



**Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Produtos
Naturais e Sintéticos Bioativos**



**Síntese e avaliação antituberculose de novos
compostos organosselenio**

Maria das Neves Silva Neta

**João Pessoa-PB
2022**

Maria das Neves Silva Neta

**Síntese e avaliação antituberculose de novos compostos
organosselenio**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Área de concentração: Farmacoquímica.

Orientador: José Maria Barbosa Filho
Co-orientador: Helivaldo Diógenes da Silva Souza

João Pessoa-PB

2022

Maria das Neves Silva Neta

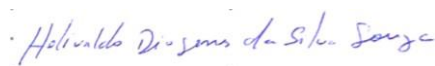
Síntese e avaliação antituberculose de novos compostos organosselenio

Aprovado em: 24 de fevereiro de 2022

Banca examinadora



Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho
Orientador



Prof. Dr. Helivaldo Diógenes da Silva Souza
Co-orientador



Prof. Dr. Socrates Golzio dos Santos
Membro interno



Profª Dra. Igara Oliveira Lima
Membro externo

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586s Silva Neta, Maria Das Neves.

Síntese e avaliação antituberculose de novos
compostos organosselenio / Maria Das Neves Silva Neta.
- João Pessoa, 2022.
162 f.

Orientação: José Maria Barbosa Filho.
Coorientação: Helivaldo Diógenes da Silva Souza.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Produtos naturais. 2. Atividade antituberculose.
3. Antimicrobiana. 4. Selênio. 5. Docking molecular. I.
Barbosa Filho, José Maria. II. Souza, Helivaldo
Diógenes da Silva. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547.9:616-002.5(043)

ATA DA DEFESA

Ata da 455ª (quadringentésima quinquagésima quinta) Dissertação de Mestrado da aluna do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos **Maria das Neves Silva Neta**, candidata ao Título de “Mestre” em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos na área de concentração Farmacoquímica.

Às nove horas (09h00) do dia vinte e quatro de fevereiro do ano de dois mil e vinte e dois (24/02/2022), em ambiente virtual de videoconferência através do aplicativo Google Meet, Link: <https://meet.google.com/xjr-dyfk-duu>, reuniram-se em caráter de Solenidade Pública os membros da Comissão designada para examinar a aluna **Maria das Neves Silva Neta**, candidata ao Título de “MESTRE” em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos na área de concentração Farmacoquímica. Foram componentes da Comissão Examinadora os pesquisadores Igara Oliveira Lima, Ph.D em Farmacologia, Socrates Golzio dos Santos, Ph.D em Farmacoquímica, Helivaldo Diogenes da Silva Souza, Ph.D em Química e José Maria Barbosa Filho, Ph.D em Química Orgânica. Sendo a primeira, integrante do corpo docente da Universidade Federal de Campina Grande e os demais integrantes do corpo de pesquisadores da Universidade Federal da Paraíba. Dando início aos trabalhos, o Presidente da Comissão, professor José Maria Barbosa Filho, após declarar os objetivos da reunião, apresentou a candidata **Maria das Neves Silva Neta**, a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado “Síntese e avaliação antituberculose de novos compostos organosselenio”. Após discorrer sobre o referido tema durante cerca de quarenta minutos, a candidata foi arguida pelos examinadores na forma regimental. Em seguida, passou a comissão, em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito **APROVADA**. Em face da aprovação, declarou o Presidente achar-se a examinada **Maria das Neves Silva Neta** legalmente habilitada a receber o Título de “MESTRE” em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, na área de concentração Farmacoquímica, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito, a expedição do Diploma que a mesma faz jus. Nada mais havendo a tratar, foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da Comissão e pelo(a) discente.



Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho (Orientador)



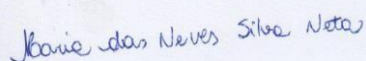
Prof. Dr. Helivaldo Diogenes da Silva Souza

(Coorientador)



Prof.^a Dr.^a Igara Oliveira Lima (Examinadora)

Prof. Dr. Socrates Golzio dos Santos (Examinador)



Maria das Neves Silva Neta (Discente)

Dedico este trabalho as pessoas que me despedi durante essa pós-graduação, Espedita da Silva (in memoriam) e Renato Dutra Silva (in memoriam). E aos meus pais, que me ensinaram que a educação é o melhor caminho. Essa conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por seu amor incondicional, seu braço forte e santo que me sustentaram até aqui.

A intercessão da Virgem Maria e de Santa Rosa de Lima, a quem sempre consagrei e confiei todos os meus sonhos e objetivos.

A minha família, em especial aos meus pais, Erivaldo e Luciene, e minha irmã, Maria Luiza, vocês sempre acreditaram em mim, muito mais do que eu mesma, nunca soltaram minha mão e sempre me impulsionaram a seguir em frente.

A Renato Dutra (*in memoriam*), por todo apoio enquanto estive ao meu lado, por seu companheirismo e sua dedicação.

A Pedro Henrique, por trazer esperança a minha vida em tempos tão difíceis, por me aceitar como sou, incentivar a buscar meus sonhos e me fazer mais feliz.

A todos os meus amigos, de modo particular aos que me incentivaram a fazer a pós-graduação e aos que conquistei durante ela, Bruno, Lizandra, Clidevan, Thais, Michael, Júnior, Kimberly, Bárbara, Franncielly, Joice, Carlos, Jociano, Thiago, Neto, Erika e Natan.

Ao meu orientador, Professor Dr. José Maria Barbosa Filho, por todas as oportunidades, orientação e por confiar em mim.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Helivaldo Diógenes da Silva Souza, agradeço as orientações, todos os dias divididos no laboratório, a amizade e parceria construídas, toda dedicação e disponibilidade.

Aos colegas do laboratório de quimioinformática, especialmente a aluna Nathália Ferreria, pela parceria e pelos ensinamentos acerca do Docking molecular.

Aos técnicos do LMCA, por realizarem as análises de RMN de ¹³C e ¹H e infravermelho

Aos colegas do LPBS, por todo auxílio e companhia em dias de trabalho.

A todos os professores que contribuíram na minha formação acadêmica, em especial os professores da graduação em Farmácia na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e aos do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB). Agradeço particularmente aos

professores que compõe a banca examinadora de mestrado por aceitarem o convite, bem como por todas as contribuições e auxílio.

A Universidade Federal da Paraíba (UFPB) pelo apoio institucional.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta, muito obrigada!

RESUMO

SILVA NETA, Maria das Neves. **Síntese e avaliação antituberculose de novos compostos organosselenios**. 162p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2022.

A tuberculose tem como agente etiológico a *Mycobacterium tuberculosis*. Está entre as 10 causas de morte do mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), isso ocorre devido ao tardio diagnóstico, que desencadeia o tratamento inadequado, seja pela demora para confirmação da doença, administração inadequada de medicamentos eficazes ou pela não adesão ao tratamento, tudo isso leva à evolução de cepas resistentes aos medicamentos existentes. Os compostos organosselênio vêm se destacando pela aplicabilidade em estudos biológicos, apresentando atividades antimicrobiana, anti-inflamatórias, antinociceptiva, anticâncer, entre outras. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo preparar novas moléculas de selenorgânicos contendo anéis aromáticos, visando à obtenção de moléculas com potencialidades biológicas úteis caracterizadas como antimicrobianas e estabelecer a relação estrutura-atividade das substâncias avaliadas. Os compostos foram sintetizados usando a metodologia de Souza et al., (2019) e os compostos foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C e apresentaram rendimentos que variaram de 53 – 75,6%. Dentre as vinte e quatro substâncias obtidas, doze são inéditas na literatura. No teste de atividade antituberculose foi realizada a determinação da concentração inibitória mínima (CIM). Através dos resultados obtidos pode-se observar que todos os compostos demonstraram efeito antituberculose frente à cepa de *Mycobacterium tuberculosis*. Os compostos MSe4, MSe3, MSe6 e MSe7 apresentaram melhor atividade com valor de CIM = 20,67; 21,6; 22,04 e 22,52 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Quanto às características estruturais dos compostos sobre a bioatividade antituberculose, evidenciou-se a importância das cadeias carbônicas menores e dos grupos substituintes. O estudo de docking molecular sugeriu que são os átomos de oxigênio e hidrogênios do grupo metóxi, carbonos do anel benzênico, átomos de oxigênio da carbonila e anel epóxido presentes na estrutura, responsáveis pelas interações com resíduos enzimáticos, sendo, portanto importantes para a atividade dos compostos de selênio em estudo.

Palavras-chave: Atividade antituberculose, antimicrobiana, selênio, docking molecular.

ABSTRACT

SILVA NETA, Maria das Neves. **Synthesis and antituberculosis evaluation of new organoselenium compounds.** 162p Dissertation (Postgraduate Program in Natural and Synthetic Bioactive Products) – Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2020.

Tuberculosis has *Mycobacterium tuberculosis* as its etiologic agent. It is among the 10 causes of death in the world, according to the World Health Organization (WHO), this is due to late diagnosis, which triggers inappropriate treatment, either by the delay in confirming the disease, inappropriate administration of effective drugs or the lack of adequate treatment. treatment adherence, all this leads to the evolution of strains resistant to existing drugs. Organoselenium compounds have been highlighted by their applicability in biological studies, showing antimicrobial, anti-inflammatory, antinociceptive, anticancer activities, among others. Thus, the present study aimed to prepare new molecules of selenorganics containing aromatic rings, aiming to obtain molecules with useful biological potential characterized as antimicrobial and to establish the structure-activity relationship of the substances evaluated. The compounds were synthesized using the methodology of Souza et al., (2019) and the compounds were characterized by the spectroscopic techniques of Infrared, ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance and presented yields ranging from 53 – 75.6%. Among the twenty-four substances obtained, twelve are unpublished in the literature. In the antituberculosis activity test, the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) was performed. Through the results obtained, it can be observed that all compounds demonstrated an antituberculosis effect against the *Mycobacterium tuberculosis* strain. The compounds MSe4, MSe3, MSe6 and MSe7 showed better activity with MIC value = 20.67; 21.6; 22.04 and 22.52 $\mu\text{g/mL}$, respectively. As for the structural characteristics of the compounds on the antituberculosis bioactivity, the importance of minor carbon chains and substituent groups was evidenced. The molecular docking study suggested that it is the oxygen and hydrogen atoms of the methoxy group, carbons of the benzene ring, oxygen atoms of the carbonyl and epoxide ring present in the structure, responsible for the interactions with enzymatic residues, being therefore important for the activity of the selenium compounds under study.

Key-words: Antituberculosis activity, antimicrobial, selenium, molecular docking.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação taxonômica de <i>Mycobactum tuberculosis</i> Erro! Indicador não definido.	27
Figura 2: Coeficiente de incidência de tuberculose geral (por 100 mil hab.). Brasil, 2011 a 2020	31
Figura 3: Percentual de casos novos de tuberculose por raça/cor. Brasil, 2011 a 2020	31
Figura 4: Coeficiente de mortalidade por tuberculose (por 100 mil hab.). Brasil, 2009 a 2019.....	32
Figura 5: Estrutura química dos principais fármacos utilizados no tratamento de TB.....	33
Figura 6: Estrutura química do Ebselen.....	36
Figura 7: Síntese das benzisoselenazol-3(2H)-onas N-substituídas.....	37
Figura 8: Síntese do 1-isopropil-3-metilbenzimidazol-2-selenona.....	37
Figura 9: Síntese da 1,3-di-p-metoxibenzilpirimidina-2 selenona.....	37
Figura 10: Rota sintética dos selenoésteres derivados da menadiona.....	38
Figura 11: Estrutura química das 2-cloro-N-aril(alquil)acetamida.....	70
Figura 12: Estrutura química dos produtos finais	71
Figura 13: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 2-Cloro-N-(4-butilfenil)acetamida (M11)	74
Figura 14: Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) da 2-Cloro-N-(4-butilfenil)acetamida (M11).....	75
Figura 15: Espectro de Infravermelho (ATR) do 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe19)..... Erro! Indicador não definido.	
Figura 16: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe13)	83
Figura 17: Espectro de RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) da 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe13).	84

Figura 18: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (MSe16).	85
Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (MSe16).	86
Figura 20: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe20).	87
Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe20).	88
Figura 22. Sobreposição dos ligantes redocado e pose mais estável.	93
Figura 23. Representação 2D das interações frente ao M. tuberculosis.....	98
Figura 24. Interações realizadas pelos compostos 11, 16, 17, 18 e 19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima CYP 121 (PDB: 4KTF)...	103
Figura 25. Interações realizadas pelos compostos 11, 16, 17, 18 e 19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima DprE1 (PDB: 4NCR)....	104
Figura 26. Interações realizadas pelos compostos 11, 16, 17, 18 e 19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima KasA (PDB: 2WGE).....	105
Figura 27. Interações realizadas pelos compostos 11, 16, 17, 18 e 19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima KasA (PDB: 2WGE).....	106
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M1.....	109
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M1....	109
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M2.....	110
Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M2....	110
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M3.....	111
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M3...	111
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M4.....	112
Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M4..	112
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto M5.....	113
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, CDCl_3) do composto M5.....	113

Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto M6.....	114
Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, CDCl_3) do composto M6.....	114
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M7.....	115
Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M7...	115
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto M8.....	116
Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, CDCl_3) do composto M8.....	116
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto M9.....	117
Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, CDCl_3) do composto M9.....	117
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M10.....	118
Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M10..	118
Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M11.....	119
Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M11...	119
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M12.....	120
Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M12.	120
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M13.....	121
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M13.	121
Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M14.....	122
Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M14...	122
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe1.....	123
Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe1.....	123
Figura 57: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe2.....	124
Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe2.....	124
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe3.....	125

Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe3.....	125
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe4.....	126
Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe4.....	126
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe5.....	127
Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe5.....	127
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe6.....	128
Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe6.....	128
Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe7.....	129
Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe7.....	129
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe8	130
Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe8.....	130
Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe9.....	131
Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe9.....	131
Figura 73: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe10.....	132
Figura 74: Espectro de Massa do composto MSe10.....	132
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe10....	133
Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe10.....	133

Figura 77: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe11.....	134
Figura 78: Espectro de Massa do composto MSe11.....	134
Figura 79: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe11...	135
Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe11.....	135
Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto MSe12...	136
Figura 82: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe13.....	136
Figura 83: Espectro de Massa do composto MSe13.....	137
Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe13....	137
Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe13.....	138
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe14....	138
Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe14.....	139
Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto MSe15....	139
Figura 89: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe16.....	140
Figura 90: Espectro de Massa do composto MSe16.....	140
Figura 91: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe16...	141
Figura 92: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe16.....	141
Figura 93: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe17.....	142
Figura 94: Espectro de Massa do composto MSe17.....	142
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe17....	143
Figura 96: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe17.....	143
Figura 97: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe18.....	144
Figura 98: Espectro de Massa do composto MSe18.....	144

Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe18....	145
Figura 100: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe18.....	145
Figura 101: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe19.....	146
Figura 102: Espectro de Massa do composto MSe19.....	146
Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe19.....	147
Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe19.....	147
Figura 105: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe20.....	148
Figura 106: Espectro de Massa do composto MSe20.....	148
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe20.....	149
Figura 108: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe20.....	149
Figura 109: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe21.....	150
Figura 110: Espectro de Massa do composto MSe21.....	150
Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe21.....	151
Figura 112: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe21.....	151
Figura 113: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe22.....	152
Figura 114: Espectro de Massa do composto MSe22.....	152
Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe22.....	153
Figura 116: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe22.....	153
Figura 117: Espectro de Massa do composto MSe23.....	154

Figura 118: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe23.....	
1454	
Figura 119: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe23.....	155
Figura 120: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe24.....	155
Figura 121: Espectro de Massa do composto MSe24.....	156
Figura 122: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe24.....	156
Figura 123: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe24.....	157

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fatores de risco associados a tuberculose.....	28
Tabela 2: Propriedades físicas e químicas do Se.....	34
Tabela 3: Aparência física, rendimentos e ponto de fusão dos compostos 2-cloro-N-aril(alquil)acetamida.....	73
Tabela 4: Aparência física e ponto de fusão dos compostos finais.....	77
Tabela 5: Principais bandas de absorções na região do infravermelho em cm-1 dos compostos de organosselênio feito em ATR.....	80
Tabela 6: Resultados da atividade antituberculose dos compostos organosselênio.....	89
Tabela 7. Pontuações do MolDock Score para o ligante, o redocking e RMSD obtido.....	92
Tabela 8. Energias do MolDock Score para as moléculas em estudo e respectivas enzimas: CYP 121 (PDB: 4KTF), DprE1 (PDB: 4NCR), KasA (PDB: 2WGE) e Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK)	95
Tabela 9. Interações resíduos de aminoácidos das proteínas estudadas para <i>M. tuberculosis</i>	99

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, FÓRMULAS E SÍMBOLOS

ATR – Reflexão total atenuada

BK – Bacilo de Koch

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

CIM – Concentração Inibitória Mínima

d – Dubleto

DMSO-d₆ - Dimetilsulfóxido deuterado

HDAC – Enzima histona desacetilase

Hex:AcOEt – Mistura de hexano e acetato de etila

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

GPX – Enzima glutatona peroxidase

IV – Infravermelho

INHA – Enzima Enoil Reductase

ISO – Isoniazida

J – Constante de Acoplamento

m – Multiplete

Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*

MDR – Tb – Cepas de TB resistentes aos medicamentos

MSA – Ácido sintético metilselenínico

MOX – Moxifloxacina

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

Pf – Ponto de fusão

PTMS – Modificações pós-traducionais

RIF – Rifampicina

Rf – Fator de Retenção

RMN de¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN de¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Se – Selênio

s – **singleto**

TB – Tuberculose

t – Tripleto

TCT - Cloreto de trifeniltetrazólio

δ – Deslocamento químico

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Etapas do desenvolvimento do estudo.....	69
Esquema 2: Esquema geral da reação de obtenção dos intermediários.....	72
Esquema 3: Mecanismo de reação para a formação das 2-cloro- <i>N</i> - aril(alquil)acetamida.....	72
Esquema 4: Esquema sintético dos compostos de organosselênio.....	76
Esquema 5: Preparação do hidrogenoseleneto de sódio (NaHSe) no 1° estágio.....	76
Esquema 6: Preparação do aroilselenetos de sódio no 2° estágio.....	77
Esquema 7: Preparação dos compostos organosselênio no 3° estágio.....	77

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
2 REFERENCIAL TEÓRICO	27
2.1 Considerações gerais sobre as bactérias.....	27
2.2 Considerações gerais sobre tuberculose	28
2.3 Selênio	33
2.4 Produtos organosselênicos como fontes de novos fármacos Erro! Indicador não definido.	
3 OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo geral	40
3.2 Objetivos específicos	40
4 PARTE EXPERIMENTAL – ETAPA QUÍMICA.....	41
4.1 Substância, material e métodos utilizados na preparação	41
4.2 Ponto de fusão	41
4.3 Métodos espectroscópicos	41
4.3.1 Infravermelho e ressonância magnética nuclear	41
4.4 Preparação dos compostos.....	42
4.4.1 Síntese dos compostos intermediários e dados espectroscópicos	42
4.4.1.1 2-Cloro- <i>N</i> -fenilacetamida (M1)	42
4.4.1.2 2-Cloro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)acetamida (M2).....	42
4.4.1.3 2-Cloro- <i>N</i> -(4-etilfenil)acetamida (M3)	43
4.4.1.4 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida (M4)	43
4.4.1.5 2-Cloro- <i>N</i> -(4-bromofenil)acetamida (M5).....	44
4.4.1.6 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida (M6)	44
4.4.1.7 2-Cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (M7)	45
4.4.1.8 2-Cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (M8).....	46

4.4.1.9 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metóxfenil)acetamida (M9)	46
4.4.1.10 2-Cloro- <i>N</i> -(2-metilfenil)acetamida (M10)	47
4.4.1.11 2-Cloro- <i>N</i> -(4-butilfenil)acetamida (M11)	47
4.4.1.12 2-Cloro- <i>N</i> -piperonilacetamida (M12)	48
4.4.1.13 2-Cloro- <i>N</i> -4-metoxifenilbenzilacetamida (M13)	48
4.4.1.14 2-Cloro- <i>N</i> -(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida (M14)	49
4.5.2 Síntese dos compostos finais	50
4.5.2.1 Benzoselenoato de Se-(2-fenilamino)-2-oxoetila (MSe1)	50
4.5.2.2 Benzoselenoato de Se-(2-(4-nitrofenil)amino)-2-oxoetila (MSe2)	51
4.5.2.3 Benzoselenoato de Se-(2-(4-etilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe3)	51
4.5.2.4 Benzoselenoato de Se-(2-(4-metilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe4)	52
4.5.2.5 Benzoselenoato de Se-(2-(4-bromofenil)amino)-2-oxoetila (MSe5)	52
4.5.2.6 Benzoselenoato de Se-(2-(4-clorofenil)amino)-2-oxoetila (MSe6)	53
4.5.2.7 Benzoselenoato de Se-(2-(4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe7) ..	54
4.5.2.8 Benzoselenoato de Se-(2-(4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetila (MSe8)	54
4.5.2.9 Benzoselenoato de Se-(2-(4-etilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe9)	55
4.5.2.10 Benzoselenoato de Se-(2-(2-metilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe10)	56
4.5.2.11 Benzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe11)	56
4.5.2.12 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-fenilamino)-2-oxoetila (MSe12) ..	57
4.5.2.13 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe13)	58
4.5.2.14 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-etilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe14)	58
4.5.2.15 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-metóxfenil)amino)-2-oxoetila (MSe15)	59
4.5.2.16 Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (MSe16)	60
4.5.2.17 Benzoselenoato de Se-2-oxo-2-piperonilaminoetila (MSe17)	61
4.5.2.18 4-Clorobenzoselenoato de Se-2-oxo-2-piperonilaminoetila (MSe18) .	61

4.5.2.19 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoe. (MSe19).....	62
4.5.2.20 Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe20)	63
4.5.2.21 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-bromofenil)amino)-2-oxoetila (MSe21)	64
4.5.2.22 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-nitrofenil)amino)-2-oxoetila (MSe22)	65
4.5.2.23 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (MSe23)	65
4.5.2.24 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-clorofenil)amino)-2-oxoetila (MSe24)	66
5 PARTE EXPERIMENTAL – ETAPA BIOLÓGICA	67
5.1 Avaliação da atividade antituberculose	67
5.1.1 Local.....	67
5.1.2 Substância, materiais e métodos utilizados.....	67
5.1.3 Determinação de concentração inibitória mínima (CIM).....	67
6 PARTE EXPERIMENTAL – QUÍMICA COMPUTACIONAL	68
6.1 Local.....	68
6.2 Seleção de alvos e re-docking	68
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	69
7.1 Planejamento	69
Fonte: Próprio autor	71
7.2 Etapa Química.....	71
7.2.1 Síntese dos derivados das <i>N</i> -aril-a-cloroacetamidas	71
7.2.2 Procedimento geral para síntese dos produtos finais.....	75
7.2.3 Análise espectroscópica.....	78
7.2.4 Espectroscopia de infravermelho	79
7.2.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C	82

7.3 Etapa biológica.....	88
7.3.1 Avaliação da atividade biológica	88
7.3.2 Relação estrutura-atividade.....	90
7.4 Docking molecular	91
7.4.1 Re-docking	91
7.4.2 Docking	94
8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	107
9 Espectros todos os compostos estudados	108
9.1 Espectros dos compostos intermediários e compostos finais	108
10 Referências	157

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) se refere a uma das doenças mais antigas da humanidade, é enquadrada como sendo uma das mais negligenciadas tendo em vista seu histórico. Na nova classificação da OMS de países prioritários para o controle da tuberculose no mundo (composta por três listas de 30 países cada uma), o Brasil ficou em 20º lugar quanto à carga da doença e em 19º lugar quanto à coinfeção tuberculose/HIV (BRASIL, 2017)

É causada pelo bacilo da espécie *Mycobacterium tuberculosis* que possui um ciclo de reprodução muito rápido, sendo renovado a cada 18 horas em média, a transmissão é rápida, no entanto a sua progressão é considerada lenta (RIBEIRO et al., 2021). A transmissão se dá via contato direto via episódio de tosse ou fala expelindo cerca de 3.500 gotículas de aerossóis, que são invisíveis a olho nu, contendo bacilos da TB.

Geralmente o paciente apresenta sintomas já na fase avançada da doença: febre, adinamia, anorexia, emagrecimento e sudorese noturna. O diagnóstico precoce é considerado umas das melhores alternativas a serem tomadas em relação a essa doença, no entanto, infelizmente o diagnóstico precoce tem sido negligenciado, levando a piora da situação do paciente, podendo leva-lo a morte (SILVA et al., 2021)

Devido à demora em diagnosticar a doença, a não adesão do regime medicamentoso adequado, acabam tornando as cepas resistentes aos medicamentos, dificultando ainda mais no tratamento, necessitando dessa forma no desenvolvimento de novos fármacos a base de elementos potencialmente ativos no mercado e que já tenham sido realizadas pesquisas em relação a isso como os a base do elemento químico Selênio (Se) (SINGH et al., 2020).

O selênio é essencial para uma operação eficiente e efetiva do sistema imunológico em animais e humanos (ARTHUR et al, 2003). Compostos selenorgânicos têm uma maior biodisponibilidade do que o selênio inorgânico (CANTOR et al, 1975). Uma das principais aplicabilidades dos compostos organoselênio é na variedade de atividades biológicas como: antimicrobiana, anti-inflamatórios, antinociceptivo, anticâncer e entre outros.

Desse modo, diante da preocupante necessidade de tratamento para a tuberculose devido à resistência das cepas bacterianas aos fármacos existentes no mercado, o presente estudo teve como objetivo desenvolver novas moléculas de selenorgânicos contendo anéis aromáticos, visando à obtenção de moléculas com potencialidades biológicas úteis e estabelecer a relação estrutura-atividade das substâncias avaliadas com o intuito de obter informações relevantes para o desenvolvimento de agentes antituberculose.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

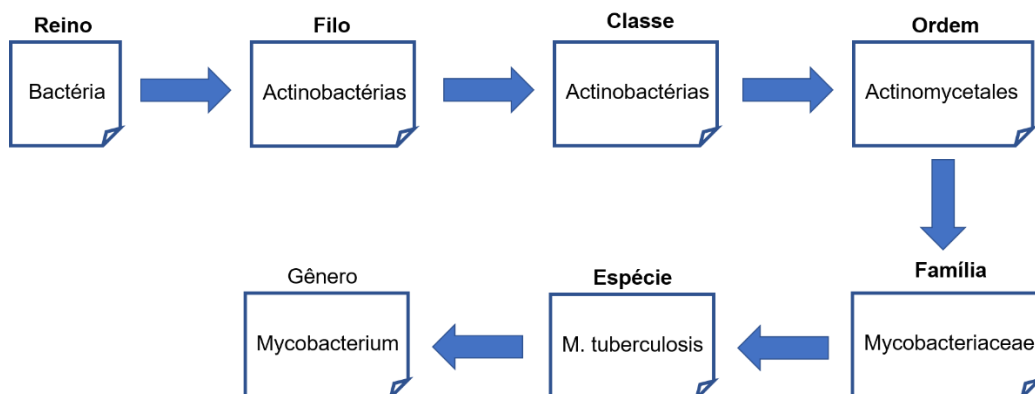
2.1 Considerações gerais sobre as bactérias

As bactérias (procariotos) são organismos simples, que apresentam uma única célula, cujo material genético não está envolto por uma membrana nuclear. Os organismos procariotos necessitam sintetizar seus componentes celulares de forma ordenada para o crescimento bacteriano (REIS e SANTOS, 2016).

Rosselló-Móra e Amann (2015), definem espécie bacteriana como sendo “uma categoria que circunscreve populações monofiléticas de indivíduos genômica e fenotipicamente coerentes, que podem ser claramente discriminadas de outras entidades por meio de parâmetros padronizados”. Reis e Santos (2015) descrevem a morfologia bacteriana como quesito imprescindível em sua classificação, além do tamanho, a forma e o arranjo das células são importantes para diferenciação entre as espécies. As bactérias possuem as seguintes formas básicas: cocos esféricos, bacilo em forma de bastão e espiral.

Segundo a List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) 2017, foram registradas 186 espécies e 13 subespécies do gênero *Mycobacterium*. Dentre as diversas espécies desse gênero destaca-se a *Mycobacterium tuberculosis* que se trata de um bacilo álcool ácido resistente, que não é classificado nem como Gram negativa e nem como Gram positiva devido a particularidades em sua parede celular. Este bacilo aeróbico obrigatório obtém energia a partir da oxidação de muitos compostos simples de carbono (REIS e SANTOS, 2016). Na Figura 1, a classificação do gênero *Mycobacterium*.

Figura 1: Classificação taxonômica de *Mycobacterium tuberculosis*.



Fonte: (GORDON; PARISH, 2018).

As bactérias desse gênero apresentam-se com tamanho médio de 0,2 a 0,6 μm por 1 a 4 μm . Apresentam-se geralmente, como bastonetes finos, retos, ligeiramente encurvados ou em forma de clava. Podem, ainda, ocorrer na forma de cocobacilos curtos, filamentosos ou micelióides (SANTOS, 2015). O ciclo de reprodução se renova a cada 18 horas em média, classificando-as no grupo das micobactérias de crescimento lento.

2.2 Considerações gerais sobre tuberculose

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas da humanidade, integra-se no quadro de doenças negligenciadas, conhecidas como doenças tropicais causadas por agentes infecciosos ou parasitas, consideradas endêmicas em populações de baixa renda, provocada pela baixa contribuição em saneamento básico e informação à população, apesar disso, segue sendo um grande problema de saúde pública em todo o mundo, pois ainda é responsável pela infecção de milhões de pessoas, e considerada uma das doenças mais fatais, tendo como agente etiológico a bactéria gram positiva *M. tuberculosis* (Mtb) (RIBEIRO et al., 2021). Foi descrito por Robert Koch, bacteriologista alemão, em 1882, sendo por isso, também chamado de bacilo de Koch (BK) (GUIMARÃES et al., 2018)

A doença atinge desproporcionalmente pessoas do sexo masculino, adultos jovens e países de baixa renda. O principal fator de risco de tuberculose ativa após a infecção é o estado imunológico do indivíduo (LONG BRIT et al., 2019). No entanto, outros fatores de risco a serem considerados estão listados na tabela 1.

Tabela 5:Fatores de risco associados a tuberculose.

Tuberculose	Vírus da imunodeficiência humana
	Insuficiência renal em hemodiálise
	Paciente de transplante em imunossupressão
	Malignidade
	Má nutrição
	Silicose
	Fator de necrose tumoral alfa inibidor
	Uso de corticosteróides

Uso de álcool

Diabetes

Tabagismo

FONTE: LONG BRIT et al., 2019

A forma de transmissão em indivíduos não infectados se dá através da inalação de partículas no ar expelidas por tosse de indivíduos infectados. Apesar de ter uma rápida transmissão, possui lenta progressão, tornando-se uma infecção crônica que faz com que a parte afetada do pulmão se torne uma massa caseosa (RIBEIRO et al., 2021). Os sintomas clássicos de TB são tosse seca persistente ou produtiva (muitas vezes com presença de sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podendo acontecer em uma das fases: primária, secundária e miliar (JONES-LOPES et al., 2015; FEITOSA et al., 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a TB está entre as 10 causas de morte no mundo, atinge cerca de 10 milhões de pessoas por ano e chega a 1 milhão de mortes. Estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada com a bactéria da tuberculose e cerca de 5–10% das pessoas infectadas desenvolvem a doença tuberculosa ativa durante a vida (WHO, 2020).

A TB pode surgir em consequência a outras doenças relacionadas ao sistema imune, como a diabetes melitus II e HIV, tendo em vista a fragilidade que se encontra o indivíduo, predispondo maior virulência do patógeno. Estimativas da (OMS), no ano de 2015 apontaram cerca de 10,4 milhões de novos casos de TB no mundo inteiro, desses, 11% ocorreram em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (WHO, 2016) sendo considerada a principal causa de morte por doença infectocontagiosa no mundo, chegando a ultrapassar o HIV.

Os métodos comumente usados para rastrear e diagnosticar a TB são clínicos, imunológicos, por meio de microscopia, radiografia e cultura bacteriana. A baciloscopia é o teste usado no Sistema Único de Saúde (SUS) e consiste na observação e contagem de bacilos presentes na amostra de escarro após coloração específica (método de coloração de Ziehl Neelsen), para posterior identificação de MTB, e configura a técnica mais utilizada mundialmente, por ser de baixo custo, rápida, segura e simples (COSTA RR et al., 2018; SANTOS FJ, et al., 2020)

Outro método é o ensaio Xpert MTB/RIF, um teste baseado na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real, que detecta a presença do Mtb através

do seu material genético, fazendo o diagnóstico rápido da TB. O teste detecta também as cepas resistentes à rifampicina. Este ainda não está disponível de forma gratuita. (ZHANG M, et al., 2020)

Na maioria das vezes o diagnóstico é dado tardiamente, pois, a acurácia dos testes utilizados é baixa e compromete o diagnóstico rápido, dessa forma, a bactéria pode persistir por décadas em um estado metabolicamente inativo ou de replicação lenta, sendo identificada somente após a manifestação dos sintomas, permitindo que o patógeno se torne resistente aos medicamentos existentes e muitas vezes o diagnóstico tardio pode levar a morte, principalmente se houver outras doenças atreladas a TB (BRASIL, 2020).

Mesmo após confirmação de diagnóstico, existem chances de que o tratamento não seja eficiente 100%, pois como mencionado, além da demora para confirmação da doença, a falta de administração oportuna e adequada de medicamentos eficazes, e a não adesão ao regime medicamentoso, culmina na evolução de cepas de TB resistentes aos medicamentos (MDR-TB) (SINGH et al., 2020). Em 2018, houve aproximadamente meio milhão de novos casos de TB em todo o mundo, dos quais 78% tinham resistência à rifampicina (TB-RR).

Diante desse contexto social, a escassez de investimento em pesquisa e controle prejudicam a população e aumenta o índice de infectados (FIOCRUZ, 2012; GUIMARÃES et al., 2018) dessa forma, a compreensão dos mecanismos de resistência antimicrobiana pelo bacilo de Koch se faz necessária para possibilitar aos indivíduos acometidos alternativas terapêuticas mais eficazes.

Cerca de 1/3 do proteoma de MTB anotado é modificado pós-tradução, com um grande número dessas proteínas sendo essenciais para a sobrevivência micobacteriana. Modificações pós-traducionais (PTMs), como fosforilação, acetilação e pupilação, desempenham um papel importante na virulência micobacteriana, patogênese e metabolismo. A resistência cruzada também pode indicar essa resistência, pois, um composto antimicrobiano aumenta a resistência a outros fármacos e, a sensibilidade colateral que leva ao aumento da suscetibilidade a outro fármaco, indica o papel das redes de sinalização na resistência antimicrobiana (SINGH et al., 2019).

Embora tenha sido observada uma constante tendência de queda entre os anos de 2011 e 2016, o coeficiente de incidência de TB no país aumentou entre os anos de 2017 e 2019. Todavia, em 2020, em momento de pandemia pela covid-19, observou-

se uma queda acentuada da incidência em comparação com o ano anterior (Ministério da Saúde, 2021) (Figura 2).

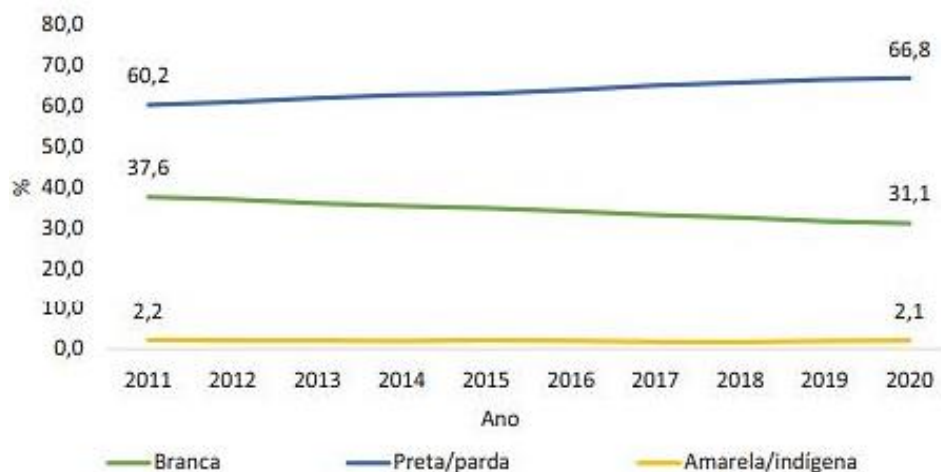
Figura 2: Coeficiente de incidência de tuberculose geral (por 100 mil hab.). Brasil, 2011 a 2020.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Em relação a quantidade de novos casos de TB entre 2011 e 2020, a raça/cor preta/parda, ao longo do mesmo período, é a que apresentou a maior prevalência, variando de 60,2% a 66,8% dos casos novos (Figura 3).

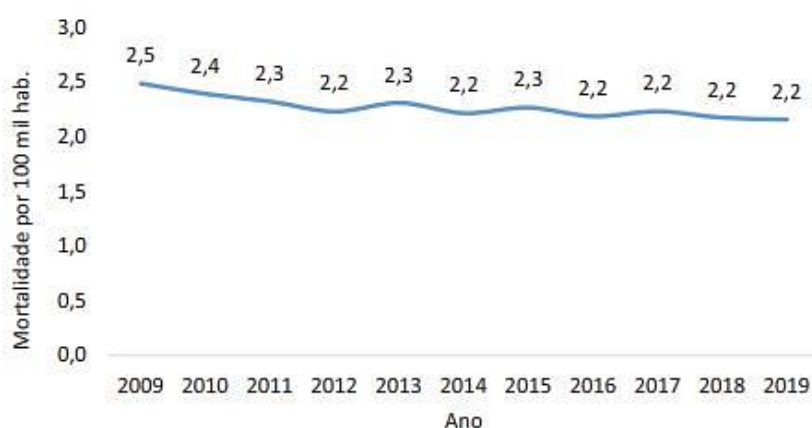
Figura 3: Percentual de casos novos de tuberculose por raça/cor. Brasil, 2011 a 2020.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde. **Fonte:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de tuberculose por raça/cor. Brasil, 2011 a 2020

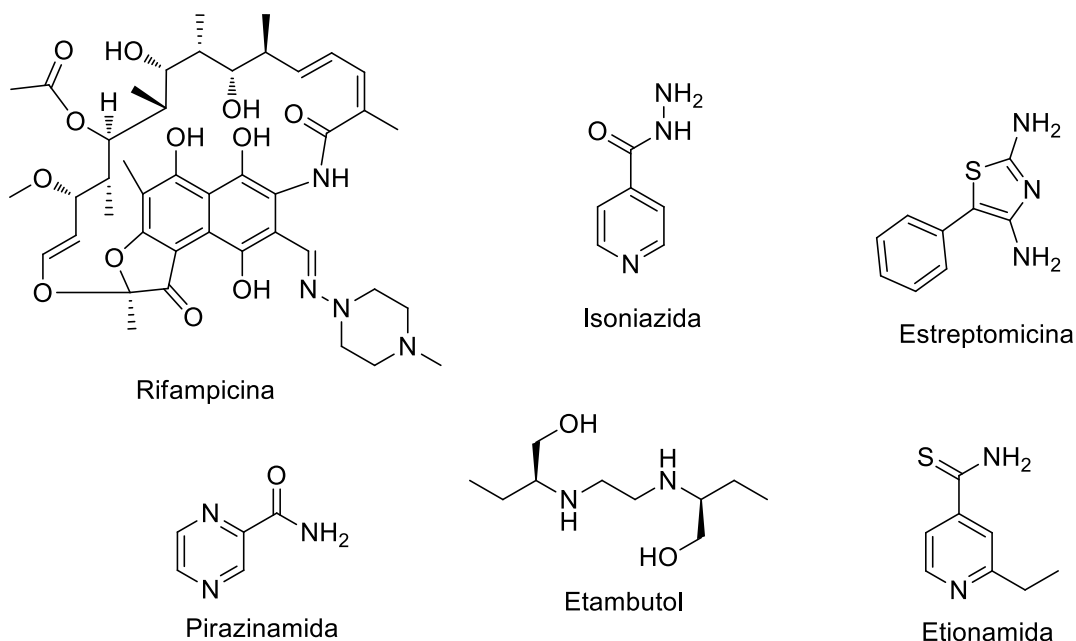
Em relação ao índice de mortalidade, no ano de 2019, antes da pandemia de covid-19, foram registrados 4.532 óbitos em decorrência da doença, o que equivale a um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil hab., o mesmo coeficiente dos dois anos anteriores. Desde 2010, o número anual de óbitos por TB no Brasil tem variado de 4.400 a 4.600, e o coeficiente de mortalidade, de 2,3 a 2,2 óbitos por 100 mil hab. (Figura 4).

Figura 4: Coeficiente de mortalidade por tuberculose (por 100 mil hab.). Brasil, 2009 a 2019.



Fonte: Sistema de Informações de Mortalidade/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Atualmente o esquema terapêutico para tratamento de tuberculose é longo e complexo, envolvendo diferentes fármacos, dentre eles destaca-se a Rifampicina, Isoniazida, Etambutol, Estreptomicina, Etionamida e as Pirazinamida (BRASIL, 2020). (Figura 5)

Figura 5: Estrutura química dos principais fármacos utilizados no tratamento de TB

Fonte: Elaborado pelo autor

O tratamento precoce e eficaz é de extrema importância para prevenir o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos. Se o esquema terapêutico é equivocado, realizado de maneira irregular, com doses inadequadas ou interrompido precocemente, cepas resistentes aos medicamentos podem ser selecionadas, havendo uma necessidade crítica de compreender e desenvolver novos medicamentos e tratamentos para combate de desenvolvimento dessa resistência patogênica (ARORA et al., 2020).

2.3 Selênio

O elemento Selênio (Se) foi descoberto no ano de 1817 pelo químico sueco Jacob Berzelius, porém, somente no ano seguinte veio a confirmação e nomeação do elemento. O Se é originário do minério de sulfeto que substitui parcialmente o Enxofre em certas reações (MEIJA et al., 2016). Este elemento pertence ao grupo dos oxiácidos da tabela periódica, é considerado um semimetal e suas propriedades variam com o aumento de sua massa atômica que sofre influência de pH, concentração de oxigênio livre, potencial redox e umidade (KIELISZEK, 2019). A tabela 2 apresenta algumas das propriedades físicas e químicas do elemento Se.

Tabela 6: Propriedades físicas e químicas do Se

PROPRIEDADES	SELÊNIO
Configuração Eletrônica	[Ar] 3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁴
Número Atômico	34
Peso Atômico	78,96
Densidade (g/cm ³)	4,808
Temperatura de Fusão (°C)	220
Temperatura de Ebulição (°C)	685
Estado de Oxidação	- II, 0, IV e VI
Afinidade Eletrônica	- 4,2 Ev
Potencial de Ionização	9,75 Ev

FONTE: KIELISZEK, 2019

A importância do selênio para os mamíferos começou a ser definida em 1957, quando Schwartz e Foltz demonstraram que o selenito e o selenato poderiam prevenir a necrose hepática causada pela alimentação de ratos com uma dieta deficiente em vitamina E, desde então, pesquisas sobre esse elemento vem sendo realizada e apontam resultados satisfatórios. Se trata de um bioelemento essencial para o funcionamento do organismo apresentando quantidade total de ~3 a 20 mg. Sua deficiência no corpo humano é observada quando sua quantidade no plasma é inferior a 85 µg/L (KIELISZEK, 2019).

Estudos apontam que a suplementação de selênio (1 µg /kg/d) melhorou a condição hiperlipidêmica (quantidade anormais de compostos lipídicos e lipoproteínas no sangue). Atua como antioxidante em que a enzima glutathione peroxidase (GPX), protegendo contra os efeitos nocivos dos radicais livres, por meio da eliminação do peróxido de hidrogênio do corpo (KIELISZEK, 2018).

Chan et al (2012) descobriram que a deficiência de selênio pode estar associada à redução da função arterial em pacientes, com maior potencial de incidentes vasculares. A suplementação de selênio na forma de levedura de selênio (0,1 mg/kg) subsidiou as enzimas cardíacas, a peroxidação lipídica e a inflamação, indicando que pode melhorar o desempenho miocárdico prevenindo o dano oxidativo.

Estudos mais recentes associam o fator imunológico de pacientes que tiveram Covid 19, a deficiência de Se. Este elemento é de grande importância para a saúde

humana e particularmente para uma resposta imune bem equilibrada, principalmente por sua função na defesa antioxidante, sinalização redox e homeostase redox. Na China, houveram variações quantitativas em diversas regiões, nos permitindo perguntar se essas divergências de mortalidade estariam relacionadas a quantidade de Se. Os resultados de correlação foram significativos, no entanto, é preciso estudar de forma mais abrangente e testar essa hipótese em outros países (TAYLOR et al., 2003; 2016)

Ainda se tratando de sistema imune, a deficiência de micronutrientes é uma causa frequente de imunodeficiência secundária e morbidade em virtude de infecções relacionadas, inclusive a tuberculose que é nosso objeto de estudo. O Se apresenta papel importante na manutenção de processos imunológicos e, portanto, pode ter um papel fundamental na defesa contra as micobactérias (MORAES et al., 2014).

2.4 Produtos organosselênicos como fontes de novos fármacos

A síntese desses compostos foi relatada pela primeira vez no ano de 1836 por Lowig, posteriormente, na década de 1970 iniciou-se as pesquisas sobre esses compostos. Atualmente os organosselenios são alvos de intensas pesquisas pois, de fato a sua função específica ainda não foi elucidada completamente.

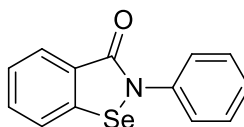
Os compostos de organosselênios podem ser obtidos através de reações entre moléculas orgânicas e/ou diferentes matérias-primas contendo selênio. Os materiais usados nessas reações podem ser: o Se elementar, os reagentes inorgânicos eletrofílico e nucleofílico.que são usados para introduzir o selênio no esqueleto das moléculas (cloro e bromo e o N-fenilselenoftalimida.) e (KSeCN, disseleneto de metais alcalinos (M_2Se_2), os selenetos de metais alcalinos (M_2Se), NaHSe) respectivamente (SOUZA et al., 2019)

Umas das principais aplicabilidades dos compostos organosselênio é na variedade de atividades biológicas como: antimicrobiana, anti-inflamatórios, antinociceptivo, anticâncer e entre outros. O ácido sintético metilselenínico (MSA, CH_3SeO_2H) devido a sua natureza pró oxidante se mostrou eficiente e as modificações redox induzidas pelo MSA podem contribuir para seus efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em células cancerígenas. Além das propriedades pró-oxidativas do MSA, a inibição da atividade da enzima histona desacetilase (HDAC)

pode ser um fator que contribui para os efeitos anticancerígenos do MSA (SUNDARAM; YAN, 2018).

O Ebselen, molécula de nome 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (Figura 6), que também se trata de um composto organosselênio foi sintetizado pela primeira vez em 1924, é um seleno-heterociclo lipossolúvel que apresenta baixa toxicidade, boa biodisponibilidade e boa permeabilidade pela barreira hematoencefálica além de mimetizar a atividade catalítica da enzima glutathione peroxidase (GPx) apresentando atividade significativa antioxidante tanto em condições *in vitro* quando *in vivo* (NASCIMENTO; CORDEIRO; SILVA, 2019).

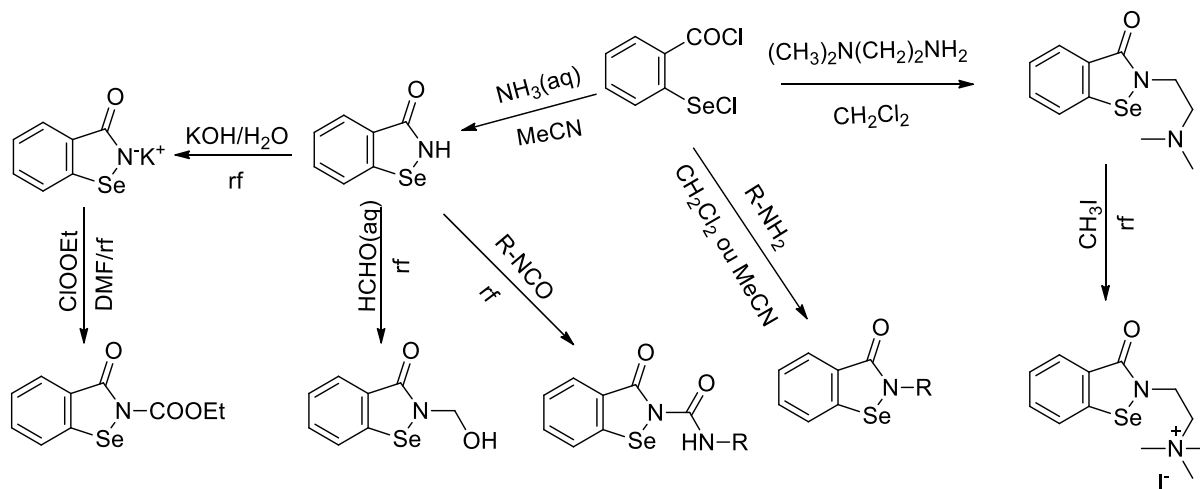
Figura 6: Estrutura química do Ebselen.



Fonte: Elaborado pelo autor

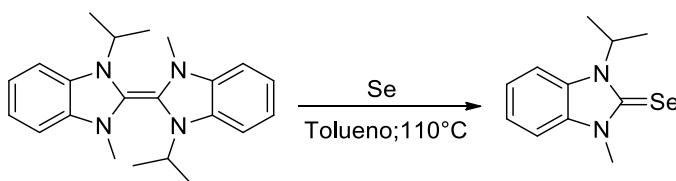
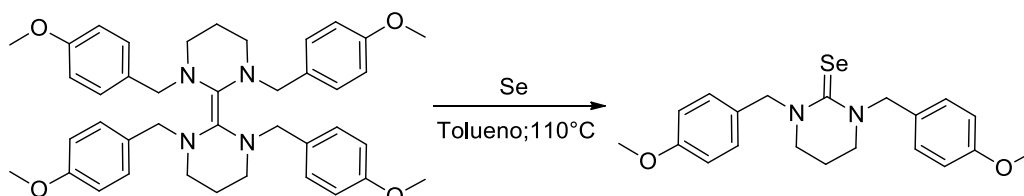
O ebselen vem sendo amplamente aplicado, também, como anti-inflamatório e neuroprotetor, além de sua notável atividade contra a isquemia e acidente vascular cerebral. Mais recentemente, devido às suas propriedades antioxidantes, o ebselen tem sido estudado por sua possível aplicação no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, bem como contra o *Mycobacterium tuberculosis* (THANNA et al., 2017).

Pietka-Ottlik et al (2008) relataram diferentes benzisosselenazol-3(2H)-onas N-substituídas (Figura 7), análogos de ebselen com atividade biológica contra os microorganismos patogênicos (*Staphylococcus aureus*, *S. simulans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* e *Aspergillus niger*) com MIC entre 1.0-512 µg/mL.

Figura 7: Síntese das benzoselenazol-3(2H)-onas N-substituídas.

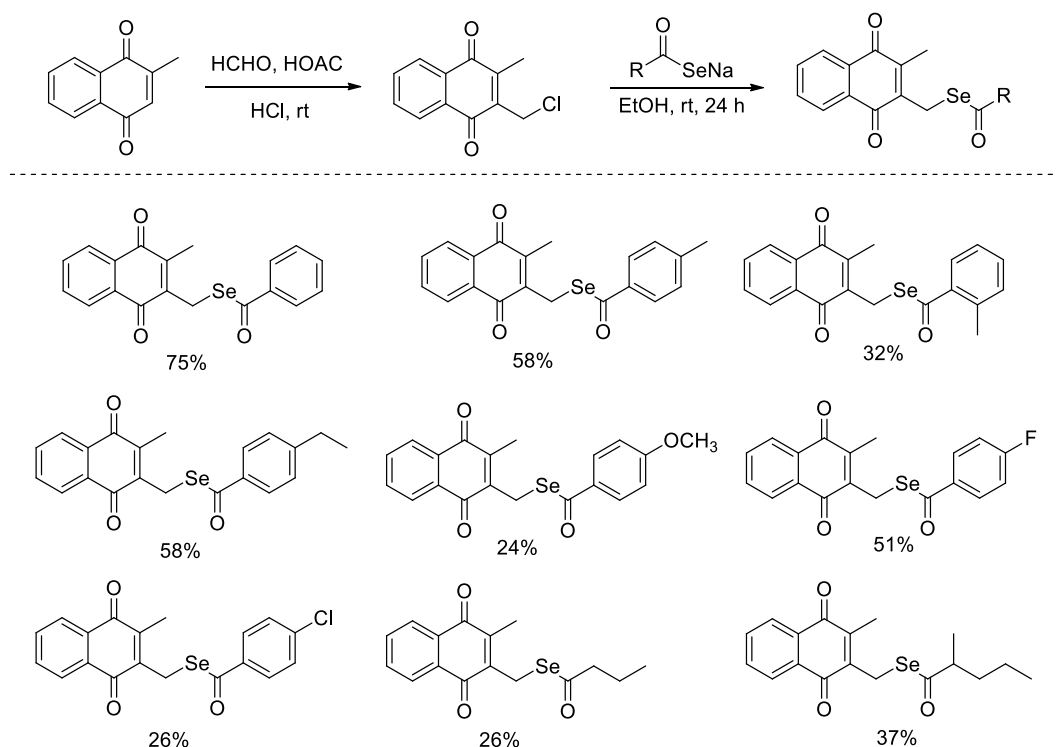
Fonte: Elaborado pelo autor

Talas et al (2015) sintetizaram dois diferentes de compostos de organosselênio, 1-isopropil-3-metilbenzimidazol-2-selenona e 1,3-di-p-metoxibenzilpirimidina-2 selenona (Figura 8 e 9) que apresentaram atividades antimicrobianas eficientes contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas (CIM $\geq 800 \mu\text{g/mL}$) e fungos ((CIM entre 25 e $400 \mu\text{g/mL}$)).

Figura 8: Síntese do 1-isopropil-3-metilbenzimidazol-2-selenona.**Figura 9:** Síntese da 1,3-di-p-metoxibenzilpirimidina-2 selenona.

Ribeiro et al (2021B) sintetizaram derivados de menadiona contendo selênio (selenoésteres híbridos) e testaram contra o crescimento de cepas de *M. tuberculosis* que exibiram atividade inibitória para a cepa H37Rv *M. tuberculosis* com MIC variando de 0,8 a 3,1 μM (Figura 10). Os compostos que apresentaram o grupo fenil ligado ao selênio apresentou maior responsividade quando comparado aos compostos com grupo carboxil ligado ao Selênio: benzoselenoato de Se-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftaleno-2-il)metila, 4-fluorobenzoselenoato de Se-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftaleno-2-il)metila e 2-metilbenzoselenoato de Se-(3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftaleno-2-il)metila.

Figura 10: Rota sintética dos selenoésteres derivados da menadiona.



Fonte: Elaborada pelo autor

A metodologia de selenofuncionalização da menadiona proposta por Ribeiro et al (2021B) é econômica e rápida em comparação com os demais procedimentos utilizados na selenilação de naftoquinonas. A combinação de 1,4-naftoquinona e um grupo selênio na mesma molécula foi uma estratégia interessante para obter compostos híbridos com efeitos sinérgicos como potentes agentes antituberculares, especialmente com o objetivo de superar a multirresistência da TB, o que pode ser considerado um grande avanço na descoberta de novos fármacos para as cepas multirresistentes de MTB.

É importante salientar que, ainda é desconhecido o mecanismo inibitório desses compostos, pois são estudos recentes, mas isso não anula a importância dos compostos sintéticos organosselênios em seus aspectos biológicos, toxicidade e rendimentos, somente amplia as opções de tratamentos contra a TB, representando pontos de partida interessantes para o desenvolvimento de novos agentes antimicobacterianos como os organosselênios.(HOGLAND et al., 2016)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver novas moléculas de selenorgânicos contendo anéis aromáticos, visando à obtenção de moléculas com potencialidades biológicas úteis caracterizadas como antimicrobianas.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar os compostos intermediários, as 2-cloro-*N*-4-arilfenil(alquil)acetamida;
- ✓ Sintetizar compostos de organosselênio da classe selenoester contendo as 2-cloro-*N*-4-arilfenil(alquil)acetamida;
- ✓ Caracterizar os compostos sintetizados por métodos físicos usuais (espectroscopia de Infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C , Massas);
- ✓ Avaliar a atividade antimicrobiana frente ao *M. tuberculosis*;
- ✓ Realizar estudo de docking molecular.

4 PARTE EXPERIMENTAL – ETAPA QUÍMICA

4.1 Substância, material e métodos utilizados na preparação

Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos de fonte comercial (Sigma-Aldrich®, São Paulo, Brasil) e usado sem purificação adicional.

A etapa química do estudo foi desenvolvida no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica – LPBS da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Para o desenvolvimento da síntese, tivemos o selênio (negro em pó) como ponto de partida para a obtenção de todos os produtos finais.

4.2 Ponto de fusão

Para verificar a pureza de cada produto, foi realizada pela técnica de recristalização e sua confirmação foi verificada pela determinação do ponto de fusão (PF), utilizando placa de aquecimento de marca MQAPF-3.

4.3 Métodos espectroscópicos

4.3.1 Infravermelho e ressonância magnética nuclear

Os compostos intermediários e os produtos finais obtidos, foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H), Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze (RMN de ^{13}C) e espectrometria de massas.

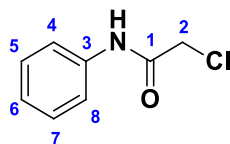
Os espectros na região de infravermelho foram obtidos utilizando equipamento marca Shimadzu, modelo IR Prestige-21, por técnica ATR (reflexão total atenuada) no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM – UFPB). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados no LMCA (Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise da UFPB) utilizando o espectrômetro Bruker Avance Ultrashield TM (400 MHz e 500 MHz para ^1H e 101 e 126 MHz para ^{13}C). A análise de massa de alta resolução também foi realizada no LMCA, com o espectrômetro de massa (microTOFII - Bruker) utilizando o espectrômetro de impacto eletrônico (EI) e relatado como m/z (intensidade relativa) para o íon molecular [M] e relatando o íon molecular [M+H].

Para a solubilização das amostras foi utilizado o solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3), dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) e tetrametilsilano (TMS) para referência interna.

4.4 Preparação dos compostos

4.4.1 Síntese dos compostos intermediários e dados espectroscópicos

4.4.1.1 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (M1)



Cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) solubilizado em 5 mL de diclorometano foi adicionado lentamente em uma mistura de anilina (1,86 g, 0,020 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol) previamente solubilizado em 30 mL de diclorometano em um balão de fundo redondo de 50 mL esfriado em um banho de gelo a uma temperatura de 0 °C. Ao termino da adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o precipitado formado foi lavado com água destilada gelada e filtrado sob o vácuo. Os cristais brancos foram obtidos pelo método de recristalização usando uma mistura de etanol/água (7:3).

Aspecto: Sólido branco

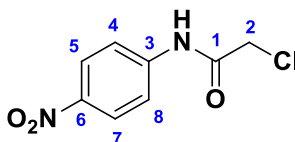
Rendimento: 83%

Ponto de fusão: 133-135 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H, NH), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 2H, H-4 e H-8), 7.36 (m, 2H, H-5 e H-7), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 4.18 (s, 2H, H-2).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 163.94 (C-1), 136.81 (C-3), 129.25 (C-5 e C-7), 125.37 (C-6), 120.28 (C-4 e C-8), 43.01 (C-2).

4.4.1.2 2-Cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (M2)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (M1), foi utilizado 4-nitroanilina (2,76 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido verde-escuro

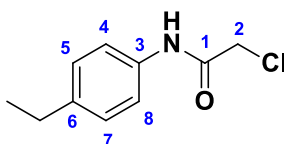
Rendimento: 83%

Ponto de fusão: 188-190 °C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.91 (s, 1H, NH), 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H-5 e H-7), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H-4 e H-8), 4.33 (s, 2H, H-2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ 165.62 (C-1), 144.59 (C-3), 142.67 (C-6), 125.01 (C-5 e C-7), 119.14 (C-4 e C-8), 43.58 (C-2).

4.4.1.3 2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (M3)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-etilanilina (2,42 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido branco

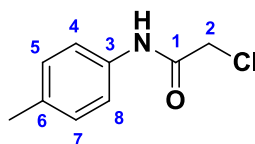
Rendimento: 90%

Ponto de fusão: 141-143 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-4 e H-8), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-5 e H-7), 4.17 (s, 2H, H-2), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 163.86 (C-1), 141.52 (C-6), 134.40 (C-3), 128.56 (C-5 e C-7), 120.45 (C-4 e C-8), 43.01 (C-2), 28.45 (CH₂), 15.70 (CH₃).

4.4.1.4 2-Cloro-*N*-(4-metifenil)acetamida (M4)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-metilanilina (2,14 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido branco

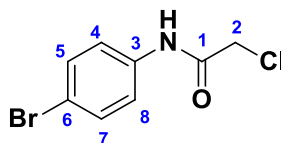
Rendimento: 92%

Ponto de fusão: 179-181 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H, NH), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-4 e H-8), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-5 e H-7), 4.17 (s, 2H, H-2), 2.33 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 163.86 (C-1), 135.09 (C-6), 134.23 (C-3), 129.72 (C-5 e C-7), 120.36 (C-4 e C-8), 43.00 (C-2), 21.02 (CH₃).

4.4.1.5 2-Cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (**M5**)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-bromoanilina (3,44 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido cinza

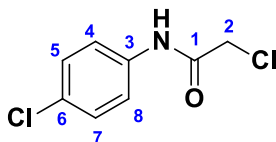
Rendimento: 82%

Ponto de fusão: 184-186 °C.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H, NH), 7.55 (m, 4H, H-4, H-5, H-7 e H-8), 4.27 (s, 2H, H-2).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.82 (C-1), 137.85 (C-3), 131.71 (C-5 e C-7), 121.28 (C-4 e C-8), 115.51 (C-6), 43.56 (C-2).

4.4.1.6 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**M6**)



Seguindo o procedimento idêntico a síntese (**M1**), foi utilizado 4-cloroanilina (2,55 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido cinza

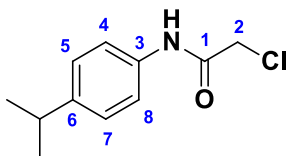
Rendimento: 80%

Ponto de fusão: 172-174 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 10.45 (s, 1H, NH), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-4 e H-8), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-5 e H-7), 4.27 (s, 2H, H-2).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 164.81 (C-1), 137.44 (C-3), 128.81 (C-5 e C-7), 127.45 (C-6), 120.92 (C-4 e C-8), 43.54 (C-2).

