

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**EDUARDO HENRIQUE GUIMARÃES DA CRUZ**

**UMA NOVA ABORDAGEM NO DESENVOLVIMENTO DE  
POTENTES QUINONAS BIOATIVAS CONTENDO DOIS  
CENTROS REDOX: SÍNTESE E ASPECTOS  
MECANÍSTICOS**

**BELO HORIZONTE  
2017**

UFMG/ ICEX/ DQ. 1228<sup>a</sup>  
T. 554<sup>a</sup>

Eduardo Henrique Guimarães da Cruz

**UMA NOVA ABORDAGEM NO DESENVOLVIMENTO DE  
POTENTES QUINONAS BIOATIVAS CONTENDO DOIS  
CENTROS REDOX: SÍNTESE E ASPECTOS  
MECANÍSTICOS**

Tese de doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Minas Gerais como  
requisito parcial para a obtenção do grau de  
Doutor em Química.

Belo Horizonte

2017

C955u  
2017  
T

Cruz, Eduardo Henrique Guimarães da  
Uma nova abordagem no desenvolvimento de potentes  
quinonas bioativas contendo dois centros redox  
[manuscrito]: síntese e aspectos mecanísticos /  
Eduardo Henrique Guimarães da Cruz. 2017.  
[xv], 104 + 91 f.: il.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas  
Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia e anexos.

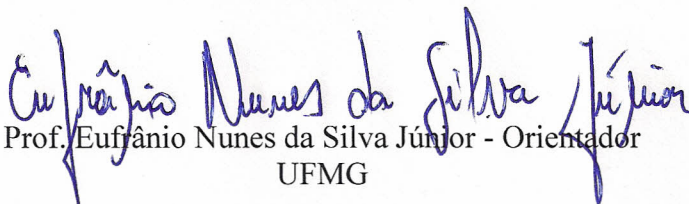
1. Química orgânica - Teses 2. Quinona - Teses 3.  
Selênio - Teses 4. Triazóis - Teses 5. Agentes  
antineoplásicos - Teses 6. Glutathione - Teses I. Silva  
Júnior, Eufrânio Nunes da, Orientador II. Título.


CDU 043

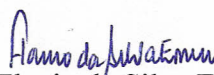
**"Uma Nova Abordagem no Desenvolvimento de Potentes Quinonas Bioativas  
Contendo Dois Centros Redox: Síntese e Aspectos Mecanísticos"**

**Eduardo Henrique Guimarães da Cruz**

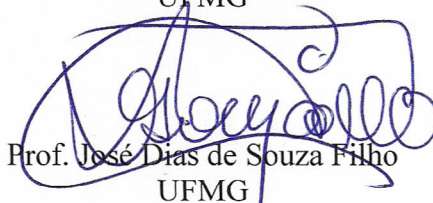
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. Eufânio Nunes da Silva Júnior - Orientador  
UFMG

  
Prof. Bernardo Almeida Iglesias  
UFSM

  
Prof. Flavio da Silva Emery  
USP

  
Prof. Eduardo Eliezer Alberto  
UFMG

  
Prof. José Dias de Souza Filho  
UFMG

Belo Horizonte, 25 de julho de 2017.



*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Tese de doutorado – Eduardo H. G. da Cruz*  
*Citação*

“Meu Deus, meu Deus,  
por que tenho esses  
pensamentos? É deixar a  
rédea solta e lá vou eu por  
este mundo sem fim...”

Autran Dourado



*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Tese de doutorado – Eduardo H. G. da Cruz*  
*Agradecimentos*

Aos meus pais e irmãos que sempre me apoiam e tanto se importam comigo.



## **AGRADECIMENTOS**

A Deus.

Ao professor Eufrânio Nunes da Silva Júnior, pela inspiração e orientação ao longo destes anos e por tudo o que faz incansavelmente em prol do grupo de pesquisa.

A todos os amigos do Laboratório de Química Sintética e Heterocíclica no qual eu tive o prazer de trabalhar e conviver em todos estes anos. Em especial eu gostaria de agradecer ao Gleiston Dias, grande amigo, conselheiro e gênio, sempre à disposição. Agradeço aos doutorandos Guilherme Jardim e Wagner Valença pela valorosa contribuição a este trabalho. Gostaria de destacar também a inestimável colaboração da estudante de graduação Fernanda Gouveia.

Ao professor Brenno Amaro DaSilveira Neto da Universidade de Brasília, que apoiou este trabalho e contribuiu com boas discussões científicas.

Ao professor Antonio L. Braga, da Universidade Federal de Santa Catarina e ao doutorando do seu grupo de pesquisa Giancarlo Botteselle pela fundamental contribuição cedendo diversos reagentes contendo calcogênios e com sua vasta experiência nesta área da Química.

À professora Claudia Pessoa e o pesquisador Bruno C. Cavalcanti e o estudante de doutorado Igor Bonfim da Universidade Federal do Ceará pela excelente colaboração na área de farmacologia experimental.

Ao professor David A. Boothman e Dra. Molly Silvers da Universidade do Texas pela frutífera colaboração ao realizar os estudos de mecanismo de ação enzimáticos.

Ao professor Irishi N. N. Namboothiri e sua estudante de doutorado Divya K. Nair, pela contribuição na área de organocatálise.



Ao professor Carlos A. de Simone, por sua importante contribuição na determinação estrutural por cristalografia de raios-X de alguns compostos presentes neste trabalho.

Ao professor Jarbas M. Resende pela fantástica contribuição auxiliando no assinalamento inequívoco das substâncias presentes nesse trabalho por ressonância magnética nuclear.

Ao professor Claus Jacob da Universidade de Saarland, uma das inspirações deste trabalho, e pela forma acolhedora que me aceitou em seu grupo de pesquisa durante quatro meses para formação complementar em seu laboratório na Alemanha. Gostaria de estender este agradecimento a todos os colegas do seu grupo de pesquisa.

À memória do professor Antônio Ventura Pinto da Universidade Federal do Rio de Janeiro, ao qual dedicamos todos os nossos avanços na química do Lapachol.

A Maria do Carmo F. R. Pinto da Universidade Federal do Rio de Janeiro pela amizade e contribuição em diversos aspectos ao nosso grupo de pesquisas.

A todos os professores do departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais pela incessante e destacada condução dos seus trabalhos que permite aos alunos do programa de pós-graduação uma formação de elevado nível científico. Foi um enorme prazer participar deste processo conduzido por estes professores.

Aos inúmeros amigos do Departamento de Química, tanto da pós-graduação quanto da graduação, que foram sempre presentes com ajuda intelectual, profissional e/ou psicológica.

A central analítica do DQ-UFMG e a todos os funcionários do departamento de Química da UFMG que possibilitam o funcionamento do DQ.

À banca examinadora por aceitar o convite.





*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Tese de doutorado – Eduardo H. G. da Cruz*  
*Agradecimentos*

Ao CNPQ pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa e a todos os órgãos de fomento que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, com destaque para: CAPES, FAPEMIG e PRPq-UFMG.

Ao programa Probral CAPES/DAAD pela bolsa concedida permitindo a realização de intercâmbio com a Alemanha.



## RESUMO

A atividade citotóxica frente a células tumorais de derivados do lapachol é reconhecida pela comunidade científica e vem sendo estudada desde o século passado. Com vistas a desenvolver uma estratégia que possa melhorar essa bioatividade, tornando as substâncias citotóxicas para células tumorais e pouco agressivas contra células normais, neste trabalho foram sintetizadas quinonas 1,2,3-triazólicas inéditas acopladas ao núcleo organo-selênio. A síntese destes compostos foi planejada de modo a unir dois centros redox, um capaz de gerar espécies reativas de oxigênio e outro capaz de utilizar tais espécies em um modo similar ao realizado pela enzima glutathione peroxidase, porém, sem a especificidade desta enzima, com resultados deletérios para a célula tumoral. Os compostos foram avaliados contra seis linhagens de células tumorais (HL-60, HCT-116, PC3, SF295, MDA-MB-435 e OVCAR-8) e três linhagens de células normais (V79, L-929 e PBMC). Entre os compostos testados, diversas moléculas apresentaram alta citotoxicidade frente às linhagens tumorais testadas ( $IC_{50} < 2 \mu M$ ), sendo alguns destes compostos mais ativos e seletivos que a doxorrubicina (controle positivo) e os esperados resultados em células normais, apresentando bons índices de seletividade. Também foi analisada a capacidade de dois destes triazóis reagirem com a glutathione reduzida na presença da espécie reativa de oxigênio  $H_2O_2$ , em comparação ao fármaco ebselen. Os resultados foram positivos, mostrando que estes compostos são capazes de utilizar essa espécie reativa de oxigênio em reações químicas. Por fim, também foi avaliada a atuação da enzima NAD(P)H quinona oxidoreductase (NQO1) intrinsecamente relacionada com o mecanismo de ação farmacológica de quinonas.



## **ABSTRACT**

Cytotoxic activity of lapachol derivatives against tumor cells is known and has been studied by the scientific community since the last century. In order to develop a new strategy to improve this bioactivity, turning these substances more cytotoxic against tumor cells and less aggressive against normal cells, new 1,2,3-triazolic naphthoquinone compounds were synthesized, by coupling the naphthoquinone part to organochalcogen groups. The synthetic procedure was planned to engage a ROS generator group to a ROS user group that could use this reactive species in a manner similar to that performed by the enzyme glutathione peroxidase, but without the specificity of this enzyme, leading to deleterious results for the tumor cell. These compounds were evaluated against six different cancer cell lines (HL-60, HCT-116, PC3, SF295, MDA-MB-435 e OVCAR-8) and three normal cell lines (V79, L-929 e PBMC). Most of these compounds showed high cytotoxicity against cancer cell lines ( $IC_{50} < 2 \mu M$ ), some of them even more active than doxorubicine (positive control) and showed a good selectivity index against normal cell lines. Also the ability of two of these triazoles to react with glutathione in the presence of the reactive oxygen species  $H_2O_2$ , compared to medicine drug ebselen was analyzed. The results were positive, presenting that these compounds are able to use this reactive species of oxygen in reactions. At the end, the role of NAD(P)H quinone oxidoreductase (NQO1) was evaluated on these compounds, showing their intrinsic activity in the mechanism of action of these compounds.



## ÍNDICE

Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Índice.....	viii
Lista de Abreviaturas e Acrônimos.....	x
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Esquemas.....	xiv

## CAPÍTULO I

1. Introdução.....	1
1.1. Quinonas e Lapachol.....	1
1.2. <i>Stress</i> oxidativo.....	3
1.3. <i>Stress</i> oxidativo na terapêutica do câncer.....	6
1.4. Química “ <i>Click</i> ”.....	11
1.5. O anel 1,2,3-triazólico.....	12
1.6. O anel 1,2,3-triazólico na química medicinal.....	15
2. Objetivo.....	19
3. Resultados e discussão.....	21
3.1. Síntese dos compostos naftoquinoidais acoplados a uma porção organo-selênio via anel 1,2,3-triazólico.....	21
3.1.1. Síntese dos intermediários naftoquinoidais.....	21
3.1.2. Síntese dos intermediários organo-selênio.....	42
3.1.3. Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos.....	44
3.1.4. Substâncias selecionadas para discussão dos dados espectroscópicos.....	47
3.1.4.1.Composto 68.....	47
3.1.4.2.Composto 69.....	49
3.1.4.3.Composto 70.....	51
3.1.4.4.Composto 71.....	52
3.1.4.5.Composto 74.....	56



UFMG

*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Tese de doutorado – Eduardo H. G. da Cruz*  
*Índice*

3.1.4.6.Composto 78.....	57
3.1.4.6.Composto 81.....	60
3.2. Avaliação farmacológica.....	62
3.3.1 Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos derivados da $\beta$ -lapachona.....	71
3.3.2. Discussão dos dados espectroscópicos do composto 85.....	73
4. Conclusão.....	76
5. Experimental.....	78
5.1. Materiais e Equipamentos.....	78
5.2. Síntese das substâncias não descritas na literatura.....	79
5.3. Protocolo de avaliação da atividade antitumoral (Laboratório da Professora Cláudia Pessoa – Universidade Federal do Ceará) .....	104



## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células Mononucleares de Sangue Periférico)
$\delta$	deslocamento químico
$J$	constante de acoplamento escalar
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
1D	unidimensional
2D	bidimensional
APT	“attached proton test” (teste de próton ligado)
DEPT	“Distortionless Enhancement by Polarization Transfer” (Aumento sem Distorção pela Transferência de Polarização)
ppm	parte por milhão
$C_0$	carbono quaternário
COSY	“correlated spectroscopy” (espectroscopia de correlação)
HSQC	“Heteronuclear Single Quantum Coherence” (Coerência Heteronuclear Quântica Simples)
d	duplete
dd	duplete duplo
m	multiplete
q	quarteto
s	simpleto
t	tripleto
sl	simpleto largo
E.M.	espectrometria de massas
EROs	Espécies reativas de oxigênio
I.V.	espectroscopia no infravermelho
p.f.	ponto de fusão
T.A.	temperatura ambiente
CCD	cromatografia em camada delgada
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina



**UFMG**

*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG  
Exame de qualificação – Eduardo H. G. da Cruz  
Lista de Abreviaturas e Acrônimos*

GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa
GSSG	Glutationa oxidada
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
TMS	trimetilsilano
THF	tetraidrofurano
AcOEt	acetato de etila
EtOH	etanol
MeOH	metanol
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilssulfóxido
SOD	Superóxido dismutase
r.f.	“retention factor” (fator de retenção)



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Algumas espécies reativas de oxigênio importantes no <i>stress</i> oxidativo.....	4
<b>Tabela 2.</b> Defesa antioxidante em sistemas biológicos.....	5
<b>Tabela 3.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>68</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente).....	48
<b>Tabela 4.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>69</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente).....	50
<b>Tabela 5.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>70</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente).....	52
<b>Tabela 6.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>71</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente).....	55
<b>Tabela 7.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>74</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 50 MHz, respectivamente).....	57
<b>Tabela 8.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>78</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 50 MHz, respectivamente).....	59
<b>Tabela 9.</b> Dados de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ NMR do composto <b>81</b> em $\text{CDCl}_3$ a 301 K (dados de $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ obtidos a 400 and 50 MHz, respectivamente).....	61
<b>Tabela 10.</b> Atividade citotóxica apresentada pelos derivados e pelo controle positivo Doxorubicina [ $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) (95% CI)].....	63
<b>Tabela 11.</b> Índice de seletividade [Razão entre as citotoxicidades, expressas como $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ), contra L929, V79 e PBMC e as linhas de células tumorais referidas]. Para o composto <b>73</b> e doxorubicina entre parênteses.....	68
<b>Tabela 12.</b> Atividade mimética da Glutathione peroxidase dos compostos <b>70</b> e <b>71</b> , comparadas ao Ebselen.....	69



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Glutathiona.....	6
<b>Figura 2.</b> Estratégias para a síntese de novas drogas antitumorais.....	7
<b>Figura 3.</b> Ebselen.....	10
<b>Figura 4.</b> Como o 1,2,3-triazol atua como um bioisómero não-clássico da amida.....	15
<b>Figura 5.</b> Ceramida.....	16
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>25</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	25
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>27</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	29
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>31</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	33
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>31</b> (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	34
<b>Figura 10.</b> Projeção de ORTEP-3 da estrutura <b>43</b> .....	39
<b>Figura 11.</b> Compostos organo-selênio com alquino terminal .....	44
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>68</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	47
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>69</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	49
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>70</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	51
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>71</b> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	53
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ APT do composto <b>71</b> (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	54
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>74</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	56
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>78</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	58
<b>Figura 19.</b> Projeção de ORTEP-3 da estrutura <b>78</b> .....	59
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>81</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	60
<b>Figura 21.</b> Atividade citotóxica contra seis linhagens de células tumorais e três linhagens de células normais para as substâncias <b>69, 68, 71, 40, 75, 39</b> e doxorubicina.....	67
<b>Figura 22.</b> Atividade mimética da enzima glutathiona peroxidase observada nos compostos <b>70, 71</b> e ebselen.....	69
<b>Figura 23.</b> Compostos <b>71, 70,</b> e $\beta$ -lapachona avaliados em sua dependência de NQO1.....	70
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>89</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	74
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>89</b> (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	75



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Processo redox induzido por quinonas.....	1
<b>Esquema 2.</b> Síntese de Fieser para o Lapachol (1).....	2
<b>Esquema 3.</b> Lapachol (1) e alguns derivados bioativos.....	3
<b>Esquema 4.</b> Síntese de um composto gerador/usuário de EROs.....	8
<b>Esquema 5.</b> Ciclo de atividade da glutathiona peroxidase (GPx).....	9
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo proposto para a atividade mímica da GPx apresentada pelo Ebselen (12).....	10
<b>Esquema 7.</b> Reação de formação do anel 1,2,3-triazólico.....	11
<b>Esquema 8.</b> Cicloadição de Huisgen.....	12
<b>Esquema 9.</b> Cicloadição 1,3-dipolar realizada por Meldal.....	13
<b>Esquema 10.</b> Mecanismo de formação do anel 1,2,3-triazólico com substituição 1,4.....	14
<b>Esquema 11.</b> Síntese de compostos citotóxicos por troca bioisósterica com triazóis.....	16
<b>Esquema 12.</b> Síntese de composto bioativo acoplado a um fluoróforo via anel 1,2,3-triazólico.....	17
<b>Esquema 13.</b> Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do lapachol.....	18
<b>Esquema 14.</b> Estratégia para desenhar novos compostos com atividade citotóxica antitumoral .....	19
<b>Esquema 15.</b> Derivados obtidos a partir da $\alpha$ -lapachona (22).....	22
<b>Esquema 16.</b> Mecanismo para a formação da $\alpha$ -lapachona (22).....	22
<b>Esquema 17.</b> Mecanismo para a formação da $\alpha$ -lapachona bromada (23).....	23
<b>Esquema 18.</b> Mecanismo para a formação da azido- $\alpha$ -lapachona (24).....	24
<b>Esquema 19.</b> Mecanismo para a formação do derivado 25.....	24
<b>Esquema 20.</b> Síntese do derivado azida da $\beta$ -lapachona (2).....	25
<b>Esquema 21.</b> Mecanismo para a formação da $\beta$ -lapachona (5).....	26
<b>Esquema 22.</b> Mecanismo proposto para a formação da $\beta$ -lapachona dibromada (26).....	27
<b>Esquema 23.</b> Mecanismo para a formação da azida da $\beta$ -lapachona (23).....	28
<b>Esquema 24.</b> Síntese dos derivados furanonaftoquinônicos .....	29
<b>Esquema 25.</b> Síntese do <i>nor</i> -lapachol (28).....	30
<b>Esquema 26.</b> Proposta mecanística para obtenção do <i>nor</i> -lapachol (28).....	31



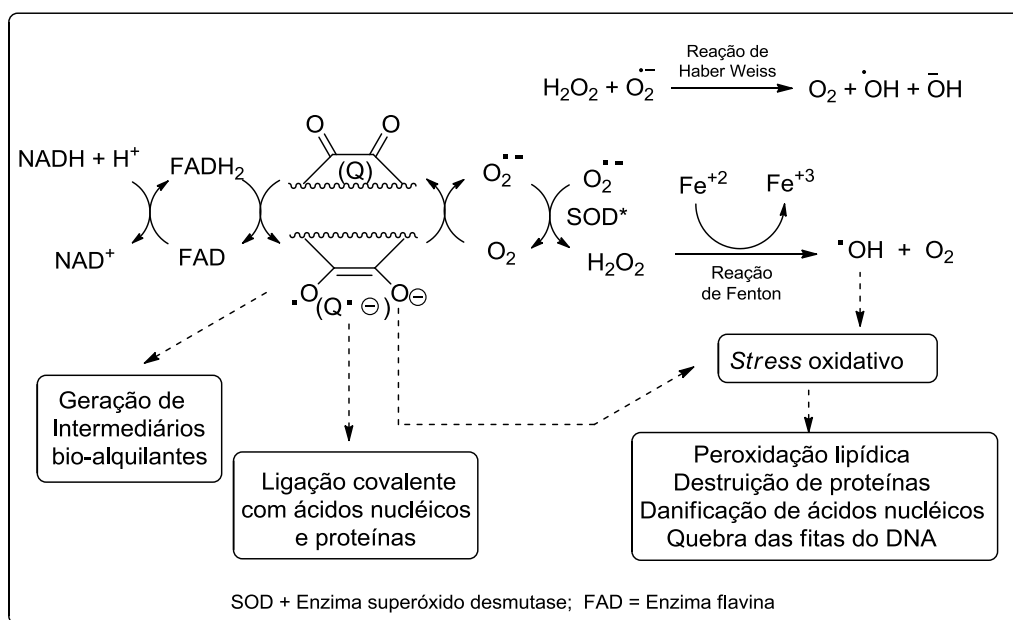
UFMG

<b>Esquema 27.</b> Mecanismo de formação da bromo-nor- $\beta$ -lapachona (29).....	32
<b>Esquema 28.</b> Síntese de derivados furanonaftoquinônicos a partir da lausona (4).....	34
<b>Esquema 29.</b> Mecanismo de formação da <i>c</i> -alil-lausona (36).....	35
<b>Esquema 30.</b> Mecanismo de formação dos derivados furanonaftoquinônicos da lausona (4) .....	36
<b>Esquema 31.</b> Síntese de derivados da 1,4-naftoquinona (41).....	36
<b>Esquema 32.</b> Mecanismo de bromação da 1,4-naftoquinona (41).....	37
<b>Esquema 33.</b> Mecanismo de formação do derivado 46.....	37
<b>Esquema 34.</b> Mecanismo de formação da 1,4-naftoquinona dibromada (42).....	38
<b>Esquema 35.</b> Mecanismo de formação da 1,4-naftoquinona com alquino terminal (43).....	38
<b>Esquema 36.</b> Mecanismo de formação da 1,4-naftoquinona diclorada (44).....	40
<b>Esquema 37.</b> Síntese das azidas naftoquinoidais enantiomericamente puras (adaptado da Ref. 56).....	41
<b>Esquema 38.</b> Estado de transição proposto para a formação dos derivados enantiomericamente resolvidos (adaptado da Ref. 56).....	41
<b>Esquema 39.</b> Síntese do intermediário chave disseleneto (9).....	42
<b>Esquema 40.</b> Síntese do composto organo-selênio com alquino terminal e azida.....	43
<b>Esquema 41.</b> Síntese do composto organo-enxofre com alquino terminal (66).....	44
<b>Esquema 42.</b> Compostos 1,2,3-triazólicos obtidos com diferentes naftoquinonas.....	45
<b>Esquema 43.</b> Compostos 1,2,3-triazólicos derivados da $\beta$ -lapachona (2).....	72
<b>Esquema 44.</b> Proposta para a síntese dos triazóis com grupo organo-enxofre.....	73

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Quinonas e lapachol

Quinonas representam uma extensa família de metabólitos secundários de ocorrência natural.<sup>1</sup> Caracterizam-se estruturalmente como substâncias  $\alpha,\beta$ -dienônicas cíclicas, classificadas de acordo com a estrutura do anel aromático correspondente.<sup>2</sup> Essas substâncias despertam grande interesse farmacológico, devido à suas propriedades de biooxidação-redução e sua capacidade de catalisar processos biológicos de transferência de elétrons (Esquema 1).<sup>3</sup>



**Esquema 1.** Processo redox induzido por quinonas (adaptado da Ref. 3).

Neste processo, devido à ação de alguns cofatores como NADH e FADH<sub>2</sub> a quinona seria reduzida pela perda de um elétron para o ânion semiquinona. Este ânion pode reagir com oxigênio molecular (O<sub>2</sub>) reduzindo-o ao ânion-radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). A ação da enzima superóxido dismutase pode dismutar duas espécies deste ânion-radical em oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). O peróxido de hidrogênio por sua

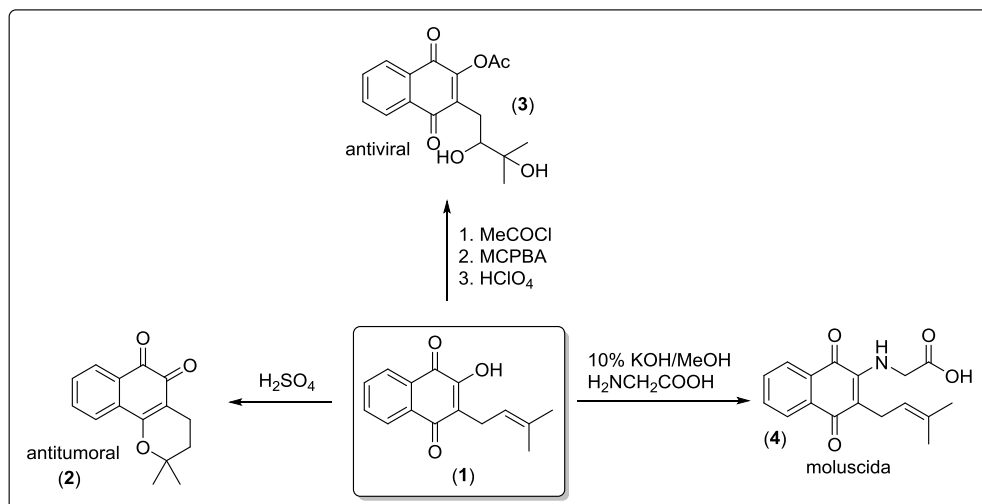
1. Monks, T. J.; Hanzlik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D. G.; Contemporary Issues in Toxicology. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2-16.

2. Patai, A.; "The chemistry of the quinoidal compounds"; pp. 347. John Wiley & Sons, London, **1974**.

3. Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 407-416.

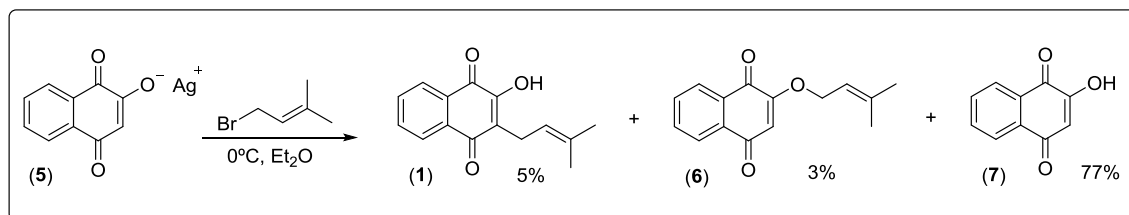
vez pode reagir com um metal presente no meio celular, como  $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{Cu}^+$ , por meio do processo de Fenton e formar o letal radical hidroxila. O peróxido de hidrogênio também pode reagir com o superóxido através da reação de Haber Weiss, originando o mesmo radical hidroxila.<sup>4</sup>

Dentre as quinonas, o lapachol (**1**) vem ganhando destaque graças a sua gama de atividades farmacológicas e versatilidade sintética, possibilitando a síntese de derivados com grande potencial bioativo (Esquema 2).<sup>5,6,7,8</sup> A primeira síntese do lapachol (**1**) foi realizada em 1927 por Fieser, a partir do sal de prata da lausona, reagindo-se com 1-bromo-3-metil-but-2-eno a 0 °C em éter dietílico (Esquema 3). O rendimento, no entanto, foi de apenas 5%.<sup>9</sup>



**Esquema 2.** Lapachol (**1**) e alguns derivados bioativos.

- Haefeli, R. H.; Erb, M.; Gemperli, A. C.; Robay, D.; Fruh, I. C.; Anklin, C.; Dallmann, R.; Gueven, N.; NQO1-Dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels. *PLoS One* **2011**, *6*, 17963-17975.
- Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Neves-Pintos, C.; Pinto, M. C. F. R.; Dantas, A. P.; Salomão, K.; Castro, S. L.; Pinto, A. V.; Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: A review from an interdisciplinary study. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 325-338.
- Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193-196.
- Fiorito, S.; Epifano, F.; Bruyère, C.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Genovese, S.; Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 454-457.
- Sacau, E. P.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Ferro, E. A.; Tokuda, H.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; Inhibitory effects of lapachol derivatives on Epstein-Barr virus activation. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 483-488.
- Fieser, L. F.; The alkylation of hydroxynaphthoquinone. III. A synthesis of lapachol. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 857-864.



**Esquema 3.** Síntese de Fieser para o lapachol (1).

O lapachol (1) é uma substância de ocorrência natural, extraída do cerne de árvores principalmente da família Bignoniaceae, podendo ser encontrada em outras famílias como Verbenaceae, Proteaceae, Leguminosae, Sapotaceae, Scrophulariaceae e Malvaceae.<sup>10</sup> Foi isolado por Paternó, em 1882 e teve sua estrutura determinada por Hooker em 1892.<sup>11</sup>

A  $\beta$ -lapachona (2) merece destaque dentre os derivados do lapachol; devido a sua atividade antitumoral encontra-se atualmente em fase III de estudos clínicos em associação com o Taxol.<sup>12,13</sup> É encontrada também no cerne de Bignoneaceae, em quantidade muito menor que o lapachol (1), mas podendo ser facilmente sintetizada a partir deste em reação com ácido sulfúrico.<sup>1</sup>

## 1.2. Stress oxidativo

No ambiente celular encontra-se normalmente equilíbrio entre espécies pró-oxidantes (Tabela 1) e espécies antioxidantes. Ao desbalanço em favor das espécies oxidantes, dá-se o nome de *stress* oxidativo.<sup>14</sup> Várias doenças, entre elas diferentes tipos de câncer, possuem a característica de suas células estarem em condição de *stress* oxidativo. Dentre os pró-oxidantes destacam-se as espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e íons metálicos livres.<sup>15</sup>

10. Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Green, I. R.; Lapachol: an overview. *Arkivoc* **2007**, 2, 145-171.

11. Hooker, S. C.; The constitution of “lapachic acid” (Lapachol). *J. Chem. Soc.* **1892**, 61, 611-650.

12. Li, C. J.; Li, Y. Z.; Pinto, A. V.; Pardee, A. B.; Potent inhibition of tumor survival in vivo by  $\beta$ -lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints. *P. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, 96, 13369-13374.

13. D’Anneo, A.; Augello, G.; Santulli, A.; Giuliano, M.; Di Fiore, R.; Messina, C.; Tesoriere, G.; Vento, R.; Paclitaxel and beta-lapachone synergistically induce apoptosis in human retinoblastoma Y79 cells by downregulating the levels of phospho-akt. *J. Cell. Physiol.* **2010**, 222, 433-443.

14. Halliwell, B.; Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, 35, 1147-1150.

15. Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C.; Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10920-10928.

**Tabela 1.** Algumas espécies reativas de oxigênio importantes no *stress* oxidativo  
(adaptado da referência 14)

Espécies reativas de oxigênio	
Espécie	Notas
$O_2^{\cdot -}$ , ânion <i>superóxido</i>	Estado de redução com ganho de 1 elétron. Formado em muitas reações de auto-oxidação ( <i>e.g.</i> flavoproteínas, ciclo redox).
$HO_2^{\cdot}$ , radical peridróxi	Forma protonada do $O_2^{\cdot -}$ , mais lipossolúvel.
$H_2O_2$ , peróxido de hidrogênio	Estado de redução com ganho de 2 elétrons, formado a partir de $O_2^{\cdot -}$ ( $HO_2^{\cdot}$ ) por dismutação ou diretamente a partir $O_2$ .
$(HO^{\cdot})$ , radical hidroxila	Estado de redução com ganho de 3 elétrons, formado por reação de Fenton, reação de Haber-Weiss catalisada por metal (ferro). Altamente reativo.
$RO^{\cdot}$ , radical alcóxi	Radical orgânico com oxigênio central ( <i>e.g.</i> lipídio).
$ROO^{\cdot}$ , radical peróxi	Formalmente originado a partir de hidroperóxidos orgânicos ( <i>e.g.</i> lipídio), $ROOH$ , por abstração de hidrogênio.
$ROOH$	Hidroperóxido orgânico ( <i>e.g.</i> lipídio-timina-OOH).
$^1O_2$	Oxigênio molecular simpleto, primeiro estado excitado, 22 kcal/mol acima do estado padrão (triplete) $^3O_2$ .
$R=O$ ( $R=O^*$ )	Carbonila excitada ( <i>e.g.</i> formada via dioxetano como intermediário).

A formação de espécies reativas de oxigênio é um atributo da vida aeróbica normal, de forma que o desenvolvimento celular em ambiente contendo oxigênio não seria possível sem a presença de um sistema defensivo que conta com poderosas enzimas, bem como componentes não-enzimáticos antioxidantes (Tabela 2).<sup>16</sup>

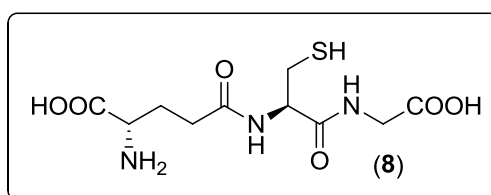
**Tabela 2.** Defesa antioxidante em sistemas biológicos (adaptado da referência 14)

<b>Antioxidantes</b>	
<b>Sistema</b>	<b>Notas</b>
<b>Não-enzimático</b>	
$\alpha$ -Tocoferol (vitamina E).	Antioxidante natural proveniente de vegetais folhosos, leguminosas, óleos vegetais e grãos integrais.
Ácido ascórbico (vitamina C)	Antioxidante natural proveniente de frutas cítricas, pimentão, tomate e batata
Glutathiona (GSH)	Cofator da glutathiona peroxidase.
Flavonóides	Antioxidantes provenientes de plantas (rutina, quercetina, etc.).
Químicos	Aditivos alimentares, <i>e.g.</i> BHA (hidroxianisol butilado) e BHT (hidroxitolueno butilado); compostos tiol (precursores da GSH); mímicos de enzimas ( <i>e.g.</i> ebselen, CuDIPS).
$\beta$ -Caroteno	Extintor de oxigênio simples. Proveniente de carnes, derivados do leite, frutas e legumes.
Ácido úrico	Extintor de oxigênio simples, captador de radicais.
Proteínas do plasma	Ceruloplasmina.
<b>Enzimático</b>	
Superóxido dismutases	Enzima CuZn, enzima Mn.
GSH peroxidases	Seleno-enzima, não-seleno-enzima: algumas GSH S-transferases, <i>e.g.</i> isoenzima B e AA, citosol e matriz mitocondrial.
Catalase	Heme enzima; predominantemente na matriz peroxisomal.
<b>Enzima auxiliar</b>	
NADPH - quinona oxidoreductase (DT-diaforase)	Redução de dois elétrons, sensível ao dicumarol.
Epóxido hidrolase	
Enzimas de conjugação	UDP-glucuronil-transferase sulfonil-transferase GSH S-transferases
GSSG redutase	Cofator da glutathiona peroxidase
Fornecimento de NADPH	Glucose-6-fosfato desidrogenase, 6-fosfogluconato desidrogenase, isocitrato desidrogenase, enzyme málica, <i>energy-linked transhydrogenase</i> .



Sistemas de transporte	Exportação de GSSG, exportação de conjugados.
------------------------	---

A enzima superóxido dismutase (SOD) promove a dismutação do superóxido ( $O_2^-$ ) em  $H_2O_2$  e  $O_2$ . As glutatona peroxidases (GPx) são selenoproteínas que utilizam glutatona (GSH) (Figura 1) como cofator para catalisar a redução de hidroperóxidos, transformando GSH em GSSG e  $H_2O_2$  em  $H_2O$  ou outros peróxidos em álcoois. A catalase atua na transformação de  $H_2O_2$  em  $H_2O$  e  $O_2$ .<sup>17</sup>



**Figura 1.** Glutatona

A condição de *stress* oxidativo pode desencadear certas respostas no ambiente celular, tais como senescência, necrose e apoptose,<sup>18</sup> sendo esta última o mecanismo de morte programada da célula. É um mecanismo natural e necessário de defesa do corpo, sendo que cerca de 10 bilhões de células morrem em um dia normal através deste processo, para que outras tantas novas possam surgir.<sup>19</sup>

A apoptose pode ser ativada por uma variedade de sinais, desde a ausência de fator do crescimento ou hormônio a uma interação ligante-receptor positiva a agentes lesivos específicos.<sup>20</sup>

### 1.3 *Stress* oxidativo na terapêutica do câncer

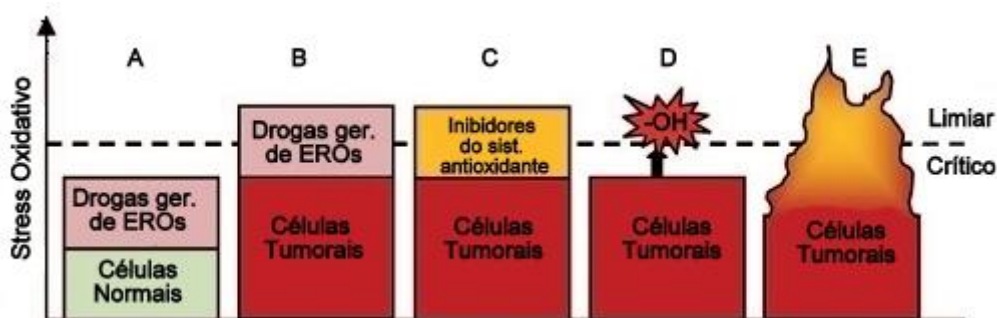
Valendo-se da condição de *stress* oxidativo existente em células tumorais, novos fármacos são planejados para ter como alvo este ambiente (Figura 2). Com fármacos geradores de EROs espera-se atingir o limiar apoptótico das células tumorais (situação B

17. Muges, G.; du Mont, W.; Sies, H.; Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179.

18. Halliwell, B.; Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 1147-1150.

19. Heemels, M. T.; Apoptosis. *Nature.* **2000**, *407*, 769.

na Figura 2), de forma seletiva, sem causar maiores danos às células normais (situação A na Figura 2). Outra estratégia consiste em inibir os sistemas antioxidantes de atuarem, permitindo que a concentração de EROs aumente até o limite apoptótico (situação C na Figura 2). Também é possível a síntese de fármacos capazes de reagir com espécies reativas de oxigênio menos agressivas, pré-existentes, formando espécies mais deletérias, como o radical hidroxila  $\text{OH}^\cdot$  (situação D na Figura 2). Há ainda a síntese de compostos que facilitam a ação das espécies reativas ao levar à apoptose, como a peroxidação lipídica das membranas e modificação oxidativa das proteínas (situação E na Figura 2). Nessas duas últimas situações, os compostos serão usuários de EROs, pois utilizam as espécies reativas existentes no meio celular.<sup>14</sup>

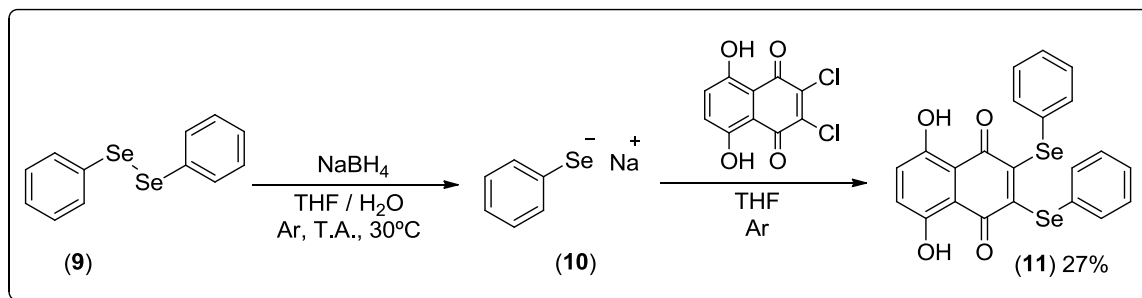


**Figura 2.** Estratégias para a síntese de novas drogas antitumorais (adaptado da ref. 14)

Baseado nessas estratégias, Mandy Doering e colaboradores sintetizaram moléculas “*multi target*” (Esquema 4) geradoras/usuárias de EROs, com um núcleo naftoquinoidal capaz de gerar espécies reativas e um núcleo calcogênio capaz de utilizar tais espécies para facilitar o processo apoptótico, baseando na não-especificidade que estes compostos possuem, quando comparados à enzima responsável por reagir com essas espécies reativas. Tais compostos apresentaram promissora atividade citotóxica.<sup>21</sup>

20. Cotran, R. S.; Kumar, V.; Collins, T. Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 6. ed.; 1999. p. 1251.

21. Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C.; Synthesis and selective anticancer activity of organochalcogen based redox catalysts. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6954-6963.



**Esquema 4.** Síntese de um composto gerador/usuário de EROs.

O selênio é um elemento de interesse para a síntese de compostos visando mimetizar a atividade da glutathione peroxidase.<sup>22</sup> As glutathionas peroxidases (GPx), constituem um grupo de 5 selenoenzimas a saber:<sup>16, 23</sup>

- cGPx (GPx citosólico, da sigla em inglês *cytosolic* GPx), a qual utiliza apenas GSH como substrato, reduzindo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e alguns hidroperóxidos orgânicos.

- PHGPx (Fosfolipídio Hidroperóxido GPx, da sigla em inglês *Phospholipid Hydroperoxide* GPx), também utiliza GSH como substrato, porém, sua abrangência em hidroperóxidos orgânicos é maior, sendo ativa em todos os fosfolipídios hidroperóxidos orgânicos e todos os hidroperóxidos de ácidos graxos.

- pGPx (*plasma* GPx), aproximadamente 10 vezes menos ativa que a cGPx e, ao contrário desta, GSH não é um bom substrato para causar redução em hidroperóxidos, sendo pouco provável que este seja o cofator desta enzima.

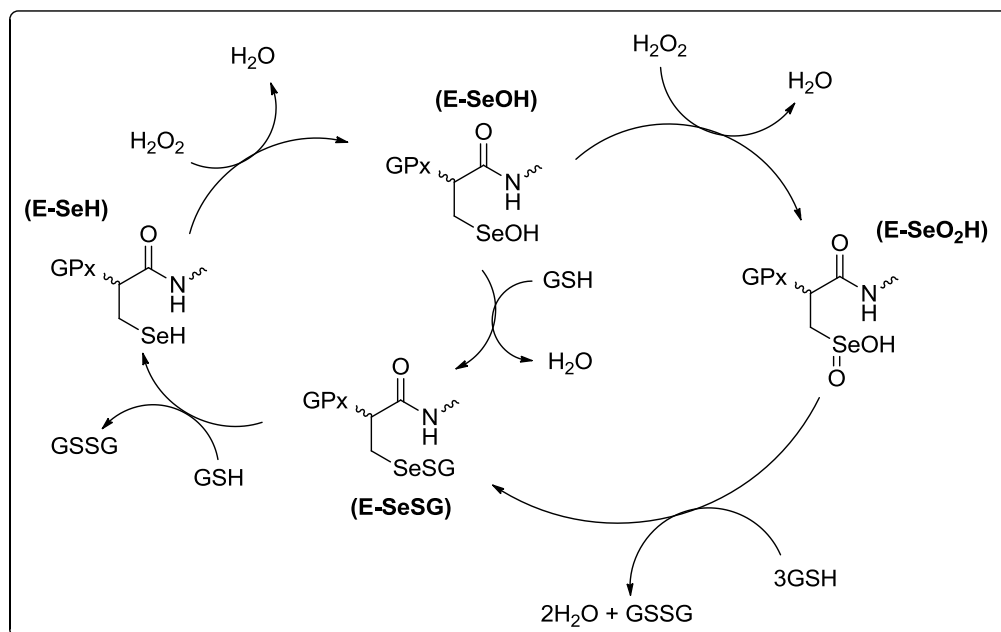
- giGPx (*Gastrointestinal* GPx).

- *Olfactory epithelic-specific* GPx (GPx do epitélio olfativo).

Como citado anteriormente, estas enzimas reduzem hidroperóxidos à água ou álcoois, oxidando a glutathione, seu cofator, geralmente glutathione (GSH). (Esquema 5). O resíduo selenocisteína selenol (E-SeH) reduz o peróxido de hidrogênio à água (ou peróxido orgânico a álcool), sendo oxidado a ácido selenênico (E-SeOH). Reagindo com glutathione (GSH) dá origem ao sulfeto de selenila (E-SeSG) e uma molécula de água. O sulfeto de selenila reage com uma molécula de glutathione (GSH) gerando a glutathione oxidada (GSSG) e regenerando o selenol (E-SeH). Em altas concentrações de peróxido, o ácido

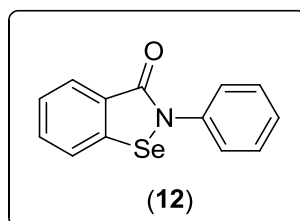
22. Antony, S.; Bayse, C. A.; Modeling the mechanism of the glutathione peroxidase mimic Ebselen. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12075-12084.

selenênico pode reagir com mais uma molécula de peróxido e originar o ácido selenínico (E-SeO<sub>2</sub>H), que reage com 3 moléculas da glutathiona para formar duas moléculas de água e glutathiona oxidada (GSSG), gerando o sulfeto de selenila (E-SeSG) que dá continuidade ao ciclo supraexplicitado.<sup>24</sup>



**Esquema 5.** Ciclo de atividade da glutatona peroxidase (GPx).

O fármaco ebselen (**12**) (Figura 3) foi o primeiro composto conhecido de selênio com atividade mimética da GPx e toxicidade mínima.<sup>25</sup>



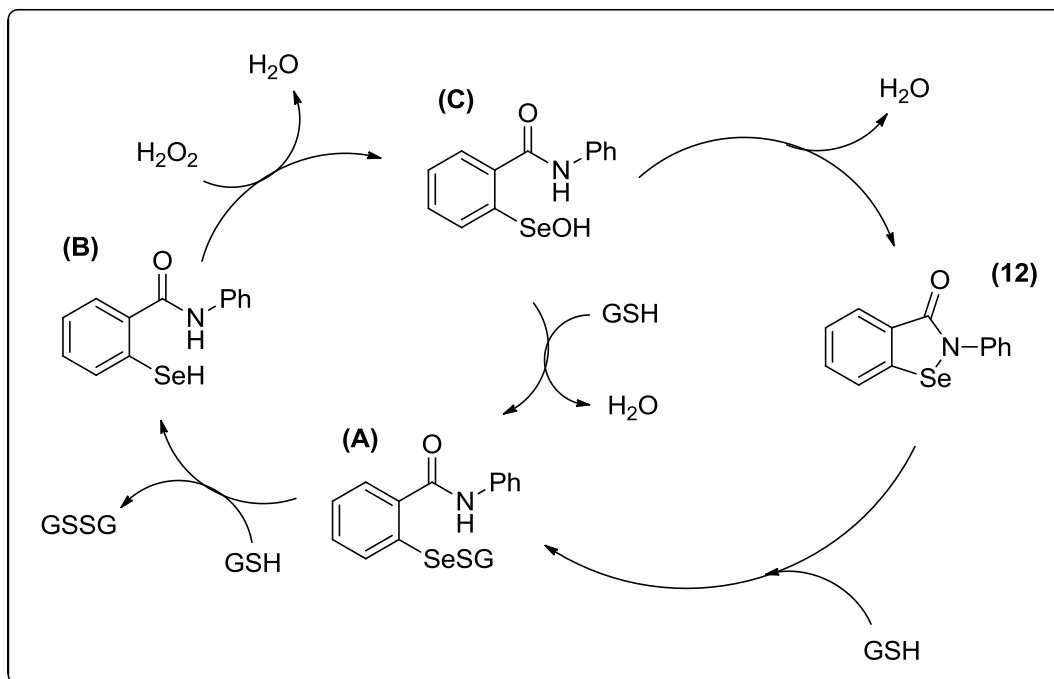
**Figura 3.** Ebselen.

23. Baek, I. J.; Yon, J. M.; Lee, S. R.; Kim, M. R.; Hong, J. T.; Lee, B. J.; Yun, Y. W.; Nam, S. I.; Differential expression of gastrointestinal glutathione peroxidase (GI-GPx) gene during mouse organogenesis. *Anat. Histol. Embryol.* **2011**, *40*, 210-218.

24. Sarma, B. K.; Muges, G.; Antioxidant activity of the anti-inflammatory compound Ebselen: A reversible cyclization pathway via selenenic and seleninic acid intermediates. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10603-10614.

25. Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Chopra, D.; Kumar, S.; Cu-Catalyzed efficient synthetic methodology for ebselen and related Se-N heterocycles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5394-5397.

Este composto possui destacada atividade antioxidante, utilizando GSH como substrato para tal (de forma análoga à GPx). Embora haja vários mecanismos tentando elucidar sua atividade, as informações conhecidas apontam para um mecanismo muito próximo ao da GPx (Esquema 6).<sup>16</sup>

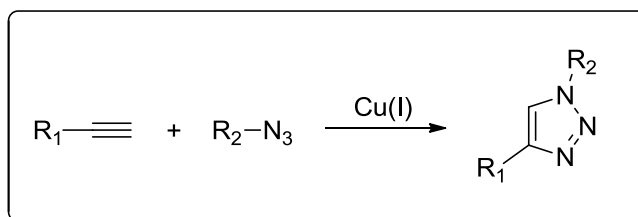


**Esquema 6.** Mecanismo proposto para a atividade mimética da GPx apresentada pelo ebselen (12) (adaptado da ref. 23).

De forma análoga à apresentada pela GPx, o ebselen reagiria com a GSH formando um sulfeto de selenila (A). Essa espécie reage com outra molécula de GSH, oxidando-a a glutatona oxidada (GSSG) e dando origem à B. Este por sua vez reage com um peróxido orgânico, reduzindo-o e formando a espécie de selênio oxidada (C). Este pode reagir com uma molécula de GSH gerando água e formando novamente a espécie A, que continua o ciclo. A espécie C também pode sofrer uma condensação, regenerando o composto ebselen (12).

## 1.4 Química Click

O anel 1,2,3-triazólico é um núcleo de grande interesse sintético pois oferece uma maneira prática para se unir dois compostos, bastando para tal a presença de uma azida e um alquino (Esquema 7). A reação é eficiente e rápida, além de economicamente atrativa, requerendo geralmente um catalisador de cobre usual como  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (neste caso, é necessária a presença de um agente redutor como ascorbato de sódio) e solventes comuns. Do ponto de vista ambiental também é vantajosa, pois oferece a possibilidade de usar água como co-solvente e costuma dispensar métodos cromatográficos para isolar o produto. Graças a essas características, a reação de formação do anel 1,2,3-triazólico, conhecida como CuAAC (da sigla em inglês para *Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*) é tida como a reação modelo de uma química conhecida como Química Click (*Click Chemistry*).<sup>26</sup>



**Esquema 7.** Reação de formação do anel 1,2,3-triazólico.

O conceito da Química Click foi criado por Barry K. Sharpless e é utilizado para descrever reações termodinamicamente favorecidas, de realização simples e alta aplicabilidade. Para se encaixar nessa definição a reação deve ser modular, estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva), possuir amplo escopo, alto rendimento, gerar subprodutos inofensivos e que sejam removidos preferencialmente sem o uso de técnicas cromatográficas; as condições necessárias devem ser simples (o ideal é que não seja sensível à água ou oxigênio) e os materiais de partida e reagentes devem ser de fácil acesso, dispensar o uso de solvente ou utilizar solventes ecologicamente menos

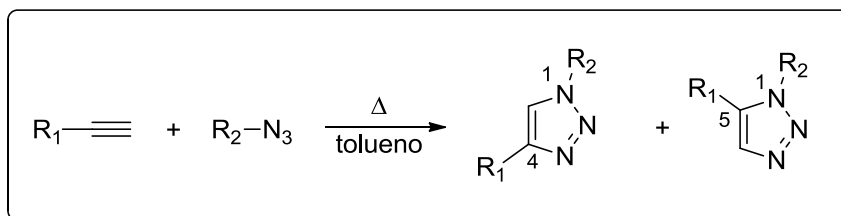
26. Schulze, B.; Schubert, U. S.; Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522-2571.

agressivos (como a água) ou ainda que sejam de fácil remoção, além de fácil purificação do produto desejado.<sup>27</sup>

Além da reação CuAAC, outros exemplos que se encaixam no conceito de Química Click incluem a reação de Diels-Alder e a reação de SuFEx (da sigla em inglês para *Sulfur (VI) Fluoride Exchange*).<sup>28</sup>

### 1.5 O anel 1,2,3-triazólico

O anel 1,2,3-triazólico é um heterociclo obtido exclusivamente por síntese.<sup>29</sup> Huisgen, em 1967, descreveu sua síntese através da cicloadição 1,3-dipolar entre um alquino e uma azida, realizada sob refluxo de tolueno, em uma reação que demandava várias horas, conhecida como cicloadição de Huisgen. Esse procedimento apresentava a desvantagem de não ser estereoespecífico, gerando uma mistura do produto substituído nas posições 1,4 no anel assim como o triazol substituído nas posições 1,5, em uma proporção próxima de 1:1 (Esquema 8).<sup>30, 31</sup>



**Esquema 8.** Cicloadição de Huisgen.

Meldal e colaboradores adaptaram a cicloadição de Huisgen e foram os primeiros a publicar a formação seletiva do triazol 1,4, através da adição de quantidades catalíticas de um sal de cobre (I) no meio reacional. O anel triazólico foi utilizado como um elemento

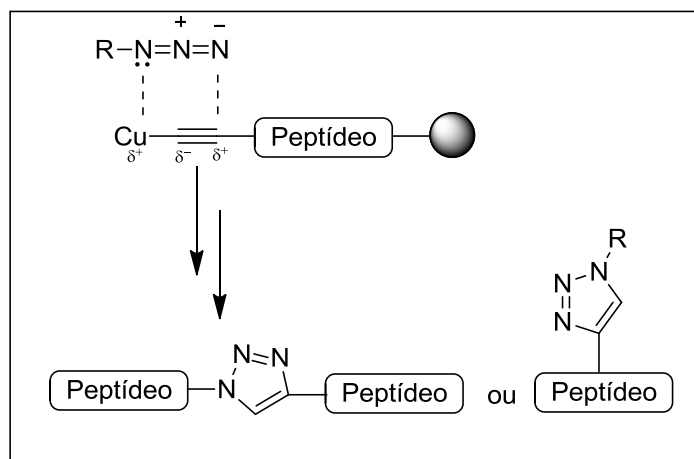
27. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, B. K.; Click Chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

28. Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Sulfur(VI) fluoride exchange (SuFEx): another good reaction for Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2-21.

29. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1791-1804.

30. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L.; 1.3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.

para ligar duas cadeias peptídicas ou uma cadeia peptídica a uma cadeia carbônica (Esquema 9), fornecendo altos rendimentos e pureza. A reação foi realizada em *N*-etildiisopropilamina, em temperatura ambiente, com CuI como catalisador.<sup>32</sup>



**Esquema 9.** Cicloadição 1,3-dipolar realizada por Meldal.

Sharpless, Fokin e colaboradores estudaram profundamente esta reação e verificaram que  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  é um excelente agente catalítico para tal, pois é economicamente interessante, de fácil acesso e pode ser prontamente reduzido para Cu(I) *in situ* com ascorbato de sódio.<sup>25</sup> O mecanismo foi revisado ao longo dos anos e publicado em 2013 uma atualização indicando a participação de duas espécies de cobre na formação do triazol. Como apresentado no Esquema 10, o mecanismo inicia-se com a coordenação (a) de um átomo de cobre ao alquino. Ocorre a formação do acetileto de cobre (b), o qual então coordena à azida (c). O próximo passo é o ataque nucleofílico do nitrogênio da azida ao carbono  $\beta$  do acetileto que forma a primeira ligação covalente C-N (d), que rearranja para a estrutura (e), a qual, por fim, sofre uma eliminação redutiva levando ao triazol e regenerando o catalisador.<sup>33</sup>

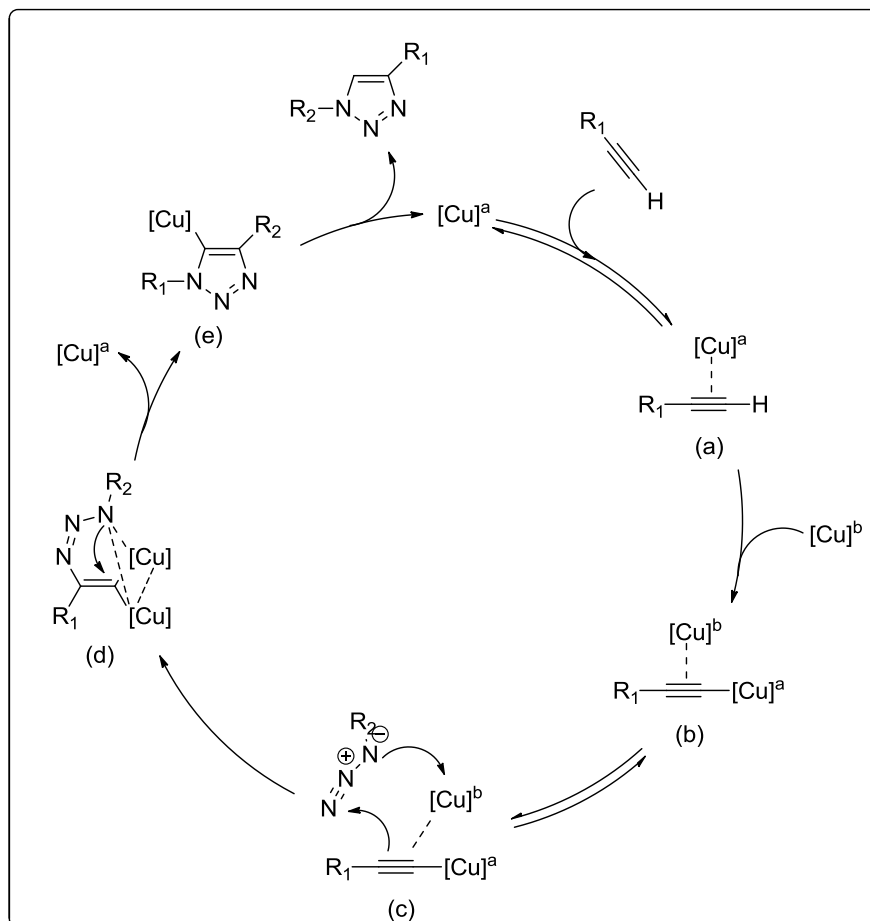
31. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. K.; A Stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

32. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

33. Worrel, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V.; Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science* **2013**, *340*, 457-460.



Este mecanismo foi proposto baseado em estudos com isótopos marcados de cobre e, posteriormente, houve confirmação dos intermediários acompanhando a reação com espectrometria de massas com ionização por electrospray.<sup>34</sup>



**Esquema 10.** Mecanismo de formação do anel 1,2,3-triazólico com substituição 1,4 (adaptado da ref. 32).

A regioquímica pode ser alterada para formar o produto com substituição 1,5, utilizando certos catalisadores de Rutênio, como  $[\text{Ru}(\text{Cp}^*)\text{Cl}]$  ( $\text{Cp}^*$  = pentametilciclopentadienila).<sup>35</sup>

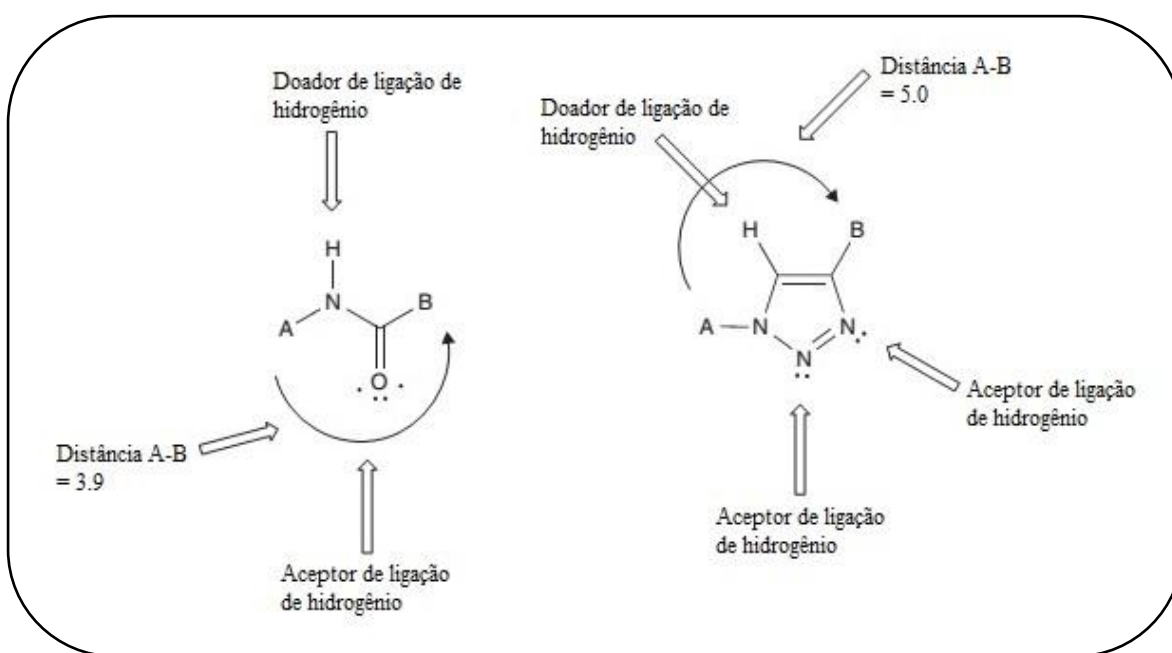
**34.** Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, F.; Dinuclear copper intermediates in copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition directly observed by electrospray ionization mass spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3065-3068.

**35.** Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.

## 1.6 O anel 1,2,3-triazólico na química medicinal

Devido a sua síntese prática e robusta, o anel 1,2,3-triazólico é muito utilizado como um elemento de ligação para diferentes núcleos. Este elemento de ligação possui características que podem ser de interesse na síntese de novos fármacos, uma vez que este heterociclo é muito estável à degradação metabólica e química e, sua baixa basicidade faz com que não seja protonado em pH fisiológico.

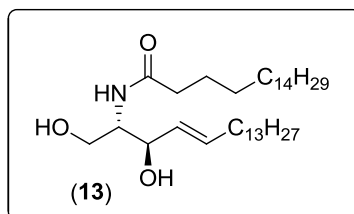
Além disso, de acordo com Hou e colaboradores, o anel 1,2,3-triazólico é um bioisómero não-clássico do grupo amida (Figura 4). As similaridades entre os grupos podem ser vistas na distância entre os substituintes, momento dipolar próximo (4 Debye para a amida e 5 Debye para o triazol), capacidade de aceitar ligações de hidrogênio, além do que a polarização da ligação C-H no triazol permite que esse hidrogênio esteja apto a fazer ligações de hidrogênio. Além disso, o triazol é mais estável à hidrólise.<sup>36</sup>



**Figura 4.** Como o 1,2,3-triazol atua como um bioisómero não-clássico da amida (adaptado da ref. 35).

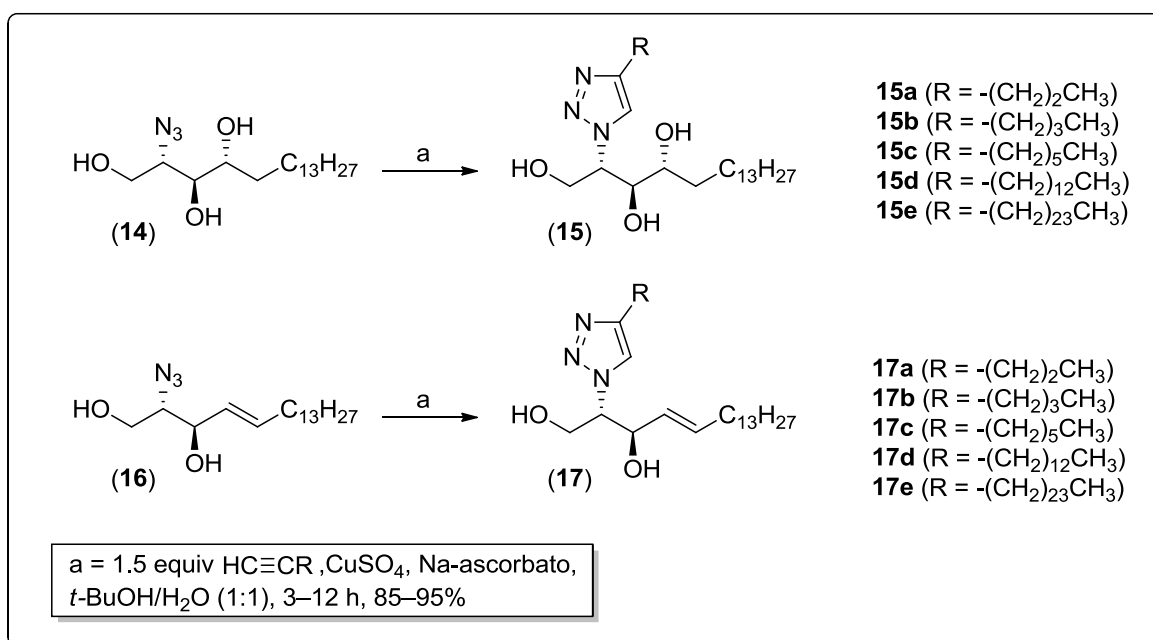
<sup>36</sup> Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G.; The impact of click chemistry in medicinal chemistry. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, 7, 489-501.

Valendo-se destas características, Kim e colaboradores promoveram a modificação de ceramidas (Figura 5), realizando a troca bioisostérica do grupo amido pelo anel triazólico, com o objetivo de impedir a hidrólise.<sup>37</sup>



**Figura 5.** Ceramida C-2.

Os compostos obtidos foram testados quanto a sua atividade citotóxica e alguns análogos foram mais ativos que a ceramida C-2 (Esquema 11).<sup>31</sup>

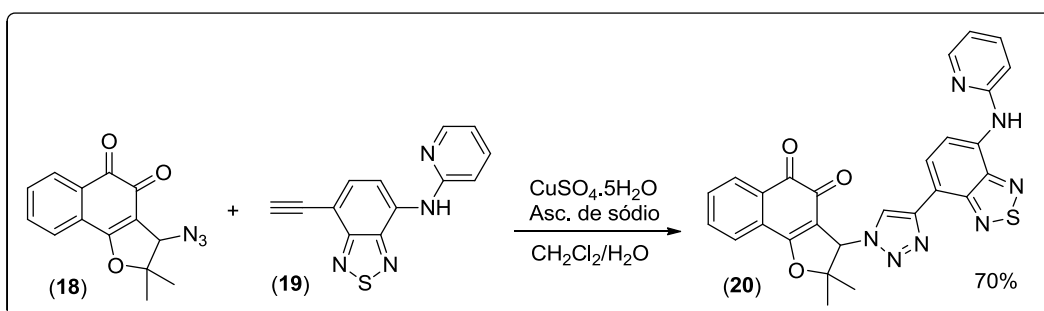


**Esquema 11.** Síntese de compostos citotóxicos por troca bioisostérica de amidas por triazóis (adaptado da ref. 36).

As propriedades do anel 1,2,3-triazólico como solubilidade em água, estabilidade em condições biológicas típicas e rigidez, tornam-no um núcleo interessante para ligar uma

37. Kim, S.; Cho, M.; Lee, T.; Lee, S.; Min, h. Y.; Lee, S. K.; Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of a novel triazole analogue of ceramide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4584-4587.

molécula bioativa a um grupo luminescente.<sup>30</sup> Da Cruz e colaboradores utilizaram este artifício para unir uma naftoquinona, citotóxica, a um grupo benzotiadiazola, luminescente (Esquema 12). Embora o produto final não tenha sido luminescente, foi obtida a fenazina deste composto que se mostrou uma promissora sonda fluorescente para região perinuclear.<sup>38</sup>

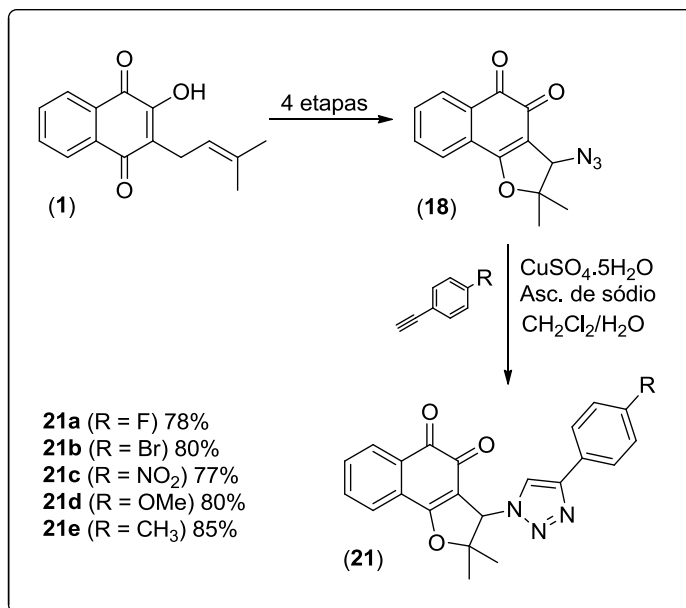


**Esquema 12.** Síntese de composto bioativo acoplado a um fluoróforo via anel 1,2,3-triazólico.

Explorando as possibilidades de hibridização molecular, da Silva Júnior e colaboradores sintetizaram derivados 1,2,3-triazólicos do lapachol com notável atividade tripanocida e boa seletividade (Esquema 13).<sup>39</sup>

**38.** da Cruz, E. H. G.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R.; Silva, D. A. C.; Diogo, E. B. T.; Souza Filho, J. D.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Oliveira, H. C. B.; Guido, B. C.; Silva Filho, D. A.; Neto, B. A. D.; da Silva Júnior, E. N.; Design, synthesis and application of fluorescent 2,1,3-benzothiadiazole-triazole-linked biologically active lapachone derivatives. *New J. Chem.* **2014**, 38, 2569-2580.

**39.** da Silva Júnior, E. N.; Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Costa, V. A.; Souza Filho, J. D.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Araujo, A. S.; Emery, F. S.; Santos, M. R.; Simone, C. A.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; On the search for potential anti-Trypanosoma cruzidrug: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52, 304-312.



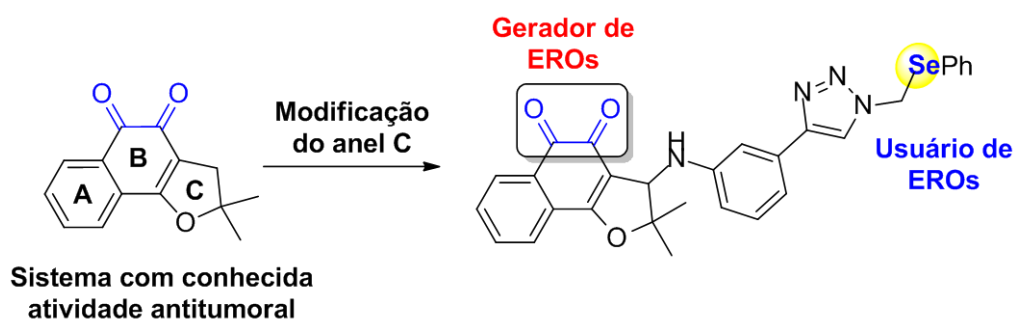
**Esquema 13.** Síntese de derivados 1,2,3-triazólicos do lapachol.

Aliando técnicas de hibridização molecular, bioisosterismo e algumas estratégias de obtenção de compostos com atividade antitumoral por meio da perturbação do ambiente redox intracelular, é possível sintetizar moléculas com potencial citotóxico a partir de derivados do lapachol, unindo um centro redox quinoidal e um núcleo calcogênio capaz de mimetizar enzimas envolvidas no processo de *stress* oxidativo.

## 2. OBJETIVOS

Com o objetivo de perturbar o sistema redox de células tumorais, uma estratégia “*multitarget*” para criar fármacos mais efetivos e seletivos contra neoplasias foi recentemente desenvolvida.<sup>15</sup> Essa estratégia leva em consideração a ação da enzima GPx, que reage com as espécies reativas de oxigênio, reduzindo-as, às expensas de glutathiona. Foram planejados compostos com dois centros redox, capazes de gerar espécies reativas de oxigênio em um destes centros e utilizar estas mesmas espécies em seu outro centro, em reações redox no meio intracelular. Esses novos compostos, por sua vez, não teriam a especificidade da enzima GPx e poderiam reagir com diferentes substratos contendo calcogênio (responsável pela função da glutathiona), o que teria efeito letal para a célula, funcionando como catalisadores do processo de *stress* oxidativo. Esta atividade, no entanto, não é totalmente clara, sendo possível que outro mecanismo esteja envolvido na citotoxicidade destes compostos.

Com esse estratagema como inspiração, e conhecendo o potencial de geração de EROs das naftoquinonas da família do lapachol, foram planejados 24 compostos naftoquinoidais acoplados a uma porção organosselênio por meio do anel 1,2,3-triazólico (Esquema 14).



**Esquema 14.** Estratégia para desenhar novos compostos com atividade citotóxica antitumoral.

A fim de variar a gama de compostos, foi planejada uma família de moléculas envolvendo diferentes grupos naftoquinoidais, bem como diferentes grupos



organosselênio. O acoplamento da porção naftoquinoidal à porção organosselênio será realizado via formação do anel 1,2,3-triazólico.<sup>41</sup>

---

**41.** Hawker, C. J.; Fokin, M. G.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Bringing efficiency to materials synthesis: the philosophy of click chemistry. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60* 381-383.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese dos compostos naftoquinoidais acoplados a uma porção organo-selênio via anel 1,2,3-triazólico.

Visando a síntese de compostos com potencial atividade antitumoral, por meio da perturbação do ambiente redox intracelular,<sup>44</sup> foram planejadas moléculas compostas por um núcleo naftoquinoidal derivado do lapachol (**1**) e da lausona (**4**) e um núcleo capaz de mimetizar a atividade da enzima GPx, unidos por meio do anel 1,2,3-triazólico. Para realizar este acoplamento, foram planejados compostos naftoquinoidais com uma porção alquino e azida e também compostos organo-selênio com terminações alquino e azida.

##### 3.1.1. Síntese dos intermediários naftoquinoidais.

Foram planejadas naftoquinonas contendo alquino terminal e azida, para o acoplamento via química “click”, sendo 8 derivados do lapachol (**1**), 4 derivados da lausona (**4**) e 3 derivados da 1,4-naftoquinona (**41**).

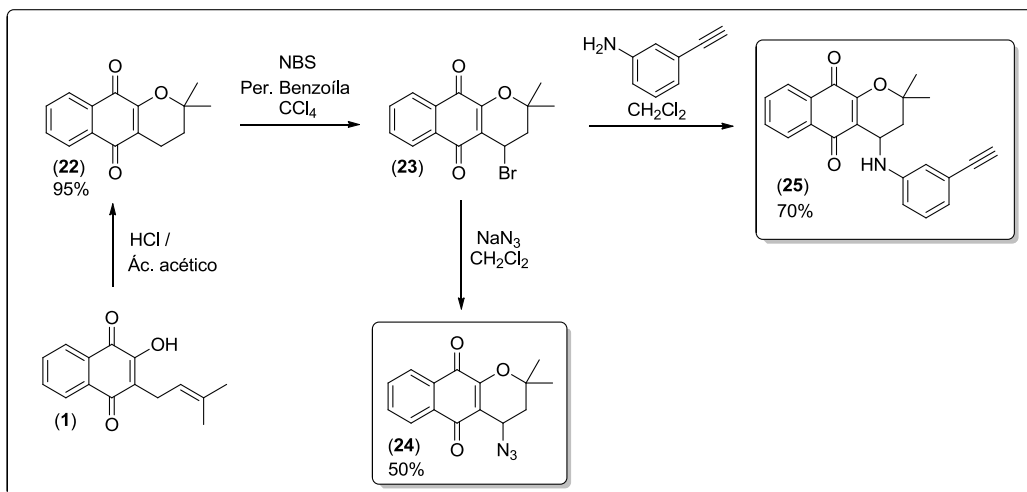
Inicialmente, será discutida a síntese de todos os intermediários utilizados na preparação dos compostos contendo selênio. Para a síntese dos intermediários derivados da  $\alpha$ -lapachona (**22**), obteve-se a mesma a partir da ciclização do lapachol (**1**) com ácido clorídrico e ácido acético, reação descrita por Hooker.<sup>45</sup> A partir deste derivado, foram obtidos dois intermediários “clicáveis”, um com alquino terminal e o outro com azida. Para tal foi realizada a bromação da  $\alpha$ -lapachona (**22**) com NBS seguido da reação de substituição, ou com azida de sódio, ou com 3-etinilanilina, obtendo-se os derivados **24** e **25** (Esquema 18).

---

44. Lilienthal, N.; Prinz, C.; Peer-Zada, A.; Doering, M.; Ba, L. A.; Hallek, M.; Jacob, C.; Herling, M.; Targeting the disturbed redox equilibrium in chronic lymphocytic leukemia by novel reactive oxygen species-catalytic ‘sensor/effector’ compounds. *Leuk Lymphoma* **2011**, *52*, 1407-1411.

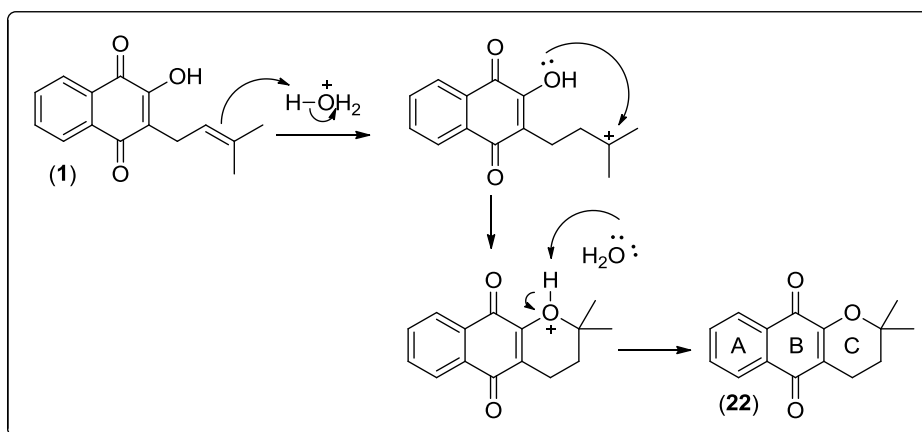
45. Hooker, S. C.; The constitution of “lapachic acid” (Lapachol) and its derivatives. *J. Chem. Soc., Trans.* **1892**, *61*, 611-650.





**Esquema 15.** Derivados obtidos a partir da  $\alpha$ -lapachona (**22**).

A primeira etapa, uma ciclização em meio ácido, inicia com a protonação da ligação dupla da cadeia lateral do lapachol (**1**), formando um carbocátion terciário, o qual é atacado pelo par de elétrons da hidroxila formando um anel de seis membros. Por fim, ocorre a desprotonação do íon oxônio, formando-se a  $\alpha$ -lapachona (**22**) (Esquema 16).

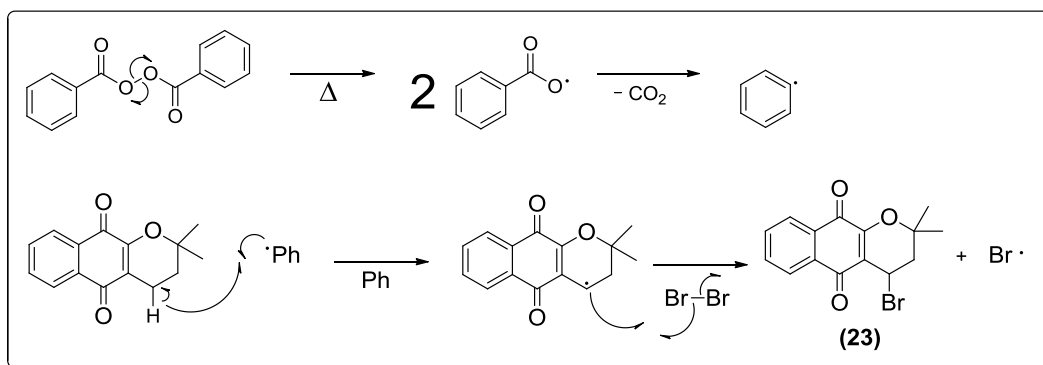


**Esquema 16.** Mecanismo para a formação da  $\alpha$ -lapachona (**70**).

A  $\alpha$ -lapachona (**22**) obtida com rendimento quantitativo e identificada pela sua coloração amarela, em uma tonalidade diferente do lapachol (**1**). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (vide apêndice) é muito característico para este composto e seus derivados. Nota-se dois tripletos ( $\delta$  2,62 e  $\delta$  1,83) com integração de dois átomos hidrogênio cada, devido aos hidrogênios metilênicos do anel C. Um sinal simpleto ( $\delta$  1,44) com integração seis,

referente aos hidrogênios das metilas. Além disso, dois multipletos, com integração de 2 hidrogênios cada, são vistos na região dos aromáticos.

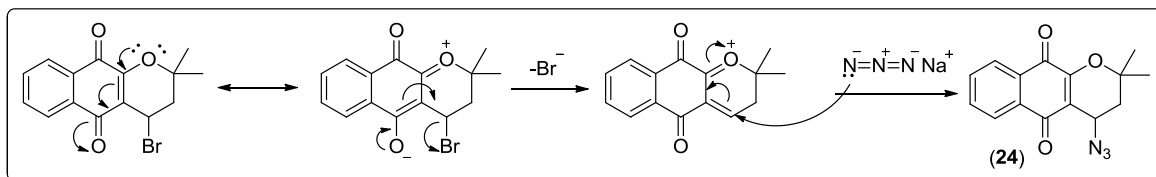
A etapa seguinte é uma bromação, realizada com NBS e peróxido de benzoíla como iniciador. O mecanismo sugerido ocorre via formação de radicais, como mostrado no Esquema 20. Nesta proposta a reação inicia com a quebra homolítica da ligação O-O do peróxido de benzoíla. O radical formado decompõe-se liberando dióxido de carbono e formando o radical fenóxi. Este, por sua vez, abstrai um próton do anel C da  $\alpha$ -lapachona (**22**), de forma a criar um radical alílico, o qual irá reagir com o bromo formado pela NBS, levando ao produto de interesse e liberando uma espécie de bromo radicalar que dará sequência à reação em cadeia.



**Esquema 17.** Proposta mecanística para a formação da  $\alpha$ -lapachona bromada (**23**).

O fim da reação foi monitorado por CCD e o produto é instável, logo, assim que obtido é filtrado para retirada de succinimida e excesso de NBS, evaporado e utilizado em uma nova reação de substituição. Para obter o derivado com azida (**24**),<sup>46</sup> é utilizada azida de sódio em diclorometano. Trata-se de uma reação de substituição que ocorre com auxílio do par de elétrons do oxigênio (Esquema 18).

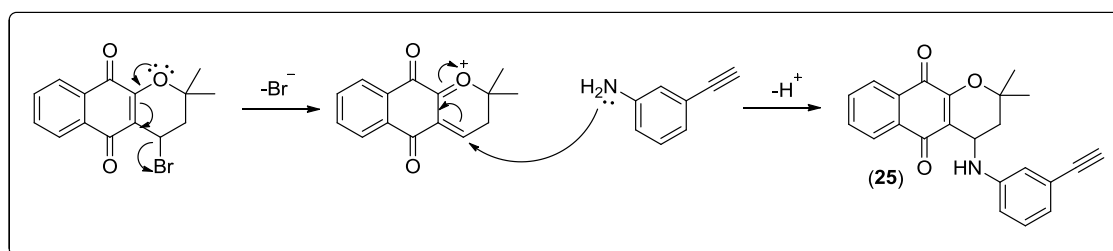
46. Guimarães, T. T.; Pinto, M. C. F. R.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; Monte-Neto, R. L.; Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; Oliveira, R. N.; Frézard, F.; da Silva Júnior, E. N.; Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant *Leishmania* parasites: Synthesis of novel  $\alpha$ - and nor- $\alpha$ -lapachone based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide and alkyne cycloaddition. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 523-530.



**Esquema 18.** Mecanismo para a formação da azido- $\alpha$ -lapachona (**24**).

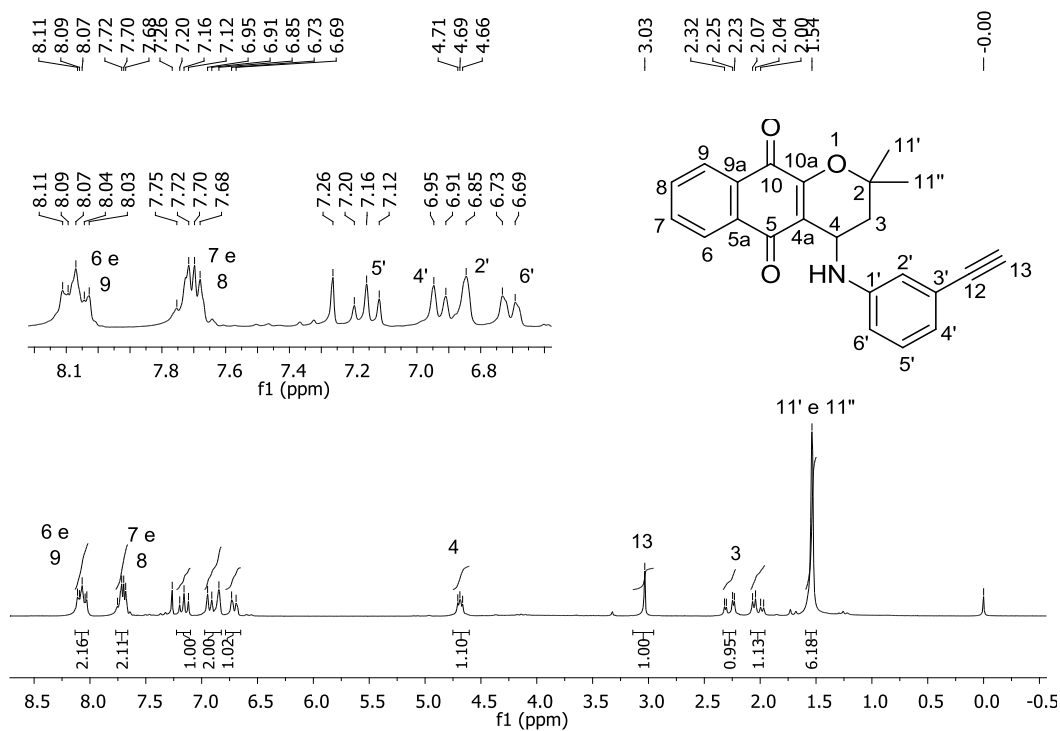
Finda a reação, é necessária a purificação em coluna cromatográfica para retirar a  $\alpha$ -lapachona (**22**) e alguns subprodutos da reação com NBS. O sucesso da reação pode ser percebido por meio do espectro de infravermelho, com a presença de uma banda característica de azida em  $2107\text{ cm}^{-1}$ , devido à deformação axial das duplas ligações  $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ .

Para o derivado inédito com alquino terminal (**25**), a  $\alpha$ -lapachona bromada (**23**) foi submetida à reação com 3-etinilanilina, em diclorometano, em uma reação de substituição semelhante à da azida (Esquema 19).



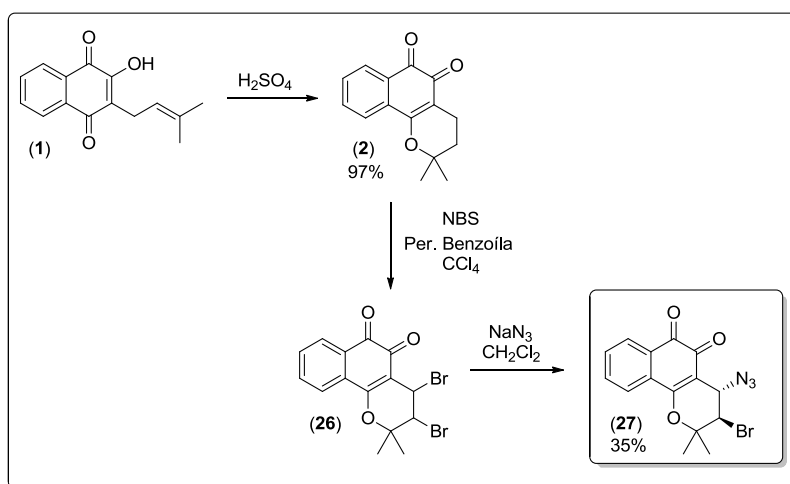
**Esquema 19.** Mecanismo para a formação do derivado **25**.

O produto foi purificado em coluna cromatográfica e se apresentou como um sólido de coloração marrom obtido em 70% de rendimento. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 6) observa-se o simpleto em  $\delta$  1,54, integrado para seis, referente aos átomos de hidrogênio das metilas. Os átomos de hidrogênio metilênicos são diastereotópicos e apresentam-se como um par de dupletos duplos em  $\delta$  2,02 e 2,27. O hidrogênio do alquino terminal localiza-se em  $\delta$  3,03. Os aromáticos apresentaram-se como dois multipletos, sendo um deles em  $\delta$  8,03-8,11, referentes aos átomos de hidrogênio 6 e 9 e o outro em 7,68-7,75 referentes aos átomos de hidrogênio 7 e 8. O hidrogênio  $\alpha$  é registrado como um tripleto em  $\delta$  7,16. Em  $\delta$  6,85 há um simpleto referente ao hidrogênio  $\beta$ .



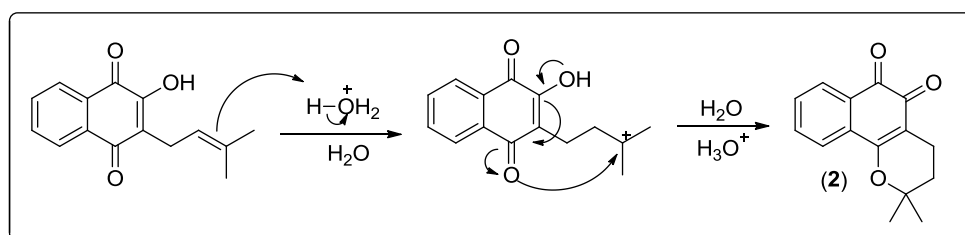
**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **25** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Quanto à  $\beta$ -lapachona (**2**), foi planejado um derivado com grupo azida, como observado no Esquema 20.<sup>47</sup>



**Esquema 20.** Síntese do derivado azida da  $\beta$ -lapachona (**2**).

A  $\beta$ -lapachona (**2**) foi obtida a partir da ciclização do lapachol (**1**) com ácido sulfúrico. O mecanismo envolve a protonação da ligação dupla da cadeia alifática lateral do lapachol (**1**) seguido do ataque do par de elétrons do oxigênio ao carbocátion formado, levando ao produto esperado com 97% de rendimento (Esquema 21), identificável pela coloração vermelha característica.

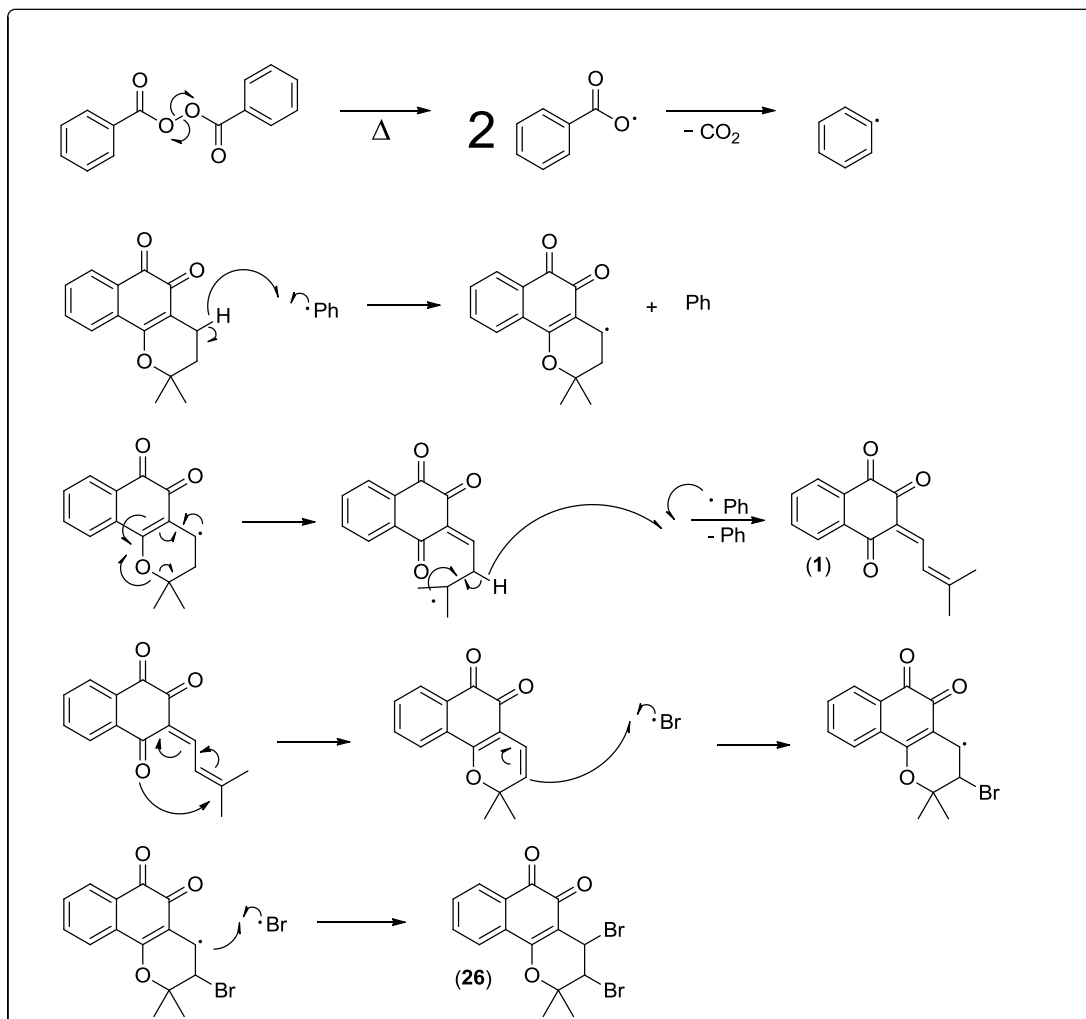


**Esquema 21.** Mecanismo para a formação da  $\beta$ -lapachona (**2**).

A  $\beta$ -lapachona (**2**) foi então bromada com NBS em tetracloreto de carbono, na presença de peróxido de benzoíla, gerando a 3,4-dibromo- $\beta$ -lapachona (**26**). O mecanismo radicalar, como proposto no Esquema 32, inicia com a quebra homolítica da ligação oxigênio-oxigênio do peróxido de benzoíla, o qual após decomposição forma o radical fenila. O radical fenila abstrai um hidrogênio do anel C da  $\beta$ -lapachona (**2**), formando um radical alílico. Este radical se rearranja, levando a abertura do anel C. Uma nova abstração de hidrogênio leva a um intermediário dieno que sofre novo rearranjo, fechando novamente o anel. Um bromo radicalar reage com a dupla ligação levando a um radical alílico. Uma nova reação com bromo radicalar forma o produto dibromado (**26**) e libera um novo bromo radical para continuar a cadeia de reações (esquema 22).<sup>48</sup>

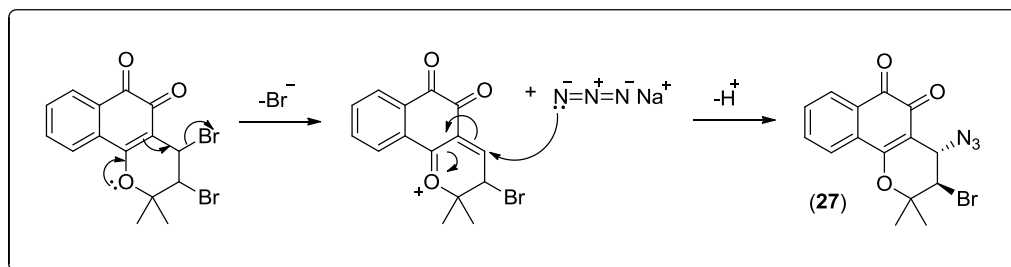
nor- $\beta$ -lapachone derivatives and  $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3224-3230.

**48.** Cruz, F. S.; Gilbert, B.; Lopes, J. N.; Pinchin, R.; Pinto, A. V.; *Rev. Latinoamer. Quim.* **1977**, *8*, 138-140.



**Esquema 22.** Mecanismo proposto para a formação da  $\beta$ -lapachona dibromada (**26**).

A 3,4-dibromo- $\beta$ -lapachona (**26**) é muito instável e foi colocada de imediato para reagir com azida de sódio em diclorometano, uma reação de substituição nucleofílica que ocorre com auxílio anquimérico do par de elétrons do oxigênio (Esquema 23). Esta reação forma o produto como um racemato. O objetivo dessa etapa é colocar um grupo azida no núcleo quinoidal.



**Esquema 23.** Mecanismo para a formação da azida da  $\beta$ -lapachona (**23**).

O produto foi purificado em coluna cromatográfica variando-se o gradiente de concentração de acetato de etila em hexano, como fase móvel. A purificação é complicada devido à presença de muitos subprodutos, com *r.f.* próximos ao do pretendido. O produto é identificável por intermédio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7), devido à presença de dois dupletos característicos em  $\delta$  4,96 e 4,18 possuindo um acoplamento com valor de  $J = 5,2$  Hz, referentes aos átomos de hidrogênio do carbono substituído por azida e por bromo. Os sinais dos átomos de hidrogênio das metilas são vistas em  $\delta$  1,71 e 1,67. Os sinais dos átomos de hidrogênio do anel aromático aparecem como um duplete em  $\delta$  8,13, outro duplete em  $\delta$  7,89 e dois tripletos, sendo um deles em  $\delta$  7,73 e o outro em  $\delta$  7,62. Estes sinais são característicos de derivados da  $\beta$ -lapachona e auxilia a diferenciá-los dos derivados da  $\alpha$ -lapachona.

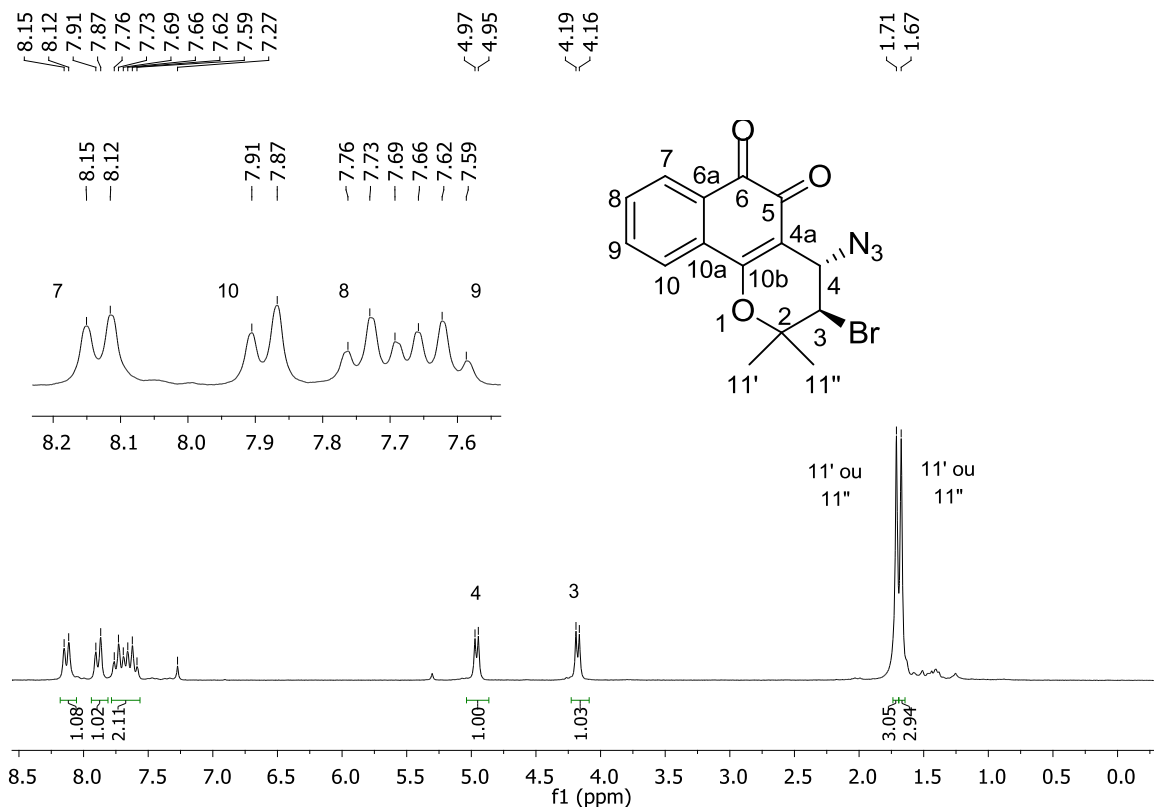
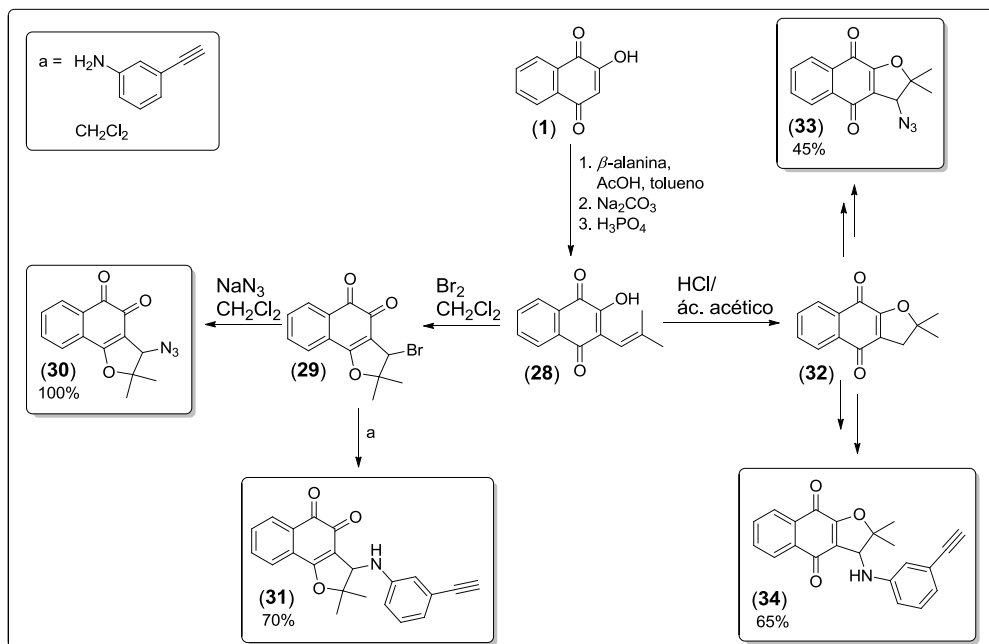


Figura 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **27** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

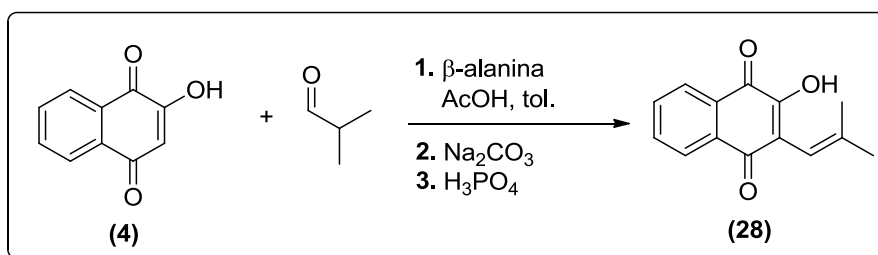
Para a síntese dos derivados furanonaftoquinônicos da lausona (**1**) (Esquema 24), é realizada de início a síntese do nor-lapachol (**28**).



Esquema 24. Síntese dos derivados furanonaftoquinônicos.



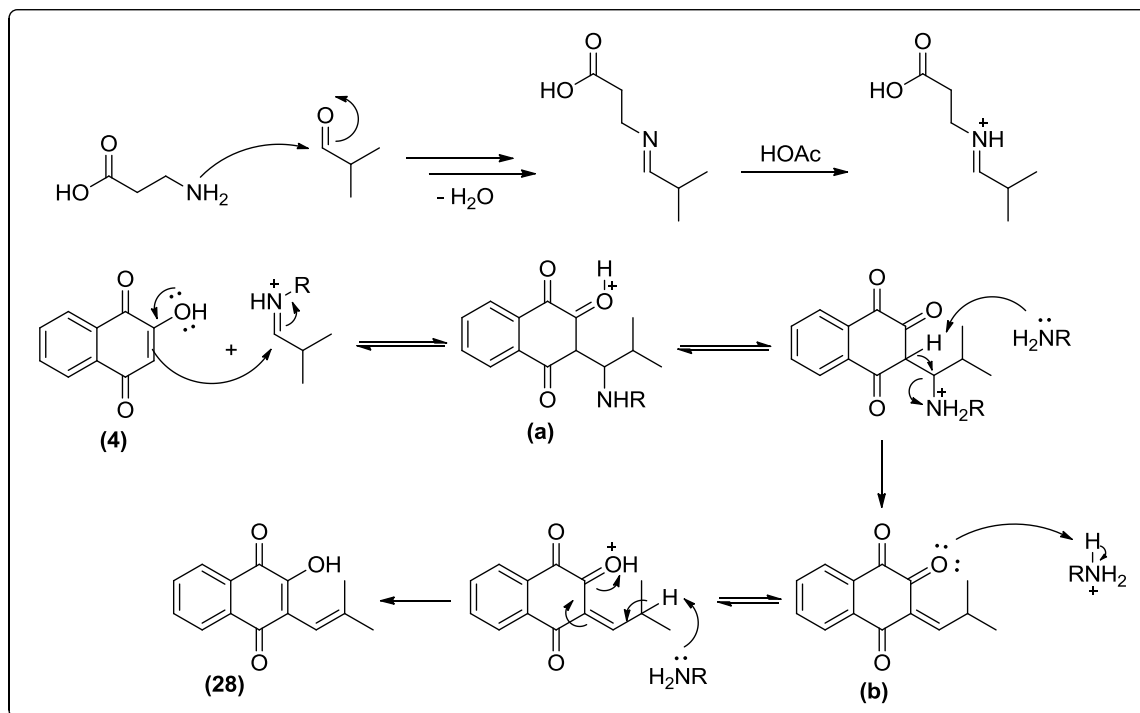
O nor-lapachol (**28**) foi obtido a partir da lausona, valendo-se da metodologia modificada de Kopanski (Esquema 25).<sup>49</sup> A lausona (**4**) foi dissolvida em tolueno e ao meio foi adicionado isobutiraldeído, ácido acético e  $\beta$ -alanina. Após reagir por 1 hora foi realizada uma extração com solução saturada de carbonato de sódio, coletando-se a fase aquosa, de forte coloração roxa. O nor-lapachol (**28**) é então precipitado com ácido fosfórico, resultando num sólido alaranjado que então é filtrado a vácuo com rendimento de 97%



Esquema 25. Síntese do nor-lapachol (**28**).

