



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Síntese de uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/
ácido lipoico através da reação de Ugi 4-componentes**

Nicolý Karolina Valle Klein

ORIENTADOR: PROF. DR. FÁBIO Z. GALETTO
COORDINADORA: DR^a. RENATA BALAGUEZ

Florianópolis
03/22

Nicolý Karolina Valle Klein

**Síntese de uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/
ácido lipoico através da reação de Ugi 4-componentes**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio II (QMC 5512)

Florianópolis
03/22

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, aos meus pais, Alexsandra e Henrique, e minha vó Ligia, e toda minha família por terem me permitido e me proporcionado todo auxílio pra cursar meu curso dos sonhos numa faculdade como a UFSC, essa conquista é tanto minha como deles.

Aos meus queridos da faculdade, por estarmos juntos em todos os perrengues ao longo da graduação, nos grupos de trabalhos, estágios, pesquisas. A minha amiga Beatriz, que passamos juntas por varias fases das nossas vidas. Ao meu noivo Douglas, por ter me apoiado de todas as formas possíveis e estar presente nessa reta final.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Fábio Galetto por ter disponibilizado o seu laboratório e seus ensinamentos para que a construção deste TCC fosse possível. À minha coorientadora Dra Renata Balaguez, por ter me dado a chance de trabalhar nesse projeto com ela, por ter me apresentado o mundo da pesquisa, por todo conhecimento passado ao longo desses anos de IC e por toda a orientação, dedicação e paciência desde 2019.

Aos colegas de laboratório que me auxiliaram no desenvolvimento da pesquisa. Por fim, agradeço todas as pessoas que me apoiaram nesse sonho de alguma forma.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1. Compostos Organocalcogênicos.....	7
2.2. Hibridização molecular	9
2.3. Reações multicomponentes	10
2.4. Reação de Ugi 4-componentes (U-4CR)	10
3. OBJETIVOS	13
3.1. Objetivos gerais.....	13
3.2. Objetivos específicos	13
4. METODOLOGIA	
4.1. Materiais e métodos	14
4.1.1. Reagentes e solventes.....	14
4.1.1. Instrumentação.....	14
5. SEÇÃO EXPERIMENTAL.....	15
5.1. Síntese dos materiais de partida	15
5.1.1. Síntese de dissulfetos, disselenitos e diteluretos	15
5.1.2. Síntese de 2-oxazolidinonas.....	17
5.1.3. Síntese das β -calcogenaminas.....	18
5.2. Síntese dos híbridos moleculares β -calcogenamina/ácido lipóico.....	19
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
6.1. Síntese dos materiais de partida	32
6.2. Reações de Ugi (U-4CR) (Grupo 26)	34
6.2.1. Caracterização dos novos híbridos	38
7. Conclusões	41
8. Referências.....	42
9. Espectros Seleccionados.....	48

RESUMO

O interesse na preparação dessa nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/ácido lipóico se justifica, pois seus precursores sintéticos são potenciais antioxidantes multifuncionais e possuem uma série de aplicações na indústria farmacêutica. Neste trabalho realizou-se a síntese de uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/ácido lipóico através de uma estratégia de conjugação de híbridos moleculares e reação multicomponentes, mais precisamente, a reação do tipo Ugi 4-componentes. Do ponto de vista sintético, essa estratégia é ambientalmente amigável, pois em uma única etapa é possível obter compostos altamente complexos, além de explorar a síntese de moléculas interesse biológico. O planejamento dessa nova classe de moléculas levou em conta as propriedades antioxidantes, por diferentes mecanismos de ação, exibida pelos núcleos ácido lipóico (captura de radicais livres) e β -calcogenamino (mimético da enzima GPx) no intuito de gerar compostos com maior ação farmacológica. Foi possível através desta metodologia, a união dos núcleos ativos de diferentes β -calcogenaminas, aldeídos e isonitrilas juntamente com ácido lipóico através da reação de Ugi-4CR, sintetizar 20 novos híbridos moleculares, com rendimentos que variaram entre 20-80%. Todos os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear, Massas de Alta Resolução e Infravermelho. Serão disponibilizados para ensaios de Permeabilidade em Membrana Artificial Paralela que simula o trato gastrointestinal (PAMPA – TGI) e a barreira hematoencefálica (PAMPA – BHE), e modelos de ensaios *in vitro* e *in vivo*, na condição de se tornarem candidatos a agentes terapêuticos para o tratamento de doenças multifatoriais associadas ao estresse oxidativo como, por exemplo, doenças neurodegenerativas (Parkinson e Alzheimer), câncer e síndrome metabólica.

Palavras Chaves: β -calcogenaminas, ácido lipóico, híbridos moleculares, Ugi 4-componentes.

1. INTRODUÇÃO

O presente trabalho propõe a síntese de uma nova classe de híbridos moleculares peptóides β -calcogenamino/ácido lipóico a partir de uma estratégia que une hibridização molecular e reações multicomponentes (RMCs), mais especificamente a reação de Ugi 4-componentes (U-4CR).

A estratégia de utilizar RMCs apresenta como vantagens a economia atômica, pois há conversão dos reagentes em produtos de maneira eficaz devido à reação ser *one-pot*. Além disso, por ser uma reação com apenas uma etapa, o tempo reacional é reduzido e acima de tudo, é uma reação ambientalmente amigável, uma vez que, comporta alguns dos Princípios da Química Verde, não necessitando de grandes quantidades de solventes para purificação como em sínteses orgânicas convencionais que possuem varias etapas de purificação. Atuando então, como uma ferramenta para o planejamento de novas classes de moléculas com atividades biológicas pré-definidas.

Dois dos compostos fundamentais desta síntese são o ácido lipóico que possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e as β -calcogenaminas que também possuem propriedades antioxidantes, além de apresentarem a capacidade de mimetizar a enzima Glutathione Peroxidase (GPx), reduzindo espécies reativas de oxigênio (EROS).

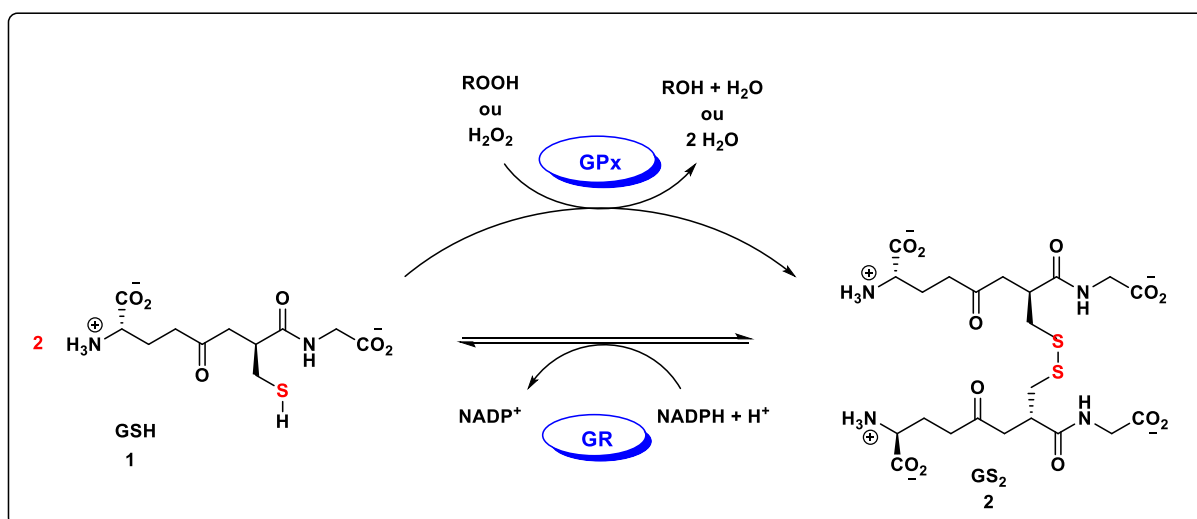
As propriedades antioxidantes dos precursores sintéticos fazem com que eles possuam grande eficácia na captura de radicais livres. Dessa forma, com a união desses núcleos, pode-se gerar compostos com atividades biológicas e farmacológicas mais eficazes com a condição de se tornarem candidatos a agentes terapêuticos para o tratamento de doenças multifatoriais associadas ao estresse oxidativo como, por exemplo, doenças neurodegenerativas (Parkinson e Alzheimer), câncer e síndrome metabólica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Compostos Organocalcogênicos

Os compostos organocalcogênicos são as moléculas orgânicas que contêm selênio, telúrio, enxofre ou oxigênio e passaram a receber muita atenção devido à diversidade de reações seletivas que participam e, mais recentemente, em função das propriedades farmacológicas e toxicológicas atribuídas a estas espécies. Dentre os compostos organocalcogênicos, temos como exemplo os compostos organosselênio que são essenciais para os humanos, devido às suas atividades químicas, biológicas e por serem bons agentes antioxidantes.

Essa atividade provém da capacidade dos compostos organosselênio de mimetizar a atividades da enzima Glutathione Peroxidase (GPx), que tem um papel como antioxidante, reduzindo as espécies reativas de oxigênio (EROs) à água e/ou álcool às custas do grupo tiol encontrado no tripeptídeo glutathiona (GSH, Esquema 1).¹



Esquema 1: GSH como substrato da GPx para redução de EROs.

O selênio é conhecido por seu papel em vários processos redox, como exemplo, o aminoácido natural, selenocisteína (Sec). As proteínas que possuem Sec são denominadas selenoproteínas, que atuam como oxirredutases, evitando danos aos componentes celulares, regulando o estado redox das proteínas entre outras funções redox.^{2,3}

Atualmente, compostos organosselênio com baixo peso molecular são desenvolvidos para serem capazes de mimetizar o ciclo catalítico da enzima GPx, como o disseleneto de difenila (mimético da enzima GPx) **3** e o Ebselen (antioxidante) **4**, tendo sua atividade antioxidante resultante de sua capacidade de eliminar espécies reativas de oxigênio (Figura 1), além disso, o composto **4** é o primeiro organosselênio descrito como mimético da GPx.⁴ Além disso, o Ebselen e seus derivados são conhecidos por atividades neuroprotetoras, anticâncer, anti-inflamatória, dentre outras.⁵

Conseqüentemente, a capacidade dos compostos organosselênio de capturar radicais livres fez com que moléculas com selênio fossem para estudos como inibidores da protease principal do SARS-CoV2 e, de acordo com os resultados da pesquisa, o composto **5** se tornou um candidato pré-clínico promissor.⁶

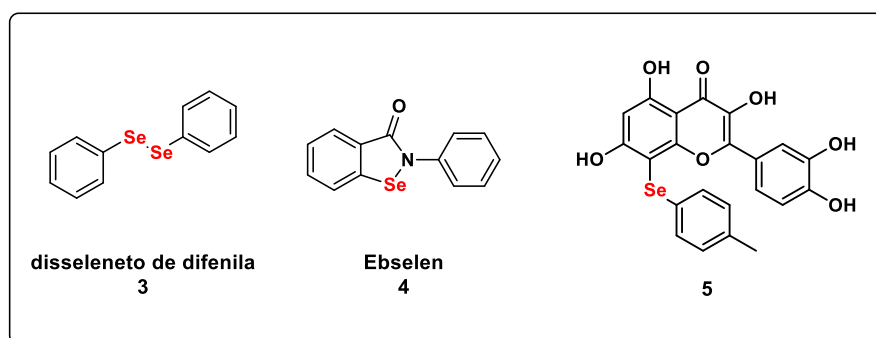


Figura 1. Estruturas de alguns compostos organosselênio com atividade antioxidante.

Compostos organossulfurados também se destacam, podendo formar uma linha de defesa bastante eficaz contra as espécies reativas de oxigênio, sendo conhecidos no tratamento de distúrbios patológicos induzidos pelo estresse oxidativo⁷ como é o caso da GSH **1** (Esquema 1) e do ácido lipóico **6** (Figura 2).⁸

Estudos sugerem que o ácido lipóico (antioxidante e anti-inflamatório) **6**, o qual possui dois átomos de enxofre, funcione como um bom neuroprotetor, atuando como agente antioxidante e anti-inflamatório, sendo capaz de mudar a regulação de genes ligados à sobrevivência celular, inflamação e estresse oxidativo. Novas pesquisas apoiam seu uso no tratamento auxiliar de muitas doenças, como diabetes, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, doenças autoimunes, câncer e AIDS.⁸

Outros exemplos de compostos que possuem o enxofre em sua estrutura apresentam atividades biológicas e farmacológicas como, por exemplo: a Penicilina **7**, que é um composto utilizado há décadas como antibiótico, o Erucin (antioxidante) **8**, o Sulforafano (anti-inflamatório) **9** e o Benzotiazol (anticâncer) **10**.⁹

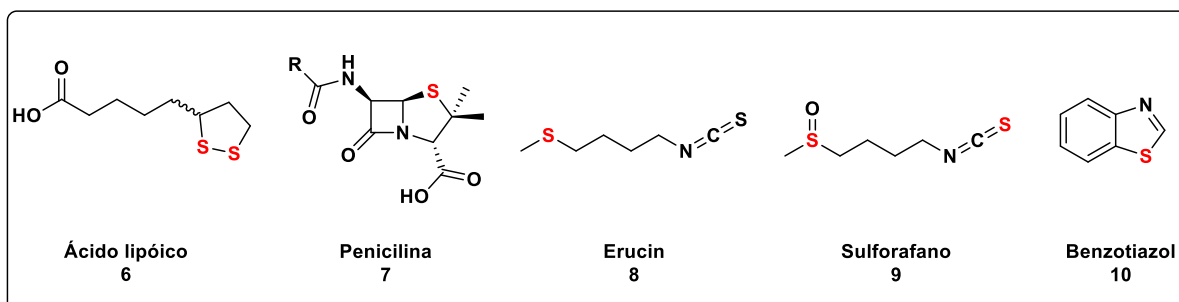


Figura 2: Compostos organossulfurados com atividades farmacológicas.

2.2. Hibridização molecular

Como estratégia para união desses núcleos utilizamos a hibridização molecular, que permite combinar propriedades bioativas de moléculas distintas para produção de uma nova estrutura molecular com menores efeitos colaterais e propriedades terapêuticas superiores às das moléculas precursoras isoladas. O produto resultante de uma síntese envolvendo essa abordagem é denominado híbrido molecular (HM).

Essa ferramenta pode ser utilizada para conferir maior seletividade, alterar atividades biológicas e as propriedades físico-químicas das moléculas, sendo empregada para a obtenção de novos fármacos com propriedades pré-definidas.^{10, 11}

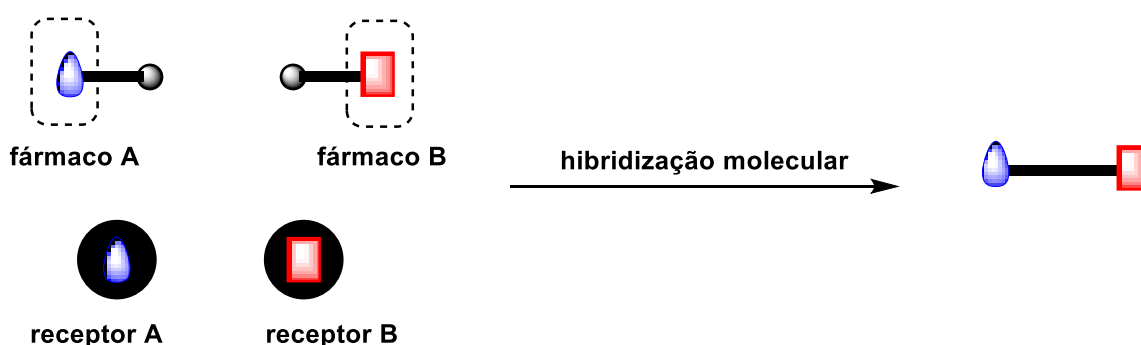


Figura 3. Esquema ilustrativo de hibridização molecular.

Neste sentido, a hibridização molecular tem sido amplamente utilizada para o desenvolvimento de novos compostos antioxidantes através da

conjugação de moléculas que apresentam diferentes mecanismos de ação antioxidantes, captadores de radicais livres,¹² que são especialmente úteis para tratar de doenças neurodegenerativas,¹³ se tornando uma estratégia promissora para encontrar novos tratamentos para doenças como: Alzheimer,¹⁴ câncer,¹⁵ e mal de Parkinson.¹⁷

2.3. Reações multicomponentes

As reações multicomponentes (RMCs) são consideradas um importante arsenal metodológico na química sintética e medicinal para síntese de novos compostos com alta complexidade. Essas reações têm sido empregadas estrategicamente em várias transformações sintéticas, onde os métodos clássicos geralmente envolvem muitas etapas e procedimentos.¹⁸

A abordagem RMCs parte de três ou mais reagentes para obtenção de um único produto final que possua todos ou a maior parte dos átomos envolvidos em sua síntese. Por meio disso, fornece altos rendimentos, economia atômica e energética, síntese em uma única etapa, tempo de reação reduzido, atuando como uma ferramenta para o planejamento de novas classes de moléculas com atividades biológicas pré-definidas, especialmente no processo de descoberta de medicamentos.^{18,19}

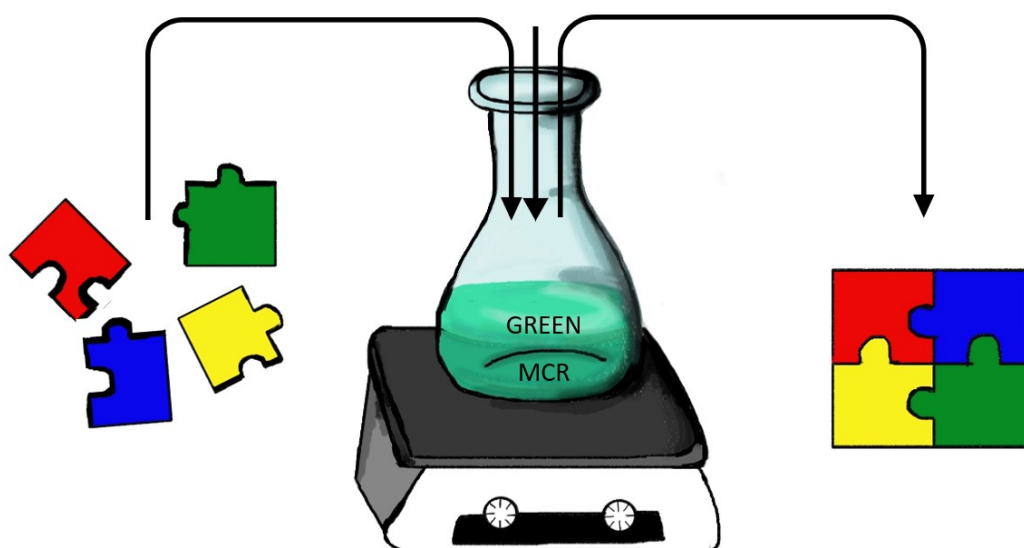
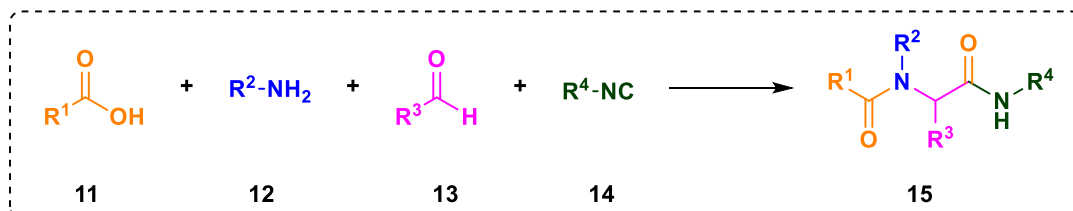


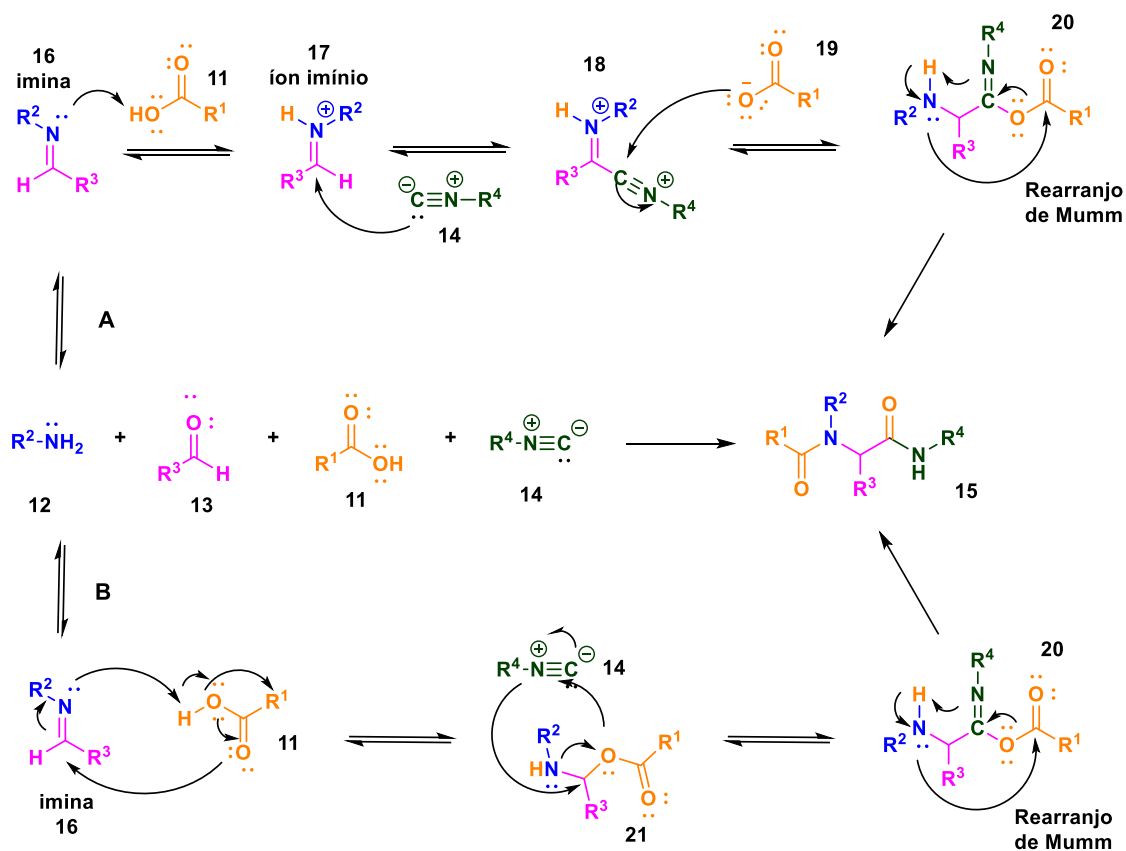
Figura 4. Esquema ilustrativo de Reação Multicomponente adaptado da referência 19.

2.4. Reação de Ugi 4-componentes (U-4CR)

Uma das reações que se destaca entre as reações multicomponentes é a Ugi 4-componentes (U-4CR), descoberta em 1959 por Ivar Karl Ugi, na qual a reação envolve um ácido carboxílico **11**, amina **12**, aldeído **13** e uma isonitrila **14** para formação de uma bis-amidas **15**, de estrutura semelhante a um bloco peptídico (Esquema 2).²⁰



Atualmente, o entendimento relacionado ao mecanismo de reação de Ugi 4-componetes é que ele pode prosseguir através de duas vias competitivas, ambas prevendo a formação de imina **16** como o primeiro intermediário.²⁰



Partindo da imina **16** que é formada pela condensação do aldeído **13** e de uma amina **12**, na via A, a imina **16** é protonada pelo ácido carboxílico **11** formando um íon imínio **17**, que reage com a isonitrila **14** gerando um terceiro intermediário **18**, que por sua vez, reage com o carboxilato **19** presente no meio reacional formando o composto **20** que sofre Rearranjo de Mumm formando a bis-amidas **15** de interesse.

Já pela via B, a imina **16** reage com o ácido carboxílico **11**, formando o intermediário **21**, que reage com a isonitrila **14** formando o mesmo composto **20** gerado pela primeira via, o qual sofrerá rearranjo formando o produto de Ugi U-4CR **15** como mostrado no Esquema 3.

A U-4CR possibilita a obtenção de compostos com alta complexidade estrutural com a uma alta convergência, característica das RMCs. Além de uma série de vantagens, a conciliação da hibridização molecular com as RMCs sendo uma ótima estratégia de conciliar o planejamento racional com a necessidade de uma maior agilidade para a preparação e variação estrutural dos compostos sintetizados.²¹

Os produtos de Ugi são exemplos de compostos que apresentam uma grande variedade de padrões de substituição que possuem aplicação na Química Medicinal. No exemplo abaixo tem-se híbridos moleculares, contendo grupos disseleto ou seleneto associados a outros núcleos bioativos, como indóis, triazóis e quinonas.²²

Esses compostos foram avaliados utilizando ensaios (DPF) agindo como captadores de radicais livres, quanto como miméticos da enzima GPx e mostraram uma excelente atividade antioxidante. A Figura 5 exemplifica os peptídeos **22** e **23** e tetrazóis **24** que foram preparados neste estudo.²³

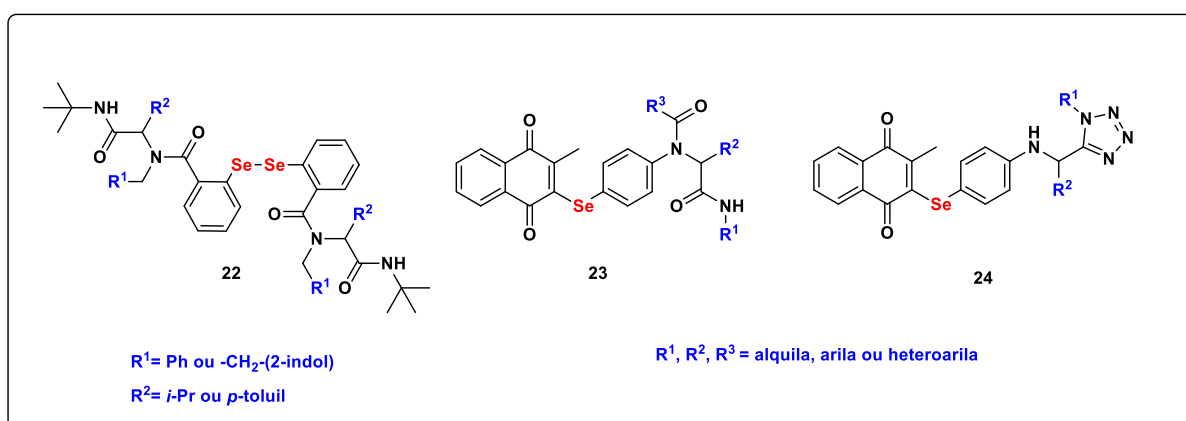


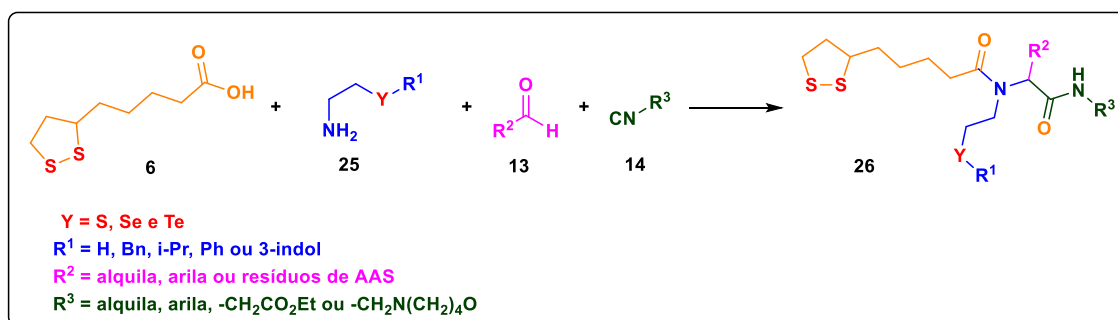
Figura 5. Estruturas gerais das classes de híbridos moleculares contendo selênio com atividade antioxidante, preparadas através da reação de Ugi.

Nesse sentido, nosso grupo vem se dedicando a preparação de híbridos moleculares derivados de β -calcogenaminas juntamente com compostos fenólicos. Como estratégia para a união desses núcleos utilizou-se a reação U-4CR, gerando compostos de alta complexidade com potencial atividade antioxidante.²⁴

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivo a síntese de uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/ácido lipóico (Grupo **26** e através da combinação das técnicas de hibridização molecular e reações multicomponentes, fixando o ácido lipóico **6** utilizando diferentes espécies de β -calcogenaminas **25**, aldeídos **13** e isonitrilas **14**, como mostra o Esquema 4.



Esquema 4: Esquema geral para reação de Ugi.

3.2. Objetivos específicos

- Síntese dos materiais de partida: β -calcogenaminas;
- Síntese, purificação de novas classes de híbridos moleculares peptóides β -calcogenamino/ácido lipóico através de reações Ugi (U-4CR), planejados como potenciais antioxidantes;
- Caracterização das moléculas através de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se, Espectrometria de Massa de Alta resolução (HRMS), Infravermelho (IR), ponto de fusão (P.F.), entre outros;
- Disponibilização dos compostos para realização de ensaios biológicos por grupos de pesquisa parceiros.

4. METODOLOGIA

4.1. Materiais e métodos

4.1.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados neste trabalho foram provenientes de fontes comerciais das marcas Aldrich, Neon e Synth. Os solventes THF para os dicalcogenetos de arila, acetato de etila, diclorometano e hexano para os processos de cromatografia de camada delgada (CCD), cromatografia de coluna (CC) e extrações líquido-líquido foram destilados previamente ao uso.

Para revelação das placas de CCD utilizou-se cabine de luz ultravioleta, iodo (o vapor de iodo combina-se com alguns compostos orgânicos resultando em pontos de coloração marrom avermelhado) e solução ácida de vanilina (esse método consiste em oxidar os compostos orgânicos sobre a superfície da placa, borrifando vanilina na CCD, que é então aquecida com o auxílio de um soprador térmico, dessa forma as substâncias orgânicas são oxidadas e reveladas como pontos coloridos).

4.1.2. Instrumentação

4.1.2.1. Síntese e Purificação

Os equipamentos (balanças, chapas de aquecimento, rotaevaporadores, câmara de luz ultravioleta, entre outros) e vidrarias que foram utilizados no projeto estão disponíveis no Laboratório de Síntese Multicomponentes, LaSiMC.

Para purificação de compostos as técnicas de extração líquido-líquido e coluna cromatográfica foram empregadas. A CC de vidro com fase estacionária composta por Sílica Gel (60 Å, 70-230 mesh) e fase móvel composta por uma mistura de hexano e acetato de etila em diferentes proporções. As placas de Sílica da técnica de CCD foram da marca Macherey-Nagel G/UV254.

