



Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Modificação estrutural de fármacos: Síntese de derivados da Sulfanilamida e Tacrina contendo selênio

Manoela do Sacramento

Pelotas, 15 de agosto de 2022

Manoela do Sacramento

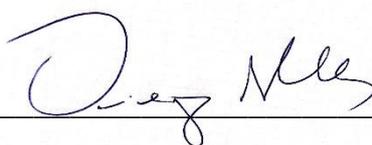
Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Pelotas, 15 de agosto de 2022.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada ***Modificação estrutural de fármacos: Síntese de derivados da Sulfanilamida e Tacrina contendo selênio***, de autoria de Manoela do Sacramento.

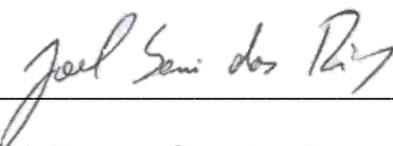
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Diego Alves - Orientador - UFPel



Prof. Dr. Cristiano Raminelli - UNIFESP



Prof. Dr. Joel Savi dos Reis - UFF



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider - UFRGS

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelas oportunidades da vida e por abençoar as minhas escolhas...

À minha família, por não me deixarem desistir, compreenderem minhas ausências, me apoiarem em todas as minhas decisões, por sempre estarem presentes nos momentos mais importantes da minha vida, por todo amor e carinho. Vocês são a minha fortaleza, amo vocês!

Ao Prof. Diego pela confiança e oportunidade durante esses quase dez anos de orientação, por todo o respeito e amizade durante esses anos, és um exemplo de profissional. Muito obrigada!

Aos Prof. Eder Lenardão e Prof. Márcio por todos os ensinamentos durante esses anos, ao Prof. Juliano pela parceria de laboratório e pelos ensinamentos. Aos demais profs. do grupo, Daniela, Raquel Jacob e Gelson Perin.

Às professoras Ethel e Lucielli pelos testes biológicos realizados nos trabalhos desta tese. Obrigada pela disponibilidade e parceria!

Às amigas que se iniciaram no lab. (Natália, Bruna, Angelita, Mariana, Sergio, Gabriel, Larissa, Renata Mano) pela companhia desde os tempos de graduação. Obrigada pelo incentivo, pelas risadas e pela parceria em todos os momentos desta jornada, levo vocês comigo para a vida.

À Angelita e ao Gabriel por todo apoio, incentivo, ensinamentos, amizade parceria, por estarem comigo nos momentos mais difíceis. Ao Gabriel que compartilhou comigo dificuldades, alegrias e conquistas desde o curso técnico até o doutorado, és um irmão de coração.

À Natália e a Bruna, pessoas fundamentais na minha vida acadêmica, obrigada por terem me ensinado tudo com tanta paciência. Muito obrigada!!

À Allya e a Liane, pela nossa amizade, nossos momentos terapia, por todo o carinho, paciência e compreensão. Vocês são muito especiais para mim. Aos colegas de laboratório, Gustavo, Roberto, Ariana, Ingrid, Sabrina, Lívia, Amanda e Kauely pela amizade e momentos compartilhados. Ao Roberto pelos estudos de docagem molecular realizado no segundo trabalho desta tese.

Ao Dapper, Andia, e Gabriel pela nossa amizade, tragos, risadas e churrascos. Ao Patrick, Samuel, Alemão, Laura, Marcelo, Nathalia Padilha,

Edmilson, Renata Balaguez, Roberta e demais colegas que tive o prazer de conhecer e conviver durante esses anos.

Aos alunos que tive o prazer de compartilhar um pouco do que sei e trabalhar junto, Larissa, Gustavo, Pedro e Ariana. Muito obrigada por toda a ajuda, vocês, foram essenciais para o meu crescimento pessoal. Em especial á Ariana que me ajudou no desenvolvimento do segundo trabalho desta tese.

Agradeço á Laura por me ouvir, me ajudar e compartilhar comigo os problemas da vida. Aos demais colegas do grupo LaSOL que convivi ao longo desses anos.

A Renata Mano, minha amiga da vida que tive o prazer de conhecer ao longo dessa jornada no LaSOL, és fundamental para mim. Às minhas amigas, Jaque, Kelly, Michele e Paula vocês deixam a minha vida mais leve, obrigada pela nossa amizade.

À secretaria do PPGQ Djanira, meu muito obrigada!

Ao programa de pós-graduação em química.

Â Universidade Federal de Pelotas.

Aos órgãos de fomento, Capes, CNPQ, Fapergs e Finep pelo apoio financeiro.

RESUMO

Título: Modificação estrutural de fármacos: Sulfanilamida e Tacrina

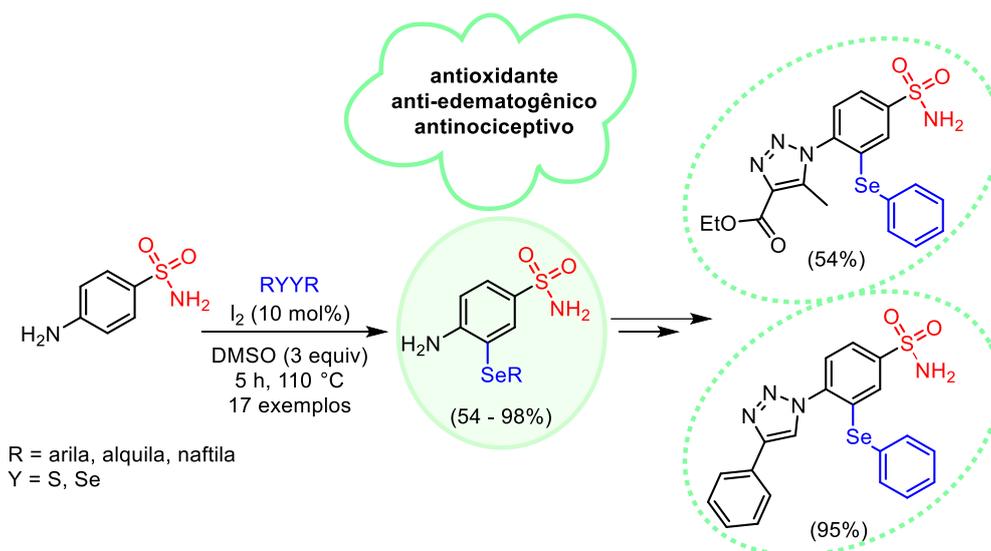
Autor: Manoela do Sacramento

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Palavras-Chave: selênio, sulfonamida, tacrina

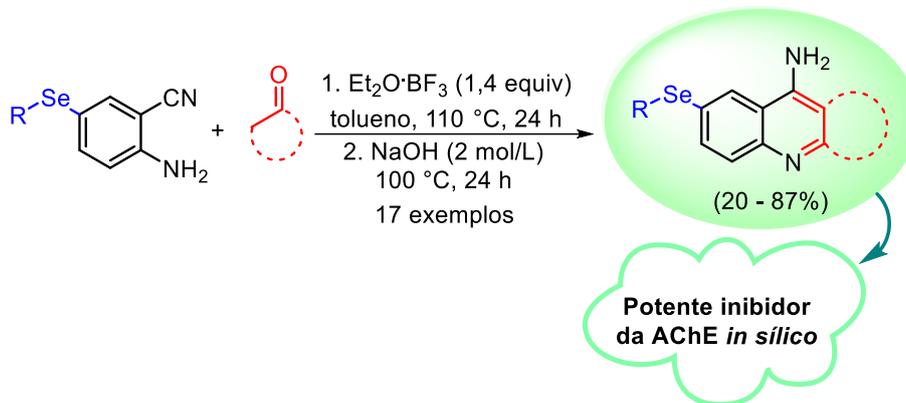
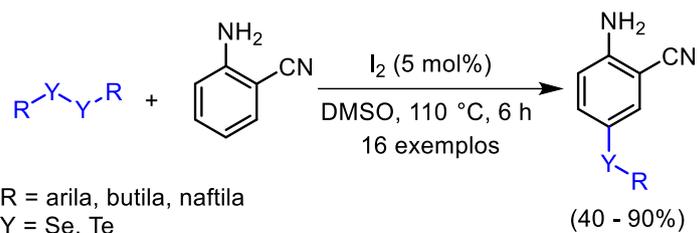
No presente trabalho, descreve-se a modificação estrutural de dois importantes fármacos: Tacrina e Sulfanilamida. Em ambos os casos é adicionado uma porção orgânica de selênio nas estruturas com o intuito de diminuir os efeitos adversos destes fármacos. Através da catálise oxidativa utilizando um sistema DMSO/I₂ foi possível realizar a selenilação de anilinas em curtos tempos reacionais. Primeiramente, foi realizada a síntese de 4-amino-3-(arilselanil)benzenossulfonamidas através da reação entre 4-aminobenzenossulfonamida e dicalcogenetos de diorganila utilizando a catálise de iodo molecular (10 mol%), DMSO como agente oxidante (3 equiv.) por um período de seis horas a 110 °C.

Sob esta condição, foram obtidos dezessete exemplos com rendimentos variando de 54% a 98%, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, além de grupos volumosos, impedidos estericamente e um grupo alquílico. A 4-amino-3-(fenilselanil)benzenossulfonamida, pôde ser aplicada na síntese de moléculas de maior complexidade, contendo a unidade 1,2,3-triazol em bons rendimentos (54% e 95%). Além disso, o composto sintetizado utilizando o disseleneto de difenila como precursor, foi avaliado frente a dor inflamatória aguda, demonstrando propriedade antinociceptiva promissora. Isso sugere que o composto pode ser um protótipo eficiente e potente para o tratamento de quadros de dores agudas.



No segundo trabalho, inicialmente foi realizada a síntese de 2-aminobenzonitrilas contendo uma porção orgânica de selênio utilizando o mesmo método do trabalho anterior, entretanto, com uma menor quantidade de iodo molecular (5 mol%). Nesse caso, foram obtidos dezesseis compostos contendo substituintes arila, butila e naftila ligados à porção derivada do disseleneto de diorganila, em bons rendimentos (40 – 90%).

Posteriormente, esses compostos foram utilizados como substratos na reação com cetonas cíclicas, na presença de 1,4 equivalentes de trifluorboroeterato como ácido de Lewis, para a síntese de análogos selenados da Tacrina, um fármaco utilizado como inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE). Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos de 20% a 87%. Além disso, todos os produtos sintetizados foram analisados por docagem molecular em relação à sua afinidade de ligação com a enzima AChE. Alguns compostos estudados, apresentaram valores de escore superiores à Tacrina, o que indica um alto potencial para a inibição da AChE, tornando-os alvos terapêuticos relevantes.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Tese de Doutorado - Doutorado em Ciências
 Pelotas, 15 de agosto de 2022.

ABSTRACT

Title: Structural modification of drugs: Sulfanilamide and Tacrine

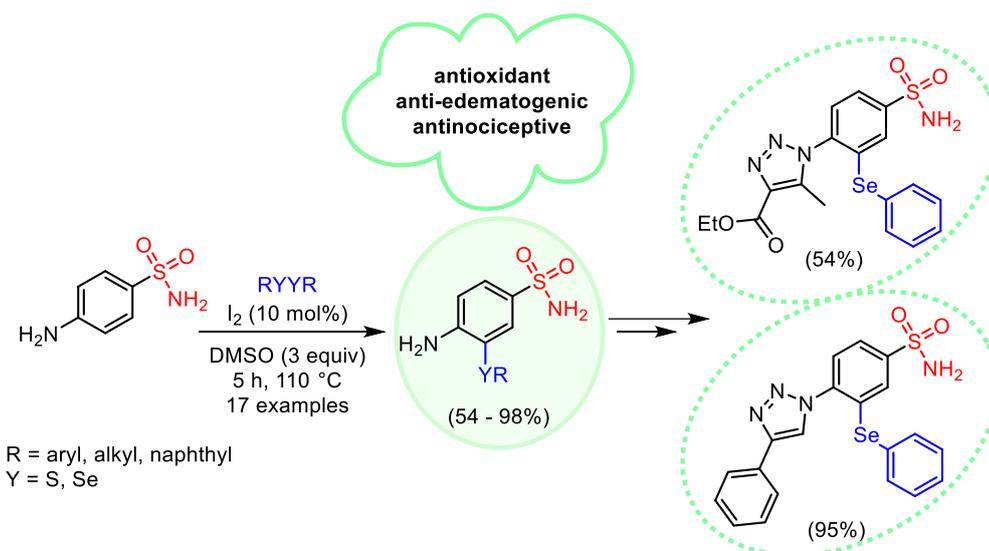
Author: Manoela do Sacramento

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Keywords: selenium, sulfonamide, tacrine

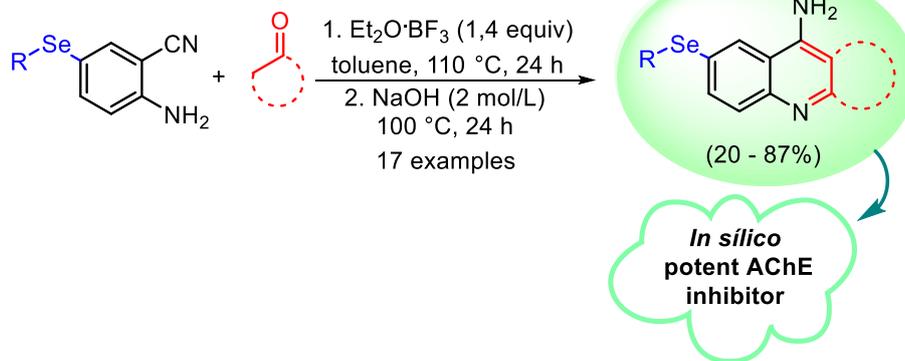
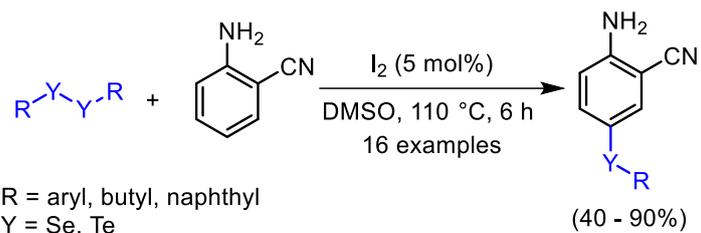
In the present work, the structural modification of two important drugs is described: Tacrine and Sulfanilamide. In both cases, an organic portion of selenium is added to the structures to reduce their adverse effects. Through oxidative catalysis using a DMSO/I₂ system, it was possible to perform the selenylation of anilines in short reaction times. First, the synthesis of 4-amino-3-(arylselanyl)benzenesulfonamides was carried out through the reaction between 4-aminobenzenesulfonamide and diorganyl dichalogenides using molecular iodine catalysis (10 mol%), DMSO as an oxidant agent (3 equiv.) for a period of six hours at 110°C.

Under this condition, seventeen examples were obtained with yields ranging from 54% to 98%, containing electron-donating and withdrawing groups attached to the aromatic ring, besides bulky, sterically hindered and alkyl groups. The 4-amino-3-(phenylselanyl)benzenesulfonamide could be applied in the synthesis of more complex molecules, containing the 1,2,3-triazole unit in good yields (54% and 95%). Additionally, the compound synthesized using diphenyl diselenide as a precursor was evaluated against acute inflammatory pain, demonstrating promising antinociceptive property. This suggests that the compound may be an efficient and potent prototype for the treatment of acute pain conditions.



In the second work, initially the synthesis of 2-aminobenzonitriles containing an organic portion of selenium was carried out using the same method of the previous work, however, with a smaller amount of molecular iodine (5 mol%). In this case, sixteen compounds were obtained containing aryl, butyl and naphthyl substituents linked to the portion derived from diorganyl diselenide, in good yields (40 – 90%).

Subsequently, these compounds were used as substrates in the reaction with cyclic ketones, in the presence of 1.4 equivalents of trifluoroboroetherate as Lewis acid, to carry out the synthesis of selenylated analogues of Tacrine, a drug used as a reversible inhibitor of acetylcholinesterase (AChE). The desired products were obtained in 20% to 87% yields. In addition, all synthesized products were analyzed by molecular docking for their bond affinity with the AChE enzyme. Some compounds studied showed higher score values than Tacrine, which indicates a high potential for AChE inhibition, making them relevant therapeutic targets.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 PhD Thesis - PhD in Science
 Pelotas, August 15th, 2022.

ÍNDICE

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	ix
ÍNDICE	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
ÍNDICE DE TABELA.....	xvi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xvii
1. Introdução	1
2. Revisão Bibliográfica	8
2.1 Sulfonamida.....	8
2.2 Tacrina.....	11
2.3 Selênio.....	24
2.4 Anilinas	26
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados	36
3.1. Síntese de 4-amino-3-(organilselanyl)benzenossulfonamida 3a-r	36
3.1.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	42
3.2 Síntese de 2-aminobenzonitrilas selenadas 5a - p	50
3.2.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	54
3.3 Síntese de 7-(organilselanyl)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-aminas 7a - p.....	62
3.3.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	65
3.3.2 Estudos de docagem molecular	72
4. Considerações Finais.....	78
5. Parte Experimental	81
5.1. Materiais e Métodos	81
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	81
5.1.2. Espectrometria de massas	81
5.1.3. Ponto de fusão	82

5.1.4. Solventes e reagentes.....	82
5.2 Procedimentos Experimentais	82
5.2.1 Procedimento experimental para a síntese 4-amino-3-(arilselanil)benzenosulfonamidas 3a - q.....	82
5.2.2 Procedimento para a síntese de 4-azido-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (21)	83
5.2.3 Procedimento para a síntese de etil 5-metil-1-(2-(fenilselanil)-4-sulfanoilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato (23).....	83
5.2.4 Procedimento para a síntese de 4-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (24)	83
5.2.5 Procedimento para a síntese de 2-aminobenzonitrilas seleniladas 5a - p	84
5.2.6 Procedimento para a síntese 7-(organilselanil)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina 7a - p.....	84
5.3. Dados Experimentais	85
5.3.1. Dados experimentais das arilselanil benzenosulfonamidas 3a-p:...	85
5.3.2 Dados experimentais das 2-aminobenzonitrilas contendo selênio 5a - p	94
5.3.3 Dados experimentais das 7-(fenilselanil)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina 7a - p;	99
6. Espectros Seleccionados de RMN ¹ H, ¹³ C e ⁷⁷ Se.....	107
6.1 Espectros das arilselanil benzenosulfonamidas 3a - q.....	107
6.2 Espectros das arilselanil benzonitrila 5a - p	136
6.3 Espectros das 7-(fenilselanil)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina 7a - q	160
7. Referências	187

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Compostos contendo selênio com atividade biológica diversificada ..	4
Figura 2: Estrutura química do Ebselen	4
Figura 3: Representação genérica do grupo sulfonamida	9
Figura 4: Exemplos de fármacos contendo a porção sulfonamida	11
Figura 5: Anel quinolínico e derivados	12
Figura 6: Compostos contendo o grupo sulfonamida e o átomo de selênio em destaque	25
Figura 7: Análogos da Tacrina contendo selênio	26
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	43
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	44
Figura 10: Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a ...	45
Figura 11: Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	46
Figura 12: Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	48
Figura 13: Espectro de RMN-2D NOESY (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	49
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5e	55
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5e	57
Figura 16: Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5e	58
Figura 17: Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5e ..	59
Figura 18: Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5e ..	61
Figura 19: Espectro de RMN-2D NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 5e	61
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 7c	66
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 7c ..	67
Figura 22: Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto 7c ...	68
Figura 23: Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 7c	69
Figura 24: Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 7c	71
Figura 25: Expansão do espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 7c	71

Figura 26: Espectro de RMN-2D NOESY (400 MHz, DMSO-d ₆) do composto 7c	72
Figura 27: Interação da Tacrina 7q com a enzima AChE.....	75
Figura 28: Interação do composto 7a com a enzima AChE.	75
Figura 29: Interação do composto 7j com a enzima AChE.	75
Figura 30: Interação do composto 7k com a enzima AChE.	76
Figura 31: Interação do composto 7l com a enzima AChE.	76

ÍNDICE DE TABELA

Tabela 1: Caracterização completa do composto 3a	47
Tabela 2: Caracterização completa do composto 5e	60
Tabela 3: Caracterização completa do composto 7c	70
Tabela 4: Escores de docagem de compostos testados na estrutura 3D da AChE dada pelo software Autodock Vina 1.1.1.....	73

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
EM	Espectrometria de Massas
Equiv.	Equivalentes
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
M ⁺	Íon molecular
mmol	Unidade para a quantidade de matéria (10 ⁻³ mol)
<i>m/z</i>	Razão entre unidade de massa atômica e carga
TMS	Composto tetrametilsilano
QSAR	Relação estrutura-atividade quantitativa
CoMFA	Análise comparativa de campo molecular
GPx	Glutathione Peroxidase
CA	Anidrase carbônica
Ser	Serina
Glu	Glutamato
His	Histidina
Trp	Triptofano
Phen	Fenilalanina
AChE	Acetilcolinesterase
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
RMSD	Desvio Médio da Raiz

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução

É constante a busca por compostos capazes de fornecer efeito farmacológico no organismo humano, aonde essa procura vem desde os primórdios da humanidade. Se sabe que desde a antiguidade, são utilizados como recurso terapêutico substâncias contidas na natureza. Com o passar dos anos, passou-se a isolar e identificar princípios ativos presentes em compostos naturais que eram utilizados para tratamento de doenças, a fim de melhorar as propriedades farmacológicas ou diminuir seus efeitos colaterais assim como estudar o seu mecanismo de ação no organismo.¹

O grande marco do desenvolvimento da terapia moderna foi a utilização de plantas medicinais como a maconha (*Cannabis sativa*), a babosa (*Aloe vera*) e a papoula (*Papaver somniferum*) na cura de doenças. Pode-se dizer que o fato mais importante do início do século XIX (1806) foi a descoberta da morfina, pelo alemão Friedrich Sertürner, assistente farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio.^{1b}

Já em 1839 foi realizada a primeira modificação estrutural de um princípio ativo (ácido salicílico) a fim de aprimorar seu efeito terapêutico, dando início ao marco da indústria farmacêutica mundial. O ácido salicílico, utilizado para artrite reumatoide, foi obtido a partir da modificação estrutural da salicilina isolada do salgueiro-branco (*Salix alba*) por Raffaele Piria. Em 1897 Felix Hoffman sintetizou o ácido acetil salicílico (Aspirina®) a partir do ácido salicílico, dando origem à famosa indústria farmacêutica alemã Bayer, além da primeira patente descrita com conhecimentos nessa área.^{1c,2}

Com o passar dos anos, com os avanços da química, os compostos isolados que apresentavam maior pureza passaram a ter preferência em contrapartida aos extratos naturais. Foi o início do desenvolvimento de uma área conhecida como química medicinal que passou a ser imprescindível para o desenvolvimento de novos fármacos. Através dessa área, é possível realizar a identificação e elucidação de princípios ativos extraídos de fontes naturais, além

¹ (a) Dewick, P. M.; Medicinal natural products: a biosynthetic approach, John Wiley & Sons: New York, 1997. (b) Calixto, J. B.; Siqueira Jr., J. M. *Gazeta Méd. Bahia* **2008**, *78*, 98. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. **Química medicinal**: bases moleculares da ação dos fármacos. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

² Jin, J. B.; Cai, B.; Zhou, J-M. *Hormone Metabolism and Signaling in Plants*, **2017**, 273.

1. Introdução e Objetivos

do planejamento racional de novas substâncias bioativas que envolvam a modificação estrutural ou a síntese desses compostos. Ainda, é concebível analisar as características estruturais que interagem com o sistema biológico a nível molecular de processos bioquímicos e farmacológicos.³

Para que um novo composto seja introduzido como agente terapêutico, várias etapas devem ser cumpridas, desde o planejamento reacional, como síntese e elucidação estrutural, até o estudo das interações entre as substâncias e os bioreceptores, bem como as relações entre estrutura química e atividade biológica.⁴ A modificação estrutural de um protótipo está entre os recursos utilizados para o desenvolvimento de um composto com atividade farmacológica específica. Ou seja, a modificação estrutural de uma substância que apresenta determinada atividade farmacológica conhecida e desejada, mas que apresenta efeitos colaterais, é uma estratégia para melhorar ou minimizar tais efeitos.⁵

Dentre os diversos fármacos que apresentam efeitos colaterais, se tem a Sulfanilamida e a Tacrina. A Sulfanilamida é um importante fármaco com atividade antimicrobiana, que foi utilizado durante a segunda Guerra Mundial, sendo amplamente aplicado em kits de primeiros socorros para o tratamento de ferimentos.⁶ Entretanto, seu uso é limitado uma vez que podem causar cristalúria em pacientes que fazem o uso do medicamento a longo prazo, além de algumas bactérias serem resistentes à ele.⁷

Já a Tacrina foi o primeiro fármaco utilizado para o tratamento da doença de Alzheimer em 1993. Esse composto é um inibidor reversível de ação central da acetilcolinesterase (AChE).⁸ Assim como a Sulfanilamida, a Tacrina também apresenta efeitos colaterais causados pelo uso contínuo, tais como náusea, diarreia, hepatotoxicidade, dentre outros.⁹ Esses efeitos que limitam o uso,

³ (a) Swinney, D. C.; Anthony, J.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 507. (b) Wermuth, C. G.; *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third. Wermuth, C. G., ed.; Elsevier Ltd., 2008.

⁴ (a) Hughes, J.; Rees, S.; Kalindjian, S.; Philpott, K.; *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1239. (b) Born, J. R.; Chenniappan, V. K.; Davis, D. P.; Dahlin, J. L.; Marugan, J. J.; Patnaik, S. *SLAS Discovery* **2021**, *26*, 1243. (c) Guido, R. V. C.; Oliva, G. Andricopulo, A. D. *Pure and Applied Chemistry*, **2012**, *84*, 1857.

⁵ Wu, G.; Zhao, T.; Kang, D.; Zhang, J.; Song, Y.; Namasivayam, V.; Kongsted, J.; Pannecouque, C.; Clercq, E.; Poongavanam, V.; Liu, X.; Zhan, P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9375.

⁶ (a) Shama, G. *BMJ* **2008**, *337*, 2746. (b) D. Davenport, *Med. Humanit.* **2012**, *38*, 55.

⁷ (a) Krebs, H. A.; Speakman, J. C.; Proceedings of the biochemical society – 24rd. Meeting of the Biochemistry Society Leeds, LK. 1945. (b) Mitsuhashi, S. *J. Int. Med. Res.* **1993**, *21*, 1-14.

⁸ Davis; L. K.; Powchik P. *Lancet*, **1995**, 345, 625.

⁹ (a) Przybylowska, M.; Kowalski, S.; Dzierzbicka, K.; Inkielewicz-Stepniak, I. *Curr. Neuropharmacol.* **2019**, *17*, 472. (b) Girek, M.; Szymanski, P. *Chem. Pap.* **2019**, *73*, 269.

1. Introdução e Objetivos

podem ser explicados pela estimulação na produção de espécies reativas de oxigênio pelo organismo.¹⁰ Sendo assim, por serem dois importantes fármacos, tem-se o interesse na modificação estrutural desses, a fim de potencializar suas atividades e minimizar tais efeitos colaterais.

Uma estratégia eficaz para desenvolver novos fármacos é a síntese de moléculas que possuam dois ou mais grupos funcionais diferentes, focando em perfis biológicos específicos. Nessa linha, o desenvolvimento de novas moléculas contendo átomos de selênio em sua estrutura é uma área crescente neste século, não apenas por sua síntese,¹¹ mas por suas propriedades farmacológicas,¹² e aplicação na interação com o DNA, incluindo sondas de DNA.¹³ O selênio é considerado um micronutriente essencial para todos os mamíferos e desempenha papéis importantes nas vias metabólicas. A importância dos compostos contendo selênio, está associada à diversas propriedades farmacológicas que essas moléculas apresentam, tais como

¹⁰ Sameem, B.; Saeedi, M.; Mahdavi, M.; Shafiee, A. *Eur J Med Chem.* **2017**, *128*, 332.

¹¹ (a) Alberto, E. E.; Braga, A. L. *Selenium and Tellurium Chemistry – From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, first ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, **2011**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**. (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides*, in *Patai's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2011**. (d) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*, first ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**. (e) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (f) Soares, L. K. R.; Silva, B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2009.

¹² (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and pharmacology*, In *Patai's Chemistry of Functional Groups*, Wiley, Chichester **2011**. (b) Iwaoka, M. *Antioxidant Organoselenium Molecules*, in *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry* Bentham Science, Benthan e-Books, **2014**. (c) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521. (d) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

¹³ (a) Silveira, C. H.; Fronza, M. G.; Balaguez, R. A.; Larroza, A. M. E.; Savegnago, L.; Back, D. F.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Dyes Pigments* **2021**, *185*, 108910. (b) Krüger, R.; Iepsen, B.; Larroza, A. M. E.; Fronza, M. G.; Silveira, C. H.; Bevilacqua, A. C.; Köhler, M. H.; Piquini, P. C.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *3*, 348. (c) Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768. (d) Medeiros, I. R.; Corrêa, J. R.; Barbosa, A. L. A.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Lopes, T. O.; de Oliveira, H. C. B.; Alves, D.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10561. (e) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Iepsen, B.; Schumacher, R. F.; Oliboni, R. S.; Barcellos, T.; Junqueira, H. C.; Baptista, M. S.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *46*, 6507. (f) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Duarte, R. C.; Toldo, J. M.; Santos, C. M.; Schneider, P. H.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49613.

1. Introdução e Objetivos

anticarcinogênica,¹⁴ antidepressiva,¹⁵ anti-inflamatória¹⁶ e antioxidante¹⁷ por exemplo (Figura 1).

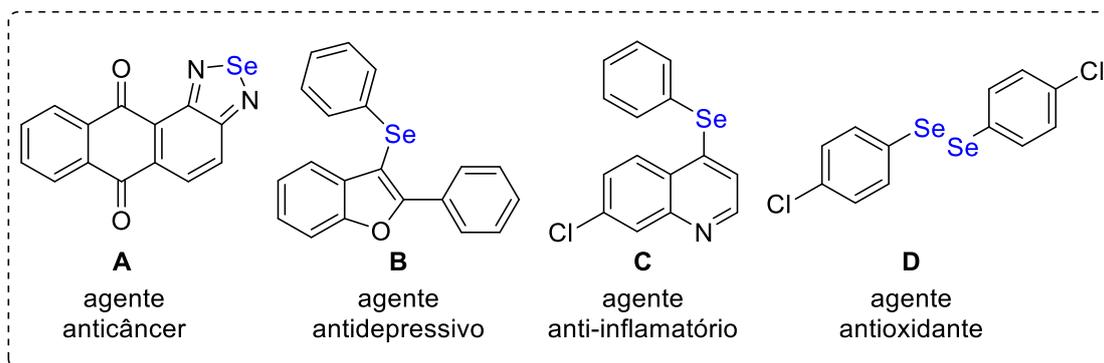


Figura 1: Compostos contendo selênio com atividade biológica diversificada

Entre os diversos compostos descritos na literatura, com diferentes atividades farmacológicas, cabe destacar o Ebselen, o composto de selênio mais significativo até o momento (Figura 2). Esse composto é um selênio-heterociclo lipossolúvel de baixa toxicidade, boa biodisponibilidade, além de apresentar boa permeabilidade pela barreira hematoencefálica e mimetizar a atividade catalítica da enzima glutathiona peroxidase (GPx). Ou seja, possui significativa atividade antioxidante no que diz respeito à redução de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e outros peróxidos orgânicos, tanto em condições *in vitro* quanto *in vivo*.¹⁸

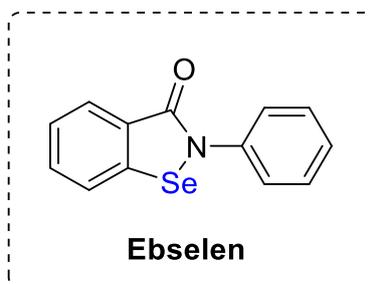


Figura 2: Estrutura química do Ebselen

¹⁴ Gandin, V.; Khalkar, P.; Braude, J.; Fernandes, A. P. *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, *127*, 80.

¹⁵ Gall, J. I.; Alves, A. G.; Júnior, L. R. C.; Rech, T. S. T.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Soares, M. S. P.; Spohr, L.; Spanevello, R. M.; Brüning, C. A.; Bortolatto, C. F. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* **2020**, *102*, 109956.

¹⁶ Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; da Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharm.* **2016**, *780*, 122.

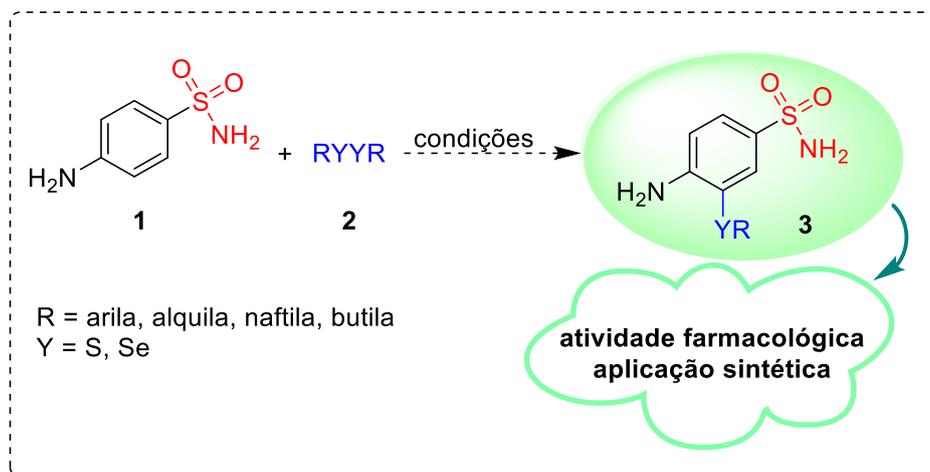
¹⁷ Rossato, J. I.; Ketzer, L. A.; Centurião, F. B.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 297.

¹⁸ (a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Sands, K.N.; Back, T. G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4959. (c) Santi, C.; Scimmi, C.; Sancineto, L. *Molecules* **2021**, *26*, 4230. (d) Lu, Q.; Cai, Y.; Xiang, C.; Wu, T.; Zhao, Y.; Wang, J.; Wang, H.; Zou, L. *Expert Rev. Mol. Med.* **2021**, *23*, 1.

1. Introdução e Objetivos

É importante mencionar que além de apresentar efeito protetor contra o estresse oxidativo, ele também apresentou efeito contra a isquemia cerebral e acidente vascular cerebral, além de prevenir a perda auditiva induzida por ruído.¹⁹ Recentemente, no ano de 2020²⁰ foi publicado um estudo realizado em células, em que o Ebselen apresentou uma potente atividade antiviral contra o novo coronavírus, conhecida como síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), através da inibição de uma enzima chave essencial para a replicação e transcrição do vírus.¹⁵

Em vista da importância da modificação estrutural de fármacos a fim de minimizar os efeitos colaterais que estes apresentam, bem como potencializar suas atividades farmacológicas, agregando a importância do selênio, este trabalho tem como objetivo principal realizar a síntese de análogos dos fármacos Sulfanilamida e Tacrina contendo grupos orgânicos de selênio em suas estruturas. Após a síntese e caracterização desses compostos, será realizado o estudo do potencial farmacológico de ambas as classes sintetizadas (Esquema 1 e 2).

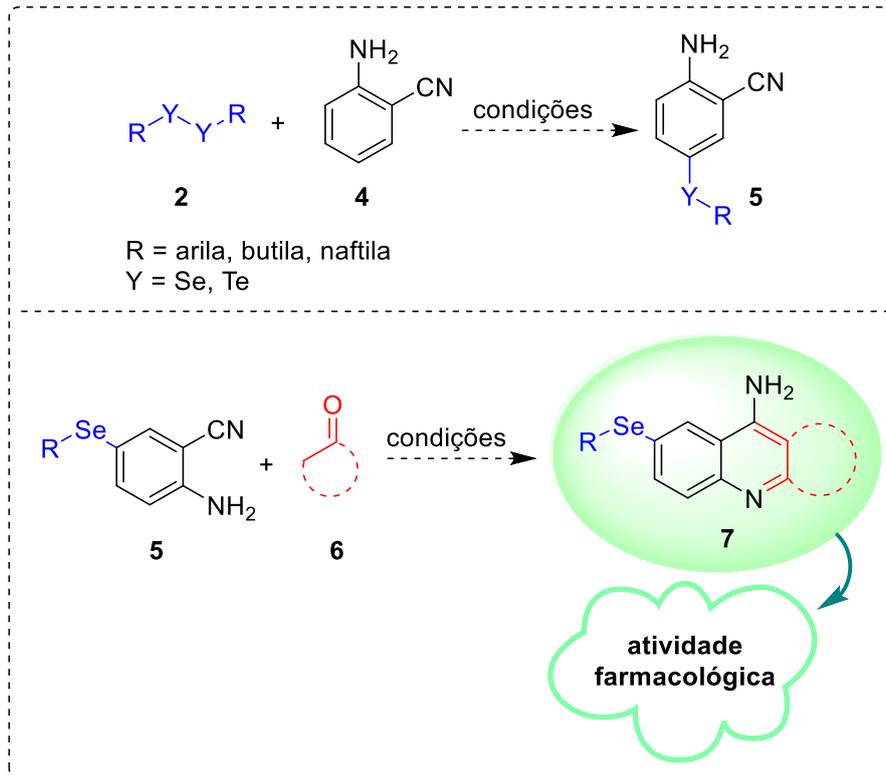


Esquema 1

¹⁹ (a) Kil, J.; Lobarinas, E.; Spankovich, C.; Griffiths, S. K.; Antonelli, P. J.; Lynch, E. D.; Le Prell, C. G. *The Lancet* **2017**, 390, 969. (b) Ren, X.; Zou, L.; Holmgren, A. *Free Radical Bio. Med.* **2018**, 127, 238. (c) Kumar, G.; Raghuvir, A.; Tomar, S. *Mol. Biol. Rep.* **2014**, 41, 4865. (d) Parnham, M. J.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, 86, 1248.

²⁰ Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, B.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L.-W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H. *Nature* **2020**, 582, 289.

1. Introdução e Objetivos



Esquema 2

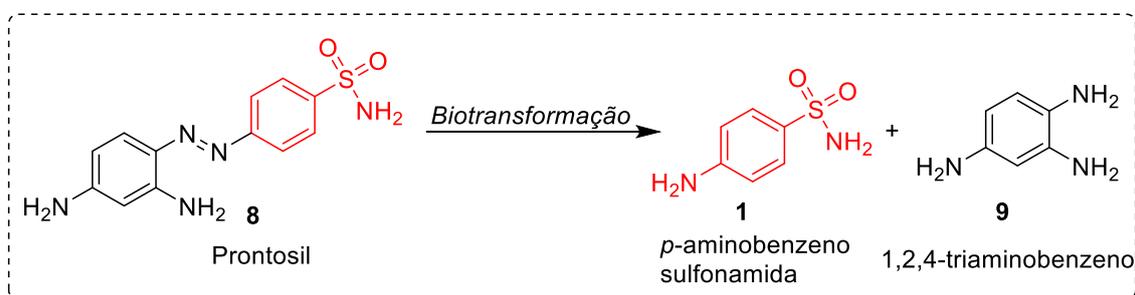
2.Revisão Bibliográfica

2. Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a este trabalho. Serão abordadas inicialmente, algumas propriedades e aplicações dos fármacos Sulfanilamida e Tacrina. Posteriormente, serão discutidos alguns métodos sintéticos para a obtenção dessas estruturas orgânicas. Será abordado também a importância dos compostos contendo selênio, destacando a utilização da catálise de iodo na selenilação de anilinas.

2.1 Sulfonamida

Em 1935 foi descoberto por Gerhard Domagk que dentre os corantes que estavam sendo estudados, havia um que possuía a capacidade de curar animais, inoculados previamente com doses de *estreptococos*.²¹ A partir de 1937, esse corante, passou a ser produzido pela Bayer, sendo o primeiro antibiótico a ser utilizado no tratamento de bactérias *gram-positivas* durante a segunda Guerra Mundial.⁶ Esse composto, chamado de Prontosil®, foi o primeiro antimicrobiano efetivo no combate à infecções e gerou o Prêmio Nobel de Medicina em 1939 a Domagk por suas descobertas. Posteriormente, descobriu-se que o Prontosil® sofre metabolismo enzimático e que o verdadeiro agente bacteriano é a sulfanilamida **1** (*p*-aminobenzenosulfonamida). O corante funciona como um pró-fármaco que a partir de um processo de latenciação, é hidrolisado enzimaticamente pelo organismo humano liberando a sulfanilamida **1** (Esquema 3).²²



Esquema 3

²¹ Domagk, G. *Deut. Med. Wschr.* **1935**, 61, 250.

²² (a) Bentley, R. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, 36, 775. (b) Silverman, R. B.; Holladay, M. W. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (Third Edition) Academic Press, **2014**.

2. Revisão Bibliográfica

As sulfonamidas se caracterizam por conter um átomo de enxofre ligado diretamente à dois átomos de oxigênio através de ligações duplas, além de uma ligação sigma S-C e uma S-N, sendo sua forma geral descrita como RSO_2NH_2 (Figura 3).²³ Algumas correlações entre características estruturais específicas e a atividade antimicrobiana das sulfonilamidas **1** são importantes. Em primeiro lugar, o grupo NH_2 livre ligado na posição *para* do anel aromático relativo ao grupo sulfonamida, é essencial para a atividade.²⁴ A presença de substituintes nas posições *orto* e *meta* do anel benzênico pode reduzir seu efeito. Adicionalmente, o grupo sulfonamida deve estar diretamente ligado ao anel benzênico e por fim, a substituição do anel benzênico por outro sistema cíclico também leva à redução ou a uma completa perda de atividade.²⁵

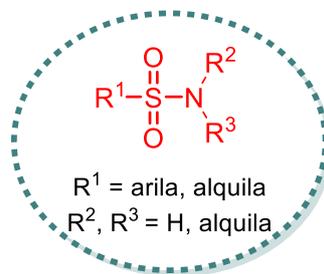


Figura 3: Representação genérica do grupo sulfonamida

Sob condições normais de temperatura e pressão (CNTP), a sulfonamida é estável, entretanto é sensível à luz e incompatível com agentes oxidantes fortes. Sua solubilidade em etanol (~27 mg/cm³) e acetona (~200 mg/cm³) é maior do que em água e, além disso, devido ao forte efeito retirador de elétrons do substituinte $-\text{SO}_2$ e a estabilização por ressonância do ânion formado, a sulfonamida é um ácido fraco ($\text{pK}_a = 10,4$).²⁶

O mecanismo de ação das sulfonilamidas é bastante conhecido, uma vez que são análogos estruturais do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) os quais apresentam características estéricas e eletrônicas semelhantes. A diferença principal consiste na presença de um ácido carboxílico no PABA e um grupo sulfona na sulfonilamida. Para muitos microrganismos, o ácido *p*-aminobenzoico

²³ Mondal, S.; Malakar, S. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131662.

²⁴ Corcoran, J. W.; Hahn, F. E.; Snell, J. F.; Arora, K. L. *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents* vol. 3, Arora Eds., Springer, Berlin, Heidelberg 1975, 668.

²⁵ Tacic, A.; Nikolic, V.; Nikolic, L.; Savic, I. *Advanced technologies* **2017**, *6*, 58.

²⁶ Budavari, S. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, Merck and Co. Inc, Rahway, NJ, 1989, 1409.

2. Revisão Bibliográfica

é um metabólito essencial. Esse ácido está envolvido na síntese de ácido fólico, um importante precursor da síntese de ácidos nucleicos. Devido à semelhança, as sulfonilamidas podem participar da reação no lugar do PABA e competir pelo centro ativo da enzima di-hidropteroato-sintase. Em consequência, formam-se análogos não funcionais do ácido fólico, impedindo o crescimento da célula bacteriana.²⁷,

Uma limitação do uso das sulfonamidas é a mudança na solubilidade com a variação do pH, que acarreta frequentemente, em deposição de cristais de sulfanilamida no tecido renal e presença de cristalúria em pacientes em tratamento com esses compostos.^{7b} Sendo assim, já existem na literatura diversas modificações estruturais nas sulfonamidas, a fim de ampliar seus efeitos farmacológicos para outras doenças, assim como tentar diminuir seus efeitos colaterais.²⁸

Esses compostos são utilizados no tratamento de diversas doenças, tais como hipertensão, infecções bacterianas, vírus causador da imunodeficiência humana (*HIV*) e diabetes, estando presente em aproximadamente 72 fármacos aprovados pela *FDA (Food and Drug Administration)*, agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos da América.²⁹ Dentre os fármacos que apresentam a unidade estrutural sulfonamida estão a Furosemida[®], utilizada como diurético, o Celecoxibe[®], indicado para o tratamento da osteoartrite, a Hidroclorotiazida[®], aplicada para o tratamento da hipertensão e a Acetazolamida[®] (Figura 4).

A Acetazolamida passou a ser comercializada por volta de 1952 pelos laboratórios Cyanamid com o nome comercial Acetamox[®], que representou, à época, significativa inovação terapêutica, sendo o primeiro fármaco diurético não organometálico ativo por via oral. Essa nova classe de fármacos diuréticos teve

²⁷ (a) Berstein, J. E.; Lorincz, A. L. *Int. J. Dermatol.* **1981**, *20*, 81. (b) Gilman, G. A.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; Goodman & Gilman - As Bases farmacológicas da terapêutica, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006.

²⁸ Mondal, S.; Malakar, S. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131662.

²⁹ (a) Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, *5*, 535. (b) C.T. Supuran, A. Innocenti, A. Mastrolorenzo, A. Scozzafava, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 189. (c) Sonu; B. R. Parveen, S. Praveen, H. Pal, *Int. J. Pharm. Chem.* **2017**, *7*, 70. (d) Lavanya, R. *Int. J. Pharm. Sci. Invent.* **2017**, *6*, 01. (e) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2018**, *5*, 376. (f) H. Chen, B. Wang, P. Li, H. Yan, G. Li, H. Huang, Y. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *40*, 127924.

2. Revisão Bibliográfica

o seu mecanismo de ação identificado, devido à atividade inibitória da anidrase carbônica (CA), enzima zinco-dependente responsável pela metabolização renal do ácido carbônico e, conseqüentemente, regulação da taxa de eliminação/reabsorção de íons HCO_3^- e Na^+ . Posteriormente, esse fármaco passou a ser indicado para o tratamento do glaucoma, regulando a pressão intraocular, visto que havia a presença da CA nos olhos.³⁰

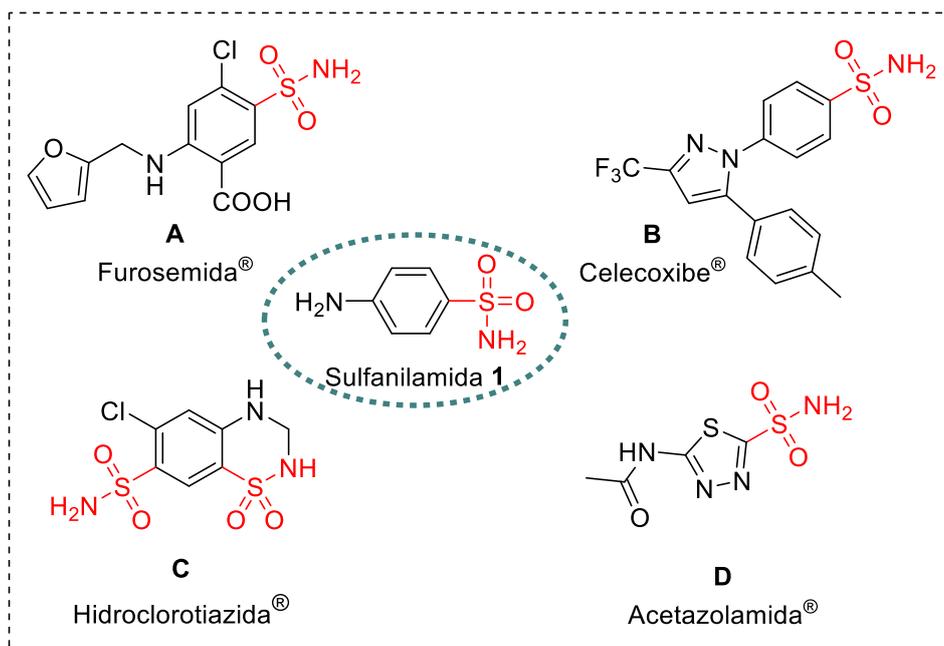


Figura 4: Exemplos de fármacos contendo a porção sulfonamida

2.2 Tacrina

A 9-amino-1,2,3,4-tetra-hidroacridina ou Tacrina, é um derivado acridínico que faz parte da classe das quinolinas. A unidade estrutural quinolínica é um sistema heterocíclico baseado na fusão de um anel benzênico com um anel piridínico (Figura 5). As acridinas por sua vez, são compostos tricíclicos lineares, cujas estruturas correspondem à fusão de um anel quinolínico com um anel benzênico. Já a Tacrina contém os carbonos saturados nas posições 1 - 4 e um grupo amino na posição 9.

³⁰ Raviña E. The Evolution of Drug Discovery. Weinheim: Wiley; 2011.

2. Revisão Bibliográfica

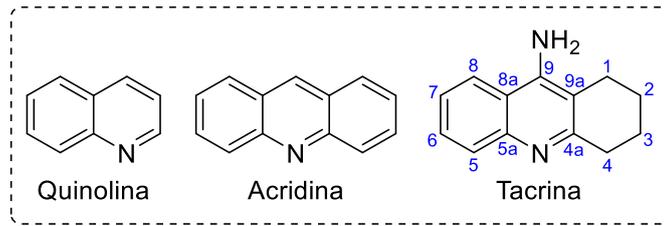


Figura 5: Anel quinolínico e derivados

A Tacrina é um fármaco comercializado pelo nome Cognex® utilizado para o tratamento de doenças neurodegenerativas, principalmente a doença de Alzheimer, sendo o primeiro fármaco inibidor da acetilcolinesterase (AChE) utilizado para tratar essa doença no ano de 1993. Esse fármaco age inibindo a enzima acetilcolinesterase, aumentando os níveis e a atividade da acetilcolina no córtex cerebral.⁸ Contudo, outras atividades farmacológicas também já foram descritas para a Tacrina, como o bloqueio dos canais de potássio, recaptação de monoaminas neuronais, bem como a inibição da monoamina oxidase (MAO).³¹ Além disso, um estudo realizado por Janockavá e colaboradores,³² evidenciou que moléculas derivadas da Tacrina apresentaram ação diminuindo a proliferação celular de câncer leucêmico.

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em países ocidentais, caracterizada por um progressivo declínio cognitivo que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais. Apesar de inibir a acetilcolinesterase, a Tacrina tem como limitação alguns efeitos colaterais causados pelo uso contínuo, tais como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade.³³ Esse efeito colateral se dá provavelmente devido à estimulação na produção de espécies reativas de oxigênio bem como depleção de glutathiona.¹⁰

Diante da importância da Tacrina, bem como o interesse em aumentar a sua eficácia e diminuir seus efeitos colaterais, vários análogos estruturais derivados desse fármaco vêm sendo descritos na literatura. Dentre os métodos

³¹ Pisoni, D. S.; Da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.

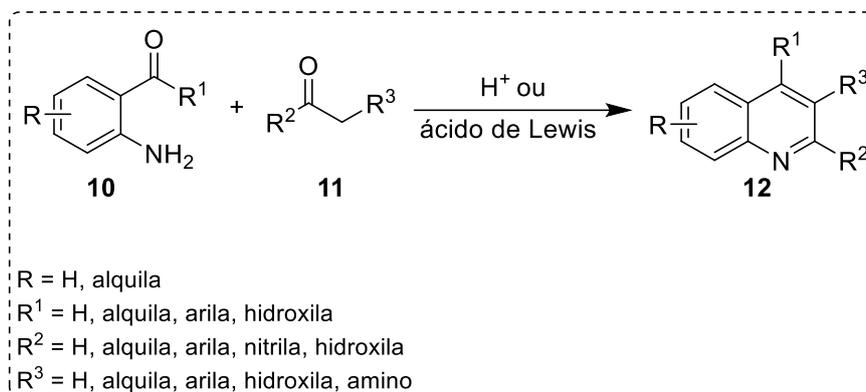
³² Janockova, J.; Plsikova, J.; Koval, J.; Jendzelovsky, R.; Kasparkova, J.; Brabec, V.; Hamulkova, S.; Fedorocko, P.; Kozurkova, M. *Bioorg Chem.* **2015**, *59*, 168.

³³ (a) Proctor, G. R.; Harvey, A. L. *Curr. Med. Chem.*, **2000**, *7*, 295. (b) Minarini, A.; Milelli, A.; Simoni, E.; Rosini, M.; Bolognesi, M. L.; Marchetti, C.; Tumiatti, V. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2013**, *13*, 1771. (c) da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1448.

2. Revisão Bibliográfica

de síntese desses compostos, se encontram metodologias clássicas para a obtenção de derivados quinolinicos, como as reações de Skraup, Knorr, Combes, Friedländer, dentre outras.^{29a, 30}

Um método bastante utilizado para a síntese da Tacrina e seus derivados **12**, é a reação de Friedländer, principalmente utilizado para a preparação de quinolinas e ligantes em ponte de polipiridil, além de compostos azaaromáticos bicíclicos.³⁴ Esse tipo de reação ainda é amplamente explorado e, em sua forma mais geral, pode ser definido como uma reação entre anilinas *o*-carbonílicas **10** e um aldeído ou cetona **11** que possua um grupo metileno ativo, ou seja, enolizável. A reação de Friedländer pode ser realizada via catálise ácida ou básica, ou até mesmo na ausência de catalisador, sendo exigido nesse caso elevadas temperaturas, entre 150 - 220 °C. Devido à variedade de substituintes (R, R¹) no substrato *o*-aminocarbonílico e dos grupos R² e R³ contendo o metileno ativo, a reação de Friedländer é uma importante via para obtenção de compostos quinolinínicos contendo grande variedade de substituintes (Esquema 4).³⁵



Esquema 4

Dada a versatilidade da reação de Friedländer, a Tacrina e seus análogos podem ser obtidos por diferentes rotas sintéticas. Um método que pode ser encontrado na literatura para a obtenção de análogos da Tacrina é a reação de

³⁴ (a) Cheng, C. C.; Yan, S. J.; *Org. React.* **1982**, 28, 37. (b) Zong, R.; Wang, D.; Hammit, R.; Thummel, R. P.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 167. (c) Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 7654. (d) Muchowski, J. M.; Maddox, M. L.; *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 461.

³⁵ (a) Friedlander, P.; *Ber.* **1882**, 15, 2572. (b) Jones, G. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinolines, Part I*, Jones, G., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1977. (c) Proctor, G. R.; Harvey, A. L.; *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 295. (d) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E.; *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652.

2. Revisão Bibliográfica

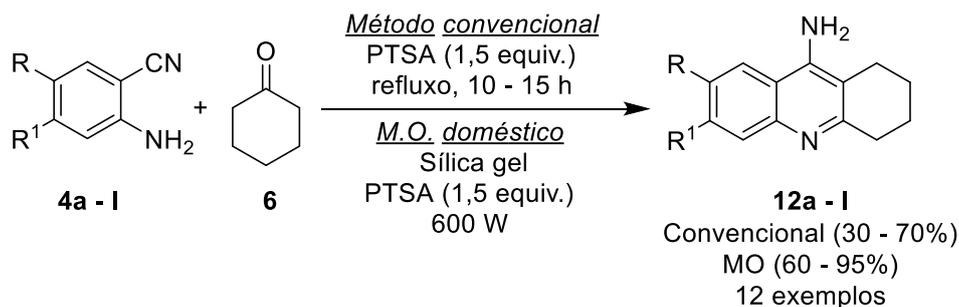
condensação entre cetonas cíclicas **6** e 2-aminobenzonitrilas **4**. Essas reações são realizadas na presença de ácidos próticos ou ácidos de Lewis, conforme serão demonstrados a seguir.

Dentre os métodos descritos na literatura, se encontra a síntese em fase sólida utilizando a irradiação de micro-ondas para a obtenção de análogos da Tacrina, descrita em 2007 por Tajbakhsh e colaboradores (Esquema 5).³⁶ Nesse trabalho, os autores descrevem um método utilizando sílica gel e ácido *p*-toluenosulfônico (1,5 equiv.) na reação entre a 2-aminobenzonitrilas **4a - I** substituídas e a ciclohexanona **6** (1,2 equiv.), obtendo doze produtos diferentes **12a - I** em rendimentos que variaram de 60 – 95% sob irradiação de micro-ondas. Adicionalmente, os autores realizaram um estudo utilizando o aquecimento convencional, neste caso, os produtos **12a - I** foram obtidos em rendimentos que variaram de 30% a 70%.

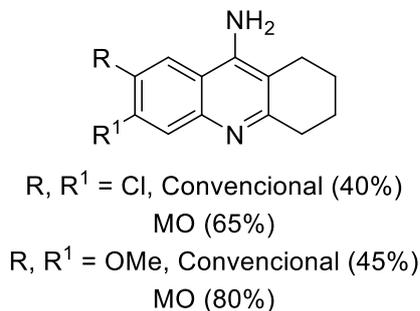
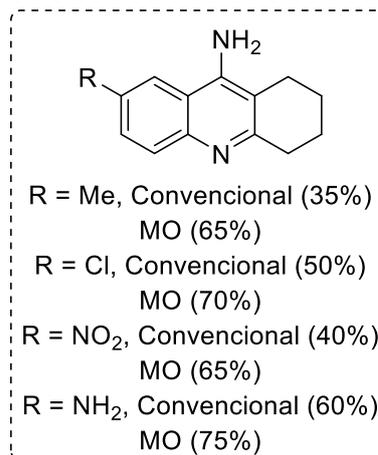
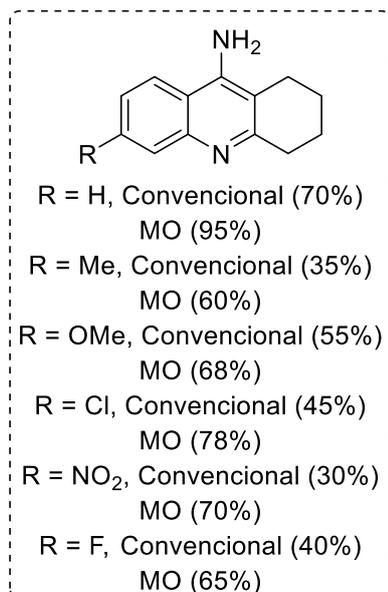
Outros suportes sólidos foram testados neste trabalho, como a alumina ácida, zeolita (HY), montmorilonita (K-10), entretanto a sílica gel forneceu a Tacrina com o melhor resultado de 95% de rendimento para o produto isolado. Os autores relatam que foi significativo o aumento na conversão do produto conforme o aumento na quantidade de sílica gel utilizada. A condição ideal determinada, foi dada em peso de sílica gel/PTSA (2:1) para que a obtenção da Tacrina fosse quantitativa.

³⁶ Khalilzadeh, M. A.; Hosseini, A.; Tajbakhsh, M. *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, *44*, 535.

2. Revisão Bibliográfica



Exemplos obtidos



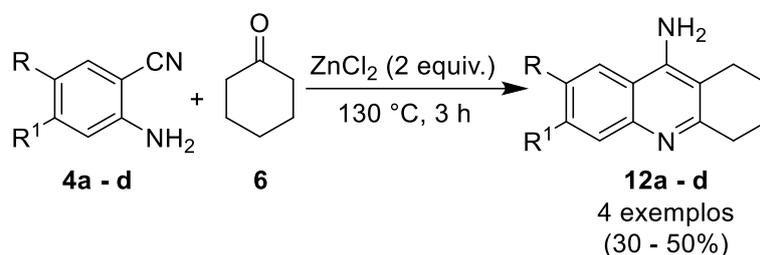
Esquema 5

No ano de 2000, Recanatini e colaboradores³⁷ realizaram um estudo de síntese, atividade enzimática inibitória e relação estrutura-atividade de análogos da Tacrina (Esquema 6). Nesse estudo, foi realizada a síntese de 4 diferentes estruturas com diferentes substituintes no anel quinolínico da Tacrina, através da reação entre 2-aminobenzonitrilas substituídas **4a - d**, a ciclohexanona **6** (1 equiv.) e cloreto de zinco (2 equiv.) a 130 °C. Após 3 horas de reação sob estas condições reacionais, os produtos de interesse **12a - d** foram obtidos em

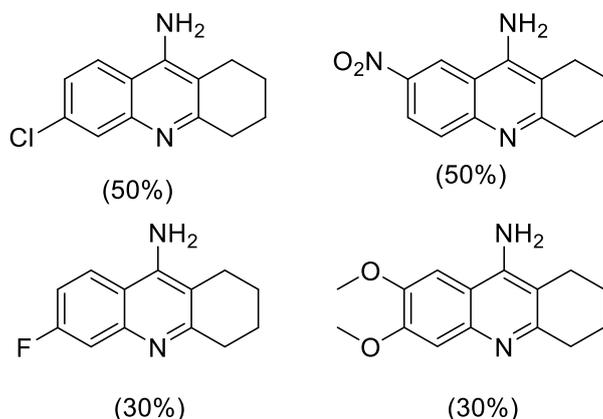
³⁷ Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzini, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Cavrini, V. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2007.

2. Revisão Bibliográfica

rendimentos que variaram de 30 a 50%. Além disso, foi realizada a síntese de análogos através da modificação da porção NH₂ da Tacrina **12** obtendo diferentes 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-10-ilaminas.



Exemplos obtidos



Esquema 6

Nesse trabalho, as propriedades dos inibidores foram levadas em consideração, realizando uma análise comparativa de campo molecular (CoMFA) na série de inibidores da AChE feitos por 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridinas e 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-10-ilaminas previamente sintetizadas. O alinhamento das moléculas a serem submetidas ao procedimento CoMFA foi realizado aproveitando-se de modelos de ancoragem calculados para as interações da 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridina não substituída e 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolin-10-ilamina com a enzima alvo. Um modelo altamente significativo de CoMFA foi obtido usando apenas o campo estérico, também foram analisadas as características QSAR do modelo 3D (Relação Estrutura-Atividade Quantitativa) comparadas com as equações clássicas de QSAR calculadas. Os dois modelos mostraram-se consistentes, tendo em comum os principais aspectos negativos de conter substituintes na posição 7 da Tacrina e uma tentativa de atribuição do caráter hidrofóbico ao efeito favorável exercido pelos substituintes na posição 6.

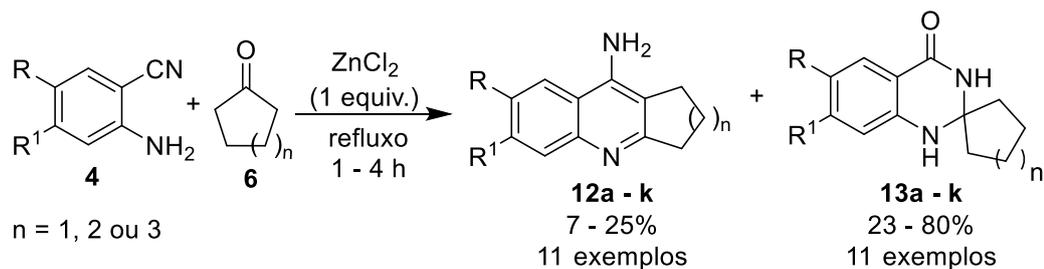
2. Revisão Bibliográfica

Tang e colaboradores³⁸ descreveram a síntese de **12** e **13** a partir de diferentes *o*-aminobenzonitrilas **4** com compostos carbonílicos **6** (Esquema 7). Neste estudo, uma conversão de Friedlander modificada foi estabelecida pelos autores, em que estudos sistemáticos demonstraram que na presença de ZnCl₂ é possível obter análogos da Tacrina **12** através de uma anelação clássica, bem como a obtenção de *di*-hidroquinazolinonas **13**, podendo serem adquiridas seletivamente na presença de uma base (bicarbonato de sódio – NaHCO₃ ou *t*-butóxido de potássio – *t*-BuOK).

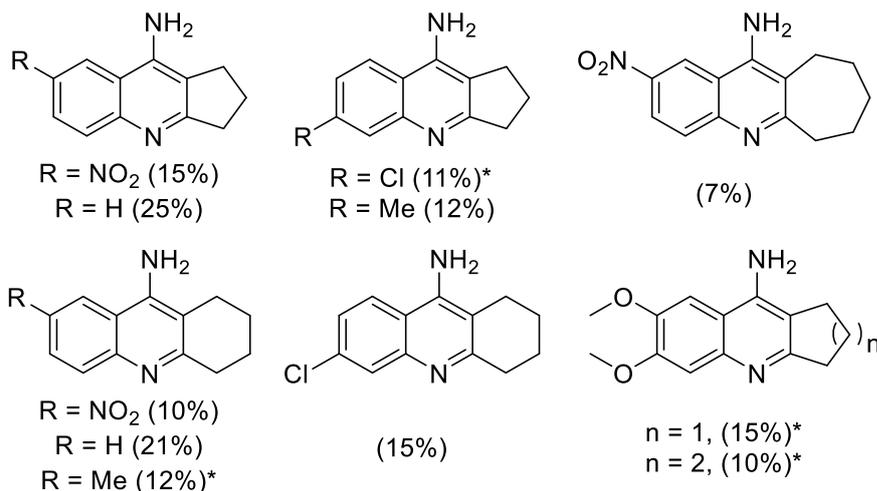
Nesse trabalho os autores realizaram a síntese de onze exemplos de análogos da Tacrina, os quais foram obtidos em rendimentos que variaram de 7% a 25% utilizando diferentes 2-aminobenzonitrilas **4** e cetonas cíclicas **6** (*c*-pentanona, *c*-hexanona e *c*-heptanona) determinando como melhor ácido de Lewis para essa reação o ZnCl₂ (1 equiv.). Os tempos reacionais variaram de 1 - 2,5 horas, as temperaturas utilizadas foram as de refluxo das cetonas e em alguns casos 160 °C. Os autores destacam que quando foram utilizados substituintes retiradores de elétrons, a formação das quinazolinonas **13** foi favorecida, obtendo-se conseqüentemente, os análogos da Tacrina **12** em menores rendimentos.

³⁸ Tang, J.; Li, J.; Zhang, L.; Ma, S.; Shi, D.; Zhang, Q.; Yang, L.; Wang, X.; Liu, X.; Liu, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 533.

2. Revisão Bibliográfica



Produtos obtidos

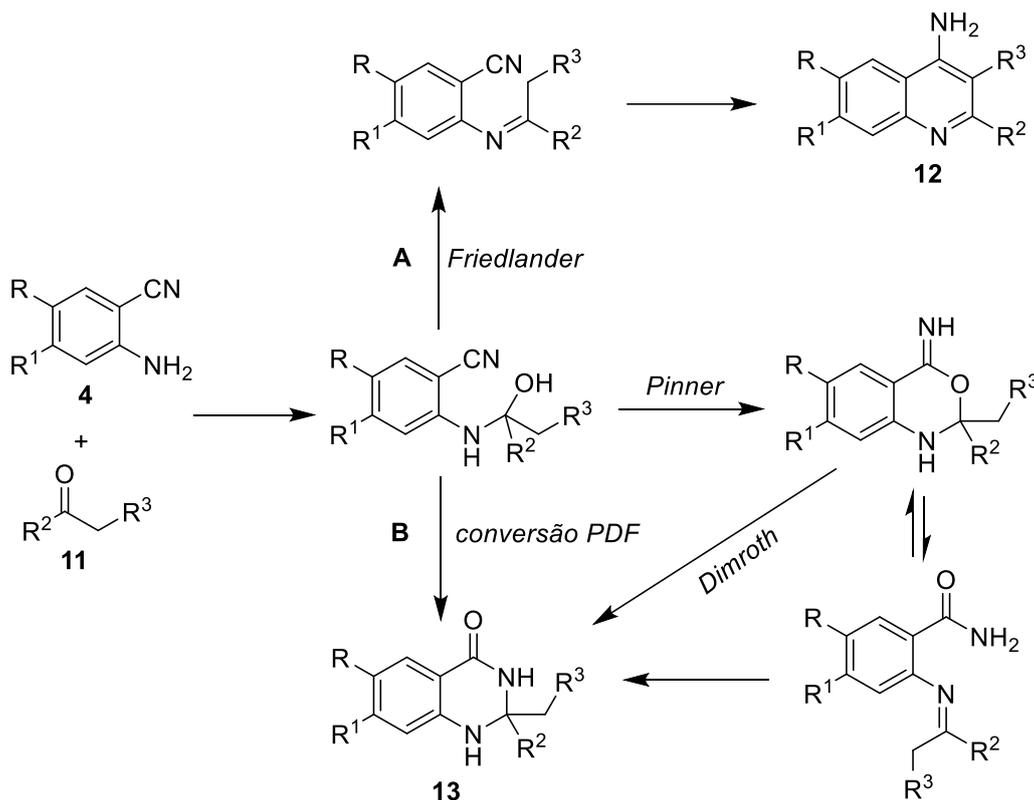


* reacção à 160°C

Esquema 7

Como proposta de mecanismo para essa reação, os autores demonstraram dois possíveis caminhos reacionais (Esquema 8). Para a formação do anel da piridina **12**, ocorre a condensação da carbonila e posteriormente uma ciclização intramolecular, seguindo a reação de Friedländer (**A**). Em paralelo, para a formação da quinazolinona **13**, após o intermediário **I** ser formado, ocorre o ataque ao grupo nitrila fornecendo a benzoxazina (reação de Pinner) que em seguida, se rearranja formando a quinazolinona **13** (rearranjo de Dimroth). Os autores denominam essa nova conversão como PDF (Pinner/Dimroth/Friedländer).

2. Revisão Bibliográfica

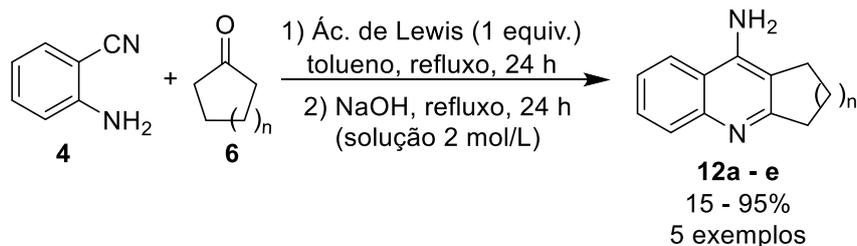


Esquema 8

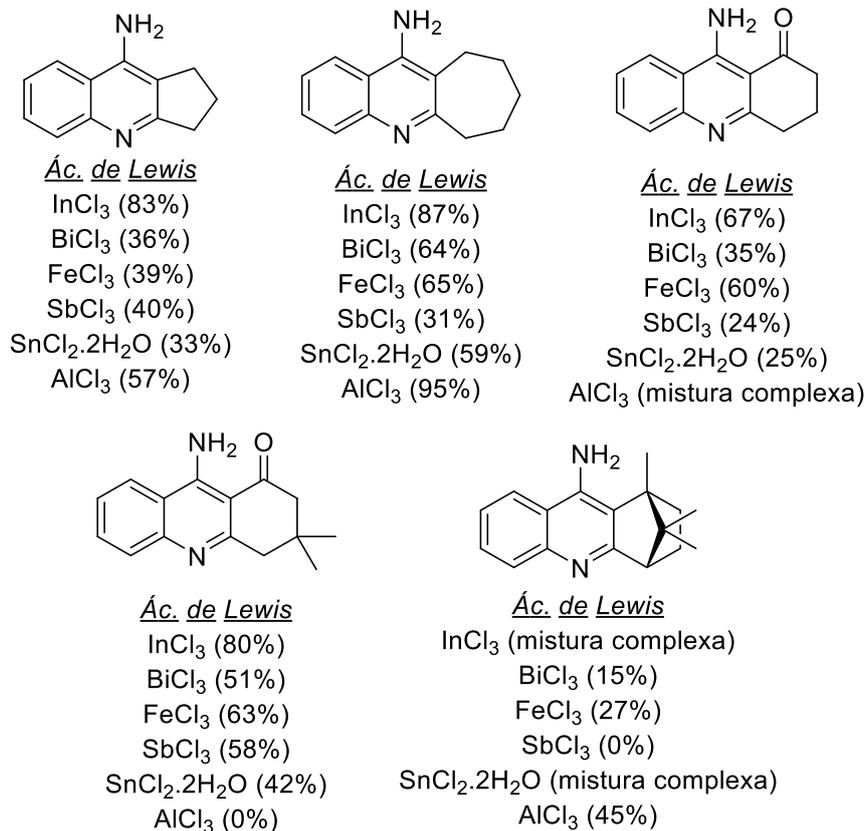
Em 2009, Ceschi e colaboradores³⁹ descreveram a síntese de análogos da Tacrina **12** através da reação de ciclodesidratação entre a 2-aminobenzonitrila **4** e diferentes cetonas cíclicas **6** na presença de diversos ácidos de Lewis (Esquema 9). Nesse trabalho, foram testados ácidos que ainda não haviam sido citados na literatura para essa reação, sendo observado a eficácia dos mesmos na seguinte ordem: $\text{InCl}_3 > \text{AlCl}_3 \sim \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} > \text{FeCl}_3 > \text{BiCl}_3 \sim \text{SbCl}_3 \sim \text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Os produtos de interesse **12a - e** foram obtidos em rendimentos de 15% a 95%. Além dos ácidos citados, os autores também estudaram o desempenho do RuCl_3 , CeCl_3 , NiCl_2 , $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e CsCl , entretanto não foi possível obter o produto **12** de interesse.

³⁹ Da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; Da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1448.

2. Revisão Bibliográfica



Produtos obtidos



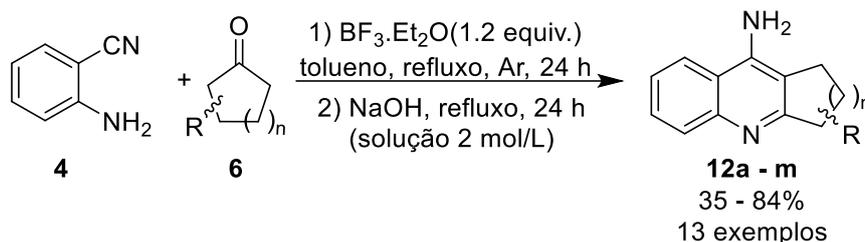
Esquema 9

No ano seguinte, o mesmo grupo de pesquisa⁴⁰ publicou a síntese de novos análogos quirais da Tacrina **12** com atividade inibitória (Esquema 10). Para isso, foi realizada uma reação de ciclodesidratação entre as cetonas **6** (1,1 equiv.) em sua forma opticamente ativa, e as 2-aminobenzonitrilas **4**, na presença de trifluorboroeterato de etila (BF₃.Et₂O) (1,2 equiv.) como ácido de Lewis, tolueno como solvente sob temperatura de refluxo e atmosfera de argônio durante 24 h. Os análogos quirais da Tacrina **12** foram obtidos em rendimentos de 35 – 84% com uma elevada seletividade, com exceção dos exemplos

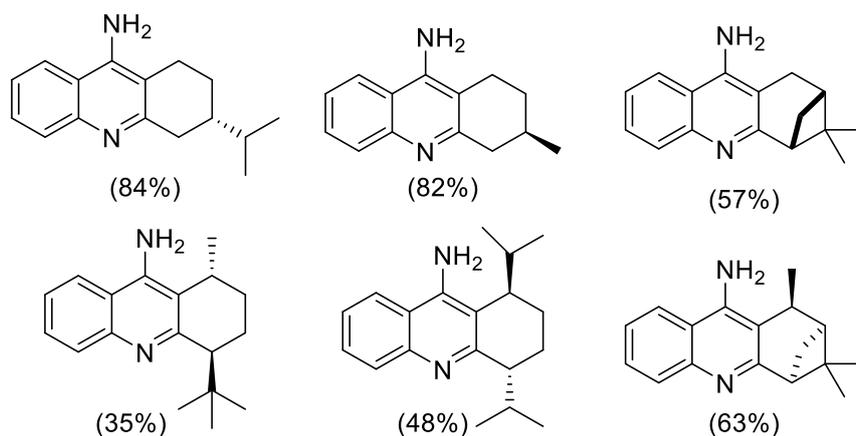
⁴⁰ Pisoni, D.S.; da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.

2. Revisão Bibliográfica

derivados da ciclopentanona que formaram uma mistura de isômeros que não foi possível separar por cromatografia em coluna.



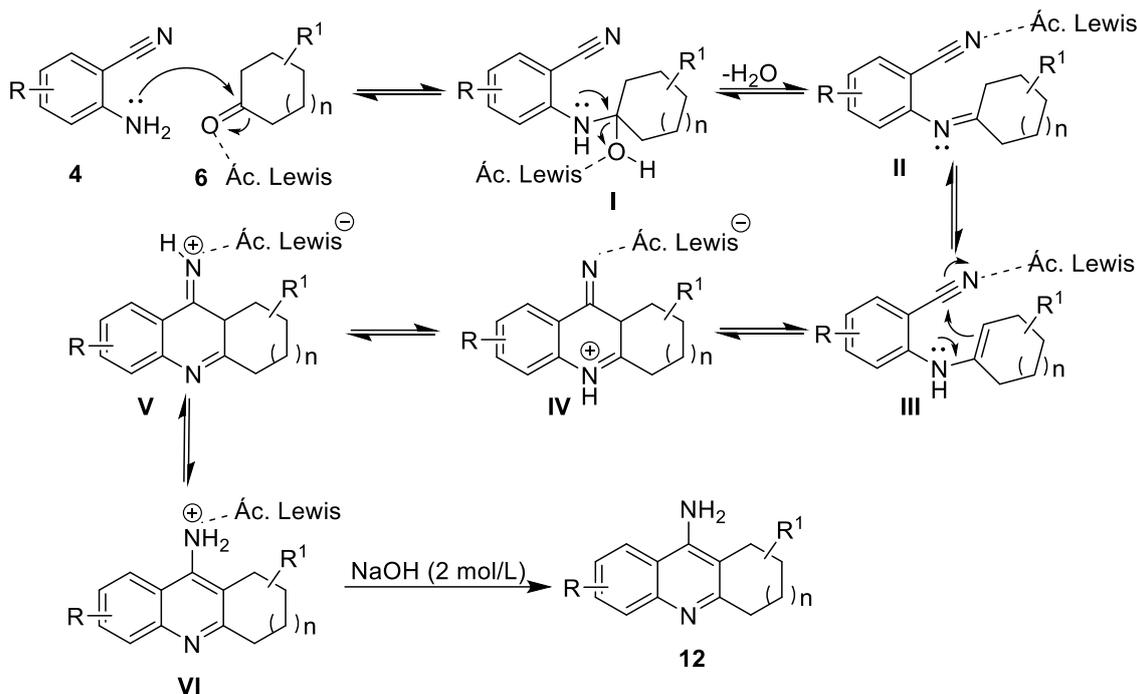
Alguns exemplos obtidos



Esquema 10

De forma geral, os métodos mencionados, que fazem uso de ácido de Lewis como catalisador em reações de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas **4** e cetonas cíclicas **6**, seguem um mecanismo de reação similar (Esquema 11). Nessa proposta, ocorre inicialmente a adição nucleofílica do grupo amino à carbonila da cetona cíclica, que está ativada pelo ácido de Lewis, levando a formação do intermediário **I**. Esse, sofre uma desidratação fornecendo a imina **II** que está em equilíbrio com a enamina **III**. Na sequência, ocorre uma adição intramolecular da enamina no carbono da nitrila que está ativada, fornecendo a imina **IV** que está em equilíbrio com o intermediário imínio **V**. Esse equilíbrio tautomérico é deslocado para a formação da enamina **VI**, a qual é favorecida pela formação do sistema quinolínico aromático termodinamicamente mais estável. Após uma hidrólise alcalina, a Tacrina ou seus análogos **12**, são obtidos.

2. Revisão Bibliográfica



Esquema 11

O planejamento de fármacos multidirecionados baseados na Tacrina é atualmente um campo bastante ativo dentro da química medicinal.⁴¹ Pensando em aumentar os efeitos inibitório da acetilcolinesterase bem como combater o estresse oxidativo associado à doença de Alzheimer, são estudadas diversas modificações estruturais desse fármaco.⁴² Dentre os análogos descritos na literatura, destaca-se aqueles provenientes da inserção de porções orgânicas de calcogênio à essa unidade estrutural a fim de melhorar o seu efeito inibitório da enzima.⁴³ Como exemplo de análogos da Tacrina contendo o átomo de calcogênio, se tem a síntese deste anel fundido a anéis tiazóis ou selenofenos,

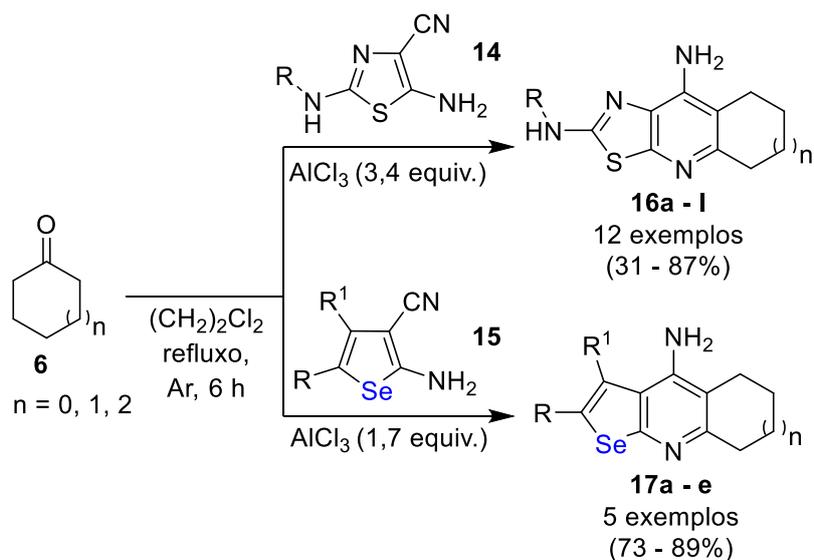
⁴¹ Pourabdi, L.; Khoobi, M.; Nadri, H.; Moradi, A.; Moghadam, F. H.; Emami, S.; Mojtahedi, M. M.; Haririan, I.; Forootanfar, H.; Ameri, A.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 298. (b) Ceschi, M. A.; da Costa, J. S.; Bizarro Lopes, J. P.; Camara, S. V.; Campo, L. F.; de Borges, A. C.; Gonçalves, C. A. S.; de Souza, D. F.; Konrath, E. L.; Karl, A. L. M.; Guedes, I. A.; Dardenne, L. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 758. (c) Gulati, H. K.; Choudhary, S.; Kumar, N.; Ahmed, A.; Bhagat, K.; Singh, J. V.; Singh, A.; Kumar, A.; Bedi, P. M. S.; Singh, H.; Mukherjee, D. *Bioorg. Chem.* **2022**, *118*, 105479.

⁴² Tramutola, A.; Lanzillotta, C.; Perluigi, M.; Butterfield, D.A. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease, *Brain Res. Bull.* 2017.

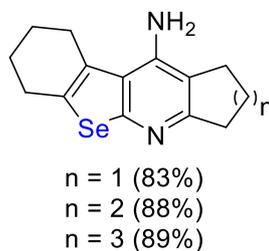
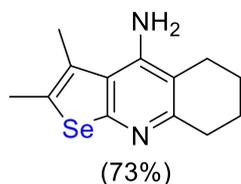
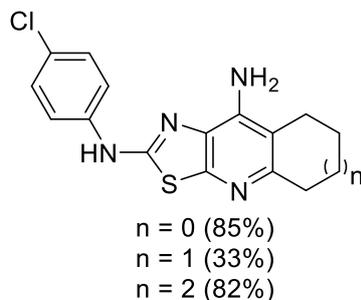
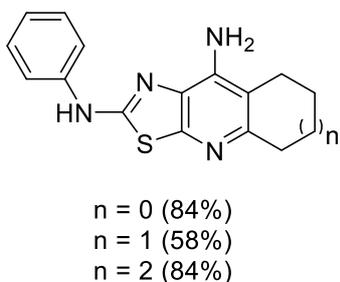
⁴³ (a) Thomae, D.; Kirssch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2008**, 1600. (b) Ekiz, M.; Tutar, A.; Okten, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5323. (c) Roldan-Peña, J. M.; Alejandro-Ramos, D.; Lopez, O.; Maya, I.; Lagunes, I.; Padrón, J. M.; Altamira, L. E. P.; Bartolini, M.; Monti, B.; Bolognesi, M.; Fernandez-Bolaños J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761.

2. Revisão Bibliográfica

descrita por Seck e colaboradores⁴⁴ no ano de 2012 (Esquema 12). Nesse trabalho, após a síntese prévia dos compostos contendo calcogênio **14** e **15**, as reações foram realizadas utilizando diferentes cetonas cíclicas **6** na presença de cloreto de alumínio como ácido de Lewis, sob temperatura de refluxo do dicloroetano usado como solvente, atmosfera de argônio por um período de seis horas. Esta condição de reação levou à formação de uma série de análogos da Tacrina **16** e **17** contendo enxofre e selênio em sua estrutura em rendimentos de 31 – 87% (**16a – l**) e 73 – 89% (**17a – e**).



Alguns exemplos obtidos



Esquema 12

⁴⁴ Seck, P.; Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Arkivoc* **2012**, 431.

2.3 Selênio

Integrante do grupo 16 da tabela periódica, o selênio é um elemento não metálico podendo ser encontrado na natureza em diferentes formas, como inorgânicas em diferentes estados de oxidação como, selênio elementar (Se^0), selenato (SeO_4^{2-}) selenito (SeO_3^{2-}) ou orgânica selenometionina e selenocisteína, dentre outras.⁴⁵ Esse elemento foi descoberto em 1817 na Suécia, por Jöns Jacob Berzelius e possui esse nome em homenagem à Deusa grega da lua, Selene.⁴⁶

Por muitos anos o selênio foi considerado um elemento tóxico, entretanto, foi demonstrado tratar-se de um oligoelemento, ou seja, um micronutriente essencial na dieta dos mamíferos. Esse elemento apresenta diversas funções fisiológicas como componente estrutural de diversas enzimas antioxidantes, desempenhando um papel importante nas vias metabólicas, incluindo o metabolismo hormonal e o sistema imunológico.⁴⁷

Alguns efeitos biológicos observados em certos compostos contendo selênio, se deve ao fato de apresentarem atividade semelhante a enzima GPx, que conforme citado anteriormente (Pag. 4), possui selênio como cofator enzimático e catalisa a redução de hidroperóxidos e peroxinitritos por radicais livres, protegendo assim as células do estresse oxidativo.¹³ Devido ao seu potencial farmacológico, cada vez mais o selênio vem sendo agregado à compostos orgânicos, com o intuito de explorar suas propriedades e atividades farmacológicas. Com relação aos fármacos Sulfanilamida e Tacrina, já existem relatos na literatura que mencionam o átomo de selênio incorporado a análogos dessas estruturas.

Assim, a combinação de um grupamento organosselênio com vários tipos de sulfonamidas, podem levar a compostos com atividades biológicas promissoras.⁴⁸ Como exemplo, Supuran e colaboradores descreveram que

⁴⁵ Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42.

⁴⁶ (a) Winkel, L.H.; Johnson, C.A.; Lenz, M.; Grundl, T.; Leupin, O.X.; Amini, M.; Charlet, L. *Environ. Sci. Technol.* **2012**, 46, 571. (b) Zhang, Z.M.; Xiong, Y.; Chen, H.; Tang, Y.N. *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* **2020**, 6, 2153.

⁴⁷ Ursini, F.; Bindoli, A. *Chem. Phys. Lipids.* **1987**, 44, 255. (b) Stazi, A. V.; Trinti, B. *Minerva Med.* **2008**, 99, 643.

⁴⁸ (a) Angeli, A.; Abbas, G.; Del Prete, S.; Carta, F.; Capasso, C.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2017**, 75, 170. (b) Angeli, A.; Tanini, D.; Capperucci, A.; Supuran, C. T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 1213. (c) Angeli, A.; Mannelli, L. C.; Trallori, E.; Peat, T. S.; Ghelardini, C.; Carla, F.; Supuran, C. T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 462. (d) Angeli, A.; Mannelli, L. C.; Ghelardini, C.; Peat, T. S.; Bartolucci, G.; Menicatti, M.; Carta, F.; Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 177,

2. Revisão Bibliográfica

compostos híbridos contendo porções de selênio e sulfonamida **A**, mostraram potentes efeitos de atenuação da dor neuropática *in vivo*, em um modelo animal de neuropatia induzida por oxaliplatina (Figura 6).^{48d} O mesmo grupo de pesquisa descreveu a síntese do híbrido selênio-sulfonamida **B** (Figura 6), que se comporta como potente inibidor da anidrase carbônica (CA) mitocondrial, provando ser eficaz como agente de eliminação em células endoteliais no cérebro de ratos (RBE4).^{48c}

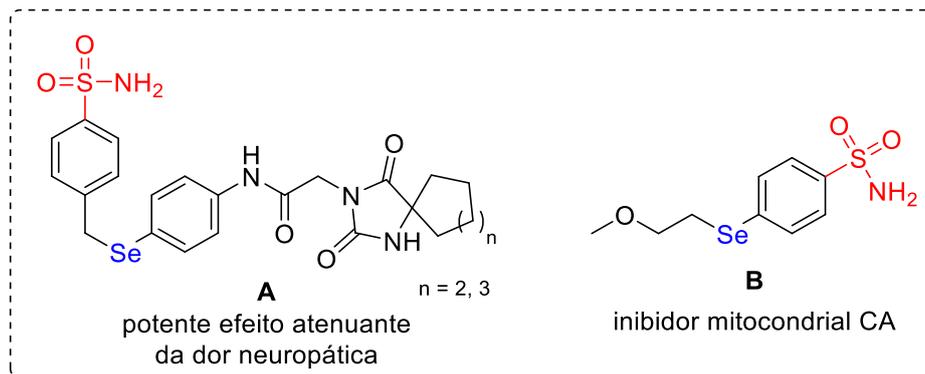


Figura 6: Compostos contendo o grupo sulfonamida e o átomo de selênio em destaque

Análogos da Tacrina contendo selênio também vêm sendo mencionados na literatura. Além da síntese, alguns autores também realizam o estudo do potencial farmacológico das estruturas obtidas. No trabalho descrito por Roldán-Peña e colaboradores,⁴⁹ os autores realizaram a síntese de homo e heterodímeros baseados na Tacrina incorporando uma porção orgânica de selênio como uma abordagem direcionada simultaneamente para o tratamento da doença de Alzheimer e para o câncer (Figura 7). O selenocianato **A**, disseleneto simétrico **B** e o seleneto **C** demonstraram ser potentes inibidores da AChE.

188. (e) Tanini, D.; Capperucci, A.; Scopelliti, M.; Milaneschi, A.; Angeli, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 102984

⁴⁹ Roldán-Peña, J. M.; Alejandro-Ramos, D.; López, O.; Maya, I.; Lagunes, I.; Padrón, J. M.; Peña-Altamira, L. E.; Bartolini, M.; Monti, B.; Bolognesi, M. L.; Fernandez-Bolaños, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761.

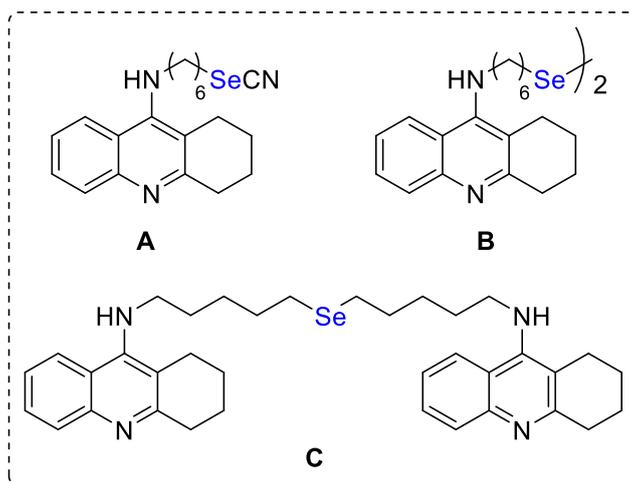


Figura 7: Análogos da Tacrina contendo selênio

2.4 Anilinas

As anilinas, também denominadas de fenilaminas, são estruturas aromáticas simples, presentes em uma variedade de produtos farmacêuticos ativos e agroquímicos.⁵⁰ Além das propriedades biológicas que esses compostos apresentam, eles também são reagentes chave para uma série de reações orgânicas suportando substituições nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático. A funcionalização C-H regioseletiva de derivados de anilinas fornece estruturas que podem ser utilizadas na obtenção de compostos biologicamente relevantes e de maior complexidade estrutural.⁴⁷

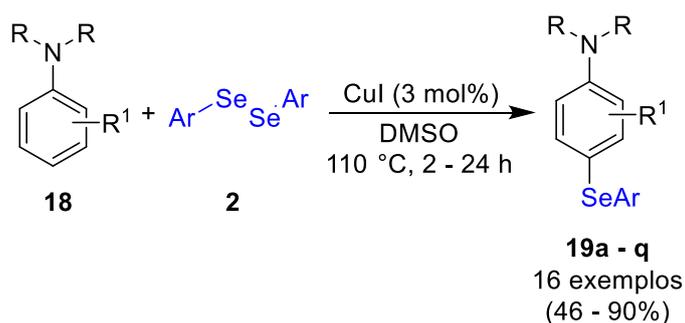
Nesse contexto, a selenilação de anilinas é de interesse dos químicos orgânicos sintéticos com a finalidade de obter moléculas com potencial farmacológico. Para esse tipo de reação, são amplamente empregados reagentes eletrofílicos de selênio. Espécies essas que podem ser obtidas a partir da oxidação *in situ* de disselenetos de diorganíla, utilizando por exemplo, um sistema I₂/DMSO como agente oxidante ou utilizando metais de transição.⁵¹ A seguir, serão descritos alguns trabalhos encontrados na literatura para a selenilação de anilinas.

⁵⁰ (a) *The Chemistry of Anilines*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, **2007**. (b) Leitch, J. A.; Frost, C. G. *Synthesis* **2018**, *50*, 2693.

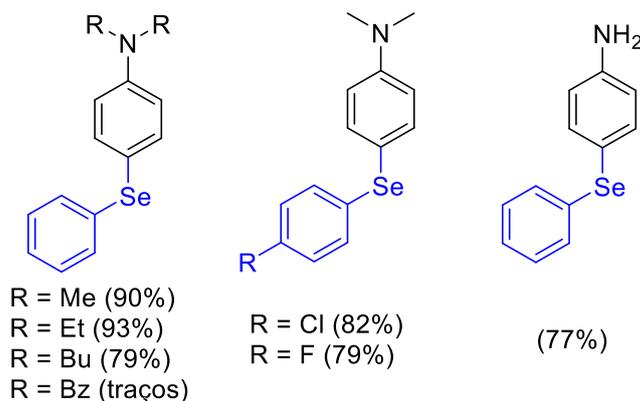
⁵¹ Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4125. (b) Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; da Silva Junior, E. N.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2120. (c) Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4740.

