

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS 3-
TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINA**

Dissertação

Joelma Menegazzi Sarturi

Santa Maria, RS, Brasil

2018

Joelma Menegazzi Sarturi

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS 3-
TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Naturais e Exatas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Santa Maria, RS

2018

Ficha Catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Sarturi, Joelma
SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS 3
TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINA / Joelma Sarturi.- 2018.
124 p.; 30 cm

Orientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues
Coorientador: Luciano Dornelles
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2018


1. 3-triazoilcalcogeniltimidina 2. atividade
antioxidante e antitumoral 3. 3-azidotimidina 4.
calcogenoacetilenos I. Endrigo Dorneles Rodrigues, Oscar
II. Dornelles, Luciano III. Título.

Joelma Menegazzi Sarturi


**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS 3-
TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Naturais e Exatas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**


Aprovado em 26 de fevereiro de 2018:



Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)
(Presidente/orientador)



Ricardo Frederico Schumacher, Dr. (UFSM)



Vinicius Ilha, Dr. (UNIVATES)

Santa Maria, RS

2018

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a minha família, que se manteve ao meu lado em todos os momentos, dando o incentivo e a força necessária.

Aos colegas e amigos de laboratório, antigos e atuais, pela amizade, compreensão nas horas difíceis, pelos conhecimentos e risadas compartilhadas. Em especial, Mariele e Juliano que sempre estiveram ali para me socorrer nas horas que batia alguma dúvida ou precisava de algum favorzinho e para dar aquela desabafada. Rafael, pelos Help's durante essa minha trajetória no lab e pelas conversas muito bem argumentadas. Aos antigos, Josimar, Greice, Bruno e Gisele que sabem o quanto foram importantes pra mim e levarei para sempre como bons amigos.

Aos professores Drs. Oscar e Luciano pela orientação durante esses anos de Lab-Selen. Obrigada Professor Oscar pelos ensinamentos transmitidos, pela disponibilidade de me ouvir e por acreditar que poderia fazer este trabalho.

Aos serviços de RMN pelas análises, agilidade e competência dos operadores.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM, principalmente ao Ademir, frente à coordenação do PPGQ, que sempre me ajudou quando precisei e jamais foi rude por eu estar vezes em cima dos prazos.

Aos professores que colaboraram com este trabalho, fazendo as análises biológicas, Professor João Batista (UFSM) e professores Tiago Collares e Fabiana Seixas (UFPeI).

Aos professores, Ricardo, Vinícius e Marco Aurélio por me conceder o tempo de vocês para ler e contribuir com este trabalho.

“Assim como os pássaros, precisamos aprender a superar os desafios que nos são apresentados, para alçarmos voos mais altos.”

Dirk Wolter

RESUMO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS 3-TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINA

AUTOR: Joelma Menegazzi Sarturi

ORIENTADOR: Prof.Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

O presente trabalho tem por objetivo desenvolver a síntese, atividade antioxidante e antitumoral de compostos análogos de nucleosídeos 3-triazoilcalcogeniltimidinas (**7a-o**). Os compostos foram obtidos através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre grupamento azida da ziduvudina **6** e os calcogenoacetilenos (**5a-n**) previamente sintetizados durante o trabalho.

Os compostos foram preparados através de uma rota sintética parcialmente convergente, onde em uma das etapas foi realizada a síntese dos calcogenoacetilenos (**5a-n**) com diferentes grupamentos doadores e retiradores de elétrons adicionados ao grupamento arila ligado ao átomo de calcogênio.

O estudo das diferentes condições reacionais como solvente e catalisador foram realizados, sendo que nas condições otimizadas os compostos foram obtidos com rendimentos variando de 59 à 94 %.

Palavras-chaves: ziduvudina, 3-triazoilcalcogeniltimidinas, calcogenoacetilenos, antioxidante, antitumoral.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF COMPOUNDS 3-TRIAZOILCALCOGENYLTHYMIDINES

AUTHOR: Joelma Menegazzi Sarturi

ADVISOR: Prof.Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

This work describes the synthesis and antioxidant and antitumoral activity of 3-triazoylcalcogenylthymidine (**7a-o**). A variety of nucleoside analogues were prepared using a Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, between the azide group from ziduvudine **6** and the chalcogenoacetylenes (**5a-n**).

The compounds (**7a-o**) were prepared via a partial convergent synthesis, involving a previously obtention of the respective chalcogenoacetylenes (**5a-n**) containing electron donating and withdrawing groups attached in the aryl ring from chalcogenium portion.

The evaluation of some reaction parameters as catalyst, solvent and time was performed affording in the optimal reaction condition the respective nucleosides with yields ranging from 59 to 94%.

Key words: ziduvudine, 3-triazoylcalcogenylthymidines, chalcogenoacetylenes, antioxidant, antitumoral.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AZT	3-azidotimidina
DENV2	Vírus da Dengue tipo 2
DNA	Desoxirribonucleico
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMAR	Espectroscopia de Massas de Alta Resolução
Et ₃ N	Trietilamina
HBV	Vírus da Hepatite B
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HSV	Vírus da herpes tipo 1
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (do inglês)
Hz	Hertz
IC ₅₀	Taxa de inibição de crescimento celular
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MTT	(3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio)
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido ribonucleico
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilano
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
°C	Graus Celcius

μM

Micromolar

CCD

Cromatografia em Camada Delgada

SUMÁRIO

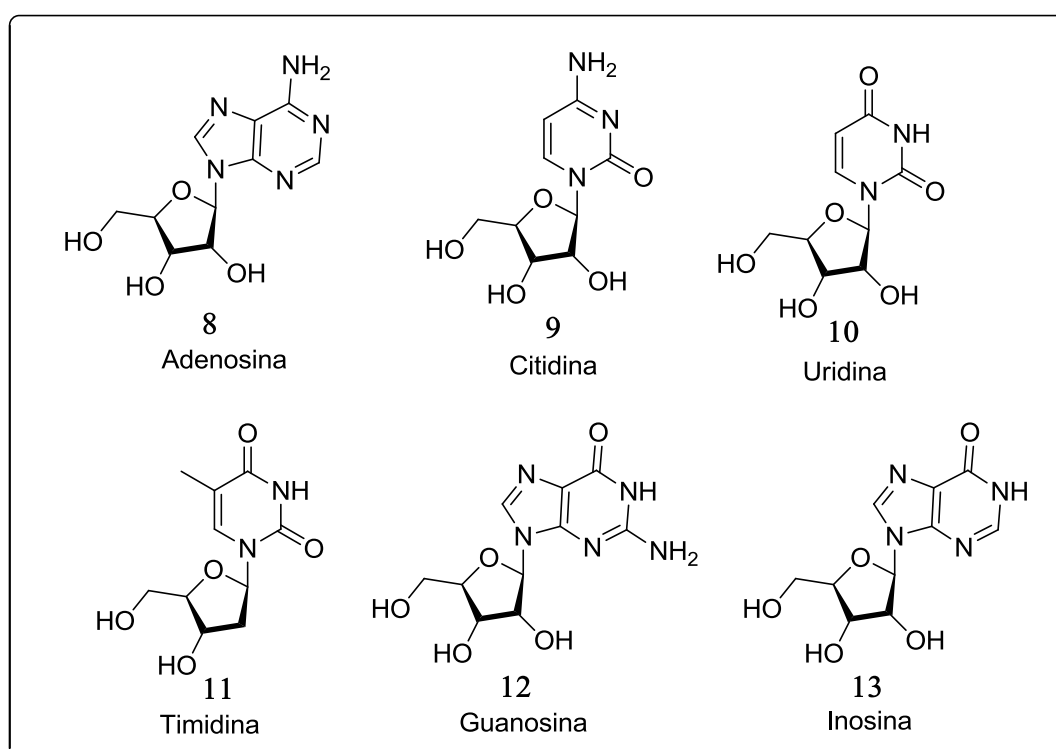
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vii
1.INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	12
2.REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 NUCLEOSÍDEOS.....	16
2.2 ORGANONUCLEOSÍDEO.....	20
3.APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
3.1 ANÁLISE RÉTROSSINTÉTICA.....	28
3.2 OBTENÇÃO DOS ALCOÓIS MESILADOS (3)	29
3.3 OBTENÇÃO DOS CALCOGENOACETILENOS (5).....	29
3.4 OBTENÇÃO DOS 3-TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINAS (7).....	31
3.5 ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	45
3.6 ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	49
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	55
5. PARTE EXPERIMENTAL	57
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	57
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	57
5.1.2 Rota-evaporadores.....	57
5.1.3 Solventes e reagentes.....	57
5.1.4 Cromatografia em coluna	58
5.1.5 Ponto de fusão	58
5.1.6 Espectroscopia de massas de alta resolução	58
5.1.7 Análise dos dados para avaliação biológica (antitumoral).....	58
5.1.8 Análise dos dados para avaliação biológica (Antioxidante).....	58
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	59
5.2.1 Procedimento para síntese dos alcoóis mesilados (3a-b).....	59
5.2.2 Procedimento para síntese dos calcogenoacetilenos (5a-n)	59
5.2.3 Procedimento para síntese dos 3-triazoilcalcogeniltimidina (7a-o).....	60
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
7. ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS	84
8. ESPECTROS DE EMAR SELECIONADOS	115

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A crescente procura por compostos multifuncionais tem instigado os diversos ramos da síntese orgânica a ampliarem suas pesquisas para moléculas que apresentem blocos com diferentes funcionalidades como propriedades anticancerígenas, antioxidante, antinociceptiva entre outras. Outro interesse também é que estes compostos sejam seletivos apenas para moléculas ou enzimas de interesse sem interferirem em células saudáveis do organismo.

Os nucleosídeos são heterociclos essenciais para a construção das moléculas que apresentam funções biológicas importantes, como por exemplo, o DNA e RNA. São constituídos de uma base azotada e um açúcar através de uma ligação glicosídica. Alguns exemplos são: adenosina **8**, citidina **9**, uridina **10**, timidina **11**, guanosina **12**, inosina **13** (Figura 1).

Figura 1. Representação de alguns nucleosídeos naturais.



Fonte: Autora

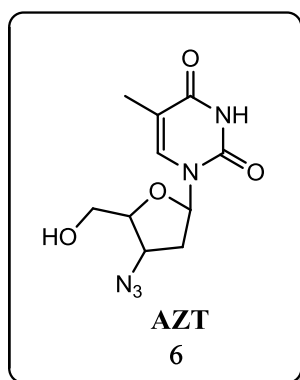
Os análogos de nucleosídicos são uma classe de compostos com importantes e diversas aplicações biológicas como antivirais e anticancerígenas. Como exemplo pode-se destacar a zidovudina (MITSUYA, 1985, 7096, CLERCQ, 2004, 115.) e

stavudina (CLERCQ, 2004, 115.), como inibidores da transcriptase reversa, a qual tem como função inibir a transcrição do RNA viral para a dupla cadeia do DNA (WANG, 2017, 745), entecavir (ALMEIDA, 2012, 942), como inibidor da hepatite B crônica e 5-Fluorouracil (LONGLLEY, 2003, 330) usado contra tumores colorretais, como um agente antimetabólico.

A zidovudina ou 3-azidotimidina **6** (Figura 2) é um nucleosídeo que foi sintetizado pela primeira vez em 1964 (HORWITZ, 1964, 2076) por Horwitz, apresentado como um droga anti câncer (OSTERTAG, 1974, 4980). O projeto envolvendo o AZT foi deixado de lado devido ao baixo poder antitumoral. Os estudos foram retomados anos depois e, em 1985 a 3-azidotimidina foi relatada pela primeira vez como sendo um composto com atividade anti-HIV (MITSUYA, 1985, 7096) o qual passou a fazer parte do coquetel de medicamentos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

A 3-azidotimidina **6** tem ganhado destaque no mercado farmacêutico devido ao seu alto potencial biológico. Este composto possui em sua estrutura diversos grupos funcionais capazes de sofrer modificações estruturais as quais vêm sendo exploradas para verificação do aumento da potencialidade biológica do mesmo e descoberta de novos nucleosídeos potencialmente superiores ao seu precursor quanto sua seletividade e capacidade de inibição ou proliferação de agentes biológicos (DA ROSA, 2017, 408)

Figura 2. Estrutura da 3-azidotimidina.



Fonte: Autora

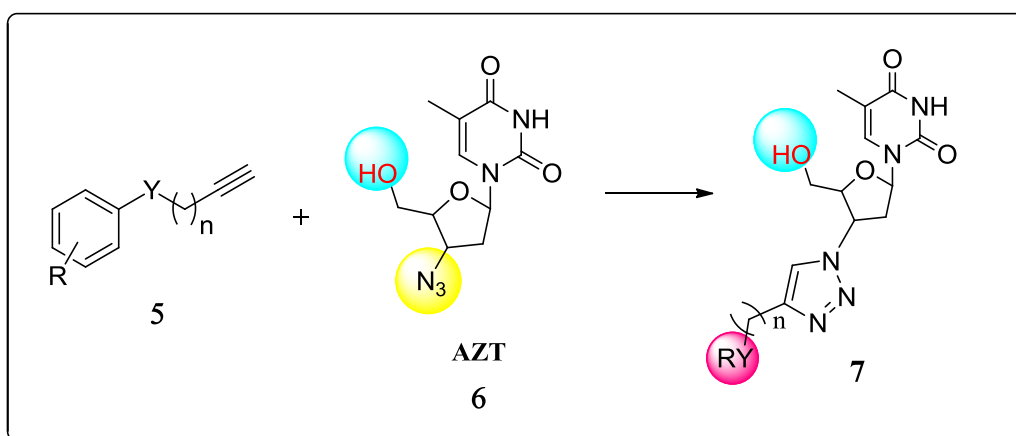
Por outro lado, a química que envolve compostos organocalcogênicos tem atraído nos últimos anos grande interesse da comunidade científica devido às diversas propriedades e aplicações que os mesmos possuem, como por exemplo, aplicações

sintéticas (COMASSETO, 1983, 131) e suas propriedades farmacológicas (NOGUEIRA, 2004, 625; MORETTO, 2007, 639), tais como antioxidantes (NOBRE, 2014, 6242; FABRO DE BEM, 2013, 20), anti-inflamatória, antinociceptiva (NOGUEIRA, 2003, 56; GHISLENI, 2003, 196), neuroprotetora (LOPES, 2012, 138), antidepressiva (OLIVEIRA, 2012, 119) entre outras.

A incorporação de átomos de calcogênio à moléculas biologicamente ativas bem como o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a introdução destes em substratos orgânicos consiste de uma das principais linhas de pesquisa do nosso grupo em síntese orgânica LabSelen NanoBio.

Tendo em vista a importância dos nucleosídeos e análogos e a incorporação de átomos de calcogênio já relatadas na literatura, fez-se o planejamento molecular de uma nova série de nucleosídeos inéditos visando a incorporação de organocalcogênios na posição 3 da molécula do AZT através de uma reação 1,3 dipolar de Huisgen, mantendo-se o grupamento hidroxila da posição 5 intacto, conforme apresentado no esquema 1, planeja-se ainda submeter os compostos obtidos a testes antitumorais, antioxidantes e de toxicidade.

Esquema 1. Síntese dos 3-triazoilcalcogeniltimidina 7.



Fonte: Autora

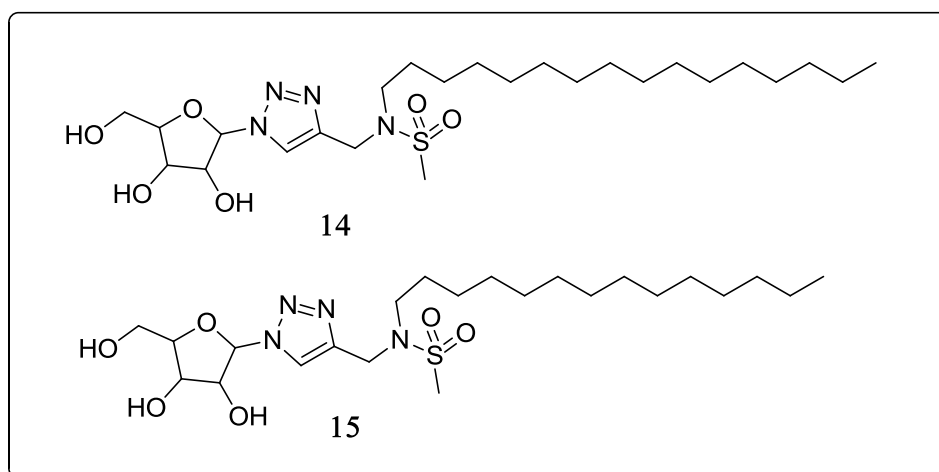
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. NUCLEOSÍDEOS

Com relação à aplicação de nucleosídeos como drogas antitumorais, Alaoui e colaboradores elaboraram análogos 4-triazol nucleosídeos substituídos com sulfonamidas **14** e **15**, que apresentaram dois modos de ação de morte celular para diferentes tumores (câncer de rim metastático e câncer de mama metastático)(ALAOUI, 2017, 1989). (Figura 3)

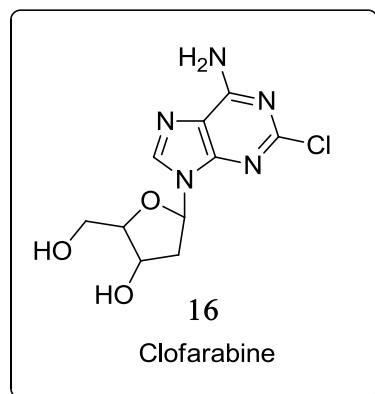
Figura 3. Compostos sintetizados por Alaoui e colaboradores que apresentaram atividade contra dois tumores metastáticos.



Fonte: ALAOUI, 2017, 1989

Montgomery em 1991 descobriu o composto clofarabine **16** (MONTGOMERY, 1992, 397), o qual apresenta uma grande atividade inibitória e citotóxica para uma variedade de células cancerígenas tanto de leucemia quando de tumores sólidos de pulmão, cólon, sistema nervoso central, melanoma, próstata, mama, entre outros. O composto clofarabine **16** (Figura 4) é utilizado para tratamento de pacientes pediátricos de leucemia linfoblástica aguda e foi o primeiro medicamento a ser aprovado para este fim em mais de uma década.

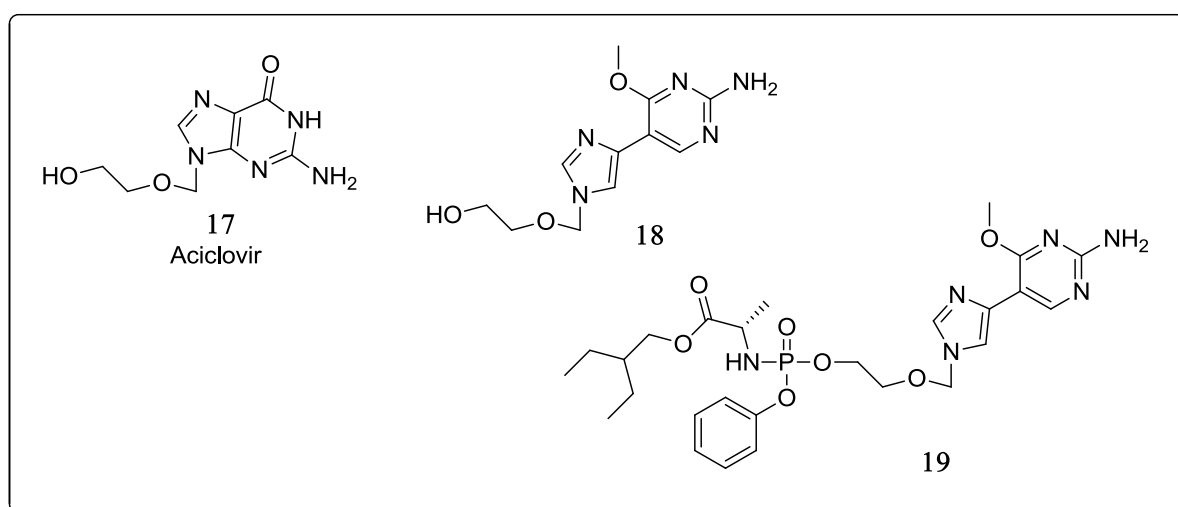
Figura 4. Composto clofarabine que apresenta atividade inibitória e citotóxica para uma variedade de células cancerígenas.



Fonte: MONTGOMERY, 1992, 397

Filovirus faz parte de uma família de vírus particularmente mortal para o organismo humano e tem causado uma preocupação mundial devido a sua fácil transmissão, podendo levar a surtos de infecção. Yates e colaboradores em 2017, elaboraram a síntese de análogos de nucleosídeos flexíveis onde os 2 heterociclos do composto são conectados por ligações simples C-C introduzindo rotação livre que permite uma maior interação com porções de ligações anteriormente não viáveis. Baseados na estrutura no aciclovir **17** sintetizaram três compostos dos quais os compostos **18** e **19** apresentaram atividade antiviral contra dois Filovirus, Ebola e Sudan. (YATES, 2017, 2800)(Figura 5)

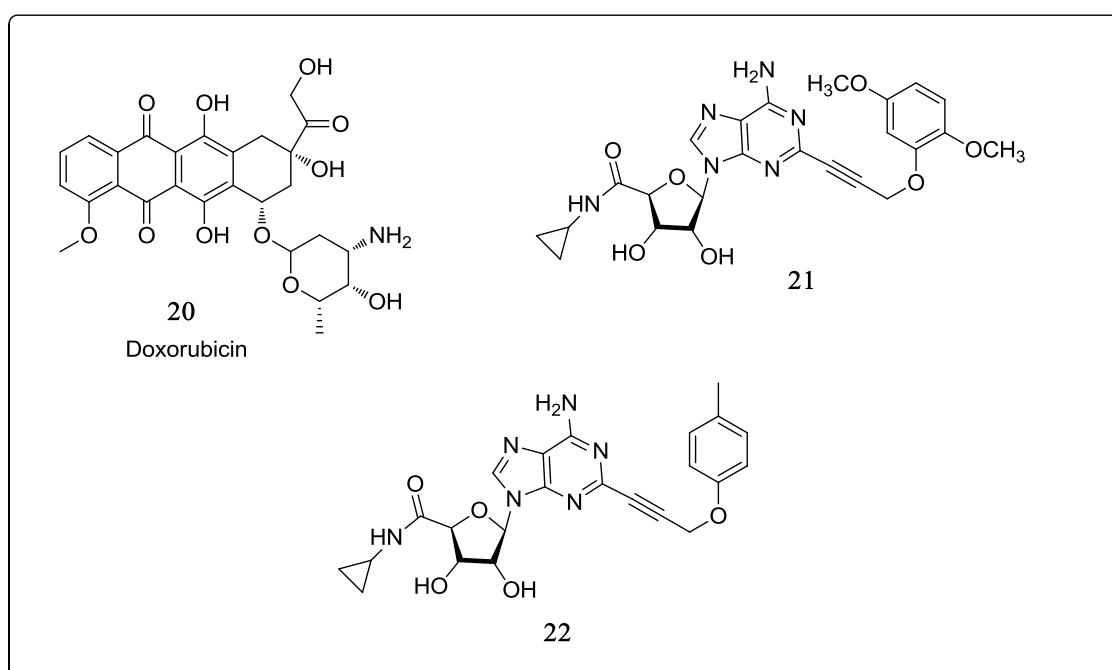
Figura 5. Compostos sintetizados com Yates e colaboradores que apresentaram atividade antiviral contra os vírus Ebola e Sudan e o composto aciclovir.



Fonte: YATES, 2017, 2800

Análogos de nucleosídeos de purina foram sintetizados por Malthum e colaboradores em 2017 e submetidos a testes antitumorais, contra câncer de mama e câncer de colo. Utilizaram o medicamento anticancerígeno conhecido Doxorubicin **20** como referência para os testes onde obtiveram excelentes resultados para dois dos compostos sintetizados **21** e **22**, que demonstraram IC₅₀ menor do que o composto tomado como referência. (MALTHUM, 2017, 4166) (Figura 6)

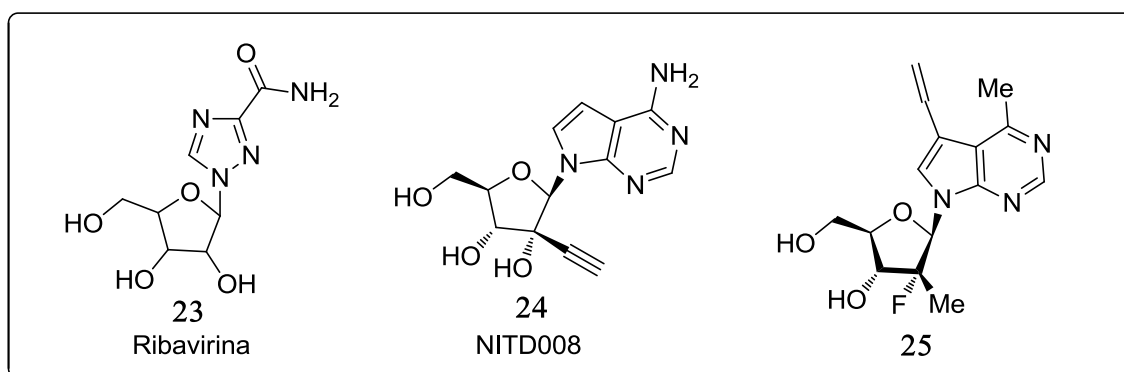
Figura 6. Compostos sintetizados por Malthum e colaboradores que apresentaram efeitos biológicos antitumorais e o composto Doxorubicin.



Fonte: MALTHUM, 2017, 4166

Não há tratamento específico antiviral aprovado para combate dos surtos de Dengue, com exceção da recente introdução da primeira vacina contra dengue Dengvaxia®. Lin e colaboradores desenvolveram uma classe de 7-deazapurina onde um dos compostos sintetizados (composto **25**) apresentou maior atividade inibitória contra a DENV2 (espécie de dengue) que os dois compostos usados como controle (Ribavirina **23** e NITD008 **24**), sendo também mais seletivo e possuindo baixa toxicidade. (LIN, 2018, 95) (Figura 7)

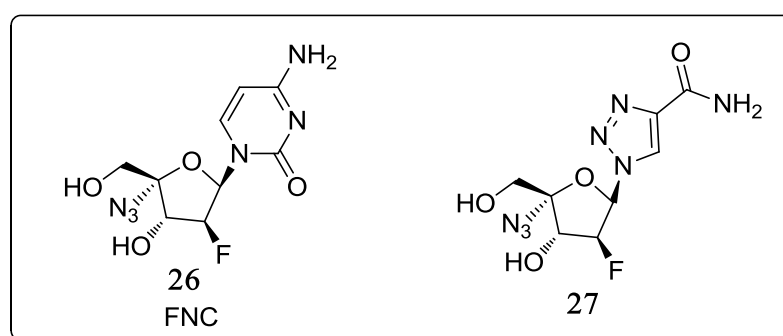
Figura 7. Composto derivado de 7-deazapurina que apresentou atividade inibitória contra DENV2.



Fonte: LIN, 2018, 95

Liu e colaboradores em 2018, criaram uma série de análogos 4'-monosubstituído-2'-deoxy-2'-β-fluoro-4'-azida-β-D-arabinofuranosil 1,2,3 triazol baseados na estrutura do composto 2'-deoxy-2'-β-fluoro-4'-azida-β-D-arabinofuranosil citidina (FNC **26**), dentre os quais, o análogo substituído por amida (Figura 8, composto **27**) mostrou um efeito inibitório significativo contra hepatite B em uma concentração de 5μM (LIU, 2018, 137).

Figura 8. Composto 2'-deoxy-2'-β-fluoro-4'-azida-β-D-arabinofuranosil 1,2,3 triazol-4-amida que apresentou efeito inibitório significativo contra hepatite B e o composto FNC.



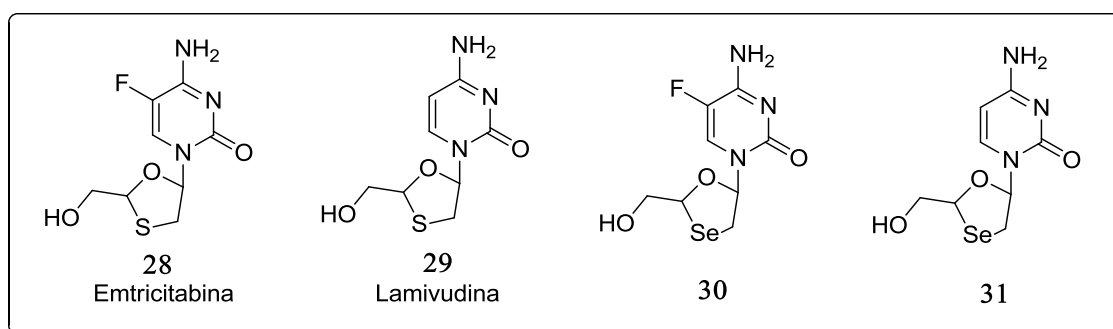
Fonte: LIU, 2018, 137

1.2. CALCOGENONUCLEOSÍDEOS

Calcogenonucleosídeos são compostos análogos de nucleosídeos contendo em sua estrutura átomos de calcogênio que veem a agregar ou aumentar as atividades biológicas apresentadas por seus precursores.

Chu e colaboradores em 2000 sintetizaram oxaselenolano nucleosídeos tendo em vista os compostos Emtricitabina (FTC **28**) (FURMAN, 1992, 2686) e lamivudina (3TC **29**)(SOUDEYNS, 1991, 1386) e suas propriedades biológicas como potentes anti-HIV e anti-HBV. Fazendo modificações no calcogeneto presente na estrutura, os autores então observaram que dois de seus compostos (**30** e **31**), apresentavam uma excelente atividade anti-HIV (CHU, 2000, 3906). (Figura 9)

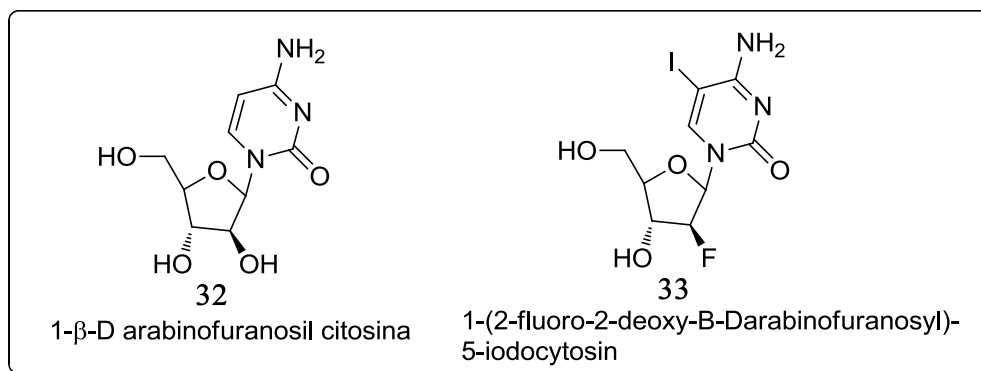
Figura 9. Estruturas sintetizadas por Chu e colaboradores que apresentaram excelente atividade anti-HIV.



Fonte: CHU, 2000, 3906

As porções carboidratos dos nucleosídeos são utilizadas como bons centros de modificação para o desenvolvimento de agentes terapêuticos antivirais e antitumorais. Como por exemplo, 1-β-D arabinofuranosil citosina (Figura 10, composto **32**) a qual está sendo utilizada clinicamente como agente terapêutico contra leucemia aguda (ELLISON, 1968, 507) e seu análogo 2'-fluoro (Figura 10, composto **33**) também relatou ter atividade anti herpética (WATANABE, 1979, 21).

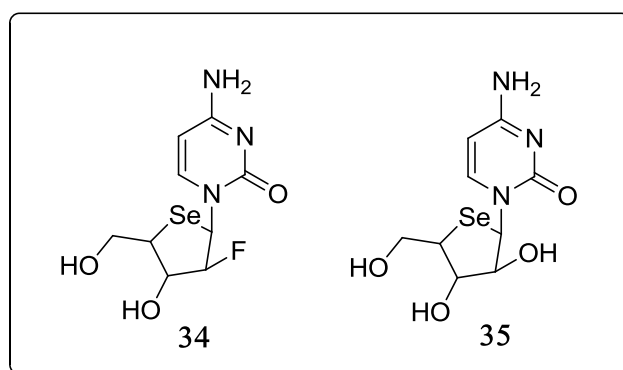
Figura 10. Compostos sintetizados por Ellison e Watanabe, respectivamente, que apresentaram atividades biológicas.



Fonte: ELLISON, 1968, 507; WATANABE, 1979, 21.

Jeong e colaboradores sintetizaram então uma série de 2'-deoxi-2'-fluoro-4-selenoarabinofuranosil-citosina onde os compostos **34** e **35** apresentaram potente atividade anticancerígena contra câncer de cólon, estômago, próstata, leucemia, pulmão e mama (JEONG, 2009, 5303). (Figura 11)

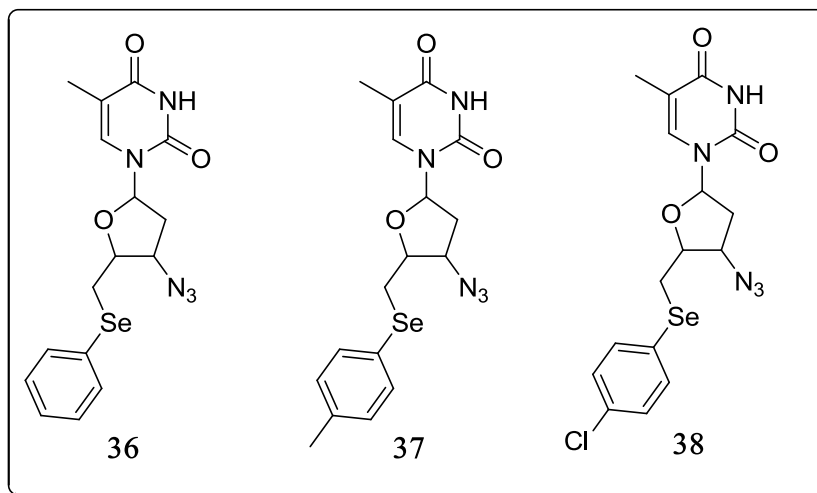
Figura 11. Compostos 2'-deoxi-2'-fluoro-4-selenoarabinofuranosil-citosina desenvolvidos por Jeong e colaboradores em 2009 que apresentaram atividade anticancerígena.



Fonte: JEONG, 2009, 5303

Em 2015, Souza e colaboradores elaboraram modificações na posição 5'-hidroxi do AZT através de uma rota sintética branda, onde o grupamento hidroxila foi substituído por diversos grupos organocalcogênio. Alguns dos compostos sintetizados (Figura 12, compostos **36**, **37** e **38**) apresentaram ótima atividade antioxidante e antitumoral, sendo esta contra células de carcinoma de bexiga 5637, comparado ao seu nucleosídeo base (SOUZA, 2015, 3329).

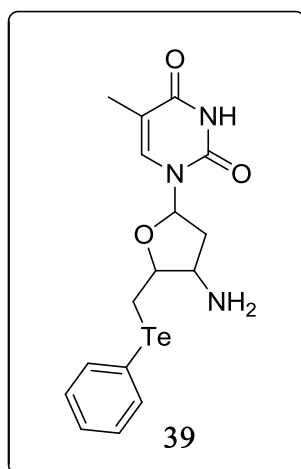
Figura 12. Compostos sintetizados por Souza e colaboradores que mostraram-se biologicamente efetivos como agentes antioxidantes e antitumorais.



Fonte: SOUZA, 2015, 3329

Em 2017, Mello da Rosa e colaboradores realizaram a síntese de 5'-arilcalcogeno-3'-aminotimidinas também através de modificações na estrutura do AZT. Por meio de uma metodologia simplificada, levaram ao aumento significativo das atividades biológicas para o composto **39** sintetizado em relação ao seu precursor, sendo estas, atividade antioxidante e antitumoral contra carcinoma de bexiga 5637 com baixa toxicidade para células viáveis (Da ROSA, 2017, 408). (Figura 13)

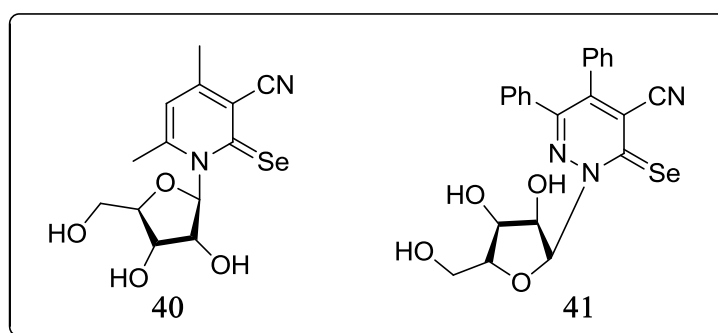
Figura 13. Composto sintetizado por Mello da Rosa, que mostrou-se biologicamente ativo.



Fonte: Da ROSA, 2017, 408

Break e colaboradores em 2014 sintetizaram uma série de nucleosídeos contendo organoselênio onde os compostos **40** e **41** sintetizados apresentaram excelente atividade antioxidante, sendo comparados a vitamina E (BREAK, 2014, 1639). (Figura 14)

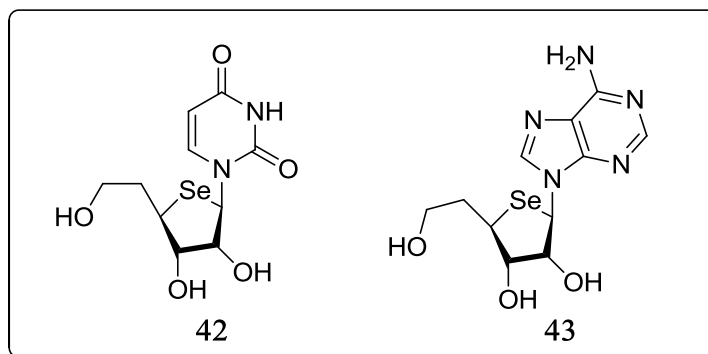
Figura 14. Compostos preparados por Break e colaboradores que apresentaram atividade antioxidante.



Fonte: BREAK, 2014, 1639

Sahu e colaboradores em 2014 sintetizam através da reação de Michael 4 compostos 5'homo-4'-selenonucleosídeos. Dois dos compostos foram desenvolvidos com espaçador n=1 entre o grupamento 5-hidroxi e a porção açúcar e os outros dois com espaçador n=2 e, apenas os compostos com espaçador n=2 (Figura 15, compostos **42** e **43**) apresentaram atividade antiherpes simples significativa (SAHU, 2014, 5796).

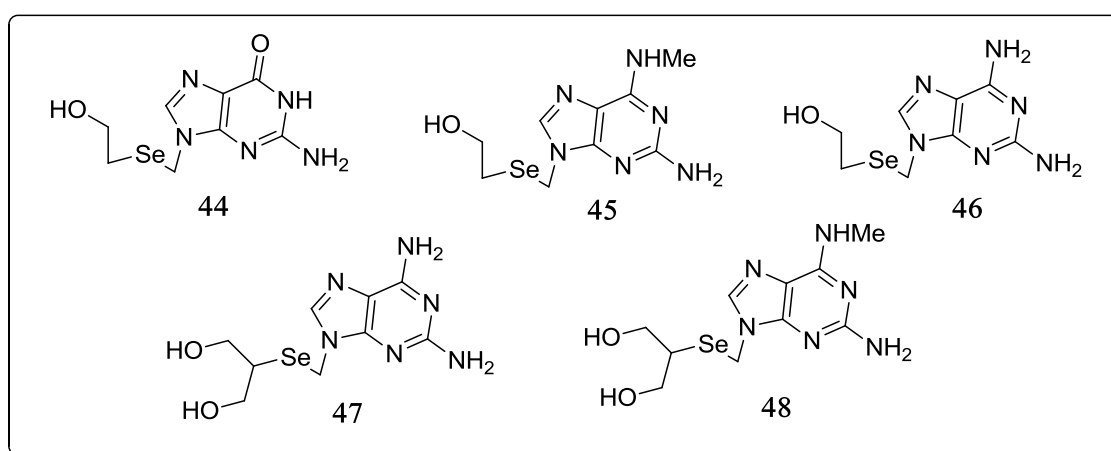
Figura 15. Estruturas que apresentaram atividade antiherpética simples significativa.



Fonte: SAHU, 2014, 5796

Em 2017, Sahu e colaboradores desenvolveram uma série de selenopurina nucleosídeos acíclicos, baseados na estrutura do aciclovir **17**, que apresenta atividade antiherpes simples e anti varicela-zoster e também na estrutura do ganciclovir que é utilizado clinicamente contra citomegalovírus. Os autores fizeram algumas modificações nas estruturas do aciclovir e ganciclovir e adicionaram selênio, obtendo 5 compostos com potencial biológico antiviral contra o vírus da herpes simples e citomegalovírus (SAHU, 2017, 1167). (Figura 16)

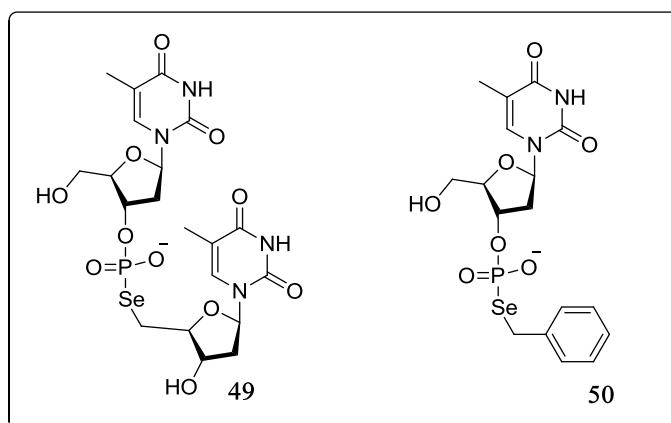
Figura 16. Compostos sintetizados por Sahu e colaboradores em 2017 com potencial biológico antiviral.



Fonte:SAHU, 2017, 1167

Eguaogie e colaboradores em 2016 sintetizaram fosforoselenolatos de nucleosídeos através de selenocianatos alquílicos em apenas três etapas reacionais. (EGUAOGIE, 2016, 5000). (Figura 17)

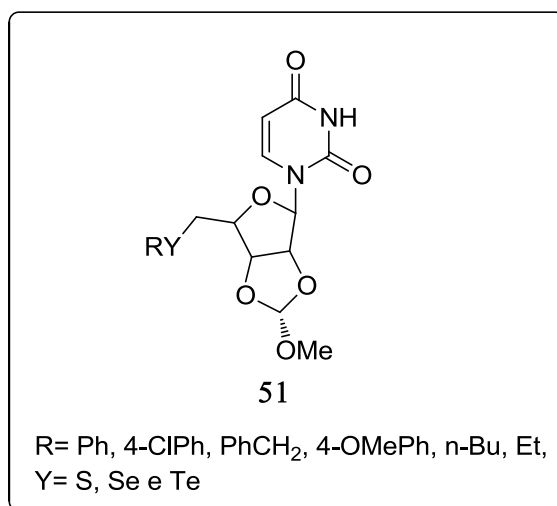
Figura 17. Fosforoselenolatos de nucleosídeos que apresentaram estabilidade frente à oxidação.



Fonte: EGUAOGIE, 2016, 5000

Braga e colaboradores em 2009 elaboraram a síntese de nucleosídeos derivados de uridina contendo selênio e telúrio. Os autores fizeram a ativação do grupamento 5'-hidroxi da uridina, que posteriormente foi substituído por grupamentos organocalcogênio, obtendo um série de compostos em bons rendimentos e com apenas 3 etapas reacionais (BRAGA, 2009, 3005). (Figura 18)

Figura 18. Estrutura demonstrativa dos compostos sintetizados por Braga e colaboradores em 2009.



Fonte: BRAGA, 2009, 3005

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nucleosídeos e análogos de nucleosídeos são compostos que à muito tempo vem atraindo a atenção dos pesquisadores por apresentarem potentes aplicações biológicas como antivirais (CHU, 2000, 3906; SAHU, 2017, 1167), anticancerígenas (DA ROSA, 2017, 408; MALTHUM, 2017, 4166), antihepáticos (LIU, 2018, 137), antiherpéticos (SAHU, 2014, 5796), entre outros.

Proporcionalmente a esse interesse, há também a procura por moléculas multifuncionais, versáteis, que apresentem diferentes aplicações e sejam seletivas apenas para estruturas ou enzimas de interesse sem interferir no funcionamento de células saudáveis do organismo.

Considerando o histórico biológico da ziduvudina ou 3-azidotimidina (OSTERTAG, 1974, 4980; MITSUYA, 1985, 7096), o nosso grupo de pesquisa em síntese orgânica Lab-Selen NanoBio, tem investigado modificações na estrutura do AZT, bem como a incorporação de calcogênios a mesma para investigação da possível potencialidade biológica (DA ROSA, 2017, 408; SOUZA, 2015, 3329).

A incorporação de átomos de calcogênio à moléculas biologicamente ativas, bem como a elaboração de novas rotas sintéticas para a inserção de tais átomos as moléculas de interesse também é um dos principais focos de pesquisa de nosso grupo em síntese orgânica LabSelen NanoBio.

Nesta seção, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, envolvendo a síntese das 3-triazoilcalcogeniltimidinas **7**, além dos dados de caracterização dos compostos obtidos e dos testes biológicos realizados.

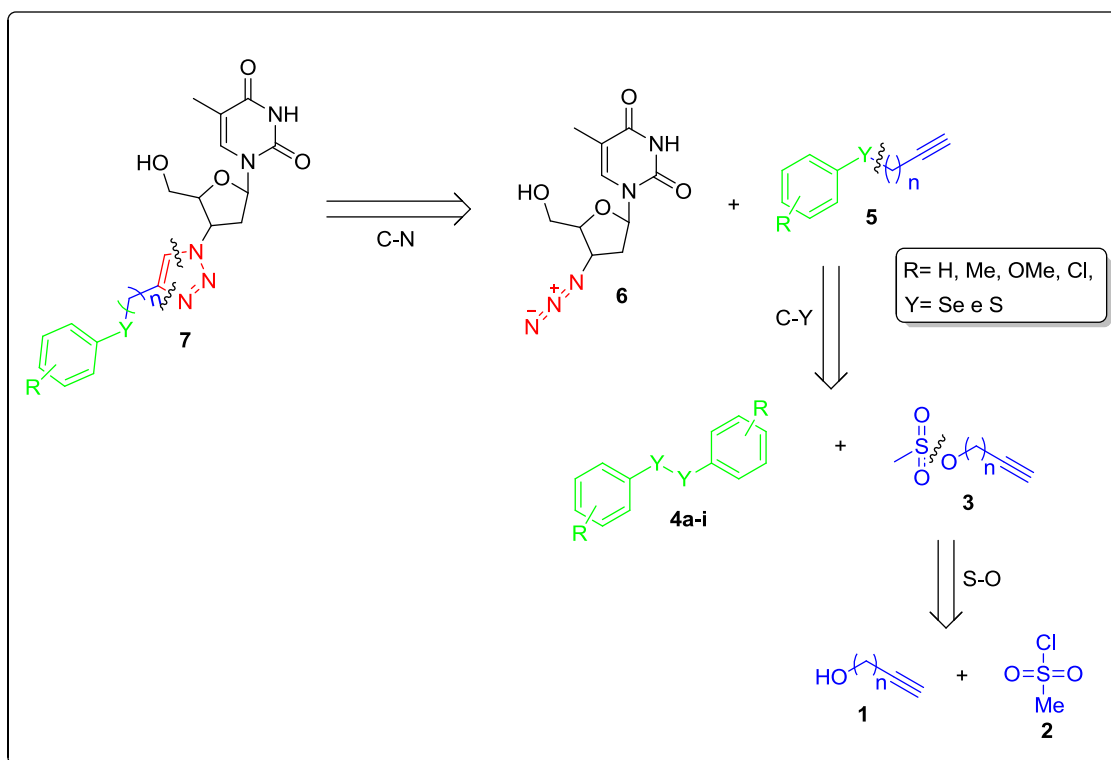
3.1. ANÁLISE RETROSINTÉTICA

Para a síntese das moléculas alvo deste trabalho, foi proposta uma análise retrossintética, conforme esquema 2.

