

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

Natália Quoos

**SÍNTESE DE UMA NOVA CLASSE DE MOLÉCULAS DERIVADAS DO
AZT: 5'-ARILCALCOGENIL-3'-(4-FENILSELENOALQUIL-1,2,3-
TRIAZOL-1-IL)-TIMIDINA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Santa Maria, RS, Brasil
2018

Natália Quoos

SÍNTESE DE UMA NOVA CLASSE DE MOLÉCULAS DERIVADAS DO AZT: 5'-ARILCALCOGENIL-3'-(4-FENILSELENOALQUIL-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-TIMIDINA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL

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

Orientador: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Santa Maria, RS
2018

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

Quoos, Natália

SÍNTESE DE UMA NOVA CLASSE DE MOLÉCULAS DERIVADAS DO
AZT: 5'-ARILCALCOGENIL-3'-(4-FENILSELENOALQUIL-1,2,3-
TRIAZOL-1-IL)-TIMIDINA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL / Natália
Quoos.-2018.

145 p.; 30cm

Orientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Coorientador: Luciano Dornelles

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Análogos nucleosídicos 2. Heterociclo 1,2,3-
triazol 3. Organocalcogênios 4. Atividade antitumoral I.
Endrigo Dorneles Rodrigues, Oscar II. Dornelles, Luciano
III. Título.

© 2018

Todos os direitos autorais reservados a Natália Quoos. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua Álvaro Hoppe, nº. 75, Bairro Camobi, Santa Maria, RS. CEP: 97105-410

Fone (0xx)55 3231 4505; E-mail: natyquoos@hotmail.com

Natália Quoos

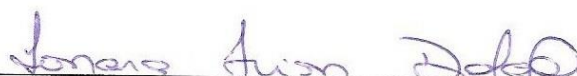
**SÍNTESE DE UMA NOVA CLASSE DE MOLÉCULAS DERIVADAS DO AZT: 5'-
ARILCALCOGENIL-3'-(4-FENILSELENOALQUIL-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-TIMIDINA
COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**

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


Aprovado em 23 de fevereiro de 2018:



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



Ionara Irion Dalcol, Dr^a. (UFSM)



Leonardo Fantinel, Dr. (UNIFRA)

Santa Maria, RS

2018

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui, por todas as bênçãos concedidas.

Aos meus pais, Charles e Marivoni, pelo amor e educação. Por não medirem esforços para me ajudar.

À toda minha família, em especial a minha irmã Nastácia, pelo afeto, carinho e plena confiança em mim.

Ao meu namorado Gilson Arreal que sem dúvida foi a pessoa que mais me acompanhou nesta etapa. Obrigada pelo amor, compreensão e incentivo nos momentos em que mais precisei, por dividir comigo todos os sonhos que aos poucos vão sendo realizados.

Ao prof. Oscar E. D. Rodrigues pela oportunidade, confiança, orientação, compreensão, amizade e por todos os valiosos conhecimentos transmitidos.

Ao prof. Luciano Dornelles pelos ensinamentos, pela coorientação, sugestões no exame de qualificação referente a esta dissertação, amizade e incentivo.

Ao Prof. Leonardo Fantinel por suas valiosas contribuições para melhora desta dissertação.

À Prof.^a Ionara Irion Dalcol pelas contribuições fundamentais para melhora desta dissertação, tanto na qualificação como na defesa. Obrigada pelos conhecimentos transmitidos.

Ao João Cândido, pelo exemplo de pessoa e profissional. Obrigada pela amizade, pelos ensinamentos químicos e da vida, pela cumplicidade, compreensão, paciência e carinho.

À Eli, pela amizade. Mesmo longe sempre esteve presente com os melhores conselhos.

À Mari, com quem dividi muitos problemas, dúvidas e também risadas. Obrigada pela paciência e amizade.

À Paty Foletto, pela simplicidade, apoio e companheirismo. Obrigada pela amizade.

À Lê Brum, pela companhia, ajuda e colaboração mesmo que por um curto período.

À Sílvia, amiga de todos os momentos, obrigada pelas conversas e momentos de descontração.

A todos os antigos colegas de laboratório (LabSelen-Nanobio): Eli, Josi, Leti, Wili, Rê, Andri, Bruno, Vini, Lucas, Carol, Bruna, André, Diego, Cris, Nandiu, Camila, Laura, Greice, Taiana, Vanessa. E também aos atuais: Paty, Mari, Sílvia, Lê, Fabiula, Manu, Joelma, Raquel, Paola, Pauline, Giovana, João, Rafa, Jully e Fábio. Agradeço à amizade, ajuda e convivência diária.

À amiga e irmã do coração Vivi, obrigada pelo carinho mais sincero que uma amizade pode proporcionar, pelas conversas, conselhos e momentos de descontração.

Aos CNPq, FAPERGS e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

SÍNTESE DE UMA NOVA CLASSE DE MOLÉCULAS DERIVADAS DO AZT: 5'-ARILCALCOGENIL-3'-(4-FENILSELENOALQUIL-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)-TIMIDINA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL

AUTORA: Natália Quoos

ORIENTADOR: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Este trabalho apresenta a síntese, bem como o efeito antitumoral *in vitro* em células cancerosas de bexiga 5637, de uma nova classe de compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(4-fenilselenoalquil-1,2,3-triazol-1-il)-timidina derivados do AZT. Foi realizada também a otimização das condições reacionais, como o catalisador e solvente, para a reação de cicloadição 1,3-dipolar na formação do heterociclo 1,2,3-triazol. A síntese das novas moléculas demonstrou-se eficiente, sendo obtida através de uma rota convergente em bons a excelentes rendimentos (68 – 94%).

Palavras-chaves: Análogos nucleosídicos. Heterociclo 1,2,3-triazol. Organocalcogênios. Atividade antitumoral.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF A NEW CLASS OF MOLECULES DERIVED FROM AZT: 5'-ARILCALCOGENYL-3'-(4-PHENYLSELENOALKYL-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)-TIMIDINE WITH ANTITUMORAL ACTIVITY

AUTHOR: Natália Quoos

ADVISOR: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Abstract: This work presents the synthesis as well as the antitumor effect in vitro in bladder cancer cells 5637 of a new class of 5'-arylcalcogenyl-3'-(4-phenylselenoalkyl-1,2,3-triazol-1-yl)-thymidine derivatives of AZT. The optimization of the reaction conditions, such as the catalyst and solvent, for the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition in the formation of the 1,2,3-triazole heterocycle was also performed. The synthesis of the new molecules proved to be efficient, being obtained through a convergent route in good to excellent yields (68 - 94%).

Keywords: Nucleosidic analogues. Heterocycle 1,2,3-triazole. Organocalcogen. Antitumor activity.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (do inglês)
Asc ⁻ Na ⁺	Ascorbato de sódio
AZT	Azidotimidina
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
C-calcogênio	Carbono-calcogênio
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i> (do inglês)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (do inglês)
ESI+	<i>Electro Spray Ionization positive</i> (do inglês)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (do inglês)
FDI	<i>Functional Group Interconversion</i> (do inglês)
FBS	Soro Fetal Bovino
g	Gramas
GPx	Glutaciona peroxidase
h	Horas
Hz	Hertz
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (do inglês)
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i> (do inglês)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectra</i> (do inglês)
IC ₅₀	<i>50% Inhibitory Concentration</i> (do inglês)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MHz	Mega hertz
m	Multiplete
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MNU	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitrosouréia
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazólio
nm	Nanômetro
PBMCs	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> (do inglês)
PDT	<i>Photodynamic therapy</i> (do inglês)
PHA	<i>Phytohemagglutinin</i> (do inglês)
ppm	Parte por milhão
q	Quarteto
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono ¹³
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ¹
s	Simpleto
SEM	Erro padrão da média
SN ₂	Substituição Nucleofílica Bimolecular
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente

td	Tripleto de dupleto
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
μL	Microlitro
μM	Micromolar
δ	Deslocamento químico
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
π	Pi
β	Beta

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	Nucleosídeos	17
3.1.1	Zidovudina – AZT	18
3.2	Heterociclo triazol.....	20
3.2.1	Síntese de triazóis	21
3.3	Organocalcogênios	24
3.4	Câncer.....	27
3.4.1	Câncer de bexiga.....	30
4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	31
4.1	Análise Retrossintética.....	31
4.2	Síntese dos mesilatos dos álcoois (3a-b).....	33
4.3	Síntese dos seleno-acetilenos (5a-b).....	33
4.4	Síntese do mesilato do AZT (8).....	34
4.5	Síntese dos 5'-O-(<i>metanosulfonil</i>)-3'-triazol-timidina (9a-b)	34
4.5.1	Mecanismo de formação dos anéis 1,2,3-triazólicos via reação do tipo <i>Click</i> de cicloadição 1,3-dipolar	37
4.6	Síntese dos arilcalcogenetos derivados do triazol do AZT (11a-n)	39
4.7	Caracterização dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C.....	44
4.8	Avaliação da atividade antitumoral.....	61
4.9	Avaliação da viabilidade celular	64
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	68
6	PARTE EXPERIMENTAL	69
6.1	Materiais e Métodos.....	69
6.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	69
6.1.2	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	69
6.1.3	Ponto de Fusão	69
6.1.4	Rota-evaporadores	70
6.1.5	Solventes e Reagentes.....	70
6.2	Procedimentos Experimentais.....	70
6.2.1	Procedimento geral para a mesilação dos álcoois 3a-b	70
6.2.2	Procedimento geral para a síntese dos seleno-acetilenos 5a-b	71

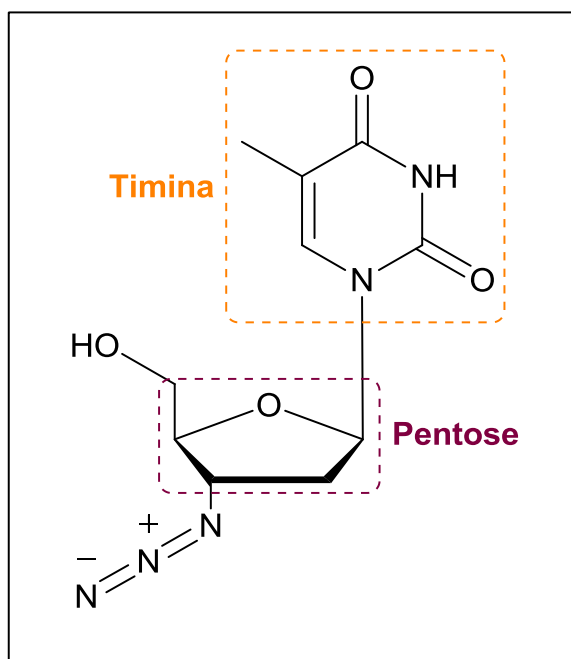
6.2.3	Procedimento para a síntese do mesilato derivado da 3'-azidotimidina (AZT) 8.....	72
6.2.4	Procedimento para preparação dos 5'-O-(<i>metanosulfonil</i>)-3'-triazoil-timidina por meio de cicloadição 1,3-dipolar 9a-b	73
6.2.5	Procedimento geral para substituição do grupo mesilato por arilcalcogenetos 11a-n	75
6.2.6	Procedimento para análise da atividade antitumoral.....	84
6.2.7	Procedimento para a avaliação da viabilidade celular	85
	REFERÊNCIAS	88
	ANEXOS.....	97

1 INTRODUÇÃO

Compostos análogos a nucleosídeos tem sido amplamente explorados por apresentarem uma série de propriedades biológicas. Há anos os nucleosídeos se apresentam como a base principal da quimioterapia antiviral e, neste contexto, a zidovudina pode estar relacionada como um dos nucleosídeos anti-retrovirais mais utilizados para o tratamento da AIDS (LEE et al., 2009; KUKHANOVA, 2012; ALAOUI et al., 2017). A zidovudina consiste em um dos componentes do coquetel da AIDS, apesar deste composto ter sido originalmente sintetizado como um agente antitumoral (WU et al., 2007; ARTS e HAZUDA, 2012).

A zidovudina, inicialmente conhecida por azidotimidina ou AZT (**Figura 1**), é uma substância sintética, análoga à timidina (SANTOS et al., 2008) e foi sintetizada pela primeira vez em 1964 por Horwitz (MC-LEOD e HAMMER, 1992).

Figura 1 – Estrutura do AZT.



Atualmente, os nucleosídeos apresentam ampla aplicação como agentes quimioterapêuticos antitumorais (LABROLI et al., 2014; SZYMAŃSKA-MICHALAK et al., 2016). Uma variedade de nucleosídeos como Cloridrato de Gemcitabina, Clotarabina, Azacitidina, Decitabina e Floxuridina, entre outros, estão atualmente

aprovados no tratamento de diferentes tipos de tumores como o câncer de pulmão, pancreático e câncer do cólon (SHELTON et al., 2016). A modificação química de moléculas que apresentam atividade biológica consiste em um ramo da química medicinal muito explorado nos últimos anos (RABIE et al., 2016; OSS et al., 2017). Nesse sentido, torna-se possível a modificação estrutural do AZT, por este conter em sua estrutura subunidades capazes de serem manipuláveis através de diferentes reações, como a de formação do heterociclo 1,2,3-triazol pela cicloadição 1,3-dipolar com o grupamento azida da molécula zidovudina, formando o anel triazólico (KRALJEVIĆ et al., 2016). A presença deste heterociclo na estrutura da molécula pode resultar em um aumento das atividades biológicas, tais como antifúngicas (TAN et al., 2017), antibacterianas (SALEHI et al., 2016) e antidepressivas (KHAN et al., 2016), já descritas na literatura. Por outro lado, organocalcogênios também surgem como uma importante classe de compostos com uma diversidade de propriedades biológicas. As moléculas que contêm calcogênio estão relacionadas com atividade antioxidante, antiviral, antimicrobiana, antinociceptiva e anti-inflamatória (MUGESH et al., 2001; NOGUEIRA et al., 2004; JAMIER et al., 2010). Através de uma pesquisa realizada pelo nosso grupo em relação a atividade antitumoral dos nucleosídeos combinados com as propriedades biológicas de moléculas que contêm calcogênio, foi possível verificar a efetividade de derivados da zidovudina contendo calcogênio (SOUZA et al., 2015; ROSA et al., 2017). Os compostos mostraram uma atividade antitumoral superior relacionada com a porção do calcogênio. Baseado nestes resultados a procura contínua de novos compostos de calcogênio derivados de nucleosídeos torna-se inspiradora.

2 OBJETIVOS

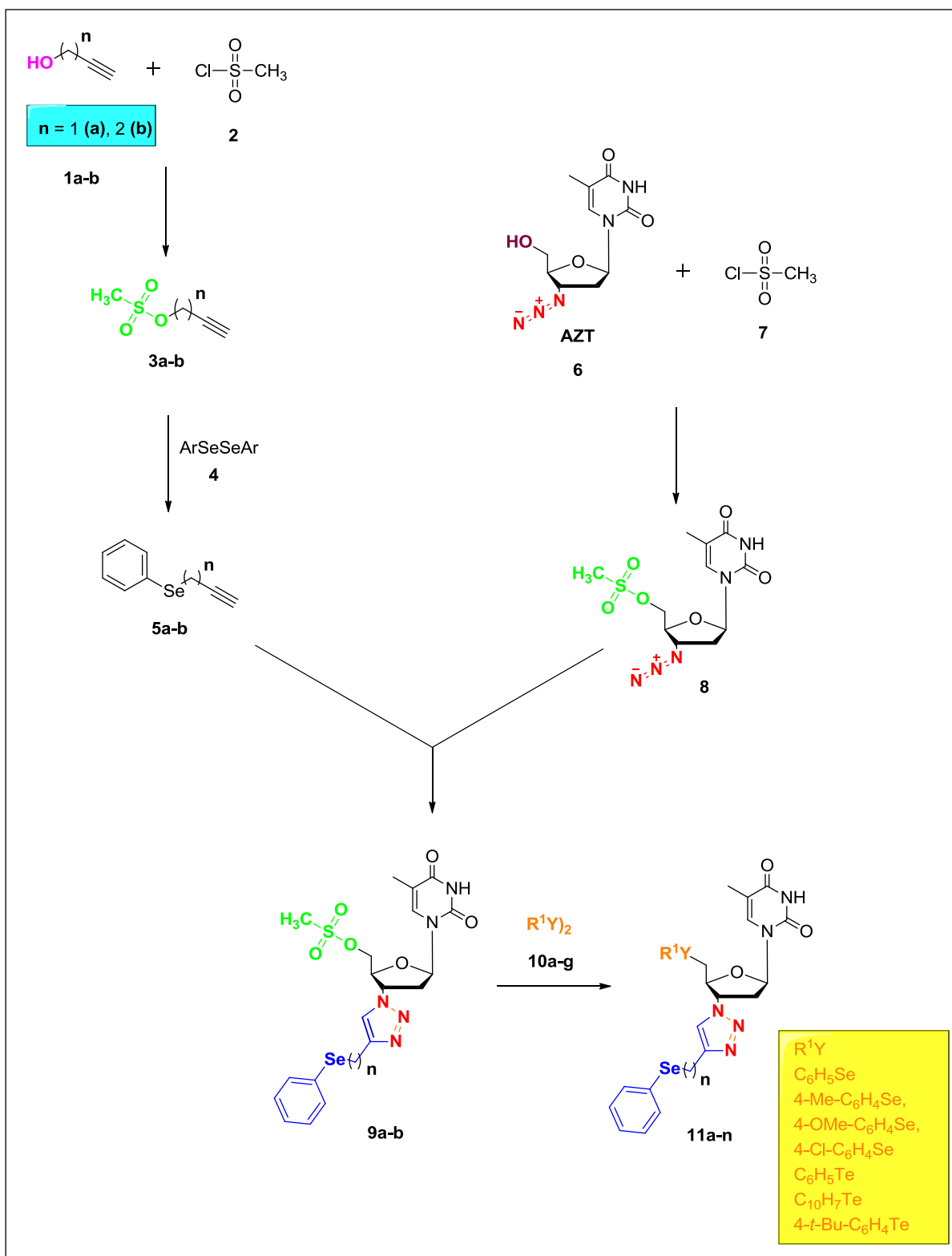
Objetivos gerais

Tendo como ponto de partida as conhecidas propriedades biológicas de moléculas contendo a porção nucleosídica derivada do AZT, o heterociclo 1,2,3-triazol e organocalcogênios em sua estrutura, já relatadas anteriormente, o objetivo principal deste trabalho consiste em desenvolver a síntese de uma nova série de moléculas derivadas do AZT, incorporando na mesma estrutura o anel 1,2,3-triazólico e átomos de calcogênio, para então avaliar a influência destas inserções nos testes de atividades biológicas.

Objetivos específicos

- Promover a síntese dos materiais de partida, mesilato do AZT e seleno-acetilenos, através da reação de mesilação do grupo –OH, seguida da reação de substituição no caso dos seleno-acetilenos. (**Esquema 1**).
- Realizar a síntese de moléculas derivadas dos materiais de partida conforme a reação de cicloadição 1,3-dipolar, visando a obtenção do heterociclo 1,2,3-triazol. (**Esquema 1**).
- Investigar a melhor estratégia sintética a ser empregada na reação de cicloadição 1,3-dipolar, através da otimização das condições reacionais.
- Avaliar a propriedade antitumoral *in vitro* da nova classe de compostos obtidos.

Esquema 1 – Esquema de síntese das moléculas-alvo.



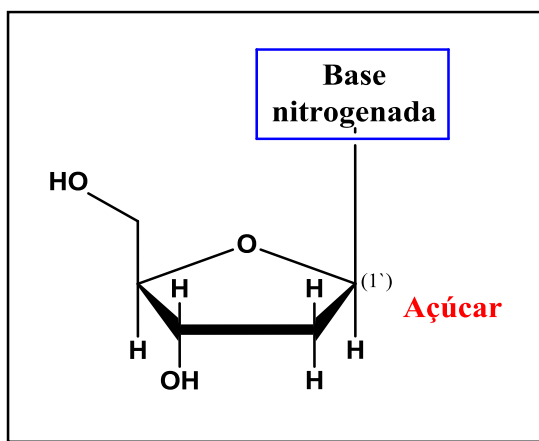
3 REVISÃO DA LITERATURA

Esta seção abordará uma revisão de algumas das características químicas e bioquímicas dos compostos de interesse deste trabalho.

3.1 NUCLEOSÍDEOS

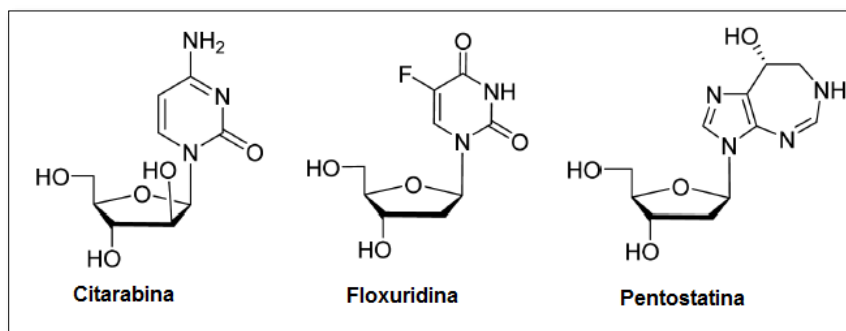
Os nucleosídeos possuem em sua estrutura a porção açúcar e uma base nitrogenada, onde a base encontra-se ligada covalentemente à posição C(1') do açúcar, através de ligação N-glicosídica (DAVID e COX, 2014). (**Figura 2**).

Figura 2 – Composição de um nucleosídeo.



Compostos análogos nucleosídicos apresentam ampla aplicação biológica como agentes antivirais e antitumorais. A **Figura 3** demonstra alguns exemplos dos análogos de nucleosídeos anticancerígenos aprovados pela "Food and Drug Administration" (FDA) (SHELTON et al., 2016).

Figura 3 – Análogos de nucleosídeos com atividade anticancerígena.



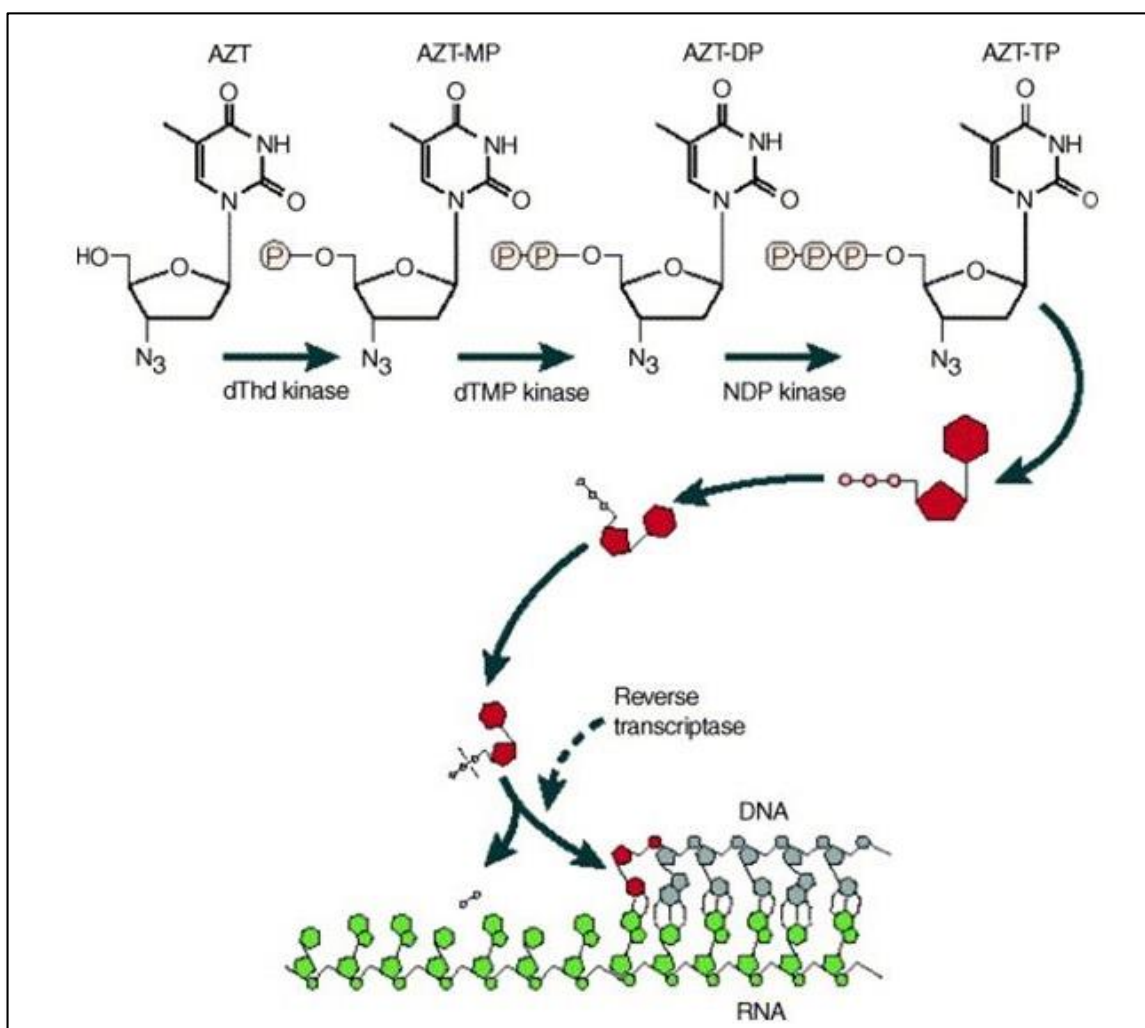
3.1.1 Zidovudina – AZT

O AZT é um nucleosídeo sintético comercializado pela indústria farmacêutica. A sua descoberta foi realizada por Horwitz e colaboradores em 1964 (HORWITZ et al., 1964) com objetivo de aplicação como antitumoral, e este foi alcançado, porém, com baixa eficiência. Desta forma, estudos em relação a sua atividade antitumoral foram deixados de lado. Em meados de 1970 foi descrita pela primeira vez sua atividade antiviral, sendo, em 1985, o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV. O AZT foi aprovado pelo FDA em 1986 e comercializado como inibidor da transcriptase reversa a ser utilizado na infecção pelo HIV, em 1987 (SOUZA, 2005).

Conforme apresentado na **Figura 4**, na etapa inicial a enzima timidina quinase converte a zidovudina em monofosfato de zidovudina o qual, em seguida, é convertido em trifosfato com a participação de outras enzimas celulares. Este trifosfato de zidovudina age inibindo a polimerase viral (transcriptase reversa) graças à competição com seu substrato natural, o trifosfato de timidina. O fármaco mimetiza o substrato natural e, uma vez incorporado, consegue interromper a replicação, impedindo o prosseguimento e conclusão da cadeia (MELTZER et al., 1990).

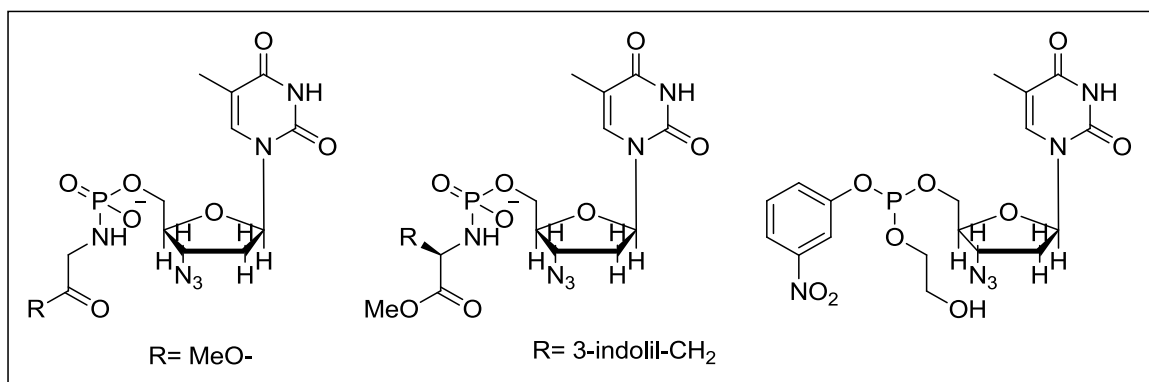
A síntese de moléculas análogas do AZT cresceu muito após a descoberta do AZT como anti-HIV, a fim de se obter fármacos mais eficazes (SOUZA e ALMEIDA, 2003). Atualmente tem-se uma busca avançada desses análogos como agentes antitumorais. Exemplos como monoésteres de fosforamido de AZT (IYER et al., 2000) e derivados fosforilados de zidovudina (MANDA e JAYAPAL, 2015) tem apresentado atividade anticancerígena contra linhas de células de câncer de mama. (**Figura 5**).

Figura 4 – Mecanismo bioquímico: Incorporação do AZT na cadeia do DNA viral.



Fonte: <https://www.intechopen.com/source/html/45649/media/image2.png>

Figura 5 – Exemplos de análogos de AZT com aplicação antitumoral em câncer de mama (IYER et al., 2000; MANDA e JAYAPAL, 2015).



Através da modificação da estrutura básica do AZT busca-se aperfeiçoar a atividade farmacológica já existente ou aumentar o poder biológico.

A unidade azida presente na molécula do AZT desempenha um papel importante na química sintética como promissora de reações do tipo *Click* para formação de heterociclos triazóis, os quais apresentam propriedades biológicas interessantes (MOSES e MOORHOUSE, 2007).

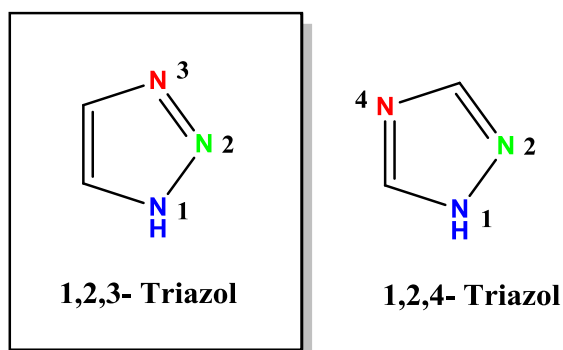
3.2 HETEROCICLO TRIAZOL

A denominação azóis refere-se à anéis heterocíclicos de cinco membros que apresentam um ou mais átomos de nitrogênio em suas estruturas. Neste grupo encontra-se o triazol, um heterociclo contendo três átomos de nitrogênio no mesmo núcleo cíclico (OLIVEIRA FREITAS et al., 2011).

Triazóis são compostos hetero-aromáticos (MELO et al., 2006), de baixo peso molecular e alta densidade de nitrogênio (BROWN et al., 1984).

Existem duas diferentes formas isoméricas (NATH et al., 2011) de compostos triazólicos distintos pela posição que se encontram os nitrogênios. (**Figura 6**). A seletividade na obtenção depende da metodologia adotada, sendo que, o trabalho aqui descrito, tem como interesse a síntese do heterociclo 1,2,3-triazol.

Figura 6 – Isomeria estrutural de triazóis.

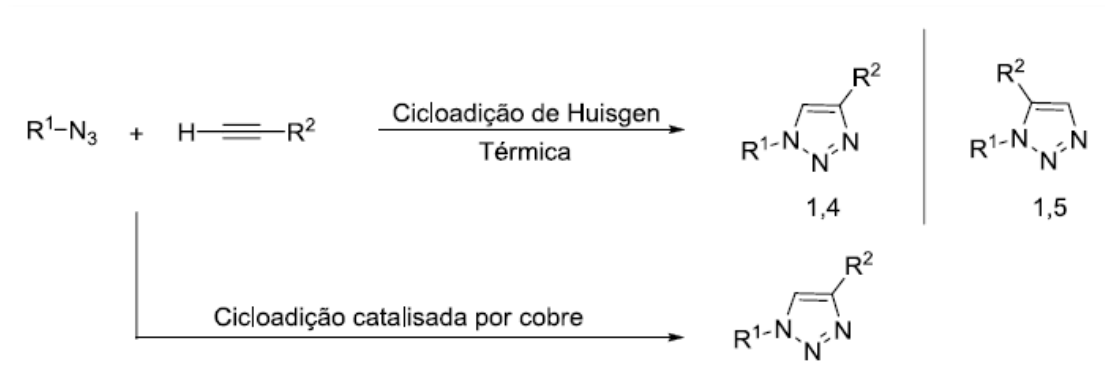


1,2,3-triazóis são substâncias de origem sintética e podem ser sintetizados por diferentes rotas. O primeiro composto contendo o núcleo 1,2,3-triazol foi sintetizado por Peckmann em 1888 (MELO et al., 2006).

3.2.1 Síntese de triazóis

A reação de cicloadição 1,3-dipolar ou cicloadição [3+2] de Huisgen é uma das metodologias bastante empregadas na síntese da unidade de 1,2,3-triazóis (SIVAKUMAR et al., 2004), uma vez que, azidas reagem facilmente com o sistema π de acetilenos. A metodologia clássica dessa reação, que requer elevadas temperaturas, foi otimizada pela adição de cobre como catalisador ao sistema reacional. Em 2002, independentemente, Sharpless (ROSTOVTSEV et al., 2002) e Meldal (TORNØE et al., 2002) desenvolveram um método de reação catalisada por cobre, onde verificaram um aumento na velocidade da reação e a formação exclusiva do regioisômero 1,4, sem a necessidade de altas temperaturas. (**Esquema 2**).