O mecanismo proposto para a reação tem início com a formação da imina, via ataque nucleofílico do nitrogênio da  $\beta$ -alanina ao isobutiraldeído, seguido de protonação dessa imina formando o cátion imínio. Ocorre então o ataque nucleofílico da dupla ligação da lausona (**4**) ao imínio, auxiliado pelo par de elétrons da hidroxila, formando o intermediário (**a**). Em seguida dá-se a perda da amina, provavelmente por mecanismo do tipo E2 levando ao composto tricarbonílico (**b**), que está em equilíbrio com sua forma enólica, mais estável, representada pelo nor-lapachol (**28**) (esquema 26). Nesta proposta a  $\beta$ -alanina atua como um organocatalisador.

49. Kopanski, L.; Karbach, D.; Selbifsehka, G.; Steglich, W.; Vesparion, ein Naphtho[2,3-b]pyrindion-Derivat aus dem Schleimpilz *Metatrachia vesparium* (Myxomycetes). *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *53*, 793-796.

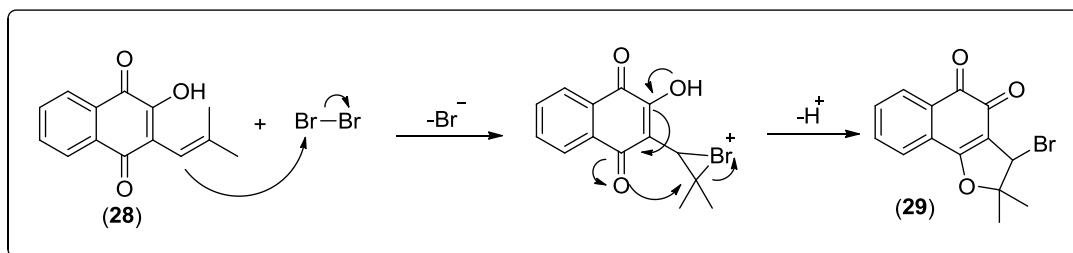


**Esquema 26.** Proposta mecanística para obtenção do nor-lapachol (**28**).

O nor-lapachol (**28**) foi obtido como um sólido alaranjado, faixa de fusão entre 119-120 °C. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H está em concordância com a literatura.<sup>31</sup>

O nor-lapachol (**28**) pôde então passar por reações de ciclização muito semelhantes às realizadas com lapachol (**1**), levando aos derivados furanonaftoquinônicos. A reação do nor-lapachol (**28**) com ácido clorídrico e ácido acético leva à nor- $\alpha$ -lapachona (**32**), em 70% de rendimento. De forma análoga à  $\alpha$ -lapachona (**22**), a nor- $\alpha$ -lapachona (**32**) pode ser bromada em reação com NBS e, posteriormente, com reações de substituição, foram obtidos os derivados com azida (**33**) e alquino terminal (**34**).

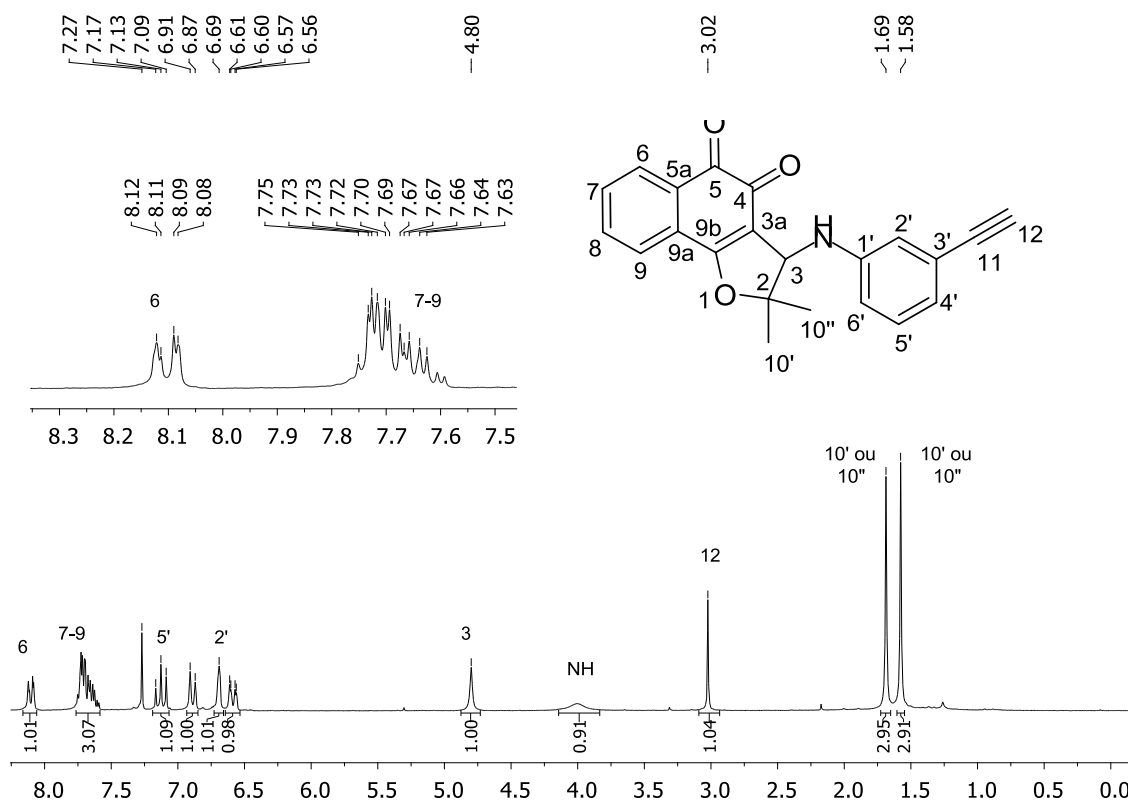
Para a síntese dos derivados da nor- $\beta$ -lapachona, é utilizado um excesso de bromo (cerca de 15 equivalentes) em diclorometano, em uma reação de ciclização do nor-lapachol (**28**), formando a 3-bromo-nor- $\beta$ -lapachona (**29**) em rendimento quantitativo. A reação ocorre com a adição do bromo à ligação dupla da cadeia lateral do nor-lapachol (**28**), formando o íon bromônio. Um ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio ao íon bromônio forma o produto esperado (Esquema 27).



**Esquema 27.** Mecanismo de formação da bromo-nor- $\beta$ -lapachona (**29**).

A reação tem duração de 5 minutos e o derivado bromado é muito instável, sendo que a etapa seguinte é colocada assim que o excesso de bromo é retirado. Para a síntese da azida-nor- $\beta$ -lapachona (**30**) foi utilizada azida de sódio em diclorometano e para a síntese do alquino terminal (**31**) foi utilizado 3-etinilanilina em diclorometano (vide Esquema 24).

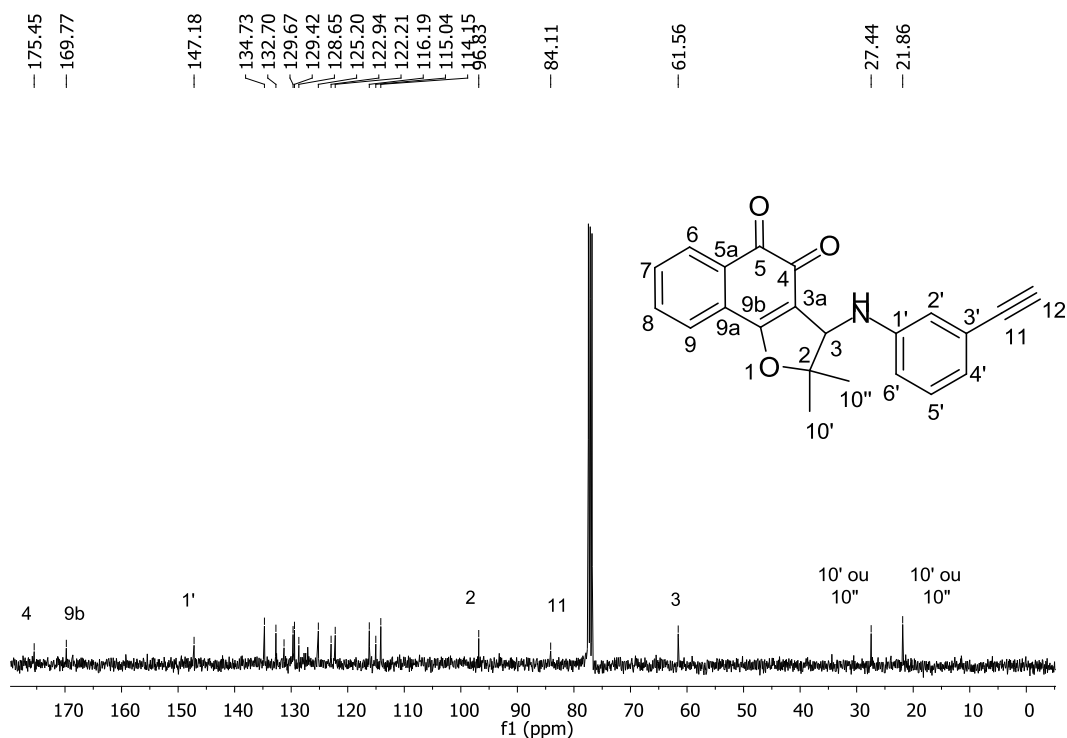
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31** mostra sinais característicos na região dos aromáticos dos derivados da  $\beta$  e nor- $\beta$ -lapachonas, com um duplete duplo de integração 1 átomo, mais desblindado, referente ao hidrogênio 6 e os átomos de hidrogênio 7-9 aparecendo como um multiplete um pouco menos desblindado, de integração 3 átomos. O hidrogênio 3 encontra-se em  $\delta$  4,80, como um simpleto. O sinal referente ao hidrogênio do alquino terminal aparece como um simpleto em  $\delta$  3,80. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio metílicos apresentam-se como dois simpletos em  $\delta$  1,69 e 1,58 (Figura 8).



**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

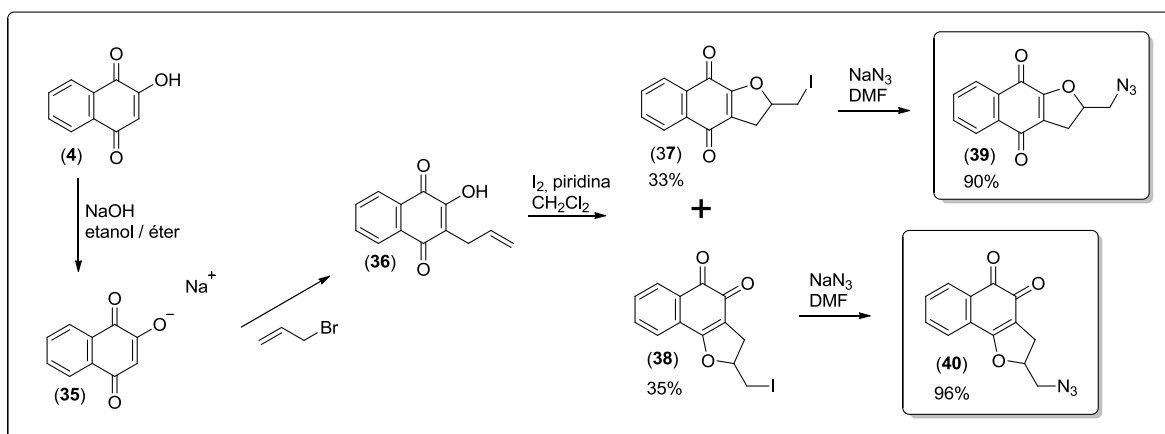
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  pode-se observar 20 sinais, enquanto o esperado eram 22. O sinal da carbonila 5, era esperado com deslocamento acima de  $\delta$  180.<sup>50</sup> Os dois sinais com menor deslocamento químico, em  $\delta$  27,44 e 21,86 ppm, referem-se aos carbonos metílicos. O carbono 3 é registrado em  $\delta$  61,56. O carbono quaternário 2, ligado a um átomo de oxigênio, é registrado em  $\delta$  96,83. O carbono 1' é mais desblindado que os demais aromáticos e é registrado em  $\delta$  147,18.

**50.** da Silva Junior, E. N.; Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Nogueira, C. M.; Ferreira, V. F.; Azeredo, R. B. V.; Complete and unambiguous assignments of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts of new arylamino derivatives of *ortho*-naphthofuranquinones. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 1158-1162.



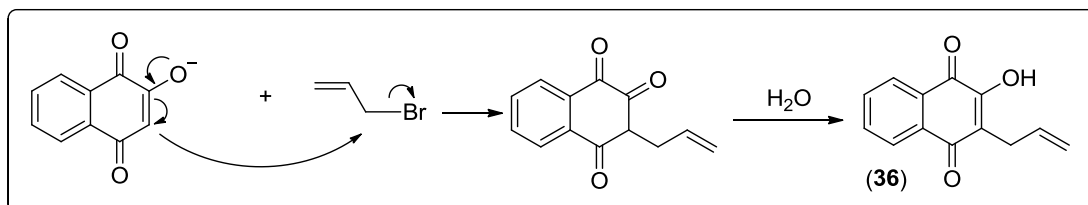
**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **31**.

Para a síntese dos derivados (**39**) e (**40**) partiu-se também da lausona (**4**), buscando obter a C-alil-lausona (**36**), que pode ser ciclizada de forma a furanonaftoquinonas com carbonilas em posição *orto* e *para*, que em seguida foram colocadas em reação com azida de sódio levando aos intermediários “cliváveis” (Esquema 28).



**Esquema 28.** Síntese de derivados furanonaftoquinônicos a partir da lausona (**4**).

A primeira etapa é a desprotonação da lausona (**4**), com hidróxido de sódio em etanol, depois precipitado em éter, levando ao sal da lausona (**35**). Essa reação fornece o sal como um sólido vermelho com rendimento quantitativo. A etapa seguinte é a alilação, com brometo de alila (Esquema 29).

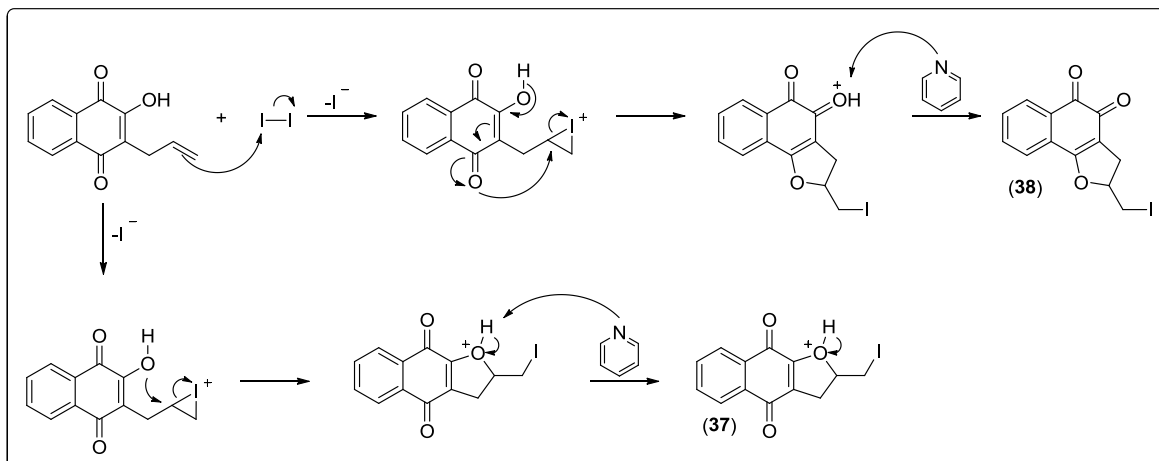


**Esquema 29.** Mecanismo de formação da C-alil-lausona (**36**).

A C-alil-lausona (**36**) foi purificada em coluna cromatográfica com um gradiente de acetato de etila em hexano como fase móvel e obtida como um sólido amarelo com 70% de rendimento. A partir da ciclização da C-alil-lausona (**36**) foram obtidos os derivados furanonaftoquinônicos **37** e **38**. A reação é feita com iodo e piridina, em diclorometano, formando os produtos com carbonilas em posição *orto* e *para* (Esquema 30),<sup>51</sup> e estes foram então separados em coluna cromatográfica. Os produtos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H de acordo com a literatura.<sup>48</sup>

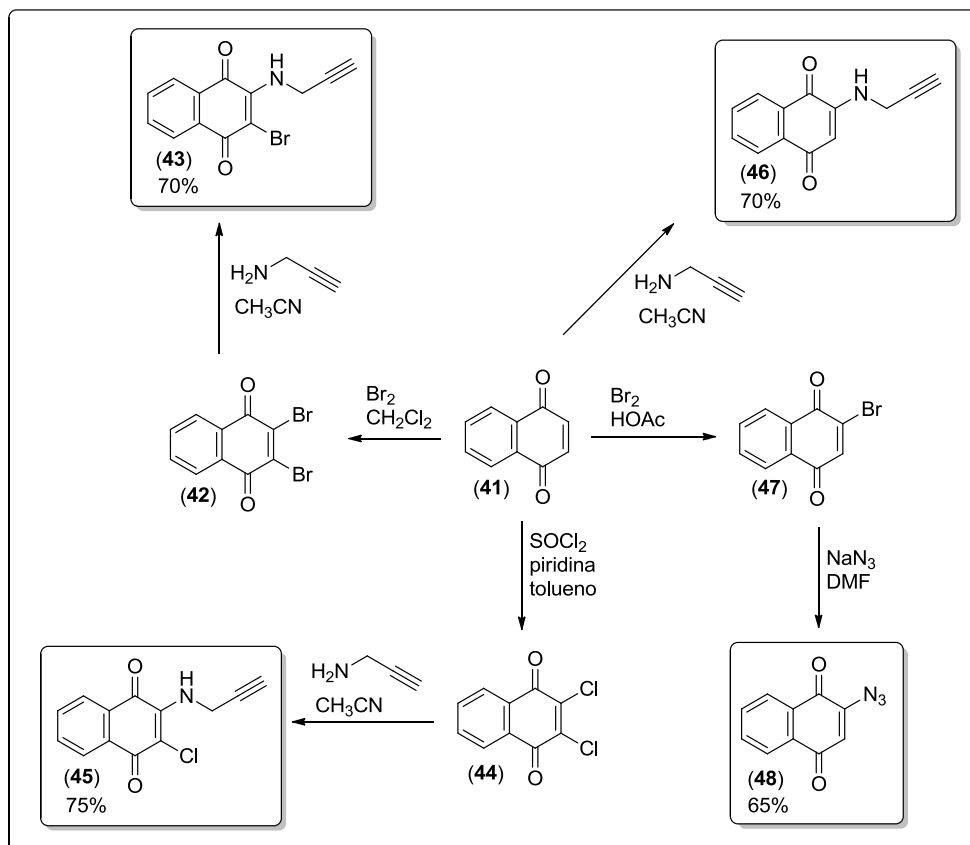
Por fim é realizada a reação de substituição com azida de sódio em DMF. A reação tem duração de 24 horas e segue o mesmo padrão para ambos os substratos. Uma extração com acetato de etila leva ao produto puro em rendimento quantitativo.

**51.** Silva, R. S. F.; Costa, E. M.; Trindade, U. L. T.; Teixeira, D. V.; Pinto, M. C. F. R.; Santos, G. L.; Malta, V. R. S.; Simone, C. A.; Pinto, A. V.; Castro, S. L.; Synthesis of naphthofuranquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 526–530.



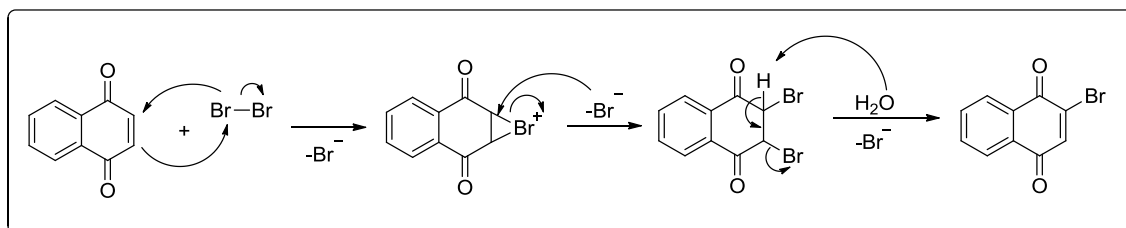
**Esquema 30.** Mecanismo de formação dos derivados furanonaftoquinônicos da lausona (4).

Também foram sintetizados derivados partindo da 1,4-naftoquinona (41). Os derivados 43, 45 e 46 contendo alquino terminal e o derivado com azida 48 (Esquema 31).



**Esquema 31.** Síntese de derivados da 1,4-naftoquinona (41).

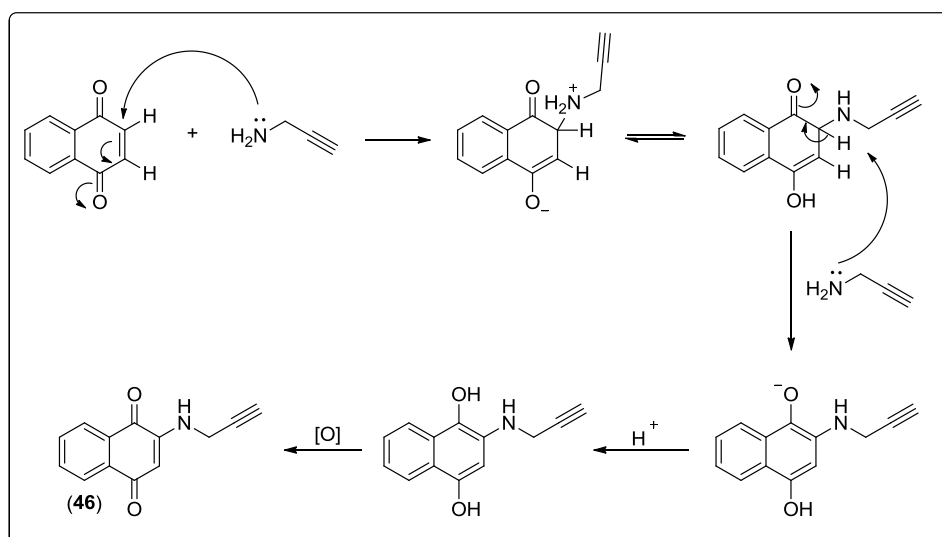
A bromação da 1,4-naftoquinona (**41**) com bromo molecular em ácido acético leva ao produto monossustituído (**47**). A reação segue o padrão de adição de bromo à ligação dupla, depois uma molécula de água presente no meio promove a eliminação de um átomo de bromo e regenera a ligação dupla (Esquema 32).



**Esquema 32.** Mecanismo de bromação da 1,4-naftoquinona (**41**).

Este produto é utilizado então em uma reação de substituição com azida de sódio, gerando o composto **48**.

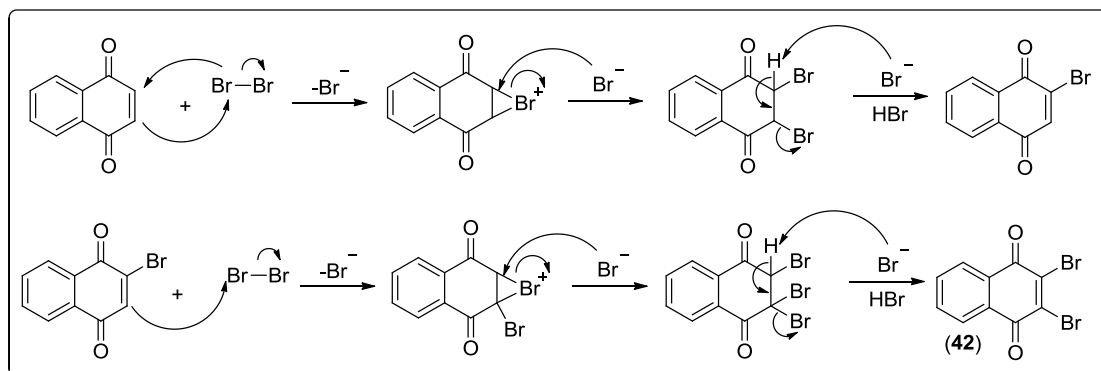
O composto **46** foi sintetizado diretamente da 1,4-naftoquinona (**41**), em reação com propargilamina em acetonitrila (Esquema 33).<sup>52</sup>



**Esquema 33.** Mecanismo de formação do derivado **46**.

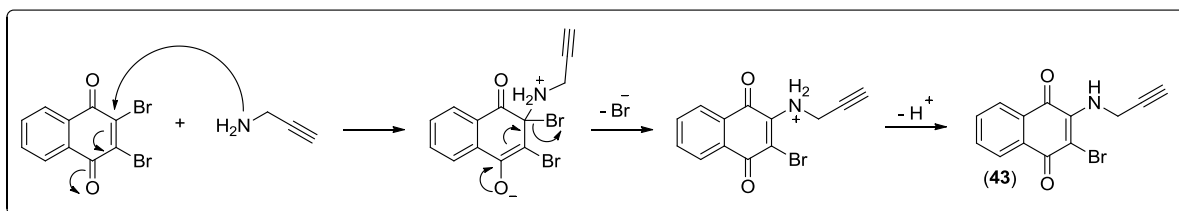


Para a síntese do derivado dibromado **42** foi utilizado bromo em diclorometano, levando ao produto. O mecanismo envolve a adição de bromo à ligação dupla e posterior eliminação de HBr. Uma nova adição de bromo à ligação dupla e eliminação de HBr leva ao produto (Esquema 34).



**Esquema 34.** Mecanismo de formação da 1,4-naftoquinona dibromada (**42**).

A partir do composto dibromado foi obtido o derivado com alquino terminal **43**. A reação é realizada com propargilamina em acetonitrila.<sup>53</sup> A adição 1,4 da amina ao carbono ligado ao bromo promove o deslocamento da ligação dupla do oxigênio. A restauração da ligação dupla ocorre com a eliminação do bromo e retirada do próton, levando ao produto (Esquema 35).



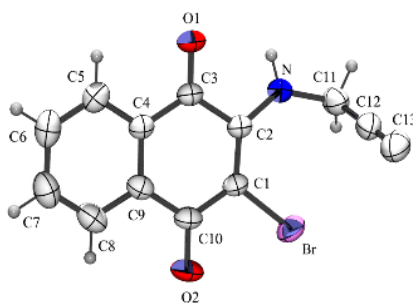
**Esquema 35.** Mecanismo de formação da 1,4-naftoquinona com alquino terminal (**43**).

**52.** Jiang, C.; Xu, M.; Wang, S.; Wang, H.; Yao, Z. J.; Azaanthraquinone assembly from n-propargylamino quinone via a Au(I)-catalyzed 6-endo-digycloisomerization. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4323-4325.

**53.** Diogo, E. B. T.; Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Guimarães, T. T.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Silva, M. G.; Ferreira, V. F.; Paiva, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; da Silva Júnior, E. N.; Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of naphthoquinone-containing triazoles: Electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *21*, 6337-6348.

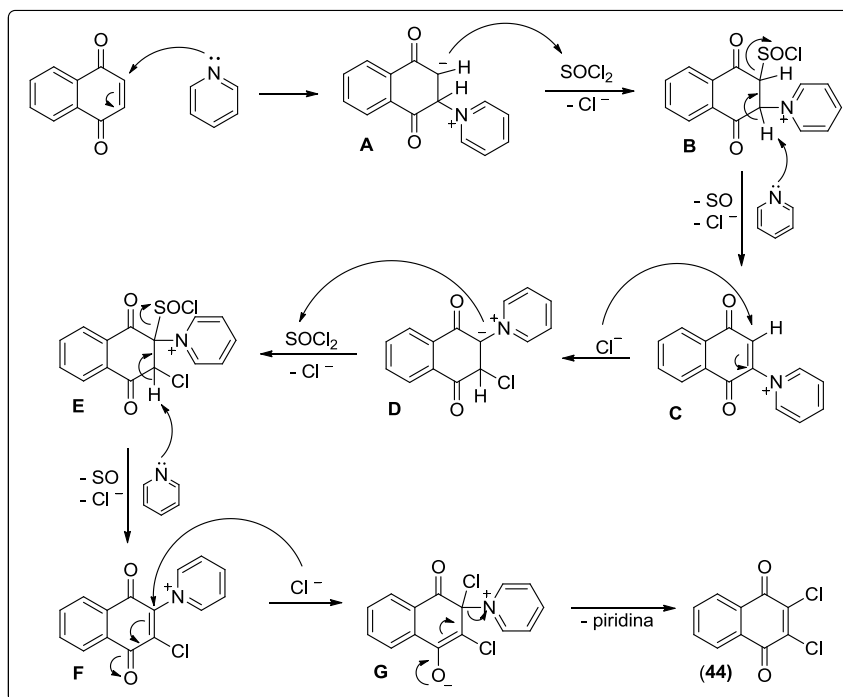
Essa reação forma o produto como um sólido vermelho em 70% de rendimento. O composto pôde ser caracterizado pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (vide anexo), onde é notável o sinal do hidrogênio do alquino terminal em  $\delta$  2,41 ppm, como um tripleto, devido ao acoplamento com os hidrogênio metilênicos, com um valor de  $J = 2,5 \text{ Hz}$  ( $^4J$ ), comum para este tipo de acoplamento. Os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos, por sua vez, aparecem em  $\delta$  4,68 como um duplete duplo, devido ao acoplamento dos hidrogênios metilênicos com o hidrogênio do grupo amina e com o hidrogênio do alquino terminal.

Este composto foi dissolvido em uma mistura de solventes (diclorometano e hexano) e o sistema foi deixado evaporar lentamente, sendo recolhida uma amostra em forma cristalina e submetida para estudos de cristalografia de difração de raios X, realizada pelo prof. Carlos Alberto A. de Simone, da Universidade Federal de Alagoas. Na Figura 10 é mostrada a imagem gerada pelo programa Ortep<sup>44</sup> da estrutura resolvida. Os dados cristalográficos para a estrutura foram depositados no “*Cambridge Crystallographic Data Centre*”, sob o número CCDC 1063533.



**Figura 10.** Projeção de ORTEP-3 da estrutura **43**.

Para a síntese do derivado diclorado (**44**) foi utilizado cloreto de tionila e piridina, em tolueno. O mecanismo proposto abaixo é inspirado em um trabalho de Relles<sup>54</sup>, onde a reação tem início com o ataque nucleofílico da piridina à ligação dupla do substrato, levando a formação da espécie **A**. Ocorre então um ataque nucleofílico ao cloreto de tionila, formando **B**. Uma desprotonação e perda do grupo com enxofre leva ao intermediário **C**. Em um processo análogo ao anterior, um ataque nucleofílico do cloreto ao substrato conduz à espécie **D**. Um novo ataque de cloreto ao substrato, com posterior eliminação da piridina forma o produto esperado (**44**) (Esquema 36).



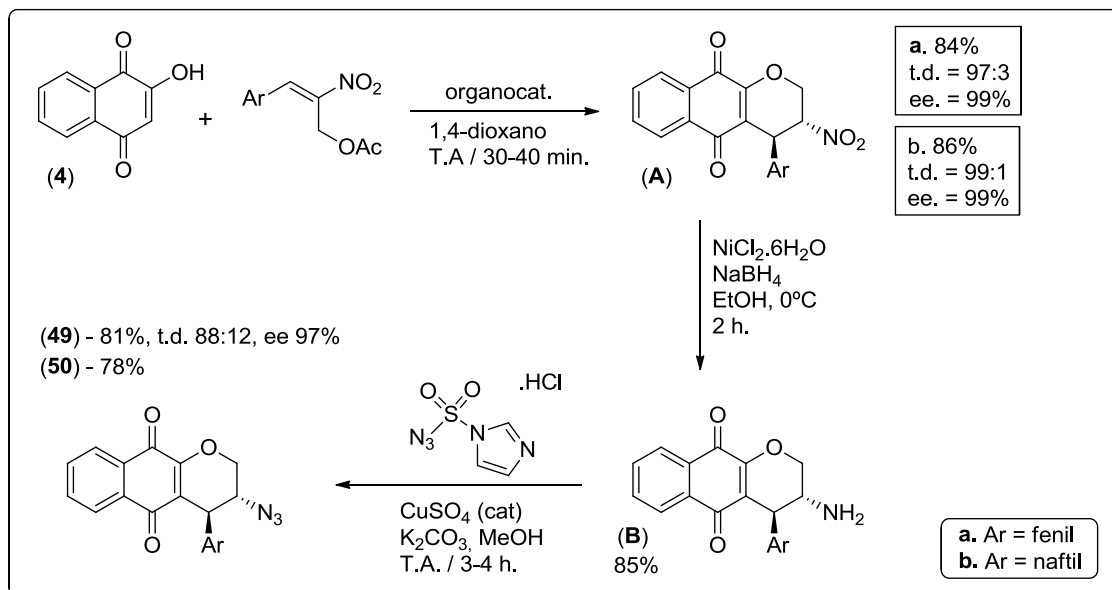
**Esquema 36.** Mecanismo de formação da 1,4-naftoquinona diclorada (**44**) (Adaptado da ref. 55).

O produto **44** foi obtido em 65% de rendimento como um sólido marrom. A seguir este foi colocado em reação com propargilamina em acetonitrila, fornecendo o composto alquino terminal (**45**) em 75% de rendimento, como um sólido cristalino marrom.

Foram também planejados dois intermediários azido-naftoquinoidais enantiomericamente puros. Estes compostos foram sintetizados pelo grupo do professor Irishi. N. N. Namboothiri, do *Indian Institute of Technology*. A síntese partiu da lausona (**4**), colocada com um acetato de nitroalqueno para a reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 37).<sup>55</sup>

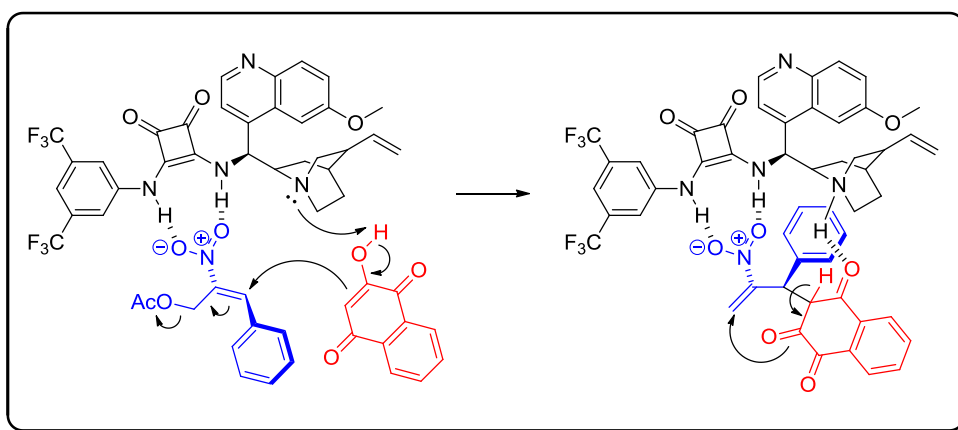
54. Relles, H.; Dichloromaleimide chemistry: A thionyl chloride-pyridine method for the conversion of maleimides to dichloromaleimides. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 3630-3637.

55. Nair, D. K.; Menna-Barreto, R. F. S.; da Silva Junior, E. N.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N.; Chiral squaramide-catalyzed asymmetric synthesis of pyranones and pyranonaphthoquinones via cascade reactions of 1,3-dicarbonyls with Morita-Baylis-Hillman acetates of nitroalkenes. *Chem. Comm.* 2014, 50, 6973-6976.



**Esquema 37.** Síntese das azidas naftoquinoidais enantiomericamente puras (adaptado da Ref. 56).

A primeira etapa é o ataque da dupla ligação da lausona ao nitroalqueno, com saída do grupo acetato. A etapa seguinte é uma reação de Michael intramolecular, levando ao nitrocomposto (A). A chave para essa reação é o uso de um organocatalisador quiral derivado da esquaramida. Nair e colaboradores propuseram o estado de transição que explica a conformação do produto (Esquema 38).<sup>56</sup>

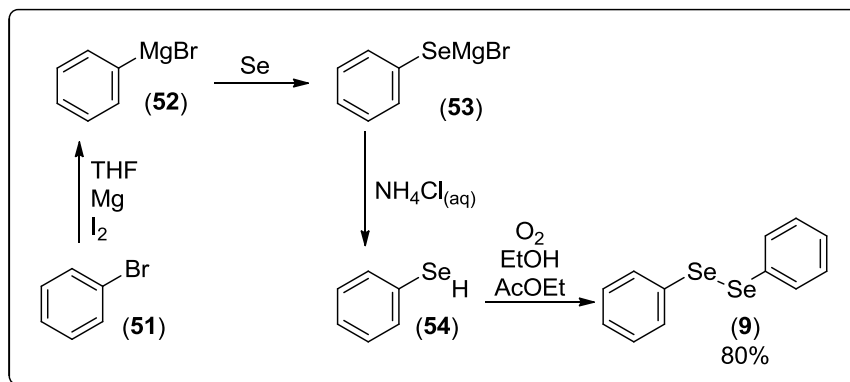


**Esquema 38.** Estado de transição proposto para a formação dos derivados enantiomericamente resolvidos (adaptado da Ref. 56).

O composto **A** é então reduzido com cloreto de níquel hexaidratado e boroidreto de sódio em etanol, levando ao aminocomposto **B**. Este, em reação com cloridrato de imidazol-1-sulfonil azida, sulfato de cobre e carbonato de potássio em metanol leva ao azido composto esperado **49**. Essa reação é análoga à realizada para obter o composto azida com substituinte naftil **50**.

### 3.1.2 Síntese dos intermediários organo-selênio.

A síntese do intermediário chave disseleneto (**9**) tem início com o brometo de fenila (**51**), por meio de uma reação exotérmica, realizada em THF, com magnésio metálico por 1 hora. Ao se perceber o consumo do magnésio, por intermédio da mudança de cor da solução, que passa do amarelo para incolor, foi adicionado selênio aos poucos e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em solução aquosa saturada, gota-a-gota, tornando a reação viscosa e amarela. Por fim etanol foi adicionado e aguardou-se 5 horas com o sistema aberto, obtendo o composto **9** (Esquema 39).

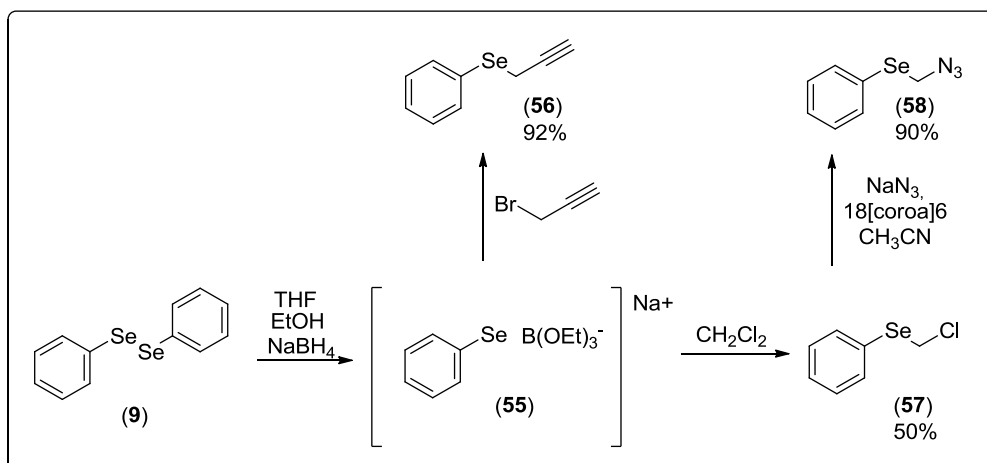


**Esquema 39.** Síntese do intermediário chave disseleneto (**9**).

Uma vez obtido o composto disseleneto (**9**), o alquino-selênio (**56**) foi preparado em duas etapas, em reação com brometo de propargila e  $\text{NaBH}_4$  em uma mistura de  $\text{THF}$  e  $\text{EtOH}$ . O etanol ativa o boroidreto de sódio que quebra reductivamente a ligação selênio-selênio formando a espécie fenilselênio(trietóxi)borato de sódio (**55**) que, por sua vez, ataca o brometo de propargila em uma reação de substituição, formando o produto. Essa reação foi conduzida sem a presença de oxigênio, que poderia re-oxidar o ânion de selênio

à disseleneto (Esquema 40).<sup>56</sup> Para obter a azida-selênio (**58**), o disseleneto foi colocado em reação com diclorometano e NaBH<sub>4</sub> em uma mistura de etanol e THF, em reação muito semelhante a anteriormente descrita, onde o diclorometano funciona como solvente e substrato para a reação de substituição. O disseleneto deve ser adicionado gota a gota, em um grande excesso de diclorometano, para evitar a dissustituição. Assim é obtido o composto clorado **57**.

O composto clorado foi colocado em reação com azida de sódio, em acetonitrila, na presença do éter de coroa 18-crown-6, reação com atmosfera inerte. O éter de coroa complexa o sódio, liberando o nucleófilo para a reação de substituição que forma a azida selênio (**58**) (Esquema 40).<sup>57</sup>

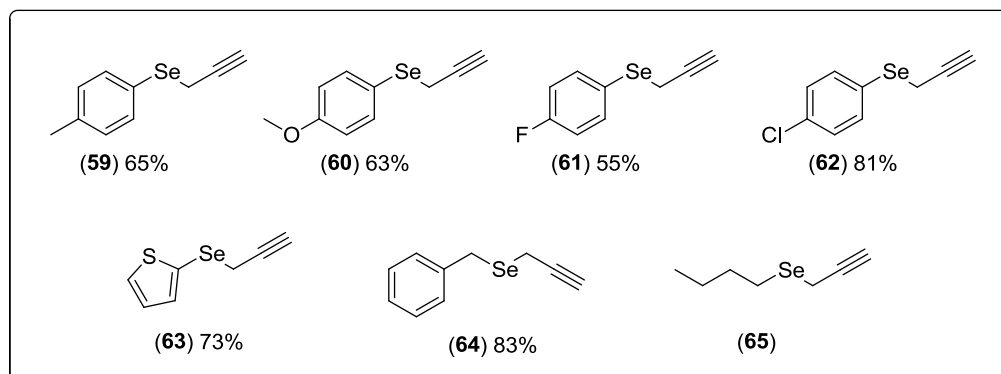


**Esquema 40.** Síntese do composto organo-selênio com alquino terminal e azida.

De forma análoga foram sintetizados diferentes compostos organo-selênio com alquino terminal. Os disselenetos foram enviados pelo grupo do Prof. Antônio L. Braga, da Universidade Federal de Santa Catarina. A reação similar à mostrada anteriormente, com borohidreto de sódio em uma mistura de THF e etanol, seguido de brometo de propargila levou aos alquinos esperados (Figura 11).

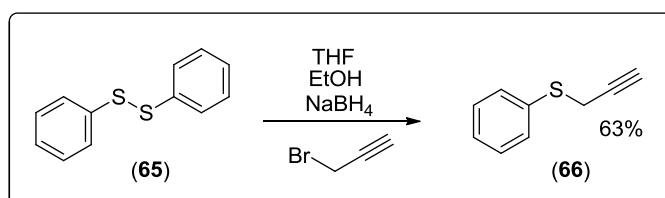
**56.** Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A.; Sodium phenylseleno(triethoxy)borate, Na<sup>+</sup>[PhSeB(OEt)<sub>3</sub>]<sup>-</sup>: The reactive species generated from (PhSe)<sub>2</sub> with NaBH<sub>4</sub> in ethanol. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 347-350.

**57.** Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D.; Selenium compounds in Click Chemistry: copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azidomethyl arylselenides and alkynes. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10419-10425.



**Figura 11.** Compostos organo-selênio com alquino terminal.

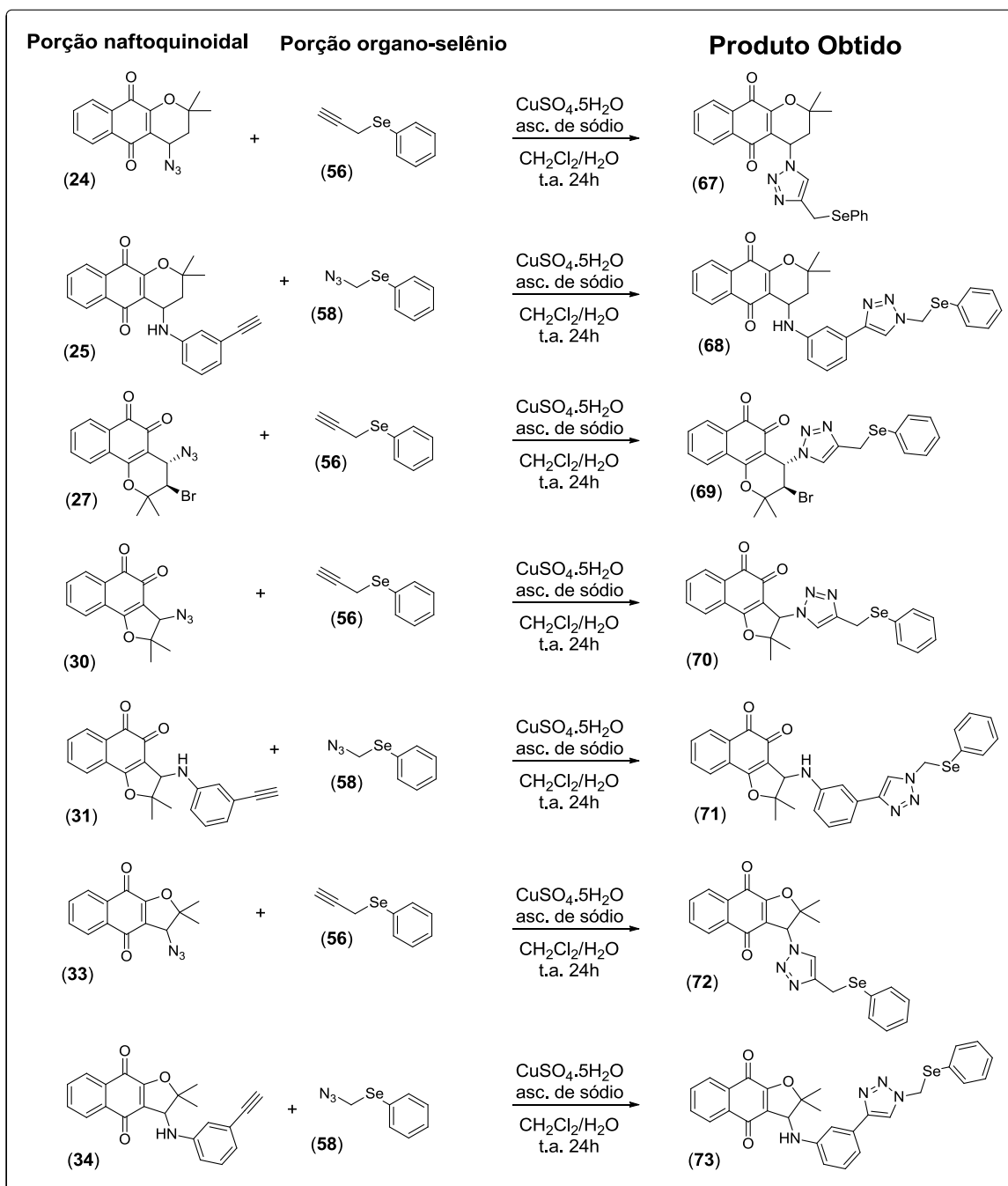
A fim de verificar a importância do átomo de selênio na atividade destes compostos, foi preparado um composto com um diferente calcogênio, no caso enxofre, com alquino terminal. O dissulfeto foi preparado pelo grupo do Prof. Antônio L. Braga (UFSC), de forma análoga à mostrada anteriormente. A preparação do alquino também foi realizada com boridreto de sódio em uma mistura de THF e etanol, seguido de adição de brometo de propargila no meio (Esquema 41).



**Esquema 41.** Síntese do composto organo-enxofre com alquino terminal (**66**).

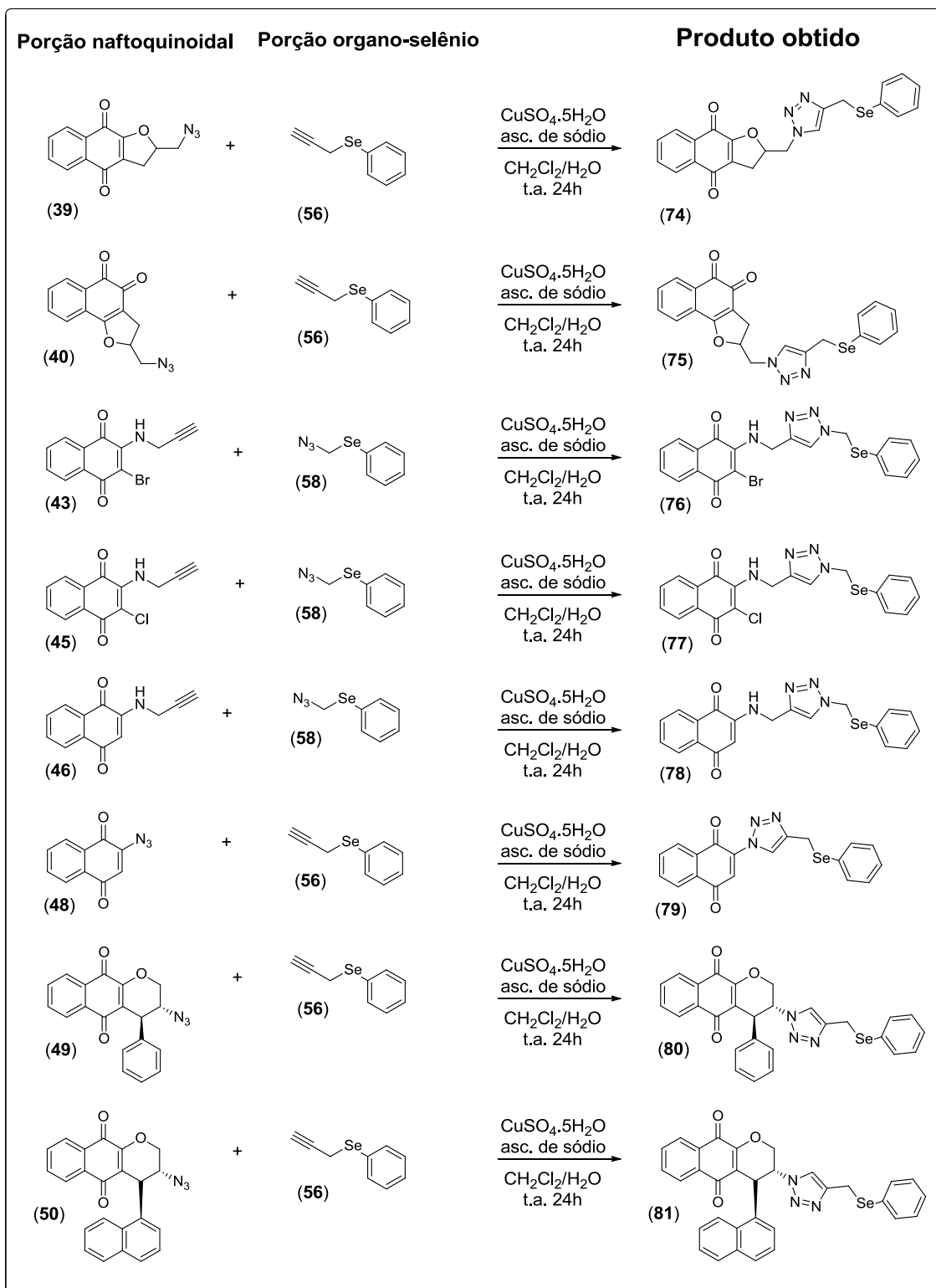
### 3.1.3. Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos.

A etapa seguinte visou a síntese de quinonas acopladas ao sistemas contendo calcogênios via reação de CuAAC entre o núcleo quinoidal e o núcleo organo-calcogênio. Essa reação foi realizada em uma mistura de água e diclorometano 1:1, utilizando sulfato de cobre pentahidratado como catalisador e ascorbato de sódio para reduzir o cobre II a cobre I (Esquema 42).



Esquema 42. Compostos 1,2,3-triazólicos obtidos com diferentes naftoquinonas.





Esquema 42. Compostos 1,2,3-triazólicos obtidos com diferentes naftoquinonas.

### 3.1.4. Substâncias selecionadas para discussão dos dados espectroscópicos

#### 3.1.3.2. Composto 68

O composto **68** foi obtido como um sólido vermelho com 67% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 12) foi concordante com a estrutura do composto. Notam-se os simples em  $\delta$  1,54 e 1,55, com integração de 3 hidrogênio cada, referentes às metilas assinaladas como 11' e 11''. Os dupletos duplos em  $\delta$  2,06 e 2,32 são referentes aos átomos de hidrogênio metilênicos 3, não isócronos, sendo este sinal característico de derivados da  $\alpha$ -lapachona. Em  $\delta$  4,10 vê-se o simpleto largo referente ao hidrogênio da amina. O dupleto duplo em  $\delta$  4,78 é referente ao hidrogênio 4, que acopla de maneira diferente com os hidrogênios metilênicos diastereotópicos. Os hidrogênios do carbono metilênico 12 aparecem como um simpleto em  $\delta$  5,71, com dois sinais satélites característico do acoplamento com o selênio. Estes hidrogênios não são magneticamente equivalentes, porém os deslocamentos químicos são muito próximos, ocasionando que o sinal se apresente como um simpleto.

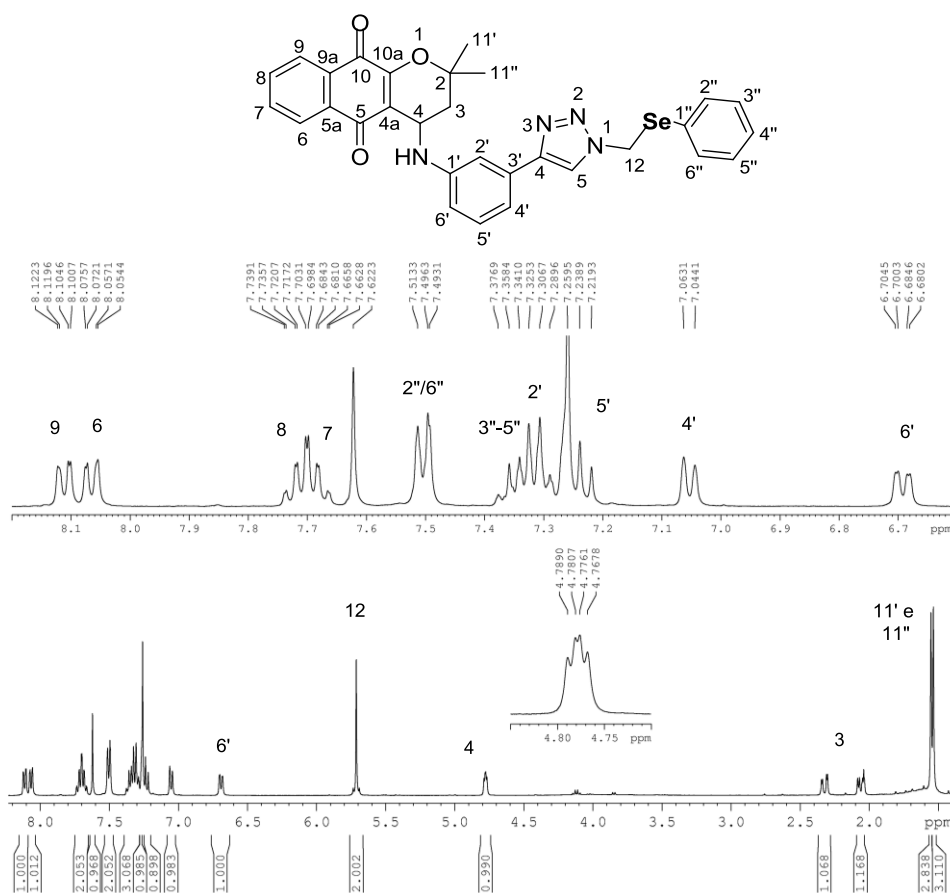


Figura 12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **68** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Para o assinalamento inequívoco dos átomos de hidrogênio e carbono foram realizados experimentos de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC da substância. Abaixo segue a Tabela 3, com estes assinalamentos.

**Tabela 3.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K  
(dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente)

Índice	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	<sup>n</sup> J/Hz <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b,c</sup>	HMBC (n) <sup>b,c</sup>
2	79,1	-	-	-	11'(2); 11''(2); 3a(2); 3b(2); 4(3)
3	37,6	2,06 (dd) / 2,32 (dd)	<sup>2</sup> J <sub>H3a-H3b</sub> 14,3; <sup>3</sup> J <sub>H3a-H4</sub> 5,6 / <sup>2</sup> J <sub>H3a- H3b</sub> 14,3; <sup>3</sup> J <sub>H3b-H4</sub> 3,4	3b(2); 4(3) / 3a(2); 4(3)	11'(3); 11''(3)
4	43,2	4,78 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H3a-H4</sub> 5,6; <sup>3</sup> J <sub>H3b-H4</sub> 3,4	3a(3); 3b(3)	3a(2); 3b(2)
4a	118,9	-	-	-	4(2); 3a(3); 3b(3)
5	183,5	-	-	-	4(3); 6(3)
5a	130,9	-	-	-	6(2); 7(3)
6	126,2	8,07 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,1; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 1,6	7(3); 8(4w); 9(5w)	7(2); 8(3)
7	133,1	7,68 (dt) <sup>d</sup>	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,1; <sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,1; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,7	6(3); 9(4w);	6(2)
8	134,3	7,72 (dt) <sup>d</sup>	<sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,1; <sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 7,1; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 1,6	9(3); 6(4w);	9(2)
9	126,4	8,11 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 7,1; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,7	8(3); 7(4w); 6(5w)	8(2); 7(3)
9a	132,1	-	-	-	9(2); 8(3)
10	180,0	-	-	-	9(3)
10a	155,3	-	-	-	4(3)
11'/11''	26,1/29,0	1,55 (s)/1,54 (s)	-	-	11''(3); 3a(3); 3b(3) / 11'(3); 3a(3); 3b(3)
1'	147,4	-	-	-	4(3); 5'(3); 2'(2)
2'	110,7	7,26-7,28 (m)	-	6'(4); 4'(4)	4'(3); 6'(3)
3'	131,3	-	-	-	2'(2); 5'(3)
4'	115,7	7,05 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H4'-H5'</sub> 7,7	5'(3); 2'(4); 6'(4w)	5'(2); 2'(3); 6'(3)
5'	129,8	7,20-7,26 (m)	-	4'(3); 6'(3)	4'(2)
6'	113,6	6,69 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H5'-H6'</sub> 8,0; <sup>4</sup> J <sub>H4'-H6'</sub> 1,8	5'(3); 2'(4); 4'(4w)	5'(2); 2'(3); 4'(3)
4 <sub>triazol</sub>	148,5	-	-	-	5 <sub>triazol</sub> (2); 4'(3); 2'(3)
5 <sub>triazol</sub>	119,4	7,62 (s)	-	12(4w)	12(3)
12	44,8	5,71 (s)	-	5 <sub>triazol</sub> (4w)	5 <sub>triazol</sub> (3w)
1''	127,4	-	-	-	12(3); 3''(3); 5''(3)
2''/6''	134,8	7,50 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H2''-H3''</sub> 7,4 / <sup>3</sup> J <sub>H5''-H6''</sub> 7,4	3''(3); 4''(4w) / 5''(3); 4''(4w)	3''(2); 4''(3); 6''(3) / 5'' (2); 2''(3); 4''(3)
3''/5''	129,6	7,28-7,33 (m) <sup>e</sup>	-	2''(3) / 6''(3)	2''(2); 4''(2); 5''(3) / 4'' (2); 6''(3); 3''(3)
4''	129,0	7,33-7,39 (m) <sup>e</sup>	-	2''(4w); 6''(4w)	2''(3); 6''(3)

a – m = multiplicidade; b – n = número de ligações químicas; c – “w” significa correlação de fraca intensidade; d – multiplicidade obtida a partir de do espectro de  $^1\text{H}$  processado com a transformação de Lorentz-Gauss (lb = -0.3, gb = 30 %); e – faixa de multipletto

delimitada a partir do espectro de  $^1\text{H}$  processado com a transformação de Lorentz-Gauss ( $lb = -0.3$ ,  $gb = 30\%$ ) e através da análise do mapa de contorno de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC.

No espectro de massas de alta resolução observa-se o valor de  $[\text{M}+\text{H}]^+$  571,1234, em concordância com o valor calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{SeH}^+ = 571,1170$ .

### 3.1.4.1. Composto 69

O produto **69** foi obtido em 90% de rendimento e purificado em coluna cromatográfica, com gradiente variável de hexano/acetato como fase móvel. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 13) pode-se observar sinais característicos das metilas em  $\delta$  1,71 e 1,64. Também nota-se um duplete em  $\delta$  4,93 referente ao hidrogênio 3, ligado ao átomo de bromo, mais blindado que o hidrogênio 4 do anel C, ligado ao nitrogênio, que apresenta-se como um duplete em  $\delta$  5,55. Os hidrogênios do carbono metilênicos 12 também são facilmente vistos como um multiplete em  $\delta$  4,17 a 4,13, pois são diastereotópicos e possuem acoplamento com selênio, apresentando dois sinais satélites característicos.

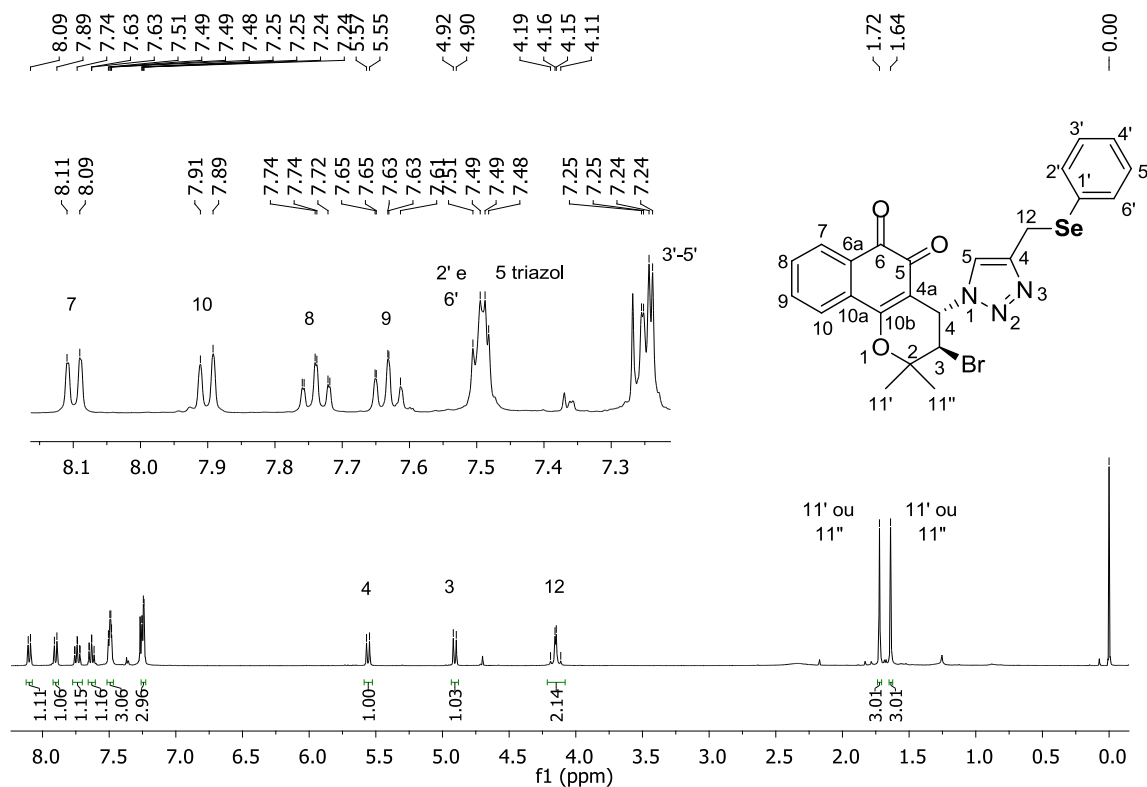


Figura 13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Para o assinalamento inequívoco dos átomos de hidrogênio e carbono desta molécula foram realizados experimentos de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC (vide apêndice). Este trabalho foi possível graças a colaboração do prof. Jarbas Resende da Universidade Federal de Minas Gerais. A Tabela 4 abaixo mostra o assinalamento destes átomos.

**Tabela 4.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **69** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K (dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente)

Índice	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	<sup>n</sup> J/Hz <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b;c</sup>	HMBC (n) <sup>b;c</sup>
2	83,4	-	-	-	3(2); 11'(2); 11''(2); 4(3w)
3	54,4	4,93 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H3-H4</sub> 8,9	4(3)	4(2); 11'(3); 11''(3)
4	58,9	5,55 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H3-H4</sub> 8,9	3(3); 11'(4); 11''(4); 5 <sub>triazol</sub> (4w)	3(2)
4a	110,3	-	-	-	4(2); 3(3)
5	176,4	-	-	-	4(3)
6	177,8	-	-	-	7(3); 10(4)
6a	130,5	-	-	-	10(3); 9(4)
7	129,2	8,11 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,4	8(3); 9(4)	8(2); 9(3)
8	135,2	7,73 (dt)	<sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,6; <sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H8-H10</sub> 1,2	7(3); 9(3); 10(4)	7(2)
9	132,3	7,63 (dt)	<sup>3</sup> J <sub>H9-H10</sub> 7,6; <sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,4	8(3); 10(3); 7(4)	10(2)
10	125,3	7,90 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H9-H10</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H8-H10</sub> 1,2	9(3); 8(4)	9(2)
10a	130,6	-	-	-	7(3); 8(4); 4(4w)
10b	162,7	-	-	-	4(3); 10(3); 7(4w)
11'/11''	20,7 <sup>d</sup> /27,4	1,64/1,71	-	3(4); 11''(4) / 3(4); 11'(4)	3(3); 11''(3) / 3(3); 11'(3)
12	20,7 <sup>d</sup>	4,17 (d)/4,13 (d)	<sup>2</sup> J <sub>H12a-H12b</sub> 13,3	5 <sub>triazol</sub> (4)	-
4 <sub>triazol</sub>	144,5	-	-	-	5 <sub>triazol</sub> (2); 12a(2); 12b(2)
5 <sub>triazol</sub>	125,0	7,48 (s)	-	4(4w)	4(3); 12a(3); 12b(3)
1'	129,4	-	-	-	2'(2w); 6'(2w); 12a(3); 12b(3); 3'(3); 5'(3)
2'/6'	134,1	7,48-7,52 (m)	-	3'(3) / 5'(3)	3'(2); 4'(3); 6'(3) / 5'(2); 2'(3); 4'(3)
3'/5'	129,1	7,22-7,25 (m)	-	2'(3) / 6'(3)	2'(2w); 4'(2) / 4'(2); 6'(2w)
4'	127,6	7,22-7,25 (m)	-	-	2'(3); 6'(3)

*a* – m = multiplicidade; *b* – n = número de ligações químicas; *c* – “w” significa correlação de fraca intensidade; *d* – os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  foram confirmados através do espectro de HSQC.

No espectro de massas de alta resolução, observou-se o valor de 557.9923 [M+H]<sup>+</sup>, compatível com o valor calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{SeH}^+ = 557.9931$ .

### 3.1.4.3. Composto 70

O composto **70** foi obtido como um sólido amarelo com 80% de rendimento. A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14) mostrou em  $\delta$  1,70 e 1,04 os simpletos com integração três, referentes às metilas 10' e 10''. Em  $\delta$  4,03 – 4,17 nota-se um multipletto de integração 2 referentes aos átomos de hidrogênio metilênicos 11, diastereotópicos. Em  $\delta$  5,86 vê-se o simpleto de integração 1 átomo, referente ao hidrogênio 3. Em  $\delta$  7,01 – 7,18 nota-se um multipletto de integração 10 referentes aos átomos de hidrogênio aromáticos 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10' e 10''.

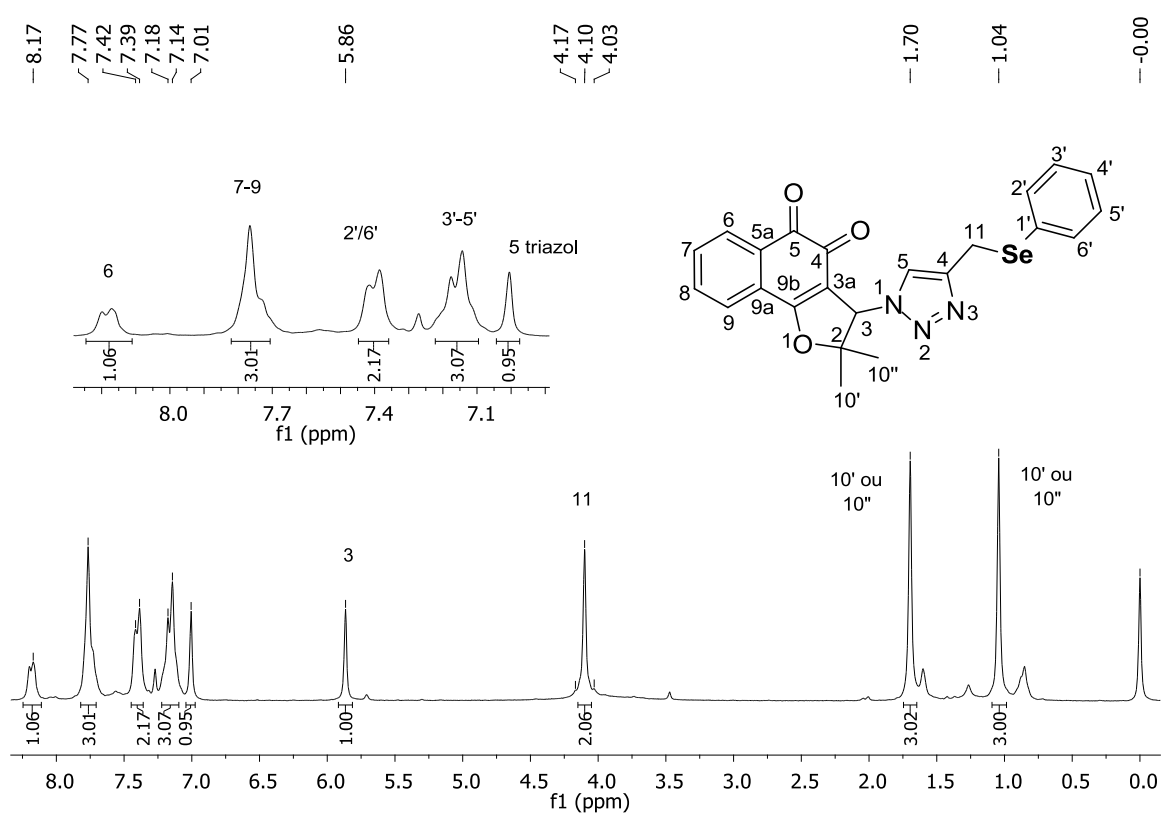


Figura 14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **70** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Também foram realizados experimentos de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC para o assinalamento inequívoco dos átomos de hidrogênio e carbono. Estes assinalamentos estão indicados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **70** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K  
(dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente)

Índice	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	$nJ/\text{Hz}$ <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b;c</sup>	HMBC (n) <sup>b;c</sup>
2	95,9	-	-	-	$10''(2); 10''(2)$
3	66,7	5,86(s)	-	$5_{\text{triazol}}(4w)$	$10''(3); 10''(3);$ $5_{\text{triazol}}(3w)$
3a	111,2	-	-	-	3(2)
4	174,4	-	-	-	3(3)
5	180,0	-	-	-	6(3)
5a	126,6	-	-	-	6(2); 7(3)
6	129,9	8,19 (d)	$^3J_{\text{H6-H7}} 7,3$	7(3)	7(2)
7	134,9	7,68-7,82 (m)	-	6(3)	6(2)
8	133,4	7,68-7,82 (m)	-	-	9(2)
9	125,6	7,68-7,82 (m)	-	-	8(2)
9a	131,4	-	-	-	9(2)
9b	171,1	-	-	-	3(3); 9(3)
$10''/10''$	20,9/27,6	1,05(s)/1,70(s)	-	$3(4w); 10''(4)/3(4w); 10''(4)$	$3(3); 10''(3) / 3(3);$ $10''(3)$
11	20,6	4,05-4,16 (m)	-	$5_{\text{triazol}}(4)$	
$4_{\text{triazol}}$	145,5	-	-	-	$5_{\text{triazol}}(2); 11(2)$
$5_{\text{triazol}}$	121,2	7,00 (s)	-	$3(4w); 11(4)$	3(3); 11(3)
1'	129,2	-	-	-	$11(3); 3'(3); 5'(3)$
$2'/6'$	134,0	7,41 (d)	$^3J_{\text{H2'-H3'}} 7,1 / ^3J_{\text{H5'-H6'}} 7,1$	$3''(3)/5''(3)$	$3'(2); 4'(3); 6'(3) /$ $5'(2); 2'(3); 4'(3)$
$3'/5'$	129,1	7,08-7,21 (m)	-	$2''(3)/6''(3)$	$2'(2); 4'(2); 5'(3); /$ $4'(2); 3'(3); 6'(2)$
4'	127,5	7,08-7,21 (m)	-	-	$2'(3)/6'(3)$

*a* – m = multiplicidade; *b* – n = número de ligações químicas; *c* – “w” significa correlação de fraca intensidade.

O espectro de massas de alta resolução mostrou para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  o valor de 488.0482. O calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{SeNa}^+$  foi de 488.0489.

### 3.1.3.4 Composto 71

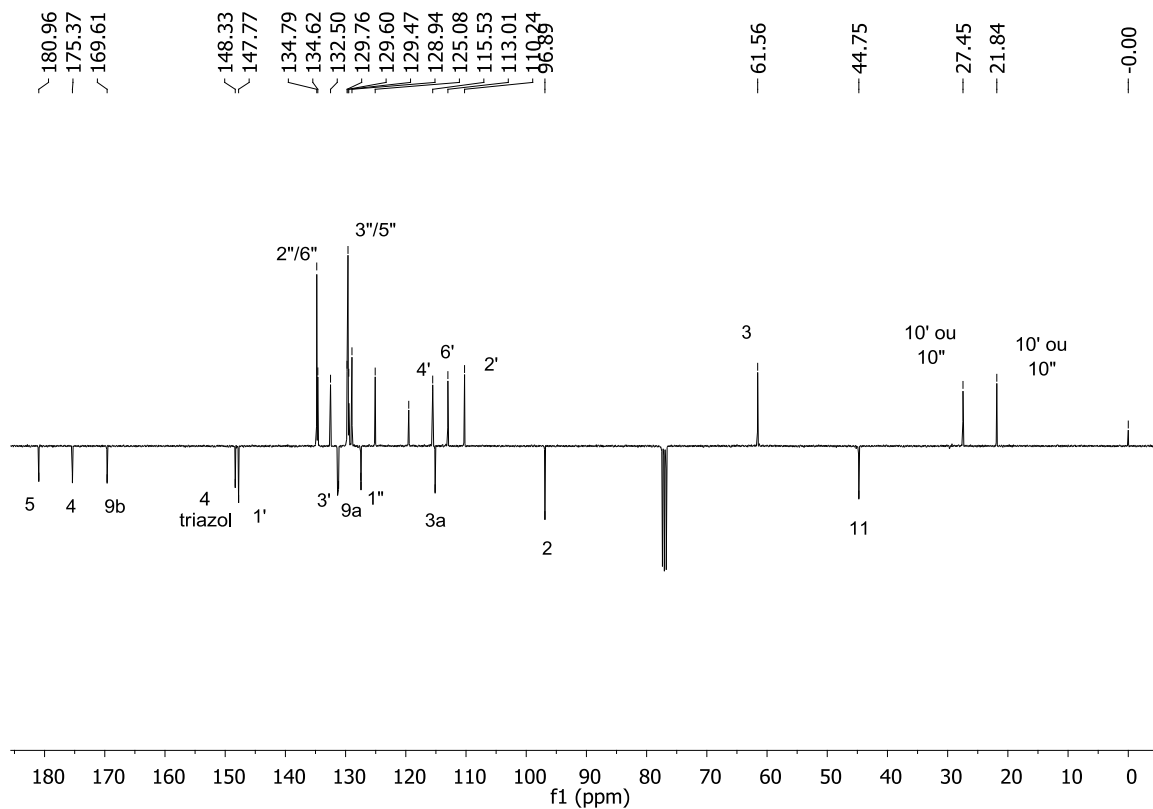
O composto **71** foi obtido como um sólido vermelho em 43% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 15) apresentou em  $\delta$  1,71 e 1,60 referentes às metilas. Em  $\delta$  4,89 vemos um simpleto referente ao hidrogênio 3. Os hidrogênios metilênicos 11 apresentam-se como simpleto em  $\delta$  5,51.



**Figura 15.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **71** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Foi realizado um experimento de APT (da sigla em inglês “*attached proton test*”) para identificação dos carbonos da estrutura (Figura 16). Este experimento diferencia carbonos hidrogenados de carbonos não-hidrogenados, bem como carbonos ligados a um número ímpar de hidrogênio de carbonos ligados a um número par de hidrogênios. Observa-se 27 sinais, devido a simetria da estrutura, fazendo com que os carbonos 2'' e 6'' tenham o mesmo deslocamento químicos, bem como os carbonos 3'' e 5'', como pode ser observado na tabela 6. Nota-se em  $\delta$  44,8 o sinal referente ao carbono metilênico. Além disso, verificam-se em fase negativa a presença de 11 carbonos não-hidrogenados, de acordo com a estrutura do produto.





**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT do composto **71** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Para o assinalamento inequívoco dos átomos foram realizados experimentos de COSY, HSQC e HMBC. Os dados encontram-se na Tabela 6.

**Tabela 6.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **71** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K  
(dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 100 MHz, respectivamente)

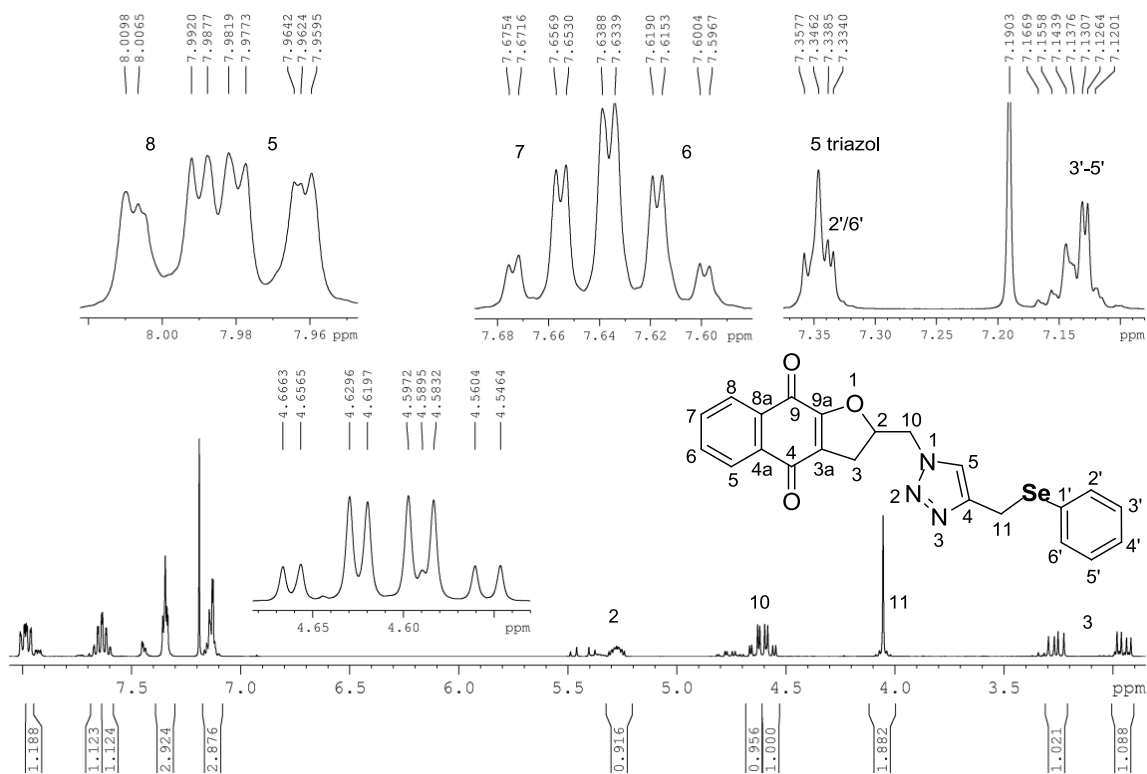
Index	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	<sup>n</sup> J/Hz <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b,c</sup>	HMBC (n) <sup>b,c</sup>
2	96,9	-	-	-	3(2); 10'(2); 10''(2)
3	61,6	4,89 (s)	-	10'(4w)	10'(2); 10''(2)
3a	115,1	-	-	-	3(2)
4	175,4	-	-	-	3(3)
5	181,0	-	-	-	6(3); 9(4)
5a	127,5	-	-	-	6(2); 7(3); 9(3)
6	129,5	8,12 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,4	7(3); 8(4)	7(2); 8(3); 9(4)
7	134,6	7,70 (dt) <sup>d</sup>	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,4; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,1	6(3); 8(3)	6(2)
8	132,5	7,64 (dt) <sup>d</sup>	<sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 7,4; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 1,6	7(3); 9(3); 6(4)	7(2w); 9(2); 6(3w)
9	125,1	7,74 (dd) <sup>d</sup>	<sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 7,4; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,1	8(3)	8(2); 7(3); 6(4w)
9a	131,2	-	-	-	9(2); 8(3); 3(4)
9b	169,6	-	-	-	3(3); 9(3); 6(4)
10'/10''	21,8/27,5	1,71 (s)/1,60 (s)	-	10''(4)/10'(4); 3(4w)	3(3); 10''(3) / 3(3); 10'(3)
11	44,8	5,51 (s)	-	-	5 <sub>triazol</sub> (3w)
1'	147,8	-	-	-	3(3); 5'(3)
2'	110,2	7,14 (s)	-	4'(4); 6'(4)	4'(3); 6'(3); 5'(4)
3'	131,3	-	-	-	5'(3)
4'	115,5	7,02 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H4'-H5'</sub> 7,7	5'(3); 2'(4); 6'(4w)	2'(3); 6'(3)
5'	129,8	7,20 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H4'-H5'</sub> 7,7; <sup>3</sup> J <sub>H5'-H6'</sub> 8,1	4'(3); 6'(3)	4'(2); 6'(2w); 2'(4)
6'	113,0	6,56 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H5'-H6'</sub> 8,1; <sup>4</sup> J <sub>H2'-H6'</sub> 2,2	5'(3); 2'(4); 4'(4w);	5'(2); 2'(3); 4'(3)
4 <sub>triazol</sub>	148,3	-	-	-	5 <sub>triazol</sub> (2); 2'(3); 4'(3)
5 <sub>triazol</sub>	119,5	7,59 (s)	-	-	11(3)
1''	127,4	-	-	-	11(3); 3''(3); 5''(3)
2''/6''	134,8	7,50 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H2''-H3''</sub> 6,9; <sup>3</sup> J <sub>H5''-H6''</sub> 6,9	3''(3)/5''(3)	3''(2); 4''(3); 6''(3) / 5''(2); 2''(3); 4''(3)
3''/5''	129,6	7,28-7,40 (m)	-	2''(3)/6''(3)	2''(2); 4''(2); / 4''(2); 6''(2)
4''	128,9	7,28-7,40 (m)	-	-	2''(3)/6''(3)
NH	-	3,70-4,37 (sl)	-	-	-

*a* – *m* = multiplicidade; *b* – *n* = número de ligações químicas; *c* – “w” significa correlações de fraca intensidade; *d* – multiplicidade obtida a partir do espectro de  $^1\text{H}$  spectrum processado com a transformação de Lorentz-Gauss (lb = -0.2, gb = 30 %).

O espectro de massas de alta resolução indicou  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  579,0890, concordando com o valor calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{SeNa}^+$  de 579,0911.

### 3.1.4.5 Composto 74

O composto **74** foi obtido como um sólido amarelo, em 90% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17) em concordância com o esperado. Destacam-se os sinais dupletos duplos em  $\delta$  2,95 e 3,26, com integração 1 átomo cada, relativos aos hidrogênios metilênicos 3, que acoplam entre si e com o hidrogênio 2 que, por sua vez, é registrado em  $\delta$  5,23 – 5,32, como um multipletto, pois acopla com os hidrogênios diastereotópicos do carbono metilênico 10 e com os hidrogênios diastereotópicos do carbono 3. Em  $\delta$  4,05 vemos o simpleto de integração 2 referente aos hidrogênios do carbono metilênico 11.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **74** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Abaixo segue a Tabela 7 com o assinalamento inequívoco de todos os átomos de carbono e hidrogênio da molécula, obtidos através de experimentos de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC.

**Tabela 7.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **74** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K  
(dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 50 MHz, respectivamente)

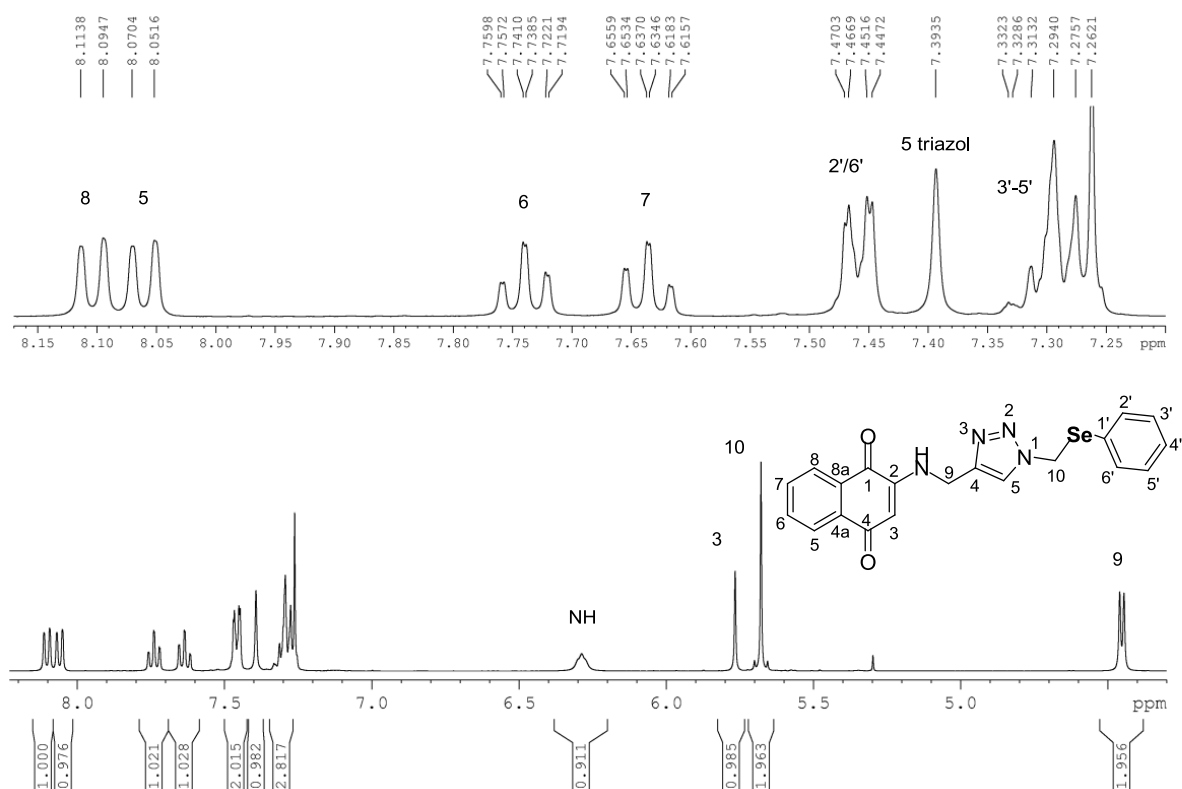
Index	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	<sup>n</sup> J/Hz <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b;c</sup>	HMBC (n) <sup>b;c</sup>
2	83,0	5,23-5,32 (m)	-	3a(3); 3b(3); 10a(3); 10b(3)	3a(2); 3b(2); 10a(2); 10b(2)
3	30,1	2,95 (dd) / 3,26 (dd)	<sup>2</sup> J <sub>H3a-H3b</sub> 17,4; <sup>3</sup> J <sub>H2-H3a</sub> 8,1 / <sup>2</sup> J <sub>H3a-H3b</sub> 17,4; <sup>3</sup> J <sub>H2-H3b</sub> 10,6	3b(2); 2(3) / 3a(2); 2(3)	10a(3); 10b(3)
3a	124,1	-	-	-	3a(2); 3b(2); 10a(4); 10b(4)
4	181,6	-	-	-	3a(3); 3b(3); 5(3)
4a	131,3	-	-	-	5(2); 6(3)
5	126,2	7,93 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> 7,4; <sup>4</sup> J <sub>H5-H7</sub> 1,6	6(3); 7(4w)	6(2)
6	133,2	7,62 (dt)	<sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,4; ; <sup>4</sup> J <sub>H6- H8</sub> 1,5	5(3); 8(4w)	5(2)
7	134,4	7,66 (dt)	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,4; <sup>4</sup> J <sub>H5-H7</sub> 1,6	8(3); 5(4w)	8(2)
8	126,4	8,00 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,4; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 1,5	7(3); 6(4w)	7(2)
8a	132,7	-	-	-	8(2); 7(3)
9	177,2	-	-	-	8(3); 3a(4w); 3b(4w);
9a	159,0	-	-	-	2(3w); 3a(2); 3b(2)
10	52,9	4,57 (dd) / 4,64 (dd)	<sup>2</sup> J <sub>H10a-H10b</sub> 14,7; <sup>3</sup> J <sub>H2-H10a</sub> 5,6 / <sup>2</sup> J <sub>H10a-H10b</sub> 14,7; <sup>3</sup> J <sub>H2-H10b</sub> 3,9	10b(2); 2(3); 5 <sub>triazol</sub> (4w) / 10a(2); 2(3); 5 <sub>triazol</sub> (4w)	3a(3); 3b(3)
11	20,3	4,05 (s)	-	5 <sub>triazol</sub> (4w)	
4 <sub>triazol</sub>	146,4 <sup>d</sup>	-	-	-	5 <sub>triazol</sub> (2); 11(2)
5 <sub>triazol</sub>	123,1	7,32-7,37 (m)	-	10a(4w); 10b(4w); 11(4w)	10a(3); 10b(3); 11(3)
1'	129,7	-	-	-	11 (3); 2'(2); 6'(2); 3'(3); 5'(3)
2'/6'	133,1	7,32-7,37 (m)	-	3'(3) / 5'(3)	3'(2); 4'(3); 6'(3w)/ 5'(2); 2'(3w); 4'(3)
3'/5'	129,1	7,11-7,17 (m)	-	2'(3) / 6'(3)	2'(2); 4'(2); 5'(3) / 4'(2); 6'(2); 3'(3)
4'	127,4	7,11-7,17 (m)	-	-	2'(3); 6'(3)

*a* – m = multiplicidade; *b* – n = número de ligações químicas; *c* – “w” significa correlação de fraca intensidade; *d* – ressonância de C<sub>4</sub><sub>triazol</sub> foi acessada somente através de detecção inversa (HMBC).

### 3.1.4.6 Composto 78

O composto **78** foi obtido como um sólido vermelho em 42% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 18) foi concordante com o esperado. Nota-se em  $\delta$  4,45 um duplete de integração 2 referente aos hidrogênios do carbono metilênico 9, que no

intermediário **46** apresentavam-se como duplete duplo, devido ao acoplamento com o hidrogênio da amina e ao acoplamento de longa distância com o hidrogênio do alquino terminal; sendo que com a formação do triazol, restou apenas o acoplamento com o hidrogênio da amina. Em  $\delta$  5,68 nota-se o simpleto referente aos hidrogênios do carbono metilênico 10. O hidrogênio 3 é visto em  $\delta$  5,77 como um simpleto.



**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **78** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Foram realizados experimentos de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC, com o fim de assinalar inequivocamente todos os átomos de carbono e hidrogênio do composto. Tais assinalamentos encontram-se na Tabela 8.

**Tabela 8.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **78** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K  
 (dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 50 MHz, respectivamente)

Index	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	<sup>n</sup> J/Hz <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b;c</sup>	HMBC (n) <sup>b;c</sup>
1	183,0	-	-	-	8(3w)
2	143,2	-	-	-	9(3w)
3	101,7	5,77 (s)	-	9(5w)	
4	181,6	-	-	-	3(2); 5(3w)
4a	133,4	-	-	-	3(3); 5(2w)
5	126,3	8,06 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H5-H7</sub> 1,3	6(3); 7(4w)	6(2w)
6	134,78 <sup>d</sup>	7,74 (dt)	<sup>3</sup> J <sub>H5-H6</sub> 7,6; <sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,6; ; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 1,3	5(3); 7(3w); 8(4w)	5(2w)
7	132,2	7,64 (dt)	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 7,6; <sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H5-H7</sub> 1,3	8(3); 6(3w); 5(4w)	
8	126,2	8,10 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H7-H8</sub> 7,6; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 1,3	7(3); 6(4w)	
8a	130,4	-	-	-	8(2w)
9	38,1	4,45 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H9-HN</sub> 5,8	HN(3); 3(5w); <sup>5</sup> <sub>triazol</sub> (4w)	
4 <sub>triazol</sub>	147,4	-	-	-	9(2)
5 <sub>triazol</sub>	121,7	7,39 (s)	-	9(4); 10(4w)	9(3w)
10	44,7	5,68 (s)	-	<sup>5</sup> <sub>triazol</sub> (4w)	
1'	127,0	-	-	-	10(3)
2'/6'	134,82 <sup>d</sup>	7,46 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H2'-H3'</sub> 7,8; <sup>4</sup> J <sub>H2'-H4'</sub> 1,5 / <sup>3</sup> J <sub>H5'-H6'</sub> 7,8; <sup>4</sup> J <sub>H4'-H6'</sub> 1,5	3'(3) / 5'(3)	
3'/5'	129,7	7,27-7,35 (m)	-	2'(3) / 6'(3)	
4'	129,1	7,27-7,35 (m)	-		
HN	-	6,22-6,35 (m)	-	9(3)	-

*a* – m = multiplicidade; *b* – n = número de ligações químicas; *c* – “w” significa correlação de fraca intensidade; *d* – deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  obtido através do espectro processado com a transformação de Lorentz-Gauss (lb = -0.3, gb = 30 %).

O espectro de massas de alta resolução apresentou o valor de 425,0512 para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , muito próximo ao calculado de 425,0517 para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{SeH}^+$ .

Uma amostra deste composto foi dissolvido em uma mistura de hexano e diclorometano e o sistema foi deixado evaporar lentamente, obtendo-se um cristal desta amostra, sendo possível a análise dessa estrutura por cristalografia de difração de raios X. A Figura 19 mostra a projeção de ORTEP-3 obtida para este composto. Os dados cristalográficos para a estrutura foram depositados no “*Cambridge Crystallographic Data Centre*”, sob o número CCDC 1063534.

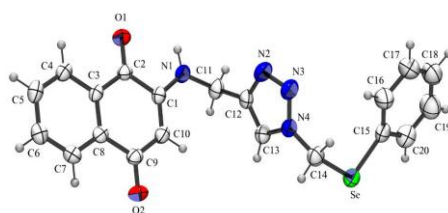


Figura 19. Projeção de ORTEP-3 da estrutura **78**.

### 3.1.4.7. Composto **81**

O composto **81** foi obtido como um sólido amarelo em 65% de rendimento. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 20) foi concordante com o esperado. Nota-se em  $\delta$  4,36 e 4,34 dois dupletos de integração 1 cada, referentes aos hidrogênios diastereotópicos do carbono metilênico 2. Em  $\delta$  5,00 nota-se o simpleto referente ao hidrogênio 3. O hidrogênio 4 é registrado em  $\delta$  5,41, também como um simpleto.

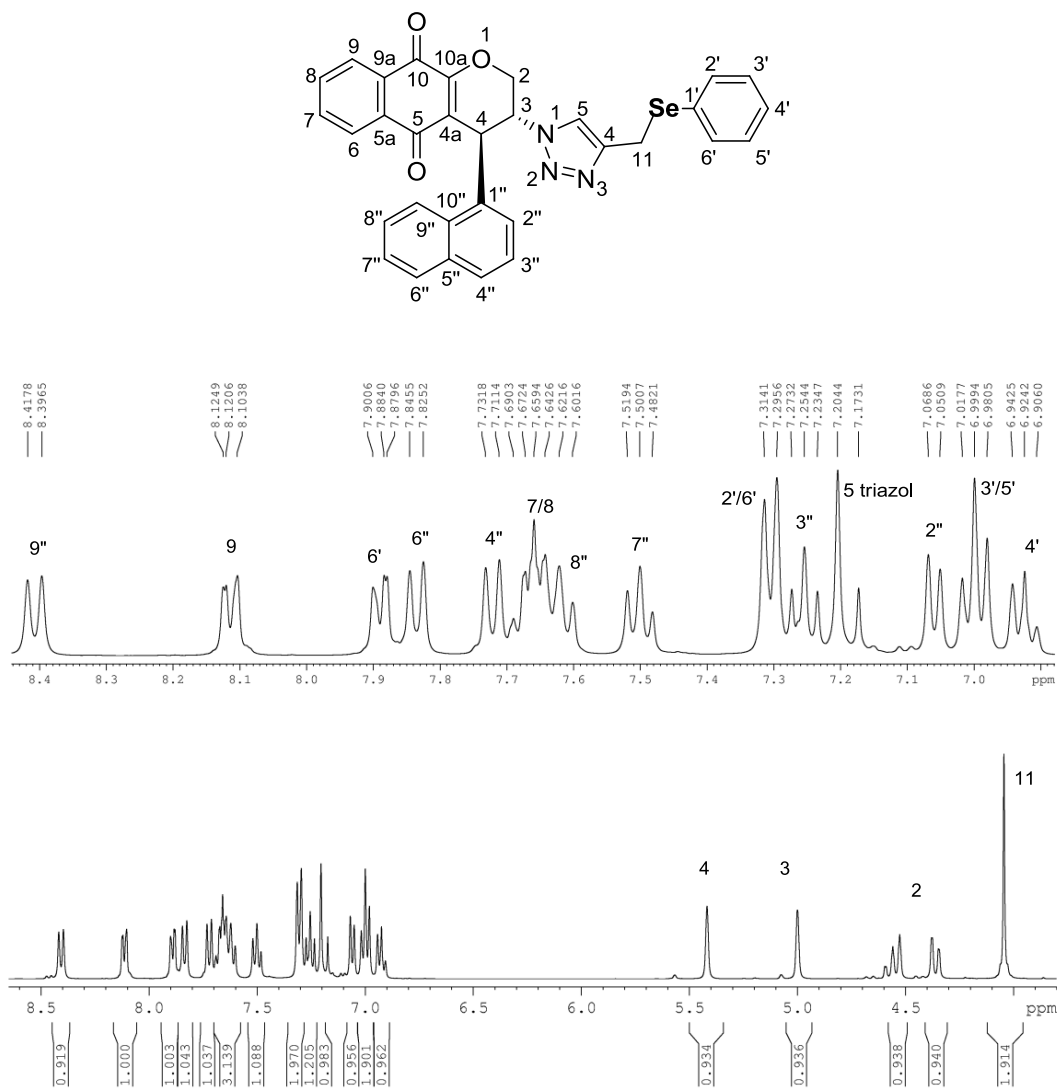


Figura 20. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **81** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Com a finalidade de assinalar inequivocamente todos os átomos de carbono e hidrogênio do composto, foram realizados experimentos de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC. Os assinalamentos encontram-se na Tabela 9.

**Tabela 9.** Dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR do composto **81** em  $\text{CDCl}_3$  a 301 K (dados de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  obtidos a 400 and 50 MHz, respectivamente)

Index	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (m) (ppm) <sup>a</sup>	<sup>n</sup> J/Hz <sup>b</sup>	COSY (n) <sup>b,c</sup>	HMBC (n) <sup>b,c</sup>
2	64,4	4,36 (dl) / 4,54 (d)	<sup>2</sup> J <sub>H2a-H2b</sub> 12,8	2b(2); 3(3); 4(4) / 2a(2); 3(3); 4(4)	4(3)
3	56,4	5,00 (s)	-	4(3w); 2a(3); 2b(3)	4(2); 2a(2); 2b(2); 5 <sub>triazol</sub> (3f); 2''(4)
4	37,2	5,42 (s)	-	3(3w); 2a(4); 2b(4)	3(2); 2a(3); 2b(3); 2''(3); 3''(4)
4a	120,0	-	-	-	4(2); 3(3)
5	182,2	-	-	-	4(3); 6(3); 7(4w); 9(4w)
5a	130,9	-	-	-	6(2); 7(3); 9(3w)
6	126,7	7,89 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H6-H7</sub> 6,8; <sup>4</sup> J <sub>H6-H8</sub> 2,0	7(3); 9(5w)	7(2)
7	133,6	7,64-7,70 (m) <sup>d</sup>	-	6(3)	6(2); 9(3w)
8	134,5	7,64-7,70 (m) <sup>d</sup>	-	9(3)	9(2); 6(3w)
9	126,6	8,12 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H8-H9</sub> 6,9; <sup>4</sup> J <sub>H7-H9</sub> 1,9	8(3); 6(5w)	8(2)
9a	131,9	-	-	-	9(2); 6(3w); 8(3)
10	178,4	-	-	-	9(3); 6(4w); 8(4w)
10a	155,0	-	-	-	2a(3); 2b(3); 4(3)
4 <sub>triazol</sub>	145,9	-	-	-	5 <sub>triazol</sub> (2); 11(2)
5 <sub>triazol</sub>	120,3	7,20 (s)	-	14(4)	11(3)
11	20,3	4,04 (s)	-	5 <sub>triazol</sub> (4)	5 <sub>triazol</sub> (3w)
1'	129,3 <sup>e</sup>	-	-	-	11(3); 3'(3); 5'(3)
2'/6'	133,5	7,31 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H2'-H3'</sub> 7,4 / <sup>3</sup> J <sub>H5'-H6'</sub> 7,4	3'(3); 4'(4) / 5'(3); 4'(4)	3'(2); 4'(3); 6'(3) / 5'(2); 2'(3); 4'(3)
3'/5'	128,9	7,0 (t)	<sup>3</sup> J <sub>H2'-H3'</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H3'-H4'</sub> 7,4 / <sup>3</sup> J <sub>H4'-H5'</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H5'-H6'</sub> 7,4	2'(3); 4'(3) / 4'(3); 6'(3)	4'(2); 5'(3) / 4'(2); 2'(3)
4'	127,5	6,92 (t)	<sup>3</sup> J <sub>H3'-H4'</sub> 7,4; <sup>3</sup> J <sub>H4'-H5'</sub> 7,4	3'(3); 5'(3); 2'(4); 6'(4)	2'(3); 6'(3)
1''	135,9	-	-	-	4(2); 3(3); 3''(3); 9''(3); 4''(4w); 6''(4w)
2''	125,7	7,06 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H2''-H3''</sub> 7,1	2''(3); 4''(4)	3''(2); 4''(3)
3''	124,9	7,25 (dd)	<sup>3</sup> J <sub>H2''-H3''</sub> 7,1; <sup>3</sup> J <sub>H3''-H4''</sub> 8,2	2''(3); 4''(3)	2''(2); 4''(2)
4''	129,1	7,72 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H3''-H4''</sub> 8,2	3''(3); 2''(4); 6''(4w); 9''(5w)	2''(3); 6''(3)
5''	134,3	-	-	-	6''(2); 3''(3); 7''(3); 9''(3)
6''	129,2	7,84 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H6''-H7''</sub> 8,1	7''(3); 4''(4w); 8''(4); 9''(5w)	4''(3); 8''(3); 9''(4w)
7''	126,5	7,50 (t)	<sup>3</sup> J <sub>H6''-H7''</sub> 8,1; <sup>3</sup> J <sub>H7''-H8''</sub> 7,5	6''(3); 8''(3); 9''(4)	9''(3)
8''	127,8	7,62 (t) <sup>d</sup>	<sup>3</sup> J <sub>H7''-H8''</sub> 7,5; <sup>3</sup> J <sub>H8''-H9''</sub> 8,6	7''(3); 9''(3); 6''(4)	6''(3)
9''	122,7	8,41 (d)	<sup>3</sup> J <sub>H8''-H9''</sub> 8,6	8''(3); 7''(4); 4''(5w); 6''(5w)	8''(2); 7''(3); 6''(4); 2''(4w)
10''	130,4	-	-	-	4(3); 9''(2); 2''(3); 4''(3); 6''(3); 8''(3); 3''(4w); 7''(4w)

*a* – m = multiplicidade; *b* – n = número de ligações químicas; *c* – “w” significa correlação de fraca intensidade; *d* – multiplicidade ou faixa de multipletto obtida através do espectro de  $^1\text{H}$  processado com a transformação de Lorentz-Gauss (lb = -0.3, gb = 30 %); *e* – sinal de baixa intensidade devido a sobreposição parcial com a ressonância de C6'' (ressonância de C1'' foi confirmada também).



### 3.2 Avaliação farmacológica

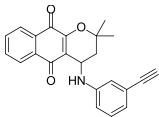
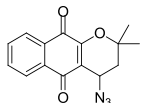
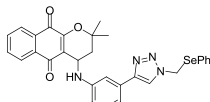
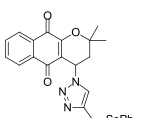
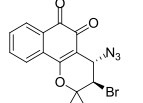
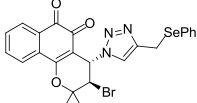
Foram realizados testes biológicos com os triazóis, bem como com alguns intermediários, visando avaliar sua atividade citotóxica contra 6 linhagens de células tumorais e 3 linhagens de células normais. Estes estudos foram realizados em colaboração com grupo da Professora Cláudia Pessoa, da Universidade Federal do Ceará. Doxorubicina, um fármaco utilizado no tratamento do câncer, foi utilizado como controle positivo. Os compostos foram avaliados *in vitro*, baseado no ensaio MTT.<sup>58</sup>

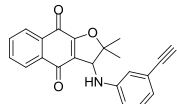
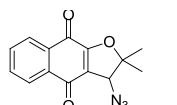
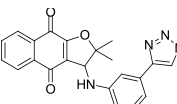
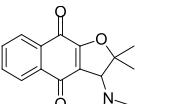
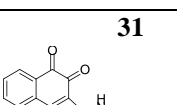
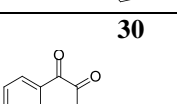
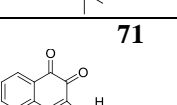
As moléculas foram avaliadas contra as seguintes linhagens de células tumorais: HL-60 (leucemia), HCT-116 (cólon), PC3 (próstata), SF295 (sistema nervoso central) e MDA-MB-435 (mama), OVCAR-8 (ovários). As linhagens de células normais utilizadas foram: PBMC (células mononucleares de sangue periférico), V79 (fibroblastos murinos), L929 (fibroblastos murinos). Os resultados estão expostos na Tabela 10 (com destaque em negrito para os compostos que apresentaram  $IC_{50} < 2 \mu M$ ) e na Figura 21.