Os compostos 3-triazoilcalcogeniltimidina **7a-o** podem ser obtidos como produto da reação entre os calcogenoacetilenos **5** e a 3-azidotimidina **6** (AZT), onde a conexão destas estruturas ocorre através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre a azida da 3-azidotimidina e a tripla ligação dos calcogenoacetilenos, formando o anel triazólico.

Os calcogenoacetilenos **5** poderiam ser preparados à partir da reação entre os alcoóis mesilados **3** e os respectivos calcogenolatos, que podem ser obtidos dos dicalcogenetos **4a-i** na presença de um agente redutor. Por sua vez, o fragmento dos alcoóis acetilênicos mesilados **3** provêm de uma reação de substituição entre os respectivos alcoóis **1** e o cloreto de mesila **2**.

Esquema 2. Equivalentes sintéticos precusores da 3-triazoilcalcogeniltimidina derivados da 3-azidotimidina.



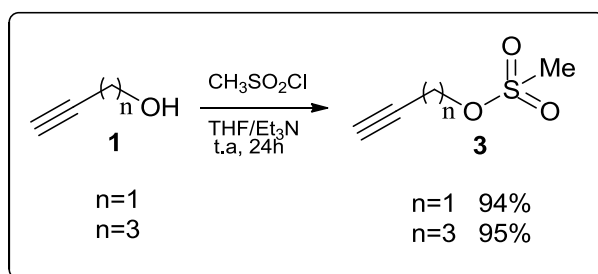
Fonte: Autora

3.2. OBTENÇÃO DOS ALCÓOIS MESILADOS (3)

Visando a obtenção dos produtos desejados, foi realizada inicialmente a preparação dos compostos **3a-b** partindo dos respectivos álcool propargílico e 4-pentin-1-ol.

As reações de mesilação são amplamente utilizadas para modificar a reatividade de grupamentos que não são considerados bons grupos de saída como o grupamento hidroxila (-OH). Para isso é utilizado uma base fraca como a Et₃N em THF e posterior adição de cloreto de metanosulfonila, levando a formação de um excelente grupo de saída sulfona (GUIMARÃES, 2016, 103).

Esquema 3. Síntese dos alcoóis mesilados



3.3. OBTENÇÃO DOS CALCÓGENOACETILENOS (5)

Para a síntese dos calcogenoacetilenos empregou-se uma reação de substituição nucleofílica bimolecular onde são utilizados diversos dicalcogenetos arílicos com diferentes grupamentos substituintes.

Nesta etapa, fez-se o emprego de dicalcogenetos de diarila **4**, borohidreto de sódio (NaBH₄) como agente redutor e THF/EtOH (3:1) como sistema de solvente. Os alcoóis mesilados sofrem ataque nucleofílico do calcogenolato liberando o grupamento de saída e levando a formação dos calcogenoacetilenos **5a-n** de interesse (SILVA, 2014), conforme Esquema 4.

Esquema 4. Obtenção dos calcogenoacetilenos (**5a-n**)

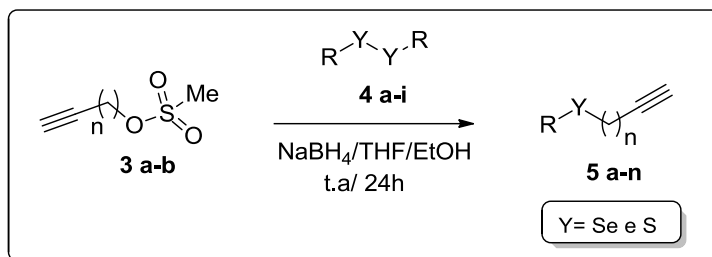


Tabela 1. Rendimento dos calcogenoacetilenos **5a-n**^a.

Entrada	Calcogênio	R	n	Rendimento (%) ^b
5a	Se	C ₆ H ₅	1	71
5b	Se	4-Me-C ₆ H ₄	1	19
5c	Se	4-OMe-C ₆ H ₄	1	45
5d	S	C ₆ H ₅	1	70
5e	S	4-Cl-C ₆ H ₄	1	46
5f	S	4-OMe-C ₆ H ₄	1	37
5g	Se	C ₆ H ₅	3	53
5h	Se	4-Me-C ₆ H ₄	3	33
5i	Se	2-Me-C ₆ H ₄	3	25
5j	Se	4-OMe-C ₆ H ₄	3	37
5k	Se	4-Cl-C ₆ H ₄	3	25
5l	Se	CH ₂ -C ₆ H ₅	3	33
5m	S	C ₆ H ₅	3	50
5n	S	4-Cl-C ₆ H ₄	3	51

^a. 0,5 mmol do dicalcogeneto de diarila, 2 mmol de NaBH₄, 1 mmol de álcool mesilado, 4 mL de etanol seco e 12 mL de THF a t.a por 24h. ^b. Rendimentos obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

A metodologia utilizada para síntese destes compostos já era descrita por Silva em 2014 (SILVA, 2014). Os rendimentos dos calcogenoacetilenos obtidos foram baixos devido à pequena estabilidade destes compostos, que levam a fácil degradação destes em contato com luz, oxigênio e temperatura. Os compostos sem substituintes mostraram-se mais estáveis, ou seja, com rendimentos um pouco superior aos demais. Em relação aos efeitos eletrônicos dos grupamentos substituintes não foi possível obter um padrão para comparação.

Testou-se a síntese dos calcogenoacetilenos com grupamentos 4-ClC₆H₄, 2-Me C₆H₄ e CH₂-C₆H₄ com o calcogênio selênio e espaçador n=1 porém devido a alta

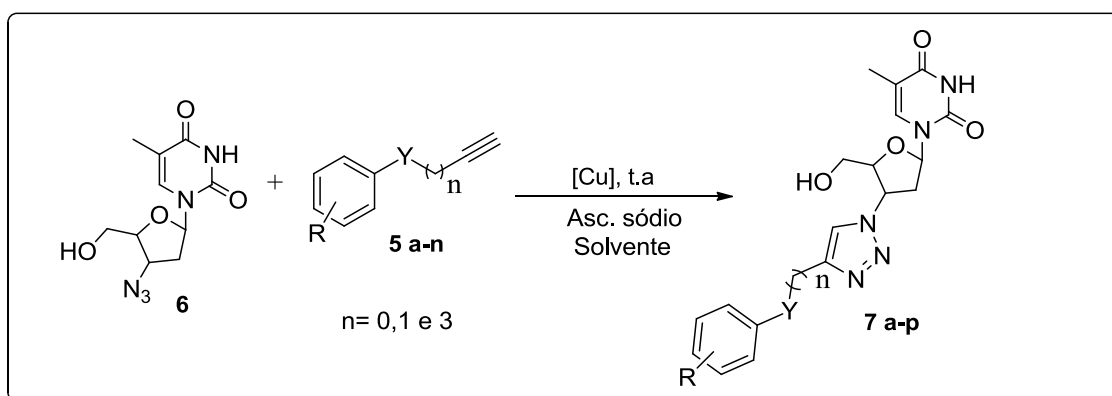
instabilidade destes calcogenoacetilenos não foi possível seu isolamento. Também testou-se grupamentos 2-OMeC₆H₄ e 2-ClC₆H₄ com selênio em ambos os espaçadores e 4-OMeC₆H₄ com enxofre e espaçador n=3, onde estes demonstraram-se também altamente instáveis, impossibilitando seu isolamento.

3.4. OBTENÇÃO DOS 3-TRIAZOILCALCOGENILTIMIDINAS (7)

Na sequência da síntese proposta, prosseguiu-se para a elaboração da etapa final, na qual foram incorporados à estrutura da 3-azidotimidina **6** (AZT) os calcogenoacetilenos **5** através da reação de ciclo adição 1,3 dipolar de Huisgen.

Esta etapa consiste na formação do anel de 5 membros 1,2,3-triazol através da utilização de um catalisador de cobre, uma mistura de solventes para solubilização de todos os componentes do meio reacional e ascorbato de sódio como agente redutor conforme representado no esquema 5.

Esquema 5. Obtenção dos 3-triazoilcalcogeniltimidinas. (**7a-p**)



Visando a busca da melhor condição reacional, foi utilizado como padrão o tioacetileno **5m** para esta otimização. Para isso, empregou-se 0,2 mmol de 3-azidotimidina **6**, o respectivo calcogenoacetileno, uma mistura de solventes 0,5 mL, catalisador de cobre (II) ou (I) e ascorbato de sódio 20 mol% quando utilizado cobre(II).

Começou-se os testes empregando CuI (10 mol%) em uma mistura de THF/H₂O (1:1) a temperatura ambiente. Porém, nesta condição houve baixo consumo dos materiais de partida e conseqüentemente um baixo rendimento reacional, levando a formação do produto final com apenas 12% (Tabela 2, entrada 1).

Posteriormente testou-se o catalisador $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ nas mesmas condições utilizadas para o CuI apenas com adição de ascorbato de sódio (20 mol%) e o rendimento deste mostrou-se muito superior, sendo ele de 78% para o produto após purificação (Tabela 2, entrada 2).

Por fim, testou-se o catalisador $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ nas mesmas condições reacionais dos demais catalisadores (também com adição de 20 mol% de ascorbato de sódio) e este mostrou-se superior aos demais, fornecendo o produto **7m** com rendimento de 82% (Tabela 2, entrada 3). Com base nos dados obtidos, escolheu-se como catalisador $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ a ser empregado, devido a seu baixo custo e alto rendimento na reação de interesse.

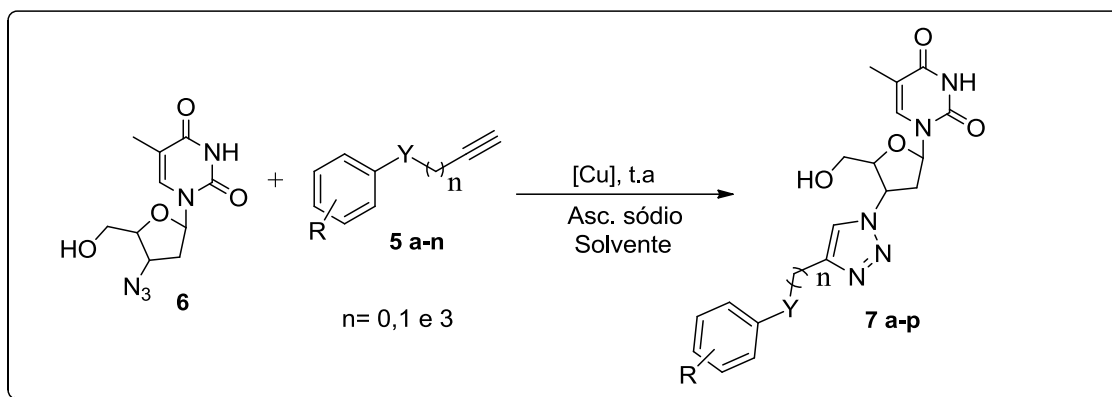
Subsequentemente, com o catalisador para esta reação determinado, realizou-se a avaliação da quantidade do tioacetileno **5m** necessária, pois nas reações anteriormente analisadas com 2 equivalentes do calcogenoacetileno, havia sobra do mesmo. Com a redução para 1 equivalente do tioacetileno, constatou-se por CCD a sobra de 3-azidotimidina **6** e rendimento final após coluna cromatográfica de 74% (Tabela 2, entrada 4). Após, aumentou-se para 1,5 equivalentes do respectivo tioacetileno empregado, onde também verificou-se por CCD o consumo incompleto do material de partida e um rendimento semelhante de 76% (Tabela 2, entrada 5). Por conseguinte, devido ao maior rendimento obtido, estabeleceu-se como 2 equivalentes do calcogenoacetileno a quantidade ideal (Tabela 2, entrada 3).

Em seguida, passou-se a avaliar o sistema de solventes aplicado na reação, mantendo as condições anteriormente estabelecidas. A mistura (1:1) *t*-BuOH/ H_2O foi analisada, a qual levou a um rendimento de 66% do produto desejado (Tabela 2, entrada 6), sendo esta inferior a mistura (1:1) THF/ H_2O que levou a rendimento de 82% do produto (Tabela 2, entrada 3).

Por fim, já tendo estabelecido o catalisador de cobre, o sistema de solventes e a quantidade ideal de calcogenoacetileno, reduziu-se a quantidade do catalisador utilizado na reação para 5 mol%, a qual não mostrou-se muito eficiente, pois houve sobra de matérias de partida e rendimento de 42% do produto final (Tabela 2, entrada 7). Com base na presente otimização, estabeleceu-se como catalisador o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10 mol%, 2 equivalente do calcogenoacetileno e ascorbato de sódio 20

mol% em um sistema de solvente de THF/H₂O a temperatura ambiente (Tabela 2, entrada 3).

Tabela 2. Otimização do sistema reacional para síntese dos 3-triazoilcalcogeniltimidinas.^a (7a-p)



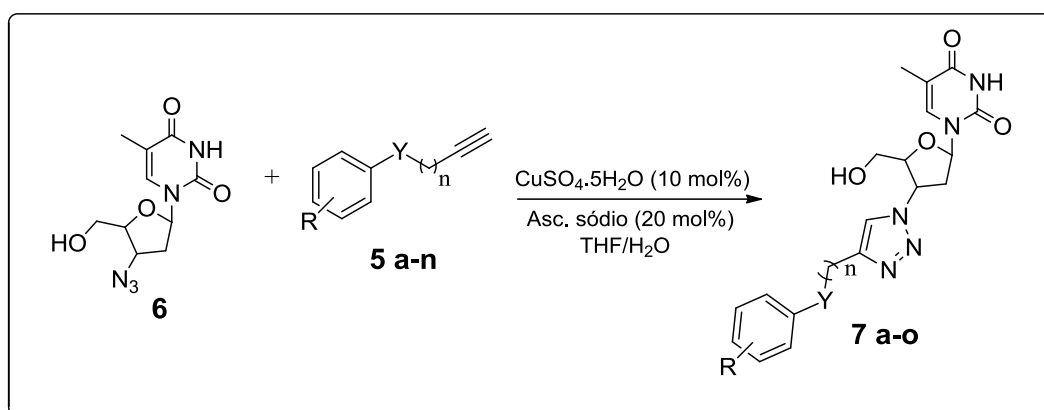
Entrada	Sal de cobre	Tioacetileno (5m)	Solvente	Rendimento(%) ^b
1	CuI (10mol%)	2 eq	THF/H ₂ O	12
2	Cu(AcO) ₂ (10mol%)	2 eq	THF/H ₂ O	78
3	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10mol%)	2 eq	THF/H ₂ O	82
4	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10mol%)	1eq	THF/H ₂ O	74
5	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10mol%)	1,5 eq	THF/H ₂ O	76
6	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10mol%)	2 eq	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O	66
7	CuSO ₄ ·5H ₂ O (5mol%)	2 eq	THF/H ₂ O	42

^a. 3-azidotimidina **6** (0,2 mmol), o tioacetileno **5m**, mistura de solventes (1:1) 0,5 mL, sal de cobre e o ascorbato de sódio 20 mol%. Agitação por 24h a t.a. ^b.Rendimento dos produtos purificados por coluna cromatográfica.

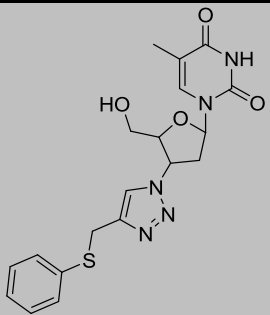
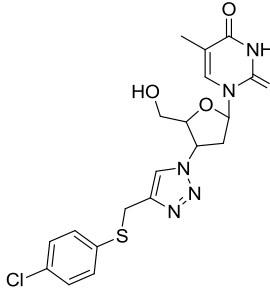
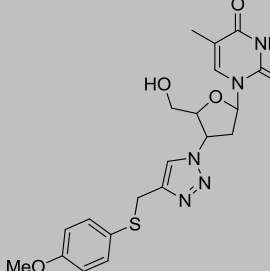
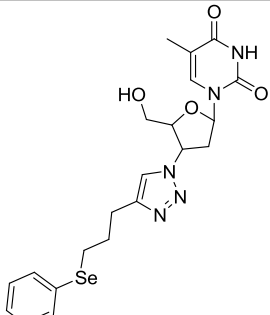
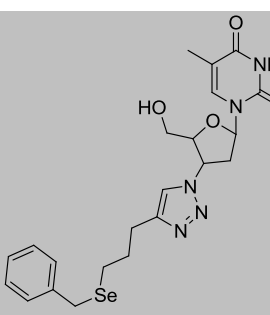
Não foram feitos testes com variação da temperatura devido à estabilidade dos calcogenoacetilenos serem baixas onde a degradação destes compostos pode ser observada desde o processo de purificação da mesma em coluna cromatográfica até a técnica de RMN ¹H e ¹³C, assim, o aumento da temperatura reacional iria apenas acelerar esse processo ao contrário de ajudar na formação do produto de interesse.

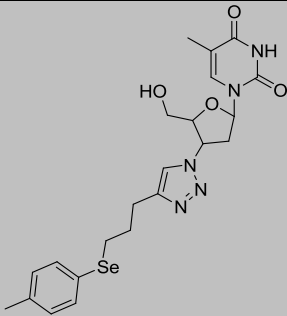
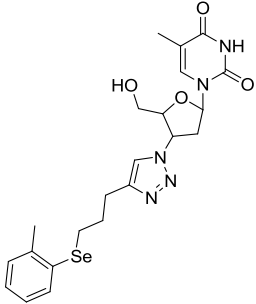
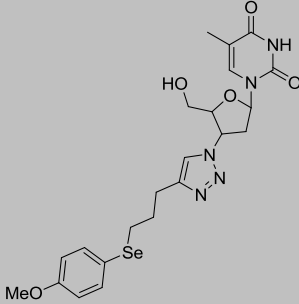
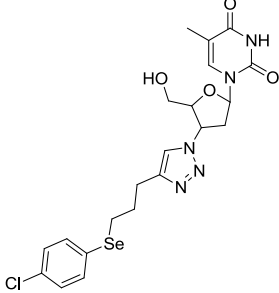
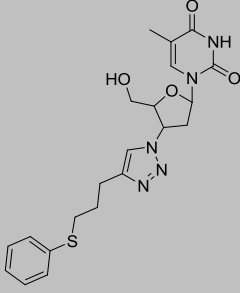
Em decorrência da otimização acima descrita, optou-se pela condição reacional da entrada 3 como sendo a ideal para a síntese das 3-triazoilcalcogeniltimidinas **7** através da reação 1,3 dipolar de Huisgen, onde esta mostrou-se eficiente, com rendimento de 82%, utilizando um catalisador de baixo custo e um sistema de solventes pouco agressivo.

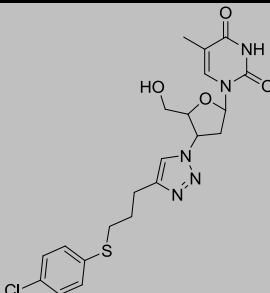
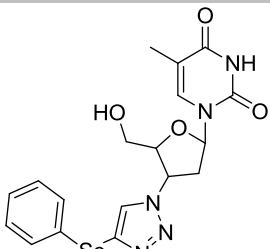
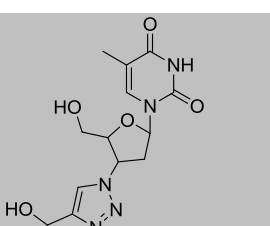
Tabela 3. Estrutura e rendimentos obtidos dos compostos 3-triazoilcalcogeniltimidina **7a-o** derivados da 3-azidotimidina **6**.^a



Entrada	Estrutura	Produto	Rendimento (%) ^b
1		7a	92
2		7b	88
3		7c	84

Entrada	Estrutura	Produto	Rendimento(%) ^b
4		7d	61
5		7e	80
6		7f	85
7		7g	94
8		7h	59

Entrada	Estrutura	Produto	Rendimento(%) ^b
9		7i	82
10		7j	72
11		7k	76
12		7l	81
13		7m	82

Entrada	Estrutura	Produto	Rendimento(%) ^b
14		7n	89
15		7o	73
16		7p ^c	79

^a. Reação em sistema aberto, 0,2 mmol de AZT, 2 eq. do calcogenoacetileno, CuSO₄.5H₂O (10 mol%), ascorbato de sódio (20 mol%), sistema de solventes THF/H₂O 0,5 mL/ 0,5 mL. Agitação por 24h a t.a. ^b. Rendimento dos produtos purificados por coluna cromatográfica. ^c. Produto sintetizado via álcool propargílico, sem a presença de calcogenetos.

Analisando os valores descritos na Tabela 3, pode-se fazer algumas considerações. Com relação aos rendimentos obtidos, vê-se que os efeitos eletrônicos dos grupamentos substituintes tanto doadores quanto retiradores não possuem grande variação independente do calcogeneto presente na estrutura. (Tabela 3, entrada 3 para selênio e entrada 6 para enxofre);(, entrada 12 para selênio e entrada 14 para enxofre).

Verificou-se também que os espaçadores n= 1 e 3 não demonstraram grandes variações, conforme pode ser observado em reação aos rendimentos dos compostos com grupamentos *p*-metila, *p*-metoxila e *p*-cloro respectivamente (Tabela 3, entrada 2 e 9);(entrada 3 e 11);(entrada 5 e 14).

Observou-se que os compostos com grupamentos R= Ph sem substituintes apresentaram rendimentos superiores (Tabela 3, entrada 1 e 7) aos demais grupamentos com diferentes substituintes.

Sabe-se que grupamentos doadores tornam os acetilenos mais reativos devido ao aumento da deslocalização da nuvem eletrônica em direção ao carbono sp da tripla ligação. Porém os calcogenoacetilenos sintetizados neste trabalho possuem um espaçador metileno ou propileno entre a porção organocalcogênio e a ligação tripla, fazendo com que não haja deslocalização eletrônica na estrutura, não podendo interferir os grupamentos doadores ou retirados de densidade eletrônica no momento da reação.

Levando em conta que os grupamentos substituintes presentes nos materiais de partida não teriam uma influência muito significativa neste rendimento da reação, concluiu-se então, que a variação de rendimentos estaria diretamente ligada a estabilidade dos calcogenoacetilenos previamente sintetizados, os quais se observou uma estabilidade muito baixa. Este fato pode ser constatado desde a decomposição dos mesmos no momento da purificação por coluna cromatográfica, pela ação da luz e presença de oxigênio onde foi comprovado por RMN ^1H e ^{13}C e CCD.

Pode-se analisar que o rendimento dos compostos sem substituintes é superior devido a maior estabilidade dos calcogenoacetilenos que dão origem a estes.

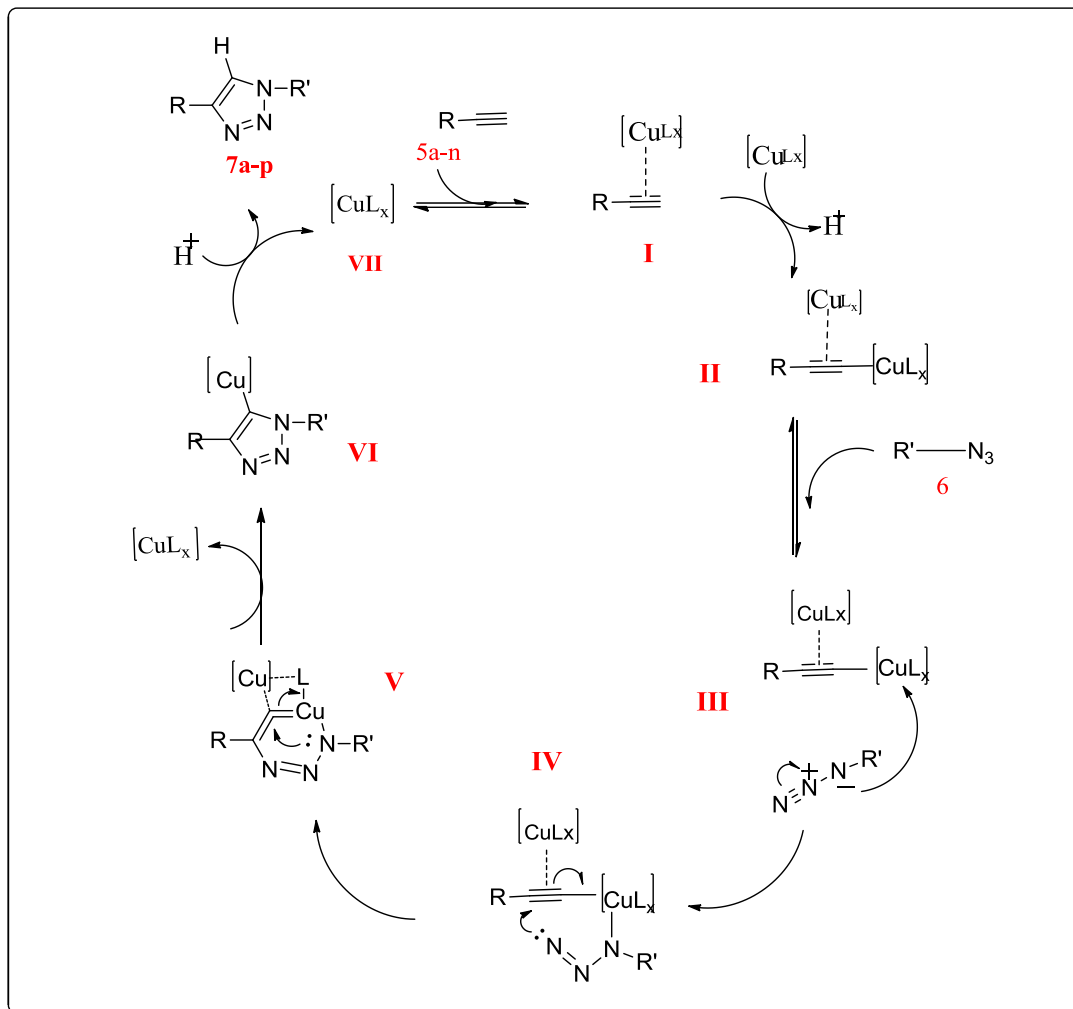
Cabe ressaltar, que o composto **7o**, provem do calcogenoacetileno de espaçador n= 0, sintetizado na UFPel, pelo laboratório de Síntese Orgânica Limpa.

Devido a característica observada dos calcogenoacetilenos (baixa estabilidade), foi realizada uma avaliação em relação à estabilidade dos produtos **7** obtidos. Para isso os compostos **7a** e **7c** ficaram armazenados durante cerca de um mês e não foi observado a decomposição dos mesmos. Estes foram analisados via CCD e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

É importante salientar que todos os compostos **7 a-o** sintetizados são inéditos e foram identificados e caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 e através de análise de massa de alta resolução.

Um proposta mecanística para a obtenção dos 3-triazoilcalcogeniltimidina **7 a-o** sintetizados neste trabalho pode ser observado no Esquema 6.

Esquema 6. Mecanismo proposto para síntese dos 3-triazoilcalcogeniltimidina (**7a-p**).

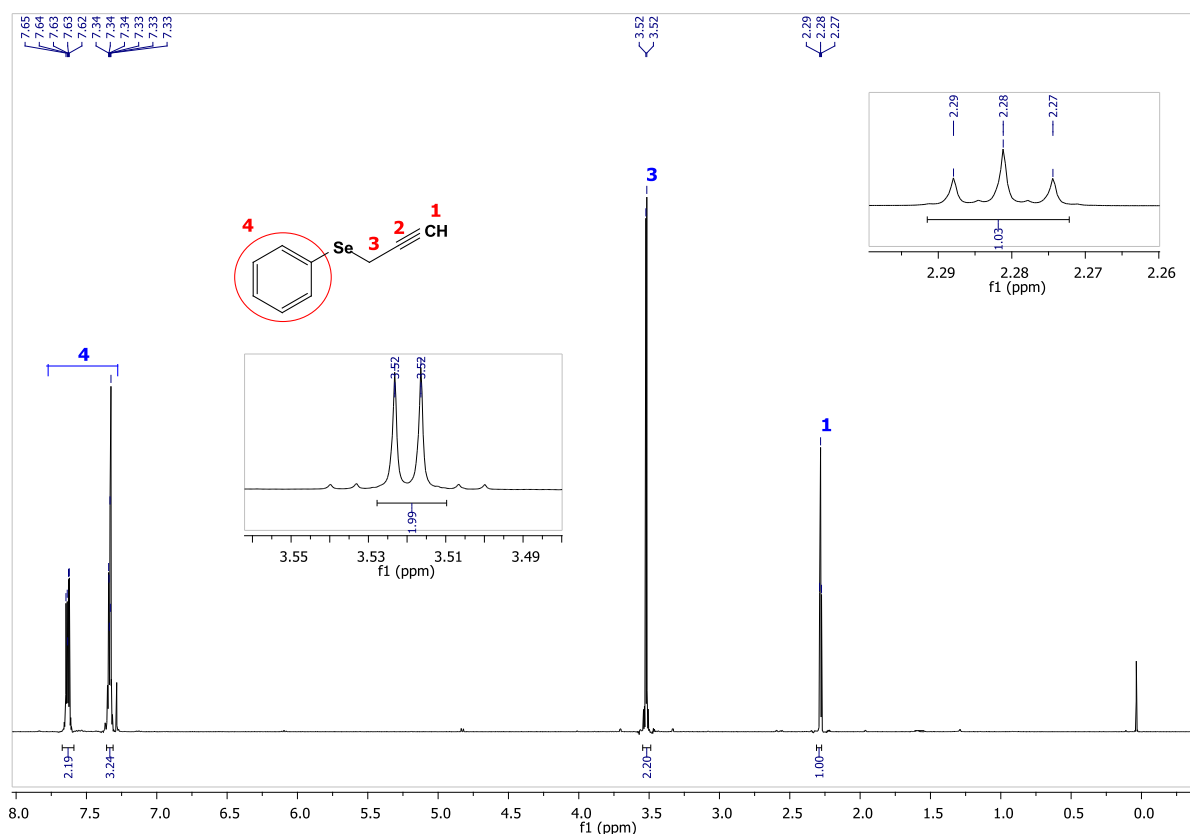


Primeiramente ocorre a complexação entre o Cu(II) e o alcino terminal (**I**), o que possibilitaria a desprotonação do hidrogênio da tripla ligação em um sistema aquoso sem a utilização de uma base, facilitando a formação do acetileto de cobre na etapa (**II**). Na etapa seguinte (**III**) ocorre a complexação da azida com o cobre do acetileto e posterior ataque do par de elétrons do nitrogênio 3 ao carbono 2 do acetileto(**IV**) e formação do metalociclo (**V**) com dois centros metálicos. Posteriormente ocorre a contração do anel e liberação de um dos centros metálicos fornecendo assim o intermediário (**VI**). Na última etapa, ocorre a protonação do intermediário e formação do produto final através do solvente e regeneração do catalisador (**VII**).

A título de exemplo, será discutida a atribuição de sinais do espectro de ressonância nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C) do composto selenoacetileno **5a** com espaçador $n=1$, Figura 20 e 21.

A figura 20 demonstra o espectro de RMN ^1H do composto **5a**, em CDCl_3 a 400 MHz. Neste espectro é possível observar a presença de 2 multipletos na região dos H pertencentes ao anel aromáticos, o primeiro multipeto em 7,66 - 7,60 ppm com integral relativa para 2 hidrogênios e o segundo multipeto em 7,36 - 7,31 ppm com integral relativa para 3 hidrogênios, sendo estes do anel aromático do selenoacetileno. Em 3,52 ppm tem-se um dupeto com $J= 2,7$ Hz que refere-se ao CH_2 do espaçador do selenoacetileno H-3 e por fim tem-se um tripleto em 2,28 ppm com $J= 2,7$ Hz referente ao hidrogênio da tripla ligação H-1.

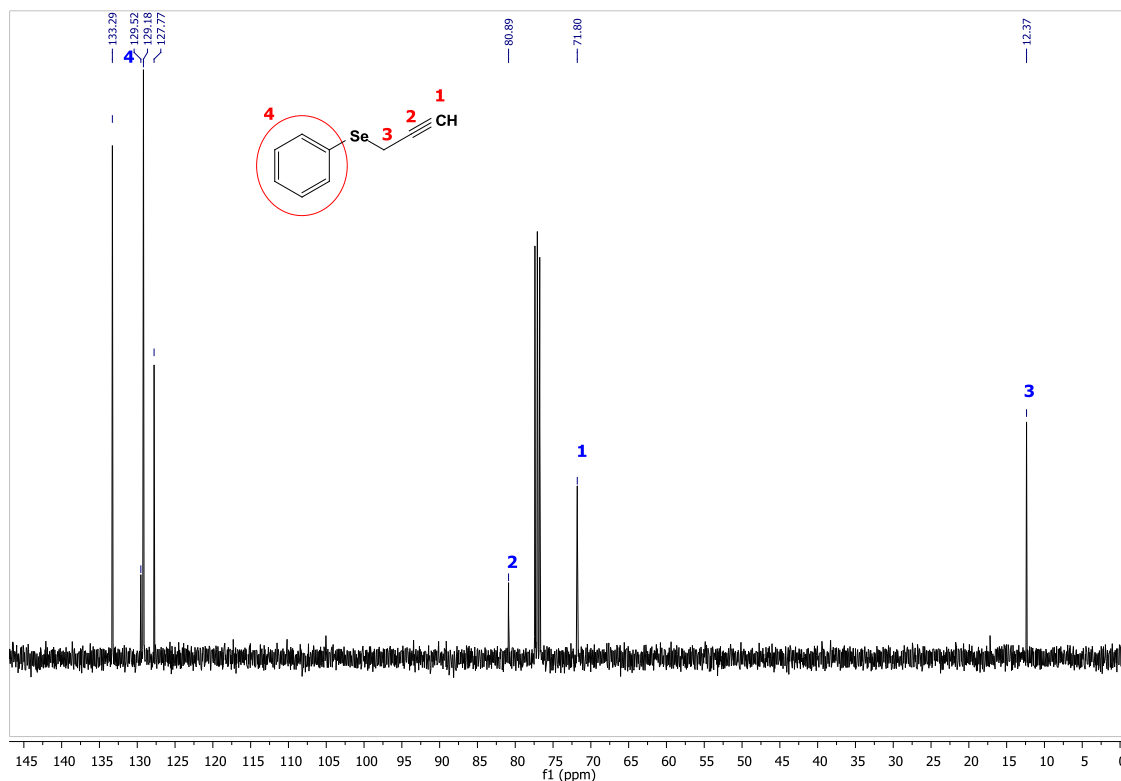
Figura 20. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.



A figura 21 demonstra o espectro de RMN ^{13}C do composto **5a**, em CDCl_3 a 100 MHz. Neste espectro podemos observ-se os carbonos referentes ao anel aromático em 133,2; 129,5; 129,1; 127,7 ppm. Em 80,8 ppm e 71,8 ppm tem-se os sinais referentes

aos carbonos da tripla ligação sendo eles respectivamente C-2 e C-1. Por último, tem-se o sinal que foi atribuído ao CH₂ do espaçador em 12,3 ppm.

Figura 21. Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 100 MHz.



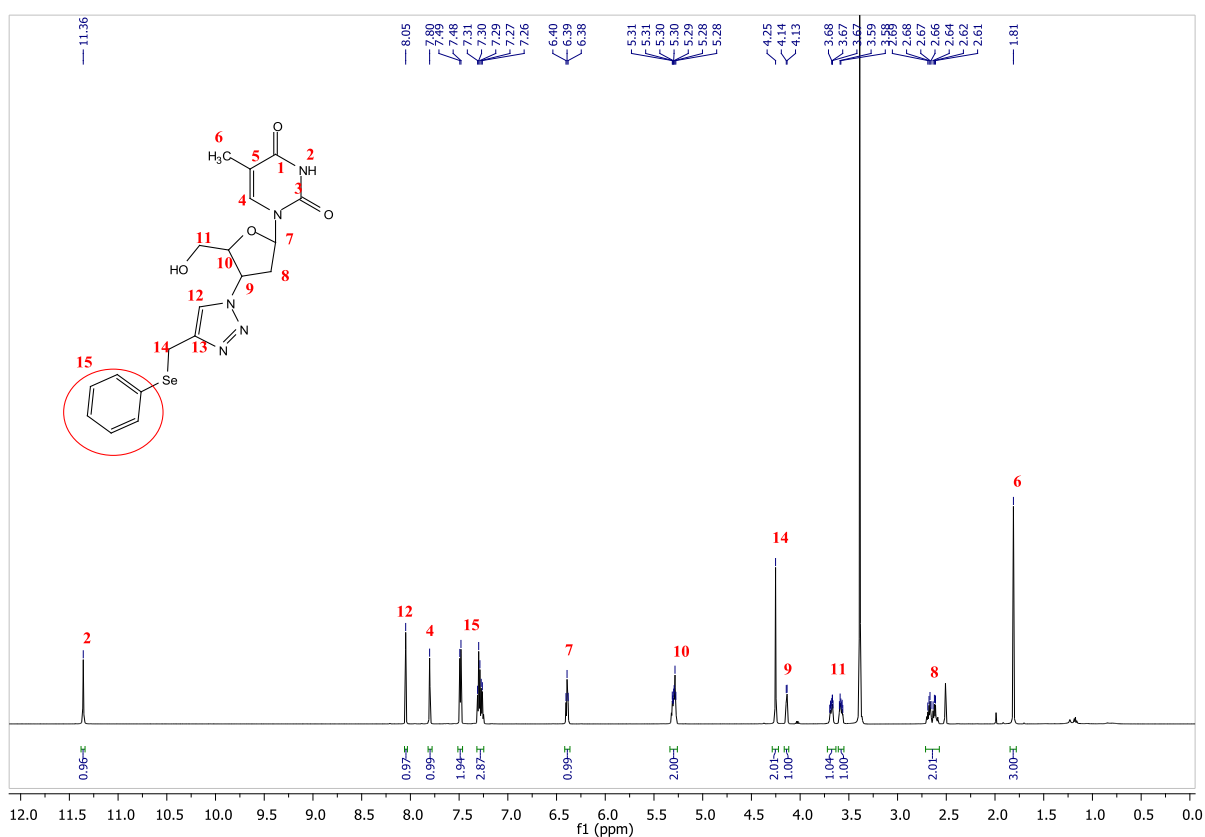
Na sequência, será discutida a atribuição dos sinais do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono 13 (RMN ¹³C) do composto 3-triazoilcalcogeniltimidina **7a**, como exemplo.

A figura 22 demonstra o espectro de RMN ¹H do composto **7a**, em DMSO-d₆ a 600 MHz. Neste espectro é possível observar a presença do sinal em 11,36 ppm, referente ao H-2 da amida bem característico e em 8,05 ppm o sinal referente ao H-12 do anel triazólico com integral relativa para 1H. Em seguida, temos o sinal referente ao H-4 em 7,80 ppm, e posteriormente de 7,49 até 7,25 ppm os sinais referentes ao anel aromático ligado ao selênio (H-15) com integral relativa de 5H ao total. Após, o tripleto em 6,39 ppm de *J* = 6,6 Hz referente ao H-7; em 5,34 - 5,26 ppm o multipletto referente ao H-10. Em sequência, o simpleto referente ao H-14 do CH₂ do espaçador entre o anel triazólico e a porção contendo o átomo de calcogênio em 4,25 ppm e posterior um dupletto referente ao H-9 em 4,14 ppm e *J* = 5,0 Hz. Verificou-se ainda um multipletto

em 3,72 – 3,63 com integral relativa de 1H e em 3,58 ppm um duplete de tripleto com integral relativa de 1H, referentes aos H-11 do CH₂ ligado a hidroxila.

Já em 2,71 – 2,57 ppm temos mais um multiplete, com integral relativa de 2H o qual foi atribuído aos H-8. Por fim, tem-se um simpleto em 1,81 ppm, o qual foi atribuído aos hidrogênios pertencentes a metila da base nitrogenada.

Figura 22. Espectro de RMN ¹H do composto **7a** em DMSO-d₆ a 600 MHz.

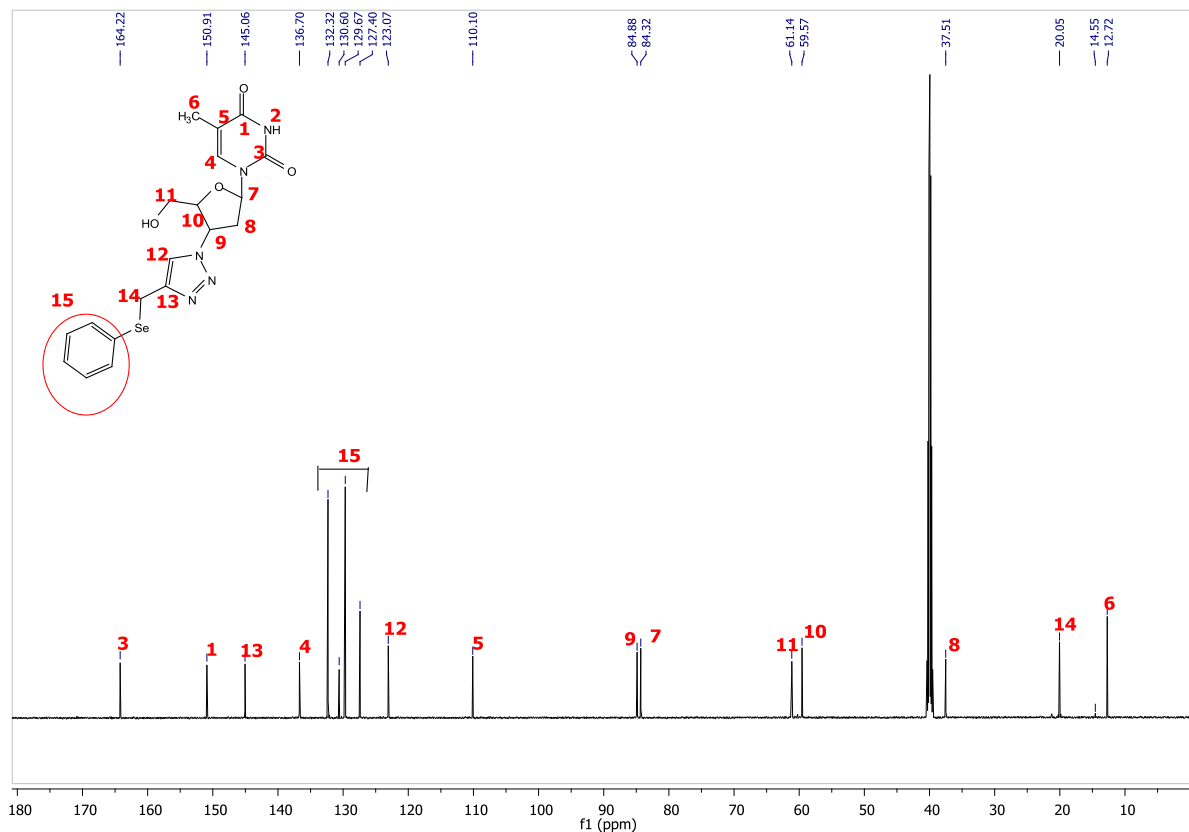


Na figura 23 pode-se observar os sinais do espectro de RMN ¹³C para o composto **7a** em DMSO-d₆ a 150 MHz. Podemos observar os sinais em 164,2 e 150,9 ppm referentes aos carbonos carbonílicos C-3 e C-1, respectivamente nos deslocamentos químicos de 145,0; 136,7 ppm visualiza-se os sinais dos carbonos C-4 e C-13. Posteriormente observamos os sinais referentes ao anel aromático na região entre 132-127 ppm mais especificamente em 132,2; 130,6; 129,6; 127,4 ppm (C-15).

Por conseguinte, o sinal em 123,0 ppm foi atribuído ao C-12 e em 110,1 ppm o sinal pertencente a base nitrogenada. Respectivamente, em 84,8; 84,3 e 59,5 ppm temos os carbonos referentes ao anel nucleosídeo C-9, C-7 e C-10. Já em 61,1 ppm temos

o sinal pertencendo ao C-11 CH₂ que é diretamente ligado a hidroxila. Em 37,5 ppm e 20,0 ppm temos os carbonos CH₂ C-8 e C-14 respectivamente e, por fim, em 12,7 ppm temos o carbono referente a metila pertencente a base nitrogenada C-6.

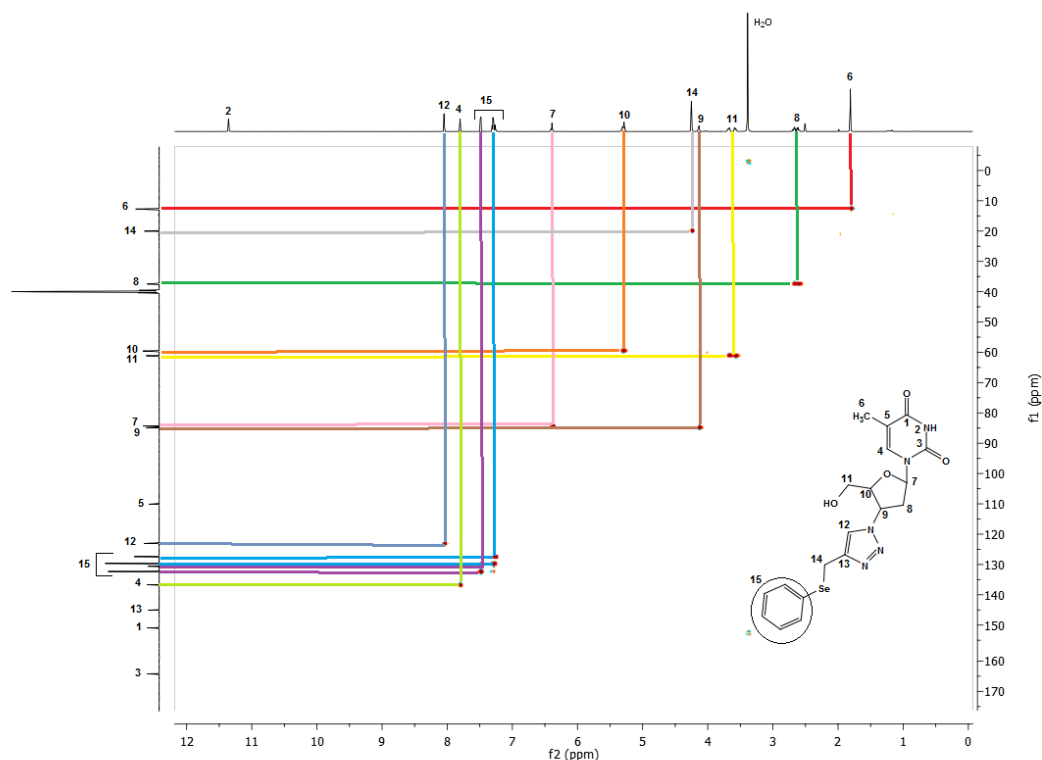
Figura 23. Espectro de RMN ¹³C do composto **7a** em DMSO-d₆ a 150 MHz.