4.4.1.7 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**M7**)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-isopropilanilina (2,70 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido cinza

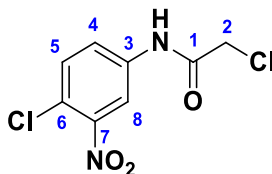
Rendimento: 79%

Ponto de fusão: 140-142 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-4 e H-8), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-5 e H-7), 4.17 (s, 2H, H-2), 2.90 (m, 1H, CH), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 163.86 (C-1), 146.19 (C-6), 134.46 (C-3), 127.16 (C-5 e C-7), 120.48 (C-4 e C-8), 43.01 (C-2), 33.78 (CH), 24.10 (CH_3).

4.4.1.8 2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (M8)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-cloro-3-nitroanilina (3,42 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido marrom

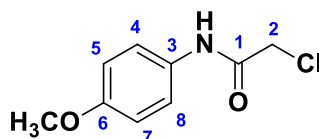
Rendimento: 81%

Ponto de fusão: 121-123 °C

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.79 (dt, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 2H, H-4 e H-5), 4.32 (s, 2H, H-2).

^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 165.54 (C-1), 147.28 (C-7), 138.33 (C-3), 132.20 (C-5), 124.27 (C-4), 119.16 (C-6), 115.76 (C-8), 43.42 (C-2).

4.4.1.9 2-Cloro-*N*-(4-metóxfenil)acetamida (M9)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-metóxi-anilina (2,46 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido roxo

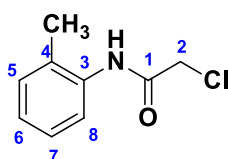
Rendimento: 86%

Ponto de fusão: 119-120 °C

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-4 e H-8), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-5 e H-7), 4.17 (s, 2H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 163.89 (C-1), 157.16 (C-6), 129.79 (C-3), 122.22 (C-4 e C-8), 114.34 (C-5 e C-7), 55.55 (OCH_3), 42.97 (C-2).

4.4.1.10 2-Cloro-*N*-(2-metilfenil)acetamida (M10)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 2-metilanilina (2,14 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido cinza

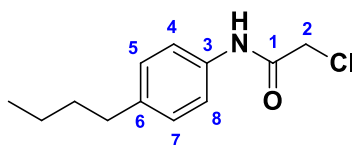
Rendimento: 87%

Ponto de fusão: 110-112 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H, NH), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.22 (m, 2H, H-7 e H-8), 7.11 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.23 (s, 2H, H-2), 2.29 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 163.98 (C-1), 134.76 (C-3), 130.70 (C-5), 129.26 (C-4), 127.00 (C-7), 125.92 (C-6), 122.63 (C-8), 43.26 (C-2), 17.62 (CH_3).

4.4.1.11 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (M11)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese (**M1**), foi utilizado 4-butilanilina (2,98 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido branco

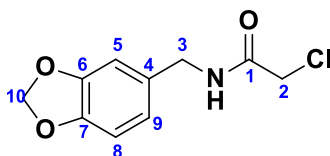
Rendimento: 88%

Ponto de fusão: 134-135 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-4 e H-8), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-5 e H-7), 4.17 (s, 2H, H-2), 2.59 (m, 2H, CH_2), 1.58 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.33 (m, 2H, CH_2), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 163.84 (C-1), 140.21 (C-6), 134.37 (C-3), 129.13 (C-5 e C-7), 120.35 (C-4 e C-8), 43.01 (C-2), 35.20 (CH_2), 33.71 (CH_2), 22.39 (CH_2), 14.05 (CH_3).

4.4.1.12 2-Cloro-*N*-piperonilacetamida (M12)



Seguindo o procedimento idêntico a síntese (**M1**), foi utilizada piperonilamina (3,02 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et_3N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido laranja

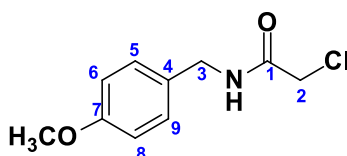
Rendimento: 76%

Ponto de fusão: 106-108 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.83 (s, 1H, NH), 6.77 (tt, J = 3.7, 1.8 Hz, 3H, H-5, H-8 e H-9), 5.95 (s, 2H, H-10), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H-3), 4.08 (s, 2H, H-2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 165.89 (C-1), 148.15 (C-6), 147.37 (C-7), 131.20 (C-4), 121.34 (C-9), 108.53 (C-8), 108.51 (C-5), 101.29 (C-10), 43.83 (C-3), 42.71 (C-2).

4.4.1.13 2-Cloro-*N*-4-metoxifenilbenzilacetamida (M13)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese **(M1)**, foi utilizado 4-metoxibenzilamina (2,74 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido marrom

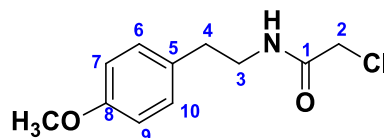
Rendimento: 82%

Ponto de fusão: 108-109 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-5 e H-9), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-6 e H-8), 6.84 (s, 1H, NH), 4.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 4.07 (s, 2H, H-2), 3.80 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 165.85 (C-1), 159.36 (C-7), 129.46 (C-4), 129.32 (C-5 e C-9), 114.32 (C-6 e C-8), 55.42 (OCH₃), 43.48 (C-3), 42.72 (C-2).

4.4.1.14 2-Cloro-*N*-(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida (M14)



Seguindo o procedimento idêntico à síntese **(M1)**, foi utilizado 2-(4-metoxifenil)etilamina (3,02 g, 0,020 mol), cloreto de 2-cloroacetila (2,71 g, 0,024 mol) e Et₃N (3,3 mL, 0,024 mol).

Aspecto: Sólido marrom

Rendimento: 66%

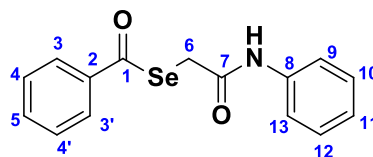
Ponto de fusão: 103-104 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-6 e H-10), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-7 e H-9), 6.61 (s, 1H, NH), 4.01 (s, 2H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 2H, H-3), 2.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-4).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 165.92 (C-1), 158.53 (C-8), 130.41 (C-5), 129.80 (C-6 e C-10), 114.26 (C-7 e C-9), 55.38 (OCH₃), 42.77 (C-2), 41.25 (C-3), 34.68 (C-4).

4.5.2 Síntese dos compostos finais

4.5.2.1 Benzoselenoato de Se-(2-fenilamino)-2-oxoetila (MSe1)



De acordo com a metodologia de Souza et al (2019)., borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol) foi solubilizado em 6 mL de água destilada e lentamente adicionado à suspensão de selênio (0,5 g, 0,0063 mol) em 6 mL de água destilada contida em um balão de fundo redondo de 50 mL. Ao término da adição, a mistura foi deixada em agitação até o consumo do selênio. Em seguida (*in situ*), foi adicionado lentamente o cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol) e a mistura reacional ficou sob agitação a temperatura ambiente durante 60 minutos. A 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**M1**) (1,06 g, 0,0063 mol) solubilizada em 10 mL de acetona foi adicionada lentamente sobre a mistura reacional. A formação de um precipitado foi observada no final da adição. A mistura foi deixada em agitação por mais 120 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 25 mL), lavada com uma solução de 10% de NaHCO₃ (3 x 25 mL), com brine (3 x 25 mL), filtrada através de um papel de filtro contendo carvão ativado para retirar as impurezas e seca em sulfato de sódio. A fase orgânica foi concentrada a uma pressão reduzida, fornecendo um precipitado que foi recristalizado usando etanol.

Aspecto: Sólido branco

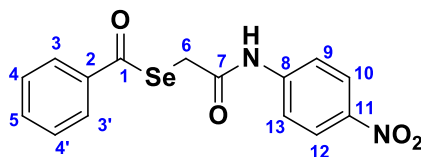
Rendimento: 69%

Ponto de fusão: 132-133 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (s, 1H, NH), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.65 (m, 1H, H-5), 7.51 (m, 4H, H-4, H-4', H-9 e H-13), 7.30 (m, 2H, H-10 e H-12), 7.09 (m, 1H, H-11), 3.79 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 196.74 (C-1), 168.24 (C-7), 138.08 (C-8), 137.98 (C-2), 134.75 (C-5), 129.24 (C-3 e C-3'), 129.07 (C-4 e C-4'), 127.59 (C-10 e C-12), 124.46 (C-11), 119.90 (C-9 e C-13), 28.27 (C-6).

4.5.2.2 Benzoselenoato de Se-(2-(4-nitrofenil)amino)-2-oxoetila (MSe2)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (**M2**) (1,35 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

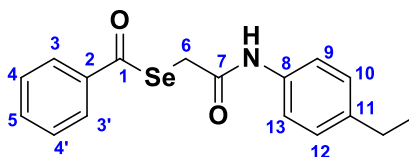
Rendimento: 69%

Ponto de fusão: 191-193 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.96 (s, 1H, NH), 8.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H-10 e H-12), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.84 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.74 (m, 1H, H-5), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 4.05 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 193.18 (C-1), 168.02 (C-7), 145.04 (C-8), 142.37 (C-11), 137.61 (C-2), 134.61 (C-5), 129.48 (C-3 e C-3'), 126.93 (C-4 e C-4'), 125.05 (C-10 e C-12), 118.85 (C-9 e C-13), 29.25 (C-6).

4.5.2.3 Benzoselenoato de Se-(2-(4-etilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe3)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (**M3**) (1,24 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

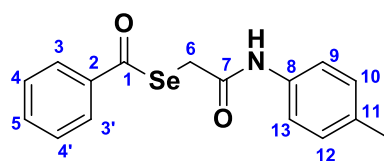
Rendimento: 70%

Ponto de fusão: 123-125 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.65 (m, 1H, H-5), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.78 (s, 2H, H-6), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.64 (C-1), 168.11 (C-7), 140.60 (C-11), 138.02 (C-2), 135.69 (C-8), 134.70 (C-5), 129.22 (C-3 e C-3'), 128.39 (C-4 e C-4'), 127.57 (C-10 e C-12), 120.07 (C-9 e C-13), 28.43 (CH_2), 28.27 (C-6), 15.81 (CH_3).

4.5.2.4 Benzoselenoato de Se-(2-(4-metilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe4)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**M4**) (1,15 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

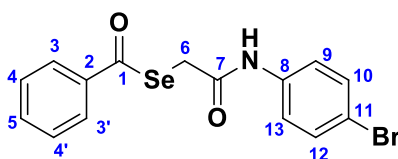
Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 131-133 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.65 (m, 1H, H-5), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.78 (s, 2H, H-6), 2.29 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.63 (C-1), 168.09 (C-7), 138.02 (C-11), 135.51 (C-2), 134.70 (C-5), 134.11 (C-8), 129.54 (C-3 e C-3'), 129.22 (C-4 e C-4'), 127.57 (C-10 e C-12), 119.98 (C-9 e C-13), 28.27 (C-6), 20.98 (CH_3).

4.5.2.5 Benzoselenoato de Se-(2-(4-bromofenil)amino)-2-oxoetila (MSe5)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (**M5**) (1,56 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

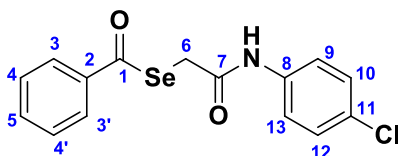
Rendimento: 71%

Ponto de fusão: 164-166 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (s, 1H, NH), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.74 (m, 1H, H-5), 7.58 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 4H, H-4, H-4', H-9 e H-13), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.98 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 193.28 (C-1), 167.10 (C-7), 138.32 (C-8), 137.70 (C-2), 134.54 (C-5), 131.61 (C-10 e C-12), 129.45 (C-3 e C-3'), 126.89 (C-4 e C-4'), 121.04 (C-9 e C-13), 115.07 (C-11), 29.21 (C-6).

4.5.2.6 Benzoselenoato de Se-(2-(4-clorofenil)amino)-2-oxoetila (MSe6)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**M6**) (1,28 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

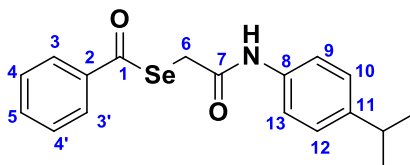
Rendimento: 69%

Ponto de fusão: 152-153 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.48 (s, 1H, NH), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.74 (m, 1H, H-5), 7.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.58 (m, 2H, H-4 e H-4'), 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.98 (s, 2H, H-6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 193.27 (C-1), 167.08 (C-7), 137.90 (C-2), 137.70 (C-8), 134.53 (C-5), 129.45 (C-3 e C-3'), 128.70 (C-4 e C-4'), 127.04 (C-11), 126.89 (C-10 e C-12), 120.66 (C-9 e C-13), 29.18 (C-6).

4.5.2.7 Benzoselenoato de Se-(2-(4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe7)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (**M7**) (1,33 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

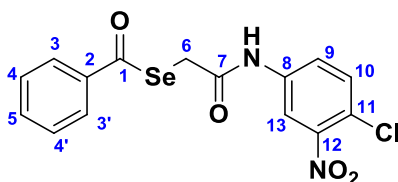
Rendimento: 71%

Ponto de fusão: 109-111 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.64 (m, 1H, H-5), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.77 (s, 2H, H-6), 2.86 (hept, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 196.68 (C-1), 168.11 (C-7), 145.23 (C-11), 138.03 (C-2), 135.76 (C-8), 134.70 (C-5), 129.23 (C-3 e C-3'), 127.57 (C-4 e C-4'), 126.95 (C-10 e C-12), 120.07 (C-9 e C-13), 33.73 (CH), 28.26 (C-6), 24.14 (CH_3).

4.5.2.8 Benzoselenoato de Se-(2-(4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetila (MSe8)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-

N-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (**M8**) (1,57 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

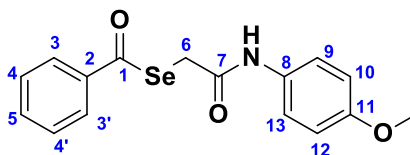
Rendimento: 71%

Ponto de fusão: 131-133 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.91 (s, 1H, NH), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-13), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H-9), 7.74 (m, 2H, H-5 e H-10), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4 e H-4'), 4.01 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 193.11 (C-1), 167.91 (C-7), 147.27 (C-12), 138.77 (C-2), 137.59 (C-8), 134.61 (C-5), 132.11 (C-9), 129.48 (C-3 e C-3'), 126.92 (C-4 e C-4'), 123.98 (C-10), 118.71 (C-11), 115.43 (C-13), 29.02 (C-6).

4.5.2.9 Benzoselenoato de Se-(2-(4-etilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe9)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-metóxfenil)acetamida (**M9**) (1,25 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido cinza.

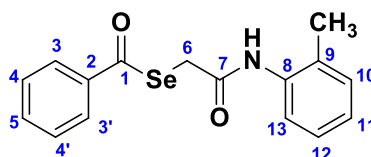
Rendimento: 73%

Ponto de fusão: 139-141 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.65 (m, 1H, H-5), 7.49 (m, 2H, H-4 e H-4'), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-9 e H-13'), 6.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.78 (s, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 196.57 (C-1), 168.03 (C-7), 156.58 (C-11), 138.02 (C-2), 134.70 (C-5), 131.20 (C-8), 129.23 (C-3 e C-3'), 127.57 (C-4 e C-4'), 121.72 (C-9 e C-13), 114.23 (C-10 e C-12), 55.60 (OCH₃), 28.17 (C-6).

4.5.2.10 Benzoselenoato de Se-(2-(2-metilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe10)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(2-metilfenil)acetamida (**M10**) (1,15 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 65%

Ponto de fusão: 130-131 °C

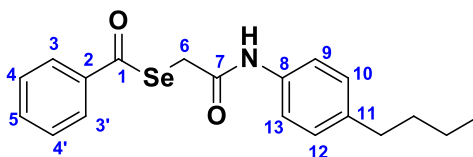
IV (ATR, cm⁻¹): 3255 (N-H), 3061, 3032 (C-H_{Ar}), 2978, 2906 (C-H_{Alif}), 1674 (Se-C=O), 1647 (N-C=O), 1583, 1525 (C=C_{Ar}), 1446 (CH₂), 758, 675 (C-H_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1H, NH), 7.92 (m, 2H, H-3 e H-3'), 7.65 (m, 1H, H-5), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-4), 7.17 (m, 2H, H-13 e H-12), 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-10), 3.82 (s, 2H, H-6), 2.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 196.65 (C-1), 168.47 (C-7), 137.98 (C-2), 136.07 (C-8), 134.78 (C-5), 130.55 (C-10), 129.29 (C-3 e C-3'), 128.67 (C-9), 127.56 (C-4 e C-4'), 126.84 (C-12), 125.03 (C-13), 122.44 (C-11), 28.06 (C-6), 17.85 (CH₃).

HRMZ *m/z*, calculado para C₁₆H₁₅NO₂Se [M + H]: 334,0346, encontrado: 334,0341

4.5.2.11 Benzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe11)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-

N-(4-butilfenil)acetamida (**M11**) (1,42 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido bege

Rendimento: 60%

Ponto de fusão: 100-102 °C

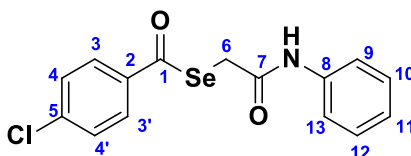
IV (ATR, cm⁻¹): 3275 (N-H), 3030 (C-H_{Ar}), 2953, 2927, 2854 (C-H_{Alif}), 1674 (Se-C=O), 1645 (N-C=O), 1597, 1531 (C=C_{Ar}), 1413 (CH₂), 829, 763, 673 (C-H_{Ar})

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H, NH), 7.92 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 3H, H-3, H-3'e H-11), 7.64 (ddd, *J* = 7.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.77 (s, 2H, H-6), 2.55 (t, 2H, CH₂), 1.55 (dt, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.32 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 196.55 (C-1), 167.99 (C-7), 139.13 (C-11), 137.93 (C-2), 135.56 (C-8), 134.60 (C-5), 129.12 (C-3 e C-3'), 128.84 (C-4 e C-4'), 127.47 (C-10 e C-12), 119.86 (C-9 e C-13), 35.06 (CH₂), 33.67 (CH₂), 28.16 (C-6), 22.26 (CH₂), 13.93 (CH₃).

HRMZ *m/z*, calculado para C₁₉H₂₁NO₂Se [M+H]: 376,0816, encontrado: 376,0829.

4.5.2.12 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-4-fenilamino)-2-oxoetila (MSe12)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**M1**) (1,06 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

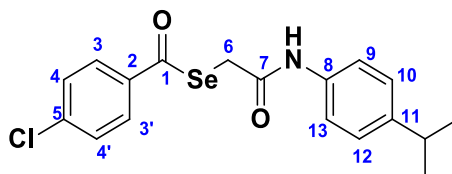
Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 60%

Ponto de fusão: 111-113 °C

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (s, 1H, NH), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 4H, H-4, H-4', H-10 e H-12), 7.30 (m, 2H, H-9 e H-13), 7.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-11), 3.79 (s, 2H, H-6).

4.5.2.13 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe13)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (1,33 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido cinza-claro

Rendimento: 66%

Ponto de fusão: 136-138 °C

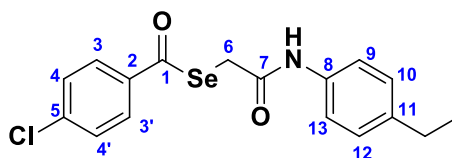
IV (ATR, cm^{-1}): 3273 (N-H), 3030 (C-H_{Ar}), 2962, 2870 (C-H_{Alif}), 1674 (Se-C=O), 1651 (N-C=O), 1602, 1521 (C=C_{Ar}), 1413 (CH₂), 1083 (C-Cl), 833, 825 (C-H_{Ar}).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.78 (s, 2H, H-6), 2.86 (hept, J = 6.9 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 195.36 (C-1), 167.83 (C-7), 145.35 (C-11), 141.22 (C-5), 136.37 (C-2), 135.67 (C-8), 129.57 (C-3 e C-3'), 128.83 (C-4 e C-4'), 126.98 (C-10 e C-12), 120.08 (C-9 e C-13), 33.73 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.51 (C-6), 24.13 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

HRMZ m/z , calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{Se}$ [M+H]: 396,0270, encontrado: 396,0270.

4.5.2.14 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-etilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe14)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (**M3**) (1,24 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

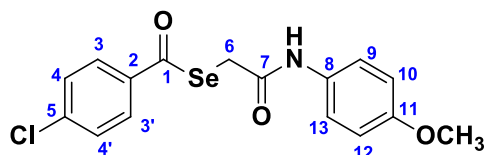
Rendimento: 69%

Ponto de fusão: 141-143 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H, NH), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.78 (s, 2H, H-6), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 195.37 (C-1), 167.80 (C-7), 141.22 (C-11), 140.70 (C-5), 136.37 (C-2), 135.62 (C-8), 129.57 (C-3 e C-3'), 128.83 (C-4 e C-4'), 128.42 (C-10 e C-12), 120.06 (C-9 e C-13), 28.51 (CH₂), 28.44 (C-6), 15.81 (CH₃).

4.5.2.15 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-metóxfenil)amino)-2-oxoetila (MSe15)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-metóxfenil)acetamida (**M9**) (1,25 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

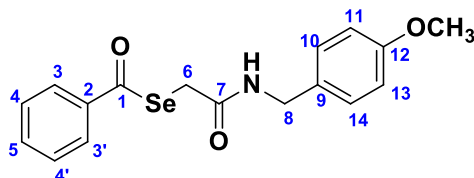
Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 73%

Ponto de fusão: 151-153 °C

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (s, 1H, NH), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.45 (m, 4H, H-4, H-4', H-9 e H-13), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-10 e H-12), 3.78 (s, 5H, H-6 e OCH_3).

4.5.2.16 Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (MSe16)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-metoxibenzil)acetamida (**M13**) (1,34 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 59%

Ponto de fusão: 120-122 °C

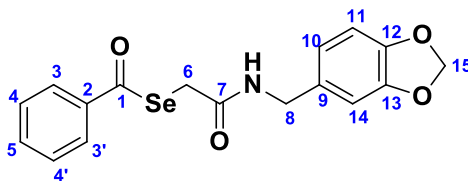
IV (ATR, cm^{-1}): 3282 (N-H), 3070, 3020 (C-H_{Ar}), 2937, 2831 (C-H_{Alif}), 1672 (Se-C=O), 1645 (N-C=O), 1546, 1512 (C=C_{Ar}), 1435 (CH_2), 1251, 1028 (C-O), 883, 756, 673 (C-H_{Ar}).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.63 (m, 1H, H-5), 7.58 (m, 2H, H-4 e H-4'), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-10 e H-14), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-11 e H-13), 6.62 (s, 1H, NH), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H-8), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 2H, H-6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 195.38 (C-1), 169.79 (C-7), 159.06 (C-12), 138.12 (C-2), 134.49 (C-5), 130.21 (C-9), 129.15 (C-10 e C-14), 128.98 (C-3 e C-3'), 127.48 (C-4 e C-4'), 114.15 (C-11 e C-13), 55.37 (OCH_3), 43.46 (C-8), 27.32 (C-6).

HRMZ m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Se}$ [M+H]: 364,0452, encontrado: 364,0457.

4.5.2.17 Benzoselenoato de Se-2-oxo-2-piperonilaminoetila (MSe17)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-piperonilacetamida (**M12**) (1,43 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido marrom claro

Rendimento: 64%

Ponto de fusão: 124-126 °C

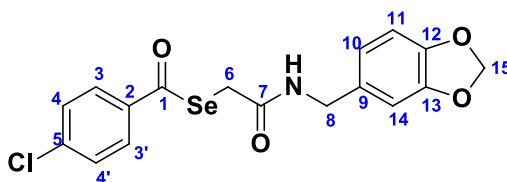
IV (ATR, cm⁻¹): 3267 (N-H), 3068 (C-H_{Ar}), 2991, 2883 (C-H_{Alif}), 1678 (Se-C=O), 1639 (N-C=O), 1546, 1490 (C=C_{Ar}), 1444 (CH₂), 1249, 1035 (C-O), 883, 802, 765, 673 (C-H_{Ar})

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.63 (m, 1H, H-5), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 6.72 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H, H-10, H-11, H-14), 6.63 (s, 1H, NH), 5.89 (s, 2H, H-15), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-8), 3.69 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 195.45 (C-1), 169.83 (C-7), 147.99 (C-12), 147.03 (C-13), 138.13 (C-2), 134.50 (C-5), 132.01 (C-9), 129.16 (C-3 e C-3'), 127.49 (C-4 e C-4'), 120.94 (C-10), 108.38 (C-14), 108.32 (C-11), 101.12 (C-15), 43.81 (C-8), 27.29 (C-6).

HRMZ *m/z*, calculado para C₁₇H₁₅NO₄Se [M+H]: 378,0245, encontrado: 378,0254.

4.5.2.18 4-Clorobenzoselenoato de Se-2-oxo-2-piperonilaminoetila (MSe18)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-piperonilacetamida (**M12**) (1,43 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido amarelo claro

Rendimento: 55%

Ponto de fusão: 134-135 °C

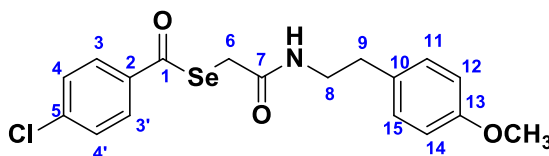
IV (ATR, cm⁻¹): 3265 (N-H), 3035, 3001 (C-H_{Ar}), 2918, 2883 (C-H_{Alif}), 1680 (Se-C=O), 1625 (N-C=O), 1573, 1500 (C=C_{Ar}), 1442 (CH₂), 1253, 1089 (C-O), 1035 (C-Cl), 887, 837 (C-H_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 6.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H, H-10, H-11 e H-14), 6.57 (s, 1H, NH), 5.90 (s, 2H, H-15), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-8), 3.69 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 194.14 (C-1), 169.49 (C-7), 148.04 (C-12), 147.09 (C-13), 141.01 (C-5), 136.52 (C-2), 131.98 (C-9), 129.50 (C-4 e C-4'), 128.76 (C-3 e C-3'), 120.99 (C-10), 108.40 (C-14), 108.32 (C-11), 101.15 (C-15), 43.87 (C-8), 27.59 (C-6).

HRMZ *m/z*, calculado para C₁₇H₁₄ClNO₄Se [M+H]: 411,9855, encontrado: 411,9849.

4.5.2.19 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe19)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida (**M14**) (1,43 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido cinza claro

Rendimento: 55%

Ponto de fusão: 112-114 °C

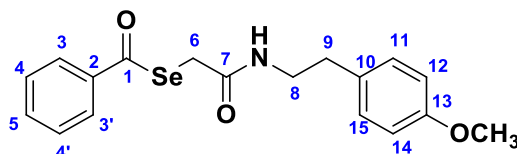
IV (ATR, cm^{-1}): 3286 (N-H), 3070, 3008 (C-H_{Ar}), 2943, 2878 (C-H_{Alif}), 1676 (Se-C=O), 1639 (N-C=O), 1535, 1512 (C=C_{Ar}), 1442 (CH₂), 1244, 1083 (C-O), 1029 (C-Cl), 839, 817 (C-H_{Ar})

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-11 e H-15), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-12 e H-14), 6.31 (s, 1H, NH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 2H, H-6), 3.48 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 2H, H-8), 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-9).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 194.04 (C-1), 169.75 (C-7), 158.26 (C-13), 140.98 (C-5), 136.41 (C-2), 130.69 (C-10), 129.79 (C-11 e C-15), 129.47 (C-3 e C-3'), 128.77 (C-4 e C-4'), 114.03 (C-12 e C-14), 55.23 (OCH₃), 41.21 (C-8), 34.49 (C-9), 27.39 (C-6).

HRMZ m/z , calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{Se}$ [M+H]: 412,0219, encontrado: 412,0224.

4.5.2.20 Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe20)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida (**M14**) (1,43 g, 0,0063 mol) e cloreto de benzoíla (0,88 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido amarelo claro

Rendimento: 57%

Ponto de fusão: 84-86 °C

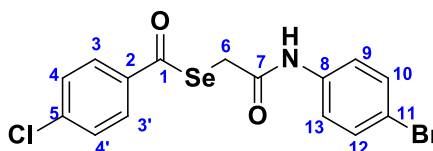
IV (ATR, cm^{-1}): 3286 (N-H), 3064, 3003 (C-H_{Ar}), 2942, 2868 (C-H_{Alif}), 1672 (Se-C=O), 1643 (N-C=O), 1539, 1514 (C=C_{Ar}), 1446 (CH₂), 1247, 1031 (C-O), 884, 767, 671 (C-H_{Ar}).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.65 (m, 1H, H-5), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-11 e H-15), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-14 e H-12), 6.37 (s, 1H, NH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (s, 2H, H-6), 3.47 (q, J = 6.8 Hz, 2H, H-8), 2.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-9).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 195.25 (C-1), 169.99 (C-7), 158.23 (C-13), 138.07 (C-2), 134.47 (C-5), 130.76 (C-10), 129.79 (C-11 e C-15), 129.14 (C-3 e C-3'), 127.50 (C-4 e C-4'), 114.02 (C-12 e C-14), 55.22 (OCH_3), 41.27 (C-8), 34.56 (C-9), 27.16 (C-6).

HRMZ m/z , calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Se}$ [M+H]: 378,0608 encontrado: 378,0622.

4.5.2.21 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-bromofenil)amino)-2-oxoetila (MSe21)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (**M5**) (1,56 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido cinza

Rendimento: 53%

Ponto de fusão: 180-182 °C

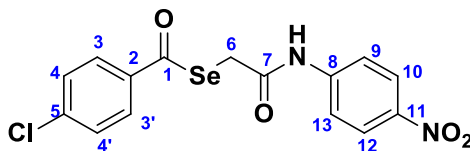
IV (ATR, cm^{-1}): 3263 (N-H), 3068 (C-H_{Ar}), 2958 (C-H_{Alif}), 1674 (Se-C=O), 1651 (N-C=O), 1604, 1537 (C=C_{Ar}), 1089 (C-Cl), 1072 (C-Br), 833, 813 (C-H_{Ar}).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.41 (s, 4H, H-9, H-10, H-12 e H-13), 3.77 (s, 2H, H-6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 195.68 (C-1), 168.05 (C-7), 141.45 (C-5), 137.09 (C-8), 136.21 (C-2), 132.07 (C-10 e C-12), 129.64 (C-3 e C-3'), 128.88 (C-4 e C-4'), 121.44 (C-9 e C-13), 117.14 (C-11), 28.38 (C-6).

HRMZ m/z , calculado para $C_{15}H_{11}BrClNO_2Se$ $[M+H]^+$: 431,8905, encontrado: 431,8889.

4.5.2.22 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-nitrofenil)amino)-2-oxoetila (MSe22)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (**M2**) (1,35 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido amarelo claro

Rendimento: 56%

Ponto de fusão: 178-179 °C

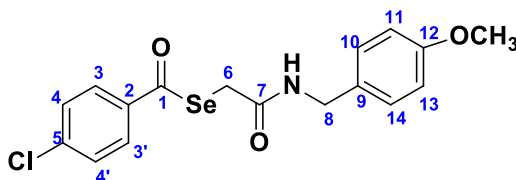
IV (ATR, cm^{-1}): 3265 (N-H), 3093, 3061 ($C-H_{Ar}$), 1660 (Se-C=O e N-C=O, sobreposto), 1552 ($C=C_{Ar}$), 1512 e 1330 (NO_2), 1087 (C-Cl), 871, 850 ($C-H_{Ar}$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1H, NH), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H-10 e H-12), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H-9 e H-13), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-4 e H-4'), 3.81 (s, 2H, H-6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 196.19 (C-1), 168.53 (C-7), 143.82 (C-8), 143.74 (C-11), 141.73 (C-5), 136.01 (C-2), 129.73 (C-4 e C-4'), 128.94 (C-3 e C-3'), 125.18 (C-10 e C-12), 119.28 (C-9 e C-13), 28.25 (C-6).

HRMZ m/z , calculado para $C_{15}H_{11}ClN_2O_4Se$ $[M+H]^+$: 398,9651, encontrado: 398,9639.

4.5.2.23 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (MSe23)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-metoxibenzil)acetamida (**M13**) (1,34 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido cinza

Rendimento: 54%

Ponto de fusão: 146-148 °C

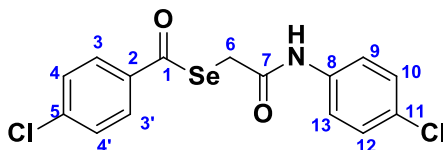
IV (ATR, cm⁻¹): 3290 (N-H), 3070 (C-H_{Ar}), 2958, 2933 (C-H_{Alif}), 1670 (Se-C=O), 1633 (N-C=O), 1546, 1512 (C=C_{Ar}), 1273, 1109 (C-O), 1029 (C-Cl), 837, 813 (C-H_{Ar}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-10 e H-14), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-11 e H-13), 6.56 (s, 1H, NH), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-8), 3.77 (s, 2H, OCH₃), 3.69 (s, 2H, H-6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 194.14 (C-1), 169.49 (C-7), 159.10 (C-12), 140.99 (C-5), 136.46 (C-2), 130.15 (C-9), 129.49 (C-3 e C-3'), 129.02 (C-10 e C-14), 128.75 (C-4 e C-4'), 114.17 (C-11 e C-13), 55.39 (OCH₃), 43.51 (C-8), 27.58 (C-6)

HRMZ *m/z*, calculado para C₁₇H₁₆ClNO₃Se [M+H]: 398,0062, encontrado: 398,0062.

4.5.2.24 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-clorofenil)amino)-2-oxoetila (MSe24)



De acordo com a metodologia apresentada na síntese do composto MSe1, foi utilizado borohidreto de sódio (0,5 g, 0,0139 mol), selênio (0,5 g, 0,0063 mol), 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**M6**) (1,28 g, 0,0063 mol) e cloreto de 4-clorobenzoíla (1,10 g, 0,0063 mol).

Aspecto: Sólido lilás

Rendimento: 59%

Ponto de fusão: 175-177 °C

IV (ATR, cm^{-1}): 3238 (N-H), 3063 (C-H_{Ar}), 1691 (Se-C=O), 1664 (N-C=O), 1587, 1535 (C=C_{Ar}), 1089 (C-Cl), 831, 819 (C-H_{Ar}).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (s, 1H, NH), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 4H, H-4, H-4', H-9 e H-13), 7.26 (m, 2H, H-10 e H-12), 3.77 (s, 2H, H-6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 195.64 (C-1), 168.02 (C-7), 141.42 (C-5), 136.58 (C-2), 136.22 (C-8), 129.63 (C-4 e C-4'), 129.51 (C-11), 129.11 (C-3 e C-3'), 128.87 (C-10 e C-12), 121.12 (C-9 e C-13), 28.36 (C-6).

HRMZ m/z , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 387,9410, encontrado: 387,9399.

5 PARTE EXPERIMENTAL – ETAPA BIOLÓGICA

5.1 Avaliação da atividade antituberculose

5.1.1 Local

A avaliação da atividade antituberculose foi realizada no laboratório do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, sob a coordenação do prof. Dr. Valnês S. Rodrigues-Junior.

5.1.2 Substância, materiais e métodos utilizados

Os métodos utilizados seguiram os protocolos de Muradás (2018) e Taneja & Tyagi (2007). Como controle positivo foram usadas as moléculas de rifampicina, isoniazida e moxifloxacina. Todas as moléculas, incluindo as usadas como controle positivo, foram sempre mantidas no ensaio veiculadas em meio Middlebrook 7H9 + ADC + DMSO 2.5%.

5.1.3 Determinação de concentração inibitória mínima (CIM)

Os ensaios de Concentração Inibitória Mínima (CIM), sobre cepas micobacterianas foram realizados utilizando a técnica de microdiluição em caldo em placa estéril de 96 poços.

Realizou-se uma microdiluição seriada a uma razão de dois, sendo obtidas concentrações a partir de 500 μM . Em paralelo foram realizados os controles: controle do meio, controle dos micro-organismos e controle positivo (rifampicina (0,03 μM),

isoniazida (3,8 μM) e Moxifloxacin (0,19 μM). Em seguida, as placas foram incubadas por 7 dias a uma temperatura de 37 °C.

A CIM foi definida como a menor concentração capaz de produzir uma inibição visível do crescimento microbiano observado através da coloração nos poços. Nos orifícios cuja cor do corante indicador, resazurina, mudou para rosa, foi considerado positivo para micro-organismos e negativo se na cor azul, indicando a morte dos mesmos. Foi considerado ativo, quando o composto inibiu, pelo menos, 50% dos micro-organismos utilizados (CLEELAND; SQUIRES, 1991; HAFIDH et al., 2011)

6 PARTE EXPERIMENTAL – QUÍMICA COMPUTACIONAL

6.1 Local

A etapa computacional do estudo foi realizada no Laboratório de Químioinformática da Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências Exatas da Natureza (CCEN) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

6.2 Seleção de alvos e re-docking

Os compostos de selênio em estudo foram submetidos a simulações de Docking Molecular. A obtenção das proteínas foi realizada na biblioteca Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Previamente à realização das simulações de docking molecular foi realizada a validação dos compostos em estudo por meio do re-docking entre os ligantes e as proteínas co-cristalizadas.

A escolha dos alvos foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica sobre o mecanismo de ação envolvido na inibição do microrganismo em estudo, como também, foi levada em consideração a semelhança estrutural dos compostos em estudo com os ligantes das respectivas enzimas.

As enzimas e compostos foram preparados de acordo com os parâmetros predefinidos no software. No procedimento de acoplamento (ligante-enzima) foi utilizado um Grid de 15 Å de raio e 0,30 de resolução que envolveu o local do sítio de ligação, definido através de um ligante conhecido para cada enzima. Foi gerado um modelo, afim de realizar e avaliar o encaixe com características esperadas entre o

ligante e a enzima, utilizando o algoritmo MOLDOCK Score (GRID) com a função de pontuação e algoritmo de busca, correspondendo ao Moldock.

A visualização das interações estabelecidas foi realizada no programa Discovery Studio Visualizer, Biovia, 2020 (<https://www.3dsbiovia.com/>).

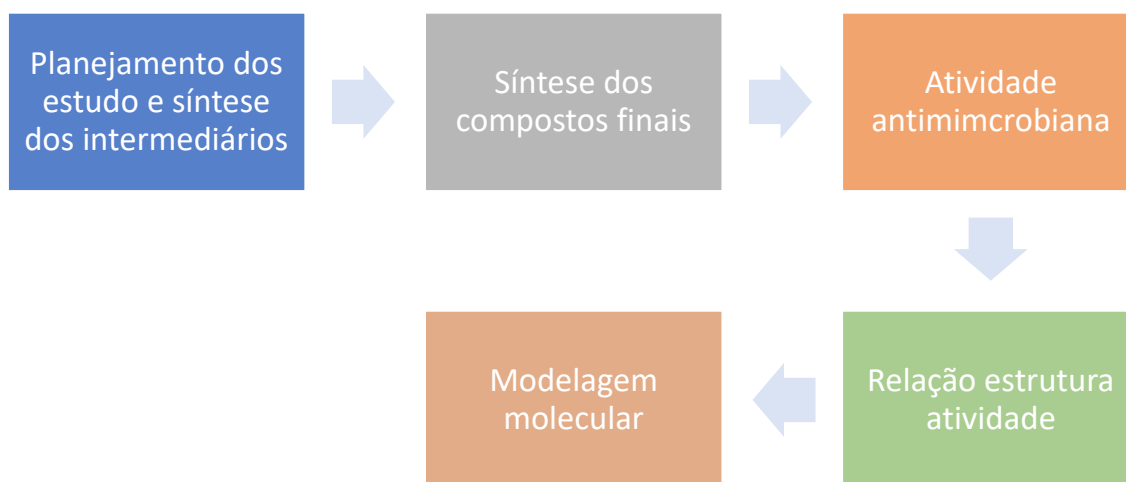
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa foram divididos em etapas, neste capítulo são apresentadas as estratégias de síntese empregadas na obtenção das moléculas-alvo, os organosselênios, bem como a discussão da caracterização estrutural, avaliação do potencial biológico e estudo da relação estrutura-atividade.

7.1 Planejamento

O presente estudo foi desenvolvido de acordo com o planejamento descrito abaixo.

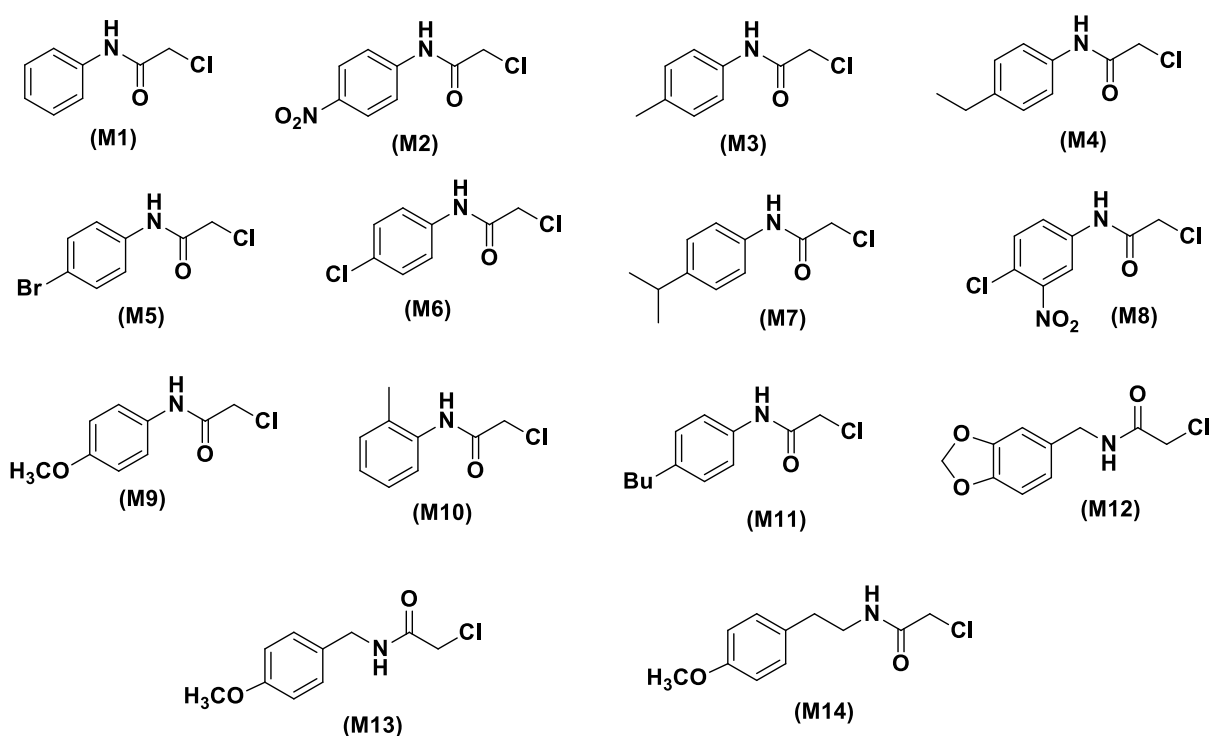
Esquema 1: Etapas do desenvolvimento do estudo



Fonte: Próprio autor

Foram sintetizados 14 compostos intermediários estruturalmente relacionadas, 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida (figura 11), que posteriormente foram usados para sintetizar os compostos finais organosselênios.

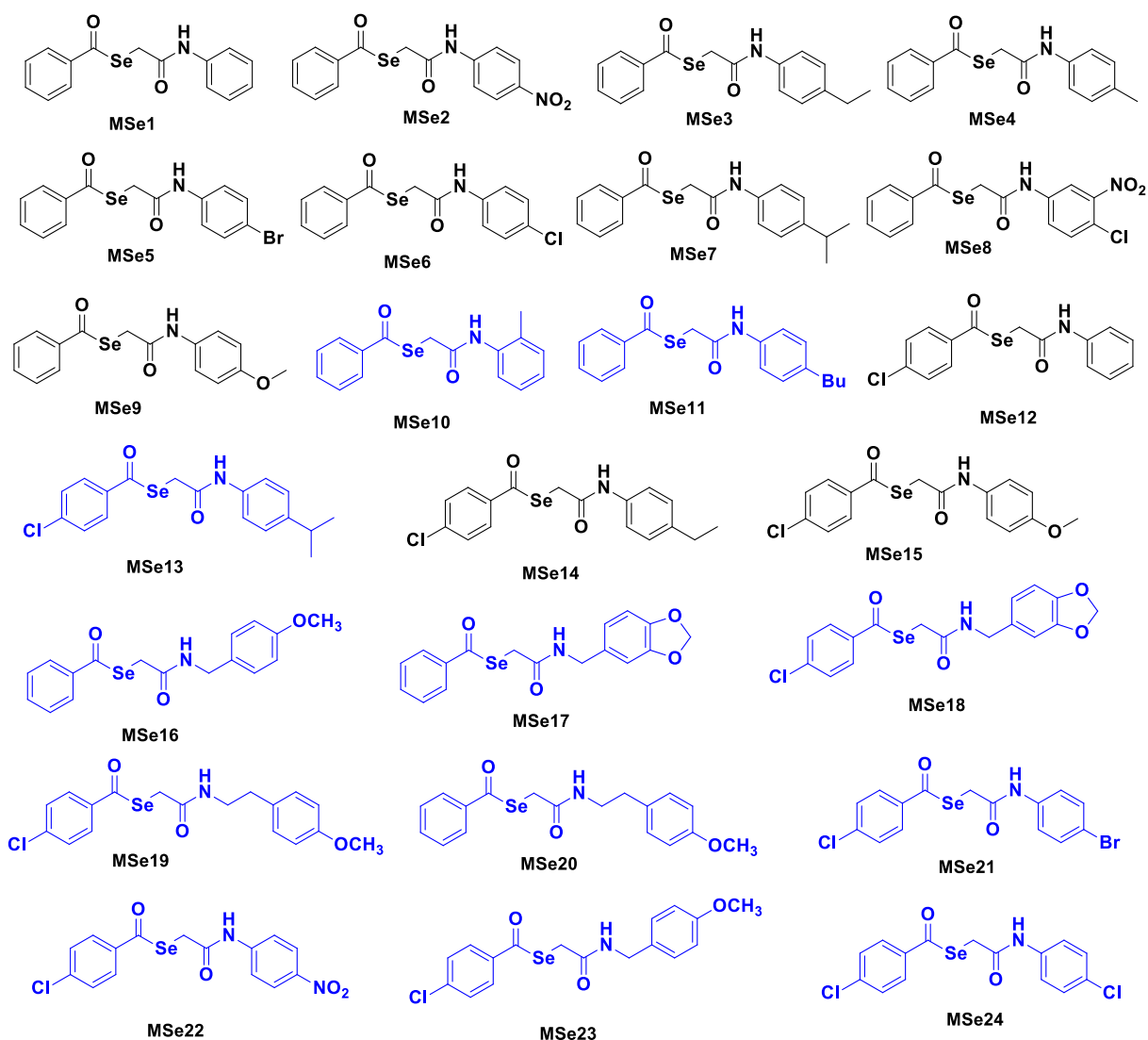
Figura 11: Estrutura química das 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida.



Fonte: Próprio autor

Foram sintetizados 24 compostos organosselênios, sendo que entre os produtos finais, 12 são inéditos. Em seguida os produtos foram purificados, e passaram pelas técnicas de Espectroscopia de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C a fim de confirmar suas estruturas químicas. Os compostos MSe1, MsSe2, MSe3, MSe4, MSe5, MSe6, MSe7, MSe8, MSe9, Mse12, MSe14 e MSe15 já tiveram suas estruturas elucidadas de acordo com literatura (Souza et al, 2019). Na etapa posterior foi avaliada sua atividade antimicrobiana frente a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, finalizando com a relação entre a estrutura química e a atividade biológica e estudo modelagem molecular computacional. As estruturas de todas as selenoglicamidas estudadas estão listadas na figura 12.

Figura 12: Estrutura química dos produtos finais



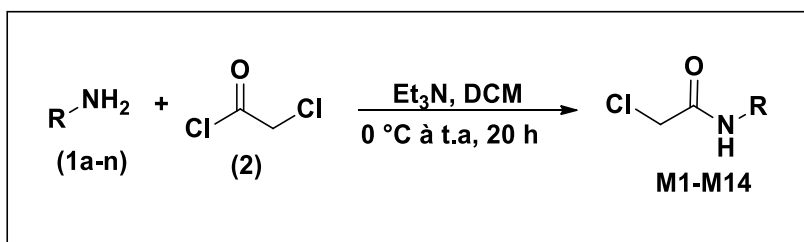
Fonte: Próprio autor

Legenda: Em azul: compostos inéditos

7.2 Etapa Química

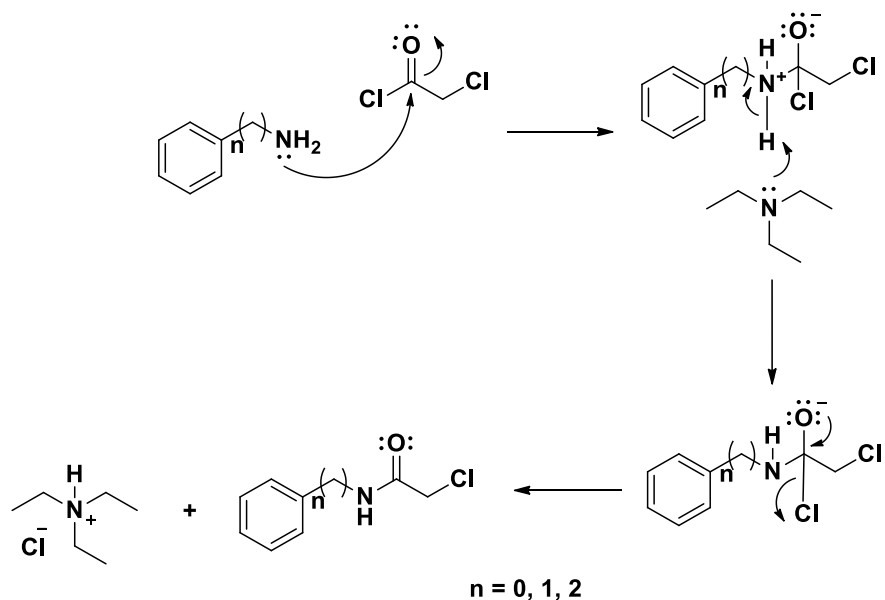
7.2.1 Síntese dos derivados das *N*-aril- α -cloroacetamidas

Baseada em metodologia descrita na literatura (SOUZA et al., 2019), as 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida (**M1-M14**) foram obtidas a partir das reações de aminas (**1a-n**) com o cloreto de 2-cloroacetila (**2**) na presença de trietilamina como base e usando o solvente diclorometano sob agitação na temperatura ambiente durante 20 horas e apresentaram rendimentos entre 66 a 90%, representada no esquema abaixo.

Esquema 2: Esquema geral da reação de obtenção dos intermediários

Fonte: Elaborada pelo autor

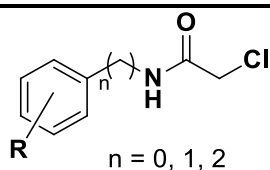
O mecanismo de reação para a formação das 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida pode ser visto no esquema 3. A reação ocorre através de uma substituição nucleofílica acíclica (S_NAc) em que o par de elétrons do nitrogênio da amina atua ataca o carbono da carbonila, dessa forma havendo a quebra da ligação π entre o carbono e oxigênio e ocorre a formação de uma nova ligação covalente entre o carbono e nitrogênio e a formação de um intermediário tetraédrico. A trietilamina captura o hidrogênio, deixando o nitrogênio neutro. O grupo carbonílico é restaurado pela expulsão do íon cloreto, como um grupo de saída, para a formação da amida, e o íon cloreto é capturado pelo íon trietilamônio, formando o cloridrato de trietilamônio.

Esquema 3: Mecanismo de reação para a formação das 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida

Fonte: Elaborada pelo autor

Os compostos obtidos foram todos purificados pelo método de recristalização e o solvente usado foi o etanol. Na tabela 3 encontram-se as aparências dos compostos, rendimentos e pontos de fusão.

Tabela 3: Aparência física, rendimentos e ponto de fusão dos compostos 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida

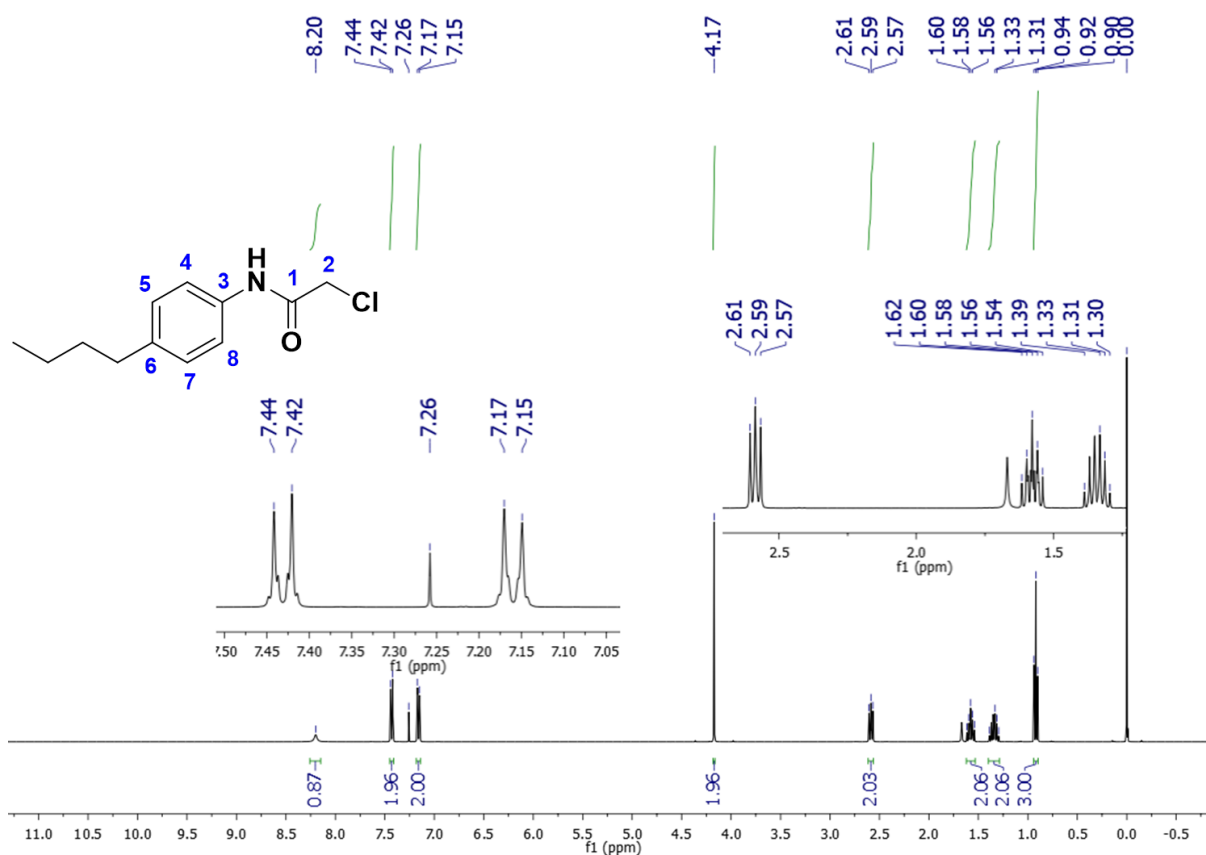


Composto	R	n	Aparência	%	Ponto de fusão
M1	H	0	Sólido Branco	83	133-135 °C
M2	4-NO ₂	0	Sólido verde-escuro	83	188-190 °C
M3	4-CH ₂ CH ₃	0	Sólido branco	90	141-143 °C
M4	4-CH ₃	0	Sólido branco	92	179-181 °C
M5	4-Br	0	Sólido Cinza	82	184-186 °C
M6	4-Cl	0	Sólido Cinza	80	172-174 °C
M7	4-(CH ₃) ₂ CH	0	Sólido Cinza	79	140-142 °C
M8	4-Cl-3-NO ₂	0	Sólido Marrom	81	121-123 °C
M9	4-OCH ₃	0	Sólido Roxo	86	119-120 °C
M10	2-CH ₃	0	Sólido Cinza	87	110-112 °C
M11	4-Butil	0	Sólido Branco	88	134-135 °C
M12	3,4-metilenodioxí	1	Sólido laranja	76	106-108 °C
M13	4-OCH ₃	1	Sólido Marrom	82	108-109 °C
M14	4-OCH ₃	2	Sólido Marrom	66	103-104 °C

Fonte: Elaborada pelo autor

As 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida sintetizadas foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C. Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ¹H da 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (**M11**) (Figura 13), onde foi possível observar todos os sinais e deslocamentos referentes aos hidrogênios presentes na estrutura.

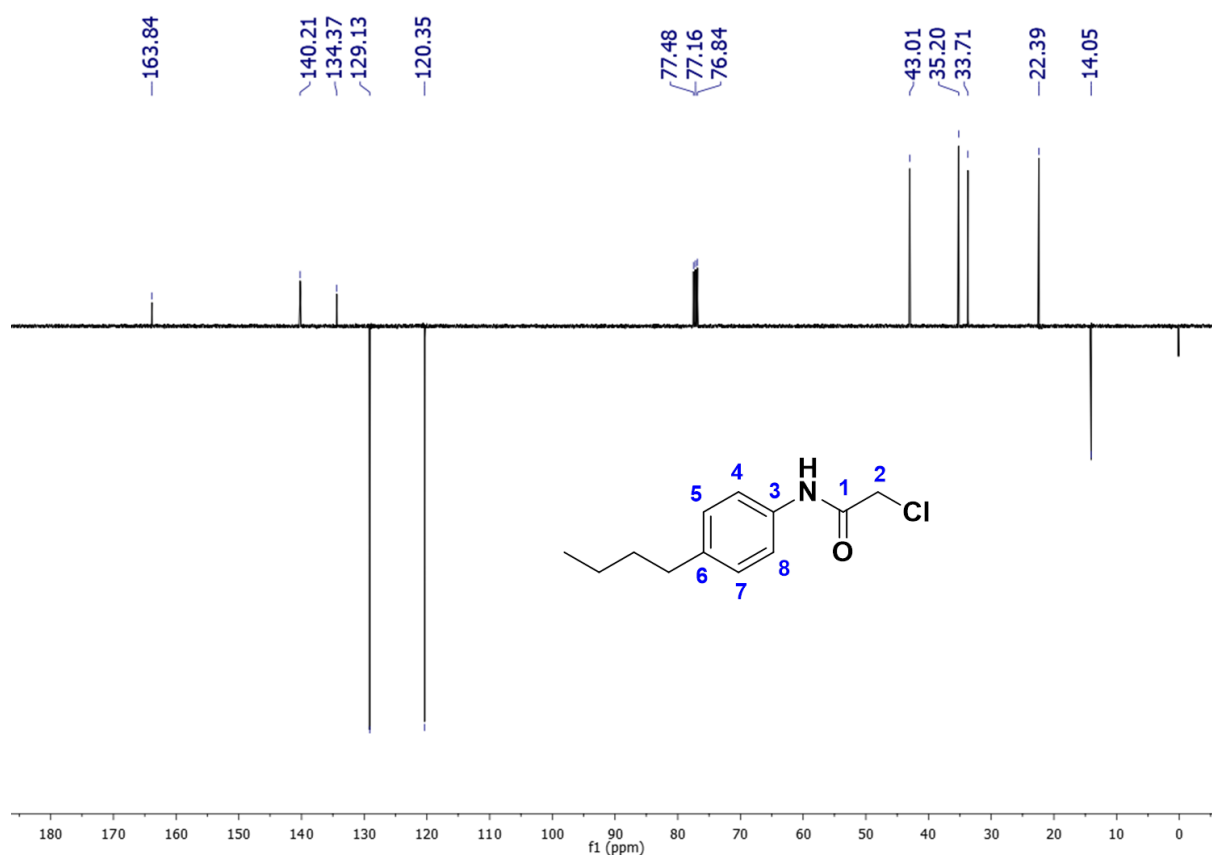
Figura 13: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (M11)



No espectro do composto **M11**, observa-se um singlete na região de 4,17 ppm referente aos hidrogênios metilênicos **H-2**, enquanto o singlete largo na região de 8,20 ppm referente ao hidrogênio do **NH**. Em torno de 1,58 ppm observamos um duplo triplete referente aos hidrogênios CH₂, e em 0,92 ppm com $J = 7.3$ Hz referente aos hidrogênios CH₃, além de dois multipletos: um em 2,59 ppm referente aos hidrogênios metilênicos CH₂ e outro em 1,33 ppm referente aos hidrogênios CH₂. Os prótons aromáticos se encontram na região de 7,43 ppm para os hidrogênios **H-4** e **H-8** em forma de um duplete com um $J = 8.5$ Hz e 7,16 ppm em forma de um duplete para os hidrogênios **H-5** e **H-7** com um $J = 8.5$ Hz.