4.1.2.2. Técnicas de caracterização

Para identificação e caracterização dos novos compostos, foram empregadas técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV), por ressonância magnética nuclear para os núcleos de hidrogênio, carbono e selênio (RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e determinação do ponto de fusão (P.F.).

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se foram obtidos nos espectrofotômetros de RMN Bruker AC 200 MHz e Varian AS-400 400 MHz, ambos localizados na Central de Análises do DQ-UFSC. Os espectros de EMAR foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF-29 Q II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME). Os espectros de IV foram obtidos a partir de um espectrômetro Bunker Alpha FT-IR. Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho de fusão Microquímica modelo APF-301.

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

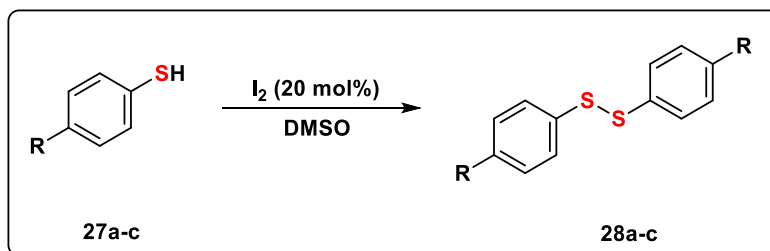
5.1. Síntese dos materiais de partida

5.1.1. Síntese dos dissulfetos (28a-c)

Os dissulfetos **28a-c** foram preparados de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.²⁵

Em um balão de uma boca com junta esmerilhada (125 ml) acoplado a um agitador magnético, adicionou-se o respectivo tiol **27a-c** (50 mmol), o iodo elementar (10 mmol, 1,269 g) e DMSO (50 mL) (Esquema 5). Após isso, o sistema reacional foi mantido sob agitação magnética em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi submetida a extração com hexano (150 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio (3 x 100 mL). Coletou-se a fase orgânica, que foi tratada com sulfato de sódio anidro e após filtração, o solvente orgânico foi removido através do rotaevaporador.

O produto bruto foi então solubilizado em hexano a quente, até que todo sólido fosse dissolvido. Deixou-se o sistema em repouso à temperatura ambiente por 24 horas ocasionando a formação de cristais, que foram filtrados, lavados com hexano a frio e secos em bomba de alto vácuo.



Esquema 5. Síntese dos dissulfetos **28a-c**.

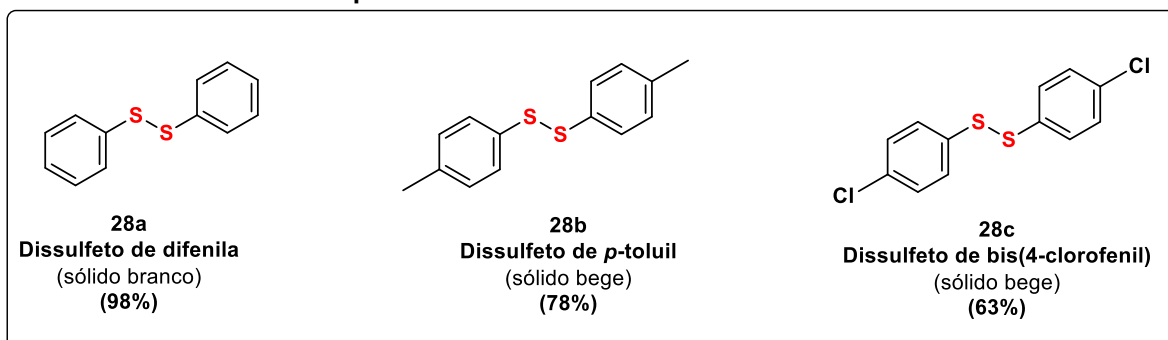


Figura 6. Variações de dissulfetos **28a-c**.

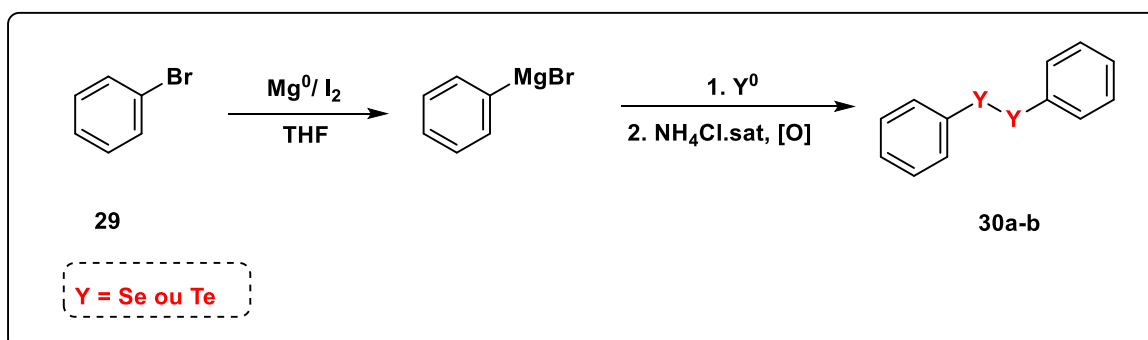
5.1.2. Síntese dos disselenetos e diteluretos (30a-b)

O disseleneto e o ditelureto de difenila **30a-b** também foram sintetizados através da metodologia descrita na literatura.²⁶

Em um balão de três bocas (250 mL) com junta esmerilhada, foram adicionadas raspas de magnésio (60 mmol, 1,458 g) junto com THF anidro (50 mL), o balão estava equipado com agitador magnético, condensador de refluxo e sistema purgador de nitrogênio. Com um funil de adição, adicionou-se lentamente ao sistema reacional uma solução de bromo benzeno **29** em THF 1M (50 mL).

Após o consumo completo do magnésio, realizou-se a adição do calcogênio elementar (50 mmol) em partes. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por uma hora. Posteriormente foram extraídos com acetato de etila (3 x 150 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução de cloreto de amônia. A fase orgânica foi isolada, tratada com sulfato de sódio anidro e após filtração, o solvente orgânico foi removido em rotaevaporador.

Solubilizaram-se os produtos brutos em hexano a quente até que todo sólido fosse dissolvido. Deixou-se o sistema em repouso no refrigerador até formaram-se cristais que foram filtrados, lavados com hexano a frio e secos em bomba de alto vácuo.



Esquema 6. Síntese do disseleneto e ditelureto de difenila **30a-b**.

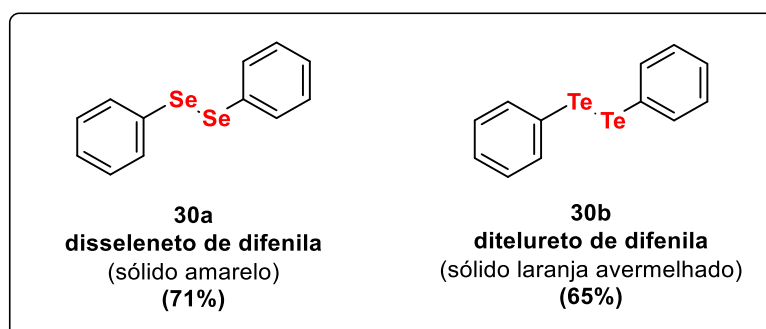


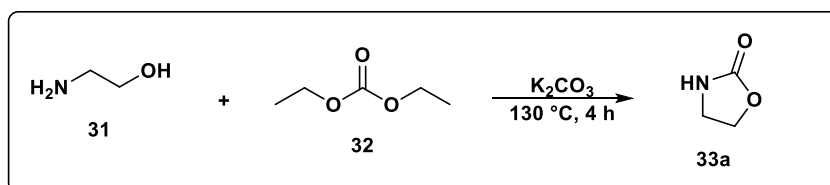
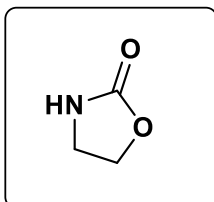
Figura 7. Disseleneto de difenila **30a** e ditelureto de difenila **30b**.

5.1.3. Síntese da 2-oxazolidinona **33a**

A 2-oxazolidinona **33** foi preparada de acordo com a metodologias descrita na literatura.²⁷

Em um balão de duas bocas (125 mL) com junta esmerilhada, acoplado com um agitador magnético e condensador de refluxo, adicionou-se a etanolamina **31** (30 mmol, 1,832 g), o carbonato de potássio (3 mmol, 0,415 g) e o dimetilcarbonato **32** (60 mmol, 7,088 g). Posteriormente, o sistema reacional foi posto em refluxo e mantido sob agitação magnética por um período de 4 h.

Após esse tempo, o sistema foi resfriado e lavado com uma solução 5 M de carbonato de sódio (15 mL), e então extraiu-se com diclorometano (4 x 50 mL). Posteriormente a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico removido em rota-evaporador. O produto bruto **33a** foi purificado por recristalização utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila, obtendo-a com um rendimento de 52% (Esquema 7).

Esquema 7. Síntese da 2-oxazolidinona **33a**.**2-oxazolidinona (33a):**^{27b}

Rendimento: 1,331 g (51%);

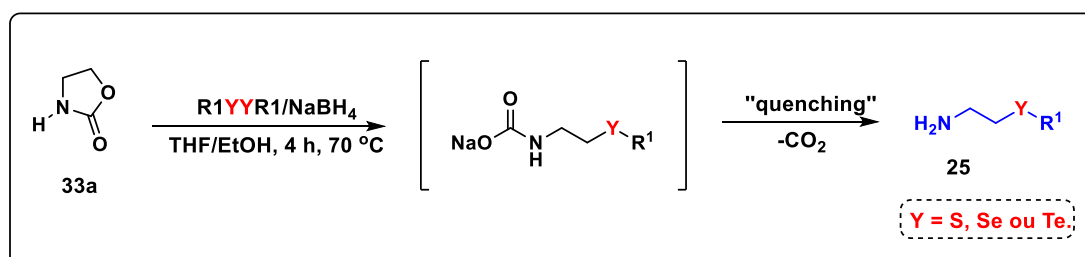
Sólido branco; PF: 81-83 °C (Lit. 87-89 °C);

5.1.4. Síntese das β -calcogenaminas 25

De posse da 2-oxazolidinona **33a**, realizou-se as reações de abertura para síntese das β -calcogenaminas através da metodologia elaborada pelo LaSiMC, como destaca o Esquema 12.²⁸ Em um balão de duas bocas previamente flambado e sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se a 2-oxazolidinona **33a** (30 mmol, 2,612 g) e o THF (5 mL).

Enquanto isso se preparou a segunda solução, na qual, uma mistura de dicalcogeneto (18 mmol) e de borohidreto de sódio (90 mmol, 3,405 g) em THF (60 mL), adicionou-se o etanol (18 mL, 95%) para formação dos íons calcogenolato de interesse. Rapidamente adicionou-se esta mistura à primeira solução e o sistema foi posto em refluxo por 4 h.

Após esse período o sistema foi resfriado e lavado com uma solução de carbonato de sódio saturada (3 x 20 mL), para então ser extraído com diclorometano (3 x 20 mL), depois a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado com o auxílio de rota-evaporador. A mistura foi então purificada por coluna cromatográfica em gel de sílica usando-se acetato de etila, hexano e trietilamina como eluentes.

Esquema 8. Síntese de β -calcogenaminas via reações de abertura descarboxilativa de anéis 2-oxazolidinona.

Na Figura 8, encontram-se as β -calcogenaminas **25a-e** sintetizadas e seus respectivos rendimentos.

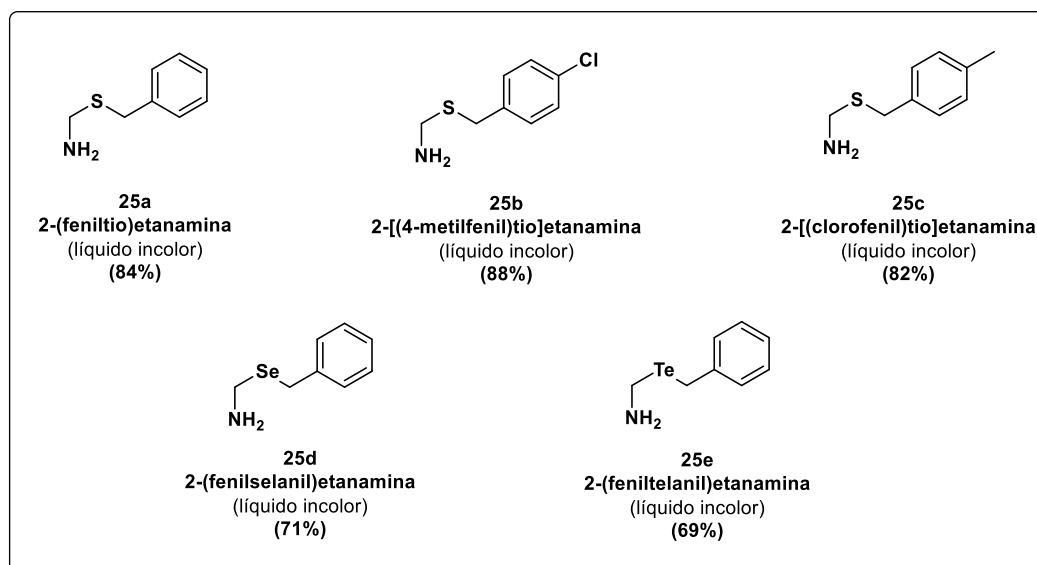


Figura 8. Variações de β -calcogenaminas 43a-e.

5.2. Síntese uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamina/ácido lipóico 26.

Na posse das β -calcogenaminas **25a-e** e do ácido lipóico **6**, foram então determinados os grupos de aldeídos **13** e das isonitrilas **14** a serem utilizados (Figura 9 e 10 respectivamente), todas de origem comercial, com exceção do aldeído do BHT que já havia sido sintetizado pelo grupo previamente.

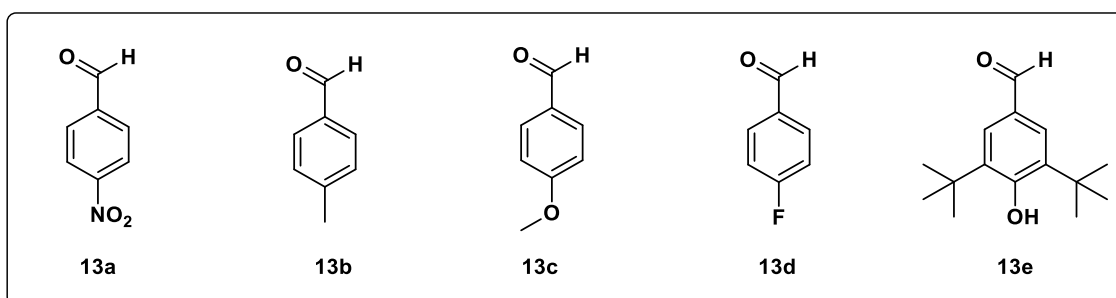


Figura 9: Grupo de aldeídos utilizados 13a-e.

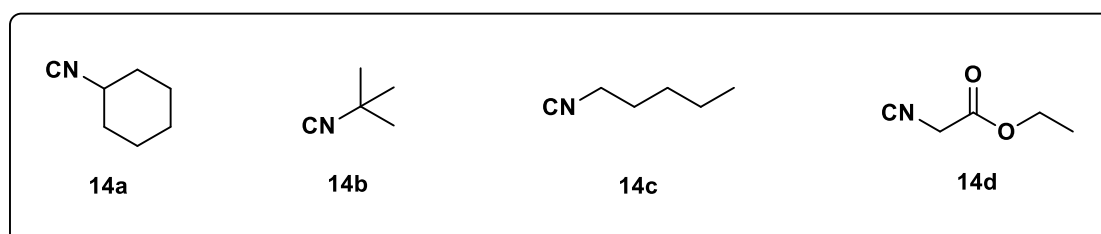
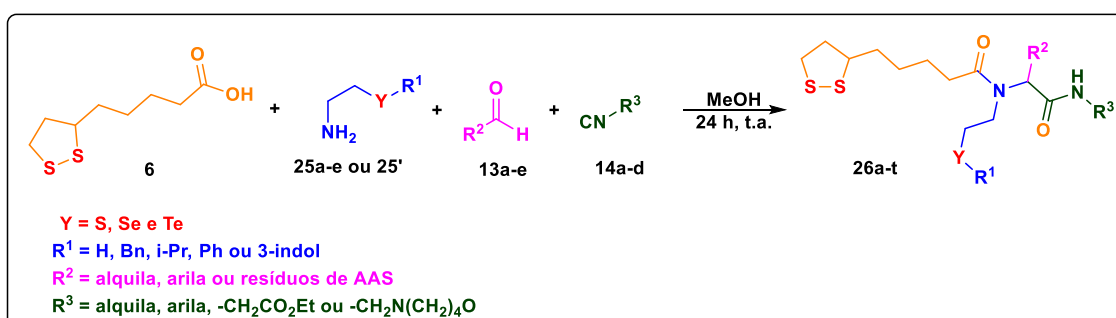


Figura 10: Grupo de isonitrilas utilizadas 14a-d.

Para a síntese da nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/ácido lipóico usou-se a adaptação de algumas metodologias²⁹(Esquema 9), em um tubo de ensaio adicionou-se ácido lipóico **6** (0,5 mmol), as isonitrilas **14a-d** (0,5 mmol), os aldeídos **13a-e** (0,5 mmol) e a respectiva β -calcogenamina **25a-e** (0,5 mmol), que foram solubilizados em metanol (6 mL). O sistema foi mantido sob agitação magnética por 24 horas em temperatura ambiente.

Posteriormente, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração para ser extraída com diclorometano (3 x 15 mL) e bicarbonato de sódio para neutralização do ácido lipóico. A fase orgânica é coletada, tratada com sulfato de sódio anidro e, após a filtração, o solvente orgânico é removido no rotaevaporador.

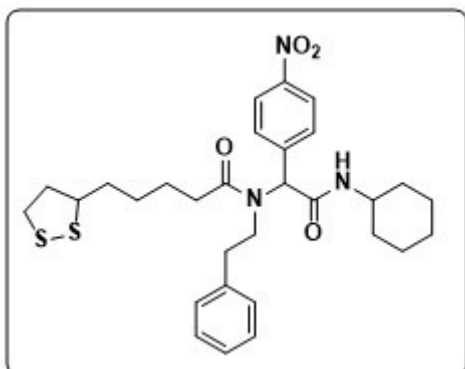
Todos os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando como eluentes misturas de hexano e acetato de etila em proporções variáveis, a depender da estrutura do híbrido a ser purificado.



Esquema 9. Síntese dos híbridos moleculares β -calcogenamina/ácido lipóico (Grupo **26**).

N-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-

fenetilpentanamida (26a):

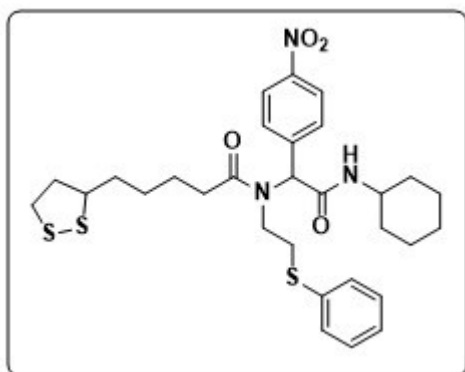


Rendimento: 0,1508 g (53%); Sólido branco;
 p.f: 168-170 °C. RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 – 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,68 – 3,49 (m, 3H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 1H),

2,51 – 2,29 (m, 4H), 2,00 – 1,85 (m, 3H), 1,67 (s, 8H), 1,47 – 1,33 (m, 4H), 1,17

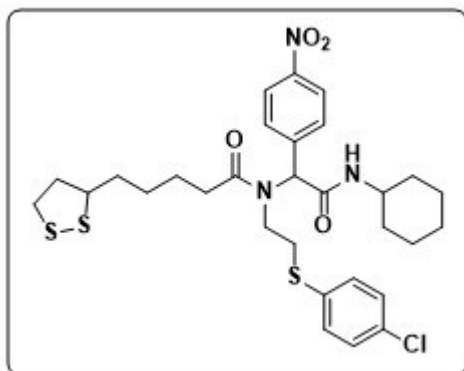
(s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,3; 168,0; 147,5; 143,3; 137,7; 129,5; 128,8; 128,6; 126,8; 123,8; 62,5; 56,4; 49,4; 48,7; 40,2; 38,5; 36,1; 34,7; 33,2; 32,7; 32,6; 29,0; 28,9; 25,4; 25,0; 24,7; IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3268, 3082, 2928, 1648, 1522, 1347, 1167, 849, 700, 499. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2$, 592,2274; encontrado, 592,2282.

***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltio)etil)pentanamida (26b):**



Rendimento: 0,1082 g (36%); sólido bege; p.f: 172-174 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,28 (s, 5H), 6,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 3,01 (td, $J = 11,7, 10,9, 5,7$ Hz, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,46 (dq, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 1,90 (dq, $J = 13,5, 6,9$ Hz, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 8H), 1,41 – 1,32 (m, 4H), 1,14 (q, $J = 13,2, 12,6$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,2; 167,9; 147,7; 142,7; 134,1; 131,4; 129,9; 129,3; 127,6; 123,9; 62,0; 56,5; 48,8; 46,8; 40,4; 38,6; 34,8; 33,6; 33,3; 33,0; 32,8; 29,0; 28,9; 25,5; 25,1; 24,8. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3443, 3280, 3064, 2926, 1649, 1520, 1344, 843, 737, 495. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_3$, 624,1995; encontrado, 624,1989.

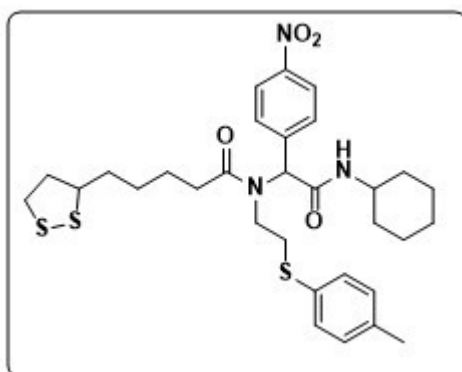
***N*-(2-((4-clorofenil)tio)etil)*N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-pentanamida (26c):**



Rendimento: 0,2254 g (71%); Sólido branco; p.f: 141-143 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,25 (s, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,61 – 3,39 (m, 3H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,50 – 2,45 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,66 (s, 8H), 1,46 – 1,30 (m, 4H), 1,14 (d, $J = 12,4$ Hz, 3H),

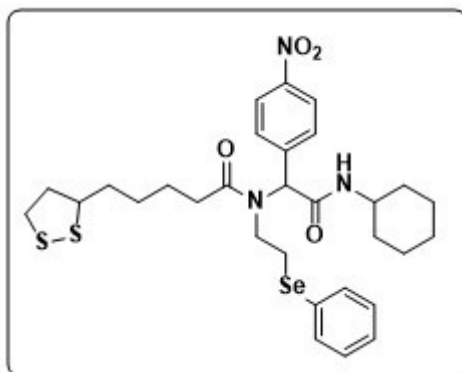
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,1; 167,8; 147,7; 142,7; 133,6; 132,7; 132,6; 129,8; 129,4; 123,9; 61,6; 56,4; 48,8; 46,6; 40,3; 38,6; 34,8; 34,7; 33,6; 33,7; 32,7; 29,0; 28,9; 25,5; 25,0; 24,8. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3263, 3086, 2926, 1647, 1420, 1250, 1094, 811, 502. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{NaO}_4\text{S}_3$, 658,1605; encontrado, 658,1610.

***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(*p*-toliltilio)etil)pentanamida (26d):**



Rendimento: 0,2430 g (79%); Sólido bege; p.f: 190-192 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,09 (s, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,65 – 3,39 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 4H), 1,66 (s, 8H), 1,44 – 1,27 (m, 3H), 1,21 – 1,08 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,1; 167,9; 147,6; 142,7; 137,8; 132,1; 130,7; 130,0; 129,9; 123,8; 61,7; 56,4; 48,7; 46,7; 40,9; 40,3; 38,8; 38,5; 34,7; 34,1; 33,2; 32,8; 28,9; 25,4; 25,0; 24,7; 21,1. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3285, 3063, 2927, 1649, 1525, 1347, 1153, 812, 705, 504. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_3$, 638,2151; encontrado, 638,2158.

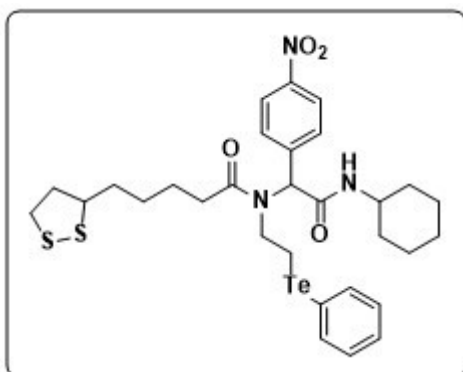
***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(fenilselanyl)etil)pentanamida (26e):**



Rendimento: 0,1525 g (47%); Sólido branco; p.f: 158-160 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,38 – 7,18 (m, 5H), 6,17 – 6,13 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 3,24 – 3,09 (m, 2H), 2,93 (td, $J = 12,1, 5,4$ Hz, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 2H), 2,20 – 2,14 (m, 2H), 1,93 – 1,85 (m, 3H), 1,72 – 1,57 (m, 8H), 1,41 – 1,29 (m, 4H), 1,20 – 1,06 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,1; 167,9; 147,6; 142,8; 140,0; 134,4; 129,9; 129,4; 128,1;

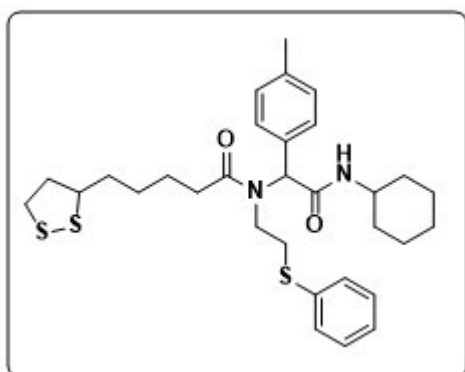
123,8; 61,4; 56,4; 48,7; 47,5; 40,3; 38,6; 34,7; 33,1; 32,8; 32,7; 29,0; 28,9; 26,4; 25,4; 25,0; 24,7. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 291,6. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3283, 3061, 2926, 1650, 1519, 1344, 1152, 861, 731. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2\text{Se}$, 672,1440; encontrado, 672,1439.

***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltelanil)etil)pentanamida (26f):**



Rendimento: 0,1258 g (36%); Sólido branco; p.f: 143-145 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,23 – 3,08 (m, 3H), 2,89 (td, $J = 12,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 2H), 2,16 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 3H), 1,71 – 1,55 (m, 8H), 1,39 – 1,28 (m, 4H), 1,18 – 1,07 (m, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 173,9; 167,9; 147,5; 142,9; 139,9; 134,4; 129,8; 129,5; 128,6; 123,8; 61,3; 56,4; 49,8; 48,7; 40,3; 38,6; 34,7; 33,1; 32,8; 32,7; 28,9; 25,4; 25,0; 24,7; 6,6. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3282, 3059, 2925, 1650, 1518, 1343, 1151, 859, 735. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}_2\text{Te}$, 722,1333; encontrado, 722,1334.

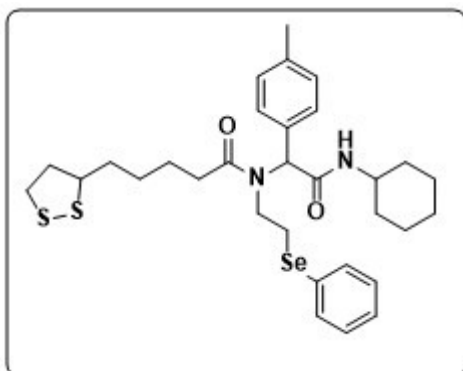
***N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltio)etil)pentanamida (26g):**



Rendimento: 0,1910 g (67%); Sólido branco; p.f: 170-172 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,29 – 7,16 (m, 7H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,96 – 5,84 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,83 (dd, $J = 15,8, 11,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,70 – 1,52 (m, 8H), 1,38 – 1,24 (m, 4H), 1,15 – 0,98 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,6; 168,9; 138,4; 134,5; 132,2; 130,8; 129,6; 129,4; 128,9; 126,9; 61,4; 56,3;

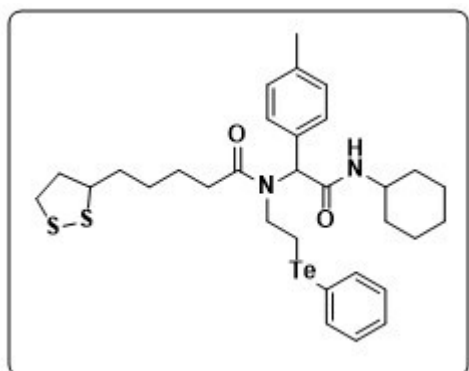
48,5; 45,8; 40,2; 38,4; 34,7; 34,6; 33,3; 33,1; 32,7; 28,9; 25,4; 25,0; 24,8; 24,7; 21,2. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3277, 3079, 2928, 1649, 1416, 1251, 1154, 956, 693, 504. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_3$, 593,2301; encontrado, 593,2300.

***N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(fenilselanyl)etil)pentanamida (26h):**



Rendimento: 0,1761 g (57%); Sólido bege; p.f: 171-173 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,83 – 5,78 (m, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,79 (td, $J = 12,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (td, $J = 12,2, 5,2$ Hz, 1H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,69 – 1,53 (m, 7H), 1,37 – 1,24 (m, 4H), 1,15 – 1,00 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,5; 169,0; 138,4; 134,0; 132,3; 129,6; 129,4; 129,1; 128,3; 127,6; 61,4; 56,4; 48,6; 46,8; 40,2; 38,5; 34,7; 33,2; 32,8; 28,9; 26,5; 25,5; 25,1; 25,0; 24,8; 24,8; 21,2. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 289,23, 280,05. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3279, 3055, 2927, 1649, 1414, 1252, 1148, 1022, 737, 556. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2\text{Se}$, 641,1746; encontrado, 641,1746.