No espectro de RMN-2D heteronuclear HMQC (figura 24), foram analisados os acoplamentos carbono-hidrogênio a distância de uma ligação do composto **7a**.

Observando as correlações presentes no espectro, podem-se analisar as correlações dos carbonos com seus respectivos hidrogênios, demonstrando as atribuições anteriormente realizadas.

Figura 24. Espectro de HMQC-2D do composto **7a** em DMSO.



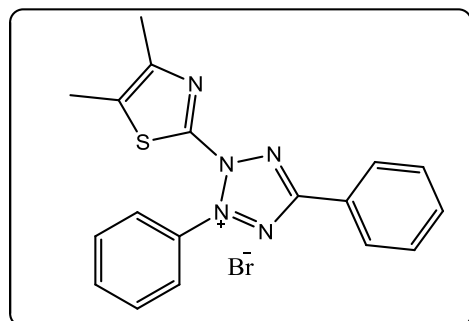
3.5. ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTITUMORAL

Os ensaios de atividade antitumoral foram realizados na Universidade Federal de Pelotas (UFPel), no grupo de pesquisa Oncologia celular e Molecular – Laboratório de genômica funcional, sob coordenação do Prof. Doutor Tiago Collares e Prof^a. Doutora Fabiana Seixas. Todos os compostos inéditos sintetizados neste trabalho foram avaliados quanto sua atividade antitumoral.

Devido à importância farmacológica que AZTs modificados apresentam e a constante busca por agentes terapêuticos eficazes para o tratamento do câncer de bexiga, este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antitumoral de derivados de AZTs de 5^a geração em linhagem de câncer de bexiga 5637 de grau II, utilizando o ensaio de MTT. O ensaio colorimétrico de MTT é um teste de triagem que avalia a atividade metabólica das células viáveis através do reagente brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio, comumente denominado de sal de MTT. O ensaio se baseia no fato de células viáveis serem capazes de reduzir metabolicamente o sal de MTT à cristais de formazan de cor azul-púrpura, que se acumulam no citoplasma celular. Desta forma, a intensidade da coloração púrpura pode ser obtida através da sua leitura

de densidade óptica, onde diferenças nos valores de absorbância determinaram a porcentagem de células vivas.

Figura 25. Estrutura do MTT utilizado para os testes de toxicidade.



Brometo (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

As células de carcinoma de bexiga de grau II (linhagem 5637) obtidas no Banco de Células do Rio de Janeiro (PABCAM, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil), foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS). As células cresceram em monocamada na estufa, em atmosfera controlada a 37 °C, 95% de umidade e 5% de CO₂. Os experimentos foram realizados com as células em fase logarítmica de crescimento.

Os compostos que foram submetidos ao teste antitumoral de carcinoma de bexiga de linhagem 5637 estão apresentados na Tabela 4, com suas respectivas taxas de inibição de crescimento celular (IC₅₀).

Tabela 4. Taxa de inibição de crescimento celular dos compostos submetidos ao teste antitumoral de carcinoma de bexiga de linhagem 5637.

Compostos	IC ₅₀
7a	126.2µM
7b	122.8µM
7c	116.5µM
7d	89.33µM
7g	49.21µM
7h	50.57µM
7i	38.84µM
7j	52.31µM
7k	60.73µM
7l	67.6µM
7m	102.7µM
7o	84.04µM
6	37.15µM

Os compostos que apresentaram maior inibição no crescimento celular frente à linhagem 5637, quando comparados ao próprio AZT e aos demais derivados sintetizados foram os compostos **7g**, **7h**, **7i** e **7j**. Os compostos **7i**, **7g**, **7h** e **7j** inibiram 50% da proliferação celular, respectivamente nas concentrações de 38.84 μ M, 49.21 μ M, 50.57 μ M e 52.31 μ M.

A figura 26 e 27 demonstra os gráficos referentes às concentrações testadas (6.25, 12.5, 25, 50 e 100 μ g/mL) e sua consequente taxa de inibição do crescimento celular.

Figura 26. Porcentagem de inibição do crescimento celular da linhagem 5637 avaliada pelo ensaio de redução do MTT dos derivados **7a**, **7b**, **7c**, **7d**, **7g** e **7h** por 48h.

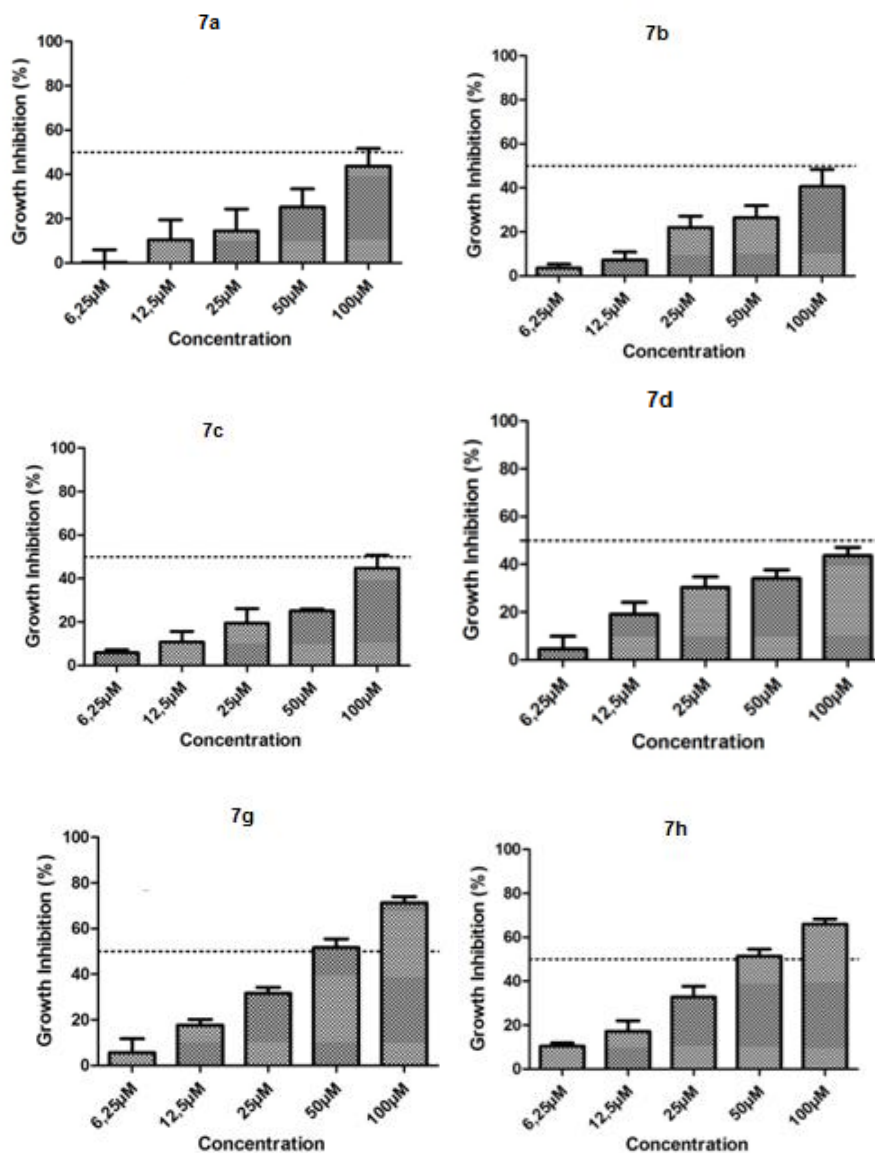
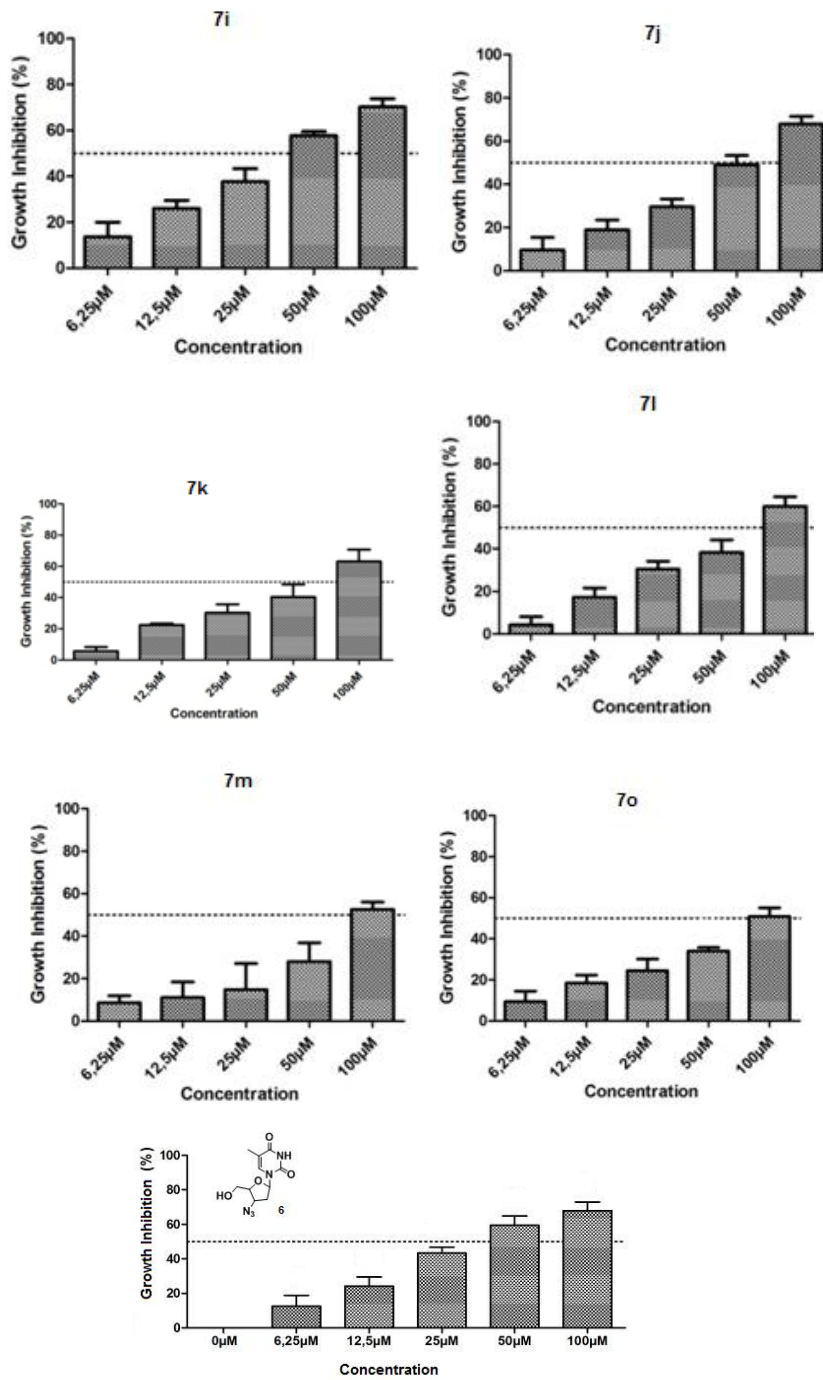


Figura 27. Porcentagem de inibição do crescimento celular da linhagem 5637 avaliada pelo ensaio de redução do MTT dos derivados **7i**, **7j**, **7k**, **7l**, **7m**, **7o** e **6** por 48h.



Como comentado anteriormente, os compostos **7g**, **7h**, **7i** e **7j** apresentaram uma inibição significativa das células tumorais em concentrações relativamente baixas, mostrando-se assim, interessantes para continuar a investigação com outros testes, avaliando seus potenciais biológicos quanto a inibição da transcriptase reversa e poder antioxidante. Estes apresentam uma estrutura química similar, contendo 3 carbonos após a base nitrogenada, seguido de selênio.

3.6. ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os ensaios de atividade antioxidante foram realizados na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no Programa de pós-graduação em ciências Biológicas– Laboratório de Bioquímica Toxicológica, sob coordenação do Prof. Doutor João Batista Teixeira da Rocha. Todos os compostos inéditos sintetizados neste trabalho foram avaliados quanto sua atividade antioxidante exceto o composto **7o**.

Para avaliar o possível potencial antioxidante dos compostos, utilizaram-se dois sistemas químicos. No primeiro, foi avaliada a possível atividade dos compostos na captura de um radical livre, neste caso, foi utilizado 2,2-difenil picrilhidrazila (DPPH). A segunda (produção de TBARS) avaliou uma possível inibição da oxidação da fosfatidilcolina, considerando que a membrana celular é composta principalmente por fosfolípidos, em particular, os da classe de fosfatidilcolina (Kanno et al, 2007).

3.6.1. Teste de DPPH

A capacidade de eliminar o radical livre colorido DPPH por compostos derivados da azidotimidina foi testada (Figura 28). A 1 mM, os compostos não conseguiram capturar 50% do DPPH. O ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou um efeito do tempo e, no que diz respeito aos compostos, apenas uma diferença entre eles e o controle positivo (α -tocoferol).

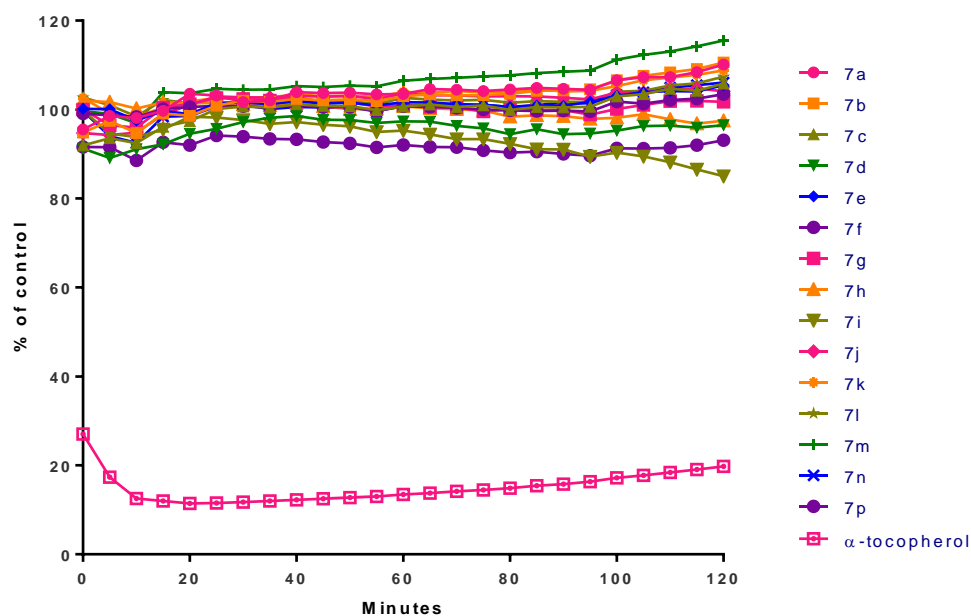


Figura 28. Atividade antioxidante de compostos derivados de azidotimidina (1 mM) no teste DPPH. O α -tocoferol (0,1 mM) foi utilizado como controle positivo. Os resultados foram expressos como a média de três experimentos independentes realizados em duplicatas.

3.6.2. Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A capacidade dos compostos derivados da azidotimidina para inibir a peroxidação lipídica induzida por Fe (II) usando fosfatidilcolina como fonte lipídica foi testada. Os produtos de peroxidação lipídica são aldeídos, por exemplo, malondialdeído (Reis e Spickett, 2012). O teste TBARS quantifica a formação de um complexo entre produtos de peroxidação lipídica e ácido tiobarbitúrico que pode ser quantificado em um espectrofotômetro por ter uma coloração rosa (Ohkawa et al, 1994). Os compostos **7g**, **7h**, **7i** e **7k** apresentaram uma atividade antioxidante semelhante ao disseleneto de difenila, um dos controles positivos, que é uma molécula organoselênio, elucidada como tendo uma boa atividade antioxidante (Nogueira et al, 2004; Rocha et al, 2017) (Figura 29).

No entanto, os compostos não foram tão eficientes como α -tocoferol (controle positivo). O composto **7j** mostrou uma eficiência intermediária na inibição da peroxidação lipídica.

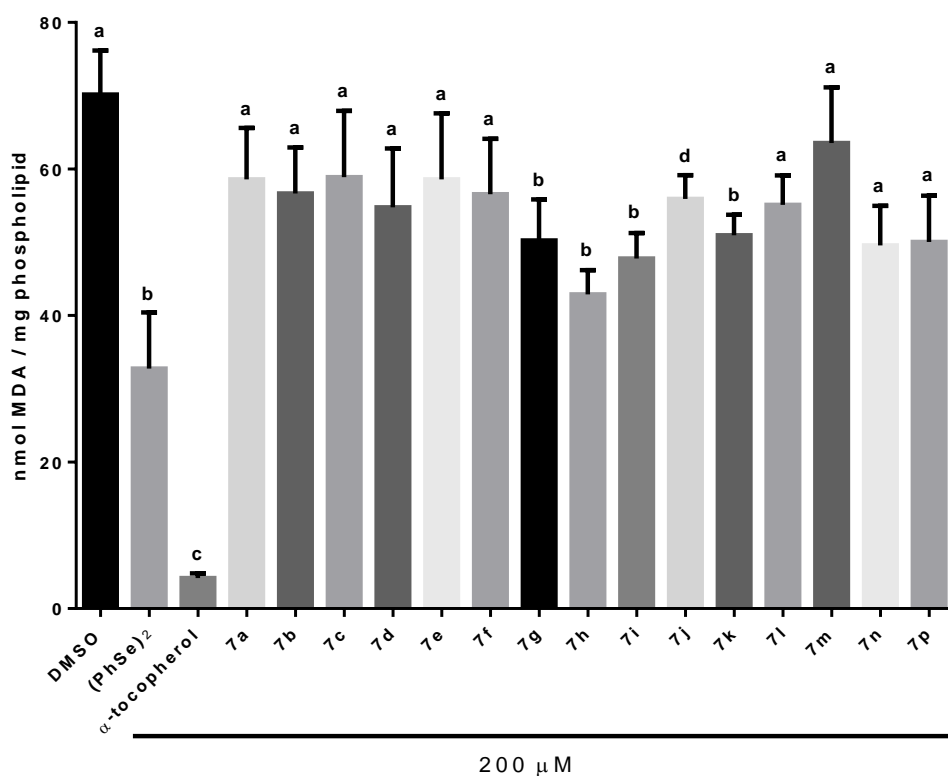


Figura 29. Efeito dos compostos derivados de azidotimidina (200 μ M) na peroxidação lipídica induzida por Fe (II). O α -tocoferol e o (PhSe)₂ (200 μ M) foram utilizados como controles positivos. Os resultados foram expressos como a média de três experimentos independentes realizados em duplicatas. Os dados foram analisados pelo teste t de parede e as diferenças são consideradas significativas em $p < 0,05$. Letras diferentes significam diferença estatística.

3.6.3. Toxicidade

3.6.3.1. Análise in vivo

Camundongos adultos machos swiss ($n = 4$) receberam subcutaneamente o veículo DMSO (1 mL / kg de peso corporal) como controle ou o composto **7g** (100 μ mol / kg de peso corporal) e foram observados durante 168 horas (7 dias). Após este período, realizou-se um teste comportamental e, posteriormente, os animais foram sacrificados e o sangue foi coletado para análise. A Figura 30 representa a porcentagem de sobrevivência durante esse período e pode-se verificar que o composto **7g** não alterou esse parâmetro. O consumo de água e alimentos foi monitorado uma vez por dia durante o tratamento (7 dias) e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

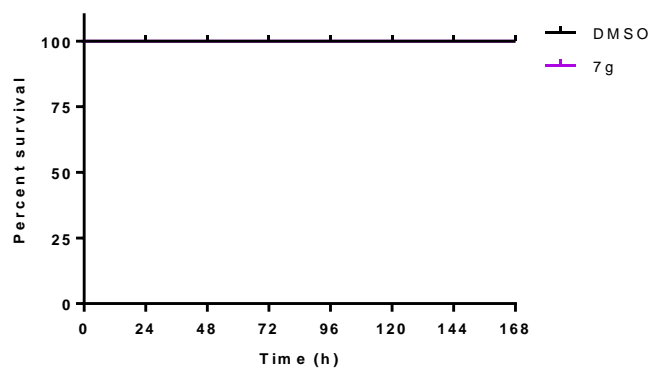


Figura 30. Efeito do composto **7g** (peso corporal de 100 $\mu\text{mol} / \text{Kg}$) na curva de sobrevivência de Kaplan-Meier após 7 dias de tratamento.

O teste comportamental realizado (campo aberto) visa verificar se o composto causa alterações na atividade locomotora (número de cruzamentos) e exploratória (número de criação). Não foram observadas diferenças nesses parâmetros (Figuras 31A e 31B) nos animais tratados com o composto **7g** quando comparados ao grupo controle.

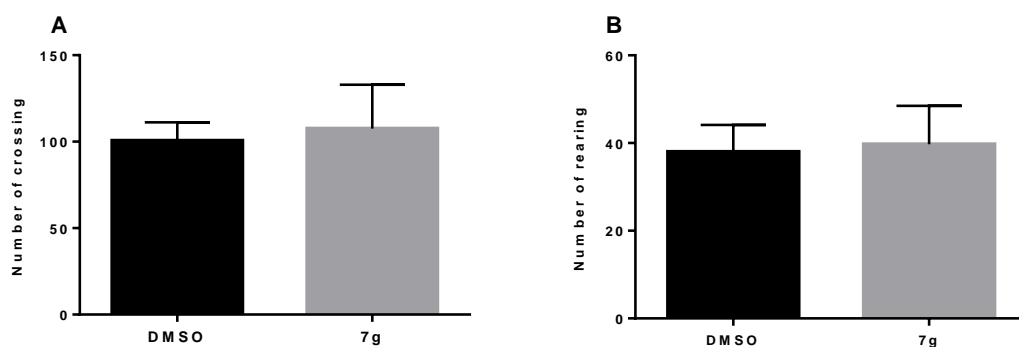


Figura 31. O número de cruzamentos (A) e de criação (B) de camundongos tratados com **7g** (100 $\mu\text{mol} / \text{kg}$ de peso corporal) ou DMSO durante 7 dias. Os resultados foram expressos como média \pm SEM de quatro experimentos independentes. Os dados foram analisados por teste t não desenhado e as diferenças são consideradas significativas em $p < 0,05$.

A Figura 32 mostra o efeito da atividade de **7g** (100 $\mu\text{mol} / \text{Kg}$) na alanina aminotransferase (Figura 32A) e aspartato aminotransferase (Figura 32B), que são biomarcadores da função hepática. O composto **7g** não alterou esses parâmetros indicando qualquer efeito de hepatotoxicidade.

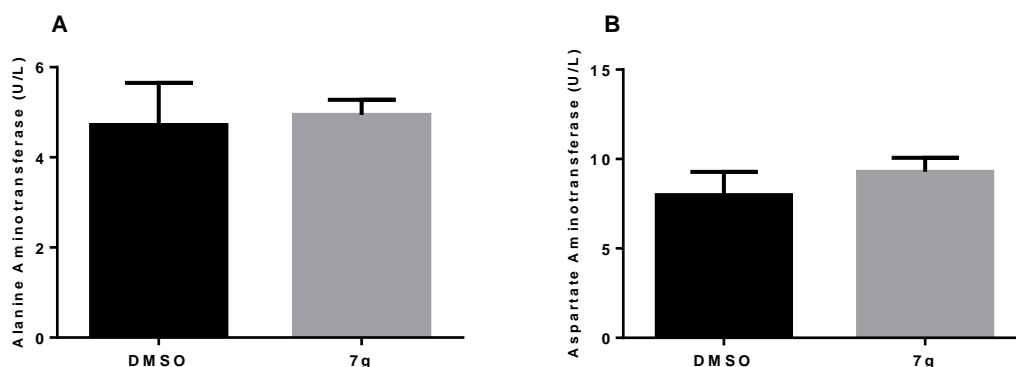


Figura 32. Efeito de **7g** (100 µmol / kg) na atividade da alanina aminotransferase (A) e da aspartato aminotransferase (B). Os resultados foram expressos como a média ± SEM de quatro experimentos independentes realizados em duplicatas. Os dados foram analisados por teste t não desempenhado e as diferenças são consideradas significativas em $p < 0,05$.

O dano renal foi avaliado através da análise de creatinina e ureia apresentadas na Figura 33A e Figura 33B, respectivamente. Os resultados mostram que o **7g** não causou alterações nesses parâmetros indicando qualquer toxicidade renal.

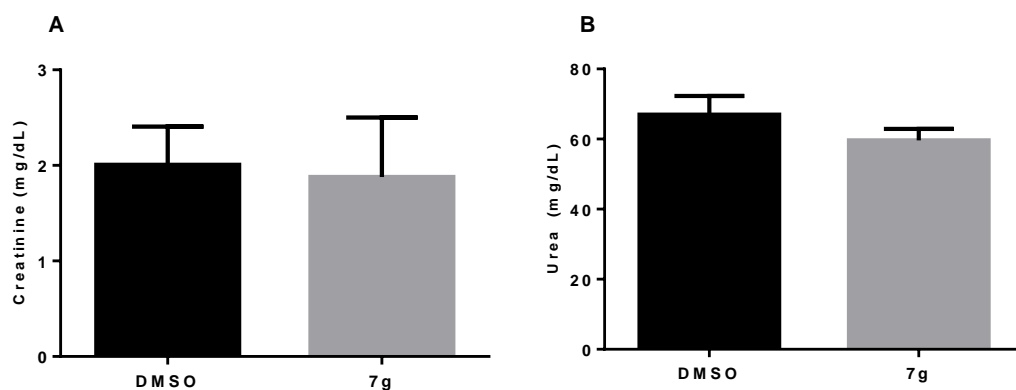
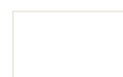


Figura 33. Efeito de **7g** (100 µmol / kg de peso corporal) em níveis de creatinina (A) e ureia (B). Os resultados foram expressos como a média ± SEM de quatro experimentos independentes realizados em duplicatas. Os dados foram analisados por teste t não desempenhado e as diferenças são consideradas significativas em $p < 0,05$.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando os objetivos traçados neste trabalho e analisando os resultados obtidos, podem-se fazer algumas considerações.

Uma classe inédita de nucleosídeos 3-triazoilcalcogeniltimidina **7a-o** derivados da 3-azidotimidina foi sintetizada fazendo uso de uma metodologia simples, com rendimentos que variaram de 59 a 94%.

Os produtos foram obtidos a partir de uma cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen entre a azida do AZT e os acetilenos dos calcogenoacetilenos sintetizados.

Quanto às análises antitumorais, os compostos **7g**, **7h**, **7i** e **7j** apresentaram uma inibição significativa das células tumorais em concentrações relativamente baixas, mostrando-se assim, interessantes para continuar a investigação com outros testes, para avaliar seus potenciais biológicos.

Os testes antioxidantes mostraram que os compostos **7g**, **7h**, **7i** e **7k** apresentaram uma atividade semelhante ao composto disseleneto de difenila, o qual já é reconhecido como um composto antioxidante.

Após estes testes, pode-se concluir que os compostos com espaçador $n=3$ mostraram-se mais eficientes que os compostos com espaçador $n=1$, que apresentaram uma atividade antitumoral ou antioxidante um pouco menor.

Dentre os testes de toxicidade realizados, o composto **7g** toxicidade *in vitro* e *in vivo* não apresentou nem uma toxicidade, hepatotoxicidade, mudança comportamental ou hábito alimentar.

Por fim, os resultados obtidos nesta dissertação resultaram na síntese de uma série de moléculas inéditas e bioativas que unem em uma única estrutura dois blocos de compostos com diferentes propriedades biológicas interessantes.

Quanto às perspectivas, serão feitos testes antivirais dos compostos sintetizados.

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo trata dos procedimentos experimentais para a síntese dos compostos apresentados neste trabalho.

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operaram na frequência de 400 MHz para ^1H e 100MHz para ^{13}C e na frequência de 600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS- Me_4Si , $\delta = 0$ ppm) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 e DMSO para os espectros de ^{13}C . Entre os parâmetros consta a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, qa = quarteto, qi = quinteto, m = multiplete), os hidrogênios calculados a partir da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.2. Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador Ika RV 10 digital;
- Linha de vácuo equipada com bomba de alto-vácuo Vaccumbrand modelo RD 4, 4,3 m^3/h .

5.1.3. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Utilizou-se como método de revelação luz ultravioleta no comprimento de onda de 254nm, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

5.1.4. Cromatografia em coluna (CC)

Para a purificação dos produtos utilizou-se cromatografia em coluna, onde o material utilizado foi uma coluna de vidro, sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados de acordo com a polaridade de cada separação.

5.1.5. Ponto de fusão

Os valores dos pontos de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão Micro Química MQAPF-302 em triplicata no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.6. Espectroscopia de massas de alta resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir do aparelho quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, USA). As amostras foram diluídas em mistura acetonitrila:H₂O na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+).

5.1.7. Análise dos dados para Avaliação Biológica (Antitumoral)

Os resultados obtidos foram analisados por one-way ANOVA, seguido de teste de Tukey para comparações múltiplas utilizando o programa Statistix 8. Os dados foram expressos como média \pm SEM e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

O valor de IC₅₀ (concentração que inibe 50% de crescimento celular) foi calculado usando o software GraphPad Prism 7.0.

5.1.8. Análise dos dados para avaliação Biológica (Antioxidante)

As análises in vitro foram repetidas três vezes. Os dados foram analisados usando ANOVA de dois sentidos, seguido do teste post-hoc de Newman-Keuls (teste DPPH) e teste t de parede (teste TBARS). Em relação ao estudo in vivo, a percentagem de sobrevivência foi analisada utilizando o teste Log-rank (Mantel-Cox) e o teste t não

pareado para análise bioquímica. A diferença foi considerada significativa quando $p < 0,05$. A análise de dados foi realizada com o software GraphPad v. 6.

5.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1. Procedimento para síntese dos alcoóis mesilados (3 a-b)

Em um balão de duas bocas de 25mL, sob argônio e com sistema de agitação magnética, adiciona-se o álcool (prop-2-in-1-ol ou pent-4-in-1-ol)(5mmol) dissolvido em 2 mL de THF e resfria-se o sistema a 0°C e em seguida, adiciona-se 6 mmol de trietilamina. Após 10 minutos e ainda a 0°C, adiciona-se lentamente 6 mmol de cloreto de mesila dissolvido em 10 mL de THF. Após término da adição do cloreto de mesila, deixa-se o sistema retornar a temperatura ambiente e o sistema permanece sob agitação por 24h.

Passado as 24h, evapora-se o solvente da reação e a mistura reacional é diluída em diclorometano (30 mL) e extraída 2 vezes com NaHCO₃ 5% (30 mL) e, mais uma vez com NaCl (30 mL). A fase orgânica então é seca com MgSO₄ e evaporada em rota-evaporador e posteriormente em bomba de auto-vácuo.

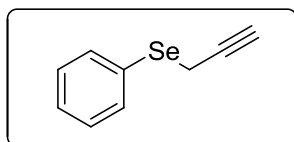
5.2.2. Procedimento para síntese dos calcogenoacetilenos (5 a-n)

Em um balão 25 mL de duas bocas, sob argônio e sistema de agitação magnética, adiciona-se 0,5 mmol de dicalcogeneto de diarila, 10 mL de THF, 2 mmol de NaBH₄, e então 4 mL de etanol seco gota a gota. Após clivagem do dicalcogeneto, adiciona-se lentamente 1 mmol do álcool mesilado dissolvido em 2mL de THF. A reação é acompanhada por CCD (de 4-12h). Após o término da reação, o solvente da mesma é removido com auxílio de rota-evaporador e então a mistura reacional é extraída três vezes com solução saturada de NH₄Cl e acetato de etila (30 mL/30 mL). A fase orgânica é então seca com MgSO₄ e evaporada em rota-evaporador e então purificada via coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano e hexano/acetato (95:5).

5.2.3. Procedimento para síntese dos 3-triazoilcalcogeniltimidina(7a-o)

Em um tubo de ensaio com sistema de agitação magnética, adiciona-se o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10 mol%, ascorbato de sódio 20 mol%, 0,2 mmol de AZT, 0,4 mmol de selênio ou tioacetileno e a mistura de solventes THF/ H_2O (1:1) 0,5mL/0,5mL e deixa-se o sistema sob agitação por 24h (acompanhando por CCD). Passado o tempo reacional, acrescenta-se 10 ml de H_2O a mistura e então esta é extraída com diclorometano (30 mL) três vezes. A fase orgânica é seca com MgSO_4 e o solvente removido com auxílio de rota-evaporador e então purificada via coluna cromatográfica, utilizando como eluente acetato de etila.

(5a) Fenil(prop-2-in-1-il)selenio



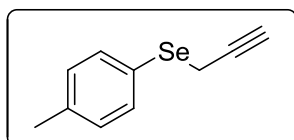
Rendimento: 71%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,65 – 7,61 (m, 2H); 7,35 – 7,31 (m, 3H); 3,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H); 2,28 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 133,2; 129,5; 129,1; 127,7; 81,6, 71,8, 70,5, 12,3.

(5b) Prop-2-in-1-il(p-toloi)l)selenio



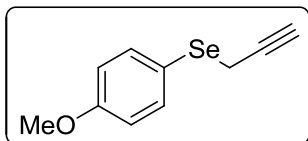
Rendimento: 19,25%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,56 – 7,51 (m, 2H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 3,47 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,27 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 138,0; 133,9; 129,9; 125,6; 81,0; 71,6; 21,2; 12,6.

(5c) (4-metoxifenil)(prop-2-in-1-il)selenio



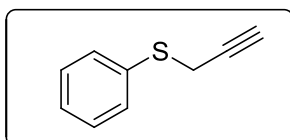
Rendimento: 45%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,64 – 7,58 (m, 2H); 6,90 – 6,85 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,41 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H); 2,27 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,9; 136,4; 119,3; 114,8; 81,1; 71,7; 55,3; 13,3.

(5d) Fenil(prop-2-in-1-il)tio



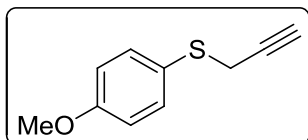
Rendimento: 70%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,51 – 7,47 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 2H); 7,31 – 7,25 (m, 1H); 3,64 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 2,27 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 134,9; 130,0; 129,0; 127,0; 79,8; 71,6; 22,5.

(5e) (4-metoxifenil)(prop-2-in-1-il)tio



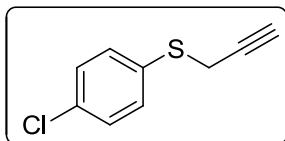
Rendimento: 37%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,53 – 7,47 (m, 2H); 6,92 – 6,88 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 2,25 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,7; 134,4; 124,9; 114,6; 80,2; 71,6; 55,3; 24,6.

(5f) (4-clorofenil)(prop-2-in-1-il)tio



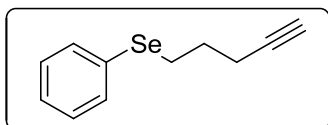
Rendimento: 46%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,34 – 7,30 (m, 2H); 3,60 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H); 2,27 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133,3; 133,2; 131,6; 129,1; 79,4; 71,8; 22,8.

(5g) Pent-4-in-1-il(fenil)selenium



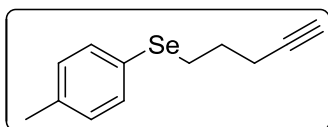
Rendimento: 53%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,56 – 7,51 (m, 2H); 7,33 – 7,24 (m, 3H); 3,09 – 3,01 (m, 2H); 2,37 (td, *J*¹ = 6,9 Hz, *j*¹ = 2,7 Hz, 2H); 2,01 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,97 – 1,88 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 132,6; 129,9; 129,1; 126,9; 83,3; 69,1; 28,7; 26,5; 18,5.

(5h) pent-4-in-1-il(p-toloil)selenio



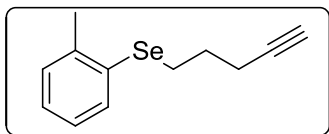
Rendimento: 33%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,38 – 2,31 (m, 5H); 1,99 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,90 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 137,0; 133,2; 129,9; 125,8; 83,4; 69,0; 28,7; 26,8; 21,1; 18,4.

(5i) pent-4-in-1-il(o-toloil)selenio



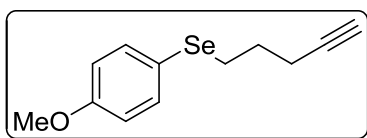
Rendimento: 25,5%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,47 (dd, $J^1 = 7,4$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 3H), 3,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (td, $J^1 = 6,9$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz, 2H); 2,02 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H); 1,99 – 1,90 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 139,3; 131,3; 131,0; 130,0; 126,6; 126,5; 83,3; 69,1; 28,5; 25,3; 22,3; 18,6.

(5j) (4-metoxifenil)(pent-4-in-1-il)selenio



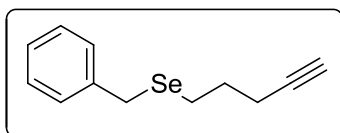
Rendimento: 37,4%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): (ppm): 7,53 – 7,47 (m, 2H), 6,87 – 6,81 (m, 2H), 3,82 (s, 3H); 2,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 2,34 (td, $J^1 = 6,9$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz, 2H); 1,98 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H); 1,87 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,3; 135,7; 127,7; 119,4; 114,7; 114,1; 83,4; 68,9; 55,2; 28,7; 27,6; 18,3.

(5k) benzil(pent-4-in-1-il)selenio



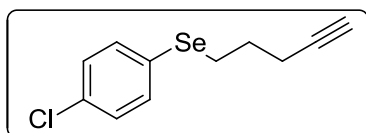
Rendimento: 33%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,33 (t, $J = 4,1$ Hz, 4H); 7,28 – 7,22 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 2,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,32 (td, $J^1 = 6,9$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz, 2H); 2,01 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H); 1,91 – 1,80 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 139,4; 128,8; 128,5; 126,7; 83,5; 69,0; 28,9; 27,0; 22,7; 18,6.

(5l) (4-clorofenil)(pent-4-in-1-il)selenio



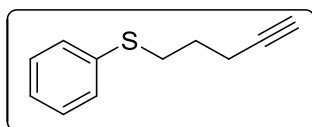
Rendimento: 25%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,55 – 7,50 (m, 2H); 7,31 – 7,25 (m, 2H); 3,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,36 (td, $J^1 = 6,9$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz, 2H); 2,00 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H); 1,93 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 132,6; 129,9; 129,1; 126,9; 83,3; 69,1; 28,7; 26,5; 18,4.

(5m) Pent-4-in-1-il(fenil)tio



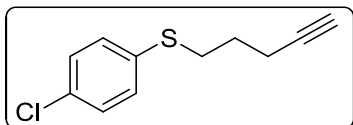
Rendimento: 50%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,41 – 7,36 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 1H); 3,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,38 (td, $J^1 = 6,9$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz, 2H); 2,03 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H); 1,93 – 1,84 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 136,1; 129,2; 128,9; 126,0; 83,3; 69,2; 32,4; 27,7; 17,4.

(5n) (4-clorofenil)(pent-4-in-1-il)tio



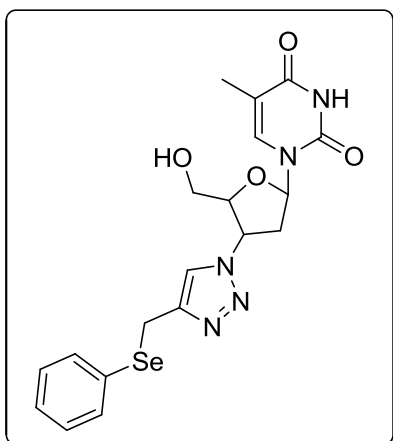
Rendimento: 50,6%

Características físicas: Líquido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,33 – 7,25 (m, 4H); 3,07 – 3,01 (m, 2H); 2,37 (td, $J^1 = 6,9$ Hz, $J^2 = 2,7$ Hz, 2H); 2,01 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H); 1,89 – 1,81 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 134,6; 132,0; 130,6; 129,0; 90,5; 83,1; 69,2; 32,6; 27,6; 17,4.

(7a) 3-seleno-(fenil)-metil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 92%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 156,4 – 157,9°C

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{Se}$ [M + H] $^+$:

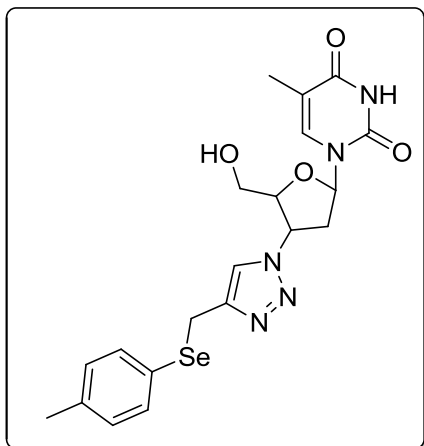
Massa calculada: 464,0832 g/mol

Massa encontrada: 464,0849 g/mol

RMN ^1H (600 MHz, DMSO), δ (ppm): 11,36 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,32 – 7,25 (m, 3H); 6,39 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 5,34- 5,26 (m, 1H); 4,25 (s, 2H); 4,14 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 3,72 – 3,63 (m, 1H); 3,58 (dt, $J^1 = 9,1$ Hz, $J^2 = 4,3$ Hz, 1H); 2,71 – 2,57 (m, 1H); 1,81 (s, 3H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO), δ (ppm): 164,2; 150,9; 145,0; 136,7; 132,2; 130,6; 129,6; 127,4; 123,0; 110,1; 84,8; 84,3; 61,1; 59,5; 37,5; 20,0; 14,5; 12,7.

(7b) 3-seleno-(4-metil-fenil)-metil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 88%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 162,9 – 164,5°C

C₂₀H₂₃N₅O₄Se [M + H]⁺:

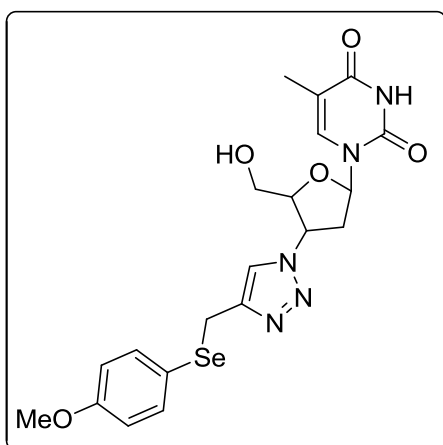
Massa calculada: 478,0988 g/mol

Massa encontrada: 478,1002 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,37 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,11 (dd, *J'* = 8,4 Hz, *J''* = 0,6 Hz, 2H); 6,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,19 (s, 2H); 4,12 (dt, *J'* = 5,4 Hz, *J''* = 3,5 Hz, 1H); 3,72 – 3,64 (m, 1H); 3,60 – 3,54 (m, 1H); 2,71 – 2,55 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,81 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H);

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,2; 150,9; 145,1; 137,1; 136,7; 133,0; 130,3; 126,5; 123,0; 110,1; 84,2; 59,5; 37,5; 21,0; 20,3; 12,7.

(7c) 3-seleno-(4-metoxi-fenil)-metil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 84%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 146,6 – 148,7°C

C₂₀H₂₃N₅O₅Se [M + H]⁺:

Massa calculada: 494,0937 g/mol

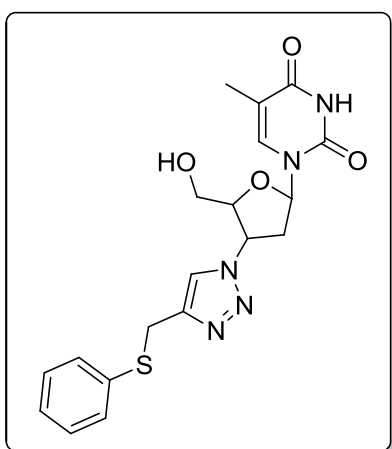
Massa encontrada: 494,0954 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,38 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,34 –

5,28 (m, 2H); 4,12 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,70 – 3,63 (m, 1H); 3,60 – 3,55 (m, 1H); 2,72 – 2,53 (m, 2H); 1,81 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 164,2; 159,5; 150,9; 145,1; 136,7; 135,8; 122,9; 119,7; 115,3; 110,1; 84,8; 84,2; 61,0; 59,4; 55,6; 55,5; 37,5; 21,2; 12,7.

(7d) 3-tio-(fenil)-metil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 61%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 144,3 – 147,5°C

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ [M + H]⁺:

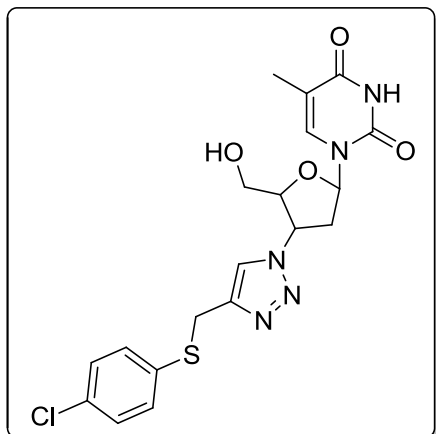
Massa calculada: 416,1387 g/mol

Massa encontrada: 416,1403 g/mol

RMN ^1H (400 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 11,23 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,40 – 7,29 (m, 2H); 7,21 (dt, $J' = 9,2$ Hz, $J'' = 4,3$ Hz, 2H); 6,38 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 5,32 (dt, $J' = 8,5$ Hz, $J'' = 5,5$ Hz, 1H); 4,28 (s, 2H); 4,18 (dd, $J' = 3,7$ Hz, $J'' = 1,8$ Hz, 1H); 3,78 – 3,65 (m, 1H); 3,64 – 3,54 (m, 1H); 2,77 – 2,58 (m, 2H); 1,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 164,1; 150,9; 144,3; 136,6; 136,2; 129,4; 129,1; 126,5; 123,3; 110,0; 84,9; 84,5; 61,2; 59,7; 37,5; 28,0; 12,5.

