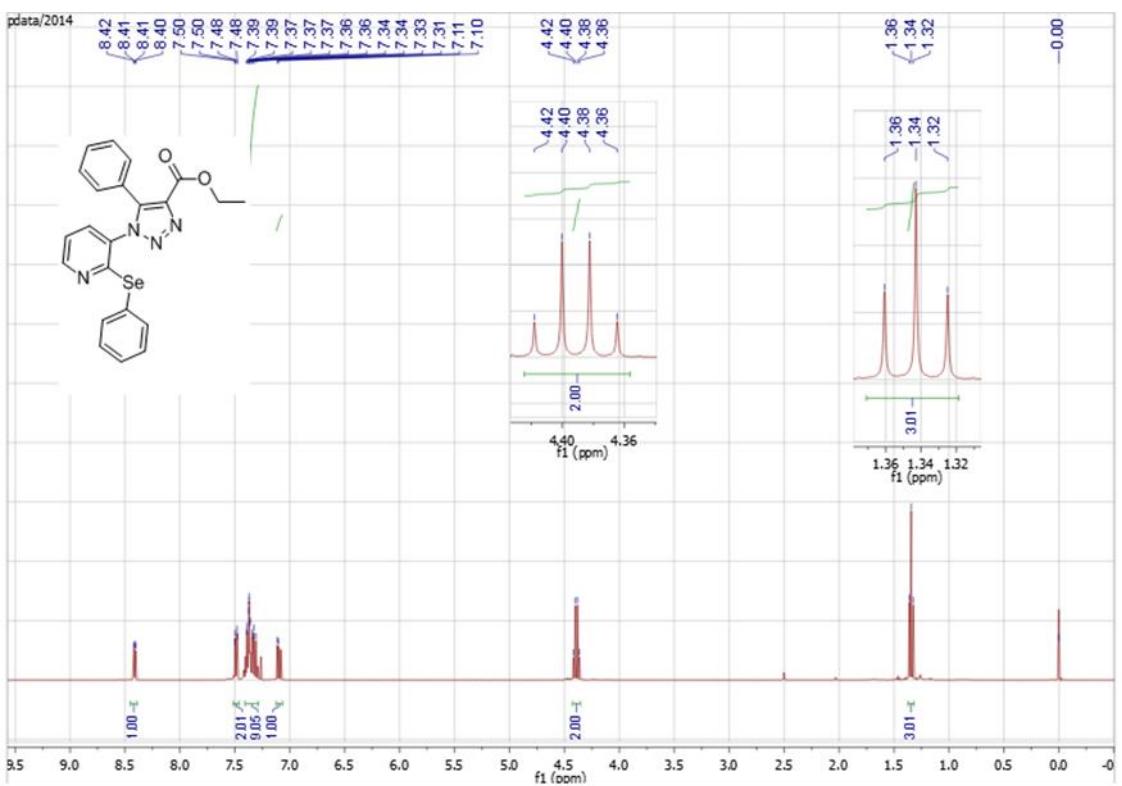
**Figura 98.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8j**  $\text{CDCl}_3$ .



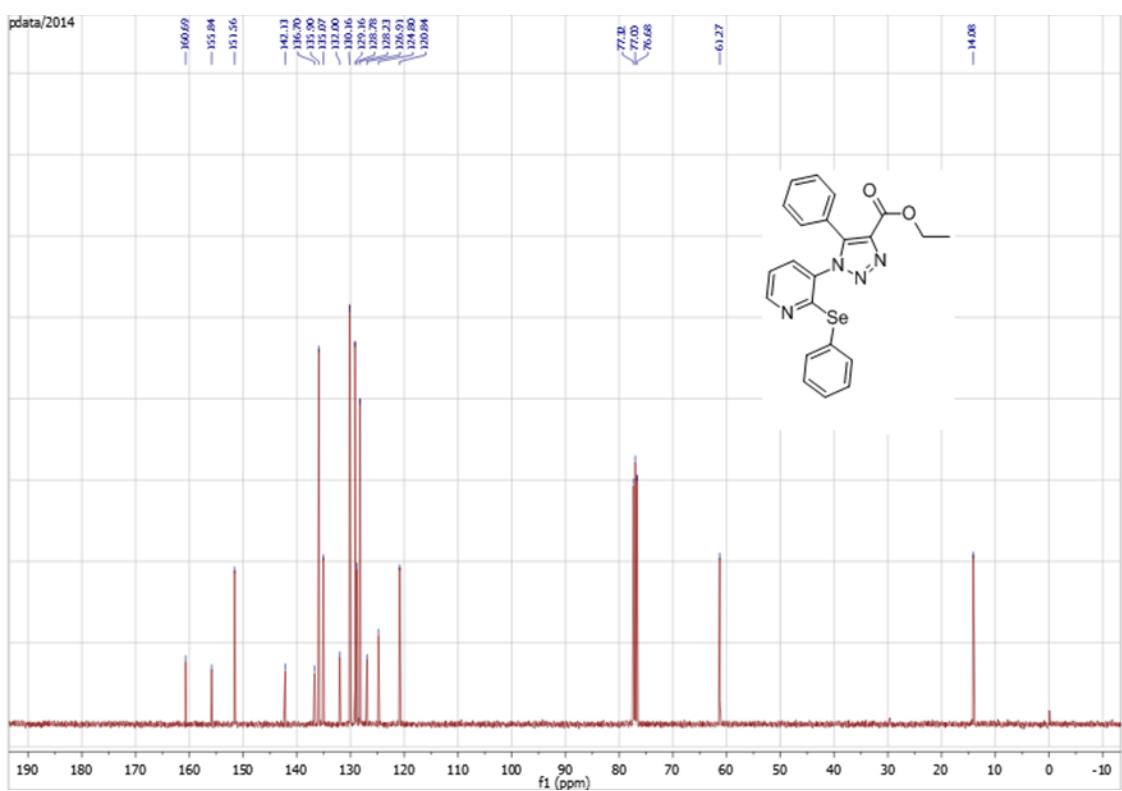
**Figura 99.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8I**  $\text{CDCl}_3$ .