Esquema 2 – Reação clássica de Huisgen entre uma azida orgânica e um alcino terminal forma 2 regioisômeros. Reação de cicloadição catalisada por cobre leva exclusivamente ao regioisômero 1,4.



Após a otimização da metodologia de síntese proposta por Sharpless e Meldal, a mesma passou a ser amplamente empregada para a formação de 1,2,3-triazóis e denominada como reação *Click* ou ainda reação de cicloadição azida alcino catalisada por cobre (CuAAC).

De acordo com Sharpless, a reação pode ser classificada como *Click* quando for estereoespecífica, rápida e formar subprodutos inofensivos que possam ser isolados, preferencialmente, sem a necessidade de purificação por cromatografia. Também deve ser conduzida sem solventes, ou que estes sejam atóxicos e inofensivos e utilizar materiais de partida que sejam insensíveis à ação do oxigênio ou água. Este conceito foi introduzido com a intenção de que químicos sintéticos

busquem reações simples com intuito de obter uma variedade de compostos a serem testados com aplicação tanto na área farmacêutica como de materiais (OLIVEIRA FREITAS et al., 2011).

Diferentes fontes de cobre e solventes podem ser empregados nas reações CuAAC. A fonte de cobre pode ser tanto sais de cobre (I) como sais de cobre (II). Quando utilizar sais de Cu (II) a reação deve ocorrer na presença de um agente redutor fraco, como o ascorbato de sódio, que irá gerar *in situ* a espécie catalítica de Cu (I), através da redução do sal de Cu (II) (POLA et al., 2014).

As condições reacionais descritas por Sharpless e colaboradores normalmente utilizam CuSO₄, ascorbato de sódio e uma mistura de solventes H₂O:Álcool, onde o álcool pode ser *tert*-BuOH, EtOH ou ainda MeOH. Também descreveram o uso de solventes como THF, DMF, DMSO, acetona e AcOEt. Enquanto o grupo de Meldal emprega solventes como diclorometano, tolueno, clorofórmio, THF, piridina, dioxano, acetona, acetonitrila, DMSO, DMF e diferentes álcoois, além de misturas de H₂O:Acetona, H₂O:THF, H₂O:DMSO entre outras misturas (LIANG e ASTRUC, 2011).

O mecanismo reacional simplificado proposto para a reação CuAAC é demonstrado no **Esquema 3** (HIMO et al., 2005). A reação envolve inicialmente a formação do acetileno de cobre (ii) através da complexação π do alcino terminal com o complexo catalítico de cobre (I) (A). O intermediário formado *in situ* (ii), se coordena com o derivado azida (B) gerando o intermediário (iii). Posteriormente, há a formação de um metalociclo hexatrieno instável (iv) (C). A contração do anel (D) forma o complexo de cobre triazol (v), o qual sofre protólise e subsequente dissociação do complexo cobre triazol (E), fornecendo o 1,2,3-triazol 1,4-substituído e regenerando o catalisador (ROSTOVTSEV et al., 2002; HEIN e FOKIN, 2010).

A reação *Click* é compatível com diversas classes de compostos, como por exemplo peptídeos, proteínas, nucleosídeos, esteróides e carboidratos (SUN et al., 2008). A síntese dos compostos que contém a unidade triazólica tem sido alvo de muitas pesquisas por apresentar uma série de aplicações, incluindo a química medicinal. Na **Figura 7** encontram-se alguns exemplos de derivados triazólicos sintetizados e suas atividades biológicas (MARIA DE LOURDES et al., 2014; KAMALA et al., 2017; KUMMARI et al., 2017).

Esquema 3 – Mecanismo reacional proposto.

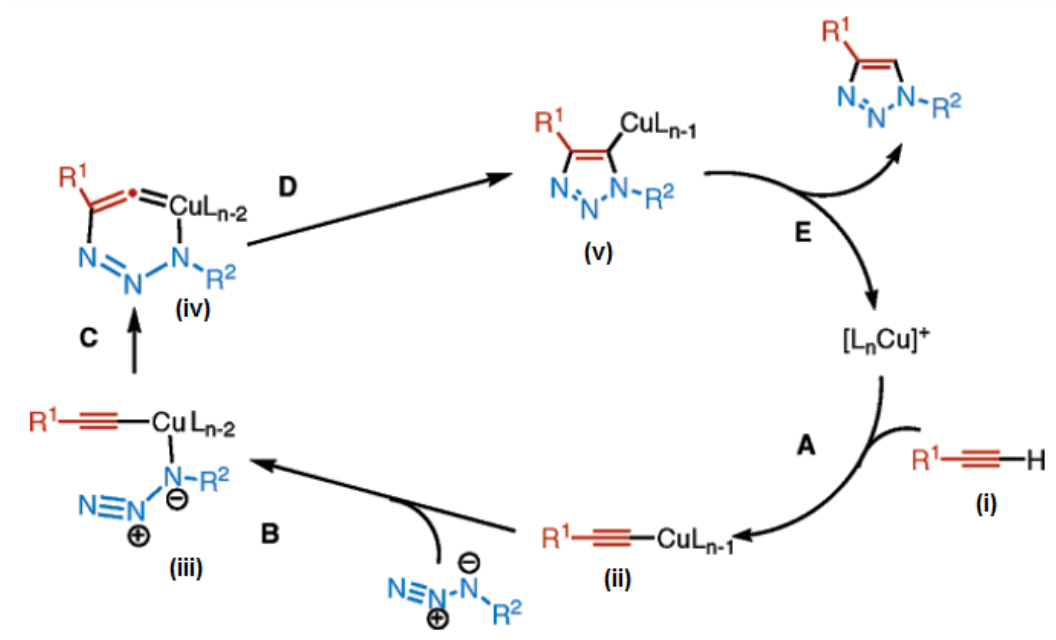
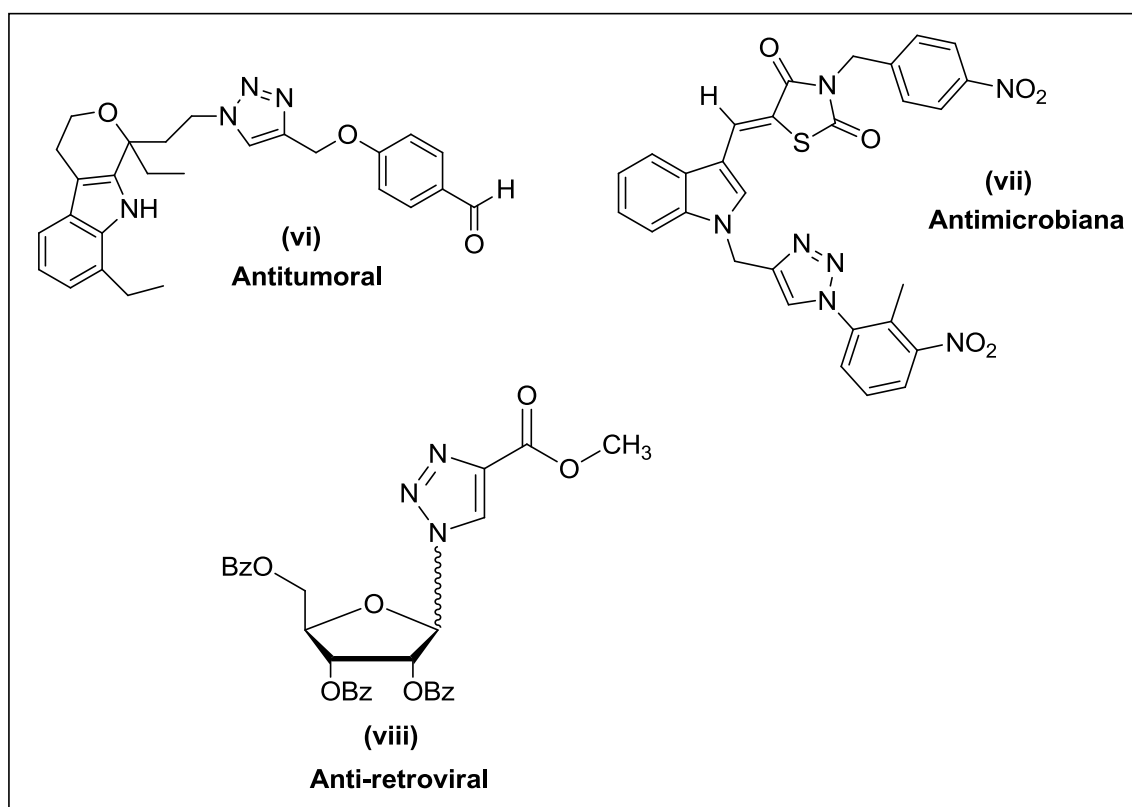


Figura 7 – Atividades biológicas relacionadas na literatura de compostos contendo a porção 1,2,3-triazol.



Os heterociclos 1,2,3-triazóis são unidades ligantes atraentes devido a sua elevada estabilidade em relação a degradação metabólica, demonstrando resistência a reações de oxidação, redução e hidrólise ácida ou básica, presentes no metabolismo. Assim, são capazes de passar intactos pelo organismo até alcançar o sítio ativo (DECLERCK et al., 2009).

3.3 ORGANOCALCOGÊNIOS

Compostos organocalcogênios apresentam em sua estrutura uma ou mais ligações C-Calcogênio, e estes, compõem uma classe de moléculas orgânicas que têm atraído um grande número de pesquisas por apresentarem importantes aplicações tanto em síntese orgânica (ARELLANOTANORI et al., 2015; MANDAL et al., 2017), como na bioquímica (KANDA et al., 1999; MILLOIS e DIAZ, 2000; COMASSETO, 2010; LU et al., 2017).

O átomo de selênio (Se) é encontrado no grupo 16 da tabela periódica pertencente à família dos calcogênios. Foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Berzelius (BERZELIUS, 1818) ao visitar a fábrica de ácido sulfúrico na Gripsholm (COMASSETO, 2010). É um elemento raro, encontrado na natureza associado aos minérios do grupo dos sulfetos, de cobre e de outros elementos. Este elemento possui seis isótopos estáveis de ocorrência natural (^{74}Se , ^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se , ^{80}Se e ^{82}Se), sendo o ^{80}Se o de maior abundância (49,6 %) (NOGUEIRA et al., 2004).

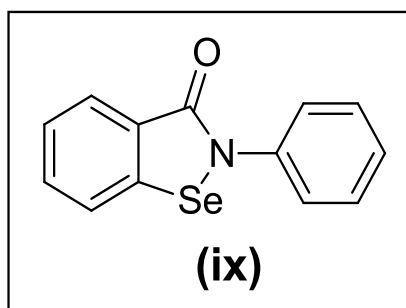
A primeira forma sintética contendo o átomo de selênio foi relatada 20 anos após a sua descoberta e caracterizado como disseleneto de etila (BACK, 1999).

No entanto, a pesquisa com derivados de selênio foi deixada de lado por aproximadamente um século devido, principalmente, ao mau odor e difícil manipulação relacionada à alta instabilidade destes compostos orgânicos de selênio. E somente em 1957, Schwartz e Foltz encontraram evidências de que o selênio é um oligoelemento essencial na dieta animal (SCHWARZ e FOLTZ, 1957). Em 1973, o papel bioquímico do selênio começou a ser explorado, quando as enzimas do tipo desidrogenase e glicina redutase contendo o átomo de selênio em suas estruturas foram descobertas em bactérias (TURNER e STADTMAN, 1973) e, posteriormente, a determinação da presença do selênio no sítio ativo da enzima glutationa peroxidase (GPx), em mamíferos (FORSTROM et al., 1978). A ausência de uma pequena

quantidade de selênio na dieta leva a graves distúrbios em animais e seres humanos (STAPLETON, 2000).

Desde esse período, muitas pesquisas vem sendo desenvolvidas e relatadas na literatura acerca de compostos organoselênio, demonstrando uma ampla gama de aplicações biológicas. O primeiro composto orgânico de selênio sintetizado que apresentou capacidade farmacológica foi o Ebselen (**Figura 8**), como é popularmente conhecido, o qual desempenhou atividade semelhante à glutathione peroxidase (MÜLLER et al., 1984). Outros estudos experimentais demonstram que esse composto também apresenta atividade anti-inflamatória (KUHL et al., 1986) e neuroprotetora (DAWSON et al., 1995), entre outras propriedades.

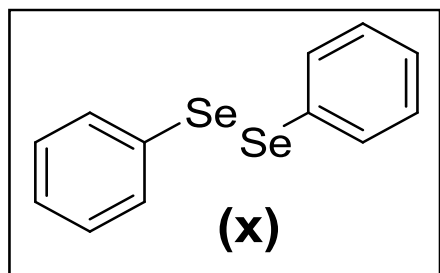
Figura 8 – Estrutura do organocalcogênio Ebselen.



Além do ebselen, outros compostos de selênio, como o disseleneto de difenila (**Figura 9**) são estudados. O disseleneto de difenila possui propriedades biológicas antioxidante (WILSON et al., 1989; MEOTTI et al., 2004), anti-inflamatória (NOGUEIRA et al., 2003) e neuroprotetora (GHISLENI et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2003), semelhantes ao composto Ebselen.

Em relação a sua aplicação sintética, o grupamento contendo o átomo de selênio pode ser introduzido em uma molécula orgânica como um nucleófilo ou eletrófilo. Os ânions selenolato são nucleófilos fortes, normalmente preparados *in situ* a partir da reação de redução de disselenetos de diorganíla (MIYASHITA et al., 1988). Enquanto que as espécies de selênio eletrofílico podem ser geradas a partir de compostos contendo um grupo abandonador ligado ao selênio, sendo os haletos organoselenílicos os mais eficientes (ARASE e MASUDA, 1976; REICH et al., 1979).

Figura 9 – Estrutura do disseleneto de difenila.



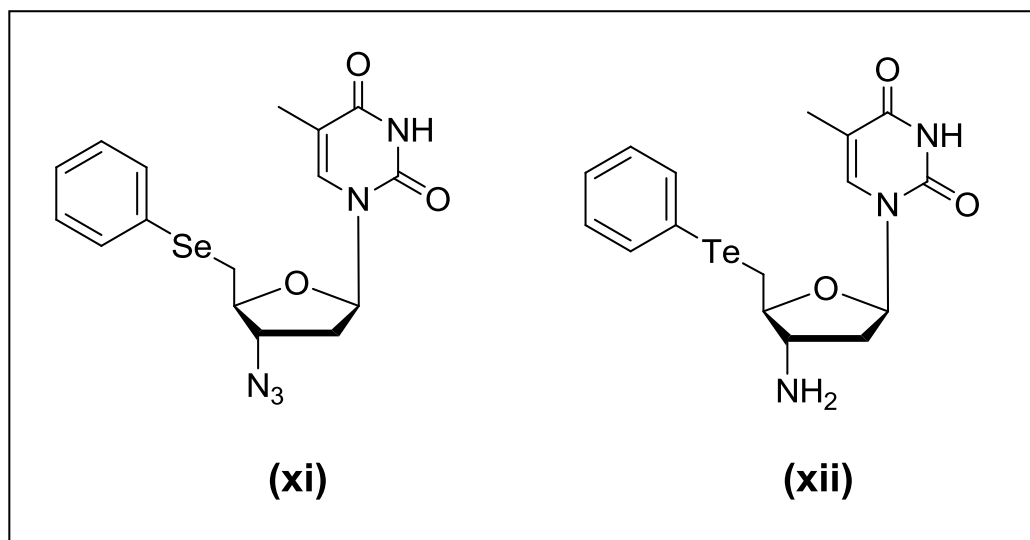
O elemento telúrio (Te), pertencente à mesma família do átomo de selênio, é um calcogênio descoberto por von Reichenstein em 1782 em minerais existentes nos distritos de ouro da Transilvania (CUNHA et al., 2009; COMASSETO, 2010). O composto telureto de dietila foi o primeiro organotelúrio sintetizado, sua síntese foi descrita por Wöhler em 1840 (WENDLER e SANTOS, 2009). O telúrio não apresenta nenhuma função biológica nos mamíferos, embora seja geralmente considerado como tóxico, seu papel em sistemas biológicos foi revisado (TAYLOR, 1996). No que diz respeito aos compostos de organotelúrio, pouco se sabe sobre seus efeitos biológicos e farmacológicos (NOGUEIRA et al., 2004).

Estudos relatam que alguns compostos de telúrio apresentam atividade antioxidante (ANDERSSON et al., 1994; NOGUEIRA et al., 2004), bem como antitumoral (SREDNI et al., 1987; ATTEBERY e SAILER, 2002). Após a observação da habilidade biológica anticancerígena de compostos organocalcogênios, inúmeros trabalhos tem sido publicados com diferentes aplicações antitumorais como neovasculares em células tumorais do cólon, pulmão, mama, hepatoma, neuroepitelioma, melanomas, glioblastoma, fibrosarcoma, próstata, leucêmica e do cérebro (SCHUMACHER et al., 2000; LEE et al., 2001; FRANKLIN et al., 2007; JARIWALLA et al., 2008; SHARMA et al., 2008; DESAI et al., 2010; VIEIRA et al., 2015; WROBEL et al., 2016; DAGO et al., 2017; LI et al., 2017). Assim como o selênio, o telúrio também é usado como intermediário em reações de síntese orgânica (PIETTE e RENSON, 1970; COMASSETO et al., 2000; PRINCIVAL et al., 2010).

O grande número de propriedades biológicas já verificadas estimula a busca por novas moléculas que contenham esses heteroátomos. Recentemente foram publicados artigos por nosso grupo de pesquisa que demonstram a síntese e

aplicação antioxidante e antitumoral de moléculas que contém Se ou Te em sua estrutura (SOUZA et al., 2015; ROSA et al., 2017). (Figura 10).

Figura 10 – Compostos organocalcogênicos com atividade antioxidante e antitumoral.



3.4 CÂNCER

De acordo com o INCA a palavra câncer foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, e vem do grego *karkínos*, que significa caranguejo.

Mais de 100 doenças tem como nome geral a palavra câncer pelo fato de terem em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2017).

A proliferação celular não implica necessariamente na presença de malignidade, pode ocorrer somente por necessidades específicas do corpo. Existe um processo natural e contínuo através do qual as células normais que formam os tecidos do corpo humano são capazes de se multiplicar. A maioria das células normais cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada (INCA, 2017).

Uma célula normal pode sofrer uma mutação genética, ou seja, sofrer alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA) dos Genes. As células cujo material genético foi alterado passam a receber instruções erradas para as suas atividades (INCA, 2017).

O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais. As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais (INCA, 2017).

Dá-se o nome de carcinogênese ou oncogênese ao processo de formação do câncer e, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere-se e dê origem a um tumor visível. A carcinogênese é determinada pela exposição a diferentes agentes cancerígenos ou carcinógenos que são os responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor. Esses agentes tem efeito acumulativo diretamente relacionado com a frequência, período de tempo, e pela interação entre eles. Devem ser consideradas, no entanto, o papel importante que ocupam as características individuais, que facilitam ou dificultam a instalação do dano celular (INCA, 2017).

Tumores mais ou menos agressivos podem surgir em qualquer parte do corpo. Entretanto, alguns órgãos são mais afetados do que outros; e cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por tipos diferenciados de tumor (INCA, 2017).

O número de casos novos de câncer cresce a cada ano. Para 2016/2017, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é a ocorrência de 596.070 casos novos de câncer no Brasil para cada um desses anos.

A **Figura 11** representa os tipos de câncer mais incidentes (exceto de pele não melanoma), por localização primária e gênero, esperados para 2016/2017, no Brasil.

O risco de câncer, em uma determinada população, depende das condições sociais, ambientais, políticas e econômicas que a rodeiam, bem como das características biológicas dos indivíduos que a compõem (INCA, 2017).

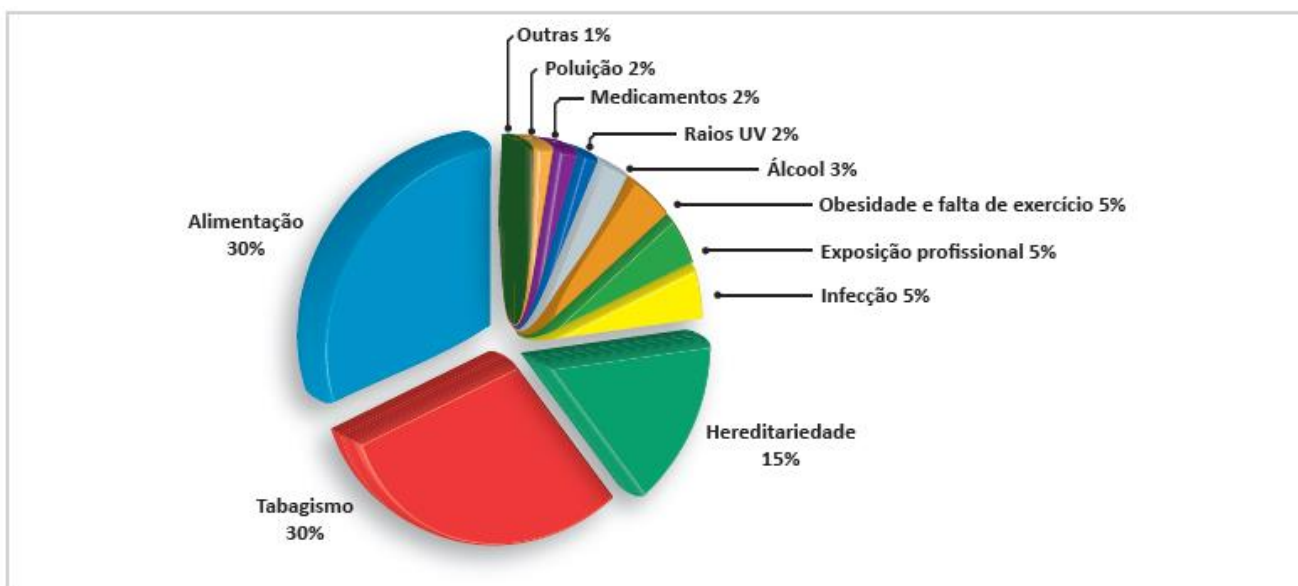
As principais causas de câncer estão destacadas na **Figura 12**.

Figura 11 – Taxas de incidência das localizações primárias, exceto pele não melanoma, por sexo, estimadas para 2016, no Brasil.

Homens		Mulheres	
Próstata	61,82	Mama feminina	56,20
Traqueia, brônquios e pulmões	17,49	Cólon e reto	17,10
Cólon e reto	16,84	Colo do útero	15,85
Estômago	13,04	Traqueia, brônquios e pulmões	10,54
Cavidade oral	11,27	Estômago	7,37
Esôfago	8,04	Corpo do útero	6,74
Bexiga	7,26	Ovário	5,95
Laringe	6,43	Glândula tireoide	5,70
Leucemias	5,63	Linfoma não Hodgkin	4,88
Sistema Nervoso Central	5,50	Sistema Nervoso Central	4,68
Linfoma não Hodgkin	5,27	Leucemias	4,38
Pele melanoma	3,03	Cavidade oral	4,21
Linfoma de Hodgkin	1,46	Esôfago	2,76
Glândula tireoide	1,08	Pele melanoma	2,59
		Bexiga	2,39
		Laringe	0,94
		Linfoma de Hodgkin	0,93

Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva, 2016.

Figura 12 – Estatística sobre as principais causas de câncer.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 1997.

3.4.1 Câncer de bexiga

O câncer de bexiga ou carcinoma urotelial é o 9º câncer mais comum em todo o mundo, representando 74 mil novos casos e 16 mil mortes por ano em 2015 (FERLAY et al., 2015). É o tumor maligno mais comum do sistema urinário em todo o mundo (SIEGEL et al., 2015).

A principal causa do câncer de bexiga é o tabagismo (VAN OSCH et al., 2016). O cigarro possui muitas substâncias tóxicas, como por exemplo aminas aromáticas e compostos N-nitrosos análogos do MNU (*N*-metil-*N*-nitrosouréia) um potente carcinógeno (ANTONOVA et al., 2015). A exposição prolongada à substância química benzina também pode aumentar o risco de produzir câncer na bexiga (principal tipo de câncer encontrado em trabalhadores das antigas indústrias de tintas, couros, borracha e papel que utilizavam benzina na sua fabricação) (INCA, 2017).

Os tratamentos de câncer de bexiga incluem cirurgia, quimioterapia, imunoterapia e radioterapia (DIKMEN et al., 2008). O *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) tem sido utilizado como imunoterápico (MORALES et al., 1976; BEGNINI et al., 2015) com o objetivo de promover a estimulação do sistema imune, por meio do uso de substâncias modificadoras da resposta biológica (ALDRICH et al., 2010). Entretanto, tanto a utilização do BCG como a quimioterapia estão associadas a vários efeitos colaterais de intensidades variadas (ASKELAND et al., 2012; VASEKAR et al., 2016).

Desta maneira, torna-se importante o desenvolvimento de novas moléculas que controlem e/ou combatam o câncer de bexiga e que apresentem menores efeitos colaterais ao organismo. Nesse sentido as moléculas-alvo deste estudo vêm em encontro a esse objetivo, uma vez que em resultados anteriores foi verificado que moléculas derivadas do AZT interferem no processo de proliferação celular em células de câncer de bexiga.

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

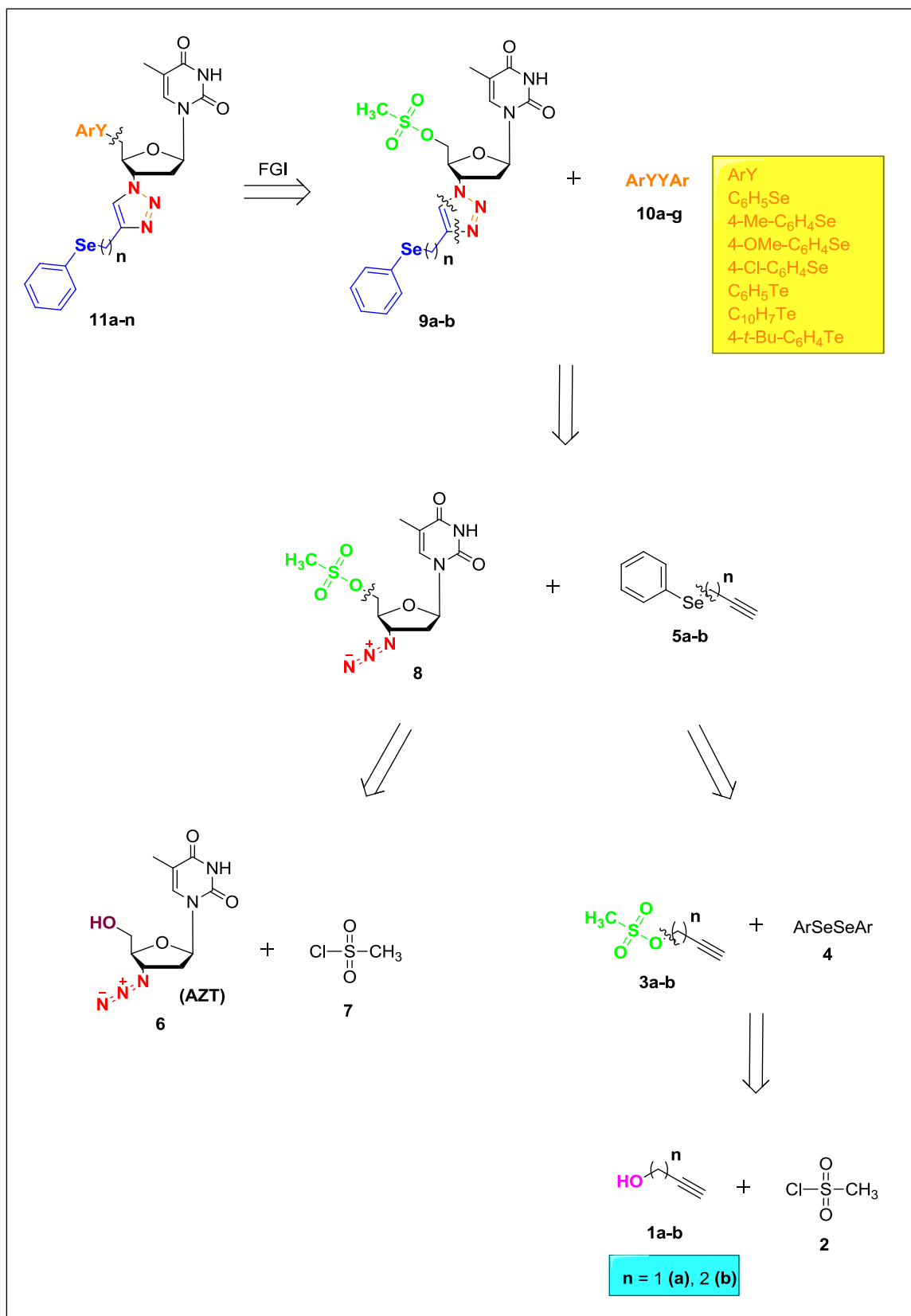
Os resultados obtidos durante a elaboração deste trabalho, como aspectos mecanísticos e reacionais, dados espectrais selecionados, além de estudos antitumorais serão apresentados e discutidos a seguir.

4.1 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

A estratégia empregada para a síntese dos compostos desejados **11a-n** seguiu uma rota convergente. Através da retrossíntese é possível observar os equivalentes sintéticos precursores das moléculas-alvo **11a-n**. (**Esquema 4**).

Primeiramente foi proposta uma fragmentação dos compostos **11a-n** na porção da molécula que possui o átomo de calcogênio, a partir de um dicalcogeneto de difenila **10a-g** e do triazol mesilato derivado do AZT **9a-b** como equivalentes sintéticos. A etapa seguinte consiste na fragmentação do núcleo triazólico, tendo como equivalentes sintéticos a azida orgânica derivada do mesilato do AZT **8** e os seleno-acetilenos **5a-b**. Pode-se promover a união dessas duas unidades através da reação de cicloadição 1,3-dipolar. Para a síntese do mesilato do AZT **8**, é necessária a reação de mesilação entre o AZT **6** com o cloreto de mesila **7** e, em paralelo com a preparação dos seleno-acetilenos **5a-b**, produtos da reação de substituição nucleofílica do disseleneto de difenila **4** pelos mesilatos dos álcoois acetilênicos **3a-b**, provenientes da reação de mesilação dos álcoois acetilênicos **1a-b** com o cloreto de mesila **2**.

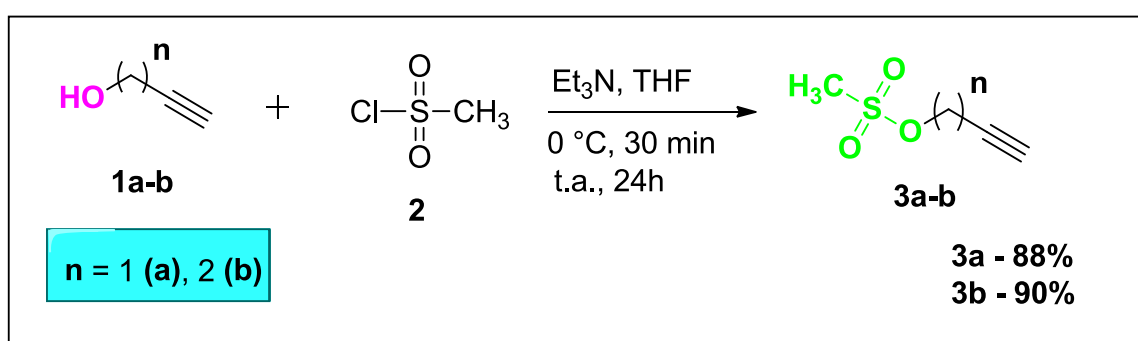
Esquema 4 – Análise retróssintética para o preparo dos compostos desejados.



4.2 SÍNTESE DOS MESILATOS DOS ÁLCOOIS (3a-b)

Inicialmente foi necessário realizar a reação de mesilação dos álcoois acetilênicos **1a-b**, de acordo com o **Esquema 5** (GUIMARÃES et al., 2016), a fim de obter um bom grupo de saída, e assim serem passíveis de sofrerem reação de substituição nucleofílica pelo nucleófilo de selênio.

Esquema 5 – Reação de mesilação dos álcoois.

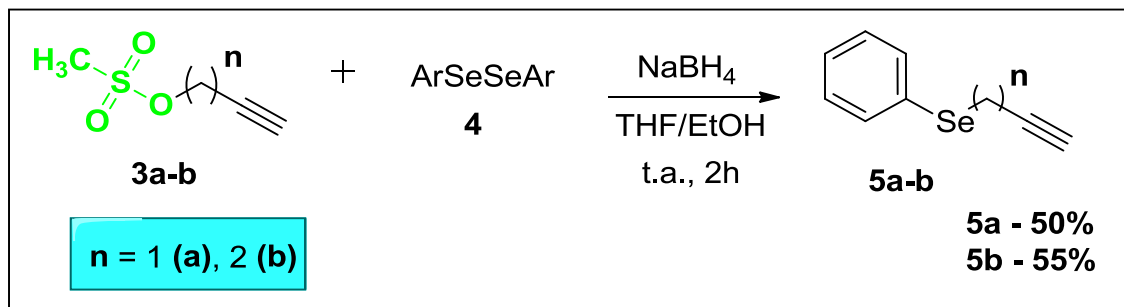


4.3 SÍNTESE DOS SELENO-ACETILENOS (5a-b)

Posteriormente, partiu-se para a síntese dos acetilenos contendo o calcogênio selênio **5a-b**, através de uma substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), de acordo com a metodologia de Alberto e colaboradores (ALBERTO et al., 2011), como apresentado no esquema a seguir. (**Esquema 6**).