2. Revisão Bibliográfica

Em 2015, o nosso grupo de pesquisa⁵² descreveu a selenilação eficiente e regioseletiva de anilinas **18** através da catálise de iodeto de cobre (CuI) (Esquema 13). Nesse trabalho, foram utilizadas diferentes anilinas **18** substituídas no anel aromático, além de anilinas *N,N*-substituídas, e diferentes disselenetos de diarila. Nesse método, foi utilizado um sistema contendo CuI (3 mol%), DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C por um período de 2 a 24 horas. Um total de dezessete produtos **19a - q** puderam ser obtidos em bons rendimentos, que variaram de 46 - 90%.



Alguns exemplos obtidos



Esquema 13

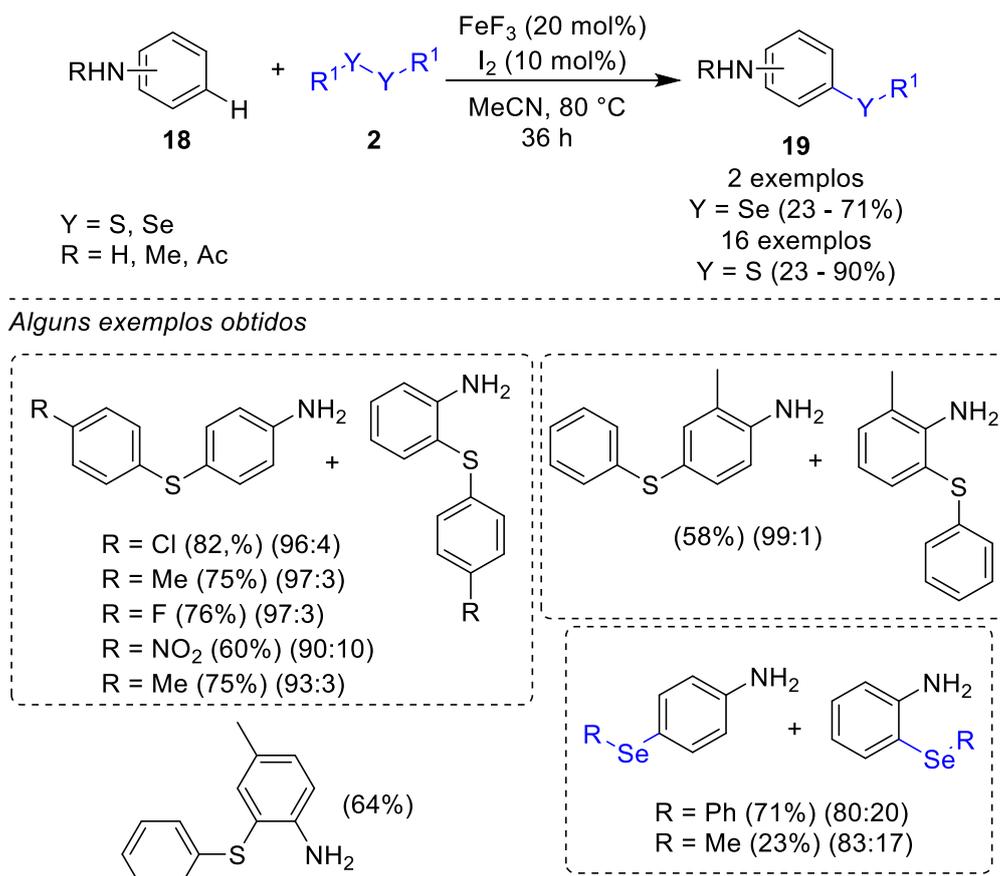
Dentre os métodos descritos na literatura, se encontra a utilização da catálise de fluoreto de ferro (III) (FeF₃) combinado ao iodo molecular (I₂) descrita por Fang e colaboradores (Esquema 14).⁵³ Nesse trabalho, diferentes arilanilinas **18** foram reagidas com dicalcogenetos de diorganila **2** (dissulfetos e disselenetos), utilizando um sistema de co-catálise FeF₃/I₂ (20:10 mol%), acetonitrila como solvente à uma temperatura de 80 °C por um período de 36

⁵² Ricordi, V. G.; Thurow, S.; Penteadó, F.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 933.

⁵³ Fang, X-L.; Tang, R-Y.; Zhang, X-G.; Li, J-H. *Synthesis* **2011**, 1099.

2. Revisão Bibliográfica

horas. Quando os disselenetos de difenila e de dimetila foram reagidos com a anilina, foram obtidos majoritariamente os produtos substituídos na posição *para* do anel aromático da anilina. O mesmo ocorreu quando dissulfetos de diarila foram utilizados no lugar dos disselenetos. Para a reação entre a *p*-toluidina e o dissulfeto de difenila, houve a formação do produto monotiolado em 64% de rendimento isolado.



Esquema 14

O iodo elementar e compostos contendo iodo em estados de oxidação mais elevados têm se destacado como reagentes versáteis e úteis para a química orgânica. Derivados orgânicos e inorgânicos podem ser formados pelo iodo em seus diversos estados de oxidação (-1, 0, +1, +3 ...). Além disso, o padrão de reatividade dos compostos que contêm iodo e as suas características estruturais se assemelham a compostos que possuem metais de transição e seus derivados. As atividades catalíticas de espécies de iodo em processos oxidativos apresentam desempenhos cada vez melhores e, com isso, têm se

2. Revisão Bibliográfica

tornado um ótimo substituto dos metais de transição em reações de catálise orgânica na formação de eletrófilos *in situ*.⁵⁴

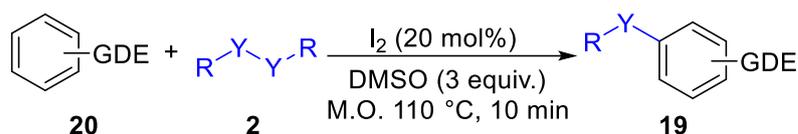
Um dos motivos é a possibilidade de formação de novas ligações C-N, C-O, C-C, C-calcogênio. Dentre as diversas reações orgânicas que fazem uso da catálise de iodo, se encontram a calcogenilação de anilinas. O sistema catalítico baseado em iodo molecular e DMSO como oxidante em quantidades equivalentes, sem o uso de solventes e metais de transição, vêm sendo empregado na obtenção de diferentes moléculas, com interesse biológico e/ou sintético, de maneira satisfatória

Um dos métodos que podem ser encontrados na literatura para a obtenção de derivados de 4-selanilinas **19** utilizando a catálise de iodo, foi descrito em 2016 por Braga e colaboradores.⁵⁵ A estratégia sintética partiu de arenos **20** contendo nitrogênio ou oxigênio para formar calcogenetos não simétricos em rendimentos que variam de bons a excelentes (72 a 95%). O procedimento reacional envolveu o uso de irradiação de micro-ondas a 110 °C por 10 min e o uso do sistema I₂/DMSO (20 mol%/3equiv.) como catalisador, sem a necessidade de utilizar metal de transição ou solvente (Esquema 15). Para fins de comparação, os autores realizam um teste sob condições convencionais de aquecimento utilizando a *N,N*-dimetilanilina **18** e o disseleneto de difenila **2a**, obtendo o produto de interesse **19** em 65% de rendimento após um período de oito horas, a 110°C.

⁵⁴ (a) Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. *Synthesis*, **2013**, 45, 979. (b) Yusubov, M.S.; Zhdankin, V.V. *Resource-Efficient Technologies* **2015**, 1, 49.

⁵⁵ Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 3087.

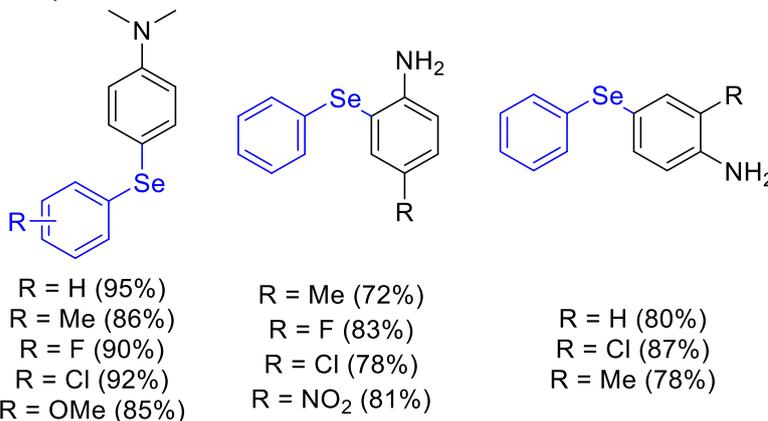
2. Revisão Bibliográfica



GDE = NH₂, NMe₂, N^tBu₂, NEt₂,
 NHet, OMe, OH
 Y = Se, S

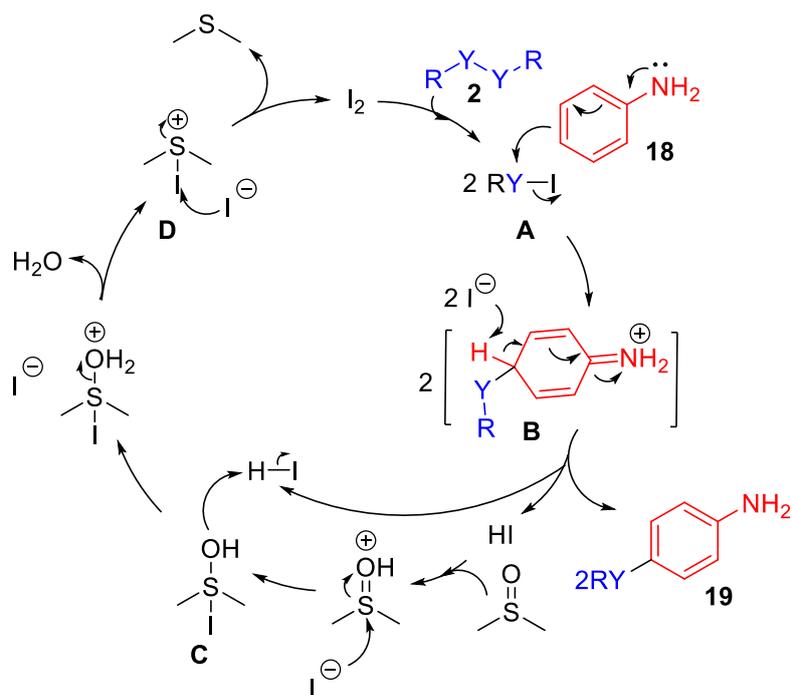
39 exemplos
 (71 - 97%)

Exemplos de anilinas selenadas



Esquema 15

Nesse trabalho, os autores propuseram um mecanismo de reação para a formação da anilina selenilada **19** (Esquema 16). Inicialmente, é formada a espécie eletrofílica de calcogênio **A** na forma de intermediários RYI, através da reação entre o dicalcogeneto de diorganíla (RYYR) com o catalisador (I₂). Posteriormente, a anilina **18**, rica em elétrons ataca o intermediário reativo **A**, levando à formação da espécie **B**. Um próton desse intermediário é removido pelo iodo, levando à formação do produto de interesse **19**. Ácido iodídrico (HI) é eliminado, reagindo com o DMSO para formar a espécie de enxofre protonada **C**. Essa espécie é rapidamente convertida em sulfeto de dimetil iodo **D** com a eliminação da água. Por fim, o ciclo mecanístico se completa pela conversão da espécie **D** em sulfeto de dimetila, regenerando o catalisador I₂ para o meio reacional.

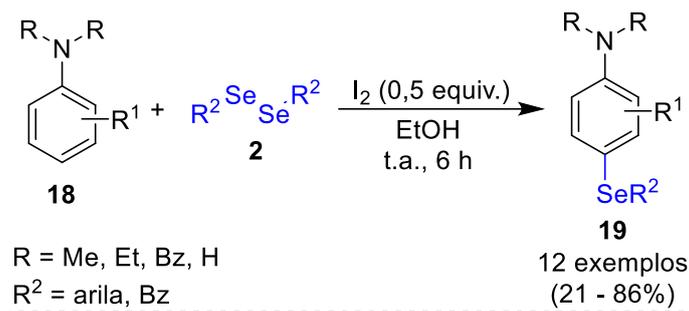


Esquema 16

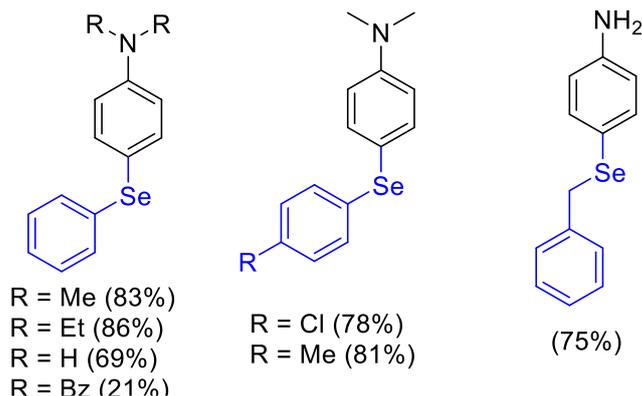
Outro trabalho que faz uso da catálise de iodo foi descrito em 2018 por Zhou e colaboradores⁵⁶ através da reação entre diferentes *N,N*-anilinas **18** com disselenetos de diarila **2** sob temperatura ambiente por um período de seis horas de reação (Esquema 17). O método desenvolvido foi regioseletivo promovendo a selenilação na posição *para* do anel aromático das anilinas, e fornecendo doze diferentes exemplos **19** em rendimentos que variaram de 21% a 86%. Quando a anilina foi testada com o disseleneto de difenila, o produto selenilado foi obtido com 69% de rendimento.

⁵⁶ Zhou, Z.; He, X.; *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2553.

2. Revisão Bibliográfica



Alguns produtos obtidos

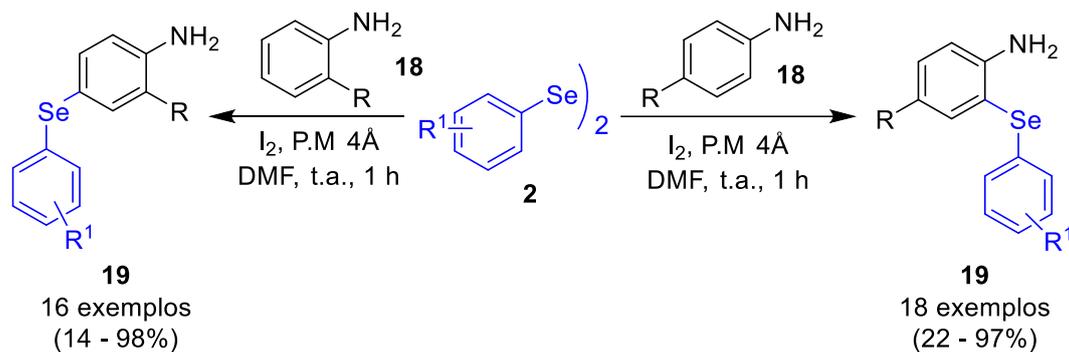


Esquema 17

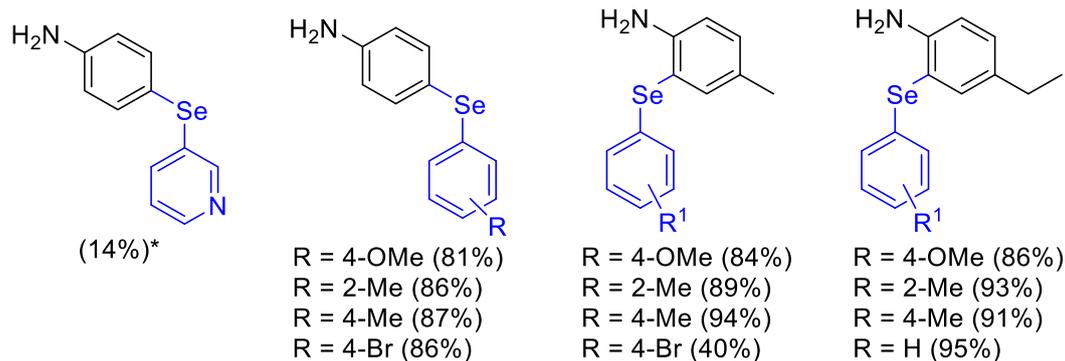
Recentemente, Bai e colaboradores⁵⁷ descreveram a síntese de anilinas seleniladas **19** nas posições *ortho* e *para* via selenilação C-H direta em condições livre de metais, através da formação da ligação C-Se. A reação foi mediada por iodo (2 equiv.), utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente, peneira molecular sob temperatura ambiente por uma hora (Esquema 18). Foram utilizados neste trabalho, diferentes disselenetos de diarila **2** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados no anel aromático, assim como diversas anilinas **18** contendo diferentes substituintes nas posições *ortho* e *para* do anel aromático (2 equiv.). No caso das anilinas substituídas com selênio na posição *ortho*, foram obtidos dezoito exemplos em rendimentos que variaram de 22 – 97%. Enquanto para as anilinas seleniladas na posição *para* do anel aromático, 16 compostos foram obtidos em rendimentos que variaram de 14% a 98%.

⁵⁷ Bai, R.; Debaria, K. K.; Badsara, S. S. *Synthesis* **2022**, 54, 2487.

2. Revisão Bibliográfica



Alguns exemplos obtidos



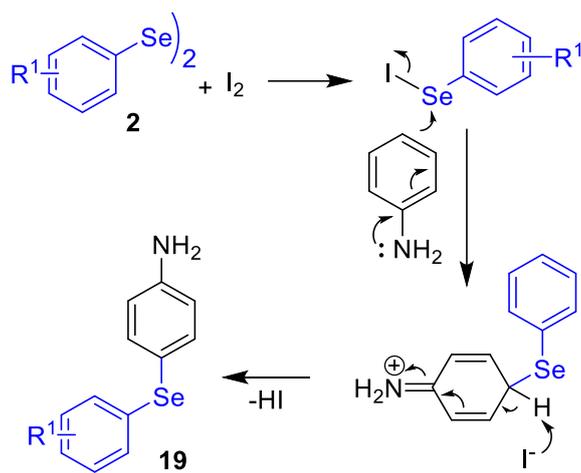
* Foi observado a formação da 4-iodoanilina

Esquema 18

Para propor o mecanismo dessa síntese, a reação foi realizada na presença de (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil (TEMPO) sob as condições previamente otimizadas, e após uma hora de reação foi possível obter o produto de interesse em 96% de rendimento. Após esse resultado os autores concluíram que a reação se procede via mecanismo iônico e não radicalar. Além disso, foi observado que ao tratar o disseleneto de difenila **2** com iodo molecular a temperatura ambiente, após 30 minutos de reação, ocorre a formação da espécie PhSel. A esse meio reacional, foi adicionada a fenilanilina **18** e após mais 30 minutos o produto de interesse **19** foi obtido.

Com base nesses experimentos, os autores propuseram um mecanismo para a selenilação de anilinas (Esquema 19). Inicialmente, o disseleneto de diarila reage com o iodo molecular, formando a espécie eletrofílica de selênio (PhSel). Essa espécie reage com a anilina levando à formação do intermediário **I**, que após eliminar HI fornece o seleneto **19**.

2. Revisão Bibliográfica



Esquema 19

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para esta tese. Primeiramente, serão abordados os resultados obtidos na síntese das sulfonamidas contendo selênio. Posteriormente, serão apresentados os resultados obtidos na síntese da Tacrina contendo selênio. Para cada uma das referidas classes de compostos, serão abordados os testes iniciais bem como a ampliação do escopo reacional e a exploração da versatilidade do método. Também serão discutidos os dados espectrais e o mecanismo reacional.

3.1. Síntese de 4-amino-3-(organiselanil)benzenossulfonamida 3a-r

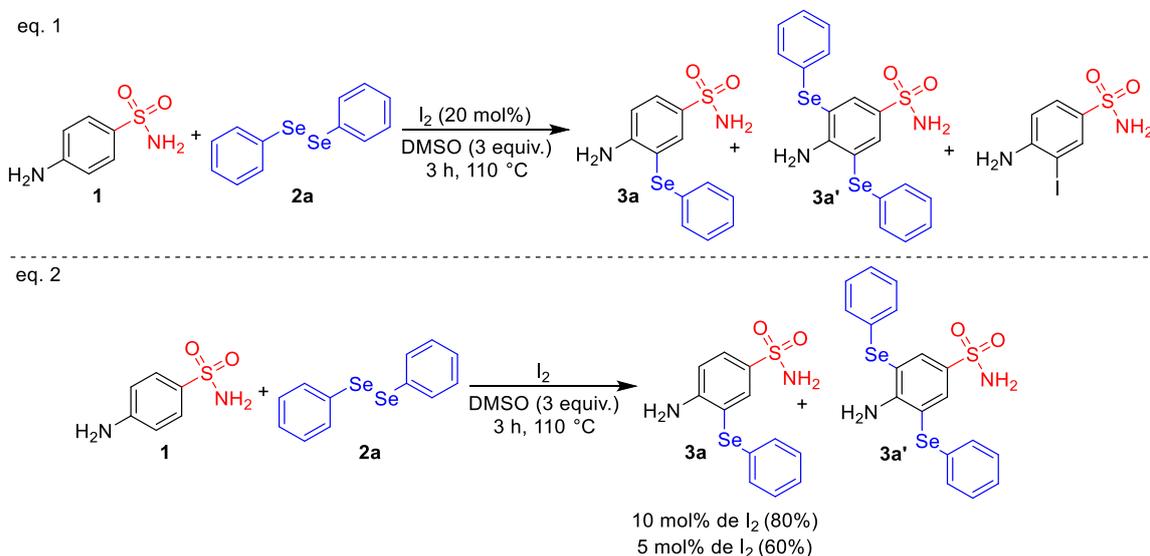
Considerando que não há relatos na literatura, da inserção do grupo organosselênio na sulfanilamida **1**, e após realizar uma busca por métodos já descritos na literatura para a selenilação de anilinas, adaptamos a metodologia descrita por Braga e colaboradores que descreve a calcogenilação oxidativa de anilinas catalisada por I₂/DMSO.⁵² Realizamos a reação entre a sulfanilamida comercial **1** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **2a** previamente sintetizado (0,25 mmol), I₂ (20 mol%) como catalisador, em DMSO (3 equiv.) a 110 °C por 3 h. Foi observado por cromatografia em camada delgada, o consumo dos materiais de partida e a formação de dois compostos.

Após a purificação por coluna cromatográfica, e análise de espectrometria de massas, identificou-se que havia ocorrido a formação do produto de interesse **3a**, a formação da anilina contendo duas porções de fenilselenenila **3a'**, e a inserção de iodo na anilina (Esquema 20, eq. 1). Os compostos **3a** e a 4-amino-3-iodobenzenossulfonamida possuem o mesmo fator de retenção (RF), não sendo possível a separação por cromatografia em coluna. Sendo assim, foi necessário realizar uma breve otimização das condições de reação para direcionar a formação seletiva do produto desejado.

Realizou-se então uma reação com 10 mol% e 5 mol% de I₂, e após um período de 6 horas, foi observado por CCD o consumo dos materiais de partida. Após a coluna cromatográfica, por análise de espectrometria de massas, foi observado que em ambos os casos não havia ocorrido a formação da 4-amino-3-iodobenzenossulfonamida, além disso, houve a formação do produto de

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

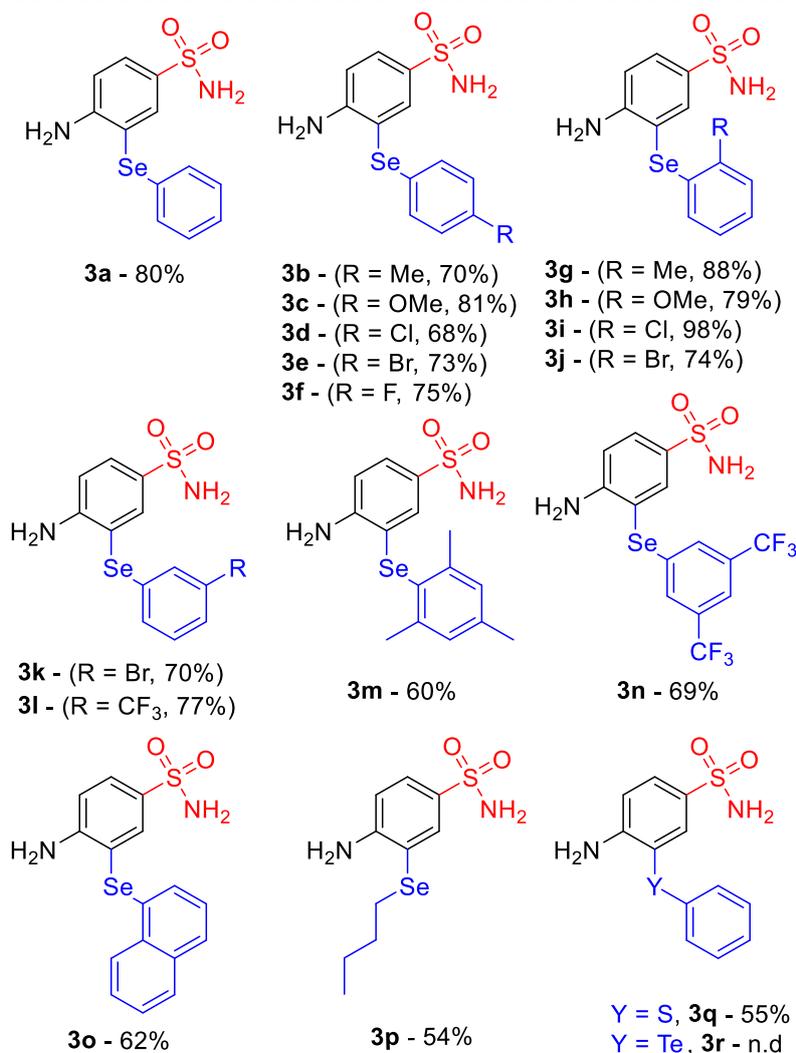
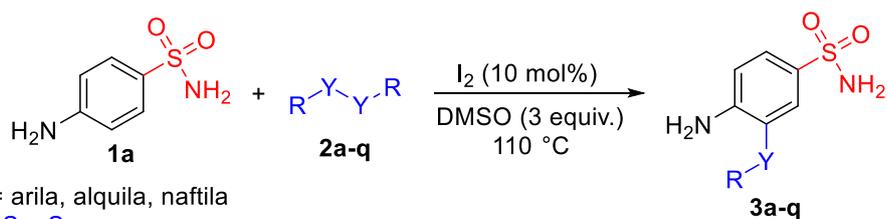
interesse **3a** em rendimento de 80% quando utilizado 10 mol% de iodo e 60% quando 5 mol% de iodo foi utilizado (Esquema 20, eq. 2).



Esquema 20

Foi então determinado que a quantidade ideal de iodo para essa reação é de 10 mol%. Dando continuidade ao trabalho, a atenção foi direcionada para à ampliação do escopo reacional utilizando a 4-aminobenzenossulfonamida **1** com uma gama de disselenetos de diorganíla **2a-q**. Os resultados apresentados no esquema 21 revelam que o método foi eficiente para a obtenção de uma série de 4-amino-3-(organilselanyl)benzenossulfonamidas **3a-p** substituídas, sendo obtidas em rendimentos de moderados a excelentes (54 – 98%).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Reação entre a 4-aminosulfonamida **1** (0,5 mmol), disseleneto de diorganila **2a-p** ou dissulfeto de difenila **2q** (0,25 mmol), I₂ (10 mol%) em DMSO (3 equiv.) a 110 °C por 6 h. Rendimento do produto isolado obtido por coluna cromatográfica. n.d = não detectado.

Esquema 21

Conforme pode ser observado no esquema 21, diferentes disselenetos de diarila contendo grupos doadores e retiradores de elétrons nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático foram testados. Em ambos os casos, os substituintes não influenciaram significativamente na reatividade, obtendo-se os produtos desejados **3b-l** em bons rendimentos (68 - 98%). Quando disselenetos

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

estericamente impedidos e volumosos, contendo os substituintes mesitila e naftila foram utilizados, os respectivos produtos foram obtidos com um pequeno decréscimo no rendimento (**3m**, 60% e **3o**, 62%).

O produto **3n**, contendo duas porções de um grupo fortemente retirador de elétrons (3,5-CF₃) foi obtido em bom rendimento (69%). Além dos disselenetos arílicos, a reação também se mostrou efetiva a grupos alquila. Na reação promovida com disseleneto de dibutila o produto desejado **3p** foi obtido em 54% de rendimento. O método foi estendido para a síntese do composto **3q** contendo enxofre, fornecendo o produto desejado em 55% de rendimento. Apesar do decréscimo nos rendimentos para os produtos **3p** e **3q**, ressalta-se que esse resultado é bastante significativo, pois reforça a versatilidade da metodologia desenvolvida. Entretanto, quando o ditelureto de difenila foi testado, não foi possível obter o produto de interesse, sendo observado, após seis horas de reação que os materiais de partida não haviam sido consumidos.

As 4-amino-3-(organilselanil)benzenossulfonamidas **3** são promissoras como intermediários para a preparação de estruturas mais complexas, como 1,2,3-triazóis. Essa classe de compostos destaca-se como um importante heterociclo contendo nitrogênio além de ser estudada na síntese de fármacos e novos materiais.⁵⁸ Métodos eficientes para acessar 1,2,3-triazóis altamente funcionalizados incluem a reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC)⁵⁹ e as reações de cicloadição [3+2] via geração de enaminas utilizando a organocatálise, também conhecidas como Ramachary-Bressy-Wang (OrgAKC).⁶⁰

Há alguns anos, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo a síntese de 1,2,3-tiazóis substituídos com selênio por meio de reações CuAAC ou OrgAKC.⁶¹ Dessa forma, pensando em realizar uma aplicação sintética para o

⁵⁸ (a) Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Chemistry of 1,2,3-triazoles*, Springer International Publishing, New York, 1st ed., **2014**. (b) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221. (c) Bertozzi, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 651.

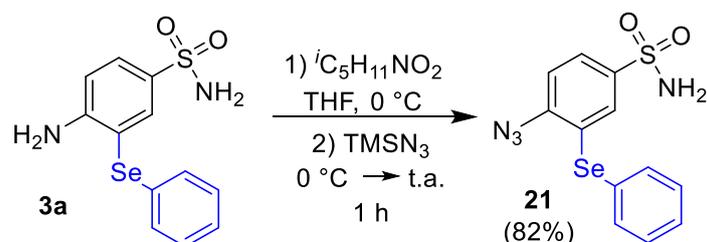
⁵⁹ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

⁶⁰ (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143. (b) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917. (c) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.

⁶¹ (a) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; A. L Braga, *Synthesis* **2011**, 2397. (b) Seus, N. Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.;

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

composto **3a**, a fim de obter moléculas mais complexas contendo o anel triazólico em sua estrutura, realizamos a síntese da azida **21**. O composto **3a** foi facilmente convertido em 4-azido-3-(fenilselanil)benzenossulfonamida **21** em 82% de rendimento após a reação com isopentilnitrito e trimetilsililazida em THF a 0°C (Esquema 22).

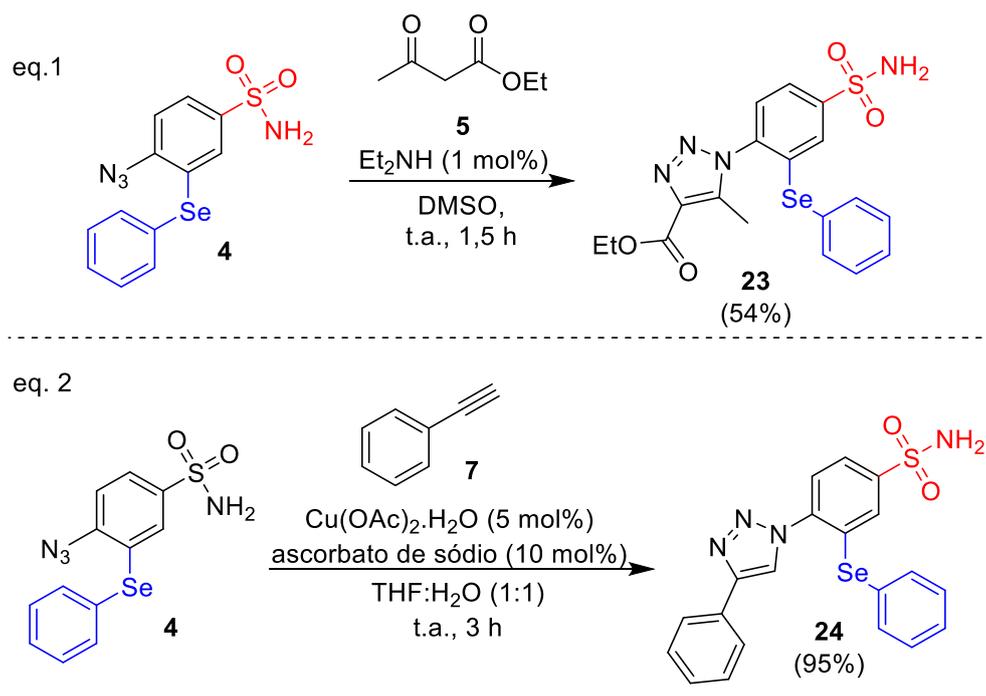


Esquema 22

Após obter a azida **21**, foi realizada uma cicloadição entre o composto **21** e o β -ceto-ésteres **22** utilizando 1 mol% de dietilamina como organocatalisador (Esquema 23, eq.1), tendo como base o trabalho já descrito pelo grupo.^{57c} O triazol **23** desejado foi obtido com 54% de rendimento após 1,5 horas de reação. Além disso, o 1,2,3-triazol **24** também foi obtido através do método CuAAC entre a 4-azido-3-(fenilselanil)benzenossulfonamida **21** e o fenilacetileno **25**. Essa reação foi realizada a temperatura ambiente, usando uma mistura 1:1 de THF/H₂O, ascorbato de sódio (10 mol%) e Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol%), no qual o produto desejado **24** foi obtido em 95% de rendimento (Esquema 23, eq. 2).^{57a} Os resultados mostrados no esquema 23 demonstram a versatilidade sintética das 4-amino-3-(arilselanil)benzenossulfonamidas **3** como precursor na síntese de moléculas mais complexas. Esses resultados se mostraram promissores para a obtenção de 1,2,3-triazóis, em que os produtos **23** e **24** foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes (54 e 95% respectivamente).

Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456. (c) Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 527.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Além da parte de variação do escopo reacional e aplicação sintética das selenosulfonamidas, o composto sintetizado 4-amino-3-(fenilselenil)benzenossulfonamida **3a** foi avaliado quanto a ação frente a dor inflamatória aguda induzida por adjuvante de Freund completo (CFA). Este estudo foi desenvolvido em colaboração com o grupo de pesquisa LaFarBio. Marcadores de estresse oxidativo, como a atividade da glutathiona peroxidase, espécies reativas, tióis não proteicos e níveis de peroxidação lipídica foram realizados para investigar a ação antioxidante do composto **3a**. Os estudos realizados sugerem que o efeito antioxidante do composto testado pode contribuir para reduzir a nocicepção e suprimir as vias de sinalização da inflamação na lesão local induzida pela CFA. Assim, o composto **3a** reduziu o edema de pata, bem como o comportamento hiperalgésico em camundongos, sendo um promissor agente terapêutico para o tratamento de quadros dolorosos.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.1.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono (RMN de ^{13}C), selênio (RMN de ^{77}Se) e espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e de alta resolução (EMAR). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural, foi escolhido o composto **3a** para a discussão dos dados espectrais.

Selecionou-se o RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **3a** para dar início à elucidação estrutural da molécula. Assim, a figura 8 mostra o espectro de RMN de ^1H desse composto, o qual foi solubilizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do espectro de RMN de ^1H , pode-se observar um duplete no deslocamento químico de 7,88 ppm com constante de acoplamento igual a 2,3 Hz e integral relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio H-8 (Figura 8).

Em 7,57ppm se observa um duplete de duplete com constantes de acoplamento de 8,6 e 2,3 Hz e integral relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio H-3. Na região compreendida entre 7,31-7,19 ppm, se encontra um multiplete com integral relativa a cinco hidrogênios, referente aos cinco hidrogênios do anel aromático ligado ao selênio (H-10, H-10', H-11, H-11' e H-12). Um simpleto é observado em 7,05 ppm, com integral relativa a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio da porção sulfona (H-1). No deslocamento químico de 6,86 ppm se observa um duplete com integral relativa a um hidrogênio e constante de acoplamento de 8,6 Hz, referente ao hidrogênio H-4. Por fim, um simpleto é observado em 6,04 ppm com integral relativa a dois hidrogênios os quais são referentes aos hidrogênios da porção amina H-6.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

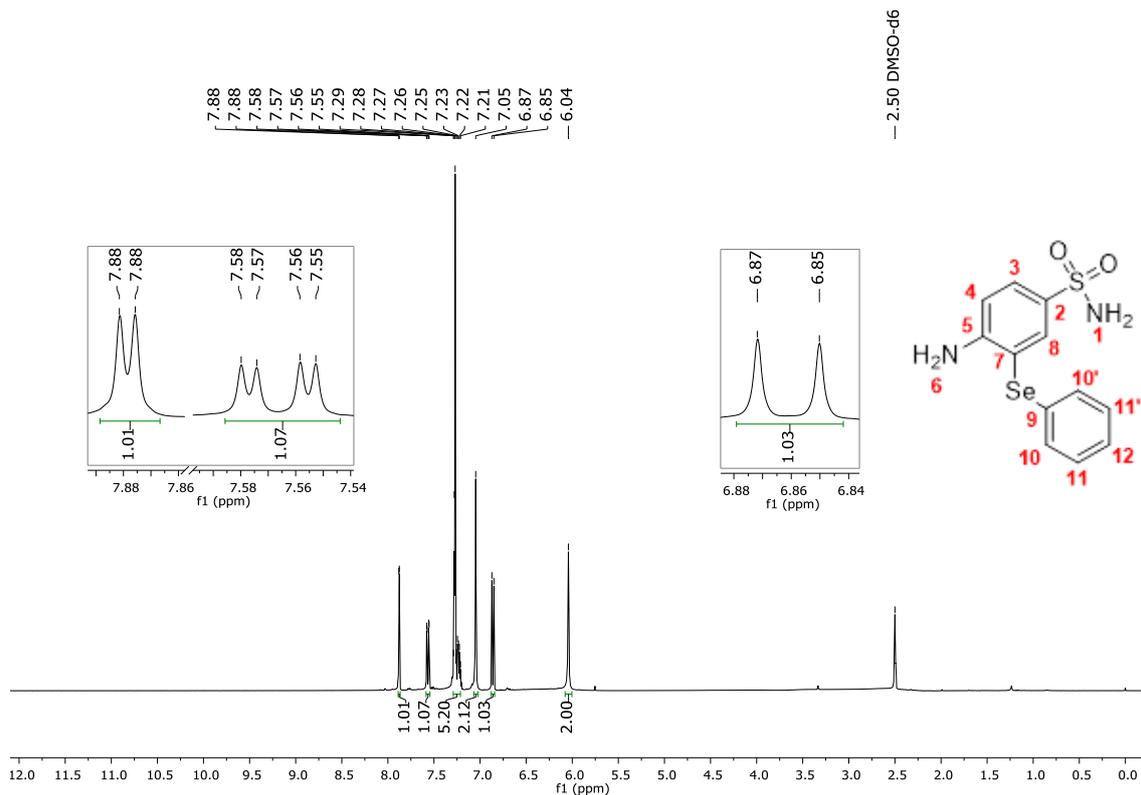


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3a**

Na figura 9 é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a**, o qual foi solubilizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro é possível observar 10 sinais referentes aos 12 carbonos da estrutura.

O primeiro sinal observado na região de campo baixo do espectro, no deslocamento químico de 152,8 ppm é referente ao carbono quaternário C-5. Em seguida, em 136,1 ppm se observa o sinal referente ao carbono C-8. Os carbonos quaternários ligados ao selênio C-7 e C-9 se encontram nos deslocamentos químicos de 131,1 ppm e 130,7 ppm respectivamente. Nos deslocamentos químicos de 129,6 ppm e 129,5 ppm se observa os sinais referentes aos carbonos quimicamente equivalentes C-10, C-10', C-11 e C-11'. Em 128,8 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-3, e no deslocamento químico de 126,7 ppm se observa o sinal referente ao carbono C-12. Na região mais blindada do espectro, no deslocamento químico de 113,5 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-4 e no deslocamento de 109,7 ppm é observado

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

o sinal referente ao carbono quaternário ligado diretamente ao átomo de enxofre C-2.

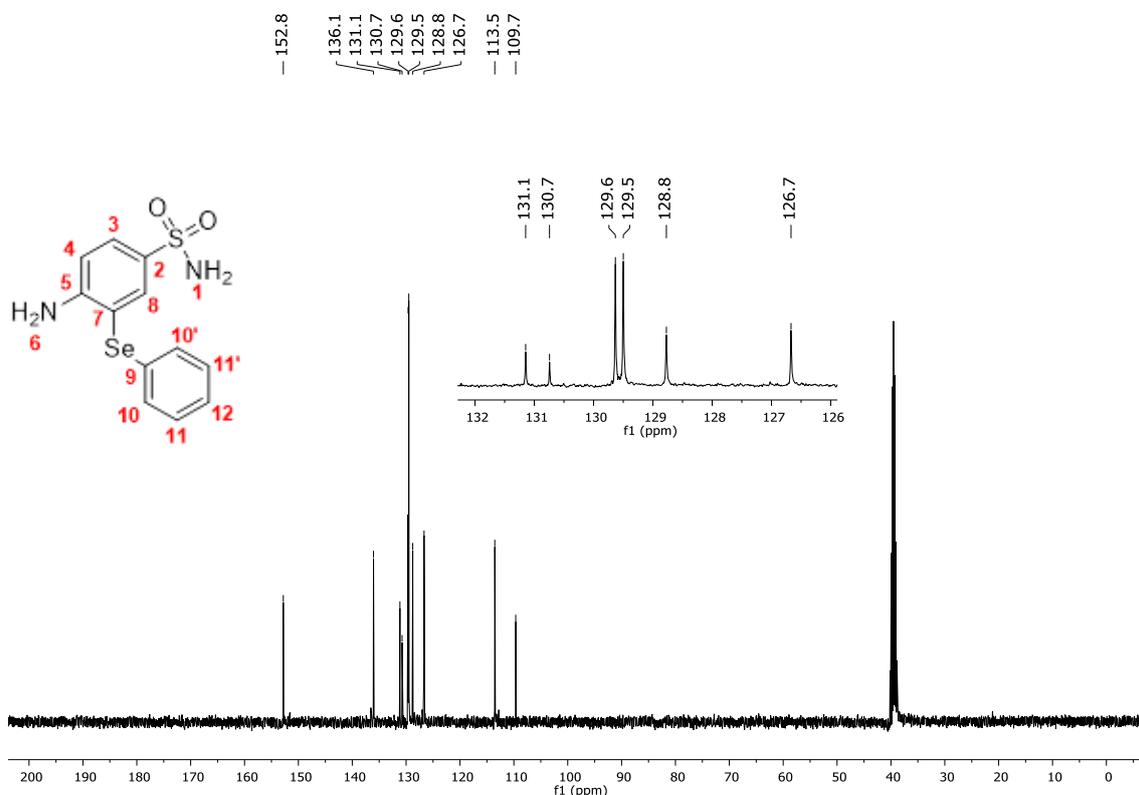


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **3a**

Na figura 10, está representado o espectro de RMN de ^{77}Se do composto **3a** o qual foi solubilizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 77 MHz. Analisando o espectro é possível observar um sinal no deslocamento químico de 313,16 ppm referente ao único selênio da molécula Se-1.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

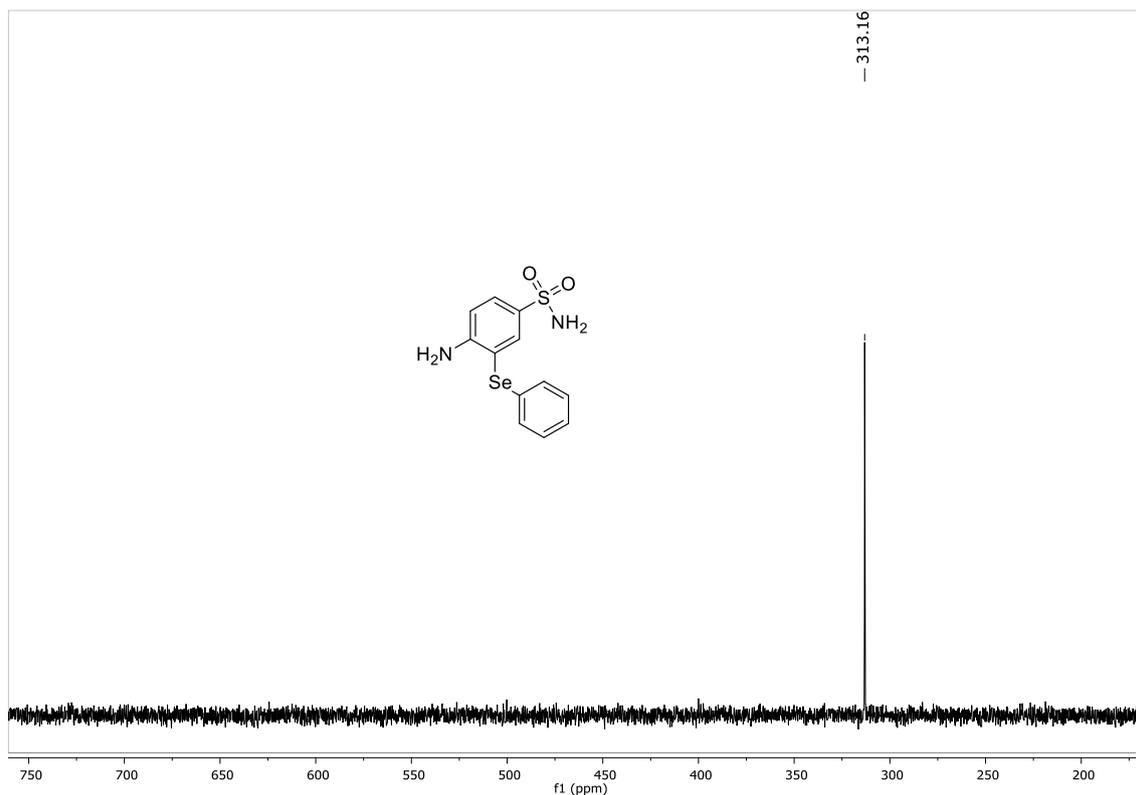


Figura 10: Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **3a**

As estruturas foram elucidadas e caracterizadas com o auxílio das análises de RMN em duas dimensões correlacionando os espectros de C-H em ligações diretas (HSQC – Figura 11) e em duas ou mais ligações (HMBC – Figura 12). Além da interação no espaço correlacionando os espectros de H-H (NOESY – Figura 13). Após determinar os hidrogênios do anel ligado ao grupo sulfona, através das constantes de acoplamento, foi possível determinar os carbonos diretamente ligados a esses hidrogênios através do espectro de HSQC.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

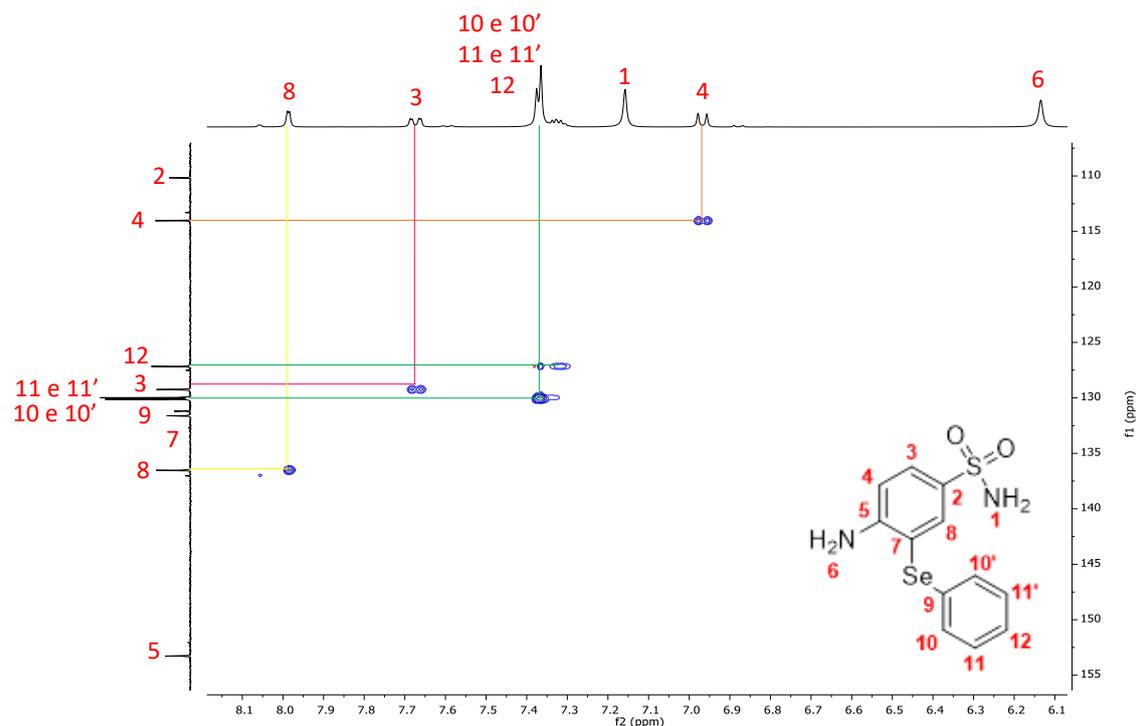
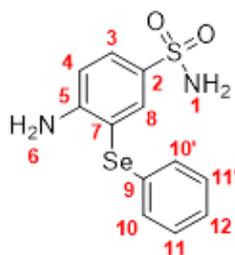


Figura 11: Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3^a**

Com a análise de HMBC foi possível determinar os sinais referentes aos carbonos quaternários da molécula através das correlações com os hidrogênios. Conforme demonstra a tabela 1, foi observado uma correlação (J_3) do hidrogênio H-3 com o carbono quaternário C-5. O carbono quaternário C-2 apresentou uma correlação (J_3) com o hidrogênio H-4, esse também demonstrou correlação (J_3) com o carbono ligado ao selênio C-7. Já o outro carbono quaternário ligado ao selênio C-9, apresentou uma correlação a longa distância (J_3) com os hidrogênios H-11 e H11'.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 1: Caracterização completa do composto **3a**



	$^1\text{H}^{\text{a}}$	^{13}C	HMBC ^b
1	7,05 (s)	---	---
2	---	109,7	---
3	7,57 (dd, $J = 2,3; 8,6$ Hz)	128,8	C8, C5
4	6,86 (d, $J = 8,6$ Hz)	113,5	C2, C7
5	---	152,8	---
6	6,04 (s)	---	C4
7	---	131,1	---
8	7,88 (d, $J = 2,3$ Hz)	136,1	C3, C5
9	---	130,7	---
10 e 10'	7,29 – 7,21 (m)	129,6	C12
11 e 11'	7,29 – 7,21 (m)	129,5	C9
12	7,29 – 7,21 (m)	126,7	C10 e C10'

^a Deslocamentos químicos δ em ppm (multiplicidade, constante de acoplamento).

^b Carbonos acoplados com os correspondentes átomos de H.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

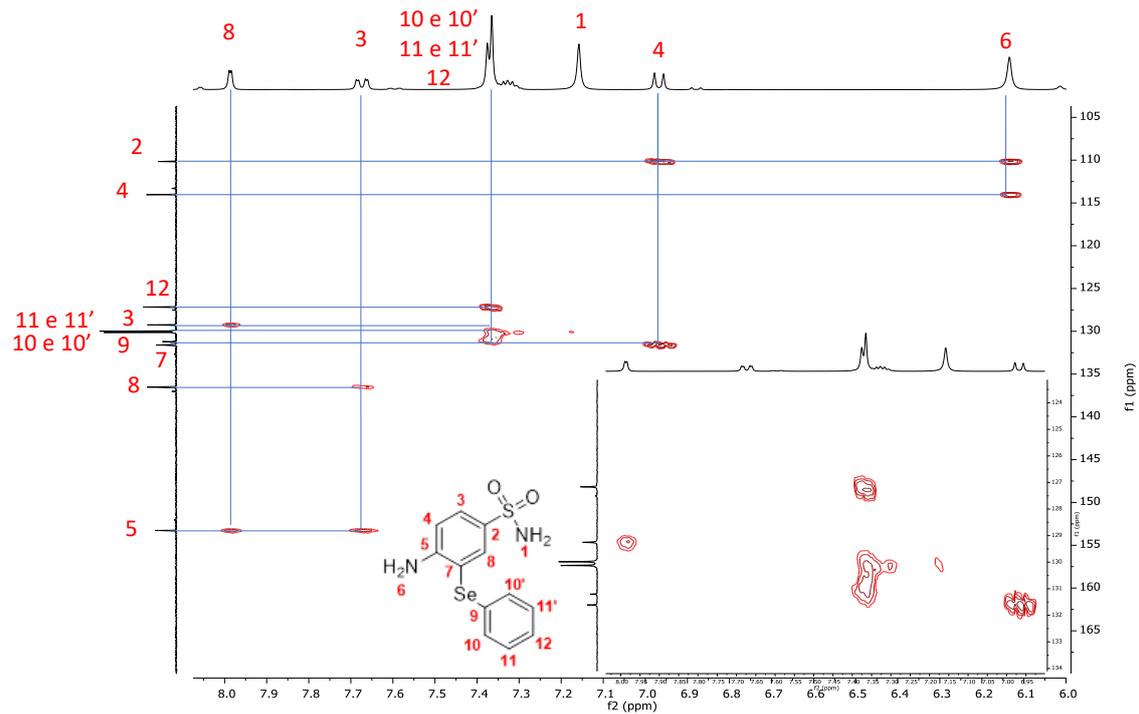


Figura 12: Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3^a**

No espectro de NOESY, foi possível observar uma correlação espacial entre os hidrogênios H-4 e H-6, ou seja, os hidrogênios do grupo amino estão espacialmente próximos ao hidrogênio em *orto*. Além disso, também foi possível observar uma correlação entre os hidrogênios H-3 e H-4.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

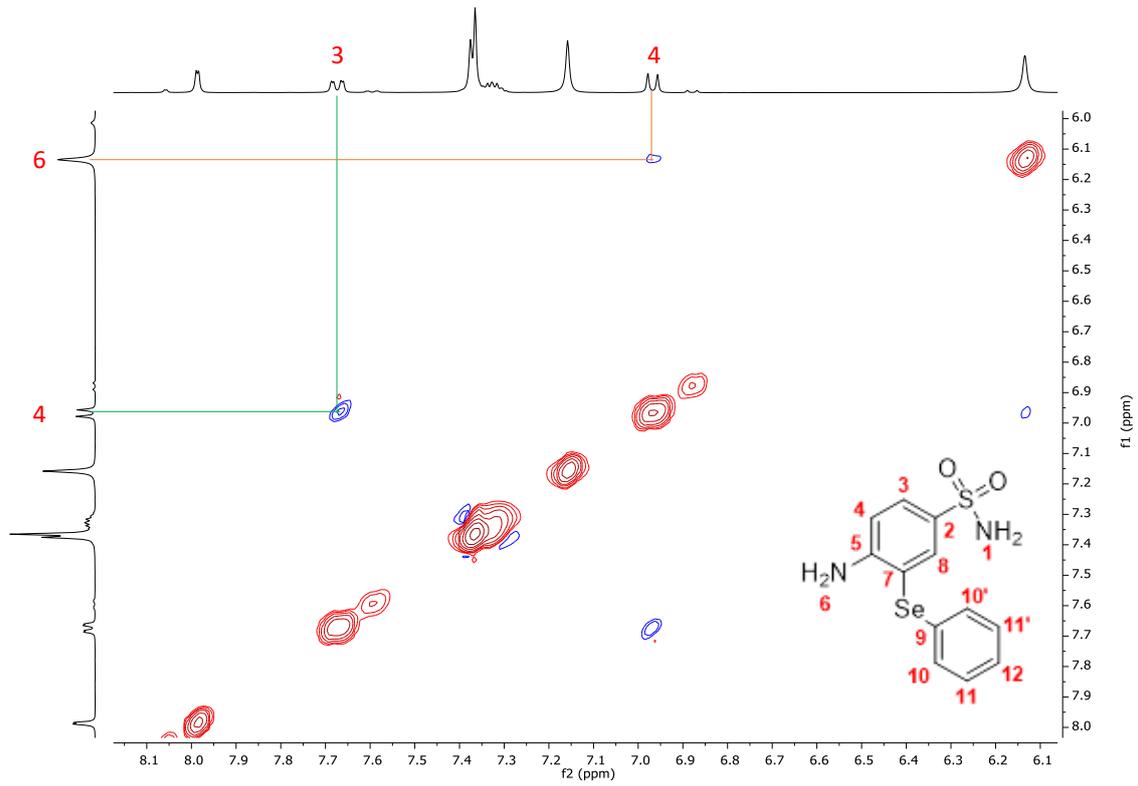
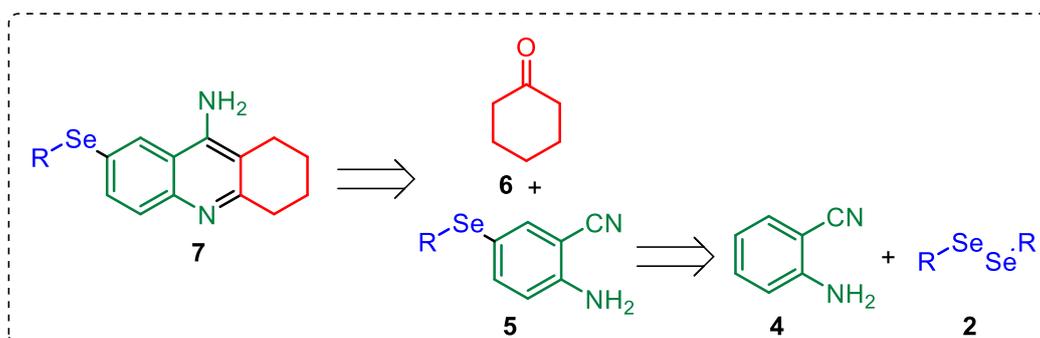


Figura 13: Espectro de RMN-2D NOESY (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3a**

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.2 Síntese de 2-aminobenzonitrilas selenadas **5a - p**

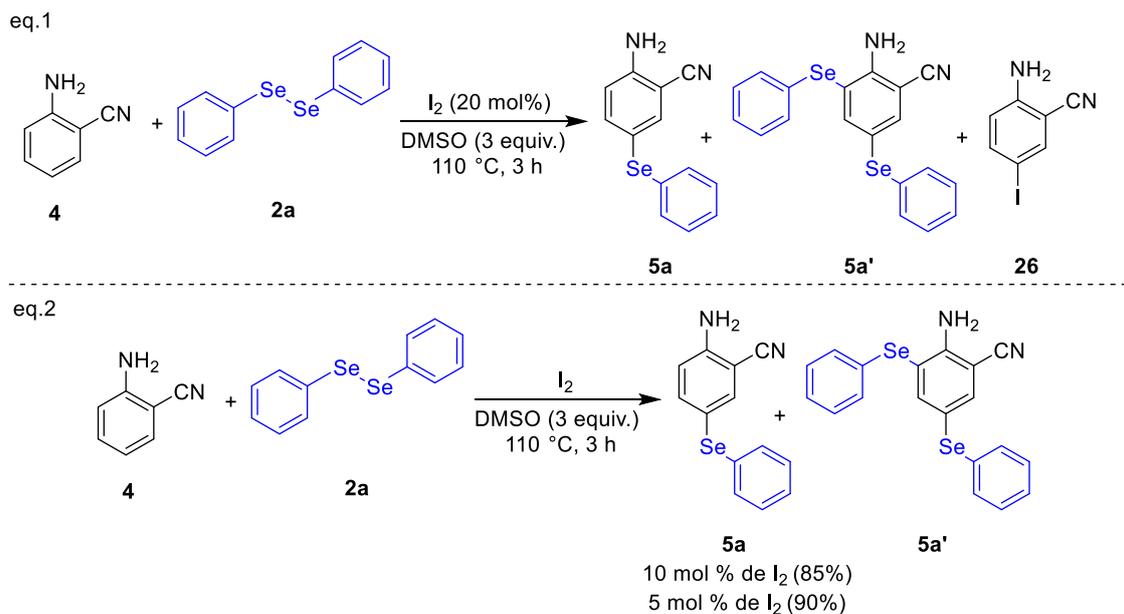
Com o intuito de obter análogos da Tacrina contendo selênio **7**, foi necessário realizar a síntese prévia de anilinas seleniladas **5** (Esquema 24). Os testes reacionais tiveram início a partir do método descrito por Braga e colaboradores, já mencionado anteriormente.⁵²



Esquema 24

Adaptando as condições do método de Braga e colaboradores,⁵² foi realizada a reação entre a 2-aminobenzonitrila **5** (0,3 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,15 mmol), na presença de I₂ (20 mol%) como catalisador e DMSO (3 equiv.) como agente oxidante, a uma temperatura de 110 °C. Após um período de 3 horas, foi observado por cromatografia em camada delgada, o consumo dos materiais de partida e a formação de dois compostos. Após a purificação por coluna cromatográfica, e análise de espectrometria de massas, identificou-se que havia ocorrido a formação da anilina contendo duas porções de fenilselenenila **5a'**, a formação do produto de interesse **5a**, ou seja, a anilina contendo uma porção fenilselenenila e ainda a inserção de iodo na anilina **26** (Esquema 25, eq. 1). Os compostos **5a** e **26** possuem o mesmo fator de retenção (RF), não sendo possível a separação por cromatografia em coluna. Sendo assim, foi necessário realizar uma breve otimização das condições de reação para direcionar a formação seletiva do produto desejado.

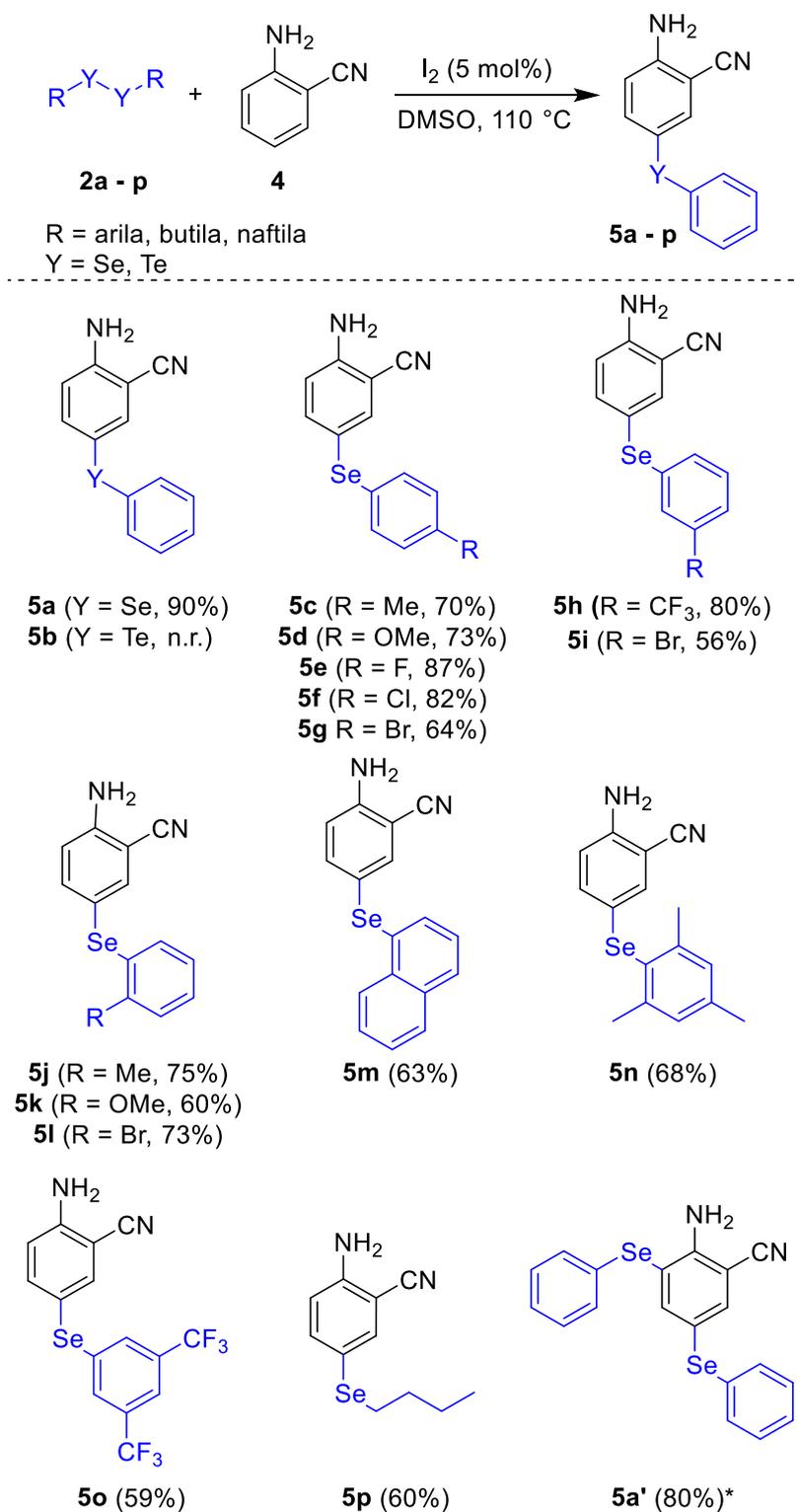
3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 25

Realizou-se então duas reações, com 10 mol% e 5 mol% de I₂, e após um período de 5 horas, foi observado por CCD o consumo dos materiais de partida. Após a coluna cromatográfica, por análise de espectrometria de massas, foi observado que quando foi utilizado 5 mol% de I₂, não havia a formação da anilina contendo o átomo de iodo **26**, além disso, houve a formação do produto de interesse **5a** em excelente rendimento de 90% (Esquema 25, eq.2). Dando continuidade ao trabalho, após determinar a melhor condição reacional para a obtenção da 2-aminobenzonitrila contendo selênio **5a**, o método foi testado frente à diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **2** na reação com a 2-aminobenzonitrila **4** (Esquema 26).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



* Reação utilizando quantidades equivalentes do **2**, por 24 h.

Esquema 26

Sendo assim, inicialmente avaliou-se o desempenho de grupos doadores de elétrons ligados na posição *para* do anel aromático do disseleneto de diarila

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

(**5c-d**), não havendo diferença significativa nos rendimentos entre os grupos testados (70 - 73%). Já com grupos retiradores de elétrons na mesma posição do anel aromático dos disselenetos, os produtos de interesse foram obtidos em bons rendimentos. Quando o substituinte *p*-flúor foi utilizado, o produto **5e** foi obtido em rendimento de 87%. Um resultado similar foi obtido quando o disseleneto *para* cloro foi testado, nesse caso, o produto **5f** foi obtido em 82% de rendimento. Um pequeno decréscimo no rendimento pode ser observado quando o disseleneto contendo bromo na posição *para* do anel aromático foi utilizado, no qual o produto **5g** foi obtido em 64% de rendimento.

Foi observado um leve acréscimo nos rendimentos dos produtos se comparados àqueles contendo grupos doadores, isso pode ser explicado por os substituintes retiradores de elétrons deixarem a porção do selênio mais eletrofílica, favorecendo o mecanismo da reação. Testou-se também substituintes na posição *meta* do anel aromático (**5h-i**), utilizando os disselenetos com substituintes *m*-CF₃ e *m*-Br. Quando testado o grupo trifluormetila na posição *meta* do anel aromático do disseleneto, o produto desejado **5h** foi obtido em 80% de rendimento, já quando foi testado o disseleneto contendo bromo na mesma posição do anel aromático, o produto **5i** foi obtido em 56% de rendimento.

Foi estudado também, o efeito dos substituintes na posição *orto* do anel aromático (**5j-l**), utilizando disselenetos com substituintes retiradores e doadores de elétrons ligados nessa posição. Os substituintes doadores de elétrons testados, *o*-Me e *o*-OMe, forneceram os produtos **5j** e **5k**, com rendimentos de 75% e 60%, respectivamente. A presença de um substituinte retirador de elétrons como o *o*-Br, forneceu o produto **5l** em rendimento de 73%. Realizando uma análise do efeito do átomo bromo como substituinte nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático, se pode observar que ocorre um decréscimo nos rendimentos dos produtos sendo esses na ordem de *orto* **5l** (73%), *para* **5g** (64%) e *meta* **5i** (56%). Esse resultado pode ser compreendido por o átomo de bromo ser considerado retirador de elétrons, e quando se encontra nas posições *orto* e *para* em relação ao selênio no anel aromático, através do efeito indutivo, deixa o átomo de selênio mais eletrofílico o que favorece o mecanismo da reação.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

O produto **5m** contendo um grupamento volumoso, derivado do disseleneto, pôde ser obtido em 63% de rendimento. Disselenetos contendo grupos impedidos estericamente também foram testados, gerando os produtos **5n** e **5o** em bons rendimentos (68% e 59%, respectivamente). O método desenvolvido também se mostrou tolerante frente a disselenetos de dialquila, obtendo-se o produto desejado **5p** em 60% de rendimento quando o disseleneto de dibutila foi testado.

Para obter o produto contendo duas porções de arilselênio **5a'**, foram utilizadas quantidades equivalentes de disseleneto de difenila **2a** em relação a 2-aminobenzonitrila **4**, obtendo o composto **5q** em 80% de rendimento após um período de 24 h. A fim de ampliar ainda mais o escopo reacional, testou-se o método com o ditelureto de difenila entretanto, após um período de 5 horas não foi possível obter o produto **5b** de interesse, não havendo o consumo dos materiais de partida. Das dezesseis anilinas sintetizadas, quinze são inéditas na literatura, sendo assim, todas foram caracterizadas por espectrometria de massas de baixa resolução e ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e selênio.

3.2.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono 13 (RMN de ^{13}C), selênio (RMN de ^{77}Se) e espectrometria de massas de baixa resolução (EM). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural, foi escolhido o composto **5e**. Esses dados puderam ser caracterizados e confirmados por análises de RMN-2D HMBC, HSQC e NOESY através de suas correlações.

Selecionou-se o RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **5e** para dar início à elucidação estrutural da molécula. Assim, a figura 14 mostra o espectro do RMN de ^1H desse composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do espectro de RMN de ^1H , pode-se observar um duplete no deslocamento químico de 7,56 ppm com constante de acoplamento igual a 2 Hz e integral relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio H-6.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Em 7,46 ppm observa-se um duplete de duplete com constantes de acoplamento de 8,6 Hz e 2 Hz e integral relativa a um hidrogênio, referente ao hidrogênio H-4. Um multiplete é observado na região entre 7,38-7,34 ppm com integral relativa a dois hidrogênios, que são referentes aos hidrogênios mais próximos ao átomo de selênio H-10 e H-10'. Entre 6,98-6,94 ppm outro multiplete é observado, com integral relativa a dois hidrogênios H-11, H-11'. Em 6,67 ppm é observado um duplete com integral relativa a um hidrogênio e constante de acoplamento de 8,6 Hz referente ao H-3. Já na região mais blindada do espectro, no deslocamento químico de 4,52 ppm, encontra-se um simpleto com integral relativa a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio H-1.

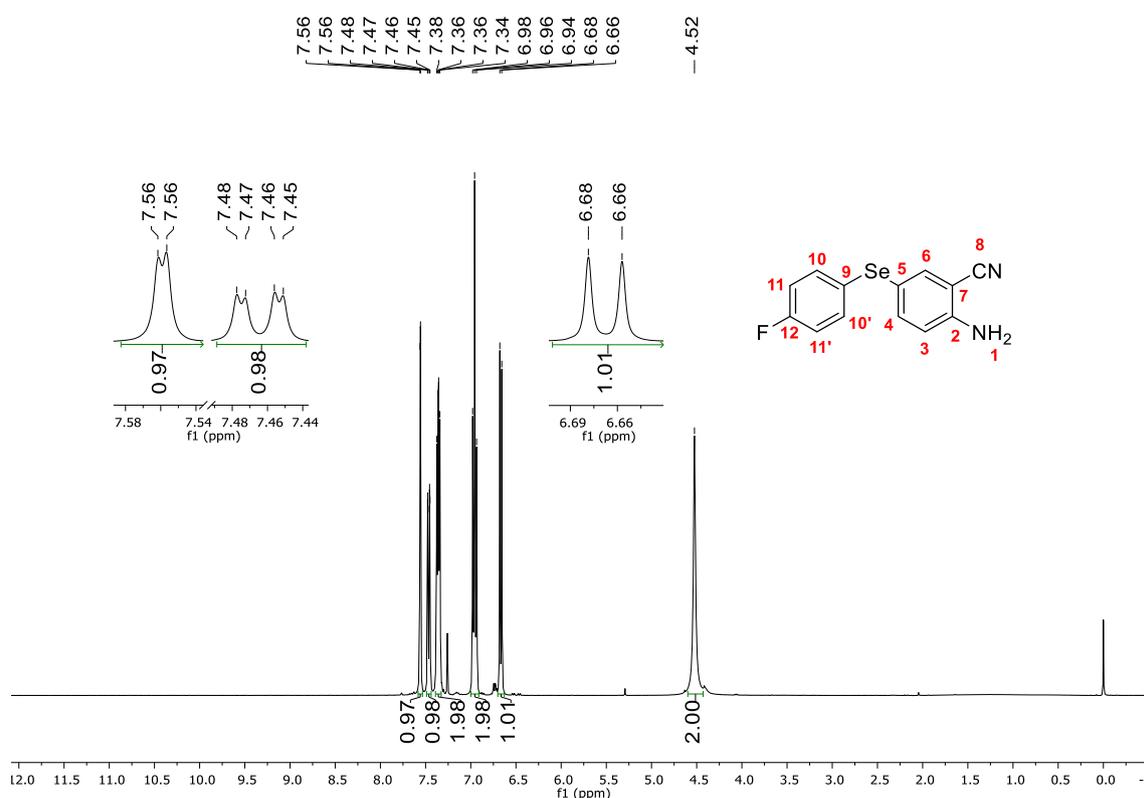


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5e**

A figura 15 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **5e**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro, é possível observar 15 sinais referentes aos 13 carbonos da estrutura. O primeiro sinal observado em campo baixo, no deslocamento químico de 162,4 ppm,

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

corresponde a um duplete com constante de acoplamento de 247 Hz, referente ao carbono quaternário C-12, o qual acopla com o átomo de flúor. No deslocamento químico de 149,5 ppm se observa o sinal referente ao carbono C-2. Em 140,3 ppm se encontra o sinal referente ao carbono C-4.

No deslocamento químico de 138,1 ppm, se observa o sinal referente ao carbono C-6. O sinal referente aos carbonos quimicamente equivalentes C-10 e C-10' se encontram no deslocamento químico de 134,2 ppm e apresentam uma constante de acoplamento com o átomo de flúor de 7,8 Hz. O sinal referente ao carbono ligado ao átomo de selênio, C-9, se encontra no deslocamento químico de 126,5 ppm, e apresenta uma constante de acoplamento com o flúor de 3 Hz.

O outro carbono ligado ao átomo de selênio, C-5, está representado pelo sinal no deslocamento químico de 117,6 ppm. Em 116,9 ppm é observado o sinal referente ao carbono da nitrila, C-8. Os carbonos quimicamente equivalente C-11 e C-11', são caracterizados pelo sinal no deslocamento químico de 116,7 ppm, apresentando uma constante de acoplamento com o átomo de flúor de 21 Hz. É observado no deslocamento químico de 116,3 ppm o sinal referente ao carbono C-3. Por fim, em 97,2 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-7.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

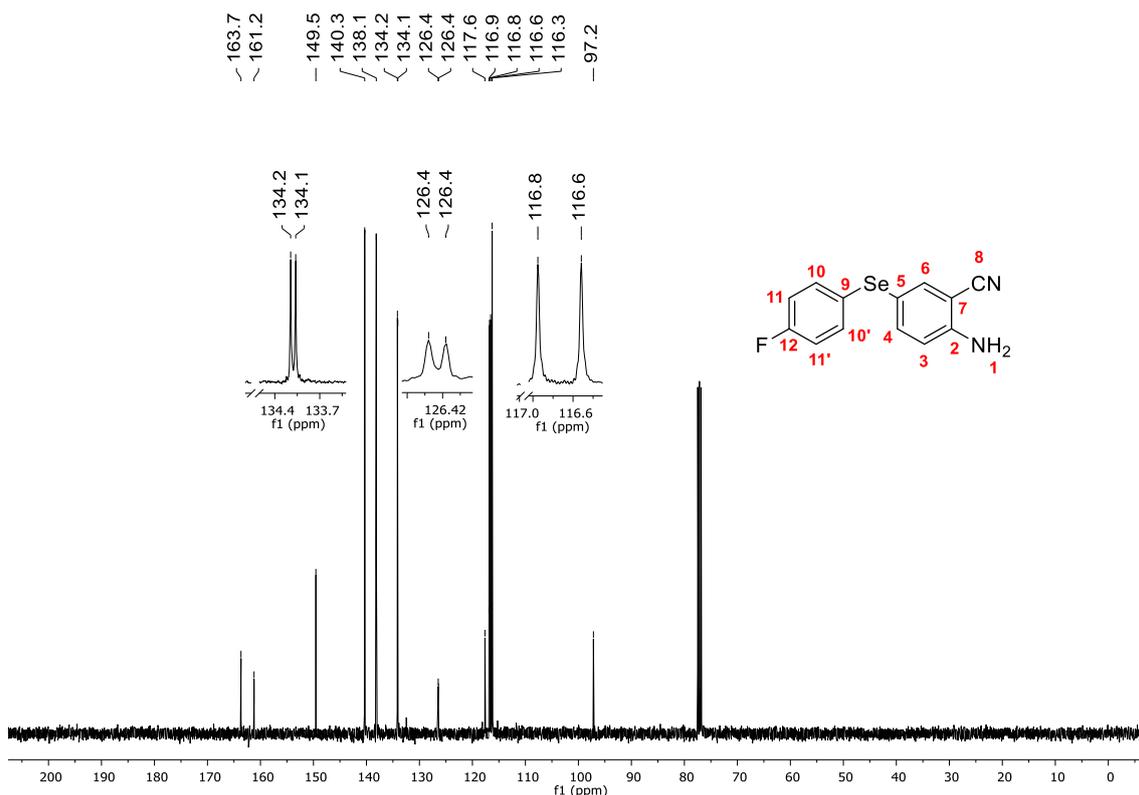


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5e**

Na figura 16, está representado o espectro de RMN de ^{77}Se do composto **5e** o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 77 MHz. Analisando o espectro é possível observar um sinal com multiplicidade de duplete no deslocamento químico de 402,0 ppm e constante de acoplamento de 5,2 Hz referente ao único selênio da molécula. Esse acoplamento observado se dá com o átomo de flúor presente na posição *para* do anel aromático.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

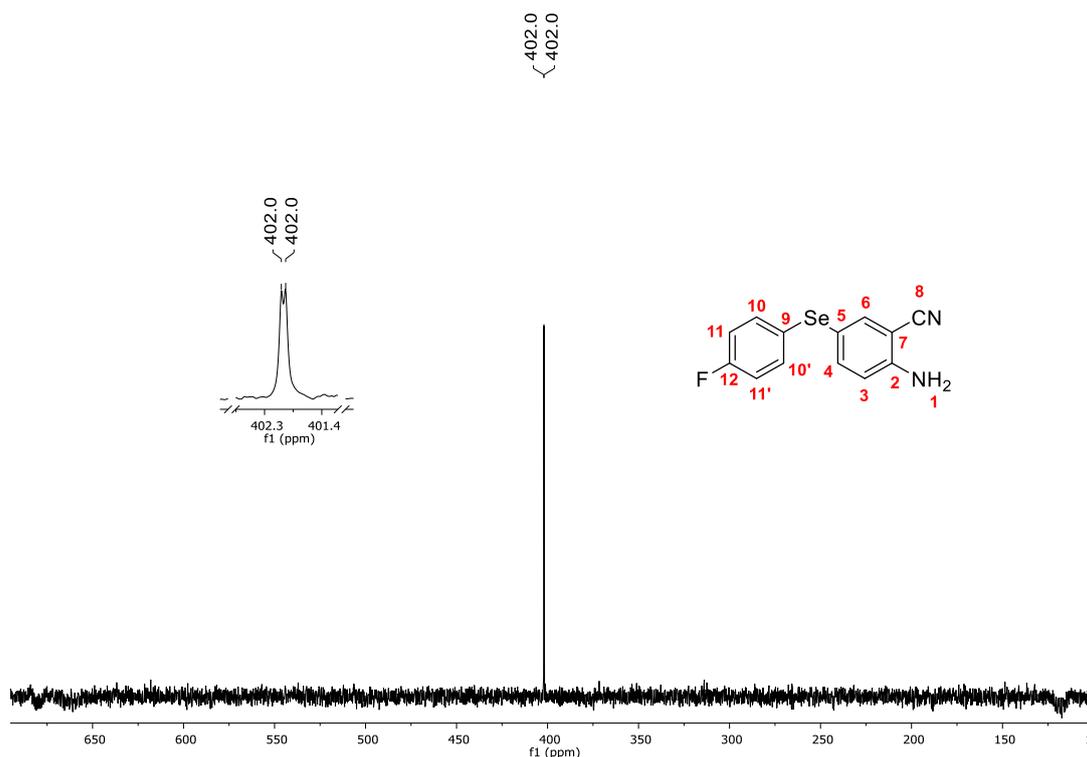


Figura 16: Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5e**

As estruturas foram elucidadas e caracterizadas com o auxílio das análises de RMN em duas dimensões correlacionando os espectros de C-H em ligações diretas (HSQC – Figura 17) e em duas ou mais ligações (HMBC – Figura 18). Além da interação no espaço correlacionando os espectros de H-H (NOESY – Figura 19). Após determinar os hidrogênios H-3, H-4 e H-6 do anel proveniente do grupo 2-aminobenzonitrila, através das constantes de acoplamento, foi possível determinar os carbonos diretamente ligados a esses através do espectro de HSQC. Os hidrogênios H-10, H-10', H-11 e H-11' foram determinados pelas correlações diretas com os respectivos carbonos, que puderam ser atribuídos pelas constantes de acoplamento com o átomo de flúor.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

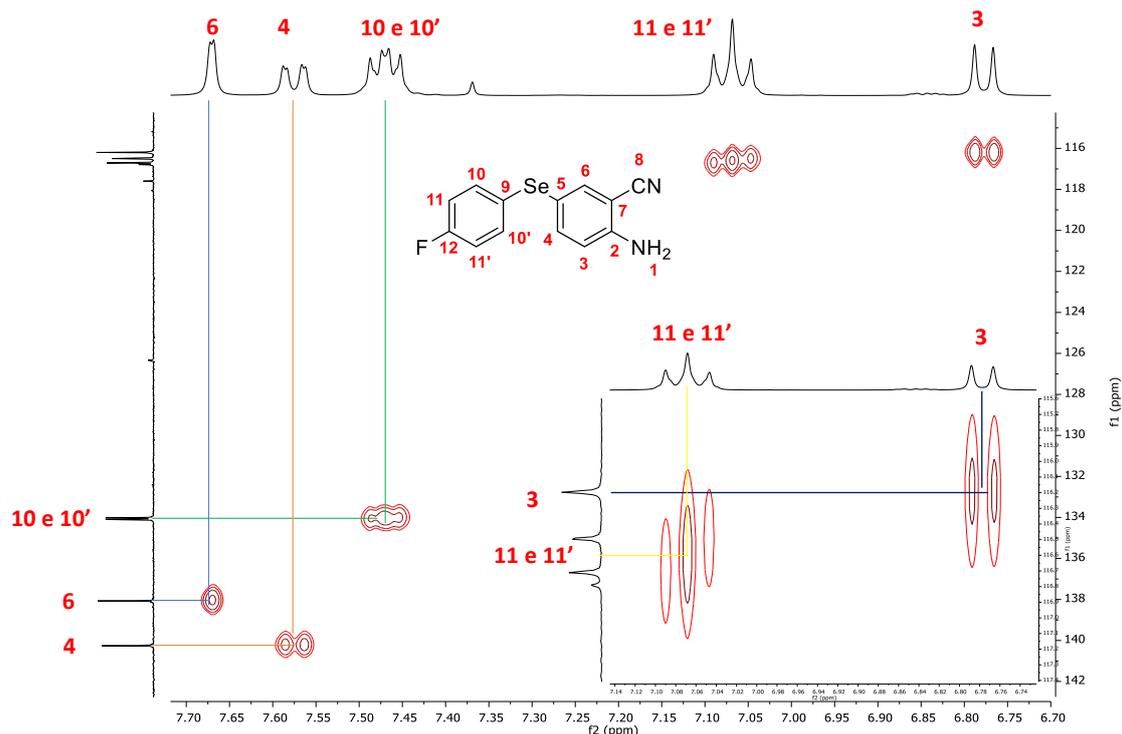
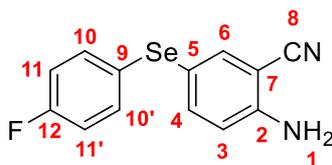


Figura 17: Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **5e**

Já com a análise de HMBC (Figura 18) foi possível determinar os demais carbonos, interpretando as correlações H-C a longa distância (Tabela 2). Foi observado uma correlação (J_3) entre C-2 e os hidrogênios H-4 e H-6. O carbono ligado ao átomo de selênio C-5, apresentou uma correlação (J_3) com o hidrogênio H-3. O carbono quaternário C-7 demonstrou uma correlação (J_3) com os hidrogênios H-3 e H-1. O outro átomo de carbono ligado diretamente ao átomo de selênio, C-9 apresentou correlação (J_3) com os hidrogênios quimicamente equivalentes H-11 e H-11'. Por fim, o carbono quaternário ligado diretamente ao átomo de flúor foi determinado por apresentar uma correlação com H-10 e H-10'.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2: Caracterização completa do composto **5e**



	$^1\text{H}^{\text{a}}$	^{13}C	HMBC ^b
1	4,52 (s)	---	C7, C3
2	---	149,5	---
3	6,67 (d, $J = 8,6$ Hz)	116,3	C7, C5
4	7,46 (dd, $J = 8,6; 2$ Hz)	140,3	C2, C6
5	---	117,6	---
6	7,56 (d)	138,1	C2, C4, C8
7	---	97,2	---
8	---	116,9	---
9	---	126,5 (d, $J = 3$ Hz)	---
10 e 10'	7,38 – 7,34 (m)	134,2 (d, $J = 7,8$ Hz)	C12
11 e 11'	6,98 – 6,94 (m)	116,7 (d, $J = 21$ Hz)	C9
12	---	162,4 (d, $J = 247$ Hz)	---

^a Deslocamentos químicos δ em ppm (multiplicidade, constante de acoplamento).

^b Carbonos acoplados com os correspondentes átomos de H.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

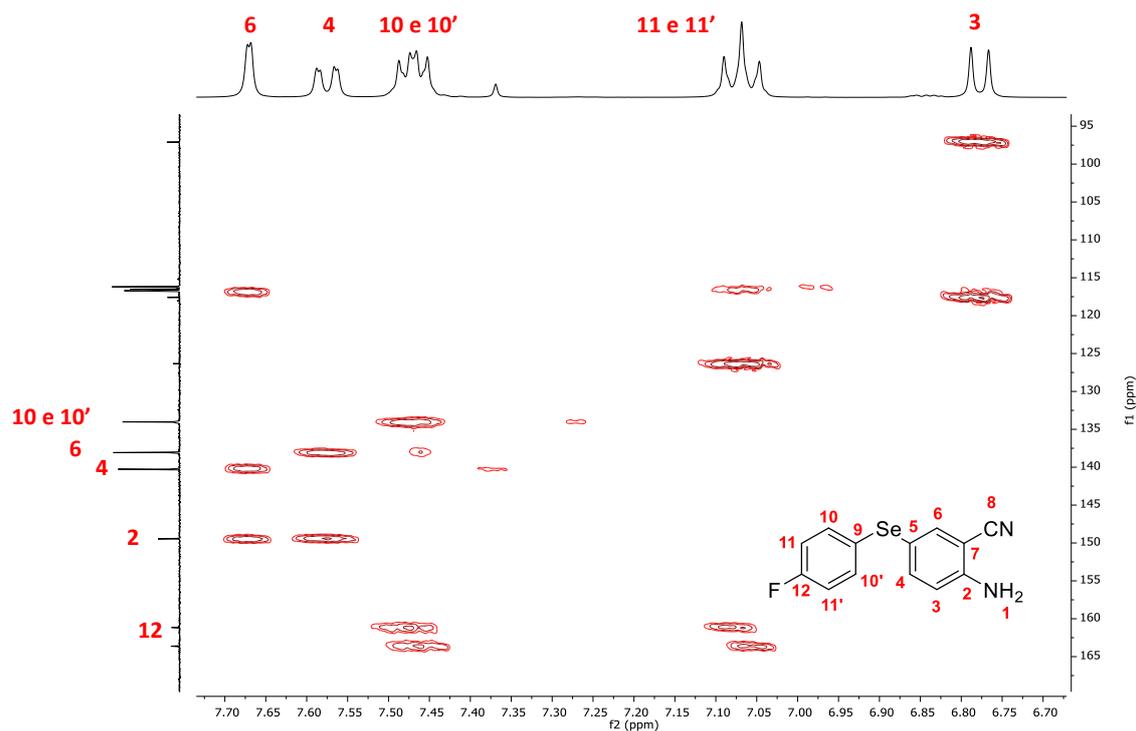


Figura 18: Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5e**

No espectro de NOESY (Figura 19), foram observadas as correlações espaciais entre os hidrogênios quimicamente equivalentes H-10 e H-10' e H-11 e H-11'. Também foi observado uma correlação entre H-4 e H-3.

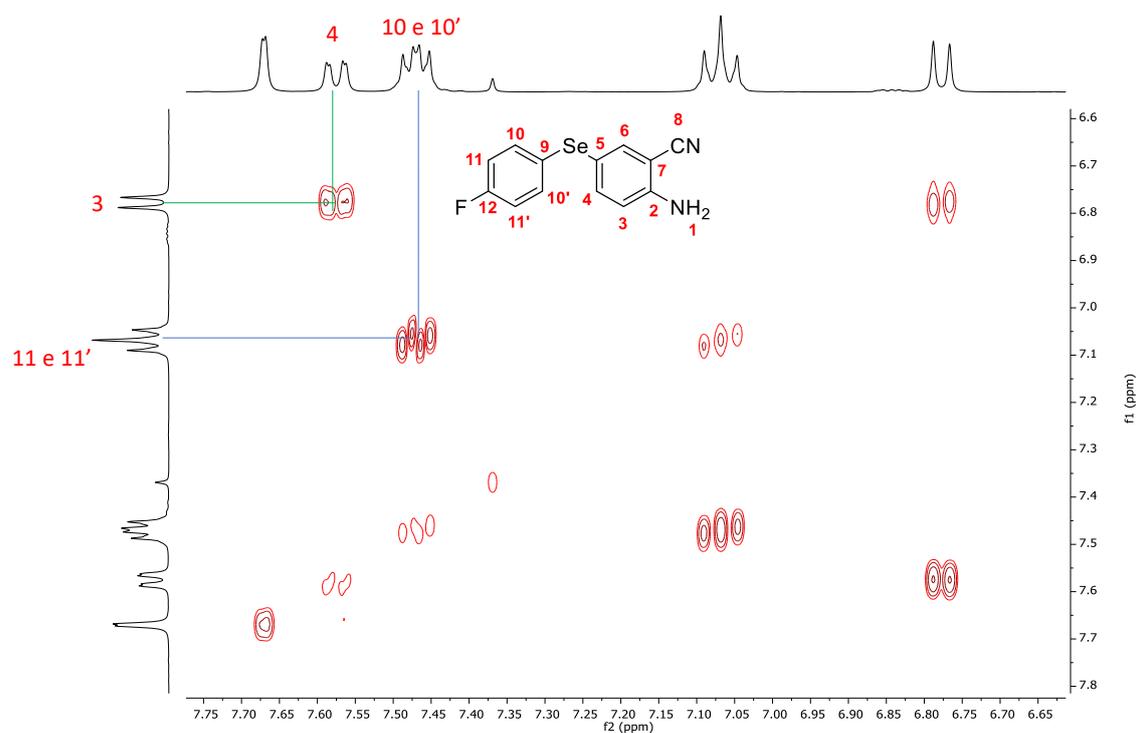
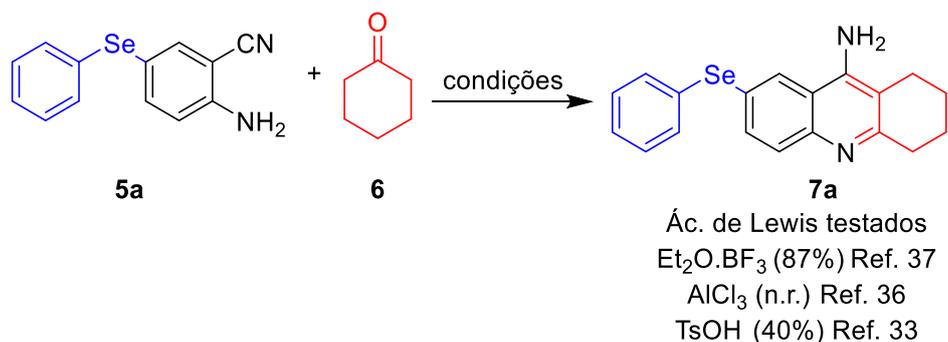


Figura 19: Espectro de RMN-2D NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto **5e**

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.3 Síntese de 7-(organilselânil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-aminas **7a - p**

De posse das anilinas contendo selênio, passou-se a testar os métodos já descritos na literatura para a obtenção da Tacrina contendo selênio **7** a partir da reação entre a anilina **5a** e a cetona **6**.^{33, 36, 37} Conforme demonstrado no esquema 27, foram testados Et₂O.BF₃, AlCl₃ e TsOH como ácidos de Lewis e Bronsted, obtendo o produto **7a** de interesse em melhor rendimento (87%) quando testado o Et₂O.BF₃. A melhor condição para a reação foi estabelecida, utilizando a anilina selenilada **5** (0,5 mmol), ciclohexanona **6** (1,2 equiv.), Et₂O.BF₃ (1,4 equiv.) e tolueno como solvente a 110 °C por 24 h. Após esse período, a 0 °C a reação foi precipitada e o tolueno foi removido. Foi adicionado uma solução 2 mol/L de NaOH e a reação permaneceu por mais 24 horas à 110 °C.



Esquema 27

Após determinar a condição ideal para obter análogos da Tacrina contendo selênio, diferentes anilinas contendo selênio **5** foram testadas (Esquema 28). Inicialmente, foram testadas anilinas contendo substituinte doador e retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático fornecendo os produtos (**7b - e**) em bons rendimentos (50 – 75%). A anilina contendo o substituinte *p*-F gerou o produto desejado em um maior rendimento (75%) comparado aos demais substituintes testados na mesma posição do anel aromático. Quando o átomo de bromo foi testado como substituinte na posição *meta* do anel, o produto **7f** foi obtido em 53% de rendimento.