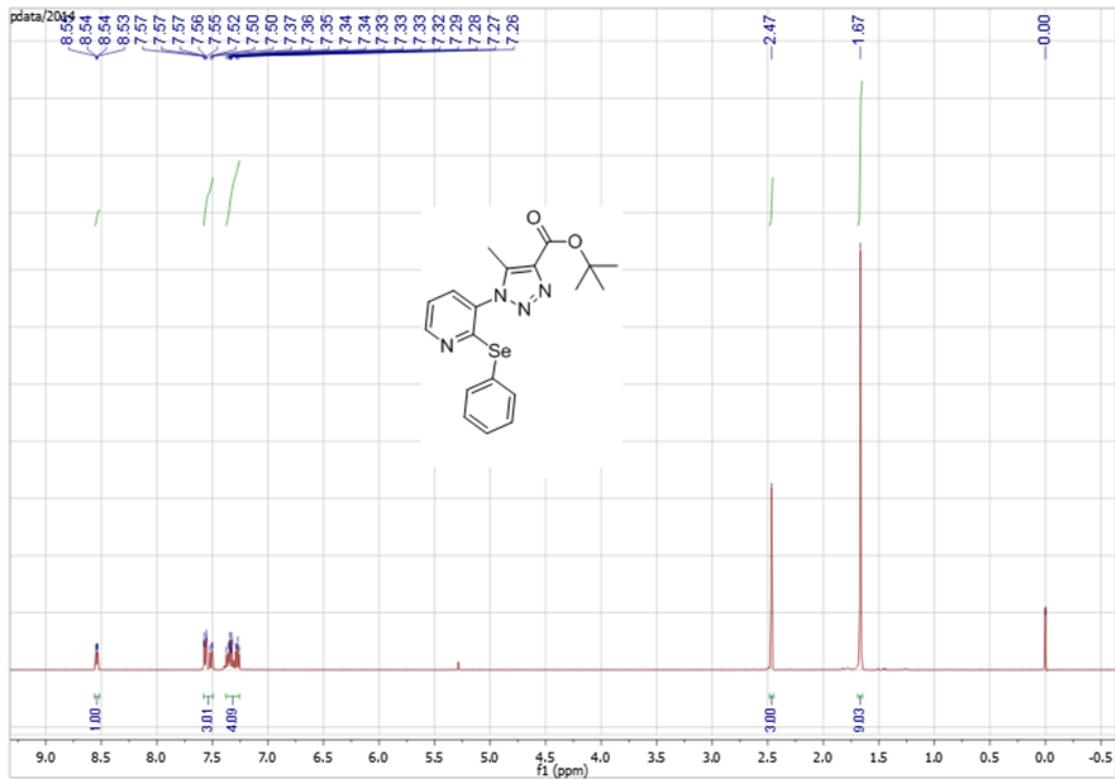
**Figura 100.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8I**  $\text{CDCl}_3$ .



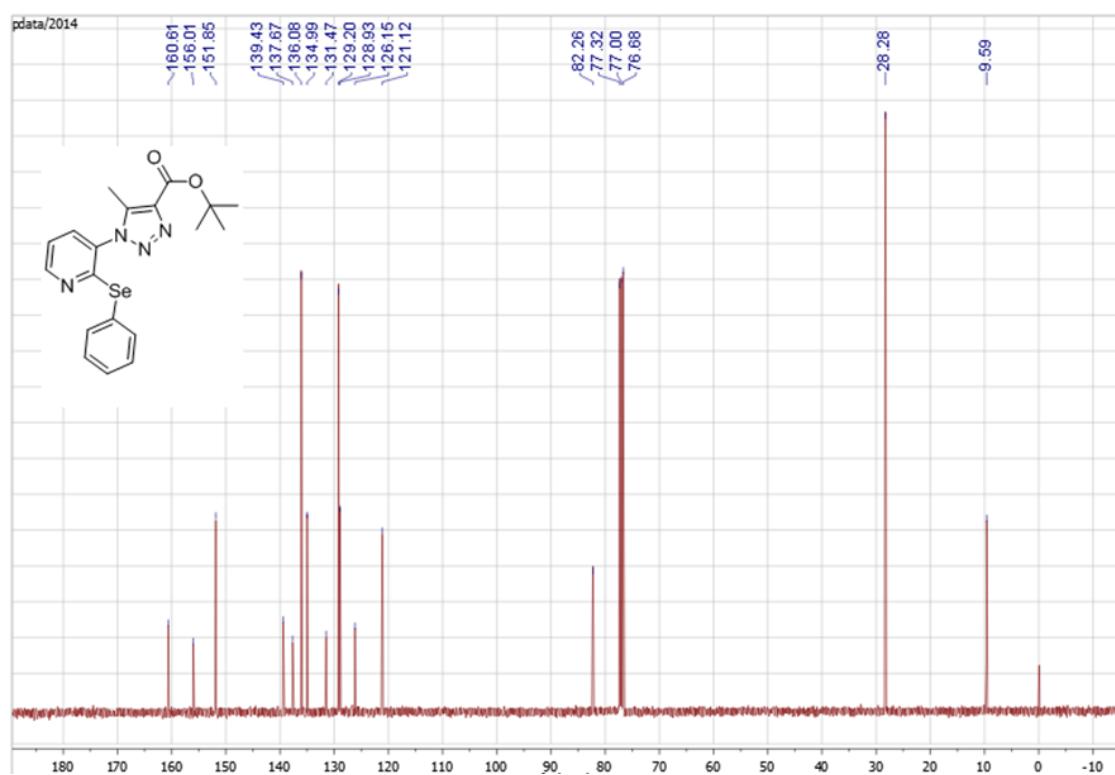
**Figura 101.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8n**  $\text{CDCl}_3$ .



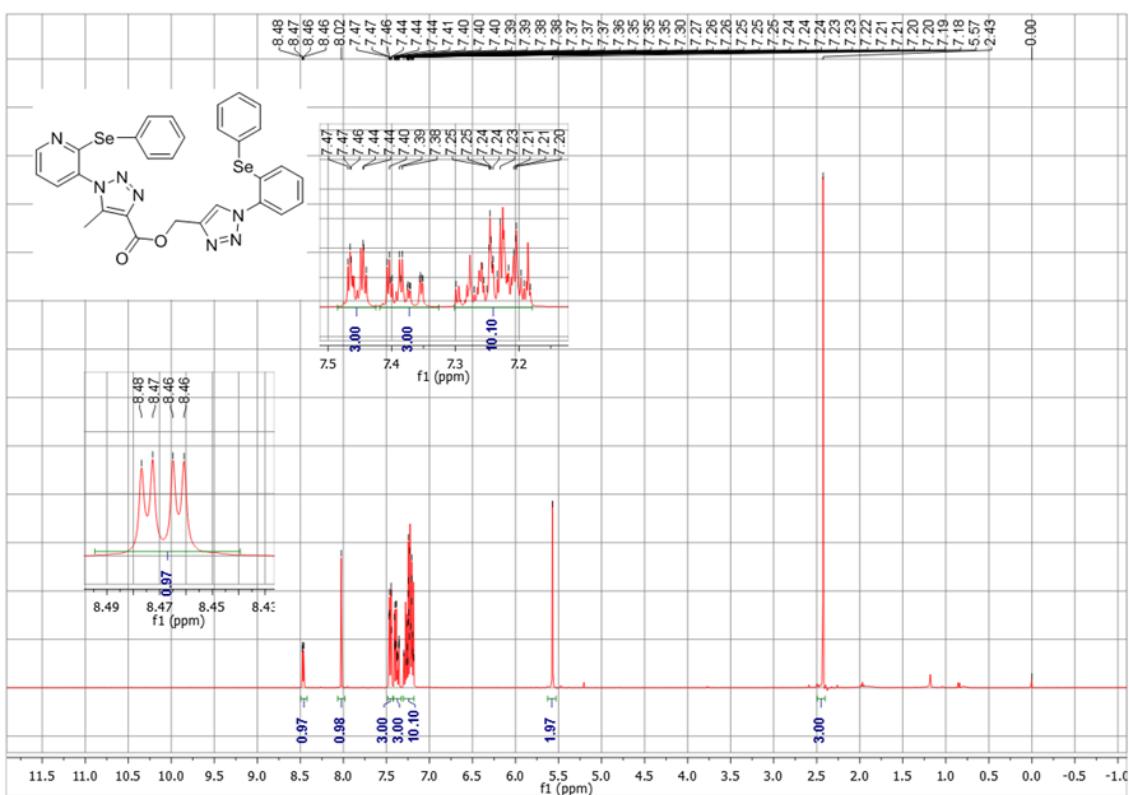