(7e) 3-tio-(4-cloro-fenil)-metil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 80%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 194,3 – 196,3°C

C₁₉H₂₀ClN₅O₄S [M + H]⁺:

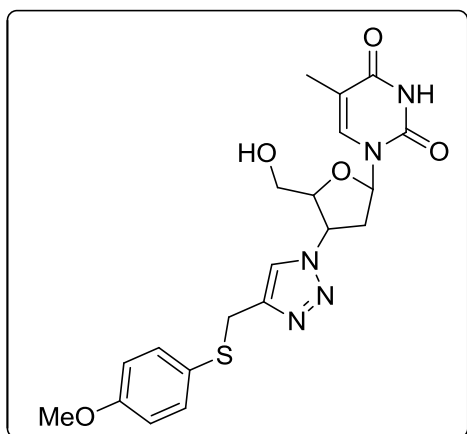
Massa calculada: 450,0997 g/mol

Massa encontrada: 450,0991 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 8,11 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,43 – 7,33 (m, 4H); 6,38 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,32 (dt, *J*¹ = 8,5 Hz, *J*² = 5,5 Hz, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,17 (dt, *J*¹ = 5,4 Hz, *J*² = 3,7 Hz, 1H); 3,74 – 3,64 (m, 1H); 3,64 – 3,53 (m, 1H); 2,77 – 2,57 (m, 2H); 1,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,1, 150,8; 144,0; 136,6; 135,3; 131,3; 130,8; 129,3; 123,3; 110,0; 84,9; 84,5; 61,2; 59,7; 37,5; 28,0; 12,5.

(7f) 3-tio-(4-metoxi-fenil)-metil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 85%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 170,9 – 171,7°C

C₂₀H₂₃N₅O₅S [M + H]⁺:

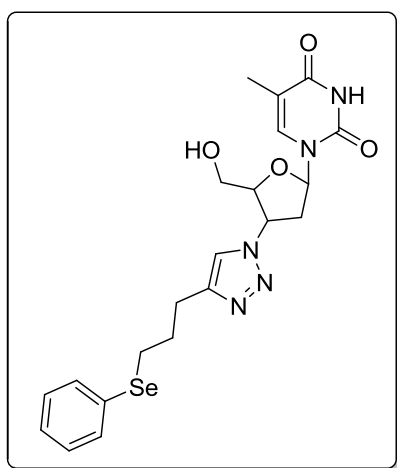
Massa calculada: 446,1493 g/mol

Massa encontrada: 446,1517 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,37 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,34 – 7,25 (m, 2H); 6,92 – 6,85 (m, 2H); 6,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H); 4,17 – 4,08 (m, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,71 – 3,62 (m, 1H); 3,61 – 3,51 (m, 1H); 2,73 – 2,55 (m, 2H); 1,81 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,2; 159,1; 150,9; 144,5; 136,7; 133,3; 125,6; 123,2; 115,1; 110,1; 84,8; 84,2; 61,0; 59,5; 55,6; 37,5; 29,9; 12,7.

(7g) 3-seleno-(fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 94%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 131,9 – 134,9°C

C₂₁H₂₅N₅O₄Se [M + H]⁺:

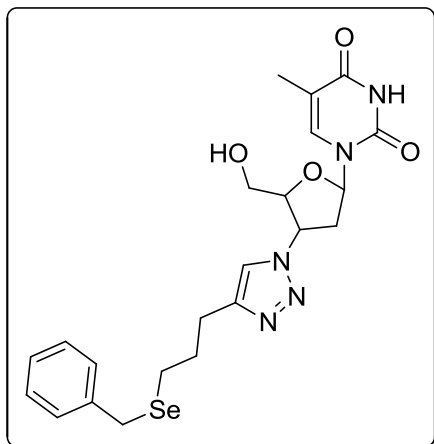
Massa calculada: 492,1145 g/mol

Massa encontrada: 492,1154 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,37 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,47 – 7,41 (m, 2H); 7,32 – 7,20 (m, 3H); 6,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,29 (dt, *J*¹ = 8,5 Hz, *J*² = 5,5 Hz, 1H); 4,17 (dt, *J*¹ = 5,4 Hz, *J*² = 3,6 Hz, 1H); 3,72 – 3,64 (m, 1H); 3,60 (dt, *J*¹ = 9,2 Hz, *J*² = 4,3 Hz, 1H); 3,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 2,78 – 2,65 (m, 3H); 2,65 – 2,56 (m, 1H); 2,00 – 1,90 (m, 2H); 1,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,2; 150,9; 146,7; 136,7; 131,7; 130,4; 129,7; 126,9; 122,1; 110,1; 84,9; 84,3; 61,1; 59,4; 37,5; 29,8; 26,4; 25,4; 12,7.

(7h) 3-seleno-(benzil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 59%

Características físicas: sólido gelo

Ponto de fusão: 136,4 – 138,7°C

C₂₂H₂₇N₅O₄Se [M + H]⁺:

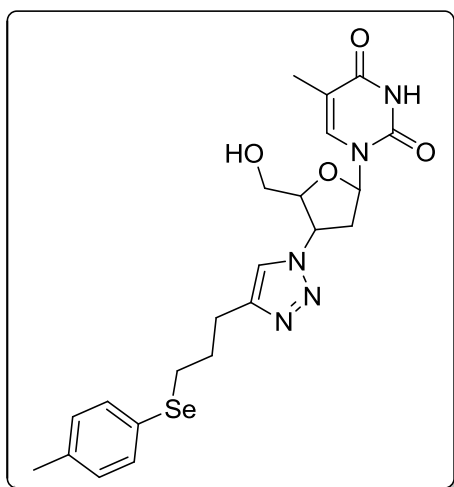
Massa calculada: 506,1301 g/mol

Massa encontrada: 506,1329 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,30 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H); 7,20 (dd, *J*¹ = 7,9 Hz, *J*² = 3,7 Hz, 1H); 6,41 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 5,35 – 5,27 (m, 1H); 4,21 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,72 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 3,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 2,77 – 2,59 (m, 4H); 2,53 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,98 – 1,88 (m, 2H); 1,82 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,1; 150,9; 146,8; 140,2; 136,6; 129,1; 128,7; 126,8; 122,0; 110,0; 84,9; 84,4; 61,2; 59,4; 37,5; 29,9; 26,5; 25,6; 23,2; 12,6.

(7i) 3-seleno-(4-metil-fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 110,0 – 111,5°C

C₂₂H₂₇N₅O₄Se [M + H]⁺:

Massa calculada: 506,1301 g/mol

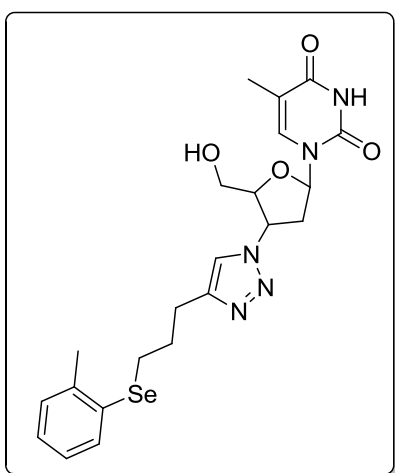
Massa encontrada: 506,1329 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,29 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 6,40 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 5,34 – 5,26 (m,

1H); 4,20 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 3,77 – 3,56 (m, 2H); 2,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,78 – 2,67 (m, 3H), 2,67 – 2,57 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,00 – 1,89 (m, 2H); 1,82 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 164,1; 150,9; 146,7; 136,6; 136,6; 132,5; 130,3; 126,4; 122,0; 110,0; 84,9; 84,4; 61,2; 59,4; 37,5; 29,8; 26,9; 25,4; 21,0; 12,6.

(7j) 3-seleno-(2-metil-fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 72%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 128,3 - 130,4°C

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{Se}$ [M + H]⁺:

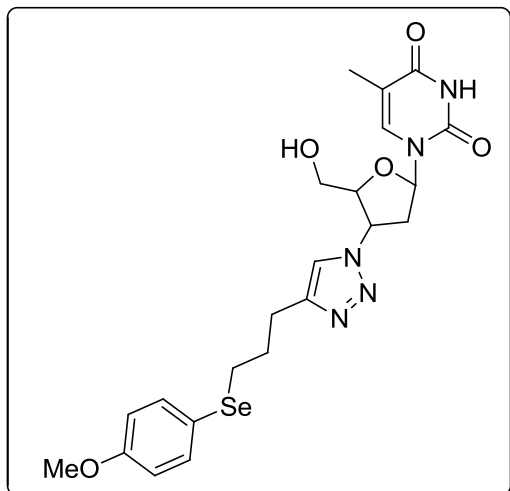
Massa calculada: 506,1301 g/mol

Massa encontrada: 506,1329 g/mol

RMN ^1H (400 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 11,31 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,40 – 7,37 (m, 1H); 7,23 – 7,20 (m, 2H); 7,15 – 7,12 (m, 2H); 6,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 5,38 – 5,25 (m, 1H); 4,19 (dt, $J^1 = 5,4$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H); 3,72 – 3,66 (m, 1H); 3,65 – 3,56 (m, 1H); 2,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,74 – 2,67 (m, 1H); 2,67 – 2,58 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,02 – 1,93 (m, 2H); 1,81 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 164,2; 164,2; 150,9; 146,7; 138,4; 136,7; 131,5; 130,4; 130,4; 127,1; 126,6; 122,1; 110,0; 84,9; 84,2; 61,1; 59,4; 37,5; 29,6; 25,4; 22,2; 12,7.

(7k) 3-seleno-(4-metoxi-fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 76%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 142 – 144,5°C

C₂₂H₂₇N₅O₅Se [M + H]⁺:

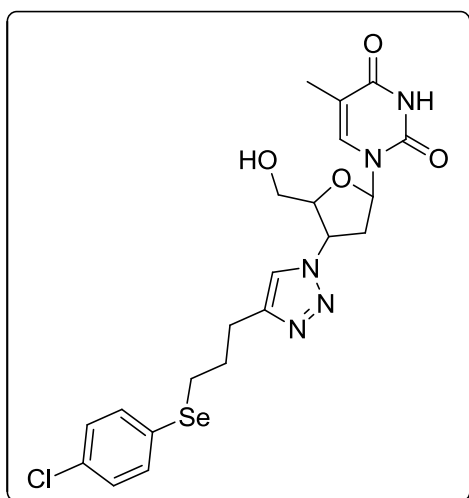
Massa calculada: 522,1250 g/mol

Massa encontrada: 522,1241 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 6,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,30 (dt, *J*¹ = 8,6 Hz, *J*² = 5,4 Hz, 1H), 4,20 (dt, *J*¹ = 5,4 Hz, *J*² = 3,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 – 3,67 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,1; 159,2; 150,9; 146,7; 136,6; 135,0; 122,0; 119,7; 115,4; 110,0; 84,9; 84,4; 61,2; 59,4; 55,6; 37,5; 29,8; 27,8; 25,4; 12,6.

(7l) 3-seleno-(4-cloro-fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 81%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 133,6 – 136,1°C

C₂₁H₂₄ClN₅O₄Se [M + H]⁺:

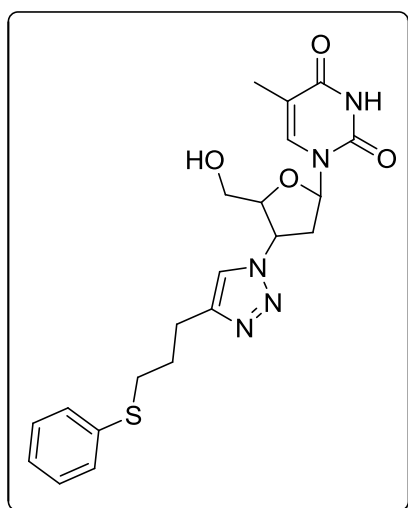
Massa calculada: 526,0755 g/mol

Massa encontrada: 526,0751 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 6,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,30 (dt, $J^1 = 8,9$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 1H), 4,18 (dt, $J^1 = 7,1$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 3,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,2; 150,9; 146,7; 136,7; 131,7; 130,4; 129,7; 126,9; 122,1; 110,0; 84,9; 84,3; 61,1; 59,4; 37,5; 29,8; 26,4; 25,4; 12,7.

(7m) 3-tio-(fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 82%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 162,9 – 164,5°C

C₂₁H₂₅N₅O₄S [M + H]⁺:

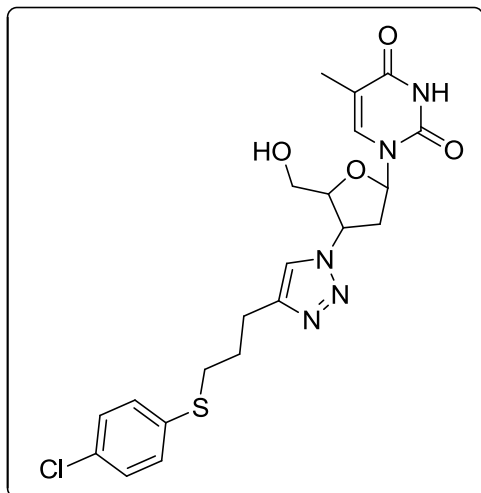
Massa calculada: 444,1700 g/mol

Massa encontrada: 444,1715 g/mol

RMN ¹H (399 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,31 (dt, $J^1 = 8,6$ Hz, $J^2 = 5,4$ Hz, 1H), 4,21 (dt, $J^1 = 5,4$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,1; 150,9; 146,7; 136,6; 136,6; 129,4; 128,6; 126,0; 122,0; 110,0; 84,9; 84,4; 61,2; 59,5; 37,5; 31,9; 28,8; 24,4; 12,6.

(7n) 3-tio-(4-cloro-fenil)-protil-1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 89%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 131,1 – 133,9°C

C₂₁H₂₄ClN₅O₄S [M + H]⁺:

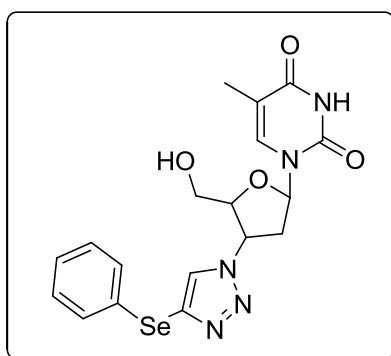
Massa calculada: 478,1310 g/mol

Massa encontrada: 478,1317 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 4H), 6,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,31 (dt, *J*¹ = 8,6 Hz, *J*² = 5,4 Hz, 1H), 4,21 (dt, *J*¹ = 5,3 Hz, *J*² = 3,6 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J*¹ = 12,0 Hz, *J*² = 3,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J*¹ = 12,1 Hz, *J*² = 3,8 Hz, 1H), 3,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,81 – 2,69 (m, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 1,91 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO), δ(ppm): 164,2; 150,9; 146,7; 136,6; 135,8; 130,7; 130,1; 129,3; 122,0; 110,1; 84,9; 84,4; 61,2; 59,5; 37,5; 32,0; 28,7; 24,4; 12,6.

(7o) 3-seleno-(fenil)- 1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 73%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 84,3 – 90,1°C

C₁₈H₁₉N₅O₄Se [M + H]⁺:

Massa calculada: 450,0675 g/mol

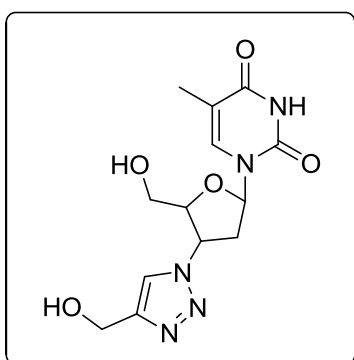
Massa encontrada: 450,0687 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ(ppm): 11,39 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,39 – 7,35 (m, 2H); 7,33 – 7,25 (m, 3H); 6,44 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 5,43 (dt, *J*¹ =

8,7 Hz, $J^2 = 5,3$ Hz, 1H); 4,26 (dt, $J^1 = 5,3$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H); 3,75 – 3,68 (m, 1H); 3,68 – 3,61 (m, 1H); 2,83 – 2,74 (m, 1H); 2,72 – 2,62 (m, 1H); 1,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 164,2; 150,9; 136,7; 131,1; 130,6; 130,6; 130,4; 129,9; 127,4; 110,1; 84,8; 84,3; 61,2; 60,1; 37,5; 12,7.

(7p*) 3-hidroxi-metil -1,2,3-triazol-timidina



Rendimento: 79%

Características físicas: sólido caramelo

Ponto de fusão: 174,4 – 179,3°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$ [M + H]⁺:

Massa calculada: 324,1302 g/mol

Massa encontrada: 324,1293 g/mol

RMN ^1H (400 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,36 (dt, $J^1 = 8,7$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,22 (dt, $J^1 = 5,4$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J^1 = 12,1$ Hz, $J^2 = 3,5$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J^1 = 12,1$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz, 1H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 164,2; 150,9; 148,7; 136,7; 122,8; 110,0; 84,9; 84,4; 61,2; 59,5; 55,5; 37,6; 12,6.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRAWAL, M., Kharkar, P., Moghe, S., Mahajan, T., Deka, V., Thakkar, C., Nair, A., Mehta, C., Bose, J., Almeida, A. K., Bhedi, D., Vishwakarma, R. A. Discovery of thiazolyl-phthalazinone acetamides as potent glucose uptake activators via high-throughput screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 5740–5743, 2013
- ALAOUI, S., Dufies, M., Driowva, M., Demange, L., Bougrin, K., Robert, G., Auberger, P., Gilles, P., Benhida, R. Synthesis and anti-cancer activities of new sulfonamides 4-substituted-triazolyl nucleosides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27, 1989–1992, 2017
- ALMEIDA, A. M., da Silva, A. L., Brandão, C. M. R., Cherchiglia, M. L., Andrade, E. L. G., Oliveira, G. L. A., Carmo, R. A., Acurcio, F. A. Cost-effectiveness of nucleoside/nucleotide analogues in chronic hepatitis B. *Rev. Saúde Pública*, 6, 942-949, 2012
- ALVAREZ, R., Velazquez, S., San-Félix, A., Aguaro, S., Clercq, E., Pemo, C. F., Balzarini, A. K. J., Camarasa, M. J. 1,2,3-Triazole-[2',5'-Bis-O(-tert-butyl dimethylsilyl)-β-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4'-amino-l'',2''-oxathiole,2'',2''-dioxide)(TSAO) Analogues: Synthesis and Anti-HIV-1 Activit. *J. Med. Chem.*, 37, 4185-4194, 1994
- AMBLARD, F., Cho, J. H., Schinazi, R. Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry. *Chem. Rev.*, 109, 4207–4220, 2009
- BREAK, L. M., Mohamed, M. A., Abdel-Hafez, S. H. Synthesis of New Organoselenium Compounds Containing Nucleosides as Antioxidant. *Orient. J. Chem.*, 30, 1639-1645, 2014
- BRAGA, A., L., Severo Filho, W. A., Schwab, R. S., Rodrigues, O. E. D., Dornelles, L., Braga, H., Ludtke, D. S. Synthesis of selenium- and tellurium-containing nucleosides derived from uridine. *Tetrahedron Letters*, 50, 3005–3007, 2009
- CHU, C. K., Ma, L., Olgen, S., Pierra, C., Du, J., Gumina, G., Gullen, E., Cheng, Y., Schinazi, R. F. Synthesis and Antiviral Activity of Oxaselenolane Nucleosides. *J. Med. Chem.*, 43, 3906-3912, 2000
- CLERCQ, E., Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*, 30, 115–133, 2004
- COMASSETO, J. V. Vinilic Selenides. *Journal of Organometallic Chemistry*, 263 131-181, 1983.

CRUZ, E. H. G., Silvers, M. A., Jardim, G. A. M., Resende, J. M., Cavalcanti, B. C., Bonfim, I. S., Pessoa, C., Simone, C. A., Botteselle, G. V., Braga, A. L., Nair, D. K., Namboothiri, I. N. N., Boothman, D. A., Silva Júnior, E. N. Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 1-16, 2016

Da Rosa, M. R., Piccoli, B., Da Silva, D'A. F., Dornelles, I., Rocha, T. B. J., Sonogo, S. M., Begnini, R. K., Collares, T., Seixas, F., Rodrigues, D. E. O. Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. *Med. Chem. Commun.*, 8, 408–414, 2017.

DESAI, D., Sinha, I., Null, K., Woltes, W., Suckow, M. A., King, T., Amin, S., Sinha, R. Synthesis and antitumor properties of selenocoxib-1 against rat prostate adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer*, 127, 230–238, 2010

EGUAOGIE, O., Conlon, P. F., Vyle, J. S. Synthesis of nucleoside phosphoroselenolates via the efficient Michaelis–Arbuzov reaction of selenocyanates. *Tetrahedron Letters*, 57, 5000-5002, 2016

ELLISON, R. R., Holland, J. F., Wiel, M. Jacquillat, C., Boiron, M., Bernard, J., Sawitsky, A., Rosner, F., Gussoff, B., Silver, R. T., Karanas, A., Cuttner, J., Spurr, C. L., Hayes, D. M., Blom, J., Leone, L. A., Haurani, F., Kyle, R., Hutchison, J. L., Forcier, R. J., Moon, J. H. Arabinosyl Cytosine: A Useful Agent in the Treatment of Acute Leukemia in Adults. *BLOOD*, 32, 507-525, 1968

EL-SHAMY, I. E., Abdel-Mohsen, A. M., Alsheikh, A. A., Fouda, M. M. G., Al-Devab, S. S., El-Hashash, M. A. Synthesis and antimicrobial activities of S-nucleosides of 4-mesitylphthalazine-1-thiol and some new selenium-containing nucleoside analogues. *Tetrahedron Letters*, 56, 1183–1188, 2015

FABRO DE BEM, A., Fiuza, B., Calcerrada, P., Brito, M. P., Peluffo, G., Dinis, P. C. T., Trujillo, M., Rocha, T. B. J. Protective effect of diphenyl diselenide against peroxynitrite-mediated endothelial cell death: A comparison with ebselen. *Nitric Oxide*, 31, 20–30, 2013

FREITAS, A. S., Funck, V. R., Rotta, M. S., Bohrer, D., Morschbacher, V., Puntel, R. L., Nogueira, C. W., Farina, M., Aschner, M., Rocha, J. B. T. Diphenyl diselenide, a simple organoselenium compound, decreases methylmercury-induced cerebral, hepatic and renal oxidative stress and mercury deposition in adult mice. *Brain Research Bulletin*, 79, 77–84, 2009

FURMAN, P. A., Davis, M., Liotta, D. C., Paff, M., Frick, L. W., Nelson, D. J., Dornsife, R. E., Wurster, J. A., Wilson, L. J., Fyfe, J. A., Tuttle, J. V., Miller, W. H., Condreay, L., Averett, D. R., Schinazi, R. F., Painter, G. R. The Anti-Hepatitis B Virus Activities, Cytotoxicities, and Anabolic Profiles of the (-) and (+) Enantiomers of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolan-5-yl] Cytosine. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 36, 2686-2692, 1992

GHISLENI, G., Porciuncula, L. O., Cimarosti, H., Rocha, J. B., Salbego, C. G., Souza, D. Diphenyl diselenide protects rat hippocampal slices submitted to oxygen–glucose deprivation and diminishes inducible nitric oxide synthase immunocontent. *Brain Research*, 986, 196–199, 2003.

GUIMARÃES, K. G., Freitas, R. P., Ruiz, A. L. T. G., Fiorito, G. F., Carvalho, J. E., Cunha, E. F. F., Ramalho, T. C., Alvez, R. B., Synthesis, antiproliferative activities, and computational evaluation of novel isocoumarin and 3,4-dihydroisocoumarin derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 111, 103-113, 2016

HORWITZ, J., Chua, J., Noel, M. Nucleosides. V. The Monomesylates of I-(2'-Deoxy- β -D-lyxofuranosyl)thymine. *Notes*, 29, 2076-2078, 1964

HU, H., Jiang, C., Ip, C., Rustum, Y. M., Lu, J. Methylseleninic Acid Potentiates Apoptosis Induced by Chemotherapeutic Drugs in Androgen- Independent Prostate Cancer Cells. *Clinical Cancer Research*, 11, 2379–2388, 2005

JEONG, L. S., Tosh, D. K., Choi, W. J., Lee, S. K., Kang, Y., Choi, S., Lee, J. H., Lee, H., Lee, H. W., Kim, H. O. Discovery of a New Template for Anticancer Agents: 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-selenoarabinofuranosyl-cytosine (2'-F-4'-Seleno-ara-C). *J. Med. Chem.*, 52, 5303–5306, 2009

KANNO, K., Wu, M. K., Scapa, E. F., Roderick, S. L., Cohen, D. E. Structure and Function of Phosphatidylcholine Transfer Protein (PC-TP)/StarD2. *Biochim Biophys Acta.*, 1771, 654-662, 2007.

YATES, M. K., Raje, M. R., Chatterjee, P., Spiropoulou, C. F., Bavari, S., Flint, M., Soloveva, V., Seley-Radtke, K. L. Flex-nucleoside analogues – Novel therapeutics against filoviruses. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27, 2800–2802, 2017

LIN, C., Yu, J., Hussain, M., Zhou, Y., Duan, A., Pan, W., Yuan, J., Zhang, J. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7-deazapurine nucleoside derivatives as potential anti-dengue virus agents. *Antiviral Research*, 149, 95–105, 2018

LIU, Y., Peng, Y., Lu, J., Wang, J., Ma, H., Song, C., Liu, B., Qiao, Y., Yu, W., Wu, J., Chang, J. Design, synthesis, and biological evaluation of new 1,2,3-triazolo-2'-deoxy-2'-fluoro-4'-azido nucleoside derivatives as potent anti-HBV Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 137-149, 2018

LONGLEY, D. B., Harkin, D. P., Johnston, P. G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews*, 3, 330-339, 2003

LOPES, M. F., Londero, G. F., Medeiros, M. L., Motta, L. L., Behr, A. G., Oliveira, A. V., Ibrahim, M., Moreira, F. C. J., Porciuncula, O. L., Rocha, T. B. J., Klamt, F. Evaluation of the Neurotoxic/Neuroprotective Role of Organoselenides Using Differentiated Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cell Line Challenged with 6-Hydroxydopamine. *Neurotoxicity Research*, 22, 138-149, 2012

- MALTHUM, S., Polkam, N., Allaka, T. R., Chepuri, K., Anireddy, J. S. Synthesis, characterization and biological evaluation of purine nucleoside analogues. *Tetrahedron Letters*, 58, 4166–4168, 2017
- MITSUYA, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., Clair, M. H., Hehrman, S. N., Gallo, R. C., Bolognesi, D., Barry, D. W., Broder, S. 3'-Azido-3'-deoxythymidine: An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 7096-7100, 1985
- MONTGOMERY, J., Shortnacy-Fowler, A. T., Clayton, S. D., Riordan, J. D., Secrist J. A. Synthesis and Biologic Activity of 2'-Fluoro-2'-halo Derivatives of 9-P-D-Arabinofuranosyladenine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 397- 401, 1992
- MORETTO, B. M., Thomazi, P. A., Godinho, G., Roessler, M. T., Nogueira, W. C., Souza, D., Wofchuk, S., Rocha, T. B. J. Ebselen and diorganylchalcogenides decrease *in vitro* glutamate uptake by RAT brain slices: Prevention by DTT and GSH. *Toxicology in Vitro*, 21, 639–645, 2007
- MUGESH, G., Du Mont, W., Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.*, 101, 2125-2179, 2001
- NAPOLETANO, M., Norcini, G., Pellacini, F., Marchini, F., Morazzoni, G., Ferlenga, P., Pradella, L. The Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Phthalazine PDE4 Inhibitors I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 2235-2238, 2000
- NOBRE, C. P., Borges, L. E., Silva, M. C., Casaril, M. A., Martinez, M. D., Lenardão, J. E., Alvez, D., Savegnago, L., Perin, G. Organochalcogen compounds from glycerol: Synthesis of new Antioxidants. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 22, 6242–6249, 2014
- NOGUEIRA, C., Rotta, L. N., Zeni, G., Souza, D. O., Rocha, J. B. T. Exposure to Ebselen Changes Glutamate Uptake and Release by Rat Brain Synaptosomes. *Neurochemical Research*, 27, 283–288, 2002
- NOGUEIRA, W. C., Guinhones, B. E., Jung, C. A. E., Zeni, G., Rocha, T. B. J. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. *Inflammation Reserch*, 52, 56-63, 2003
- NOGUEIRA, W. C., Zeni, G., Rocha, T. B. J. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chemical Reviews*, 104, 6255–6286, 2004
- NOGUEIRA, C., Rocha, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Arch Toxicol.*, 85, 1313–1359, 2011
- OHKAWA, H., Ohishi, N., Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351–358, 1979

OLIVEIRA, E. C. S., Gai, M. B., Godoi, B., Zeni, G., Nogueira, W. C. The antidepressant-like action of a simple selenium-containing molecule, methyl phenyl selenide, in mice. *European Journal of Pharmacology*, 690, 119–123, 2012

OSTERTAG, w., Roesler, G., Krieg, C. J., Kind, J., Cole, T., Crozier, T., Gaedicket, G., Steinheider, G., Kluge, N., Dube, S. Induction of Endogenous Virus and of Thymidine Kinase by Bromodeoxyuridine in Cell Cultures Transformed by Friend Virus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 4980-4985, 1974

REIS, A., Spickett, C. M. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1818, 2374-2387, 2012

RODRIGUEZ-CIRIA, M., Sanz, A. M., Yunta, M. J. R., Gomez-Contreras, F., Navarro, P., Fernandez, I., Pardo, M., Cano, C. Synthesis and Cytotoxic Activity of N,N-bis-{3-[N-(4-Chlorobenzo[g]-phthalazin-1-yl)]aminopropyl}-N-methylamine: A New Potential DNA Bisintercalator. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 2143–2148, 2000

ROSSATO, J. I., Ketzer, L. A., Centurião, F. B., Silva, S. J. N., Ludtke, D. S., Zeni, G., Braga, A. L., Rubin, M. A., Rocha, J. B. T. Antioxidant Properties of New Chalcogenides Against Lipid Peroxidation in Rat Brain. *Neurochemical Research*, 27, 297–303, 2002

ROCHA, J. B. T.; Piccoli, B. C.; Oliveira, S. O. Biological and chemical interest in selenium: a brief historical account. *Archive for Organic Chemistry*, ii, 457-491, 2017.

SAHU, P. K., Kim, G., Yu, J., Ahn, J. Y., Song, J., Choi, Y., Jin, X., Kim, J., Lee, S. K., Park, S., Jeong, L. S. Stereoselective Synthesis of 4'-Selenonucleosides via Seleno-Michael Reaction as Potent Antiviral Agents. *Org. Lett.*, 16, 5796–5799, 2014

SAHU, P. K., Umme, T., Yu, J., Kim, G., Qu, S., Naik, S. D., Jeong, L. S. Structure-Activity Relationships of Acyclic Selenopurine Nucleosides as Antiviral Agents. *Molecules*, 22, 1167-1178, 2017

SCHWARZ, K., Foltz, C. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Communication to the editor*, 79, 3292-3293, 1957

SILVA, B. R. Síntese de novos Benzimidazóis e aziridinas contendo calcogênio, 107, Dissertação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, agosto de 2014

SOUDEYNS, H., Yao, X., Gao, Q., Belleau, B., Kraus, J., Nguyen-Ba, N., Spira, B., Wainberg, M. A. Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity and In Vitro Toxicity of 2'-Deoxy-3'-Thiacytidine (BCH-189), a Novel Heterocyclic Nucleoside Analog. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 35, 1386-1390, 1991

SOUZA, D., Mariano, D. O. C., Nedel, F., Schultze, E., Campos, V. F., Seixas, F., Silva, R. S., Munchen, T. S., Ilha, V., Dornelles, L., Braga, A. L., Rocha, J. B. T., Collares, T., Rodrigues, O. E. D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. *J. Med. Chem.*, 58, 3329–3339, 2015

THANGAMANI, S., Eldesouky, H., Mohammad, H., Pascuzzi, P. E., Ayramova, L., Hazbun, T. R., Seleem, M. N. Ebselen exerts antifungal activity by regulating glutathione (GSH) and reactive oxygen species (ROS) production in fungal cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1861, 3002–3010, 2017

VADGAMA, J. V., Wu, Y., Shen, D., Hsia, S., Block, J. Effect of Selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells. *Anticancer Research*, 20, 1391-1414, 2000

WANG, Y., Cao, Y., Li, Y., Jin, J., Li, J., Song, H. Asymmetric biosynthesis of intermediates of anti-HIV drugs. *Tetrahedron: Asymmetry*, 28, 745-757, 2017

WATANABE, K. A., Reichman, U., Hirota, K., Lopes, C., Fox, J. J. Synthesis and Antiherpes Virus Activity of Some 2'-Fluoro-2'-deoxyarabinofuranosylpyrimidine Nucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22, 21-24, 1979

ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS

7. ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS

Figura 34. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

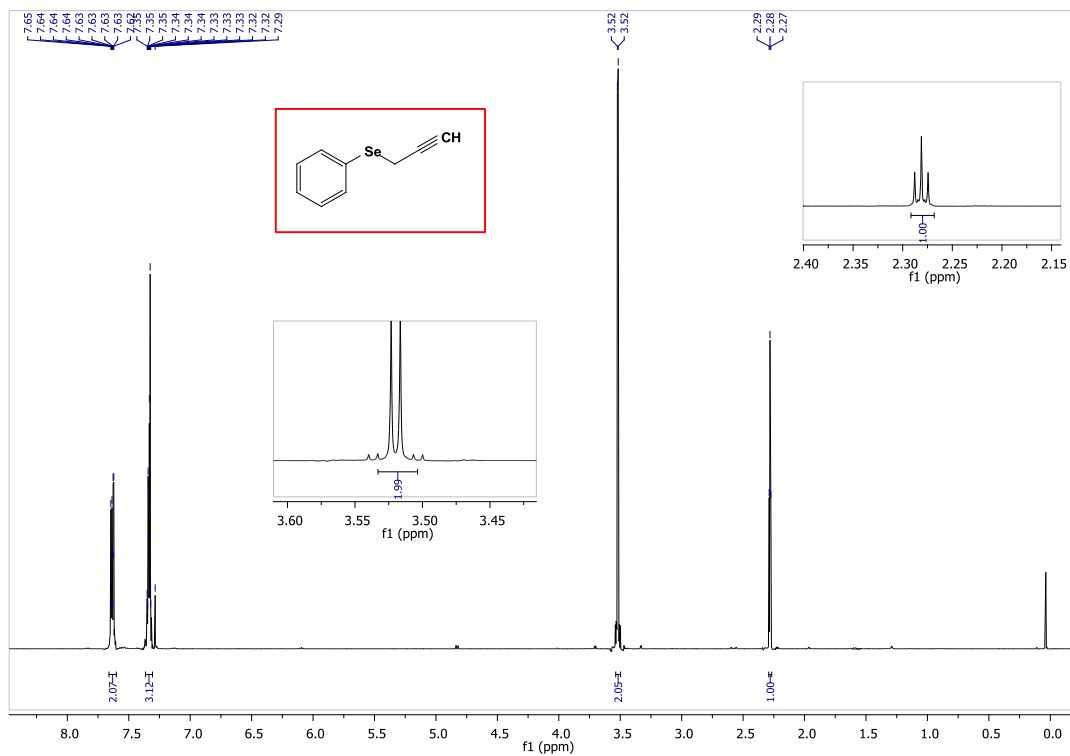


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz.

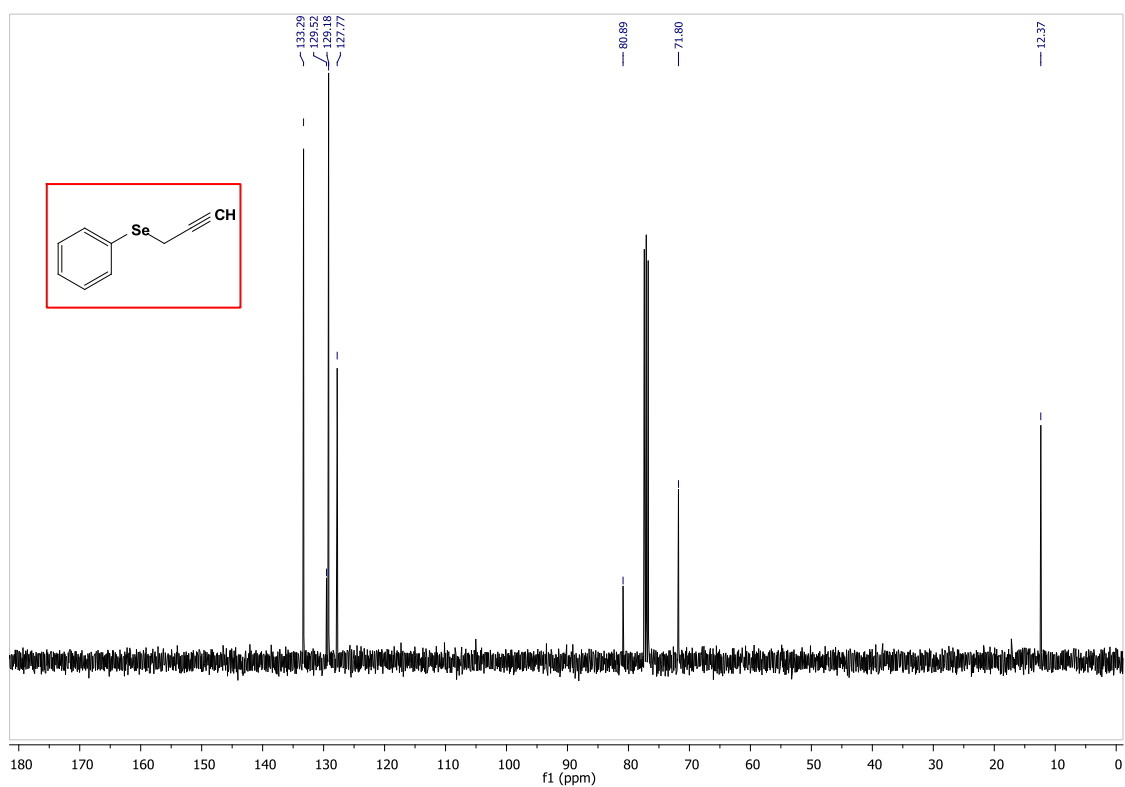


Figura 36. Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz.

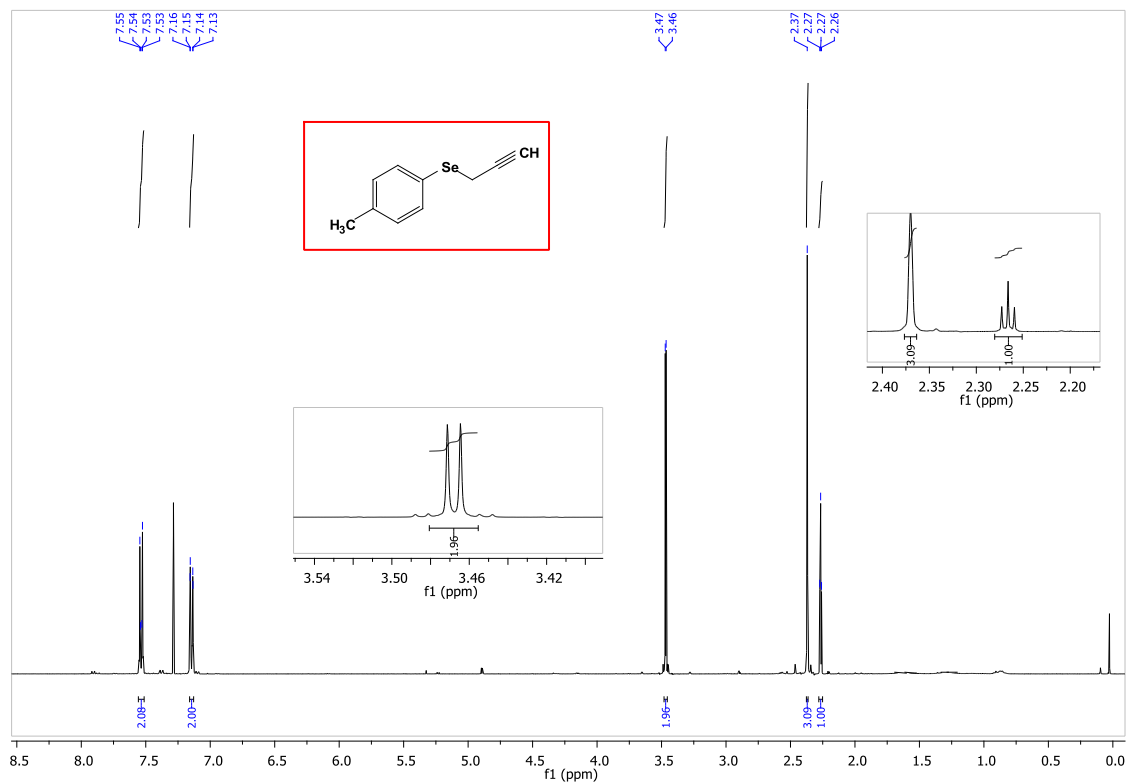


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz.

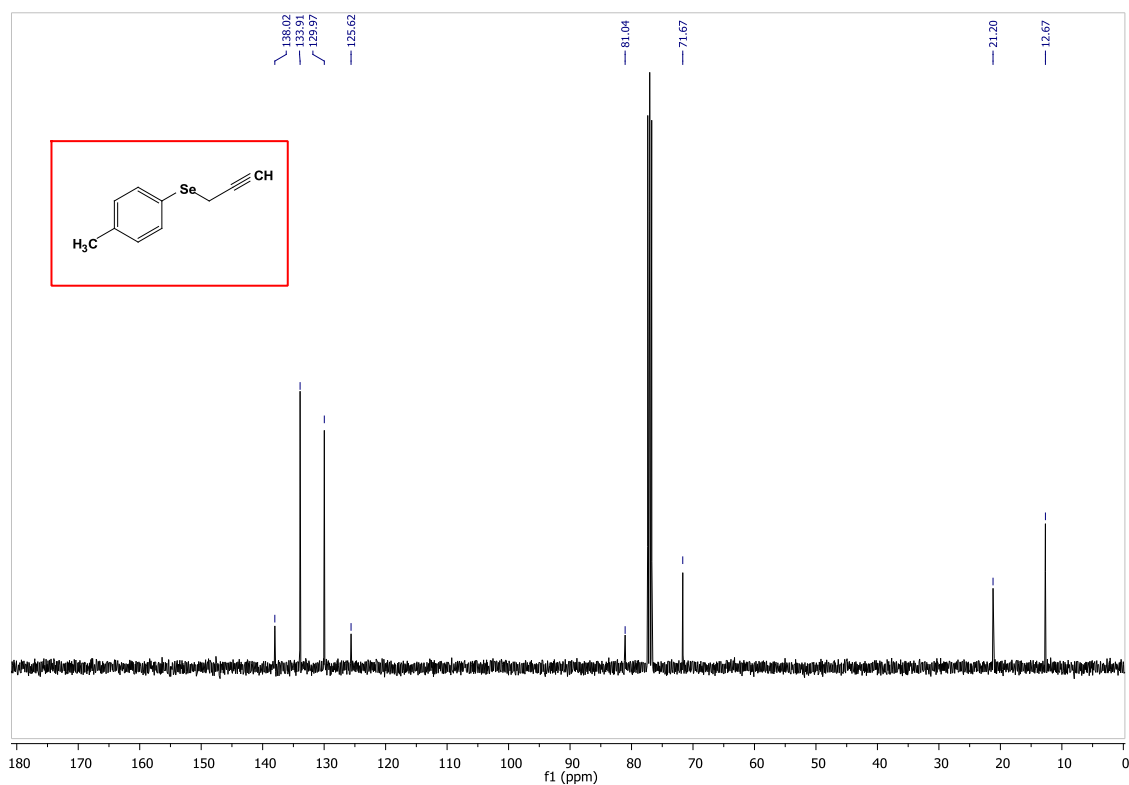


Figura 38. Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHz.



Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz.

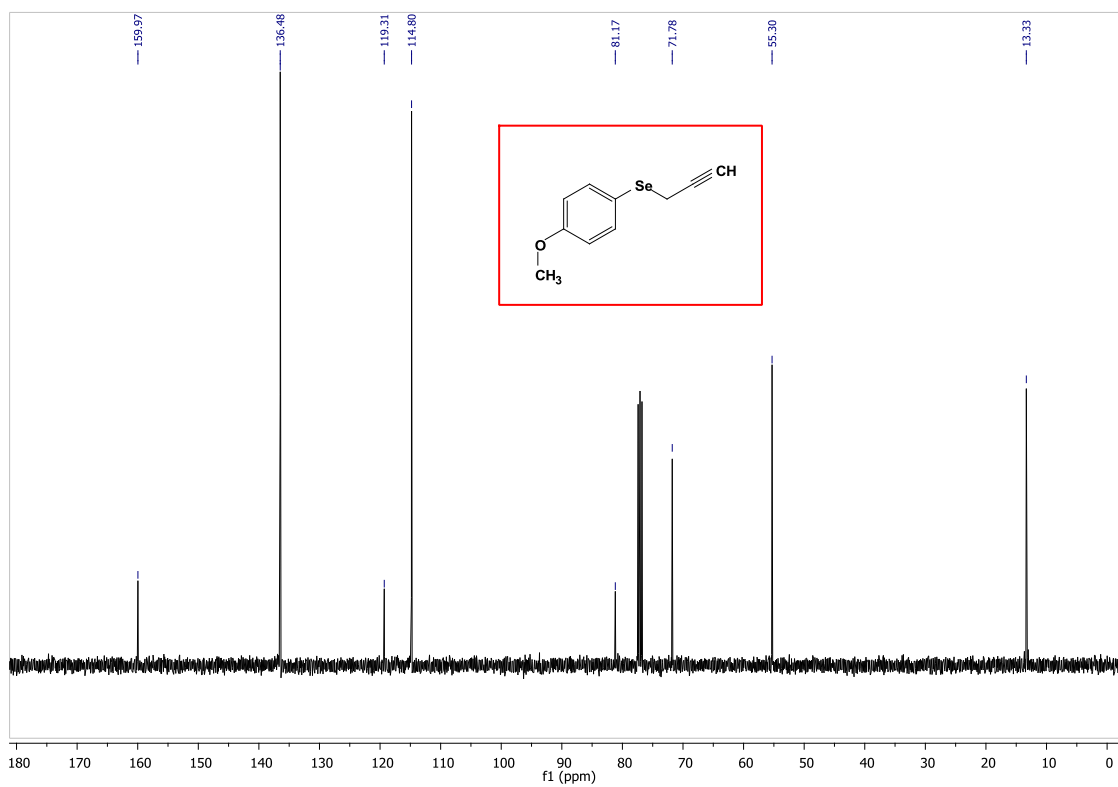


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHz.