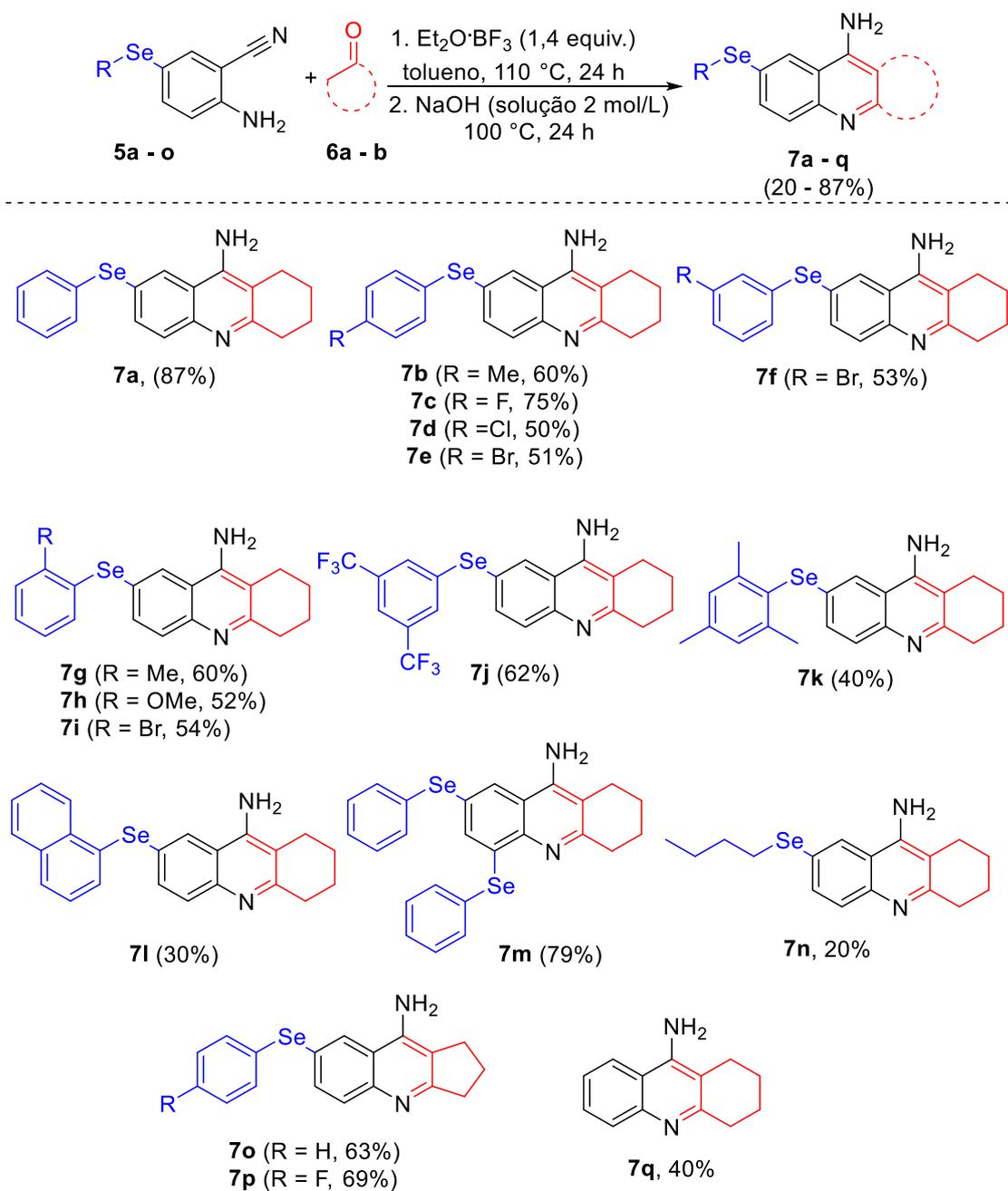
Substituintes na posição *orto* do anel aromático das anilinas também foram avaliados. Os produtos **7g - i** foram obtidos em bons rendimentos (52 – 60%). O substituinte bromo foi testado nas posições *orto* **7i**, *meta* **7f** e *para* **7e**

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

do anel aromático proveniente da anilina contendo selênio, não havendo diferença significativa entre os rendimentos dos produtos (54%, 53% e 51% respectivamente). A anilina contendo o grupamento CF_3 nas posições 3 e 5 do anel em relação ao selênio, forneceu o produto **7j** desejado em 62% de rendimento. Um rendimento de 40% foi obtido quando testado a anilina contendo o grupo mesitila e 30% quando o grupo naftila foi testado. Já quando foi testado uma anilina contendo duas porções de selênio, um excelente rendimento de 79% do produto **7m** pôde ser obtido.

Ainda, o método se mostrou tolerante quando um substituinte alquilico foi testado, fornecendo o produto **7n** em 30% de rendimento. Além da ciclohexanona, também foi testada a ciclopentanona gerando o produto de interesse **7o** em 63% de rendimento quando a anilina contendo a porção SePh foi utilizada. Já quando foi testada com uma anilina contendo o substituinte 4-fluoroselanilfenila, o produto desejado **7p** foi obtido em 69% de rendimento. Neste mesmo método, foi testada a reação para a formação da Tacrina **7q**, a qual foi obtida em 40% de rendimento utilizando a 2-aminobenzonitrila e a ciclohexanona.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 28

Todos os análogos da Tacrina contendo selênio que foram sintetizados, são inéditos na literatura. O exemplo mais simples **7a**, está sendo estudado pelo grupo de pesquisa em neurobiotecnologia (GPN) quanto ao seu potencial farmacológico.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.3.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono treze (RMN de ^{13}C), selênio (RMN de ^{77}Se) e espectrometria de massas de baixa resolução (EM). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural, foi escolhido o composto **7c**. Esses dados puderam ser caracterizados e confirmados por análises de RMN-2D HMBC e HSQC através de suas correlações.

Selecionou-se o RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **7c** para dar início à elucidação da molécula. Assim, a figura 20 ilustra o espectro do RMN de ^1H desse composto, o qual foi solubilizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do espectro de RMN de ^1H , pode-se observar um duplete no deslocamento químico de 8,53 ppm com constante de acoplamento igual a 1,8 Hz e integral relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio H-6. Em 7,58 ppm, é observado outro duplete com integral relativa a um hidrogênio, e constante de acoplamento de 8,7 Hz este sinal é referente ao H-8. Na sequência, é observado um duplete de duplete com constantes de acoplamento de 8,7 Hz e 1,8 Hz e integral relativa a um hidrogênio, sendo este referente ao H-7.

Na região compreendida entre 7,44 – 7,40 ppm é observado um multiplete com integral relativa a dois hidrogênios, este sinal é referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-9 e H-9'. Outro multiplete é observado na região de 7,17 – 7,12 ppm com integral relativa a dois hidrogênios, referente a H-10 e H-10'. Em 6,48 ppm é observado um simpleto com integral relativa a dois hidrogênios, sendo este sinal referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio H-5.

Na região de campo alto do espectro são observados três sinais, sendo na região entre 2,83 – 2,80 ppm observado um multiplete com integral relativa a dois hidrogênios, sendo este referente a H-4. Na região compreendida entre 2,55 – 2,52 ppm outro multiplete é observado referente aos hidrogênios H-1. Por fim, no deslocamento químico de 1,82 – 1,77 ppm se encontra o sinal referente aos hidrogênios H-2 e H-3 com a multiplicidade de multiplete.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

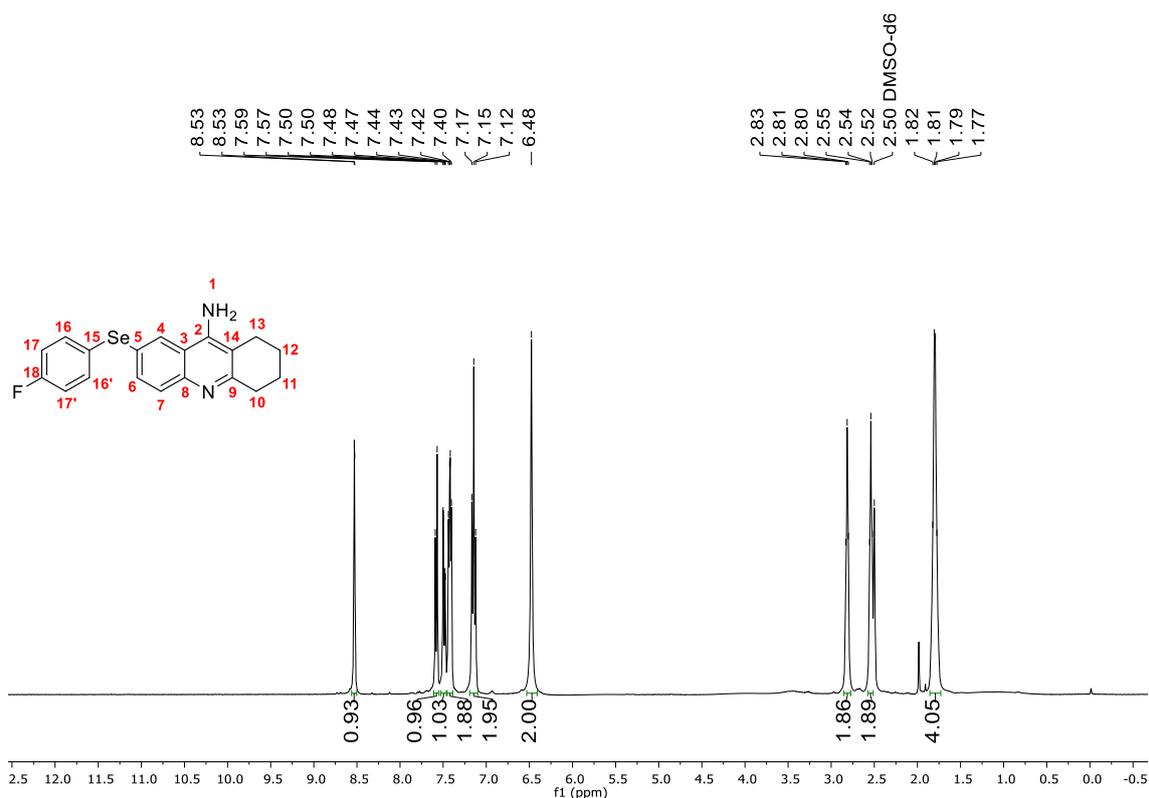


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7c**

A figura 21 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **7c**, o qual foi solubilizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro é possível observar 21 sinais referentes aos 19 carbonos da estrutura. O primeiro sinal observado na região de campo baixo do espectro, no deslocamento químico 162,7 ppm com multiplicidade de duplete ($J = 242$ Hz) devido ao acoplamento com o átomo de flúor, é referente ao carbono C-17. No deslocamento químico de 158,3 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-5. Em 147,9 ppm, se encontra o sinal referente ao carbono quaternário C-7. No deslocamento químico de 145,9 ppm, é observado o sinal referente ao C-13. Outro duplete é observado em 133,4 ppm, com constante de acoplamento de 7,7 Hz, referente aos carbonos quimicamente equivalentes C-15 e C-15'.

No deslocamento químico de 133,3 ppm, se observa o sinal referente ao carbono C-11 e em 129,5 ppm o sinal referente a C-12. É observado em 128,4 ppm o sinal referente ao carbono C-9. O duplete referente ao acoplamento ($J = 3,2$ Hz) do carbono C-14 diretamente ligado ao selênio, com o átomo de flúor, é

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

observado no deslocamento químico de 127,0 ppm. O outro carbono ligado ao átomo de selênio, C-10 está representado por um sinal no deslocamento químico de 122,5 ppm. Em 117,5 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-8. Em 116,6 ppm é observado um duplete com constante de acoplamento de 21,7 Hz, referente aos carbonos quimicamente equivalentes C16 e C-16'. Em 109,7 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-6.

Já na região de campo alto do espectro são observados quatro sinais, sendo no deslocamento químico de 33,6 ppm o sinal referente ao carbono C-4. No deslocamento de 23,7 ppm o sinal referente ao C-1. Por fim, nos deslocamentos de 22,6 ppm e 22,4 ppm se observa os sinais dos carbonos C-2 e C-3.

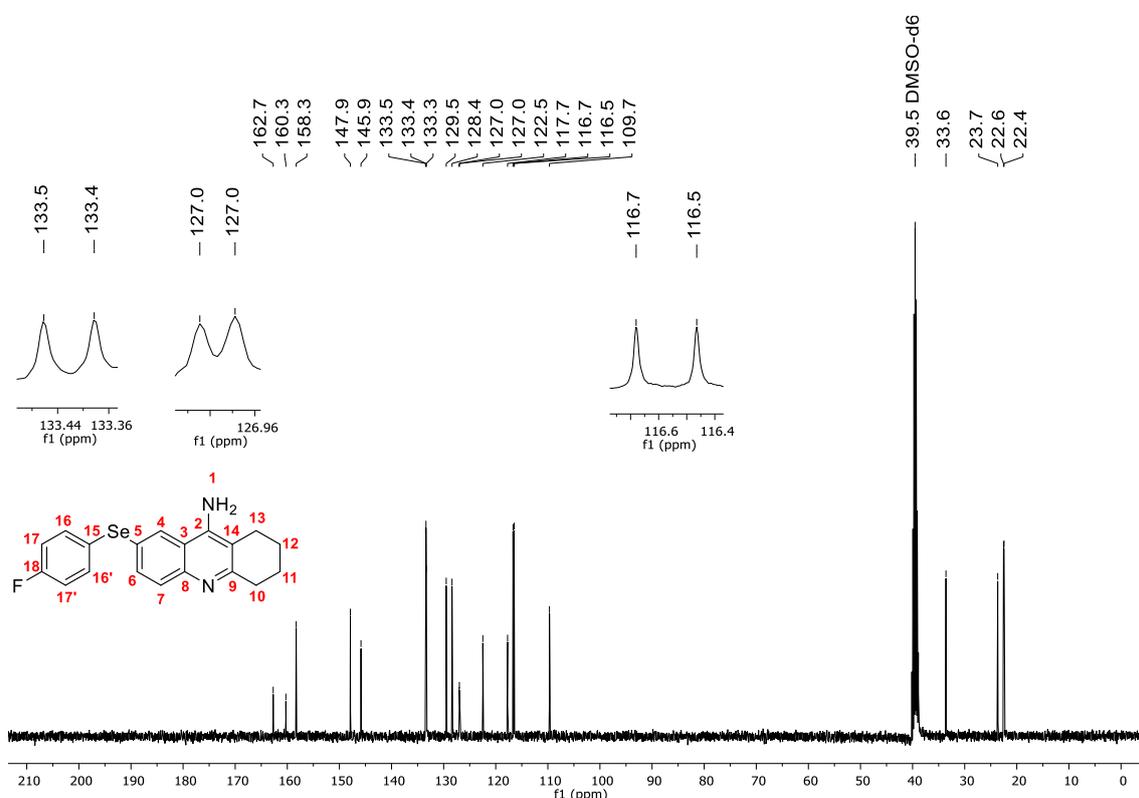


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **7c**

A figura 22 ilustra o espectro de RMN de ^{77}Se do composto **7c**, o qual foi solubilizado em DMSO deuterado (DMSO-d_6) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 77 MHz. No espectro é observado no deslocamento químico de 401,2 ppm um duplete com constante de acoplamento de 6,1 Hz referente ao único selênio presente na molécula o qual foi possível observar um acoplamento com o átomo de flúor.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

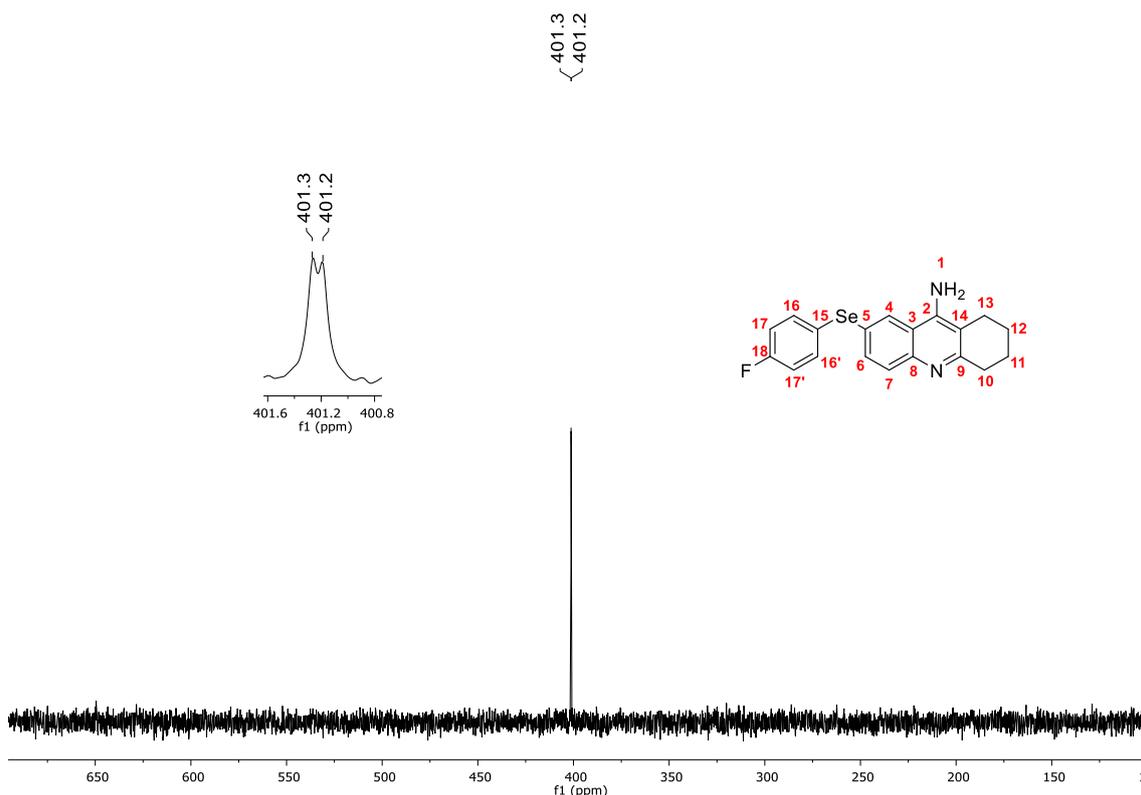


Figura 22: Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7c**

As estruturas foram elucidadas e caracterizadas com o auxílio das análises de RMN em duas dimensões correlacionando os espectros de C-H em ligações diretas (HSQC – Figura 23) e em duas ou mais ligações (HMBC – Figura 24). Além da interação no espaço correlacionando os espectros de H-H (NOESY – Figura 25). Após determinar os hidrogênios proveniente do anel quinolínico, através das constantes de acoplamento, foi possível determinar os carbonos diretamente ligados a esses hidrogênios analisando o espectro de HSQC (Figura 23). Sendo assim, foram atribuídos os sinais referentes aos carbonos C-4 e C-6. Os sinais referentes aos hidrogênios H-16, H-16', H-17 e H-17' puderam ser atribuídos através das correlações com os carbonos que estão diretamente ligados a eles. Esses carbonos, foram determinados pelas constantes de acoplamento com o átomo de flúor.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

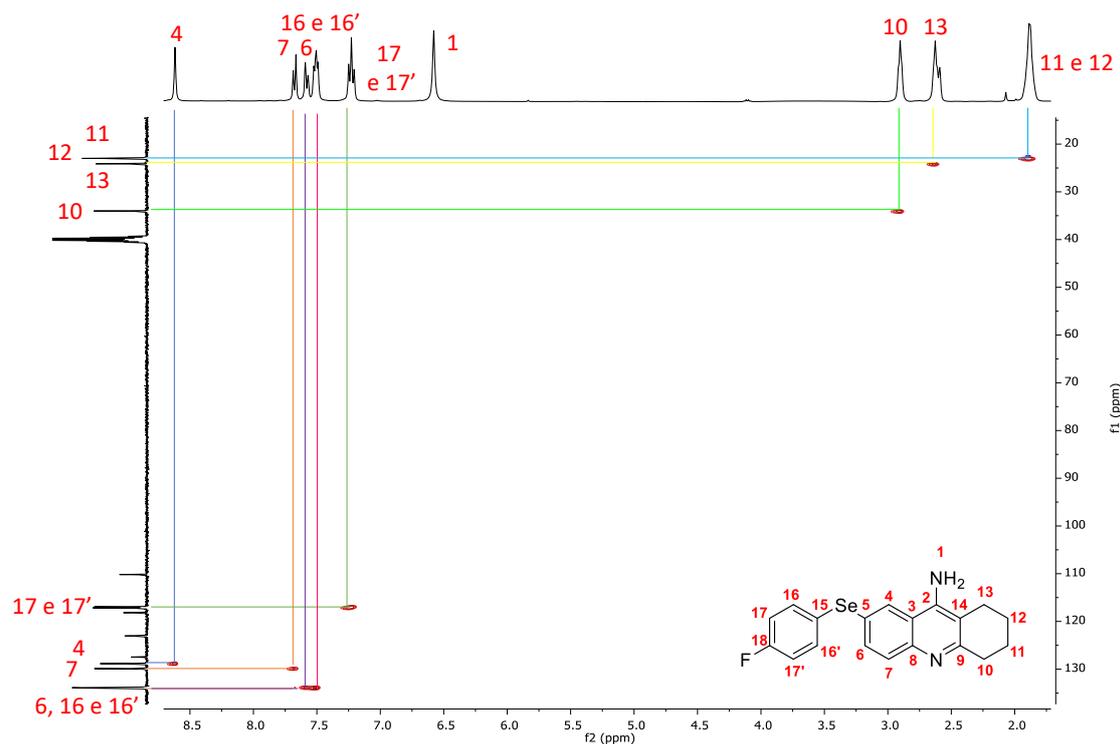


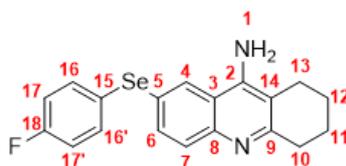
Figura 23: Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **7c**

Já com a análise de HMBC (Figura 24) foi possível determinar os demais carbonos, interpretando as correlações H-C a longa distância (Tabela 3). Os carbonos quaternários foram determinados através da correlação a longa distância com os hidrogênios já atribuídos. Foi observado uma correlação (J_3) entre C-2 e os hidrogênios H-4 e H-13. Para o carbono C-3, foi observado uma correlação com os hidrogênios H-1 e H-7. O carbono ligado diretamente ao átomo de selênio, C-5 demonstrou uma correlação (J_3) com o hidrogênio H-7.

O carbono quaternário ligado ao átomo de nitrogênio C-8 apresentou uma correlação com os hidrogênios H-4 e H-6. O outro carbono ligado ao átomo de nitrogênio C-9, foi atribuído pela correlação com os hidrogênios H-10, H-11, H-12 e H-13. Para determinar o sinal referente ao carbono C-14, foi levado em consideração a correlação com H-1. Os carbonos provenientes do anel aromático do selênio, foram determinados pelas constantes de acoplamento com o átomo de flúor.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 3: Caracterização completa do composto **7c**



	$^1\text{H}^{\text{a}}$	^{13}C	HMBC ^b
1	6,48 (s)	---	C14, C3
2	---	147,9	---
3	---	117,5	---
4	8,53 (d, $J = 1,8$ Hz)	128,4	C8, C2, C6
5	---	122,5	---
6	7,50 (dd, $J = 1,8; 8,7$ Hz)	133,3	C4, C8
7	7,58 (d, $J = 8,7$ Hz)	129,5	C5, C3
8	---	145,9	---
9	---	158,3	---
10	2,83 – 2,80 (m)	33,6	C9, C11
11	1,82 – 1,77 (m)	22,4	C9, C10, C14, C13
12	1,82 – 1,77 (m)	22,6	C10, C14, C13
13	2,55 – 2,52 (m)	23,7	C9, C11, C2, C14
14	---	109,7	---
15	---	127,0 (d, $J = 3,2$ Hz)	---
16 e 16'	7,44 – 7,40 (m)	133,4 (d, $J = 7,7$ Hz)	C18
17 e 17'	7,17 – 7,12 (m)	116,6 (d, $J = 21$ Hz)	C15
18	---	162,7 (d, $J = 242$ Hz)	---

^a Deslocamentos químicos δ em ppm (multiplicidade, constante de acoplamento).

^b Carbonos acoplados com os correspondentes átomos de H.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

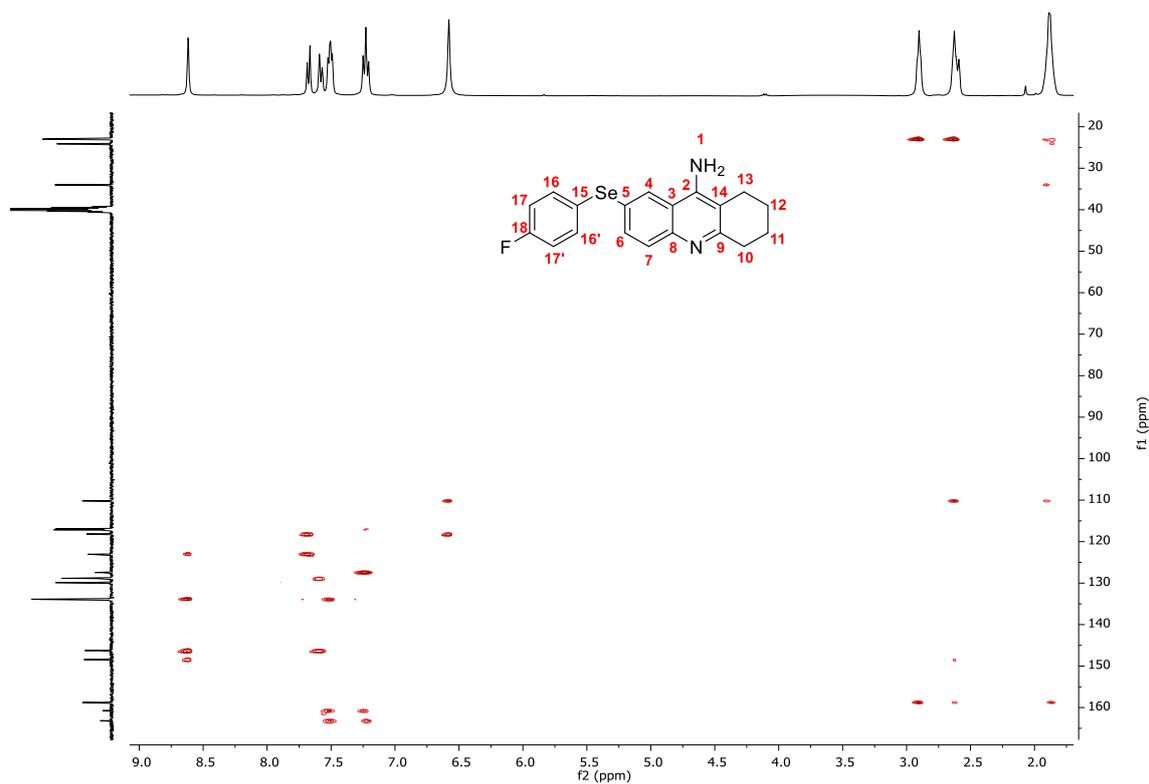


Figura 24: Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 7c

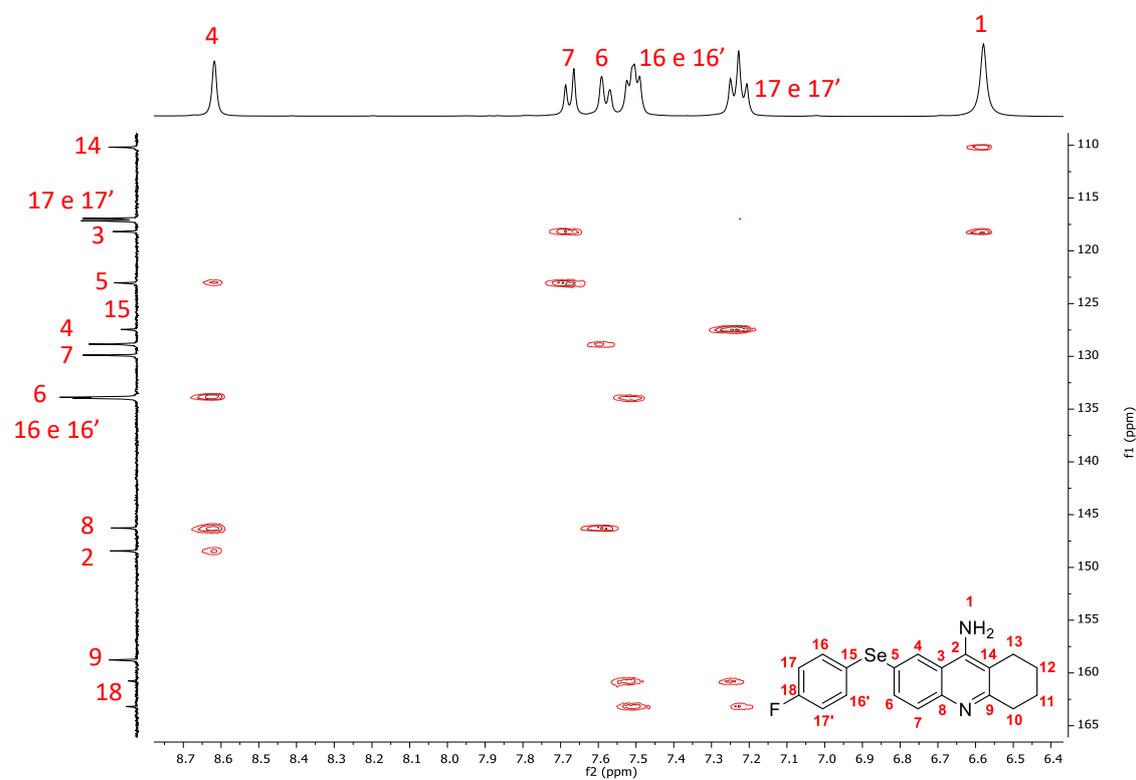


Figura 25: Expansão do espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 7c

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

No espectro NOESY, que correlaciona a interação espacial H-H, foram observadas as correlações entre os hidrogênios H-1 com H-13 e H-4 (Figura 26). Além disso, foi observado a correlação dos hidrogênios H-10 e H-13 com os hidrogênios H-11 e H-12.

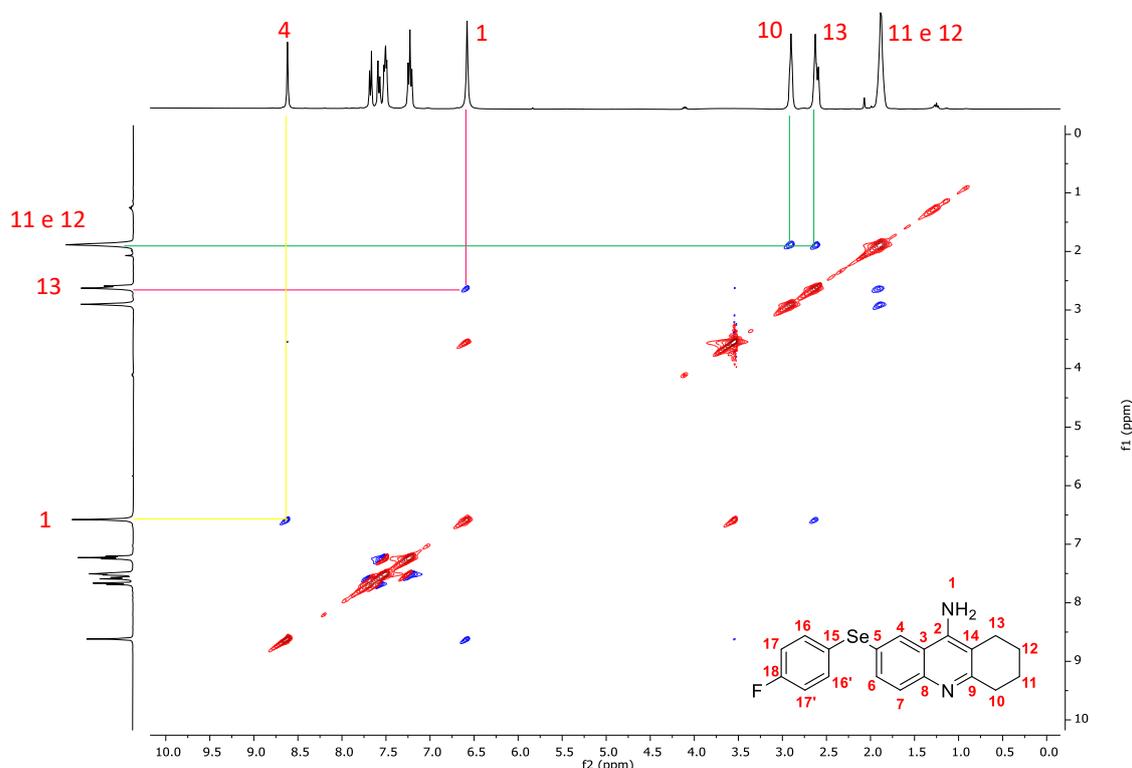


Figura 26: Espectro de RMN-2D NOESY (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **7c**

3.3.2 Estudos de docagem molecular

Nesta etapa do trabalho, realizou-se cálculos de *docking* molecular para os análogos da Tacrina descritos acima. Na técnica de *docking* molecular é estimada a afinidade de um candidato à fármaco com a molécula alvo, através do cálculo das possíveis conformações do complexo receptor-ligante, ou seja, as possíveis orientações que um ligante assume no interior do sítio ativo de um receptor, estimando suas ligações com base em algoritmos de encaixe e funções de escore. Esses cálculos são realizados através da aplicação de funções de energia contendo parâmetros eletrostáticos, de Van der Waals, ligações de hidrogênio, hidrofóbicos, os quais geram modelos matemáticos que predizem as melhores orientações do ligante, segundo uma lista de escores de energia.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Todas as moléculas **7a – p** sintetizadas foram analisadas por meio da ferramenta de docagem molecular utilizando o software Autodock Vina (versão 1.1.1)⁶² em relação à sua afinidade de ligação com a AChE (Cód. PDB: 7E3I), em que os dados de escore estão apresentados na Tabela 1. Esses estudos foram realizados pelo colega de laboratório Roberto Morais. Cabe destacar que para a validação do método, foi utilizado a Tacrina co-cristalizada com a estrutura cristalográfica da AChE e comparada com a estrutura otimizada da Tacrina, mostrando a posição satisfatória com valores de RMSD (Desvio médio da Raiz) 0,97 Å. Considerando que para a validação do método, os valores de RMSD precisam ser menores que 2,0 Å.

Tabela 4: Escores de docagem de compostos testados na estrutura 3D da AChE dada pelo software Autodock Vina 1.1.1.

Composto	Escore de docagem ΔG (-kcal/mol)
7a	-10,3
7b	-11,1
7d	-10,4
7c	-10,5
7e	-10,4
7f	-10,6
7h	-10,1
7g	-10,1
7i	-10,2
7j	-12,4
7k	-11,7
7l	-12,7
7m	-9,7
7n	-8,6
7o	-9,8
7p	-10,2
Tacrina 7q	-9,3

⁶² Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Considerando que quanto menor a energia livre (ΔG) de ligação, melhor os resultados de interação e analisando os resultados descritos na tabela 2, com exceção do resultado obtido para o composto **7n**, todos os demais compostos apresentaram uma energia de ligação com a AChE superior ao medicamento Tacrina **7q** (Figura 20). O fármaco apresenta valores de escore de -9,3 kcal/mol (Tabela 1), enquanto o melhor resultado obtido apresentou um escore de docagem de -12,7 kcal/mol, composto **7l** (Tabela).

Os resíduos de aminoácidos Ser200 (Serina), Glu327 (Glutamato) e His440 (Histidina) (His447 na espécie *Homo sapiens*) presentes no sítio ativo da enzima, são essenciais para a atividade catalítica, sendo conhecidos como a tríade catalítica fazendo parte do sítio esterásico. Além destes, outros onze resíduos de aminoácidos aromáticos preenchem o sítio ativo da AChE. Os anéis de cada um deles compõem cerca de 70% da cavidade, destacando o Trp84 (Triptofano)(na espécie *Torpedo californica*, Trp86 – na espécie *Homo sapiens*) que faz uma interação cátion- π com o grupo quaternário da acetilcolina. Outro resíduo importante é a Phen330 (Fenilalanina), que também está envolvida no reconhecimento de ligantes quaternários.⁶³

Os compostos **7a**, **7j**, **7k** e **7l** foram selecionadas para a avaliação sobre suas interações ligante-proteína (Figuras 20 – 24). Com base nos dados obtidos, se observa que na Tacrina **7q**, utilizada como controle positivo, as principais interações com a enzima são: TRP86 com interações do tipo π - π e HIS447 através de ligações de hidrogênio (Figura 20). No composto sintetizado, mais simples **7a**, são observadas as interações do tipo π - π com os aminoácidos Trp86, Tyr124 (Tirosina) e Tyr341 além da interação do tipo π - σ com o aminoácido Trp286 (Figura 21). O composto **7j**, o qual apresentou um excelente resultado de escore (-12,4 kcal/mol), possui interações do tipo π - π com os aminoácidos Tyr342, Tyr124 e Trp286, interações do tipo π - σ com o aminoácido Trp286, ligações de hidrogênio com o aminoácido Trp439, Trp86 e Tyr449, π -alquil com Trp86 além de apresentar ligações de flúor com His447 e Gly82 (Glicina)(Figura 22).

⁶³ Bartolicci, C.; Haller, L. A.; Jordis, U.; Fels, G.; Lamba, D. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 745.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

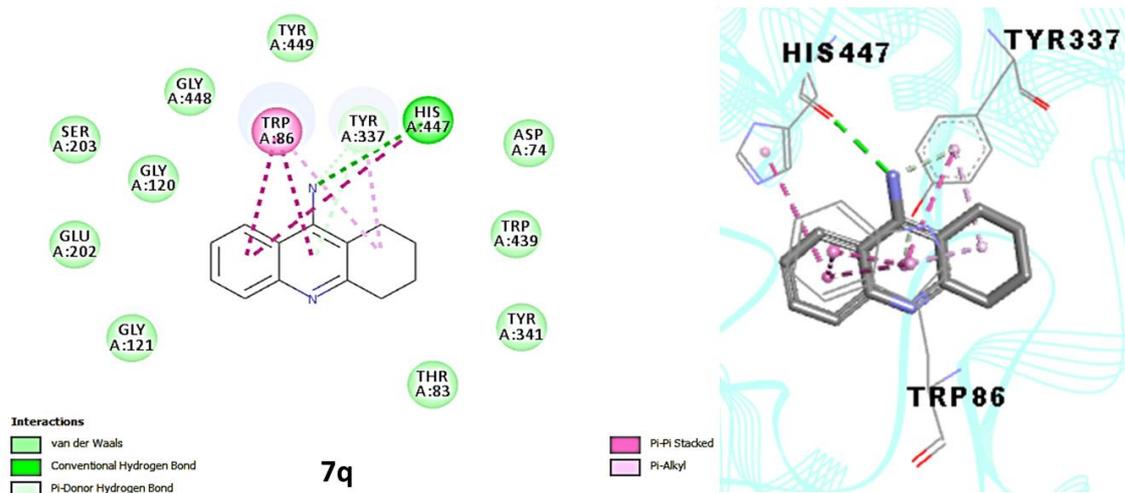


Figura 27: Interação da Tacrina 7q com a enzima AChE.

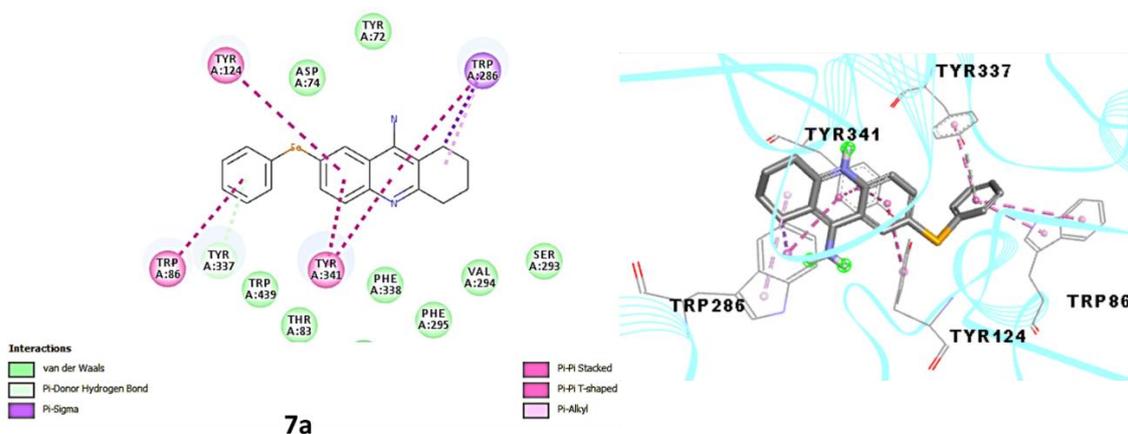


Figura 28: Interação do composto 7a com a enzima AChE.

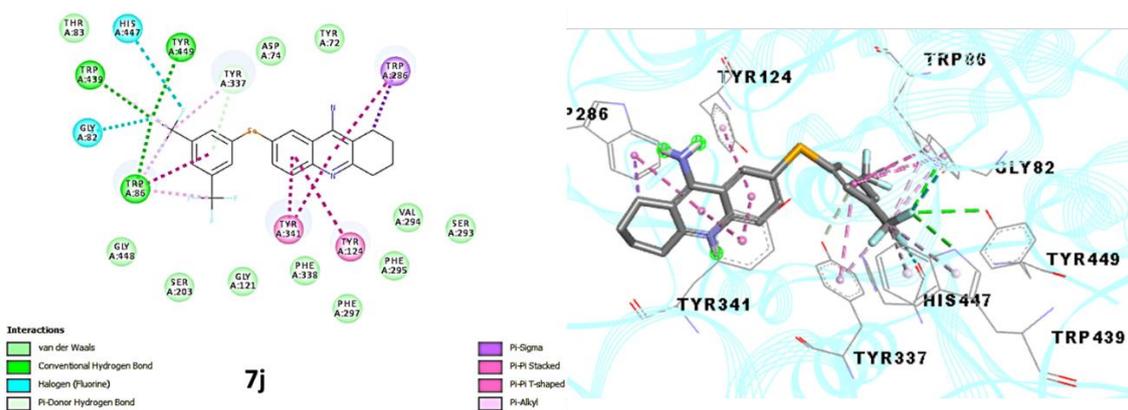


Figura 29: Interação do composto 7j com a enzima AChE.

O composto 7k apresentou as melhores interações com os aminoácidos Trp286, Tyr124 e Tyr341 π - π , interações do tipo π -alquil com Trp286, Tyr124 e

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Trp439. Além de interações do tipo π - σ com os aminoácidos Trp286 e Trp86 (Figura 23). Por fim, o composto que apresentou o melhor valor de escore, -12,7 kcal/mol, foi o **7I**. Este apresentou interações do tipo π - π com os aminoácidos Trp286, Tyr124, Tyr341 e Trp86. A interação do tipo π - alquil foi observada com o aminoácido Trp286, além de outras interações com outros aminoácidos (Figura 24). Com base nos resultados obtidos, é possível observar que todas as moléculas apresentaram interações com o núcleo catalítico da AChE, além de apresentarem afinidade semelhante quando comparadas com a Tacrina (controle positivo utilizado).

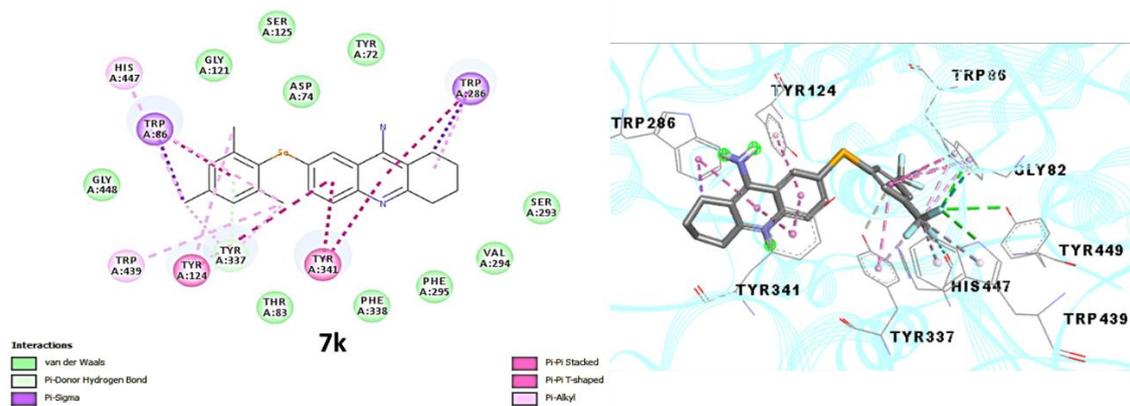


Figura 30: Interação do composto **7k** com a enzima AChE.

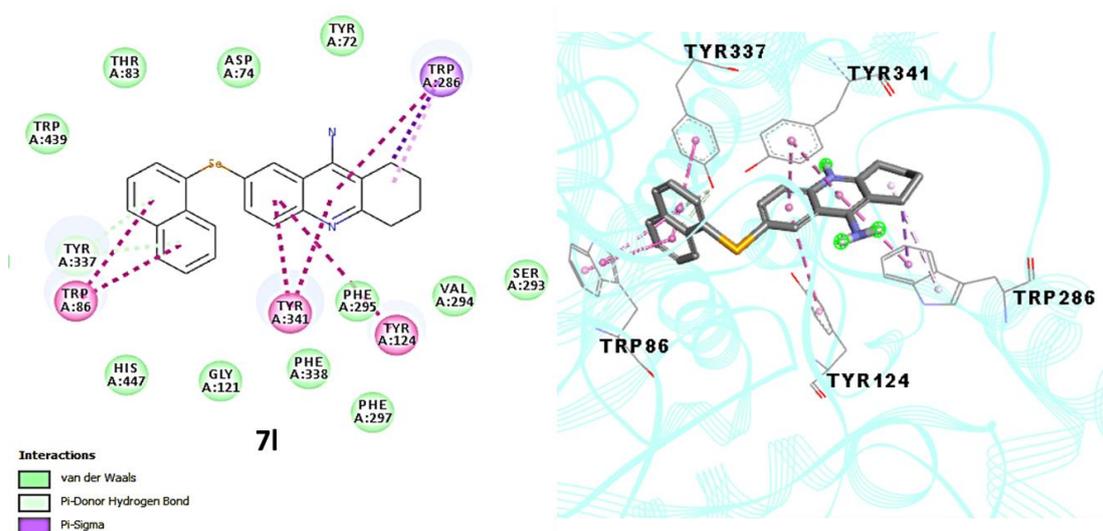


Figura 31: Interação do composto **7I** com a enzima AChE.

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foi possível realizar a modificação estrutural de dois importantes fármacos: Tacrina e Sulfanilamida, adicionando selênio em suas estruturas com o intuito de diminuir os efeitos colaterais desses. A reação se procede a partir de substratos simples em um meio livre de metal através da catálise oxidativa utilizando um sistema I₂/DMSO em curtos tempos reacionais. No primeiro trabalho, foi realizada a síntese de 4-amino-3-(organilselanyl)benzenossulfonamidas através da reação entre 4-aminobenzenossulfonamida e dicalcogenetos de diorganila utilizando a catálise de iodo molecular (10 mol%), DMSO como agente oxidante (3 equiv.) por um período de seis horas a 110 °C.

Nesse trabalho foram obtidos dezessete exemplos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático do da porção selênio, além de grupos volumosos, impedidos estericamente e alquílicos. O composto sintetizado, pôde ser aplicado na síntese de moléculas mais complexas contendo o 1,2,3-triazóis em bons rendimentos (54% e 95% respectivamente). Além disso, o composto sintetizado foi avaliado na dor inflamatória aguda, demonstrando propriedade antinociceptiva promissora, sugerindo que o composto pode ser um protótipo eficiente e potente para o tratamento de quadros de dores agudas. Assim, os resultados do presente estudo sugerem que o composto **3a** pode ser um protótipo eficiente e potente para o tratamento de quadros dolorosos agudos. Esse trabalho, foi publicado este ano na revista *ChemMedChem*.⁶⁴

No segundo trabalho, primeiramente foi realizada a síntese de 2-aminobenzonitrilas contendo selênio utilizando o mesmo método do trabalho anterior, entretanto, com uma menor quantidade de iodo (5 mol%). Foram obtidos dezesseis compostos contendo substituintes arila, butila e naftila ligados a porção do disseleneto. Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos (20 – 87%). Além disso, todos os produtos sintetizados foram analisados por docagem molecular em relação à sua afinidade de ligação com a enzima Acetilcolinesterase (AChE). Ainda, alguns compostos apresentaram

⁶⁴ Sacramento, M.; Reis, A. S.; Martins, C. C.; Luchese, C.; Wilhelm, E.; Alves, D. *ChemMedChem* **2022**, *17*.

4. Considerações Finais

valores de escore superiores a Tacrina, um fármaco utilizado como inibidor reversível da AChE. Os compostos demonstraram um alto potencial para a inibição da AChE, o que os tornam alvos terapêuticos relevantes.

5. Parte Experimental

5. Parte Experimental

A seguir será apresentada a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização e síntese dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos.

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e de duas dimensões (HMBC, HSQC, NOESY) foram obtidos em espectrômetros de RMN Bruker Avance III HD, que opera na frequência de 400 MHz (Laboratório de RMN - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS). Os espectros de RMN ^1H e os espectros de RMN ^{13}C foram realizados em CDCl_3 e DMSO- d_6 . Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multiplete, dd = duplete de duplete), 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 massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Laboratório de RMN - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) 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. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.4. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶⁵ Os solventes hexano e acetato de etila foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados, foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se como método de revelação, luz ultravioleta, iodo, e solução ácida de vanilina.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Procedimento experimental para a síntese 4-amino-3-(arilselanil)benzenosulfonamidas **3a - q**

Em um tubo de ensaio contendo a sulfanilamida **1** (0,5 mmol), foi adicionado o disseleneto diorganíla **2a - p** (ou dissulfeto de difenila **2q**) (0,25 mmol), I₂ (10 mol%), DMSO (3 equiv.). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera aberta a 110°C por 6 horas. Após esse tempo, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, recebida em solução de tiosulfato de sódio (10 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca utilizando MgSO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos **3a - q**

⁶⁵ Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 8th ed. Pergamon Press, New York, 2017.

foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (3:1) como eluente.

5.2.2 Procedimento para a síntese de 4-azido-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (21)

A uma solução de 4-amino-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida **3a** (1 mmol) em THF (1,5 mL), foi adicionado isopentilnitrito (1,55 mmol) seguido da adição gota-a-gota da TMSN₃ (1,2 mmol) gota a gota a 0 °C. A mistura foi agitada a 0°C por 10 min, em seguida o banho de gelo foi removido e a reação permaneceu à temperatura ambiente por mais 1 h. O solvente foi removido sob vácuo e o produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila (4:1) como eluente.

5.2.3 Procedimento para a síntese de etil 5-metil-1-(2-(fenilselanil)-4-sulfanoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (23)

A uma solução de 4-azido-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida **21** (0,275 mmol) em DMSO (0,25 mL), foi adicionado primeiro o acetoacetato de etila **22** (0,25 mmol) seguido da adição do organocatalisador dietilamina (1 mol %). A mistura reacional foi agitada em um tubo reacional, sob atmosfera aberta durante 1,5 horas. Após a conclusão da reação, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e uma mistura de hexano/acetato de etila (5:2) como eluente.

5.2.4 Procedimento para a síntese de 4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (24)

Adicionou-se em um tubo reacional, a 4-azido-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida **21** (0,3 mmol) em THF (1,0 mL), fenilacetileno **25** (0,33 mmol) e água destilada (0,5 mL). Em seguida, uma solução de ascorbato de sódio (2 mol%) e Cu(OAc)₂.H₂O (1 mol%) em água destilada (0,5 mL) foi adicionada à mistura reacional sendo agitada durante 3 horas sob atmosfera aberta. Foi adicionada uma solução de NaCl (3 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi separada e seca

5. Parte Experimental

com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o produto **24** desejado foi isolado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e uma mistura de hexano/acetato de etila (5:2) como eluente.

5.2.5 Procedimento para a síntese de 2-aminobenzonitrilas seleniladas **5a - p**

Em um tubo de ensaio contendo 2-aminobenzonitrila **4** (0,5 mmol), adicionou-se disseleneto de diorganíla **2a - p** (ou ditelureto de difenila) (0,25 mmol), I₂ (5 mol%), DMSO (3 equiv, 0,117 g, 0,11 mL). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera aberta a 110 °C por 5 horas. Após esse tempo, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, recebida em solução de tiosulfato de sódio (10 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca utilizando MgSO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatografia utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (3:1) como eluente.

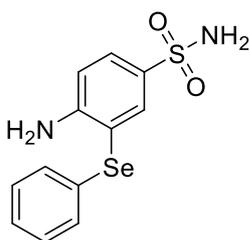
5.2.6 Procedimento para a síntese 7-(organilselanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina **7a - p**

Em um tubo de ensaio contendo as 2-aminobenzonitrilas seleniladas **5a - p** (0,5 mmol) adiciona-se o tolueno (0,75 mL), seguida da cetona cíclica **6** (1.2 equiv.) e por fim, sob agitação é adiciona-se o Et₂O.BF₃ (1,4 equiv.). A mistura reacional foi agitada por 24 h a 110 °C. Após esse período, a reação foi precipitada a 0 °C, o tolueno foi removido e foi adicionada uma solução aquosa 2 mol/L de NaOH. Novamente foi colocado para agitar por mais 24 h a uma temperatura de 100 °C. Após esse tempo, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, recebida em água (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca utilizando MgSO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatografia utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1) como eluente.

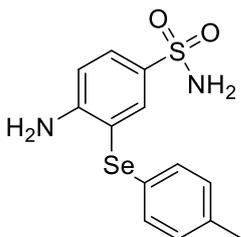
5.3. Dados Experimentais

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), massas de alta resolução, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C), para confirmação da estrutura dos compostos obtidos.

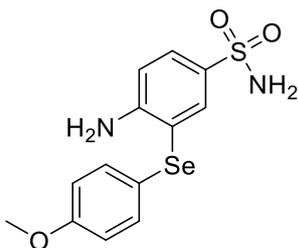
5.3.1. Dados experimentais das arilselanyl benzenosulfonamidas 3a-p:

**4-amino-3-(fenilselanyl)benzenosulfonamida (3a):**

Rendimento: 0,152 g (80%); sólido branco; p.f. 86 - 88 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 5H), 7,05 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152,8, 136,1, 131,1, 130,7, 129,6, 129,5, 128,8, 126,7, 113,5, 109,7. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 313,16. EM (intensidade relativa) m/z : 328 (M^+ , 48), 248 (100), 167 (46), 91 (13), 77 (12), 64 (11), 52 (11). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 327,9779, Encontrada: 327,9772.

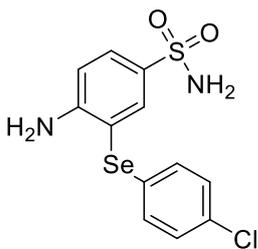
**4-amino-3-(p-tolilselanyl)benzenosulfonamida (3b):**

Rendimento: 0,112 g (70%); sólido branco; p.f. 114 – 116 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152,5, 136,4, 135,6, 131,1, 130,4, 130,2, 128,5, 126,7, 113,5, 110,5, 20,6. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 308,13. EM (intensidade relativa) m/z : 342 (M^+ , 41), 340 (21), 262 (100), 260 (44), 181 (24), 167 (20), 91 (36), 65 (15), 52 (13). EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 341,9935. Encontrada: 341,9932.



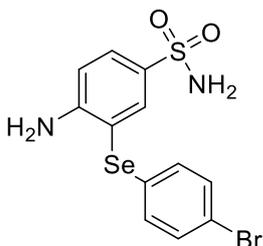
4-amino-3-((4-metoxifenil)selanil)benzenosulfonamida

(3c): Rendimento: 0,144 g (81%); sólido branco; p.f. 101 – 103 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,9, 152,1, 134,8, 133,1, 131,1, 128,1, 119,9, 115,3, 113,4, 111,7, 55,2. RMN ^{77}Se (77 MHz; DMSO- d_6) δ 301,85. EM (intensidade relativa) m/z : 358 (M^+ , 41), 278 (100), 263 (16), 198 (13), 183 (12), 154 (29), 108 (25), 91 (11), 78 (19), 64 (19), 44(27). EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSe}$ [M] $^+$: 357,9884. Encontrada: 357,9878.



4-amino-3-((4-clorofenil)selanil)benzenosulfonamida

(3d): Rendimento: 0,123 g (68%); sólido branco; p.f. 106 – 108 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,07 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152,8, 136,1, 131,4, 131,2, 131,2, 129,7, 129,3, 129,0, 113,7, 109,2. RMN ^{77}Se (77 MHz; DMSO- d_6) δ 313,69. EM (intensidade relativa) m/z : 362 (M^+ , 42), 284 (44), 282 (100), 280 (47), 247 (17), 201 (17), 167 (38), 91 (22), 64 (21), 52 (25), 44 (15). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 361,9387. Encontrada: 361,9384.

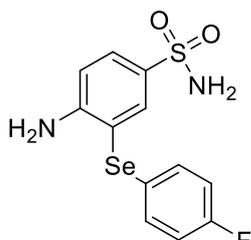


4-amino-3-((4-bromofenil)selanil)benzenosulfonamida

(3e): Rendimento: 0,147 g (73%); sólido branco; p.f. 142 – 144 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,47

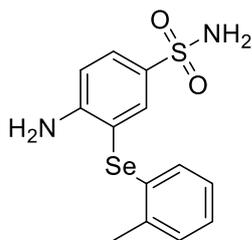
5. Parte Experimental

(d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,07 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152,8, 136,1, 132,2, 131,4, 131,2, 130,3, 129,0, 119,8, 113,7, 109,1. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 316,29. EM (intensidade relativa) m/z : 406 (M^+ , 44), 404 (20), 326 (100), 247 (34), 167 (89), 156 (15), 139 (16), 91 (42), 83 (17), 75 (19), 63 (41), 52 (50), 44 (26). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 405,8881. Encontrada: 405,8881.



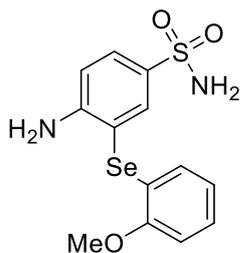
4-amino-3-((4-fluorophenyl)selanyl)benzenesulfonamide

(3f): Rendimento: 0,130 g (75%); sólido roxo; p.f. 158 – 160 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,06 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 161,5 (d, $J = 243,5$ Hz), 152,6, 135,7, 132,3 (d, $J = 7,8$ Hz), 131,15, 128,72, 125,5 (d, $J = 3,2$ Hz), 116,6 (d, $J = 21,6$ Hz), 113,6, 110,18. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 312,10. EM (intensidade relativa) m/z : 346 (M^+ , 40), 344 (22), 266 (100), 264 (46), 207 (14), 185 (49), 157 (11), 91 (20), 64 (22), 52 (24), 44 (35). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 345,9685. Encontrada: 345,9675.



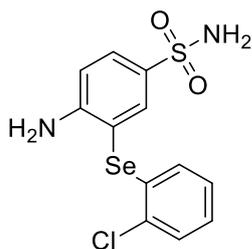
4-Amino-3-(o-toluiselanyl)benzenesulfonamida (3g):

Rendimento: 0,171 g (88%); sólido amarelo; p.f. 120 – 122 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,0, 136,9, 136,1, 130,4, 128,8, 128,8, 128,2, 126,9, 126,5, 113,6, 108,7, 21,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 281,55. EM (intensidade relativa) m/z : 342 (M^+ , 73), 340 (35), 362 (79), 180 (47), 170 (29), 91 (100), 65 (42), 52 (22), 41 (11). EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 341,9935. Encontrada: 341,9914.



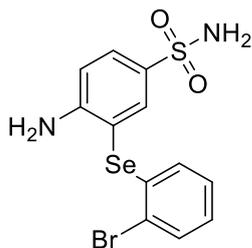
4-Amino-3-((2-metoxifenil)selanil)benzenosulfonamida

(3h): Rendimento: 0,141 g (79%); sólido branco; p.f. 143-145 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,01 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,60 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 156,0, 153,5, 136,9, 131,3, 129,0, 127,4, 127,3, 121,6, 119,5, 113,4, 111,1, 107,2, 55,9. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 268,54. EM (intensidade relativa) m/z : 358 (M^+ , 62), 356 (31), 278 (100), 276 (41), 183 (56), 167 (18), 154 (20), 108 (31), 91 (19), 77 (28), 63 (22), 52 (17), 44 (14). EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSe}$ [M] $^+$: 357,9885. Encontrada: 357,9878.



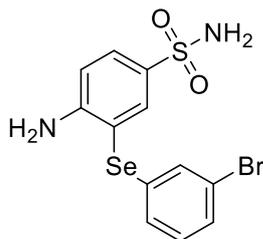
4-Amino-3-((2-clorofenil)selanil)benzenosulfonamida (3i):

Rendimento: 0,117 g (98%); sólido branco; p.f. 123-125 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,12 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,5, 136,9, 131,8, 131,4, 131,3, 129,6, 129,5, 128,3, 128,0, 127,6, 113,8, 107,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 314,68. EM (intensidade relativa) m/z : 362 (M^+ , 61), 360 (30), 327 (52), 282 (41), 247 (79), 201 (13), 167 (100), 139 (17), 91 (46), 83 (14), 75 (22), 63 (45), 52 (58), 44 (59). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 361,9387. Encontrada: 361,9381.



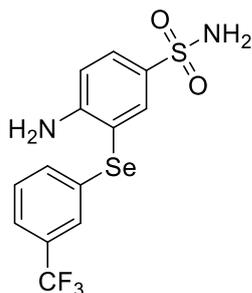
4-amino-3-((2-bromophenyl)selanyl)benzenesulfonamide

(3j): Rendimento: 0,150 g (74%); sólido roxo; p.f. 106-108 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,11 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,4, 136,9, 133,7, 132,8, 131,4, 129,5, 128,5, 128,3, 127,7, 122,4, 113,9, 108,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 337,13. EM (intensidade relativa) m/z : 406 (M^+ , 55), 404 (26), 326 (100), 247 (34), 167 (67), 139 (15), 91 (31), 83 (15), 75 (14), 63 (29), 52 (34). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 405,8881. Encontrada: 405,8885.

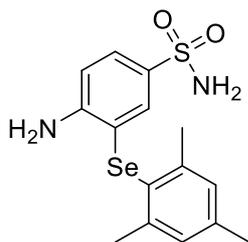


4-Amino-3-((3-bromofenil)selanil)benzenosulfonamida

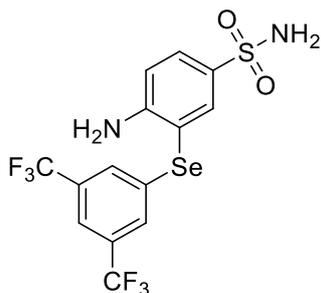
(3k): Rendimento: 0,142 g (70%); sólido roxo; p.f. 101-103 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,11 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,0, 136,4, 133,5, 131,3, 131,2, 129,3, 129,2, 128,2, 122,5, 113,7, 108,6. ^{77}Se RMN (77 MHz, DMSO- d_6) δ 328,32. EM (intensidade relativa) m/z : 406 (M^+ , 34), 403 (15), 325 (26), 249 (16), 245 (40), 167 (100), 139 (15), 91 (28), 83 (13), 63 (25), 52 (30). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 405,8881. Encontrada: 405,8877.

**4-Amino-3-((3-**

(trifluorometil)fenil)selanil)benzenosulfonamida (3l): Rendimento: 0,152 g (77%); sólido branco; p.f. 105-107 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 3H), 7,53 – 7,38 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,14 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 153,1, 136,5, 132,9, 132,8, 131,2, 130,3, 129,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz), 129,3, 125,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 123,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz), 123,1 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 113,7, 108,4. ^{77}Se RMN (77 MHz, DMSO- d_6) δ 328,40. EM (intensidade relativa) m/z : 396 (M^+ , 62), 394 (31), 316 (100), 247 (20), 235 (28), 216 (27), 207 (16), 167 (19), 91 (36), 52 (45), 44 (70). EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 395,9653. Encontrada: 395,9651.

**4-Amino-3-(mesitilselanil)benzenosulfonamida (3m):**

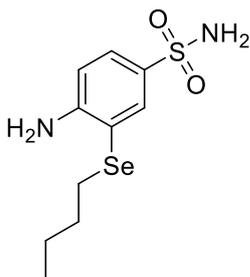
Rendimento: 0,111 g (60%); sólido branco; p.f. 200 – 202 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,25 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 150,2, 142,4, 138,5, 131,9, 129,0, 129,0, 126,4, 125,8, 113,9, 113,4, 23,7, 20,6. RMN ^{77}Se (76 MHz; DMSO- d_6) δ 224,13. EM (intensidade relativa) m/z : 370 (M^+ , 30), 290 (12), 198 (16), 119 (100), 105 (19), 91 (23), 77 (10). EMAR calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 370,0249. Encontrada: 370,0246.

**4-amino-3-((3,5-**

bis(trifluorometil)fenil)selanil)benzenosulfonamida (3n): Rendimento: 0,160 g (69%); sólido roxo; p.f. 171-173 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,2, 136,6, 135,4, 131,3, 130,8 (q, *J*_{C-F} = 32 Hz), 129,7, 129,0 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz), 122,9 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz), 119,9 (d, *J*_{C-F} = 4 Hz), 113,9, 107,3. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, DMSO-*d*₆) δ 346,77. EM (intensidade relativa) *m/z*: 464 (M⁺, 75), 384 (100), 315 (18), 303 (13), 284 (21), 235 (13), 91 (32), 64 (30), 52 (32). EMAR calculada para C₁₄H₁₁F₆N₂O₂SSe [M+H]⁺: 464,9611. Encontrada: 464,9611.

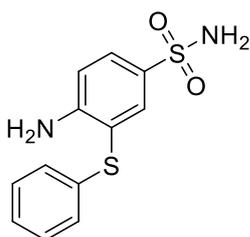
**4-Amino-3-(naftalen-1-ilselanil)benzenosulfonamida**

(3o): Rendimento: 0,116 g (62%); sólido roxo; p.f. 143-145 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 3H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,8, 135,8, 133,8, 132,1, 131,4, 129,3, 128,7, 128,7, 127,8, 127,4, 126,9, 126,5, 126,3, 125,6, 113,7, 109,0. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, DMSO-*d*₆) δ 274,18. MS (intensidade relativa) *m/z*: 378 (M⁺, 48), 376 (23), 298 (43), 217 (100), 207 (13), 189 (14), 128 (41), 115 (39), 108 (24), 77 (11), 63 (14), 52 (16), 44 (44). EMAR calculada para C₁₆H₁₄N₂O₂SSe [M]⁺: 377,9936. Encontrada: 377,9933.



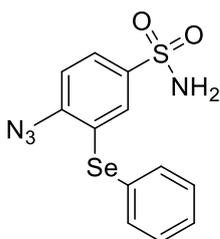
4-Amino-3-(butilselanil)benzenosulfonamida (3p):

Rendimento: 0,083 g (54%); sólido amarelo; p.f. 56 – 58 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,55 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,36 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 7,3$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152,4, 134,2, 131,0, 127,3, 110,9, 31,7, 26,7, 22,2, 13,4. RMN ^{77}Se (76 MHz, DMSO- d_6) δ 193,84. EM (intensidade relativa) m/z : 308 (M^+ , 77), 306 (40), 252 (69), 235 (63), 172 (100), 144 (19), 107 (17), 91 (70), 80 (25), 63 (33), 52 (25), 41 (92). EMAR calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ [M] $^+$: 308,0092. Encontrada: 308,0087.



4-amino-3-(phenylthio)benzenesulfonamide (3q):

Rendimento: 0,077 g (55%); óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,14 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,0, 135,7, 135,0, 131,1, 129,2, 128,9, 126,8, 125,9, 114,0, 111,3. EM (intensidade relativa) m/z : 380 (M^+ , 100), 200 (95), 187 (11), 167 (21), 139 (12), 99 (17), 52 (14). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ [M] $^+$: 280,0335. Encontrada: 280,0335.

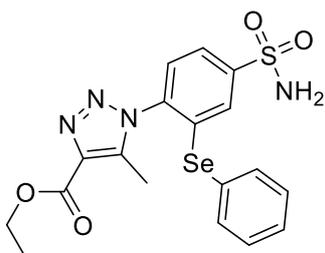


4-Azido-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (21):

Rendimento: 0,290 g (82%); sólido bege; p.f. 139 – 141 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 2H), 7,54

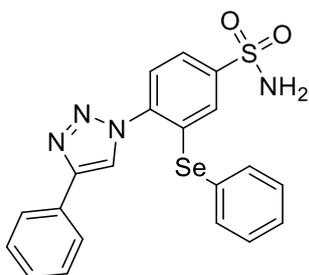
5. Parte Experimental

(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,36 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 141,4, 141,2, 135,1, 130,2, 129,2, 127,8, 126,7, 125,8, 124,3, 119,6. RMN ^{77}Se (76 MHz, DMSO- d_6) δ 392,88. EM (intensidade relativa) m/z : 354 (M^+ , 16), 326 (38), 246 (100), 182 (24), 166 (85), 154 (29), 139 (34), 127 (11), 115 (12), 91 (14). EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 376,9587. Encontrada: 376,9587.



Etil 5-metil-1-(2-(fenilselaniil)-4-sulfanoilfenil)-1H-

1,2,3-triazol-4-carboxilato (23): Rendimento: 0,126 g (54%), sólido amarelo; p.f.: 61 - 63 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (dd, $J = 8,2$, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,8, 146,7, 140,1, 136,6, 135,7, 135,1, 133,5, 130,2, 129,4, 129,3, 129,1, 126,9, 125,6, 60,7, 14,2, 9,4. RMN ^{77}Se (76 MHz, DMSO- d_6) δ 401,62. EM (intensidade relativa) m/z : 466 (M^+ , 17), 361 (100), 333 (26), 287 (35), 204 (21), 152 (43), 83 (20). EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,0287. Encontrada: 467,0283.



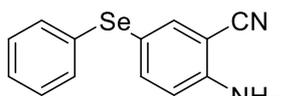
4-(4-Fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-

(fenilselaniil)benzenosulfonamida (24): Rendimento: 0,218 g (95%); sólido amarelo; p.f. 189 - 191 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 2H), 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 4H), 7,57 – 7,37 (m, 7H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 147,1, 145,4, 137,9, 135,4, 130,8, 130,2, 129,9, 129,4, 129,1, 128,9, 128,5, 128,0, 126,4, 125,5, 125,0, 122,6. RMN ^{77}Se (76 MHz, DMSO- d_6) δ 411,52. EM (intensidade relativa) m/z : 456 (M^+ , 1), 427 (53), 351 (95), 271 (100), 191 (40), 178 (15), 167 (50), 152 (55),

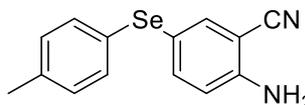
5. Parte Experimental

139 (16), 116 (23), 102 (11), 89 (43). EMAR calculada para $C_{20}H_{16}N_4O_2SSe$ $[M+H]^+$: 457,0232. Encontrada: 457,0219.

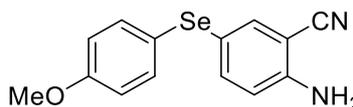
5.3.2 Dados experimentais das 2-aminobenzonitrilas contendo selênio 5a - p



2-Amino-5-(fenilselanyl)benzonitrila 5a: Rendimento: 0,246 g (90%); sólido branco; p.f.: 62 – 64 °C; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 6,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149,6, 140,9, 138,7, 132,3, 131,4, 129,5, 127,1, 117,1, 116,9, 116,2, 97,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, $CDCl_3$) δ 408,5. EM (intensidade relativa) m/z : 274 (M^+ , 23), 194 (100), 166 (6), 105 (12), 77 (12), 63 (5), 51 (16). EMAR calculada para $C_{13}H_{11}N_2Se$ $[M+H]^+$: 275,0082. Encontrada: 275,0080.



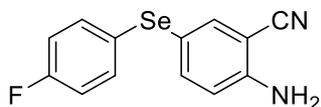
2-Amino-5-(4-toluilselanyl)benzonitrila 5c: Rendimento: 0,202 g (70%); sólido amarelo; p.f.: 60 - 62 °C; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149,3, 140,2, 137,9, 137,5, 132,4, 130,3, 128,0, 118,2, 117,0, 116,2, 97,2, 21,2. RMN ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$) δ 399,3. EM (intensidade relativa) m/z : 288 (M^+ , 21), 208 (100), 105 (8), 91 (15), 65 (16). EMAR calculada para $C_{14}H_{13}N_2Se$ $[M+H]^+$: 289,0238. Encontrada: 289,0242.



2-Amino-5-((4-metoxifenil)selanyl)benzonitrila 5d: Rendimento; 0,221 g (73%); sólido amarelo; p.f.: 91 - 94 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159,7, 149,0, 139,1, 136,7, 135,1, 121,2, 119,3, 117,1, 116,1, 115,3, 97,1, 55,4. RMN ^{77}Se (77 MHz, $CDCl_3$) δ 394,78. EM (intensidade relativa) m/z : 304 (M^+ ,

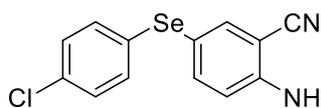
5. Parte Experimental

29), 224 (100), 209 (55), 181 (21), 112 (15), 63 (14). EMAR calculada para $C_{14}H_{13}N_2OSe$ $[M+H]^+$: 305,0188. Encontrada: 305,0189.



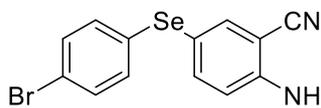
2-Amino-5-((4-fluorofenil)selanil)benzonitrila 5e:

Rendimento: 0,254 g (87%); sólido branco; p.f.: 81 – 83 °C, RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 6,98 – 6,94 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162,4 (d, $J = 247$ Hz), 149,5, 140,3, 138,1, 134,2 (d, $J = 7,8$ Hz), 126,5 (d, $J = 3$ Hz), 117,6, 116,9, 116,7 (d, $J = 21$ Hz), 116,3, 97,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, $CDCl_3$) δ 402,0 (d, $J = 5,2$ Hz). EM (intensidade relativa) m/z : 292 (M^+ , 20), 212 (100), 105 (13), 75 (7), 63 (7). EMAR calculada para $C_{13}H_{10}FN_2Se$ $[M+H]^+$: 292,9988. Encontrada: 292,9975.



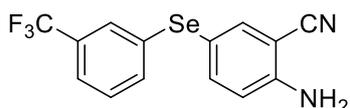
2-Amino-5-((4-chlorophenyl)selanyl)benzonitrila 5f:

Rendimento: 0,253 g (82%); sólido cinza; p.f.: 62 – 64 °C: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149,8, 141,0, 138,9, 133,3, 132,6, 130,7, 129,6, 116,8, 116,6, 116,3, 97,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, $CDCl_3$) δ 407,4. EM (intensidade relativa) m/z : 308 (M^+ , 15), 228 (100), 166 (8), 105 (20), 75 (12), 63 (10). EMAR calculada para $C_{13}H_{10}ClN_2Se$ $[M+H]^+$: 308,9692. Encontrada: 308,9681.

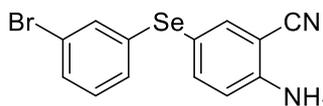


2-Amino-5-((4-bromofenil)selanil)benzonitrila 5g:

Rendimento: 0,225 g (64%); sólido branco; p.f.: 135 – 137 °C; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149,8, 141,1, 139,0, 132,8, 132,5, 131,5, 121,2, 116,8, 116,4, 116,4, 97,3. RMN ^{77}Se (77 MHz, $CDCl_3$) δ 407,8. EM (intensidade relativa) m/z : 352 (M^+ , 38), 271 (100), 192 (13), 166 (15), 136 (9), 105 (30), 75 (12), 63 (12).

**2-Amino-5-((3-**

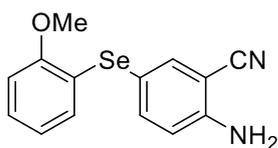
(trifluorometil)fenil)selanyl)benzonitrila 5h: Rendimento: 0,2736 g (80%); sólido amarelo; p.f.: 78 – 80 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,35 – 7,72 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150,1, 141,6, 139,6, 134,1, 133,8, 131,65 (q, *J*_{C-F} = 32 Hz), 129,7, 127,2 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz), 123,7 (q, *J*_{C-F} = 273 Hz) 123,6 (q, *J*_{C-F} = 4 Hz), 116,7, 116,5, 115,5, 97,3. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, CDCl₃) δ 414,53. EM (intensidade relativa) *m/z*: 342 (M⁺, 8), 259 (100), 207 (13), 182 (23), 154 (14), 129 (13), 77 (17), 51 (12).

**2-Amino-5-((3-bromophenyl)selanyl)benzonitrila 5i;**

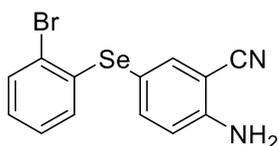
Rendimento: 0,190 g (54%); sólido amarelo; p.f., 80 – 82 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150,0, 141,5, 139,5, 134,815, 133,2, 130,7, 130,0, 129,3, 123,3, 116,8, 116,4, 115,8, 97,3. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, CDCl₃) δ 416,5. EM (intensidade relativa) *m/z*: 352 (M⁺, 36), 272 (100), 192 (12), 166 (13), 105 (30), 90 (10), 76 (12), 63 (11).

**2-Amino-5-(o-toluilselanyl)benzonitrila 5j:**

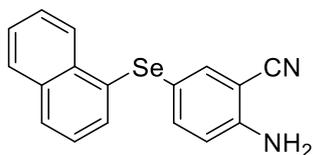
Rendimento: 0,215 g (75%); sólido amarelo; p.f.: 89 – 91 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,07 (m, 3H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 149,5, 140,9, 138,7, 138,4, 133,0, 131,4, 130,4, 127,3, 126,9, 116,9, 116,5, 116,4, 97,3, 22,0. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, CDCl₃) δ 369,7. EM (intensidade relativa) *m/z*: 288 (M⁺, 40), 208 (100), 180 (7), 170 (19), 118 (7), 105 (19), 91 (42), 65 (54). EMAR calculada para C₁₄H₁₃N₂Se [M+H]⁺: 289,0238. Encontrada: 289,0242.

**2-Amino-5-((2-metoxifenil)selanil)benzonitrila 5k:**

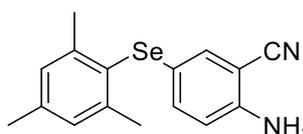
Rendimento: 0,161 g (53%) ; sólido amarelo; p.f.: 127 – 129 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 8,6, 6,4, 2,5 Hz, 1H), 6,88 – 6,77 (m, 3H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156,2, 150,0, 142,6, 140,5, 129,5, 127,6, 122,6, 121,8, 116,9, 116,3, 114,4, 110,5, 97,3, 55,9. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, CDCl₃) δ 351,5. EM (intensidade relativa) *m/z*: 304 (M⁺, 29), 224 (100), 209 (36), 181 (18), 105 (10), 77 (11), 63 (9).

**2-Amino-5-((2-bromofenil)selanil)benzonitrila 5l:**

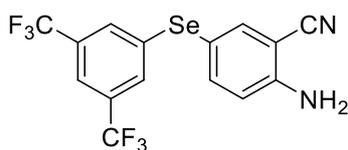
Rendimento: 0,258 g (73%); sólido amarelo; p.f.: 101 – 103 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150,4, 142,8, 141,1, 136,7, 132,9, 129,6, 128,1, 127,4, 122,8, 116,7, 116,6, 115,1, 97,5. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, CDCl₃) δ 422,8. EM (intensidade relativa) *m/z*: 352 (M⁺, 46), 272 (100), 197 (14), 166 (19), 136 (14), 105 (34), 90 (11), 75 (13), 39 (6).

**2-Amino-5-(naftalen-1-ilselanil)benzonitrila 5m:**

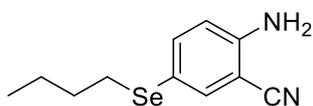
Rendimento: 0,204 g (63%); sólido branco; p.f.: 133 – 135 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 – 8,14 (m, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 4H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 149,3, 139,9, 137,6, 134,2, 133,4, 131,9, 130,7, 128,8, 127,0, 127,0, 126,5, 126,1, 117,5, 117,0, 116,3, 97,3. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, CDCl₃) δ 350,4. EM (intensidade relativa) *m/z*: 324 (M⁺, 23), 244 (100), 126 (12), 115 (14). EMAR calculada para C₁₇H₁₃N₂Se [M+H]⁺: 325,0238. Encontrada: 325,0237.



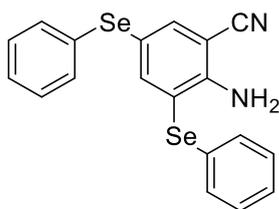
2-Amino-5-(mesitilselanil)benzonitrila 5n: Rendimento: 0,215 g (68%); sólido amarelo; p.f.: 84 – 86 °C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148,0, 143,3, 139,4, 135,9, 132,9, 129,1, 127,2, 120,4, 117,3, 116,3, 97,3, 24,4, 21,1. RMN ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) δ 286,5. EM (intensidade relativa) m/z : 316 (M^+ , 100), 236 (99), 221 (22), 205 (9), 196 (40), 183 (11), 117 (34), 105 (24), 91 (58), 77 (33), 65 (16), 41 (17). EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317,0551. Encontrada: 317,0535.



2-Amino-5-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)selanil)benzonitrila 5o: Rendimento: 0,241 g (59%); sólido amarelo; p.f.: 108 – 110°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150,6, 142,0, 140,4, 136,6, 132,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 33$ Hz), 129,65 (q, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 123,0 (q, $J_{\text{C-F}} = 272$ Hz), 120,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 116,8, 116,5, 113,8, 97,6. RMN ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) δ 428,3. EM (intensidade relativa) m/z : 410 (M^+ , 24), 330 (100), 195 (5), 117 (5), 105 (20), 91 (12), 63 (11).



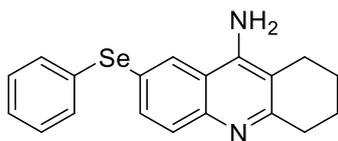
2-Amino-5-(butilselanil)benzonitrila 5p: Rendimento: 0,1528 g (60%); líquido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,61 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,39 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 149,1, 140,5, 138,1, 117,1, 117,0, 115,9, 96,9, 32,3, 29,3, 22,9, 13,6. RMN ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) δ 291,5. EM (intensidade relativa) m/z : 254 (M^+ , 40), 198 (37), 131 (6), 118 (100), 105 (17), 91 (8), 57 (18), 41 (28).



2-Amino-3,5-bis(fenilselanil)benzonitrila 5a':

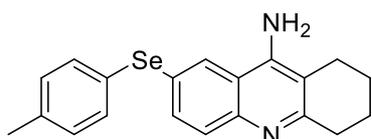
Rendimento: 0,344 g (80%); sólido branco; p.f.: 95 – 97 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,34 – 7,14 (m, 10H), 6,30 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151,4, 148,4, 140,7, 132,2, 130,7, 130,5, 129,8, 129,7, 129,5, 127,3, 126,9, 116,8, 115,6, 114,0, 95,8. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 402,9, 327,7. EM (intensidade relativa) *m/z*: 430 (M⁺, 52), 273 (100), 192 (39), 166 (15), 116 (15), 77 (50), 51(43). EMAR calculada para C₁₉H₁₅N₂Se₂ [M+H]⁺: 430,9560. Encontrada: 430,9555.

5.3.3 Dados experimentais das 7-(fenilselanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina 7a - p;



7-(Fenilselanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina 7a;

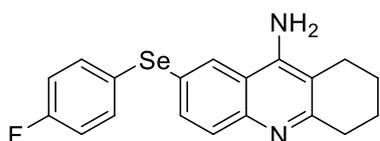
Rendimento: 0,154 g (87%); sólido amarelo; p.f.: 204 – 206 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 6,50 (s, 2H), 2,84 – 2,81 (m, 2H), 2,56 – 2,53 (m, 2H), 1,82 – 1,77 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DEMO-*d*₆) δ 158,3, 148,0, 145,9, 133,8, 132,4, 130,6, 129,5, 129,4, 129,0, 126,7, 121,9, 117,7, 109,7, 33,6, 23,7, 22,6, 22,5. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 407,5. EM (intensidade relativa) *m/z*: 354 (M⁺, 70), 273 (100), 258 (14), 195 (16), 168 (9), 129 (11), 77 (15), 51 (11). EMAR calculada para C₁₉H₁₉N₂Se [M+H]⁺: 355,0708. Encontrada: 355,0708.



7-(4-Toluilselanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina 7b; Rendimento: 0,109 g (60%); sólido amarelo; p.f.: 194 – 196 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44

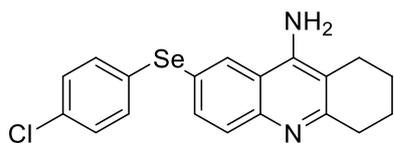
5. Parte Experimental

(dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 2,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89 - 1,68 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,1, 147,8, 145,8, 136,6, 133,2, 131,6, 130,2, 129,3, 128,1, 127,9, 122,9, 117,7, 109,7, 33,6, 23,7, 22,6, 22,5, 20,6. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 397,8. EM (intensidade relativa) m/z : 368 (M+, 66), 287 (100), 272 (15), 195 (12), 143 (9), 91 (10), 65 (7). EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Se}$ [M+H] $^+$: 369,0864. Encontrada: 369,0859.



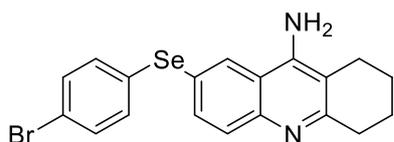
7-((4-Fluorofenil)selanil)-1,2,3,4-

tetrahidroacridin-9-amina 7c; Rendimento: 0,171 g (75%); sólido amarelo; p.f.: 219 – 221 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 2,83 – 2,80 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 2H), 1,82 – 1,77 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162,7 (d, $J = 242$ Hz), 158,3, 147,9, 145,9, 133,4 (d, $J = 7,7$ Hz), 133,3, 129,5, 128,4, 127,0 (d, $J = 3,2$ Hz), 122,5, 117,7, 116,6 (d, $J = 21,7$ Hz), 109,7, 33,6, 23,7, 22,6, 22,4. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 401,2 (d, $J_{\text{Se-F}} = 6,1$ Hz). EM (intensidade relativa) m/z : 372 (M+, 66), 291 (100), 276 (19), 264 (9), 195 (15), 181 (7), 168 (9), 146 (11), 138 (13).

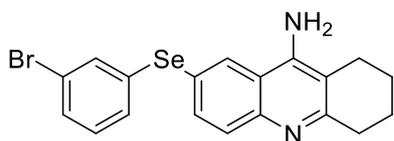


7-((4-Clorofenil)selanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-

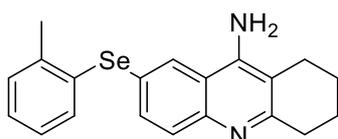
9-amina 7d; Rendimento: 0,097 g (50%); sólido marrom; p.f.: 207 – 209 °C. RMN ^1H (400 MHz, DEMO- d_6) δ 8,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,37 – 7,23 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DEMO- d_6) δ 158,5, 148,0, 146,1, 133,9, 132,0, 131,5, 129,7, 129,4, 129,4, 121,4, 117,8, 109,8, 33,6, 23,7, 22,6, 22,5. RMN ^{77}Se (77 MHz, DEMO- d_6) δ 405,4. EM (intensidade relativa) m/z : 388 (M+, 74), 307 (100), 195 (18), 154 (18), 115 (7), 75 (8).

**7-((4-Bromofenil)selanil)-1,2,3,4-**

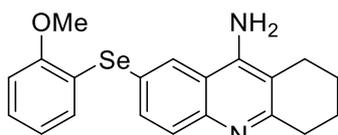
tetrahidroacridin-9-amina 7e; Rendimento: 0,110 g (51%); sólido amarelo; p.f.: 211 – 213 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 – 8,47 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 2,84 – 2,81 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,5, 148,0, 146,0, 133,9, 132,2, 132,2, 132,2, 129,7, 129,5, 121,2, 119,8, 117,8, 109,7, 33,6, 23,7, 22,5, 22,4. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 405,4. EM (intensidade relativa) *m/z*: 432 (M⁺, 100), 353 (91), 276 (9), 195 (24), 168 (20), 128 (13), 75 (11), 44 (10).

**7-((3-Bromofenil)selanil)-1,2,3,4-**

tetrahidroacridin-9-amina 7f; Rendimento: 0,1018 g (53%); sólido amarelo; p.f.: 214 – 216 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 – 8,54 (m, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,42 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 2,83 – 2,81 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 2H), 1,89 – 1,73 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,7, 148,1, 146,2, 135,6, 134,3, 131,8, 131,4, 130,1, 129,8, 129,3, 128,9, 122,6, 120,8, 117,8, 109,8, 33,7, 23,7, 22,6, 22,5. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 418,5.

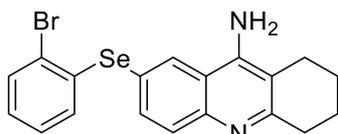
**7-(o-Toluiselanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina**

7g; Rendimento: 0,110 g (60%); sólido amarelo; p.f.: 213 – 215 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 2,85 – 2,78 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,3, 147,8, 145,9, 137,4, 133,8, 133,2, 130,5, 130,2, 129,6, 129,1, 126,8, 126,8, 121,4, 117,9, 109,7, 33,6, 23,7, 22,6, 22,5, 21,5. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 367,8. EM (intensidade relativa) *m/z*: 368 (M⁺, 98), 287 (100), 272 (13), 259 (7), 198 (35), 182 (13), 168 (11), 143 (8), 115 (7), 91 (15), 65 (9).



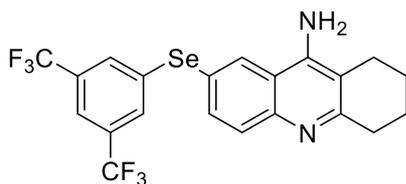
7-((2-Metoxifenil)selanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-

amina 7h; Rendimento: 0,079 g (52%); sólido amarelo; p.f.: 207 – 209 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 – 8,59 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,94 – 2,85 (m, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,12 – 1,59 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,0, 156,0, 148,5, 146,6, 135,8, 131,3, 129,9, 128,8, 127,7, 123,0, 122,1, 120,1, 118,4, 111,3, 110,2, 56,3, 34,0, 24,1, 23,0, 22,9. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 355,9. EM (intensidade relativa) *m/z*: 384 (M+, 86), 304 (100), 287 (28), 195 (13), 144 (11), 77 (10).



7-((2-Bromofenil)selanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-

amina 7i; Rendimento: 0,116 g (54%); sólido amarelo; p.f.: 239 – 241 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,56 – 2,52 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,9, 148,3, 146,4, 136,7, 135,3, 132,7, 131,7, 129,9, 129,1, 128,5, 127,6, 121,6, 120,1, 118,1, 109,8, 33,6, 23,7, 22,5, 22,4. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, DMSO-*d*₆) δ 425,0. EM (intensidade relativa) *m/z*: 432 (M+, 100), 353 (55), 335 (6), 276 (10), 195 (21), 181 (11), 168 (19), 154 (10), 128 (12), 115 (10), 77 (11), 44 (12).

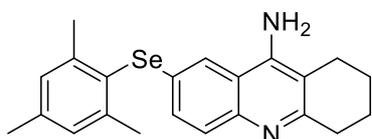


7-((3,5-Bis(trifluorometil)fenil)selanil)-1,2,3,4-

tetrahidroacridin-9-amina 7j; Rendimento: 0,1077 g (62%); sólido amarelo; p.f.: 210 – 212 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 3H), 7,68 – 7,66 (m, 2H), 6,57 (s, 2H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,1, 148,2, 146,4, 137,9, 134,5, 131,0, 130,9 (q, *J* = 32 Hz), 130,1, 129,3 (q, *J* = 3 Hz), 122,9 (q, *J* = 272

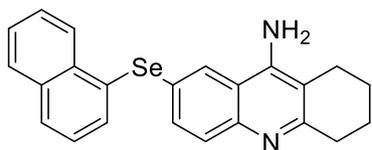
5. Parte Experimental

Hz), 119,8 (q, $J = 3$ Hz), 119,5, 118,0, 110,0, 33,7, 23,7, 22,5, 22,4. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 433,3. EM (intensidade relativa) m/z : 490 (M^+ , 100), 409 (68), 276 (7), 236 (6), 195 (18), 168 (8).



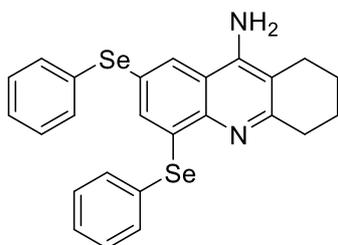
7-(Mesitylselanil)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina

7k; Rendimento: 0,079 g (40%); sólido amarelo; p.f.: 216 – 218 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 2,78 – 2,75 (m, 2H), 2,53 – 2,52 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,80 – 1,74 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157,3, 147,3, 145,0, 142,6, 138,7, 129,1, 128,9, 128,9, 127,2, 125,7, 122,8, 117,8, 109,6, 33,5, 24,0, 23,7, 22,6, 22,6, 20,6. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 292,5.



7-(naftalen-1-ilselanil)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina

7l; Rendimento: 0,061 g (30%); sólido amarelo; p.f.: 179 – 181 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 – 8,57 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 4H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 2,82 – 2,79 (m, 2H), 2,56 – 2,54 (m, 2H), 1,82 – 1,77 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,2, 147,9, 145,7, 133,7, 133,1, 132,5, 130,9, 130,7, 129,4, 128,7, 128,1, 128,1, 127,0, 126,5, 126,3, 126,2, 122,3, 117,8, 109,7, 33,5, 23,7, 22,5, 22,4. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 353,7. EMAR calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Se}$ [$M+H$] $^+$: 405,0864. Encontrada: 405,0858.

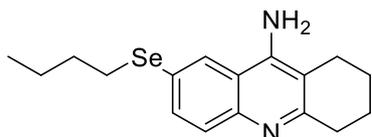


5,7-Bis(fenilselanil)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina

7m; Rendimento: 0,200 g (79%); sólido amarelo; p.f.: 175 – 177 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 – 8,30 (m, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 2H), 7,43 – 7,39

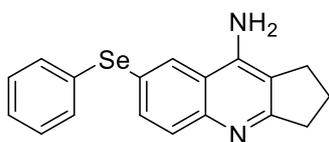
5. Parte Experimental

(m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 5H), 6,73 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 2,86 – 2,83 (m, 2H), 2,56 – 2,53 (m, 2H), 1,85 – 1,79 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DEMO- d_6) δ 157,4, 148,2, 142,8, 137,8, 136,8, 131,3, 131,2, 129,8, 129,5, 129,3, 128,9, 127,3, 127,1, 124,5, 123,2, 116,8, 110,6, 33,6, 23,7, 22,5, 22,4. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 414,4, 389,0. EM (intensidade relativa) m/z : 510 (M^+ , 42), 429 (21), 353 (100), 349 (30), 273 (24), 257 (11), 195 (11), 167 (12), 129 (14), 116 (33), 97 (21), 88 (29).