**Figura 102.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8n** em  $\text{CDCl}_3$ .



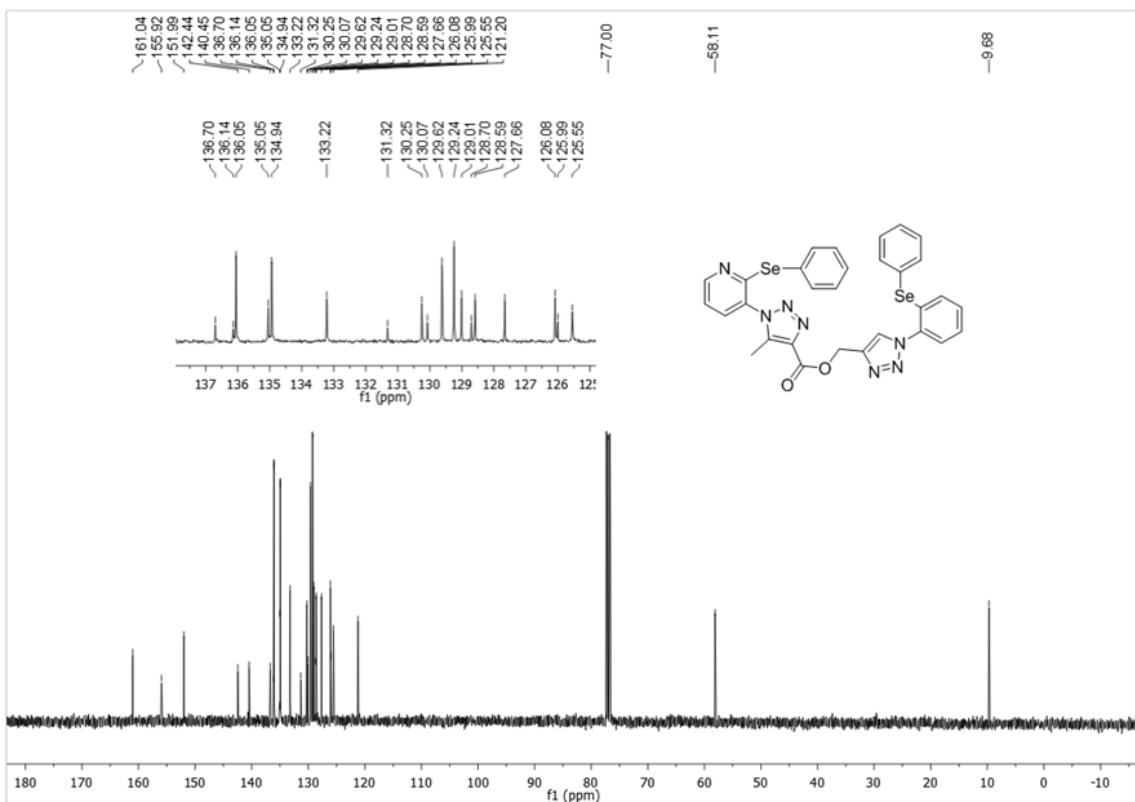
**Figura 103.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8o** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 104.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8o** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 105.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **207** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 106.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **207** em  $\text{CDCl}_3$ .