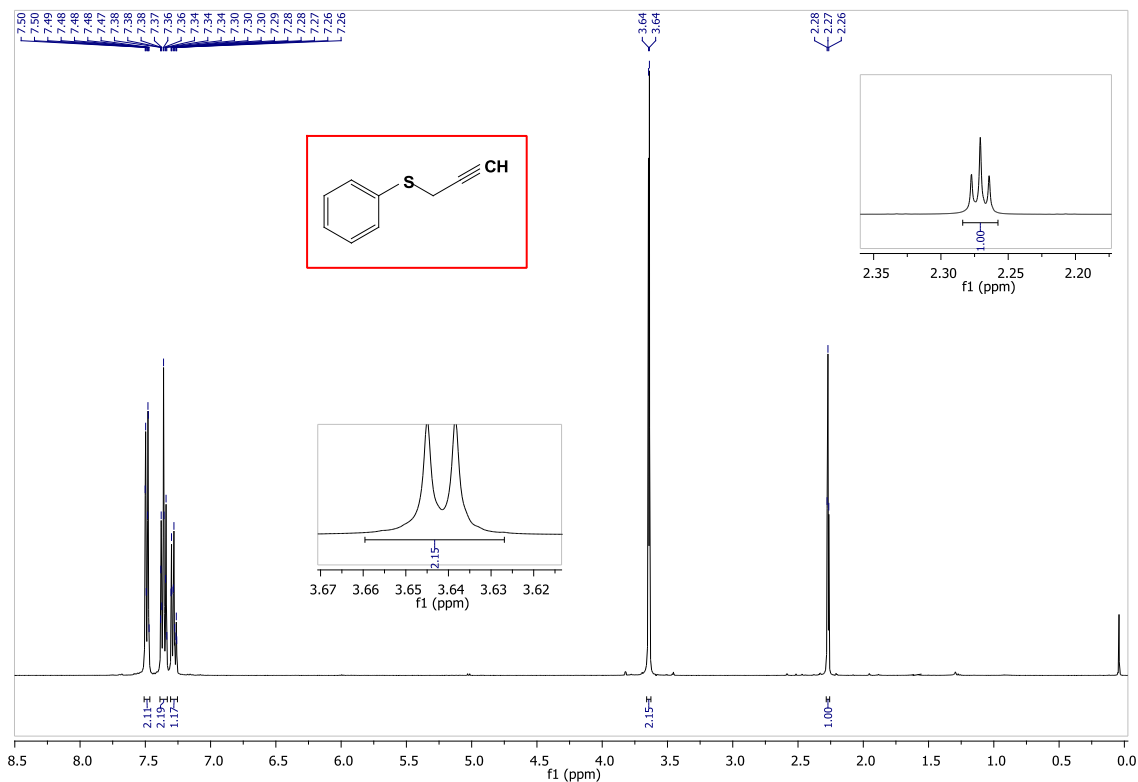


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz.

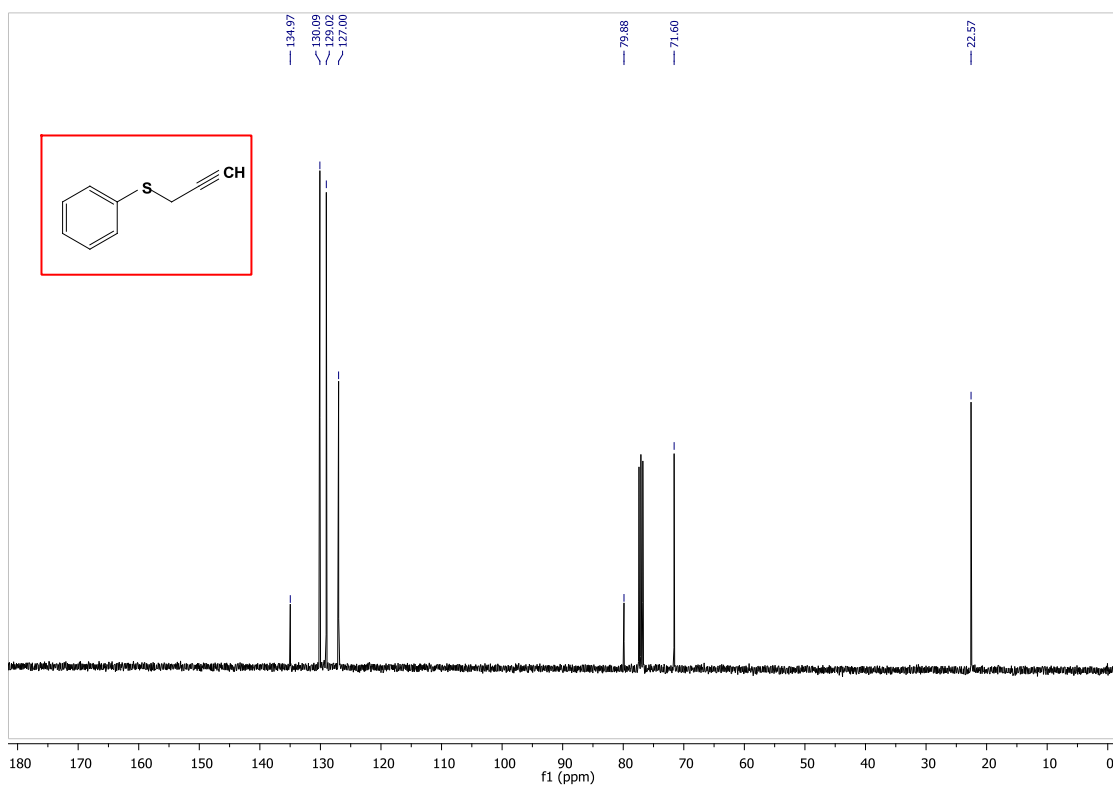


Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz.

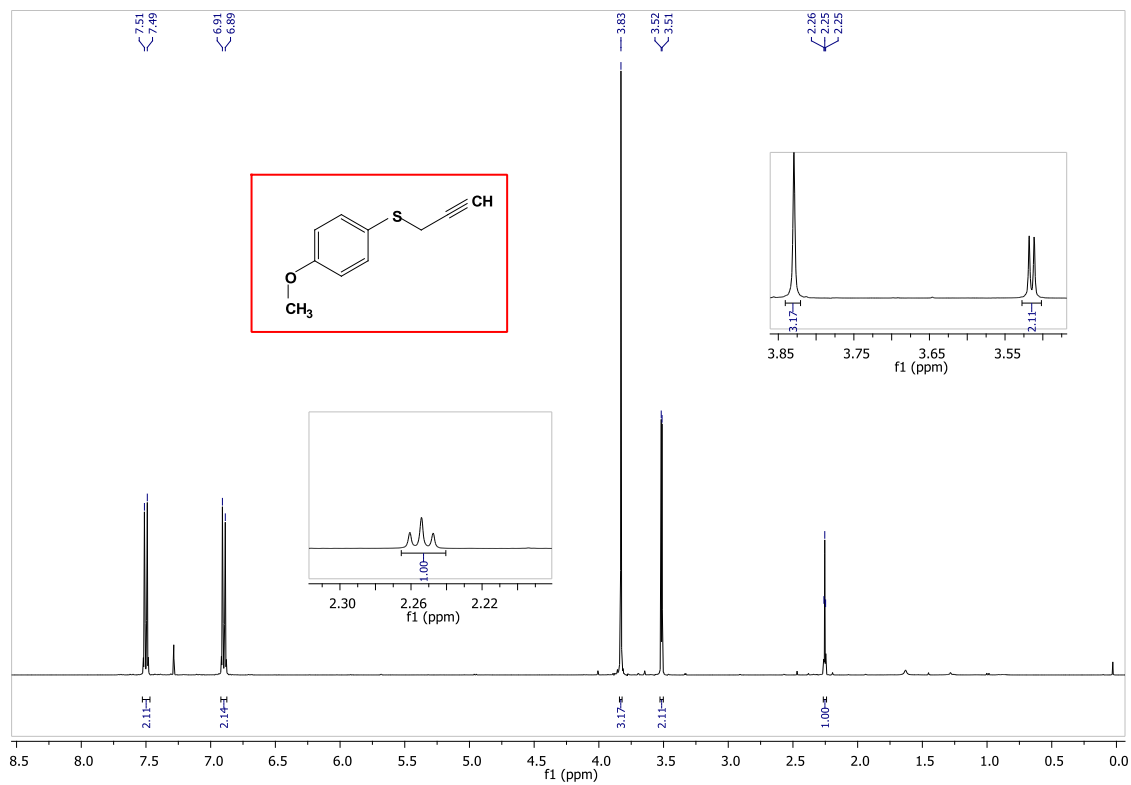


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz.

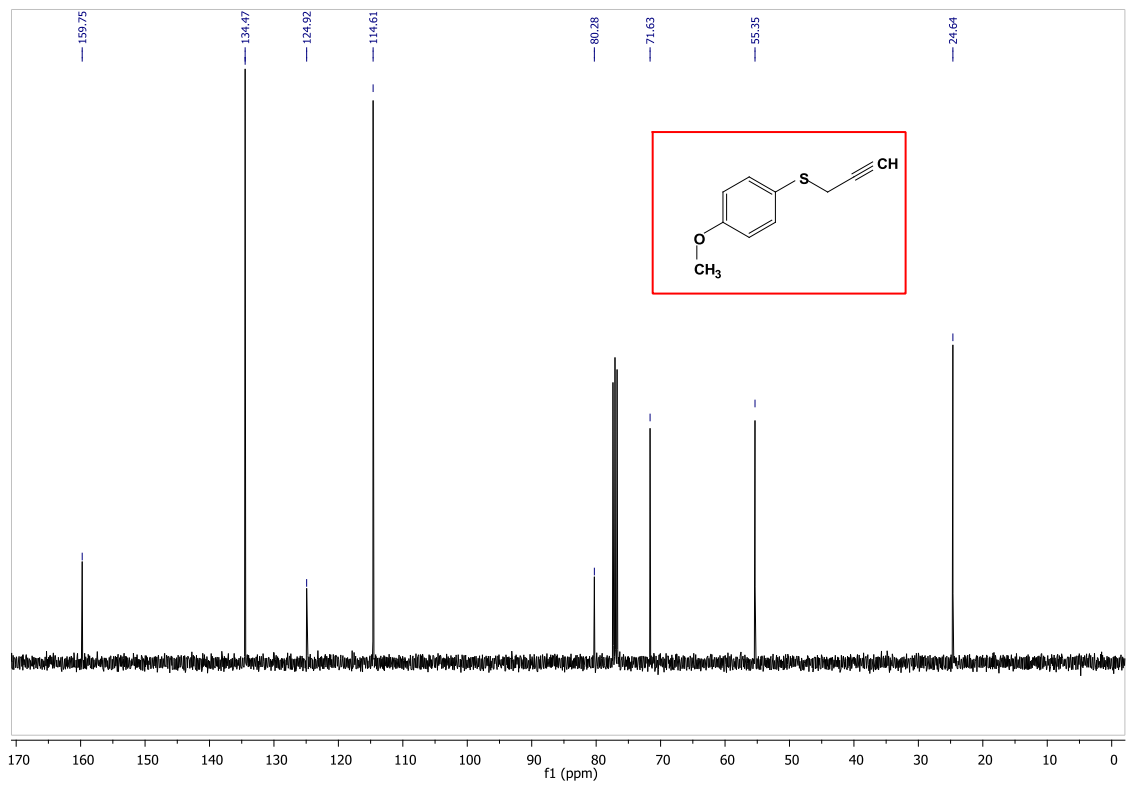


Figura 44. Espectro de RMN ^1H do composto **5f** em CDCl_3 a 400 MHz.

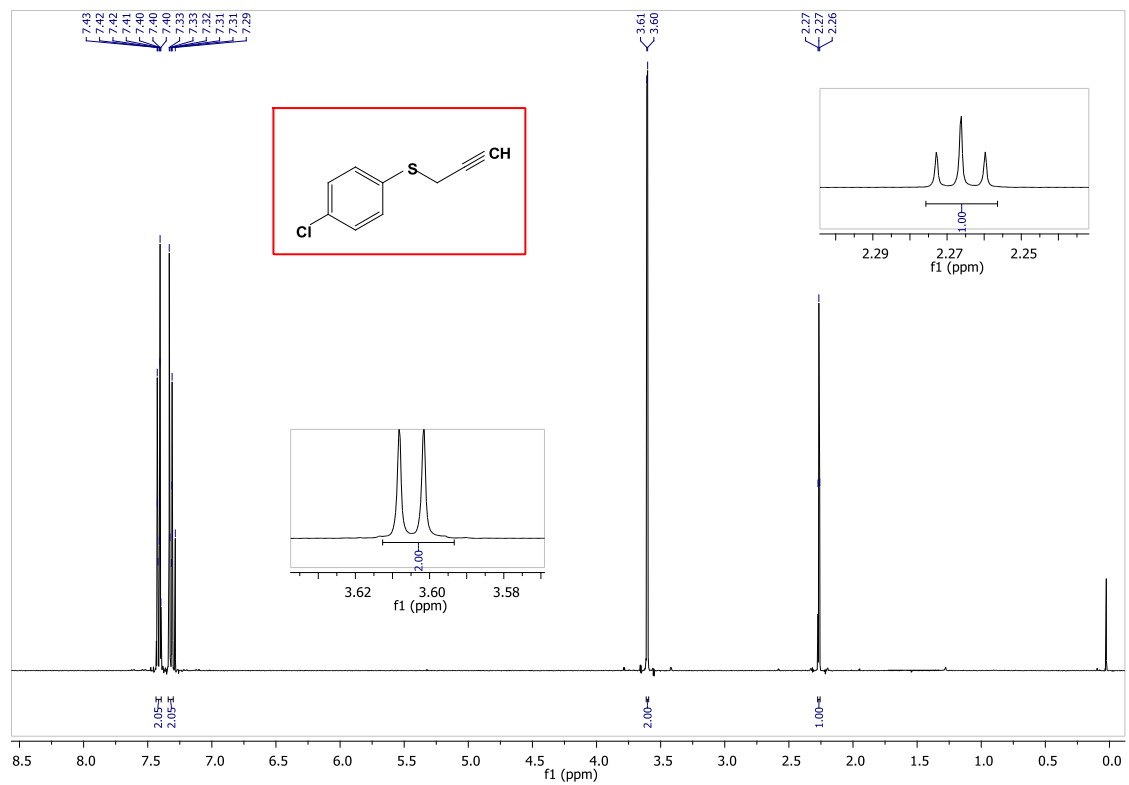


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em CDCl_3 a 100 MHz.

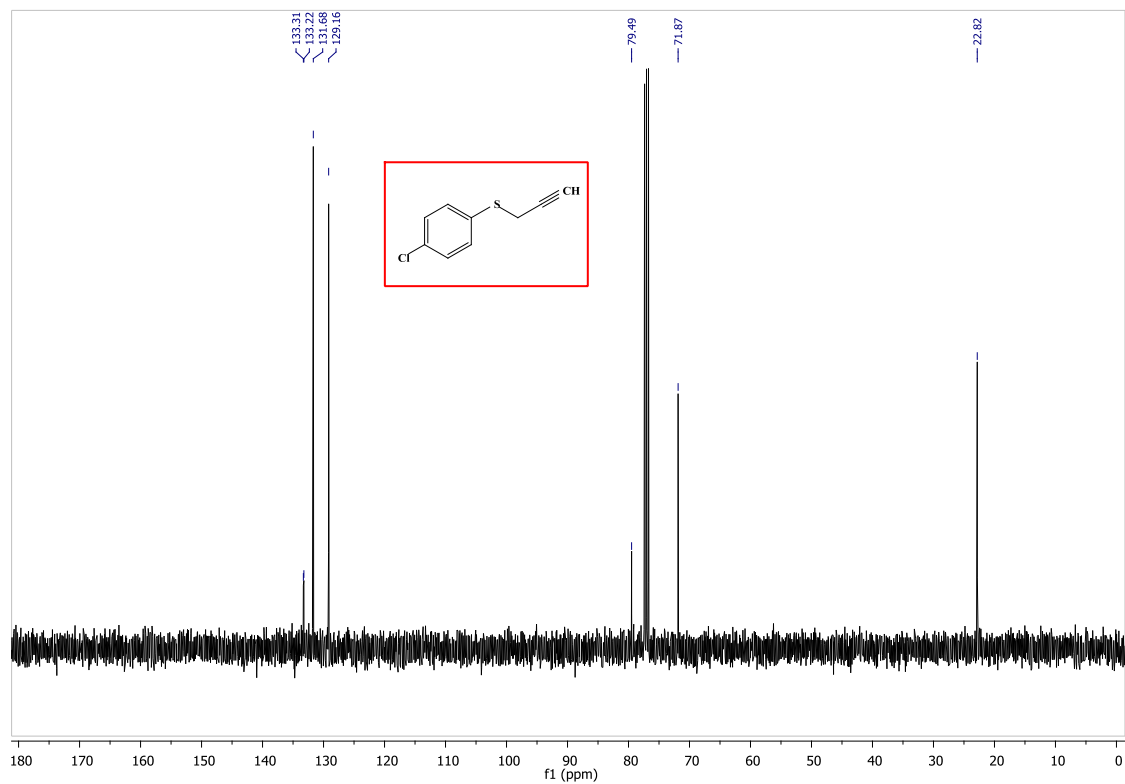


Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto **5g** em CDCl_3 a 400 MHz.

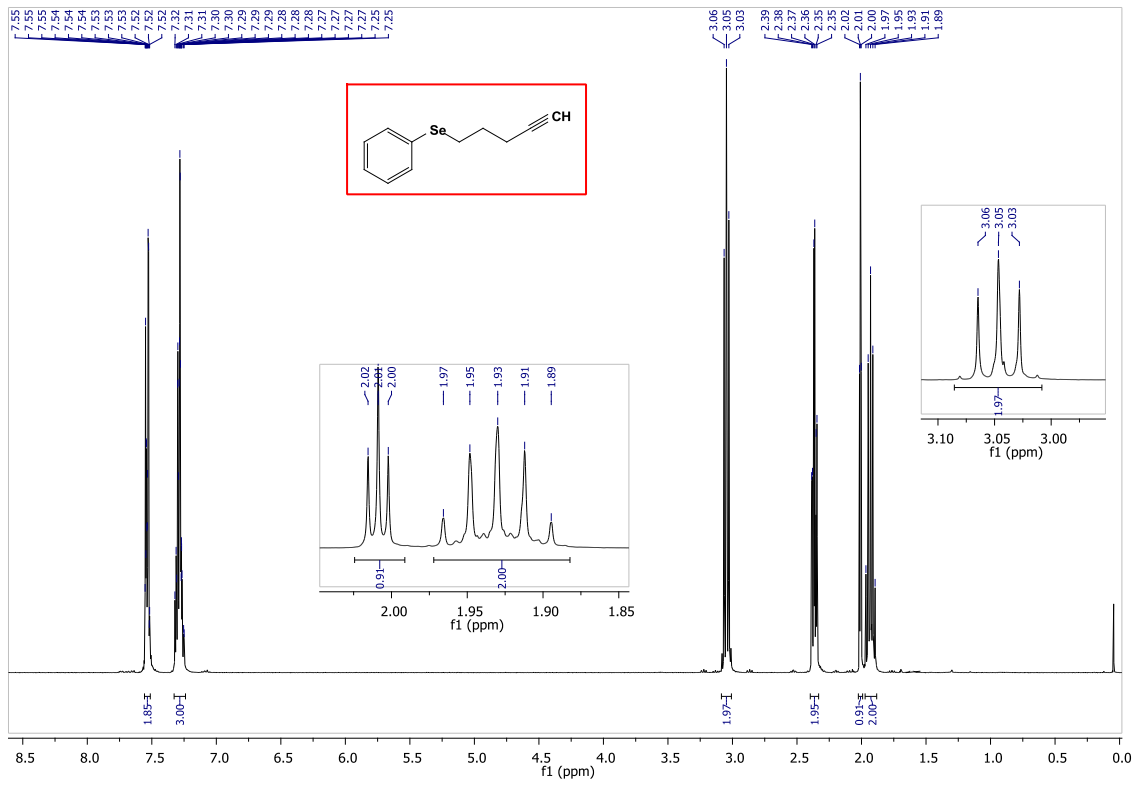


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C do composto 5g em CDCl₃ a 100 MHz.

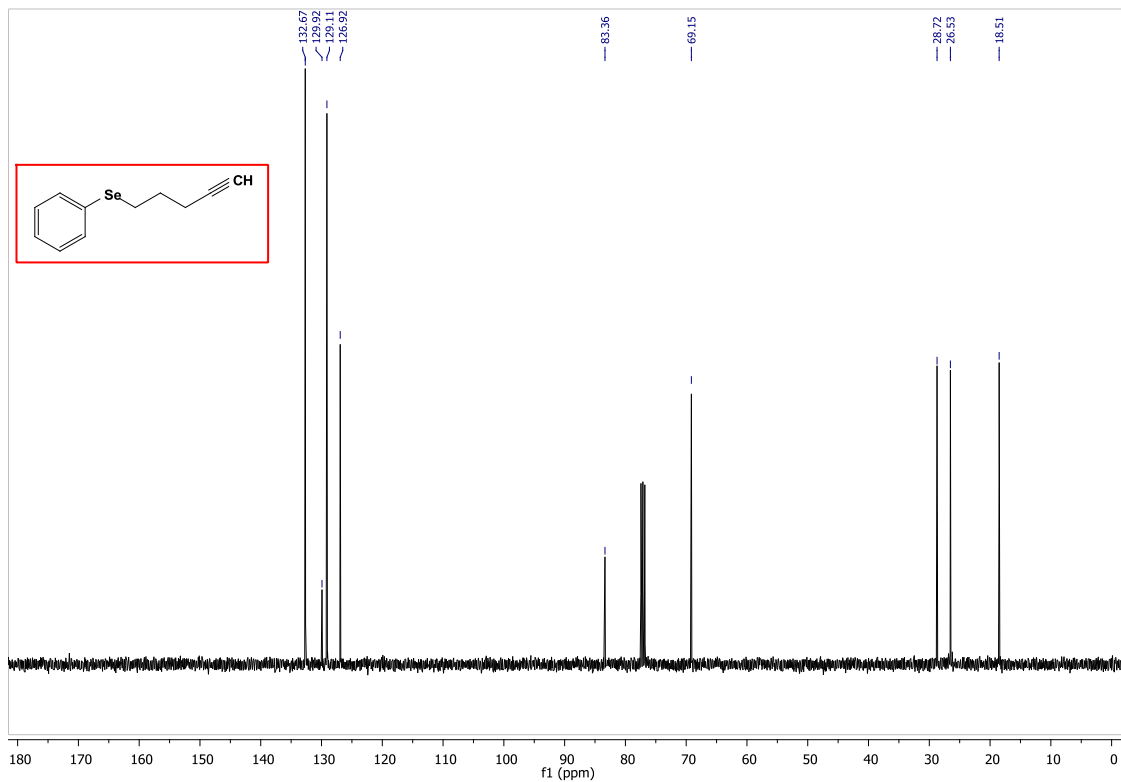


Figura 48. Espectro de RMN ^1H do composto **5h** em CDCl_3 a 400 MHz.

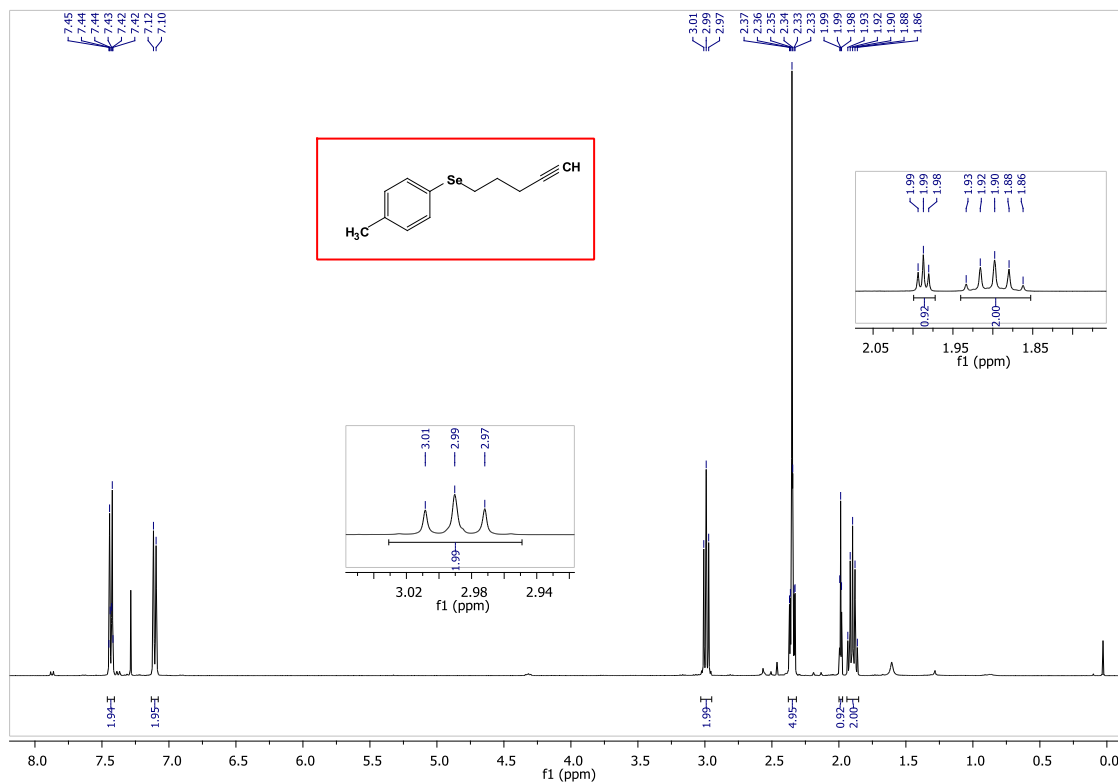


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5h** em CDCl_3 a 100 MHz.

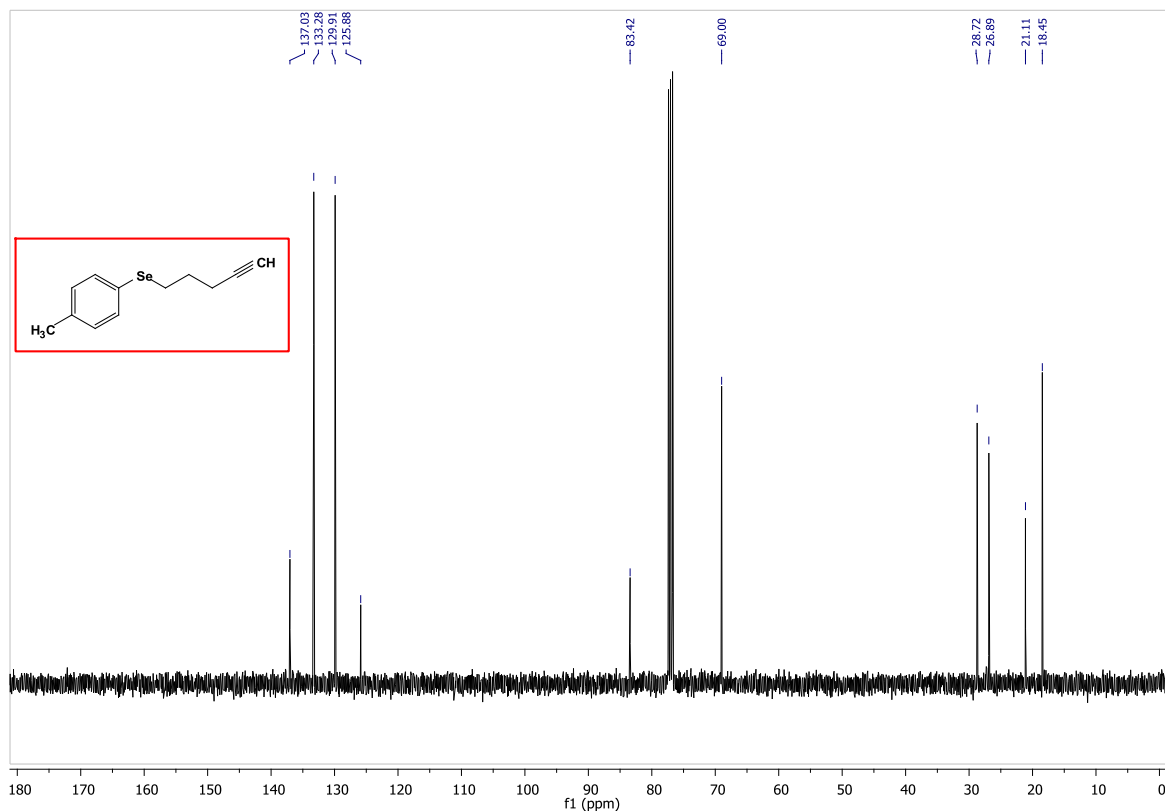


Figura 50. Espectro de RMN ^1H do composto **5i** em CDCl_3 a 400 MHz.

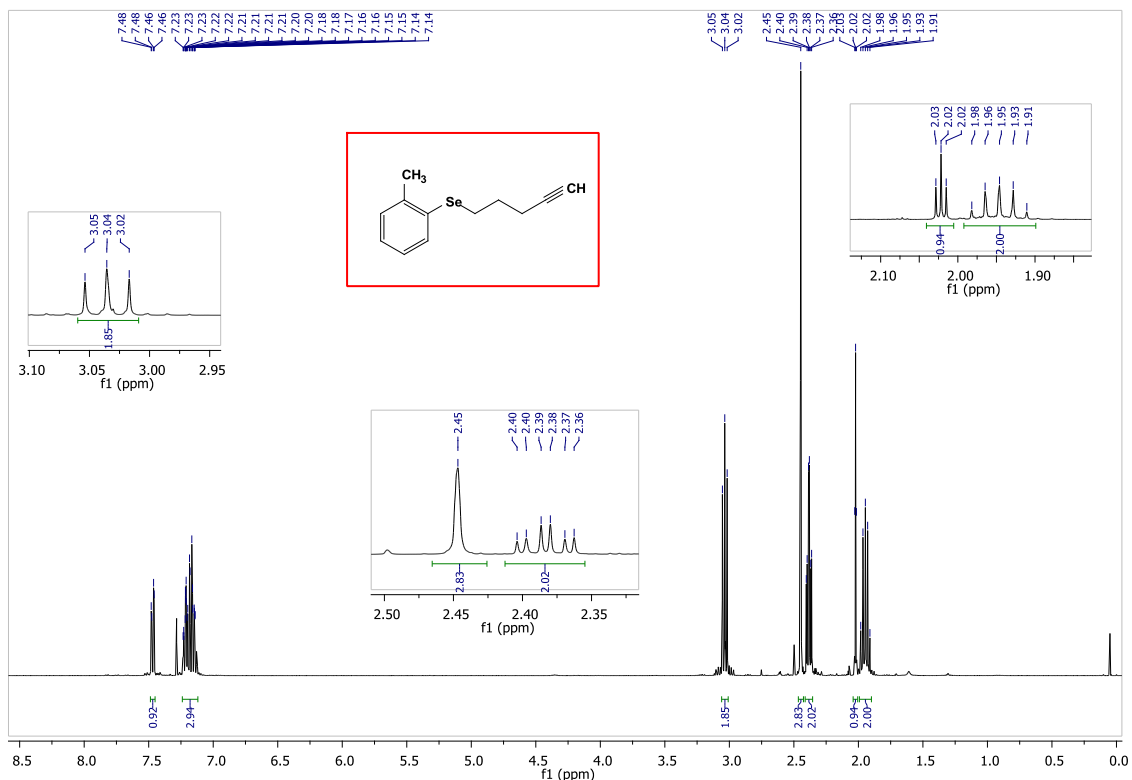


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** em CDCl_3 a 100 MHz.

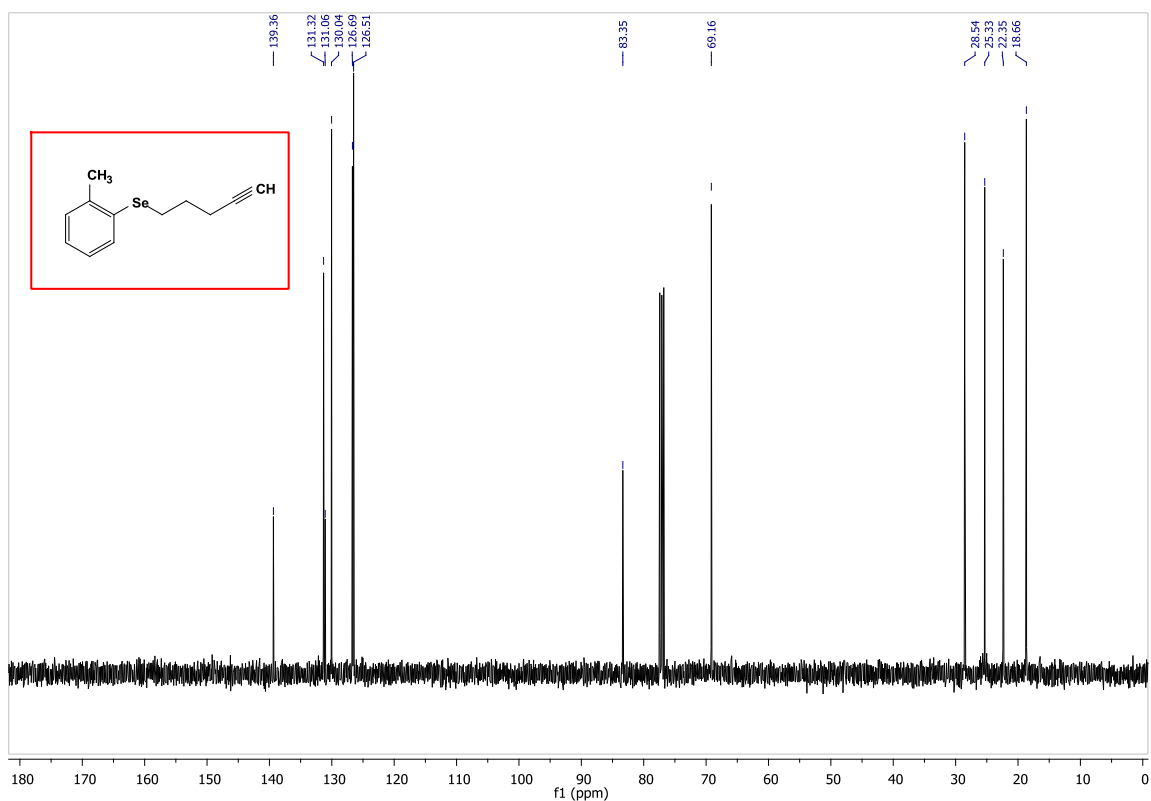


Figura 52. Espectro de RMN ^1H do composto **5j** em CDCl_3 a 400 MHz.

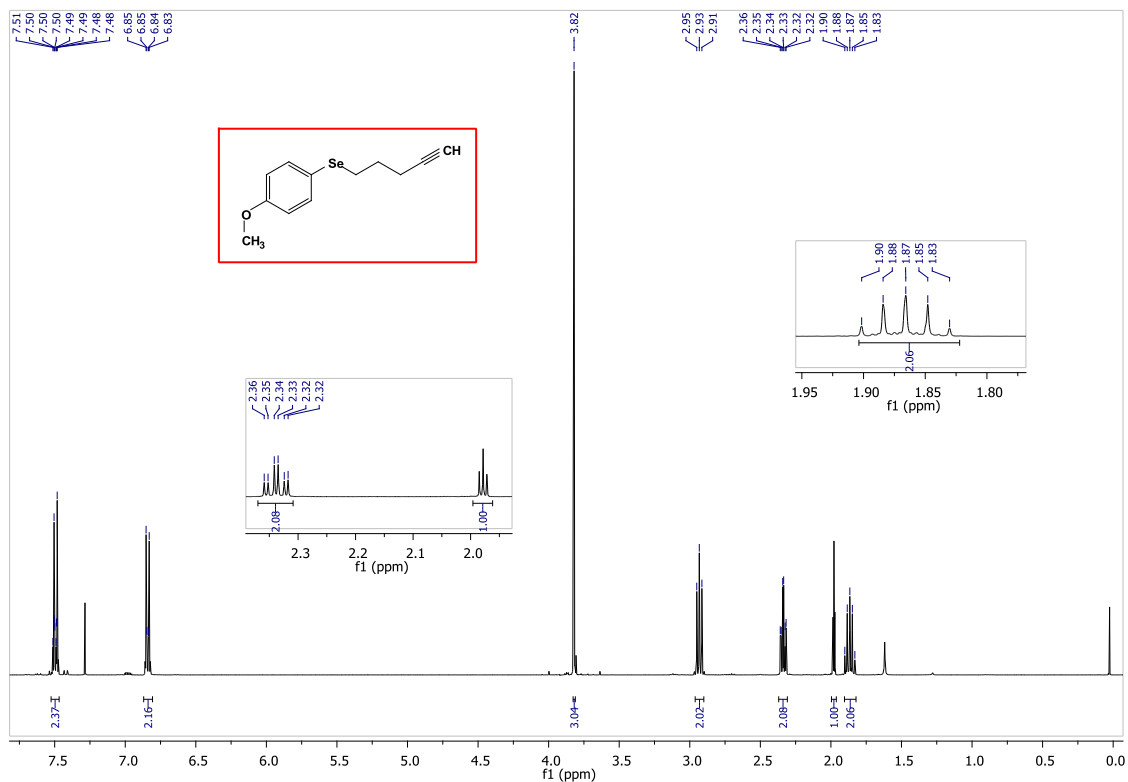


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5j** em CDCl_3 a 100 MHz.

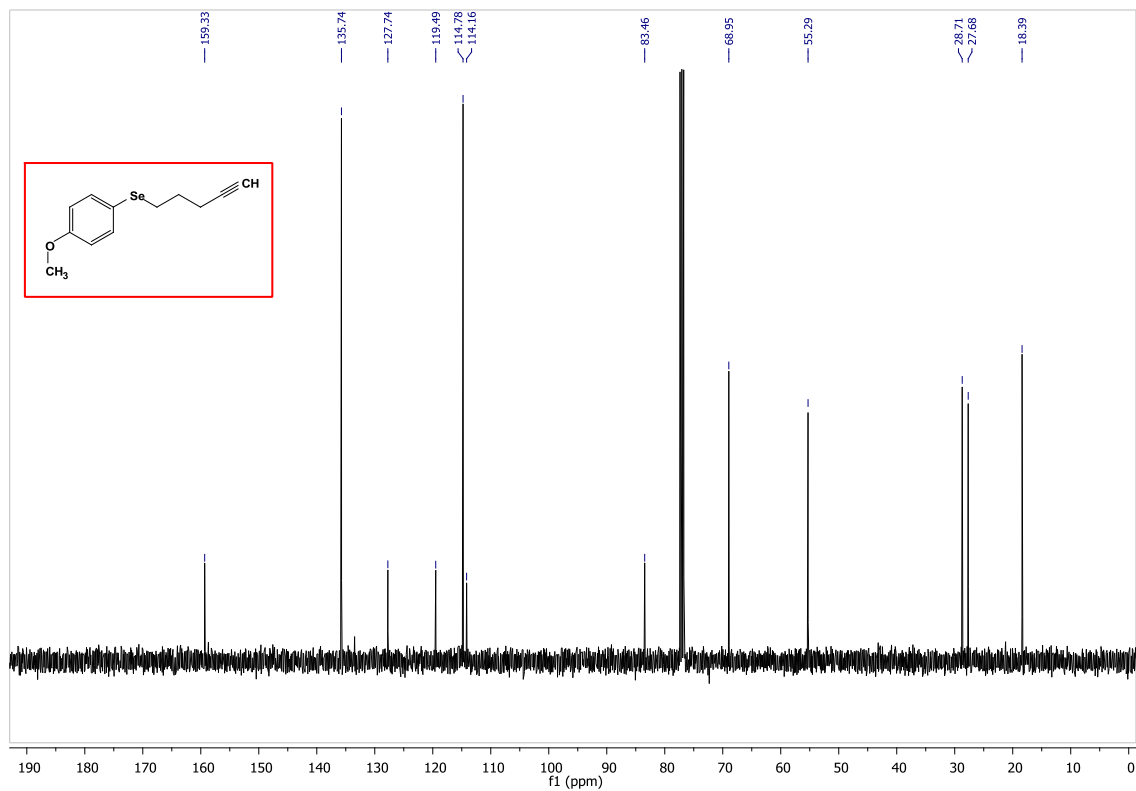


Figura 54. Espectro de RMN ^1H do composto **5k** em CDCl_3 a 400 MHz.

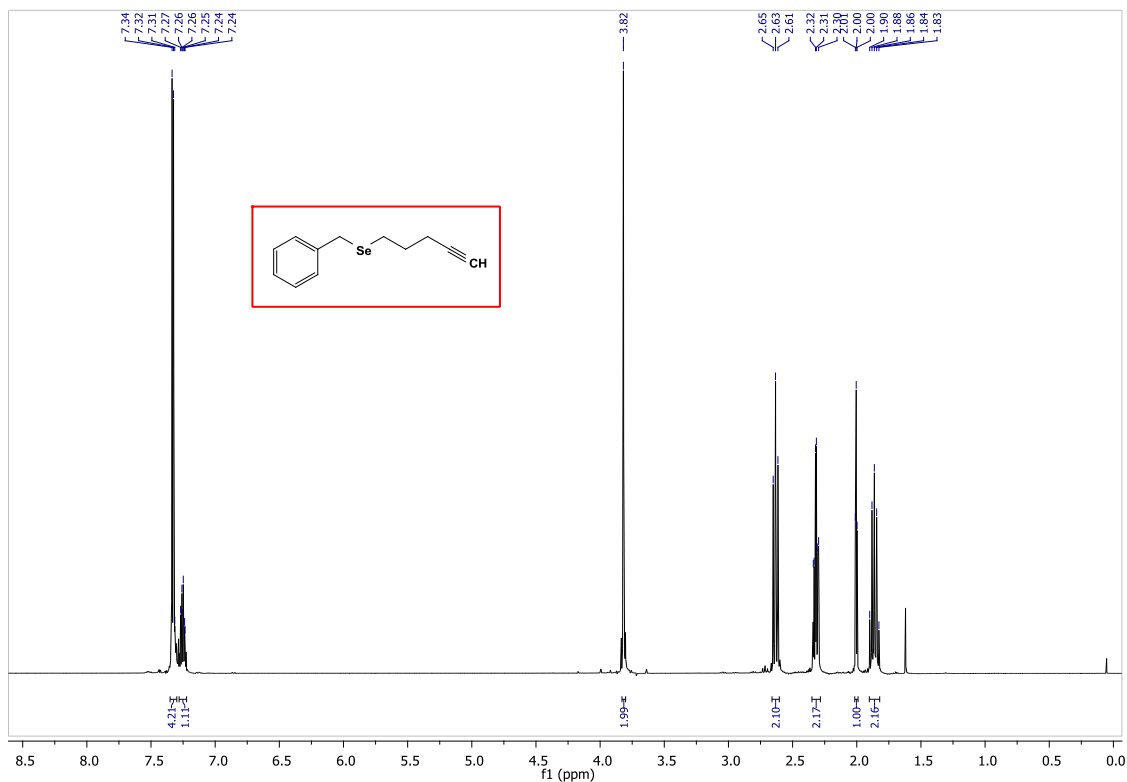


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5k** em CDCl_3 a 100 MHz.

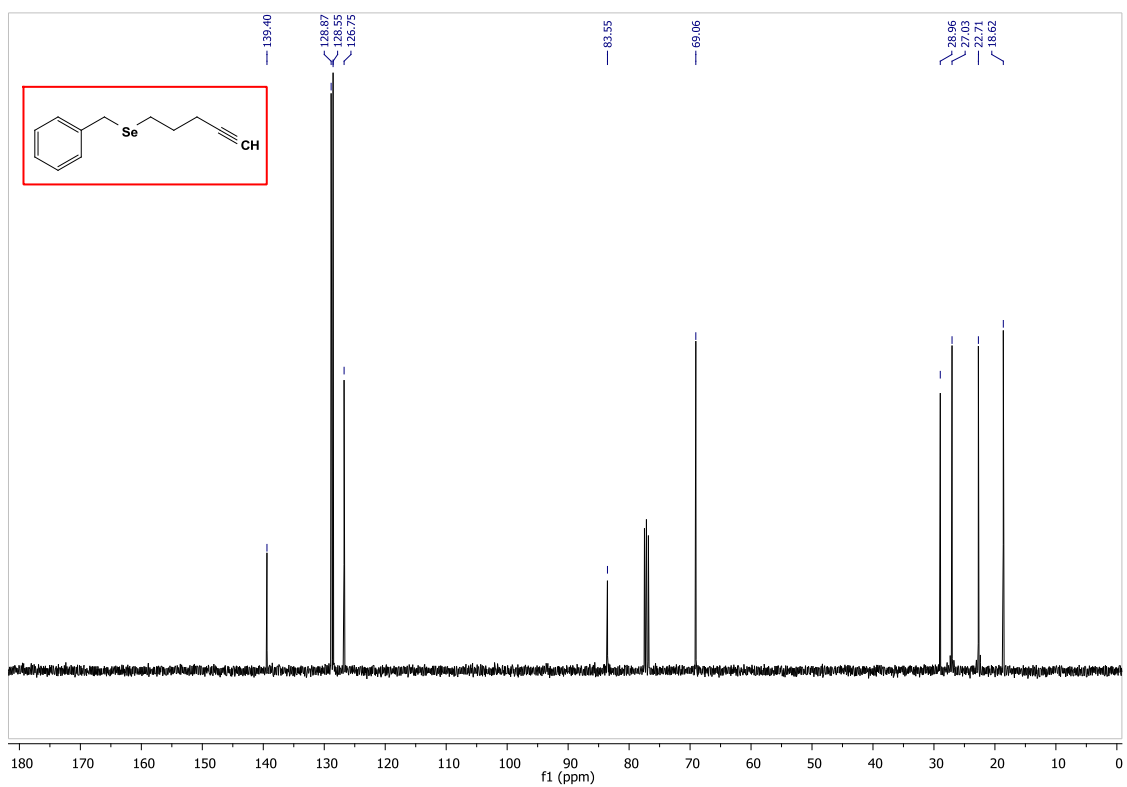


Figura 56. Espectro de RMN ^1H do composto **5I** em CDCl_3 a 400 MHz.