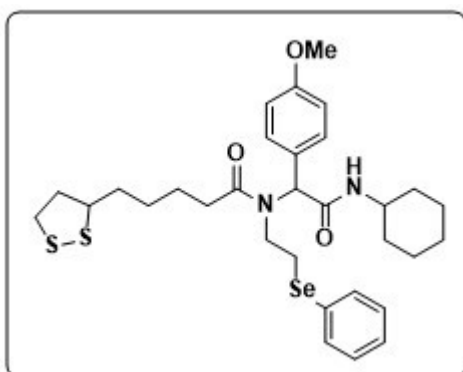
***N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltelanyl)etil)pentanamida (26i):**



Rendimento: 0,2438 g (73%); Sólido branco; p.f: 150-152 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 4H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,90 – 5,85 (m, 1H), 5,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,68 – 3,49 (m, 3H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,78 (td, $J = 12,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 3H), 1,68 – 1,52 (m, 7H), 1,37 – 1,24

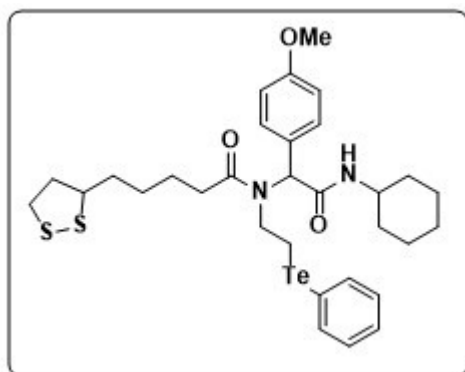
(m, 4H), 1,16 – 1,00 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,3; 168,9; 139,6; 138,3; 132,4; 129,6; 129,3; 129,2; 128,2; 110,0; 61,4; 56,4; 48,9; 48,5; 40,2; 38,5; 34,7; 34,7; 33,1; 32,8; 28,9; 25,8; 25,0; 24,8; 24,7; 21,2; 7,1. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3280, 3073, 2926, 1649, 1412, 1253, 1144, 1018, 731, 553. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2\text{Te}$, 691,1640; encontrado, 691,1648.

***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(fenilselanyl)etil)pentanamida (26j):**



Rendimento: 0,2061 g (65%); Sólido branco; p.f: 165-167 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 5H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,79 (td, $J = 12,3, 4,9$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 12,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,26 (td, $J = 12,2, 5,2$ Hz, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 3H), 1,69 – 1,53 (m, 8H), 1,35 – 1,28 (m, 3H), 1,13 – 1,00 (m, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 173,6; 169,1; 159,8; 134,1; 131,0; 129,2; 128,4; 127,8; 127,3; 114,4; 61,1; 56,5; 55,4; 48,6; 46,7; 40,3; 38,6; 34,8; 33,2; 32,9; 29,0; 26,6; 25,6; 25,1; 24,9; 24,8. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 289,7. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3286, 3078, 2930, 1649, 1515, 1414, 1256, 1033, 735, 559. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2\text{Se}$, 657,1695; encontrado, 657,1695.

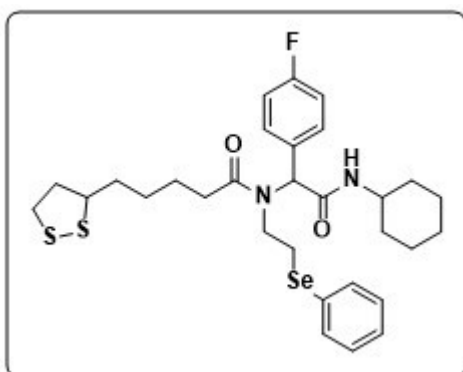
***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltelanyl)etil)pentanamida (26k):**



Rendimento: 0,2189 g (64%); Sólido bege; p.f: 152-154 °C. RMN de ^1H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,38 – 7,13 (m, 5H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 – 3,45 (m, 3H), 3,23 –

3,07 (m, 2H), 2,79 (td, $J = 11,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 1H), 2,33 – 2,15 (m, 1H), 2,07 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 4H), 1,74 – 1,51 (m, 7H), 1,43 – 1,24 (m, 4H), 1,09 (q, $J = 10,8$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 173,4; 169,1; 159,7; 139,7; 130,9; 129,4; 128,3; 127,4; 114,4; 110,0; 61,1; 56,5; 55,4; 48,9; 48,6; 40,3; 38,6; 34,8; 34,8; 33,2; 32,9; 29,0; 25,6; 25,1; 25,1; 24,9; 7,2. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3287, 3070, 2927, 1648, 1513, 1412, 1252, 1034, 731, 556. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2\text{Te}$, 707,1589; encontrado, 707,1594.

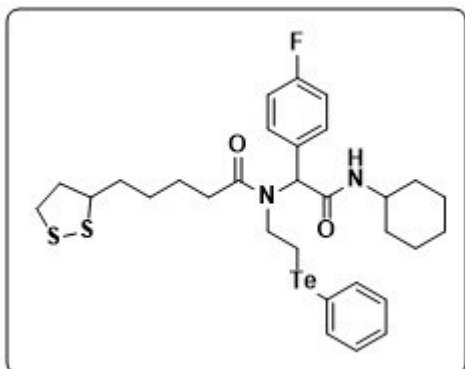
***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(fenilselanyl)etil)pentanamida (26l):**



Rendimento: 0,0839 g (27%); Sólido branco; p.f: 169-171 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 5H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 3H),

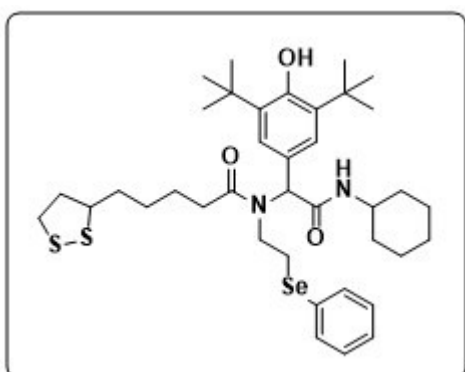
3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 3H), 2,83 (td, $J = 12,2, 5,1$ Hz, 1H), 2,46 (dq, $J = 12,5, 6,3$ Hz, 1H), 2,29 (td, $J = 12,1, 5,2$ Hz, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 4H), 1,69 – 1,56 (m, 5H), 1,38 – 1,29 (m, 3H), 1,15 – 1,05 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,8; 168,7; 162,7 (d, $J = 249,6$ Hz); 134,3; 131,3 (d, $J = 7,5$ Hz); 131,2; 129,3; 128,2; 127,9; 116,0 (d, $J = 21,4$ Hz); 60,9; 56,5; 48,7; 46,9; 40,3; 38,6; 34,8; 34,8; 33,3; 32,9; 29,0; 29,0; 26,5; 25,5; 25,1; 24,8. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 290,8. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3274, 3090, 2933, 1650, 1510, 1415, 1222, 852, 743, 556. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2\text{Se}$, 645,1495; encontrado, 645,1492.

***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltelanil)etil)pentanamida (26m):**



Rendimento: 0,1680 g (50%); Sólido branco; p.f: 147-149 °C. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,88 – 5,77 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 3H), 3,22 – 3,07 (m, 2H), 2,81 (td, $J = 12,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,45 (dq, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 1H), 2,23 (td, $J = 11,8, 4,1$ Hz, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 3H), 1,68 – 1,54 (m, 7H), 1,36 – 1,25 (m, 3H), 1,17 – 1,02 (m, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,6; 168,7; 162,6 (d, $J = 248,7$ Hz); 153,2; 139,8; 131,3 (d, $J = 7,7$ Hz); 129,4; 128,5; 115,9 (d, $J = 21,3$ Hz); 109,9; 60,8; 56,5; 49,1; 48,6; 40,3; 38,6; 34,8; 33,2; 32,9; 29,0; 25,5; 25,1; 25,0; 24,8; 24,8; 7,0, IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3276, 3089, 2932, 1650, 1509, 1413, 1220, 849, 735, 552, HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2\text{Te}$, 695,1389; encontrado, 695,1397.

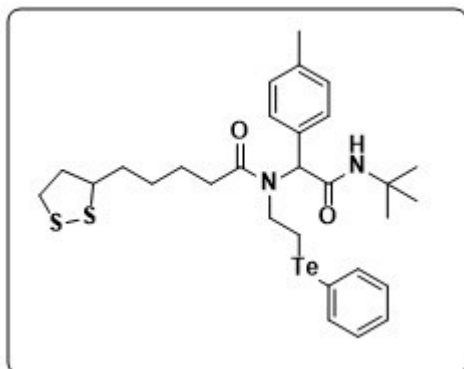
***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(fenilselanyl)etil)pentanamida (26n):**



Rendimento: 0,1977 g (54%); Sólido bege; p.f: 166-168 °C. RMN de ^1H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,04 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,99 – 3,72 (m, 1H), 3,66 – 3,38 (m, 2H), 3,29 – 3,05 (m, 2H), 2,87 – 2,68 (m, 1H), 2,54 – 2,29 (m, 2H), 2,25 – 1,81 (m, 6H), 1,76 – 1,56 (m, 7H), 1,41 (s, 18H), 1,38 – 1,25 (m, 3H), 1,23 – 0,99 (m, 4H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173,5; 169,2; 154,2; 136,6; 133,5; 129,2; 128,7; 127,5; 126,6; 125,8; 61,7; 56,4; 48,5; 46,4; 40,3; 38,5; 34,8; 34,5; 33,3; 33,0; 32,7; 30,3; 29,0; 26,3; 25,5; 25,0; 24,8; 24,8. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 285,0, 275,9. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3626, 3271,

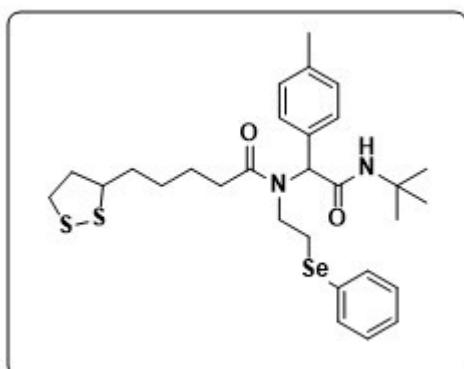
3075, 2930, 1646, 1434, 1232, 889, 733, 460. HRMS (Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{38}H_{57}N_2O_3S_2Se$, 733,2972; encontrado, 733,2969.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(fenilselani)etil)pentanamida (26o):**



Rendimento: 0,1480 g (50%); Sólido amarelo; p.f: 126-128 °C. RMN de 1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,44 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,73 (td, J = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,67 – 1,50 (m, 5H), 1,31 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173,4; 169,2; 138,4; 134,1; 132,5; 129,6; 129,5; 129,1; 128,3; 127,6; 61,6; 56,4; 51,5; 46,6; 40,2; 38,5; 34,7; 33,1; 28,9; 28,6; 26,5; 24,9; 21,2. RMN de ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$) δ 290,3, 280,5. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3280, 3072, 2929, 1674, 1449, 1222, 1022, 730, 505. HRMS (Q-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calculado para $C_{29}H_{40}N_2NaO_2S_2Se$, 615,1589; encontrado, 615,1601.

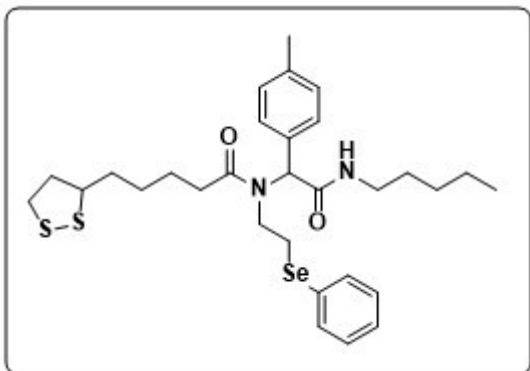
***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-*N*-(2-(feniltelani)etil)pentanamida (26p):**



Rendimento: 0,0642 g (20%); Óleo marrom. RMN de 1H (200 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,66 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,35 – 7,15 (m, 5H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,67 – 3,45 (m, 3H), 3,24 – 3,07 (m, 2H), 2,74 (td, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 2,54 – 2,40 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 – 1,97 (m, 3H), 1,95 – 1,79 (m, 3H), 1,70 – 1,50 (m, 4H), 1,31 (s, 9H). RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ 173,5; 169,3; 139,8; 138,5; 132,7; 129,8; 129,5; 129,4; 128,3; 110,1; 61,8; 56,6; 51,6; 49,0; 40,4; 38,6; 34,9; 33,2; 29,1; 28,7; 25,1; 21,3; 7,3. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3424, 3268, 2926, 1631, 1451, 1224, 1019, 730, 506. HRMS (Q-

TOF) m/z: $[M+Na]^+$ calculado para $C_{29}H_{40}N_2NaO_2S_2Te$, 665,1483; encontrado, 665,1479.

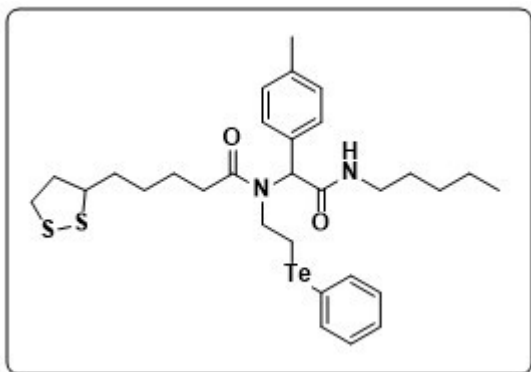
5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-(2-oxo-2-(pentilamino)-1-(p-tolil)etil)-N-(2-(fenilselani)etil)pentanamida (26q):



Rendimento: 0,1394 g (46%); Sólido bege; p.f: 88-90 °C. RMN de 1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,32 – 7,20 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,12 – 6,07 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m,

3H), 2,77 (td, $J = 12,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (td, $J = 12,2, 5,2$ Hz, 1H), 2,14 – 1,98 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 3H), 1,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,33 – 1,18 (m, 6H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173,5; 169,8; 138,4; 134,0; 132,2; 129,6; 129,4; 129,1; 128,3; 127,6; 61,4; 56,4; 46,7; 40,2; 39,6; 38,5; 34,7; 33,1; 29,0; 28,9; 28,9; 26,5; 24,9; 22,2; 21,2; 14,0. RMN de ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$) δ 289,3, 280,8. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3271, 3076, 2927, 1674, 1452, 1294, 1138, 1022, 731, 505. HRMS (Q-TOF) m/z: $[M+Na]^+$ calculado para $C_{30}H_{42}N_2NaO_2S_2Se$, 629,1746; encontrado, 629,1749.

5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-(2-oxo-2-(pentilamino)-1-(p-tolil)etil)-N-(2-(feniltelani)etil)pentanamida (26r):

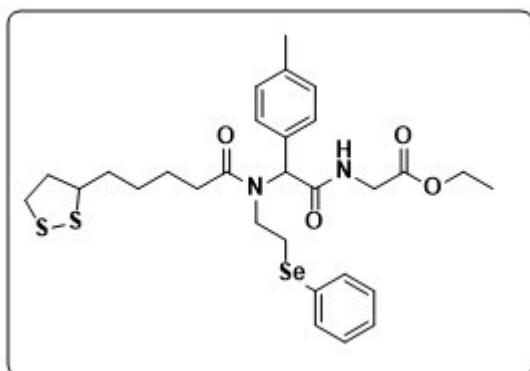


Rendimento: 0,0984 g (30%); Óleo marrom. RMN de 1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,84 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,29 – 3,08 (m, 4H), 2,77 (td, $J = 12,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,45

(dq, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (td, $J = 12,1, 5,0$ Hz, 1H), 2,11 –

2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 3H), 1,47 – 1,41 (m, 2H), 1,32 – 1,20 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,4; 169,9; 139,7; 138,5; 132,4; 129,7; 129,5; 129,4; 128,3; 110,1; 61,7; 56,5; 49,1; 40,3; 39,7; 38,6; 34,8; 33,2; 29,1; 29,1; 29,0; 25,1; 22,3; 21,3; 14,1; 7,2, IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3310, 2928, 1646, 1415, 1259, 1146, 1019, 733, 454. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2\text{Te}$ 679,1640; encontrado, 679,1644.

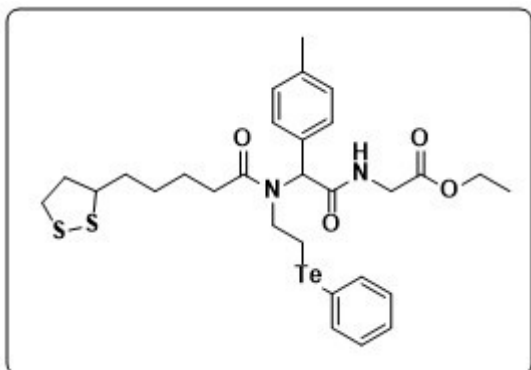
Ethil(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-(2-(fenilselanil)etil)pentanamido)-2-(*p*-tolil)acetil)glicinato (26s):



Rendimento: 0,0622 g (20%); Óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 5H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,37 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,20 – 4,13 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,97 – 3,89 (m, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H),

2,75 (td, $J = 12,0, 5,1$ Hz, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 3H), 1,89 (dq, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 1H), 1,66 – 1,56 (m, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 0,89 – 0,82 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,7; 170,2; 169,6; 138,8; 134,1; 131,7; 129,8; 129,7; 129,2; 128,3; 127,8; 61,7; 61,5; 56,5; 46,9; 41,6; 40,3; 38,6; 34,8; 33,2; 29,0; 26,5; 25,0; 21,3; 14,2. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ 289,6, 265,2. IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3311, 2930, 1687, 1514, 1412, 1196, 1023, 737, 470. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Se}$, 645,1331, encontrado, 645,1339.

Etil(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-(2-(feniltelani)etil)pentanamido)-2-(p-tolil)acetil)glicinato (26t):



Rendimento: 0,0940 g (28%); Óleo marrom. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 6,48 – 6,42 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,22 – 4,06 (m, 3H), 4,04 – 4,01 (m, 1H), 3,95 – 3,88 (m,

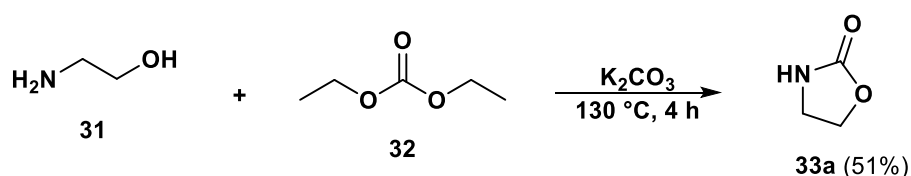
1H), 3,63 – 3,49 (m, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 1H), 2,75 (td, $J = 12,1, 5,2$ Hz, 1H), 2,44 (dq, $J = 12,7, 6,3$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (td, $J = 12,1, 5,9$ Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 183,4; 173,5; 170,2; 139,6; 138,6; 131,8; 129,7; 129,6; 129,3; 128,3; 110,0; 61,4; 60,4; 56,5; 49,1; 41,5; 40,3; 38,5; 34,7; 33,1; 28,9; 24,9; 21,2; 14,2; 7,0, IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3310, 2929, 1662, 1434, 1197, 1019, 733, 453. HRMS (Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2\text{Te}$, 695,1225, encontrado, 695,1220.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1. Síntese dos materiais de partida

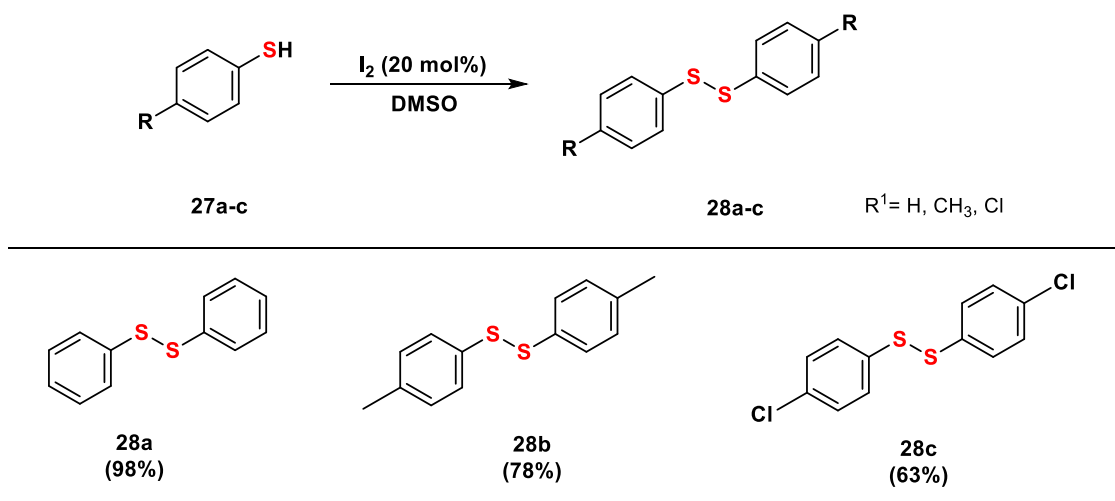
Para síntese da nova classe de híbridos moleculares com propriedades pré-definidas deste trabalho, utilizou-se matérias primas disponíveis comercialmente. Mas como rota de redução de gastos, a 2-oxazolidinona,²⁷ e os dissulfetos,²⁵ disselenetos e diteluretos²⁶ foram preparados seguindo metodologias descritas na literatura para que seja possível a síntese das β -calcogenaminas.²⁸

Inicialmente, para a síntese da 2-oxazolidinona, foi utilizada uma metodologia de ciclização de β -aminoalcoóis,²⁷ onde parte-se da etanolamina **31** e do dietilcarbonato **32** e o carbonato de cálcio (usado em quantidade catalítica), é possível obter a 2-oxazolidinona **33a** com rendimento de 51%



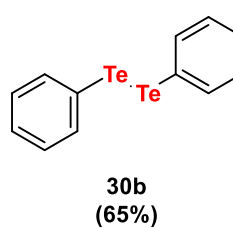
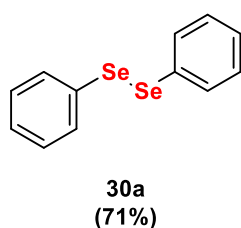
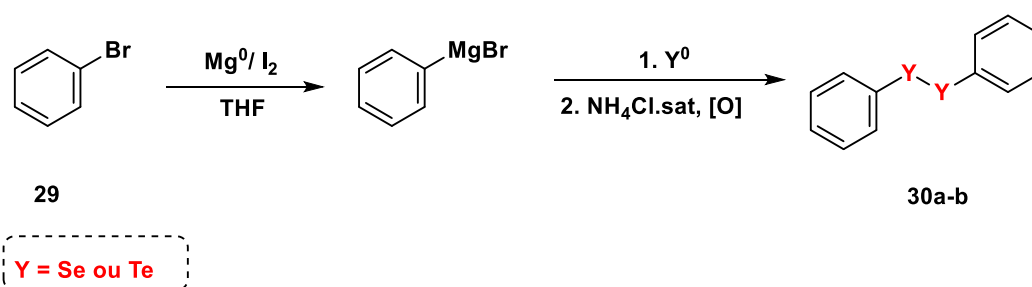
Esquema 10: Preparação e rendimento da 2-oxazolidinona.

A síntese dos dissulfetos **28a-c** foi realizada através da metodologia descrita na literatura,²⁵ na qual, ocorre a oxidação do respectivo tiol por DMSO, catalisada por iodo molecular. Ao final tem-se três dissulfetos com rendimentos de 63 a 98%, conforme o esquema abaixo



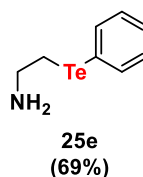
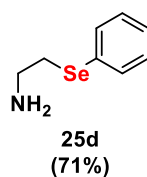
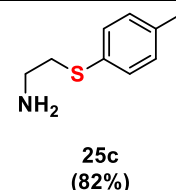
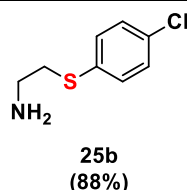
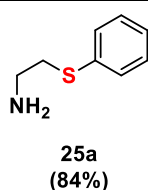
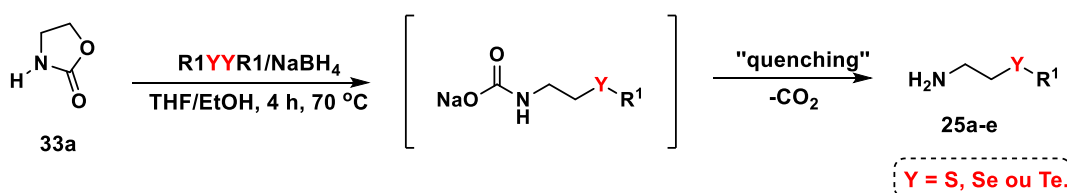
Esquema 11: Preparação e rendimentos dos dissulfetos.

Em seguida realizou-se a síntese do disseleneto **30a** e ditelureto **30b** de difenila via reação de Grignard, de acordo com a literatura²⁶. O bromo benzeno reage com o magnésio em THF para formar o reagente de Grignard, após isso o respectivo calcogênio é adicionado. Na próxima etapa ocorre a oxidação do intermediário calcogenol gerado. Ao final, obteve-se bom rendimentos, 71% de disseleneto de difenila e 65% de ditelureto de difenila



Esquema 12: Preparação e rendimentos do disseleneto e ditelureto de difenila.

De posse da 2-oxazolidinona e dos dicalcogenetos, foi possível realizar a síntese das β -calcogenaminas, conforme a literatura.²⁸



Esquema 13: Preparação e rendimentos das β -calcogenaminas.

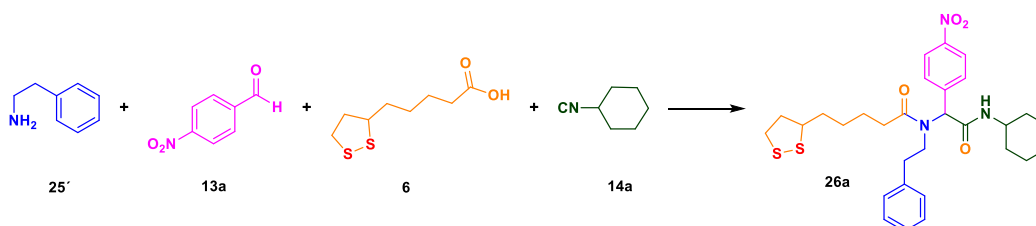
Essa metodologia foi desenvolvida recentemente no LaSiMC e envolve abertura do anel 2-oxazolidinona por ânions calcogenolato, seguido de uma descaboxilização, como mostra no esquema a baixo. Com isso, foi possível sintetizar cinco β -calcogenaminas **25a-e** com rendimentos de 69 a 88%.

6.2. Reações de Ugi (U-4CR) (Grupo 26)

Na posse de todos os materiais de partida, buscou-se então determinar a melhor condição reacional para a reação de Ugi 4-componentes para a síntese da nova classe de híbridos moléculas β -calcogenamino/ácido lipóico, baseando-se em algumas metodologias descritas na literatura.²⁹

Para isso, utilizou-se a feniletilamina **25'**, *p*-nitrobenzaldeído **13a**, ácido lipóico **6** e a ciclo-hexil isonitrila **14a** como substratos padrão. Foram investigados alguns parâmetros de reação tais como: solventes, tempo e temperatura. Os resultados destes estudos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização reacional para síntese dos híbridos do **Grupo 26**.^a



Linha	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
1	Metanol	24	t.a.	53
2 ^c	Metanol	4h + 20 h	t.a.	46
3 ^d	Metanol	15 min + 23:45 min	t.a./50	38

^a Reação realizada utilizando 0,5 mmol dos reagentes **25'**, **13a**, **6** e **14a** em 6 mL de solvente durante 24 h. ^b Rendimento do produto **26a** isolado. ^c Reação realizada utilizando 0,5 mmol dos reagentes **25'** e **13a** em 6 mL de metanol, durante 4 h, seguido da adição de 0,5 mmol dos reagentes **6** e **14a** por mais 20 h reacionais. ^d Reação realizada utilizando 0,5 mmol dos reagentes **25'** e **13a** em 6 mL de metanol, durante 15 minutos à temperatura ambiente, seguido da adição de 0,5 mmol dos reagentes **6** e **14a** por mais 23:45 h reacionais sob aquecimento de 50 °C.

Primeiramente solubilizou-se dentro de um tubo de ensaio 0,5 mmol dos reagentes feniletilamina **25'** e, *p*-nitrobenzaldeído **13a** em metanol (6,0 mL) e, posteriormente, adicionou-se 0,5 mmol do ácido lipóico **6** e da ciclohexil

isonitrila **14a**. Esta mistura reacional foi mantida sob agitação durante um período de 24 h à temperatura ambiente, obtendo-se o produto desejado N-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)-N-fenetilpentanamida **26a** com um rendimento de 53% (Tabela 1, linha 1).

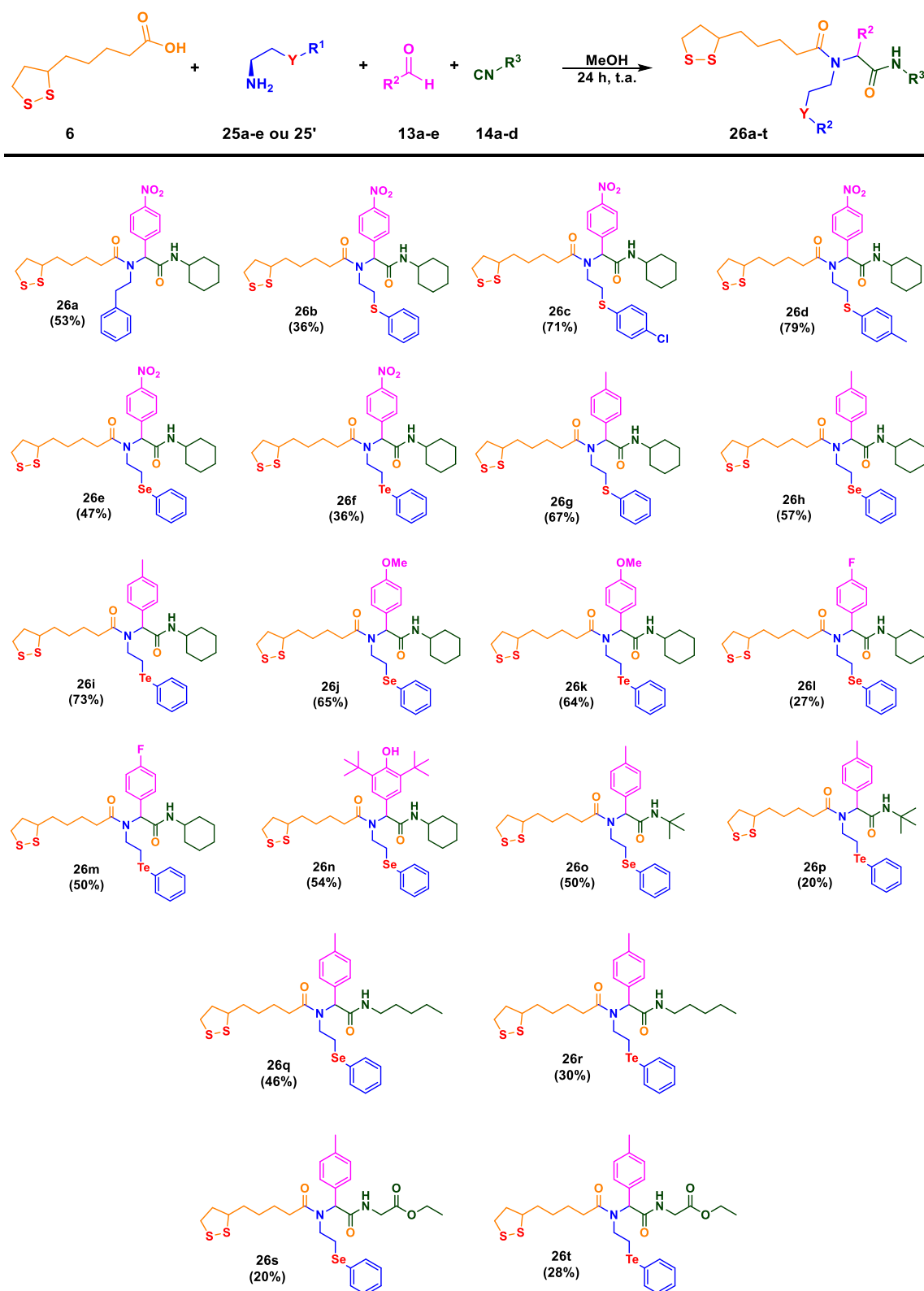
Posteriormente, realizou-se mais dois testes para a otimização reacional. O primeiro consistiu em reagir a feniletilamina **25'** e o *p*-nitrobenzaldeído **13a** em metanol durante 4 h a temperatura ambiente, para formação do intermediário imínico correspondente. Posteriormente adicionou-se os demais reagentes **6** e **14a** e manteve-se a reação sob agitação por mais 20 h, sendo possível a obtenção do produto **26a** com rendimento de 46% (Tabela 1, linha 2).