Foi realizada a variação do número de carbonos com a intenção de aumentar o rendimento da reação, já que com apenas um átomo de carbono este possui o orbital antiligante comprometido pela densidade eletrônica da tripla, enfraquecendo a ligação C-Se e diminuindo a estabilidade, porém, o mesmo não foi observado.

Esquema 6 – Reação para síntese dos seleno-acetilenos **5a-b**.

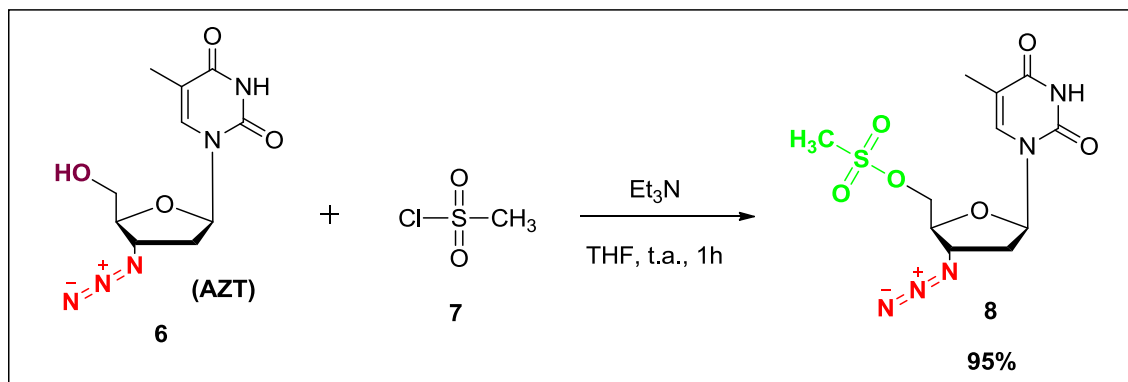


4.4 SÍNTESE DO MESILATO DO AZT (8)

O AZT **6** foi utilizado como material de partida para a preparação do composto **8**, através de uma reação de mesilação do grupamento álcool, conforme ilustrado no **Esquema 7** (SOUZA et al., 2015).

Torna-se necessário mesilar o AZT para posteriormente preparar os derivados **11a-n** (arilcalcogenetos) através da reação de substituição.

Esquema 7 – Rota sintética para obtenção do mesilato do AZT.



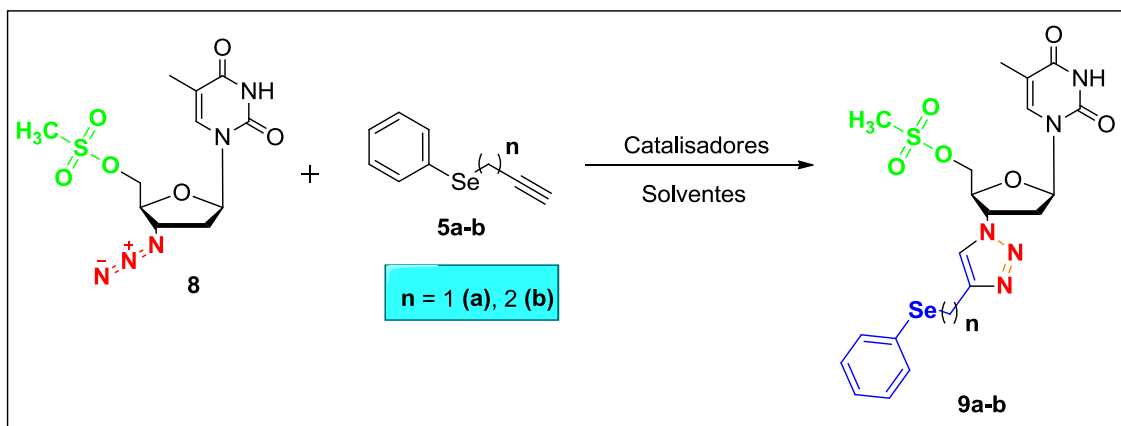
4.5 SÍNTESE DOS 5'-O-(METANOSULFONIL)-3'-TRIAZOIL-TIMIDINA (9a-b)

Com os seleno-acetilenos **5a-b** e o mesilato derivado do AZT **8** preparados, realizou-se a síntese para obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos **9a-b**, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o grupo azida do mesilato **8** e a tripla ligação dos derivados acetilênicos **5a-b**. (**Esquema 8**).

Optou-se por realizar a formação do heterociclo 1,2,3-triazol nesta etapa para que, na etapa seguinte, quando necessária a utilização do reagente redutor NaBH₄ para redução dos dicalcogenetos de difenila, não venha ocorrer também a redução do grupo azida para amina.

Inicialmente foi buscada na literatura a melhor rota sintética otimizando as condições da reação, variando-se o catalisador através de diferentes metodologias (KALISIAK et al., 2008; SHAO et al., 2010; OLIVEIRA FREITAS et al., 2011; INGALE e SEELA, 2013).

Esquema 8 – Reação geral para otimização utilizando diferentes catalisadores e solventes.



Visando aperfeiçoar as condições reacionais foi realizado um estudo onde utilizou-se como padrão para essa rota sintética o seleno-acetileno **5a** (1,2 equivalente) e o AZT mesilado **8** (0,25 mmol). Primeiramente, fixou-se como solvente uma mistura de THF/H₂O (1:1) e através do acompanhamento por cromatografia em camada delgada (CCD) foi possível determinar um tempo reacional de 24 horas para o total consumo dos materiais de partida. Dentre as metodologias testadas destacou-se, pela economia de átomos, a rota que utiliza iodeto de cobre 5 mol %, a qual foi escolhida para síntese dos 1,2,3-triazóis. (**Tabela 1, Entrada 2**).

Tabela 1 – Otimização da metodologia utilizada para as reações de cicloadição.

Entrada	Condição reacional	Solvente	Tempo	Rend. (%) ^a
1	CuSO ₄ .5H ₂ O (5 mol %) / AscNa ⁺ (10 mol %)	THF/H ₂ O	24h	73
2	CuI (5 mol %)	THF/H ₂ O	24h	93
3	CuSO ₄ .5H ₂ O + AscNa ⁺ + Ác.Benzóico (0,01 eq + 0,02 eq. + 0,1 eq.)	THF/H ₂ O	24h	92
4	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (5 mol %) / AscNa ⁺ (10 mol %)	THF/H ₂ O	24h	89

^aRendimento calculado após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica.

Identificada a metodologia ideal, o próximo passo foi avaliar a influência do solvente. Foram analisadas duas variações: a mistura de solventes THF/H₂O (1:1) e *tert*-BuOH/H₂O (1:1). Através dos resultados obtidos, pode-se constatar que o melhor sistema de solvente para a reação foi a mistura de THF/H₂O (1:1) já estabelecida anteriormente, levando a um rendimento superior quando comparado à reação realizada com a mistura *tert*-BuOH/H₂O (1:1) (93 e 54% de rendimento respectivamente). A menor capacidade da mistura de solventes *tert*-BuOH/H₂O em solubilizar os materiais de partida pode estar afetando o curso da reação explicando assim sua menor eficácia. Com as condições adequadas de reação estabelecidas foi possível sintetizar os 5'-*O*-(*metanosulfonil*)-3'-triazoil-timidina, através da variação dos seleno-acetilenos **5a-b**. (**Esquema 9**). Os novos compostos obtidos e seus respectivos rendimentos encontram-se na **Tabela 2**.

Esquema 9 – Condições adequadas de síntese dos 5'-*O*-(*metanosulfonil*)-3'-triazoil-timidina.

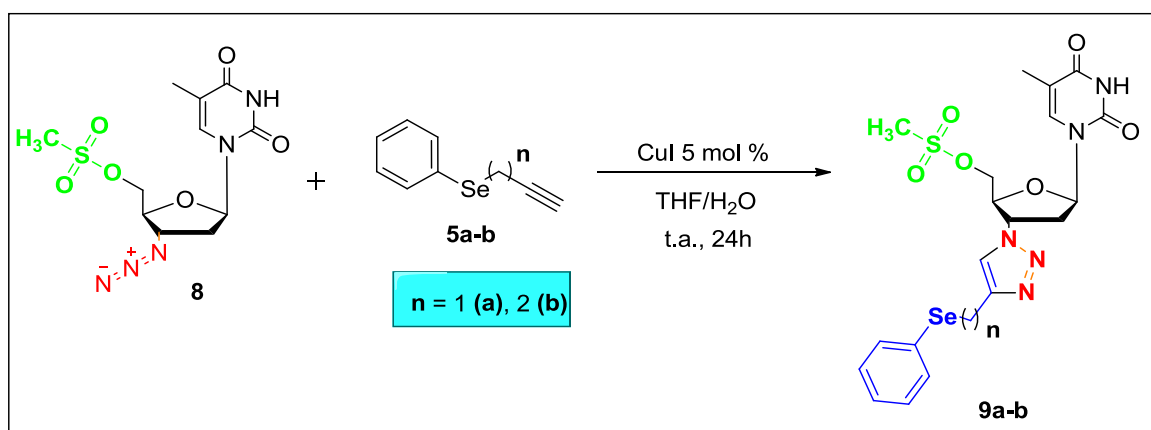
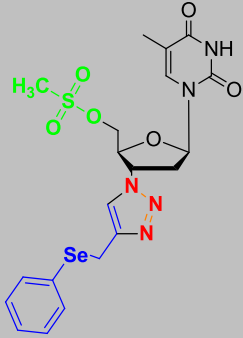
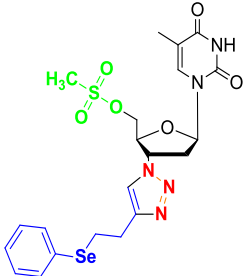


Tabela 2 – Rendimentos dos compostos 9a-b.

Entrada	Estrutura	Produto	Seleno-acetileno	Rend. (%) ^a
1		9a	(prop-2-in-1-ilselaniil)benzeno	93
2		9b	(but-3-in-1-ilselaniil)benzeno	95

^aRendimento calculado após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica.

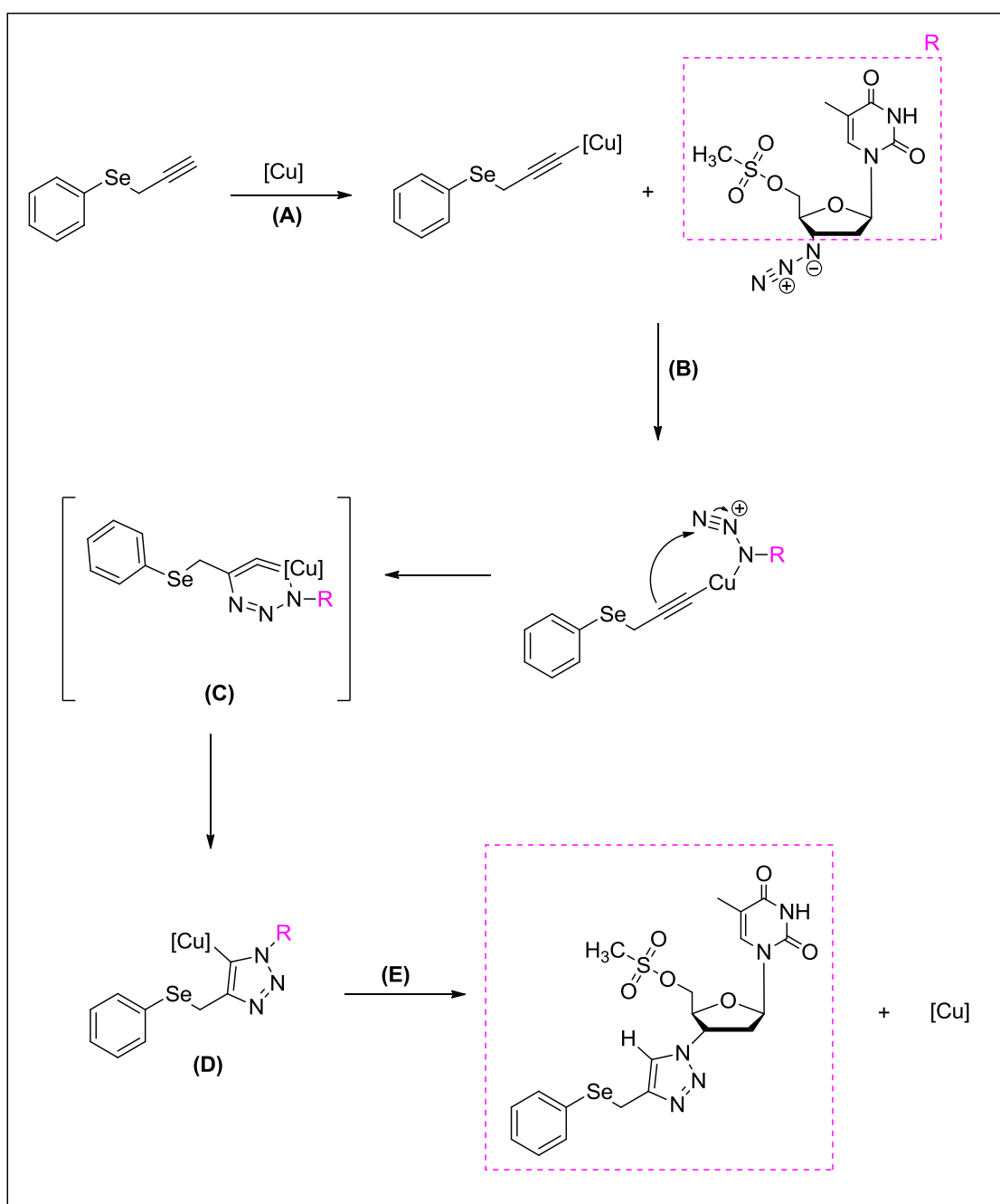
Os resultados observados na **Tabela 2** demonstram que a variação do número de carbonos n, dos derivados acetilênicos **5a-b** não alterou significativamente o rendimento final dos produtos **9a-b**.

4.5.1 Mecanismo de formação dos anéis 1,2,3-triazólicos via reação do tipo *Click* de cicloadição 1,3-dipolar

Uma descrição do mecanismo para formação dos anéis 1,2,3-triazólicos é apresentada no **Esquema 10** através da reação *Click* de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre, CuAAC (OLIVEIRA FREITAS et al., 2011). Na primeira etapa (**A**) ocorre a complexação entre o catalisador de cobre (I) e o alcino terminal levando a formação do acetileto de cobre, que se complexa também ao nitrogênio nucleofílico da azida (**B**), gerando o complexo azida-acetileto e favorecendo o ataque do carbono do tipo β-vinilidênico do acetileto de Cu

(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida derivada do AZT, com formação da primeira ligação C-N e obtenção do metalociclo instável **(C)**. Em seguida, ocorre a contração do anel fornecendo o triazolila de cobre **(D)**, que sofre protonação por meio da interação com o próprio solvente **(E)** e leva a formação do produto final regenerando o catalisador da reação (HIMO et al., 2005).

Esquema 10 – Mecanismo proposto para a reação do tipo *Click* catalisada por cobre.



4.6 SÍNTESE DOS ARILCALCOGENETOS DERIVADOS DO TRIAZOL DO AZT (11a-n)

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho, evoluiu-se para a síntese das moléculas-alvo. A síntese dos compostos **11a-n** foi adaptada de acordo com a metodologia já descrita por Rosa e colaboradores (ROSA et al., 2017). As reações são promovidas através da substituição dos grupamentos mesilatos dos compostos **9a-b** por organocalcogênio contendo selênio ou telúrio **10a-g**. (**Esquema 11**). Os produtos desejados **11a-n** foram obtidos com rendimentos que variaram de 68-94%. (**Tabela 3**).

Esquema 11 – Reação para a síntese dos arilcalcogenetos derivados.

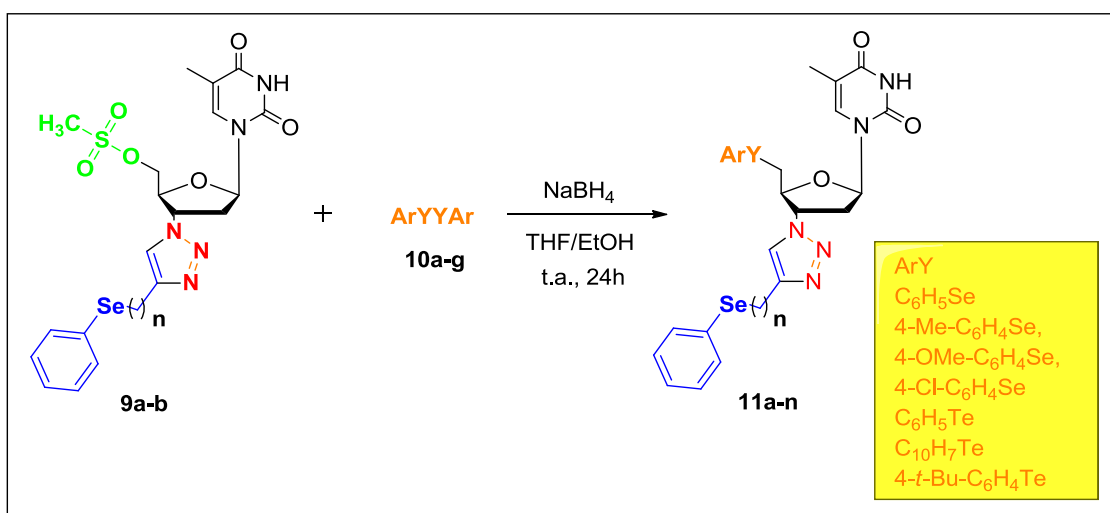
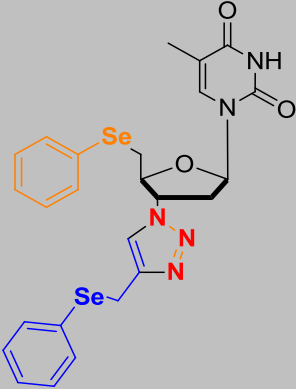
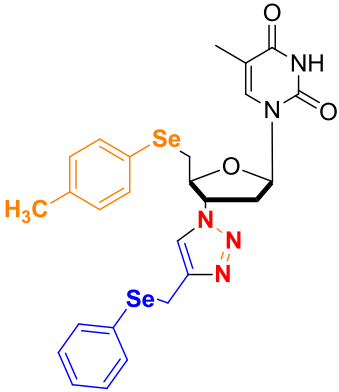
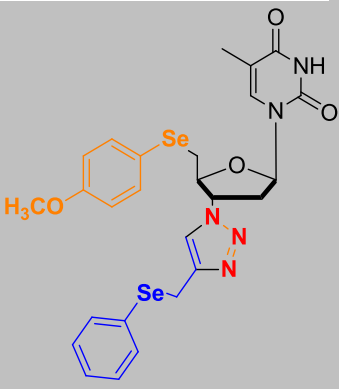


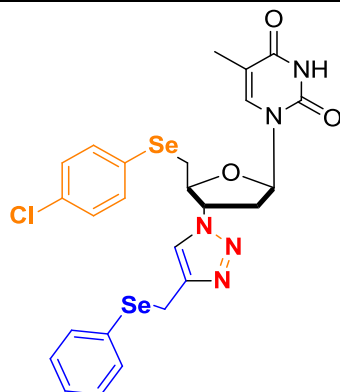
Tabela 3 – Rendimentos dos compostos 11a-n.

Entrada	Estrutura	Produto	Rend. (%) ^a
1		11a	83
2		11b	94
3		11c	89

4

11d

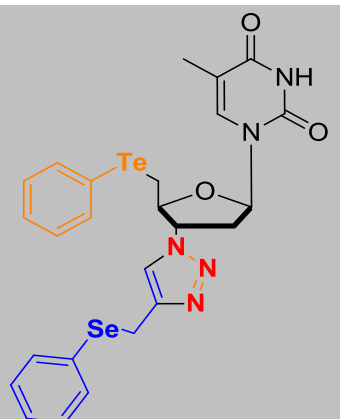
92



5

11e

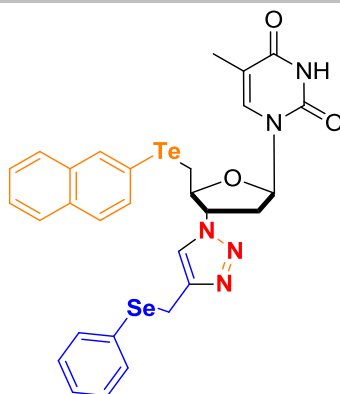
77



6

11f

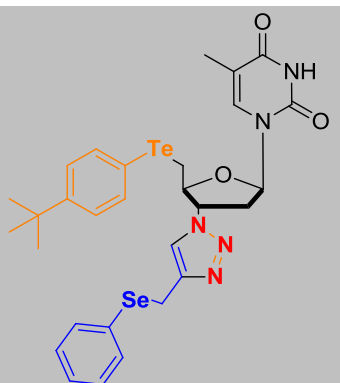
75



7

11g

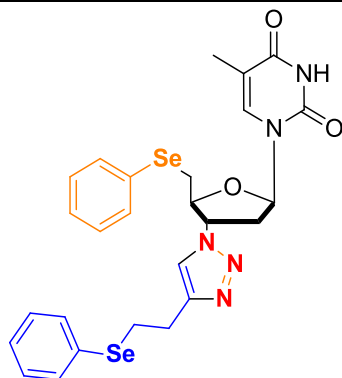
82



8

11h

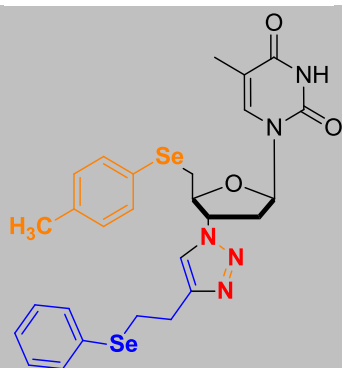
89



9

11i

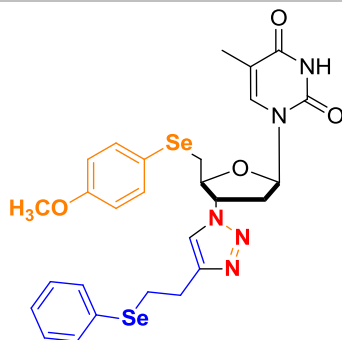
87



10

11j

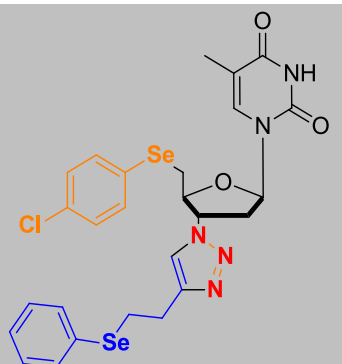
75

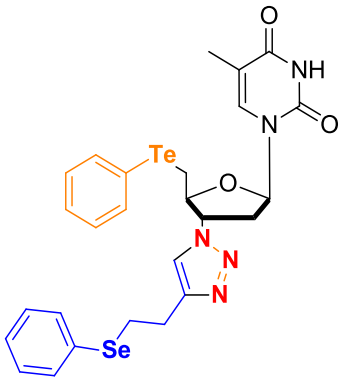
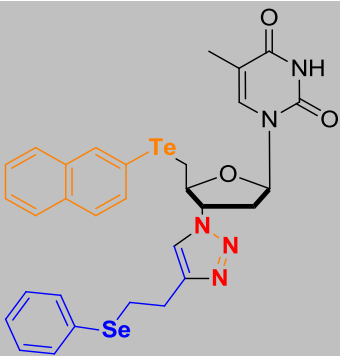
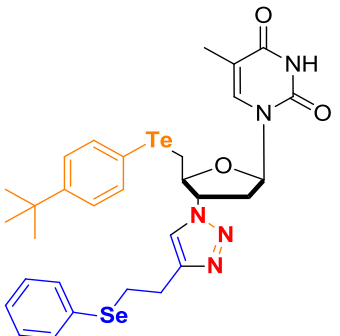


11

11k

90



12		11i	68
13		11m	74
14		11n	84

^aRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica.

Conforme apresentado na **tabela 3**, foram preparadas uma variedade de timidinas contendo Se/Se e Se/Te no nucleosídeo, proporcionando uma nova série de moléculas 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina (**11a-n**).

Analisando a **tabela 3**, pode-se verificar que a utilização do ânion fenilselenolato proporcionou os respectivos nucleosídeos Se/Se **11a e 11h** em rendimentos mais elevados em comparação com os nucleosídeos Se/Te preparados a partir de ânion feniltelureto (**11e e 11i**). Provavelmente, a menor estabilidade dos derivados Se/Te e a fácil oxidação do ânion telurolato no meio reacional poderiam ser responsáveis por esta ligeira redução nos rendimentos dos teluretos.

Em relação a natureza eletrônica dos substituintes, tanto os grupamentos doadores como retiradores de elétrons do grupo ligado ao anel aromático do disseleneto não demonstraram influência no rendimento da reação, levando a formação dos respectivos derivados Se/Se com rendimentos de bons a excelentes (**tabela 3, 11b-11d e 11i-11k**).

4.7 CARACTERIZAÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C

Todas as estruturas dos compostos inéditos sintetizados (**9a-b e 11a-n**) foram elucidadas por técnicas espectrométricas de RMN ^1H e ^{13}C e os compostos **11a-n** foram também caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução.

Inicialmente serão discutidos os dados espectrais de RMN do material de partida, como exemplo foi atribuído os sinais para o composto **5a**. A numeração adotada segue uma ordem aleatória, definida apenas para facilitar a identificação dos sinais.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 13**), observa-se, entre 7,63-7,57 e 7,33- 7,25 ppm dois multipletos referentes aos 5 hidrogênios aromáticos do anel benzênico (H-5 ao H-9). Na região compreendida em 3,48 ppm observa-se um duplete ($J = 2,7$ Hz) referente aos 2 hidrogênios metilênicos (H-3). Em 2,23 ppm verificou-se um tripleto ($J = 2,7$ Hz) referente ao hidrogênio acetilênico (H-1).

No espectro de ^{13}C (**Figura 14**), foi possível identificar a presença de 7 sinais, os quais são referentes a todos os carbonos da molécula. Na região compreendida entre 133,3 e 127,7 ppm, estão os sinais referentes aos carbonos do anel aromático da molécula (C-4-9). Em 80,8 ppm encontra-se o carbono do alcino (C-2). O carbono em 71,7 ppm pertence ao carbono terminal do alcino (C-1). Por fim, em 12,3 ppm, apresenta-se o sinal referente ao carbono propargílico (C-3).

Figura 13 – Espectro de ^1H para o composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

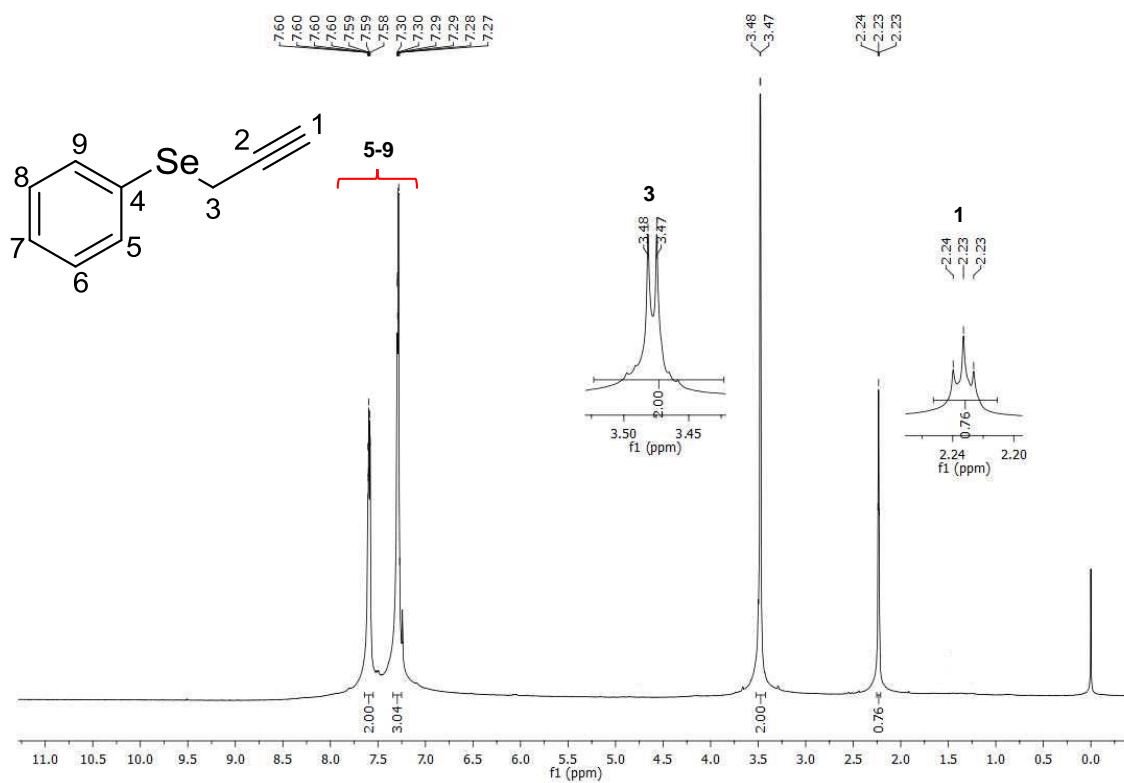
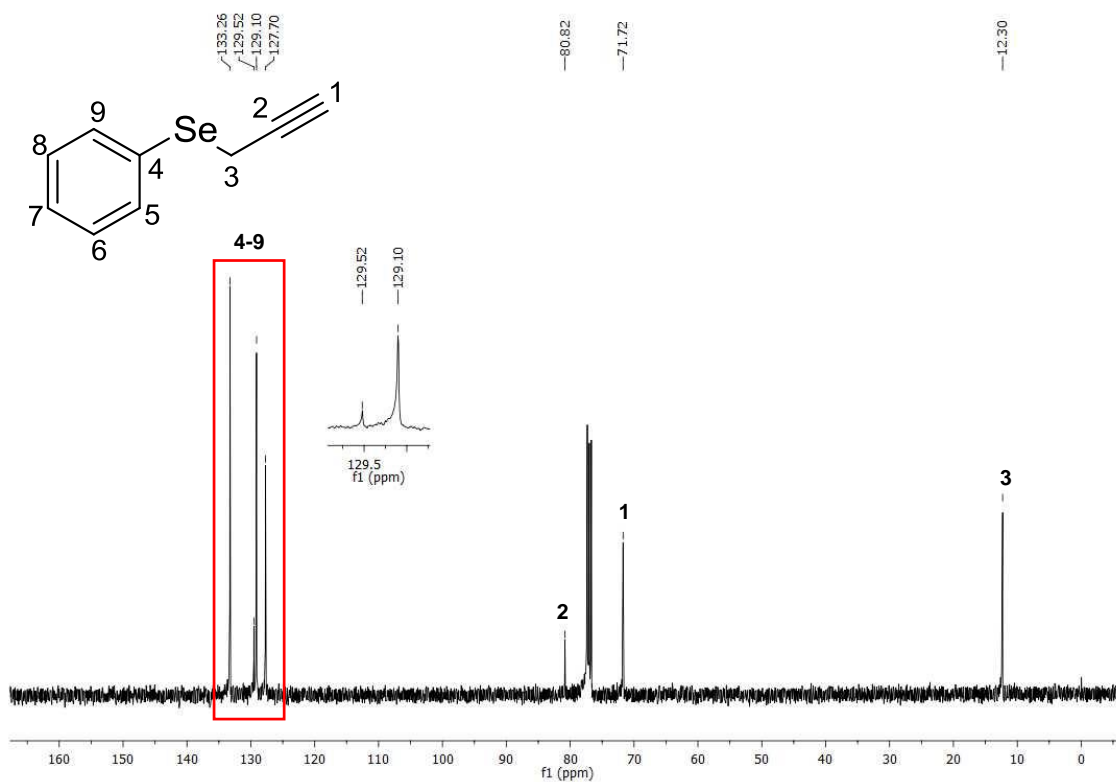


Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C para composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz.



A **Figura 15** mostra o espectro de RMN ^1H do composto **8**. Em 11,36 ppm pode-se observar um simpleto com integral para um hidrogênio, referente ao hidrogênio da base nitrogenada (H-2). No deslocamento em 7,47 ppm encontra-se um simpleto equivalente ao hidrogênio da porção base nitrogenada da molécula (H-4). Em 6,13 ppm verifica-se um tripleto referente ao hidrogênio do núcleo nucleosídico (H-7). O multiplete entre 4,52-4,41 ppm corresponde aos hidrogênios diastereotópicos do grupo CH_2 ligado ao mesilato (H-11, H-11') e ao hidrogênio do núcleo do nucleosídeo (H-10). Na região de 3,23 ppm, mais blindada encontra-se um simpleto com 3 hidrogênios da metila do grupo sulfonila (H-12). Os dois hidrogênios diastereotópicos (H-8, H-8') e o hidrogênio ligado diretamente no grupo azida (H-9) podem ser visualizados entre 2,44-2,25 ppm. Por último encontra-se um simpleto de 3 hidrogênios em 1,77 ppm correspondente ao grupo metila da base nitrogenada (H-6).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (**Figura 16**) foi possível identificar os 11 sinais característicos da molécula. Em 164,1 e 151,8 ppm localizam-se os carbonos das carbonilas da base nitrogenada (C-7 e C-6). No deslocamento de 136,4 ppm encontra-se o sinal correspondente ao carbono hidrogenado da dupla ligação (C-4) e em 110,5 o sinal do carbono não hidrogenado da dupla ligação (C-5). Já os sinais localizados em 84,4; 80,9; 69,4 e 60,5 ppm representam os carbonos C-7; C-9; C-11 e C-10, respectivamente. Na região de 37,3 e 12,4 ppm encontram-se os sinais correspondentes às metilas (C-12 e C-6). Por fim, o sinal em 36,0 pertence ao carbono do núcleo nucleosídico (C-8).

