

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

Julliano Guerin Leal

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DERIVADOS  
DA 5'-ARILCALCOGENIL-3'-AMINO-TIMIDINA**

Santa Maria, RS  
2020



**Julliano Guerin Leal**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DERIVADOS DA 5'-  
ARILCALCOGENIL-3'-AMINO-TIMIDINA**

Tese 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 **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Santa Maria, RS  
2020

Leal, Julliano  
SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DERIVADOS  
DA 5'-ARILCALCOGENIL-3'-AMINO-TIMIDINA / Julliano Leal.-  
2020.  
239 p.; 30 cm

Orientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues  
Coorientador: Luciano Dornelles  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2020

1. Organocalcogênio 2. Ácido férúlico 3. Antioxidante  
4. Nucleosídeos 5. Rodamina B I. Endrigo Dorneles  
Rodrigues, Oscar II. Dornelles, Luciano III. Título.

sistema de geração automática de ficha catalográfica da unsm. dados fornecidos pelo autor(a). sob supervisão da direção da divisão de processos técnicos da biblioteca central. bibliotecária responsável paula schoenfeldt vatta cmn 10/1720.

Declaro, JULLIANO LEAL, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Julliano Guerin Leal

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DERIVADOS DA 5'-  
ARILCALCOGENIL-3'-AMINO-TIMIDINA**

Tese 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 **Doutor em Química**.

Aprovado em 06 de novembro de 2020:

  
\_\_\_\_\_  
**Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Prof. Dr. (UFSM)**  
(Presidente / Orientador)

  
\_\_\_\_\_  
**Luciano Dornelles, Prof. Dr. (UFSM)**  
(Co-orientador)

  
\_\_\_\_\_  
**Bernado Iglesias, Prof. Dr. (UFSM)**

  
\_\_\_\_\_  
**Ricardo Schumacher, Prof. Dr. (UFSM)**

  
\_\_\_\_\_  
**Leonardo Fantinel, Prof. Dr. (UFN)**

  
\_\_\_\_\_  
**Marcelo Godoi, Prof. Dr. (FURG)**

Santa Maria, RS  
2020



## DEDICATÓRIA

À Aline B. Suertegaray, minha esposa, minha companheira, minha amiga, a pessoa mais incrível deste mundo, sem ela nada disso seria possível. Também meus pais, Vitória e Sérgio, que me auxiliaram de todas as formas possíveis sempre com muito amor e carinho sem me deixar faltar nada nunca. Assim como à meus irmãos, Nicollas e Fellipe, grandessíssimos amigos, companheiros e parceiros para todos momentos. Amo-os intensamente.





## AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho ocorreu, principalmente, pelo auxílio, compreensão e dedicação de várias pessoas. Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão deste estudo e, de uma maneira especial, agradeço:

- Aos meus colegas de laboratório, pelo convívio e trabalho no dia a dia, além de, é claro, da parceria, festas, amizades. Este tempo com todos foi de muito aprendizado. Obrigado Patrícia B., Silvia, Gean, Taiana, Mariana, João, Mariele, Paola, Nathália, Elisiane, Adriele, Thaynoara, Cristiane, João Vitor, Marcelo, Rafael, Andrielle, Letícia, Natiele, Josimar, Patrícia, Renata, Joelma, Fabiula, Raquel, Greice, Vanessa, Marina, Fábio, Lucas, Bruno, Diego, Camila, Letiére e Carol.

- Aos que se tornaram mais que colega, aos amigos, Rafael, Silvia, Joelma, Letícia e Mariele, muito obrigado.

- Aos que se tornaram parentes, o Cumpadre Dr. Diego e a Cumadre Dra. Margiani e obviamente a filha deles, Cecilia minha afiliada, obrigado pelas descontrações, conversas e brincadeiras.

- Ao Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, meu orientador e amigo, neste período que me auxiliou de diversas formas e acreditou em mim. Muito obrigado por tudo!

- Aos amigos dos Laboratórios do Professor Dr. Gilson Zeni e do Laboratório 2228 pelas ajudas e momentos de descontração.

- Aos Professores Dr. Bernado Iglesias, Dr. Leonardo Fantinel, Dr. Marcelo Godoi e Dr. Ricardo Schumacher, pelo aceite em participar neste trabalho como comissão examinadora e por todas as colaborações por eles feitas.

- Aos meus amigos que não participaram diretamente deste trabalho, mas sempre estiveram ao meu lado, Arthur, Márcio, Fernando, Neto, Joaquim, Tarta e Germano.

- Aos funcionários pelas ajudas e o competente trabalho frente à Coordenação do PPGQ, em especial ao Ademir Sarzi Sartori o tirador de duvidas e companheiro de diversas conversas, principalmente sobre o nosso tricolor.

- À agência financiadora CNPq pela bolsa concedida.

*“Os covardes morrem muitas vezes antes de sua morte,  
os valentes morrem uma única vez.”*

*Júlio César*



## RESUMO

Tese de Doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade federal de Santa Maria

### SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS DERIVADOS DA 5'-ARILCALCOGENIL-3'-AMINO-TIMIDINA

Autor: Julliano Guerin Leal  
Orientador: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues  
Data e local: Santa Maria, 06 de novembro de 2020

Compostos organocalcogênicos vem sendo objeto de vários estudos quanto ao seu potencial biológico em várias aplicações, como antitumoral, antiviral, antiinflamatório e antioxidante. Com relação a esta ultima, podemos destacar seu emprego no combate ao estresse oxidativo e suas consequências. Neste contexto, o ácido ferúlico é uma molécula natural que apresenta uma grande variedade de aplicações biológicas, onde podemos destacar a sua capacidade de atuar como agente antioxidante. Da mesma maneira, os análogos de nucleosídeos apresentam um crescente interesse nos seus derivados para a síntese de novos fármacos. Ainda, o desenvolvimento de novos fotosensibilizadores para a aplicação em terapia fotodinâmica vem sendo um alvo de pesquisa bastante atual. Entre os fotosensibilizadores existentes, podemos apresentar as Rodaminas. Assim, este trabalho teve como um dos seus objetivos a preparação de uma nova classe de calcogeno-nucleosídeos conjugados com ácido ferúlico. Assim, quinze análogos de calcogeno-nucleosídeos derivados do ácido ferúlico foram sintetizados. Para tal foi elaborado um protocolo utilizando condições brandas, onde os referidos compostos foram preparados em bons rendimentos (34%-96%). Verificou-se que os compostos estudados exibiam atividade anticâncer *in vitro* contra a linha celular de câncer de bexiga, sem a demonstração de efeitos tóxicos nos ensaios *in vivo* realizados em camundongos. Também foram testados quanto à sua capacidade antioxidante *in vitro*. Observou-se dessa forma que os compostos possuem atividade superior em comparação com o ácido ferúlico e todos os outros padrões utilizados. Ainda, um segundo objetivo deste trabalho envolveu a preparação de fotossensibilizadores aplicáveis a terapia fotodinâmica derivados da rodamina. Neste contexto um total de doze compostos foram sintetizados, a partir dos 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidina e rodamina B, obtendo-se assim produtos, em sua maioria, com bons rendimentos (14%-96%) e com ótimas perspectivas visando sua aplicação a TFD, através de uma metodologia simples.

**Palavras-chave:** Organocalcogênio, ácido ferúlico, antioxidante, nucleosídeo, rodamina B



## ABSTRACT

Doctoral thesis  
Postgraduate Program in Chemistry  
Federal University of Santa Maria

### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF COMPOUNDS DERIVED FROM 5'-ARYLCALCOGENYL-3'-AMINO-THYMIDINE

Author: Julliano Guerin Leal  
Advisor: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues  
Date and place: Santa Maria, 06 of november of 2020

Organochalcogen compounds have been the subject of several studies regarding their biological potential in various applications, such as antitumor, antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant. Regarding the last, we can highlight its use in combating oxidative stress and its consequences. In this context, ferulic acid is a natural molecule that has a wide variety of biological applications, where we can highlight its ability to act as an antioxidant agent. In the same way, nucleoside analogs have a growing interest in their derivatives for the synthesis of new drugs. On the other hand, the development of new photosensitizers for application in photodynamic therapy has been a very current research target. Among the existing photosensitizers, we can present Rofluminas. Thus, this work had as one of its objectives the preparation of a new class of chalcogen-nucleosides conjugated with ferulic acid. In this work, fifteen chalcogen-nucleoside analogs derived from ferulic acid were synthesized. For this purpose, a protocol was developed using mild conditions, where the said compounds were prepared in good yields (34%-96%). It was found that the studied compounds exhibited anti-cancer activity *in vitro* against the bladder cancer cell line, without demonstrating toxic effects in the *in vitro* assays. performed on mice. They were also tested for their antioxidant capacity *in vitro*. It was thus observed that the compounds have superior activity in comparison to ferulic acid and all the other standards used. Still, the second objective of this work involved the preparation of photosensitizers applicable to photodynamic therapy derived from rhodamine. In this context, a total of twelve compounds were synthesized, starting from 5'-arylchalcogenyl-3'-amino-thymidine and rhodamine B, thus obtaining products, in almost all cases, with good yields (14%-96%) and with excellent perspectives aiming their application to PDT, through a simple methodology.

**Keywords:** Organochalcogen, ferulic acid, antioxidant, nucleoside, rhodamine B





## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Síntese proposta para obtenção dos compostos derivados do ácido ferúlico.....	36
<b>Esquema 2</b> – Síntese proposta para obtenção dos compostos derivados da rodamina B.....	37
<b>Esquema 3</b> – Síntese da Iodoxuridina.....	41
<b>Esquema 4</b> – Síntese do AZT.....	42
<b>Esquema 5</b> – Síntese de citarabina e do aciclovir.....	43
<b>Esquema 6</b> – Ação das cinases sobre os nucleosídeos.....	44
<b>Esquema 7</b> – Síntese da gemcitabina.....	45
<b>Esquema 8</b> – Síntese desenvolvida por Flandor e colaboradores.....	47
<b>Esquema 9</b> – Estrutura SAME e síntese de Secrist e colaboradores.....	49
<b>Esquema 10</b> – Compostos sintetizados por Joshi e Reese.....	50
<b>Esquema 11</b> – Metabolismo do pró-fármaco valaciclovir.....	51
<b>Esquema 12</b> – Síntese de Braga e colaboradores.....	54
<b>Esquema 13</b> – Variações na síntese de Braga e colaboradores.....	55
<b>Esquema 14</b> – Síntese de De Souza e colaboradores.....	56
<b>Esquema 15</b> – Síntese de Da Rosa e colaboradores.....	57
<b>Esquema 16</b> – Síntese de München e colaboradores.....	58
<b>Esquema 17</b> – Síntese de Quoos e colaboradores.....	60
<b>Esquema 18</b> – Mecanismo proposto de eliminação radical de ácido ferúlico.....	62
<b>Esquema 19</b> – Síntese de Miao e colaboradores.....	64
<b>Esquema 20</b> – Síntese de Stankova e colaboradores.....	65
<b>Esquema 21</b> – Síntese de Huang e colaboradores.....	66
<b>Esquema 22</b> – Síntese de Zhao e colaboradores.....	67
<b>Esquema 23</b> – Aplicação de QSAR no desenvolvimento de novos fármacos.....	70
<b>Esquema 24</b> – Mecanismo de ação dos fotossensibilizadores.....	72
<b>Esquema 25</b> – Síntese de Zhang e colaboradores.....	74
<b>Esquema 26</b> – Mecanismo de ação proposto por Liu e colaboradores para compostos fotossensibilizadores contendo Se aplicados a TFD.....	76
<b>Esquema 27</b> – Mecanismo da reação do oxigênio singlete com o DPBF.....	77
<b>Esquema 28</b> – Análise restrossintética das moléculas-alvo.....	82

<b>Esquema 29</b> – Mecanismo proposto para redução da azida do AZT.....	84
<b>Esquema 30</b> – Mecanismo de reação para síntese do composto <b>16a-16o</b> .....	97
<b>Esquema 31</b> – Rota sintética proposta.....	118
<b>Esquema 32</b> – Mecanismo de reação para síntese dos compostos <b>18a-18l</b> . ....	127
<b>Esquema 33</b> – Síntese da 5'-O-(mesil)-3'-azidotimidina.....	142
<b>Esquema 34</b> – Síntese da 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidinas.....	144
<b>Esquema 35</b> – Preparação do 5'-arilcalgonil-3'-ferúlico-amido-timidina .....	154
<b>Esquema 36</b> – Preparação do 5'-arilcalgonil-3'-rodamina B-amido-timidina. ....	166

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estruturas de medicamentos baseados em nucleosídeos ( <b>1</b> , <b>2</b> e <b>3</b> ) e alguns dos derivados arilcalcogênio-AZT publicados anteriormente por nosso grupo ( <b>4</b> e <b>5</b> ). .....	32
<b>Figura 2</b> – Compostos de origem natural. ....	33
<b>Figura 3</b> – Representação de alguns ácidos cinâmicos fenólicos bioativos importantes. ....	34
<b>Figura 4</b> – Exemplos de nucleosídeos. ....	39
<b>Figura 5</b> – Estruturas básicas dos nucleosídeos. ....	40
<b>Figura 6</b> – Estrutura Clofarabina. ....	48
<b>Figura 7</b> – Estrutura do Ebselen e de diselenetos de diarila. ....	52
<b>Figura 8</b> – Estrutura do ácido ferúlico. ....	61
<b>Figura 9</b> – Metabólitos do ácido ferúlico. ....	63
<b>Figura 10</b> – Compostos analisados por Pirillo e colaboradores. ....	75
<b>Figura 11</b> – SAR proposto por Qu e colaboradores. ....	78
<b>Figura 12</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>16a</b> . ....	98
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>16e</b> . ....	99
<b>Figura 14</b> – A curva dependente do tempo dos derivados de 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-desoxitimidina (1 mM). ....	102
<b>Figura 15</b> – Efeito dos derivados 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamind-timidina (200 μM). ....	104
<b>Figura 16</b> – Efeito inibidor in vitro de contra a linha celular T24. ....	107
<b>Figura 17</b> – Estudo do ciclo celular – células T24. ....	109
<b>Figura 18</b> – Avaliação da toxicidade – taxa de sobrevivência, peso corporal, consumo de alimento e água. ....	111
<b>Figura 19</b> – Teste de campo aberto. ....	112
<b>Figura 20</b> – Avaliação a danos hepáticos e renais. ....	113
<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>18e</b> . ....	129
<b>Figura 22</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>18e</b> . ....	131
<b>Figura 23</b> – Espectros de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C RMN do composto 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(amino)-timidina ( <b>5i</b> ) em DMSO-d <sup>6</sup> em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	193
<b>Figura 24</b> – Espectros de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C RMN do composto 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(amino)-timidina ( <b>5k</b> ) em DMSO-d <sup>6</sup> em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	194

<b>Figura 25</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(amino)-timidina ( <b>5m</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	195
<b>Figura 26</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(4-metóxi-fenil)-3'-(amino)-timidina ( <b>5n</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	196
<b>Figura 27</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(amino)-timidina ( <b>5o</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	197
<b>Figura 28</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-S-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16a</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	198
<b>Figura 29</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16b</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	199
<b>Figura 30</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-S-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16c</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	200
<b>Figura 31</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-S-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16d</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	201
<b>Figura 32</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16e</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	202
<b>Figura 33</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16f</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	203
<b>Figura 34</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16g</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	204
<b>Figura 35</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16h</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	205
<b>Figura 36</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16i</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	206
<b>Figura 37</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(naft-1-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16j</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	207
<b>Figura 38</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16k</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	208
<b>Figura 39</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16l</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	209
<b>Figura 40</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16m</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	210
<b>Figura 41</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16n</b> ) em DMSO- $\text{d}^6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	211

<b>Figura 42</b> – $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16o</b> ) em DMSO- $d_6$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	212
<b>Figura 43</b> – EMAR do composto 5'-S-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16a</b> ). ....	213
<b>Figura 44</b> – EMAR do composto 5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16b</b> ). .....	214
<b>Figura 45</b> – EMAR do composto 5'-S-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16c</b> ). ....	215
<b>Figura 46</b> – EMAR do composto 5'-S-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16d</b> ). .....	216
<b>Figura 47</b> – EMAR do composto 5'-Se-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16e</b> ). ...	217
<b>Figura 48</b> – EMAR do composto 5'-Se-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16f</b> ). .....	218
<b>Figura 49</b> – EMAR do composto 5'-Se-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16g</b> ). ....	219
<b>Figura 50</b> – EMAR do composto 5'-Se-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16h</b> ). ....	220
<b>Figura 51</b> – EMAR do composto 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16i</b> ). ....	221
<b>Figura 52</b> – EMAR do composto 5'-Se-(naft-1-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16j</b> ). .....	222
<b>Figura 53</b> – EMAR do composto 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16k</b> ). .....	223
<b>Figura 54</b> – EMAR do composto 5'-Te-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16l</b> ). ....	224
<b>Figura 55</b> – EMAR do composto 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16m</b> ). ....	225
<b>Figura 56</b> – EMAR do composto 5'-Te-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16n</b> ). ....	226
<b>Figura 57</b> – EMAR do composto 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina ( <b>16o</b> ). ....	227
<b>Figura 58</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18a</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente. ....	228
<b>Figura 59</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18b</b> em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente. ....	229

<b>Figura 60</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18c</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	230
<b>Figura 61</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18d</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	231
<b>Figura 62</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18e</b> em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz e 150 MHz respectivamente.....	232
<b>Figura 63</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18f</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	233
<b>Figura 64</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18g</b> em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.....	234
<b>Figura 65</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18h</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	235
<b>Figura 66</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18i</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	236
<b>Figura 67</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18j</b> em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz e 150 MHz respectivamente.....	237
<b>Figura 68</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18k</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	238
<b>Figura 69</b> – Espectros de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>18l</b> em $\text{CDCl}_3$ em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.....	239

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Deslocamentos químicos do composto <b>14</b> .....	83
<b>Tabela 2</b> – Deslocamentos químicos e rendimentos dos compostos <b>5a-o</b> .....	85
<b>Tabela 3</b> – Otimização da síntese do composto <b>16e</b> . <sup>a</sup> .....	90
<b>Tabela 4</b> – Estruturas e rendimentos obtidos dos compostos <b>16a-16o</b> .....	92
<b>Tabela 5</b> - Atividade citotóxica dos derivados <b>16</b> contra T24 cells. ....	108
<b>Tabela 6</b> – Aplicação dos modelos QSAR para atividade eliminadora de DPPH...	115
<b>Tabela 7</b> – Aplicação dos modelos QSAR para atividade inibitória de peroxidação lipídica. ....	116
<b>Tabela 8</b> – Otimização da síntese dos compostos <b>18a-18l</b> . <sup>a</sup> .....	119
<b>Tabela 9</b> – Otimização de reação do composto <b>18e</b> . <sup>a</sup> .....	120
<b>Tabela 10</b> – Rendimentos e estruturas dos compostos <b>18a-18l</b> . ....	122





## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AINB – Azobisisobutironitrila

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

AZT – Azidotimidina

BBB – Barreira Hematoencefálica

Cbz – Carbobenziloxi

CC – Coluna Cromatográfica

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

DCC – Díciclo-Hexilcarbodiimida

DCM – Dicloro Metano

DIPEA – N,N-Diisopropiletilamina

DMAP – 4-(Dimetilamino)Piridina

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DPPH – 2,2-Difenilpicliril-Hidrazil

DSC – Carbonato de N, N'-Disuccinimidila

EDC – 1-Etil-3-(3-Dimetilaminopropil)Carbodiimida

EMAR – Espectro de Massas de Alta Resolução

FA – Ácido Ferúlico

FDA – Food & Drugs Administration

FS – Fotossensibilizadores

GIT – Absorção Gastrointestinal

GPx – Glutathione peroxidase

HIV – Vírus Da Imunodeficiência Humana

IGF – Interconversão de Grupo Funcional

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

*p*-TSP – *p*-Toluenossulfonato De Piridínio

QSAR – Relação Quantitativa Estrutura-Atividade

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RNA – Ácido Ribonucleico

SAMe – S-adenosil-L-metionina

SAR – Relações Estrutura-Atividade

SOD – SuperÓxido Dismutase

TBARS – Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TBS – Tert-Butildimetilsilil

TBTU – Tetrafluoroborato 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-Tetrametilamino

TFD – Terapia Fotodinâmica

THF – Tetrahidrofurano

# SUMÁRIO

<b>1. Introdução e Objetivos .....</b>	<b>30</b>
1.1 Introdução e Objetivos.....	31
1.2 Objetivos Específicos .....	37
<b>2. Revisão Bibliográfica .....</b>	<b>38</b>
2.1 Nucleosídeos.....	39
2.1.1 Análogos de nucleosídeos .....	45
2.1.2 Calcogeno-Nucleosídeos .....	51
2.1.2.1 A importância dos organocalcogênios .....	51
2.1.2. Análogos de calcogeno nucleosídeos.....	53
2.2 Ácido Ferúlico.....	60
2.2.1 Síntese de derivados do ácido ferúlico e suas propriedades.....	64
2.3 Relações Estrutura-Atividade (SAR - do inglês - <i>Structure-Activity Relationships</i> ).....	68
2.3.1 Relações Quantitativas de Estrutura-Atividade (QSAR - do inglês - <i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i> ).....	68
2.4 Terapia fotodinâmica - TFD (PDT – do inglês – <i>PhotoDynamic Therapy</i> ).....	71
2.4.1 Fotossensibilizadores .....	73
<b>3. Apresentação E Discussão Dos Resultados.....</b>	<b>80</b>
3.1. Análise Retrossintética .....	81
3.2. Obtenção da 5'-O-(metanosulfonil)-3-azidotimidina (14) .....	82
3.3. Obtenção das 5'-Ariicalcogenil-3'-Amino-Timidinas (5a-5o) .....	83
3.4. Obtenção dos Aril-calogenil-ferúlico-amido-timidina (16a-16o) .....	89
3.5. Avaliações Biológicas.....	100
3.5.1. Ensaio de Atividade Antioxidante .....	100

3.5.1.1. Atividade de Eliminação do Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) .....	100
3.5.1.2. Substâncias Reativas a Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) .....	102
3.5.2. Atividade Antitumoral .....	105
3.5.2.1. Ensaio de Citotoxicidade.....	105
3.5.2.2. Efeitos dos compostos sobre o ciclo celular das células T24.....	108
3.5.3. Toxicidade <i>in vivo</i> .....	109
3.5.4 Ensaio <i>in Silico</i> .....	113
3.5.4.1. Previsão do alvo e propriedades farmacocinéticas .....	114
3.5.4.2 Modelo QSAR .....	115
3.5.4.2 Descritores de contribuição.....	116
3.6. Síntese dos calcogeno nucleosídeos.....	117
3.6.1. Obtenção dos Aril-calogenil-rodamina-amido-timidina (18a-18l).....	118
<b>4. Conclusões E Perspectivas.....</b>	<b>134</b>
<b>5. Parte Experimental.....</b>	<b>136</b>
5.1. Materiais e Métodos .....	137
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	137
5.1.2. Espectroscopia de Massa de Alta Resolução.....	137
5.1.3. Rota Evaporadores .....	137
5.1.4. Reagentes e Solventes .....	138
5.1.5. Cromatografia em Coluna (CC) .....	138
5.1.6. Cromatografia em Camada Delgada (CCD) .....	138
5.1.7. Ponto de Fusão.....	138
5.1.8. Atividade de Eliminação do Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) .....	139

5.1.9. Substâncias Reativas a Ácido Tiobarbitúrico (TBARS).....	139
5.1.10 Testes <i>in vivo</i> .....	139
5.1.11. Tratamentos.....	140
5.1.12. Teste do campo aberto.....	140
5.1.13. Testes de toxicidade renal: Dosagem de ureia e creatinina séricas.....	141
5.1.14. Testes de toxicidade hepática: Dosagem das transaminases.....	141
5.1.15. Análise Estatística I.....	141
5.1.16. Ensaio de cultura celular e citotoxicidade.....	141
5.1.17. Análise Estatística II.....	142
5.2. Procedimentos experimentais.....	142
5.2.1. Preparação da 5'-O-(mesil)-3''-azidotimidina (14).....	142
5.2.2. preparação das 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidinas (5a-5o).....	144
5.2.3. Preparação de calcogenil-ferúlico-amido-timidina (16a-16o).....	154
5.2.4. Preparação das 5'-arilcalcogenil-3'-rodamina-amido-timidina (18a-18l).....	166
<b>6. Referências.....</b>	<b>176</b>
6.1 Referências Bibliográficas.....	177
<b>7. Espectros selecionados.....</b>	<b>192</b>



---

## **1. Introdução e Objetivos**

---



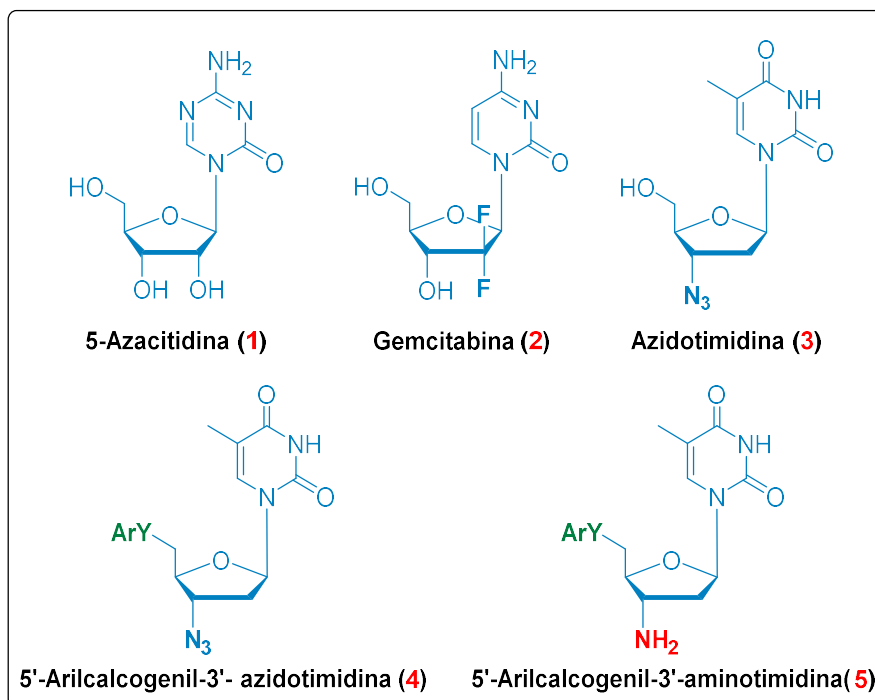


## 1.1 Introdução e Objetivos

Há vários anos, diversos ramos da química, principalmente nas áreas da química orgânica e da química medicinal, vêm pesquisando diferentes estratégias para a síntese de novos fármacos ou a melhoria da atividade farmacológica de compostos já existentes. Uma destas estratégias é o bioisosterismo que consiste em realizar modificações pontuais de compostos de conhecido efeito ao organismo humano ou a síntese de miméticos deles. Este subterfúgio tem como principal objetivo a obtenção de fármacos mais potentes e seguros (LIMA, 2005). Tendo em vista esta estratégia, uma das classes de compostos que vem sendo amplamente explorada é a dos nucleosídeos, sendo estes as subunidades dos nucleotídeos, os blocos de construção do ácido desoxirribonucleico (DNA) e do ácido ribonucleico (RNA) (LODISH, 2001). O desenvolvimento de fármacos baseados em nucleosídeos, visando efeitos biológicos relacionados às interações dessas moléculas nos processos metabólicos, já é descrito na literatura e conta diferentes exemplos com as mais diversas propriedades, como agentes anticancerígenos, (BEUTLER, 1992 e ROSS, 1993) antimicrobianos (THOMSON, 2019) e antivirais (HURYN, 1992; MAHMOUD, 2018; JORDHEIM, 2013). Adicionalmente, análogos de nucleosídeos pirimidínicos, como a 5-azacitidina (**1**), que é empregada no tratamento da síndrome mielodisplásica (MDS), um grupo heterogêneo de distúrbios da medula óssea (ISSA, 2005), bem como a 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (gencitabina, **2**) comumente descrito por sua atividade contra câncer de pâncreas, pulmão, mama e bexiga, (MINI, 2006) são excelentes exemplos destes como agentes antitumorais (**Figura 1**).

O estudo de derivados nucleosídios pirimidínicos, tais como o AZT (**3**), também foram explorados em outros âmbitos de interesse, como já descritos na literatura (MUGESH, 2001; NOGUEIRA, 2004). Baseado nos estudos anteriores sobre os efeitos antitumorais e antioxidantes expressivos destes derivados nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com vários calcogênio derivados do AZT, como, o 5'-arilcalcogênio-3'-azido-3'-desoxitimidina (**4**) e 5'-arilcalcogênio-3'-amino-3'-desoxitimidina (**5**), como agentes anticâncer e antioxidantes, como mostrado na **figura 1** (DE SOUZA, 2015; MARIANO, 2016; DA ROSA, 2017; ECKER, 2017; ECKER, 2018).

**Figura 1** – estruturas de medicamentos baseados em nucleosídeos (**1**, **2** e **3**) e alguns dos derivados arilcalcogênio-AZT publicados anteriormente por nosso grupo (**4** e **5**).

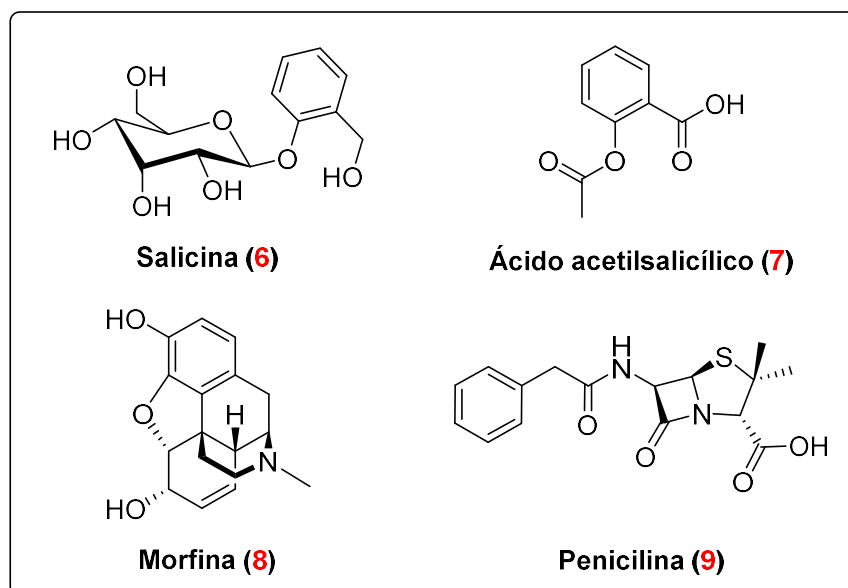


Fonte: Autor

Um outro ponto importante e que vem sendo estudado desde os primórdios da humanidade por diversas culturas do nosso planeta é o uso de produtos naturais para o tratamento de diferentes patologias e problemas de saúde. A busca por ervas e folhas foi uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais

Alguns dos exemplos mais comuns são, a salicina (**6**), um conhecido antiinflamatório precursor do ácido acetil salicílico (**7**), a morfina (**8**) um poderoso analgésico utilizado para o tratamento de dor crônica ou aguda, além, da penicilina (**9**) um antibiótico que revolucionou a medicina, sendo o primeiro a ser utilizado amplamente (**Figura 2**) (DIAS, 2012). Hoje já é amplamente conhecida a grande quantidade de exemplos e de benefícios dos compostos de origem natural sinteticamente modificados descritos na literatura, devido as diferentes atividades biológicas e à ampla disponibilidade destas matérias de partida (BORRIS, 1996).

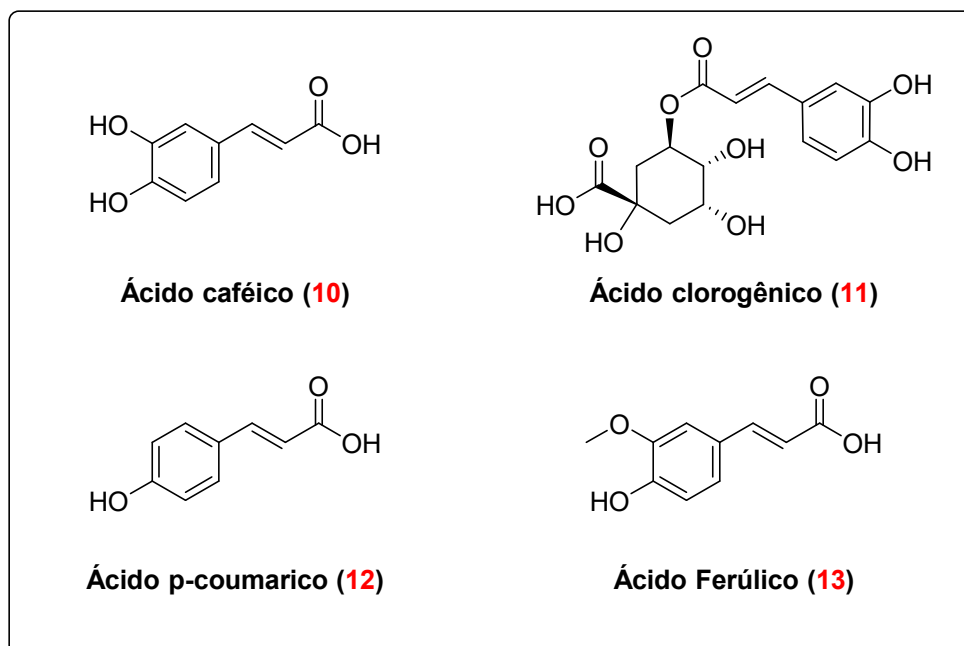
**Figura 2** – Compostos de origem natural.



Fonte: Autor

Neste cenário, vale ressaltar os compostos denominados ácidos fenólicos cinâmicos, como ácido 3,4-hidroxicinâmico (**10**, ácido cafeico), ácido 5-(3,4-dihidroxicinamoil)quinínico (**11**, ácido clorogênico), ácido trans-4-hidroxicinâmico (**12**, ácido p-coumarico) e o ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico (**13**, ácido ferúlico) que estão entre os antioxidantes naturais mais abundantes e podem ser encontrados em muitos grãos, frutas e vegetais amplamente consumidos na dieta humana (**Figura 3**) (SHAHIDI, 2004 e 2010).

**Figura 3** – Representação de alguns ácidos cinâmicos fenólicos bioativos importantes.



Fonte: Autor

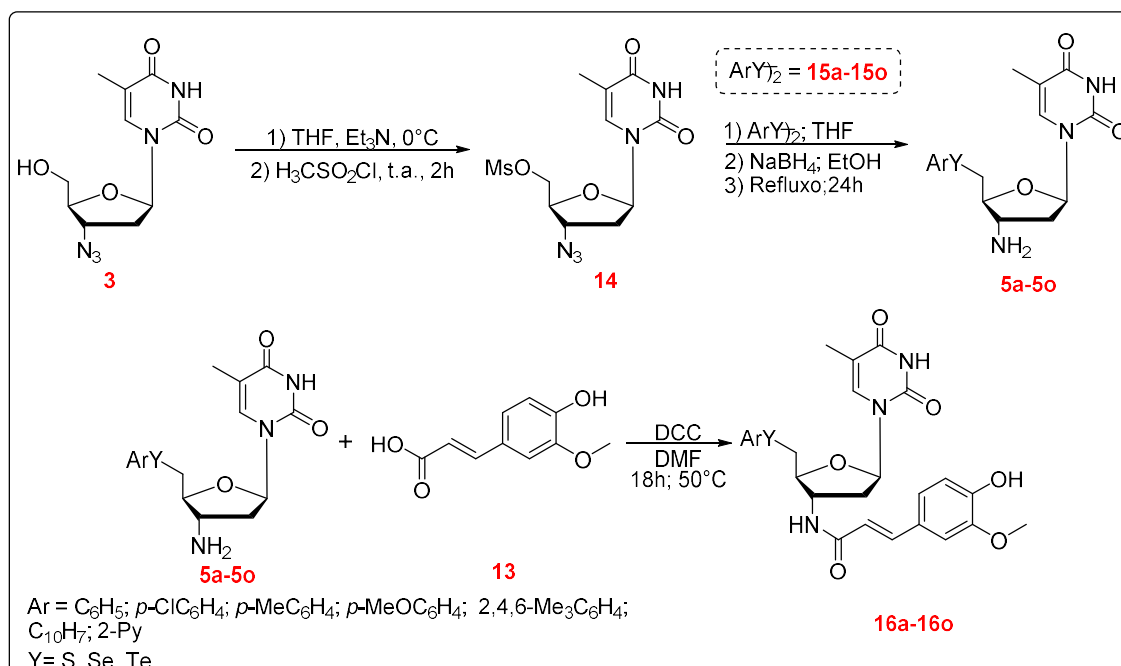
O ácido ferúlico (**13**, FA), que foi isolado primeiramente da *Ferula foetida*, popularmente chamada de assa-fétida, férula ou funcho-gigante (HLASIWETZ, 1866), pode ocorrer naturalmente em dois isômeros geométricos diferentes (forma *Z* 90% e forma *E* 10%), e é um conhecido componente de muitos alimentos, como arroz, farelo de milho, farelo de trigo, café, entre outros (KUMAR, 2014). Na estrutura das plantas está presente principalmente como um importante componente da parede celular, sendo responsável pela reticulação de polissacarídeos e outros polímeros da parede celular, além de propiciar proteção contra a radiação UV impedindo degradação de outras estruturas por meio de reações em cadeia de radicais livres, sendo conhecido assim como um excelente eliminador de radicais livres (SANTOS, 2008).

O ácido ferúlico e seus derivados exibem propriedades antioxidantes potentes, responsáveis por uma ampla gama de aplicações biológicas, como agente anti-inflamatório, atuando sobre muitos processos inflamatórios como aterosclerose, artrite, catarata e outros tipos de inflamações crônicas (ANDREASEN, 2001; DOSS, 2016; ZHUI, 2000; LAMPIASI, 2016; BIANCHI, 1999). O ácido ferúlico também é descrito na literatura por seus efeitos preventivos na aceleração dos processos

cutâneos do envelhecimento causados pela reação em cadeia dos radicais livres pela exposição à radiação UV, bem como efeitos protetores sobre o sistema nervoso e o fígado (PRASAD, 2007; KANSKI, 2002; MARUF, 2015; ADEYEMI, 2019).

Tendo em mente as propriedades antioxidantes dos compostos análogos do ácido ferúlico discutidos anteriormente e os derivados arilcalcogênio-AZT já publicados por nosso grupo de pesquisa, este trabalho teve como um dos objetivos a utilização do conceito químico medicinal de hibridação molecular (VIEGAS-JUNIOR, 2007), ou seja, a combinação de blocos biologicamente ativos. Para tal, foi idealizada a união das classes de compostos previamente descritos em uma nova classe de compostos por meio de uma abordagem sintética simples (**Esquema 1**), com o objetivo de estudar seus potenciais efeitos eliminadores de radicais, antioxidantes e antitumorais, além de promover estudos *in silico* e toxicológicos. Para melhor compreender a relação entre a atividade biológica dos diferentes derivados da 3'-amidoferuloil-5'-arilcalcogenotimidina, este trabalho também teve como objetivo o de estudar um modelo de Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR) dos compostos, visando elucidar as características estruturais importantes e suas relações à atividade biológica.

**Esquema 1** – Síntese proposta para obtenção dos compostos derivados do ácido ferúlico.



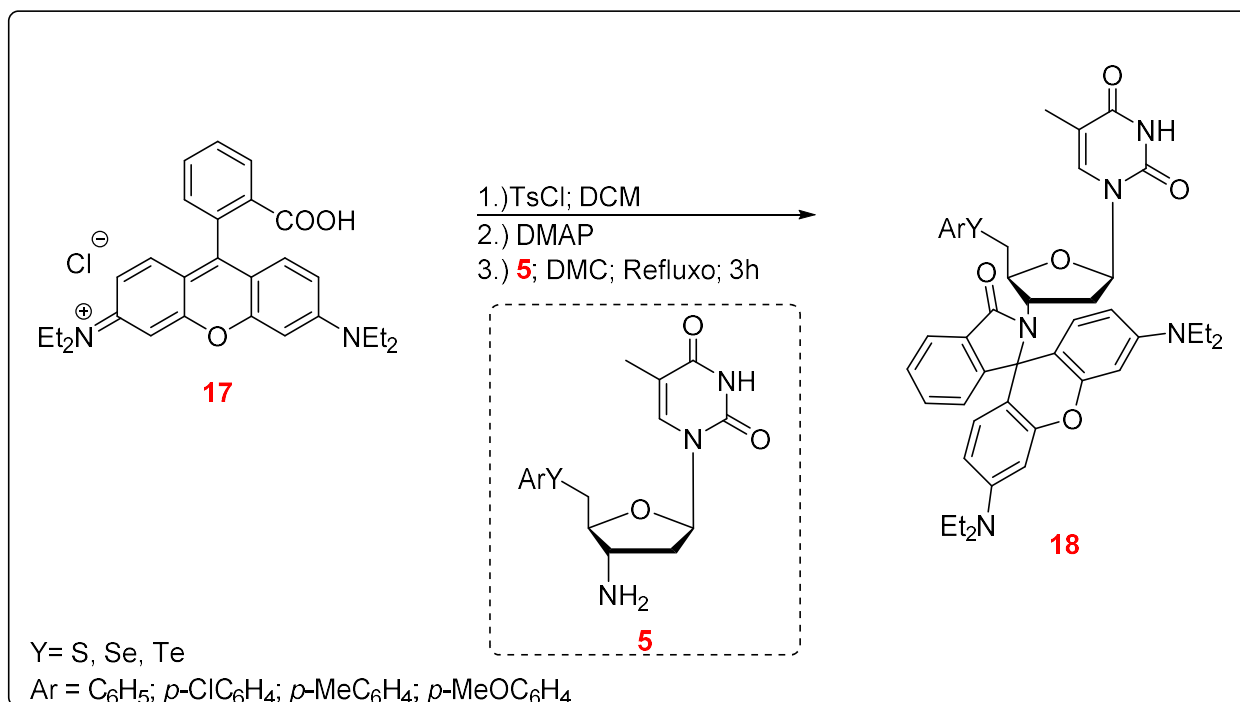
Fonte: Autor

Um segundo objetivo deste trabalho, consistiu no desenvolvimento de novos calcogeno-nucleosídeos que pudessem apresentar aplicações como fotosensibilizadores para terapia fotodinâmica.

A TFD consiste na irradiação de uma fonte de luz com determinado comprimento de onda, para a excitação eletrônica de um composto fotossensibilizador, ou seja, com propriedades fotoativas, para a assim ocorrer a geração de espécies reativas de oxigênio no local irradiado, o que pode levar a morte celular, levando assim a uma seletividade muito maior pois assim terá um efeito localizado (RIBEIRO, 2005).

Com este outro propósito, foi também objetivo deste trabalho, a síntese de uma nova classe de compostos com potencial propriedades fotoativas. Para isto foram empregados os compostos previamente descritos derivados do AZT (5'-arilcalcogenil-3'-amino-deoxitimidina, **5**) e como porção fotoativa foi escolhida a rodamina B (**17**) (**Esquema 2**), um composto já conhecido por sua fotoatividade frente a TFD.

## Esquema 2 – Síntese proposta para obtenção dos compostos derivados da rodamina B.



Fonte: Autor

### 1.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar uma série de compostos derivados da 5'-arilcalcogenil-3'-amino-deoxitimidina (**5**) juntamente com o ácido ferúlico (**13**), utilizando diferentes substituintes arilcalcogenil nos compostos derivados de AZT.
- Sintetizar uma série de compostos derivados da 5'-arilcalcogenil-3'-amino-deoxitimidina (**5**) juntamente com a rodamina B (**17**), utilizando diferentes substituintes arilcalcogenil nos compostos derivados de AZT.
- Estudar/realizar ensaios para determinar as possíveis aplicações biológicas dos compostos sintetizados.

---

## **2. Revisão Bibliográfica**

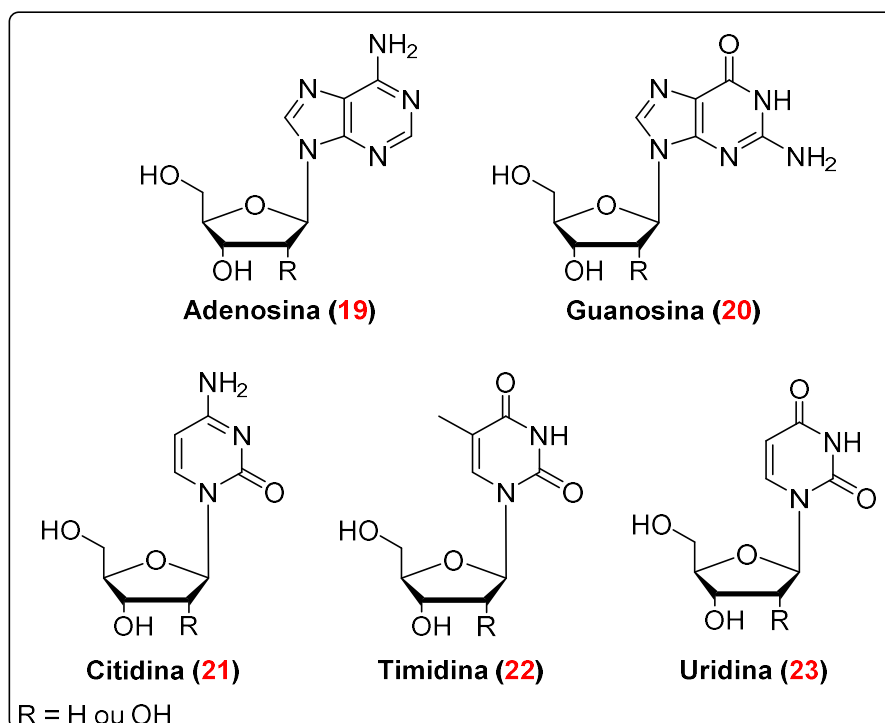
---



## 2.1 Nucleosídeos

Os nucleosídeos (**Figura 4**) são biomoléculas oriundas da hidrólise de nucleotídeos (blocos construtores dos ácidos nucléicos DNA e RNA) podendo, pelas vias de recuperação, formar novamente os nucleotídeos. Além de participarem de processo enzimáticos também tem a função de sinalizadores celulares, sendo desta forma de extrema importância para o organismo humano. Como mencionado, todas as fontes de nucleosídeos envolvem a etapa de hidrólise de um nucleotídeo. Por exemplo, os ácidos nucleicos quando ingeridos são hidrolisados no organismo por diversas enzimas digestivas formando nucleosídeos, que são em parte absorvidos, porém também possuem uma parcela que é degradada e posteriormente excretada. Outra fonte é a síntese “*de novo*”, rota metabólica que através de biomoléculas como, aminoácidos e carboidratos, gera nucleotídeos que podem ser hidrolisados a nucleosídeos (SAENGER, 1973; SCOFIELD, 2007).

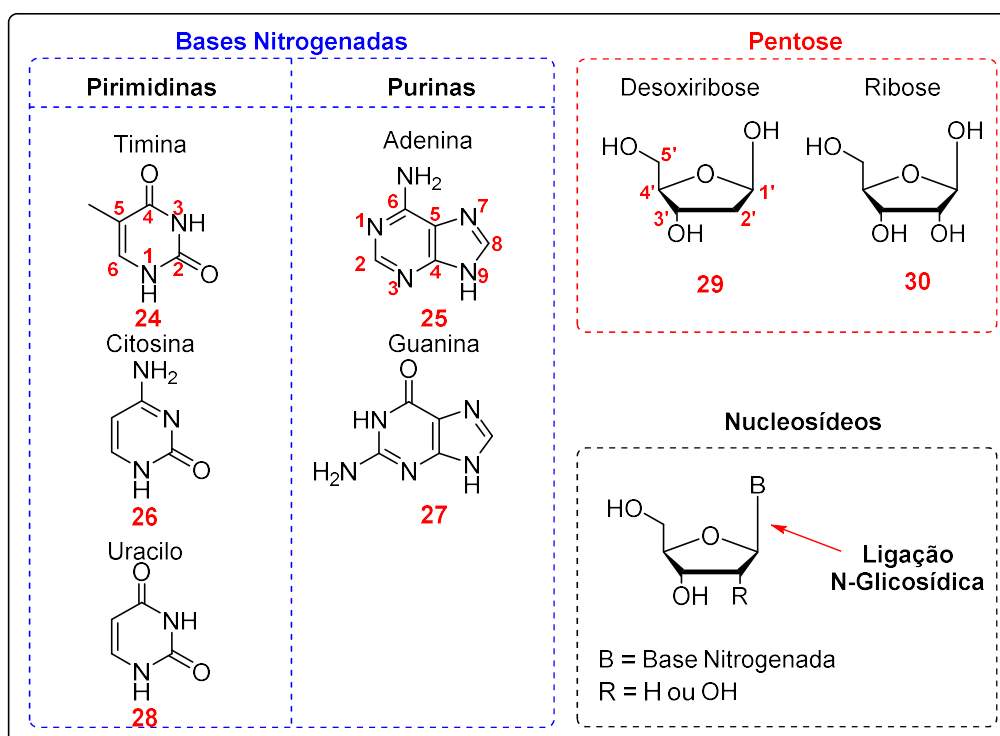
**Figura 4** – Exemplos de nucleosídeos.



Fonte: Autor

Sua estrutura é constituída por um heterociclo denominado base nitrogenada (ou base azotada), ligada a um açúcar via ligação  $\beta$ -N-glicosídica. Existem duas classes de bases nitrogenadas que constituem tanto os nucleotídeos como os nucleosídeo: as bases purínicas e as bases pirimidínicas. Já a porção monossacarídica é formado pelo carboidrato pentose e este também possui suas diferenças para o RNA (ribose) e DNA (desoxirribose) (BOWATER, 2015)(**Figura 5**).

**Figura 5** – Estruturas básicas dos nucleosídeos.

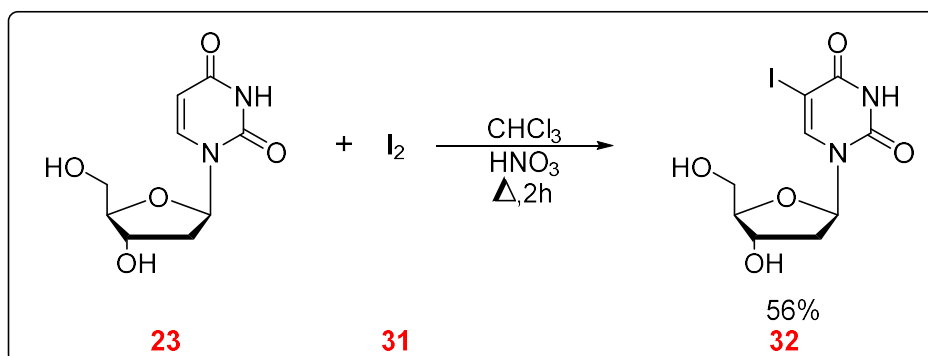


Fonte: Autor

O interesse da comunidade científica pelos ácidos nucleicos vem desde o isolamento da “nucleína” (DNA associado a proteínas) por Miescher em 1869 (DAHM, 2005) durante as análises sobre as moléculas que compunham a célula. Desde então muitos pesquisadores dedicaram seus estudos a esta área. Na década de 1950 Alexander Todd estabeleceu, via síntese, a estrutura dos nucleosídeos, a partir da hidrólise de nucleotídeos, pesquisa que lhe concedeu o prêmio nobel de química em 1957 (TODD, 1954). A partir disto a pesquisa por nucleosídeos se intensificou e, apenas alguns anos após terem sua estrutura definida, o primeiro análogo que veio a

se tornar um fármaco, com propriedade anti-viral e anti-herpético foi sintetizado, sendo ele a iodoxuridina (**32**) (**Esquema 3**) (PRUSOFF, 1959).

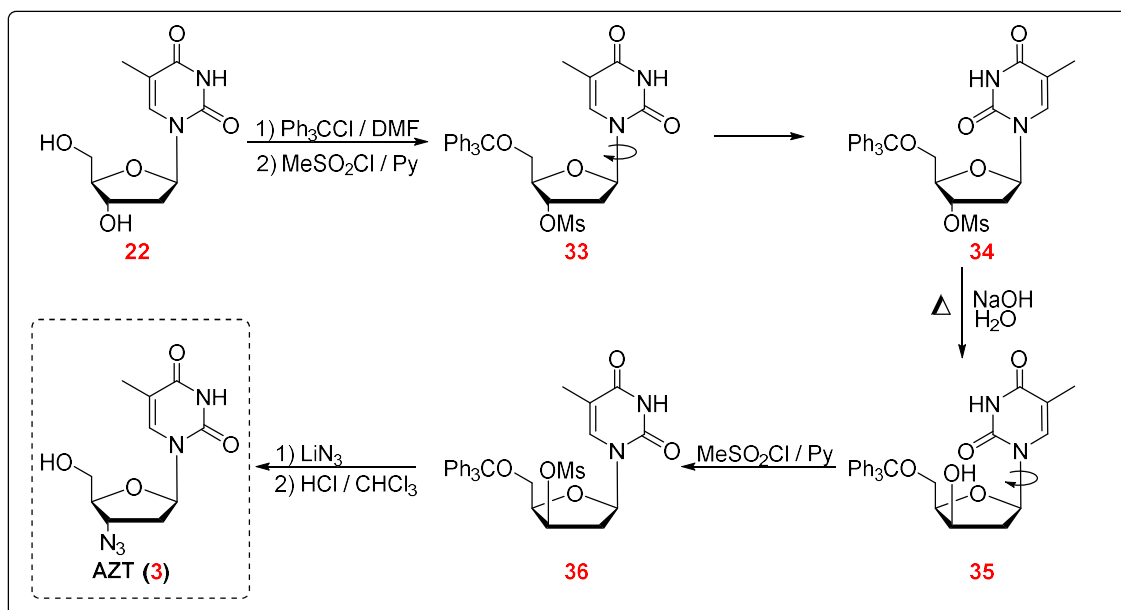
**Esquema 3** – Síntese da Iodoxuridina.



Fonte: Autor

No ano de 1964, Horwitz e colaboradores relataram a síntese do análogo da timidina, 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, **3**) (HORWITZ, 1964). No entanto, foi apenas no decorrer nas décadas de 70 e 80 que algumas propriedades biológicas do AZT foram elucidadas por Ostertag e Mitsuya que relataram a sua atividade anti-retroviral (OSTERTAG, 1974 ;MITSUYA, 1985), sendo mais efetivo contra o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), que é a causa da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Desta forma, Fischl et al. a partir de estudos pré-clínicos conduzidos em 1987, mostrou que o AZT (**3**) poderia ser administrado no tratamento de HIV em pacientes infectados (FISCHL, 1987), sendo eficazes contra a replicação do vírus e atuando simultaneamente contra as infecções bacterianas oportunistas (CASADO, 1999). Entratanto, são relatados diversos efeitos tóxicos relacionados ao AZT (**3**) (RACHLIS, 1993; RICHMAN, 1987), como na medula óssea (SOMMADOSSI, 1989), no fígado (DE LA ASUNCIÓN, 1999), no músculo esquelético (LEWIS, 1992) e no coração (ACIERNO, 1989), sendo um fator limitante para sua administração.

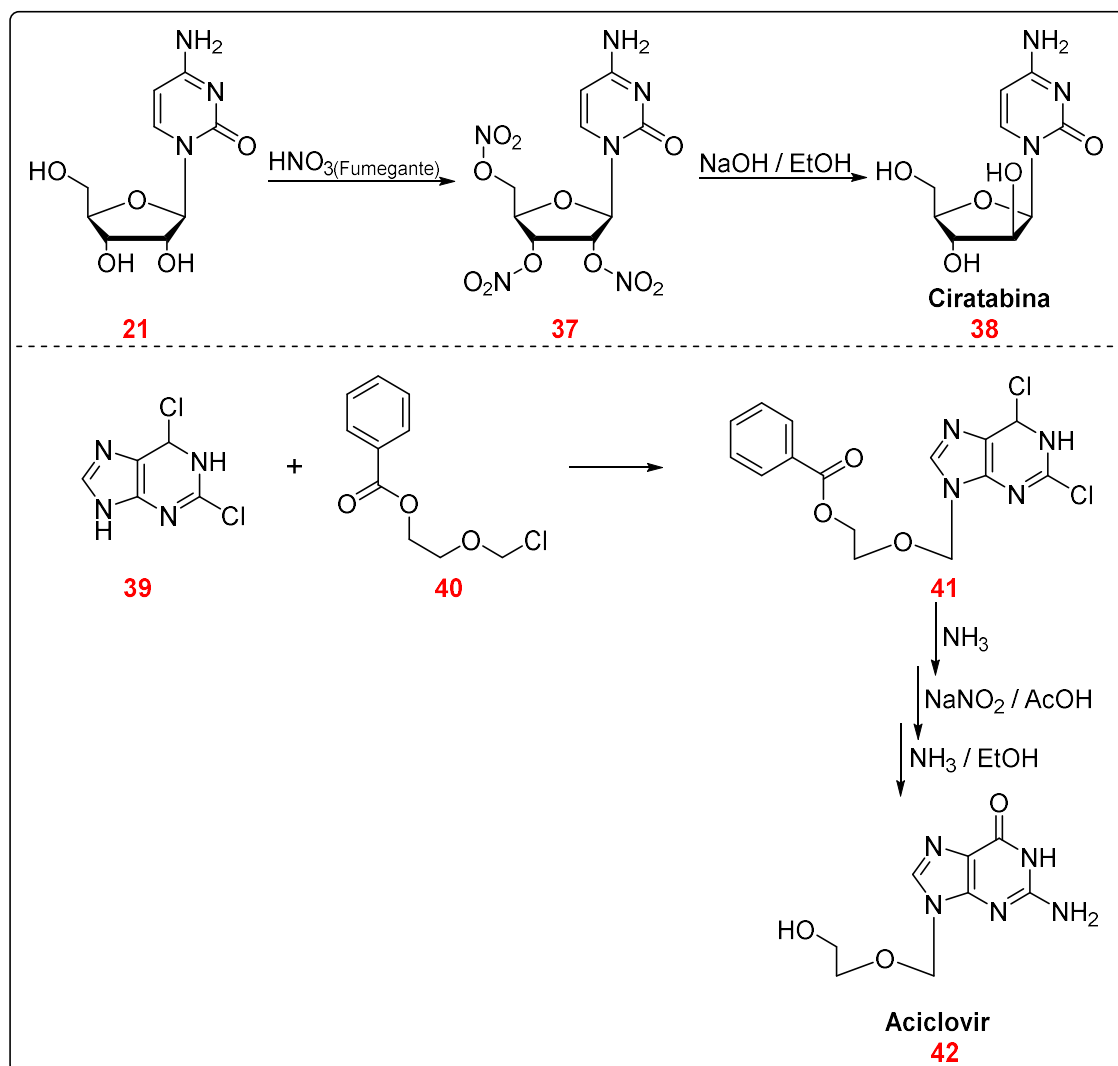
#### Esquema 4 – Síntese do AZT.



Fonte: Autor

Entre a síntese do AZT e sua aprovação como um medicamento houveram ainda mais dois análogos de nucleosídeos que tiveram destaque como novos fármacos. A citarabina (**38**), um antitumoral muito utilizado no combate a doenças hematológicas malignas, que foi sintetizado a partir de uma da citidina por meio de uma reação de nitração e posterior reação com etanol e hidróxido de sódio, onde ocorre a inversão de configuração do substituinte da posição 2' da pentose, devido a conformação estrutural do açúcar, etapa esta onde também ocorre remoção dos demais grupamentos nitro da estrutura, e o aciclovir (**42**), um antiviral análogo da guanossina (**Esquema 5**). No entanto todos estes compostos derivados de nucleosídeos, podem agir de forma semelhante a nucleosídeos endógenos o que pode acarretar em diversos problemas ao organismo (HOOVER, 1975 e SELEY-RADTKE, 2018).

### Esquema 5 – Síntese de citarabina e do aciclovir.

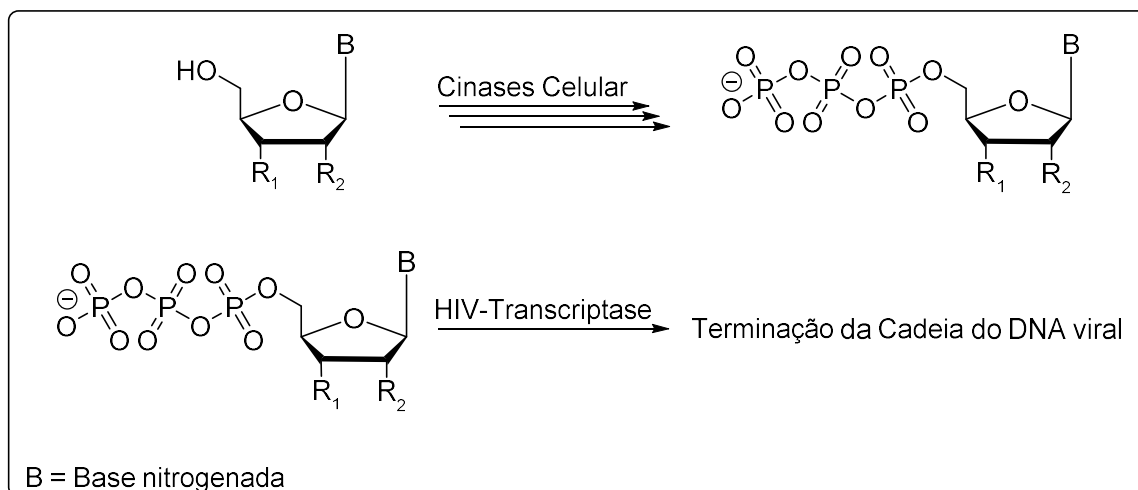


Fonte: Autor

O princípio dos mecanismos de ação dos análogos de nucleosídeos inicia-se com a sua entrada na célula através de transportadores específicos. Já dentro das células os medicamentos são subsequentemente fosforilados por quinases levando ao acúmulo de análogos de nucleosídeos fosforilados em células cancerígenas. Assim, interferindo na DNA polimerase entrando na cadeia do DNA e interrompendo sua duplicação, ou em células infectadas por vírus, agindo sobre a transcriptase reversa, que faz parte da etapa crucial da replicação dos retrovírus, sendo então incorporado ao DNA viral interrompendo o alongamento de sua cadeia e bloqueando a sua replicação (FURMAN, 1986). Porém células saudáveis também podem ter este acúmulo de análogos nucleosídicos, podendo sofrer as mesmas consequências.

Dessa forma a busca por uma maior seletividade na ação destes compostos é de extrema importância, visto que eles podem apresentar diferentes efeitos colaterais. Assim, diversas pesquisas de modificações estruturais dos seus análogos vêm sendo realizadas, aliados aos estudos de seus outros mecanismos de ação e suas diversas propriedades biológicas (DE CLERCQ, 2005)(**Esquema 6**).

**Esquema 6** – Ação das cinases sobre os nucleosídeos.



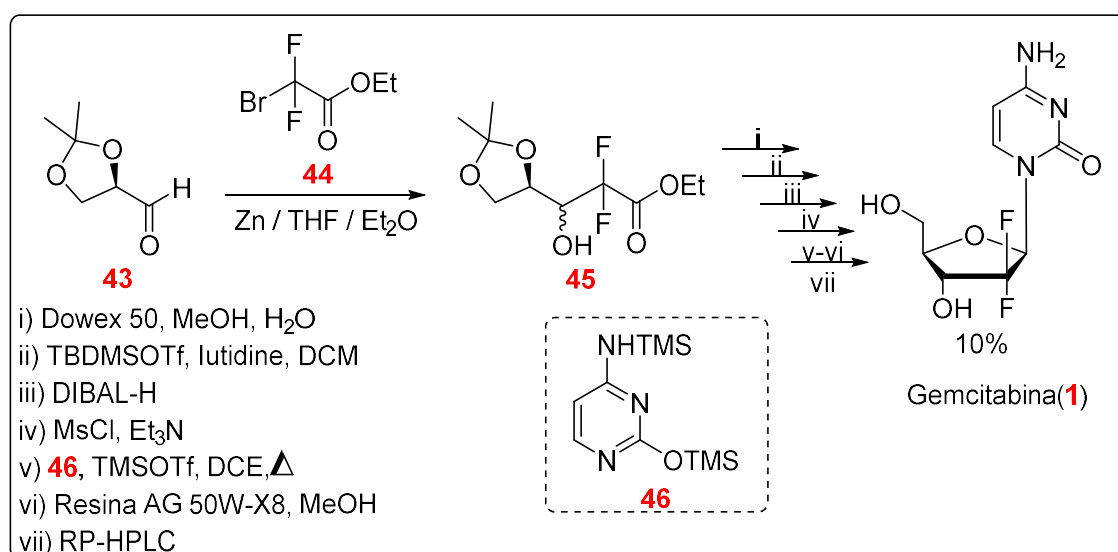
Fonte: Autor

No ano de 2018 haviam mais de 30 medicamentos aprovados pela Food & Drugs Administration – FDA (agência norte-americana de controle sobre os produtos alimentícios e farmacêuticos) análogos de núcleo-sídeos/tídeos utilizados como, antitumorais, antivirais, antioxidantes, antiparasitário, antibactericida e antifúngico, além de vários outros com estudos em estágios pré-clínicos (SELEY-RADTKE, 2018). Devido a este fato, nesta revisão, serão destacados alguns dos principais análogos de nucleosídeos já sintetizados e as modificações feitas neles, pertinentes a este trabalho.

### 2.1.1 Análogos de nucleosídeos

Um dos fármacos aprovados pela FDA e utilizado como quimioterápico contra diversos tipos de câncer é a gemcitabina (**1**) que consiste em um análogo da citidina com a presença de dois átomos de flúor na posição 2' do açúcar. A estrutura foi proposta devido ao flúor ser um bioisóster clássico do hidrogênio mantendo a topologia geral da molécula e podendo aumentar o seu tempo de meia vida no organismo devido ao bloqueio de uma posição passível de oxidação. Este composto foi sintetizado por Hertel e colaboradores em 1988 (HERTEL, 1988) onde, por meio de oito etapas reacionais, chegaram ao produto de interesse. Primeiramente, partindo de um gliceraldeído (**43**), via uma reação de Reformatsky com um organozinco preparado *in situ* a partir do composto **44**, para obtenção do produto **45**. Este foi submetido a uma desproteção e ciclização concomitantes com utilização da resina Dowex 50. Posteriormente, após diversas etapas reacionais (proteção, redução, mesilação, substituição e desproteções), foi possível obter o produto com um rendimento global de 10% (**Esquema 7**). Devido a este baixo rendimento e a grande importância deste composto, diversos pesquisadores já elaboram novas rotas para esta síntese, que hoje já possui alternativas sintéticas com rendimentos maiores que 90% (BROWN, 2014).

**Esquema 7** – Síntese da gemcitabina.



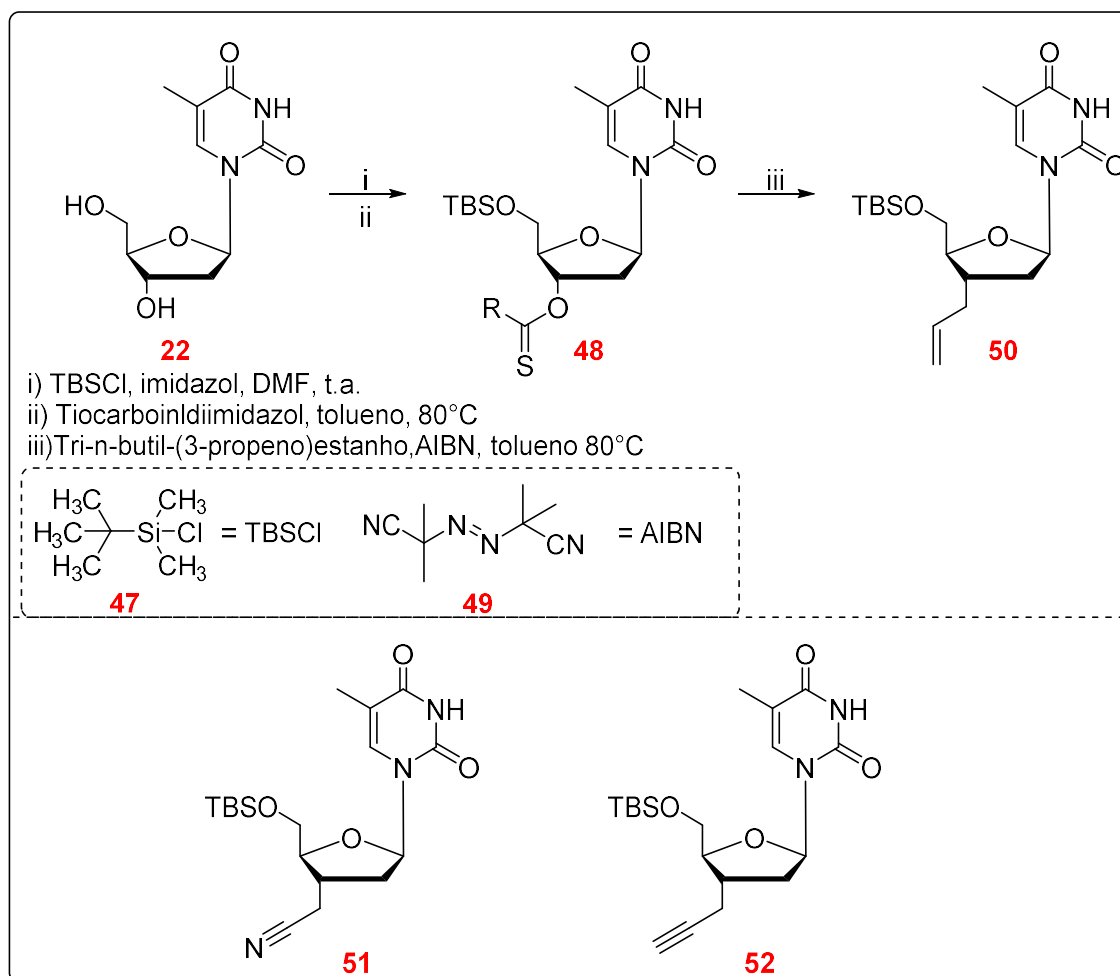
Fonte: Autor

No ano de 1990, Flandort e colaboradores deram início a busca por modificações, até então pouco exploradas na área dos análogos de nucleosídeos. Os autores realizaram a síntese de 3'-alil-2',3'-didesoxinucleosídeos visando não apenas novos fármacos, mas principalmente buscando demonstrar novas perspectivas reacionais para os análogos da timidina (FLANDORT, 1990). A estratégia sintética dos autores foi a utilização de reações radicalares para formação de uma nova ligação carbono-carbono na posição 3'. Para isso adaptações em uma metodologia já descrita na literatura foram realizadas (KECK, 1982).

Então por meio de uma reação entre organo-estanhos e análogos de nucleosídeos previamente preparados **48**, juntamente com a utilização de um iniciador radicalar (no caso azobisisobutironitrila – AIBN), assim os autores obtiveram o composto de interesse, **50**, que possui um grupamento funcional alila, sendo este utilizado como material de partida em outras sínteses por eles desenvolvidas (**51** e **52**)(Esquema 8).



**Esquema 8** – Síntese desenvolvida por Flandor e colaboradores.

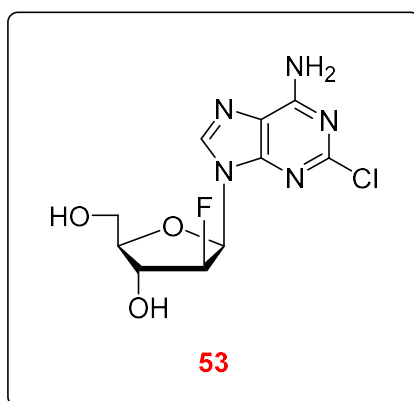


Fonte: Autor

Os análogos de nucleosídeos são muito estudados como antineoplásicos, porém nenhum novo quimioterápico para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda – LLA (câncer mais comum em crianças) na década de 1980 foi relatado. Então Montgomery e colaboradores no ano de 1992, realizaram a síntese de análogos de nucleosídeos obtendo assim diversos compostos, sendo entre eles a clofarabina (**53**).