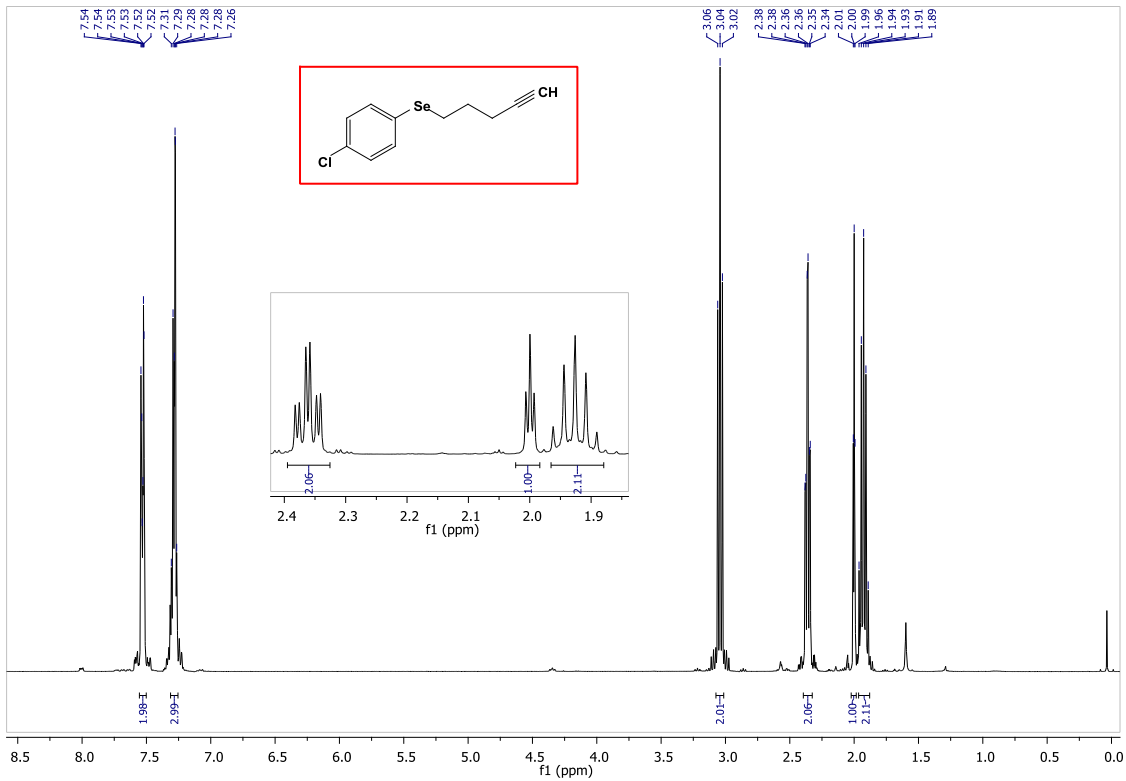


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5I** em CDCl_3 a 100 MHz.

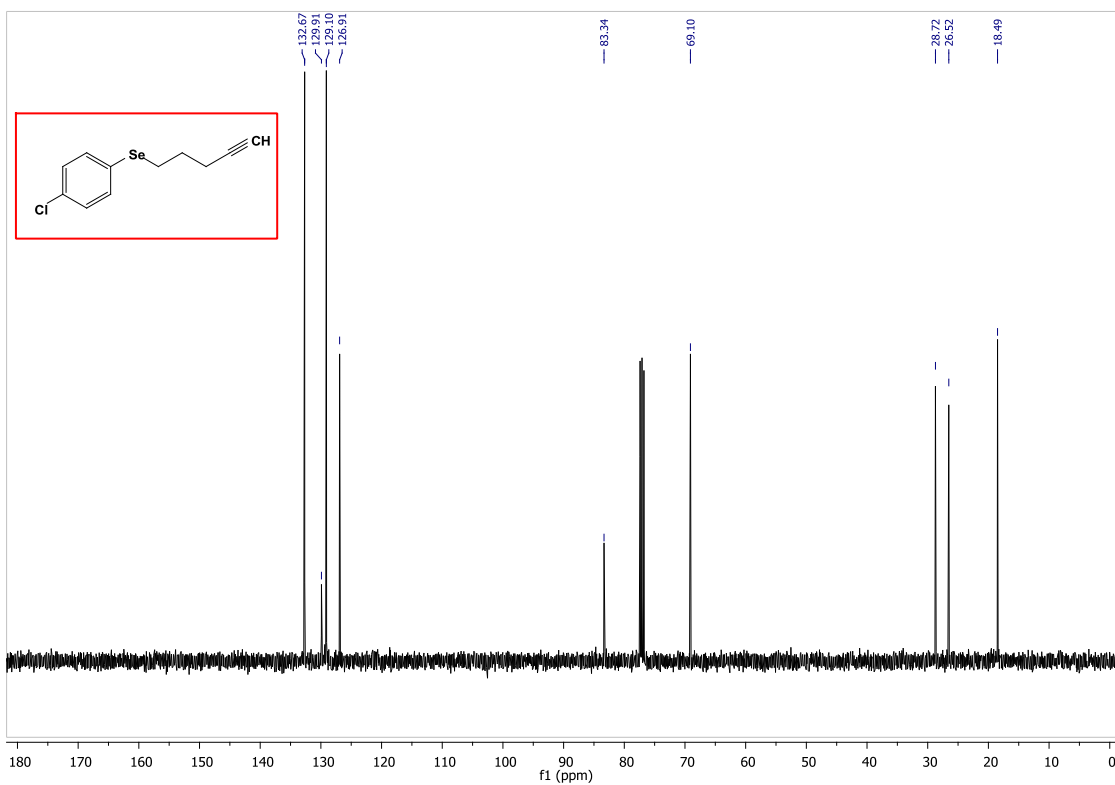


Figura 58. Espectro de RMN ^1H do composto **5m** em CDCl_3 a 400 MHz.

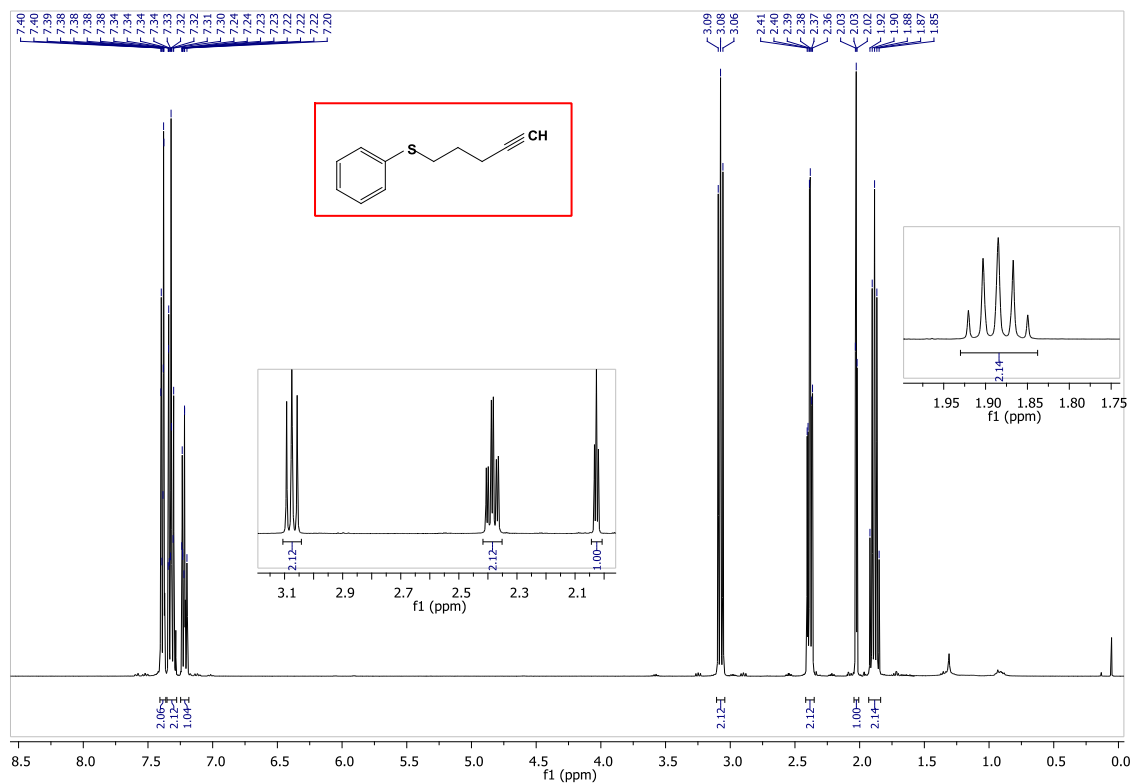


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5m** em CDCl_3 a 100 MHz.

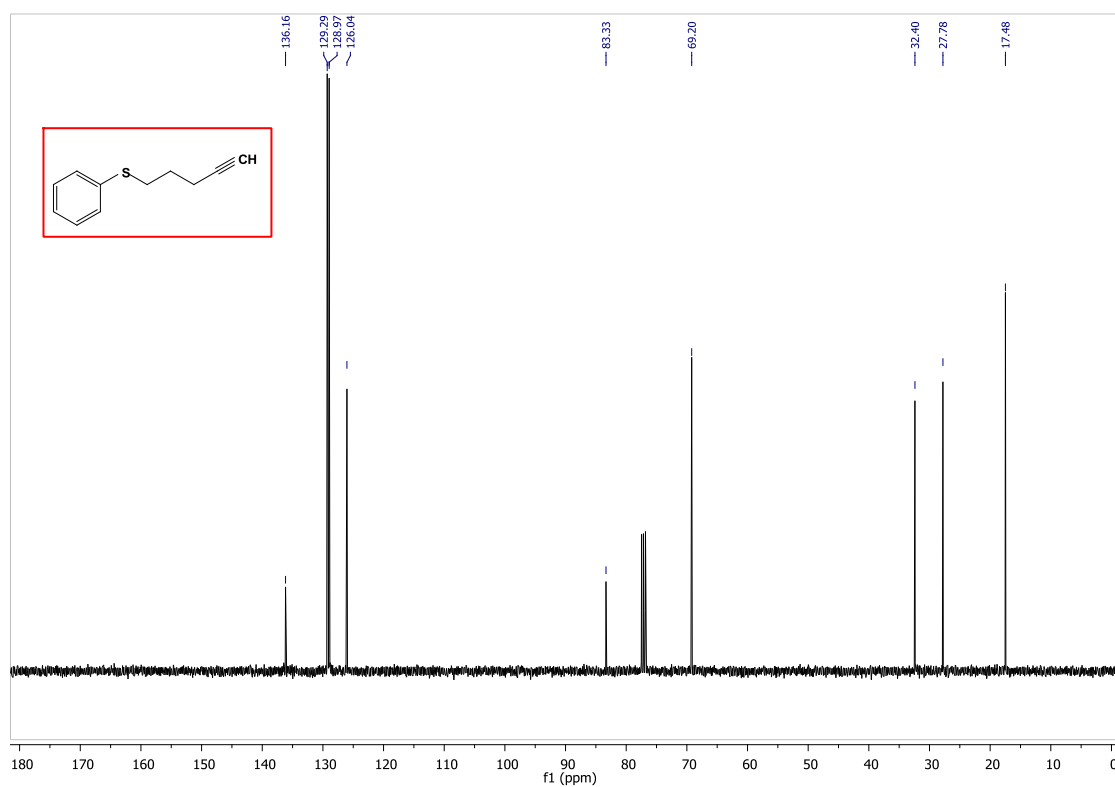


Figura 60. Espectro de RMN ^1H do composto **5n** em CDCl_3 a 400 MHz.

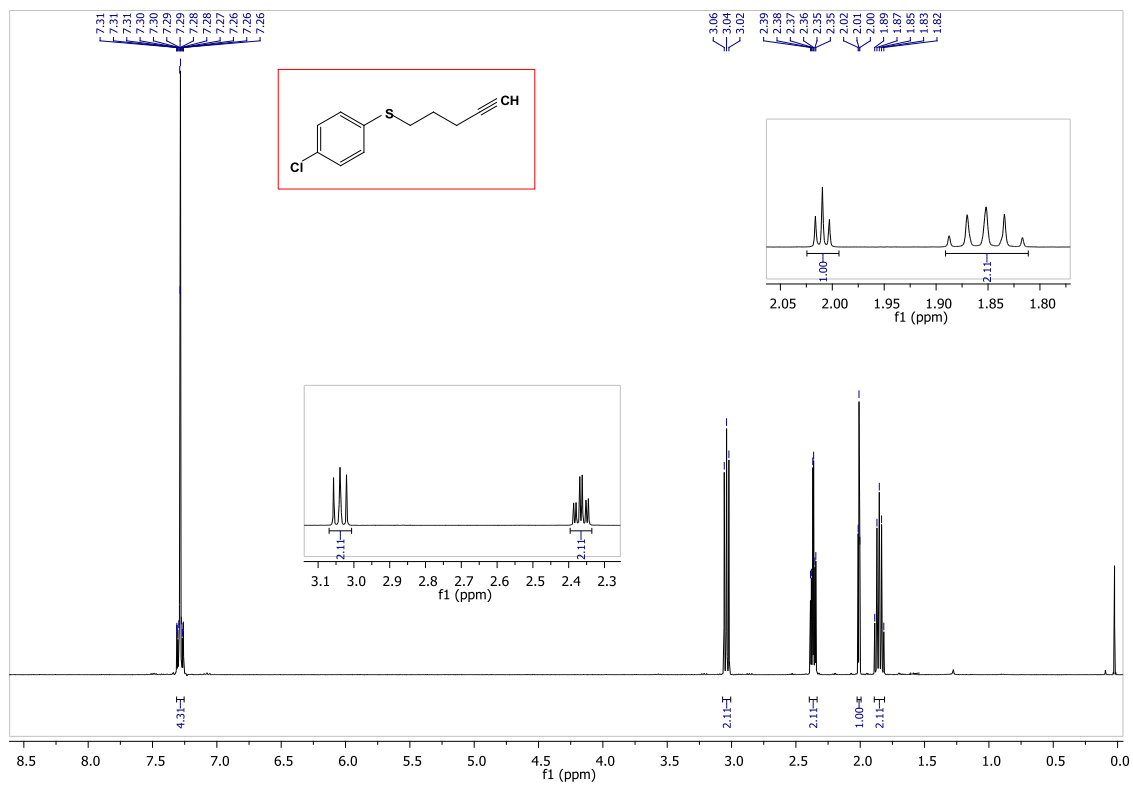


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5n** em CDCl_3 a 100 MHz.

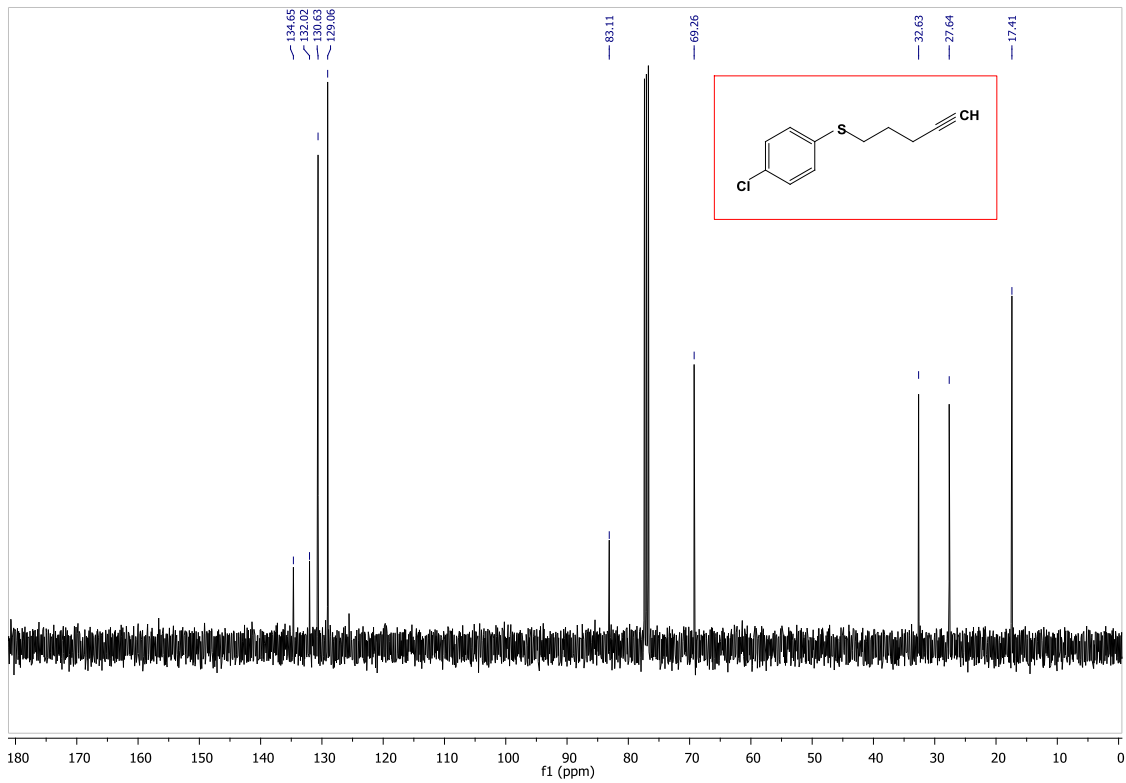


Figura 62. Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em DMSO-d_6 a 600 MHz.

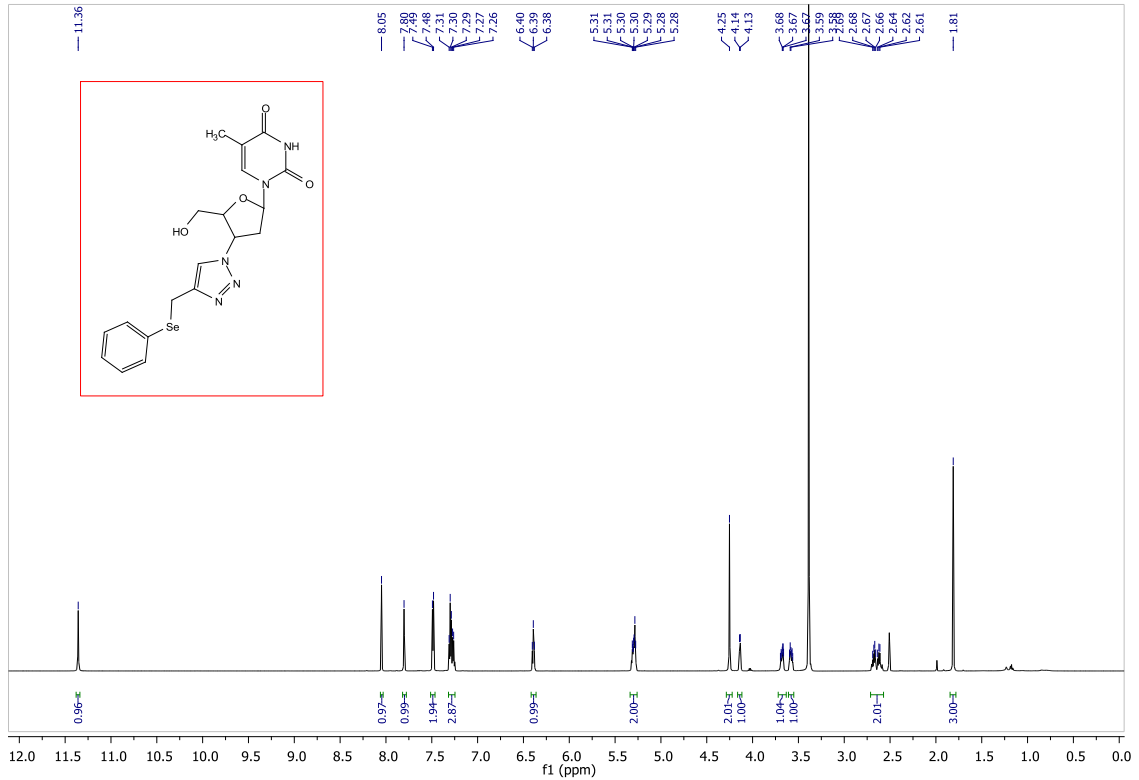


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** em DMSO-d_6 a 150 MHz.

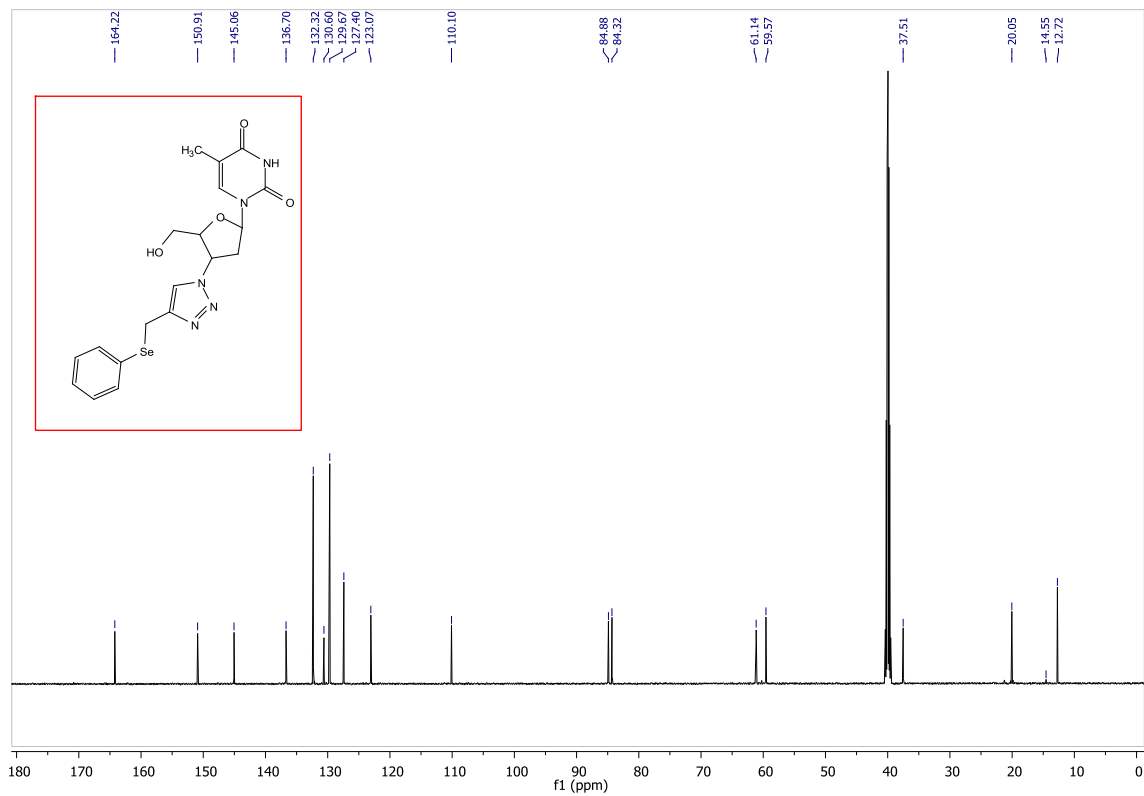


Figura 64. Espectro de RMN ¹H do composto **7b** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

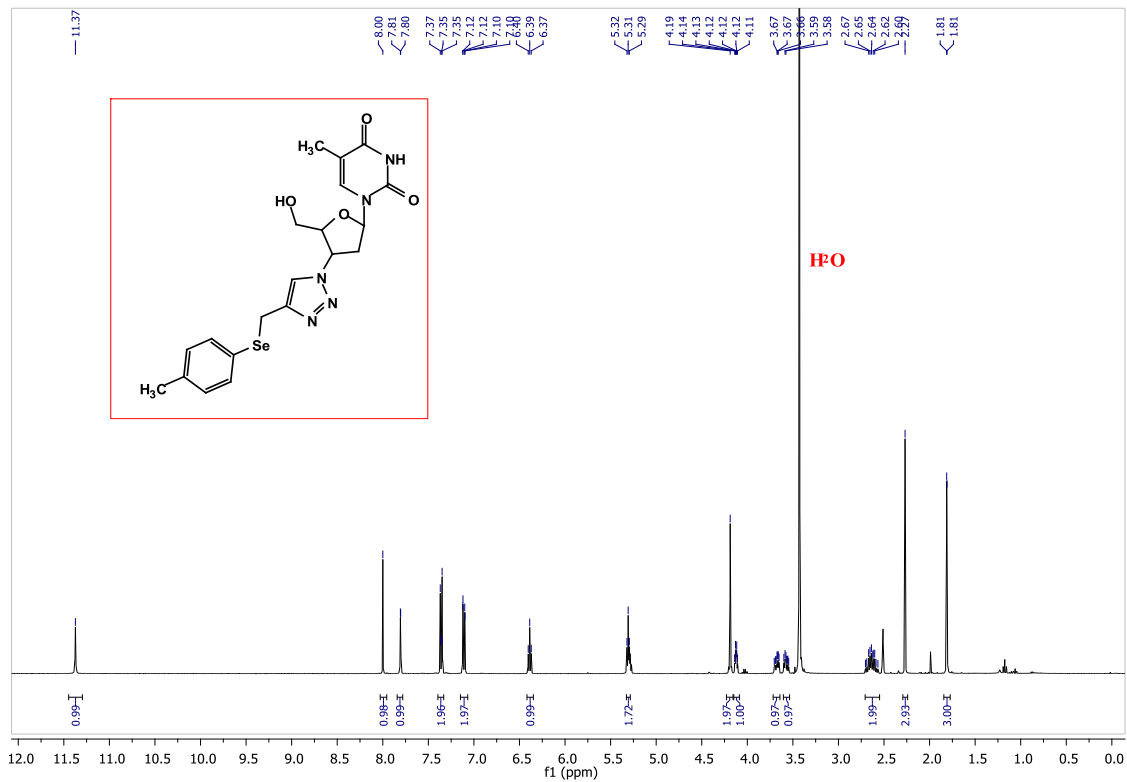


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

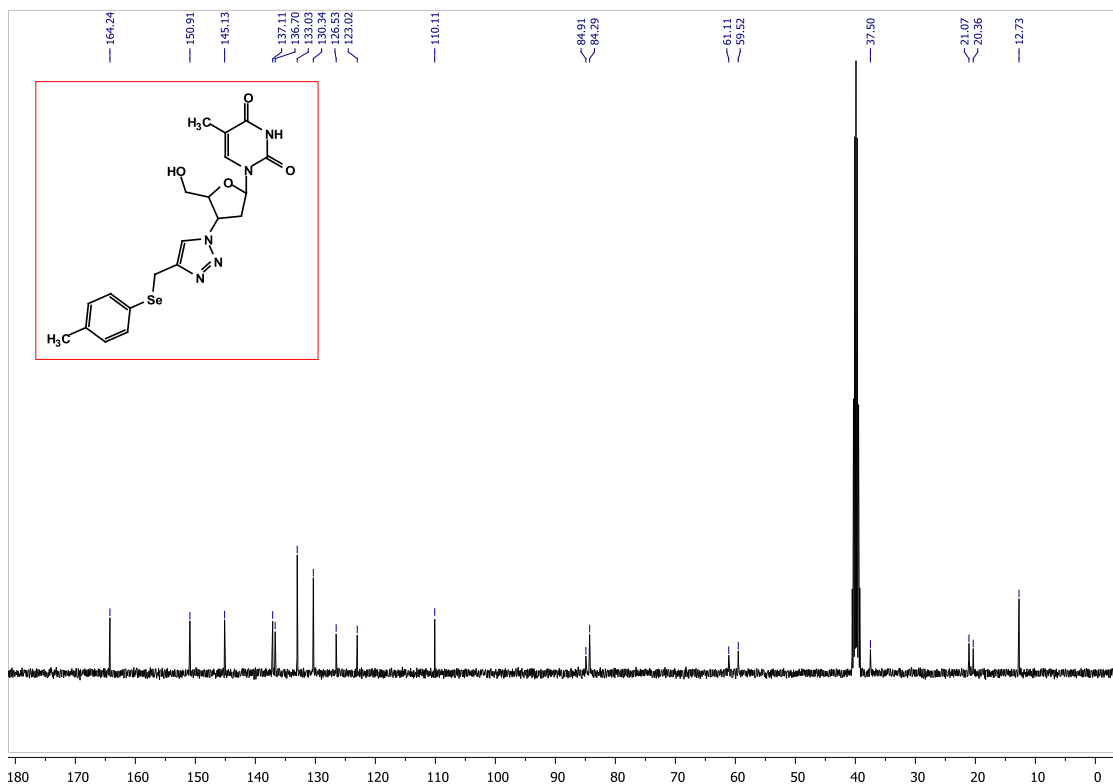


Figura 66. Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

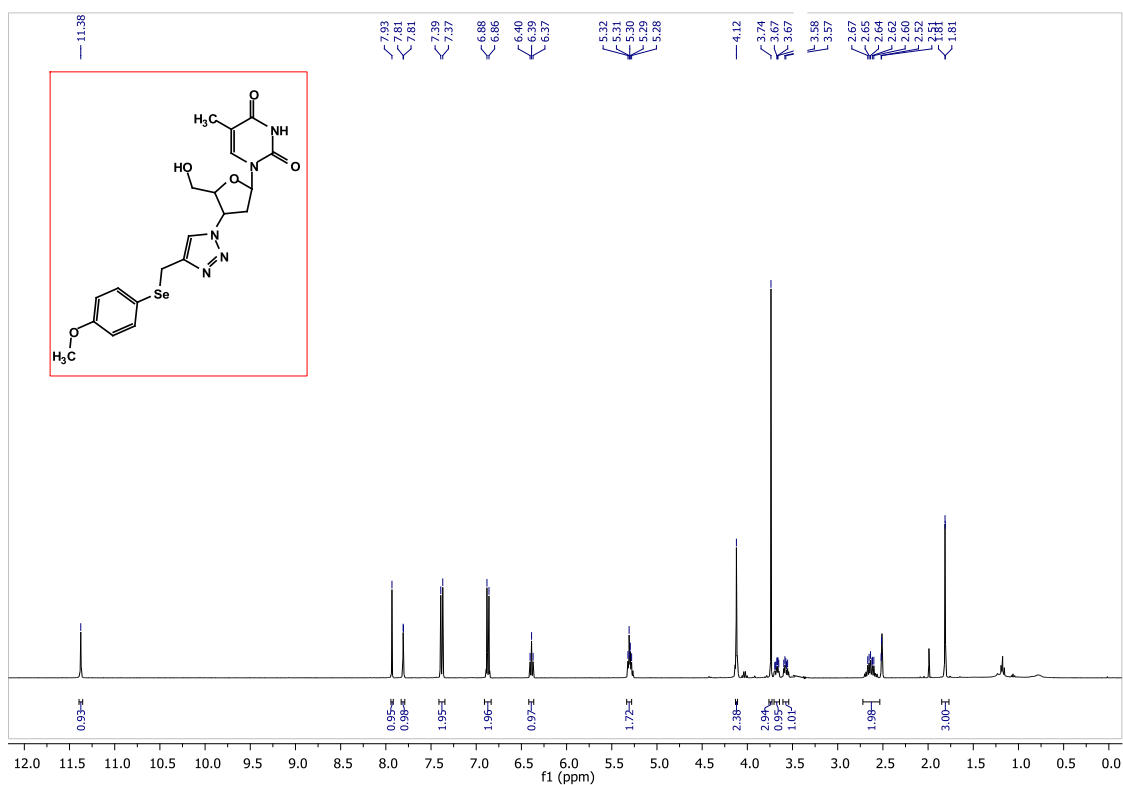


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

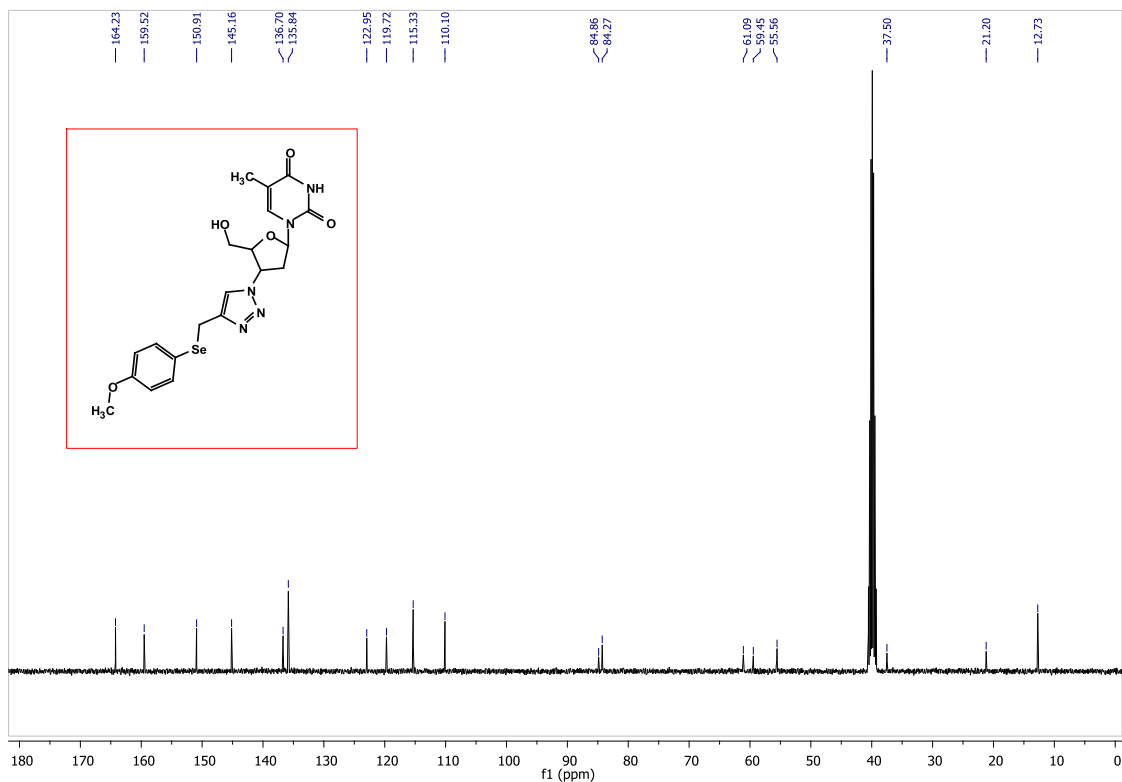


Figura 68. Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

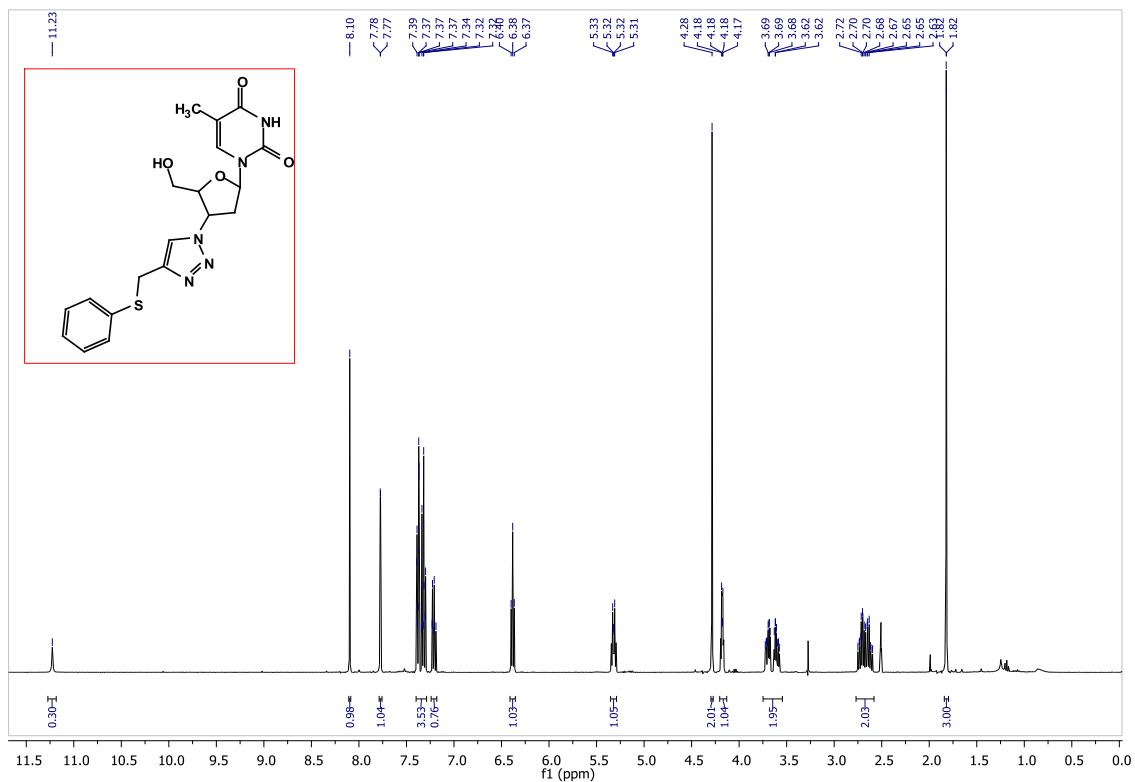


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

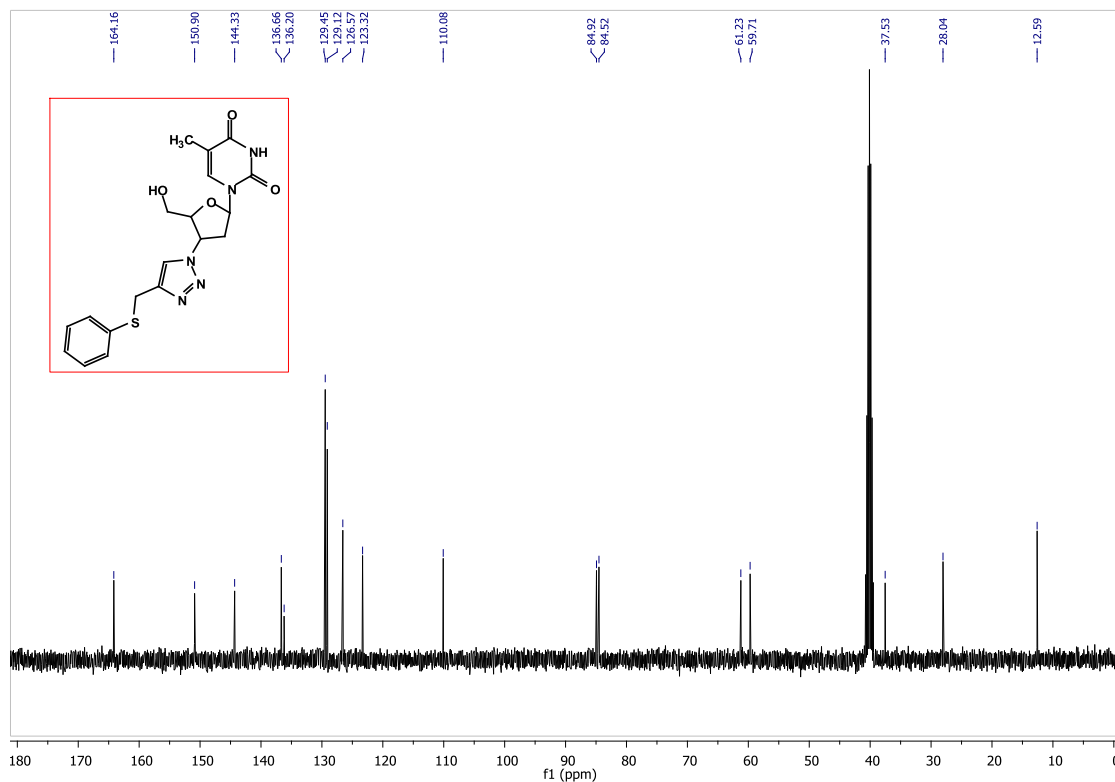


Figura 70. Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

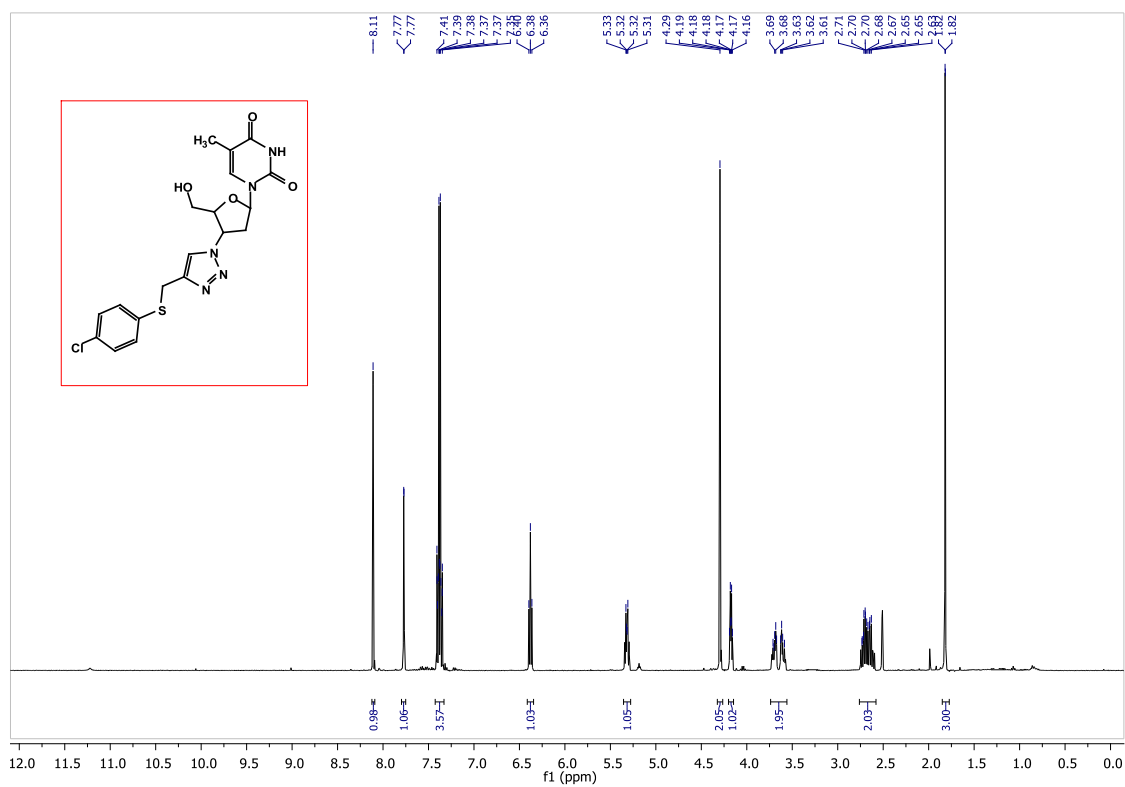


Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

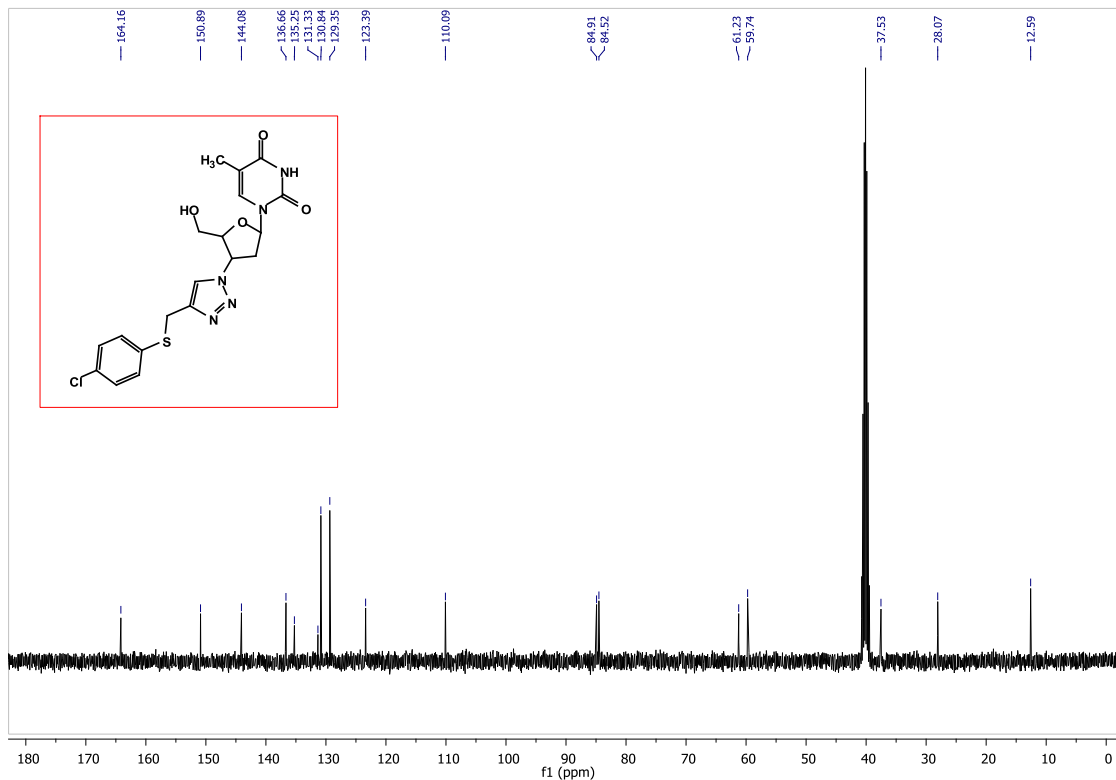


Figura 72. Espectro de RMN ^1H do composto **7f** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

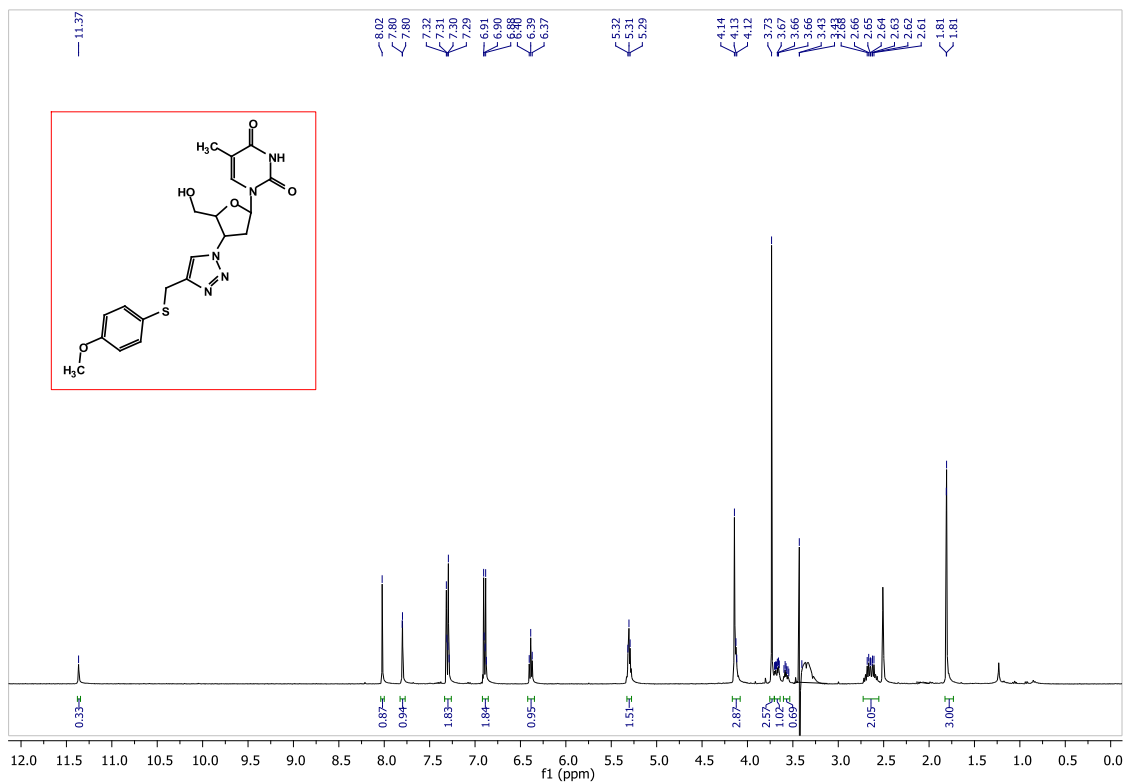


Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7f** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