Figura 15 – Espectro de ^1H para o composto **8** em DMSO d_6 a 400 MHz.

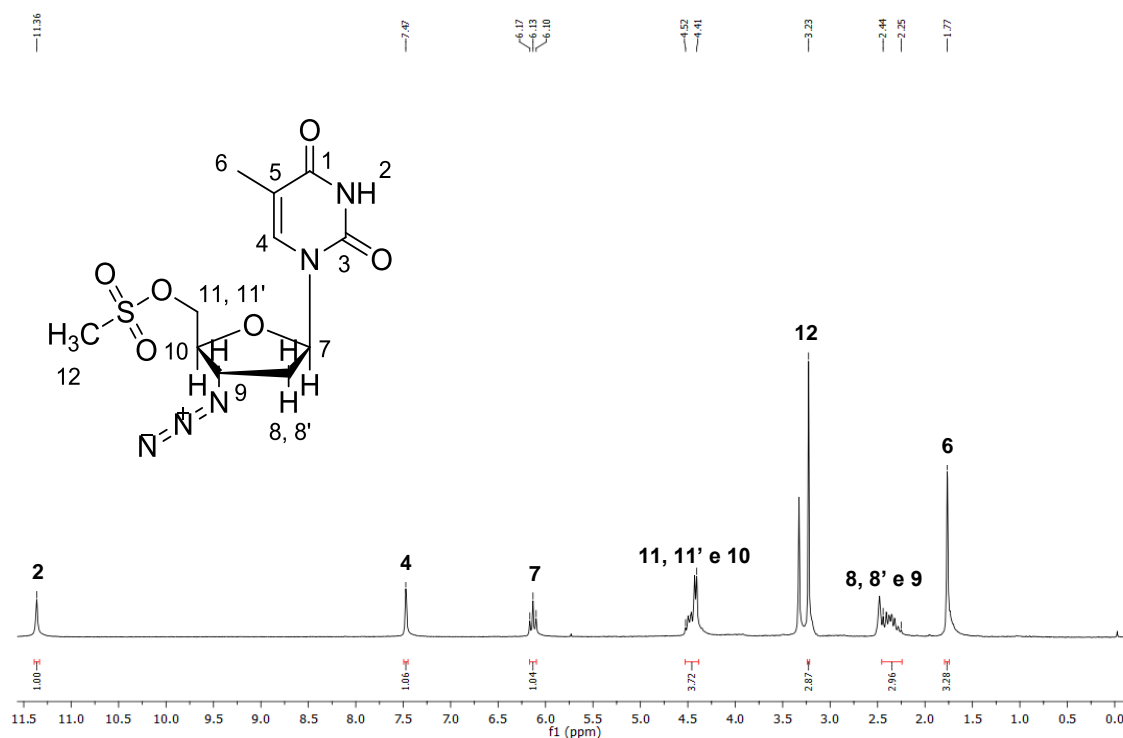
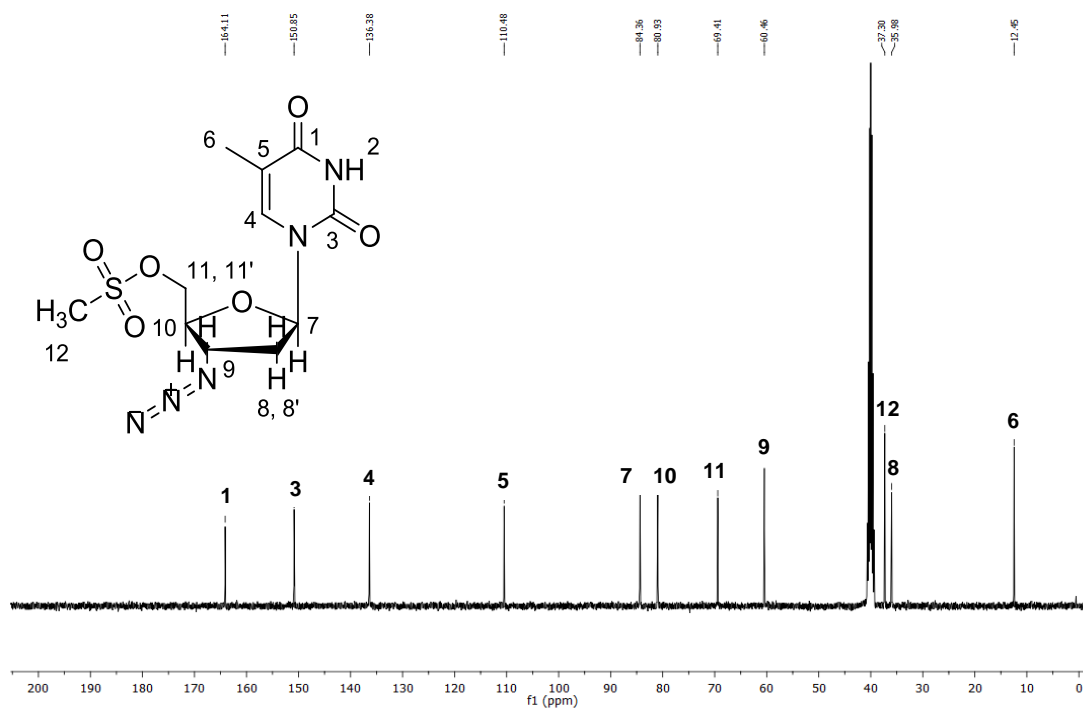


Figura 16 – Espectro de RMN ^{13}C para composto **8** em DMSO d_6 a 100 MHz.



A Figura 17 apresenta o espectro de RMN ^1H do composto **9a**, pode-se observar em 8,56 ppm um simpleto correspondente ao hidrogênio da base

nitrogenada (H-2). Entre 7,50-7,47 e 7,30-7,27 ppm encontram-se multipletos atribuídos aos hidrogênios do anel aromático (H-17 ao H-21). Em 7,34 ppm localiza-se um simpleto do anel triazólico (H-13), ainda nesta região de campo baixo, desblindado, é possível observar a presença de um duplete ($J = 1,2$ Hz) em 7,32 ppm correspondente ao hidrogênio do nucleosídeo (H-4). No deslocamento de 6,24 ppm verifica-se um duplo duplete ($J^1 = 7,3$ Hz e $J^2 = 5,2$ Hz) referente ao hidrogênio do núcleo nucleosídico (H-7). Na região entre 5,29-5,22 e 4,43-4,37 ppm observam-se multipletos atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos metilênicos (H-11, H-11'). Entre 4,59-4,52 ppm localizam-se os hidrogênios da porção pentose do nucleosídeo (H-10 e H-9). O simpleto em 4,18 ppm refere-se aos hidrogênios metilênicos (H-15). Em 3,09 ppm encontra-se um simpleto com integral de 3 hidrogênios correspondente a metila do grupo sulfonila. Outros dois multipletos são observados entre 3,05-2,97 e 2,83-2,74 ppm, esses, atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos do núcleo do nucleosídeo (H-8, H-8'). Por último, em 1,96 ppm, localiza-se um duplete ($J = 1,2$ Hz) da metila da base nitrogenada (H-6).

A **Figura 18**, por sua vez, apresenta o espectro de RMN de ^{13}C para o mesmo composto **9a**. O espectro apresenta 18 sinais, os quais são pertencentes aos carbonos da estrutura em discussão. Em 163,3 e 149,9 ppm pode-se observar os sinais referentes aos carbonos carbonílicos do nucleosídeo (C-1 e C-3). A seguir, em 146,3 ppm pode ser visualizado o sinal do carbono hidrogenado da dupla ligação (C-4). Com o deslocamento químico em 136,4 ppm pode ser verificado o sinal pertencente ao carbono do heterociclo 1,2,3-triazol (C-14). Os sinais em 133,5; 129,5; 129,2 e 127,7 ppm correspondem aos carbonos do anel aromático (C-16 ao C-21). Em 122,0 ppm encontra-se o outro carbono pertencente ao anel triazólico (C-13) e em 111,8 ppm observa-se o sinal atribuído ao carbono não hidrogenado da dupla ligação (C-5). Na região mais blindada de 86,9; 81,6 e 67,4 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos da porção pentose do nucleosídeo (C-7, C-10 e C-9). O sinal em 58,8 ppm corresponde ao carbono metilênico ligado ao grupo mesilato (C-11) e em 37,9 ppm verifica-se o sinal do carbono da metila do grupo sulfonila (C-12). No deslocamento de 37,4 ppm observa-se um sinal referente ao carbono do núcleo nucleosídico (C-8). Os sinais com os deslocamentos em 20,3 e 12,4 ppm pertencem aos carbonos metilênico e metílico (C-15 e C-6), respectivamente.

Torna-se possível confirmar a obtenção do produto de cicloadição 1,3-dipolar através da interpretação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , pela presença dos sinais do núcleo triazólico, da metila e do anel aromático derivados dos materiais de partida (composto **8** e **5a**) e desaparecimento dos sinais da tripla ligação correspondentes do seleno-acetileno.

Figura 17 – Espectro de ^1H para o composto **9a** em CDCl_3 a 400 MHz.

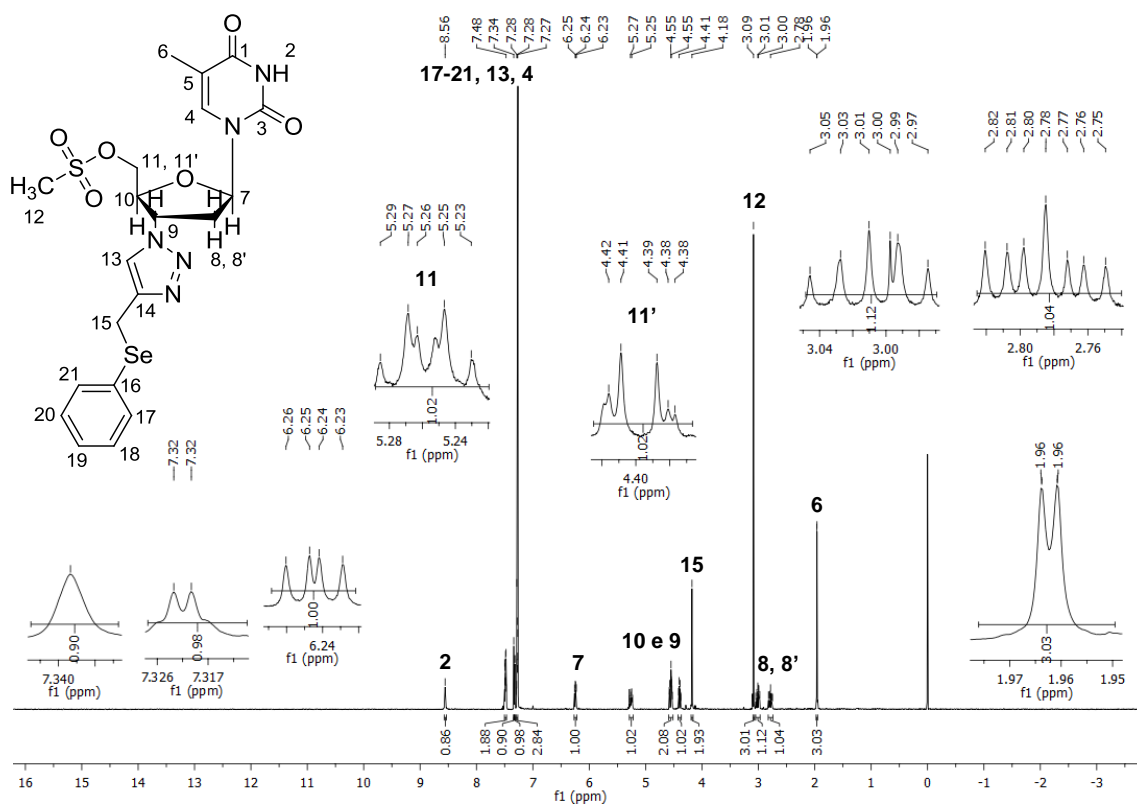
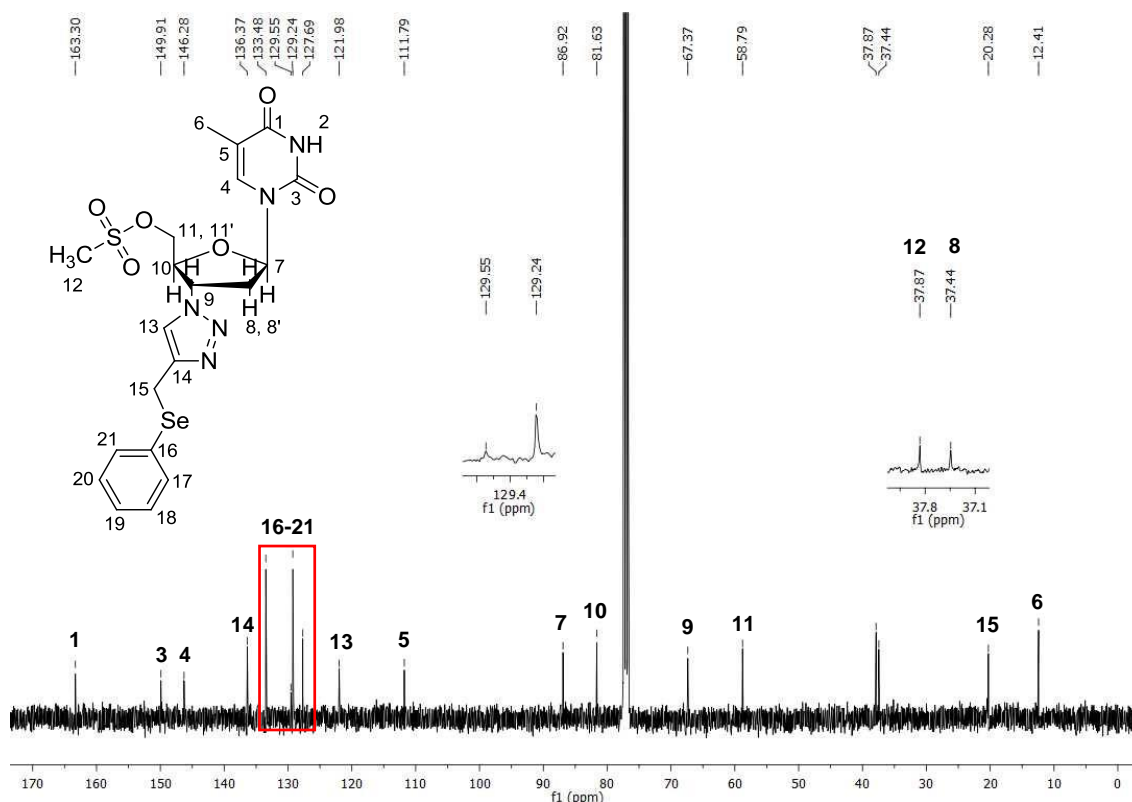


Figura 18 – Espectro de RMN ^{13}C para composto **9a** em CDCl_3 a 100 MHz.



A título de exemplo será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto **11a** como exemplo representativo da nova classe de compostos obtidos.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 19**) na região de 9,46 ppm observa-se um simpleto correspondente ao hidrogênio da base nitrogenada (H-2). No deslocamento entre 7,49-7,40 e entre 7,26-7,22 ppm encontram-se dois multipletos referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos (H-13 ao H-17 e H-22 ao H-26), próximo a esta região, em 7,29 ppm localiza-se um duplete com constante de acoplamento de 1,2 Hz correspondente ao hidrogênio da base nitrogenada (H-4) e um simpleto em 7,10 ppm do anel triazólico (H-18). Em 6,19 ppm verifica-se um duplo duplete ($J^1 = 7,3 \text{ Hz}$ e $J^2 = 5,6 \text{ Hz}$) atribuído ao hidrogênio do núcleo nucleosídico (H-7). Os multipletos entre 5,19-5,11 e 4,52-4,46 ppm são referentes aos hidrogênios do núcleo nucleosídico (H-9 e H-10). O simpleto localizado em 4,15 ppm refere-se aos hidrogênios metilênicos (H-20). Os duplos dupletos ($J^1 = 13,5 \text{ Hz}$ $J^2 = 5,5 \text{ Hz}$; $J^1 = 13,5 \text{ Hz}$ e $J^2 = 4,7 \text{ Hz}$) em 3,32 e 3,18 ppm correspondem aos hidrogênios diasterotópicos metilênicos (H-11, H-11'), enquanto que os sinais dos outros hidrogênios diasterotópicos (H-8, H-8')

apresentam-se como multipletos entre ppm 2,99-2,91 e 2,78-2,69 ppm. Por fim, em 1,88 ppm encontra-se o duplete ($J = 1,2$ Hz) da metila da base nitrogenada (H-6).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **11a** (Figura 20) foi possível identificar os 21 sinais característicos da molécula. Em 163,8 e 150,1 ppm pode-se observar os sinais referentes aos carbonos carbonílicos da porção base nitrogenada do nucleosídeo (C-1 e C-3). A seguir, em 145,9 ppm pode ser visualizado o sinal do carbono hidrogenado da dupla ligação (C-4). Em 136,5 ppm pode ser verificado o sinal pertencente ao carbono do anel triazólico (C-19). Os sinais em 133,3; 132,3; 129,6; 129,4; 129,1; 129,1; 127,6 e 127,5 ppm são atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos (C-12-17 e C-21-26). No deslocamento de 121,6 ppm encontra-se o outro carbono pertencente ao anel triazólico (C-18) e em 111,3 ppm observa-se o sinal correspondente ao carbono não hidrogenado da dupla ligação (C-5). Os sinais na região mais blindada de 86,4; 83,0; 62,0 e 37,7 ppm são referentes aos carbonos da pentose do nucleosídeo (C-7; C-10; C-9 e C-8). No deslocamento de 29,6 ppm percebe-se um sinal referente ao carbono metilênico ligado ao grupo selênio fenil e ao núcleo nucleosídico (C-11). O sinal em 20,3 ppm corresponde ao carbono que encontra-se entre o heterociclo 1,2,3-triazol e o grupamento selênio fenil (C-20). Por último, em 12,4 ppm encontra-se o sinal do carbono da metila pertencente a base nitrogenada da molécula (C-6).

Comparando os dados espectrais do composto **9a** com os dados do composto **11a** pode-se afirmar que ocorreu a formação do produto desejado, pela ausência do sinal referente à metila do grupo mesila e o surgimento dos sinais característicos do anel aromático, confirmando a ocorrência da reação de substituição nucleofílica bimolecular.

Assim, através da interpretação dos dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos foi possível definir suas estruturas, confirmando a obtenção das moléculas-alvo inéditas.

Figura 19 – Espectro de ^1H para o composto 11a em CDCl_3 a 400 MHz.

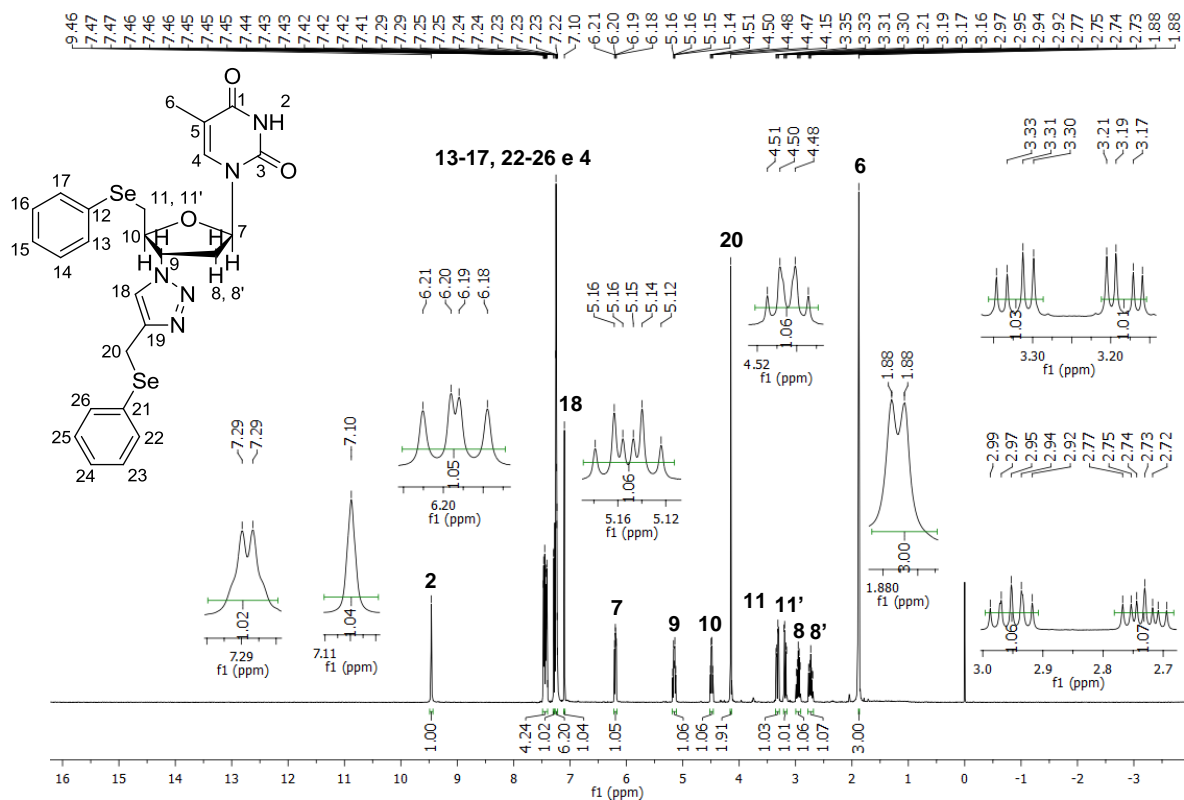
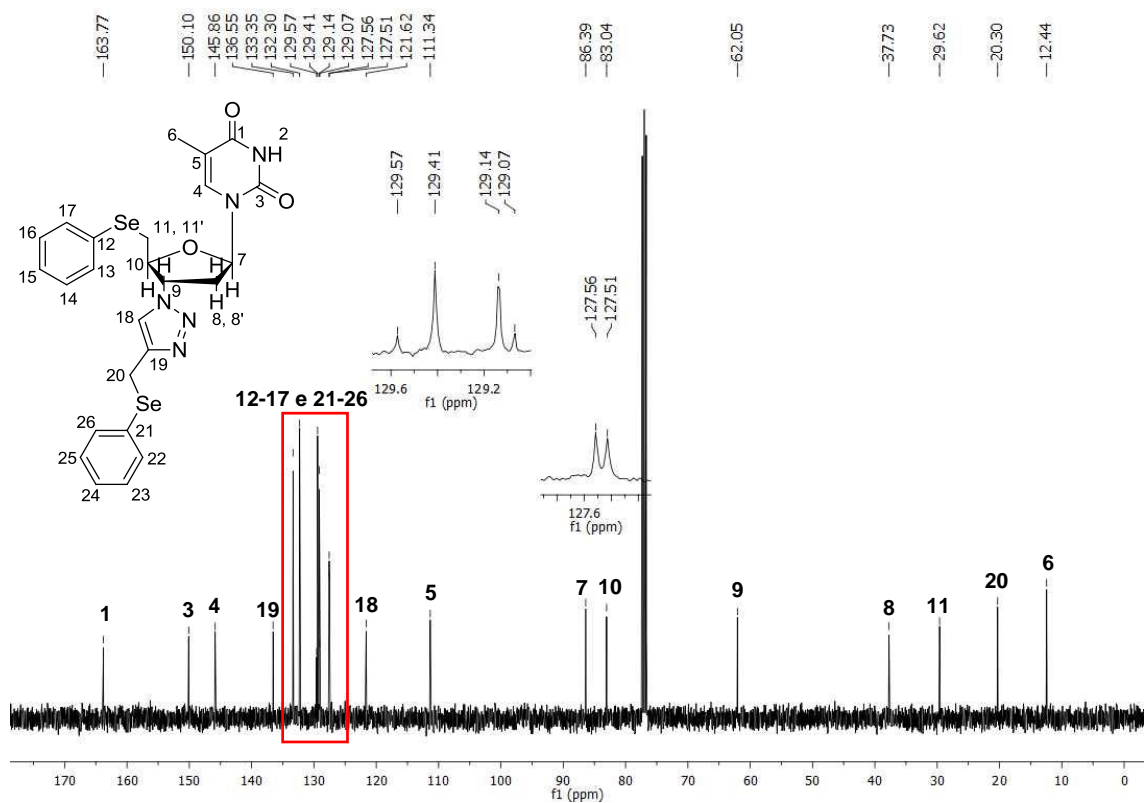


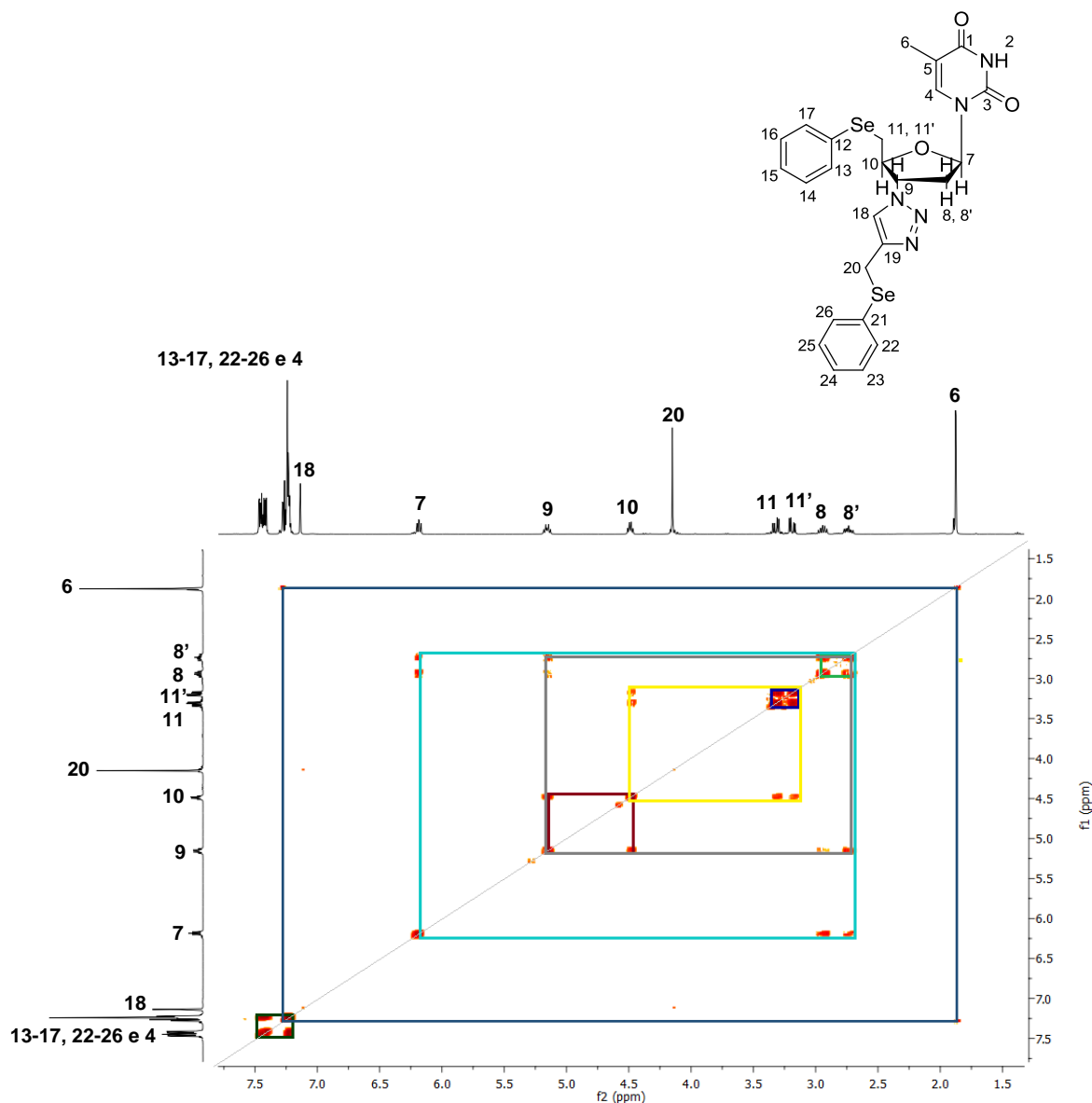
Figura 20 – Espectro de RMN ^{13}C para o composto 11a em CDCl_3 a 100 MHz.



Adicionalmente, realizaram-se experimentos de RMN-2D COSY homonuclear ^1H - ^1H e HMQC heteronuclear ^1H - ^{13}C .

No espectro de COSY ^1H - ^1H , são observadas as interações entre prótons que se dá através das ligações (sistemas de spins), a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN ^1H . Na **Figura 21** verificam-se as correlações existentes na região compreendida entre 7,48 e 7,22 ppm, referentes aos acoplamentos entre os hidrogênios dos anéis aromáticos. Na região de 7,29 ppm observa-se a correlação do hidrogênio referente ao H-4 com o hidrogênio H-6 em 1,88 ppm. Outra correlação encontra-se entre o H-7 com os hidrogênios diasterotópicos (H-8 e H-8'). O H-9 em 5,16 ppm correlaciona-se com o H-10 em 4,49 ppm e com os hidrogênios diasterotópicos (H-8 e H-8') e o H-10, por sua vez, correlaciona-se também com os hidrogênios diasterotópicos (H-11 e H-11').

Figura 21 – Espectro de RMN-2D COSY do composto **11a** em CDCl₃ a 400 MHz.

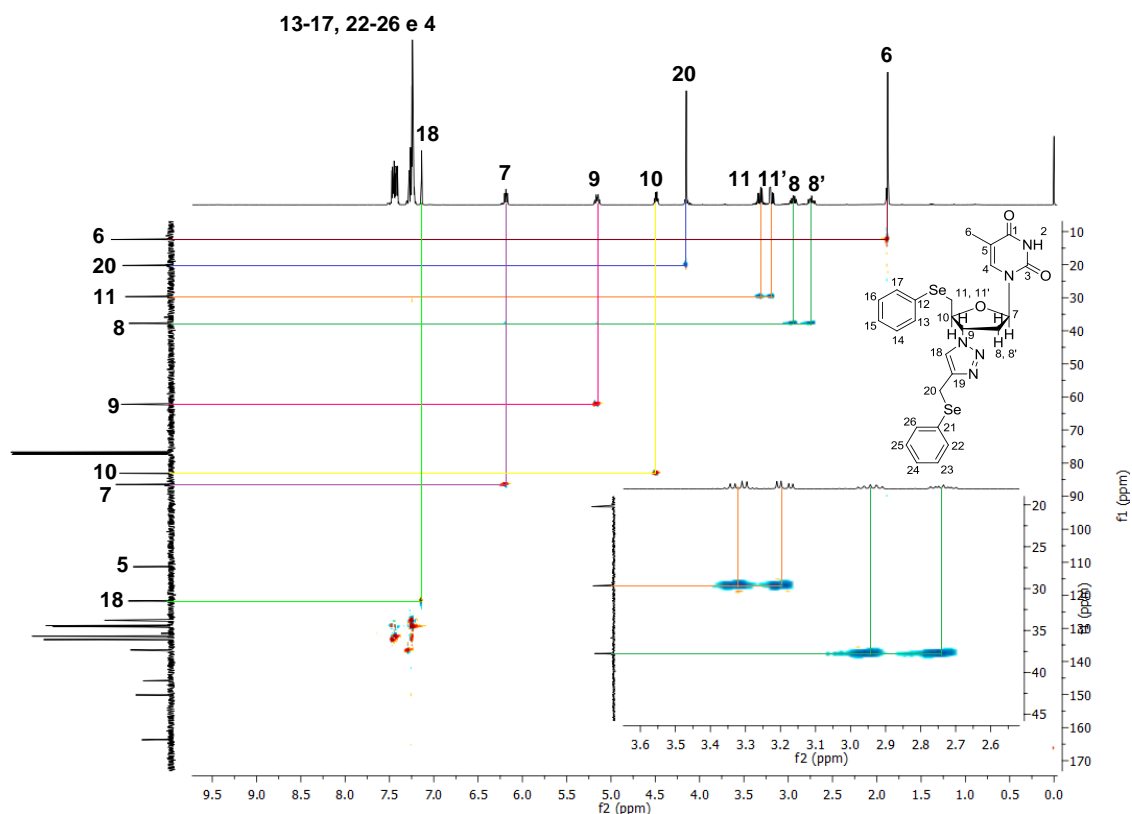


Conforme **Figura 22**, no espectro de HMQC ¹H-¹³C são observadas as correlações hidrogênio-carbono à distância de uma ligação, com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN ¹³C.