A clofarabina (**Figura 6**) é um análogo da adenosina que possui propriedades contra diversos tipos de câncer e é, até hoje, um dos poucos medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento de LLA (MONTGOMERY, 1992).

**Figura 6** – Estrutura Clofarabina.

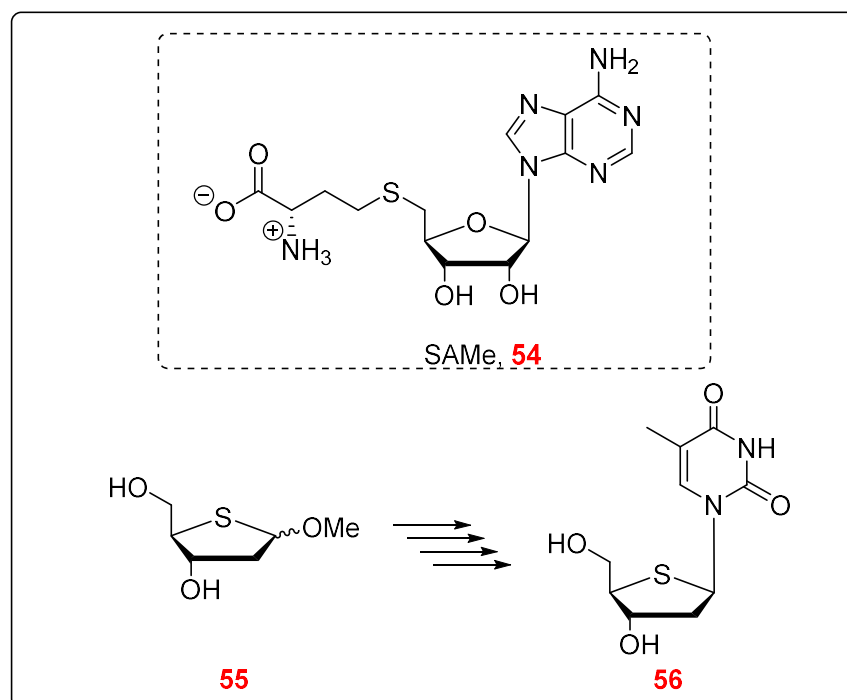


Fonte: Autor

Friedel (FRIEDEL, 1989), realizou o estudo da atividade biológica do S-adenosil-L-metionina (**54**, SAME), molécula de ocorrência natural distribuída a praticamente todos os tecidos e fluidos do corpo. Este composto mostrou-se de fundamental importância em várias reações bioquímicas envolvendo transmetilação enzimática, contribuindo também para a síntese, ativação e/ou metabolismo de compostos como hormônios, neurotransmissores, ácidos nucleicos, proteínas, fosfolipídios e certos fármacos. Além disso, foi verificado que esta molécula possuía propriedades restauradoras da função hepática frente a várias doenças hepáticas crônicas (como cirroses alcoólica e não alcoólica), além de prevenir ou reverter a hepatotoxicidade devido a vários medicamentos e produtos químicos, como álcool, acetaminofeno (paracetamol), esteróides e chumbo, e ter propriedades antidepressivas

Secrist e colaboradores, no início dos anos 1990, demonstraram a síntese de novos compostos análogos de nucleosídeos, que também possuíam um enxofre em sua estrutura, porém ligado a posição 4' e 1' do açúcar no lugar do oxigênio. Entre estes compostos o **56** foi extremamente eficiente, em ensaio *in vitro*, como antileucêmico (SECRIST III, 1991). Além disso, o enxofre dentro dos nucleosídeos 4'-tiofuranosil foi comprovadamente resistente a hidrólise quando comparados com análogos nativos, o que aumentava o seu tempo de meia vida no organismo. Assim estimularam novamente o interesse de pesquisadores nessa classe de nucleosídeos calcogeno-substituídos (**Esquema 9**).

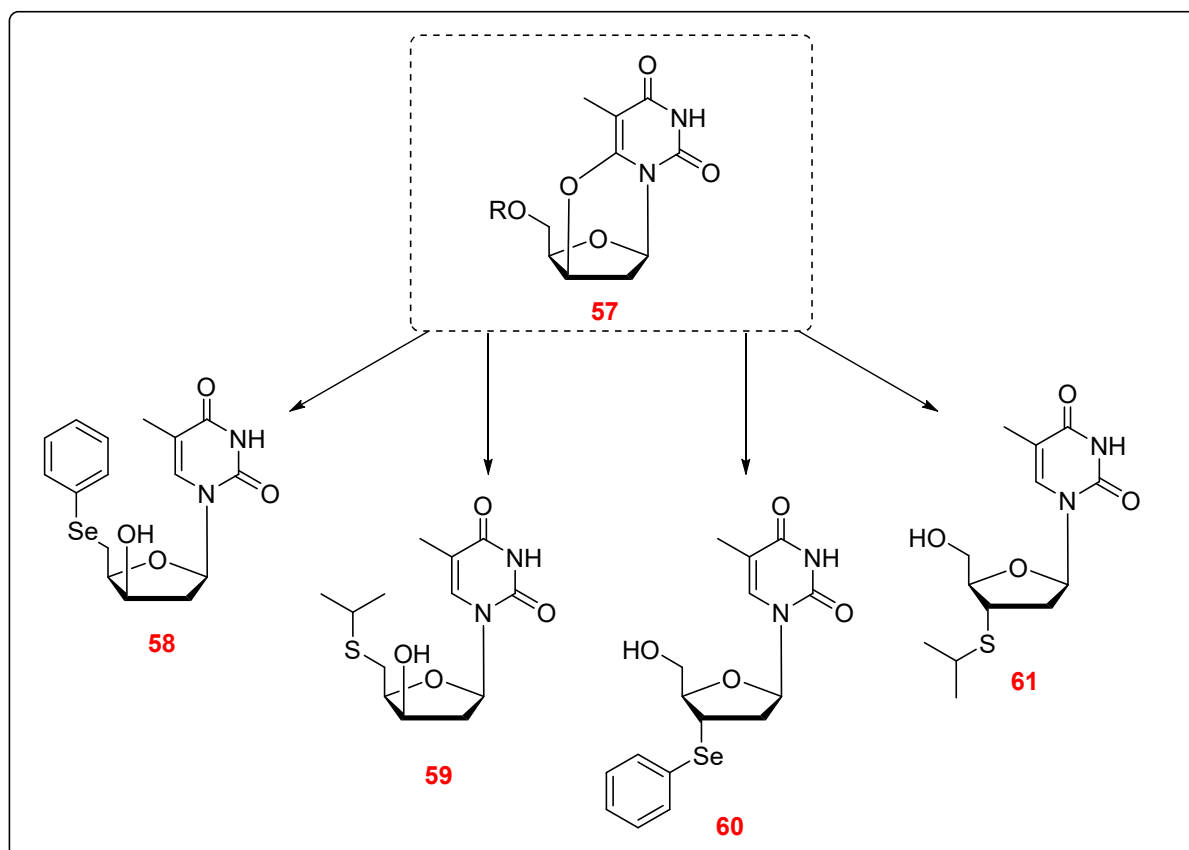
**Esquema 9** – Estrutura SAME e síntese de Secrist e colaboradores.



Fonte: Autor

Joshi, Rao e Reese em 1992 também chegaram a exemplos de análogos da timidina contendo o átomo de enxofre e inclusive selênio em sua estrutura nas posições 3' e 5', pois acreditavam que outros nucleófilos moles também reagissem diretamente com derivado cíclico (57) como na síntese do AZT. Dessa forma realizaram reações utilizando nucleófilos tiolato e selenolato para a obtenção dos compostos 3'-desoxitimidina-calcogeno-substituídos (60 e 61) e 5'-desoxitimidina-calcogeno-substituídos (58 e 59), sendo estes inibidores de transcriptase reversa comprovados por ensaios (JOSHI, 1992) (**Esquema 10**).

**Esquema 10** – Compostos sintetizados por Joshi e Reese.

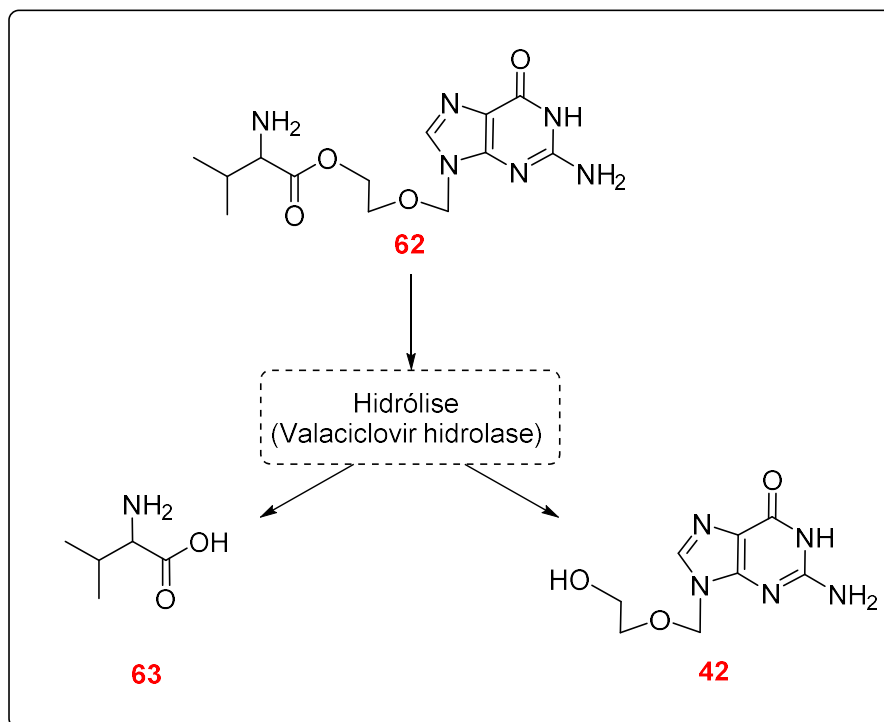


Fonte: Autor

No fim do século XX diversas sínteses e ensaios foram realizados para obtenção de novos possíveis medicamentos análogos de nucleosídeos. Desta forma um composto aprovado pelo FDA, em 1996, para o combate ao vírus da herpes (HSV-1 E HSV-2) teve grande destaque, pois utilizou um subterfúgio interessante: o processo de modificação de fármacos denominado latenciação para obtenção do valaciclovir (**62**), um pró-fármaco, ou seja, um medicamento que depende de sua metabolização pelo organismo para a liberação do seu composto ativo. Então, mediante a escolha de transportadores ideais, o aprimoramento das propriedades do fármaco foi alcançado, como o aumento de sua biodisponibilidade e diminuição de seus efeitos colaterais (PERRY, 1996). Sua síntese teve apenas três etapas reacionais. Inicialmente o aminoácido valina foi primeiramente protegido com carbobenziloxi (Cbz) e em seguida ligado ao aciclovir usando o reagente de acoplamento, diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) na presença de uma quantidade catalítica de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) em DMF. A desproteção deu-se por

hidrogenação catalítica em meio ácido dando origem ao produto de interesse **62** que, ao ser metabolizado, leva a formação do aminoácido valina (**63**) e do fármaco aciclovir (**42**) (SHINKAI, 1996) (**Esquema 11**).

**Esquema 11** – Metabolismo do pró-fármaco valaciclovir.



Fonte: Autor

## 2.1.2 Calcogeno-Nucleosídeos

### 2.1.2.1 A importância dos organocalcogênios

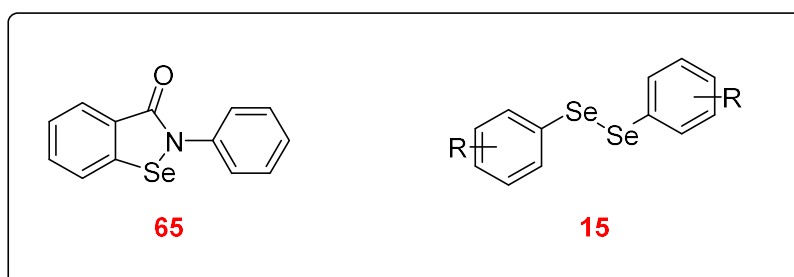
Os análogos de núcleo-sídeos\ítideo contendo átomos da família dos calcogênios começaram a ser cada vez mais explorados. Isso se deu devido a uma perspectiva muito positiva de suas ações no organismo, principalmente dos compostos contendo selênio.

No ano de 1817, o químico sueco Jons Jacob Berzelius relatou, pela primeira vez, o elemento selênio, mas com a visão de que este era tido como um elemento de

alta toxicidade, o que foi seguido por diversos anos. Nas décadas de 1960 e 1970 diversas pesquisas abordando o seu envolvimento com processos biológicos endógenos, como sua relação com a GPx (Glutathione peroxidase) e sua presença em diversos aminoácidos/enzimas com importantes funções, além dos exógenos, como a prevenção da necrose nos tecidos do fígado, fizeram o interesse em compostos bioativos contendo esse elemento crescerem vertiginosamente (BOYD, 2011; PAINTER, 1941; ROTRUCK, 1973).

No organismo o selênio participa de diversas reações redox, como na decomposição de peróxido de hidrogênio, subproduto da respiração aeróbica que em excesso acarreta em danos a diversas células. Compostos sintéticos contendo selênio em sua estrutura ou capazes de liberar selenóis em ambientes biológicos a partir de sua metabolização tem sido objeto de vários estudos quanto ao seu potencial biológico no combate ao estresse oxidativo e suas consequências, como derrames e doenças neurodegenerativas. Dois exemplos clássicos são o ebselen (**65**) que demonstrou ser um ótimo mimético da GPx catalizando a decomposição do peróxido de hidrogênio e os disselenetos de diarila (**15**) que possuem comprovada atividade anti-inflamatória, antidepressiva e antioxidante, dentre outras (NOGUEIRA, 2004 e 2011) (**Figura 7**).

**Figura 7** – Estrutura do Ebselen e de disselenetos de diarila.



Fonte: Autor

Além disso, estes compostos são muito estudados por sua versatilidade reacional, podendo ser utilizados de diversas formas, pois são facilmente submetidos a diversas reações sendo, em muitos casos, utilizados como nucleófilo ou eletrófilos. Adicionalmente, estes elementos são considerados ótimos grupos de saída e são,

dependendo do caso, estabilizadores carbocátions e carbânions. Porém apesar de o enxofre, o selênio e o telúrio mostrarem comportamento semelhante para as abordagens químicas, na maioria dos casos, a relação não é verdadeira em questões biológicas. (TIECCO, 1993, 2000 e 2004; RODRIGUES, 2010; DEOBALD, 2010; GODOI, 2011)

Os fármacos e candidatos a fármacos derivados de compostos organocalcogenio tem alguns de seus mecanismos de ação já propostos na literatura, quase sempre envolvendo suas propriedades antioxidantes, e uma já comprovada característica destes compostos é a sua predileção por ambientes biológicos pró-oxidantes (DOERING, 2010; LILIENTHAL, 2011). Também se sabe que diversos tipos de câncer possuem seus próprios sistemas redox, sendo alguns deles pró-oxidantes. Portanto, a utilização de compostos derivados de organocalcogênio no auxílio a vetorização de fármacos aliados à sua capacidade antioxidante é de extrema valia, ainda mais quando associados a outros compostos de comprovado efeito biológico (HILEMAN, 2004; GILES, 2003; KONG, 2017; FRY 2005 e 2006).

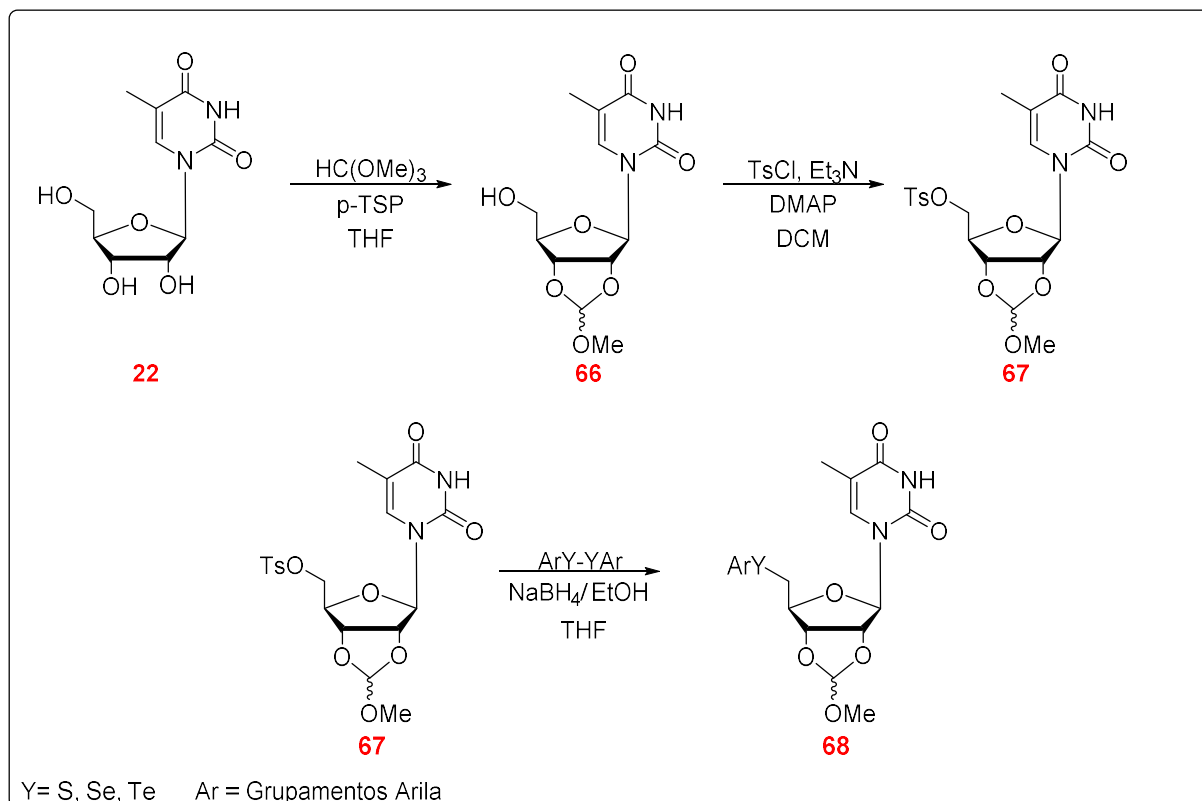
### 2.1.2. Análogos de calcogeno nucleosídeos

No ano de 2009 Braga e colaboradores estimulados em seus trabalhos anteriores sobre a síntese de aminoácidos e peptídeos não naturais de selênio e telúrio que possuem atividade semelhante à glutathione peroxidase, decidiram então expandir suas pesquisas a síntese de análogos de nucleosídeos contendo a porção organocalcogênio. (BRAGA, 2005, 2006 E 2009; SCHNEIDER, 2006; SCHWAB, 2008).

Para isto sintetizaram um análogo de uridina funcionalizado na posição 5' com organocalcogênios. Para se chegar ao produto de interesse primeiramente protegeram apropriadamente as hidroxilas secundárias da uridina com trimetilortoformato, na presença de *p*-TSP (*p*-toluenossulfonato de piridínio), para fornecer o derivado **66**. Munidos da uridina protegida realizaram uma reação com cloreto de *p*-toluenossulfonil, na presença de DMAP e Et<sub>3</sub>N, para fornecer a uridina 5'-tosilada **67**. Na sequencia, foi realizada uma reação de substituição nucleofílica, onde foram utilizados dicalcogenetos de diarila/alquila em meio redutor para favorecer sua

clivagem gerando calcogenolatos de arila/alquila que atuaram como nucleófilos na reação com a 5'-OTs-Uridina-Protegida, levando a diversos exemplos do composto **68** contendo os átomos de enxofre, selênio e telúrio (BRAGA, 2009)(Esquema 12).

Esquema 12 – Síntese de Braga e colaboradores.

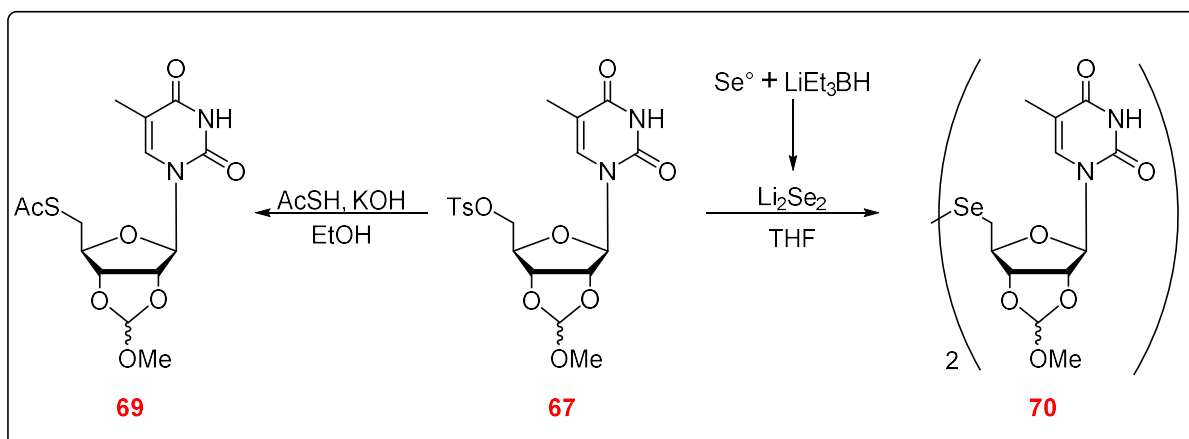


Fonte: Autor

Ainda com o intuito de verificar a versatilidade do derivado tosilados que obtiveram, realizaram mais duas reações, sendo uma com ácido tioacético, em condições básicas, para obter o tioacetato correspondente (**69**). A outra reação com diseleneto de dilítio, gerado *in situ* pela reação de selênio elementar com super-hidreto de lítio, que proporcionou o diseleneto de uridina (**70**). Demonstrando assim rotas sintéticas curtas e simples para se chegar a análogos de nucleotídeos calcogênio-substituídos (Esquema 13).



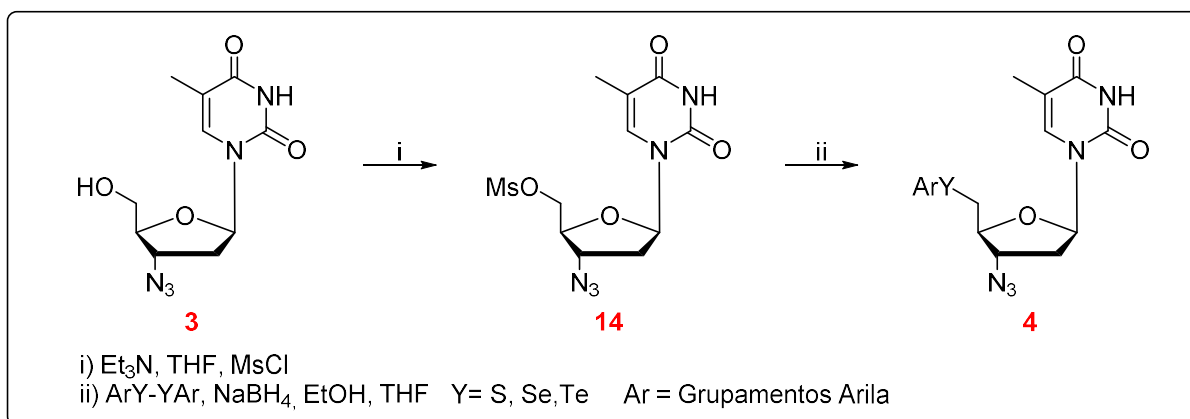
### Esquema 13 – Variações na síntese de Braga e colaboradores.



Fonte: Autor

Os efeitos farmacológicos dos nucleosídeos dependem, em diversos casos, de seu anabolismo a nucleotídeos e para isto é necessário a manutenção de sua hidroxila na posição 5'. No entanto, eles também possuem outros efeitos, não mediados pela formação de nucleotídeos. A ação do AZT como agente antiviral e seus análogos como antitumoral já foram descritas várias vezes e muitas delas seguem esta rota metabólica no organismo. Porém devido a seus efeitos tóxicos ao fígado, músculo esquelético, coração, entre outros, sua aplicabilidade é dificultada (RACHLIS, 1993; RICHMAN, 1987). Além disso, a toxicidade molecular desses análogos vem a ser um ponto que necessita de análise constante, pois ela pode envolver múltiplos mecanismos, incluindo a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). Então, tendo em vista estes fatos, De Souza e colaboradores em 2015 propuseram a síntese de análogos da azidotimidina contendo na posição 5' um grupamento organocalcogenio, visando usufruir das propriedades antioxidantes destes compostos e analisar os efeitos biológicos de modificações nesta posição (MITSUYA, 1987; OATES, 1989; SPALLHOLZ, 1994; COMBS, 2001) (**Esquema 14**).

### Esquema 14 – Síntese de De Souza e colaboradores.



Fonte: Autor

Para a síntese utilizaram como material de partida o próprio AZT (**3**), e a partir de uma reação de mesilação, com cloreto de mesila, trietil amina e THF como solvente obtiveram o composto **14** (5'-MsO-AZT). Por fim utilizaram a metodologia já descrita anteriormente (por Braga e col. 2009) para a reação de substituição, utilizando dicalcogenetos de diarila na presença de borohidreto de sódio em meio etanólico e THF, para a formação da espécie nucleofílica, arilselenolato-(trietoxiborato) de sódio. Ao estudar as propriedades biológicas destes compostos ficou comprovada, *in vitro*, a sua aplicabilidade como antioxidante e antitumoral, contra carcinoma da bexiga 5637, sempre obtendo resultados mais expressivos que o próprio AZT. Cabe aqui salientar, que esta classe de compostos apresentou resultados de uma ação antitumoral proeminente combinado com uma atividade antioxidante, o que é incomum para quimioterápicos (DE SOUZA, 2015).

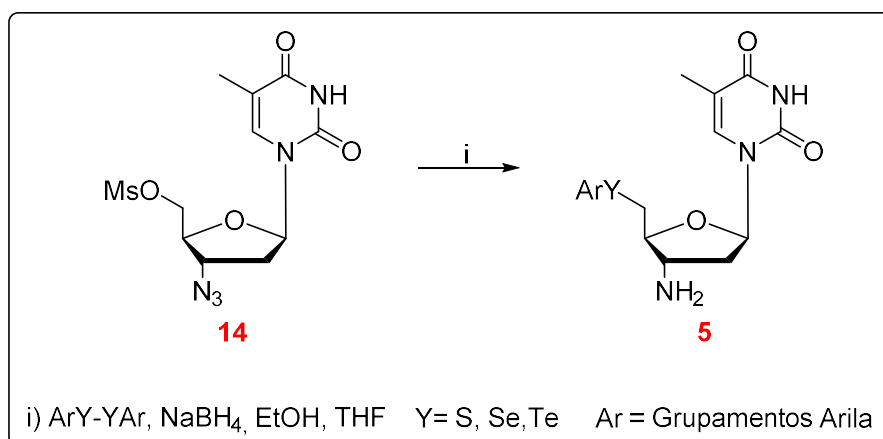
Estudos de toxicidade por eles conduzidos também constataram que os 5'-calcogeno-AZT-substituídos apresentaram um valor menor para este parâmetro quando em comparação com zidovudina comercial. Isso demonstrou uma perspectiva interessante para o desenvolvimento de mais estudos e modificações neste tipo de análogos nucleosídicos que possuem diversos alvos de efeito, ou seja, como drogas multi-alvo (MARIANO 2017; ECKER 2017 e 2018; WAGNER 2018).

Neste contexto Da Rosa e colaboradores no ano de 2017, com o interesse no desenvolvimento de outros novos nucleosídeos contendo calcogênios em sua estrutura, realizaram a preparação de uma série de compostos, 5'-calcogênio-3'-

amino-timidina, derivados do AZT. O trabalho teve como objetivo, além do desenvolvimento da nova rota sintética, o de analisar novas classes de compostos não-metabolizáveis (a nucleotídeo) e suas propriedades biológicas, visto que a amina é um bioisómero da hidroxila componente natural da deoxitimidina nesta posição (DA ROSA, 2017) (**Esquema 15**).

A síntese destes compostos deu-se de maneira muito semelhante a já descrita por De Souza, 2015. Partindo do AZT, primeiramente promoveu-se uma reação de mesilação, para posterior substituição envolvendo o organocalcogênio. Porém, nesta segunda etapa reacional ainda ocorreria a redução da azida na posição 3' do AZT a amina obtendo o composto **5**. Para isto um excesso de borohidreto de sódio foi utilizado para além da clivagem do dicalcogeneto/formação do nucleófilo, também proceder com a redução da azida a amina via o complexo formado com o borohidreto de sódio e o calcogênio (MIYASHITA, 1988, 1989 e 1997). Para os compostos avaliados foi observada uma melhor eficiência antitumoral e antioxidante que o AZT, porém o composto (**5**) foi o que demonstrou um melhor resultado para estas atividades combinadas. Adicionalmente, este composto apresentou um índice de letalidade baixa nos ensaios de toxicidade *in vivo* realizados além de uma baixa toxicidade nos demais parâmetros bioquímicos avaliados.

**Esquema 15** – Síntese de Da Rosa e colaboradores.

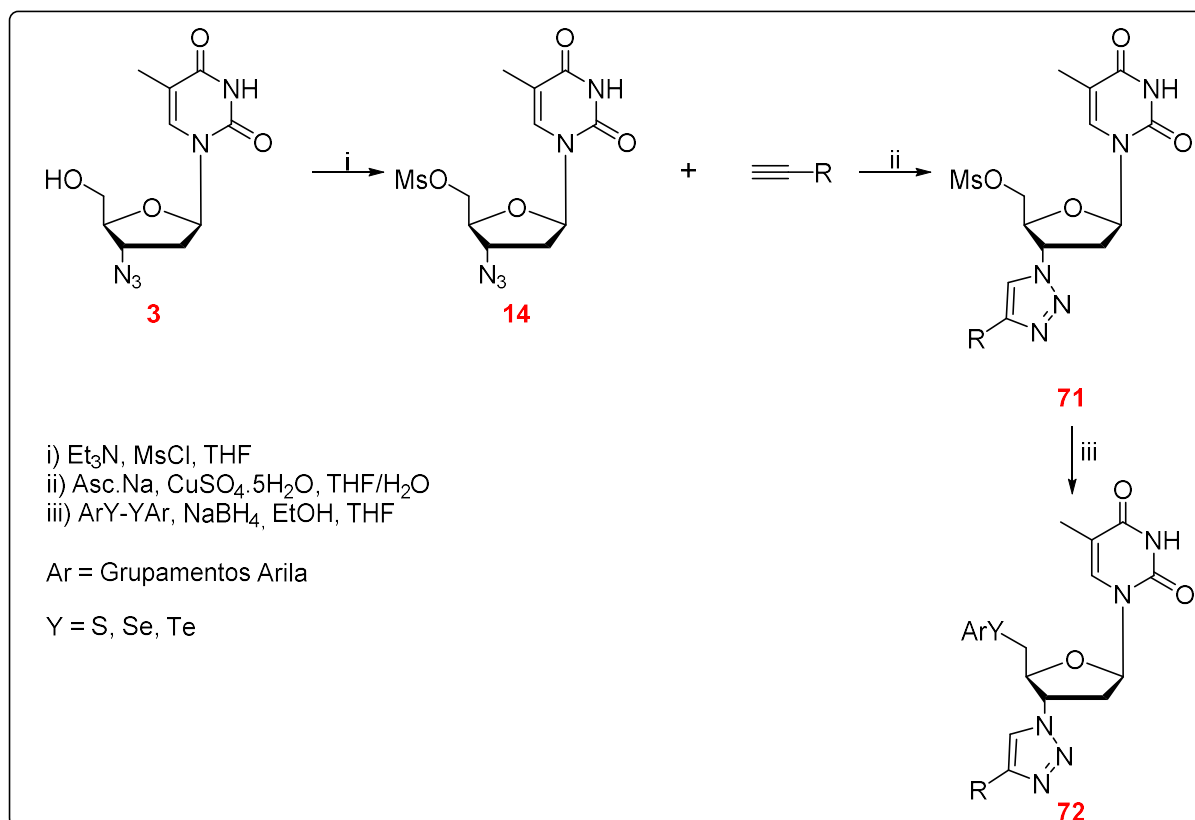


Fonte: Autor

Munchen e colaboradores propuseram, em 2018, a síntese de análogos de timidina contendo o heterociclo triazol-4-substituído na posição 3' bem como derivados organocalcogênio contendo enxofre, selênio e telúrio na posição 5' do

açúcar. O objetivo do estudo foi a obtenção de novos candidatos a medicamentos para carcinoma da bexiga, o quarto tumor mais comum do mundo. As moléculas sintetizadas (**72**) mostraram uma atividade antitumoral proeminente para este carcinoma, um alto índice de seletividade e um considerável efeito antioxidante. Para sua síntese utilizaram como material de partida o fármaco AZT (**3**) que foi submetido a uma reação de mesilação para posteriormente uma reação de cicloadição 1,3-dipolar e por fim uma substituição nucleofílica utilizando dicalcogenetos, semelhante as descritas anteriormente (MUNCHEN, 2018) (**Esquema 16**).

**Esquema 16** – Síntese de München e colaboradores.



Fonte: Autor

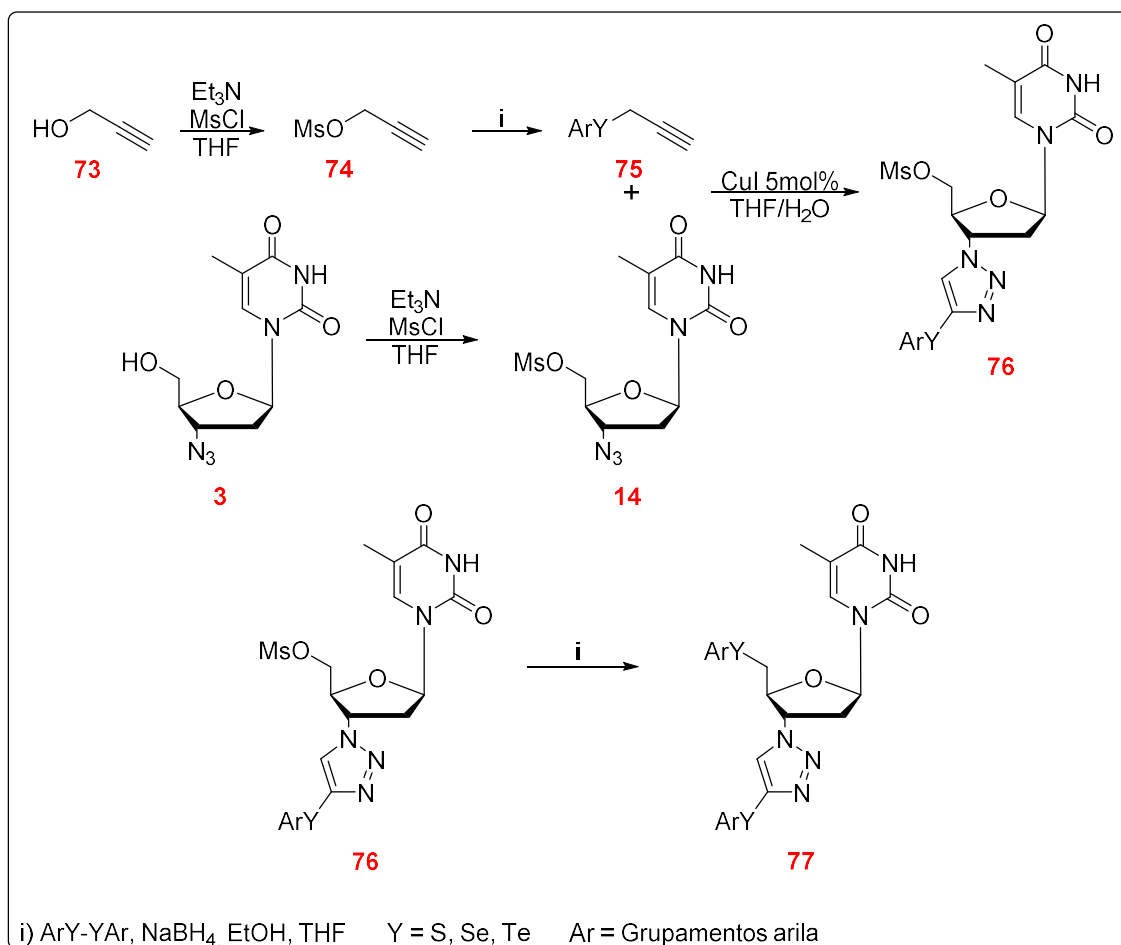
Os compostos sintetizados (**72**) foram submetidos a ensaios como antioxidantes e antiproliferativos do carcinoma da bexiga 5637, sendo que os derivados contendo fenil-telúrio, na posição 5' do açúcar, foram os mais efetivos seguido dos derivados de selênio e enxofre. Os resultados para os ensaios anticâncer

foram mais expressivos quando comparados ao de Da Rosa, 2017, porém não tão eficazes na capacidade antioxidante. Nos testes de toxicidade nenhum composto demonstrou alteração nos índices estudados e obtiveram uma taxa de 100% de sobrevivência dos ratos testados nos ensaios, demonstrando assim novamente a potencialidade destes novos compostos como possíveis fármacos.

Da mesma forma Quoos e colaboradores buscaram a síntese de análogos da timidina, porém com porções organocalcogenicas em ambas posições, 3' e 5' do açúcar. Para isto utilizaram uma síntese convergente, onde primeiramente a partir de álcoois acetilênicos (**73**) submetidos a uma reação de mesilação com cloreto de mesila, trietilamina (base) e THF (solvente) obtiveram o composto **74**. Posteriormente, por meio de uma substituição, os respectivos mesilatos foram convertidos a calcogeno-acetilenos (**75**). Para isto realizaram uma clivagem redutiva de dicalcogeneto de diarila na presença do NaBH<sub>4</sub>, EtOH e THF para gerar a espécie nucleofílica da reação. Já o AZT (**3**) foi conduzido a uma reação de mesilação, da mesma forma que os trabalhos já aqui citados (QUOOS, 2020).

Então via uma reação de cicloadição 1,3 dipolar, realizaram as modificações na posição 3' do açúcar do derivado de timidina, com o intuito de fornecer o heterociclo 1,2,3-triazol dissubstituído. Nesta reação foi utilizado como catalisador iodeto de cobre (I) em uma mistura de THF e água como solventes, levando ao produto (**76**). Por fim foi executada, novamente uma reação de substituição, utilizando dicalcogeneto de diarila, boro hidreto de sódio, etanol e tetrahidrofurano, na presença do composto **79**, para a obtenção dos bis-calcogenetos derivados de nucleosídeos **77** (**Esquema 17**).

## Esquema 17 – Síntese de Quoos e colaboradores.



Fonte: Autor

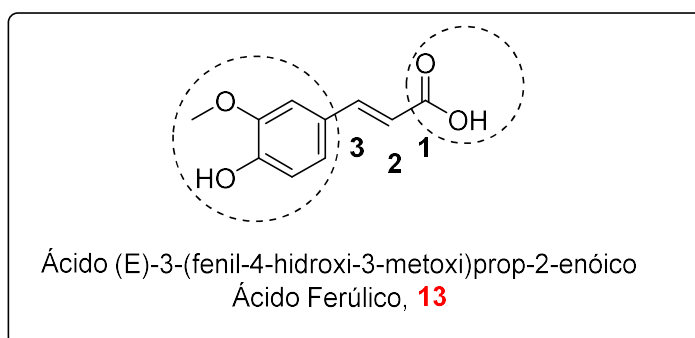
Estes compostos foram testados contra carcinoma e apresentaram bons resultados contra células de carcinoma de bexiga 5637.

### 2.2 Ácido Ferúlico

A história demonstra uma vasta gama de exemplos da utilização destes recursos na medicina (SILVA, 2018). Com o desenvolvimento das ciências e o passar dos anos criou-se uma área na química dedicada a pesquisa destes materiais, denominada química dos produtos naturais, que estuda e caracteriza os compostos obtidos na natureza. Estes compostos são até hoje estudados na busca do entendimento de seus mecanismos de ação e no isolamento dos princípios ativos,

onde vários destes provaram ser de extrema eficácia no combate a diferentes doenças. Neste contexto encontra-se o ácido ferúlico (**13**) (**Figura 8**) que é um composto ácido hidroxicinâmico, ou seja, um ácido carboxílico que apresenta em sua estrutura o substituinte fenol (neste caso o 4-hidróxi-3-metóxiifenil ligado a posição 3 da cadeia principal) sendo que substâncias desta classe tem por característica atuarem, principalmente, como antioxidantes. Porém além desta função o ácido ferúlico demonstra outras diversas propriedades, como descrito por Paiva (Paiva, 2013) em seu artigo de revisão onde salienta diversos estudos envolvendo o ácido ferúlico como agente anti-inflamatório, antimicrobiano, hepatoprotetor, anti-diabético, anticolesterolêmico, neuroprotetivo, anticarcinogenico, protetor UV e agente radioprotetor, além de seu uso clinicamente para tratamento de trombose cerebral, hemicrania e doenças cerebrovasculares causadas por isquemia (ZHANG, 2018; ZDUŃSKA, 2018).

**Figura 8** – Estrutura do ácido ferúlico.

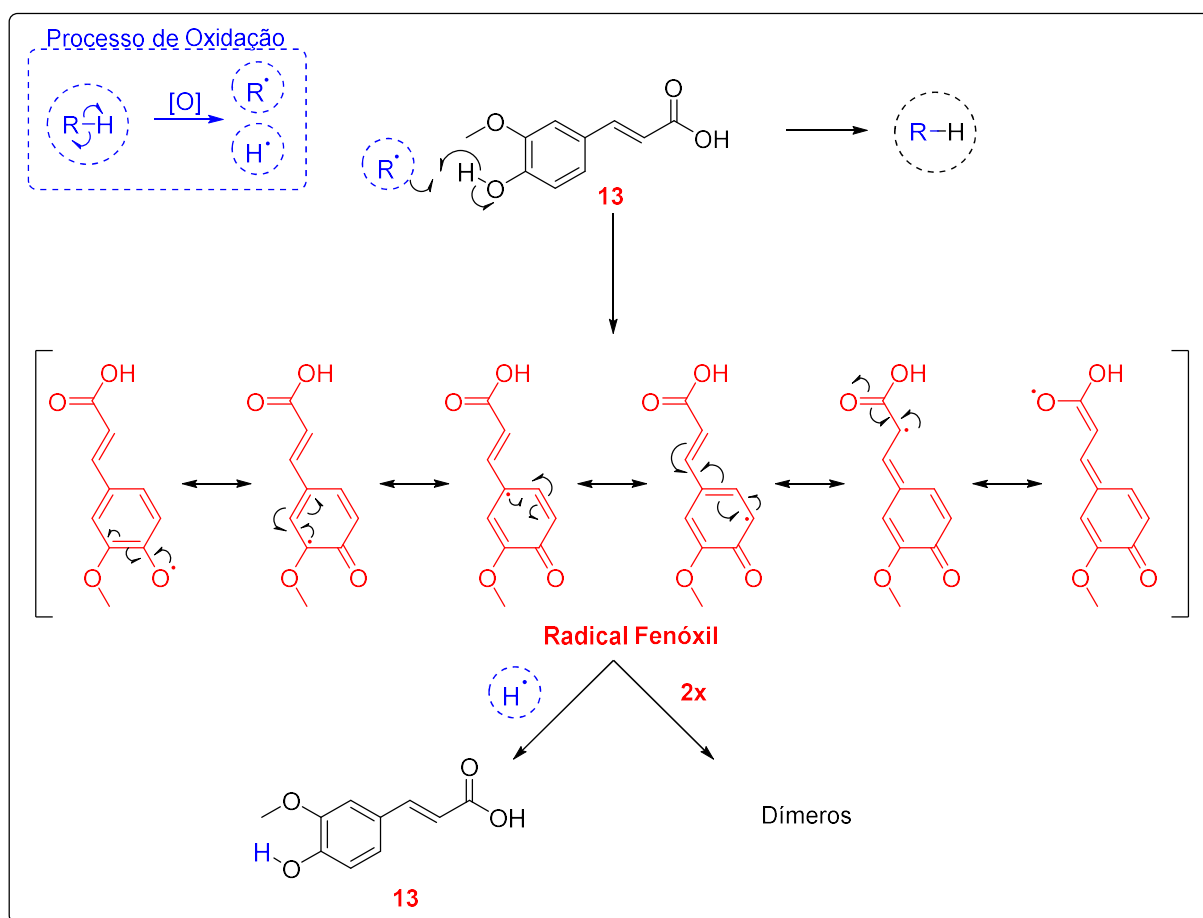


Fonte: Autor

A maioria das propriedades farmacológicas do ácido ferúlico podem estar associadas com sua capacidade de quebrar as reações em cadeia de radicais livres, o que envolve sua capacidade de eliminador radicalar. Esta capacidade pode estar relacionada ao seu sistema  $\pi$  conjugado que pode estabilizar um elétron através do efeito de ressonância, como representado no **esquema 18**. Então, a partir da geração um radical livre ( $R\cdot$ ) proveniente de uma fonte de processos de oxidação (radiação UV ou qualquer outro processo oxidativo), advindo de uma substância hipotética R-H, pode ocorrer a abstração de um átomo de hidrogênio (HAT – do inglês Hydrogen Atom

Transfer – transferência do átomo de hidrogênio) do ácido ferúlico que regenera o composto neutro R-H inicial. O radical fenóxil resultante é estável e pouco reativo, ele não inicia, nem propaga outras oxidações, interrompendo a reação em cadeia, levando à dimerização do ácido ferúlico ou à regeneração do ácido ferúlico via reação com o radical hidrogênio (SHAHIDI, 2010; AMIĆ, 2020).

**Esquema 18** – Mecanismo proposto de eliminação radical de ácido ferúlico.



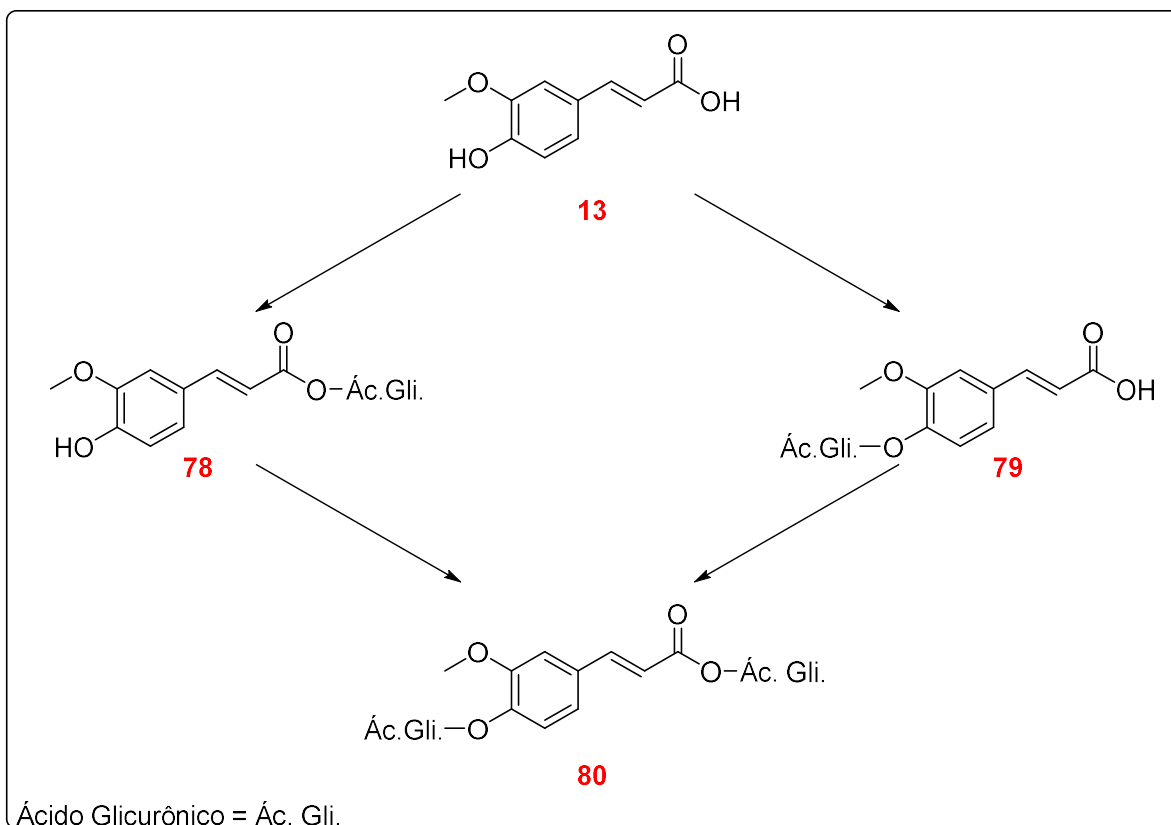
Fonte: Autor

Zhang e colaboradores no ano de 2005 estudaram de maneira mais profunda o seu metabolismo em ratos, com a intenção de observar os metabólitos formados. Eles puderam identificar a formação de três principais metabólitos (**78**, **79** e **80**) (**Figura 9**), todos envolvendo o ácido glicurônico. O ácido glicurônico está diretamente ligado a excreção de moléculas lipossolúveis, a maioria dos fármacos sofre hidroxilação oxidativa por enzimas. A partir dessa hidroxilação, os medicamentos



podem então ser conjugados ao ácido glicurônico ou a glicina, moléculas com a polaridade elevada, aumentando a velocidade de excreção destes compostos pela urina (ZHANG, 2005).

**Figura 9 – Metabólitos do ácido ferúlico.**



Fonte: Autor

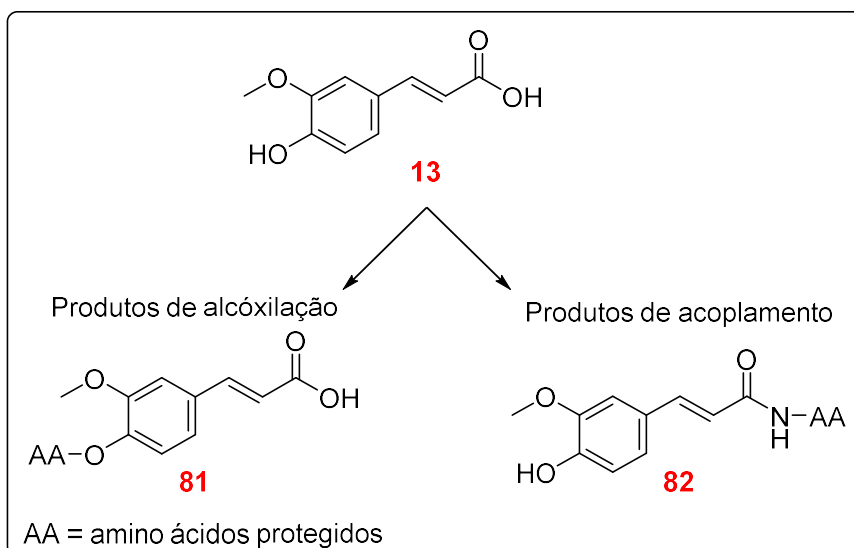
Os ácidos carboxílicos fenólicos como o ácido ferúlico também foram estudados como agentes antiproliferativos contra diversas linhagens de células tumorais. Neste contexto, Serafim e colaboradores relataram a atividade citotóxica antiproliferativa de derivados lipofílicos do ácido cafeico e ferúlico contra linhagens celulares de câncer de mama MCF-7, MDA-MB-231 e HS578T. Embora o ácido ferúlico tenha mostrado resultados consistentes inibindo a proliferação de diferentes tipos de células tumorais, no caso da linha celular MDA-MB-231 exibiu um efeito proliferativo significativo, ou seja, demonstrando uma ineficácia neste caso. No entanto, o estudo das propriedades anticâncer do ácido ferúlico e seus derivados

ainda é bastante valiosa em relação à química medicinal, principalmente como um composto bruto (SERAFIM, 2011).

### 2.2.1 Síntese de derivados do ácido ferúlico e suas propriedades

A síntese de compostos derivados do ácido ferúlico visando estudos de suas diversas propriedades ou a sua conjugação a outros fármacos para obtenção de compostos multifuncionais para o organismo vem de longa data. No ano de 1997 Miao e colaboradores, sintetizaram compostos via reações de alcoxilação e acoplamento utilizando amino ácidos e o ácido ferúlico. Para realização da síntese empregaram aminoácidos previamente protegidos ou reduzidos, juntamente com o ácido ferúlico na presença de DSC (Carbonato de N, N'-Disuccinimidila) e base de Hunigs (DIPEA - N,N-diisopropiletilamina), para assim obter os produtos alcóxilados (**81**) e acoplados (**82**) dos derivados propostos (MIAO, 1997)(**Esquema 19**).

**Esquema 19** – Síntese de Miao e colaboradores.



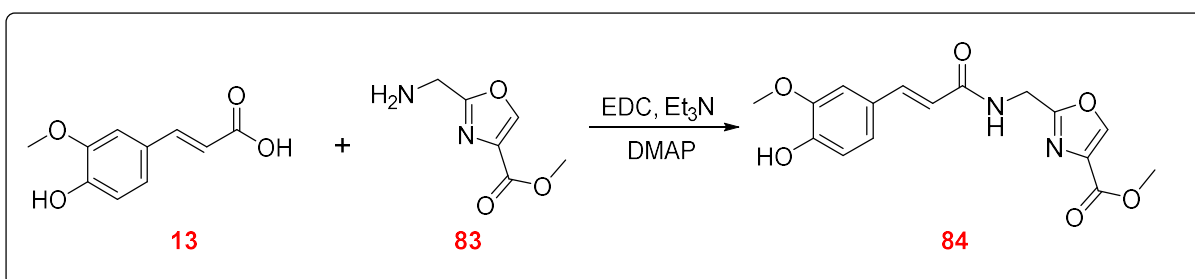
Fonte: Autor

Todos os compostos foram submetidos a diversos ensaios *in vitro* como na atividade SOD-like (tipo- SuperÓxido Dismutase) para identificação da capacidade em

catalisar a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio. Os derivados obtiveram resultados semelhantes ao próprio ácido ferúlico. Adicionalmente, eles também foram testados como inibidor-AP (ativador plasmogênico) para avaliar o seu uso contra o estresse oxidativo, que pode acarretar em trombose e aterosclerose. O ensaio realizado demonstrou maior efetividade quando comparado aos controles utilizados.

Em 2009 Stankova e colaboradores utilizaram sistemas heterocíclicos - que fazem parte de um grande número de medicamentos e moléculas biologicamente relevantes o que torna o seu estudo bioquímico e de compostos derivados heterocíclicos um campo interessante. Com o objetivo de aliar a bioquímica do ácido ferúlico, foi planejado o desenvolvimento de uma nova classe de compostos **84**. O heterociclo escolhido pelos autores para o trabalho foi o oxazol, e para a síntese utilizaram um composto derivado do mesmo (**83**), e a partir de uma reação de acoplamento, utilizando EDC (N-etil-N-(dimetilaminopropil) carbodiimida), trietilamina e 4-dimetilaminopiridina na presença do ácido ferúlico (**13**). Os produtos (**84**) foram submetidos a ensaios como antioxidantes, demonstrando resultados muito próximos aos dos padrões controle (STANKOVA, 2009) (**Esquema 20**).

**Esquema 20** – Síntese de Stankova e colaboradores.



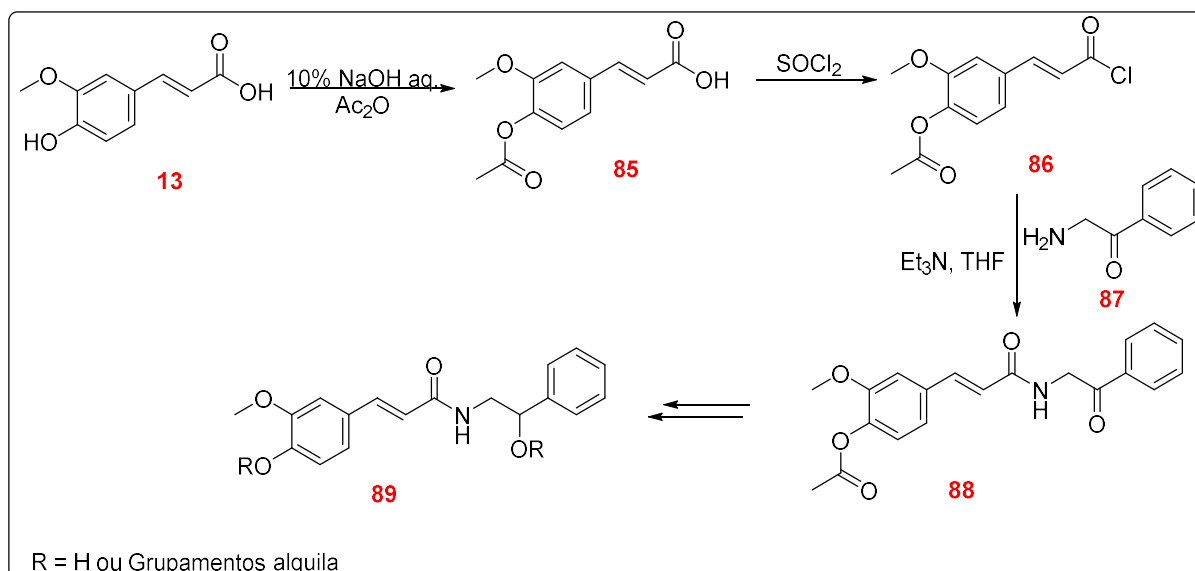
Fonte: Autor

A busca por compostos multifuncionais foi observada de uma maneira muito interessante por Huang e colaboradores em 2013. Foi desenvolvida a síntese de amidas derivadas do ácido ferúlico e estudada sua capacidade antiviral e inseticida simultânea. Os ensaios obtiveram ótimos resultados para alguns exemplos produzidos, demonstrando assim que as amidas do ácido ferúlico possuem

propriedades antivirais. Além disto utilizaram uma estratégia sintética diferente das aqui já descritas (HUANG, 2013).

Para sua síntese realizaram primeiramente a proteção da porção fenólica do ácido ferúlico via esterificação para, posteriormente, ser realizada uma reação com o cloreto de tionila, obtendo com isso um cloreto ácido derivado do ácido ferúlico (**86**). Este produto foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica acílica com aminas como nucleófilos, gerando assim as amidas correspondentes (**88**). Para a síntese de diferentes exemplos foram realizadas algumas variações em suas estruturas levando a formação dos compostos **89** (Esquema 21).

**Esquema 21** – Síntese de Huang e colaboradores.

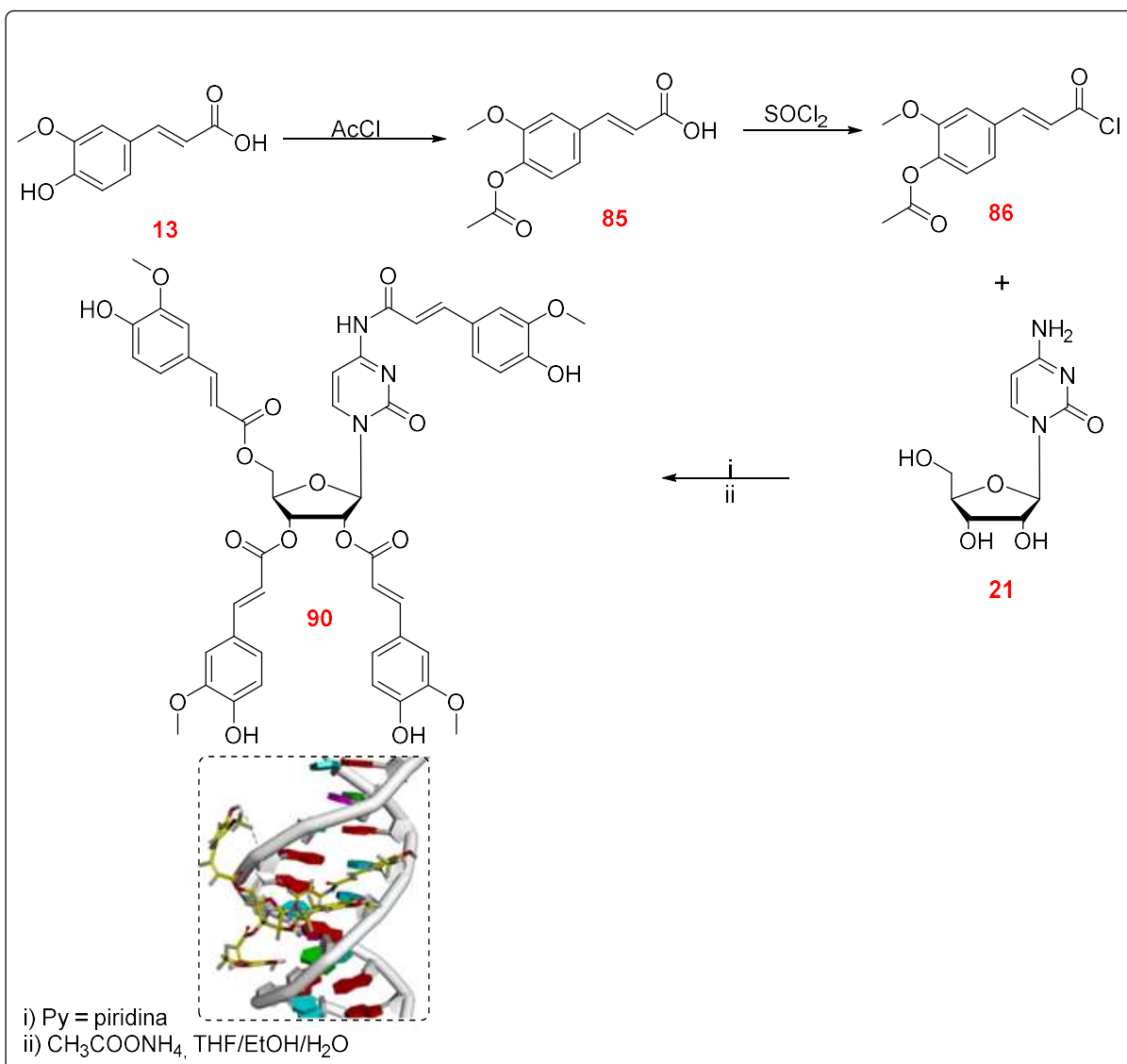


Fonte: Autor

Análogos de nucleosídeos também foram utilizados na síntese de novos compostos derivados do ácido ferúlico. No ano de 2019 Zhao e colaboradores realizaram a síntese de ésteres e amidas, utilizando como material de partida ácidos hidroxicinâmicos e nucleosídeos. O composto **90** foi o que apresentou a melhor ligação ao DNA. O composto (**90**) foi sintetizado a partir do respectivo cloreto ácido protegido (**86**) e a citidina (**21**) obtendo o produto através de reações de substituição acílica. Seus estudos demonstraram que a utilização de derivados de ácidos

hidróxicinâmicos análogos a nucleosídeos podem possuir um papel fundamental na proteção do DNA contra a oxidações causadas por radicais livres, protegendo assim de danos que poderiam acarretar em diferentes enfermidades (ZHAO, 2019) (**Esquema 22**).

**Esquema 22** – Síntese de Zhao e colaboradores.



Fonte: Autor

## **2.3 Relações Estrutura-Atividade (SAR - do inglês - *Structure-Activity Relationships*)**

Diversos aspectos das ciências farmacêuticas, da medicina e da química formam a área denominada química medicinal, cuja missão envolve todos os processos para obtenção e análise de compostos biologicamente ativos. O processo estende-se desde o planejamento, síntese, ensaios, estudos de metabolismo, interpretação dos mecanismos de ação até a análise das relações estrutura-atividade (SAR – do inglês *Structure-Activity Relationship*), ou seja, a relação da estrutura química com a atividade farmacológica) sendo esta área caracterizada por sua interdisciplinaridade.

Devido aos avanços nas tecnologias de informação, as ciências da computação entraram de vez como suporte em diversas áreas de pesquisa, dentre elas encontra-se a química medicinal, onde auxilia de diferentes formas, como, nas estratégias modernas de planejamento molecular, docagem molecular e relações estrutura-atividade (SAR, QSAR QSPR), além de diversos outros processos (ALVES, 2018).

### **2.3.1 Relações Quantitativas de Estrutura-Atividade (QSAR - do inglês - *Quantitative Structure-Activity Relationships*)**

O QSAR compreende a aplicação de diversas metodologias estatísticas de análise de dados com o intuito de desenvolver modelos para prever uma determinada propriedade biológica, baseados na estrutura química dos compostos e em outras propriedades já descritas na literatura para certas substâncias. Geralmente compostos com similaridade estrutural apresentam propriedades parecidas, apesar de isto não acontecer na totalidade dos casos, porém, estas similaridades são estudadas, via SAR, para analisar as porções farmacofóricas da molécula e também para estudos de possíveis novas funcionalizações para aumento da seletividade e potencialização dos fármacos (PERKINS, 2003).

Estas similaridades são calculadas computacionalmente por meio de descritores, ou seja, um numeral descritor gerado por procedimentos lógico-

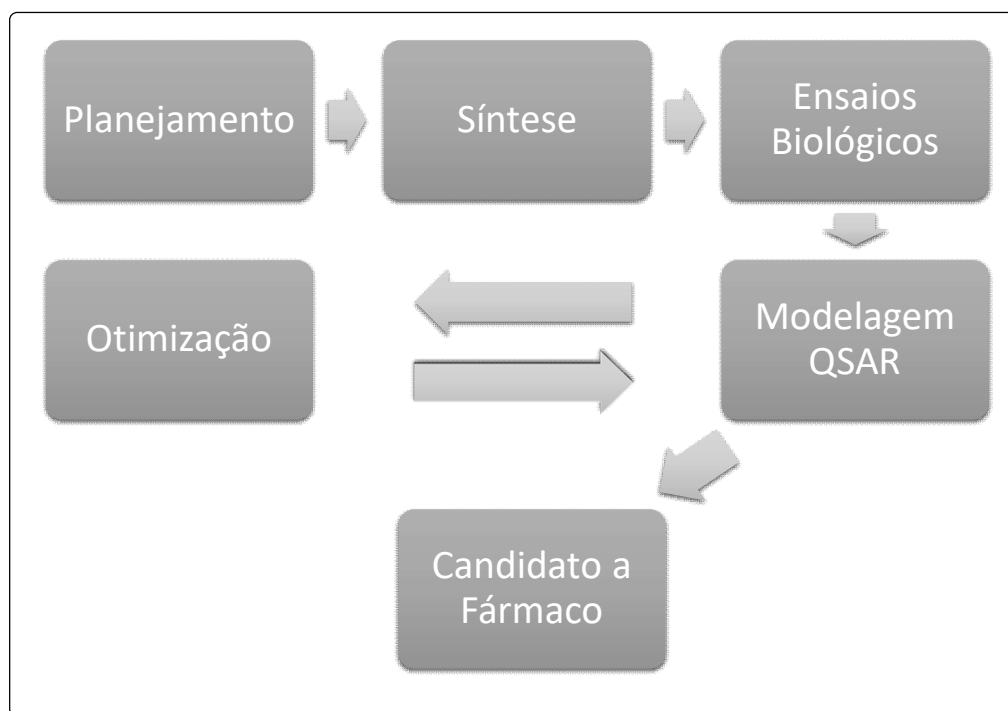
matemático que transforma as informações (tanto estrutural quanto biológica) em descritores da molécula, que poderá ser utilizado na formação de um modelo QSAR. O modelo QSAR utiliza, muitas vezes, de métodos de aprendizagem de máquina (inteligência artificial) como auxílio no desenvolvimento dos descritores, assim se define o quanto um descritor terá importância no desenvolvimento da equação do modelo QSAR. Sendo o principal objetivo destes modelos avaliar *in silico* compostos com poucos dados experimentais (*in vitro* e *in vivo*). Essa abordagem auxilia na identificação racional dos ligantes, suas possíveis substituições para otimizar as propriedades do composto, além da identificação da sua farmacocinética. Existem diversos trabalhos que demonstram esta utilização dos modelos de QSAR para o planejamento de fármacos (PATEL, 2014).

Um exemplo é o estudo de Nikolic de 2007, que desenvolveu um modelo QSAR para avaliação da capacidade da atividade tipo-GPx (GPx-like) de organocalcogenetos aromáticos, como selenetos e teluretos, entre outros. Para isto primeiramente realizaram ensaios da atividade tipo-GPx em diversos compostos para assim elaborar um modelo QSAR e prever a atividade de compostos semelhantes aos por eles sintetizados. Também realizaram a validação do modelo ao se comparar resultados gerados com os experimentais, confirmando assim sua aplicabilidade. Então os métodos teóricos por eles desenvolvidos e apresentados podem ser aplicados na análise de modificações estruturais, pois o seu modelo QSAR pode averiguar se modificações em moléculas similares, as por eles testadas, poderiam acarretar em melhor desempenho nos ensaios de atividade tipo-GPx, para assim se obter planejamento racional de novas moléculas (NIKOLIC, 2007).

Dessa forma tem-se um exemplo da rota necessária para uma das aplicações do SAR, que se inicia com o planejamento molecular, a partir da literatura e metodologias clássicas ou modernas da química medicinal, para posterior síntese dos compostos seguida de sua avaliação biológica. Com o intuito de fornecer dados e obter os descritores para a formação do modelo QSAR, que após sua validação, demonstrará a influência dos descritores na atividade e pôr fim a otimização (mudanças estruturais) para alcançar o efeito desejado com o maior sucesso possível, o que pode ser melhor elaborado graças as informações adquiridas e então levadas novamente a avaliação frente ao modelo QSAR, sem necessidade das as etapas de

síntese e avaliação biológica, o que leva a muita economia de tempo/dinheiro na obtenção de um novo candidato a fármaco (**Esquema 23**).

**Esquema 23** – Aplicação de QSAR no desenvolvimento de novos fármacos.



Fonte: Autor

Porém ainda há diversas formas de aplicação deste método, como por exemplo, a utilização de banco de dados, disponíveis em plataformas especializadas para realização de triagens virtuais que podem ser baseadas no alvo, onde as melhores estruturas para interação com ele são selecionadas, ou baseadas no composto, onde a triagem encontra o melhor alvo. este método também utiliza os descritores e suas similaridades, porém como não leva em conta os pesos específicos que cada descritores ganha (como no método anteriormente destacado) acaba não sendo tão eficiente, mas ainda assim é uma metodologia excelente para se iniciar uma pesquisa (VILAR, 2008).



## 2.4 Terapia fotodinâmica - TFD (PDT – do inglês – PhotoDynamic Therapy)

As ciências colaboraram muito para evolução da tecnologia no mundo atual o que trouxe junto diversas técnicas e terapias inovadoras para o tratamento das mais diferentes enfermidades. Com isso uma diversa gama de compostos começaram a ser exploradas para aplicação nestas novas áreas. Dentre elas encontra-se a terapia fotodinâmica, sendo esta baseada na utilização da propriedade físico-química chamada efeito fotodinâmico que consiste na característica que os compostos fotossensíveis (denominados fotossensibilizadores ou FS) tem de, em um determinado comprimento de onda, ser ativados por um feixe de luz, na presença de oxigênio molecular, de modo a gerar espécies reativas de oxigênio (RIBEIRO, 2005).