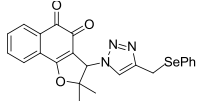
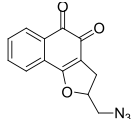
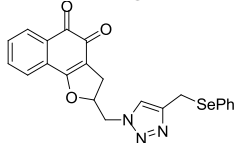
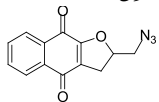
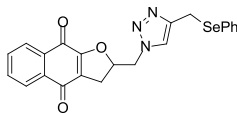
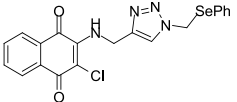
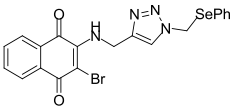
---

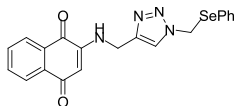
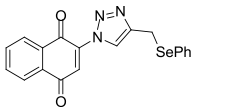
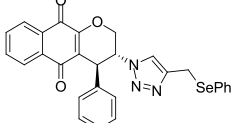
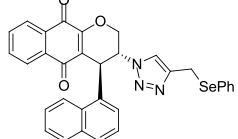
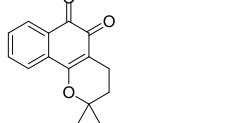
58. Mosmann, T.; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* **1983**, *65*, 55–63.

**Tabela 10.** Atividade citotóxica apresentada pelos derivados e pelo controle positivo Doxorubicina [IC<sub>50</sub> (μM) (95% CI)].<sup>a</sup>

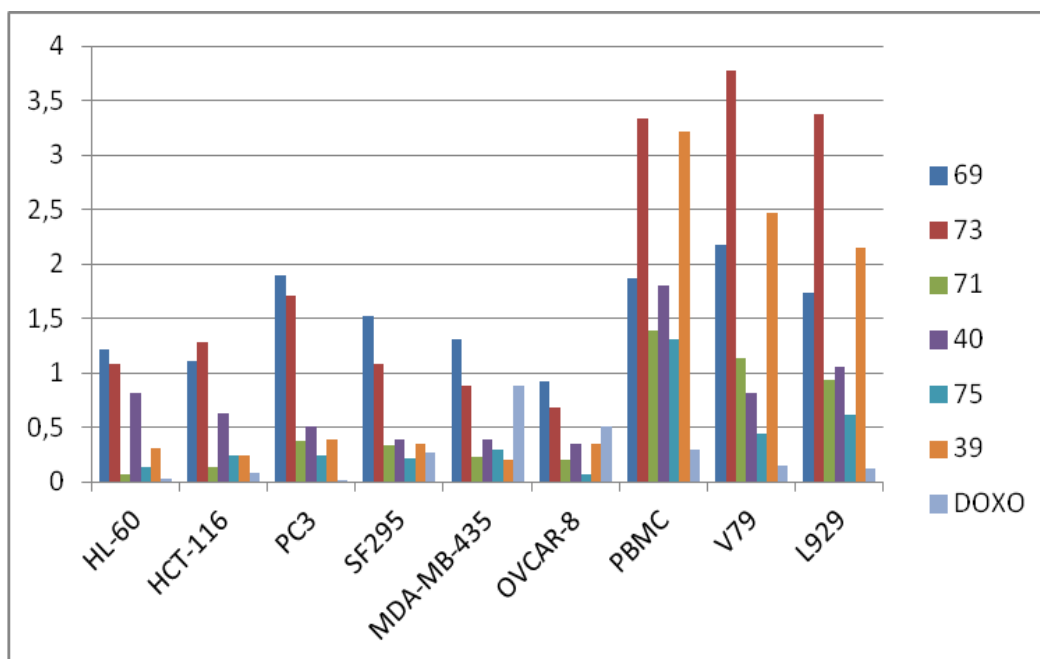
Substâncias	Células tumorais						Células sadias		
	HL-60	HCT-116	PC3	SF295	MDA-MB-435	OVCAR-8	PBMC	V79	L929
<b>25</b> 	>13,99	>13,99	>13,99	>13,99	>13,99	>13,99	>13,99	>13,99	>13,99
<b>24</b> 	1,66 (1,09-2,22)	2,96 (2,19-3,81)	2,15 (1,94-2,36)	2,05 (1,52-2,54)	2,72 (2,33-3,28)	1,48 (1,38-1,62)	6,11 (5,65-6,88)	3,67 (2,89-4,45)	4,13 (3,28-4,87)
<b>68</b> 	2,00 (1,74-2,25)	4,90 (4,62-5,76)	2,60 (2,18-2,86)	1,88 (1,47-2,26)	1,49 (1,30-1,70)	3,09 (1,98-4,85)	4,16 (3,93-4,44)	3,65 (3,21-3,81)	3,30 (2,81-3,58)
<b>67</b> 	5,46 (4,87-6,10)	2,24 (1,71-2,53)	3,89 (3,18-4,47)	4,20 (3,93-4,89)	3,85 (3,49-4,33)	2,55 (2,05-2,95)	4,45 (3,91-5,14)	5,20 (4,62-5,43)	5,46 (4,97-6,00)
<b>27</b> 	1,43 (1,32-1,54)	2,48 (2,32-2,68)	1,68 (1,52-2,02)	1,93 (1,76-2,12)	1,54 (1,46-1,62)	2,24 (1,99-2,70)	3,58 (3,34-3,86)	2,40 (2,29-2,51)	2,04 (1,74-2,43)
<b>69</b> 	<b>1,22</b> <b>(1,13-1,35)</b>	<b>1,11</b> <b>(0,84-1,26)</b>	<b>1,90</b> <b>(1,60-2,01)</b>	<b>1,52</b> <b>(1,44-1,67)</b>	<b>1,31</b> <b>(1,22-1,52)</b>	<b>0,92</b> <b>(0,88-1,22)</b>	<b>1,87</b> <b>(3,25-2,26)</b>	<b>2,17</b> <b>(2,03-2,31)</b>	<b>1,74</b> <b>(1,67-1,94)</b>

<p><b>34</b></p> 	2,59 (2,30-2,94)	4,60 (3,78-5,59)	5,15 (4,63-5,80)	>14,56	3,93 (3,44-4,40)	7,13 (6,12-8,30)	6,46 (5,50-7,10)	6,06 (5,36-6,55)	5,33 (5,15-5,53)
<p><b>33</b></p> 	2,23 (1,78-2,67)	3,30 (2,90-3,68)	4,09 (3,49-4,57)	3,04 (2,64-3,82)	2,52 (2,23-2,75)	3,53 (3,34-3,75)	3,16 (2,86-3,49)	4,20 (3,82-4,90)	3,68 (3,45-4,34)
<p><b>73</b></p> 	<b>1,08</b> <b>(0,86-1,49)</b>	<b>1,28</b> <b>(1,04-1,57)</b>	<b>1,71</b> <b>(1,44-2,03)</b>	<b>1,08</b> <b>(0,94-1,46)</b>	<b>0,88</b> <b>(0,76-1,06)</b>	<b>0,68</b> <b>(0,43-1,06)</b>	<b>3,33</b> <b>(2,94-3,56)</b>	<b>3,78</b> <b>(3,73-3,94)</b>	<b>3,38</b> <b>(3,06-3,65)</b>
<p><b>72</b></p> 	1,59 (1,34-1,87)	2,54 (1,55-2,88)	2,95 (2,22-3,47)	2,65 (2,39-3,34)	2,15 (2,00-2,32)	2,80 (2,45-3,34)	3,23 (2,43-3,96)	4,03 (3,29-4,63)	3,77 (3,06-4,48)
<p><b>31</b></p> 	0,26 (0,20-0,35)	1,48 (1,34-1,69)	1,86 (1,69-2,39)	2,59 (2,36-2,85)	2,04 (1,78-2,18)	2,53 (2,33-2,74)	2,80 (2,30-3,35)	2,16 (1,83-2,68)	2,50 (2,33-2,77)
<p><b>30</b></p> 	3,08 1,48-6,46 <sup>b</sup>	0,89 (0,82-1,00)	1,74 (1,22-2,15)	3,23 2,38-4,38 <sup>b</sup>	1,19 1,08-1,34 <sup>b</sup>	1,34 (1,15-1,45)	nd	3,27 (2,97-3,53)	2,67 (2,26-3,49)
<p><b>71</b></p> 	<b>0,07</b> <b>(0,02-0,16)</b>	<b>0,14</b> <b>(0,11-0,25)</b>	<b>0,38</b> <b>(0,29-0,67)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,20-0,45)</b>	<b>0,23</b> <b>(0,16-0,38)</b>	<b>0,20</b> <b>(0,14-0,43)</b>	<b>1,39</b> <b>(1,12-1,53)</b>	<b>1,13</b> <b>(1,03-1,26)</b>	<b>0,94</b> <b>(0,86-1,15)</b>

<p><b>70</b></p> 	1,29 (1,03-1,59)	2,52 (2,00-2,88)	2,43 (1,87-3,21)	1,31 (1,10-1,59)	1,06 (0,99-1,12)	2,26 (1,66-3,06)	1,76 (1,44-2,11)	2,65 (1,76-3,16)	2,30 (1,89-2,71)
<p><b>40</b></p> 	<b>0,82</b> (0,55-1,45)	<b>0,63</b> (0,43-0,86)	<b>0,51</b> (0,24-0,59)	<b>0,39</b> (0,31-0,43)	<b>0,39</b> (0,27-0,59)	<b>0,35</b> (0,12-0,47)	<b>1,80</b> (1,57-2,15)	<b>0,82</b> (0,67-1,14)	<b>1,06</b> (0,94-1,18)
<p><b>75</b></p> 	<b>0,13</b> (0,04-0,29)	<b>0,24</b> (0,18-0,31)	<b>0,24</b> (0,20-0,27)	<b>0,22</b> (0,20-0,24)	<b>0,29</b> (0,22-0,33)	<b>0,07</b> (0,02-0,13)	<b>1,31</b> (1,11-1,40)	<b>0,44</b> (0,22-0,60)	<b>0,62</b> (0,49-0,78)
<p><b>39</b></p> 	<b>0,31</b> (0,20-0,43)	<b>0,24</b> (0,16-0,39)	<b>0,39</b> (0,16-0,63)	<b>0,35</b> (0,12-0,47)	<b>0,20</b> (0,04-0,27)	<b>0,35</b> (0,27-0,43)	<b>3,21</b> (2,58-4,27)	<b>2,47</b> (2,27-3,02)	<b>2,15</b> (1,88-2,70)
<p><b>74</b></p> 	0,82 (0,58-1,09)	2,42 (1,80-3,26)	1,40 (1,13-1,71)	0,98 (0,69-1,44)	0,62 (0,42-1,02)	0,91 (0,75-1,11)	2,80 (2,53-3,04)	2,02 (1,64-2,44)	2,15 (2,04-2,53)
<p><b>77</b></p> 	2,14 (1,99-2,49)	3,25 (3,01-3,76)	2,25 (1,92-2,40)	2,93 (2,77-3,08)	2,01 (1,64-2,47)	2,58 (2,21-2,97)	6,34 (5,70-6,66)	2,51 (2,03-2,86)	3,43 (3,01-3,78)
<p><b>76</b></p> 	1,15 (0,96-1,23)	1,67 (1,43-2,05)	2,29 (2,07-2,53)	1,61 (1,43-1,89)	1,43 (1,17-1,81)	2,37 (1,87-2,49)	3,86 (3,78-4,04)	3,03 (2,87-3,40)	3,30 (2,97-3,62)

<p><b>78</b></p> 	1,13 (0,78-1,20)	1,72 (1,42-1,98)	2,08 (1,84-2,41)	0,97 (0,85-1,28)	3,09 (2,72-3,76)	1,89 (1,46-2,67)	4,75 (4,44-5,06)	3,99 (3,40-4,49)	3,83 (3,76-3,97)
<p><b>79</b></p> 	>12,68	>12,68	>12,68	>12,68	>12,68	>12,68	>12,68	>12,68	>12,68
<p><b>80</b></p> 	8,26 (8,00-9,17)	7,22 (6,78-7,56)	7,79 (7,46-8,07)	5,58 (5,41-6,00)	6,82 (6,23-7,16)	7,90 (7,37-8,19)	7,45 (7,24-7,71)	6,74 (6,04-7,05)	7,16 (6,91-7,50)
<p><b>81</b></p> 	>8,67	>8,67	>8,67	>8,67	>8,67	>8,67	>8,67	>8,67	>8,67
<p><b><math>\beta</math>-lap.(2)</b></p> 	0,38 [1,56] (0,27-0,41)	0,21 [0,86] (0,18-0,23)	0,40 [1,65] (0,34-0,47)	0,23 [0,94] (0,17-0,25)	0,25 (0,16 - 0,33)	0,31 [1,27] (0,28-0,34)	>5 [>20,63]	-	-
<p><b>DOXO</b></p>	0,03 [0,05] (0,01-0,05)	0,08 [0,14] (0,05-0,11)	0,01 [0,01] (0,01-0,02)	0,27 [0,49] (0,23-0,31)	0,88 (0,62-1,21)	0,51 [0,93] (0,46-0,58)	0,29 [0,53] (0,22-0,31)	0,15 [0,27] (0,11-0,19)	0,12 [0,22] (0,08-0,16)

Com exceção de três compostos (**25**, **79** e **81**), todos os derivados testados apresentaram atividade citotóxica. Verificou-se que alguns compostos foram considerados altamente ativos ( $IC_{50} < 2 \mu M$ ) para todas as linhagens de células tumorais, os quais estão destacados na Tabela 10. A Figura 21 mostra um gráfico comparando a citotoxicidade destes com a doxorubicina. Verifica-se uma tendência à seletividade nos derivados, não observada na doxorubicina.



**Figura 21.** Atividade citotóxica contra seis linhagens de células tumorais e três linhagens de células normais para as substâncias **69**, **73**, **71**, **40**, **75**, **39** e doxorubicina.

Dentre estes, o composto **73** mostrou atividade apenas moderada contra células normais ( $2 \mu M < IC_{50} < 10 \mu M$ ) e seu índice de seletividade, a razão entre citotoxicidades das linhagens de células normais versus linhagens de células tumorais, calculada pela fórmula:  $IC_{50}(\text{células normais}) / IC_{50}(\text{células tumorais})$ , está na Tabela 11.

**Tabela 11.** Índice de seletividade [Razão entre as citotoxicidades, expressas como IC<sub>50</sub> (μM), contra L929, V79 e PBMC e as linhagens de células tumorais referidas]. Para o composto **73** e doxorubicina entre parênteses.

Linhagens de células tumorais	Linhagens celulares normais		
	PBMC	V79	L929
<b>HL-60</b>	3,08 (9,67)	3,50 (5)	3,13 (4)
<b>HCT-116</b>	2,60 (3,62)	2,95 (1,88)	2,64 (1,5)
<b>PC3</b>	1,95 (29)	2,21 (15)	1,98 (12)
<b>SF295</b>	3,08 (1,07)	3,50 (0,55)	3,13 (0,44)
<b>MDA-MB-435</b>	3,78 (0,33)	4,30 (0,17)	3,84 (0,14)
<b>OVCAR-8</b>	4,90 (0,57)	5,56 (0,29)	4,97 (0,24)

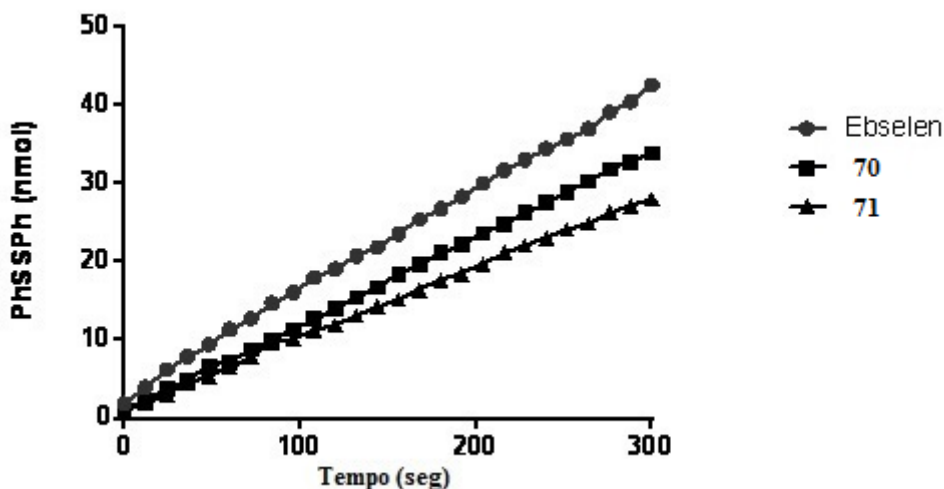
Para as linhagens SF295, MDA-MB-435 e OVCAR-8 o composto **73** foi mais seletivo frente às três linhagens normais testadas, que a doxorubicina. Para a linhagem HCT-116 o composto **73** foi mais seletivo que a doxorubicina frente às linhagens normais V79 e L929. Nota-se, no entanto, que a doxorubicina é altamente ativa (IC<sub>50</sub> < 2 μM) frente a todas as linhagens tumorais testadas.

Foram selecionados dois triazóis (**70** e **71**), derivados da nor-β-lapachona para analisar a atividade mimética da enzima GPx exercida por essas moléculas, na redução de peróxido. O teste é feito em comparação com o ebselen, medindo a concentração do cofator, GSH, que é oxidado à GSSG no processo. A Tabela **12** mostra os valores encontrados.

**Tabela 12.** Atividade mimética da Glutaciona peroxidase dos compostos **70** e **71**, comparadas ao Ebselen.

Composto	T <sub>50</sub> (min)	Atividade relativa
<b>ebselen</b>	141,27 (±12.89)	1
<b>70</b>	162.44 (±8.16)	0.87
<b>71</b>	200.26 (±6.67)	0.70

T<sub>50</sub> é o tempo requerido, em minutos, para reduzir a concentração da glutaciona reduzida por 50%, após a adição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Baseado nestes dados foi plotado um gráfico comparando as atividades miméticas (Figura 22). Nota-se que os compostos apresentaram uma atividade muito semelhante a do ebselen. Este resultado mostra que os compostos são capazes de utilizar a espécie reativa de oxigênio, no caso o peróxido, reagindo com o cofator tiol, como pretendido ao se planejar a estrutura.



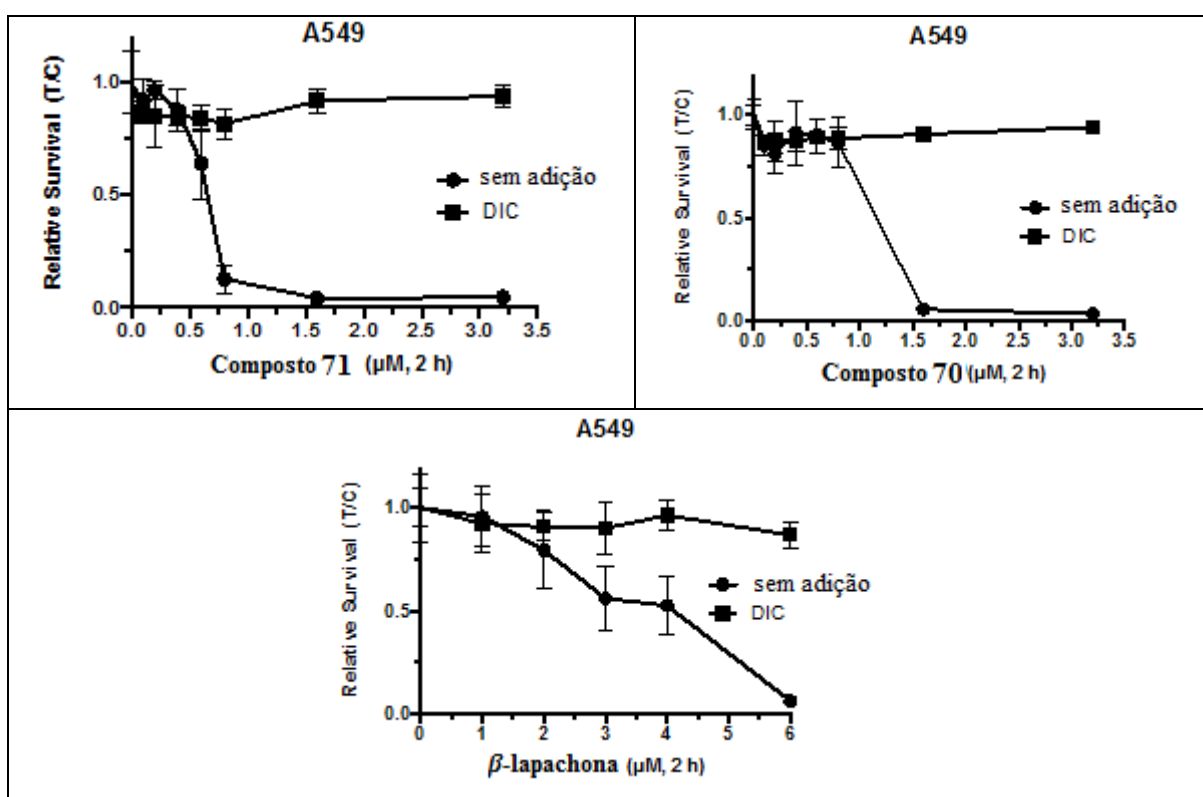
**Figura 22.** Atividade mimética da enzima glutaciona peroxidase observada nos compostos **70**, **71** e ebselen.

Estes mesmos compostos (**70** e **71**) foram selecionados para testes envolvendo a dependência da enzima NQO1 (NADPH quinona dehidrogenase 1) em sua citotoxicidade. A enzima NQO1 é capaz de reduzir o núcleo naftoquinoidal iniciando a cadeia de produção de espécies reativas de oxigênio que podem resultar na apoptose da célula. A



relação com essa enzima é especialmente interessante quando nota-se que a maioria das células tumorais possui uma elevada taxa NQO1, quando comparada com células normais.

A Figura 23 mostra os gráficos de viabilidade celular em função da concentração da quinona para estes compostos, na ausência de DIC (dicumarol), um inibidor da NQO1 e na presença deste. Também foi realizado para efeito de comparação o teste com a  $\beta$ -lapachona. Foi utilizada a linhagem de células tumorais A549 adenocarcinoma pulmonar de células não pequenas.



**Figura 23.** Compostos **71**, **70**, e  $\beta$ -lapachona avaliados em sua dependência de NQO1.

Verificou-se nesse estudo uma alta letalidade das células quando expostas aos compostos **70** e **71**, bem como para a  $\beta$ -lapachona. Essa letalidade porém é quase cessada com a adição do inibidor da enzima NQO1, mostrando a íntima relação desta enzima com a citotoxicidade destes compostos, permitindo afirmar que a ação dos mesmos é dependente da enzima NQO1.

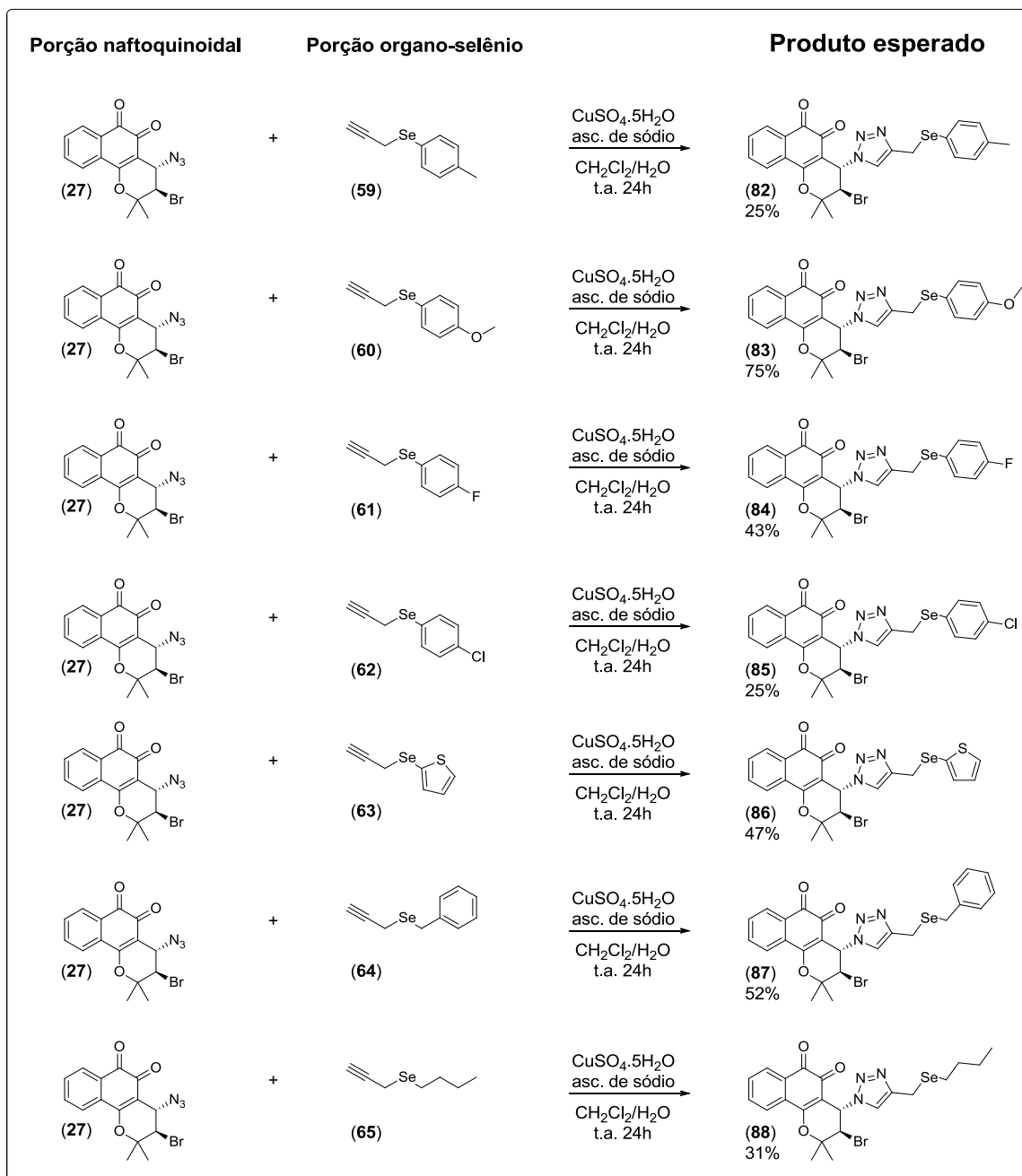
Estes resultados foram muito animadores e resultaram em uma publicação no European Journal of Medicinal Chemistry (vide apêndice) e também estimularam para que



os compostos sintetizados fossem resguardados através de uma patente depositada no Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (*United States Patent and Trademark Office*) (vide apêndice).

### **3.3.1. Síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos derivados da $\beta$ -lapachona**

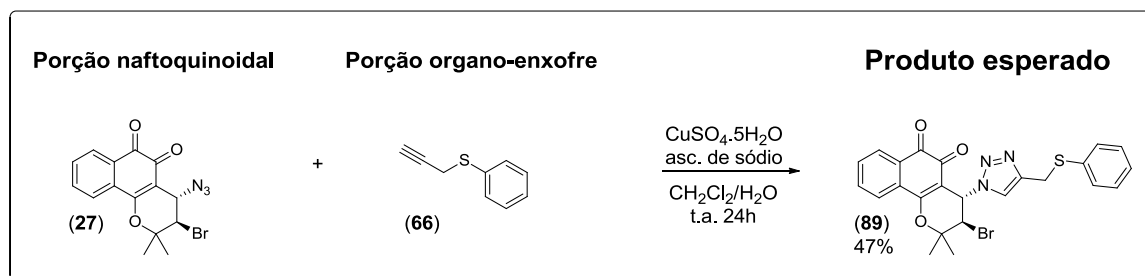
Dada a atividade citotóxica apresentada pelo composto **69** e a importância da  $\beta$ -lapachona e seus derivados em pesquisas de atividade citotóxica contra células tumorais, essa naftoquinona foi escolhida para uma nova série de compostos 1,2,3-triazólicos envolvendo compostos diferentes compostos organo-selênio, bem como um derivado com o átomo de enxofre no lugar do selênio. A reação foi realizada de forma similar a mostrada anteriormente, utilizando sulfato de cobre pentahidratado como catalisador e ascorbato de sódio para reduzir o cobre II a cobre I e uma mistura de água e diclorometano 1:1 como solvente (Esquema 43).



**Esquema 43.** Compostos 1,2,3-triazólicos derivados da  $\beta$ -lapachona (2).

Todas as substâncias foram caracterizadas através de espectrometria de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , bem como espectrometria de massas de alta resolução e espectroscopia de infravermelho. Todos os espectros encontram-se no apêndice. Abaixo segue a análise dos espectros de um destes derivados desta família de compostos.

Esse grupo de substâncias foi enviado para a realização de testes de atividade citotóxica e são esperados em breve os resultados para análise.

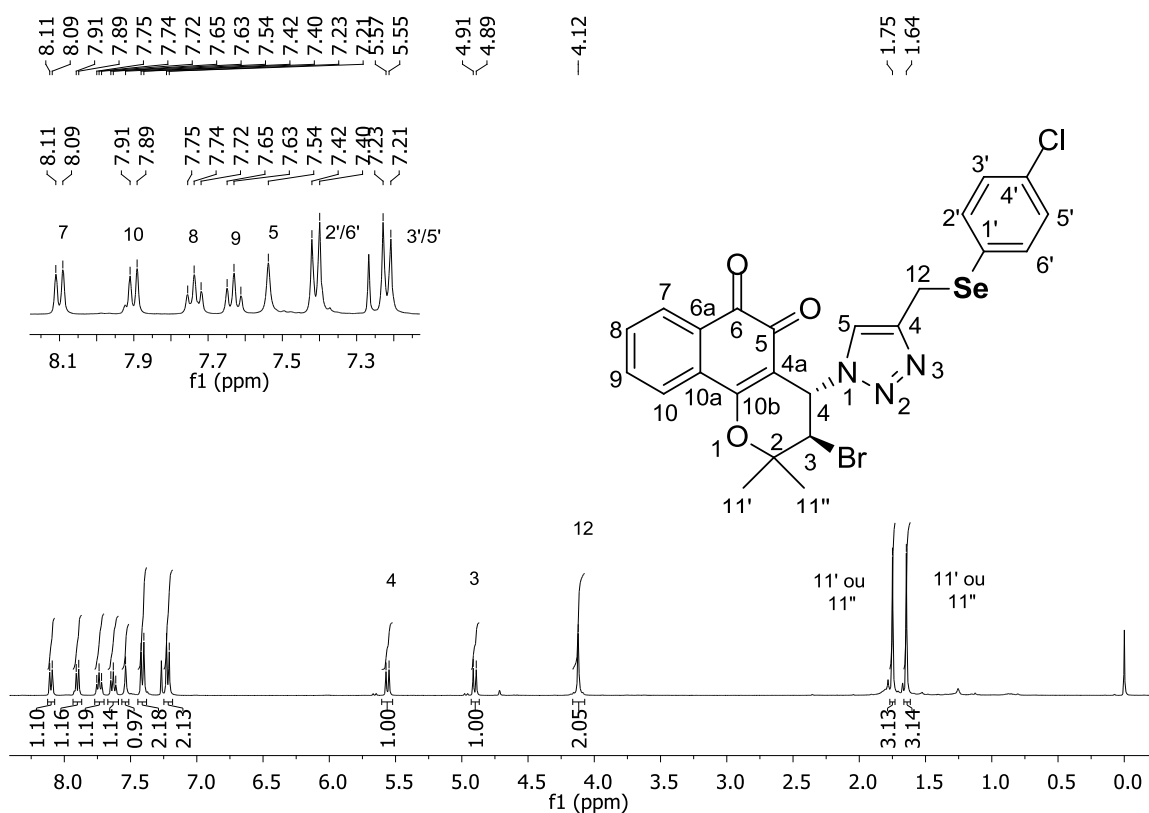


**Esquema 44.** Proposta para a síntese dos triazóis com grupo organo-enxofre.

Devido à semelhança estrutural entre estas substâncias, um destes compostos foi selecionado para uma breve exposição de seus espectros de ressonância magnética nuclear como segue abaixo. Os demais espectros encontram-se na seção de apêndices.

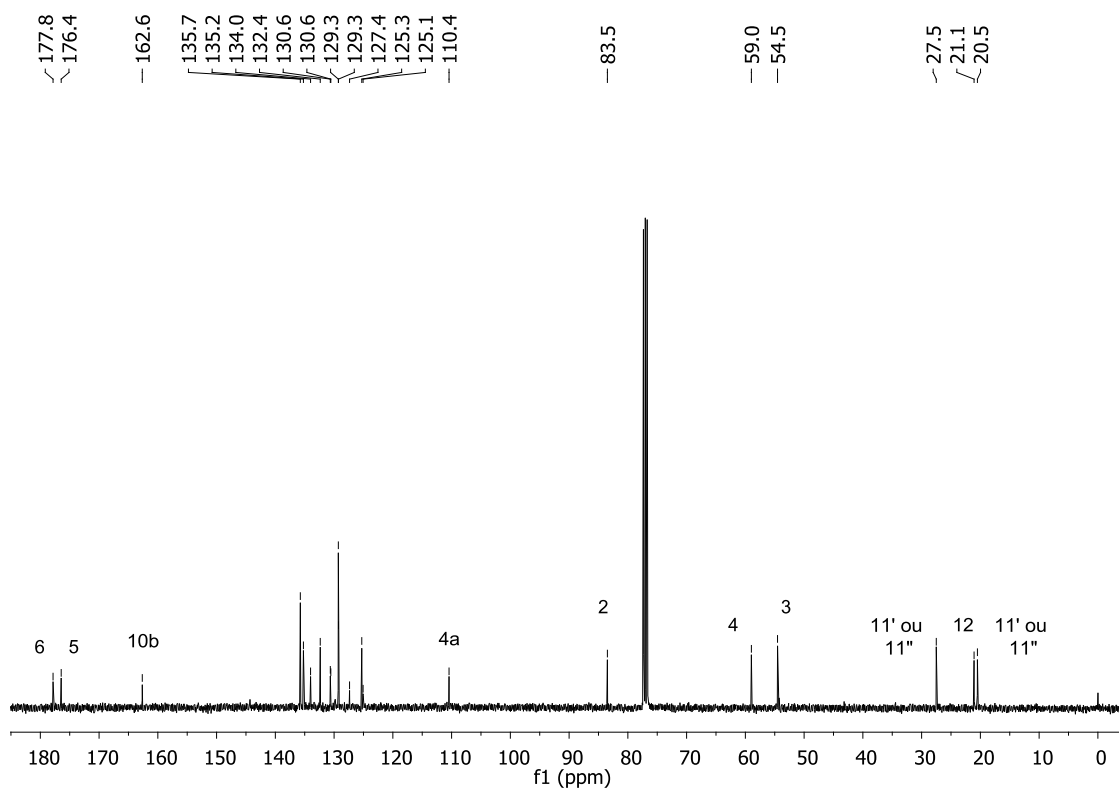
### 3.3.2. Discussão dos dados espectroscópicos do composto 85

O produto **85** foi obtido em 25% de rendimento e purificado em coluna cromatográfica, com gradiente variável de acetato de etila em hexano como fase móvel. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24) pode-se observar sinais característicos das metilas em  $\delta$  1,75 e 1,64. Também nota-se um duplete em  $\delta$  4,90 referente ao hidrogênio 3, ligado ao átomo de bromo, mais blindado que o hidrogênio 4, ligado ao nitrogênio, que apresenta o duplete referente em  $\delta$  5,56. Os hidrogênios metilênicos foram registrados como um simpleto em  $\delta$  4,12. Os dupletos com integração de dois hidrogênios cada em  $\delta$  7,22 e 7,41 pertencem aos hidrogênios do anel aromático ligado ao selênio. O hidrogênio triazólico encontra-se em  $\delta$  7,54, enquanto os hidrogênios do anel aromático naftoquinoidal foram registrados como dois tripletos em  $\delta$  7,65 e 7,74 e dois dupletos mais desblindados em  $\delta$  7,90 e 8,10.



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **85** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 25) mostrou 21 sinais devido à simetria do anel aromático clorado. Em  $\delta$  20,5 e 27,5 apresentaram-se os carbonos metílicos. O carbono metilênico aparece em  $\delta$  21,1 e os carbonos metínicos em  $\delta$  54,5 e 59,0. As carbonilas são registradas em  $\delta$  176,4 e 176,8.



**Figura 25** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **85** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

#### 4. CONCLUSÃO

Foram planejados 23 compostos naftoquinoidais inéditos acoplados a um núcleo organo-selênio através do anel 1,2,3-triazólico, além de 3 intermediários naftoquinoidais inéditos com alquino terminal. O planejamento sintético visou unir um grupo gerador de EROs (naftoquinona) e um grupo usuário de EROs (selênio), a fim de avaliar a atividade citotóxica antitumoral, bem como a seletividade destes compostos.

A síntese e caracterização destas substâncias foi bem sucedida e permitiu levar adiante os testes biológicos. Foi avaliada a citotoxicidade dos triazóis e dos intermediários frente a seis linhagens de células tumorais e três linhagens de células normais. Todos os triazóis apresentaram atividade citotóxica, sendo alguns considerados muito ativos ( $IC_{50} < 2 \mu M$ ) frente a algumas linhagens de células tumorais. Alguns intermediários também apresentaram alta atividade citotóxica, o que denota o alto potencial gerador de EROs dessas substâncias. No que concerne à seletividade, os resultados mostraram que os compostos, no geral, apresentam menor citotoxicidade para células normais, porém, esta citotoxicidade para células normais foi maior que o esperado, possivelmente devido à alta geração de EROs promovida por essas substâncias. No entanto, o triazol **73** se mostrou muito ativo frente à todas as linhagens tumorais e atividade apenas moderada frente as linhagens normais.

Foi estudada também a atividade mimética da enzima glutaciona peroxidase exercida por dois destes triazóis. Os resultados mostraram que esses compostos reagem com tióis na presença de peróxido de hidrogênio, evidenciando a capacidade destes catalisadores de unir geração de espécies reativas de oxigênio e, devido à presença da porção organo-selênio, reagir com estas espécies à custa de substratos presentes no meio celular. Também foram realizados estudos no que tangem à dependência da enzima NQO1 na atividade citotóxica destes dois triazóis, comprovando que o mecanismo de ação destes compostos passa por essa enzima.

Estes resultados possibilitaram a publicação de um artigo no periódico *European Journal of Medicinal Chemistry* e também o depósito de uma patente no Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (*United States Patent and Trademark Office*).

Estimulados pelos resultados obtidos com a primeira família de compostos, uma nova família, baseada na  $\beta$ -lapachona como porção naftoquinoidal, acoplada a diferentes



compostos organo-selênio, foi também sintetizada. Espera-se melhorar a atividade citotóxica destes compostos variando-se as características estéricas e eletrônicas na porção organo-selênio. Estes compostos foram enviados para a realização dos testes de bioatividade e os resultados são aguardados em breve para análise.

A estratégia de unir uma porção geradora de EROs a uma porção usuária de EROs com a finalidade de se obter um composto com alta atividade citotóxica frente a células tumorais e boa seletividade é relativamente nova e inexplorada. Os fundamentos necessitam compreensão, pois se trata basicamente de unir um pró-oxidante a um antioxidante. Resultados nessa área são importantes, pois abrem caminho para um maior conhecimento e a possibilidade de se obter, no futuro, fármacos mais inteligentes.





UFMG

## 5. EXPERIMENTAL

### 5.1. Materiais e Equipamentos

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada por métodos instrumentais de espectroscopia de RMN de Hidrogênio e de Carbono-13, espectroscopia na região do infravermelho (IV) e por espectrometria de massas. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker *AVANCE* DPX200 e Bruker *AVANCE* DRX400, utilizando-se TMS como referência interna. Os valores de deslocamentos químicos foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração com o software Mestre Nova e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s - simpleto; d - duplete; q-quarteto; m - mutiplete; dd - duplete duplo, ddd - duplo duplete duplo, dl - duplete largo e dt – duplete triplo.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, de feixe duplo e IR Prestige-21 Shimadzu em pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco ( $\text{cm}^{-1}$ ). Os espectros de massas de alta resolução foram realizados em aparelho do tipo MicroTOF Ic – Bruker Daltonics., utilizando a técnica de “ionização por electrospray”.

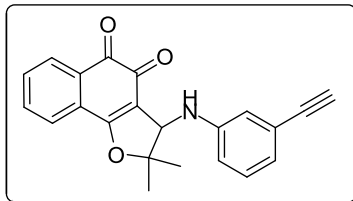
As determinações de ponto de fusão foram realizadas no aparelho de Fisher Johns. Os solventes e reagentes, para fins sintéticos foram tratados, destilados e secos conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas. O monitoramento das reações foi realizado por meio de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), em cromatofolhas de gel de sílica 60F-254, com 0,2 mm de espessura de camada (MERCK). A visualização das manchas foi efetuada em lâmpada de Ultravioleta. Para a purificação das substâncias por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel (Acros Organics 0,035-0,070 mm, diâmetro de poro ca 6 nm).

As substâncias foram nomeadas segundo regras da IUPAC com o auxílio do programa CS ChemDraw Ultra.

Todas as substâncias não inéditas foram sintetizadas de acordo com a literatura.

## 5.2. Síntese das substâncias não descritas na literatura

### 3-((3-etinilfenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (31)



Em um balão foi adicionado (228 mg, 1 mmol) de 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]naftoquinona (**28**) em 25 mL de  $\text{CHCl}_3$ , seguida pela adição de 2 mL de bromo (6 g, 38 mmol). Em 10 s formou-se um precipitado laranja o qual foi repetidas vezes dissolvido em diclorometano e seco no evaporador rotatório, para a retirada do excesso de bromo. Foi adicionado ao sistema, 3-etinilanilina (129 mg, 1,1 mmol) e a solução foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante 24 horas. A formação do derivado **31** foi acompanhada por C.C.D. e, após observado o equilíbrio, foi evaporada até a secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido vermelho com 70% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 205 – 206 °C.

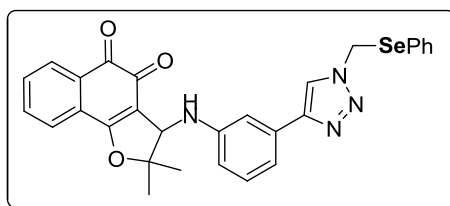
**I.V.:** (KBr) 3362 (v NH), 3280 (v =C-H), 1645 (v C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,10 (dd;  $J = 2,0$  e 8,0 Hz; 1H); 7,76-7,58 (m; 3H); 7,12 (t;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 6,88 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,58 (dd;  $J = 2,0$  e 8,0 Hz; 1H); 4,79 (s; 1H); 3,02 (s; 1H); 1,68 (s; 3H); 1,57 (s; 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 175,4; 169,7; 147,1; 134,7; 132,7; 131,2; 129,6; 129,4; 128,6; 125,2; 122,9; 122,2; 116,1; 115,0; 114,1; 96,8; 84,1; 61,5; 27,4; 21,8.

**ESI/HRMS:** ( $m/z$ )  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  366.1108. Calculado para  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$  366,1106.

**2,2-dimetil-3-((3-(1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (71)**



Em um balão foram adicionados (343 mg, 1 mmol) de 3-((3-etinilfenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (**31**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (azidometil)(fenil)selênio (233 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido vermelho em 50% de rendimento.

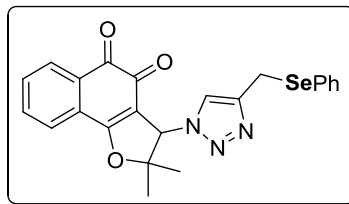
**Ponto de fusão:** 135 – 137 °C.

**I.V.:** (KBr) 3375 (ν NH), 1660 (ν C=O), 1648 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,12 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H – H<sub>6</sub>); 7,74 (dd, *J* = 7,4 e 1,1 Hz, 1H – H<sub>9</sub>); 7,70 (dt, *J* = 7,4; 7,4 e 1,1 Hz, 1H – H<sub>7</sub>); 7,64 (td, *J* = 7,4; 7,4 e 1,6 Hz, 1H – H<sub>8</sub>); 7,59 (s, 1H – H<sub>5</sub> triazol); 7,50 (d; *J* = 6,9; 2H – H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>); 7,28 – 7,40 (m, 2H – H<sub>3</sub> e H<sub>5</sub>); 7,28 – 7,7 Hz; 1H – H<sub>4</sub>); 6,56 (dd; *J* = 8,1 e 2,2 Hz; 1H – H<sub>6</sub>); 5,51 (s, 2H – H<sub>11</sub>); 4,89 (s; 1H – H<sub>3</sub>); 3,70 – 4,37 (sl; 1H - NH); 1,60 (s, 3H – H<sub>10</sub> ou H<sub>10</sub>); 1,17 (s, 3H - H<sub>10</sub> ou H<sub>10</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C APT (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 181,0 (C<sub>5</sub>); 175,4 (C<sub>4</sub>); 169,6 (C<sub>9b</sub>); 148,3 (C<sub>4</sub> triazol); 147,8 (C<sub>1</sub>); 134,8 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 134,6 (C<sub>7</sub>); 132,5 (C<sub>8</sub>); 131,3 (C<sub>3</sub>); 131,2 (C<sub>9a</sub>); 129,8 (C<sub>5</sub>); 129,6 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>); 129,5 (C<sub>6</sub>); 128,9 (C<sub>4</sub>); 127,5 (C<sub>5a</sub>); 127,4 (C<sub>1</sub>); 125,1 (C<sub>9</sub>); 119,5 (C<sub>5</sub> triazol); 115,5 (C<sub>4</sub>); 115,1 (C<sub>3a</sub>); 113,0 (C<sub>6</sub>); 110,2 (C<sub>2</sub>); 96,9 (C<sub>2</sub>); 61,6 (C<sub>3</sub>); 44,8 (C<sub>11</sub>); 27,5 (C<sub>10</sub> ou C<sub>10</sub>); 21,8 (C<sub>10</sub> ou C<sub>10</sub>).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+Na]<sup>+</sup> 579.0890. Calculado para [C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Se+Na]<sup>+</sup> 579,0911.

**2,2-dimetil-3-(4-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (70)**

Em um balão foram adicionados (269 mg, 1 mmol) de 3-Azido-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (**30**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido vermelho em 80% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 186 – 188 °C.

**I.V.:** (KBr) 1616 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,19 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H – H<sub>6</sub>); 7,82-7,68 (m; 3H – H<sub>7-9</sub>); 7,41 (d; *J* = 7,1 Hz, 2H – H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>); 7,21-7,08 (m; 3H – H<sub>3-5</sub>); 7,00 (s; 1H – H<sub>5</sub> triazol); 5,86 (s; 1H – H<sub>3</sub>); 4,16-4,05 (m; 2H – H<sub>11</sub>); 1,70 (s; 3H – H<sub>10</sub> ou H<sub>10</sub>); 1,05 (s; 3H – H<sub>10</sub> ou H<sub>10</sub>).

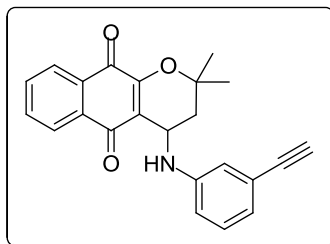
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 180,0 (C<sub>5</sub>); 174,5 (C<sub>4</sub>); 171,1 (C<sub>9b</sub>); 145,5 (C<sub>4</sub> triazol); 134,9 (C<sub>7</sub>); 134,0 (C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub>); 133,4 (C<sub>8</sub>); 131,4 (C<sub>9a</sub>); 129,9 (C<sub>6</sub>); 129,2 (C<sub>1</sub>); 129,1 (C<sub>3</sub> e C<sub>5</sub>); 127,5 (C<sub>4</sub>); 126,6 (C<sub>5a</sub>); 125,6 (C<sub>9</sub>); 121,2 (C<sub>5</sub> triazol); 111,2 (C<sub>3a</sub>); 95,9 (C<sub>2</sub>); 66,7 (C<sub>3</sub>); 27,6 (C<sub>10</sub> ou C<sub>10</sub>); 20,9 (C<sub>10</sub> ou C<sub>10</sub>); 20,6 (C<sub>11</sub>).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+Na]<sup>+</sup> 488.0482. Calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+Na]<sup>+</sup> 488,0489.



UFMG

**4-((3-etinilfenil)amino)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (25)**



Em um balão foi adicionado Br- $\alpha$ -lapachona (**22**) (0,283 g, 1,0 mmol) em 25 mL de CHCl<sub>3</sub>, seguida pela adição de 3-etinilanilina (129 mg, 1,1 mmol) e a solução foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante 24 horas. A formação do derivado **25** foi acompanhada por C.C.D. e, após observado o equilíbrio, foi seca em rotavapor. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido marrom com 70% de rendimento.

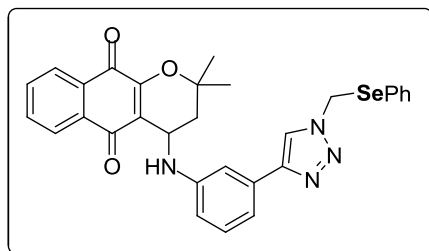
**Ponto de fusão:** 196 – 197 °C.

**I.V.:** (KBr) 3398 (v NH), 3286 (v =C-H), 1655 (v C=O), 1646 (v C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 8,11-8,03 (m; 2H); 7,75-7,68 (m; 2H); 7,16 (t;  $J = 7,5$  Hz; 1H); 6,95-6,85 (m; 2H); 6,71 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 4,68 (t;  $J = 3,7$  Hz; 1H); 3,03 (s; 1H); 2,27 (d;  $J = 3,5$  e 14,4 Hz; 1H); 2,02 (d;  $J = 5,5$  e 14,4 Hz; 1H); 1,54 (s; 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 183,7; 180,0; 155,5; 146,3; 134,6; 133,3; 132,1; 131,0; 129,4; 126,5; 126,3; 123,0; 122,8; 118,4; 117,1; 115,2; 84,1; 79,2; 43,7; 37,4; 28,7; 26,3.

**ESI/HRMS:** ( $m/z$ ) [M+H]<sup>+</sup> 358.1488. Calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 358,1365.

**2,2-dimetil-4-((3-(1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (68)**

Em um balão foram adicionados (357 mg, 1 mmol) 4-((3-etilfenil)amino)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (**25**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (azidometil)(fenil)selênio (233 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido vermelho em 75% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 101 – 102 °C.

**I.V.:** (KBr) 3382 (ν NH), 1677 (ν C=O), 1648 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,11 (dd; *J* = 7,1 e 1,7 Hz; 1H – H<sub>9</sub>); 8,07 (dd; *J* = 7,1 e 1,6 Hz; 1H – H<sub>6</sub>); 7,72 (dt; *J* = 7,1; 7,1 e 1,6 Hz; 1H – H<sub>8</sub>); 7,68 (dt; *J* = 7,1; 7,1 e 1,7 Hz; 1H – H<sub>7</sub>); 7,62 (s, 1H - H<sub>5</sub> triazol); 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H – H<sub>3''</sub> e H<sub>5''</sub>); 7,39-7,33 (m; 1H – H<sub>4''</sub>); 7,33-7,28 (m, 2H – H<sub>3''</sub> e H<sub>5''</sub>); 7,28-7,26 (m; 1H – H<sub>2</sub>); 7,26-7,20 (m, 1H – H<sub>5</sub>); 7,05 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H – H<sub>4'</sub>); 6,69 (dd; *J* = 8,0 e 1,8 Hz; 1H – H<sub>6'</sub>); 5,71 (s; 2H – H<sub>12</sub>); 4,78 (dd; *J* = 5,6 e 3,4 Hz; 1H – H<sub>4</sub>); 2,32 (dd; *J* = 14,3 e 3,4 Hz; 1H - H<sub>3a</sub> ou H<sub>3b</sub>); 2,06 (dd; *J* = 14,3 e 5,6 Hz; 1H – H<sub>3a</sub> ou H<sub>3b</sub>); 1,55 (s; 3H – H<sub>11'</sub> ou H<sub>11''</sub>); 1,53 (s; 3H – H<sub>11'</sub> ou H<sub>11''</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 183,5 (C<sub>5</sub>); 180,0 (C<sub>10</sub>); 155,3 (C<sub>10a</sub>); 148,5 (C<sub>4</sub> triazol); 147,4 (C<sub>1'</sub>); 134,8 (C<sub>2''</sub> e C<sub>6''</sub>); 134,3 (C<sub>8</sub>); 133,1 (C<sub>7</sub>); 132,1 (C<sub>9a</sub>); 131,3 (C<sub>3'</sub>); 130,9 (C<sub>5a</sub>); 129,8 (C<sub>5'</sub>); 129,6 (C<sub>3''</sub> e C<sub>5''</sub>); 129,0 (C<sub>4''</sub>); 127,4 (C<sub>1''</sub>); 126,4 (C<sub>9</sub>); 126,2 (C<sub>6</sub>); 119,4

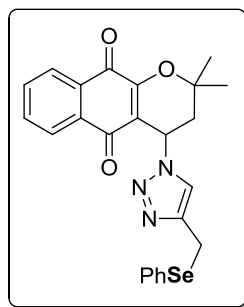


UFMG

(C<sub>5</sub> triazol); 118,9 (C<sub>4a</sub>); 115,7 (C<sub>4'</sub>); 113,6 (C<sub>6'</sub>); 110,7 (C<sub>2'</sub>); 79,1 (C<sub>2</sub>); 44,8 (C<sub>12</sub>); 43,2 (C<sub>4</sub>); 37,6 (C<sub>3</sub>); 29,0 (C<sub>11'</sub> ou C<sub>11''</sub>); 26,1 (C<sub>11'</sub> ou C<sub>11''</sub>).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 571.1234. Calculado para [C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 571,1248.

**2,2-dimetil-4-(4-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (67)**



Em um balão foram adicionados (283 mg, 1 mmol) de 4-azido-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (**24**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 70% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 168 – 169 °C.

**I.V.:** (KBr) 1676 (ν C=O), 1652 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,18-8,09 (m, 1H); 8,04-7,96 (m, 1H); 7,80-7,68 (m, 2H); 7,50-7,39 (m, 2H); 7,24-7,10 (m, 4H); 5,71 (t; *J* = 6,3 Hz; 1H); 4,13 (s, 2H); 2,73 (dd; *J* = 5,5 e 14,4 Hz; 1H); 2,29 (dd; *J* = 6,3 e 14,4 Hz; 1H); 1,50 (s, 3H); 1,21 (s, 3H)

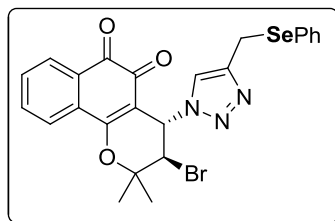
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 182,7; 179,5; 156,3; 145,3; 134,7; 133,7; 131,8; 131,1; 129,7; 129,1; 127,5; 126,8; 126,6; 122,0; 115,0; 79,4; 49,6; 39,0; 27,0; 26,5; 20,8.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+Na]<sup>+</sup> 502.0643. Calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+Na]<sup>+</sup> 502,0646.



UFMG

**3-bromo-2,2-dimetil-4-(4-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (69)**



Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido laranja em 90% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 105 – 106 °C.

**I.V.:** (KBr) 1663 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

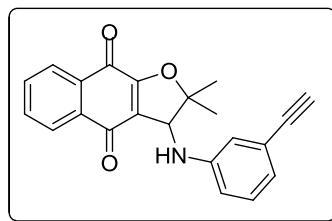
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,11 (dd; *J* = 7,6 e 1,4 Hz; 1H – H<sub>7</sub>); 7,90 (dd; *J* = 7,6 e 1,2 Hz; 1H – H<sub>10</sub>); 7,73 (dt; *J* = 7,6; 7,6 e 1,2 Hz; 1H – H<sub>8</sub>); 7,63 (dt; *J* = 7,6; 7,6 e 1,4 Hz; 1H – H<sub>9</sub>); 7,52-7,48 (m; 2H – H<sub>2</sub>' e H<sub>6</sub>'); 7,48 (s; 1H – H<sub>5</sub> triazol); 7,25-7,22 (m; 3H – H<sub>3</sub>'-5'); 5,55 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H – H<sub>4</sub>); 4,93 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H – H<sub>3</sub>); 4,17 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H – H<sub>12a</sub>); 4,13 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H – H<sub>12b</sub>); 1,71 (s; 3H – H<sub>11</sub>' ou H<sub>11</sub>''); 1,64 (s; 3H – H<sub>11</sub>' ou H<sub>11</sub>'').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 177,8 (C<sub>6</sub>); 176,4 (C<sub>5</sub>); 162,7 (C<sub>10b</sub>); 144,5 (C<sub>4</sub>-triazol); 135,2 (C<sub>8</sub>); 134,1 (C<sub>2</sub>'/6'); 132,3 (C<sub>9</sub>); 130,6 (C<sub>10a</sub>); 130,5 (C<sub>6a</sub>); 129,4 (C<sub>1</sub>'); 129,2 (C<sub>7</sub>); 129,1 (C<sub>3</sub>'/5'); 127,6 (C<sub>4</sub>'); 125,3 (C<sub>10</sub>); 125,0 (C<sub>5</sub>-triazol); 110,3 (C<sub>4a</sub>); 83,4 (C<sub>2</sub>); 54,4 (C<sub>3</sub>); 58,9 (C<sub>4</sub>); 20,7 (C<sub>11</sub>' ou C<sub>11</sub>''); 27,4 (C<sub>11</sub>' ou C<sub>11</sub>''); 20,7 (C<sub>12</sub>).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 557.9923. Calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 557.9931.



**3-((3-etinilfenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (34)**



Em um balão foi adicionado 4-Bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (0,307 g, 1,0 mmol) em 25 mL de CHCl<sub>3</sub>, seguida pela adição de 3-etinilanilina (129 mg, 1,1 mmol) e a solução foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante 24 horas. A formação do derivado **34** foi acompanhada por C.C.D. e, após observado o equilíbrio, foi seca em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido marrom com 65% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 165 – 166 °C.

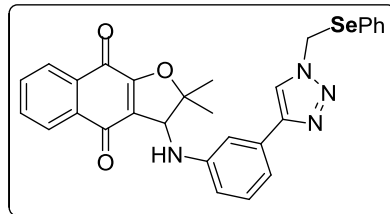
**I.V.:** (KBr) 3398 (ν NH), 3286 (ν =C-H), 1655 (ν C=O), 1648 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8.14-8.04 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.1 e 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H);.

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 181,7; 178,7; 159,9; 146,8; 134,6; 133,2; 133,1; 131,5; 129,4; 126,5; 126,3; 123,0; 122,4; 122,1; 116,3; 114,0; 94,9; 83,9; 62,2; 29,5; 27,1; 21,5.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+Na]<sup>+</sup> 366.1257. Calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup> 366,1106.

**2,2-dimetil-3-((3-(1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (73)**



Em um balão foram adicionados (343 mg, 1 mmol) 3-((3-etinilfenil)amino)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (**34**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (azidometil)(fenil)selênio (233 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido vermelho em 70% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 120 – 122 °C.

**I.V.:** (KBr) 3407 (ν NH), 1688 (ν C=O), 1653 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,10 (dd; *J* = 7,4 e 1,4 Hz; 1H - H<sub>8</sub>); 8,07 (dd; *J* = 7,4 e 1,6 Hz; 1H - H<sub>5</sub>); 7,73 (dt; *J* = 7,4; 7,4 e 1,6 Hz; 1H - H<sub>7</sub>); 7,68 (dt; *J* = 7,4; 7,4 e 1,4 Hz; 1H - H<sub>6</sub>); 7,60 (s; 1H - H<sub>5</sub>-triazol); 7,50 (d; *J* = 7,5 Hz; 2H - H<sub>2''/6''</sub>); 7,27-7,39 (m; 2H - H<sub>3''/5''</sub>); 7,27-7,39 (m; 1H - H<sub>4''</sub>); 7,22 (t; *J* = 7,8 Hz; 1H - H<sub>5'</sub>); 7,20 (s; 1H - H<sub>2'</sub>); 7,04 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H - H<sub>4'</sub>); 6,61 (dd; *J* = 7,8 e 1,8 Hz; 1H - H<sub>6'</sub>); 5,71 (s; 1H - H<sub>11</sub>); 4,96 (s; 1H - H<sub>3</sub>); 4,05 (sl; 1H - NH); 1,67 (s; 3H - H<sub>10'</sub> ou H<sub>10''</sub>); 1,57 (s; 3H - H<sub>10'</sub> ou H<sub>10''</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 181,8 (C<sub>4</sub>); 178,6 (C<sub>9</sub>); 159,8 (C<sub>9a</sub>); 148,3 (C<sub>4</sub>-triazol); 147,5 (C<sub>1'</sub>); 134,8 (C<sub>2''/6''</sub>); 134,5 (C<sub>7</sub>); 133,2 (C<sub>8a</sub>); 133,1 (C<sub>6</sub>); 131,9 (C<sub>3'</sub>); 131,6 (C<sub>4a</sub>); 129,9 (C<sub>5'</sub>); 129,6 (C<sub>3''/5''</sub>); 129,0 (C<sub>4''</sub>); 127,4 (C<sub>1''</sub>); 126,5 (C<sub>8</sub>); 126,2 (C<sub>5</sub>); 122,3 (C<sub>3a</sub>); 119,4 (C<sub>5</sub>-triazol); 115,9 (C<sub>4'</sub>); 113,1 (C<sub>6'</sub>); 110,5 (C<sub>2'</sub>); 95,5 (C<sub>2</sub>); 62,3 (C<sub>3</sub>); 44,7 (C<sub>11</sub>); 27,2 (C<sub>10'</sub> ou C<sub>10''</sub>); 21,6 (C<sub>10'</sub> ou C<sub>10''</sub>).

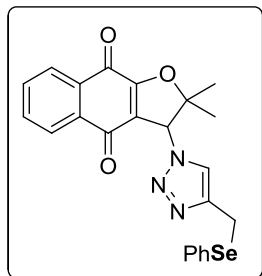


UFMG

Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG  
Tese de doutorado – Eduardo H. G. da Cruz  
Experimental

ESI/HRMS: ( $m/z$ )  $[M+H]^+$  557.1101. Calculado para  $[C_{29}H_{24}N_4O_3Se+H]^+$  557,1014.

**2,2-dimetil-3-(4-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (72)**



Em um balão foram adicionados (269 mg, 1 mmol) de 3-azido-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-dione (**33**)  $CH_2Cl_2/H_2O$  na proporção 1:1 (6 mL),  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com  $NaSO_4$  e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 80% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 172 – 174 °C.

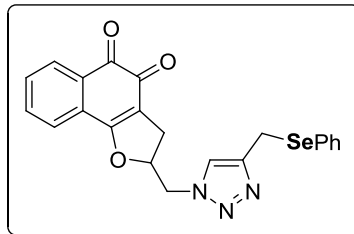
**I.V.:** (KBr) 1693 ( $\nu$  C=O)  $cm^{-1}$ .

**RMN de  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 8,18 (dd;  $J = 7,4$  e 1,6 Hz; 1H -  $H_8$ ); 8,08 (dd;  $J = 7,4$  e 1,6 Hz; 1H -  $H_5$ ); 7,80 (dt;  $J = 7,4$ ; 7,4 e 1,6 Hz; 1H -  $H_7$ ); 7,76 (dt;  $J = 7,4$ ; 7,4 e 1,6 Hz; 1H -  $H_6$ ); 7,40 (dd;  $J = 7,9$  e 1,4 Hz; 2H -  $H_{2/6'}$ ); 7,08-7,19 (m; 2H -  $H_{3/5'}$ ); 7,08-7,19 (m; 1H -  $H_{4'}$ ); 6,98 (s; 1H -  $H_5$ -triazol); 5,92 (s; 1H -  $H_3$ ); 4,14 (d;  $J = 13,5$  Hz; 1H -  $H_{11}$ ); 4,09 (d;  $J = 13,5$  Hz; 1H -  $H_{11}$ ); 1,67 (s; 3H -  $H_{10'}$  ou  $H_{10''}$ ); 1,02 (s; 3H -  $H_{10'}$  ou  $H_{10''}$ ).

**RMN de  $^{13}C$  (50 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 180,5 ( $C_4$ ); 177,8 ( $C_9$ ); 151,1 ( $C_{9a}$ ); 145,8 ( $C_4$ -triazol); 134,9 ( $C_7$ ); 133,9 ( $C_{2/6'}$ ); 133,6 ( $C_6$ ); 132,7 ( $C_{8a}$ ); 131,6 ( $C_{4a}$ ); 129,13 ( $C_1$ ); 129,06 ( $C_{3/5'}$ ); 127,5 ( $C_4$ ); 126,8 ( $C_8$ ); 126,5 ( $C_5$ ); 121,2 ( $C_5$ -triazol); 118,3 ( $C_{3a}$ ); 94,5 ( $C_2$ ); 67,3 ( $C_3$ ); 27,4 ( $C_{10'}$  ou  $C_{10''}$ ); 20,7 ( $C_{10'}$  ou  $C_{10''}$ ); 20,5 ( $C_{11}$ ).

ESI/HRMS: ( $m/z$ )  $[M+Na]^+$  488.0486 Calculado para  $[C_{23}H_{19}N_3O_3Se+Na]^+$  488.0489.

**2-((4-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (75)**



Em um balão foram adicionados (255 mg, 1 mmol) de 2-(azidometil)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (**40**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido laranja em 85% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 163 – 164 °C.

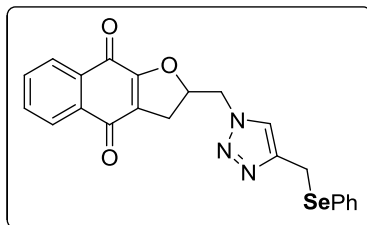
**I.V.:** (KBr) 1694 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,00 (dd; *J* = 7,4 e 1,5 Hz; 1H - H<sub>6</sub>); 7,59 (dt; *J* = 7,4; 7,4 e 1,4 Hz; 1H - H<sub>7</sub>); 7,53 (dt; *J* = 7,4; 7,4 e 1,5 Hz; 1H - H<sub>8</sub>); 7,44 (dd; *J* = 7,4 e 1,1 Hz; 1H - H<sub>9</sub>); 7,33-7,41 (m; 2H - H<sub>2'/6'</sub>); 7,31 (s; 1H - H<sub>5</sub> triazol); 7,13-7,18 (m; 2H - H<sub>3'/5'</sub>); 7,13-7,18 (m; 1H - H<sub>4'</sub>); 5,33-5,42 (m; 1H - H<sub>2</sub>); 4,55 (dd; *J* = 14,6 e 7,3 Hz; 1H - H<sub>10a</sub>); 4,64 (dd; *J* = 14,6 e 3,9 Hz; 1H - H<sub>10b</sub>); 4,11 (s; 2H - H<sub>11</sub>); 3,23 (dd; *J* = 15,8 e 10,2 Hz; 1H - H<sub>3a</sub>); 2,83 (dd; *J* = 15,8 e 7,0 Hz; 1H - H<sub>3b</sub>);

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 180,4 (C5); 175,2 (C4); 186,6 (C9b); 146,4 (C4-triazol); 134,7 (C7); 132,9 (C2'/6'); 132,3 (C8); 130,6 (C9a); 129,8 (C6); 129,8 (C1'); 129,2 (C3'/5'); 127,5 (C4'); 126,9 (C5a); 124,4 (C9); 122,7 (C5-triazol); 114,7 (C3a); 84,3 (C2); 53,3 (C10); 29,6 (C3); 20,2 (C11).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 452.0896. Calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 452,0435.

**2-((4-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (74)**



Em um balão foram adicionados (255 mg, 1 mmol) de 2-(azidometil)-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (**39**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 90% de rendimento.

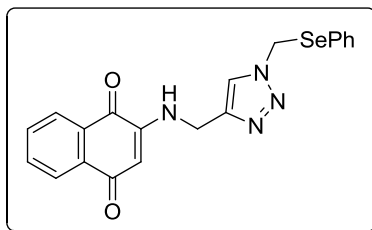
**Ponto de fusão:** 169 - 171 °C.

**I.V.:** (KBr) 1681 (ν C=O), 1659 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,00 (dd; *J* = 7,4 e 1,5 Hz; 1H - H<sub>8</sub>); 7,93 (dd; *J* = 7,4 e 1,6 Hz; 1H - H<sub>5</sub>); 7,66 (dt; *J* = 7,4; 7,4 e 1,6 Hz; 1H - H<sub>7</sub>); 7,62 (dt; *J* = 7,4; 7,4 e 1,5 Hz; 1H - H<sub>6</sub>); 7,32-7,37 (m; 1H - H<sub>5</sub> triazol); 7,32-7,37 (m; 2H - H<sub>2/6</sub>); 7,11-7,17 (m; 2H - H<sub>3/5</sub>); 7,11-7,17 (m; 1H - H<sub>4</sub>); 5,23-5,32 (m; 1H - H<sub>2</sub>); 4,64 (dd; *J* = 14,7 e 3,9 Hz; 1H - H<sub>10b</sub>); 4,57 (dd; *J* = 14,7 e 5,6 Hz; 1H - H<sub>10a</sub>); 4,05 (s; 2H - H<sub>11</sub>); 3,26 (dd; *J* = 17,4 e 10,6 Hz; 1H - H<sub>3b</sub>); 2,95 (dd; *J* = 17,4 e 8,1 Hz; 1H - H<sub>3b</sub>),

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 181,6 (C<sub>4</sub>); 177,2 (C<sub>9</sub>); 159,0 (C<sub>9a</sub>); 146,4 (C<sub>4</sub>-triazol); 134,4 (C<sub>7</sub>); 133,1 (C<sub>2/6</sub>); 132,7 (C<sub>8a</sub>); 133,2 (C<sub>6</sub>); 131,3 (C<sub>4a</sub>); 129,7 (C<sub>1</sub>); 129,1 (C<sub>3/5</sub>); 127,4 (C<sub>4</sub>); 126,4 (C<sub>8</sub>); 126,2 (C<sub>5</sub>); 124,1 (C<sub>3a</sub>); 123,1 (C<sub>5</sub>-triazol); 83,0 (C<sub>2</sub>); 52,9 (C<sub>10</sub>); 30,1 (C<sub>3</sub>); 20,3 (C<sub>11</sub>).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 452.0512. Calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se]<sup>+</sup> 452,0513.

**2-(((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (78)**

Em um balão foram adicionados (211 mg, 1 mmol) de 2-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (**46**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (azidometil)(fenil)selênio (233 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido vermelho em 60% de rendimento.

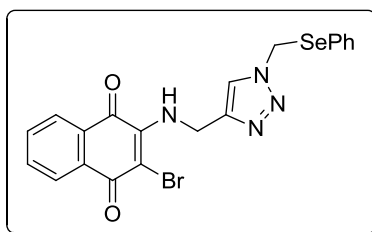
**Ponto de fusão:** 162 – 164 °C.

**I.V.:** (KBr) 3341 (ν NH), 1677 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,10 (dd; *J* = 7,6 e 1,3 Hz; 1H - H<sub>8</sub>); 8,06 (dd; *J* = 7,6 e 1,3 Hz; 1H - H<sub>5</sub>); 7,74 (dt; *J* = 7,6; 7,6 e 1,3 Hz; 1H - H<sub>6</sub>); 7,64 (dt; *J* = 7,6; 7,6 e 1,3 Hz; 1H - H<sub>7</sub>); 7,46 (dd; *J* = 7,8 e 1,5 Hz; 2H - H<sub>2,6</sub>); 7,39 (s; 1H - H<sub>5</sub> triazol); 7,27-7,35 (m; 2H - H<sub>3,5</sub>); 7,27-7,35 (m; 1H - H<sub>4</sub>); 6,22-6,35 (m; 1H - NH); 5,77 (s; 1H - H<sub>3</sub>); 5,68 (s; 2H - H<sub>10</sub>); 4,45 (d; *J* = 5,8 Hz; 2H - H<sub>9</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 183,0 (C<sub>1</sub>); 181,6 (C<sub>4</sub>); 147,4 (C<sub>4</sub>-triazol); 143,2 (C<sub>2</sub>); 134,82 (C<sub>2,6</sub>); 134,78 (C<sub>6</sub>); 133,4 (C<sub>4a</sub>); 132,2 (C<sub>7</sub>); 130,4 (C<sub>8a</sub>); 129,7 (C<sub>3,5</sub>); 129,1 (C<sub>4</sub>); 127,0 (C<sub>1</sub>); 126,3 (C<sub>5</sub>); 126,2 (C<sub>8</sub>); 121,7 (C<sub>5</sub>-triazol); 101,7 (C<sub>3</sub>); 44,7 (C<sub>10</sub>); 38,1 (C<sub>9</sub>).

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 425.0512 Calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se]<sup>+</sup> 425.0517.

**2-bromo-3-(((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (76)**

Em um balão foram adicionados (290 mg, 1 mmol) de 2-Bromo-3-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (**43**)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  na proporção 1:1 (6 mL),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (azidometil)(fenil)selênio (233 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com  $\text{NaSO}_4$  e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 50% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 124 – 126 °C.

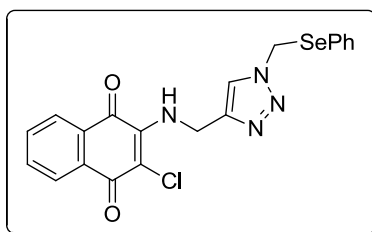
**I.V.:** (KBr) 3309 (v NH), 1687 (v C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,13 (dd;  $J = 1,2$  e 8,0 Hz; 1H); 8,01 (dd;  $J = 1,2$  e 8,0 Hz; 1H); 7,77-7,57 (m, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,46-7,41 (m, 2H); 7,36-7,20 (m, 3H); 6,50 (sl, 1H); 5,68 (s, 2H); 5,11 (d;  $J = 6,3$  Hz; 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 180,1; 176,7; 146,2; 145,0; 135,0; 132,8; 132,3; 130,0; 129,8; 129,3; 127,2; 127,1; 122,1; 44,6; 40,7.

**ESI/HRMS:** ( $m/z$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$  502.9612 Calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Se}+\text{H}]^+$  502.9622

**2-cloro-3-(((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (77)**



Em um balão foram adicionados (246 mg, 1 mmol) de 2-Cloro-3-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (**45**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (azidometil)(fenil)selênio (233 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 65% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 127 – 128 °C.

**I.V.:** (KBr) 3296 (ν NH), 1686 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

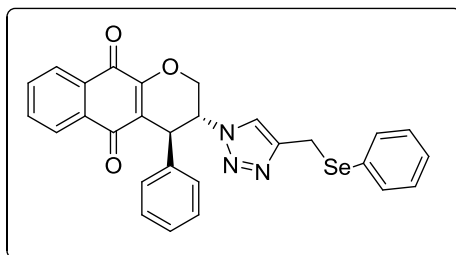
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,14 (dd; *J* = 1,2 e 7,5 Hz; 1H); 8,03 (dd; *J* = 1,2 e 7,5 Hz; 1H); 7,97-7,57 (m; 2H); 7,51-7,40 (m; 3H); 7,33-7,23 (m; 3H); 6,49 (sl; 1H); 5,68 (s; 2H); 5,10 (d; *J* = 6,3 Hz; 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 180,0; 176,7; 144,8; 143,6; 134,8; 134,7; 132,5; 132,3; 129,7; 129,5; 129,0; 126,9; 126,8; 126,7; 121,8; 111,6; 43,6; 40,0.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 459.0128 Calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se+H]<sup>+</sup> 459,0127.



**(3R,4S)-4-fenil-3-(4-((fenilselanyl)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (80)**



Em um balão foram adicionados (331 mg, 1 mmol) de (3R,4S)-3-azido-4-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (**49**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 70% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 187 – 188 °C.

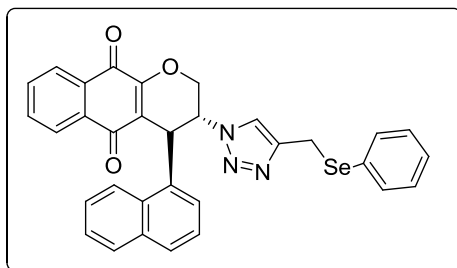
**I.V.:** (KBr) 1655 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,22-8,16 (m; 1H); 8,02-7,98 (m; 1H); 7,78-7,73 (m; 2H); 7,40-7,26 (m; 7H); 7,15 (s, 1H); 7,13-7,02 (m; 3H); 4,98-4,96 (m; 1H); 4,70-4,65 (m; 2H); 4,50-4,44 (m; 1H); 4,10 (s; 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 182,3; 178,4; 154,6; 145,8; 140,0; 134,5; 133,5; 133,4; 131,7; 130,7; 129,2; 128,9; 128,0; 127,7; 127,4; 126,5; 120,3; 119,7; 64,6; 58,3; 47,7; 20,2.

**ESI/HRMS:** (m/z) [M+H]<sup>+</sup> 528.0821. Calculado para [C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 528,0826.

**(3R,4S)-4-(naftalen-1-il)-3-(4-((fenilselânil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (81)**



Em um balão foram adicionados (381 mg, 1 mmol) de (3R,4R)-3-azido-4-(naftalen-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (**50**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)selênio (215 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 65% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 185 – 188 °C.

**I.V.:** (KBr) 1680 (ν C=O), 1620 (ν C=C) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,41 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H - H<sub>9''</sub>); 8,12 (dd; *J* = 6,9, 1,9 Hz; 1H - H<sub>9</sub>); 7,89 (dd; *J* = 6,8, 2,0 Hz; 1H - H<sub>6</sub>); 7,84 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H - H<sub>6''</sub>); 7,72 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H - H<sub>4''</sub>); 7,70-7,64 (m; 1H - H<sub>7</sub>); 7,62 (dd; *J* = 8,6, 7,5 Hz; 1H - H<sub>8''</sub>); 7,50 (dd; *J* = 8,1, 7,5 Hz; 1H - H<sub>7''</sub>); 7,31 (d; *J* = 7,4 Hz; 2H - H<sub>2'</sub> e H<sub>6'</sub>); 7,25 (dd; *J* = 8,2, 7,1 Hz; 1H - H<sub>3''</sub>); 7,20 (s, 1H - H<sub>5</sub> triazol); 7,06 (d; *J* = 7,1 Hz; 1H - H<sub>2''</sub>); 7,00 (t; *J* = 7,4 Hz; 2H - H<sub>3'</sub> e H<sub>5'</sub>); 6,92 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H - H<sub>4'</sub>); 5,42 (s, 1H - H<sub>4</sub>); 5,00 (s, 1H - H<sub>3</sub>); 4,54 (d; *J* = 12,8 Hz; 1H - H<sub>2a</sub>); 4,36 (dl; *J* = 12,8 Hz; 1H - H<sub>2b</sub>); 4,04 (s, 2H - H<sub>11</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 182,2 (C<sub>5</sub>); 178,4 (C<sub>10</sub>); 155,0 (C<sub>10a</sub>); 145,9 (C<sub>4</sub>-triazole); 135,9 (C<sub>1'</sub>); 134,5 (C<sub>8</sub>); 134,3 (C<sub>5''</sub>); 133,5 (C<sub>2'/6'</sub>); 133,6 (C<sub>7</sub>); 131,9 (C<sub>9a</sub>); 130,9 (C<sub>5a</sub>); 130,4 (C<sub>10''</sub>); 129,3 (C<sub>1'</sub>); 129,2 (C<sub>6''</sub>); 129,1 (C<sub>4''</sub>); 128,9 (C<sub>3'/5'</sub>); 127,8 (C<sub>8''</sub>); 127,5

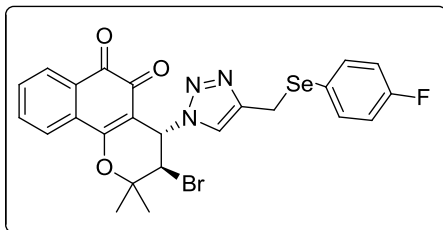


UFMG

(C<sub>4</sub>); 126,7 (C<sub>6</sub>); 126,6 (C<sub>9</sub>); 126,5 (C<sub>7</sub>); 125,7 (C<sub>2</sub>); 124,9 (C<sub>3</sub>); 122,7 (C<sub>9</sub>); 120,3 (C<sub>5</sub>-triazole); 120,0 (C<sub>4a</sub>); 64,4 (C<sub>2</sub>); 56,4 (C<sub>3</sub>); 37,2 (C<sub>4</sub>); 20,3 (C<sub>11</sub>),

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 578.0982. Calculado para [C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 578,0983.

**3-bromo-4-(4-(((4-fluorofenil)selanil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (84)**



Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (4-fluorofenil)(prop-2-in-1-il)selano (**61**) (234 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 43% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 187 – 190 °C.

**I.V.:** (KBr) 1660 (ν C=O), 1214 (ν C-F) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,08 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,89 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,73 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,62 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,52 (s; 1H); 7,36 (s; 1H); 7,46 (dd; *J* = 8,4 e 5,6 Hz; 2H); 6,95 (t; *J* = 8,7 Hz; 2H); 5,57 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 4,90 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 4,09 (s, 2H); 1,75 (s; 3H); 1,64 (s; 3H).

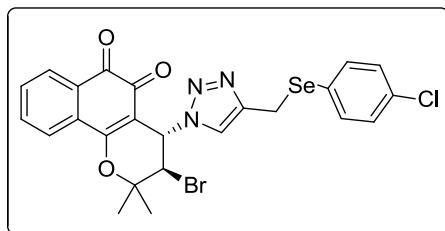
**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 178,0; 176,6; 164,2; 162,8; 161,7; 144,6; 137,2; 135,4; 132,5; 130,8; 130,7; 129,4; 125,5; 125,2; 116,6; 116,3; 110,6; 83,7; 59,1; 54,8; 27,7; 21,6; 20,7.



UFMG

ESI/HRMS: ( $m/z$ )  $[M+H]^+$  575,9885. Calculado para  $[C_{24}H_{19}BrFN_3O_3Se+H]^+$  575,9837.

**3-bromo-4-(4-(((4-clorofenil)selanil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (85)**



Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**)  $CH_2Cl_2/H_2O$  na proporção 1:1 (6 mL),  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (4-clorofenil)(prop-2-in-1-il)selano (**62**) (253 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com  $NaSO_4$  e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 25% de rendimento.

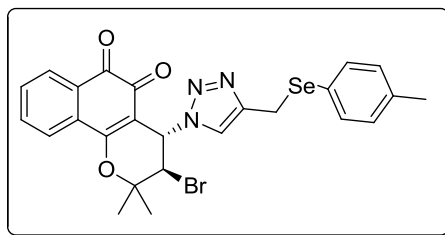
**Ponto de fusão:** 185 – 187 °C.

**I.V.:** (KBr) 1656 (v C=O), 782 (v C-Cl)  $cm^{-1}$ .

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 8,10 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,90 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,74 (t;  $J = 7,2$  Hz; 1H); 7,63 (t;  $J = 7,2$  Hz; 1H); 7,54 (s; 1H); 7,41 (d;  $J = 8,4$  Hz; 2H); 7,22 (d;  $J = 8,4$  Hz; 2H); 5,56 (d;  $J = 9,2$  Hz; 1H); 4,90 (d;  $J = 9,1$  Hz; 1H); 4,12 (s, 2H); 1,75 (s; 3H); 1,64 (s; 3H).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 177,8; 176,4; 162,6; 135,7; 135,2; 134,0; 132,3; 130,6; 130,5; 129,2; 129,2; 127,3; 125,2; 125,0; 110,4; 83,4; 58,9; 54,5; 27,5; 21,0; 20,5.

ESI/HRMS: ( $m/z$ )  $[M+H]^+$  591,9556. Calculado para  $[C_{24}H_{19}BrClN_3O_3Se+H]^+$  591,9536.

**3-bromo-2,2-dimetil-4-(4-((p-tolilselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (82)**

Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e prop-2-in-1-il(p-tolil)selano (**59**) (230 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 26% de rendimento.

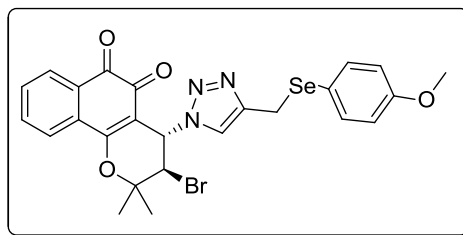
**Ponto de fusão:** 114 – 116 °C.

**I.V.:** (KBr) 1656 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,10 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,90 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,74 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,63 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,47 (s; 1H); 7,39 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,06 (d; *J* = 7,7 Hz; 2H); 5,56 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 4,92 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 4,10 (d; *J* = 4,1 Hz; 2H); 2,30 (s; 3H); 1,72 (s; 3H); 1,65 (s; 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 178,0; 176,7; 162,8; 144,9; 137,9; 135,4; 134,8; 132,5; 130,9; 130,8; 130,1; 129,4; 125,8; 125,5; 125,1; 110,5; 83,6; 59,1; 54,6; 27,6; 21,3; 21,2; 21,0.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 572,0062. Calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 572,0083.

**3-bromo-4-(4-(((4-metóxfenil)selanil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (83)**

Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e (4-metóxfenil)(prop-2-in-1-il)selano (**60**) (248 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido alaranjado em 76% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 113 – 114 °C.

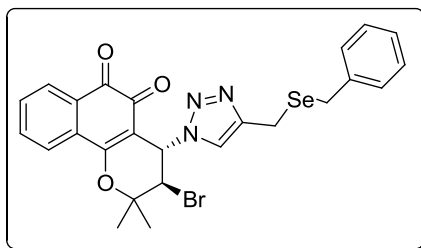
**I.V.:** (KBr) 1654 (ν C=O), 1246 (ν<sub>as</sub> =C-O-C) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,11 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,91 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,75 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,64 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,74 (d; *J* = 9,4 Hz; 3H); 6,81 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 5,58 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,93 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,06 (s; 2H); 3,79 (s; 3H); 1,75 (s; 3H); 1,66 (s; 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: 178,1; 176,6; 162,8; 159,9; 144,9; 137,2; 135,4; 132,5; 130,8; 130,7; 129,2; 125,5; 124,9; 119,3; 115,0; 110,5; 83,6; 58,9; 55,4; 54,8; 21,8; 21,0; 14,4.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 588,0093. Calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Se+H]<sup>+</sup> 588,0032.

**4-((benzilselanyl)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (87)**



Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e benzil(prop-2-in-1-il)selano (**64**) (230 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 52% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 112 – 115 °C.

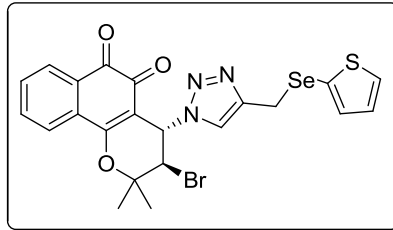
**I.V.:** (KBr) 1656 (ν C=O) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,08 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,91 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,73 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,69 (s; 1H); 7,62 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,73-7,26 (m; 4H); 7,20-7,16 (m; 1H); 5,64 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 4,96 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 3,81 (d; *J* = 2,5 Hz; 2H); 3,75 (s; 2H); 1,75 (s; 3H); 1,67 (s; 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 178,1; 176,7; 162,9; 145,6; 139,2; 135,4; 132,5; 130,9; 130,8; 129,4; 129,3; 128,7; 126,9; 125,5; 125,1; 110,6; 83,6; 59,1; 54,8; 27,7; 21,0; 15,9.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 572,0089. Calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 572,0083.

**3-bromo-2,2-dimetil-4-(4-((tiofen-2-ilselanil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (86)**



Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e 2-(prop-2-in-1-ilselanil)tiofeno (**63**) (222 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 47% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 104 – 108 °C.

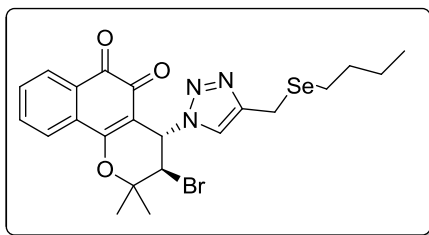
**I.V.:** (KBr) 1656 (v C=O), 710 (v C-S) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,10 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,90 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,74 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,63 (t; *J* = 7,2 Hz; 1H); 7,43 (s; 1H); 7,37 (d; *J* = 5,3 Hz; 1H); 7,11 (d; *J* = 4,2 Hz; 1H); 6,95 (dd; *J* = 5,2 e 3,5 Hz; 2H); 5,58 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,94 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,05 (d; *J* = 1,4 Hz; 2H); 1,75 (s; 3H); 1,65 (s; 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: 178,0; 176,6; 162,9; 144,2; 137,2; 135,4; 132,5; 131,7; 130,8; 130,7; 129,4; 128,4; 125,5; 125,2; 123,0; 110,6; 83,6; 59,2; 54,6; 27,7; 24,0; 20,9.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 563,9529. Calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SSe+H]<sup>+</sup> 563,9490.



**3-bromo-2,2-dimetil-4-(4-((butilselanil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (88)**

Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e butil(prop-2-in-1-il)selano (**65**) (193 mg, 1,1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 31% de rendimento.

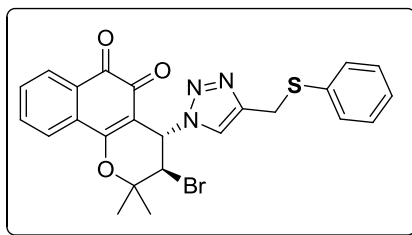
**Ponto de fusão:** 123 – 124 °C.

**I.V.:** (KBr) 1670 (ν C=O), 2914 (ν C-H), 782 (ρ [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,07 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,91 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,79 (s; 1H); 7,73 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,62 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 5,65 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,96 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 3,83 (d; *J* = 3,1 Hz; 2H); 2,57 (d; *J* = 7,3 Hz; 2H); 1,76 (s; 3H); 1,67 (s; 3H); 1,61 (dd; *J* = 15,0 e 7,5 Hz; 2H); 1,37 (s; *J* = 14,4 e 7,3 Hz; 2H); 0,89 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ:** 178,0; 162,8; 145,7; 135,4; 130,9; 130,7; 129,3; 125,5; 125,1; 110,6; 83,6; 59,1; 54,8; 32,4; 27,6; 24,2; 23,1; 20,9; 15,4; 13,8.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 538,0343. Calculado para [C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se+H]<sup>+</sup> 538,0239.

**3-bromo-2,2-dimetil-4-(4-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (89)**

Em um balão foram adicionados (362 mg, 1 mmol) de 4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**27**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O na proporção 1:1 (6 mL), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e fenil(prop-2-in-1-il)sulfano (**66**) (163 mg, 0,11 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com NaSO<sub>4</sub> e então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 47% de rendimento.

**Ponto de fusão:** 119 – 121 °C.

**I.V.:** (KBr) 1656 (ν C=O), 754 (ν C-S) cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 8,09 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,89 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,73 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,65-7,59 (m; 2H); 7,34 (d; *J* = 7,4 Hz; 2H); 7,29-7,24 (m; 2H); 7,18 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 5,58 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,89 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,21 (d; *J* = 7,2 Hz; 2H); 1,71 (s; 3H); 1,63 (s; 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ: 178,0; 176,6; 162,9; 144,1; 135,4; 135,3; 132,5; 130,9; 130,8; 130,7; 129,4; 129,2; 128,4; 127,0; 125,5; 125,5; 110,5; 83,6; 59,2; 54,6; 29,5; 27,6; 20,9.

**ESI/HRMS:** (*m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 510,0859. Calculado para [C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> 510,0482.



UFMG

#### 5.4. – Protocolo de avaliação da atividade antitumoral (Laboratório da Professora Claudia Pessoa – Universidade Federal do Ceará)

Foram utilizadas as seguintes linhagens nos estudos anti-câncer: HL-60 (leucemia), HCT-116 (côlon), PC3 (próstata), SF295 (sistema nervoso central), MDA-MB-435 (mama), MDA-MB-231 (mama), OVCAR-8 (ovários), PBMC (células mononucleares de sangue periférico humano), V79 (fibroblastos murinos) e L929 (fibroblatos murinos). As linhagens tumorais foram obtidas do *National Cancer Institute*, NCI (Bethesda, MD). A linhagem L929 foi obtida do *American Type Culture Collection* (Manassas, VA), a linhagem V79 foi gentilmente fornecido pelo Dr. JAP Henriques (UFRGS, Brasil) e a linhagem PBMC foi isolada do sangue saudável, heparinizado de doadores não fumantes que não fizeram uso de medicação nos últimos 15 dias anteriores à coleta, que se procedeu pelo método padrão da centrifugação do gradiente de densidade no Histopaque-1077 (Sigma Aldrich Co. - St. Louis, MO/USA).

Todas as linhagens tumorais e PBMC foram mantidas em meio RPMI 1640. As linhagens L929 e V79 foram cultivadas sob as condições padrão em MEM com sais de Earle. Todos os meios de cultura foram suplementados com sêrum fetal bovino, 20% para PBMC e 10% para as demais linhagens, 2 mM de L-glutamina, 100 IU/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina a 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub>. As culturas de PBMC também foram suplementadas com 2% de fitoemaglutinina. Nos experimentos de citotoxicidade, as células foram plaqueadas em placas de 96 poços. Todos os compostos foram dissolvidos em DMSO. A concentração final do DMSO no meio de cultura foi mantido constante (0,1%, v/v). Doxorrubicina (0,001-1,10 µM) foi usado como controle positivo e os grupos de controle negativo receberam a mesma quantidade de veículo (DMSO). A viabilidade das células foi determinada por redução do corante amarelo 3-(4,5-dimetil-2-tiazol) 2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, como descrito por Mosmann.<sup>59</sup> Ao fim do período de incubação (72 h), as placas foram centrifugadas e o meio foi substituído para meio fresco (200 µL) contendo 0,5 mg/mL de MTT. 3 horas depois o produto formazan foi dissolvido em DMSO (150 µL) e a absorção foi mensurada usando um leitor multiplaca (*Spectra Count, Packard, Ontário, Canadá*). Os efeitos citotóxicos foram quantificados como porcentagem da absorbância do corante reduzido em 550 nm. Todos os tratamentos celulares foram realizados em triplicata.



## Research paper

# Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights



Eduardo H.G. da Cruz <sup>a</sup>, Molly A. Silvers <sup>b</sup>, Guilherme A.M. Jardim <sup>a</sup>, Jarbas M. Resende <sup>a</sup>, Bruno C. Cavalcanti <sup>c</sup>, Igor S. Bomfim <sup>c</sup>, Claudia Pessoa <sup>c,d</sup>, Carlos A. de Simone <sup>e</sup>, Giancarlo V. Botteselle <sup>f</sup>, Antonio L. Braga <sup>f</sup>, Divya K. Nair <sup>g</sup>, Irishi N.N. Namboothiri <sup>g</sup>, David A. Boothman <sup>b</sup>, Eufrânio N. da Silva Júnior <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Exact Sciences, Department of Chemistry, Federal University of Minas Gerais, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>b</sup> Departments of Pharmacology and Radiation Oncology, Simmons Comprehensive Cancer Center, University of Texas Southwestern Medical Center, 6001 Forest Park Road, Dallas, TX, 75390-8807, USA

<sup>c</sup> National Laboratory of Experimental Oncology, Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceará, CEP 60180-900, Fortaleza, CE, Brazil

<sup>d</sup> Fiocruz-Ceará, CEP 60180-900, Fortaleza, CE, Brazil

<sup>e</sup> Institute of Physics, University of São Paulo, 13560-160, São Carlos, SP, Brazil

<sup>f</sup> Department of Chemistry, Federal University of Santa Catarina, 88040-900, Florianópolis, SC, Brazil

<sup>g</sup> Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai, 400 076, India

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 27 November 2015

Received in revised form

2 June 2016

Accepted 11 June 2016

Available online 14 June 2016

## Keywords:

$\beta$ -Lapachone

Quinone

Click chemistry

Chalcogens

Selenium

## ABSTRACT

Selenium-containing quinone-based 1,2,3-triazoles were synthesized using click chemistry, the copper catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition, and evaluated against six types of cancer cell lines: HL-60 (human promyelocytic leukemia cells), HCT-116 (human colon carcinoma cells), PC3 (human prostate cells), SF295 (human glioblastoma cells), MDA-MB-435 (melanoma cells) and OVCAR-8 (human ovarian carcinoma cells). Some compounds showed IC<sub>50</sub> values < 0.3  $\mu$ M. The cytotoxic potential of the quinones evaluated was also assayed using non-tumor cells, exemplified by peripheral blood mononuclear (PBMC), V79 and L929 cells. Mechanistic role for NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) was also elucidated. These compounds could provide promising new lead derivatives for more potent anticancer drug development and delivery, and represent one of the most active classes of lapachones reported.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Development of diverse therapeutics is of paramount importance in the fight against different types of cancer [1,2]. Quinones are considered as privileged structures and are among the most important drugs used against cancer [3]. Although single-target drugs successfully inhibit or activate a specific target [4], drugs that are able to act simultaneously on diverse biological targets are more attractive in the design of new effective drugs [5]. In this context, quinoidal structures represent an essential multi-target class of compounds [6].

Naturally occurring naphthoquinones such as lapachol and  $\beta$ -lapachone ( $\beta$ -lap), isolated from the heartwood of *Tabebuia*, are among the most studied for their potential anti-tumor activity [7]. Docampo et al. [8] found significant activity for  $\beta$ -lap against Sarcoma 180 ascites tumor cells (S-180 cells) *in vitro*, and in mice bearing S-180 tumors. Although the antitumor activity of  $\beta$ -lap against Yoshida sarcoma and Walker 256 carcinoma cells in culture has been investigated [8,9], the exact mechanism of action was not known until recently [10].

$\beta$ -Lapachone specifically destroys cancer cells with elevated endogenous levels of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) [11] regardless of p53, caspase, or cell cycle status [12]. While in clinical trials,  $\beta$ -lap (i.e., ARQ 501) has been inaccurately touted as a cell cycle checkpoint activator [13], the major determinant of cell death is through NQO1 expression [11,12a,14]. The drug is not a

\* Corresponding author.

E-mail address: [eufranio@ufmg.br](mailto:eufranio@ufmg.br) (E.N. da Silva Júnior).

substrate for known multidrug resistance or drug pumps [15,16] and  $\beta$ -lap cell death is not affected by changes in cell cycle position, oncogenic drivers, or pro- or anti-apoptotic factors [11,12a]. Finally, the drug targets (i.e., is 'bioactivated' by) NQO1, a Phase II, carcinogen-inducible enzyme that is also induced by ionizing radiation (IR) in some cancer, but not normal, cells [17,18].

$\beta$ -Lap's use as a chemotherapeutic agent is curtailed by its high hydrophobicity which causes methemoglobinemia in patients [19]. When mixed with the carrier hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, the carrier itself can contribute to hemolysis [20]. Recently, Ohayon and coworkers [21] shed light on the hypothesis of  $\beta$ -lap being able to act nonreversibly for inhibition of deubiquitinases. These authors suggested that the therapeutic effect of  $\beta$ -lap could be also related to ubiquitin specific peptidase 2 (USP2) oxidation, which is likely a downstream effect of reactive oxygen species (ROS) generation via NQO1 futile cycle metabolism of  $\beta$ -lap. NQO1 is the unique gene, that when deleted, leads to resistance to  $\beta$ -lap and other NQO1 bioactivatable drugs [22,23], strongly suggesting that most downstream effects cited by others are a result of upregulation of NQO1-derived ROS and  $\text{Ca}^{2+}$  intracellular increases, as well as rapid and dramatic losses in  $\text{NAD}^+$ /ATP caused by PARP1 hyperactivation ending in  $\text{NAD}^+$ -Keresis [24].

In the last few years, our group has been intensively dedicated to the synthesis and evaluation of lapachones against cancer cell lines [25,26]. We discovered a series of lapachones with modified C-rings (Scheme 1a) with potent activity against cancer lineages [27]. Lately, interest in preparing quinone-based triazoles has been stimulated by our discovery of bioactive compounds endowed with unique subunits in their chemical structures [28]. Recently, Perumal et al. [29] prepared amino-1,4-naphthoquinone-appended triazoles with antimycobacterial activity designed by the same molecular hybridization strategy [30].  $\beta$ -Lapachone-based 1,2,3-triazoles possess significant activity with  $\text{IC}_{50}$  values below 2  $\mu\text{M}$  for MDA-MB-435 cancer cells. These compounds promoted cell death by an apparent apoptotic cell death mechanism associated with significant ROS production [31]. The approach of inserting a triazole moiety in 1,4-naphthoquinones was also effective, since this unit is known as a potent pharmacophoric group [32]. Recently, 1,4-naphthoquinone-based 1,2,3-triazoles (Scheme 1a) were reported as having high activity in the range of 1.4–1.9  $\mu\text{M}$  in HL-60 human promyelocytic leukemia cells [33].

From another perspective, organoselenium compounds show antitumor, antimicrobial, anti-neurodegenerative and antiviral properties [34]. A series of selenoproteins are involved in important physiological processes [35]. Jacob and co-workers [36] demonstrated the potential antitumor activity of selenium-containing quinones (Scheme 1b) capable of mimicking the enzymatic activity of the human enzyme, glutathione peroxidase (GPx). GPx targets redox sensitive thiol proteins, while simultaneously generating reactive oxygen species at a critical threshold. Thus, these drugs act as ROS-users and ROS-enhancers to affect downstream targets [37]. This action would complement the mechanism of action of  $\beta$ -lap, since death caused by this agent relies upon the hyperactivation of PARP1, which is stimulated by ROS ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [24].

In continuation of our program for obtaining novel potent antitumor naphthoquinones and based on recent findings reported by our group, we discovered potent chalcogen-containing  $\beta$ -lapachones (Scheme 1b) [38]. Here, we describe fifteen novel selenium-containing quinones and our strategy was based on inserting this pharmacophoric group, generating 1,2,3-triazole selenium-containing lapachones (Scheme 1c). Selected naphthoquinones with a structural framework with recognized activity against several types of cancer cell lines were used in the preparation of the new compounds. The structures were designed as multi-target ligands potentially giving rise to NQO1 cell death mechanisms of

action.

## 2. Results and discussion

### 2.1. Chemistry

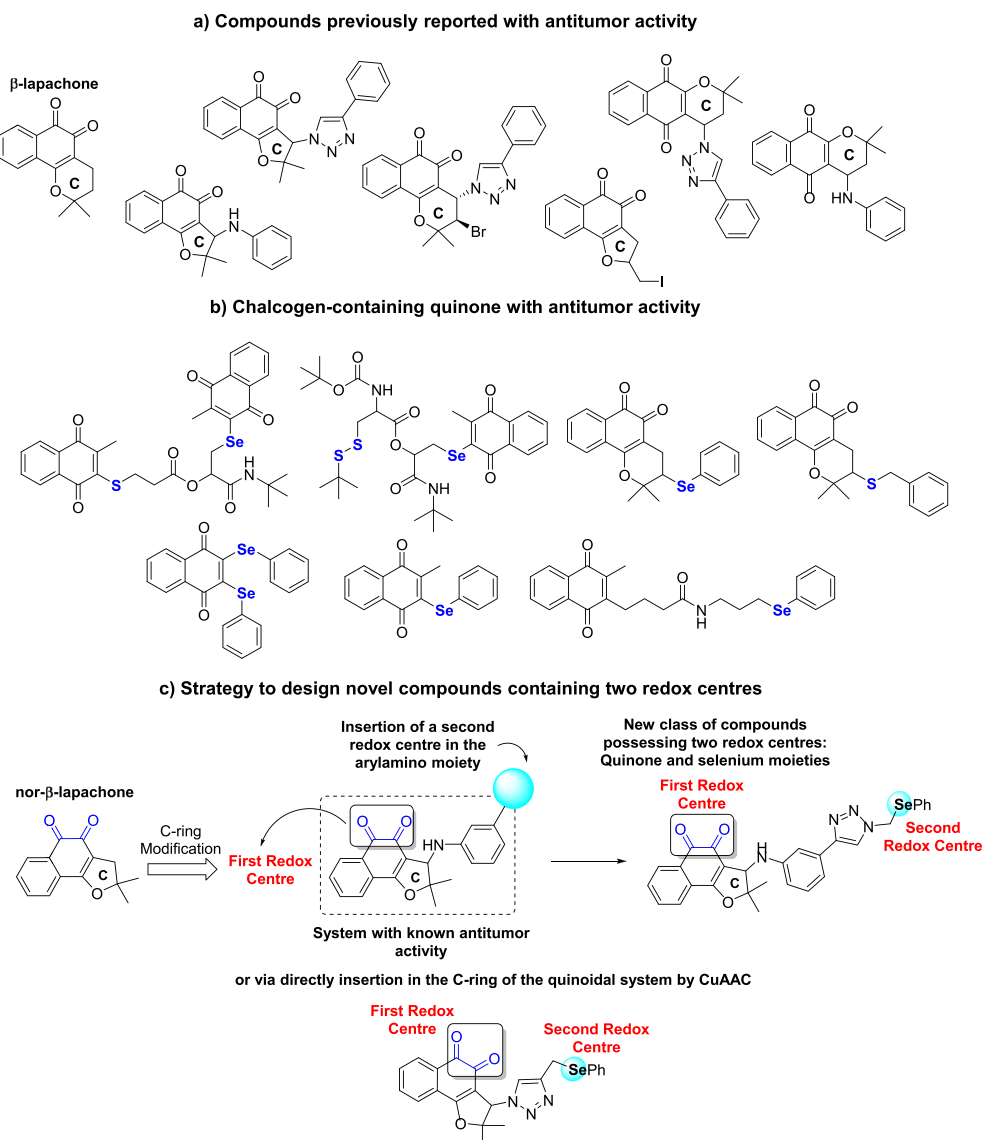
The first class of compounds prepared possessing two redox centres was selenium-containing dihydropyran naphthoquinones obtained from lapachol (**1**) (Scheme 2).  $\alpha$ -Lapachone **2** was prepared by acid catalyzed cyclization from **1**, and then two selenium-containing derivatives, **6** and **7**, were synthesized from **2**. Compound **6**, was prepared in moderate yield (75%) by copper(I) catalyzed click reaction [39] between compound **4** and (azidomethyl)(phenyl)selenane. The intermediate compound **4** was obtained by the reaction of 3-ethynylaniline and the bromo derivative **3**. As previously reported [40], 4-azide- $\alpha$ -lapachone (**5**) was easily synthesized from the reaction of **3** with sodium azide in dichloromethane. The reaction of **5** and phenyl propargyl selenide affords selenium-containing  $\alpha$ -lapachone 1,2,3-triazole **7**. Finally, from the azide derivative **9**, prepared as reported by us [41],  $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazole **10** containing the chalcogen was obtained as a red solid. Compounds **3–10** are racemic. However, compounds **9** and **10** are single diastereomers, the relative stereochemistry is *trans*. The *trans*-stereochemistry was confirmed by comparison with previously reported data [41,47a].