Através da análise do espectro da **Figura 22** torna-se possível identificar a correlação entre o H-18, em 7,14 ppm, e o C-18. Pode-se verificar que o sinal em 111,3 ppm não apresenta correlação com nenhum hidrogênio da molécula, logo, atribui-se ao carbono quaternário (C-5). O sinal em 6,18 ppm corresponde ao H-7, o qual atribui o C-7, enquanto que o H-10, encontrado em 4,49 ppm, correlaciona-se com o C-10. Já em 5,16 ppm o H-9 correlaciona-se com o C-9. Observa-se ainda a correlação dos hidrogênios diastereotópicos (H-8 e H-8') com o C-8 e a correlação dos

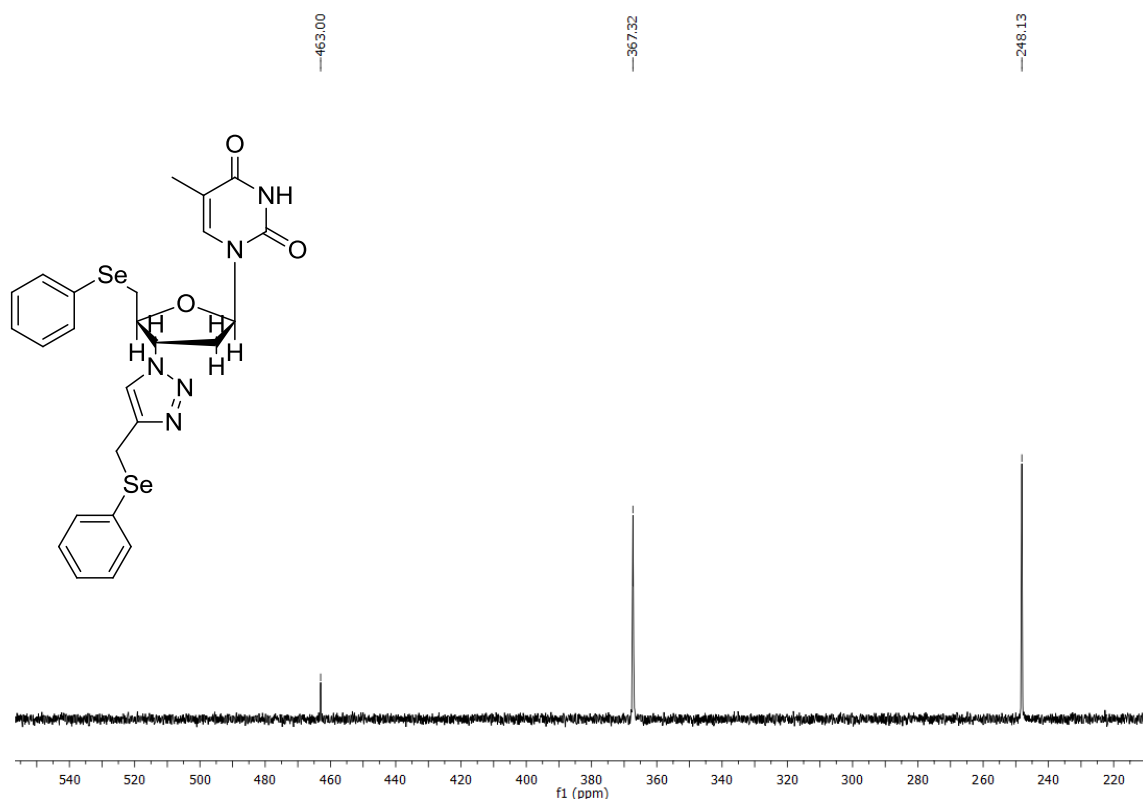
hidrogênios diasterotópicos (H-11 e H-11') com o C-11. Por fim, o sinal em 4,15 ppm corresponde ao H-20 o qual atribui o C-20 e o sinal em 1,88 ppm corresponde ao H-6 o qual atribui o C-6.

Figura 22 – Espectro de RMN-2D HMQC do composto **11a** em CDCl_3 a 400MHz.



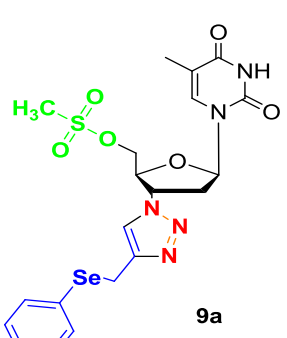
A fim de determinar a presença dos átomos de selênio na estrutura da molécula foi realizado o experimento de Ressonância Magnética Nuclear de ^{77}Se para o composto **11a**. Para este experimento utilizou-se como padrão o disseleneto de difenila que apresenta um deslocamento em 463,00 ppm. Por sua vez, os átomos de Se do composto **11a** apresentaram um deslocamento químico em 367,32 ppm e 248,13 ppm (**Figura 23**).

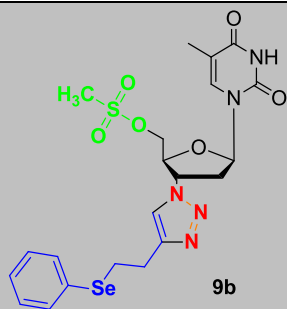
Figura 23 – Espectro de RMN ^{77}Se para o composto 11a.



Os dados espectrais de RMN de hidrogênio e carbono 13 dos compostos inéditos **9a-b** e **11a-n** são demonstrados na **Tabela 4**.

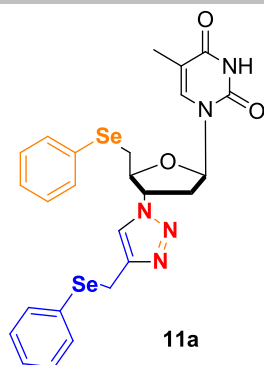
Tabela 4 – Dados espectrais dos compostos 9a-b e 11a-n.

Compostos	RMN ^1H	RMN ^{13}C
	400 MHz δ (ppm) J (Hz)	100 MHz δ (ppm)
 <p>9a</p>	<p>(CDCl_3) 8,56 (s, 1H); 7,50 – 7,47 (m, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,30 – 7,27 (m, 3H); 6,24 (dd, $J^1 = 7,3$ Hz $J^2 = 5,2$ Hz, 1H); 5,29 – 5,22 (m, 1H); 4,59 – 4,52 (m, 2H); 4,43 – 4,37 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 3,09 (s, 3H); 3,05 – 2,97 (m, 1H); 2,83 – 2,74 (m, 1H); 1,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).</p>	<p>(CDCl_3) 163,3; 149,9; 146,3; 136,4; 133,5; 129,5; 129,2; 127,7; 122,0; 111,8; 86,9; 81,6; 67,4; 58,8; 37,9; 37,4; 20,3; 12,4.</p>



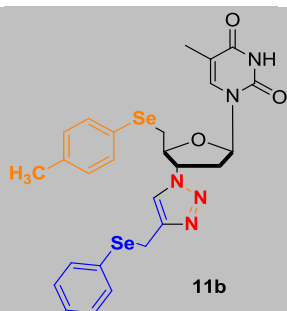
(CDCl₃) 9,82 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,27 – 7,20 (m, 3H); 6,27 (dd, $J^1 = 7,0$ Hz $J^2 = 5,4$ Hz, 1H); 5,39 – 5,31 (m, 1H); 4,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,48 – 4,42 (m, 1H); 3,21 – 3,01 (m, 8H); 2,89 – 2,80 (m, 1H); 1,92 (s, 3H).

(CDCl₃) 163,9; 150,4; 146,9; 136,6; 132,5; 129,6; 129,1; 126,9; 121,7; 111,6; 87,0; 81,6; 67,8; 58,9; 37,7; 37,3; 26,5; 26,4; 12,3.



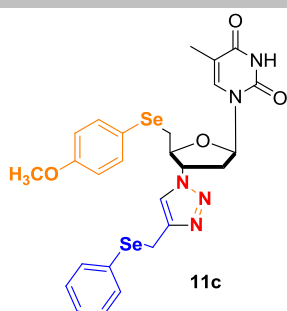
(CDCl₃) 9,46 (s, 1H); 7,49 – 7,40 (m, 4H); 7,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,26 – 7,22 (m, 6H); 7,10 (s, 1H); 6,19 (dd, $J^1 = 7,3$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 5,19 – 5,11 (m, 1H); 4,52 – 4,46 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 3,32 (dd, $J^1 = 13,5$ Hz $J^2 = 5,5$ Hz, 1H); 3,18 (dd, $J = 13,5$ Hz 4,7 Hz, 1H); 2,99 – 2,91 (m, 1H); 2,78 – 2,69 (m, 1H); 1,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

(CDCl₃) 163,8; 150,1; 145,9; 136,5; 133,3; 132,3; 129,6; 129,4; 129,1; 129,1; 127,6; 127,5; 121,6; 111,3; 86,4; 83,0; 62,0; 37,7; 29,6; 20,3; 12,4.



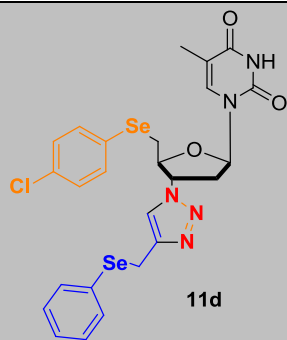
(CDCl₃) 9,20 (s, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H); 7,26 – 7,23 (m, 3H); 7,19 (s, 1H); 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 6,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H); 5,24 – 5,15 (m, 1H); 4,49 – 4,41 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,26 (dd, $J^1 = 13,3$ Hz $J^2 = 5,9$ Hz, 1H); 3,15 (dd, $J^1 = 13,3$ Hz $J^2 = 4,6$ Hz, 1H); 3,00 – 2,90 (m, 1H); 2,82 – 2,70 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,89 (s, 3H).

(CDCl₃) 163,6; 150,1; 145,5; 137,8; 136,6; 133,5; 132,9; 130,3; 129,4; 129,2; 127,7; 125,1; 122,3; 111,4; 86,6; 83,2; 62,6; 37,8; 30,0; 21,0; 19,8; 12,4.



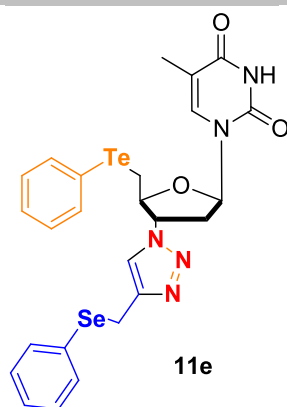
(CDCl₃) 9,47 (s, 1H); 7,48 – 7,43 (m, 2H); 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,18 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 5,22 – 5,14 (m, 1H); 4,47 – 4,41 (m, 1H); 4,16 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,20 (dd, $J^1 = 13,3$ Hz $J^2 = 5,9$ Hz, 1H); 3,10 (dd, $J^1 = 13,2$ Hz $J^2 = 4,8$ Hz, 1H); 2,99 – 2,90 (m, 1H); 2,79 – 2,69 (m, 1H); 1,90 (s, 3H).

(CDCl₃) 163,7; 159,7; 150,2; 145,7; 136,5; 135,3; 133,3; 129,6; 129,1; 127,6; 121,9; 118,7; 115,1; 111,3; 86,6; 83,3; 62,4; 55,3; 37,8; 30,7; 20,1; 12,4.



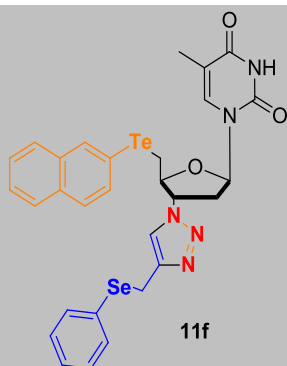
(DMSO d_6) 11,20 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,50 – 7,46 (m, 2H); 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,32 – 7,21 (m, 5H); 6,33 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); 5,35 – 5,28 (m, 1H); 4,33 – 4,26 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,39 – 3,21 (m, 2H); 2,81 – 2,67 (m, 2H); 1,80 (s, 3H).

(DMSO d_6) 163,8; 150,6; 145,0; 136,6; 133,5; 132,3; 132,1; 130,4; 129,4; 129,3; 128,7; 127,2; 122,7; 110,2; 84,5; 82,7; 62,5; 36,6; 29,6; 20,0; 12,2.



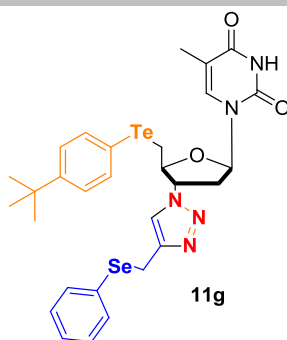
(CDCl₃) 7,69 – 7,65 (m, 2H); 7,47 – 7,43 (m, 2H); 7,31 – 7,16 (m, 8H); 7,02 (s, 1H); 6,21 (dd, $J^1 = 7,3$ Hz $J^2 = 5,7$ Hz, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 3,30 (dd, $J^1 = 13,0$ Hz $J^2 = 5,4$ Hz, 1H); 3,12 (dd, $J^1 = 13,0$ Hz $J^2 = 5,0$ Hz, 1H); 3,00 – 2,92 (m, 1H); 2,75 – 2,66 (m, 1H); 1,91 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

(CDCl₃) 163,5; 150,0; 146,0; 138,2; 136,5; 133,4; 129,7; 129,6; 129,2; 128,3; 127,6; 121,5; 111,5; 111,2; 85,8; 83,5; 63,5; 37,8; 20,3; 12,5; 11,3.



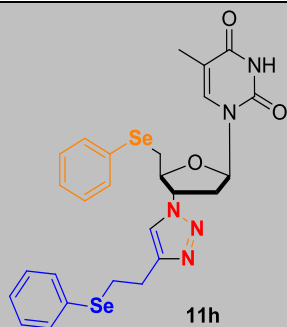
(CDCl₃) 9,52 (s, 1H); 8,17 – 8,11 (m, 1H); 8,03 – 7,98 (m, 1H); 7,82 – 7,74 (m, 2H); 7,54 – 7,45 (m, 3H); 7,41 – 7,37 (m, 2H); 7,26 – 7,15 (m, 5H); 6,92 (s, 1H); 6,12 (dd, $J^1 = 7,3$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 5,03 – 4,94 (m, 1H); 4,45 – 4,39 (m, 1H); 4,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H); 3,26 (dd, $J^1 = 12,8$ Hz $J^2 = 5,5$ Hz, 1H); 3,14 (dd, $J^1 = 12,8$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 2,95 – 2,85 (m, 1H); 2,71 – 2,61 (m, 1H); 1,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

(CDCl₃) 163,7; 150,1; 145,7; 139,0; 136,5; 135,9; 133,5; 133,3; 131,7; 129,7; 129,6; 129,0; 129,0; 127,4; 127,1; 126,4; 126,3; 121,5; 114,6; 111,3; 86,0; 83,8; 63,5; 37,7; 20,2; 12,3; 11,0.



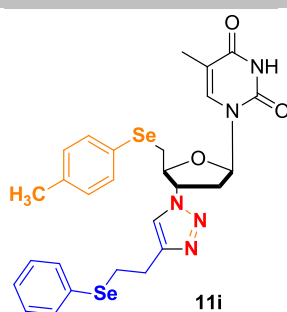
(CDCl₃) 9,54 (s, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 2H); 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,24 – 7,20 (m, 5H); 7,07 (s, 1H); 6,24 (dd, $J = 7,2$ Hz $J^2 = 5,8$ Hz, 1H); 5,10 – 5,02 (m, 1H); 4,46 – 4,39 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 3,27 (dd, $J = 12,9$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 3,10 (dd, $J = 12,9$ Hz $J^2 = 4,9$ Hz, 1H); 3,03 – 2,94 (m, 1H); 2,76 – 2,67 (m, 1H); 1,91 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H); 1,29 (s, 9H).

(CDCl₃) 163,8; 151,7; 150,2; 145,8; 138,1; 136,4; 133,4; 129,6; 129,1; 127,5; 126,7; 121,5; 111,4; 107,2; 85,7; 83,5; 63,4; 37,7; 34,6; 31,1; 20,3; 12,4; 11,2.



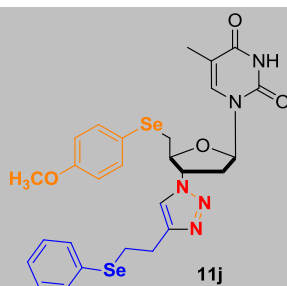
(CDCl₃) 9,32 (s, 1H); 7,49 – 7,42 (m, 4H); 7,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,26 – 7,20 (m, 7H); 6,23 (dd, *J*¹ = 7,2 Hz *J*² = 5,7 Hz, 1H); 5,23 – 5,15 (m, 1H); 4,57 – 4,50 (m, 1H); 3,40 – 3,33 (m, 1H); 3,25 – 3,16 (m, 3H); 3,14 – 3,07 (m, 2H); 3,03 – 2,94 (m, 1H); 2,79 – 2,71 (m, 1H); 1,88 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

(CDCl₃) 163,6; 150,1; 146,9; 136,4; 132,6; 132,4; 129,7; 129,4; 129,3; 129,1; 127,5; 127,0; 121,0; 111,3; 86,3; 83,1; 62,0; 37,8; 29,8; 26,6; 26,5; 12,4.



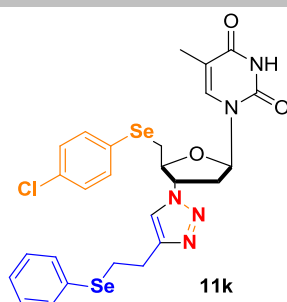
(CDCl₃) 9,20 (s, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,37 – 7,31 (m, 3H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,23 (dd, *J*¹ = 6,9 Hz *J*² = 6,0 Hz, 1H); 5,23 – 5,15 (m, 1H); 4,51 (dd, *J*¹ = 10,7 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 3,31 (dd, *J*¹ = 13,5 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 3,22 – 3,08 (m, 5H); 3,04 – 2,95 (m, 1H); 2,79 – 2,69 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

(CDCl₃) 163,6; 150,1; 146,7; 137,8; 136,4; 132,9; 132,7; 130,2; 129,7; 129,1; 127,0; 125,3; 121,2; 111,3; 86,4; 83,2; 62,1; 37,8; 30,1; 26,6; 26,5; 21,0; 12,4.



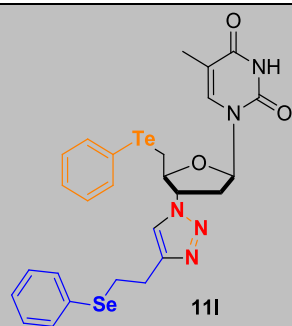
(CDCl₃) 9,26 (s, 1H); 7,50 – 7,44 (m, 2H); 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,29 – 7,20 (m, 4H); 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,22 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H); 5,25 – 5,15 (m, 1H); 4,53 – 4,45 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,26 – 3,07 (m, 6H); 3,06 – 2,94 (m, 1H); 2,81 – 2,70 (m, 1H); 1,92 (s, 3H).

(CDCl₃) 163,6; 159,7; 150,1; 146,7; 136,5; 135,3; 132,7; 129,7; 129,1; 127,0; 121,3; 118,9; 115,2; 111,3; 86,5; 83,3; 62,2; 55,3; 37,8; 30,9; 26,6; 26,5; 12,4.



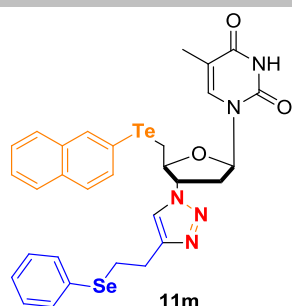
(DMSO d₆) 8,02 (s, 1H); 7,53 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,50 – 7,40 (m, 4H); 7,33 – 7,22 (m, 5H); 6,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 5,36 – 5,29 (m, 1H); 4,37 – 4,31 (m, 1H); 3,40 – 3,31 (m, 2H); 3,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,84 – 2,71 (m, 2H); 1,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

(DMSO d₆) 163,8; 150,6; 146,3; 136,6; 133,5; 132,1; 132,0; 130,2; 129,5; 129,2; 128,7; 127,0; 122,0; 110,2; 84,5; 82,7; 62,4; 36,6; 29,6; 26,5; 26,2; 12,2.



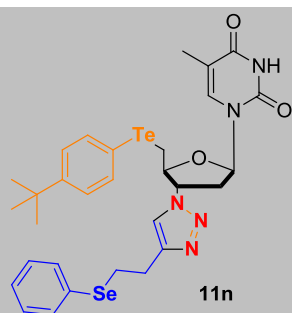
(CDCl₃) 7,89 (s, 1H); 7,71 – 7,67 (m, 2H); 7,48 – 7,45 (m, 3H); 7,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,25 – 7,17 (m, 5H); 7,13 (s, 1H); 6,26 (dd, *J*¹ = 7,3 Hz *J*² = 5,7 Hz, 1H); 5,10 – 5,03 (m, 1H); 4,51 – 4,46 (m, 1H); 3,35 (dd, *J*¹ = 13,0 Hz *J*² = 5,3 Hz, 1H); 3,13 – 2,97 (m, 6H); 2,76 – 2,68 (m, 1H); 1,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

(CDCl₃) 150,1; 146,9; 138,2; 138,0; 136,4; 132,7; 129,7; 129,6; 129,1; 128,2; 127,0; 121,0; 111,4; 111,3; 85,7; 83,5; 63,4; 37,8; 26,7; 26,5; 12,5; 11,5.



(CDCl₃) 9,55 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,85 – 7,72 (m, 2H); 7,52 – 7,42 (m, 5H); 7,24 – 7,19 (m, 4H); 6,93 (s, 1H); 6,20 – 6,15 (m, 1H); 5,08 – 4,96 (m, 1H); 4,51 – 4,41 (m, 1H); 3,31 (dd, *J*¹ = 12,8 Hz *J*² = 5,2 Hz, 1H); 3,15 – 2,99 (m, 6H); 2,73 – 2,63 (m, 1H); 1,87 (s, 3H).

(CDCl₃) 163,7; 150,1; 146,7; 139,0; 136,5; 135,9; 133,5; 132,6; 131,7; 129,7; 129,7; 129,0; 129,0; 127,2; 126,9; 126,4; 126,3; 120,9; 114,7; 111,3; 85,9; 83,7; 63,4; 37,7; 26,5; 26,4; 12,4; 11,2.



(CDCl₃) 9,16 (s, 1H); 7,65 – 7,60 (m, 2H); 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,25 – 7,20 (m, 5H); 7,17 (s, 1H); 6,29 (dd, *J*¹ = 7,2 Hz *J*² = 5,9 Hz, 1H); 5,12 – 5,05 (m, 1H); 4,48 (dd, *J*¹ = 11,3 Hz *J*² = 5,4 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J*¹ = 13,0 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 3,21 – 2,98 (m, 6H); 2,77 – 2,68 (m, 1H); 1,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 1,28 (s, 9H).

(CDCl₃) 163,7; 151,7; 150,2; 146,8; 138,1; 136,4; 132,5; 129,7; 129,1; 127,0; 126,7; 121,0; 111,4; 107,3; 85,6; 83,5; 63,4; 37,8; 34,6; 31,1; 26,6; 26,5; 12,5; 11,4.

Visando complementar a caracterização dos compostos inéditos sintetizados (11a-n), realizou-se a análise de espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) (Tabela 5).

Tabela 5 – Dados de HRMS dos compostos 11a-n.

Composto	Fórmula Molecular	Calc. [M + H] ⁺	Encontrado [M + H]:
11a	C ₂₅ H ₂₆ N ₅ O ₃ Se ₂	604,0366	604,0365
11b	C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₃ Se ₂	618,0523	618,0522
11c	C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₄ Se ₂	634,0472	634,0474

11d	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₅ O ₃ Se ₂	637,9976	637,9975
11e	C ₂₅ H ₂₆ N ₅ O ₃ SeTe	654,0263	654,0258
11f	C ₂₉ H ₂₈ N ₅ O ₃ SeTe	704,0420	704,0415
11g	C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₃ SeTe	710,0889	710,0885
11h	C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₃ Se ₂	618,0523	618,0522
11i	C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₃ Se ₂	632,0679	632,0679
11j	C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₄ Se ₂	648,0628	648,0628
11k	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₅ O ₃ Se ₂	652,0133	652,0133
11l	C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₃ SeTe	668,0420	668,0415
11m	C ₃₀ H ₃₀ N ₅ O ₃ SeTe	718,0576	718,0572
1n	C ₃₀ H ₃₆ N ₅ O ₃ SeTe	724,1046	724,1042

4.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL

O estudo em relação à atividade biológica antitumoral foi realizado pelo grupo de pesquisa em Oncologia Molecular e Celular da Universidade Federal de Pelotas, onde avaliou-se o efeito antiproliferativo de uma série dos compostos sintetizados e apresentados por este trabalho em uma linha celular de câncer de bexiga 5637.

Os resultados do ensaio antitumoral podem ser melhor elucidados pelos valores de IC₅₀ calculados após 48 horas de tratamento com diferentes compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazolil)-timidina, **Tabela 6**.

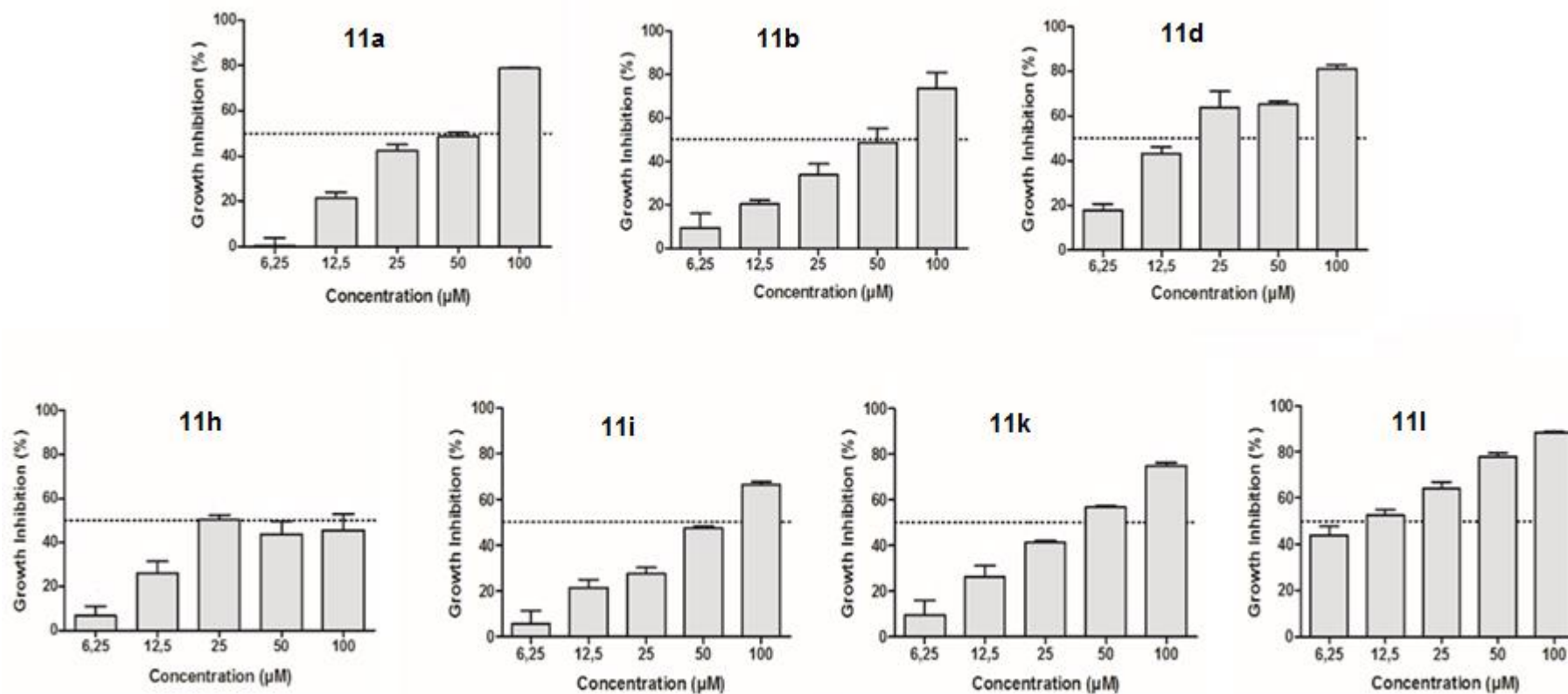
Os resultados mostraram que todos os compostos avaliados diminuem significativamente a viabilidade das células cancerosas 5637 *in vitro* de uma maneira dependente da dose (**Figura 24**), mostrando concentrações de valores de IC₅₀ variando de 9,76 a 80,94 µM após 48h de tratamento (**Tabela 6**). O composto **11l** mostrou o menor valor de IC₅₀ entre todos os 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazolil)-timidina analisados, apresentando valores de 9,76 ± 1,47, seguido do composto **11d** o qual apresentou valor de IC₅₀ de 18,67 ± 1,55. O composto **11l** foi capaz de inibir 88,57% do crescimento das células 5637, enquanto que o composto **11d** foi capaz de inibir aproximadamente 80,00% após 48h de tratamento com 100 µM (**Figura 24**).

Tabela 6 – Valores de IC₅₀ de uma série dos compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina em células de câncer de bexiga humana (5637).

Composto	IC₅₀ (μM)
11a	39,92 ± 1,52
11b	41,99 ± 1,51
11d	18,67 ± 1,55
11h	80,94 ± 4,9
11i	54,07 ± 1,4
11k	35,87 ± 1,37
11l	9,76 ± 1.47

As células 5637 foram tratadas com diferentes concentrações de diferentes compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina e incubadas durante 48h. A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio MTT e os valores do IC₅₀ de cada tratamento foram calculados por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 5.0.

Figura 24 – Efeito antiproliferativo de uma série de 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina em células 5637 cancerígenas após 48h de tratamento.



Os compostos contendo calcogênio geraram um interesse crescente devido à sua eficácia e seletividade contra as células cancerígenas (WALLENBERG et al., 2014; FERNANDES e GANDIN, 2015). Observou-se que pequenas modificações na estrutura das moléculas sintetizadas interferiram na sua capacidade antiproliferativa contra células de câncer de bexiga. Por exemplo, quando o selênio foi alterado para telúrio, observou-se um aumento significativo na atividade antiproliferativa, proporcionando valor de IC₅₀ de 9,76 µM, quase 10 vezes menor (**tabela 6**, compostos **11h** e **11l** respectivamente). Por outro lado, os compostos que contêm grupos retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático ligado ao átomo de selênio, demonstraram valores inferiores de IC₅₀ e maior capacidade antiproliferativa em comparação aos compostos com grupo doadores de elétrons (**tabela 6**, compostos **11d**, **11k**, **11b** e **11i**, respectivamente). Estudos da relação estrutura-atividade mostraram que compostos que contêm monossbstituintes halogênicos, demonstram atividades inibitórias mais potentes em diferentes linhas celulares de câncer, incluindo a linha celular de adenocarcinoma pulmonar humano A549 (WOO et al., 2013; REDDY et al., 2015). Woo e colaboradores (2013) também encontraram resultados interessantes com compostos contendo substituintes halogênicos e sugeriram um aumento na lipofilicidade de compostos halogenados. No mesmo sentido, a presença do grupo metil na estrutura da molécula também modificou a atividade antiproliferativa, aumentando os valores de IC₅₀ (**tabela 6**, compostos **11b** e **11i**).

Assim como observado neste estudo, uma publicação anterior também mostrou que o análogo de telúrio demonstrou uma maior atividade antiproliferativa do que o selênio (ROSA et al., 2017). Apesar da maior efetividade para o telúrio **11l** em comparação com os derivados de selênio **11h**, é importante ressaltar que todos os compostos avaliados mostraram uma atividade antiproliferativa relevante em células de câncer de bexiga humana (5637).

4.9 AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR

O estudo em relação ao ensaio de citotoxicidade em células saudáveis foi realizado pelo grupo de pesquisa do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Santa Maria, onde avaliou-se a viabilidade

celular de uma série dos compostos sintetizados e apresentados por este trabalho em células mononucleares de sangue periférico.

Os resultados do ensaio de citotoxicidade podem ser melhor elucidados pelos valores de IC₅₀ calculados após 48 horas de tratamento com diferentes compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina, **Tabela 7**.

Tabela 7 – Valores de IC₅₀ de uma série dos compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina em células mononucleares.

Composto	IC ₅₀ (µM)
11a	>100
11b	>100
11d	>100
11e	72,31 ± 1,52
11h	>100
11i	>100
11k	>100
11l	25,73

Através da interpretação dos dados representados na **Tabela 7** torna-se possível observar que todos os compostos com os derivados Se/Se apresentaram valores de IC₅₀ >100 µM, ou seja, não demonstram toxicidade a essa concentração para as células saudáveis avaliadas. Já os compostos contendo Se/Te na estrutura da molécula, como por exemplo o composto **11l**, apresentou um valor de IC₅₀ de 25,73 µM, bem menor em comparação com os compostos com os derivados Se/Se.

Ao analisar os dados da **Figura 25** identifica-se que há uma relação direta entre a concentração dos compostos e a diminuição da viabilidade celular (aumento da ação inibitória), com exceção do composto **11k** que não apresenta o mesmo efeito.