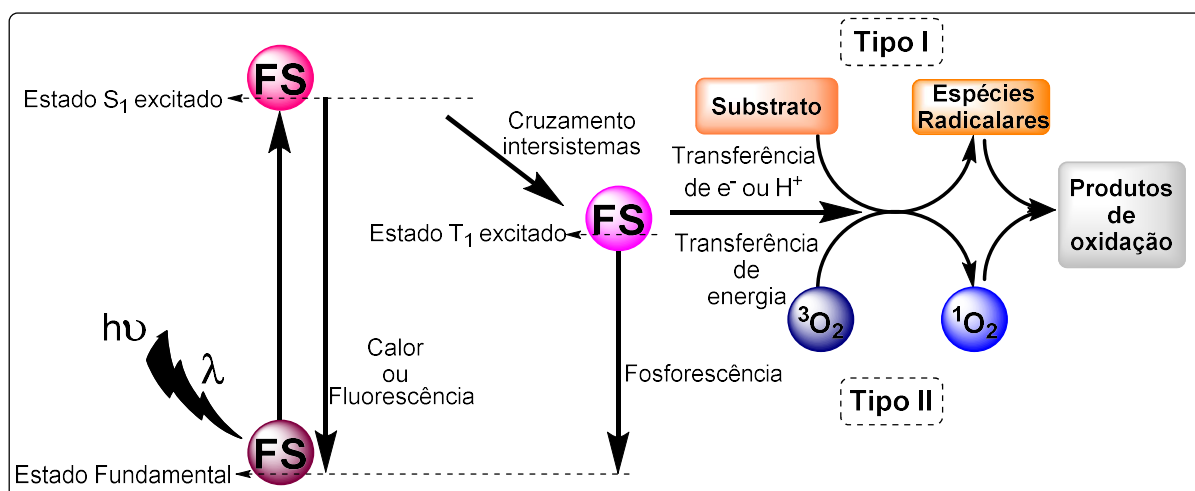
A terapia fotodinâmica teve sua primeira aparição como alternativa no tratamento de combate ao câncer em um congresso internacional sobre procedimentos contra o câncer no Japão, em 1966. Mas apenas em 1975 os primeiros testes em modelos pré-clínicos foram realizados pelo Dr. Thomas Dougherty, considerado o pai da terapia fotodinâmica (SELLERA, 2016). Um ano após, em 1976, Weishaupt, juntamente com Dougherty descreveram o oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), gerado na terapia fotodinâmica, como um dos agentes citotóxicos responsáveis pela destruição das células tumorais e, desde então, o número de publicações nesta área cresce a cada ano. Atualmente se destaca entre as novas formas de tratamento do câncer, principalmente devido a sua atuação única e exclusivamente na área irradiada, evitando ao máximo os efeitos colaterais (DOUGHERTY, 1976).

O oxigênio molecular ( $O_2$ ) pode apresentar três estados energéticos diferentes, o tripleto ( $^3O_2$ ) que é seu estado de fundamental, de mais baixa energia, estável e onde apresenta-se com os elétrons desemparelhados paralelos nos orbitais  $\pi$  antiligante, o singleto ( $^1O_2$ ) seu estado excitado de mais alta energia, ou seja, reage de forma fácil com outras substâncias e encontrasse com os elétrons demparelhados em um orbital  $\pi$  antiligante ( $^1\Delta$ ) ou com elétrons desemparelhados antiparalelos nos orbitais  $\pi$  antiligantes ( $^1\Sigma$  – estado de maior energia). Desta forma podemos diferenciar dois tipos efeitos fotodinâmicos para TFD, o do tipo I e o do tipo II, dependendo o estado físico reativo do oxigênio gerado (espécies radicalares e  $^1O_2$  respectivamente) (FOOTE, 1976).

Na reação de tipo I espécies radicalares, reagem facilmente com outras substâncias liberando energia, é gerado resultando na destruição da célula hospedeira, devido à oxidação de seus constituintes. O mesmo acontece no do tipo II, porém com a formação de oxigênio singleto. Essas transições de estados físicos ocorrem apenas devido a presença e interação do oxigênio com fotossensibilizadores.

Os fotossensibilizadores são capazes de absorver, de forma direta, fótons em determinado comprimento de onda, não infringindo as leis de conservação. Devido a este fato, quando os FS se encontram proximidades de um  $^3\text{O}_2$ , podem servir como intermediários para o processo de excitação eletrônica do oxigênio, ou seja, a molécula intermediária (o FS) absorve diretamente o fóton, do feixe luminoso, e transfere a energia para o oxigênio de acordo com o **esquema 24**.

**Esquema 24** – Mecanismo de ação dos fotossensibilizadores.



Fonte: Autor

Na TFD quando o FS é excitado ao seu estado S<sub>1</sub> (Singleto excitado ou singleto de alta energia) por um feixe de luz, em comprimento de onda apropriado, ele tem um aumento energético e posteriormente tende a perder esta energia, o que pode ocorrer de diversas formas. Pode ocorrer em forma de calor ou fluorescência, retornando ao seu estado fundamental, e por um cruzamento intersistemas onde primeiramente vai ao seu estado tripleto excitado (T<sub>1</sub>, de menor energia excitado que o S<sub>1</sub> e mais estável), estado este que possui três mecanismos. O primeiro mecanismo é o retorno ao estado

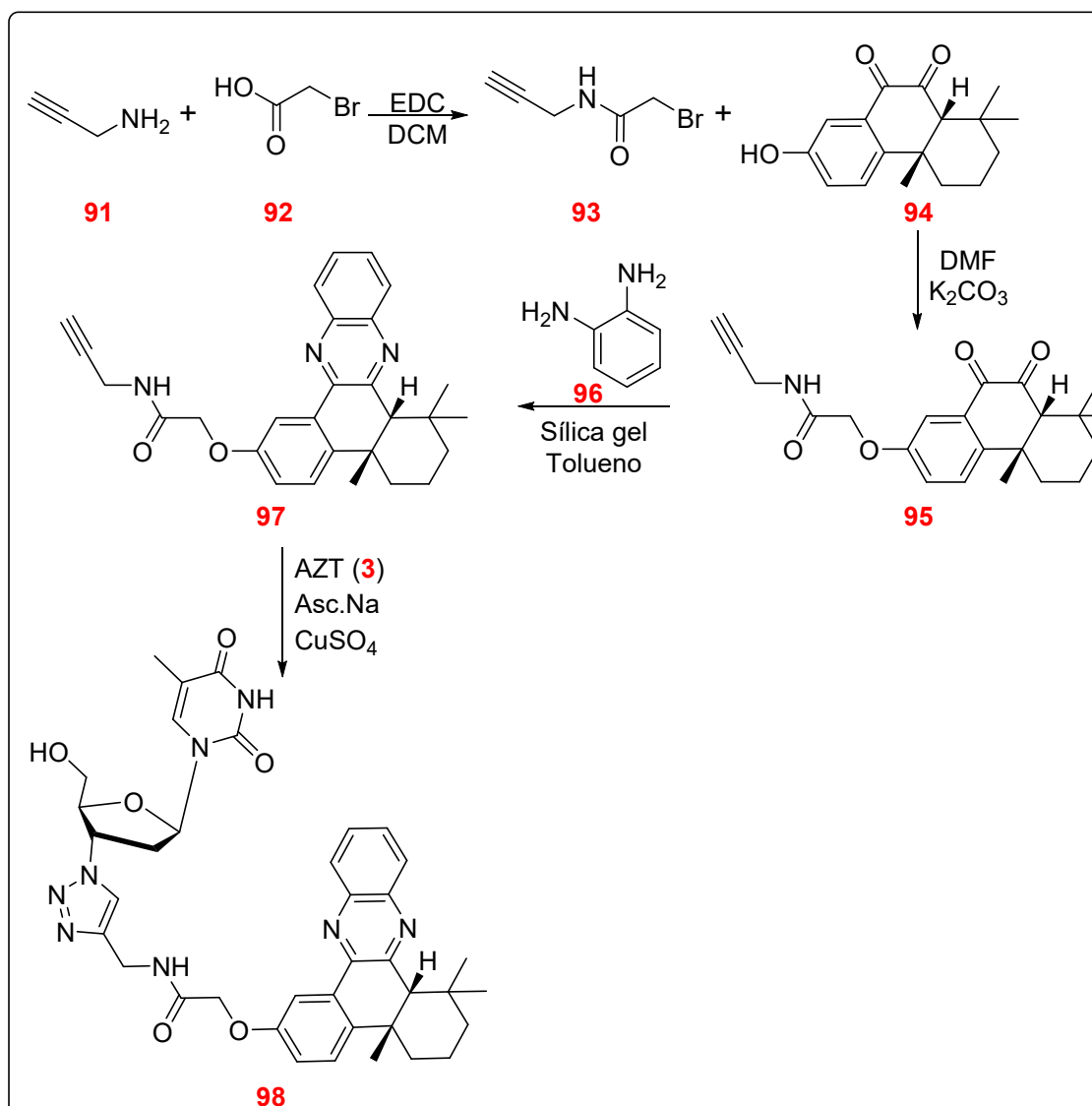
fundamental por fosforescência, o segundo e terceiro mecanismos são as reações explicadas anteriormente envolvendo transferência de energia para o oxigênio, seja por meio das reações de tipo I ou tipo II, podendo formar espécies radicalares ou oxigênio singlete, respectivamente, acarretando na oxidação de componentes celulares, levando a morte celular seletiva por necrose ou mesmo por apoptose (morte celular programada – sendo esta a mais relatada em diversos estudos) (SCHWEITZER, 2003).

#### **2.4.1 Fotossensibilizadores**

Um FS deve possuir diversas propriedades para ser considerado ideal, dentre elas se destacam a alta seletividade ao alvo desejado, amplo espectro de ação, baixa toxicidade, solubilidade em água e principalmente alto rendimento quântico ( $\Phi$ ). O  $\Phi$  para a terapia fotodinâmica é definido pelo número de reações que ocorrem entre oxigênio e fotossensibilizador excitado por cada fóton absorvido pelo FS, ou seja, sua eficiência em relação a interação com a luz, que é calculada pela degradação de um composto padrão para a determinação de oxigênio singlete (KUDINOVA, 2010).

Existem centenas de diferentes FS publicados na literatura, e diversos estudos sobre sua ação na TFD. Um exemplo é a pesquisa de Zhang e colaboradores publicada em 2016, onde obtiveram compostos derivados do AZT conjugados ao já conhecido fotossensibilizador quinoxalina para averiguar sua aplicação na terapia fotodinâmica frente a carcinomas de fígado e pâncreas, onde foram muito efetivos demonstrando sua capacidade de agir como agentes anticancerígenos eficazes, principalmente devido ao acúmulo seletivo no local do tumor pelo nível anormalmente alto de timidina-quinases em algumas células cancerígenas (ZHANG, 2016) (**Esquema 25**).

### Esquema 25 – Síntese de Zhang e colaboradores.

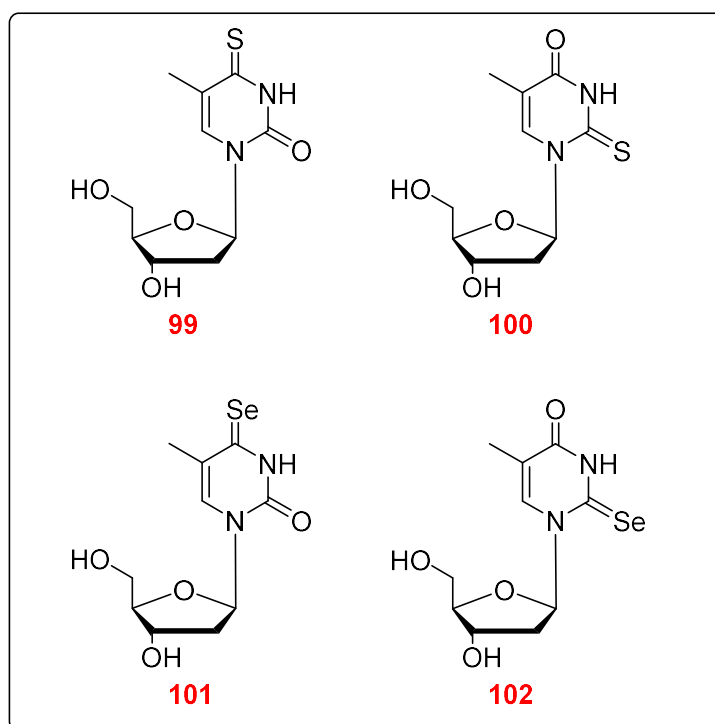


Fonte: Autor

Também em 2016 Pirillo e colaboradores, em um estudo teórico, calcularam como se daria a aplicação de compostos organocalcogênicos ligados nas posições 2 e 4 da base nitrogenada de uma timidina frente a TFD (**Figura 10**). Para isso utilizaram a teoria funcional da densidade que, por métodos de aproximação, pode resolver a equação de Schrödinger. O protocolo aplicado pode simular diversos sistemas e propriedades, incluindo propriedades fotofísicas. A partir dos resultados obtidos, os autores puderam realizar a simulação das excitações S<sub>1</sub> e T<sub>1</sub> que deveriam ocorrer com o FS e assim concluíram que a energia do estado T<sub>1</sub> dos compostos testados é

suficiente para geração de oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ) sendo assim considerados potenciais agentes quimioterápicos na aplicação da TFD porém, averiguaram também que estes compostos não poderiam ser aplicados a diversos tipos de câncer visto que estes necessitam um comprimento de onda muito baixo para excitação, ou seja, de baixa penetração no tecido (PIRILLO, 2016).

**Figura 10** – Compostos analisados por Pirillo e colaboradores.

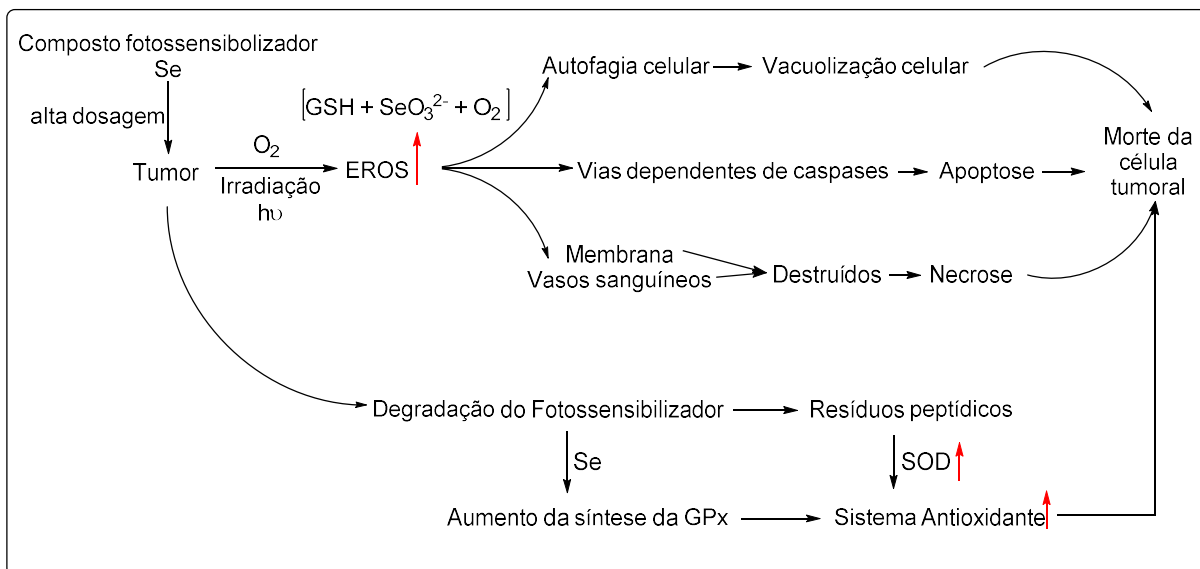


Fonte: Autor

Ainda utilizando organocalcogênios, mas desta vez não como fotossensibilizadores, Liu e colaboradores em 2018 investigaram os efeitos da ficocianina (um pigmento-proteína encontrada em cianobactérias) enriquecida com selênio na TFD contra o tumor hepático *in vitro* e *in vivo*. Os resultados obtidos foram expressivos com taxas de inibição tumoral de até 75%, muito superiores quando comparadas aos padrões por eles utilizados. Ainda, realizaram ensaios para avaliação do efeito antioxidantes do composto obtido, realizando assim um estudo mais complexo de como ocorre a morte celular do tumor. Neste estudo comprovaram que compostos derivados de selênio utilizados na TFD podem causar a morte celular (do

tumor) por diversos caminhos diferentes, sendo inclusive por ambos caminhos, oxidantes e antioxidantes (LIU, 2018) (**Esquema 26**).

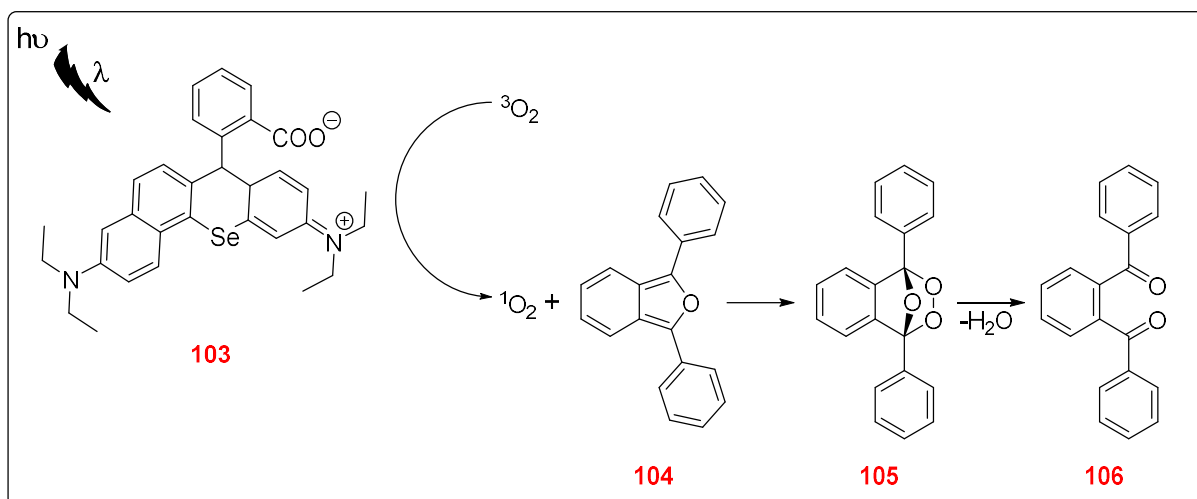
**Esquema 26** – Mecanismo de ação proposto por Liu e colaboradores para compostos fotossensibilizadores contendo Se aplicados a TFD.



Fonte: Autor

Um dos diversos FSs existentes é a rodamina B, que seguidamente também é utilizado como corante, sequestrador de metais e até para obtenção de imagens de células vivas (GAO, 2019), e devido a sua grande versatilidade vem sendo bastante empregado na TFD. Lv e colaboradores em 2019 sintetizaram um derivado de rodamina B (**103**) contendo selênio e testaram sua aplicação em ensaios de TFD utilizando 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF, **104**) como sequestrador de  $^1O_2$ , assim obtiveram resultados expressivos para o  $\Phi$  dos compostos, comprovando assim sua eficiência para sua possível aplicação na terapia fotodinâmica (LV, 2019) (**Esquema 27**).

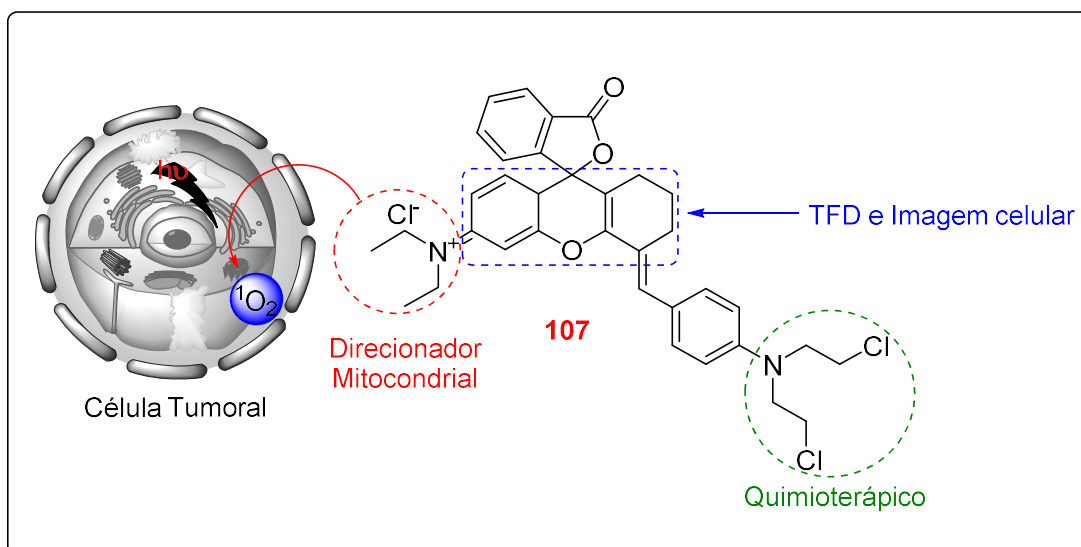
### Esquema 27 – Mecanismo da reação do oxigênio singlete com o DPBF.



Fonte: Autor

Outra vantagem na utilização de derivados da rodaminas B para a busca por fármacos a serem aplicados na terapia fotodinâmica é a sua possível utilização como composto multifuncional, da mesma forma que o estudo exposto por Qu e colaboradores (Qu, 2019). Os compostos por eles sintetizados (107, Figura 11) demonstraram alto rendimento quântico e baixa toxicidade, além de direcionamento mitocondrial (características de compostos derivados da rodamina) e capacidade de geração de imagens de fluorescência por infravermelho próximo e alto efeito de antitumoral por meio de quimioterapia e fotodinâmica sinérgica *in vitro* e *in vivo*, ao incluírem na estrutura compostos quimioterápicos, o que demonstrou ser de extrema eficiência.

**Figura 11** – SAR proposto por Qu e colaboradores.



Fonte: Autor





---

### **3. Apresentação E Discussão Dos Resultados**

---

Este capítulo está destinado à apresentação e discussão dos resultados obtidos no desenvolvimento deste trabalho, no qual são expostos os dados referentes às otimizações para as reações dos produtos de interesse, bem como os aspectos mecanísticos.

### 3.1. Análise Retrossintética

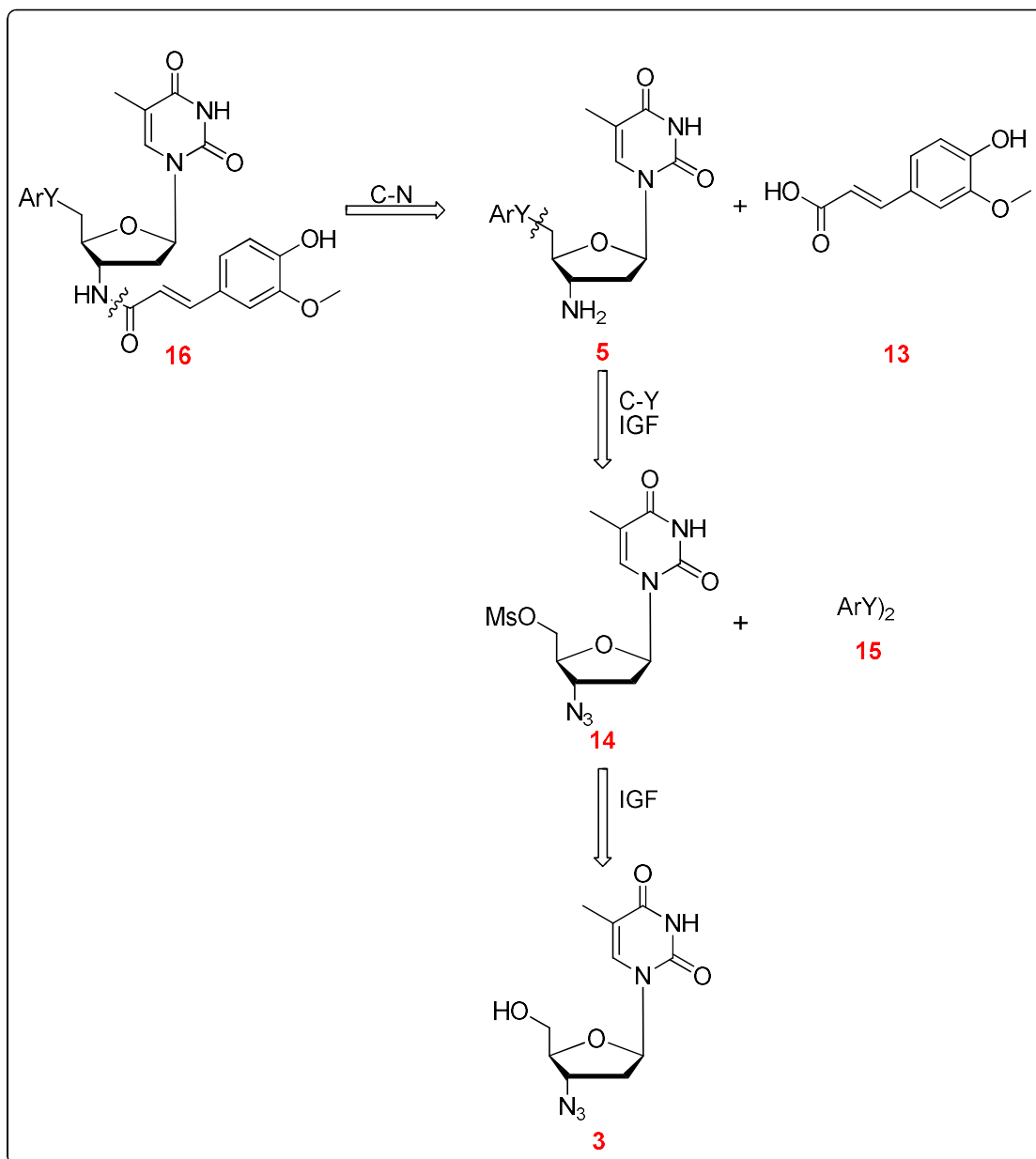
Tendo em vista que um dos objetivos deste trabalho foi o de unir derivados do nucleosídeo AZT (**3**), a aril-calcogenetos (**15**) e o ácido ferúlico (**13**), foi proposta uma molécula-alvo (**16**) e esta foi submetida a uma análise retrossintética, onde pode-se observar os melhores equivalentes sintéticos para proceder com a síntese dos produtos de interesse (**Esquema 28**).

Conforme apresentado no **esquema 28**, inicialmente foi realizada uma desconexão entre a porção da molécula derivada do 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidina e o ácido ferúlico, levando aos equivalentes sintéticos de interesse. Posteriormente outra desconexão e uma IGF foi realizada na posição 5' do AZT, levando aos equivalentes sintéticos dicalcogeneto diarílico e o AZT-mesilado **14**. Por fim, via uma interconverção de grupo funcional resultando assim no equivalente sintético AZT (**3**) sendo este o precursor inicial para a futura realização da síntese.

Visando então a formação do produto desejado **16**, foi apresentada uma proposta sintética partindo-se inicialmente da molécula de AZT (**3**), que através uma reação de mesilação, pode-se levar a formação do respectivo 5'-mesilado-AZT (**14**). Posteriormente, por meio de uma reação de substituição nucleofílica na mesma posição, agora ativada, é possível realizar a conjugação do grupo aril-calcogenio simultaneamente a redução da porção azida, levando a formação da respectiva 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidina **5** (DA ROSA, 2017).

A etapa final foi proposta via uma reação de amidação, ou seja, a reação de um ácido, no caso o ácido ferúlico (**13**), com uma amina, conduzindo então a formação de uma amida, levando a formação do produto desejado **16**.

## Esquema 28 – Análise restrossintética das moléculas-alvo.



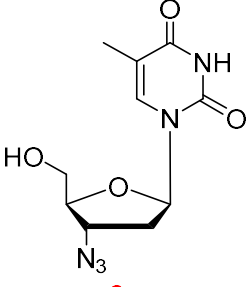
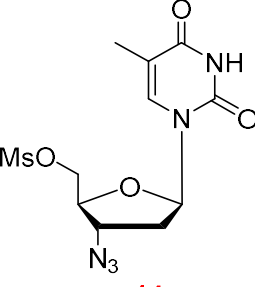
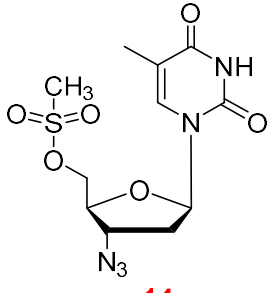
Fonte: Autor

### 3.2. Obtenção da 5'-O-(metanosulfonyl)-3-azidotimidina (14)

Para a obtenção deste produto, primeiramente foi realizada a preparação do composto **14** a partir da 3-azido-timidina (**3**) via uma reação de mesilação, como previamente planejado.

Para esta reação foi empregado cloreto de mesila, visando a mesilação da hidroxila na posição 5' do AZT. Esta etapa foi realizada buscando a obtenção de um bom grupo abandonador, tornando então esta posição um centro eletrofílico muito mais susceptível a reações de substituição nucleofílica.

**Tabela 1 – Deslocamentos químicos do composto 14**

 <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	$\xrightarrow[2) \text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl, t.a., 2h}]{1) \text{THF, Et}_3\text{N, 0}^\circ\text{C}}$	 <p style="text-align: center;"><b>14</b></p>
Composto	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm)
 <p style="text-align: center;"><b>14</b></p>	11,28 (s, 1H); 7,47 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H); 6,15 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H); 4,47 – 4,41 (m, 2H); 4,10 – 4,04 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 2,53 – 2,43 (m, 3H); 1,80 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H).	164,4; 151,1; 136,7; 110,8; 84,8; 81,3; 69,7; 60,8; 37,7; 36,3; 12,7.

### 3.3. Obtenção das 5'-Ariicalcogenil-3'-Amino-Timidinas (5a-5o)

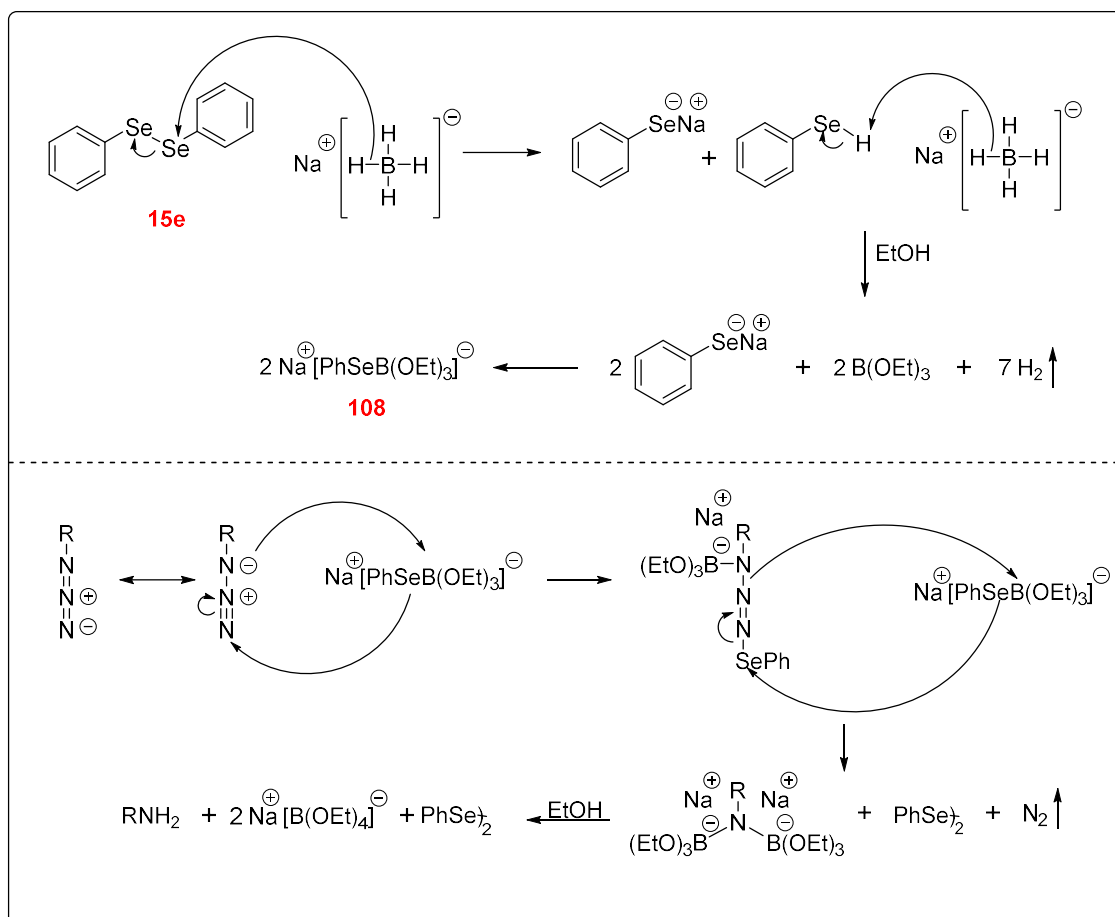
Na síntese destes compostos foi aplicada uma metodologia empregada por Da Rosa (2017), onde é utilizado borohidreto de sódio e etanol como meio redutor, para proceder com a clivagem do dicalcogeneto de diarila levando a formação da espécie nucleofílica, arilalcogeneto-(trietoxiborato) de sódio.

Essa, por sua vez, realiza um ataque nucleofílico ao carbono primário do composto **14** liberando ácido metanossulfônico, ocorrendo então uma substituição nucleofílica bimolecular. Também, segundo Da Rosa e colaboradores, a utilização de

um excesso de borohidreto de sódio em temperatura de refluxo pelo período de vinte e quatro horas, leva a formação de uma outra reação *in situ*, que é a redução da azida a amina, levando assim então a formação do produto de interesse **5**.

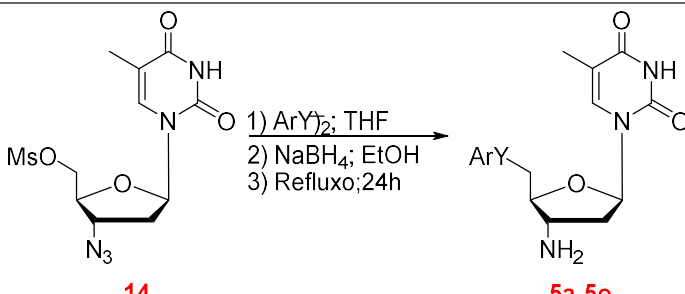
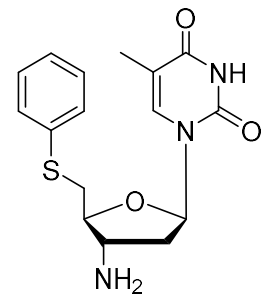
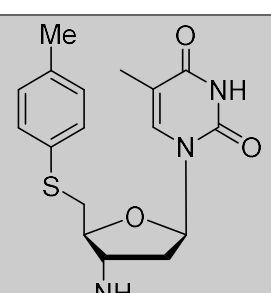
Para esta etapa da reação foi proposto um mecanismo (**Esquema 29**) pois, como é sabido, azidas não são reduzidas por boro hidreto de sódio em condições brandas. Então baseado nos estudos de Miyashita e colaboradores sobre redução de  $\alpha$ - $\beta$ -epoxi-cetonas utilizando disselenetos de difenila, propôs-se a formação do intermediário fenil-seleno-(trietoxiborato) de sódio (**111**) como agente que procederá a redução (MIYASHITA, 1988, 1989 e 1997).

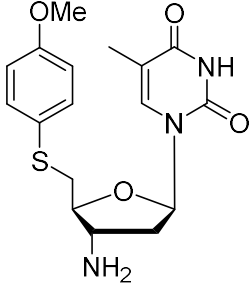
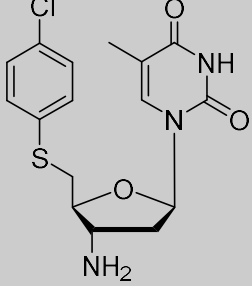
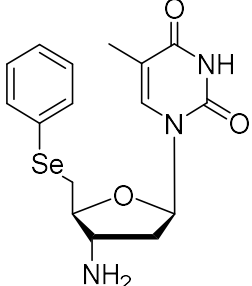
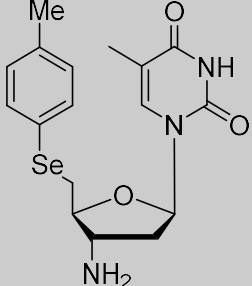
**Esquema 29** – Mecanismo proposto para redução da azida do AZT.



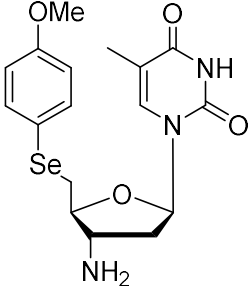
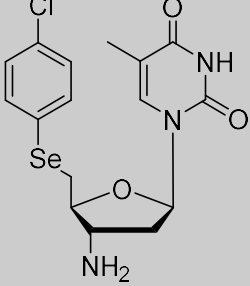
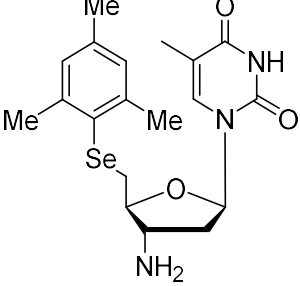
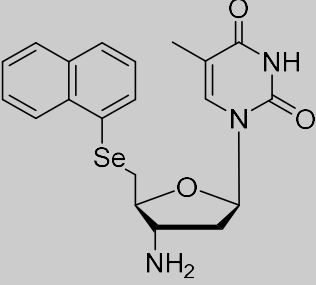
Fonte: Autor

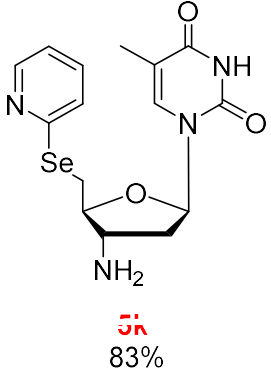
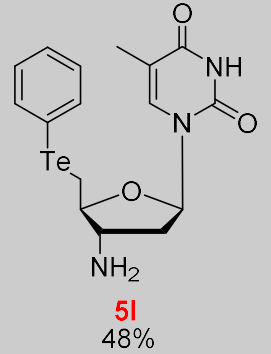
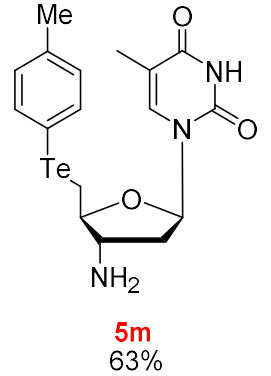
**Tabela 2** – Deslocamentos químicos e rendimentos dos compostos **5a-o**.

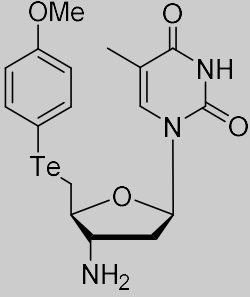
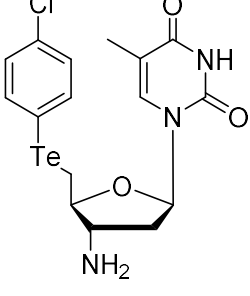
 <p style="text-align: center;"> <span style="color: red;"><b>14</b></span> <span style="margin-left: 200px;"><b>5a-5o</b></span> </p> <p>Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; 2-N-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub> Y = S, Se, Te</p>		
Composto e Rend.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm)
 <p style="text-align: center;"><b>5a</b> 82%</p>	7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,34 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H); 7,32– 7,28 (m, 2H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 6,20 (dd, <i>J</i> = 6,8; 5,2 Hz, 1H); 3,96 – 3,80 (m, 1H); 3,65 – 3,50 (m, 1H); 3,33 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H); 2,33 – 2,16 (m, 2H); 1,82 (d, <i>J</i> = 0,8Hz, 3H).	163,9; 150,4; 135,6; 135,5; 129,1; 128,9; 126,4; 110,9; 84,9; 84,2; 53,9; 41,2; 36,1; 12,5.
 <p style="text-align: center;"><b>5b</b> 47%</p>	7,36 (s, 1H); 7,33 – 7,28 (m, 2H); 7,13 – 7,07 (m, 2H); 6,17 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H); 3,91 – 3,82 (m, 1H); 3,63 – 3,50 (m, 1H); 3,33 – 3,21 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,29 – 2,19 (m, 2H); 1,85 (s, 3H).	163,5; 150,2; 135,9; 135,2; 132,4; 129,5; 128,6; 109,4; 84,7; 83,3; 54,2; 35,8; 20,3; 11,9.

 <p><b>5c</b> 60%</p>	<p>7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,37 (d, <math>J = 0,8</math> Hz, 1H); 6,88– 6,82 (m, 2H); 6,16 (dd, <math>J = 6,4; 5,2</math> Hz, 1H); 3,84 – 3,77 (m, 4H); 3,59 – 3,49 (m, 1H); 3,23 – 3,15 (m, 2H); 2,30 – 2,12 (m, 2H); 1,88 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>164,1; 158,8; 150,4; 135,4; 132,5; 125,7; 114,6; 110,5; 84,2; 55,1; 53,9; 40,7; 38,2; 12,2.</p>
 <p><b>5d</b> 20%</p>	<p>7,35 – 7,30 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,26 – 7,22 (m, 2H); 6,17 (dd, <math>J = 6,8; 5,2</math> Hz, 1H); 4,28 (sl, 2H); 3,95 – 3,79 (m, 1H); 3,63 – 3,44 (m, 1H); 3,39 – 3,17 (m, 2H); 2,37 – 2,06 (m, 2H); 1,83 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>163,9; 150,4; 135,5; 134,3; 132,4; 130,4; 129,1; 110,9; 84,8; 84,4; 54,0; 41,0; 36,5; 12,3.</p>
 <p><b>5e</b> 78%</p>	<p>7,57 – 7,46 (m, 2H); 7,34 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 1H); 7,29– 7,18 (m, 3H); 6,16 (dd, <math>J = 7,2; 5,6</math> Hz, 1H); 3,93 – 3,84 (m, 1H); 3,55 – 3,48 (m, 1H); 3,29 – 3,24 (m, 2H); 2,31 – 2,13 (m, 2H); 1,85 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>163,7; 150,3; 135,5; 132,3; 129,9; 129,2; 127,2; 110,9; 85,7; 84,4; 54,9; 41,4; 30,2; 12,3.</p>
 <p><b>5f</b> 40%</p>	<p>7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,37 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 1H); 7,12– 7,02 (m, 2H); 6,17 (dd, <math>J = 6,8; 5,2</math> Hz, 1H); 3,90 – 3,79 (m, 1H); 3,56 – 3,45 (m, 1H); 3,28 – 3,11 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,28 – 2,15 (m, 2H); 1,87 (d, <math>J = 0,8</math> Hz, 3H).</p>	<p>163,8; 150,3; 137,4; 135,6; 132,8; 130,1; 125,9; 110,9; 85,7; 84,3; 54,8; 41,4; 30,5; 21,0; 12,4.</p>



 <p><b>5g</b> 72%</p>	<p>7,52 – 7,44 (m, 2H); 7,37 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 1H); 6,85– 6,77 (m, 2H); 6,17 (dd, <math>J = 6,8; 5,6</math> Hz, 1H); 3,90 – 3,82 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,55 – 3,44 (m, 1H); 3,17 (d, <math>J = 5,6</math> Hz, 2H); 2,31 – 2,14 (m, 2H); 1,87 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>164,1; 159,3; 150,4; 135,5; 135,0; 119,4; 114,9; 110,7; 85,6; 84,1; 55,1; 54,6; 41,1; 31,2; 12,4.</p>
 <p><b>5h</b> 68%</p>	<p>7,51 – 7,43 (m, 2H); 7,30 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 1H); 7,26– 7,20 (m, 2H); 6,17 (dd, <math>J = 6,8; 5,2</math> Hz, 1H); 3,90 – 3,79 (m, 1H); 3,56 – 3,42 (m, 1H); 3,33 – 3,11 (m, 2H); 2,33 – 2,12 (m, 2H); 1,87 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>163,5; 150,3; 135,5; 133,7; 133,6; 129,4; 128,0; 110,9; 85,5; 84,3; 54,9; 41,5; 30,5; 12,5.</p>
 <p><b>5i</b> 28%</p>	<p>7,41 (d, <math>J = 1,4</math> Hz, 1H); 6,95 (d, <math>J = 0,9</math> Hz, 2H); 6,10 (dd, <math>J = 7,2, 5,7</math> Hz, 1H); 4,03 (q, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H); 3,66 – 3,58 (m, 1H); 3,35 – 3,25 (m, 1H); 2,98 (dd, <math>J = 12,2, 4,5</math> Hz, 1H); 2,90 (dd, <math>J = 12,2, 7,8</math> Hz, 1H); 2,49 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 1,79 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>164,2; 150,8; 142,9; 136,6; 128,7; 110,0; 86,2; 83,7; 60,2; 55,6; 31,1; 24,6; 21,2; 20,9; 14,5; 12,6.</p>
 <p><b>5j</b> 42%</p>	<p>8,39 – 8,32 (m, 1H); 7,89 – 7,75 (m, 3H); 7,61–7,44 (m, 2H); 7,40 – 7,32 (m, 1H); 7,30 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 1H); 6,15 (dd, <math>J = 6,4; 5,6</math> Hz, 1H); 3,95 – 3,82 (m, 1H); 3,57 – 3,46 (m, 1H); 3,34 – 3,17 (m, 2H); 2,28 – 2,14 (m, 2H); 1,80 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 2H).</p>	<p>164,0; 150,4; 135,4; 133,8; 133,7; 131,8; 128,8; 128,5; 128,3; 126,88; 126,6; 126,1; 125,6; 110,7; 85,4; 84,1; 54,7; 40,7; 30,2; 12,2.</p>

 <p><b>5k</b> 83%</p>	<p>8,44 (dd, <math>J = 4,6, 1,6</math> Hz, 1H);  7,59 (td, <math>J = 7,7, 1,9</math> Hz, 1H);  7,54 – 7,43 (m, 2H); 7,16 (dd,  <math>J = 7,1, 4,8</math> Hz, 1H); 6,11 (dd,  <math>J = 7,2, 5,3</math> Hz, 1H); 3,79 (q,  <math>J = 6,0</math> Hz, 1H); 3,58 (dd, <math>J =</math>  12,8, 4,9 Hz, 1H); 3,46 (dd, <math>J</math>  = 12,8, 6,4 Hz, 1H); 3,36 (q, <math>J</math>  = 6,9 Hz, 1H); 2,20 (ddd, <math>J =</math>  13,2, 7,7, 5,4 Hz, 1H); 2,04  (dt, <math>J = 13,7, 7,0</math> Hz, 1H); 1,77  (s, 3H).</p>	<p>164,1; 154,9; 150,8;  150,3; 137,0; 136,6;  125,3; 121,1; 110,0;  85,7; 83,5; 55,3; 40,0;  27,7; 12,6.</p>
 <p><b>5l</b> 48%</p>	<p>7,78 – 7,73 (m, 2H); 7,45 (s,  1H); 7,31 – 7,16 (m, 3H); 6,20  – 6,14 (m, 1H); 3,93 – 3,85  (m, 1H); 3,45 – 3,22 (m, 3H);  2,38 – 2,18 (m, 2H); 1,87 (d, <math>J</math>  = 2,1 Hz, 3H).</p>	<p>164,3; 150,3; 137,4;  135,9; 128,8; 127,3;  111,2; 110,3; 85,5;  83,5; 55,4; 40,0; 11,0;  10,9.</p>
 <p><b>5m</b> 63%</p>	<p>7,65 – 7,52 (m, 2H); 7,44 (d,  <math>J = 1,4</math> Hz, 1H); 7,02 (d, <math>J =</math>  7,8 Hz, 2H); 6,09 (dd, <math>J = 7,4,</math>  5,1 Hz, 1H); 3,72 (q, <math>J = 6,2</math>  Hz, 1H); 3,36 – 3,24 (m, 2H);  3,16 (dd, <math>J = 12,0, 6,5</math> Hz,  1H); 2,32 (d, <math>J = 11,5</math> Hz, 1H);  2,26 (s, 3H); 2,23 – 2,17 (m,  2H); 2,05 (dt, <math>J = 13,4, 7,3</math> Hz,  1H); 1,77 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H);  1,73 (td, <math>J = 4,4, 4,0, 1,2</math> Hz,  1H).</p>	<p>164,4; 151,0; 137,5;  137,1; 136,7; 130,5;  130,4; 110,0; 109,1;  86,4; 83,4; 56,7; 21,1;  12,6; 12,3.</p>

 <p><b>5n</b> 74%</p>	<p>7,67 – 7,58 (m, 2H); 7,44 (d, <math>J = 1,3</math> Hz, 1H); 6,85 – 6,76 (m, 2H); 6,10 (dd, <math>J = 7,4, 5,2</math> Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,72 – 3,70 (m, 1H); 3,29 – 3,22 (m, 2H); 3,12 (dd, <math>J = 11,9, 6,6</math> Hz, 1H); 2,20 (ddd, <math>J = 13,1, 7,6, 5,2</math> Hz, 1H); 2,04 (dt, <math>J = 13,4, 7,2</math> Hz, 1H); 1,78 (d, <math>J = 1,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>164,6; 159,6; 151,1; 139,92; 136,7; 115,7; 110,0; 101,8; 86,5; 83,4; 56,7; 55,5; 40,3; 12,7; 12,7.</p>
 <p><b>5o</b> 63%</p>	<p>7,66 (d, <math>J = 7,2</math> Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,23 (d, <math>J = 7,3</math> Hz, 2H); 6,13 – 6,04 (m, 1H); 3,73 (d, <math>J = 12,6</math> Hz, 1H); 3,39 – 3,33 (m, 1H); 3,26 (d, <math>J = 7,4</math> Hz, 1H); 3,20 (dd, <math>J = 12,1, 6,1</math> Hz, 1H); 2,20 (ddd, <math>J = 14,0, 7,1, 3,1</math> Hz, 1H); 2,10 – 1,75 (m, 1H); 1,76 (s, 3H).</p>	<p>164,2; 150,8; 138,6; 136,7; 132,7; 129,5; 112,3; 110,0; 86,1; 83,3; 56,7; 12,5; 12,5.</p>

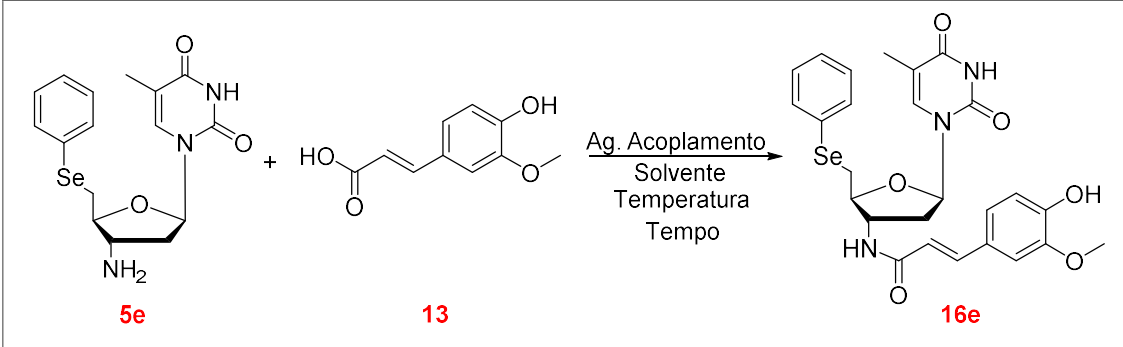
<sup>a</sup>Rendimentos dos produtos purificados por coluna cromatográfica.

### 3.4. Obtenção dos Aril-calogenil-ferúlico-amido-timidina (16a-16o)

Como já discutido anteriormente, o objetivo principal deste trabalho foi a obtenção dos produtos **16a-16o** e para isto foi proposta a utilização de uma reação de amidação. Como descrito na literatura, para estas reações há a necessidade do emprego de um agente de acoplamento.

Para iniciar o processo de otimização foi estabelecida, primeiramente, a utilização de um agente de acoplamento específico, o EDC ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Conforme relatado em literatura ele é utilizado com ou sem aditivos nestas reações. Neste caso optou-se, inicialmente, por não usar aditivos para início da otimização (MONTALBETTI, 2005).

**Tabela 3** – Otimização da síntese do composto **16e**.<sup>a</sup>



Entrada	Tempo	Solvente	Ag. Acopla.	Temp.	Rend. <sup>b</sup>
1	18h	CH <sub>3</sub> CN	EDC	50°C	42%
2	18h	EtOH	EDC	50°C	-
3	18h	THF	EDC	50°C	-
4	18h	DMF	EDC	50°C	45%
5	18h	DMF	DCC	50°C	82%
6	18h	DMF	DCC / DMAP	50°C	51%
7	18h	DMF	TBTU / Et <sub>3</sub> N	50°C	55%
8	18h <sup>c</sup>	DMF	DCC	50°C	46%
9	18h	DMSO	DCC	50°C	31%
10	18h	DMF	DCC	100°C	62%
11	18h	DMF	DCC	t.a.	-
12	12h	DMF	DCC	50°C	68%
13	24h	DMF	DCC	50°C	80%

<sup>a</sup>Condições reacionais: **5e** – 0,25mmol; **13** – 0,25mmol; Ag. Acoplamento – 0,3mmol; Solvente – 5mL<sup>b</sup>Rendimentos dos produtos purificados por CC.<sup>c</sup>Reação sob atmosfera inerte.

As reações foram conduzidas em um sistema aberto e como material de partida padrão foi escolhido o composto **5e** que foi utilizado em todas reações na mesma quantidade que o ácido ferúlico **13** (1:1). Porém os agentes de acoplamento foram

utilizados em pequeno excesso de 1,2 equivalentes. Todas as reações foram monitoradas por CCD.

Anteriormente ao estudo de otimização desta reação um teste reacional foi conduzido com acetonitrila a temperatura ambiente, porém não foi observada uma total solubilização dos materiais de partida. Então todos os estudos que se seguiram foram conduzidos a temperatura branda (50°C) para uma efetiva solubilização dos materiais de partida.

Nas entradas de 1 a 4 foram realizadas as variações de solventes. A reação utilizando acetonitrila como solvente (Tabela 3, Entrada 1), resultou em um rendimento de 42% para o produto esperado demonstrando, desta forma, a possível utilização da metodologia planejada para esta reação. Na sequência foram testados solventes menos polares (Tabela 3, Entradas 2 e 3). Neste caso, tanto etanol, solvente prótico, como THF, solvente áprotico, não foram eficientes, ocorrendo apenas uma solubilização parcial dos materiais de partida, não sendo observada a formação dos produtos em nenhum dos casos. Dessa forma, a otimização foi continuada com outros solventes com propriedades similares aos da primeira reação.

Empregando DMF como solvente (Tabela 3, Entrada 4) ocorreu a formação do produto com rendimento de 45% que, além de ser levemente mais elevado que o obtido com acetonitrila (Tabela 3, Entrada 1), obteve maior eficácia na solubilização dos compostos. Dessa forma, decidiu-se seguir a otimização com DMF como solvente e proceder o estudo do efeito de outras variáveis. Em relação ao agente de acoplamento, o emprego de DCC (Tabela 3, Entrada 5) demonstrou uma eficiência muito superior para esta reação, levando a formação do produto desejado com um rendimento de 82%.

Na reação onde foi utilizado DMAP como aditivo além do agente de acoplamento DCC (Tabela 3, Entrada 6), foi observada a formação do produto com um rendimento de 51%. Também foi realizado um teste (Tabela 3, Entradas 7), utilizando TBTU e trietilamina, mas esta condição também não mostrou-se eficiente na formação do produto (MAYER, 2017).

Dessa forma, visto a grande diferença de rendimento entre as entradas e para finalização da otimização foram propostas algumas pequenas variações a fim de confirmar a metodologia ideal para a realização da reação. Foi testada a utilização de

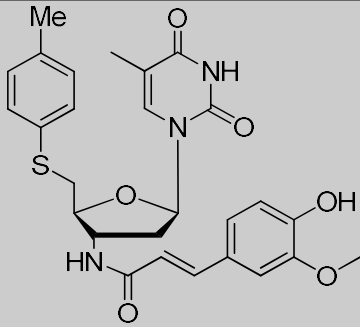
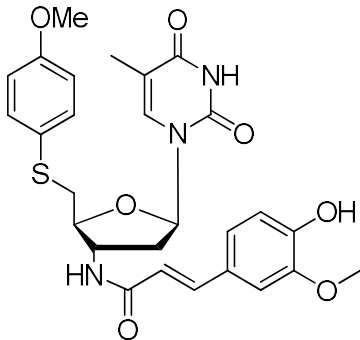
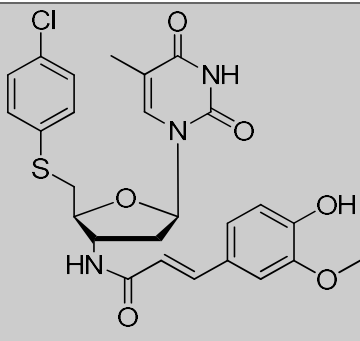
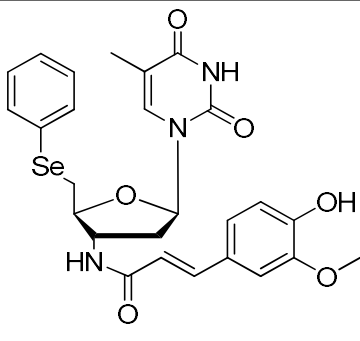
atmosfera inerte, uso de DMSO que possui propriedades similares ao DMF, sendo que ambas as modificações não demonstraram uma melhor eficácia (Tabela 3, Entrada 8 e 9). Por fim, foram realizadas alterações na temperatura e no tempo reacional (Tabela 3, Entradas 8, 9 e 10). Entretanto nenhum resultado chegou próximo ao obtido na utilização apenas de DCC e DMF.

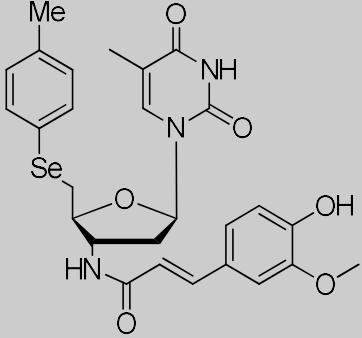
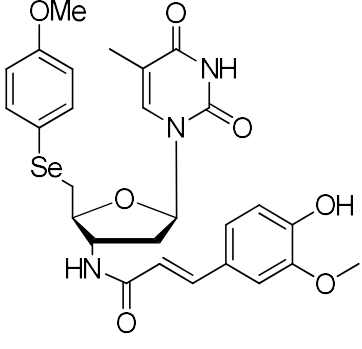
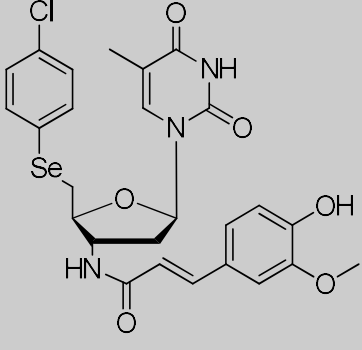
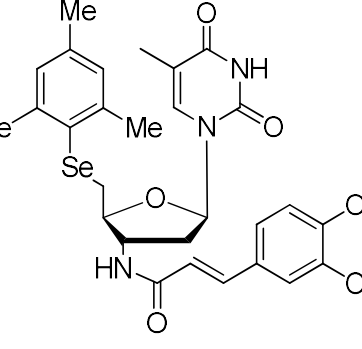
Enfim, após a otimização das condições reacionais, uma variedade de 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidina foi empregada na síntese, visando a formação de uma biblioteca de compostos.

**Tabela 4 – Estruturas e rendimentos obtidos dos compostos 16a-16o.**

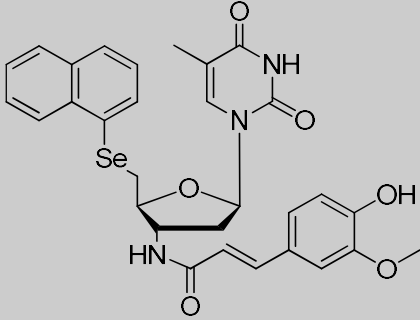
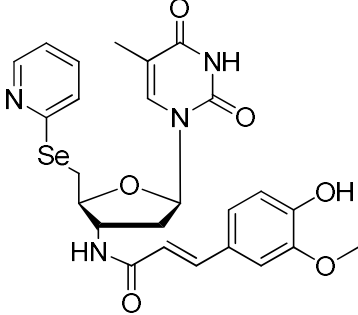
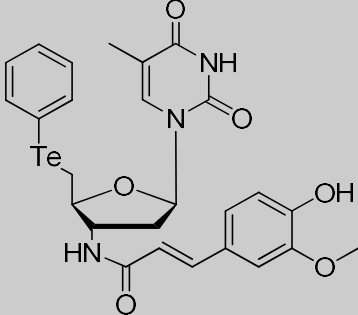
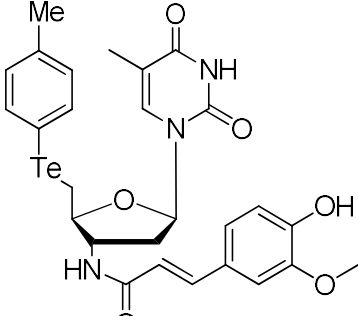
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; 2-N-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>  
Y = S, Se, Te

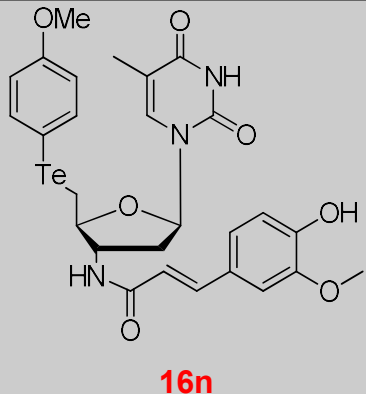
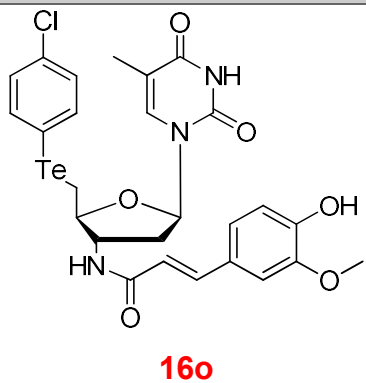
Entrada	Composto	R	Y	Rendimento(%) <sup>a</sup>
1	<p style="text-align: center;"><b>16a</b></p>	Ph	S	96

2	 <p style="text-align: center;"><b>16b</b></p>	<i>p</i> -MePh	S	67
3	 <p style="text-align: center;"><b>16c</b></p>	<i>p</i> -MeOPh	S	74
4	 <p style="text-align: center;"><b>16d</b></p>	<i>p</i> -ClPh	S	65
5	 <p style="text-align: center;"><b>16e</b></p>	Ph	Se	82

6	 <p style="text-align: center;"><b>16f</b></p>	<i>p</i> -MePh	Se	94
7	 <p style="text-align: center;"><b>16g</b></p>	<i>p</i> -MeOPh	Se	89
8	 <p style="text-align: center;"><b>16h</b></p>	<i>p</i> -ClPh	Se	64
9	 <p style="text-align: center;"><b>16i</b></p>	2,4,6-Me <sub>3</sub> Ph	Se	73



10	 <p style="text-align: center;"><b>16j</b></p>	$\alpha$ -Naph	Se	79
11	 <p style="text-align: center;"><b>16k</b></p>	2-Py	Se	94
12	 <p style="text-align: center;"><b>16l</b></p>	Ph	Te	63
13	 <p style="text-align: center;"><b>16m</b></p>	<i>p</i> -MePh	Te	46

14	 <p style="text-align: center;"><b>16n</b></p>	<i>p</i> -MeOPh	Te	34
15	 <p style="text-align: center;"><b>16o</b></p>	<i>p</i> -ClPh	Te	56

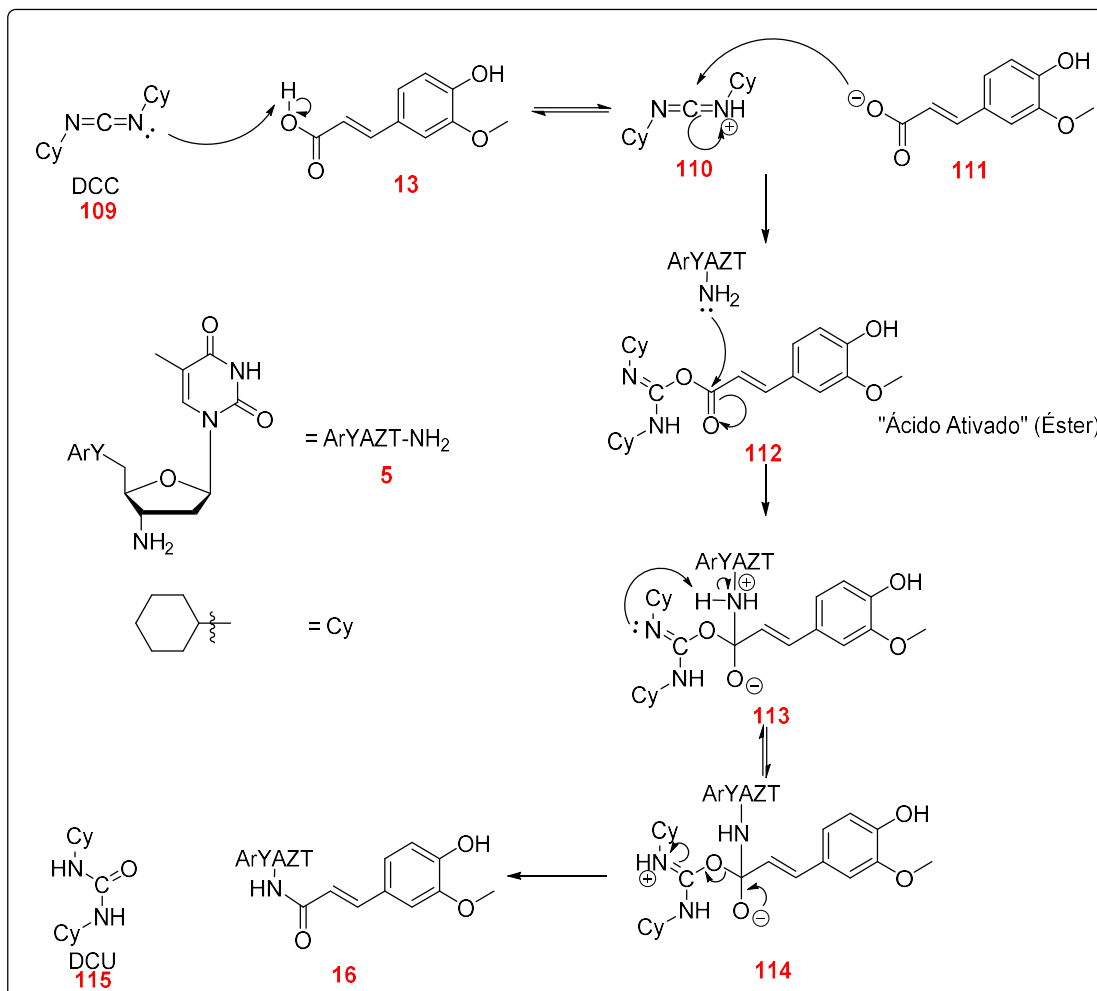
<sup>a</sup>Rendimentos dos produtos purificados por coluna cromatográfica.

Analisando os resultados encontrados na **Tabela 4**, pode-se fazer algumas observações. Com relação ao átomo de calcogênio, foi possível observar que os rendimentos se mantiveram elevados para os compostos com enxofre e selênio. Já para os exemplos contendo telúrio o rendimento foi menor, o que já era esperado devido a menor estabilidade dos respectivos teluretos.

Outro fato a ser observado é que ao buscar uma relação dos rendimentos obtidos com o grupamento arila ligado ao calcogeneto, não se encontra uma conexão, seja ela por efeito eletrônico ou por impedimento estérico. Isto também era esperado, pois a porção amina do derivado de AZT, que é a parte da estrutura modificada nesta etapa reacional, encontra-se separada do átomo de calcogênio por quatro carbonos  $sp^3$ , ou seja, carbonos que não fazem conjugação entre os grupamentos, não havendo, desta forma, influência eletrônica entre eles. Adicionalmente, devido a esta distância espacial também não há nenhuma influência estérica. Assim, acredita-se que o fator preponderantemente responsável por esta variação esteja relacionado a estabilidade do produto obtido.

Seguindo, após estabelecida a metodologia e a variação de exemplos, foi realizado o estudo do mecanismo da reação (**Esquema 30**).

**Esquema 30** – Mecanismo de reação para síntese do composto **16a-16o**.



Fonte: Autor

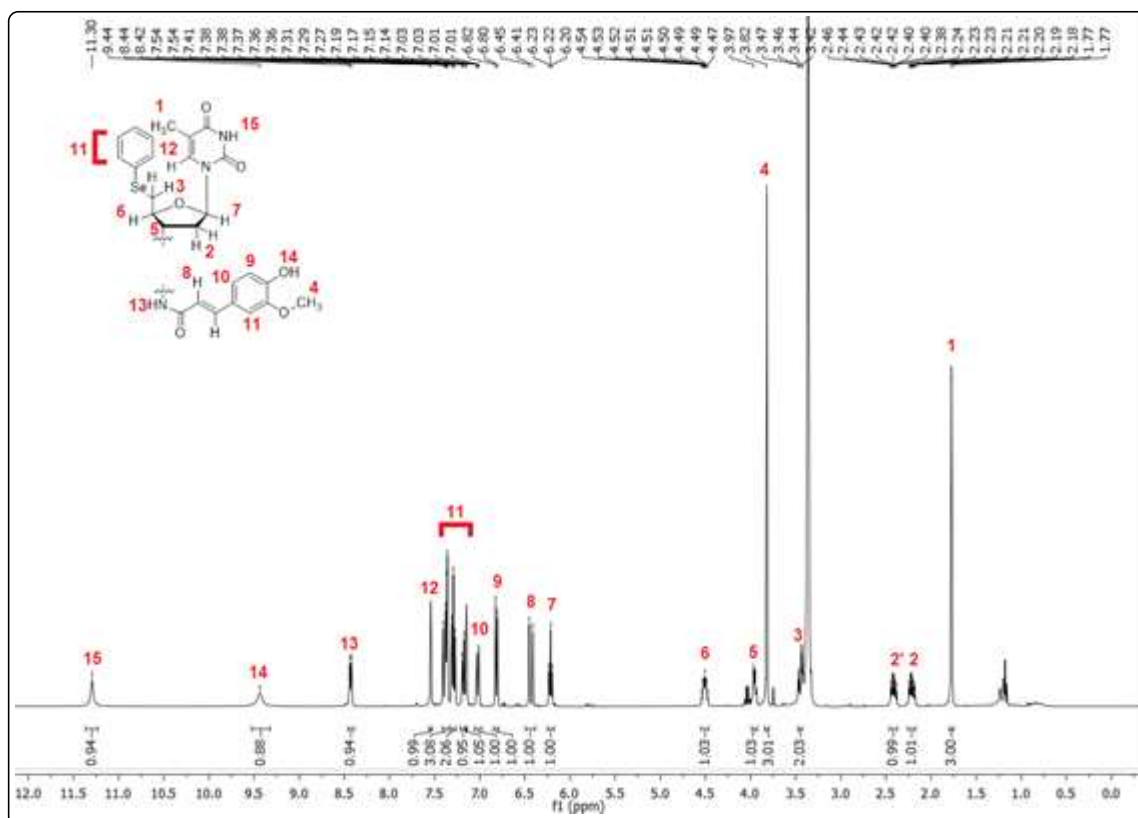
Inicialmente o DCC (**109**) promove a retirada do próton formando um íon imínio **110** e o carboxilato **111**. Na sequência o carboxilato realiza o ataque nucleofílico no composto **110** onde ocorre a deslocalização do par de elétrons para no nitrogênio. Na sequência, ocorre a formação do composto **112** que é o intermediário chave desta reação, o "ácido ativado". Após este ataque ocorre a formação do zwitterium **113** que, por uma simples transferência de elétrons, leva ao íon dipolar **114**. Este por sua vez sofre a remoção do grupamento de saída em consequência do deslocamento do par

de elétrons do oxigênio que reconstitui a carbonila. Então há a obtenção dos compostos **16** de interesse e **115** (Diciclohexiluréia) coproduto da reação.