We began the synthesis of selenium-containing dihydrofuran naphthoquinones, the second class of compounds, initially by synthesizing nor- $\alpha$ -lapachone derivatives **15** and **16** (Scheme 3). Since the synthesis of arylamino substituted lapachones and azidoquinones are well established in our group [25,40,42], compounds **13** and **14** were prepared as shown in Scheme 3. Following click methodology, compounds **13** and **14** were reacted with selenium-containing azide and alkyne, respectively, to furnish the naphthoquinones **15** and **16** in 70% and 80% yield, respectively.

From nor-lapachol (**17**), the bromo intermediate **18** was synthesized following the methodology described by Pinto and coworkers (Scheme 4) [26,43]. Synthesis of various antitumor compounds from **18** was reported, as for instance, arylamino and alkoxy substituted nor- $\beta$ -lapachone [26], lapachones in the presence of 1,2,3-triazole moiety [44] and hybrids with chalcones [45]. The unpublished arylamino substituted lapachone **19** bearing a terminal alkyne group was prepared based on the previously described compounds possessing activity against cancer cell lines [26]. The formation of the selenium-containing 1,2,3-triazole **21** from **19** herein described, allowed us to access the product designed with two redox centres. Using the same strategy discussed above, compound **22** was obtained from the azide derivative **20**, previously reported by our group [46] (Scheme 4).

At this juncture, we described the synthesis of lapachones obtained from lapachol (**1**) and nor-lapachol (**17**), their inferior homologue. Recently, we reported the synthesis of a new class of naphthoquinone compounds, containing a pendant 1,2,3-triazole motif from C-allyl lawsone (**23**) [47]. The iodination of **23** affords compounds **24** and **27** in 68% yield and 1:1 ratio (Scheme 5), which were easily separated by column chromatography. With these compounds in hand, the respective azide derivatives, compounds **25** and **28**, were synthesized by reaction of sodium azide in dimethylformamide. The respective selenium derivatives, compounds **26** and **29**, were prepared by Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (Scheme 5).

1,4-naphthoquinone coupled to selenium-containing 1,2,3-triazole was also a subject of our study. From compounds **33–35** and **39**, the respective triazollic derivatives, compounds **36–38** and **40**, were prepared using methodology discussed previously (Scheme 6). Suitable crystals of compounds **35** and **38** were



Scheme 1. Overview.

obtained, and the structures were solved by crystallographic methods.

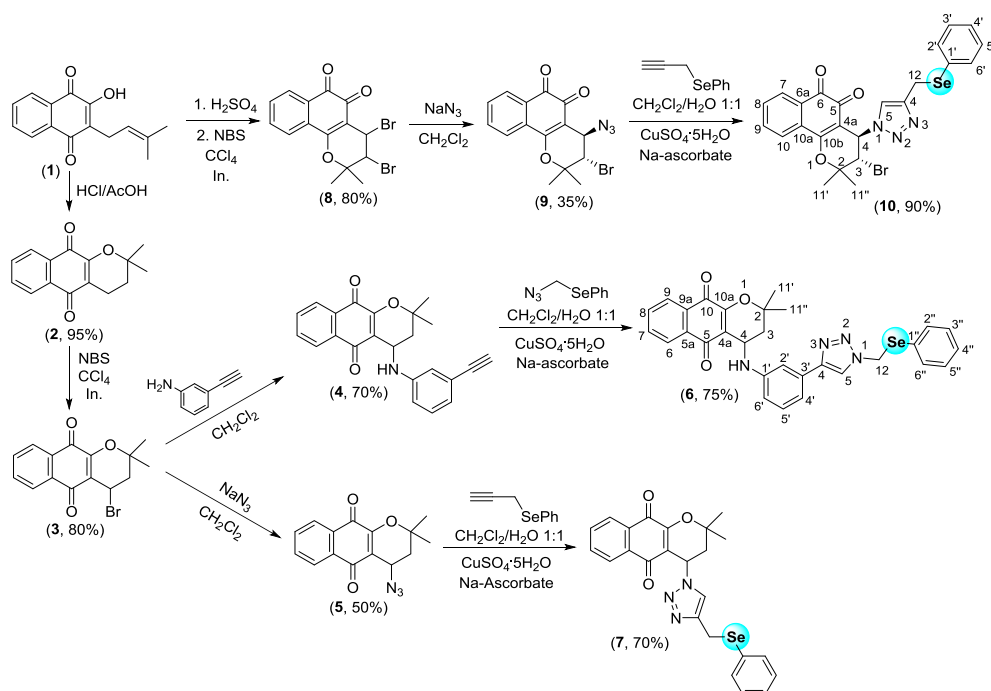
Recently, we reported a straightforward approach for the obtention of enantio-enriched  $\alpha$ -lapachone derivatives [48]. In order to identify new enantio-enriched antitumor compounds, lawsonone (**41**) was used to prepare the nitro-derivatives **42** and **43** via organocatalysis with a chiral squaramide (Scheme 7). The nitro group of the quinones was reduced to the amino group using  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$  to afford aminoquinones **44** and **45**. These compounds were used immediately after synthesis, due to their instability, for the preparation of azidoquinones **46** and **47**, after a diazotransfer reaction. In the last step, we prepared the chalcogenium-containing 1,2,3-triazoles **48** and **49** for reaction with phenyl propargyl selenide by using a classical click procedure via catalysis with sodium ascorbate and copper(II) sulfate in a 1:1 mixture of dichloromethane and water.

Structures of the novel compounds **4**, **6**, **7**, **10**, **13**, **15**, **16**, **19**, **21**, **22**, **26**, **29**, **36**, **37**, **38**, **40**, **48** and **49** were determined by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and 2D NMR spectra (COSY, HMBC and HSQC). Electrospray ionization mass spectra were also obtained to confirm compound identities.

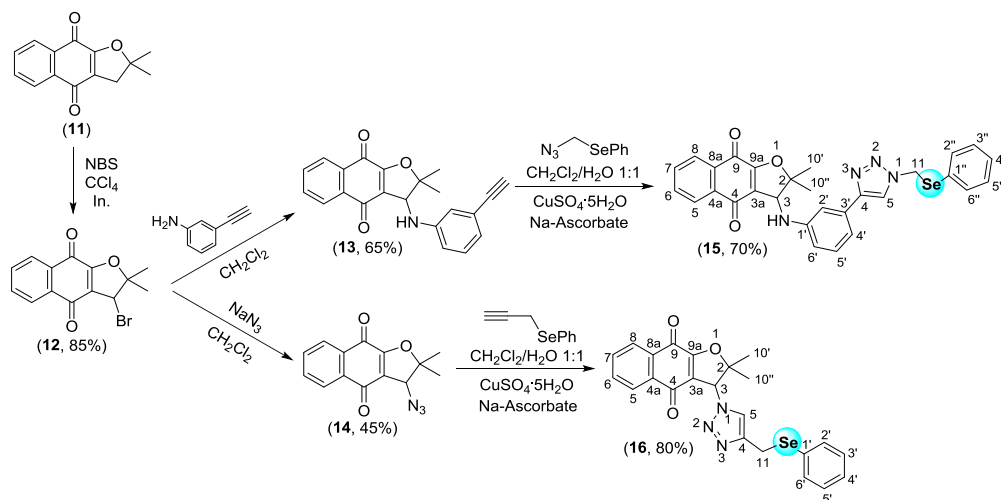
## 2.2. Biological studies

All of the selenium-containing quinone-based 1,2,3-triazoles described (Schemes 2–7) and their synthetic precursors were evaluated *in vitro* using the MTT assay against six cancer cell lines: HL-60 (human promyelocytic leukemia cells, NQO1-), HCT-116 (human colon carcinoma cells, NQO1), PC3 (human prostate cells, NQO1+), SF295 (human glioblastoma cells, NQO1+), MDA-MB-435 (melanoma cells, NQO1+) and OVCAR-8 (human ovarian carcinoma cells, NQO1+).  $\beta$ -Lapachone and doxorubicin were used as positive controls (Table 1). NQO1- normal cells, human peripheral blood mononuclear (PBMC), and murine fibroblast immortalized cell lines (V79 and L929) were used to evaluate the selectivity of the compounds. Mechanistic aspects of selected compounds were also studied for NQO1-dependency using the fairly specific NQO1 inhibitor, dicoumarol. As previously described [49], the compounds were classified according to their activity as highly active ( $\text{IC}_{50} < 2 \mu\text{M}$ ), moderately active ( $2 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$ ), or inactive ( $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$ ).

The results showed most of compounds were highly active against all cancer cell lines evaluated, with  $\text{IC}_{50}$  values  $< 2 \mu\text{M}$ . In



**Scheme 2.** Synthesis of selenium-containing  $\beta$ -lapachone and  $\alpha$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. Radical initiator (In.) = benzoyl peroxide.



**Scheme 3.** Synthesis of selenium-containing nor- $\alpha$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. Radical initiator (In.) = benzoyl peroxide.

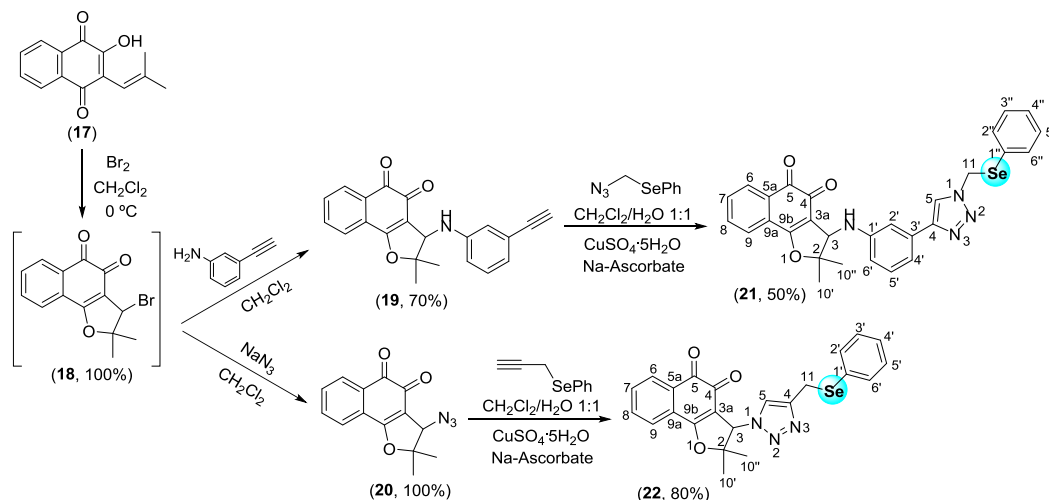
general terms, *ortho*-quinoidal compounds were more active than *para*-quinones. However,  $\alpha$ -lapachone derivatives with potent antitumor activities were also identified.

Naphthopyranquinones **5–7**, **9** and **10** presented high to moderate activities ( $IC_{50}$  in the range of 0.92–5.46  $\mu$ M) and the non-active compound **4** was the exception of this class. For the selenium-containing quinones **6** and **10**, the strategy of insertion of a second redox centre was a success and these derivatives were more active than their naphthoquinoidal precursors. Recently, we reported the synthesis and antitumor activities of several  $\alpha$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles [33]. It is important to highlight that the selenium-containing-based 1,2,3-triazole **7** displayed better activity than the compounds without the chalcogen.

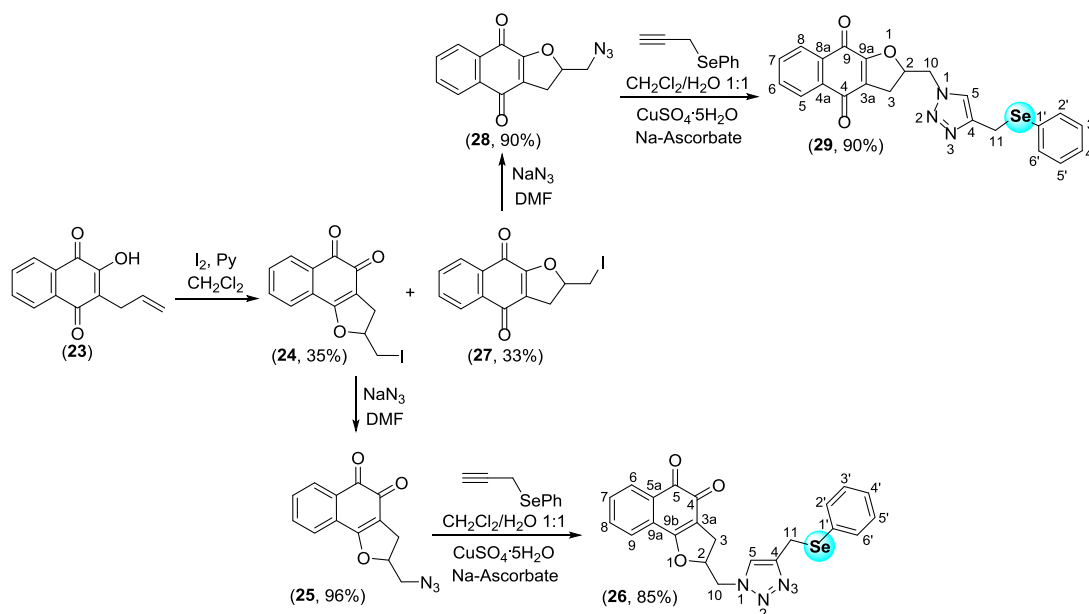
Naphthofuranquinones were the second class of compounds evaluated. *Para*-naphthoquinones **15** and **16** were active against all cancer cell lines studied. In the last few years, we described nor- $\alpha$ -

lapachone-based 1,2,3-triazoles obtained from lapachol (**1**) with  $IC_{50}$  values  $> 2 \mu$ M [33]. The strategy herein used to prepare compounds **15** and **16** with the presence of selenium improved the activities of nor- $\alpha$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles, and these derivatives presented  $IC_{50}$  values ranging from 0.68 to 1.71  $\mu$ M for **15**, and 1.59–2.95  $\mu$ M for **16**.

Nor- $\beta$ -lapachone and derivatives are among the most potent compounds from the lapachol group [25,26]. Recently, we demonstrated [50] the cytotoxicity and genetic toxicity of nor- $\beta$ -lapachone in human lymphocytes, HL-60 leukemia, and immortal normal murine V79 fibroblasts ranging from 2.5 to 5  $\mu$ M. This compound failed to induce DNA damage in nontumor cells, but at the highest concentrations, it induced DNA single and double strand breaks and increased the frequency of chromosomal aberrations. The biological effects of nor- $\beta$ -lapachone is related to its ability to deplete reduced glutathione (GSH), which leads to a



**Scheme 4.** Synthesis of selenium-containing nor- $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles.



**Scheme 5.** Synthesis of **26** and **29** from C-allyl-lawsone (**23**).

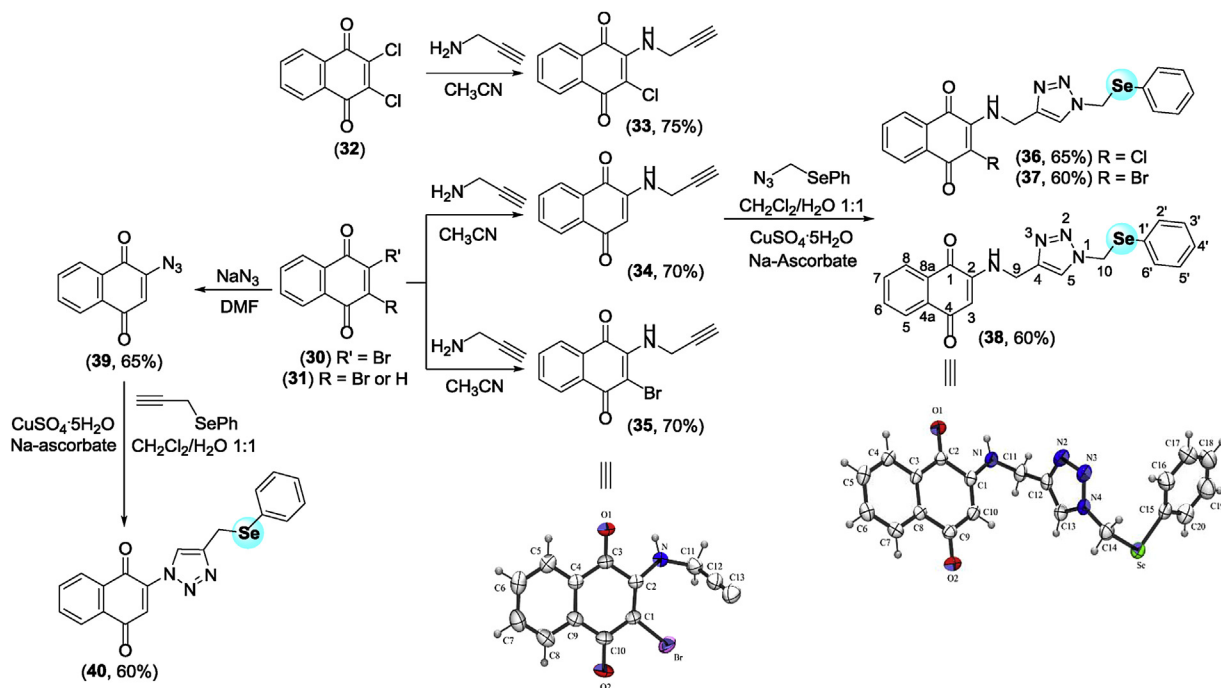
GSSG-dominant pro-oxidant cellular status that contributes to its antiproliferative properties.

In this context, we described the potent antitumor activities of nor- $\beta$ -lapachones [26,28]. Importantly, C-ring modified, nor- $\beta$ -lapachone with arylamino groups were the most active lapachones described [26]. These compounds present significant anti-proliferative effects in human myeloid leukemia cell lines and induce oxidative DNA damage by ROS generation. They also somehow impair DNA repair activity, while triggering cell death, which may be apoptosis [51]. Compound **21** was designed based on prior experience with these bioactive lapachones. This compound contains the structural framework of the 3-aryl-amino-nor- $\beta$ -lapachone derivatives reported before, but with a second redox chalcogen centre inserted by click chemistry reaction. This substance was highly active against all cancer cell lines evaluated, with  $IC_{50}$  values ranging from 0.07 to 0.38  $\mu$ M. Moreover, compound **21** exhibited a high selectivity index (SI represented by the ratio of cytotoxicities between normal cells and different lines of cancer cells). For instance, PBMC vs HL-60 = 19.8. By comparison,

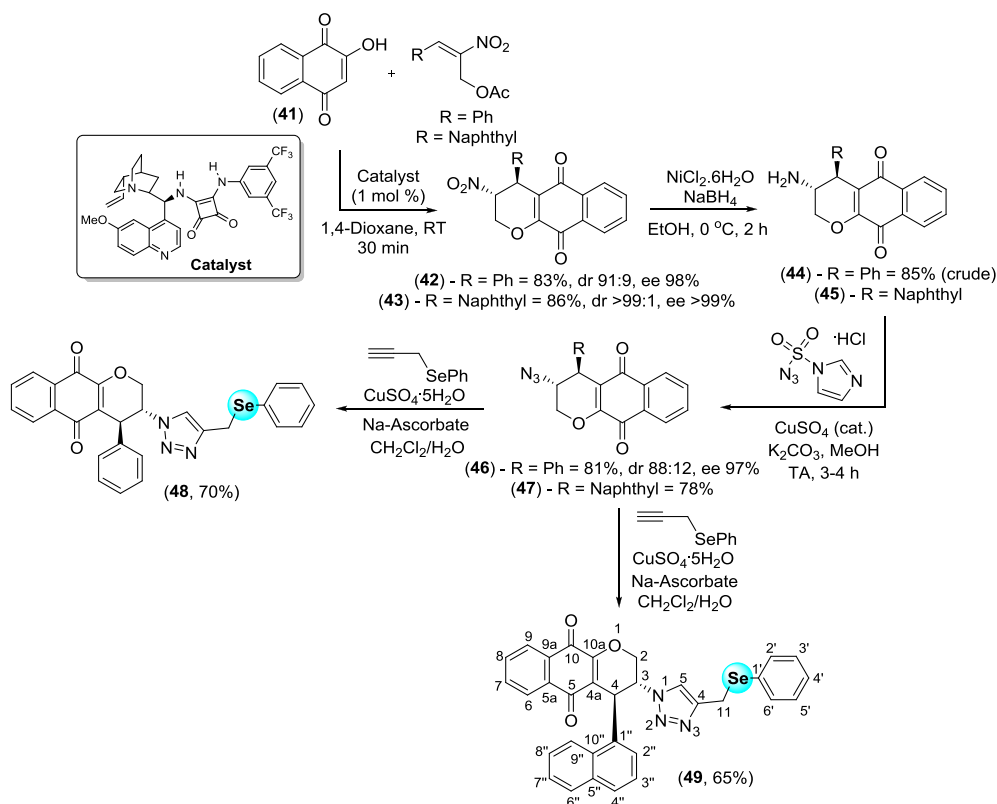
doxorubicin, a standard clinically used drug against various types of cancers, contained a selectivity index value of 10.6. In the same way, compound **22** ( $IC_{50}$  in the range of 1.06–2.56  $\mu$ M) was more active than nor- $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazole without the chalcogen atom. Herein, two important examples of successful preparation of potent antitumor quinones with two redox centres are reported. Compound **26**, another nor-lapachone derivative obtained from C-allyl lawsone (**23**), also exhibited potent antitumor activity. This drug was considered highly active with  $IC_{50}$  values ranging from 0.07 to 0.29  $\mu$ M, suggesting a highly active structure. Compounds **21** and **26** presented similar antitumor activities, showing the importance of the *ortho*-naphthofuranquinone moiety and the triazole selenium-containing group that potentially works together in the same two redox centre structures.

1,4-Naphthoquinones **36–40** were also evaluated and the compounds were considered moderately active with exception of compound **40**, which was inactive against all cancer cells examined. The last compounds evaluated were asymmetric  $\alpha$ -lapachone **48** and **49** and these substances were inactive. As recently described





**Scheme 6.** X-ray structures of compounds **35** and **38**, and synthesis of selenium-containing *para*-quinone-based 1,2,3-triazoles.



**Scheme 7.** Synthesis of enantio-enriched selenium-containing  $\alpha$ -lapachone derivatives-based 1,2,3-triazoles.

by us [45], the asymmetric  $\alpha$ -lapachone derivatives are inactive against several cancer cell lines evaluated. Herein, we tried to improve their activities using the approach of insertion of the chalcogen in these quinones, but the strategy failed. Selectivity index for the most active compounds was summarized in Table 2.

Previous studies from our laboratory revealed that compounds **50–53** (Fig. 1) can be considered as prototypes possessing potent antitumor activities against diverse cancer cells [25,26]. To deepen our knowledge about the mechanism of action of compounds **50–53** and compare the previously reported structures with

**Table 1**

Cytotoxic activity expressed by IC<sub>50</sub> μM (95% CI) of compounds **4–7**, **9–10**, **13–16**, **19–22**, **25**, **26**, **28**, **29**, **36–38**, **39**, **40**, **48** and **49** in cancer and normal cell lines after 72 h exposure, obtained by nonlinear regression for all cell lines from three independent experiments.

Compd	HL-60	HCT-116	PC3	SF295	MDA-MB-435	OVCAR-8	PBMC	V79	L929
<b>4</b>	>13.99	>13.99	>13.99	>13.99	>13.99	>13.99	>13.99	>13.99	>13.99
<b>5</b>	1.66 (1.09–2.22)	2.96 (2.19–3.81)	2.15 (1.94–2.36)	2.05 (1.52–2.54)	2.72 (2.33–3.28)	1.48 (1.38–1.62)	6.11 (5.65–6.88)	3.67 (2.89–4.45)	4.13 (3.28–4.87)
<b>6</b>	2.00 (1.74–2.25)	4.90 (4.62–5.76)	2.60 (2.18–2.86)	1.88 (1.47–2.26)	1.49 (1.30–1.70)	3.09 (1.98–4.85)	4.16 (3.93–4.44)	3.65 (3.21–3.81)	3.30 (2.81–3.58)
<b>7</b>	5.46 (4.87–6.10)	2.24 (1.71–2.53)	3.89 (3.18–4.47)	4.20 (3.93–4.89)	3.85 (3.49–4.33)	2.55 (2.05–2.95)	4.45 (3.91–5.14)	5.20 (4.62–5.43)	5.46 (4.97–6.00)
<b>9</b>	1.43 (1.32–1.54) <sup>a</sup>	2.48 (2.32–2.68)	1.68 (1.52–2.02)	1.93 (1.76–2.12) <sup>a</sup>	1.54 (1.46–1.62) <sup>a</sup>	2.24 (1.99–2.70)	3.58 (3.34–3.86) <sup>a</sup>	2.40 (2.29–2.51)	2.04 (1.74–2.43)
<b>10</b>	1.22 (1.13–1.35)	1.11 (0.84–1.26)	1.90 (1.60–2.01)	1.52 (1.44–1.67)	1.31 (1.22–1.52)	0.92 (0.88–1.22)	1.87 (1.45–2.26)	2.17 (2.03–2.31)	1.74 (1.67–1.94)
<b>13</b>	2.59 (2.30–2.94)	4.60 (3.78–5.59)	5.15 (4.63–5.80)	>14.56	3.93 (3.44–4.40)	7.13 (6.12–8.30)	6.46 (5.50–7.10)	6.06 (5.36–6.55)	5.33 (5.15–5.53)
<b>14</b>	2.23 (1.78–2.67)	3.30 (2.90–3.68)	4.09 (3.49–4.57)	3.04 (2.64–3.82)	2.52 (2.23–2.75)	3.53 (3.34–3.75)	3.16 (2.86–3.49)	4.20 (3.82–4.90)	3.68 (3.45–4.34)
<b>15</b>	1.08 (0.86–1.49)	1.28 (1.04–1.57)	1.71 (1.44–2.03)	1.08 (0.94–1.46)	0.88 (0.76–1.06)	0.68 (0.43–1.06)	3.33 (2.94–3.56)	3.78 (3.73–3.94)	3.38 (3.06–3.65)
<b>16</b>	1.59 (1.34–1.87)	2.54 (1.55–2.88)	2.95 (2.22–3.47)	2.65 (2.39–3.34)	2.15 (2.00–2.32)	2.80 (2.45–3.34)	3.23 (2.43–3.96)	4.03 (3.29–4.63)	3.77 (3.06–4.48)
<b>19</b>	0.26 (0.20–0.35)	1.48 (1.34–1.69)	1.86 (1.69–2.39)	2.59 (2.36–2.85)	2.04 (1.78–2.18)	2.53 (2.33–2.74)	2.80 (2.30–3.35)	2.16 (1.83–2.68)	2.50 (2.33–2.77)
<b>20</b>	3.08 (1.48–6.46) <sup>b</sup>	0.89 (0.82–1.00)	1.74 (1.22–2.15)	3.23 (2.38–4.38) <sup>b</sup>	1.19 (1.08–1.34) <sup>b</sup>	1.34 (1.15–1.45)	nd	3.27 (2.97–3.53)	2.67 (2.26–3.49)
<b>21</b>	0.07 (0.02–0.16)	0.14 (0.11–0.25)	0.38 (0.29–0.67)	0.34 (0.20–0.45)	0.23 (0.16–0.38)	0.20 (0.14–0.43)	1.39 (1.12–1.53)	1.13 (1.03–1.26)	0.94 (0.86–1.15)
<b>22</b>	1.29 (1.03–1.59)	2.52 (2.00–2.88)	2.43 (1.87–3.21)	1.31 (1.10–1.59)	1.06 (0.99–1.12)	2.26 (1.66–3.06)	1.76 (1.44–2.11)	2.65 (1.76–3.16)	2.30 (1.89–2.71)
<b>25</b>	0.82 (0.55–1.45)	0.63 (0.43–0.86)	0.51 (0.24–0.59)	0.39 (0.31–0.43)	0.39 (0.27–0.59)	0.35 (0.12–0.47)	1.80 (1.57–2.15)	0.82 (0.67–1.14)	1.06 (0.94–1.18)
<b>26</b>	0.13 (0.04–0.29)	0.24 (0.18–0.31)	0.24 (0.20–0.27)	0.22 (0.20–0.24)	0.29 (0.22–0.33)	0.07 (0.02–0.13)	1.31 (1.11–1.40)	0.44 (0.22–0.60)	0.62 (0.49–0.78)
<b>28</b>	0.31 (0.20–0.43)	0.24 (0.16–0.39)	0.39 (0.16–0.63)	0.35 (0.12–0.47)	0.20 (0.04–0.27)	0.35 (0.27–0.43)	3.21 (2.58–4.27)	2.47 (2.27–3.02)	2.15 (1.88–2.70)
<b>29</b>	0.82 (0.58–1.09)	2.42 (1.80–3.26)	1.40 (1.13–1.71)	0.98 (0.69–1.44)	0.62 (0.42–1.02)	0.91 (0.75–1.11)	2.80 (2.53–3.04)	2.02 (1.64–2.44)	2.15 (2.04–2.53)
<b>36</b>	2.14 (1.99–2.49)	3.25 (3.01–3.76)	2.25 (1.92–2.40)	2.93 (2.77–3.08)	2.01 (1.64–2.47)	2.58 (2.21–2.97)	6.34 (5.70–6.66)	2.51 (2.03–2.86)	3.43 (3.01–3.78)
<b>37</b>	1.11 (0.96–1.23)	1.67 (1.43–2.05)	2.29 (2.07–2.53)	1.61 (1.43–1.89)	1.43 (1.17–1.81)	2.37 (1.87–2.49)	3.86 (3.78–4.04)	3.03 (2.87–3.40)	3.30 (2.97–3.62)
<b>38</b>	1.13 (0.78–1.20)	1.72 (1.42–1.98)	2.08 (1.84–2.41)	0.97 (0.85–1.28)	3.09 (2.72–3.76)	1.89 (1.46–2.67)	4.75 (4.44–5.06)	3.99 (3.40–4.49)	3.83 (3.76–3.97)
<b>39</b>	2.21 (1.91–2.56)	4.27 (4.22–4.52)	2.16 (1.76–2.71)	3.41 (3.11–3.62)	2.36 (1.91–2.91)	3.51 (3.16–4.27)	8.64 (7.53–9.69)	5.77 (4.62–6.73)	5.17 (4.27–5.97)
<b>40</b>	>12.68	>12.68	>12.68	>12.68	>12.68	>12.68	>12.68	>12.68	>12.68
<b>48</b>	8.26 (8.00–9.17)	7.22 (6.78–7.56)	7.79 (7.46–8.07)	5.58 (5.41–6.00)	7.90 (6.23–7.16)	6.82 (7.37–8.19)	7.45 (7.24–7.71)	6.74 (6.04–7.05)	7.16 (6.91–7.50)
<b>49</b>	>8.67	>8.67	>8.67	>8.67	>8.67	>8.67	>8.67	>8.67	>8.67
β-lap.	1.57 (1.11–1.69)	0.87 (0.74–0.95)	1.65 (1.40–1.94)	0.95 (0.70–1.03)	0.25 (0.16–0.33)	1.16 (0.97–1.25)	>20.63	–	–
DOXO	0.06 (0.02–0.09)	0.15 (0.09–0.21)	0.02 (0.02–0.04)	0.51 (0.43–0.58)	0.96 (0.87–1.10)	0.41 (0.36–0.49)	0.55 (0.41–0.58)	0.28 (0.21–0.36)	0.23 (0.15–0.30)

<sup>a</sup> Ref. [41].<sup>b</sup> Ref. [25]. nd, not determined.

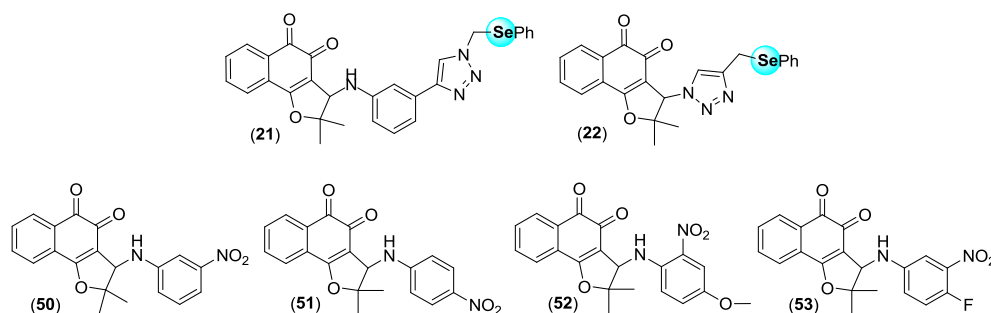
selenium-containing lapachone-based 1,2,3-triazoles, we examined their potential NQO1-dependent cytotoxicities using a set two-hour exposure, with or without the NQO1 inhibitor, dicoumarol. Such exposures take advantage of elevated NQO1 levels specifically in most solid cancers compared to associated normal tissue [11]. Within the class of selenium-containing quinones, we selected compounds **21** and **22** to evaluate their characteristics by an NQO1-dependent mechanism.

**NQO1-dependency assessments.** Within the drug concentration range tested, the compounds showed activity against human A549 non-small cell lung adenocarcinoma, an alveolar basal epithelial cell line. These cells express high levels of NQO1 (3000 + 300 enzymatic units). Cell death for many of the compounds tested were NQO1-specific, since addition of dicoumarol (DIC, an NQO1 inhibitor) spared their lethality. Based on the

survival curves (Fig. 2), previously reported arylamine substituted nor-β-lapachones have predicted IC<sub>50</sub> as follows, compounds: **50** = 2.6 μM, **51** = 1.8 μM, **52** = 2.4 μM and **53** = 1.3 μM. Compound **53** showed the most dramatic lethality within a narrow therapeutic window, going from 93% viability at 0.8 μM to 11% viability at 1.6 μM. Overall, compounds **50–53** were NQO1-specific drugs exhibiting similar or lower IC<sub>50</sub> values than β-lapachone. Compounds **21** and **22**, selenium-containing quinones, with IC<sub>50</sub> values = 0.64 and 1.2 μM, respectively, were the most active of this series and were NQO1-dependent (Table 3). They showed tremendous therapeutic windows using DIC treatment as a surrogate for responses to NQO1-cells, such as that found for nearly all human normal tissue [12a]. These responses are indicative of NQO1-dependent futile redox cycling of these drugs that create massive ROS, specifically H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, that ultimately cause PARP1

**Table 2**  
Selectivity index for most actiocompounds (only IC<sub>50</sub> values < 2 μM for cancer cell lines were considered) [Selectivity index, represented by the ratio of cytotoxicities between normal cells and different lines of cancer cells].

Compd	PBMC, V79 and L929 vs. HL-60	PBMC, V79 and L929 vs. HCT-116	PBMC, V79 and L929 vs. PC3	PBMC, V79 and L929 vs. SF295	PBMC, V79 and L929 vs. MB-435	PBMC, V79 and L929 vs. OVCAR-8
<b>5</b>	3.6, 2.2 and 2.4	–	–	2.9, 1.7 and 2.0	–	4.1, 2.4 and 2.7
<b>6</b>	2.0, 1.8 and 1.6	–	–	2.2, 1.9 and 1.7	2.8, 2.4 and 2.2	–
<b>9</b>	2.5, 1.6 and 1.4	–	2.1, 1.4 and 1.2	1.8, 1.2 and 1.0	2.3, 1.5 and 1.3	–
<b>10</b>	1.5, 1.7 and 1.4	1.6, 1.9 and 1.5	0.9, 1.1 and 0.9	1.2, 1.4 and 1.1	1.4, 1.6 and 1.3	2.0, 2.3 and 1.8
<b>15</b>	3.0, 3.5 and 3.1	2.6, 2.9 and 2.6	1.9, 2.2 and 1.9	3.0, 3.5 and 3.1	3.7, 4.2 and 3.8	4.8, 5.5 and 4.9
<b>19</b>	10.7, 8.3 and 9.6	1.89, 1.45 and 1.68	1.50, 1.1 and 1.3	–	–	–
<b>21</b>	19.8, 16.1 and 13.4	9.9, 8.0 and 6.7	3.6, 2.9 and 2.4	4.0, 3.3 and 2.7	6.0, 4.9 and 4.0	6.9, 5.6 and 4.7
<b>22</b>	1.3, 2.0 and 1.7	–	–	1.3, 2.0 and 1.75	1.6, 2.5 and 2.1	–
<b>25</b>	2.1, 1.0, and 1.2	2.8, 1.3 and 1.6	3.5, 1.6 and 2.0	4.6, 2.1 and 2.7	4.6, 2.1 and 2.7	5.1, 2.3 and 3.0
<b>26</b>	10.0, 3.3 and 4.7	5.4, 1.8 and 2.5	5.4, 1.8 and 2.5	5.9, 2 and 2.8	4.5, 1.5 and 2.1	18.7, 6.2 and 8.8
<b>28</b>	10.3, 7.9 and 6.9	13.3, 10.2 and 8.9	8.2, 6.3 and 5.5	9.1, 7.0 and 6.1	16.0, 12.3 and 10.7	9.1, 7.0 and 6.1
<b>29</b>	3.4, 2.4 and 2.6	–	2.0, 1.4 and 1.5	2.8, 2.0 and 2.1	4.5, 3.2 and 3.4	3.0, 2.2 and 2.3
<b>37</b>	3.4, 2.7 and 2.9	2.3, 1.8 and 1.9	–	2.3, 1.8 and 2.0	2.6, 2.1 and 2.3	–
<b>38</b>	4.2, 3.5 and 3.3	2.7, 2.3 and 2.2	–	4.8, 4.1 and 3.9	–	–
Doxorubicin	9.1, 4.6 and 3.8	3.6, 1.8 and 1.5	27.5, 14.0 and 11.5	1.0, 0.5 and 0.4	0.5, 0.2 and 0.2	1.3, 0.6 and 0.5



**Fig. 1.** Selected compounds for NQO1 studies.

hyperactivation and programmed necrosis [23,24,52].

The externalization of phosphatidylserine is considered an important marker in the apoptotic process. After treatments, selected compounds **21** and **22** induced a significant increase on populations of PC3 cells with phosphatidylserine expressed on the cell surface (Fig. 3). On the other hand, phosphatidylserine externalization was not observed in cultures pre-treated with NAC before **21** and **22** exposure or co-treated with dicoumarol (Fig. 3). Our data show that cytotoxic mechanisms of tested compounds may involve drug bioreduction by quinone reductase NQO1 as well emphasizing the ROS contribution on the cytotoxicity suggesting that tested compounds-induced apoptosis is associated with ROS production. Finally, corroborating these studies, we observed that a short exposure (1 h) to compound **21** led to the generation of intracellular ROS. In other hand, in cultures pre-exposed with NAC, compound **21** was not able to generate ROS, which may be explained due the antioxidant protection exercised by NAC (See Fig. S1 in the Supporting Information).

### 3. Conclusions

By using the strategy of conjoining two redox centres, a quinoidal moiety and the atom of selenium, we prepared and evaluated the activities of novel and diverse selenium-containing quinone-based 1,2,3-triazole compounds against cancer versus normal cell lines. We assessed these drugs for lethality overall (Table 1) as well as for specific role of NQO1. In general, our approach was efficient and we identified compounds with IC<sub>50</sub> values below 0.3 μM that were more potent than β-lapachone or doxorubicin, a standard clinically used agent against several types

of cancers. We also studied the efficacy of two more active compounds **21** and **22** and found that these are specifically bioactivated by NQO1 with higher potency than nor-β-lapachone, previously published by us. Interestingly, we found that several of these drugs contained glutathione peroxidase (GPx)-like activities with selected selenium-containing nor-β-lapachone-based 1,2,3-triazoles being the most potent, and functionally acting on these two targets. Annexin V cytometry assay was also used to visualize the cell population in viable, early and late apoptosis stage for compounds **21** and **22**. The cytotoxic mechanisms of **21** and **22** are intrinsically related with ROS contribution on the cytotoxicity suggesting that apoptosis is associated with ROS production. In order, we have described different classes of quinones, *ortho*- and *para*-quinoidal systems with potent antitumor activity. For example, compound **29** (*para*-quinone) has IC<sub>50</sub> in the range of 0.62–2.42 μM in the cancer cell lines evaluated. *Ortho*-quinones, exemplified for compounds **10**, **21**, **22** and **26**, presented IC<sub>50</sub> among 0.07–2.52 μM. Finally, we have described potent antitumor naphthoquinone compounds that emerge as promising molecules for the therapeutic use of cancers overexpressing NQO1.

### 4. Experimental section

#### 4.1. Chemistry

##### 4.1.1. General procedures

Lawsones were acquired from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Lapachol (**1**) (2-hydroxy-3-(3'-methyl-2'-butenyl)-1,4-naphthoquinone) was extracted from the heartwood of *Tabebuia* sp. (Tecoma). C-allyl lawsones (**23**) was prepared from lawsones as

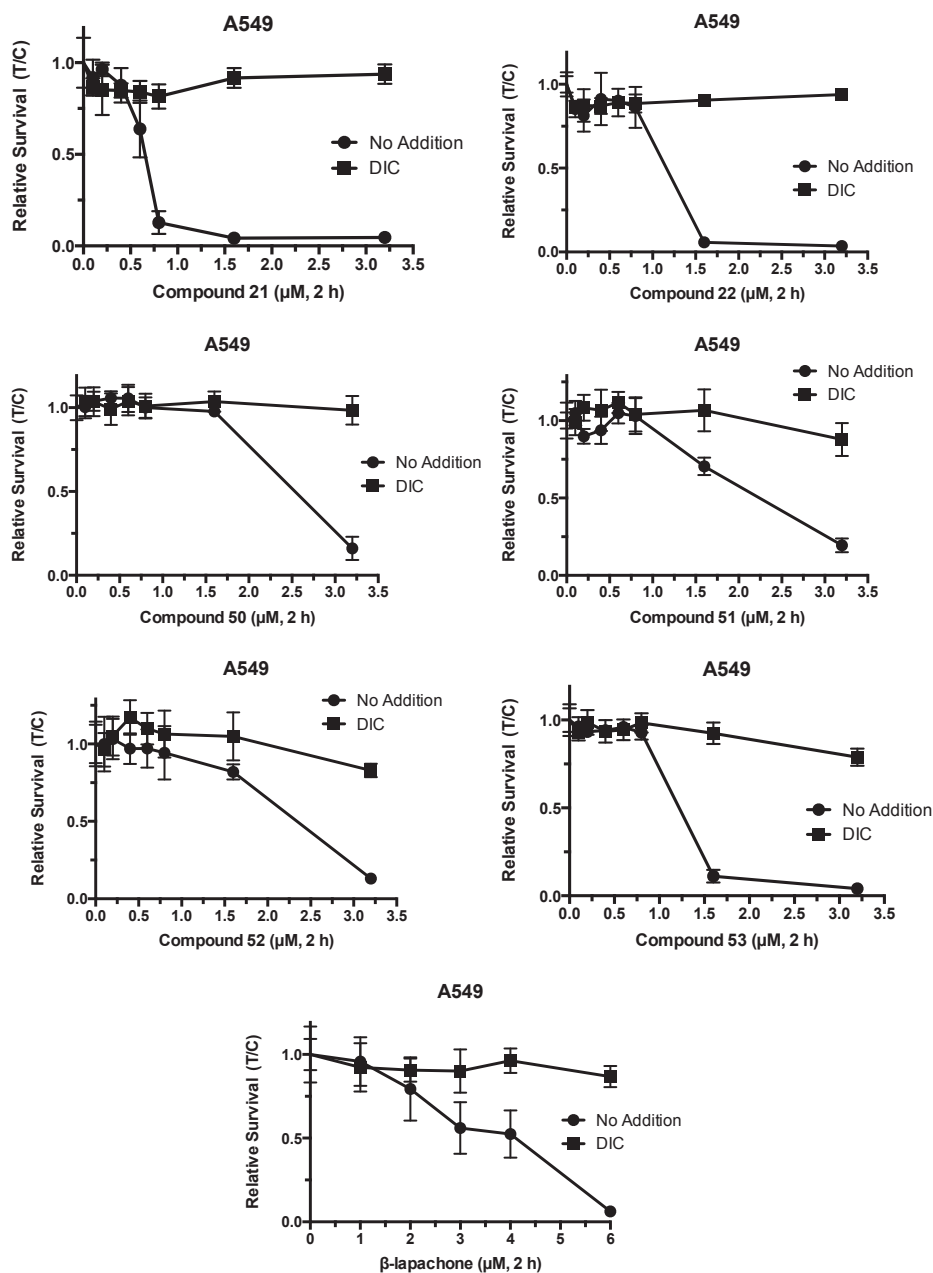


Fig. 2. Compounds 21, 22, 50–53 and  $\beta$ -lapachone evaluated for NQO1-dependence.

Table 3

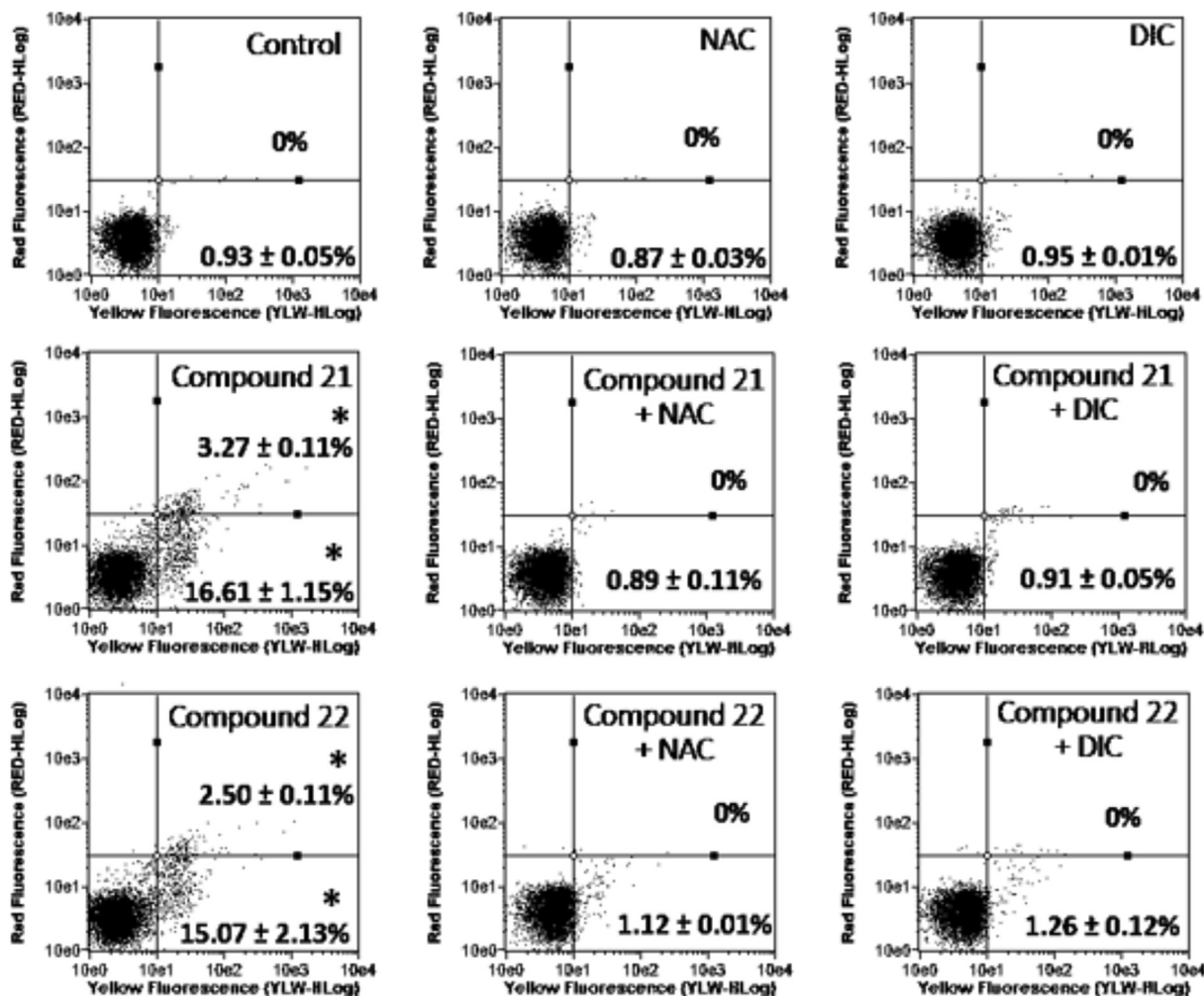
NQO1-dependent lethal responses of various compounds. IC<sub>50</sub> values are reported for cells exposed for two hours in the absence or presence of dicoumarol (DIC).

Compound	Activity	NQO1 specific	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) + DIC	DIC protection
21	Yes	Yes	0.64	>3.2	Yes
22	Yes	Yes	1.2	>3.2	Yes
50	Yes	Yes	2.6	>3.2	Yes
51	Yes	Yes	1.8	>3.2	Yes
52	Yes	Yes	2.4	>3.2	Yes
53	Yes	Yes	1.3	>3.2	Yes
$\beta$ -lapachone	Yes	Yes	3.4	>10	Yes

previously reported [53]. A saturated aqueous sodium carbonate solution was added to the sawdust of ipe tree. Upon observing rapid formation of lapachol sodium salt, hydrochloric acid was added, allowing the precipitation of lapachol. Then, the solution was filtered and a yellow solid was obtained. This solid was purified by

recrystallizations with hexane. All chemicals were obtained from commercial sources and used without further purification. Solvents were distilled and when required were dried by distillation according to standard procedure [54].

For the synthesis of (azidomethyl)(phenyl)selane (PhSeCH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>):



**Fig. 3.** Effect on *phosphatidylserine* externalization after 6 h-treated PC3 with 5  $\mu$ M of tested compounds. The *phosphatidylserine* externalization was determined by flow cytometry using AnnV-FITC (YLW-HLog) and PI (RED-HLog). Viable cells are plotted at lower left quadrant, cells in early and late apoptosis with *phosphatidylserine* externalized are plotted at lower right and upper right quadrants, respectively, and necrotic cells are plotted at upper left quadrant. \* $p < 0.05$  compared to control by ANOVA followed by Newman-Keuls test. Data are presented as mean values  $\pm$  S.E.M. from three independent experiments in triplicate.

Initially (chloromethyl)(phenyl)selenane was prepared by the reaction of a solution of diphenyl diselenide (3.0 mmol) in THF (6.0 mL) with  $\text{NaBH}_4$  (2 eq.) in EtOH (6.0 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). The mixture was kept under reflux in inert atmosphere and stirred for 12 h. After this period and subsequently extraction with  $\text{H}_2\text{O}$ , the organic phase were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane as the eluent [55]. To a solution of (chloromethyl)(phenyl)selenane ( $\text{PhSeCH}_2\text{Cl}$ ) (3.0 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5.0 mL), sodium azide (4.5 mmol) and 18-crown-6 (0.60 mmol) were added at room temperature. Then the reaction mixture was stirred for 48 h under nitrogen atmosphere. After this time, 30 mL of  $\text{H}_2\text{O}$  was added and the organic phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane as the eluent. The product was obtained in 90% yield [56].

For the synthesis of phenyl propargyl selenide: To a solution of diphenyl diselenide (1.0 mmol) in THF (8.0 mL) with  $\text{NaBH}_4$  (2 eq.) in EtOH (4 mL). The mixture was kept under agitation at temperature of 0  $^\circ\text{C}$  under inert atmosphere and, then, propargyl bromide (2.0 mmol) in THF (4 mL) was added. After 10 min, 30 mL of  $\text{H}_2\text{O}$  was added and the organic phase was extracted with ethyl acetate.

The organic phases were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane as the eluent. The product was obtained in 85% yield [57].

Melting points were obtained on a Thomas Hoover and are uncorrected. Column chromatography was performed on silica gel (SiliaFlash G60 UltraPure 60–200  $\mu\text{m}$ , 60  $\text{\AA}$ ). Infrared spectra were recorded on an FTIR Spectrometer IR Prestige-21-Shimadzu.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded at room temperature using a Bruker AVANCE DRX200 and DRX400 MHz, in the solvents indicated, with tetramethylsilane (TMS) as internal reference. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million (ppm) and coupling constants ( $J$ ) in Hertz (Hz). The mass spectrometer was operated in the positive ion mode. A standard atmospheric pressure photoionization (APPI) source was used to generate the ions. The sample was injected using a constant flow (3  $\mu\text{L}/\text{min}$ ). The solvent was an acetonitrile/methanol mixture. The APPI-Q-TOF MS instrument was calibrated in the mass range of 50–3000  $m/z$  using an internal calibration standard (low concentration tuning mix solution) supplied by Agilent Technologies. Data were processed employing Bruker Data Analysis software version 4.0. Compounds were named following IUPAC rules as applied by ChemBioDraw Ultra (version 12.0).

#### 4.1.2. Procedures to prepare arylamino lapachones **4**, **13** and **19**

**To prepare 4 and 13:** Compounds **3** and **12** (1.0 mmol) were dissolved in 25 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and an excess of 3-ethynylaniline (117 mg, 1.2 mmol) was added. The mixture was left under stirring overnight, followed by the addition of 50 mL of water. The organic phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with 10% HCl (3 × 50 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvent from the crude was evaporated under reduced pressure and it was purified by column chromatography on silica-gel, using eluents with an increasing polarity gradient mixture of hexane and ethyl acetate (9/1 to 7/3).

**To prepare 19:** To a solution of nor-lapachol (**17**) (228 mg, 1.0 mmol) in 25 mL of chloroform, 2 mL of bromine was added. The bromo intermediate **18** precipitated immediately as an orange solid. After removal of bromine, by adding dichloromethane and then removing the organic solvent with dissolved bromine by rotary evaporator, an excess of 3-ethynylaniline (117 mg, 1.2 mmol) was added in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the mixture was stirred overnight. The crude reaction mixture was poured into 50 mL of water. The organic phase was separated and washed with 10% HCl (3 × 50 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated under reduced pressure. The product **19** was obtained after purification by column chromatography in silica-gel, eluted with an increasing polarity gradient mixture of hexane and ethyl acetate (9/1 to 7/3).

#### 4.1.3. General procedures to prepare the azide derivatives

The previously published azido derivatives **5**, **9**, **14**, **20**, **25**, **39**, **46** were prepared as described in the literature [40–42,46–48]. Compound **28** (1.0 mmol) was prepared from **27** in the presence of sodium azide (120 mg, 1.85 mmol) in 2 mL of dimethylformamide (DMF). The mixture was stirred at room temperature until product formation was complete as determined by thin layer chromatography. After extraction with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the residue was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Compound **28** was obtained after purification by column chromatography on silica gel eluting with a gradient mixture of hexane:ethyl acetate with increasing polarity. The unpublished azide derivative **47** was prepared following the same procedure previously described [48].

#### 4.1.4. General procedures for the preparation of 1,2,3-triazole derivatives

The azidoquinones (1.0 mmol) or quinone with terminal alkynes (1.0 mmol) were reacted with CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.04 mmol) and sodium ascorbate (0.11 mmol) and the phenyl propargyl selenide (195 mg, 1.0 mmol) or (azidomethyl)(phenyl)selenane (212 mg, 1.0 mmol) in a mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O (12 mL, 1:1, v/v). The mixture was stirred at room temperature until product formation was complete as determined by thin layer chromatography. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient mixture of hexane:ethyl acetate with increasing polarity.

#### 4.1.5. 4-((3-ethynylphenyl)amino)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzof[*g*]chromene-5,10-dione (**4**)

Yield: 70%; mp 196–197 °C; Brown solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11–8.03 (m, 2H), 7.75–7.68 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.27 (dd, *J* = 3.5 and 14.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 5.5 and 14.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 183.7, 180.0, 155.5, 146.3, 134.6, 133.3, 132.1, 131.0, 129.4, 126.5, 126.3, 123.0, 122.8, 118.4, 117.1, 115.2, 84.1, 79.2, 43.7, 37.4, 28.7, 26.3; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 358.1443; found: 358.1488.

#### 4.1.6. 2,2-Dimethyl-4-((3-(1-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)amino)-3,4-dihydro-2H-benzof[*g*]chromene-5,10-dione (**6**)

Yield: 75%; mp 101–102 °C; Red solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 7.1 and 1.7 Hz, H<sub>9</sub>), 8.07 (dd, *J* = 7.1 and 1.6 Hz, H<sub>6</sub>), 7.72 (td, *J* = 7.1, 7.1 and 1.6 Hz, H<sub>8</sub>), 7.68 (td, *J* = 7.1, 7.1 and 1.7 Hz, H<sub>7</sub>), 7.62 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, H<sub>2''/6''</sub>), 7.33–7.39 (m, H<sub>4''</sub>), 7.26–7.28 (m, H<sub>2'</sub>), 7.28–7.33 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.20–7.26 (m, H<sub>5'</sub>), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, H<sub>4'</sub>), 6.69 (dd, *J* = 8.0 and 1.8 Hz, H<sub>6'</sub>), 5.71 (s, H<sub>12</sub>), 4.78 (dd, *J* = 5.6 and 3.4 Hz, H<sub>4</sub>), 2.32 (dd, *J* = 14.3 and 3.4 Hz, H<sub>3a</sub> or H<sub>3b</sub>), 2.06 (dd, *J* = 14.3 and 5.6 Hz, H<sub>3a</sub> or H<sub>3b</sub>), 1.55 (s, H<sub>11'</sub> or H<sub>11''</sub>), 1.54 (s, H<sub>11'</sub> or H<sub>11''</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 183.5 (C<sub>5</sub>), 180.0 (C<sub>10</sub>), 155.3 (C<sub>10a</sub>), 148.5 (C<sub>4</sub>-triazole), 147.4 (C<sub>1'</sub>), 134.8 (C<sub>2''/6''</sub>), 134.3 (C<sub>8</sub>), 133.1 (C<sub>7</sub>), 132.1 (C<sub>9a</sub>), 131.3 (C<sub>3'</sub>), 130.9 (C<sub>5a</sub>), 129.8 (C<sub>5'</sub>), 129.6 (C<sub>3''/5''</sub>), 129.0 (C<sub>4''</sub>), 127.4 (C<sub>1''</sub>), 126.4 (C<sub>9</sub>), 126.2 (C<sub>6</sub>), 119.4 (C<sub>5</sub>-triazole), 118.9 (C<sub>4a</sub>), 115.7 (C<sub>4'</sub>), 113.6 (C<sub>6'</sub>), 110.7 (C<sub>2'</sub>), 79.1 (C<sub>2</sub>), 44.8 (C<sub>12</sub>), 43.2 (C<sub>4</sub>), 37.6 (C<sub>3</sub>), 29.0 (C<sub>11'</sub> or C<sub>11''</sub>), 26.1 (C<sub>11'</sub> or C<sub>11''</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 571.1248; found: 571.1234.

#### 4.1.7. 2,2-Dimethyl-4-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzof[*g*]chromene-5,10-dione (**7**)

Yield: 70%; mp 168–169 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18–8.09 (m, 1H), 8.04–7.96 (m, 1H), 7.80–7.68 (m, 2H), 7.50–7.39 (m, 2H), 7.24–7.10 (m, 4H), 5.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (dd, *J* = 5.5 and 14.4 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 6.3 and 14.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 182.7, 179.5, 156.3, 145.3, 134.7, 133.7, 131.8, 131.1, 129.7, 129.1, 127.5, 126.8, 126.6, 122.0, 115.0, 79.4, 49.6, 39.0, 27.0, 26.5, 20.8; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 502.0646; found: 502.0643.

#### 4.1.8. 3-Bromo-2,2-dimethyl-4-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzof[*h*]chromene-5,6-dione (**10**)

Yield: 90%; mp 105–106 °C; Orange solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 7.6 and 1.4 Hz, H<sub>7</sub>), 7.90 (dd, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, H<sub>10</sub>), 7.73 (td, *J* = 7.6, 7.6 and 1.2 Hz, H<sub>8</sub>), 7.63 (td, *J* = 7.6, 7.6 and 1.4 Hz, H<sub>9</sub>), 7.48–7.52 (m, H<sub>2'/6'</sub>), 7.48 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 7.22–7.25 (m, H<sub>3'/5'</sub>), 7.22–7.25 (m, H<sub>4'</sub>), 5.55 (d, *J* = 8.9 Hz, H<sub>4</sub>), 4.93 (d, *J* = 8.9 Hz, H<sub>3</sub>), 4.17 (d, *J* = 13.3 Hz, H<sub>12a</sub>), 4.13 (d, *J* = 13.3 Hz, H<sub>12b</sub>), 1.71 (s, H<sub>11'</sub> or H<sub>11''</sub>), 1.64 (s, H<sub>11'</sub> or H<sub>11''</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 177.8 (C<sub>6</sub>), 176.4 (C<sub>5</sub>), 162.7 (C<sub>10b</sub>), 144.5 (C<sub>4</sub>-triazole), 135.2 (C<sub>8</sub>), 134.1 (C<sub>2'/6'</sub>), 132.3 (C<sub>9</sub>), 130.6 (C<sub>10a</sub>), 130.5 (C<sub>6a</sub>), 129.4 (C<sub>1'</sub>), 129.2 (C<sub>7</sub>), 129.1 (C<sub>3'/5'</sub>), 127.6 (C<sub>4'</sub>), 125.3 (C<sub>10</sub>), 125.0 (C<sub>5</sub>-triazole), 110.3 (C<sub>4a</sub>), 83.4 (C<sub>2</sub>), 54.4 (C<sub>3</sub>), 58.9 (C<sub>4</sub>), 20.7 (C<sub>11'</sub> or C<sub>11''</sub>), 27.4 (C<sub>11'</sub> or C<sub>11''</sub>), 20.7 (C<sub>12</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 557.9931; found: 557.9923.

#### 4.1.9. 3-((3-ethynylphenyl)amino)-2,2-dimethyl-2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (**13**)

Yield: 65%; mp 165–167 °C; Brown solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14–8.04 (m, 2H), 7.78–7.66 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.1 and 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 181.7, 178.7, 159.9, 146.8, 134.6, 133.2, 133.1, 131.5, 129.4, 126.5, 126.3, 123.0, 122.4, 122.1, 116.3, 114.0, 94.9, 83.9, 62.2, 29.5, 27.1, 21.5; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 366.1106; found: 366.1257.

#### 4.1.10. 2,2-Dimethyl-3-((3-(1-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)amino)-2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (**15**)

Yield: 70%; mp 120–122 °C; Red solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (dd, *J* = 7.4 and 1.4 Hz, H<sub>8</sub>), 8.07 (dd, *J* = 7.4 and 1.6 Hz,

H<sub>5</sub>), 7.73 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>7</sub>), 7.68 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.4 Hz, H<sub>6</sub>), 7.60 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, H<sub>2''/6''</sub>), 7.27–7.39 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.27–7.39 (m, H<sub>4''</sub>), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, H<sub>5'</sub>), 7.20 (s, H<sub>2'</sub>), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, H<sub>4'</sub>), 6.61 (dd, *J* = 7.8 and 1.8 Hz, H<sub>6'</sub>), 5.71 (s, H<sub>11</sub>), 4.96 (s, H<sub>3</sub>), 4.05 (sl, NH), 1.67 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>), 1.57 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 181.8 (C<sub>4</sub>), 178.6 (C<sub>9</sub>), 159.8 (C<sub>9a</sub>), 148.3 (C<sub>4</sub>-triazole), 147.5 (C<sub>1'</sub>), 134.8 (C<sub>2''/6''</sub>), 134.5 (C<sub>7</sub>), 133.2 (C<sub>8a</sub>), 133.1 (C<sub>6</sub>), 131.9 (C<sub>3'</sub>), 131.6 (C<sub>4a</sub>), 129.9 (C<sub>5'</sub>), 129.6 (C<sub>3''/5''</sub>), 129.0 (C<sub>4''</sub>), 127.4 (C<sub>1''</sub>), 126.5 (C<sub>8</sub>), 126.2 (C<sub>5</sub>), 122.3 (C<sub>3a</sub>), 119.4 (C<sub>5</sub>-triazole), 115.9 (C<sub>4'</sub>), 113.1 (C<sub>6'</sub>), 110.5 (C<sub>2'</sub>), 95.5 (C<sub>2</sub>), 62.3 (C<sub>3</sub>), 44.7 (C<sub>11</sub>), 27.2 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>), 21.6 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 557.1092; found: 557.1101.

#### 4.1.11. 2,2-Dimethyl-3-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,3-dihydronaphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (**16**)

Yield: 80%; mp 172–174 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (dd, *J* = 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>8</sub>), 8.08 (dd, *J* = 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>5</sub>), 7.80 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>7</sub>), 7.76 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>6</sub>), 7.40 (dd, *J* = 7.9 and 1.4 Hz, H<sub>2''/6''</sub>), 7.08–7.19 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.08–7.19 (m, H<sub>4'</sub>), 6.98 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 5.92 (s, H<sub>3</sub>), 4.14 (d, *J* = 13.5 Hz, H<sub>11</sub>), 4.09 (d, *J* = 13.5 Hz, H<sub>11</sub>), 1.67 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>), 1.02 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 180.5 (C<sub>4</sub>), 177.8 (C<sub>9</sub>), 151.1 (C<sub>9a</sub>), 145.8 (C<sub>4</sub>-triazole), 134.9 (C<sub>7</sub>), 133.9 (C<sub>2''/6''</sub>), 133.6 (C<sub>6</sub>), 132.7 (C<sub>8a</sub>), 131.6 (C<sub>4a</sub>), 129.13 (C<sub>1'</sub>), 129.06 (C<sub>3''/5''</sub>), 127.5 (C<sub>4'</sub>), 126.8 (C<sub>8</sub>), 126.5 (C<sub>5</sub>), 121.2 (C<sub>5</sub>-triazole), 118.3 (C<sub>3a</sub>), 94.5 (C<sub>2</sub>), 67.3 (C<sub>3</sub>), 27.4 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>), 20.7 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>), 20.5 (C<sub>11</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 488.0489; found: 488.0486.

#### 4.1.12. 3-((3-ethynylphenyl)amino)-2,2-dimethyl-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan-4,5-dione (**19**)

Yield: 70%; mp 205–206 °C; Red solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 7.76–7.58 (m, 3H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 175.4, 169.7, 147.1, 134.7, 132.7, 131.2, 129.6, 129.4, 128.6, 125.2, 122.9, 122.2, 116.1, 115.0, 114.1, 96.8, 84.1, 61.5, 27.4, 21.8; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 366.1106; found: 366.1108.

#### 4.1.13. 2,2-Dimethyl-3-((3-(1-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)amino)-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan-4,5-dione (**21**)

Yield: 50%; mp 135–137 °C; Red solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 7.4 Hz, H<sub>6</sub>), 7.70 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.1 Hz, H<sub>7</sub>), 7.74 (dd, *J* = 7.4 and 1.1 Hz, H<sub>9</sub>), 7.64 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>8</sub>), 7.59 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 7.50 (d, *J* = 6.9 Hz, H<sub>2''/6''</sub>), 7.28–7.40 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.28–7.40 (m, H<sub>4''</sub>), 7.14 (s, H<sub>2'</sub>), 7.20 (dd, *J* = 8.1 and 7.7 Hz, H<sub>5'</sub>), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, H<sub>4'</sub>), 6.56 (dd, *J* = 8.1 and 2.2 Hz, H<sub>6'</sub>), 5.51 (s, H<sub>11</sub>), 4.89 (s, H<sub>3</sub>), 3.70–4.37 (sl, NH), 1.60 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>), 1.17 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 181.0 (C<sub>5</sub>), 175.4 (C<sub>4</sub>), 169.6 (C<sub>9b</sub>), 148.3 (C<sub>4</sub>-triazole), 147.8 (C<sub>1'</sub>), 134.8 (C<sub>2''/6''</sub>), 134.6 (C<sub>7</sub>), 132.5 (C<sub>8</sub>), 131.3 (C<sub>3'</sub>), 131.2 (C<sub>9a</sub>), 129.8 (C<sub>5'</sub>), 129.6 (C<sub>3''/5''</sub>), 129.5 (C<sub>6</sub>), 128.9 (C<sub>4''</sub>), 127.5 (C<sub>5a</sub>), 127.4 (C<sub>1''</sub>), 125.1 (C<sub>9</sub>), 119.5 (C<sub>5</sub>-triazole), 115.5 (C<sub>4'</sub>), 115.1 (C<sub>3a</sub>), 113.0 (C<sub>6'</sub>), 110.2 (C<sub>2'</sub>), 96.9 (C<sub>2</sub>), 61.6 (C<sub>3</sub>), 44.8 (C<sub>11</sub>), 27.5 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>), 21.8 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 579.0911; found: 579.0890.

#### 4.1.14. 2,2-Dimethyl-3-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan-4,5-dione (**22**)

Yield: 80%; mp 186–188 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, *J* = 7.3 Hz, H<sub>6</sub>), 7.68–7.82 (m, H<sub>7</sub>), 7.68–7.82 (m, H<sub>8</sub>), 7.68–7.82 (m, H<sub>9</sub>), 7.41 (d, *J* = 7.1 Hz, H<sub>2''/6''</sub>), 7.08–7.21 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.08–7.21 (m, H<sub>4'</sub>), 7.00 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 5.86 (s, H<sub>3</sub>), 4.05–4.16 (m, H<sub>11</sub>), 1.70 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>), 1.05 (s, H<sub>10'</sub> or H<sub>10''</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 180.0 (C<sub>5</sub>), 174.5 (C<sub>4</sub>), 171.1 (C<sub>9b</sub>), 145.5 (C<sub>4</sub>-triazole), 134.9

(C<sub>7</sub>), 134.0 (C<sub>2''/6''</sub>), 133.4 (C<sub>8</sub>), 131.4 (C<sub>9a</sub>), 129.9 (C<sub>6</sub>), 129.2 (C<sub>1'</sub>), 129.1 (C<sub>3''/5''</sub>), 127.5 (C<sub>4'</sub>), 126.6 (C<sub>5a</sub>), 125.6 (C<sub>9</sub>), 121.2 (C<sub>5</sub>-triazole), 111.2 (C<sub>3a</sub>), 95.9 (C<sub>2</sub>), 66.7 (C<sub>3</sub>), 27.6 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>), 20.9 (C<sub>10'</sub> or C<sub>10''</sub>), 20.6 (C<sub>11</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 488.0489; found: 488.0482.

#### 4.1.15. 2-((4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan-4,5-dione (**26**)

Yield: 85%; mp 163–164 °C; Orange solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 7.4 and 1.5 Hz, H<sub>6</sub>), 7.59 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.4 Hz, H<sub>7</sub>), 7.53 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.5 Hz, H<sub>8</sub>), 7.44 (dd, *J* = 7.4 and 1.1 Hz, H<sub>9</sub>), 7.33–7.41 (m, H<sub>2''/6''</sub>), 7.31 (s, H<sub>5</sub>-triazole), 7.13–7.18 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.13–7.18 (m, H<sub>4'</sub>), 5.33–5.42 (m, H<sub>2</sub>), 4.55 (dd, *J* = 14.6 and 7.3 Hz, H<sub>10a</sub>), 4.64 (dd, *J* = 14.6 and 3.9 Hz, H<sub>10b</sub>), 4.11 (s, H<sub>11</sub>), 3.23 (dd, *J* = 15.8 and 10.2 Hz, H<sub>3a</sub>), 2.83 (dd, *J* = 15.8 and 7.0 Hz, H<sub>3b</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 180.4 (C<sub>5</sub>), 175.2 (C<sub>4</sub>), 186.6 (C<sub>9b</sub>), 146.4 (C<sub>4</sub>-triazole), 134.7 (C<sub>7</sub>), 132.9 (C<sub>2''/6''</sub>), 132.3 (C<sub>8</sub>), 130.6 (C<sub>9a</sub>), 129.8 (C<sub>6</sub>), 129.8 (C<sub>1'</sub>), 129.2 (C<sub>3''/5''</sub>), 127.5 (C<sub>4'</sub>), 126.9 (C<sub>5a</sub>), 124.4 (C<sub>9</sub>), 122.7 (C<sub>5</sub>-triazole), 114.7 (C<sub>3a</sub>), 84.3 (C<sub>2</sub>), 53.3 (C<sub>10</sub>), 29.6 (C<sub>3</sub>), 20.2 (C<sub>11</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 452.0513; found: 452.0896.

#### 4.1.16. 2-(azidomethyl)-2,3-dihydronaphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (**28**)

Yield: 90%; mp 116–117 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06–7.94 (m, 2H), 7.71–7.57 (m, 2H), 5.23–5.09 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 3.7 and 13.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.0 and 13.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.8 and 17.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 7.5 and 17.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 181.8, 177.1, 159.4, 134.1, 133.0, 132.6, 131.2, 126.1, 125.8, 124.0, 83.6, 53.5, 30.0; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 256.0722; found: 256.0716.

#### 4.1.17. 2-((4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-2,3-dihydronaphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (**29**)

Yield: 90%; mp 169–171 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (dd, *J* = 7.4 and 1.5 Hz, H<sub>8</sub>), 7.93 (dd, *J* = 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>5</sub>), 7.66 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.6 Hz, H<sub>7</sub>), 7.62 (td, *J* = 7.4, 7.4 and 1.5 Hz, H<sub>6</sub>), 7.32–7.37 (m, H<sub>5</sub>-triazole), 7.32–7.37 (m, H<sub>2''/6''</sub>), 7.11–7.17 (m, H<sub>3''/5''</sub>), 7.11–7.17 (m, H<sub>4'</sub>), 5.23–5.32 (m, H<sub>2</sub>), 4.64 (dd, *J* = 14.7 and 3.9 Hz, H<sub>10b</sub>), 4.57 (dd, *J* = 14.7 and 5.6 Hz, H<sub>10a</sub>), 4.05 (s, H<sub>11</sub>), 3.26 (dd, *J* = 17.4 and 10.6 Hz, H<sub>3b</sub>), 2.95 (dd, *J* = 17.4 and 8.1 Hz, H<sub>3a</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 181.6 (C<sub>4</sub>), 177.2 (C<sub>9</sub>), 159.0 (C<sub>9a</sub>), 146.4 (C<sub>4</sub>-triazole), 134.4 (C<sub>7</sub>), 133.1 (C<sub>2''/6''</sub>), 132.7 (C<sub>8a</sub>), 133.2 (C<sub>6</sub>), 131.3 (C<sub>4a</sub>), 129.7 (C<sub>1'</sub>), 129.1 (C<sub>3''/5''</sub>), 127.4 (C<sub>4'</sub>), 126.4 (C<sub>8</sub>), 126.2 (C<sub>5</sub>), 124.1 (C<sub>3a</sub>), 123.1 (C<sub>5</sub>-triazole), 83.0 (C<sub>2</sub>), 52.9 (C<sub>10</sub>), 30.1 (C<sub>3</sub>), 20.3 (C<sub>11</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 452.0513; found: 452.0512.

#### 4.1.18. 2-Chloro-3-(((1-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-1,4-naphthoquinone (**36**)

Yield: 65%; mp 127–128 °C; Orange solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (dd, *J* = 1.2 and 7.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.2 and 7.5 Hz, 1H), 7.97–7.57 (m, 2H), 7.51–7.40 (m, 3H), 7.33–7.23 (m, 3H), 6.49 (sl, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 180.0, 176.7, 144.8, 143.6, 134.8, 134.7, 132.5, 132.3, 129.7, 129.5, 129.0, 126.9, 126.8, 126.7, 121.8, 111.6, 43.6, 40.0; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 459.0127; found: 459.0128.

#### 4.1.19. 2-Bromo-3-(((1-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-1,4-naphthoquinone (**37**)

Yield: 60%; mp 124–126 °C; Orange solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 1.2 and 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.2 and 8.0 Hz, 1H), 7.77–7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.36–7.20 (m, 3H), 6.50 (sl, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 180.1, 176.7, 146.2, 145.0, 135.0, 132.8, 132.3, 130.0,

129.8, 129.3, 127.2, 127.1, 122.1, 44.6, 40.7; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 502.9622; found: 502.9612.

4.1.20. 2-(((1-(phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-1,4-naphthoquinone (**38**)

Yield: 60%; mp 162–164 °C; Red solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (dd, *J* = 7.6 and 1.3 Hz, H<sub>8</sub>), 8.06 (dd, *J* = 7.6 and 1.3 Hz, H<sub>5</sub>), 7.74 (td, *J* = 7.6, 7.6 and 1.3 Hz, H<sub>6</sub>), 7.64 (td, *J* = 7.6, 7.6 and 1.3 Hz, H<sub>7</sub>), 7.46 (dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, H<sub>2′/6′</sub>), 7.39 (s, H<sub>5-triazole</sub>), 7.27–7.35 (m, H<sub>3′/5′</sub>), 7.27–7.35 (m, H<sub>4′</sub>), 6.22–6.35 (m, NH), 5.77 (s, H<sub>3</sub>), 5.68 (s, H<sub>10</sub>), 4.45 (d, *J* = 5.8 Hz, H<sub>9</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 183.0 (C<sub>1</sub>), 181.6 (C<sub>4</sub>), 147.4 (C<sub>4-triazole</sub>), 143.2 (C<sub>2</sub>), 134.82 (C<sub>2′/6′</sub>), 134.78 (C<sub>6</sub>), 133.4 (C<sub>4a</sub>), 132.2 (C<sub>7</sub>), 130.4 (C<sub>8a</sub>), 129.7 (C<sub>3′/5′</sub>), 129.1 (C<sub>4′</sub>), 127.0 (C<sub>1′</sub>), 126.3 (C<sub>5</sub>), 126.2 (C<sub>8</sub>), 121.7 (C<sub>5-triazole</sub>), 101.7 (C<sub>3</sub>), 44.7 (C<sub>10</sub>), 38.1 (C<sub>9</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 425.0517; found: 425.0512.

4.1.21. 2-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinone (**40**)

Yield: 60%; mp 117–120 °C; Brown solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 8.24–8.12 (m, 2H), 7.88–7.79 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.59–7.48 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.6 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 183.6, 179.1, 146.8, 139.1, 134.9, 134.2, 133.4, 131.3, 130.9, 129.3, 129.1, 127.6, 127.1, 126.4, 126.2, 123.8, 20.2; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 396.0251; found: 396.0242.

4.1.22. (3R,4S)-3-azido-4-(naphthalen-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[g]chromene-5,10-dione (**47**)

Yield: 78%; mp 115–117 °C; Light yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.23–8.20 (m, 1H), 8.03–8.00 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76–7.68 (m, 3H), 7.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 2.3 and 1.8 Hz, 1H), 4.46 (dt, *J* = 12.5 and 2.3 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 183.2, 179.1, 155.7, 136.0, 134.6, 133.6, 132.3, 131.3, 130.6, 129.7, 129.0, 127.6, 126.8, 126.7, 126.5, 126.2, 125.4, 122.2, 119.7, 64.6, 56.9, 36.4; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 404.1006; found: 404.1007.

4.1.23. (3R,4S)-4-phenyl-3-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[g]chromene-5,10-dione (**48**)

Yield: 70%; mp 187–188 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22–8.16 (m, 1H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 7.40–7.26 (m, 7H), 7.15 (s, 1H), 7.13–7.02 (m, 3H), 4.98–4.96 (m, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 4.50–4.44 (m, 1H), 4.10 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 182.3, 178.4, 154.6, 145.8, 140.0, 134.5, 133.5, 133.4, 131.7, 130.7, 129.2, 128.9, 128.0, 127.7, 127.4, 126.5, 120.3, 119.7, 64.6, 58.3, 40.7, 20.2; HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SeH [M+H]<sup>+</sup>: 528.0826; found: 528.0821.

4.1.24. (3R,4S)-4-(naphthalen-1-yl)-3-(4-((phenylselanyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[g]chromene-5,10-dione (**49**)

Yield: 65%; mp 185–188 °C; Yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, H<sub>9′</sub>), 8.12 (dd, *J* = 6.9 and 1.9 Hz, H<sub>9</sub>), 7.89 (dd, *J* = 6.8 and 2.0 Hz, H<sub>6</sub>), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, H<sub>6′</sub>), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, H<sub>4′</sub>), 7.64–7.70 (m, H<sub>7</sub>), 7.64–7.70 (m, H<sub>8</sub>), 7.62 (dd, *J* = 8.6 and 7.5 Hz, H<sub>8′</sub>), 7.50 (dd, *J* = 8.1 and 7.5 Hz, H<sub>7′</sub>), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, H<sub>2′/6′</sub>), 7.25 (dd, *J* = 8.2 and 7.1 Hz, H<sub>3′</sub>), 7.20 (s, H<sub>5-triazole</sub>), 7.06 (d, *J* = 7.1 Hz, H<sub>2′</sub>), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, H<sub>3′/5′</sub>), 6.92 (t, *J* = 7.4 Hz, H<sub>4′</sub>), 5.42 (s, H<sub>4</sub>), 5.00 (s, H<sub>3</sub>), 4.54 (d, *J* = 12.8 Hz, H<sub>2a</sub>), 4.36 (dl, *J* = 12.8 Hz, H<sub>2b</sub>), 4.04 (s, H<sub>11</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 182.2 (C<sub>5</sub>), 178.4 (C<sub>10</sub>), 155.0 (C<sub>10a</sub>), 145.9 (C<sub>4-triazole</sub>), 135.9 (C<sub>1′</sub>), 134.5 (C<sub>8</sub>), 134.3 (C<sub>5′</sub>), 133.5 (C<sub>2′/6′</sub>), 133.6 (C<sub>7</sub>), 131.9 (C<sub>9a</sub>), 130.9

(C<sub>5a</sub>), 130.4 (C<sub>10′</sub>), 129.3 (C<sub>1′</sub>), 129.2 (C<sub>6′</sub>), 129.1 (C<sub>4′</sub>), 128.9 (C<sub>3′/5′</sub>), 127.8 (C<sub>8′</sub>), 127.5 (C<sub>4′</sub>), 126.7 (C<sub>6</sub>), 126.6 (C<sub>9</sub>), 126.5 (C<sub>7′</sub>), 125.7 (C<sub>2′</sub>), 124.9 (C<sub>3′</sub>), 122.7 (C<sub>9′</sub>), 120.3 (C<sub>5-triazole</sub>), 120.0 (C<sub>4a</sub>), 64.4 (C<sub>2</sub>), 56.4 (C<sub>3</sub>), 37.2 (C<sub>4</sub>), 20.3 (C<sub>11</sub>); HRMS (ES<sup>+</sup>) calculated for C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 578.0983; found: 578.0982.

4.2. Crystallographic data

The structures of the compounds **35** and **38** were determined from X-ray diffraction on an Enraf-Nonius Kappa-CCD diffractometer (95 mm CCD camera on κ-goniostat) using graphite monochromated MoKα radiation (0.71073 Å), at room temperature. Data collections were carried out using the COLLECT software [58] up to 50° in 2θ. Final unit cell parameters were based on 6482 reflections for compound **35** and 10,161 reflections for compound **38**. Integration and scaling of the reflections, correction for Lorentz and polarization effects were performed with the HKL DENZO-SCALEPACK system of programs [59]. The structures were solved by direct methods with SHELXS-97 [60]. The models were refined by full-matrix least squares on F<sup>2</sup> using SHELXL-97 [61]. The program ORTEP-3 [62], was used for graphic representation and the program WINGX [63] to prepare materials for publication. All H atoms were located by geometric considerations placed (C–H = 0.93–0.97 Å; N–H = 0.86 Å) and refined as riding with U<sub>iso</sub>(H) = 1.5U<sub>eq</sub>(C-methyl) or 1.2U<sub>eq</sub>(other). An Ortep-3 diagram of compounds **35** and **38** are shown in Scheme 6 and the main crystallographic data are listed as following:

**For compound 35:** Empirical formula: C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>BrNO<sub>2</sub>; Formula weight: 289.11; Temperature: 293(2) K; Wavelength: 0.71073 Å; Crystal system: triclinic; Space group: P-1; Unit cell dimensions: a = 7.2940(3) Å; b = 7.9110(3) Å; c = 9.7940(4) Å; α = 77.133(2)°; β = 89.477(2)°; γ = 84.157(2)°; Volume: 548.03(4) Å<sup>3</sup>; Z: 2; Density (calculated): 1.75 Mg/m<sup>3</sup>; Absorption coefficient: 2.140 mm<sup>-1</sup>; F(000): 286; Crystal size: 0.32 × 0.22 × 0.10 mm<sup>3</sup>; Theta range for data collection: 3.5–27.5°; Index ranges: -9 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 10, -12 ≤ l ≤ 12; Reflections collected: 8533; Independent reflections: 2498 [R(int) = 0.092]; Refinement method: Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>; Data/restraints/parameters: 2190/0/154; Goodness-of-fit on F<sup>2</sup>: 1.06; Final R indices [I > 2σ(I)]: R1 = 0.042, wR2 = 0.109; R indices (all data): R1 = 0.048, wR2 = 0.114.

**For compound 38:** Empirical formula: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Se; Formula weight: 419.3; Temperature: 293(2) K; Wavelength: 0.71073 Å; Crystal system: monoclinic; Space group: C2/c Unit cell dimensions: a = 34.0429(8) Å; b = 4.7831(2) Å; c = 23.3921(7) Å; α = 90°; β = 111.3°; γ = 90°; Volume: 3548.6(2) Å<sup>3</sup>; Z: 8; Density (calculated): 1.57 Mg/m<sup>3</sup>; Absorption coefficient: 2.140 mm<sup>-1</sup>; F(000): 1680; Crystal size: 0.28 × 0.11 × 0.10 mm<sup>3</sup>; Theta range for data collection: 2.6–27.54°; Index ranges: -43 ≤ h ≤ 44, -5 ≤ k ≤ 6, -30 ≤ l ≤ 30; Reflections collected: 16,701; Independent reflections: 4026 [R(int) = 0.063]; Refinement method: Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>; Data/restraints/parameters: 2822/0/244; Goodness-of-fit on F<sup>2</sup>: 1.12; Final R indices [I > 2σ(I)]: R1 = 0.047, wR2 = 0.128; R indices (all data): R1 = 0.073, wR2 = 0.144.

Crystallographic data for the structures were deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre, with numbers CCDC 1063533 and 1063534.

4.3. Antitumor activity

Compounds were tested for antitumor activity in cell culture *in vitro* using several human cancer cell lines obtained from the National Cancer Institute, NCI (Bethesda, MD). The L929 cells (mouse fibroblast L cells NCTC clone 929) were obtained from the American Type Culture Collection (Manassas, VA), MDCK cells were



purchased from the Rio de Janeiro Cell Bank (Rio de Janeiro, Brazil), and the Chinese hamster lung fibroblasts (V79 cells) were kindly provided by Dr. JAP Henriques (UFRGS, Brazil). Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from heparinized blood from healthy, non-smoker donors who had not taken any medication at least 15 days prior to sampling by a standard method of density-gradient centrifugation on Histopaque-1077 (Sigma Aldrich Co. - St. Louis, MO, USA). All cancer cell lines and PBMC were maintained in RPMI 1640 medium. The L929, MDCK and V79 cells were cultivated under standard conditions in DMEM with Earle's salts. All culture media were supplemented with 20% (PBMC) or 10% (cancer, L929, MDCK and V79 cells) fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 100 IU/mL penicillin, 100 µg/mL streptomycin at 37 °C with 5% CO<sub>2</sub>. PBMC cultures were also supplemented with 2% phytohaemagglutinin. In cytotoxicity experiments, cells were plated in 96-well plates (0.1 × 10<sup>6</sup> cells/well for leukemia cells, 0.7 × 10<sup>5</sup> cells/well for solid tumor as well V79, L929 and MDCK cells, and 1 × 10<sup>6</sup> cells/well for PBMC). All tested compounds were dissolved with DMSO. The final concentration of DMSO in the culture medium was kept constant (0.1%, v/v). Doxorubicin (0.001–1.10 µM) was used as the positive control, and negative control groups received the same amount of vehicle (DMSO). The cell viability was determined by reduction of the yellow dye 3-(4,5-dimethyl-2-thiazol)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) to a blue formazan product as described by Mosmann [64]. At the end of the incubation time (72 h), the plates were centrifuged and the medium was replaced by fresh medium (200 µL) containing 0.5 mg/mL MTT. Three hours later, the MTT formazan product was dissolved in DMSO (150 µL) and the absorbance was measured using a multiplate reader (Spectra Count, Packard, Ontario, Canada). Drug effect was quantified as the percentage of control absorbance of the reduced dye at 550 nm. All cell treatments were performed with three replicates. All cells were mycoplasma-free.

#### 4.4. DNA survival assays

A549 cells were plated into a 48-well plate with 10,000 cells/well in 500 µL of DMEM containing 10% FBS. The cells were allowed to attach and grow overnight. A stock of 5 mM of compounds or 10 mM β-lapachone, and 5 mM dicoumarol were made for the experiment. The 8 drug concentrations (0–3.2 µM) were prepared separately in 15 mL conical tubes with 7 mL of media each. The untreated control is DMSO. The media was removed from each well and 500 µL of each drug concentration was added to 6 wells (to produce sextuplet replicates for each concentration). After aliquoting the drug-containing media, 40 µL of dicoumarol was added to each remaining 15 mL conical tube (there remains 4 mL left of each drug concentration) to give a final concentration of 50 µM dicoumarol. The media was removed from a 2nd 48-well plate and 500 µL of the remaining drug + DIC media was aliquoted/well. The plates were gently shaken to mix and placed in the incubator for 2 h. After 2 h, all media was aspirated from the wells and 1 mL of fresh media was aliquoted into each well. The plates were then left in the incubator for 7 days, or until there was 100% confluency for the untreated control. Once the control was confluent, the media was discarded and 500 µL/well of 1X PBS was added to wash the wells. The PBS was discarded and 250 µL of dH<sub>2</sub>O/well was added. The plates were then put in the –80 °C freezer overnight. The next day, the plates were thawed completely and 500 µL of Hoechst staining buffer (50 µL of Hoechst 33,258 in 50 mL of 1X TNE buffer) was added to each well. The plates were incubated in the dark at RT for 2 h. After 2 h, the plates were read on a PerkinElmer Victor X3 plate reader and the readings were plotted as the treated/control (T/C) ± SEM.

#### 4.5. Annexin V/PI detection

The Annexin V cytometry assay was used to detect cell population in viable, early and late apoptosis stage as described by Cavalcanti and coworkers [65]. After short exposure time (6 h) with compounds **21** and **22** at 5 µM, PC3 cells were stained with fluorescein isothiocyanate (FITC) conjugated Annexin V (Guava Nexin kit, Guava Technologies, Inc., Hayward, CA, USA) and PI (necrotic-cell indicator), and then they were subjected to flow cytometry (Guava EasyCyte Mini). Cells undergoing early and late apoptosis were detected by the emission of the fluorescence from only FITC and, both FITC and PI, respectively. To determine whether ROS are involved with tested compounds-induced cytotoxicity, cultures were pre-exposed (24 h) to 5 mM *N*-acetylcysteine (NAC), a widely used thiol-containing antioxidant that is a precursor of GSH which protects against oxidative stress-induced cell death. Also, cultures were co-treated with dicoumarol (50 µM) in order to evaluate the role of NQO1 on compounds bioactivation. A total of 10,000 events was evaluated per experiment (n = 3) and cellular debris was omitted from analysis.

#### Notes

The authors declare no competing financial interest.

#### Acknowledgements

This research was funded by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, numbers: 480719/2012-8, PVE 401193/2014-4, 449348/2014-8, 474797/2013-9 and 454171/2014-5. We would also like to thank FAPEMIG (APQ-02478-14), FUNCAP, FAPESP, FAPESC, CAPES, INCT-catalise and also the Physics Institute of USP (São Carlos) for kindly allowing the use of the KappaCCD diffractometer. Finally, these studies were also supported by NIH/NCI grant# CA102792 to DAB.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.019>.

#### References

- [1] M. Ljungman, *Chem. Rev.* 109 (2009) 2929.
- [2] G.M. Cragg, P.G. Grothaus, D.J. Newman, *Chem. Rev.* 109 (2009) 3012.
- [3] (a) E.A. Hillard, F.C. de Abreu, D.C.M. Ferreira, G. Jaouen, M.O.F. Goulart, C. Amatore, *Chem. Commun.* 23 (2008) 2612; (b) K.W. Wellington, *RSC Adv.* 5 (2015) 20309; (c) S. Bannwitz, D. Krane, S. Vortherms, T. Kalin, C. Lindenschmidt, N.Z. Golpayegani, J. Tentrop, H. Prinz, K. Müller, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 6226.
- [4] J.J. Lu, W. Pan, Y.J. Hu, Y.T. Wang, *PLoS One* 29 (2012) 40262.
- [5] K.S.T. Dias, C. Viegas Júnior, *Curr. Neuropharmacol.* 12 (2014) 239.
- [6] (a) F. Prati, C. Bergamini, M.T. Molina, F. Falchi, A. Cavalli, M. Kaiser, R. Brun, R. Fato, M.L. Bolognesi, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 6422; (b) F. Prati, M. Bartolini, E. Simoni, A. de Simone, A.V. Pinto, V. Andrisano, M.L. Bolognesi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 6254; (c) F. Prati, E. Uliassi, M.L. Bolognesi, *Med. Chem. Commun.* 5 (2014) 853.
- [7] (a) M. Arnaudon, *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Sianes 'L'Acord, Des Sci.* 46 (1858) 1152; (b) R.H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones*, Academic Press, London, New York, 1971; (c) S. Fiorito, F. Epifano, C. Bruyère, V. Mathieu, R. Kiss, S. Genovese, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (2014) 454; (d) E.J. Park, K.J. Min, T.J. Lee, Y.H. Yoo, Y.S. Kim, T.K. Kwon, *Cell Death Dis.* 5 (2014) e1230.
- [8] R. Docampo, F.S. Cruz, A. Boveris, R.P. Muniz, D.M. Esquivel, *Biochem. Pharmacol.* 28 (1979) 723.
- [9] K. Schaffner-Sabba, K.H. Schmidt-Ruppin, W. Wehrli, A.R. Schuerch, J.W. Wasley, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 990.
- [10] (a) J.J. Pink, S.M. Planchon, C. Magliarino, M.E. Varnes, D. Siegel, D. Boothman, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 5416;

- (b) J.J. Pink, S. Wuerzberger-Davis, C. Tagliarino, S.M. Planchon, X. Yang, C.J. Froelich, D.A. Boothman, *Exp. Cell Res.* 255 (2000) 144;  
(c) S.M. Planchon, J.J. Pink, C. Tagliarino, W.G. Bornmann, M.E. Varnes, D.A. Boothman, *Exp. Cell Res.* 267 (2001) 95.
- [11] E.A. Bey, M.S. Bentle, K.E. Reinicke, Y. Dong, C.R. Yang, L. Girard, J. Minna, W.G. Bornmann, J. Gao, D.A. Boothman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 (2007) 11832.
- [12] (a) E.A. Bey, S.M. Wuerzberger-Davis, J.J. Pink, C.R. Yang, S. Araki, K.E. Reinicke, M.S. Bentle, Y. Dong, E. Cataldo, T.L. Criswell, M.W. Wagner, L. Li, J. Gao, D.A. Boothman, *J. Cell Physiol.* 209 (2006) 604;  
(b) C. Tagliarino, J.J. Pink, G.R. Dubyak, A.L. Nieminen, D.A. Boothman, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 19150;  
(c) C. Tagliarino, J.J. Pink, K.E. Reinicke, S.M. Simmers, S.M. Wuerzberger-Davis, D.A. Boothman, *Cancer Biol. Ther.* 2 (2003) 141.
- [13] C.J. Li, *J. Cell Physiol.* 209 (2006) 695.
- [14] M.S. Bentle, K.E. Reinicke, Y. Dong, E.A. Bey, D.A. Boothman, *Cancer Res.* 67 (2007) 6936.
- [15] G.K. Rekha, N.E. Sladek, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 40 (1997) 215.
- [16] M.S. Cunha-Filho, M. Landin, R. Martinez-Pacheco, B. Dacunha-Marinho, *Acta Crystallogr. C* 62 (2006) 473.
- [17] D.A. Boothman, M. Meyers, N. Fukunaga, S.W. Lee, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90 (1993) 7200.
- [18] E.K. Choi, K. Terai, I.M. Ji, Y.H. Kook, K.H. Park, E.T. Oh, R.J. Griffin, B.U. Lim, J.S. Kim, D.S. Lee, D.A. Boothman, M. Loren, C.W. Song, H.J. Park, *Neoplasia* 9 (2007) 634.
- [19] L.P. Hartner, L. Rosen, M. Hensley, D. Mendelson, A.P. Staddon, W. Chow, O. Kovalyov, V. Ruka, K. Skladowski, A. Jagiello-Gruszczyk, M. Byakhov, *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 20521.
- [20] E. Blanco, E.A. Bey, C. Khemtong, S. Yang, J. Setti-Guthi, H. Chen, C.W. Kessinger, K.A. Carnevale, W.G. Bornmann, D.A. Boothman, J. Gao, *Cancer Res.* 70 (2010) 3896.
- [21] S. Ohayon, M. Refua, A. Hendler, A. Aharoni, A. Brik, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 599.
- [22] L. Cao, L.S. Li, C. Spruell, L. Xiao, G. Chakrabarti, E.A. Bey, K.E. Reinicke, M.C. Srougi, Z. Moore, Y. Dong, P. Vo, W. Kabbani, C. Yang, X. Wang, F. Fattah, J.C. Morales, E.A. Motea, W.G. Bornmann, J.S. Yordy, D.A. Boothman, *Antioxid. Redox Sign.* 21 (2014) 237.
- [23] X. Huang, Y. Dong, E.A. Bey, J.A. Kilgore, J.S. Bair, L.S. Li, M. Patel, E.I. Parkinson, Y. Wang, N.S. Williams, J. Gao, P.J. Hergenrother, D.A. Boothman, *Cancer Res.* 72 (2012) 3038.
- [24] Z. Moore, G. Chakrabarti, X. Luo, A. Ali, Z. Hu, F.J. Fattah, R. Vemireddy, R.J. DeBerardinis, R.A. Brekken, D.A. Boothman, *Cell Death Dis.* 6 (2015) 1599.
- [25] (a) E.N. da Silva Júnior, M.C.B.V. de Souza, A.V. Pinto, M.C.F.R. Pinto, M.O.F. Goulart, F.W.A. Barros, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufu, R.C. Montenegro, M.O. de Moraes, V.F. Ferreira, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 7035;  
(b) E.N. da Silva Júnior, M.A.B.F. de Moura, A.V. Pinto, M.C.F.R. Pinto, M.C.B.V. de Souza, A.J. Araújo, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufu, R.C. Montenegro, M.O. de Moraes, V.F. Ferreira, M.O.F. Goulart, *J. Braz. Chem. Soc.* 20 (2009) 635.
- [26] E.N. da Silva Júnior, C.F. de Deus, B.C. Cavalcanti, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufu, R.C. Montenegro, M.O. de Moraes, M.C.F.R. Pinto, C.A. de Simone, V.F. Ferreira, M.O.F. Goulart, C.K.Z. Andrade, A.V. Pinto, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 504.
- [27] S.L. de Castro, F.S. Emery, E.N. da Silva Júnior, *Eur. J. Med. Chem.* 69 (2013) 678.
- [28] E.H.G. da Cruz, P.H.P.R. Carvalho, J.R. Corrêa, D.A.C. Silva, E.B.T. Diogo, J.D. de Souza Filho, B.C. Cavalcanti, C. Pessoa, H.C.B. de Oliveira, B.C. Guido, D.A. da Silva Filho, B.A.D. Neto, E.N. da Silva Júnior, *New J. Chem.* 38 (2014) 2569.
- [29] B.D. Bala, S. Muthusaravanan, T.S. Choon, M.A. Ali, S. Perumal, *Eur. J. Med. Chem.* 85 (2014) 737.
- [30] C. Viegas Júnior, A.C. Danuello, V.S. Bolzani, E.J. Barreiro, C.A.M. Fraga, *Curr. Med. Chem.* 14 (2007) 1829.
- [31] E.N. da Silva Júnior, B.C. Cavalcanti, T.T. Guimarães, M.C.F.R. Pinto, I.O. Cabral, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufu, M.O. de Moraes, C.K.Z. de Andrade, M.R. dos Santos, C.A. de Simone, M.O.F. Goulart, A.V. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 399.
- [32] (a) S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore, *Chem. Asian J.* 6 (2011) 2696;  
(b) A. Massarotti, S. Aprile, V. Mercalli, E.D. Grosso, G. Grosa, G. Sorba, G. Tron, *ChemMedChem* 9 (2014) 2497.
- [33] E.H.G. da Cruz, C.M.B. Hussene, G.G. Dias, E.B.T. Diogo, I.M.M. de Melo, B.L. Rodrigues, M.G. da Silva, W.O. Valença, C.A. Camara, R.N. de Oliveira, Y.G. de Paiva, M.O.F. Goulart, B.C. Cavalcanti, C. Pessoa, E.N. da Silva Júnior, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 1608.
- [34] (a) C.W. Nogueira, G. Zeni, J.B.T. Rocha, *Chem. Rev.* 104 (2004) 6255;  
(b) A.L. Braga, J. Rafique, The chemistry of organic selenium and tellurium compounds, in: Z. Rappoport (Ed.), *Important Chapters Related to the Use of Se-modified Antioxidants: Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part A. Antioxidant Compounds* pg 989–1054; *Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part B. Anti-infective and Anticancer Compounds* pg 1053–1118; *Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part C. Miscellaneous Biological Activities* 1119–1174, Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2014;  
(c) S. Shaaban, A. Negm, M.A. Sobh, L.A. Wessjohann, *Eur. J. Med. Chem.* 97 (2015) 190;  
(d) S. Shaaban, H.E. Gaffer, M. Alshahd, S.S. Elmorsy, *Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci.* 4 (2015) 1654;  
(e) S. Shaaban, F. Sasse, T. Burkholz, C. Jacob, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 3610.
- [35] (a) E.E. Alberto, V. Nascimento, A.L. Braga, J. Braz. Chem. Soc. 21 (2010) 2032;  
(b) C.T. Santi, C. Scaleria, M. Piroddi, F. Galli, *Curr. Chem. Bio* 7 (2013) 25;  
(c) M. Iwaoka, K. Arai, *Curr. Chem. Bio* 7 (2013) 2;  
(d) E.E. Alberto, D.W. Tondo, D. Dambrowski, M.R. Detty, F. Nome, A.L. Braga, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 138.
- [36] (a) S. Shaaban, L.A. Ba, M. Abbas, T. Burkholz, A. Denkert, A. Gohr, L.A. Wessjohann, F. Sasse, W. Weber, C. Jacob, *Chem. Commun.* 31 (2009) 4702;  
(b) M. Doering, L.A. Ba, N. Lilienthal, C. Nicco, C. Scherer, M. Abbas, A.A.P. Zada, R. Coriat, T. Burkholz, L. Wessjohann, M. Diederich, F. Batteux, M. Herling, C. Jacob, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 6954;  
(c) S. Mecklenburg, S. Shaaban, L.A. Ba, T. Burkholz, T. Schneider, B. Diesel, A.K. Kiemer, A. Röseler, K. Becker, J. Reichrath, A. Stark, W. Tilgen, M. Abbas, L.A. Wessjohann, F. Sasse, C. Jacob, *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 4753.
- [37] S. Shaaban, R. Diestel, B. Hinkelmann, Y. Muthukumar, R.P. Verma, F. Sasse, C. Jacob, *Eur. J. Med. Chem.* 58 (2012) 192.
- [38] A.A. Vieira, I.R. Brandão, W.O. Valença, C.A. de Simone, B.C. Cavalcanti, C. Pessoa, T.R. Carneiro, A.L. Braga, E.N. da Silva Júnior, *Eur. J. Med. Chem.* 101 (2015) 254.
- [39] (a) V.V. Rostovtsev, G.L. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 2596;  
(b) H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2004.
- [40] T.T. Guimarães, M.C.F.R. Pinto, J.S. Lanza, M.N. Melo, R.L. Monte-Neto, I.M.M. de Melo, E.B.T. Diogo, V.F. Ferreira, C.A. Camara, W.O. Valença, R.N. de Oliveira, F. Frézard, E.N. da Silva Júnior, *Eur. J. Med. Chem.* 63 (2013) 523.
- [41] E.N. da Silva Júnior, T.T. Guimarães, R.F.S. Menna-Barreto, M.C.F.R. Pinto, C.A. de Simone, C. Pessoa, B.C. Cavalcanti, J.R. Sabino, C.K.Z. Andrade, M.O.F. Goulart, S.L. de Castro, A.V. Pinto, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 3224.
- [42] E.N. da Silva Júnior, M.C.B.V. de Souza, M.C. Fernandes, R.F.S. Menna-Barreto, M.C.F.R. Pinto, F.A. Lopes, C.A. de Simone, C.K.Z. Andrade, A.V. Pinto, V.F. Ferreira, S.L. de Castro, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 5030.
- [43] A.V. Pinto, M.C.F.R. Pinto, C.G.T. de Oliveira, *An. Acad. Bras. Cienc.* 54 (1982) 107.
- [44] E.N. da Silva Júnior, B.C. Cavalcanti, T.T. Guimarães, M.C.F.R. Pinto, I.O. Cabral, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufu, M.O. de Moraes, C.K.Z. de Andrade, M.R. dos Santos, C.A. de Simone, M.O.F. Goulart, A.V. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 399.
- [45] G.A.M. Jardim, T.T. Guimarães, M.C.F.R. Pinto, B.C. Cavalcanti, K.M. de Farias, C. Pessoa, C.C. Gatto, D.K. Nair, I.N.N. Namboothiri, E.N. da Silva Júnior, *Med. Chem. Commun.* 6 (2015) 120.
- [46] E.N. da Silva Júnior, R.F.S. Menna-Barreto, M.C.F.R. Pinto, R.S.F. Silva, D.V. Teixeira, M.C.B.V. de Souza, C.A. de Simone, S.L. de Castro, V.F. Ferreira, A.V. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 1774.
- [47] (a) G.A.M. Jardim, E.H.G. Cruz, W.O. Valença, J.M. Resende, B.L. Rodrigues, D.F. Ramos, R.N. Oliveira, P.E.A. Silva, E.N. da Silva Júnior, *J. Braz. Chem. Soc.* 26 (2015) 1013;  
(b) G.A.M. Jardim, W.J. Reis, M.F. Ribeiro, F.M. Ottoni, R.J. Alves, T.L. Silva, M.O.F. Goulart, A.L. Braga, R.F.S. Menna-Barreto, K. Salomão, S.L. de Castro, E.N. da Silva Júnior, *RSC Adv.* 5 (2015) 78047;  
(c) S.B.B.B. Bahia, W.J. Reis, G.A.M. Jardim, F.T. Souto, C.A. de Simone, C.C. Gatto, R.F.S. Menna-Barreto, S.L. de Castro, B.C. Cavalcanti, C. Pessoa, M.H. Araujo, E.N. da Silva Júnior, *Med. Chem. Commun.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1039/C6MD00216A>.
- [48] D.K. Nair, R.F.S. Menna-Barreto, E.N. da Silva Júnior, S.M. Mobin, I.N.N. Namboothiri, *Chem. Commun.* 50 (2014) 6973.
- [49] E. Pérez-Sacau, R.G. Díaz-Peñate, A. Estévez-Braun, A.G. Ravelo, J.M. Garcia-Castellano, L. Pardo, M. Campillo, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 696.
- [50] B.C. Cavalcanti, F.W.A. Barros, I.O. Cabral, J.R.O. Ferreira, H.I.F. Magalhães, H.V.N. Júnior, E.N. da Silva Júnior, F.C. de Abreu, C.O. Costa, M.O.F. Goulart, M.O. Moraes, C. Pessoa, *Chem. Res. Toxicol.* 24 (2011) 1560.
- [51] B.C. Cavalcanti, I.O. Cabral, F.A.R. Rodrigues, F.W.A. Barros, D.D. Rocha, H.I.F. Magalhães, D.J. Moura, J. Saffi, J.A.P. Henriques, T.S.C. Carvalho, M.O. Moraes, C. Pessoa, I.M.M. de Melo, E.N. da Silva Júnior, *J. Braz. Chem. Soc.* 24 (2013) 145.
- [52] E.A. Bey, K.E. Reinicke, M.C. Srougi, M. Varnes, V.E. Anderson, J.J. Pink, L.S. Li, M. Patel, L. Cao, Z. Moore, A. Rommel, M. Boatman, C. Lewis, D.M. Euhus, W.G. Bornmann, D.J. Buchsbaum, D.R. Spitz, J. Gao, D.A. Boothman, *Mol. Cancer Ther.* 12 (2013) 2110.
- [53] N. Kongkathip, B. Kongkathip, P. Siripong, C. Sangma, S. Luangkamin, M. Niyomdech, S. Pattanapa, S. Piyaviriyagul, P. Kongsareec, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 3179.
- [54] D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, second ed., Pergamon, Oxford, 1980.
- [55] X. Huang, D.H. Duan, *Synlett* (1998) 1191.
- [56] N. Seus, M.T. Saraiva, E.E. Alberto, L. Savegnago, D. Alves, *Tetrahedron* 68 (2012) 10419.
- [57] As example of classical procedure to prepare phenyl propargyl selenide see H.J. Rei, S.K. Shah, P.M. Gold, R.E. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3112.
- [58] Enraf-Nonius, Collect, B.V. Nonius, Delft, The Netherlands, 1997–2000.
- [59] Z. Otwinowski, W. Minor, in: C.W. Carter, R.M. Sweet (Eds.), *Methods in Enzymology*, vol. 276, Academic Press, New York, 1997, pp. 307–326.
- [60] G.M. Sheldrick, SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
- [61] G.M. Sheldrick, SHELXS-97. Program for Crystal Structure Refinement,

University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

[62] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.