As células mononucleares foram tratadas com diferentes concentrações dos compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazoil)-timidina e incubadas durante 48 h. A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio MTT e os valores IC₅₀ de cada tratamento foram calculados por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 5.0.

Figura 25 – Efeito antiproliferativo de uma série de 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazolil)-timidina em PBMCs estimuladas com PHA após 48h de tratamento.

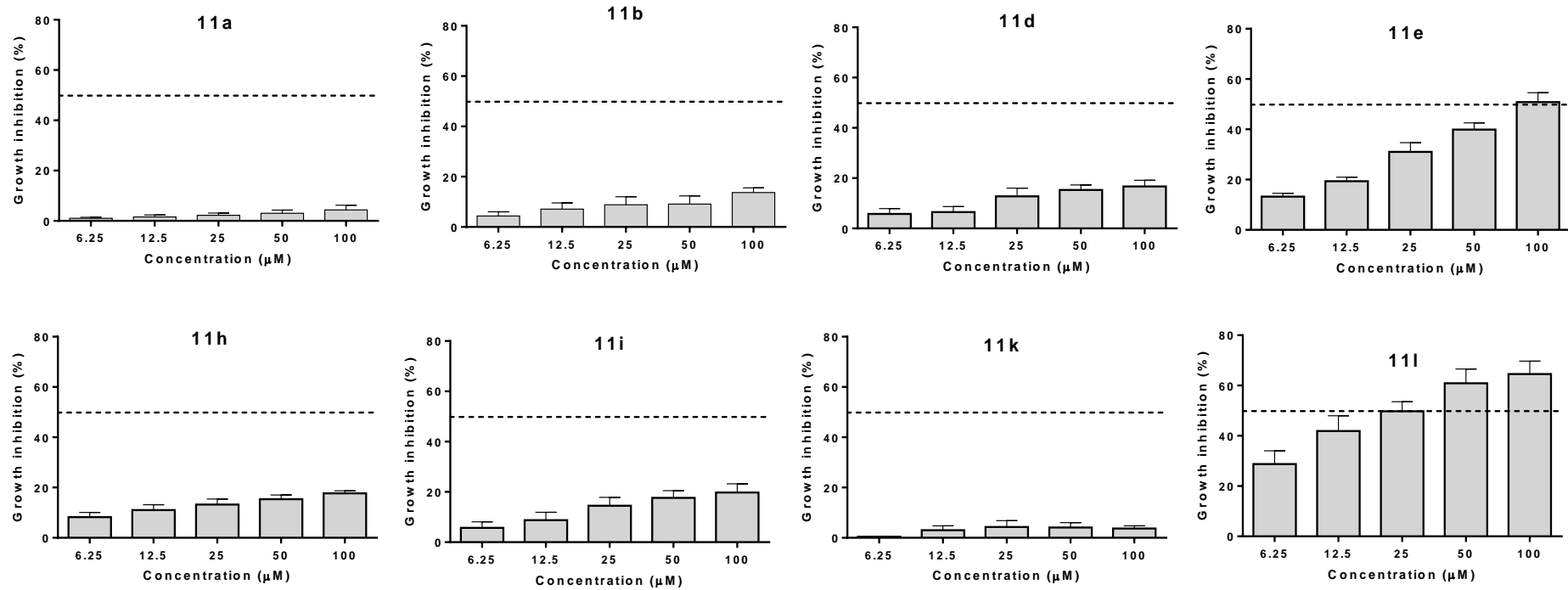
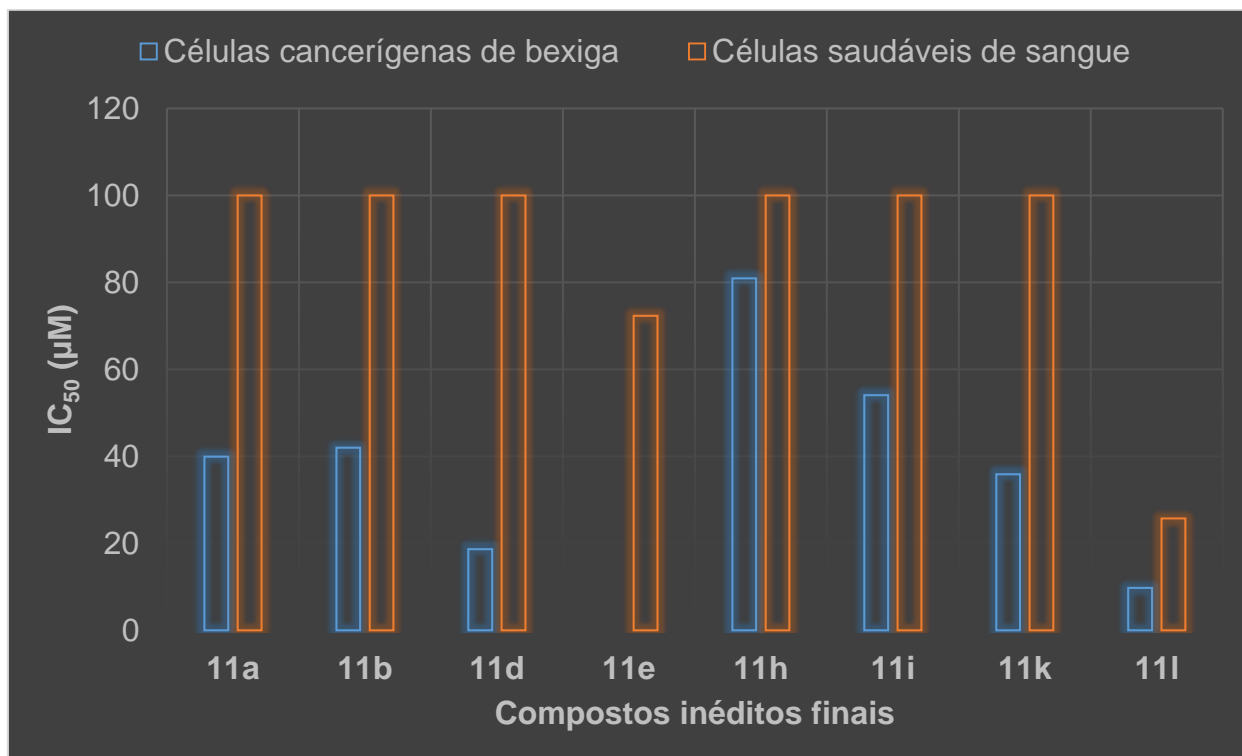


Gráfico 1 – Comparação dos valores de IC₅₀ encontrados para células de câncer de bexiga humana 5637 e células saudáveis mononucleares de sangue periférico.



Através da comparação dos dados pode-se verificar que todos os compostos avaliados apresentaram uma atividade antiproliferativa para células de câncer de bexiga em diferentes concentrações, sendo que todas as concentrações que apresentam-se danosas as células cancerosas não são danosas às células saudáveis mononucleares de sangue periférico.

A análise do gráfico evidencia a superioridade do composto **11l** no que se refere à inibição das células cancerígenas de bexiga 5637, uma vez que, uma pequena quantidade (9,76 µM) já demonstra ação antiproliferativa, valor este aproximadamente três vezes menor do que o IC₅₀ para células saudáveis de sangue periférico (25,73 µM), reforçando a efetividade deste composto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com as propostas expostas para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas frente ao estudo realizado.

Uma classe de moléculas inéditas pretendidas foram obtidas em rendimentos de bons a excelentes, através de uma síntese convergente, com centros estruturais que apresentam elevado potencial biológico como o derivado do AZT, o heterociclo 1,2,3-triazol e organocalcogênio na mesma estrutura.

Os materiais de partida inéditos, 5'-*O*-(*metanosulfonil*)-3'-triazol-timidina **9a-b**, foram sintetizados através da reação de cicloadição 1,3-dipolar, onde se dispensa o uso de sulfato de cobre como catalisador e ascorbato de sódio como agente redutor e utiliza-se apenas o iodeto de cobre (I) para esta função, o que torna essa alternativa vantajosa pela economia de átomos e de seu baixo custo.

A síntese para introdução da porção organocalcogênio e consequente obtenção das moléculas inéditas finais, 5'-arilcalcogenil-3'-(4-fenilselenoalquil-1,2,3-triazol-1-il)-timidina **11a-n**, foi realizada através de uma metodologia eficiente a qual utilizou como agente redutor do orgaocalcogênio o NaBH₄ em uma mistura de etanol e THF, seguido da reação de SN₂.

Os compostos inéditos resultantes tiveram sua atividade biológica avaliada, onde uma série de exemplos demonstraram aplicação eficiente para atividade antitumoral *in vitro* em células cancerosas de bexiga 5637.

Todos os compostos avaliados têm ação antiproliferativa para células cancerosas de bexiga 5637 em concentrações que não são danosas às células saudáveis mononucleares de sangue periférico.

Por fim, os resultados obtidos nesta dissertação resultaram na síntese de uma série de novas moléculas com centros de elevado potencial farmacológico, onde as propostas de explorar suas propriedades biológicas foram realizadas com sucesso.

Uma futura análise do potencial antioxidante desta nova classe de compostos mostra-se indicada e viável, para juntar-se aos resultados já apresentados no presente estudo, com posterior publicação na forma de artigo em um periódico de nível internacional.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo aborda os procedimentos experimentais para a síntese dos compostos apresentados por este trabalho.

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

As análises de RMN 1D e 2D foram obtidas em espectrômetro Bruker Avance III 400, que opera na frequência de 400 MHz para Hidrogênio e 100 MHz para Carbono (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, td = tripleto de duplete, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa, e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

6.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho MicrOTOF-Q II (Bruker Daltonics), operando em modo ESI+ (Ionização por Eletrospray positivo). As análises foram realizadas no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) da Universidade Federal de Santa Catarina.

6.1.3 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301 (Departamento de Química – UFSM), em triplicata.

6.1.4 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph WB 2000;
- Rota-evaporador – IKA RV 10 digital;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

6.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN, 1996). Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica-gel (230-400 *mesh* – MERCK) e, como eluente, uma mistura apropriada de solventes.

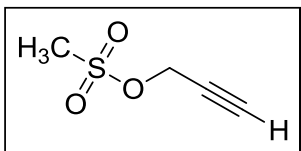
6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1 Procedimento geral para a mesilação dos álcoois 3a-b

Em um balão reacional de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera inerte de argônio, previamente flambado, munido de agitação magnética, foram adicionados 3 mmol (0,18 mL) do álcool acetilênico desejado em 15 mL de tetrahidrofurano (THF) e a solução foi resfriada a 0°C. Em seguida, foi adicionado 2,4 equivalentes (7,2 mmol, 0,45 mL) de trietilamina e 2 equivalentes (6 mmol, 0,46 mL) do cloreto de mesila dissolvidos em 5 mL de THF, gota a gota. Deixou-se a mistura reacional sob agitação adicional a 0°C por 30 min. Após, a reação foi levada à temperatura ambiente e agitou-se por mais 24h. Ao final, o solvente foi evaporado e o produto bruto resultante foi neutralizado com 40 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃)

e extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), e esta foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida e em seguida o produto foi seco sob vácuo. Os produtos foram utilizados posteriormente sem purificação adicional.

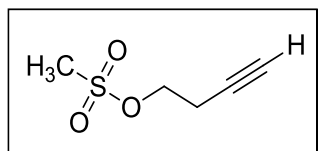
Prop-2-in-1-il metanossulfonato (3a)



Rendimento: 88%.

Características físicas: Líquido amarelo claro.

But-3-in-1-il metanossulfonato (3b)



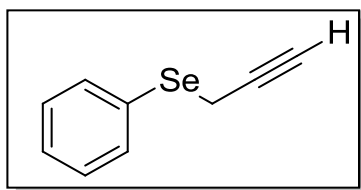
Rendimento: 90%.

Características físicas: Líquido amarelo claro.

6.2.2 Procedimento geral para a síntese dos seleno-acetilenos 5a-b

A um balão de duas bocas de 50 mL, mantido sob atmosfera inerte de argônio, previamente flambado e sob agitação magnética, foram adicionados 0,5 mmol (0,156 g) do disseleneto de difenila, 10 mL de tetrahidrofurano (THF), 2 mmol (0,075 g) do NaBH_4 e 5 mL de EtOH anidro. Após o completo consumo do disseleneto de difenila (solução incolor) adicionou-se 1 mmol do álcool mesilado (em uma única vez) em THF (4 mL), o sistema permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente durante 2h. Após o término da reação, dissolveu-se o produto bruto em acetato de etila e a esta solução adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL) e as frações orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas sob vácuo. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica em sílica *flash*, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila em proporções variáveis.

(prop-2-in-1-ilselanyl)benzeno (5a)



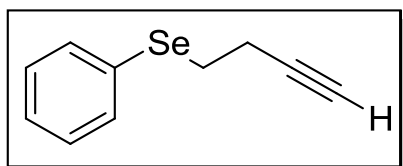
Rendimento: 50%.

Características físicas: Óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,63 – 7,57 (m, 2H); 7,33 – 7,25 (m, 3H); 3,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H); 2,23 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 133,3; 129,5; 129,1; 127,7; 80,8; 71,7; 12,3.

(but-3-in-1-ilselanyl)benzeno (5b)



Rendimento: 55%.

Características físicas: Óleo amarelo.

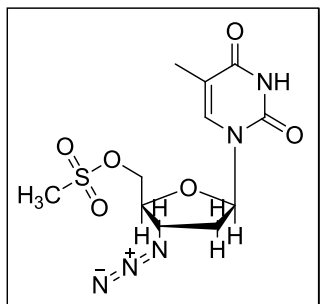
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,61 – 7,44 (m, 2H); 7,33 – 7,17 (m, 3H); 3,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,55 (td, *J*¹ = 7,5 Hz *J*² = 2,6 Hz, 2H); 2,03 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 133,2; 129,2; 129,1; 127,2; 83,0; 69,4; 25,7; 20,1.

6.2.3 Procedimento para a síntese do mesilato derivado da 3'-azidotimidina (AZT) 8

Em um balão reacional de duas bocas de 100 mL, sob atmosfera inerte de argônio, previamente flambado e sob agitação, adicionou-se 1 mmol do AZT (0,267 g), 10 mL de tetrahydrofurano (THF) e resfriou-se o sistema reacional a 0 °C. Em seguida, adicionou-se 2 mmol (0,28 mL) de trietilamina e gotejou-se a esta mistura 1,5 mmol (0,12 mL) de cloreto de mesila. O sistema permaneceu sob forte agitação por um tempo reacional de 1h e após este período o produto bruto resultante foi neutralizado com 30 mL de uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) e extraído com diclorometano (3 x 10 mL). As frações orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtradas e evaporadas por evaporador rotatório e em seguida o produto foi seco sob vácuo.

Mesilato do AZT (8)



Rendimento: 95%.

Características físicas: Sólido branco.

Ponto de fusão: 163-164°C.

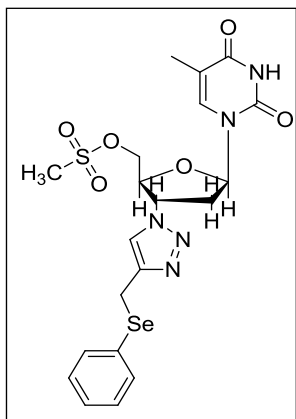
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 11,36 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 6,13 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,52 – 4,41 (m, 3H); 3,23 (s, 3H); 2,44 – 2,25 (m, 2H); 1,77 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,1; 150,8; 136,4; 110,5; 84,4; 80,9; 69,4; 60,5; 37,3; 36,0; 12,4.

6.2.4 Procedimento para preparação dos 5'-O-(metanosulfonil)-3'-triazolimidina por meio de cicloadição 1,3-dipolar 9a-b

Em um tubo de ensaio munido de agitação magnética, adicionou-se 1,2 equivalentes (0,3 mmol) do seleno-acetileno, 0,25 mmol (0,086 g) do mesilato do AZT e 5 mol % (0,0125 mmol, 0,0024 g) de iodeto de cobre em uma mistura de 1 mL de tetrahydrofurano (THF) e 1 mL de água. O sistema foi mantido à temperatura ambiente sob agitação por 24h. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica *flash* utilizando-se uma mistura adequada de CH₂Cl₂/EtOH como eluente.

5'-O-(metanosulfonyl)-3'-(4-metil-fenilseleniltriazol-1-il)-timidina (9a)



Rendimento: 93%.

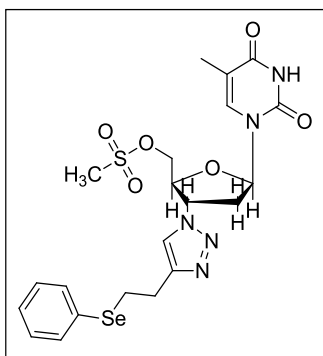
Características físicas: Sólido branco.

Ponto de fusão: 162-164°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,56 (s, 1H); 7,50 – 7,47 (m, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,30 – 7,27 (m, 3H); 6,24 (dd, *J*¹ = 7,3 Hz *J*² = 5,2 Hz, 1H); 5,29 – 5,22 (m, 1H); 4,59 – 4,52 (m, 2H); 4,43 – 4,37 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 3,09 (s, 3H); 3,05 – 2,97 (m, 1H); 2,83 – 2,74 (m, 1H); 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,3; 149,9; 146,3; 136,4; 133,5; 129,5; 129,2; 127,7; 122,0; 111,8; 86,9; 81,6; 67,4; 58,8; 37,9; 37,4; 20,3; 12,4.

5'-O-(metanosulfonyl)-3'-(4-etil-fenilseleniltriazol-1-il)-timidina (9b)



Rendimento: 95%.

Características físicas: Sólido branco.

Ponto de fusão: 167-169°C.

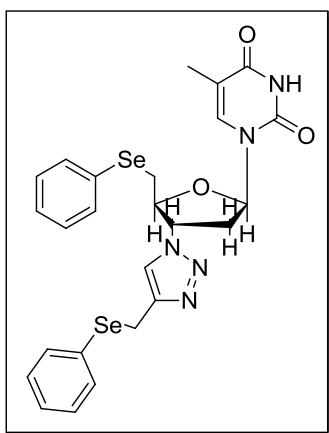
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,82 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,27 – 7,20 (m, 3H); 6,27 (dd, *J*¹ = 7,0 Hz *J*² = 5,4 Hz, 1H); 5,39 – 5,31 (m, 1H); 4,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 4,48 – 4,42 (m, 1H); 3,21 – 3,01 (m, 8H); 2,89 – 2,80 (m, 1H); 1,92 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,9; 150,4; 146,9; 136,6; 132,5; 129,6; 129,1; 126,9; 121,7; 111,6; 87,0; 81,6; 67,8; 58,9; 37,7; 37,3; 26,5; 26,4; 12,3.

6.2.5 Procedimento geral para substituição do grupo mesilato por arilcalcogenetos 11a-n

Em um balão reacional de duas bocas de 25 mL, munido de agitação magnética, flambado sob argônio, adicionou-se 0,125 mmol do dicalcogeneto de difenila correspondente, solubilizados em 2 mL de THF. Em seguida, adicionou-se 5 equivalentes (1,25 mmol, 0,047 g) de borohidreto de sódio e 1,5 mL de etanol. Deixou-se reagir até a coloração amarela/avermelhada desaparecer. Após esse tempo, foi adicionado 0,25 mmol do mesilato e deixado reagir por 24h à temperatura ambiente. A seguir, concentrou-se a mistura reacional e adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL) e combinou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ anidro, que posteriormente foi removido por filtração, e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica *flash*, eluindo-se com mistura apropriada de CH₂Cl₂/EtOH.

5'-Seleno-(fenil)-3'-(4-metil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11a)



Rendimento: 83%.

Características físicas: Sólido branco.

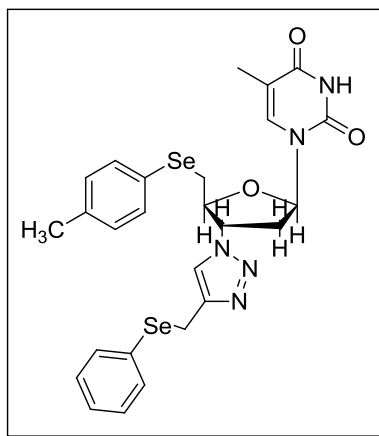
Ponto de fusão: 164-166°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,46 (s, 1H); 7,49 – 7,40 (m, 4H); 7,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,26 – 7,22 (m, 6H); 7,10 (s, 1H); 6,19 (dd, *J*¹ = 7,3 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 5,19 – 5,11 (m, 1H); 4,52 – 4,46 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 3,32 (dd, *J*¹ = 13,5 Hz *J*² = 5,5 Hz, 1H); 3,18 (dd, *J* = 13,5 Hz 4,7 Hz, 1H); 2,99 – 2,91 (m, 1H); 2,78 – 2,69 (m, 1H); 1,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,8; 150,1; 145,9; 136,5; 133,3; 132,3; 129,6; 129,4; 129,1; 129,1; 127,6; 127,5; 121,6; 111,3; 86,4; 83,0; 62,0; 37,7; 29,6; 20,3; 12,4.

HRMS (ESI): m/z calc. $C_{25}H_{26}N_5O_3Se_2$ $[M + H]^+$: 604,0366; encontrado $[M + H]^+$: 604,0365.

5'-Seleno-(4-metil-fenil)-3'-(4-metil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11b)



Rendimento: 94%.

Características físicas: Sólido branco.

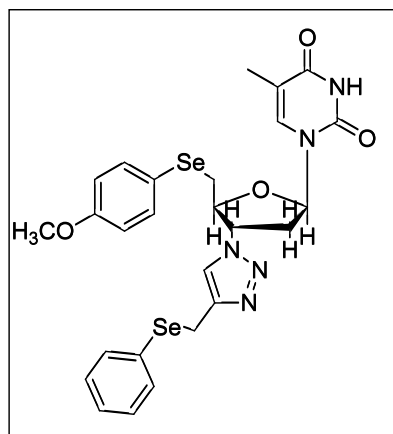
Ponto de fusão: 193-194°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 9,20 (s, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H); 7,26 – 7,23 (m, 3H); 7,19 (s, 1H); 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 6,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H); 5,24 – 5,15 (m, 1H); 4,49 – 4,41 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 3,26 (dd, $J' = 13,3$ Hz $J'' = 5,9$ Hz, 1H); 3,15 (dd, $J' = 13,3$ Hz $J'' = 4,6$ Hz, 1H); 3,00 – 2,90 (m, 1H); 2,82 – 2,70 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,89 (s, 3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ (ppm): 163,6; 150,1; 145,5; 137,8; 136,6; 133,5; 132,9; 130,3; 129,4; 129,2; 127,7; 125,1; 122,3; 111,4; 86,6; 83,2; 62,6; 37,8; 30,0; 21,0; 19,8; 12,4.

HRMS (ESI): m/z calc. $C_{26}H_{28}N_5O_3Se_2$ $[M + H]^+$: 618,0523; encontrado $[M + H]^+$: 618,0522.

5'-Seleno-(4-metóxi-fenil)-3'-(4-metil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11c)



Rendimento: 89%.

Características físicas: Sólido branco.

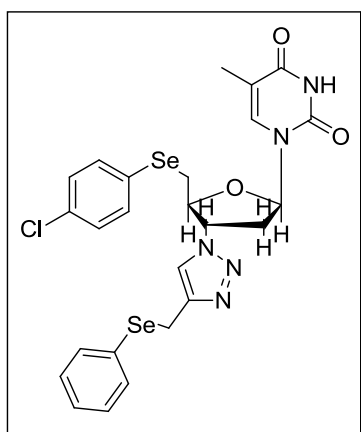
Ponto de fusão: 162-164°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,47 (s, 1H); 7,48 – 7,43 (m, 2H); 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,18 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H); 5,22 – 5,14 (m, 1H); 4,47 – 4,41 (m, 1H); 4,16 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,20 (dd, *J*¹ = 13,3 Hz *J*² = 5,9 Hz, 1H); 3,10 (dd, *J*¹ = 13,2 Hz *J*² = 4,8 Hz, 1H); 2,99 – 2,90 (m, 1H); 2,79 – 2,69 (m, 1H); 1,90 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,7; 159,7; 150,2; 145,7; 136,5; 135,3; 133,3; 129,6; 129,1; 127,6; 121,9; 118,7; 115,1; 111,3; 86,6; 83,3; 62,4; 55,3; 37,8; 30,7; 20,1; 12,4.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₆H₂₈N₅O₄Se₂ [M + H]⁺: 634,0472; encontrado [M + H]: 634,0474.

5'-Seleno-(4-cloro-fenil)-3'-(4-metil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11d)



Rendimento: 89%.

Características físicas: Sólido branco esverdeado.

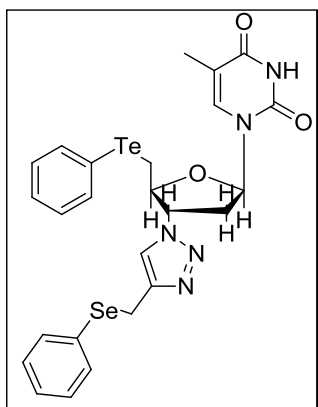
Ponto de fusão: 188-190°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz), δ (ppm): 11,20 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,50 – 7,46 (m, 2H); 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,32 – 7,21 (m, 5H); 6,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 5,35 – 5,28 (m, 1H); 4,33 – 4,26 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 3,39 – 3,21 (m, 2H); 2,81 – 2,67 (m, 2H); 1,80 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz), δ (ppm): 163,8; 150,6; 145,0; 136,6; 133,5; 132,3; 132,1; 130,4; 129,4; 129,3; 128,7; 127,2; 122,7; 110,2; 84,5; 82,7; 62,5; 36,6; 29,6; 20,0; 12,2.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₅H₂₅ClN₅O₃Se₂ [M + H]⁺: 637,9976; encontrado [M + H]: 637,9975.

5'-Teluro-(fenil)-3'-(4-metil-fenilselenil-1H-1,2,3-triazol)-timidina (11e)



Rendimento: 77%.

Características físicas: Sólido branco amarelado.

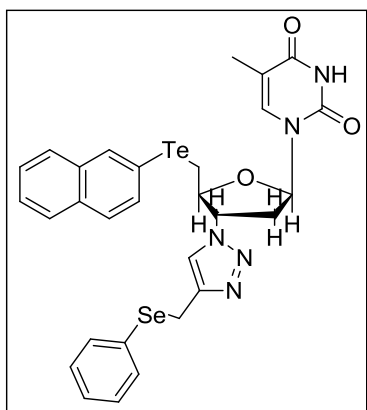
Ponto de fusão: 155-157°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,69 – 7,65 (m, 2H); 7,47 – 7,43 (m, 2H); 7,31 – 7,16 (m, 8H); 7,02 (s, 1H); 6,21 (dd, $J^1 = 7,3$ Hz $J^2 = 5,7$ Hz, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 3,30 (dd, $J^1 = 13,0$ Hz $J^2 = 5,4$ Hz, 1H); 3,12 (dd, $J^1 = 13,0$ Hz $J^2 = 5,0$ Hz, 1H); 3,00 – 2,92 (m, 1H); 2,75 – 2,66 (m, 1H); 1,91 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,5; 150,0; 146,0; 138,2; 136,5; 133,4; 129,7; 129,6; 129,2; 128,3; 127,6; 121,5; 111,5; 111,2; 85,8; 83,5; 63,5; 37,8; 20,3; 12,5; 11,3.

HRMS (ESI): m/z calc. C₂₅H₂₆N₅O₃SeTe [M + H]⁺: 654,0263; encontrado [M + H]: 654,0258.

5'-Teluro-(naftaleno)-3'-(4-metil-fenilselenil-1H-1,2,3-triazol)-timidina (11f)



Rendimento: 75%.

Características físicas: Sólido branco amarelado.

Ponto de fusão: 158-160°C.

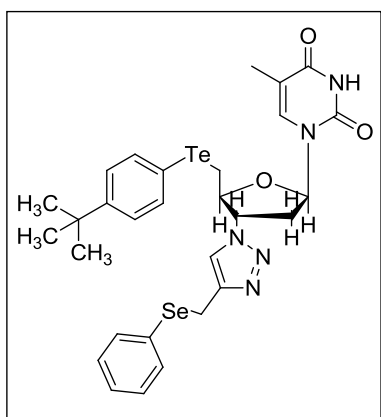
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,52 (s, 1H); 8,17 – 8,11 (m, 1H); 8,03 – 7,98 (m, 1H); 7,82 – 7,74 (m, 2H); 7,54 – 7,45 (m, 3H); 7,41 – 7,37 (m, 2H); 7,26 – 7,15 (m, 5H); 6,92 (s, 1H); 6,12 (dd, $J^1 = 7,3$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 5,03 – 4,94 (m, 1H); 4,45 – 4,39 (m, 1H); 4,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H); 3,26 (dd, $J^1 = 12,8$ Hz $J^2 = 5,5$ Hz, 1H); 3,14

(dd, $J^1 = 12,8$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 2,95 – 2,85 (m, 1H); 2,71 – 2,61 (m, 1H); 1,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 163,7; 150,1; 145,7; 139,0; 136,5; 135,9; 133,5; 133,3; 131,7; 129,7; 129,6; 129,0; 129,0; 127,4; 127,1; 126,4; 126,3; 121,5; 114,6; 111,3; 86,0; 83,8; 63,5; 37,7; 20,2; 12,3; 11,0.

HRMS (ESI): m/z calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeTe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 704,0420; encontrado $[\text{M} + \text{H}]$: 704,0415.

5'-Teluro-(4-terc-butil-fenil)-3'-(4-metil-fenilselenil-1H-1,2,3-triazol)-timidina (11g)



Rendimento: 82%.

Características físicas: Sólido branco amarelado.

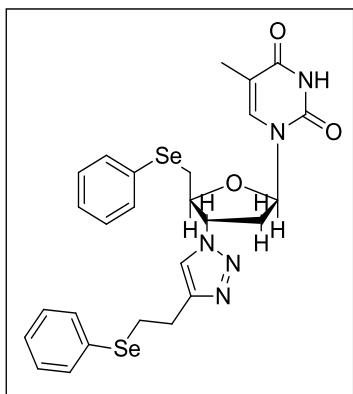
Ponto de fusão: 160-162°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 9,54 (s, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 2H); 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,24 – 7,20 (m, 5H); 7,07 (s, 1H); 6,24 (dd, $J = 7,2$ Hz $J^2 = 5,8$ Hz, 1H); 5,10 – 5,02 (m, 1H); 4,46 – 4,39 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 3,27 (dd, $J = 12,9$ Hz $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 3,10 (dd, $J = 12,9$ Hz $J^2 = 4,9$ Hz, 1H); 3,03 – 2,94 (m, 1H); 2,76 – 2,67 (m, 1H); 1,91 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H); 1,29 (s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 163,8; 151,7; 150,2; 145,8; 138,1; 136,4; 133,4; 129,6; 129,1; 127,5; 126,7; 121,5; 111,4; 107,2; 85,7; 83,5; 63,4; 37,7; 34,6; 31,1; 20,3; 12,4; 11,2.

HRMS (ESI): m/z calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeTe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 710,0889; encontrado $[\text{M} + \text{H}]$: 710,0885.

5'-Seleno-(fenil)-3'-(4-etil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11h)



Rendimento: 89%.

Características físicas: Sólido branco.

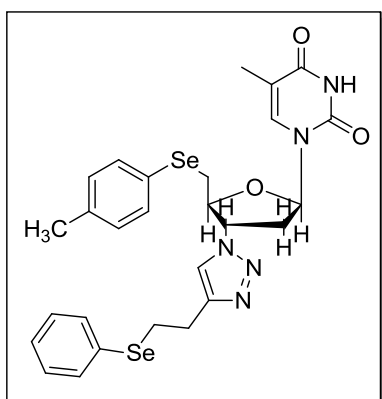
Ponto de fusão: 157-158°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,32 (s, 1H); 7,49 – 7,42 (m, 4H); 7,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,26 – 7,20 (m, 7H); 6,23 (dd, *J*¹ = 7,2 Hz *J*² = 5,7 Hz, 1H); 5,23 – 5,15 (m, 1H); 4,57 – 4,50 (m, 1H); 3,40 – 3,33 (m, 1H); 3,25 – 3,16 (m, 3H); 3,14 – 3,07 (m, 2H); 3,03 – 2,94 (m, 1H); 2,79 – 2,71 (m, 1H); 1,88 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,6; 150,1; 146,9; 136,4; 132,6; 132,4; 129,7; 129,4; 129,3; 129,1; 127,5; 127,0; 121,0; 111,3; 86,3; 83,1; 62,0; 37,8; 29,8; 26,6; 26,5; 12,4.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₆H₂₈N₅O₃Se₂ [M + H]⁺: 618,0523; encontrado [M + H]: 618,0522.

5'-Seleno-(4-metil-fenil)-3'-(4-etil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11i)



Rendimento: 87%.

Características físicas: Sólido branco.