Todos os compostos de **16a-16o** sintetizados são inéditos e foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ) e por espectrometria de massa de alta resolução. Os dados espectrais completos destes compostos encontram-se descritos na **5. Parte Experimental** e os espectros no **7. Espectros Selecionados**.

A seguir, para exemplificar, será discutida a atribuição de sinais do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16e** (Observação: a numeração a seguir é meramente uma sequência de acordo com os deslocamentos químicos, de campo alto para campo baixo).

**Figura 12** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16a**.



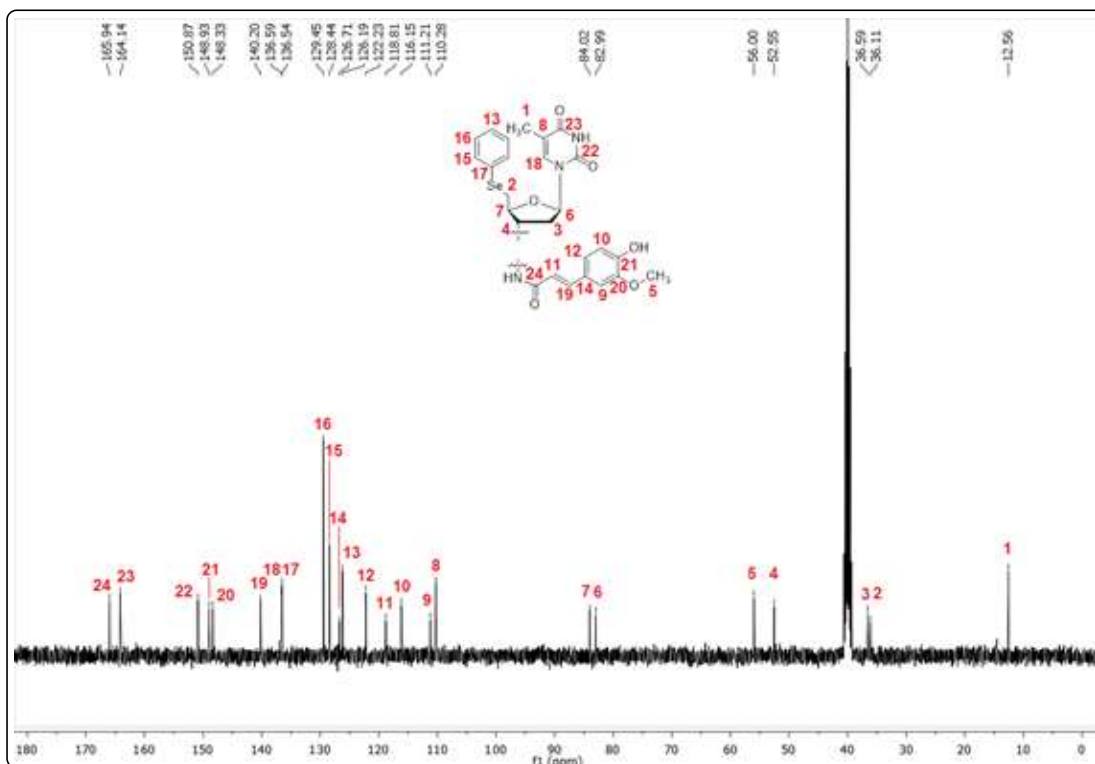
Fonte: Autor

Na **Figura 12** pode-se observar que o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16a**, apresenta um duplete em 1,77 ppm ( $J = 1,2$  Hz) referente a três hidrogênios da

metila **1** da porção base nitrogenada o AZT. Em seguida pode-se observar de 2,48 ppm a 2,13 ppm um multipletto que são referentes a os dois hidrogênios diasterotópicos **2** assim como o multipletto de 3,52-3,40 ppm um pouco distorcidos devido a presença de água mas que representam os hidrogênios **3**. O sinal em 3,82 ppm é o referente aos da metóxila **4** ligada ao anel aromático. Os hidrogênios **5, 6 e 7** referem-se respectivamente aos multipletos em 4,05-3,90 ppm, 4,64-4,38 ppm e ao tripneto em 6,22 ppm.

Dando sequência o dupneto com deslocamento químico em 6,43 ppm representa o hidrogênio vinílico **8** da porção do ácido ferúlico. Os sinais entre 6,81 ppm a 7,42 ppm são referêntes aos hidrogênios arílicos **9, 10 e 11**. Dentre estes o multipneto em 7,42-7,35 ppm com integral para três hidrogênios contém o outro hidrogênio vinílico da parte derivada do ácido juntamente com dois H do anel aromático do aril-calcogeneto. O dupneto com deslocamento químico de 7,54 ppm representa o hidrogênio vinílico do nucleosídeo **12**, e por fim o dupneto em 8,43 ppm e os dois simpletos em 9,44 e 11,30 ppm correspondem aos hidrogênios **13, 14 e 15** respectivamente.

**Figura 13** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16e**.



Fonte: Autor

A **figura 13** apresenta o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16a** onde pode-se observar na região dos carbonos alquílicos, os C-**2**, C-**3**, C-**4**, C-**6** e C-**7** que caracterizam a parte do açúcar derivado de nucleosídeo. Ainda, pode ser observado o C-**1** em 12,5 ppm que representa a metila da base nitrogenada remanescente do AZT e em 56,0 ppm o C-**5** relativo a metóxila. Na faixa de 110 ppm a 150 ppm encontram-se os carbonos arílicos e vinílicos, sendo estes os C-**8** e C-**18** (110,2 ppm e 136,5 ppm respectivamente) da porção derivada da base nitrogenada e os C-**11** e C-**19** (118,8 ppm e 140,2 ppm respectivamente) derivada do ácido. Por fim os carbonos carbonílicos C-**22**, C-**23** e C-**24** (150,8 ppm, 164,1 ppm e 165,9 ppm respectivamente) sendo o último deles em 165,9 ppm, o carbono da função amida.

### 3.5. Avaliações Biológicas

#### 3.5.1. Ensaios de Atividade Antioxidante

Com o objetivo de estudar a potencialidade biológica dos compostos sintetizados, foi realizada a avaliação da atividade antioxidante na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), pelo grupo de pesquisa em Bioquímica Toxicológica, sob coordenação do Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha.

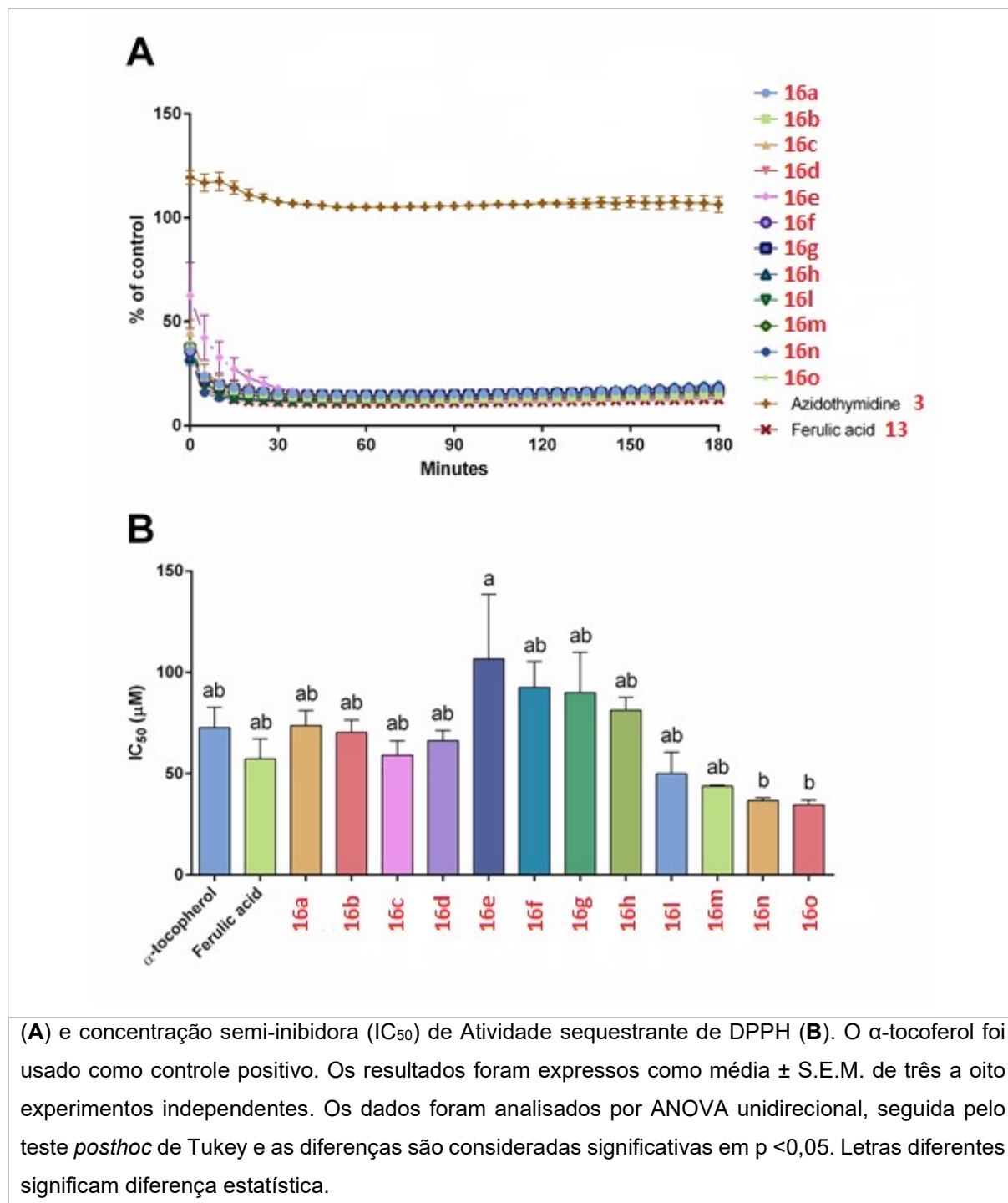
##### 3.5.1.1. Atividade de Eliminação do Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH)

Os derivados de 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-desoxitimidina foram testados como eliminador do radical livre 2,2-difenilpicrilil-hidrazil (DPPH) (**Figura 14**). Dimetilsulfóxido (DMSO) foi usado para dissolver os compostos. A 1 mM, todos os compostos tiveram comportamento semelhante ao ácido ferúlico e eliminaram 50% do DPPH imediatamente após o início da curva dependente do tempo (**Figura 14A**). Em contraste, a azidotimidina não foi capaz de eliminar o radical livre. Posteriormente, foram realizadas curvas de concentração para calcular a concentração semi-inibidora ( $\text{IC}_{50}$ ) dos compostos (**Figura 14B**). Todos os derivados 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-desoxitimidina e ácido ferúlico exibiram um  $\text{IC}_{50}$  semelhante ao controle

positivo ( $\alpha$ -tocoferol). Os compostos contendo átomos de S e Se apresentaram atividade eliminadora estatisticamente semelhantes, independentemente da variação na fração aril. Por outro lado, os derivados teluro **16h** e **16o** exibiram um IC<sub>50</sub> menor que o derivado selênio **16e** [F (13,29) = 2,749; p = 0,01] (PEREIRA, 2014).

A atividade como sequestrador radicalar dos compostos **16a**, **16e** e **16l** foi comparada com seus precursores sintéticos 5'-arilcalcogenil-3'-amino-3'-desoxitimidina **5a**, **5e** e **5l** previamente sintetizados e avaliados por atividade de Da Rosa et al., **16a** (17,92 ± 0,85%), **16e** (13,92 ± 1,06%) e **16l** (16,83 ± 1,31%) foram significativamente melhores quando comparados com **5a** (99,18 ± 1,85%), **5e** (100,06 ± 0,33%) e **5l** (30,72 ± 1,67%) [F (8,35) = 372,7; p < 0,0001], respectivamente, na mesma concentração (1 mM). De fato, **5a** e **5e** não apresentaram atividade sequestradora, bem como azidotimidina (95,93 ± 3,78%) (DA ROSA, 2017).

**Figura 14** – A curva dependente do tempo dos derivados de 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-desoxitimidina (1 mM).



### 3.5.1.2. Substâncias Reativas a Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

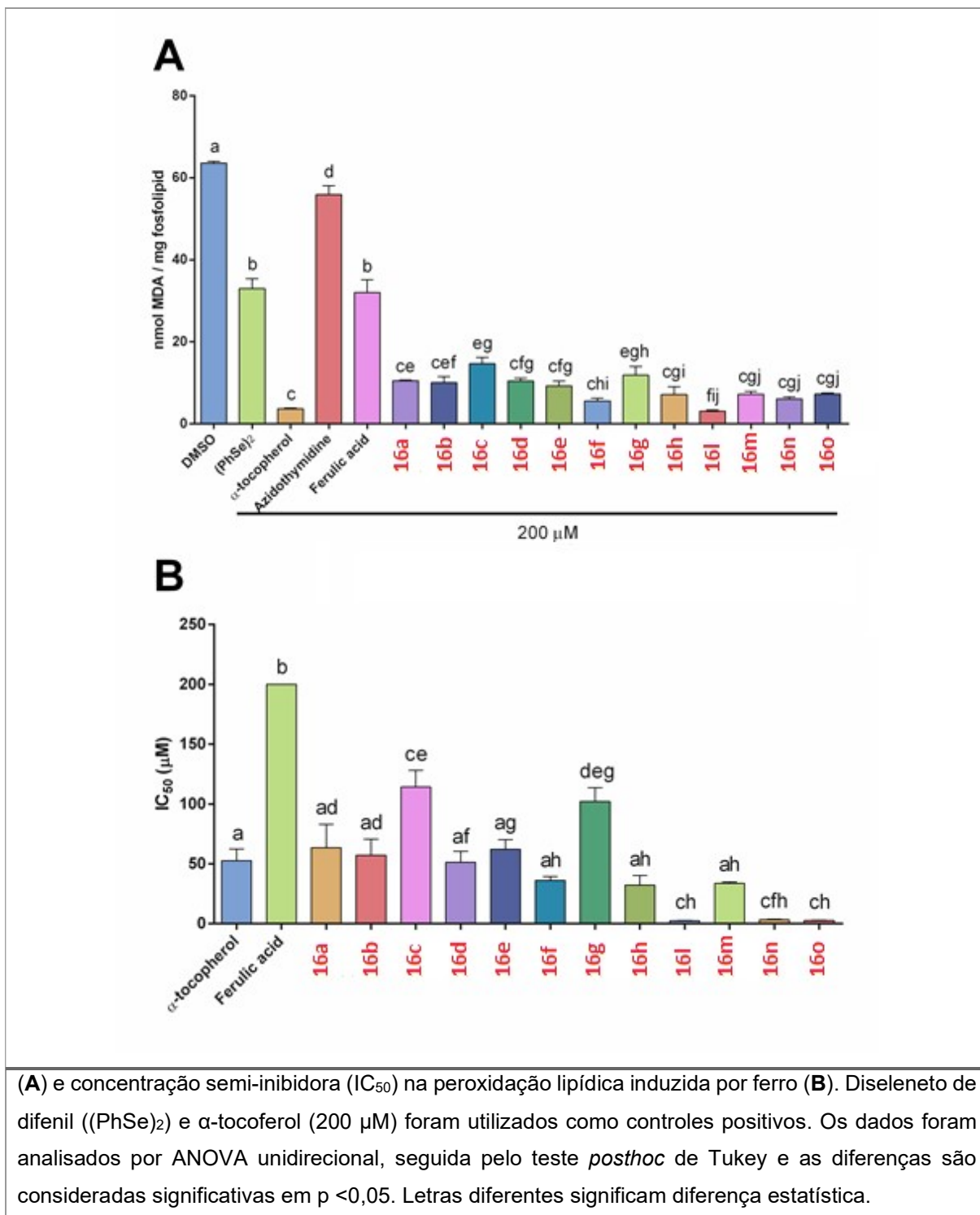
Posteriormente, a inibição da peroxidação lipídica induzida por Fe (II) pelos derivados 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-3'-desoxitimidinados foi testada usando as Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) (**Figura 15**). As



membranas celulares são compostas principalmente por fosfolipídios, principalmente fosfatidilcolina, que podem sofrer peroxidação formando aldeídos, como o malondialdeído. Os produtos de peroxidação lipídica formam um complexo de cor rosa com ácido tiobarbitúrico que pode ser quantificado por espectrofotometria. Todos os compostos causaram uma grande inibição da peroxidação lipídica, sendo mais eficazes que o difenil diseleneto (controle positivo, **15e**) (**Figura 15A**). Além disso, a maioria dos derivados do AZT teve atividade semelhante (**16a, 16b, 16d, 16e, 16f, 16h, 16m, 16n, 16o**) ou melhor (**16l**) que o  $\alpha$ -tocoferol. É importante destacar que os compostos também foram mais eficazes do que os dois blocos de construção azidotimidina e ácido ferúlico isolados. Assim, foram realizadas curvas de concentração para calcular o IC<sub>50</sub> dos compostos (**Figura 15B**). Entre todos os produtos, os **16c** e **16g** apresentaram os maiores valores de IC<sub>50</sub> ( $114,1 \pm 14,09$  e  $102,2 \pm 11,46$   $\mu$ M, respectivamente). Os compostos **16a, 16b, 16d, 16e, 16f, 16h** e **16m** apresentaram IC<sub>50</sub> semelhantes que também eram estatisticamente iguais ao  $\alpha$ -tocoferol. Os compostos que apresentaram o IC<sub>50</sub> mais baixo foram os derivados de telureto **16l** ( $2,53 \pm 0,29$   $\mu$ M), **16n** ( $3,68 \pm 0,41$   $\mu$ M) e **16o** ( $2,7 \pm 0,44$   $\mu$ M) (OHKAWA, 1978 e 1979).

No ensaio TBARS, também comparamos os resultados dos compostos **16a-16o** com seus precursores sintéticos. A inibição da peroxidação lipídica da 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-3'-timidina **16a** ( $10,5 \pm 0,23$  nmol MDA / mg de fosfolípido), **16e** ( $9,26 \pm 1,18$  nmol MDA / mg fosfolípido) e **16l** ( $3,12 \pm 0,25$  nmol MDA / mg de fosfolípido) foram semelhantes aos precursores sintéticos **5l** das aminas ( $4,48 \pm 0,26$  nmol MDA / mg de fosfolípido), mas significativamente mais baixos quando comparados com **5a** ( $60,46 \pm 5,04$  nmol de MDA / mg de fosfolípido ) e **5e** ( $55,92 \pm 8,65$  nmol MDA / mg de fosfolípido) [F (9,36) = 131,1; p <0,0001] a 200 nm (DA ROSA, 2017).

**Figura 15** – Efeito dos derivados 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamind-timidina (200  $\mu$ M).



Então, ao se verificar os resultados obtidos nos ensaios antioxidantes é possível observar que os compostos testados possuem uma proeminente propriedade antioxidante, dando destaque para o **16o** que obteve resultados muito expressivos,

sendo, em alguns testes, até melhor que o padrão positivo  $\alpha$ -tocoferol que é um antioxidante bem descrito em literatura.

### 3.5.2. Atividade Antitumoral

Como indicado no início deste trabalho, a atividade antitumoral foi realizada juntamente com a Universidade Federal de Pelotas (UFPel), pelo grupo de pesquisa em Oncologia Celular e Molecular – GPO, sob coordenação do Prof. Dr. Tiago Collares e Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Fabiana Seixas, utilizando as células linhagem T24 de câncer de bexiga.

#### 3.5.2.1. Ensaio de Citotoxicidade

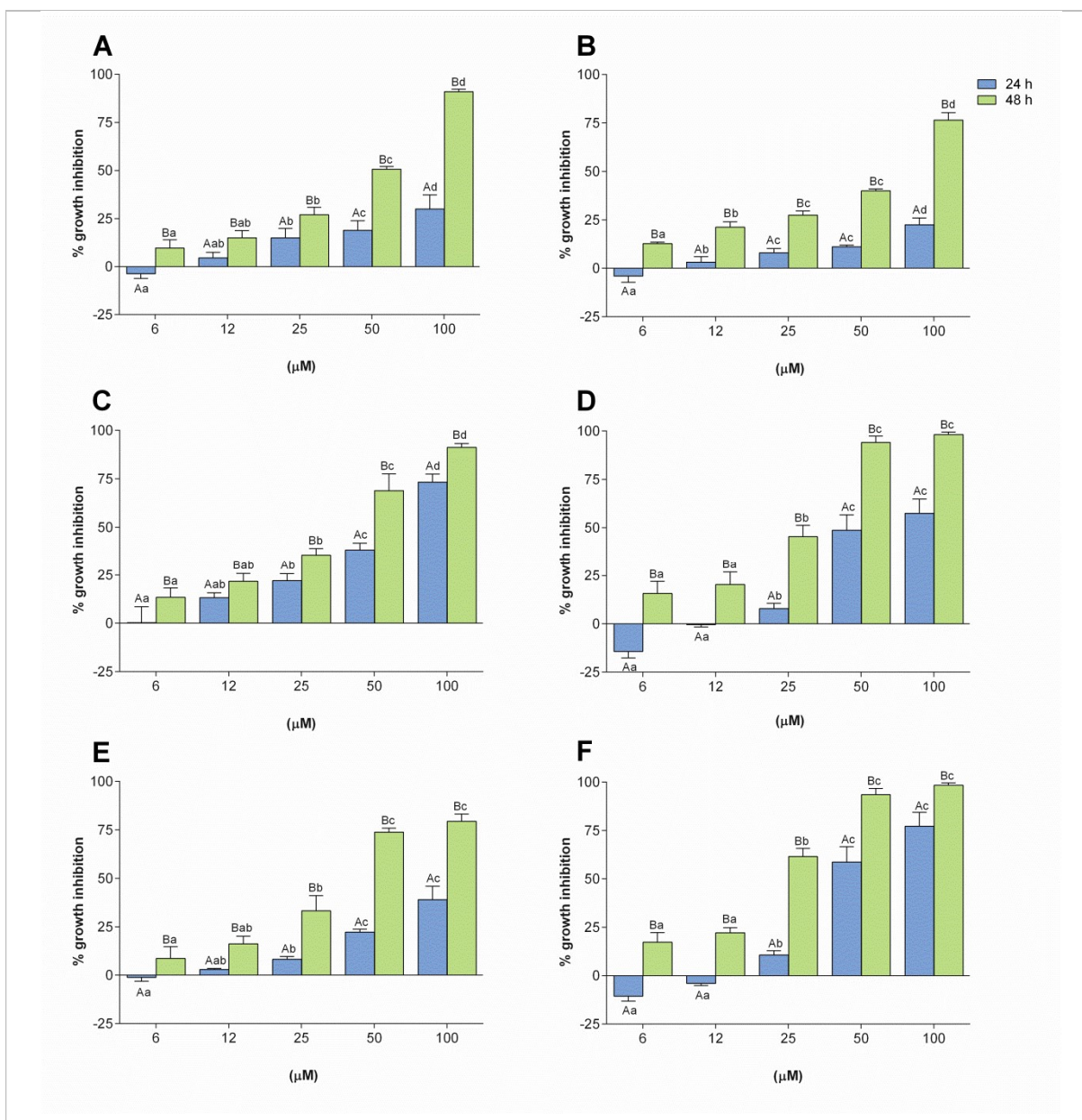
Estudos na literatura demonstram que quando as hidroxilas presentes na estrutura do AZT são substituídas por calcogenetos elas podem potencializar a atividade antitumoral deles (DE SOUZA, 2015), principalmente a inserção do átomo de Te em relação a outros calcogênios (DA ROSA, 2017). Compostos organotelúrio também tem sido utilizados como um inibidores de transportadores ABC associados à resistência a múltiplos fármacos em células de câncer humano (SAWADA, 2008; EBERT, 2012; MYETTE, 2013). Foi demonstrado por Ba, 2010 que a respectiva química de oxigênio, enxofre, selênio e telúrio estão estreitamente relacionadas, *in vitro* e *in vivo*, e estes são agentes claramente potentes: eles inibem proteínas e enzimas, matam vários microorganismos e induzem apoptose em certas células cancerosas (BA, 2010). Então ensaios antitumorais com estes compostos são de extrema valia.

Como mostrado na **figura 16**, os compostos obtiveram resultados de uma atividade dependentes da concentração e do tempo. Além disso, foi realizada uma análise de variância (ANOVA de três vias), o que revelou uma interação significativa de terceira ordem [(composto x concentração x tempo de incubação)  $F(20, 120) = 3,5; p < 0,0001$ ]. Os compostos **16l** e **16o**, que contêm o átomo de Te (**Figura 16C** e **F**) em suas estruturas demonstraram maior citotoxicidade em relação aos compostos

contendo S (**16a**) e Se (**16e**), bem como os demais contendo Te (**16m** e **16n**) após 24h de incubação (**Figuras 16A, B, D e E**).

No entanto, após 48 horas de incubação, todos os derivados **16** testados apresentaram atividade antiproliferativa em um padrão semelhante. Quando os valores de IC<sub>50</sub> foram analisados, verificou-se que os análogos **16a** e **16l** mostraram uma pequena diferença, sendo que o derivado **16l** demonstrou melhor atividade antiproliferativa, com valores de IC<sub>50</sub> de 42 e 31 µM, respectivamente na linha celular T24 em 48 h (**Tabela 5**). Estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa demonstraram que a adição de calcogenetos na posição 5' no AZT potencializa a atividade antitumoral dos derivados, particularmente a inserção do átomo de Te em relação a outros calcogênios. Os compostos organotelúrio também tem sido utilizado como inibidores dos transportadores de ABC associados à resistência a múltiplas drogas em células cancerígenas humanas (DE SOUZA, 2015; ECKER, 2017; MARIANO, 2017; ECKER, 2018; WAGNER, 2018; DA ROSA, 2017).

**Figura 16** – Efeito inibidor *in vitro* de contra a linha celular T24.



Efeito inibidor *in vitro* de **16a (B)**, **16e (A)**, **16i (C)**, **16m (D)**, **16n (E)** e **16o (F)** contra a linha celular T24, conforme determinado por MTT. A linha celular T24 foi tratada com 6, 12, 25, 50 e 100 μM por 24 e 48 horas. Os dados foram apresentados como média ± SEM de três experimentos. Letras maiúsculas representam a diferença entre os tempos, enquanto as letras minúsculas representam a diferença entre as concentrações de uso.

**Tabela 5** - Atividade citotóxica dos derivados **16** contra T24 cells.

Composto	IC <sub>50</sub> ± SEM (µM) <sup>b</sup>		Inibição do Crescimento (%) 100 µM <sup>c</sup>	
	24 h	48 h	24 h	48 h
<b>16a</b>	-	42 ± 6.8	30	91
<b>16e</b>	-	52 ± 11.23	22	76
<b>16l</b>	59 ± 11.2	31 ± 5.9	73	91
<b>16m</b>	44 ± 3.9	36 ± 3.5	57	98
<b>16n</b>	-	38 ± 3.7	39	79
<b>16o</b>	71 ± 3.5	22 ± 2.6	77	98

<sup>a</sup> Células de carcinoma da bexiga humana T24; <sup>b</sup> Concentração necessária para diminuir o crescimento celular em 50%; Os valores representam a média de três experiências <sup>c</sup> Os valores de inibição do crescimento foram medidos pelo ensaio MTT.

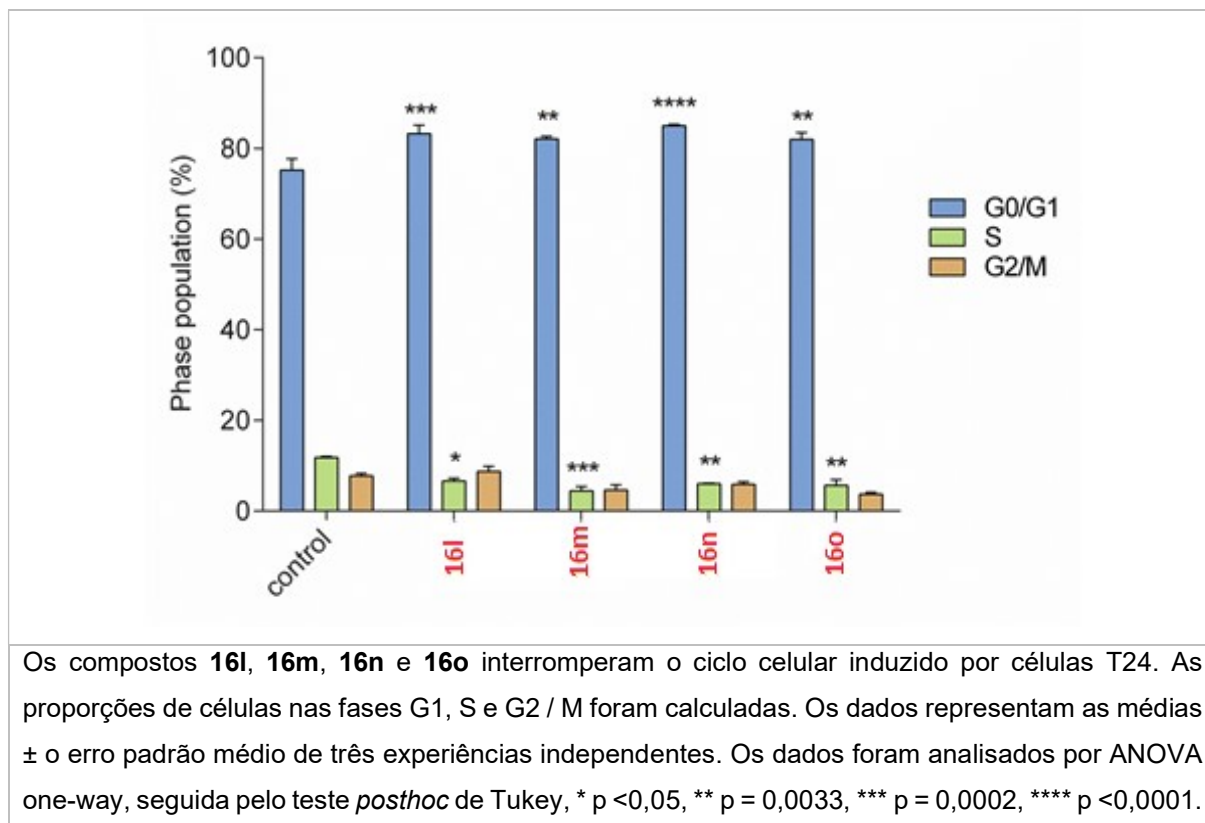
Então, nos testes de citotoxicidade os compostos demonstraram ser muito efetivos para a inibição do crescimento de células da linhagem T24, sendo que quatro deles, os compostos **16a**, **16l**, **16m** e **16o** apresentaram uma inibição acima de 90% em 48h para a concentração de 100 µM. Além disso, estes mesmos compostos apresentaram uma CC<sub>50</sub> entre 36 µM e 22 µM o que pode ser considerado uma atividade antiproliferante muito expressiva. Devido a estes fatos estudos de seu efeitos no ciclo celular são de elevada importância.

### 3.5.2.2. Efeitos dos compostos sobre o ciclo celular das células T24

Para investigar o mecanismo de citotoxicidade celular, o efeito dos derivados de 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-timidina na distribuição do ciclo celular foi utilizado o ensaio de coloração com iodeto de propídio (PI). Como mostrado na **figura 17**, a porcentagem de células na fase G1 após o tratamento com os compostos **16l** (40 µM), **16m** (40 µM), **16n** (40 µM) e **16o** (25 µM) foram, respectivamente, 83,2%, 82,1 %, 85% e 81,9% quando comparado ao controle (75,2%), enquanto a proporção de células na fase S e G2 / M diminuiu significativamente com a aplicação dos

compostos. Estes resultados indicaram que a fase G1 para a parada do ciclo celular pode ser induzida pelos derivados de Te assim demonstrando um dos mecanismos plausíveis de citotoxicidade celular para estes compostos.

**Figura 17** – Estudo do ciclo celular – células T24.



### 3.5.3. Toxicidade *in vivo*

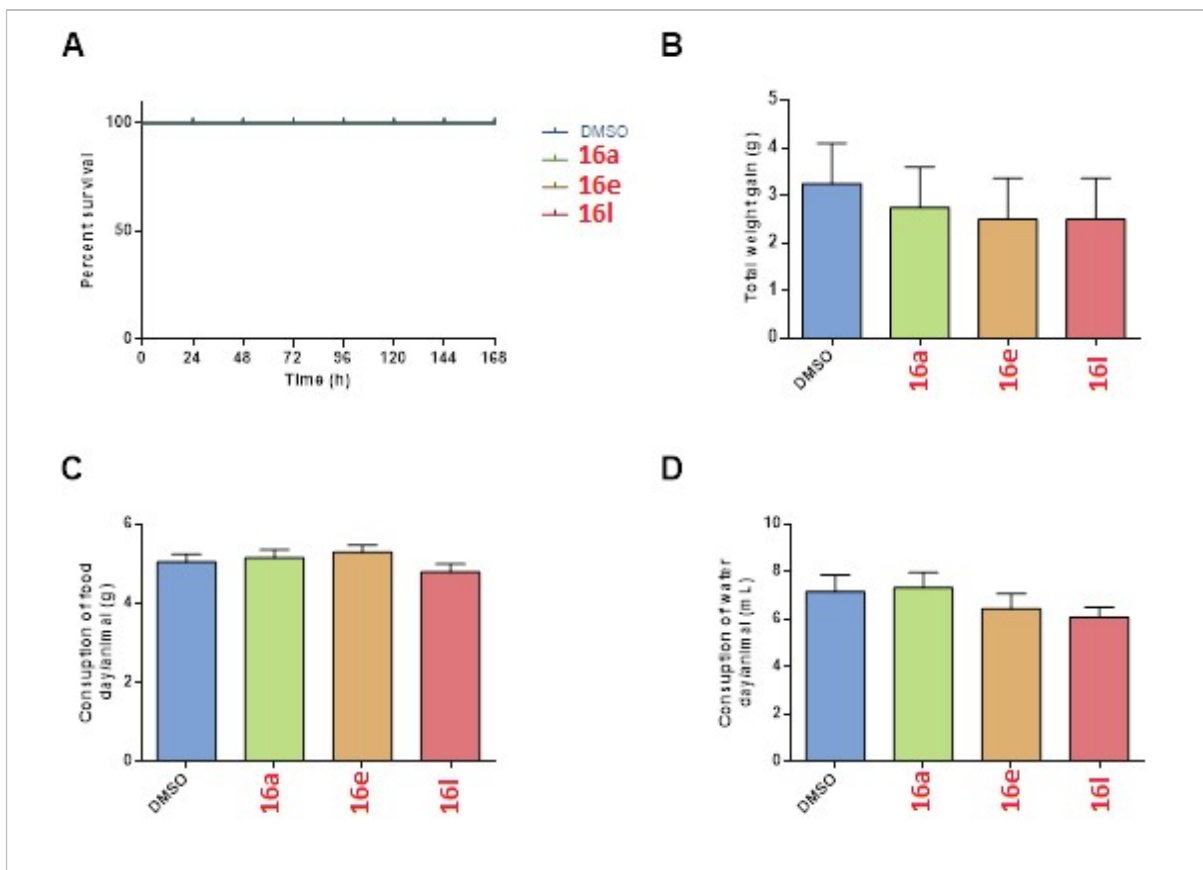
Os testes de toxicidade foram realizados na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), pelo grupo de pesquisa em Bioquímica Toxicológica, sob coordenação do Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha. Ensaio de toxicidade para obtenção de novos candidatos a fármacos são imprescindíveis, ainda mais em compostos que tem potencial quimioterápico/antioxidante sinérgicos como os aqui demonstrados.

Para avaliar a toxicidade dos compostos, os ratos foram injetados intraperitonealmente com os compostos **16a**, **16e** e **16l** ou DMSO. Após sete dias (168 h) de exposição aos compostos, os animais não apresentaram sintomas que pudessem ser atribuídos à toxicidade, como piloereção, tremor, lacrimação, convulsão

e morte. A **Figura 18A** mostra a porcentagem de sobrevivência de animais tratados com os compostos **16a**, **16e** e **16l** (100  $\mu\text{mol}$  / Kg). Como mostrado na figura, nenhum dos camundongos tratados com os derivados 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-timidina morreram durante as 168h. O peso corporal, a ingestão de alimentos e água (**Figura 18B**, **C** e **D**, respectivamente) também foram analisados. Geralmente, um camundongo adulto ingere aproximadamente 5 gramas de comida e 6 mililitros de água por dia. Alterações na dieta e na ingestão de água e, conseqüentemente, o peso corporal também podem dar uma indicação de toxicidade (CHORILLI, 2007). Os resultados mostraram que nenhum dos camundongos tratados com os compostos do trabalho apresentou alterações nesses parâmetros.



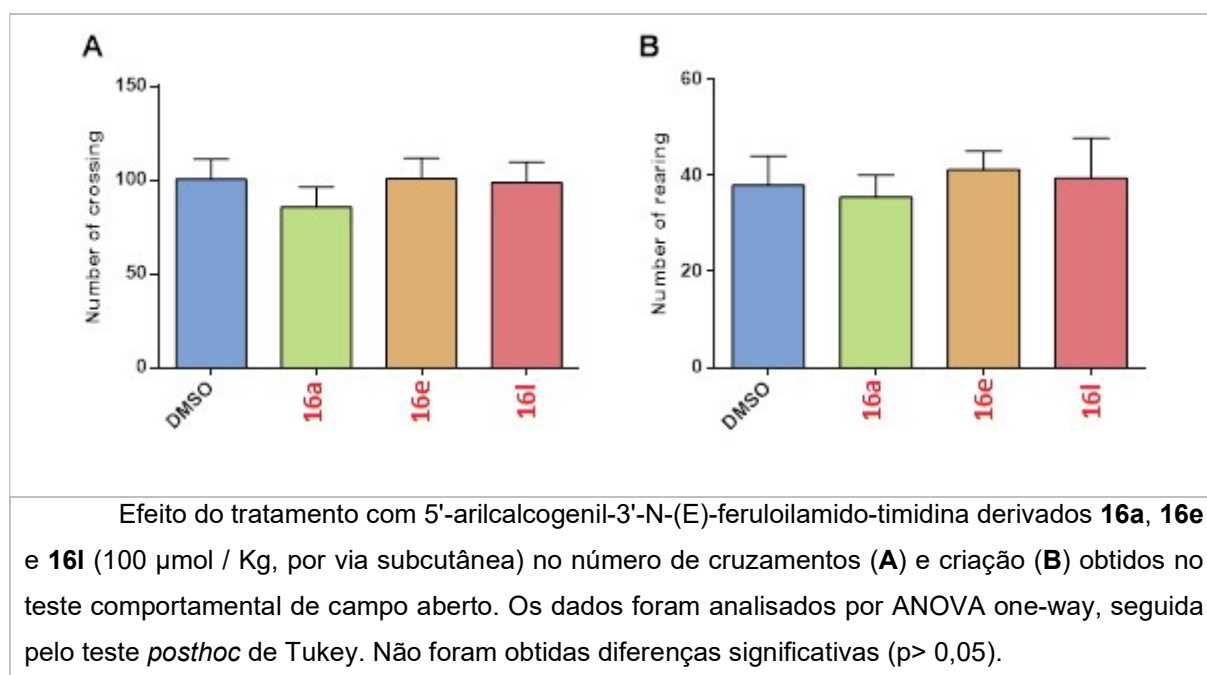
**Figura 18** – Avaliação da toxicidade – taxa de sobrevivência, peso corporal, consumo de alimento e água



Porcentagem de sobrevivência de camundongos tratados com 100 µmol/kg (subcutaneamente) de **16a**, **16e** e **16l** para 168 horas (7 dias) (**A**). O peso corporal (**B**), a alimentação (**C**) e a ingestão de água (**D**) também foram analisados durante o período de tratamento. Os dados sobre a porcentagem de sobrevivência foram plotados na curva de Kaplan-Meier e analisados pelo teste de Log-rank quanto à tendência. Os dados sobre o peso corporal, a ingestão de alimentos e água foram analisados por ANOVA de uma via, seguida pelo teste *posthoc* de Tukey. Não foram obtidas diferenças significativas ( $p > 0,05$ ).

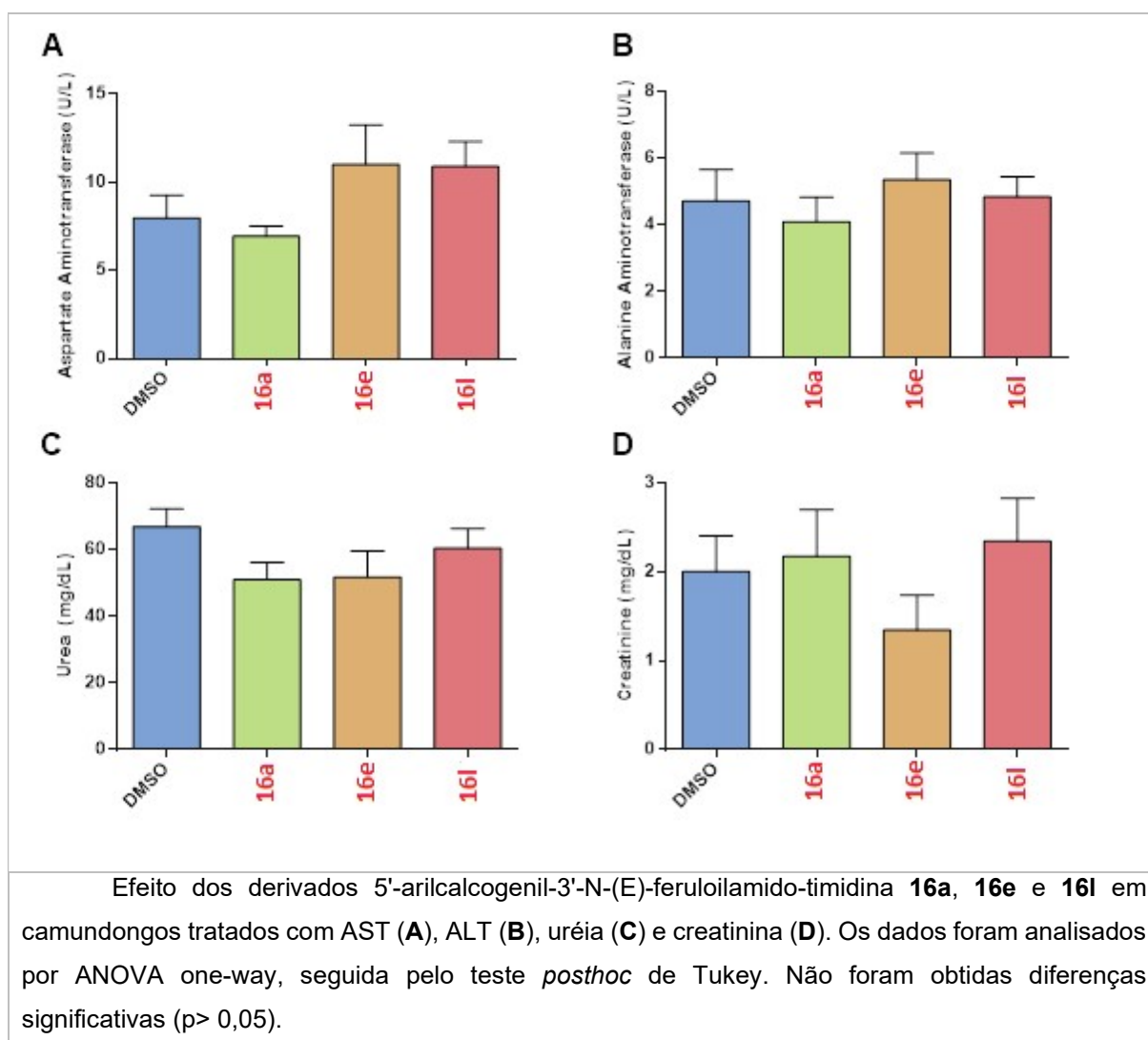
O teste de campo aberto é usado para avaliar os efeitos de um novo ambiente nas reações emocionais dos animais (ou seja, novos ambientes geram reações naturais de medo) e para determinar a atividade locomotora geral de camundongos e ratos. As análises do número de cruzamentos (**Figura 19A**) e criação (**Figura 19B**) indicaram que os derivados 5'-arilcalcogenil-3'-N-(E)-feruloilamido-timidina **16a**, **16e** e **16l** não alteraram a locomoção e a exploração dos ratos, respectivamente (NAHAS, 1999).

**Figura 19** – Teste de campo aberto.



Os biomarcadores de lesão hepática e renal foram avaliados (**Figura 20**). Em relação à função hepática, os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) (**Figura 20A**) e aspartato aminotransferase (AST) (**Figura 20B**) não mudaram após os tratamentos com os compostos **16a**, **16e** e **16l**, indicando a ausência de dano no fígado dos animais. Além disso, os marcadores séricos de dano renal, uréia (**Figura 20C**) e creatinina (**Figura 20D**) não foram alterados nos camundongos tratados. Assim, pode-se inferir que os compostos **16a**, **16e** e **16l** (100  $\mu\text{mol}$  / Kg) não causaram danos renais nos camundongos.

**Figura 20** – Avaliação a danos hepáticos e renais.



Dessa forma, devido aos resultados obtidos nos ensaios de toxicidade fica demonstrado que, mesmo em concentrações mais elevadas e em maiores tempos aos que os compostos obtiveram bons resultados nos ensaios antioxidante e antitumoral não foi apresentado qualquer tipo de toxicidade, sendo assim comprovada sua possível aplicação.

### 3.5.4 Ensaios *in Silico*

Os ensaios *in silico* foram realizados juntamente a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), pelo grupo de pesquisa em Bioquímica Toxicológica, sob

coordenação do Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha. Estes consistem na aplicação de softwares para predizer e criar modelos baseados nos compostos de interesse, assim pode-se obter informações teóricas de sua aplicação e/ou modificação estruturais para uma maior aplicabilidade. Aqui serão relatados os resultados obtidos nestes ensaios.

#### 3.5.4.1. Previsão do alvo e propriedades farmacocinéticas

O software swissADME previu que duas sub-famílias do citocromo P450 (CYP-2C9 e CYP3A4) estão envolvidas no metabolismo dos compostos e para todos eles também se prevê serem substratos para o transportador ABC de glicoproteína de permeabilidade (Pgp). O SwissTargetPrediction Server previu que os compostos inibissem a colagenase 3 entre outras proteases, uma proteína importante na degradação das proteínas da matriz extracelular, interagindo com os íons  $Zn^{2+}$  da colagenase. Os produtos são moderadamente solúveis em água com predição de índice de lipofilicidade  $xlogP$  menor que 4,15 para todos os compostos, que é um dos critérios de semelhança a medicamentos, utilizando a regra de Lipinski de 5, o número de aceptores de ligação de hidrogênio para os compostos  $<10$  e doadores de ligação de hidrogênio  $<5$ . Apenas uma violação de Lipinski foi observada no peso molecular  $> 500$  para todos os produtos sendo assim compostos que seguem regra de Lipinski de 5 (LIPINSKI, 2004; CHENG, 2007; GFELLER, 2014; DAINA, 2017).

Prevê-se que a absorção gastrointestinal (GIT) significativa para a manutenção de níveis ótimos de fármaco na circulação sistêmica, para os compostos **16a-16d** uma absorvidade baixa, enquanto para os **16e-16h** e **16i-16o** são altamente absorvidos. Previu-se que nenhum dos compostos atravessasse a barreira hematoencefálica (BBB) e predizeram-se pontuações acima da média de biodisponibilidade para todos os compostos.

Então via os ensaios *in silico* fica demonstrada a biodisponibilidade dos compostos, que seguem a regra de Lipinski de 5, tendo apenas uma violação e também prevê alguns alvos que podem ser atingidos por estes compostos, o que pode corroborar para estudos futuros de seus mecanismos de ação.

### 3.5.4.2 Modelo QSAR

Os resultados das atividades eliminadora de DPPH e a inibição de peroxidação lipídica, juntamente com as propriedades estruturais dos compostos foram utilizadas para a realização de modelos QSAR. Estes modelos mostraram boa eficiência de predição de atividade  $\geq 90\%$ , além de demonstrar ótima robustez. Conclusões podem ser tiradas de que os modelos desenvolvidos e validados preverão corretamente a atividade sequestradora de DPPH e inibição de peroxidação lipídica para compostos análogos aos testados, desta forma, podem ser feitos novos planejamentos de candidatos a fármacos similares, via utilização dos modelos QSAR gerados e obter informações quanto a suas propriedades.

Para a estruturação do modelo foram utilizados os dados dos compostos **16a**, **16e** e **16h** e para sua validação (como demonstrado nas **tabelas 6** e **7** respectivamente para DPPH e TBARS) foram aplicados os dados dos demais compostos, assim confirmando a aplicabilidade dos modelos e podendo passa assim a avaliação dos descritores de contribuição para cada modelo gerado.

**Tabela 6** – Aplicação dos modelos QSAR para atividade eliminadora de DPPH.

Composto	Experimental ( $\mu\text{M}$ )	Modelo 1 ( $\mu\text{M}$ )	$\Delta$ ( $\mu\text{M}$ )	Modelo 2 ( $\mu\text{M}$ )	$\Delta$ ( $\mu\text{M}$ )	Modelo 3 ( $\mu\text{M}$ )	$\Delta$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>6b</b>	4.153	4.14	0.013	4.138	0.015	4.13	0.023
<b>6c</b>	4.228	4.2	0.028	4.185	0.043	4.183	0.045
<b>6d</b>	4.178	4.244	-0.066	4.236	-0.058	4.245	-0.067
<b>6f</b>	4.033	4.027	0.006	4.042	-0.009	4.042	-0.009
<b>6l</b>	4.301	4.299	0.002	4.294	0.007	4.315	-0.014
<b>6m</b>	4.358	4.366	-0.008	4.371	-0.013	4.358	0
<b>6n</b>	4.436	4.429	0.007	4.438	-0.002	4.424	0.012
<b>6o</b>	4.460	4.443	0.017	4.443	0.017	4.448	0.012

**Tabela 7** – Aplicação dos modelos QSAR para atividade inibitória de peroxidação lipídica.

Composto	Experimental ( $\mu\text{M}$ )	Modelo 4 ( $\mu\text{M}$ )	$\Delta$ ( $\mu\text{M}$ )	Modelo 5 ( $\mu\text{M}$ )	$\Delta$ ( $\mu\text{M}$ )	Modelo 6 ( $\mu\text{M}$ )	$\Delta$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>6b</b>	4.242	4.277	-0.035	4.312	-0.07	4.311	-0.069
<b>6c</b>	3.943	4.218	-0.275	4.229	-0.286	4.23	-0.287
<b>6d</b>	4.29	4.178	0.112	4.258	0.032	4.26	0.03
<b>6f</b>	4.442	4.21	0.232	4.115	0.327	4.122	0.32
<b>6l</b>	2.596	2.617	-0.021	2.576	0.02	2.568	0.028
<b>6m</b>	4.471	4.474	-0.003	4.441	0.03	4.412	0.059
<b>6n</b>	2.473	2.649	-0.176	2.629	-0.156	2.71	-0.237
<b>6o</b>	2.569	2.403	0.166	2.467	0.102	2.412	0.157

### 3.5.4.2 Descritores de contribuição

Descritores moleculares são informações físico-químicas sobre uma molécula. Ao se definir vários desses descritores, podemos identificar propriedades relacionadas à atividade das moléculas na eliminação de DPPH, na inibição da produção de TBARS e o quanto influenciam em cada, ou seja, seu grau de influencia. Para isto foram utilizados descritores de distribuição radial e descritores moleculares invariantes holísticos ponderados.

Os descritores WHIM (descritores moleculares invariantes holísticos ponderados) são descritores geométricos baseados em índices estatísticos calculados nas projeções dos átomos ao longo dos eixos principais, ou seja, as coordenadas dos átomos na molécula de forma a capturar informações 3D moleculares relevantes, e nele diferentes ponderação são adotadas, como a massa atômica, o volume de van der Waals, a eletronegatividade atômica de Sanderson, a polarizabilidade atômica e os índices de estado eletrotológico de Kier e Hall (TODESCHINI, 1997 e 2009; GRAMATICA, 2006).

A função de distribuição radial (FDR) é a função de onda de maior probabilidade do local onde encontrar um elétron circundante a um ponto específico. Este descritor é independente do tamanho e rotação dos compostos e descreveram eficientemente a atividade eliminadora de DPPH e a inibição da produção de TBARS dos compostos. Porém demonstrou pouco impacto nos modelos 1, 2 e 3, enquanto isso mostrou um grau de influencia efetivo nos modelos de produção TBARS (4, 5 e 6), quando ponderada por polarizabilidades relativas, ou seja, quando levado em conta a polarizabilidade relativa total da molécula.

No entanto, a autocorrelação baseada na distância topológica (descritores WHIM) são as principais variáveis independentes que influenciam a inibição da atividade de sequestro de DPPH pelos compostos sintetizados. Esses descritores são baseados em distâncias topológicas e geométricas. Neste caso o grupo aril ligado aos calcogênios teve um efeito significativo na inibição da atividade da DPPH, conforme indicado por este descritor e há atividade crescente quando o substituinte no fenil é um grupo metil (hidrofóbico) sendo assim a presença de átomos mais polares nesta posição redutores da atividade.

Assim se obtiveram alguns dos descritores que mais influenciaram as atividades das moléculas, podendo agora ser ponderado de forma mais eficiente quais modificações podem agregar a futuros planejamentos moleculares destes compostos como antioxidantes. Como o aumento da polarizabilidade relativa total da molécula e a adição de substituintes hidrofóbicos na posição *para* do anél ligado ao organocalcogênio.

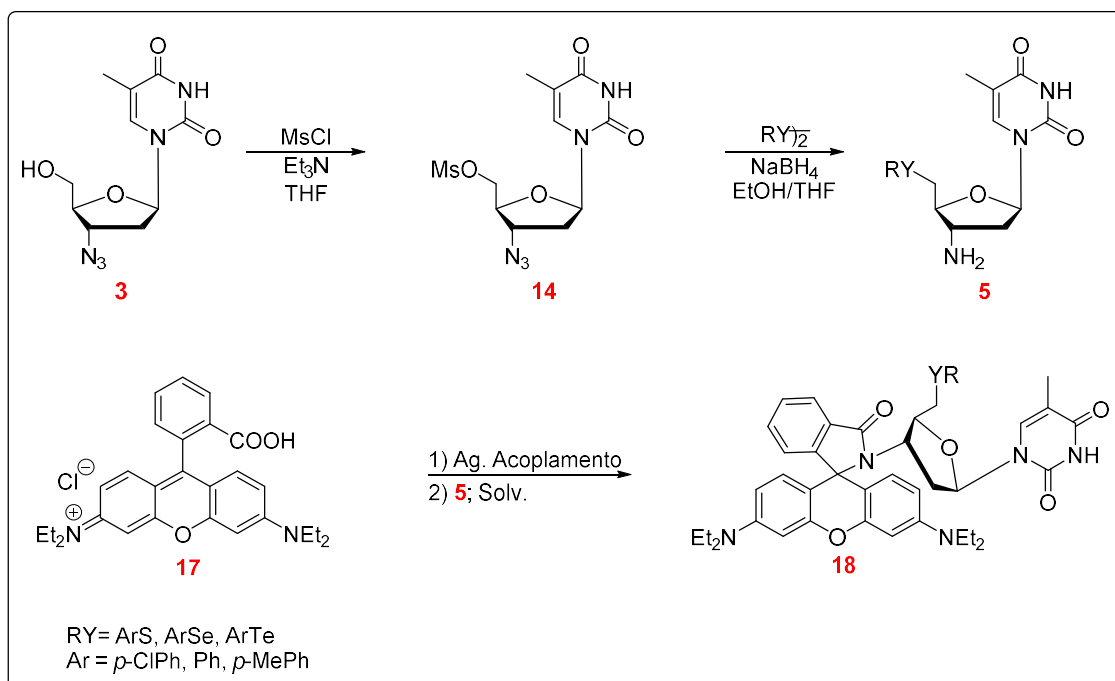
### **3.6. Síntese dos calcogeno nucleosídeos**

Ao se observar os resultados obtidos para os primeiros compostos sintetizados neste trabalho, que demonstram ótima capacidade antioxidante porém não foram tão eficientes como antitumorais em ensaios *in vitro*, apesar de testes *in vivo* poderem demonstrar uma maior efetividade deles por meio de sua metabolização e predileção de organocalcogênios a ambientes biológicos pró oxidantes, decidiu-se por elaborar uma nova molécula-alvo partindo também dos mesmos derivados de nucleosídeos (**Esquema 30**).

O principal objetivo com esta nova estrutura foi a síntese de compostos aplicáveis a terapia fotodinâmica. Para isso, escolheu-se agregar ao análogo de nucleosídeo (**5**) a rodamina B. Estes compostos são conhecidos na literatura, pela sua atividade excelente frente a TFD, além de diversas outras, o que o torna de grande interesse.

Para isso foi empregada uma rota sintética que está apresentada no **esquema 31**. Pode-se observar que, a partir do composto **5** visou-se obter o produto final por meio de uma reação de acoplamento, envolvendo os mesmos grupos funcionais das reações para obtenção do produto **6a-o** (ácido carboxílico e amina).

**Esquema 31** – Rota sintética proposta.



Fonte: Autor

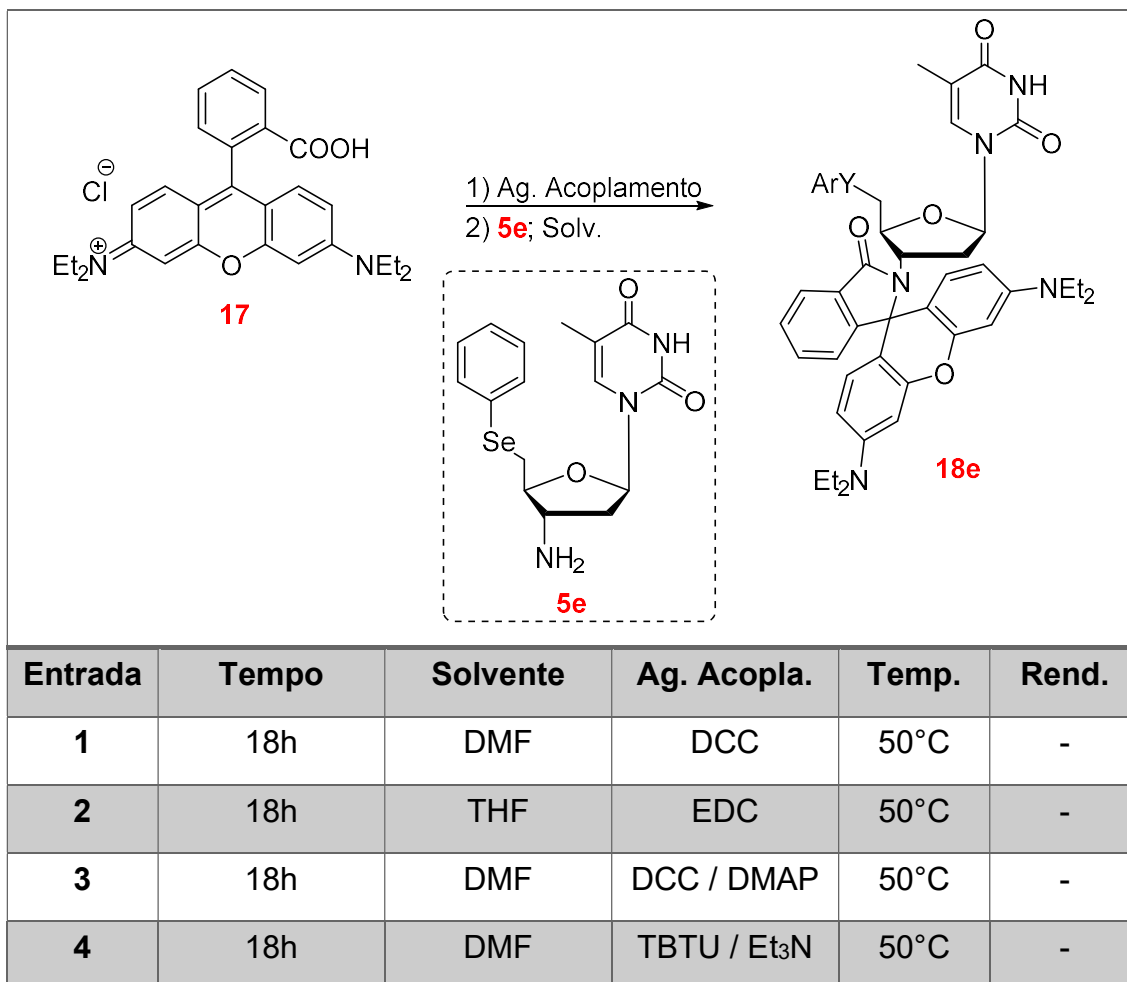
### 3.6.1. Obtenção dos Aril-calogenil-rodamina-amido-timidina (18a-18l)

Para obtenção das moléculas alvo deste trabalho foi proposta a utilização de uma reação de acoplamento, assim como no procedimento anteriormente elaborado. Porém ao iniciar a otimização desta síntese, primeiramente utilizando a mesma



metodologia aplicada para os compostos (**16**) e outras metodologias de reações de acoplamento, não se obteve o produto de interesse como demonstrado na **tabela 8**.

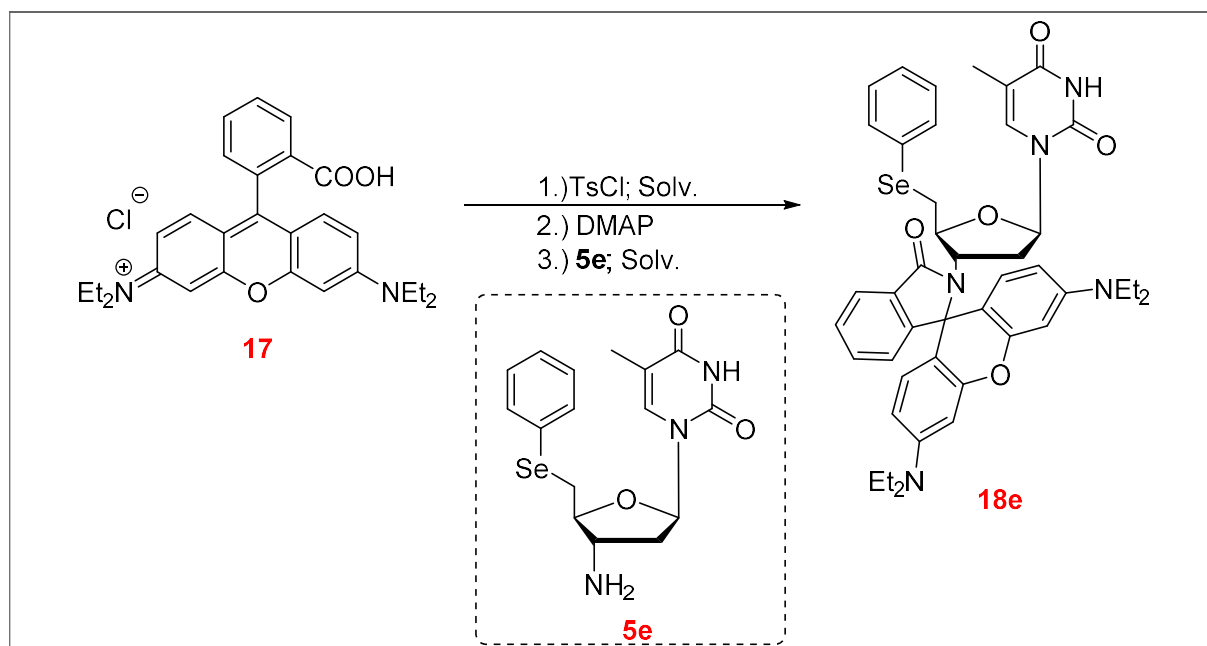
**Tabela 8** – Otimização da síntese dos compostos **18a-18l**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condições reacionais: **5e** – 0,25mmol; **17** – 0,25mmol; Ag. Acoplamento – 0,3mmol; Solvente – 5mL.

A partir disto foi aplicada a metodologia desenvolvida por Soares-Paulino e colaboradores. Para isso, foi adicionado ao sistema reacional rodamina, cloreto de tosilato, seguido da adição de 4-dimetilaminopiridina como base e o composto **5e** levando assim ao produto de substituição acílica (**esquema 31**) (SOARES-PAULINO, 2018 e 2020).

**Tabela 9 – Otimização de reação do composto 18e.<sup>a</sup>**



Entrada	<b>17</b>	TsCl	DMAP	Solvente	Tempo	Temp.	Rend. <sup>b,c</sup>
<b>1</b>	4 eq.	7 eq	10 eq.	DCM	3h	t.a.	51%
<b>2</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	DCM	3h	t.a.	52%
<b>3</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	DCM	3h	refluxo	84%
<b>4</b>	1 eq.	1,75 eq.	2,5 eq.	DCM	3h	t.a.	62%
<b>5</b>	1 eq.	1,75 eq.	2,5 eq.	DCM	3h	refluxo	27%
<b>6</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	THF	3h	refluxo	-
<b>7</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	EtOH	3h	refluxo	-
<b>8</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	MeCN	3h	refluxo	39%
<b>9</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	DCM	6h	refluxo	65%
<b>10</b>	2 eq.	3,5 eq.	5 eq.	DCM	1,5h	refluxo	37%

<sup>a</sup>Condições reacionais: **5e** – 1mmol; Solvente – 15mL <sup>b</sup>Reações em atmosfera inerte (Ar°).<sup>c</sup>Rendimento do produto isolado por CC.

Inicialmente, foram seguidas as condições descritas no artigo para esta otimização e obteve-se um rendimento de 51%. Em seguida foi realizada a variação nas equivalências dos reagentes, porém sempre mantendo a estequiometria que demonstrou ser efetiva. Como o nucleófilo (**5e**) foi adicionado em menor quantidade todos os outros reagentes tiveram a sua equivalência a ele comparada.

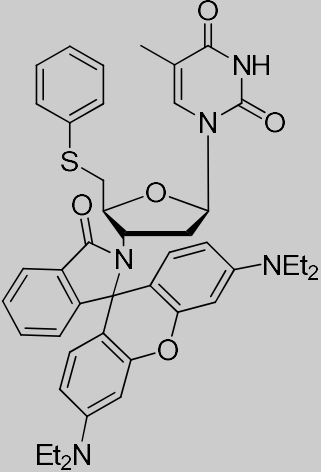
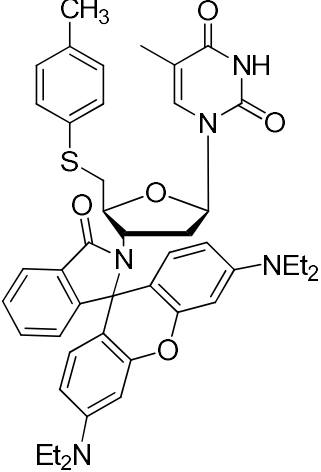
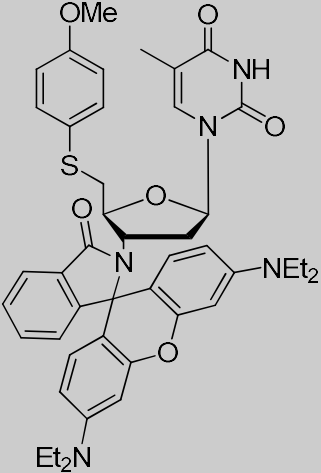
Nas entradas 2 e 4 foram diminuídas as equivalências da rodamina B para a amina derivada do AZT. Foi realizada a modificação para 2 e 1 equivalentes respectivamente, da mesma forma que para o cloreto de tosila e a 4-dimetilaminopiridina, respeitando a estequiometria reacional. Nos dois casos, foi observado um aumento nos rendimentos. Visando verificar a influência da temperatura nestas condições, foram realizadas as reações na temperatura de refluxo (entradas 3 e 5). Neste caso, a entrada 3 demonstrou um expressivo aumento de rendimento, sendo esta a metodologia ideal para se seguir com outras variações no sistema.

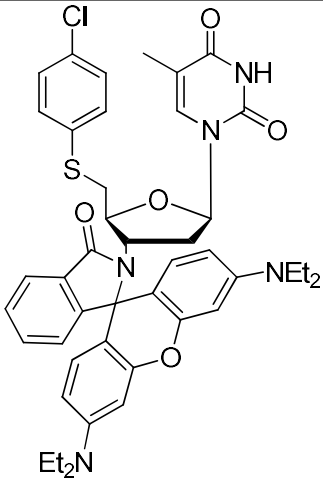
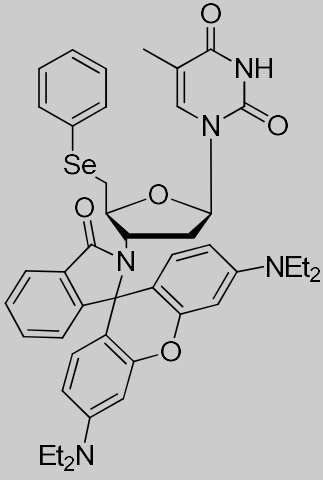
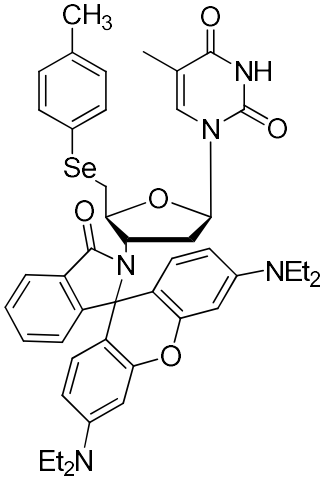
Em seguida foi realizada a variação de solventes. Primeiramente utilizou-se THF, porém não houve a formação de produto empregando este solvente (Entrada 6). Ao testar um solvente prótico o protocolo também não se mostrou eficiente não levando ao produto desejado (Entrada 7). A ultima variação de solvente foi realizada com acetonitrila, solvente áprotico e com polaridade elevada. Desta vez o produto foi obtido, mas em baixíssimo rendimento (Entrada 8).

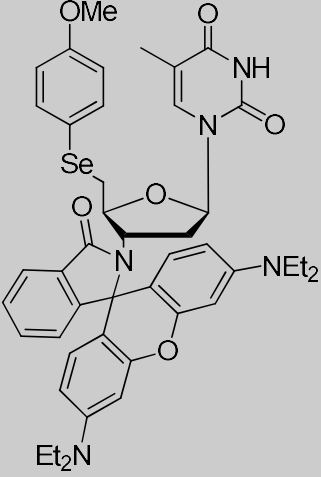
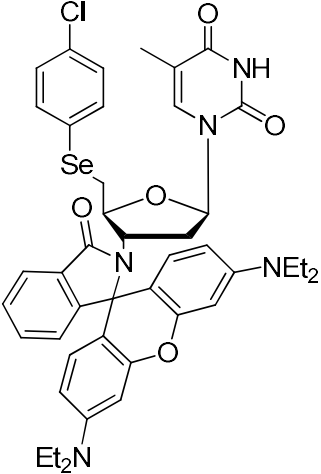
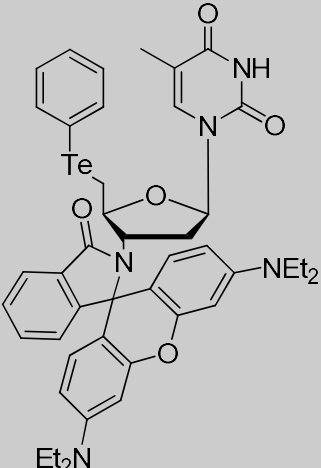
Por fim, foi analisado a influência do tempo reacional nestas reações. Nas entradas 9 e 10 as reações foram realizadas nos períodos de seis horas (6h) e uma hora e trinta minutos (1,5h) respectivamente. Porém, como pode ser observado nas referidas entradas, nenhuma demonstrou um melhor rendimento que a Entrada 3, que foi escolhida como condição reacional ideal para esta reação.