[63] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837.

[64] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* 65 (1983) 55.

[65] B.C. Cavalcanti, P.M. da Costa, A.A. Carvalho, F.A.R. Rodrigues, R.C.N. Amorim, E.C.C. Silva, A.M. Pohlit, L.V. Costa-Lotufo, M.O. Moraes, C. Pessoa, *Pharm. Biol.* 50 (2012) 980.



## UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND  
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

MARCH 17, 2017

PTAS

PARKER HIGHLANDER, PLLC  
1120 S. CAPITAL OF TEXAS HIGHWAY  
BUILDING ONE, SUITE 200  
AUSTIN, TX 78746

**504275525**

### UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 03/16/2017

REEL/FRAME: 041598/0264  
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: UTFD.P2985WO

ASSIGNOR:

DA SILVA JÚNIOR, EUFRÂNIO N

DOC DATE: 02/03/2017

ASSIGNOR:

DA CRUZ, EDUARDO H.G.

DOC DATE: 02/03/2017

ASSIGNEE:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
AVENIDA ANTÔNIO CARLOS, 6627  
PAMPULHA, BELO HORIZONTE  
MINAS GERAIS, BRAZIL 31270-901

APPLICATION NUMBER:

FILING DATE: 10/14/2016

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

PCT NUMBER: US1656986

TITLE: LAPACHONE DERIVATIVES CONTAINING TWO REDOX CENTERS AND METHODS OF USE THEREOF

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH  
PUBLIC RECORDS DIVISION

## PATENT ASSIGNMENT COVER SHEET

Electronic Version v1.1  
Stylesheet Version v1.2

EPAS ID: PAT4322207

<b>SUBMISSION TYPE:</b>	NEW ASSIGNMENT
<b>NATURE OF CONVEYANCE:</b>	ASSIGNMENT
<b>CONVEYING PARTY DATA</b>	
<b>Name</b>	<b>Execution Date</b>
EUFRÂNIO N DA SILVA JÚNIOR	02/03/2017
EDUARDO H.G. DA CRUZ	02/03/2017
<b>RECEIVING PARTY DATA</b>	
<b>Name:</b>	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
<b>Street Address:</b>	AVENIDA ANTÔNIO CARLOS, 6627
<b>Internal Address:</b>	PAMPULHA, BELO HORIZONTE
<b>City:</b>	MINAS GERAIS
<b>State/Country:</b>	BRAZIL
<b>Postal Code:</b>	31270-901
<b>PROPERTY NUMBERS Total: 1</b>	
<b>Property Type</b>	<b>Number</b>
PCT Number:	US1656986
<b>CORRESPONDENCE DATA</b>	
<b>Fax Number:</b>	(512)334-2999
<i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent using a fax number, if provided; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i>	
<b>Phone:</b>	5123342900
<b>Email:</b>	cblessing@phiplaw.com
<b>Correspondent Name:</b>	PARKER HIGHLANDER, PLLC
<b>Address Line 1:</b>	1120 S. CAPITAL OF TEXAS HIGHWAY
<b>Address Line 2:</b>	BUILDING ONE, SUITE 200
<b>Address Line 4:</b>	AUSTIN, TEXAS 78746
<b>ATTORNEY DOCKET NUMBER:</b>	UTFD.P2985WO
<b>NAME OF SUBMITTER:</b>	S. REID LONG
<b>SIGNATURE:</b>	/S. Reid Long/
<b>DATE SIGNED:</b>	03/16/2017
<b>Total Attachments: 2</b>	
source=UTFD.P2985WO - UFMG assignment#page1.tif	
source=UTFD.P2985WO - UFMG assignment#page2.tif	

ASSIGNMENT

FOR GOOD AND VALUABLE CONSIDERATION, the receipt, sufficiency and adequacy of which are hereby acknowledged, the undersigned, do hereby:

SELL, ASSIGN AND TRANSFER to Universidade Federal de Minas Gerais (the "Assignee"), having a place of business at Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31270-901, Brazil, their entire right, title and interest for the United States and all foreign countries in and to any and all improvements which are disclosed in International Patent Application Serial No. **PCT/US2016/056986**, which has been filed on **October 14, 2016**, which claims priority to U.S. Provisional Application Serial No. 62/244,038, which has been filed on October 20, 2015, and is entitled "**LAPACHONE DERIVATIVES CONTAINING TWO REDOX CENTERS AND METHODS OF USE THEREOF**," such application and all conversion to non-provisional, divisional, continuing, substitute, renewal, reissue and all other applications for patent which have been or shall be filed in the United States and all foreign countries on any of such improvements; all original and reissued patents which have been or shall be issued in the United States and all foreign countries on such improvements; and specifically including the right to file foreign applications under the provisions of any convention or treaty and claim priority based on such application in the United States;

AUTHORIZE AND REQUEST the issuing authority to issue any and all United States and foreign patents granted on such improvements to the Assignee;

WARRANT AND COVENANT that no assignment, grant, mortgage, license or other agreement affecting the rights and property herein conveyed has been or will be made to others by the undersigned, and that the full right to convey the same as herein expressed is possessed by the undersigned;

COVENANT, when requested and at the expense of the Assignee, to carry out in good faith the intent and purpose of this assignment, the undersigned will execute all divisional, continuing, substitute, renewal, reissue, and all other patent applications on any and all such improvements; execute all rightful oaths, declarations, assignments, powers of attorney and other papers; communicate to the Assignee all facts known to the undersigned relating to such improvements and the history thereof; and generally do everything possible which the Assignee shall consider desirable for vesting title to such improvements in the Assignee, and for securing, maintaining and enforcing proper patent protection for such improvements;

TO BE BINDING on the heirs, assigns, representatives and successors of the undersigned and extend to the successors, assigns and nominees of the Assignee.

The assignment of said invention is effective as of the earlier of (1) the date of execution shown below or (2) the filing date of the first filed of said patent applications.

Signature: Eufrânio Nunes da Silva Júnior Date: February 03, 2017  
Name: Eufrânio N. Da Silva Júnior

BEFORE ME, on this third day of February, 2017 personally appeared Eufrânio N. Da Silva Júnior, known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing instrument and acknowledged to me that he/she executed the same of his/her own free will for the purposes and consideration therein expressed.

Eduardo Eliezer Alberto  
Witness Eduardo Eliezer Alberto

Signature: Eduardo H. G. Da Cruz Date: FEBRUARY 03, 2017  
Name: Eduardo H. G. Da Cruz

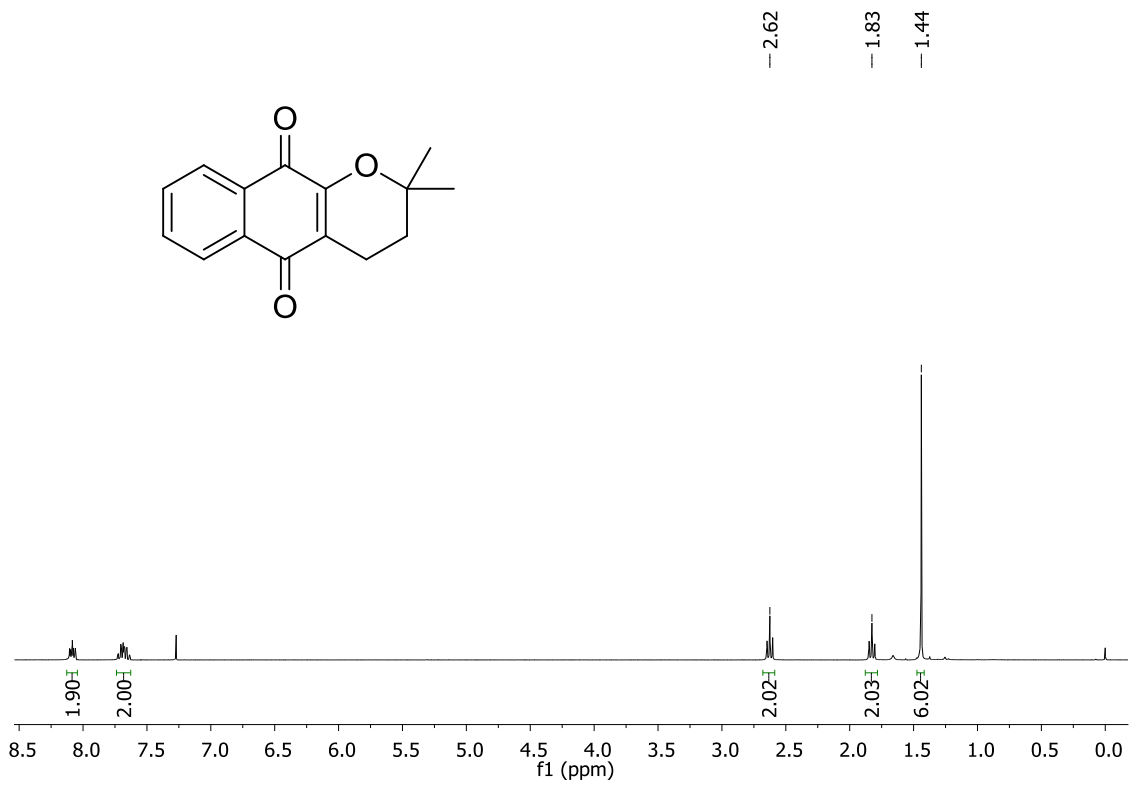
BEFORE ME, on this third day of FEBRUARY, 2017 personally appeared Eduardo H. G. Da Cruz, known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing instrument and acknowledged to me that he/she executed the same of his/her own free will for the purposes and consideration therein expressed.

Guilherme Augusto de Melo Jardim  
Witness Guilherme Augusto de Melo Jardim

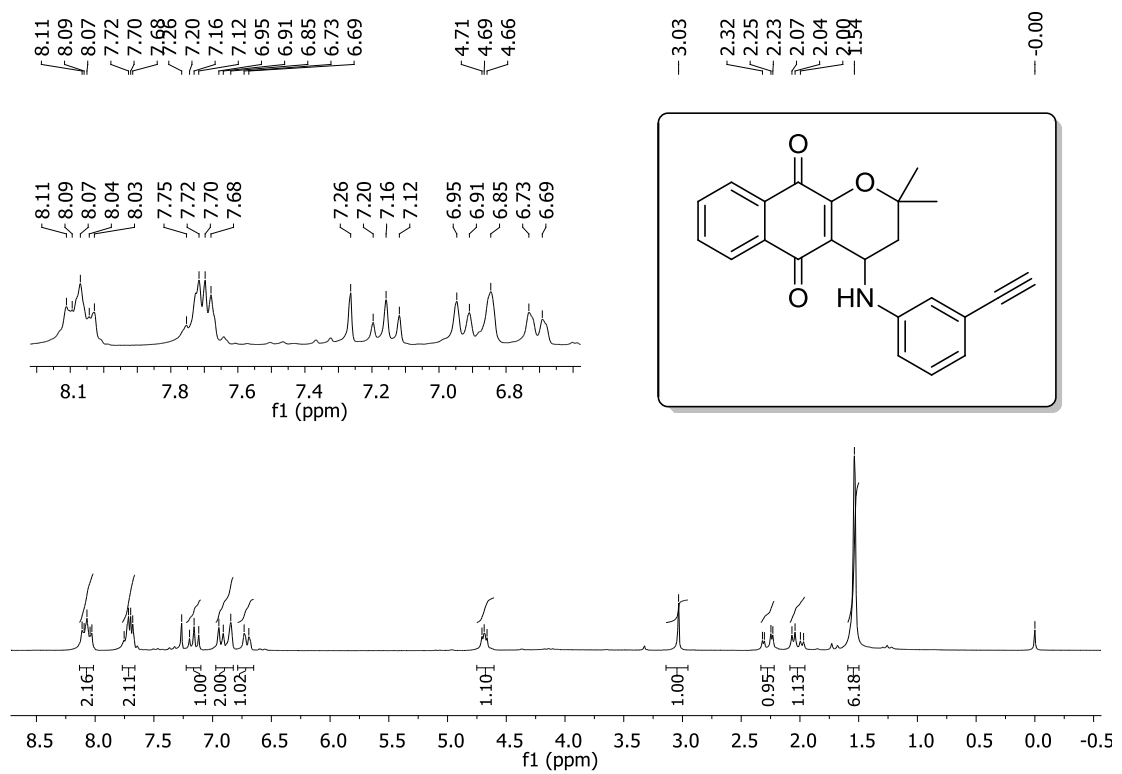
PARKER HIGHLANDER PLLC  
1120 S. Capital of Texas Highway  
Building One, Suite 200  
Austin, TX 78746



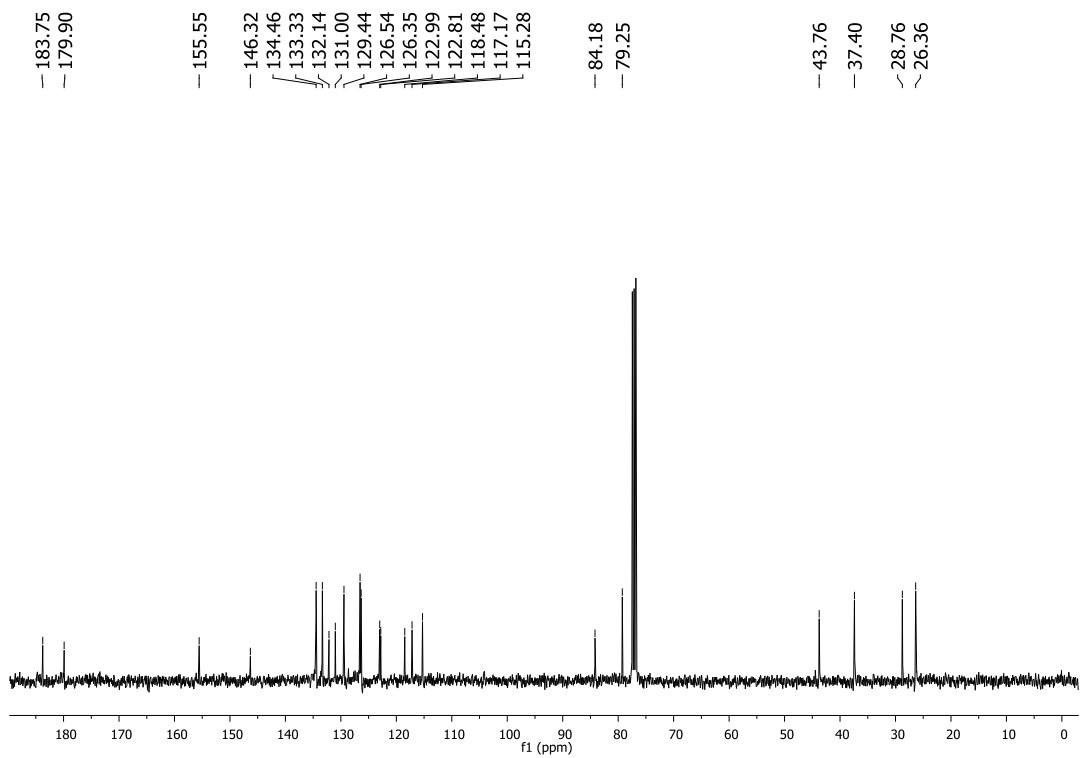
## **Apêndice**



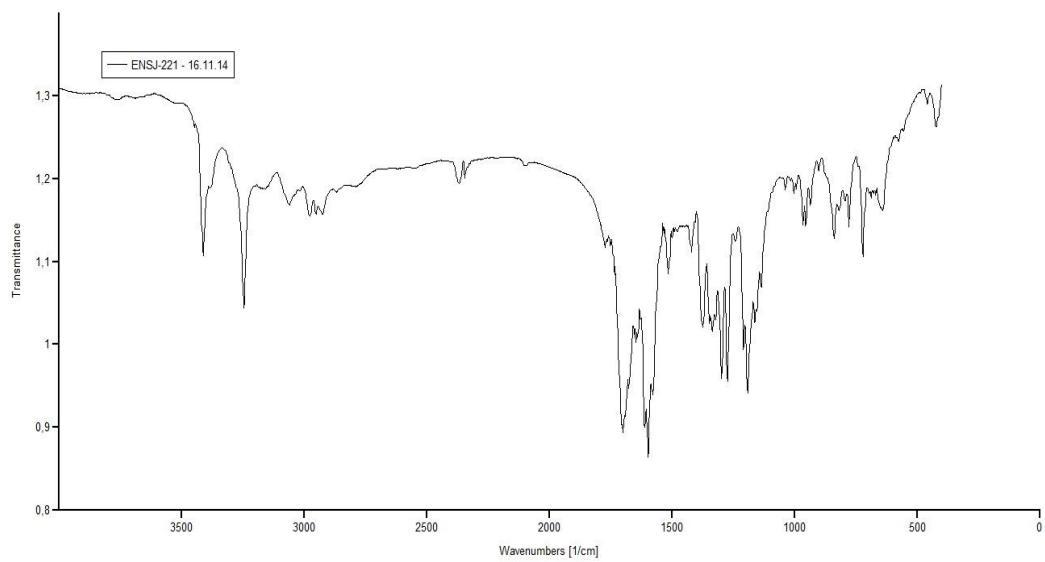
**Figura I.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (300 MHz), da substância **22**.



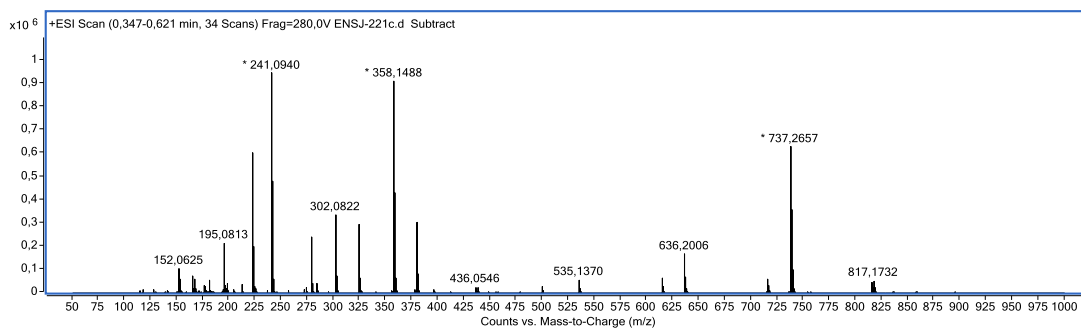
**Figura II.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (200 MHz), da substância **25**.



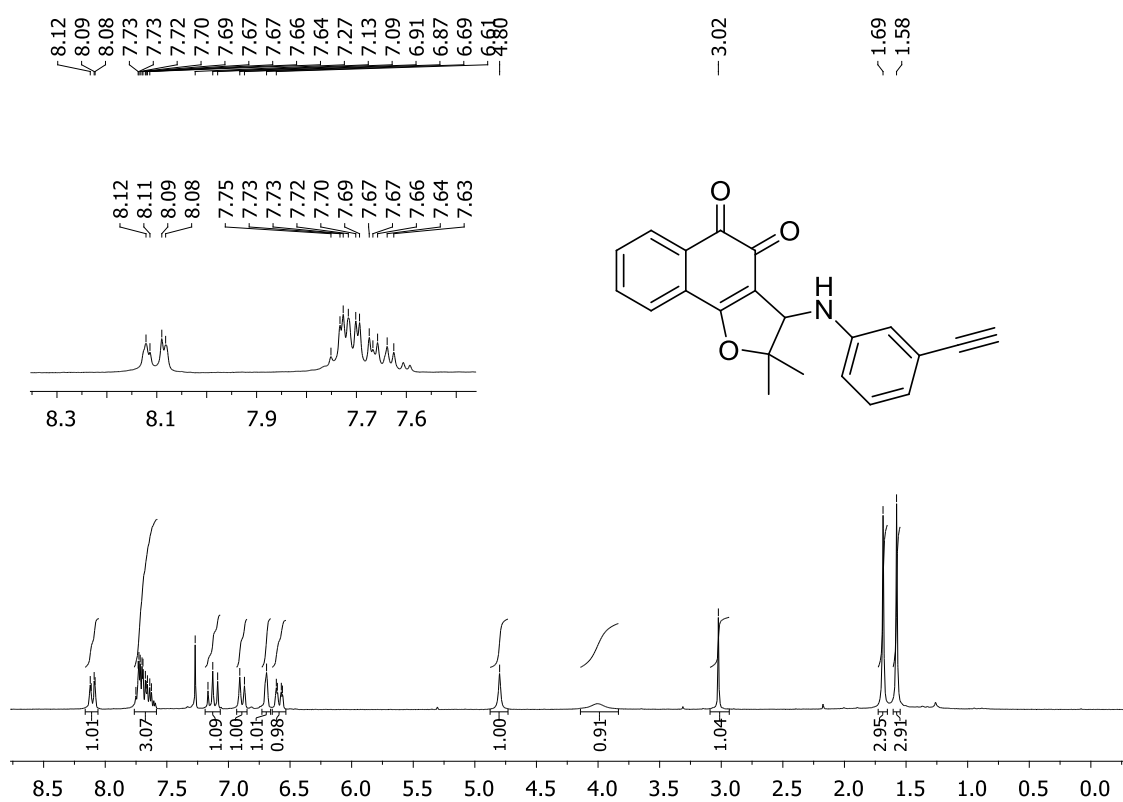
**Figura III.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **25**.



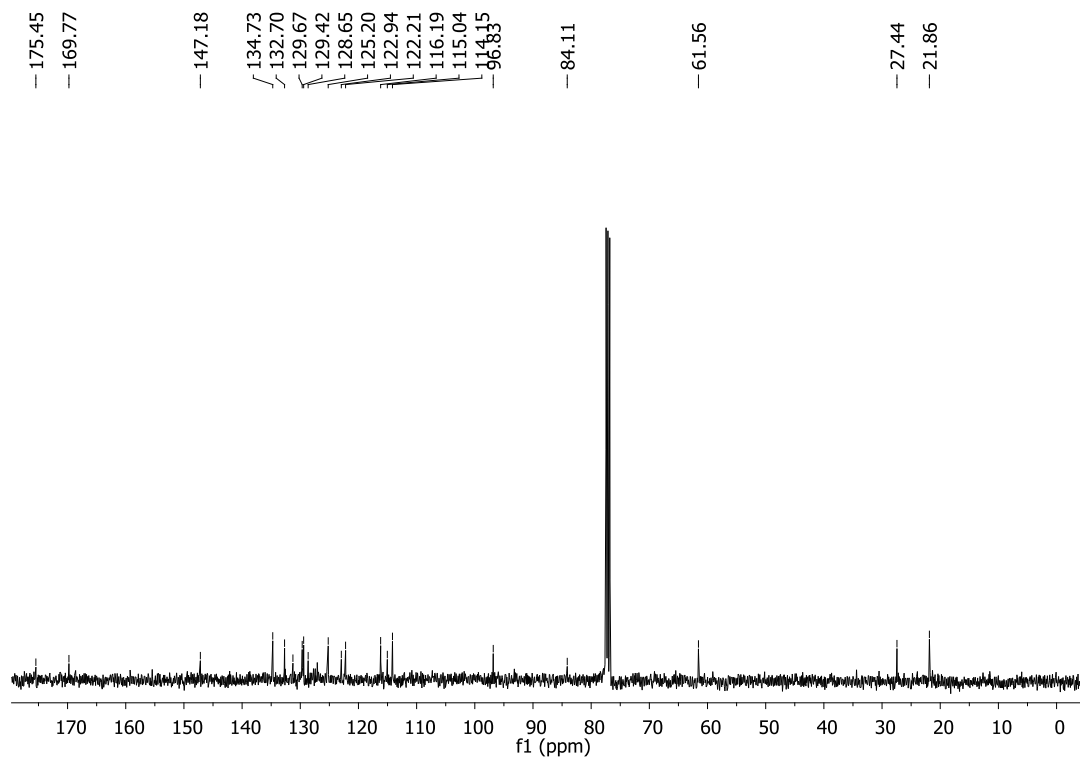
**Figura IV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **25**.



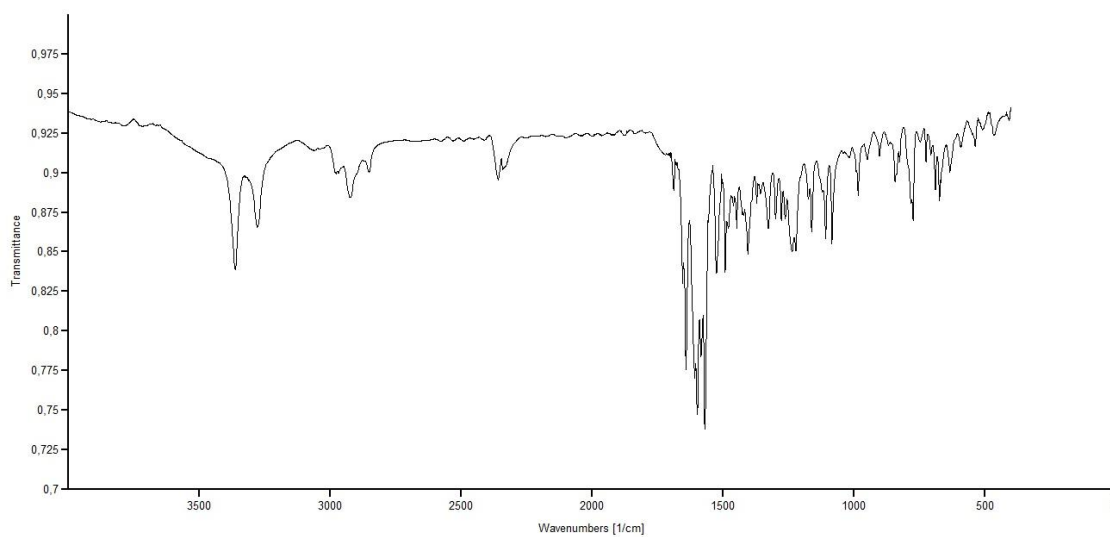
**Figura V.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **25**.



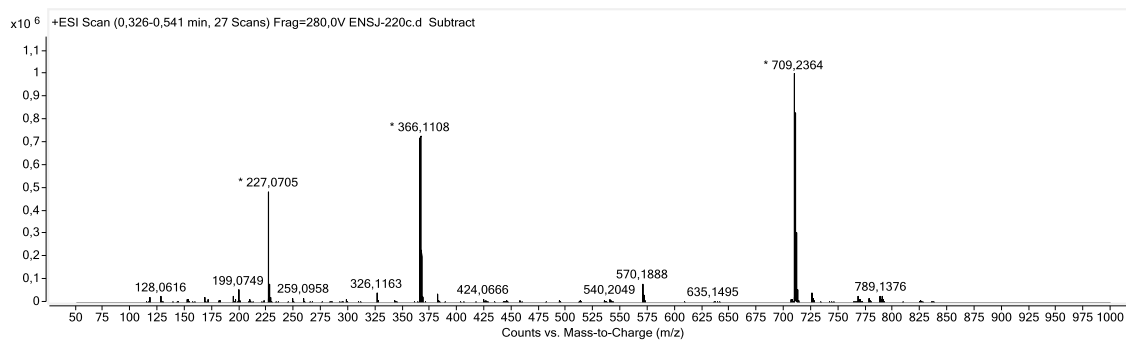
**Figura VI.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (200 MHz), da substância **31**.



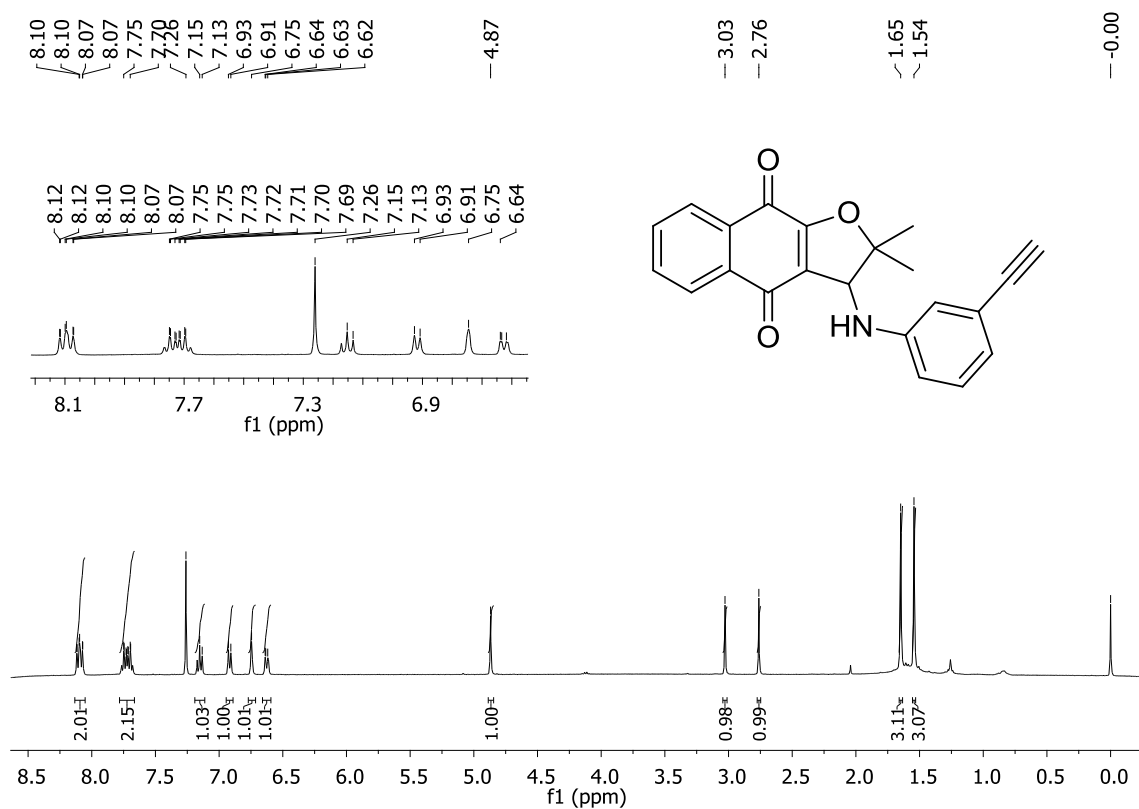
**Figura VII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **31**.



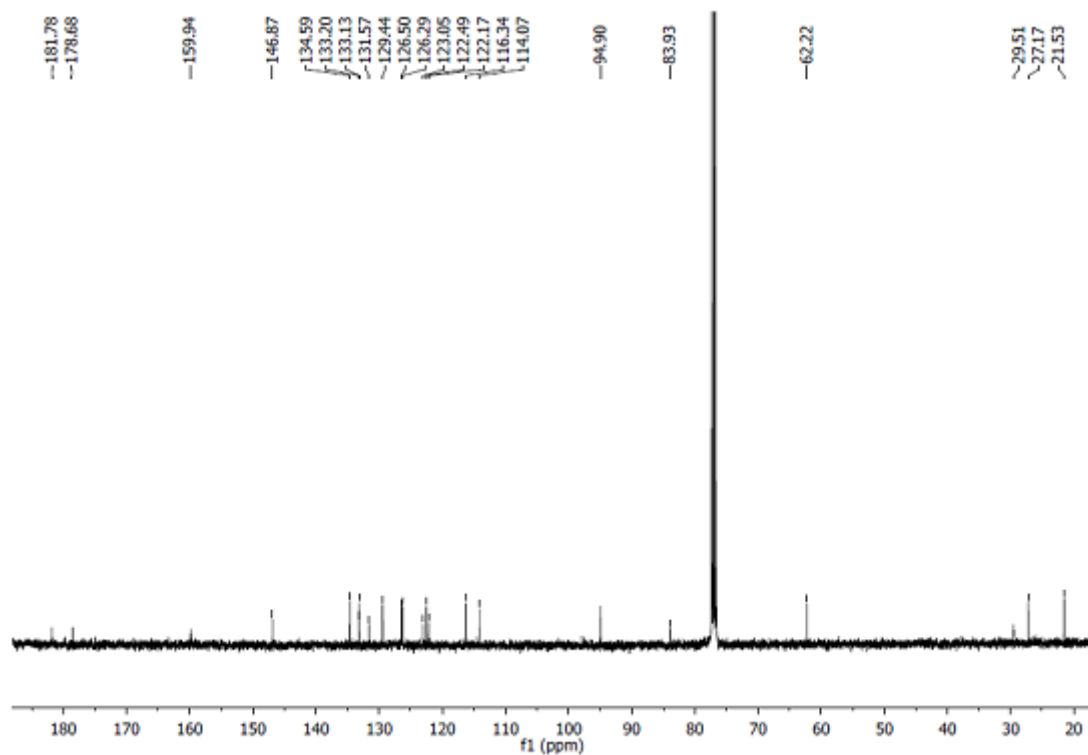
**Figura VIII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **31**.



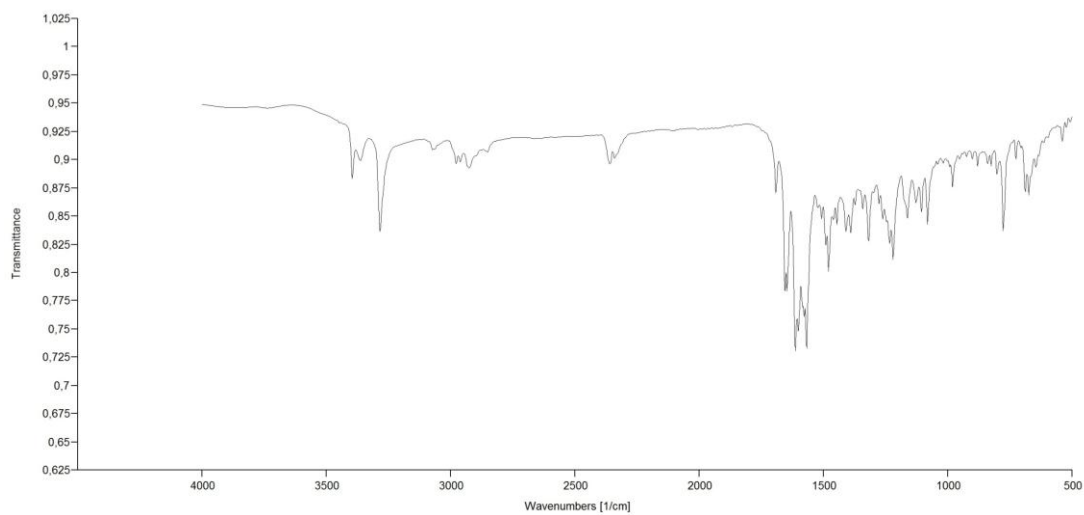
**Figura IX.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **31**.



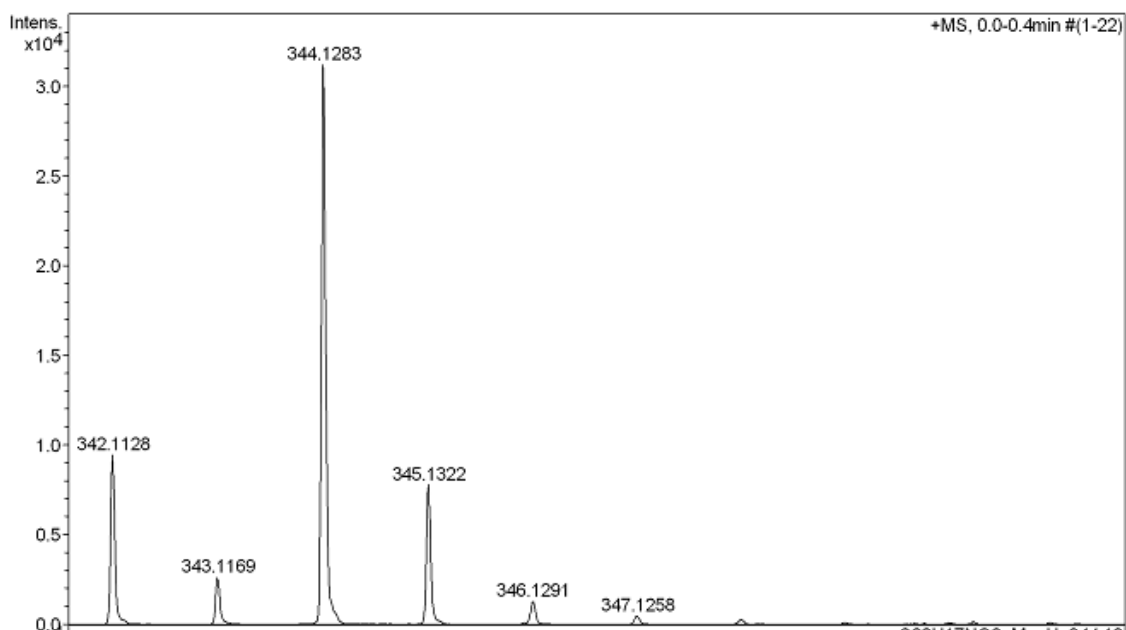
**Figura X.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **34**.



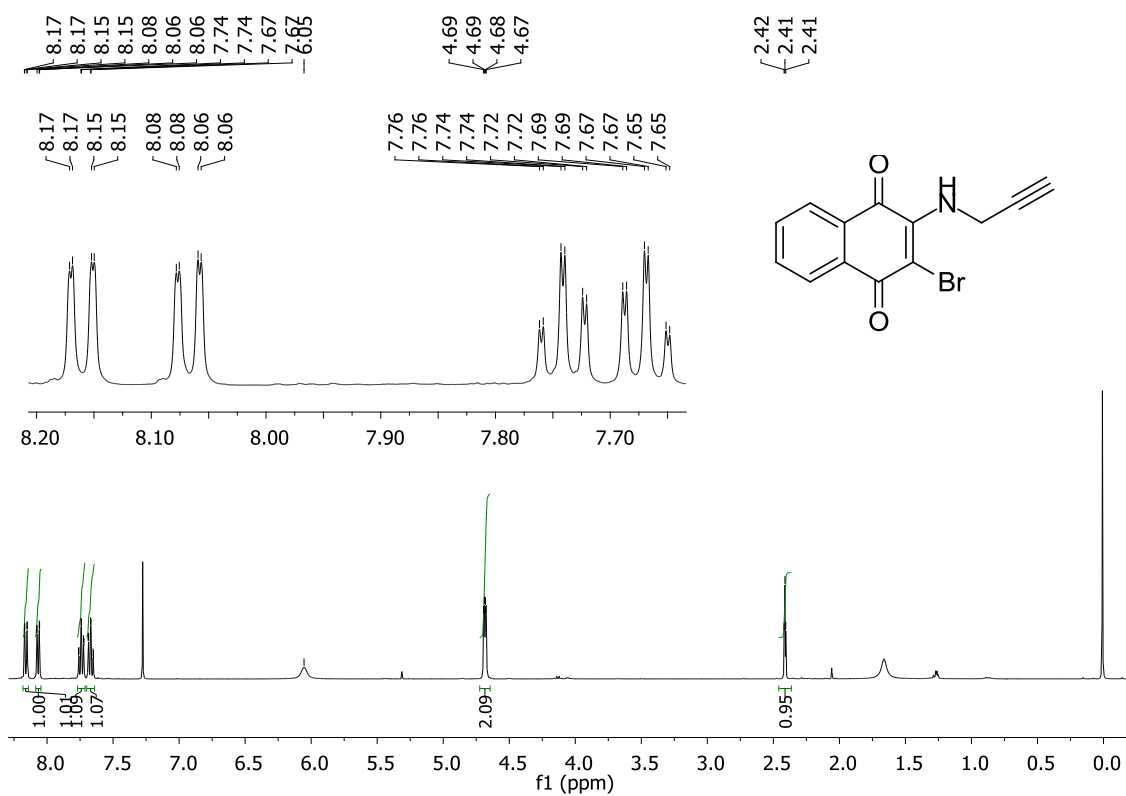
**Figura XI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **34**.



**Figura XII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **34**.

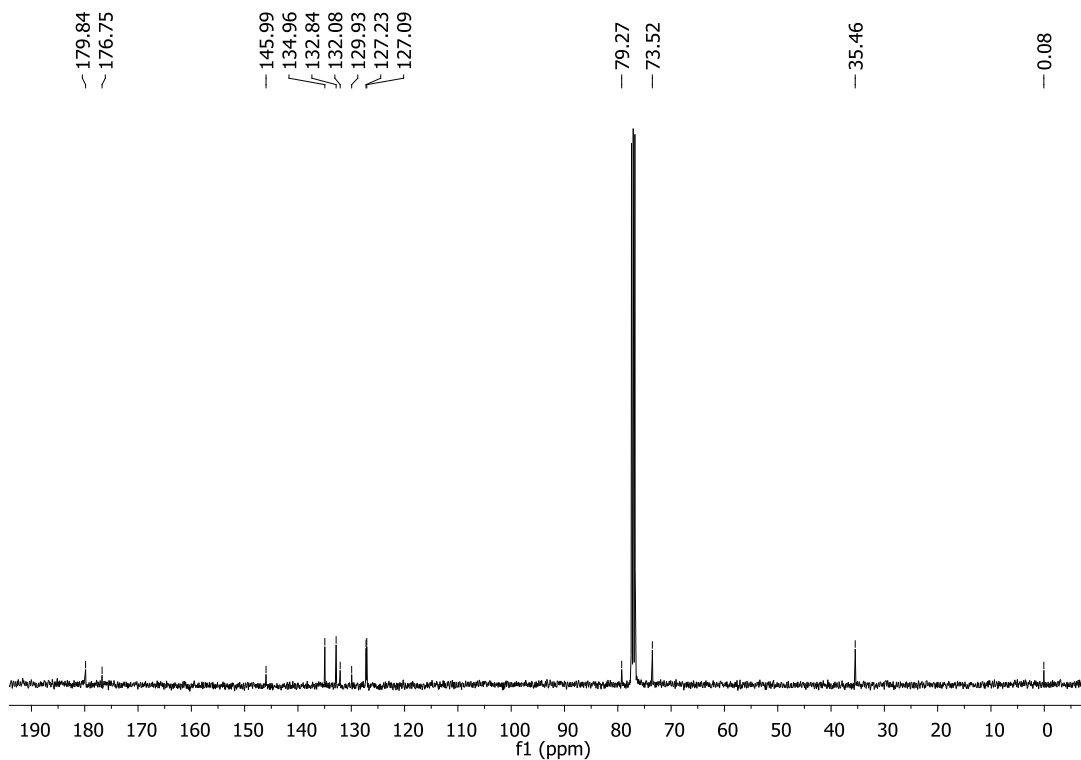


**Figura XIII.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **34**.

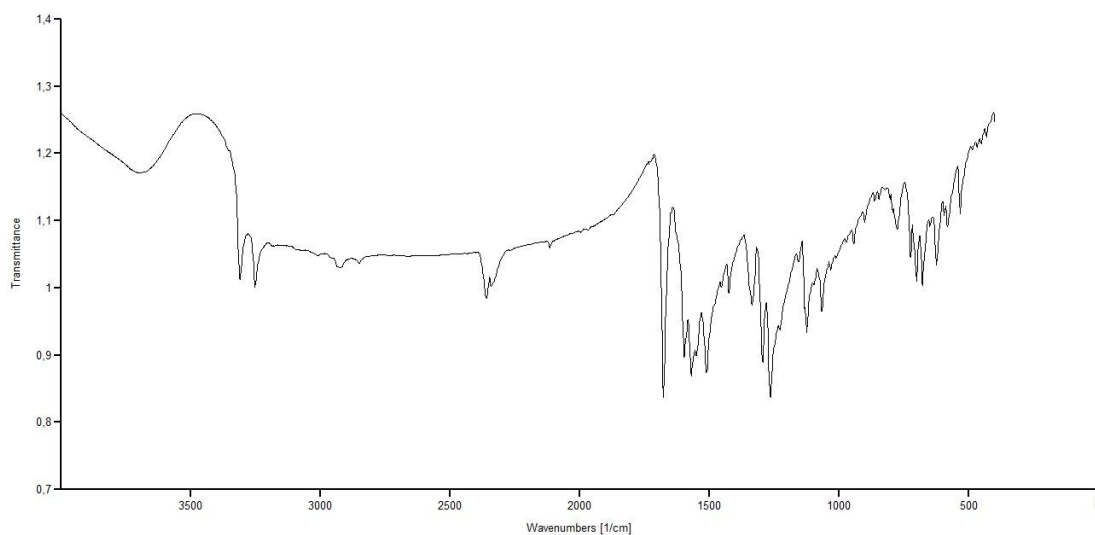


**Figura XIV.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (200 MHz), da substância **43**.

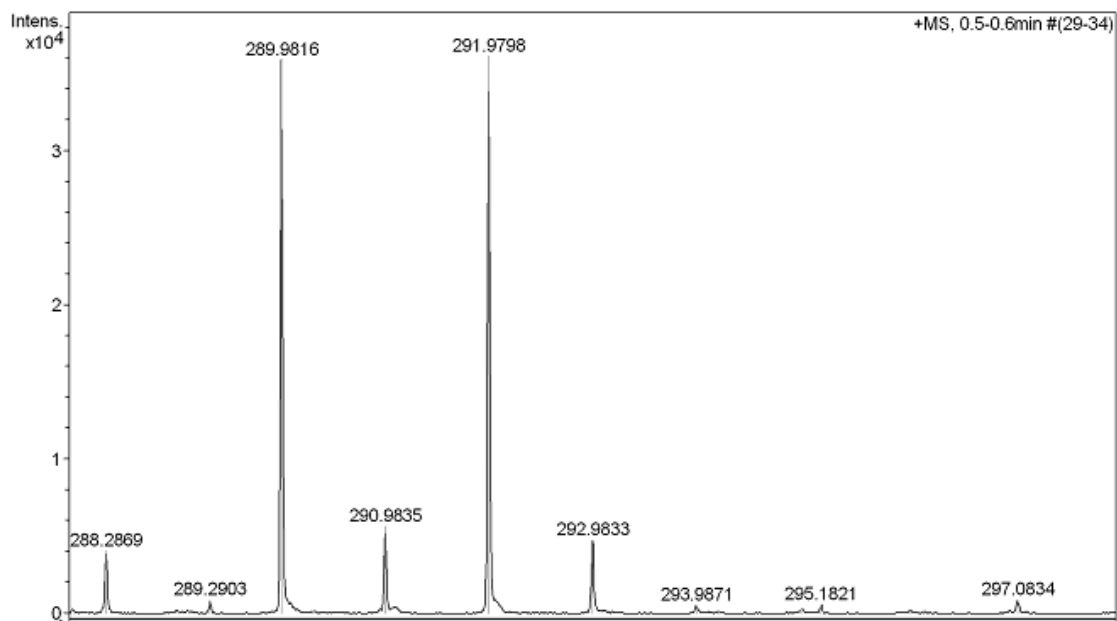




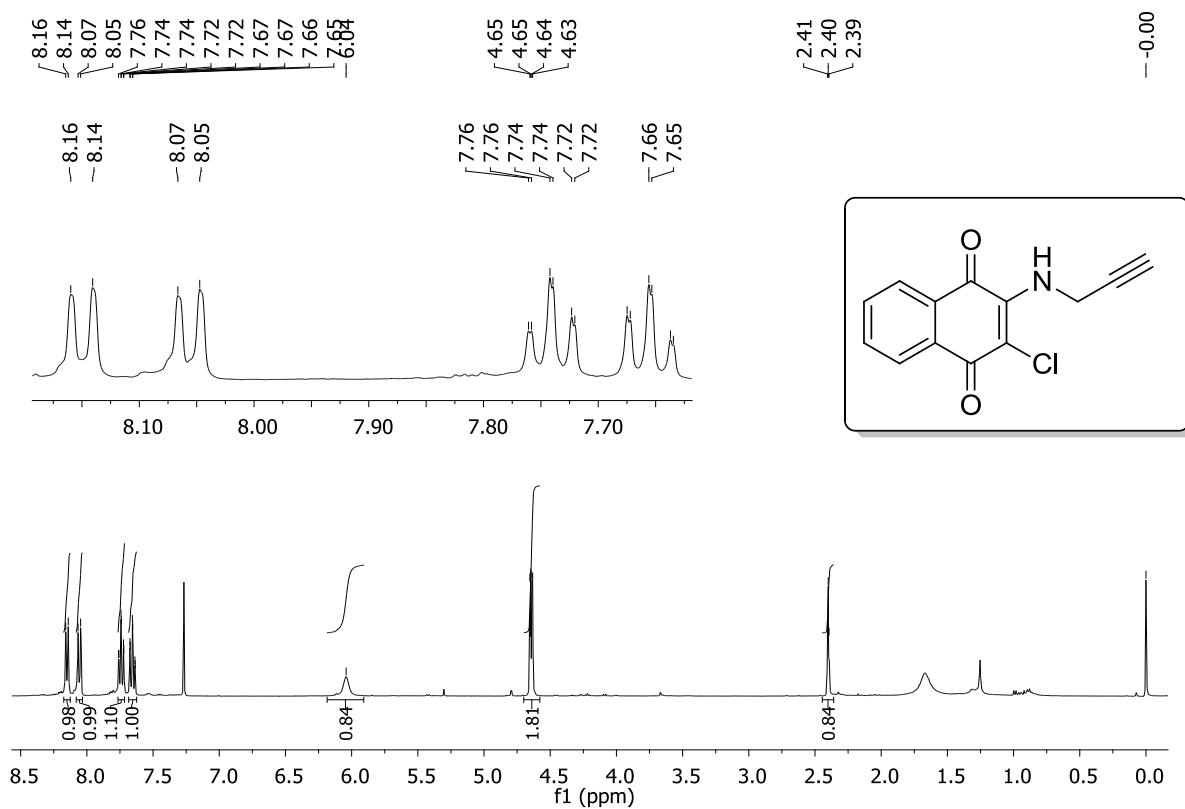
**Figura XV.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **43**.



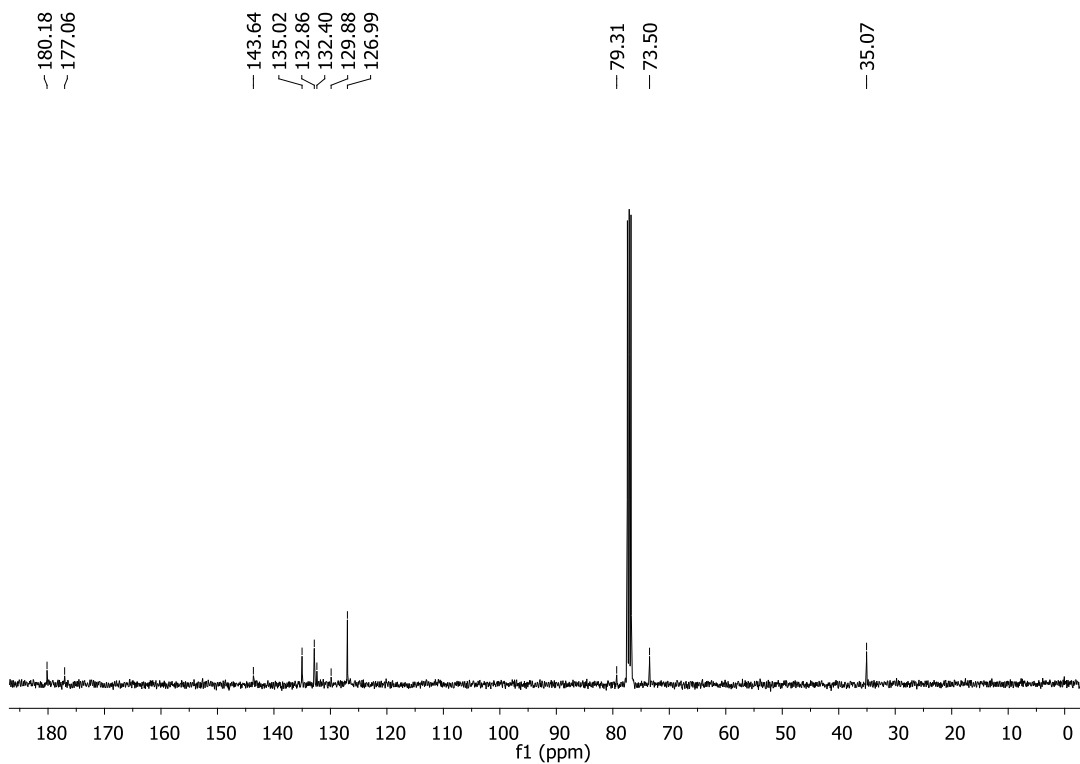
**Figura XVI.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **43**.



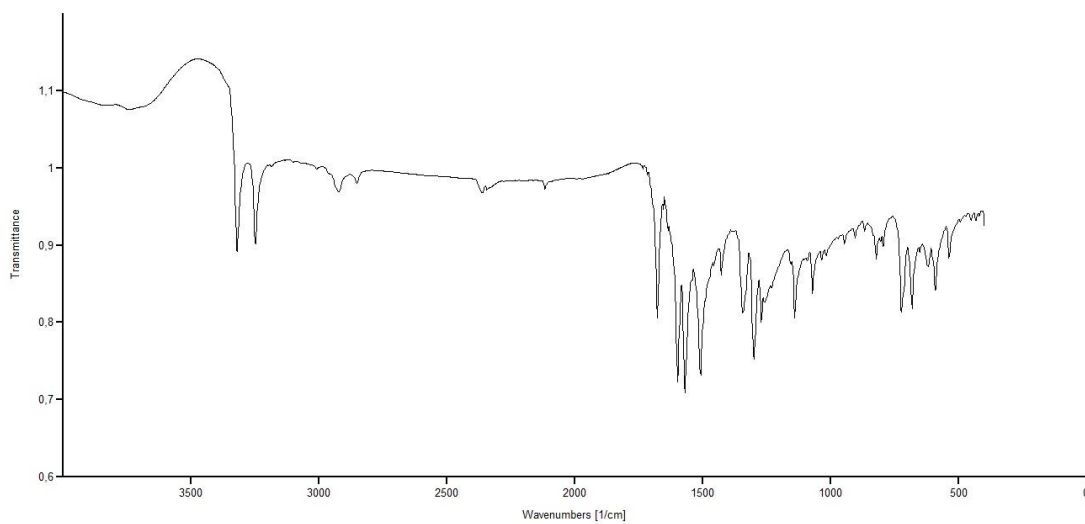
**Figura XVII.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **43**.



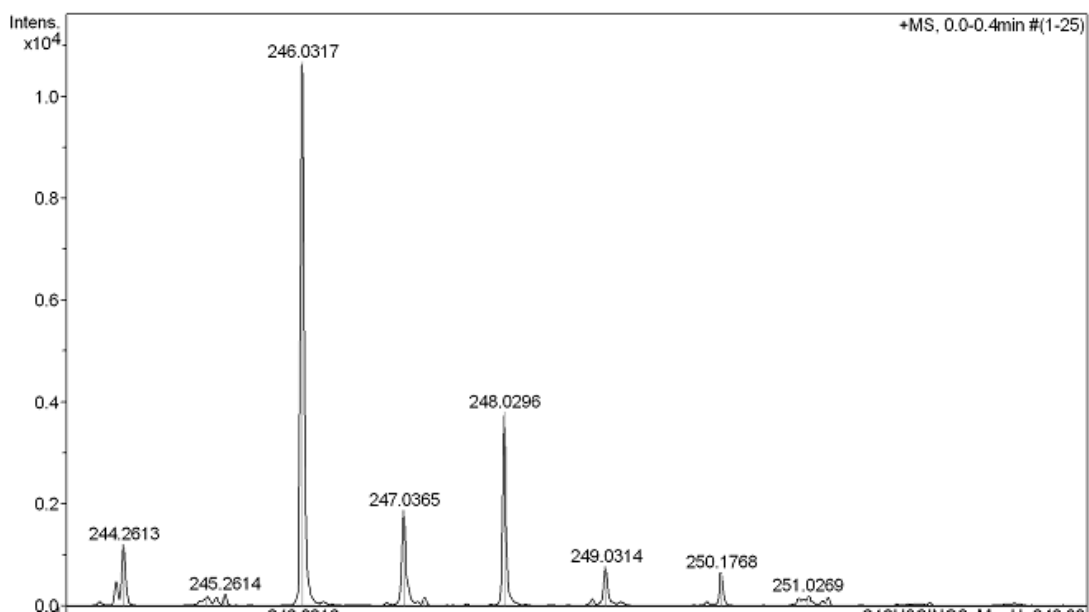
**Figura XVIII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **45**.



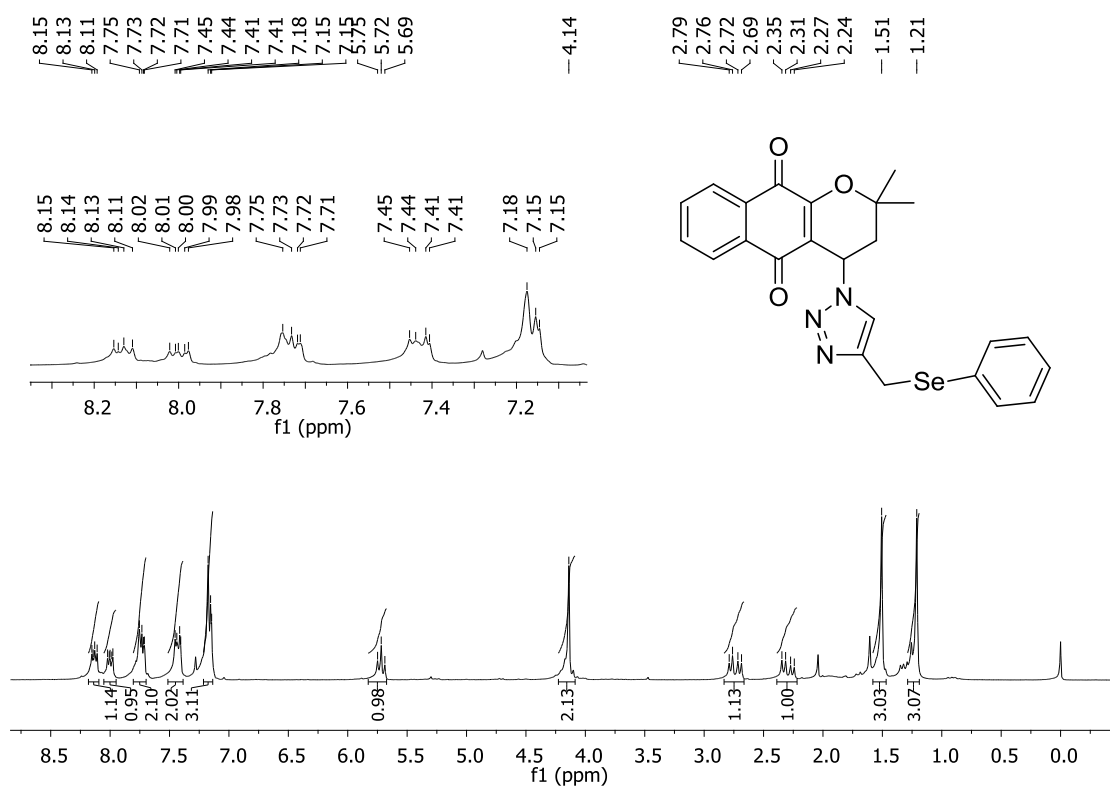
**Figura XIX.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **45**.



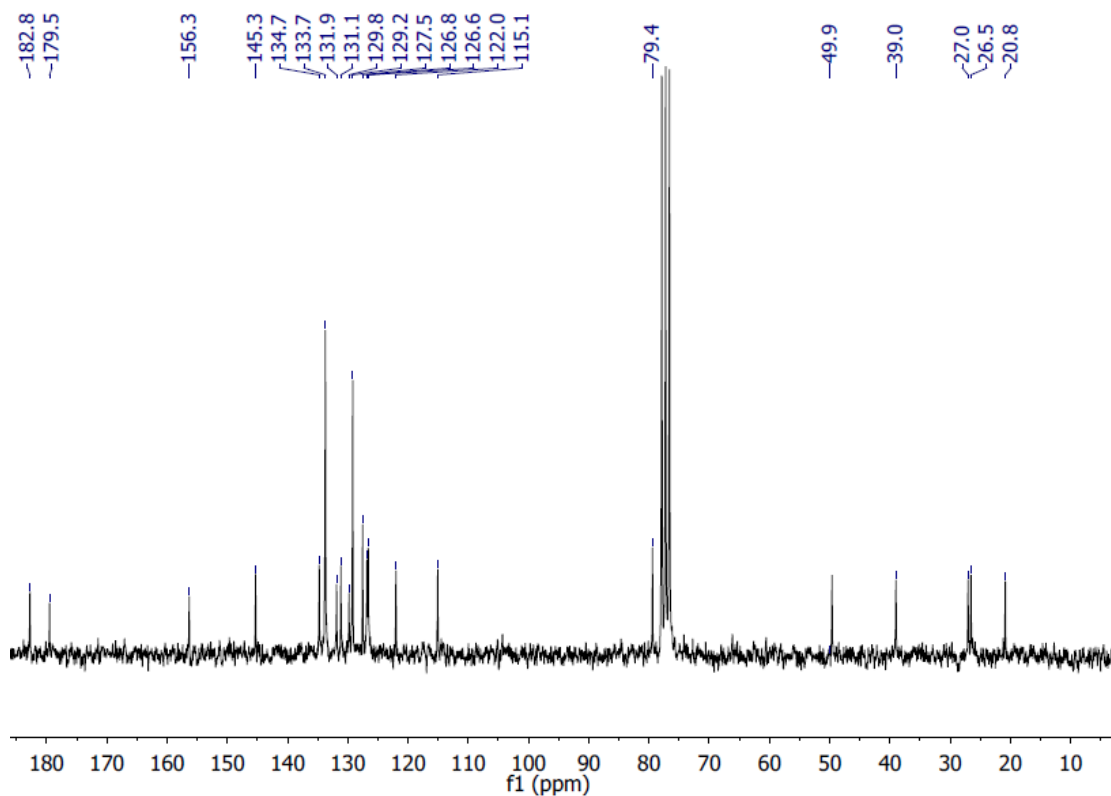
**Figura XX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **45**.



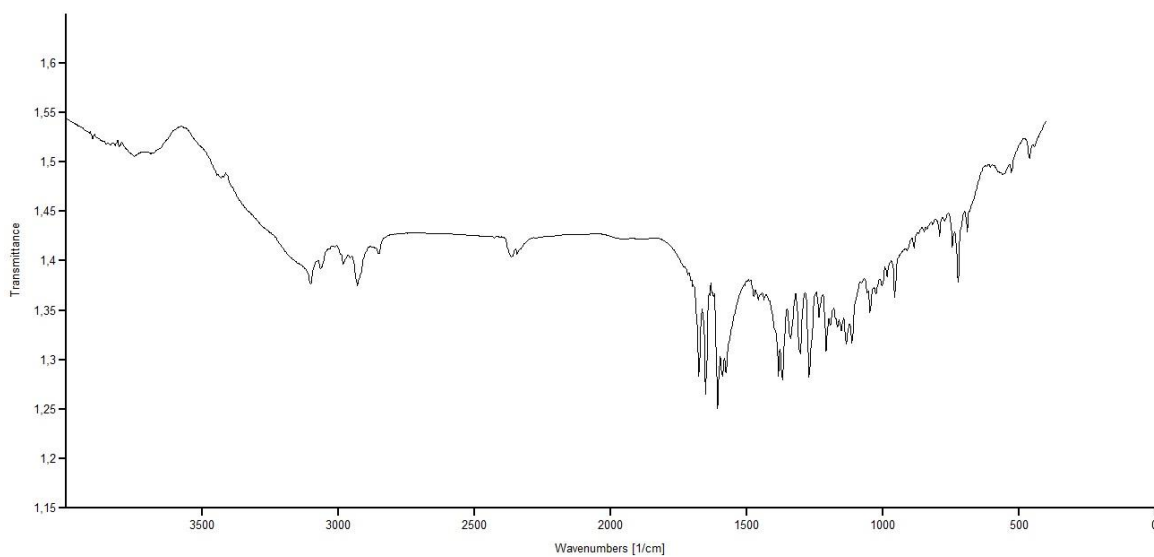
**Figura XXI.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **45**.



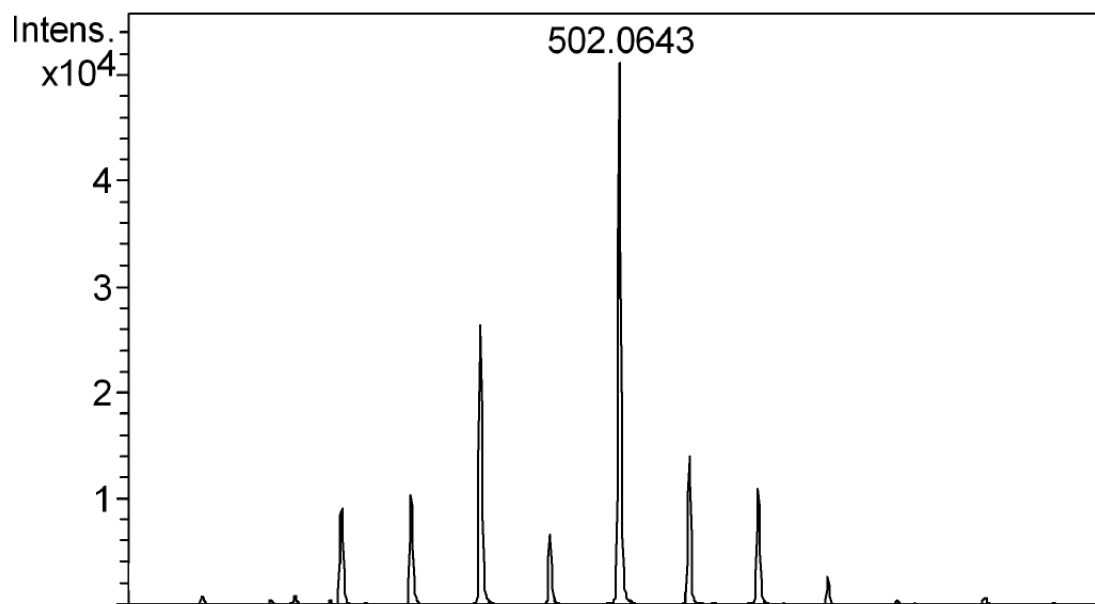
**Figura XXII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (200 MHz), da substância **67**.



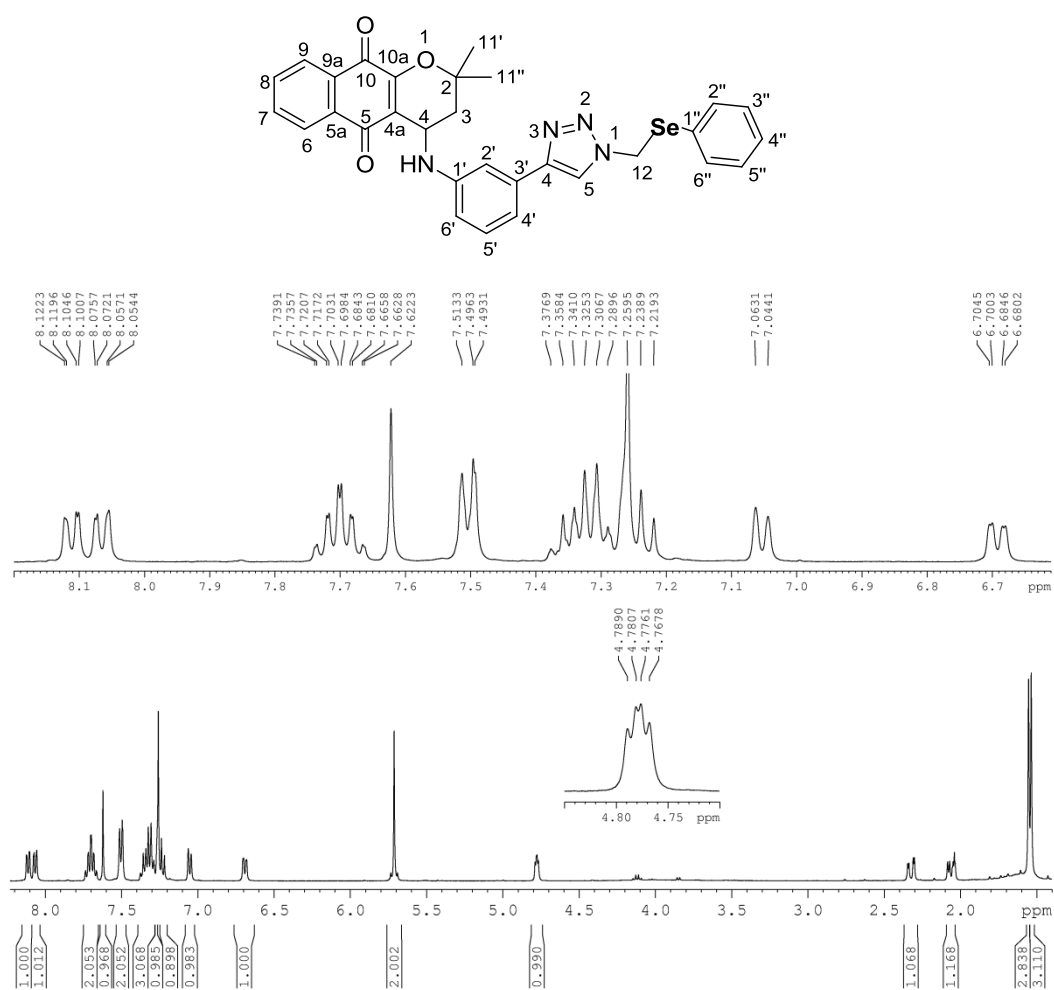
**Figura XXIII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **67**.



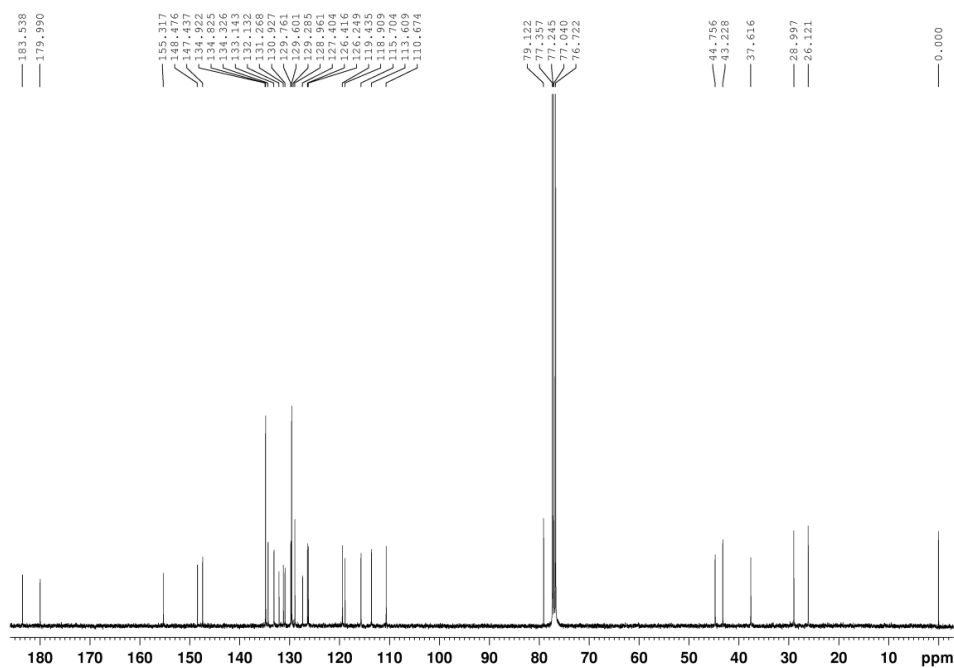
**Figura XXIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **67**.



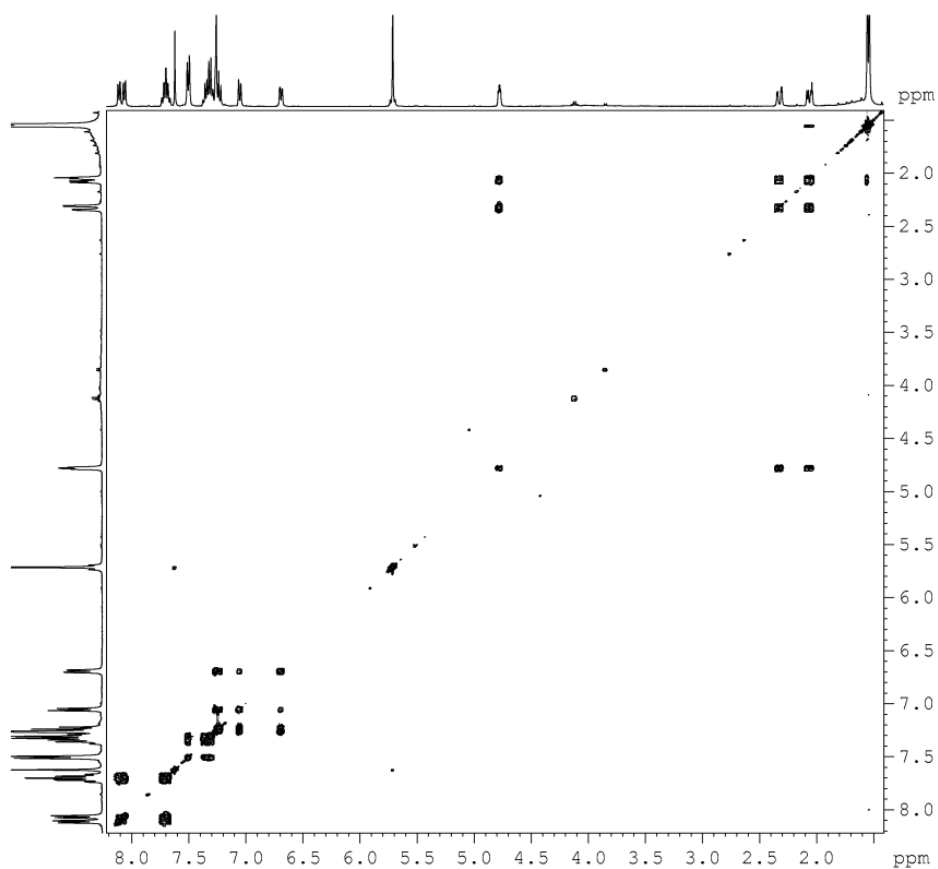
**Figura XXV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **67**.



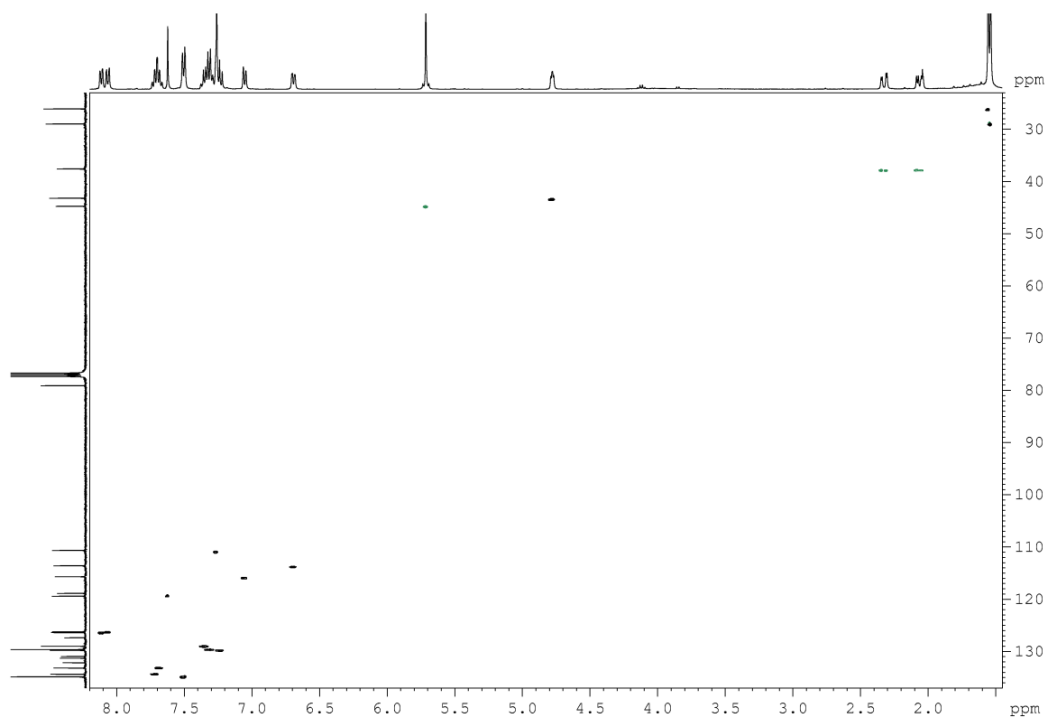
**Figura XXVI.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **68**.



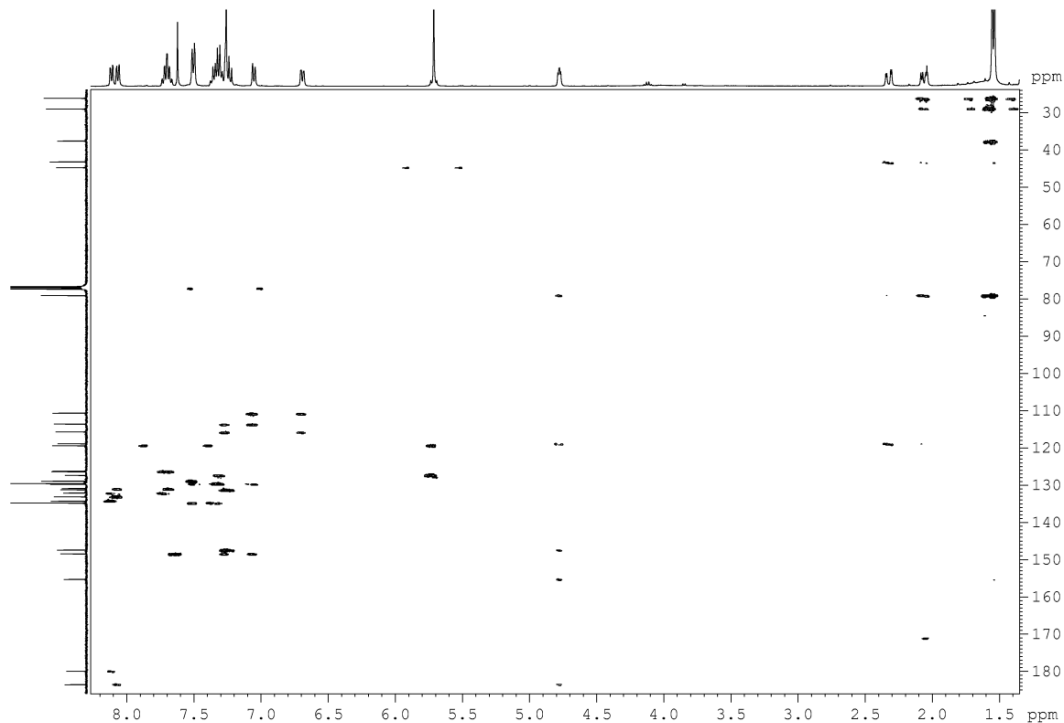
**Figura XXVII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **68**.



**Figura XXVIII.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **68**.

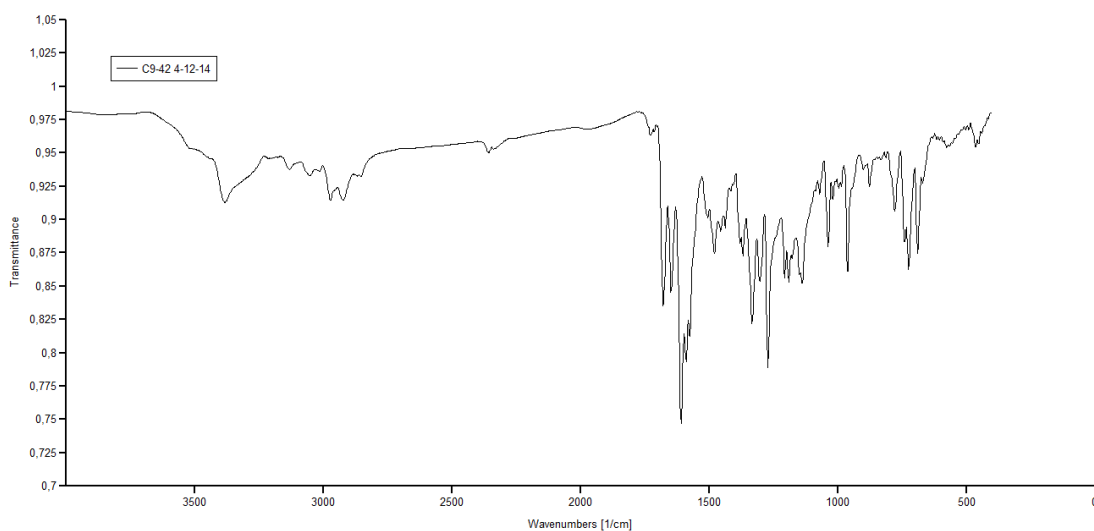


**Figura XXIX.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **68**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).

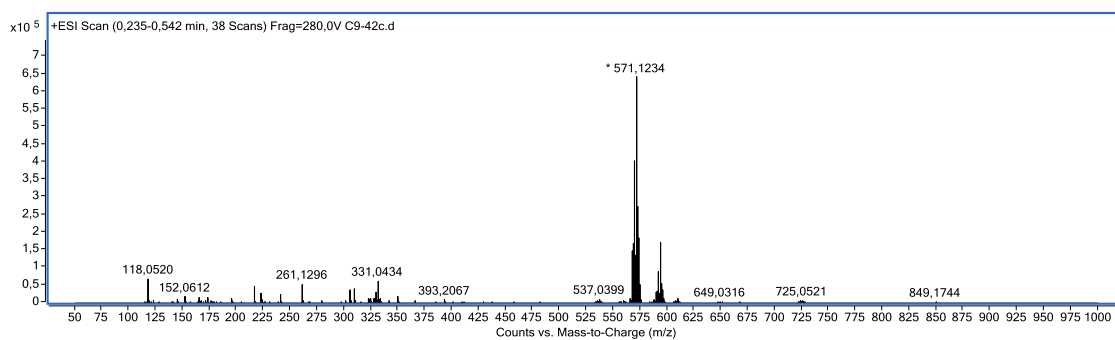


**Figura XXX.** Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **68**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).

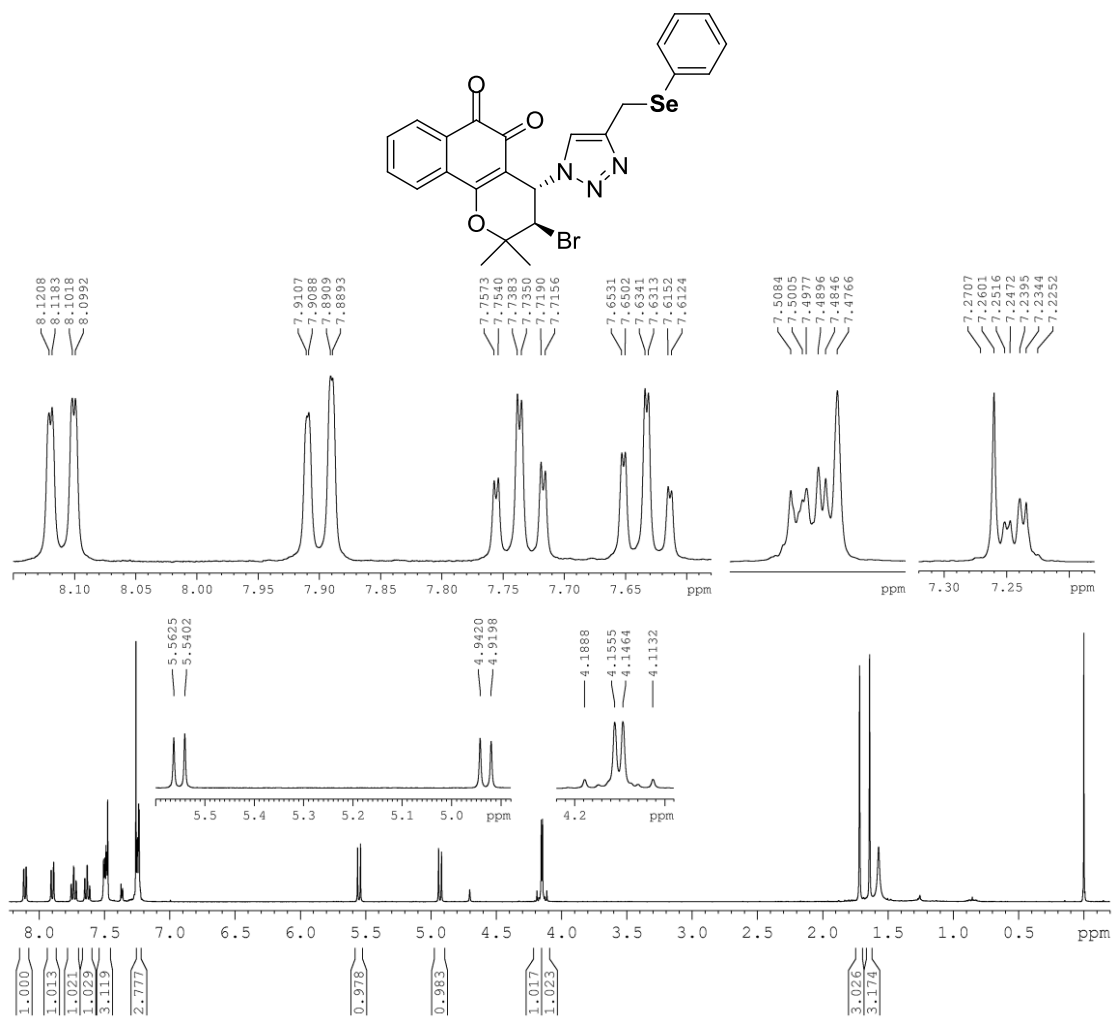




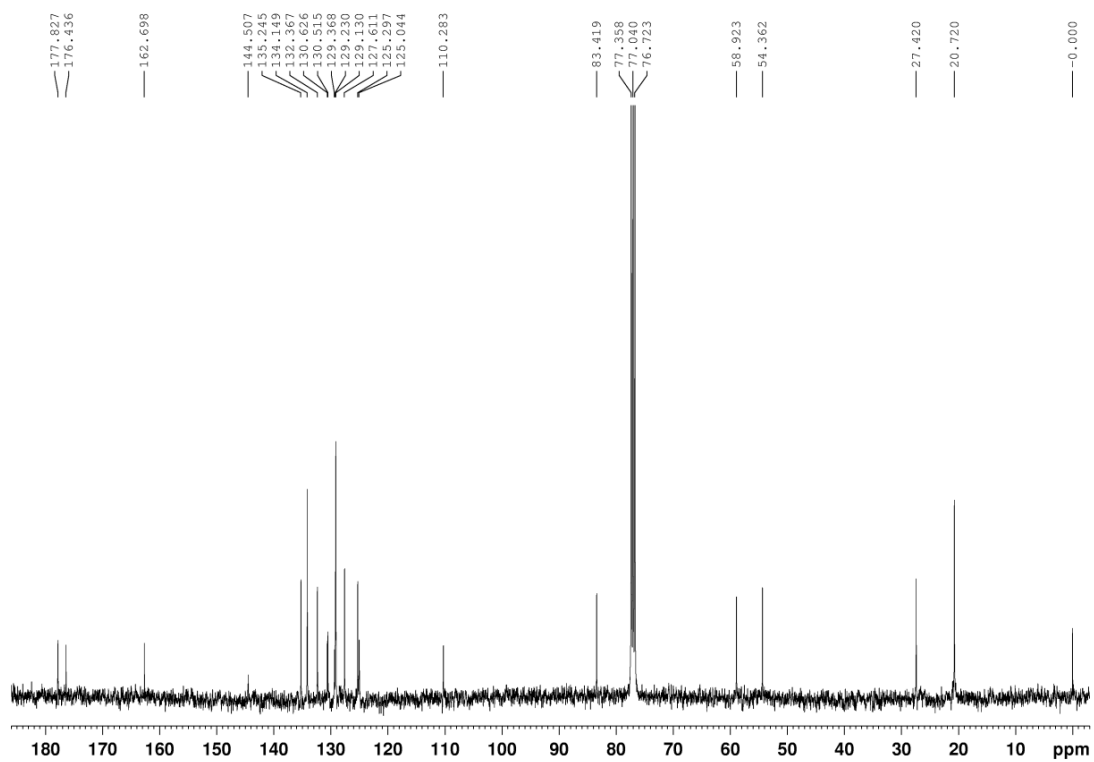
**Figura XXXI.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **68**.



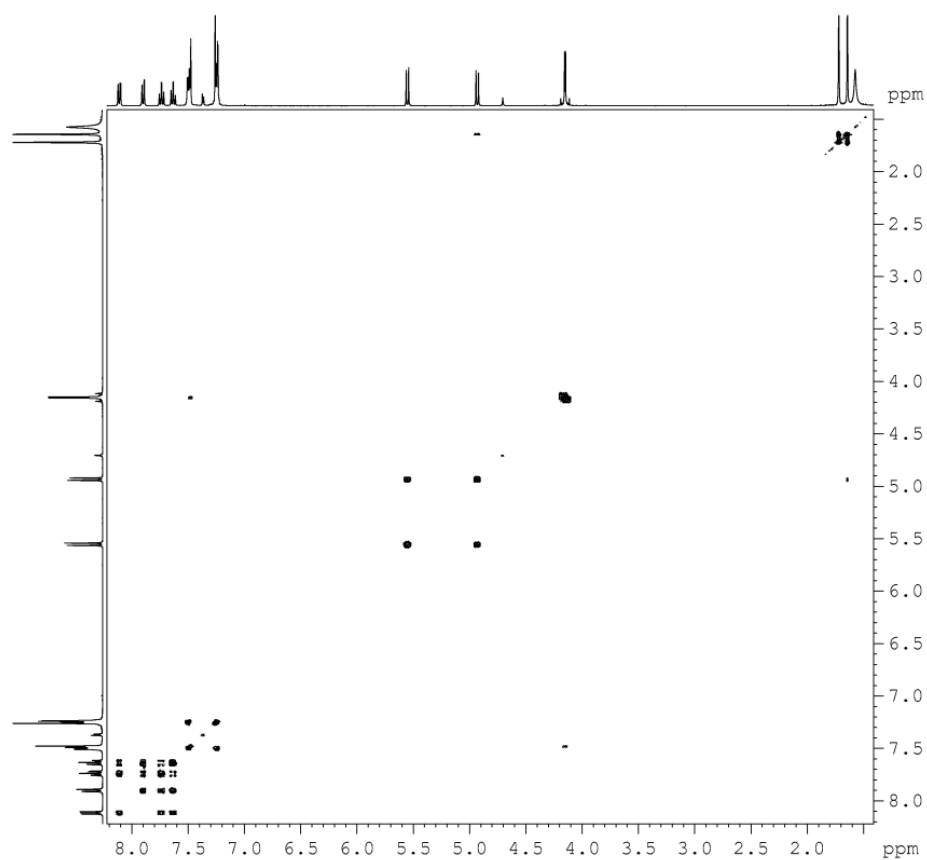
**Figura XXXII.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **68**.



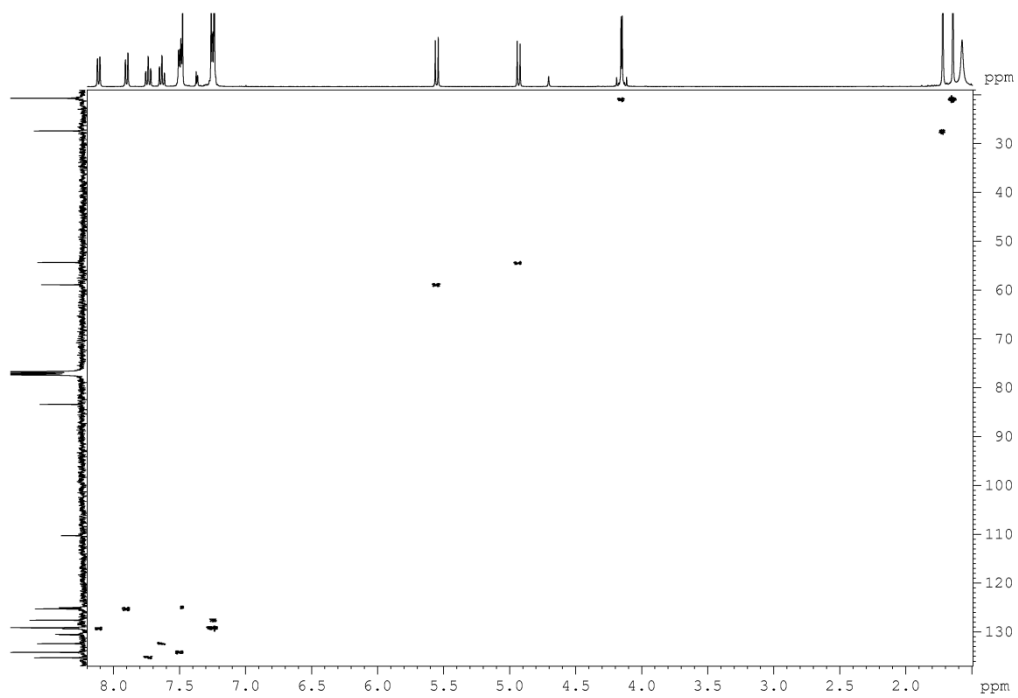
**Figura XXXIII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **69**.



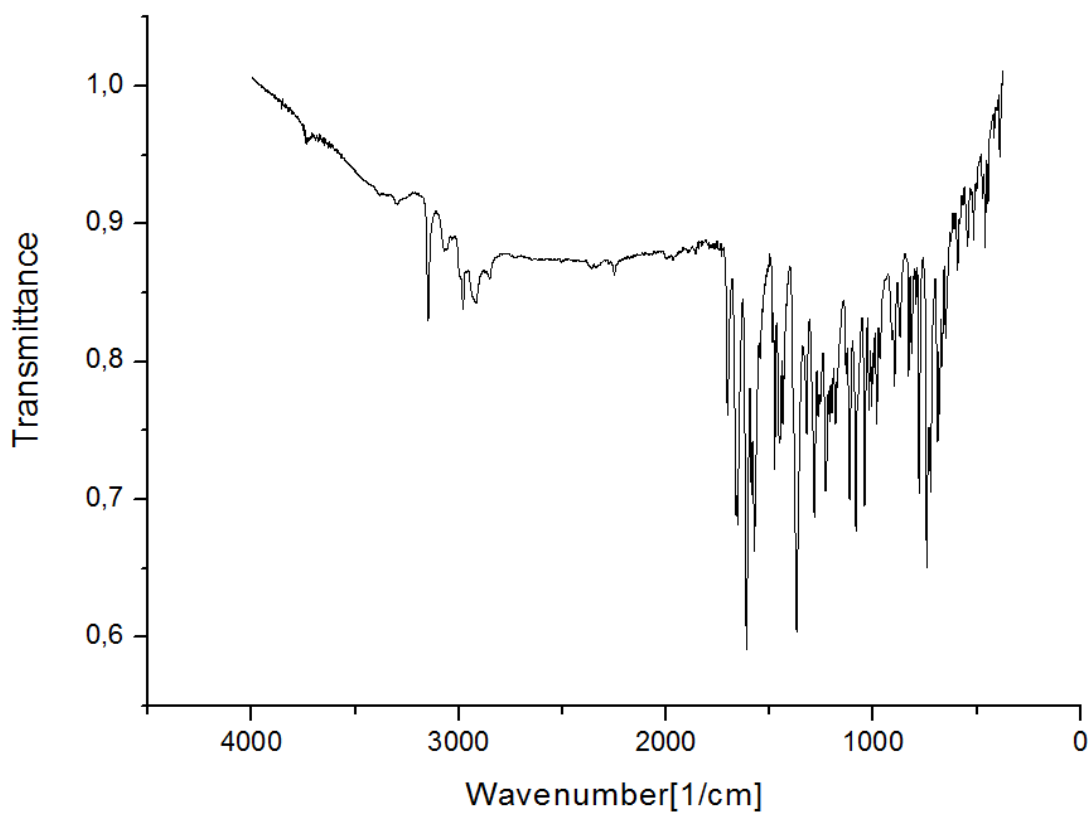
**Figura XXXIV.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **69**.



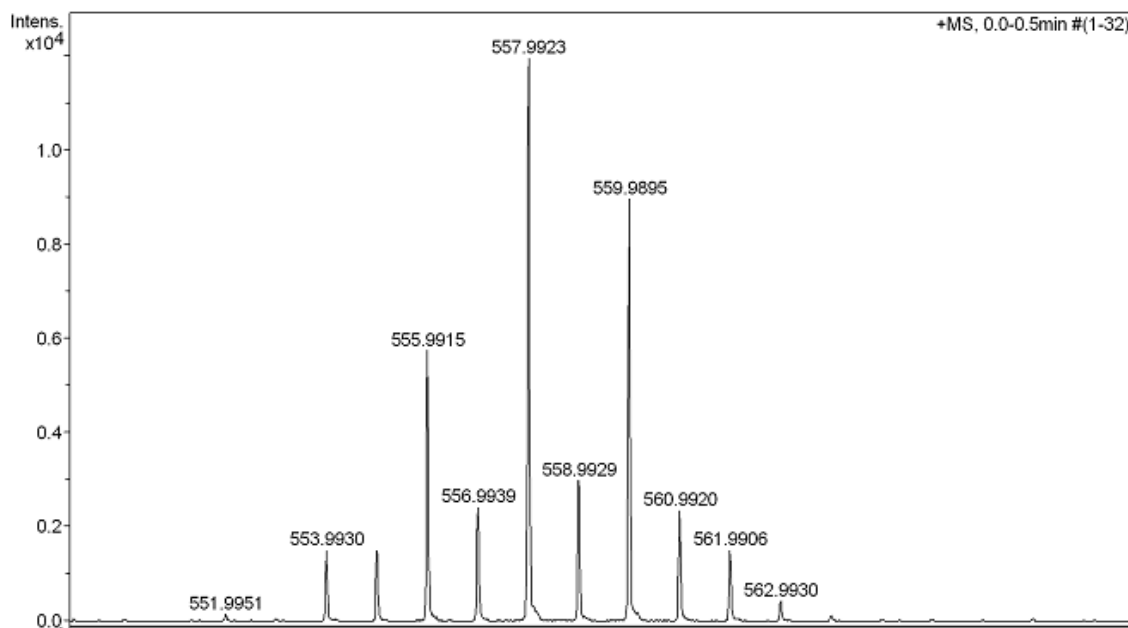
**Figura XXXV.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **69**.



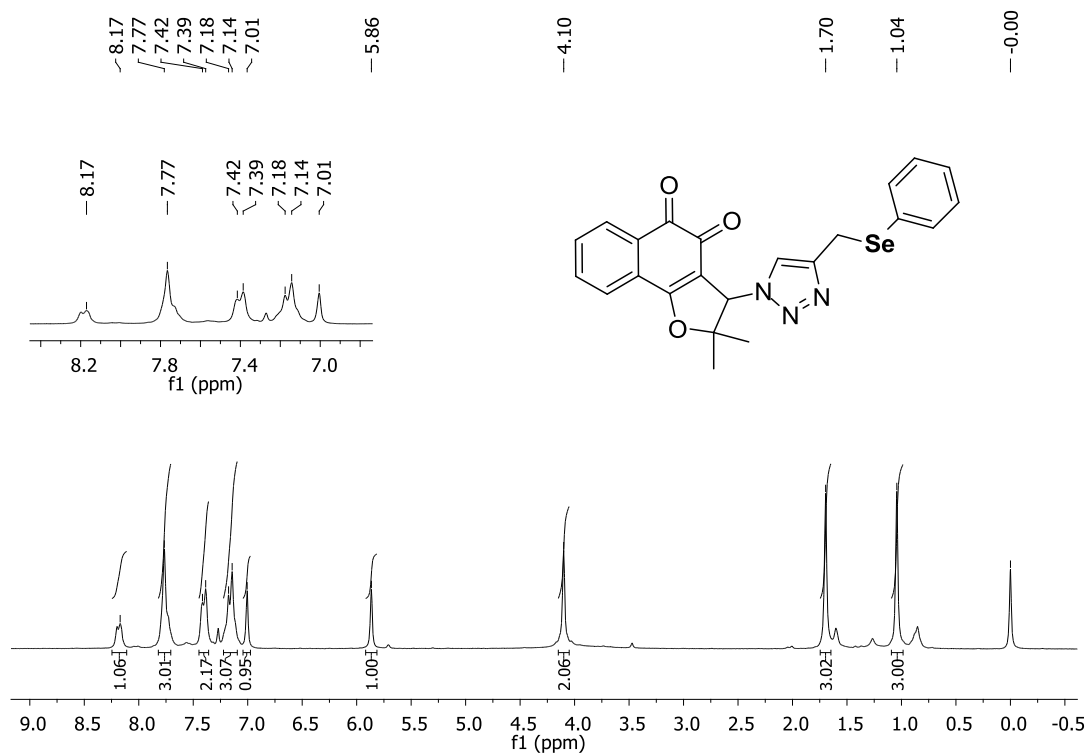
**Figura XXXVI.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **69**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



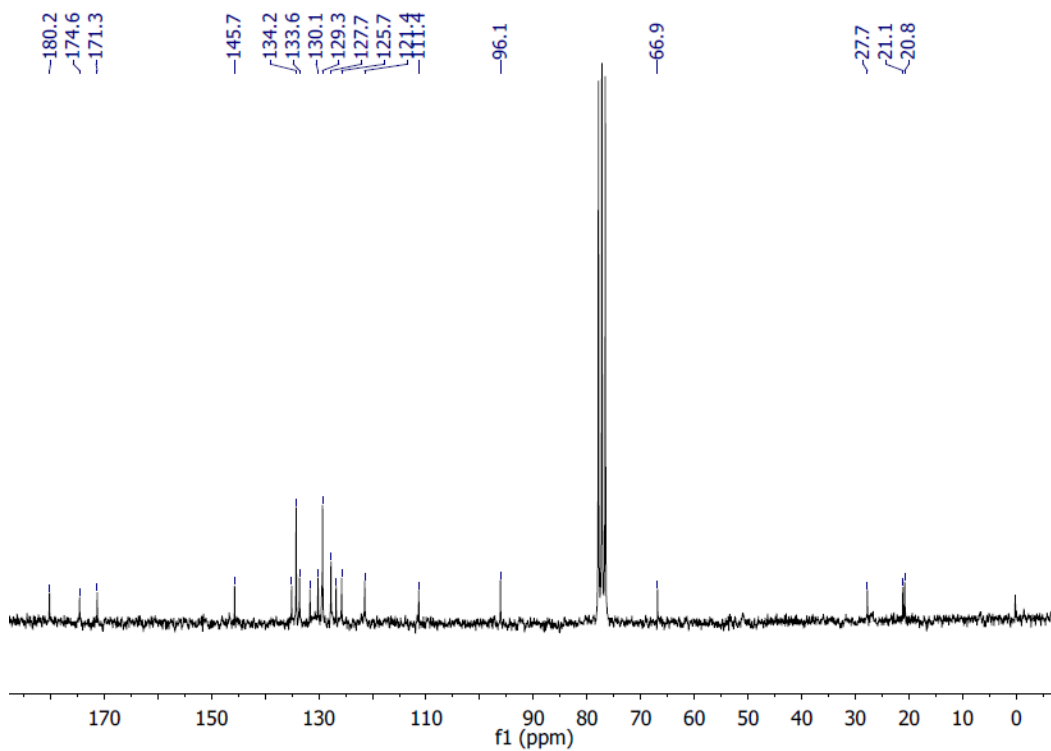
**Figura XXXVII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **69**.