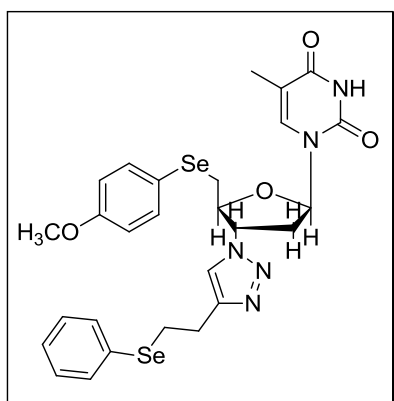
Ponto de fusão: 157-159°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,20 (s, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,37 – 7,31 (m, 3H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,23 (dd, *J*¹ = 6,9 Hz *J*² = 6,0 Hz, 1H); 5,23 – 5,15 (m, 1H); 4,51 (dd, *J*¹ = 10,7 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 3,31 (dd, *J*¹ = 13,5 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 3,22 – 3,08 (m, 5H); 3,04 – 2,95 (m, 1H); 2,79 – 2,69 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,6; 150,1; 146,7; 137,8; 136,4; 132,9; 132,7; 130,2; 129,7; 129,1; 127,0; 125,3; 121,2; 111,3; 86,4; 83,2; 62,1; 37,8; 30,1; 26,6; 26,5; 21,0; 12,4.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₇H₃₀N₅O₃Se₂ [M + H]⁺: 632,0679; encontrado [M + H]: 632,0679.

5'-Seleno-(4-metóxi-fenil)-3'-(4-etil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11j)



Rendimento: 75%.

Características físicas: Sólido amarelo.

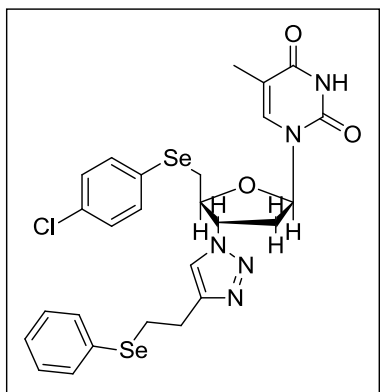
Ponto de fusão: 152-153°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,26 (s, 1H); 7,50 – 7,44 (m, 2H); 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,29 – 7,20 (m, 4H); 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,22 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H); 5,25 – 5,15 (m, 1H); 4,53 – 4,45 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,26 – 3,07 (m, 6H); 3,06 – 2,94 (m, 1H); 2,81 – 2,70 (m, 1H); 1,92 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,6; 159,7; 150,1; 146,7; 136,5; 135,3; 132,7; 129,7; 129,1; 127,0; 121,3; 118,9; 115,2; 111,3; 86,5; 83,3; 62,2; 55,3; 37,8; 30,9; 26,6; 26,5; 12,4.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₇H₃₀N₅O₄Se₂ [M + H]⁺: 648,0628; encontrado [M + H]: 648,0628.

5'-Seleno-(4-cloro-fenil)-3'-(4-etil-fenilselenil-1H-1,2,3-triazol)-timidina (11k)



Rendimento: 90%.

Características físicas: Sólido branco.

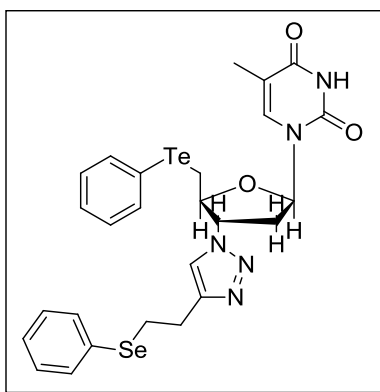
Ponto de fusão: 179-181°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,02 (s, 1H); 7,53 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,50 – 7,40 (m, 4H); 7,33 – 7,22 (m, 5H); 6,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 5,36 – 5,29 (m, 1H); 4,37 – 4,31 (m, 1H); 3,40 – 3,31 (m, 2H); 3,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,84 – 2,71 (m, 2H); 1,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz), δ (ppm): 163,8; 150,6; 146,3; 136,6; 133,5; 132,1; 132,0; 130,2; 129,5; 129,2; 128,7; 127,0; 122,0; 110,2; 84,5; 82,7; 62,4; 36,6; 29,6; 26,5; 26,2; 12,2.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₆H₂₇ClN₅O₃Se₂ [M + H]⁺: 652,0133; encontrado [M + H]: 652,0133.

5'-Teluro-(fenil)-3'-(4-etil-fenilselenil-1H-1,2,3-triazol)-timidina (11l)



Rendimento: 68%.

Características físicas: Sólido bege.

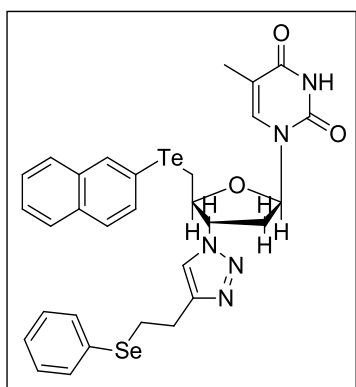
Ponto de fusão: 149-151°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,89 (s, 1H); 7,71 – 7,67 (m, 2H); 7,48 – 7,45 (m, 3H); 7,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,25 – 7,17 (m, 5H); 7,13 (s, 1H); 6,26 (dd, *J*¹ = 7,3 Hz *J*² = 5,7 Hz, 1H); 5,10 – 5,03 (m, 1H); 4,51 – 4,46 (m, 1H); 3,35 (dd, *J*¹ = 13,0 Hz *J*² = 5,3 Hz, 1H); 3,13 – 2,97 (m, 6H); 2,76 – 2,68 (m, 1H); 1,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 150,1; 146,9; 138,2; 138,0; 136,4; 132,7; 129,7; 129,6; 129,1; 128,2; 127,0; 121,0; 111,4; 111,3; 85,7; 83,5; 63,4; 37,8; 26,7; 26,5; 12,5; 11,5.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₂₆H₂₈N₅O₃SeTe [M + H]⁺: 668,0420; encontrado [M + H]: 668,0415.

5'-Teluro-(naftaleno)-3'-(4-etil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11m)



Rendimento: 74%.

Características físicas: Sólido amarelo.

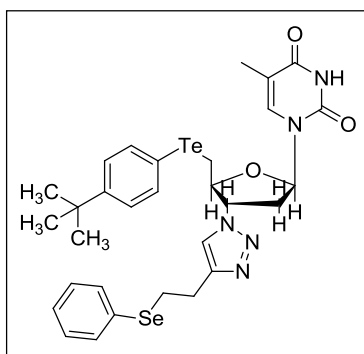
Ponto de fusão: 152-154°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,55 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,85 – 7,72 (m, 2H); 7,52 – 7,42 (m, 5H); 7,24 – 7,19 (m, 4H); 6,93 (s, 1H); 6,20 – 6,15 (m, 1H); 5,08 – 4,96 (m, 1H); 4,51 – 4,41 (m, 1H); 3,31 (dd, *J'* = 12,8 Hz *J*² = 5,2 Hz, 1H); 3,15 – 2,99 (m, 6H); 2,73 – 2,63 (m, 1H); 1,87 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,7; 150,1; 146,7; 139,0; 136,5; 135,9; 133,5; 132,6; 131,7; 129,7; 129,7; 129,0; 129,0; 127,2; 126,9; 126,4; 126,3; 120,9; 114,7; 111,3; 85,9; 83,7; 63,4; 37,7; 26,5; 26,4; 12,4; 11,2.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₃₀H₃₀N₅O₃SeTe [M + H]⁺: 718,0576; encontrado [M + H]: 718,0572.

5'-Teluro-(4-*terc*-butil-fenil)-3'-(4-etil-fenilselenil-1*H*-1,2,3-triazol)-timidina (11n)



Rendimento: 84%.

Características físicas: Sólido branco amarelado.

Ponto de fusão: 67-69°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9,16 (s, 1H); 7,65 – 7,60 (m, 2H); 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,25 – 7,20 (m, 5H); 7,17 (s, 1H); 6,29 (dd, *J*¹ = 7,2 Hz *J*² = 5,9 Hz, 1H); 5,12 – 5,05 (m, 1H); 4,48 (dd, *J*¹ = 11,3 Hz *J*² = 5,4 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J*¹ = 13,0 Hz *J*² = 5,6 Hz, 1H); 3,21 – 2,98 (m, 6H); 2,77 – 2,68 (m, 1H); 1,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); 1,28 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 163,7; 151,7; 150,2; 146,8; 138,1; 136,4; 132,5; 129,7; 129,1; 127,0; 126,7; 121,0; 111,4; 107,3; 85,6; 83,5; 63,4; 37,8; 34,6; 31,1; 26,6; 26,5; 12,5; 11,4.

HRMS (ESI): *m/z* calc. C₃₀H₃₆N₅O₃SeTe [M + H]⁺: 724,1046; encontrado [M + H]: 724,1042.

6.2.6 Procedimento para análise da atividade antitumoral

O procedimento experimental relacionado à análise da atividade antitumoral foi realizado pelo grupo de pesquisa em Oncologia Molecular e Celular da Universidade Federal de Pelotas.

Foi avaliado o efeito antiproliferativo de uma série de compostos sintetizados 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazolil)-timidina na linha celular de câncer de bexiga 5637 por ensaios de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazólio, colorimétrico, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA).

As células 5637 foram semeadas em uma placa de 96 poços a uma densidade de 2 x 10⁴ células por poço e cultivadas a 37 °C em uma atmosfera de 5% de CO₂. Passadas 24 horas, as células foram incubadas com os compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazolil)-timidina em diferentes concentrações (6,25; 12,5; 25; 50 e 100 μM) durante 48h. O DMSO foi utilizado para a diluição dos fármacos e as células não tratadas foram usadas como controles negativos.

Após o período de incubação, foram adicionados 200 μL de solução MTT (5 mg/mL) a cada poço e as células foram incubadas durante 3h a 37 °C em 5% de CO₂. Em seguida, o meio foi descartado e foram adicionados 100 μL de DMSO a cada poço para a solubilização do formazan. A absorvância de cada poço foi medida por espectrofotometria a um comprimento de onda de 492 nm.

A inibição (%) da proliferação celular foi determinada da seguinte forma: inibição do crescimento = (1- Abs. células tratadas/Abs. células de controle) × 100%.

Os dados foram validados por pelo menos três experimentos independentes em triplicata para cada experimento. O IC₅₀ de cada tratamento foi calculado por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 5.0.

6.2.6.1 Análise estatística

Os conjuntos de dados foram analisados usando ANOVA unidirecional seguido pelo teste de Tukey para comparações múltiplas. Os resultados são expressos como média ± SEM (erro padrão da média) da média de três experiências independentes, e as diferenças foram consideradas significativas em $P < 0,05$.

6.2.7 Procedimento para a avaliação da viabilidade celular

O procedimento experimental onde avaliou-se a viabilidade celular foi realizado pelo grupo de pesquisa do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Santa Maria.

6.2.7.1 Amostras de sangue

As amostras de sangue foram obtidas de indivíduos adultos saudáveis. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: idade abaixo de 20 anos ou acima de 40 anos, indivíduos fumantes, com dependência de álcool ou drogas, com diagnóstico de doenças agudas ou crônicas e em tratamento medicamentoso dentro dos 30 dias que antecederam os experimentos. Os protocolos experimentais foram realizados após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CEP UFSM, número 0089.0.243.000-07), seguindo os princípios éticos recomendados. Todos os voluntários que participaram do estudo foram adequadamente instruídos e receberam um termo de consentimento com os protocolos utilizados nos experimentos.

6.2.7.2 Cultivo das células mononucleares

PBMCs (células mononucleares de sangue periférico) foram isoladas de sangue periférico humano utilizando o reagente Ficoll-Paque (1,077) que separa as células por gradiente de densidade (PÖSEL et al., 2012). Após o isolamento, as células foram contadas em câmara de Neubauer e cultivadas na concentração de 1×10^6 células/mL de meio contendo RPMI-1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS), antibióticos penicilina (100 IU) e estreptomicina (100 µg/mL). 2% de fitohemaglutinina (PHA) foi adicionada no meio com células por 24h para induzir proliferação celular. Após a estimulação com PHA, as células foram incubadas com os compostos por 48h. Durante os tratamentos, as células foram mantidas a 37°C na presença de CO₂ 5%. As células controles foram incubadas somente com o meio. Um grupo controle com DMSO 0,5% foi incluído como controle negativo, uma vez que este foi o solvente utilizado para todos os compostos. A qualidade do isolamento das PBMCs foi avaliada através do baixo percentual de granulócitos e eritrócitos visualizados em microscópio ótico.

6.2.7.3 Determinação da viabilidade celular

A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio do MTT, com base na formação dos cristais de formazan, reduzidos a partir do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio (MTT) por ação das desidrogenases mitocondriais em células metabolicamente ativas (BABOT et al., 2005). 20µL de MTT (dissolvido em PBS 1%) foram adicionados em cada poço da placa contendo as células tratadas durante 48h com os compostos 5'-arilcalcogenil-3'-(fenilselenoalquil-triazol)-timidina. As células foram incubadas com MTT durante 2h a 37 °C em atmosfera de CO₂ a 5% e no escuro para evitar fototoxicidade. Posteriormente, as placas foram centrifugadas a 500x g durante 10 min e o sobrenadante foi removido por aspiração. Os cristais de formazan foram dissolvidos com adição de 200 µL de DMSO na placa e a absorvância da solução foi registrada espectrofotometricamente a 570nm usando um leitor de microplacas. Foram realizados 4 experimentos independentes em triplicata e a viabilidade celular foi avaliada através da seguinte fórmula: crescimento inibitório = $(1 - \text{Absorbância das células tratadas} / \text{Absorbância das células controles}) \times 100$. O IC₅₀

de cada tratamento foi calculado por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 5.0.

6.2.7.4 Análise estatística

Todos os parâmetros foram analisados por ANOVA de uma via seguido do teste de Bonferroni quando apropriado, a fim de detectar diferenças significativas nas variáveis medidas entre os grupos. $p < 0.05$ foi estabelecido para indicar diferença estatisticamente significativa. Os gráficos foram feitos usando o GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

REFERÊNCIAS

- ALAOUI, S. et al. Synthesis and anti-cancer activities of new sulfonamides 4-substituted-triazolyl nucleosides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 9, p. 1989-1992, 2017.
- ALBERTO, E. E. et al. Imidazolium ionic liquids containing selenium: synthesis and antimicrobial activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 1001-1003, 2011.
- ALDRICH, J. F. et al. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2010, p. 1-12, 2010.
- ANDERSSON, C. et al. Diaryl tellurides as inhibitors of lipid peroxidation in biological and chemical systems. **Free Radical Research**, v. 20, n. 6, p. 401-410, 1994.
- ANTONOVA, O.; TONCHEVA, D.; GRIGOROV, E. Bladder cancer risk from the perspective of genetic polymorphisms in the carcinogen metabolizing enzymes. **Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 20, p. 1397-1406, 2015.
- ARASE, A.; MASUDA, Y. A new route to alkyl selenocyanate from olefin via hydroboration. Reaction of organoboranes with ferric selenocyanate. **Chemistry Letters**, v. 5, n. 7, p. 785-788, 1976.
- ARELLANOTANORI, O. et al. Synthesis and characterization of SrTeO₃ using reduced tellurium into a ronalite solution. **Chalcogenide Letters**, v. 12, n. 11, p. 589-595, 2015.
- ARTS, E.; HAZUDA, D. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 4, p. a007161, 2012.
- ASKELAND, E. J. et al. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. **Advances in Urology**, v. 2012, p. 1-13, 2012.
- ATTEBERY, M.; SAILER, B. L. Detection of apoptosis occurring in promyelocytic (line HL-60) cell populations induced by novel organotellurium compounds. **Bios**, v. 73, n. 2, p. 52-60, 2002.
- BABOT, Z.; CRISTÒFOL, R.; SUÑOL, C. Excitotoxic death induced by released glutamate in depolarized primary cultures of mouse cerebellar granule cells is dependent on GABAA receptors and niflumic acid-sensitive chloride channels. **European Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 1, p. 103-112, 2005.
- BACK, T. G. **Organoselenium Chemistry: A Practical Approach**. Oxford: Oxford University Press, 1999. 312 p.

BEGNINI, K. et al. Recombinant Mycobacterium bovis BCG for immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 99, n. 9, p. 3741-3754, 2015.

BERZELIUS, J. Des Recherches sur un nouveau corps minéral, trouvé dans le soufre fabriqué à Fahlun. **Annual Review of Physical Chemistry**, p. 337-365, 1818.

BROWN, D.; KATRITZKY, A.; REES, C. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. 1st. Oxford: Pergamon Press 1984. p.

COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2027-2031, 2010.

COMASSETO, J. V.; BARRIENTOS-ASTIGARRAGA, R. E.; PRESTES, A. P. L. Add a little tellurium to your synthetic plans. **Aldrichimica Acta**, v. 33, n. 2, p. 66, 2000.

CUNHA, R. L.; GOUVEA, I. E.; JULIANO, L. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, n. 3, p. 393-407, 2009.

DAGO, C. D. et al. Investigation on the synthesis of new 3-[4-(arylalkoxy) phenylethyl]-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-4-ones and their biological evaluation against cancer cells. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 53, n. 3, p. 341-349, 2017.

DAVID, L. N.; COX, M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6ªed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014. 1336 p.

DAWSON, D. et al. The neuroprotective efficacy of ebselen (a glutathione peroxidase mimic) on brain damage induced by transient focal cerebral ischaemia in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 185, n. 1, p. 65-69, 1995.

DECLERCK, V. et al. Selective [3+ 2] Huisgen cycloaddition. synthesis of trans-disubstituted triazolodiazepines from aza-Baylis– Hillman adducts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 2004-2007, 2009.

DESAI, D. et al. Synthesis and antitumor properties of selenocoxib-1 against rat prostate adenocarcinoma cells. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 1, p. 230-238, 2010.

DIKMEN, Z. G. et al. Telomerase targeted oligonucleotide thio-phosphoramidates in T24-luc bladder cancer cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 104, n. 2, p. 444-452, 2008.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015.

FERNANDES, A. P.; GANDIN, V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1850, n. 8, p. 1642-1660, 2015.

FORSTROM, J. W.; ZAKOWSKI, J. J.; TAPPEL, A. L. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine. **Biochemistry**, v. 17, n. 13, p. 2639-2644, 1978.

FRANKLIN, M. R. et al. Pre-and post-initiation chemoprevention activity of 2-alkyl/aryl selenazolidine-4 (R)-carboxylic acids against tobacco-derived nitrosamine (NNK)-induced lung tumors in the A/J mouse. **Chemico-Biological Interactions**, v. 168, n. 3, p. 211-220, 2007.

GHISLENI, G. et al. Diphenyl diselenide protects rat hippocampal slices submitted to oxygen–glucose deprivation and diminishes inducible nitric oxide synthase immunocontent. **Brain Research**, v. 986, n. 1, p. 196-199, 2003.

GUIMARÃES, K. G. et al. Synthesis, antiproliferative activities, and computational evaluation of novel isocoumarin and 3,4-dihydroisocoumarin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 111, n. Supplement C, p. 103-113, 2016.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1302-1315, 2010.

HIMO, F. et al. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.

HORWITZ, J. P.; CHUA, J.; NOEL, M. Nucleosides. V. The Monomesylates of 1-(2'-Deoxy- β -D-lyxofuranosyl) thymine1, 2. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 7, p. 2076-2078, 1964.

INCA. **ABC do câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. 3. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 108 p.

INGALE, S. A.; SEELA, F. Stepwise click functionalization of DNA through a bifunctional azide with a chelating and a nonchelating azido group. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 7, p. 3394-3399, 2013.

IYER, V. V. et al. Synthesis, in vitro anti-breast cancer activity, and intracellular decomposition of amino acid methyl ester and alkyl amide phosphoramidate monoesters of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 11, p. 2266-2274, 2000.

JAMIER, V.; BA, L. A.; JACOB, C. Selenium-and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. **Chemistry–A European Journal**, v. 16, n. 36, p. 10920-10928, 2010.

JARIWALLA, R. J.; GANGAPURKAR, B.; NAKAMURA, D. Differential sensitivity of various human tumour-derived cell types to apoptosis by organic derivatives of selenium. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 2, p. 182-189, 2008.

KALISIAK, J.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Efficient synthesis of 2-substituted-1, 2, 3-triazoles. **Organic Letters**, v. 10, n. 15, p. 3171-3174, 2008.

KAMALA, L. et al. Synthesis and antimicrobial activity of novel 5-[(1H-indol-3-yl)methylene] thiazolidine-2, 4-dione-[1, 2, 3] triazole hybrids. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 87, n. 2, p. 316-321, 2017.

KANDA, T. et al. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 22, p. 8161-8169, 1999.

KHAN, I. et al. Synthesis of pyrimidin-4-one-1,2,3-triazole conjugates as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors with anti-depressant activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 68, p. 41-55, 2016.

KRALJEVIĆ, T. G. et al. Synthesis, in vitro anticancer and antibacterial activities and in silico studies of new 4-substituted 1,2,3-triazole-coumarin hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 794-808, 2016.

KUHL, P. et al. Selective inhibition of leukotriene B 4 formation by ebselen: a novel approach to antiinflammatory therapy. **Inflammation Research**, v. 17, n. 3, p. 366-367, 1986.

KUKHANOVA, M. Anti-HIV nucleoside drugs: A retrospective view into the future. **Molecular Biology**, v. 46, n. 6, p. 768-779, 2012.

KUMMARI, B. et al. Design and synthesis of 1, 2, 3-triazole-etodolac hybrids as potent anticancer molecules. **RSC Advances**, v. 7, n. 38, p. 23680-23686, 2017.

LABROLI, M. A. et al. Syntheses of 5'-amino-2',5'-dideoxy-2',2'-difluorocytidine derivatives as novel anticancer nucleoside analogs. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 3, p. 598-602, 2014.

LEE, S. K. et al. Induction of apoptosis by 1, 4-phenylenebis (methylene) selenocyanate in cultured human colon cancer cells. **Anticancer Research**, v. 22, n. 1A, p. 97-102, 2001.

LEE, Y. et al. C5-Modified nucleosides exhibiting anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 16, p. 4688-4691, 2009.

LI, F. et al. Near-infrared light stimuli-responsive synergistic therapy nanoplatfoms based on the coordination of tellurium-containing block polymer and cisplatin for cancer treatment. **Biomaterials**, v. 133, p. 208-218, 2017.

LIANG, L.; ASTRUC, D. The copper (I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 23, p. 2933-2945, 2011.

LU, X. et al. Selenium-and tellurium-based antioxidants for modulating inflammation and effects on osteoblastic activity. **Antioxidants**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2017.

MANDA, P.; JAYAPAL, M. Synthesis and characterization of novel phosphorylated derivatives of zidovudine: Anticancer activity against human breast cancer cell lines (MCF7). **Heterocyclic Letters**, v. 5, n. 2, p. 185-193, 2015.

MANDAL, A. et al. Ruthenium (II)-Catalyzed ortho-C–H Chalcogenation of Benzoic Acids via Weak O-Coordination: Synthesis of Chalcogenoxanthenes. **Organic Letters**, v. 19, n. 9, p. 2430-2433, 2017.

MARIA DE LOURDES, G. F. et al. Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1, 2, 3-triazole nucleoside ribavirin analogs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 3, p. 1501-1511, 2014.

MC-LEOD, G. X.; HAMMER, S. M. Zidovudine: five years later. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, n. 6, p. 487-501, 1992.

MELO, J. O. et al. 1, 2, 3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.

MELTZER, M. S. et al. Role of mononuclear phagocytes in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **Annual Review of Immunology**, v. 8, n. 1, p. 169-194, 1990.

MEOTTI, F. et al. Protective role of aryl and alkyl diselenides on lipid peroxidation. **Environmental Research**, v. 94, n. 3, p. 276-282, 2004.

MILLOIS, C.; DIAZ, P. Solution-phase synthesis of diaryl selenides using polymer-supported borohydride. **Organic Letters**, v. 2, n. 12, p. 1705-1708, 2000.

MIYASHITA, M.; HOSHINO, M.; YOSHIKOSHI, A. Sodium phenylseleno (triethoxy) borate, $\text{Na}^+(\text{PhSeB}(\text{OEt})_3)^-$: The reactive species generated from $(\text{PhSe})_2$ with NaBH_4 in ethanol. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 3, p. 347-350, 1988.

MORALES, A.; EIDINGER, D.; BRUCE, A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. **The Journal of Urology**, v. 116, n. 2, p. 180-183, 1976.

MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. The growing applications of click chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 8, p. 1249-1262, 2007.

MUGESH, G.; MONT, W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125-2180, 2001.

MÜLLER, A. et al. A novel biologically active seleno-organic compound—1: Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3235-3239, 1984.

NATH, P. S.; ASHISH, P.; RUPESH, M. Triazole: a potential bioactive agent (synthesis and biological activity). **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 2, n. 5, p. 1490-1494, 2011.

NOGUEIRA, C. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. **Inflammation Research**, v. 52, n. 2, p. 56-63, 2003.

NOGUEIRA, C. et al. Investigations into the potential neurotoxicity induced by diselenides in mice and rats. **Toxicology**, v. 183, n. 1, p. 29-37, 2003.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286, 2004.

OLIVEIRA FREITAS, L. B. et al. A reação "click" na síntese de 1, 2, 3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

OSS, G. et al. Tropylium-Promoted Oxidative Functionalization of Tetrahydroisoquinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, p., 2017.

PERRIN, D. **Purification of Laboratory Chemicals**. Oxford: Butterworth-Heinemann: 529 p. 1996.

PIETTE, J.; RENSON, M. Synthèses de ditellures aromatiques et de telluroéthers arylaliphatiques. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, v. 79, n. 5-6, p. 353-365, 1970.

POLA, R. et al. Click chemistry as a powerful and chemoselective tool for the attachment of targeting ligands to polymer drug carriers. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 1340-1350, 2014.

PÖSEL, C. et al. Density gradient centrifugation compromises bone marrow mononuclear cell yield. **Plos One**, v. 7, n. 12, p. e50293, 2012.

PRINCIVAL, J. L.; SANTOS, A. A. D.; COMASSETO, J. V. Reactive organometallics from organotellurides: application in organic synthesis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2042-2054, 2010.

RABIE, A. M.; TANTAWY, A. S.; BADR, S. M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 5-Substituted-2-(3, 4, 5-trihydroxyphenyl)-1, 3, 4-oxadiazoles as Potent Antioxidants. **American Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 2, p. 54-80, 2016.

REDDY, T. S. et al. Design, synthesis and biological evaluation of 1, 3-diphenyl-1H-pyrazole derivatives containing benzimidazole skeleton as potential anticancer and apoptosis inducing agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 790-805, 2015.

REICH, H. J.; COHEN, M. L.; CLARK, P. S. Reagents for synthesis of organoselenium compounds: diphenyl diselenide and benzeneselenenyl chloride. **Organic Syntheses**, v. 59, p. 141-141, 1979.

ROSA, R. M. et al. Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. **MedChemComm**, v. 8, n. 2, p. 408-414, 2017.

ROSTOVTSEV, V. V. et al. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.

SALEHI, P. et al. Synthesis of novel 1,2,3-triazole tethered 1,3-disubstituted β -carboline derivatives and their cytotoxic and antibacterial activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 25, n. 9, p. 1895-1907, 2016.

SANTOS, J. V.; BATISTA DE CARVALHO, L.; PINA, M. O papel da Zidovudina na erradicação da transmissão vertical da SIDA. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 2, p. 303-313, 2008.

SCHUMACHER, J. J.; UPADHYAYA, P.; RAMAKRISHNAN, S. Inhibition of vascular endothelial cells by 1, 4-phenylenebis (methylene) selenocyanate--a novel chemopreventive organoselenium compound. **Anticancer Research**, v. 21, n. 3B, p. 1945-1951, 2000.

SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 12, p. 3292-3293, 1957.

SHAO, C. et al. Carboxylic Acid-Promoted Copper (I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 20, p. 7002-7005, 2010.

SHARMA, A. K. et al. Synthesis and anticancer activity comparison of phenylalkyl isoselenocyanates with corresponding naturally occurring and synthetic isothiocyantes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 24, p. 7820-7826, 2008.

SHELTON, J. et al. Metabolism, Biochemical Actions, and Chemical Synthesis of Anticancer Nucleosides, Nucleotides, and Base Analogs. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 23, p. 14379-14455, 2016.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2015. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 1, p. 5-29, 2015.

SIVAKUMAR, K. et al. A fluorogenic 1, 3-dipolar cycloaddition reaction of 3-azidocoumarins and acetylenes. **Organic Letters**, v. 6, n. 24, p. 4603-4606, 2004.

SOUZA, D. et al. New organochalcogen multitarget drug: synthesis and antioxidant and antitumoral activities of chalcogenozidovudine derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 3329-3339, 2015.

SOUZA, M. V. N. Fármacos inibidores de fusão: uma nova estratégia no combate à replicação do vírus VIH. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 24, n. 2, p. 291-299, 2005.

SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 366-372, 2003.

SREDNI, B. et al. A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application. **Nature**, v. 330, n. 6144, p. 173-176, 1987.

STAPLETON, S. Introduction: the selenium conundrum. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 57, n. 13, p. 1823-1824, 2000.

SUN, Q.; CAI, S.; PETERSON, B. R. Practical synthesis of 3 β -amino-5-cholestene and related 3 β -halides involving i-steroid and retro-i-steroid rearrangements. **Organic Letters**, v. 11, n. 3, p. 567-570, 2008.

SZYMAŃSKA-MICHALAK, A. et al. New 3'-O-aromatic acyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine derivatives as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 115, p. 41-52, 2016.

TAN, W. et al. Synthesis, characterization, and antifungal evaluation of novel 1,2,3-triazolium-functionalized starch derivative. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 101, p. 845-851, 2017.

TAYLOR, A. Biochemistry of tellurium. **Biological Trace Element Research**, v. 55, n. 3, p. 231-239, 1996.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regioselective copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002.

TURNER, D. C.; STADTMAN, T. C. Purification of protein components of the clostridial glycine reductase system and characterization of protein A as a selenoprotein. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 154, n. 1, p. 366-381, 1973.

VAN OSCH, F. H. M. et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. **International Journal of Epidemiology**, v. 45, n. 3, p. 857-870, 2016.

VASEKAR, M.; DEGRAFF, D.; JOSHI, M. Immunotherapy in bladder cancer. **Current Molecular Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 242-251, 2016.

VIEIRA, A. A. et al. Hybrid compounds with two redox centres: modular synthesis of chalcogen-containing lapachones and studies on their antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, n. 28, p. 254-265, 2015.

WALLENBERG, M.; MISRA, S.; BJÖRNSTEDT, M. Selenium cytotoxicity in cancer. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 114, n. 5, p. 377-386, 2014.

WENDLER, E. P.; SANTOS, A. A. The use of butyl organotellurides in the synthesis of natural bioactive compounds. **Synlett**, v. 2009, n. 07, p. 1034-1040, 2009.

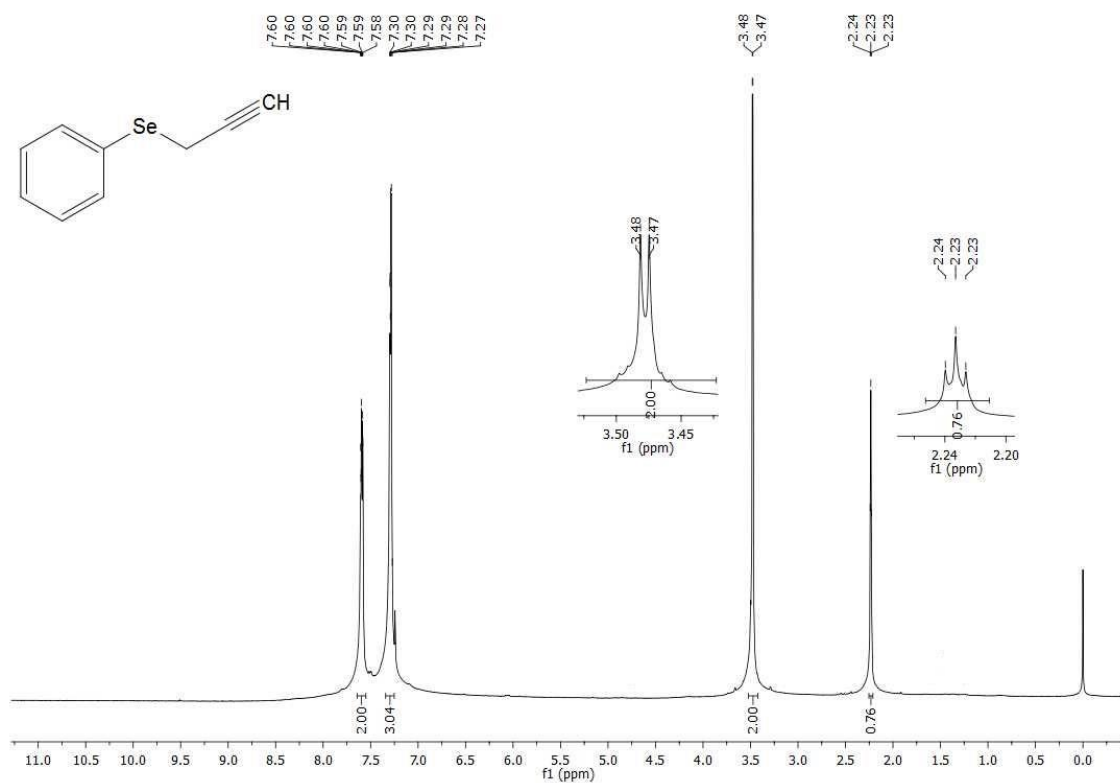
WILSON, S. R. et al. Development of synthetic compounds with glutathione peroxidase activity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 15, p. 5936-5939, 1989.