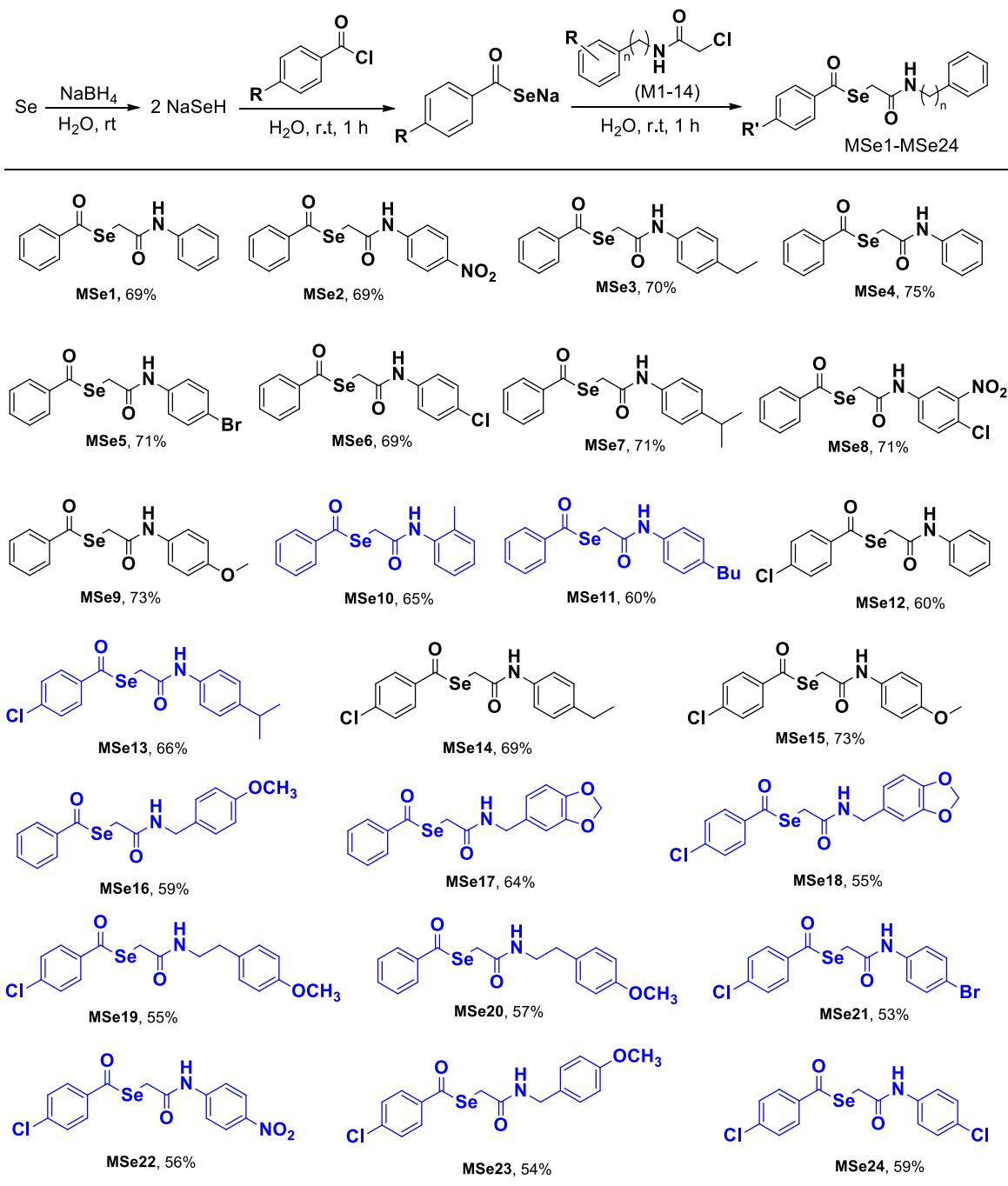
Analisando o espectro de RMN de ^{13}C da 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (**M11**) (Figura 14), observa-se os principais sinais: um sinal mais deslocado em 163,84 ppm referente ao carbono da carbonila **C-1**, enquanto que em 43,01 ppm verifica-se o sinal do carbono metilênico **C-2**.

Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da 2-Cloro-*N*-(4-butilfenil)acetamida (M11).



7.2.2 Procedimento geral para síntese dos produtos finais

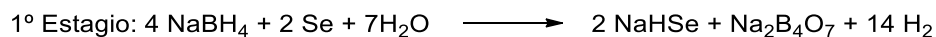
Os compostos de organosselênio (**MSe1-24**) foram obtidos a partir da metodologia apresentada por Souza et al (2019) usando um processo “one pot” em meio aquoso ao reagir o NaHSe com os cloretos de aroíla e em seguida adição das 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida (**M1-14**) para fornecer os produtos sólidos de acordo com o esquema 4. Os compostos foram obtidos com rendimentos entre 53-75%, sendo que entre os produtos finais, 12 são inéditos.

Esquema 4: Esquema sintético dos compostos de organoselênio.

A preparação dos compostos pode ser considerada em três estágios:

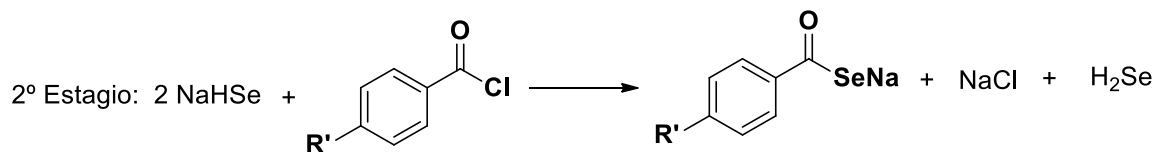
- i) a reação entre o selênio (preto em pó) com NaBH_4 em uma solução aquosa produzindo o hidrogenoseleneto de sódio (NaHSe), esquema 5;

Esquema 8: Preparação do hidrogenoseleneto de sódio (NaHSe) no 1º estágio.



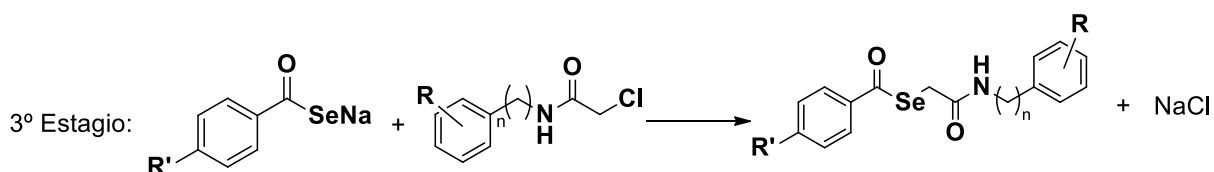
ii) o hidrogenoseleneto de sódio (NaHSe) reage com cloretos de aroila formando aroilselenetos de sódio, esquema 6;

Esquema 6: Preparação do aroilselenetos de sódio no 2º estágio.



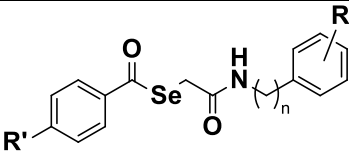
iii) os compostos organosselênio são produzido pela reação do aroilselenetos de sódio com as 2-cloro-*N*-aril(alquil)acetamida. Todo processo de síntese usa a água como solvente e todas as reações são realizadas em um único recipiente de vidro, no caso um balão de vidro de fundo redondo, sob eficiente agitação e temperatura ambiente, esquema 7. Na tabela 4 encontram-se aparência física, rendimentos e ponto de fusão dos compostos finais.

Esquema 7: Preparação dos compostos organosselênio no 3º estágio.



Na tabela 4 encontram-se a aparência física e ponto de fusão dos compostos finais.

Tabela 7: Aparência física e ponto de fusão dos compostos finais.

					
Composto	R	R'	n	Aparência	Ponto de fusão
MSe1	H	H	0	Sólido Branco	132-133 °C
MSe2	4-NO ₂	H	0	Sólido Branco	190-193 °C
MSe3	4-CH ₂ CH ₃	H	0	Sólido branco	123-125 °C
MSe4	4-CH ₃	H	0	Sólido branco	131-133 °C
MSe5	4-Br	H	0	Sólido Branco	164-166 °C
MSe6	4-Cl	H	0	Sólido Branco	152-153 °C

MSe7	4-(CH ₃) ₂ CH	H	0	Sólido Branco	109-111 °C
MSe8	4-Cl-3-NO ₂	H	0	Sólido Branco	131-133 °C
MSe9	4-OCH ₃	H	0	Sólido Cinza	139- 141 °C
MSe10	2-CH ₃	H	0	Sólido Branco	130-133 °C
MSe11	4-Butil	H	0	Sólido Bege	100-102 °C
MSe12	H	Cl	0	Sólido Branco	111-113 °C
MSe13	4-(CH ₃) ₂ CH	Cl	0	Sólido Cinza claro	138-136 °C
MSe14	4-CH ₂ CH ₃	Cl	0	Sólido Branco	141- 143 °C
MSe15	4-OCH ₃	Cl	0	Sólido Branco	151- 153 °C
MSe16	5-OCH ₃	H	1	Sólido Branco	120-122 °C
MSe17	3,4-metilenodioxí	H	1	Sólido marrom claro	124-126 °C
MSe18	3,4-metilenodioxí	Cl	1	Sólido amarelo claro	134-135 °C
MSe19	4-OCH ₃	Cl	2	Sólido cinza claro	112-114 °C
MSe20	4-OCH ₃	H	2	Sólido amarelo claro	84-86 °C
MSe21	4-Br	Cl	0	Sólido cinza	180-182 °C
MSe22	4-NO ₂	Cl	0	Sólido amarelo claro	178-179 °C
MSe23	4-OCH ₃	Cl	1	Sólido cinza	146-148 °C
MSe24	4-Cl	Cl	0	Sólido lilás	175-177 °C

Fonte: Elaborada pelo autor

Todos os vinte e quatro compostos finais **MSe1-24** foram caracterizados por técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono.

7.2.3 Análise espectroscópica

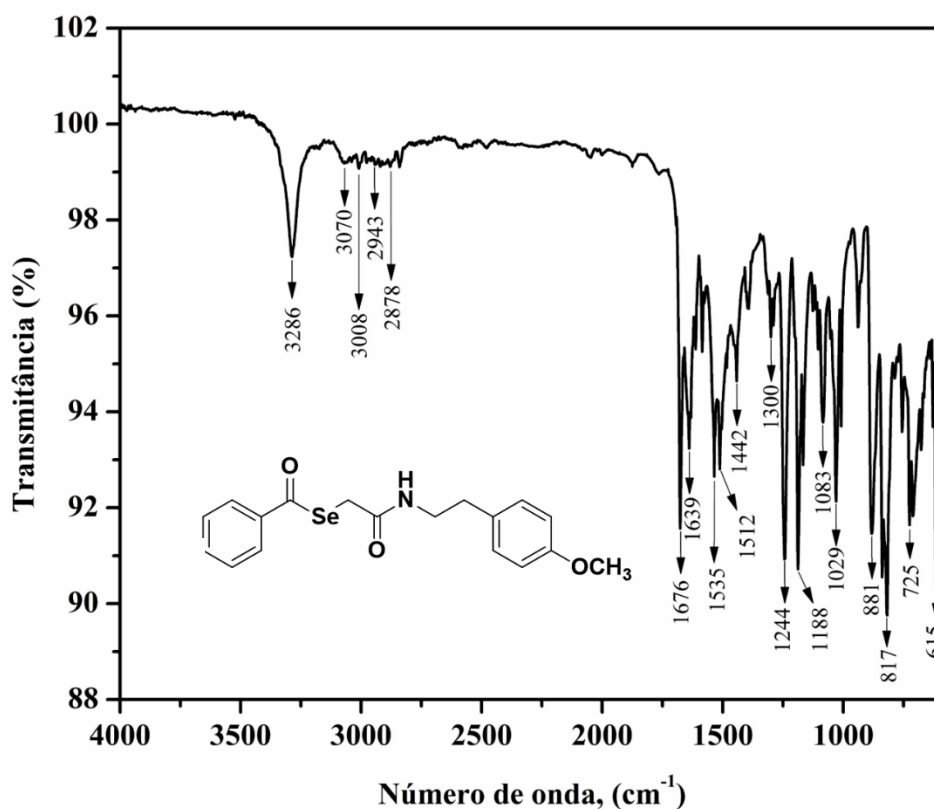
Nessa etapa de caracterização, daremos ênfases as estruturas dos compostos organosselênio inéditos, onde todos foram elucidados partir das técnicas de espectroscópicas de infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (¹H) e carbono (¹³C), os demais compostos já tiveram suas estruturas elucidadas de acordo com literatura (Souza et al., 2019) e seus respectivos espectros de RMN estão em anexo.

7.2.4 Espectroscopia de infravermelho

Através dos espectros de infravermelho dos compostos, foram observadas as principais bandas que auxiliam na caracterização dessas moléculas. As principais bandas são: estiramento N-H da amida secundária, estiramento C-H dos anéis aromáticos, estiramento de C-H de alifáticos, estiramento de C=O do selenol éster, estiramento de C=O da amida secundária e o estiramento C=C do anel aromático.

De maneira representativa, o composto 4-clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (**MSe19**) (Figura 15), foi escolhido para mostrar as principais bandas espectroscópicas observados nos compostos organosselênios.

Figura 15: Espectro de Infravermelho (ATR) do 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe19)



No espectro analisado, foi possível identificar uma banda de absorção referente ao grupo funcional (C=O) de amida secundária em torno de 1639 cm⁻¹. Uma absorção do grupo funcional (C=O) de selenol ésteres foi observado em 1676 cm⁻¹. A banda de absorção de estiramento das ligação de N-H do compostos MSe19 foi registrado por volta de 3286 cm⁻¹. Absorções de estiramento C-H sp² de anel aromático foi observado em 3070 e 3008 cm⁻¹, enquanto que os estiramentos de C-H sp³ foram observados em 2943 e 2878 cm⁻¹. As absorções referentes as estiramento de C=C de anéis

aromáticos puderam ser observados em 1535 e 1512 cm^{-1} . Estiramentos de C-O foram observados em 1244 e 1029 cm^{-1} . Na região de 1083 cm^{-1} é observado o estiramento C-Cl.

De acordo com a análise feita no espectro de infravermelho do composto MSe19, na tabela 5 estão todos os principais sinais dos espectros dos compostos organoselênios.

Tabela 5: Principais bandas de absorções na região do infravermelho em cm^{-1} dos compostos de organoselênio feito em ATR.

Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$	$\nu(\text{Se-C=O})$	$\nu(\text{N-C=O})$	$\nu(\text{C=C})$
MSe10	3255	3061, 3032	2978, 2906	1674	1647	1583, 1525
MSe11	3275	3030	2953, 2927	1674	1645	1597, 1531
MSe13	3273	3030	2962, 2870	1674	1651	1602, 1521
MSe16	3282	3070, 3020	2937, 2831	1672	1645	1546, 1512
MSe17	3267	3068	2991, 2883	1678	1639	1546, 1490
MSe18	3265	3035, 3001	2918, 2883	1680	1625	1573, 1500
MSe20	3286	3064, 3003	2970, 2868	1672	1643	1539, 1514
MSe21	3263	3068	2958	1674	1951	1585, 1537
MSe22	3265	3093, 3061	-	1660	1660	1552
MSe23	3290	3070	2958	1670	1633	1546, 1512
MSe24	3238	3068	-	1691	1664	1587, 1535

- absorção não observada

Estiramento de N-H da amida secundária

Nos compostos estudados, destaca-se o estiramento do N-H de amida secundária, que se encontra na região de 3300 cm^{-1} (PAVIA et al., 2010,). As bandas de estiramentos de N-H de amidas secundárias aparecem na região de 3290 à 3238 cm^{-1} .

Estiramento de C-H

Estiramento de C-H sp^3 ocorre em frequência abaixo de 3000 cm^{-1} (PAVIA et al., 2010). Nos compostos analisados, as bandas de estiramentos C-H sp^3 foram observadas entre 2991-2831 cm^{-1} . As bandas de dobramentos de grupos metilenos

são caracterizadas por absorções próximos da região de 1465 cm^{-1} (PAVIA et al., 2010). As absorções de CH_2 foram observadas em $1446\text{-}1413\text{ cm}^{-1}$.

Estiramento de C-H sp^2 ocorre em frequência acima de 3000 cm^{-1} (PAVIA et al., 2010). Nos compostos analisados as bandas de estiramentos de C-H sp^2 foram observados entre $3070\text{-}3001\text{ cm}^{-1}$.

Estiramento $\text{C}=\text{C}$

Entre as bandas de absorção de valor diagnóstico para compostos aromáticos, destaca-se os estiramentos $\text{C}=\text{C}$. As bandas de estiramento $\text{C}=\text{C}$ em anéis aromáticos normalmente aparecem entre $1600\text{ e }1475\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA et al., 2010). Nos compostos sintetizados, os estiramentos $\text{C}=\text{C}$ ocorreram na faixa de $1602\text{-}1490\text{ cm}^{-1}$.

Estiramento $\text{C}=\text{O}$ de amida e $\text{C}=\text{O}$ de selenol éster

Amidas são comumente caracterizadas por uma banda muito forte do grupo $\text{C}=\text{O}$ de amida na faixa de $1680\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA et al., 2010). Nos espectros de infravermelhos dos compostos analisados podemos observar que o estiramento $\text{C}=\text{O}$ de amida secundária foram observadas na faixa de $1664\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$.

Os estiramentos que caracteriza a carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do grupo selenol éster pode ser observada na região de $1691\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$, o que está de acordo com a faixa encontrada na literatura (Souza et al., 2019).

Nitrocompostos

Outros sinais observados no espectro que contribuem na identificação estrutural dos elementos são os estiramentos para nitrocompostos. Os nitrocompostos aromáticos, apresentam estiramento assimétrico (forte) que varia na faixa entre $1550\text{-}1490\text{ cm}^{-1}$ e estiramento simétrico (forte) de $1355\text{-}1315\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA et al., 2010). O sinal de estiramento para nitrocompostos é observado no composto **MSe22** em 1512 cm^{-1} e 1330 cm^{-1} .

Compostos que contém Halogênio.

De acordo com PAVIA et al. (2010), os cloretos de arila absorvem entre $1100\text{ e }1035\text{ cm}^{-1}$ e os Brometos arila absorvem entre $1075\text{ e }1030\text{ cm}^{-1}$. Nos espectros dos

compostos **MSe13**, **MSe18**, **MSe19**, **MSe21**, **MSe22**, **MSe23** e **MSe24** podemos ver os sinais que indicam a presença de halogênios em suas estruturas.

Podemos destacar os sinais dos compostos referentes a presença de átomos de cloro. No composto **MSe13** podemos ver o sinal de 1083 cm^{-1} . No **MSe18** e **MSe19** o sinal aparece em 1035 cm^{-1} e 1083 cm^{-1} respectivamente. Os compostos **MSe22** e **24** apresentam seus respectivos sinais em 1087 cm^{-1} e 1089 cm^{-1} . O composto **MSe21** apresenta sinal em 1089 cm^{-1} referente ao átomo de cloro e 1072 cm^{-1} sinalizando o átomo de bromo.

Compostos contendo a função éter.

Nos espectros dos compostos éteres apresentam ao menos uma banda C—O na faixa de 1300 a 1000 cm^{-1} , especialmente éteres fenilalquílicos geram duas bandas fortes em aproximadamente 1250 e 1040 cm^{-1} (PAVIA et al., 2010).

Os compostos **MSe16**, **MSe17**, **MSe18**, **MSe19**, **MSe20** e **MSe23** possuem a função éter e o estiramento C-O foram observados nos seguintes compostos: **MSe16** uma banda em 1300 cm^{-1} e em 1251 cm^{-1} ; **MSe17** um sinal em 1303 cm^{-1} e em 1249 cm^{-1} ; **MSe18** banda forte em 1253 cm^{-1} ; **MSe19** pico em 1300 cm^{-1} e banda forte em 1244 cm^{-1} ; **MSe20** sinal em 1301 cm^{-1} e banda forte em 1247 cm^{-1} .

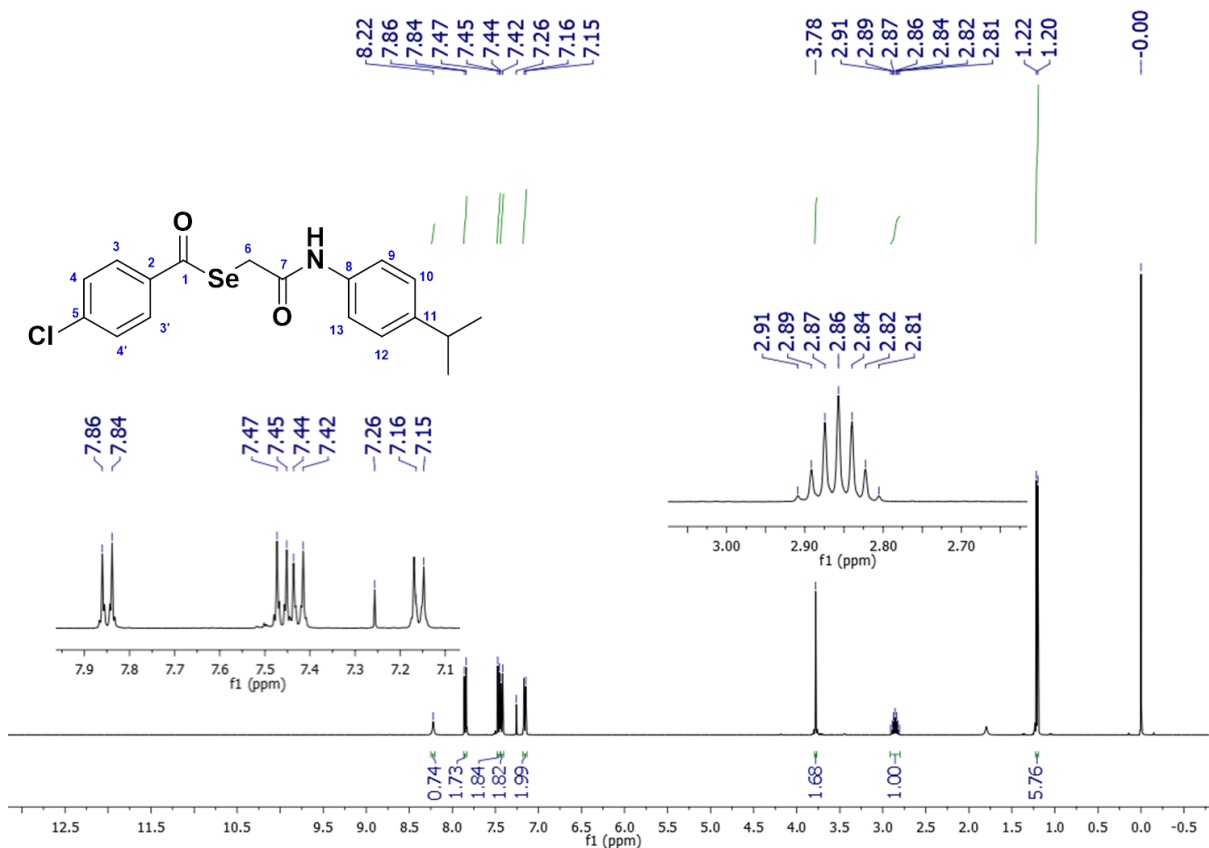
7.2.5 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C

Através das técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C , foram possíveis assinalar os sinais característicos que os compostos organosselênio possuem nos espectros observados.

Uma das características que podemos observar nos espectros de RMN ^1H são os seguintes sinais: um sinal na forma de singlete para os hidrogênios metilênicos do **H-6** e o sinal na forma de um singlete largo atribuído para o hidrogênio do **N-H** da amida.

Como exemplo representativo, temos o espectro de RMN ^1H do composto 4-clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (**MSe13**) (Figura 16), onde foi possível observar todos os sinais e deslocamentos referentes aos hidrogênios presentes na estrutura.

Figura 16: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (MSe13)



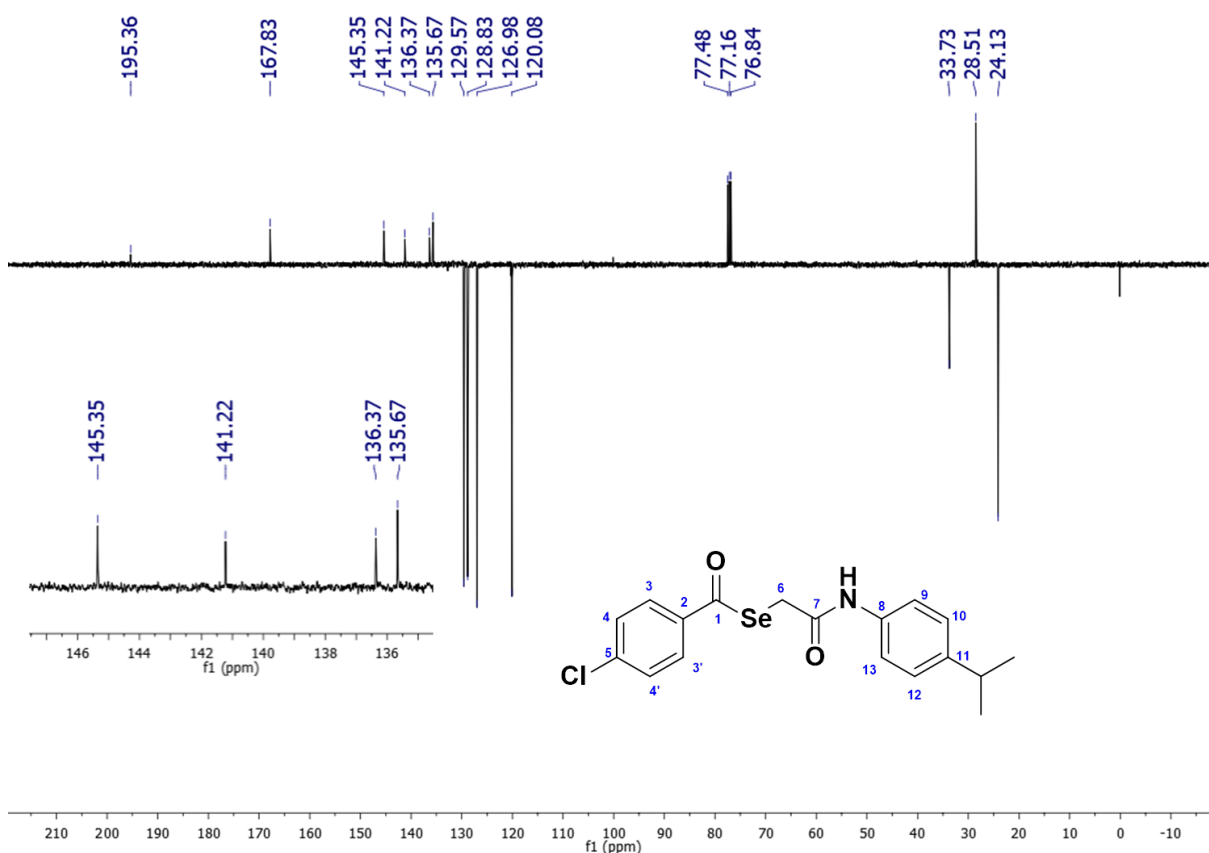
No espectro do composto **MSe13**, observa-se um singlete na região de 3,78 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos **H-6**, enquanto o singlete largo na região de 8,22 ppm referente ao hidrogênio do **N-H**. Em torno de 2,86 ppm observamos um hepteto referente ao hidrogênio metínico do CH do grupo isopropil com um $J = 6,9$ Hz, e em 1,21 ppm um $J = 6,9$ Hz na forma de um duplete referente aos seis hidrogênios metílicos do grupo isopropil. Os prótons aromáticos se encontram na região de 7,85 ppm para os hidrogênios **H-3** e **H-3'** em forma de um duplete com um $J = 8,7$ Hz, um sinal na forma de duplete em 7,46 ppm para os hidrogênios **H-4** e **H-4'** com um $J = 8,7$ Hz. Para os hidrogênios **H-9** e **H-13** são observados na forma de um duplete na região de 7,43 ppm com um $J = 8,5$ Hz e para os hidrogênios **H-10** e **H-12** o deslocamento dos hidrogênios foram observados na região de 7,16 ppm na forma de um duplete com um $J = 8,5$ Hz.

De acordo com a análise do RMN de ^1H do composto **MSe13**, podemos observar sinais característicos bem definidos para os compostos **MSe10**, **MSe11**, **MSe21**, **MSe22** e **MSe24**, já que possuem estruturas química semelhantes. Dessa forma temos: um singlete referente aos dois prótons metilênicos **H-6** na região de 3,82-

3,77 ppm e um singlete largo referente ao próton **N-H** da amida na região de 8,76-8,12 ppm.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (**MSe13**) (Figura 17), observa-se um sinal mais deslocado em 195,36 ppm referente ao carbono **C-1** da carbonila do selenol éster, um sinal em 167,83 ppm referente ao carbono **C-7** da carbonila de amida e um sinal em 28,51 ppm referente ao carbono metilênico **C-6**.

Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da 4-Clorobenzoselenoato de Se-(2-(4-butilfenil)amino)-2-oxoetila (**MSe13**).

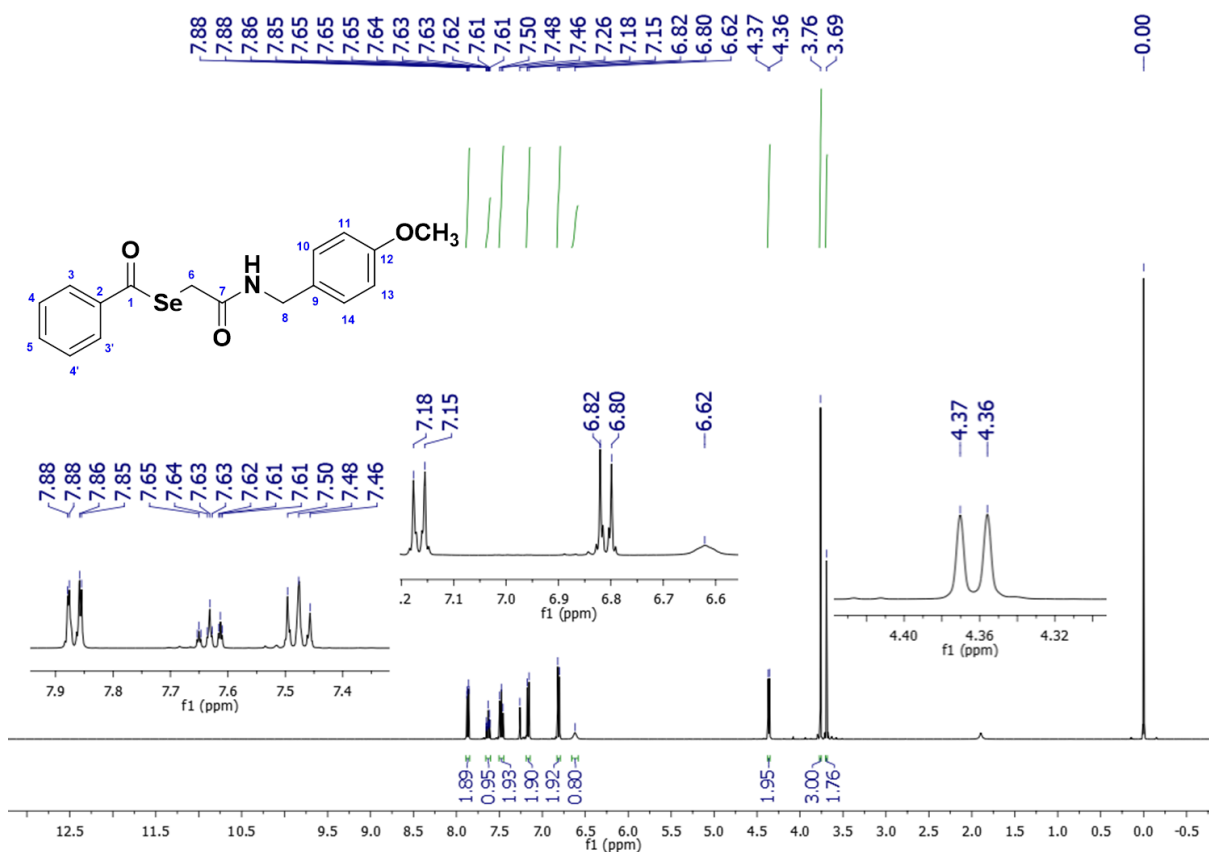


Além dos sinais característicos que a molécula **MSe13** possui, podemos observar os seguintes sinais que correspondem ao grupo isopropil, que são: um sinal na região de 33,73 ppm referente ao carbono metínico CH e um sinal em 24,13 ppm que corresponde aos carbonos CH_3 do grupo isopropil.

De acordo com a análise do RMN de ^{13}C do composto **MSe13**, podemos observar novamente sinais bem característicos dos compostos **MSe10**, **MSe11**, **MSe21**, **MSe22** e **MSe24**. Dessa forma temos: um sinal referente ao carbono **C-1** na faixa de 196,65-195,64 ppm, um sinal da faixa de 168,53-167,99 ppm referente ao carbono **C-7** e o sinal referente ao carbono **C-6** na região de 28,38-28,06 ppm.

Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (**MSe16**) (Figura 18), observa-se um singlete na região de 3,69 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos **H-6**, enquanto o singlete largo na região de 6,62 ppm referente ao hidrogênio do **N-H**.

Figura 18: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (**MSe16**).

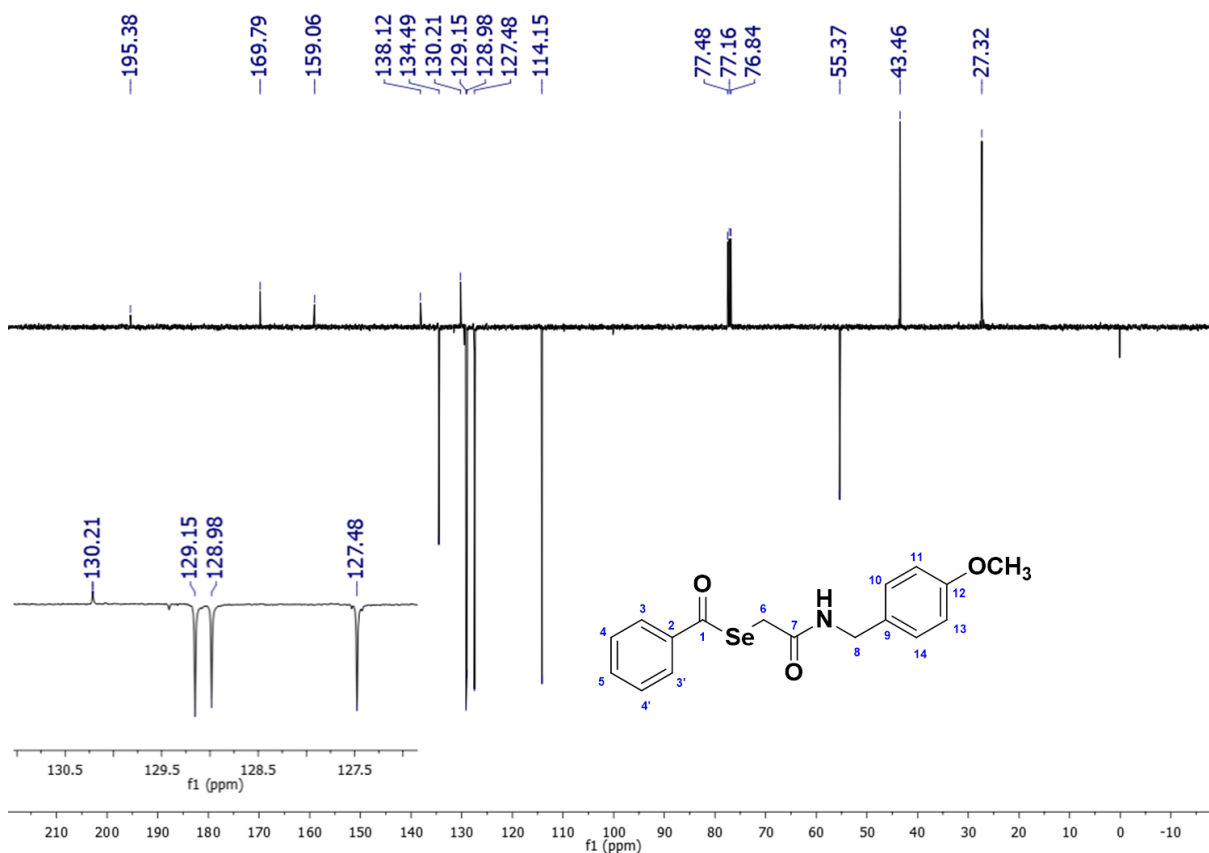


Além dos sinais característicos que a molécula **MSe16** possui, podemos observar um sinal em 3,76 ppm na forma de um singlete para três hidrogênios referente ao OCH_3 . Na região de 4,36 ppm observamos um duplete com um $J = 5.8$ Hz para dois hidrogênios metilênicos **H-8**. Os sinais dos prótons aromáticos aparecem na região de 7,87-6,81 ppm.

De acordo com a análise do RMN de ^1H do composto **MSe16**, podemos observar sinais característicos bem definidos para os compostos **MSe17**, **MSe18** e **MSe23**, já que possuem estruturas química semelhantes. Dessa forma temos: um singlete referente aos dois prótons metilênicos **H-6** na região de 3,69 ppm, um duplete na região de 4,36-4,33 ppm para os dois prótons metilênicos **H-8** e um singlete largo referente ao próton **N-H** da amida na região de 6,63-6,56 ppm.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (**MSe16**) (Figura 19), observa-se um sinal mais deslocado em 195,38 ppm referente ao carbono **C-1** da carbonila do selenol éster, um sinal em 169,79 ppm referente ao carbono **C-7** da carbonila de amida, um sinal em 43,46 ppm referente ao carbono metilênico **C-8** e um sinal em 27,32 ppm referente ao carbono metilênico **C-6**.

Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxibenzil)amino)-2-oxoetila (**MSe16**).

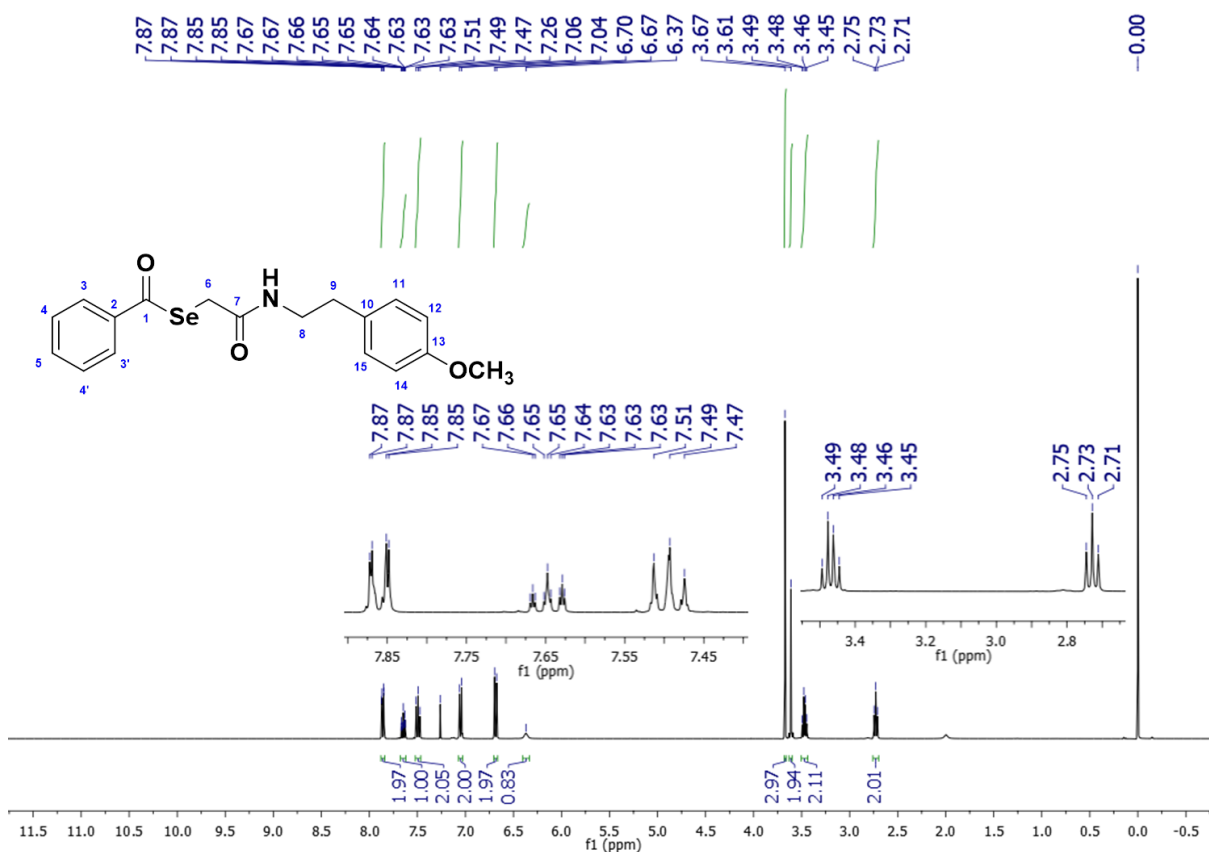


Além dos sinais característicos que a molécula **MSe16** possui, podemos observar um sinal em 55,37 ppm referente ao OCH_3 . Os sinais dos carbonos aromáticos estão na região de 159,06-114,15 ppm.

De acordo com a análise do RMN de ^{13}C do composto **MSe16**, podemos observar novamente sinais bem característicos os compostos **MSe17**, **MSe18** e **MSe23**. Dessa forma temos: um sinal referente ao carbono **C-1** na faixa de 195,45-194,14 ppm, um sinal da faixa de 169,83-169,49 ppm referente ao carbono **C-7**, um sinal na faixa 43,87-43,51 ppm referente ao carbono **C-8** e o sinal referente ao carbono **C-6** na região de 27,59-27,29 ppm.

Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (**MSe20**) (Figura 20), observa-se um singlete na região de 3,61 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos **H-6**, enquanto o singlete largo na região de 6,37 ppm referente ao hidrogênio do **N-H**.

Figura 20: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (**MSe20**).

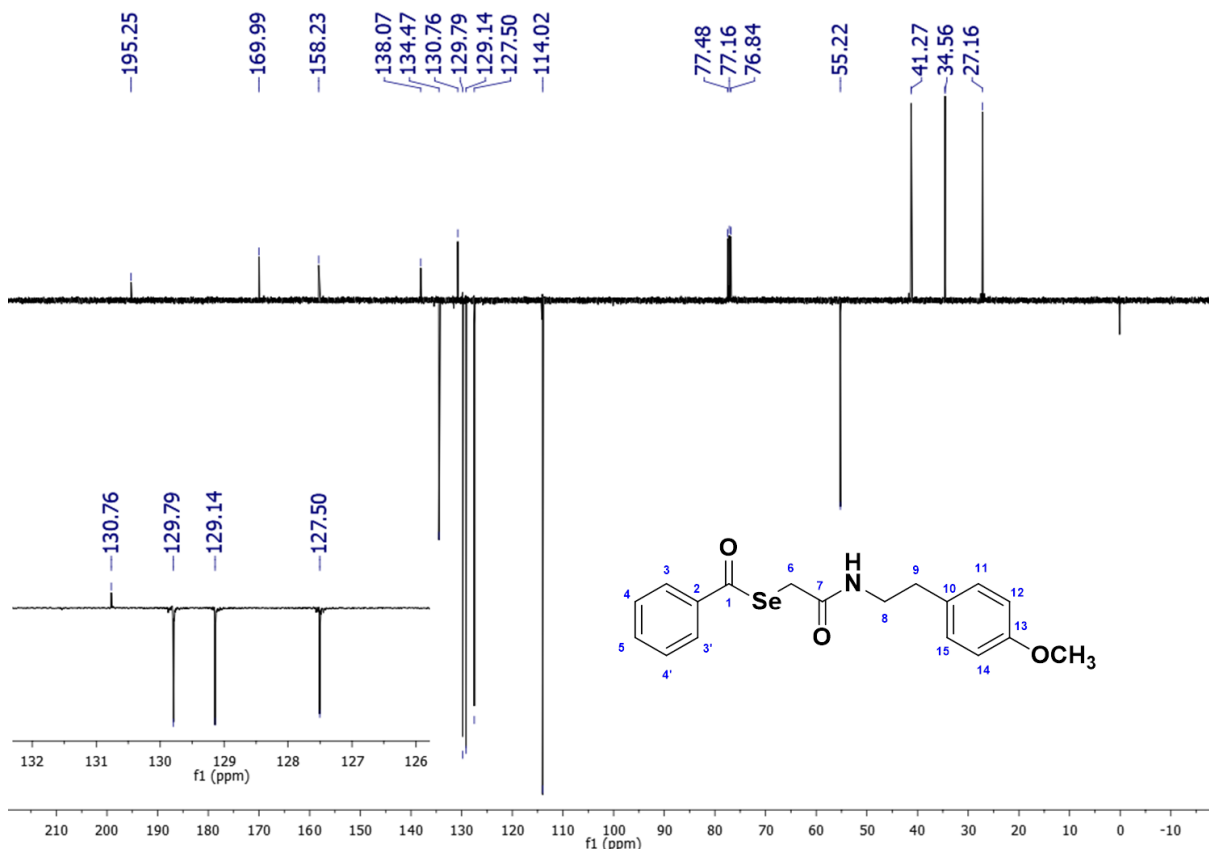


Além dos sinais característicos que a molécula **MSe20** possui, podemos observar um sinal em 3,67 ppm na forma de um singlete para três hidrogênios referente ao OCH_3 . Na região de 3,47 ppm observamos um quarteto com um $J = 6.8$ Hz para dois hidrogênios metilênicos **H-8** e um sinal na forma de triplete para dois hidrogênios metilênicos **H-9** com um $J = 6.8$ Hz na região de 2,73 ppm. Os sinais dos hidrogênios aromáticos aparecem na região de 7,86-6,69 ppm.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (**MSe20**) (Figura 21), observa-se um sinal mais deslocado em 195,25 ppm referente ao carbono **C-1** da carbonila do selenol éster, um sinal em 169,99 ppm referente ao carbono **C-7** da carbonila de amida, um sinal em 41,27 ppm referente ao carbono metilênico **C-8**, um sinal em 34,56 referente ao

carbono metilênico **C-9** e um sinal em 27,16 ppm referente ao carbono metilênico **C-6**.

Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da Benzoselenoato de Se-(2-((4-metoxifeniletil)amino))-2-oxoetila (MSe20).



Além dos sinais característicos que a molécula **MSe20** possui, podemos observar um sinal em 55,22 ppm referente ao OCH_3 . Os sinais dos carbonos aromáticos estão na região de 158,23-114,02 ppm.

7.3 Etapa biológica

7.3.1 Avaliação da atividade biológica

Vinte, dos vinte e quatro compostos sintetizados, foram submetidos a testes antituberculose através da técnica de microdiluição para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) frente à cepa de micobactéria *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, usando Isoniazida, Rifampicina e Moxiflaxacina como padrões. A CIM foi determinada como a menor concentração capaz de inibir o crescimento

bacteriano visualmente (MURADÁS et al., 2018). Os resultados das atividades estão na tabela 6.

Tabela 6: Resultados da atividade antituberculose dos compostos organosselênio

Compostos	MIC (µg/ mL)	Compostos	MIC (µg/ mL)
MSe 1	39.77	MSe 11	93.56
MSe 2	45.40	MSe 12	44.08
MSe 3	21.64	MSe 13	98.68
MSe 4	20.67	MSe 14	47.59
MSe 5	24.80	MSe 15	47.83
MSe 6	22.04	MSe 16	90.57
MSe 7	22.52	MSe 17	94.06
MSe 8	49.70	MSe 18	102.67
MSe 9	43.53	MSe 19	51,34
MSe 10	41.53	MSe 20	47,03

Fonte: Próprio autor

Podemos observar que todas as moléculas apresentaram atividade frente à micobactéria em teste, verificou-se quatro compostos líderes **MSe4**, **MSe3**, **MSe6** e **MSe7**, apresentando melhor atividade antituberculose, com valores de CIM iguais a 20,67 µg/mL, 21,64 µg/mL, 22,04 µg/mL e 22,52 µg/mL, respectivamente. Seguido dos compostos **MSe1**, **MSe10**, **MSe9**, **MSe12**, **MSe2**, **MSe14**, **MSe8**, **MSe20** e **MSe19**, que nessa ordem apresentaram valores crescentes que variaram entre 39,77 a 51,34 µg/mL. Enquanto os compostos **MSe16**, **MSe11**, **MSe17**, **MSe13** e **MSe18** apresentaram menor atividade, registrando os maiores valores de CIM entre 90,57 µg/mL a 102,67 µg/mL.

7.3.2 Relação estrutura-atividade

O termo "relação estrutura-atividade" refere-se aos efeitos que a estrutura química de um composto pode causar durante sua interação com o seu alvo. A análise da relação estrutura-atividade dos compostos organosselenios foi baseada nos resultados da concentração inibitória mínima sobre as cepas dos micro-organismos testados. Na síntese orgânica, as modificações estruturais dos compostos têm como finalidade gerar um novo composto com atividade biológica promissora e baixa toxicidade. Os compostos em estudo se diferenciam quanto ao tamanho da cadeia carbônica e substituições no anel aromático, tais alterações podem modificar completamente as propriedades de cada molécula, resultando em diferentes atividades. Dessa forma, os resultados obtidos podem direcionar os estudos de desenvolvimentos de novas moléculas estruturalmente modificados com potenciais atividades antimicrobianas, especialmente contra tuberculose, visto que os grupos científicos vêm sendo desafiados a desenvolver novas drogas que possam superar a tuberculose resistente a medicamentos.

No ensaio de atividade antituberculose frente a cepa *M. tuberculosis* H37Ra, os compostos organosselênio que apresentaram melhor atividade de inibição foram: **MSe4, MSe3, MSe6 e MSe7**. Quando comparamos estas moléculas vemos que todas elas possuem apenas um grupo substituinte na posição *para* do anel aromático ligado ao grupamento amida, no entanto são grupamentos diferentes.

É importante observar nos resultados que, moléculas com substituições iguais tem sua atividade diminuída quando apresentam um halogênio em sua estrutura. Os compostos **MSe3** e **MSe14** apresentam um grupo etil ligados ao anel aromático próximo ao grupamento amida na posição *para*, a presença do cloro ligado no anel aromático próximo ao selênio da molécula MSe14 diminui sua potência. Isso também é visto quando comparamos **MSe7 e MSe13, MSe9 e MSe15, MSe1 e MSe12, MSe17 e 18 e MSe19 e MSe20**.

Outra abordagem que podemos fazer é quanto ao átomo de halogênio ligado na molécula. **MSe5** tem maior atividade que **MSe6**. A molécula de **MSe5** possui um átomo de bromo ligado ao anel aromático próximo ao grupamento amida na posição *para*, enquanto **MSe6** possui um átomo de cloro na mesma posição, sugerindo que o átomo de cloro diminui o potencial biológico do composto.

Além disso, podemos observar que o aumento de carbonos na cadeia (n) também influencia na atividade biológica. Quando comparamos as moléculas **MSe9** e **MSe16**, vemos que a molécula **MSe9** tem melhor atividade e apresenta um carbono a menos que a **MSe16**.

Dessa forma, não há um padrão específico de substituição nos anéis aromáticos que demonstre melhor ou menor atividade antituberculose. Thana et al. (2017) e Ribeiro et al (2021B) destacam em seus trabalhos produtos organosselenios sintetizados com metodologias semelhantes, bons rendimentos e resultados significativos, demonstrando que produtos químicos contendo selênio possuem bons perfis de atividade antituberculose e sínteses convenientes, sugerindo a continuação dos estudos para busca de novas terapêuticas e superação da resistência bacteriana que tanto dificulta o tratamento da tuberculose.

7.4 Docking molecular

O docking molecular é uma ferramenta capaz de prever a forma de ligação de um ligante a uma proteína, permitindo caracterizar o comportamento das moléculas no sítio de ligação das proteínas alvo. As enzimas escolhidas para avaliação do possível mecanismo de ação corresponderam a: *Mycobacterium tuberculosis* CYP121 em complexo com 4,4'-(3-amino-1H-pirazol-4,5-diil) difenol (PDB: 4KTF), enzima essencial para a viabilidade do *M. tuberculosis* (HUDSON et al., 2013); *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 em complexo com PBTZ169 (PDB: 4NCR), enzima essencial para produção da parede celular micobacteriana (MAKAROV et al., 2014); KasA de *Mycobacterium tuberculosis* ligada ao TLM (PDB: 2WGE), enzima chave envolvida na biossíntese de ácidos graxos de cadeia longa presentes na parede celular de micobactérias (LUCKNER et al., 2009) e *Mycobacterium tuberculosis* enoil reductase (INHA) complexada com 1-ciclohexil-N-(3,5-diclorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (PDB: 4TZK) enzima envolvida no ciclo do alongamento de ácidos graxos micobacterianos (HE et al., 2006).

7.4.1 Re-docking

Previamente à realização das simulações de docking molecular foi realizada a validação dos compostos em estudo por meio do re-docking entre os ligantes e as proteínas co-cristalizadas. O primeiro ligante correspondeu ao 4,4'-(3-amino-1H-pirazol-4,5-diil) difenol) complexado a estrutura cristalina da enzima CYP121 para

Mycobacterium tuberculosis (PDB: 4KTF). Já o segundo ligante foi o composto 2-(4-(ciclohexilmetil)piperazina-1-il)-8-nitro-6-trifluorometil)-4H-benzo[2][1,3]tiazin-4-ona em complexo com a estrutura cristalina da DprE1 para *Mycobacterium tuberculosis* (PDB: 4NCR). Outro ligante correspondeu ao composto Tiolactomicin complexado a estrutura cristalina da enzima KasA de *Mycobacterium tuberculosis* (PDB: 2WGE). O último ligante correspondeu ao (3S)-1-cicloexil-N-(3,5-diclorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida complexado a estrutura cristalina da *Mycobacterium tuberculosis* enoil reductase (INHA) (PDB: 4TZK).

A tabela 7 demonstra os valores do *re-docking* para as enzimas em estudo, sendo os valores de energia demonstrados mediante a pontuação realizada pelo algoritmo de cálculo MolDock Score (KJ.mol^{-1}) e o valor do RMSD (Desvio médio quadrático do ligante, do inglês “*Root Mean Square Deviation*”), que é calculado usando as coordenadas dos átomos mais pesados da estrutura cristalográfica determinada experimentalmente e a pose acoplada, ou seja, a distância média quadrática entre esses átomos do ligante na estrutura cristalina e os átomos correspondentes na pose ancorada. A observação do valor (melhor pontuação) de RMSD é uma boa forma para avaliação da capacidade de um método em encontrar o modo de ligação de um ligante em um conjunto de posições. Para que um *docking* seja considerado confiável, é necessário que o valor de RMSD seja igual ou inferior a $2.0 \text{ \AA}$ é aceito como um discriminante do êxito do método (YUSUF et al., 2008; SCHNEIDER et al., 2012; LIMA, 2020; SOUSA, 2020)

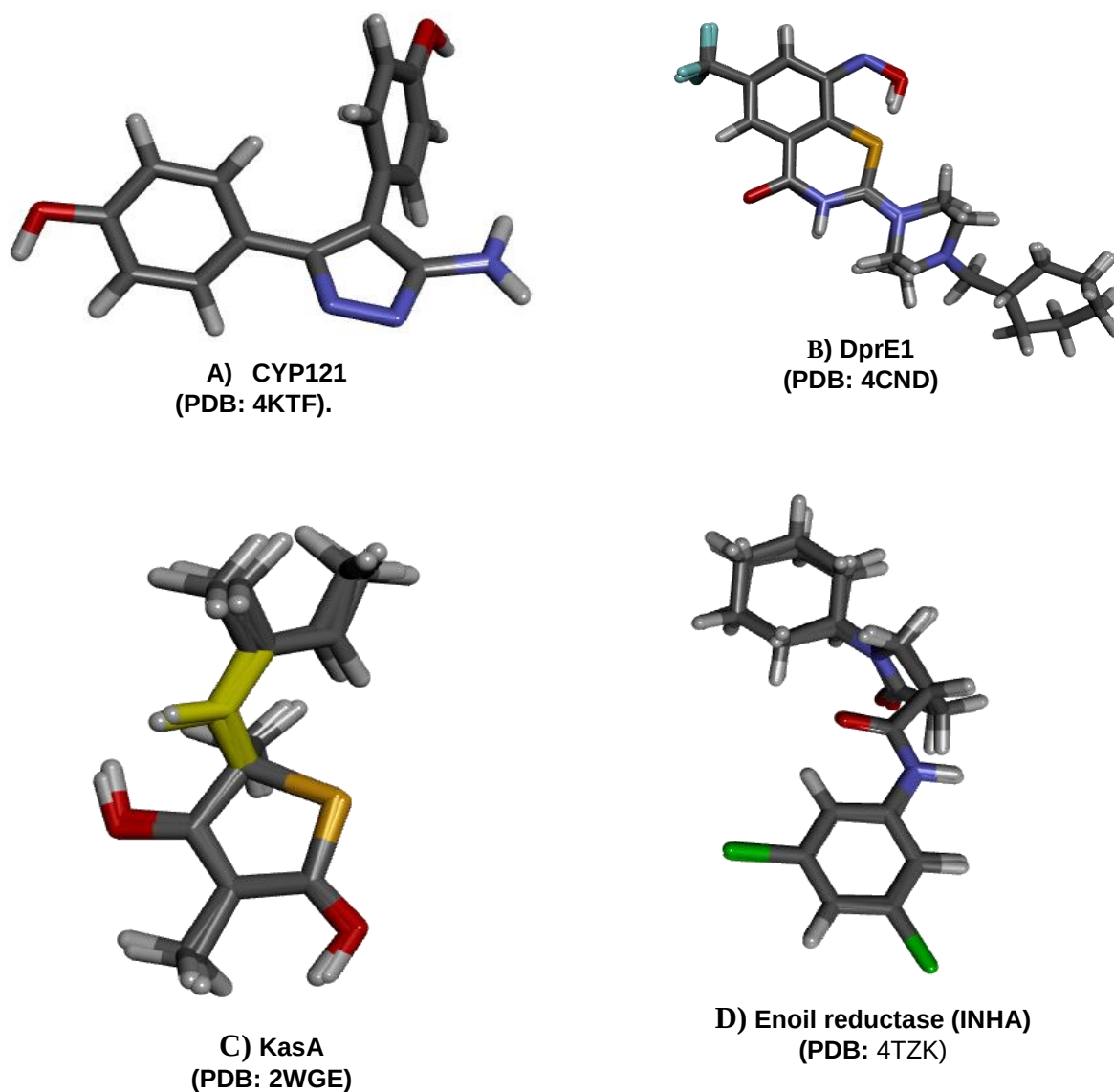
Tabela 7. Pontuações do MolDock Score para o ligante, o redocking e RMSD obtido.
Fonte: Próprio autor

Proteínas	CYP 121 (PDB: 4KTF)	DprE1 (PDB: 4NCR)	KasA (PDB: 2WGE)	Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK)
Ligante	-112.29	-58.11	-105.80	-112.34
Redocking	-111.35	-49.51	-105.21	-105.43
RMSD	0.87	0.26	0.22	0.14

Os resultados obtidos demonstram o êxito do método e o validam, visto que os valores de RMSD obtidos são inferiores a 2,0 Å. Além disso, foram observados valores baixos de energia total, visto que, quanto menor a energia total maior a interação e afinidade do ligante a proteína.

A posição espacial dos ligantes redocados com as respectivas enzimas, como também a posição destes co-cristalizados com as enzimas encontra-se ilustrados na Figura 22.

Figura 22: Sobreposição dos ligantes redocado e pose mais estável.



Legenda: A) 4,4'-(3-amino-1H-pirazol-4,5-diil) difenol) ligante da enzima CYP 121 (PDB: 4KTF); B) 2-(4-(ciclohexilmetil)piperazina-1-il)-8-nitro-6-trifluorometil)-4H-benzo[2][1,3]tiazin-4-ona ligante da proteína DprE1 (PDB: 4CND); C) Tiolactomicin complexado a enzima KasA (PDB: 2WGE) e D) (3S)-1-cicloexil-N-(3,5-diclorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida ligante da proteína Enoil reductase (INHA) (PDB: 4TZK).

Os resultados de RMSD podem ser confirmados pela sobreposição do ligante com a estrutura co-cristalizada, como demonstrado na figura. É possível visualizar a posição espacial dos respectivos ligantes docados em relação ao ligante co-cristalizado e notar uma semelhança na posição dos átomos das duas estruturas.

7.4.2 Docking

O selênio caracteriza-se por ser um elemento traço essencial ao ser humano, sendo classificado como um dos elementos mais importantes do corpo, sendo necessário que 40 a 300 µg dele estejam presentes na dieta de humanos e outros animais. Isso foi sugerido por pesquisas anteriores que os compostos de selênio podem ter propriedades antibacterianas mesmo em baixas concentrações (KAZEM et al., 2021; NGUYEN et al., 2017; KUNGUMADEVI et al., 2019).

Desde a década de 1970, a identificação de diferentes selenoproteínas e seu envolvimento na bioquímica dos mamíferos motivou intensos estudos na síntese e propriedades biológicas de compostos de organosselênio (ALBERTO et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2011). Notavelmente, muitos estudos têm mostrado as aplicações potenciais de compostos de selênio para o tratamento de doenças infecciosas. Os compostos de selênio foram testados contra uma grande variedade de microrganismos, demonstrando sua atividade como agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antiparasitários (MACEGONIUK et al., 2016; LORETO et al., 2011; IRACI et al., 2018; FONT et al., 2015). As atividades antituberculose dos compostos de selênio têm sido demonstradas de forma consistente e considerando a capacidade destes compostos de agir como inibidores alostéricos do Complexo do antígeno 85 de *M. tuberculosis*, confirmando o uso potencial de compostos de selênio nessa doença (RIBEIRO et al., 2021B; FAVROT et al., 2013; GUSTAFSSON et al., 2016).

Apesar das inúmeras atividades demonstradas pelos compostos de selênio na literatura existem outras estratégias como as simulações de docking molecular que auxiliam na visualização da interação do composto com o alvo pretendido. Os métodos de Docking adotam uma função de pontuação de energia, apresentando termos que descrevem as interações estéricas, eletrostáticas, ligações de hidrogênio e hidrofóbicas, que classificam os melhores modos de ligação (orientação e conformação) do ligante no sítio receptor. Por esta razão, os programas de Docking

apresentam dois componentes principais, sendo estes: o algoritmo de busca (orientação e conformação) e uma função de pontuação (LORENZO, 2016).

As pontuações de energia obtidas para os compostos em estudo, encontram-se demonstradas na Tabela 8.

Tabela 8. Energias do MolDock Score para as moléculas em estudo e respectivas enzimas: CYP 121 (PDB: 4KTF), DprE1 (PDB: 4NCR), KasA (PDB: 2WGE) e Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK).

ID	CYP 121 (PDB: 4KTF)	DprE1 (PDB: 4NCR)	KasA (PDB: 2WGE)	Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK)
01	-84.66	-38.84	-103.64	-102.39
02	-96.39	-62.33	-119.77	-102.58
03	-97.00	-52.01	-120.26	-101.49
04	-91.67	-47.20	-118.76	-110.42
05	-90.52	-45.53	-116.27	-108.58
06	-92.84	-48.13	-115.43	-110.09
07	-99.22	-58.41	-124.55	-112.24
08	-103.41	-70.55	-132.47	-113.33
09	-93.98	-51.12	-117.85	-103.73
10	-92.16	-46.53	-90.91	-99.45
11	-109.63	-57.77	-127.49	-114.19
12	-92.15	-42.95	-116.97	-110.00
13	-103.76	-58.91	-93.92	-105.61
14	-101.53	-54.15	-127.05	-102.50
15	-96.68	-54.82	-132.18	-99.24

16	-108.42	-60.66	-138.69	-113.00
17	-110.81	-76.59	-145.84	-121.80
18	-115.87	-87.60	-160.20	-126.36
19	-109.73	-69.93	-148.61	-122.91
20	-99.83	-74.59	-142.81	-111.51
Etambutol	-83.09	-71.54	-109.89	-77.29
Isoniazida	-66.87	-37.51	-72.66	-47.07
Pirazinamida	-57.19	-34.79	-60.36	-44.97
Rifampicina	-30.38	-127.89	368.49	-109.00
Ligante	-108.72	-52.46	-105.64	-108.34

Legenda:

Marcações em amarelo correspondem aos compostos que obtiveram energias menores que o ligante.