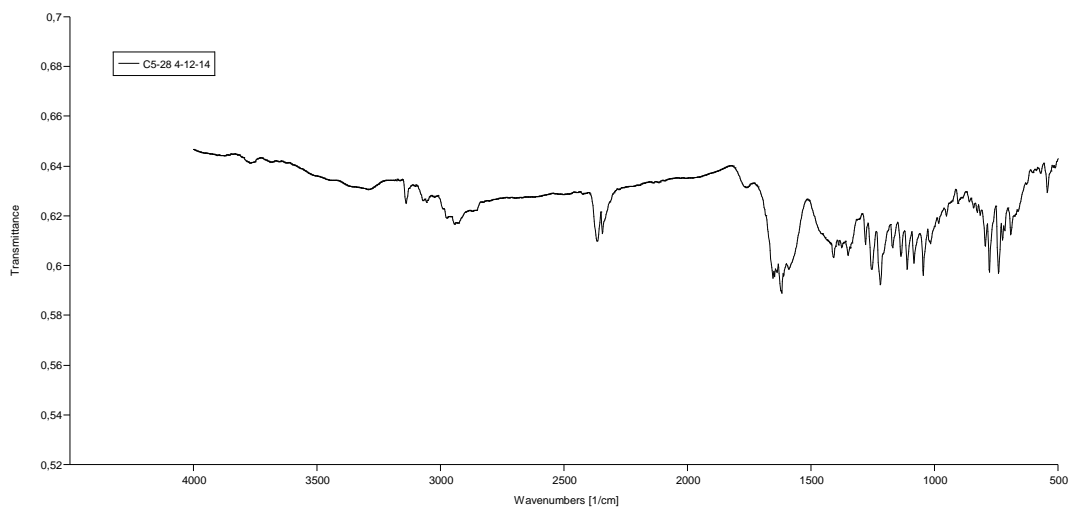
**Figura XXXVIII.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **69**.



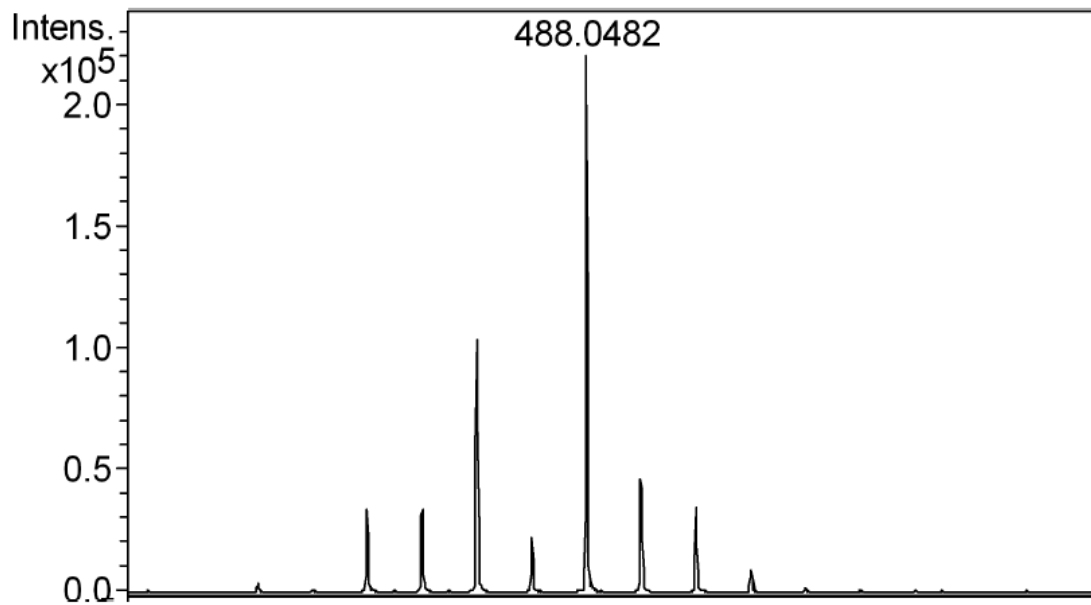
**Figura XL.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (200 MHz), da substância **70**.



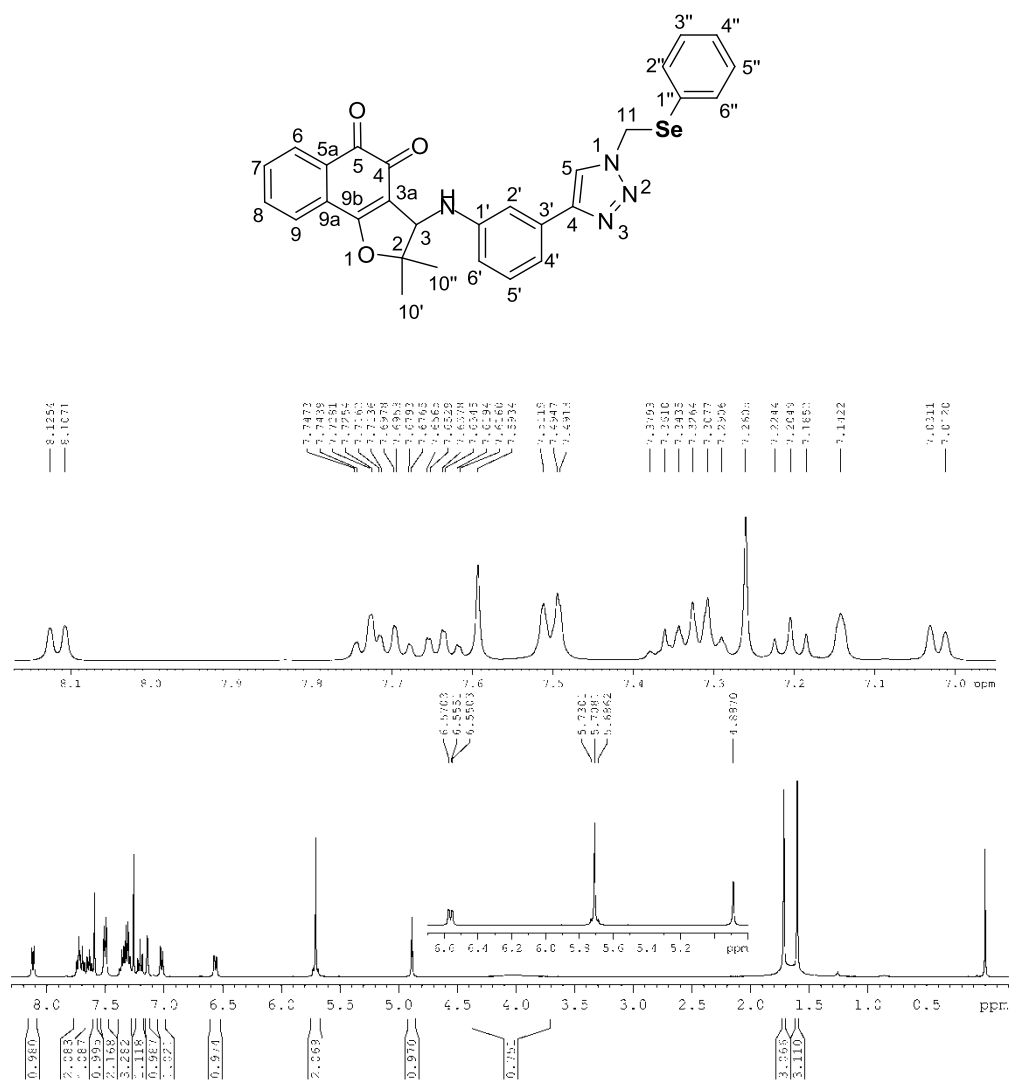
**Figura XLI.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, (50 MHz), da substância **70**.



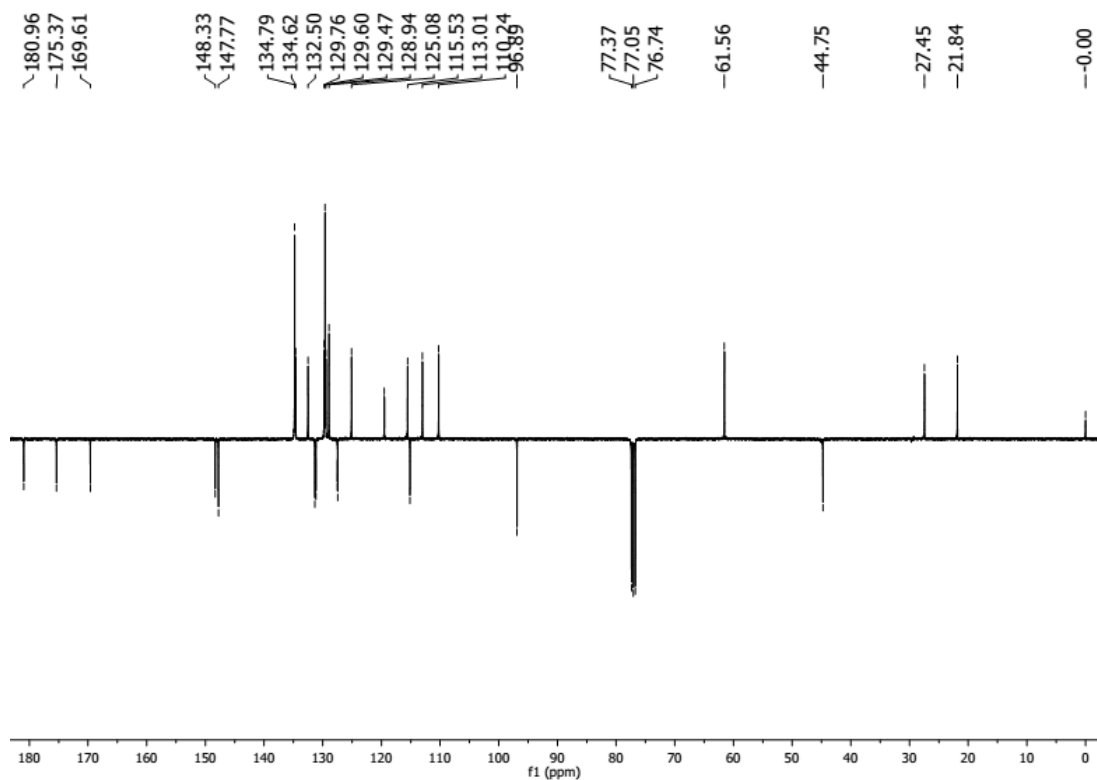
**Figura XLII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **70**.



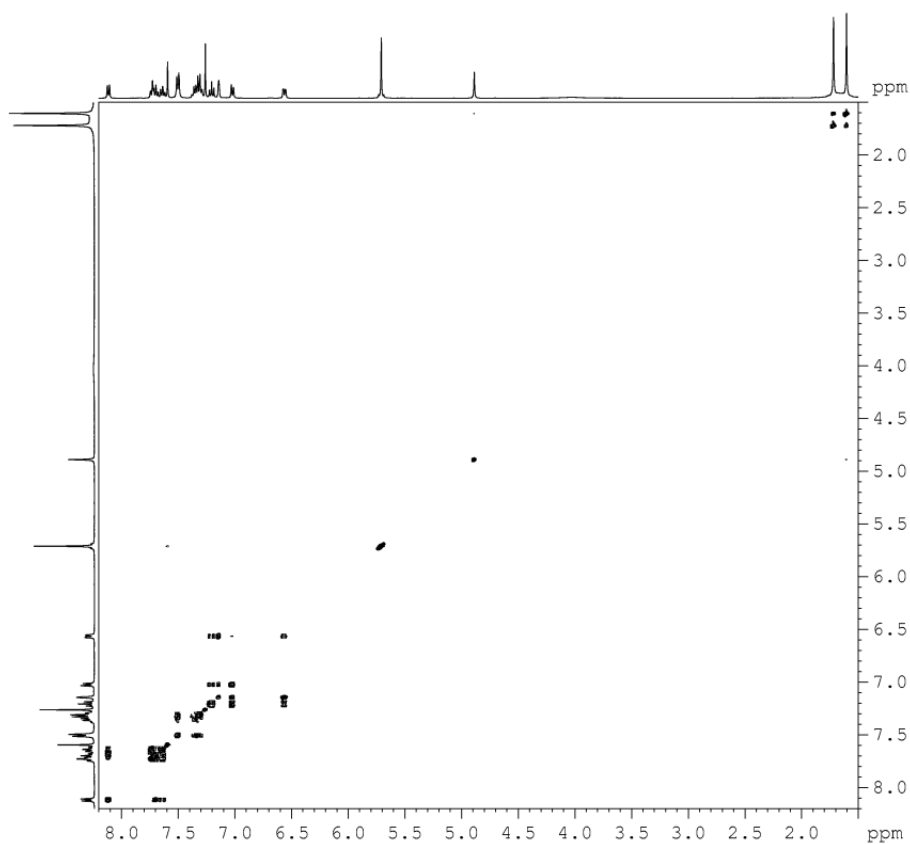
**Figura XLIII.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **70**.



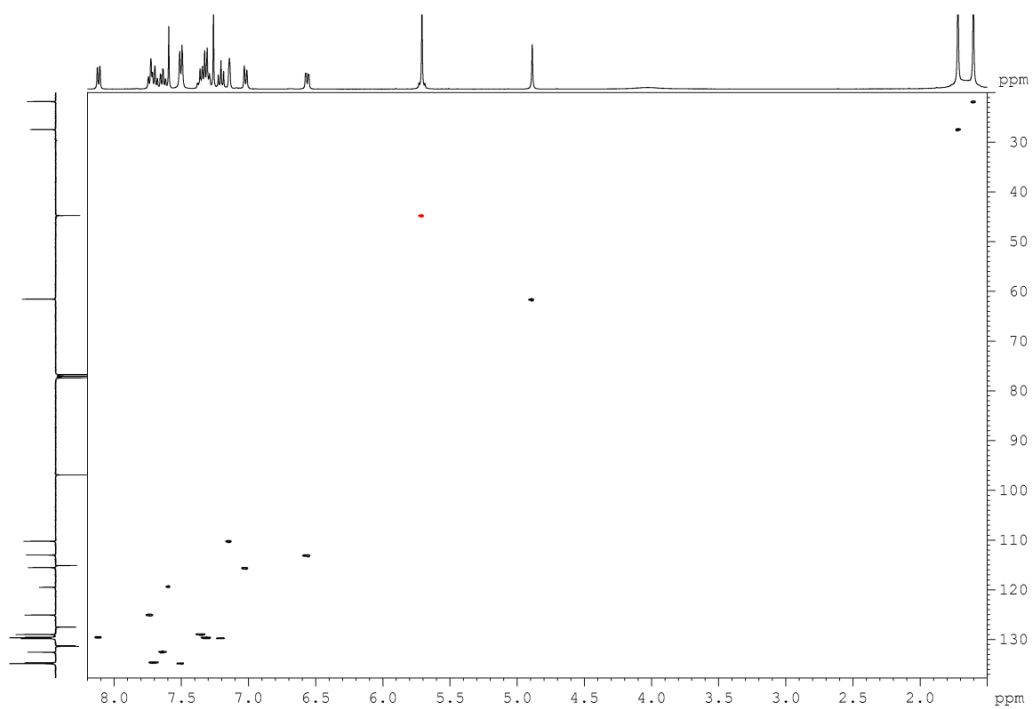




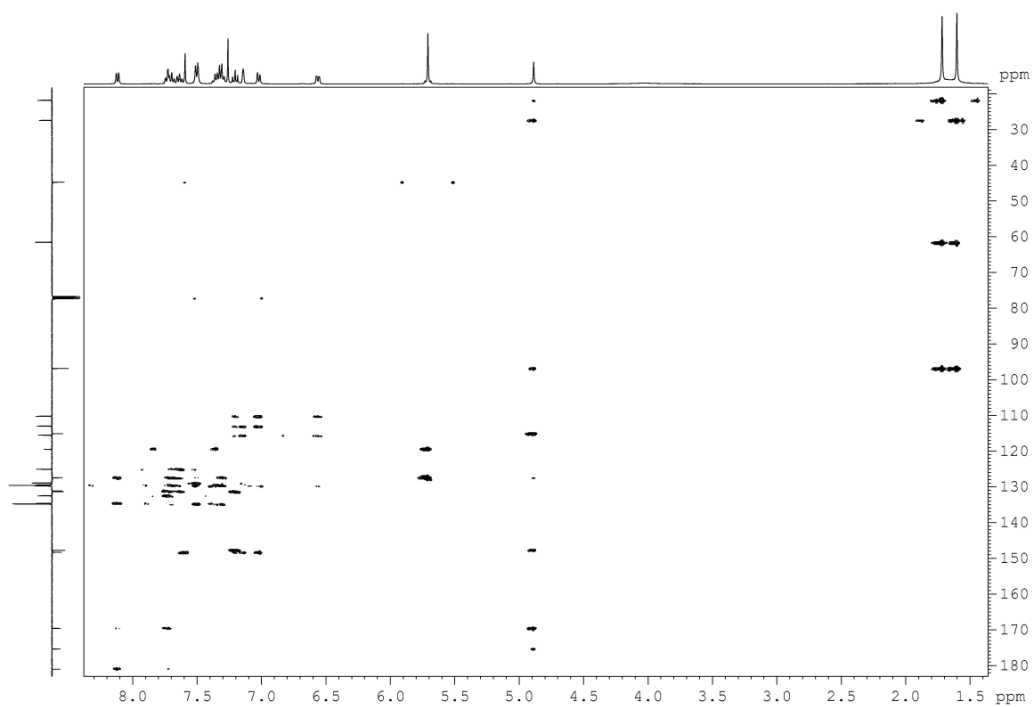
**Figura XLV.** Espectro de RMN de APT,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **71**.



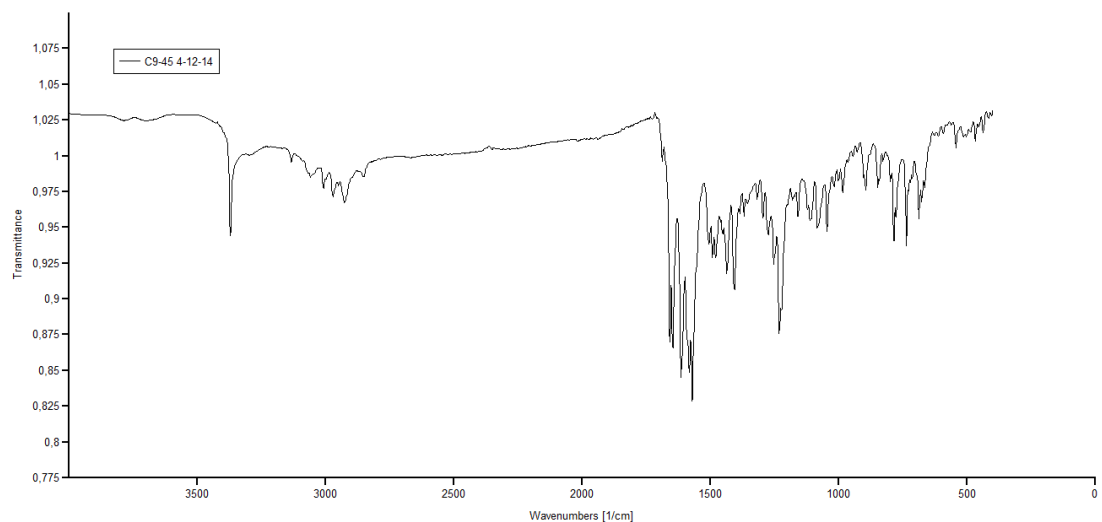
**Figura XLVI.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **71**.



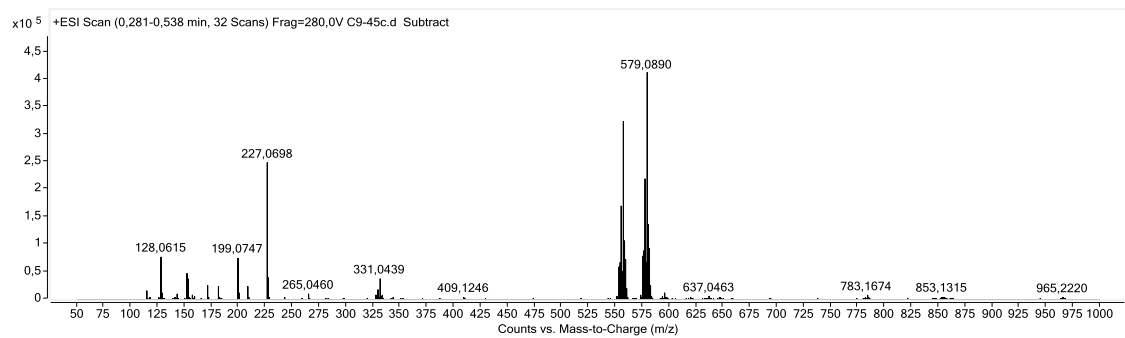
**Figura XLVII.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **71**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



**Figura XLVIII.** Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **71**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



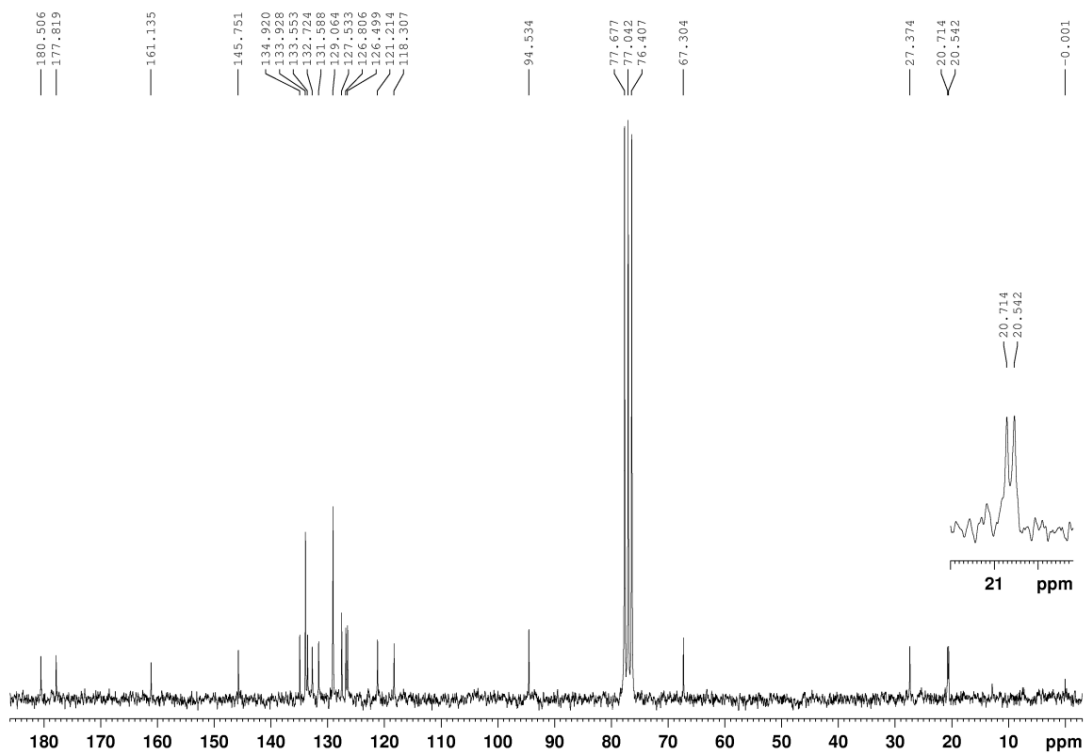
**Figura XLIX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **71**.



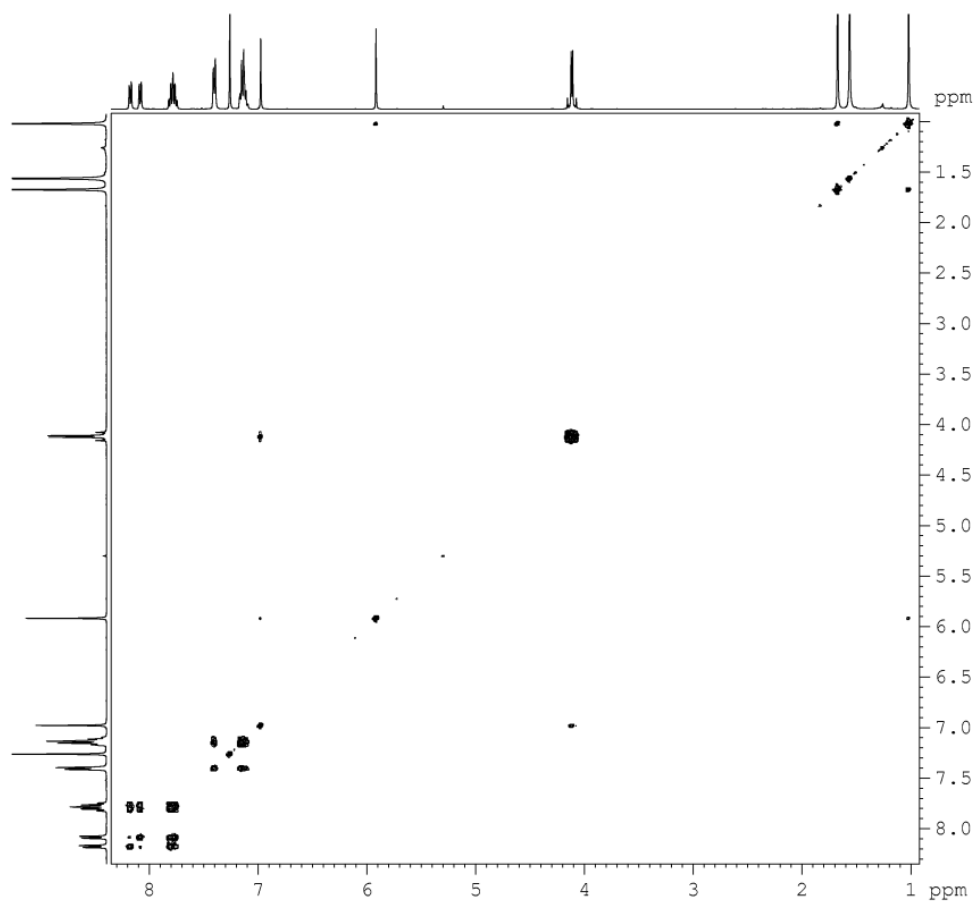
**Figura L.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **71**.



**Figura LI.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **72**.



**Figura LII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **72**.



**Figura LIII.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **72**.

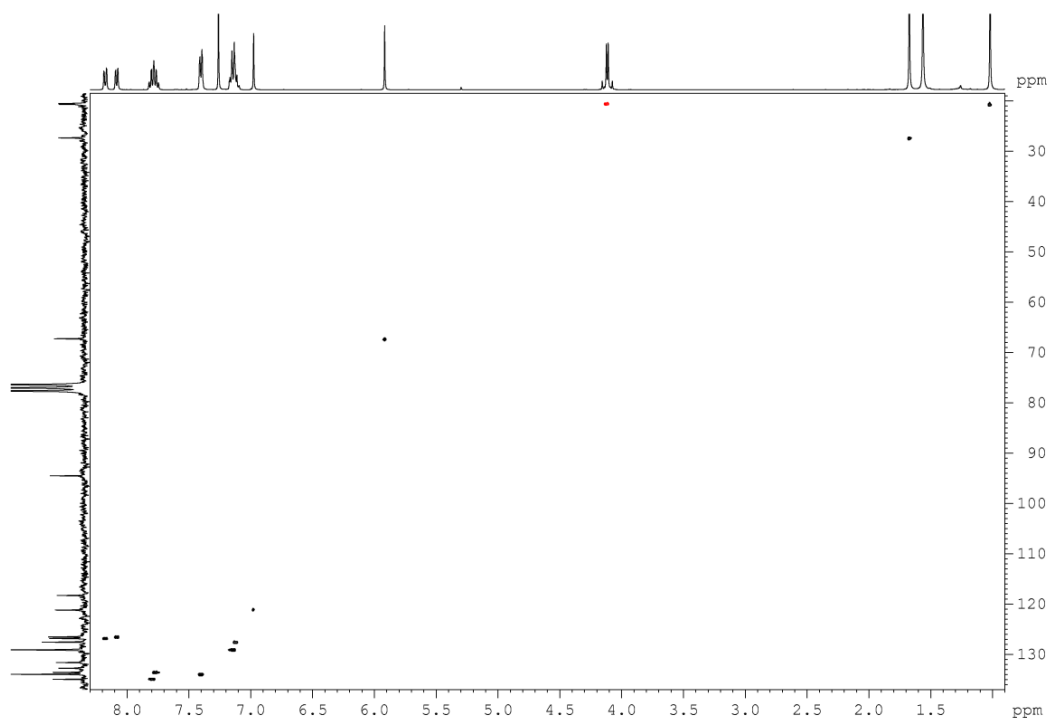


Figura LIV. Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **72**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).

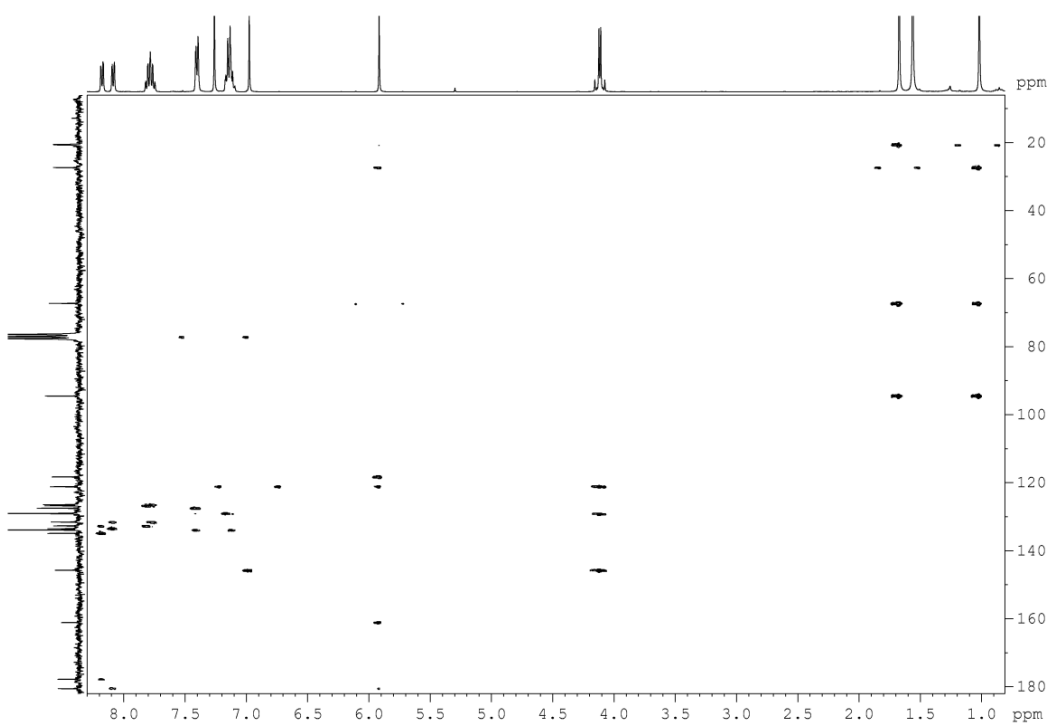
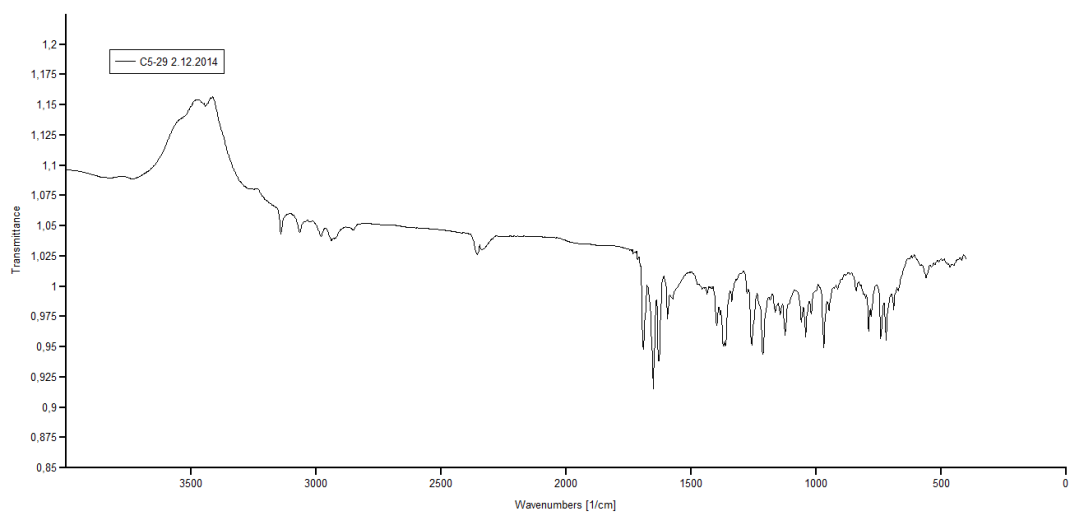
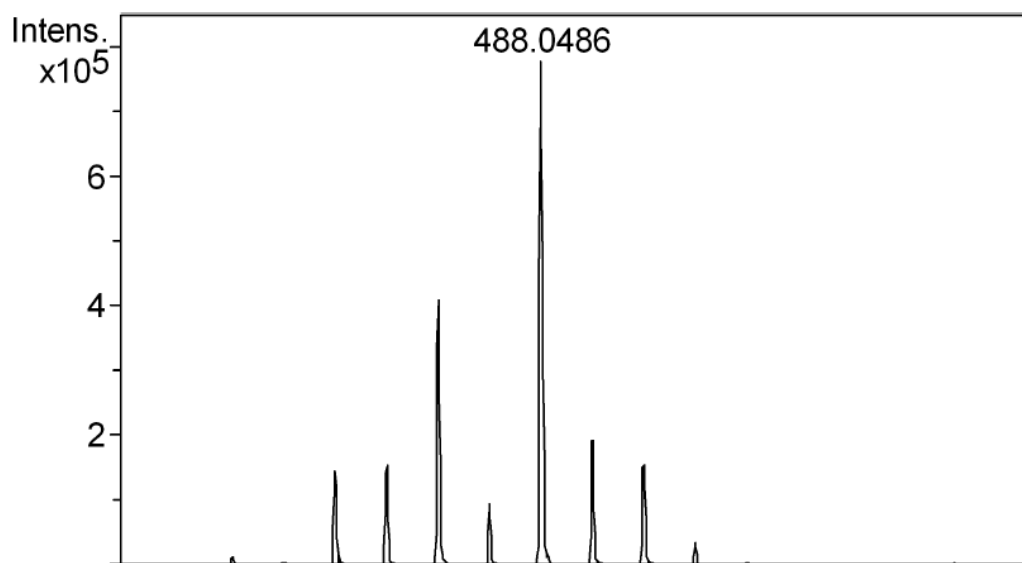


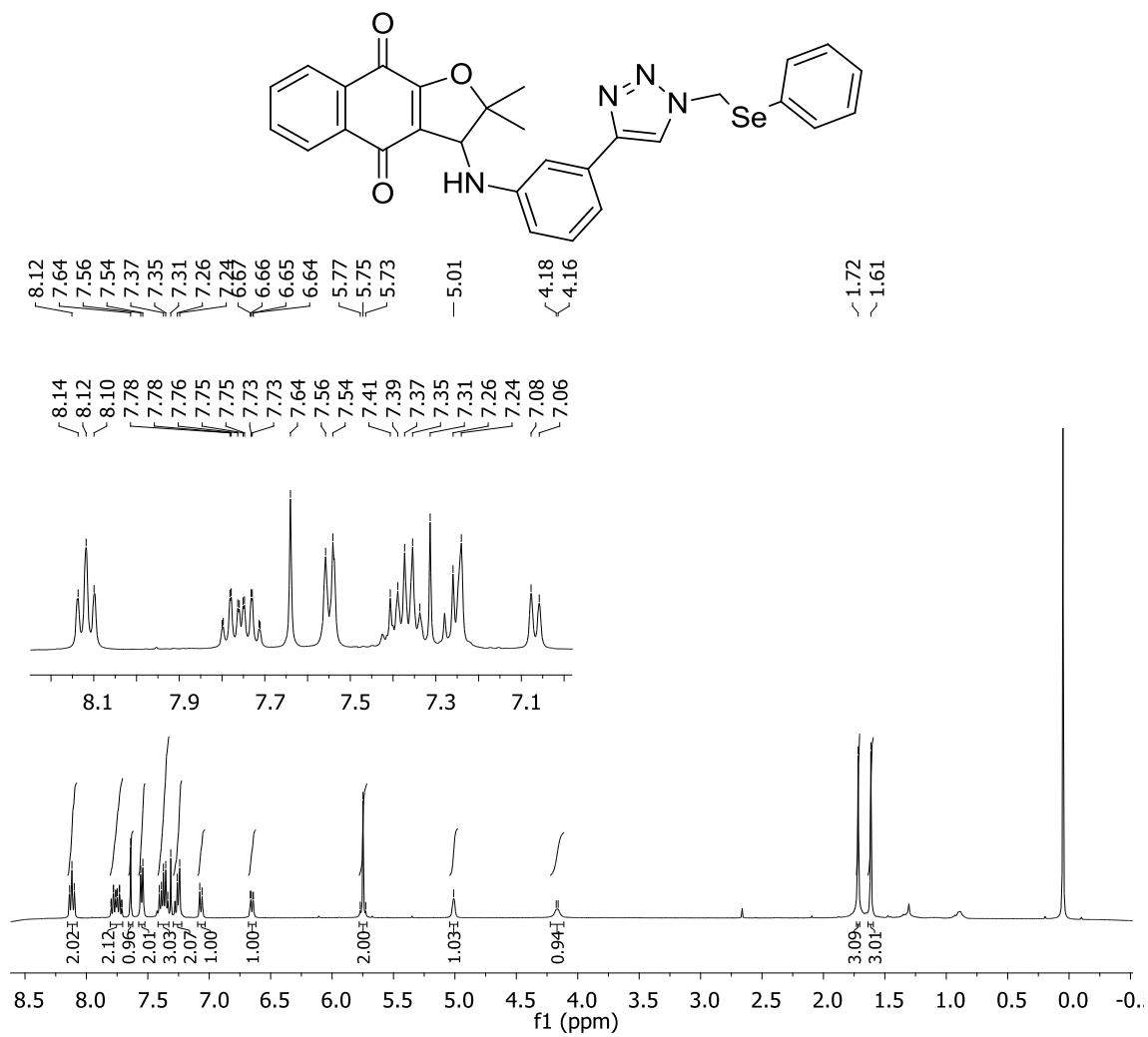
Figura LVI. Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **72**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



**Figura LVII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **72**.

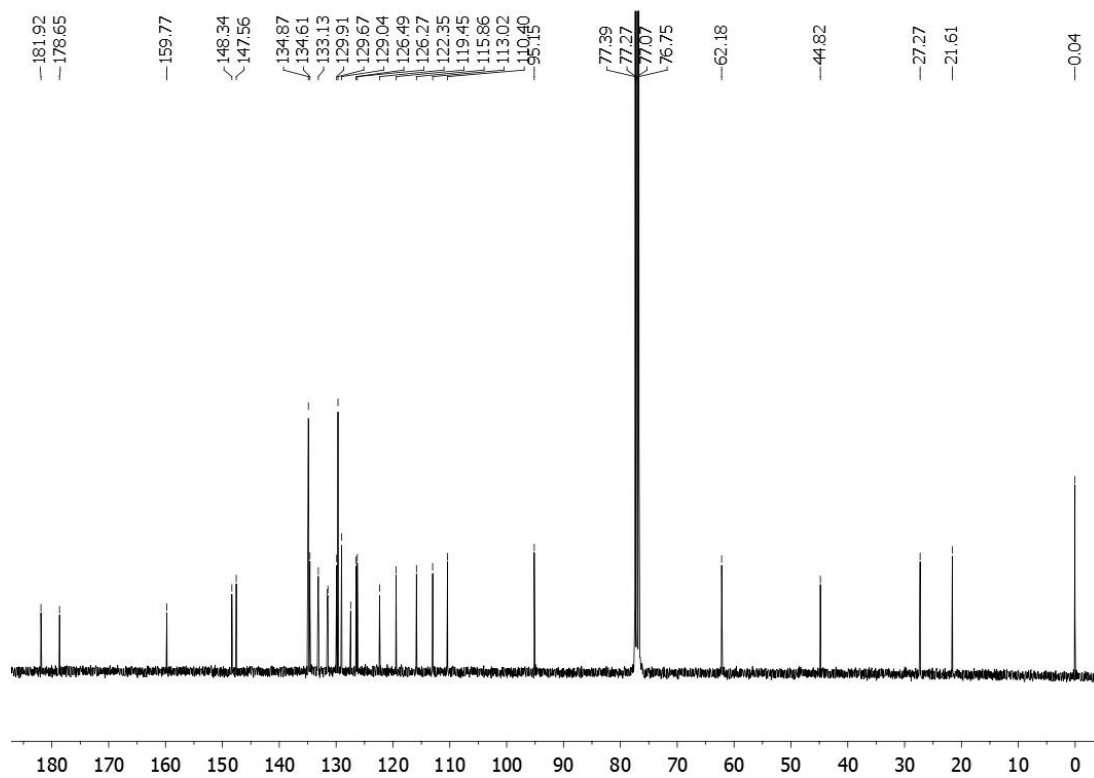


**Figura LVIII.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **72**.

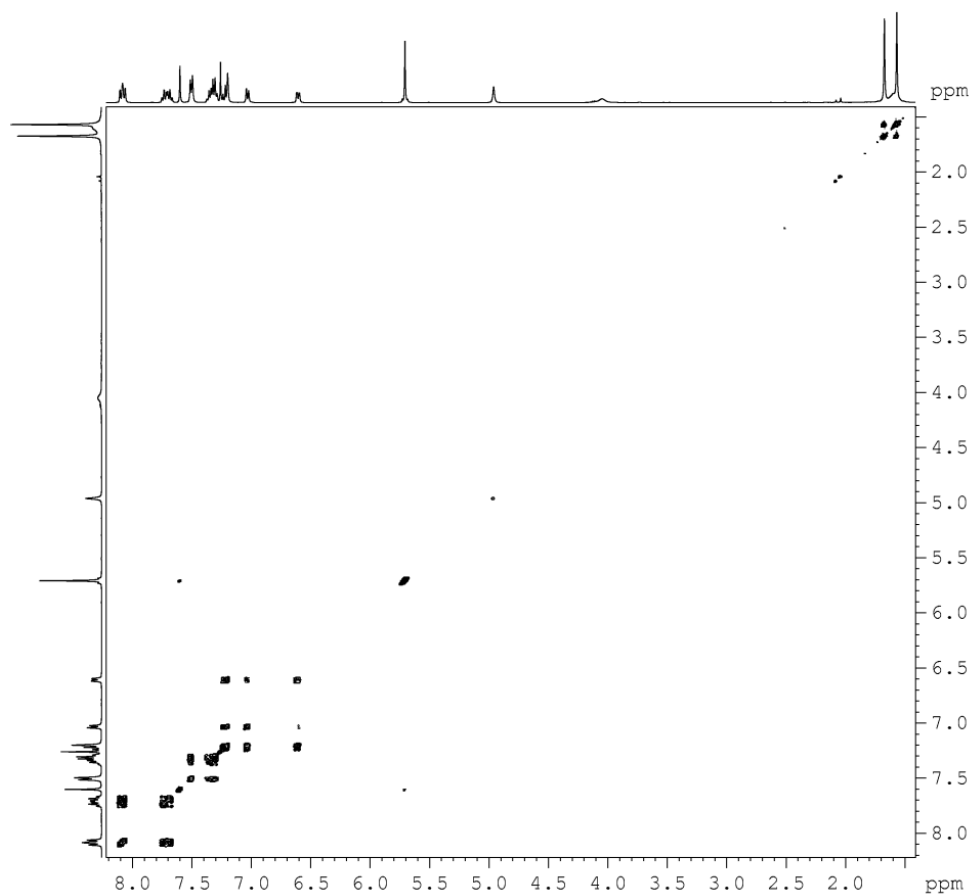


**Figura LIX.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (200 MHz), da substância **73**.

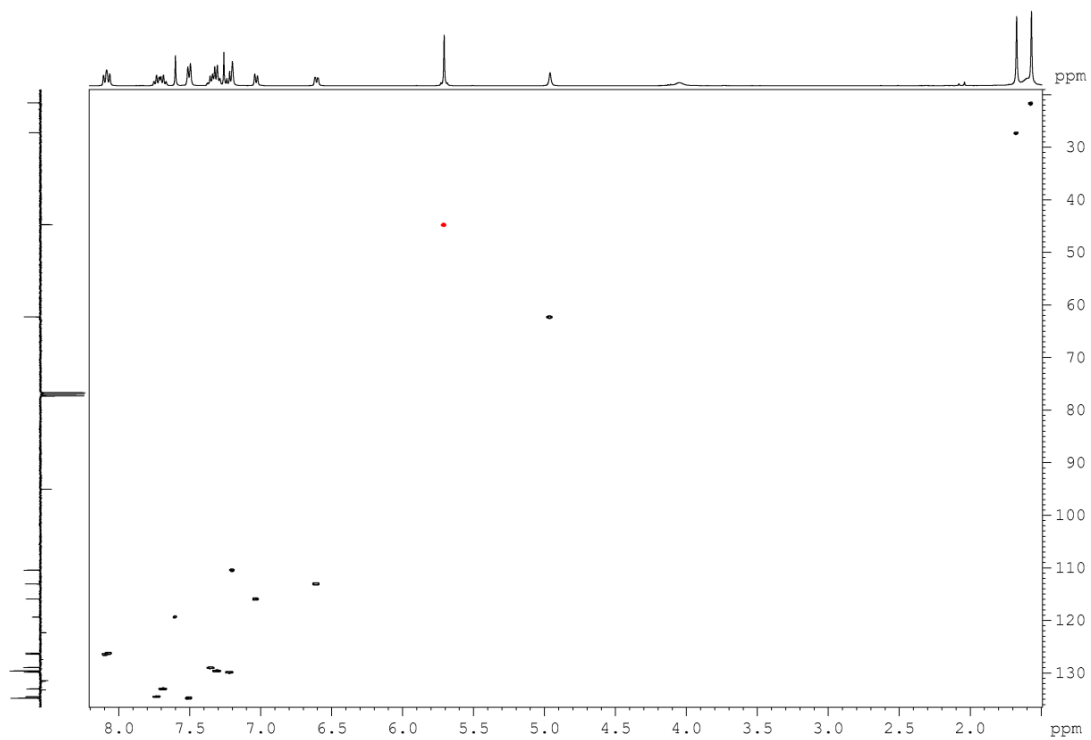




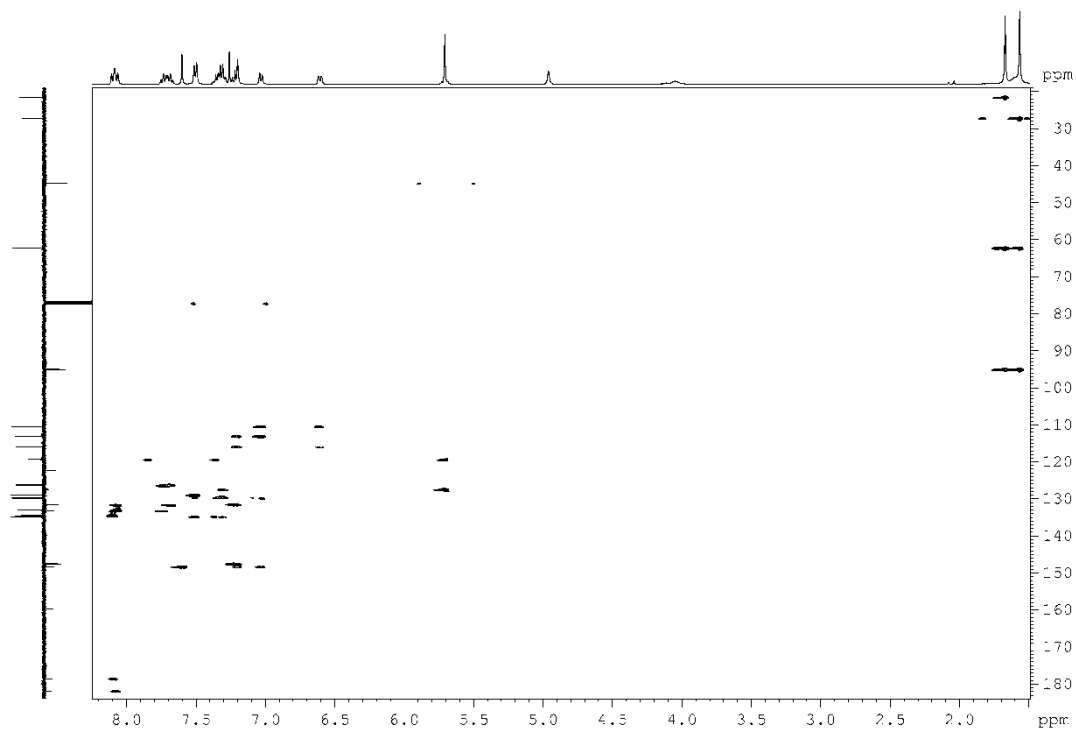
**Figura LX.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **73**.



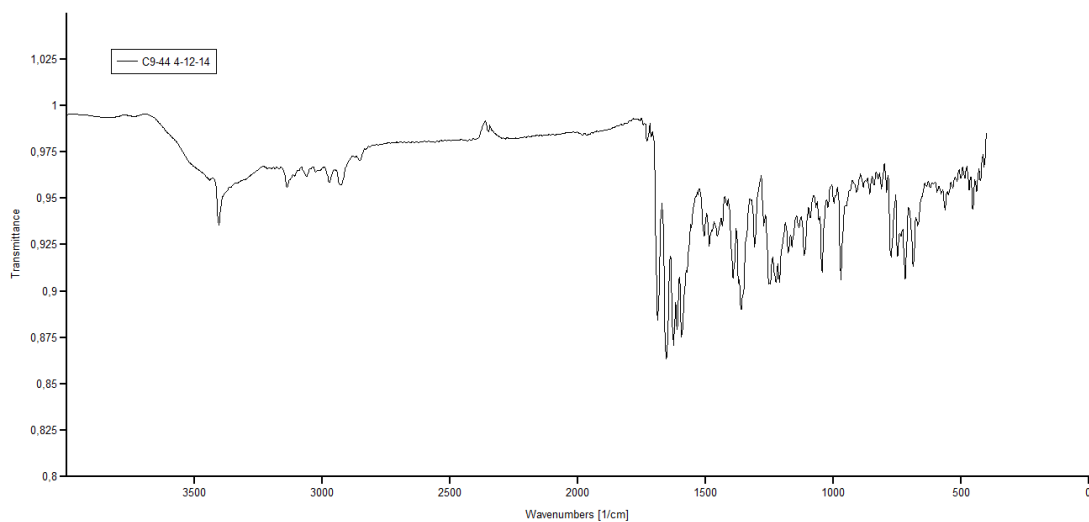
**Figura LXI.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **73**.



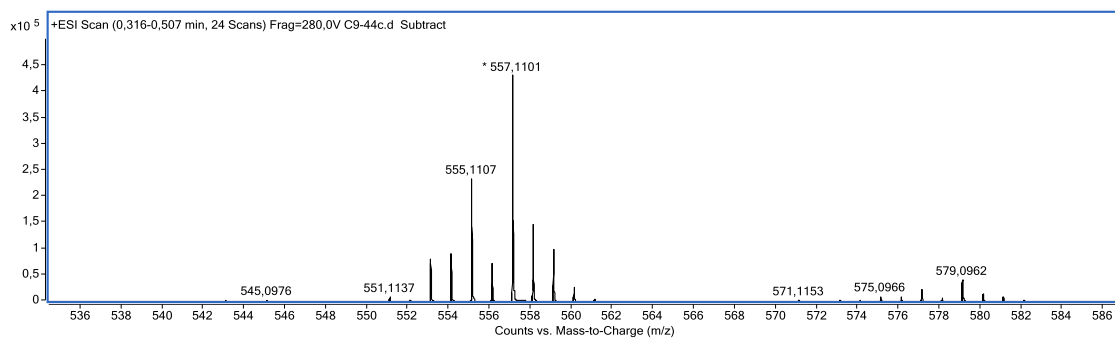
**Figura LXII.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **73**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



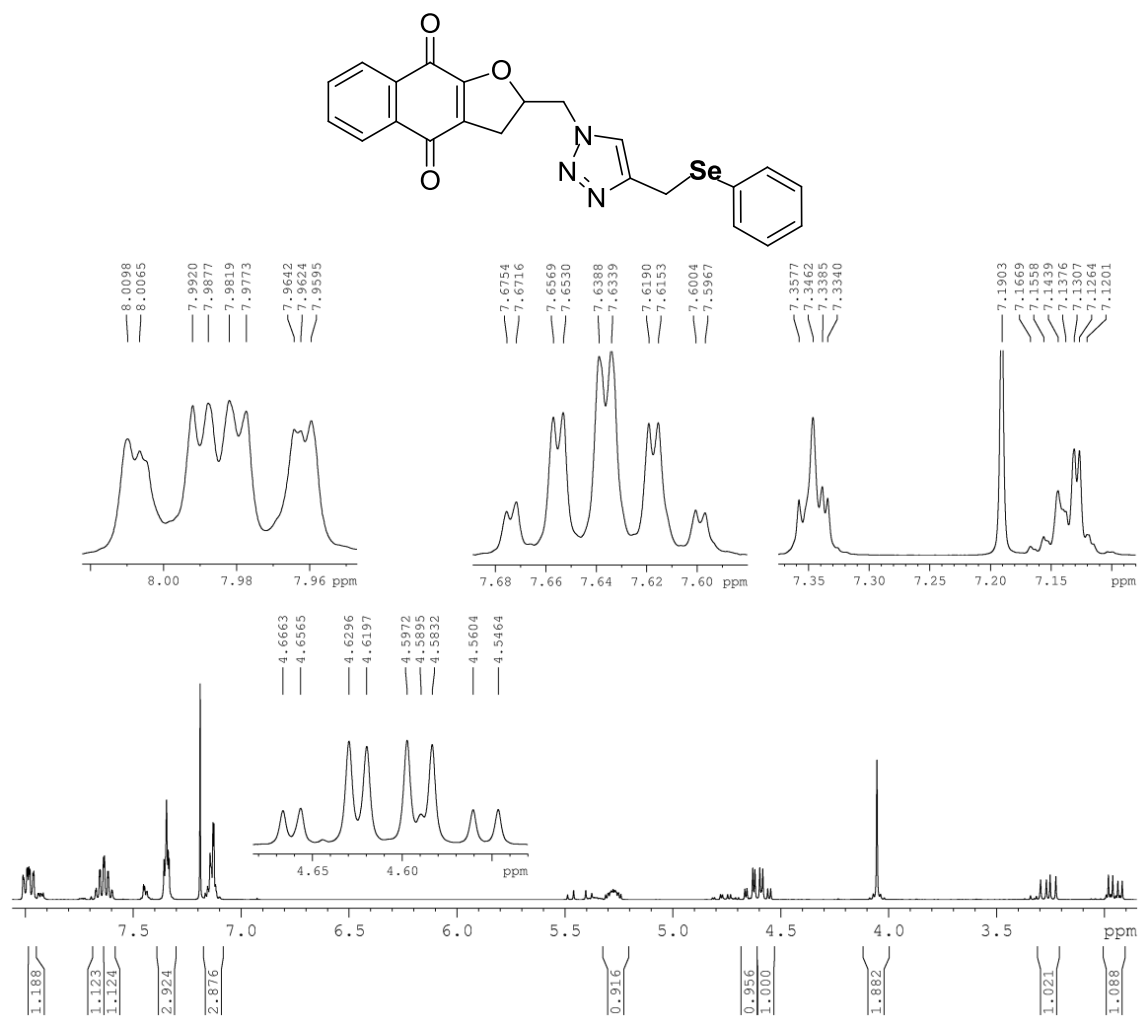
**Figura LXIII.** Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **73**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



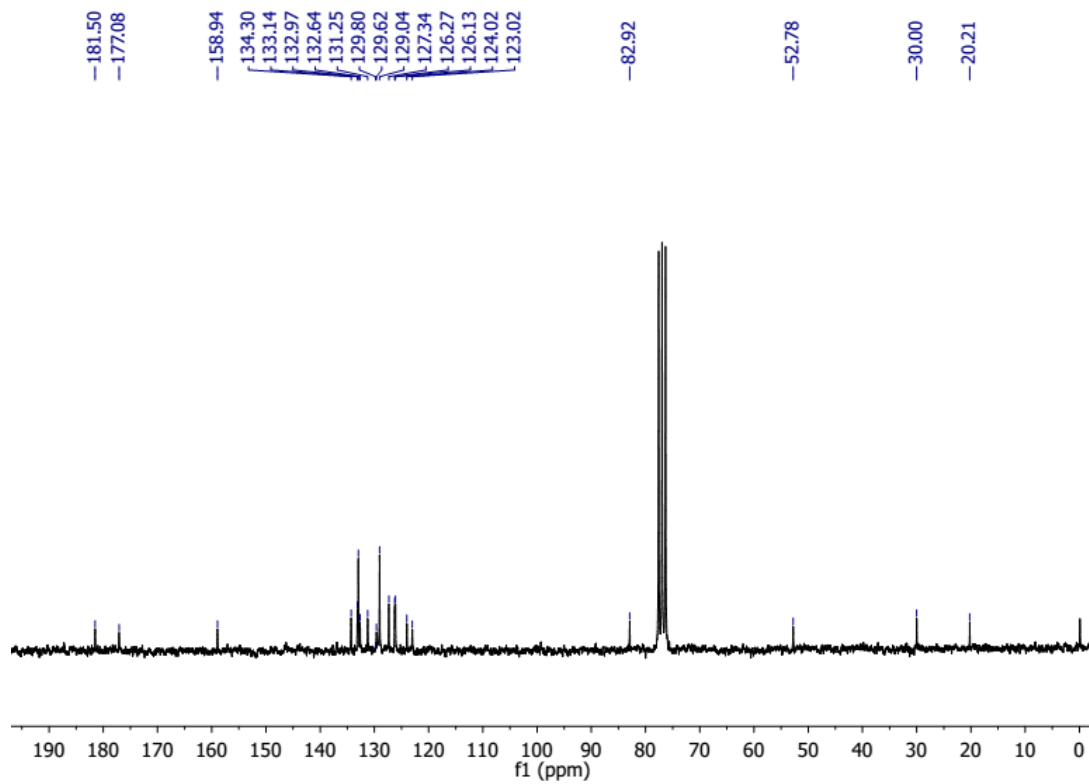
**Figura LXIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **73**.



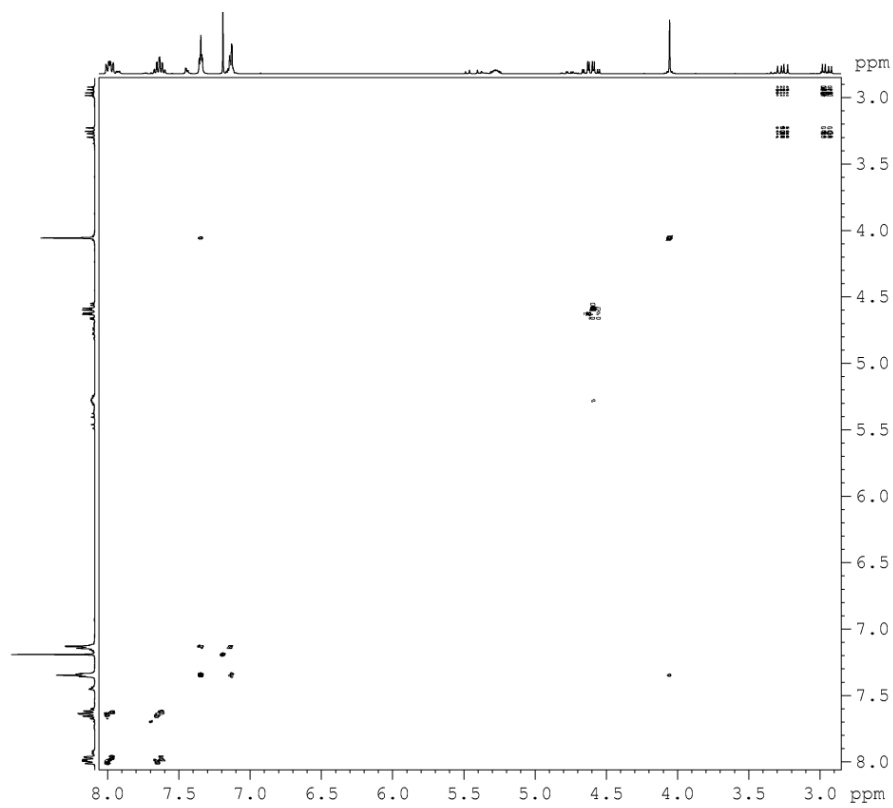
**Figura LXV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **73**.



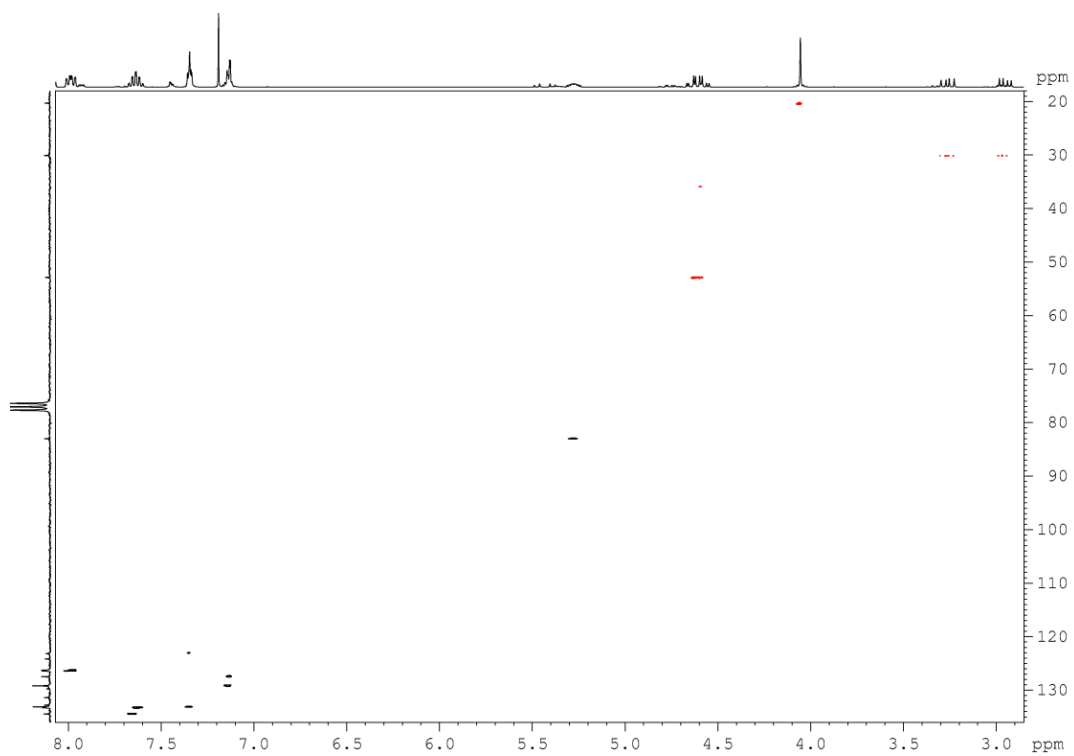
**Figura LXVI.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (400 MHz), da substância **74**.



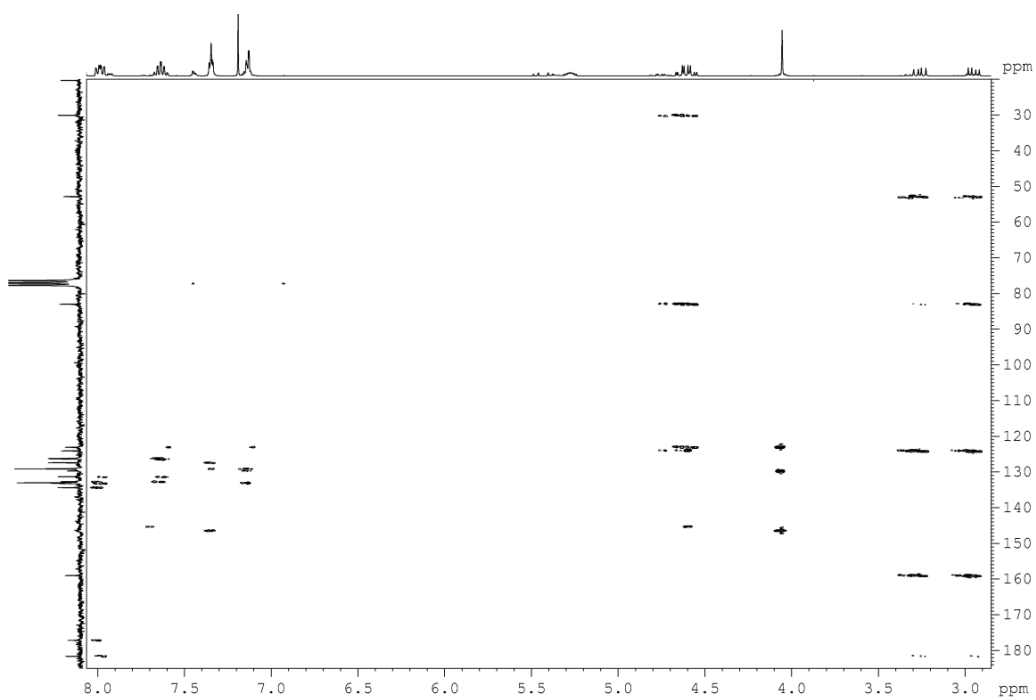
**Figura LXVII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **74**.



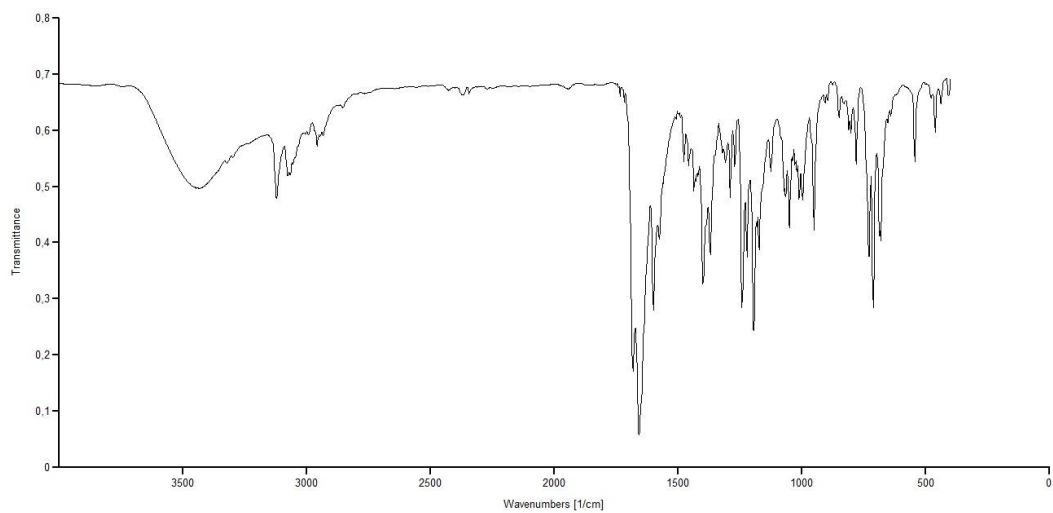
**Figura LXV.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **74**.



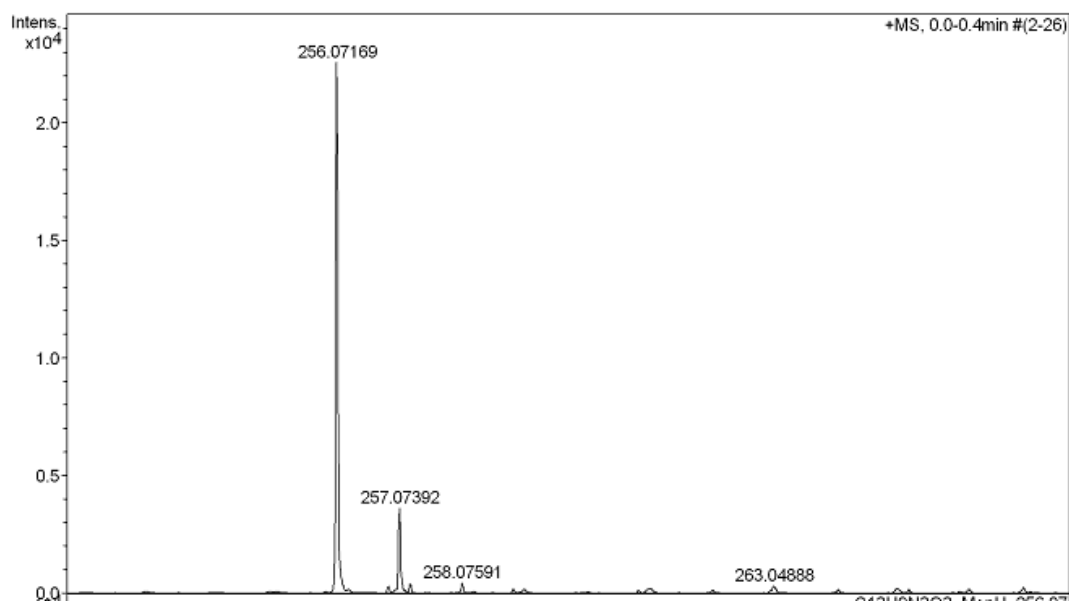
**Figura LXVI.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **74**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



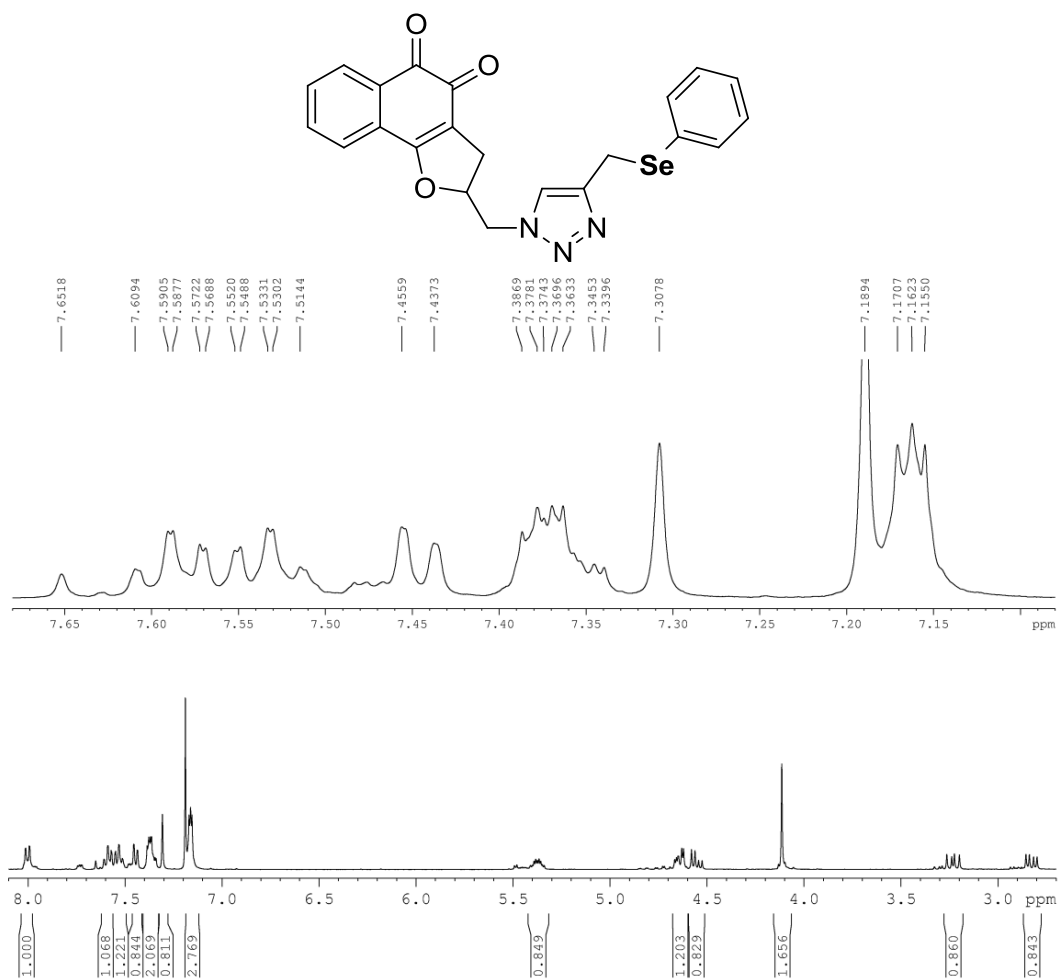
**Figura LXVII.** Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **74**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



**Figura LXVIII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **74**.

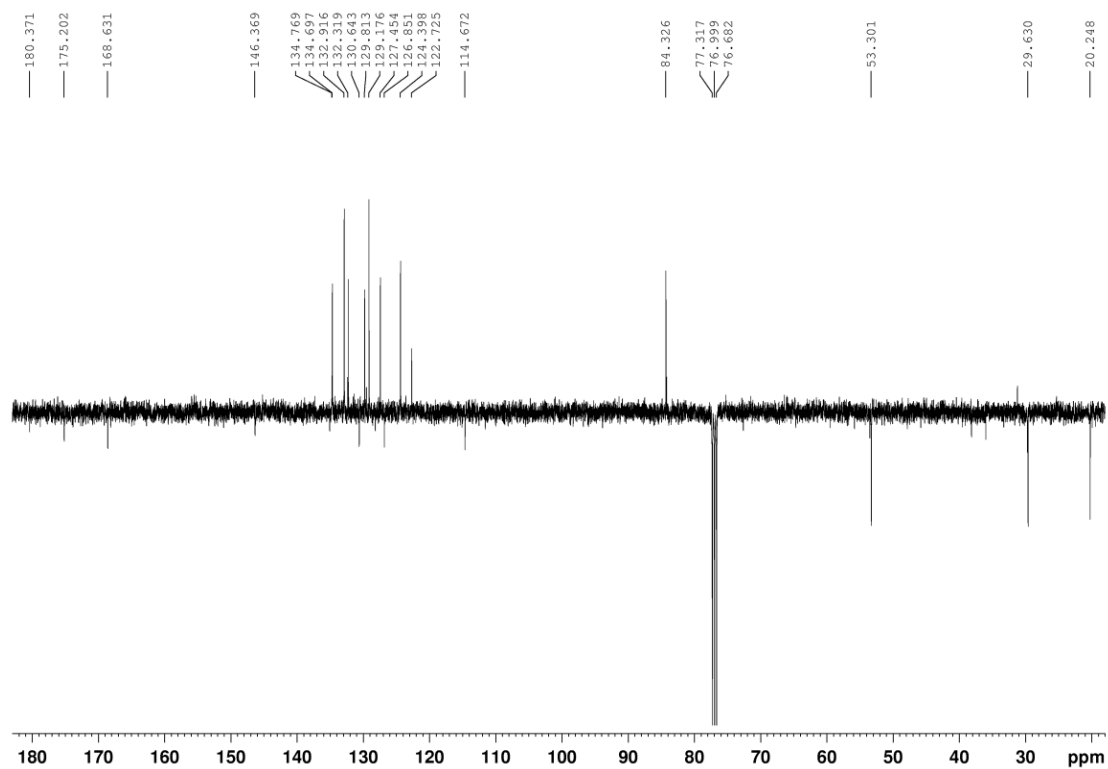


**Figura LXIX.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **74**.

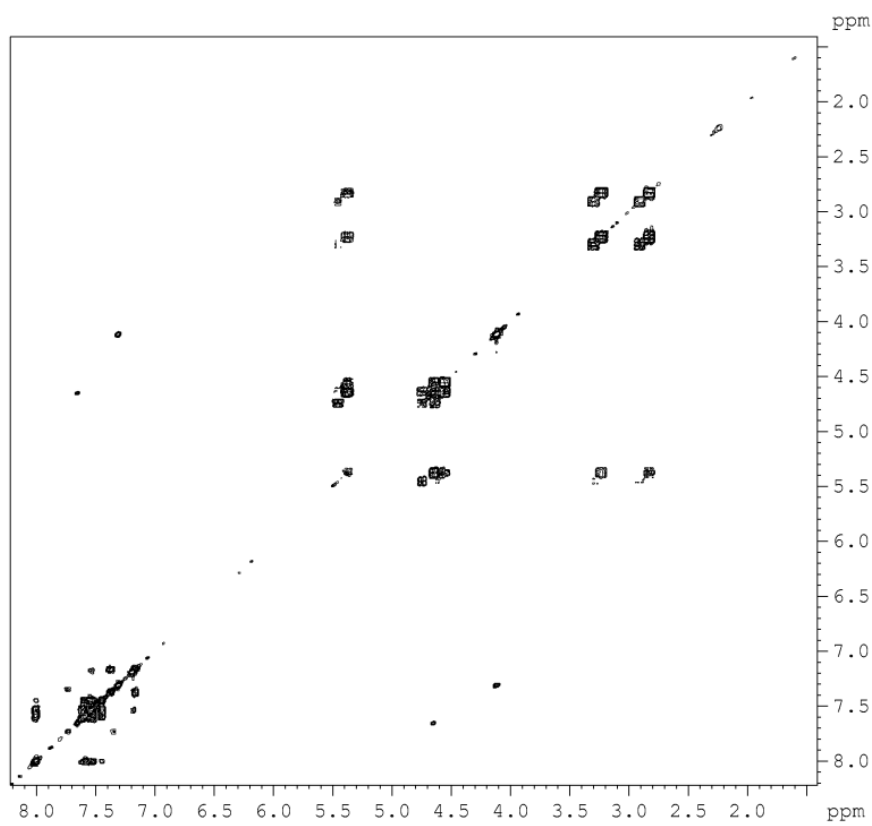


**Figura LXX.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>, (400 MHz), da substância **75**.

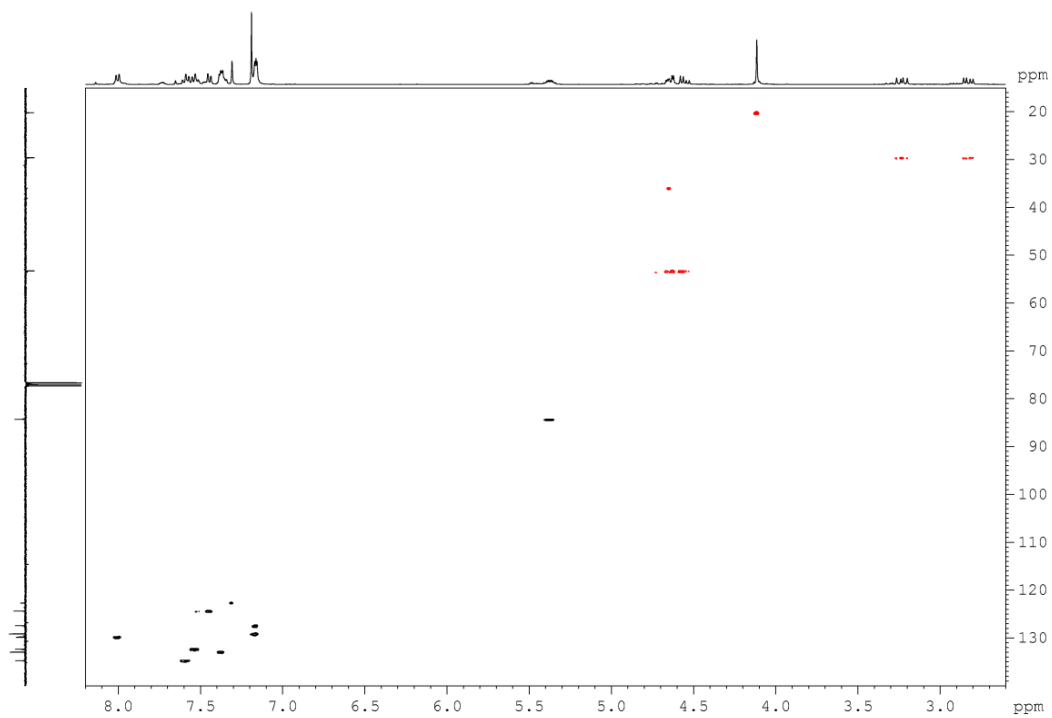




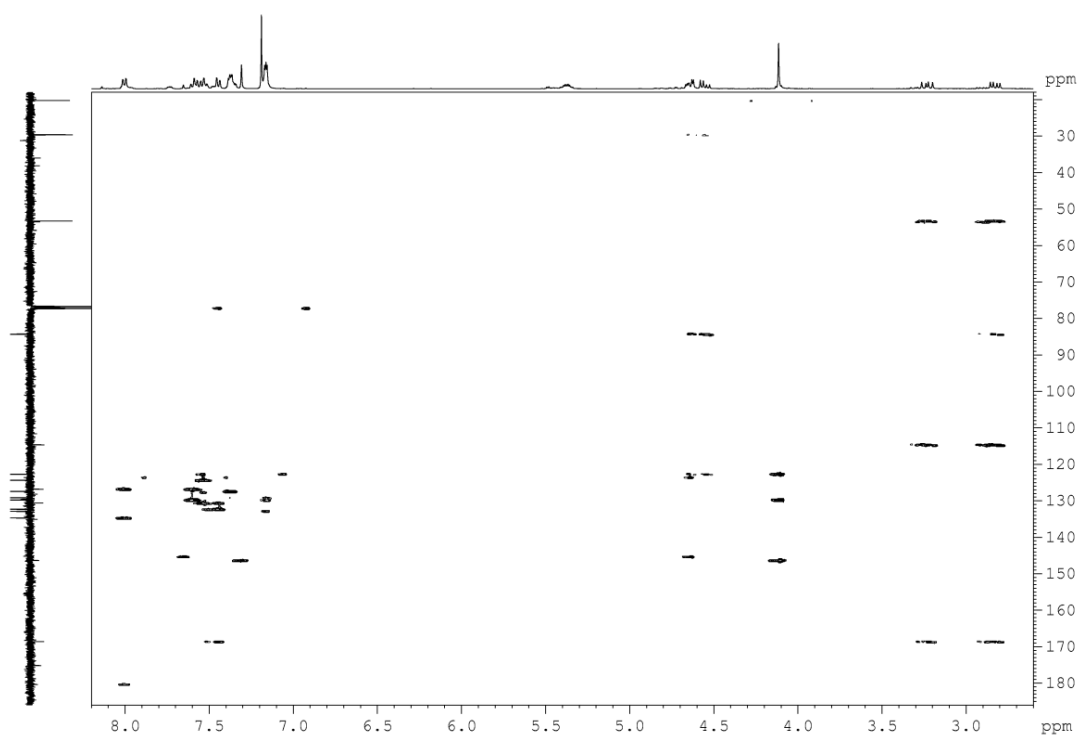
**Figura LXXI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **75**.



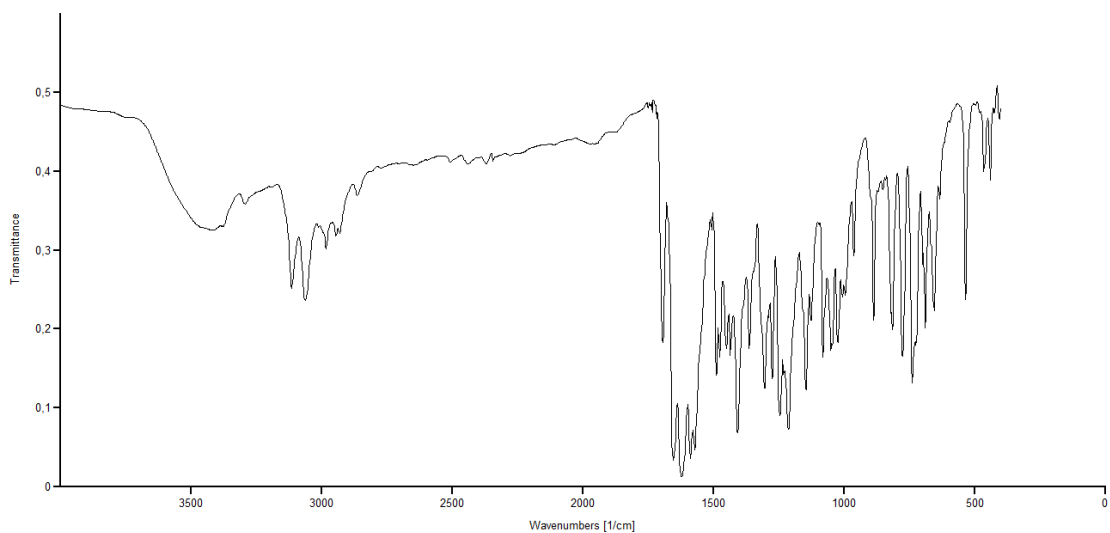
**Figura LXXII.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **75**.



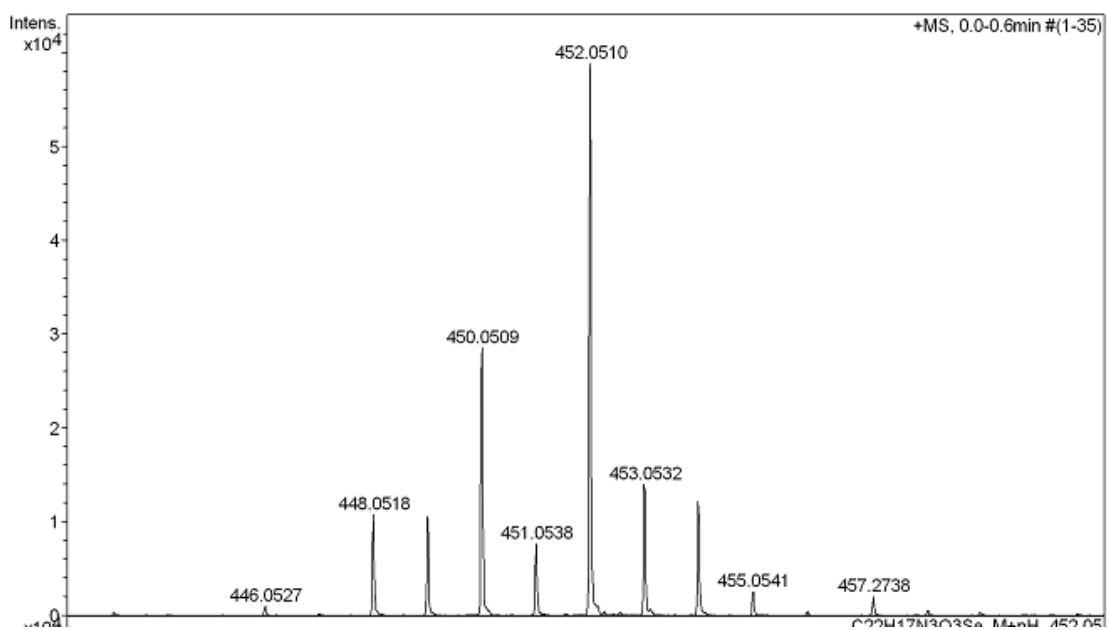
**Figura LXXIII.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **75**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



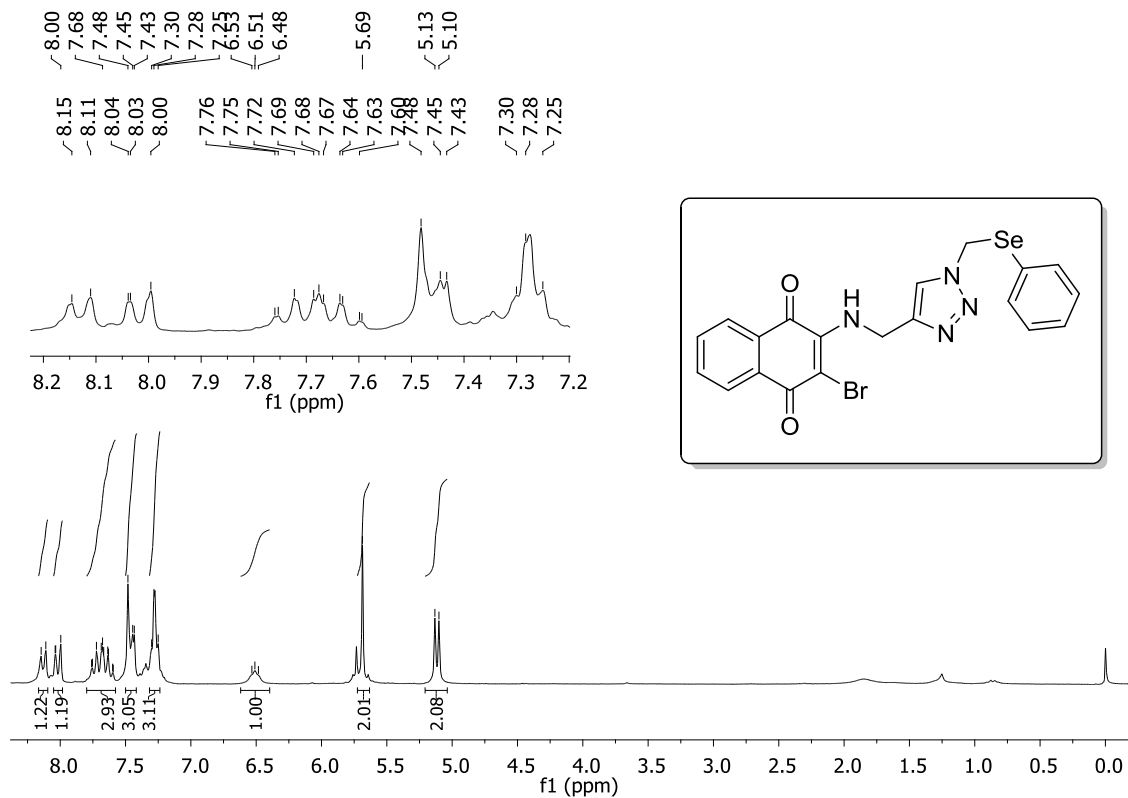
**Figura LXXIV.** Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **75**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



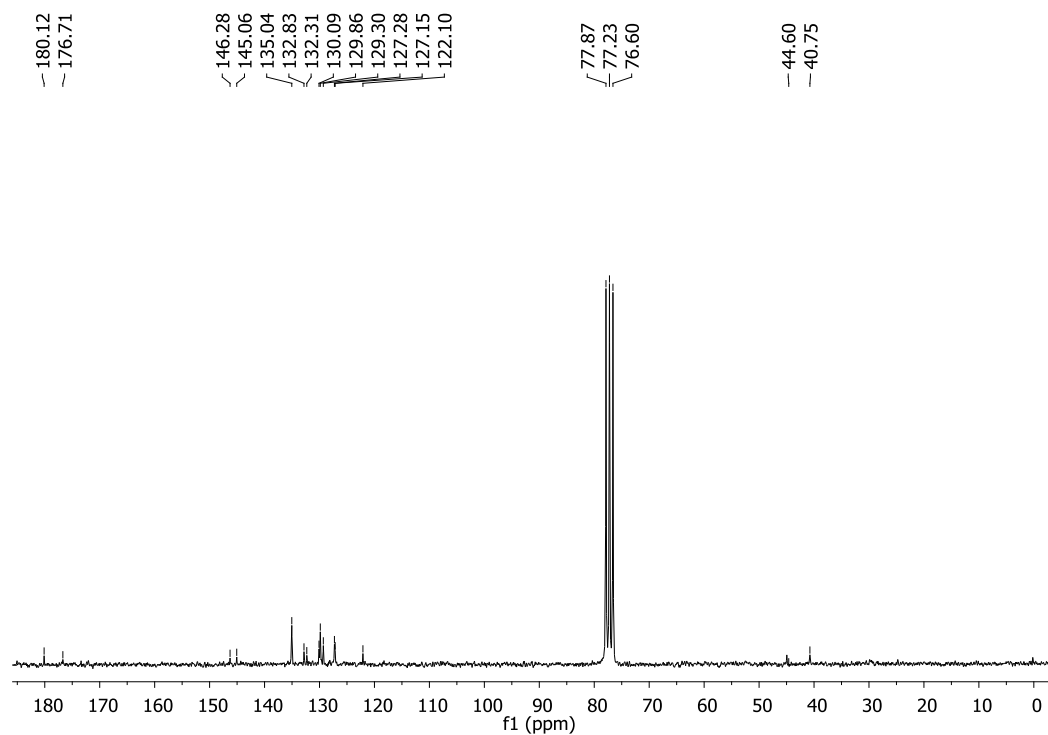
**Figura LXXV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **75**.



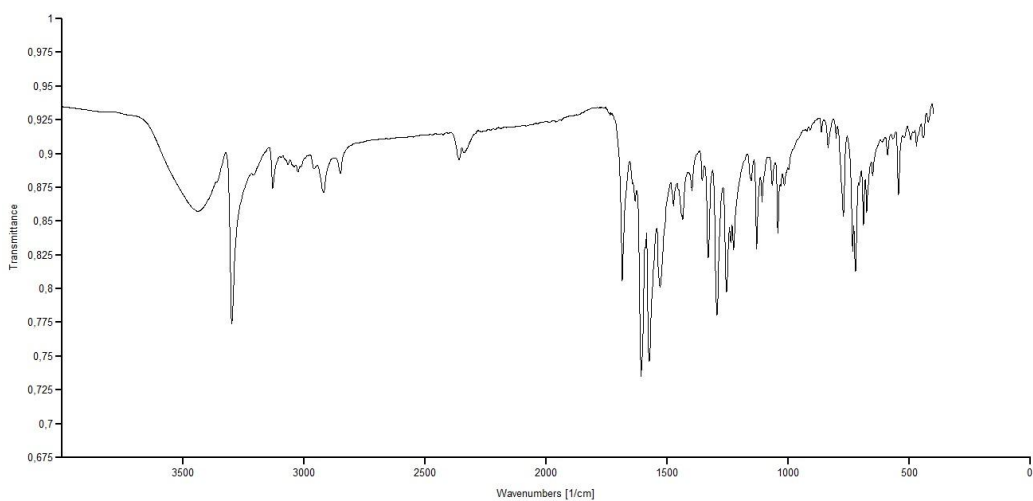
**Figura LXXVI.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **75**.



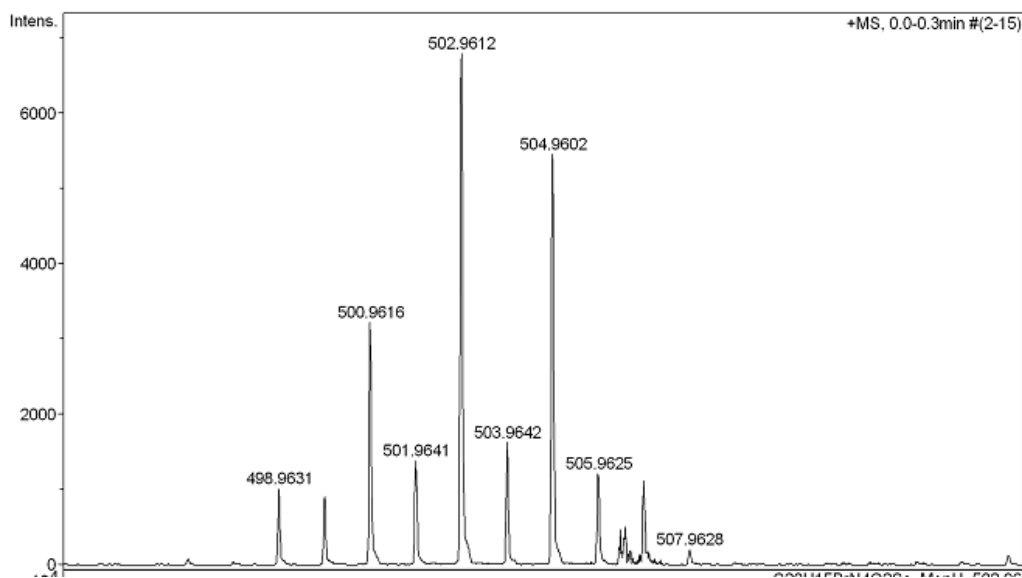
**Figura LXXVII.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (200 MHz), da substância **76**.



**Figura LXXVIII.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, (50 MHz), da substância **76**.

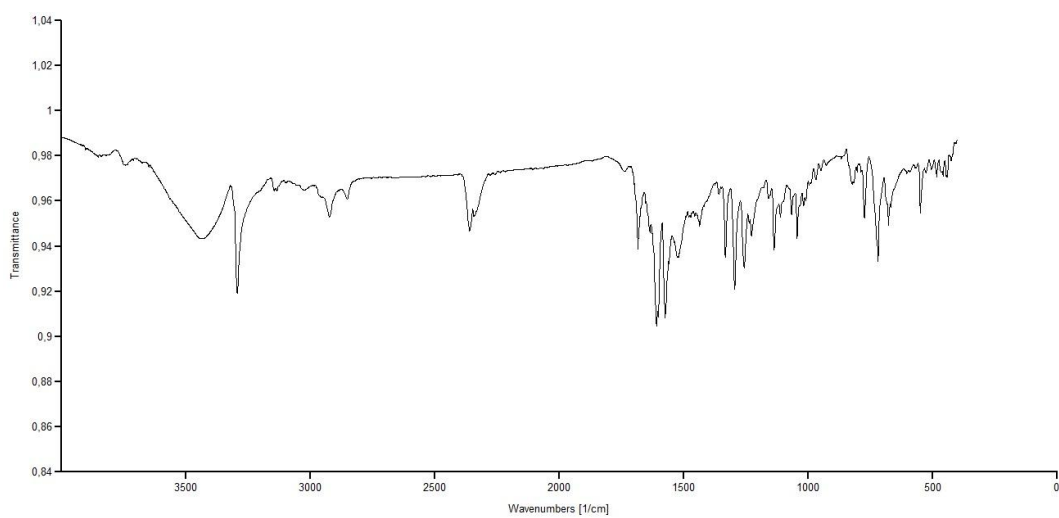


**Figura LXXIX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **76**.

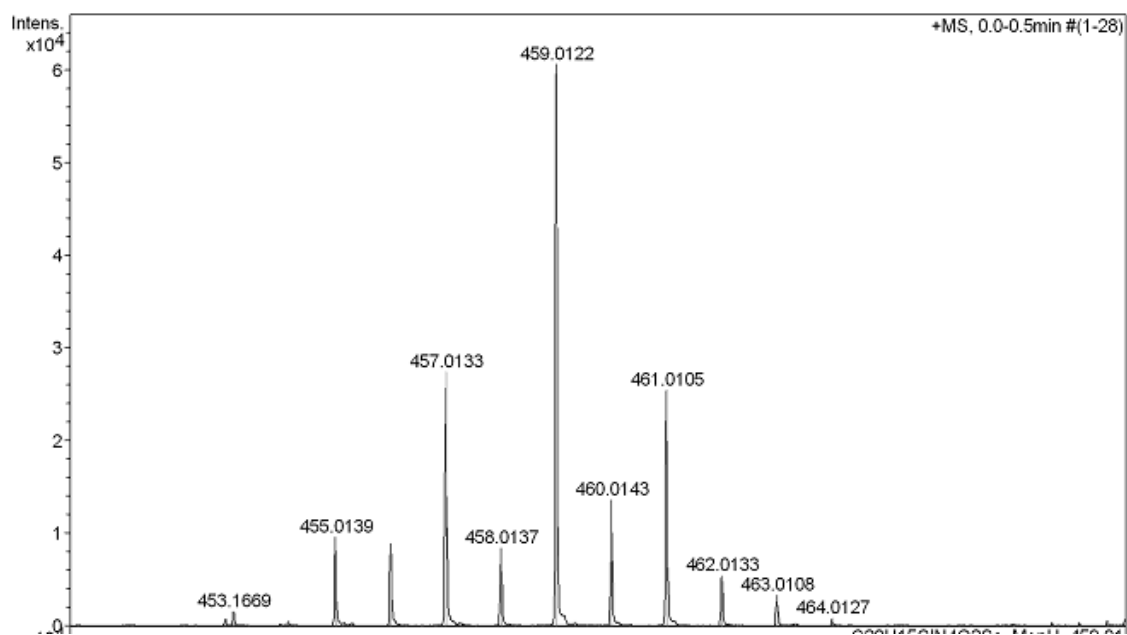


**Figura LXXX.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **76**.

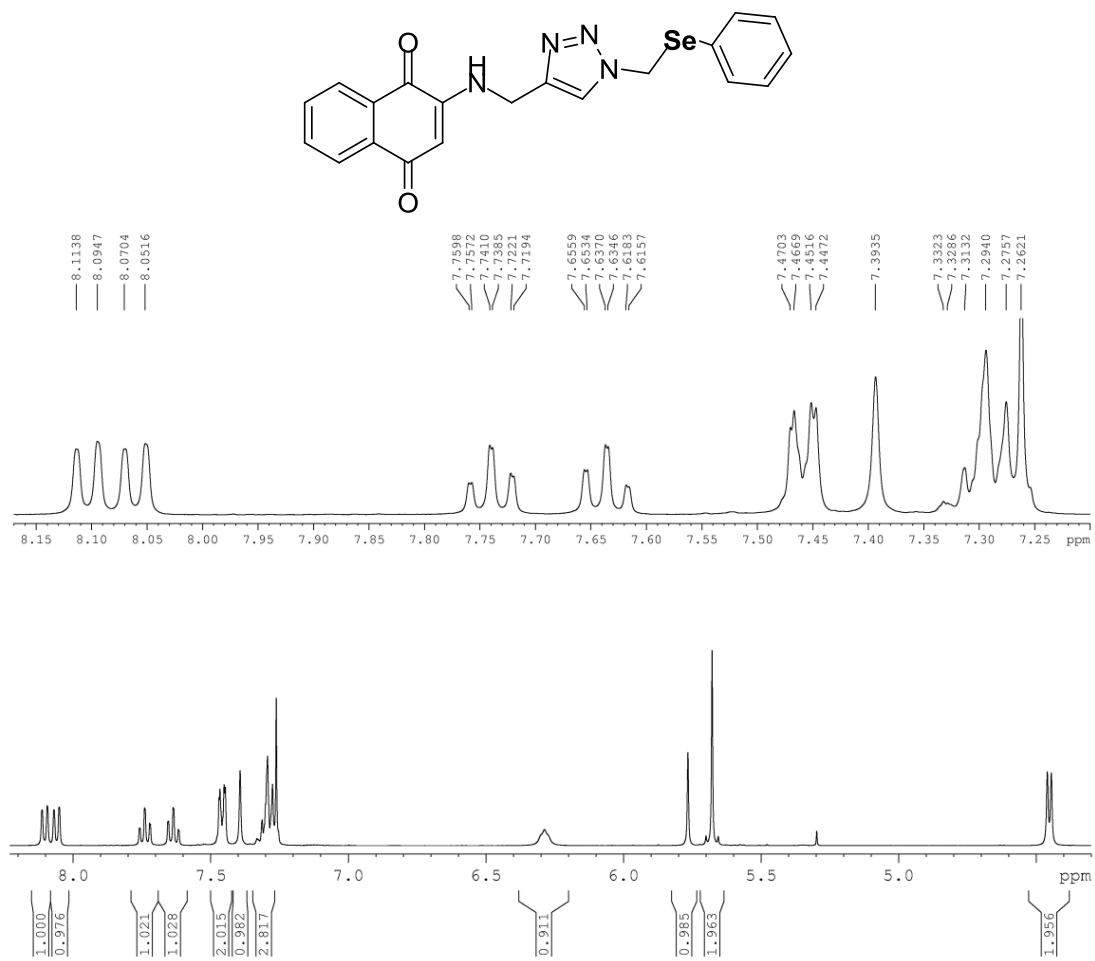




**Figura LXXXIII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **77**.

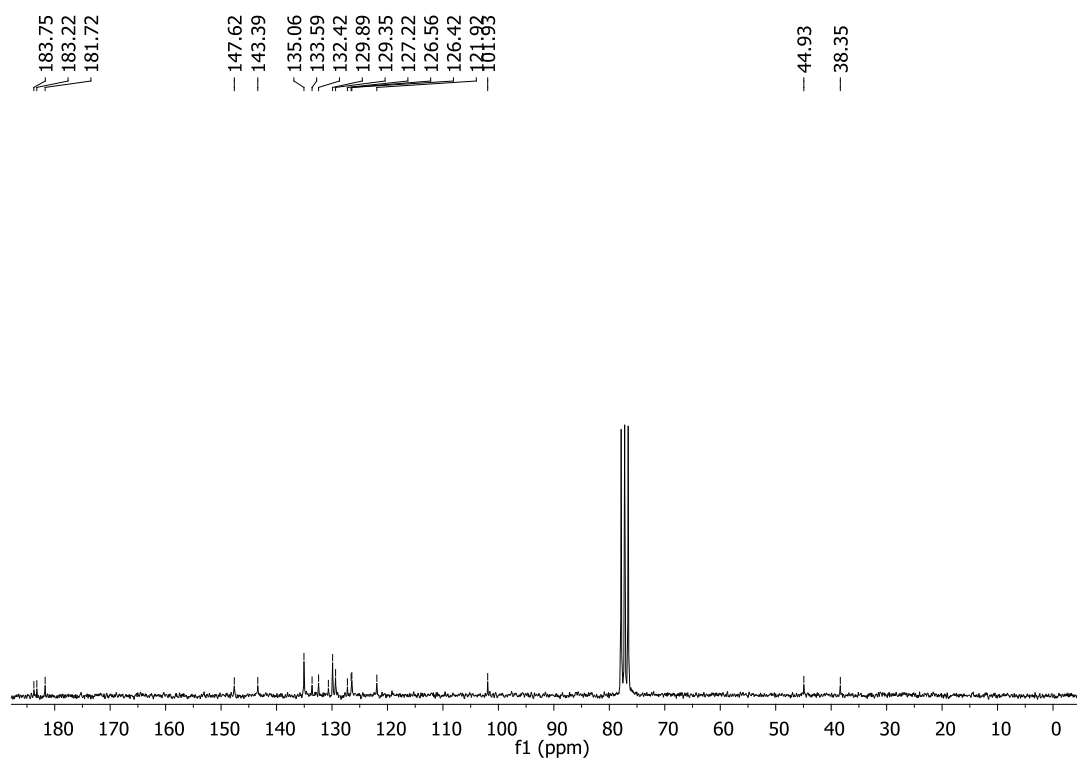


**Figura LXXXIV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **77**.

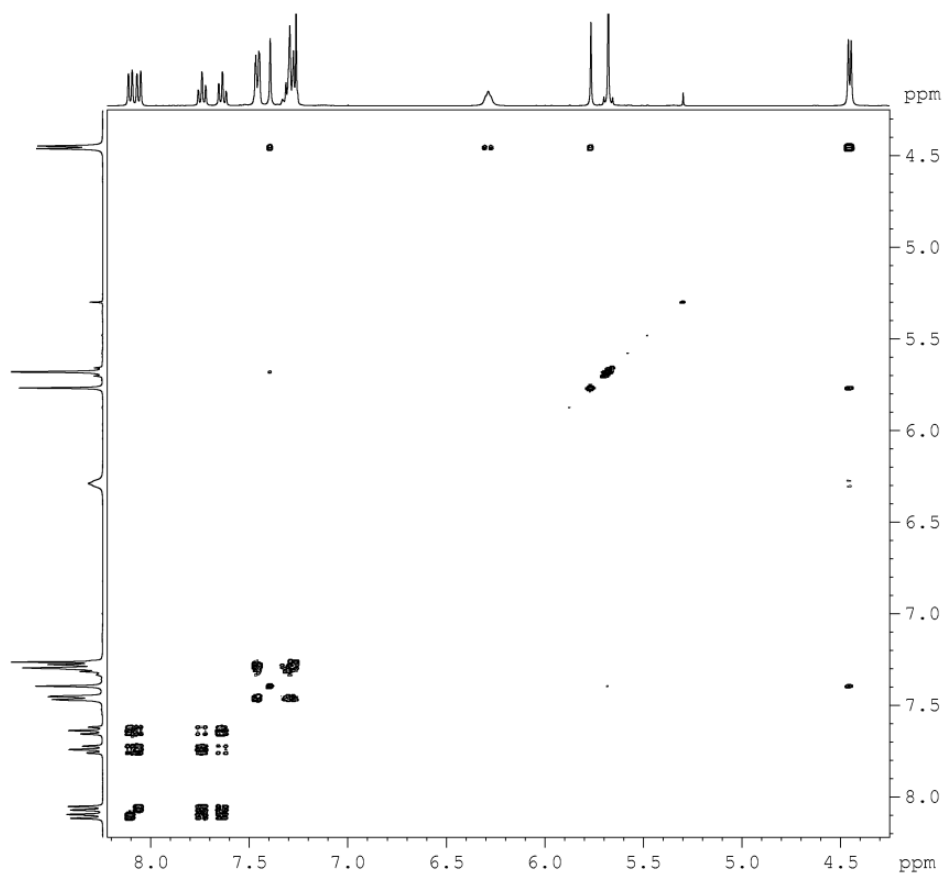


**Figura LXXXV.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (200 MHz), da substância **78**.





**Figura LXXXVI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **78**.



**Figura LXXXVII.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **78**.

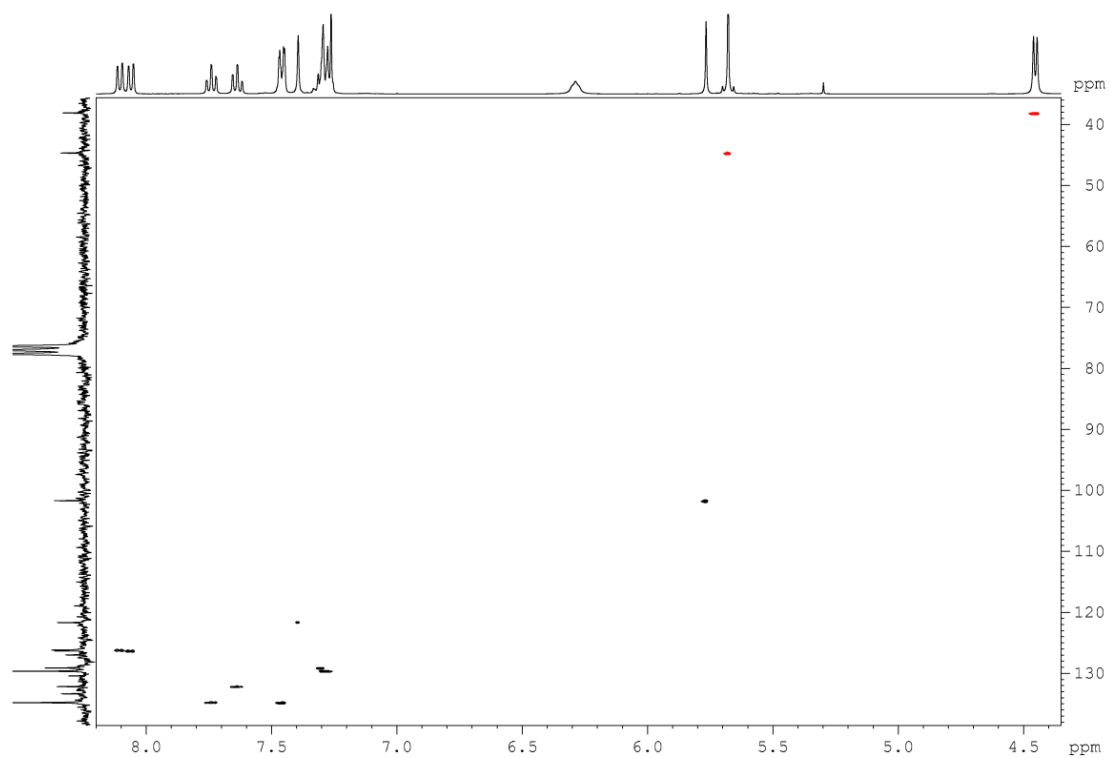


Figura LXXXVIII. Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **78**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).