O segundo teste consistiu em reproduzir a condição apresentada na linha 2, contudo diminuiu-se o tempo de reação dos compostos **25'** e **13a** em metanol para 15 minutos a temperatura ambiente para verificar a formação do respectivo intermediário imínico e posteriormente adiciona-se os reagentes **6** e **14a**, mantendo a reação sob aquecimento de 50 °C por mais 23 horas e 45 minutos, o que demonstrou não ter efeito significativo em termos de rendimento do produto **26a** (Tabela 1, linha 3).

Através dos estudos descritos acima, foi possível padronizar as reações de síntese de uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamina/ácido lipóico com a reação de otimização que se mostrou mais eficaz (Tabela 1, linha 1), na qual, adiciona-se todos os reagentes, **25'**, **13a**, **6** e **14a**, em metanol, sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente e obteve-se o produto desejado **26a**.

Com o intuito de estudar a eficiência da metodologia para a síntese dos híbridos moleculares β -calcogenamina/ácido lipóico (Grupo **26**), fixou-se o ácido lipóico **6** e variou-se, as aminas β -calcogenaminas **25a-e** e feniletialmina **25'**, os aldeídos **13a-e** e as isonitrilas **14a-d**, sob a melhor condição reacional otimizada anteriormente.

Os resultados estão compilados na Tabela 2, na qual se observa a variedade de produtos híbridos moleculares **26a-t**, obtidos a partir dessa metodologia. Vale destacar que esses 20 compostos da classe dos híbridos moleculares β -calcogenamino/ácido lipóico (Grupo **26**) são inéditos na literatura.

Tabela 2. Variabilidade da síntese dos híbridos moleculares Grupo 26.^a

^a Reação realizada utilizando 0,5 mmol dos reagentes **6**, **25'/25a-e**, **13a-e**, e **14a-d** em 6 mL de metanol durante 24 h. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica

Para síntese das moléculas **26a-26f** primeiramente fixou-se o ácido lipóico **6**, o *p*-nitrobenzaldeído **13a**, e a ciclohexil isonitrila **14a** e variou-se as espécies de aminas **25'/25a-e** (feniletilamina e β -calcogenaminas com enxofre, selênio e telúrio como mostrado na Tabela 2), permitindo a formação de 6 novos híbridos com rendimentos moderados a ótimos (36-79%).

Nas moléculas **26g-26i**, **26j-26k**, **26l-26m** e **26n** fixaram-se o ácido lipóico **6**, e a ciclohexil isonitrila **14a** e variou-se respectivamente os aldeídos *p*-tolualdeído **13b**, anisaldeído **13c**, *p*-fluorbenzaldeído **13d** e o aldeído do BHT **13e** assim como as espécies de β -calcogenaminas com enxofre **25a**, selênio **25d** e telúrio **25e** que através da reação de Ugi (U-4CR), possibilitou bons rendimentos (27-73%).

Verificou-se também nas moléculas **26o-26p**, **26q-26r** e **26s-26t** a utilização isonitrilas de cadeia alifática e derivada do acetato. Então com isso fixou-se o ácido lipóico **6** e o tolualdeído **13b**, e variou-se as β -calcogenaminas com selênio **25d** e telúrio **25e** e as isonitrilas 2-isociano-2-metilpropano **14b**, 1-isocianopentano **14c** e etil 2-isocianoacetato **14d**, levando a formação de outros 6 híbridos com rendimentos moderados (20-50%), considerando a complexidade dos compostos.

Como forma de extração, utilizou-se a extração líquido-líquido com diclorometano, água destilada e solução saturada de bicarbonato de sódio. Posteriormente seca com sulfato de magnésio em seguida os solventes da fase orgânica foram evaporados no rotaevaporador.

Para a segunda etapa de purificação utilizou-se a cromatografia em coluna. Inicialmente com um gradiente (95:5) De hexano e acetato de etila retirou-se qualquer resquício de aldeído, em seguida, preparou-se um gradiente (80:20) de hexano e acetato de etila para remoção resquícios da por fim utilizou-se um gradiente (60:40) de hexano e acetato de etila e isolou-se os produtos puros.

Através dos estudos descritos acima, foi possível realizar, por meio de uma metodologia simples, variações estruturais para formações de 20 híbridos moleculares inéditos e de alta complexidade, os quais podem apresentar possíveis atividades biológicas e se tornarem material de partida para novos compostos.

6.2.1. Caracterização dos novos híbridos

Todos os 20 novos híbridos moleculares foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio (RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se), espectroscopia de massas de alta resolução (HRMS) e infravermelho (IV), também foram determinados seus respectivos pontos de fusão.

Os dados espectrais para a molécula **26b** encontram-se abaixo e para as demais moléculas em anexo. A fim de elucidar as atribuições dos hidrogênios e dos carbonos nos espectros, enumeraram-se os hidrogênios levando em consideração a simetria do composto.

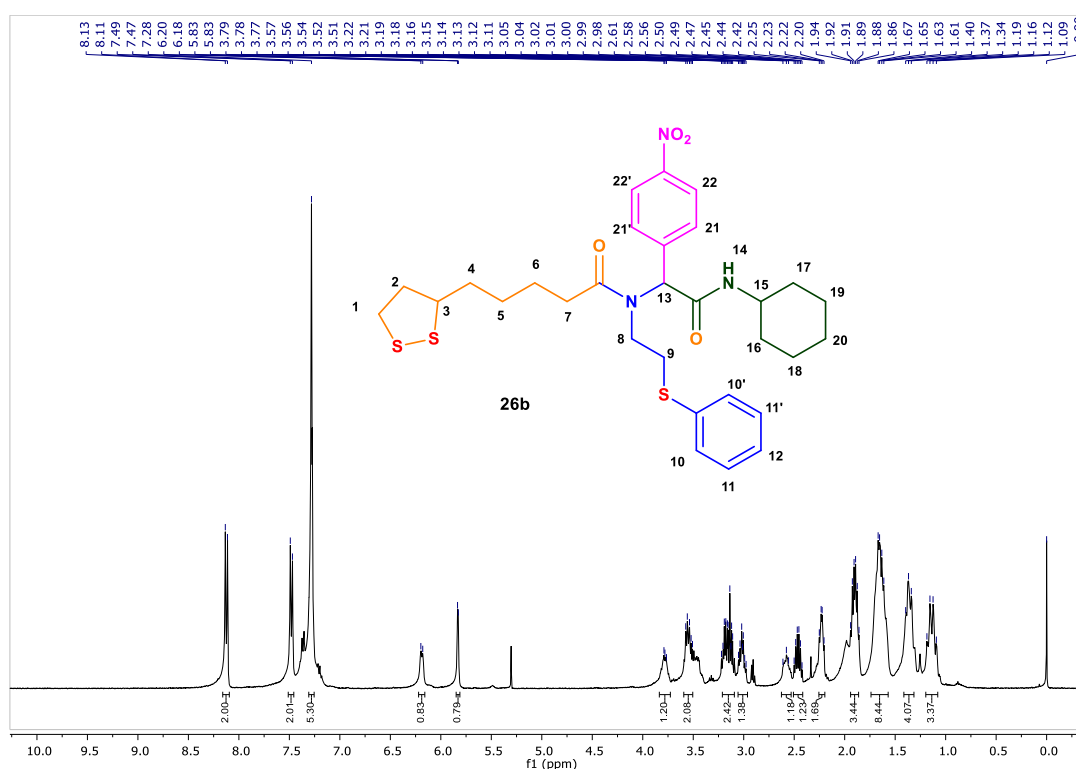


Figura 12. Espectro RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26b**..

No RMN de ^1H (Figura 12) é possível identificar um duplete em 8,13 ppm, referente a 2H, que foram atribuídos aos hidrogênios H22 e H22'. Em 7,49 ppm é observado um duplete, referente a 2H, que são atribuídos aos hidrogênios H21 e H21'. No deslocamento químico de 7,29 ppm há um multiplete, referente a 5H, atribuídos aos hidrogênios H10, H10', H11, H11' e H12. Em 6,20 ppm há um duplete, referente a 1H, atribuído ao hidrogênio H14. No deslocamento químico de 5,83 ppm há um simpleto, referente a 1H, atribuído ao hidrogênio H13.

Em 3,77 há um multipletto, referente a 1H, atribuído ao hidrogênio H15. Na região de 3,51 – 3,57 ppm há um multipletto, referente a 2H, atribuído aos hidrogênios H8 e H8'. No deslocamento químico de 2,98 – 3,05 ppm há um multipletto, referente a 1H, atribuído ao hidrogênio H1. Na faixa de 2,56 – 2,61 ppm há um multipletto, referente a 1H, atribuído ao hidrogênio H1'. Na região que compreende 2,42 – 2,50 ppm há um multipletto, referente a 1H, atribuído ao hidrogênio H2. Na faixa de 2,20 – 2,25 ppm há um multipletto, referente a 2H, atribuído ao hidrogênio H2'.

Na faixa de 1,86 – 1,94 ppm há um multipletto, referente a 3H, atribuído ao hidrogênio H20, H20' e H19'. Na região de 1,61 – 1,67 ppm há um multipletto, referente a 8H, atribuído ao hidrogênio H4, H4', H5, H5', H6, H6', H7 e H7'. Em 1,34 – 1,40 ppm há um multipletto, referente a 4H, atribuído aos hidrogênios H16, H16' e H17 e H17'. Por fim, na faixa de 1,09 – 1,19 ppm há um multipletto, referente a 3H, atribuído ao hidrogênio H18, H18' e H19.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 13), observam-se 24 sinais referentes aos 30 carbonos presentes na estrutura. Nos deslocamentos químicos de 174,2 ppm e 167,9 ppm tem-se os sinais referentes aos carbonos das amidas, que são atribuídos aos carbonos C16 e C8, respectivamente. Em 147,7 ppm e 142,7 ppm tem-se os sinais referentes aos carbonos provenientes do aldeído, que são atribuídos aos carbonos C21 e C24, respectivamente.

Em 134,1; 131,4; 129,9; e 129,3 ppm encontram-se os sinais do anel aromático oriundos da β -calcogenamina, que são atribuídos aos carbonos C11, C12, C12', C13, C13' e C14, respectivamente. Nos deslocamentos químicos de 127,6 e 123,9 ppm encontram-se os carbonos do anel benzênico vindo do aldeído, atribuídos aos carbonos C22, C22', C23 e C23', respectivamente. Em 62,9 ppm encontra-se o sinal atribuído ao carbono C15.

Em 40,4; 38,6; 56,5; 33,6; 25,5; 24,8 e 34,8 ppm encontram-se os sinais característicos da porção do ácido lipóico, atribuídos aos carbonos C1, C2, C3, C4, C5, C6 e C7, respectivamente. Nos deslocamentos químicos de 48,8; 32,9; 32,8; 29,0; 25,1 ppm encontram-se os sinais atribuídos aos carbonos C17, C18, C18', C19, C19' e C20 provenientes da ciclohexil isonitrila. Por fim, nos deslocamentos químicos de 46,8 e 33,3 ppm estão os sinais atribuídos aos carbonos C9 e C10 respectivamente.

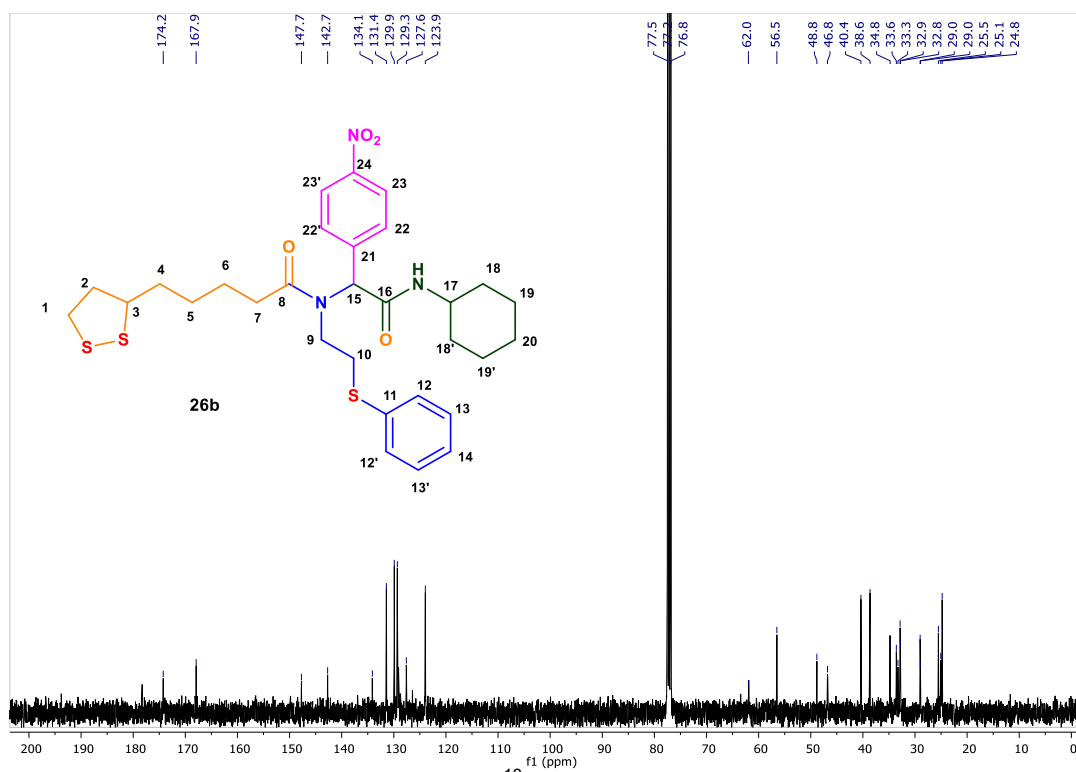


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 26b.

7. Conclusões

Tendo em vista os objetivos propostos neste projeto, foi possível realizar a síntese dos materiais de partida. Entre eles, os dissulfetos (**28a-c**), disselenetos e diteluretos (**30a-b**) com rendimentos entre 61-98%, a 2-oxazolidinona (**22a**) com rendimento de 52% e as β -calcogenaminas (**25a-e**) com rendimentos entre 69-88%.

Com a obtenção de todos os materiais de partida foi possível sintetizar uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/ácido lipóico (**26a-t**) a partir de uma estratégia que concilia hibridização molecular e reações multicomponentes, mais especificamente Ugi (U-4CR).

Os 20 compostos sintetizados são de alta complexidade, inéditos na literatura e obtiveram rendimentos de moderados a bons (20-80%). Todos eles foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de carbono, hidrogênio e selênio (RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se), espectroscopia de massas de alta resolução (HRMS) e infravermelho (IV).

Futuramente, desejamos ampliar os estudos para ensaios de permeabilidade PAMPA BHE e PAMPA TGI e enviar os melhores compostos dos ensaios *in vitro* para ensaios *in vivo*, buscando compreender e avaliar os mecanismos de ação antioxidante que auxiliam no combate às doenças neurodegenerativas e multifatoriais como, por exemplo, Alzheimer, mal de Parkinson e câncer e publicar os primeiros resultados em uma revista científica da área.

8. REFERÊNCIAS

- ¹ SINGH, Vijay P.; POON, Jia-Fei; BUTCHER, Ray J.; ENGMAN, Lars. Pyridoxine-Derived Organoselenium Compounds with Glutathione Peroxidase-Like and Chain-Breaking Antioxidant Activity. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 39, p. 12563-12571, 14 ago. 2014;
- ² LOBANOV, Alexey V.; HATFIELD, Dolf L.; GLADYSHEV, Vadim N. Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. **Biochimic Et Biofys Acta (Bba) - General Subjects**, v. 1790, n. 11, p. 1424-1428, nov. 2009;
- ³ LI, F.; LUTZ, P. B.; PEPELYAYEVA, Y.; ARNER, E. S. J.; BAYSE, C. A.; ROZOVSKY, S.. Redox active motifs in selenoproteins. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 111, n. 19, p. 6976-6981, 25 abr. 2014;
- ⁴ PARNHAM, Michael J.; KINDT, Sabine. A novel biologically active seleno-organic compound—III. **Biochemical Farmacology**, v. 33, n. 20, p. 3247-3250, out. 1984;
- ⁵ (a) NOGUEIRA, Cristina W.; ZENI, Gilson; ROCHA, João B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: toxicology and farmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286, 3 nov. 2004; (b) MUGESH, Govindasamy. Glutathione Peroxidase Activity of Ebselen and its Analogues: some insights into the complex chemical mechanisms underlying the antioxidant activity. **Current Chemical Biology**, v. 7, n. 1, p. 47-56, 1 abr. 2013;
- ⁶ MANGIAVACCHI, Francesca; BOTWINA, Pawel; MENICHETTI, Elena; BAGNOLI, Luana; ROSATI, Ornelio; MARINI, Francesca; FONSECA, Sérgio F.; ABENANTE, Laura; ALVES, Diego; DABROWSKA, Agnieszka. Seleno-Functionalization of Quercetin Improves the Non-Covalent Inhibition of Mpro and Its Antiviral Activity in Cells against SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7048, 30 jun. 2021;

⁷ SAUER, André C.; LEAL, Julliano G.; STEFANELLO, Sílvio T.; LEITE, Martim T.B.; SOUZA, Micaela B.; SOARES, Félix A.; RODRIGUES, Oscar E.; DORNELLES, Luciano. Synthesis and antioxidant properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-2-thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 1, p. 87-91, jan. 2017;

⁸ (a) AKPINAR, Deniz; YARGIÇOĞLU, Piraye; DERIN, Narin; ALICIGÜZEL, Yakup; ŞAHİN, Mehmet; AĞAR, Aysel. The effect of lipoic acid on lipid peroxidation and visual evoked potentials (veps) in rats exposed to chronic restraint stress. **International Journal of Neuroscience**, v. 117, n. 12, p. 1691-1706, jan. 2007; (b) ROCAMONDE, B.; PARADELLS, S.; BARCIA, J.M.; BARCIA, C.; VERDUGO, J.M. García; MIRANDA, M.; GÓMEZ, F.J. Romero; SORIA, J.M. Neuroprotection of lipoic acid treatment promotes angiogenesis and reduces the glial scar formation after brain injury. **Neuroscience**, [S.L.], v. 224, p. 102-115, nov. 2012; (c) FREITAS, R. M. The evaluation of effects of lipoic acid on the lipid peroxidation, nitrite formation and antioxidant enzymes in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures. **Neuroscience Letters**, v. 455, n. 2, p. 140-144, maio 2009;

⁹ (a) GORACA, Anna; HUK-KOLEGA, Halina; PIECHOTA, Aleksandra; KLENIEWSKA, Paulina; CIEJKA, Elżbieta; SKIBSKA, Beata. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. **Farmacological Reports**, v. 63, n. 4, p. 849-858, jul. 2011; (b) CEDROWSKI, Jakub; DĄBROWA, Kajetan; PRZYBYLSKI, Paweł; KROGUL-SOBCZAK, Agnieszka; LITWINIENKO, Grzegorz. Antioxidant activity of two edible isothiocyanates: sulforafane and erucin is due to their thermal decomposition to sulfenic acids and methylsulfinyl radicals. **Food Chemistry**, v. 353, p. 129213, ago. 2021; (c) ALI, Ruhi; SIDDIQUI, Nadeem. Biological Aspects of Emerging Benzothiazoles: a short review. **Journal of Chemistry**, v. 2013, p. 1-12, 2013;

¹⁰ REDDYRAJULA, Rajkumar; DALIMBA, Udayakumar; KUMAR, S. Madan. Molecular hybridization approach for fenothiazine incorporated 1,2,3-triazole hybrids as promising antimicrobial agents: design, synthesis, molecular docking

and in silico adme studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 168, p. 263-282, abr. 2019;

¹¹ GUZMAN, Juan. Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 19292-19349, 25 nov. 2014;

¹² (a) CERÓN-CARRASCO, José P.; ROY, Hélène M.; CEREZO, Javier; JACQUEMIN, Denis; LAURENT, Adèle D.. Theoretical insights on the antioxidant activity of edaravone free radical scavengers derivatives. **Chemical Physics Letters**, v. 599, p. 73-79, abr. 2014; (b) YEO, Ju Dong; JEONG, Min Kyu; PARK, Chan Uk; LEE, Jaehwan. Comparing Antioxidant Effectiveness of Natural and Synthetic Free Radical Scavengers in Thermally-Oxidized Lard using DPF Method. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 3, p. 258-262, abr. 2010;

¹³ JIN, Hongxia; RANDAZZO, James; ZHANG, Peng; KADOR, Peter F. Multifunctional Antioxidants for the Treatment of Age-Related Diseases. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 3, p. 1117-1127, 15 jan. 2010;

¹⁴ MESITI, Francesco; CHAVARRIA, Daniel; GASPAR, Alexandra; ALCARO, Stefano; BORGES, Fernanda. The chemistry toolbox of multitarget-directed ligands for Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 181, p. 111572, nov. 2019;

¹⁵ ZHANG, Xuan; ZHANG, Jie; SU, Mingbo; ZHOU, Yubo; CHEN, Yi; LI, Jia; LU, Wei. Design, synthesis and biological evaluation of 4'-demethyl-4-deoxypodofyllotoxin derivatives as novel tubulin and histone deacetylase dual inhibitors. **The Royal Society of Chemistry**, v. 4, n. 76, p. 40444-40448, 2014;

¹⁶ LIU, Wenwen; WANG, Huan; LI, Xiaokang; XU, Yixiang; ZHANG, Jian; WANG, Wei; GONG, Qi; QIU, Xiaoxia; ZHU, Jin; MAO, Fei. Design, synthesis and evaluation of vilazodone-tacrine hybrids as multitarget-directed ligands

against depression with cognitive impairment. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 12, p. 3117-3125, jul. 2018;

¹⁷ BAUTISTA-AGUILERA, Óscar M.; HAGENOW, Stefanie; PALOMINO-ANTOLIN, Alejandra; FARRÉ-ALINS, Víctor; ISMAILI, Lhassane; JOFFRIN, Pierre-Louis; JIMENO, María L.; SOUKUP, Ondřej; JANOČKOVÁ, Jana; KALINOWSKY, Lena. Multitarget-Directed Ligands Combining Cholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibition with Histamine H₃ R Antagonism for Neurodegenerative Diseases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 41, p. 12765-12769, set. 2017;

¹⁸ (a) SANGANI, Chetan B.; MAKAWANA, Jigar A.; ZHANG, Xin; TERAIIYA, Shashikant B.; LIN, Lin; ZHU, Hai-Liang. Design, synthesis and molecular modeling of pyrazole–quinoline–pyridine hybrids as a new class of antimicrobial and anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 549-557, abr. 2014; (b) MALINAKOVA, Helena C. Multicomponent Reaction Sequences Using Palladacyclic Complexes. **Palladacycles**, p. 263-295, 2019; (c) JOHN, Stefy Elza; GULATI, Shivani; SHANKARAIHAH, Nagula. Recent advances in multi-component reactions and their mechanistic insights: a triennium review. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 8, n. 15, p. 4237-4287, 2021; (d) GORE, Rambhau P.; RAJPUT, Ambarsing P. A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis. **Drug Invention Today**, v. 5, n. 2, p. 148-152, jun. 2013;

¹⁹ JUMBAM, Ndze Denis; MASAMBA, Wayiza. Bio-Catalysis in Multicomponent Reactions. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5935, 15 dez. 2020;

²⁰ (a) UGI, Ivar. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. **Pure and Applied Chemistry**, v. 73, n. 1, p. 187-191, 1 jan. 2001; (b) MOHAMMADKHANI, Leyla; HERAVI, Majid M. Synthesis of N-heterocycles containing 1,5-disubstituted-1H-tetrazole via post-Ugi-azide reaction. **Molecular Diversity**, v. 24, n. 3, p. 841-853, 20 jun. 2019; (c) FOUAD, Manar Ahmed; ABDEL-HAMID, Hamida; AYOUP, Mohammed Salah. Two decades of recent

advances of Ugi reactions: synthetic and farmaceutical applications. **Rsc Advances**, v. 10, n. 70, p. 42644-42681, 2020;

²¹ GILLEY, Cynthia B.; BULLER, Matthew J.; KOBAYASHI, Yoshihisa. New Entry to Convertible Isocyanides for the Ugi Reaction and Its Application to the Stereocontrolled Formal Total Synthesis of the Proteasome Inhibitor Omuralide. **Organic Letters**, v. 9, n. 18, p. 3631-3634, 1 ago. 2007;

²² HALDAR, Surajit; SAHA, Subhajit; MANDAL, Sumana; JANA, Chandan K. C–H functionalization enabled stereoselective Ugi-azide reaction to α -tetrazolyl alicyclic amines. **Green Chemistry**, v. 20, n. 15, p. 3463-3467, 2018;

²³ SHAABAN, Saad; NEGM, Amr; ASHMAWY, Abeer M.; AHMED, Dalia M.; WESSJOHANN, Ludger A.. Combinatorial synthesis, in silico, molecular and biochemical studies of tetrazole-derived organic selenides with increased selectivity against hepatocellular carcinoma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 122, p. 55-71, out. 2016;

²⁴ TERHAAG, Evelyn. Síntese de uma nova classe de híbridos moleculares β -calcogenamino/di-terc-butilfenólicos via reação de Ugi 4-componentes. TCC – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Departamento de Química, Florianópolis, 2021;

²⁵ BETTANIN, Luana; SABA, Sumbal; GALETTO, Fábio Z.; MIKE, Gustavo A.; RAFIQUE, Jamal; BRAGA, Antonio L. Solvent- and metal-free selective oxidation of thiols to disulfides using I₂/DMSO catalytic system. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 50, p. 4713-4716, dez. 2017;

²⁶ KOHNE, B.; LOHNER, W.; PRAEFCKE, K.; JAKOBSEN, H. J.; VILLADSEN, B. J. Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry. **Organomet. Chem.** 166, 373, 1979;

²⁷ (a)EVANS, David A.; WEBER, Ann E. Asymmetric glycine enolate aldol reactions: synthesis of cyclosporin's unusual amino acid, mebmmt. **Journal Of**

the American Chemical Society, v. 108, n. 21, p. 6757-6761, out. 1986; (b) WU, Yikang; SHEN, Xin. A high-yielding low-cost facile synthesis of 2-oxazolidinones chiral auxiliaries. **Tetrahedron: Asymmetry**, [S.L.], v. 11, n. 21, p. 4359-4363, nov. 2000;

²⁸ SILVA, Cleiton. β -calcogenaminas: desenvolvimento de metodologia sintética, estudo das relações estrutura-atividade e investigações da potencial atividade antichagásica. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós Graduação em Química, Florianópolis, 2020;

²⁹ (a) GORDON, Christofer P.; YOUNG, Kelly A.; ROBERTSON, Mark J.; HILL, Timothy A.; MCCLUSKEY, Adam. An Ugi-intramolecular Diels–Alder route to highly substituted tetrahydroepoxyisoindole carboxamides **Tetrahedron**, v. 67, n. 2, p. 554-561, jan. 2011; (b) KAJANUS, Johan; JACOBSON, Ingemar; ÅSTRAND, Annika; OLSSON, Roine I.; GRAN, Ulrik; BJÖRE, Annika; FJELLSTRÖM, Ola; DAVIDSSON, Öjvind; EMTENÄS, Hans; DAHLÉN, Anders. Isoindolinone compounds active as Kv1.5 blockers identified using a multicomponent reaction approach. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 8, p. 2023-2029, abr. 2016; (c) AMBASANA, Pratik A.; VACHHANI, Dipak D.; GALLI, Marzia; JACOBS, Jeroen; VAN MEERVELT, Luc; SHAH, Anamik K.; EYCKEN, Erik V. van Der. Solvent switchable cycloaddition: a (one-pot) metal-free approach towards n-substituted benzo[e]- or [f]isoindolones via C_{sp}²-H functionalization. **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, n. 44, p. 8861-8865, 2014; (d) LU, Kui; LUO, Tuoping; XIANG, Zheng; YOU, Zejin; FATHI, Reza; CHEN, Jiahua; YANG, Zhen. A Concise and Diversity-Oriented Strategy for the Synthesis of Benzofurans and Indoles via Ugi and Diels–Alder Reactions. **Journal Of Combinatorial Chemistry**, v. 7, n. 6, p. 958-967, nov. 2005; (e) MURLYKINA, Maryna V; KORNET, Maryna N; DESENKO, Sergey M; SHISHKINA, Svetlana V; SHISHKIN, Oleg V; A BRAZHKO, Aleksander; MUSATOV, Vladimir I; EYCKEN, Erik V van Der; A CHEBANOV, Valentin. New tricks of well-known aminoazoles in isocyanide-based multicomponent reactions and antibacterial activity of the compounds synthesized. **Beilstein Journal Of Organic Chemistry**, v. 13, p. 1050-1063, 31 maio 2017.