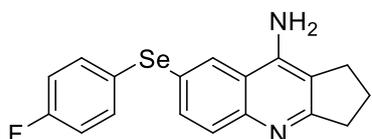
7-(Butilselanil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina

7o; Rendimento: 0,033 g (20%); líquido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 3,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,82 – 2,79 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 2H), 1,80 (d, $J = 5,8$ Hz, 4H), 1,60 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,37 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157,0, 147,7, 144,8, 132,0, 128,2, 124,9, 123,7, 117,6, 109,4, 33,3, 31,7, 26,9, 23,6, 22,5, 22,4, 22,3, 13,4. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 280,7.



7-(Fenilselanil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina

7p; Rendimento: 0,107 g (63%); sólido amarelo; p.f.: 188 – 190 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 6,65 (s, 2H), 2,91 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,05 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167,1, 147,8, 146,2, 133,9, 132,3, 130,7, 129,5, 129,4, 129,0, 126,8, 122,2, 118,3, 114,1, 34,5, 27,7, 22,2. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 404,2. EM (intensidade relativa) m/z : 340 (M^+ , 42), 259 (100), 207 (13), 182 (22), 154 (13), 129 (12), 77 (16), 51 (11). EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Se}$ [$M+H$] $^+$: 341,0551. Encontrada: 341,0542.

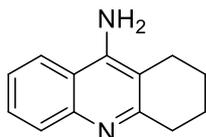


7-((4-Fluorofenil)selanil)-2,3-dihidro-1H-

ciclopenta[b]quinolin-9-amina 7q; Rendimento: 0,1246 g (69%); sólido

5. Parte Experimental

amarelo; p.f.: 152 – 154 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167,8, 162,0 (d, $J = 247$ Hz), 148,5, 146,4, 133,9 (d, $J = 8$ Hz), 133,7, 130,2, 129,0, 127,5 (d, $J = 3$ Hz), 123,1, 118,8, 117,1 (d, $J = 21$ Hz), 114,6, 35,0, 28,1, 22,6. RMN ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) δ 400,2 (d, $J = 6,0$ Hz).



1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-amina; Rendimento: 0,0396 g

(40%); sólido amarelo; p.f.: 167 – 169 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 2,91 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,94-1,95 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157,4, 148,1, 146,4, 127,9, 127,9, 122,6, 121,9, 117,1, 108,9, 33,6, 23,7, 22,7, 22,6. EM (intensidade relativa) m/z : 198 (M^+ , 100), 182 (25), 169 (17), 128 (6), 115 (6), 102 (8), 91 (11), 77 (12).

6. Espectros Seleccionados

6. Espectros Seleccionados

6. Espectros Seleccionados de RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se

6.1 Espectros das arilselani benzenosulfonamidas 3a - q

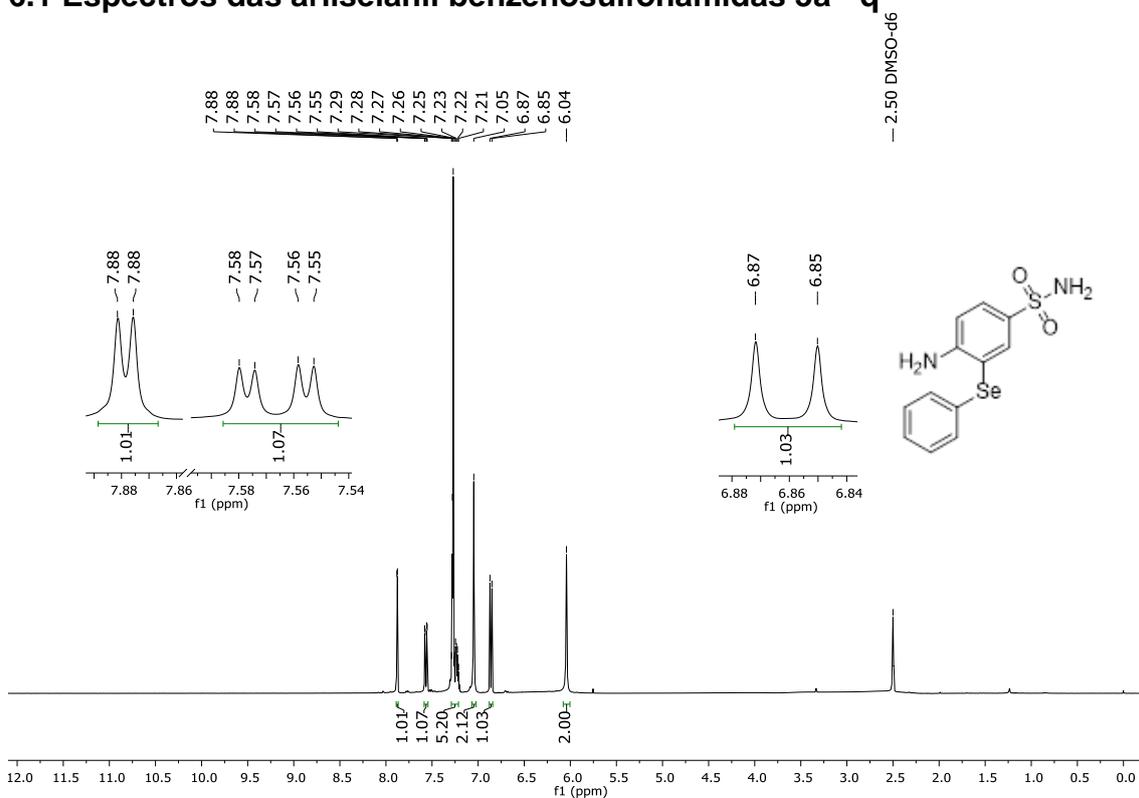


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a

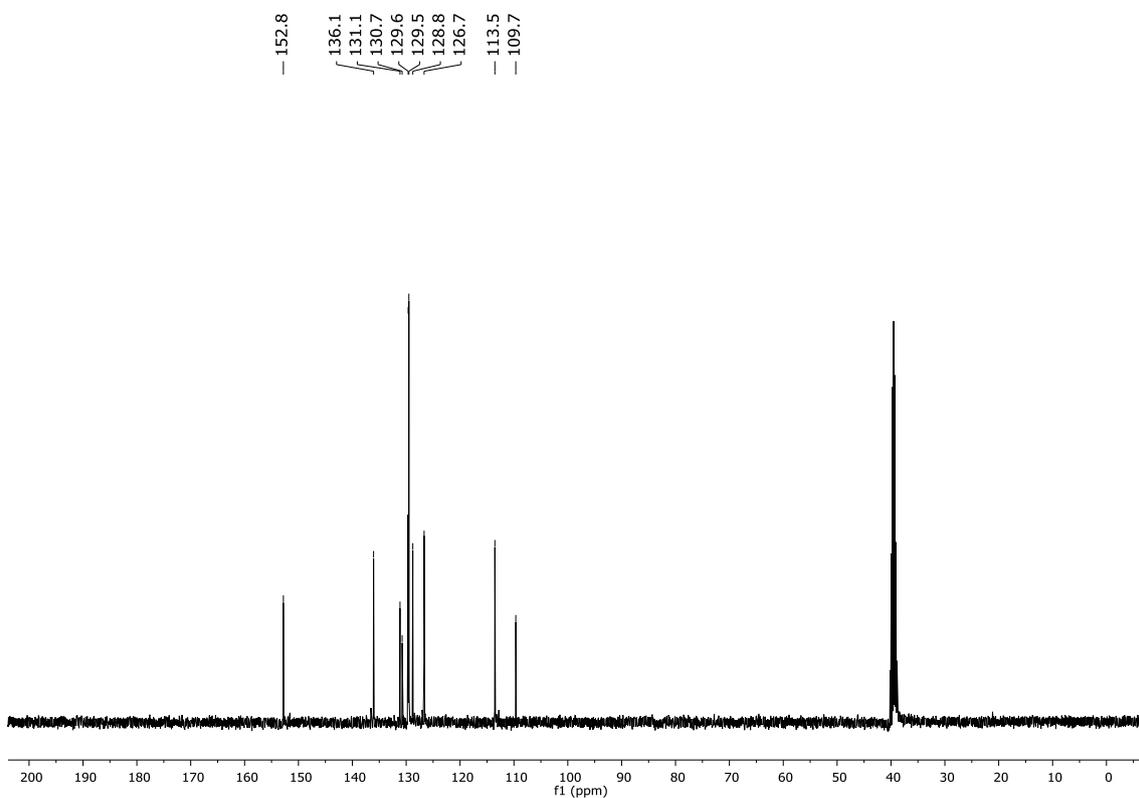


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a

6. Espectros Seleccionados

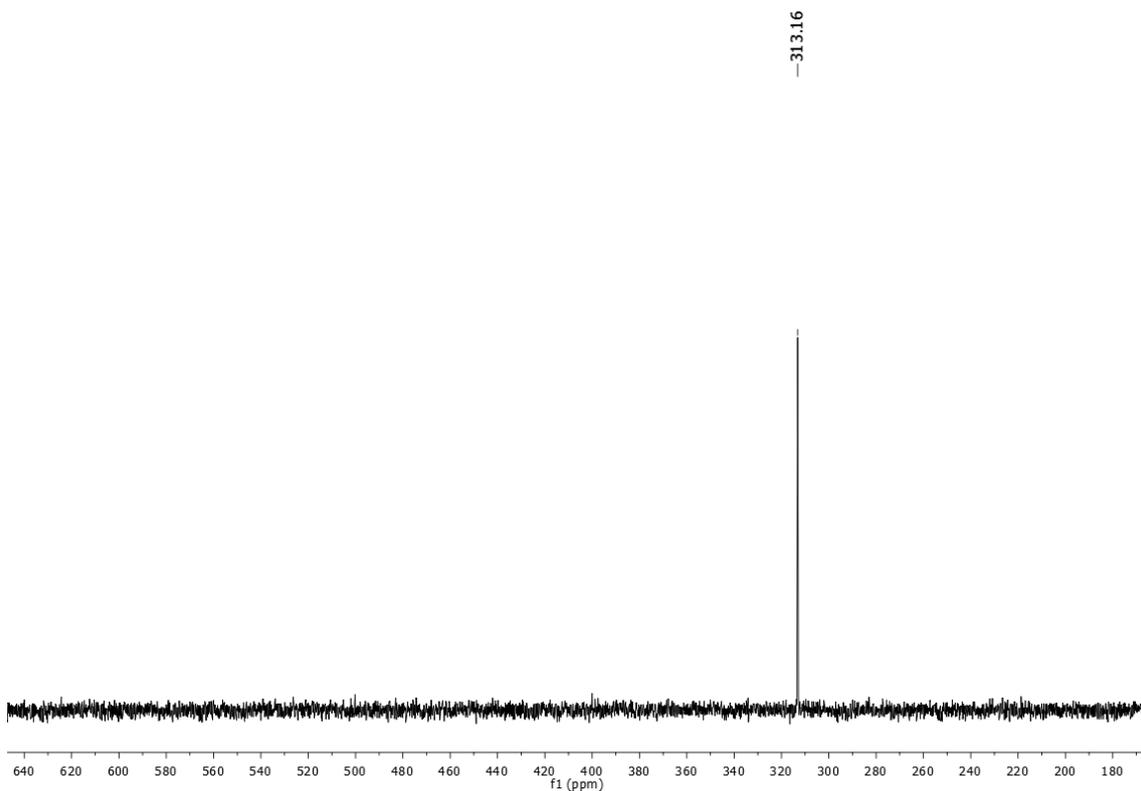


Figura 32. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **3a**.

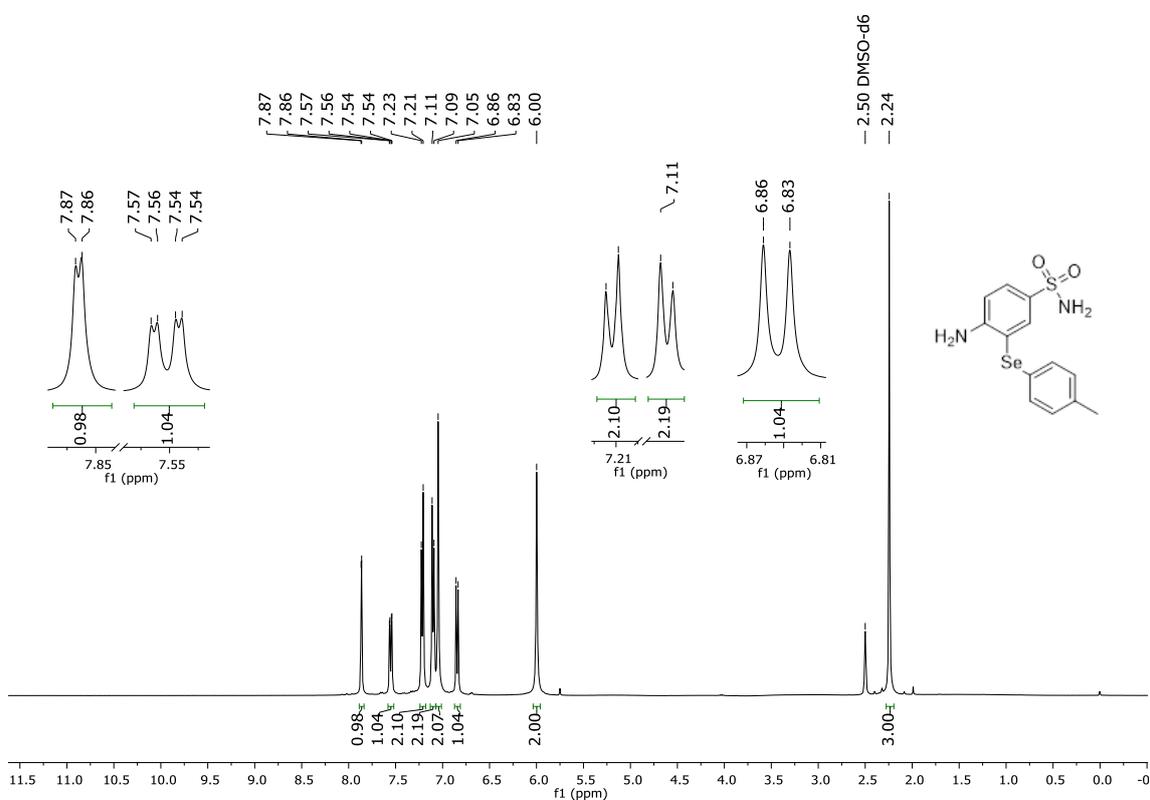


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3b**.

6. Espectros Seleccionados

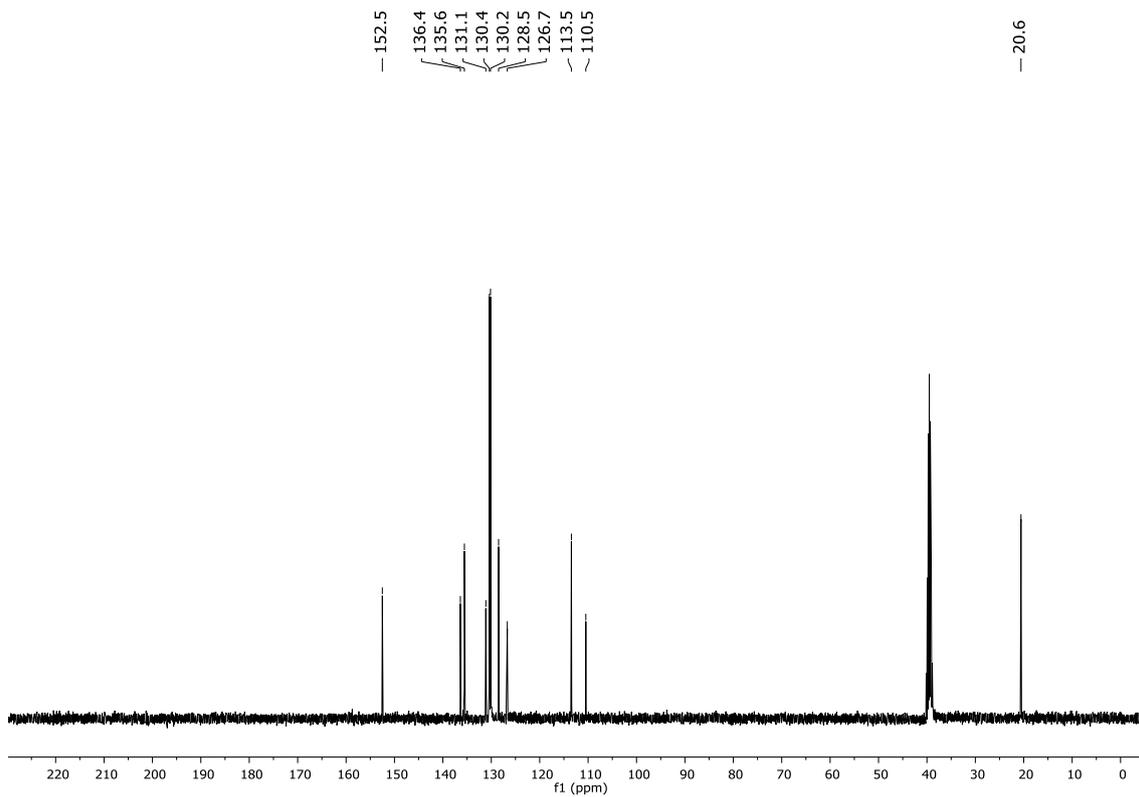


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3b**

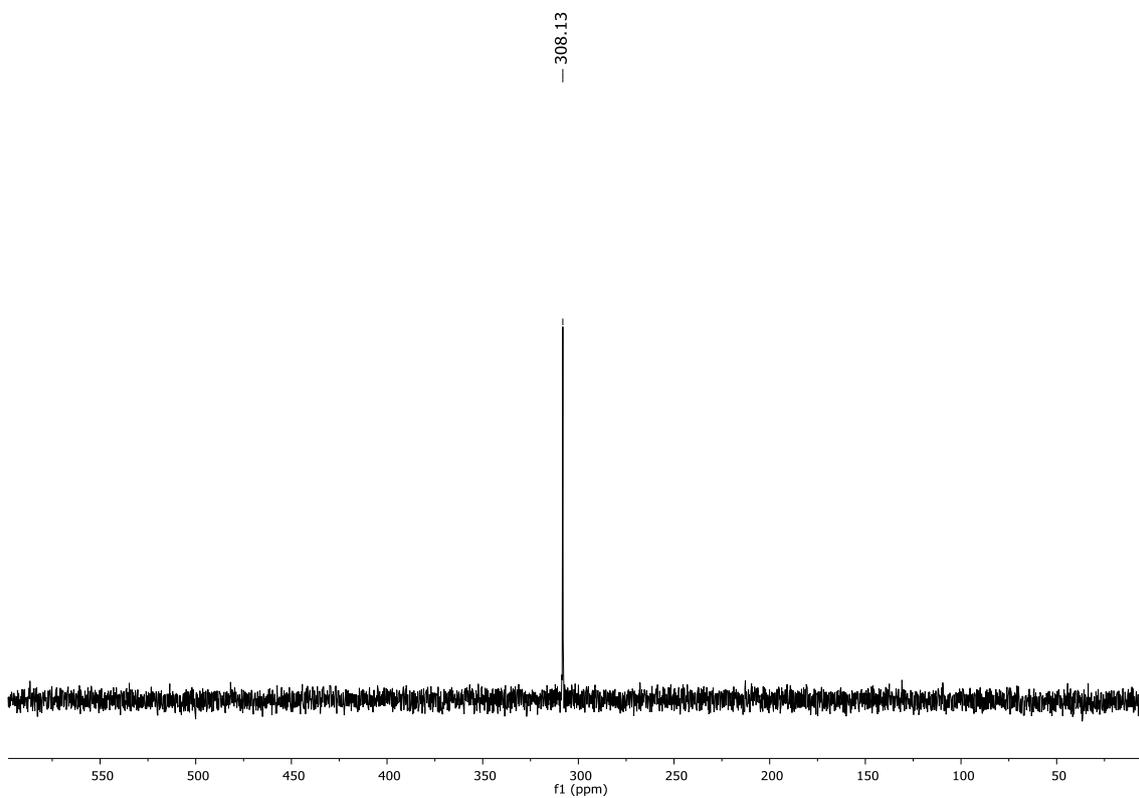


Figura 35. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3b**

6. Espectros Seleccionados

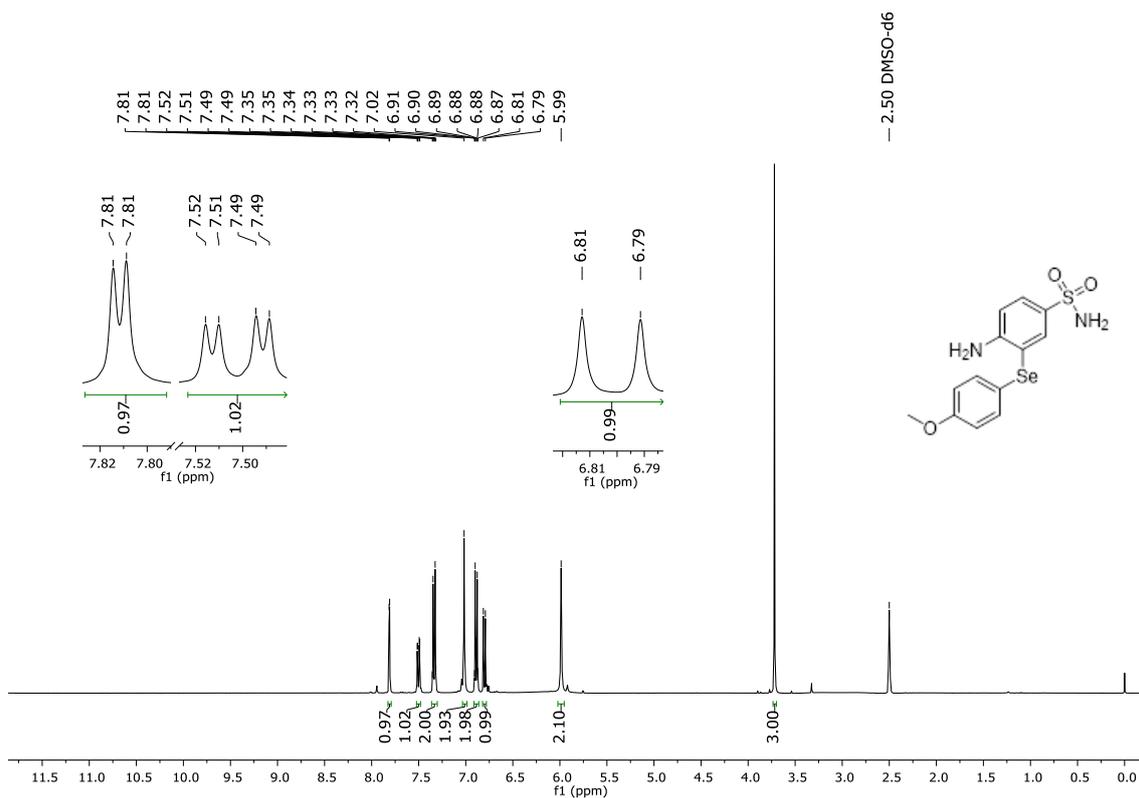


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3c**

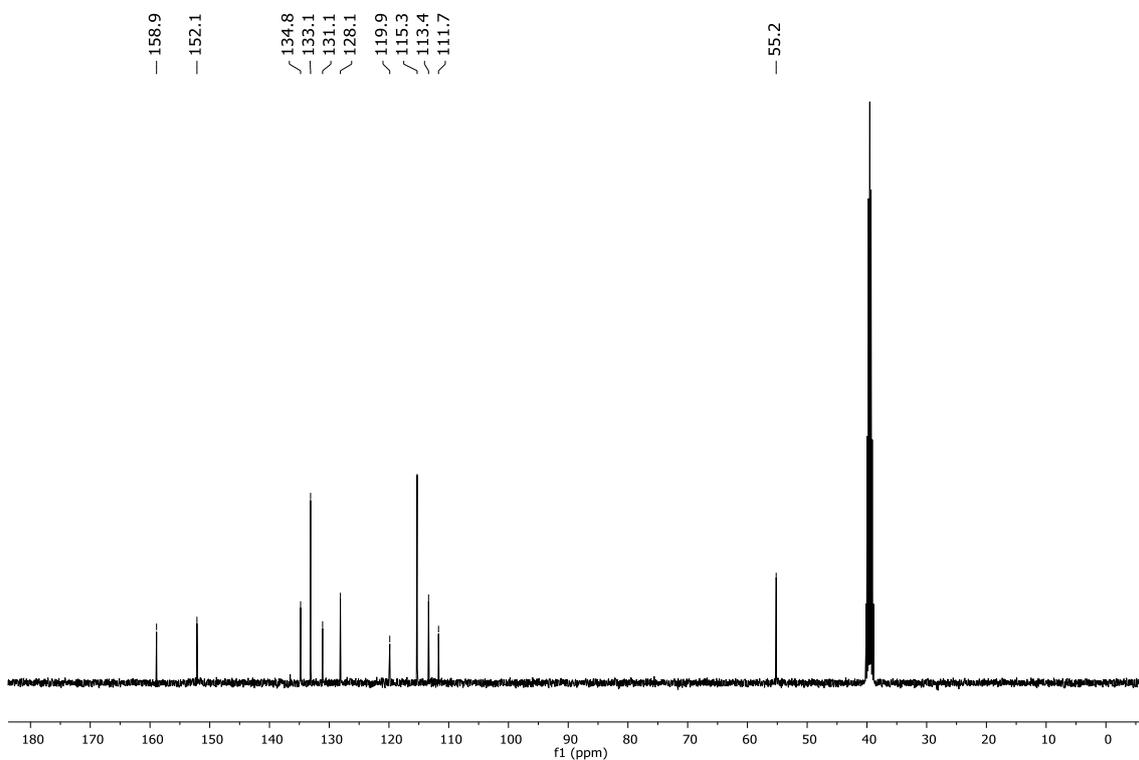


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3c**

6. Espectros Seleccionados

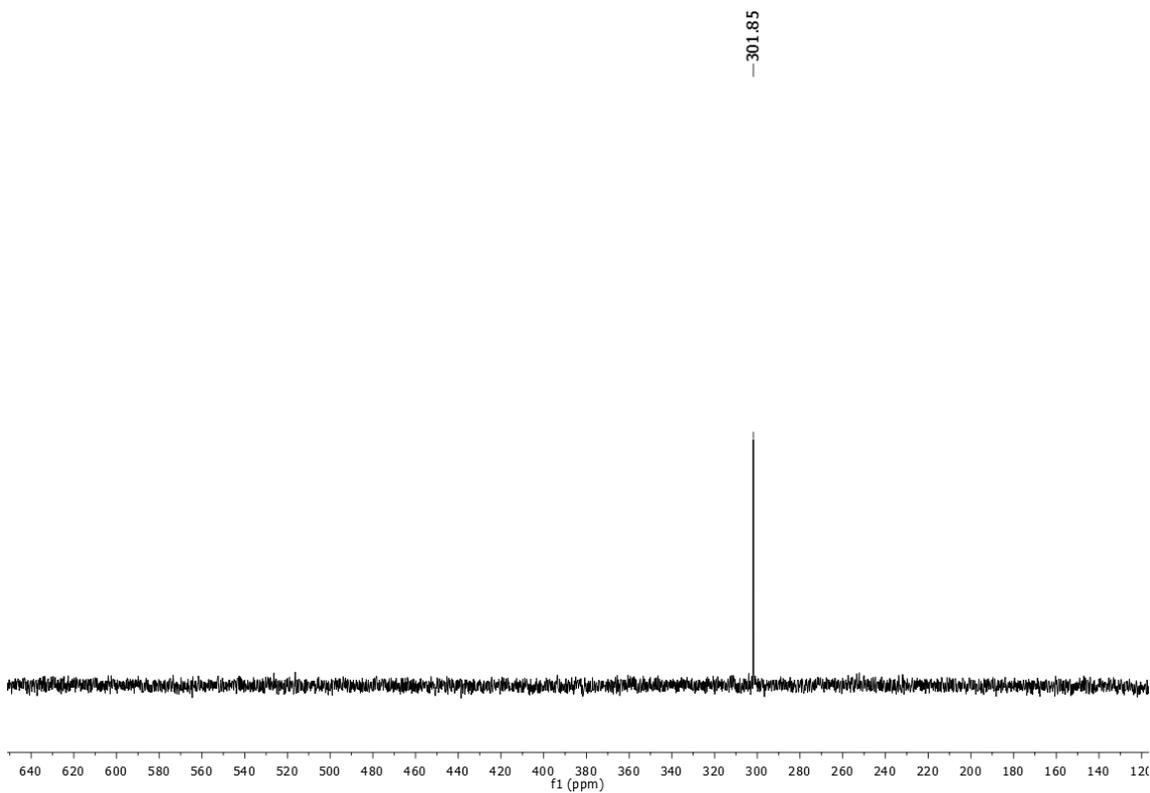


Figura 38. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**

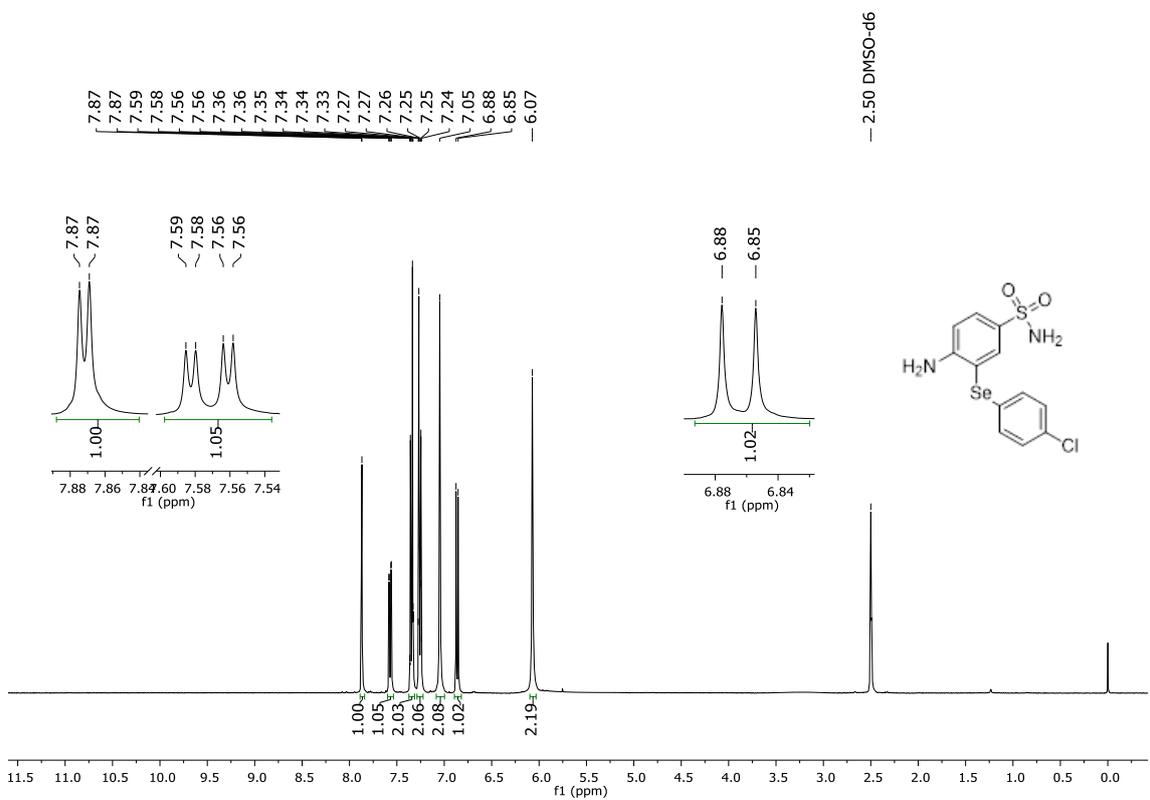


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3d**

6. Espectros Seleccionados

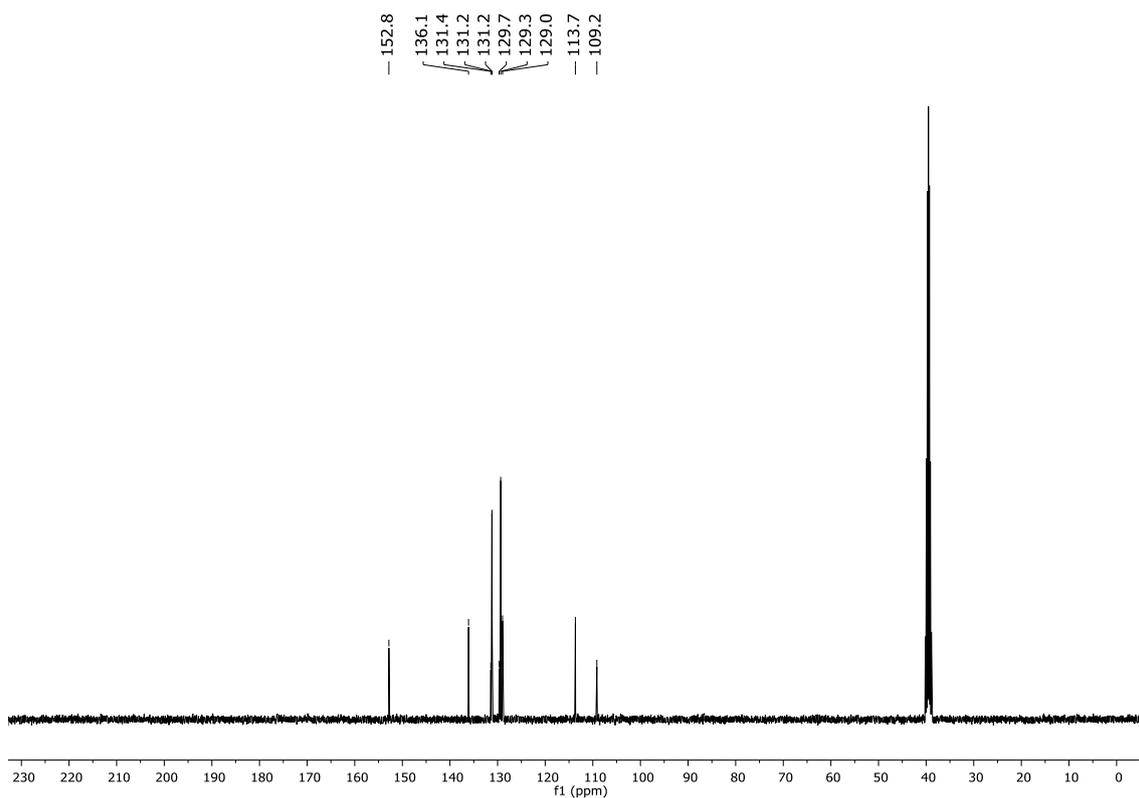


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3d**

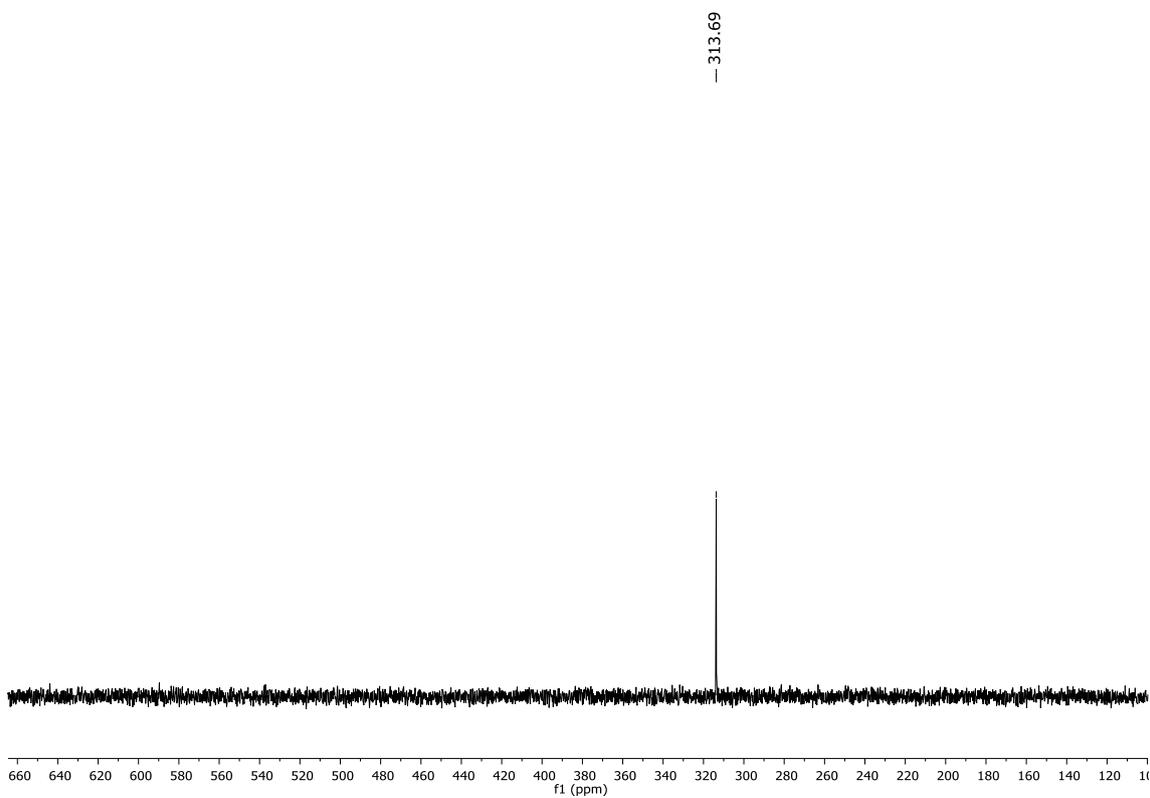


Figura 41. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3d**

6. Espectros Seleccionados

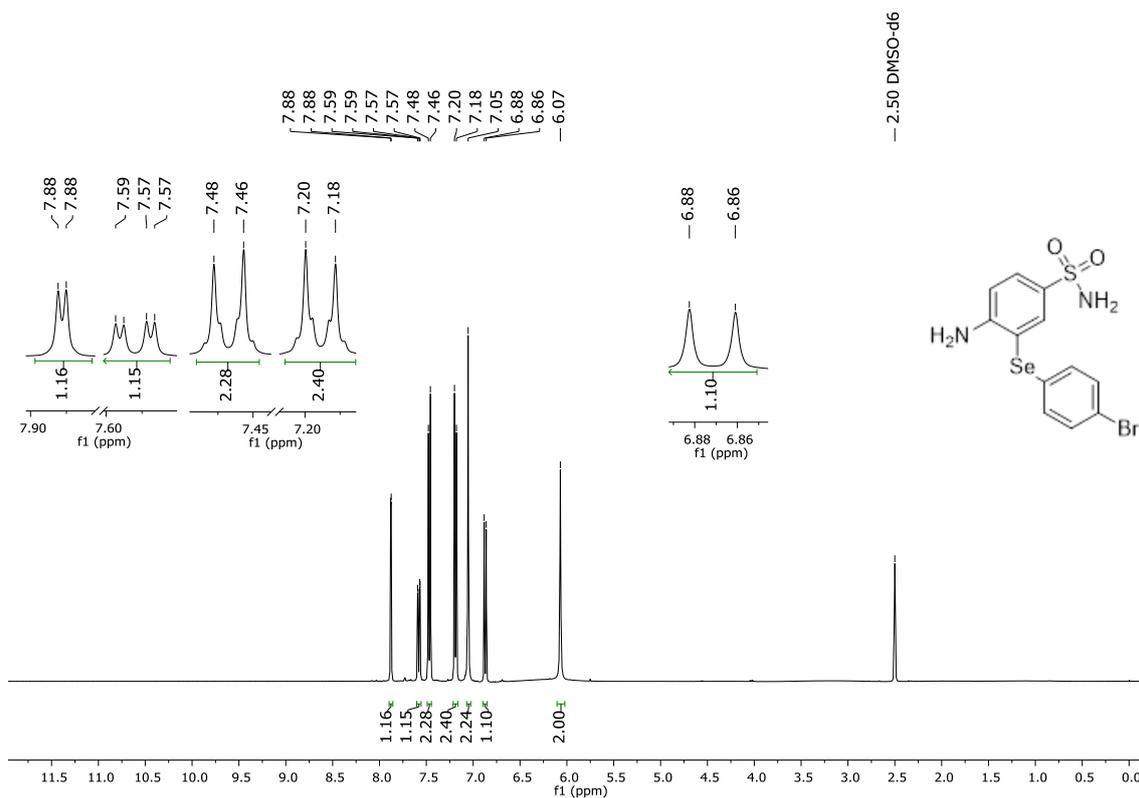


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3e**

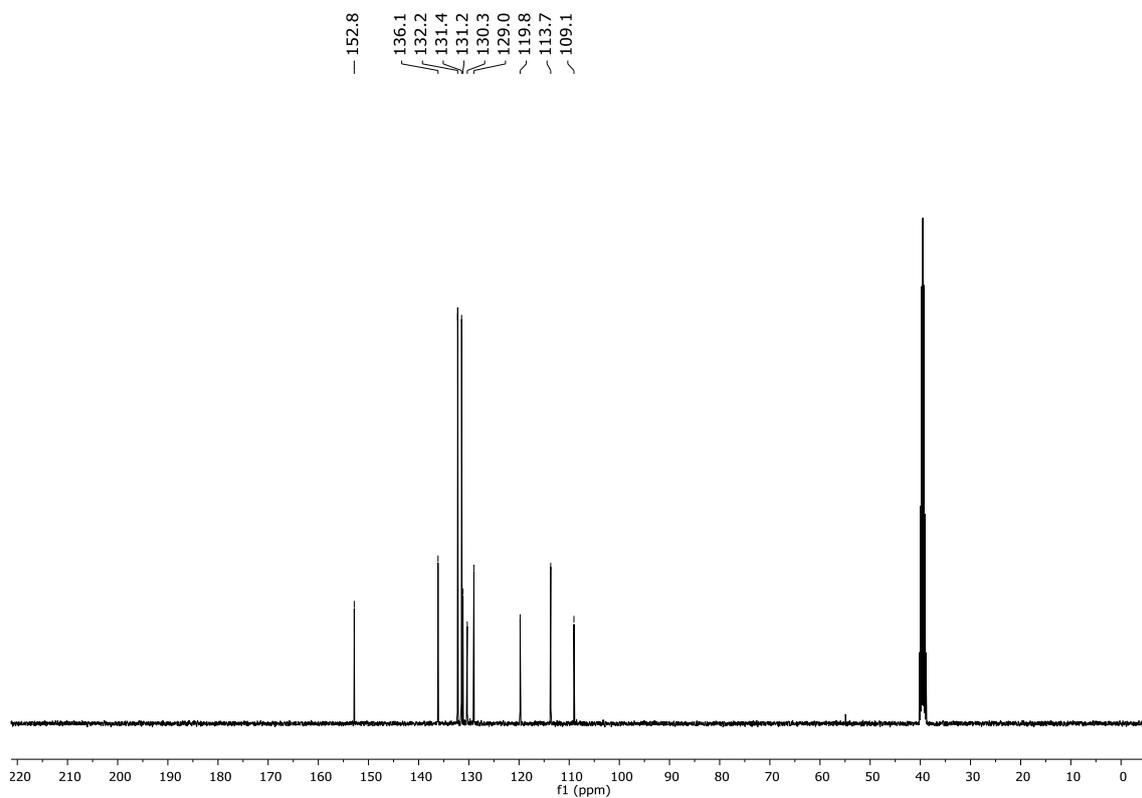


Figura 43. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3e**

6. Espectros Seleccionados

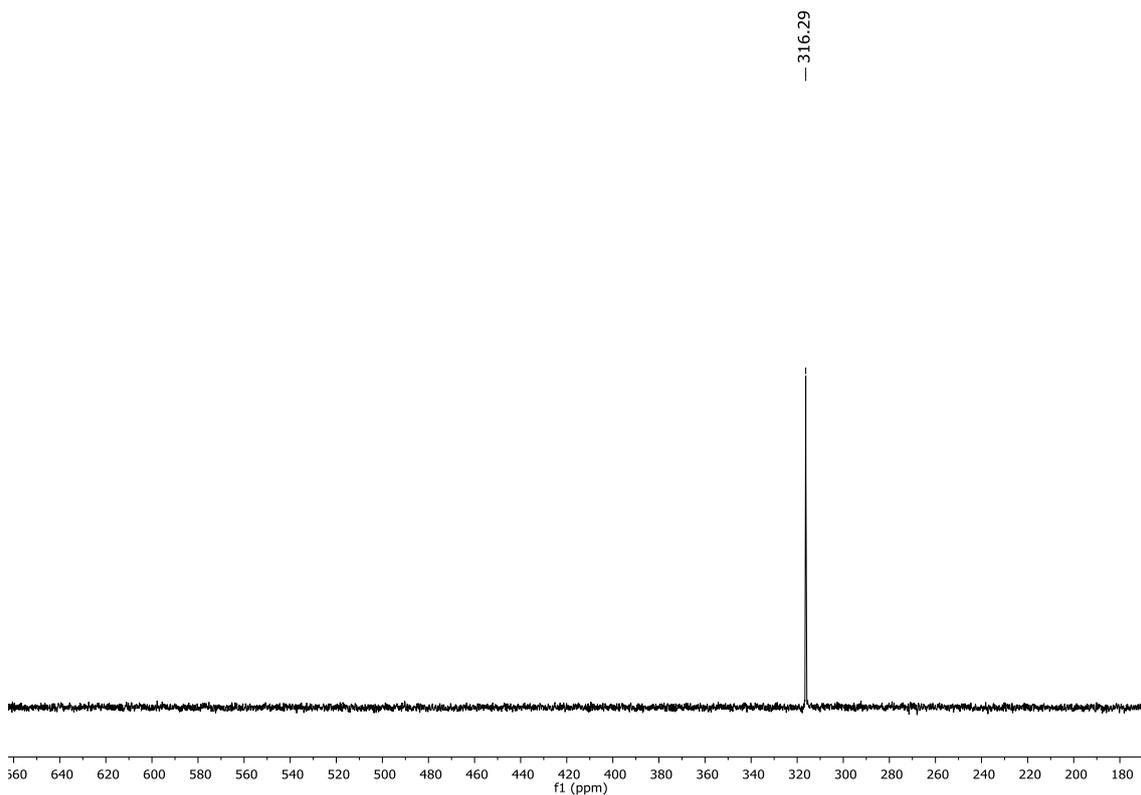


Figura 44. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3e**

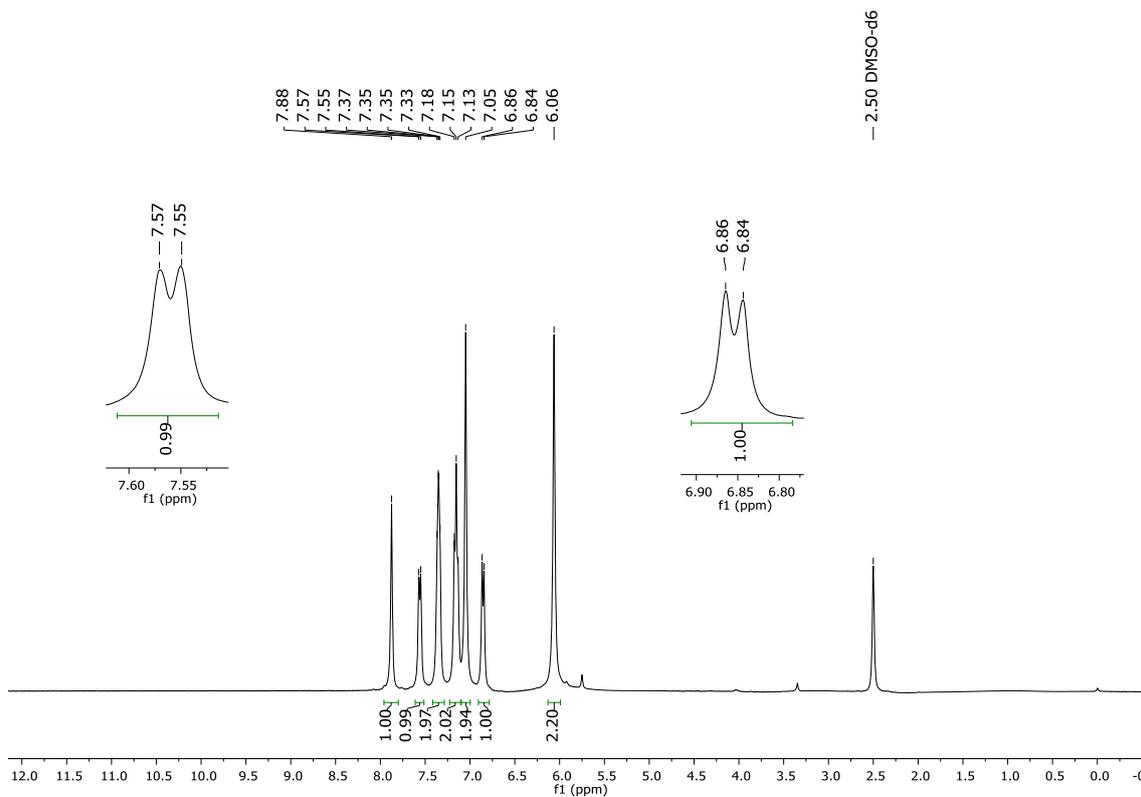


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3f**

6. Espectros Seleccionados

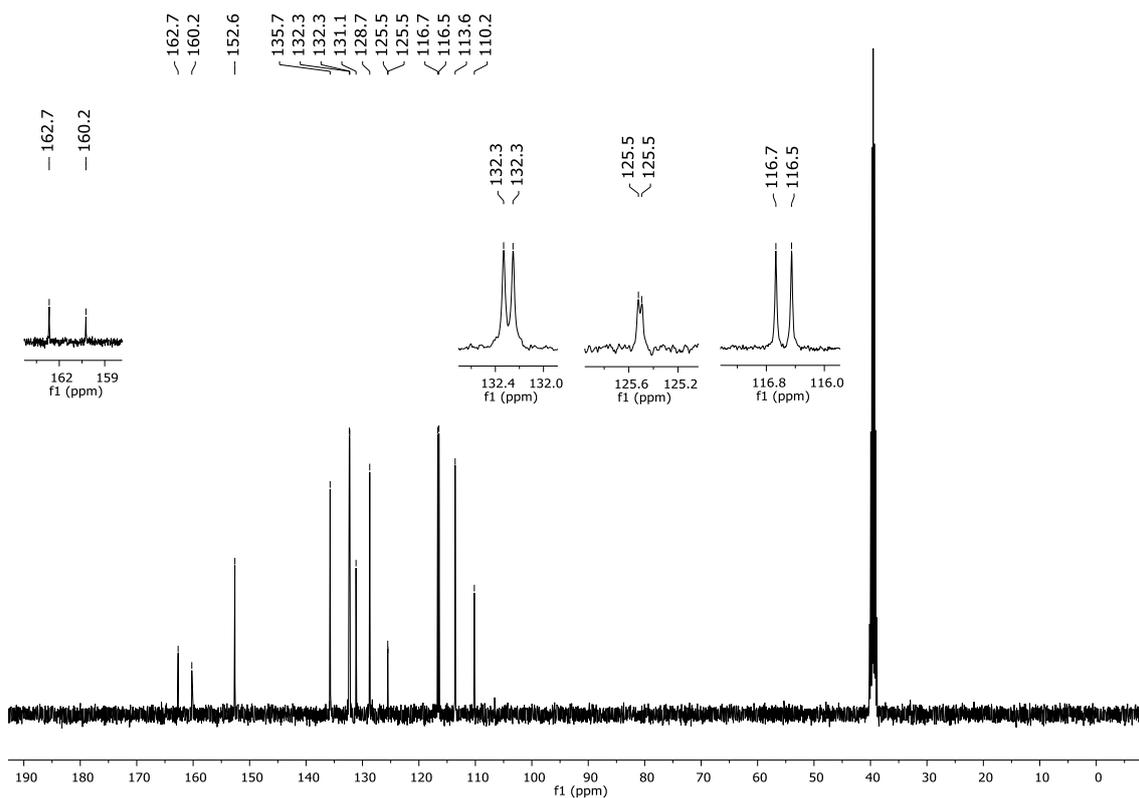


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3f**

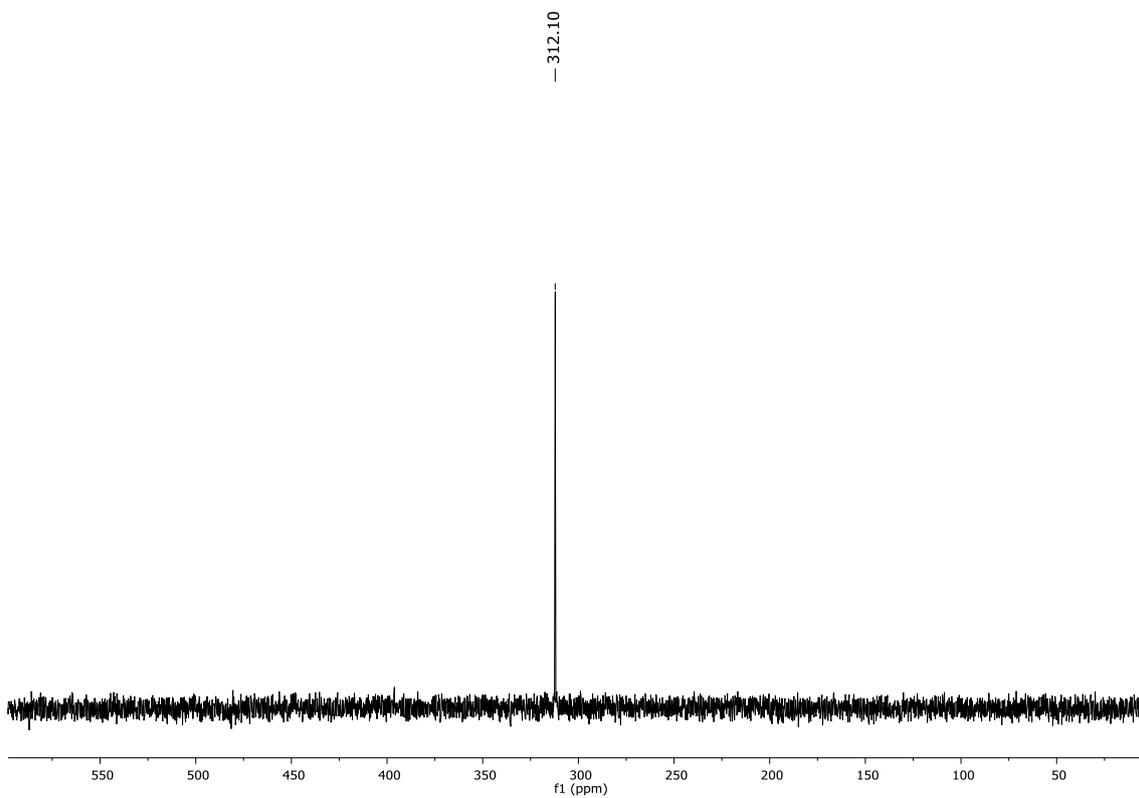


Figura 47. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3f**

6. Espectros Seleccionados

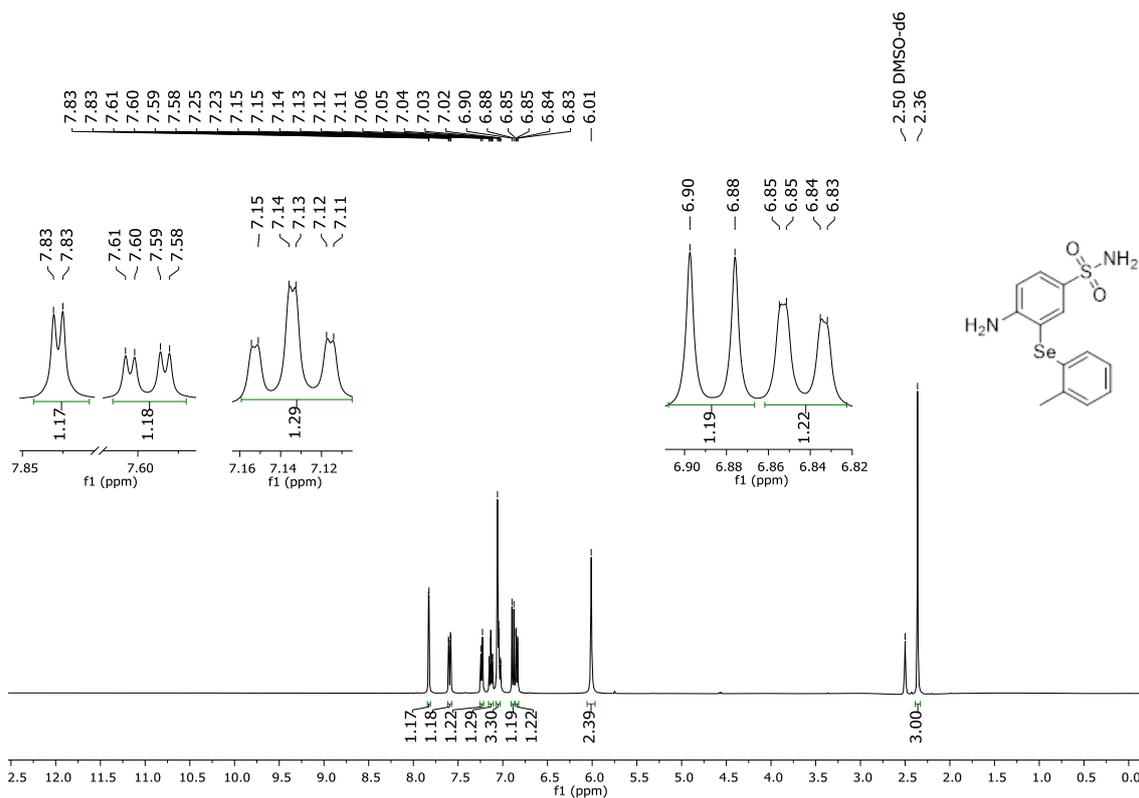


Figura 48. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3g**

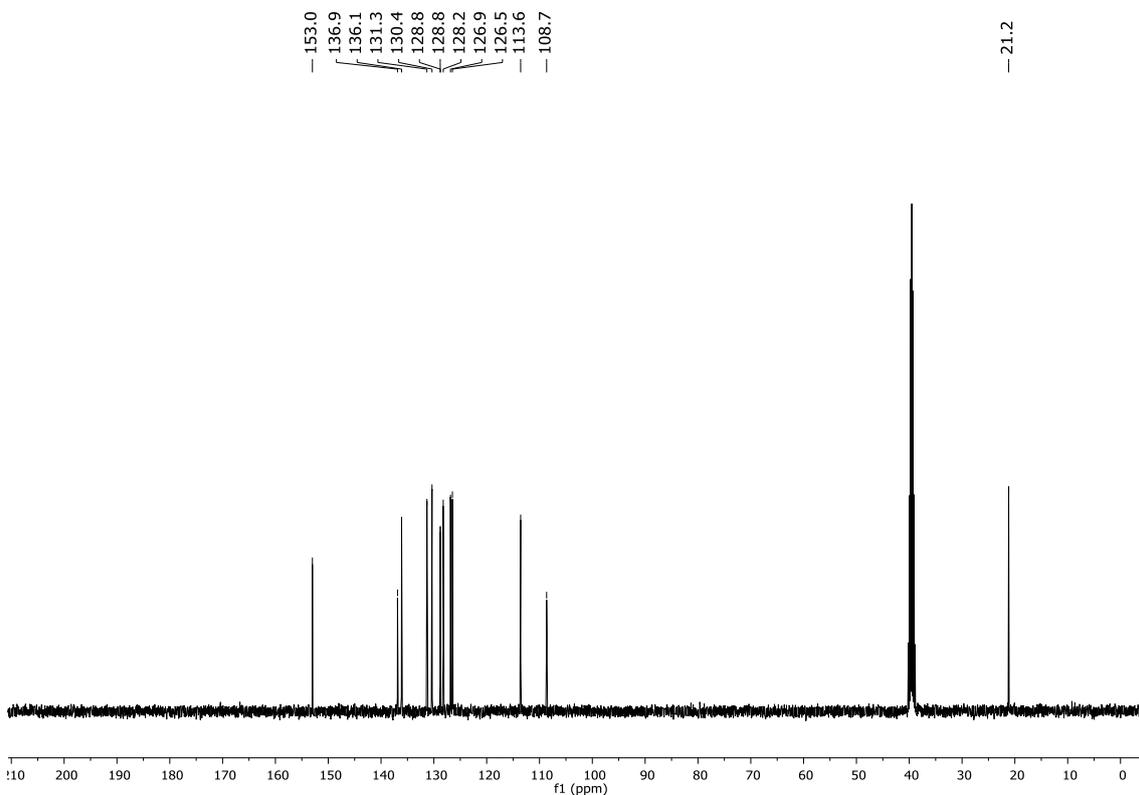


Figura 49. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3g**

6. Espectros Seleccionados

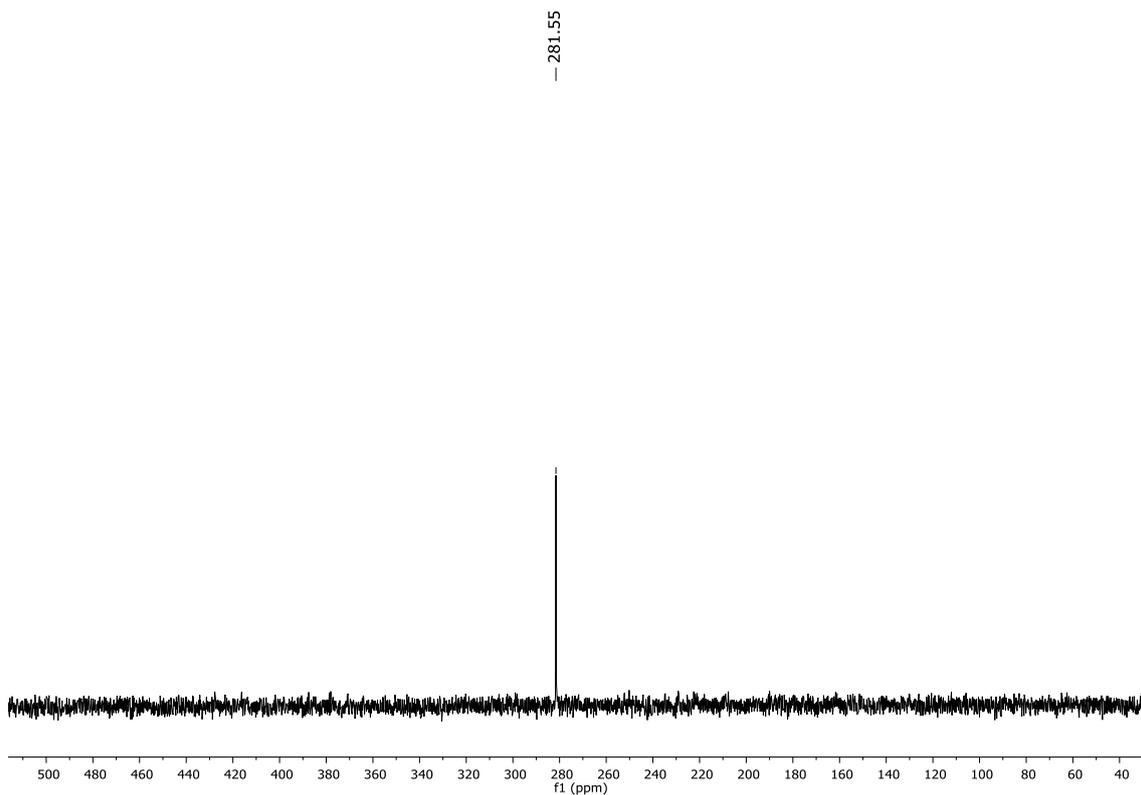


Figura 50. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, DMSO-d_6) do composto **3g**