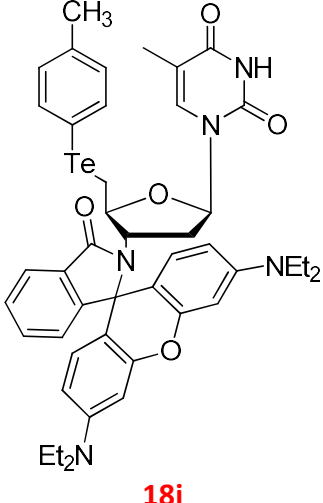
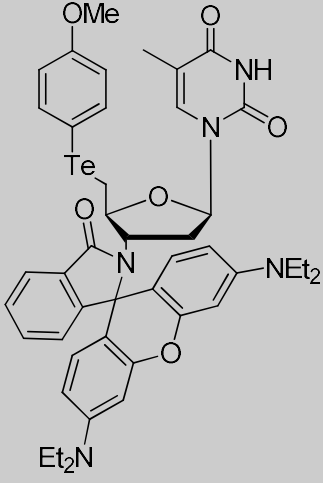
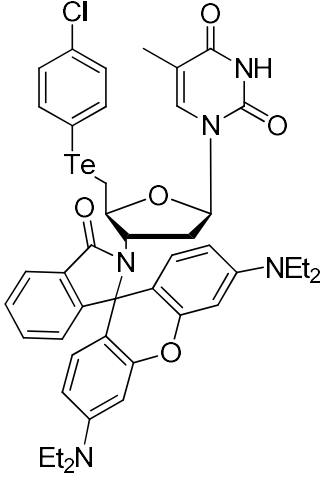
Para confirmar estes resultados obtidos uma variedade de exemplos fora sintetizada empregando esta condição reacional, visando à obtenção de diversos exemplos dos compostos **18a-18l** objetivados nesta etapa do trabalho.

**Tabela 10** – Rendimentos e estruturas dos compostos **18a-18l**.

Entrada	Produto	Rendimento (%)
1	 <p style="text-align: center;"><b>18a</b></p>	60
2	 <p style="text-align: center;"><b>18b</b></p>	70
3	 <p style="text-align: center;"><b>18c</b></p>	65

4	 <p style="text-align: center;"><b>18d</b></p>	76
5	 <p style="text-align: center;"><b>18e</b></p>	84
6	 <p style="text-align: center;"><b>18f</b></p>	96

7	 <p style="text-align: center;"><b>18g</b></p>	82
8	 <p style="text-align: center;"><b>18h</b></p>	72
9	 <p style="text-align: center;"><b>18i</b></p>	14

10	 <p style="text-align: center;"><b>18j</b></p>	14
11	 <p style="text-align: center;"><b>18k</b></p>	16
12	 <p style="text-align: center;"><b>18l</b></p>	16

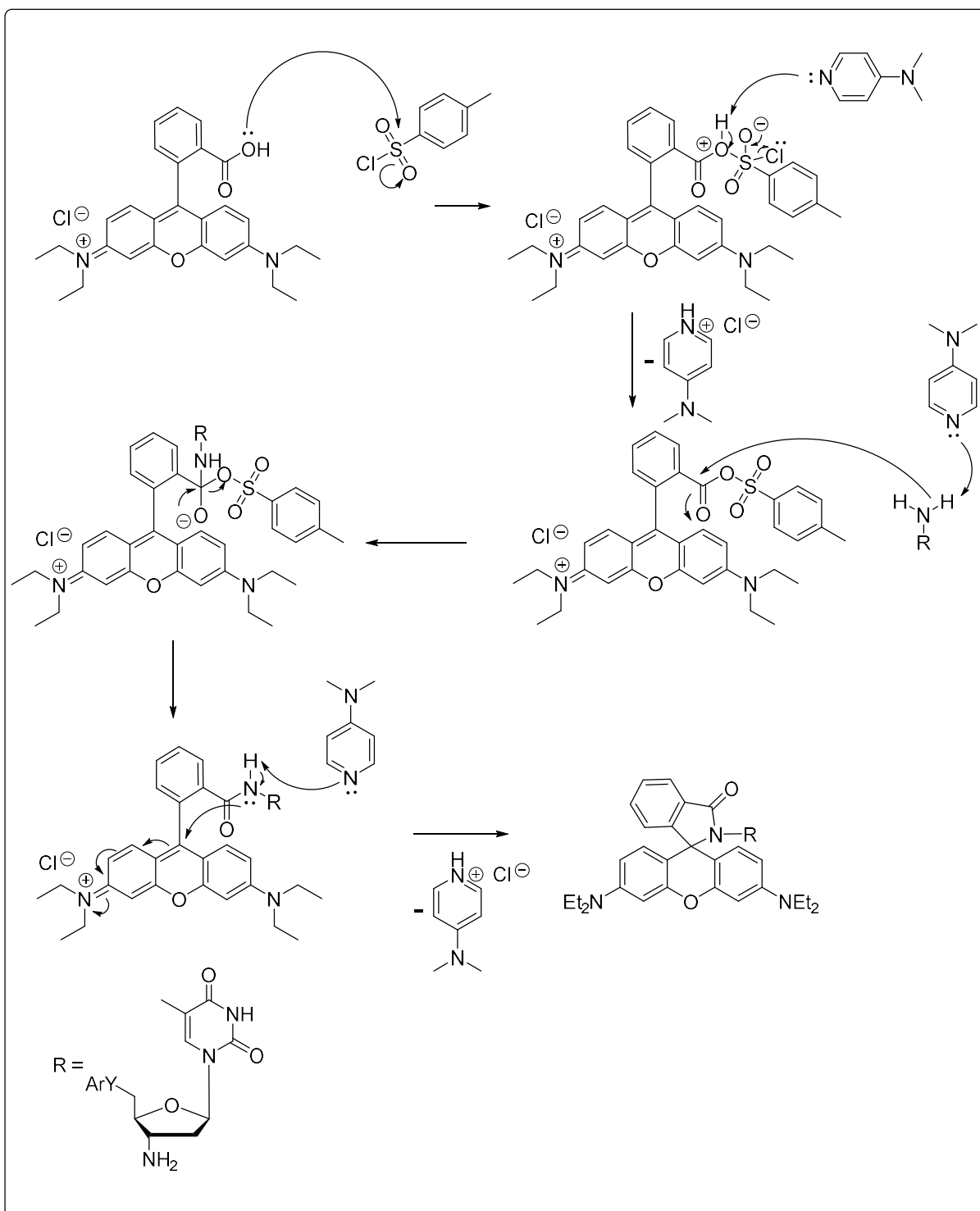
Ao observar os resultados obtidos nos variados exemplos sintetizados pode ser observado que os derivados contendo selênio, independente do substituinte na porção arflica, apresentaram maiores rendimentos que os derivados contendo enxofre e telúrio. Por outro lado, fica bastante claro que os respectivos teluretos foram obtidos

com rendimentos muito inferiores em relação aos demais calcogenetos. Este fato pode estar relacionado a menor estabilidade dos derivados contendo telúrio em relação aos contendo enxofre e selênio.

Então, em posse do protocolo desenvolvido, partiu-se para um estudo mecânico da reação, a fim de assim compreendê-la melhor (**Esquema 32**).



**Esquema 32 – Mecanismo de reação para síntese dos compostos 18a-18l.**



Fonte: Autor

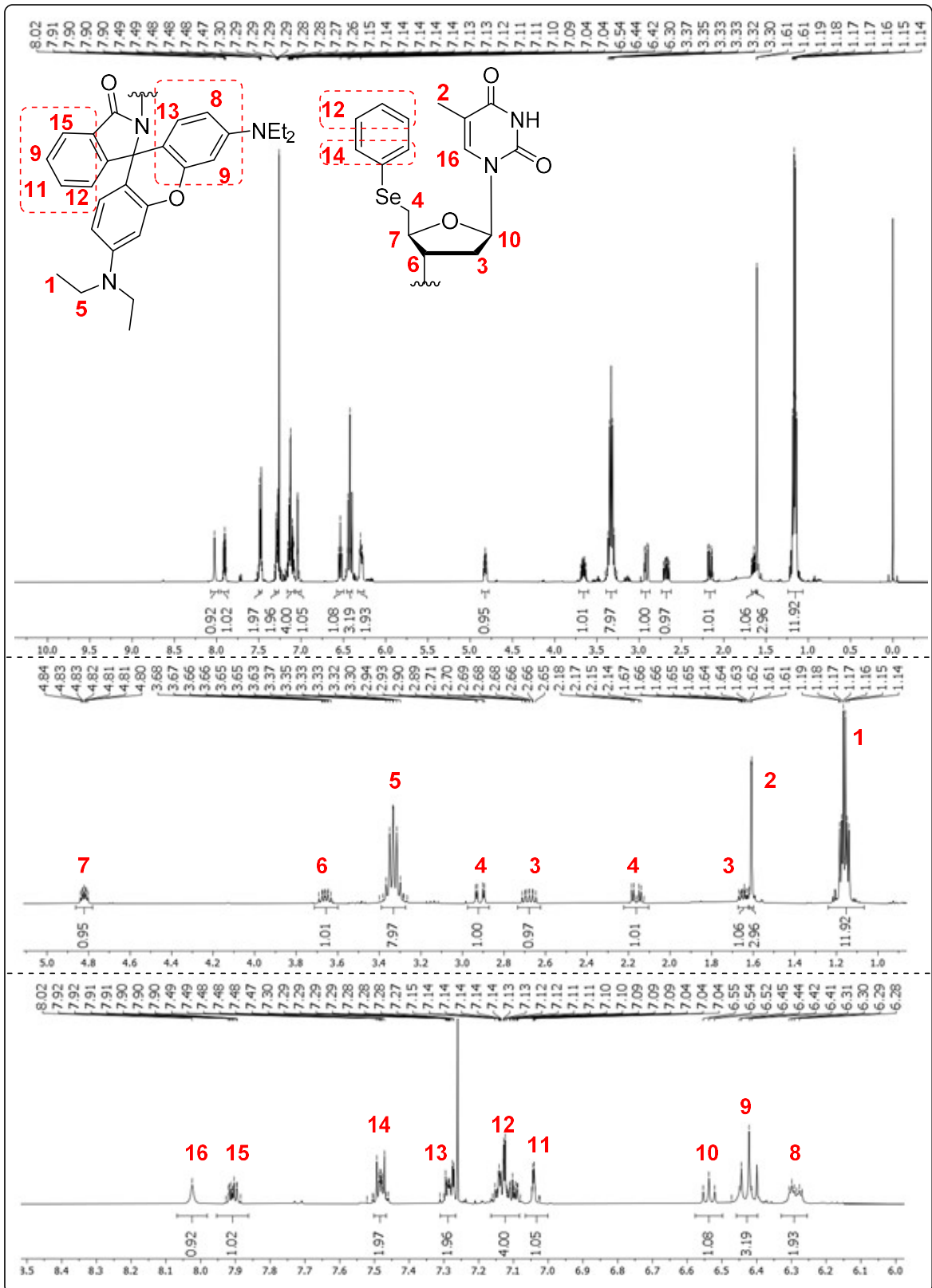
Com base na proposta acima representada, primeiramente ocorre o ataque do par de elétrons do oxigênio ao enxofre do cloreto de tosilato, deslocando a carga para

o oxigênio. Posteriormente a base DMAP foi adicionada para acelerar o processo de tosilção, realizando a remoção do próton da porção ácido carboxílico da rodamina ao mesmo tempo em que ocorre o deslocamento da carga do oxigênio, restituindo assim a dupla ligação com o enxofre e liberando cloro para o meio (Cl<sup>-</sup>). O DMAP em excesso também foi responsável pela desprotonação da amina, que procede com o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico (agora ativado/tosilado) e, após os deslocamentos de carga, leva a retirada do grupamento ácido p-toluilsulfônico. Por fim, o outro próton foi retirado da amida (provinda da amina derivada do AZT) o que leva a uma ciclização e formação do produto de interesse com o deslocamento das cargas. Com este mecanismo proposto foi explicado a necessidade do grande excesso DMAP utilizado para esta reação.

Todos os compostos de **18a-18l** sintetizados são inéditos e foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C). Os dados espectrais destes compostos encontram-se descritos na **5. Parte Experimental** e os espectros no **7. Espectros Selecionados**.

A seguir, para exemplificar, será discutida a atribuição de sinais do espectro de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C do composto **18e** (**Observação**: a numeração a seguir é meramente uma sequência de acordo com os deslocamentos químicos, de campo alto a campo baixo).

Figura 21 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18e**.

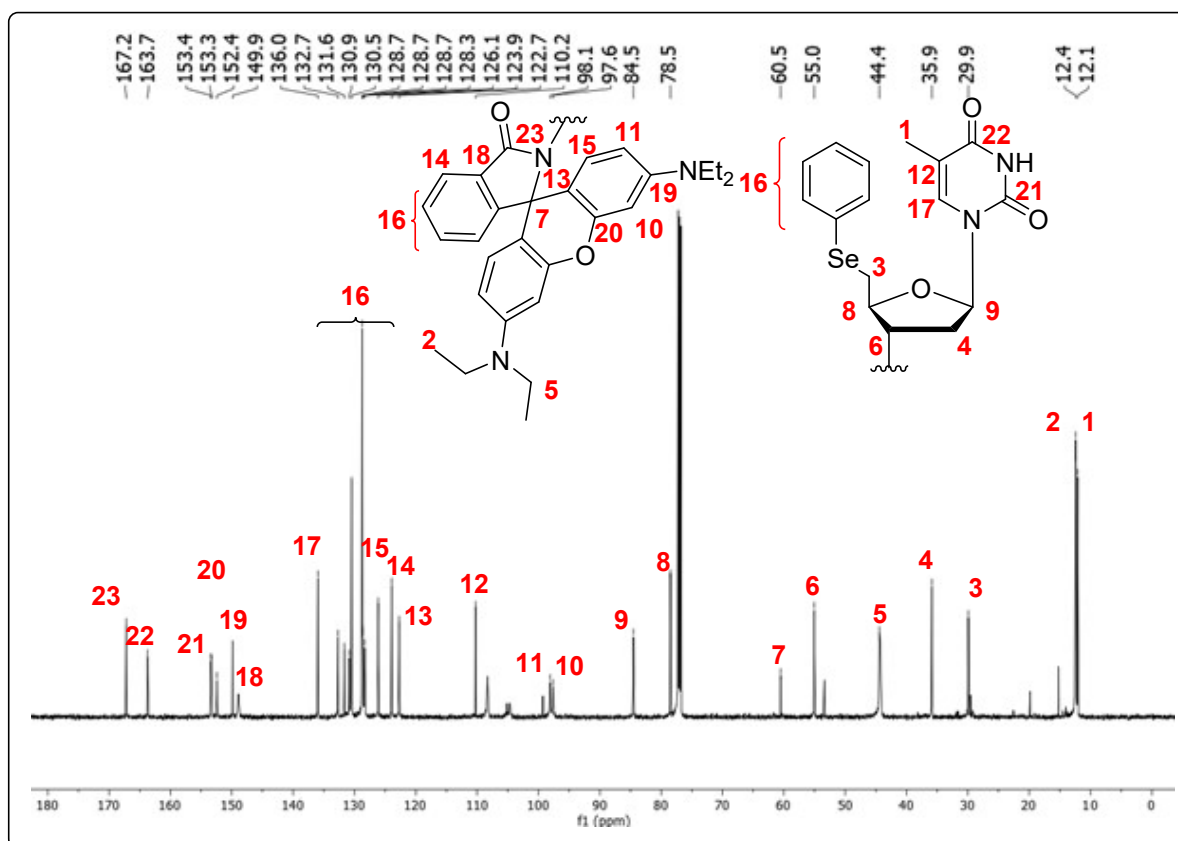


Fonte: Autor

Na **figura 21** está demonstrado o espectro de hidrogênio do composto **18e** onde na região dos hidrogênios alquílicos pode-se encontrar a metila da base nitrogenada (**H-2** –  $\delta$  1,61 (d;  $J = 1,2$  Hz; 3H)), os hidrogênios diastereotópicos (**H-3** e **H-4** neste caso – **H-3** –  $\delta$  2,73 – 2,62 (m; 1H); 1,69 – 1,62 (m; 1H) e **H-4** –  $\delta$  2,92 (dd;  $J = 13,6; 3,0$  Hz; 1H); 2,16 (dd;  $J = 13,6; 4,2$  Hz; 1H)) e o hidrogênio **H-6** da posição 3' do açúcar ( $\delta$  3,72 – 3,60 (m; 1H)), porém o hidrogênio **H-7** apresenta um deslocamento químico superior ao esperado ( $\delta$  4,88 – 4,76 (m; 1H), ou seja, mais desblindado, isto pode ocorrer pela proximidade estérica com o oxigênio carbonílico que pode retirar sua densidade eletrônica, porém não foram realizados estudos específicos para esta confirmação. Ainda na região alquílica tem-se os hidrogênios provenientes das etilas da porção derivada da rodamina B (os quatro CH<sub>3</sub> – **H-1**  $\delta$  1,16 (td;  $J = 7,1; 4,0$  Hz; 12H); e os quatro CH<sub>2</sub> – **H-5**  $\delta$  3,33 (dt;  $J = 14,0; 6,9$  Hz; 8H)).

Nas proximidades da região dos aromáticos encontra-se o hidrogênio **H-10** ( $\delta$  6,54 (t;  $J = 6,6$  Hz; 1H)), com deslocamento devido sua proximidade a dois heteroátomos mais eletronegativos. Já na região dos hidrogênios aromáticos encontram-se todos os demais hidrogênios e acredita-se que estejam distribuídos de acordo como é apresentado pela **figura 21** (**H-8** –  $\delta$  6,29 (dt;  $J = 9,1; 3,2$  Hz; 2H); **H-9** –  $\delta$  6,49 – 6,35 (m; 3H); **H-11** –  $\delta$  7,04 (d;  $J = 1,3$  Hz; 1H); **H-12** –  $\delta$  7,18 – 7,08 (m; 4H); **H-13** –  $\delta$  7,33 – 7,27 (m; 2H); **H-14** –  $\delta$  7,55 – 7,40 (m; 2H)). Os dois últimos sinais são relacionados ao hidrogênio mais desblindado entre os aromáticos devido a sua proximidade a amida o **H-15** ( $\delta$  7,95 – 7,86 (m; 1H)) e o vinílico ligado a posição 6 da base nitrogenada (**H-16** –  $\delta$  8,02 (s; 1H)).

**Figura 22** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18e**.



Fonte: Autor

Na **Figura 22** está exposto o RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18e**, que demonstra a elucidação completa da molécula, onde ao se analisar o espectro percebe-se na região dos carbonos alquílicos os **C-2** e **C-5** ( $\delta$  - 12,4; 44,4) da etila advinda da rodamina B, e inclusive o **C-7** carbono quaternário spiro ( $\delta$  - 60,5), além é claro dos carbonos alquílicos localizados na porção nucleosídica **C-1**, **C-3**, **C-4**, **C-6**, **C-8** e **C-9** que apresentam deslocamento químico semelhante aos do composto **16e**, com pequenas variações ( $\delta$  - 12,1; 29,9; 35,8; 55,0; 78,4; 84,5). Os carbonos da dupla ligação da base nitrogenada são destacados como **C-12** e **C-17** sendo o primeiro blindado por hiperconjugação e o segundo mais desblindado devido a proximidade com um heteroátomo. Os três carbonos carbonílicos da molécula apresentam o maior deslocamento químico devido a alta eletronegatividade do oxigênio quando comparada ao carbono que retira sua densidade eletrônica, sendo estes destacados como **C-21**, **C-22** e **C-23** ( $\delta$  - 153,3; 163,7; 167,2). Os demais carbonos arílicos estão

demonstrados como **C-13** a **C-20** no espectro e são distribuídos conforme explicitado na molécula.



---

## **4. Conclusões E Perspectivas**

---



No desenvolvimento deste trabalho diversos aspectos químicos, bioquímicos e computacionais foram abordados e, desta forma, pode-se chegar a diversos compostos de extremo interesse para a comunidade científica.

No caso dos compostos **16a-16o**, vale ressaltar que estes foram sintetizados de maneira simples e eficiente, provando assim que o protocolo desenvolvido foi muito eficaz (rendimentos de 34%-96%), além disto demonstraram ótimos resultados em todos os ensaios aos quais foram submetidos e via análises *in silico* pode-se obter informações de grande valia. Dessa forma podemos concluir que estes compostos são ótimos candidatos a fármacos, pois com o seu potencial antioxidante e antitumoral aliado à sua biodisponibilidade teórica avaliada e sua não toxicidade, chegou-se a uma estrutura de muito interesse. Ainda há diversos aspectos relevantes que não foram fruto de estudo deste trabalho, porém, de acordo com a literatura, estes compostos também devem apresentar predileção por ambientes celulares pró-oxidantes e certa seletividade para alguns tipos de tumores que possuam elevada quantidade de timidina cinase (DAMARAJU, 2003). Estes fatos despertam ainda mais o interesse nesta classe de compostos que, a partir do modelo QSAR criado, pode ter diversos derivados estudados em ensaios *in silico*.

Para os compostos **18a-18l** foi elaborada uma rota sintética que difere da primeira abordada neste trabalho, apesar de um dos objetivos ser a utilização da mesma metodologia. O novo protocolo também foi estudado ao máximo para a obtenção dos compostos com a maior eficiência possível, o que ocorreu para os derivados de enxofre e selênio (rendimentos de 65%-96%). Porém os compostos contendo telúrio foram obtidos em baixíssimos rendimentos (14%-16%) todavia, ainda foram devidamente caracterizados.

Todos derivados de rodamina B apresentam ótimas perspectivas de atuação como fotossensibilizadores frente a terapia fotodinâmica, conforme descrito na literatura, e os estudos para a sua aplicação como fotossensibilizadores está em andamento.



Este capítulo está destinado à parte experimental deste trabalho, no qual são expostos os materiais e métodos, os procedimentos experimentais e dados de caracterização dos compostos.

## **5.1. Materiais e Métodos**

### **5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 600 e 400 MHz e 151 e 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

### **5.1.2. Espectroscopia de Massa de Alta Resolução**

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho XEVO G2-Q-TOF (Waters) operando em modo ESI (do inglês, Electro Spray Ionization) no Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais (LAQIA) na Universidade Federal de Santa Maria.

### **5.1.3. Rota Evaporadores**

Para a remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000
- Rota-evaporador IKA RV 10 Digital

- Linha de vácuo equipada com o ma de alto-vácuo Vaccumrand modelo RD 4 4,3 m<sup>3</sup>/h.

#### **5.1.4. Reagentes e Solventes**

A maior parte dos reagentes empregados, neste trabalho, foram adquiridos comercialmente junto à Sigma-aldrich. Os solventes utilizados foram devidamente tratados e ou purificados para não haver interferência na eficiência das metodologias e nos rendimentos dos produtos obtidos.

#### **5.1.5. Cromatografia em Coluna (CC)**

A maior parte dos produtos foi obtida em sua forma pura, através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 230 – 400 mesh como fase estacionária, valendo-se de solventes previamente tratados, como fases móveis, cujas composições variaram conforme as características de cada produto.

#### **5.1.6. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)**

Em algumas etapas do procedimento de síntese, foi empregada a CCD como forma de acompanhamento da evolução das reações, bem como observação da pureza de materiais de partida e/ou produtos obtidos, onde foram utilizadas cromatoplasas de sílica 60 GF254 obtidas comercialmente.

#### **5.1.7. Ponto de Fusão**

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

### **5.1.8. Atividade de Eliminação do Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH)**

O método proposto por Pereira, 2014, foi utilizado para este teste. Para a curva dependente do tempo, os compostos foram dissolvidos em DMSO (concentração final igual a 1 mM) foram misturados com 0,3 mM de DPPH em etanol. Para realizar a curva de concentração foram utilizados 0, 0,025, 0,05, 0,1 e 1 mM dos compostos misturados com 0,3 mM de DPPH em etanol. A absorbância no espectrofotômetro SpectraMax a 518 nm a cada 5 min por 180 min. O  $\alpha$ -tocoferol nas mesmas concentrações dos compostos derivados foi usado como controle positivo.

### **5.1.9. Substâncias Reativas a Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)**

O método proposto por Ohkawa, 1979, foi utilizado para este teste. Fosfatidilcolina (0,4 mg) foi misturada com Fe (II) (55  $\mu$ M), tampão Tris-HCl pH 7,4 (1,85 mM) e os compostos testados (concentração final foi variada entre 0 e 200  $\mu$ M) dissolvidos em DMSO (concentração final foi igual a 3,8%). O sistema foi incubado durante 30 minutos a 37°C e, subsequentemente, foram adicionados tampão de ácido acético a pH 3,4 e ácido tiobarbitúrico (0,22%). As amostras foram incubadas novamente durante uma hora a 100 ° C. Para extrair o complexo entre o ácido tiobarbitúrico e os produtos de peroxidação lipídica (coloração rosa) adicionaram-se 400  $\mu$ L de N-butanol. Em seguida, os tubos foram agitados durante 30 s e centrifugados durante 10 min a 6000 rpm. O sobrenadante foi lido no espectrofotômetro SpectraMax a 532 nm. Uma curva de malondialdeído (MDA) foi preparada como padrão. O disseleneto de difenila (200  $\mu$ M) e o  $\alpha$ -tocoferol (0-200  $\mu$ M) foram testados como controles positivos.

### **5.1.10 Testes *in vivo***

Os experimentos foram realizados de acordo com a lei 11.794, de 8 de Outubro de 2008, decreto 6899, de 15 de julho de 2009, segundo as regras emitidas pelo Conselho Nacional para Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pelo Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de

Santa Maria (CEUA/UFSM) na data de 31/03/2016 (Número de protocolo: CEUA 4622031115).

#### **5.1.11. Tratamentos**

Camundongos *Swiss* machos com dois meses de idade, pesando entre 25 e 30 g foram utilizados dos testes de toxicidade *in vivo*. Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos (n = 4 por grupo): DMSO (1 mL/Kg de peso corporal como grupo controle) e tratados com os compostos **6a**, **6e** e **6l** (100 µmol/Kg de peso corporal) dissolvidos em DMSO. Todos os compostos foram administrados pela via subcutânea. Após o tratamento, foram avaliados sinais e sintomas clínicos como morte, perda de peso, desidratação, piloereção e postura encurvada durante o tratamento, pois possíveis alterações comportamentais nestes parâmetros são podem ser indicativas de efeitos dos compostos. Também foi avaliada a variação de peso corporal, ingestão de ração e água durante todo o período.

Após 168 horas (7 dias), os animais realizaram testes comportamentais (teste do campo aberto) e, posteriormente, foram eutanasiados e o sangue foi coletado por exanguinação para realização dos testes de toxicidade. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos para obtenção do soro para as dosagens bioquímicas.

#### **5.1.12. Teste do campo aberto**

O aparato do teste do campo aberto consistiu em uma caixa de madeira cercada por paredes de 30 cm de altura e piso de 40 cm de comprimento por 40 cm de largura, dividido por marcadores em 9 quadrantes. Cada animal foi colocado individualmente no centro da caixa e observado por 4 minutos, para verificar a atividade locomotora (número de segmentos cruzados com as quatro patas) e exploratória (número de levantamentos sobre as patas traseiras).

#### **5.1.13. Testes de toxicidade renal: Dosagem de ureia e creatinina séricas**

Os níveis de ureia e creatinina séricas foram determinados através de kits comerciais (Bioclin Quibasa, Belo Horizonte, Minas Gerais).

#### **5.1.14. Testes de toxicidade hepática: Dosagem das transaminases**

A dosagem da atividade da aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) séricas foram realizadas através de kits comerciais (Bioclin Quibasa, Belo Horizonte, Minas Gerais).

#### **5.1.15. Análise Estatística I**

Os testes *in vitro* foram repetidos três vezes em duplicata. Os resultados foram analisados utilizando ANOVA de uma ou duas vias seguido do teste de post-hoc de Newman-Keuls quando apropriado. Quanto aos testes *in vivo*, a porcentagem de sobrevivência foi analisada pelo Log-rank teste (Mantel-Cox) e os testes de toxicidade pela ANOVA de uma via seguido do teste de post-hoc de Newman-Keuls. Os dados foram considerados diferentes estatisticamente quando  $p < 0,05$ .

#### **5.1.16. Ensaio de cultura celular e citotoxicidade**

O T24 (carcinoma de células transicionais do bexiga humana) foi obtido da American Type Culture Collection (Rockville, EUA) e cultivado em Meio Essencial Mínimo de Dulbecco (DMEM) contendo 10% de soro bovino fetal (FBS), mantido a 37 °C em umidificadora contendo 5% de CO<sub>2</sub>. A viabilidade foi determinada pelo teste de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) de acordo com Mosmann, 1983. As células foram semeadas em placas de 96 poços (2 x 10<sup>4</sup> células por poço) contendo 100 µL de meio de crescimento. Após incubação por 24 h, as células foram tratadas com meio contendo os compostos em diferentes concentrações (6, 12, 25, 50, 100 µM), dissolvidas em DMSO (menos de 0,25% em cada preparação). Após a incubação, 20 µL / poço (5 mg / mL em PBS) foram adicionados por 3 horas a

37 °C. Após incubação por 3 h, os sobrenadantes foram descartados, e 180 mL de DMSO foram adicionados em cada cavidade para solubilizar o formazan. A absorvência a 492 nm foi medida utilizando um leitor automático de placas.

A inibição (%) da proliferação celular foi determinada como se segue: crescimento inibitório =  $(1 - \text{Abs}_{492\text{células tratadas}} / \text{Abs}_{492\text{células de controle}}) \times 100$ . O valor de CC<sub>50</sub> corresponde concentração do composto de teste que causou uma diminuição de 50% na viabilidade celular de fármaco -tratadas em comparação com células não tratadas. As experiências foram realizadas em triplicada.

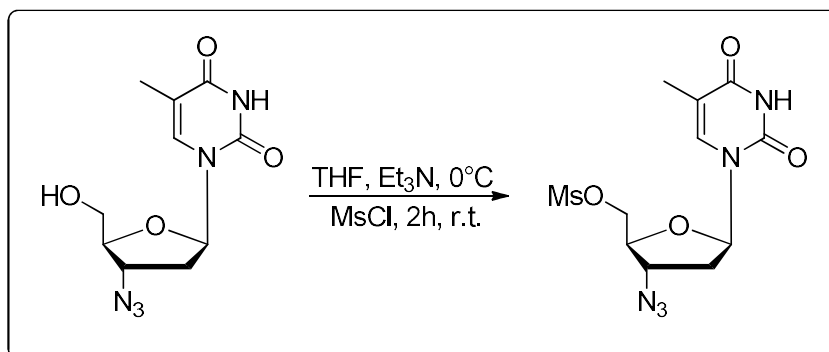
### 5.1.17. Análise Estatística II

A análise dos dados foi realizada no Statistix 8, onde os conjuntos de dados do MTT foram analisados usando ANOVA bidirecional seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. A significância de  $P < 0,05$  foi considerada em todas as análises. Os dados são apresentados como média  $\pm$  EPM (desvio padrão da média). Os valores de CC<sub>50</sub> para os compostos foram determinados por análise de regressão não linear no software Graphpad Prism 6.0, como gráficos para apresentação de dados citotóxicos.

## 5.2. Procedimentos experimentais

### 5.2.1. Preparação da 5'-O-(mesil)-3'-azidotimidina (14)

**Esquema 33** – Síntese da 5'-O-(mesil)-3'-azidotimidina





Em um balão de duas bocas munido de uma barra magnética, sob atmosfera de argônio e previamente flambado, foi adicionado 1 mmol de zidovudina e 7 mL de THF. Posteriormente a total dissolução do material de partida o sistema foi resfriado a 0°C e então adicionado trietamina (1,5 mmol). Após 10 minutos de agitação com o sistema ainda a 0°C foi adicionado lentamente cloreto de mesila (1,1 mmol) diluído em THF (3 mL). Após o período reacional de 2h a temperatura ambiente a mistura reacional foi extraída com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (~ 20mL) e dicloro metano (3x 20mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi evaporado e o Sólido obtido foi lavado com acetato de etila, para obtenção do produto.

**Característica Física:** Sólido Branco;

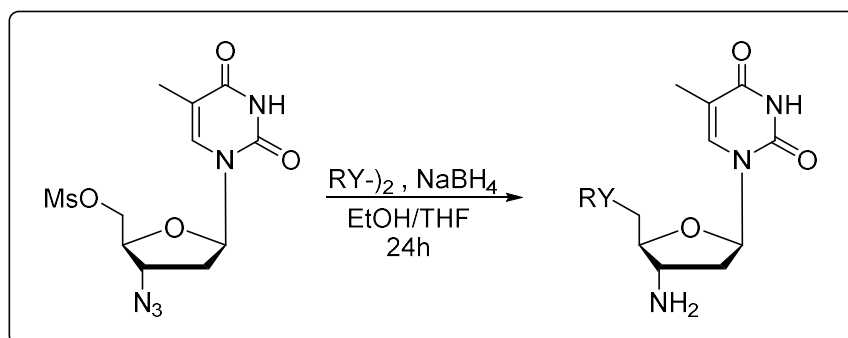
**Rendimento:** 92%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 11,28 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 6,15 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,47 – 4,41 (m, 2H); 4,10 – 4,04 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 2,53 – 2,43 (m, 3H); 1,80 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 164,4; 151,1; 136,7; 110,8; 84,8; 81,3; 69,7; 60,8; 37,7; 36,3; 12,7.

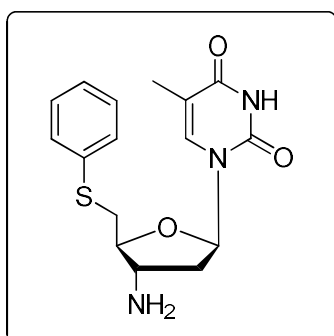
## 5.2.2. preparação das 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidinas (5a-5o)

**Esquema 34** – Síntese da 5'-arilcalcogenil-3'-amino-timidinas



Em um balão de duas bocas munido de uma barra magnética, sob atmosfera de argônio e previamente flambado, foi adicionado o dicalcogeneto de diarila (0,5 mmol); THF (4mL) e etanol (3mL). Posteriormente foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (5 equivalentes, 5 mmol) e a reação foi mantida em agitação por 20 minutos. Subseqüentemente o 5'-O-(mesil)-3'-azidotimidina (1 mmol) dissolvido em THF (3mL) foi adicionado lentamente a reação e então o sistema foi aquecido a temperatura de refluxo pelo período de 24 horas. Após a reação completa a mistura foi extraída com NH<sub>4</sub>Cl (~ 30 mL) e dicloro metano (3 x 20 mL); as fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica aplicando um gradiente de solventes (dicloro metano e etanol até 70:30) para então obter-se o produto puro com rendimento de 20 a 82%.

### 5'-S-(fenil) -3'-(amino)-timidina (5a)



**Característica Física:** Sólido alaranjado;

**Ponto de Fusão:** 140-143°C;

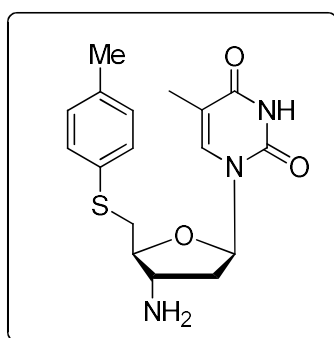
**Rendimento:** 82%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,34 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,32– 7,28 (m, 2H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 6,20 (dd, *J* = 6,8; 5,2 Hz, 1H); 3,96 – 3,80 (m, 1H); 3,65 – 3,50 (m, 1H); 3,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 2,33 – 2,16 (m, 2H); 1,82 (d, *J* = 0,8Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 163,9; 150,4; 135,6; 135,5; 129,1; 128,9; 126,4; 110,9; 84,9; 84,2; 53,9; 41,2; 36,1; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 334,1225. encontrado: [M + H]<sup>+</sup>: 334,1240.

#### **5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(amino)-timidina (5b)**



**Característica Física:** Sólido laranja;

**Ponto de Fusão:** 150-152°C;

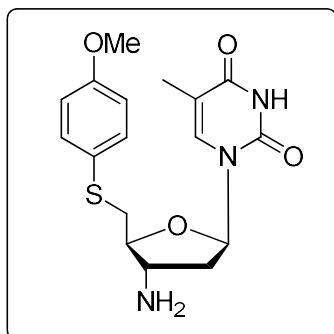
**Rendimento:** 47%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,36 (s, 1H); 7,33 – 7,28 (m, 2H); 7,13 – 7,07 (m, 2H); 6,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 3,91 – 3,82 (m, 1H); 3,63 – 3,50 (m, 1H); 3,33 – 3,21 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,29 – 2,19 (m, 2H); 1,85 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ(ppm):** 163,5; 150,2; 135,9; 135,2; 132,4; 129,5; 128,6; 109,4; 84,7; 83,3; 54,2; 35,8; 20,3; 11,9.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 348,1382. encontrado: [M + H]<sup>+</sup>: 348,1376.

### 5'-S-(4-metoxi-fenil) -3'-(amino)-timidina (5c)



**Característica Física:** light rose solid;

**Ponto de Fusão:** 133-136°C;

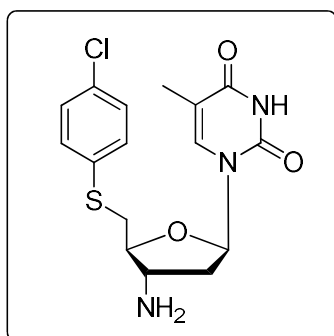
**Rendimento:** 60%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,37 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 6,88– 6,82 (m, 2H); 6,16 (dd, *J*= 6,4; 5,2 Hz, 1H); 3,84 – 3,77 (m, 4H); 3,59 – 3,49 (m, 1H); 3,23 – 3,15 (m, 2H); 2,30 – 2,12 (m, 2H); 1,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 164,1; 158,8; 150,4; 135,4; 132,5; 125,7; 114,6; 110,5; 84,2; 55,1; 53,9; 40,7; 38,2; 12,2.

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 364,1331. encontrado:[M+H]<sup>+</sup>: 364,1349.

### 5'-S-(4-cloro-fenil) -3'-(amino)-timidina (5d)



**Característica Física:** Sólido amarelado;

**Ponto de Fusão:** 133-136°C;

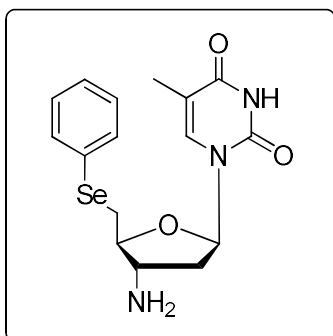
**Rendimento:** 20%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,35 – 7,30 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,26 – 7,22 (m, 2H); 6,17 (dd, *J* = 6,8; 5,2 Hz, 1H); 4,28 (sl, 2H); 3,95 – 3,79 (m, 1H); 3,63 – 3,44 (m, 1H); 3,39 – 3,17 (m, 2H); 2,37 – 2,06 (m, 2H); 1,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 163,9; 150,4; 135,5; 134,3; 132,4; 130,4; 129,1; 110,9; 84,8; 84,4; 54,0; 41,0; 36,5; 12,3.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 368,0835.  
encontrado: [M+H]<sup>+</sup>: 368,0828.

#### 5'-Se-(fenil)-3'-(amino)-timidina (5e)



**Característica Física:** Sólido amarelado;

**Ponto de Fusão:** 132-134°C;

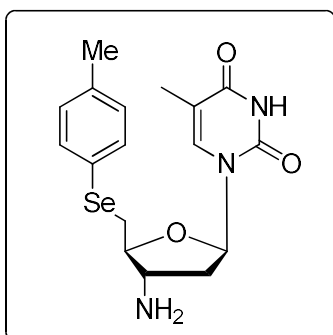
**Rendimento:** 78%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,57 – 7,46 (m, 2H); 7,34 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,29– 7,18 (m, 3H); 6,16 (dd, *J* = 7,2; 5,6 Hz, 1H); 3,93 – 3,84 (m, 1H); 3,55 – 3,48 (m, 1H); 3,29 – 3,24 (m, 2H); 2,31 – 2,13 (m, 2H); 1,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 163,7; 150,3; 135,5; 132,3; 129,9; 129,2; 127,2; 110,9; 85,7; 84,4; 54,9; 41,4; 30,2; 12,3.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> : 382,0670.  
encontrado: [M+H]<sup>+</sup> : 382,0688.

#### 5'-Se-(4-metil- fenil) -3'-(amino)-timidina (5f)



**Característica Física:** Sólido amarelado;

**Ponto de Fusão:** 146-149°C;

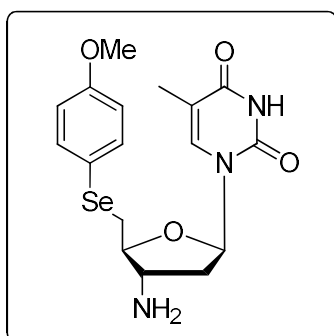
**Rendimento:** 40%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,12– 7,02 (m, 2H); 6,17 (dd, *J* = 6,8; 5,2 Hz, 1H); 3,90 – 3,79 (m, 1H); 3,56 – 3,45 (m, 1H); 3,28 – 3,11 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,28 – 2,15 (m, 2H); 1,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 163,8; 150,3; 137,4; 135,6; 132,8; 130,1; 125,9; 110,9; 85,7; 84,3; 54,8; 41,4; 30,5; 21,0; 12,4.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 396,0826.  
encontrado: [M+H]<sup>+</sup>: 396,0826.

**5'-Se-(4-metoxi-fenil) -3'-(amino)-timidina (5g)**



**Característica Física:** Sólido bege;

**Ponto de Fusão:** 124-127°C;

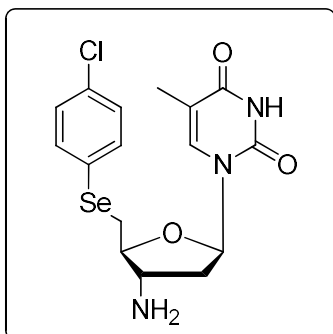
**Rendimento:** 72%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,52 – 7,44 (m, 2H); 7,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 6,85– 6,77 (m, 2H); 6,17 (dd, *J* = 6,8; 5,6 Hz, 1H); 3,90 – 3,82 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,55 – 3,44 (m, 1H); 3,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); 2,31 – 2,14 (m, 2H); 1,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 164,1; 159,3; 150,4; 135,5; 135,0; 119,4; 114,9; 110,7; 85,6; 84,1; 55,1; 54,6; 41,1; 31,2; 12,4.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> : 412,0775.  
encontrado: [M+H]<sup>+</sup> : 412,0765.

### 5'-Se-(4-cloro-fenil) -3'-(amino)-timidina (5h)



**Característica Física:** Sólido bege;

**Ponto de Fusão:** 144-146°C;

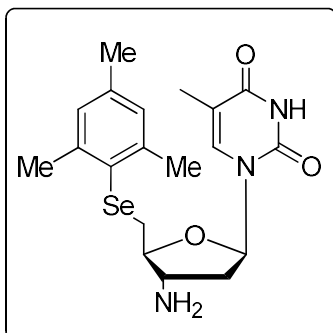
**Rendimento:** 68%.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,51 – 7,43 (m, 2H); 7,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,26– 7,20 (m, 2H); 6,17 (dd, *J*= 6,8; 5,2 Hz, 1H); 3,90 – 3,79 (m, 1H); 3,56 – 3,42 (m, 1H); 3,33 – 3,11 (m, 2H); 2,33 – 2,12 (m, 2H); 1,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 163,5; 150,3; 135,5; 133,7; 133,6; 129,4; 128,0; 110,9; 85,5; 84,3; 54,9; 41,5; 30,5; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 416,0280. encontrado: [M+H]<sup>+</sup>: 416,0273.

### 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil) -3'-(amino)-timidina (5i)



**Característica Física:** Sólido Branco;

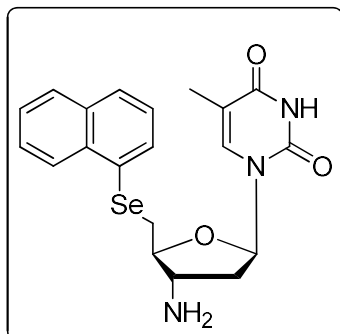
**Ponto de Fusão:** 135-136°C;

**Rendimento:** 28%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 6,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H); 6,10 (dd, *J* = 7,2, 5,7 Hz, 1H); 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,66 – 3,58 (m, 1H); 3,35 – 3,25 (m, 1H); 2,98 (dd, *J* = 12,2, 4,5 Hz, 1H); 2,90 (dd, *J* = 12,2, 7,8 Hz, 1H); 2,49 (s, 6H); 2,21 (s, 3H); 1,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 164,2; 150,8; 142,9; 136,6; 128,7; 110,0; 86,2; 83,7; 60,2; 55,6; 31,1; 24,6; 21,2; 20,9; 14,5; 12,6.

#### 5'-Se-(naft-1-il) -3'-(amino)-timidina (5j)



**Característica Física:** Sólido bege;

**Ponto de Fusão:** 27-30°C;

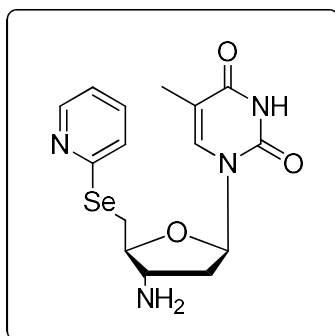
**Rendimento:** 42%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 8,39 – 8,32 (m, 1H); 7,89 – 7,75 (m, 3H); 7,61–7,44 (m, 2H); 7,40 – 7,32 (m, 1H); 7,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 6,15 (dd, *J* = 6,4; 5,6Hz, 1H); 3,95 – 3,82 (m, 1H); 3,57 – 3,46 (m, 1H); 3,34 – 3,17 (m, 2H); 2,28 – 2,14 (m, 2H); 1,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 164,0; 150,4; 135,4; 133,8; 133,7; 131,8; 128,8; 128,5; 128,3; 126,88; 126,6; 126,1; 125,6; 110,7; 85,4; 84,1; 54,7; 40,7; 30,2; 12,2.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 432,0826. encontrado: [M+H]<sup>+</sup>: 432,0836.

#### 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(amino)-timidina (5k)



**Característica Física:** Sólido amarelado;

**Ponto de Fusão:** 104-105°C;

**Rendimento:** 83%

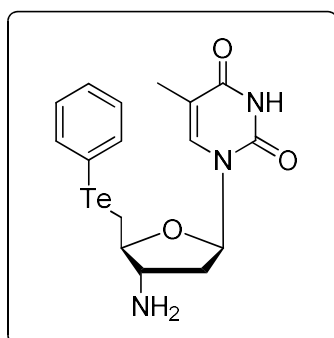
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 8,44 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 1H); 7,59 (td, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H); 7,54 – 7,43 (m, 2H); 7,16 (dd, *J* = 7,1, 4,8 Hz, 1H); 6,11 (dd, *J* = 7,2, 5,3



Hz, 1H); 3,79 (q,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 3,58 (dd,  $J = 12,8, 4,9$  Hz, 1H); 3,46 (dd,  $J = 12,8, 6,4$  Hz, 1H); 3,36 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 2,20 (ddd,  $J = 13,2, 7,7, 5,4$  Hz, 1H); 2,04 (dt,  $J = 13,7, 7,0$  Hz, 1H); 1,77 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  (ppm):** 164,1; 154,9; 150,8; 150,3; 137,0; 136,6; 125,3; 121,1; 110,0; 85,7; 83,5; 55,3; 40,0; 27,7; 12,6.

### 5'-Te-(fenil) -3'-(amino)-timidina (5I)



**Característica Física:** Sólido bege;

**Ponto de Fusão:** 199°C;

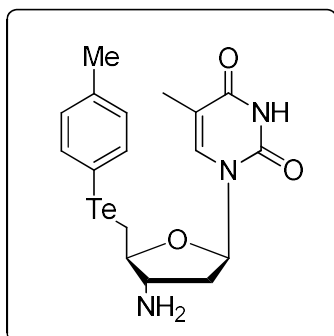
**Rendimento:** 48%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm):** 7,78 – 7,73 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,31 – 7,16 (m, 3H); 6,20 – 6,14 (m, 1H); 3,93 – 3,85 (m, 1H); 3,45 – 3,22 (m, 3H); 2,38 – 2,18 (m, 2H); 1,87 (d,  $J = 2,1$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  (ppm):** 164,3; 150,3; 137,4; 135,9; 128,8; 127,3; 111,2; 110,3; 85,5; 83,5; 55,4; 40,0; 11,0; 10,9.

**EMAR [TOF MS ES+]:** m/z calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Te}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 432,0567. encontrado:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 432,0572.

### 5'-Te-(4-metil-fenil) -3'-(amino)-timidina (5m)



**Característica Física:** Sólido Branco;

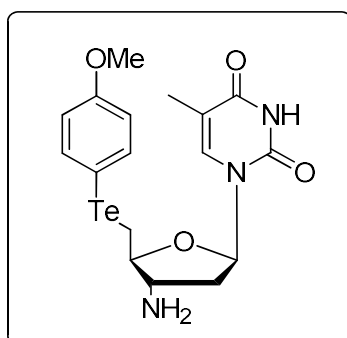
**Ponto de Fusão:** 117-118°C;

**Rendimento:** 63%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,65 – 7,52 (m, 2H); 7,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,09 (dd, *J* = 7,4, 5,1 Hz, 1H); 3,72 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H); 3,36 – 3,24 (m, 2H); 3,16 (dd, *J* = 12,0, 6,5 Hz, 1H); 2,32 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 2,26 (s, 3H); 2,23 – 2,17 (m, 2H); 2,05 (dt, *J* = 13,4, 7,3 Hz, 1H); 1,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H); 1,73 (td, *J* = 4,4, 4,0, 1,2 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ (ppm):** 164,4; 151,0; 137,5; 137,1; 136,7; 130,5; 130,4; 110,0; 109,1; 86,4; 83,4; 56,7; 21,1; 12,6; 12,3.

### 5'-Te-(4-metoxi-fenil) -3'-(amino)-timidina (5n)



**Característica Física:** Sólido Branco;

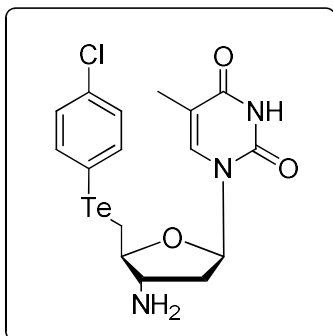
**Ponto de Fusão:** 104-105°C;

**Rendimento:** 74%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm):** 7,67 – 7,58 (m, 2H); 7,44 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 6,85 – 6,76 (m, 2H); 6,10 (dd, *J* = 7,4, 5,2 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,72 – 3,70 (m, 1H); 3,29 – 3,22 (m, 2H); 3,12 (dd, *J* = 11,9, 6,6 Hz, 1H); 2,20 (ddd, *J* = 13,1, 7,6, 5,2 Hz, 1H); 2,04 (dt, *J* = 13,4, 7,2 Hz, 1H); 1,78 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  (ppm):** 164,6; 159,6; 151,1; 139,92; 136,7; 115,7; 110,0; 101,8; 86,5; 83,4; 56,7; 55,5; 40,3; 12,7; 12,7.

**5'-Te-(4-cloro-fenil) -3'-(amino)-timidina (5o)**



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 139-141°C;

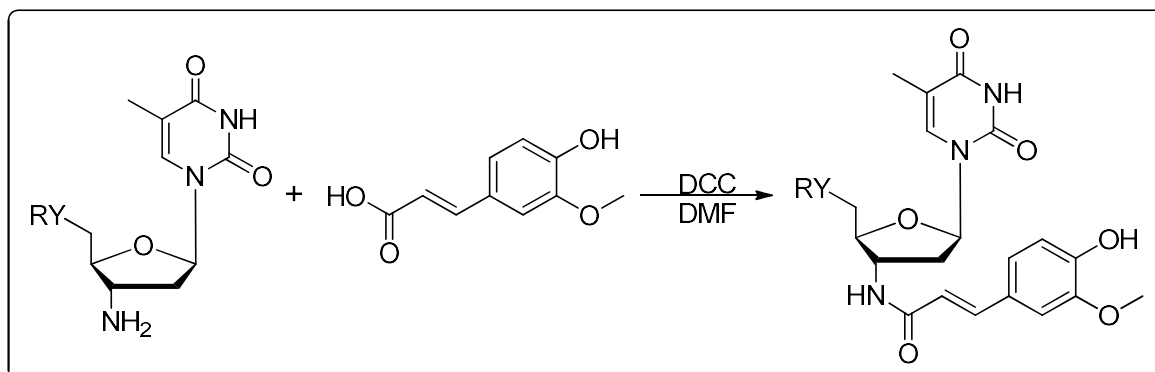
**Rendimento:** 63%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm):** 7,66 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,23 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 6,13 – 6,04 (m, 1H); 3,73 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H); 3,39 – 3,33 (m, 1H); 3,26 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 3,20 (dd,  $J = 12,1, 6,1$  Hz, 1H); 2,20 (ddd,  $J = 14,0, 7,1, 3,1$  Hz, 1H); 2,10 – 1,75 (m, 1H); 1,76 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  (ppm):** 164,2; 150,8; 138,6; 136,7; 132,7; 129,5; 112,3; 110,0; 86,1; 83,3; 56,7; 12,5; 12,5.

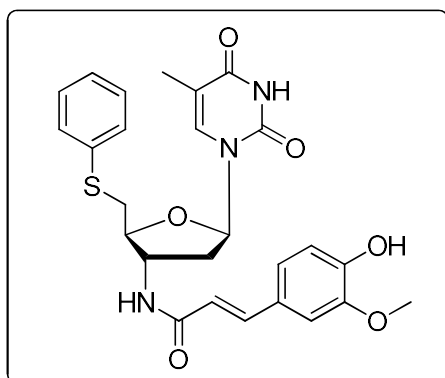
### 5.2.3. Preparação de calcogenil-ferúlico-amido-timidina (16a-16o)

**Esquema 35** – Preparação do 5'-arilcalgonil-3'-ferúlico-amido-timidina



Em um balão de uma boca munido de uma barra magnética foram adicionados: 5'-aril-calcogeno-3'-amino-timidina (0,25mmol), ácido ferúlico (0,25 mmol), DCC (0,3 mmol / 1,2 equivalentes) e por fim DMF (5 mL). A reação foi deixada sob agitação a 50°C por 18h. Após completado o tempo reacional, foi adicionado ao sistema acetato de etila (~ 20 mL) e a mistura reacional foi extraída com água (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado por coluna cromatográfica aplicando um gradiente da mistura de solventes dicloro metano e etanol (até 95:05). Os produtos puros foram obtidos em rendimentos que variaram de 34 a 96%

#### 5'-S-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16a)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 197-199°C;

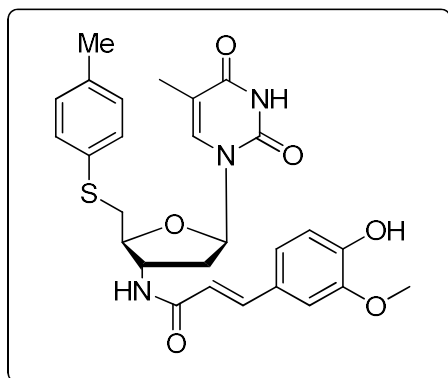
**Rendimento:** 96%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ (ppm):** 11,30 (s, 1H); 9,44 (s, 1H); 8,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 7,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,43 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,64 – 4,38 (m, 1H); 4,05 – 3,90 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,52 – 3,40 (m, 2H); 2,48 – 2,34 (m, 1H); 2,29 – 2,13 (m, 1H); 1,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 150,8; 148,9; 148,3; 140,2; 136,5; 136,5; 129,4; 128,4; 126,7; 126,1; 122,2; 118,8; 116,1; 111,2; 110,2; 84,0; 82,9; 56,0; 52,5; 36,5; 36,1; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [(M + Na)<sup>+</sup>]: 532,1513. encontrado: 532,1571.

#### 5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16b)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 111-112°C;

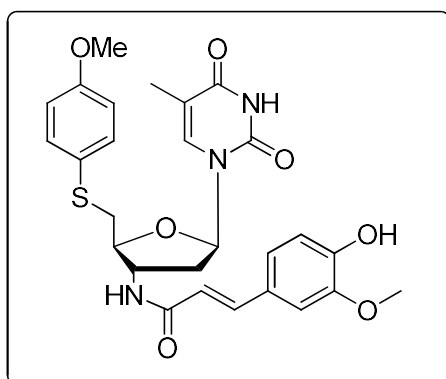
**Rendimento:** 67%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,35 (s, 2H); 9,51 (s, 2H); 8,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H); 7,30 – 7,22 (m, 5H); 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 5H); 7,02 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,43 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H); 6,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 4,55 – 4,43 (m, 3H); 3,97 – 3,87 (m, 2H); 3,81 (s, 6H); 3,38 – 3,25 (m, 3H); 2,45 – 2,35 (m, 2H); 2,23 (s, 7H); 2,21 – 2,16 (m, 1H); 1,83 – 1,69 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 150,8; 148,9; 148,3; 140,2; 136,5; 135,8; 132,7; 130,1; 129,2; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,1; 110,2; 83,9; 82,9; 55,9; 52,5; 36,7; 36,5; 20,9; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [(M + H)<sup>+</sup>]: 524,1850.  
encontrado: 524,1867.

### 5'-S-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16c)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 196-199°C;

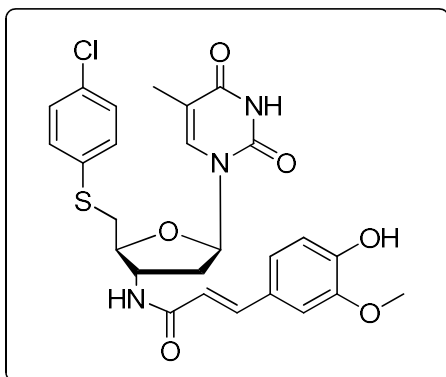
**Rendimento:** 74%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,34 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 8,43 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,44 – 7,32 (m, 3H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 6,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 4,56 – 4,40 (m, 1H); 3,92 – 3,83 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,41 – 3,13 (m, 1H); 2,46 – 2,31 (m, 1H); 2,25 – 2,11 (m, 1H); 1,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,8; 164,1; 158,8; 150,8; 148,9; 148,3; 140,1; 136,5; 132,4; 126,6; 126,2; 122,2; 118,8; 116,1; 115,1; 111,1; 110,2; 84,0; 83,0; 55,9; 55,6; 52,4; 38,3; 36,5; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [(M + H)<sup>+</sup>]: 540,1799.  
encontrado: 540,1829.

### 5'-S-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16d)



**Característica Física:** Sólido amarelo claro;

**Ponto de Fusão:** 202-203°C;

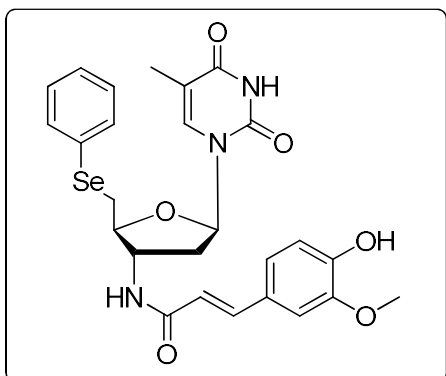
**Rendimento:** 65%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,36 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); 8,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,41 – 7,28 (m, 5H); 7,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,67 – 4,30 (m, 1H); 4,01 – 3,87 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,52 – 3,31 (m, 2H); 2,48 – 2,33 (m, 1H); 2,27 – 2,11 (m, 1H); 1,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 150,8; 148,9; 148,2; 140,2; 136,5; 135,7; 130,7; 130,0; 129,2; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,0; 110,2; 83,9; 82,8; 55,9; 52,4; 36,4; 36,0; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [(M + Na)<sup>+</sup>]: 566,1123. encontrado: 566,1191.

### 5'-Se-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16e)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 104-106°C;

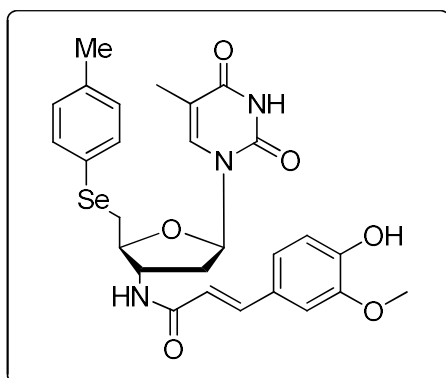
**Rendimento:** 82%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ); δ (ppm):** 11,34 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 2H); 7,37 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,30 – 7,18 (m, 46H); 7,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,55 – 4,40 (m, 1H); 4,03 – 3,92 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,47 – 2,35 (m, 1H); 2,26 – 2,15 (m, 1H); 1,75 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 150,8; 148,9; 148,3; 140,2; 136,5; 131,4; 130,8; 129,6; 126,9; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,1; 110,2; 83,8; 83,3; 55,9; 53,0; 36,6; 24,9; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Se [(M + Na)<sup>+</sup>]: 580,0957. encontrado: 580,1034.

#### 5'-Se-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16f)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 196-197°C;

**Rendimento:** 94%

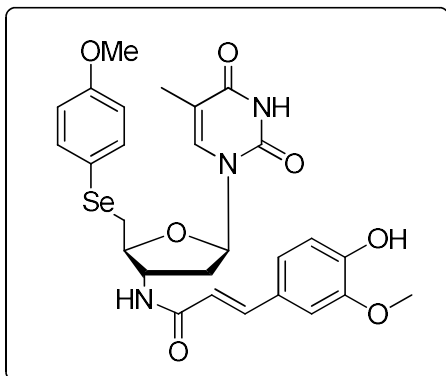
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,36 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,41 – 7,34 (m, 3H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,01 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,52 – 4,40 (m, 1H); 4,00 – 3,90 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,36 – 3,26 (m, 1H); 2,45 – 2,35 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,25 – 2,14 (m, 1H); 1,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,8; 164,1; 150,8; 148,8; 148,2; 140,1; 136,6; 132,1; 130,3; 126,8; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,1; 110,2; 83,7; 83,4; 55,9; 52,9; 36,6; 30,8; 21,0; 12,5.



**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Se [(M + Na)<sup>+</sup>]: 594,1114.  
encontrado: 594,1187.

**5'-Se-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16g)**



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 110-112°C;

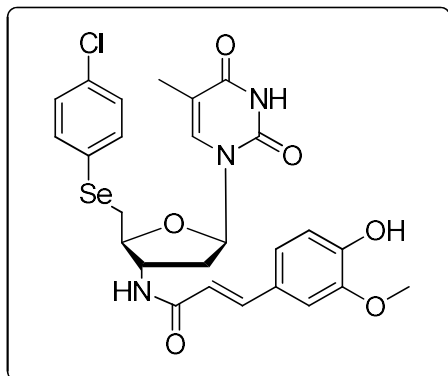
**Rendimento:** 89%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,41 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,51 – 4,40 (m, 1H); 3,92 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,24 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H); 2,46 – 2,34 (m, 1H); 2,24 – 2,13 (m, 1H); 1,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,8; 164,1; 159,1; 150,8; 148,2; 140,1; 136,6; 134,7; 126,6; 122,2; 120,0; 118,7; 116,1; 115,3; 111,0; 110,2; 83,7; 83,4; 55,9; 55,5; 52,9; 36,6; 31,7; 12,6.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Se [(M + Na)<sup>+</sup>]: 610,1063.  
encontrado: 610,1144.

### 5'-Se-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16h)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 195-197°C;

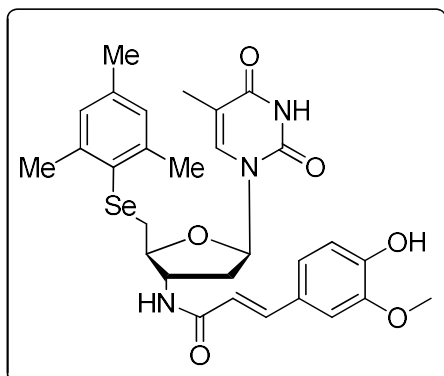
**Rendimento:** 64%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,36 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); 8,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,56 – 7,49 (m, 3H); 7,37 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,54 – 4,38 (m, 1H); 4,01 – 3,92 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,37 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H); 2,47 – 2,35 (m, 1H); 2,26 – 2,14 (m, 1H); 1,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 150,8; 148,9; 148,2; 140,2; 136,5; 133,2; 131,8; 129,7; 129,4; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,0; 110,2; 83,7; 83,2; 55,9; 52,9; 36,5; 30,5; 21,2; 12,5;

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Se [(M + Na)<sup>+</sup>]: 614,0568. encontrado: 614,0629.

### 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16i)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 120-122°C;

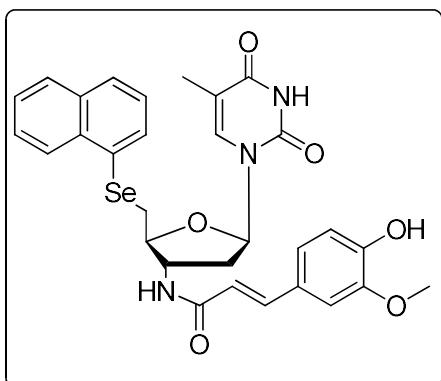
**Rendimento:** 73%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,35 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 8,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,00 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H); 6,92 (s, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,40 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,19 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 4,48 – 4,35 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,63 – 3,55 (m, 1H); 3,03 – 2,95 (m, 1H); 2,46 (s, 6H); 2,45 – 2,34 (m, 1H); 2,18 (s, 3H); 1,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H); 1,78 – 1,71 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,3; 151,0; 149,0; 148,4; 143,0; 140,3; 138,3; 136,6; 128,9; 127,7; 126,8; 122,3; 118,8; 116,2; 111,2; 110,4; 84,1; 67,6; 56,0; 53,4; 40,0; 36,7; 31,4; 25,7; 24,6; 21,0; 12,7.

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Se [(M + Na)<sup>+</sup>]: 622,1427. encontrado: 622,1460.

#### 5'-Se-(naft-1-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16j)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 90-92°C;

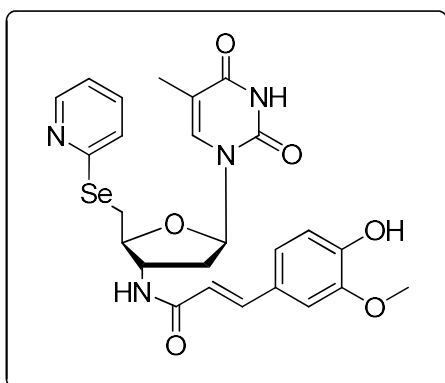
**Rendimento:** 79%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,36 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 8,20 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H); 7,94 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,62 – 7,52 (m, 3H); 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,40 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,59 – 4,42 (m, 1H); 4,05 – 3,92 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,48 – 2,38 (m, 1H); 2,25 – 2,13 (m, 1H); 1,71 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 166,1; 164,1; 150,8; 148,9; 148,4; 140,3; 136,5; 134,0; 133,5; 131,1; 129,6; 129,1; 128,1; 127,2; 126,8; 126,8; 126,7; 126,4; 122,2; 118,8; 116,2; 111,5; 110,3; 84,1; 83,3; 56,2; 53,1; 36,7; 30,8; 12,3.

**EMAR [TOF MS ES+]:**  $m/z$  calculado para  $C_{30}H_{29}N_3O_6Se$   $[(M + Na)^+]$ : 630,1114.  
encontrado: 630,1227.

**5'-Se-(piridem-2-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16k)**



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 121-124°C;

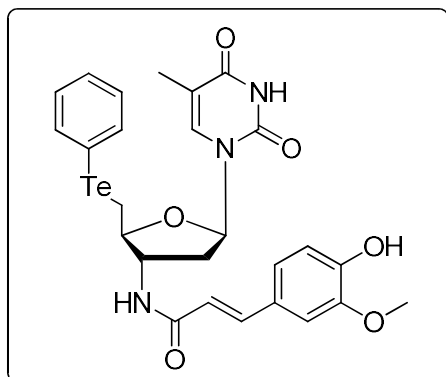
**Rendimento:** 94%

**$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm):** 11,36 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 8,47 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 8,41 (dd,  $J = 5,1, 1,8$  Hz, 1H); 7,61 – 7,53 (m, 2H); 7,47 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,37 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 7,17 – 7,11 (m, 2H); 7,01 (dd,  $J = 8,2, 1,9$  Hz, 1H); 6,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 6,43 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 6,20 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 4,52 – 4,43 (m, 1H); 4,09 – 4,02 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,63 (dd,  $J = 12,7, 4,9$  Hz, 1H); 2,46 – 2,36 (m, 1H); 2,25 – 2,14 (m, 1H); 1,78 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H).

**$^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm):** 165,8; 164,1; 154,7; 150,8; 150,3; 148,8; 148,2; 140,2; 137,0; 136,5; 126,6; 125,3; 122,2; 121,1; 118,7; 116,1; 111,1; 111,0; 110,3; 83,7; 55,9; 55,3; 53,0; 36,8; 28,0; 12,6.

**EMAR [TOF MS ES+]:**  $m/z$  calculado para  $C_{25}H_{26}N_4O_6Se$   $[(M + H)^+]$ : 559,1090.  
encontrado: 559,1110.

### 5'-Te-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16l)



**Característica Física:** Sólido amarelado;

**Ponto de Fusão:** 161-163°C;

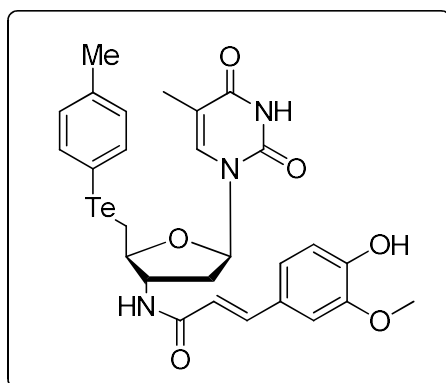
**Rendimento:** 63%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,36 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 8,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,43 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,21 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,44 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,00 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,39 – 3,28 (m, 2H); 2,50 – 2,37 (m, 1H); 2,31 – 2,18 (m, 1H); 1,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 166,0; 164,1; 150,8; 148,9; 148,3; 140,2; 137,1; 136,7; 129,6; 127,6; 126,7; 122,2; 118,8; 116,1; 113,2; 111,3; 110,2; 84,0; 83,6; 56,0; 54,2; 36,7; 12,9; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Te [(M + H)<sup>+</sup>]: 608,1035. encontrado: 608,1046.

### 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16m)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 132-134°C;

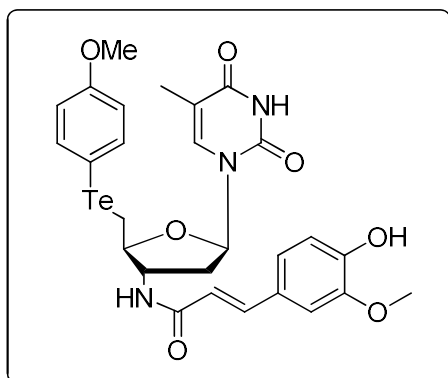
**Rendimento:** 46%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,34 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 8,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,63 – 7,52 (m, 3H); 7,37 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,06 – 6,97 (m, 3H); 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,47 – 4,34 (m, 1H); 3,98 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,26 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); 2,49 – 2,36 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,32 – 2,15 (m, 1H); 1,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 150,8; 148,9; 148,3; 140,2; 137,6; 137,2; 136,7; 130,5; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,1; 110,2; 108,7; 84,1; 83,5; 55,9; 54,1; 36,7; 21,1; 13,0; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES<sup>+</sup>]:** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Te [(M + Na)<sup>+</sup>]: 644,1011. encontrado: 644,1030.