9. Espectros Seleccionados

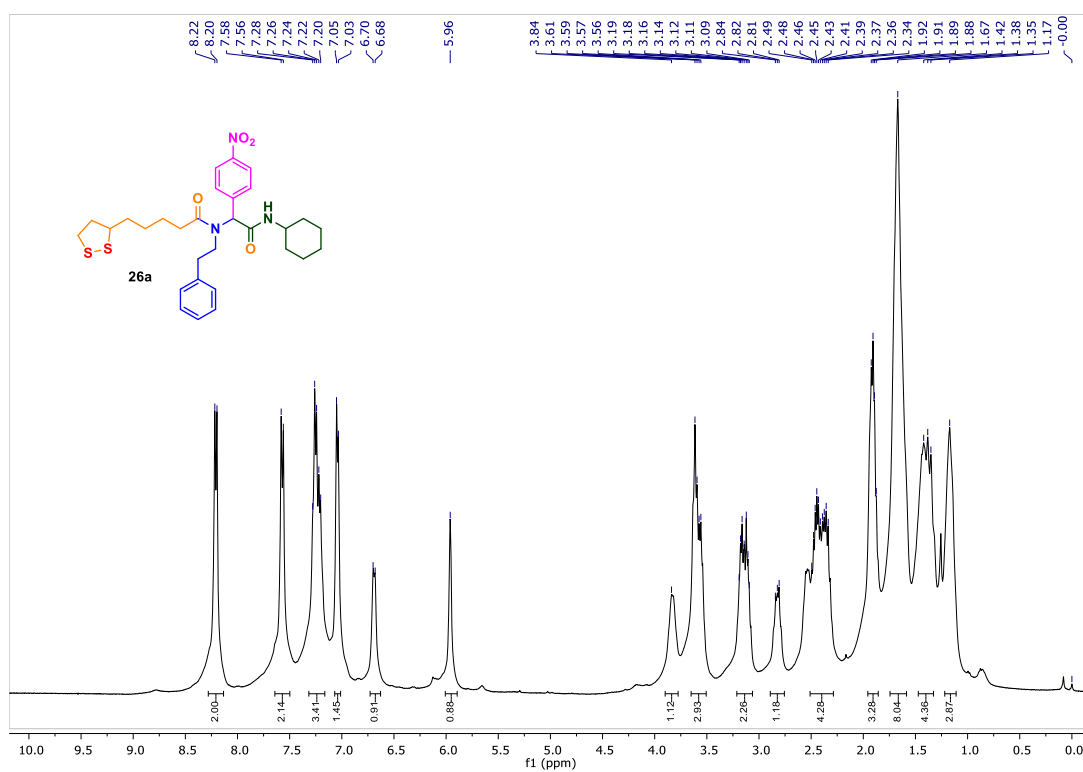


Figura A-01. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 26a.

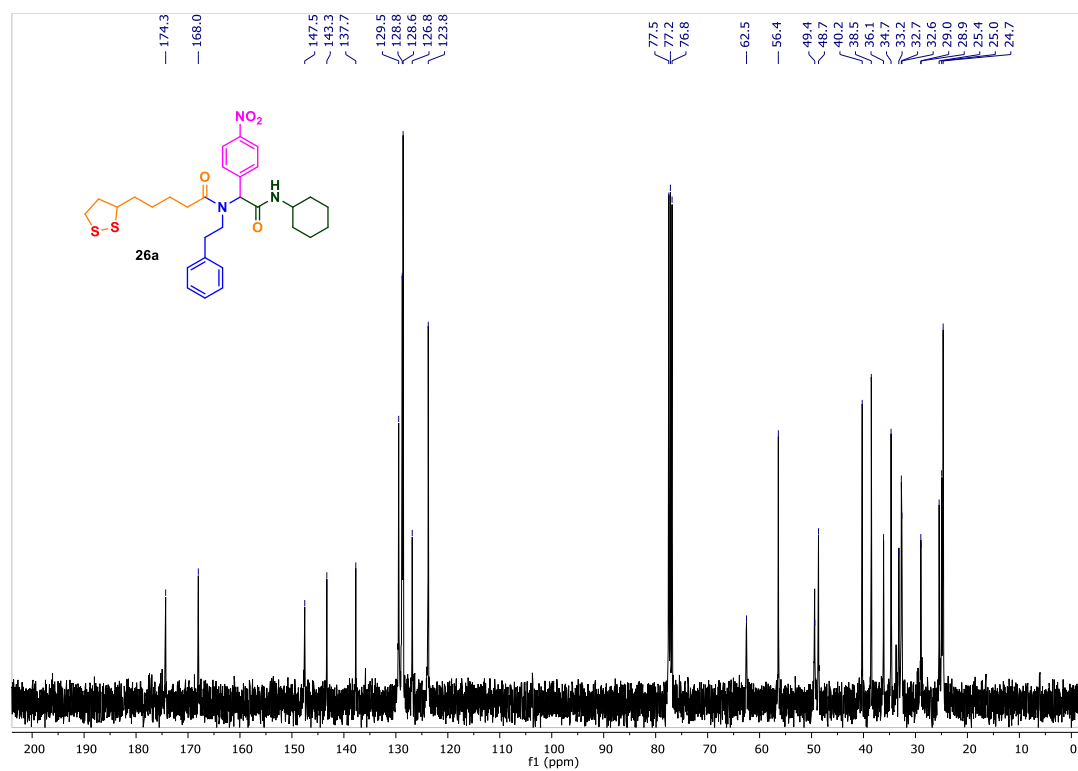
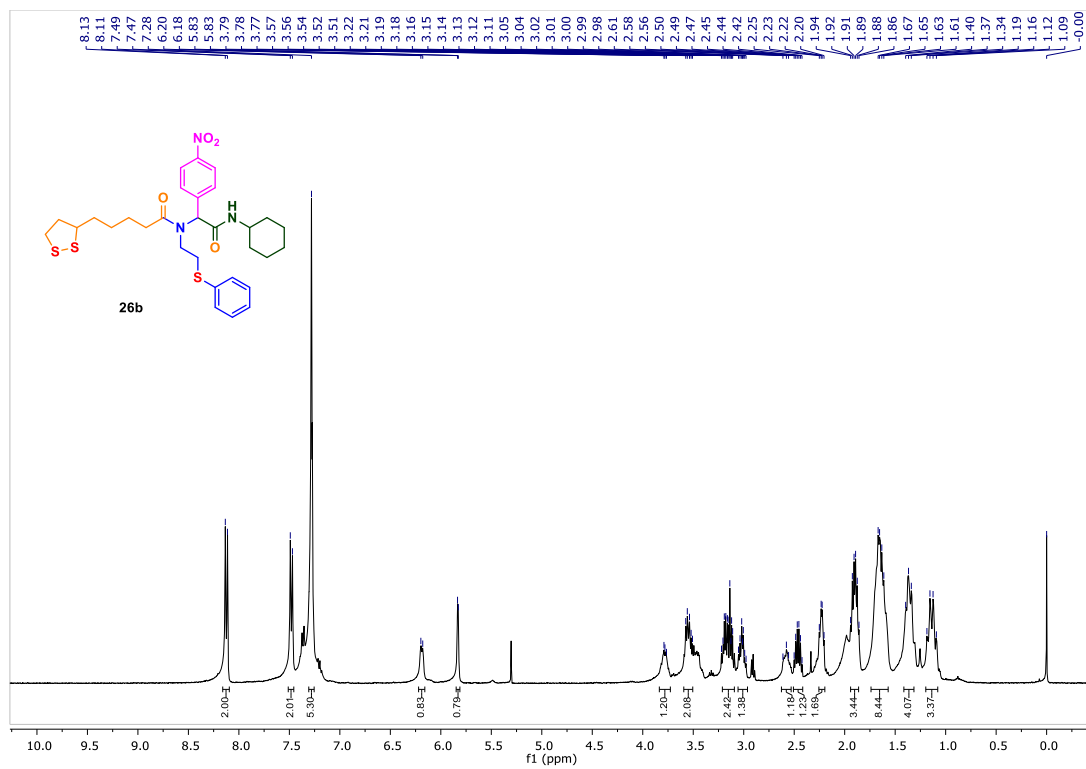
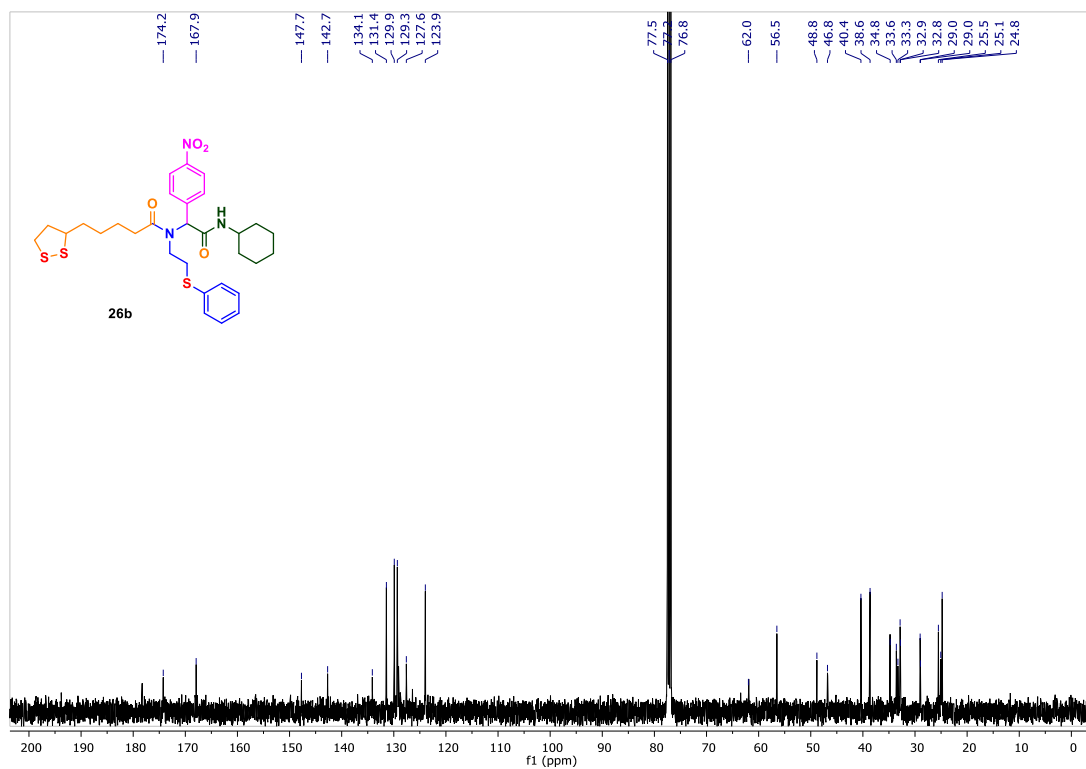


Figura A-02. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 26a.

Figura A-03. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26b**.Figura A-04. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26b**.

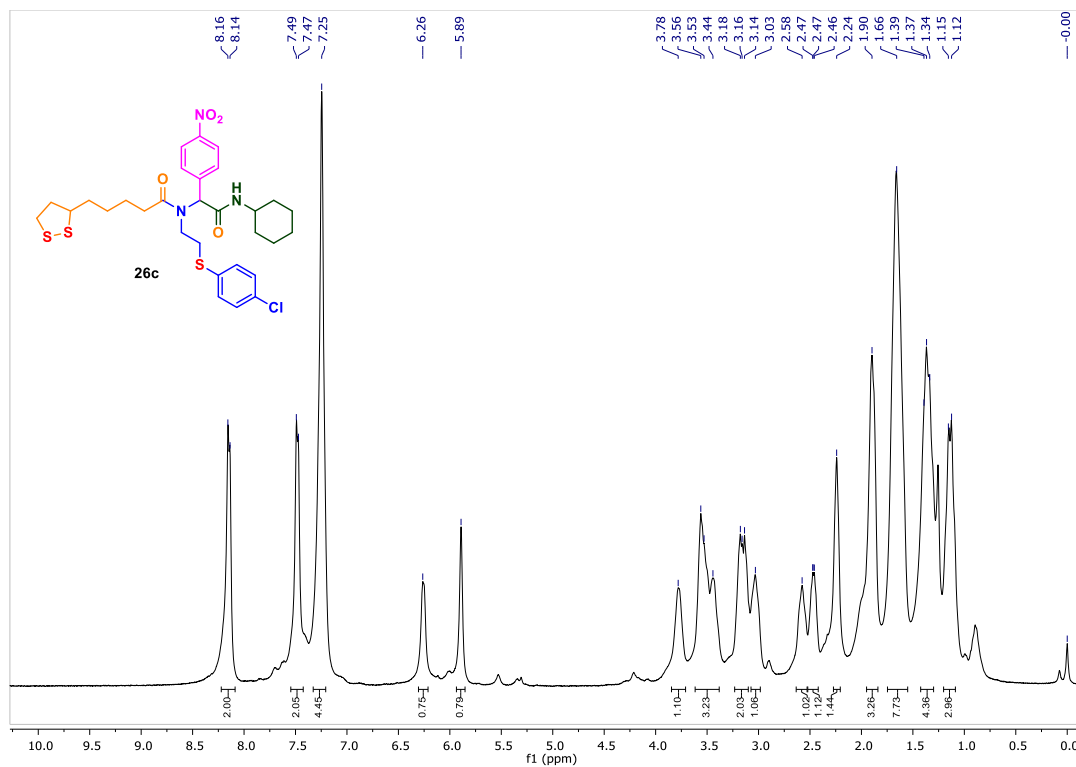


Figura A-05. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26c**.

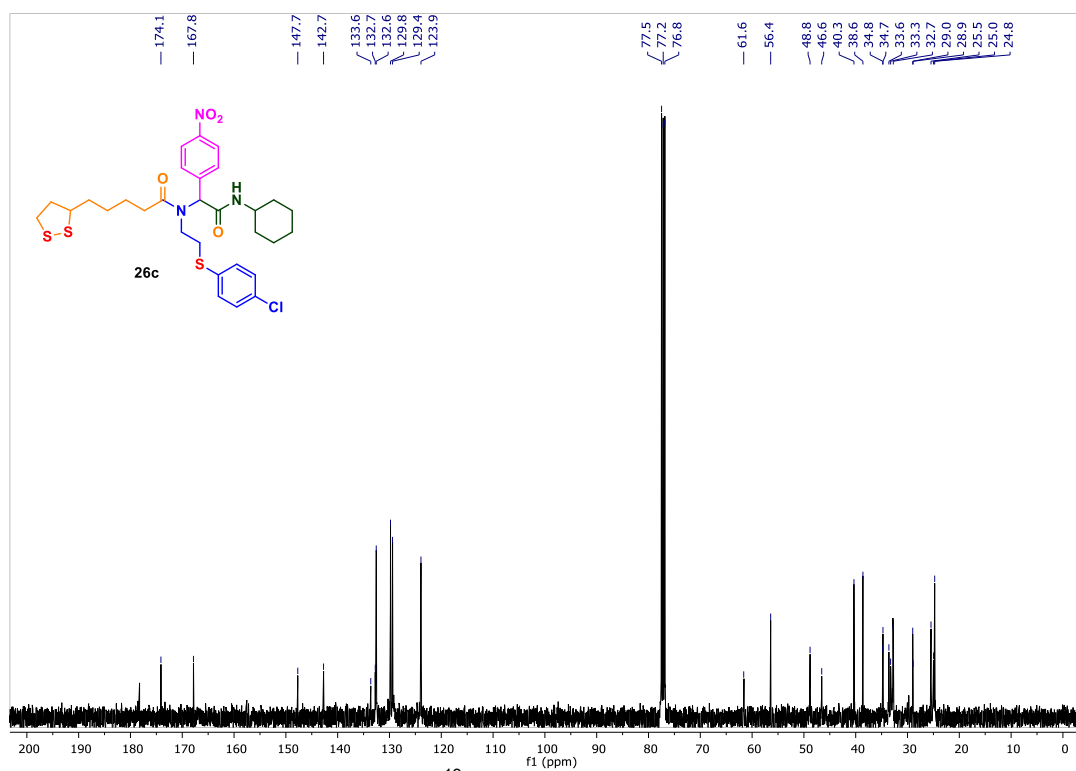
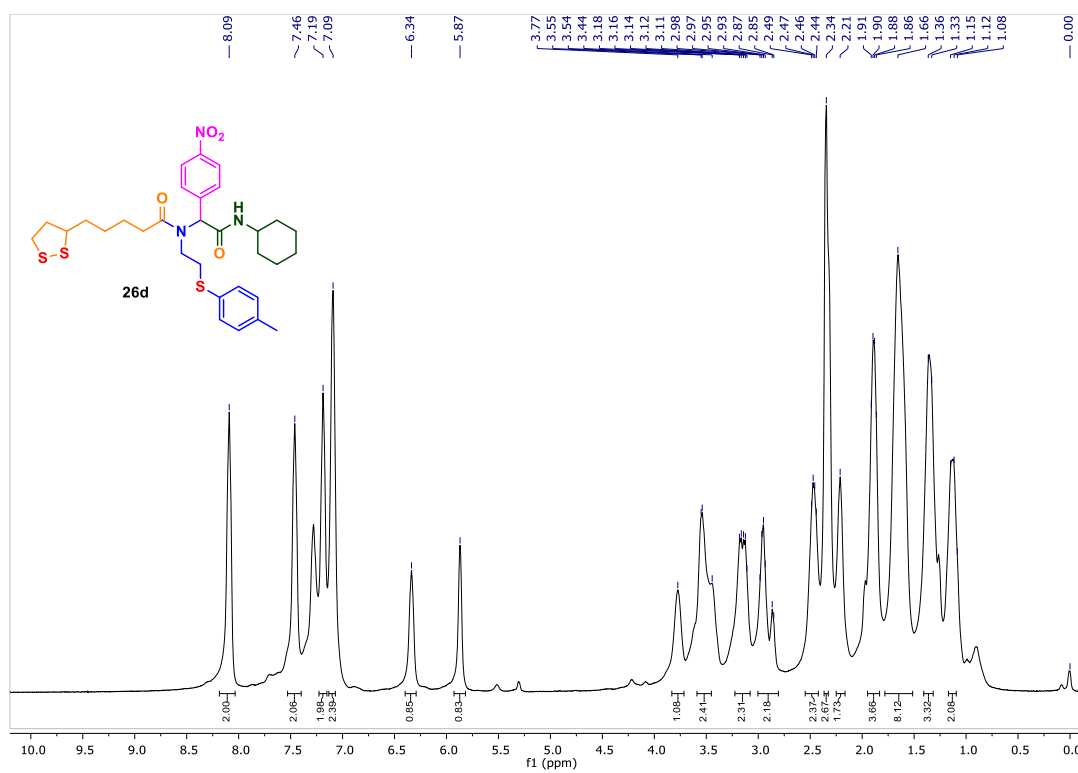
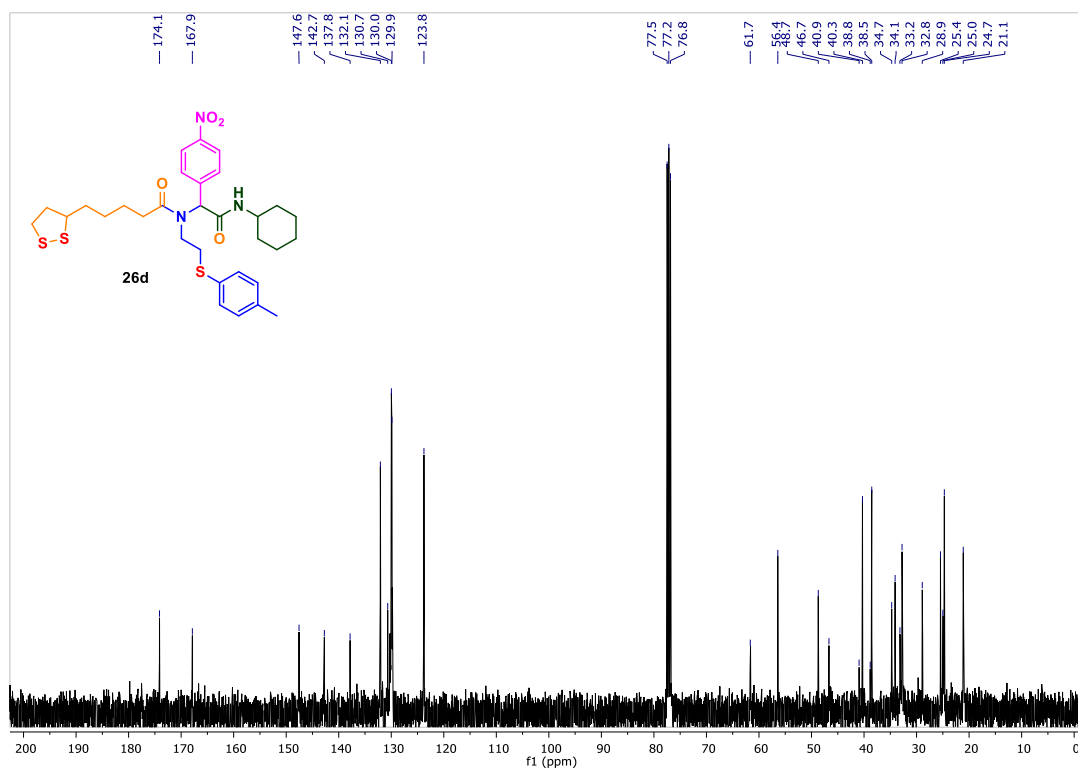


Figura A-06. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26c**.

Figura A-07. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26d**.Figura A-08. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26d**.

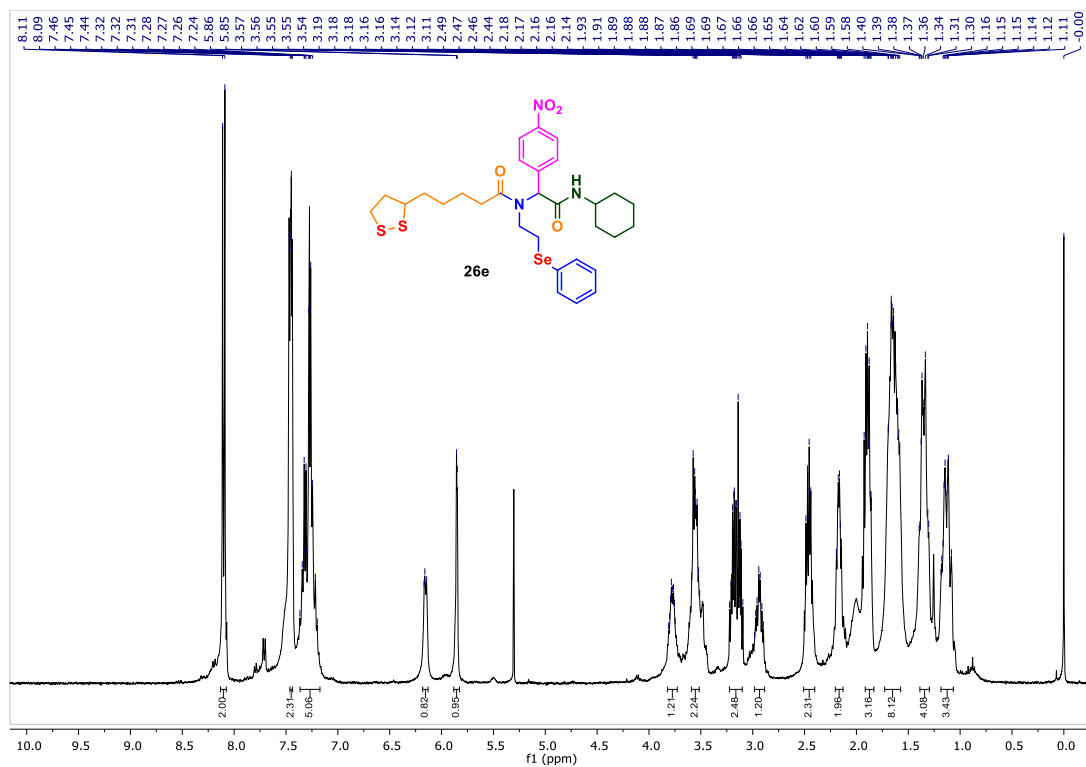


Figura A-09. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26e**.

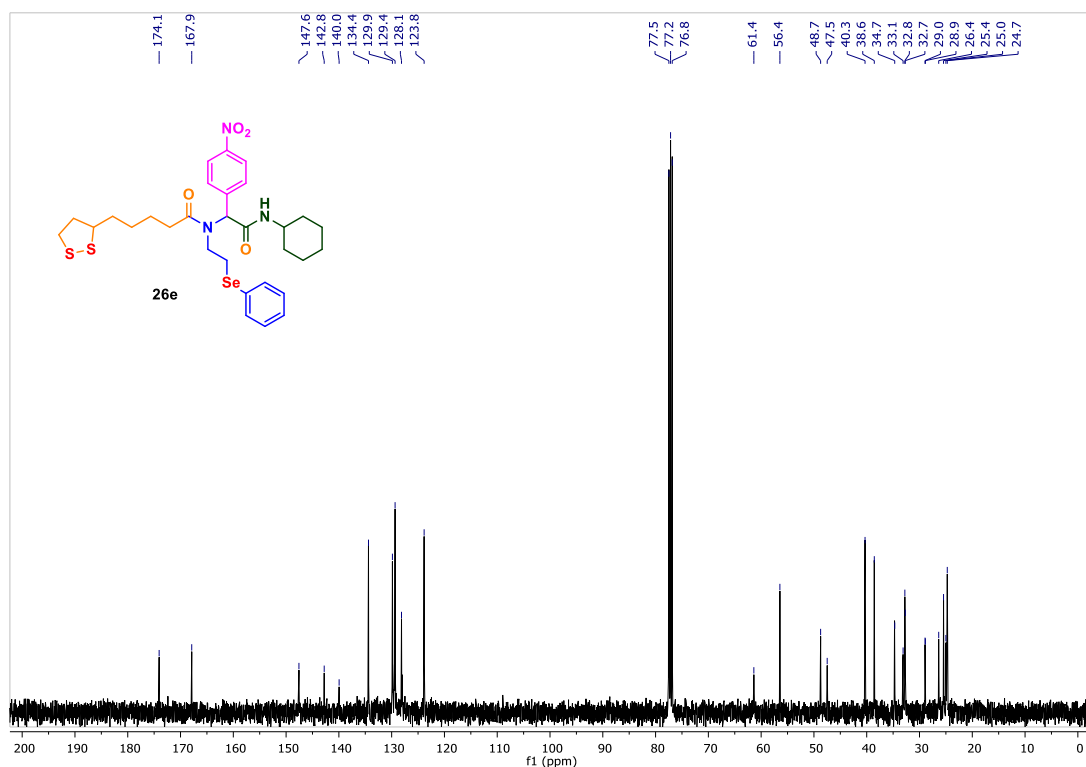


Figura A-10. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26e**.

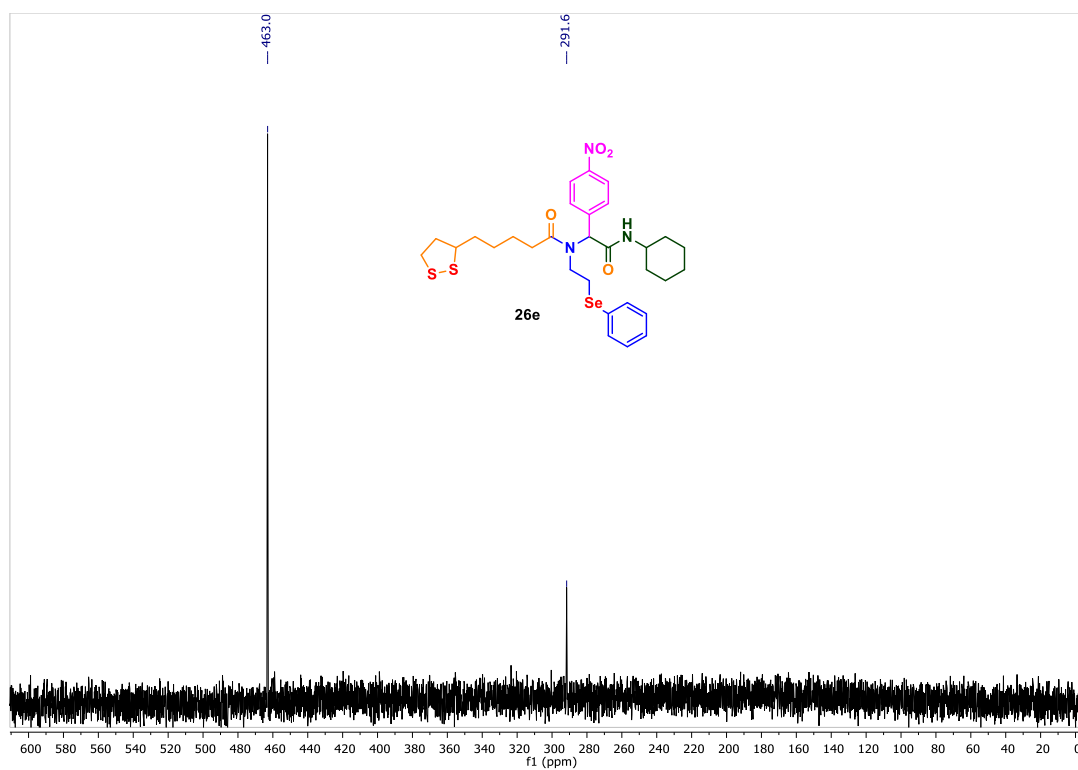


Figura A-11. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 26e.

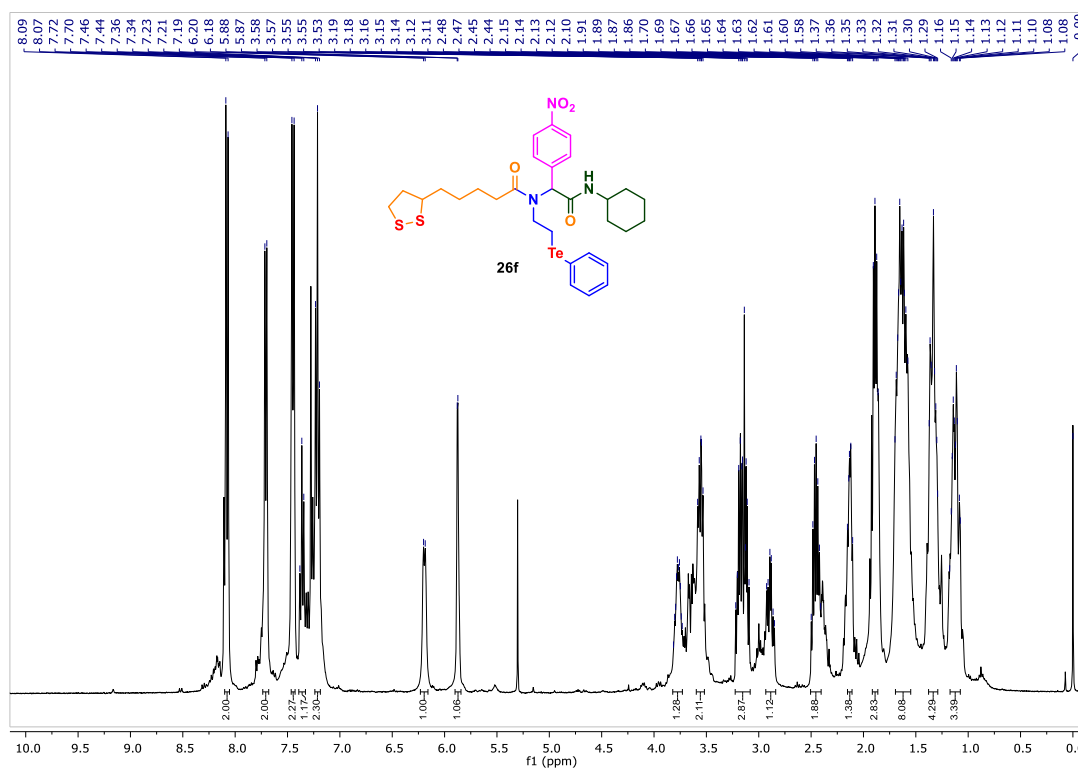


Figura A-12. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 26f.