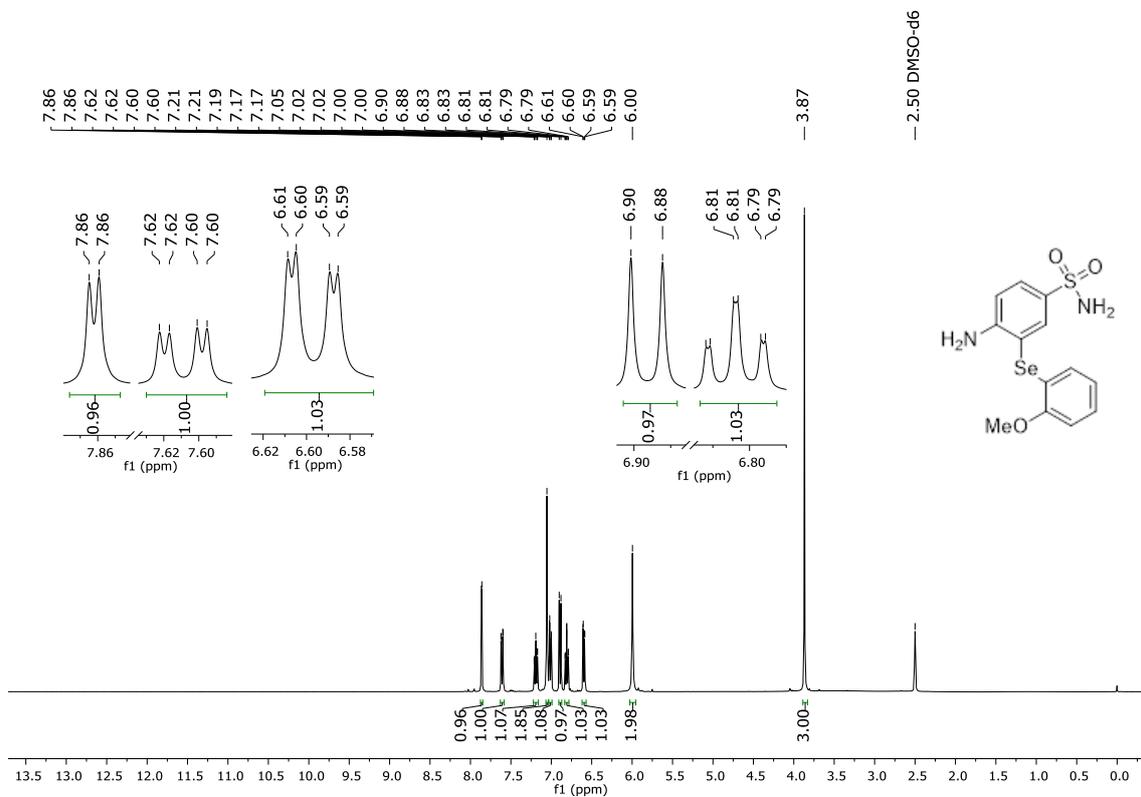


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3h**

6. Espectros Seleccionados

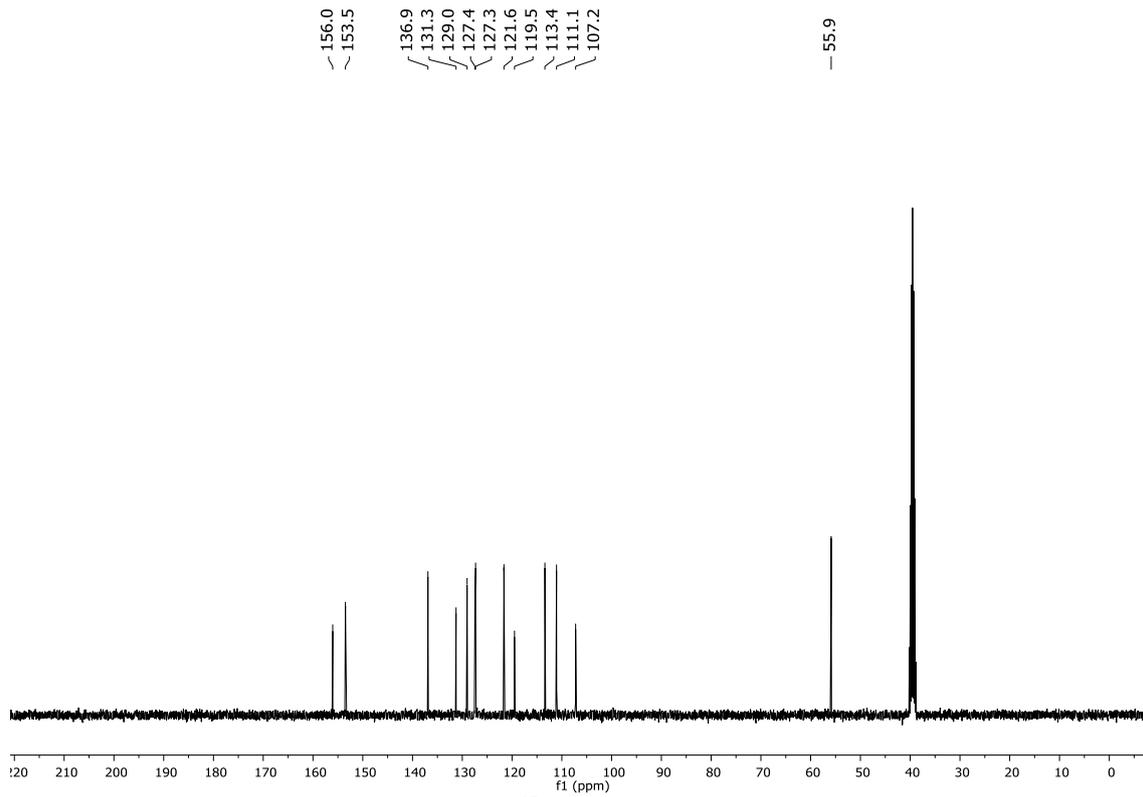


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3h**

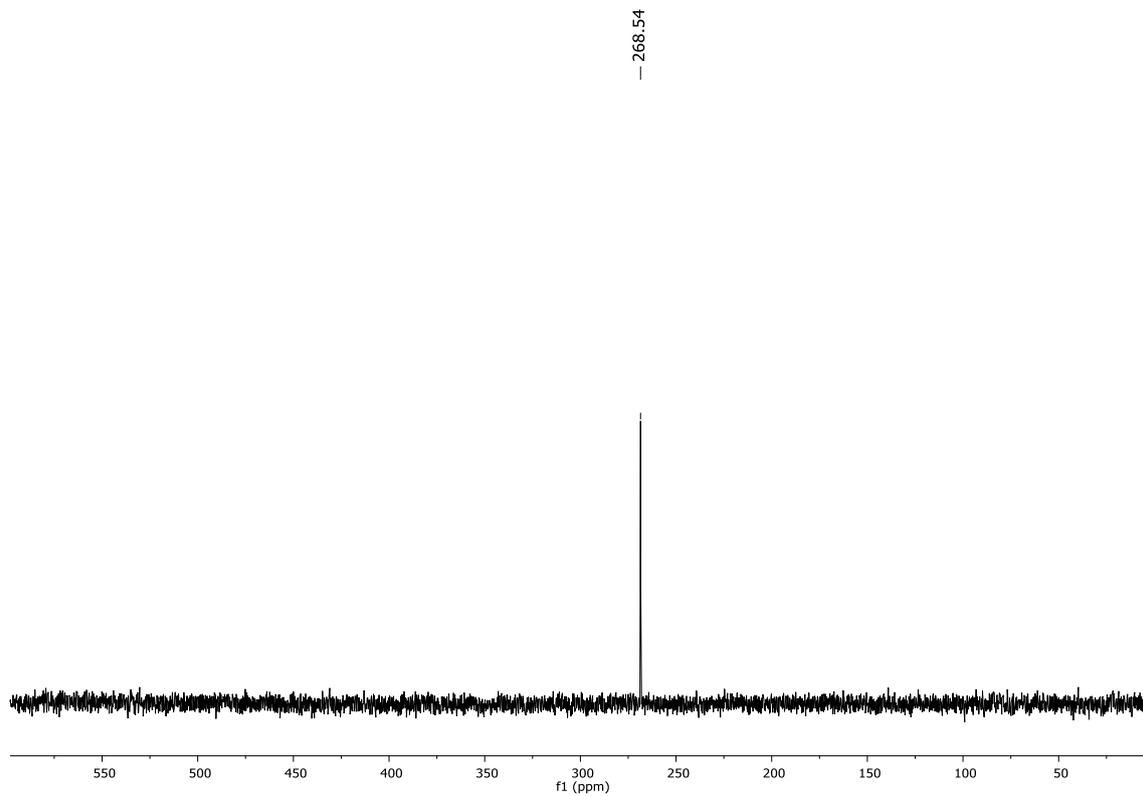


Figura 53. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3h**

6. Espectros Seleccionados

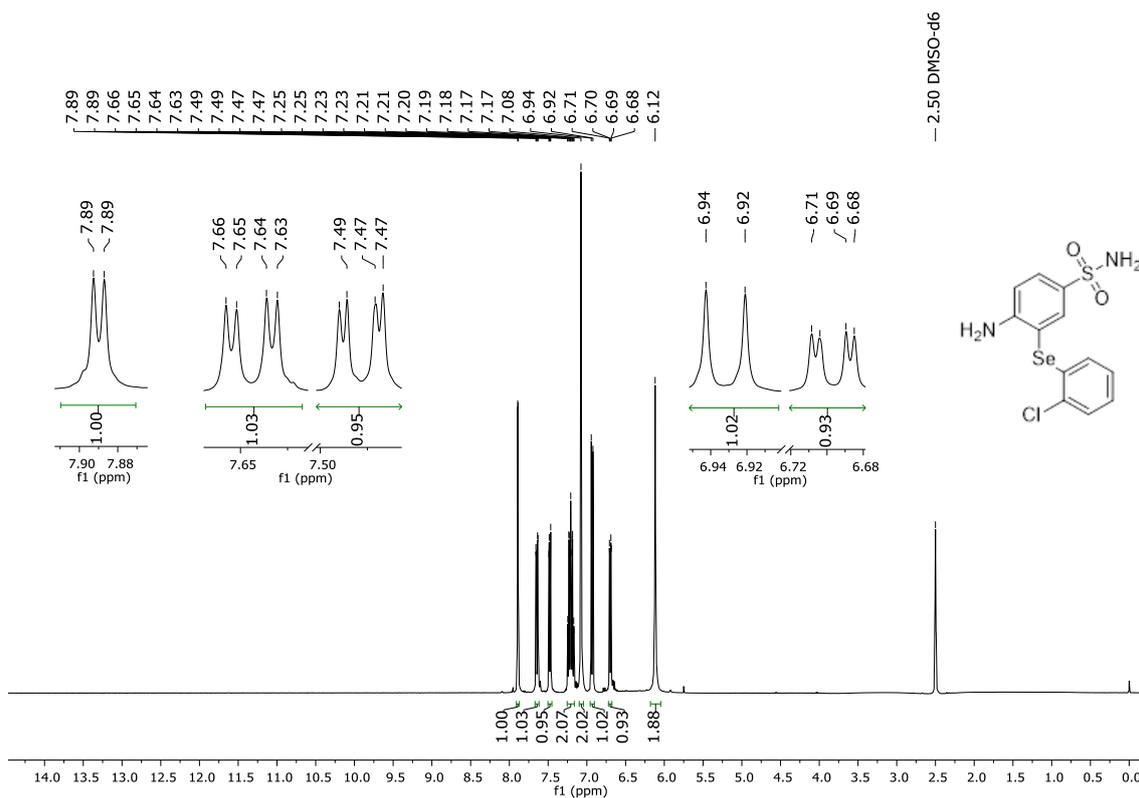


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3i**

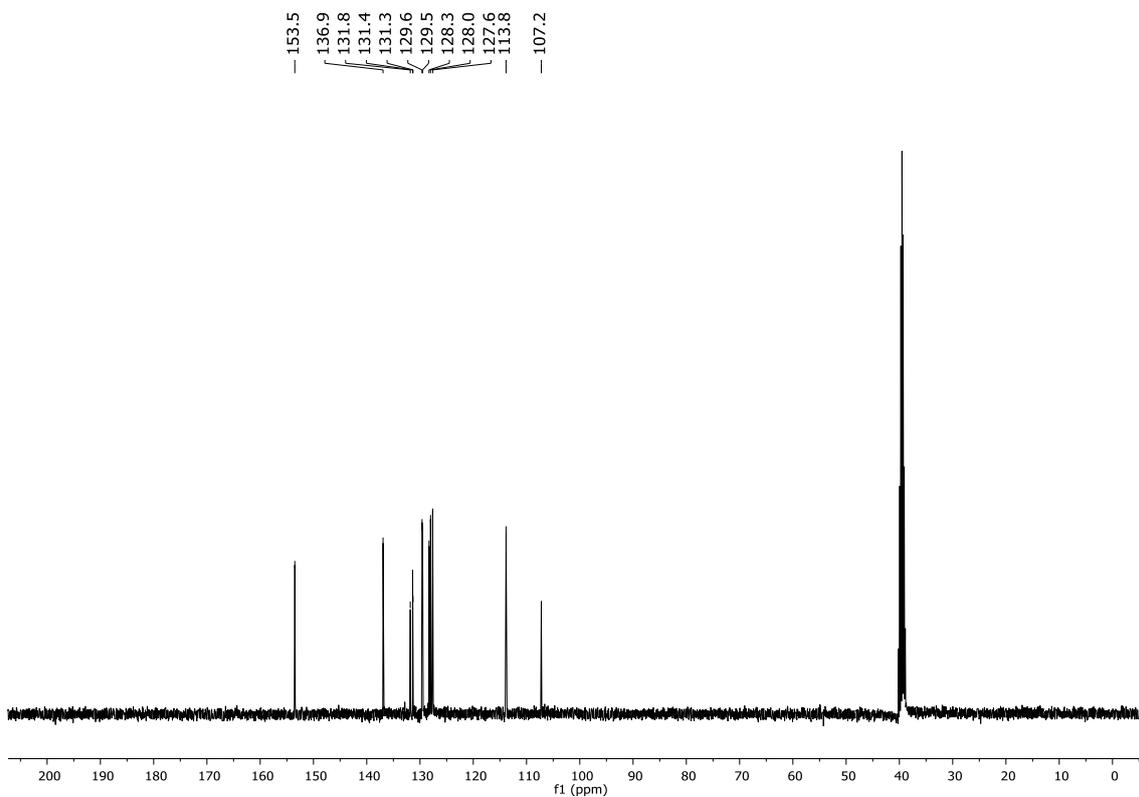


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **3i**

6. Espectros Seleccionados

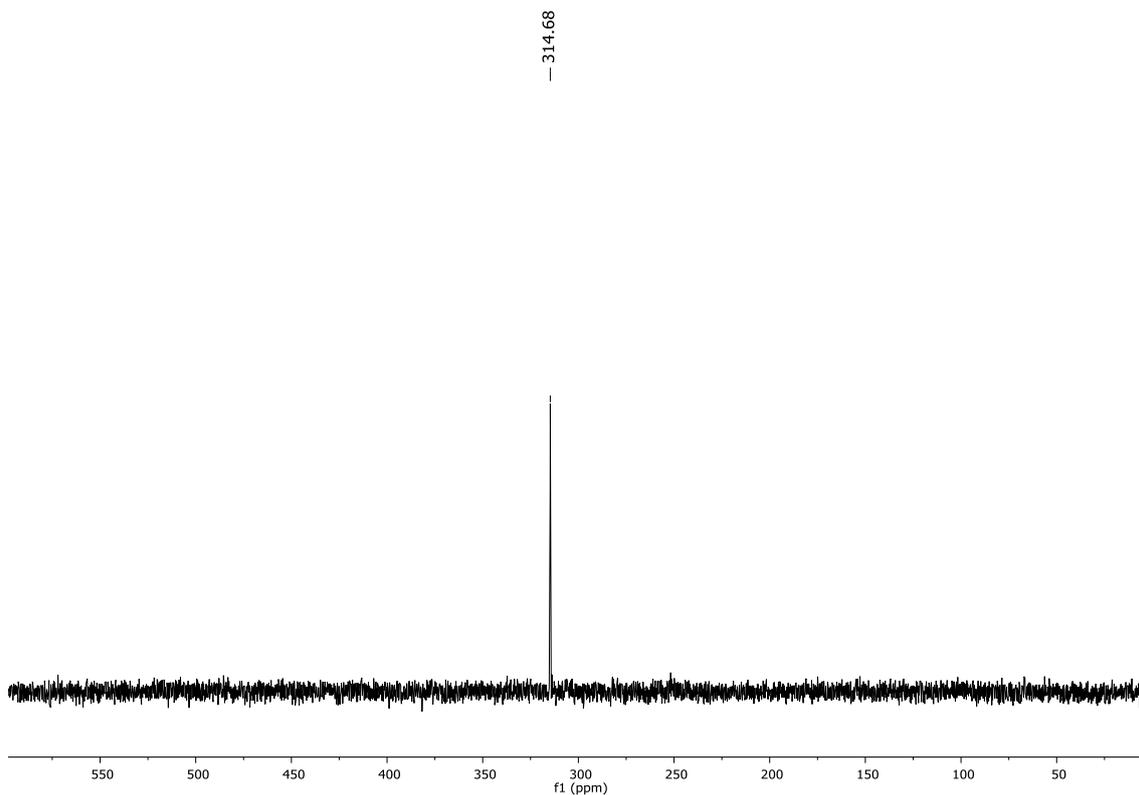


Figura 56. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3i**

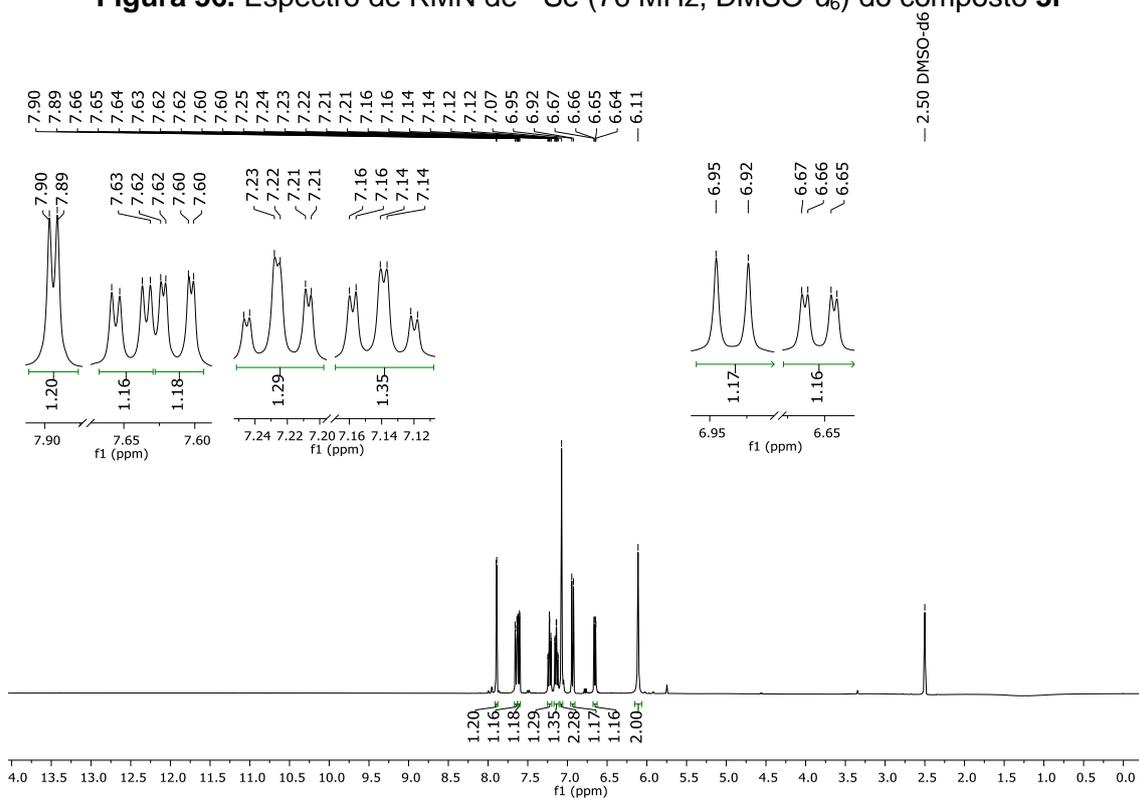


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3j**

6. Espectros Seleccionados

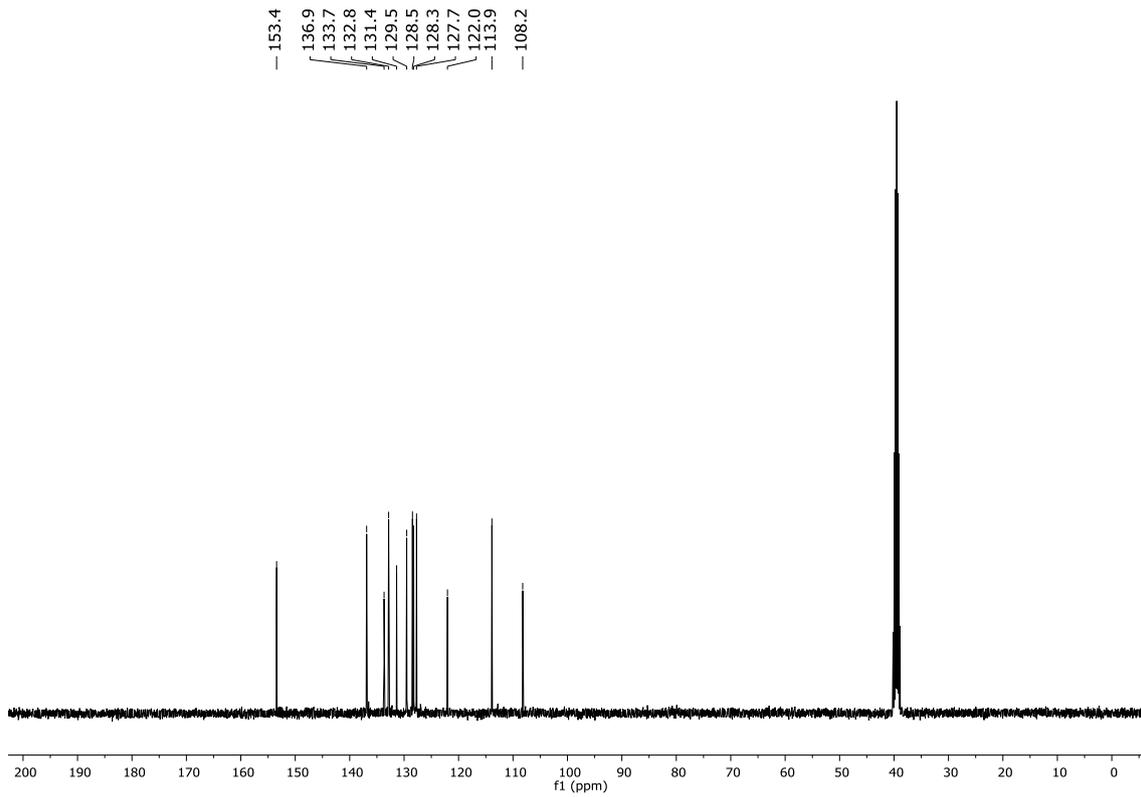


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j

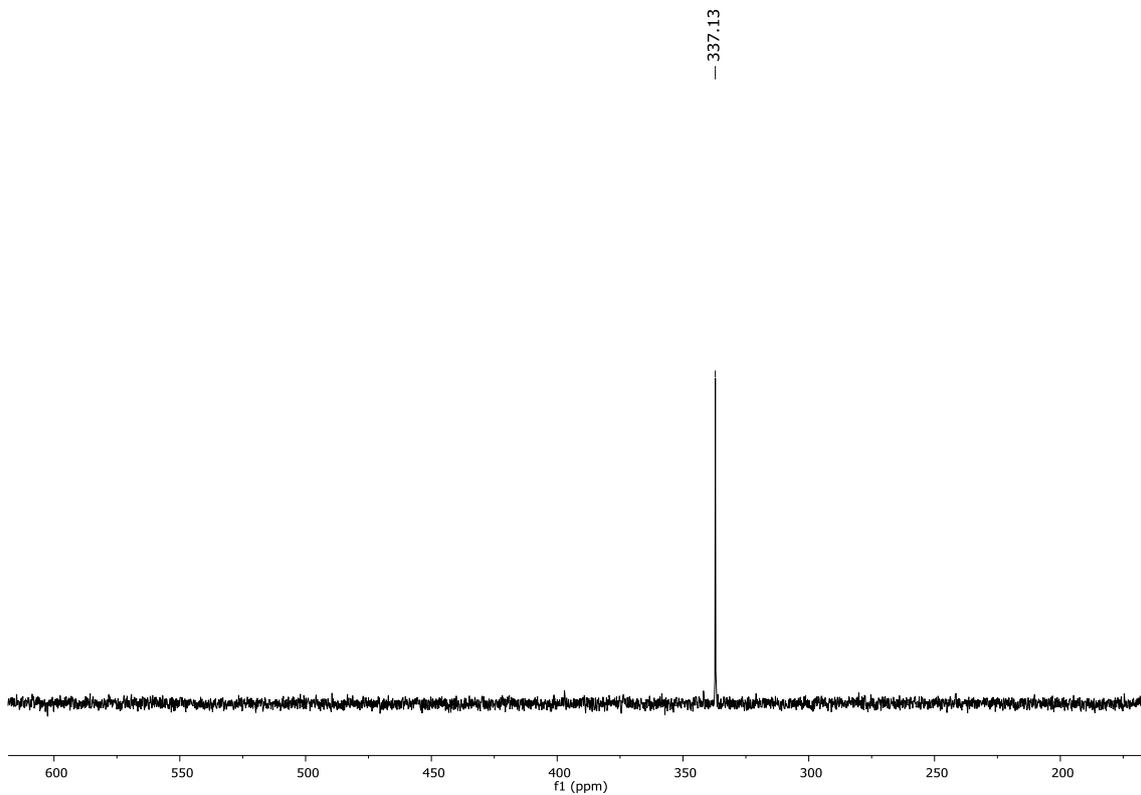


Figura 59. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j

6. Espectros Seleccionados

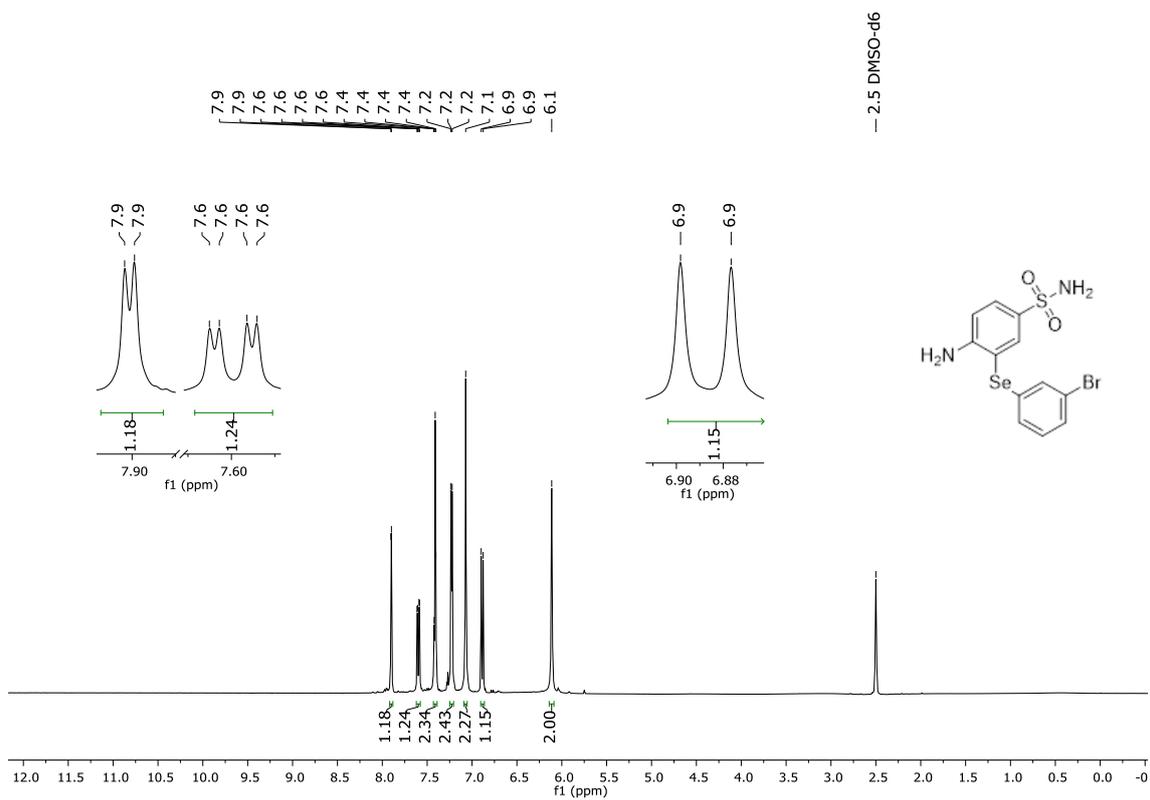


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3k**

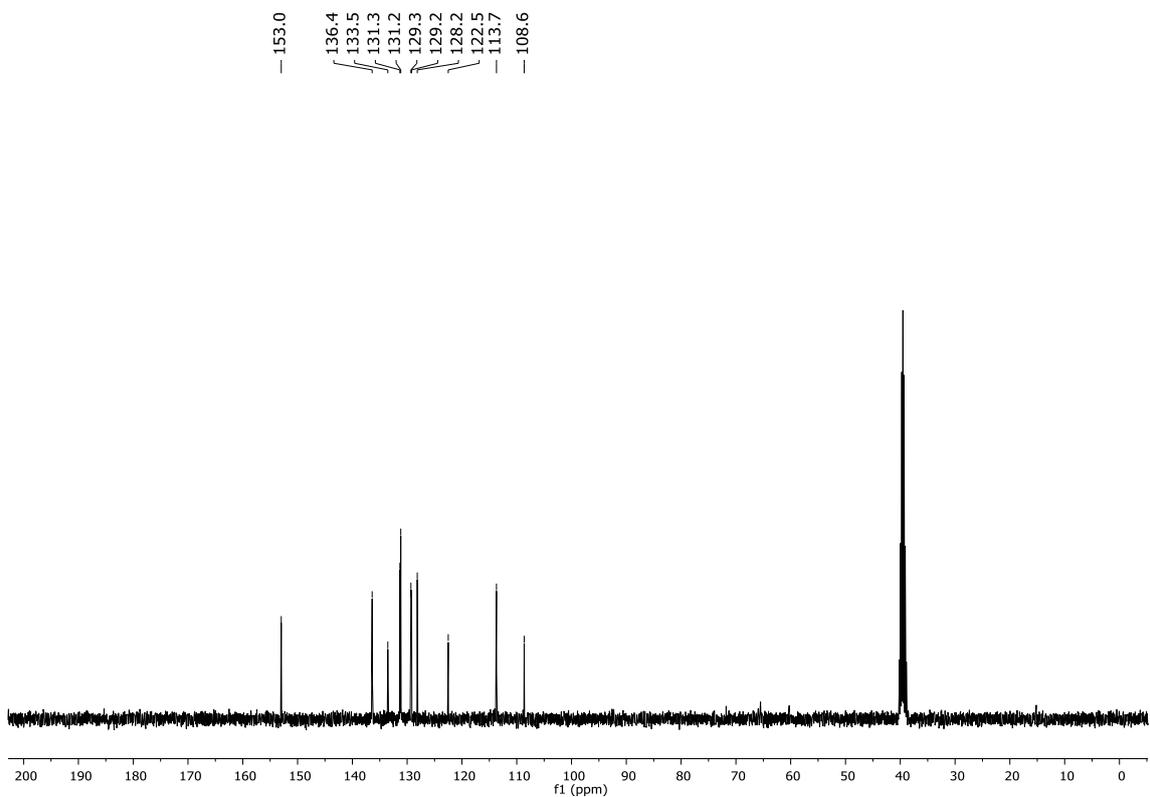


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3k**

6. Espectros Seleccionados

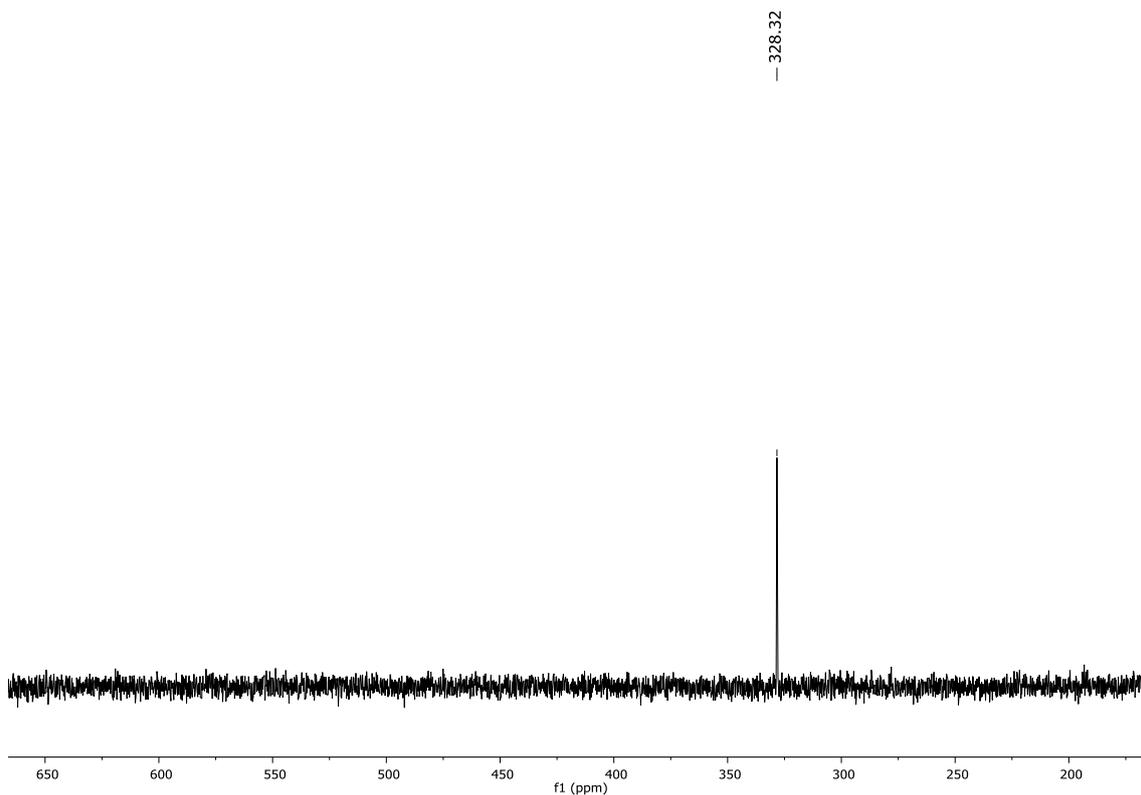


Figura 62. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3k**

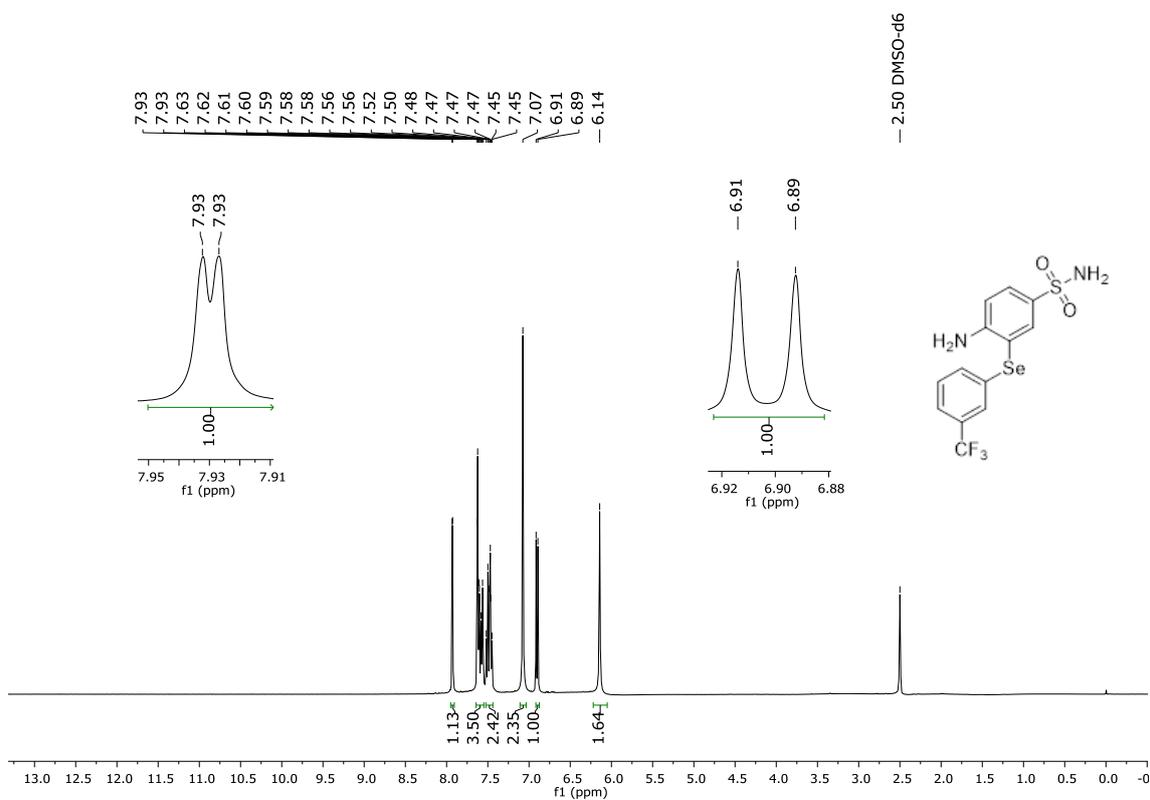


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3l**

6. Espectros Seleccionados

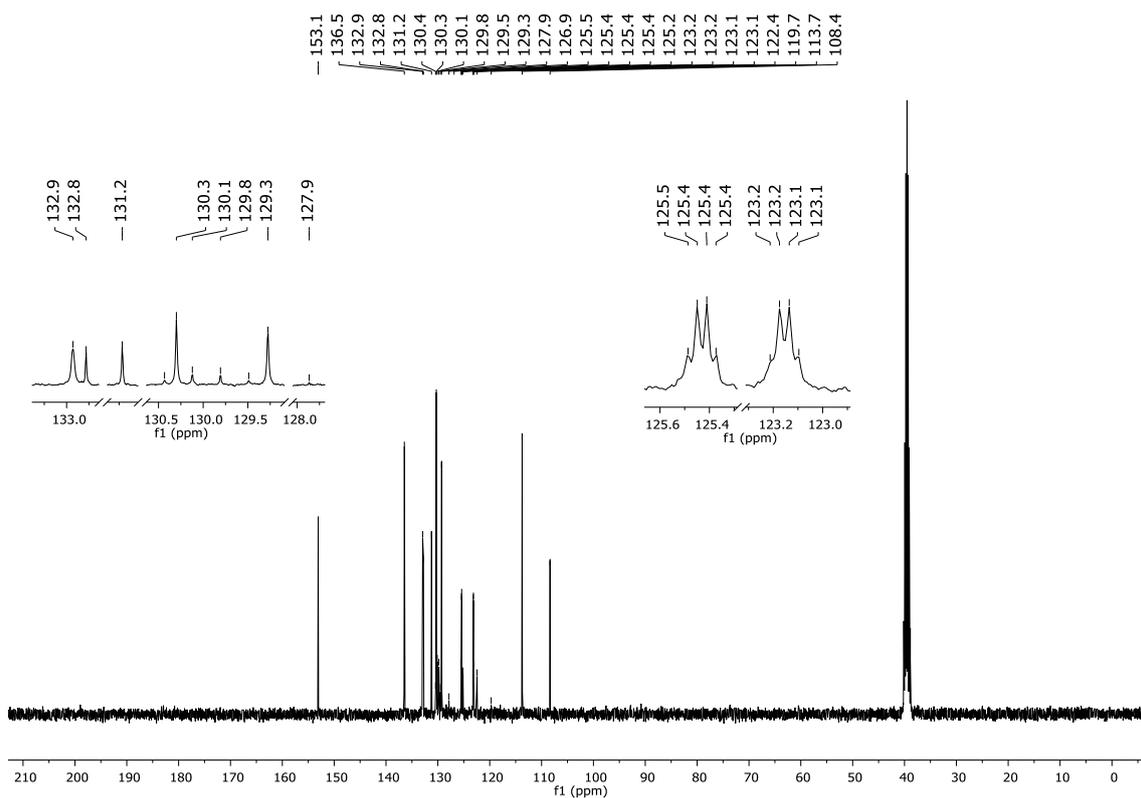


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **31**

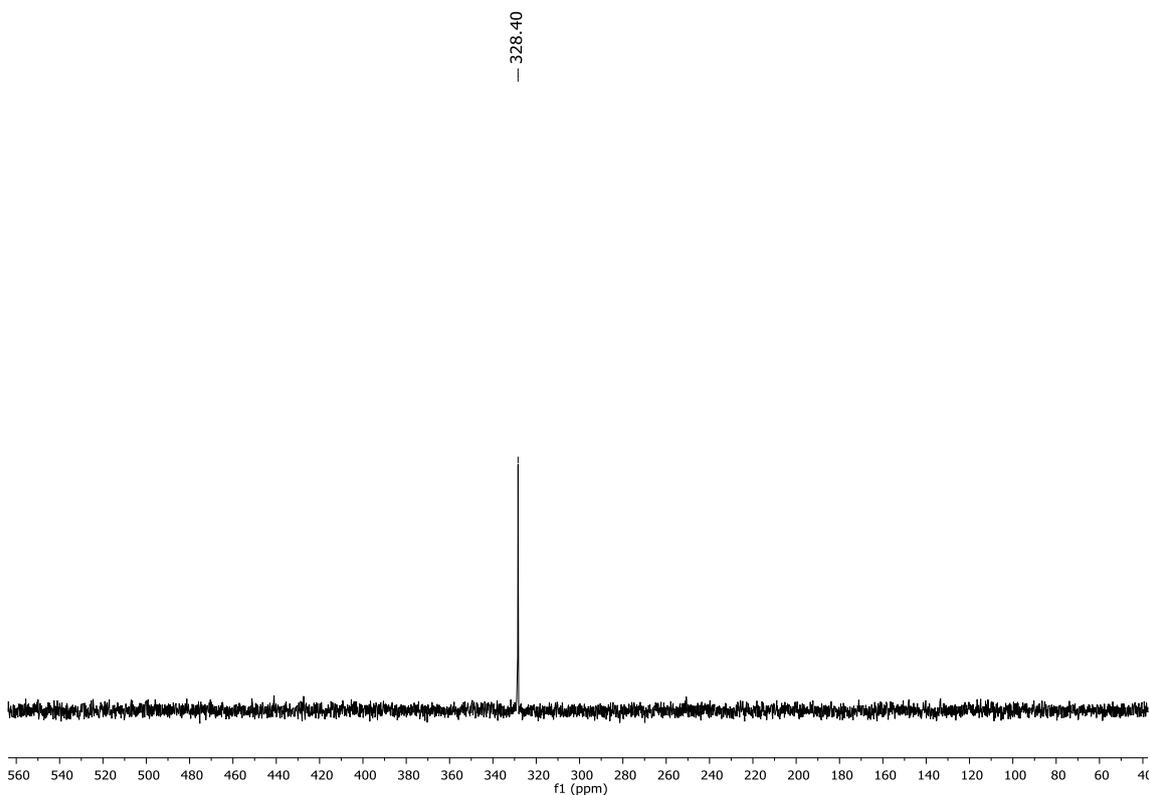


Figura 65. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **31**

6. Espectros Seleccionados

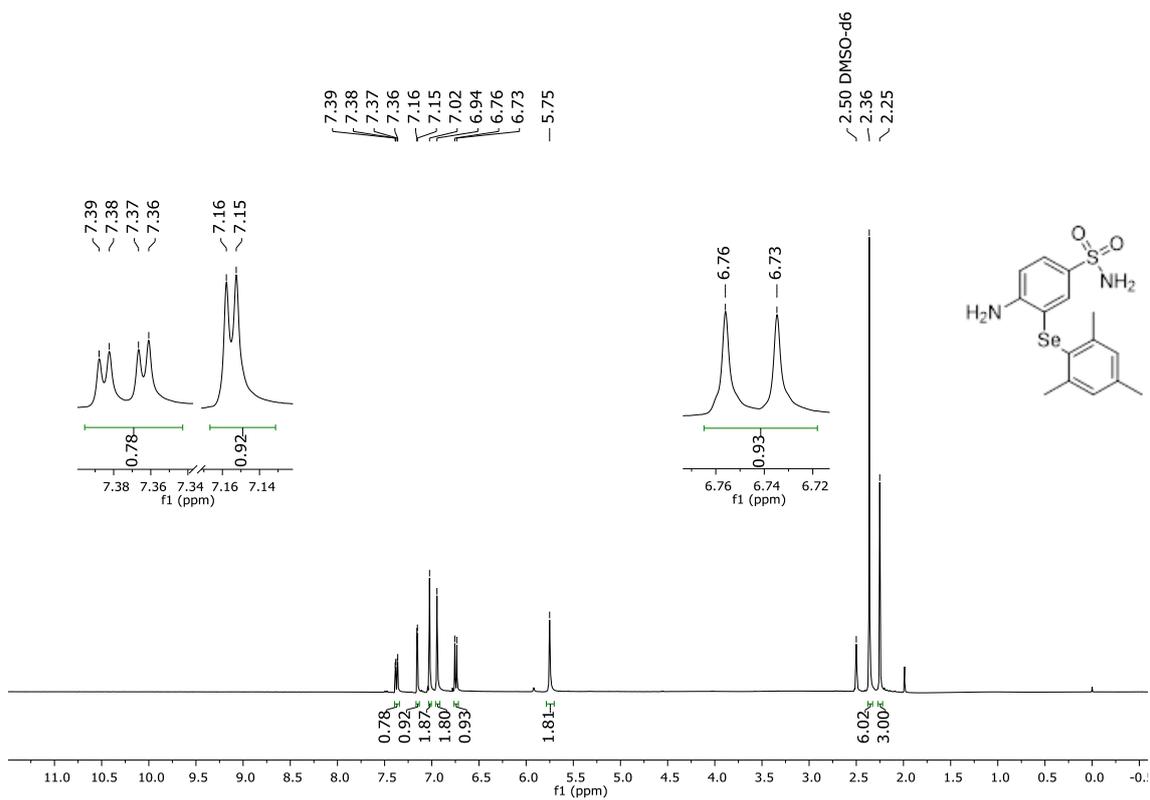


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3m

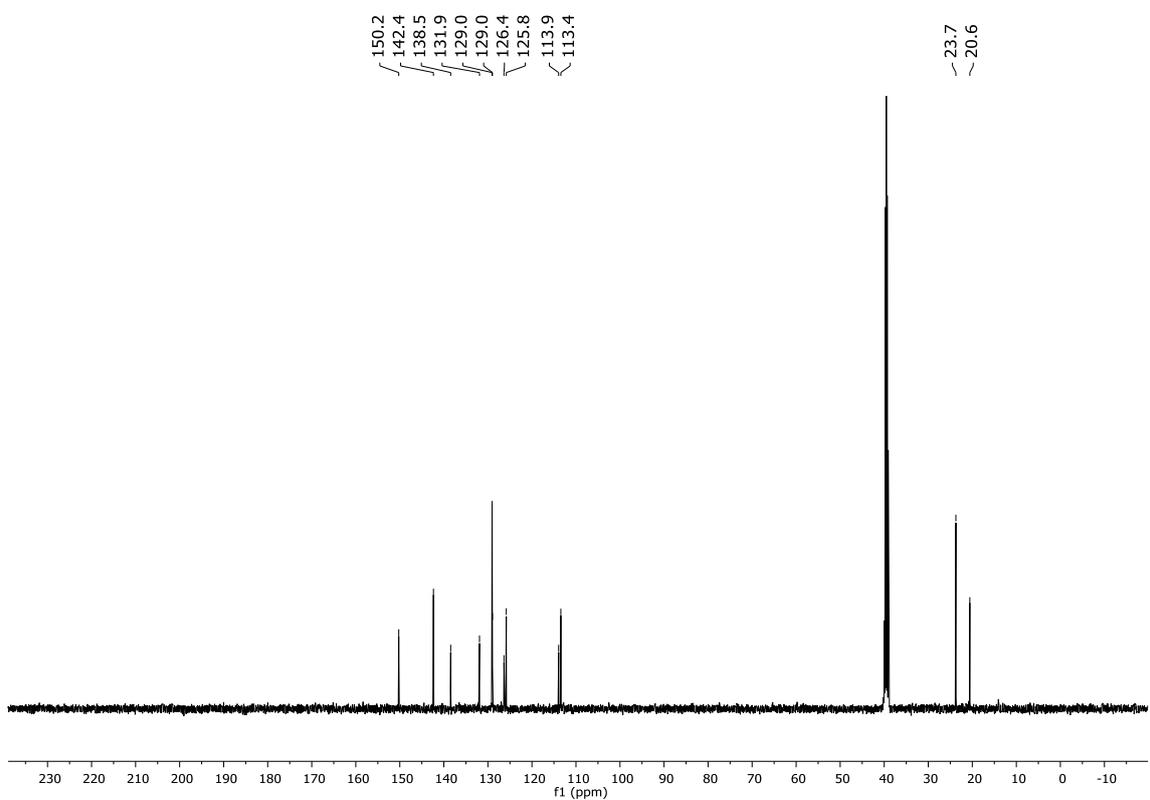


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3m

6. Espectros Seleccionados

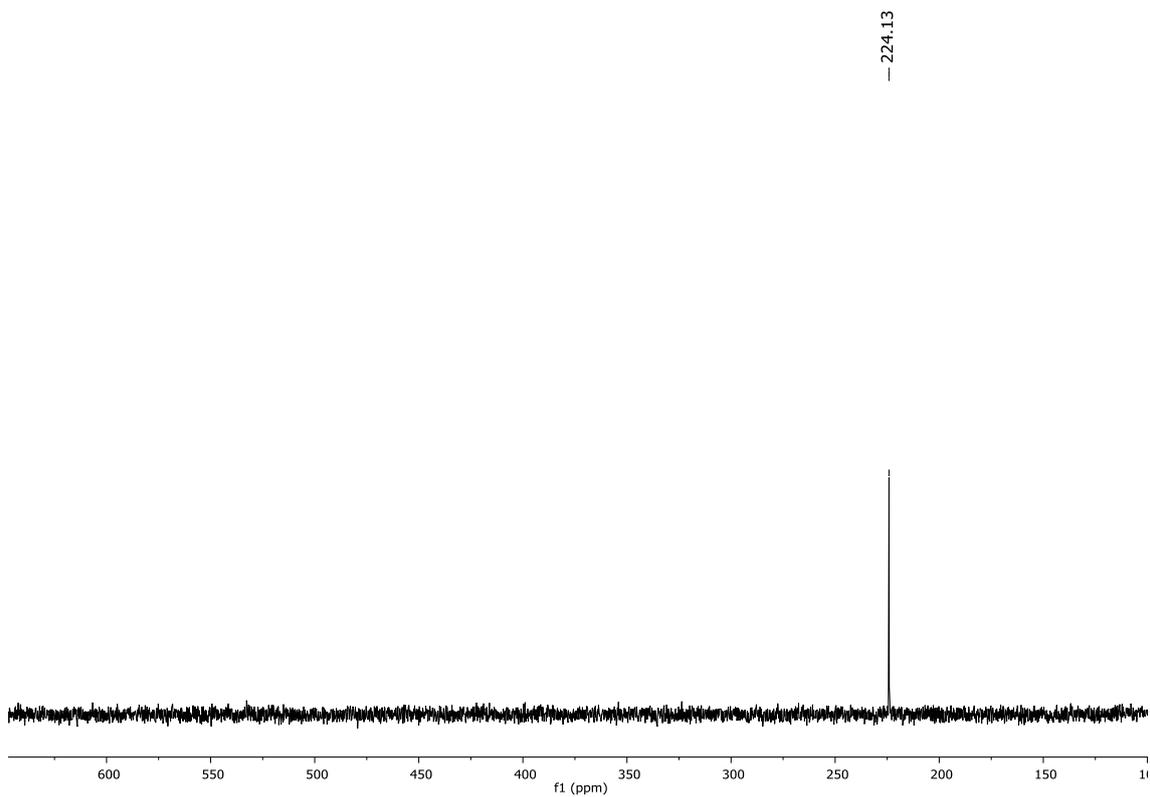


Figura 68. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, DMSO-d_6) do composto **3m**

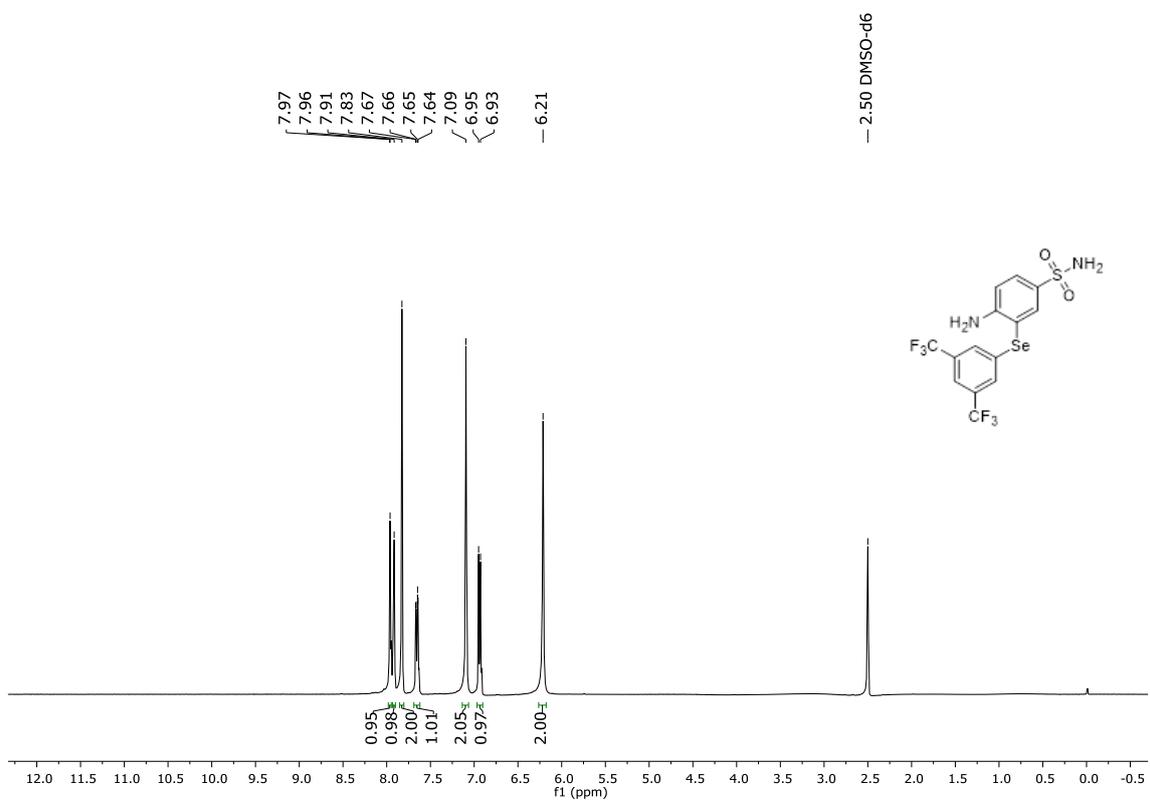


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3n**

6. Espectros Seleccionados

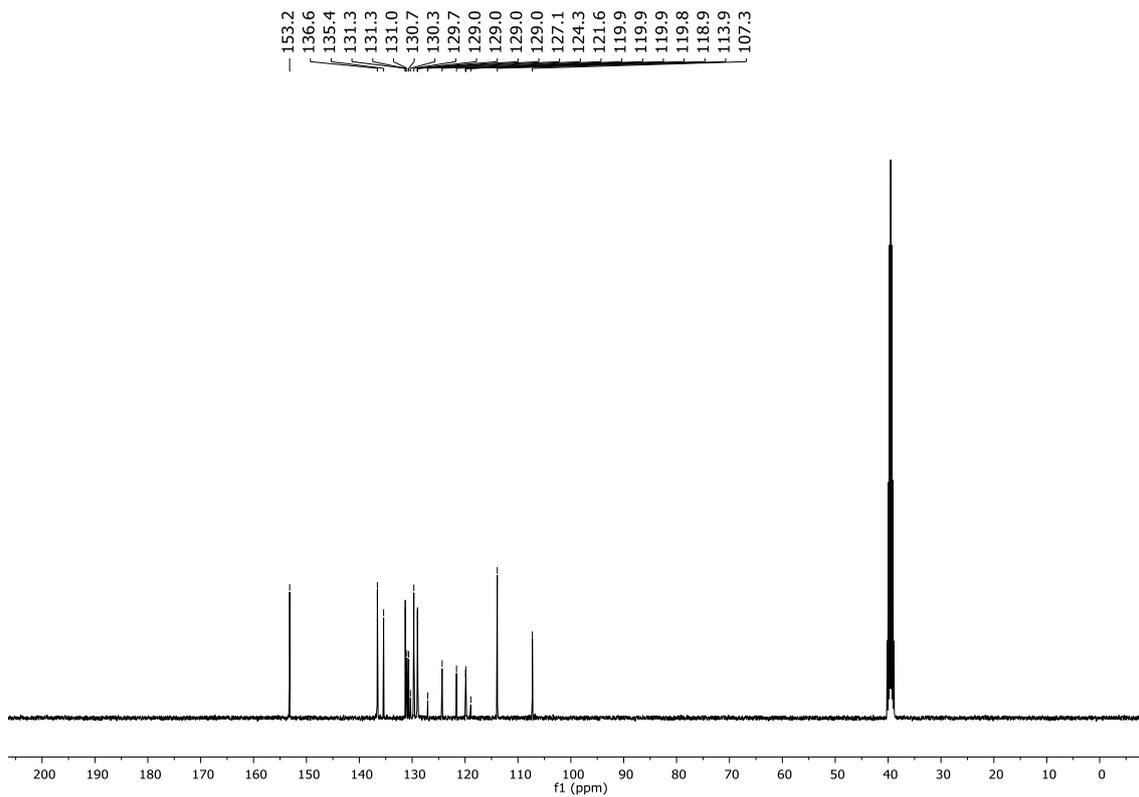


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3n**

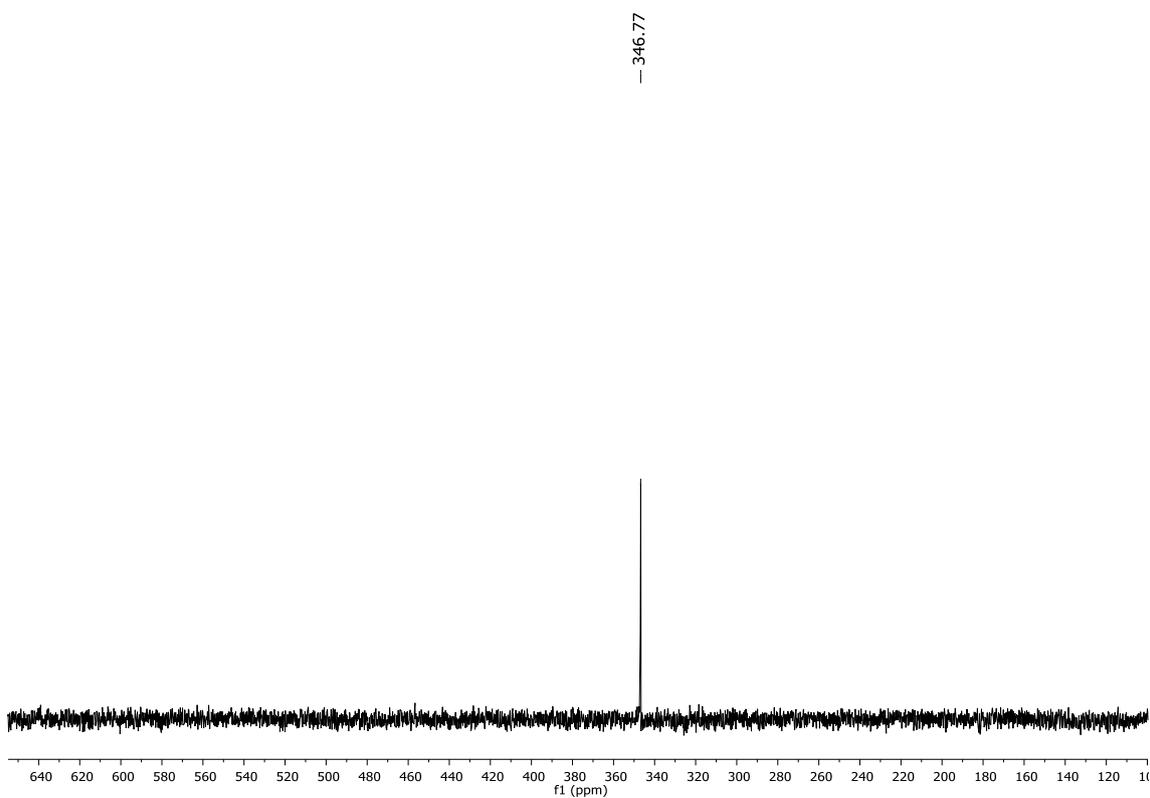


Figura 71. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3n**

6. Espectros Seleccionados

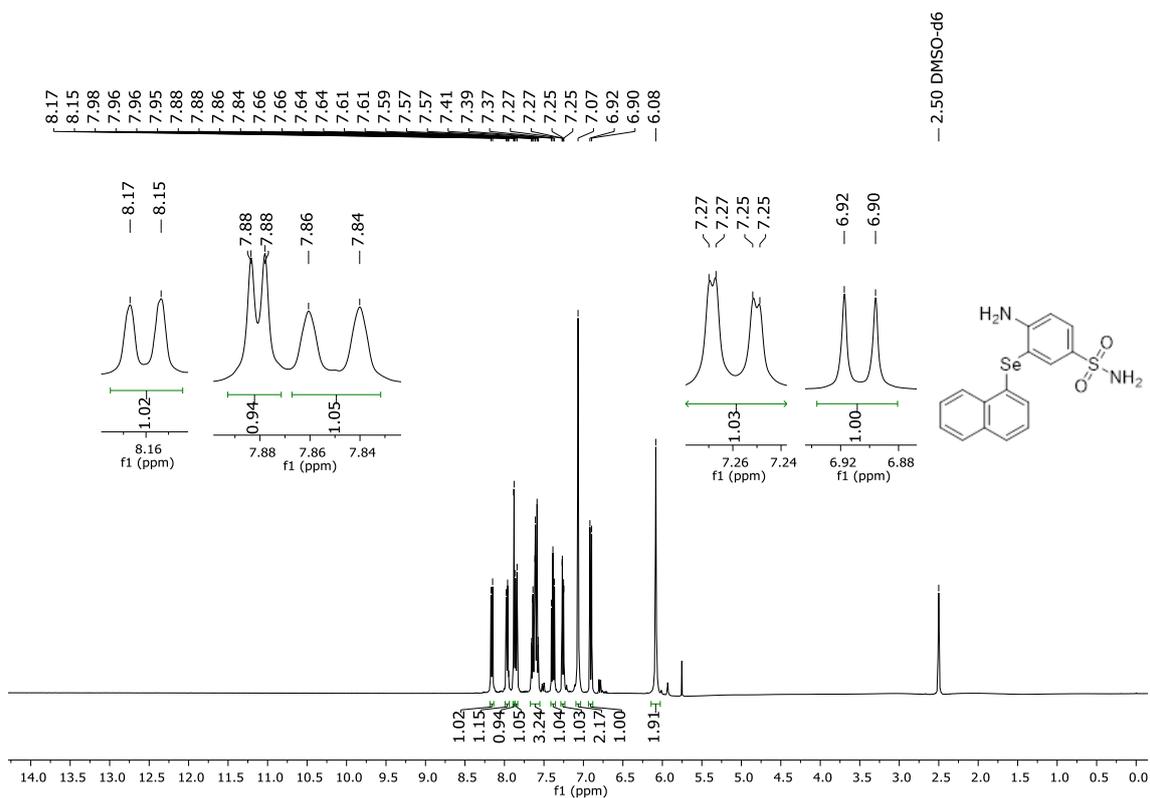


Figura 72. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **3o**

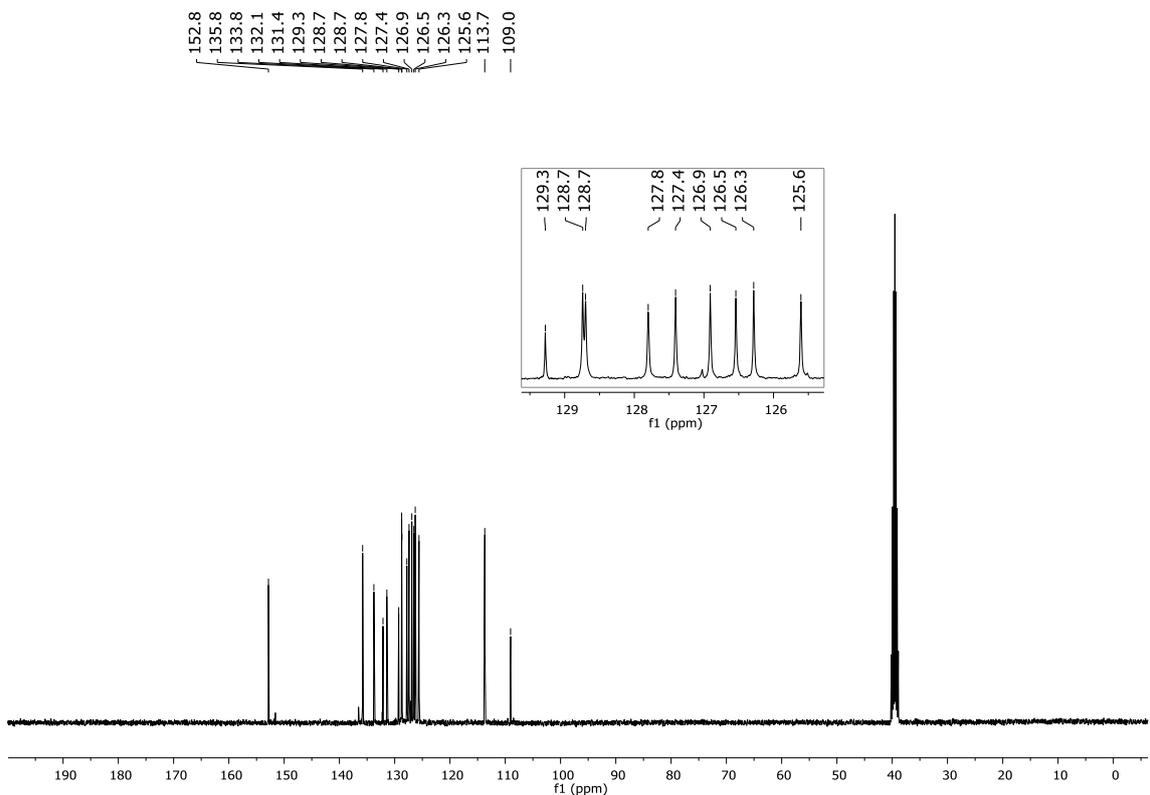


Figura 73. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **3o**

6. Espectros Seleccionados

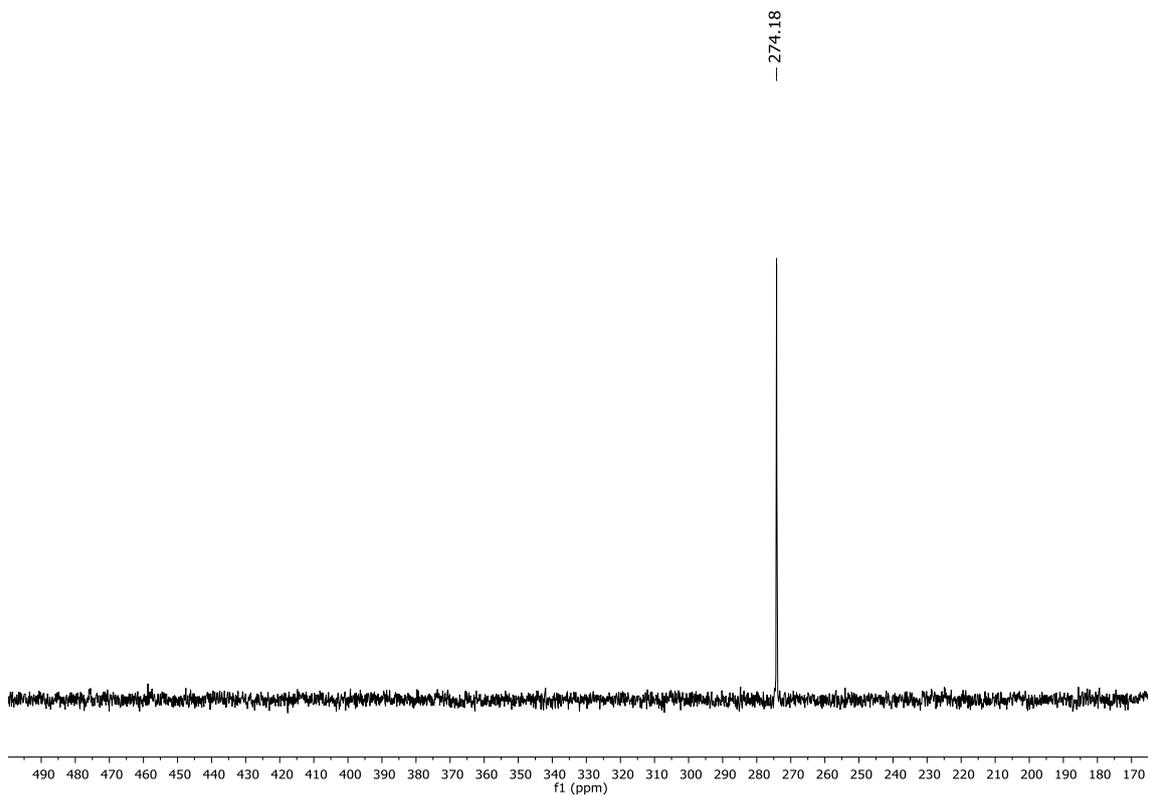


Figura 74. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, DMSO-d_6) do composto **3o**

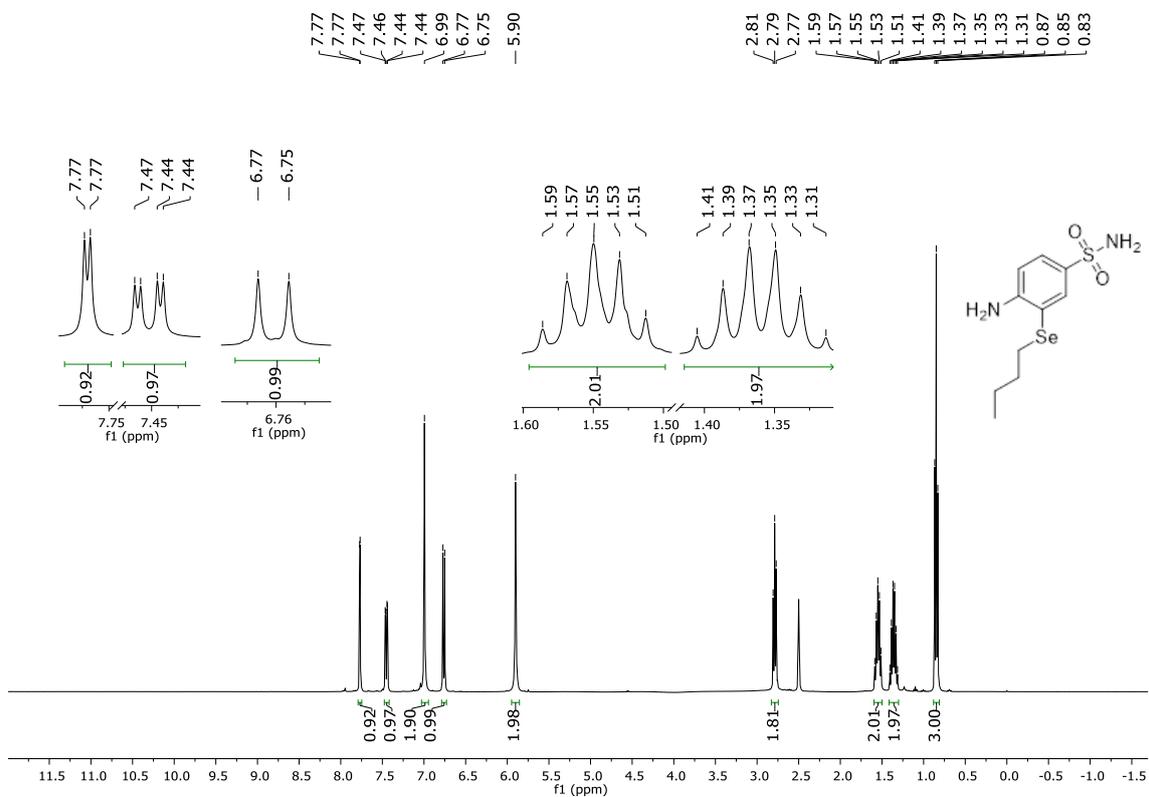


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3p**

6. Espectros Seleccionados

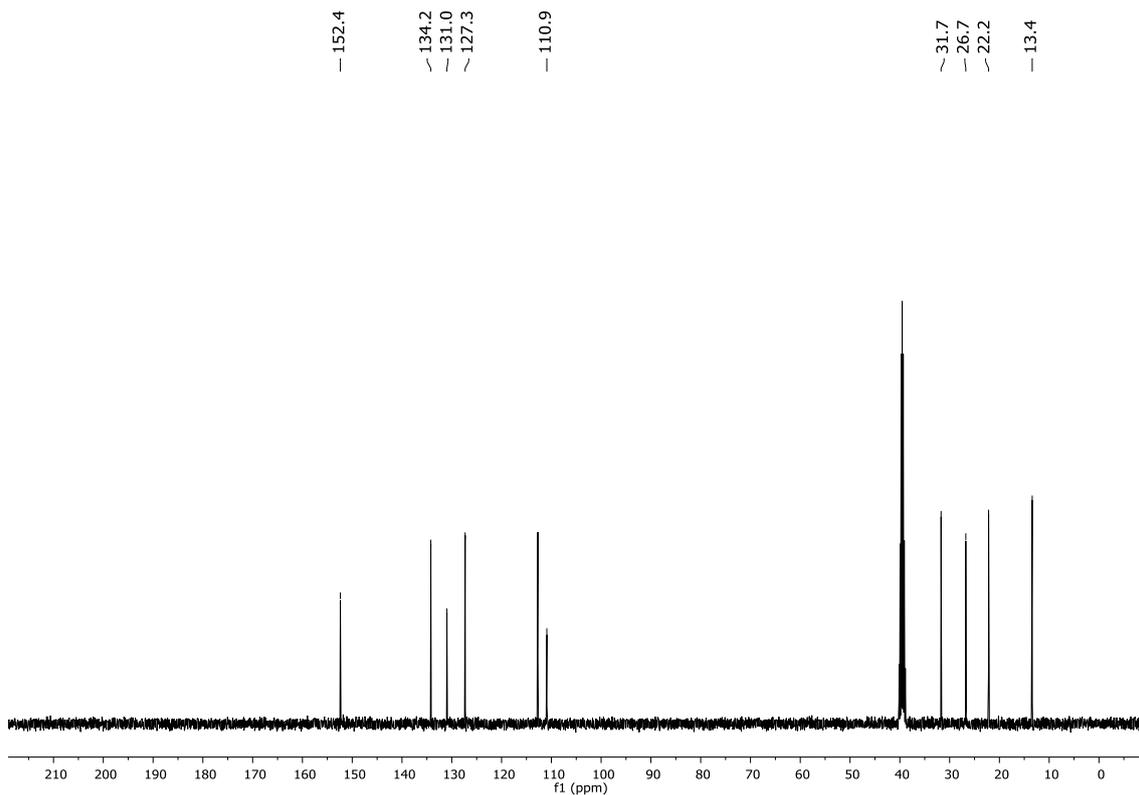


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3p**

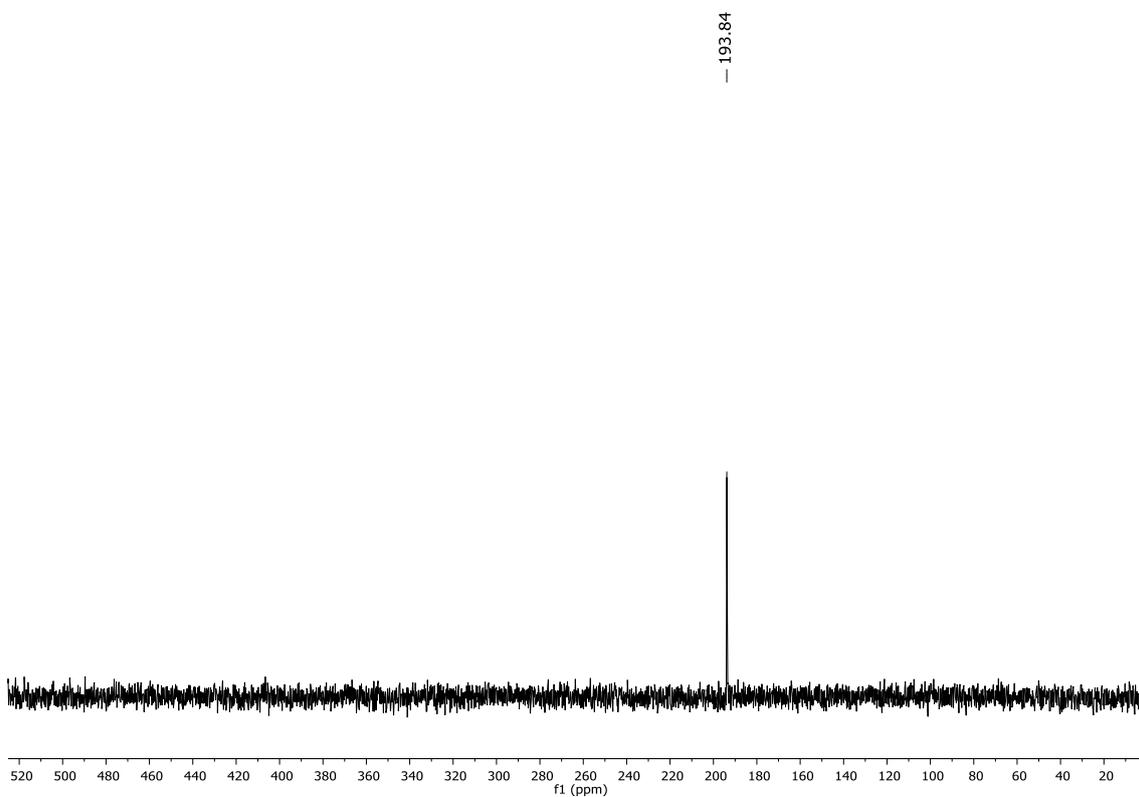


Figura 77. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3p**

6. Espectros Seleccionados

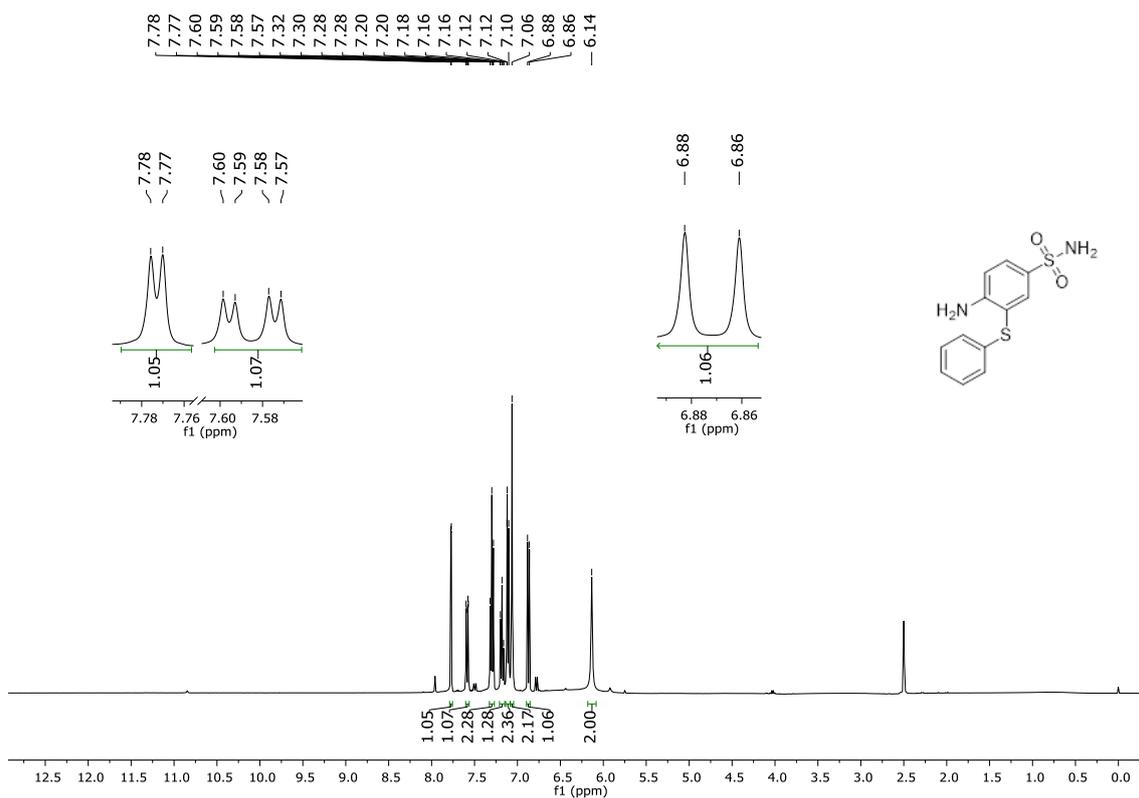


Figura 78. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3q**

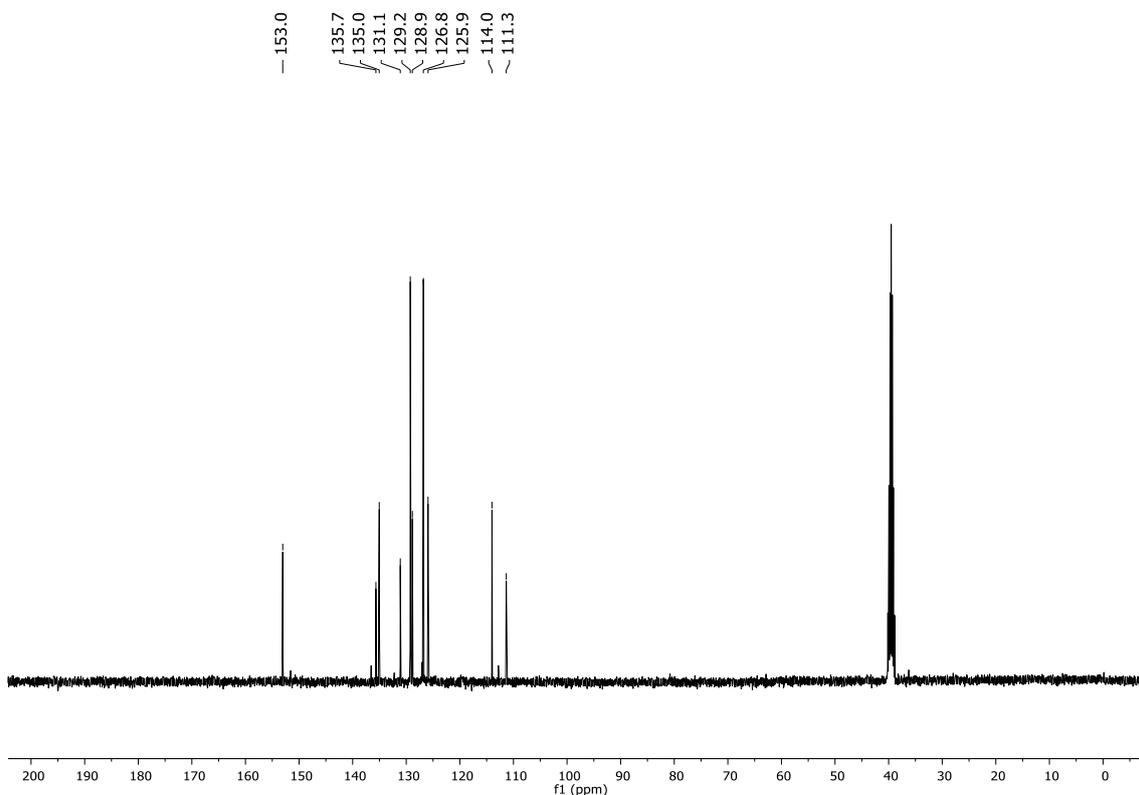


Figura 79. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3q**

6. Espectros Seleccionados

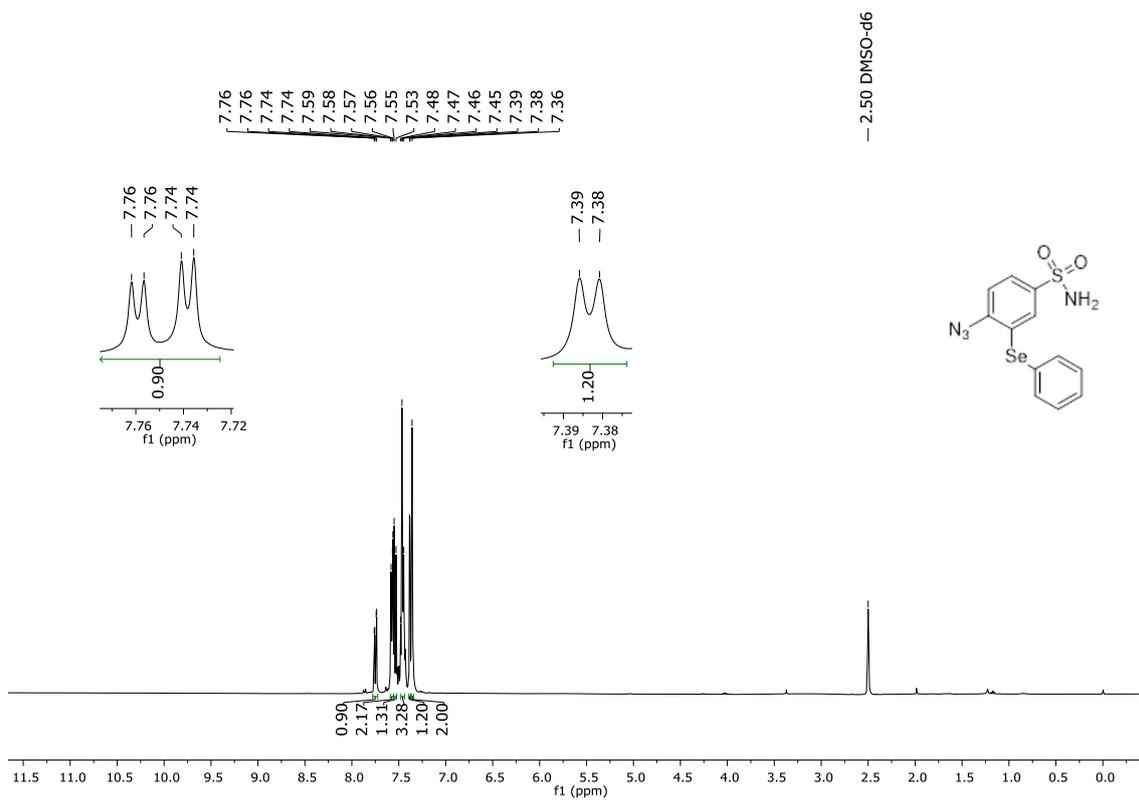


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 21

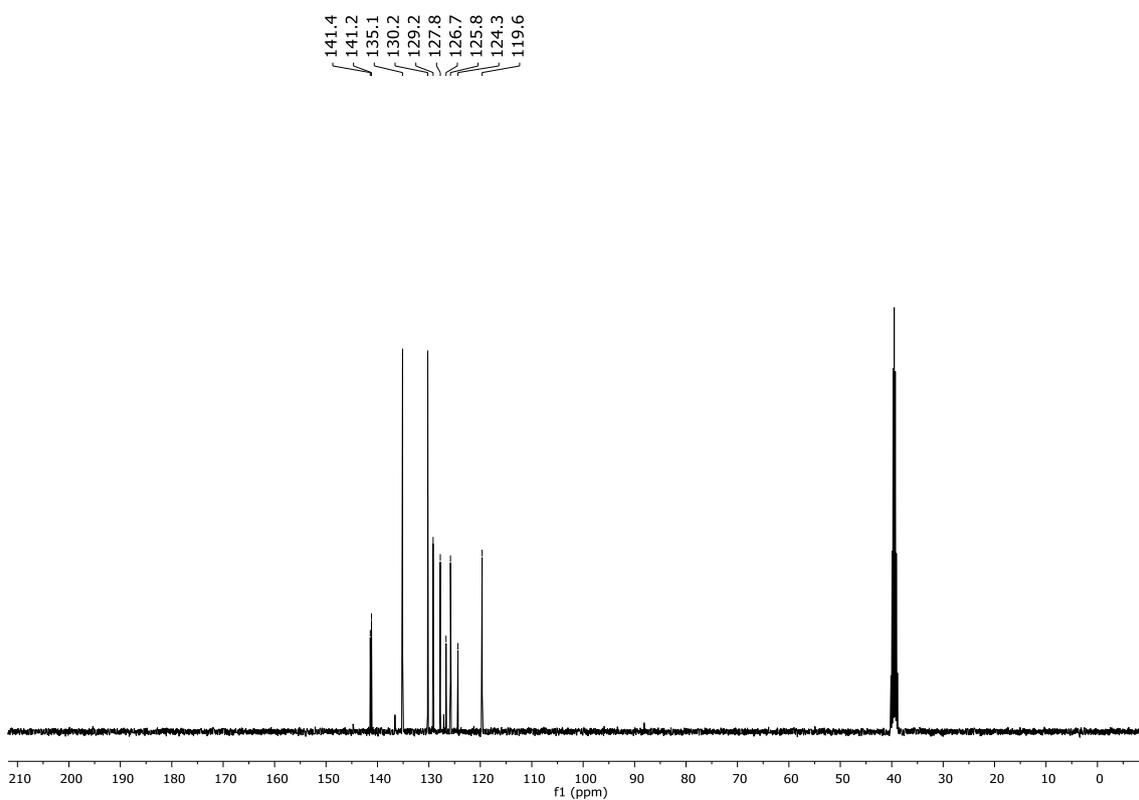


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 21

6. Espectros Seleccionados

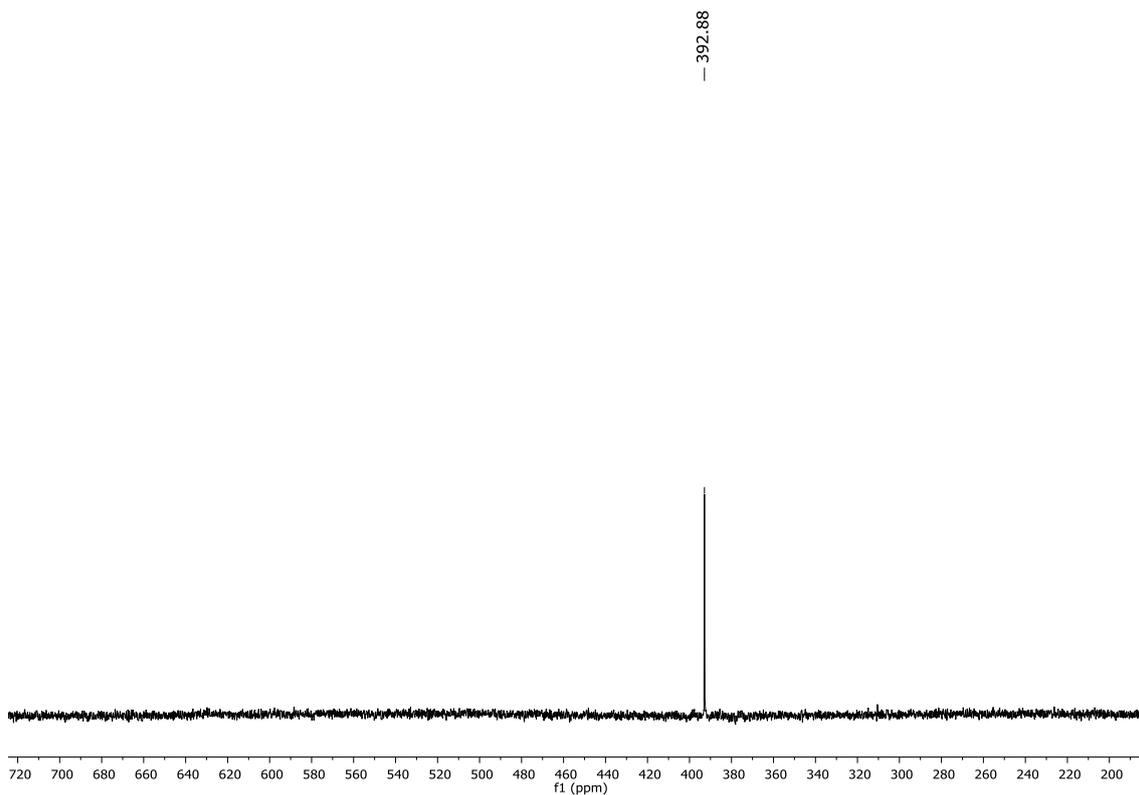


Figura 82. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, DMSO-d_6) do composto 21