Os compostos em estudo, apresentaram interação com as quatro enzimas propostas, visto que, as energias obtidas foram negativas, como também foi perceptível que nos quatro mecanismos investigados, ocorreram moléculas que apresentaram energias menores que o ligante PDB, indicando uma alta interação e afinidade. Além disso, os scores obtidos pelas moléculas em estudo foram menores que os scores obtidos por fármacos em comercialização, a única exceção ocorreu com a enzima DprE1 (PDB: 4NCR), em que o fármaco Rifampicina foi a molécula de melhor score e na enzima Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK) em que a mesma ficou entre as moléculas de menores scores. Já o etambutol ficou entre os compostos de menor score nas enzimas DprE1 (PDB: 4NCR) e KasA (PDB: 2WGE).

Para a enzima CYP 121 (PDB: 4KTF), 05 moléculas obtiveram energias melhores que o ligante, sendo estas obtidas pelos compostos **MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19**. Em relação a enzima DprE1 (PDB: 4NCR), o número de compostos que apresentou energia menor que o ligante correspondeu a 14, sendo as menores energias observadas para as moléculas: **MSe2, MSe3, MSe7, MSe8, MSe11, MSe13, MSe14, MSe15, MSe16, MSe17, MSe18, MSe19, MSe20** e o medicamento Etambutol. Para a enzima KasA (PDB: 2WGE) o número ficou situado em 17 compostos, correspondendo a **MSe2, MSe3, MSe4, MSe5, MSe6, MSe7, MSe8,**

MSe9, MSe11, MSe12, MSe14, MSe15, MSe16, MSe17, MSe18, MSe19, MSe20 como sendo os compostos de menor energia. O último mecanismo estudado, que compreendeu a biomacromolécula Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK), em que 12 moléculas apresentaram energias menores que o ligante, correspondendo a **Mse4, MSe5, MSe6, MSe7, MSe8, MSe11, MSe12, MSe16, MSe17, MSe18, MSe19, MSe20** e o fármaco Rifampicina.

Os compostos **MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19** apresentaram energias menores que os ligantes em estudo em todas as enzimas estudadas, indicando que estes compostos apresentam um potencial *multitarget*, o qual é definido como compostos que são projetados para modular vários alvos de relevância para uma doença, objetivando aumentar a eficácia ou melhorar a segurança (MORPHY et al., 2005; MORPHY et al., 2007; VIANA et al., 2018). Além disso, foi possível perceber que o composto 18 apresentou o menor score em três enzimas em estudo, sendo estas: CYP 121 (PDB: 4KTF), KasA (PDB: 2WGE) e Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK).

Uma vez discutidos os valores de energia e o ranqueamento entre os compostos organosselenio discutidos até aqui neste trabalho, faz-se necessária uma discussão acerca das interações entre os compostos de melhores energias e o ligante complexado junto a cada proteína, para isso, vale salientar que essa análise de resíduos abordará apenas uma molécula (com a menor energia) em cada proteína estudada. Os resíduos envolvidos nas interações ligante-receptor encontram-se demonstrados na Figura 23.

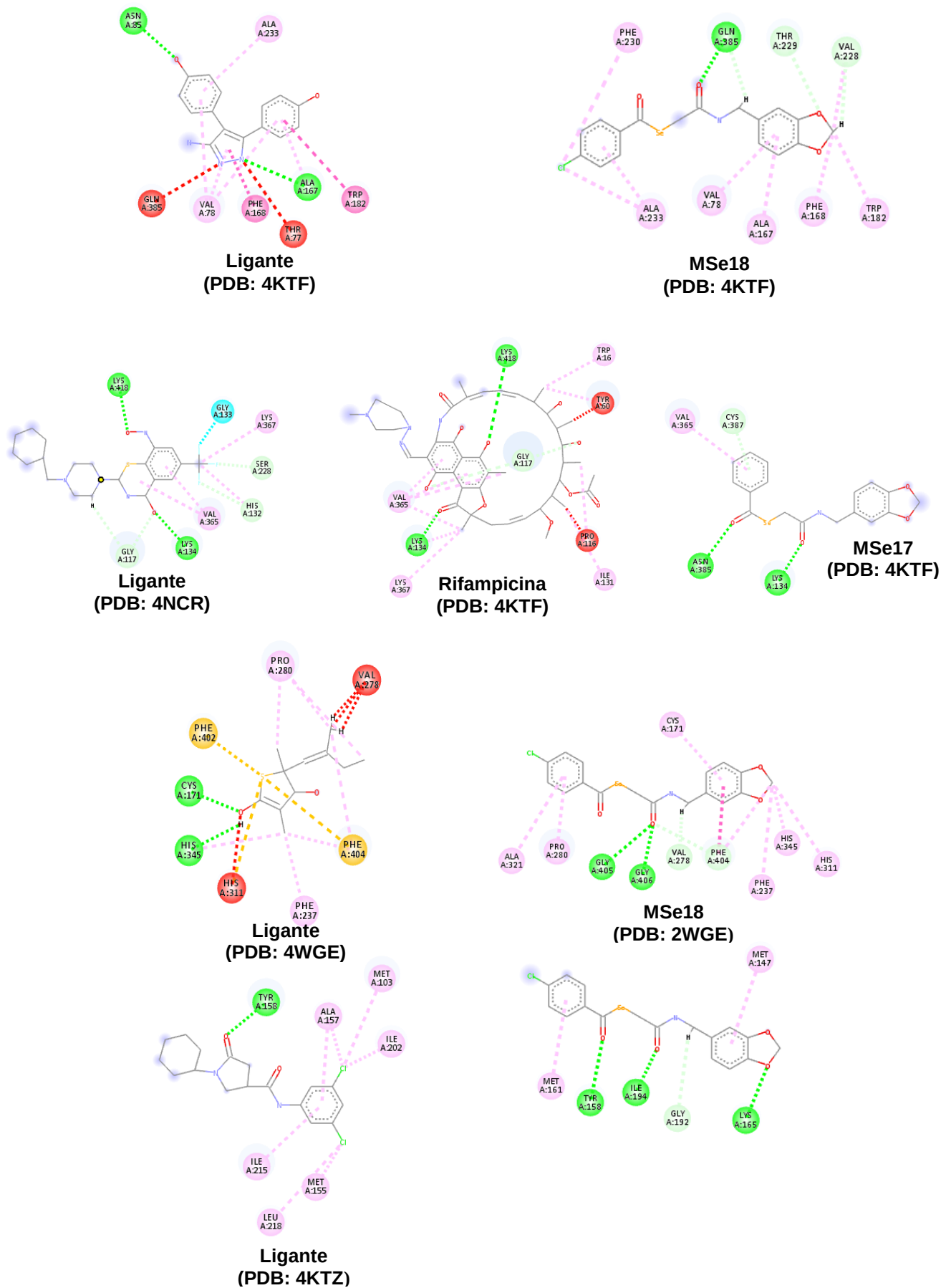


Figura 23: Representação 2D das interações frente ao *M. tuberculosis*.

Legenda: Verde escuro) Ligações de Hidrogênio; Verde Claro) Ligações covalentes; Rosa) Interações hidrofóbicas; Vermelho) Interações estéricas; Laranja) Interações

Além da representação gráfica mostrada anteriormente, ainda na discussão das interações e resíduos de aminoácidos envolvidos no docking molecular, é apresentado a seguir, na Tabela 9 detalhadamente quais os resíduos de cada tipo de interação ligante-receptor analisados pelo software Discovery para *M. tuberculosis*:

Tabela 9. Interações resíduos de aminoácidos das proteínas estudadas para *M. tuberculosis*.

Proteína	Pose	Energia [kJ.mol ⁻¹]	Interações	
			Tipo	Resíduos
CYP 121 (PDB: 4KTF)	LIG	-108.72	Lig. Hidrogênio	1 (Asn 85); 1 (Ala 167).
			Eletrostática	Nenhuma
			Covalente	Nenhuma
			Hidrofóbicas	1 (Ala 167); 1 (Trp 182); 1 (Ala 233); 3 (Val 78); 1 (Phe 168).
			Estérica	1 (Thr 77); 1 (Gln 385).
	MSe18	-115.87	Lig. Hidrogênio	2 (Gln 385).
			Eletrostática	Nenhuma
			Covalente	1 (Thr 229); 1 (Val 228); 1 (Gln 385).
			Hidrofóbicas	1 (Val 228); 1 (Trp 182); 1 (Phe 168); 1 (Ala 167); 1 (Val 78); 2 (Ala 233); 1 (Phe 230).
			Estérica	Nenhuma
DPRE1 (PDB: 4NCR)	LIG	-52.46	Lig. Hidrogênio	1 (Lys 418); 1 (Lys 134).
			Eletrostática	Nenhuma
			Covalente	2 (Gly 117); 1 (His 132); 1 (Ser 228); 1 (Gly 133).
			Hidrofóbica	1 (Lys 367); 1 (His 132); 2 (Val 365).
			Estérica	Nenhuma
	MSe17	-76.59	Lig. Hidrogênio	1 (Asn 385); 1 (Lys 134).
			Eletrostática	Nenhuma.
			Covalente	1 (Cys 387).
			Hidrofóbica	1 (Val 365).

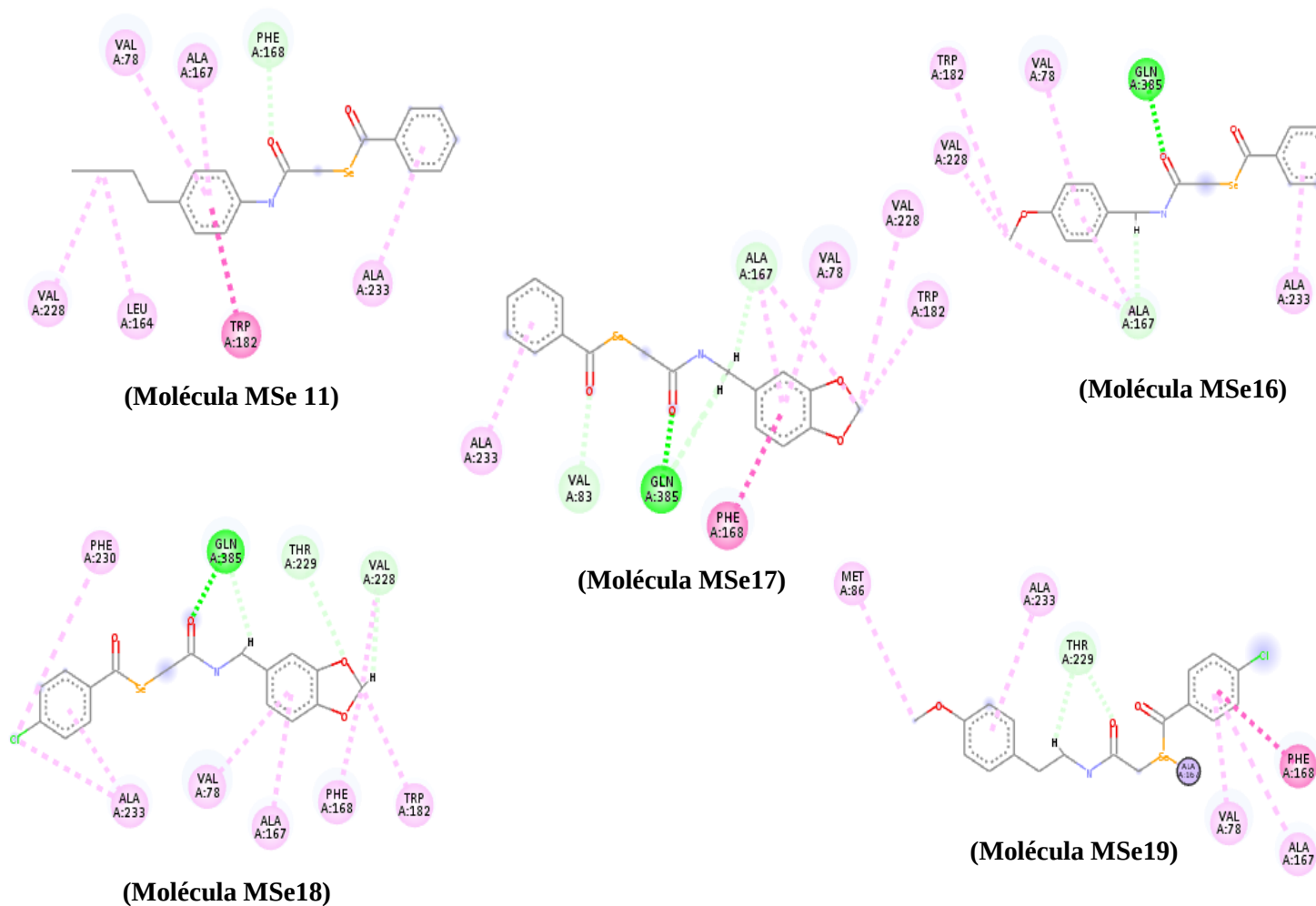
			Estérica	Nenhuma.
			Lig. Hidrogênio	1 (Lys 418); 1 (Lys 134).
			Eletrostática	Nenhuma
	Rifampicina	-127.89	Covalente	2 (Gly 117).
			Hidrofóbica	1 (Trp 16); 1 (Tyr 60); 1 (Ile 131); 2 (Pro 116); 1 (Lys 367); 1 (Lys 134); 4 (Val 365).
			Estérica	1 (Pro 116); 1 (Tyr 60).
			Lig. Hidrogênio	1 (Cys 171); 1 (His 345).
			Eletrostática	1 (Phe 402); 1 (Phe 404); 1 (His 311).
	LIG	-105.64	Covalente	Nenhuma
			Hidrofóbica	1 (His 345); 1 (Phe 237); 2 (Phe 404); 3 (Pro 280);
			Estérica	1 (His 311); 3 (Val 278).
KasA (PDB: 2WGE)			Lig. Hidrogênio	1 (Gly 405); 1 (Gly 406).
			Eletrostática	Nenhuma
	MSe18	-160.20	Covalente	1 (Val 278); 1 (Phe 404).
			Hidrofóbica	1 (Ala 321); 1 (Pro 280); 2 (Phe 404); 1 (Phe 237); 1 (His 345); 1 (His 311); 1 (Cys 171).
			Estérica	Nenhuma
			Lig. Hidrogênio	1 (Tyr 158).
			Eletrostática	Nenhuma
	LIG	-108.34	Covalente	Nenhuma
			Hidrofóbica	2 (Ala 157); 1 (Met 103); 1 (Ile 202); 1 (Ile 215); 1 (Leu 218); 1 (Met 155).
			Estérica	Nenhuma
Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK)			Lig. Hidrogênio	1 (Tyr 158); 1 (Ile 194); 1 (Lys 165).
			Eletrostática	Nenhuma
	MSe18	-126.36	Covalente	1 (Gly 192).
			Hidrofóbica	1 (Met 161); 1 (Met 147).
			Estérica	Nenhuma

De uma forma geral, foi possível perceber que a maioria das interações estabelecidas entre o ligante das proteínas selecionadas e para as moléculas de menor energia obtida referiam-se a interações hidrofóbicas e a ligações de hidrogênio. Com relação a ocorrência de ligações eletrostáticas, estas foram relatadas em menor número, ocorrendo apenas entre o ligante e a proteína KasA (PDB: 2WGE). Em nenhuma das proteínas em estudo foi observada a ocorrência de todos os tipos de interações químicas.

No que se refere a coincidência entre os resíduos de ligação, foi notado nas quatro enzimas em estudo, sendo que, para a enzima CYP 121 (PDB: 4KTF), este fenômeno foi visualizado entre o ligante e o composto MSe18 através dos resíduos Val 78, Ala 167, Trp 182, Ala 233 e Phe 168. Vale salientar que as interações exercidas pelo composto MSe18 são classificadas como significativas para a fusão de fragmentos, ligação e posicionamento no sítio ativo, sendo essas referentes aos resíduos Phe 168, Trp 182 e Gln 385 sendo esses responsáveis pelo empilhamento dos grupos benzeno e ligação ao sítio ativo, segundo Hudson e colaboradores (2013). Para a enzima DprE1 (PDB: 4NCR), a ocorrência foi referida no resíduo Lys 134 da ligação de hidrogênio e no resíduo Val 365 por interação hidrofóbica, além disso, o composto MSe17 obteve interações semelhantes ao fármaco Rifampicina, sendo estas, referentes ao resíduo Lys 134 da ligação de hidrogênio e ao resíduo Val 365 da interação hidrofóbica. Além disso, é importante mencionar que o composto 17 estabeleceu ligação com o resíduo de Cys 387, resíduo chave situado na cadeia lateral da enzima, que quando atacado forma um aduto covalente com o composto e inativa a enzima (MAKAROV et al., 2014; TREFZER et al., 2010; NERES et al., 2010). Com relação a macromolécula KasA (PDB: 2WGE) os resíduos coincidentes equivaleram a: His 345, Phe 237, Phe 404 e Pro 280. Além da coincidência entre os resíduos, o composto 18 apresentou ligação aos resíduos Cys 171, His 311 e His 345, os quais são resíduos componentes da tríade catalítica localizados no domínio principal da enzima (LUCKNER et al., 2019). Já no que se refere a proteína Enoil Reductase (INHA) (PDB: 4TZK) a coincidência ocorreu apenas no resíduo Tyr 158, sendo este resíduo característicos para a inibição da enzima em estudo, juntamente com o NAD⁺ (HE et al., 2006).

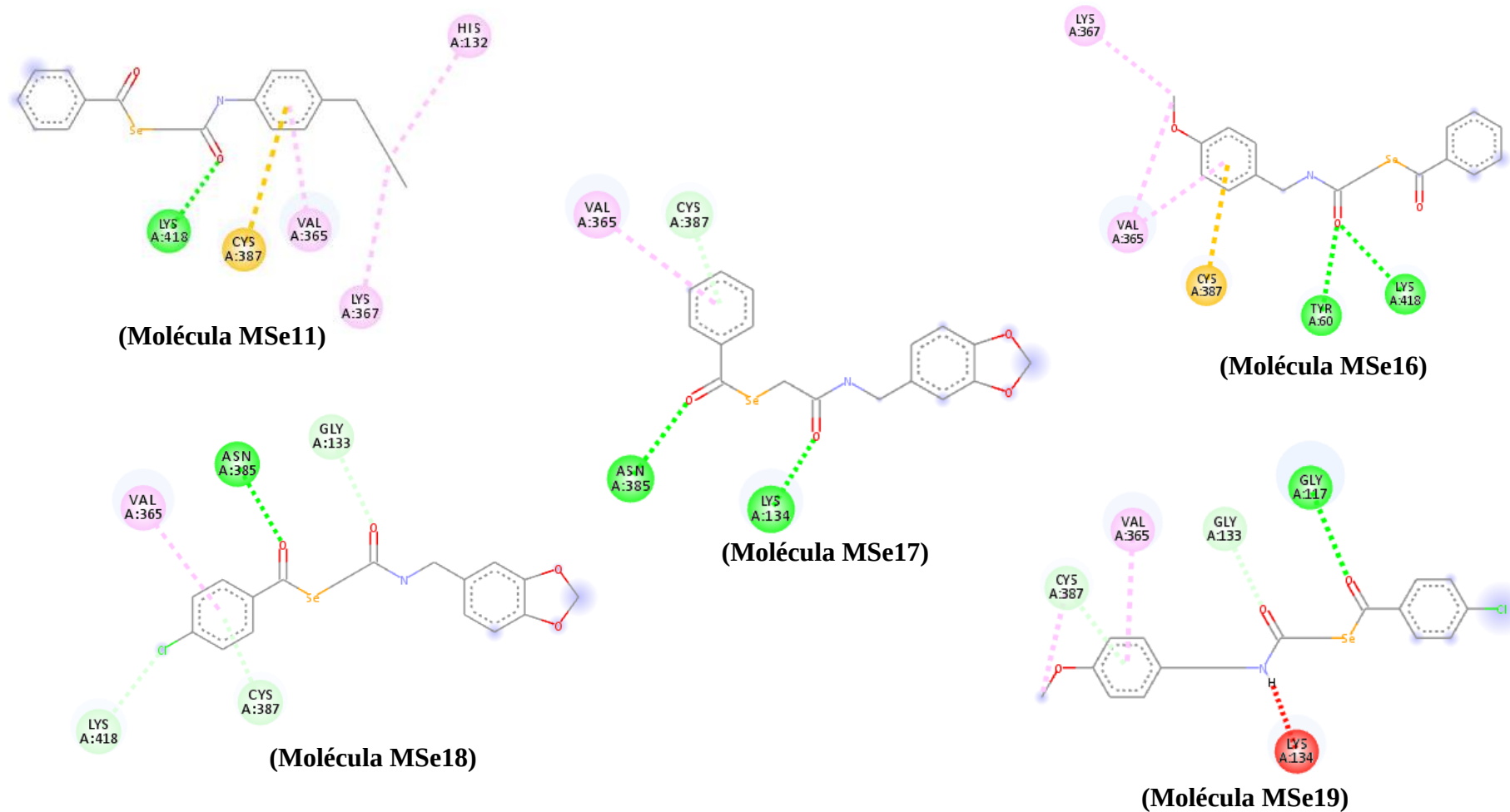
As moléculas **MSe11**, **MSe16**, **MSe17**, **MSe18** e **MSe19** apresentaram scores menores que o ligante nos quatro mecanismos estudados. As Figuras 24, 25, 26 e 27 demonstram as interações ocorridas nestes compostos

Figura 24. Interações realizadas pelos compostos MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima CYP 121 (PDB: 4KTF).



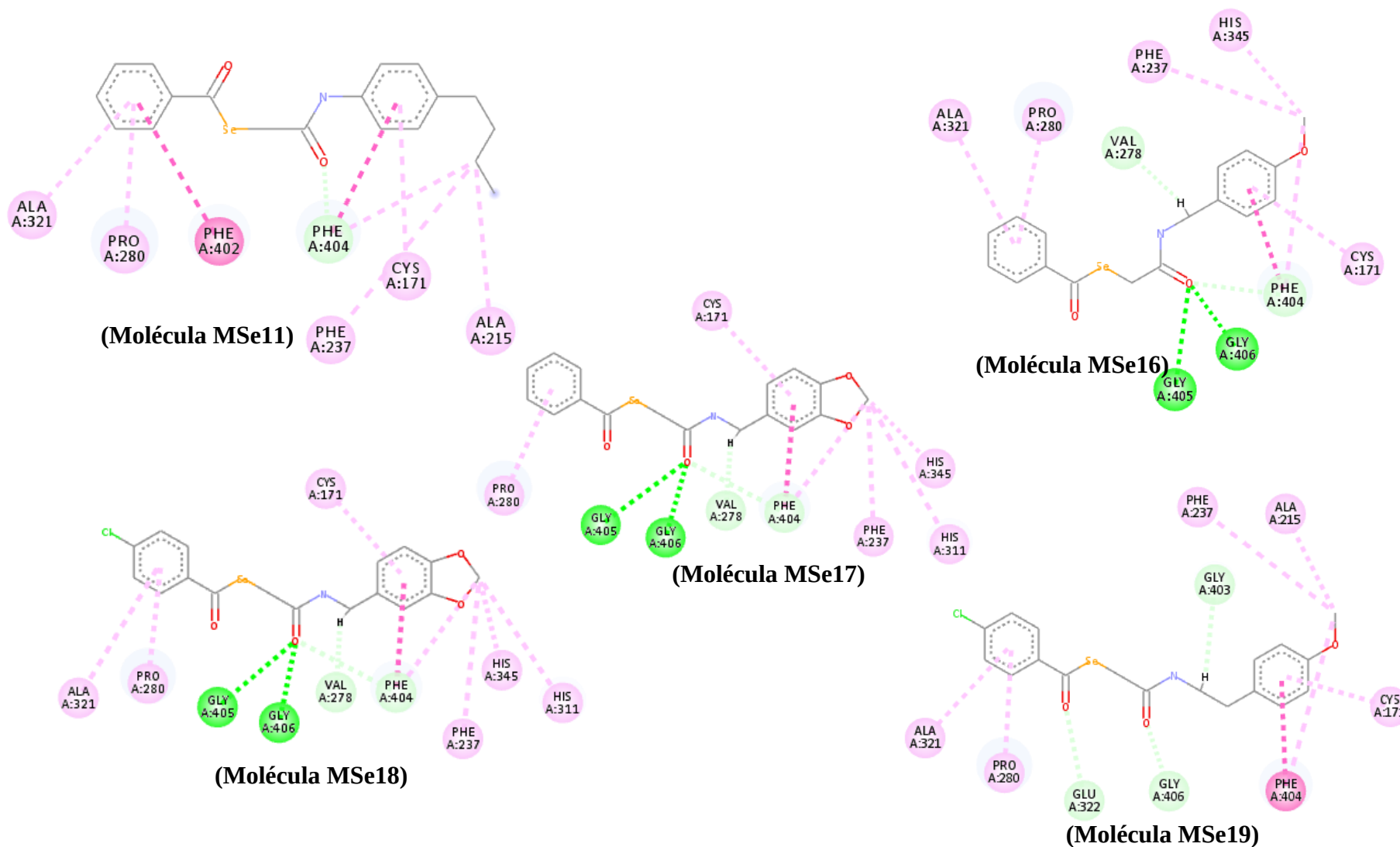
Legenda: Verde escuro) Ligações de Hidrogênio; Verde Claro) Ligações covalentes; Rosa) Interações hidrofóbicas.

Figura 25. Interações realizadas pelos compostos MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima DprE1 (PDB: 4NCR).



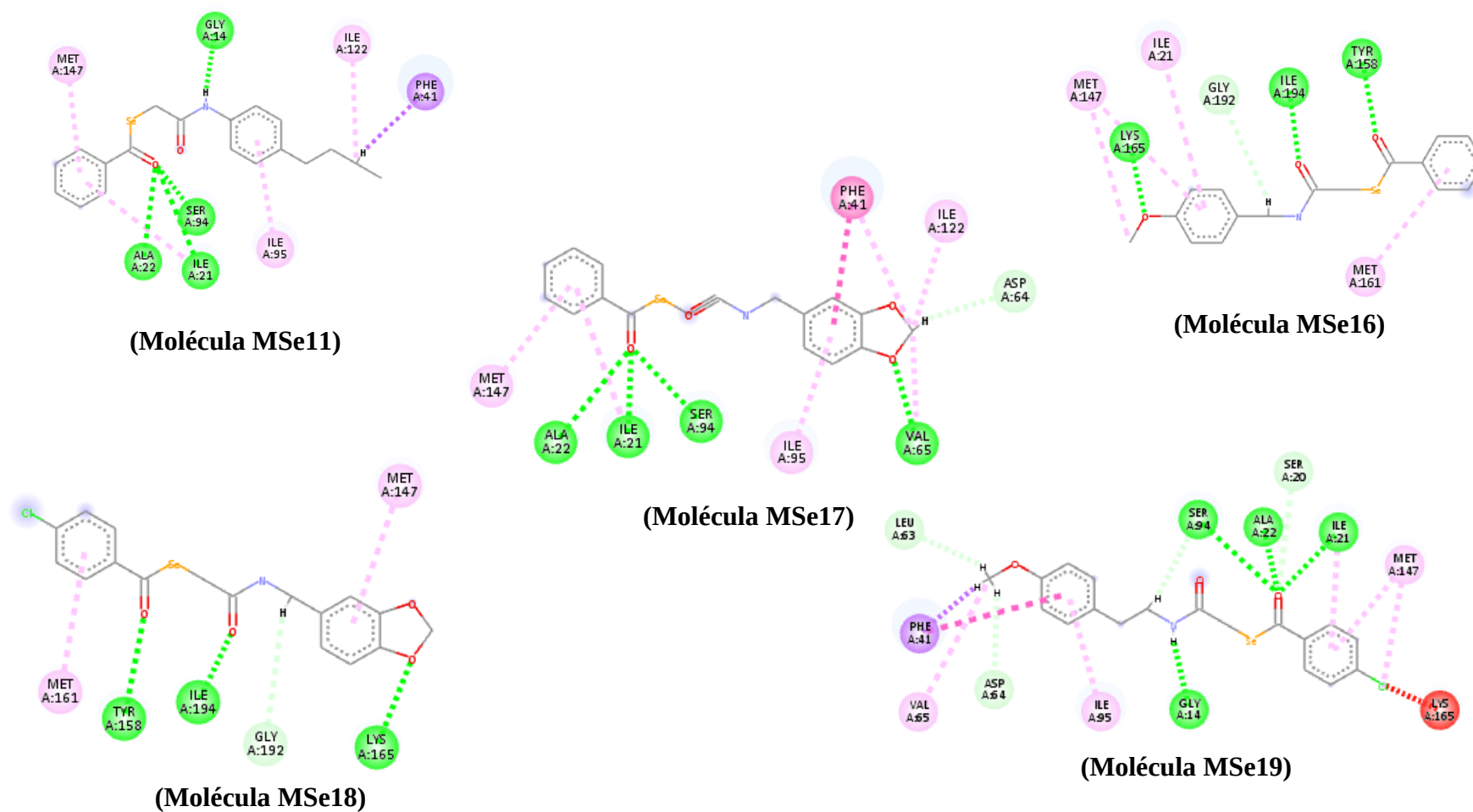
Legenda: Verde escuro) **Ligações de Hidrogênio**; Verde Claro) **Ligações covalentes**; Rosa) **Interações hidrofóbicas**; Vermelho) **Interações estéricas**; Laranja) **Interações eletrostática**.

Figura 26. Interações realizadas pelos compostos MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima KasA (PDB: 2WGE).



Legenda: Verde escuro) Ligações de Hidrogênio; Verde Claro) Ligações covalentes; Rosa) Interações estéricas.

Figura 27. Interações realizadas pelos compostos MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19 com os resíduos de aminoácidos correspondentes da enzima KasA (PDB: 2WGE).



Legenda: Verde escuro) **Ligações de Hidrogênio**; Verde Claro) **Ligações covalentes**; Rosa) **Ligações hidrofóbicas**; Vermelha) **Interações estéricas**.

Ao observar as interações realizadas pelos compostos MSe11, MSe16, MSe17, MSe18 e MSe19, percebe-se que os átomos que interagem com resíduos de aminoácidos correspondem em sua maioria aos elementos oxigênio e hidrogênios do grupo metóxi, carbonos do anel benzeno e átomos de oxigênio da carbonila, sendo que as interações ocorridas abrangem os resíduos de tirosina e de serina, abordando especificamente Tyr 418 na molécula MSe11; Tyr 60 e Tyr 158 no composto 16; Tyr 158 na molécula MSe18; Ser 94 nos compostos MSe11, MSe17 e MSe19; e por fim Ser 20 na molécula MSe19. Steninbreinner (2013) relata a ocorrência de resíduos de tirosina, leucina e serina nas funções antioxidantes e no metabolismo do selênio, por meio das selenoproteínas (SOUSA, 2020; STENINBREINNER, 2013).

Dessa forma, pode-se perceber que a predição da atividade biológica de está relacionada a sua afinidade ao receptor-alvo, bem como que determinados modos de conformação no encaixe do sítio ativo da enzima ocorrem para maximizar os contatos com resíduos específicos da enzima o que aumenta as contribuições das ligações químicas na formação do complexo (SILVA, 2017). De acordo com as análises das interações, os elementos oxigênio e hidrogênios do grupo metóxi, carbonos do anel benzeno, átomos de oxigênio da carbonila e anel epóxido presentes na estrutura, sempre realizaram interações com resíduos enzimáticos, sugerindo que eles são importantes para a atividade dos compostos de selênio em estudo.

8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

No presente estudo foram preparadas quatorze compostos intermediários, as 2-cloro-*N*-4-arilfenil(alquil)acetamida e vinte e quatro compostos organosselênio da classe selenoester contendo as 2-cloro-*N*-4-arilfenil(alquil)acetamida.

Dos compostos preparados o MSe10, MSe11, MSe13, MSe16, MSe17, MSe118, MSe19, MSe20, MSe21, MSe22, MSe23 e MSe24 são inéditos na literatura.

Os compostos MSe1 à MSe20 foram submetidos a testes de biológicos, sendo considerados ativos frente à cepa de *M. tuberculosis*.

Os compostos MSe4, MSe3, MSe6 e MSe7 apresentaram melhor atividade antituberculose com valores de CIM= 20,67 µg/ mL ; 21,64 µg/ mL ; 22,04 µg/ mL e 22,52, respectivamente.

Levando em consideração a influência das características químicas estruturais na bioatividade, notou-se que a presença do átomo de halogênio diminuiu a atividade antituberculose. Ainda com base nas características da estrutura, notou-se que o aumento da cadeia carbônica também diminuiu a atividade biológica, portanto cadeias com números menores de carbonos tiveram uma maior potência.

Por fim, estudo de docking molecular sugeriu que são os átomos de oxigênio e hidrogênios do grupo metóxi, carbonos do anel benzeno, átomos de oxigênio da carbonila e anel epóxido presentes na estrutura, responsáveis pelas interações com resíduos enzimáticos, sendo, portanto importantes para a atividade dos compostos de selênio em estudo.

Estes dados permitem estabelecer características químicas que podem servir de referência para o desenvolvimento de novos protótipos antituberculose com melhor perfil biológico, possibilitando a realização de novos estudos com os compostos de maior atividade, em que se varie as posições dos substituintes no anel aromático para avaliar sua influência nas CIM, ampliar os tipos de substituintes no anel aromático afim de averiguar os diferentes efeitos.

9 Espectros todos os compostos estudados

9.1 Espectros dos compostos intermediários e compostos finais

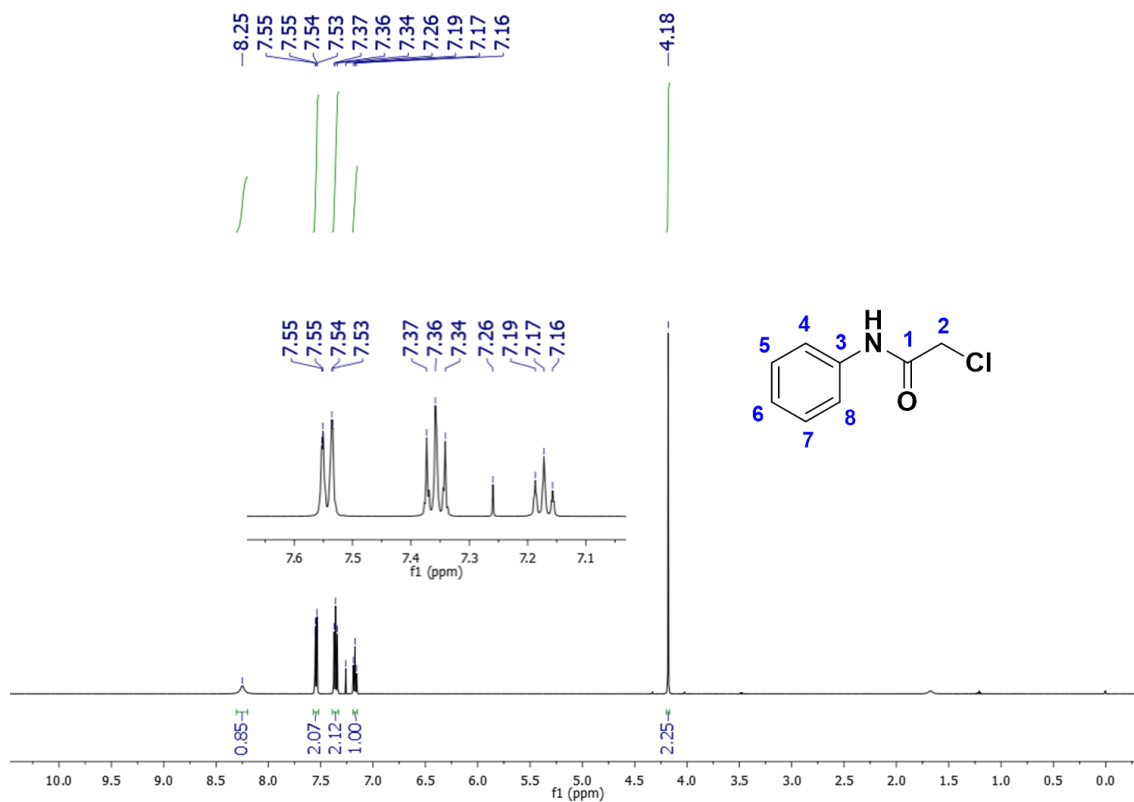
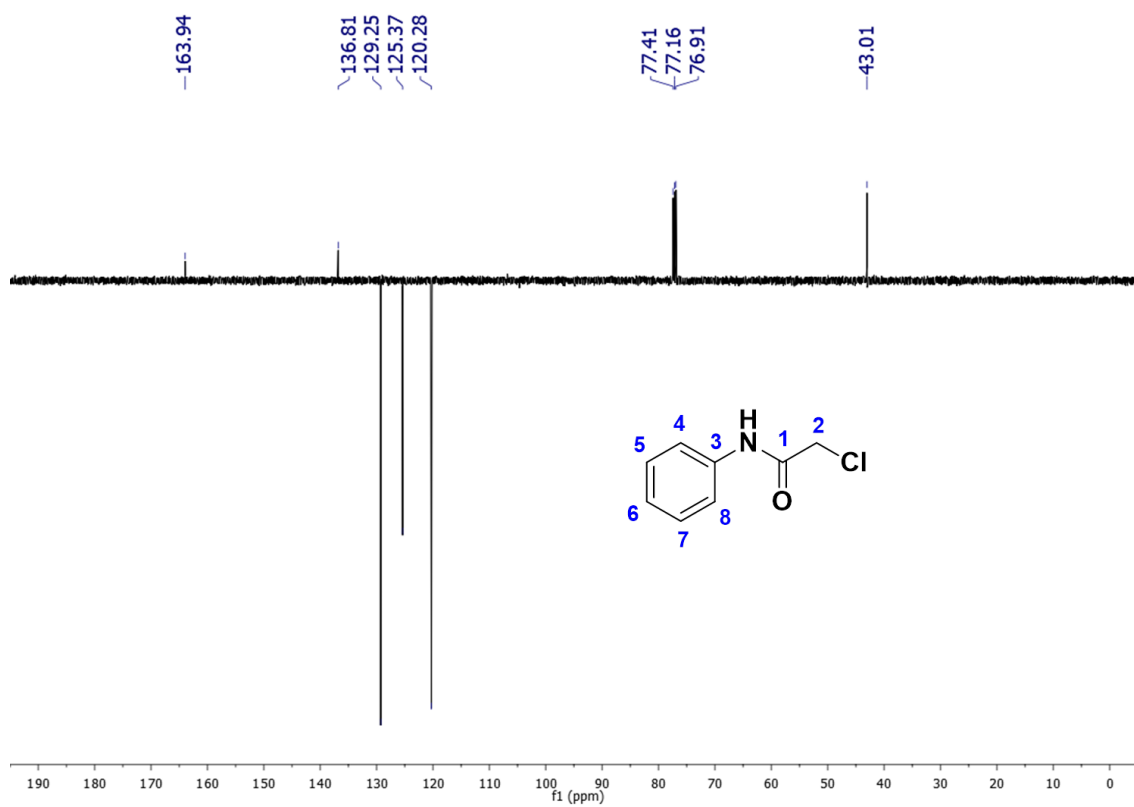
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO- d_6) do composto M1**Figura 29:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, DMSO- d_6) do composto M1

Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6) do composto M2

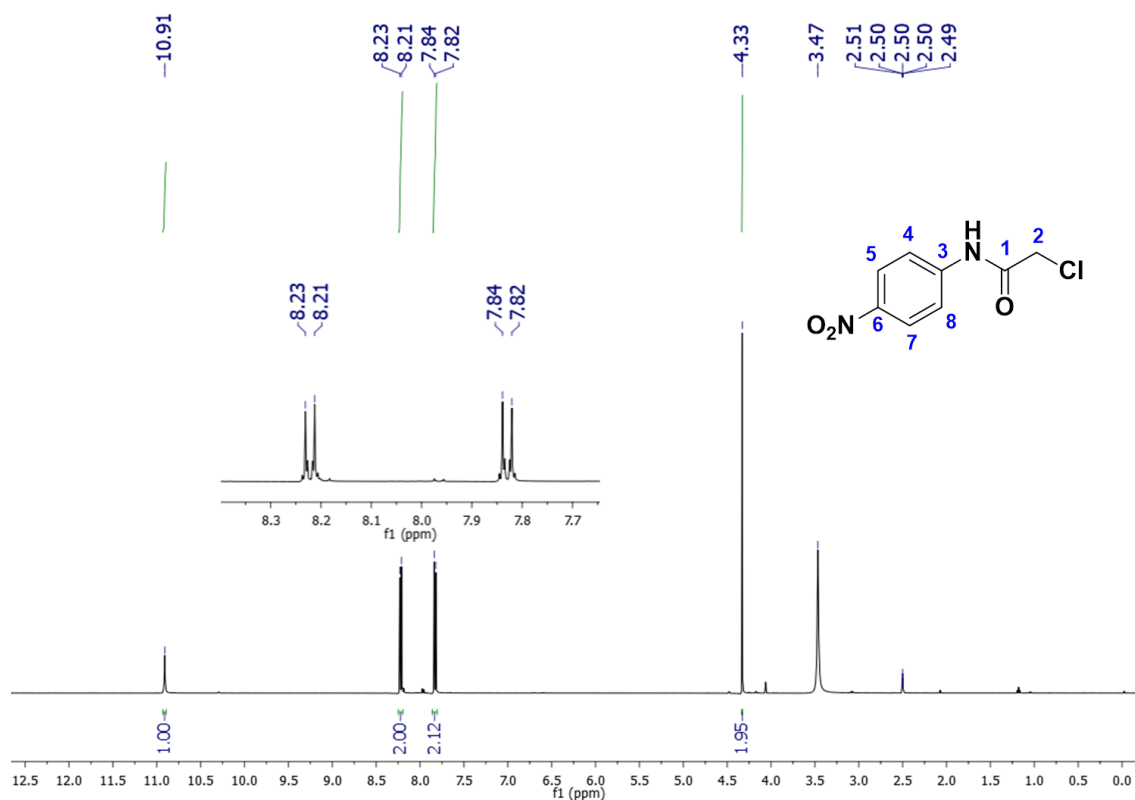


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, DMSO-d_6) do composto M2

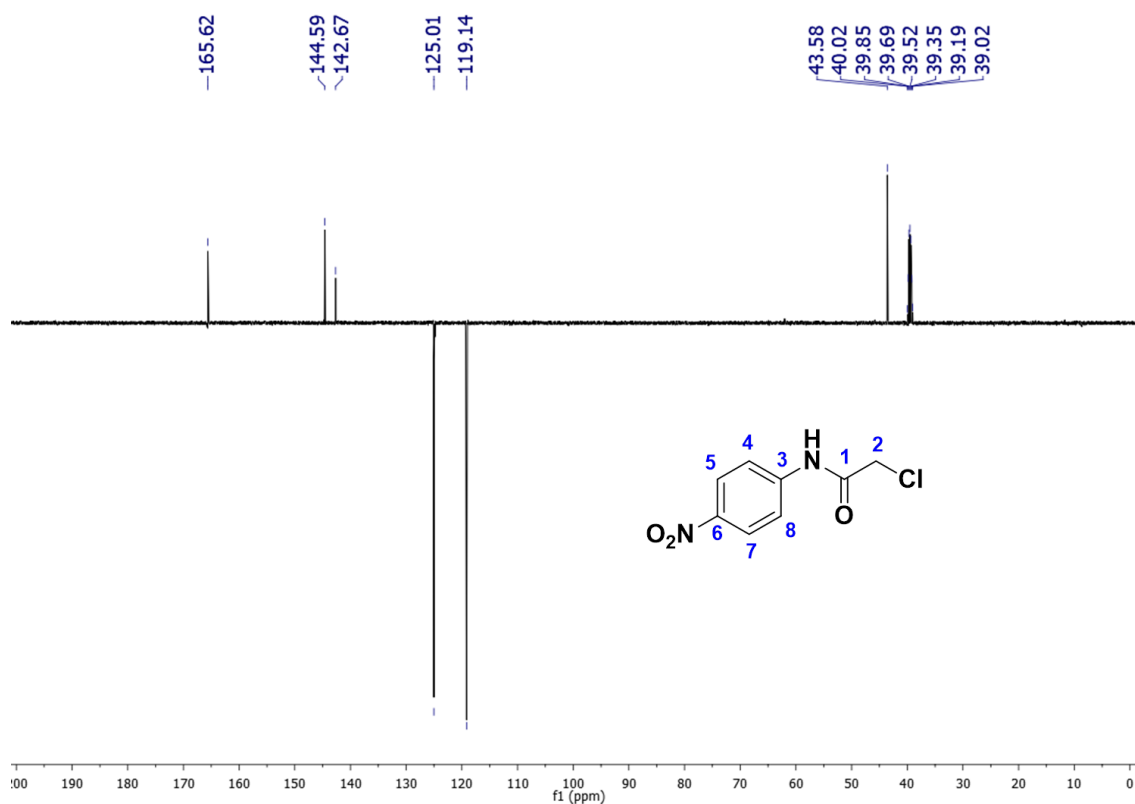


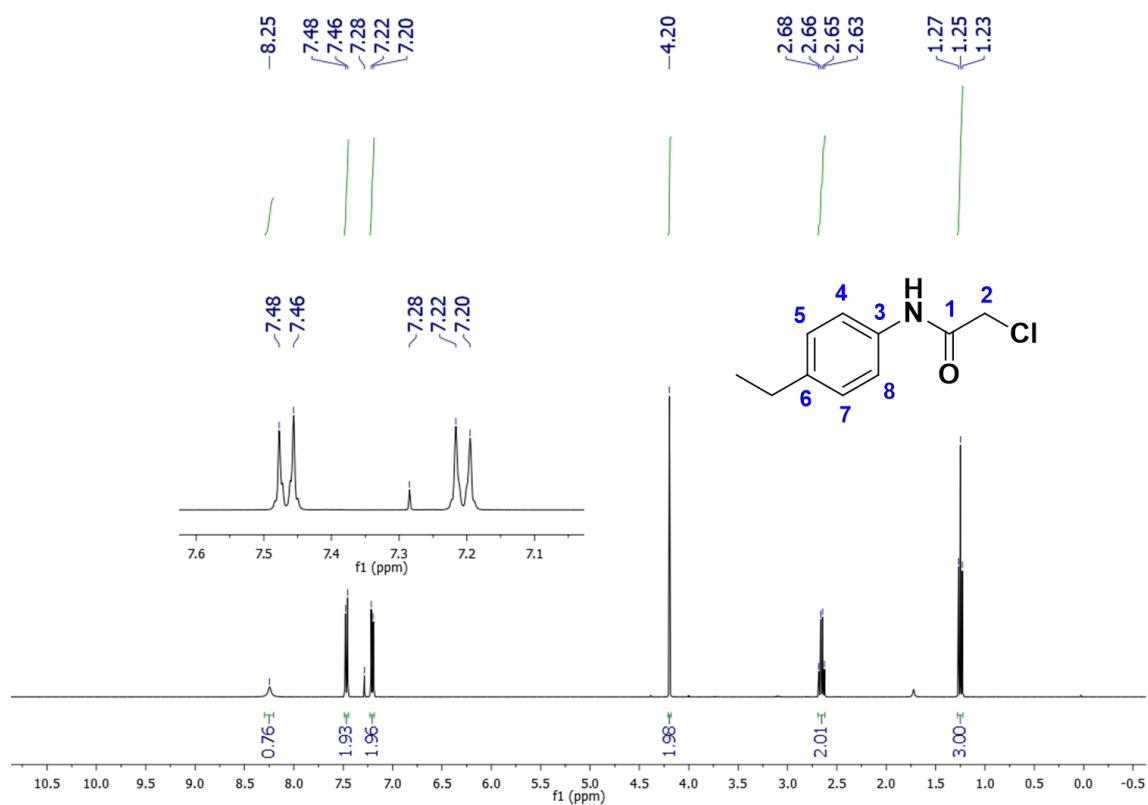
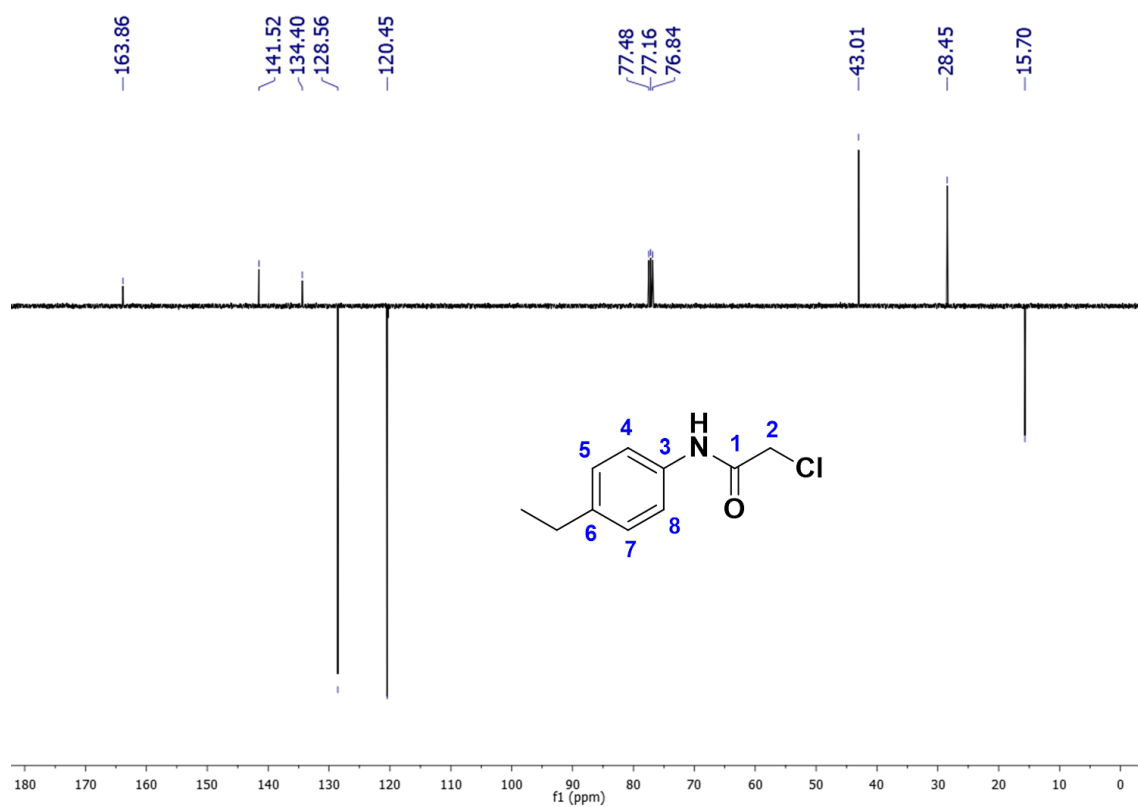
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M3**Figura 32:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M3

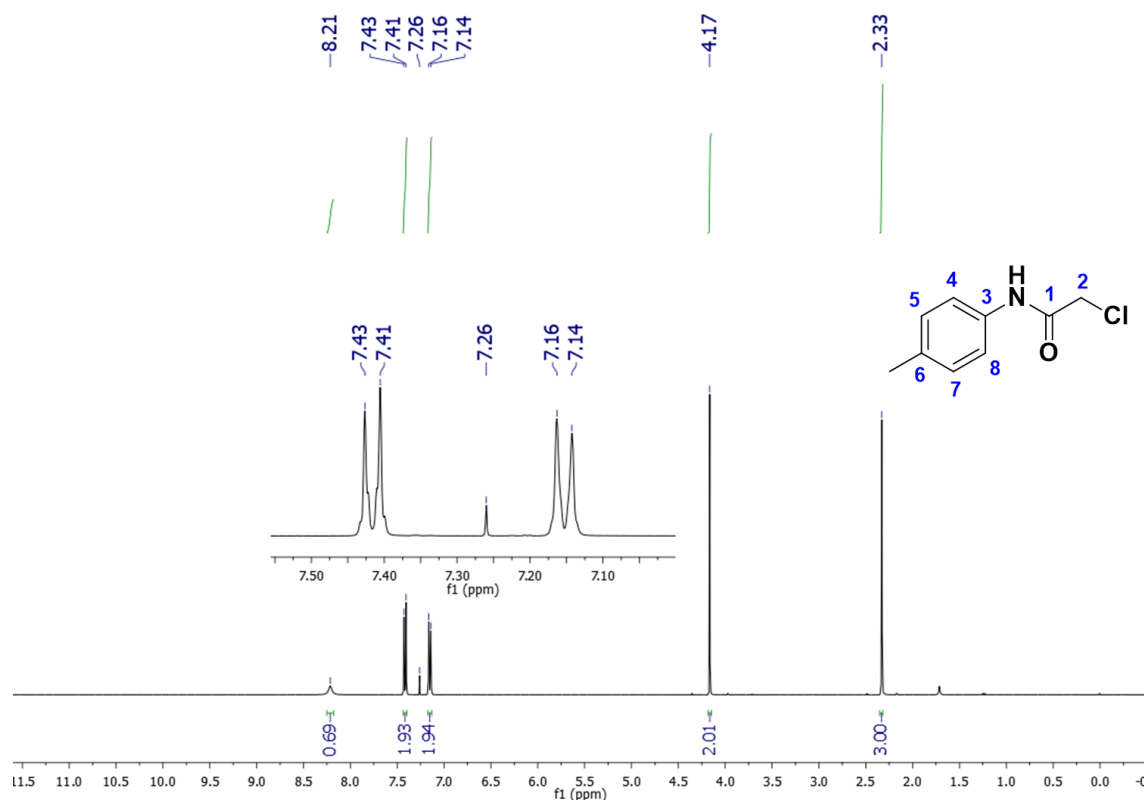
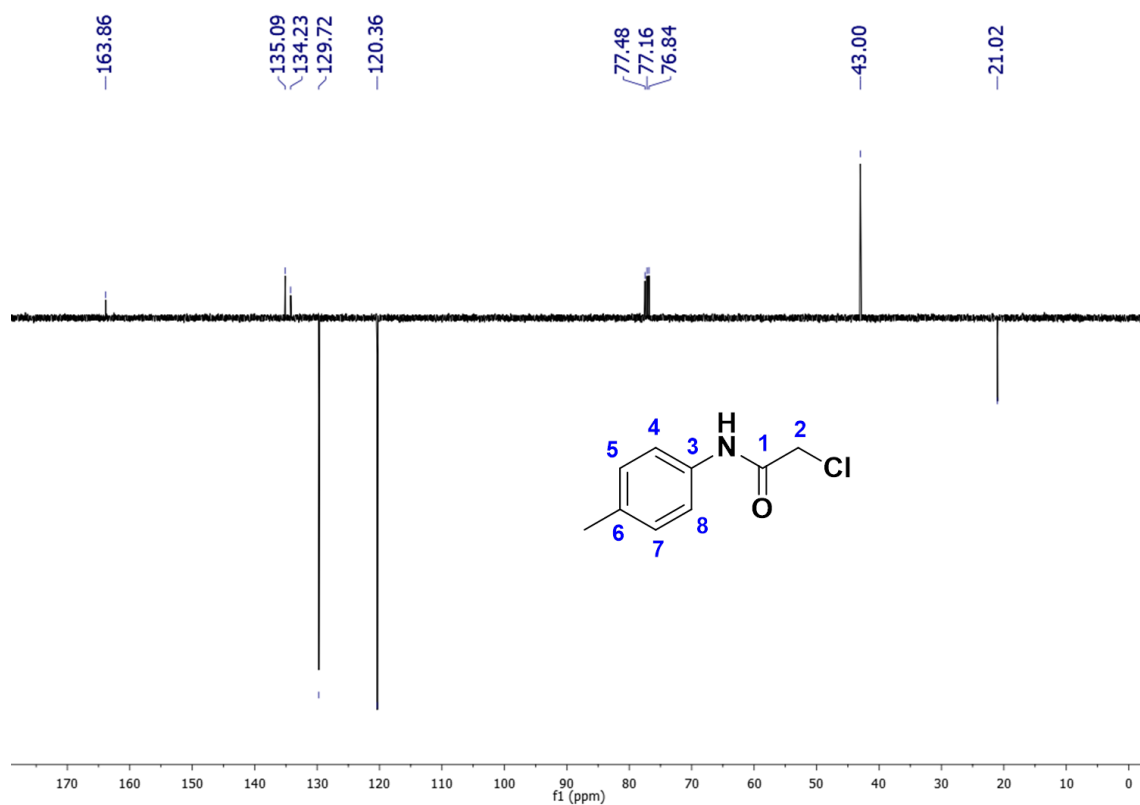
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M4**Figura 34:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M4

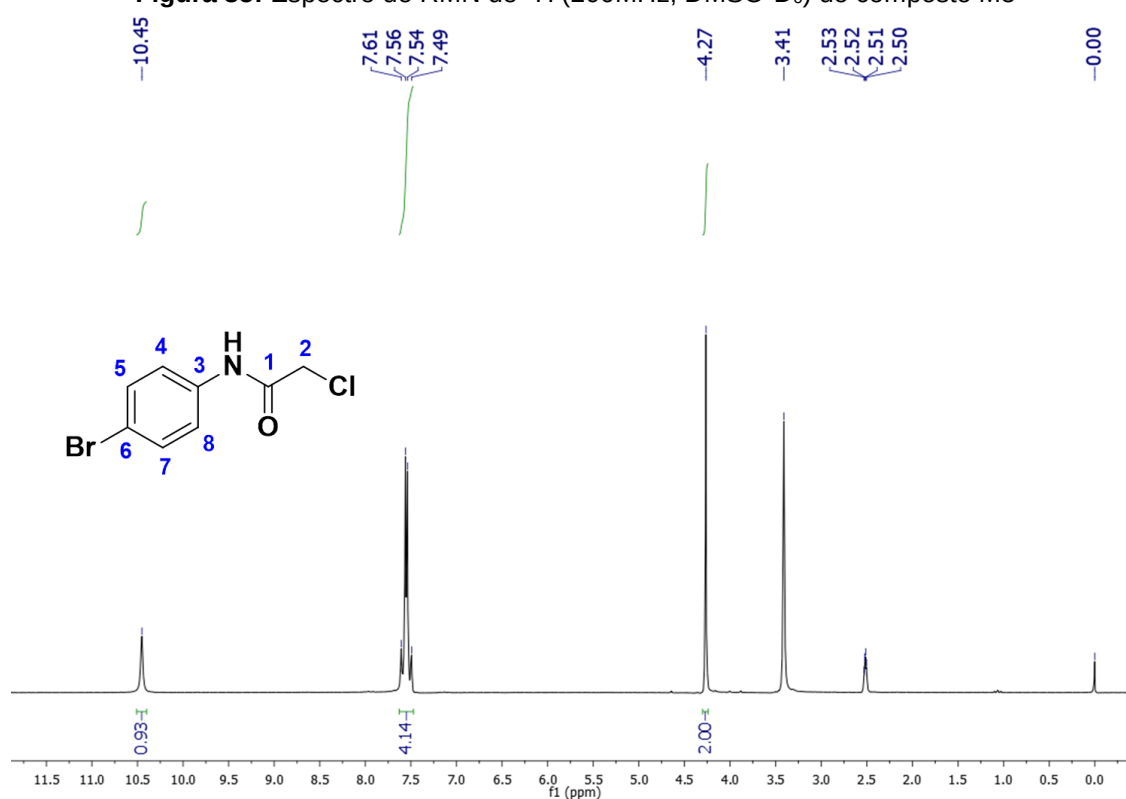
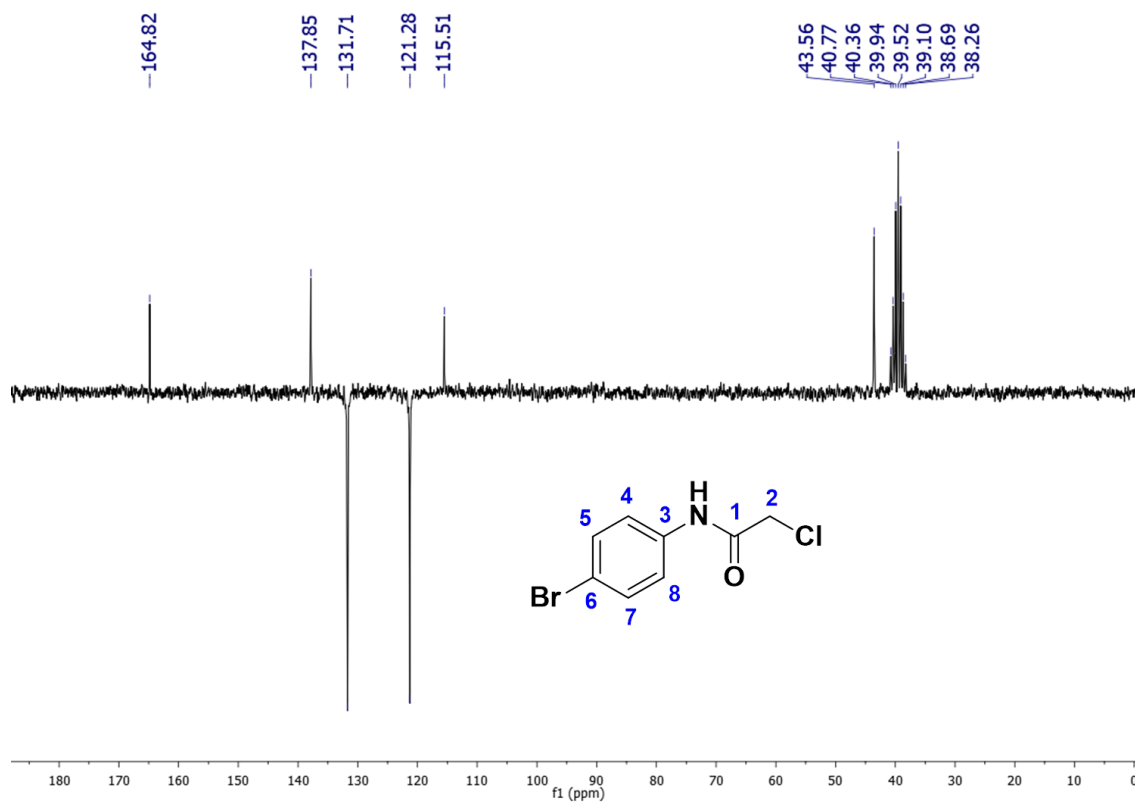
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, DMSO-D_6) do composto M5**Figura 36:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, DMSO-D_6) do composto M5