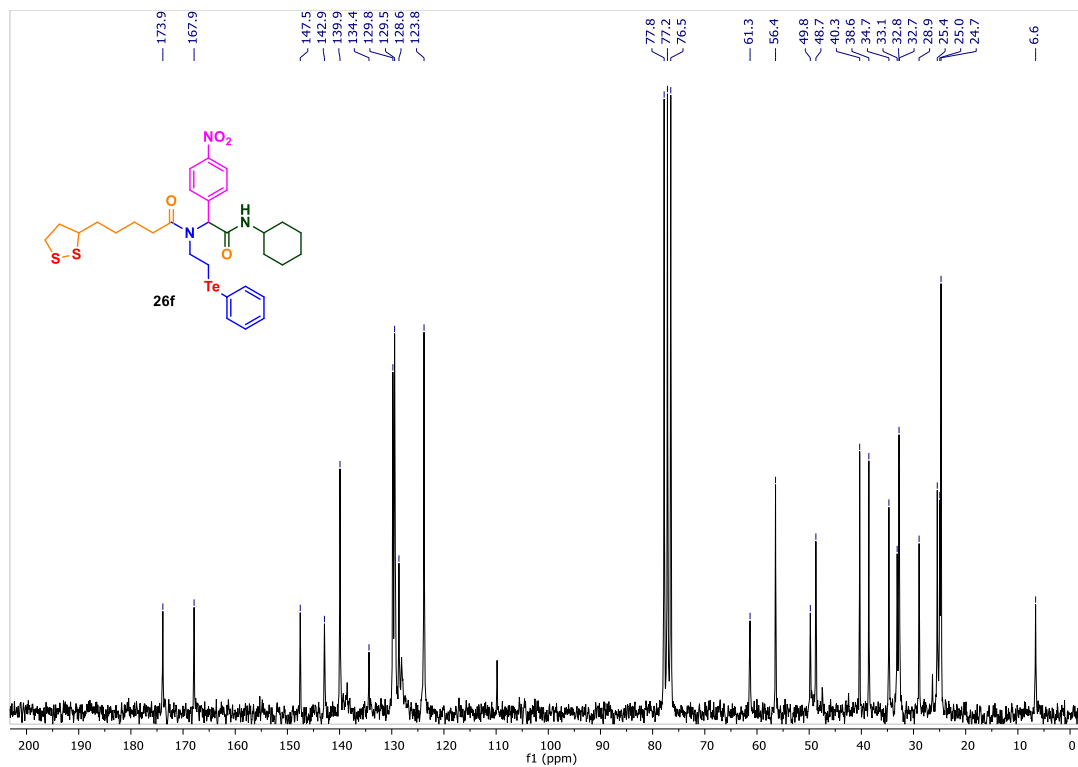


Figura A-13. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26f**.

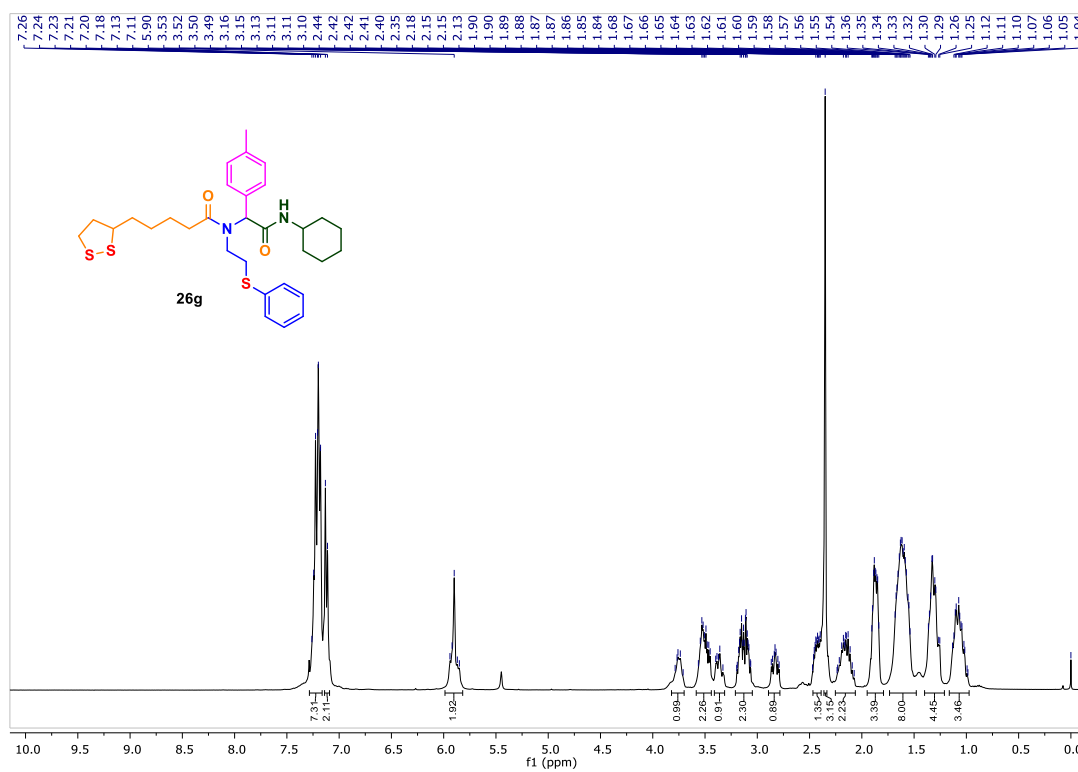


Figura A-14. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26g**.

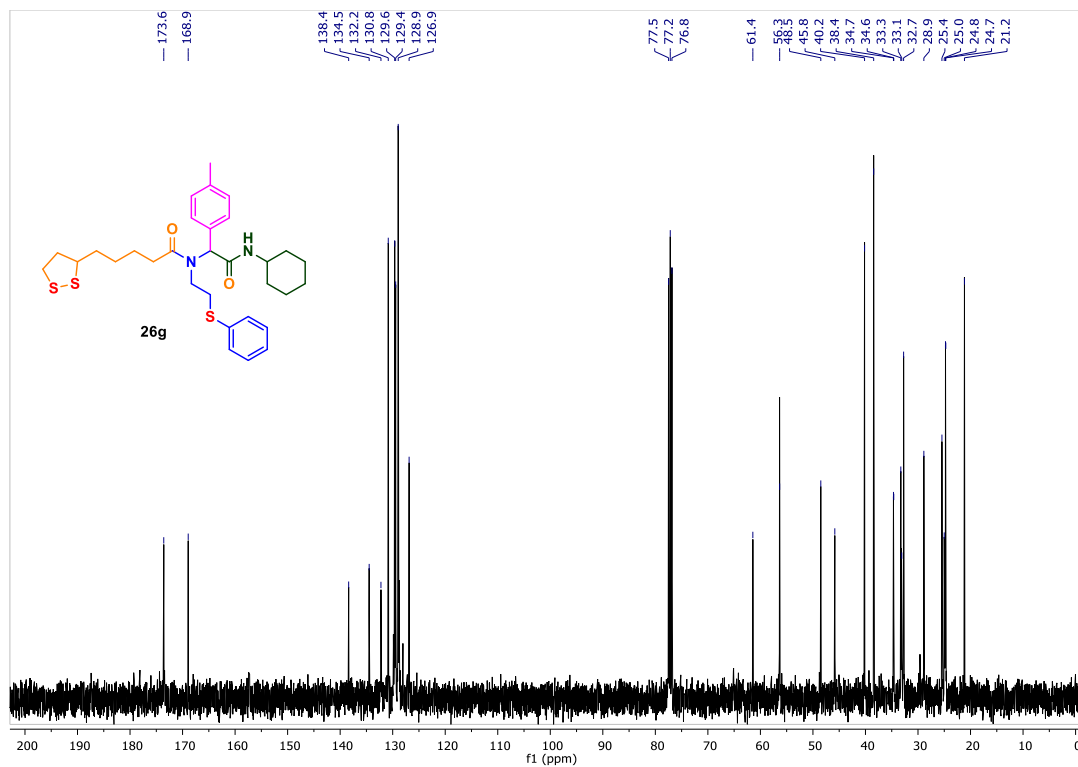


Figura A-15. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **26g**.

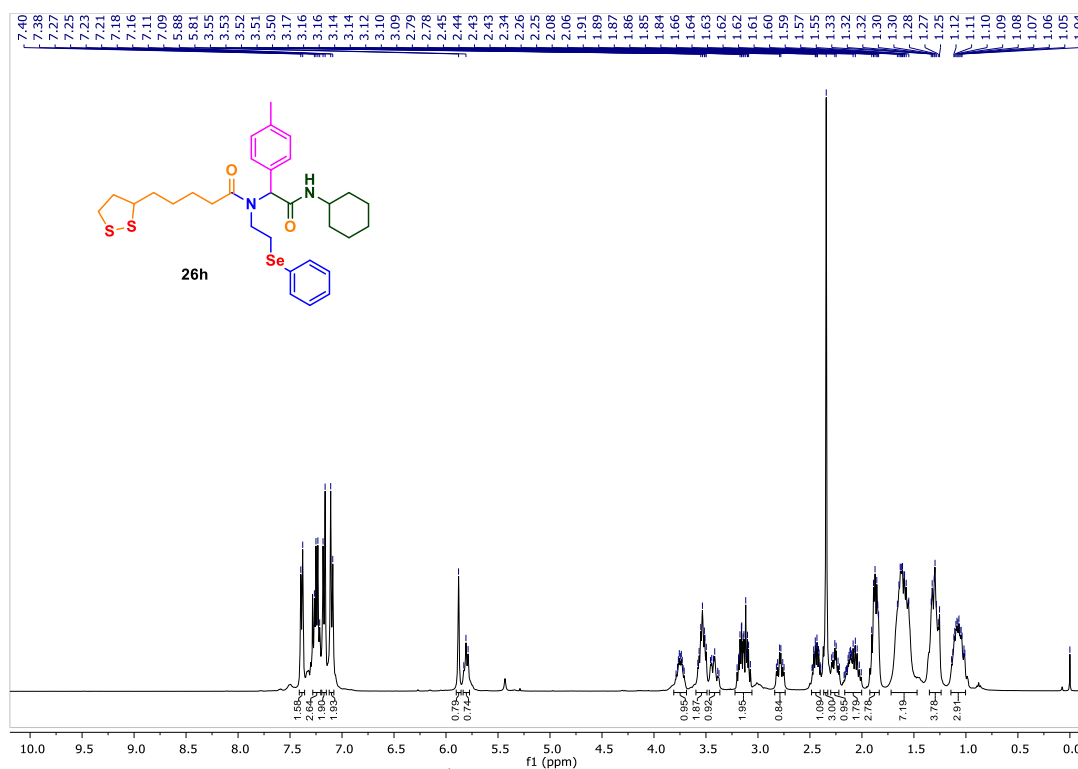
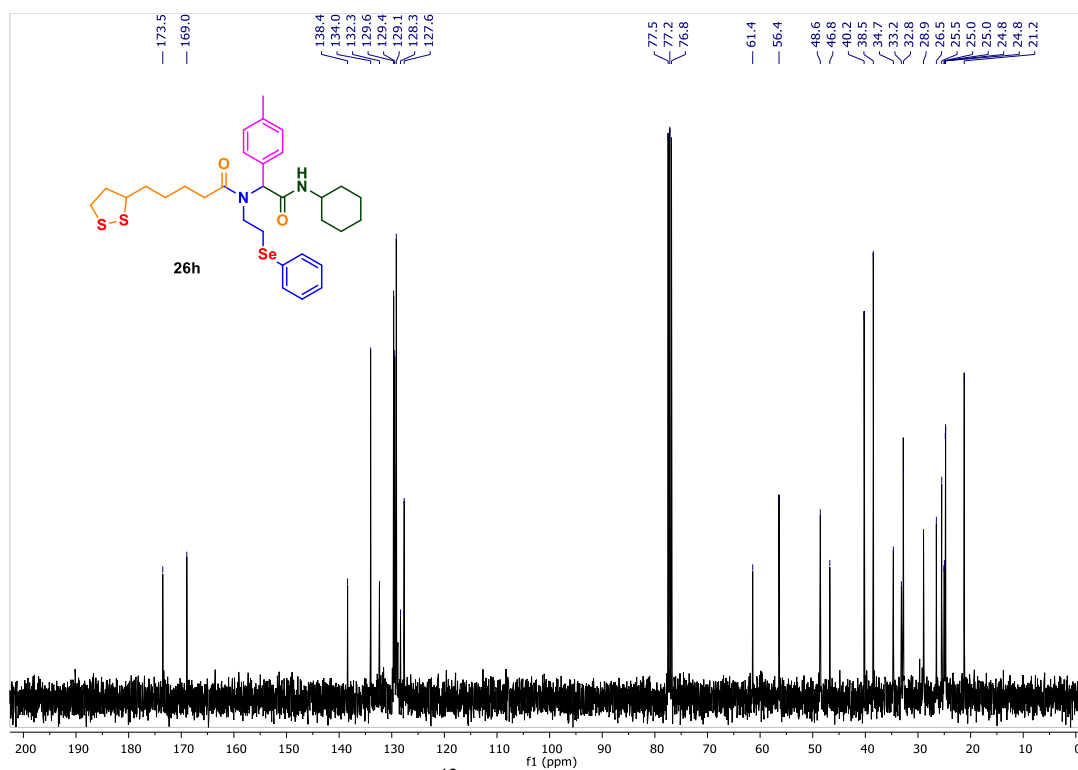
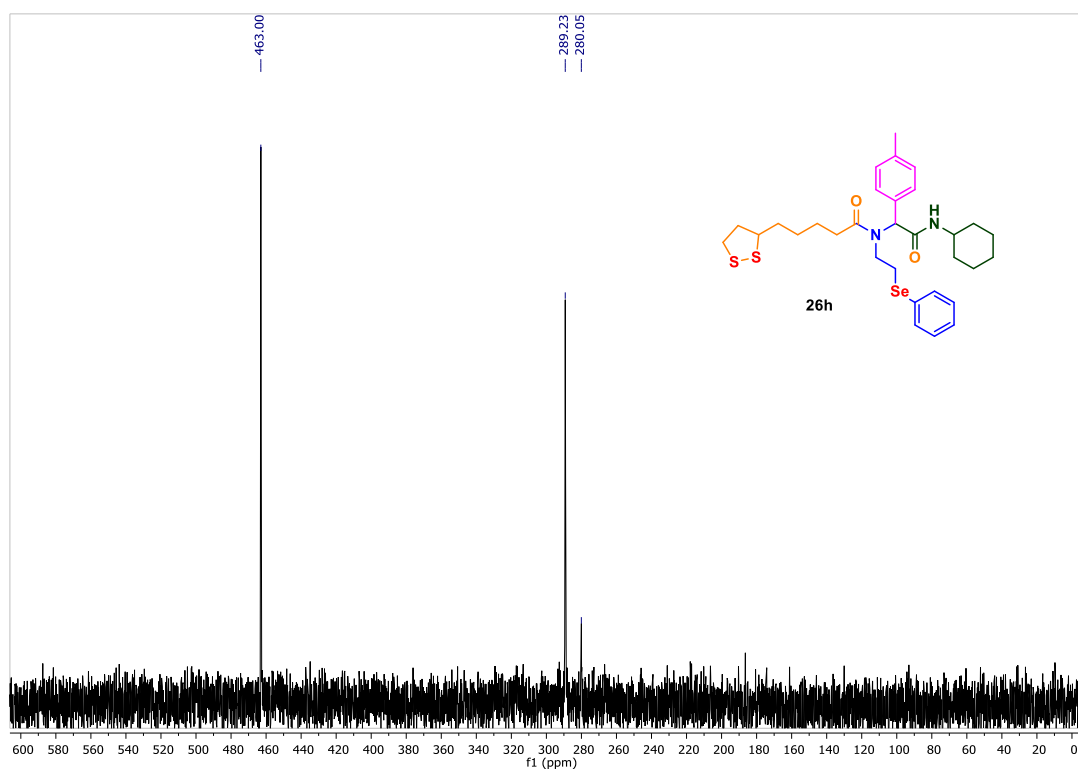


Figura A-16. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **26h**.

Figura A-17. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 26h.Figura S-18. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 26h.

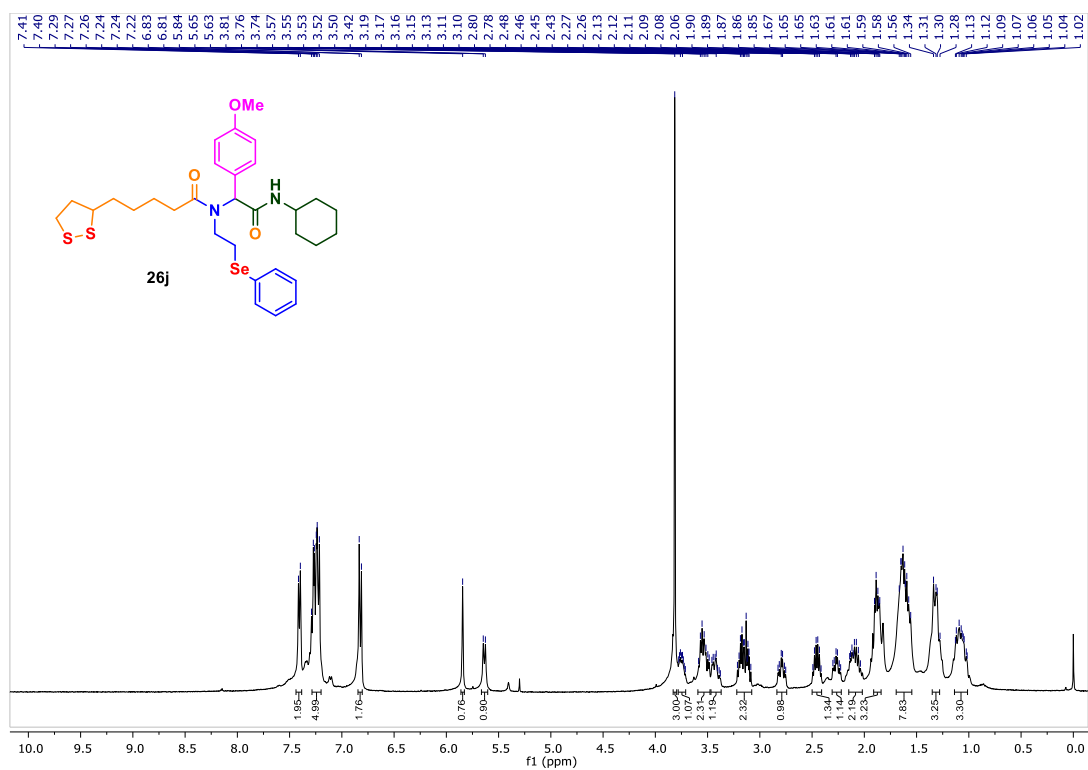


Figura A-21. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26j**.

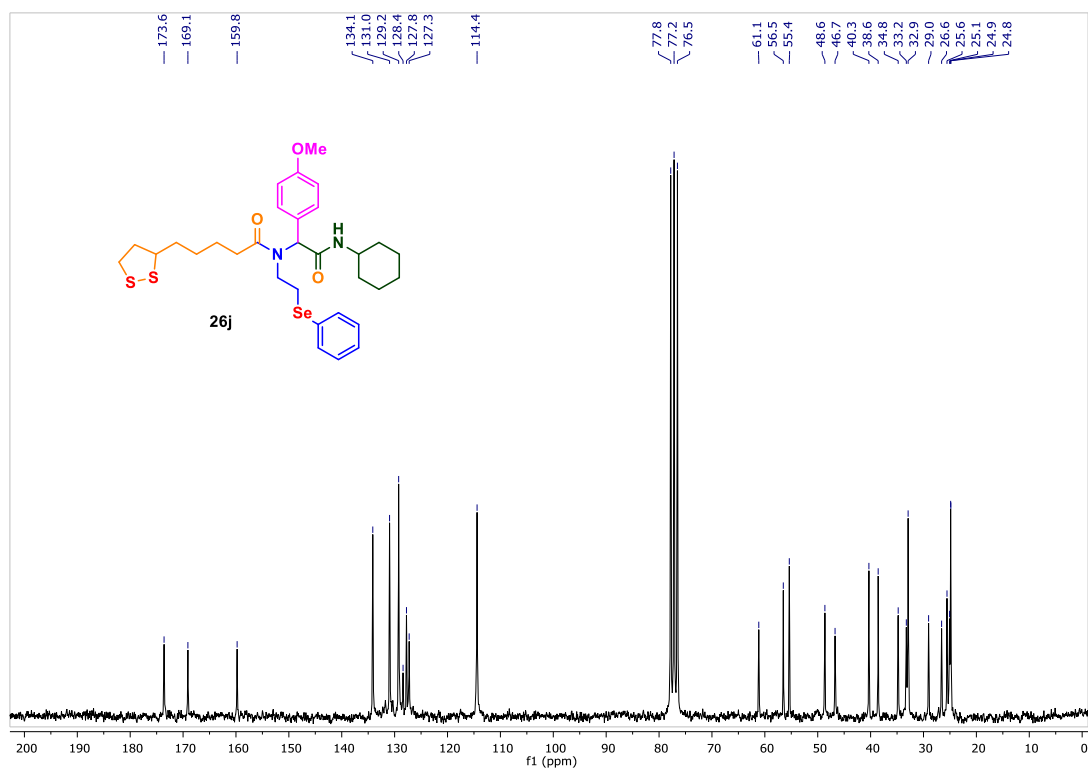
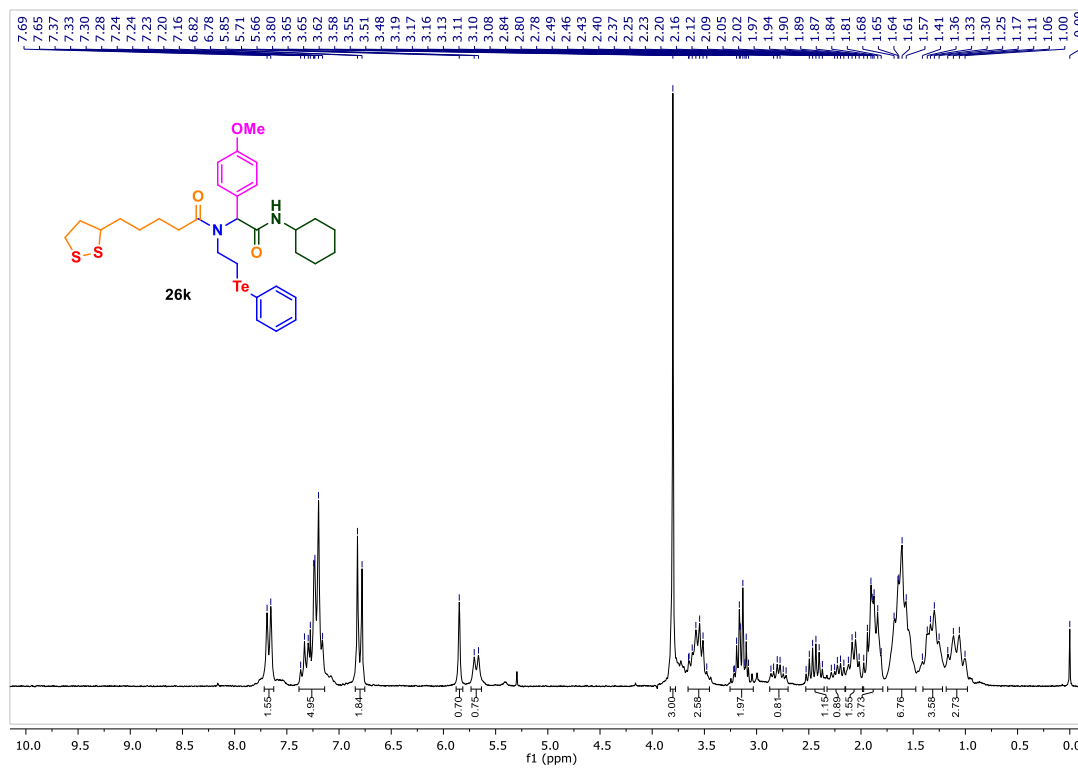
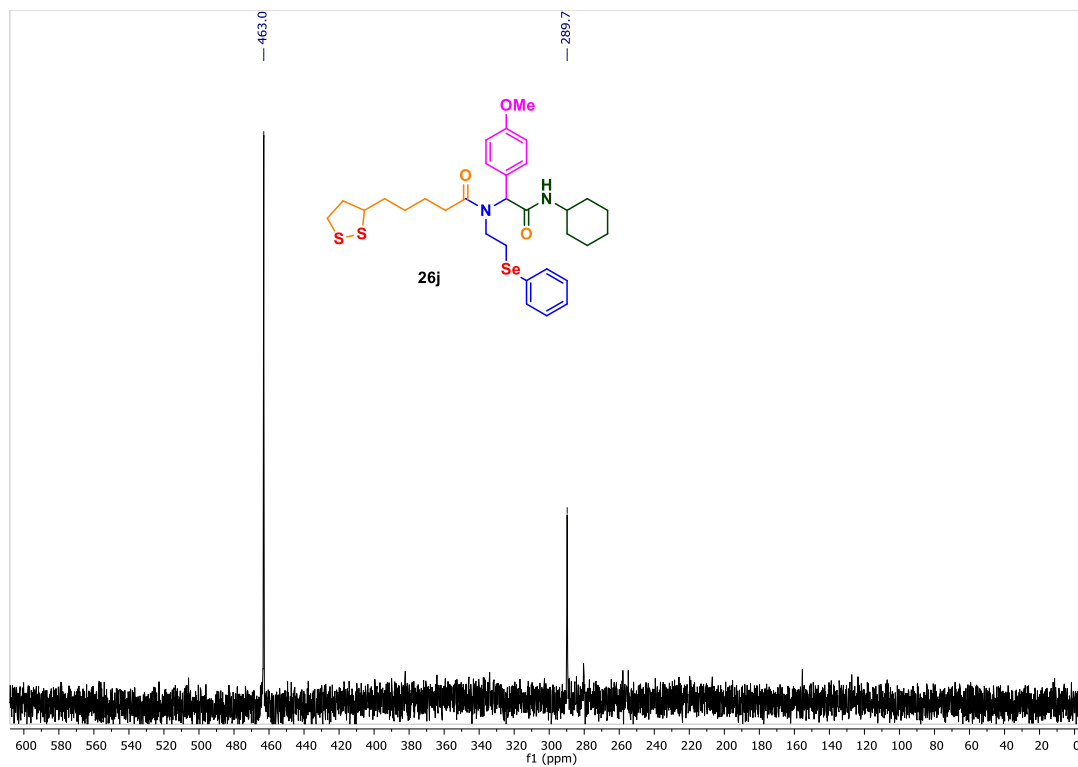


Figura A-22. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26j**.



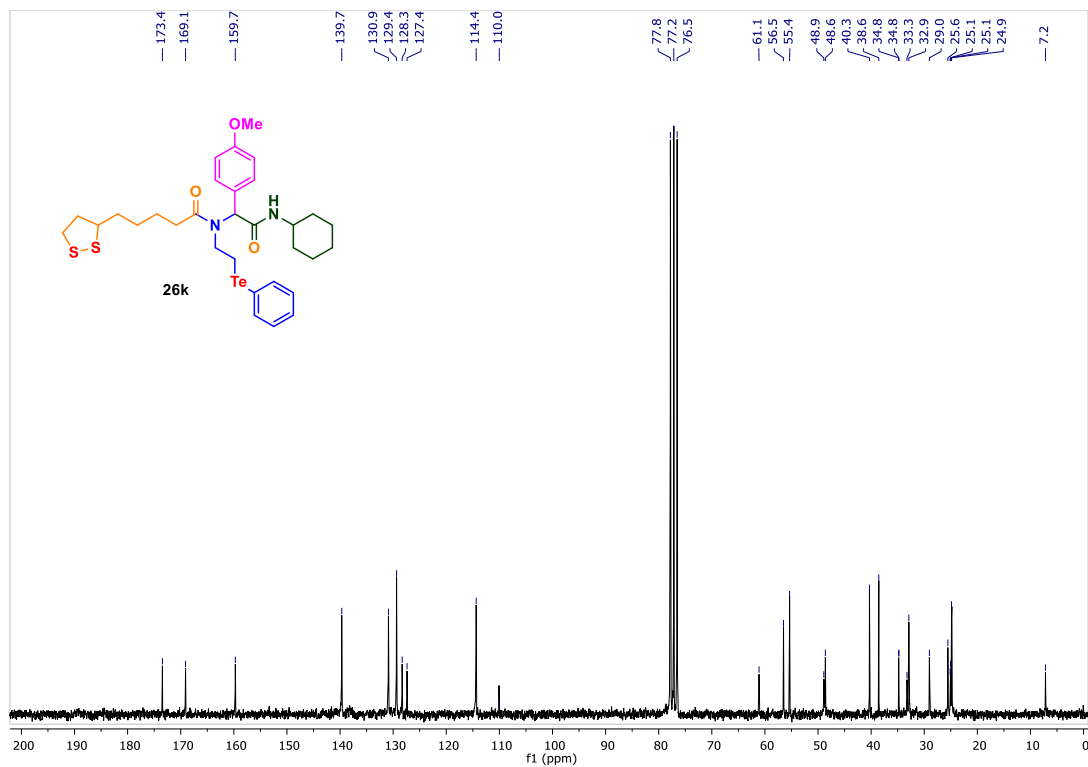


Figura A-25. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26k**.