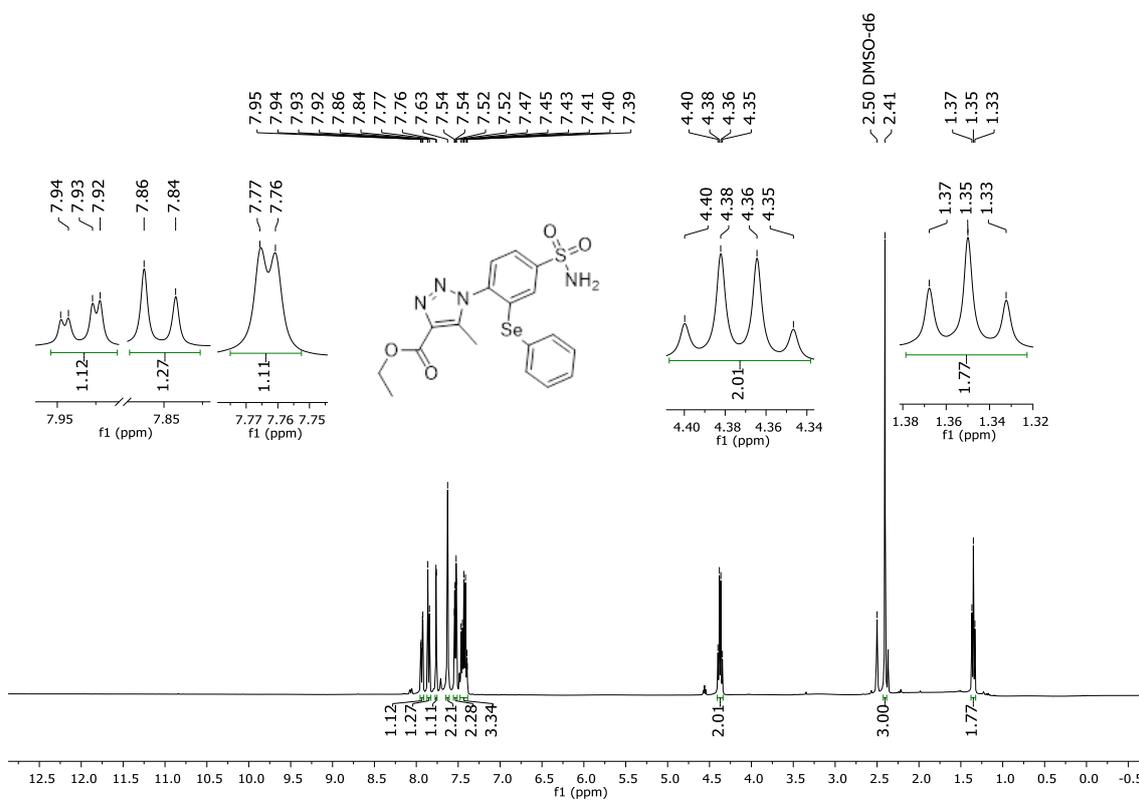


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 23

6. Espectros Seleccionados

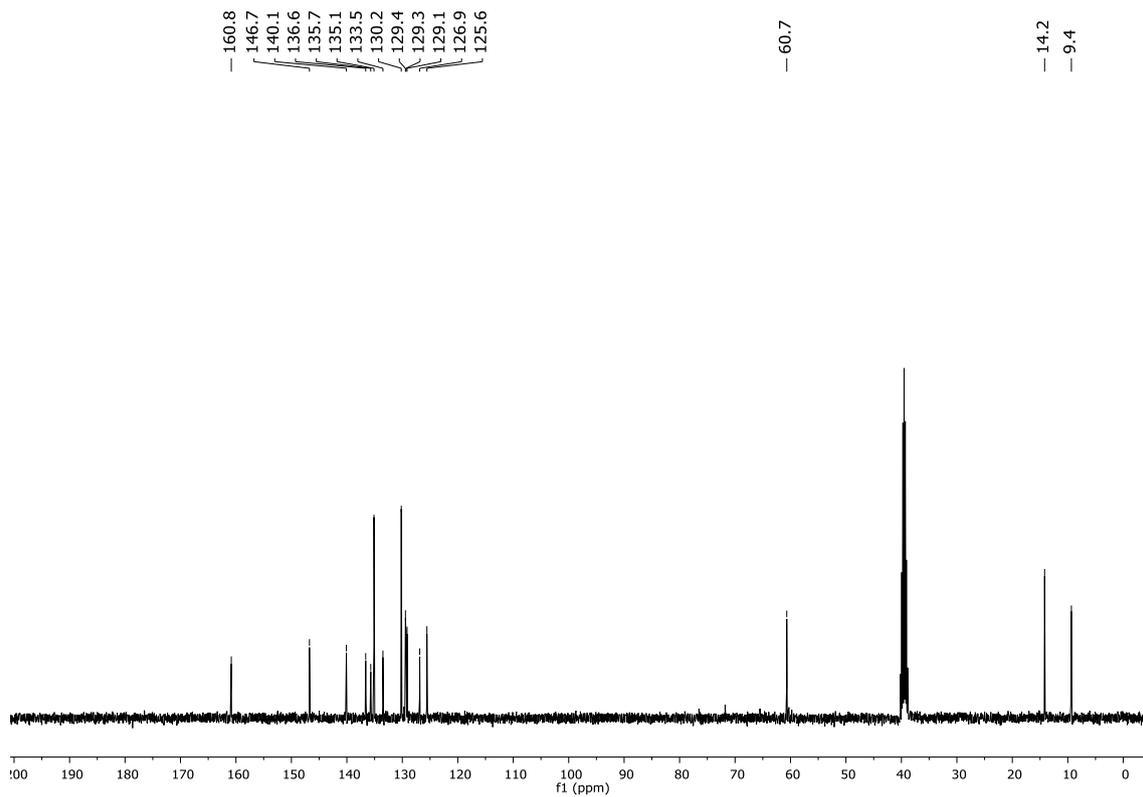


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 23

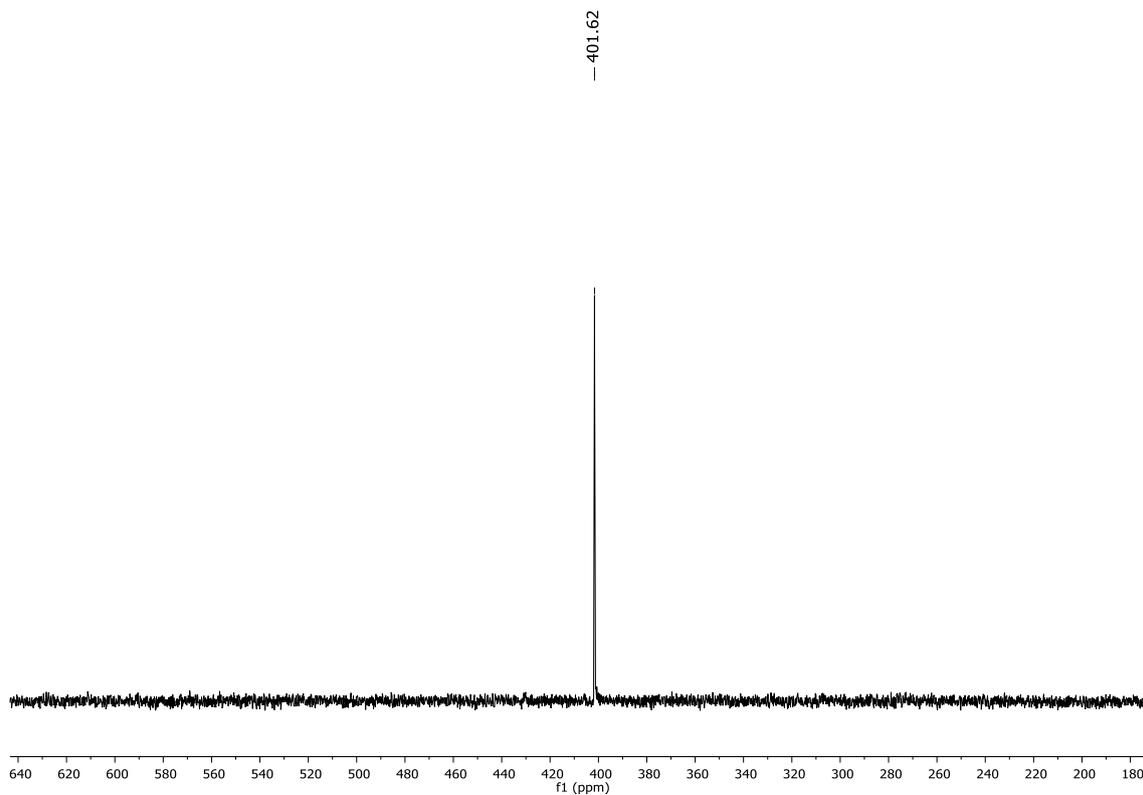


Figura 85. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 23

6. Espectros Seleccionados

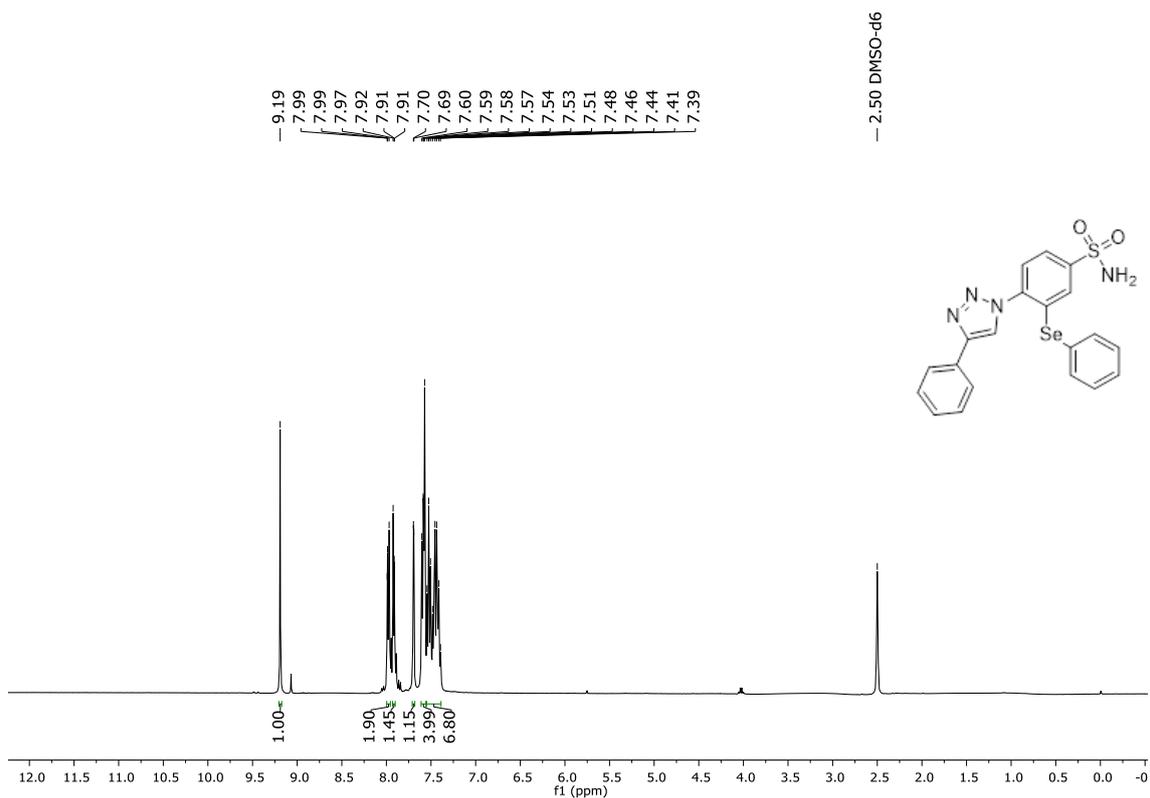


Figura 86. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 24

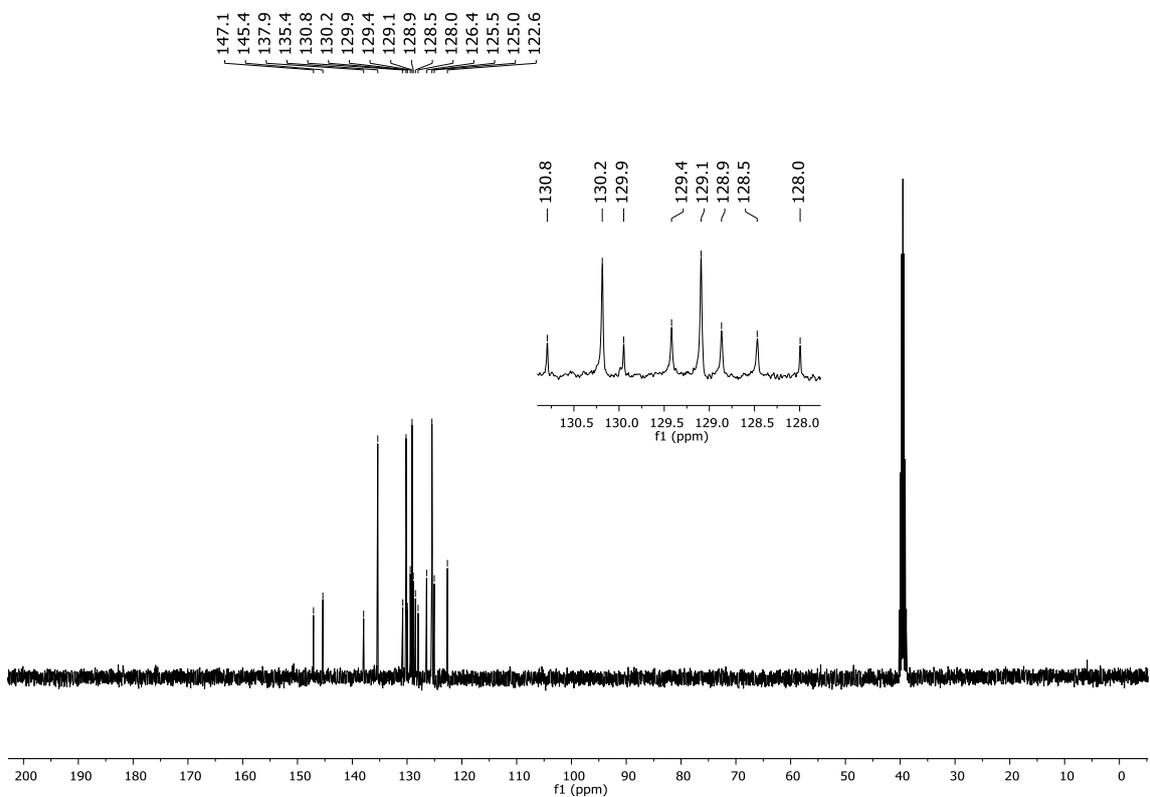


Figura 87. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 24

6. Espectros Seleccionados

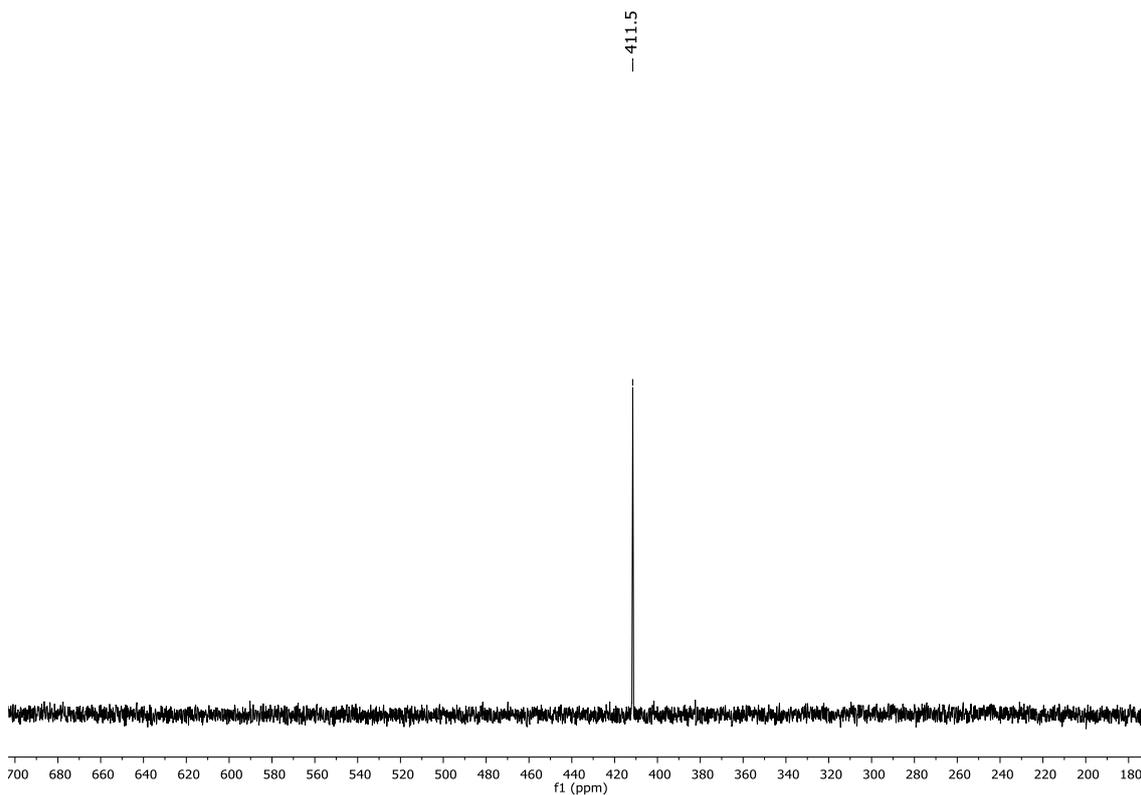


Figura 88. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **24**

6.2 Espectros das arilselanyl benzonitrila **5a** - p

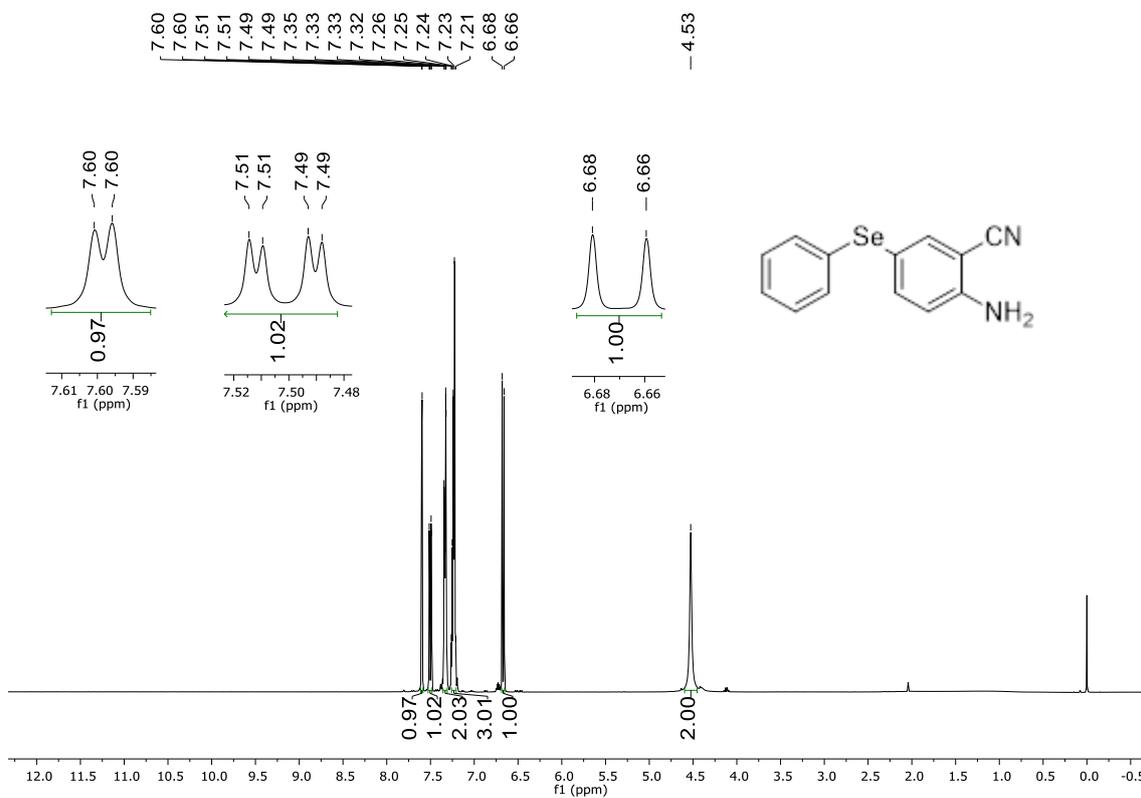


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5a**

6. Espectros Seleccionados

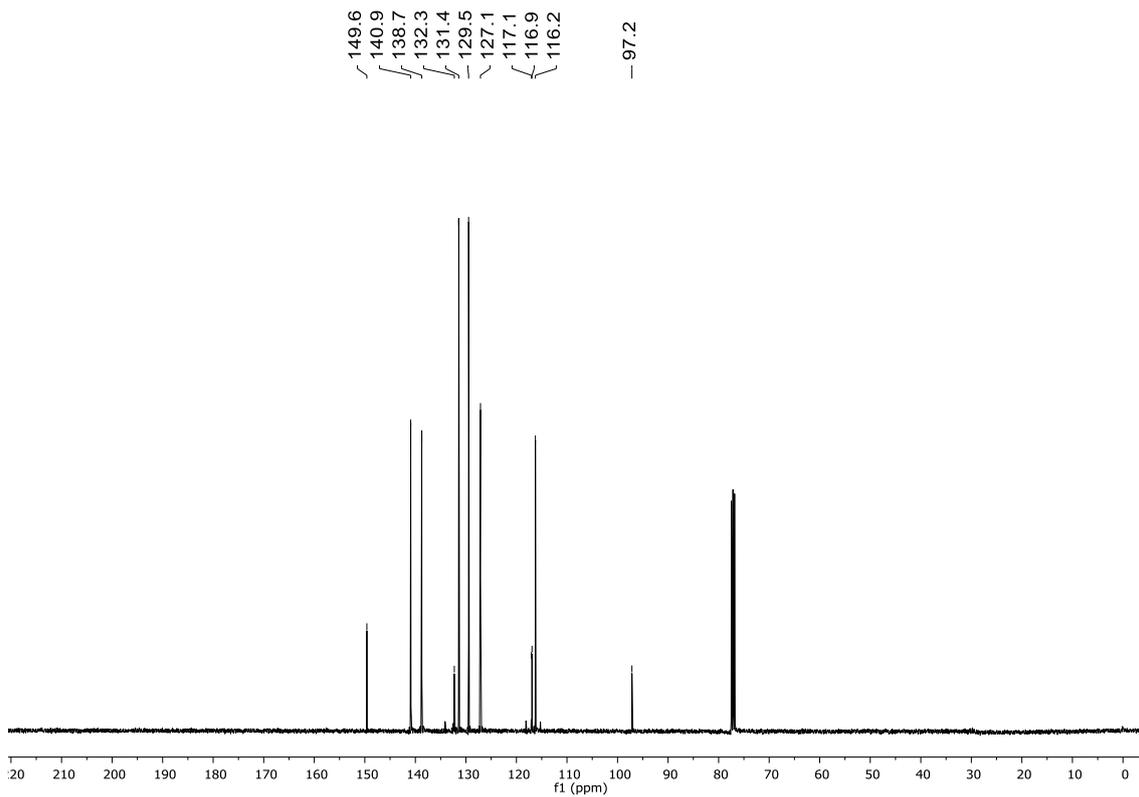


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5a

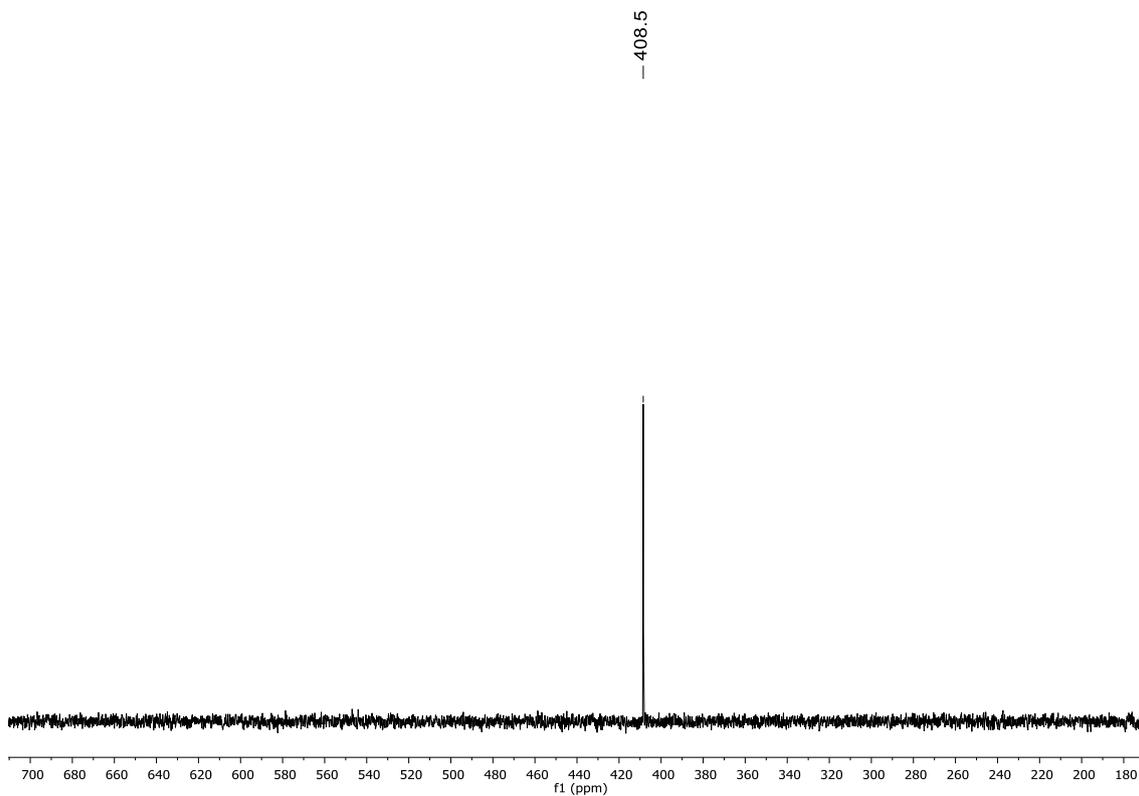


Figura 91. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5a

6. Espectros Seleccionados

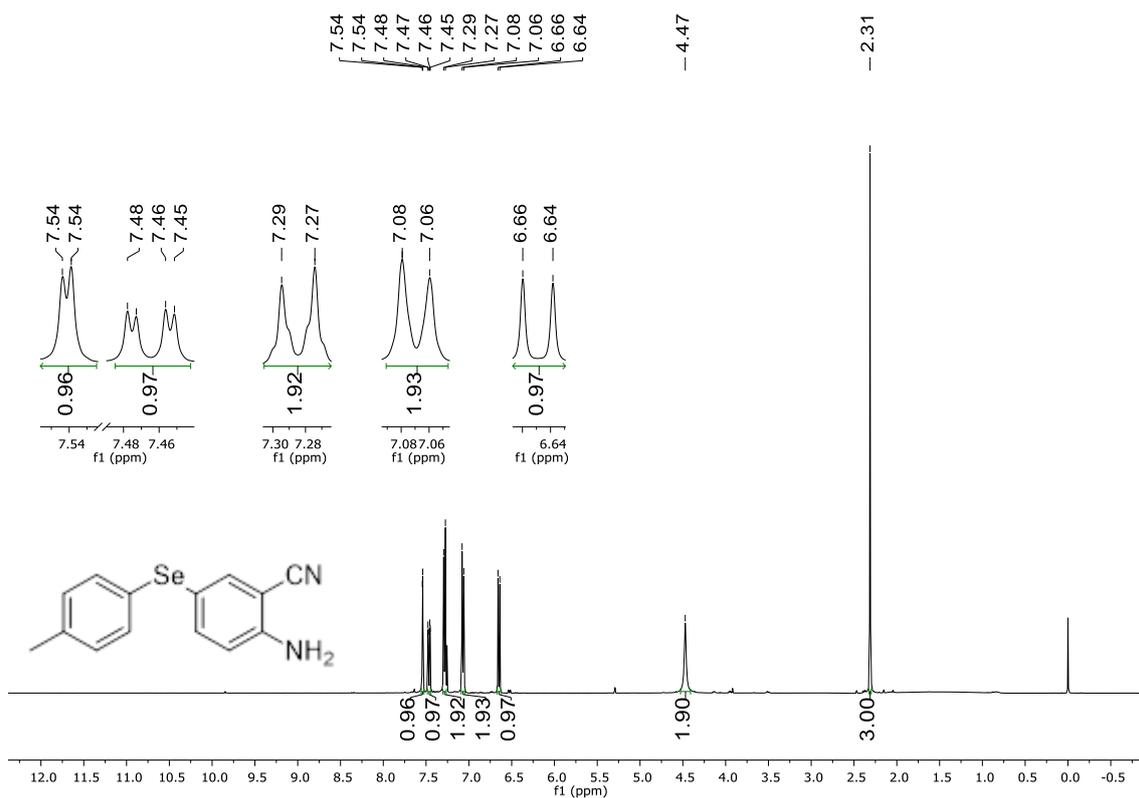


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5c

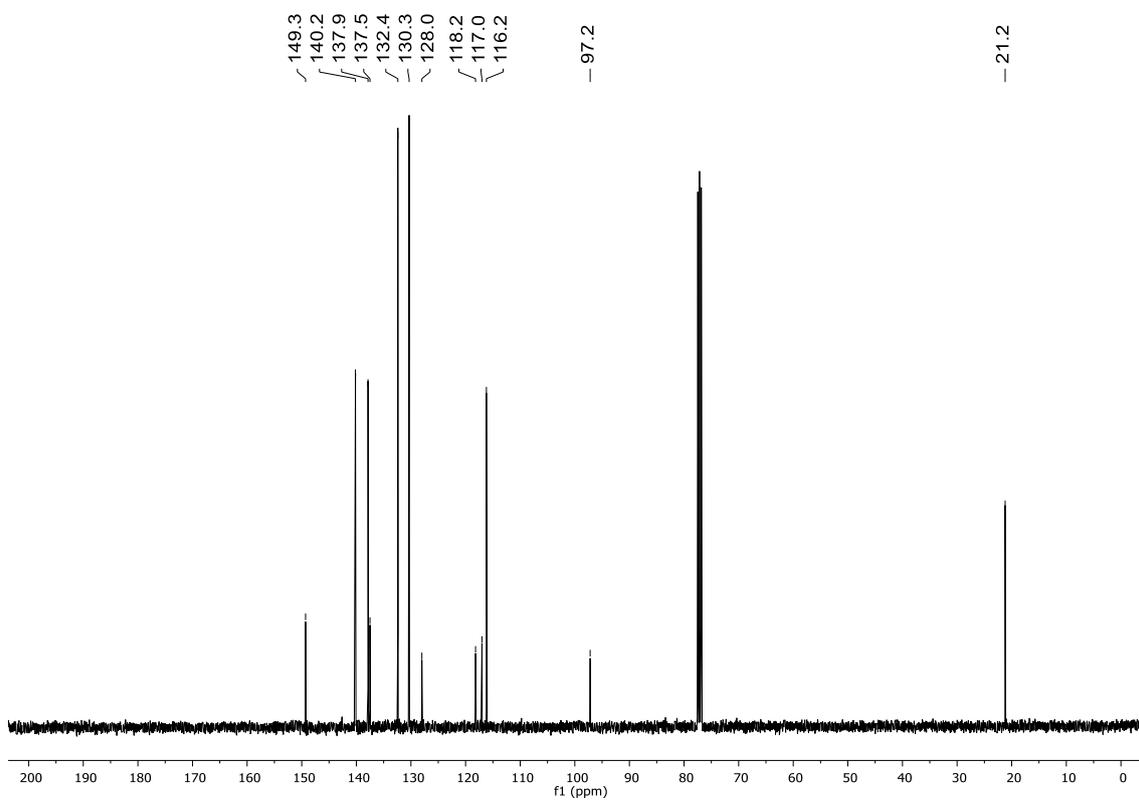


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5c

6. Espectros Seleccionados

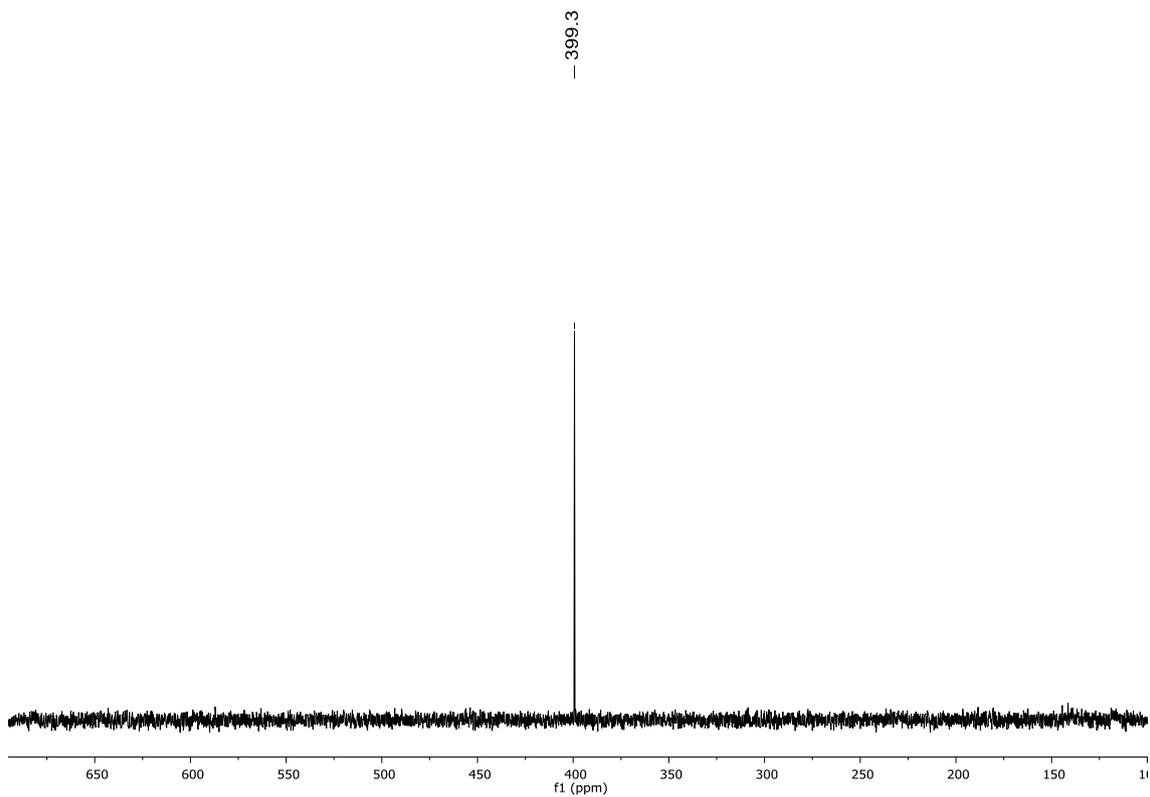


Figura 94. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5c**

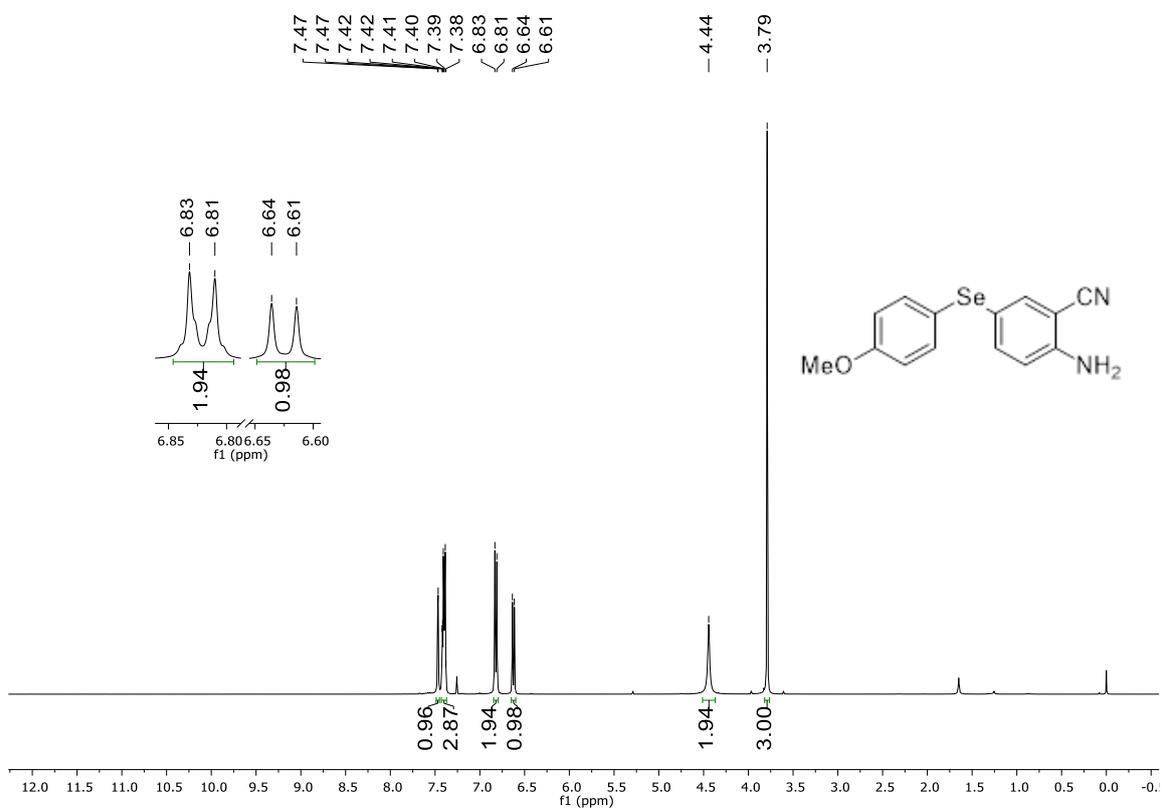


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5d**

6. Espectros Seleccionados

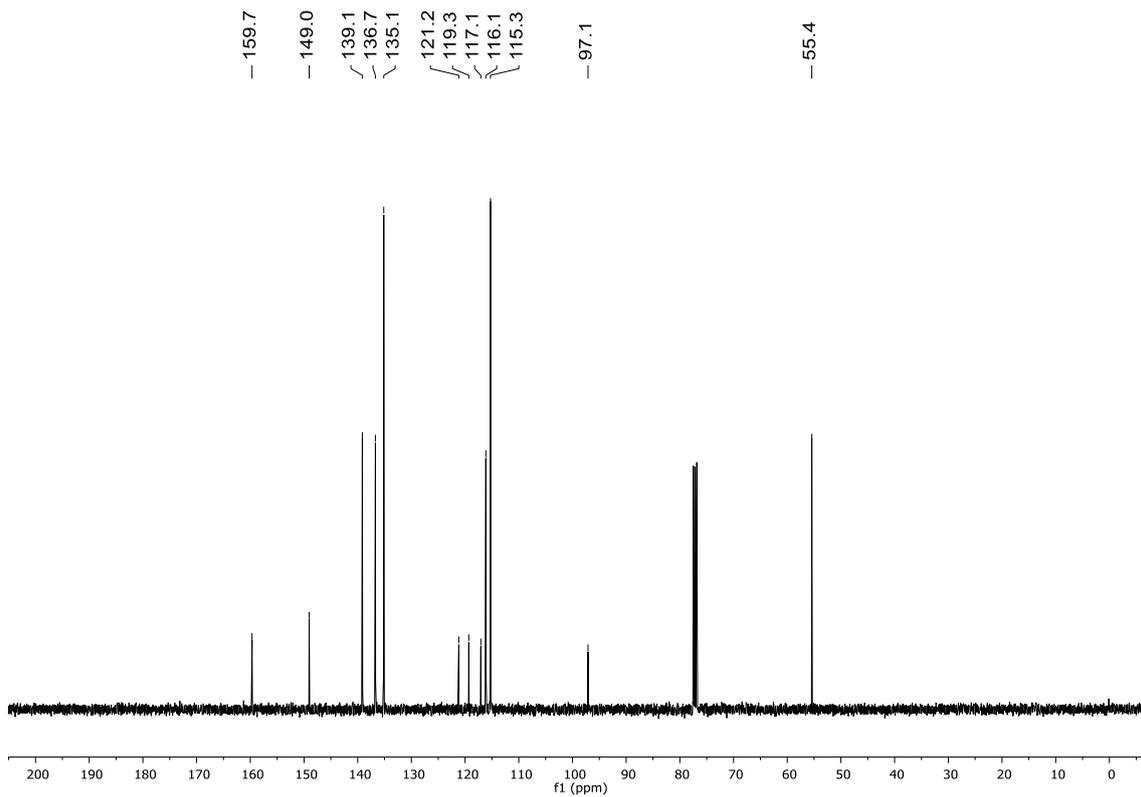


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5d

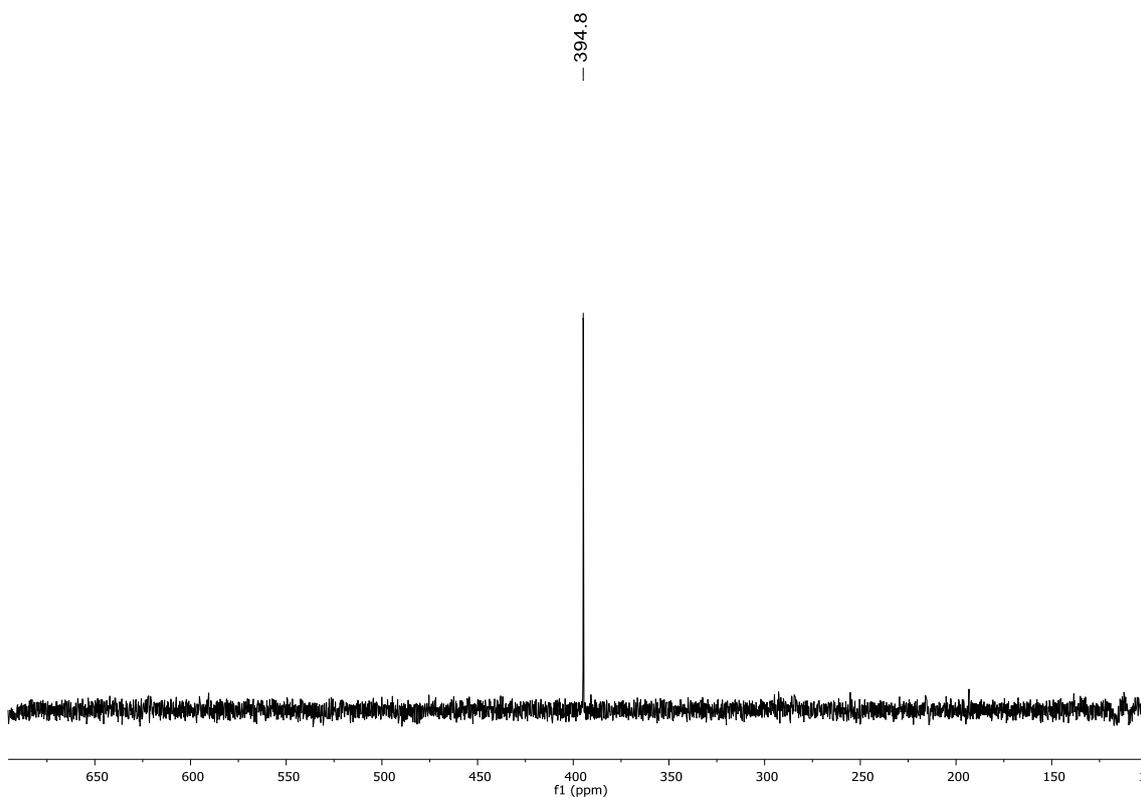


Figura 97. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5d

6. Espectros Seleccionados

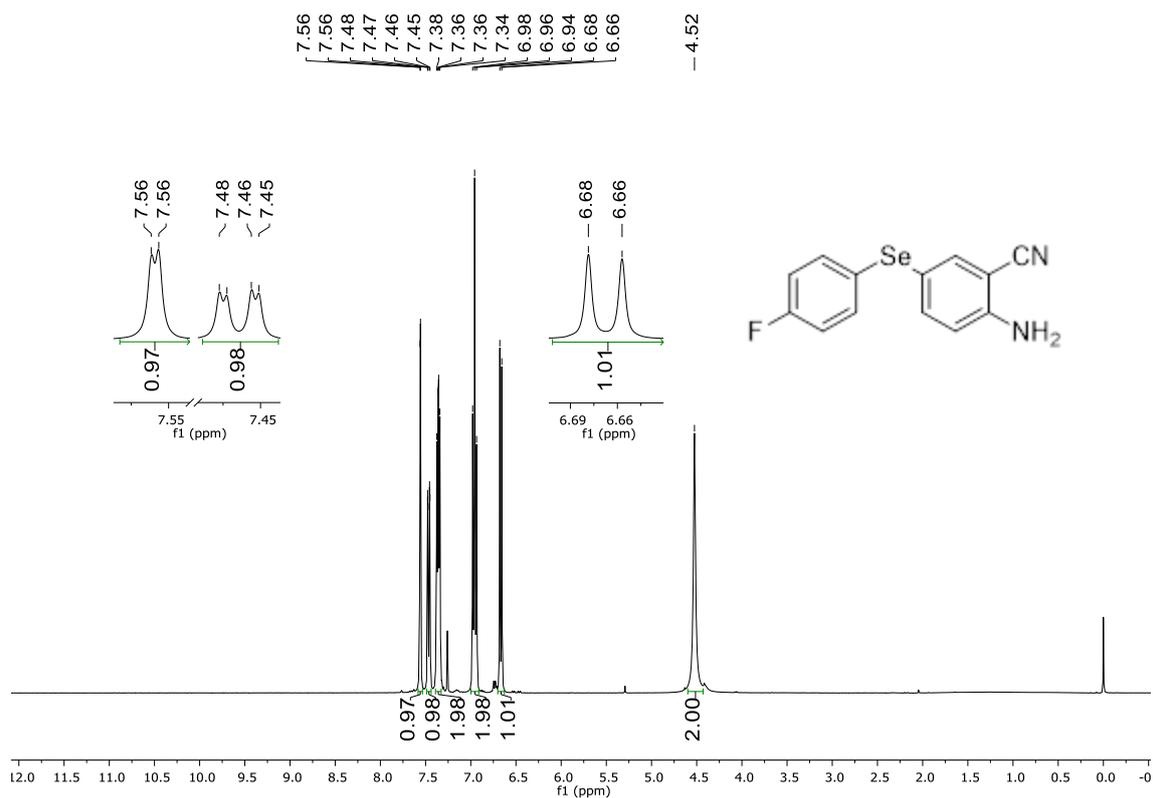


Figura 98. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5e**

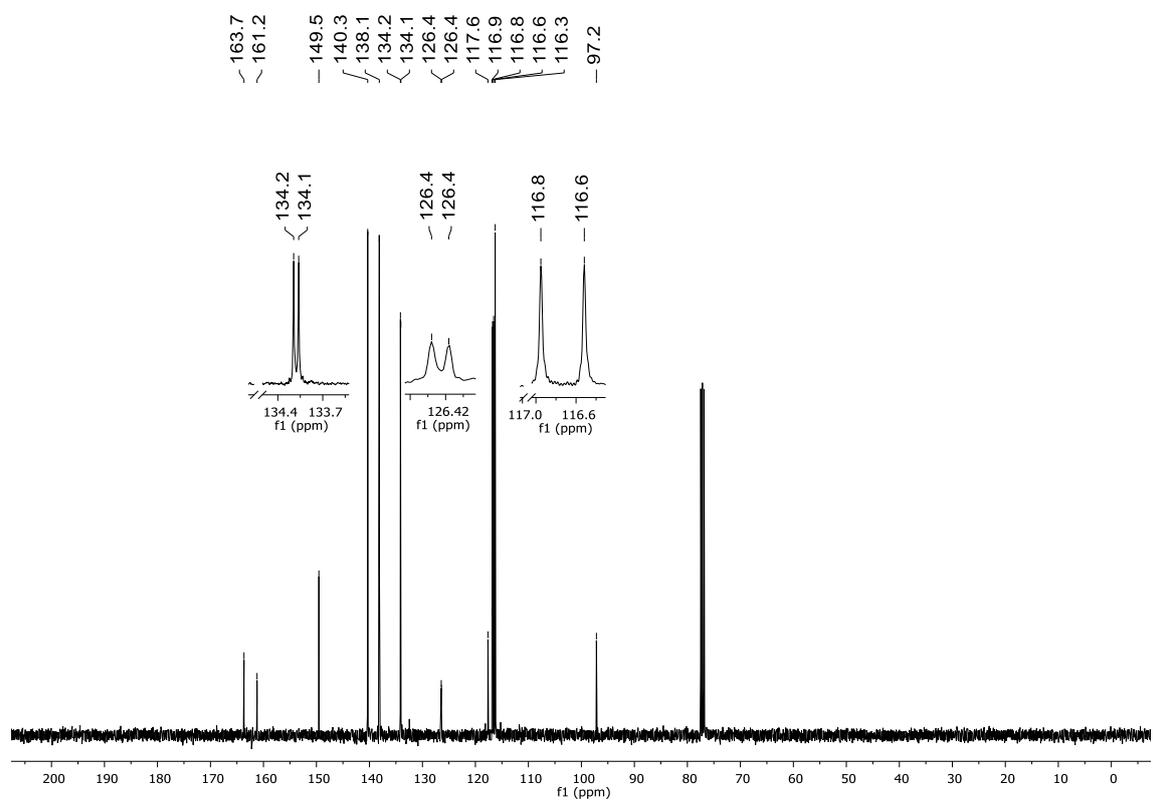


Figura 99. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5e**

6. Espectros Seleccionados

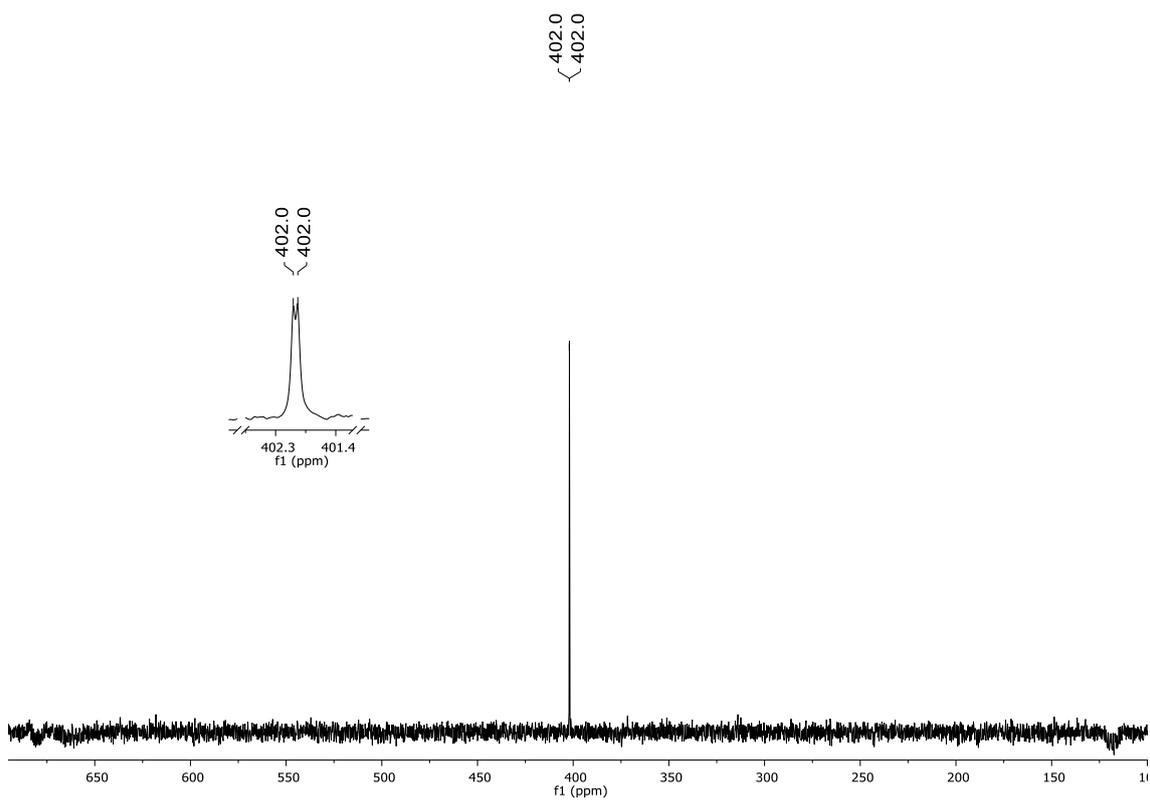


Figura 100. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5e**

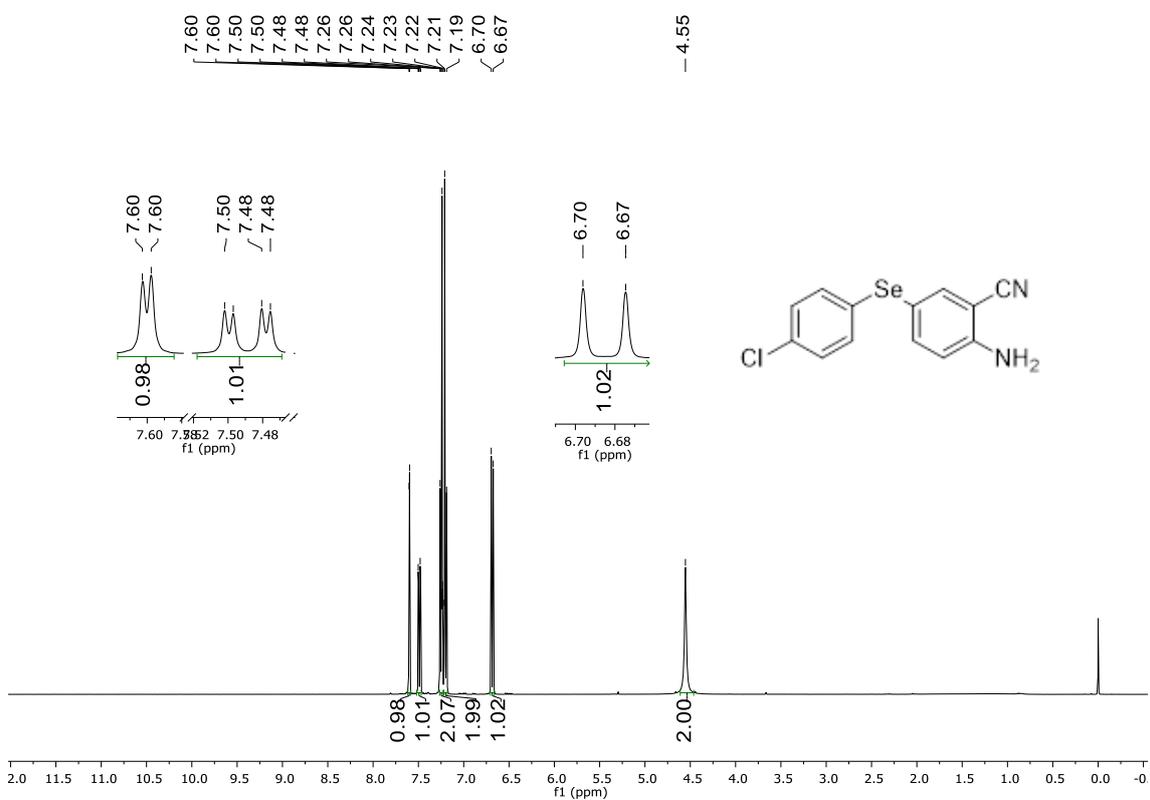


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5f**

6. Espectros Seleccionados

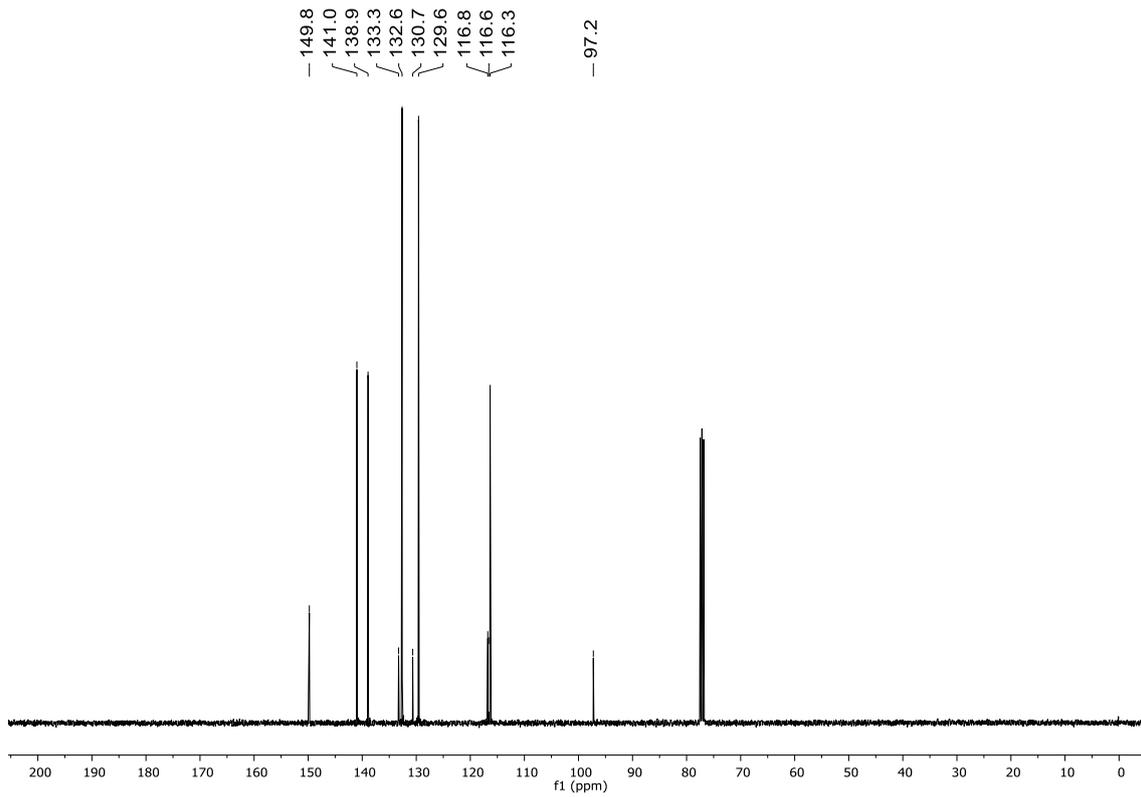


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5f

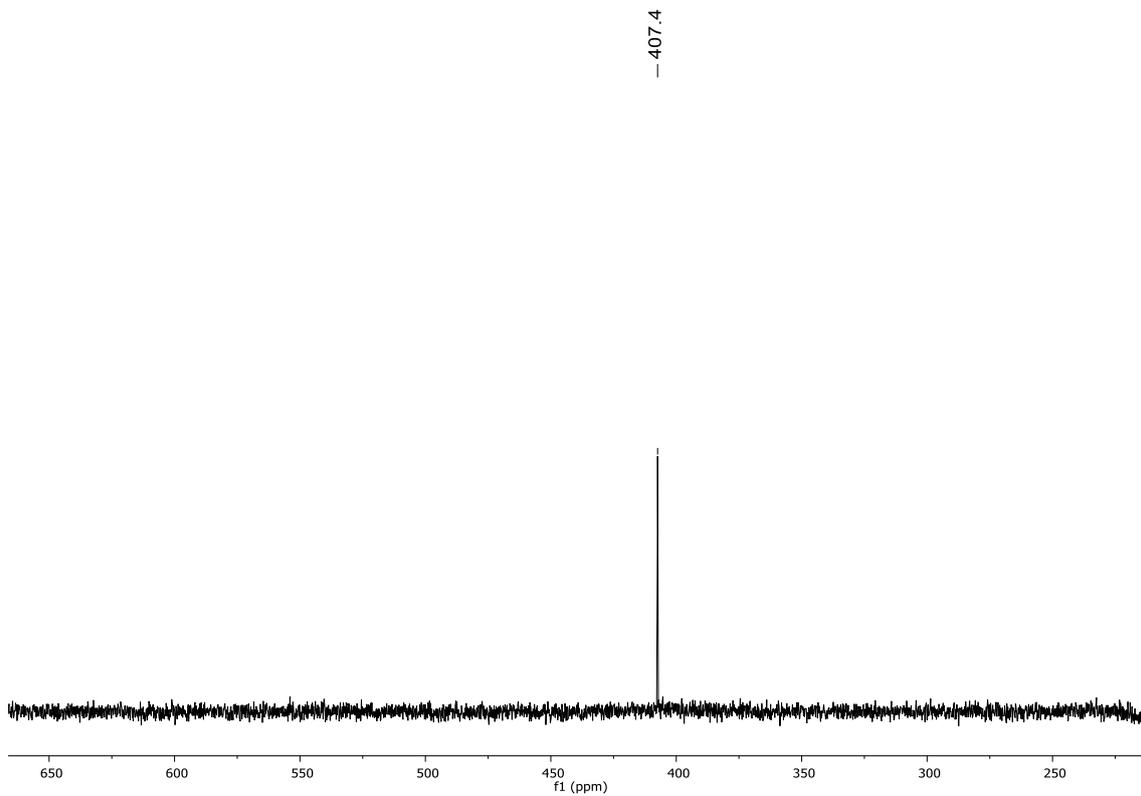


Figura 103. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5f

6. Espectros Seleccionados

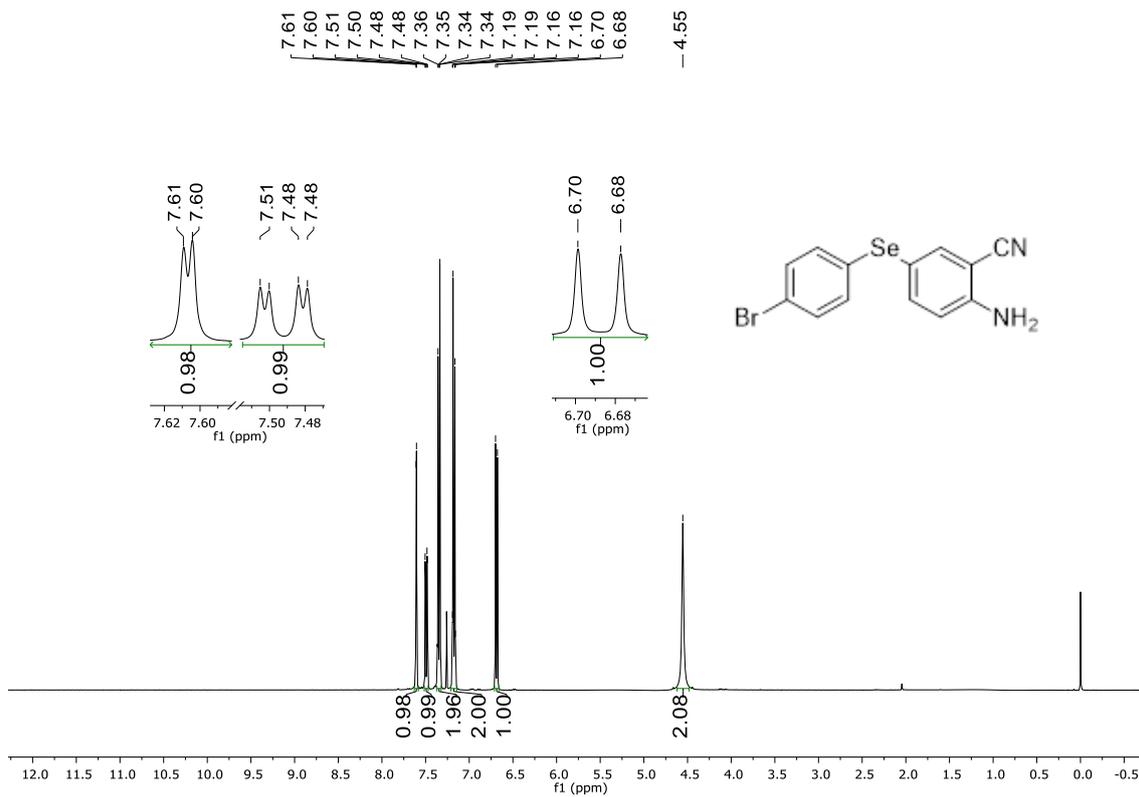


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5g**

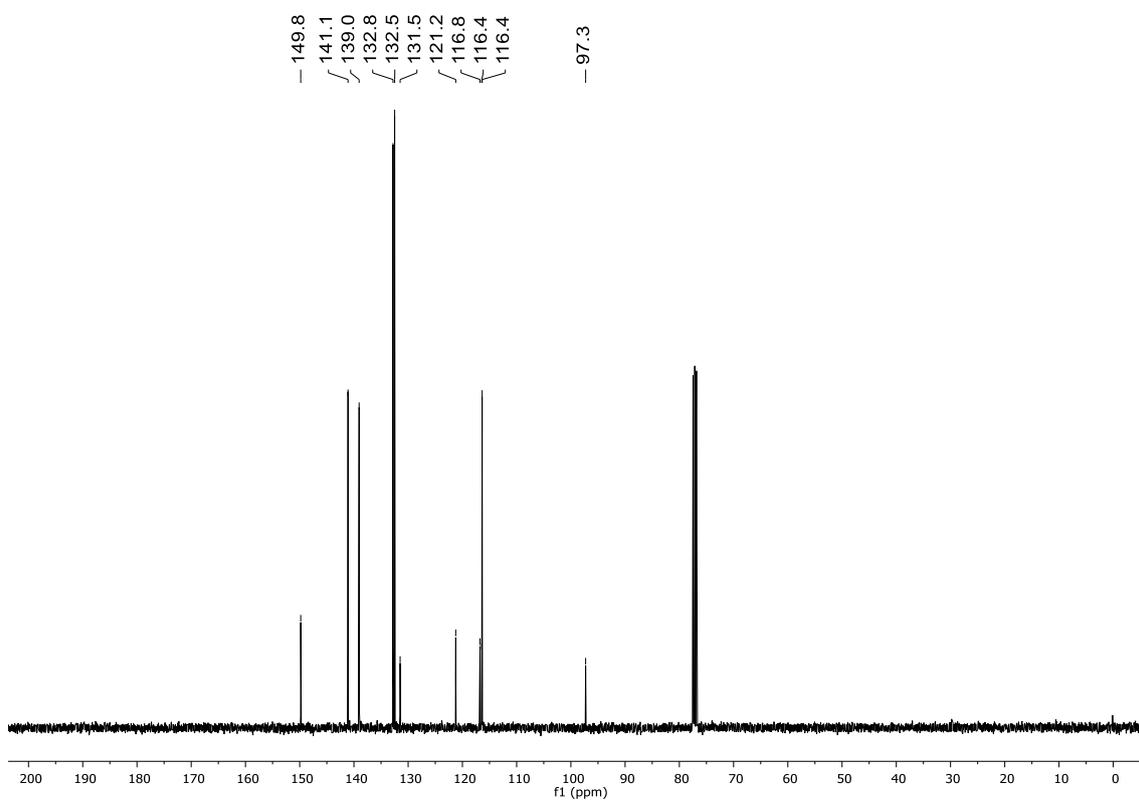


Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5g**

6. Espectros Seleccionados

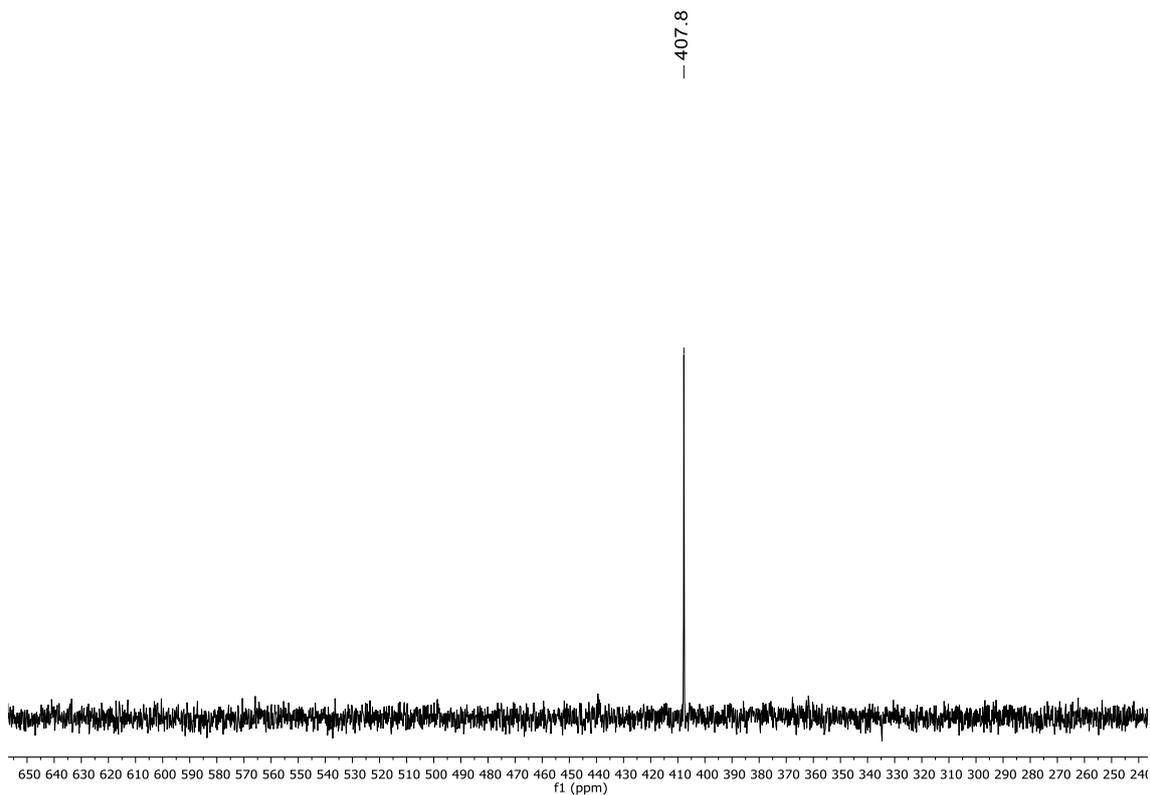


Figura 106. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5g**

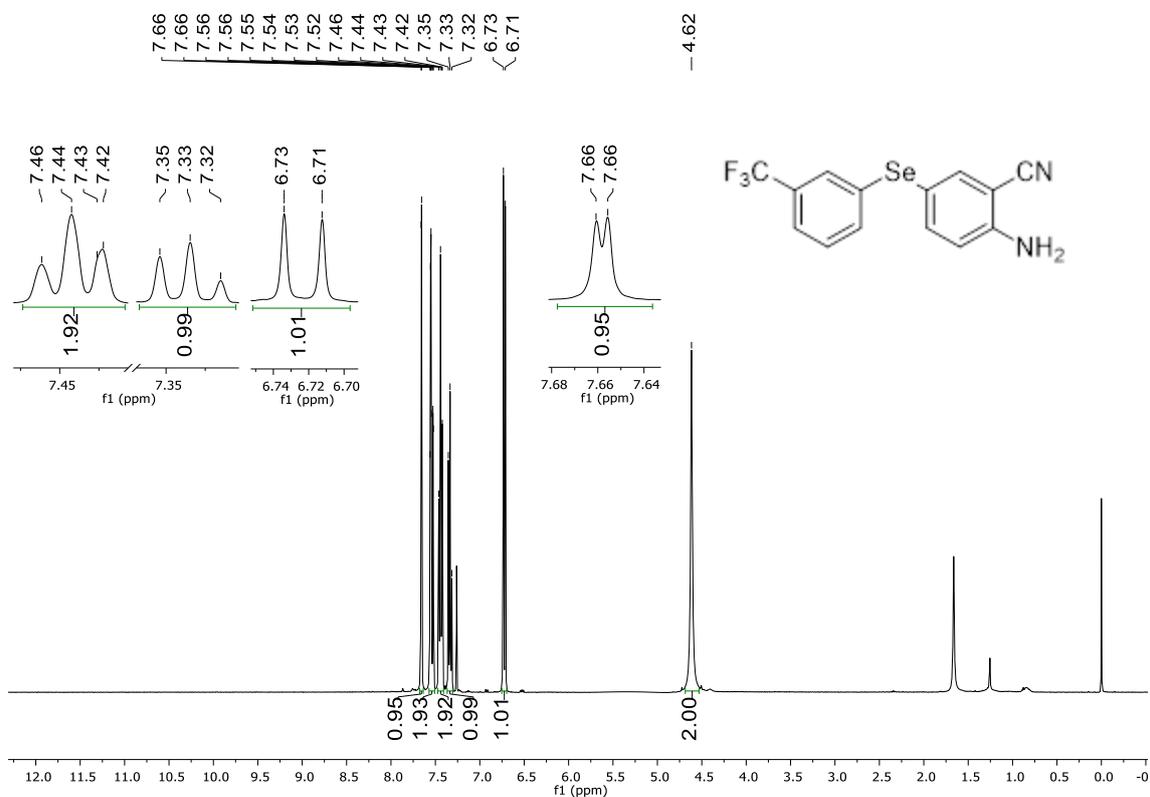


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5h**

6. Espectros Seleccionados

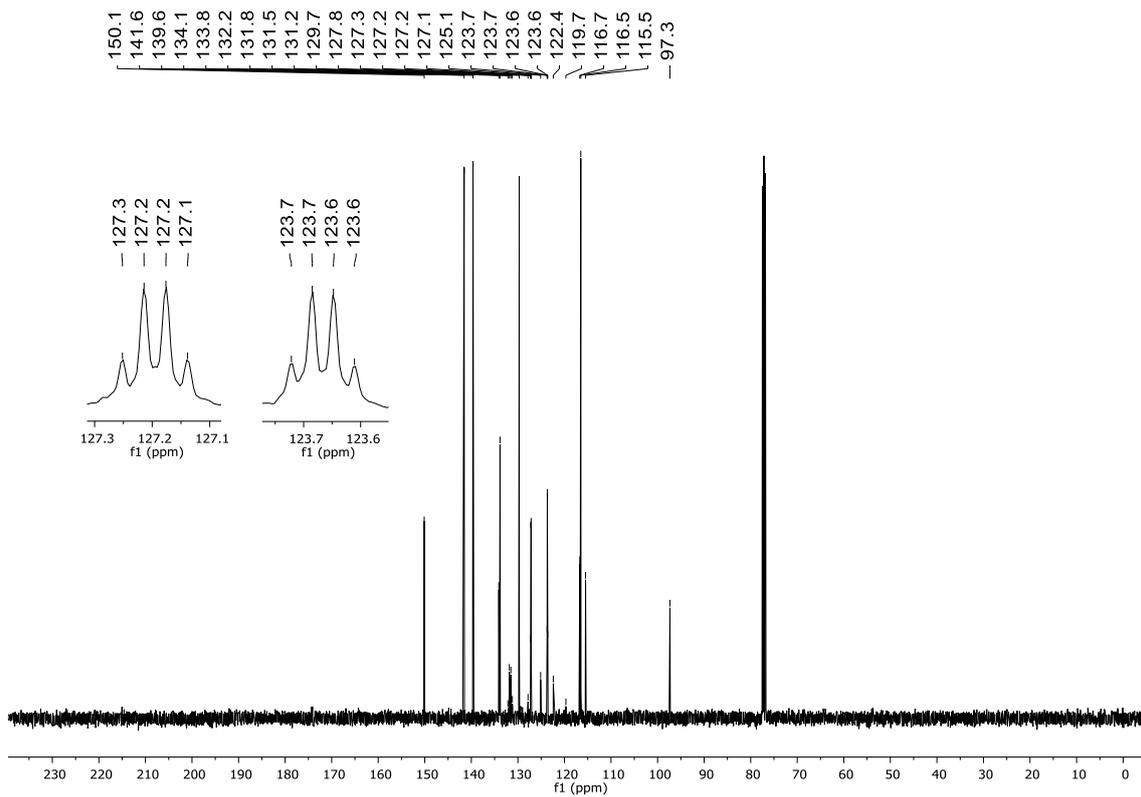


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5h

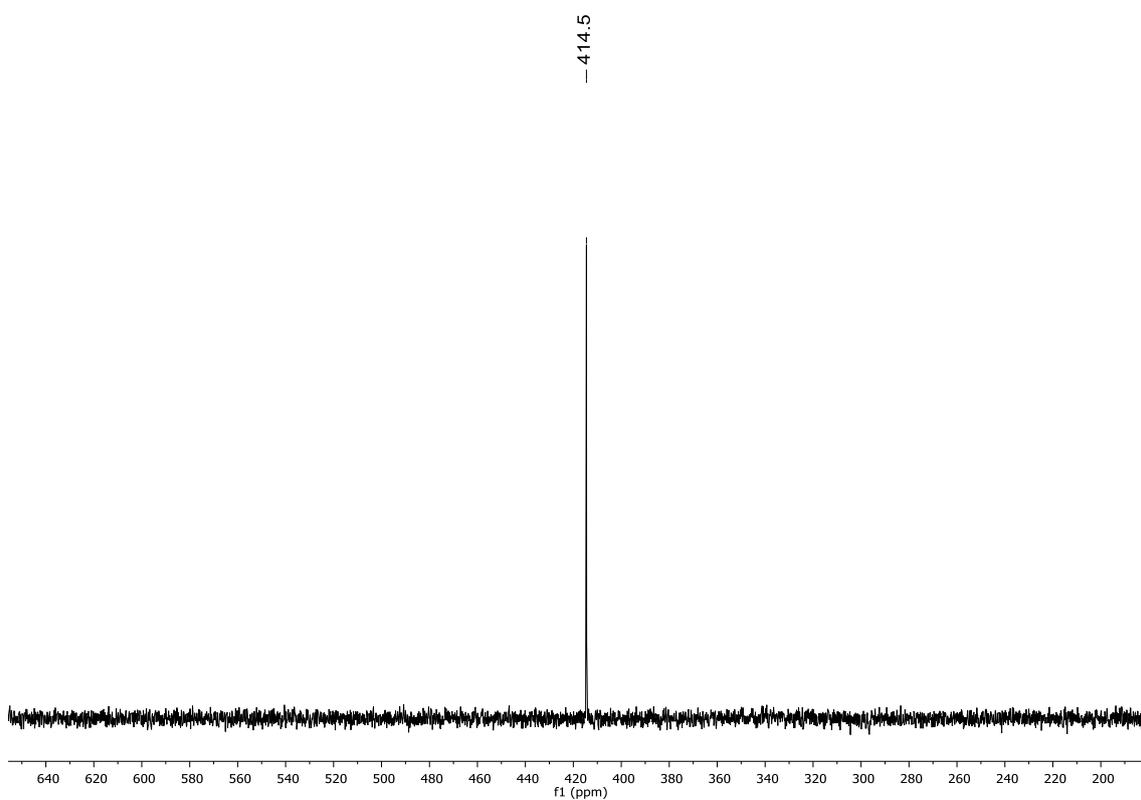


Figura 109. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5h

6. Espectros Seleccionados

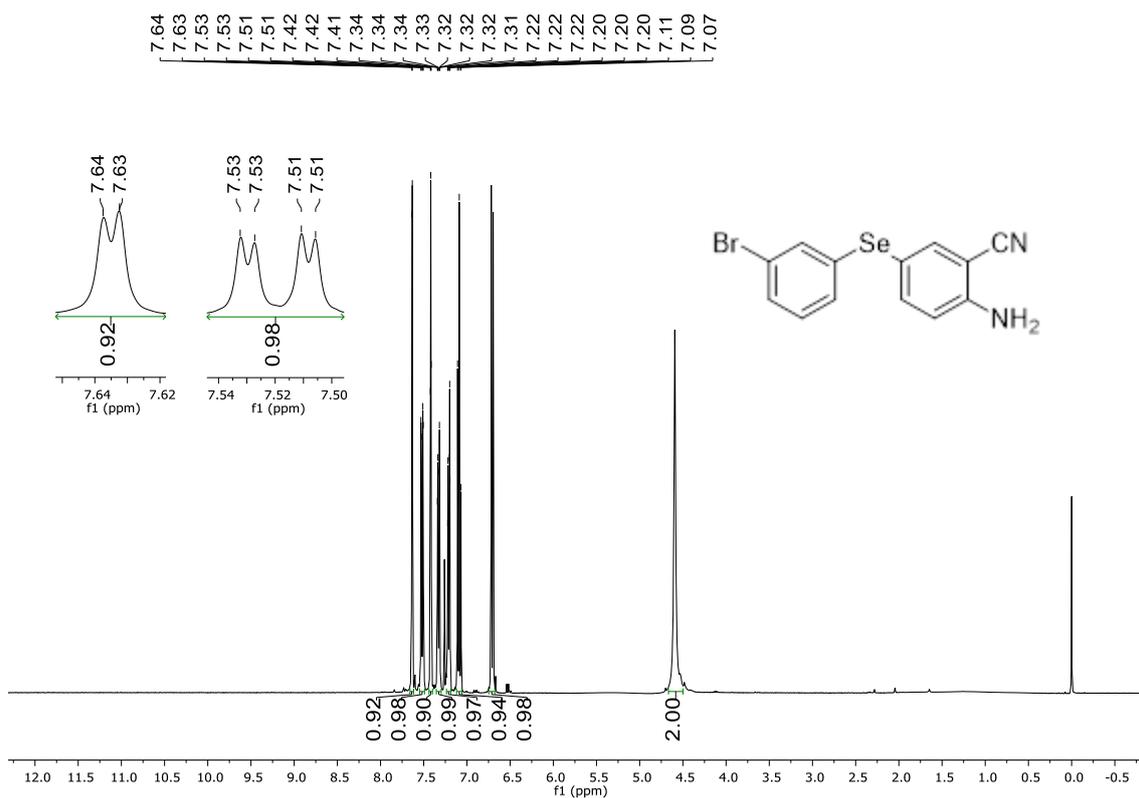


Figura 110. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5I**

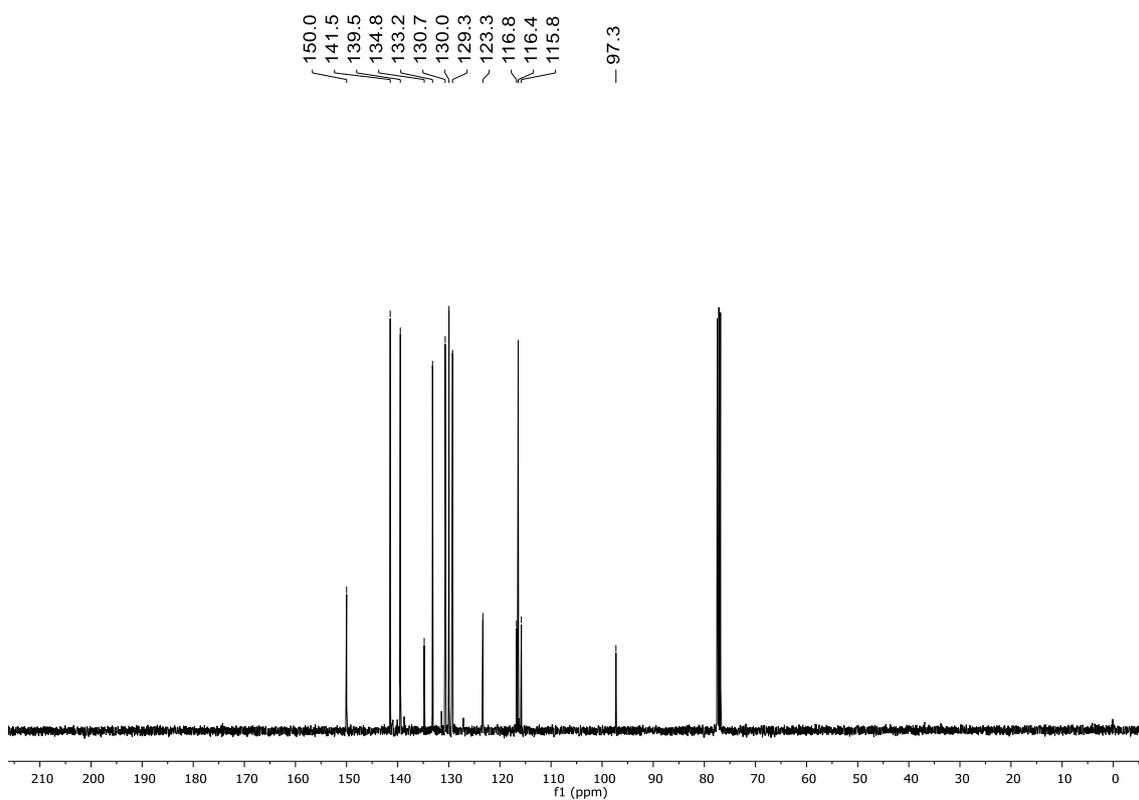


Figura 111. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5I**

6. Espectros Seleccionados

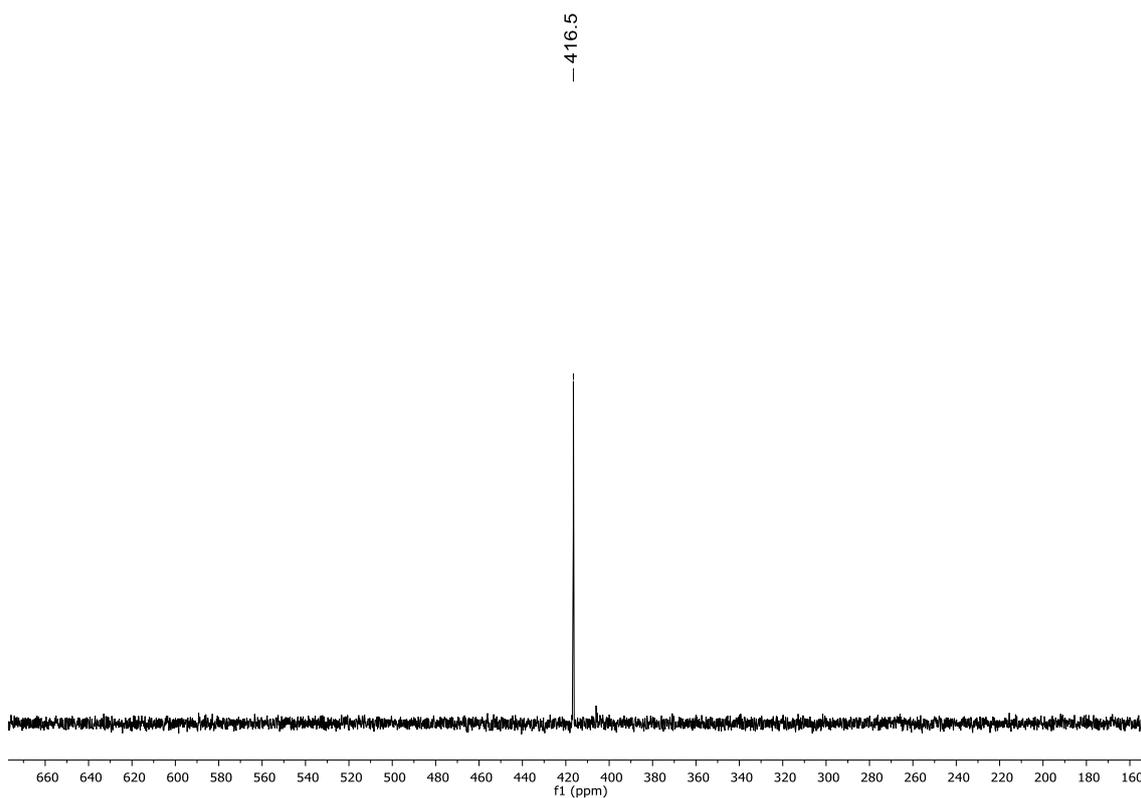


Figura 112. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5i

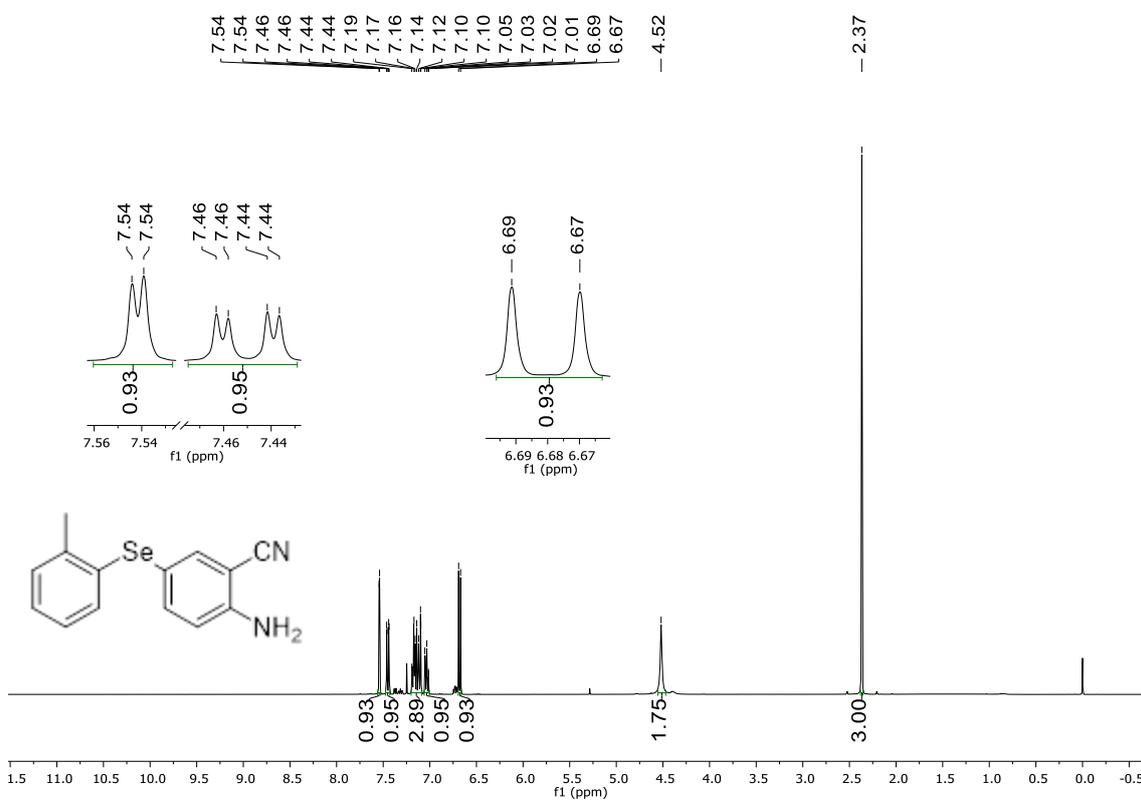


Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j

6. Espectros Seleccionados

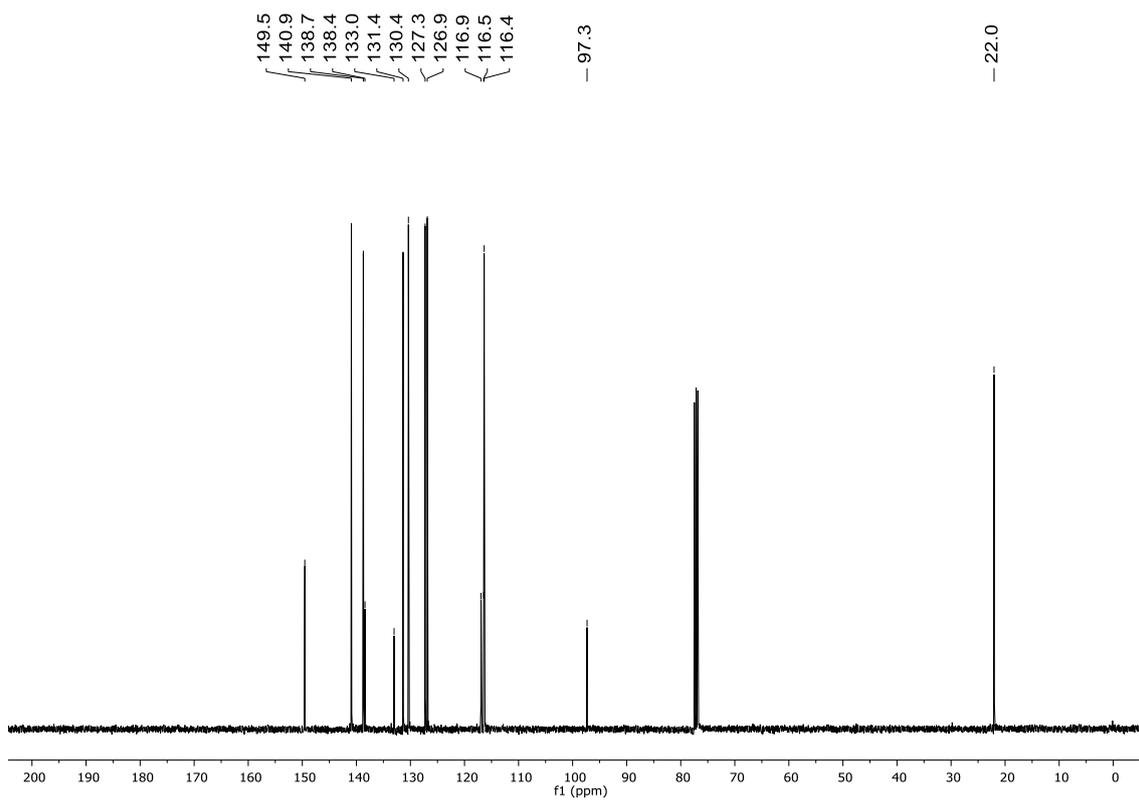


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5j

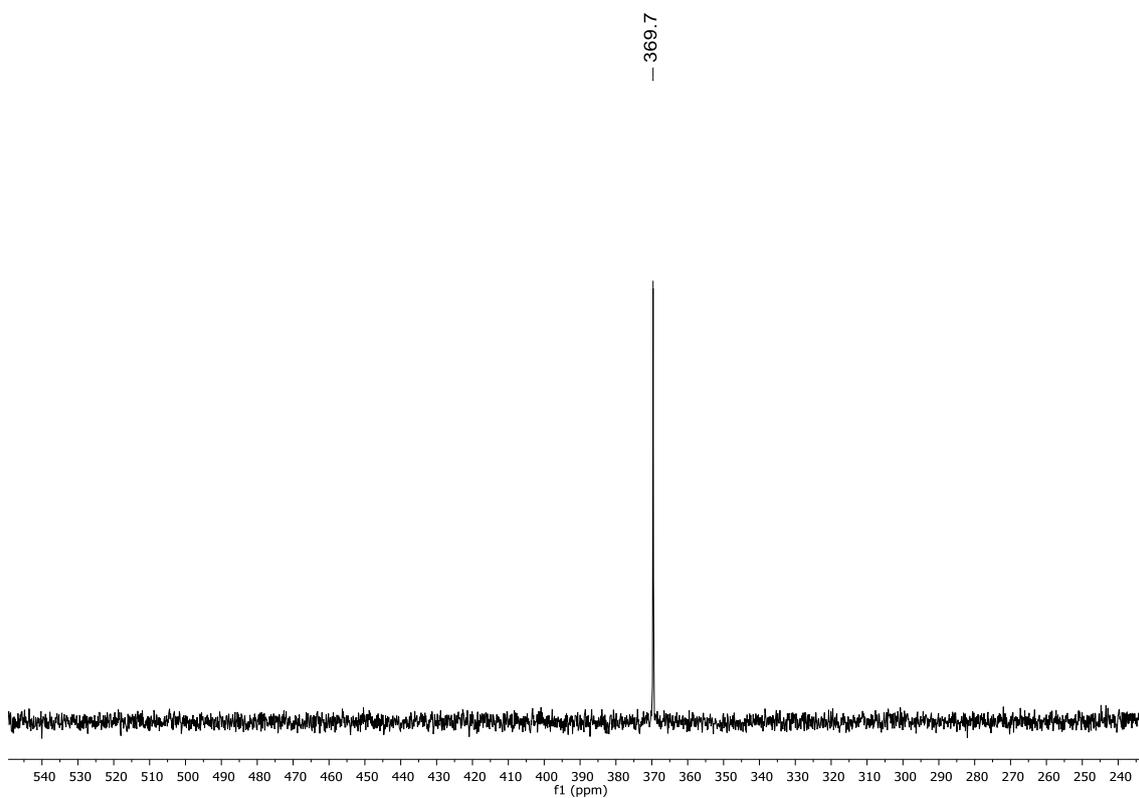


Figura 115. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5j

6. Espectros Seleccionados

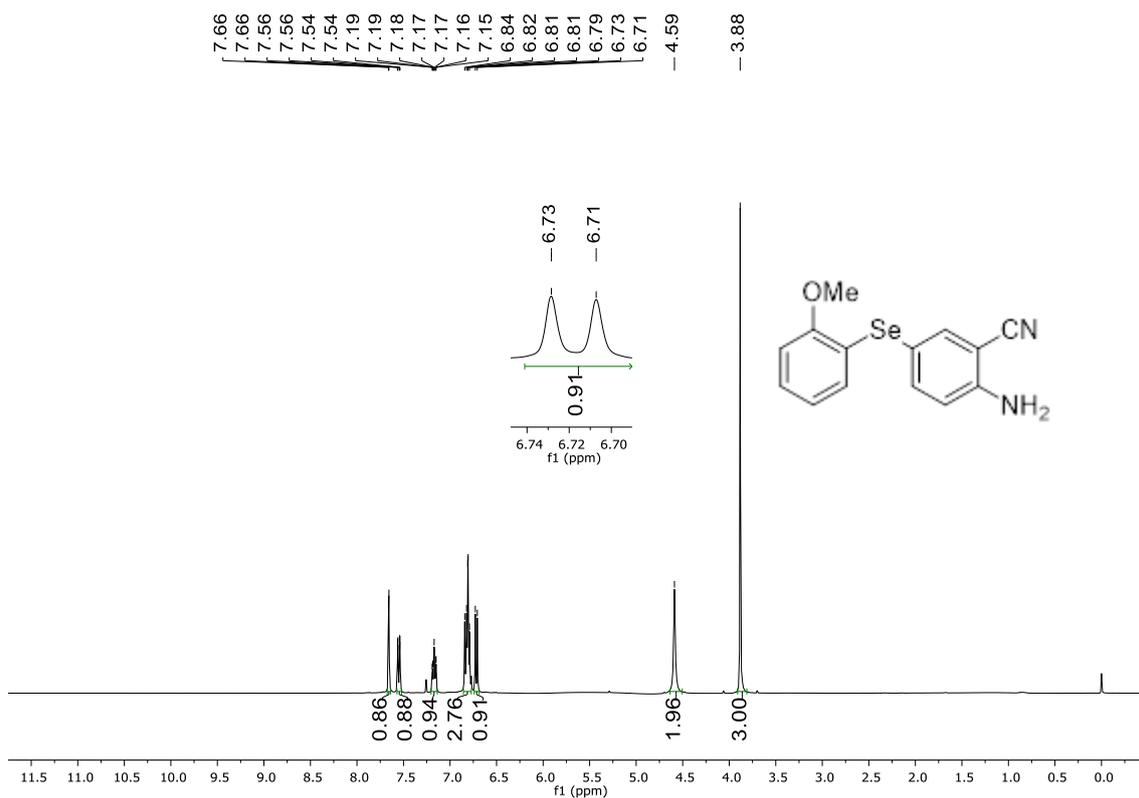


Figura 116. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5k

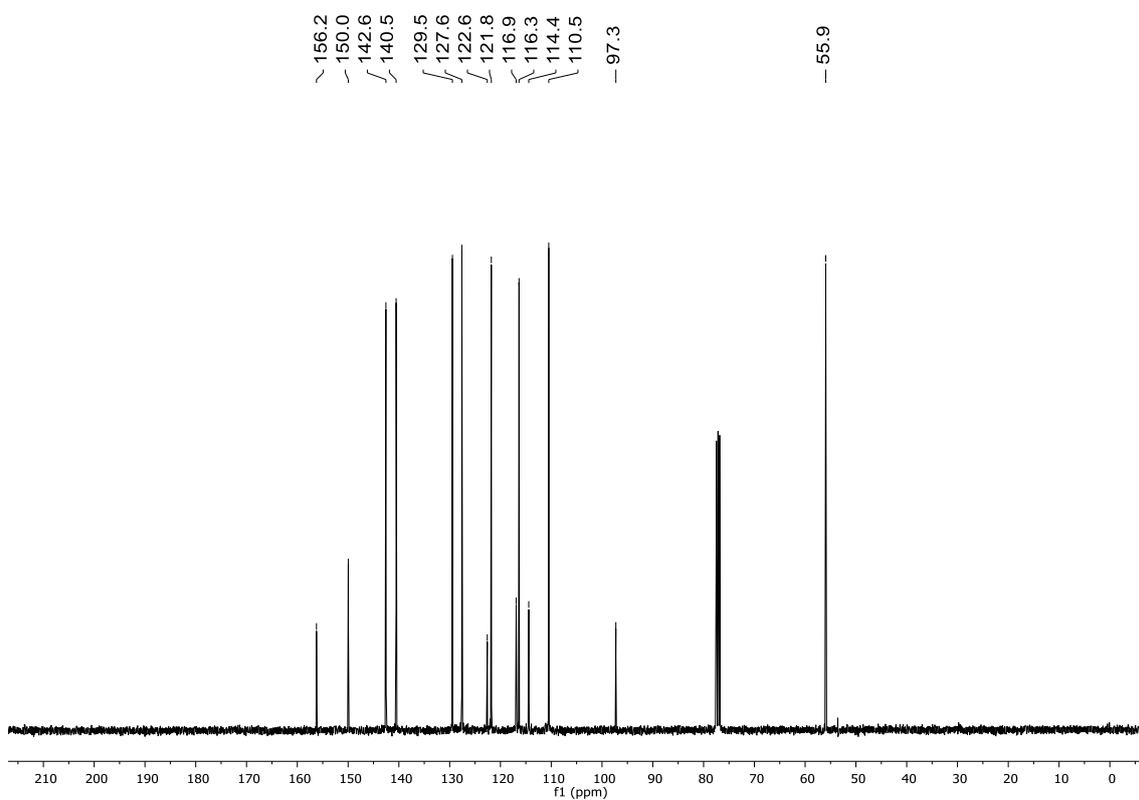


Figura 117. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5k

6. Espectros Seleccionados

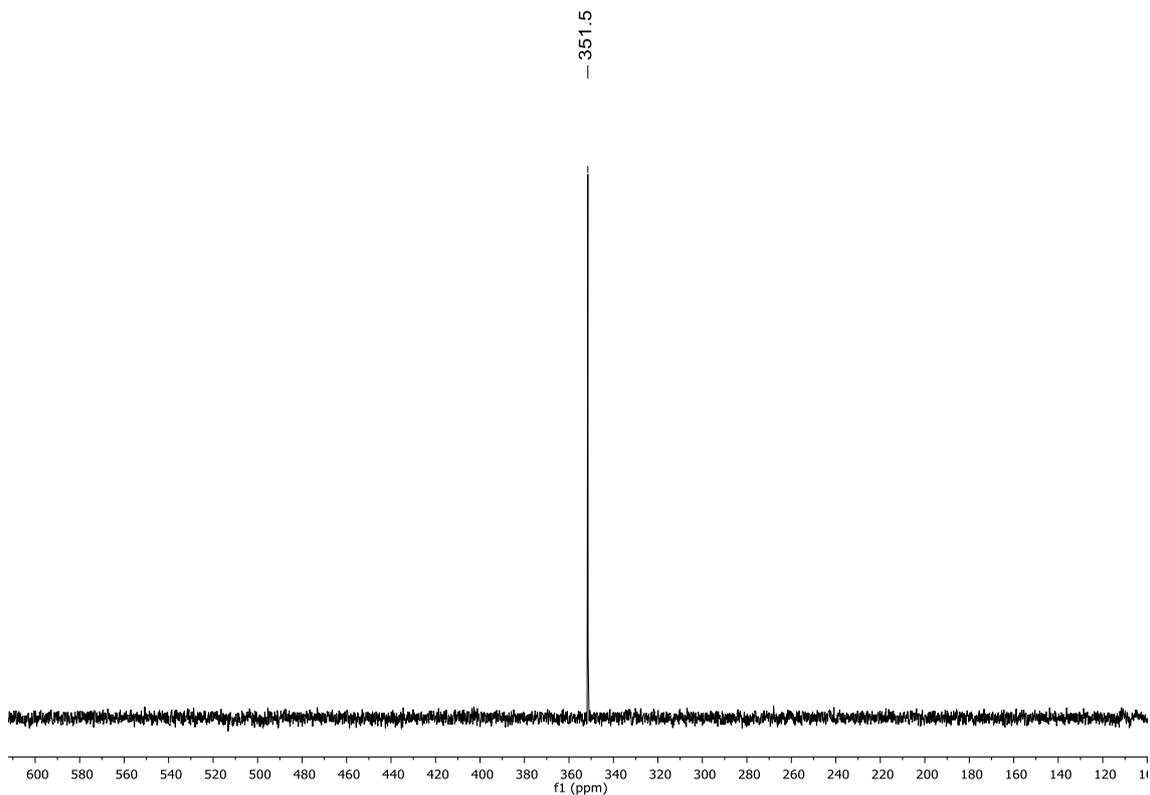


Figura 118. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5k**

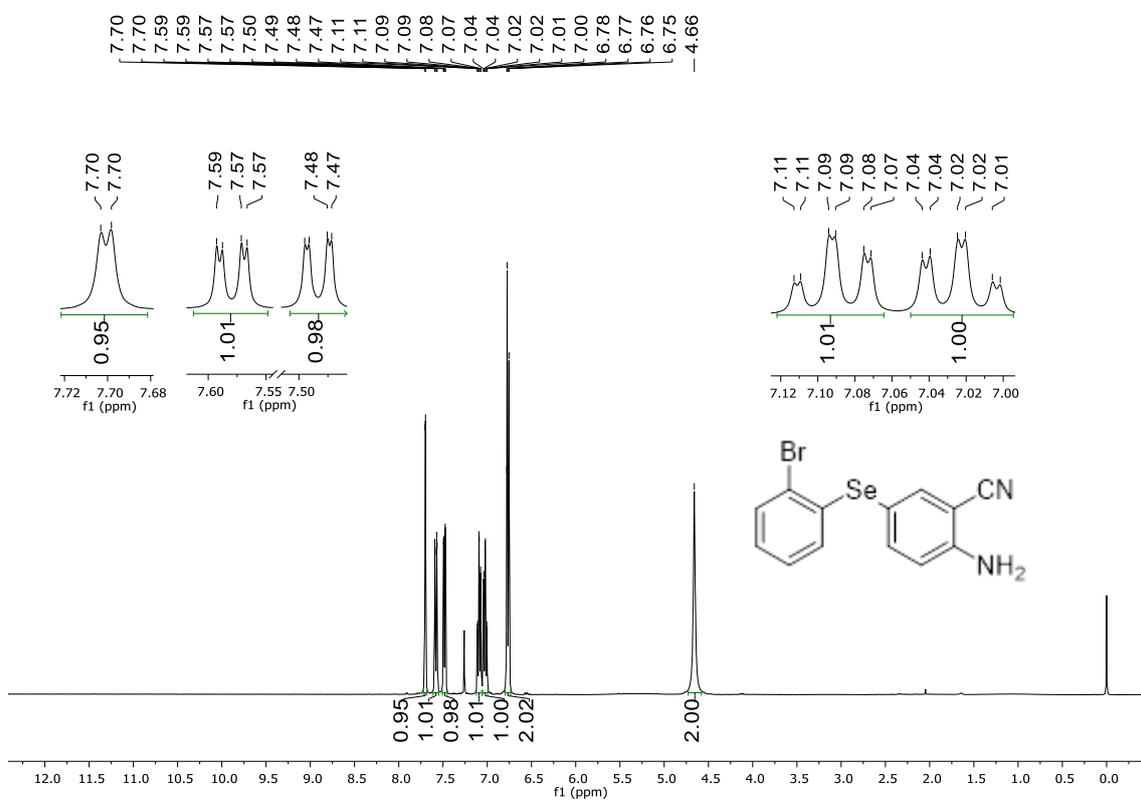


Figura 119. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5l**

6. Espectros Seleccionados

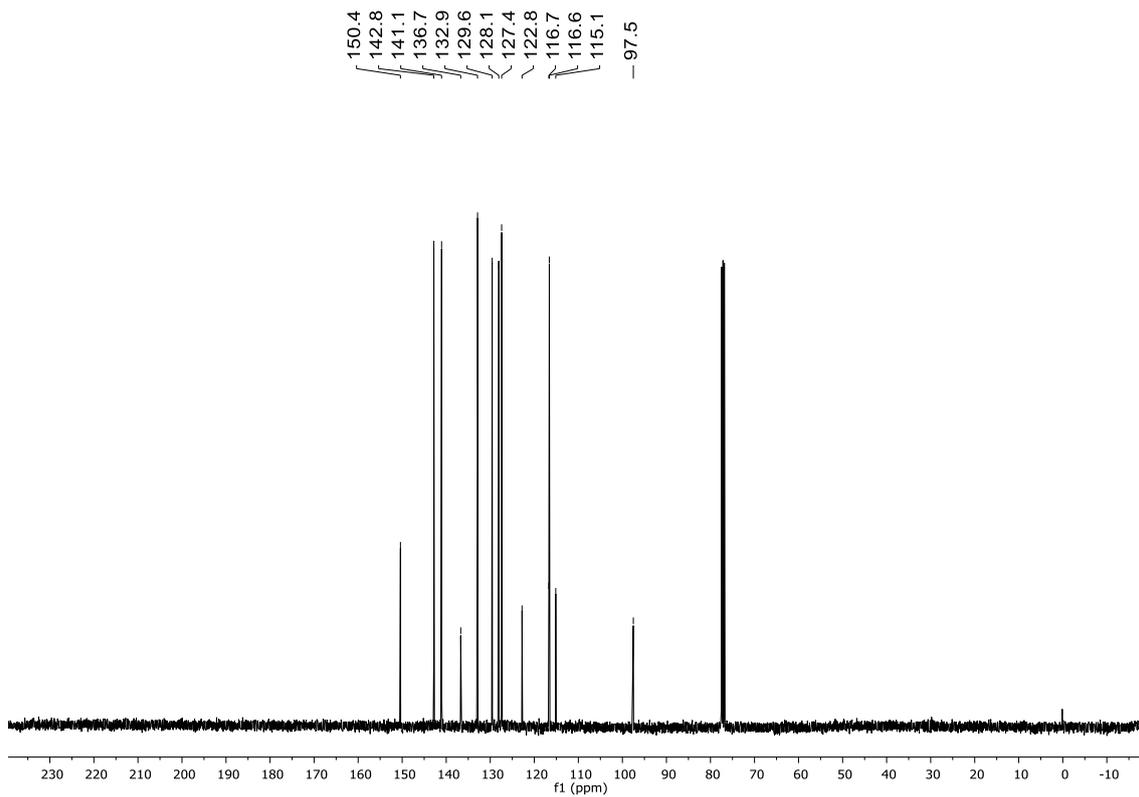


Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5I

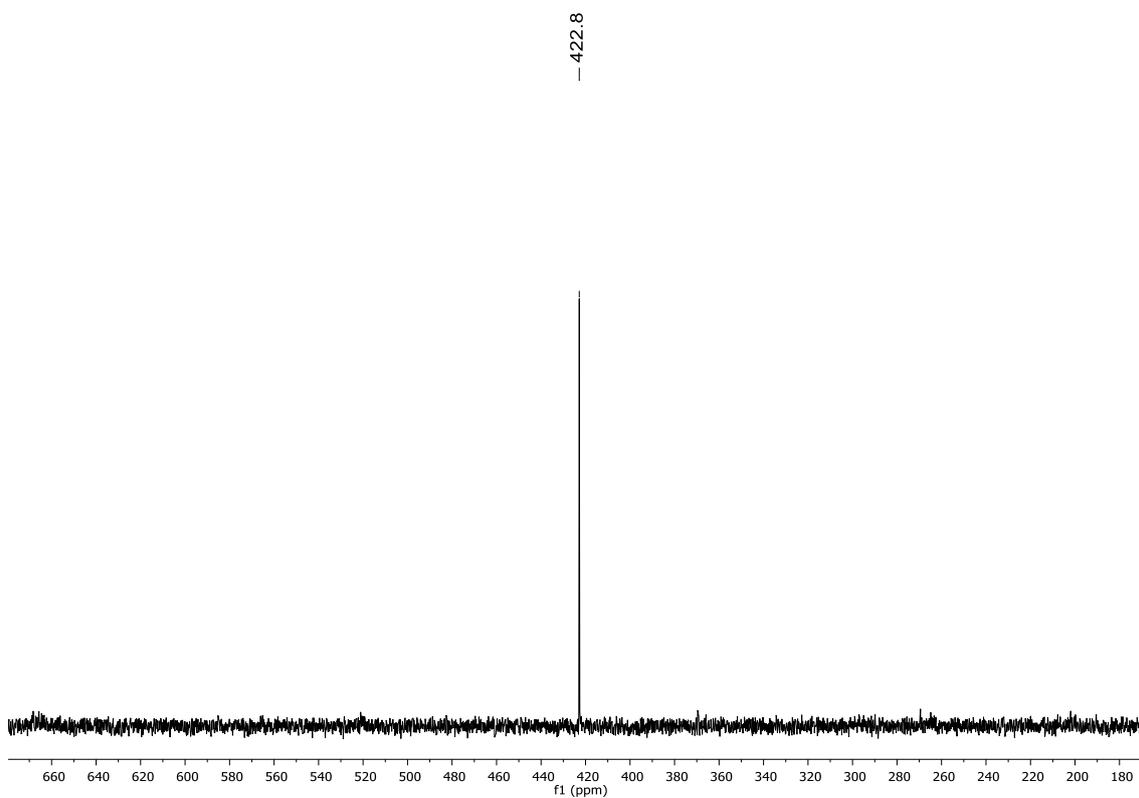


Figura 121. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5I

6. Espectros Seleccionados

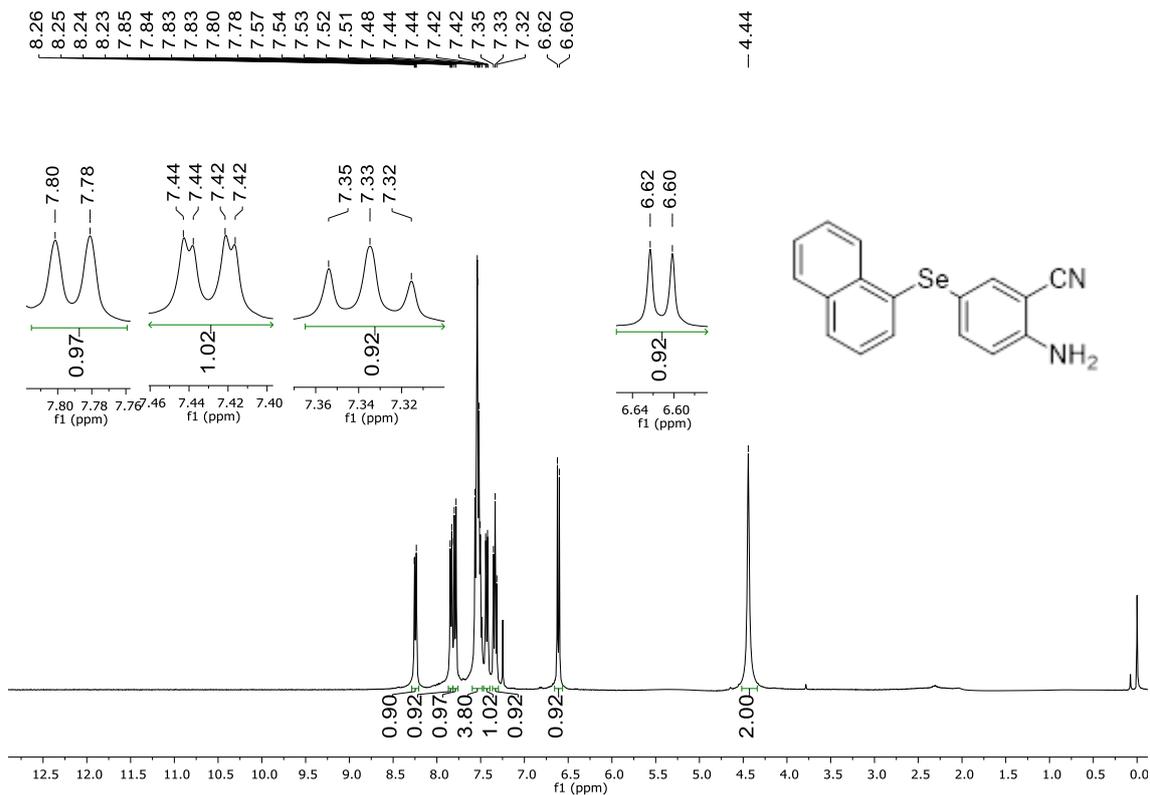


Figura 122. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5m**

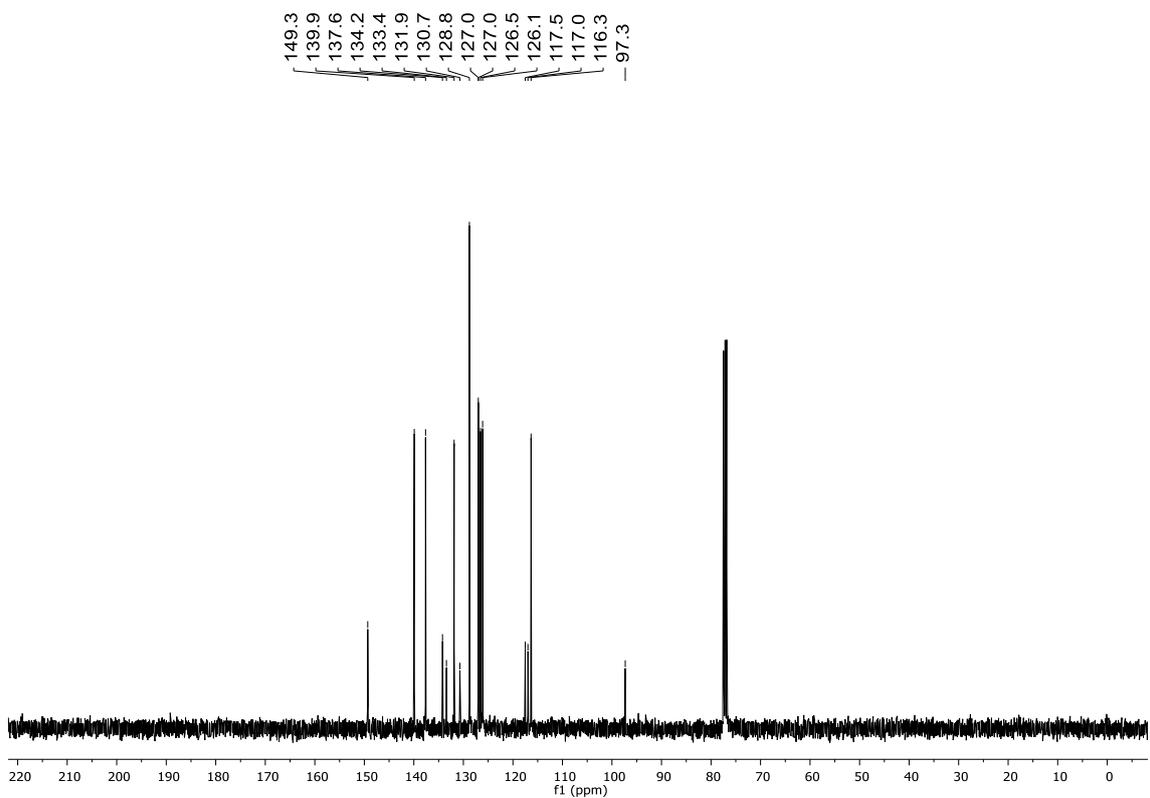


Figura 123. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5m**

6. Espectros Seleccionados

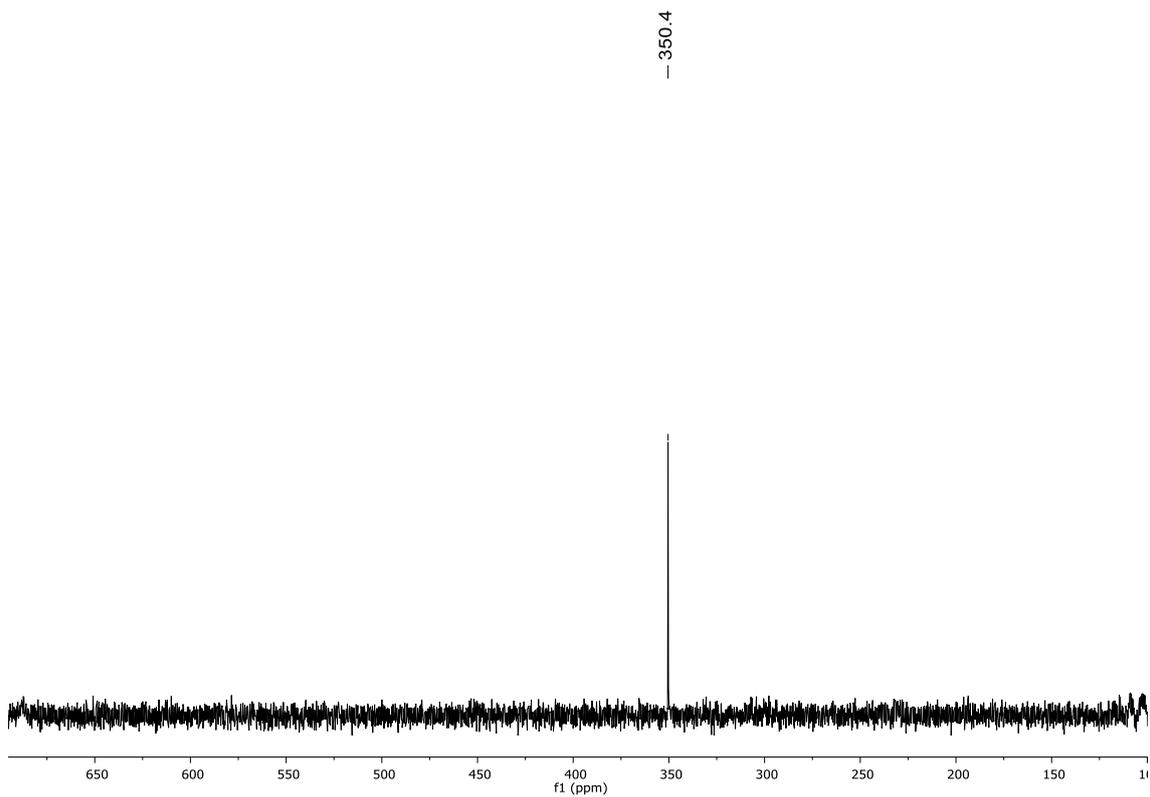


Figura 124. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5m**

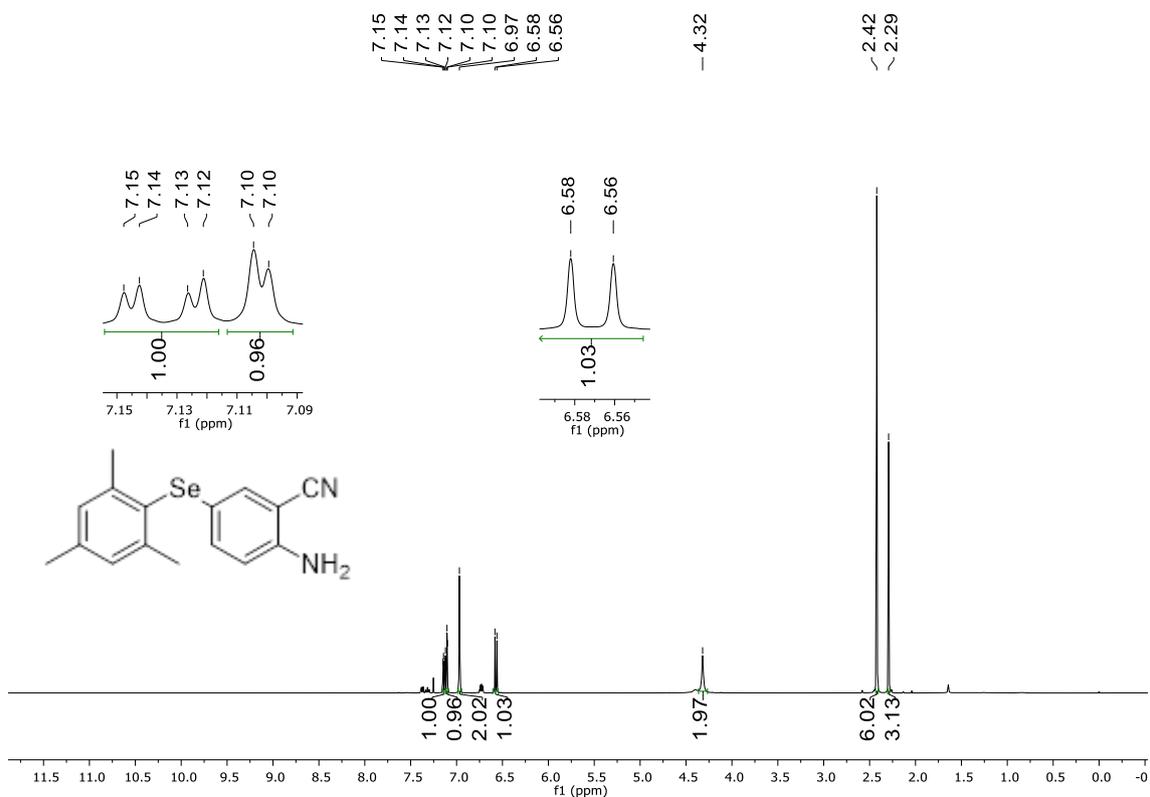


Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5n**

6. Espectros Seleccionados

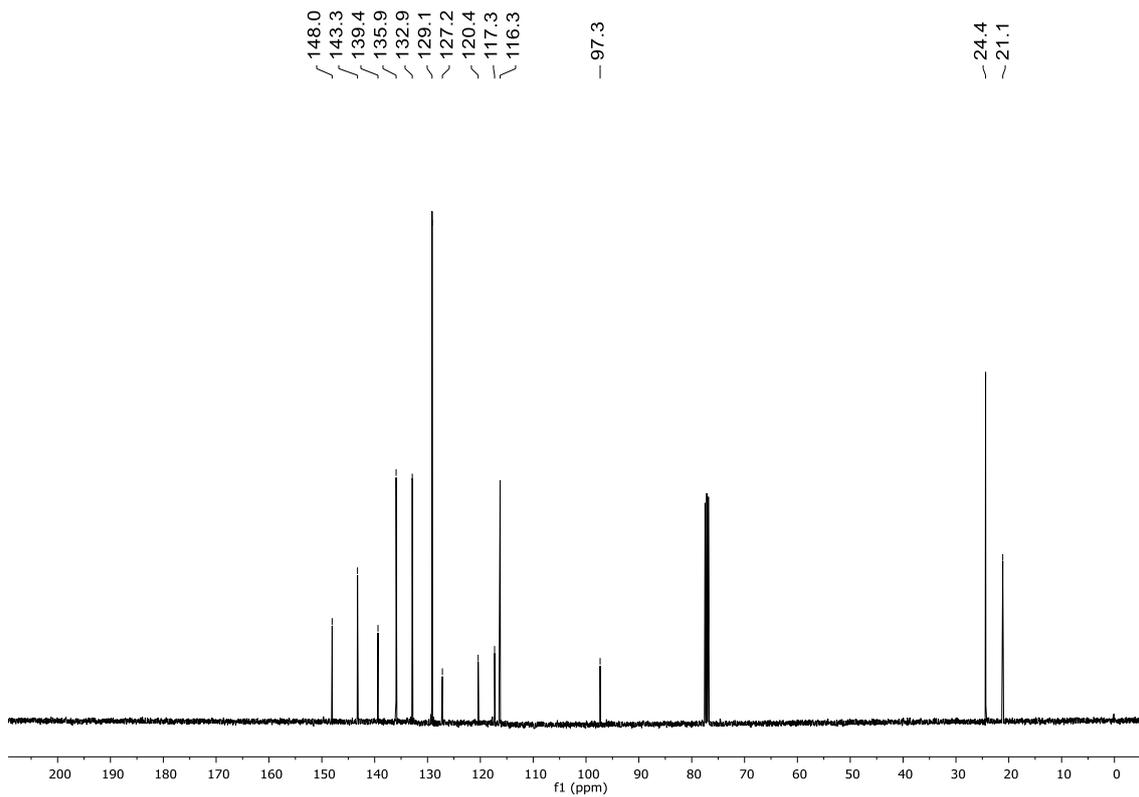


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto **5n**

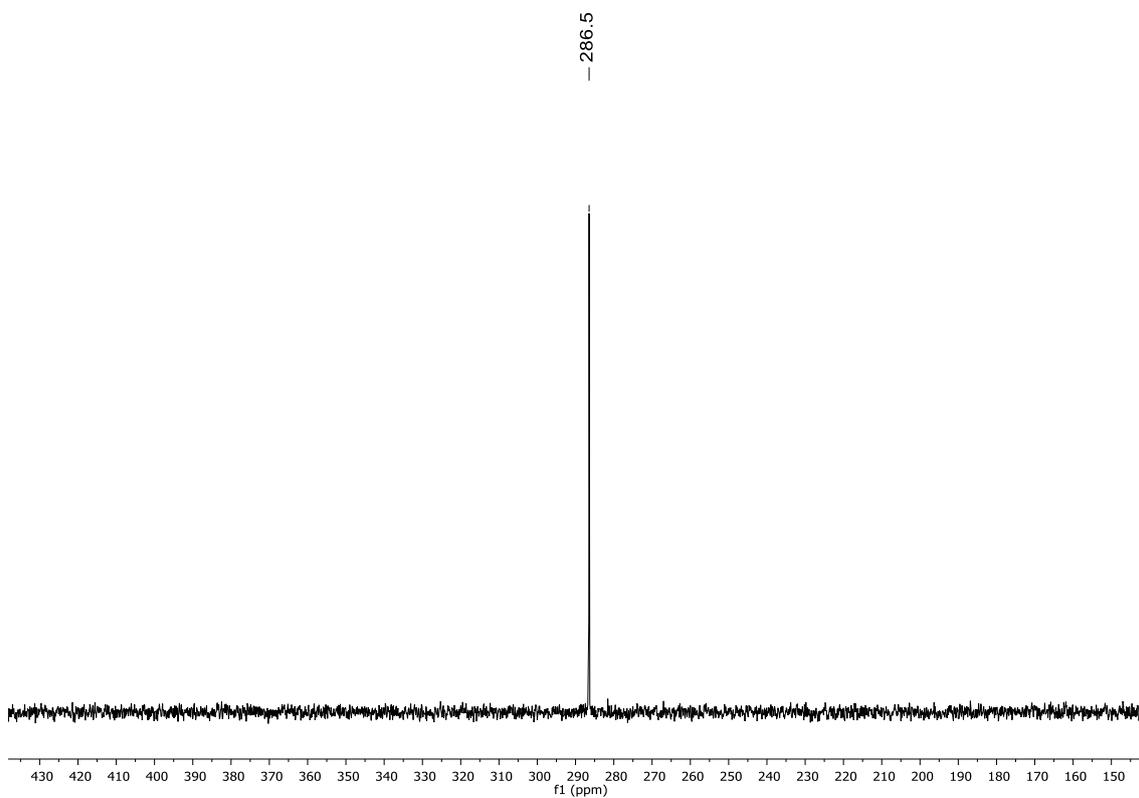


Figura 127. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5n**

6. Espectros Seleccionados

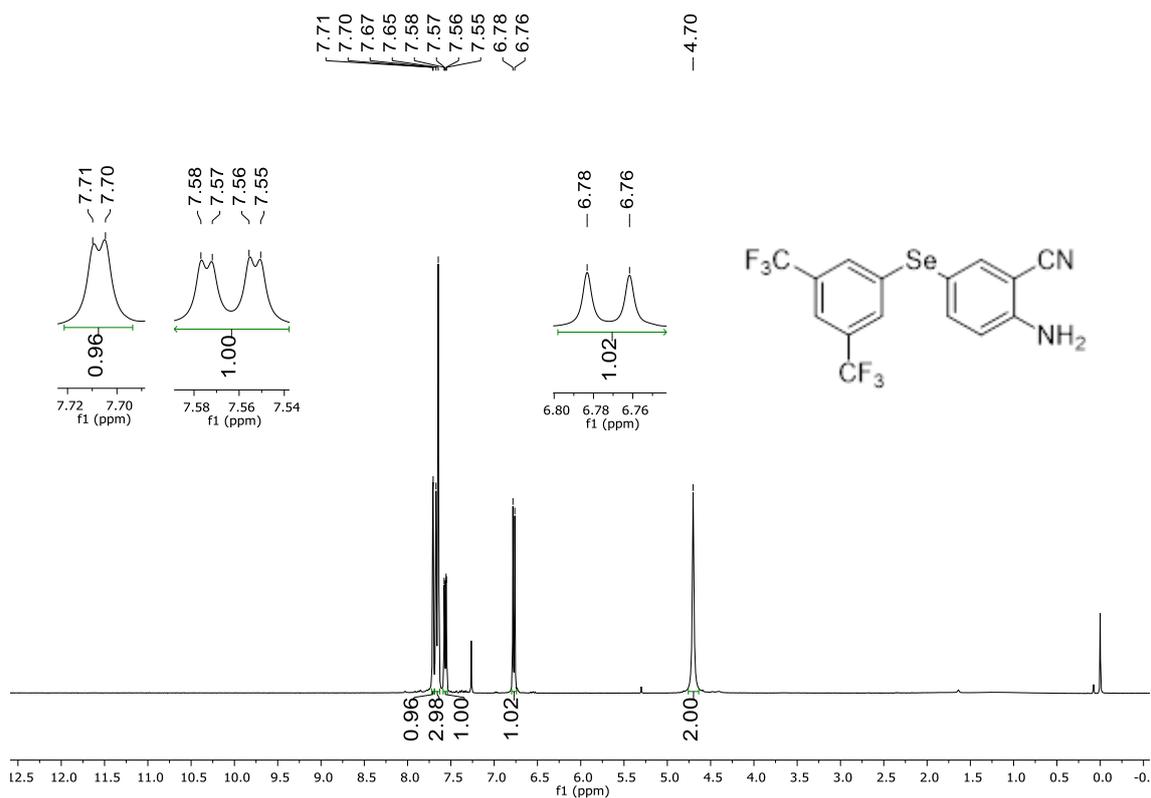


Figura 128. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5o**

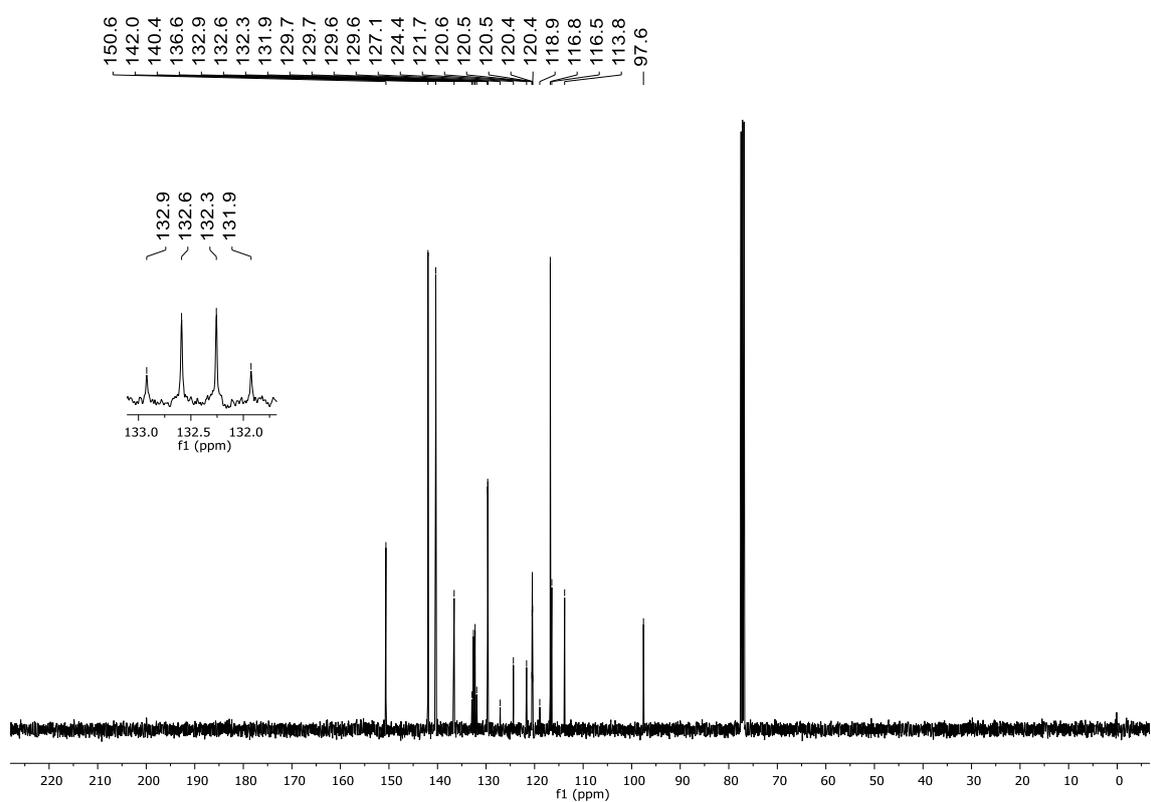


Figura 129. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7o**

6. Espectros Seleccionados

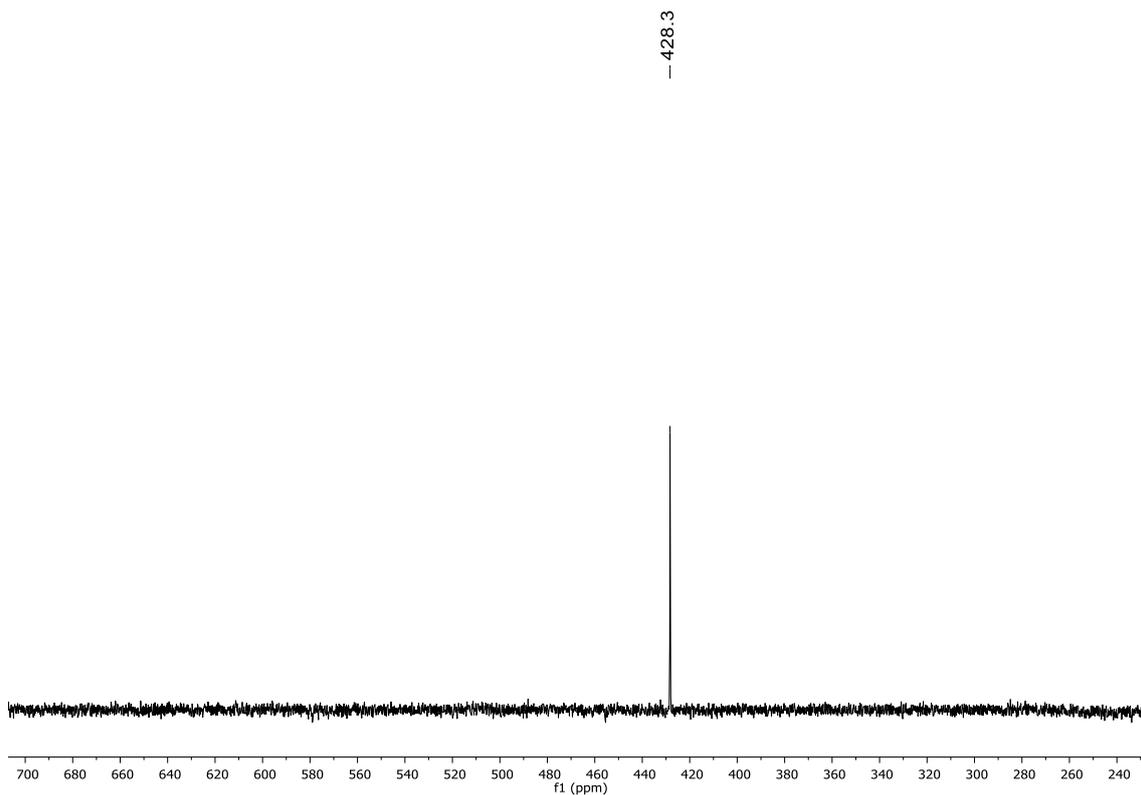


Figura 130. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto **5o**

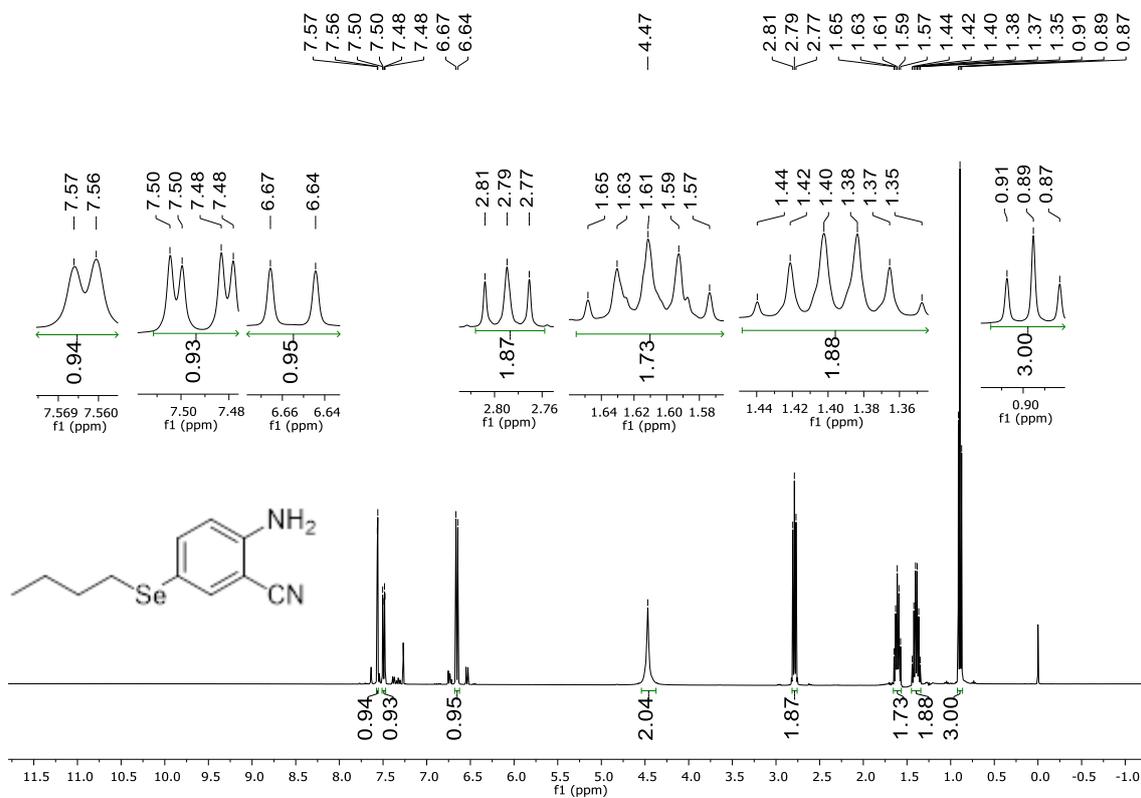


Figura 131. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5p**

6. Espectros Seleccionados

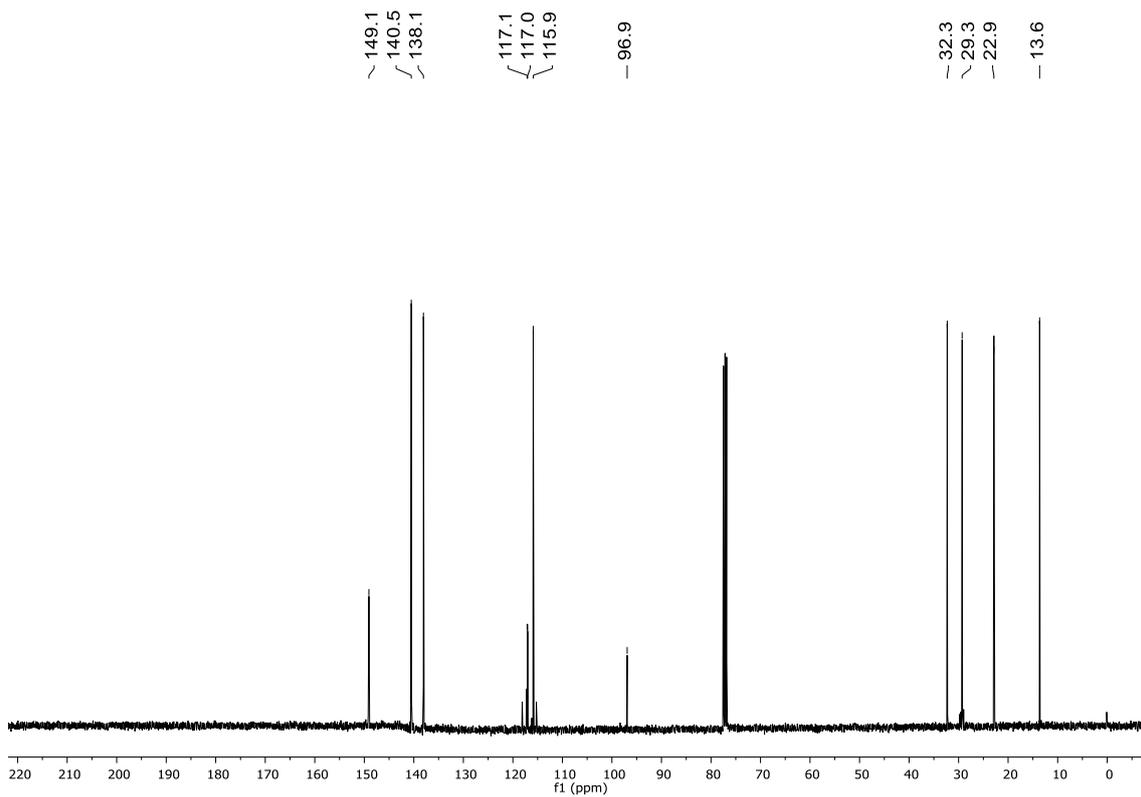


Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5p

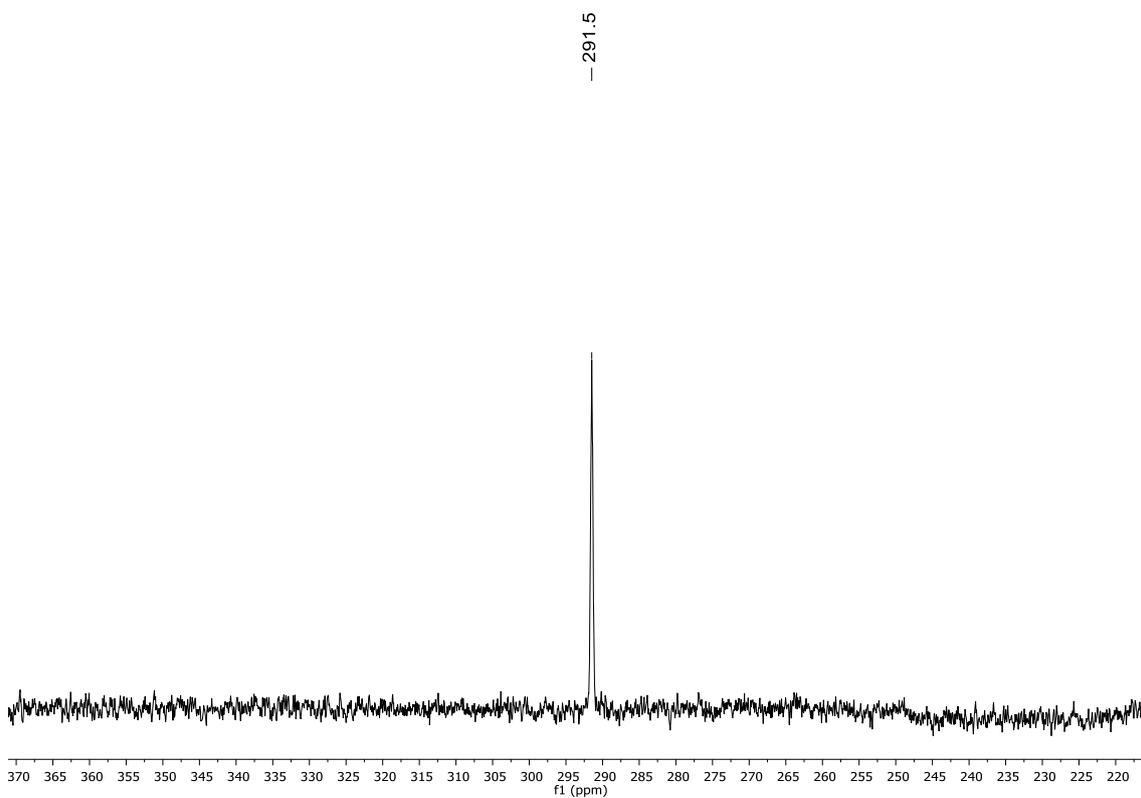


Figura 133. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, CDCl_3) do composto 5p