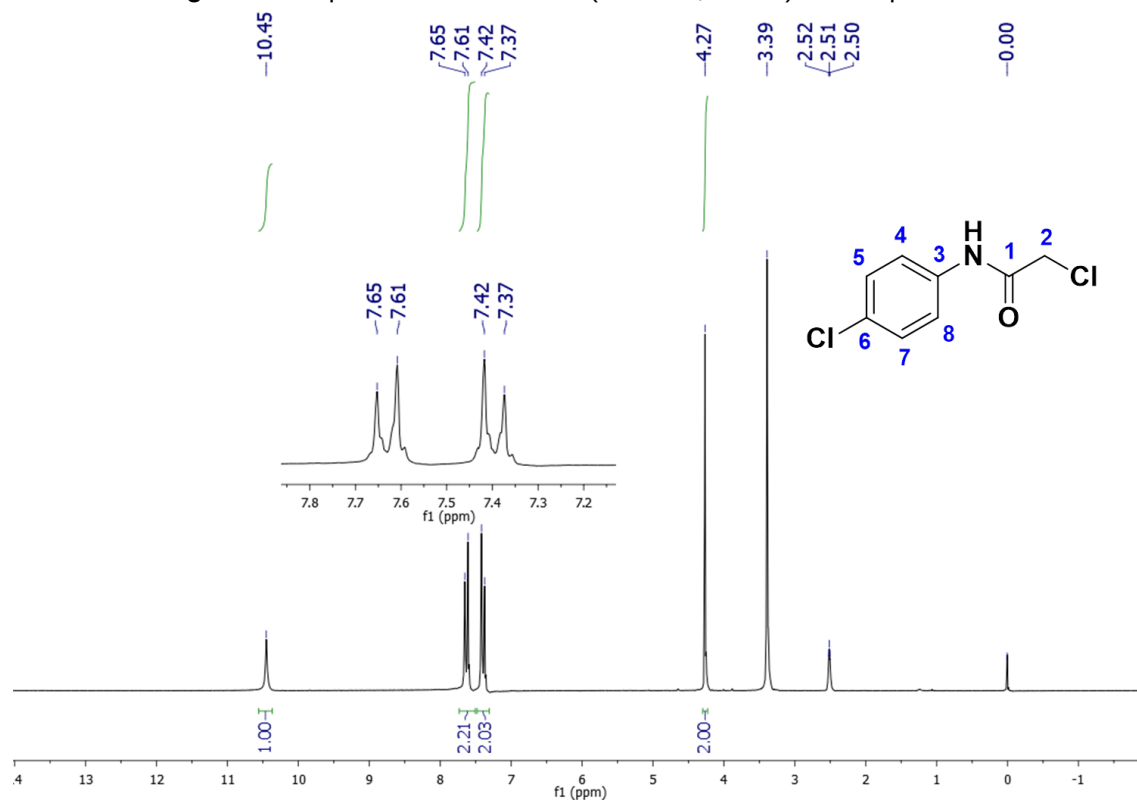
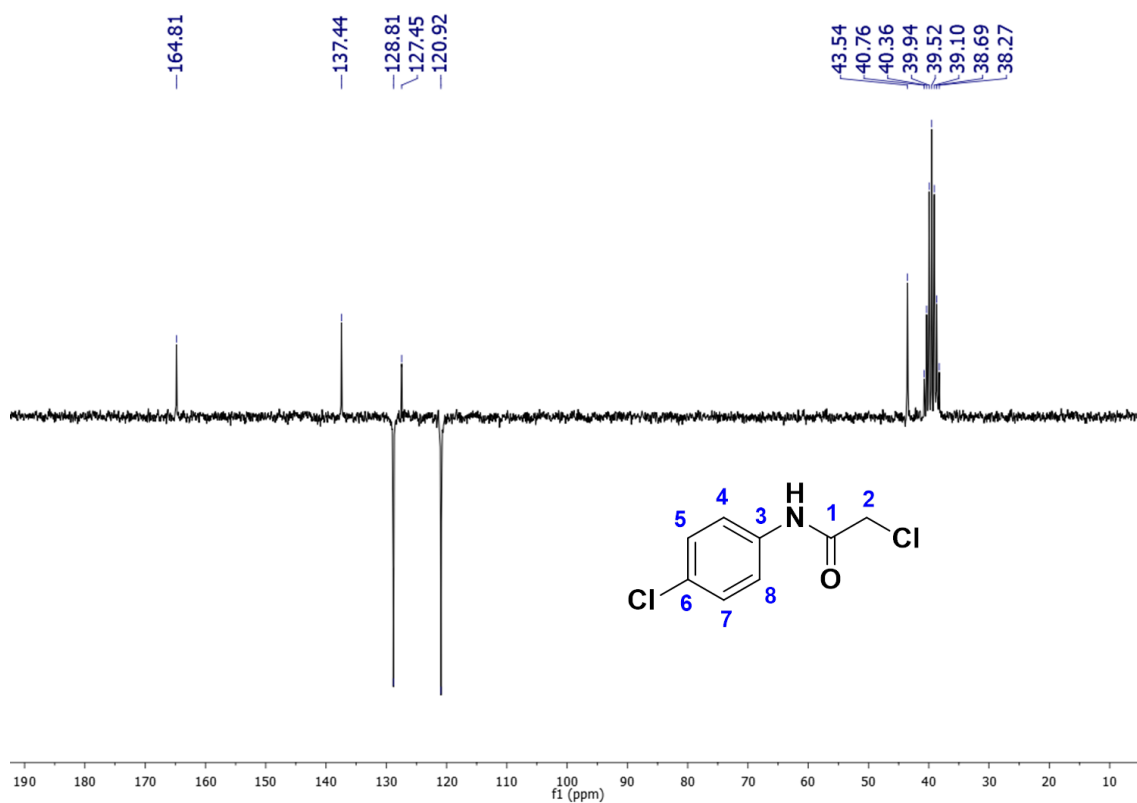
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto M6**Figura 38:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, CDCl_3) do composto M6

Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) do composto M7

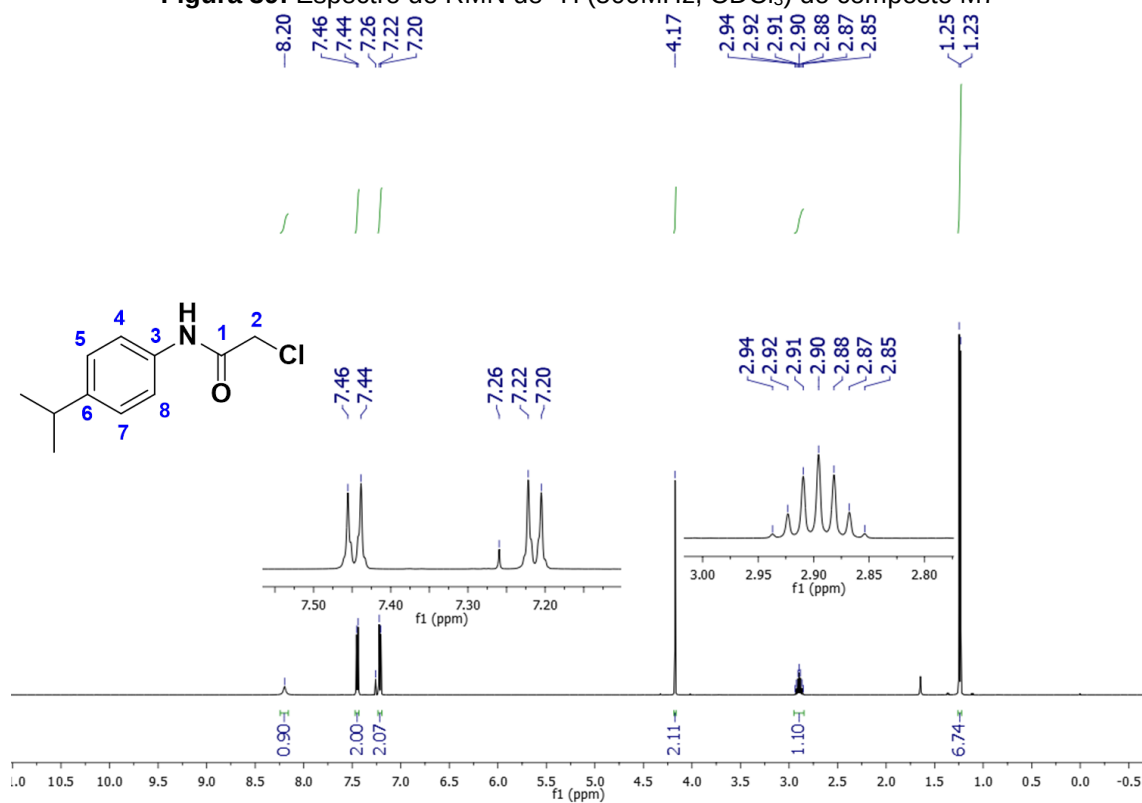


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C -APT (126 MHz, CDCl_3) do composto M7

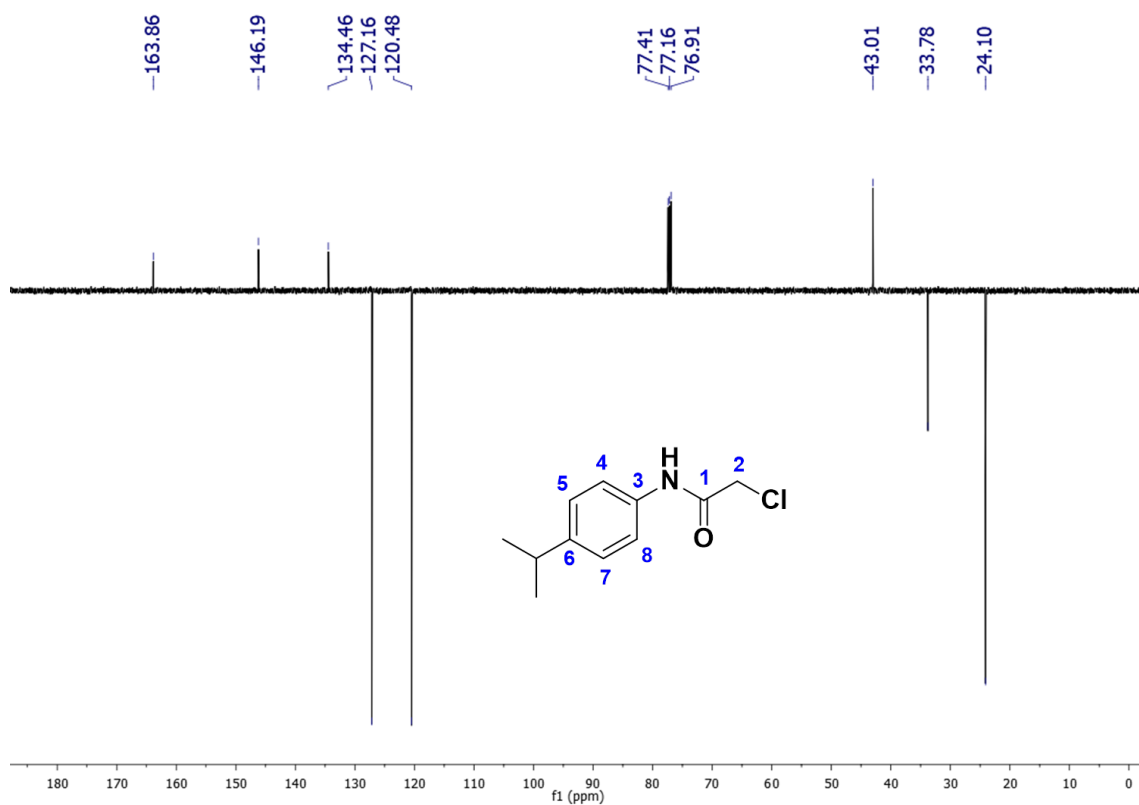


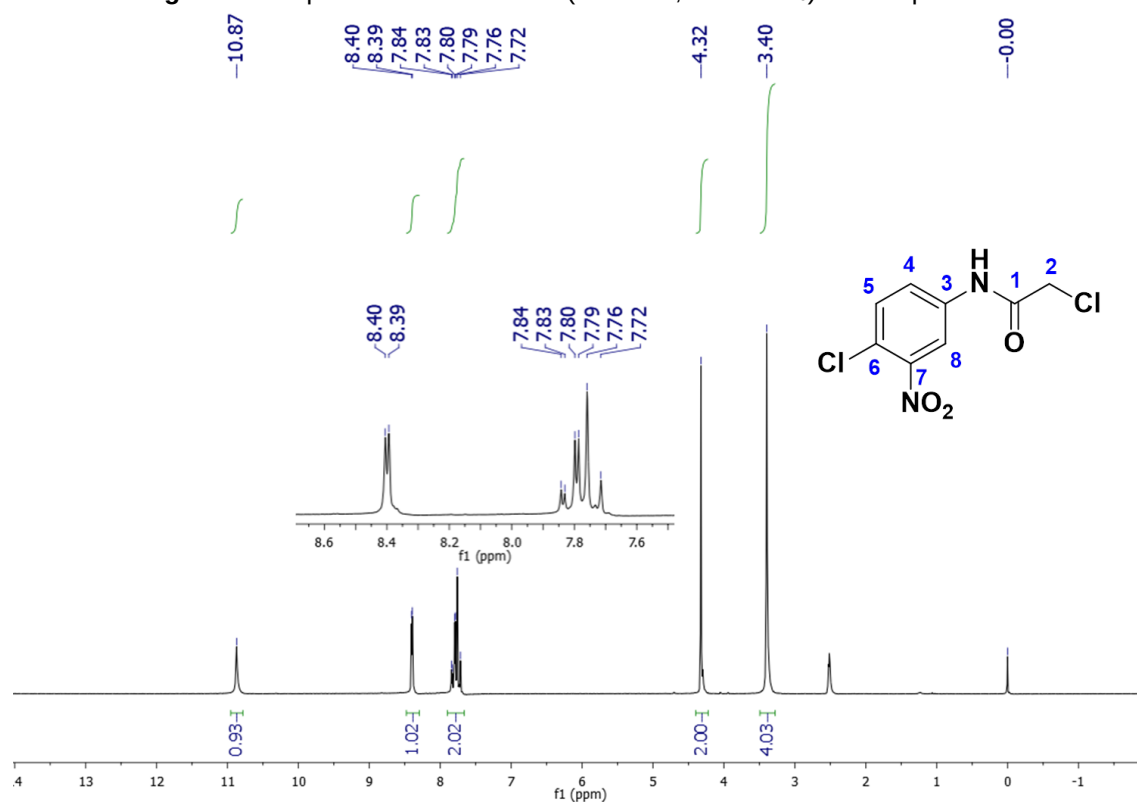
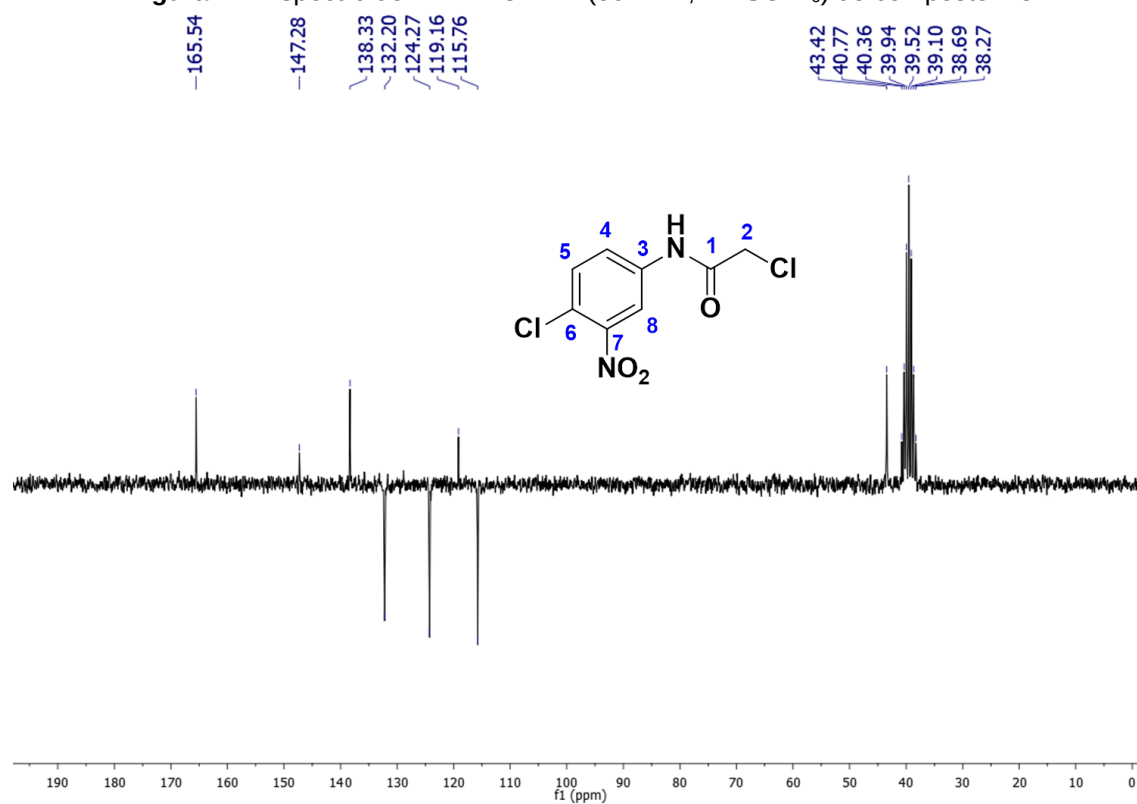
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, DMSO-D_6) do composto M8**Figura 42:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, DMSO-D_6) do composto M8

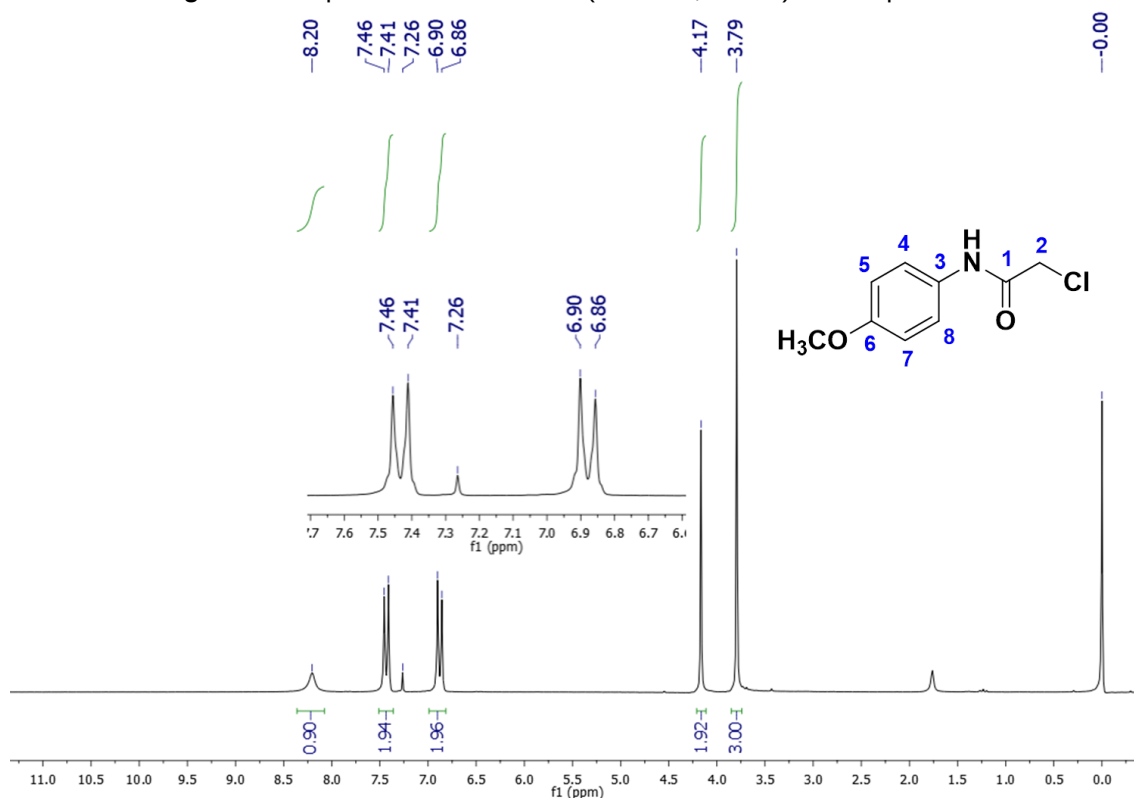
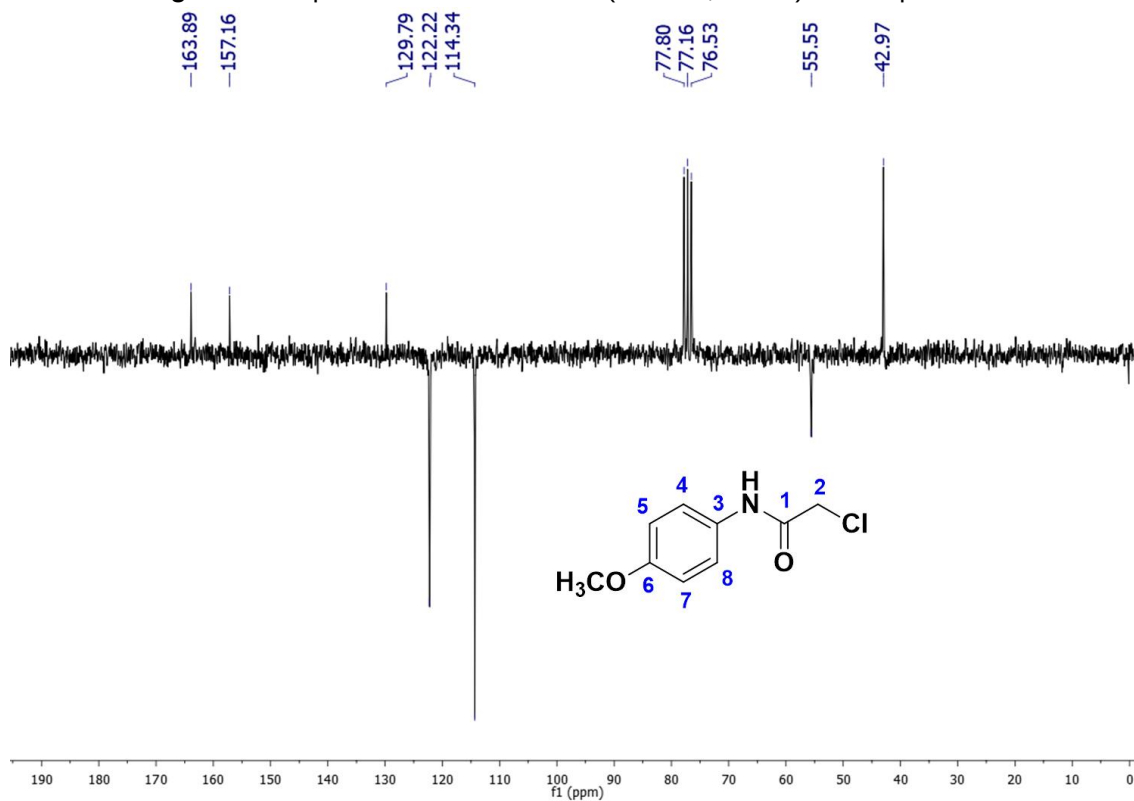
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto M9**Figura 44:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (50 MHz, CDCl_3) do composto M9

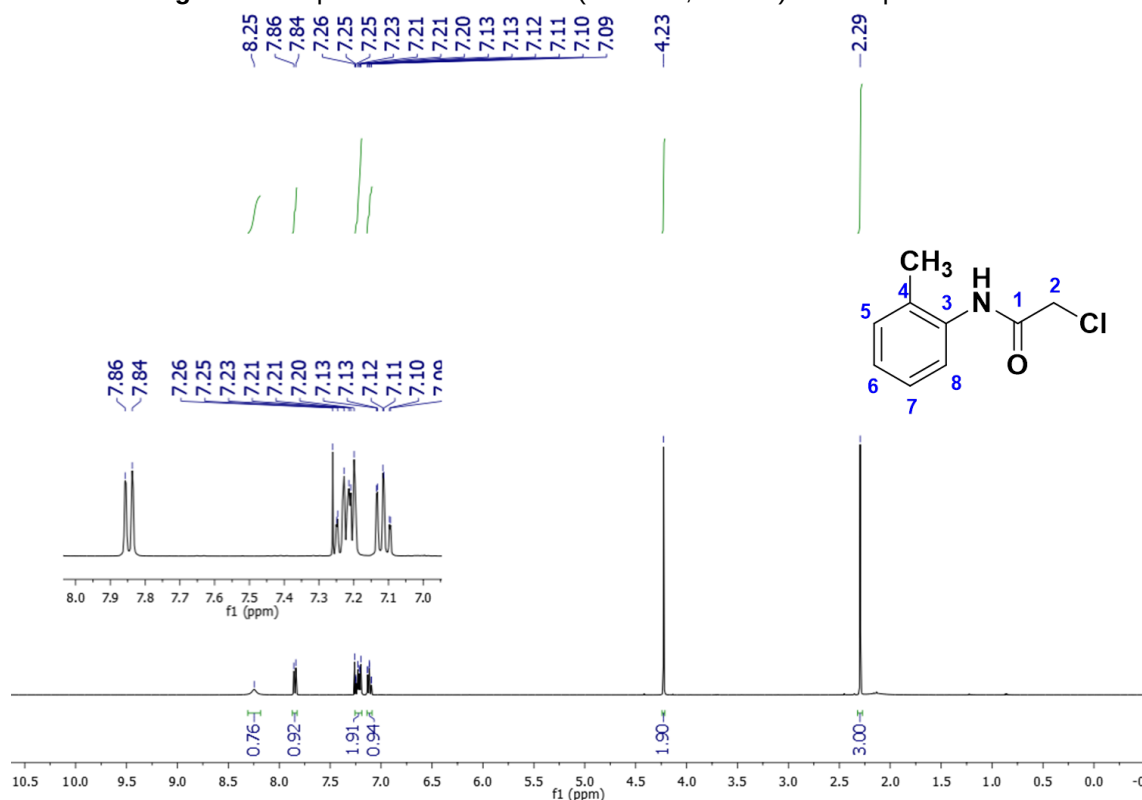
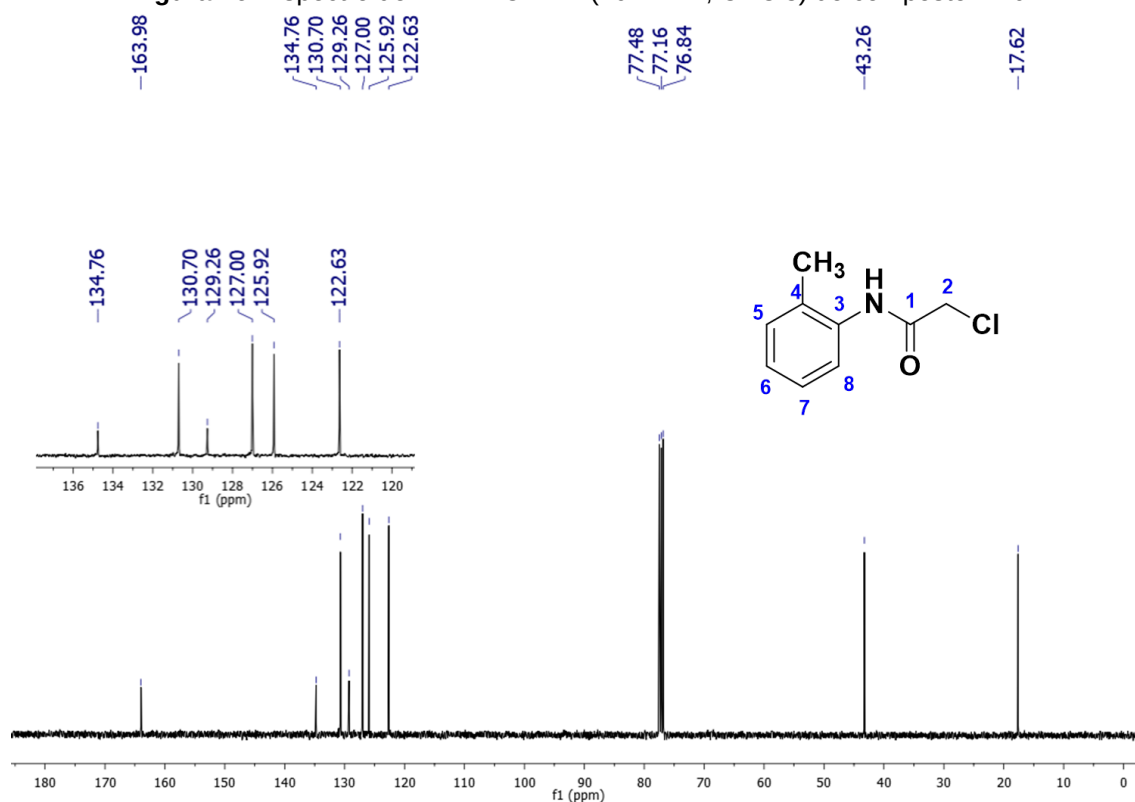
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M10**Figura 46:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M10

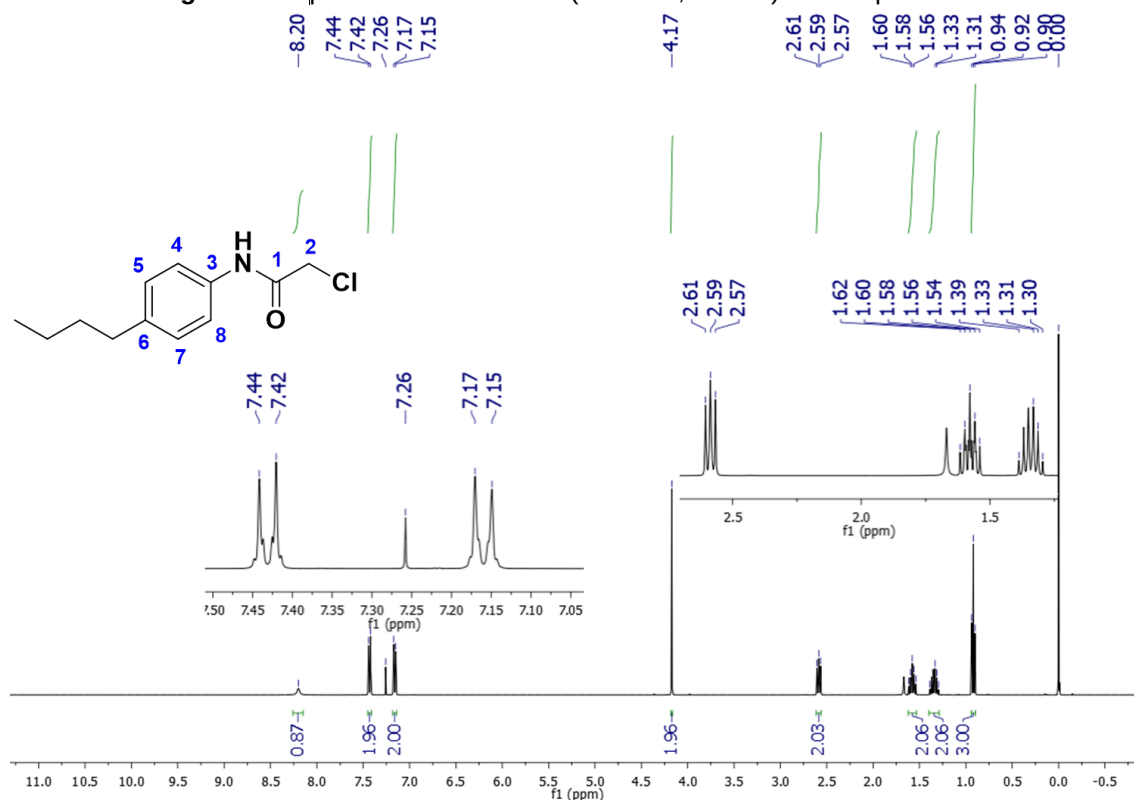
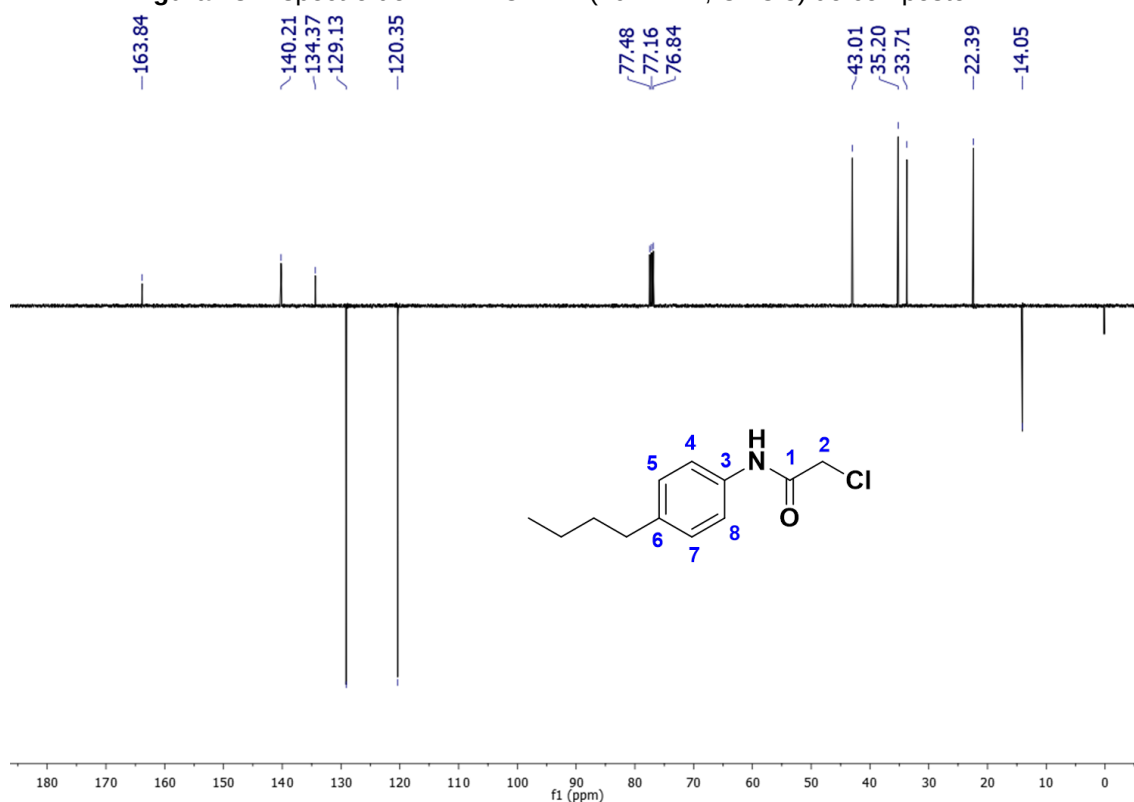
Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M11**Figura 48:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M11

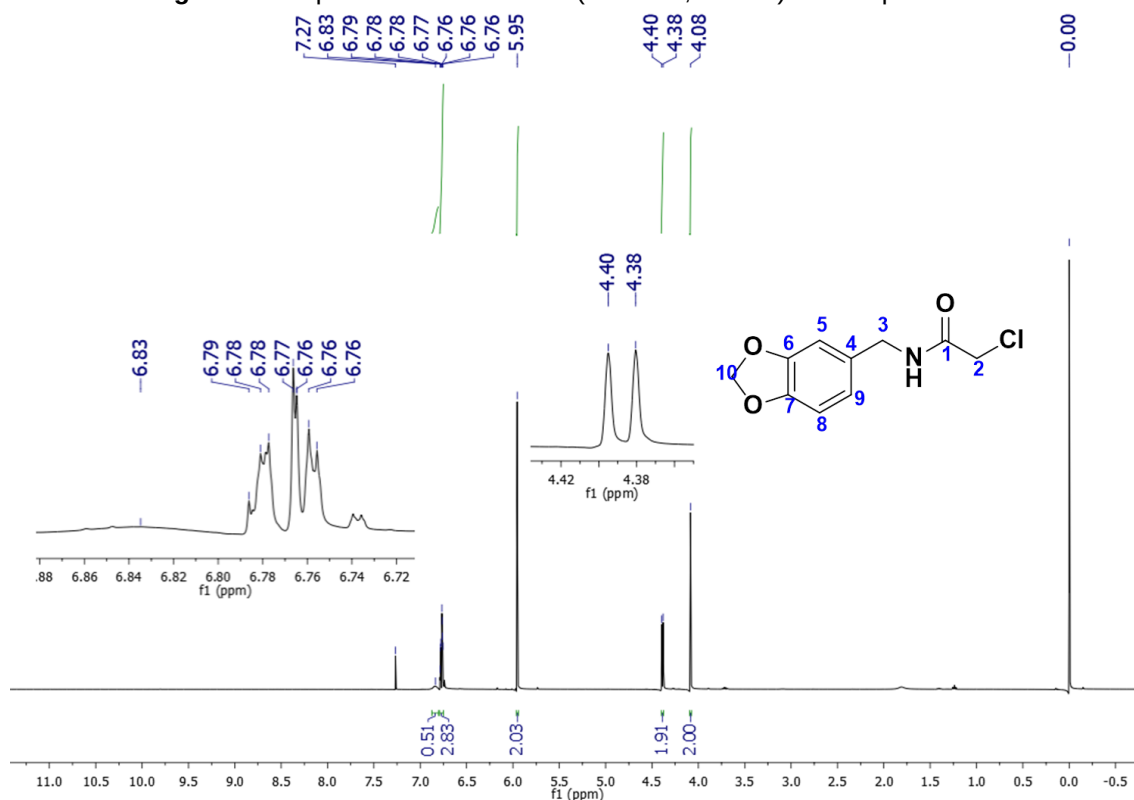
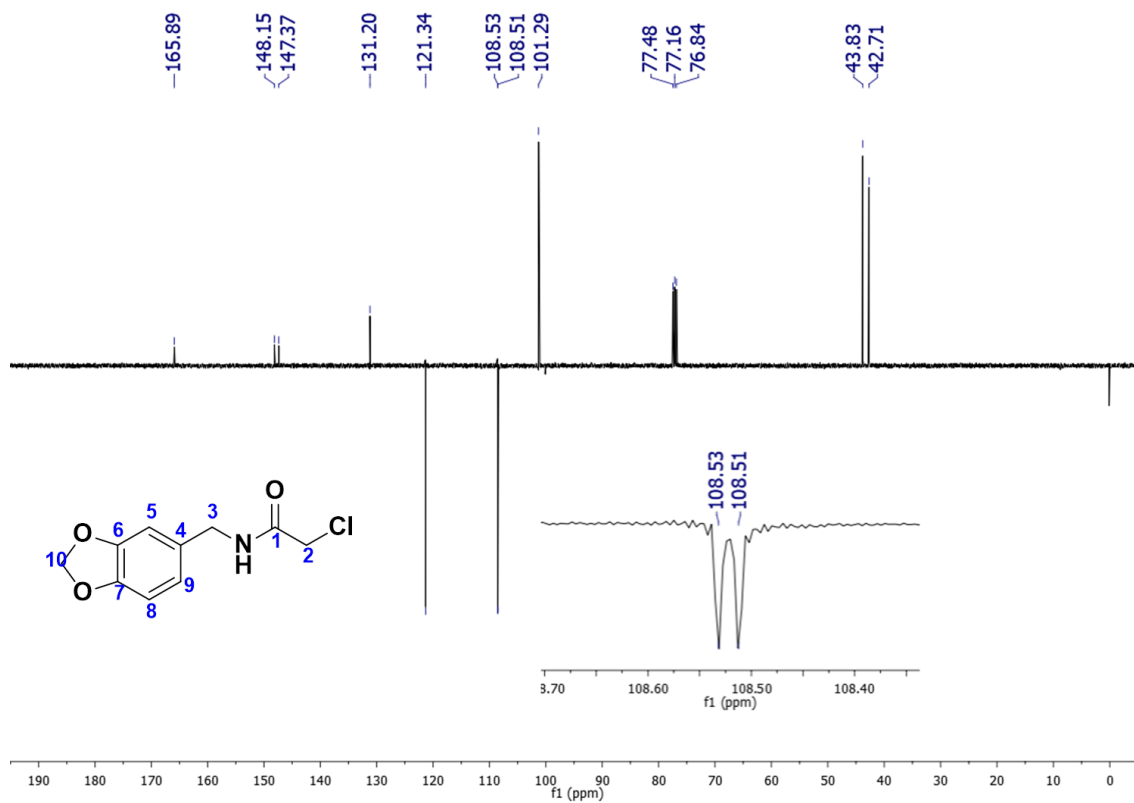
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M12**Figura 50:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M12

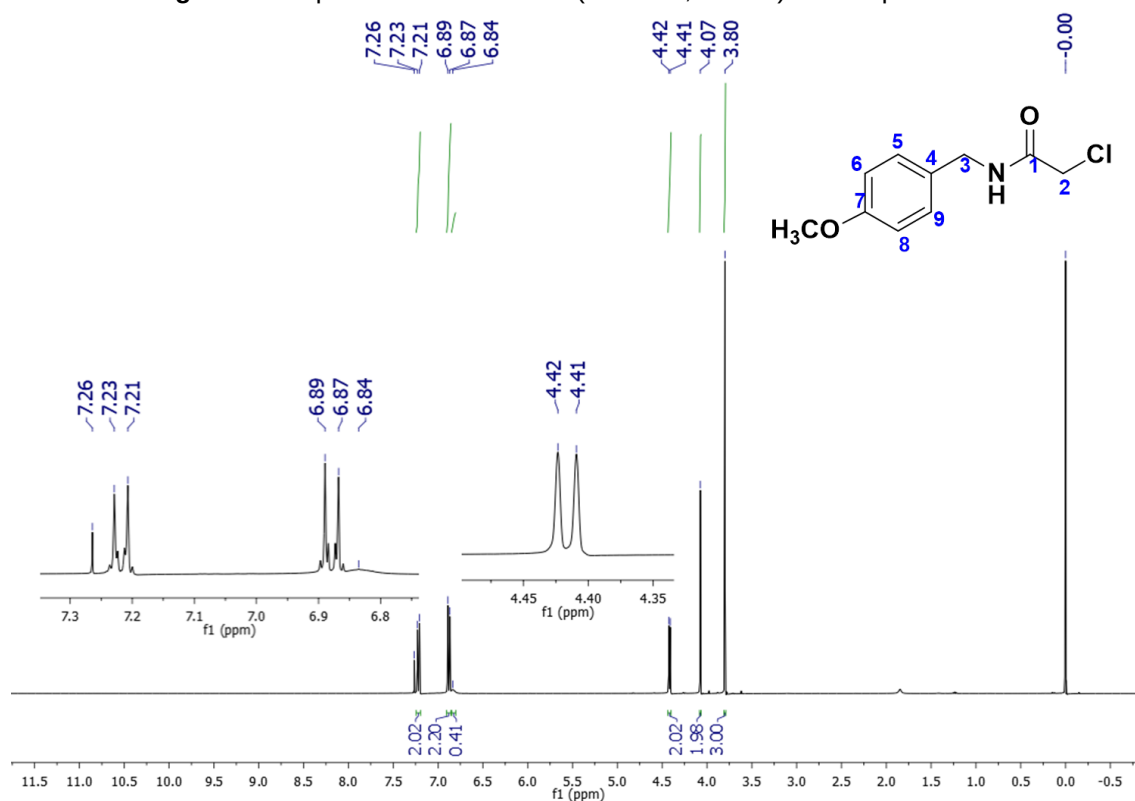
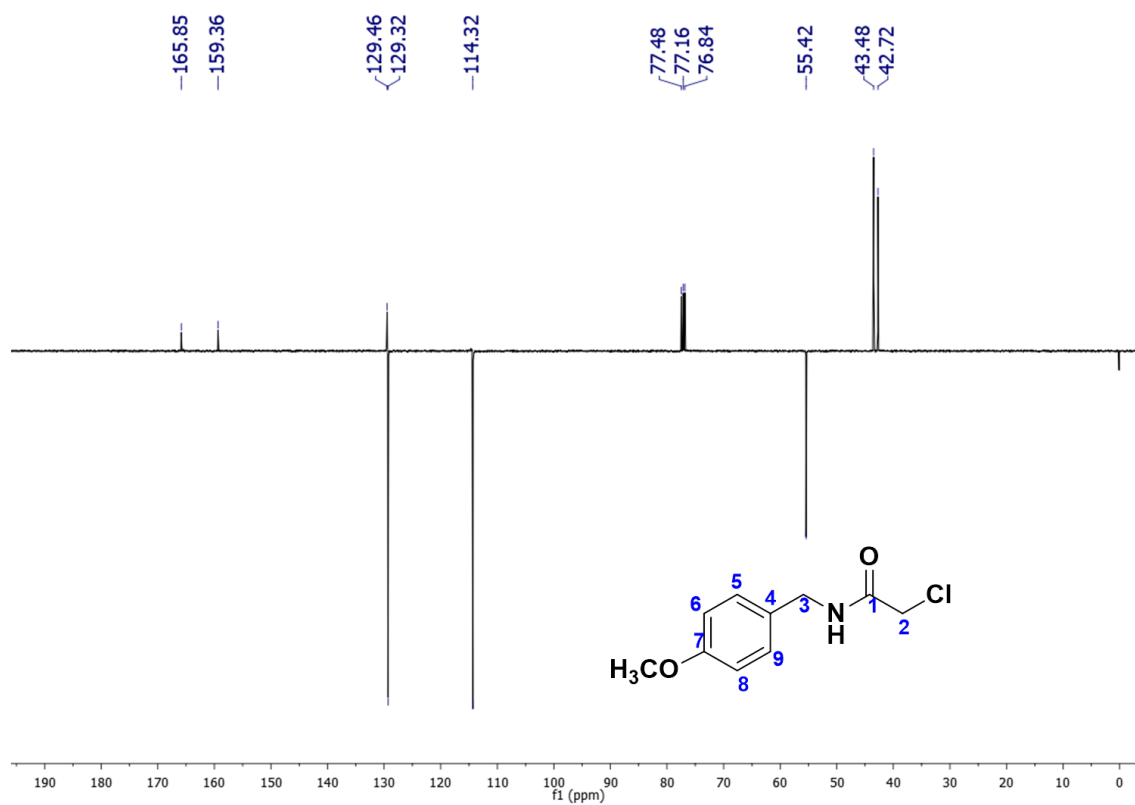
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M13**Figura 52:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M13

Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto M14

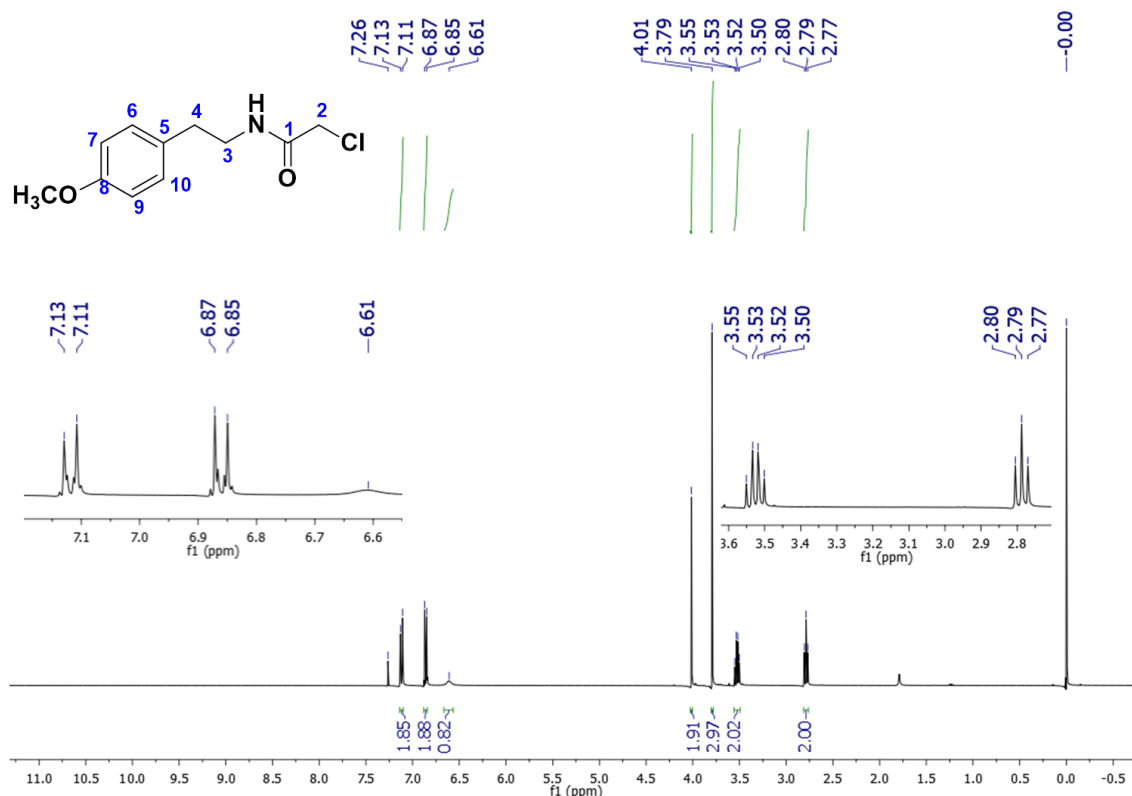


Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto M14

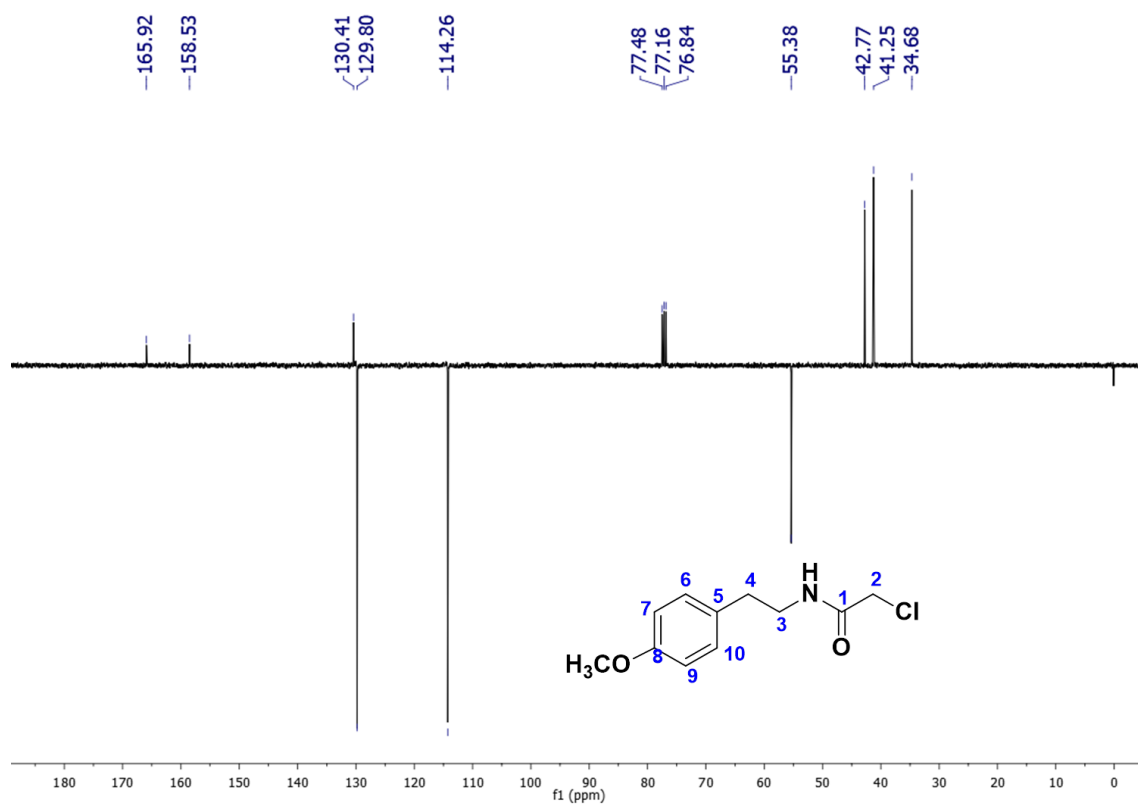


Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe1

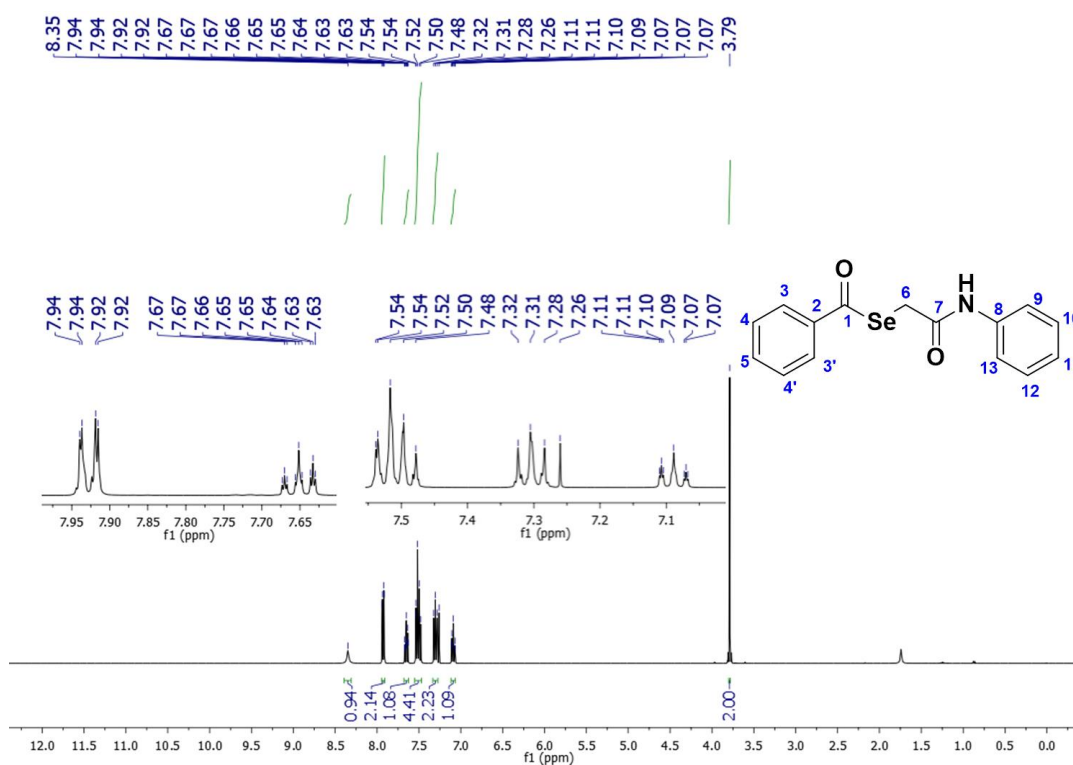


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe1

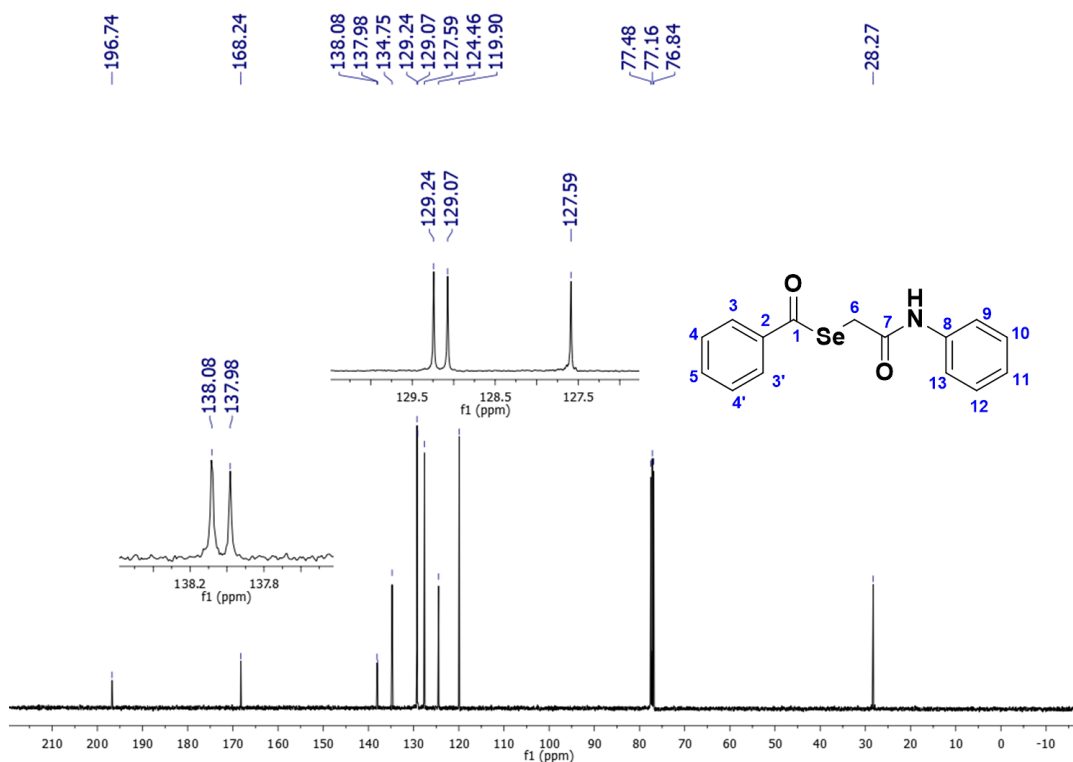


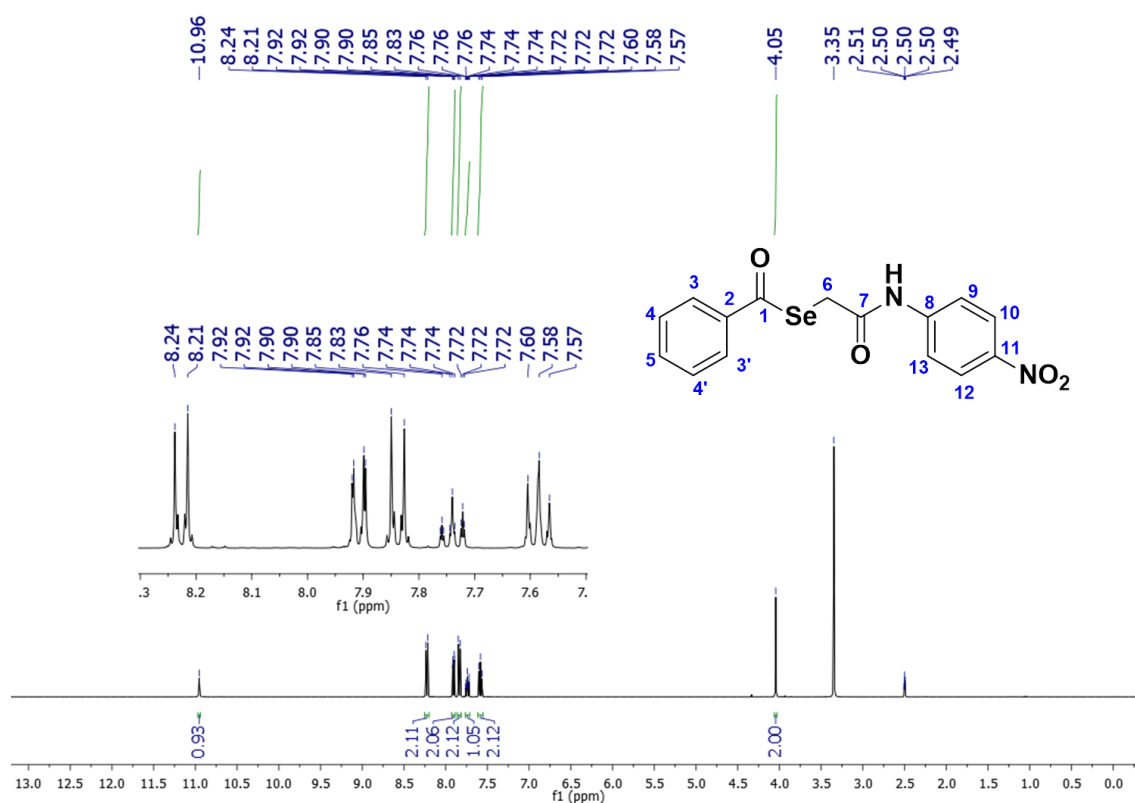
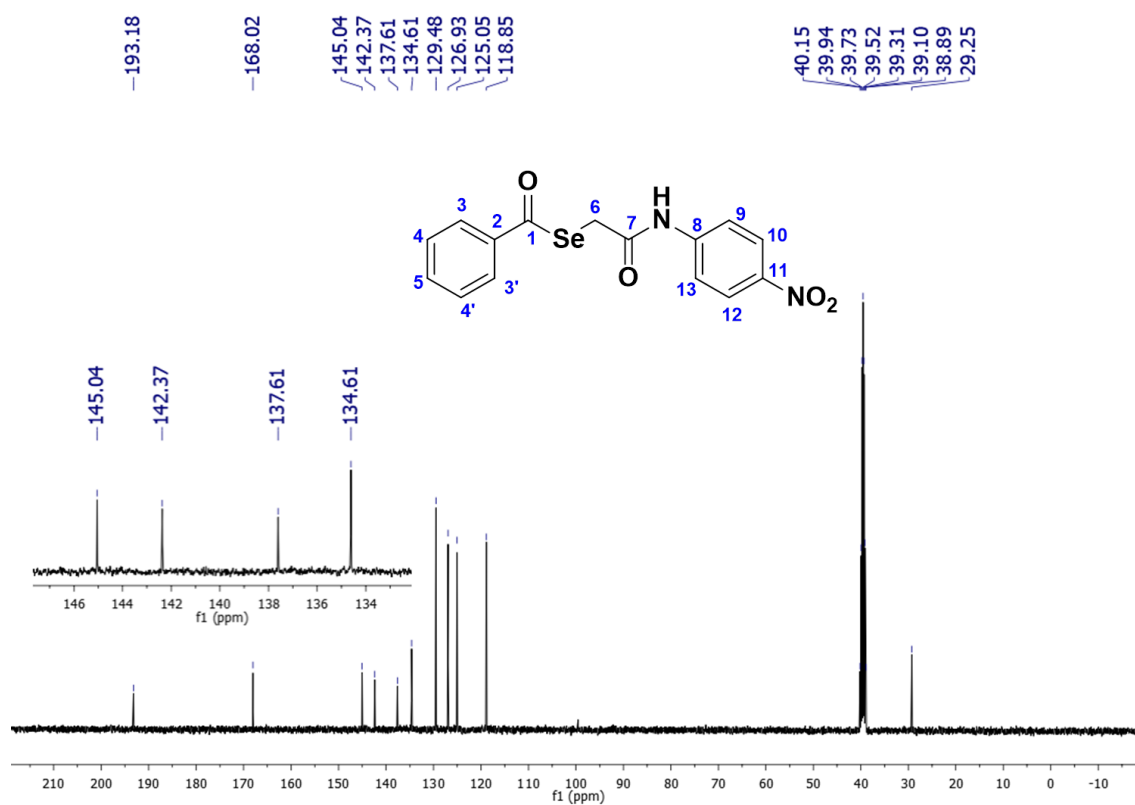
Figura 57: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe2**Figura 58:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe2