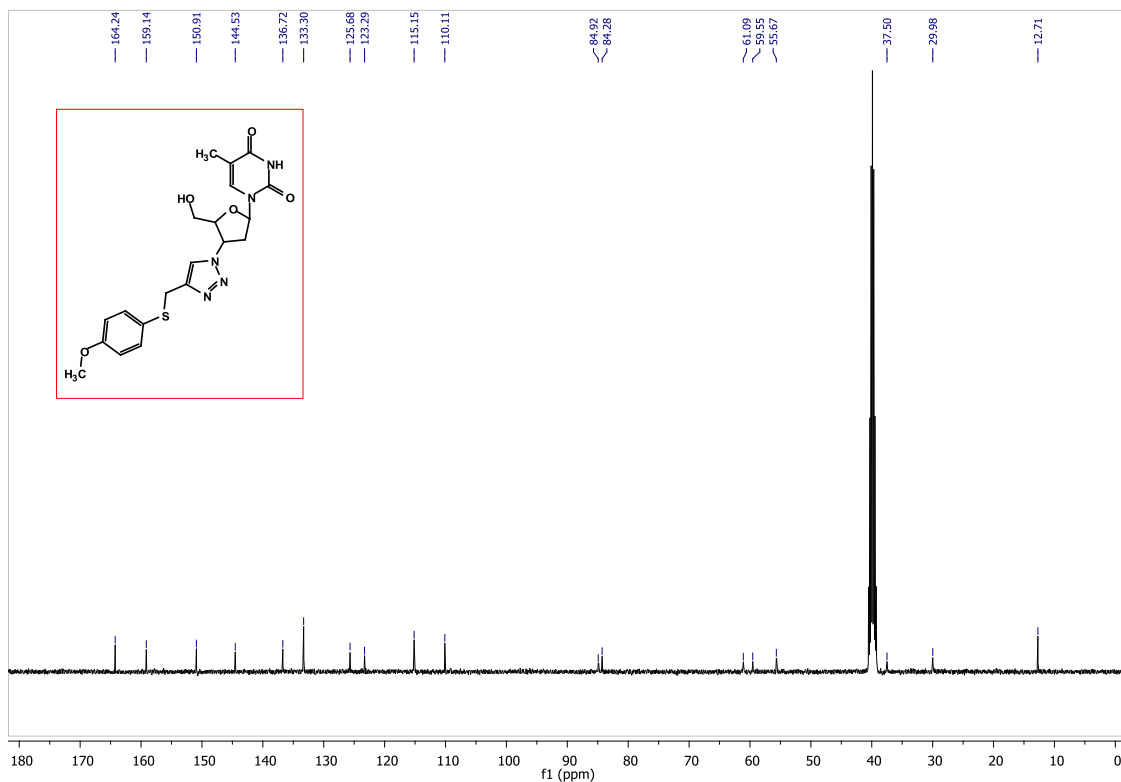


Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto **7g** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

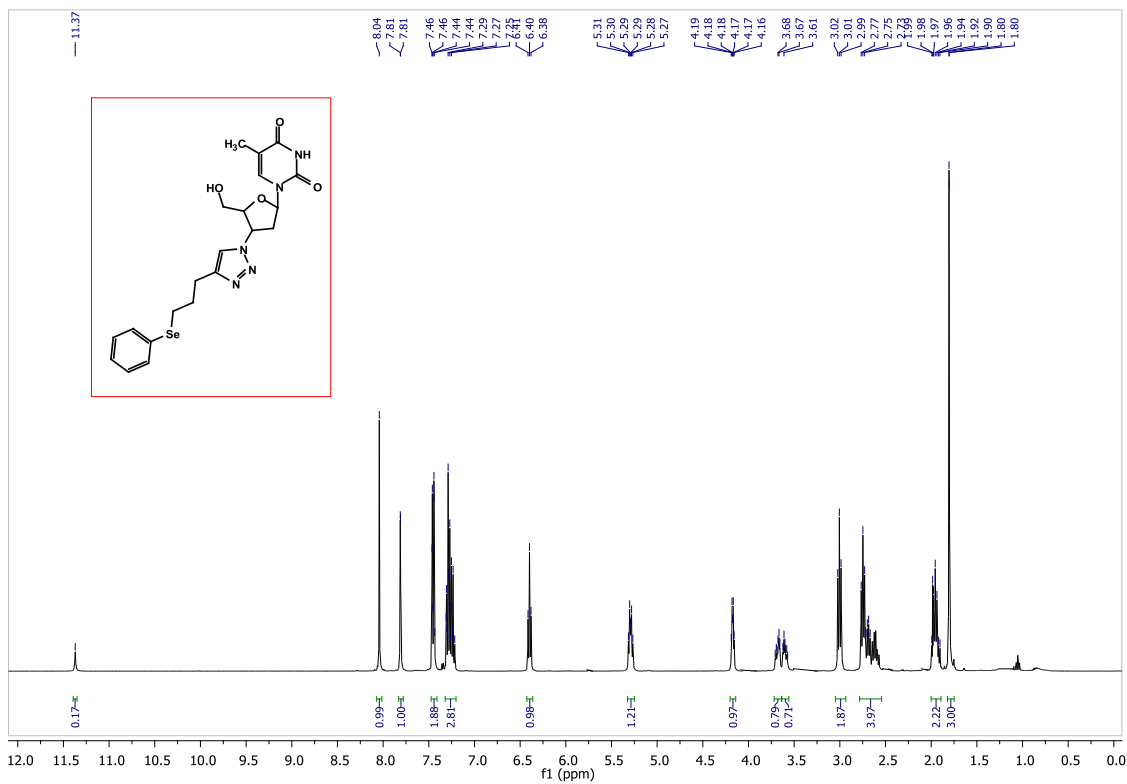


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7g** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

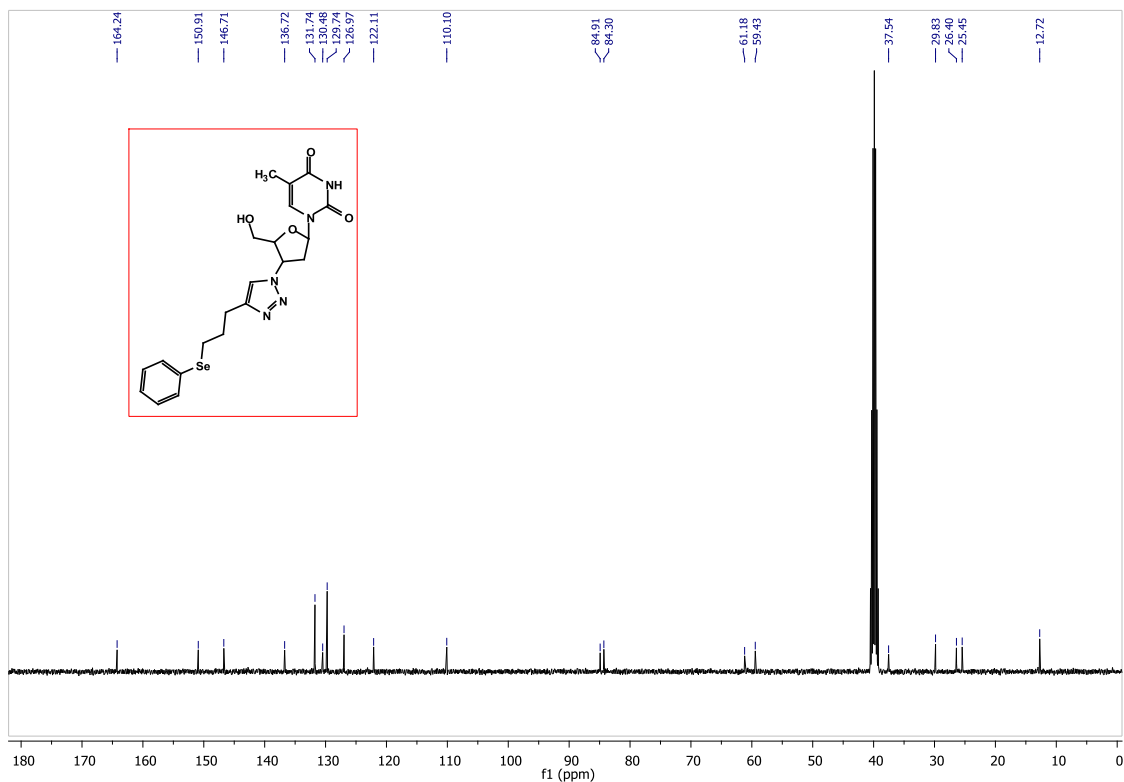


Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto **7h** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

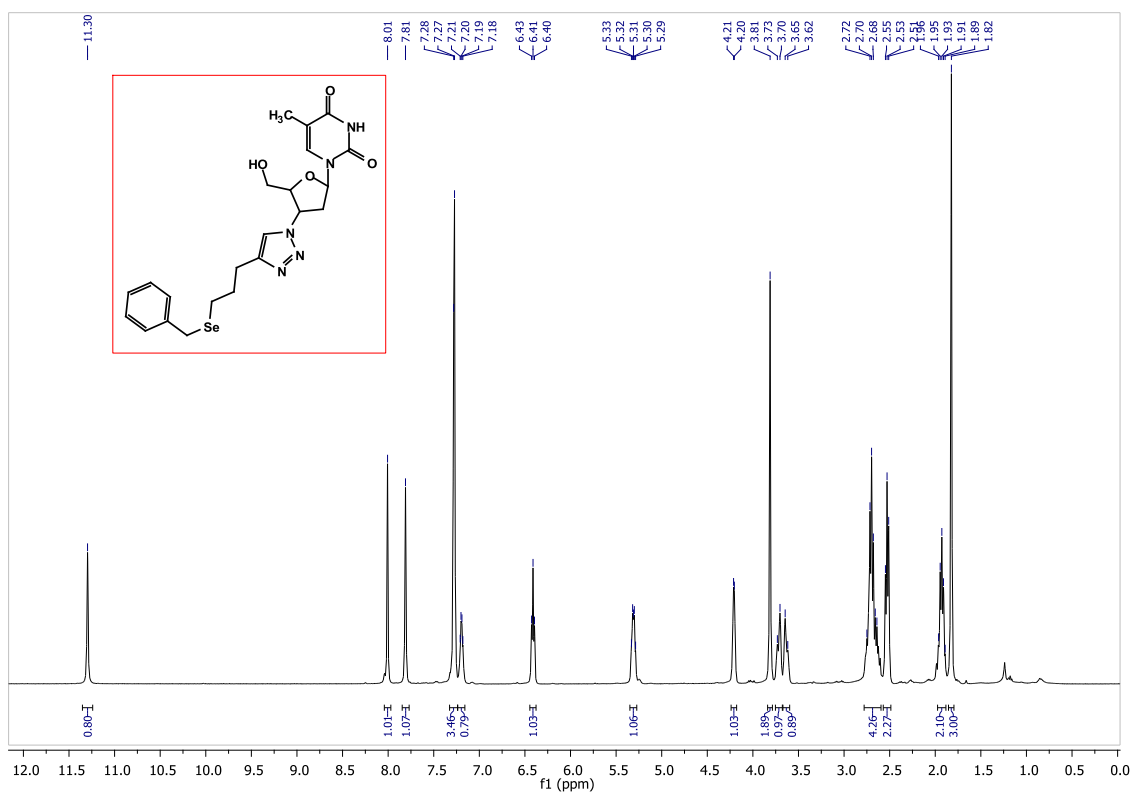


Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7h** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

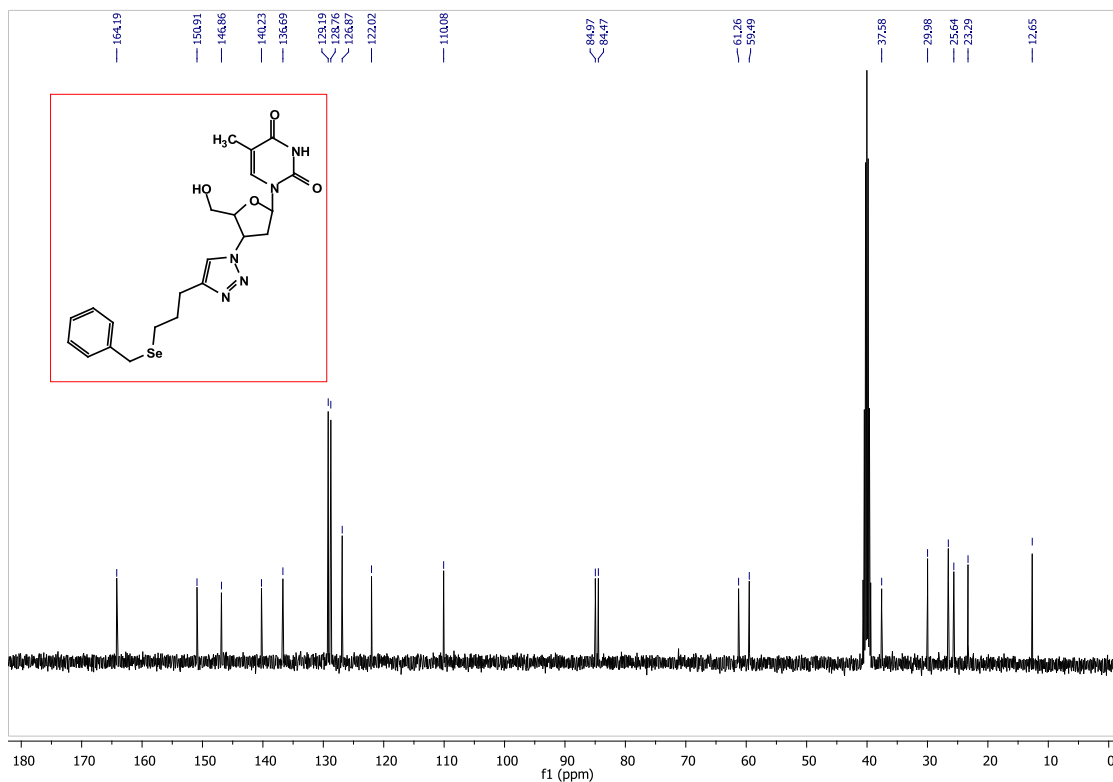


Figura 78. Espectro de RMN ^1H do composto **7i** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

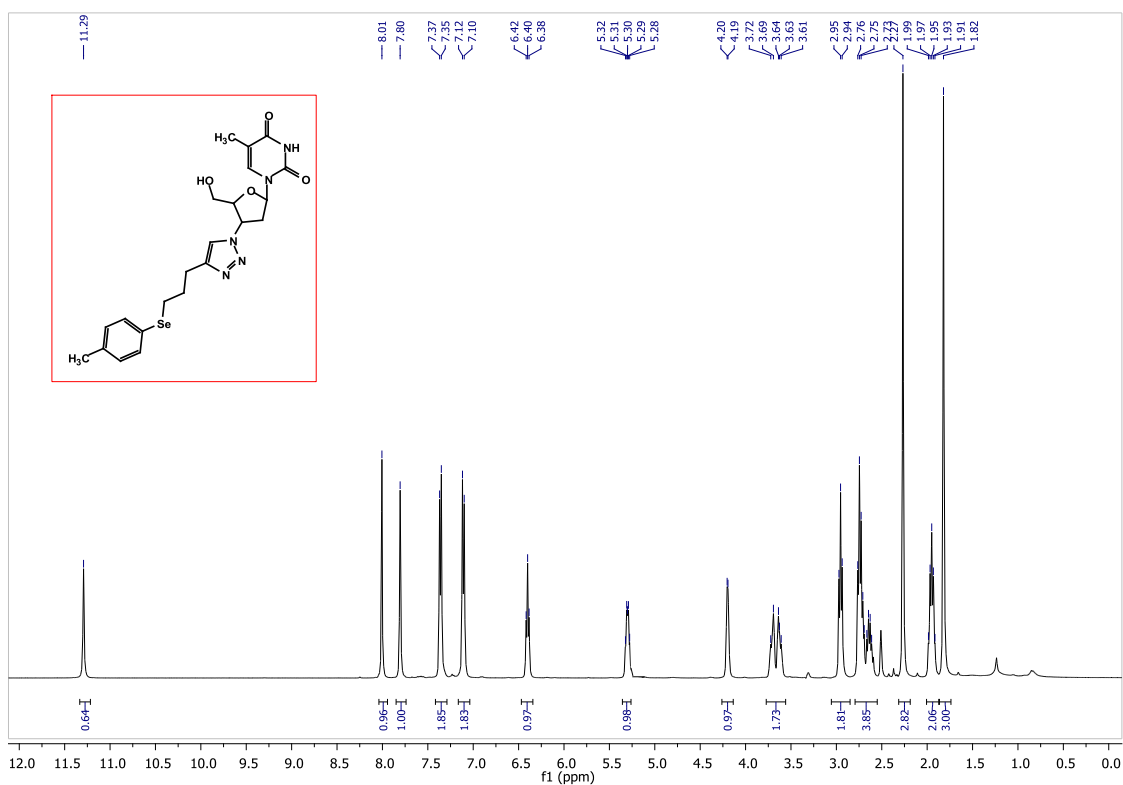


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7i** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

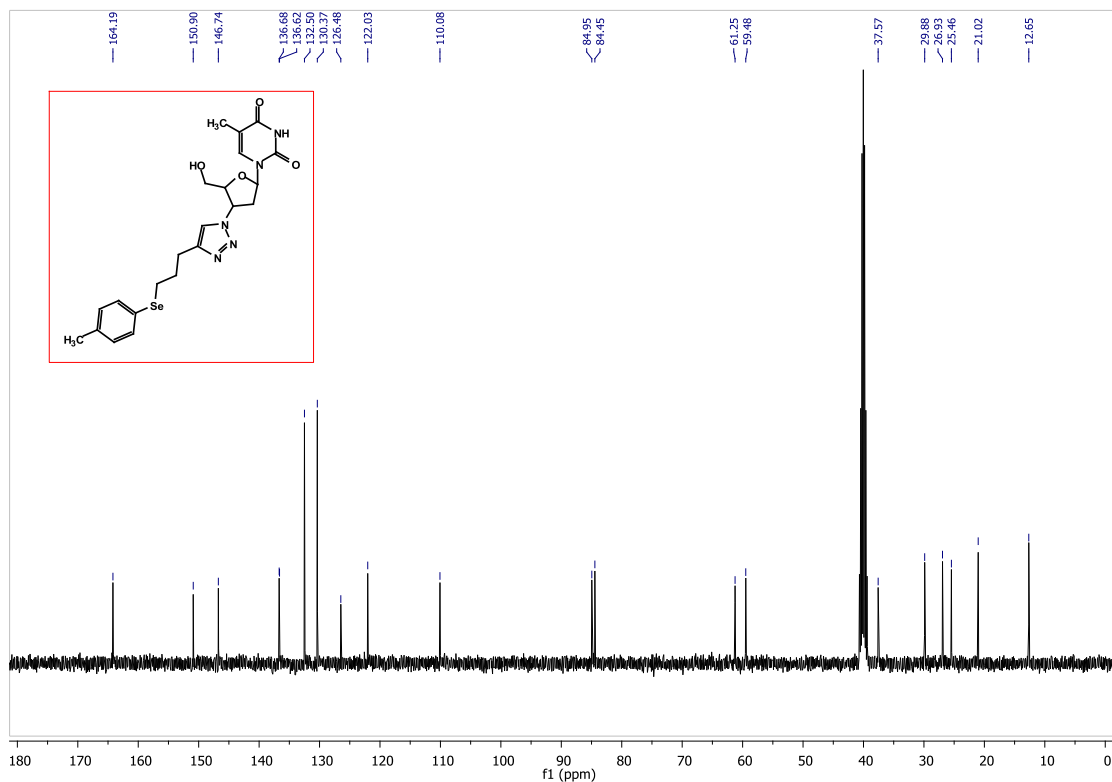


Figura 80. Espectro de RMN ^1H do composto **7j** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

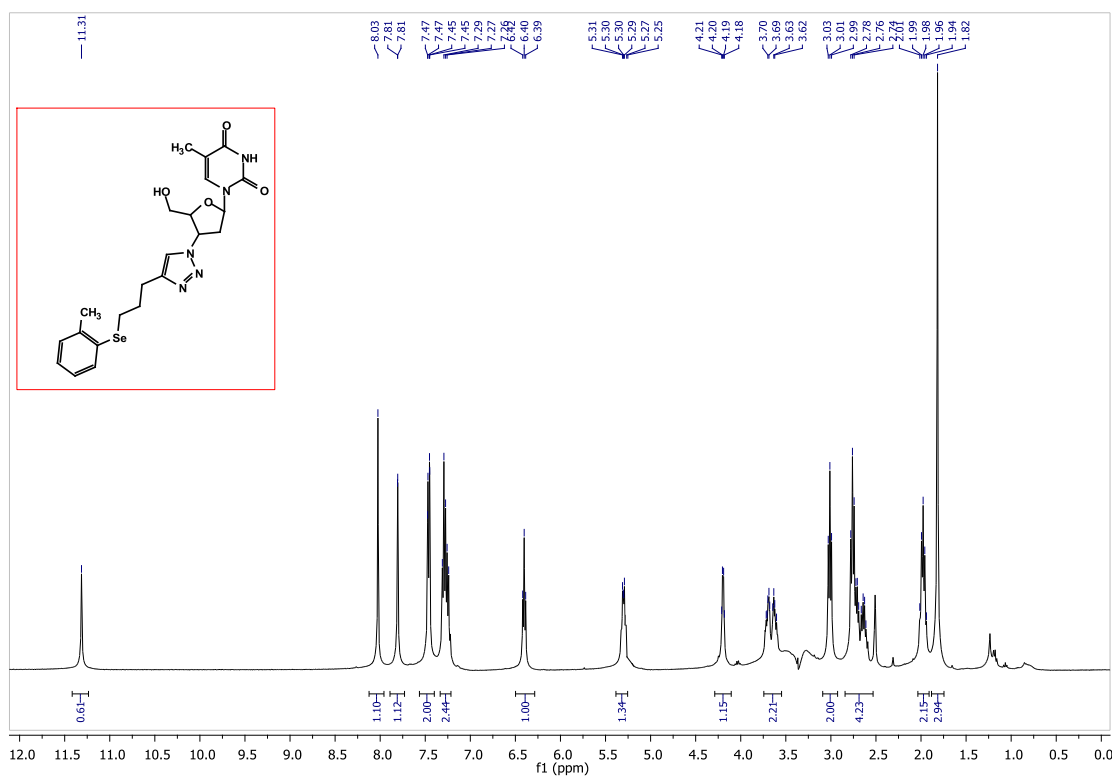


Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7j** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

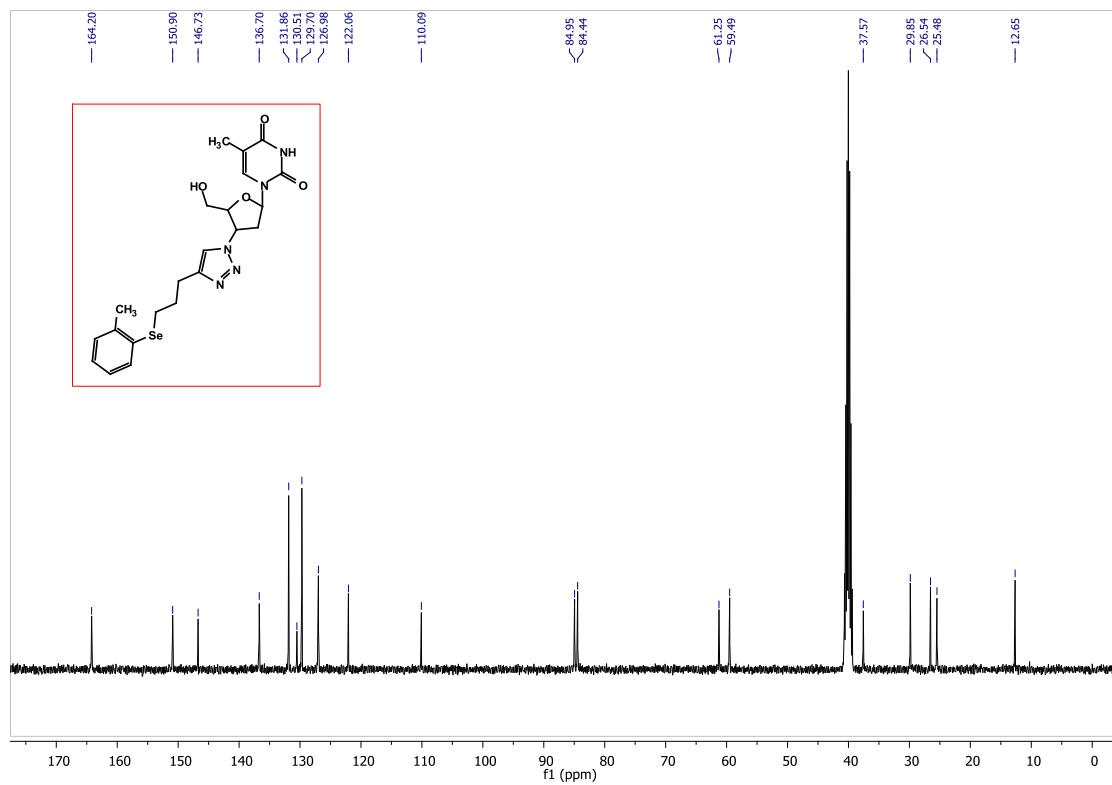


Figura 82. Espectro de RMN ^1H do composto **7k** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

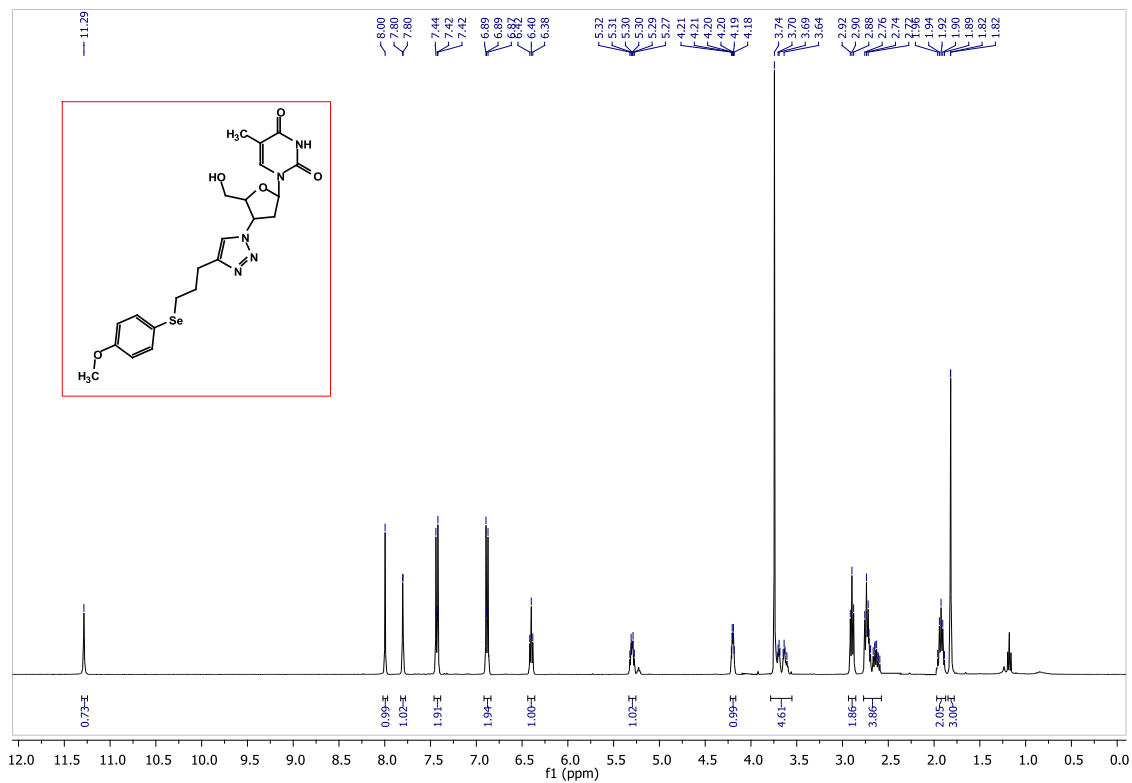


Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7k em DMSO- d_6 a 100 MHz.

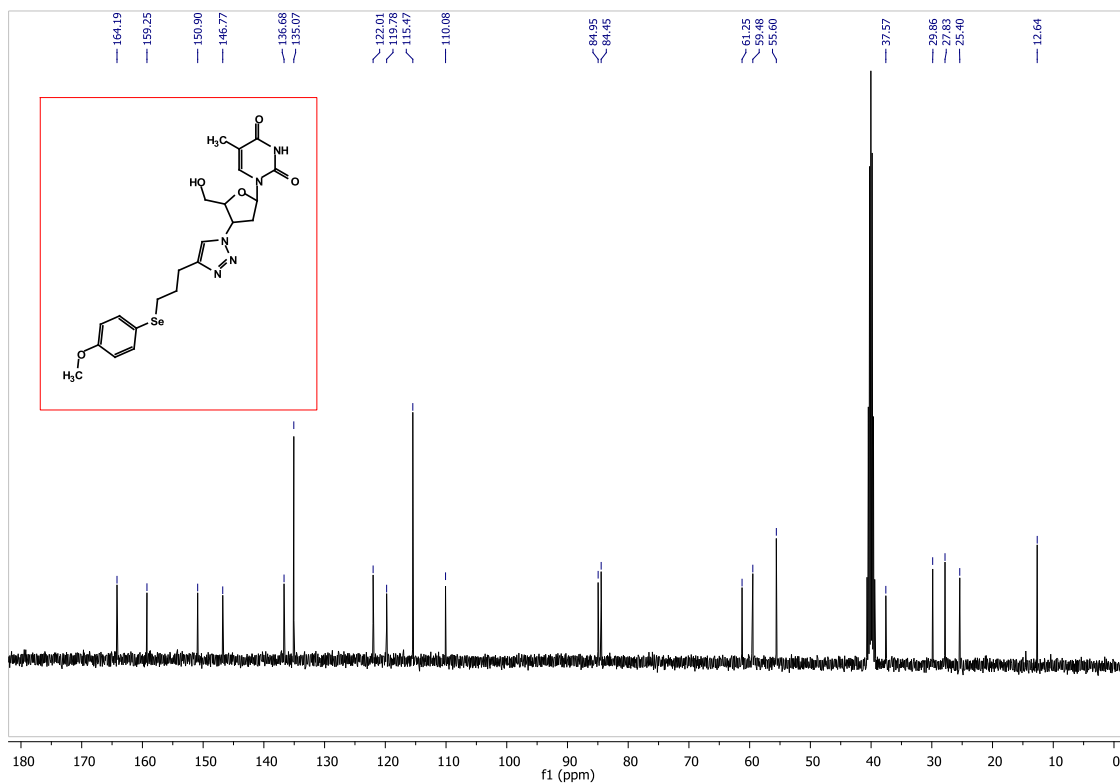


Figura 84. Espectro de RMN ^1H do composto 7l em DMSO- d_6 a 400 MHz.

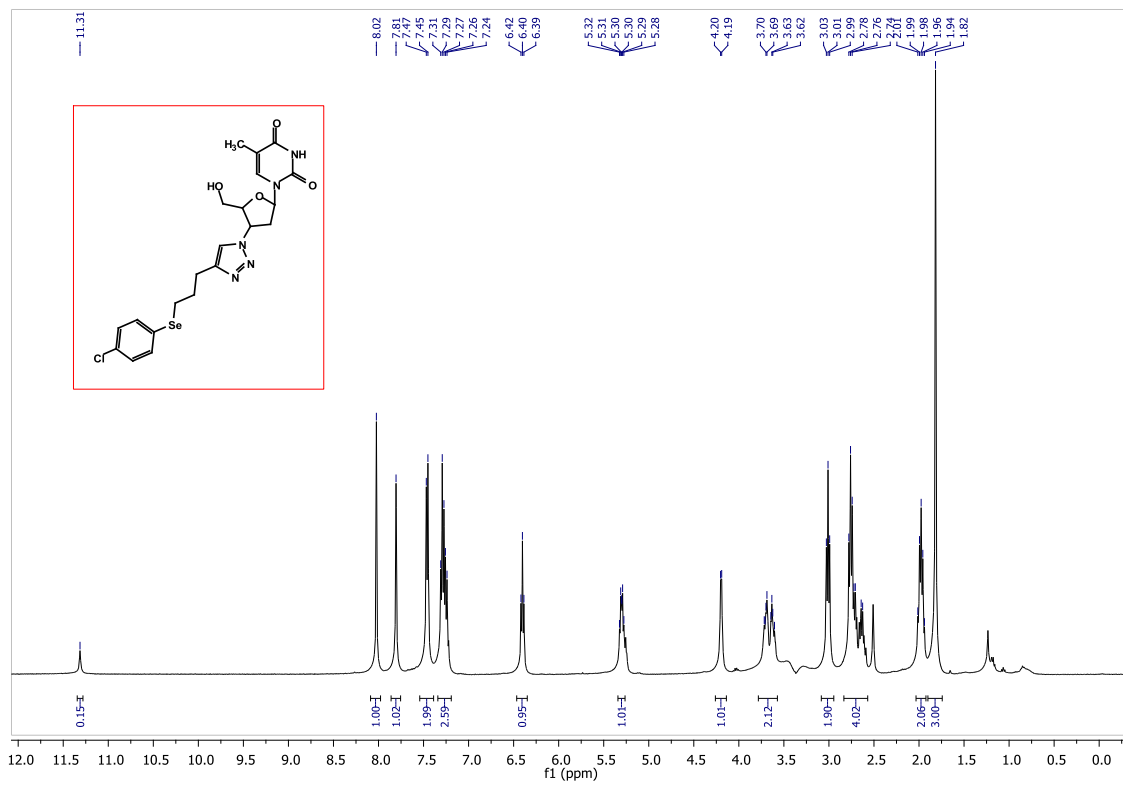


Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7l** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

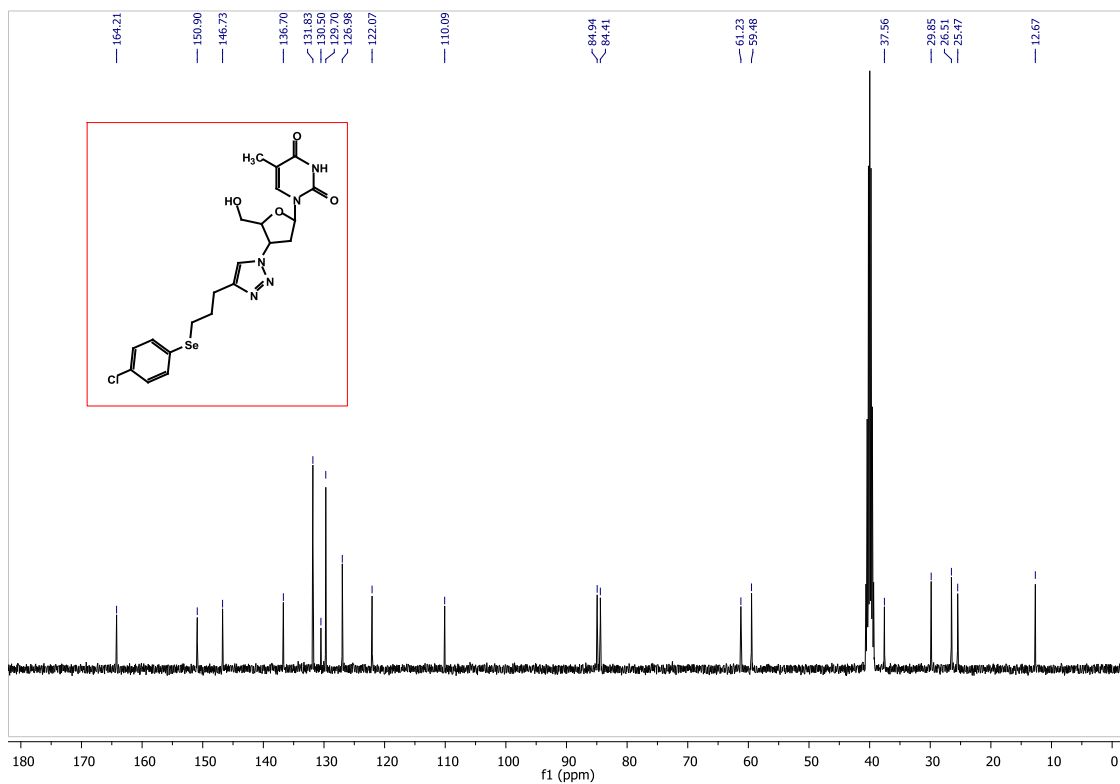


Figura 86. Espectro de RMN ^1H do composto **7m** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

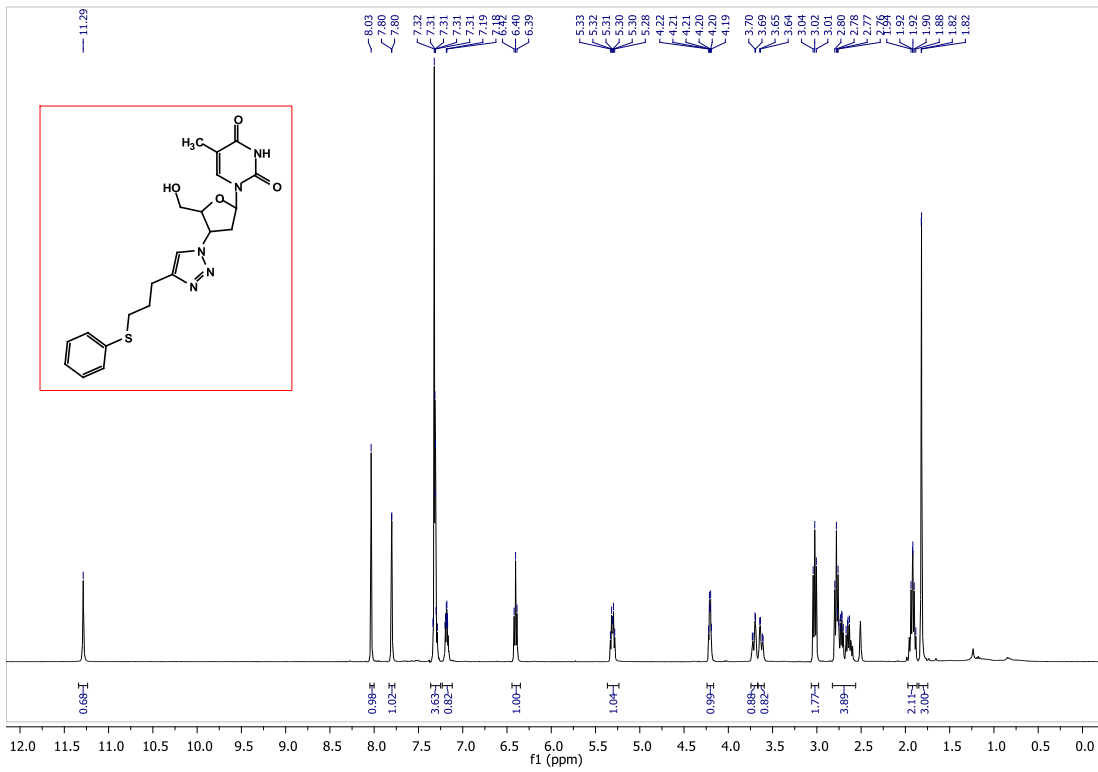


Figura 87. Espectro de RMN ¹³C do composto **7m** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

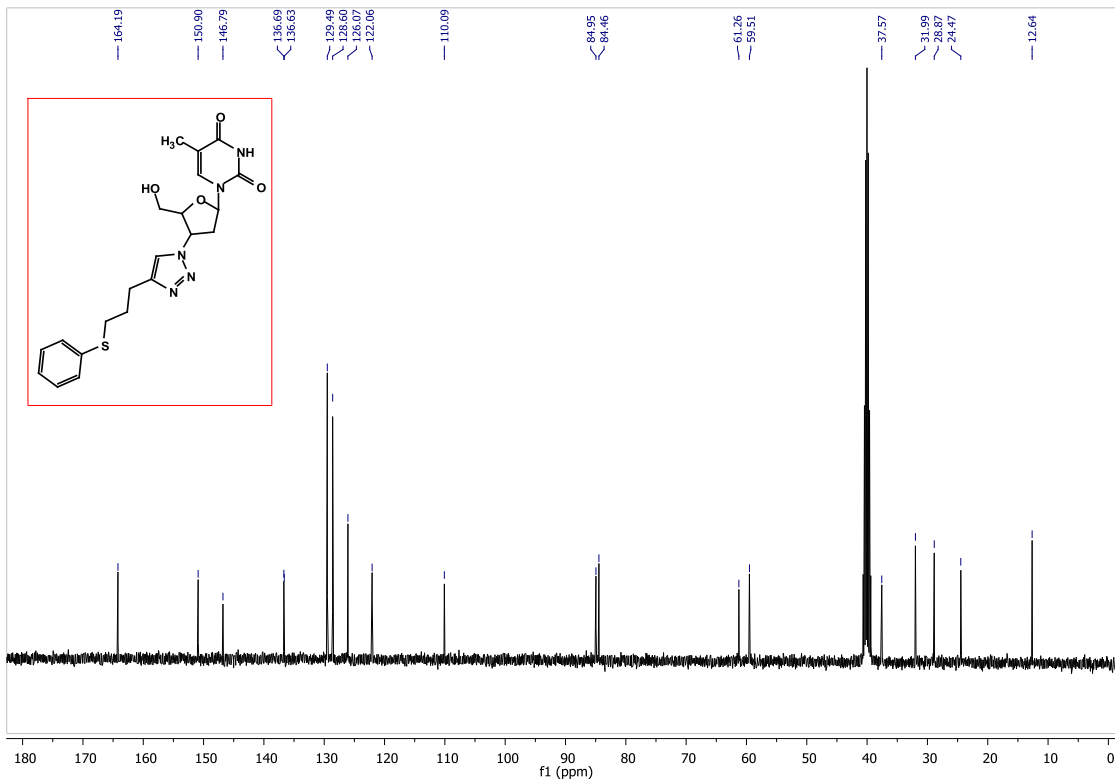


Figura 88. Espectro de RMN ^1H do composto **7n** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

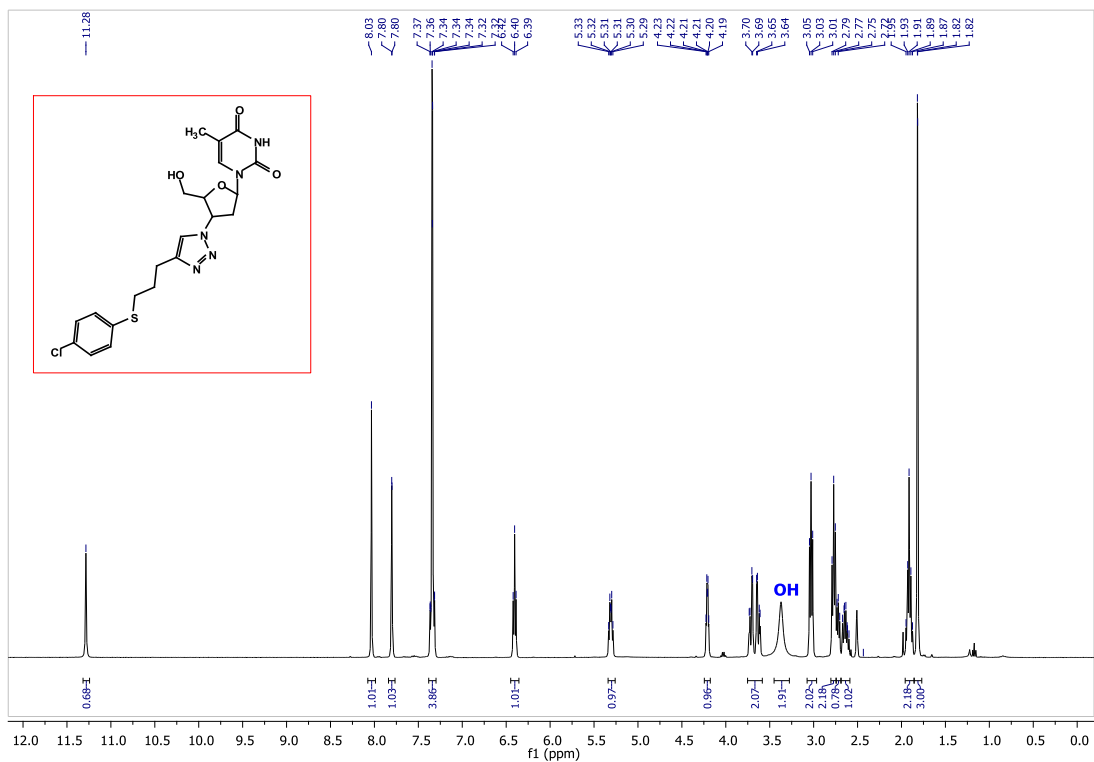


Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7n** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