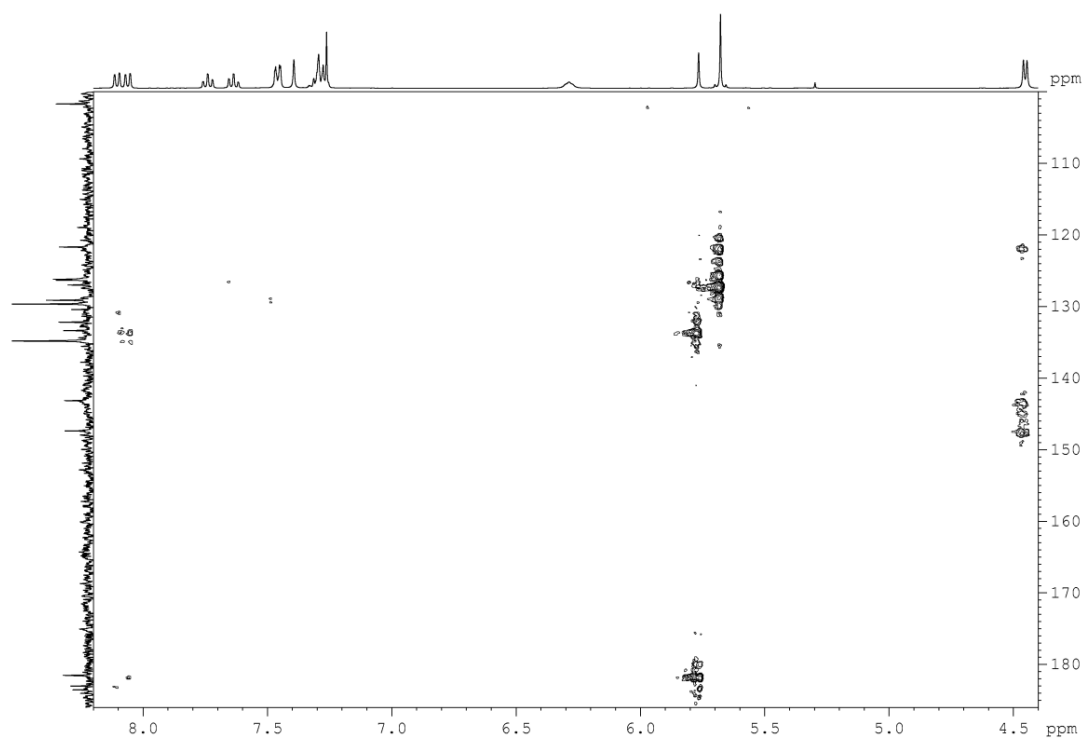
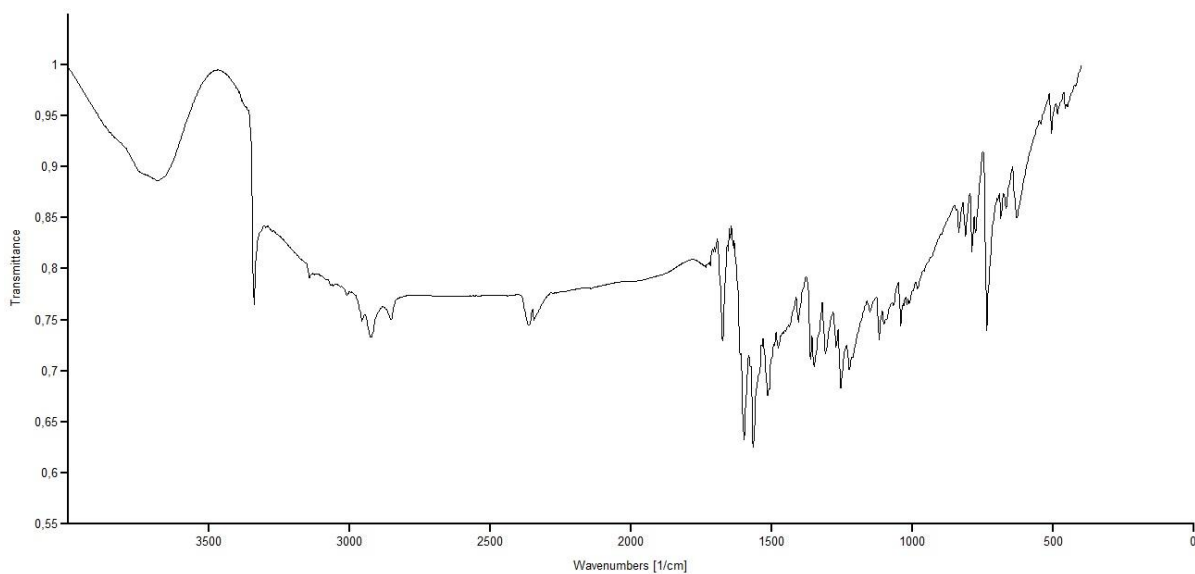
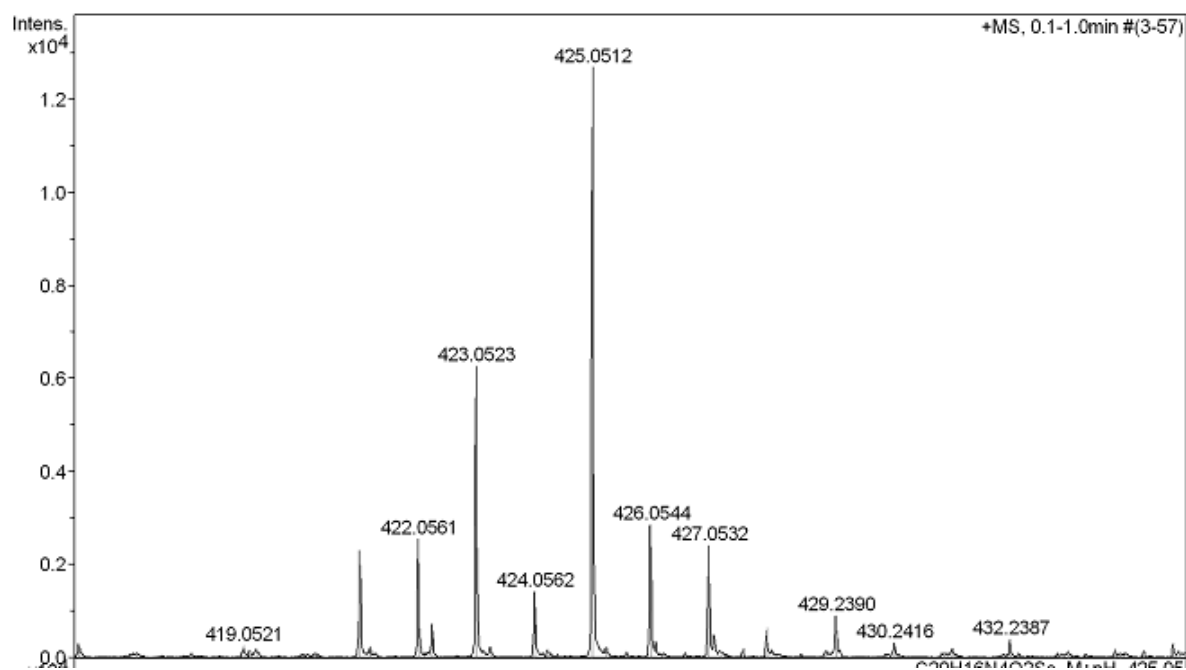


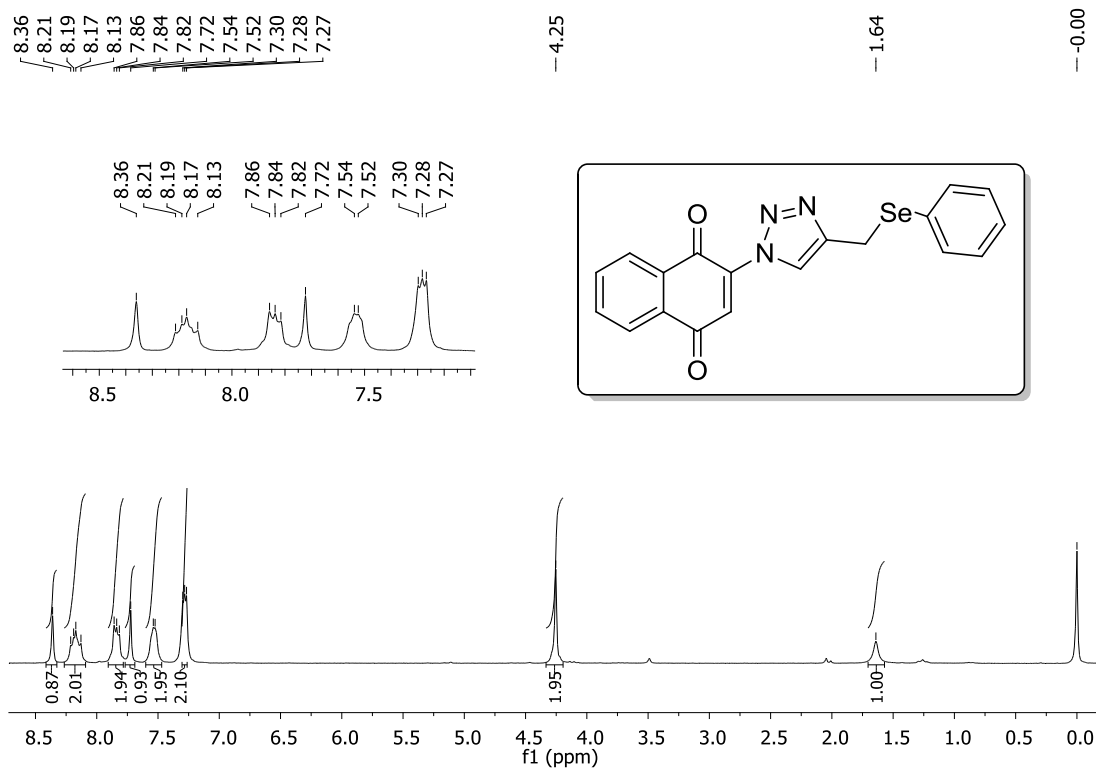
Figura LXXXIX. Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **78**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



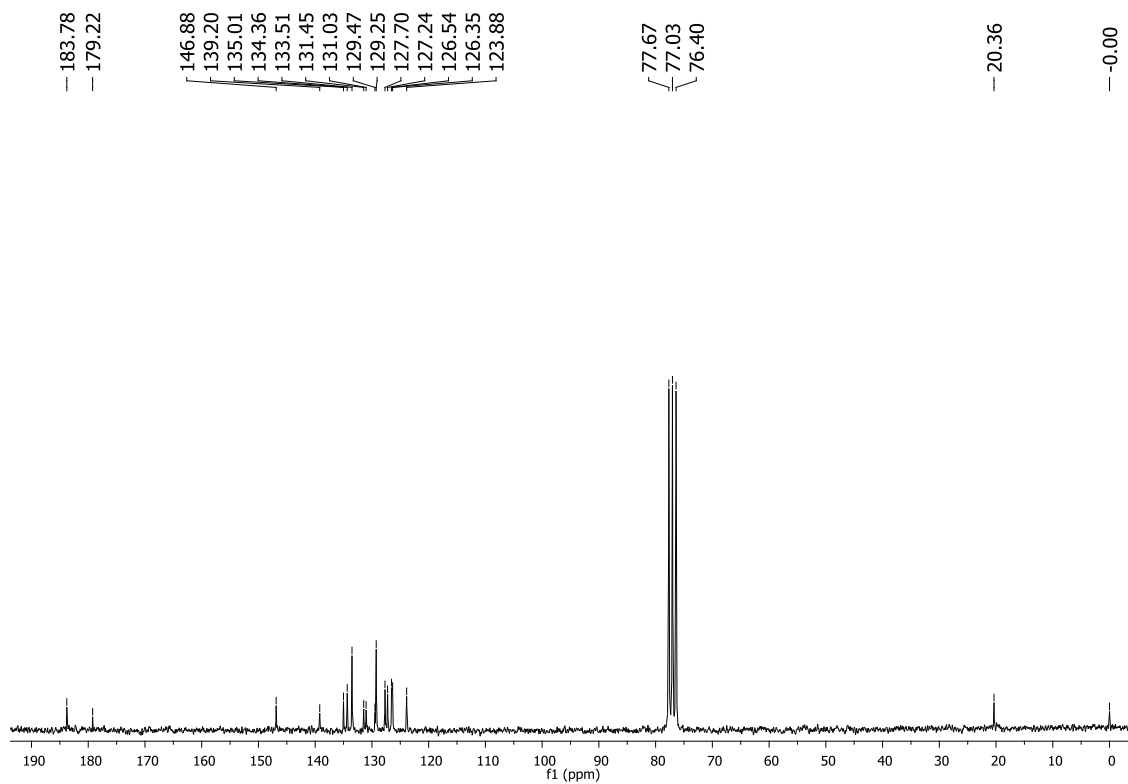
**Figura XC.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **78**.



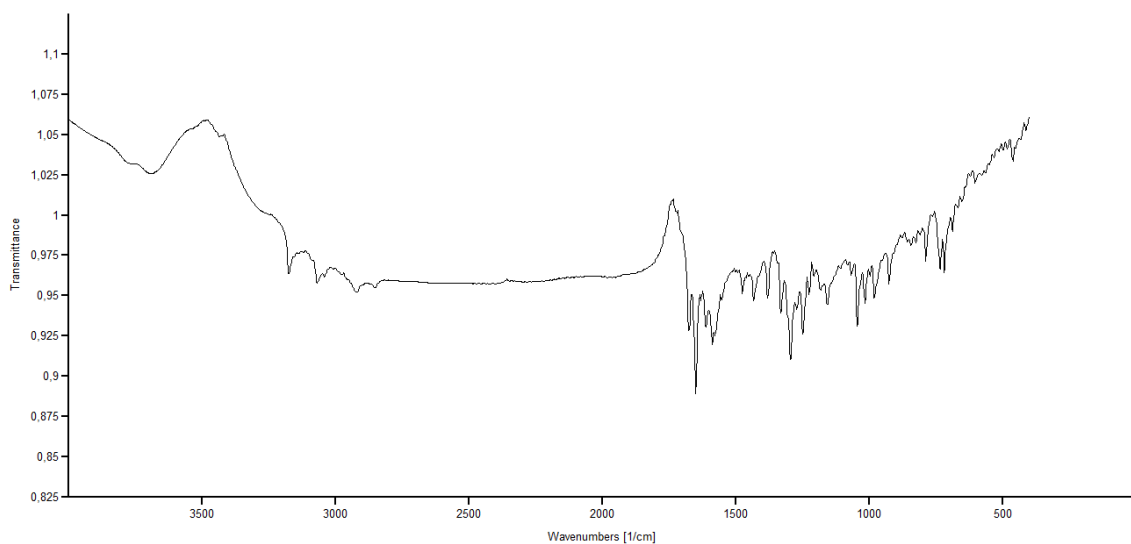
**Figura XCI.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **78**.



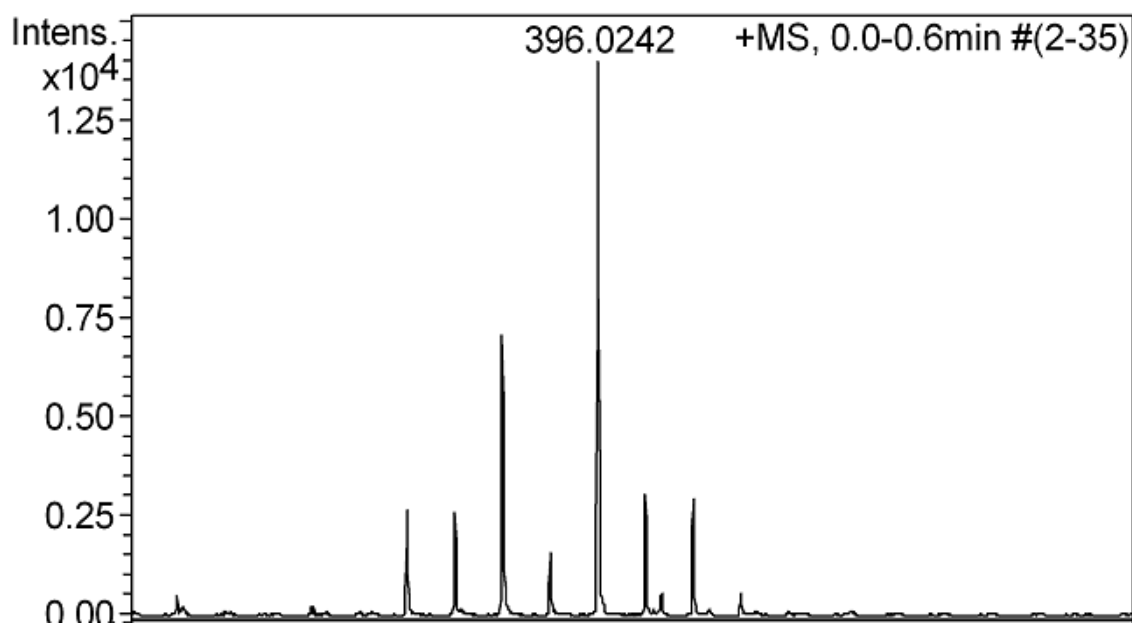
**Figura XCII.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (200 MHz), da substância **79**.



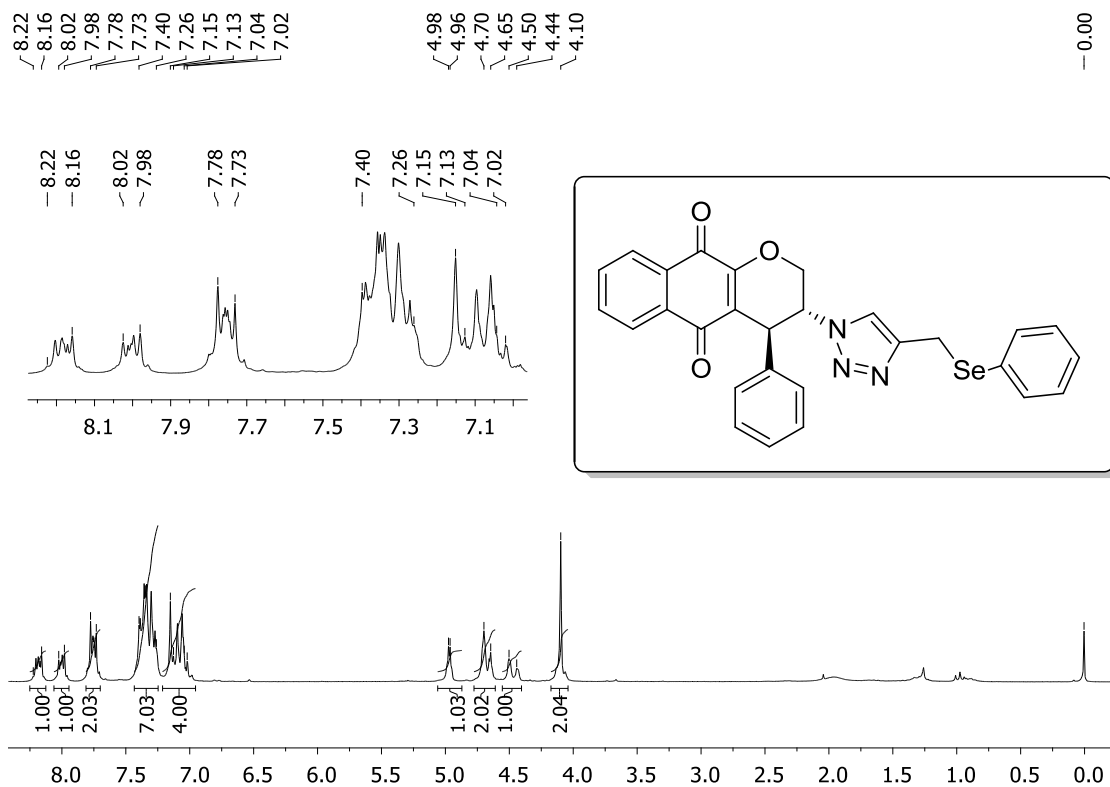
**Figura XCIII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (50 MHz), da substância **79**.



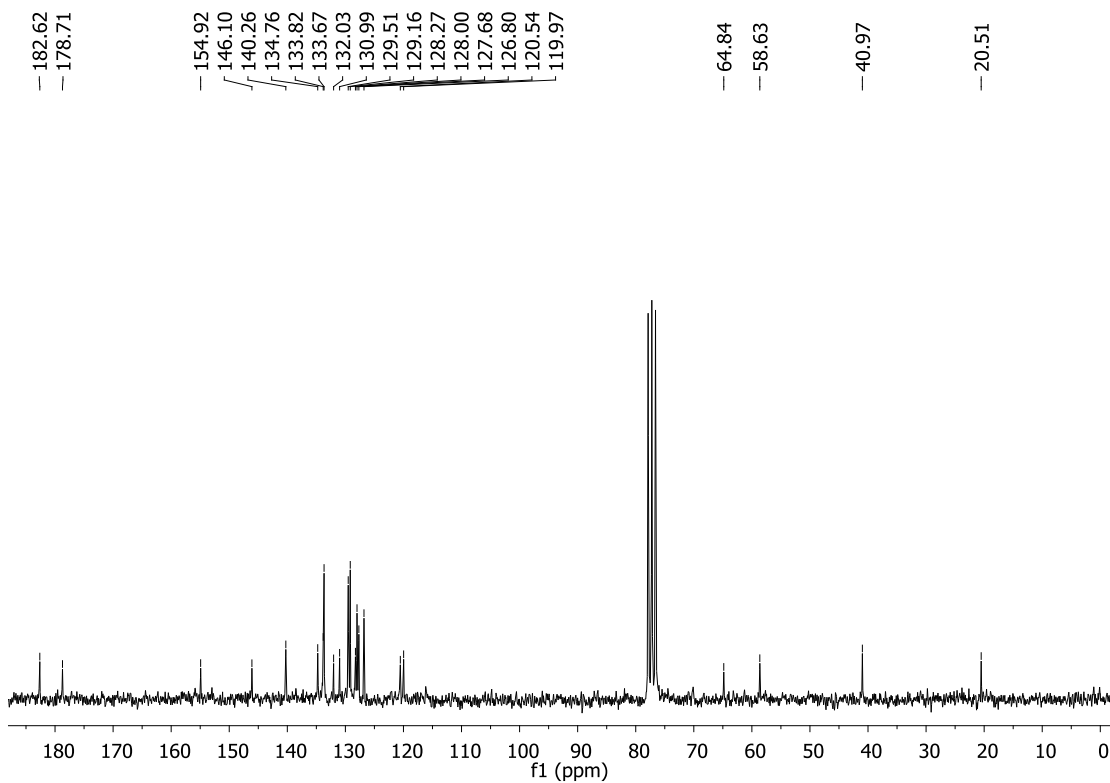
**Figura XCIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **79**.



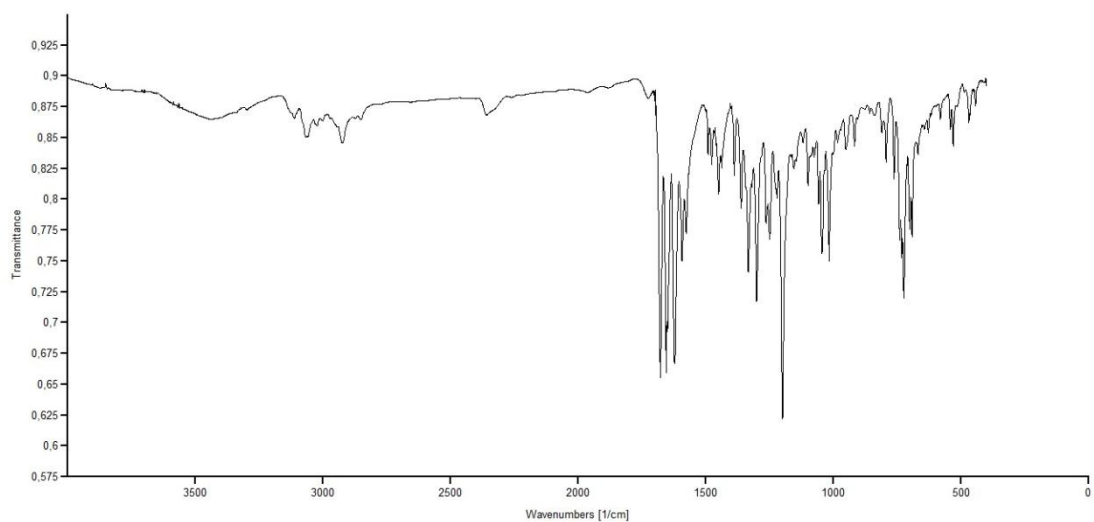
**Figura XCV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **79**.



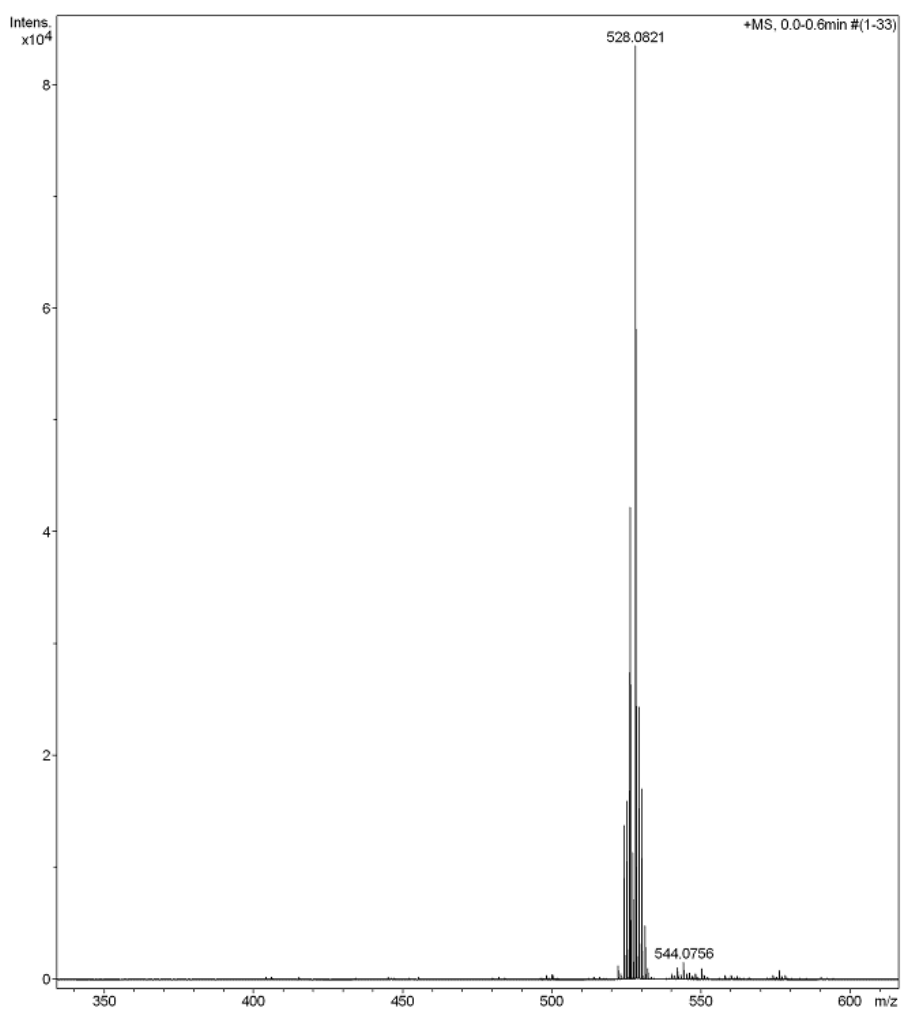
**Figura XCVI.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (200 MHz), da substância **80**.



**Figura XCVII.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, (50 MHz), da substância **80**.

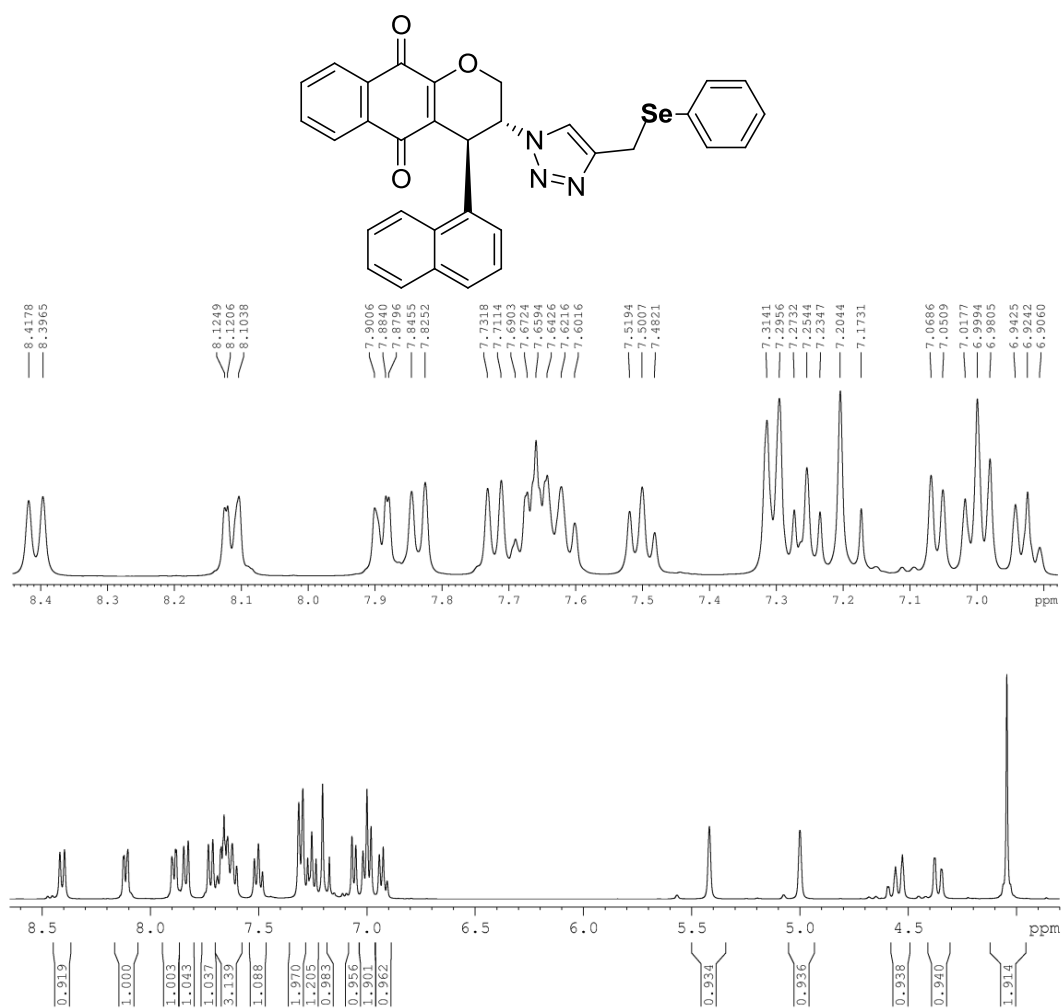


**Figura XCVIII.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **80**.

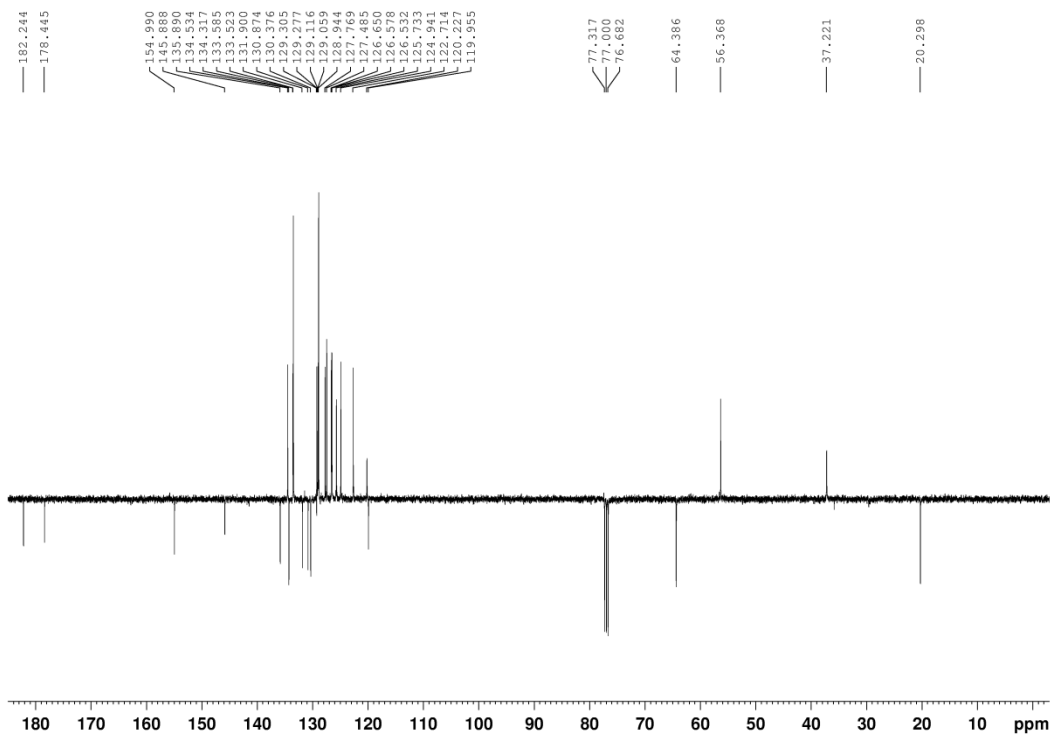


**Figura XCIX.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **80**.

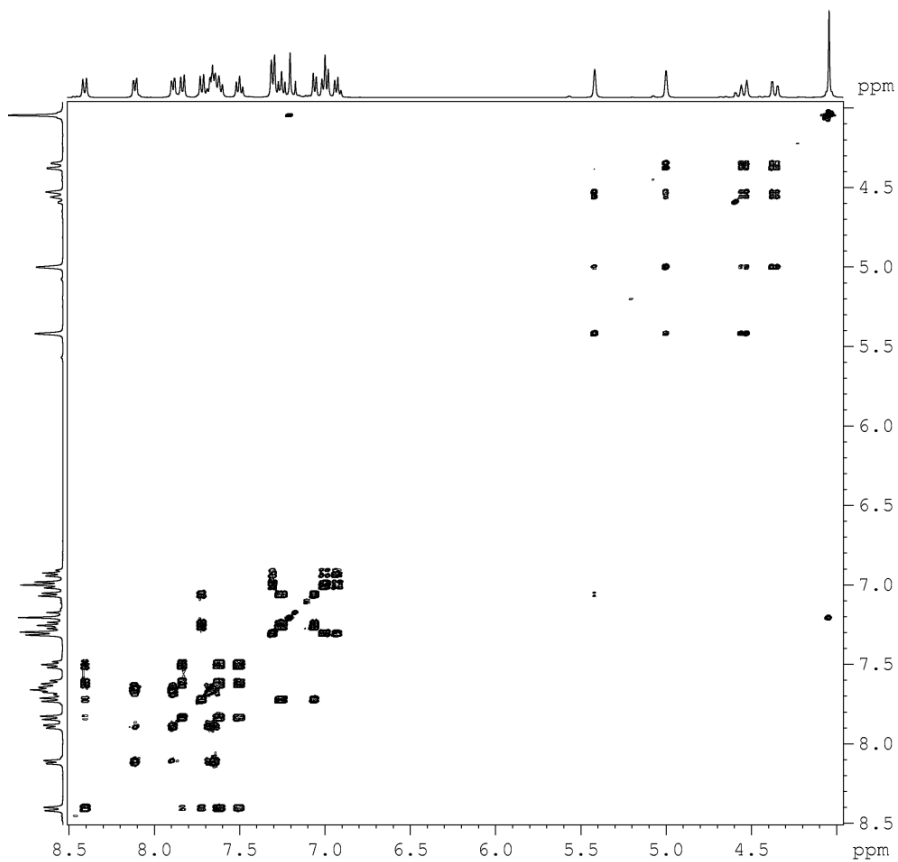




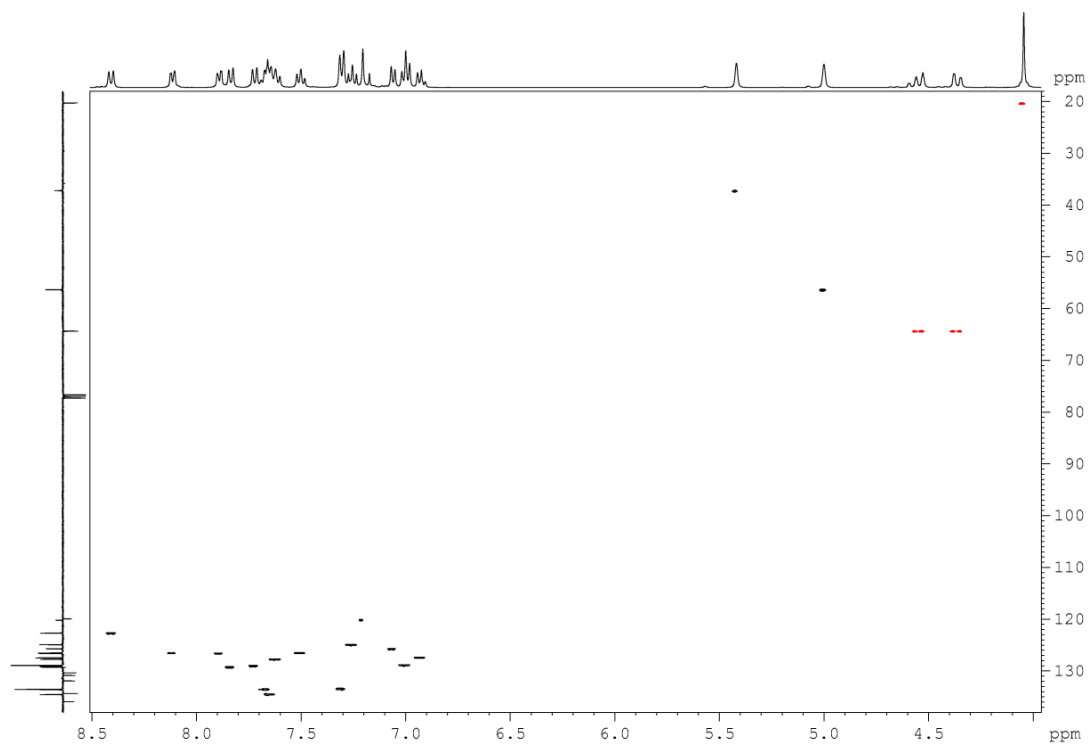
**Figura C.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (200 MHz), da substância **81**.



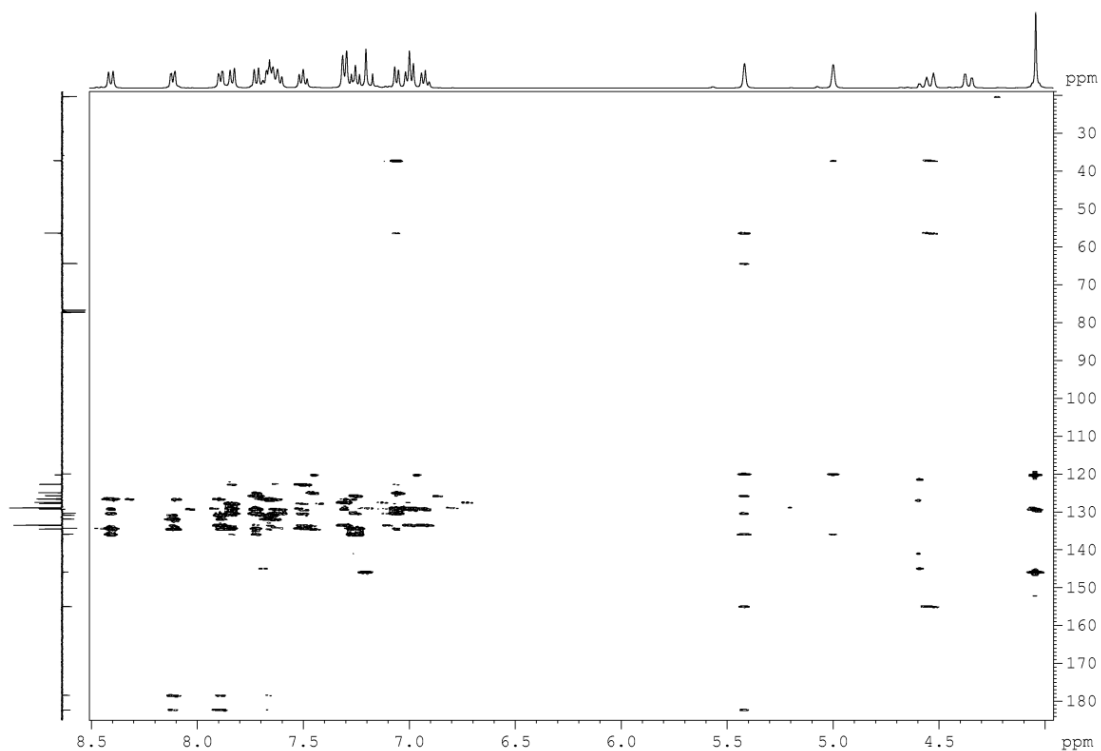
**Figura CI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **81**.



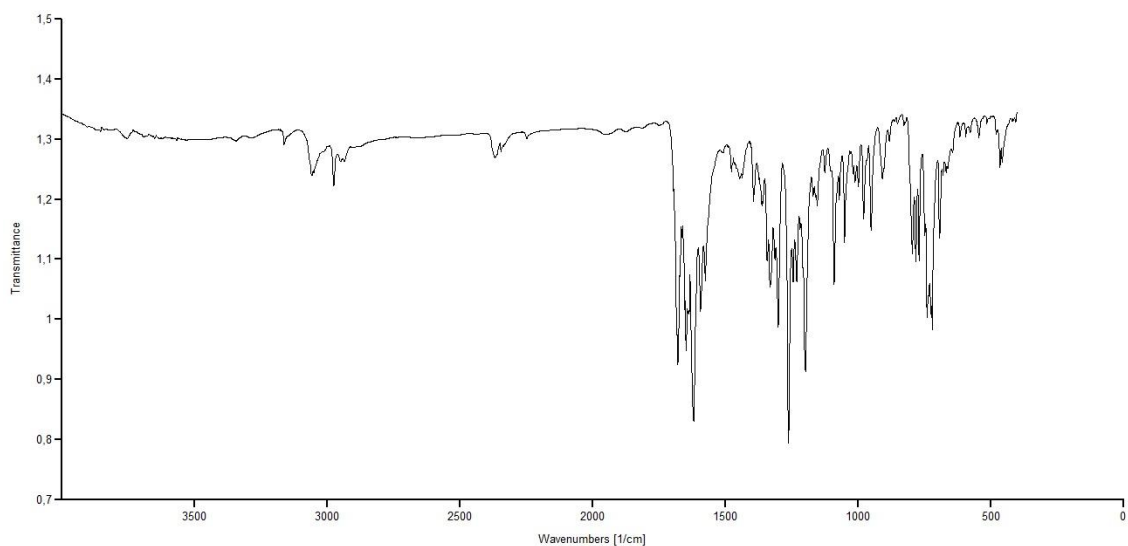
**Figura CII.** Espectro de RMN de COSY,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **81**.



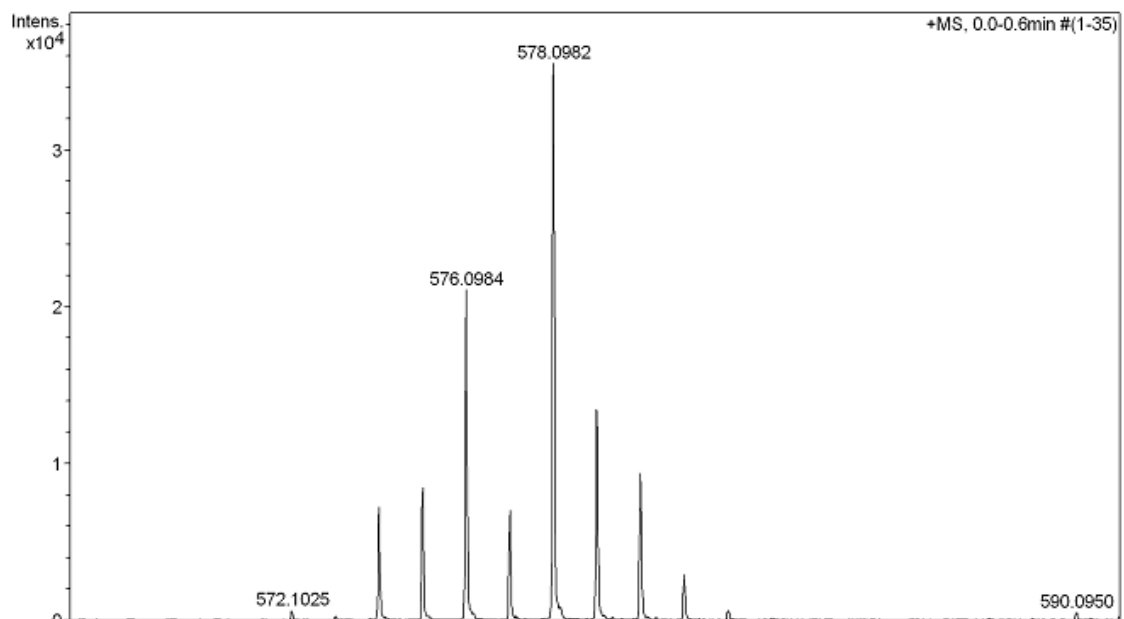
**Figura CIII.** Espectro de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **81**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



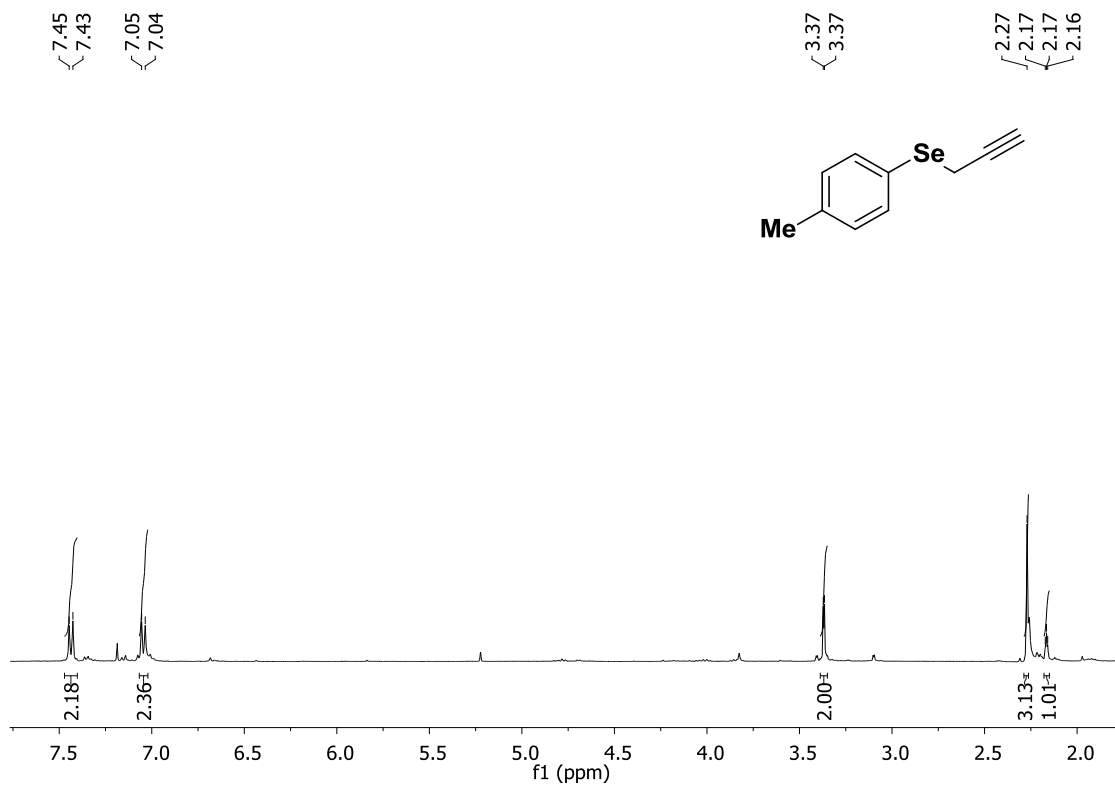
**Figura CIV.** Espectro de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **81**,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz).



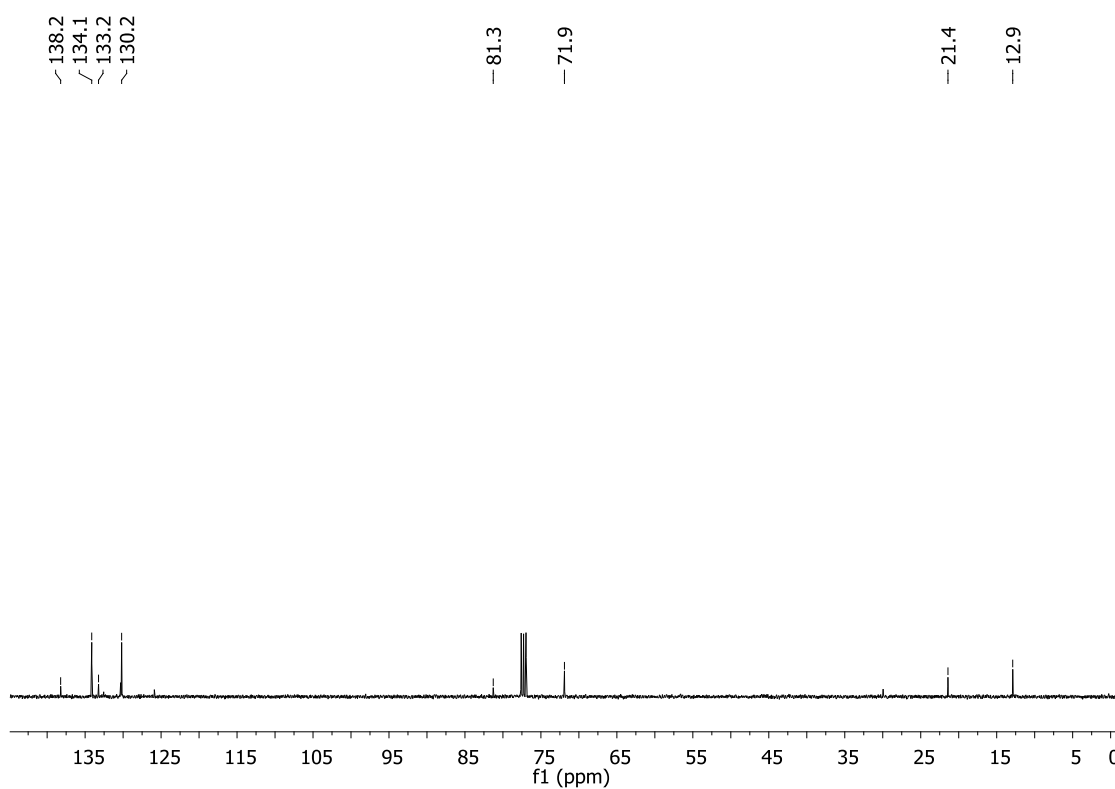
**Figura CV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **81**.



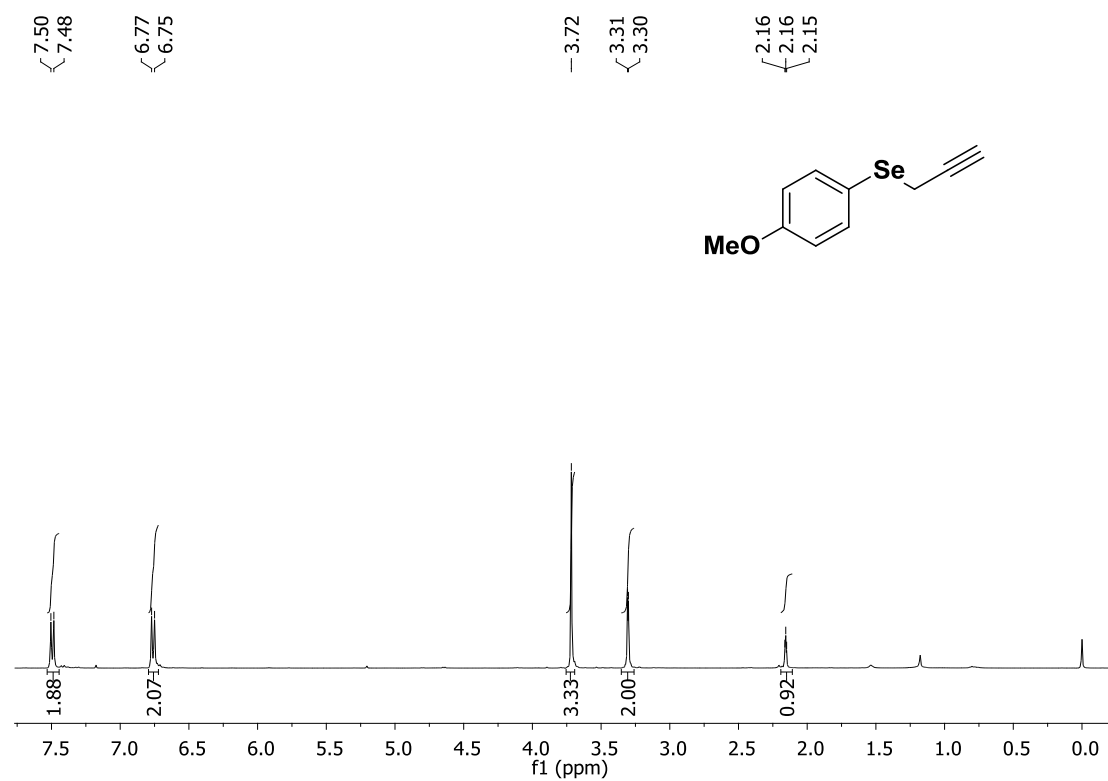
**Figura CVI.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **81**.



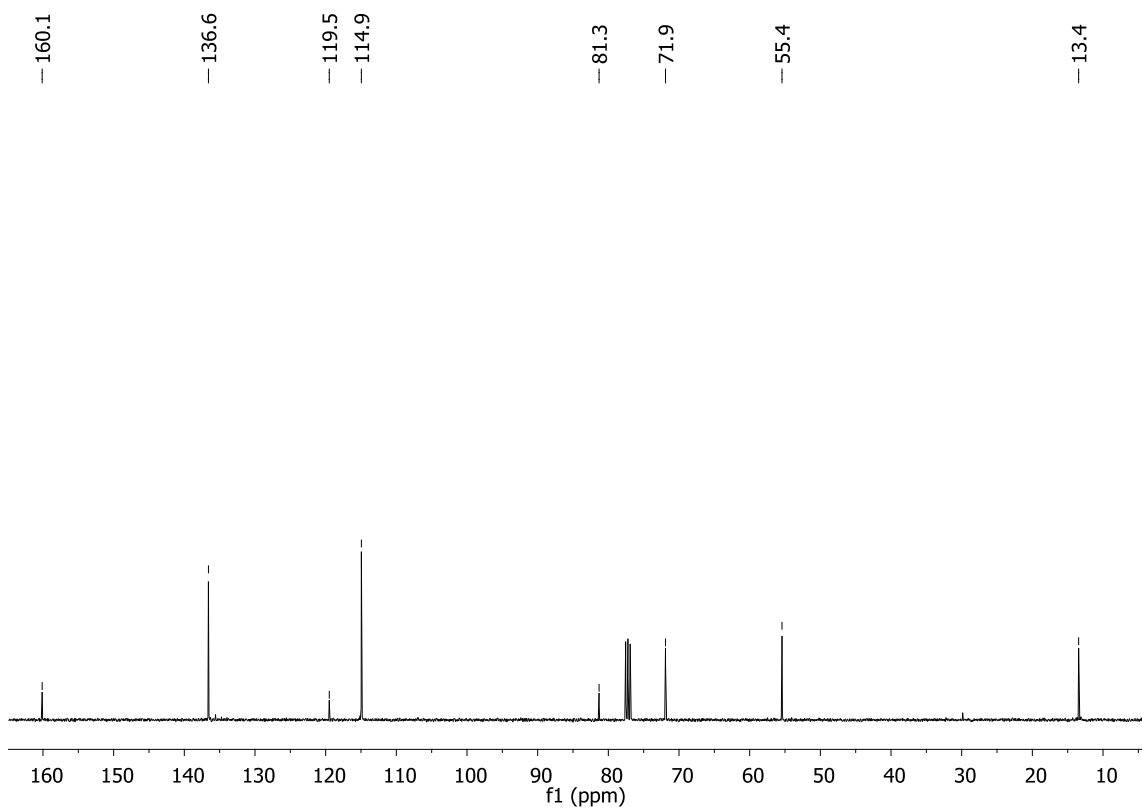
**Figura CVII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **59**.



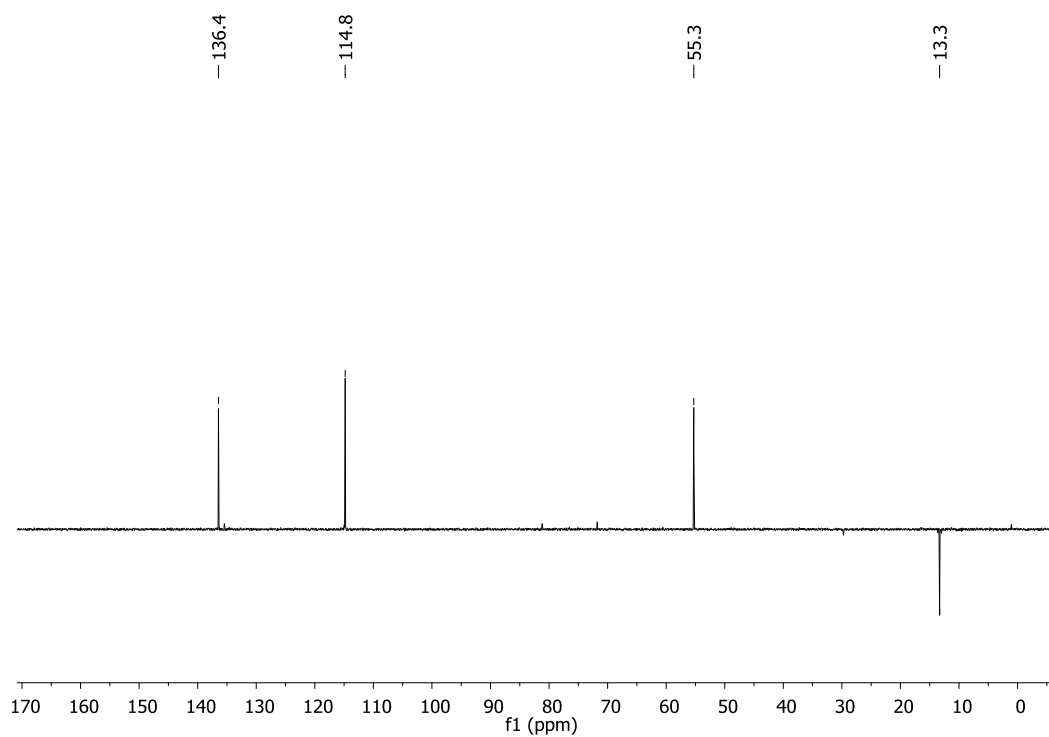
**Figura CVIII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **59**.



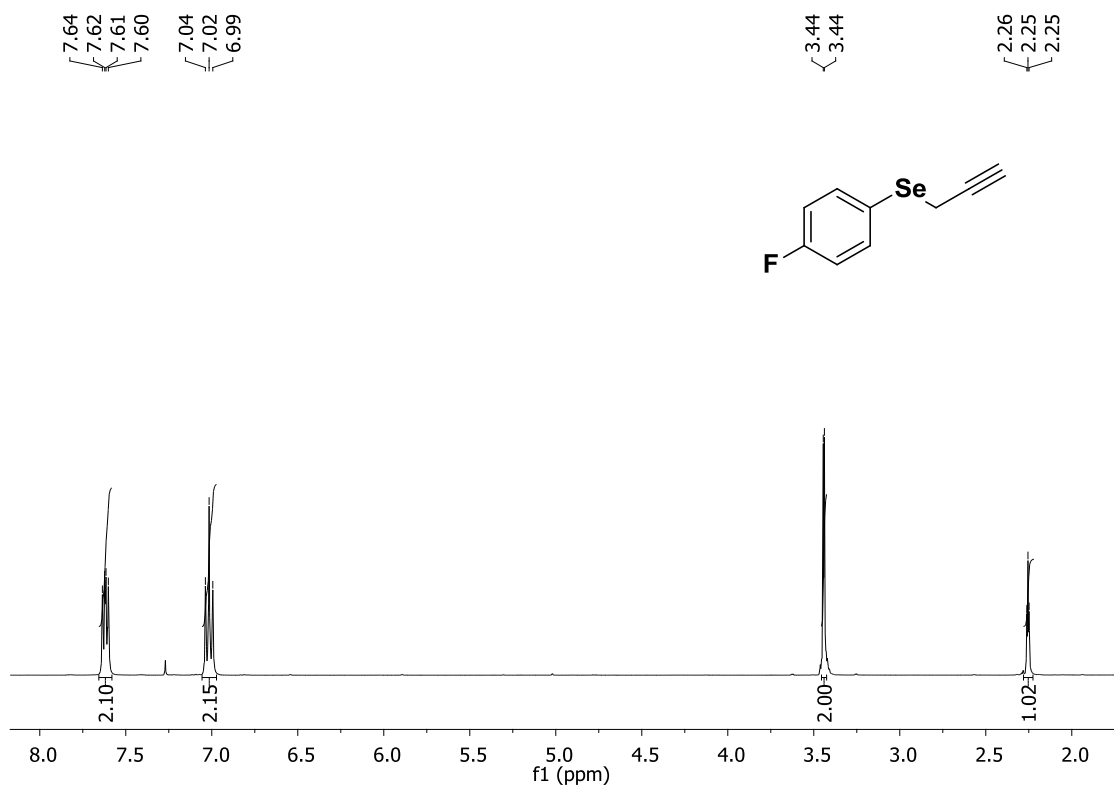
**Figura CIX.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **60**.



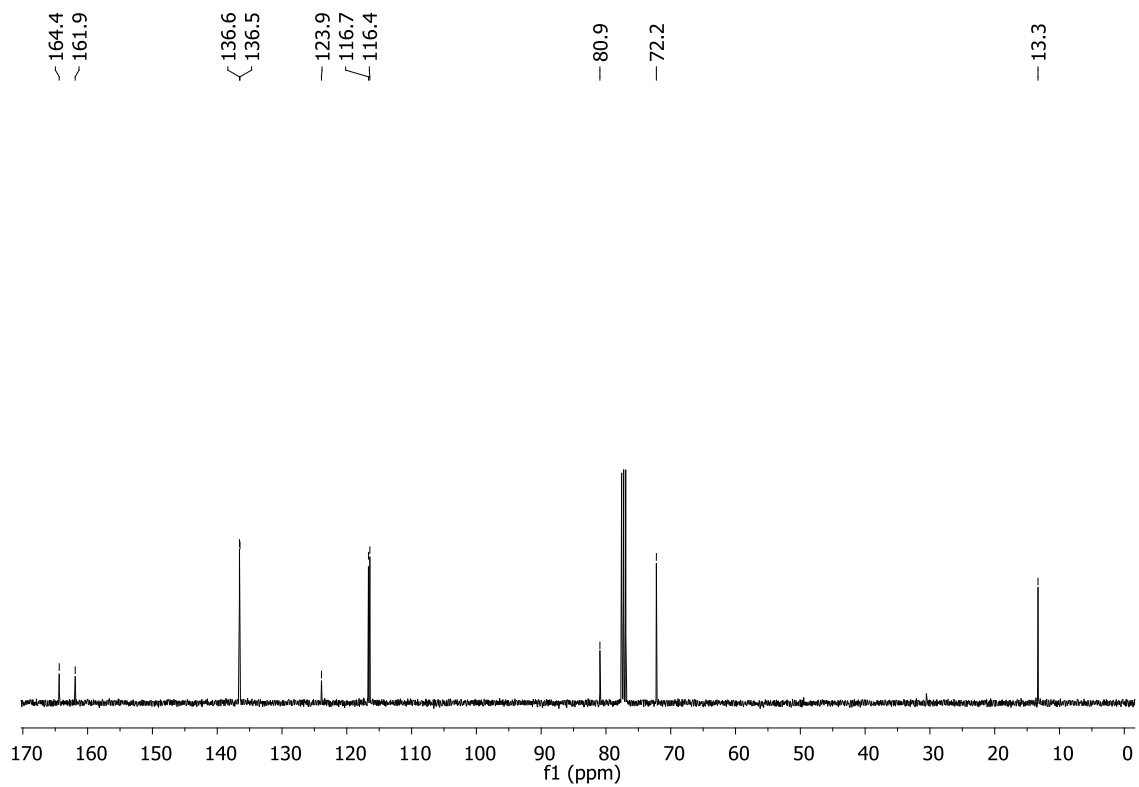
**Figura CX.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **60**.



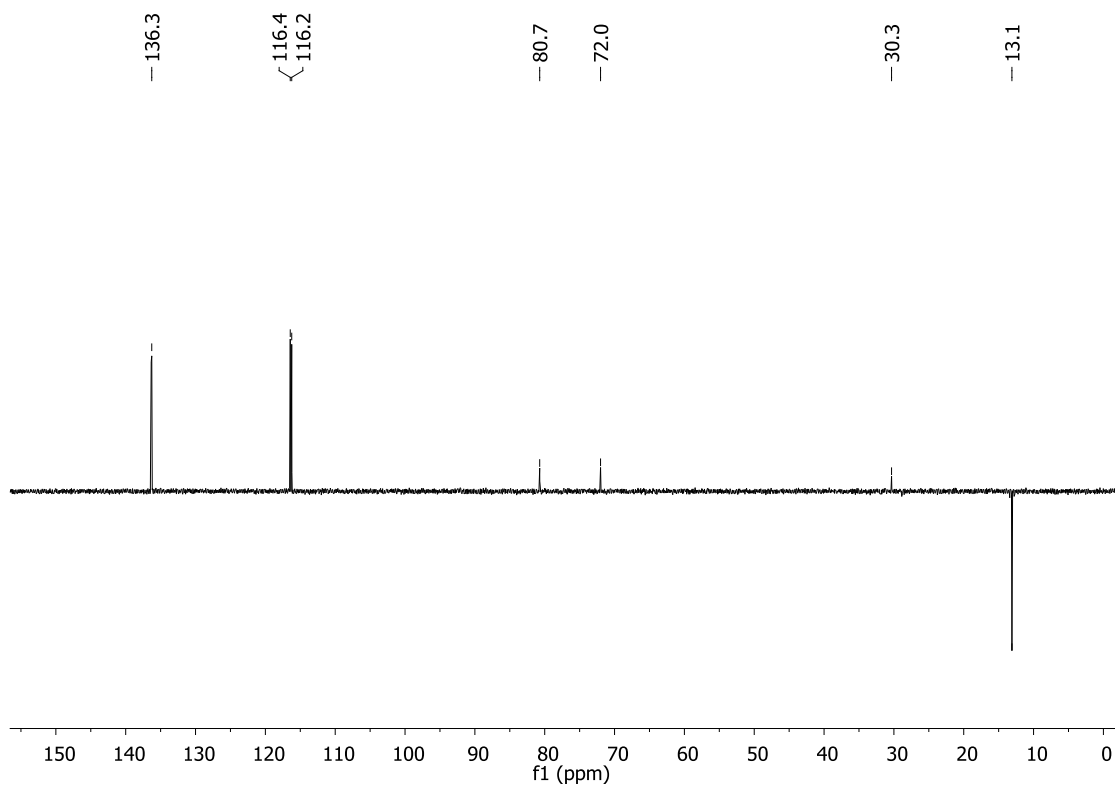
**Figura CXI.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **60**.



**Figura CXII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **61**.

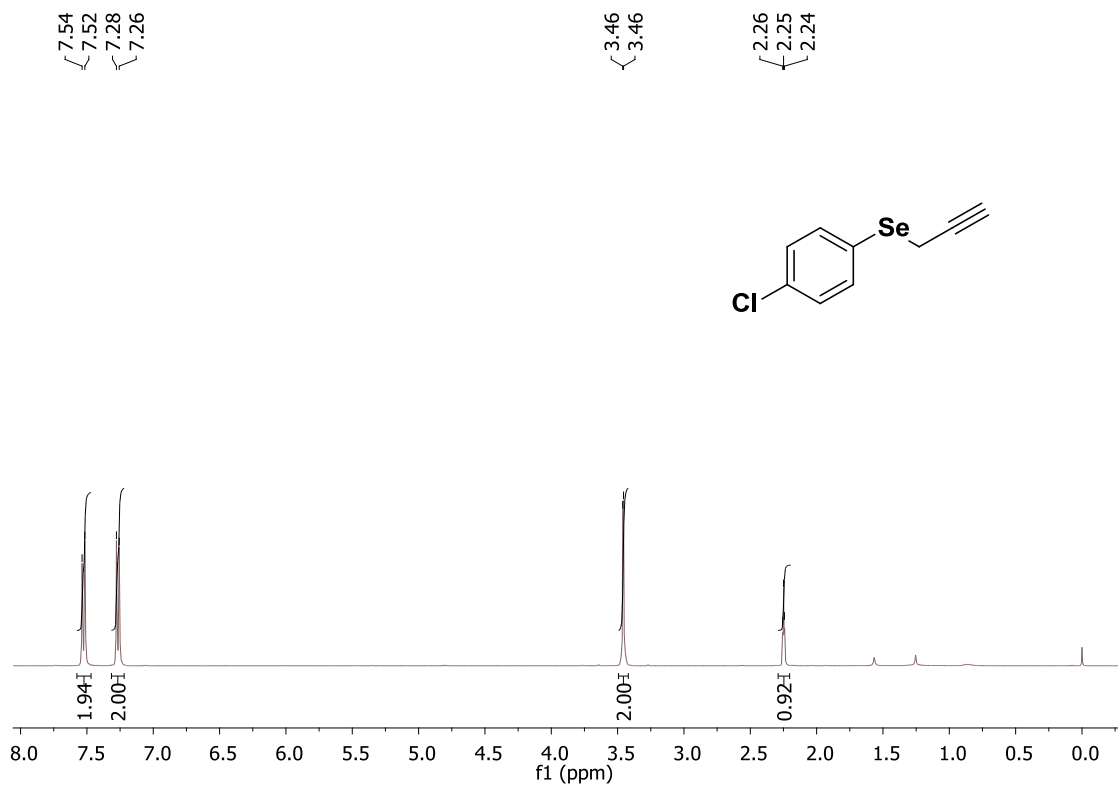


**Figura CXIII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **61**.

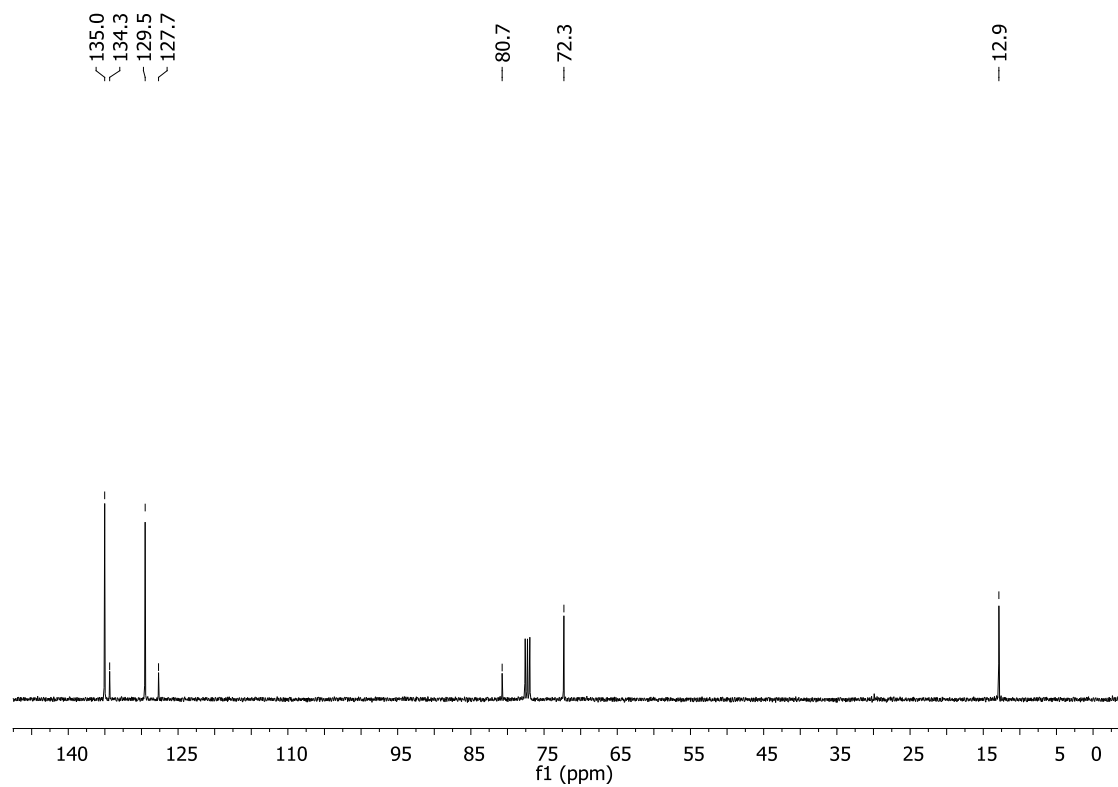


**Figura CXIV.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **61**.

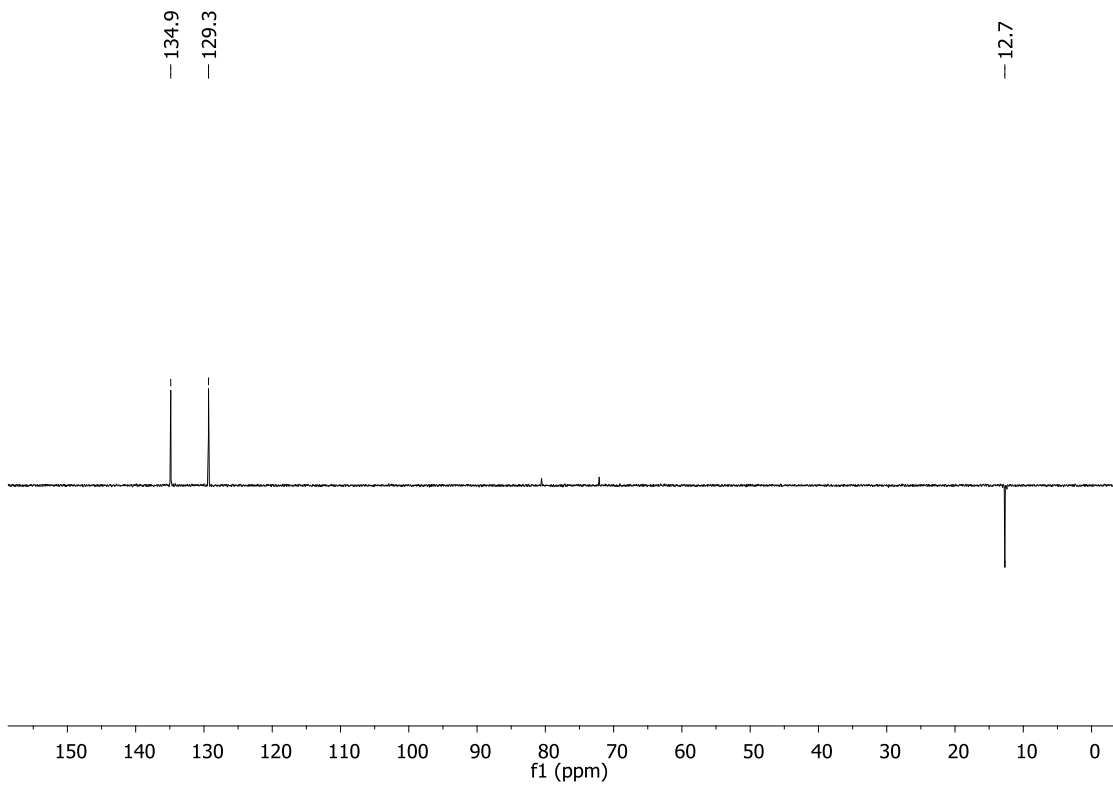




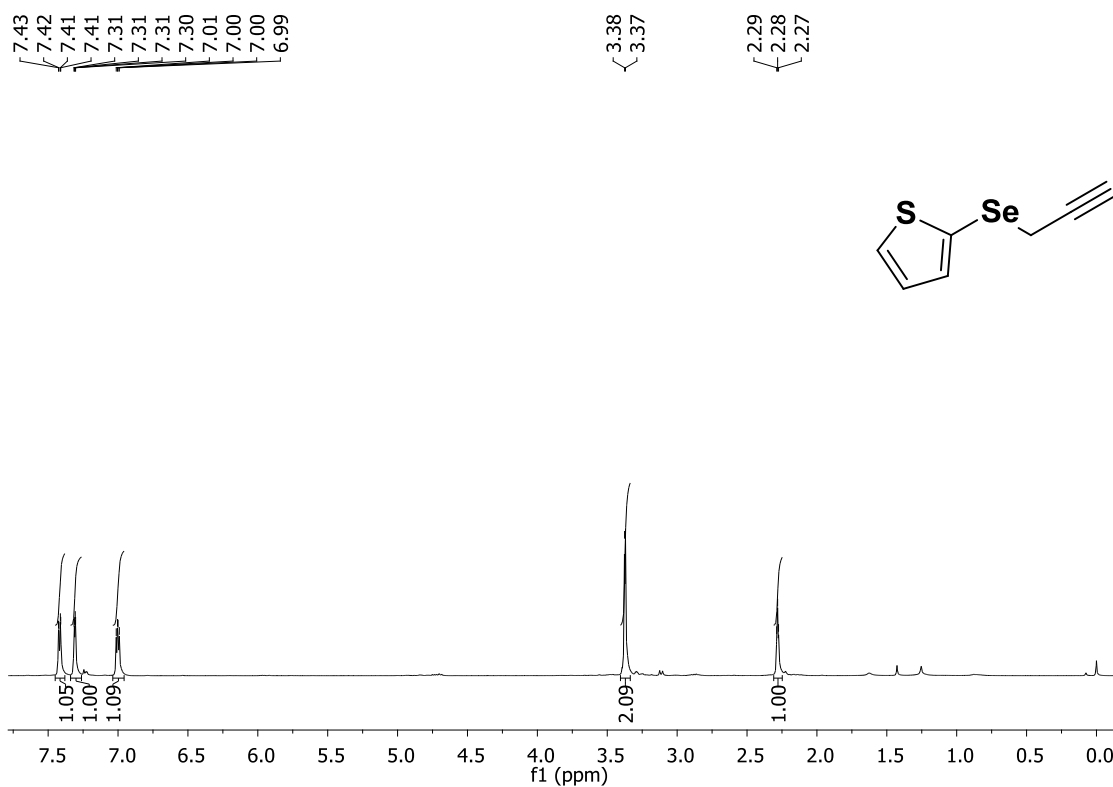
**Figura CXV.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **62**.



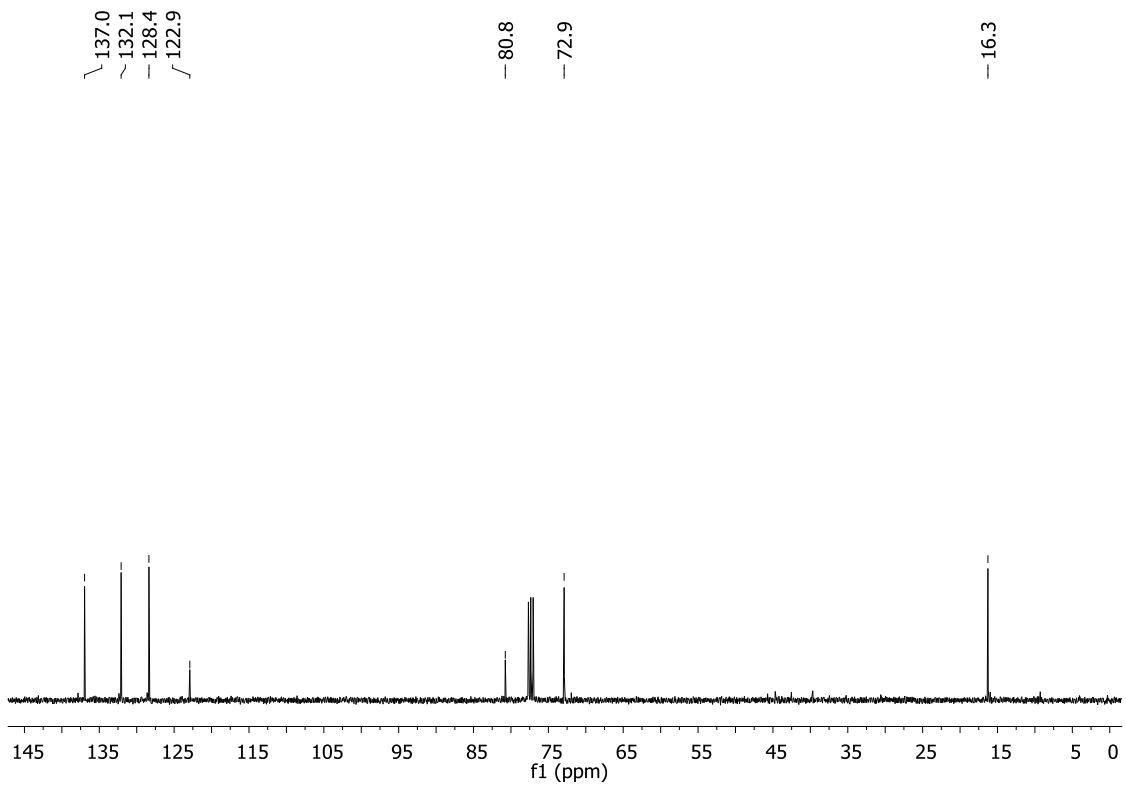
**Figura CXVI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **62**.



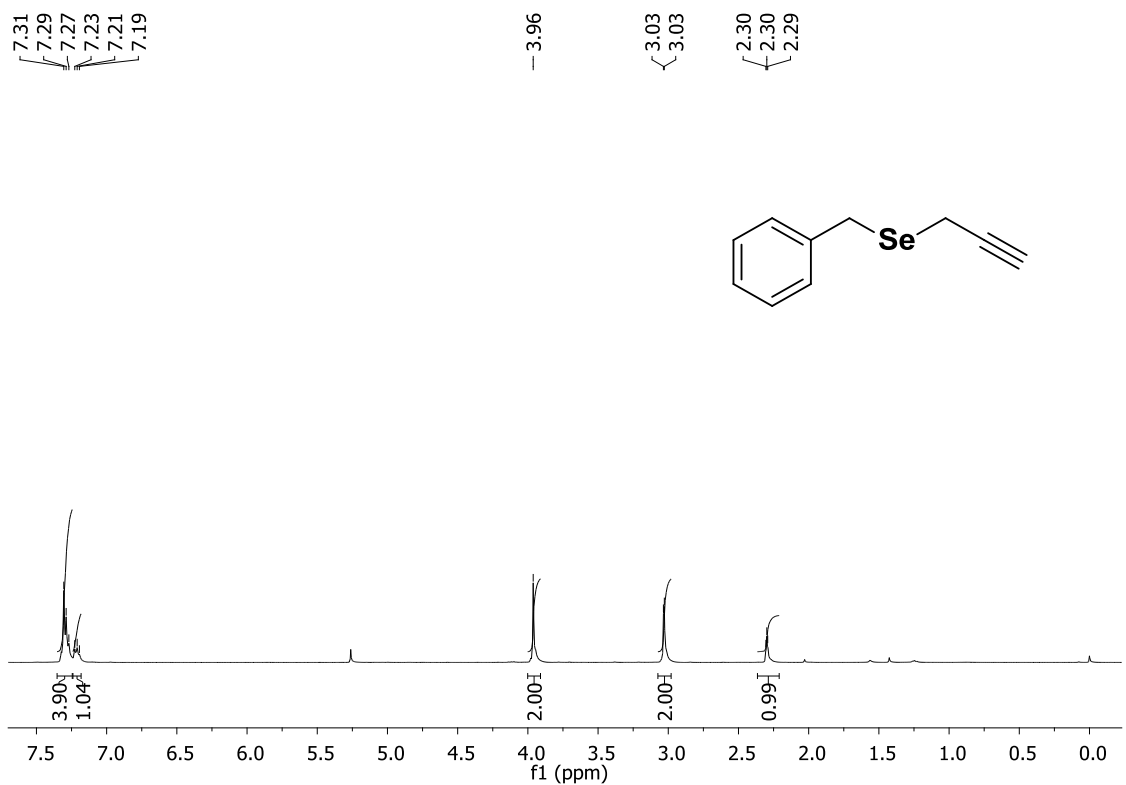
**Figura CXVII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **62**.



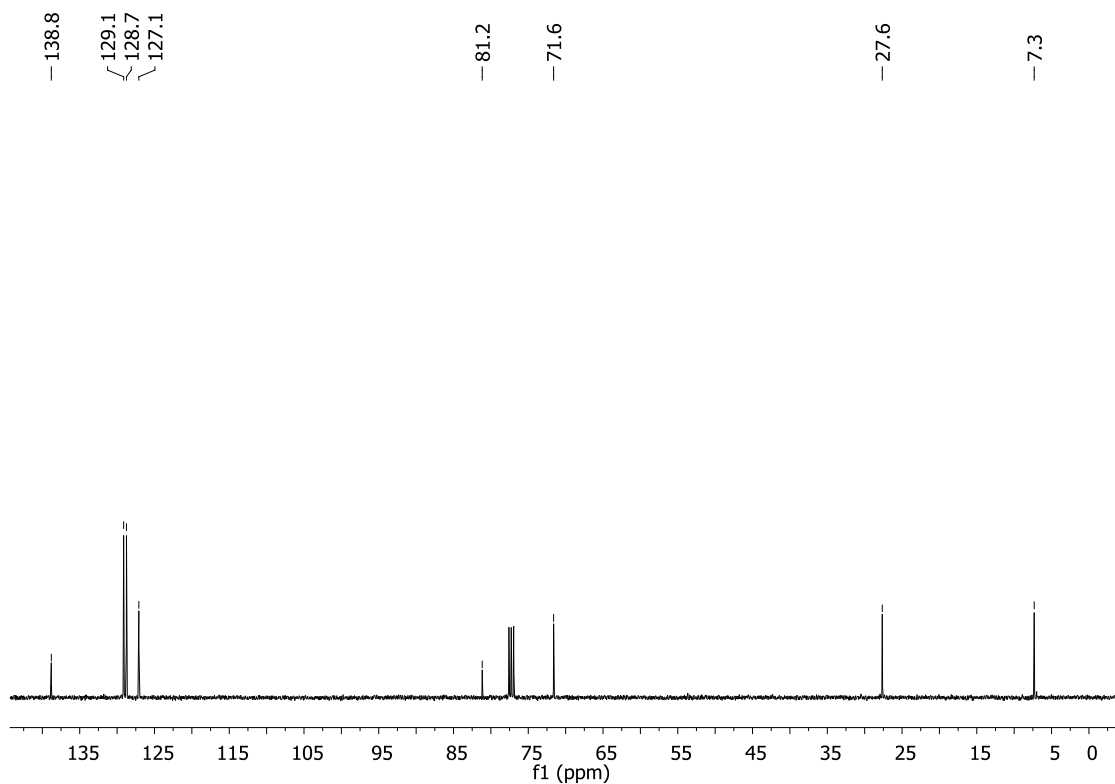
**Figura CXVIII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **63**.



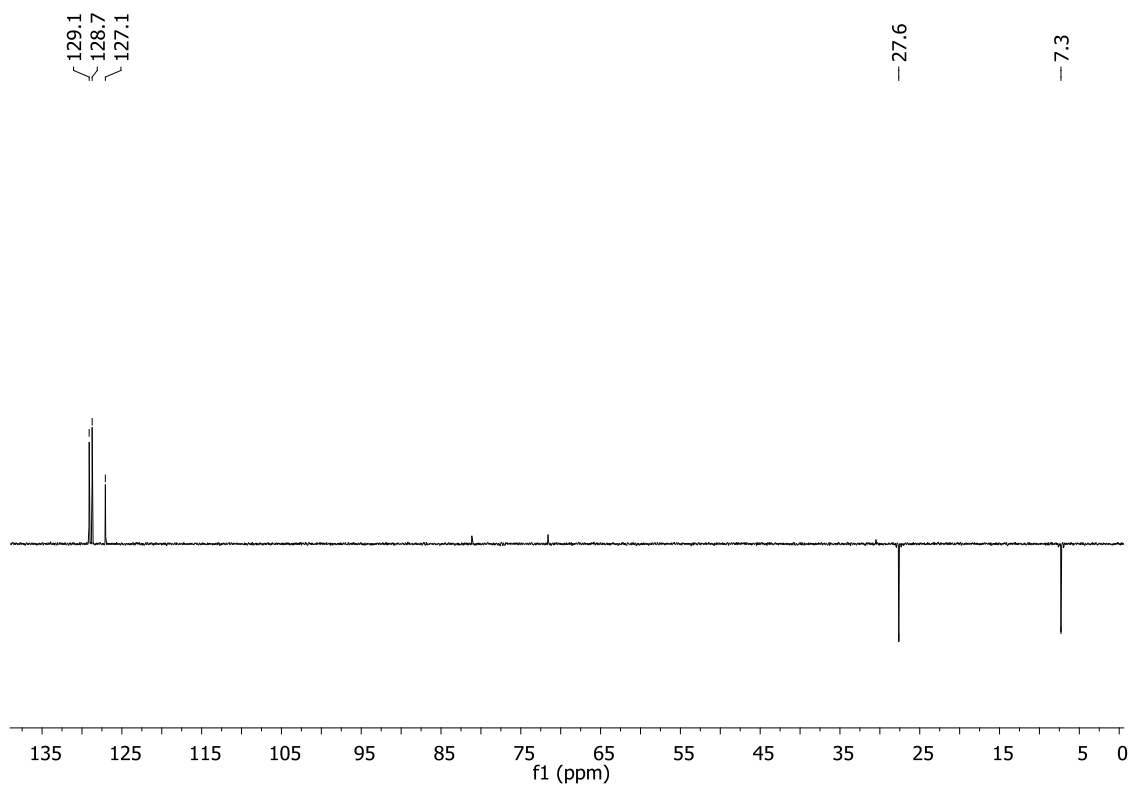
**Figura CXIX.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **63**.



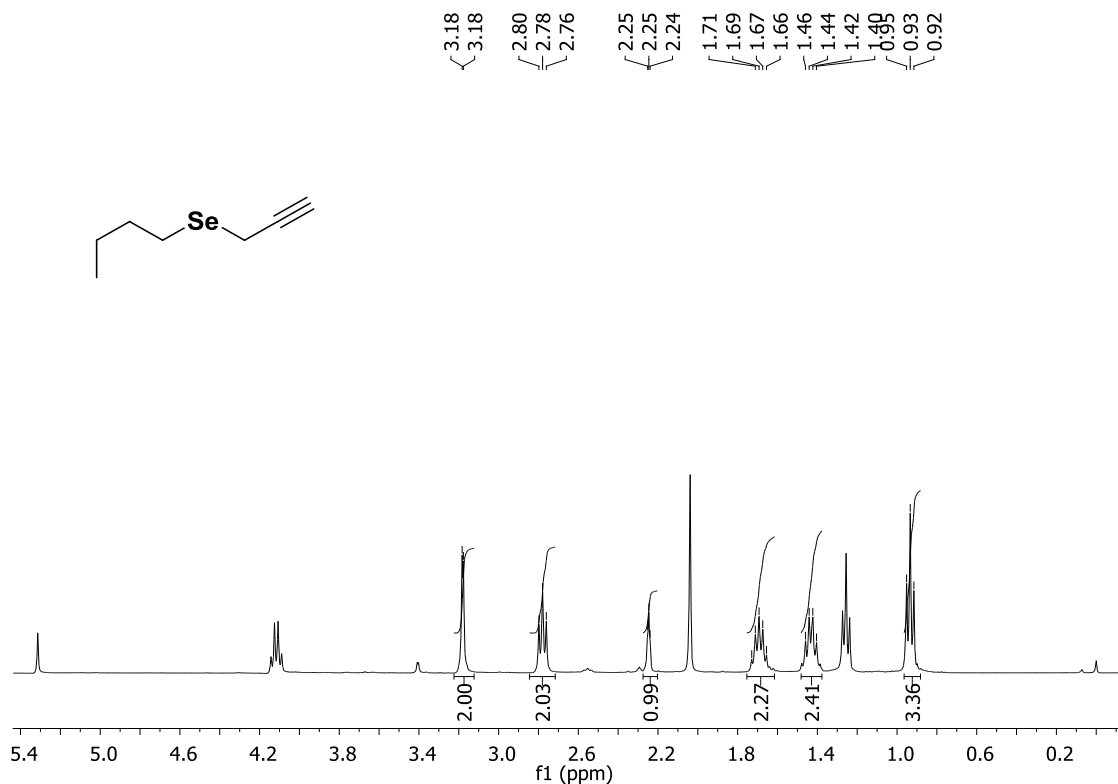
**Figura CXX.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **64**.



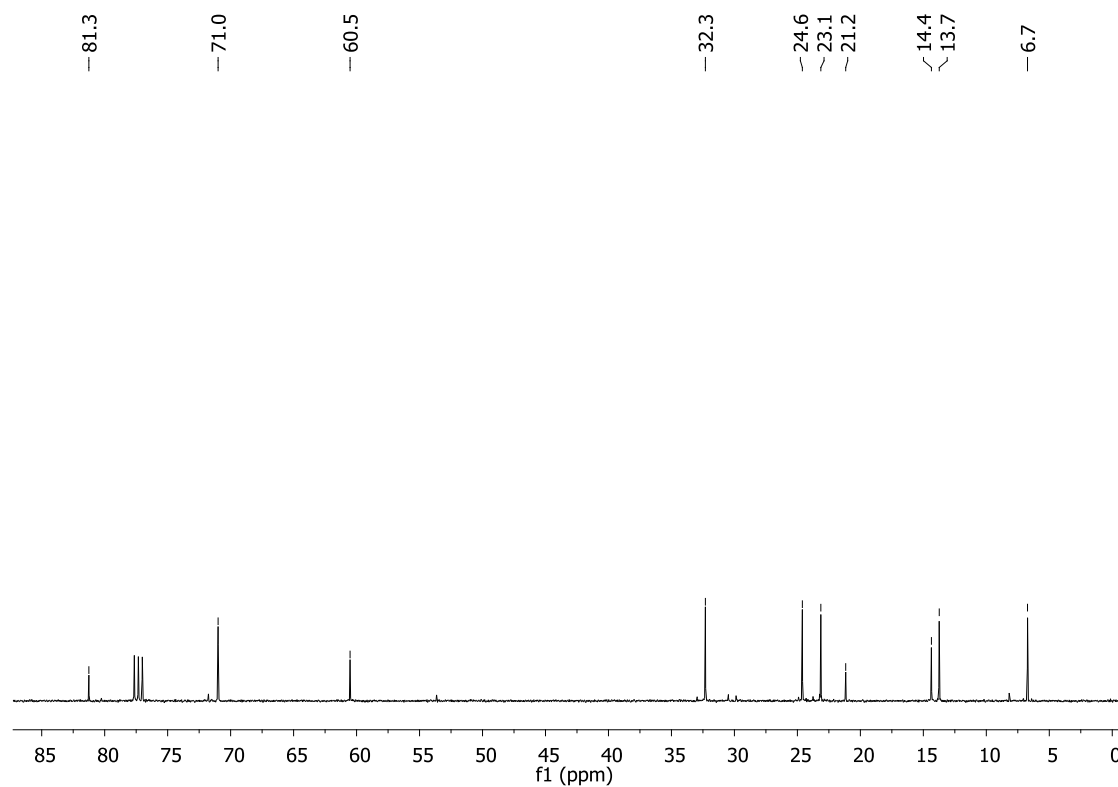
**Figura CXXI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **64**.



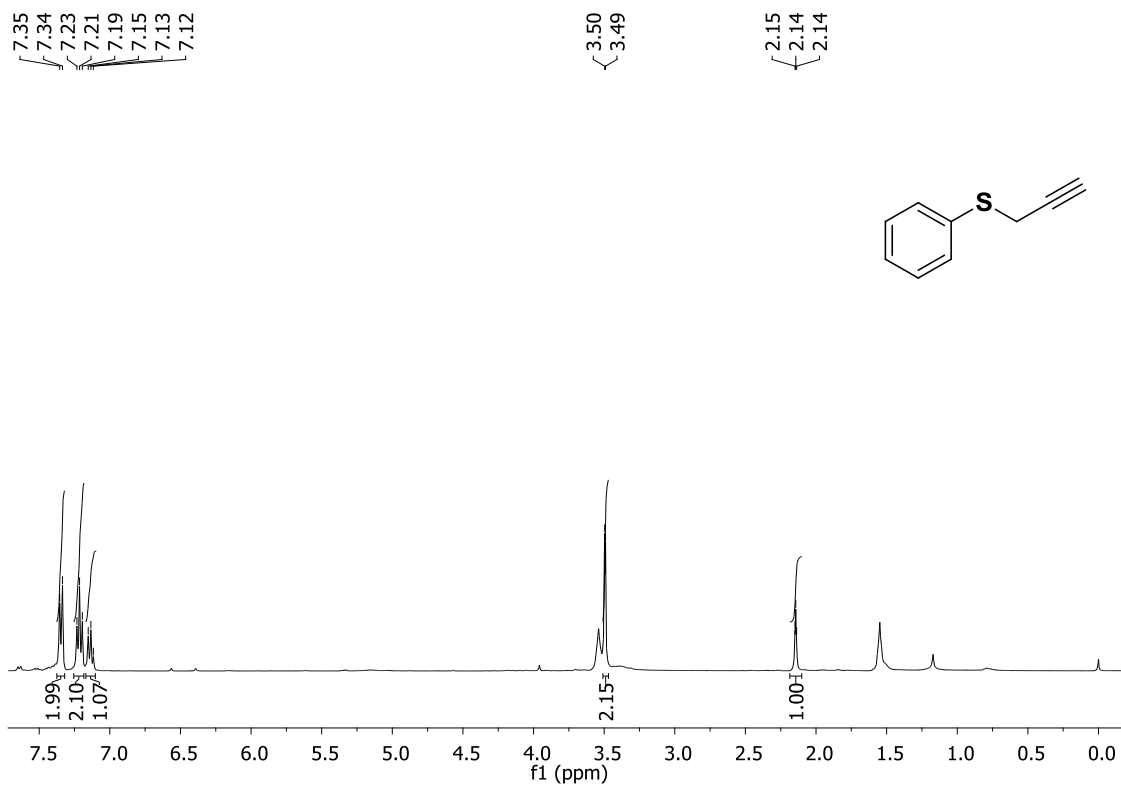
**Figura CXXII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **64**.



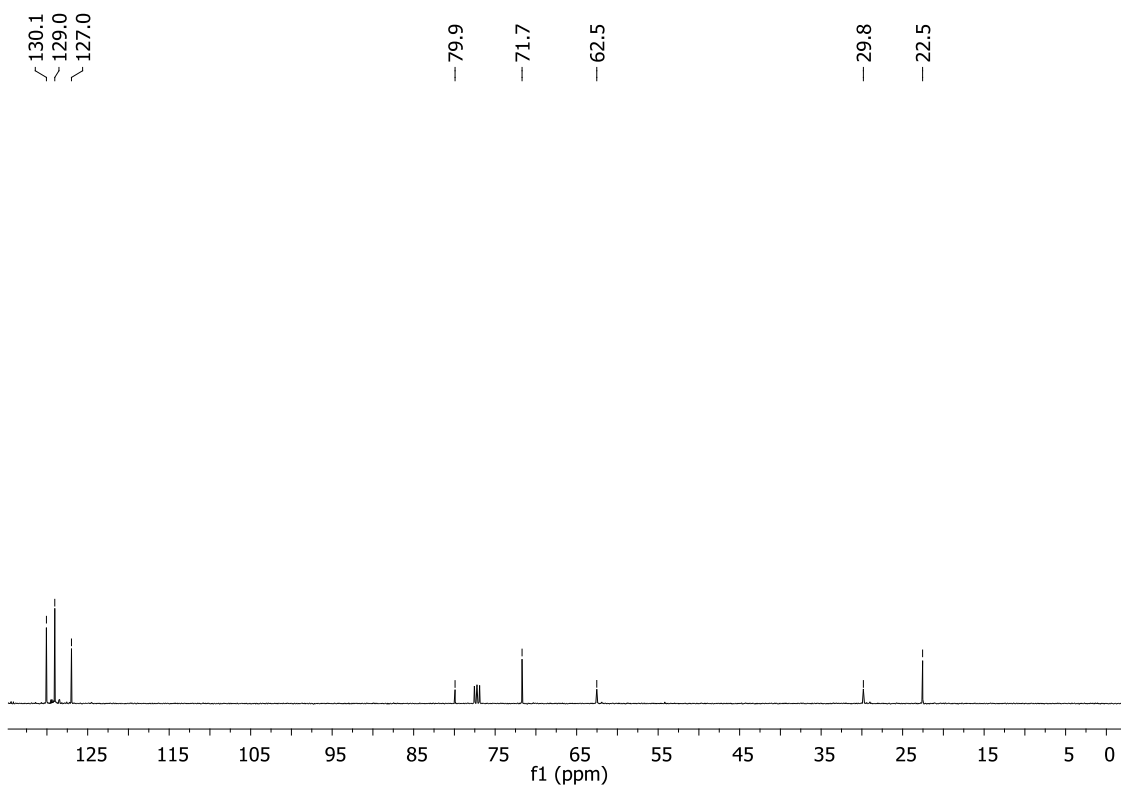
**Figura CXXIII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **65**.