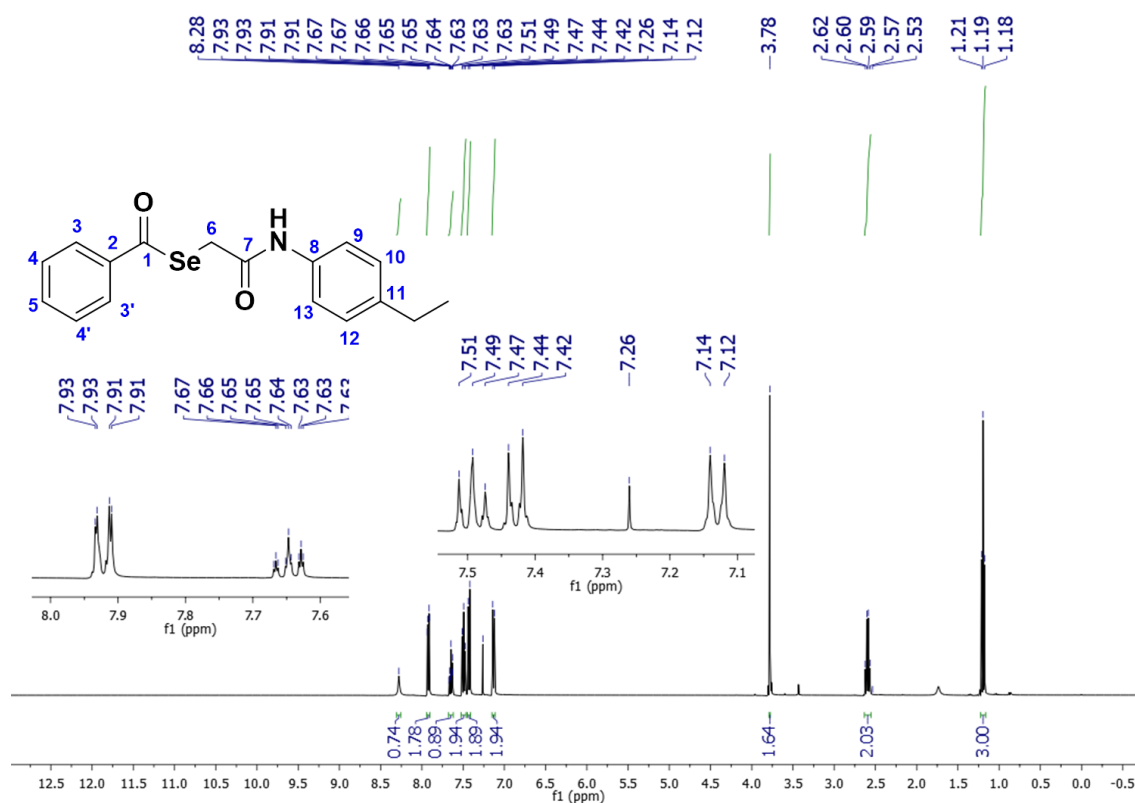
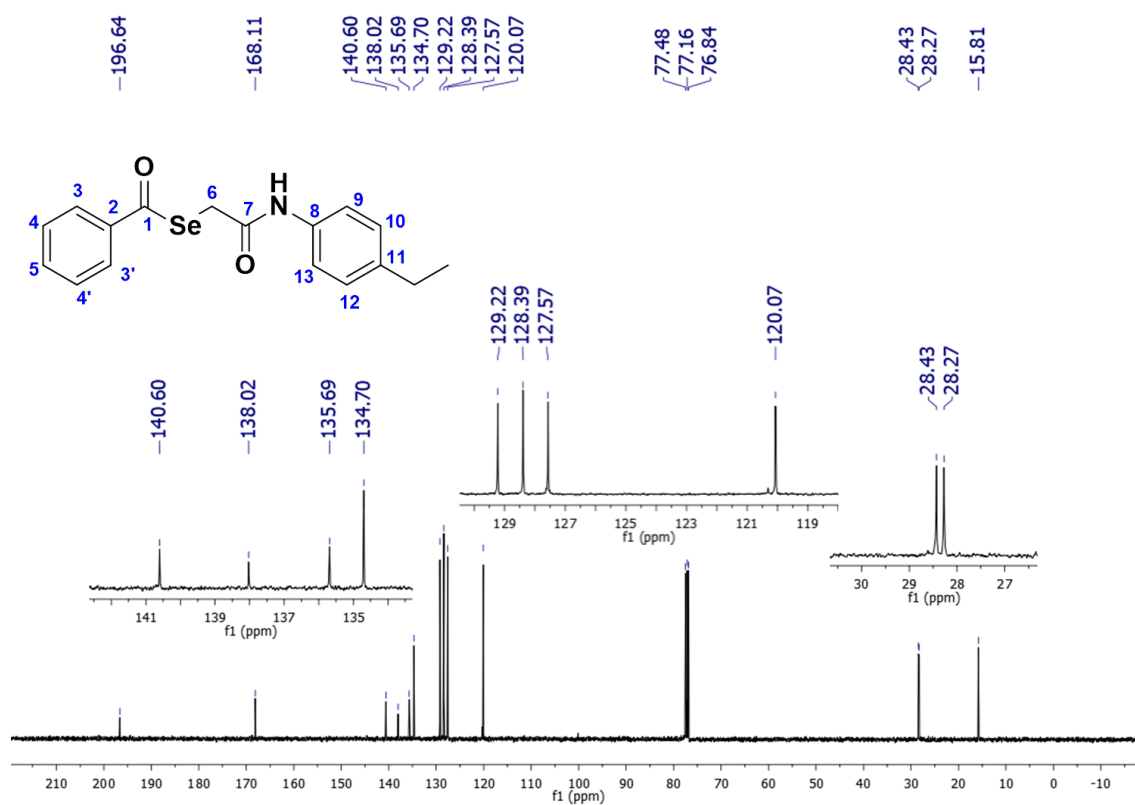
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe3**Figura 60:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe3

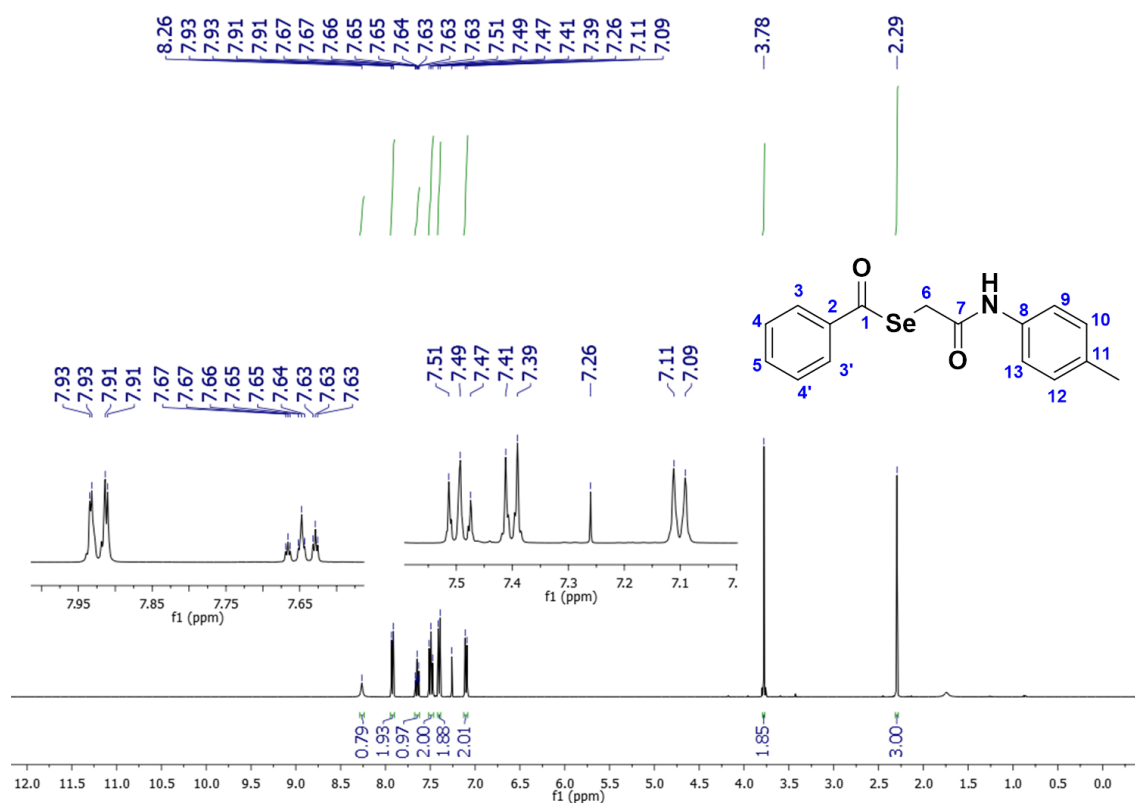
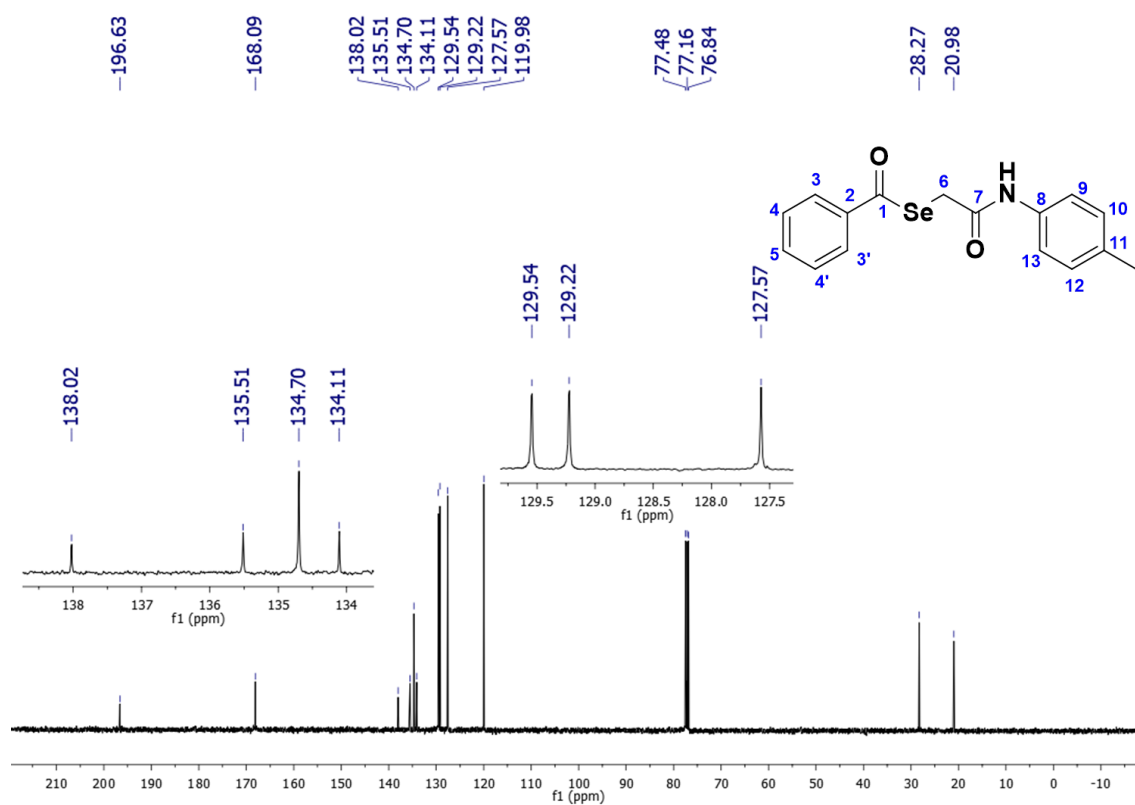
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe4**Figura 62:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe4

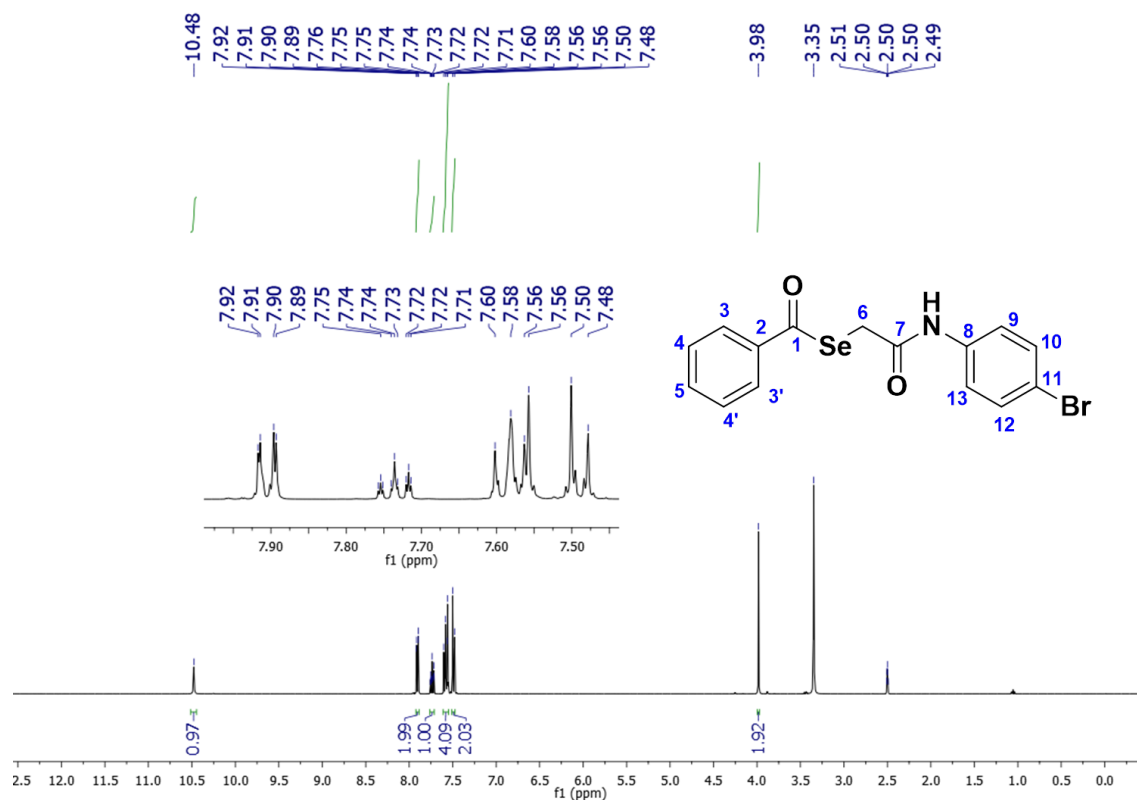
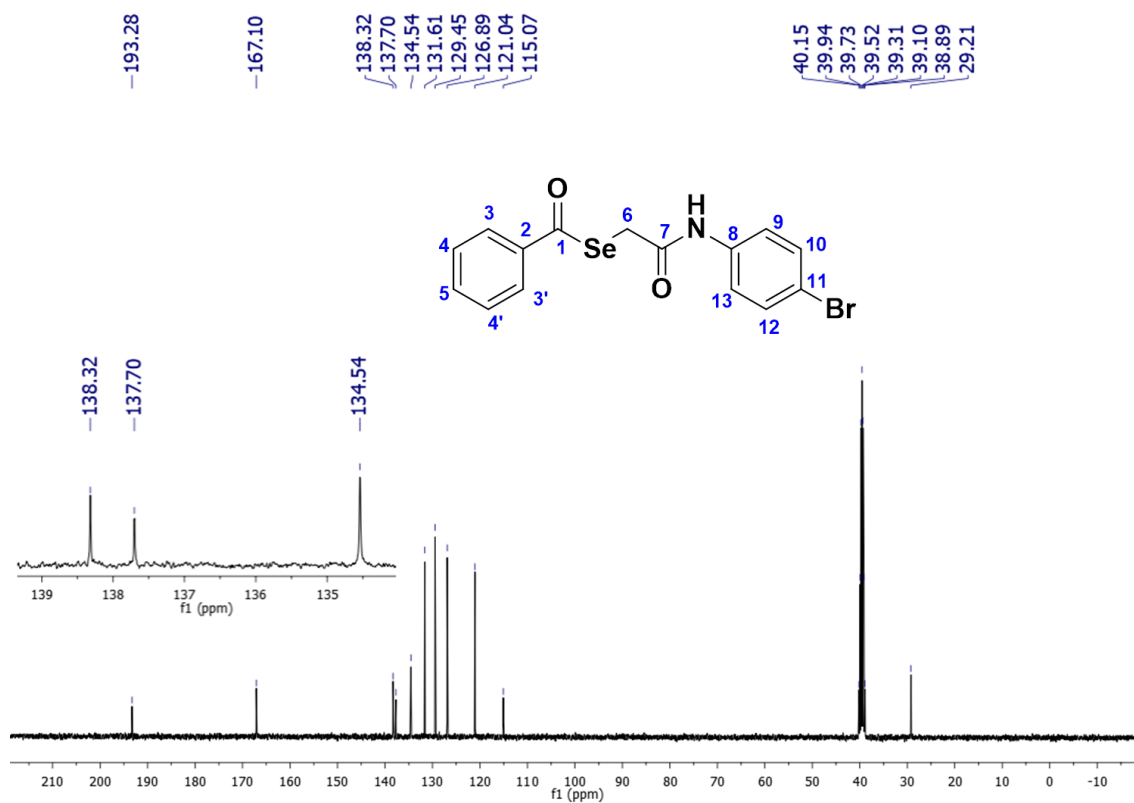
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe5**Figura 64:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe5

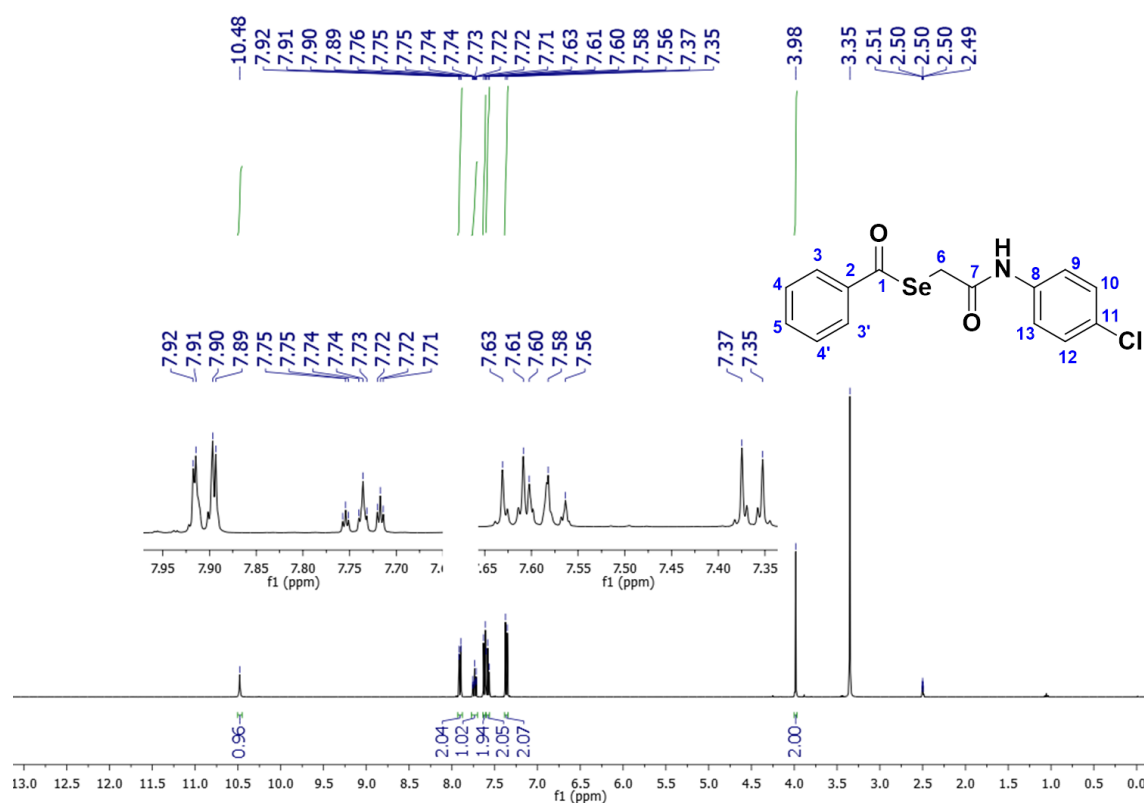
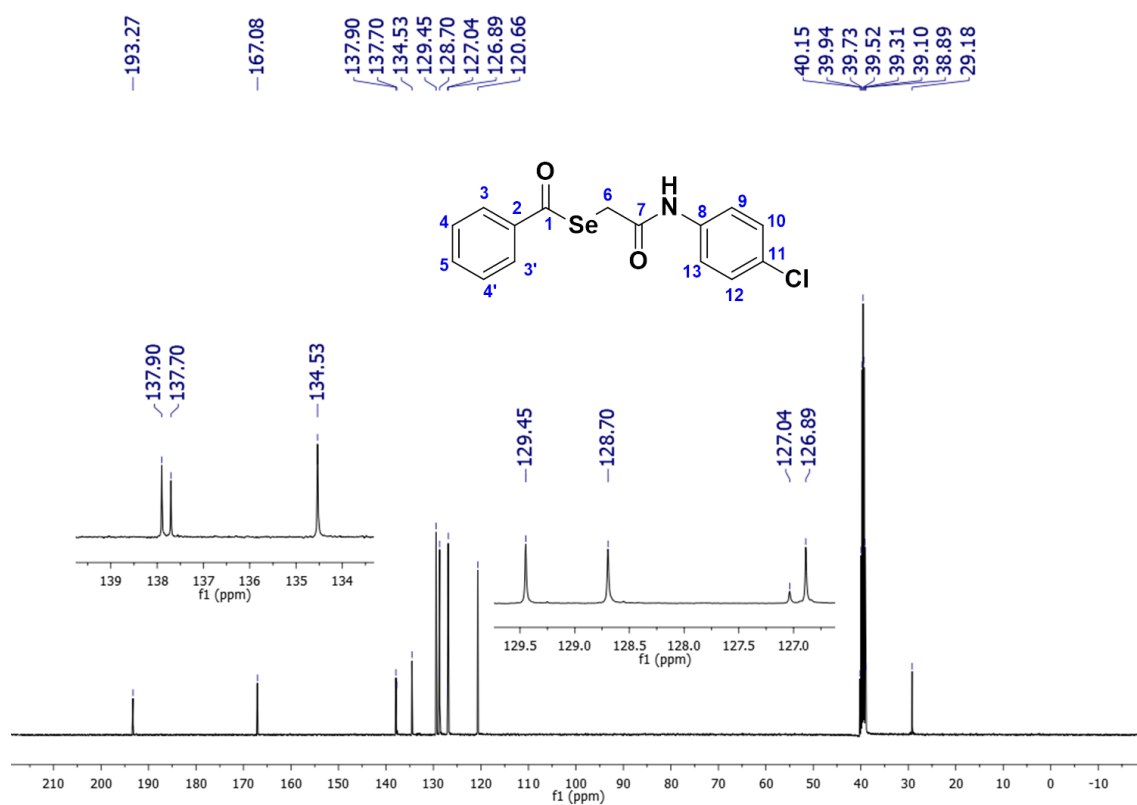
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe6**Figura 66:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe6

Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe7

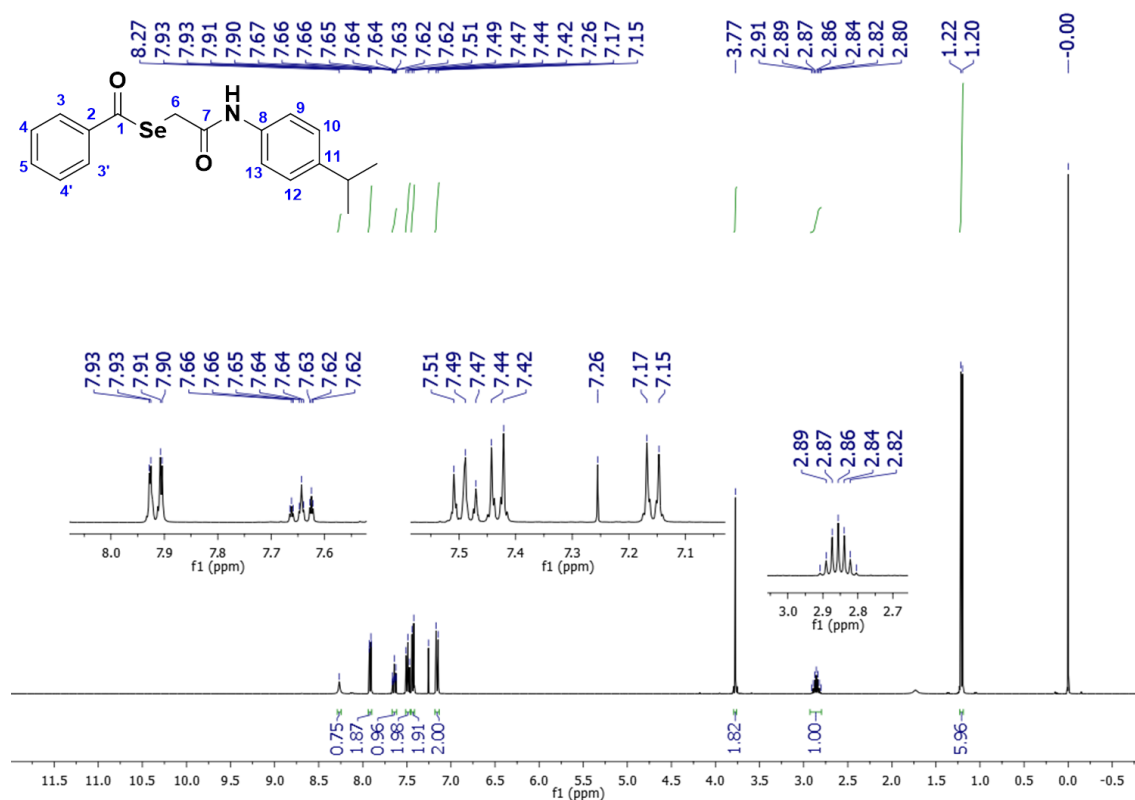


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe7

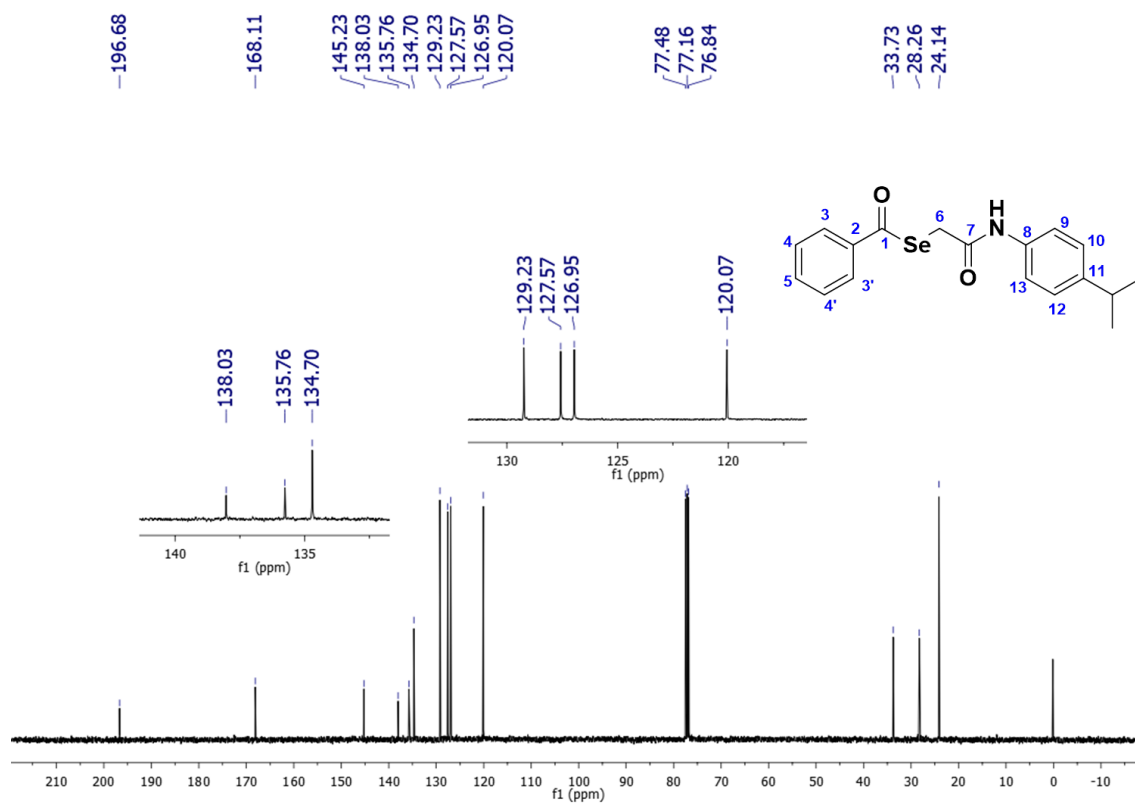


Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, DMSO-D_6) do composto MSe8

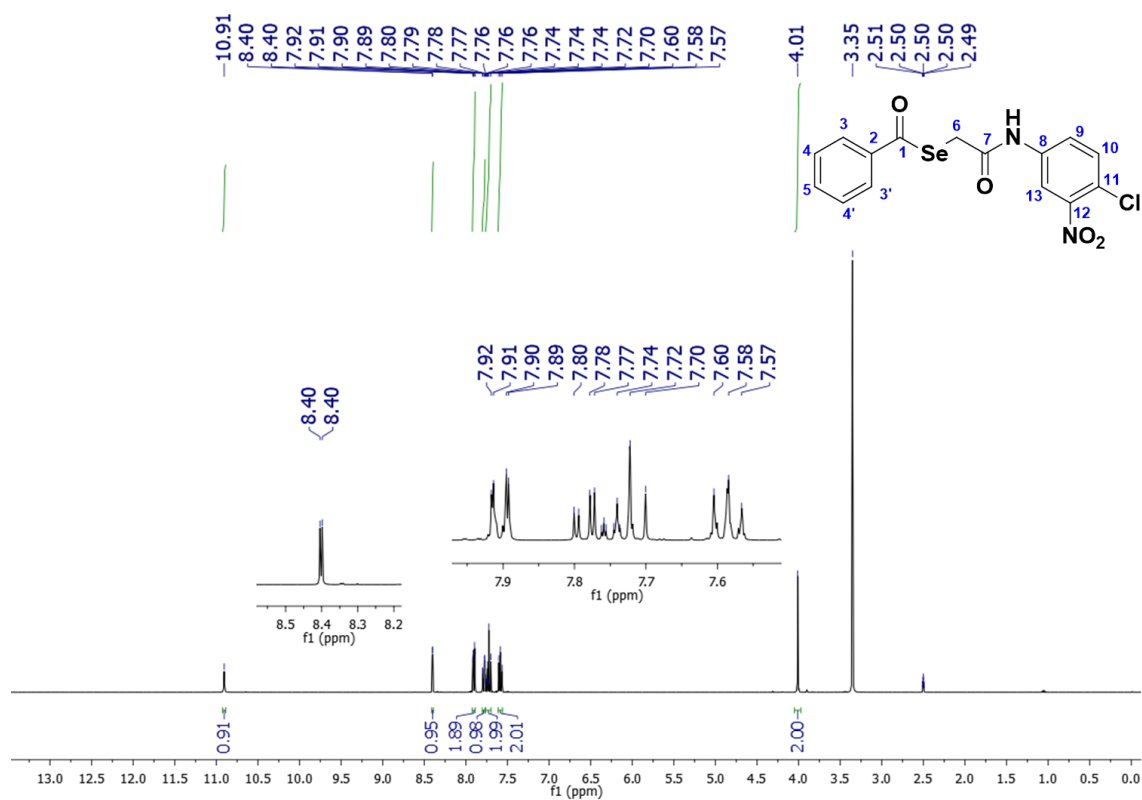


Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, DMSO-D_6) do composto MSe8

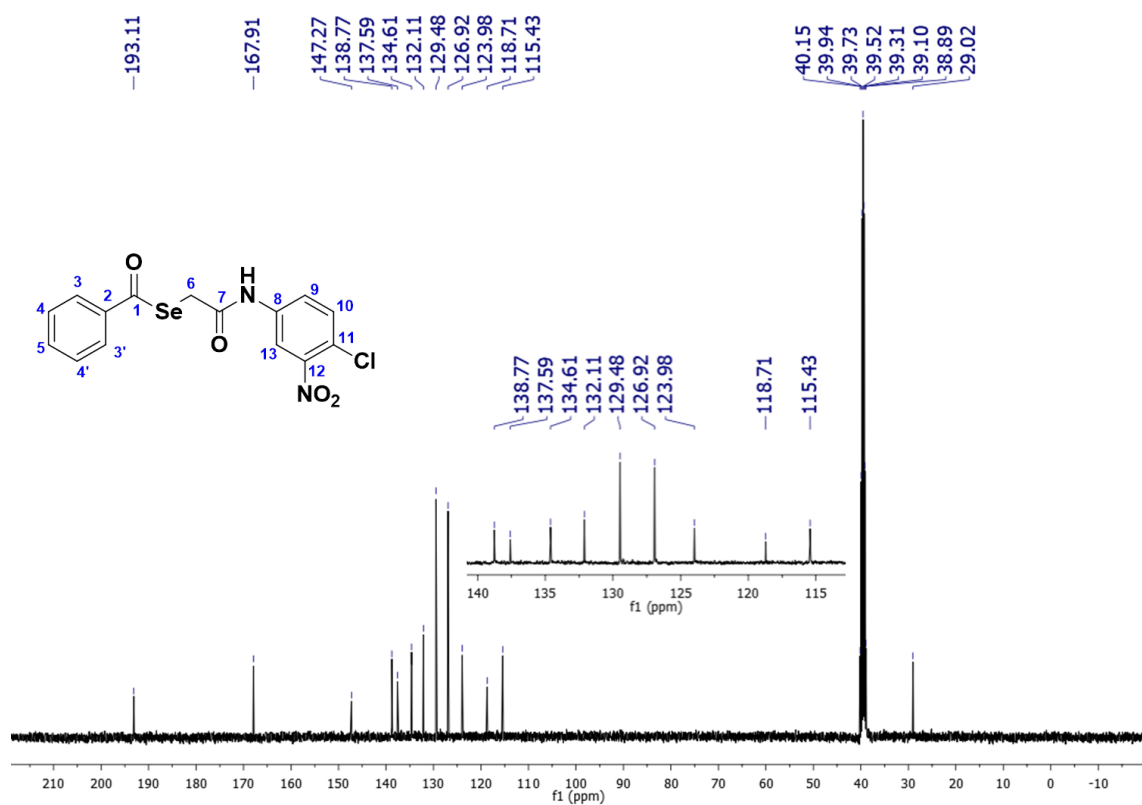


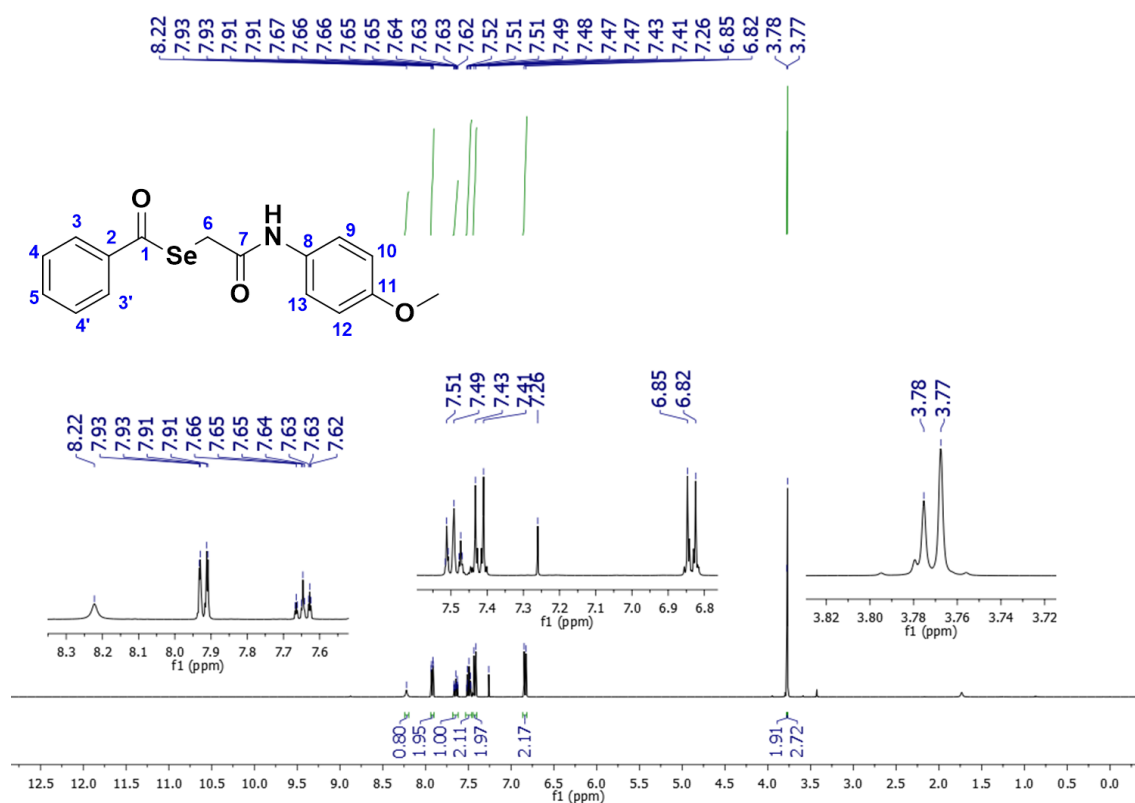
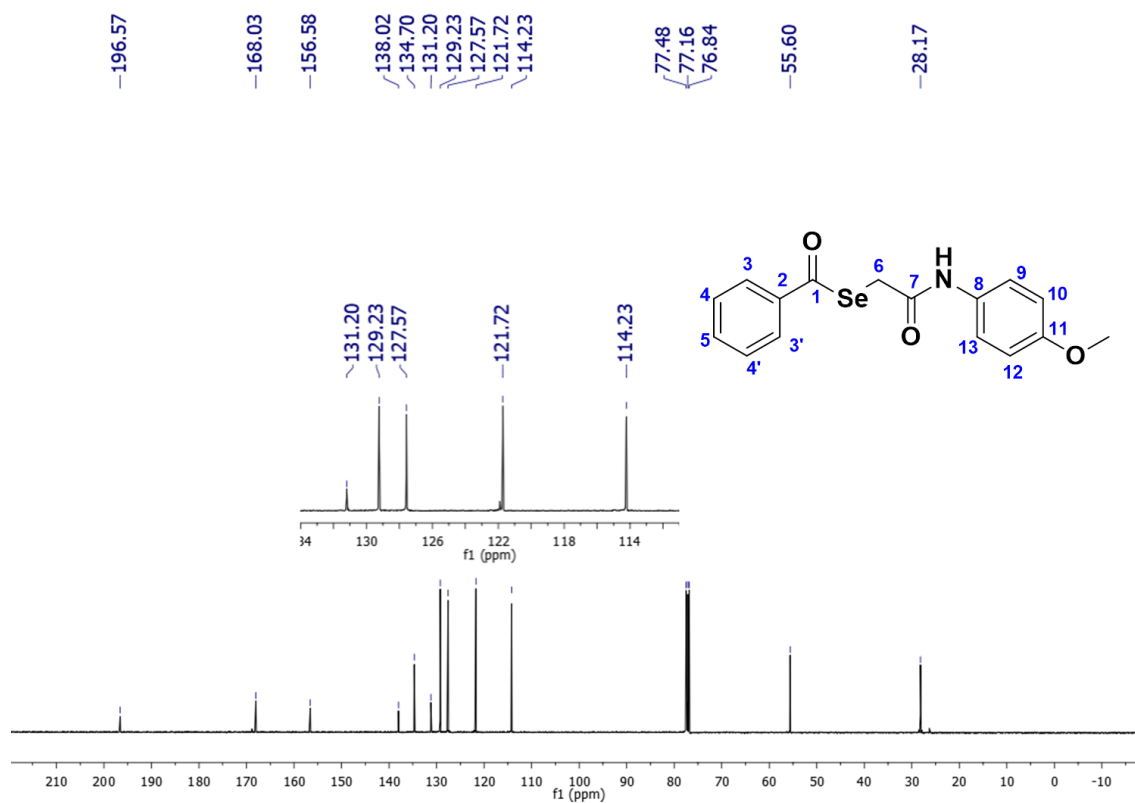
Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe9**Figura 72:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe9

Figura 73: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe10

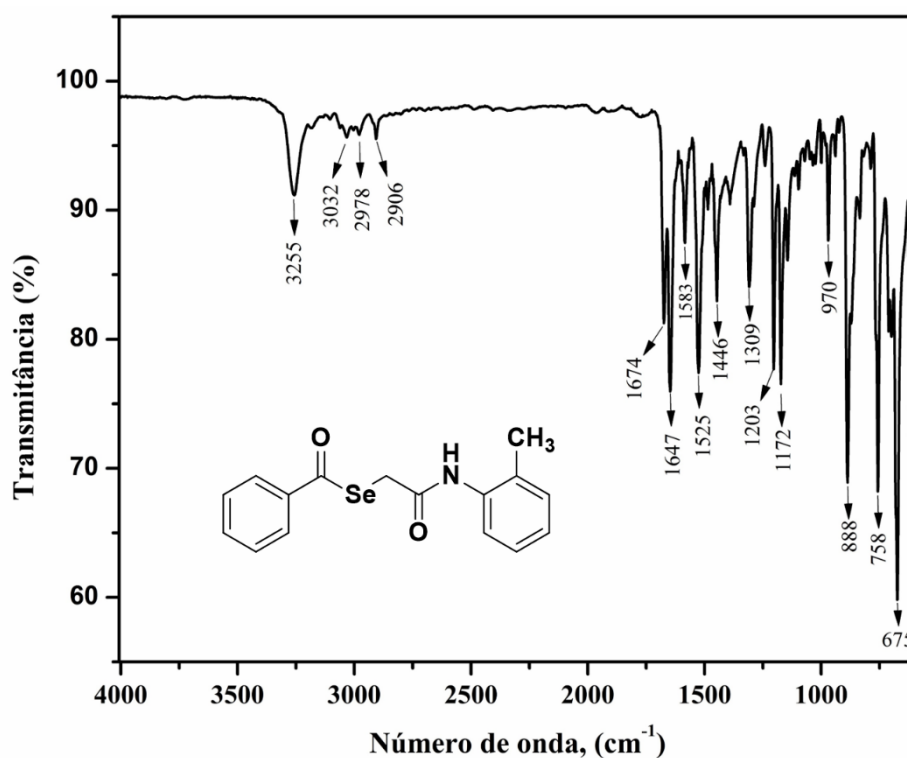
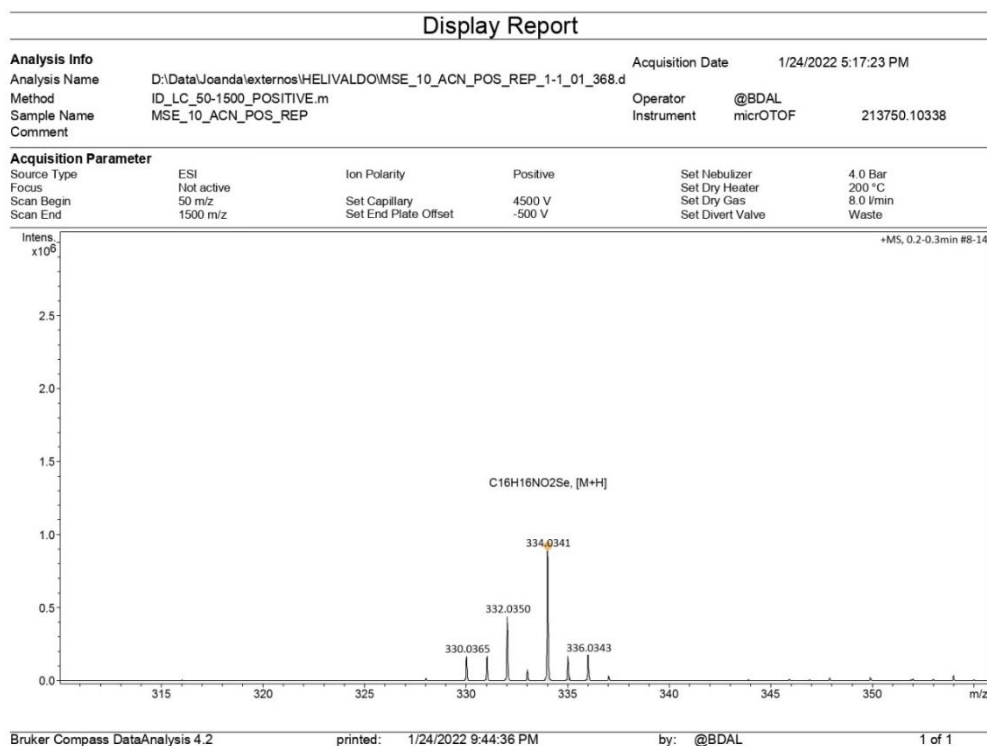


Figura 74: Espectro de Massa do composto MSe10



Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 1/24/2022 9:44:36 PM

by: @BDAL

1 of 1

Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe10

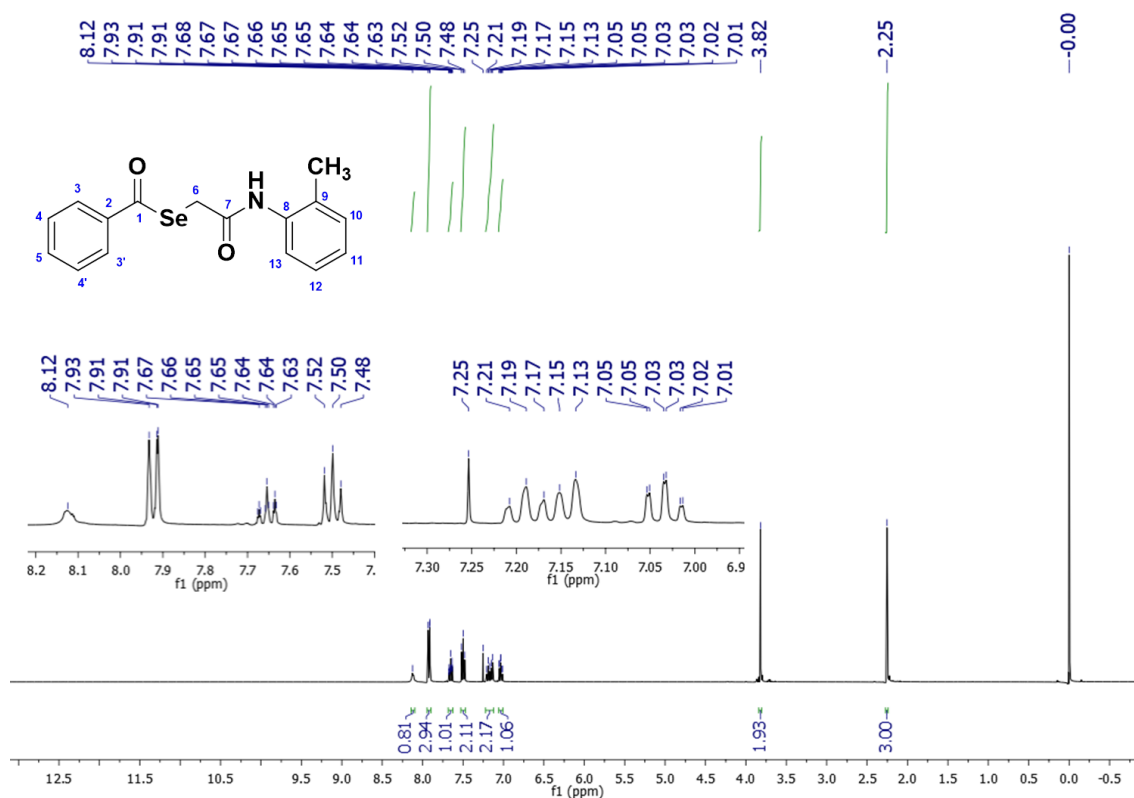


Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe10

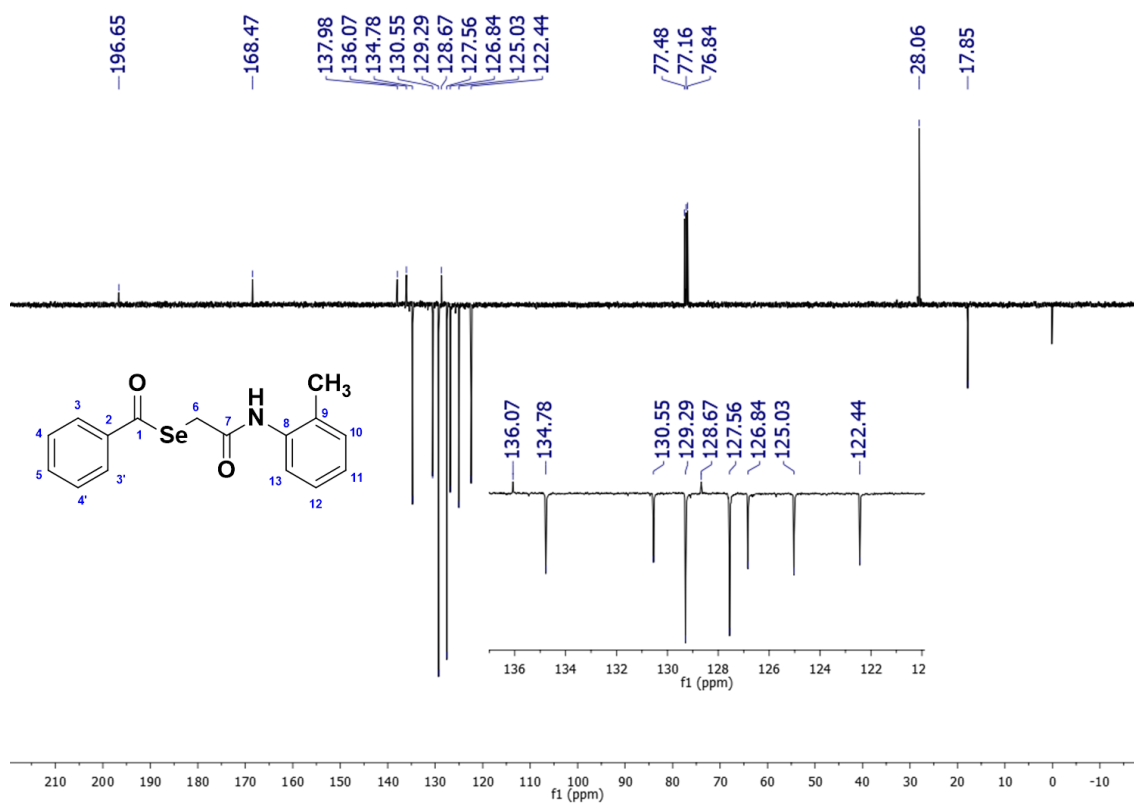


Figura 77: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe11

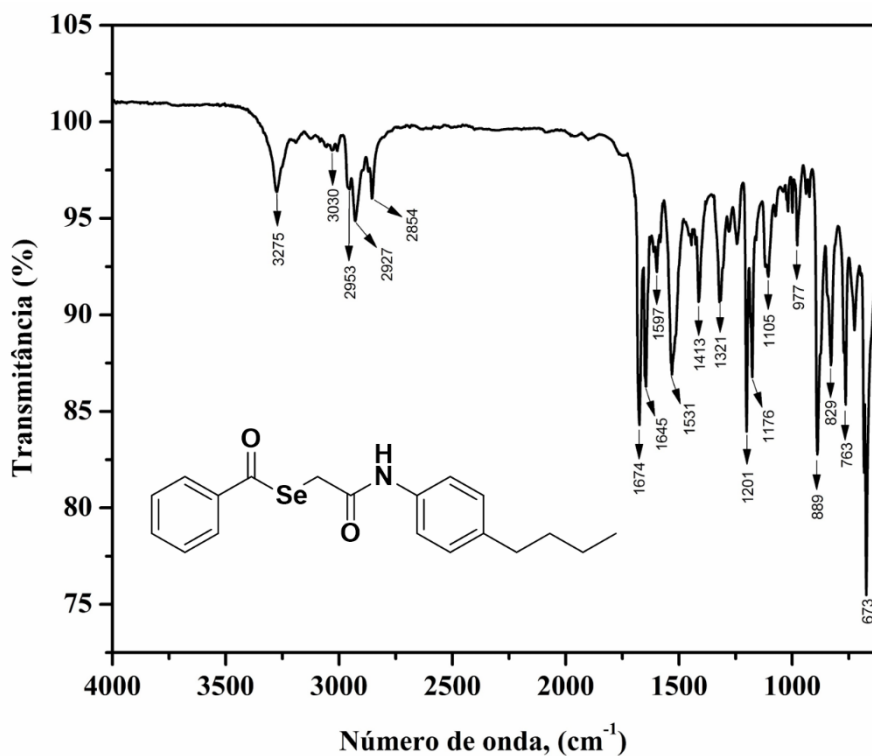
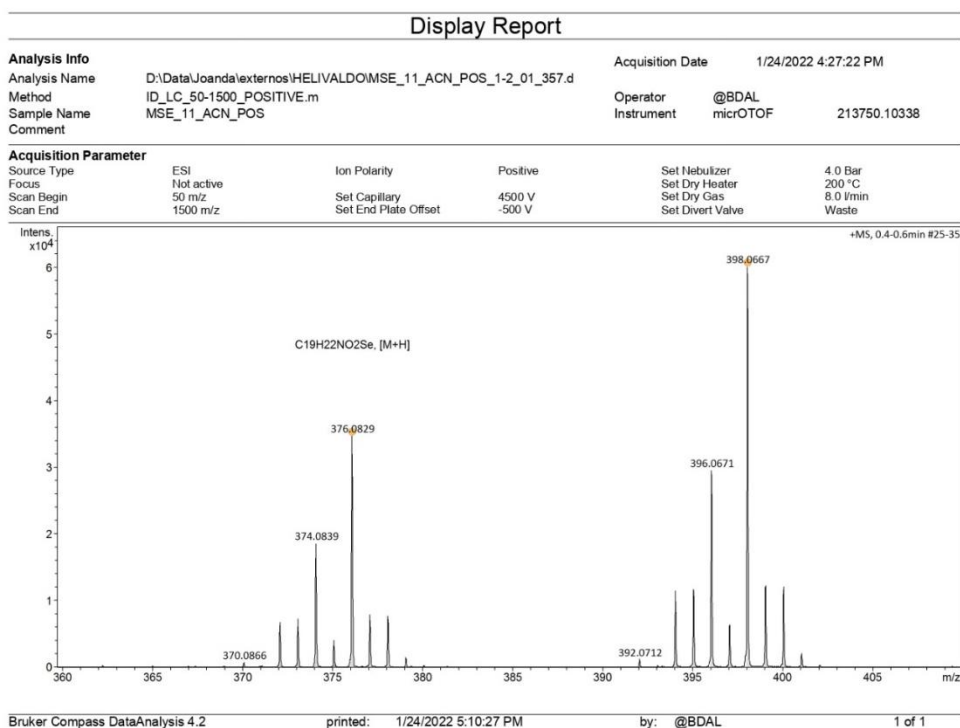


Figura 78: Espectro de Massa do composto MSe11



Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 1/24/2022 5:10:27 PM

by: @BDAL

1 of 1

Figura 79: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe11

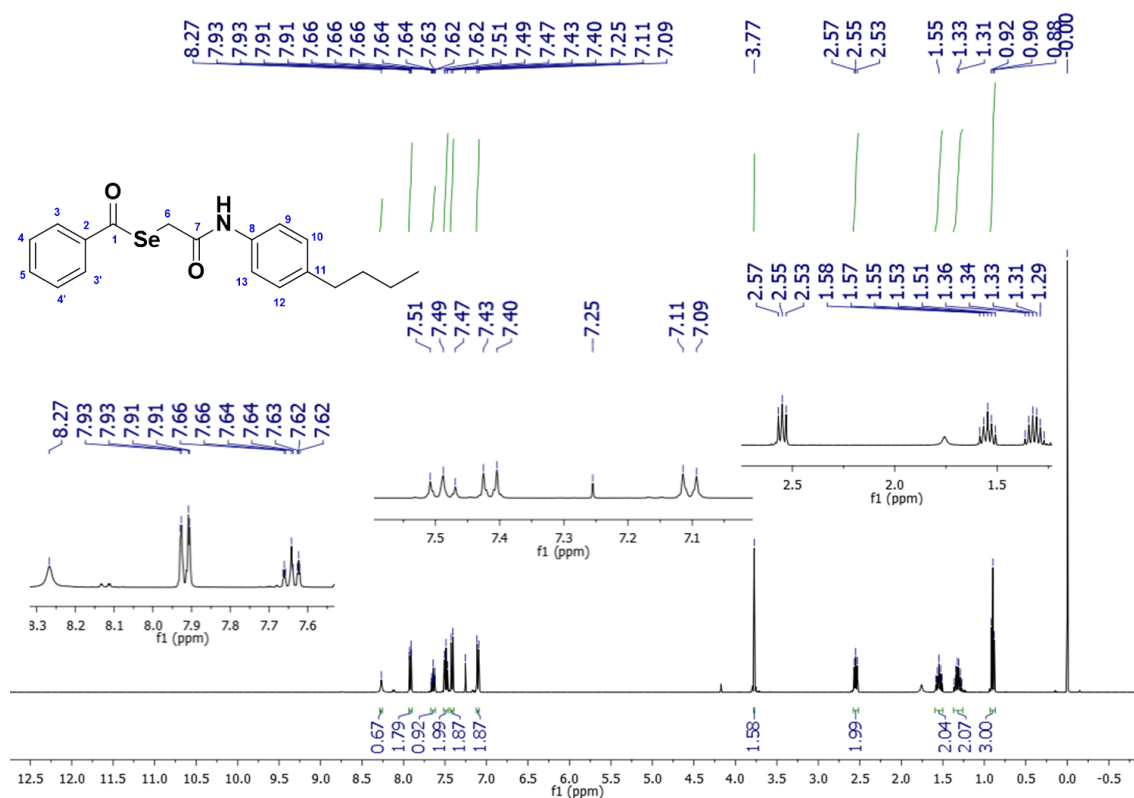


Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe11

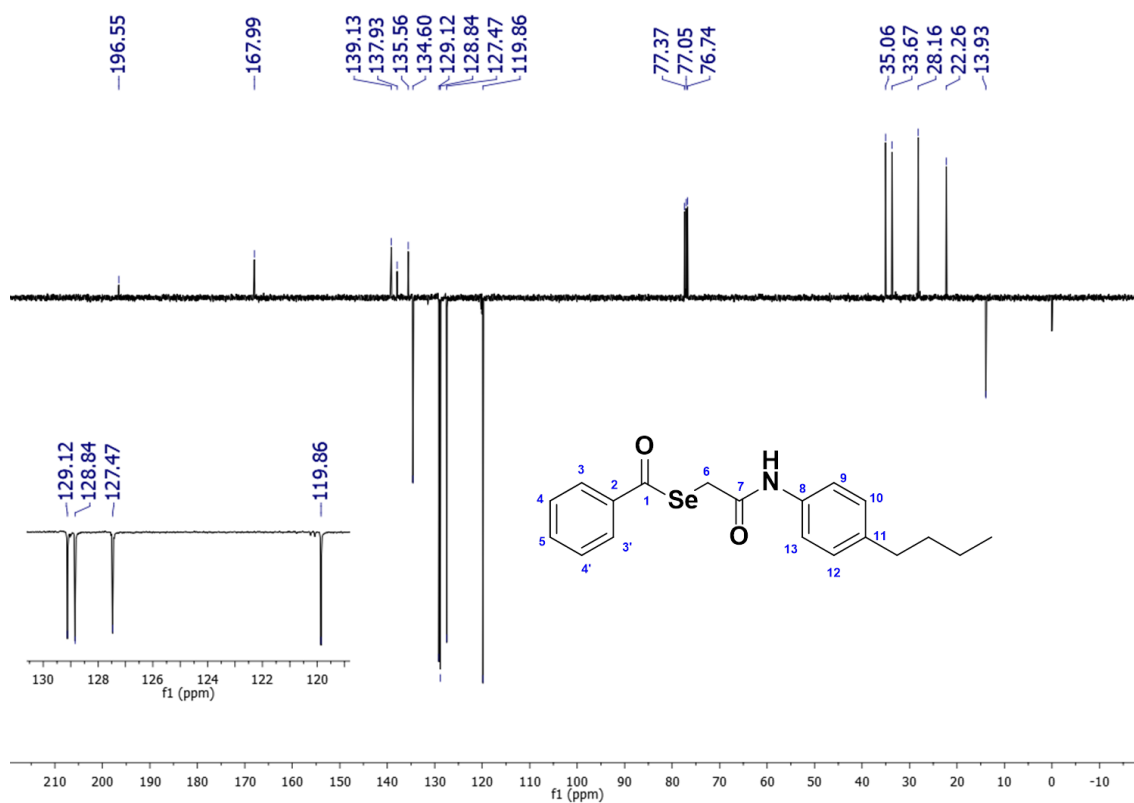


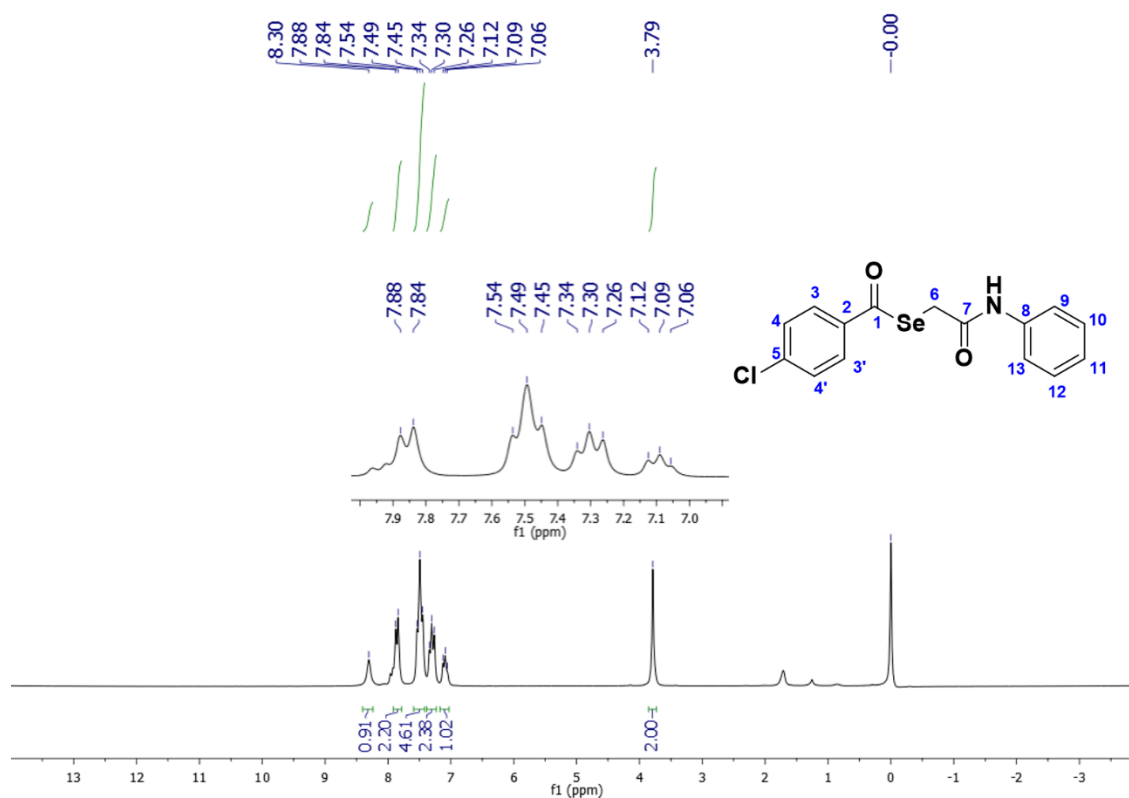
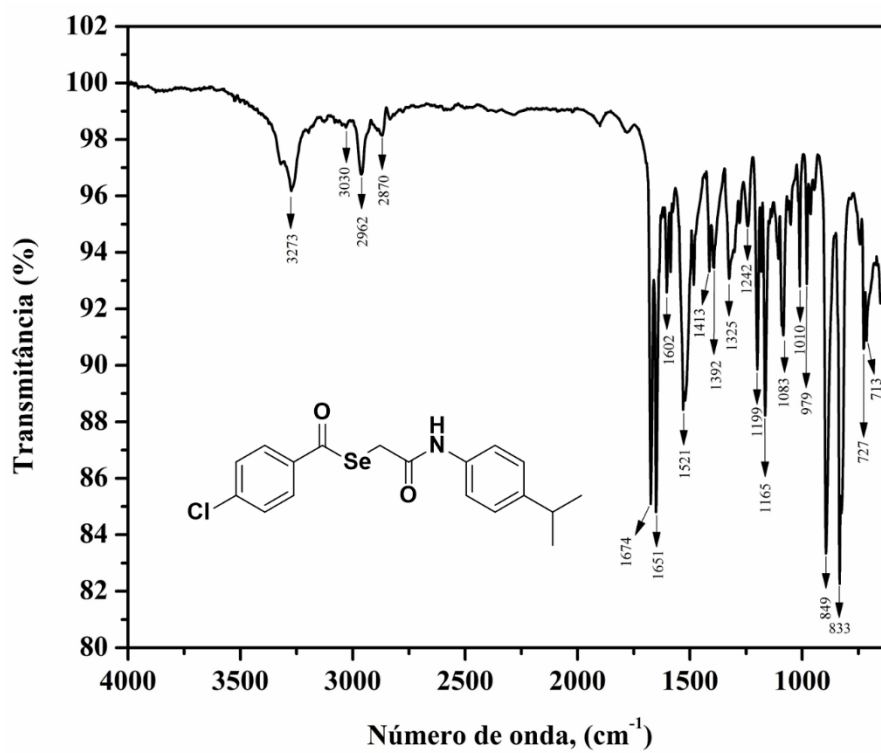
Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto MSe12**Figura 82:** Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe13