#### 5'-Te-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16n)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 155-156°C;

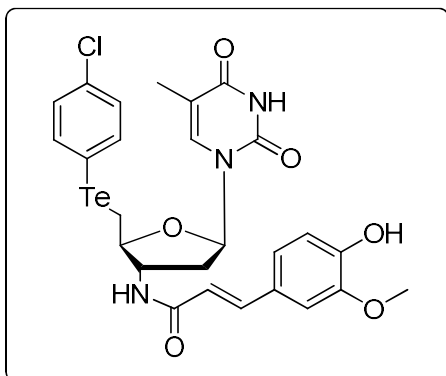
**Rendimento:** 34%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,37 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); 8,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H); 6,86 – 6,69 (m, 3H); 6,42 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,47 – 4,35 (m, 1H); 4,00 – 3,90 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,48 – 2,36 (m, 1H); 2,28 – 2,16 (m, 1H); 1,79 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 165,9; 164,1; 159,6; 150,8; 148,8; 148,2; 140,1; 139,9; 136,7; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 115,6; 111,1; 110,2; 101,4; 84,1; 83,5; 60,2; 55,9; 55,4; 21,2; 14,5; 12,6.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Te [(M + Na)<sup>+</sup>]: 660,0960.  
encontrado: 660,1016.

### 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16o)



**Característica Física:** Sólido Branco;

**Ponto de Fusão:** 142-143°C;

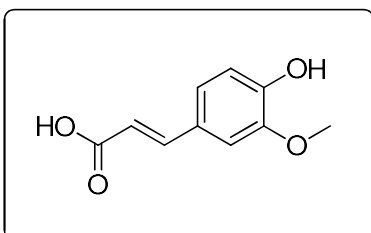
**Rendimento:** 56%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 11,34 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 8,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,70 – 7,62 (m, 2H); 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,27 – 7,19 (m, 2H); 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 8,5; 2,0 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,20 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,49 – 4,36 (m, 1H); 3,98 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H); 2,49 – 2,36 (m, 1H); 2,32 – 2,17 (m, 1H); 1,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 166,0; 164,1; 150,8; 148,9; 148,3; 140,2; 138,7; 136,7; 132,8; 129,5; 126,6; 122,2; 118,7; 116,1; 111,7; 111,1; 110,2; 83,96; 83,5; 66,8; 55,9; 54,1; 36,6; 13,40; 12,5.

**EMAR [TOF MS ES+]:** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Te [(M + Na)<sup>+</sup>]: 664,0465.  
encontrado: 664,0503.

### Ácido *trans*-Ferúlico (13)

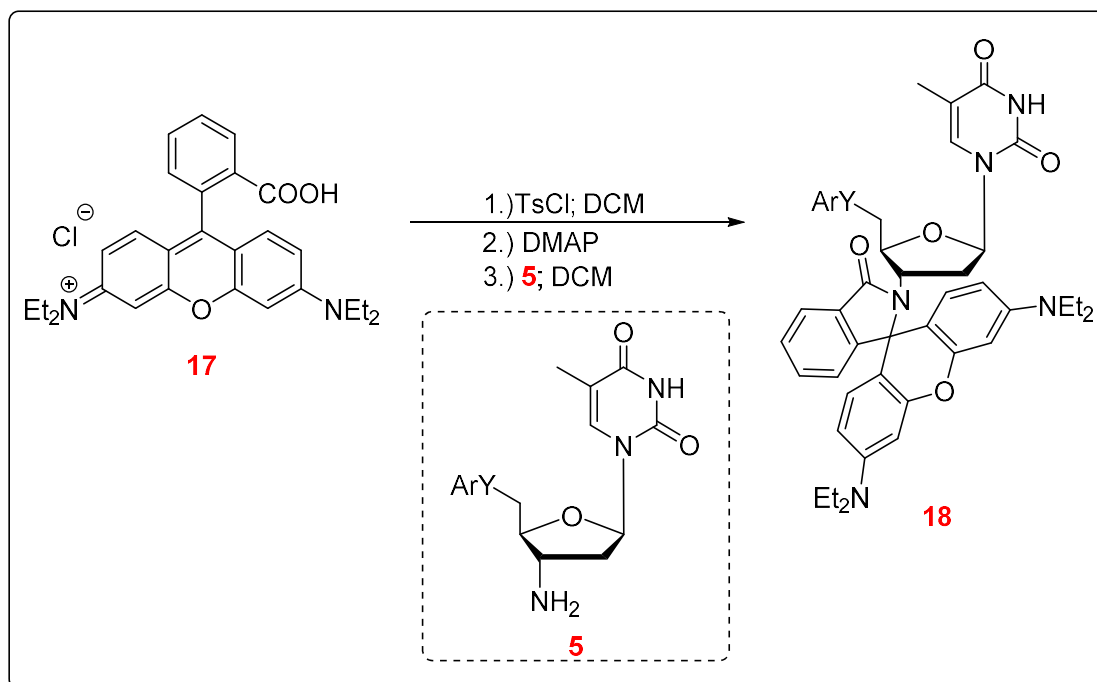


**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>); δ (ppm):** 9,58 (s; 1H); 9,13 (s; 1H); 7,48 (d; *J* = 15,9Hz; 1H); 7,05 (d; *J* = 2,0Hz; 1H); 7,00 (dd; *J* = 2,0; 8,1Hz; 1H); 6,67 (d; *J* = 8,1Hz; 1H); 6,26 (d; *J* = 15,9Hz; 1H); 3,69 (s; 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm): 171,2; 151,5; 149,9; 146,9; 127,7; 123,9; 116,4; 115,9; 111,6; 56,4.

#### 5.2.4. Preparação das 5'-arilcalcogenil-3'-rodamina-amido-timidina (18a-18l)

Esquema 36 – Preparação do 5'-arilcalcogenil-3'-rodamina B-amido-timidina.

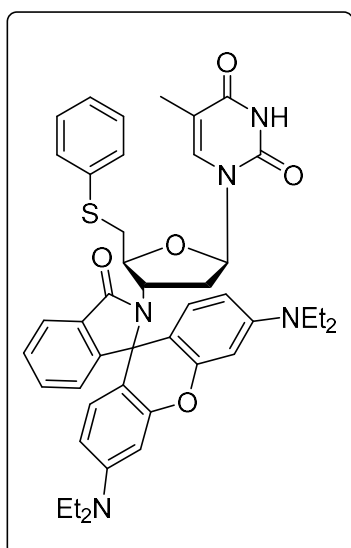


Em um sistema flambado sob atmosfera de  $\text{Ar}^\circ$  foi adicionada a Rodamina B (2 eq.), TsCl (3,5 eq.) e dicloro metano (10mL) e a mistura reacional foi agitada durante 15 min. Em seguida, foi adicionado DMAP (5 eq.) e a reação foi deixado sob agitação pelo período de 15 min. A seguir, uma solução do composto 5 (1mmol) no solvente da reação (5mL) foi adicionado lentamente a mistura reacional. Então, a mistura foi agitada até o consumo do composto 5 (3 h; monitorizado por TLC - DCM: EtOH, 19:1). Ao término do tempo reacional foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e em seguida a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica resultante foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash em



silica gel com sistema gradiente até a obtenção do produto puro (DCM:EtOH 39:1 - 97,5% DCM / 2,5% EtOH).

### 5'-S-(fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18a)



**Característica Física:** Sólido Rosa;

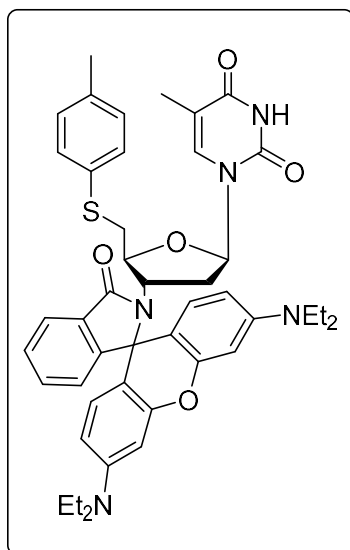
**Ponto de Fusão:** 123-125°C;

**Rendimento:** 60%

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,40 (s; 1H); 8,02 – 7,86 (m; 1H); 7,57 – 7,45 (m; 2H); 7,37 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,15 – 7,08 (m; 1H); 7,06 – 7,02 (m; 3H); 6,48 (t; *J* = 6,6 Hz; 1H); 6,44 – 6,38 (m; 4H); 6,32 – 6,23 (m; 2H); 4,82 – 4,69 (m; 1H); 3,55 – 3,48 (m; 1H); 3,33 (h; *J* = 8,4; 7,7 Hz; 8H); 2,92 (dd; *J* = 13,3; 3,5 Hz; 1H); 2,74 (dt; *J* = 13,8; 6,8 Hz; 1H); 2,22 (dd; *J* = 13,2; 4,3 Hz; 1H); 1,70 (s; 3H); 1,61 (ddd; *J* = 14,0; 10,6; 5,9 Hz; 1H); 1,17 (td; *J* = 7,1; 3,1 Hz; 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 167,3; 163,5; 158,5; 153,4; 152,7; 149,8; 148,9; 136,1; 132,8; 131,9; 131,6; 131,5; 128,7; 128,4; 126,8; 124,0; 122,8; 114,4; 110,4; 108,4; 98,2; 97,3; 85,2; 79,5; 65,8; 55,3; 54,2; 44,4; 38,1; 36,5; 12,5.

### 5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18b)



**Característica Física:** Sólido Rosa Claro;

**Ponto de Fusão:** 115-116°C;

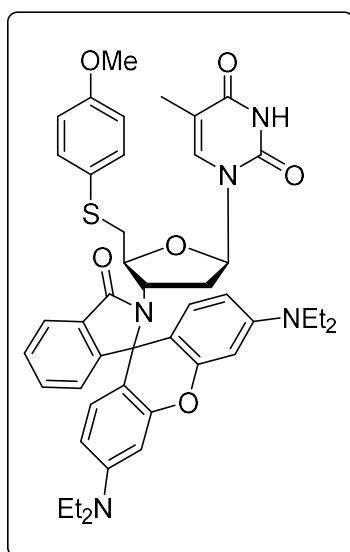
**Rendimento:** 70%

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO); δ (ppm):** 8,04 (s; 1H); 7,94 – 7,86 (m; 1H); 7,56 – 7,44 (m; 2H); 7,22 – 7,16 (m; 2H); 7,13 – 7,04 (m; 2H); 7,04 – 6,92 (m; 2H); 6,55 (t; *J* = 6,7 Hz; 1H); 6,47 – 6,37 (m; 4H); 6,33 – 6,22 (m; 2H); 4,79 (ddd; *J* = 7,2; 4,3; 3,0 Hz; 1H); 3,69 – 3,60 (m; 1H); 3,33 (p; *J* = 7,1 Hz;

8H); 2,86 (dd; *J* = 13,6; 3,1 Hz; 1H); 2,66 (ddd; *J* = 13,8; 6,9; 5,3 Hz; 1H); 2,26 (s; 3H); 2,14 (dd; *J* = 13,6; 4,3 Hz; 1H); 1,72 – 1,54 (m; 3H); 1,16 (td; *J* = 7,1; 4,7 Hz; 12H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO); δ (ppm):** 167,3; 163,4; 153,5; 153,4; 152,6; 149,7; 136,2; 136,1; 132,7; 131,8; 131,1; 129,6; 128,7; 128,4; 127,0; 124,0; 122,7; 110,2; 108,5; 98,3; 97,8; 84,7; 78,8; 65,8; 55,1; 44,5; 36,1; 30,4; 20,9; 12,6; 12,1.

### 5'-S-(4-metóxi-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18c)



**Característica Física:** Sólido Rosa Claro;

**Ponto de Fusão:** 103-107°C;

**Rendimento:** 65%

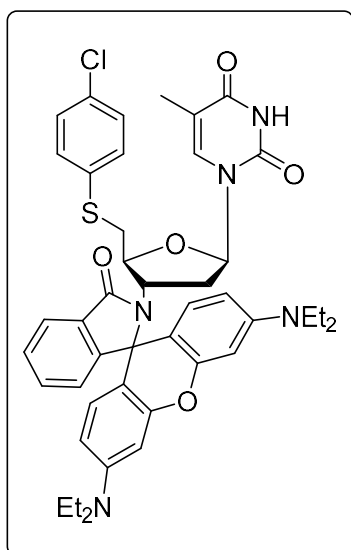
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm):** 8,17 (s; 1H); 7,90 (dd; *J* = 5,8; 3,0 Hz; 1H); 7,47 (dd; *J* = 5,8; 3,0 Hz; 2H); 7,16 – 7,11 (m; 3H); 7,10 – 7,05 (m; 1H); 6,78 – 6,72 (m; 2H); 6,61 (t; *J* = 6,8 Hz; 1H); 6,44 – 6,40 (m; 2H); 6,39 – 6,35 (m; 1H); 6,29 – 6,23 (m; 2H); 4,71 (ddd; *J* = 7,5; 4,6; 2,7 Hz; 1H);

3,76 (s; 3H); 3,74 – 3,68 (m; 1H); 3,33 (dq; *J* = 20,5; 7,1 Hz; 8H); 2,79 (dd; *J* = 13,9;

3,0 Hz; 1H); 2,64 (ddd;  $J = 14,0; 6,8; 4,6$  Hz; 1H); 2,13 (dd;  $J = 13,9; 4,8$  Hz; 1H); 1,72 (s; 3H); 1,71 – 1,65 (m; 1H); 1,16 (dt;  $J = 16,9; 7,0$  Hz; 12H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm):** 167,4; 163,5; 158,5; 153,4; 152,8; 149,8; 148,9; 136,1; 132,8; 131,9; 131,6; 131,5; 128,7; 128,4; 126,8; 124,0; 122,8; 114,4; 110,4; 108,4; 98,2; 97,3; 85,3; 79,5; 65,8; 55,3; 54,2; 44,4; 38,1; 36,6; 12,5.

### 5'-S-(4-cloro-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18d)



**Característica Física:** Sólido Rosa Claro;

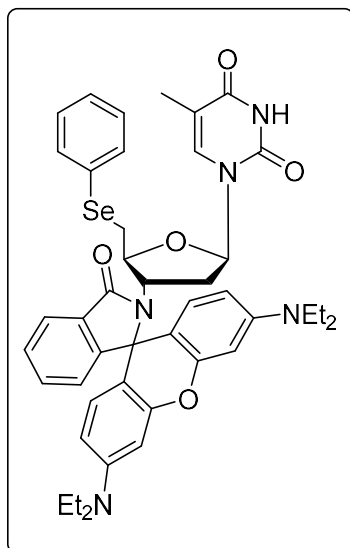
**Ponto de Fusão:** 125-129°C;

**Rendimento:** 76%

**$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm)** 8.31 (s, 1H), 7.91 (q,  $J = 4.2, 3.8$  Hz, 1H), 7.48 (q,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.64 – 6.53 (m, 1H), 6.40 (dt,  $J = 27.1, 7.2$  Hz, 3H), 6.31 – 6.22 (m, 2H), 4.76 (dt,  $J = 7.7, 3.7$  Hz, 1H), 3.73 (dt,  $J = 11.5, 5.7$  Hz, 1H), 3.33 (dt,  $J = 25.1, 7.3$  Hz, 8H), 2.86 (dd,  $J = 13.8, 3.1$  Hz, 1H), 2.66 (dt,  $J = 12.9, 6.2$  Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J = 13.9, 4.6$  Hz, 1H), 1.85 (dtt,  $J = 28.1, 22.3, 8.7$  Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (dt,  $J = 20.1, 7.1$  Hz, 12H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm):** 167,4; 163,4; 153,4; 149,8; 149,1; 135,9; 135,3; 132,9; 131,60; 129,6; 129,4; 128,8; 128,8; 128,5; 124,0; 122,9; 110,6; 108,4; 107,3; 98,2; 97,8; 85,3; 78,9; 65,8; 54,2; 44,4; 36,1; 14,6; 12,5; 12,3.

### 5'-Se-(fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18e)



**Característica Física:** Sólido Rosa;

**Ponto de Fusão:** 114-115°C;

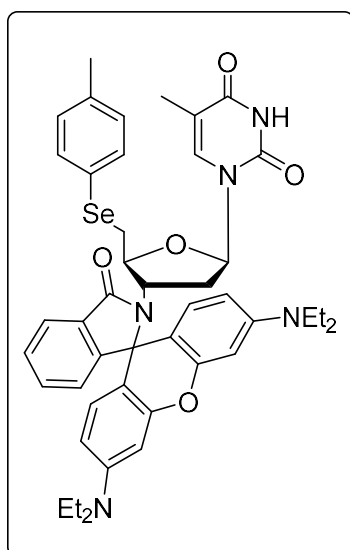
**Rendimento:** 84%

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,02 (s; 1H); 7,95 – 7,86 (m; 1H); 7,55 – 7,40 (m; 2H); 7,33 – 7,27 (m; 2H); 7,18 – 7,08 (m; 4H); 7,04 (d; *J* = 1,3 Hz; 1H); 6,54 (t; *J* = 6,6 Hz; 1H); 6,49 – 6,35 (m; 4H); 6,29 (dt; *J* = 9,1; 3,2 Hz; 2H); 4,88 – 4,76 (m; 1H); 3,72 – 3,60 (m; 1H); 3,33 (dt; *J* = 14,0; 6,9

Hz; 7H); 2,92 (dd; *J* = 13,6; 3,0 Hz; 1H); 2,73 – 2,62 (m; 1H); 2,16 (dd; *J* = 13,6; 4,2 Hz; 1H); 1,69 – 1,62 (m; 1H); 1,61 (d; *J* = 1,2 Hz; 3H); 1,16 (td; *J* = 7,1; 4,0 Hz; 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 167,2; 163,7; 153,4; 153,3; 152,4; 149,9; 135,9; 132,7; 131,6; 130,8; 130,4; 128,7; 128,7; 128,6; 128,3; 126,1; 123,9; 122,7; 110,2; 98,1; 97,6; 84,5; 78,5; 60,5; 55,0; 44,4; 35,9; 29,9; 12,4; 12,1.

### 5'-Se-(4-metil-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18f)



**Característica Física:** Sólido Rosa Claro;

**Ponto de Fusão:** 95-96°C;

**Rendimento:** 96%

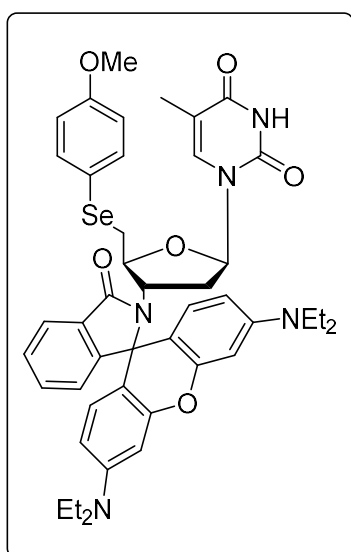
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,09 (s; 1H); 7,91 (dd; *J* = 6,0; 2,9 Hz; 1H); 7,48 (dt; *J* = 8,7; 3,9 Hz; 2H); 7,19 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 7,12 – 7,08 (m; 1H); 7,07 (s; 1H); 6,99 – 6,94 (m; 2H); 6,56 (t; *J* = 6,6 Hz; 1H); 6,45 – 6,41 (m; 2H); 6,39 (d; *J* = 4,0 Hz; 1H); 6,27 (d; *J* = 9,3 Hz; 2H); 4,81 – 4,76 (m; 1H); 3,66 – 3,64 (m; 1H); 3,33 (dd; *J* = 11,3; 7,2 Hz; 8H); 2,87 (dd; *J* = 13,6;

4,76 (m; 1H); 3,66 – 3,64 (m; 1H); 3,33 (dd; *J* = 11,3; 7,2 Hz; 8H); 2,87 (dd; *J* = 13,6;

2,6 Hz; 1H); 2,65 (dd;  $J = 13,3; 6,4$  Hz; 1H); 2,26 (s; 3H); 2,12 (dd;  $J = 13,4; 4,1$  Hz; 1H); 1,74 (t;  $J = 7,5$  Hz; 1H); 1,62 (s; 3H); 1,16 (q;  $J = 7,3$  Hz; 12H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm):** 167,3; 163,4; 153,5; 153,4; 152,6; 149,7; 136,1; 132,7; 131,7; 131,0; 129,7; 128,7; 128,7; 128,4; 126,9; 124,0; 122,8; 110,3; 108,4; 98,2; 97,7; 84,6; 78,8; 65,8; 55,1; 44,4; 36,2; 30,4; 20,9; 12,5; 12,1.

### 5'-Se-(4-metóxi-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18g)



**Característica Física:** Sólido Rosa Claro;

**Ponto de Fusão:** 121-123°C;

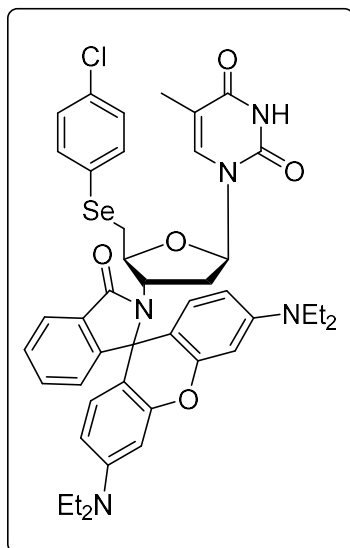
**Rendimento:** 82%

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm):** 8,06 (s; 1H); 7,96 – 7,84 (m; 1H); 7,46 (dd;  $J = 5,6; 3,1$  Hz; 2H); 7,16 – 7,11 (m; 3H); 7,10 – 7,05 (m; 1H); 6,77 – 6,71 (m; 2H); 6,59 (t;  $J = 6,7$  Hz; 1H); 6,46 – 6,36 (m; 3H); 6,33 – 6,24 (m; 2H); 4,72 (ddd;  $J = 6,6; 4,8; 2,9$  Hz; 1H); 3,76 (s; 3H); 3,71 (ddd;  $J =$

11,1; 6,6; 4,9 Hz; 1H); 3,32 (dq;  $J = 11,3; 7,1$  Hz; 8H); 2,78 (dd;  $J = 13,9; 3,0$  Hz; 1H); 2,65 (ddd;  $J = 13,8; 6,8; 4,9$  Hz; 1H); 2,16 (dd;  $J = 13,9; 4,9$  Hz; 1H); 1,75 – 1,62 (m; 4H); 1,15 (dt;  $J = 9,8; 7,1$  Hz; 12H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm):** 167,3; 163,4; 158,6; 153,5; 153,5; 152,8; 149,8; 136,1; 132,7; 131,8; 128,8; 128,8; 128,4; 126,9; 124,0; 122,8; 114,5; 110,4; 108,5; 98,4; 97,9; 85,4; 79,5; 65,8; 55,3; 54,4; 44,4; 38,2; 36,5; 12,6; 12,3.

### 5'-Se-(4-cloro-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18h)



**Característica Física:** Sólido Rosa Claro;

**Ponto de Fusão:** 136-139°C;

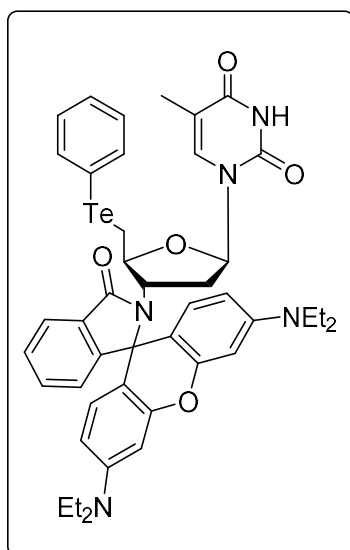
**Rendimento:** 72%

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,96 (m; 1H); 7,93 – 7,90 (m; 1H); 7,47 (dd; *J* = 6,1; 2,8 Hz; 2H); 7,22 – 7,19 (m; 2H); 7,12 – 7,07 (m; 3H); 7,01 (d; *J* = 1,4 Hz; 1H); 6,55 (t; *J* = 6,6 Hz; 1H); 6,45 – 6,38 (m; 4H); 6,27 (td; *J* = 8,9; 2,6 Hz; 2H); 4,82 (ddd; *J* = 7,2; 4,3; 3,1 Hz; 1H); 3,68 – 3,64

(m; 1H); 3,33 (dq; *J* = 14,0; 7,1 Hz; 8H); 2,88 (dd; *J* = 13,3; 3,1 Hz; 1H); 2,72 – 2,67 (m; 1H); 2,21 – 2,17 (m; 1H); 1,69 (d; *J* = 1,3 Hz; 3H); 1,68 – 1,63 (m; 1H); 1,16 (q; *J* = 7,3 Hz; 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 167,4; 163,7; 153,5; 152,6; 150,0; 149,0; 135,9; 132,8; 132,4; 132,2; 131,6; 129,1; 128,9; 128,8; 128,7; 128,4; 124,0; 122,8; 110,5; 108,4; 98,2; 97,7; 84,7; 78,5; 65,8; 55,1; 44,4; 35,8; 30,6; 12,5; 12,2.

### 5'-Te-(fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18i)



**Característica Física:** Sólido Rosa;

**Ponto de Fusão:** 117-120°C;

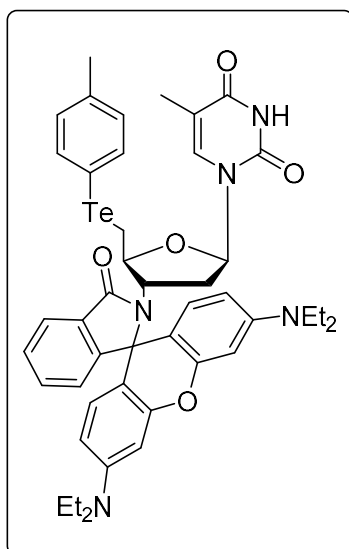
**Rendimento:** 14%

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,94 (d; *J* = 10,3 Hz; 1H); 7,92 (dd; *J* = 5,7; 3,1 Hz; 1H); 7,47 (dd; *J* = 5,7; 3,0 Hz; 2H); 7,13 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,09 (dd; *J* = 5,6; 3,0 Hz; 1H); 7,06 – 7,03 (m; 2H); 7,00 (s; 1H); 6,57 (t; *J* = 6,7 Hz; 1H); 6,43 (t; *J* = 9,6 Hz; 3H); 6,38 (d; *J* = 2,5 Hz; 1H); 6,31

– 6,24 (m; 2H); 4,80 – 4,75 (m; 1H); 3,73 (ddd;  $J = 11,6; 6,7; 5,1$  Hz; 1H); 3,32 (dq;  $J = 22,2; 7,1$  Hz; 8H); 2,85 (dd;  $J = 13,8; 3,0$  Hz; 1H); 2,72 – 2,64 (m; 1H); 2,20 (ddd;  $J = 13,8; 4,8; 2,7$  Hz; 1H); 1,71 (s; 3H); 1,69 (d;  $J = 2,9$  Hz; 1H); 1,15 (dt;  $J = 18,0; 7,0$  Hz; 12H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm):** 167,2; 163,7; 153,4; 152,5; 149,8; 148,9; 135,8; 135,3; 132,7; 131,5; 131,3; 129,2; 128,6; 128,3; 123,9; 122,7; 110,4; 108,3; 105,1; 104,5; 98,0; 97,6; 85,2; 78,8; 65,7; 54,1; 44,3; 35,9; 12,4; 12,2.

### 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18j)



**Característica Física:** Sólido Rosa;

**Ponto de Fusão:** 104-107°C;

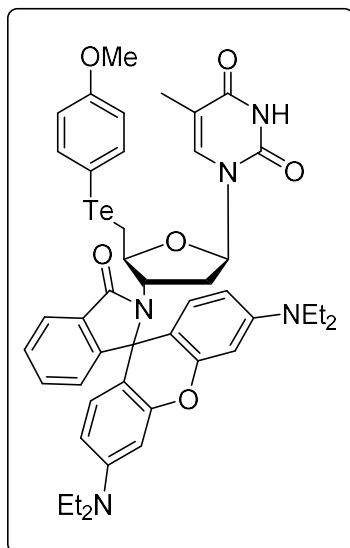
**Rendimento:** 14%

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm):** 8.05 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.56 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.47 – 6.39 (m, 3H), 6.29 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 2H), 4.80 (ddd,  $J = 7.2, 4.3, 3.0$  Hz, 1H), 3.66 (ddd,  $J = 10.7, 7.0, 5.5$

Hz, 1H), 3.34 (p,  $J = 7.0$  Hz, 8H), 2.87 (dd,  $J = 13.6, 3.1$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 13.8, 6.9, 5.3$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (dd,  $J = 13.6, 4.3$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.17 (td,  $J = 7.1, 4.7$  Hz, 12H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm):** 167,3; 163,4; 153,5; 153,4; 152,6; 149,8; 136,1; 132,8; 131,7; 131,1; 129,7; 128,8; 128,7; 128,4; 127,0; 124,0; 122,8; 110,3; 108,4; 98,2; 97,7; 84,7; 78,8; 65,8; 55,1; 44,5; 36,2; 30,4; 20,9; 12,6; 12,1.

### 5'-Te-(4-metóxi-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18k)



**Característica Física:** Sólido Rosa;

**Ponto de Fusão:** 111-113°C;

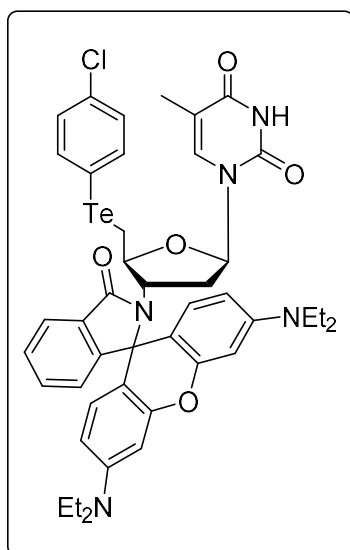
**Rendimento:** 16%

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,95 (d; *J* = 15,3 Hz; 1H); 7,91 (dd; *J* = 5,8; 3,1 Hz; 1H); 7,48 – 7,45 (m; 2H); 7,16 – 7,12 (m; 3H); 7,09 – 7,06 (m; 1H); 6,74 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 6,61 (d; *J* = 6,8 Hz; 1H); 6,44 – 6,41 (m; 3H); 6,38 (d; *J* = 2,7 Hz; 1H); 6,27 (td; *J* = 8,7; 2,7 Hz; 2H); 4,74 –

4,71 (m; 1H); 3,75 (s; 3H); 3,72 (d; *J* = 5,7 Hz; 1H); 3,32 (dd; *J* = 15,6; 7,5 Hz; 8H); 2,79 (dd; *J* = 13,9; 3,1 Hz; 1H); 2,66 (dt; *J* = 13,9; 5,6 Hz; 1H); 2,16 (dd; *J* = 13,9; 4,9 Hz; 1H); 1,73 (s; 3H); 1,69 (dd; *J* = 8,5; 4,6 Hz; 1H); 1,18 – 1,13 (m; 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 167,2; 163,7; 157,9; 153,3; 152,7; 149,8; 148,8; 136,0; 132,6; 131,5; 128,6; 126,7; 123,9; 122,7; 114,3; 110,3; 108,2; 105,2; 104,6; 98,1; 97,6; 85,1; 79,3; 65,7; 55,1; 54,2; 44,3; 38,0; 36,4; 12,4; 12,2.

### 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(rodamina-amido)-timidina (18l)



**Característica Física:** Sólido Rosa;

**Ponto de Fusão:** 121-125°C;

**Rendimento:** 16%

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm):** 8,93 (s; 1H); 7,93 – 7,87 (m; 1H); 7,46 (dt; *J* = 6,3; 4,1 Hz; 2H); 7,21 – 7,17 (m; 2H); 7,12 – 7,05 (m; 3H); 7,00 (d; *J* = 1,4 Hz; 1H); 6,53 (t; *J* = 6,6 Hz; 1H); 6,41 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 6,38 (d; *J* = 9,4 Hz; 1H); 6,26 (td; *J* = 8,9; 2,6 Hz; 2H); 4,80 (ddd; *J* = 7,2;



4,3; 3,1 Hz; 1H); 3,65 (ddd;  $J = 10,6; 7,0; 5,6$  Hz; 1H); 3,31 (dq;  $J = 14,0; 7,1$  Hz; 8H); 2,87 (dd;  $J = 13,3; 3,1$  Hz; 1H); 2,68 (ddd;  $J = 13,9; 7,1; 5,5$  Hz; 1H); 2,18 (dd;  $J = 13,5; 4,4$  Hz; 1H); 1,67 (d;  $J = 1,3$  Hz; 3H); 1,66 – 1,60 (m; 1H); 1,14 (q;  $J = 7,3$  Hz; 12H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm):** 167,4; 163,8; 153,5; 152,6; 150,0; 149,0; 135,9; 132,8; 132,4; 131,6; 129,1; 128,9; 128,4; 124,0; 122,8; 110,4; 108,4; 105,2; 104,7; 98,1; 97,7; 84,7; 78,5; 65,8; 55,1; 44,4; 35,8; 30,6; 12,5; 12,2.

---

## **6. Referências**

---

## 6.1 Referências Bibliográficas

- ACIERNO L. J.; FACC. M. D.; Cardiac Complications in Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): A Review. **JACC** Vol. 13, No. 5, 1144-54, 1989.
- ADEYEMI, O. S. New Ferulic Acid Derivatives Protect Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Rats. **The Open Biochemistry Journal** 13, 13-22, 2019.
- ALVES, V. M. et. al.; Cheminformatics: an introduction. **Quim. Nova**, Vol. 41, No. 2, 202-212, 2018.
- AMIĆ, A. et. al.; Antioxidative potential of ferulic acid phenoxyl radical. **Phytochemistry** 170, 112218, 2020.
- ANDREASEN M. F.; et. al. Antioxidant effect of phenolic rye (*Secale cereale* L.) extracts, monomeric hydroxycinnamates, and ferulic acid dehydrodimers on human low density lipoproteins. **J. Agric. Food Chem.** 49, 4090–4096, 2001.
- BA L. A. et. al.; Tellurium: an elemento with great biological potency and potencial. **Org. Biomol. Chem.** v. 8, p. 4203-4216, 2010.
- BEUTLER, E.; Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). **The Lancet** 340, 952, 1992.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Rev. Nutr.** v.12, n.2, p.123-130, 1999.
- BORRIS, R. P.; Natural products research: perspectives from a major pharmaceutical company. **Journal of Ethnopharmacology** 51, 29-38, 1996.
- BOWATER, R. P.; GATES, A. J.; Nucleotides: Structure and Properties. **eLS** John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2015.
- BOYD, R.; Selenium stories. **Nature Chemistry** 03, 270, 2011.
- BRAGA, A. L. et. al.; Chiral Seleno-Amines from Indium Selenolates. A Straightforward Synthesis of Selenocysteine Derivatives. **J. Org. Chem.** 71, 4305, 2006.
- BRAGA, A. L. et. al.; Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides. **Eur. J. Org. Chem.** 4260, 2005.

BRAGA, A. L. et. al.; Synthesis of selenium- and tellurium-containing nucleosides derived from uridine. **Tetrahedron Letters** 50, 3005–3007, 2009.

BRAGA, A. L. et. al.; Synthesis of telluroamino acid derivatives with remarkable GPx like activity **Org. Biomol. Chem.** 7, 43, 2009.

BROWN, K. et. al.; The synthesis of gemcitabine. **Carbohydrate Research**, 387, 59–73, 2014.

CASADO, J. L. et. al. Zidovudine Therapy Protects against Salmonella Bacteremia Recurrence in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients. **J. Infect. Dis.** 179, 1553–1556, 1999.

CHENG, T. et. al.; Computation of Octanol–Water Partition Coefficients by Guiding an Additive Model with Knowledge. **Journal of Chemical Information and Modeling** 47(6), 2140–2148, 2007.

CHORILLI, M; MICHELIN, D.C; SALGADO, H.R.N.; Animais de laboratório: o camundongo. **Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.28, p.11-23, 2007.

COMBS, G. F.; CLARK, L. C.; TURNBULL, B. W.; An analysis of cancer prevention by selenium. **BioFactors** 14(1-4), 153–159, 2001.

DA ROSA, R. M. et. al. Synthesis, Antioxidant and Antitumoral Activities of 5'-ArylChalcogeno-3-AminoThymidine (ACAT) derivatives. **Med. Chem. Commun.**, p. 408-414, 2017.

DAHM, R.; Friedrich Miescher and the discovery of DNA. **Developmental Biology** 278, 274–288, 2005.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V.; SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports** 7(1), 2017.

DAMARAJU, V. L. et. al.; Nucleoside anticancer drugs: the role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy **Oncogene** 22, 7524–7536, 2003.

DE CLERCQ, E.; Antiviral drug discovery and development: Where chemistry meets with biomedicine. **Antiviral Research** 67, 56–75, 2005.

DE LA ASUNCIÓN J. D.; Zidovudine (AZT) Causes an Oxidation of Mitochondrial DNA in Mouse Liver. **Hepatology** 29, 3, 1999.

DE SOUZA, D. et. al. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant. **J. Med. Chem.**, v. 58, p. 3329-3339, 2015.

DEOBALD, A. M. et. al.; Synthesis of azido arylselenides and azido aryldiselenides: a new class of selenium–nitrogen compounds. **Tetrahedron Letters** 51(26), 3364–3367, 2010.

DIAS D. A.; URBAN S.; ROESSNER, U.; A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. **Metabolites** 2, 303-336, 2012.

DOERING, M. et al.; Synthesis and Selective Anticancer Activity of Organochalcogen Based Redox Catalysts. **Journal of Medicinal Chemistry** 53(19), 6954–6963, 2010.

DOERING, M. et. al.; Synthesis and Selective Anticancer Activity of Organochalcogen Based Redox Catalysts. **J. Med. Chem.** 53, 6954–6963, 2010.

DOSS H. M.; et. al. Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats. **Life Sci.** 148, 201–210, 2016.

DOUGHERTY, T. J.; GOMER, C. J.; WEISHAUPT, K. R.; Energetics and Efficiency of Photoinactivation of Murine Tumor Cells Containing Hematoporphyrin. **Cancer Research** 36, 2330-2333, 1976.

EBERT, S.P. et. al.; Chalcogenopyrylium compounds as modulators of the ATP-binding cassette transporters P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) and multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). **J. Med. Chem.** v. 55,p. 4683-4699, 2012.

ECKER, A. et. al. Chalcogenozidovudine Derivatives With Antitumor Activity: Comparative Toxicities in Cultured Human Mononuclear Cells. **Toxicol. Sci.**, v. 160, p. 30-46, 2017.

ECKER, A. et. al. Safety profile of AZT derivatives: Organoselenium moieties confer different cytotoxic responses in fresh human erythrocytes during *in vitro* exposures. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology** 50, 240–248, 2018.

ESQUIVEL-CHIRINO, C. et. al.; Inflammatory Environmental, Oxidative Stress in Tumoral Progression, Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants, José A. Morales-González, IntechOpen: 2013

FISCHI, M. A.; The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-Related complex. **N. Engl. J. Med.** 317, 185–191, 1987.

FLANDORT J.; TAM, S. Y.; Synthesis Of 3'-Deoxy-3'-(2-Propynyl)Thynldine And 3'-Cyanomethyl-J'-Deoxythyidine, Analogs Of Azt **Tetrahedron Letters** 31, 5, 597, 1990

FOOTE, C. S.; BOOK: Free Radicals in Biology V2 1st Edition, Chapter 3 Photosensitized Oxidation and Singlet Oxygen: Consequences in Biological Systems **Academic Press**, William Pryor: 1976

FRIEDEL, H. A.; GOA, K. L.; BENFIELD, P.; S-Adenosyl-L-Methionine. **Drugs** 38(3), 389–416, 1989.

FRY, F. H. et. al.; Multifunctional redox catalysts as selective enhancers of oxidative stress. **Org. Biomol. Chem** 3, 2579, 2005.

FRY, F. H. et. al.; Sensor/Effector Drug Design with Potential Relevance to Cancer **Current Pharmaceutical Design** 12, 4479-4499, 2006.

FURMAN, P. A. et. al.; Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus\* reverse transcriptase. **Proc. Nati. Acad. Sci.** 83, 8333-8337, 1986.

FURMAN, P. A.; BARRY, D. W.; Spectrum of antiviral activity and mechanism of action of zidovudine. An overview. **Am. J. Med.** 85(2A),176-81, 1988.

GAO, Z. et. al.; A highly sensitive and selective fluorescent probe for Fe<sup>3+</sup> containing two rhodamine B and thiocarbonyl moieties and its application to live cell imaging. **Tetrahedron** 75, 1223, 2019

GFELLER, D. et. al.; SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. **Nucleic Acids Research** 42(W1), W32–W38, 2014.

GILES, G. et. al.; Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. **Org. Biomol. Chem** 1, 4317, 2003.

GODOI, M.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L.; Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. **Dalton Transactions** 40(43), 11347, 2011.

GRAMATICA, P.; WHIM descriptors of shape. **QSAR Comb. Sc.i** 25(4), 327, 2006.

HERTEL L. W. et. al.; Synthesis of 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribose and 2-Deoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranosyl Nucleosides. **J. Org. Chem.** 53, 11, 1988.

HILEMAN, E. O. et. al.; Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity. **Cancer Chemother Pharmacol** 53: 209–219, 2004.

HLASIWETZ, H.; BARTH, L. About some resins [decomposition products of the same melting potash]. **Liebigs Ann. Chem.** 138, 61–76, 1866.

HORWITZ, J. P. et. al.; Nucleosides. V. The Monomesylate of 1-(2,-Deoxy-B-D-lyxofuranosyl)thymine. **J. Org. Chem.**, v. 29, p.2076-2078, 1964.

HOOVER, J. E.; OSOL A. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th ed. Easton (Pa.): **Mack**, 1975.

HUANG, G.-Y. et. al.; Synthesis and characteristics of (Hydrogenated) ferulic acid derivatives as potential antiviral agents with insecticidal activity. **Chemistry Central Journal** 7(1), 33, 2013.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L.; 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chem. Ber.** 100(8), 2494–2507, 1967.

HURYN, D. M.; OKABE, M.; AIDS-Driven Nucleoside Chemistry. **Chem. Rev.** 92, 1745-1768, 1992.

ISSA, J. J.; KANTARJIAN, H. M.; KIRKPATRICK, P.; Azacitidine. **Nature Reviews: Drug Discovery**.4, 205, 2005.

JORDHEIM, L. P. et. al.; Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. **Nat. Rev. Drug Discov.** v. 12, p. 447–464, 2013.

JOSHI, B. V.; RAO, T. S.; COLIN B. REESE, C. B.; Conversion of some pyrimidine 2'-deoxyribonucleosides into the corresponding 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxynucleosides. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1** 2537-2544, 1992.

KANSKI J.; et. al. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems *in vitro*: structure–activity studies. **J. Nutr. Biochem.** 13, 273–281, 2002.

KECK, G. E.; YATES, J. B.; Carbon-Carbon Bond Formation via the Reaction of Trialkyl allylstananes with Organic Halides **J. Am. Chem. Soc.** 104, 21, 1982.

KONG H.; CHANDEL, N. S.; Regulation of redox balance in cancer and T cells. **J. Biol. Chem.** 293(20), 7499–7507, 2018.

KONG, H.; CHANDEL, N. S.; Regulation of redox balance in cancer and T cells. **Journal of Biological Chemistry** 293(20), 7499–7507, 2017.

KUDINOVA, N. V.; BEREZOV, T. T.; Photodynamic therapy of cancer: Search for ideal photosensitizer. **Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry** 4(1), 95–103, 2010.

KUMAR, N.; PRUTHI, V. Potential applications of ferulic acid from natural sources. **Biotechnology Reports** 4, 86–93, 2014.

LAMPIASI, N.; MONTANA, G. The molecular events behind ferulic acid mediated modulation of IL-6 expression in LPS-activated Raw 264.7 cells. **Immunobiology.** 221, 486–493, 2016

LEWIS, W. et. al. Zidovudine induces molecular, biochemical, and ultrastructural changes in rat skeletal muscle mitochondria. **J. Clin Invest.**, 89(4):1354-1360, 1992

LILIENTHAL, N. et. al.; Targeting the disturbed redox equilibrium in chronic lymphocytic leukemia by novel reactive oxygen species-catalytic “sensor/effector” compounds. **Leukemia & Lymphoma** 52(7), 1407–1411, 2011.

LIMA L. M.; BARREIRO, E. J.; Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. **Current Medicinal Chemistry** 12, 23-49, 2005

LIPINSKI, C. A.; Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies** 1(4), 337–341, 2004

LIU, Z. et. Al.; Photodynamic effect and mechanism study of selenium-enriched phycocyanin from *Spirulina platensis* against liver tumours. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology** 180, 89–97, 2018.



LODISH H.; et. al. Molecular Cell Biology: Book reviews. **Biochemistry and Molecular Biology Education** 29, 126–133, 2001.

LV, W. et. al.; Development of a red absorbing Se-rhodamine photosensitizer and its application for bioorthogonally activatable photodynamic therapy. **Chem. Commun.** 55, 7037, 2019

MAHMOUD ET al.; Antiviral Nucleoside and Nucleotide Analogs: A Review. **J. of Avanced Pharmacy Research.** 2, 2, 73-88, 2018.

MARIANO, D. et. al. The potential toxicological insights about the anti-HIV drug azidothymidine-derived monoselenides in human leukocytes: Toxicological insights of new selenium-azidothymidine analogs. **Hum. Exp. Toxicol.**, p. 1-9, 2016.

MARUF, A.; et. al. Protective effects of ferulic acid and related polyphenols against glyoxal- or methylglyoxal-induced cytotoxicity and oxidative stress in isolated rat hepatocytes. **Chem. Biol. Interact.** 234, 96–104, 2015.

MAYER, J. C. P. et. al.; Ferrocenylethenyl-substituted 1,3,4-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles: Synthesis, characterization and DNA-binding assays. **J. Organomet. Chem.** v. 841, p. 1-11, 2017.

MELDAL, M.; TORNØE, C. W.; Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. **Chemical Reviews** 108(8), 2952–3015, 2008.

MIAO, Z.; KAYAHARA, H; ADASA, K. T.; Synthesis and Biological Activities of Ferulic Acid-Amino Acid Derivatives. **Biosci. Biotech. Biochem.** 61 (3), 527529, 1997.

MICHAEL, A.; Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester. **Journal Für Praktische Chemie** 48(1), 94–95, 1893.

MINI, E. et. al.; Cellular pharmacology of gemcitabine. **Ann. Oncol.** 17, V7–V12, 2006.

MITSUYA, H.; BRODER, S.; Strategies for antiviral therapy in AIDS. **Nature** 325(6107), 773–778, 1987.

MITSUYA, H.; et. al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type

III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. **Proc. Nati. Acad. Sci.** 82, 7096-7100, 1985.

MIYASHITA, M. et. al.; Chemoselective Reduction Of An  $\alpha,\beta$ -Epoxy Ketone Moiety Coexisting With An Enone Function **Tetrahedron Letters** Vol.30, No.14, pp 1819-1820, 1989

MIYASHITA, M. et. al.; Sodium Phenylseleno(Triethoxy)Borate,  $\text{Na}^+[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]^-$ : The Reactive Species Generated From  $(\text{PhSe})_2$  With  $\text{NaBH}_4$  In Ethanol. **Tetrahedron Letters**, Vol.29, No.3, pp 347-350, 1988.

MIYASHITA, M. et. al.; The organoselenium-mediated reduction of  $\alpha,\beta$ -epoxy ketones,  $\alpha,\beta$ -epoxy esters, and their congeners to  $\beta$ -hydroxy carbonyl compounds: Novel methodologies for the synthesis of aldols and their analogues. **Tetrahedron**, Vol. 53, No. 37, pp. 12469-12486, 1997.

MONTALBETTI, C. A. G. N. et. al.; Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron** v. 61, p. 10827-10852, 2005.

MONTGOMERY, J. A. et. al.; Synthesis and Biologic Activity of 2'-Fluoro-2-halo Derivatives of 9-P-D-Arabinof uranos y adenine. **Journal of Medicinal Chemistry** Vol. 35, 2, 1992.

MUGESH G.; DU MONT; W.; SIES, H.; Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chem. Rev.** 101, 2125-2179, 2001

MUNCHEN, T. S. et. al.; New 3'-Triazolyl-5'-aryl-chalcogenothymidine: Synthesis and Anti-oxidant and Antiproliferative Bladder Carcinoma (5637) Activity. **ChemistrySelect** 3, 3479 – 3486, 2018.

MYETTE R. L. et. al.; Chalcogenopyrylium dyes as differential modulators of organic anion transport by multidrug resistance protein 1 (MRP1), MRP2, and MRP4. **Drug. Metab. Dispos.** v. 41, p. 1231-1239, 2013.

NAHAS, T. R.; O Teste do Campo Aberto In: XAVIER, G.F. **Técnicas para o Estudo do Sistema Nervoso**. São Paulo: Ed. Plêiade, p.197-215, 1999.

NIKOLIC, K. M.; QSAR Study of Aromatic Organochalcogens with Glutathione Peroxidase – like Antioxidant Activity. **QSAR & Combinatorial Science** 26(3), 358–367, 2007

NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T.; Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology** 85(11), 1313–1359, 2011.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T.; Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews** 104(12), 6255–6286, 2004.

OATES, J. A. et. al.; Clinical Pharmacology of 3'-Azido-2',3'-Dideoxythymidine (Zidovudine) and Related Dideoxynucleosides. **New England Journal of Medicine** 321(11), 726–738, 1989

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K.; Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. **Analytical Biochemistry** 95, 35-1-358, 1979.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K.; Reaction of linoleic acid hydroperoxide with thiobarbituric acid. **The Journal of Lipid Research** 19, 1053-1057, 1978.

OSTERTAG, W. et. al.; Induction of Endogenous Virus and Thymidine Kinase by Bromodeoxyuridine in Cell Cultures Transformed by Friend Virus. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, v. 71, p. 4980-4985, 1974.

PAINTER, E. P.; The Chemistry and Toxicity of Selenium Compounds, with Special Reference to the Selenium Problem. **Chemical Reviews** 28(2), 179–213, 1941.

PAIVA, L. B. et. al.; Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** 49, 3, 2013.

PATEL, H. M. et. al.; Quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies as strategic approach in drug discovery. **Medicinal Chemistry Research** 23, 4991–5007, 2014.

PEREIRA, R. P. et. al.; Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activity of *Melissa officinalis*. **Industrial Crops and Products** 53, 34–45, 2014.

PERKINS, R.; FANG, H.; TONG, W.; WELSH, W. J.; Quantitative Structure–Activity Relationship Methods: Perspectives On Drug Discovery And Toxicology. **Environmental Toxicology and Chemistry** 22(8), 1666, 2003.

PERRY, C. M.; FAULDS, D.; Valaciclovir. **Drugs** 52(5), 754–772, 1996.

PIRILLO, J.; DE SIMONE, B. C.; RUSSO, N.; Photophysical properties prediction of selenium- and tellurium-substituted thymidine as potential UVA chemotherapeutic agents. **Theoretical Chemistry Accounts** 135(1), 2016.

PRASAD, N. R.; et. al. Ferulic acid inhibits UV-B-induced oxidative stress in human lymphocytes. **Nutr. Res.** 27, 559–564, 2007.

PRUSOFF, W. H.; Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine. **Preliminary Notes** 32, 295, 1959.

QU, X. et. al. A rhodamine-based single-molecular theranostic agent for multiple-functionality tumor therapy. **Dyes and Pigments** 166, 72, 2019.

QUOOS, N. et. al.; Synthesis and Antiproliferative Evaluation of 5'-Arylchalcogenyl-3-(phenylselanyl-triazoyl)-thymidine. **ChemistrySelect** 5, 324 –329, 2020.

RACHLIS, A.; FANNING, M. M.; Zidovudine Toxicity Clinical Features and Management. **Drug Safety** 8 (4): 312-320, 1993.

RIBEIRO J. N.; FLORES A. V.;Terapia Fotodinâmica: uma luz na luta contra o câncer. **Physicae** 5:1, 1-10, 2005

RICHMAN, D. D.;The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-Related complex. **N. Engl. J. Med.** 317(4), 192-197, 1987.

RODRIGUES, O. E. D. et. al.; Stereoselective synthesis of selenosteroids. **Tetrahedron Letters** 51(17), 2237–2240, 2010.

ROSS, S. R.; MCTAVISH, D.; FAULDS, D.; Fludarabine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in Malignancy. **Drugs** 45 (5): 737-759, 1993

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B.; A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie* 114(14), 2708–2711, 2002.

ROTRUCK, J. T. et. al.; Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. **Science** 179(4073), 588–590, 1973.

SAENGER, W.; Structure and Function of Nucleosides and Nucleotides. **Angew. Chem. internat. Edit.** V. 12, 8, 1, 1973.

SANTOS, W. D.; et. al. Soybean (*Glycine max*) root lignification induced by Ferulic Acid. The possible mode of action. **J. Chem. Ecol.** v.34, n.9, p.1230-1241, 2008.

SAWADA G. A. et. al.; Chalcogenopyrylium dyes as inhibitors/ modulators of P-glycoprotein in multidrug-resistant cells. **Bioorg. Med. Chem.** v. 16, p. 9745-9756, 2008.

SCHNEIDER, A. et. al.; Stereoselective synthesis of Boc-protected L-seleno- and tellurolanthionine, L-seleno- and tellurocystine and derivatives. **Tetrahedron Lett.** 47, 1019, 2006.

SCHWAB, R. S. et. al.; Organocatalytic asymmetric aldol reactions mediated by a cysteine-derived prolinamide. **Tetrahedron Lett.** 49, 5094, 2008.

SCHWEITZER, C.; SCHMIDT, R.; Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. **Chemical Reviews** 103(5), 1685–1758, 2003).

SCOFIELD, M.; Nucleic acid. Omaha, United States: Elsevier, 2007

SECRIST III J. A. et. al.; Synthesis and Biological Activity of 2'-Beoxy-4'-thio Pyrimidine Nucleosides. **J. Med. Chem.** 34, 2361-2366, 1991.

SELEY-RADTKE, K. L.; YATES, M. K.; The evolution of nucleoside analogue antivirals: A review for chemists and non-chemists. Part 1: Early structural modifications to the nucleoside scaffold. **Antiviral Research** 154, 66–86, 2018.

SELLERA, F. P.; SABINO, C. P.; HAMBLIN, M. R.; History of PDT. **Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine: From Basics to Clinical Practice** 1–10, 2016.

SERAFIM, T. L. et; al.; Lipophilic Caffeic and Ferulic Acid Derivatives Presenting Cytotoxicity against Human Breast Cancer Cells. **Chem. Res. Toxicol.** 24, 763–774, 2011.

SHAHIDI, F.; CHANDRASEKARA, A. Hydroxycinnamates and their *in vitro* and *in vivo* antioxidant activities. **Phytochem Rev.** 9 (1), 147–170, 2010.

SHAHIDI, F.; NAZCK, M. Phenolics in Food and Nutraceuticals. **CRC press LLC**, Boca Raton, Florida, pp 1–82, 2004.

SHINKAI, I.; OHTA, Y.; New Drugs – Reports Of New Drugs Recently Approved By The FDA: Valacyclovir **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 4, 1, 1-2, 1996.

SILVA D. G.; EMERY F. S.; Strategies towards expansion of chemical space of natural product-based compounds to enable drug discovery. **Braz. J. Pharm. Sci.**54:e01004, 2018.

SOARES-PAULINO, A. A. et. al.; Formation of an emissive telluroxide promoted by Hg<sup>2+</sup> in aqueous environment: A new naked-eye and ratiometric rhodamine dimer fluorescent mercury(II) probe. **Dyes and Pigments** 159, 121–127, 2018

SOARES-PAULINO, A. A. et. al.; Nanomolar Detection of Palladium (II) through a Novel Seleno-Rhodamine-based fluorescent and colorimetric chemosensor. **Dyes and Pigments** 108355, 2020

SOMMADOSSI, J.; CARLISLE R.; ZHOU, Z. Cellular Pharmacology of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine with Evidence of Incorporation into DNA of Human Bone Marrow Cells. **Molecular Pharmacology**, 36:009-014, 1989.

SPALLHOLZ, J. E.; On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity. **Free Radical Biology and Medicine** 17(1), 45–64, 1994.

STANKOVA, I.; SPASOVA, M.; Hydroxycinnamic Acid Amides with Oxazole-Containing Amino Acid: Synthesis and Antioxidant Activity. **Zeitschrift Für Naturforschung C** 64(3-4), 176–17, 2009.

THOMSON, J. M.; LAMONT, I. L.; Nucleoside Analogues as Antibacterial Agents. **Front. Microbiol.** 10, 952, 2019.

TIECCO, M. et. al.; A Chiral Electrophilic Selenium Reagent To Promote the Kinetic Resolution of Racemic Allylic Alcohols **Organic Letters** 6, 25, 4751-4753, 2004.

TIECCO, M. et. al.; Efficient asymmetric selenomethoxylation and selenohydroxylation of alkenes with a new sulfur containing chiral diselenide. **Tetrahedron Letters**, 41(17), 3241–3245, 2000.

TIECCO, M.; TINGOLI, M.; TESTAFERRI, L.; The use of selenium containing intermediates to mediate or catalyze new organic reactions. **Pure and Applied Chemistry**, 65(4), 715–722, 1993.

- TODD, A. R.; Chemical Structure Of The Nucleic Acids. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 40(8), 748–755, 1954.
- TODESCHINI, R.; CONSONNI, V.; Molecular Descriptors for Chemoinformatics. **Methods and Principles in Medicinal Chemistry**, Wiley: 2009.
- TODESCHINI, R.; GRAMATICA, P.; The Whim Theory: New 3D Molecular Descriptors for Qsar in Environmental Modelling. **SAR QSAR Environ. Res.** 7 (1-4), 89, 1997.
- TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M.; Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **The Journal of Organic Chemistry** 67(9), 2002.
- VIEGAS-JUNIOR, C. et. al.; Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry** 14, 1829-1852, 2007.
- VILAR, S.; COZZA, G.; MORO, S.; Medicinal Chemistry and the Molecular Operating Environment (MOE): Application of QSAR and Molecular Docking to Drug Discovery. **Current Topics in Medicinal Chemistry** 8(18), 1555–1572, 2008.
- WAGNER, M. S. et. al.; Revitalizing the AZT Through of the Selenium: An Approach in Human Triple Negative Breast Cancer Cell Line. **Front. Oncol.** 8:525, 2018.
- ZDUŃSKA, K.; DANA, A.; KOŁODZIEJCZAK, A.; ROTSZTEJN, H.; Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application. **Skin Pharmacology and Physiology** 332–336, 2018.
- ZHANG, D.; LIU, H.; WEI, Q.; ZHOU, Q.; Structure–activity relationship study of anticancer thymidine–quinoxaline conjugates under the low radiance of long wavelength ultraviolet light for photodynamic therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry** 107, 180–191, 2016.
- ZHANG, J.-L.; ZHANG, G.-D.; ZHOU, T.-H.; Metabolism of ferulic acid in rats. **Journal of Asian Natural Products Research** 7(1), 49–58, 2005.
- ZHANG, X. et. al.; A review on the hybrids of hydroxycinnamic acid as multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 26(3), 543–550, 2018.

ZHAO, P. et. al.; Construction of 3D Antioxidants with Nucleosides as the Core: Inhibition of DNA Oxidation. **J. Org. Chem.** 84, 24, 15854–15864, 2019.

ZHUI Y.; et. al. Experimental study of the antiatherogenesis effect of Chinese medicine angelica and its mechanisms. **Clin. Hemorheol Microcirc.** 22, 305–310, 2000.



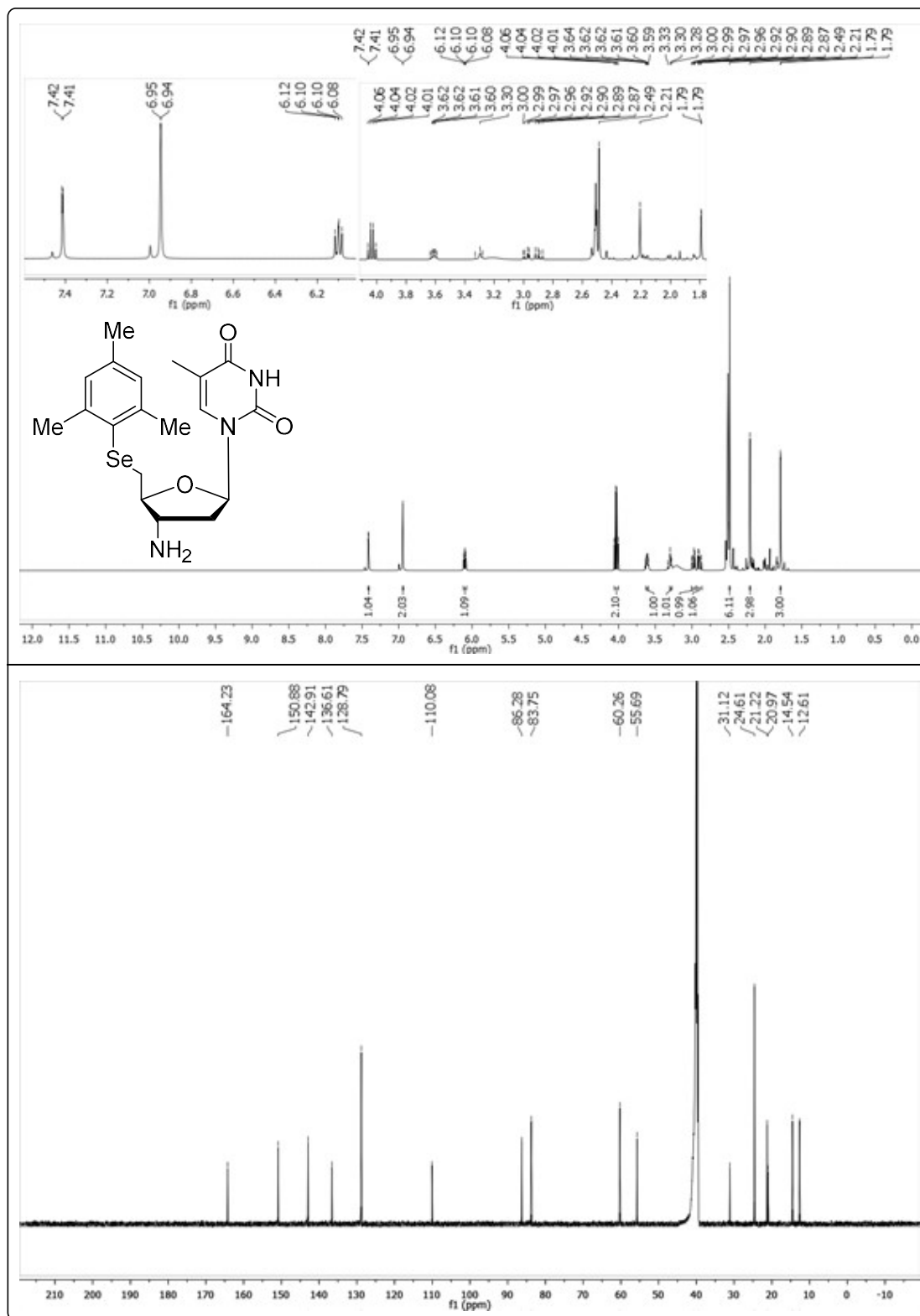


---

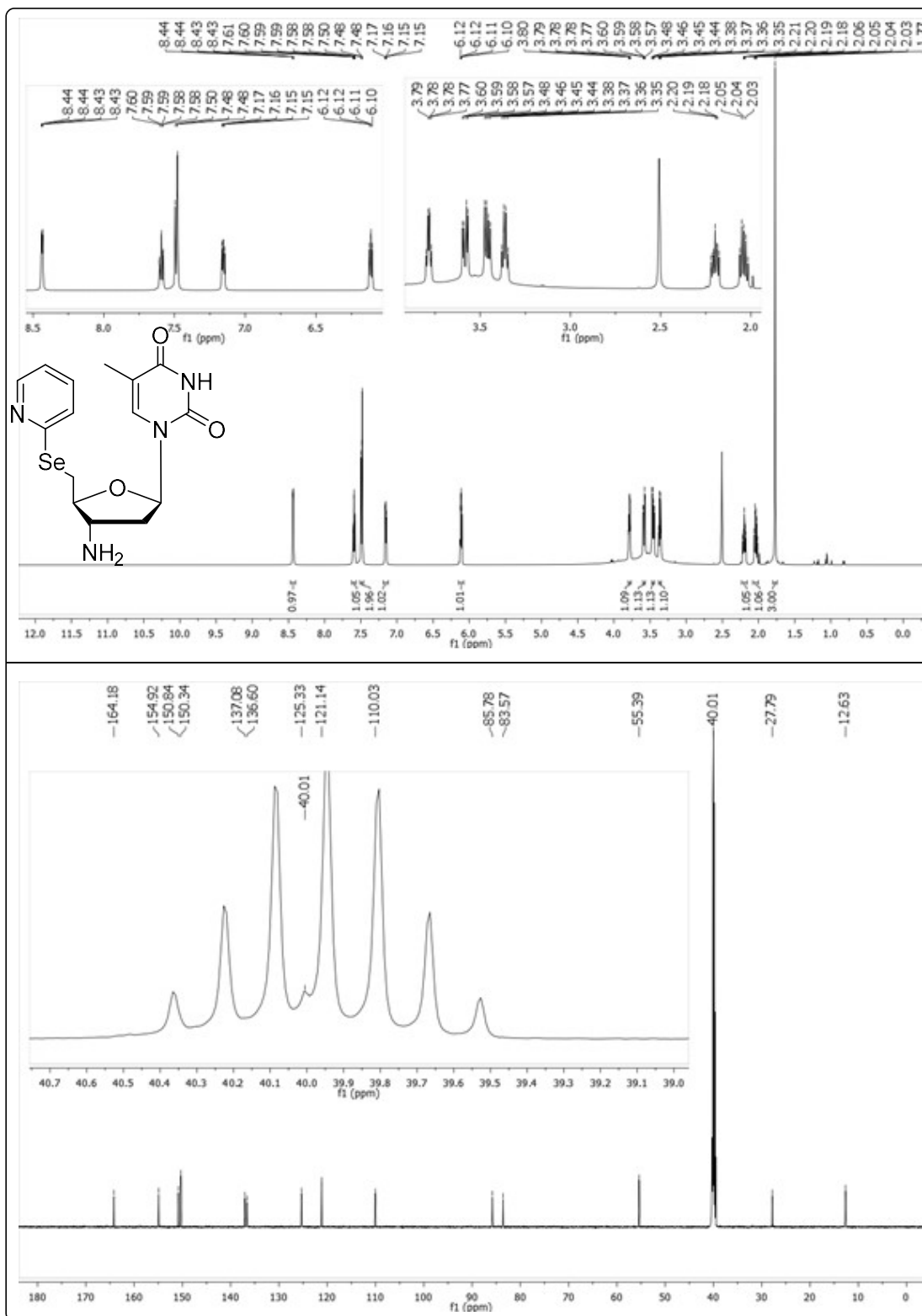
## **7. Espectros seleccionados**

---

**Figura 23** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(amino)-timidina (**5i**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

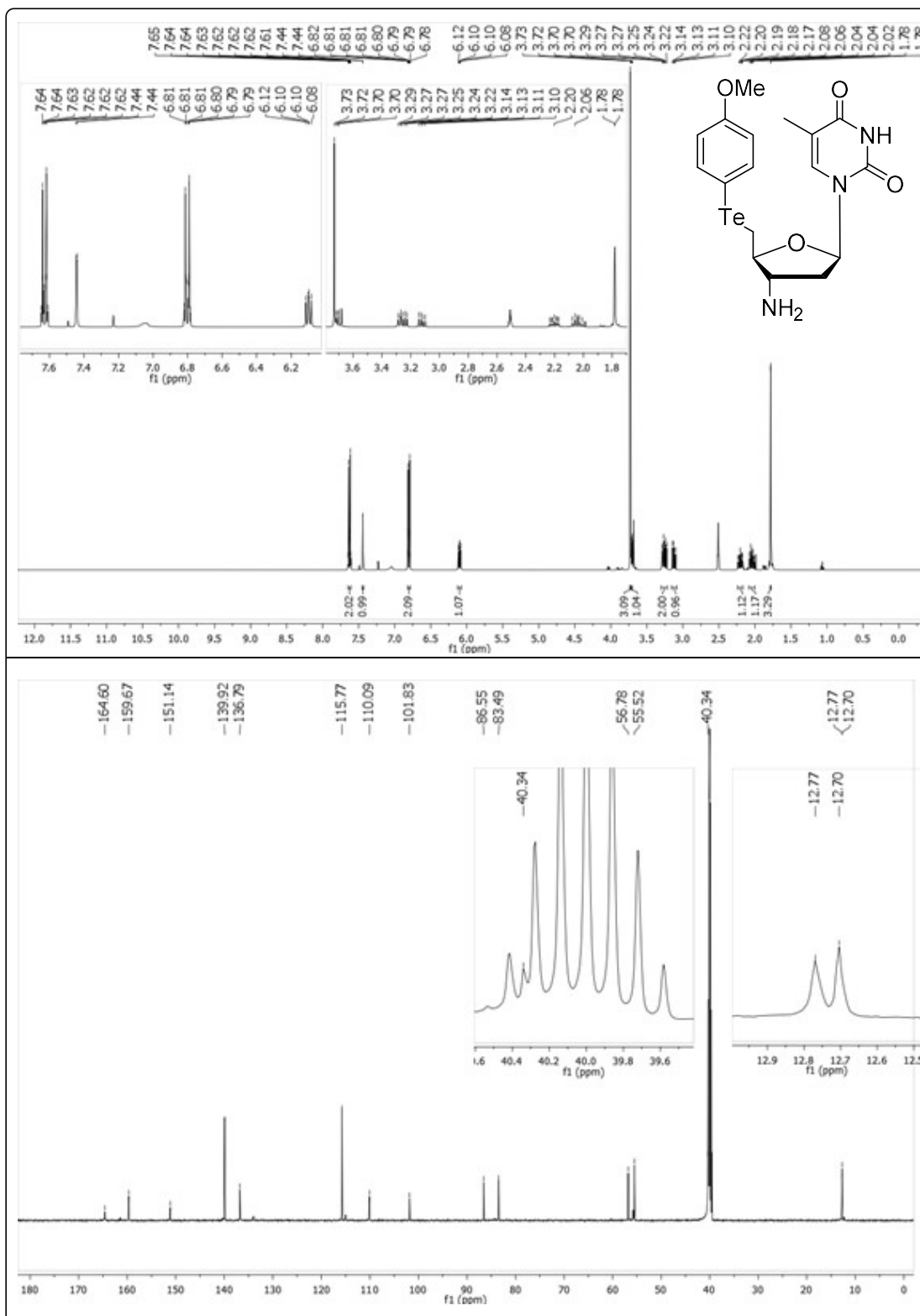


**Figura 24** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(amino)-timidina (**5k**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