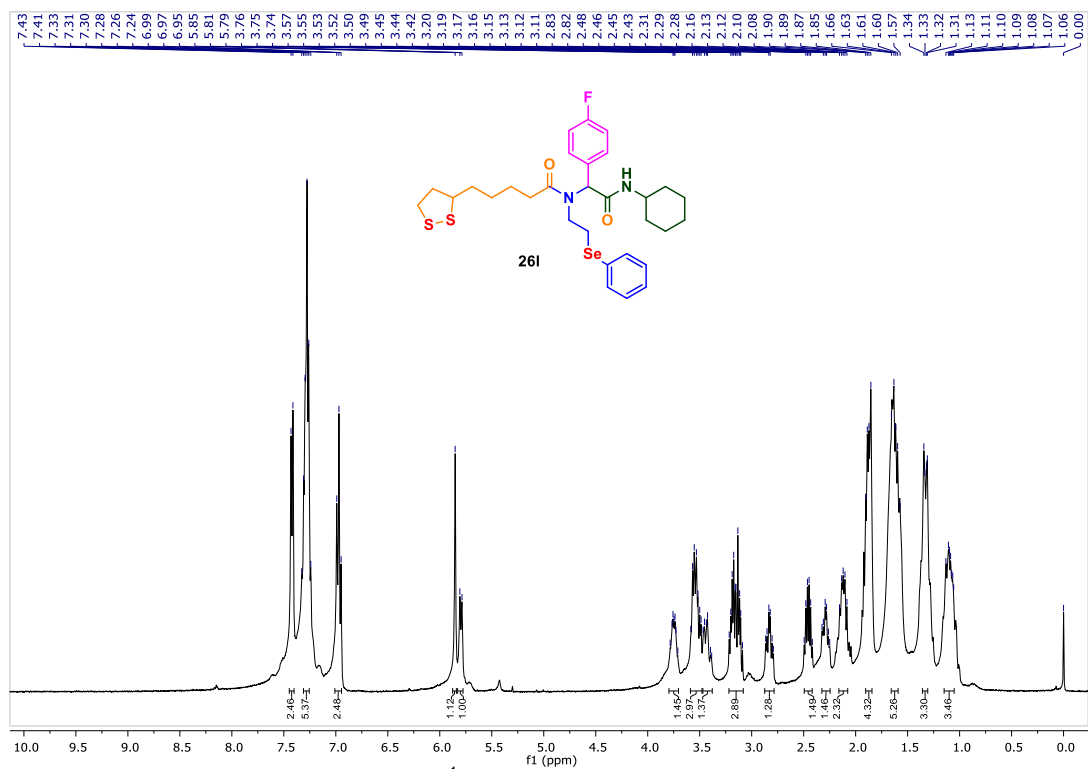
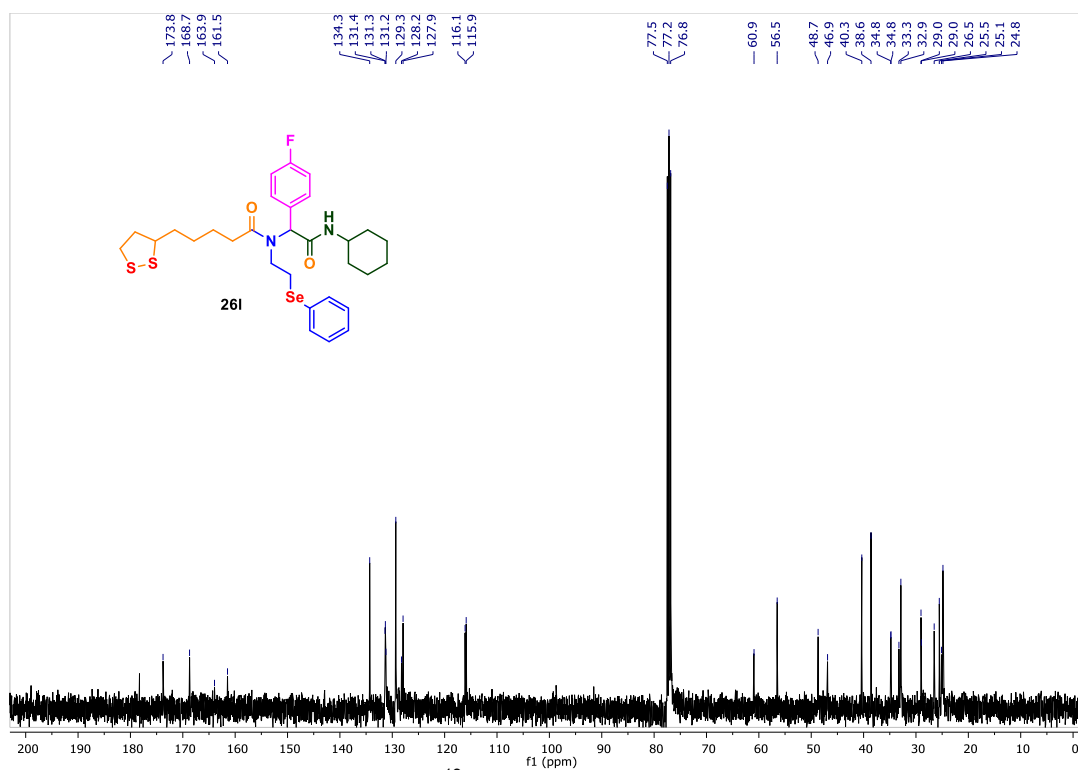
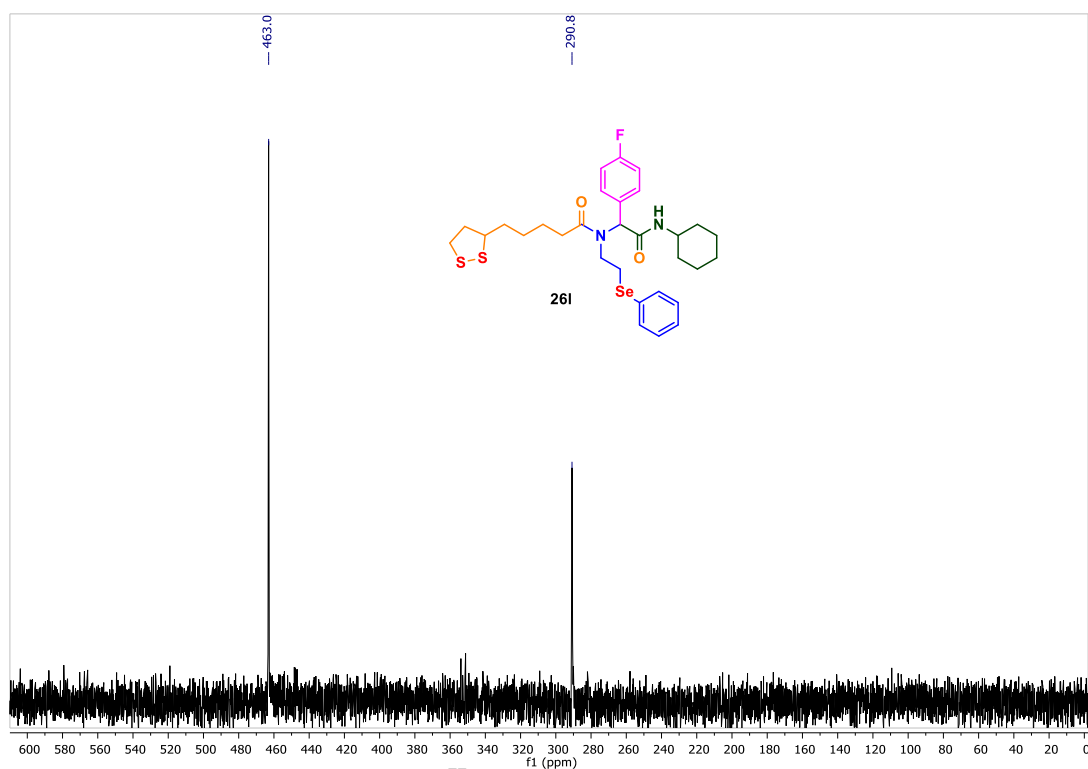


Figura A-26. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26l**.

Figura A-27. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26I**.Figura A-28. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **26I**.

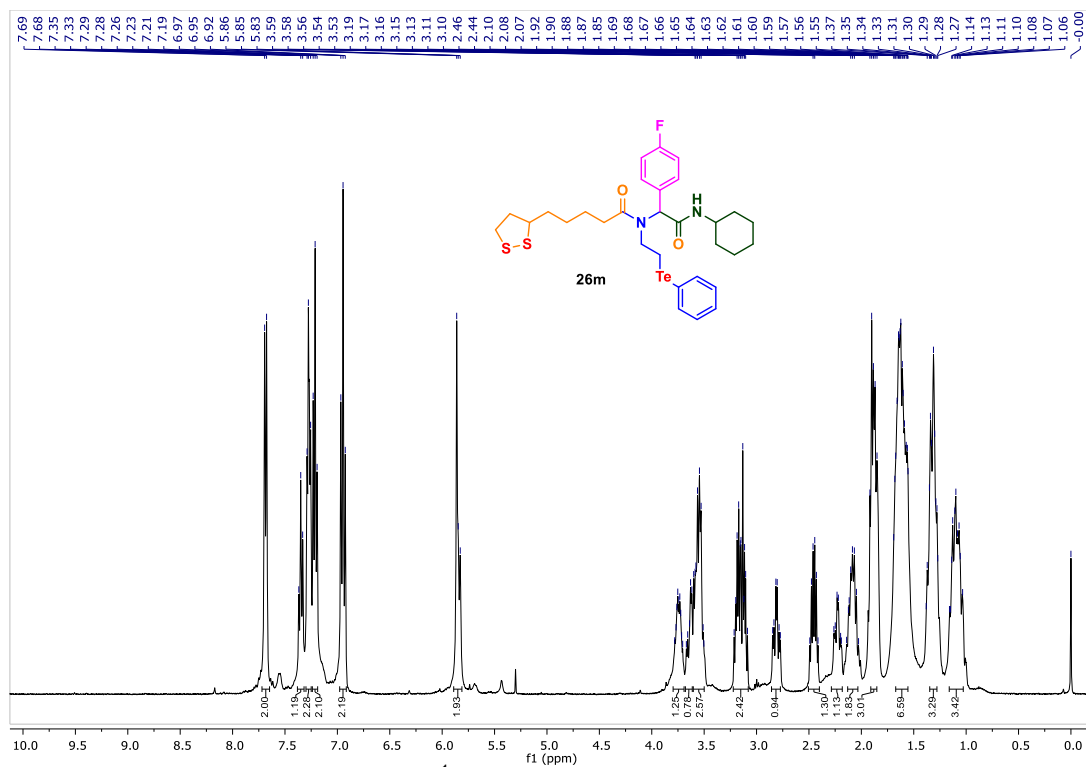


Figura A-29. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26m**.

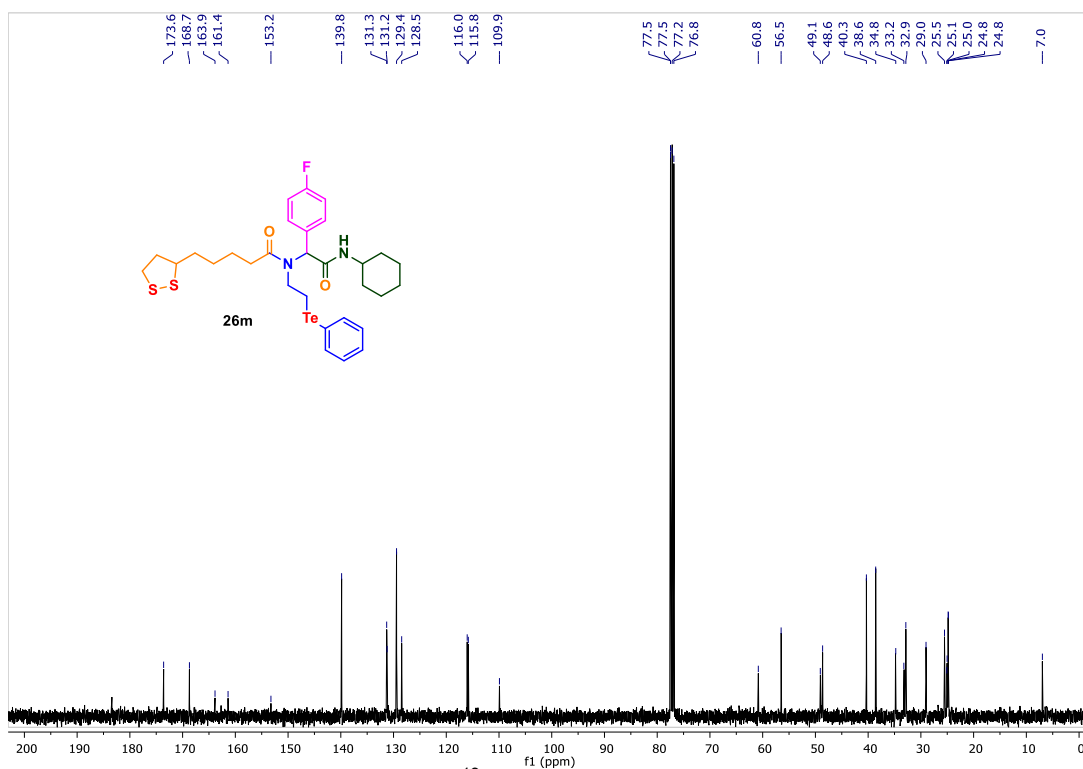


Figura A-30. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26m**.

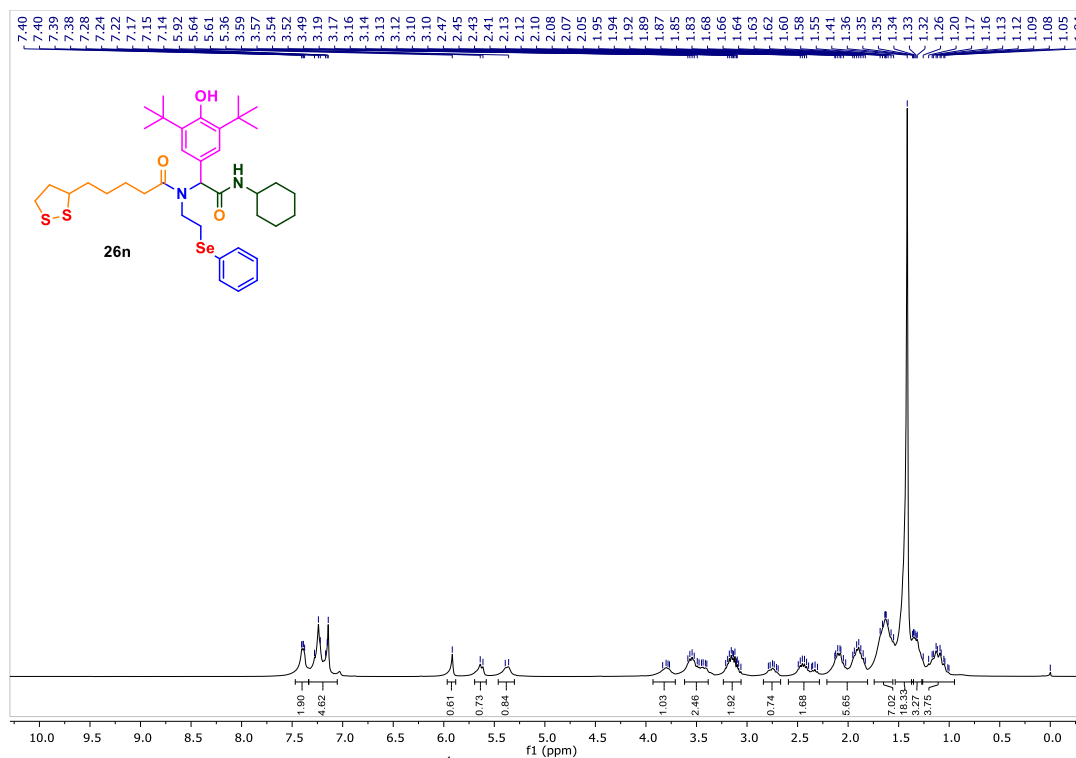


Figura A-31. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26n**.

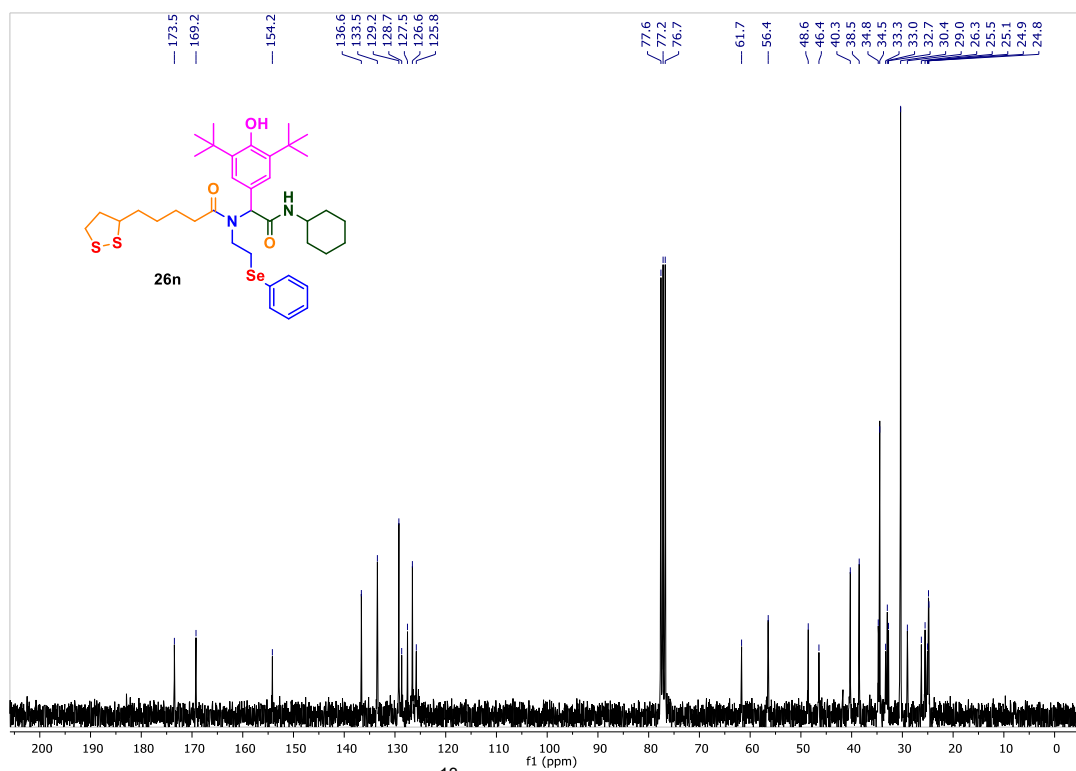


Figura A-32. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26n**.

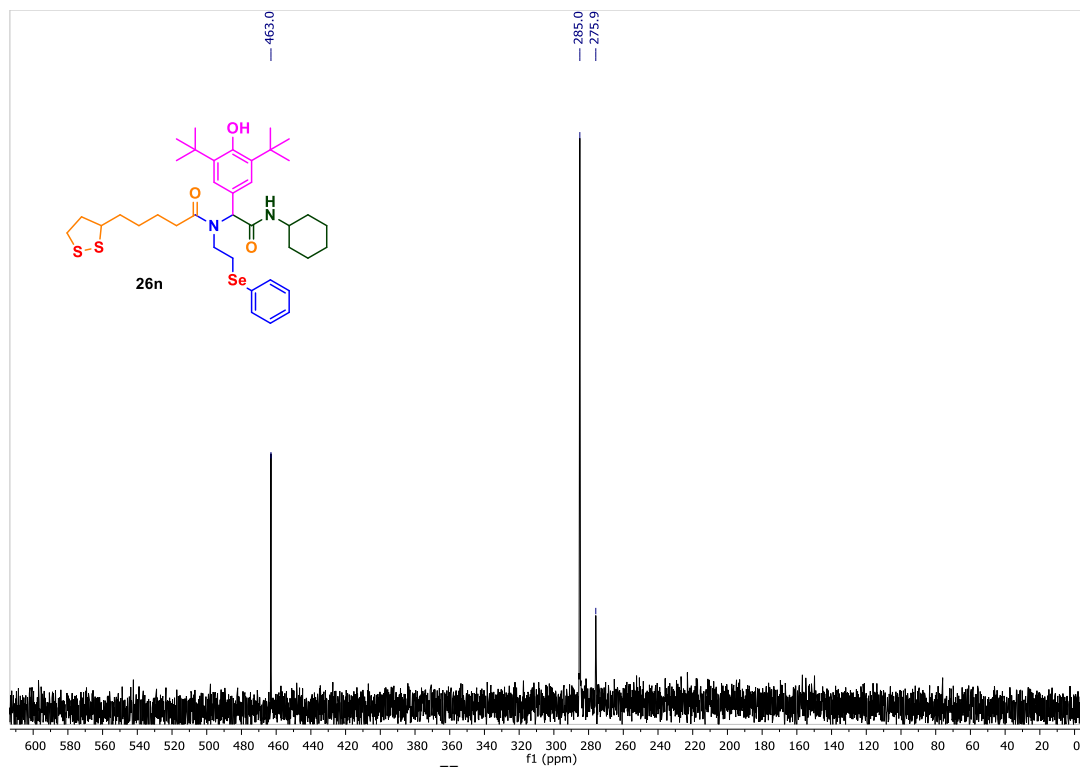


Figura A-33. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **26n**.

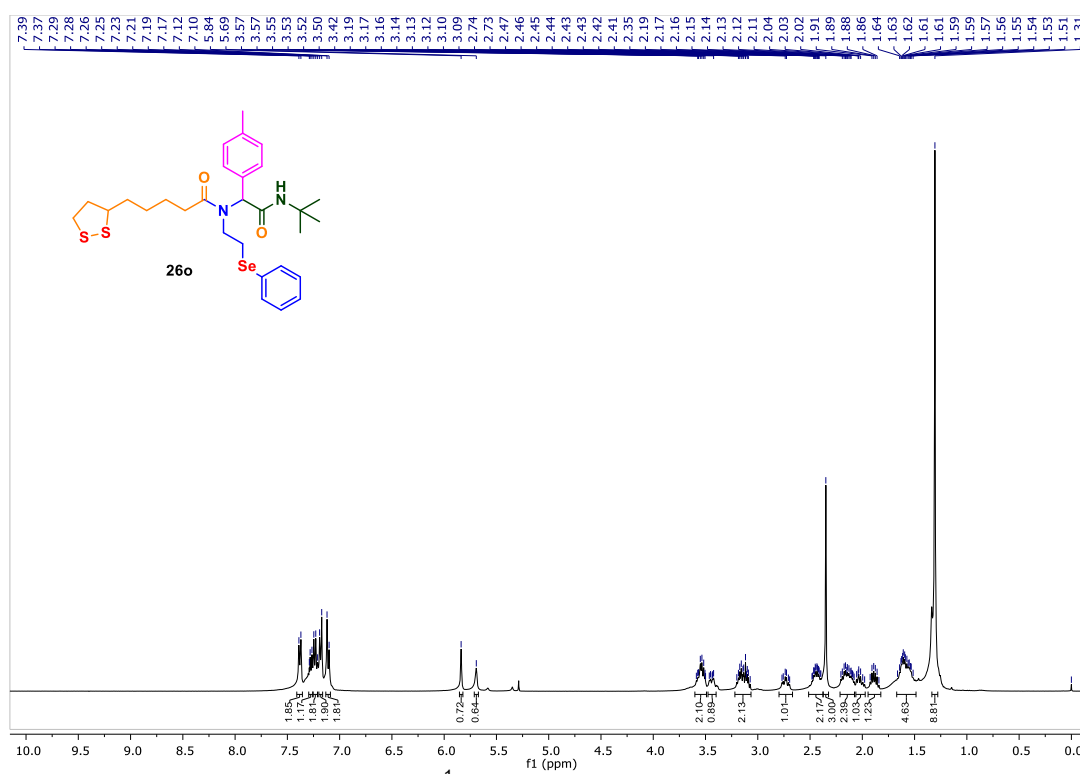
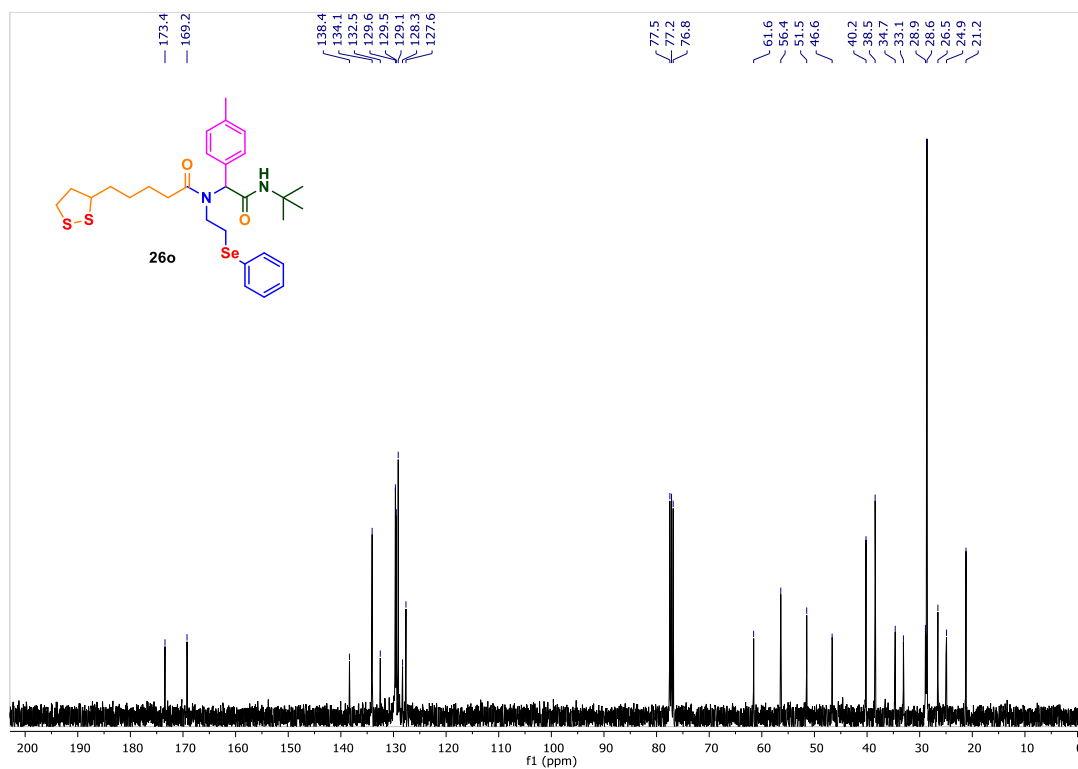
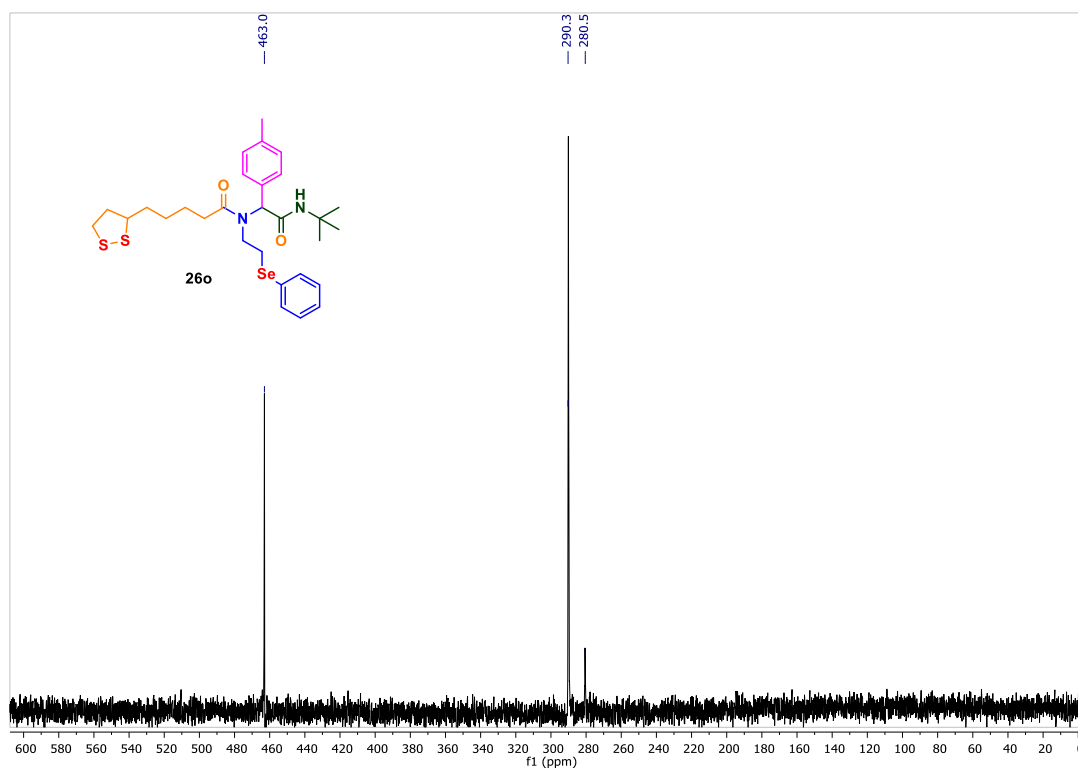


Figura A-34. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26o**.

Figura A-35. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26o**.Figura A-36. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **26o**.

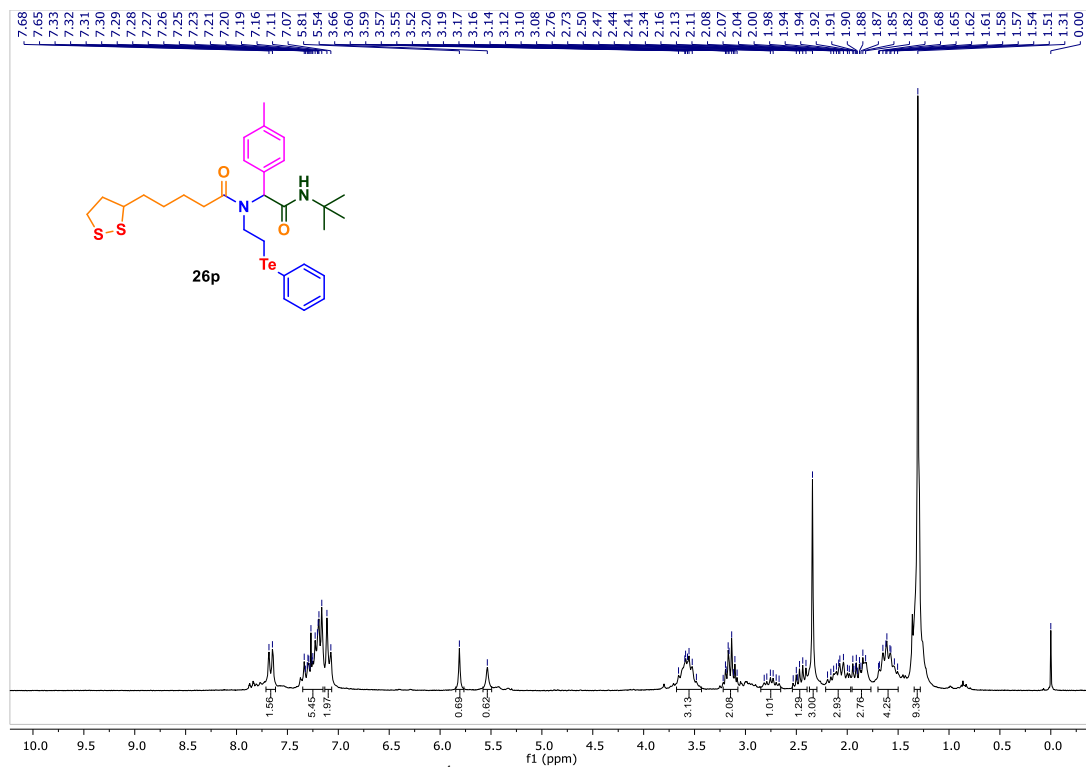


Figura A-37. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26p**.