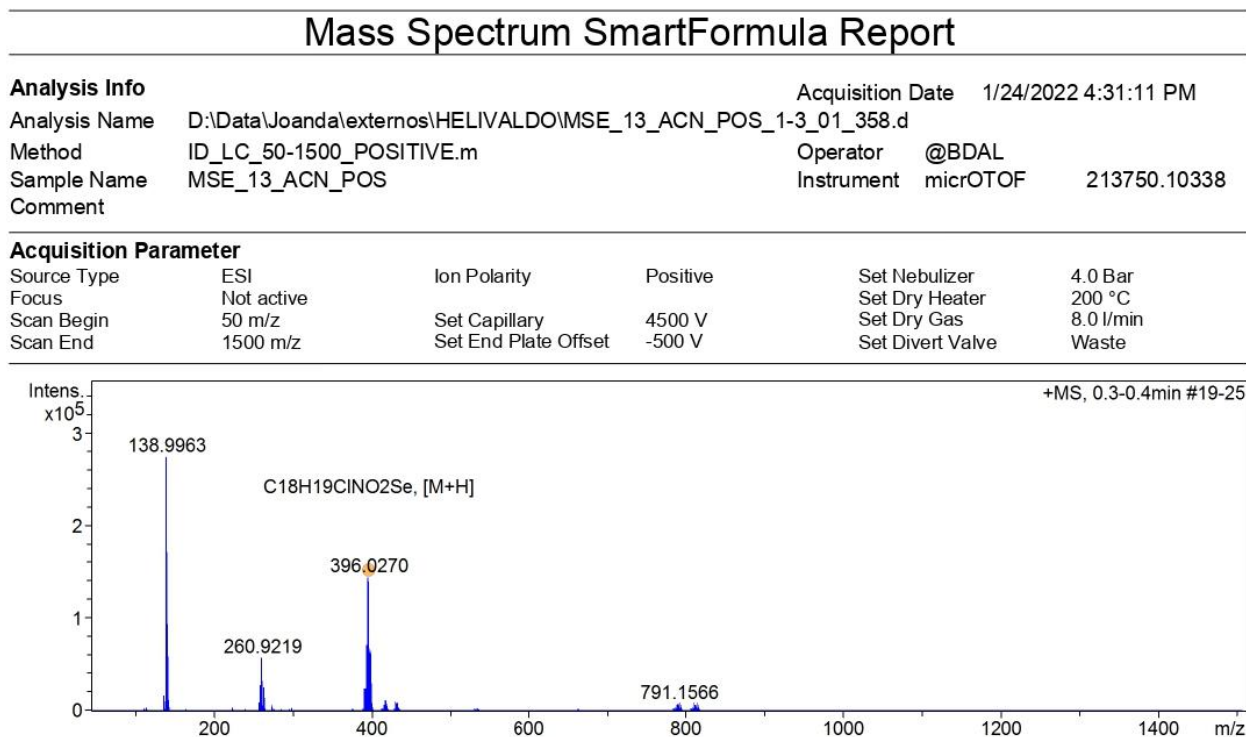
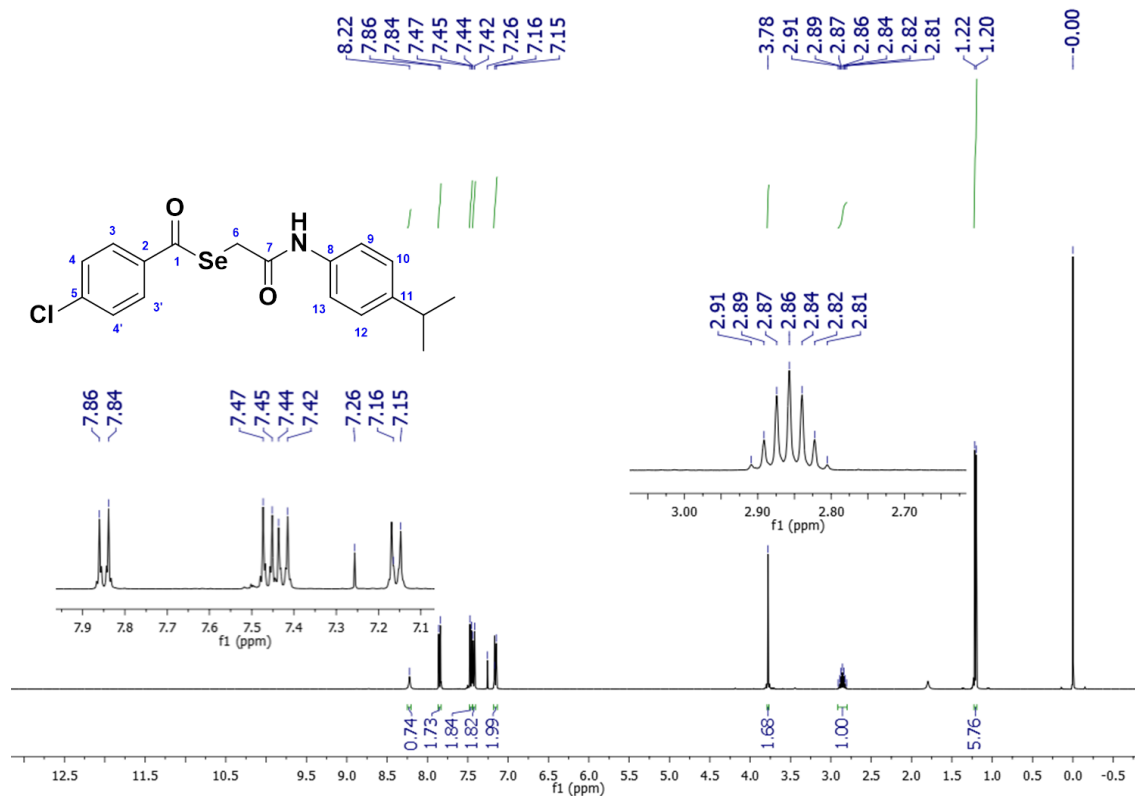
Figura 83: Espectro de Massa do composto MSe13**Figura 84:** Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto MSe13

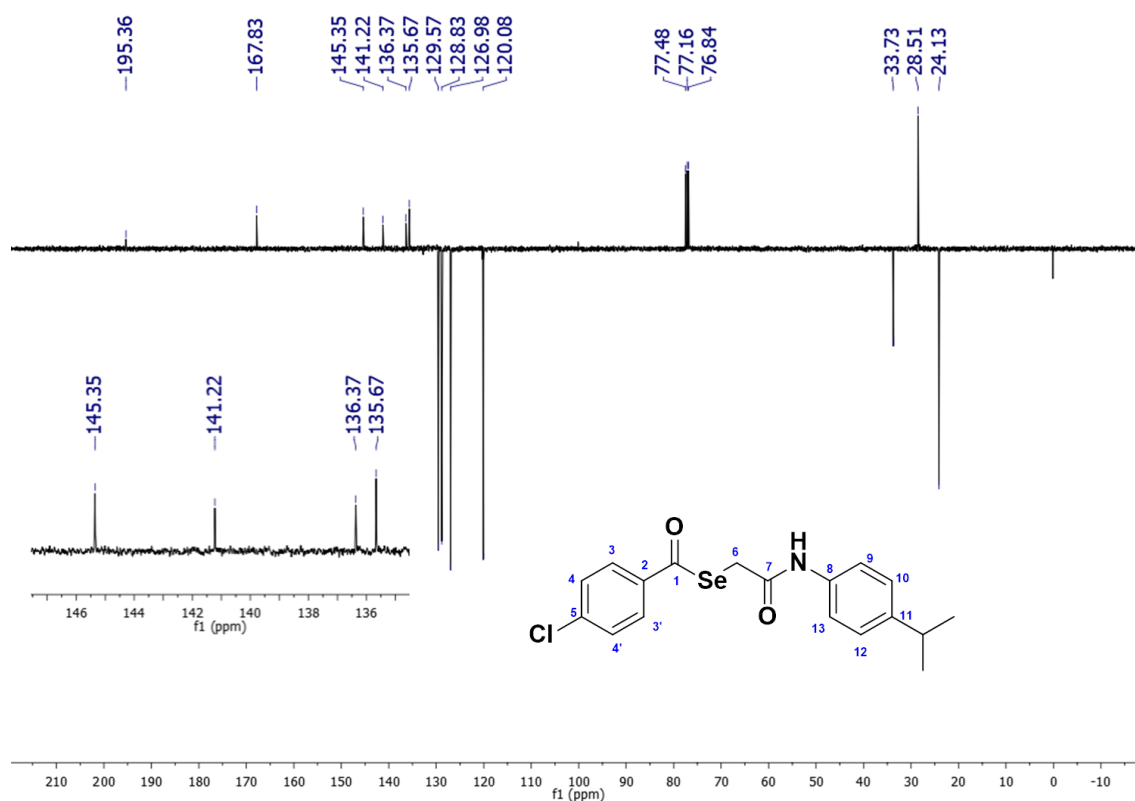
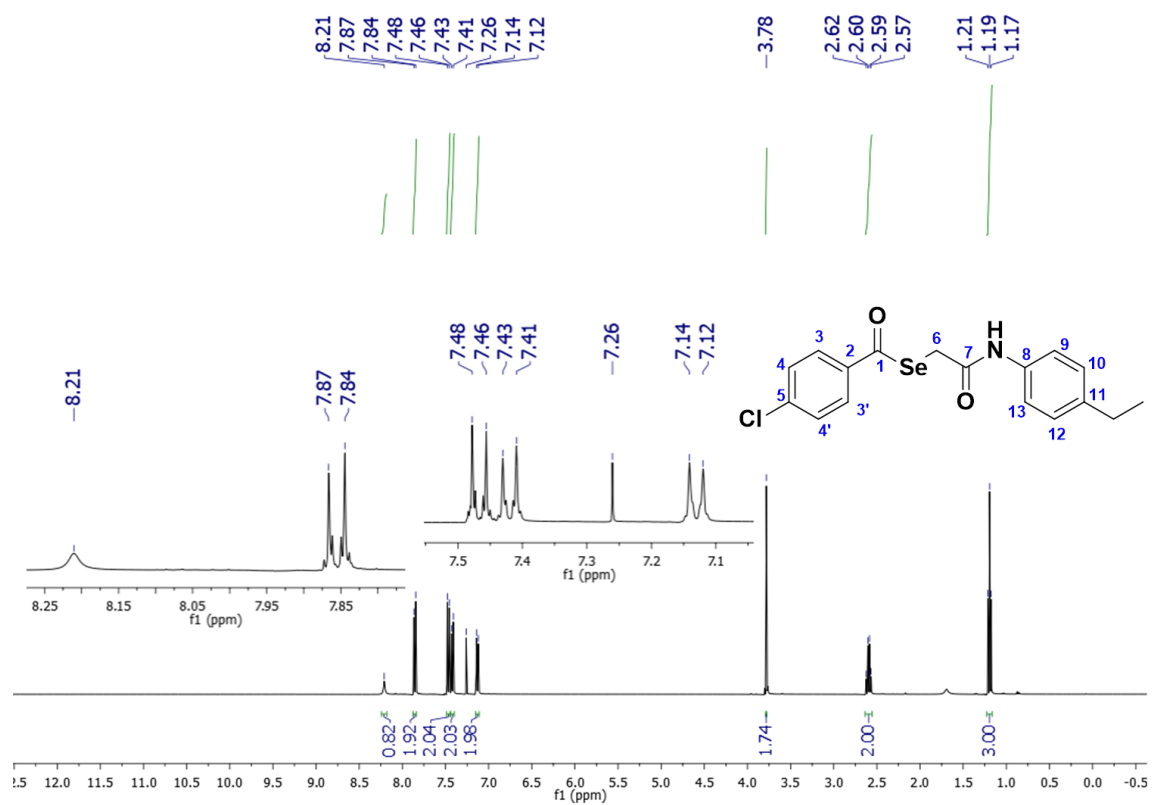
Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe13**Figura 86:** Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe14

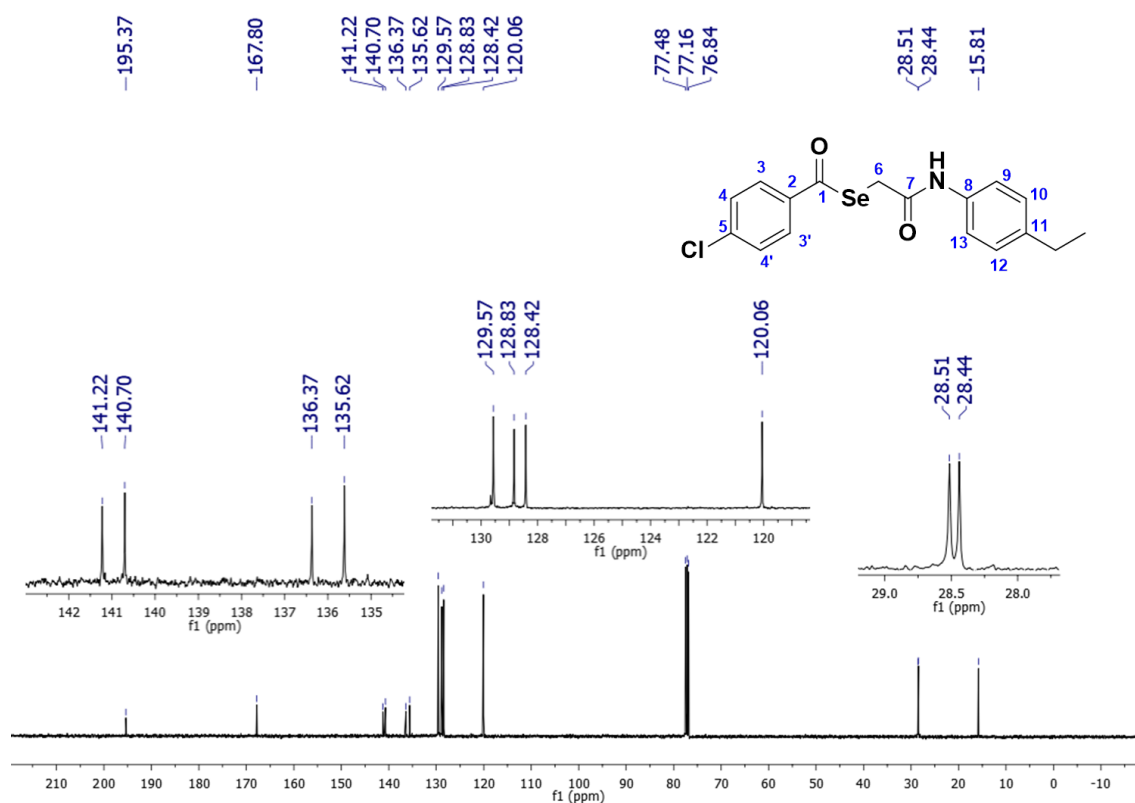
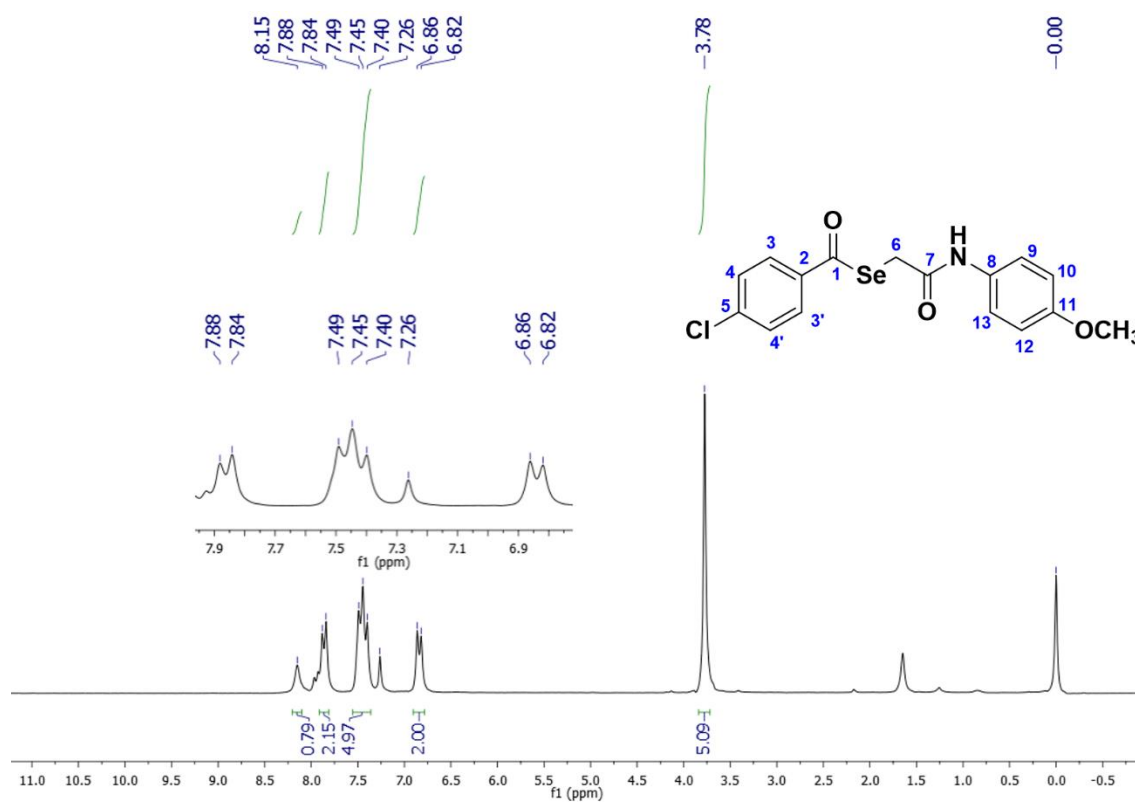
Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe14**Figura 88:** Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto MSe15

Figura 89: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe16

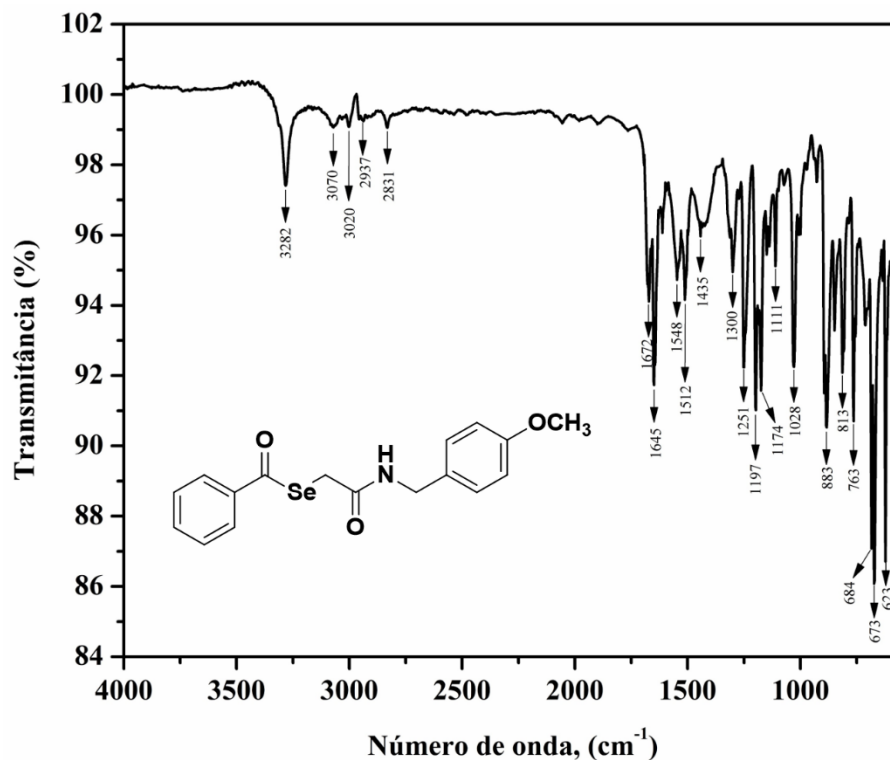


Figura 90: Espectro de Massa do composto MSe16

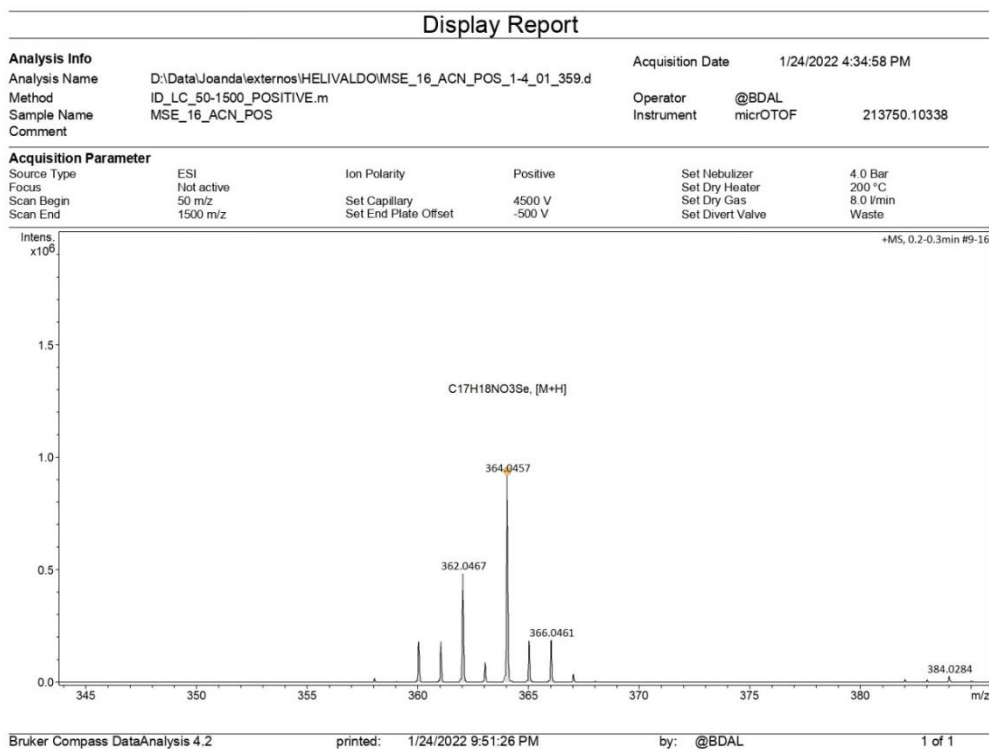


Figura 91: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe16

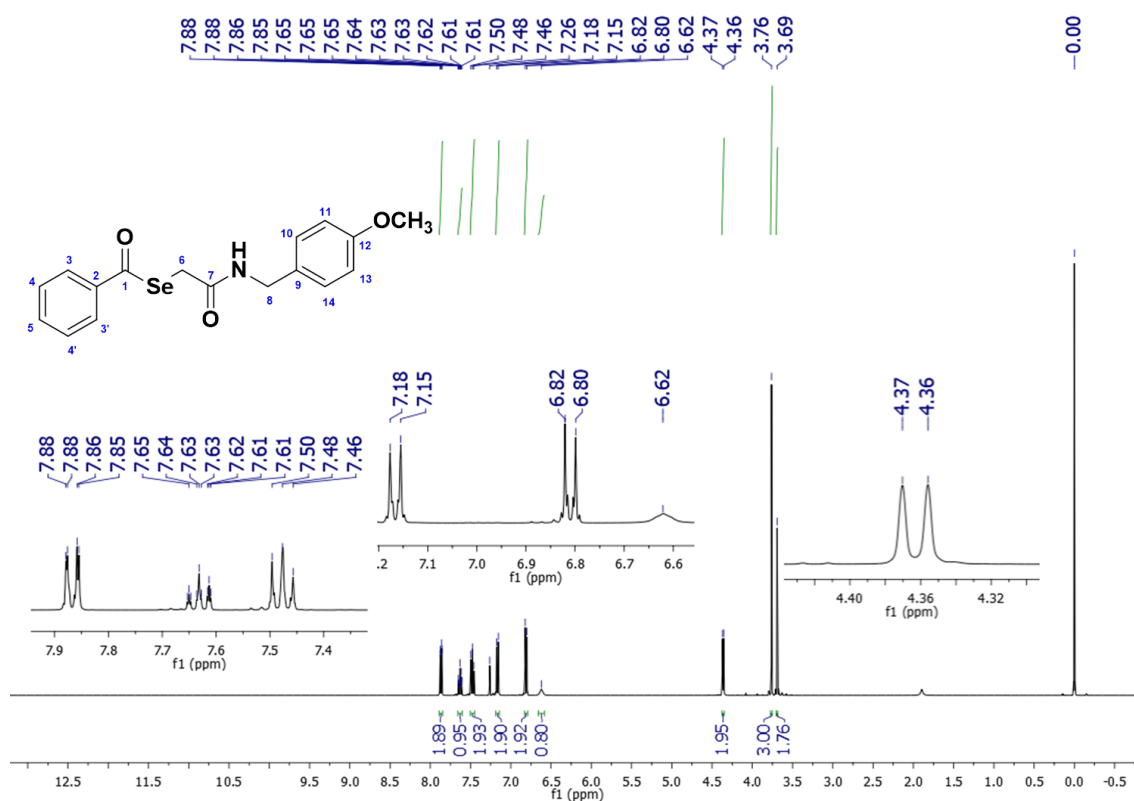


Figura 92: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe16

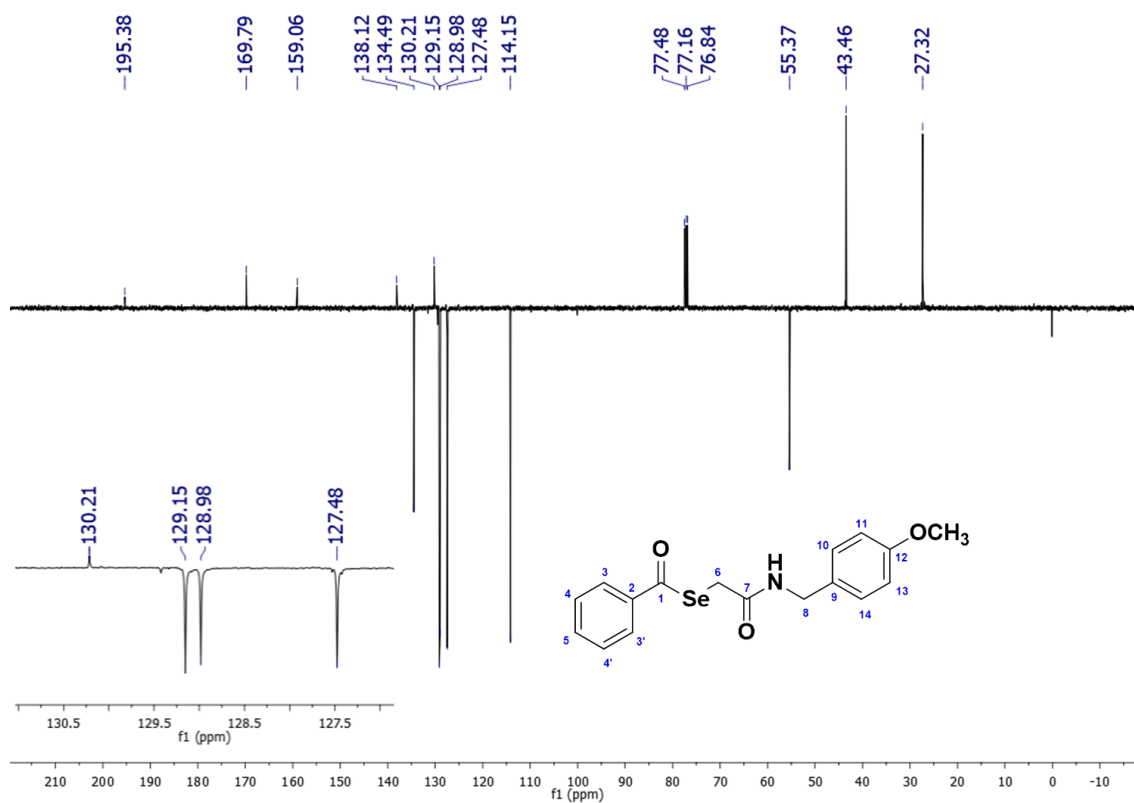


Figura 93: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe17

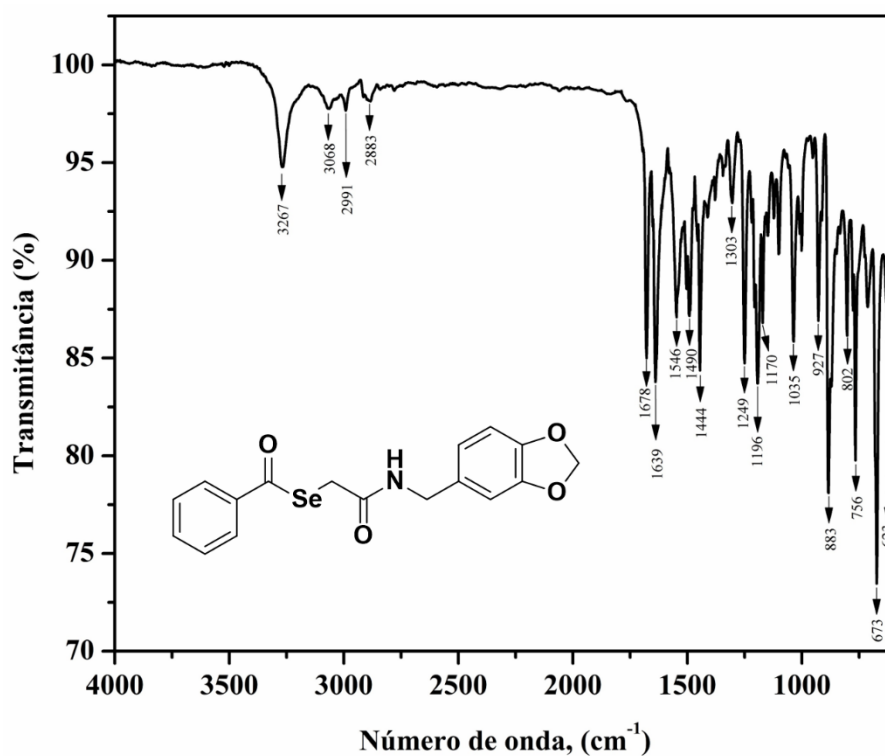


Figura 94: Espectro de Massa do composto MSe17

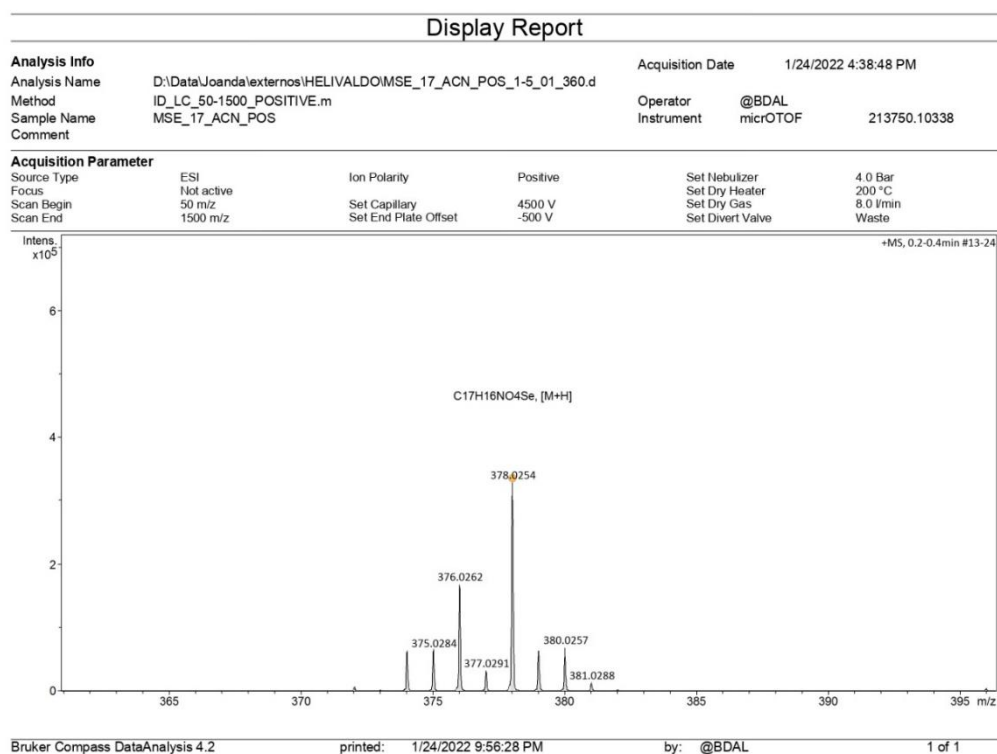


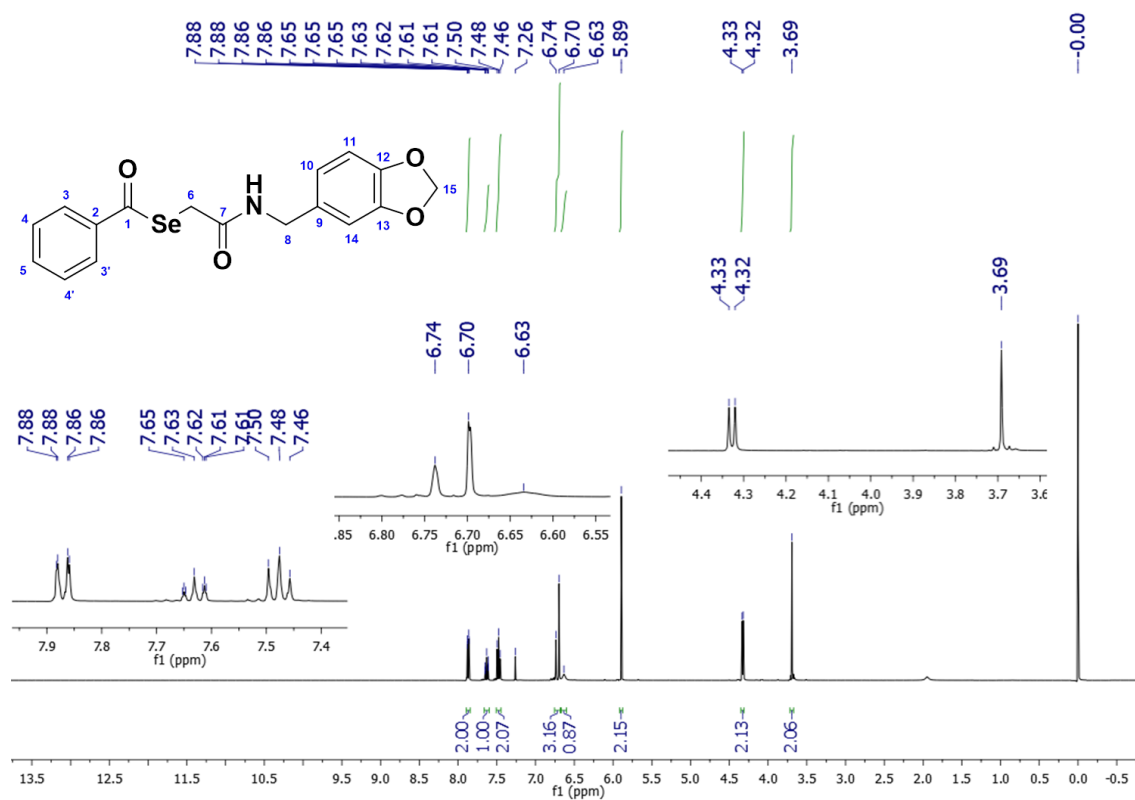
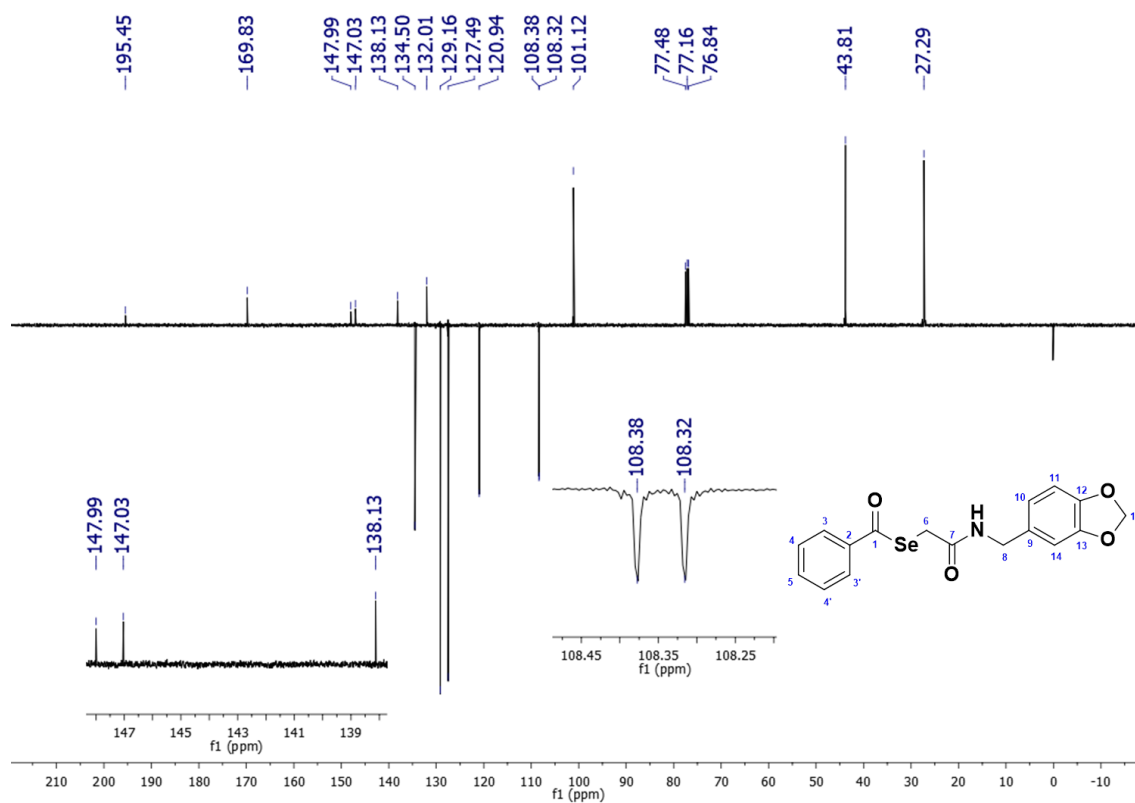
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe17**Figura 96:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe17

Figura 97: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe18

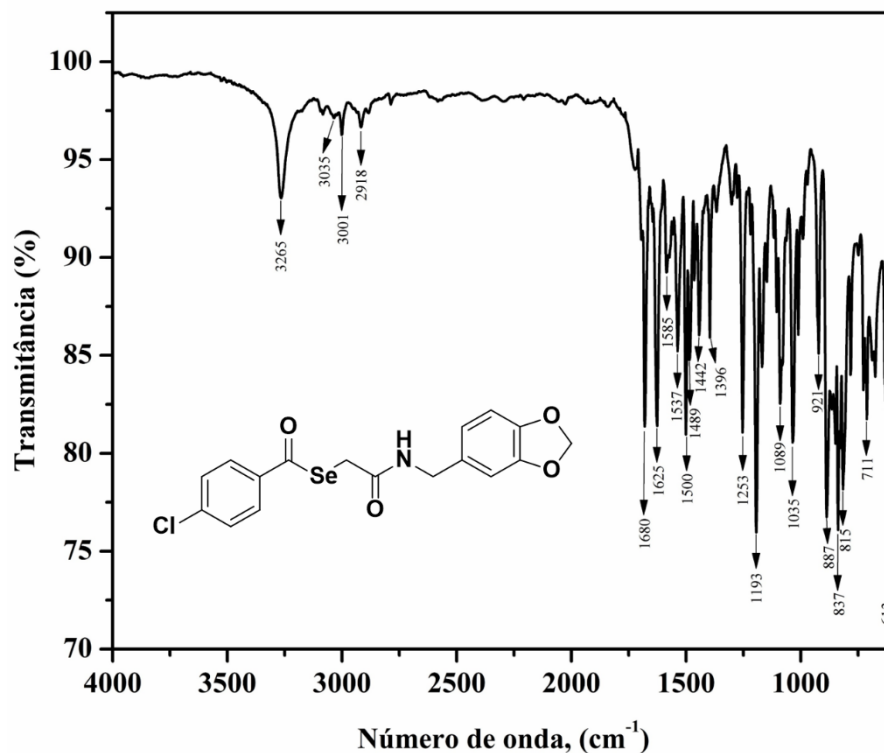
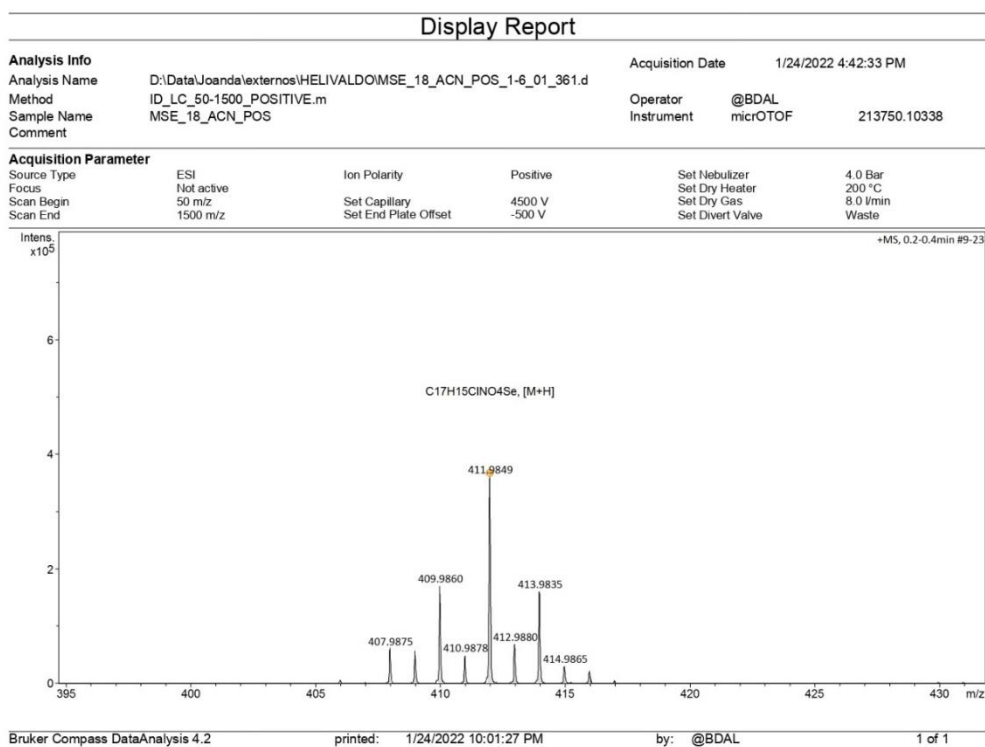