6. Espectros Seleccionados

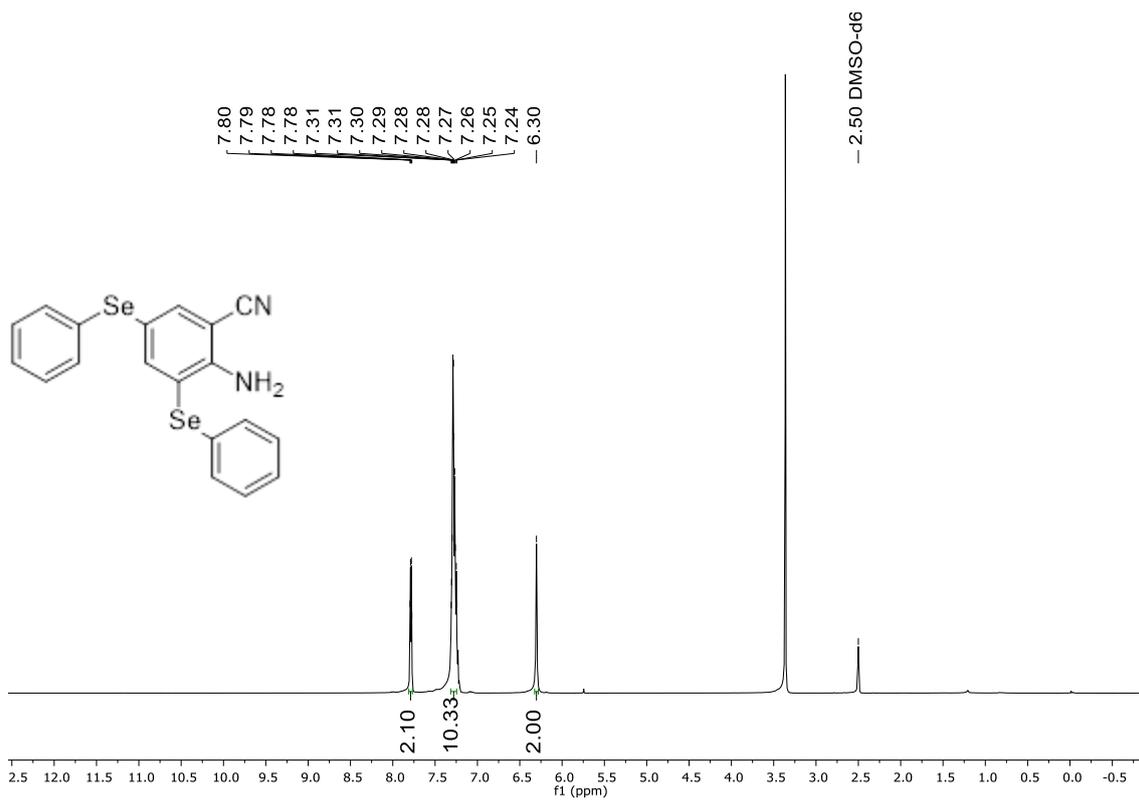


Figura 134. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **5q**

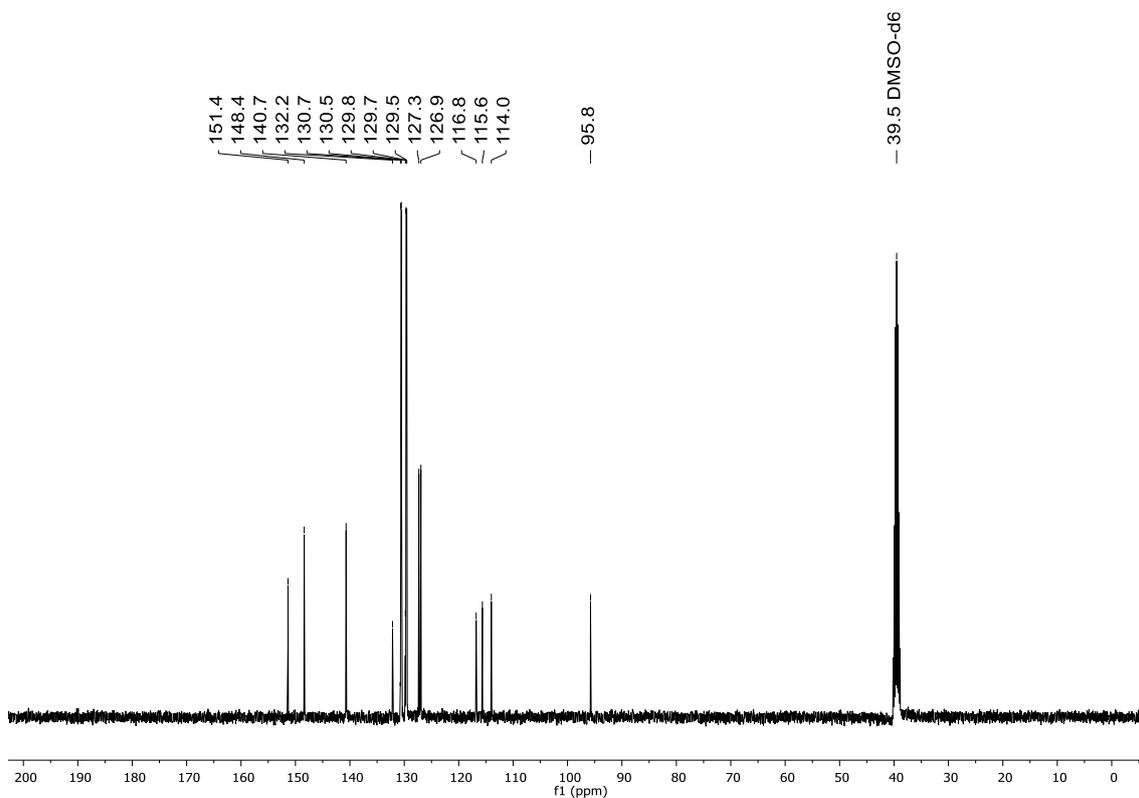


Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **5q**

6. Espectros Seleccionados

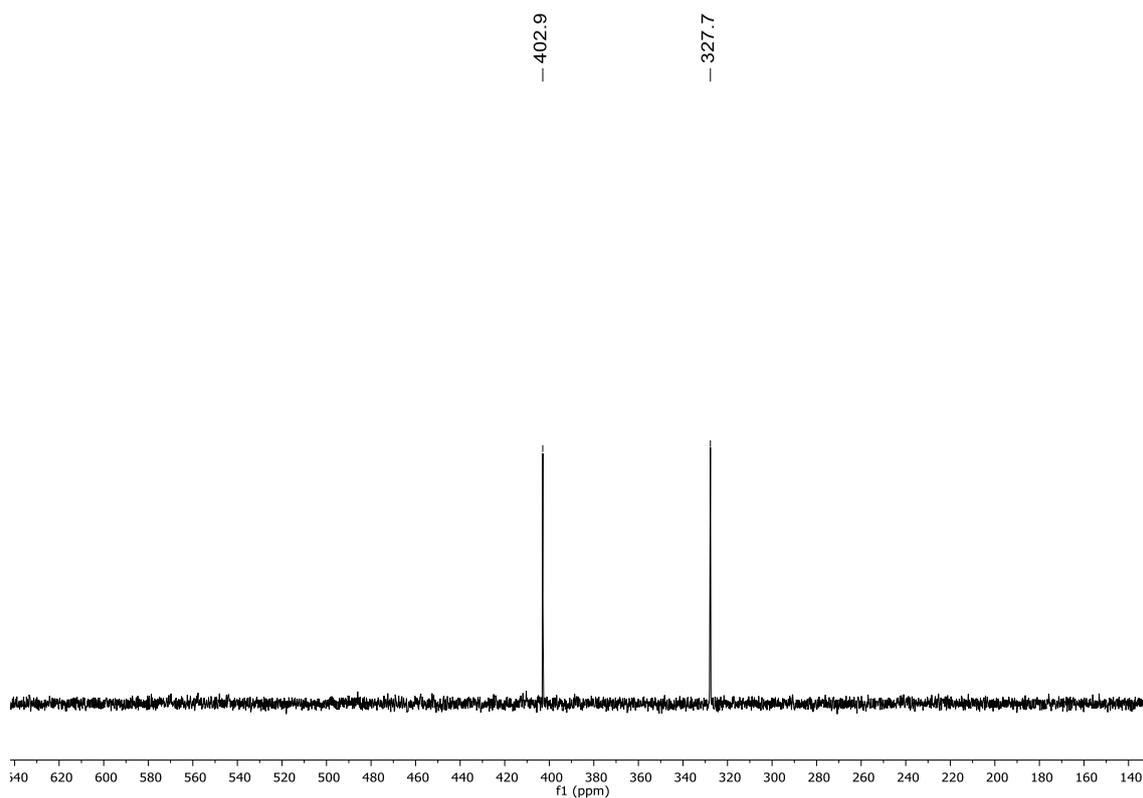


Figura 136. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **5q**

6.3 Espectros das 7-(fenilselânil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina **7a - q**

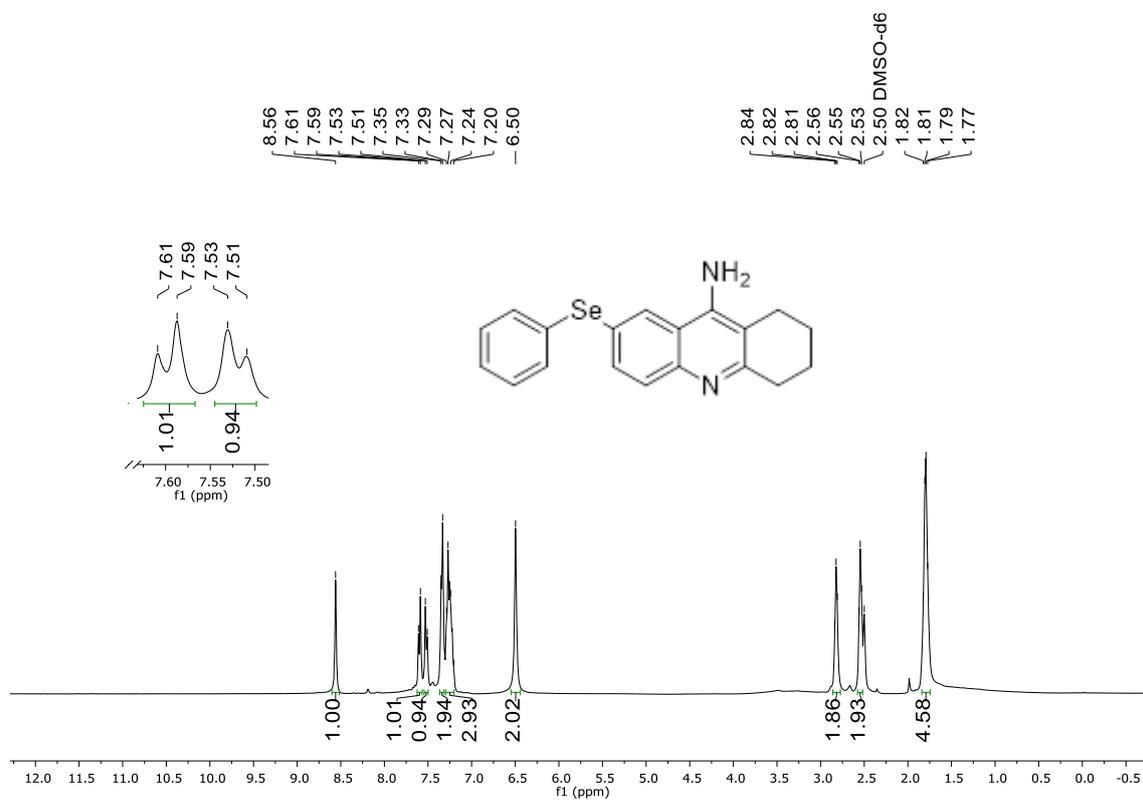


Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7a**

6. Espectros Seleccionados

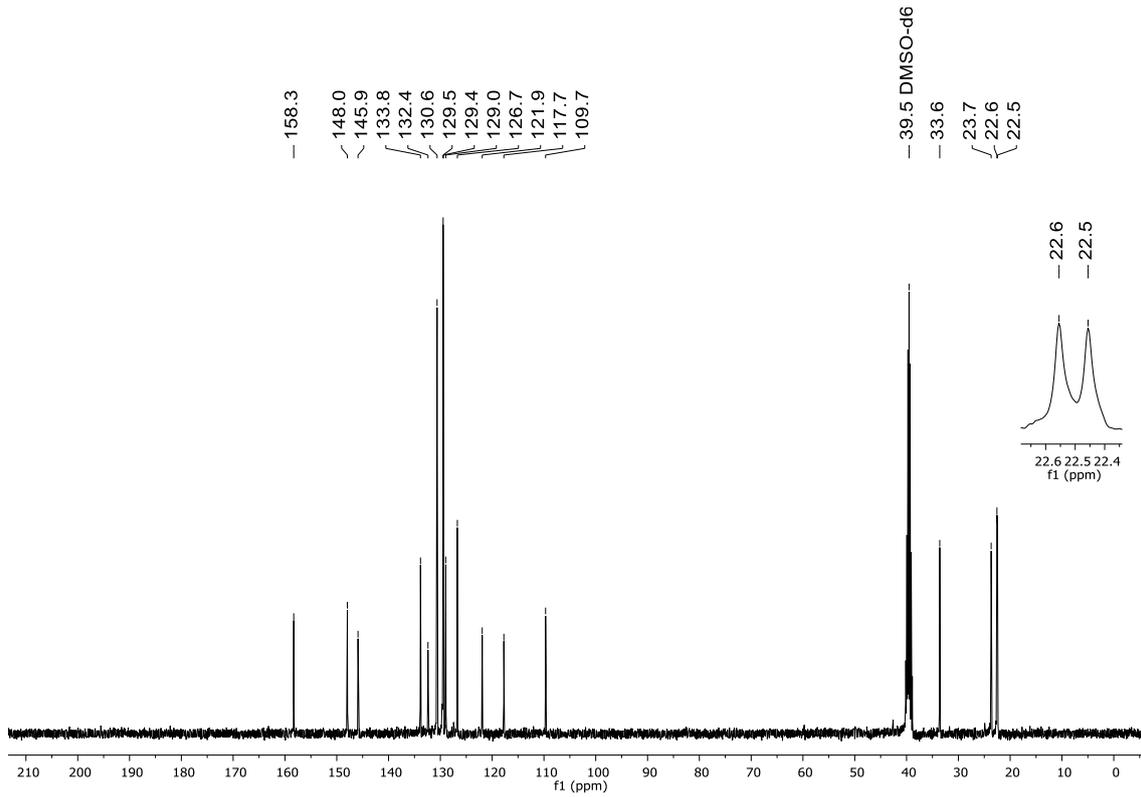


Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **7a**

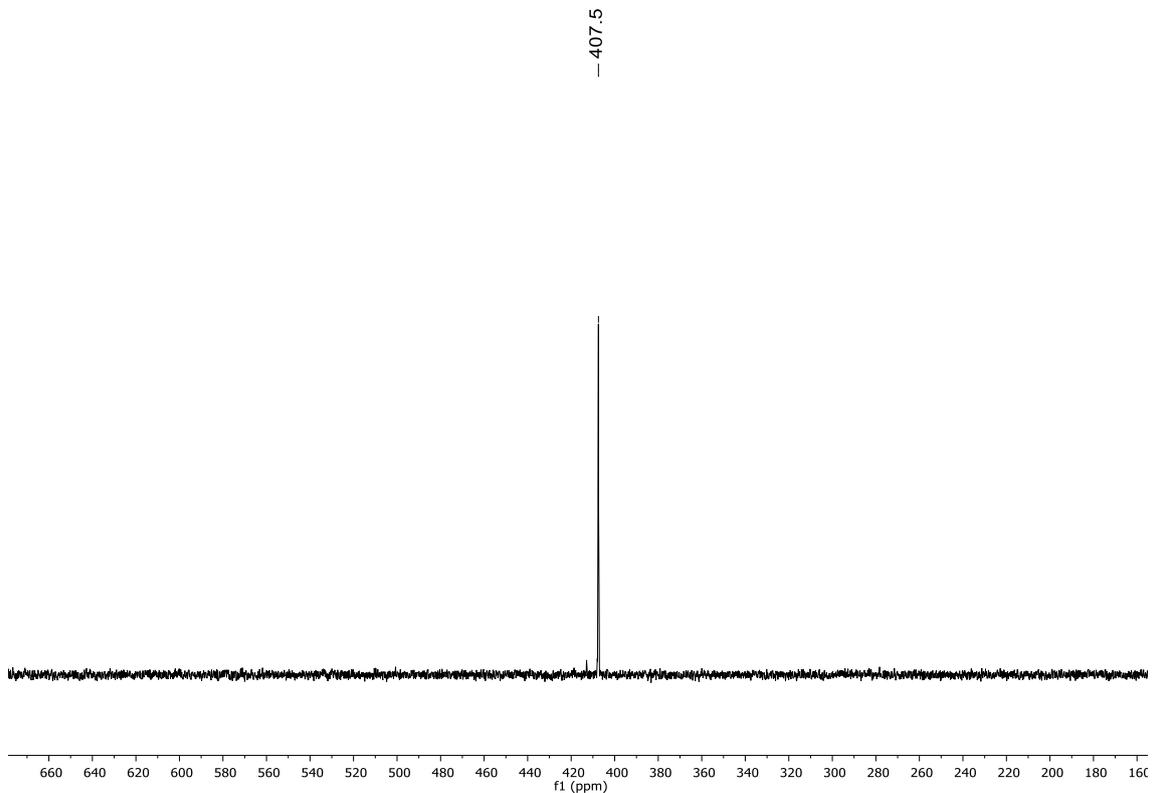


Figura 139. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7a**

6. Espectros Seleccionados

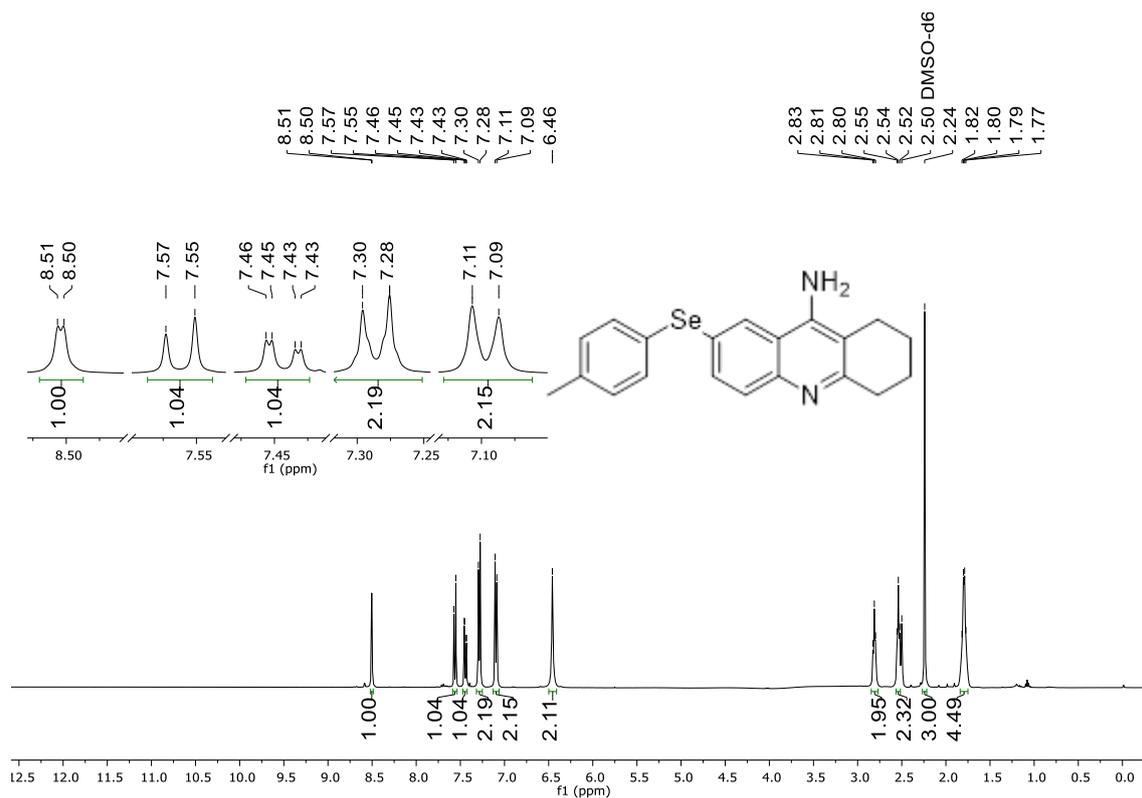


Figura 140. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **7b**

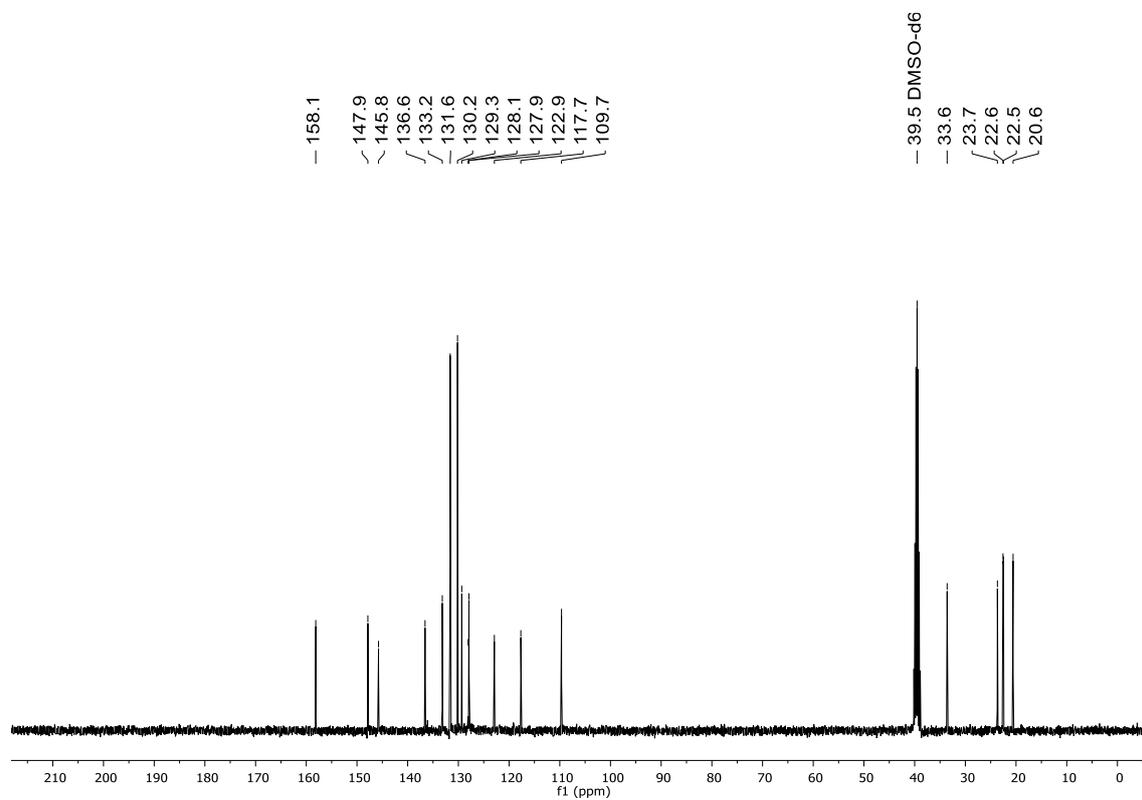


Figura 141. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **7b**

6. Espectros Seleccionados

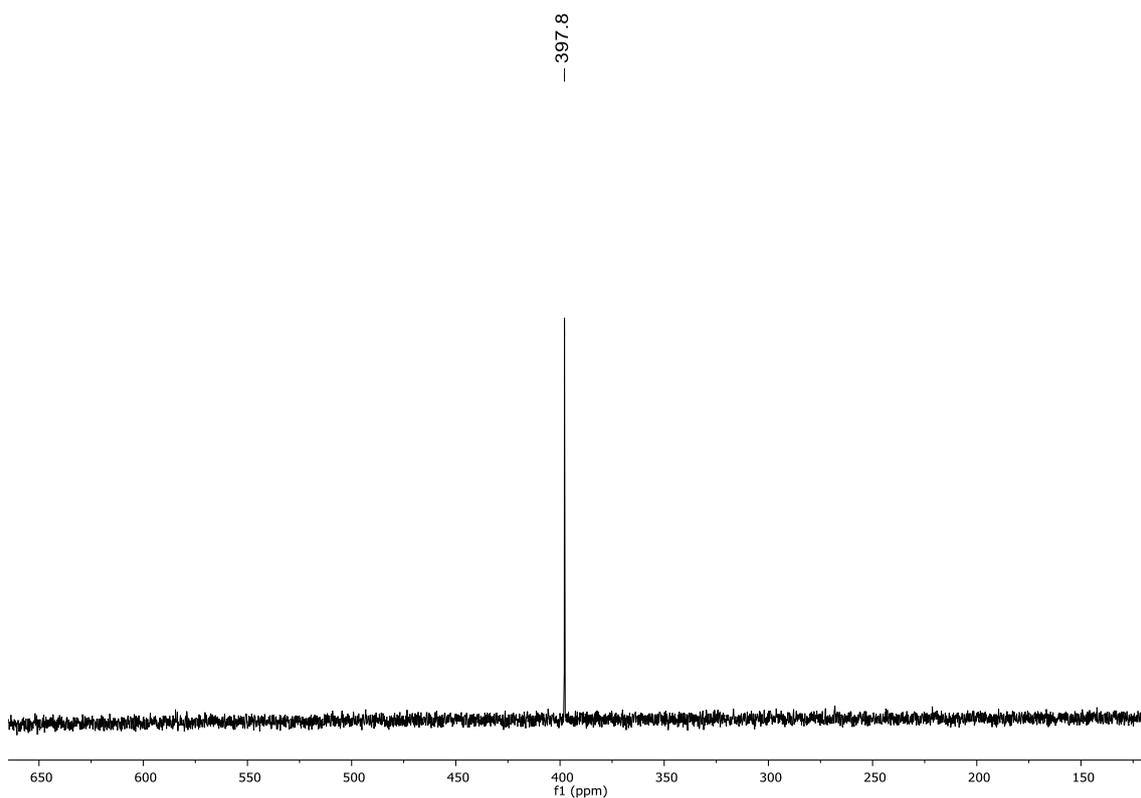


Figura 142. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7b**

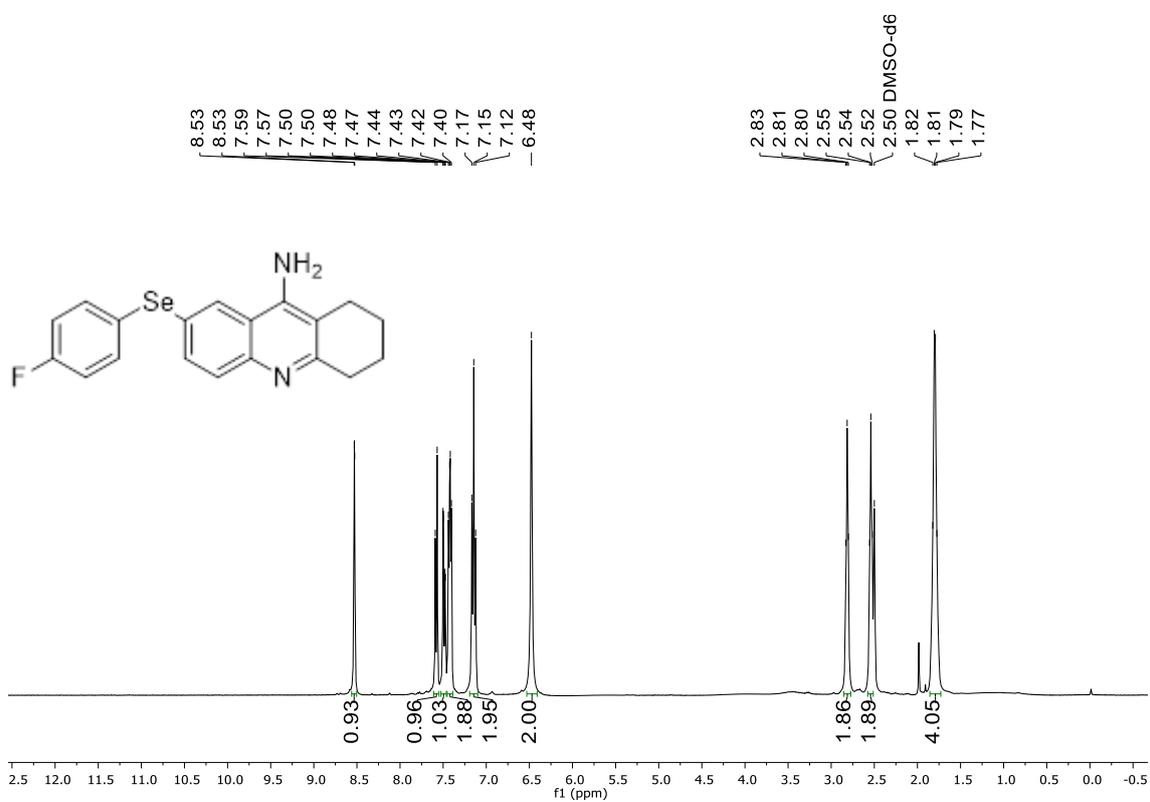


Figura 143. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7c**

6. Espectros Seleccionados

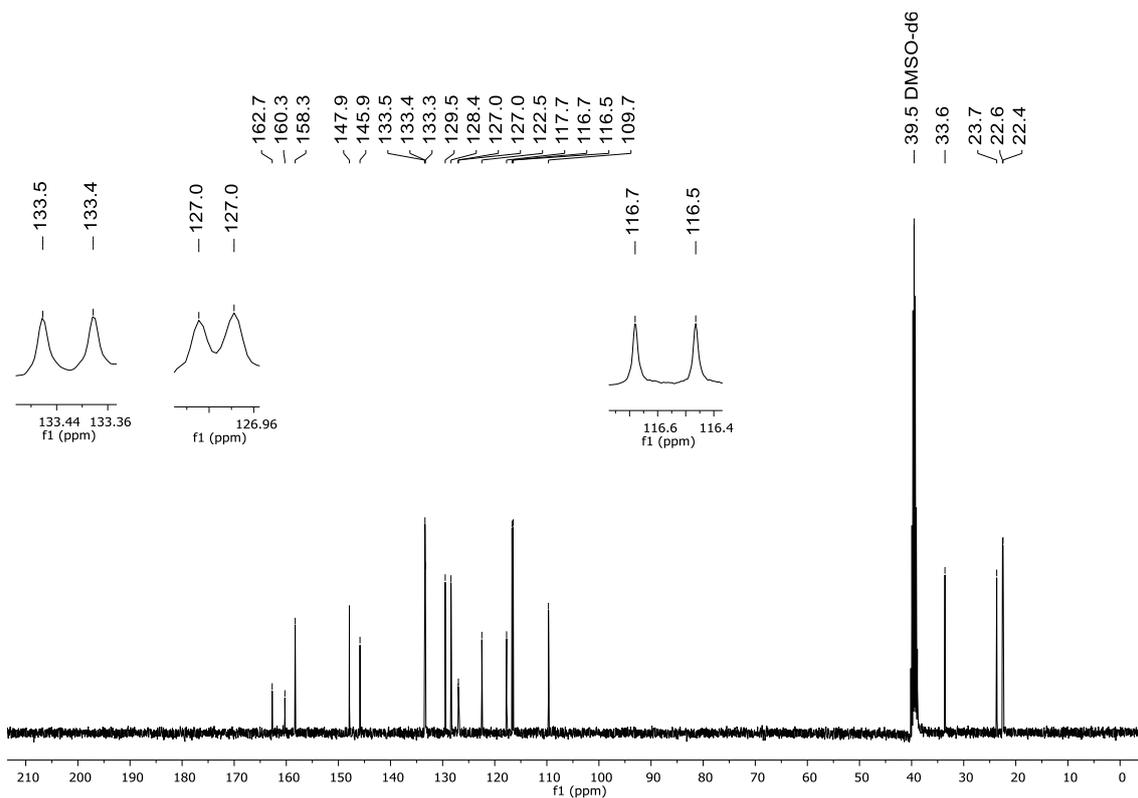


Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **7c**

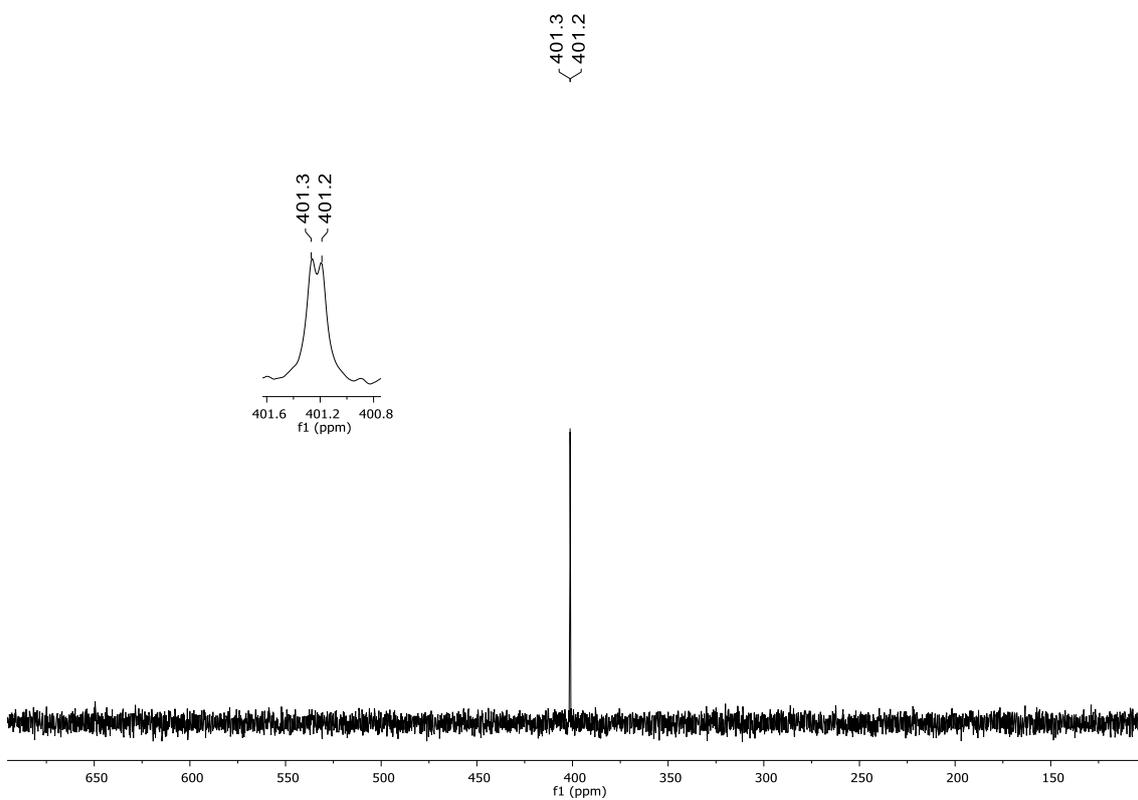


Figura 145. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7c**

6. Espectros Seleccionados

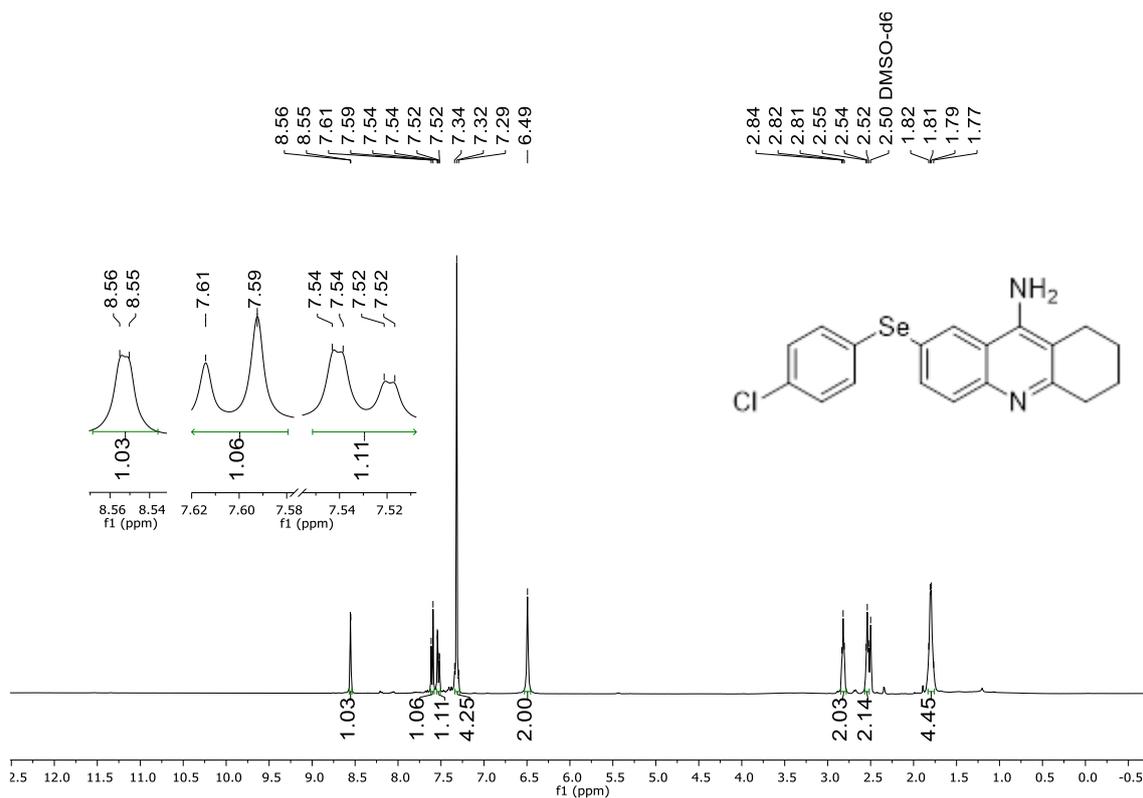


Figura 146. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **7d**

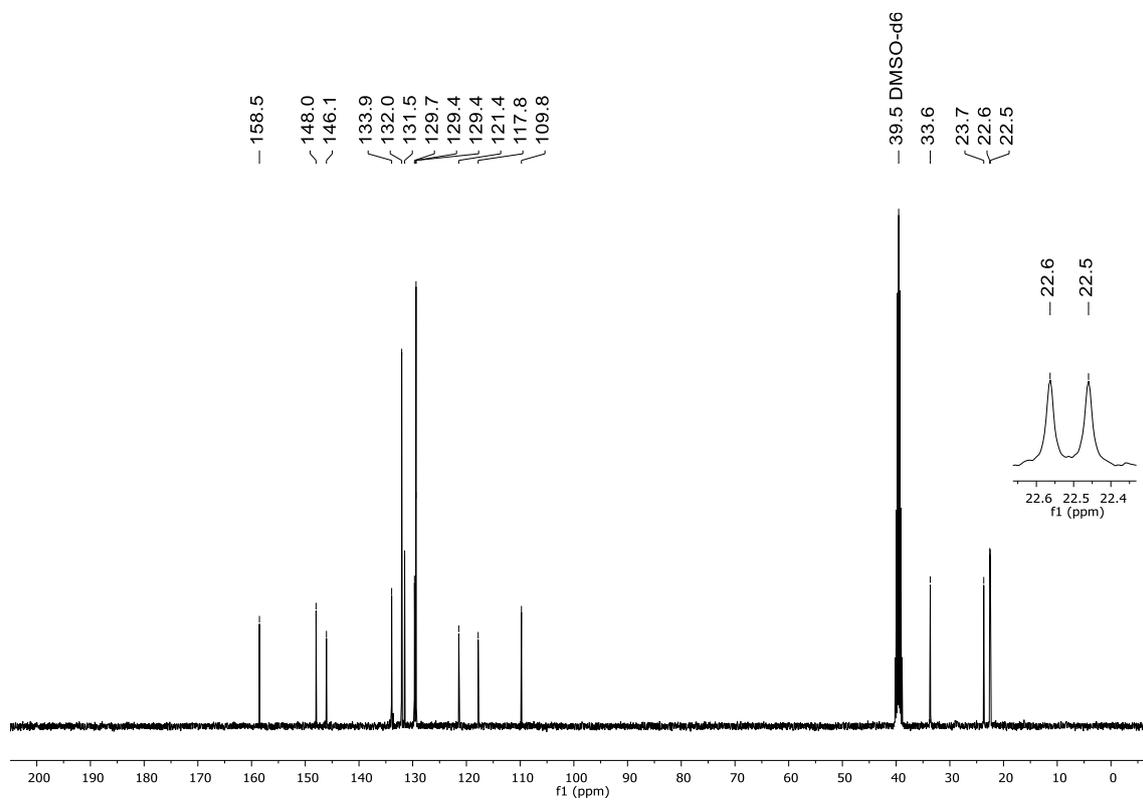


Figura 147. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **7d**

6. Espectros Seleccionados

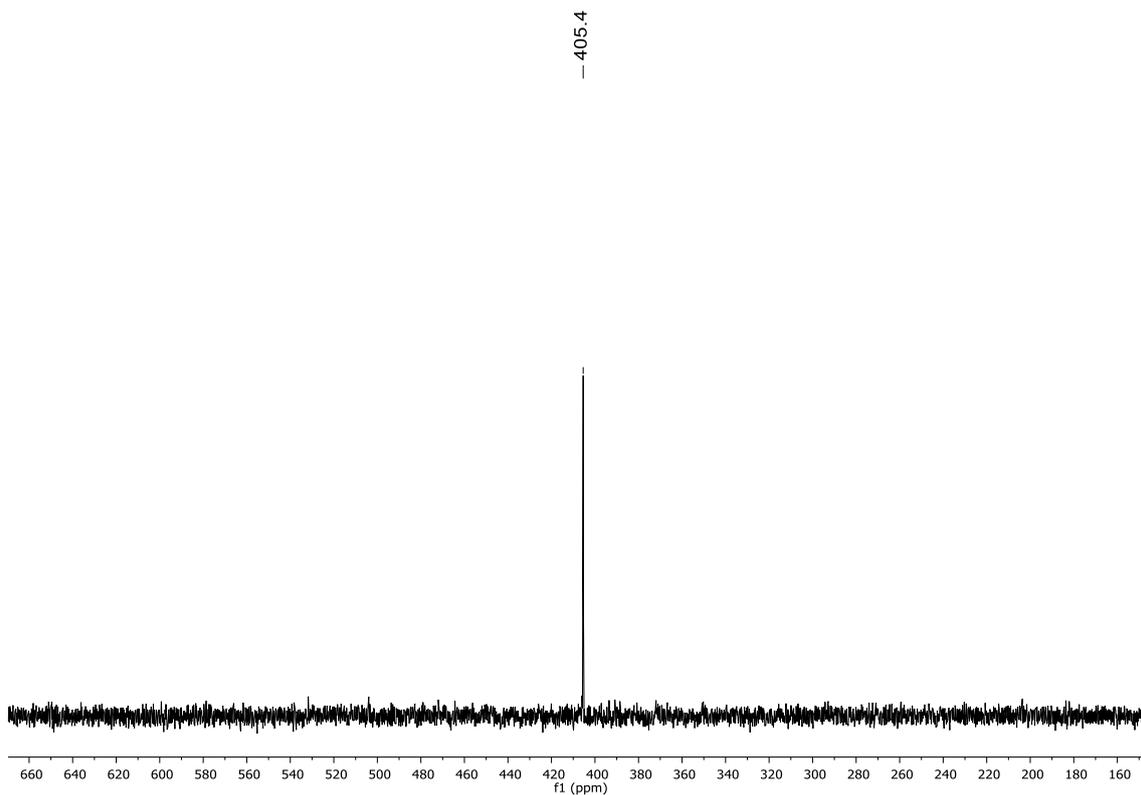


Figura 148. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7d**

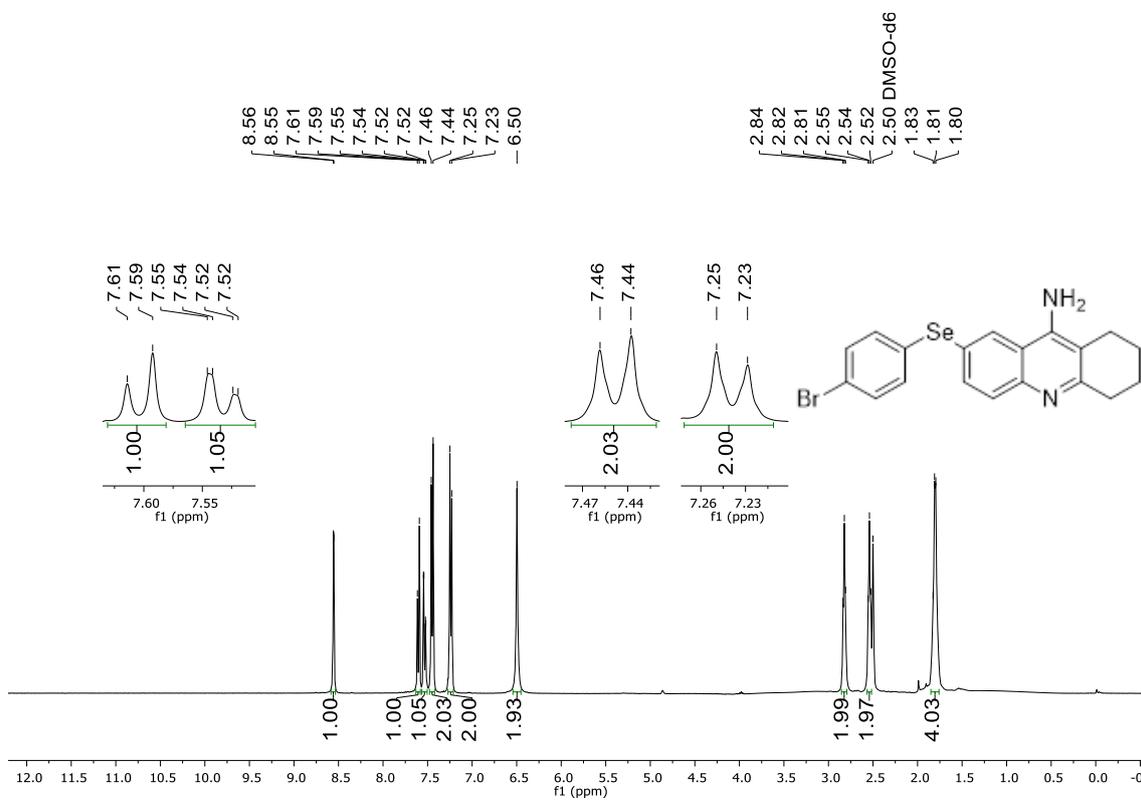


Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7e**

6. Espectros Seleccionados

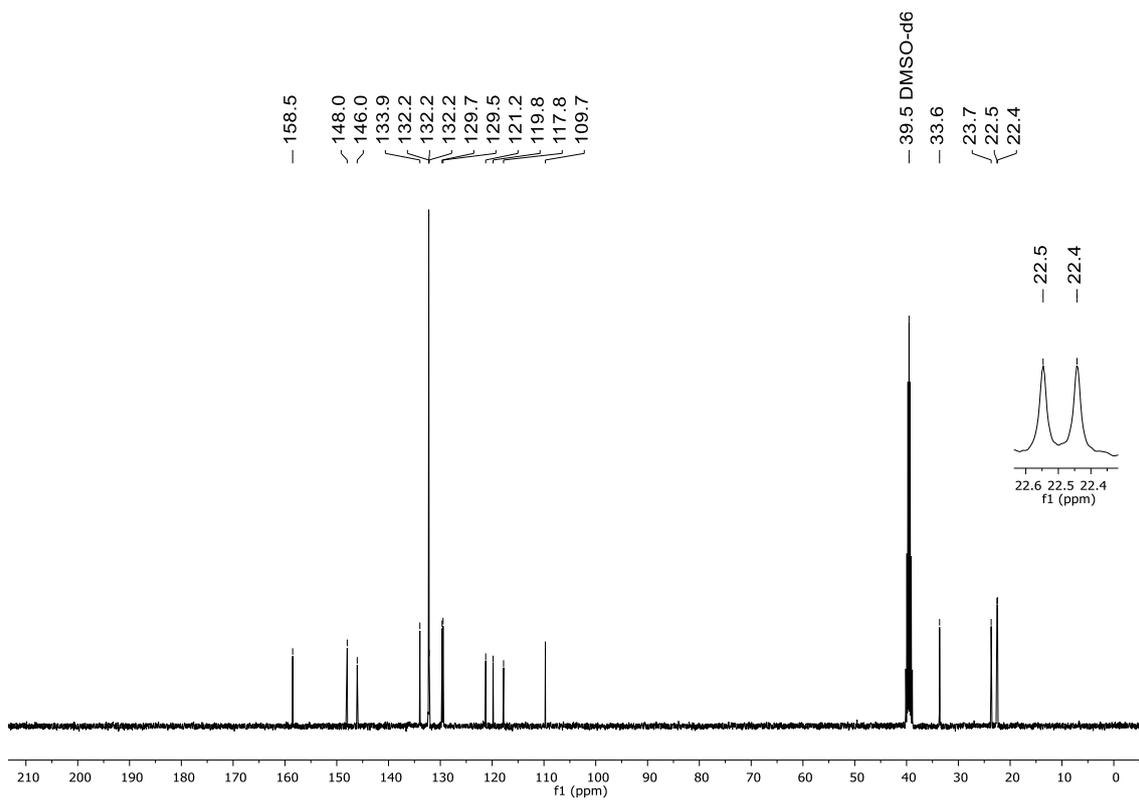


Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **7e**

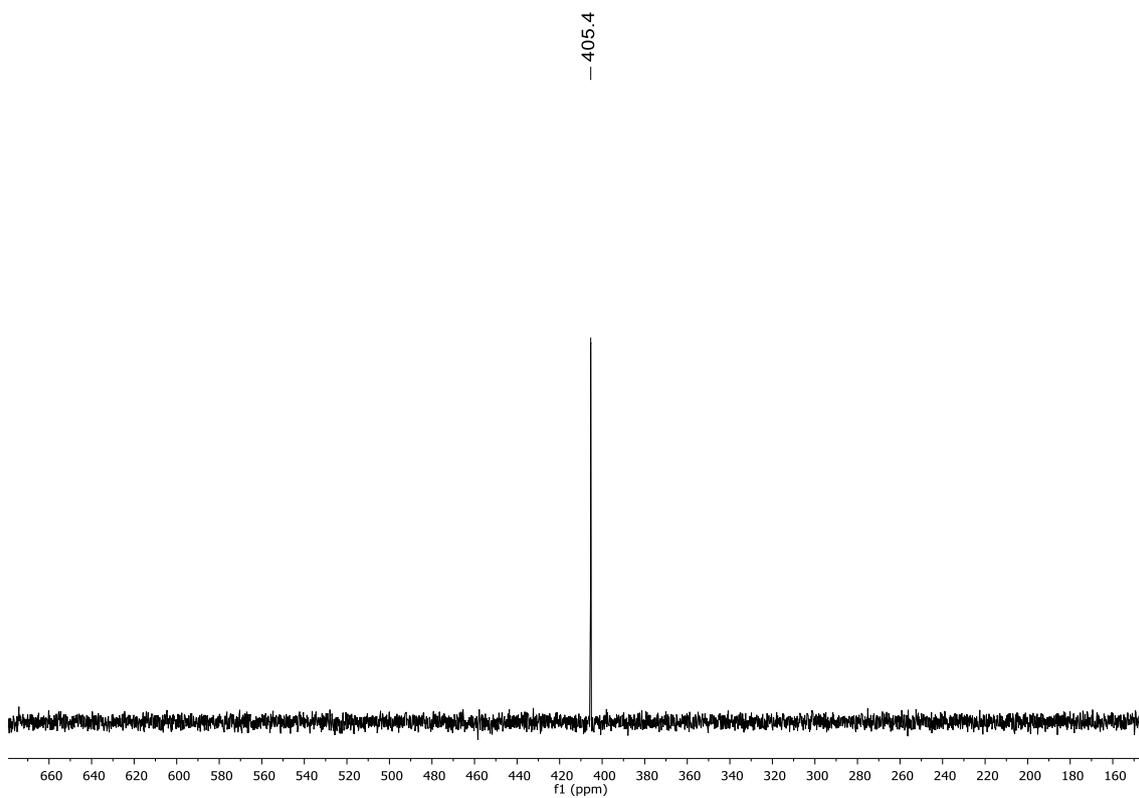


Figura 151. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7e**

6. Espectros Seleccionados

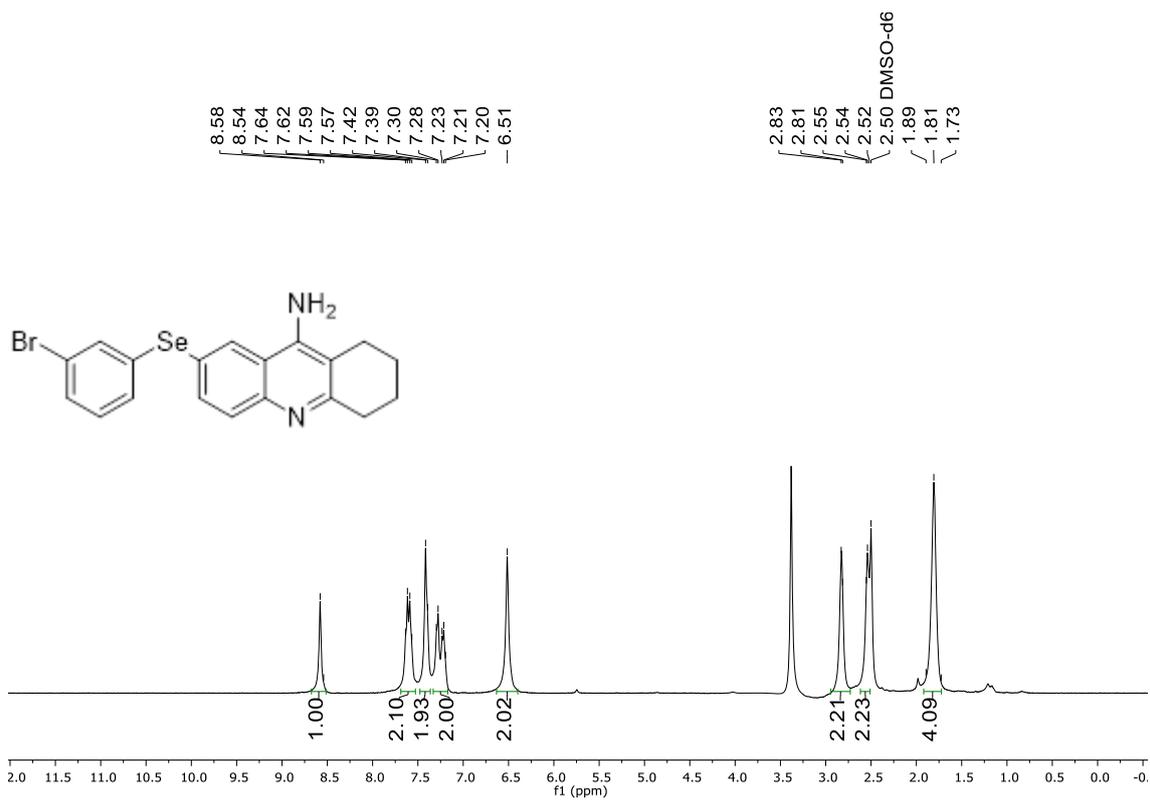


Figura 152. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **7f**

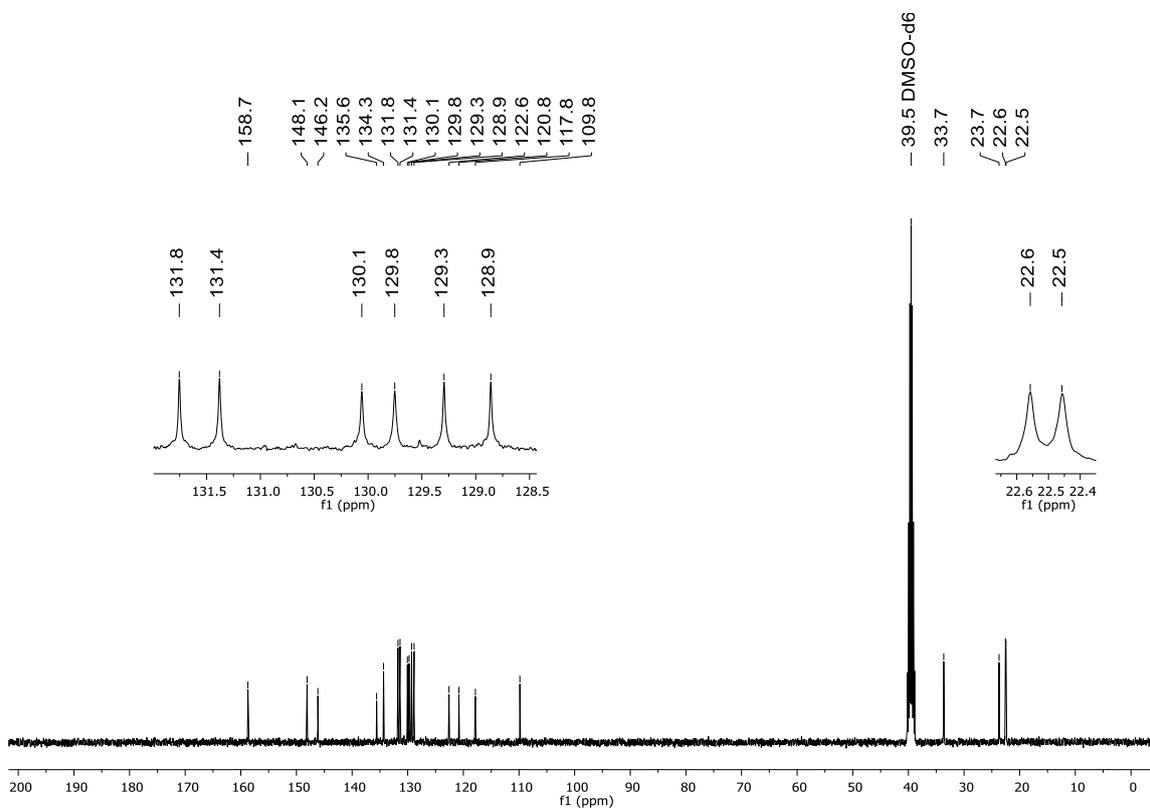


Figura 153. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **7f**

6. Espectros Seleccionados

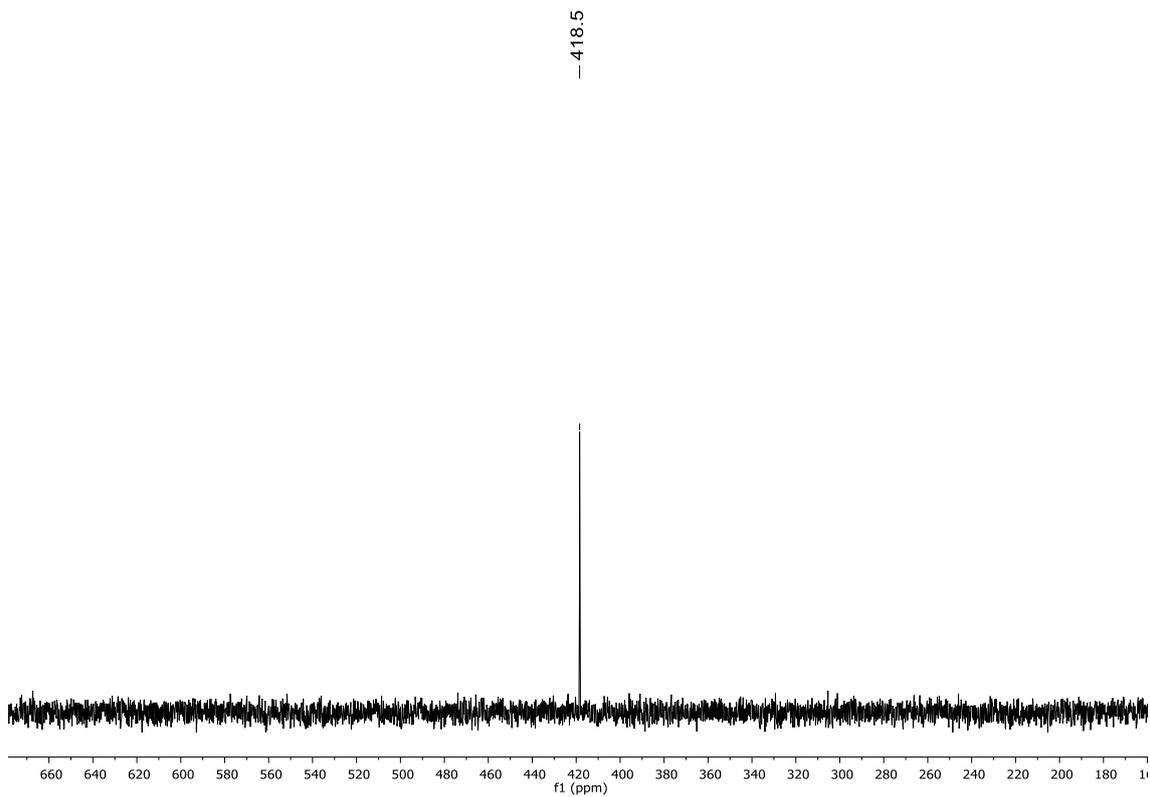


Figura 154. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7f**

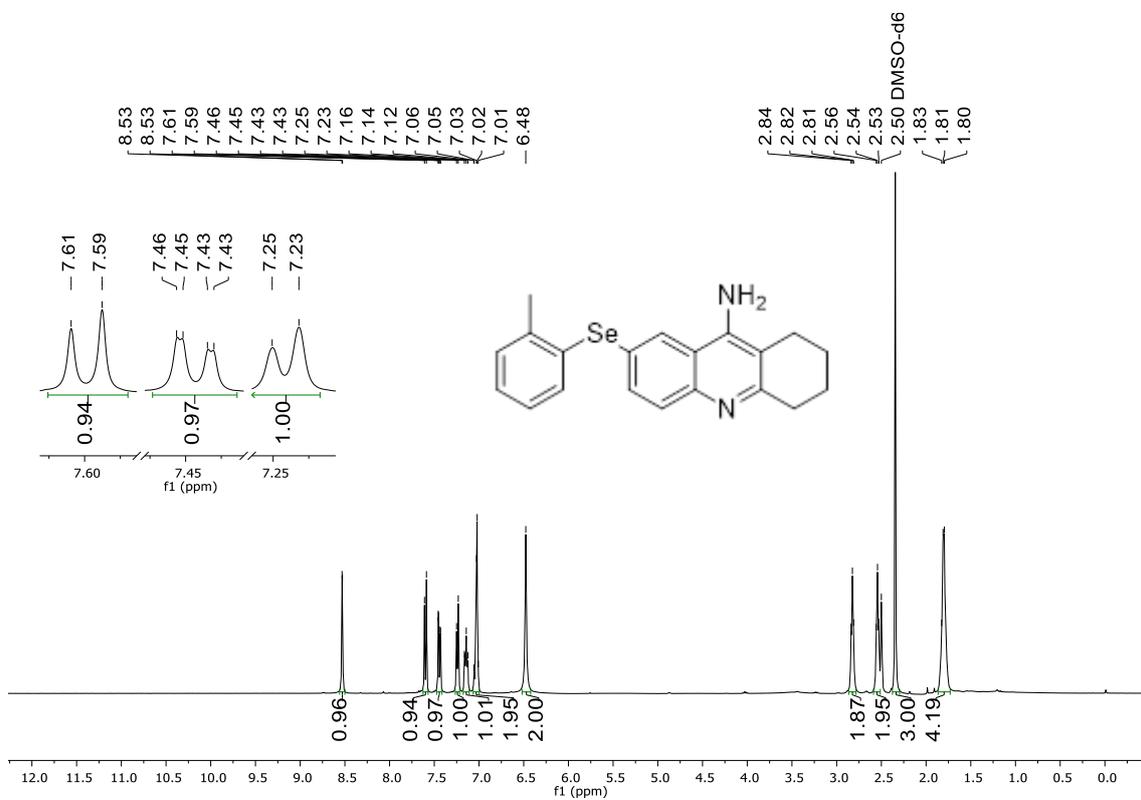


Figura 155. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7g**

6. Espectros Seleccionados

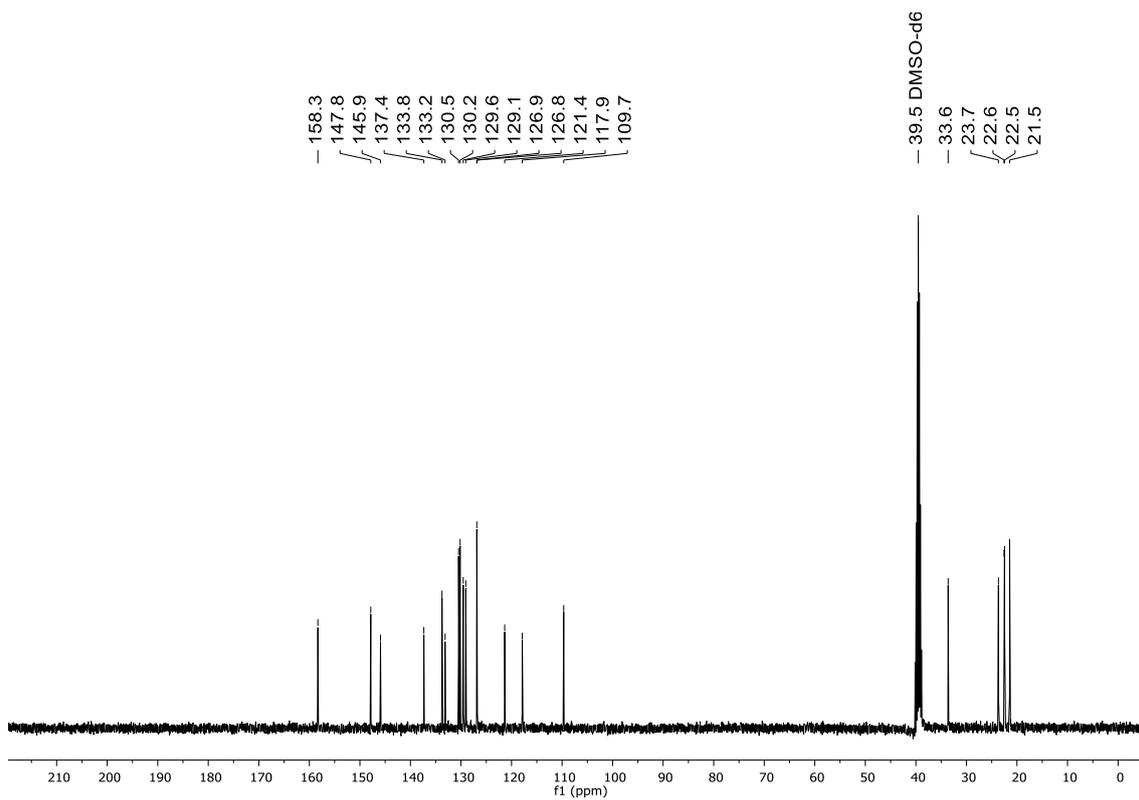


Figura 156. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **7g**

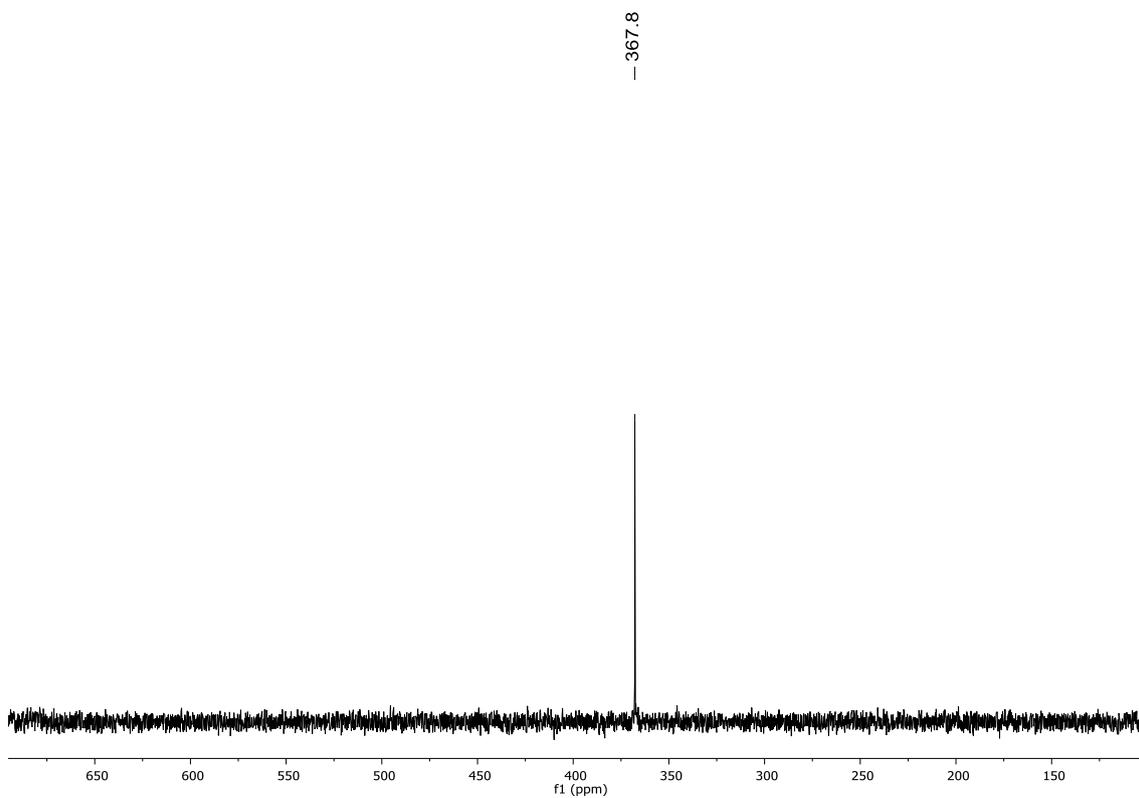


Figura 157. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7g**

6. Espectros Seleccionados

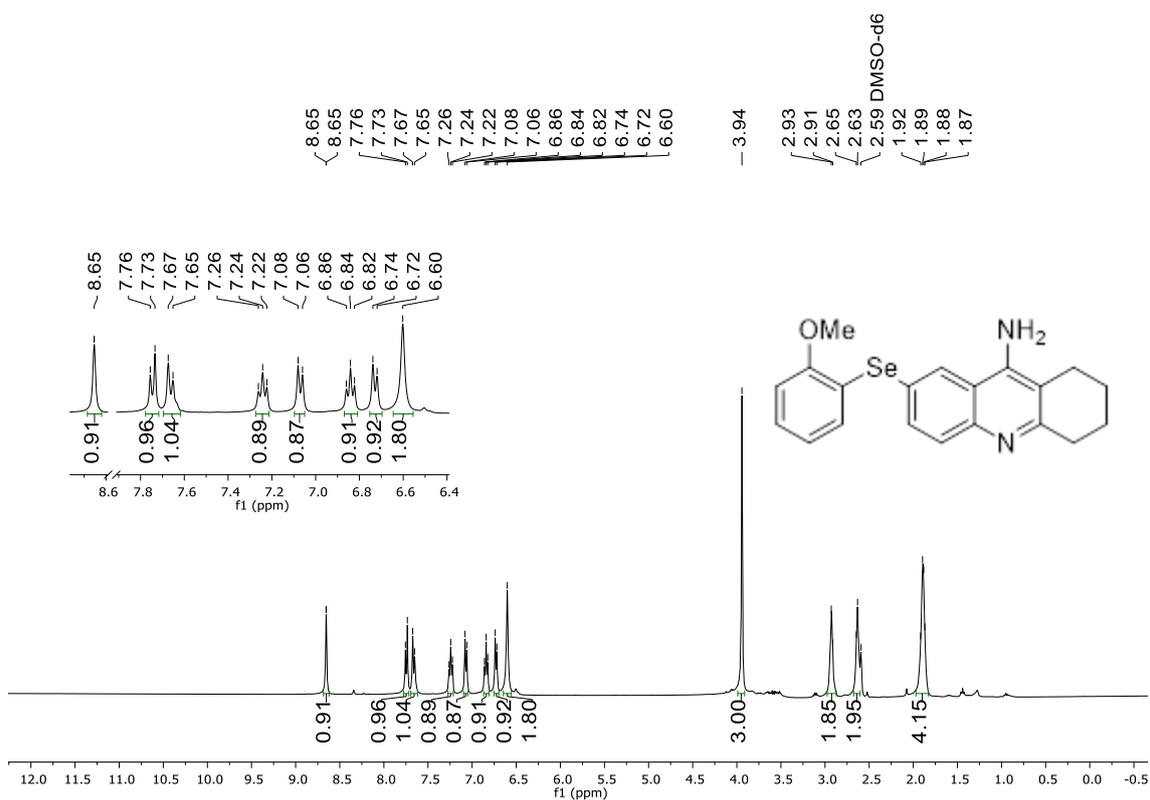


Figura 158. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 7h

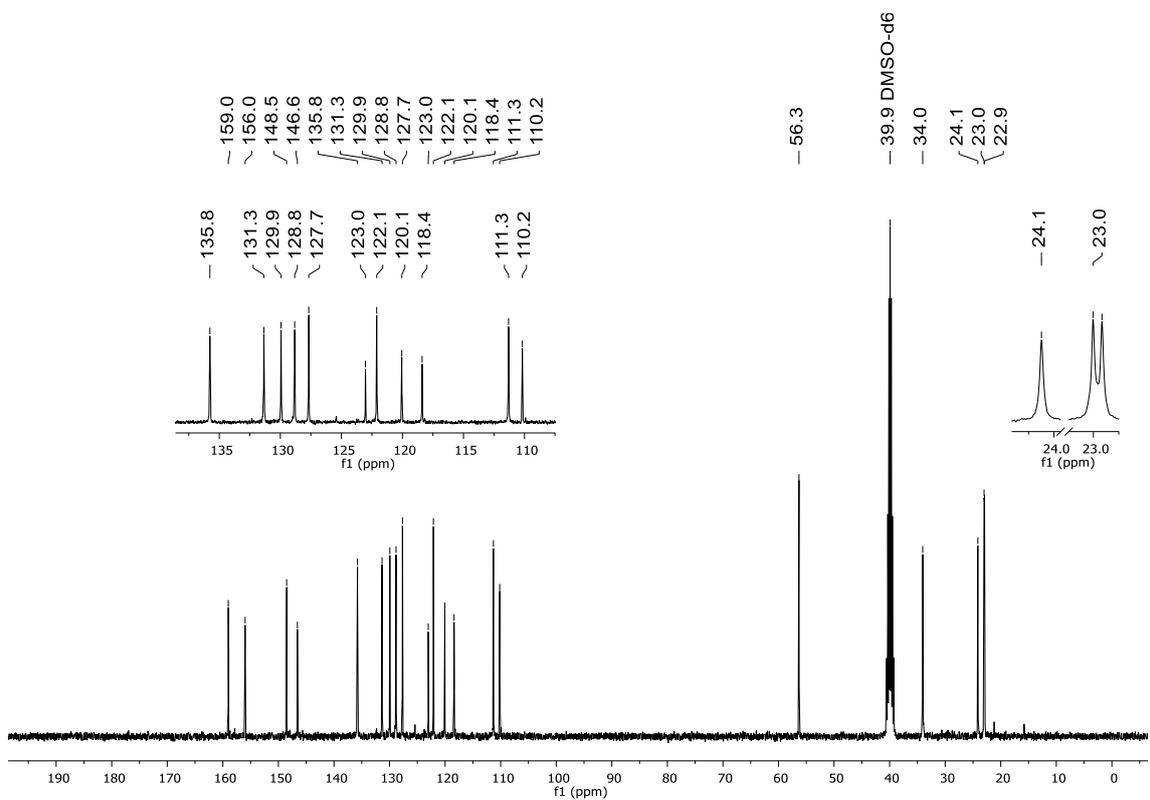


Figura 160. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto 7h

6. Espectros Seleccionados

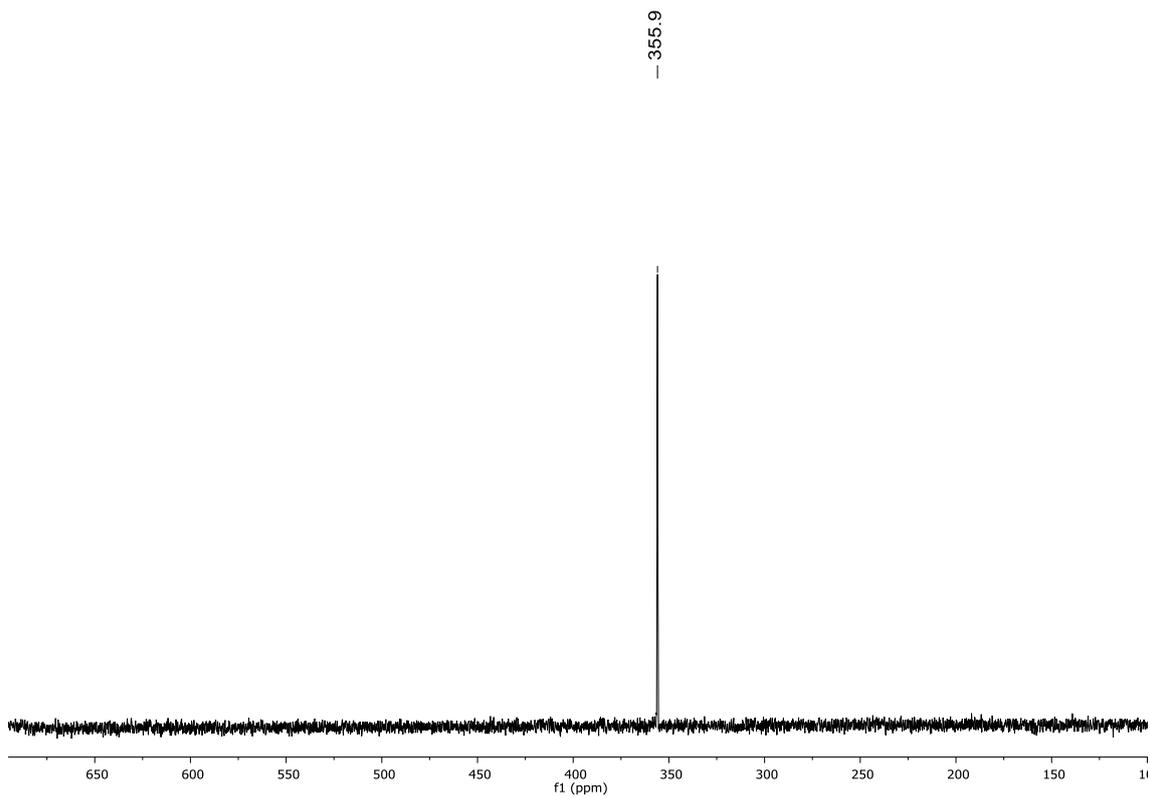


Figura 161. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto 7h

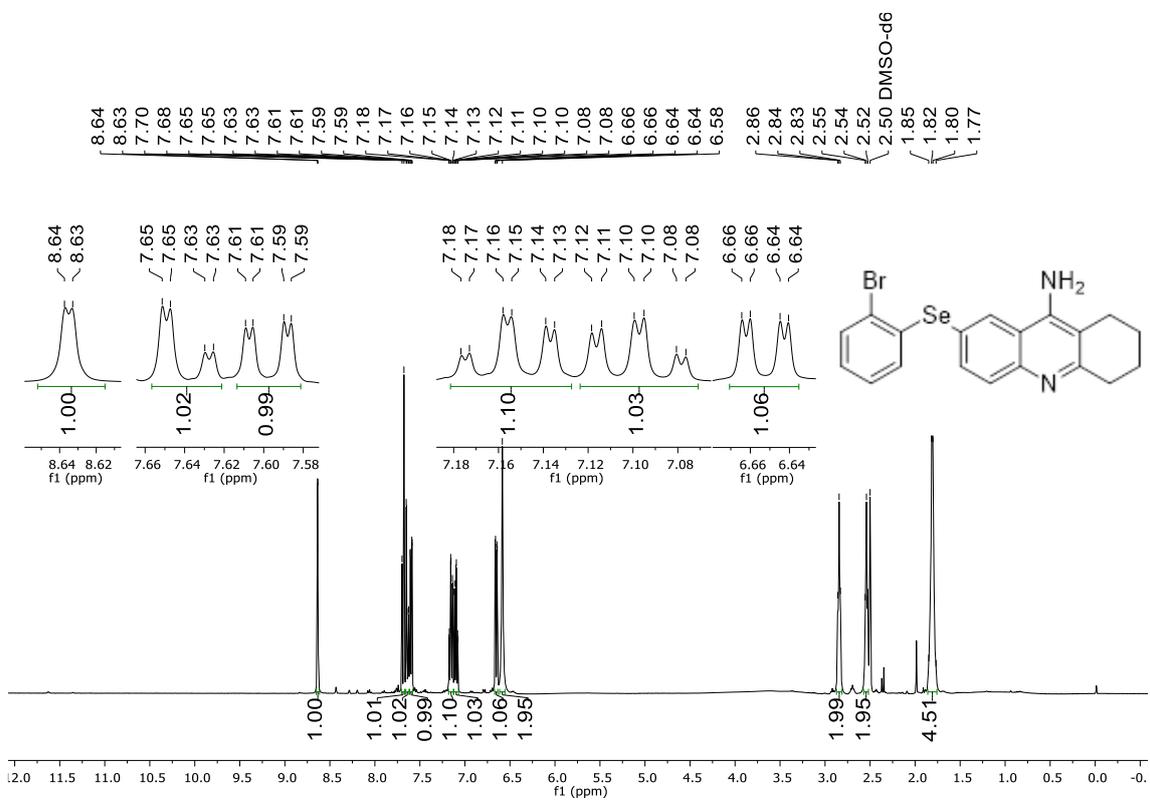


Figura 162. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 7i

6. Espectros Seleccionados

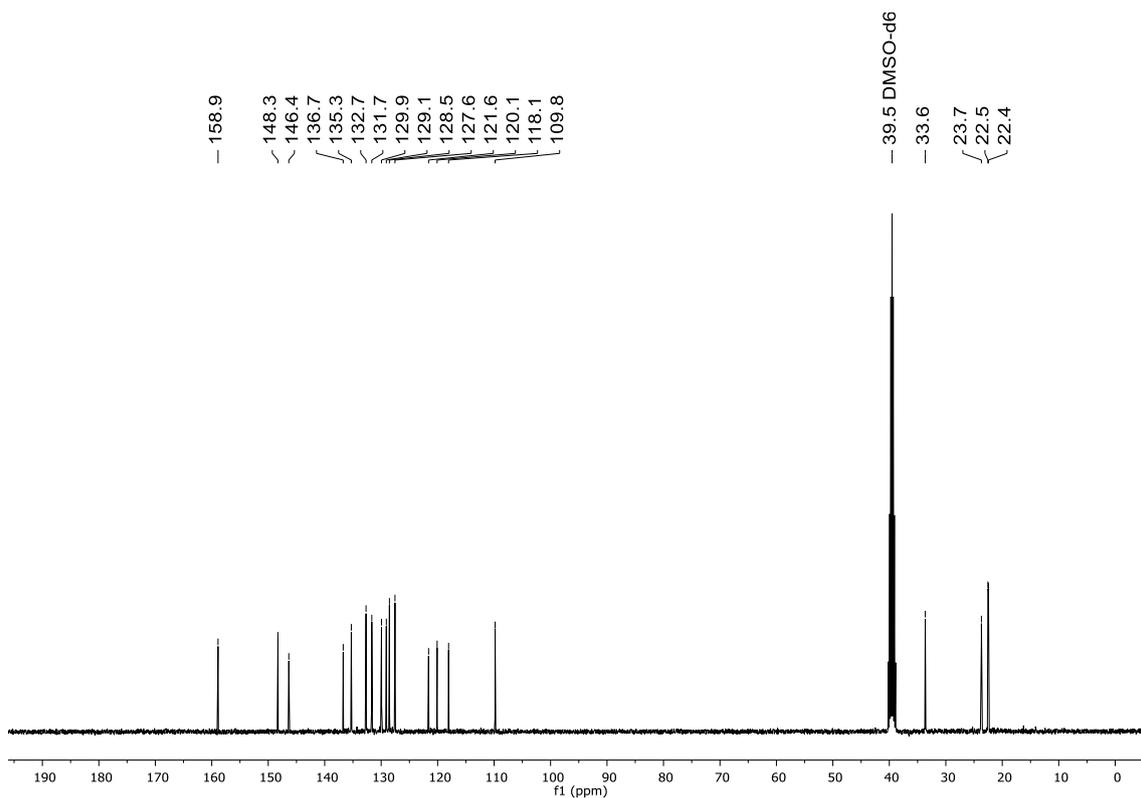


Figura 163. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **7i**

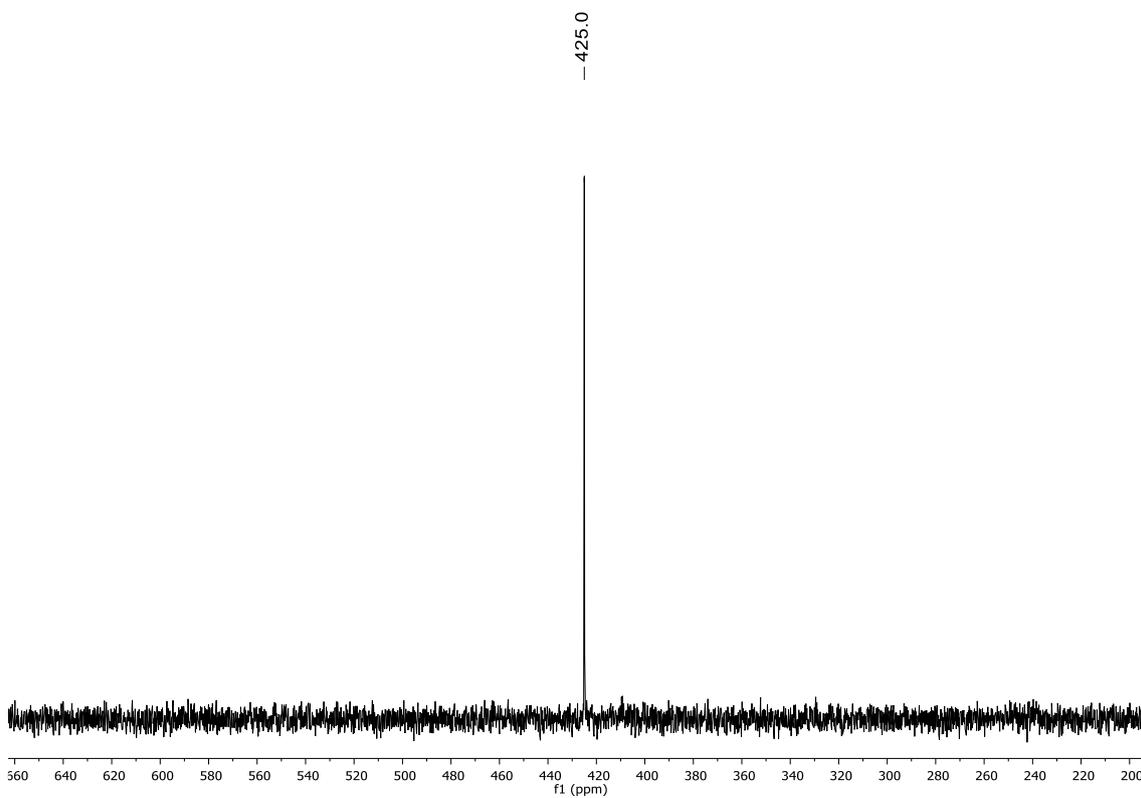


Figura 163. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7i**

6. Espectros Seleccionados

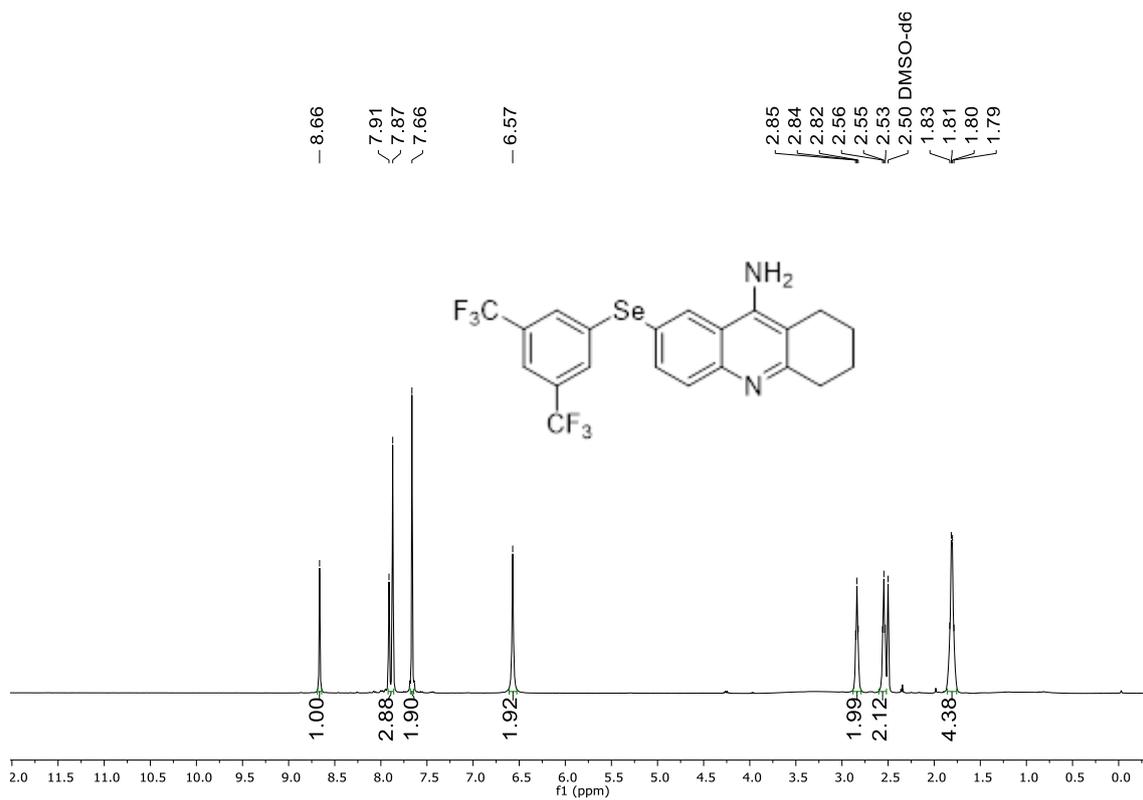


Figura 164. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 7j

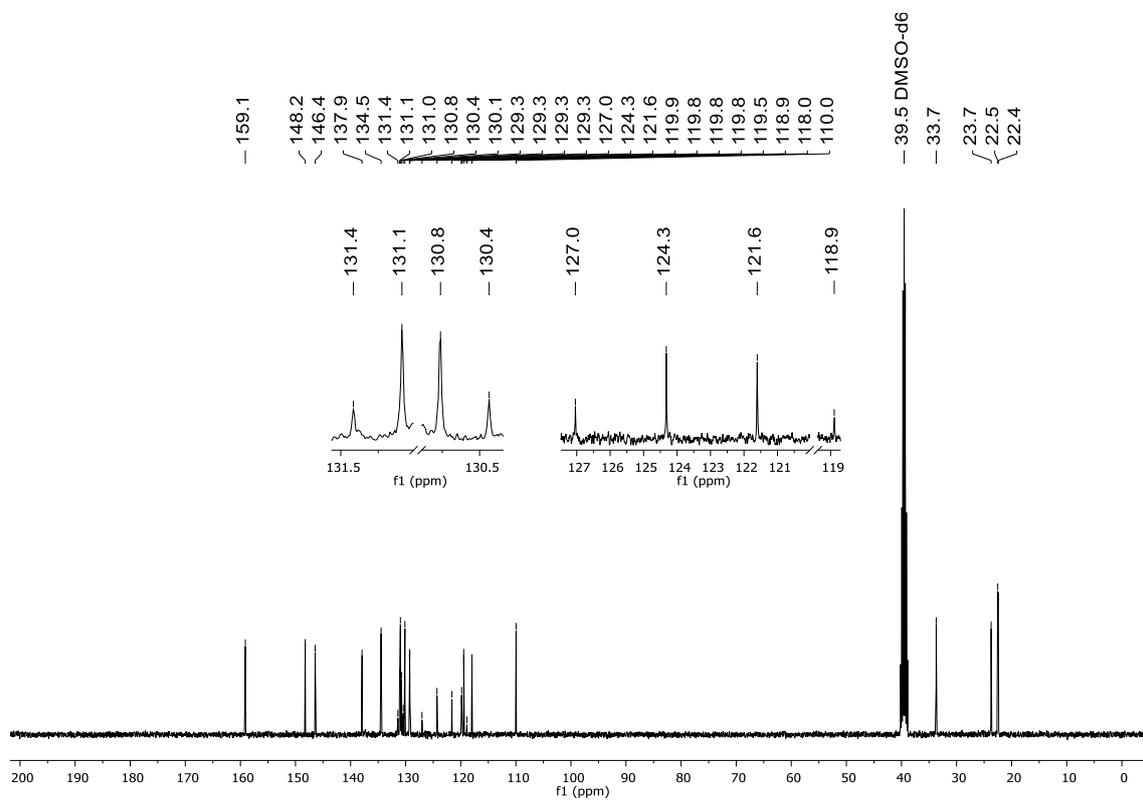


Figura 165. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto 7j

6. Espectros Seleccionados

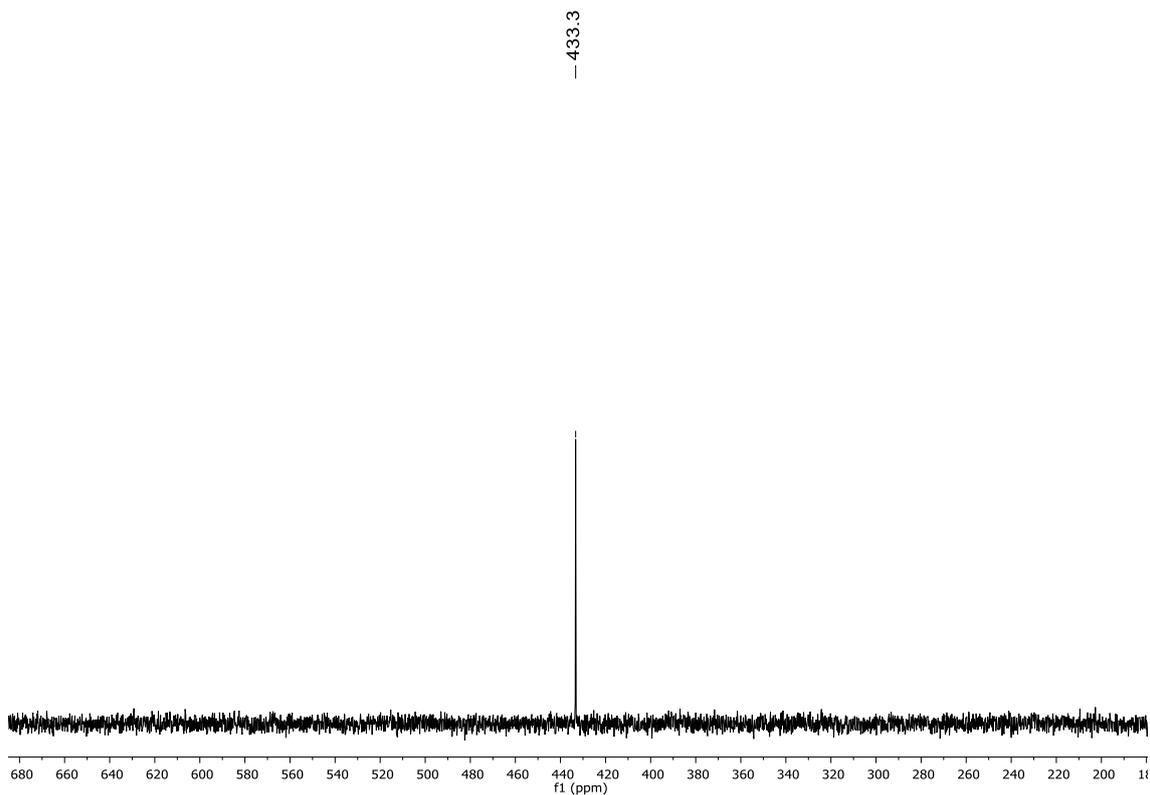


Figura 166. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7j**

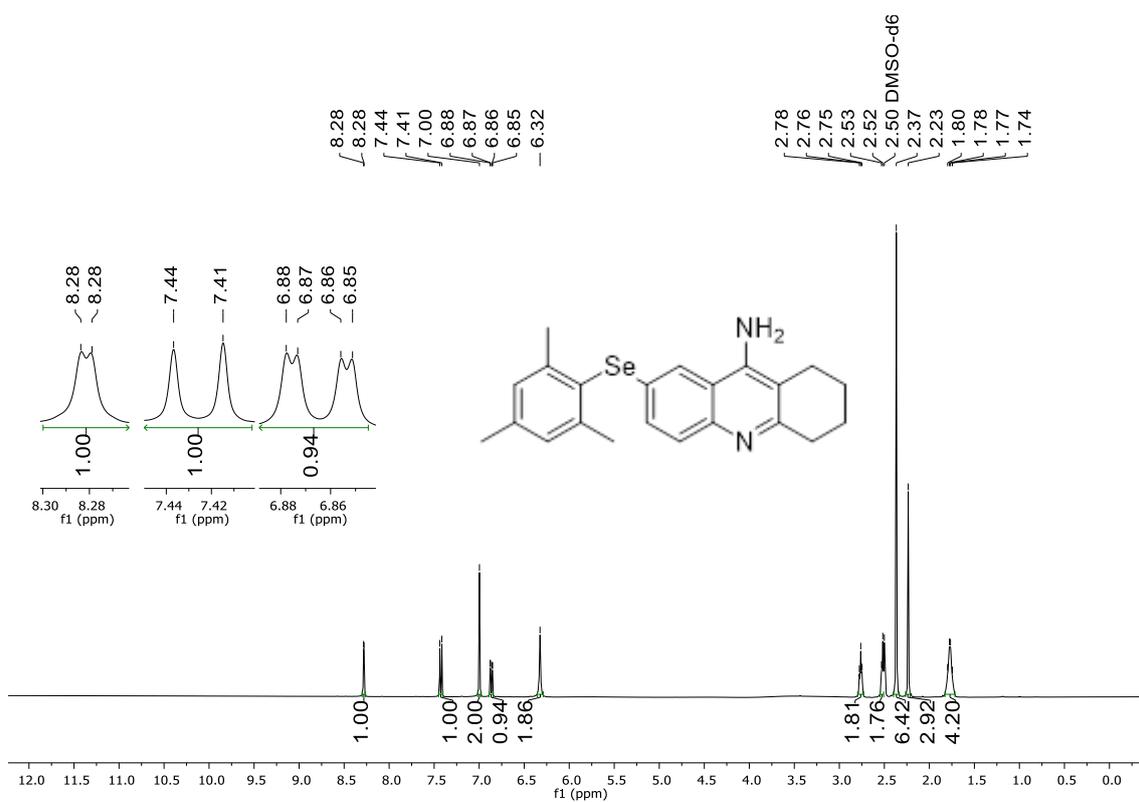


Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **7k**

6. Espectros Seleccionados

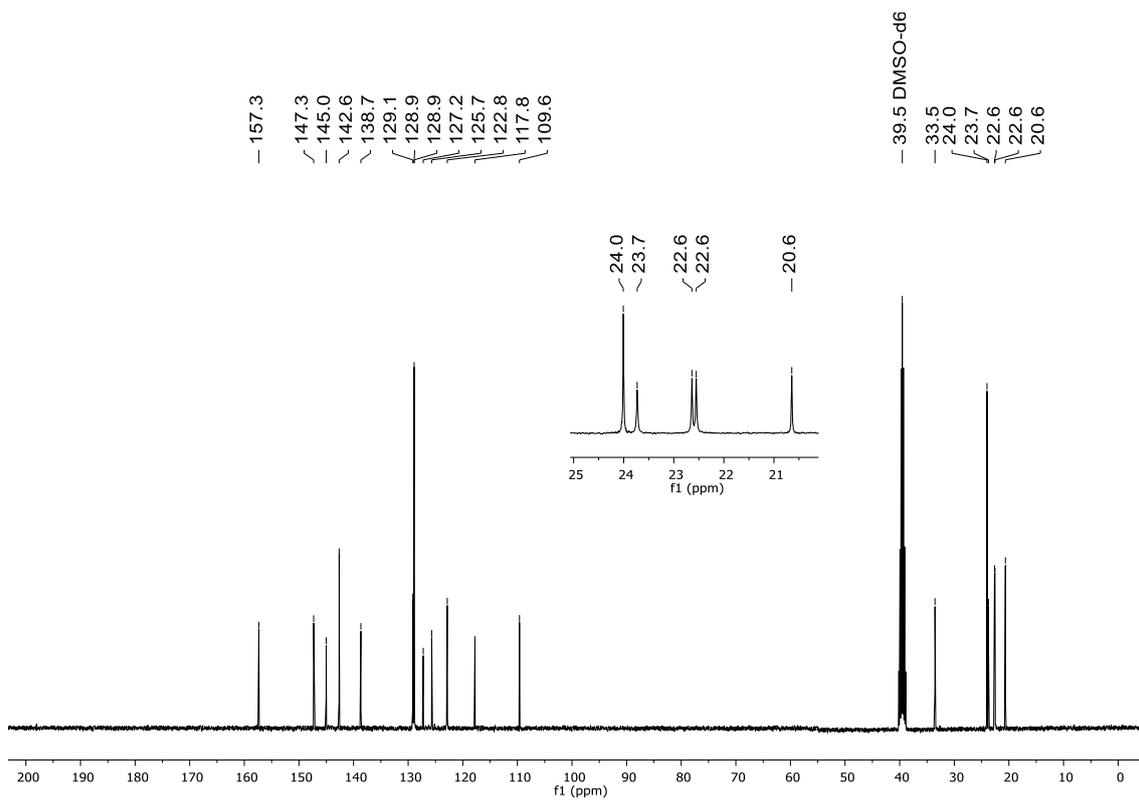


Figura 168. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **7k**

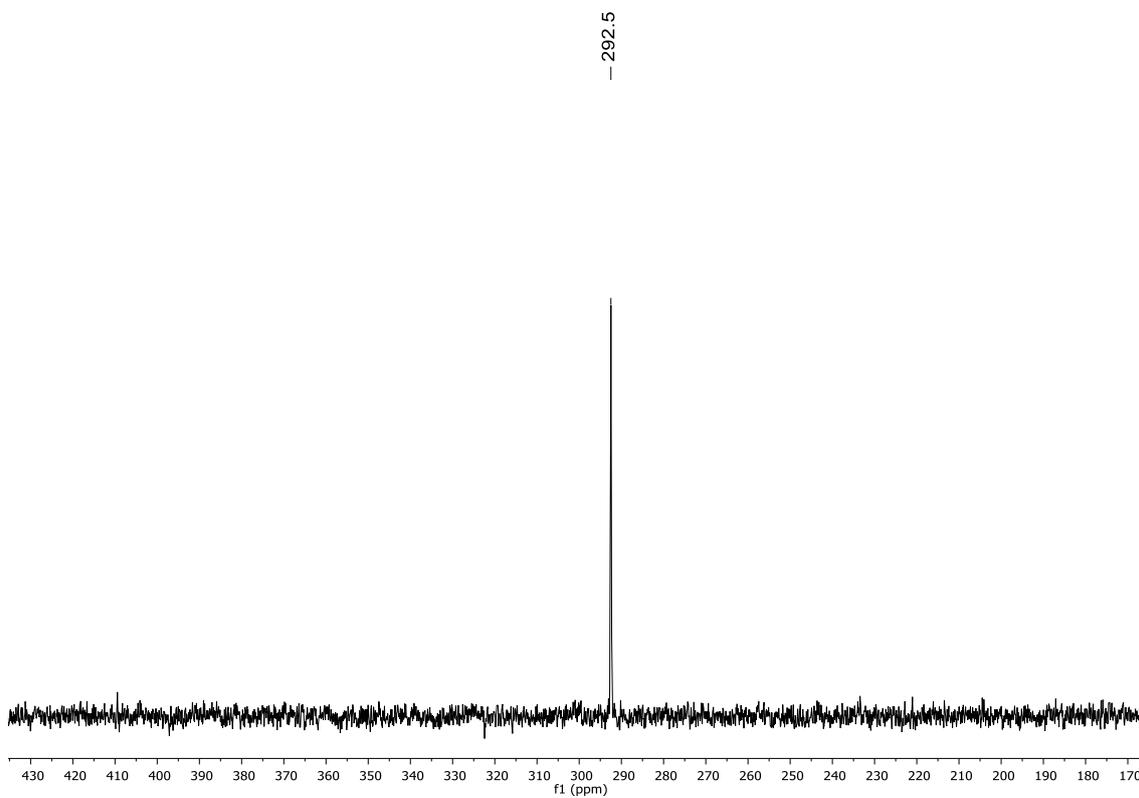


Figura 169. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7k**

6. Espectros Seleccionados

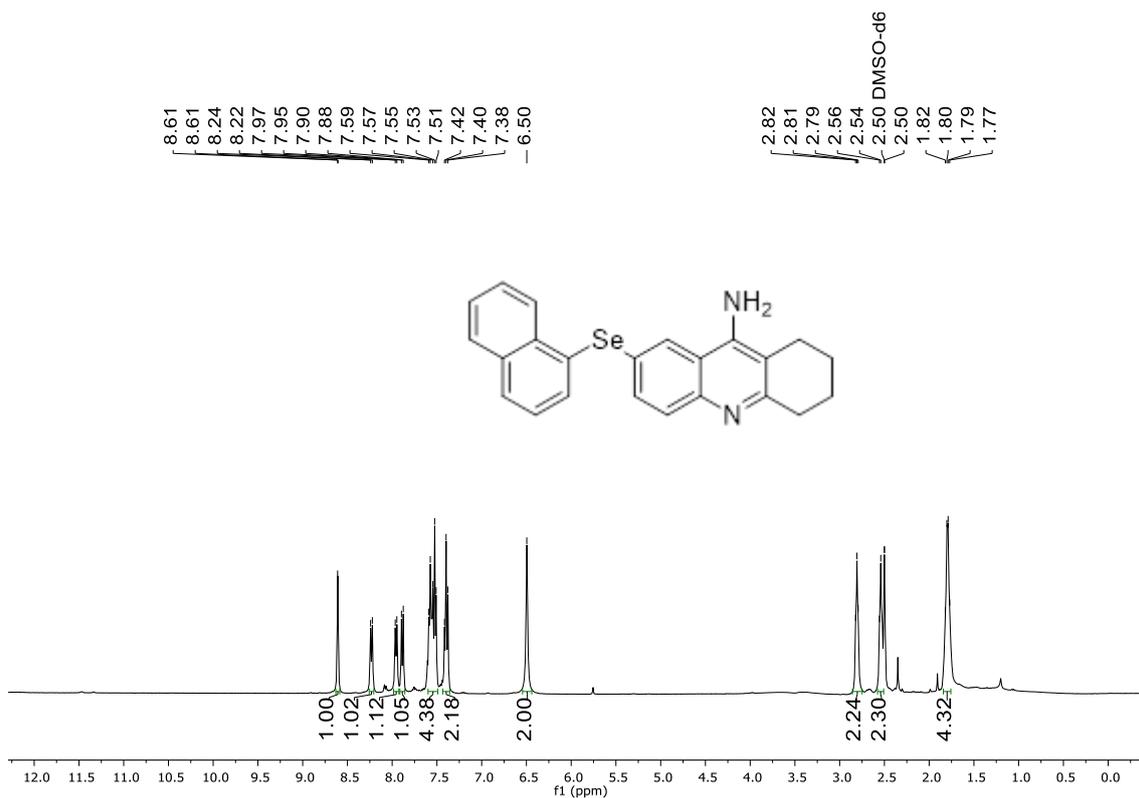


Figura 170. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 71

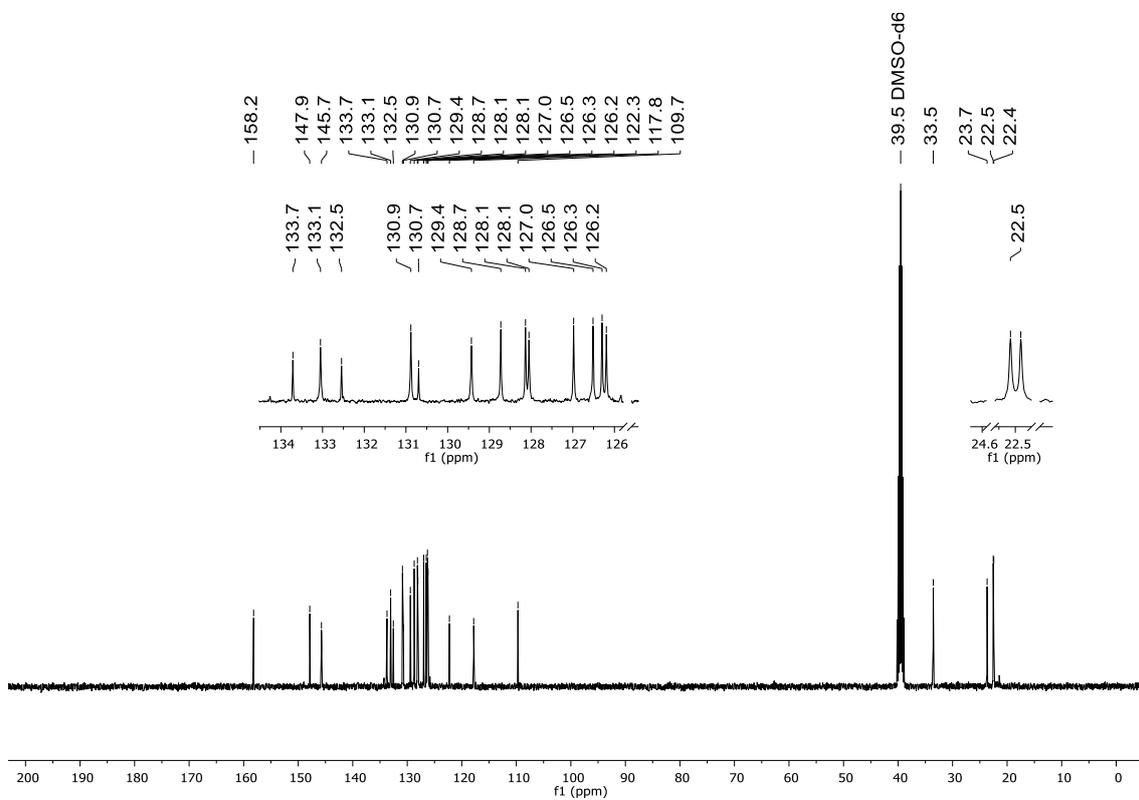


Figura 171. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 71

6. Espectros Seleccionados

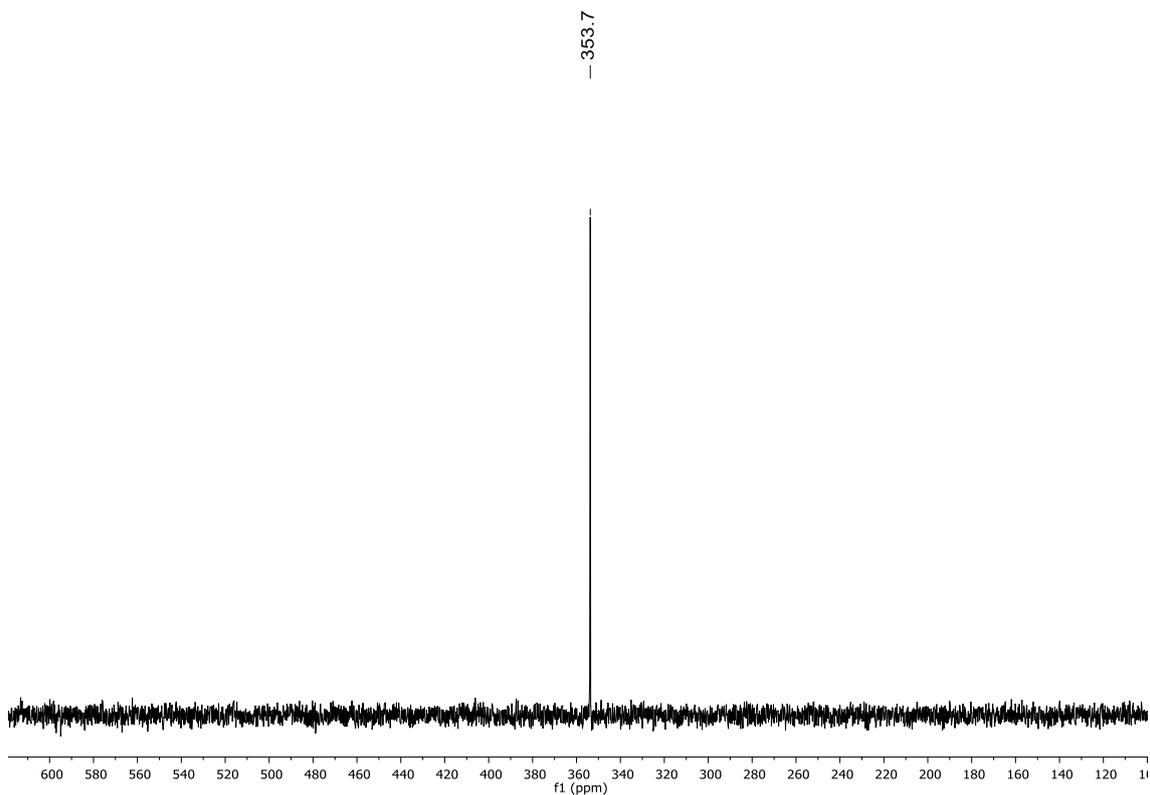


Figura 172. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7I**

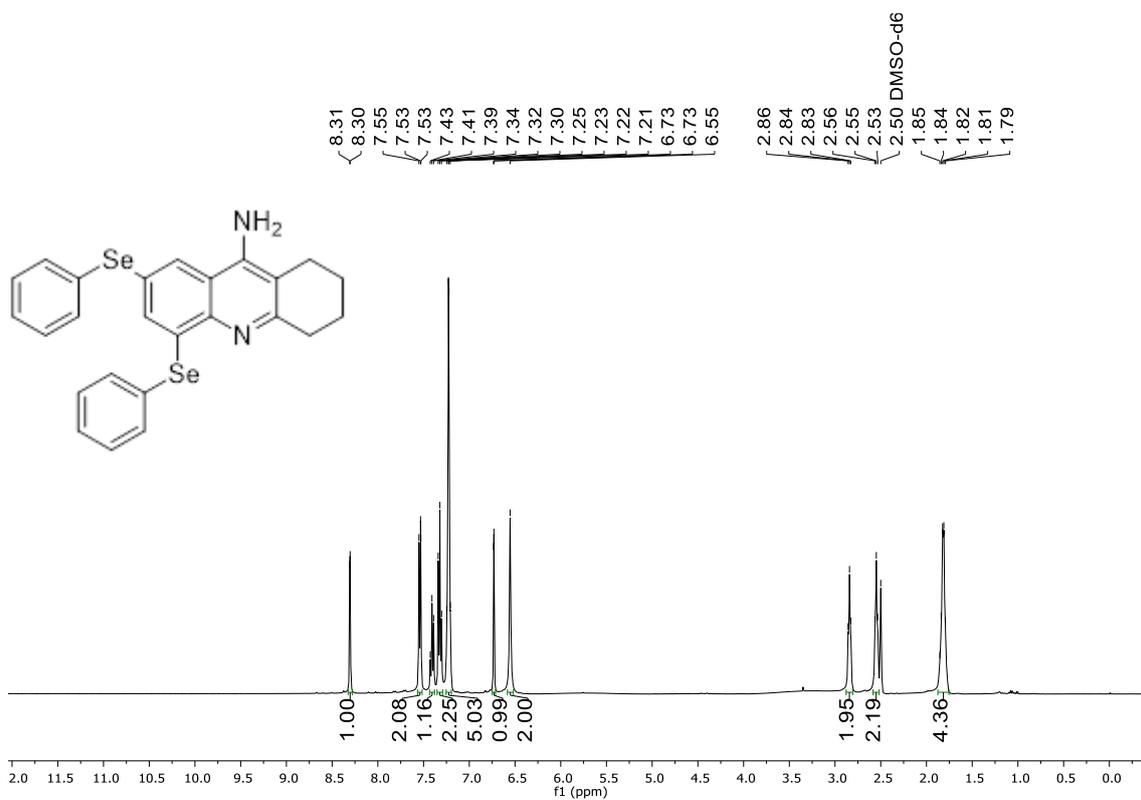


Figura 173. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7m**

6. Espectros Seleccionados

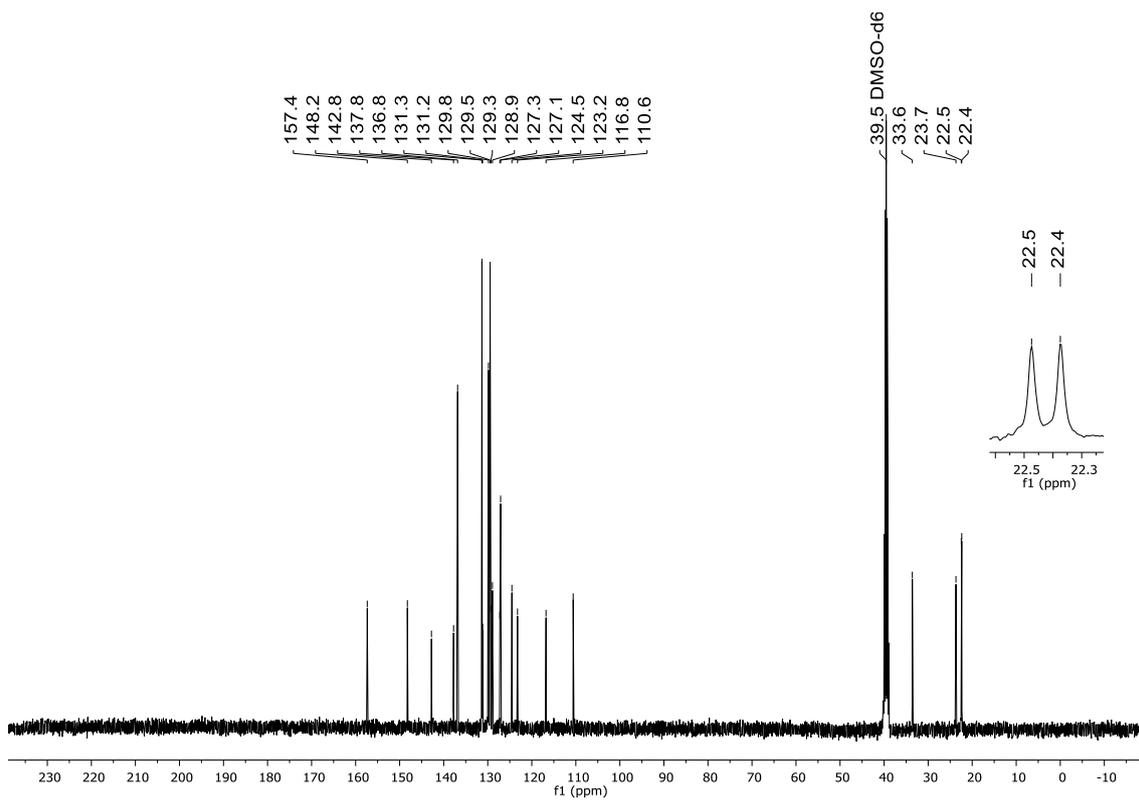


Figura 174. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 7m

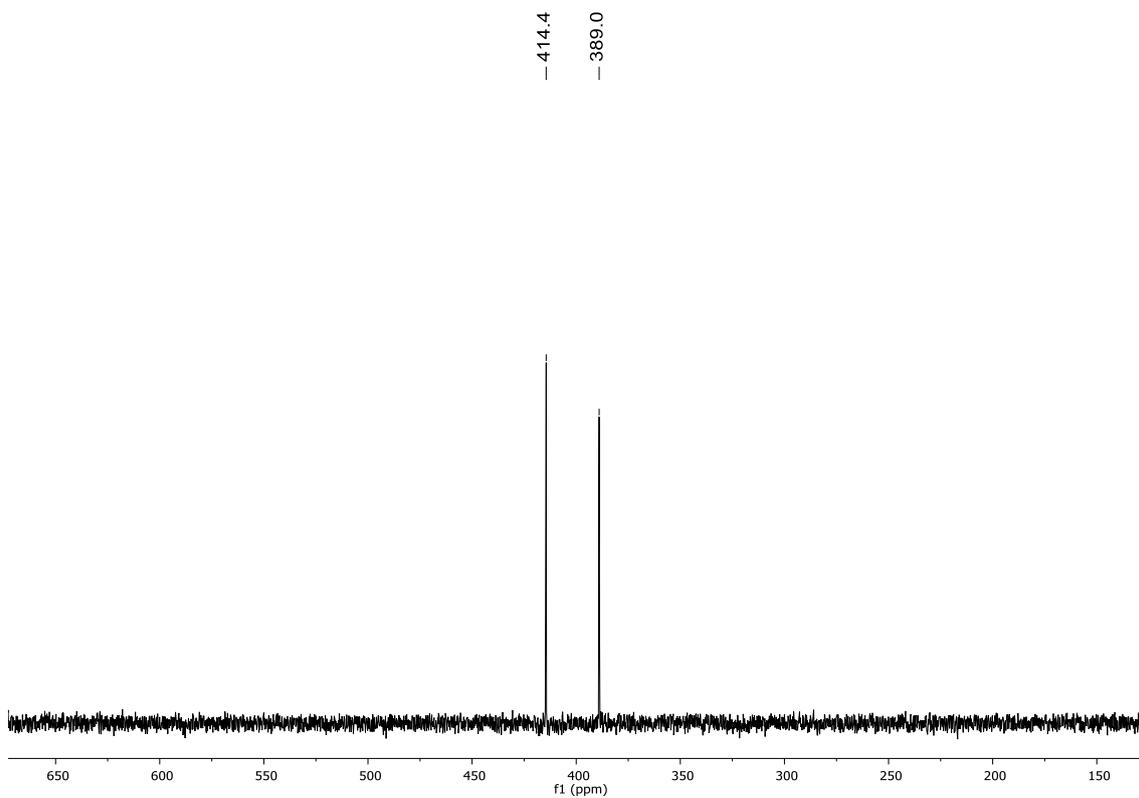


Figura 174. Espectro de RMN de ^{77}Se (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 7m

6. Espectros Seleccionados

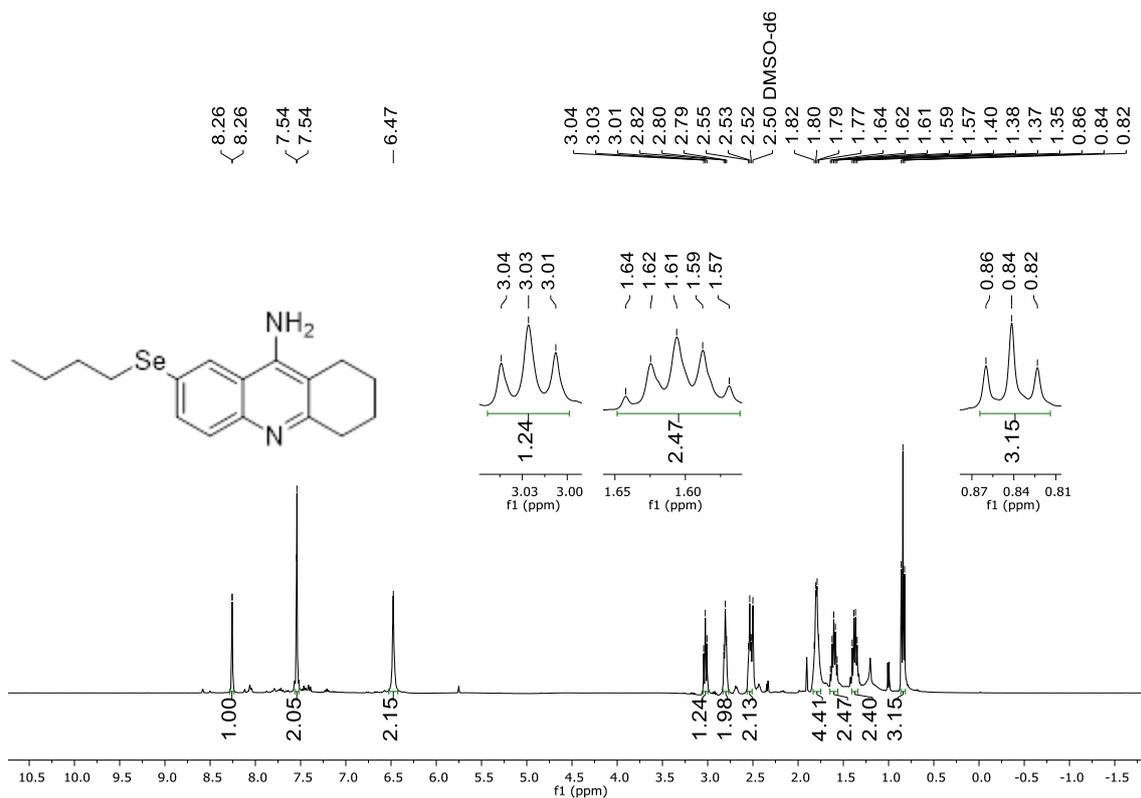


Figura 175. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **7n**

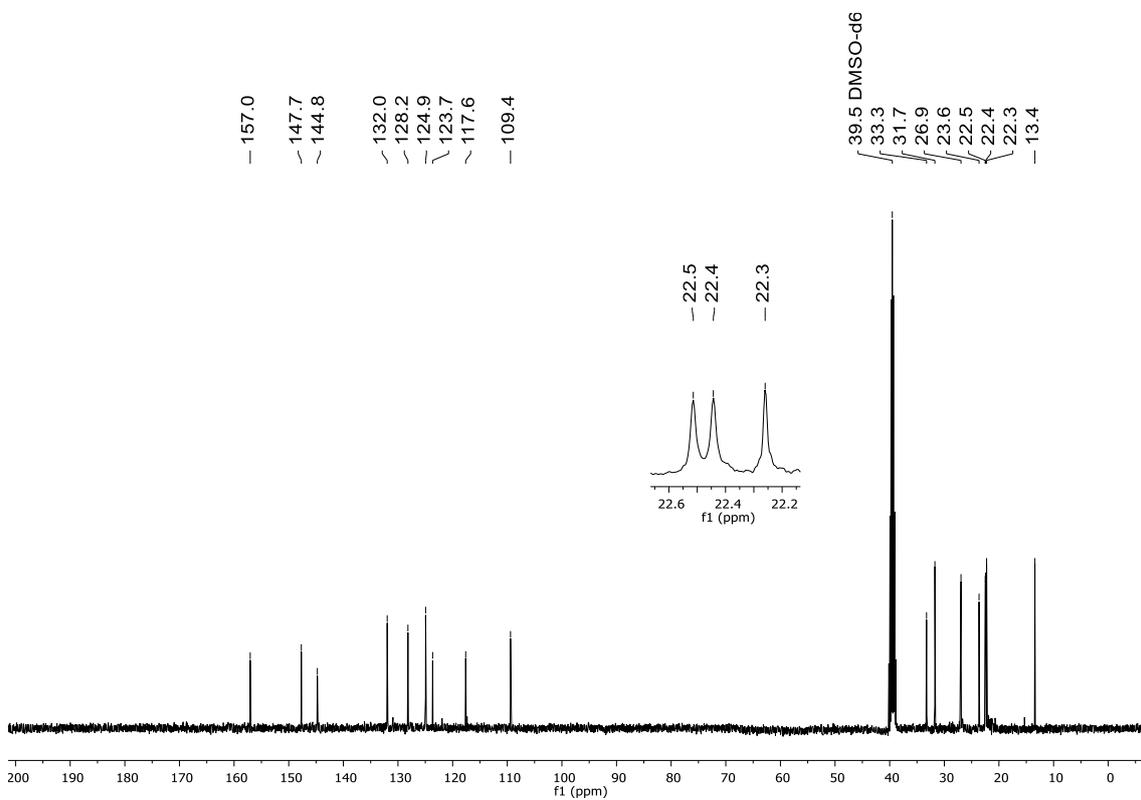


Figura 176. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **7n**

6. Espectros Seleccionados

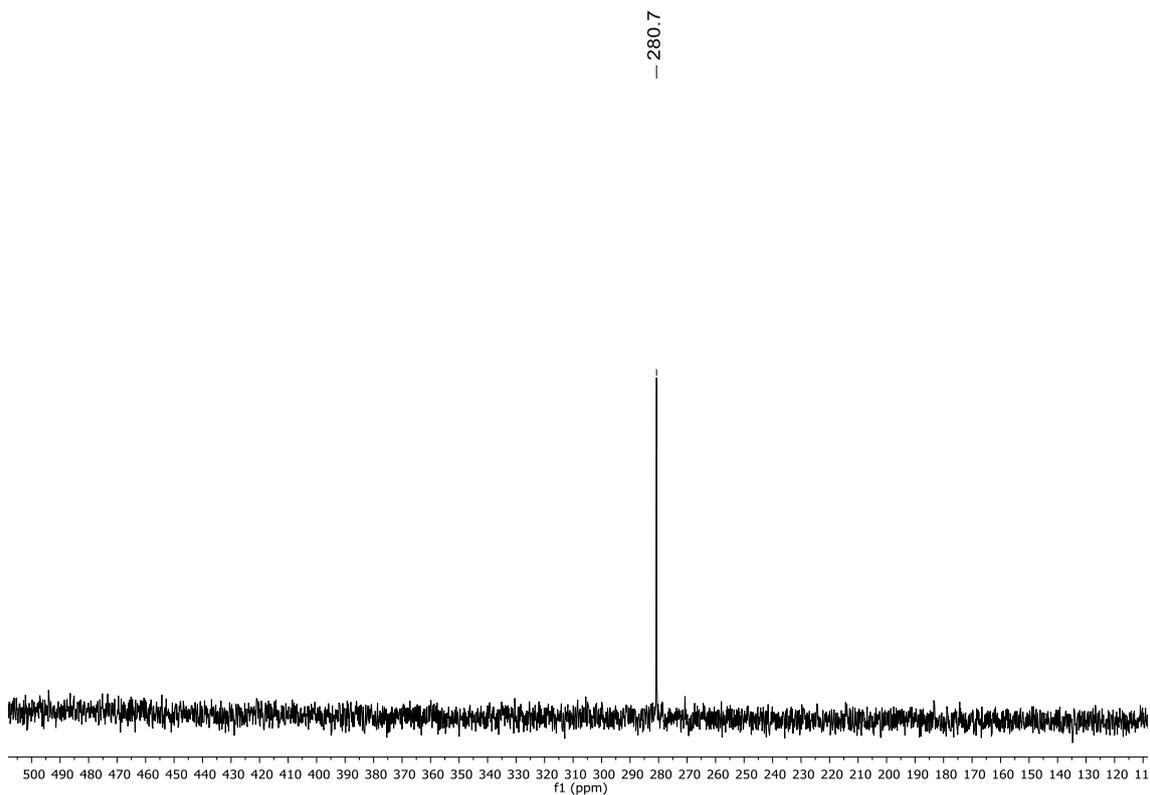


Figura 177. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO- d_6) do composto **7n**

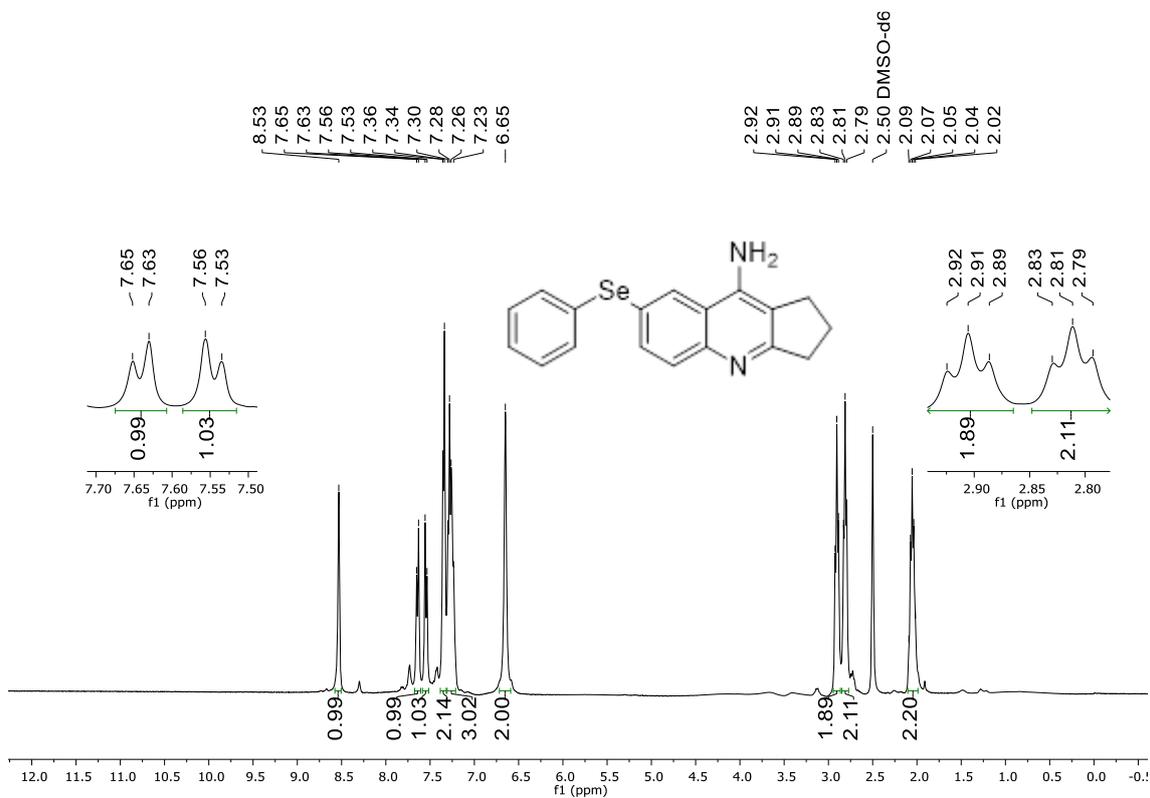


Figura 178. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **7o**

6. Espectros Seleccionados

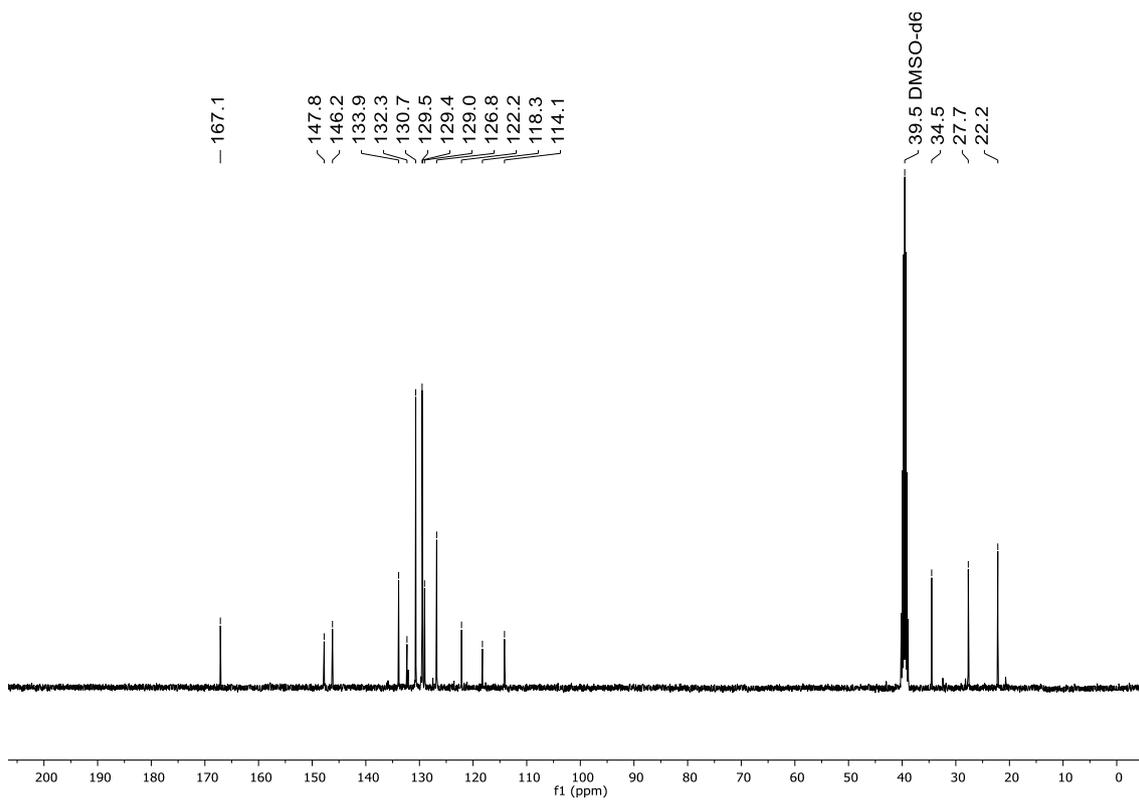


Figura 179. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **7o**

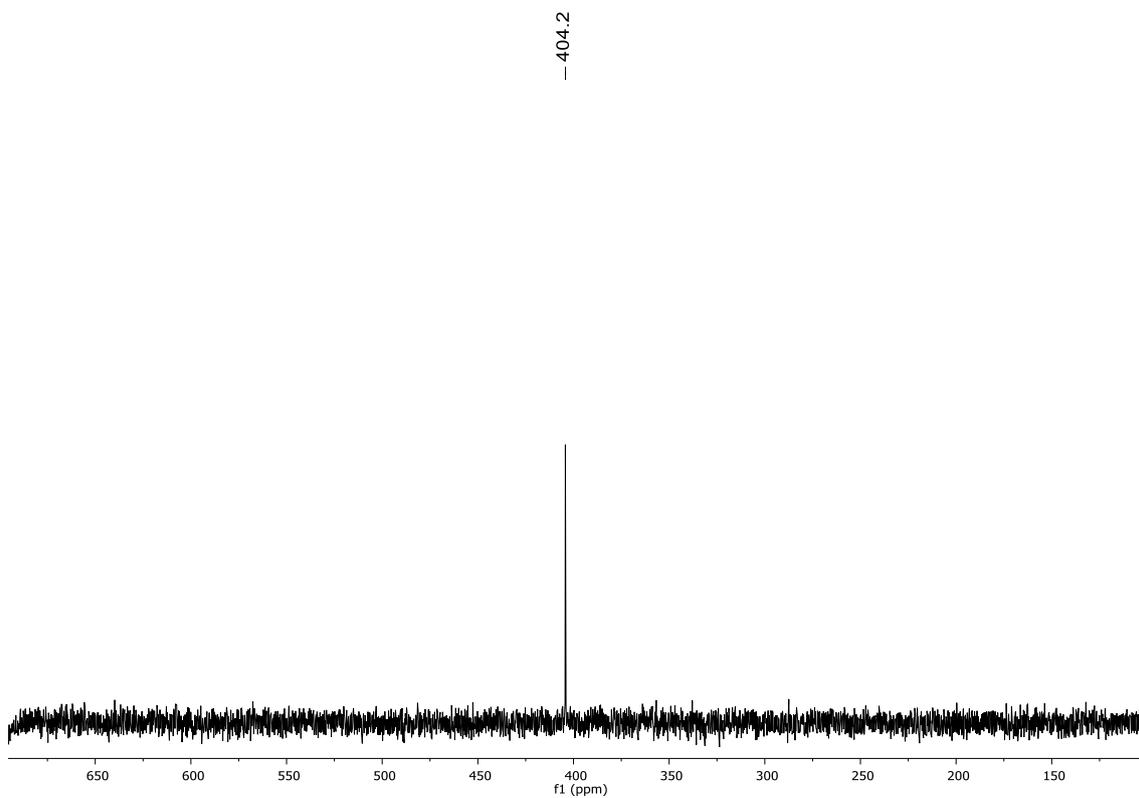


Figura 180. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7o**

6. Espectros Seleccionados

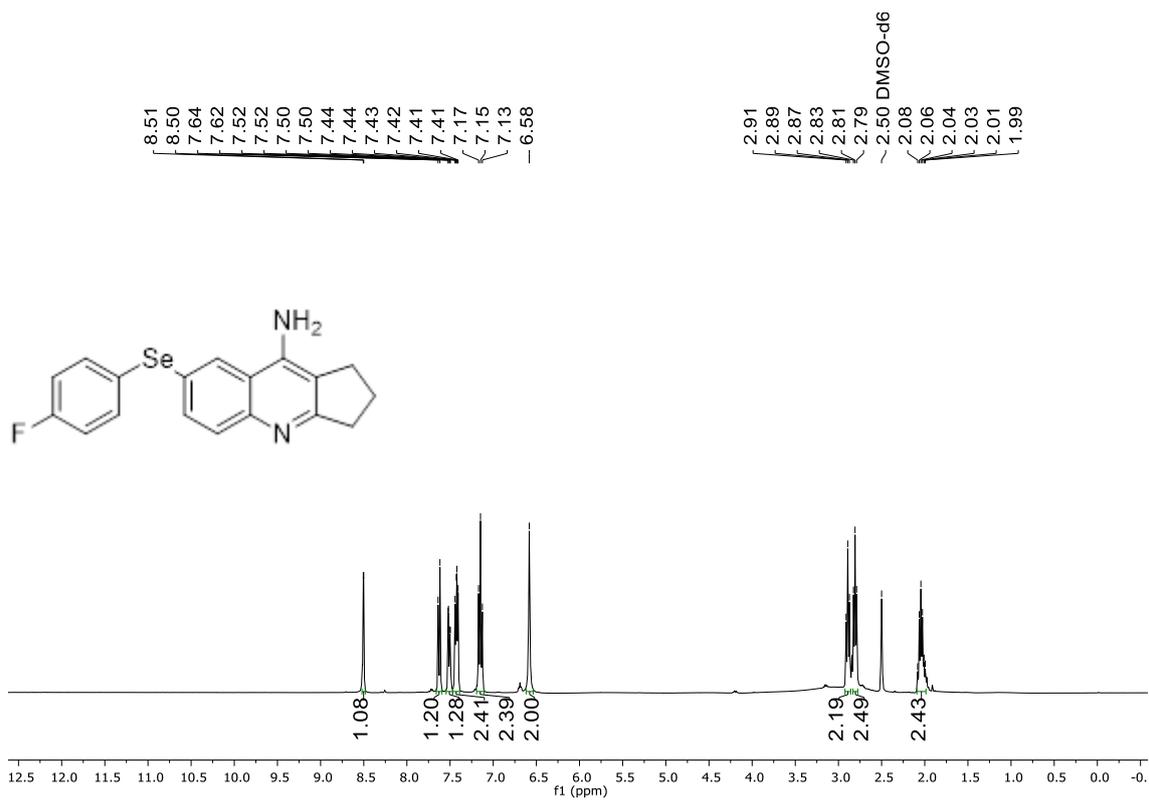


Figura 181. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **7p**

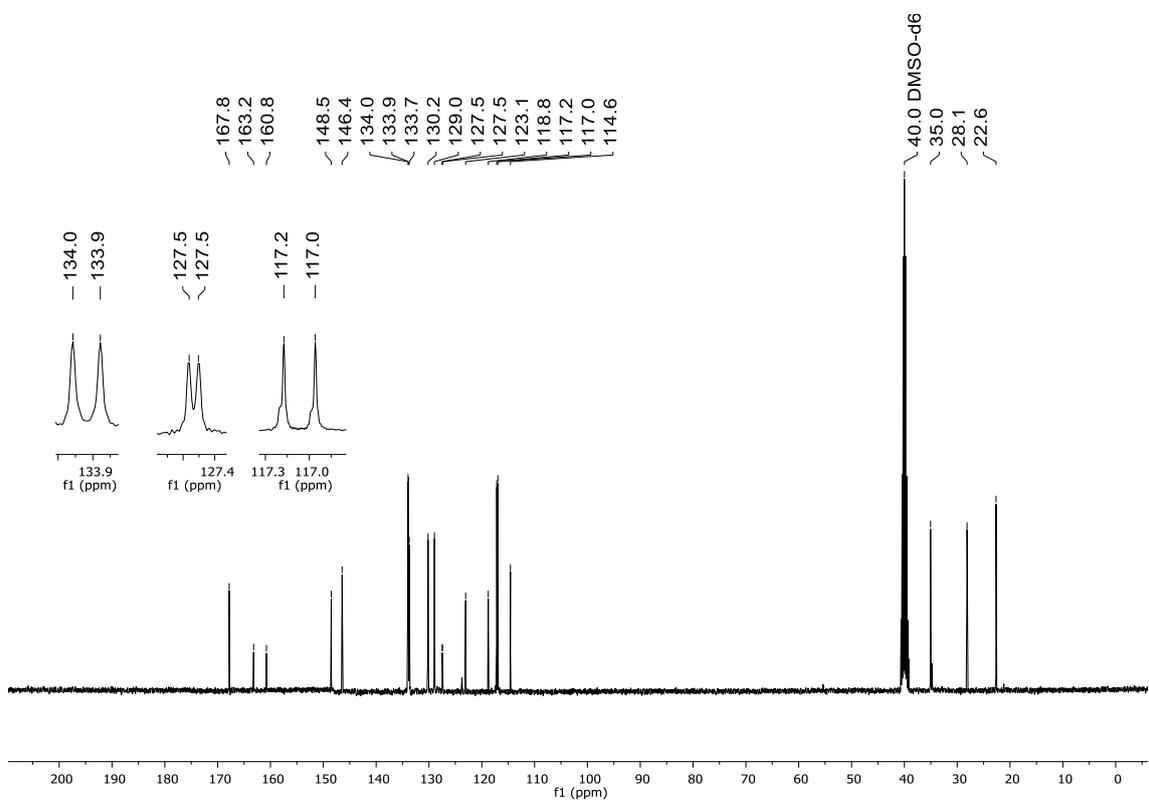


Figura 182. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **7p**

6. Espectros Seleccionados

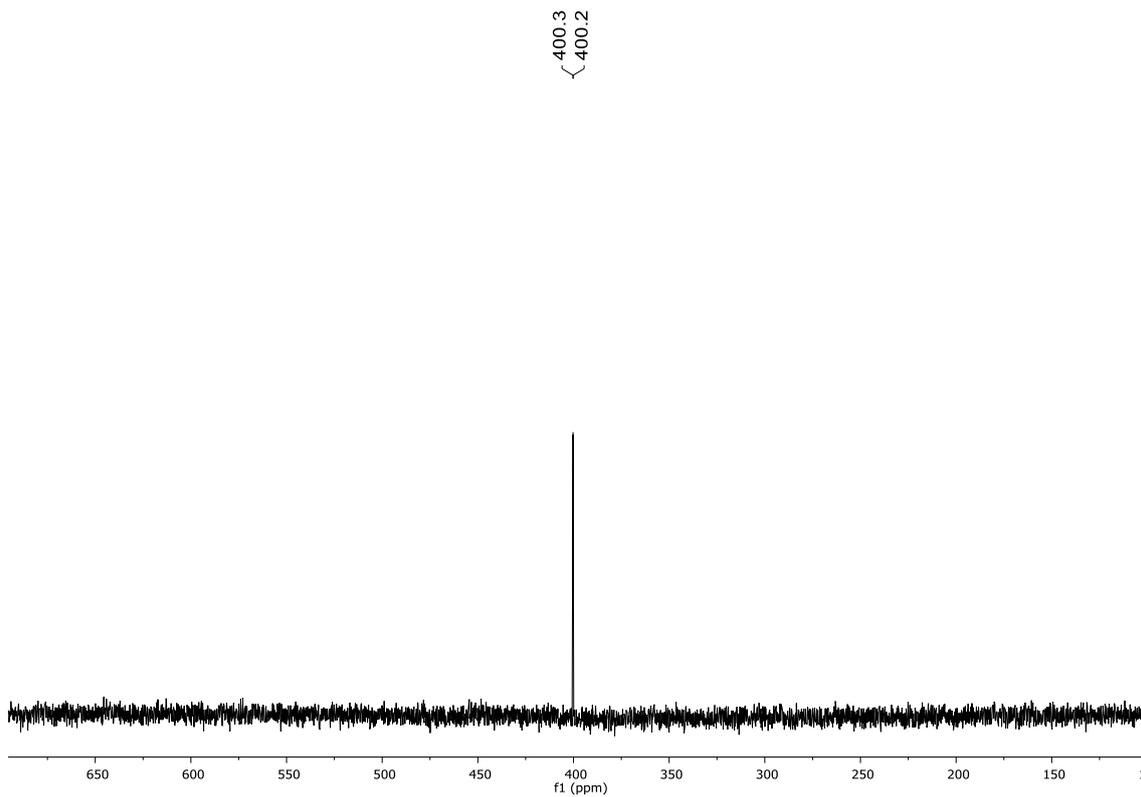


Figura 182. Espectro de RMN de ^{77}Se (77 MHz, DMSO-d_6) do composto **7p**

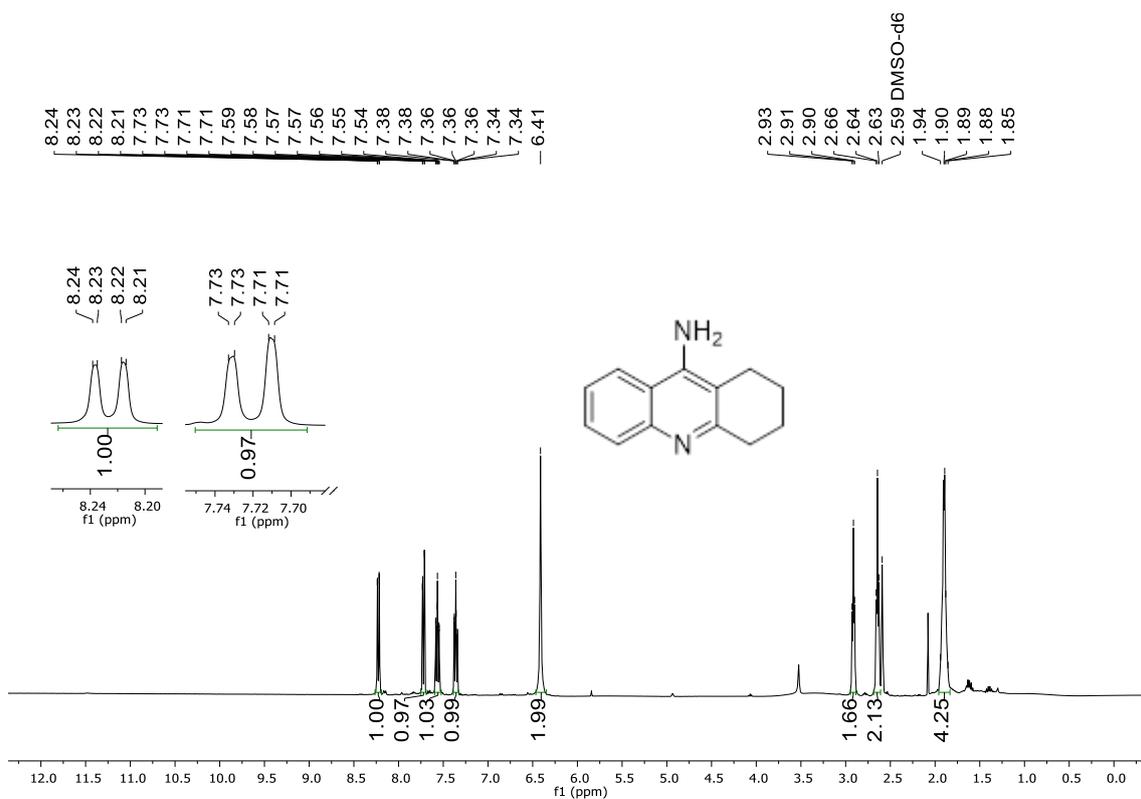


Figura 183. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **7q**

6. Espectros Seleccionados

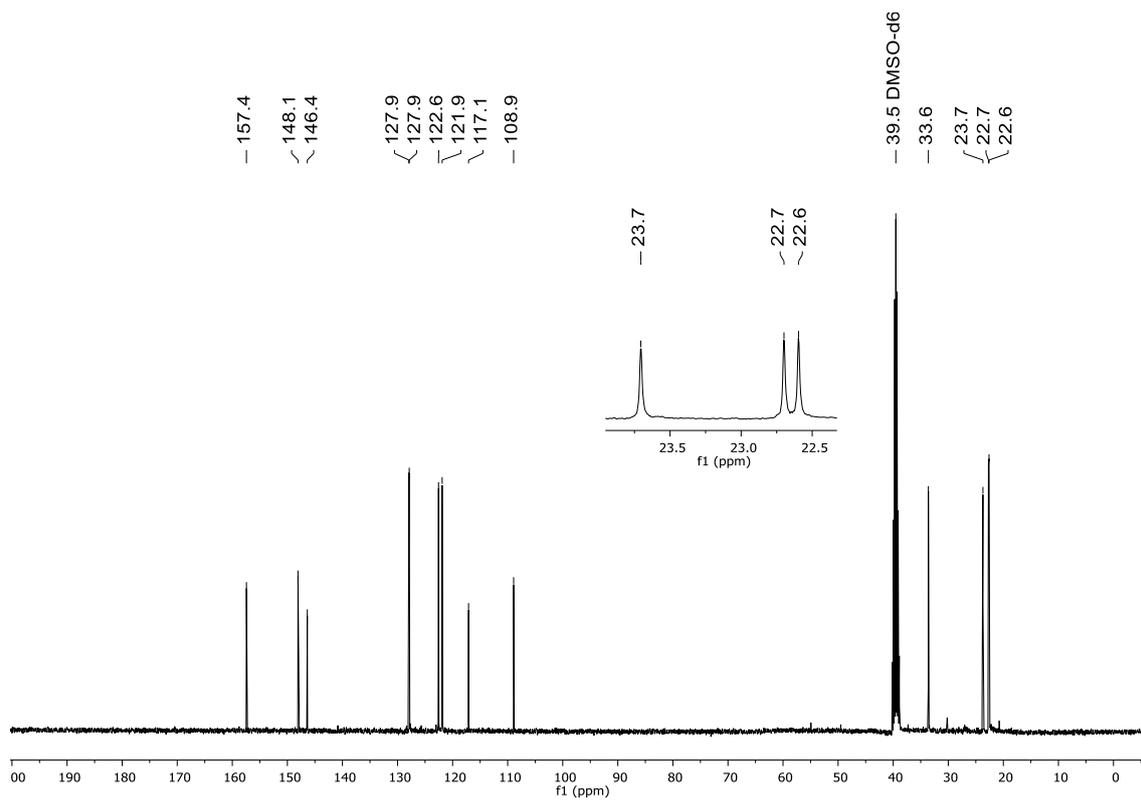


Figura 184. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **7q**

7. Referências

7. Referências

1. (a) Dewick, P. M.; Medicinal natural products: a biosynthetic approach, John Wiley & Sons: New York, 1997. (b) Calixto, J. B.; Siqueira Jr., J. M. *Gazeta Méd. Bahia* **2008**, *78*, 98. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Química medicinal: bases moleculares da ação dos fármacos. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
2. Jin, J. B.; Cai B.; Zhou, J-M. *Hormone Metabolism and Signaling in Plants*, **2017**, 273.
3. (a) Swinney, D. C.; Anthony, J.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 507. (b) Wermuth, C. G.; The Practice of Medicinal Chemistry, Third. Wermuth, C. G., ed.; Elsevier Ltd., 2008.
4. (a) Hughes, J.; Rees, S.; Kalindjian, S.; Philpott, K.; *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1239. (b) Born, J. R.; Chenniappan, V. K.; Davis, D. P.; Dahlin J. L.; Marugan J. J.; Patnaik, S. *SLAS Discovery* **2021**, *26*, 1243. (c) Guido, R. V. C.; Oliva, G. Andricopulo, A. D. *Pure and Applied Chemistry*, **2012**, *84*, 1857.
5. Wu, G.; Zhao, T.; Kang, D.; Zhang, J.; Song, Y.; Namasivayam, V.; Kongsted, J.; Pannecouque, C.; Clercq, E.; Poongavanam, V.; Liu, X.; Zhan, P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9375.
6. (a) Shama, G. *BMJ* **2008**, *337*, 2746. (b) D. Davenport, *Med. Humanit.* **2012**, *38*, 55.
7. (a) Krebs, H. A.; Speakman, J. C.; Proceedings of the biochemical society – 24rd. Meeting of the Biochemistry Society Leeds, LK. 1945.(b) Mitsuhashi, S. *J. Int. Med. Res.* **1993**, *21*, 1.
8. Davis; L. K.; Powchik P. *Lancet*, **1995**, 345, 625.
9. (a) Przybylowska, M.; Kowalski, S.; Dzierzbicka, K.; Inkielewicz-Stepniak, I. *Curr. Neuropharmacol.* **2019**, *17*, 472. (b) Girek, M.; Szymanski, P. *Chem. Pap.* **2019**, *73*, 269.
10. Sameem, B.; Saeedi, M.; Mahdavi, M.; Shafiee, A. *Eur J Med Chem.* **2017**, *128*, 332.
- 11.(a) Alberto, E. E.; Braga A. L. Selenium and Tellurium Chemistry – From Small Molecules to Biomolecules and Materials, first ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, **2011**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry:*

7. Referências

- Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**. (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides*, in *Patai's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2011**. (d) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*, first ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**. (e) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (f) Soares, L. K. R.; Silva, B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2009.
- 12.** (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and pharmacology*, In *Patai's Chemistry of Functional Groups*, Wiley, Chichester **2011**. (b) Iwaoka, M. *Antioxidant Organoselenium Molecules*, in *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry* Bentham Science, Benthan e-Books, **2014**. (c) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521. (d) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- 13.** (a) Silveira, C. H.; Fronza, M. G.; Balaguez, R. A.; Larroza, A. M. E.; Savegnago, L.; Back, D. F.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Dyes Pigments* **2021**, *185*, 108910. (b) Krüger, R.; Iepsen, B.; Larroza, A. M. E.; Fronza, M. G.; Silveira, C. H.; Bevilacqua, A. C.; Köhler, M. H.; Piquini, P. C.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *3*, 348. (c) Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768. (d) Medeiros, I. R.; Corrêa, J. R.; Barbosa, A. L. A.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Lopes, T. O.; de Oliveira, H. C. B.; Alves, D.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10561. (e) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Iepsen, B.; Schumacher, R. F.; Oliboni, R. S.; Barcellos, T.; Junqueira, H. C.; Baptista, M. S.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *46*, 6507. (f) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Duarte, R. C.; Toldo, J. M.; Santos, C. M.; Schneider, P. H.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49613.