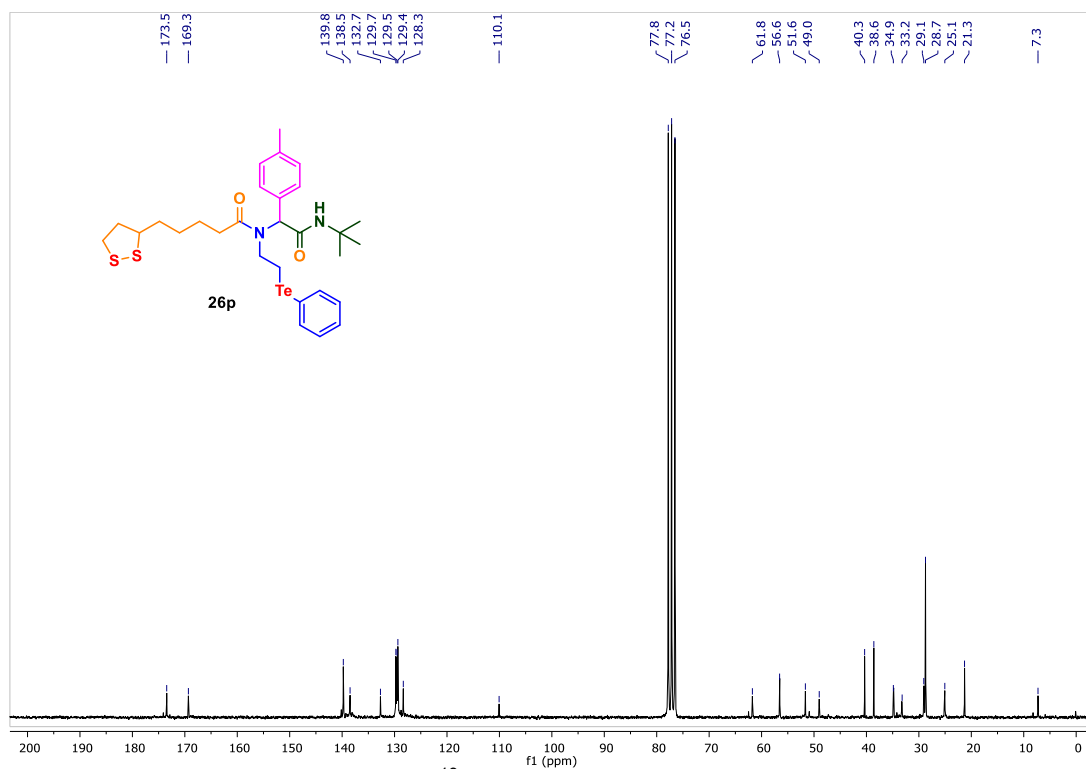


Figura A-38. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26p**.

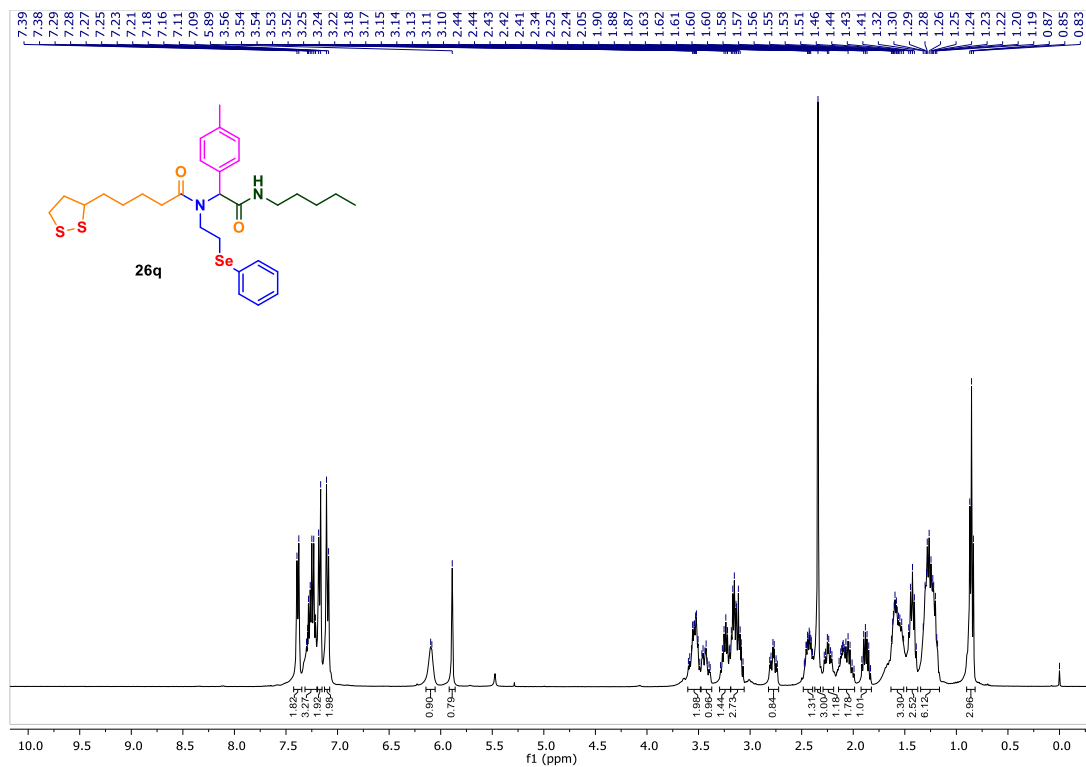


Figura A-39. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26q**.

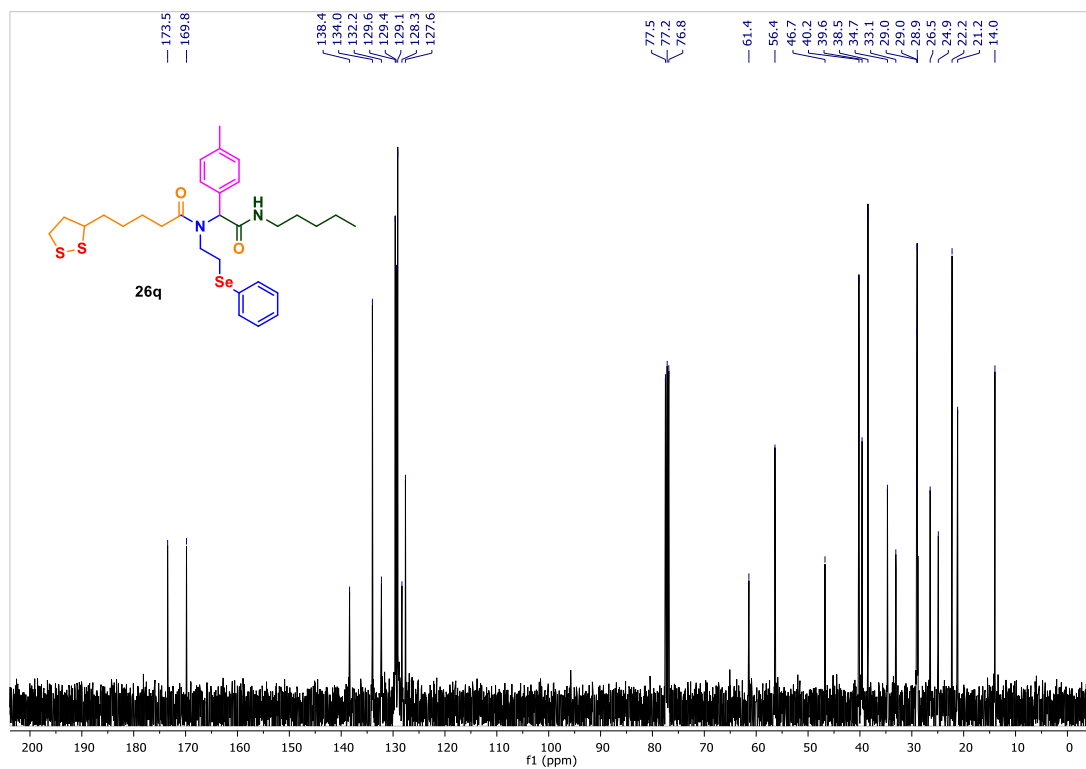


Figura A-40. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26q**.

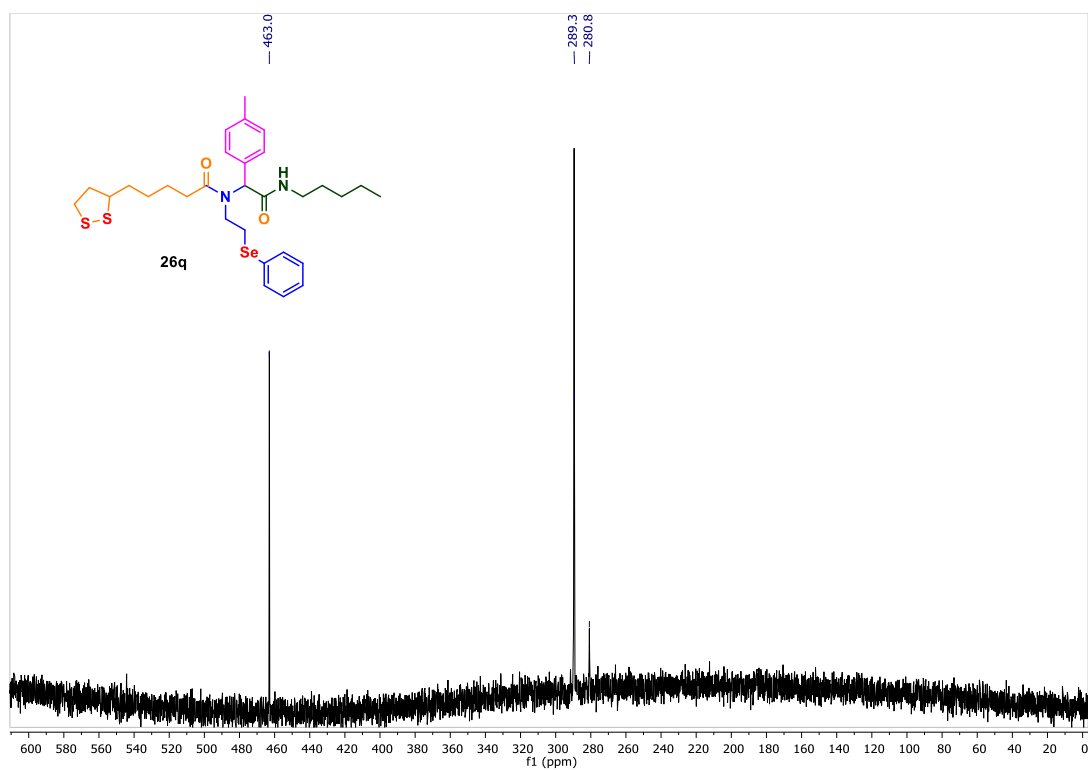


Figura A-41. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **26q**.

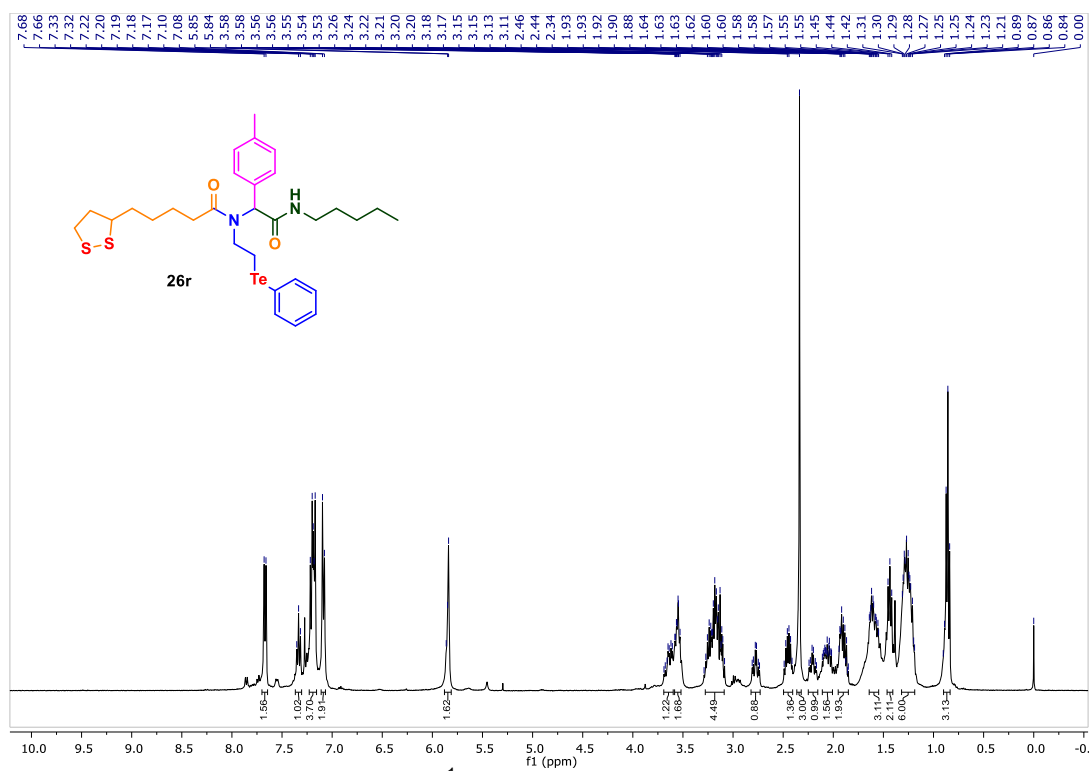


Figura A-42. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26r**.

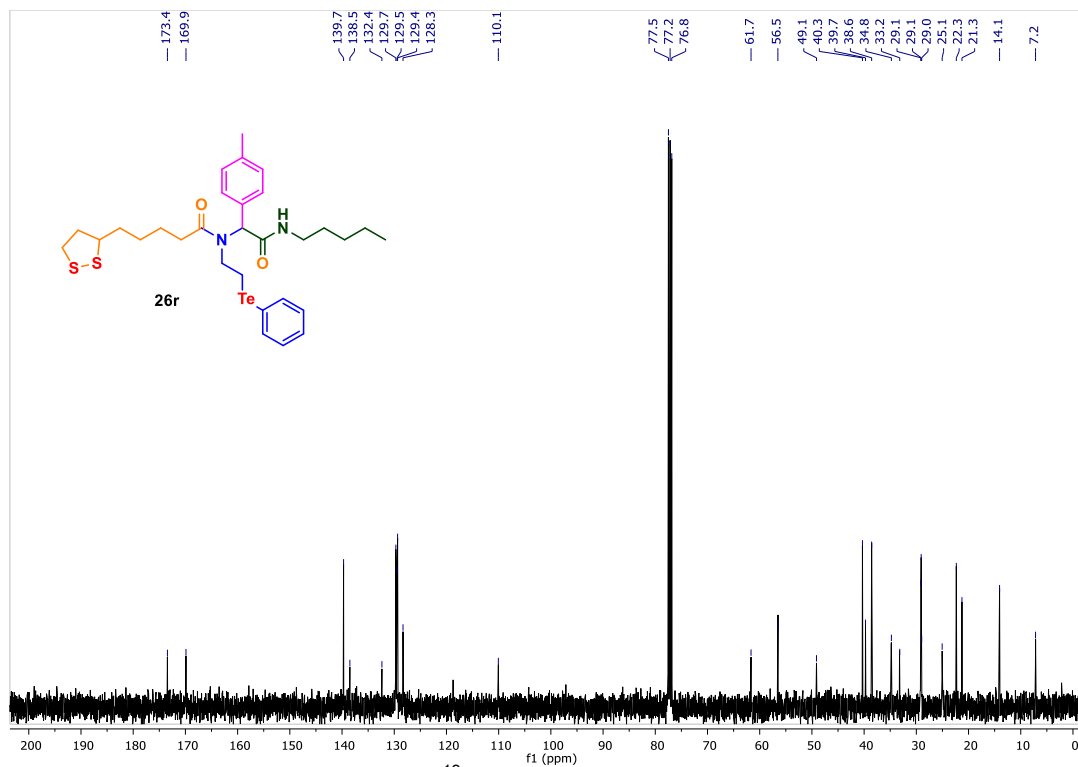


Figura A-43. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26r**.

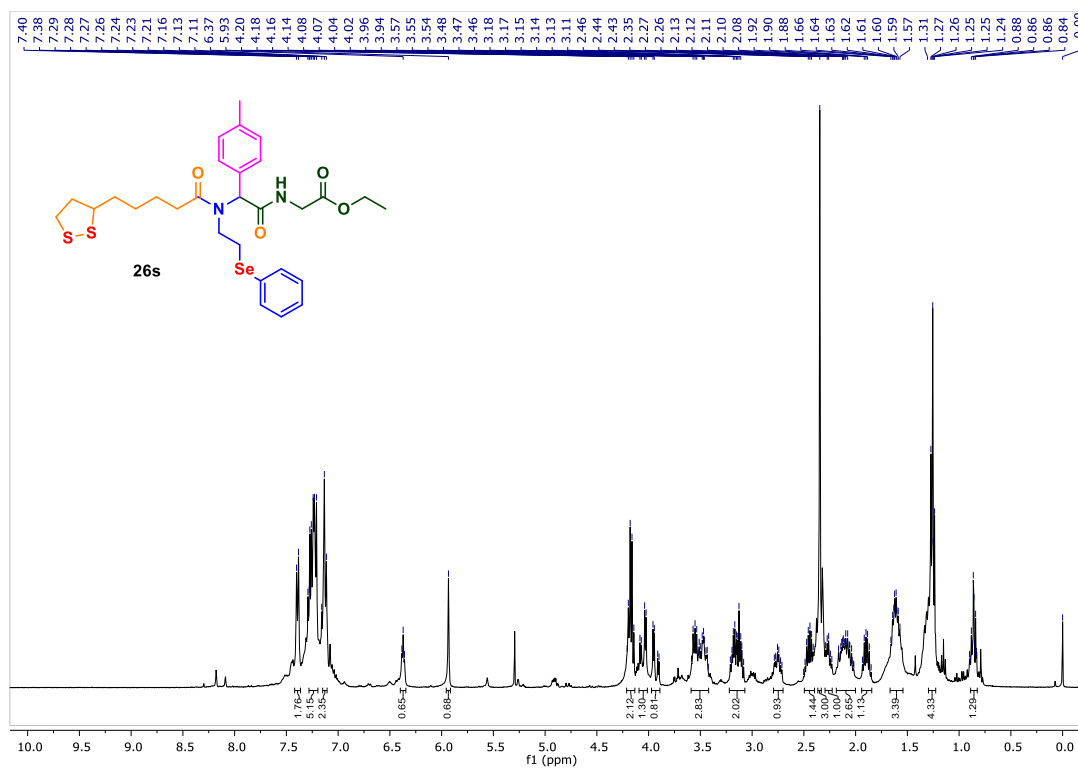
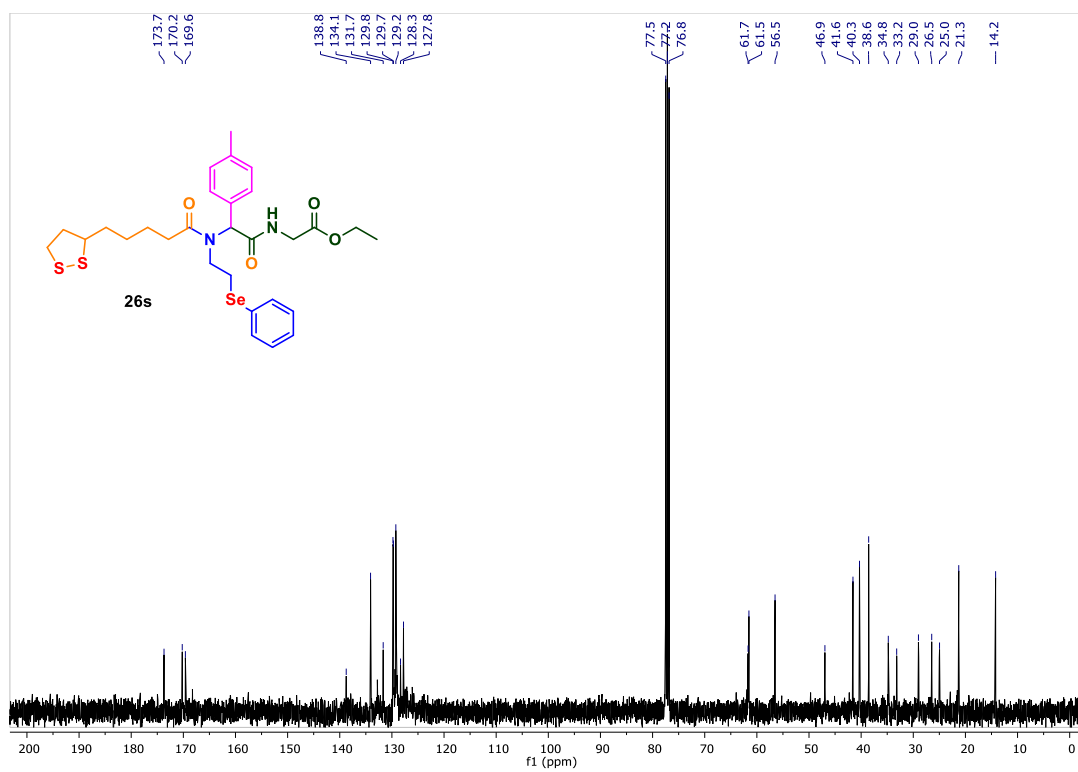
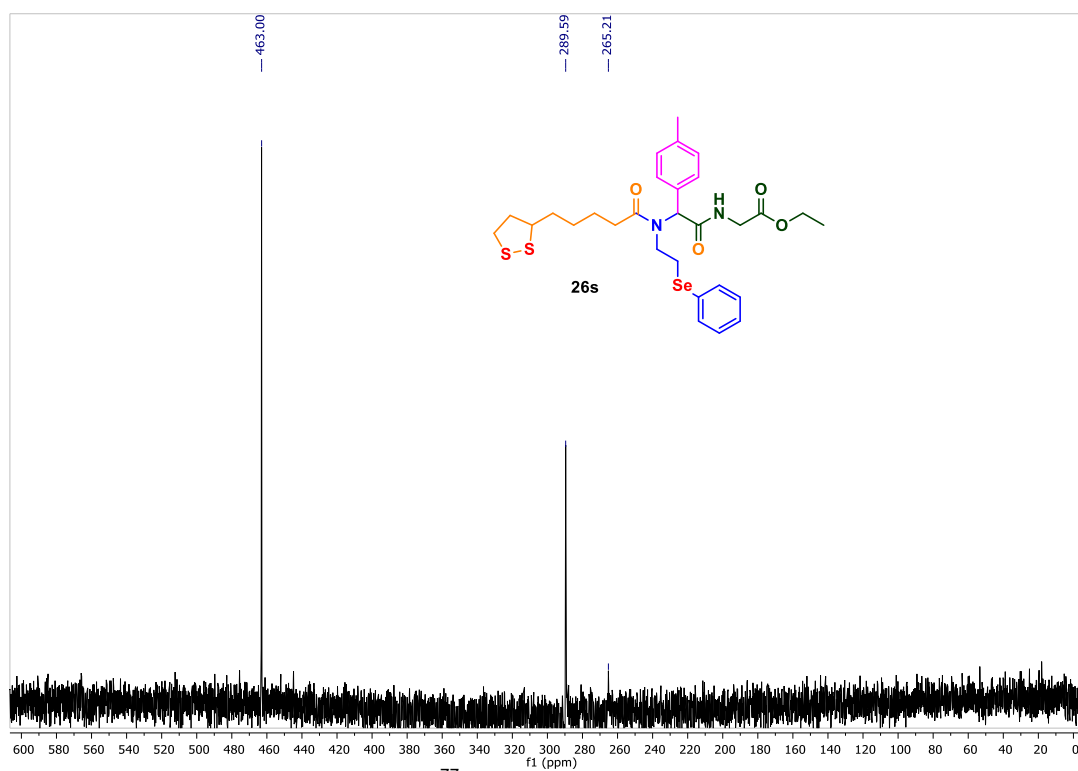


Figura A-44. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **26s**.

Figura A-45. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26s**.Figura A-46. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **26s**.

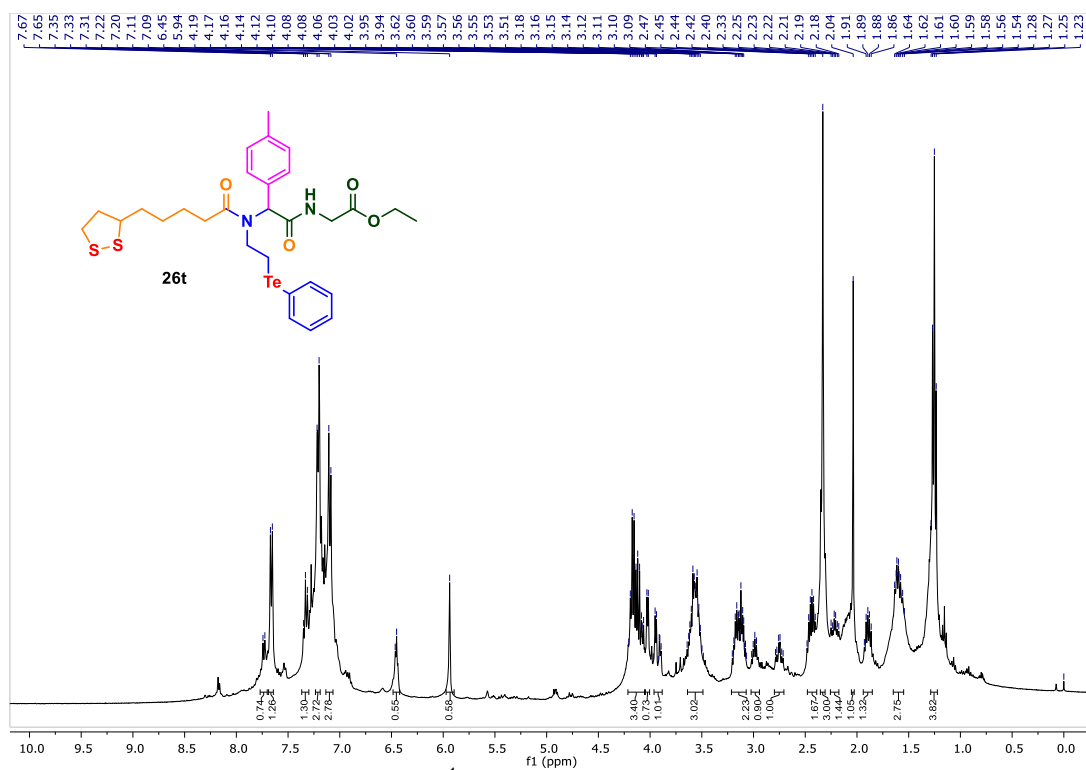


Figura A-47. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 26t.

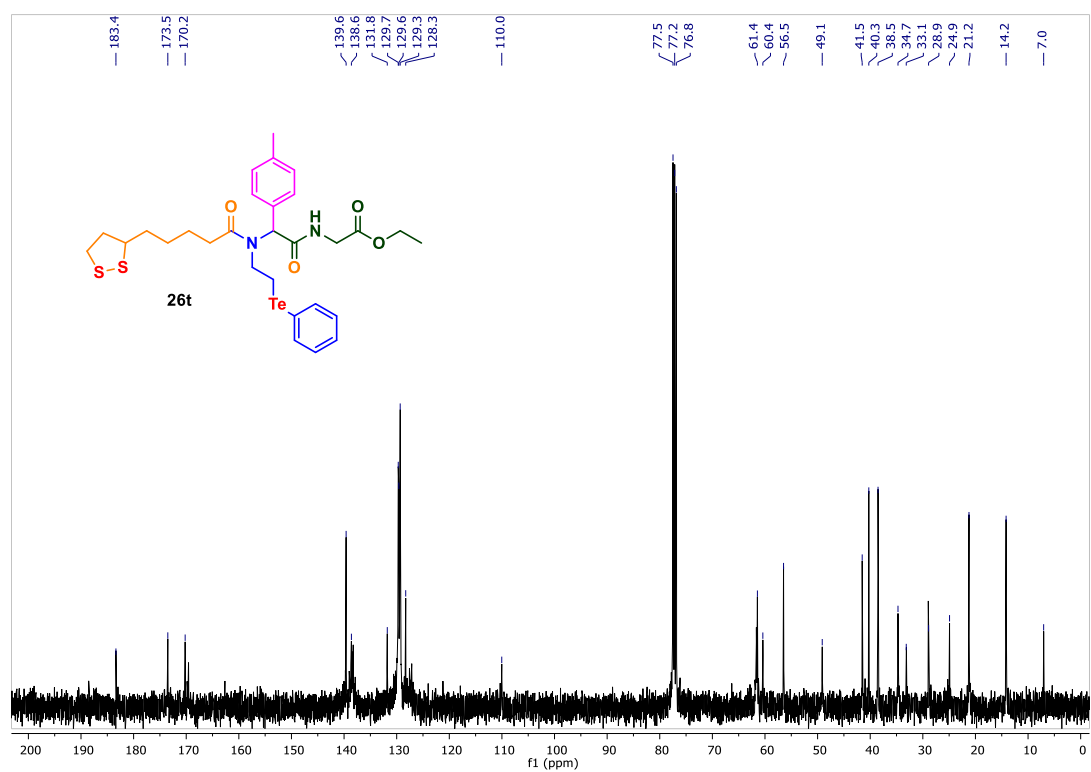


Figura A-48. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 26t.