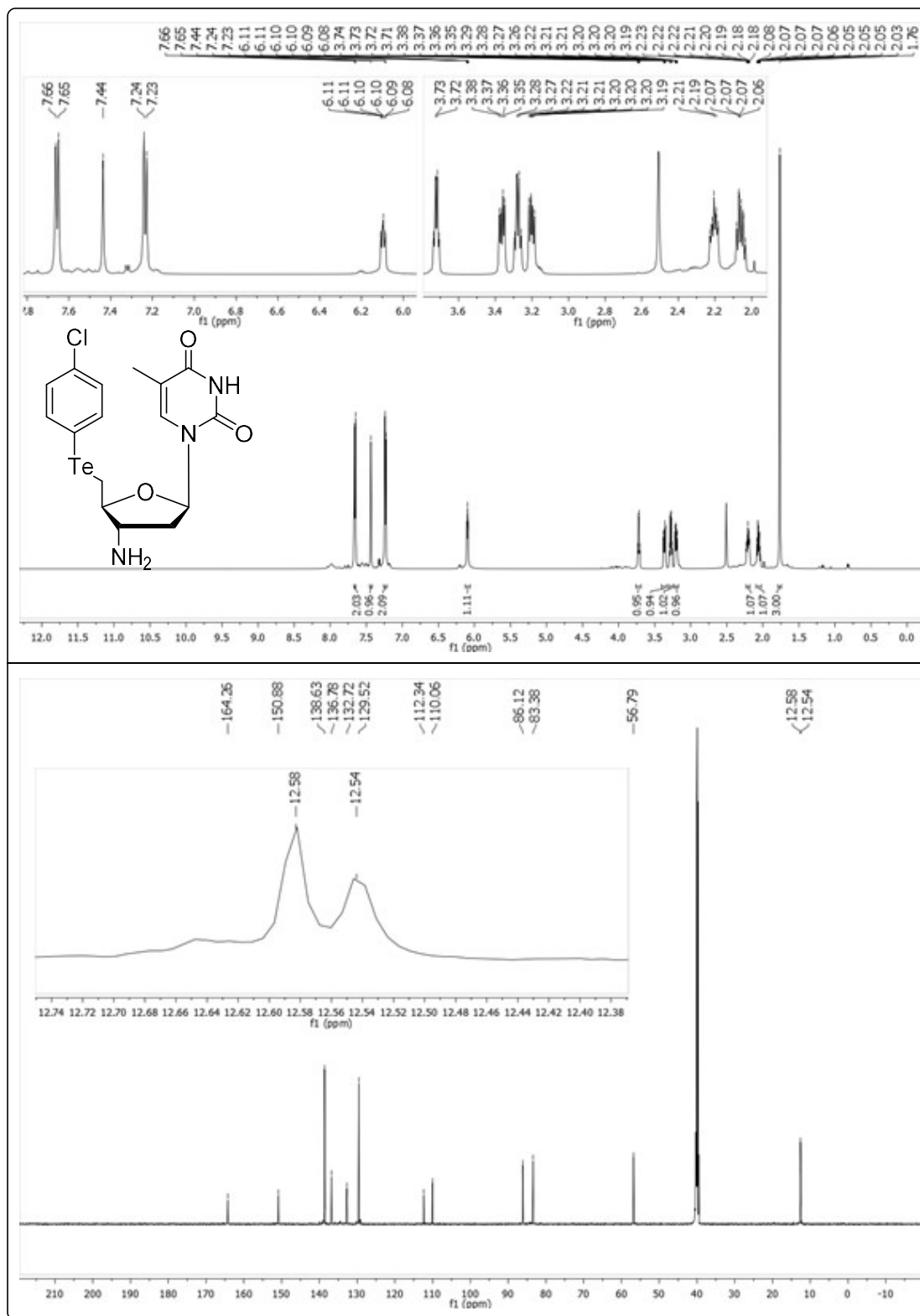




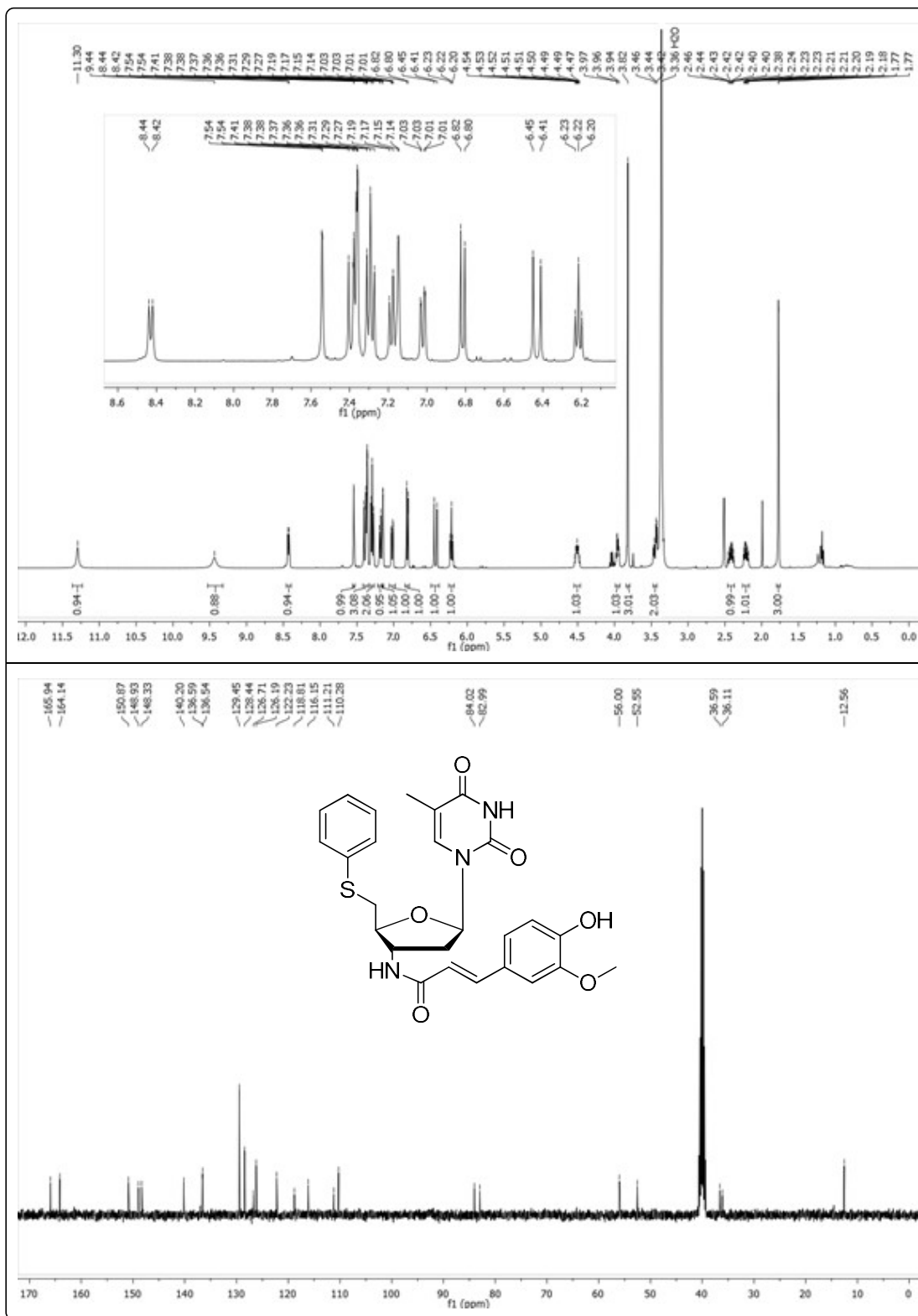
**Figura 26** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Te-(4-metóxi-fenil)-3'-(amino)-timidina (**5n**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



**Figura 27** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Te-(4-cloro-fenil) -3'-(amino)-timidina (**5o**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

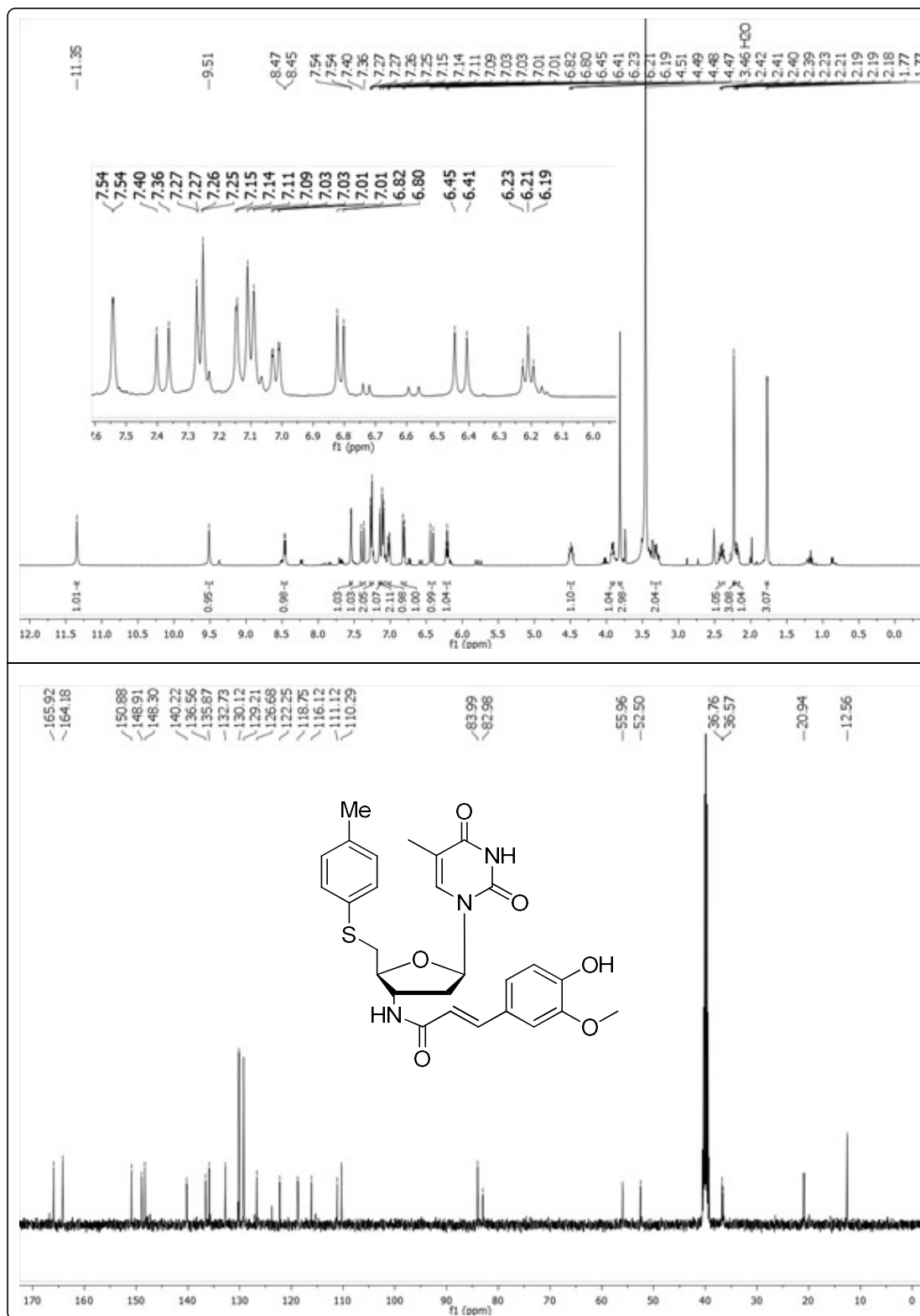


**Figura 28** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-S-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16a**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



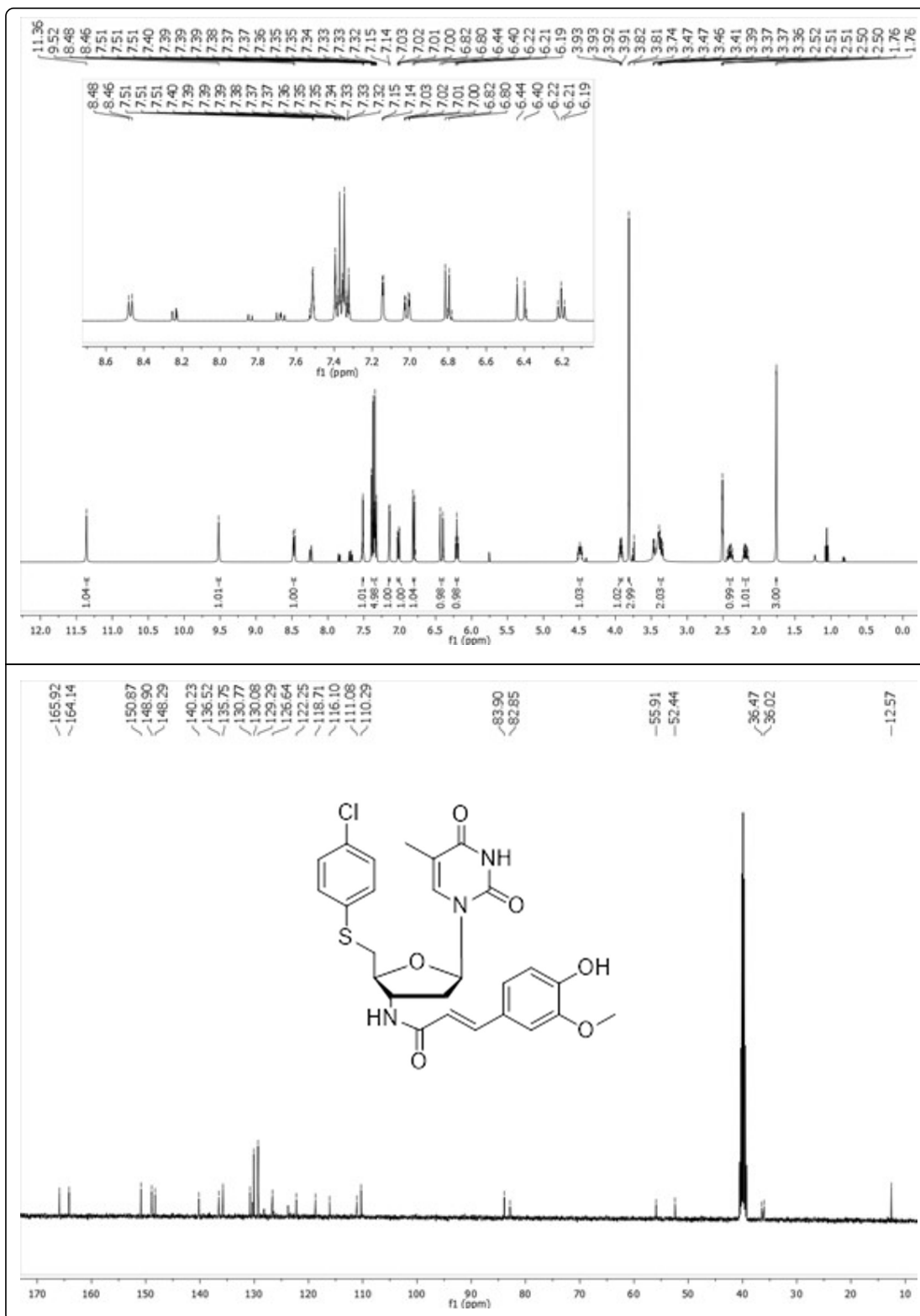


**Figura 29** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16b**) em DMSO- $d_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

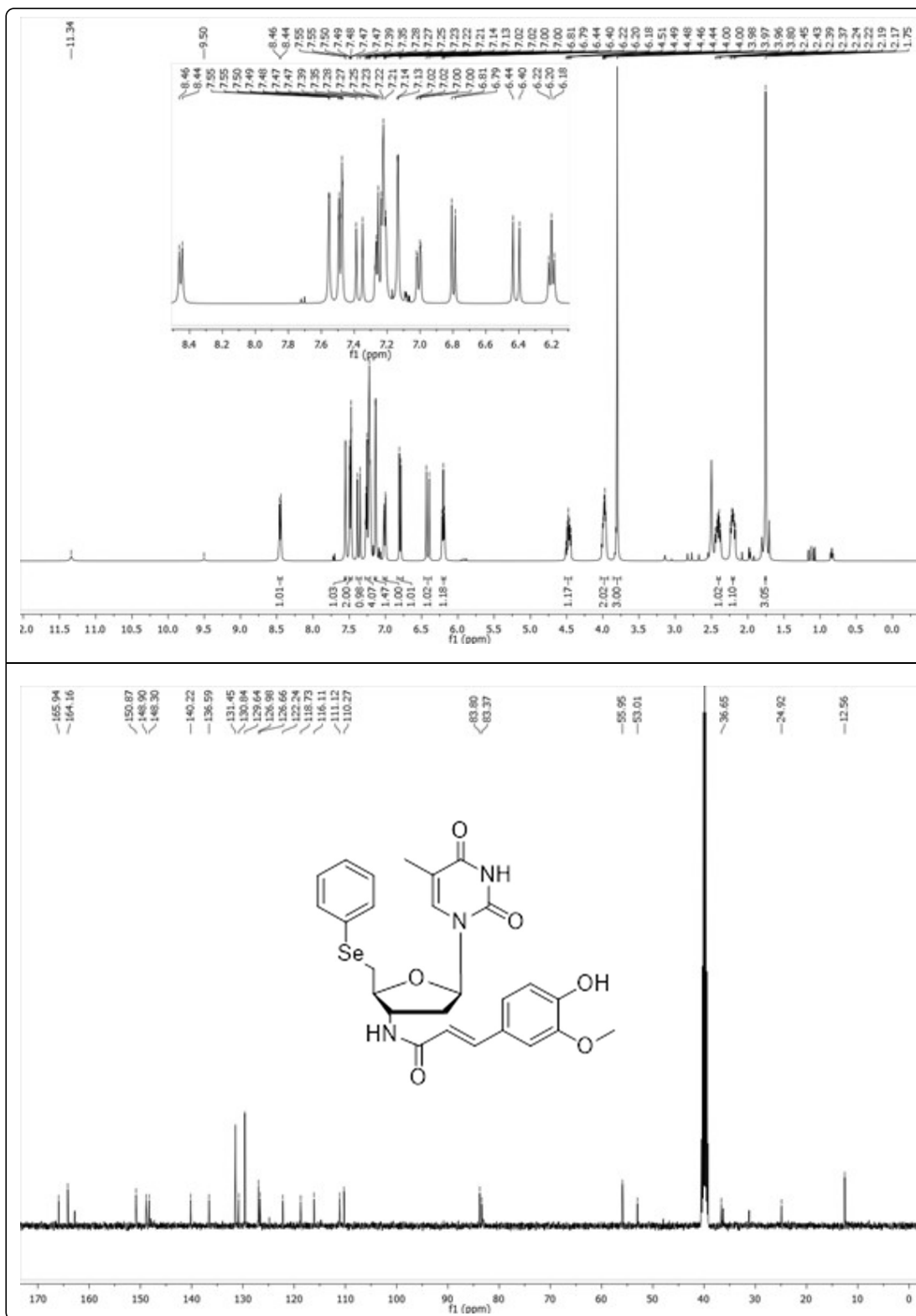




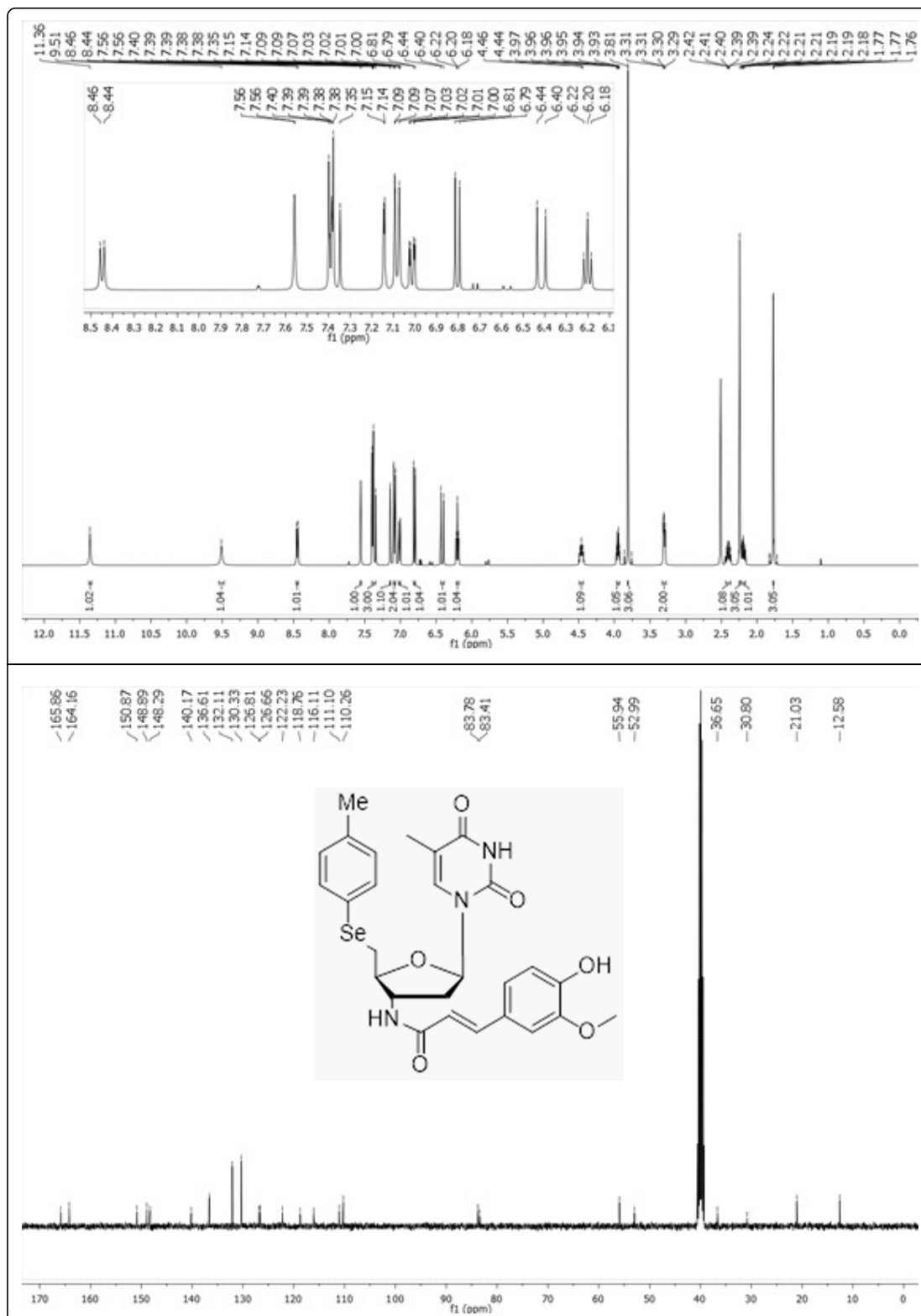
**Figura 31** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-S-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16d**) em DMSO- $d_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



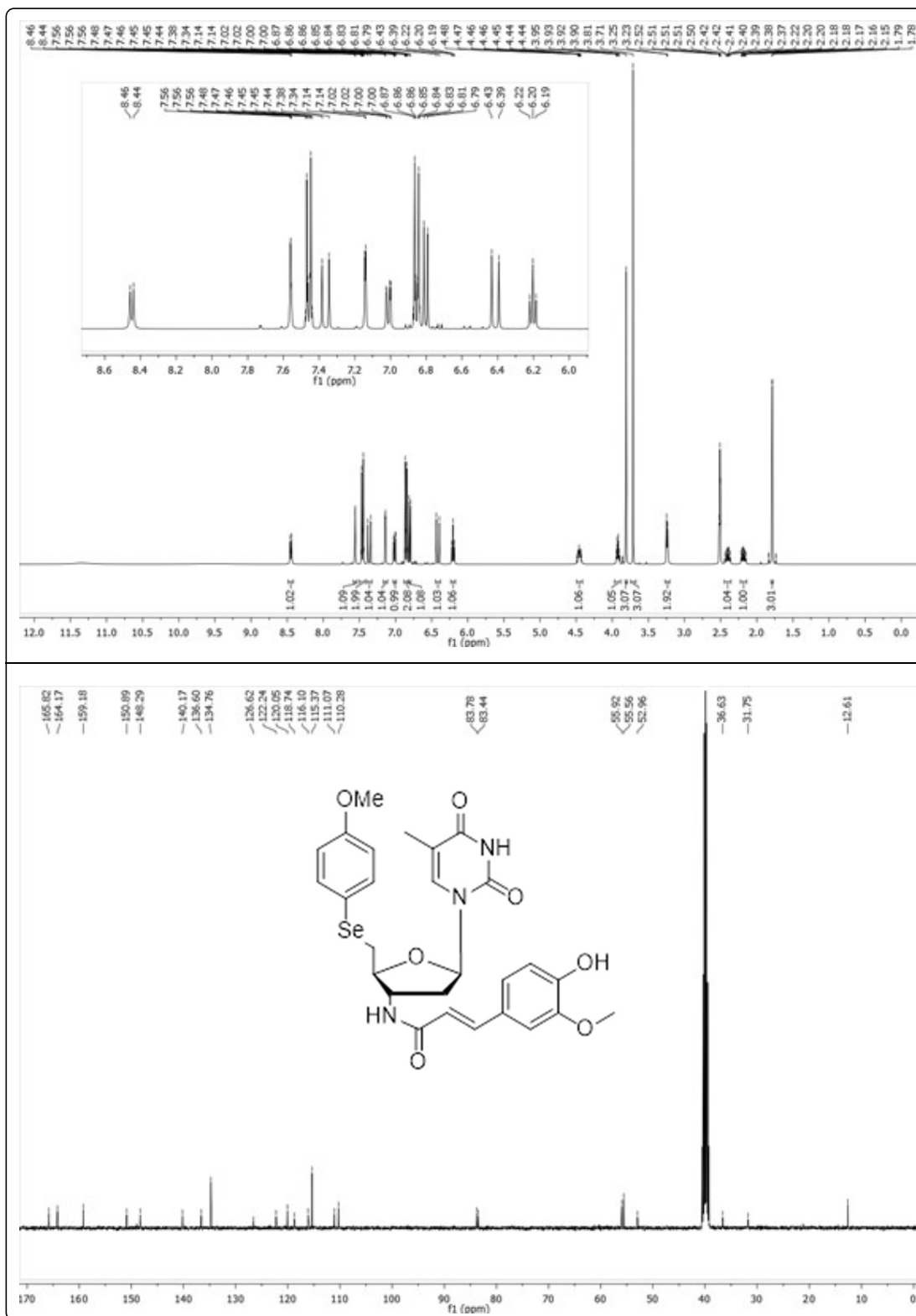
**Figura 32** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16e**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



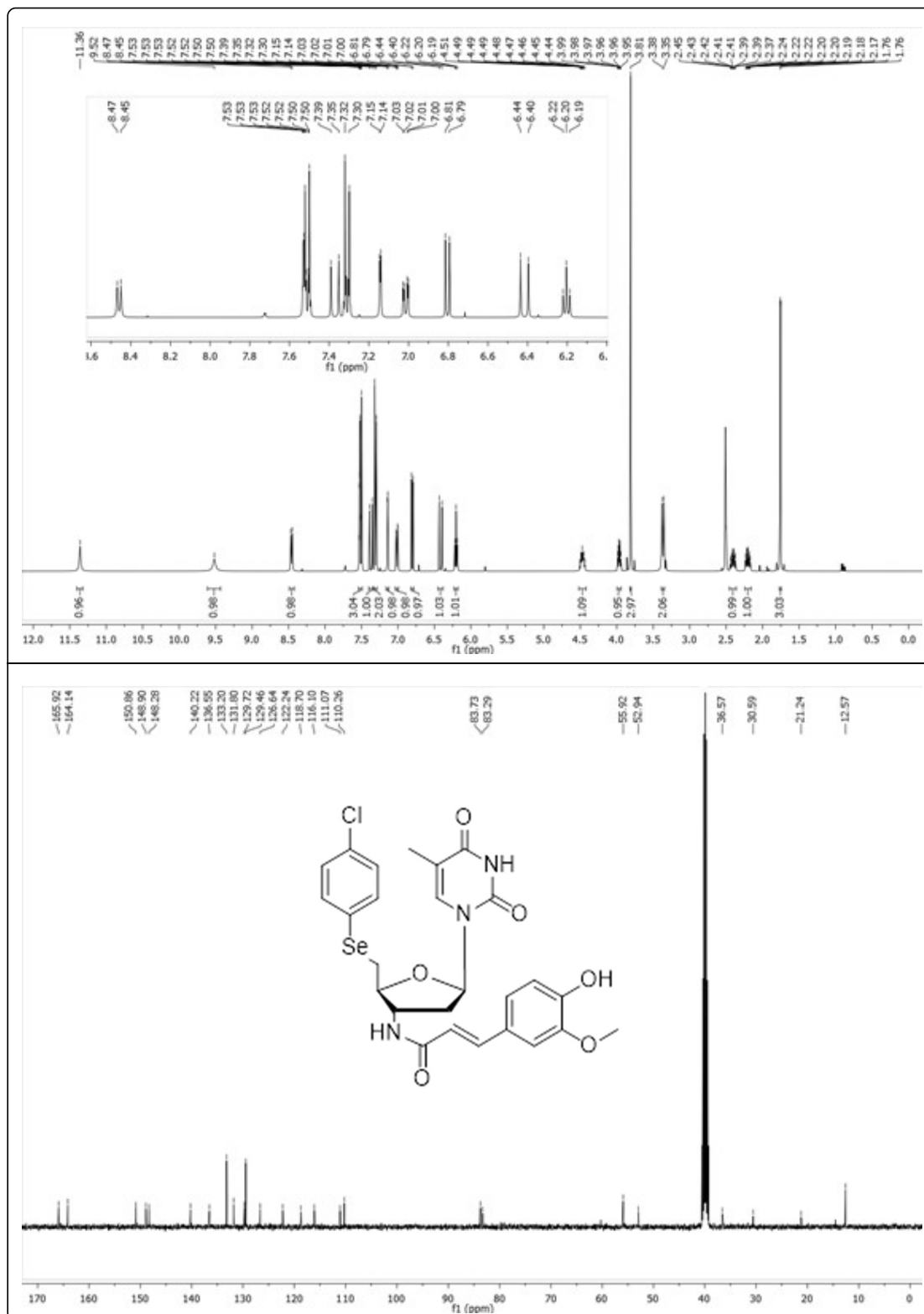
**Figura 33** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16f**) em DMSO- $d_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



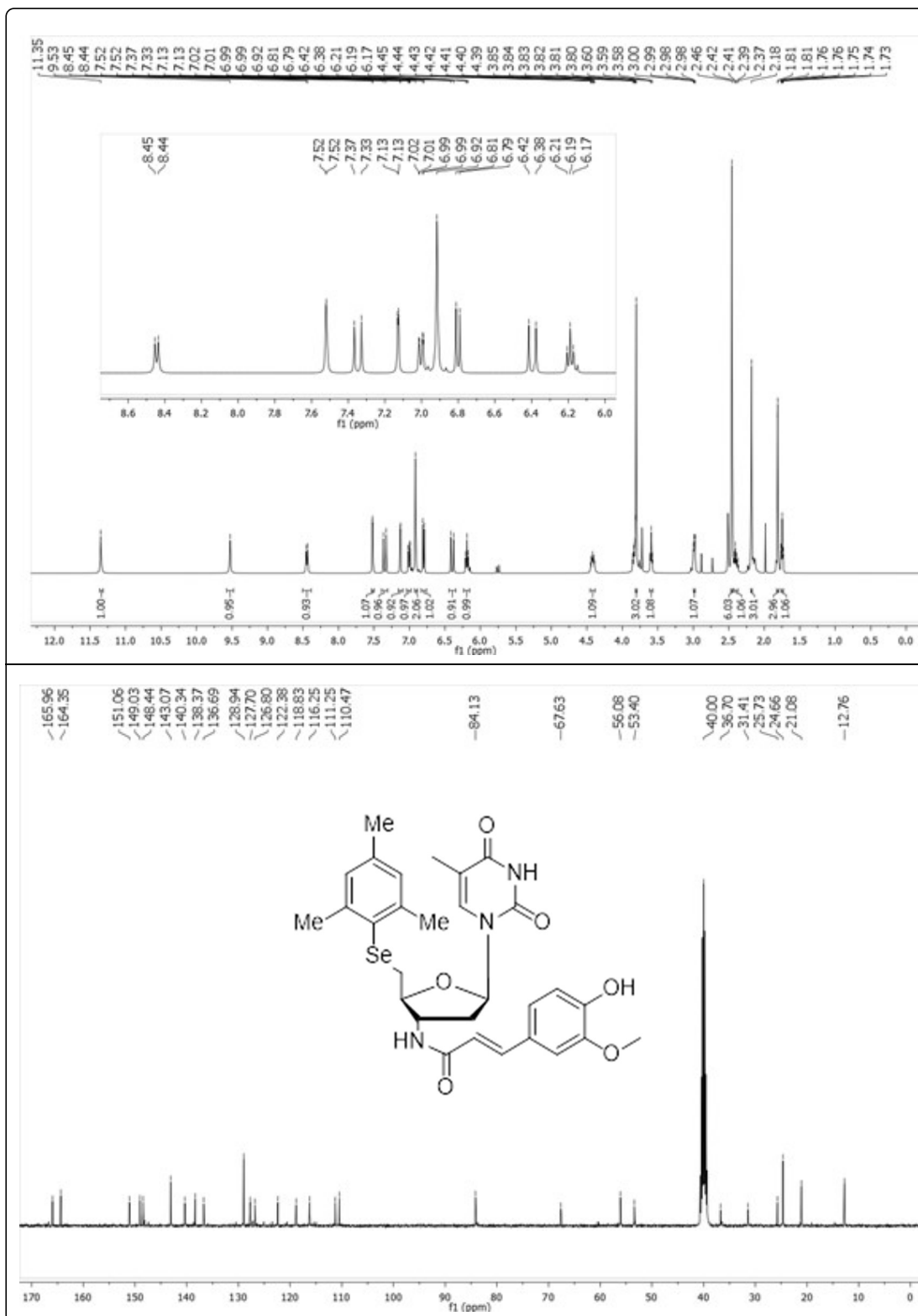
**Figura 34** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16g**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



**Figura 35** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16h**) em DMSO- $d_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

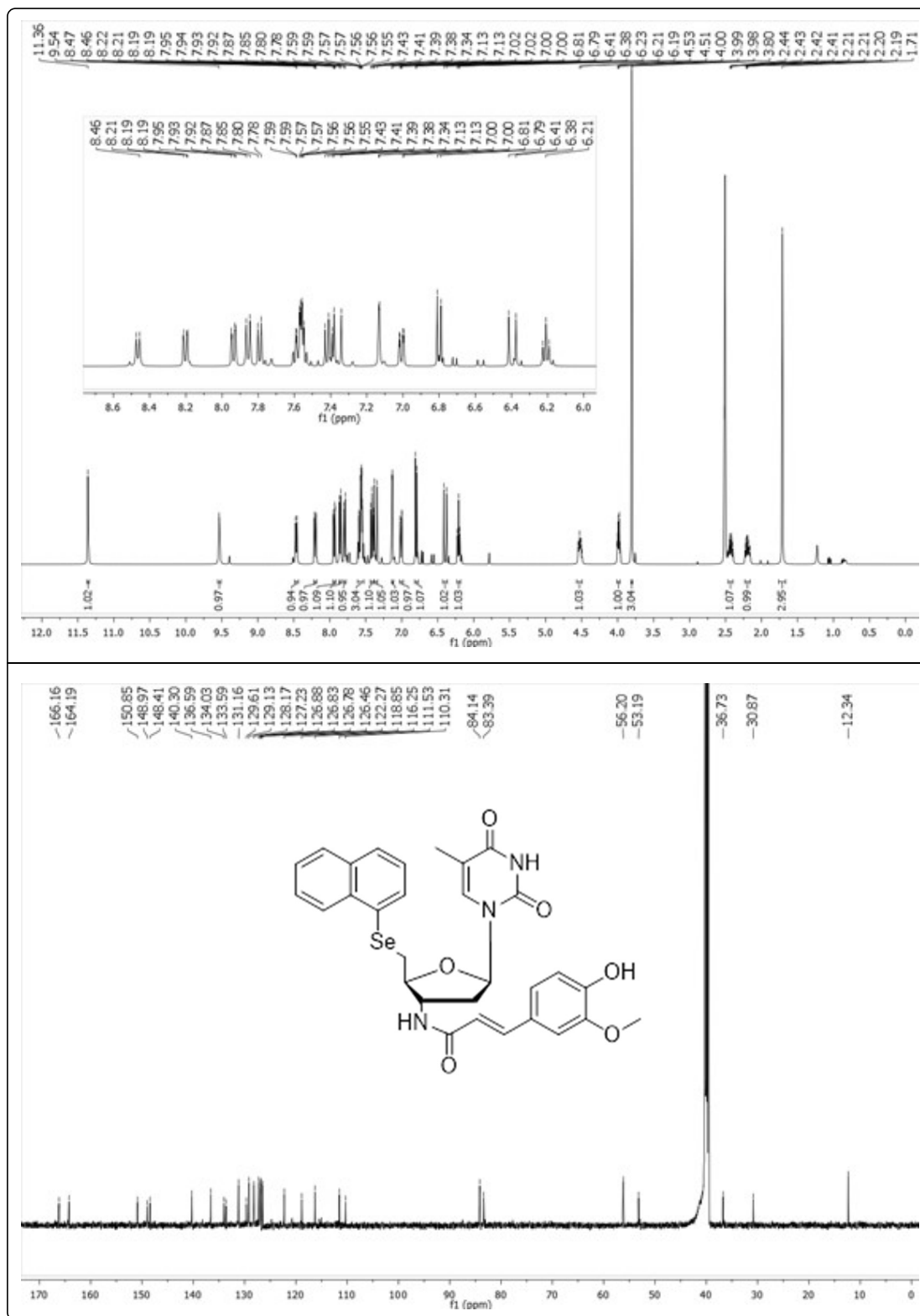


**Figura 36** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16i**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

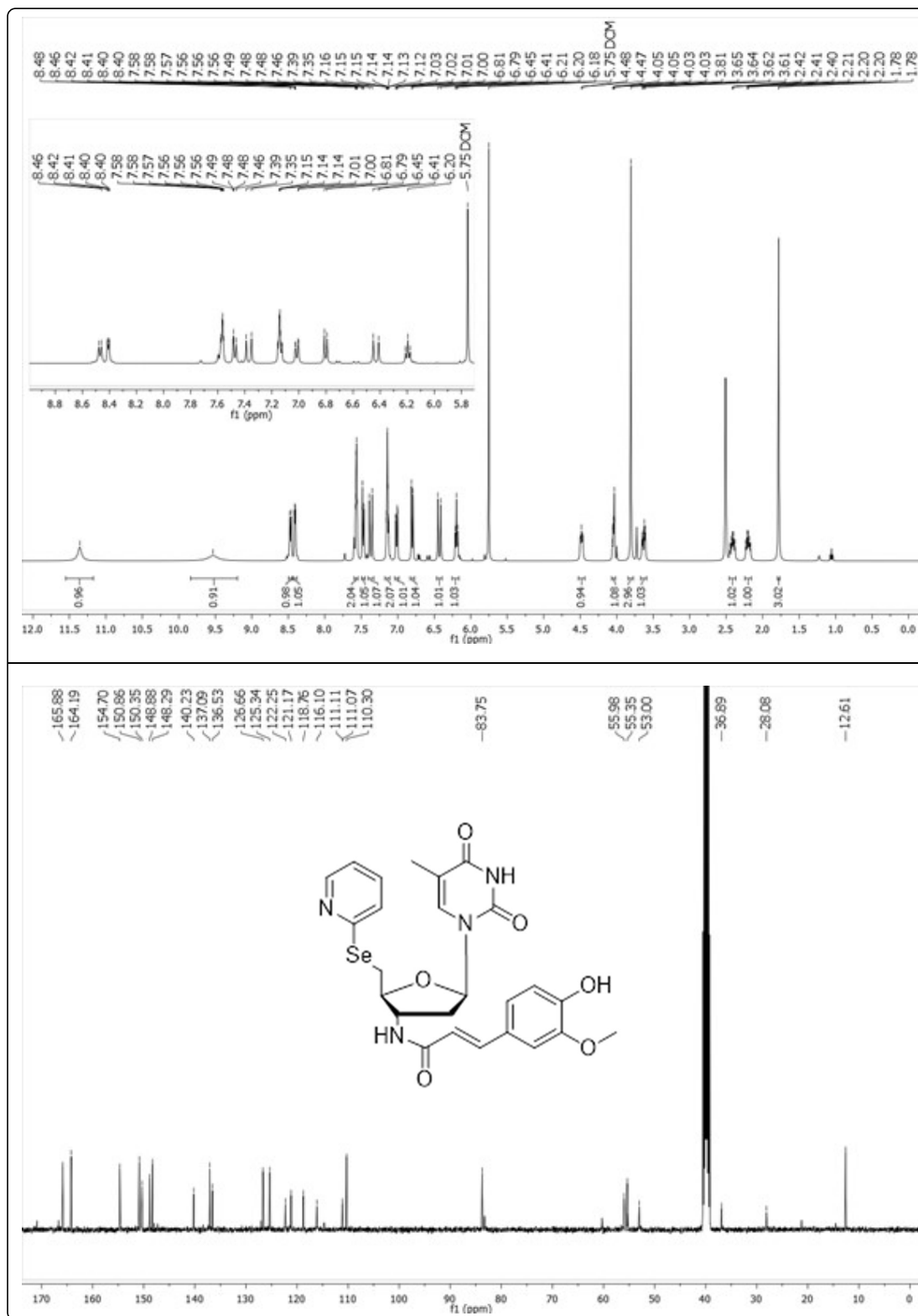




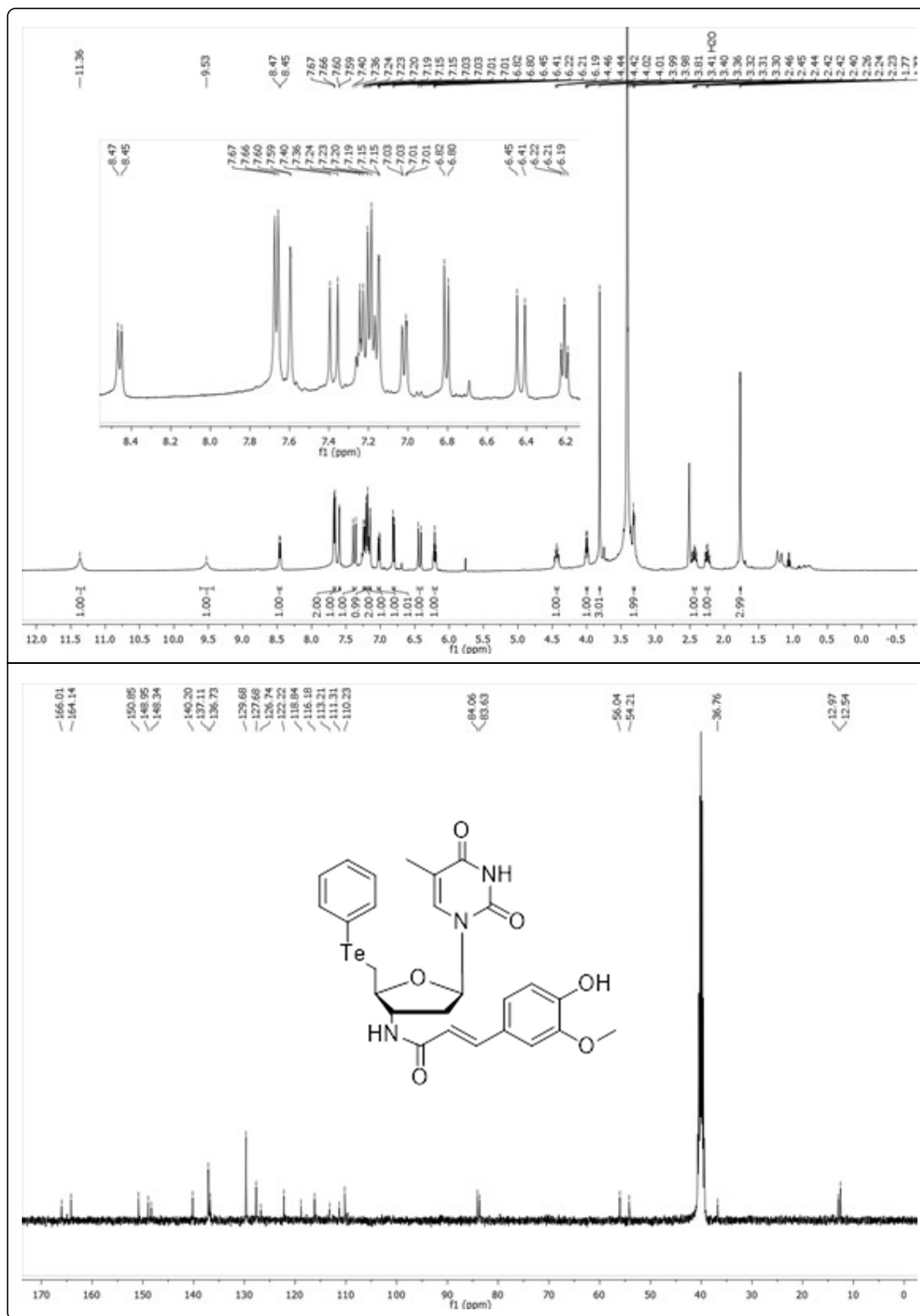
**Figura 37** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(naft-1-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16j**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



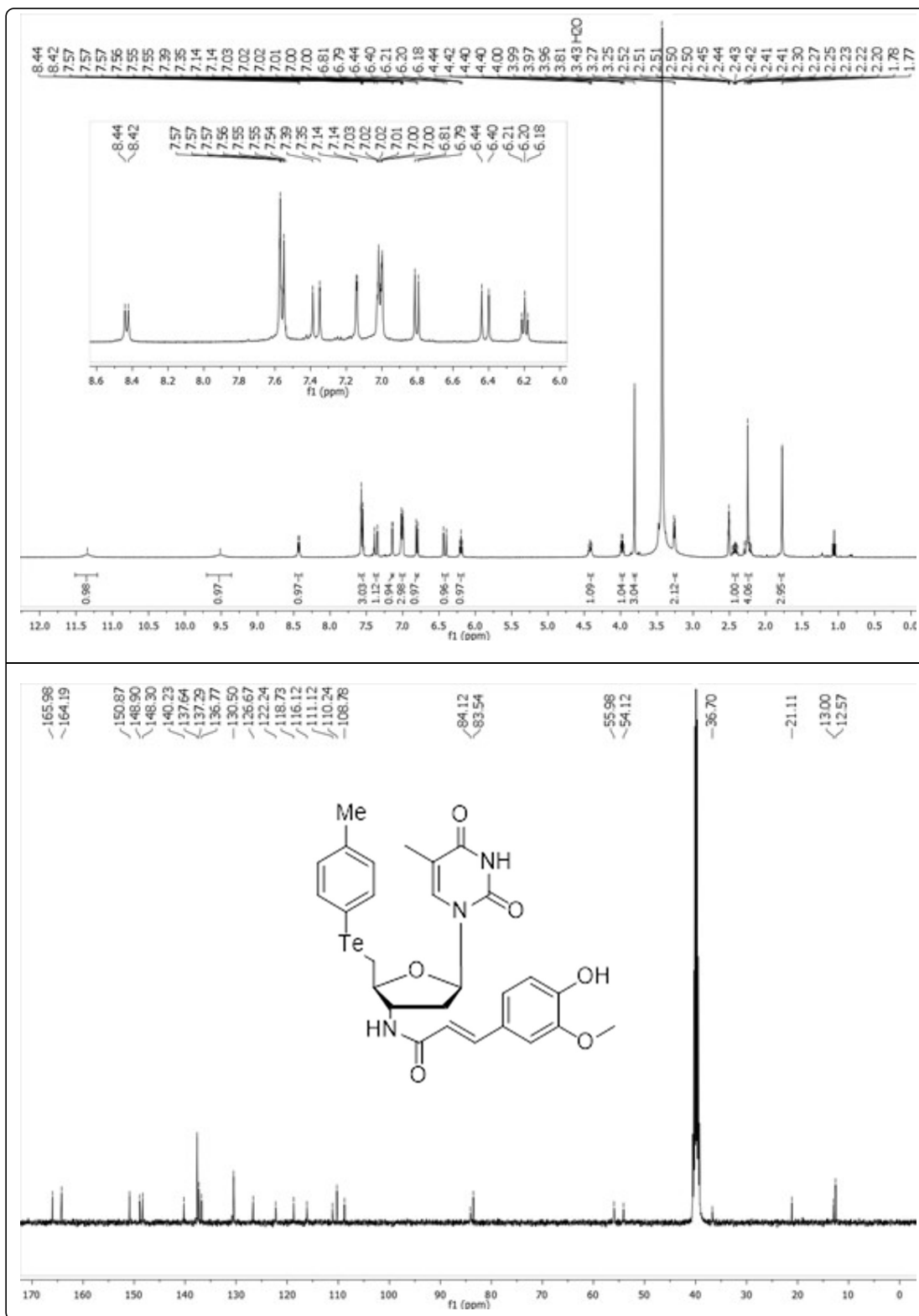
**Figura 38** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16k**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



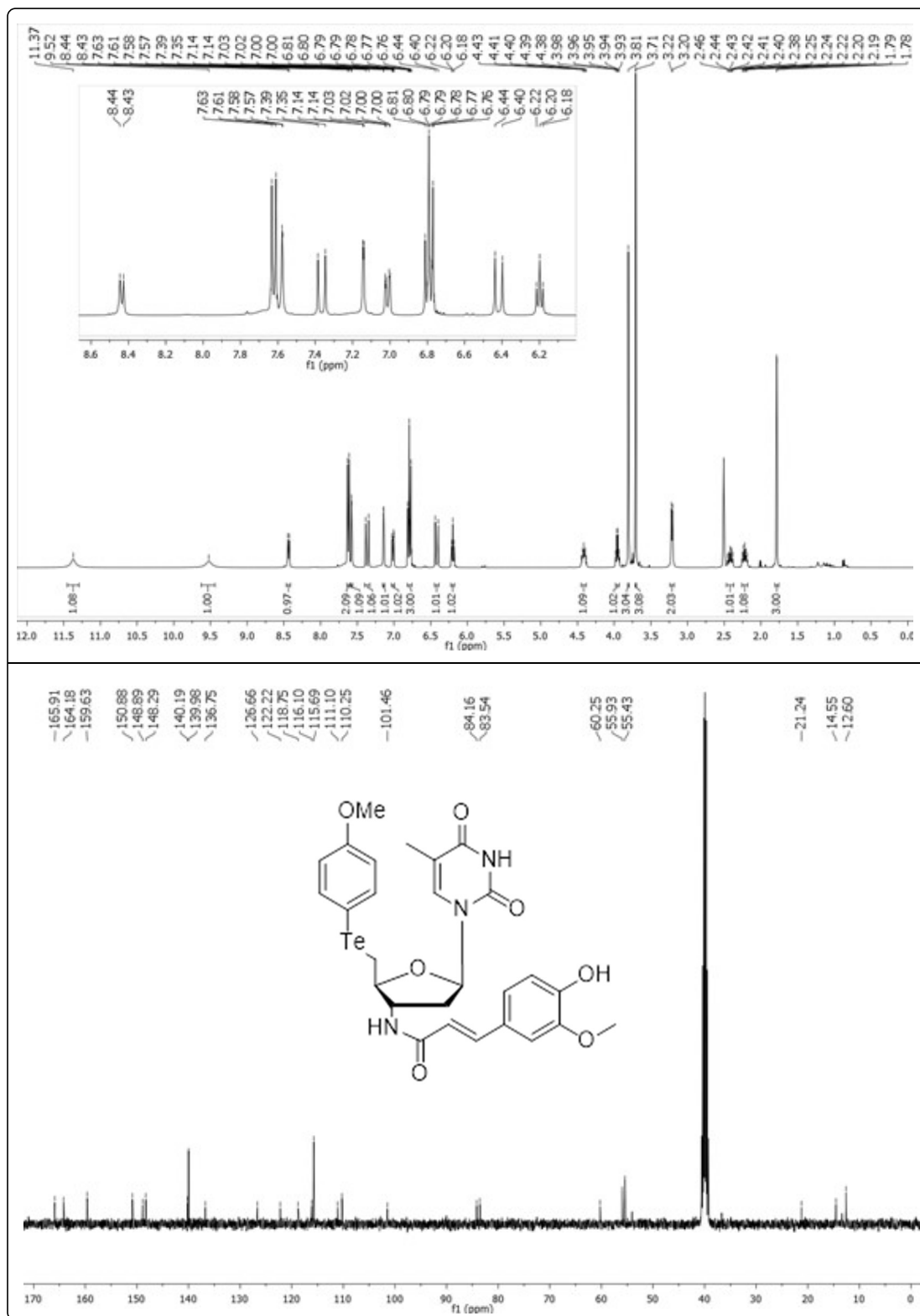
**Figura 39** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Te-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16I**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



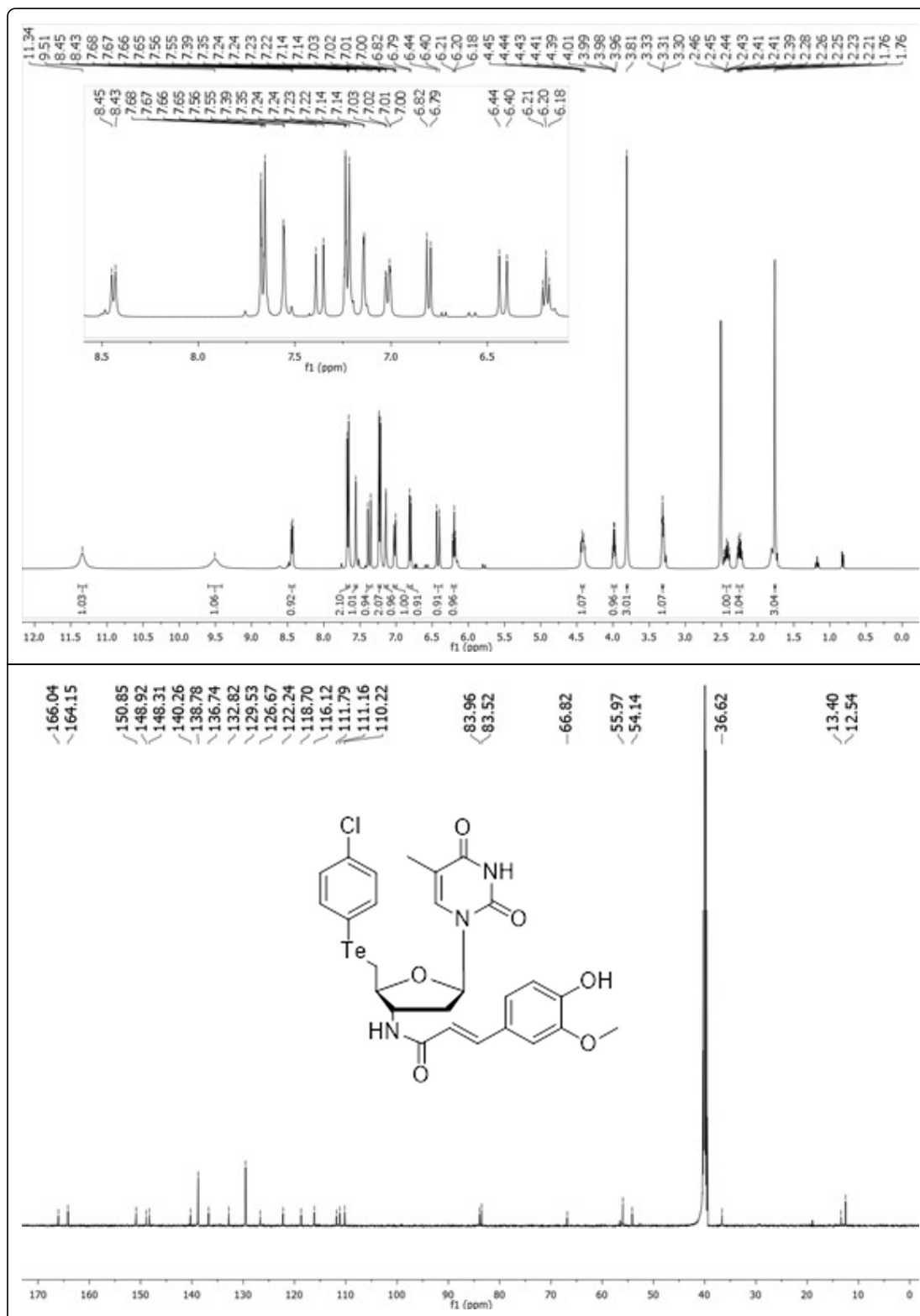
**Figura 40** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16m**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



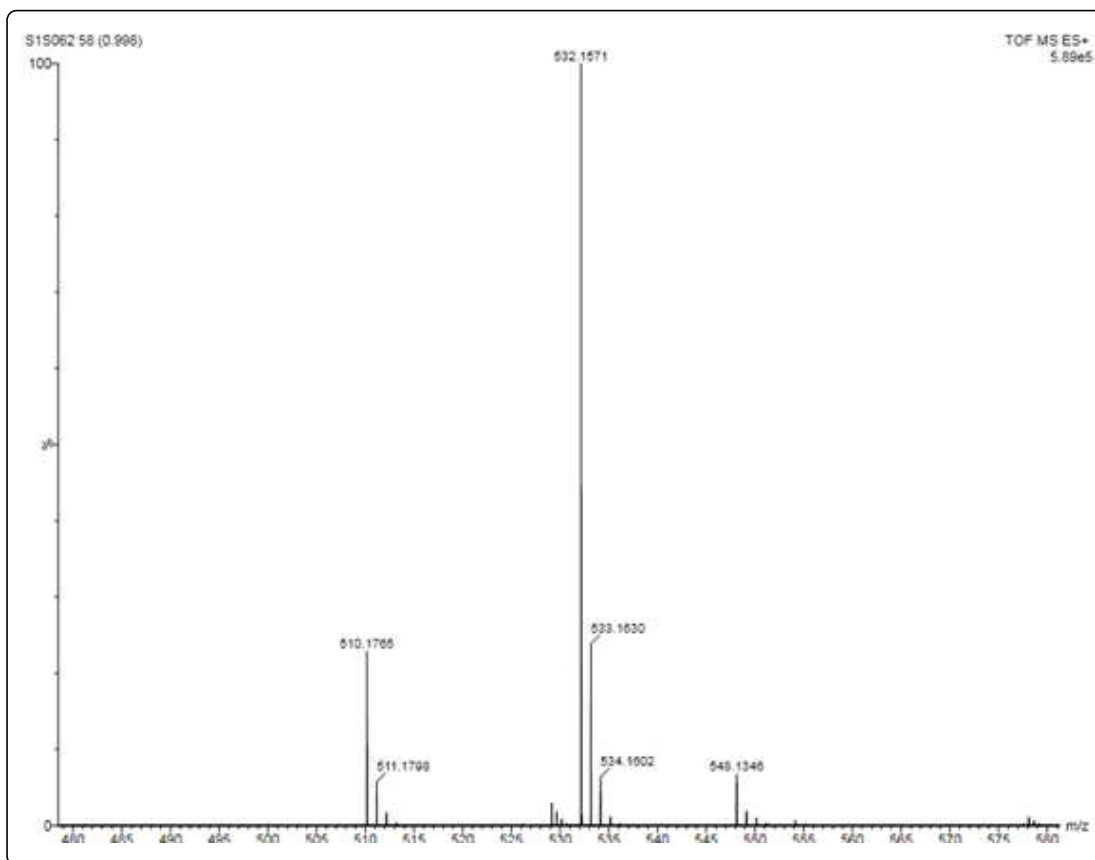
**Figura 41** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Te-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16n**) em DMSO- $d_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



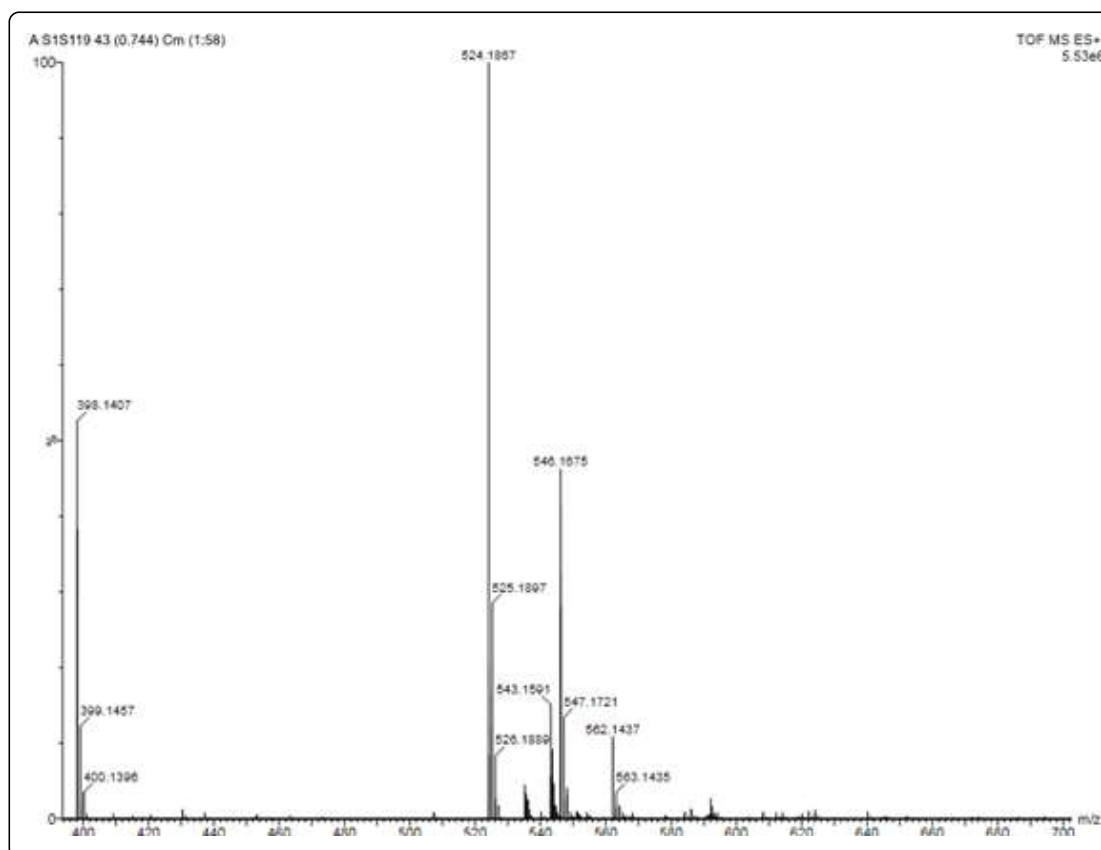
**Figura 42** –  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16o**) em  $\text{DMSO-d}_6$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



**Figura 43** – EMAR do composto 5'-S-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16a**).

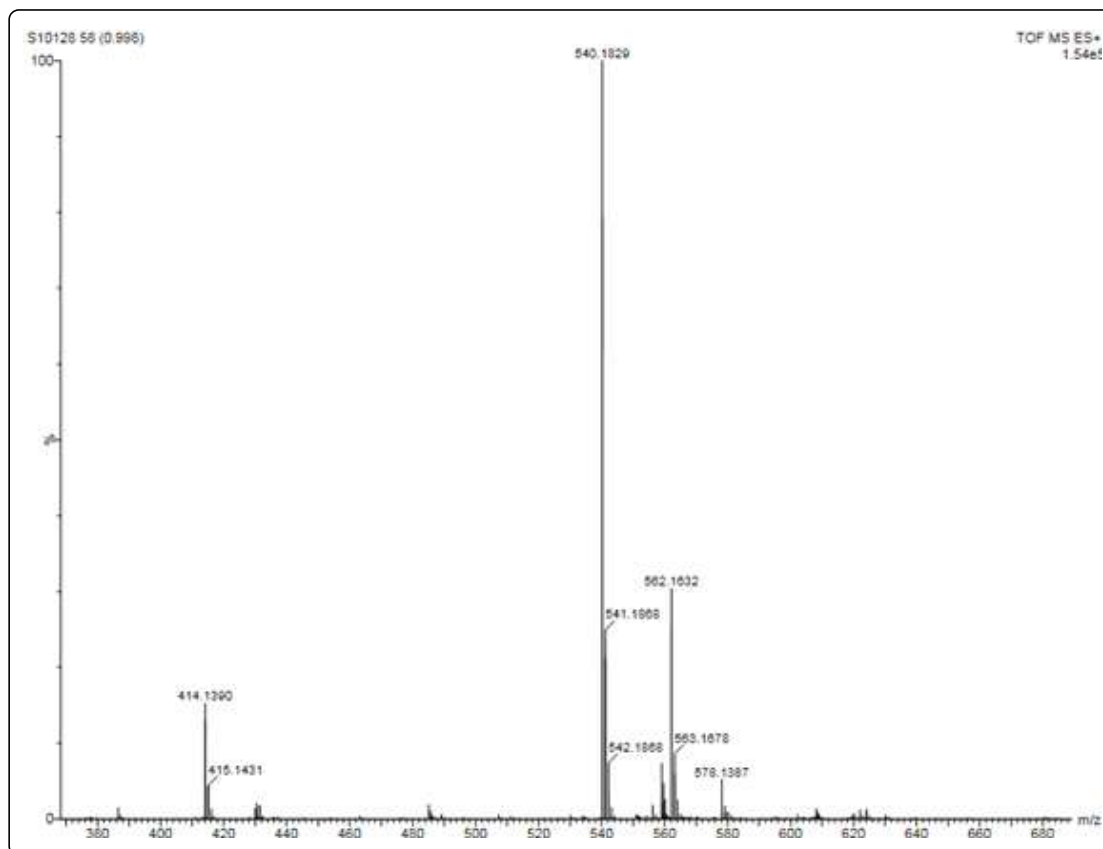


**Figura 44** – EMAR do composto 5'-S-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16b**).

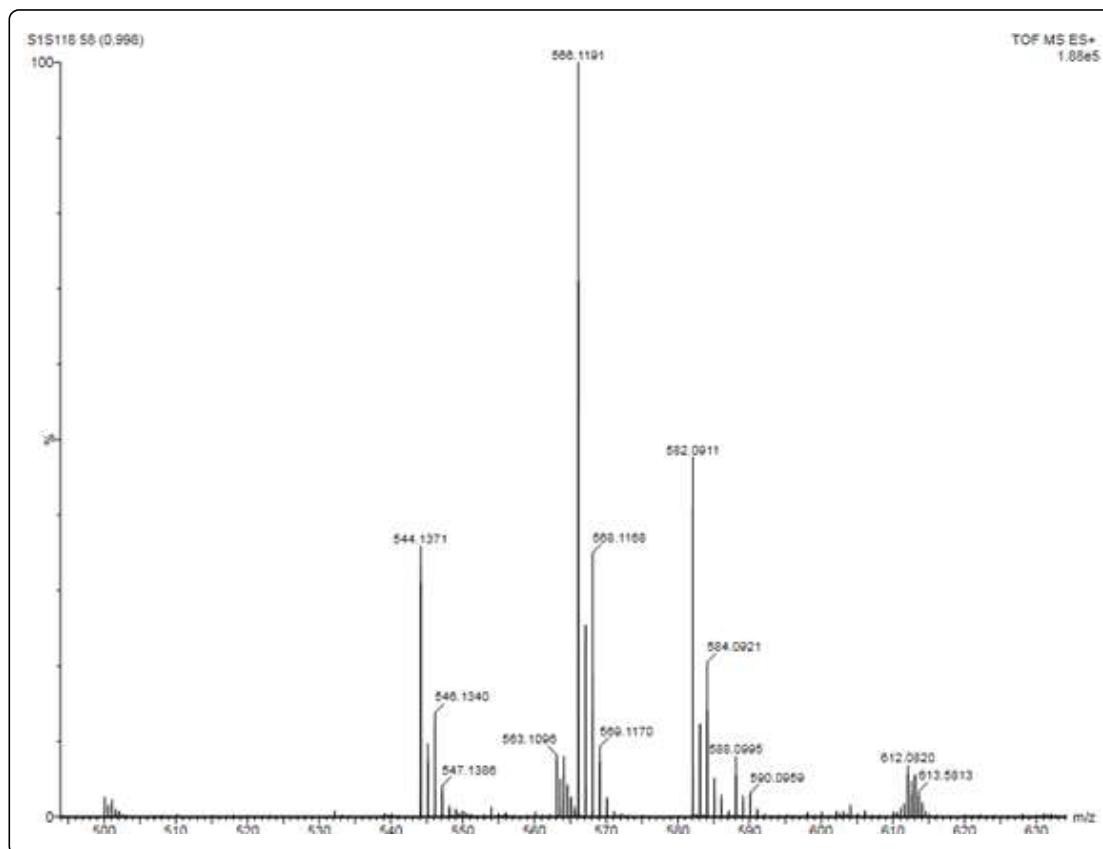




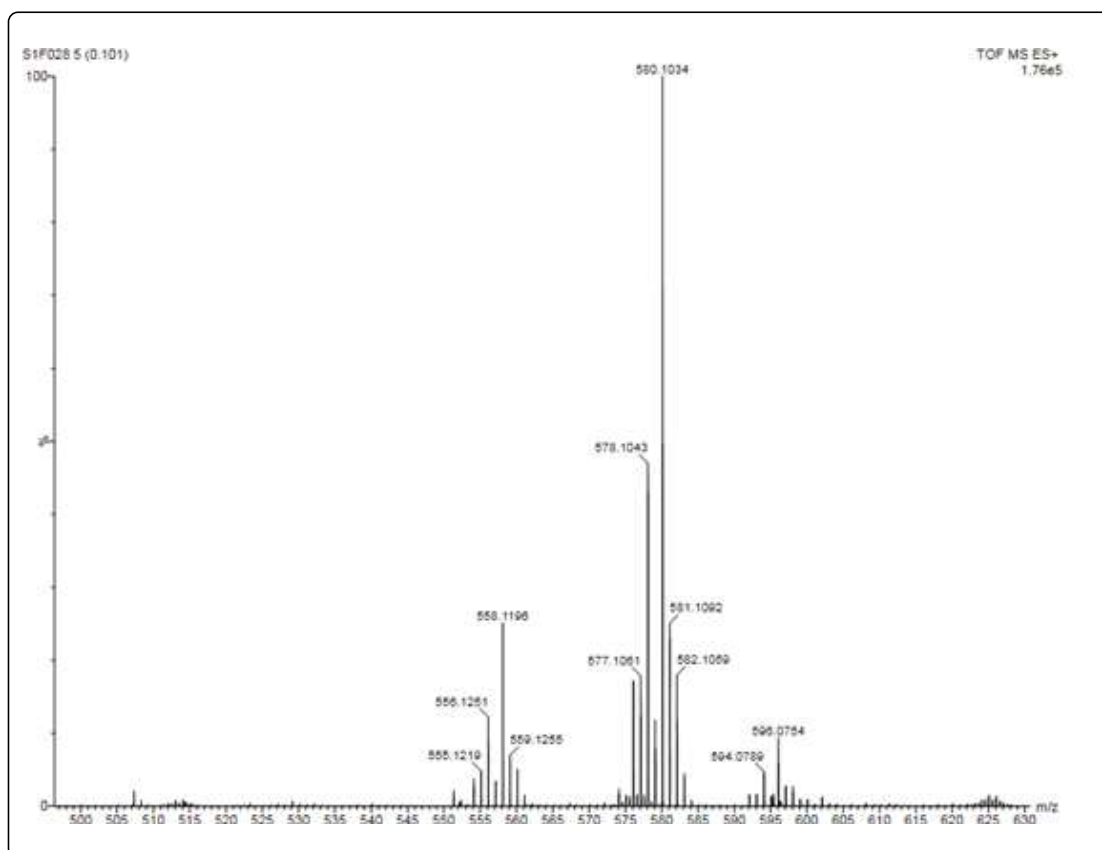
**Figura 45** – EMAR do composto 5'-S-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16c**).