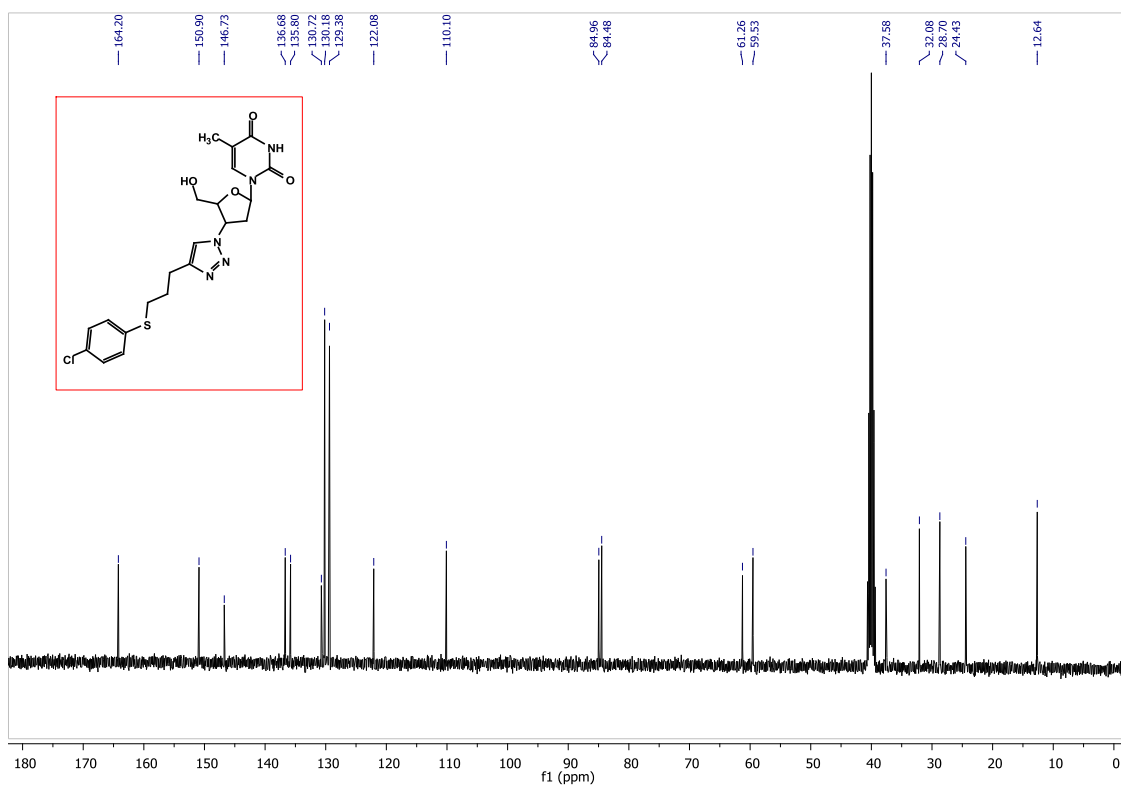


Figura 90. Espectro de RMN ^1H do composto **7o** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

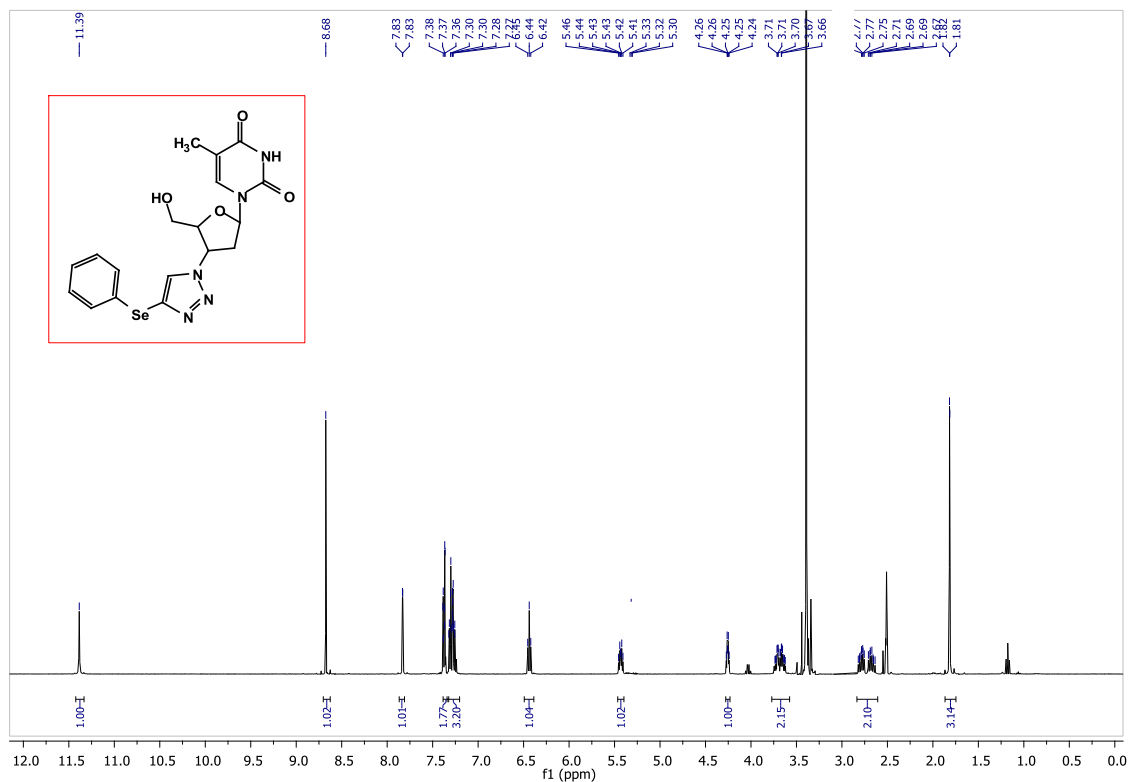


Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7o** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

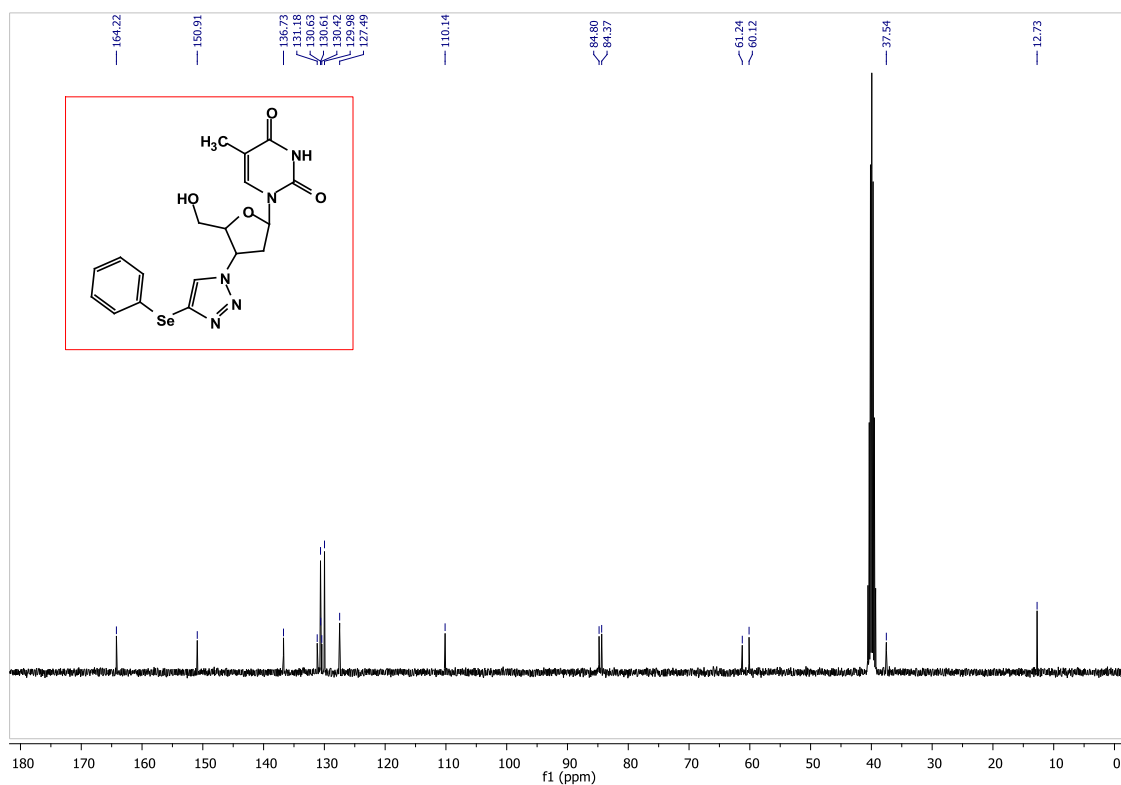


Figura 92. Espectro de RMN ^1H do composto **7p*** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

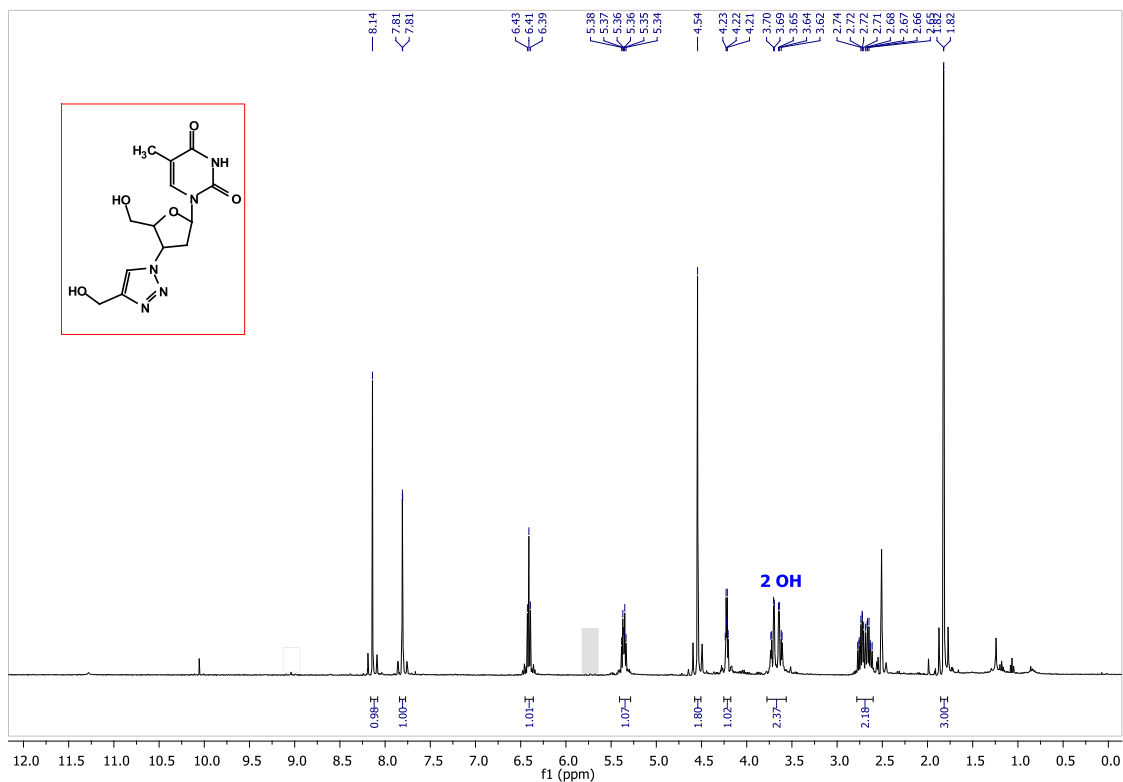
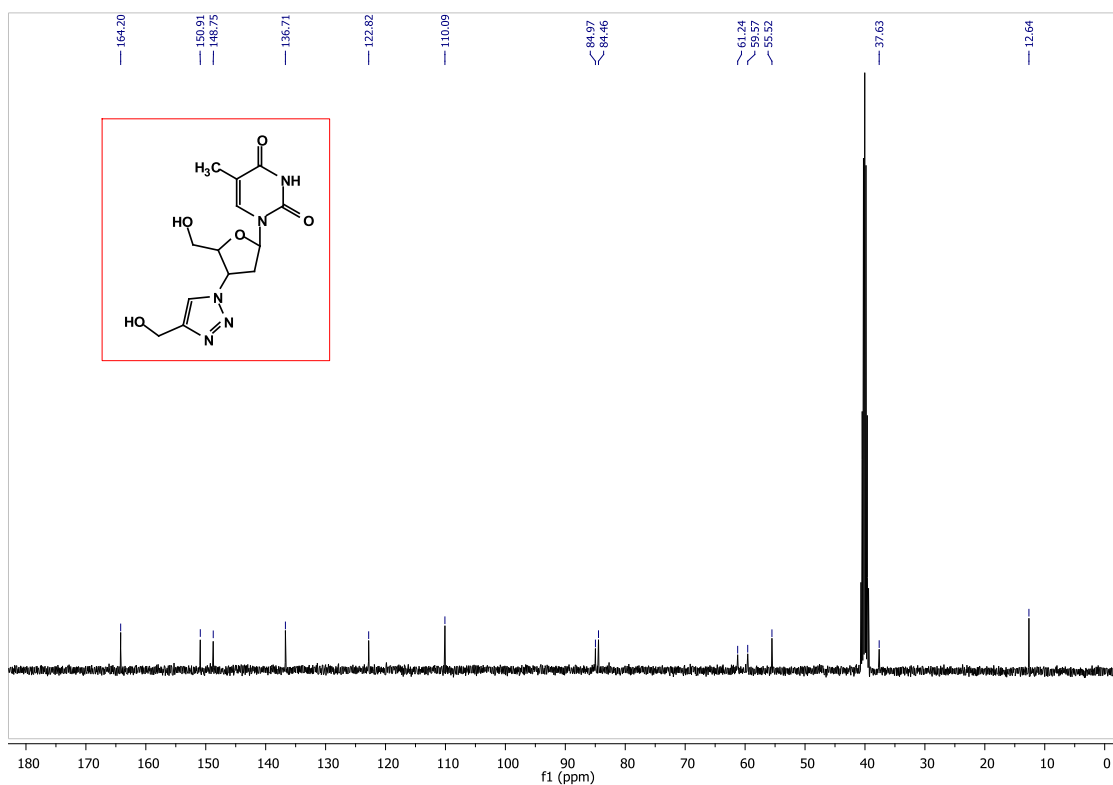


Figura 93. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7p*** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



—

ESPECTROS DE EMAR SELECCIONADOS

8. ESPECTROS DE EMAR SELECIONADOS

Figura 94. Espectro de EMAR do composto **7a** C₁₉H₂₁N₅O₄Se (Massa calculada ⁺H: 464,0832).

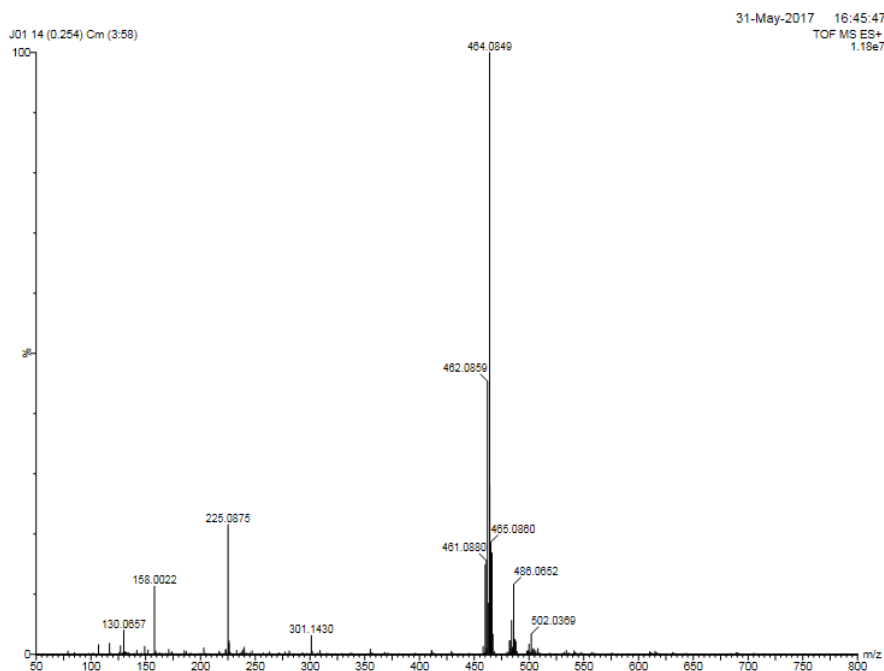


Figura 95. Espectro de EMAR do composto **7b** C₂₀H₂₃N₅O₄Se (Massa calculada ⁺H: 478,0988).

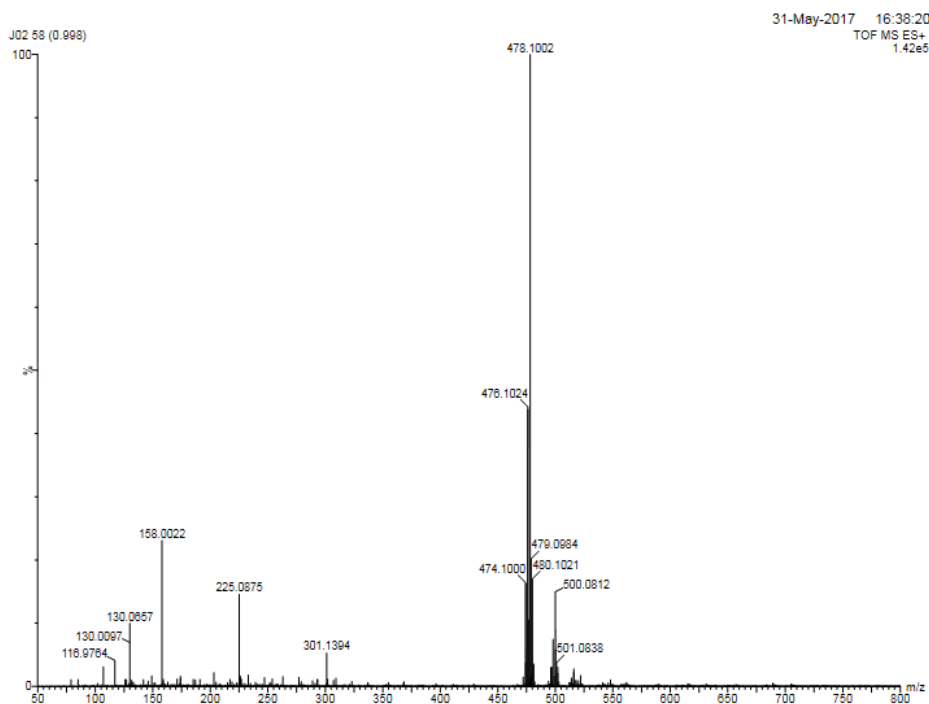


Figura 96. Espectro de EMAR do composto **7c** C₂₀H₂₃N₅O₅Se (Massa calculada ⁺H: 494,0937).

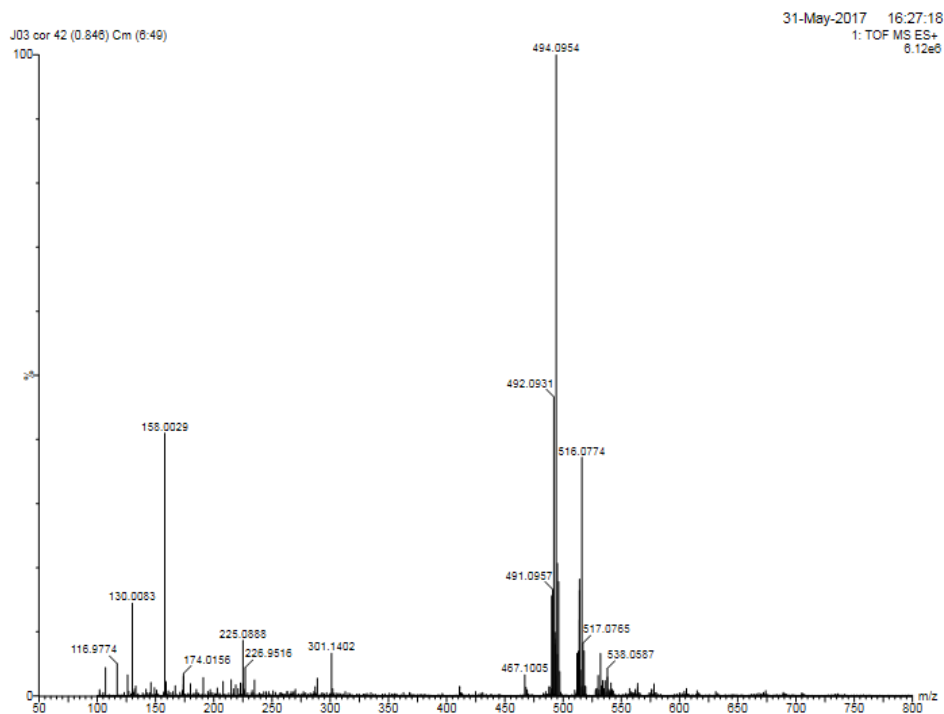


Figura 97. Espectro de EMAR do composto **7d** C₁₉H₂₁N₅O₄S (Massa calculada ⁺H: 450,0675).

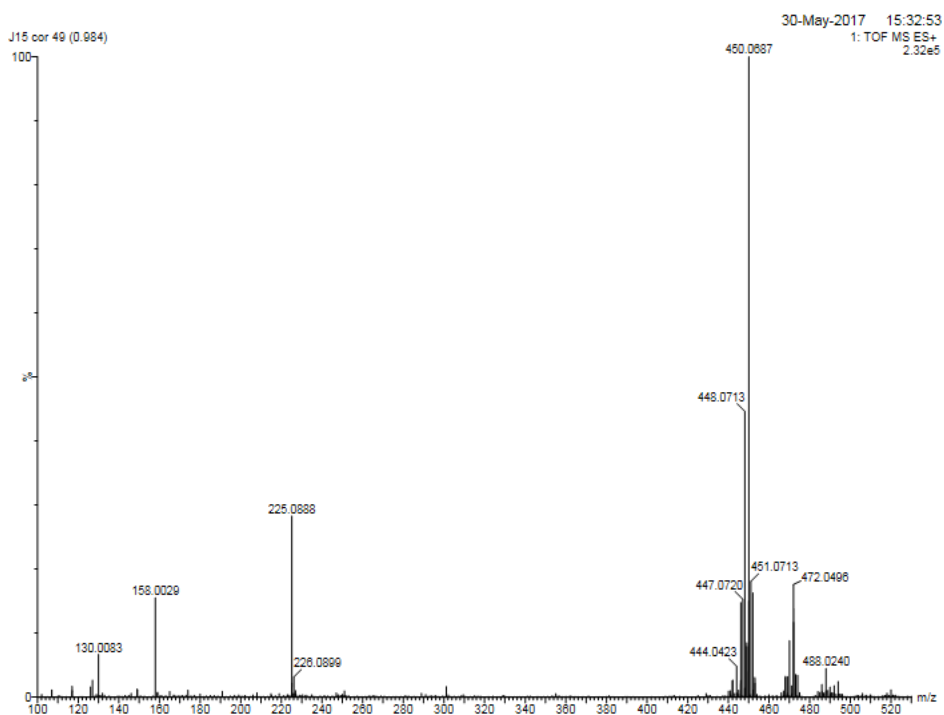


Figura 98. Espectro de EMAR do composto **7e** C₁₉H₂₀ClN₅O₄S (Massa calculada ⁺H: 416,1387).

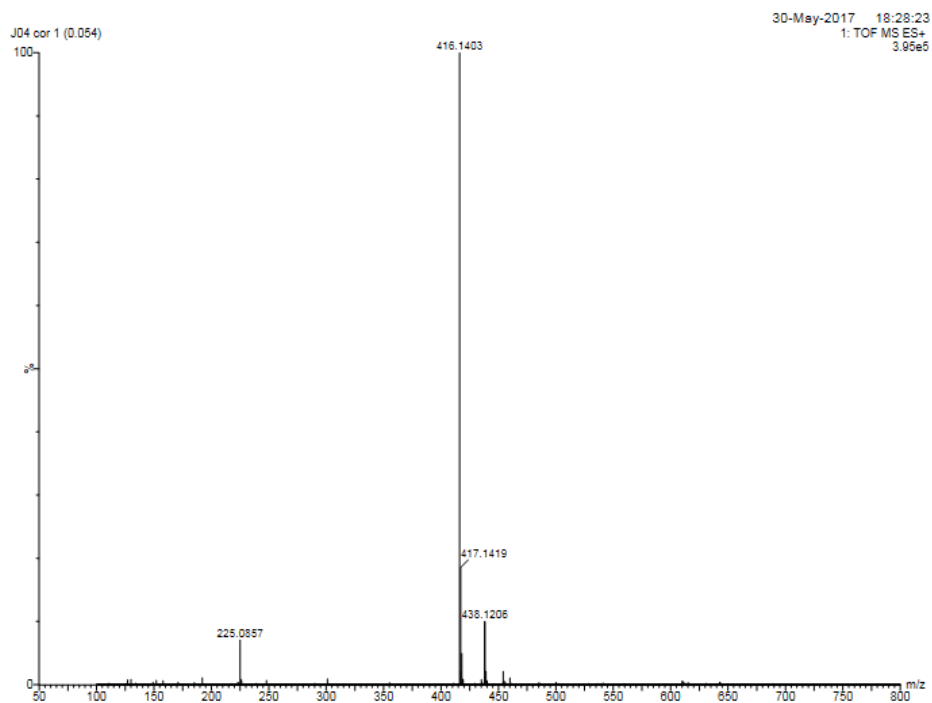


Figura 99. Espectro de EMAR do composto **7f** C₂₀H₂₃N₅O₅S (Massa calculada ⁺H: 450,0997).

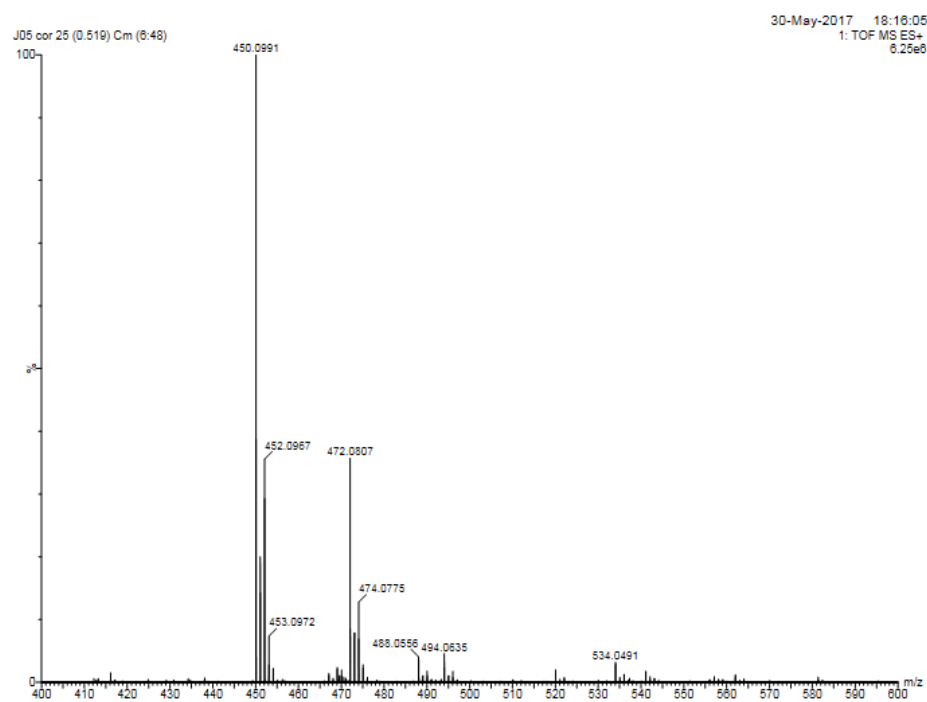


Figura 100. Espectro de EMAR do composto **7g** C₂₁H₂₅N₅O₄Se (Massa calculada ⁺H: 446,1493).

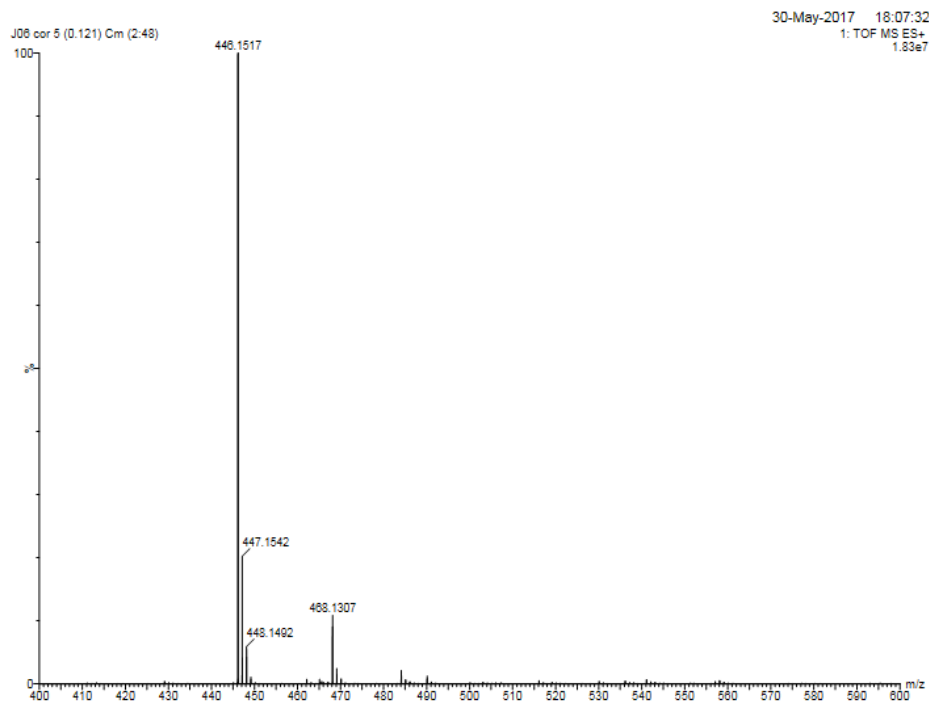


Figura 101. Espectro de EMAR do composto **7h** C₂₂H₂₇N₅O₄Se (Massa calculada ⁺H: 492,1145).

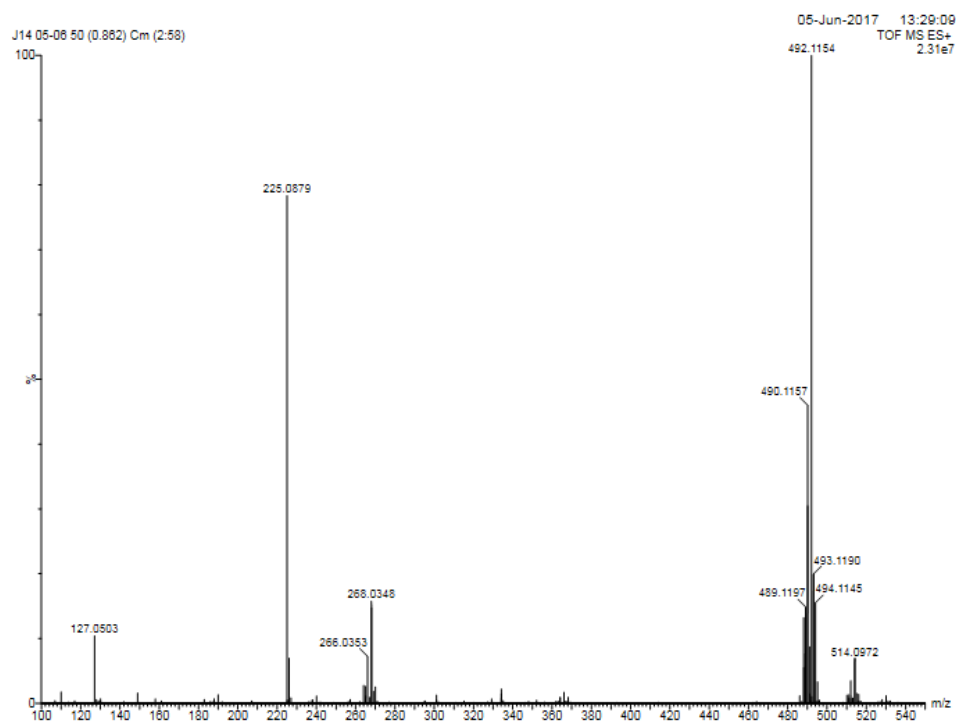


Figura 102. Espectro de EMAR do composto **7i** C₂₂H₂₇N₅O₄Se (Massa calculada +H: 506,1301).

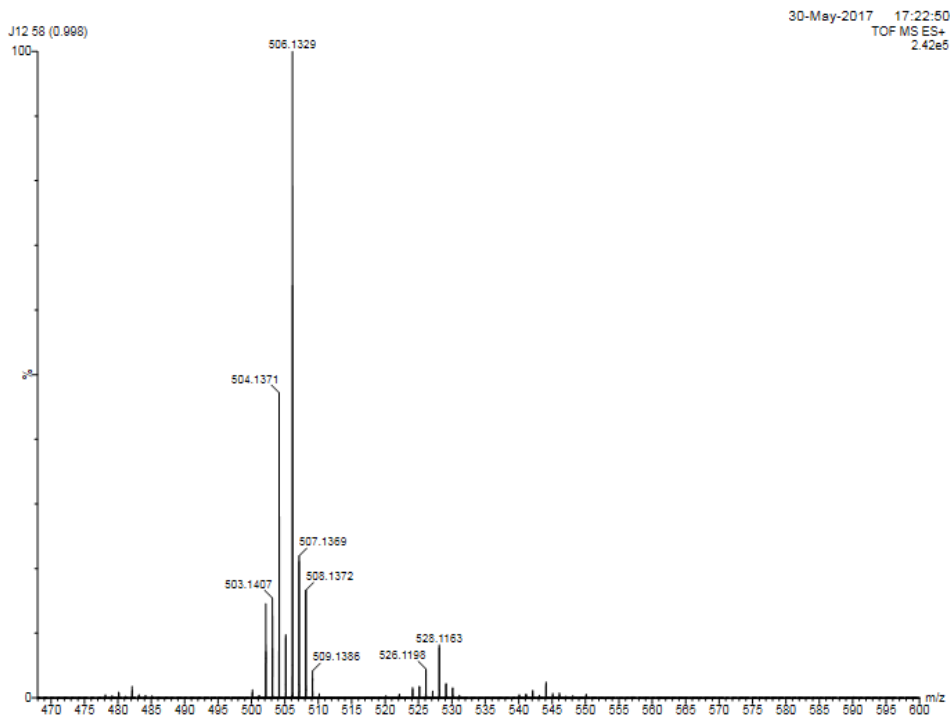


Figura 103. Espectro de EMAR do composto **7j** C₂₂H₂₇N₅O₄Se (Massa calculada +H: 506,1301).

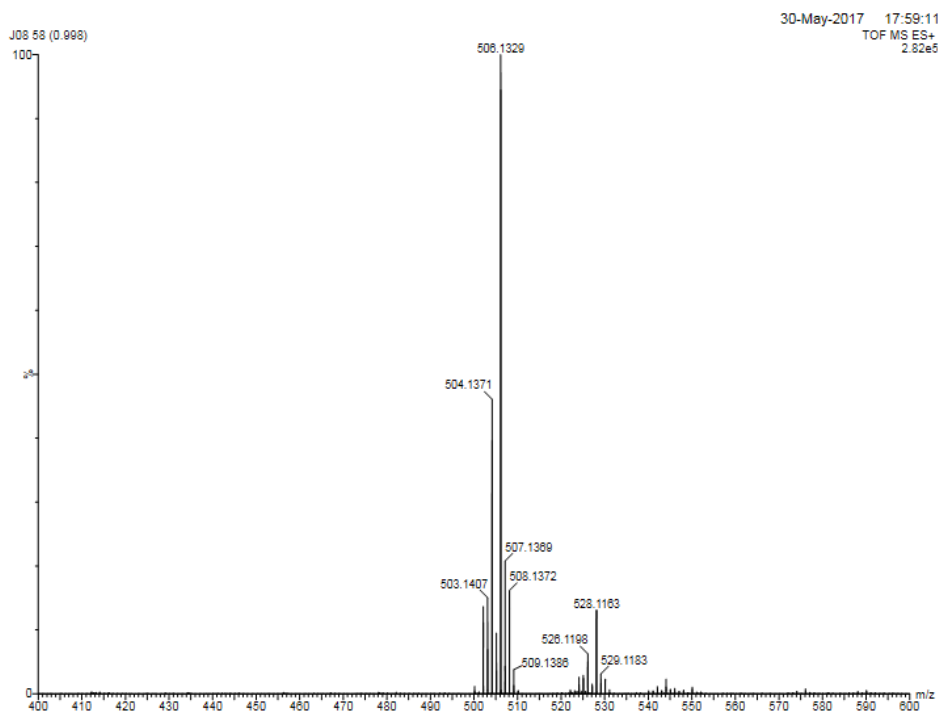


Figura 104. Espectro de EMAR do composto **7k** C₂₂H₂₇N₅O₅Se (Massa calculada ⁺H: 506,1301).

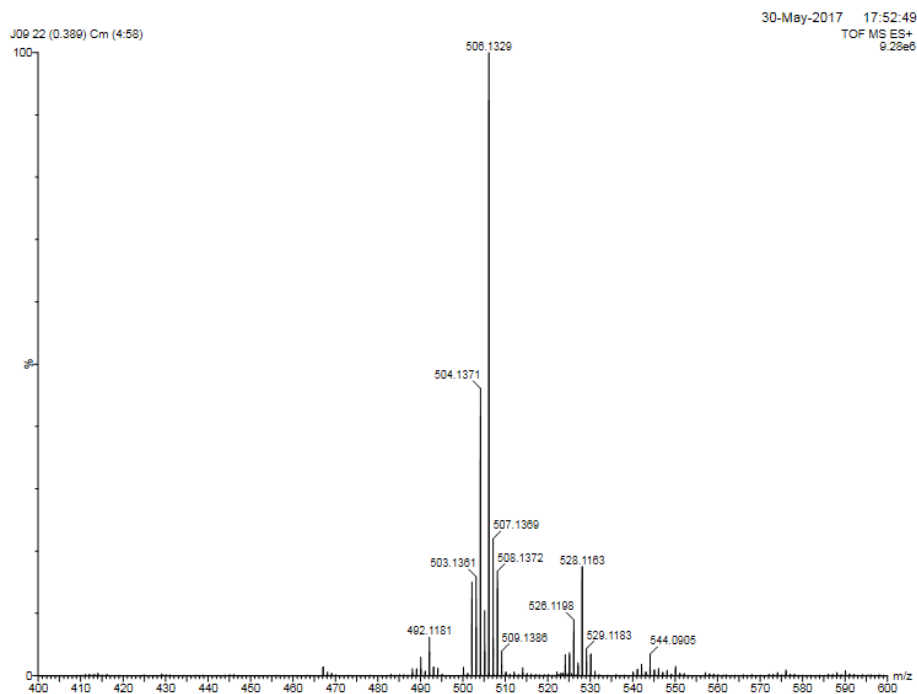


Figura 105. Espectro de EMAR do composto **7l** C₂₁H₂₄ClN₅O₄Se (Massa calculada ⁺H: 522,1250).

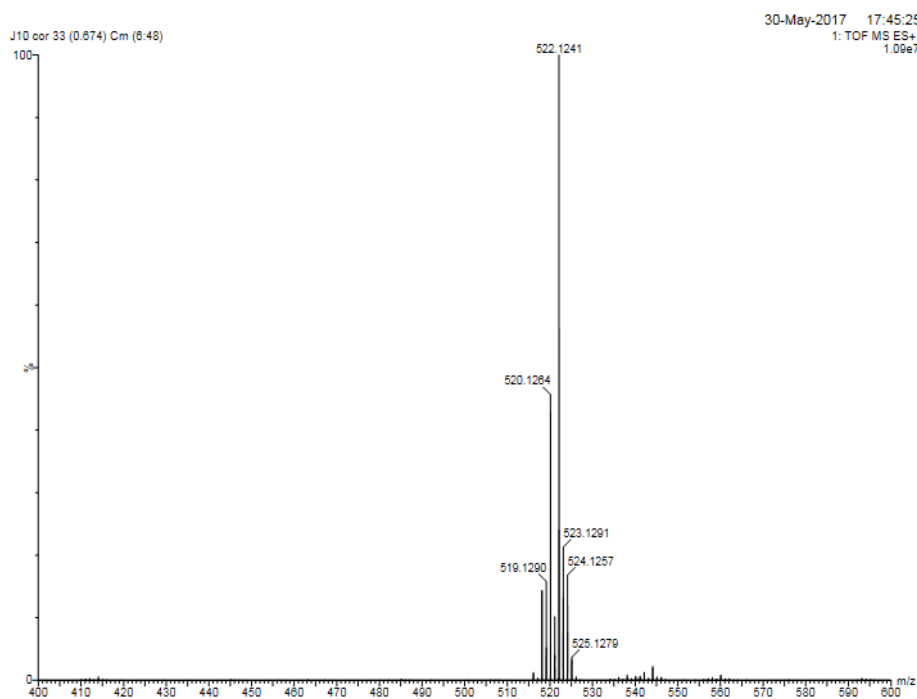


Figura 106. Espectro de EMAR do composto **7m** C₂₁H₂₅N₅O₄S (Massa calculada +H: 526,0755).

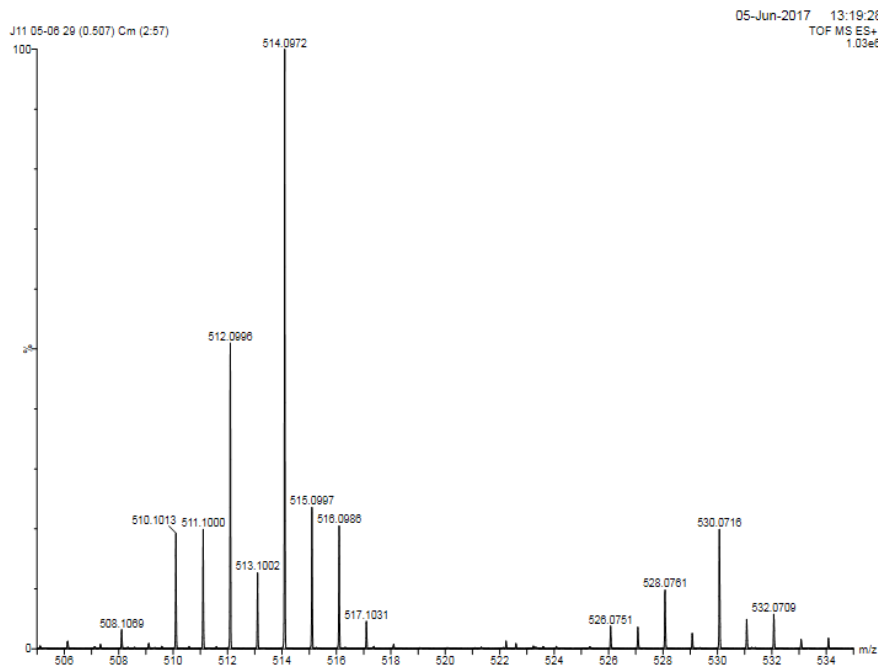


Figura 107. Espectro de EMAR do composto **7n** C₂₁H₂₄ClN₅O₄S (Massa calculada +H: 444,1700).

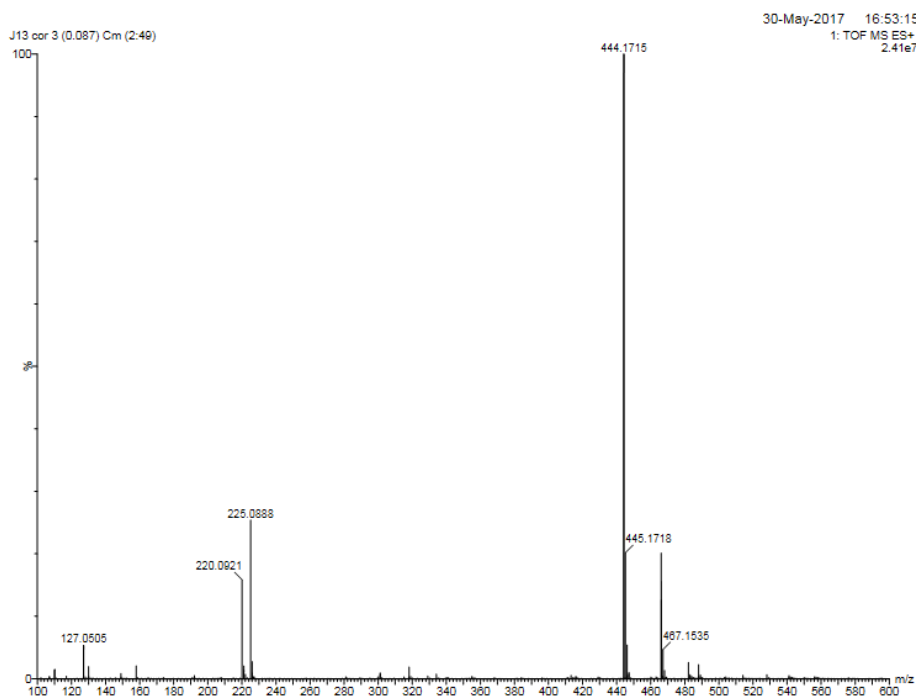


Figura 108. Espectro de EMAR do composto **7o** C₁₈H₁₉N₅O₄Se (Massa calculada +H: 478,1310).

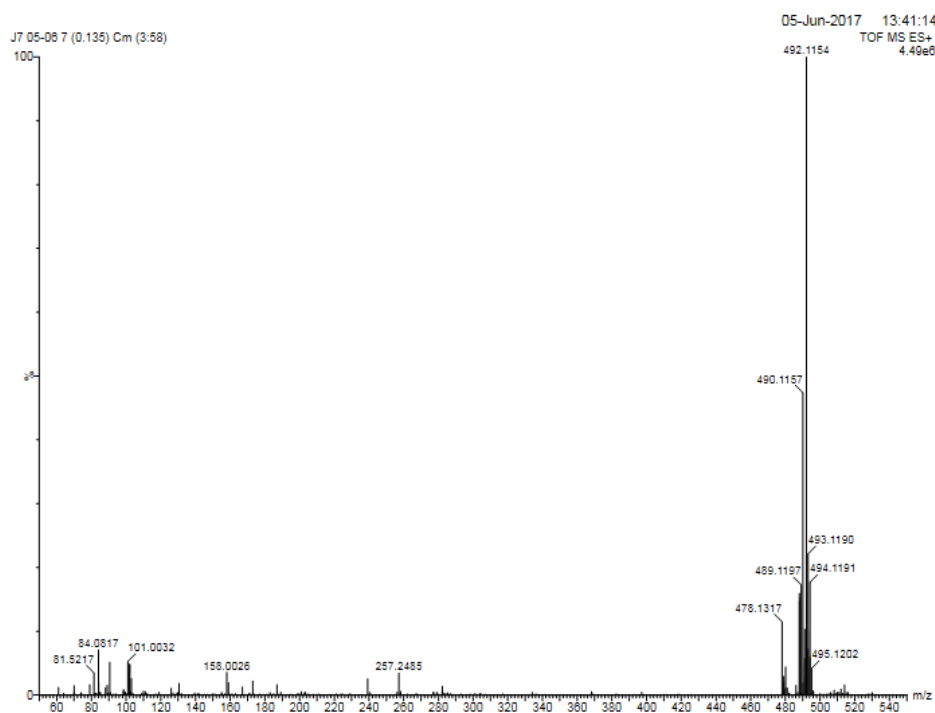


Figura 109. Espectro de EMAR do composto **7p*** C₁₃H₁₇N₅O₅ (Massa calculada +H: 324,1302).