Figura 98: Espectro de Massa do composto MSe18



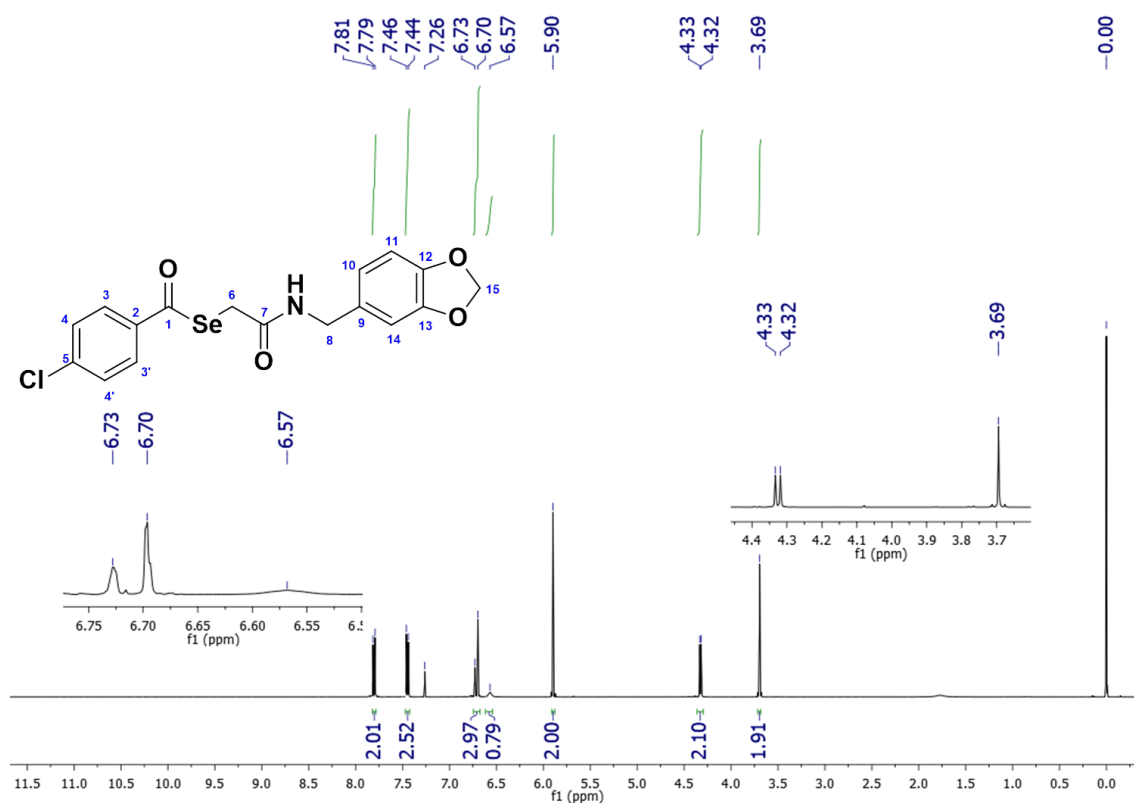


Figura 100: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe18

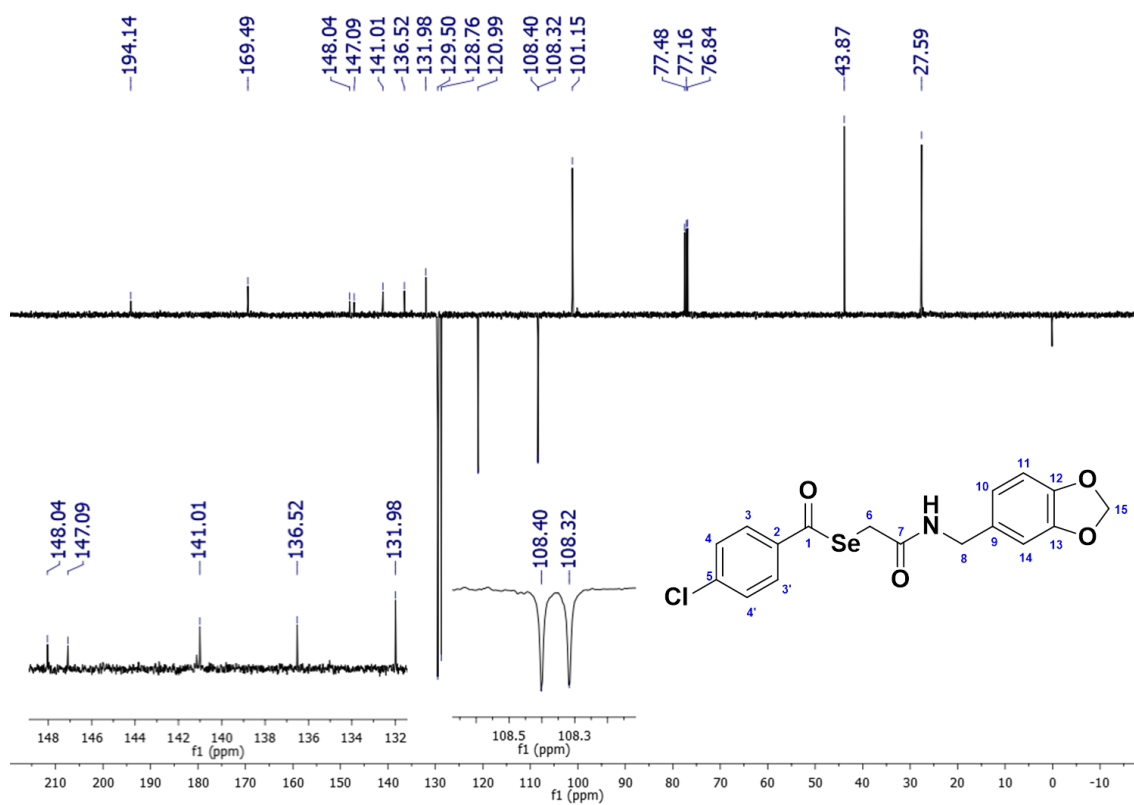


Figura 101: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe19

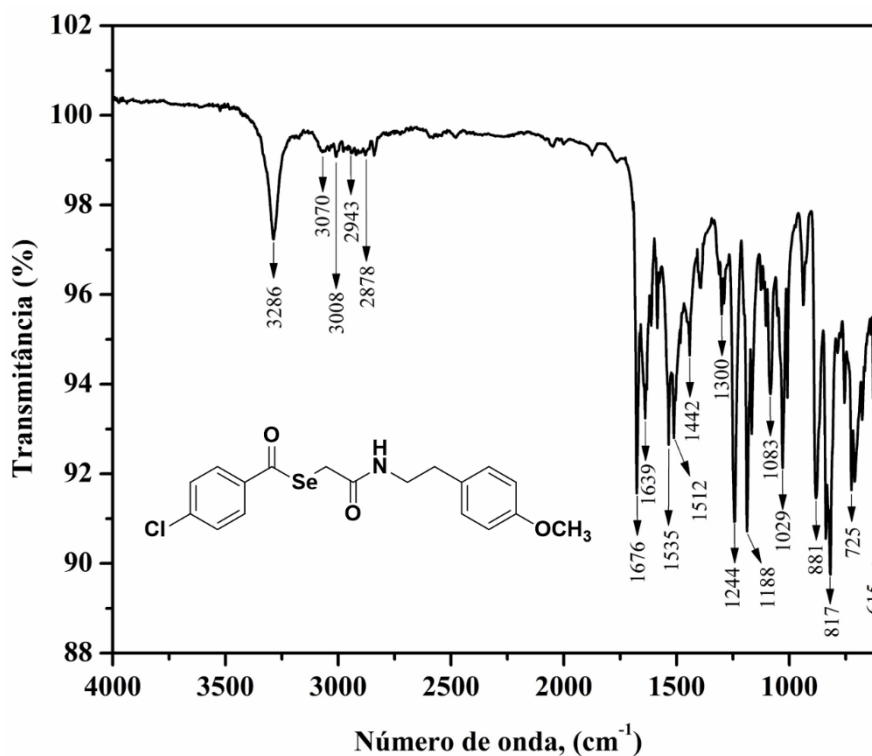


Figura 102: Espectro de Massa do composto MSe19

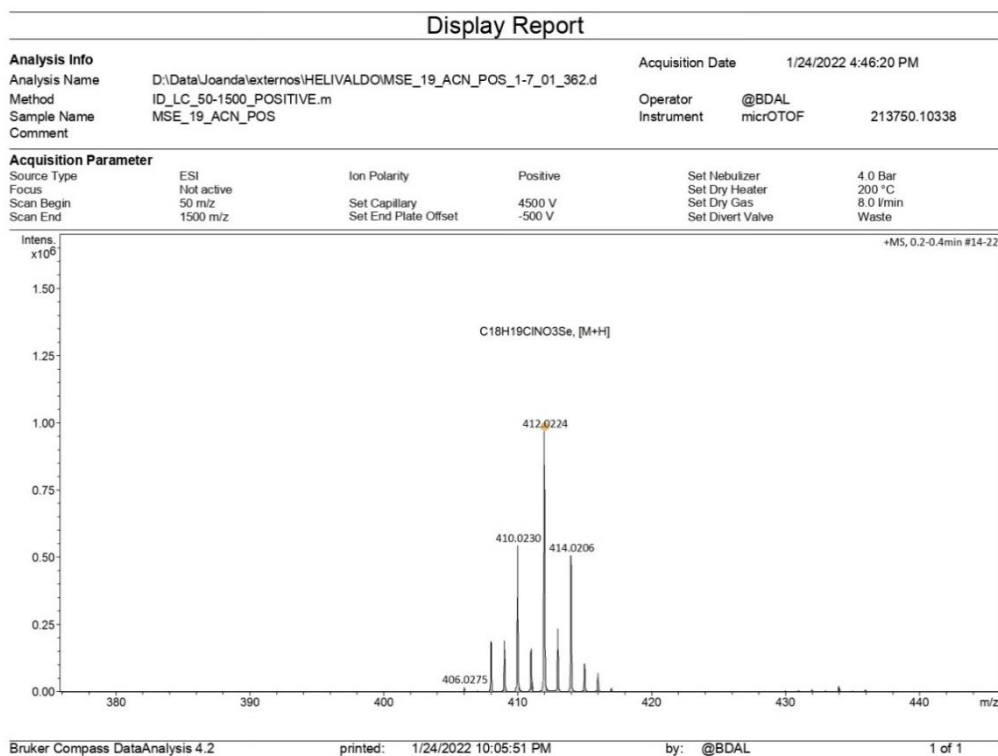


Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe19

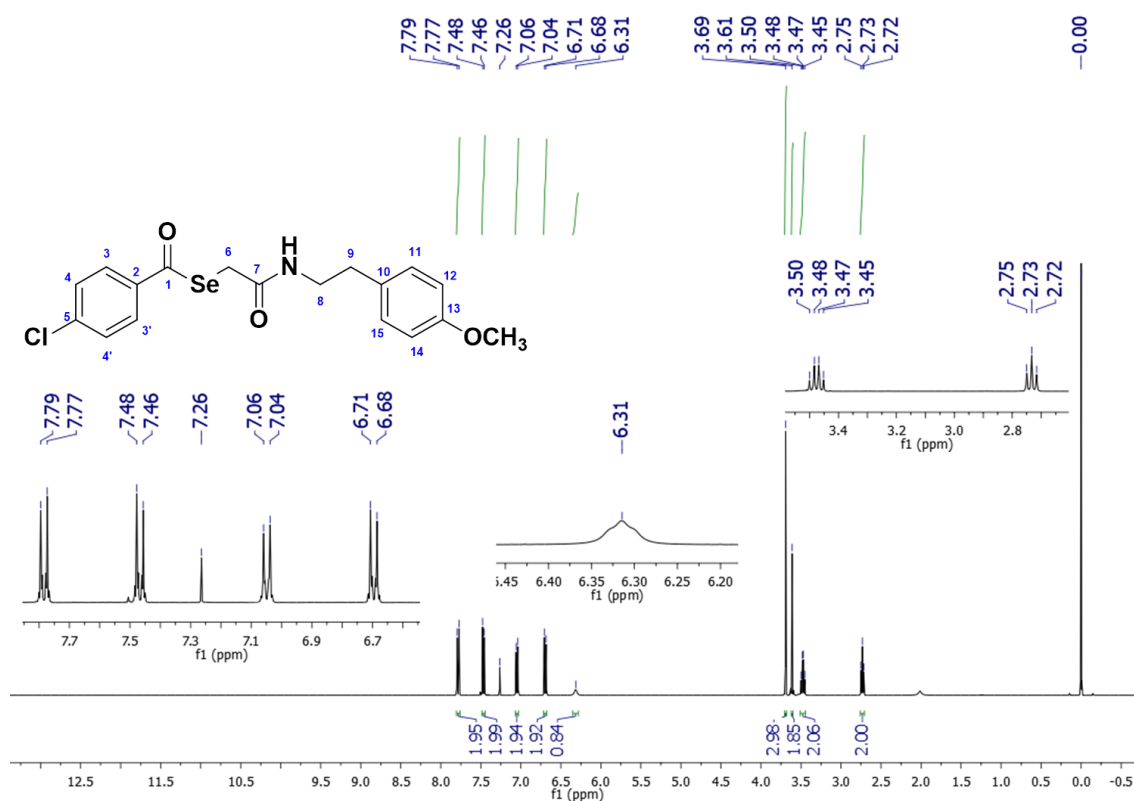


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe19

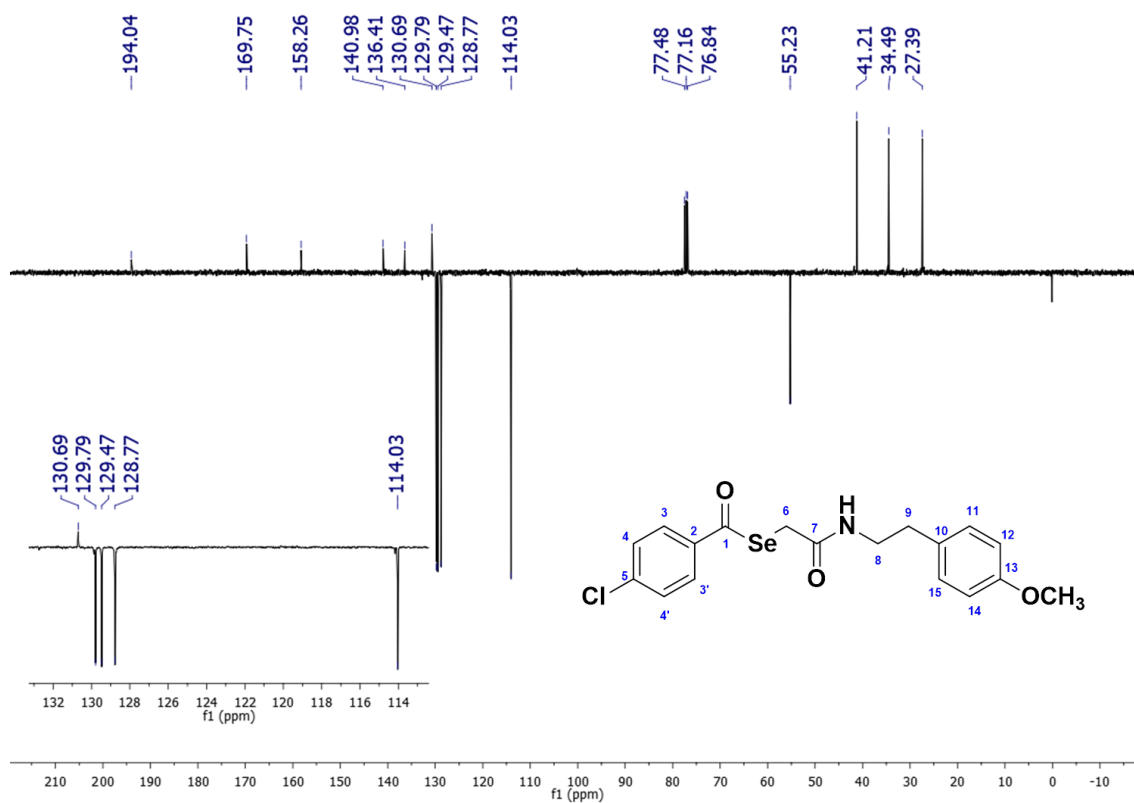


Figura 105: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe20

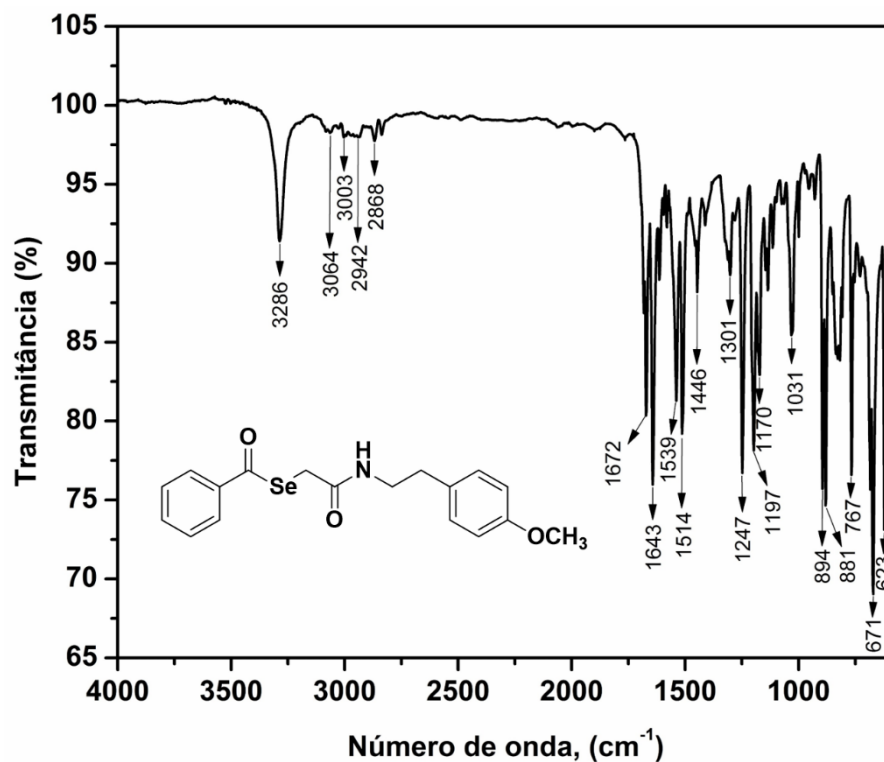


Figura 106: Espectro de Massa do composto MSe20

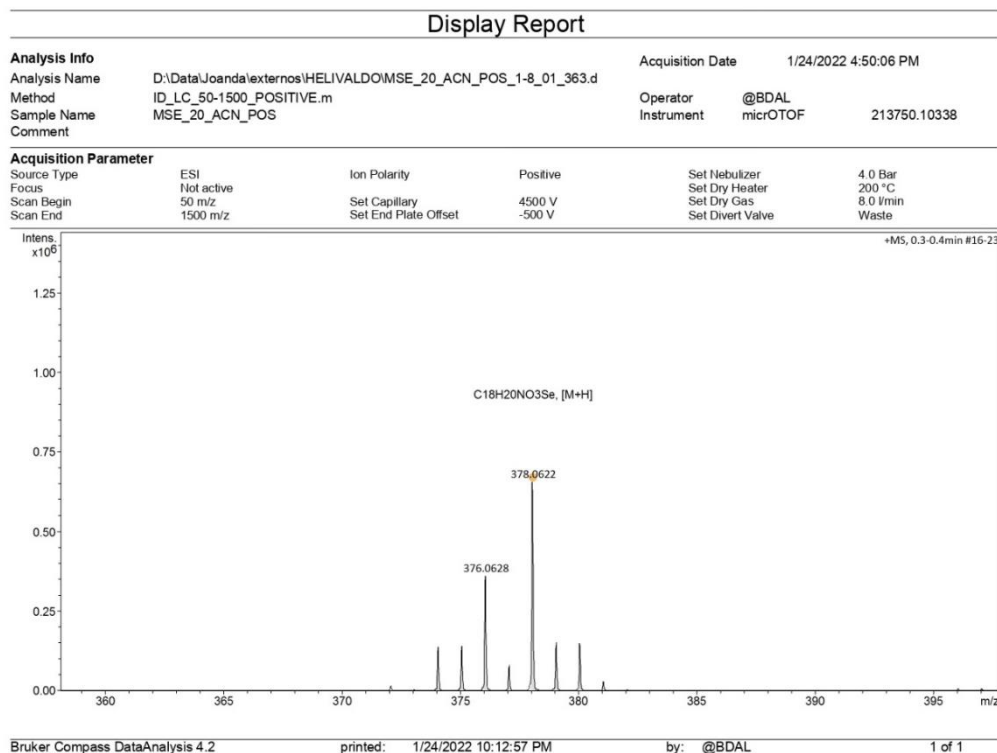


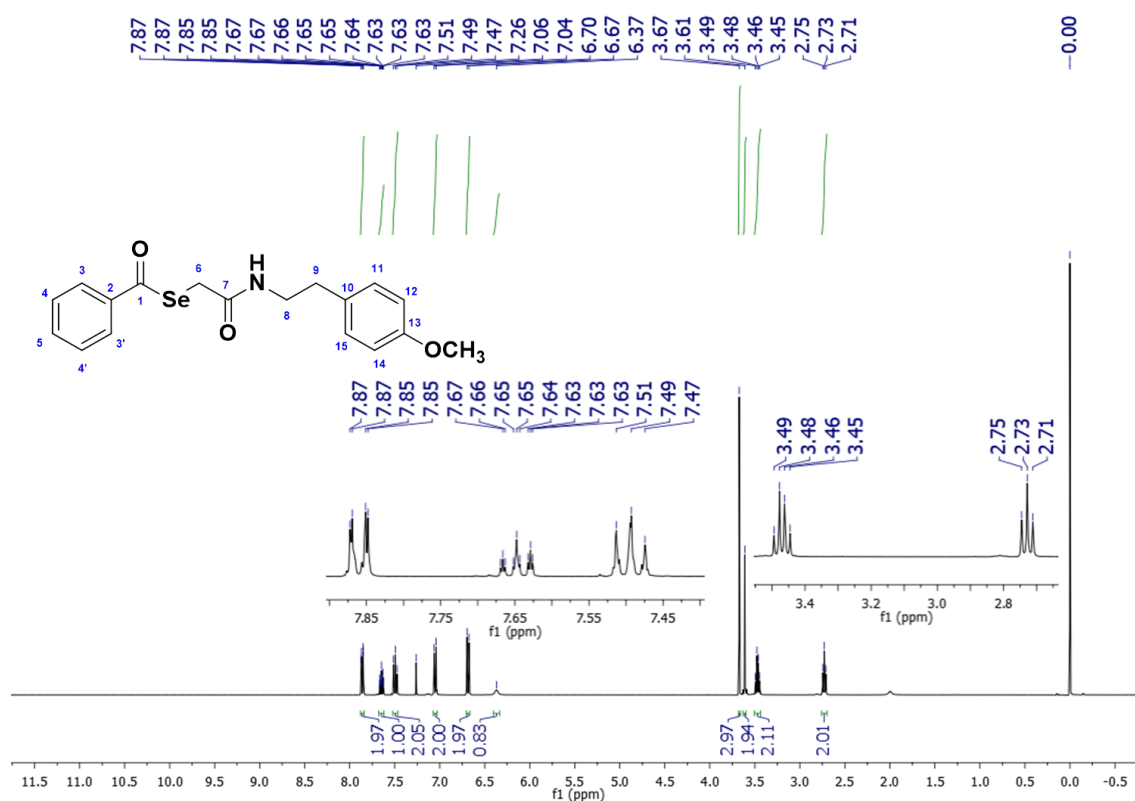
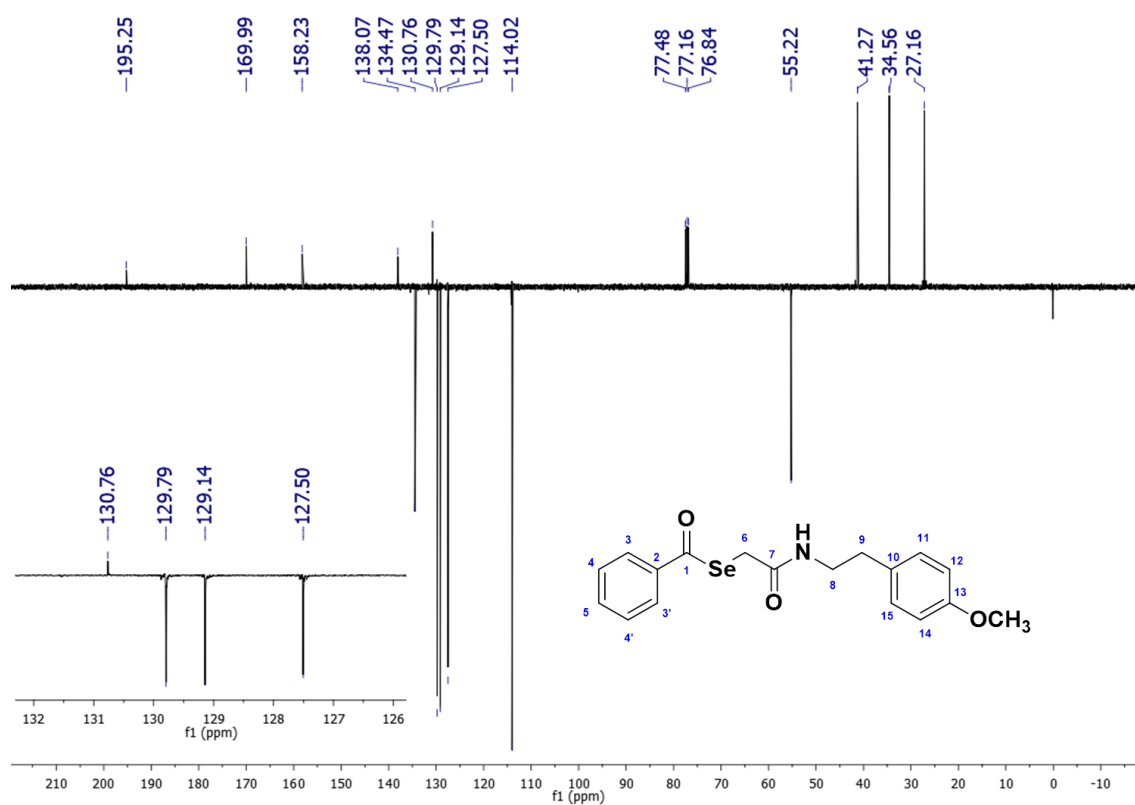
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe20**Figura 108:** Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe20

Figura 109: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe21

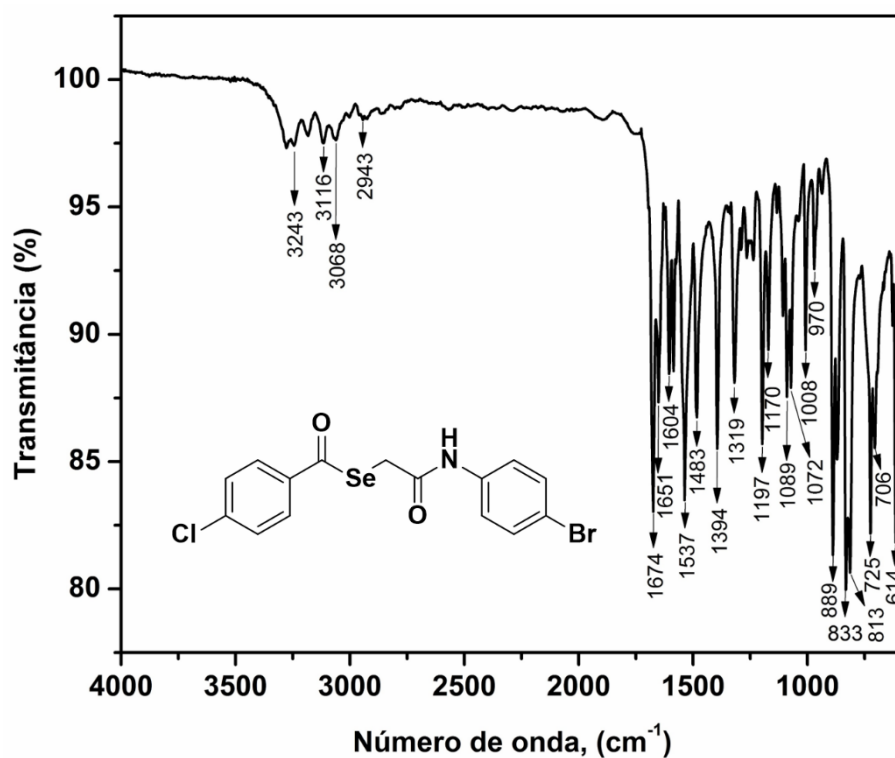


Figura 110: Espectro de Massa do composto MSe21

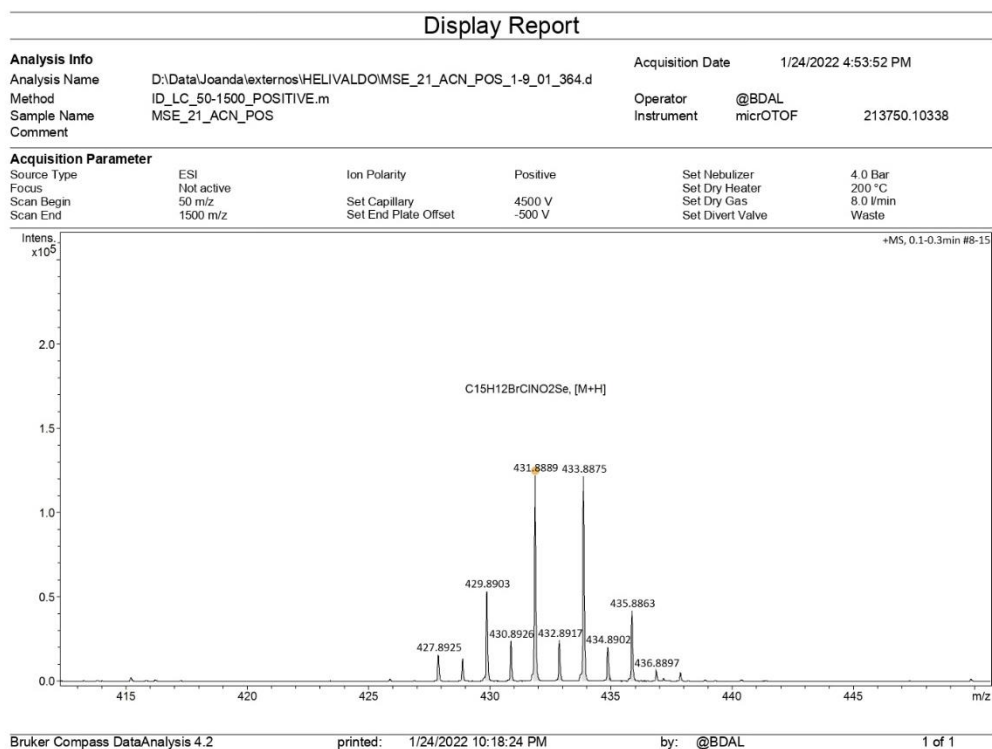


Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe21

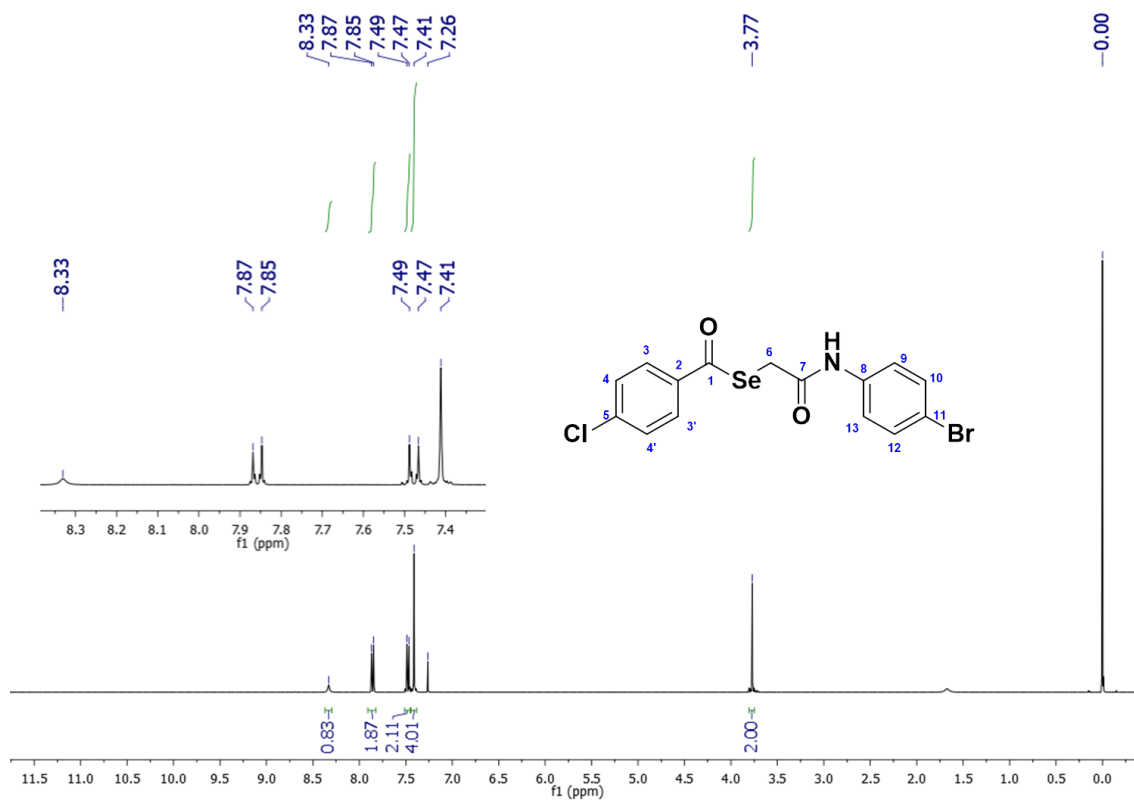


Figura 112: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe21

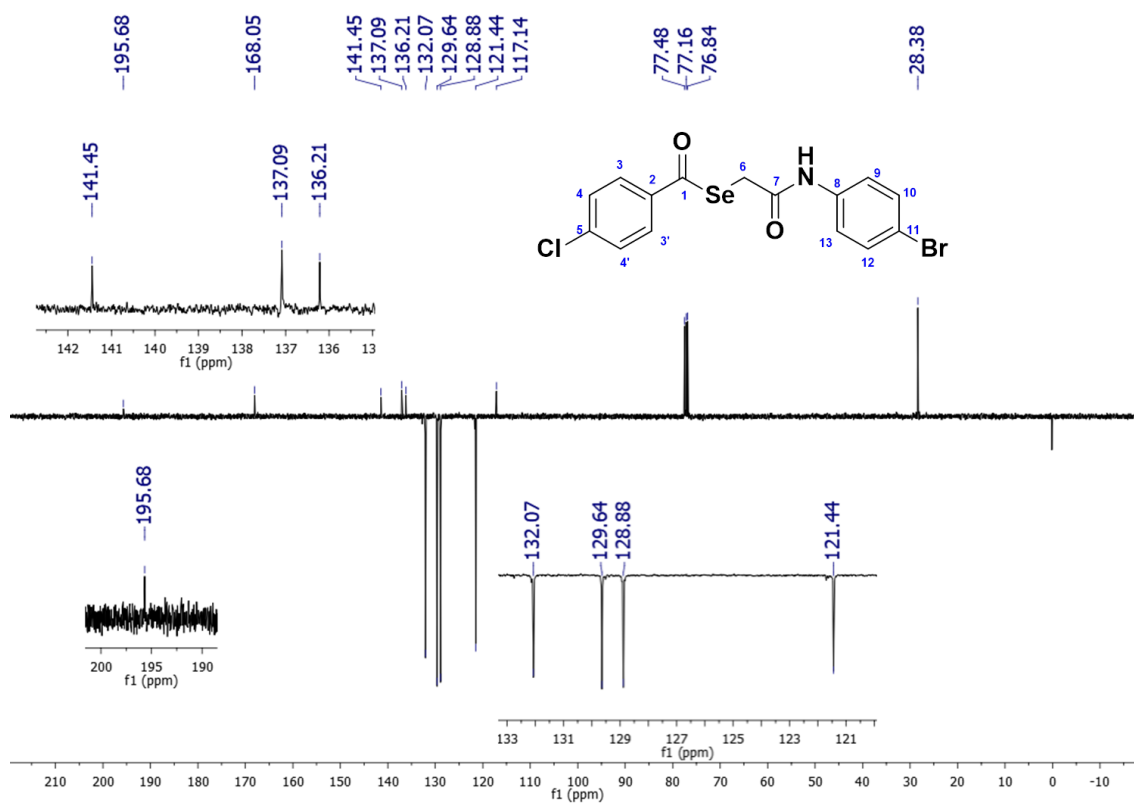


Figura 113: Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe22

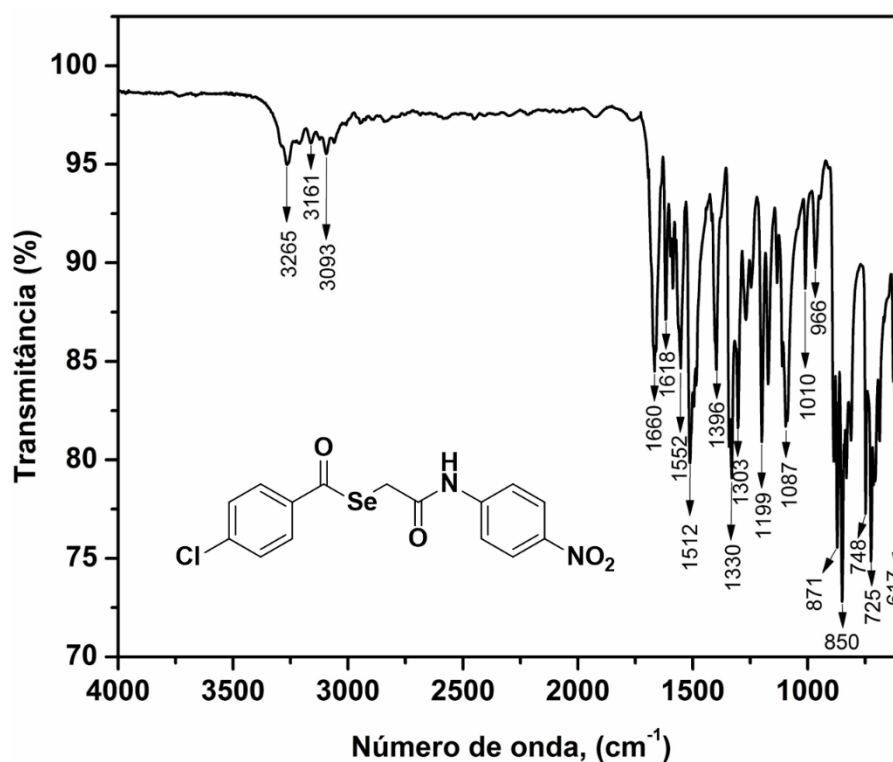
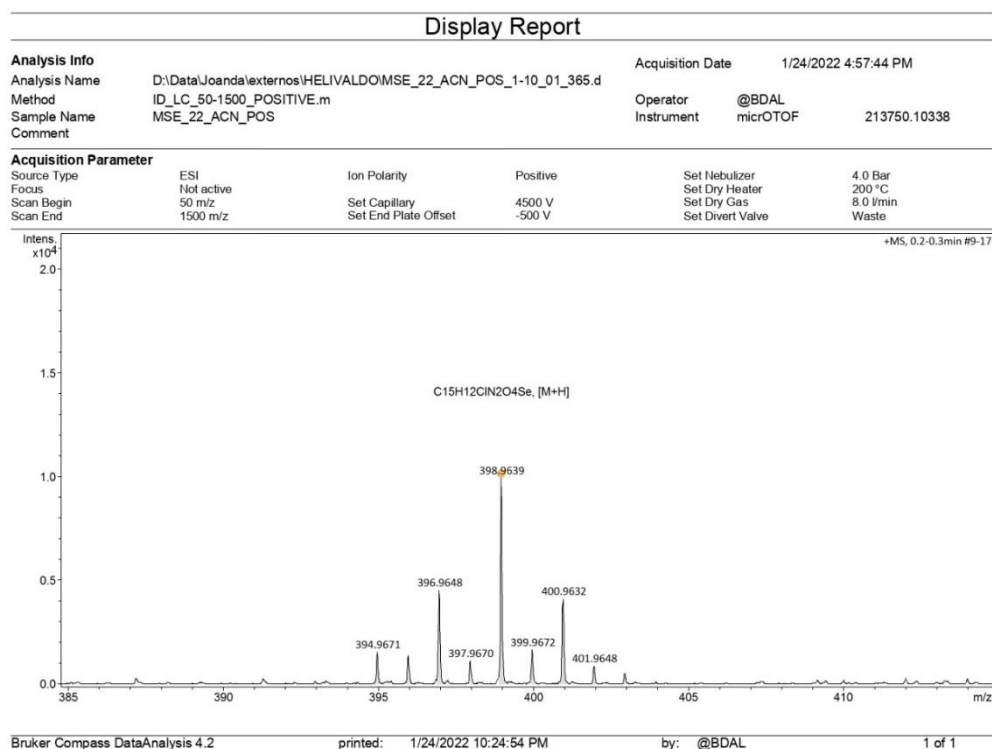


Figura 114: Espectro de Massa do composto MSe22



Bruker Compass DataAnalysis 4.2

printed: 1/24/2022 10:24:54 PM

by: @BDAL

1 of 1

Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto MSe22

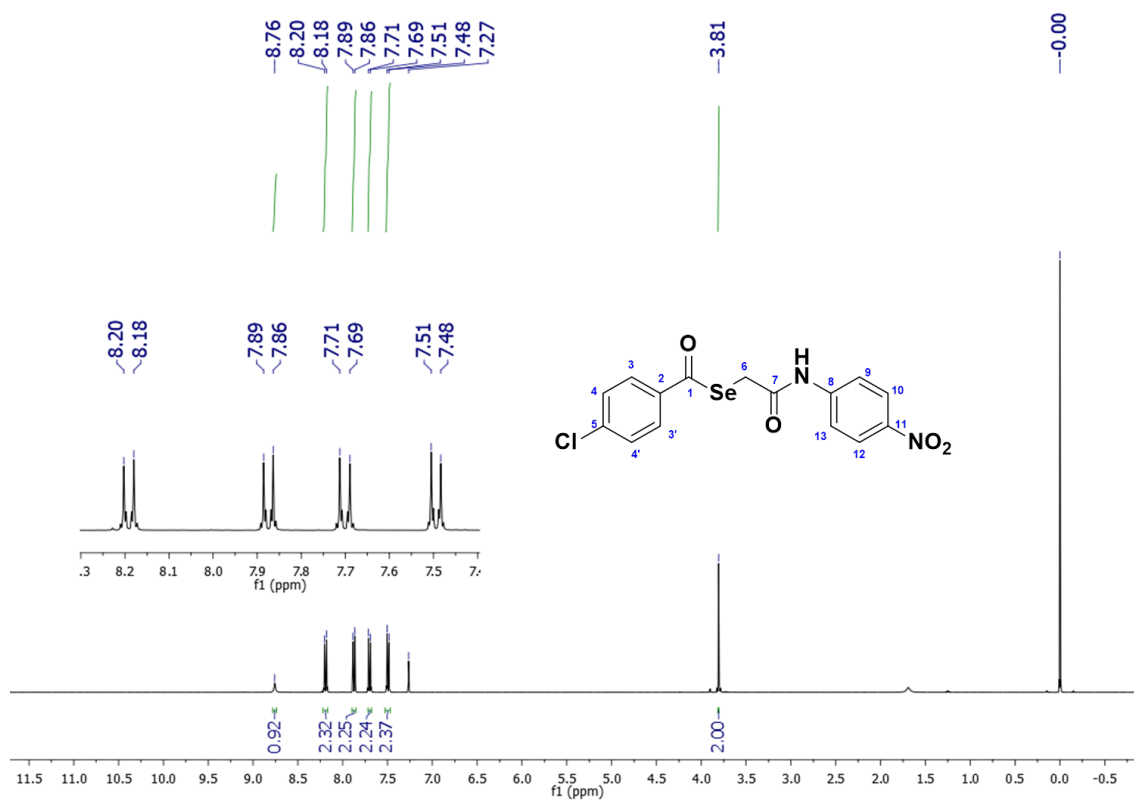


Figura 116: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe22

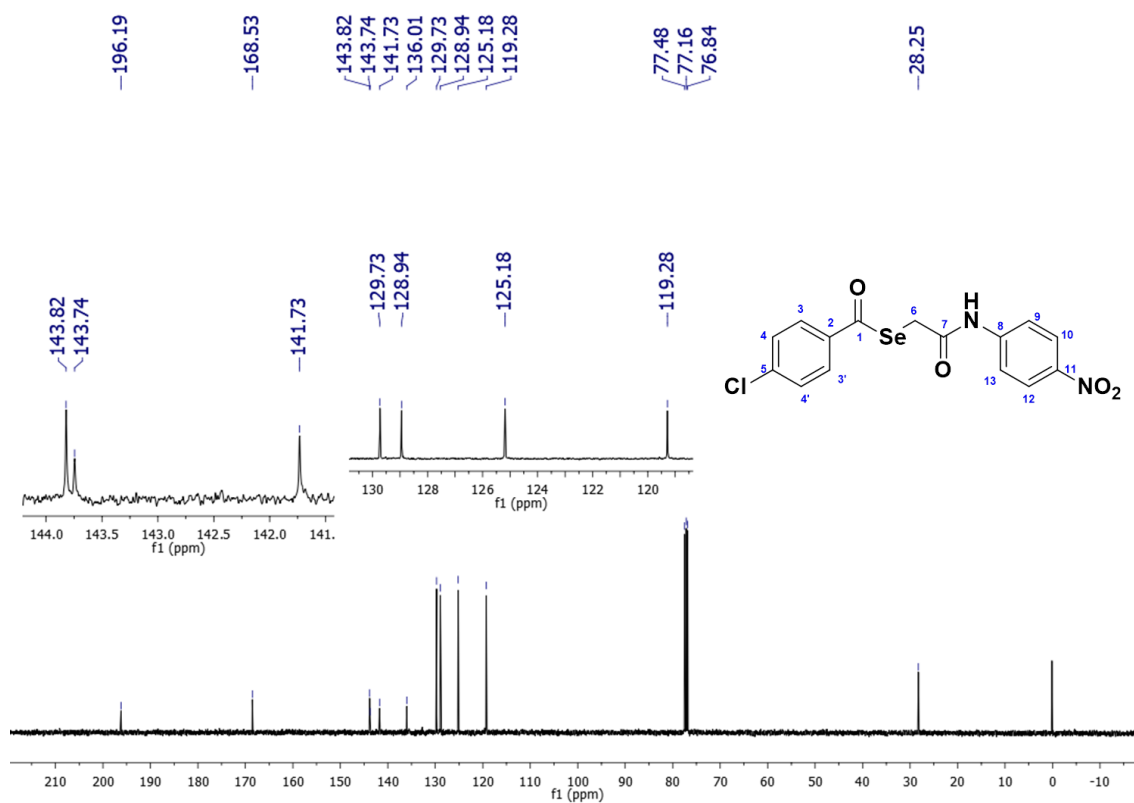


Figura 117: Espectro de Massa do composto MSe23

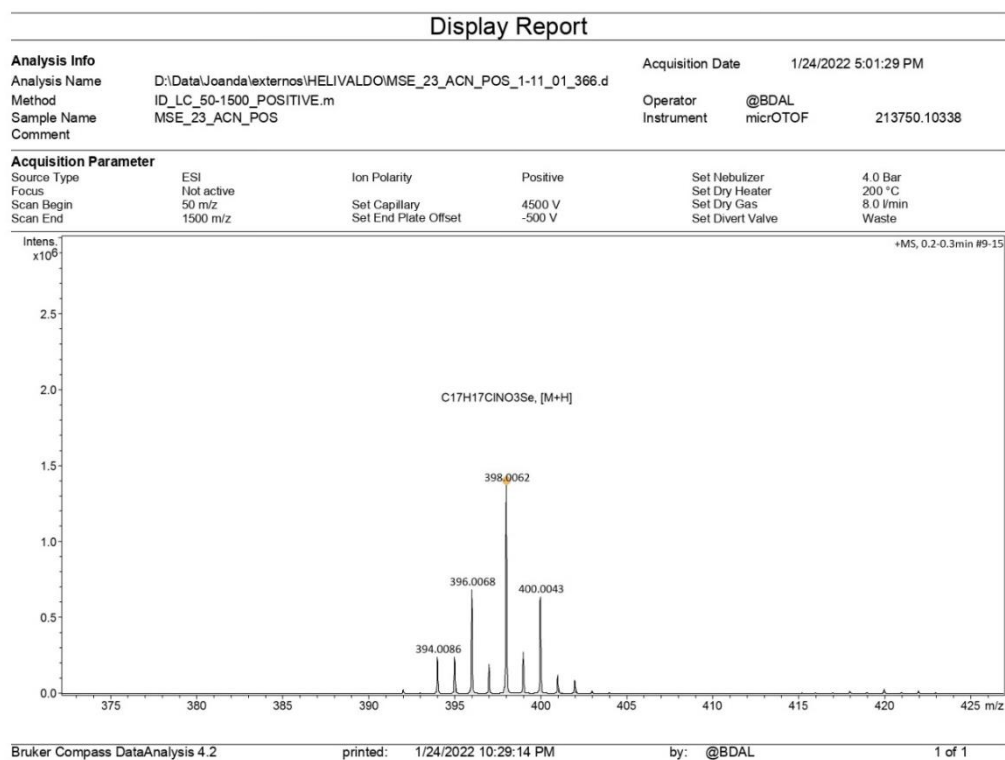
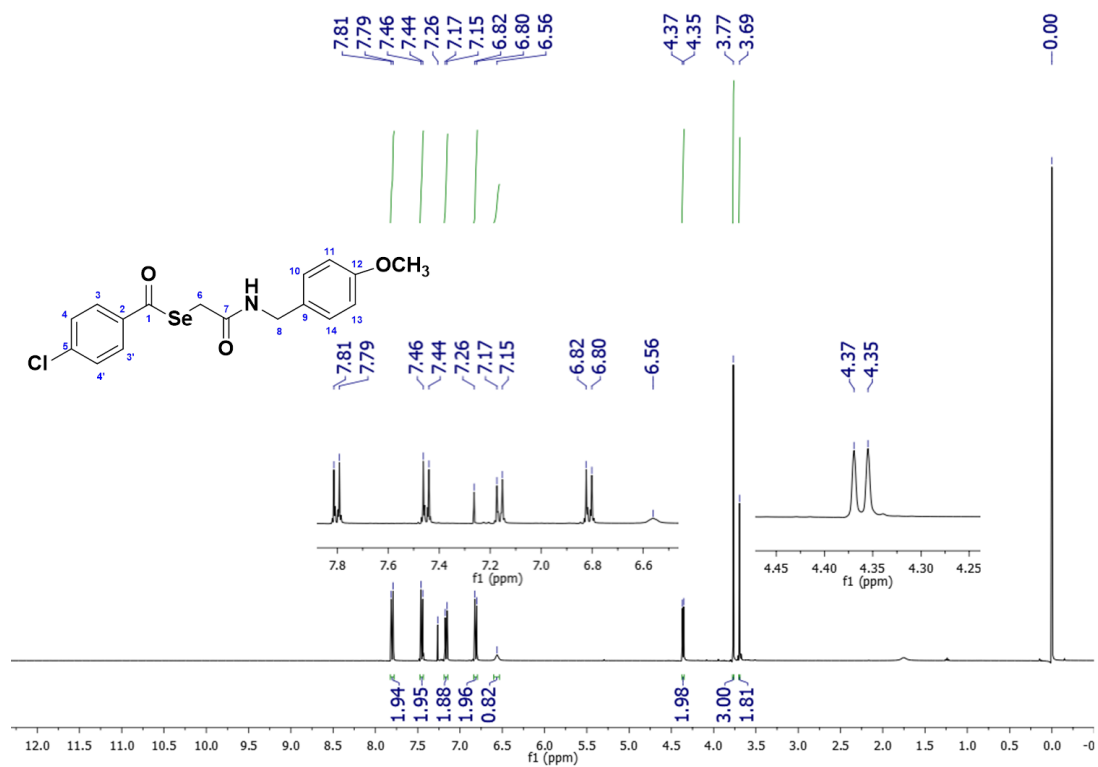
Figura 118: Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto MSe23

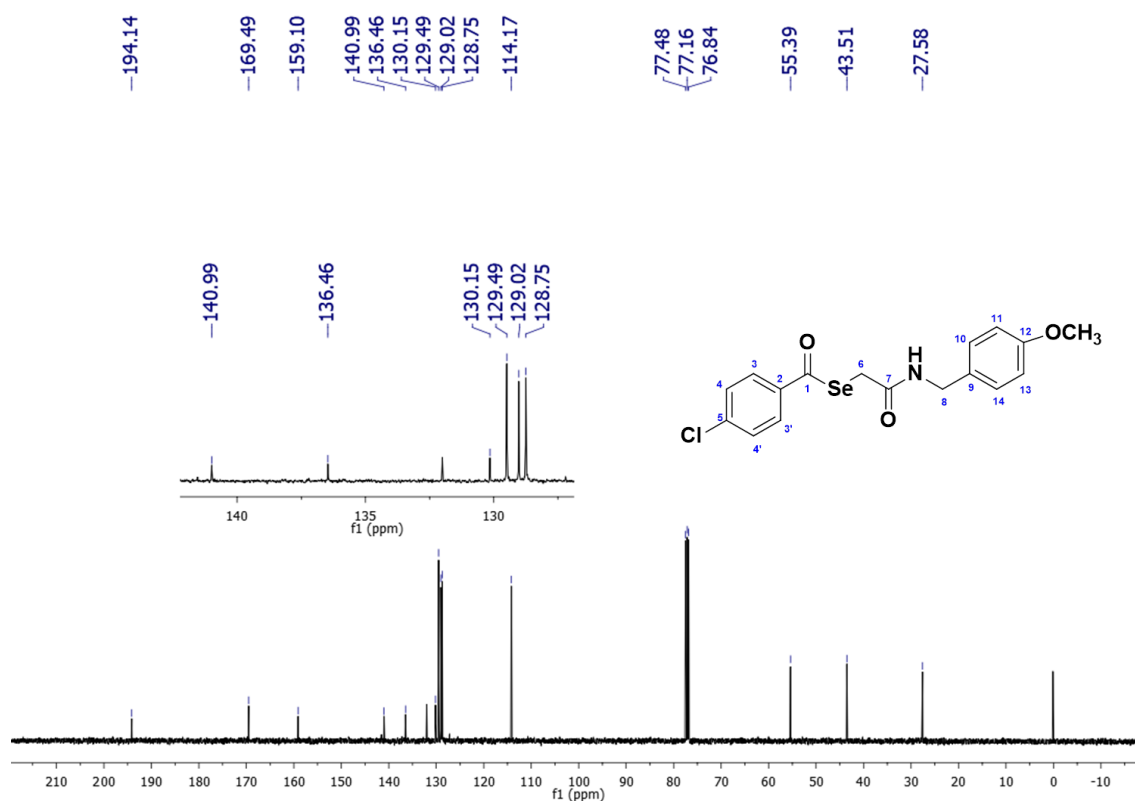
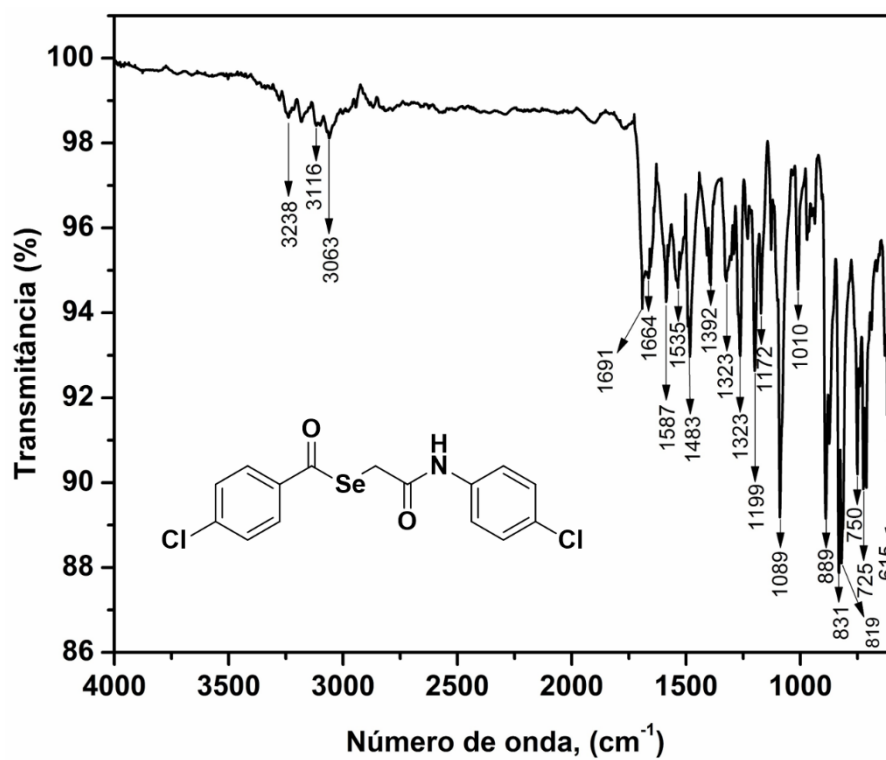
Figura 119: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe23**Figura 120:** Espectro de Infravermelho (ATR) do composto MSe24

Figura 121: Espectro de Massa do composto MSe24

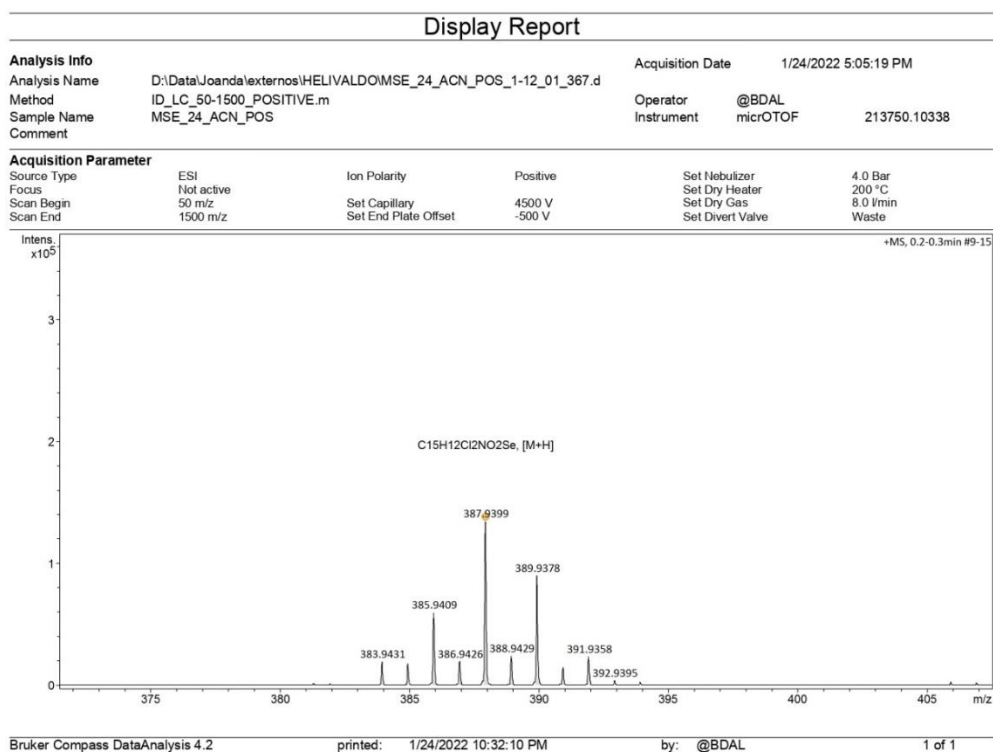


Figura 122: Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto MSe24

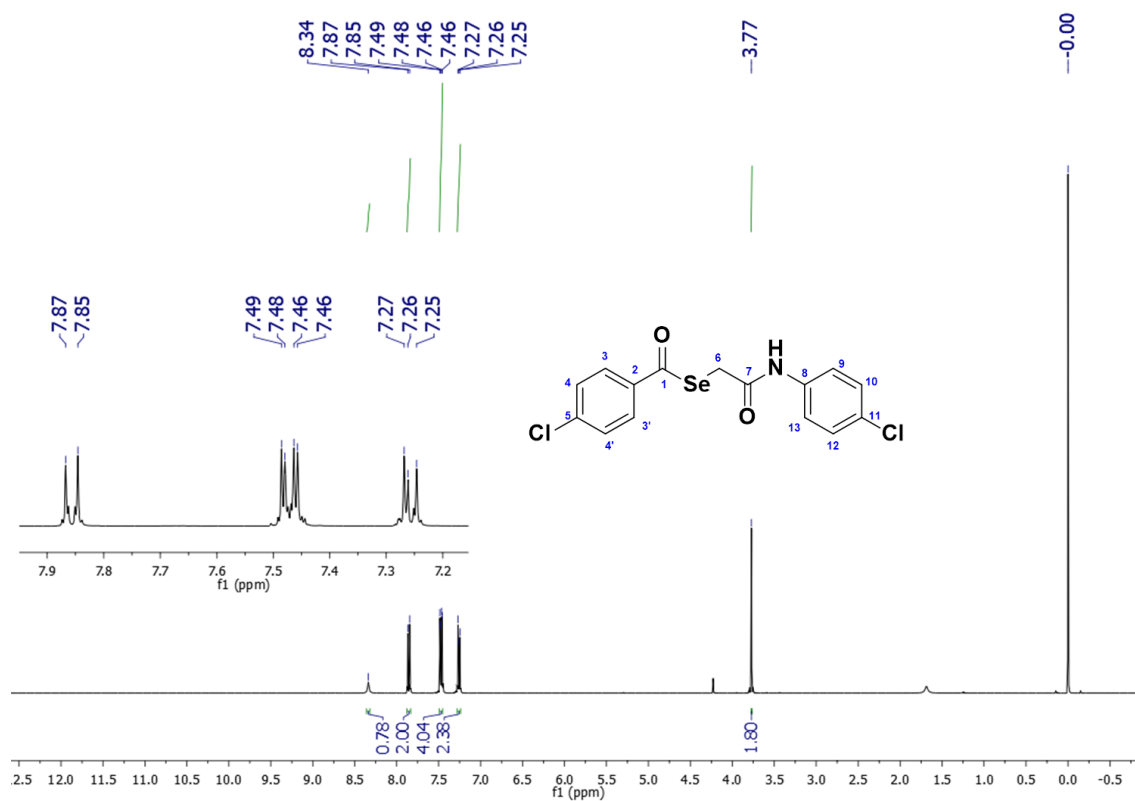
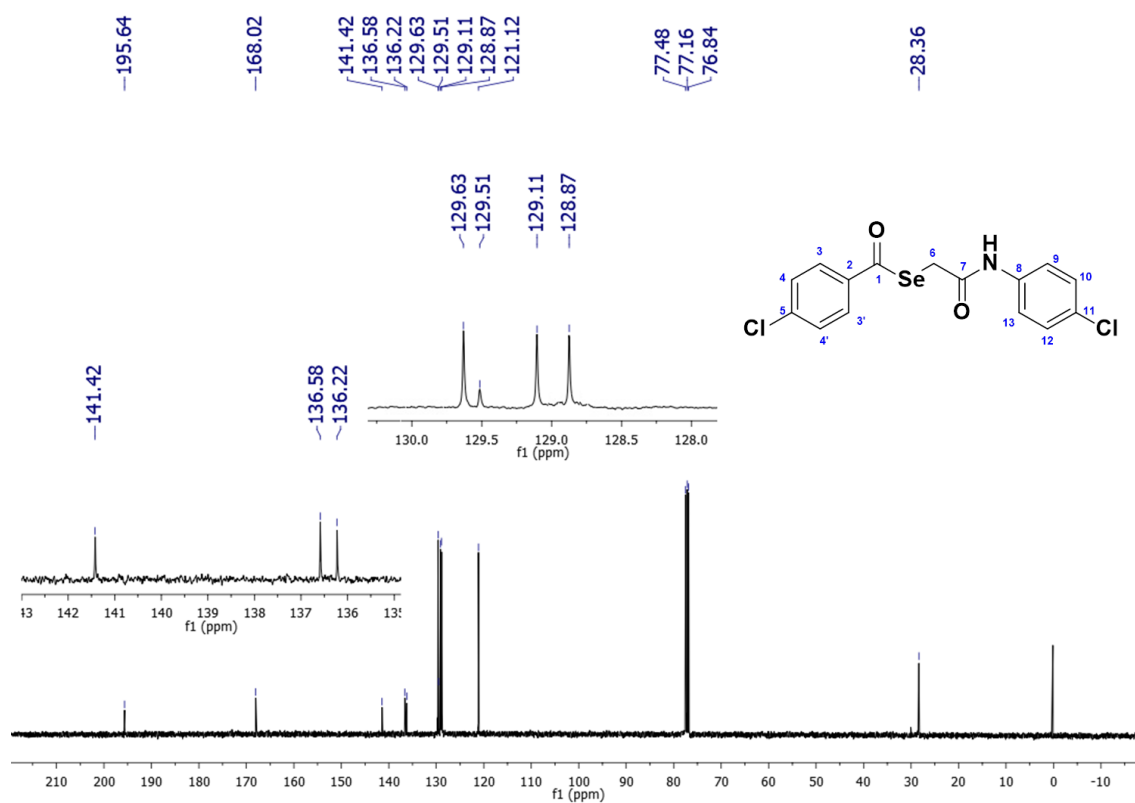


Figura 123: Espectro de RMN ^{13}C -APT (101 MHz, CDCl_3) do composto MSe24

10 Referências

- ALBERTO, E.E.; NASCIMENTO, V. do; BRAGA, A.L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 21, n.2, p. 2032–2041, 2010.
- ARORA G.; BOTHRA A.; PROSSER G.; ARORA K.; SAJID A. Role of post-translational modifications in the acquisition of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **FEBS J.** v. 288, n. 11, p. 3375-3393, 2020
- ARTHUR, J. R.; MCKENZIE, R. C.; BECKETT, G. J. Selenium in the immune system. **J. Nutr.**, v. 133, n.2, p. 1457S-1459S, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; Brasil Livre da Tuberculose. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública; 1st ed; 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/24/Plano-Nacional-Tuberculose.pdf>
- CANTOR, A. H. et al. Efficacy of selenium in selenium compounds and feedstuffs for prevention of pancreatic fibrosis in chicks. **J. Nutr.**, v. 105, p. 96-105, 1975.
- CHAN, Y.-H. et al. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. **J. Nutr. Health Aging** v.16, p. 85–88, 2012.
- CLEELAND, R., SQUIRES, E. Evalution of new antimicrobials “in vitro” and in experimental animal infections. **Antibiotics in Lab. Med.** p. 739-788, 1991.
- COSTA RR, et al. Diagnóstico laboratorial da tuberculose: Revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, n. 5, p. 280-525, 2018.
- Favrot, L. et al. Mechanism of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85 by ebselen. **Nat. Commun.** v. 4, p.1–10, 2013.
- FEITOSA, P. M. F. A. et al. Tuberculose em 228 casos de autópsias. **Revista de Medicina da UFC**. Fortaleza, 2021. Disponível em: <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/view/61751/218000> Acesso em: 05/01/22.
- FONT, M et al., Molecular descriptors calculation as a tool in the analysis of the antileishmanial activity achieved by two series of diselenide derivatives. An insight into its potential action mechanism. **J. Mol. Graph. Model.** v. 60, p. 63–78, 2015.
- GORDON, V.; TANYA P. Microbe Profile: *Mycobacterium tuberculosis*: Humanity's deadly microbial foe Stephen Gordon and Parish, **Micobiology**, v. 164, p. 437–439, 2018.
- GUIMARÃES, A. B. G. et al. A HISTÓRIA DA TUBERCULOSE ASSOCIADA AO PERFIL SOCIOECONOMICO NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT -**

PERNAMBUCO, v. 3, n. 3, p. 43. 2018. Recuperado de <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5982>

Gustafsson, T.N. et al. Ebselen and analogs as inhibitors of *Bacillus anthracis* thioredoxin reductase and bactericidal antibacterials targeting *Bacillus* species, *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. **Biochim. Biophys. Acta (BBA)-General Subj.** v. 1860, 1p. 265–1271. 2016.

HAFIDH, R. R. et al. Inhibition of growth of highly resistant bacterial and fungal pathogens by a natural product. **Open Microbiol. J.**, v. 5, p. 98-106, 2011.

He, X. et al. Pyrrolidine carboxamides as a novel class of inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. **J. Med. Chem.** v. 49, p. 6308–6323, 2006.

HOAGLAND D. et al. Novos agentes para o tratamento de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a medicamentos. **Advanced drug delivery reviews.** v. 102, p. 55-72, 2016.

HUDSON, S. et al. Overcoming the limitations of fragment merging: rescuing a strained merged fragment series targeting *Mycobacterium tuberculosis* CYP121. **ChemMedChem.** v. 8, p. 1451–1456, 2013.

IRACI, N. et al. NCp7: targeting a multitask protein for next-generation anti-HIV drug development part 2. Noncovalent inhibitors and nucleic acid binders. **Drug Discov. Today.** v. 23, p. 687–695, 2018.

JONES-LOPEZ, E.C. et al. CoughAerosol Cultures of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights on TST / IGRA discordance and transmission dynamics. **PLoS One**, v. 10, n. 9, 2015

Kazemi, M. et al. Green synthesis of colloidal selenium nanoparticles in starch solutions and investigation of their photocatalytic, antimicrobial, and cytotoxicity effects. **Bioprocess Biosyst. Eng.** v. 44, n. 6, p. 1215-1225, 2021.

KIELISZEK M. et al. Modelagem de equilíbrio de ligação de selênio de soluções aquosas por leveduras *Candida utilis* ATCC 9950. **Biotecnologia**, v. 8, p. 388, 2018..

KIELISZEK, M. “Selenium-fascinating microelement, properties and sources in food.” **Molecules**, vol. 24, 1298. 3 Apr. 2019.

KUNGUMADEVI, L.; SATHYAMOORTHY, R.; CHANDRA, G.H. Influence of selenium doping on structural, morphological and thermoelectric properties of nanocrystalline PbTe 100– x Se x thin films. **J. Mater. Sci. Mater. Electron**, v. 30, p. 424–431, 2019.

LIMA, N.T.R. de. **Contribuição ao conhecimento fitoquímico de *Cissampelos sympodialis* Eichl.(Menispermaceae)**. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

LONG, B.; et al. (2019). Tuberculosis: a focused review for the emergency medicine clinician. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 12, p. 40, 2019.

LORENZO, V. P. **Estudos in silico com alcaloides oriundos de produtos naturais**. Tese (Doutorado em em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

LORETO, É.S. et al. In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationship of diphenyl diselenide and synthetic analogues. **Mycoses**, v. 54, p. 572–576, 2011.

LUCKNER, S.R et al. Crystal structures of *Mycobacterium tuberculosis* KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin. **Structure** v. 17, p. 1004–1013, 2019.

MACEGONIUK, K.. et al., 1, 2-Benzisoselenazol-3 (2 H)-one derivatives as a new class of bacterial urease inhibitors. **J. Med. Chem.** v. 59, p. 8125–8133, 2016.

MAKAROV, V. et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. **EMBO Mol. Med.** v. 6, p. 372–383, 2014.

MEIJA J.; COPLEN TB.; BERGLUND M.; BRAND WA.; DE BIÈVRE P.; GRÖNING M.; PROHASKA T. Isotopic compositions of the elements 2013 (IUPAC technical Report) **Pure Appl Chem.**, v. 88, p. 293–306, 2016.

MORAES ML. et al. Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antitu-berculosis treatment. **J. Bras. Pneumol.**, v. 40, n. 3, p. 269-278, 2014.

MORPHY, R.; RANKOVIC, Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. **J. Med. Chem.**, v. 48, p. 6523–6543, 2005.

MORPHY, R. et al., Network biology and designing multiple ligands. **Drug Discov. Today.**, v. 12, p. 156–160. 2007.

MURADÁS, T. C. et al. Pre-clinical evaluation of quinoxaline-derived chalcones in tuberculosis. **PloS one**, v. 13, n. 8, p. e0202568, 2018

NASCIMENTO, V.; CORDEIRO, P. S.; SILVA, R. C. Ebselen: Uma breve revisão sobre sua capacidade antioxidante e aplicações biológicas. **Rev. Virtual Quim.**, v. 11 n. 6, 2019.

NERES, J. et al., Structural basis for benzothiazinone-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis*. **Sci. Transl. Med.**, v. 4, p. 150- 121, 2012.

NGUYEN, T.H.D.; Vardhanabhuti, B.; Lin, M.; Mustapha, A. Antibacterial properties of selenium nanoparticles and their toxicity to Caco-2 cells. **Food Control.**, v. 77, p. 17–24, 2017.

NOGUEIRA, C.W.; Rocha, J.B.T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Arch. Toxicol.**, v. 85, p. 1313–1359, 2011.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PIETKA-OTTLIK, M., et al. New organoselenium compounds active against pathogenic bacteria, fungi and viruses. **Chem. Pharm. Bull.**, v.56, p. 1423–1427, 2008.

REIS, A.; ADAMSKI da S.; SANTOS, R. da S. **Microbiologia básica** / Angela Adamski da Silva; Rodrigo da Silva Santos. – Aparecida de Goiânia: Faculdade Alfredo Nasser, 2016.

RIBEIRO, A. V. O., SOUSA, L. B. A. S., MUNHOZ, F. C., AIRES, F. R. S. TUBERCULOSE DURANTE A PANDEMIA DO SARS-COV-2. **Revista Rev. Cient. do Tocantins ITPAC Porto**, 2021A.

RIBEIRO, R. C. B et al. Anti-tubercular profile of new selenium-menadione conjugates against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) strain and multidrug-resistant clinical isolates. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 209, p. 112859, 2021B.

ROSSELLÓ-MÓRA, R.; AMANN, R. Past and future species definitions for Bacteria and Archaea. **Syst. Appl. Microbio.**, 2015.

SANTOS F J, et al. **Manual técnico de investigação laboratorial de tuberculose**. Rio de Janeiro: **Fundação Oswaldo Cruz**; 2020. 55 p

SANTOS, M. O. **Micobactérias: identificação e perfil de sensibilidade a tuberculostáticos em amostras isoladas no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí, janeiro de 2014 a março de 2015**. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Tropical ,Instituto Oswaldo Cruz, , Teresina 2015.

SCHNEIDER, N. et al., Substantial improvements in large-scale redocking and screening using the novel HYDE scoring function. **J. Comput. Aided. Mol. Des.**, v. 26, p. 701–723, 2012.

SILVA, D R. et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J. Bras. Pneumol.**, v. 47, 2021.

SILVA, V.A. **Estudo, por modelagem molecular, da inibição da enzima acetohidroxiácido sintase utilizando diferentes derivados pirimidinilsalicilatos**. Dissertação. Mestrado em Química. Universidade Federal de Uberlândia 2017.

SINGH R. et al., Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **J Appl Microbiol.**, v. 128, n. 6, p. 1547-1567, 2020.

SOUSA, N.F **Triagem virtual de selenoetilenolactamicidas e narilpropanamidas com potencial atividade antileishmania** Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

SOUZA, H. S. et al., Synthesis, in silico study and antimicrobial evaluation of new selenoglycolicamides. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 30, p. 188-197, 2019.

STEINBRENNER, H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. **Free Radic, Biol. Med.** v. 65, p. 1538–1547, 2013.

SUNDARAM S., YAN L. Dietary supplementation with methylseleninic acid inhibits mammary tumorigenesis and metastasis in male MMTV-PyMT Mice. **Biol. Trace Elem. Res.**, v. 184, p. 186–195, 2018.

TALAS Z S. Et al Synthesis, antioxidant and anti-microbial properties of two organoselenium compounds. **Pak J Pharm Sci.** v. 28, n. 2, p. 611-6. 2015

TANEJA, N. K., TYAGI, J. S. Resazurin reduction assays for screening of anti-tubercular compounds against dormant and actively growing *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium smegmatis*. **J. antimic. chemothera.**, v. 60, n. 2, p. 288-293, 2007.

TAYLOR EW. et al., *RESUMO para apresentação oral convidada*. Pequim: Simpósio Internacional de Ciência sobre SARS; A análise genômica do coronavírus SARS revela dois genes ocultos cujas funções previstas sugerem uma base molecular para anormalidades relacionadas ao selênio na SARS. 2003.

TAYLOR EW. et al., Tethering de mRNA de selenoproteína celular através de interações anti-sentido com mRNAs de Ebola e HIV-1 podem afetar a bioquímica de selênio do hospedeiro. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 16, n. 13, p. 1530–1535, 2016.

THANNA S. et al., Thermal and Photoinduced Copper-Promoted C-Se Bond Formation: Synthesis of 2-Alkyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ones and Evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*. **J Org Chem.** v. 82, n.7, p. 3844-3854, 2017.

TREFZER, C et al., Benzothiazinones: prodrugs that covalently modify the decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'-epimerase DprE1 of *Mycobacterium tuberculosis*. **J. Am. Chem. Soc.** v. 132, p. 13663–13665, 2010.

TREFZER, C. et al., Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl- β -d-ribofuranose 2'-oxidase DprE1. **J. Am. Chem. Soc.** v. 134, p. 912–915, 2012.

VIANA, J. de O at al., Drug discovery and computational strategies in the multitarget drugs era. **Brazilian J. Pharm. Sci.** v. 54, 2018.

World Health Organization Global tuberculosis report 2016. Disponível em: <https://www.afro.who.int/publications/global-tuberculosis-report-2016#:~:text=Global%20tuberculosis%20report%202016%20WHO%20has%20published%20a,the%20disease%20at%20global%2C%20regional%20and%20country%20levels.>

WHO operational handbook on tuberculosis (Module 1 – Prevention): Tuberculosis preventive treatment . Geneva, World Health Organization. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf>.

World Health Organization Global tuberculosis report 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua1=1,2019>.

YUSUF, D. et al., An alternative method for the evaluation of docking performance: RSR vs RMSD. **J. Chem. Inf. Model.** v. 48, p. 1411–1422, 2008.

ZHANG M, et al. Diagnostic accuracy of the new Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis disease: A preliminary systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases.** v. 90 n. 1, p. 35-45, 2020.