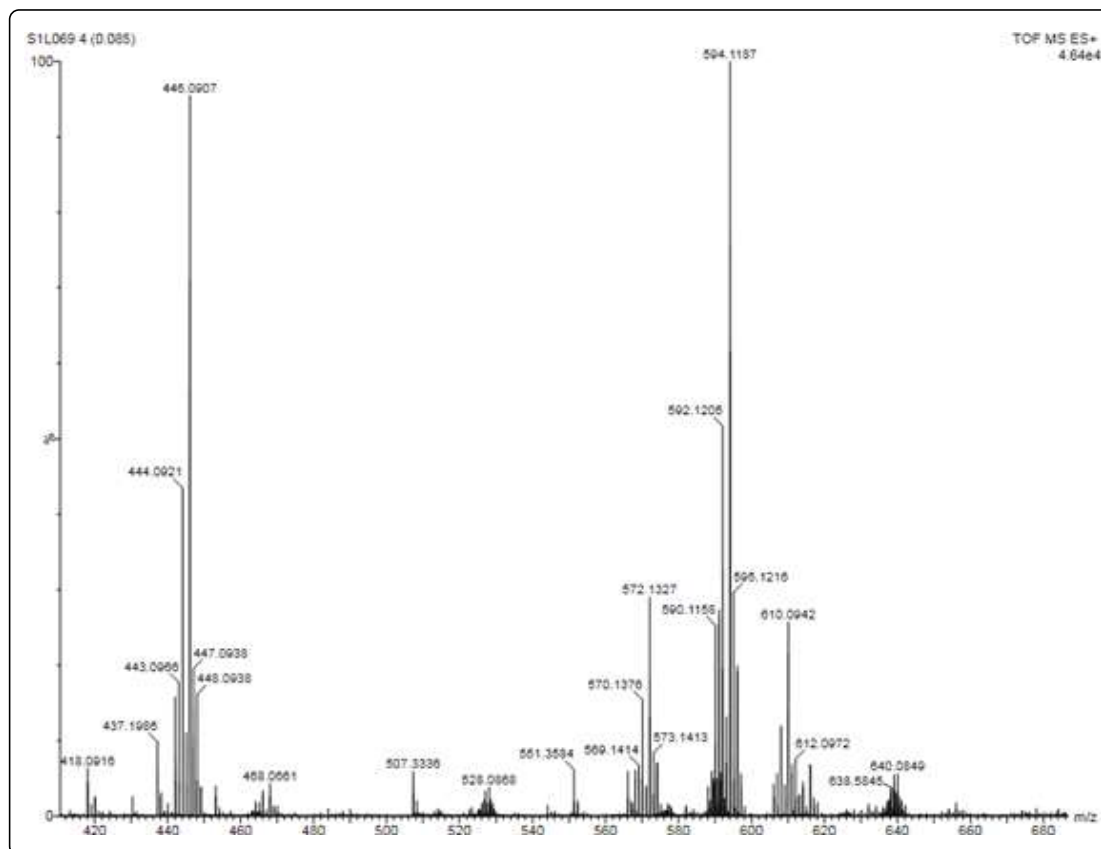
**Figura 46** – EMAR do composto 5'-S-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16d**).



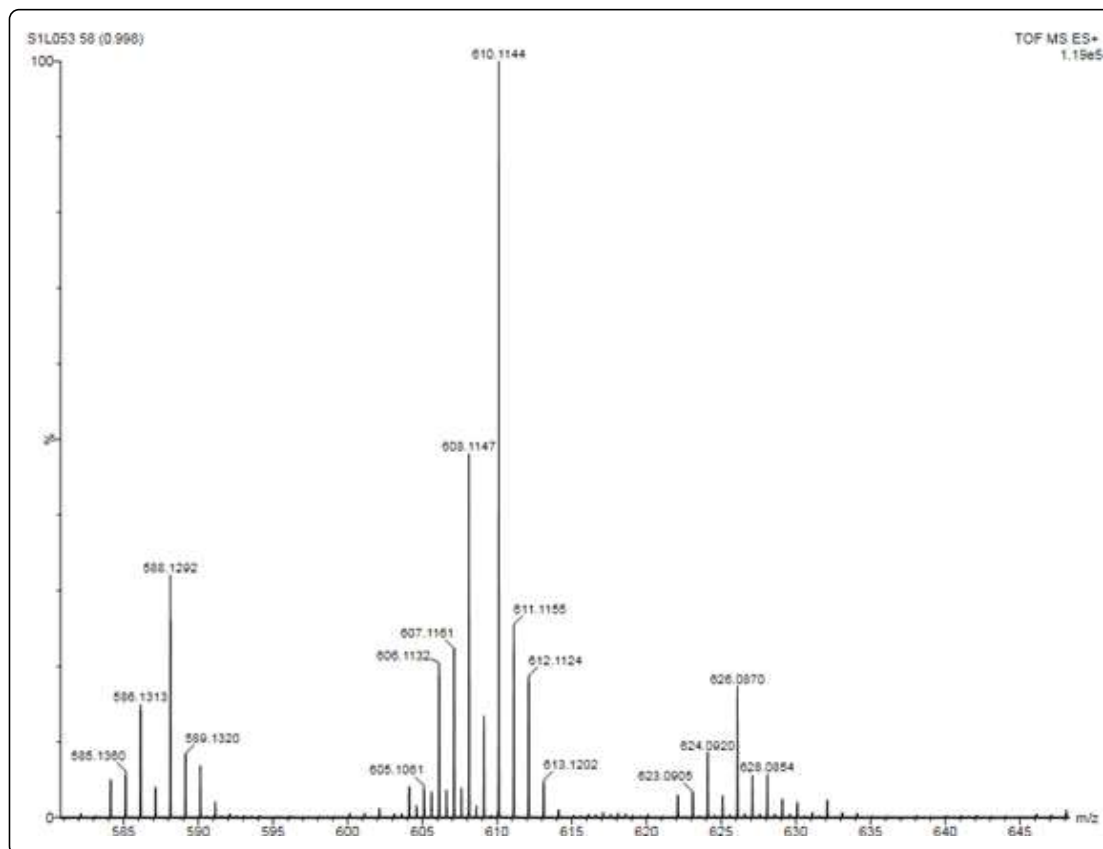
**Figura 47** – EMAR do composto 5'-Se-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16e**).



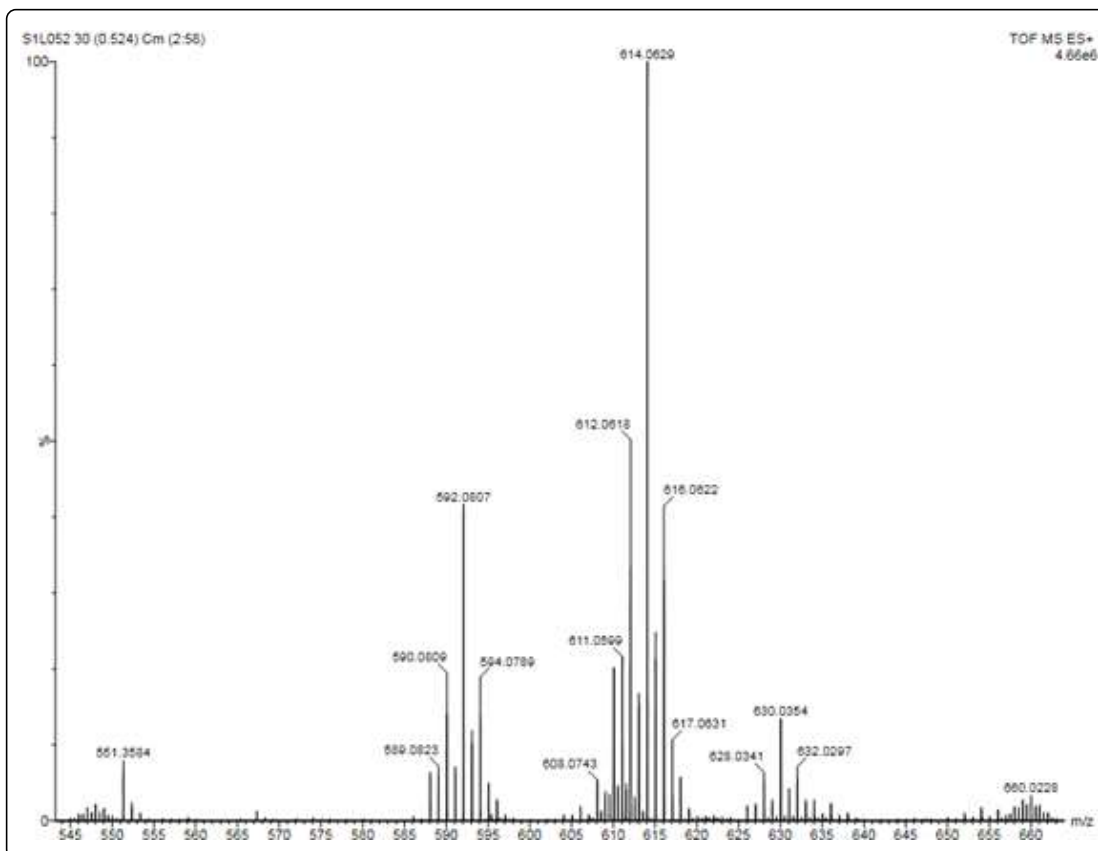
**Figura 48** – EMAR do composto 5'-Se-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16f).



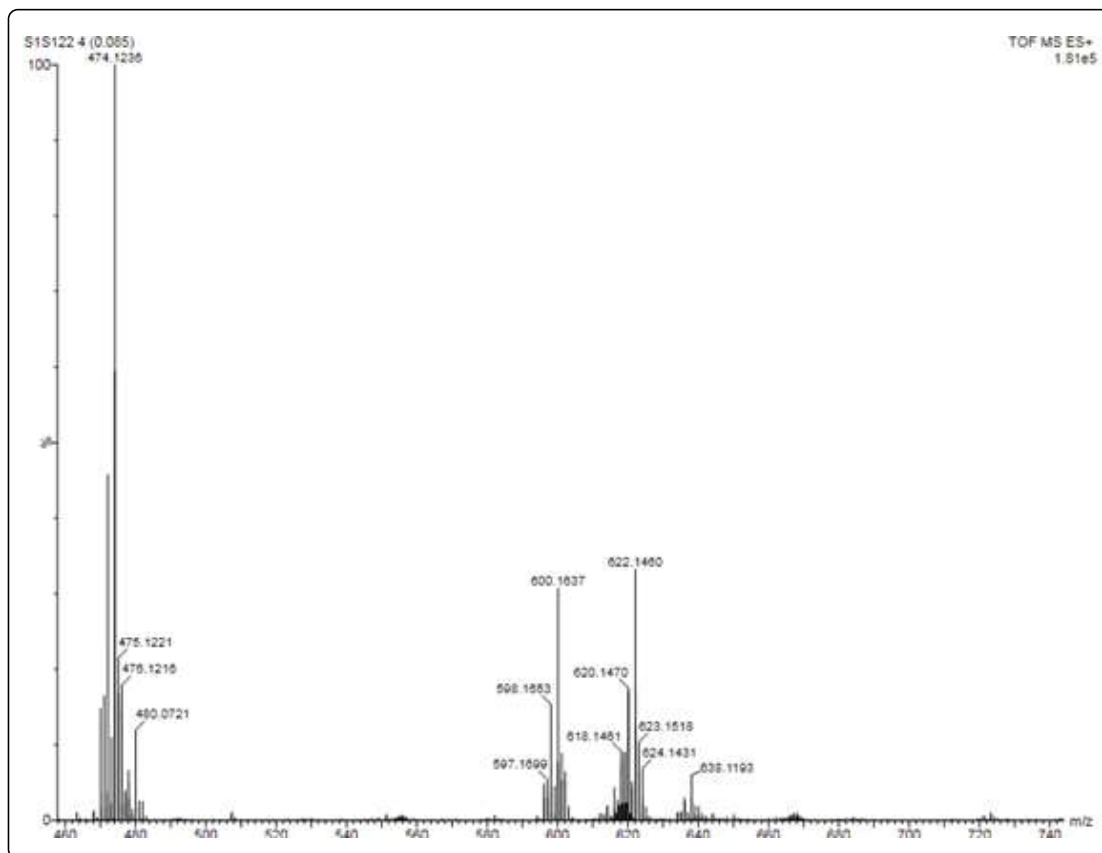
**Figura 49** – EMAR do composto 5'-Se-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16g**).



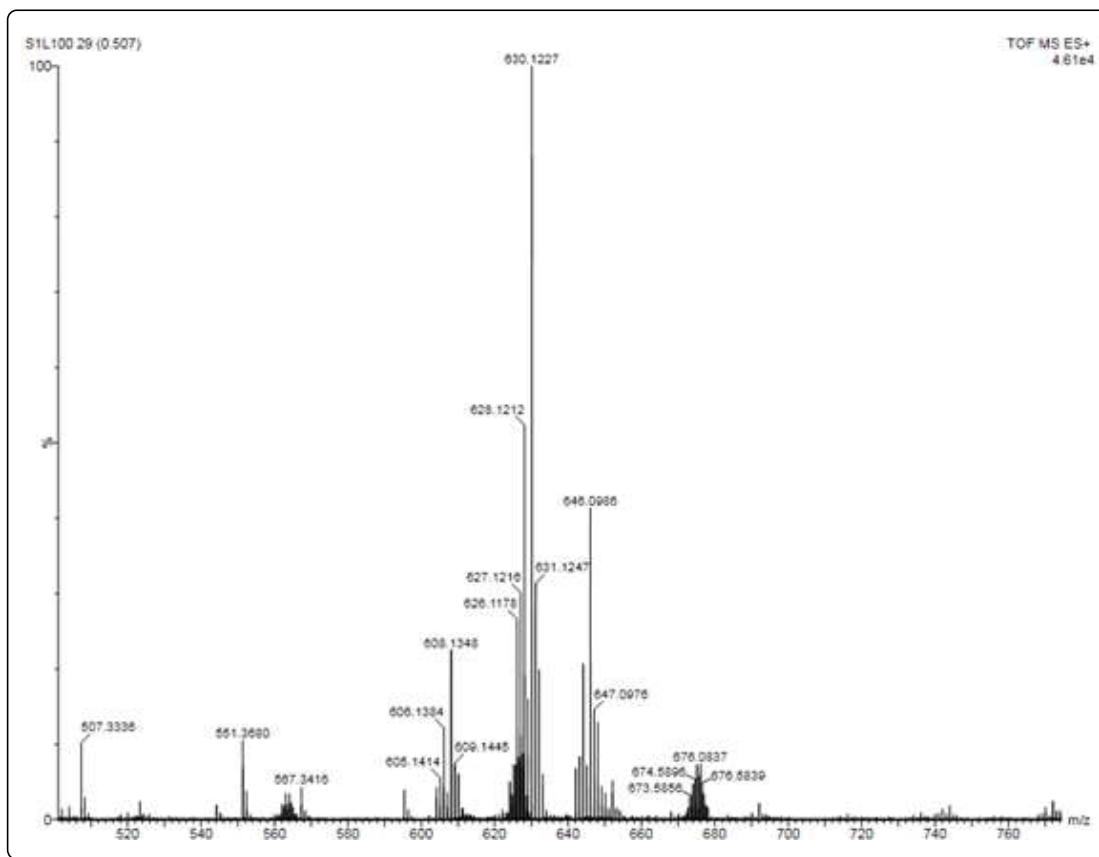
**Figura 50** – EMAR do composto 5'-Se-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16h).



**Figura 51** – EMAR do composto 5'-Se-(2,4,6-trimetil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16i**).

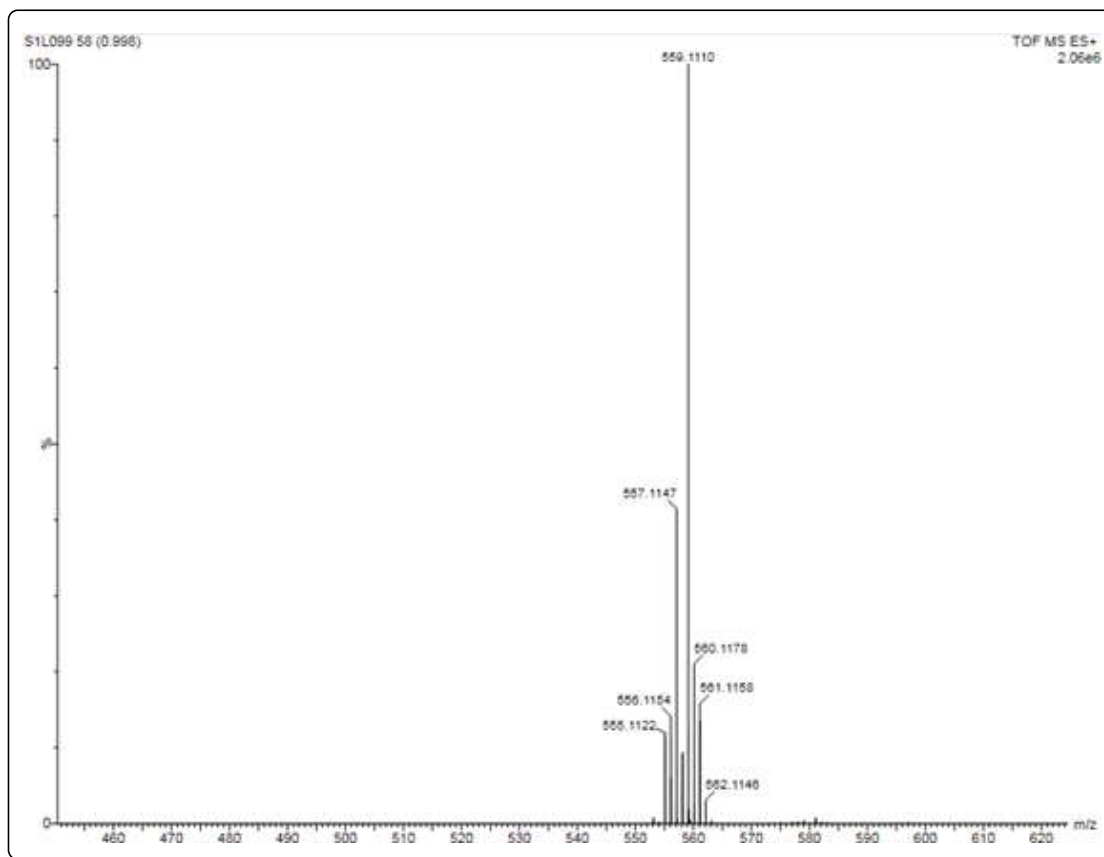


**Figura 52** – EMAR do composto 5'-Se-(naft-1-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16j**).

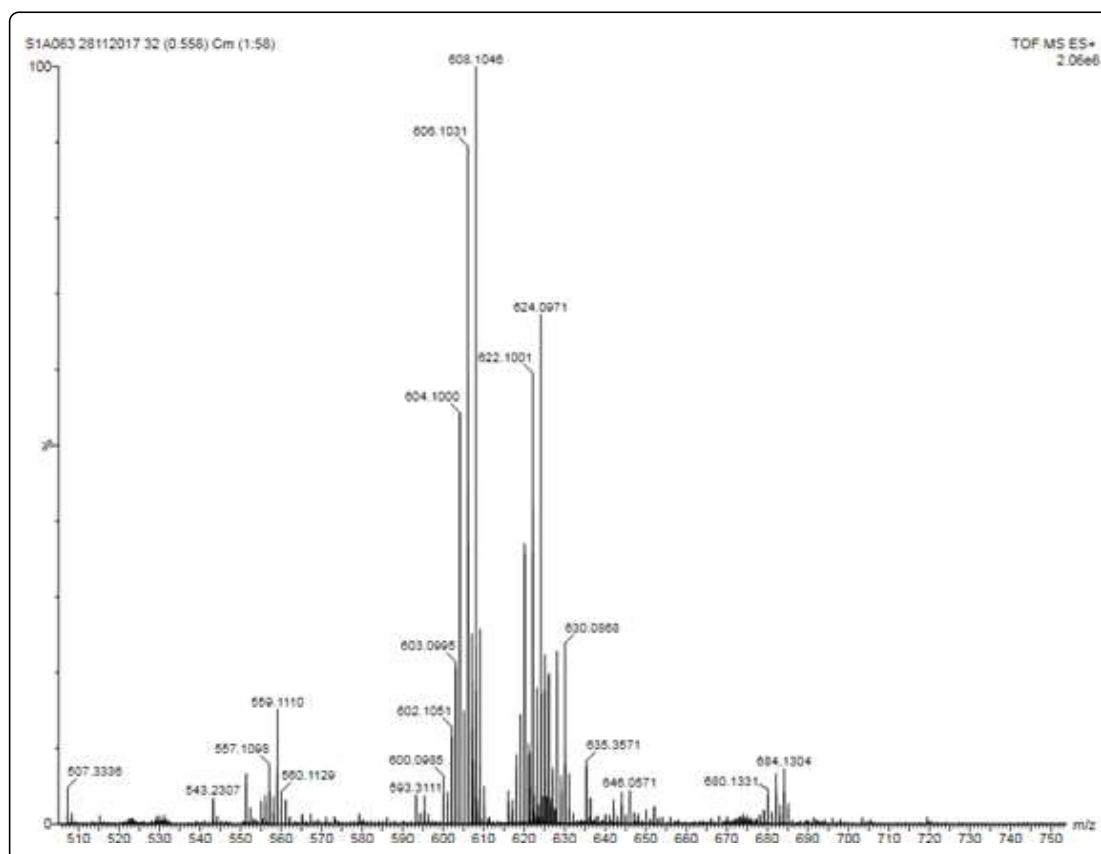




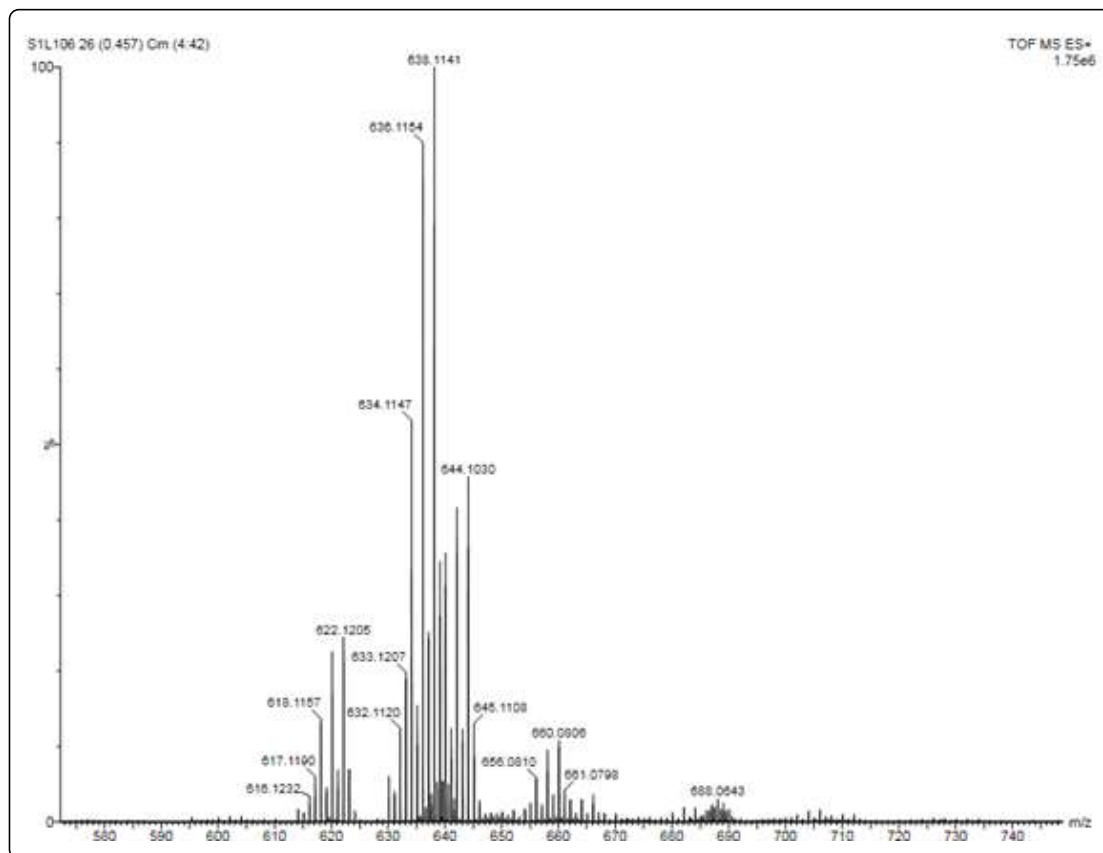
**Figura 53** – EMAR do composto 5'-Se-(piridin-2-il)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16k**).



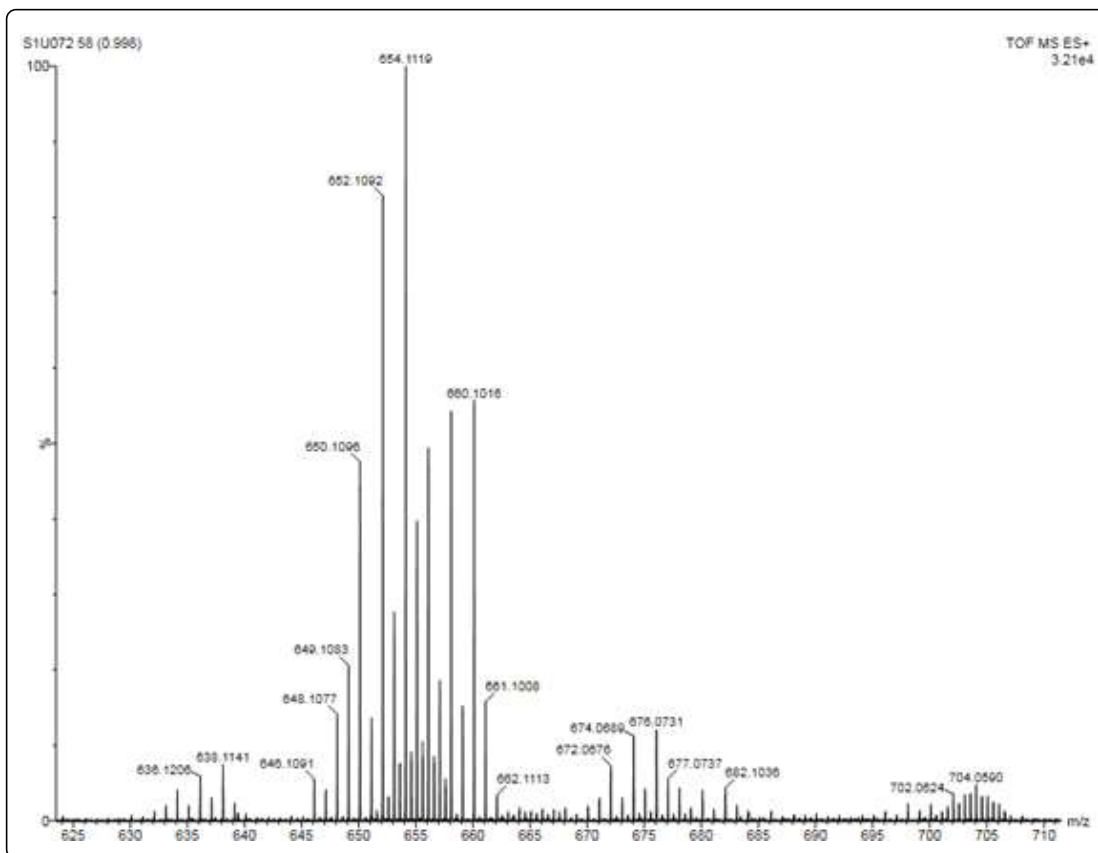
**Figura 54** – EMAR do composto 5'-Te-(fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (**16l**).



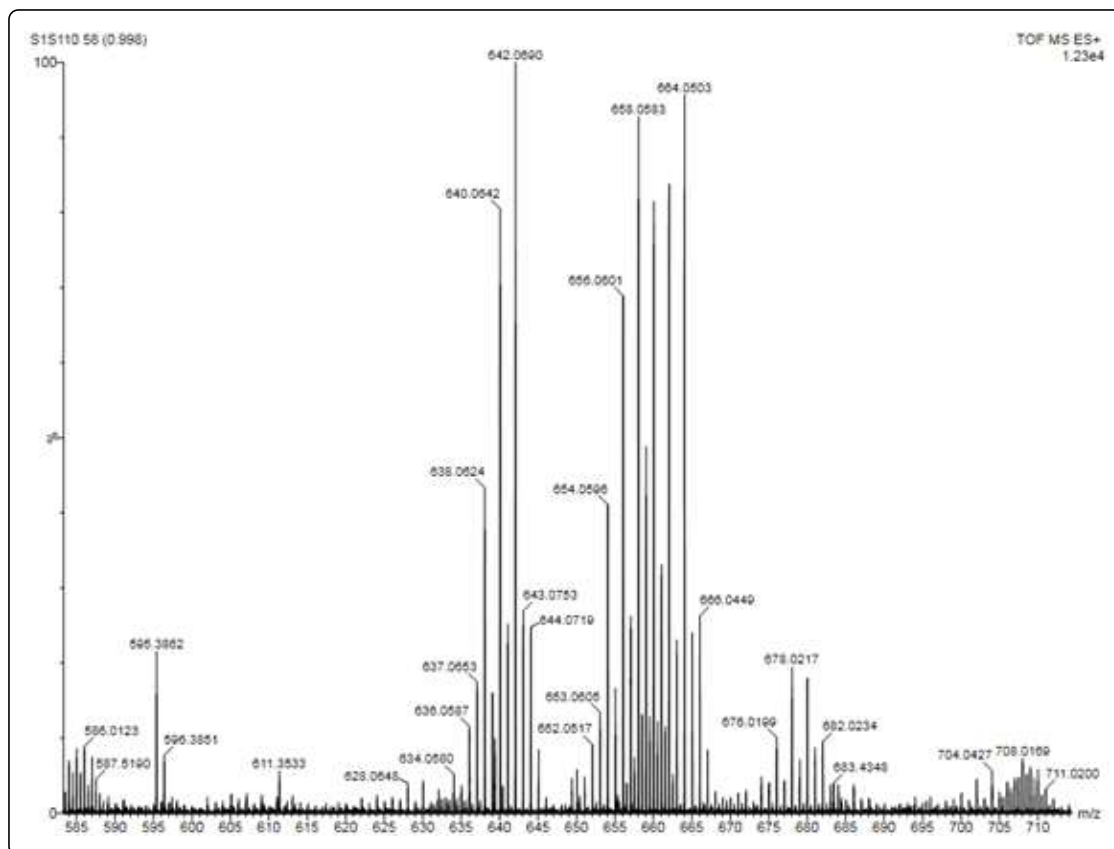
**Figura 55** – EMAR do composto 5'-Te-(4-metil-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16m).



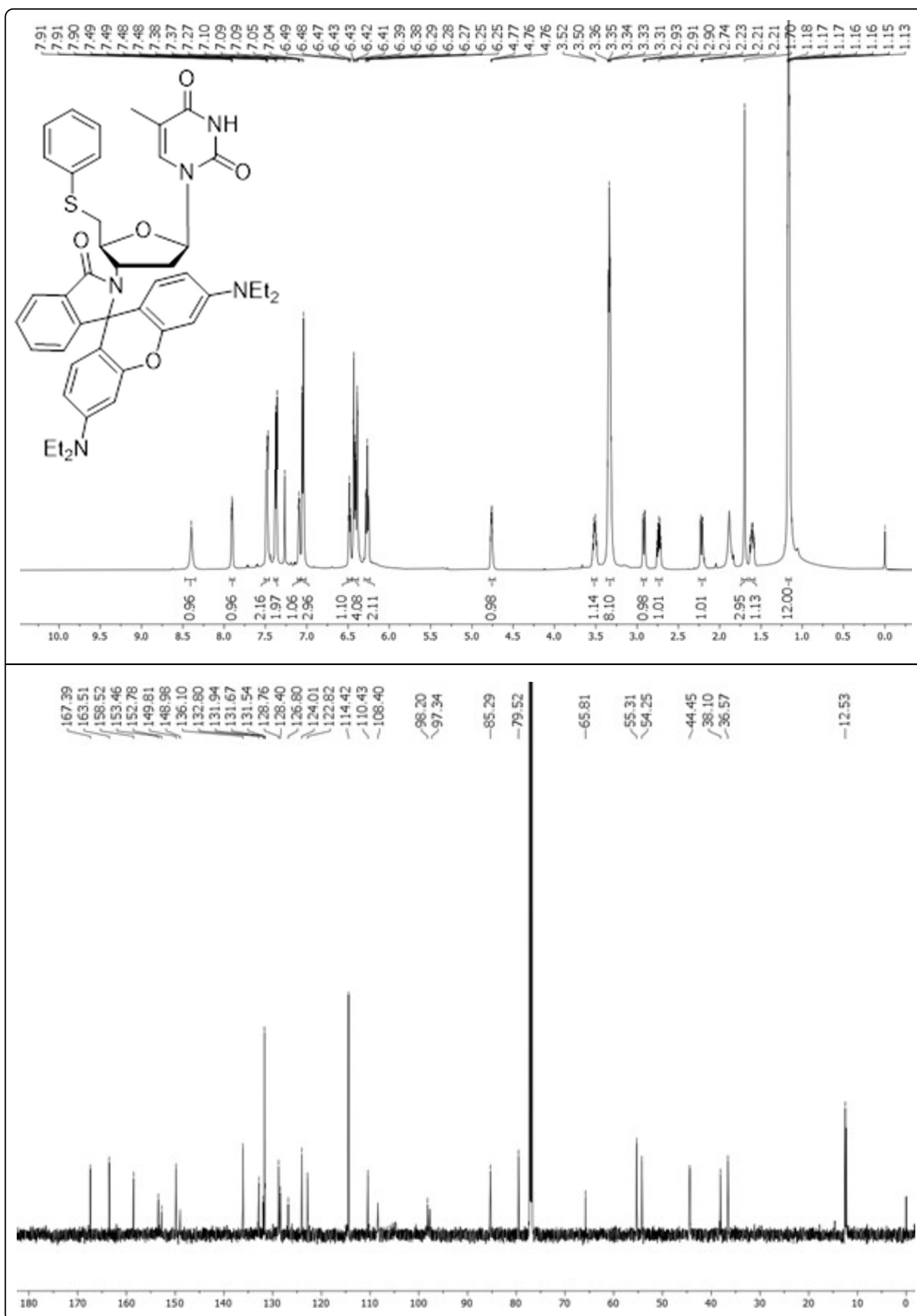
**Figura 56** – EMAR do composto 5'-Te-(4-metoxi-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16n).



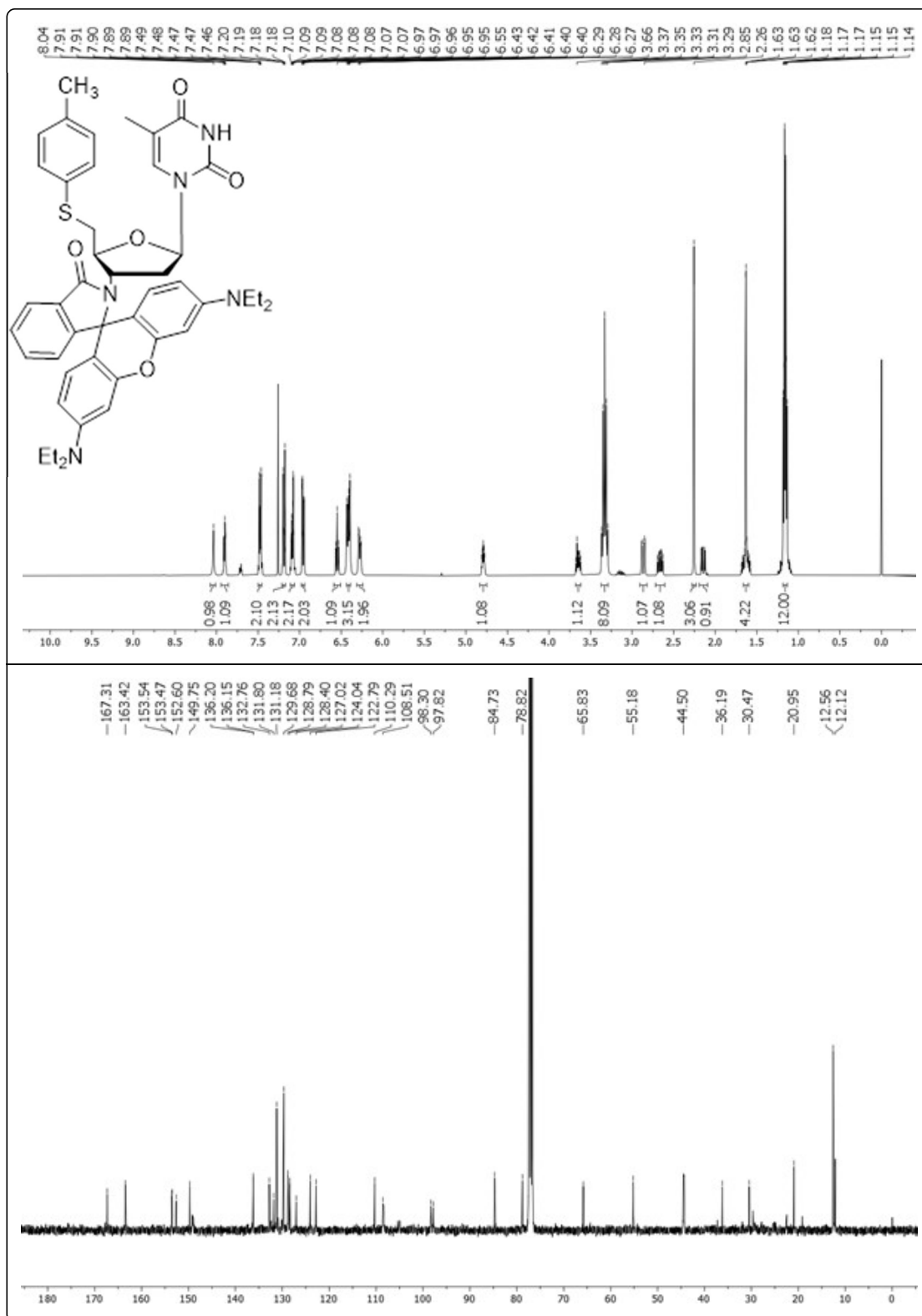
**Figura 57** – EMAR do composto 5'-Te-(4-cloro-fenil)-3'-(ferúlico-amido)-timidina (16o).



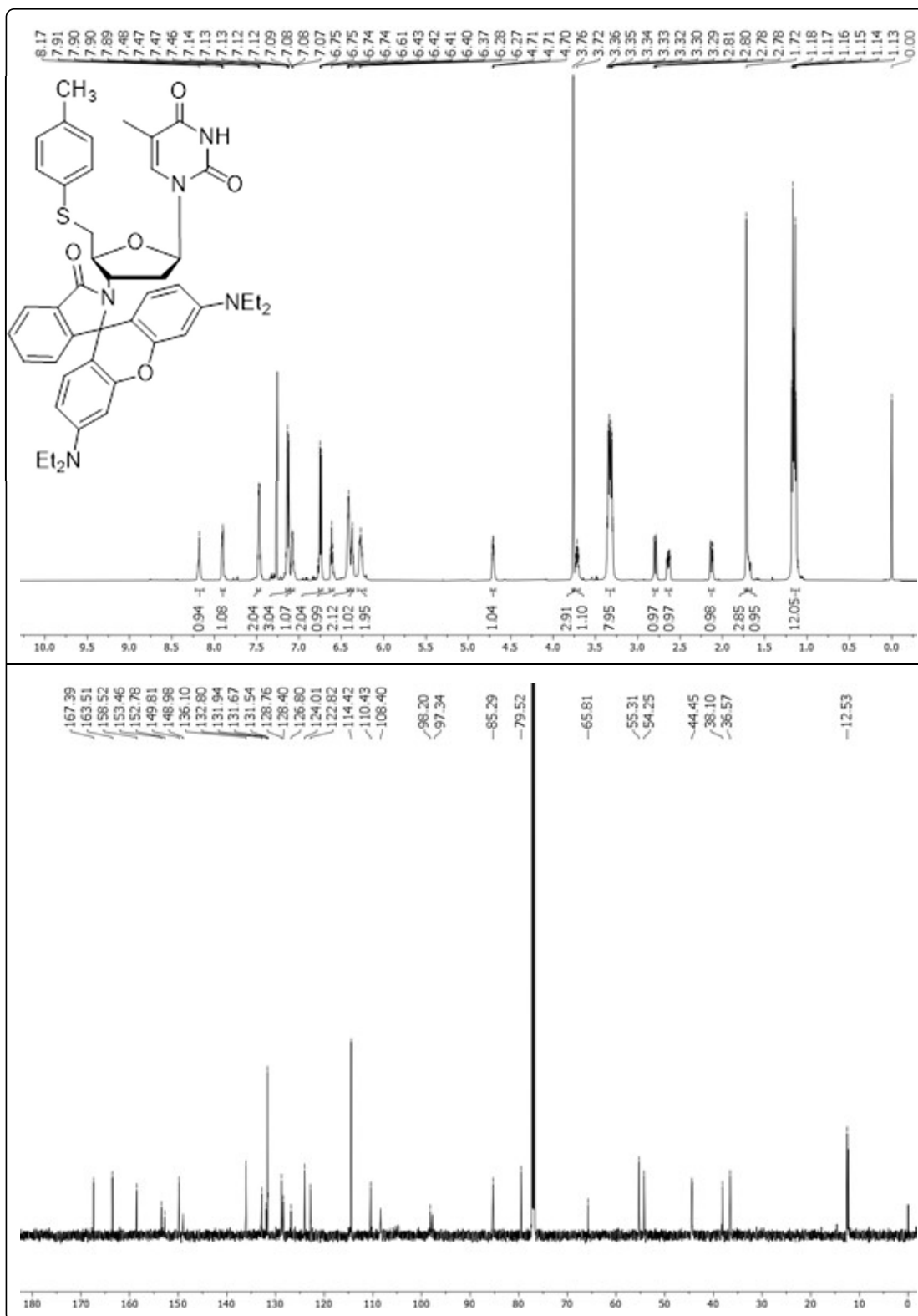
**Figura 58** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18a** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.



**Figura 59** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18b** em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.

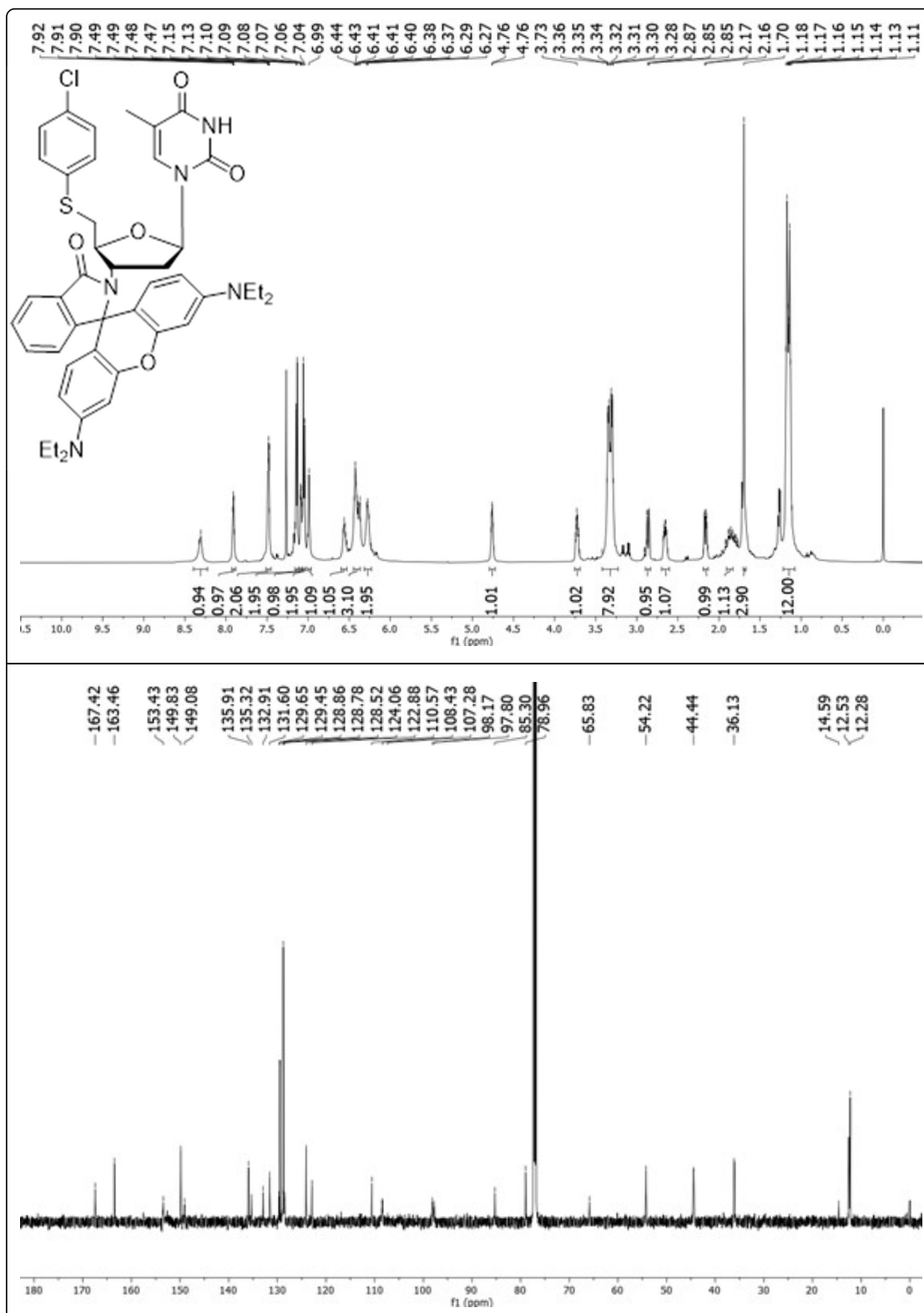


**Figura 60** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18c** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.

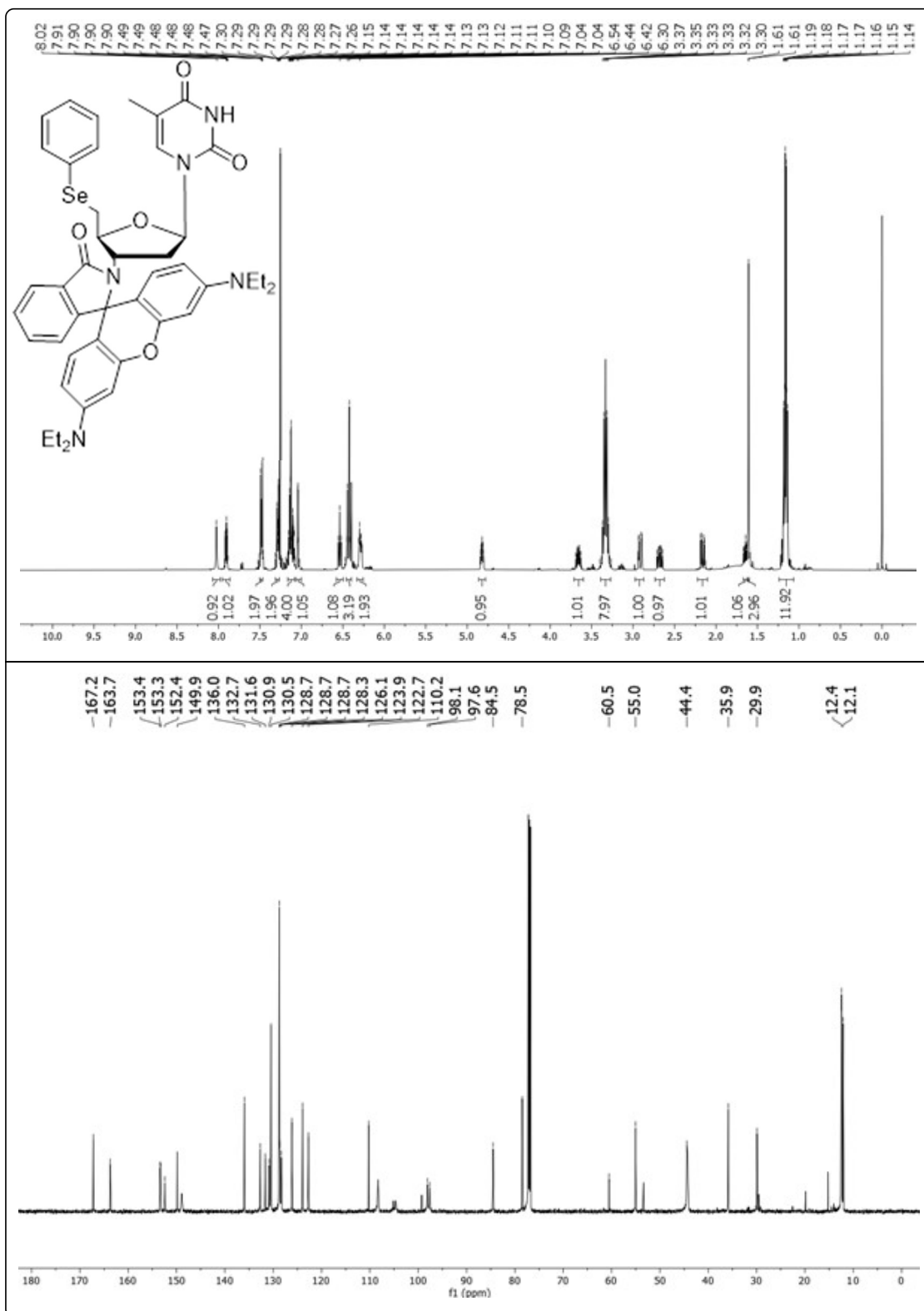




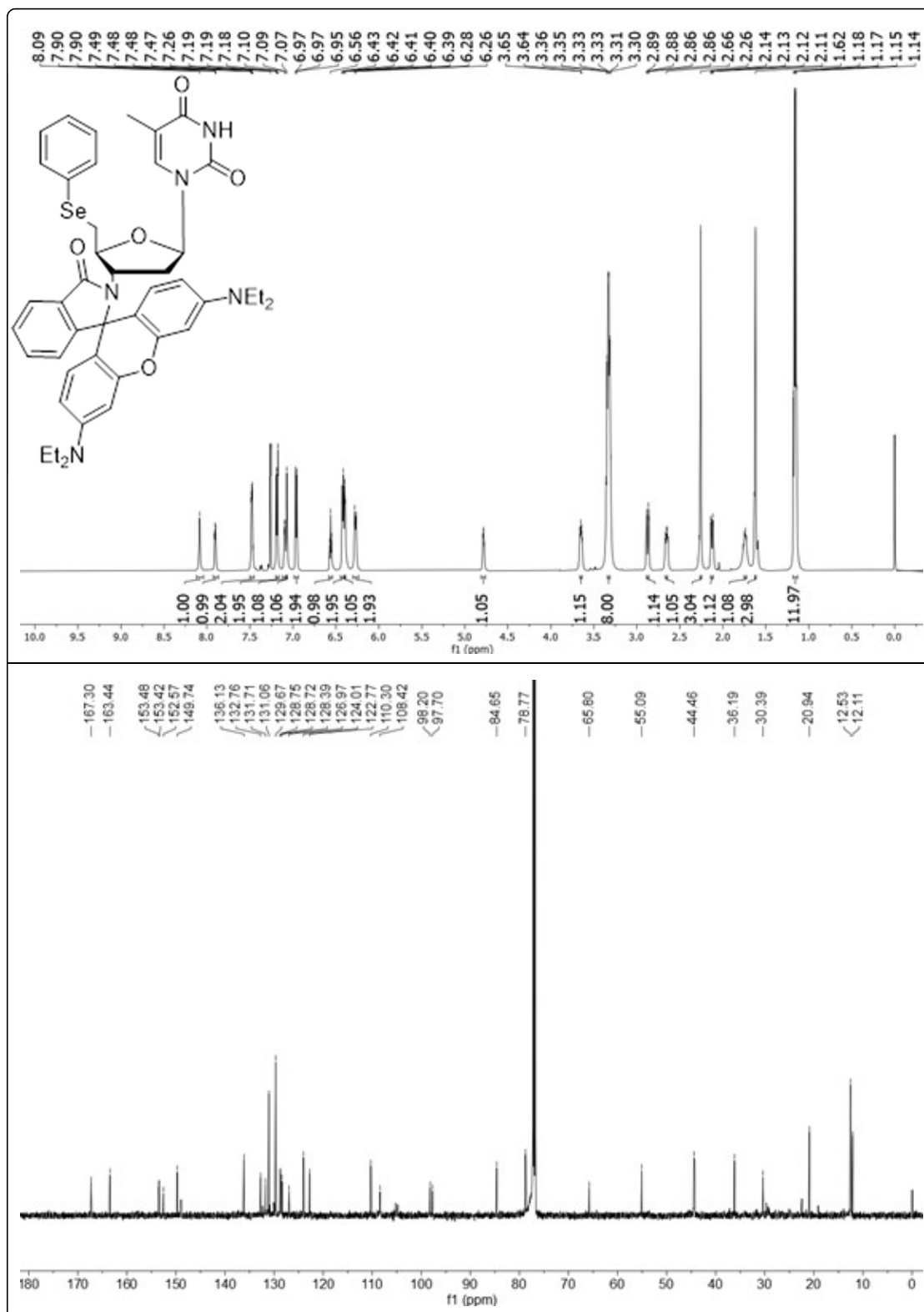
**Figura 61** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18d** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.



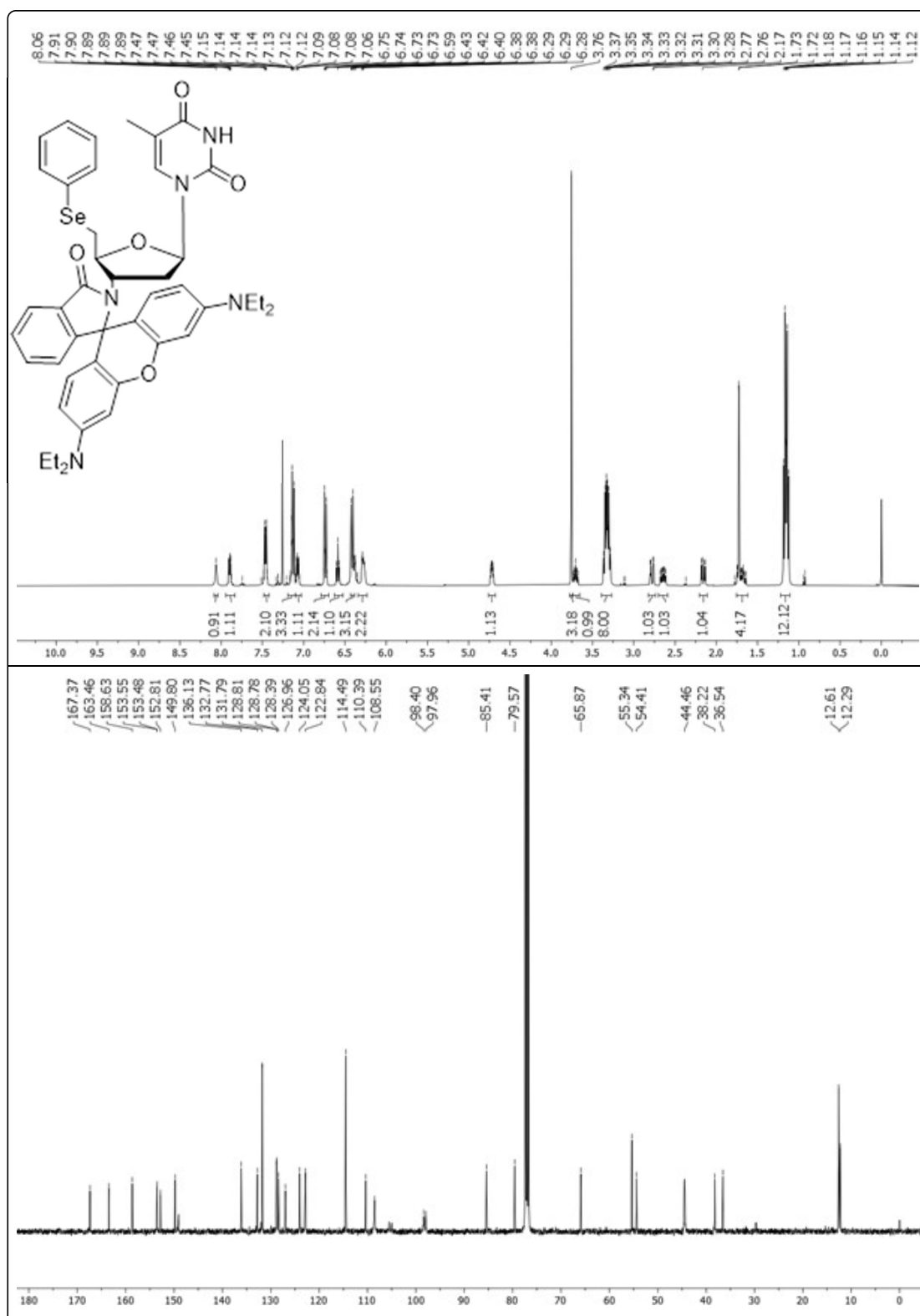
**Figura 62** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18e** em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz e 150 MHz respectivamente.



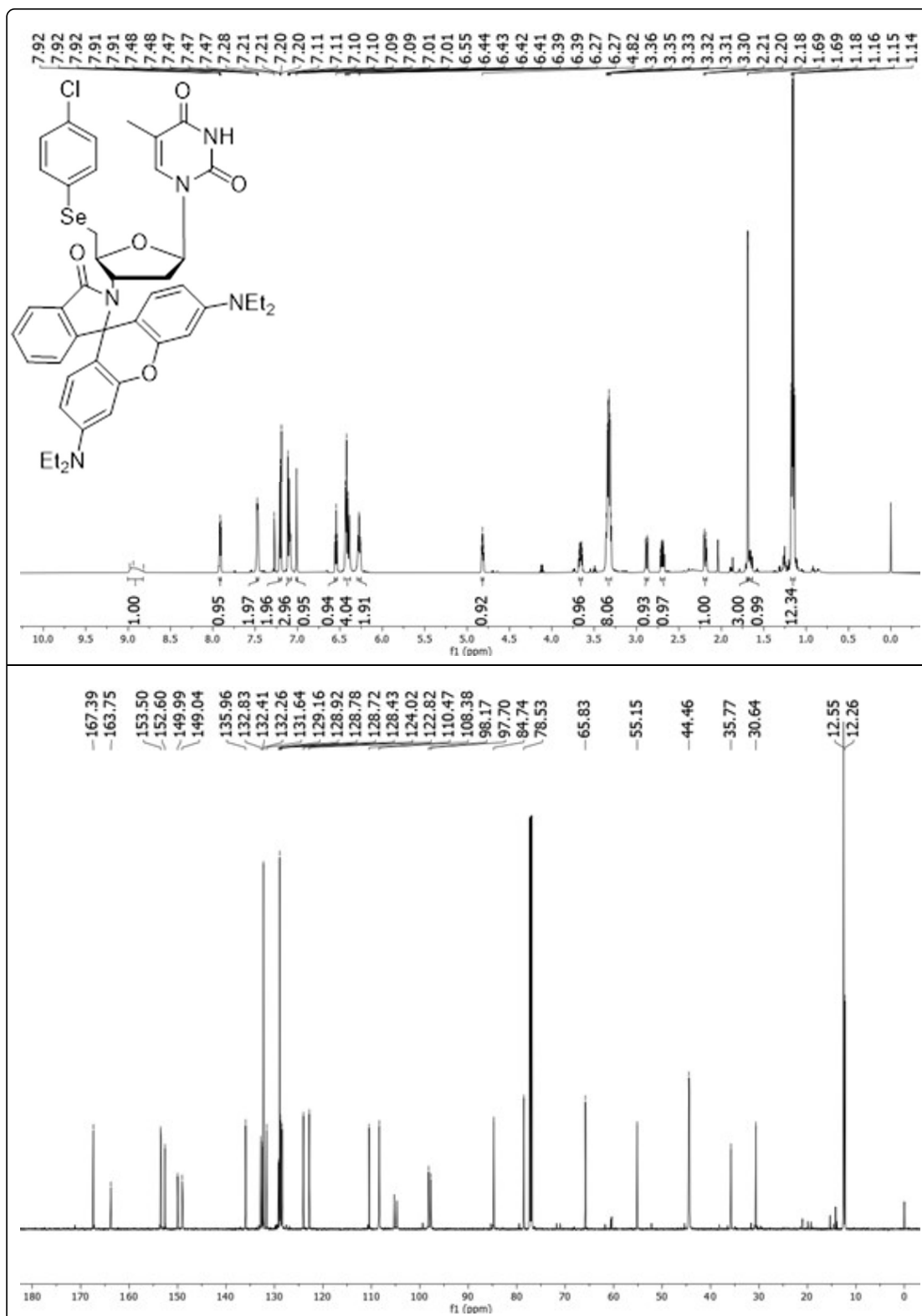
**Figura 63** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18f** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.



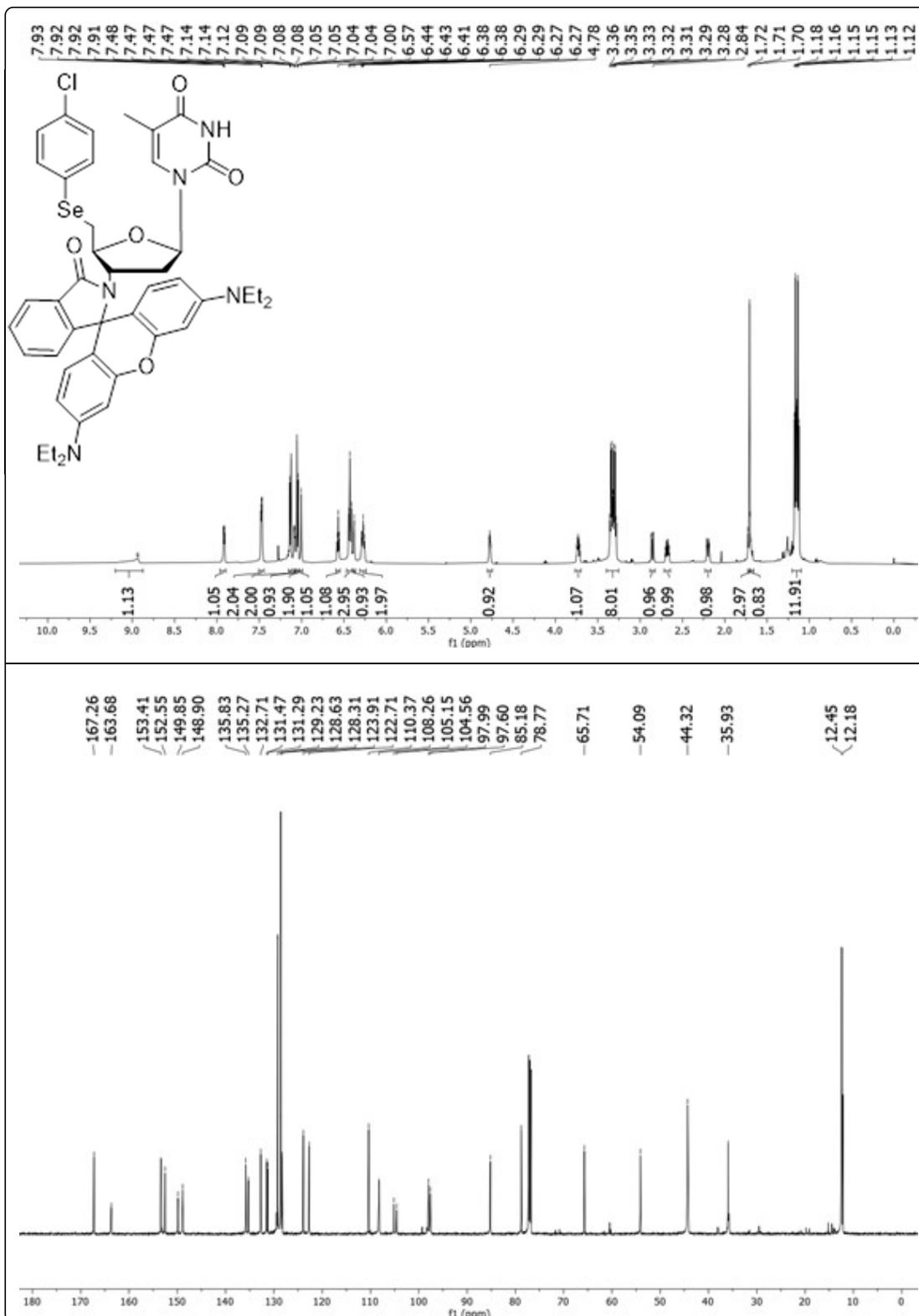
**Figura 64** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18g** em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz e 100 MHz respectivamente.



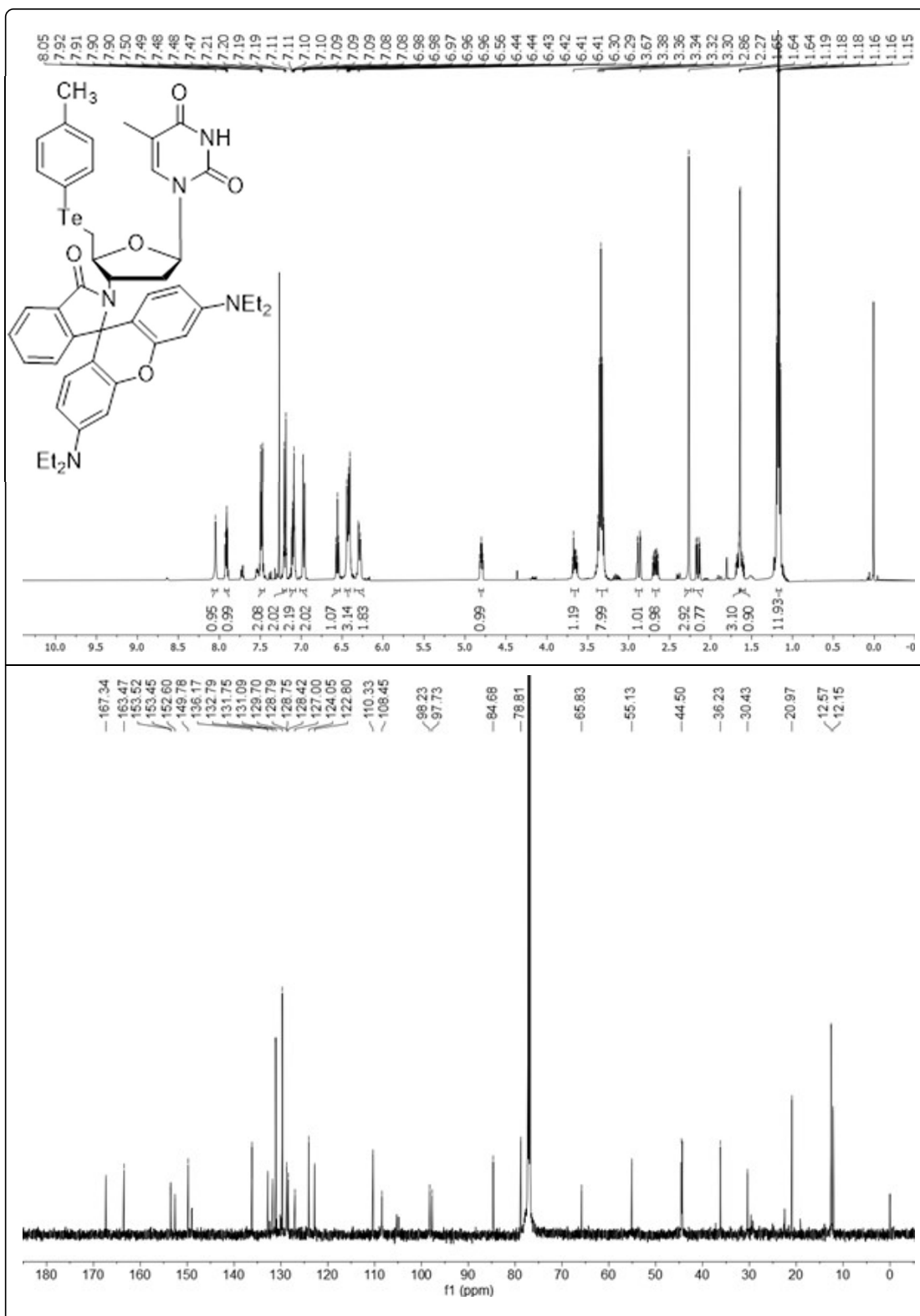
**Figura 65** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18h** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.



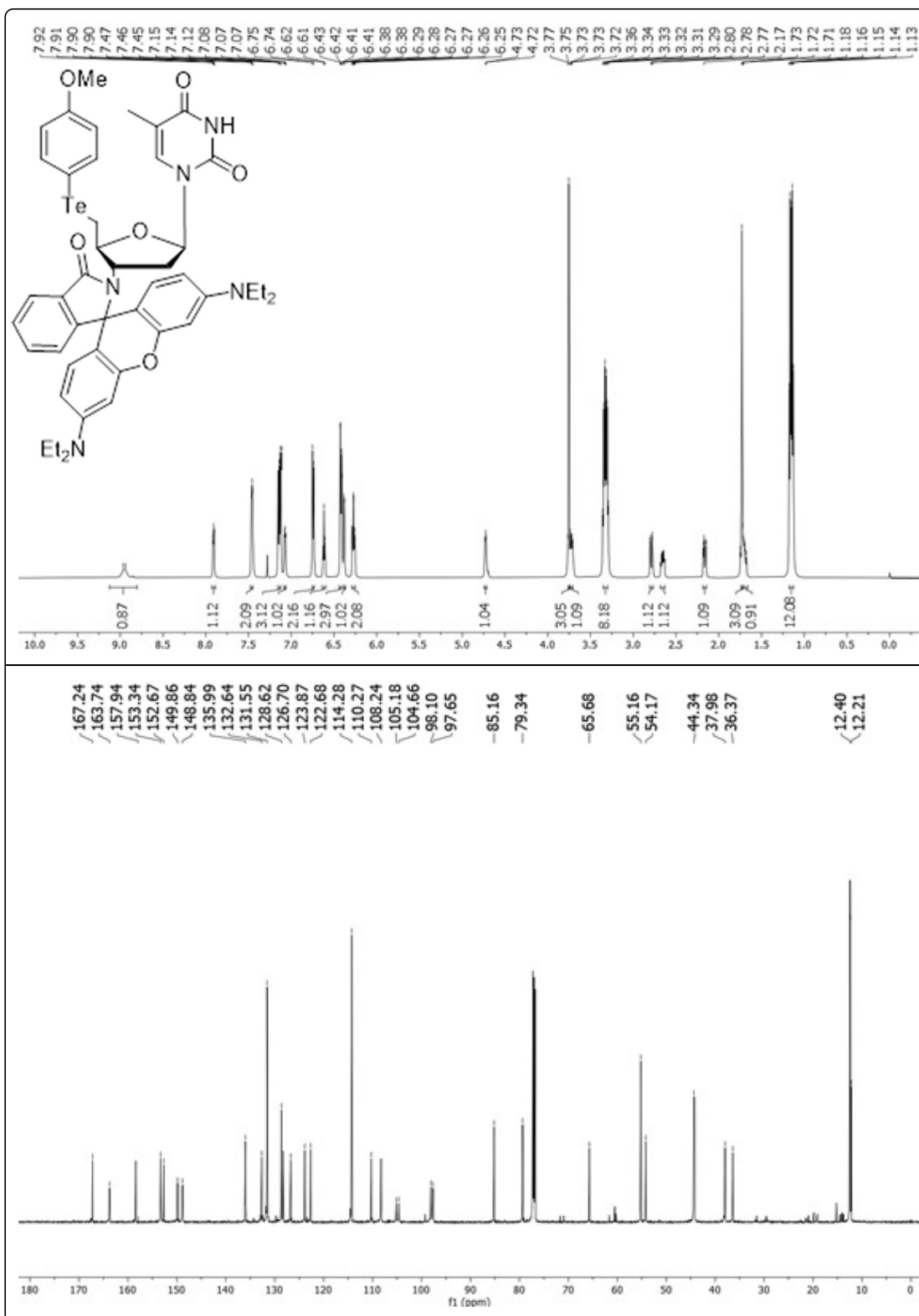
**Figura 66** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18i** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.



**Figura 67** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18j** em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz e 150 MHz respectivamente.



**Figura 68** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18k** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.





**Figura 69** – Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **18I** em  $\text{CDCl}_3$  em 600 MHz e 150 MHz respectivamente.