- 14.** Gandin, V.; Khalkar, P.; Braude, J.; Fernandes, A. P. *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, *127*, 80.

7. Referências

15. Gall, J. I.; Alves, A. G.; Júnior, L. R. C.; Rech, T. S. T.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Soares, M. S. P.; Spohr, L.; Spanevello, R. M.; Brüning, C. A.; Bortolatto, C. F. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. **2020**, *102*, 109956.
16. Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; da Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharm.* **2016**, *780*, 122.
17. Rossato, J. I.; Ketzer, L. A.; Centurião, F. B.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 297.
18. (a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Sands, K.N.; Back, T.G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4959. (c) Santi, C.; Scimmi, C.; Sancineto, L. *Molecules* **2021**, *26*, 4230. (d) Lu, Q.; Cai, Y.; Xiang, C.; Wu, T.; Zhao, Y.; Wang, J.; Wang, H.; Zou, L. *Expert. Rev. Mol. Med.* **2021**, *23*, 1.
19. (a) Kil, J.; Lobarinas, E.; Spankovich, C.; Griffiths, S. K.; Antonelli, P. J.; Lynch, E. D.; Le Prell, C. G. *The Lancet* **2017**, *390*, 969. (b) Ren, X.; Zou, L.; Holmgren, A. *Free Radical Bio. Med.* **2018**, *127*, 238. (c) Kumar, G.; Raghuvir, A.; Tomar, S. *Mol. Biol. Rep.* **2014**, *41*, 4865. (d) Parnham, M. J.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *86*, 1248.
20. Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, B.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L.-W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H. *Nature* **2020**, *582*, 289.
21. Domagk, G. *Deut. Med. Wschr.* **1935**, *61*, 250.
22. (a) Bentley, R. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *36*, 775. (b) Silverman, R. B.; Holladay, M. W. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Third Edition)* Academic Press, 2014.
23. Mondal, S.; Malakar, S. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131662.
24. N. Anand, in *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents* vol. 3, J. W. Corcoran, F. E. Hahn, J. F. Snell, K. L. Arora Eds., Springer, Berlin, Heidelberg 1975.
25. Tacic, A.; Nikolic, V.; Nikolic, L.; Savic, I. *Advan. Technol.* **2017**, *6*, 58.

7. Referências

26. S. Budavari, *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, Merck and Co. Inc, Rahway, NJ, 1989.
27. (a) Berstein, J. E.; Lorincz, A. L. *Int. J. Dermatol.* **1981**, *20*, 81. (b) Gilman, G. A.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; Goodman & Gilman - *As Bases farmacológicas da terapêutica*, 8^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006. (c) S. Mitsuhashi, *J. Int. Med. Res.* **1993**, *21*, 1.
28. Mondal, S.; Malakar, S. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131662.
29. (a) Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, *5*, 535. (b) C.T. Supuran, A. Innocenti, A. Mastrolorenzo, A. Scozzafava, *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 189. (c) Sonu; B. R. Parveen, S. Praveen, H. Pal, *Int. J. Pharm. Chem.* **2017**, *7*, 70. (d) Lavanya, R. *Int. J. Pharm. Sci. Invent.* **2017**, *6*, 01. (e) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2018**, *5*, 376. (f) H. Chen, B. Wang, P. Li, H. Yan, G. Li, H. Huang, Y. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *40*, 127924.
30. Raviña E. *The Evolution of Drug Discovery*. Weinheim: Wiley; 2011.
31. Pisoni, D. S.; Da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.
32. Janockova, J.; Plsikova, J.; Koval, J.; Jendzelovsky, R.; Mikes, J.; Kasparkova, J.; Brabec, V.; Hamulkova, S.; Fedorocko, P.; Kozurkova, M. *Bioorg Chem.* **2015**, *59*, 168.
33. (a) Proctor, G. R.; Harvey, A. L. *Curr. Med. Chem.*, **2000**, *7*, 295. (b) Minarini, A.; Milelli, A.; Simoni, E.; Rosini, M.; Bolognesi, M. L.; Marchetti, C.; Tumiatti, V. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2013**, *13*, 1771. (c) Przybylowska, M.; Kowalski, S.; Dzierzbicka, K.; Inkielewicz-Stepniak, I. *Curr. Neuropharmacol.* **2019**, *17*, 472. (d) Girek, M.; Szymanski, P. *Chem. Pap.* **2019**, *73*, 269. (e) da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1448.
34. (a) Cheng, C. C.; Yan, S. J.; *Org. React.* **1982**, *28*, 37. (b) Zong, R.; Wang, D.; Hammitt, R.; Thummel, R. P.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 167. (c) Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7654. (d) Muchowski, J. M.; Maddox, M. L.; *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461.
35. (a) Friedlander, P.; *Ber.* **1882**, *15*, 2572. (b) Jones, G. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinolines, Part I*, Jones, G., Ed.; John Wiley

7. Referências

- and Sons: New York, 1977. (c) Proctor, G. R.; Harvey, A. L.; *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 295. (d) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
36. Khalilzadeh, M. A.; Hosseini, A.; Tajbakhsh, M. *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, *44*, 535.
37. Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzini, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Cavrini, V. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2007.
38. Tang, J.; Li, J.; Zhang, L.; Ma, S.; Shi, D.; Zhang, Q.; Yang, L.; Wang, X.; Liu, X.; Liu, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 533.
39. Da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; Da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1448.
40. Pisoni, D.S.; da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceshi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.
41. Pourabdi, L.; Khoobi, M.; Nadri, H.; Moradi, A.; Moghadam, F. H.; Emami, S.; Mojtahedi, M. M.; Haririan, I.; Forootanfar, H.; Ameri, A.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 298. (b) Ceschi, M. A.; da Costa, J. S.; Bizarro Lopes, J. P.; Camara, S. V.; Campo, L. F.; de Borges, A. C.; Gonçalves, C. A. S.; de Souza, D. F.; Konrath, E. L.; Karl, A. L. M.; Guedes, I. A.; Dardenne, L. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 758. (c) Gulati, H. K.; Choudhary, S.; Kumar, N.; Ahmed, A.; Bhagat, K.; Singh, J. V.; Singh, A.; Kumar, A.; Bedi, P. M. S.; Singh, H.; Mukherjee, D. *Bioorg. Chem.* **2022**, *118*, 105479.
42. Tramutola, A.; Lanzillotta, C.; Perluigi, M.; Butterfield, D.A. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease, *Brain Res. Bull.* 2017.
43. Thomae, D.; Kirssch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2008**, 1600. (b) Ekiz, M.; Tutar, A.; Okten, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5323. (c) Roldan-Peña, J. M.; Alejandro-Ramos, D.; Lopez, O.; Maya, I.; Lagunes, I.; Padrón, J. M.; Altamira, L. E. P.; Bartolini, M.; Monti, B.; Bolognesi, M.; Fernandez-Bolaños J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761.
44. Seck, P.; Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Arkivoc* **2012**, 431.
45. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, *6*, 42.

7. Referências

46. (a) Winkel, L.H.; Johnson, C.A.; Lenz, M.; Grundl, T.; Leupin, O.X.; Amini, M.; Charlet, L. *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 571. (b) Zhang, Z.M.; Xiong, Y.; Chen, H.; Tang, Y.N. *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* **2020**, *6*, 2153.
47. Ursini, F.; Bindoli, A. *Chem. Phys. Lipids.* **1987**, *44*, 255. (b) Stazi, A. V.; Trinti, B. *Minerva Med.* **2008**, *99*, 643.
48. Angeli, A.; Abbas, G.; Del Prete, S.; Carta, F.; Capasso, C.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 170. (b) Angeli, A.; Tanini, D.; Capperucci, A.; Supuran, C. T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1213. (c) Angeli, A.; Mannelli, L. C.; Trallori, E.; Peat, T. S.; Ghelardini, C.; Carla, F.; Supuran, C. T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 462. (d) Angeli, A.; Mannelli, L. C.; Ghelardini, C.; Peat, T. S.; Bartolucci, G.; Menicatti, M.; Carta, F.; Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *177*, 188. (e) Tanini, D.; Capperucci, A.; Scopelliti, M.; Milaneschi, A.; Angeli, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 102984.
49. Roldán-Peña, J. M.; Alejandro-Ramos, D.; López, O.; Maya, I.; Lagunes, I.; Padrón, J. M.; Peña-Altamira, L. E.; Bartolini, M.; Monti, B.; Bolognesi, M. L.; Fernandez-Bolaños, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 761.
50. (a) Rappoport, Z. *The Chemistry of Anilines*; Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, **2007**. (b) Leitch, J. A.; Frost, C. G. *Synthesis* **2018**, *50*, 2693.
51. Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4125. (b) Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; da Silva Junior, E. N.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2120. (c) Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4740.
52. Ricordi, V. G.; Thurow, S.; Penteadó, F.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 933
53. Fang, X-L.; Tang, R-Y.; Zhang, X-G.; Li, J-H. *Synthesis* **2011**, 1099.
54. (a) Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. *Synthesis*, **2013**, *45*, 979. (b) Yusubov, M.S.; Zhdankin, V.V. *Resource-Efficient Technologies* **2015**, *1*, 49.
55. Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3087.
56. Zhou, Z.; He, X.; *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2553.
57. Bai, R.; Debaria, K. K.; Badsara, S. S. *Synthesis* **2022**, *54*, 2487.

7. Referências

- 58.(a) Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Chemistry of 1,2,3-triazoles*, Springer International Publishing, New York, 1st ed., **2014**. (b) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221. (c) Bertozzi, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 651.
- 59.(a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- 60.(a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143. (b) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917. (c) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.
- 61.(a) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; A. L Braga, *Synthesis* **2011**, 2397. (b) Seus, N. Gonçalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456. (c) Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 527.
62. Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455.
63. Bartolicci, C.; Haller, L. A.; Jordis, U.; Fels, G.; Lamba, D. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 745.
64. Sacramento, M.; Reis, A. S.; Martins, C. C.; Luchese, C.; Wilhelm, E.; Alves, D. *ChemMedChem* **2022**, *17*.
65. Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 8th ed. Pergamon Press, New York, **2017**.