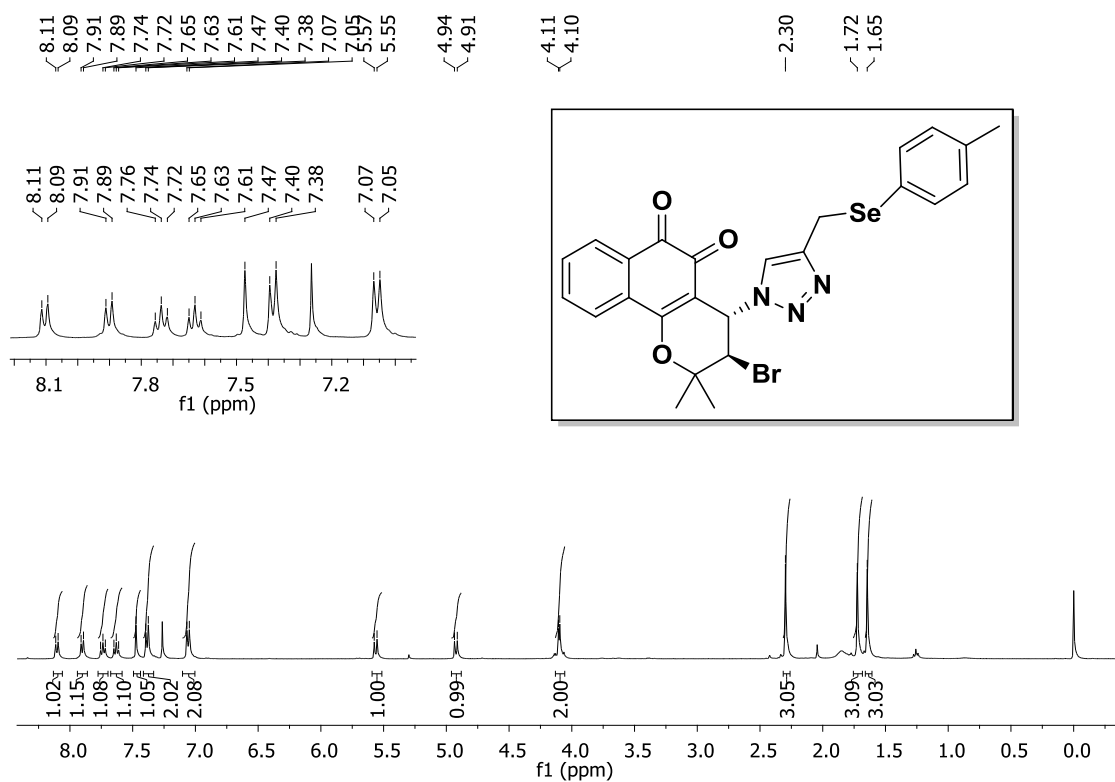
**Figura CXXIV.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **65**.



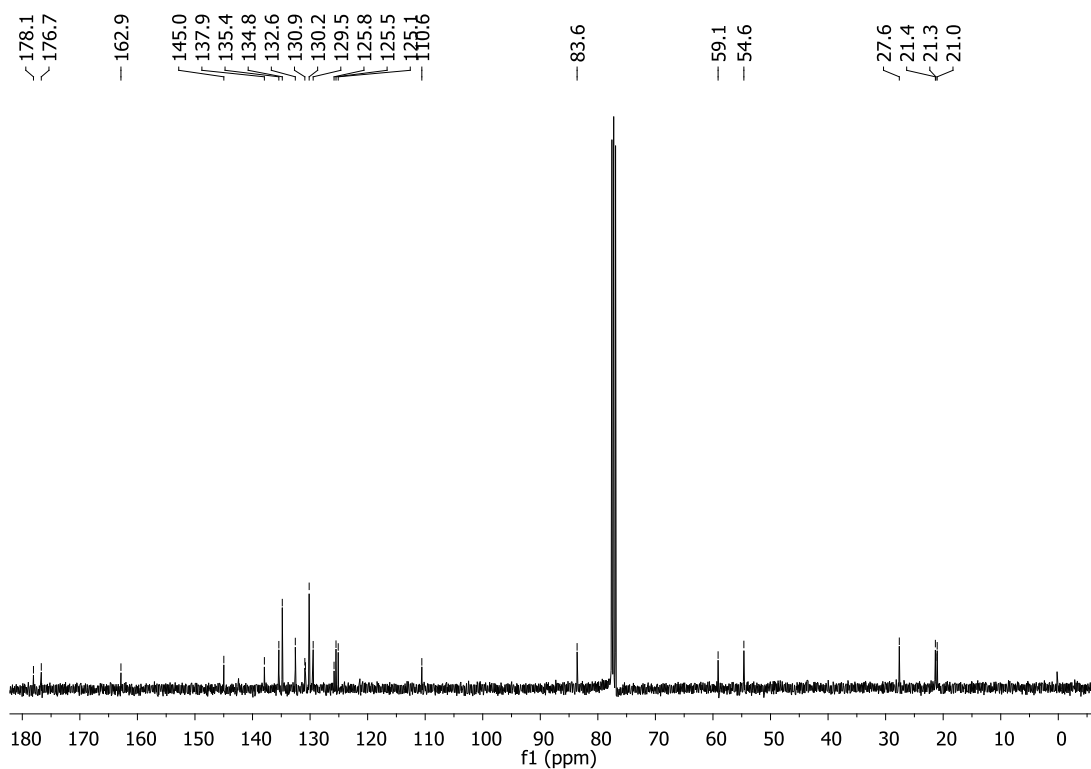
**Figura CXXV.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **66**.



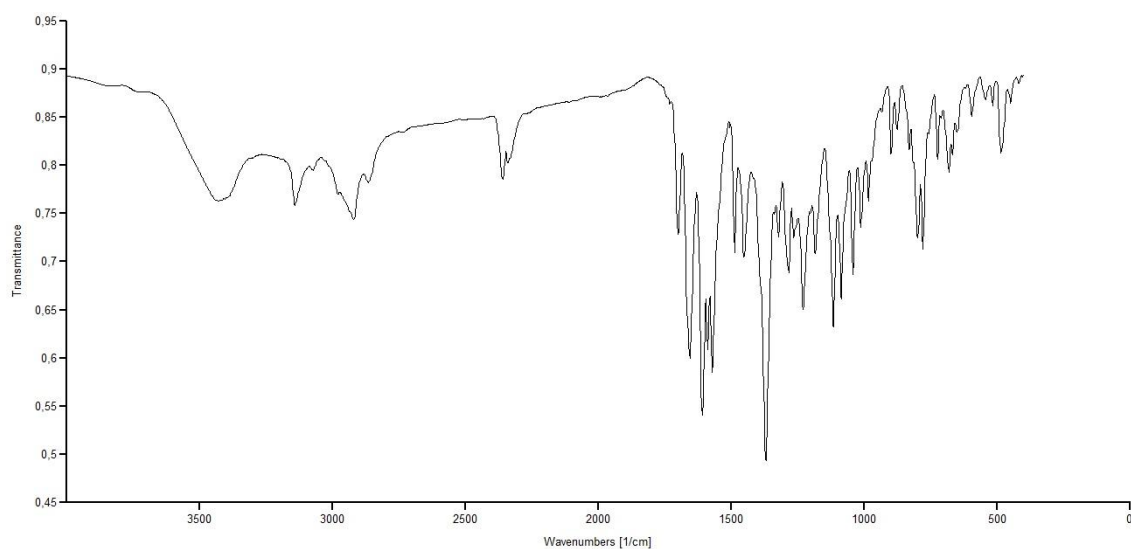
**Figura CXXVI.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **66**.



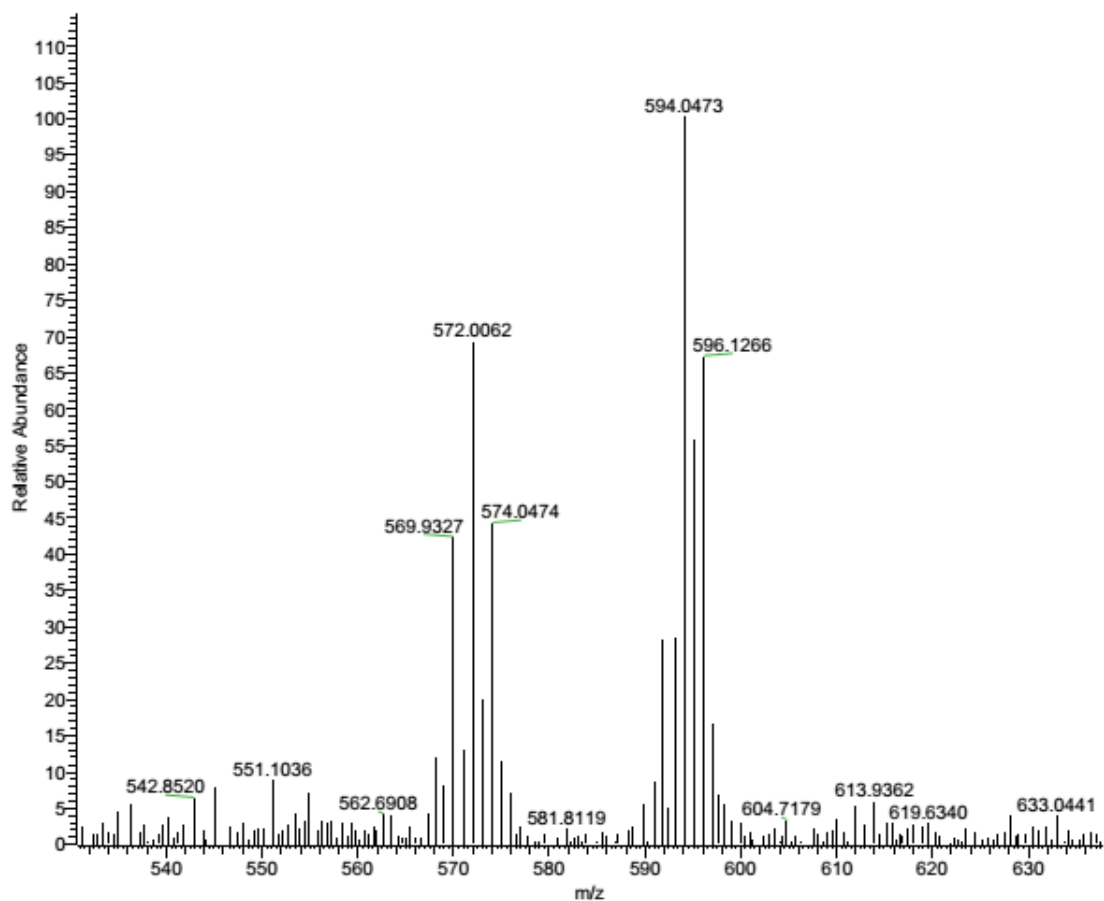
**Figura CXXVII.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **82**.



**Figura CXXVIII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **82**.

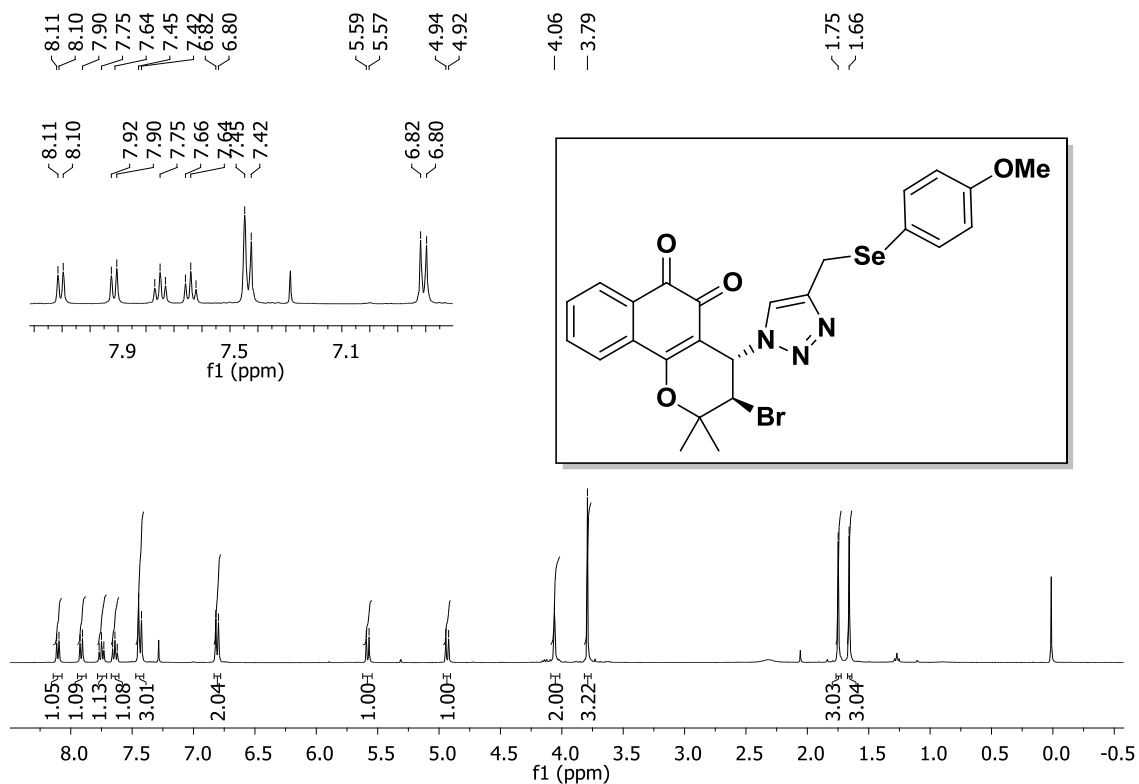


**Figura CXXIX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **82**.

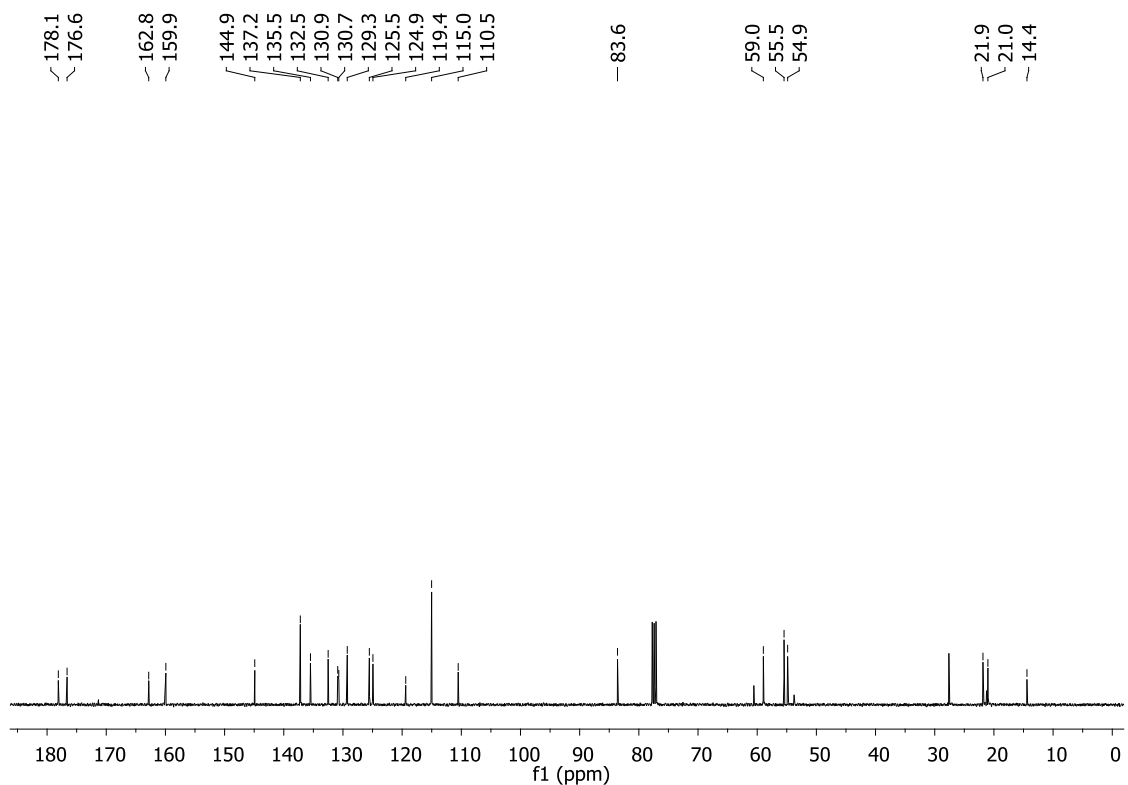


**Figura CXXX.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **82**.

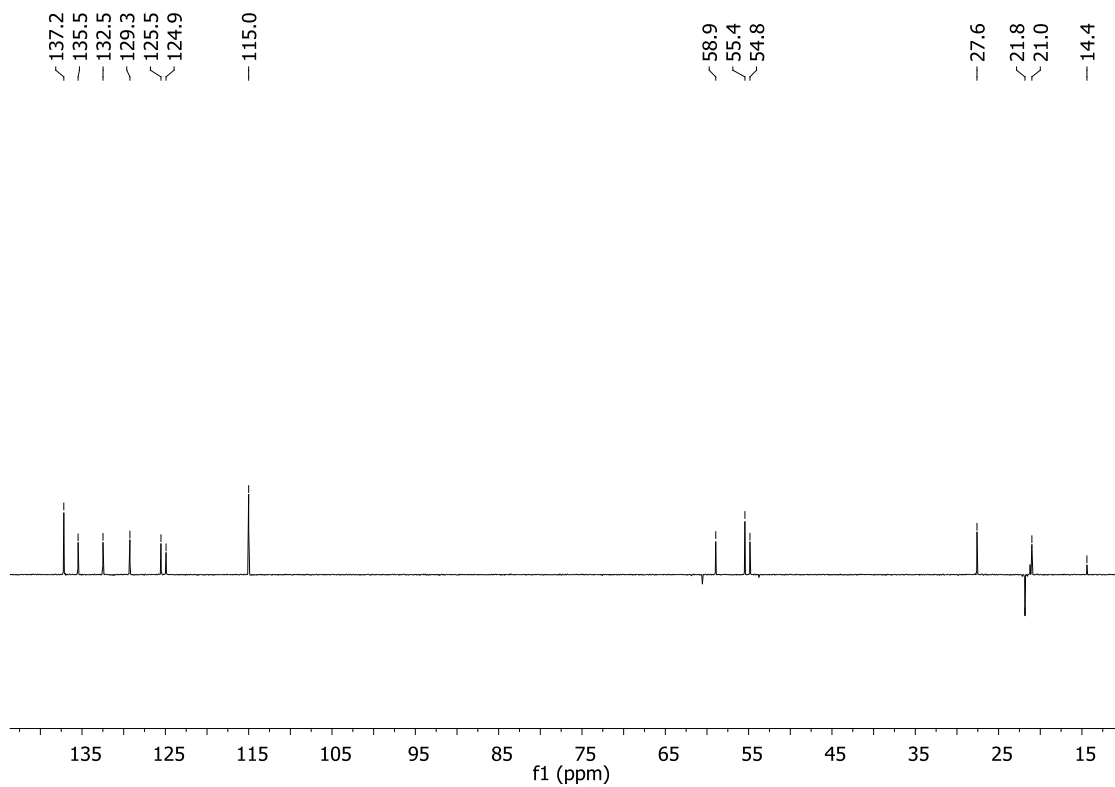




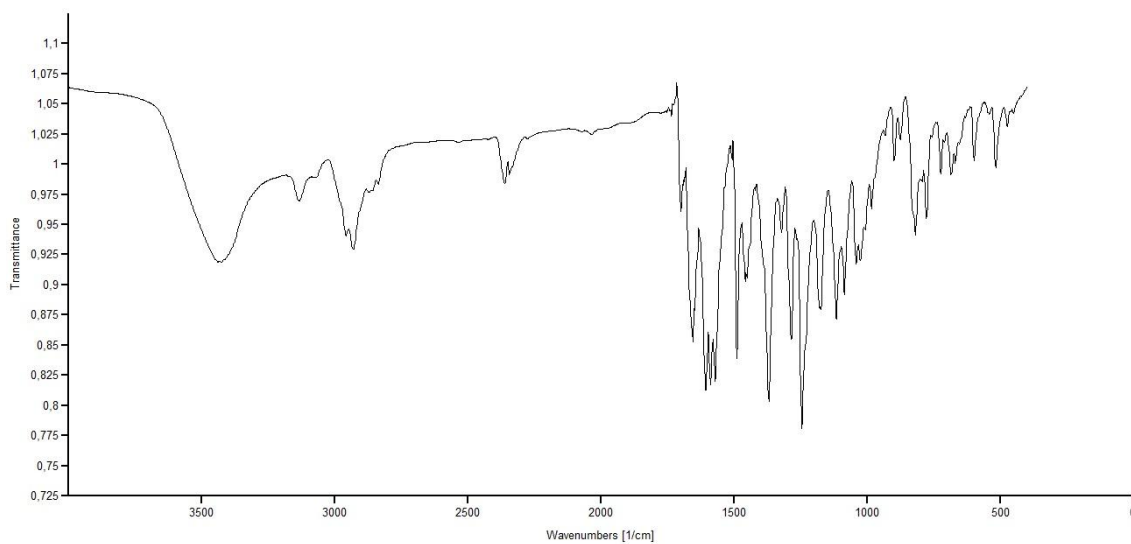
**Figura CXXXI.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **83**.



**Figura CXXXII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da substância **83**.



**Figura CXXXIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **83**.



**Figura CXXXIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **83**.

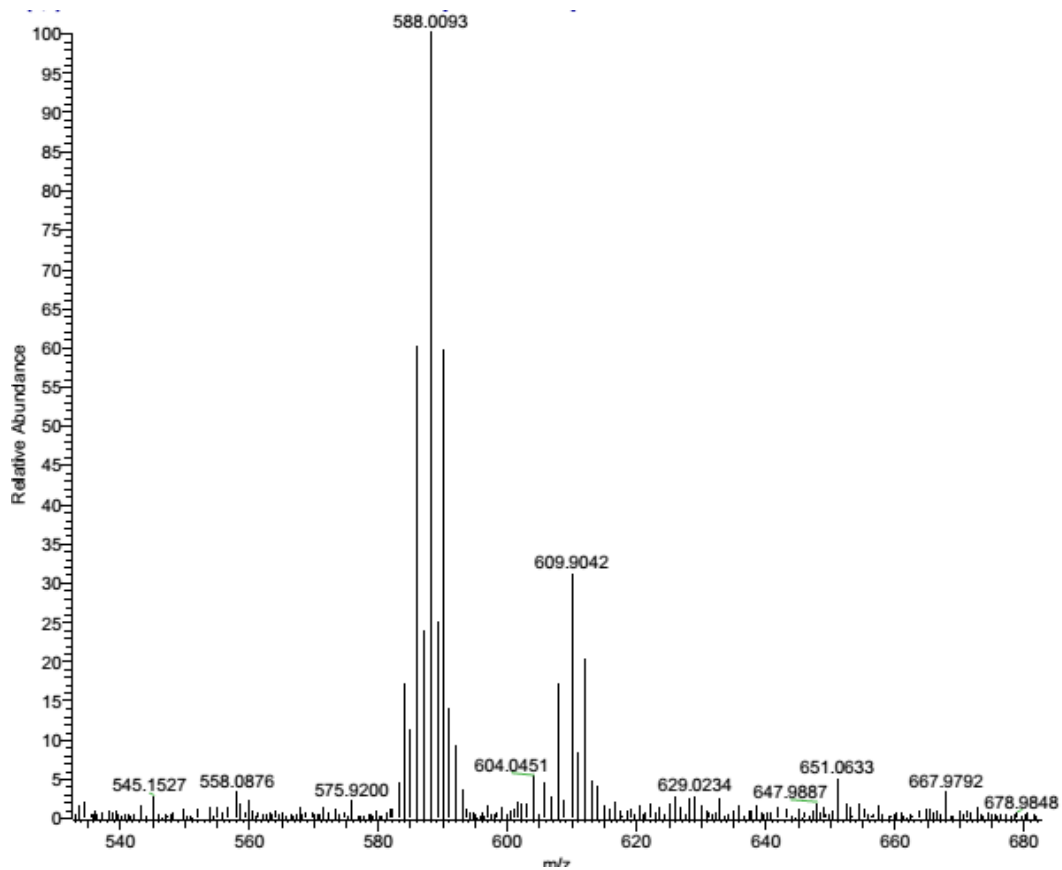


Figura CXXXV. Espectro de massas de alta resolução, da substância **83**.

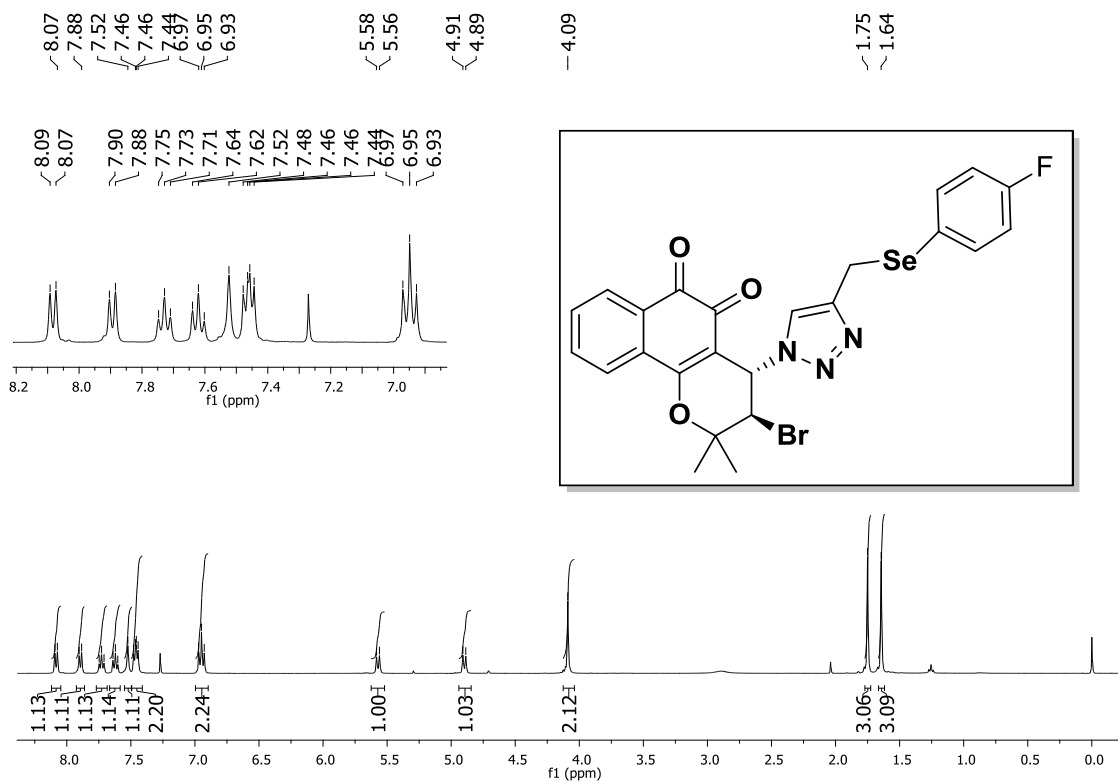
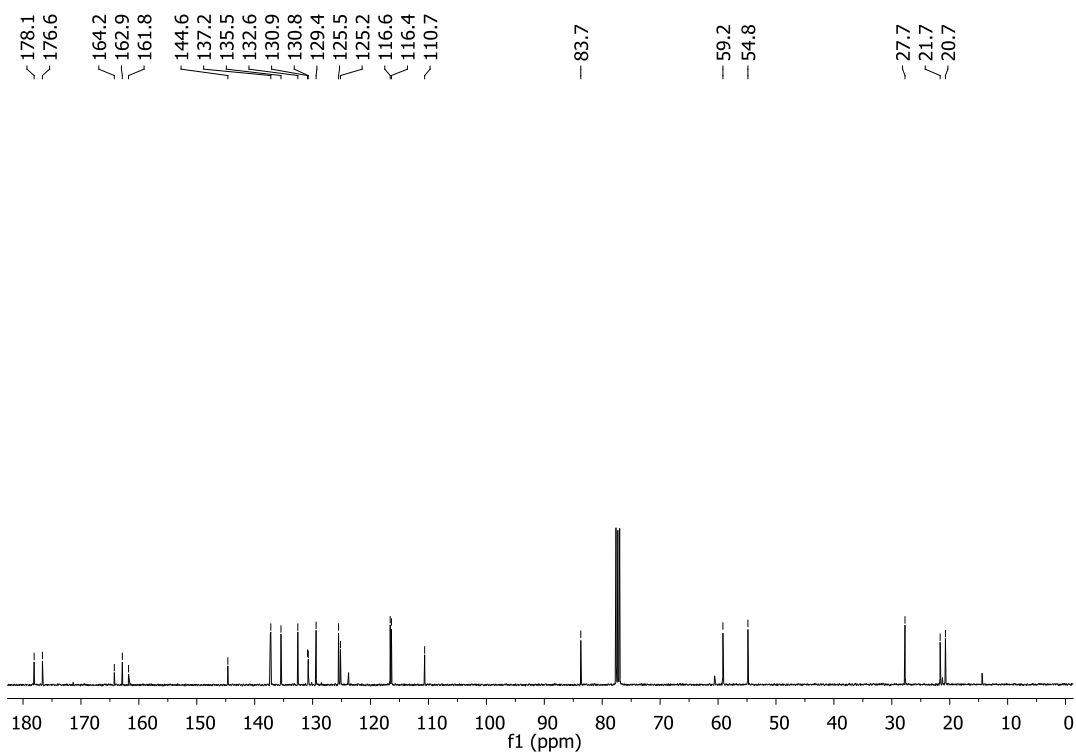
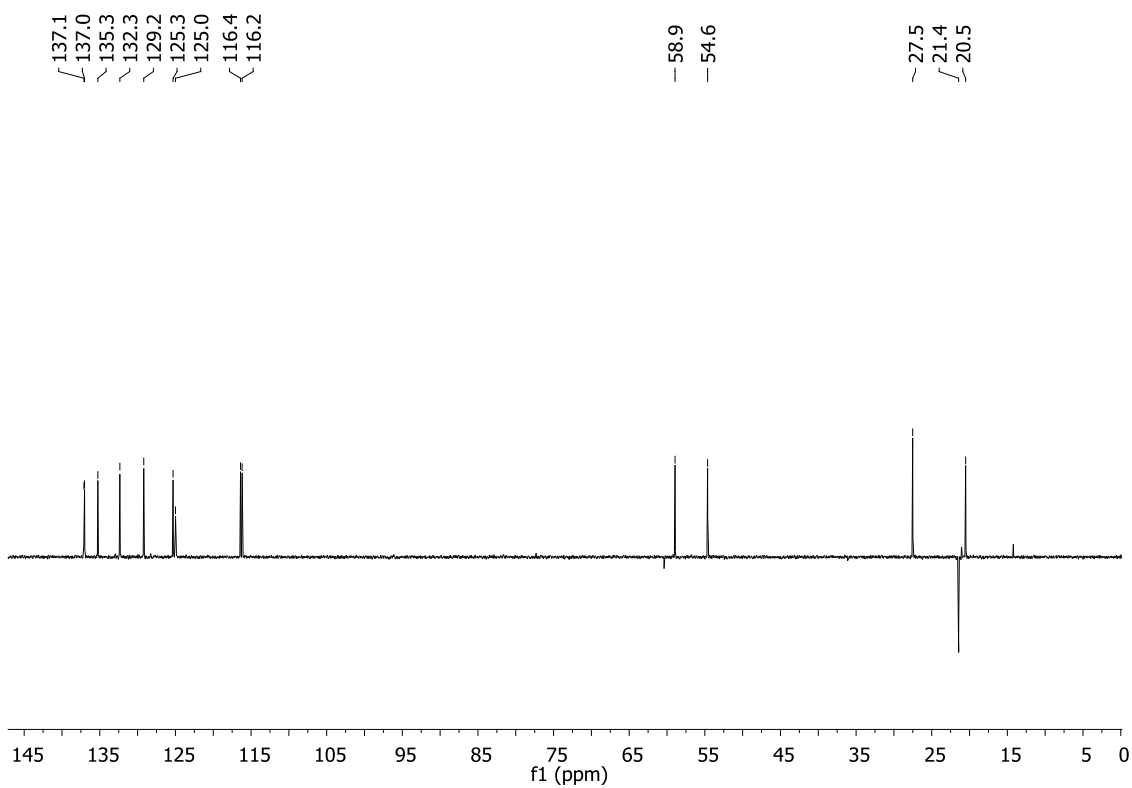


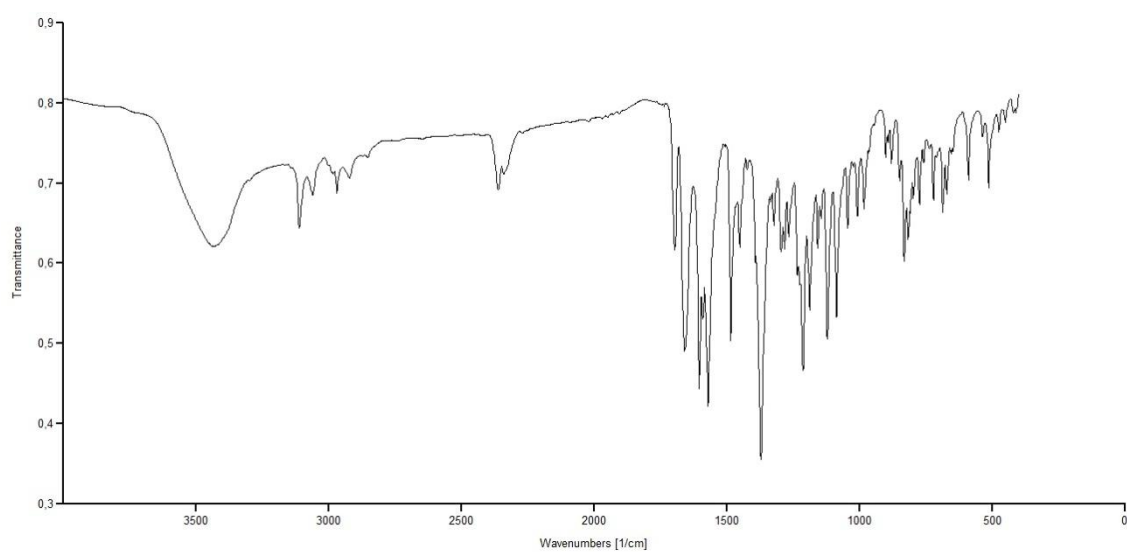
Figura CXXXVI. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **84**.



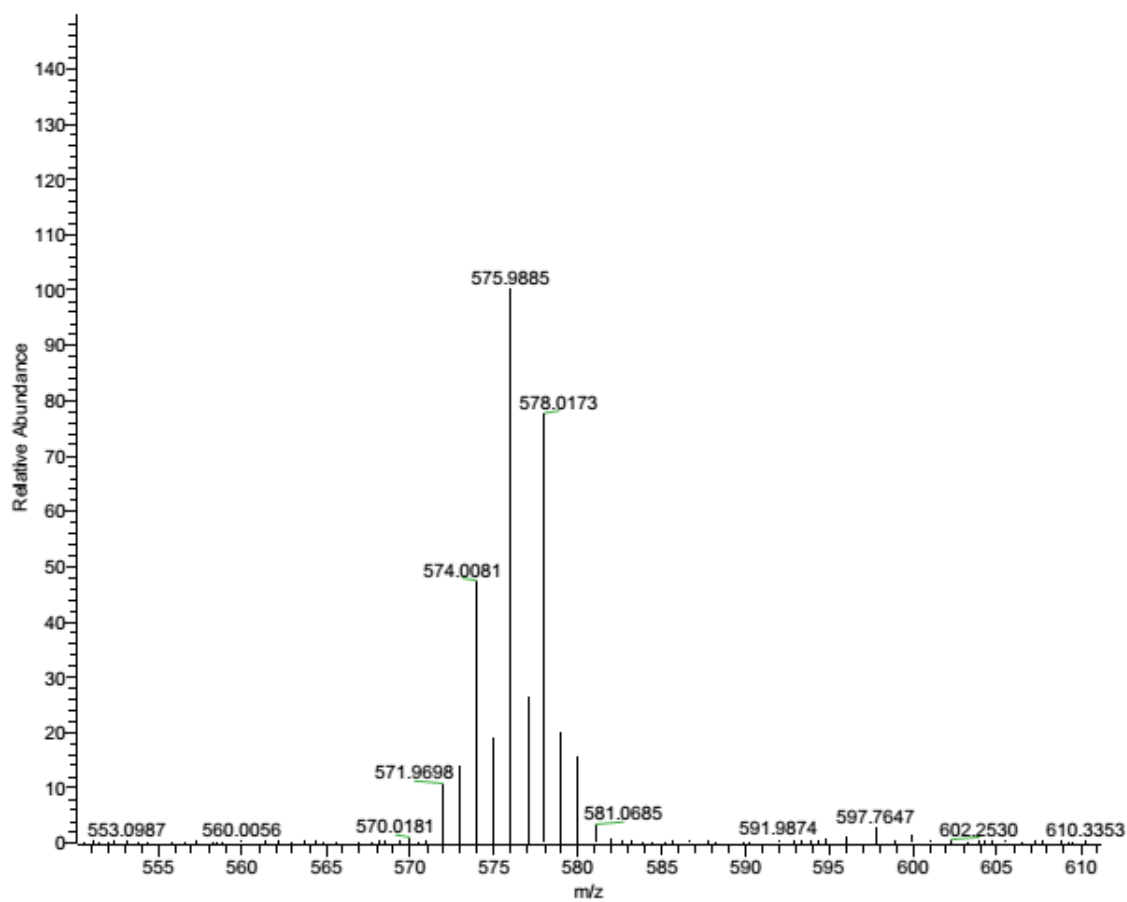
**Figura CXXXVII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **84**.



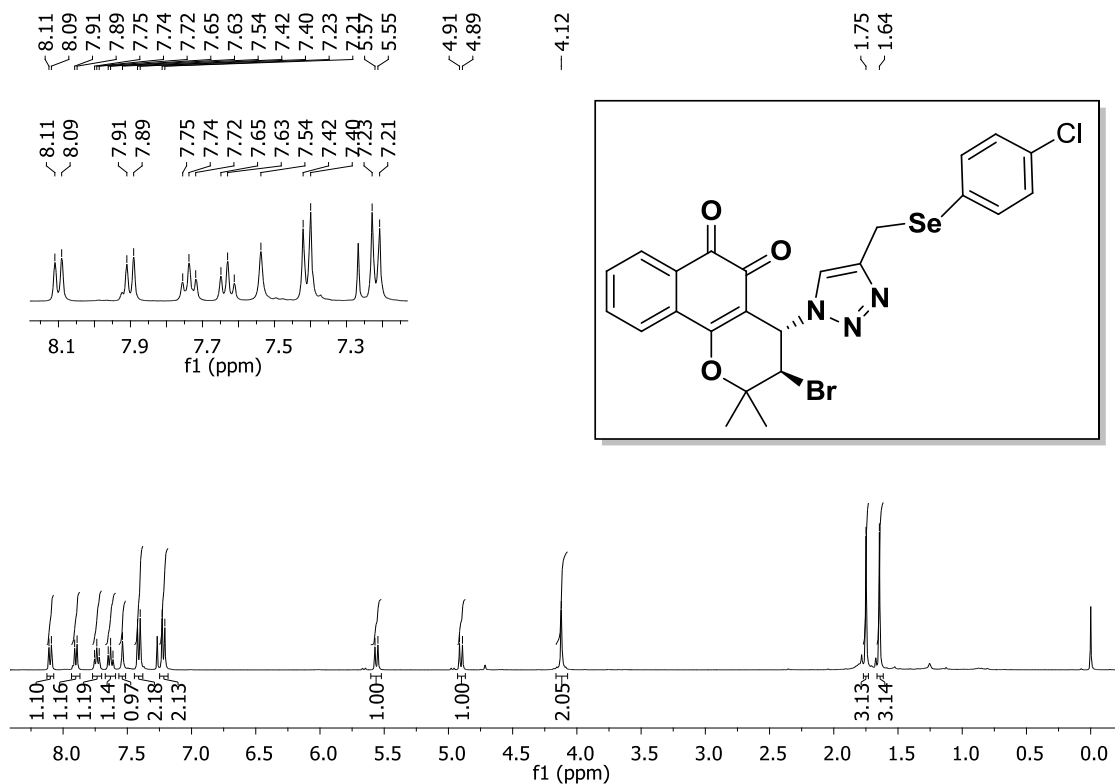
**Figura CXXXVIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **84**.



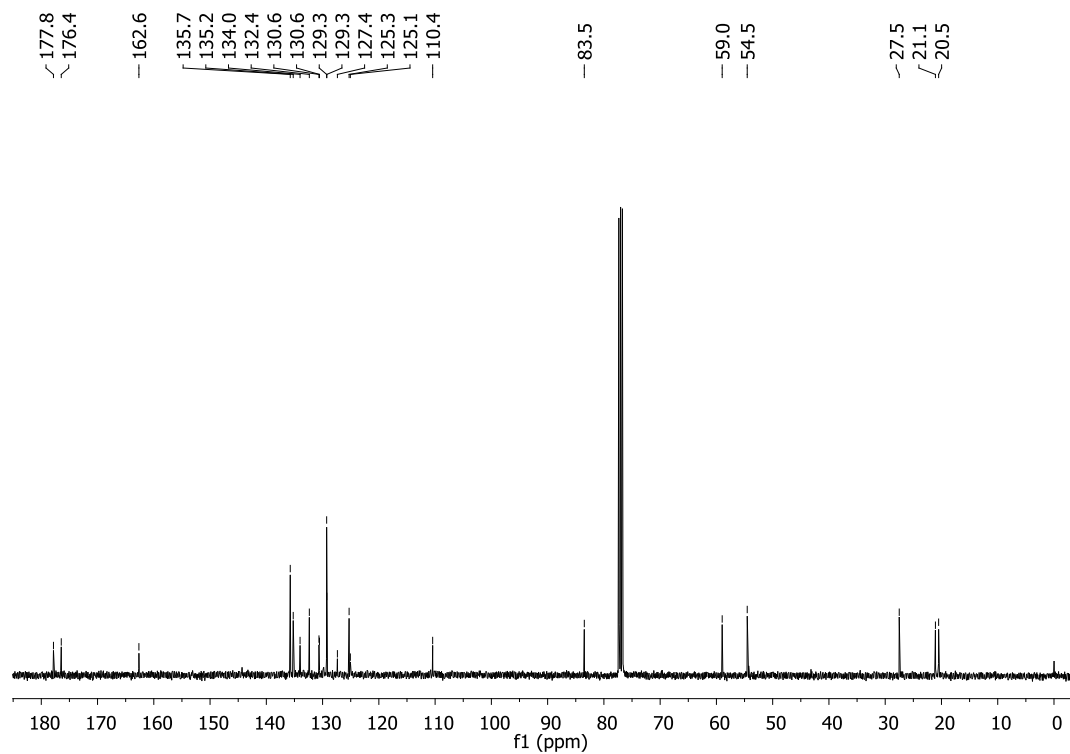
**Figura CXXXIX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **84**.



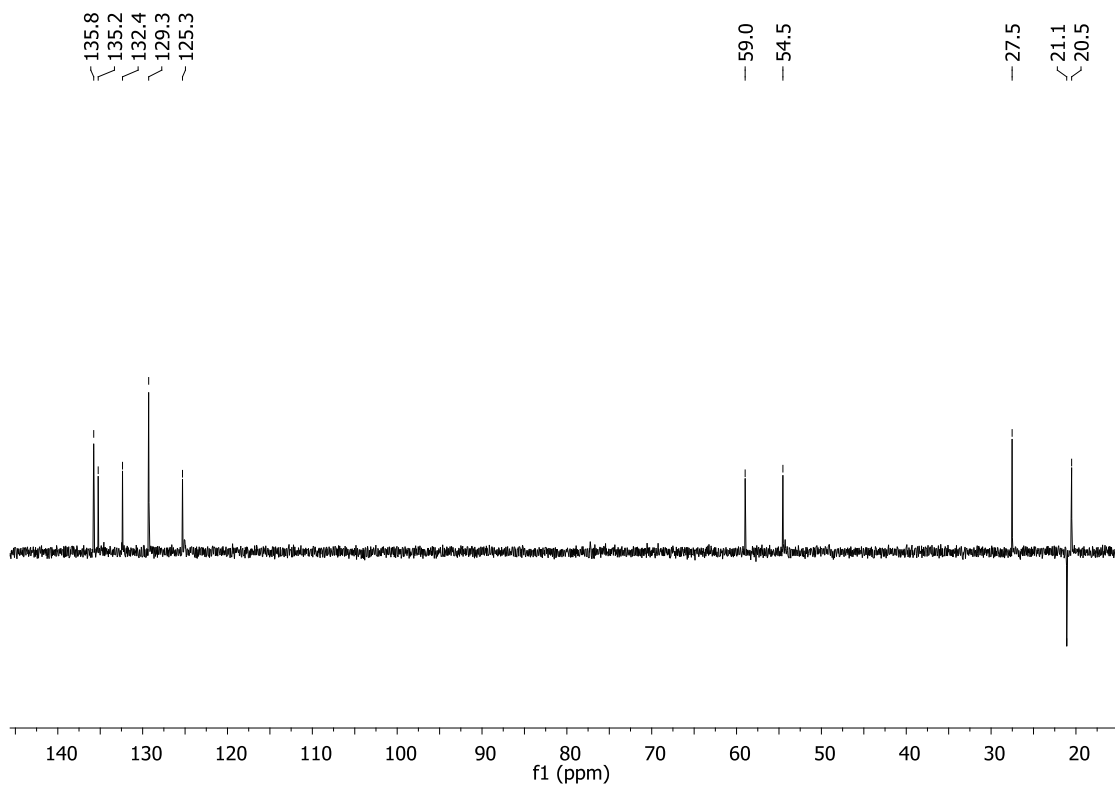
**Figura CXL.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **84**.



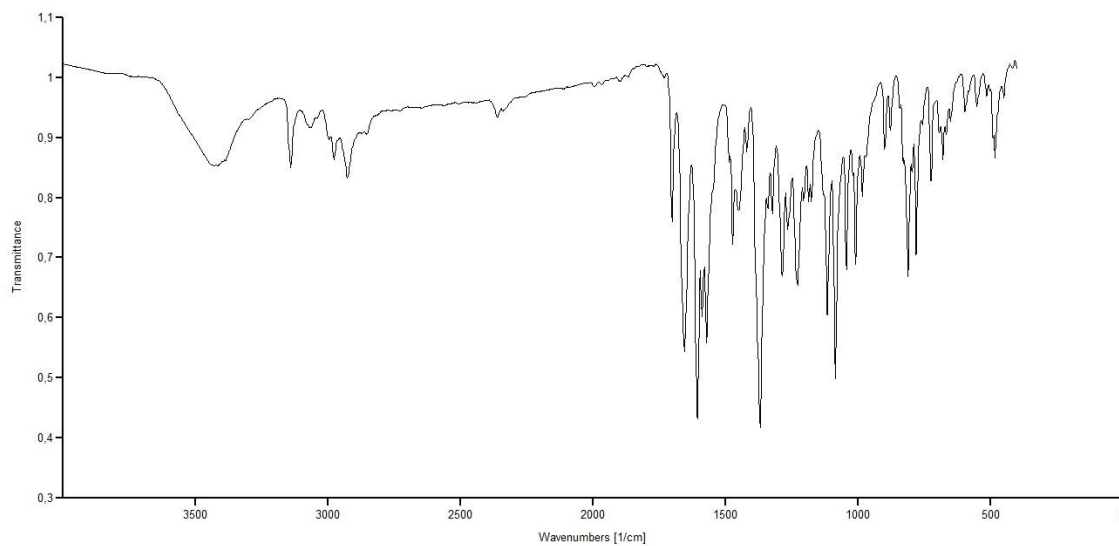
**Figura CXLI.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **85**.



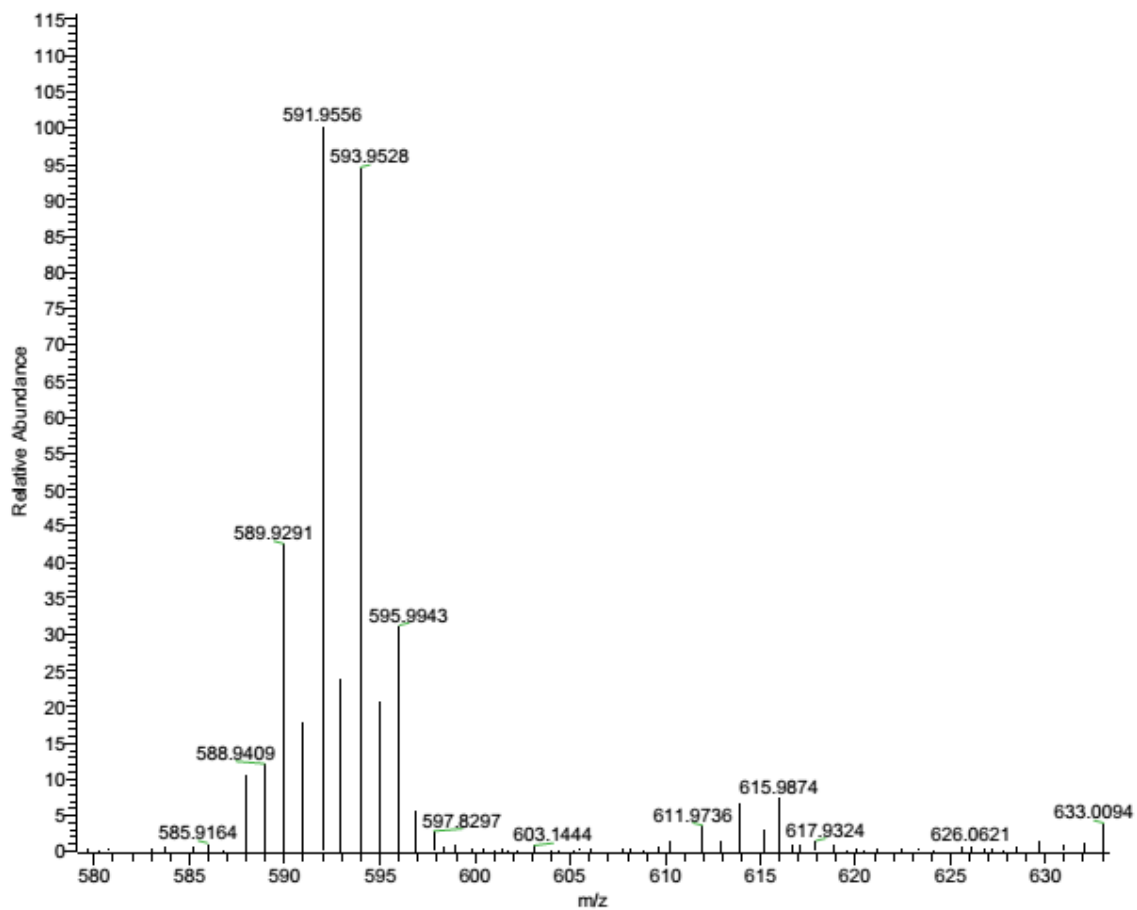
**Figura CXLII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **85**.



**Figura CXLIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **85**.

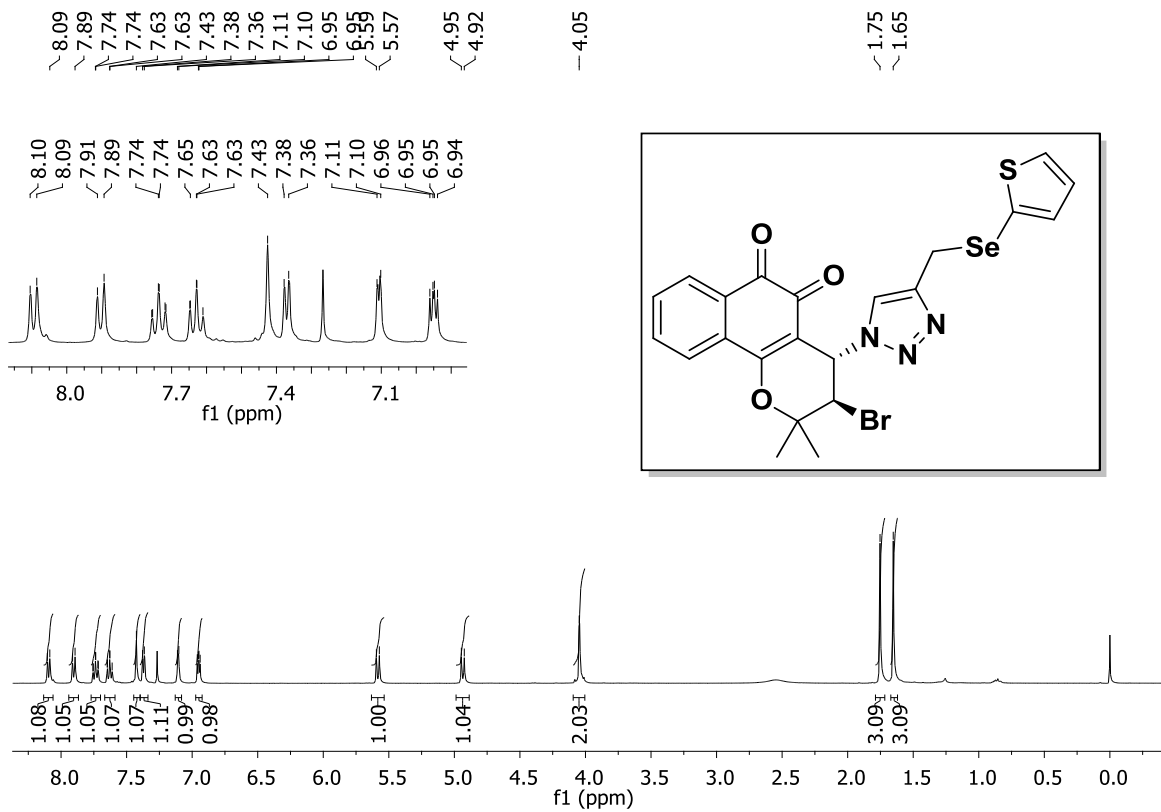


**Figura CXLIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **85**.

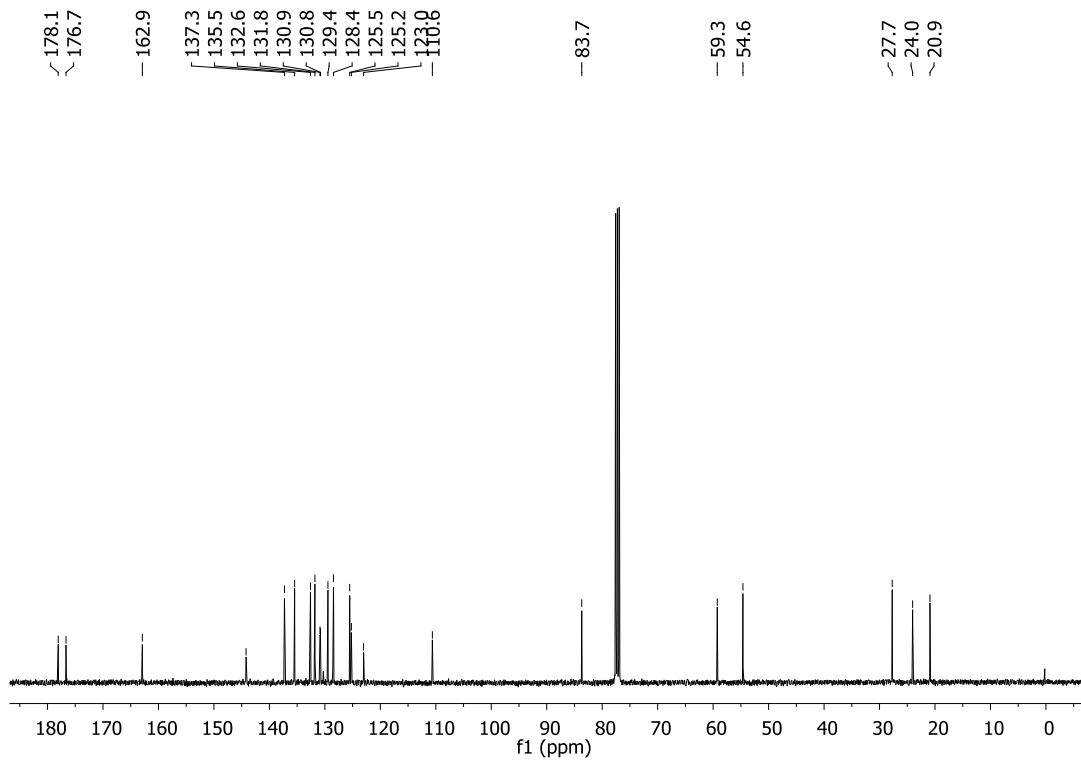


**Figura CXLV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **85**.

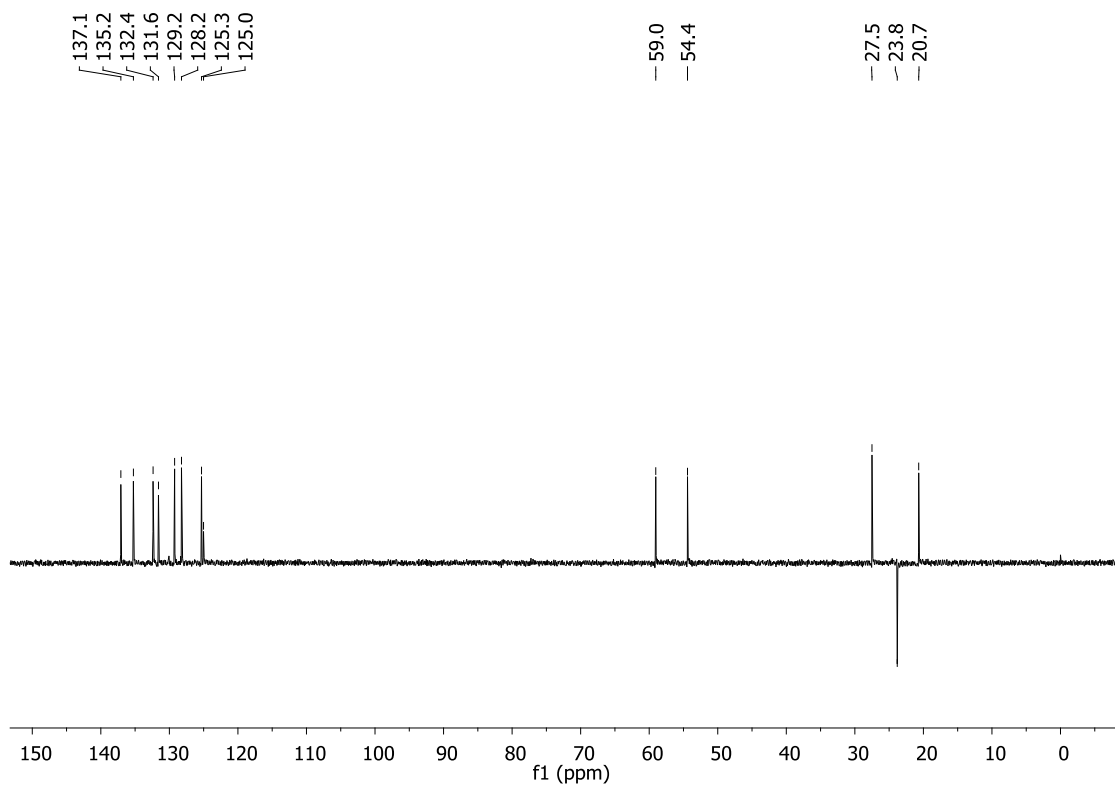




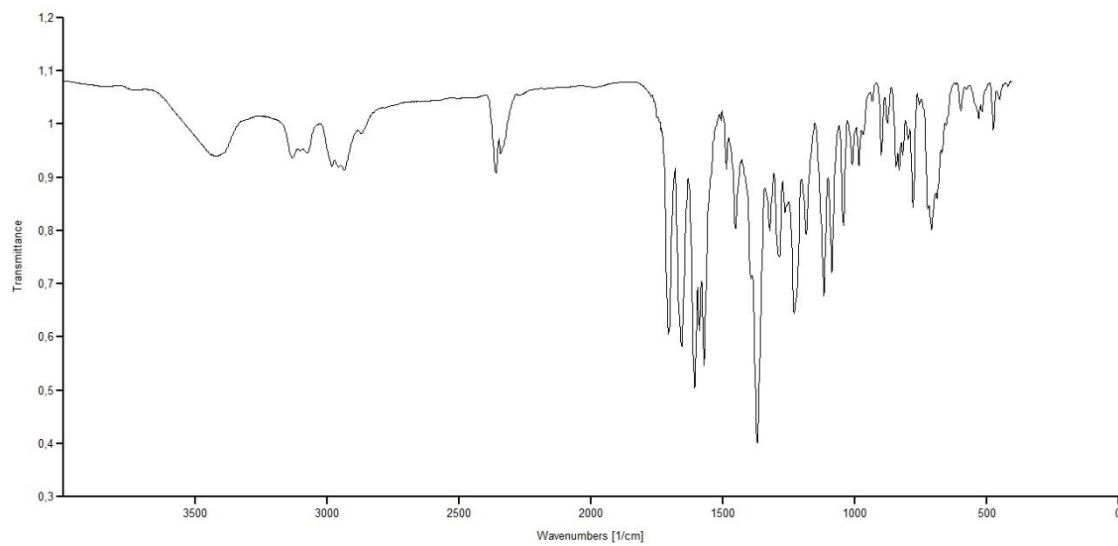
**Figura CXLVI.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (400 MHz), da substância **86**.



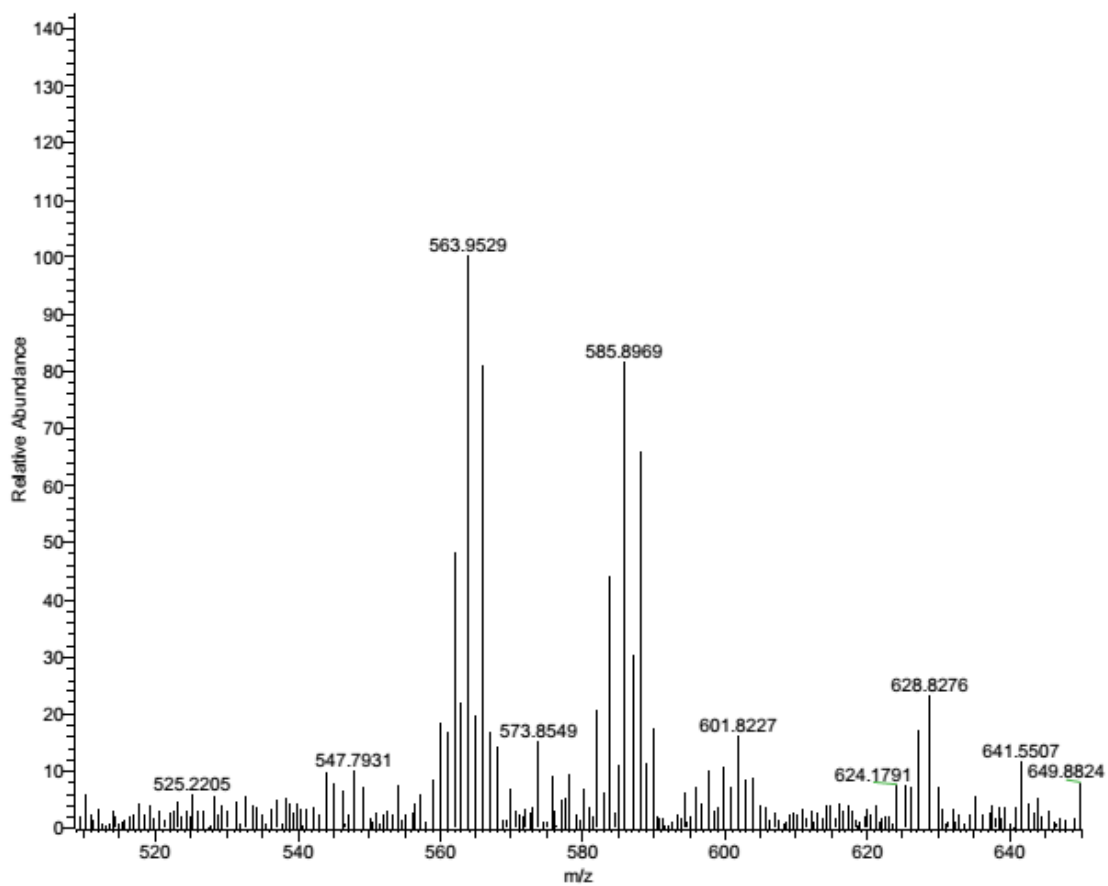
**Figura CXLVII.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, (100 MHz), da subst. **86**.



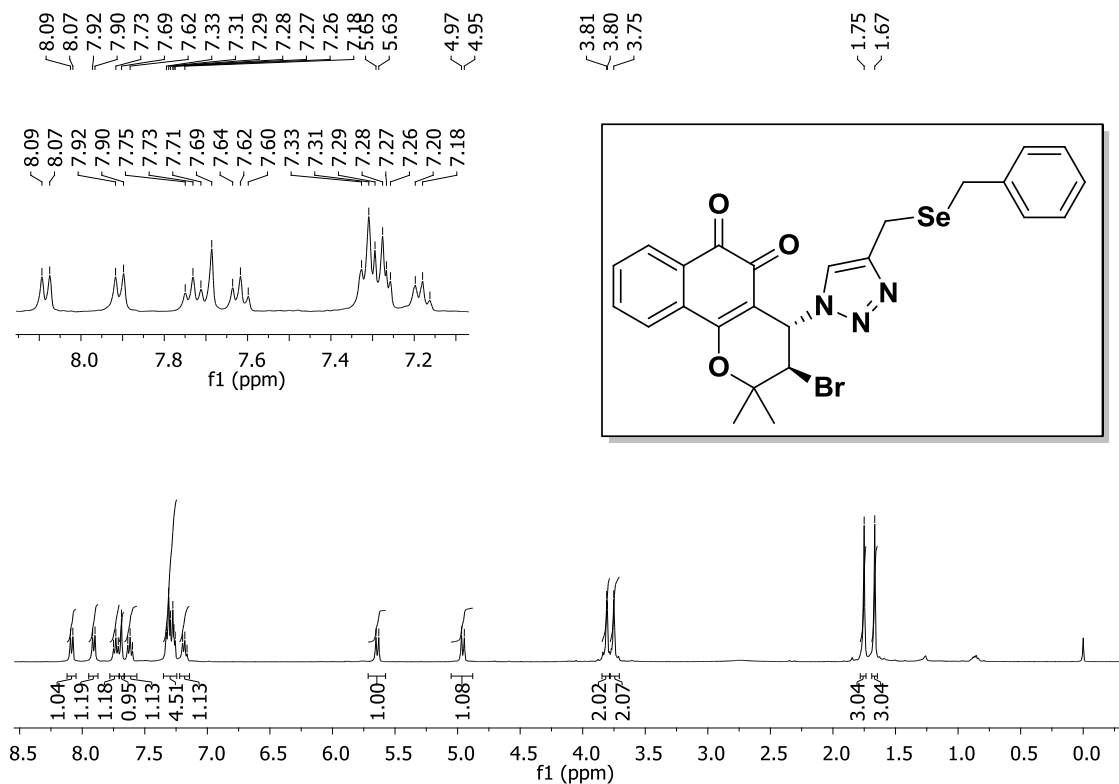
**Figura CXLVIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **86**.



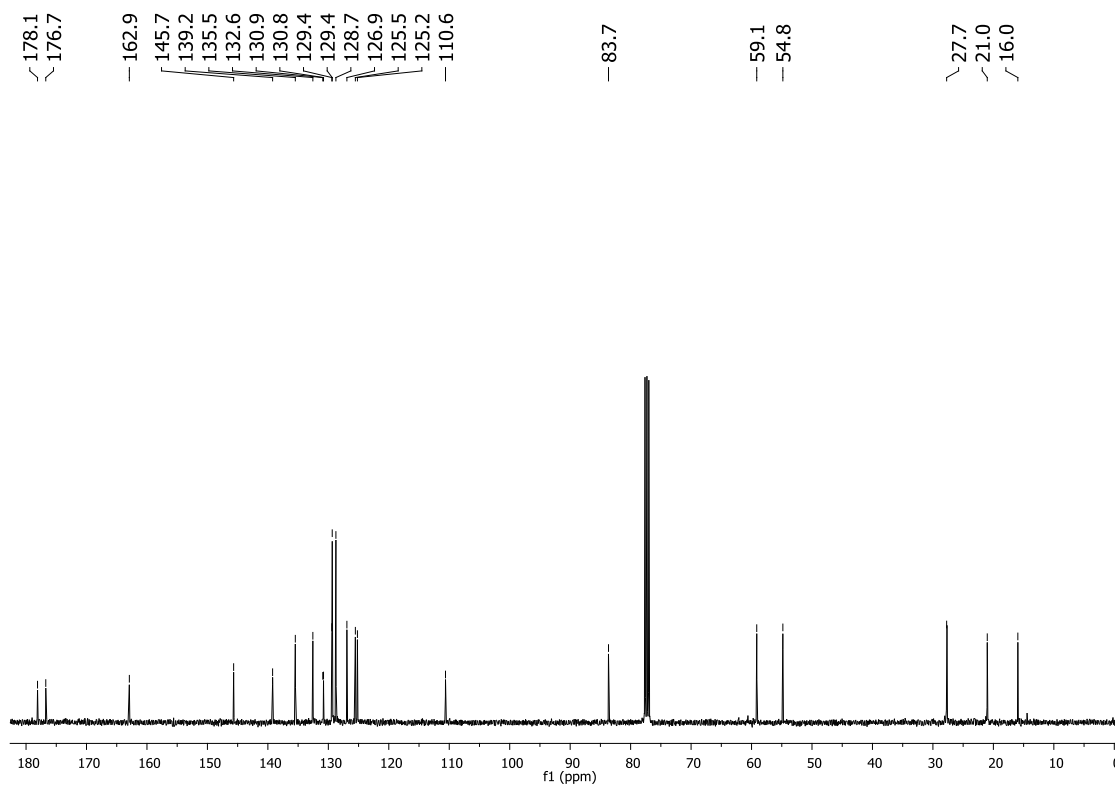
**Figura CXLIX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **86**.



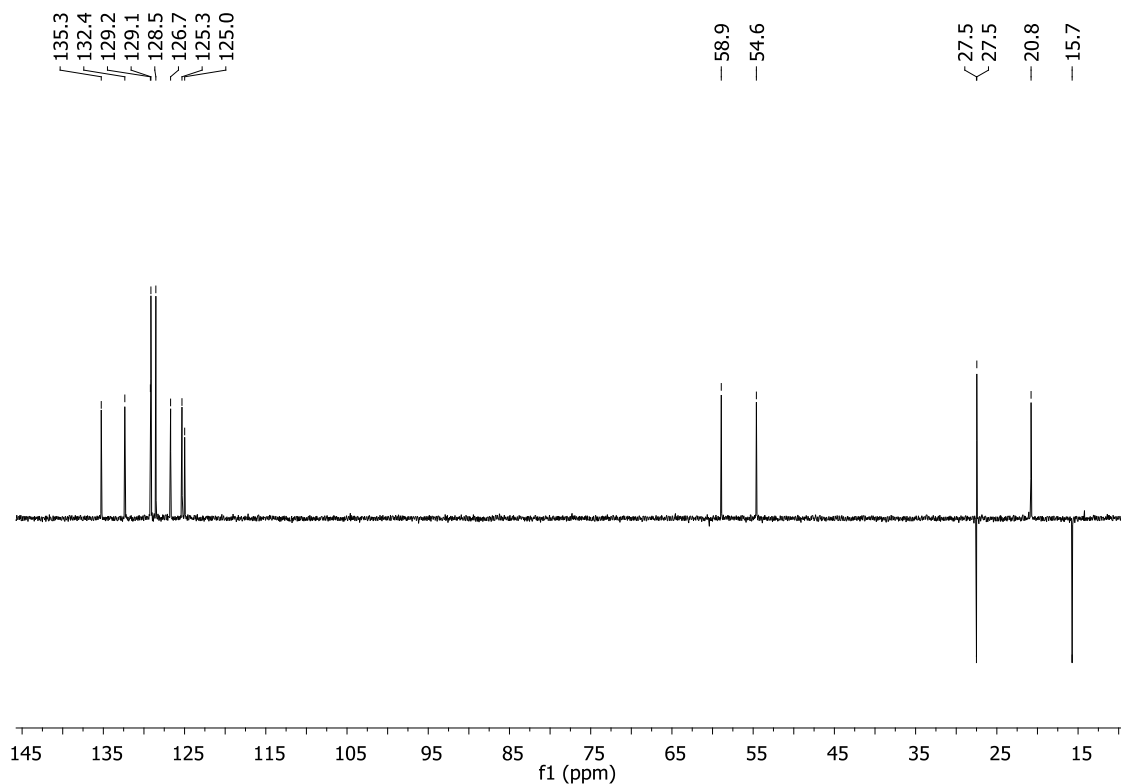
**Figura CL.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **86**.



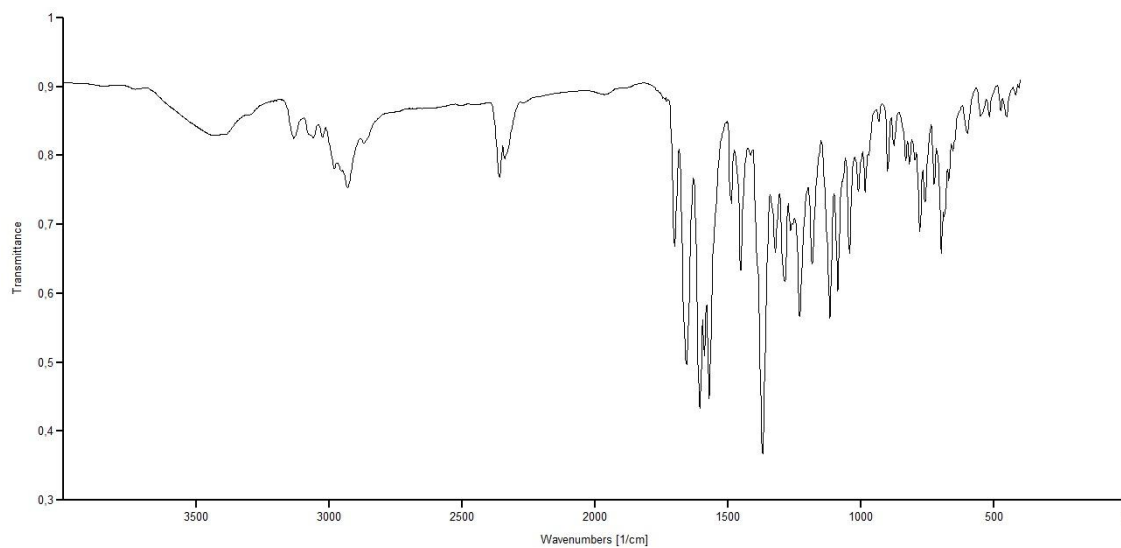
**Figura CLI.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **87**.



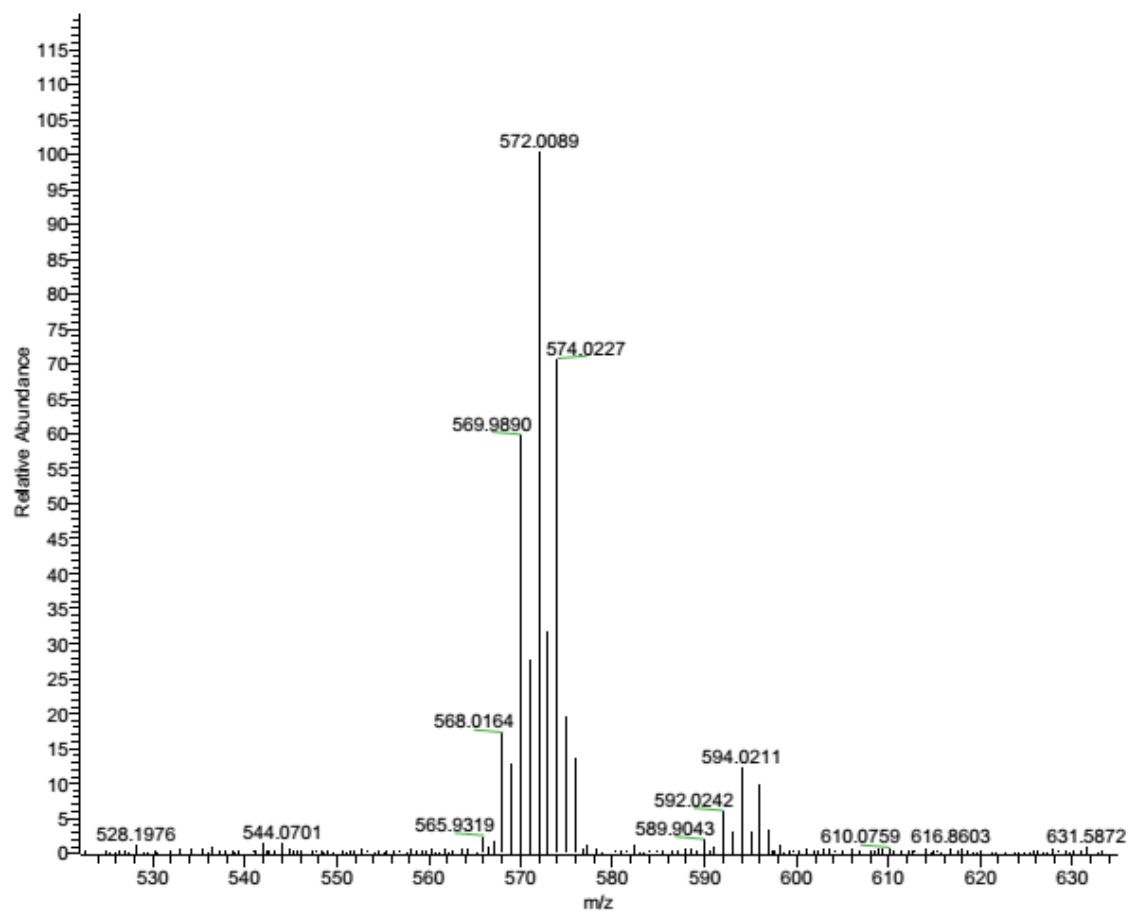
**Figura CLII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **87**.



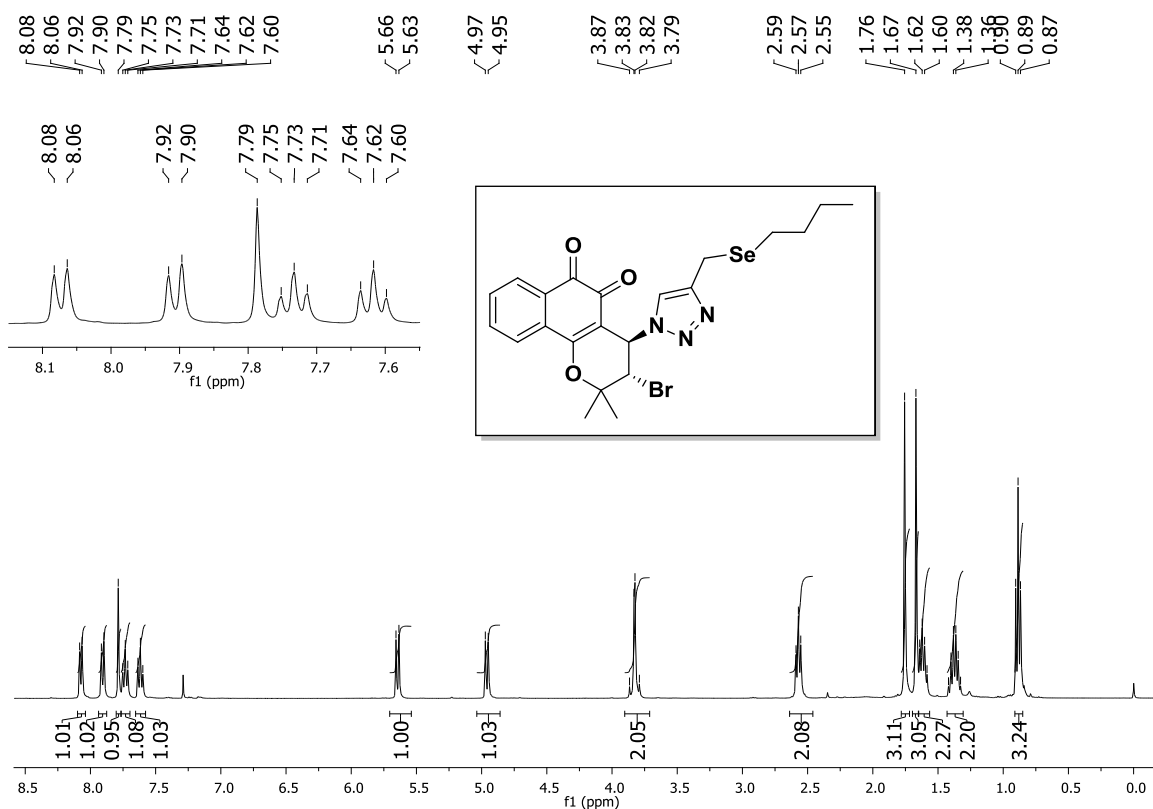
**Figura CLIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **87**.



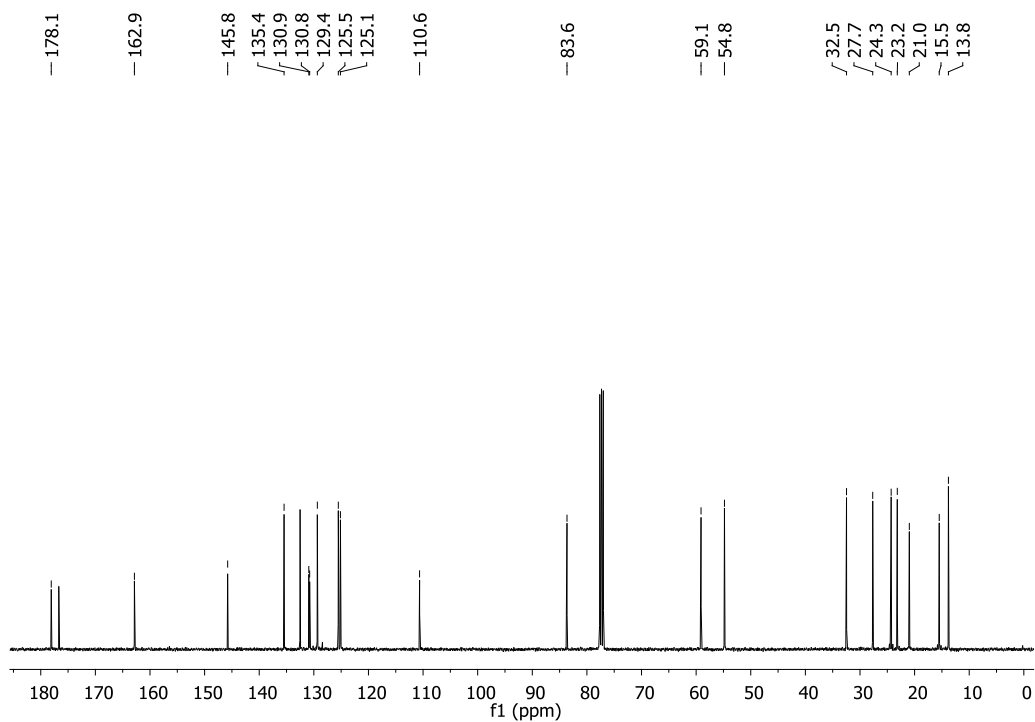
**Figura CLIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **87**.



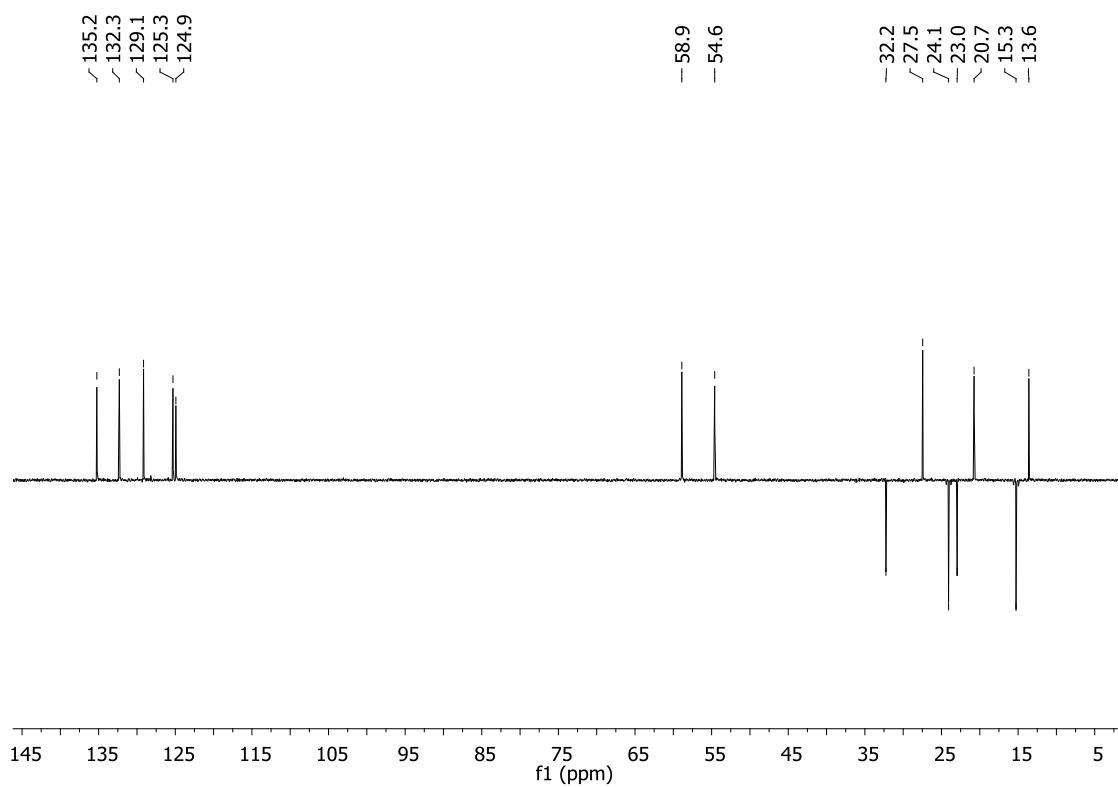
**Figura CLV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **87**.



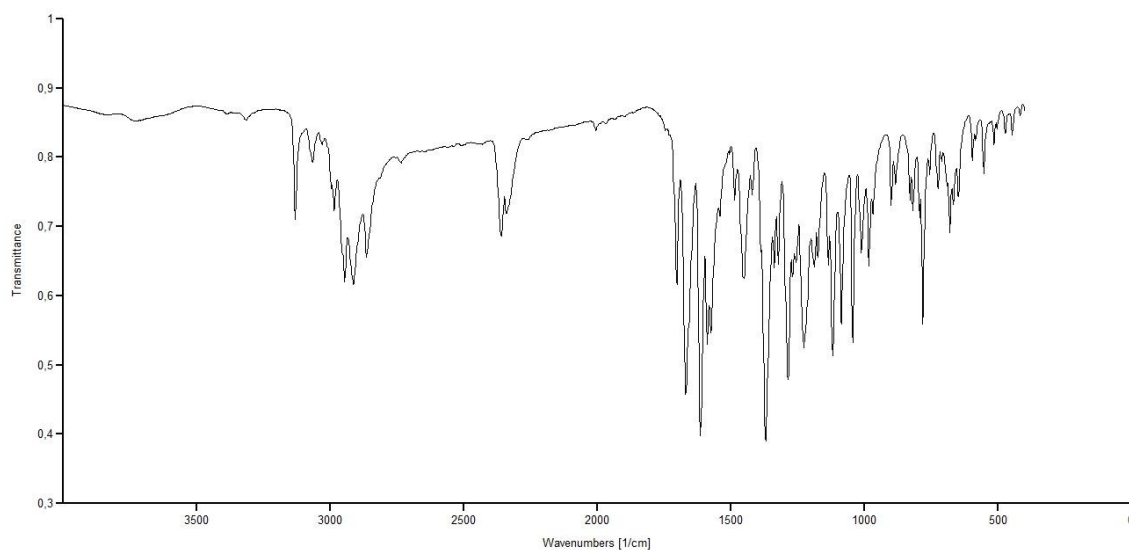
**Figura CLVI.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, (400 MHz), da substância **88**.



**Figura CLVII.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, (100 MHz), da subst. **88**.



**Figura CLVIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **88**.



**Figura CLIX.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **88**.



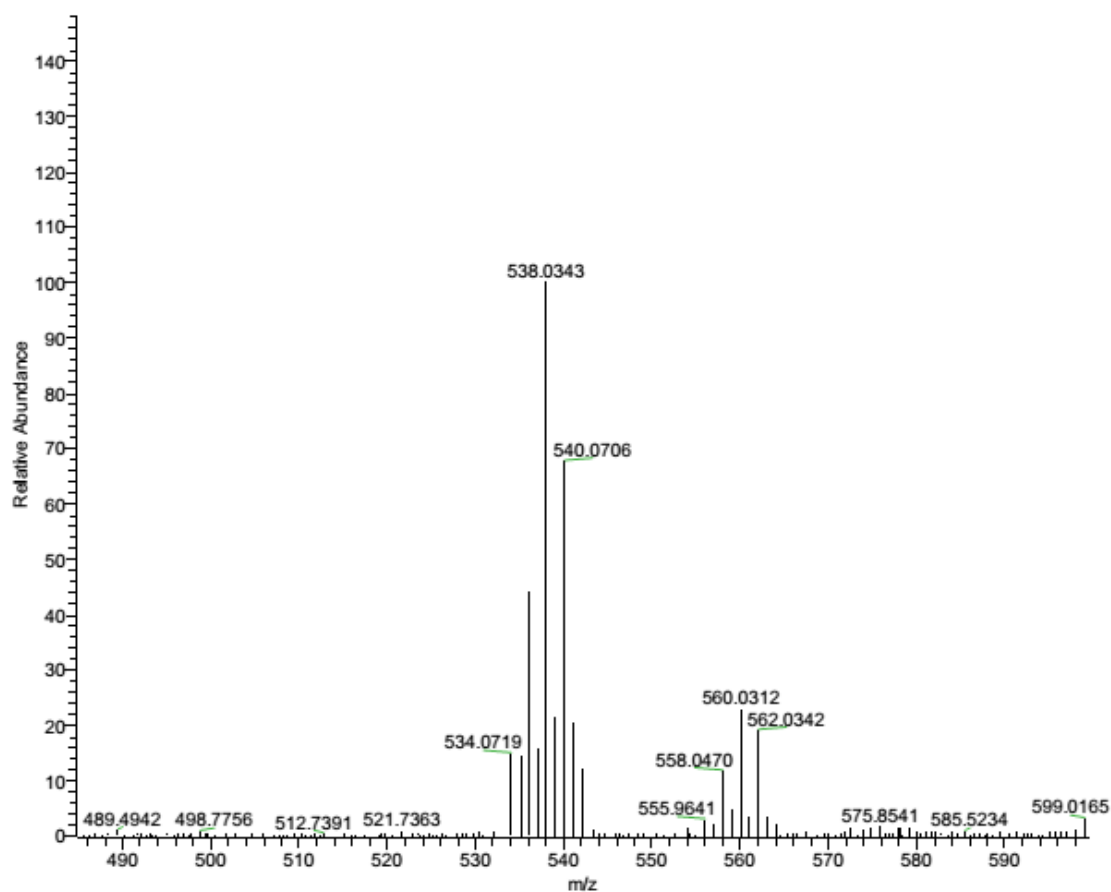


Figura CLX. Espectro de massas de alta resolução, da substância **88**.

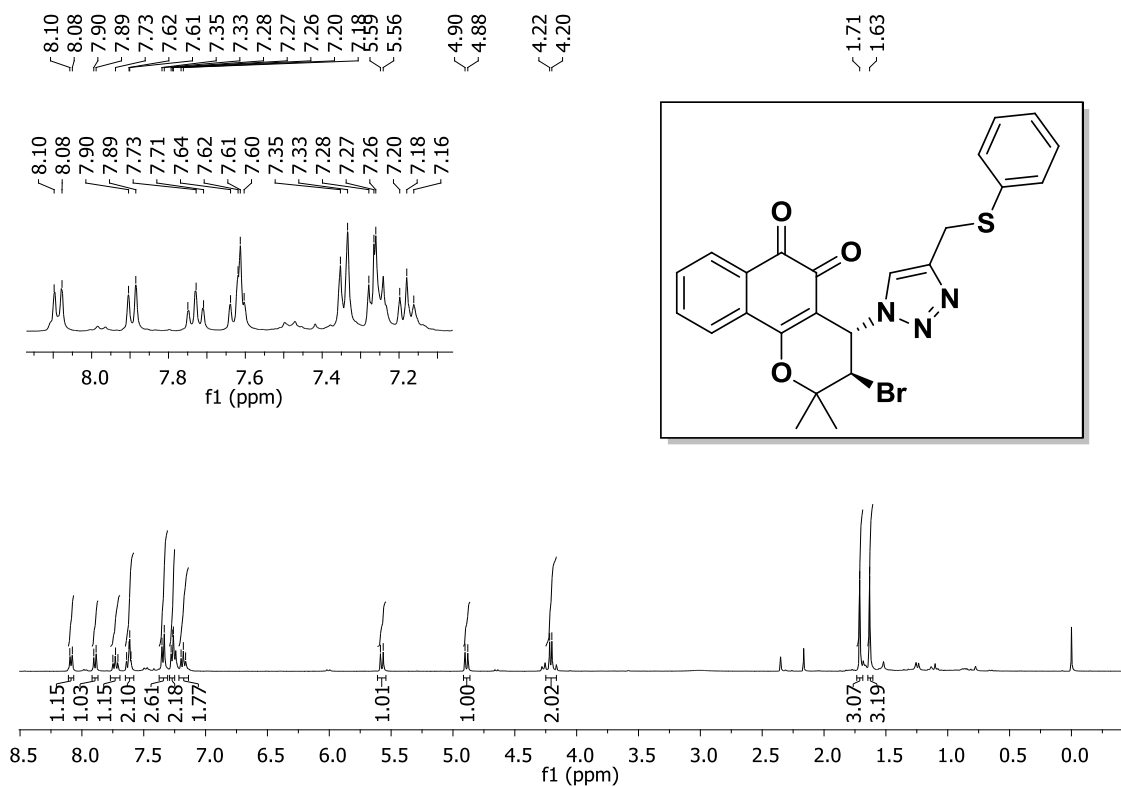
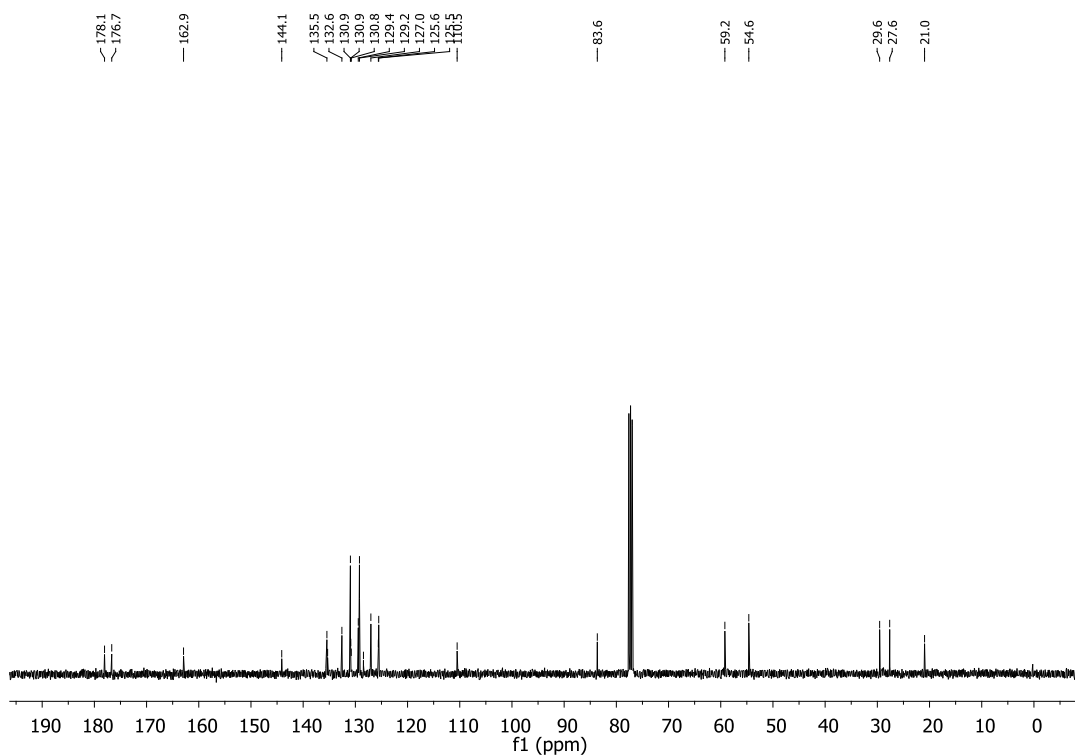
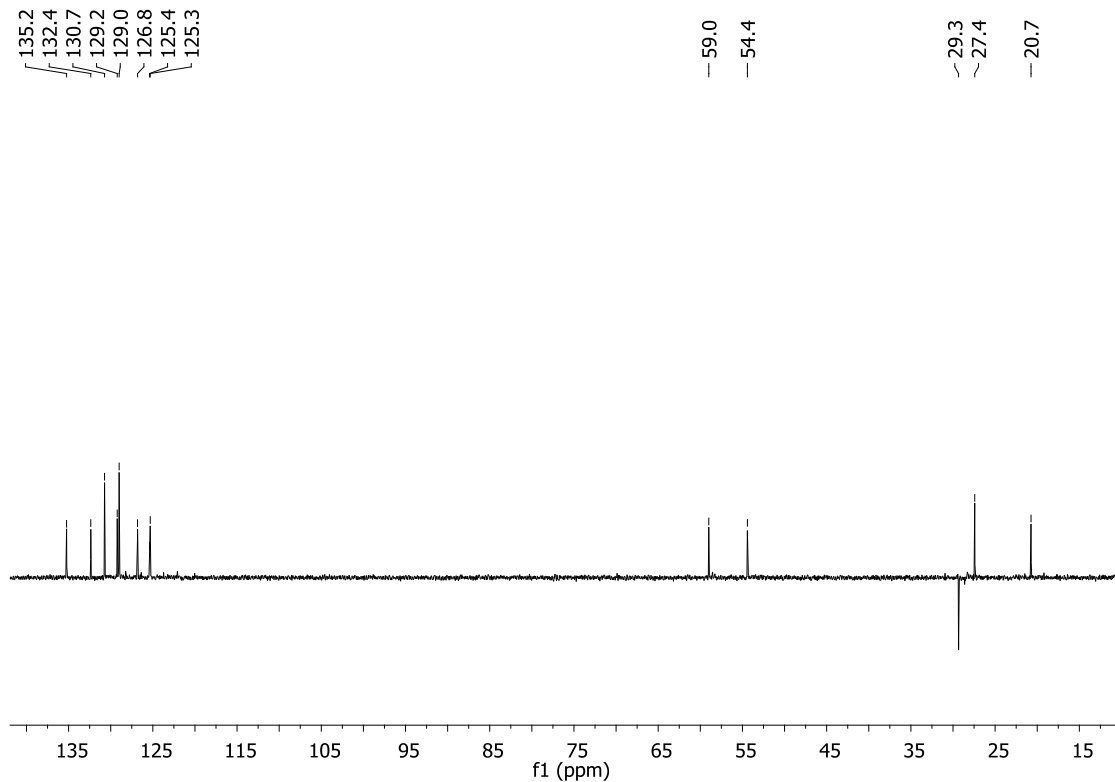


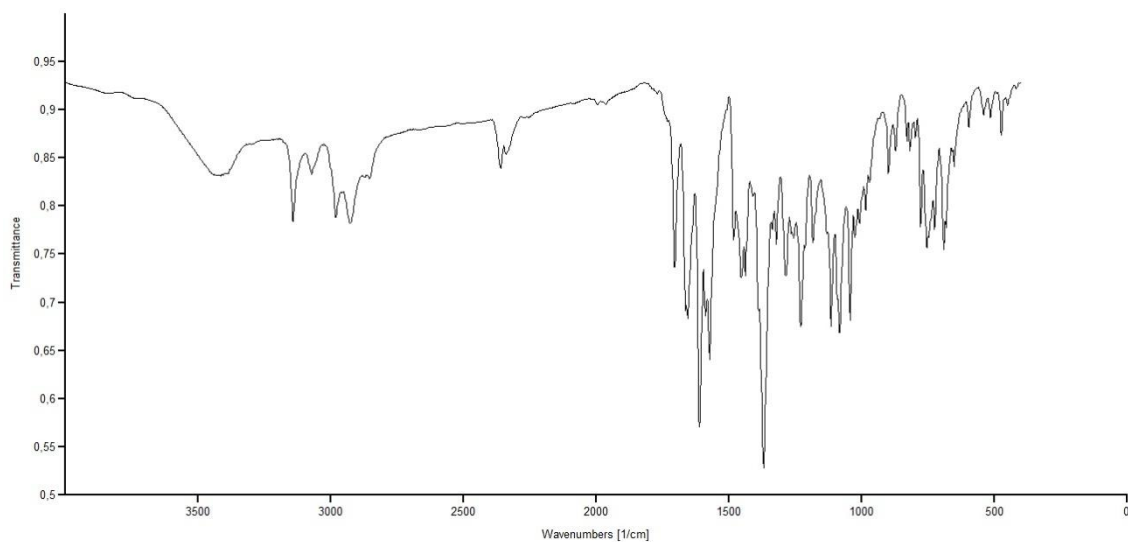
Figura CLXI. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (400 MHz), da substância **89**.



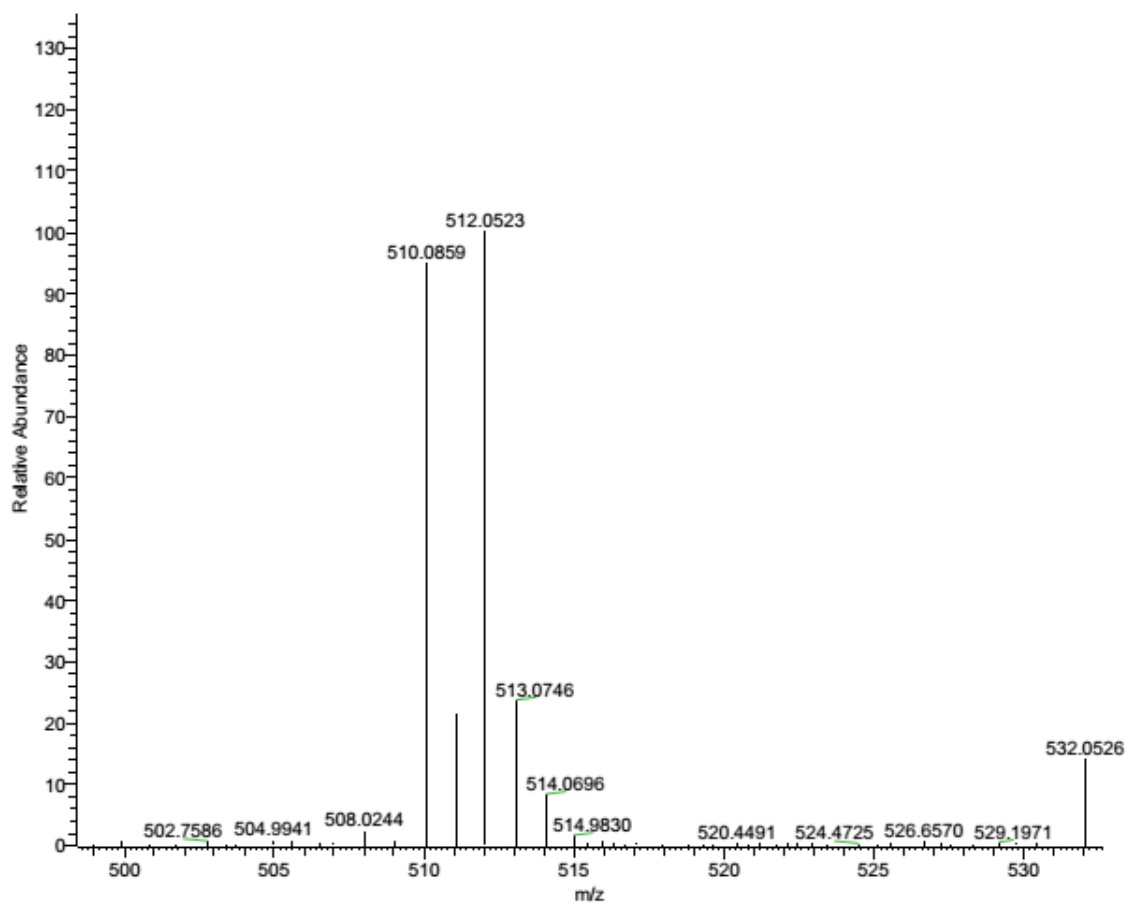
**Figura CLXII.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **89**.



**Figura CLXIII.** Espectro de RMN de DEPT 135,  $\text{CDCl}_3$ , (100 MHz), da subst. **89**.



**Figura CLXIV.** Espectro de infravermelho, pastilha de KBr, da substância **89**.



**Figura CLXV.** Espectro de massas de alta resolução, da substância **89**.