WOO, L. et al. Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Derivatives of the Dual Aromatase–Sulfatase Inhibitor 4-[(4-Cyanophenyl)(4H-1, 2, 4-triazol-4-yl) amino] methyl} phenyl sulfamate. **ChemMedChem**, v. 8, n. 5, p. 779-799, 2013.

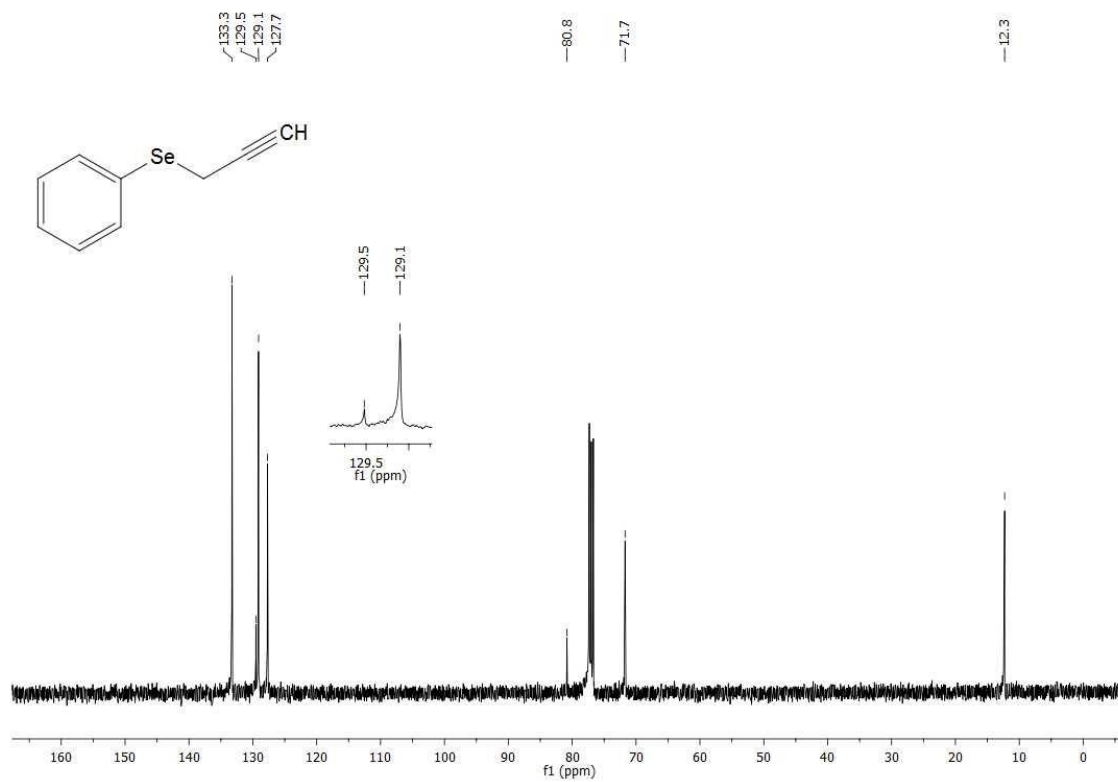
WROBEL, J. K. et al. Dietary selenium supplementation modulates growth of brain metastatic tumors and changes the expression of adhesion molecules in brain microvessels. **Biological Trace Element Research**, v. 172, p. 395-407, 2016.

WU, D. et al. Design, synthesis, and antitumor activity of bile acid–polyamine–nucleoside conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 11, p. 2983-2986, 2007.

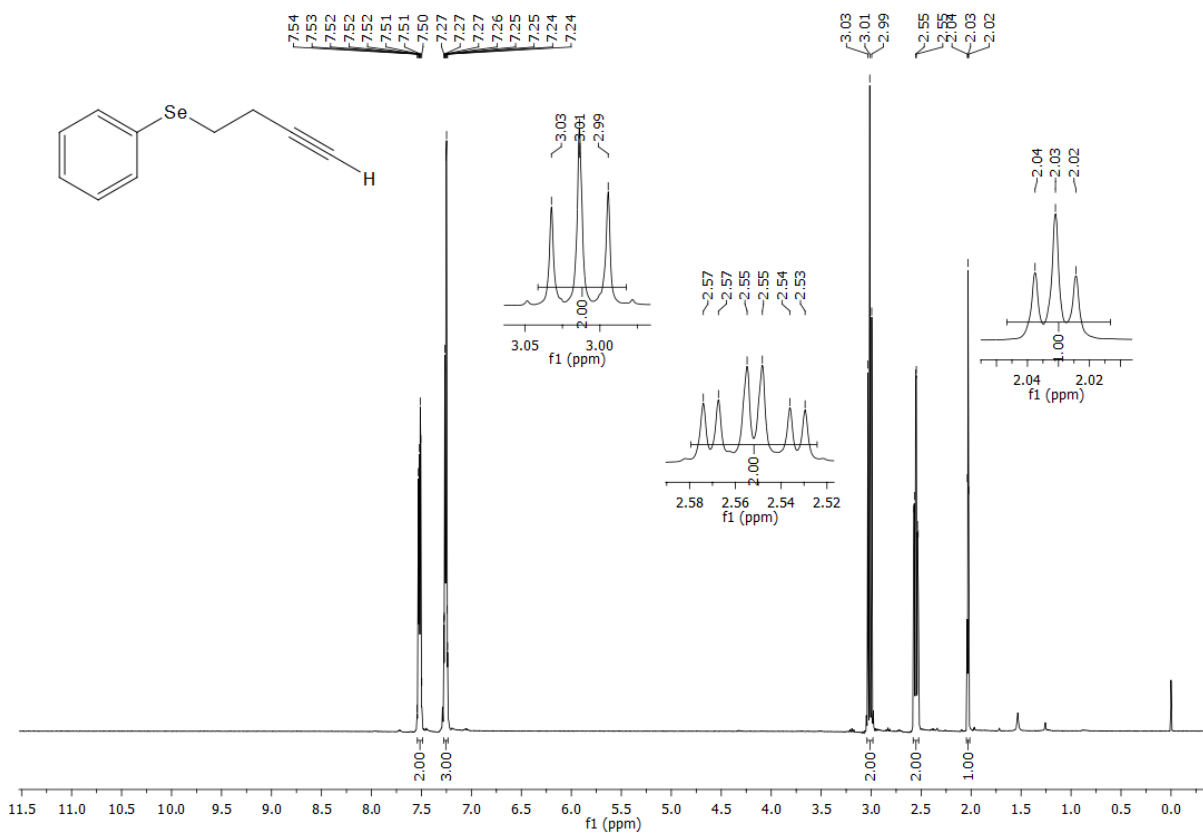
ANEXOS



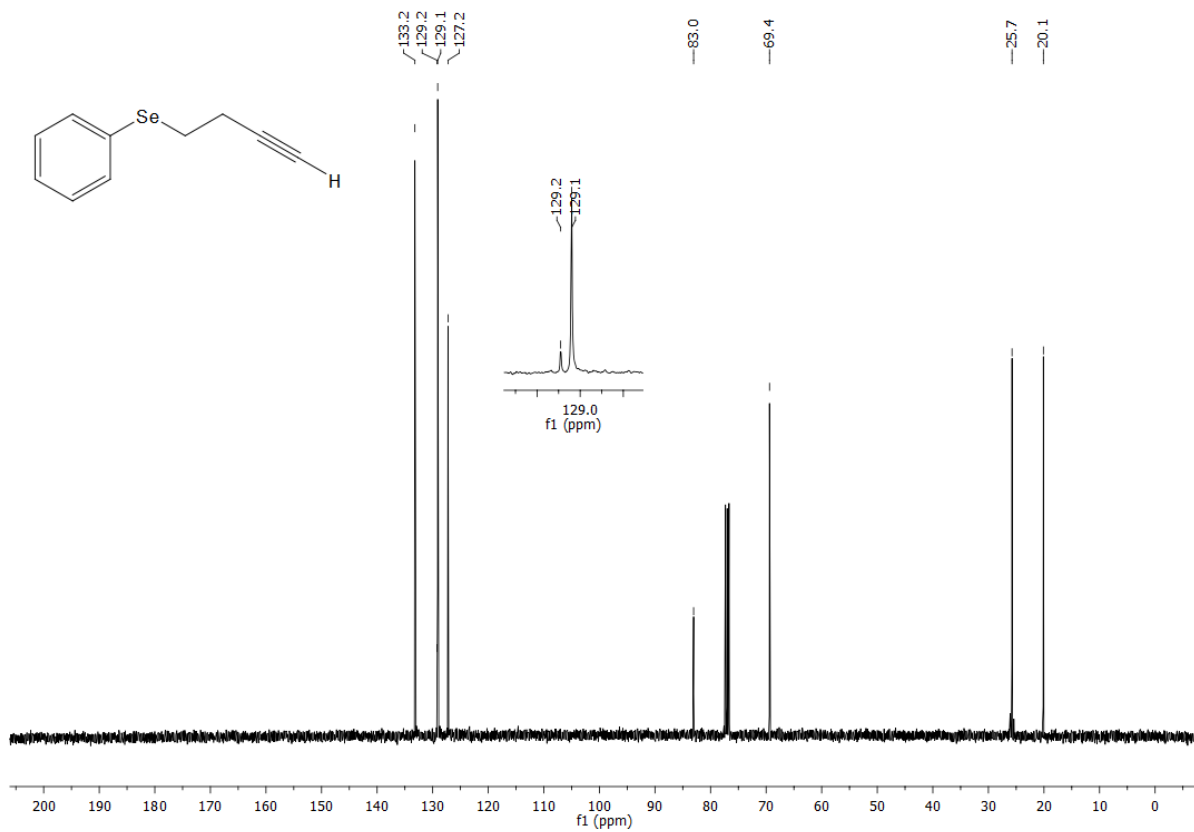
Espectro de RMN ¹H para composto **5a** em CDCl₃ a 400 MHz.



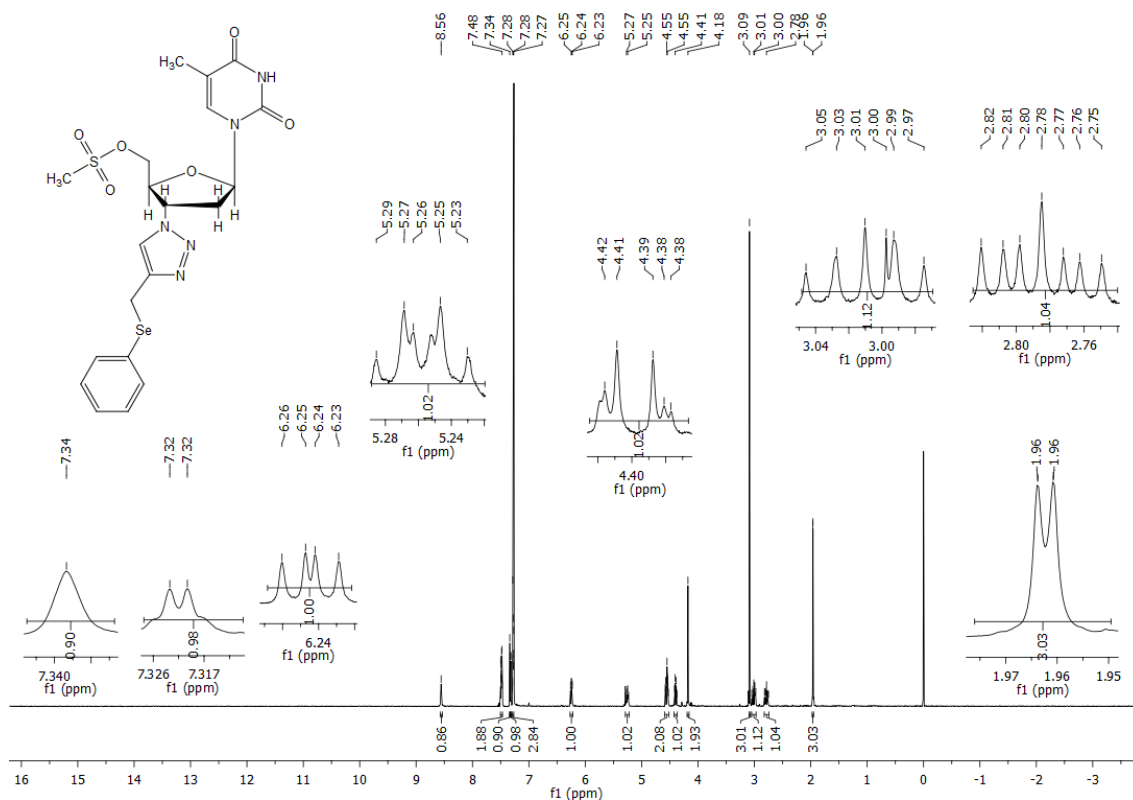
Espectro de RMN ¹³C para composto **5a** em CDCl₃ a 100 MHz.



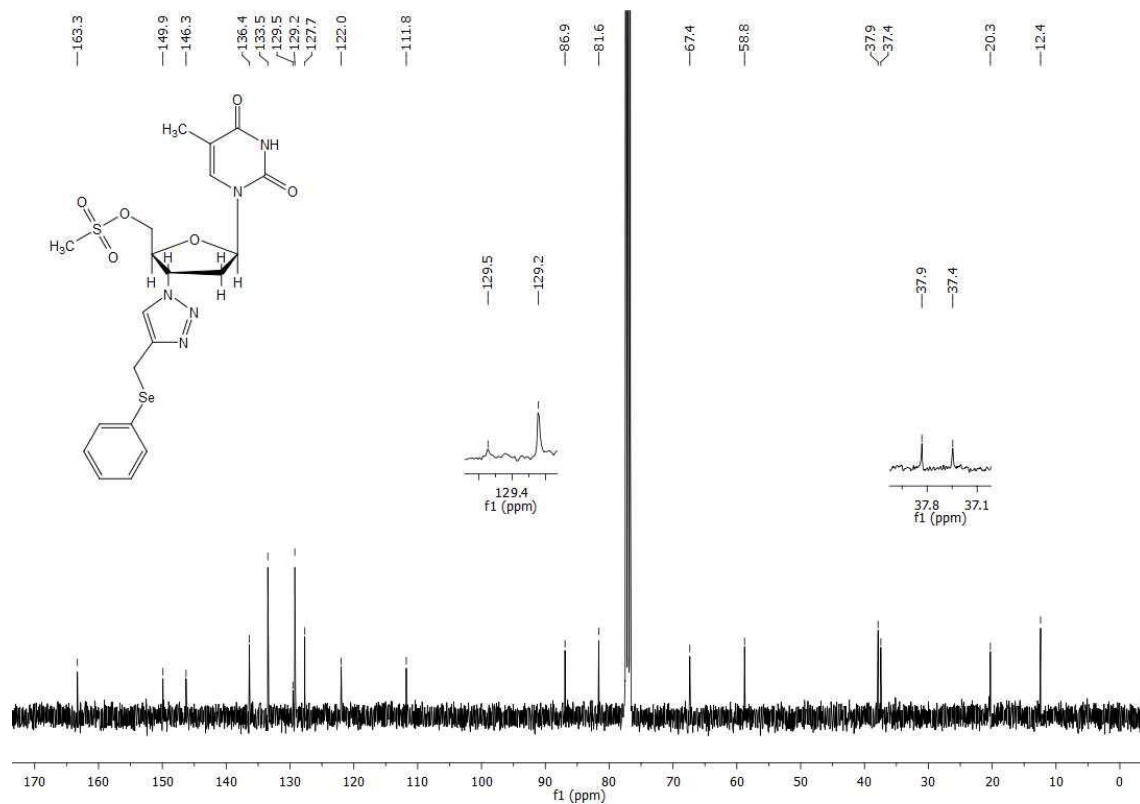
Espectro de RMN ¹H para composto **5b** em CDCl₃ a 400 MHz.



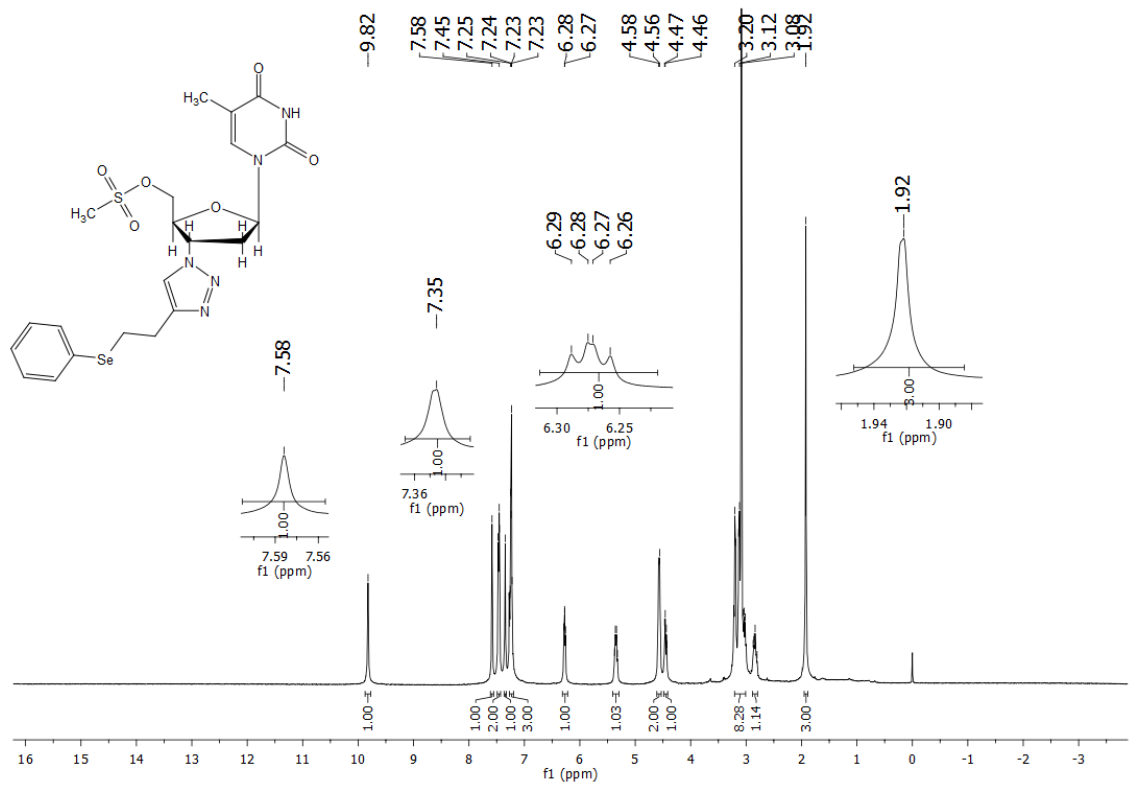
Espectro de RMN ¹³C para composto **5b** em CDCl₃ a 100 MHz.



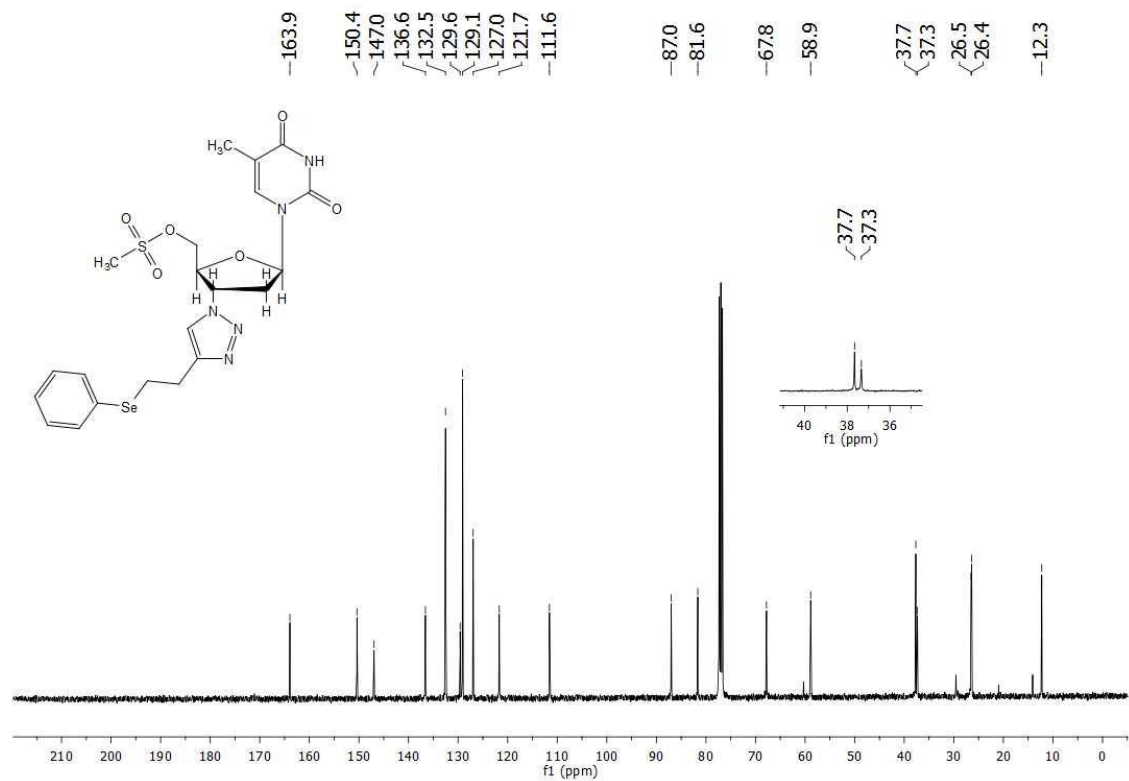
Espectro de RMN ¹H para composto **9a** em CDCl₃ a 400 MHz.



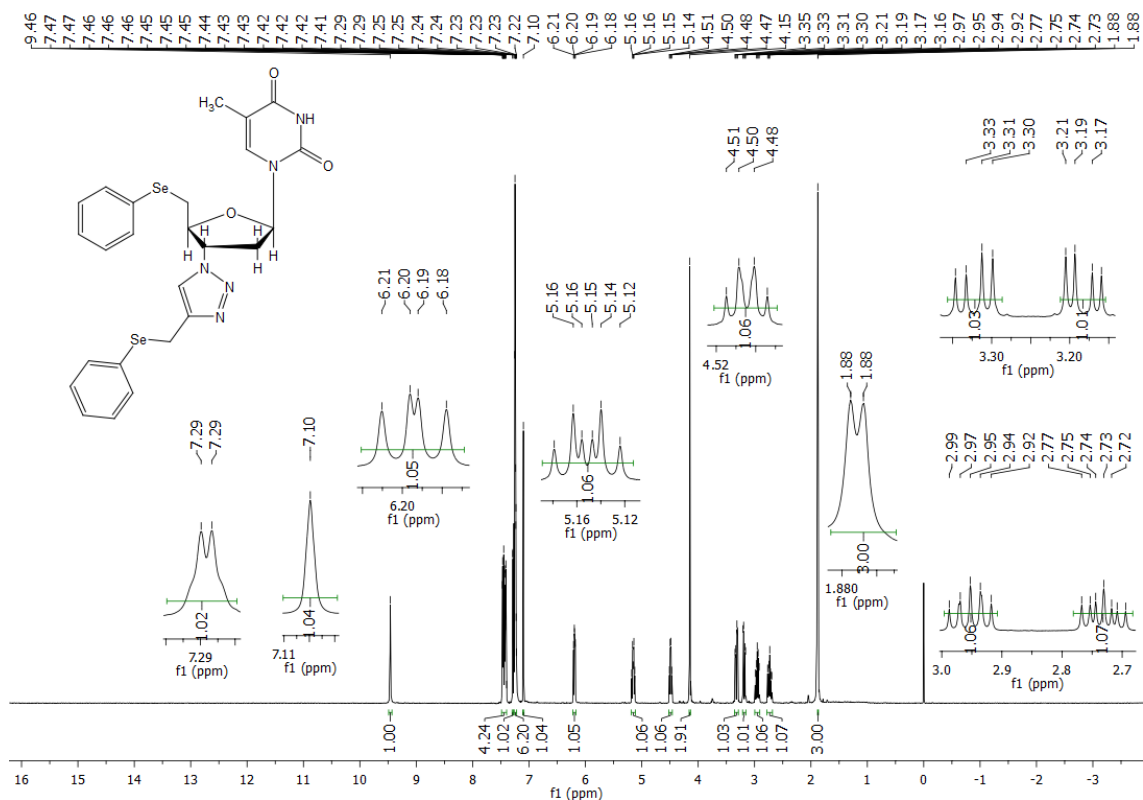
Espectro de RMN ¹³C para composto **9a** em CDCl₃ a 100 MHz.



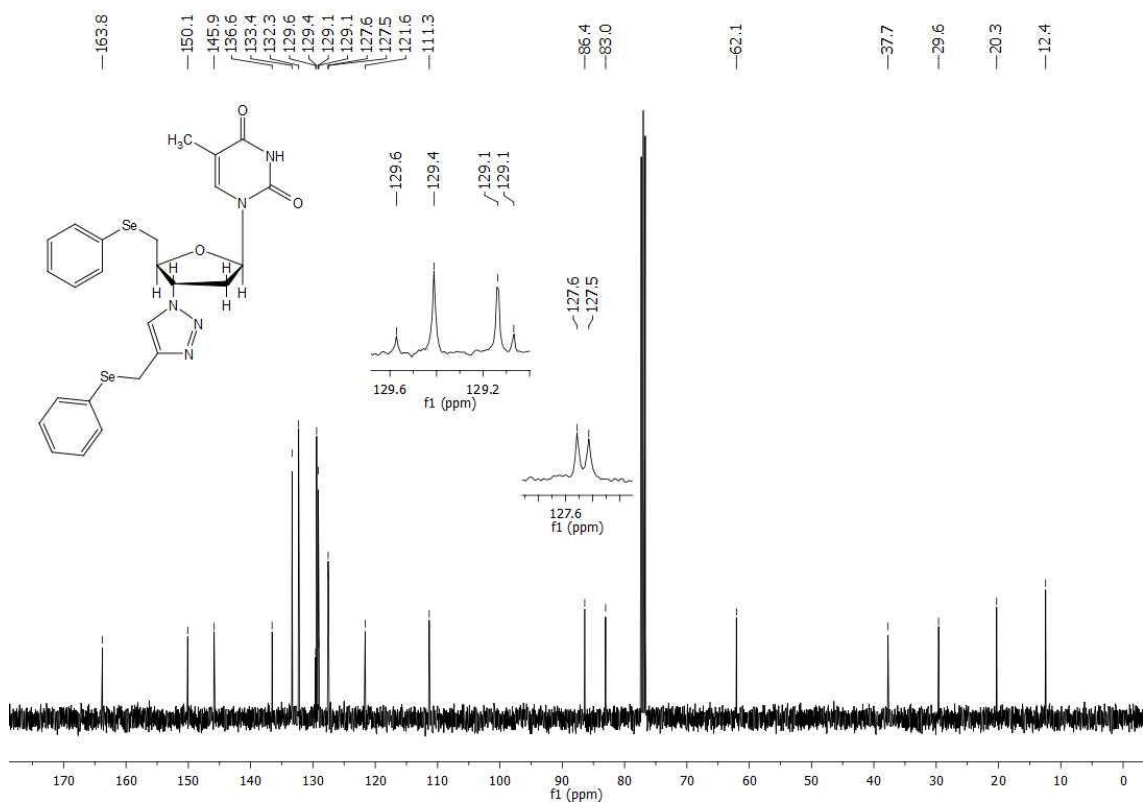
Espectro de RMN ¹H para composto **9b** em CDCl₃ a 400 MHz.



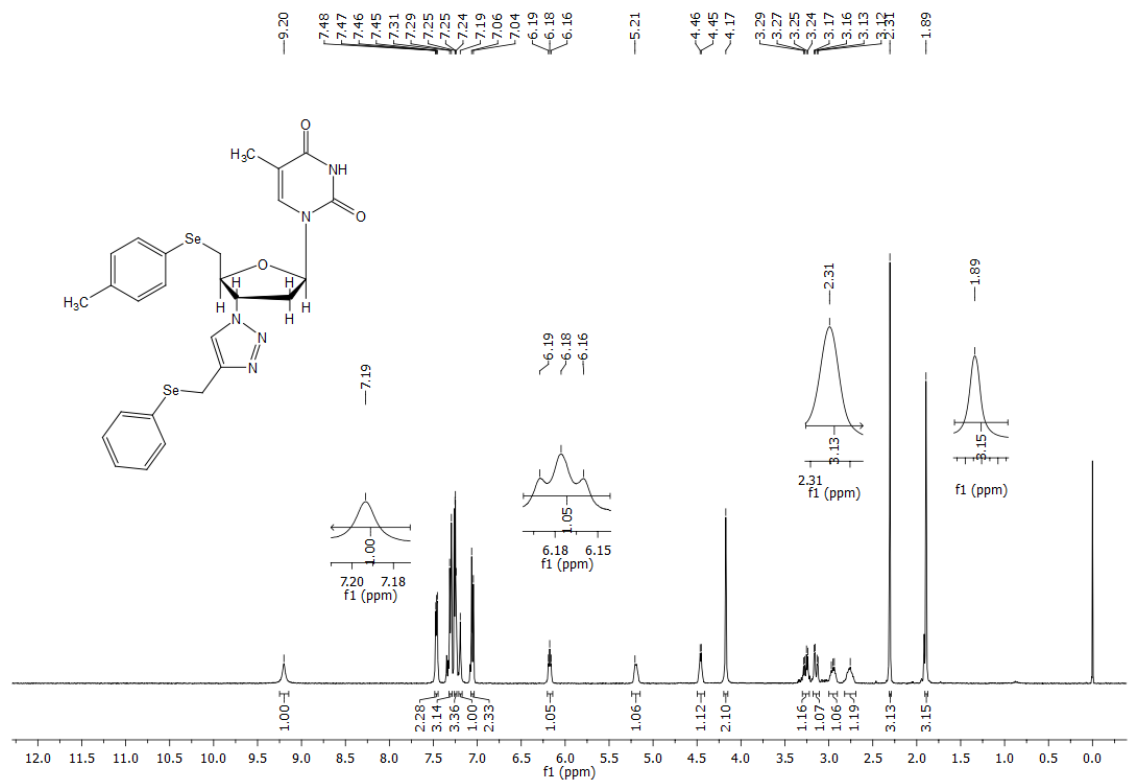
Espectro de RMN ¹³C para composto **9b** em CDCl₃ a 100 MHz.



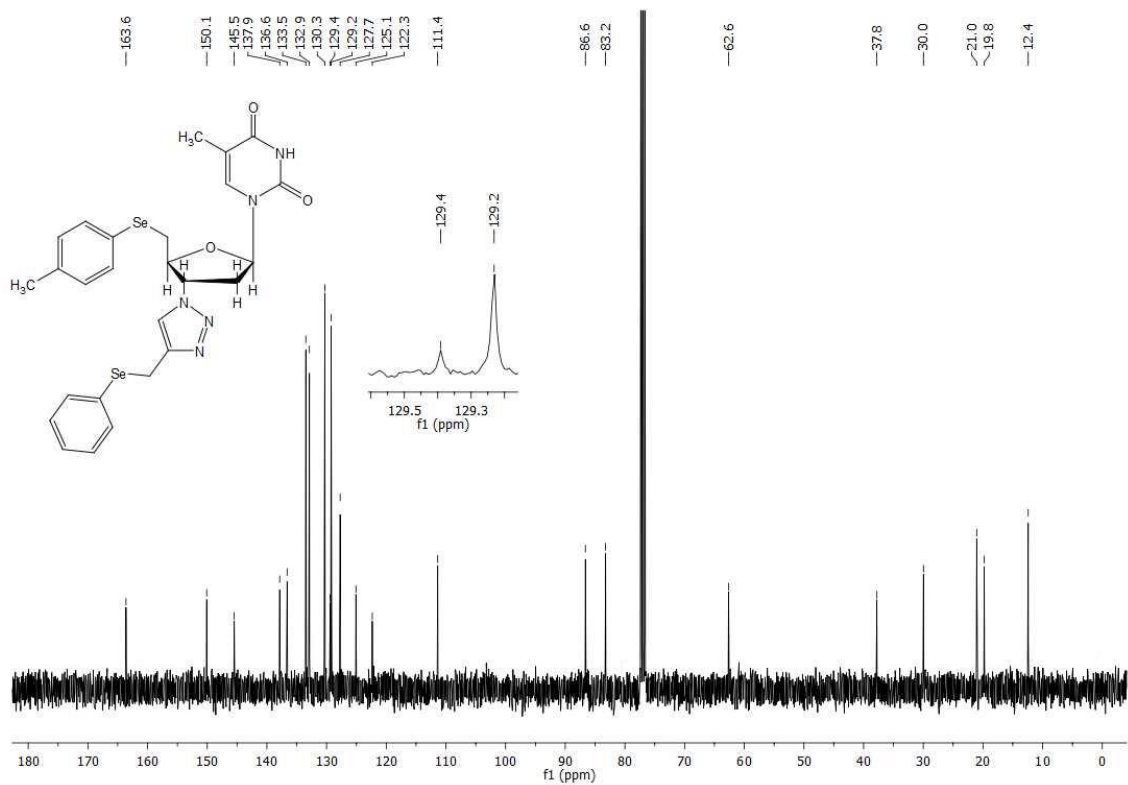
Espectro de RMN ^1H para composto **11a** em CDCl_3 a 400 MHz.



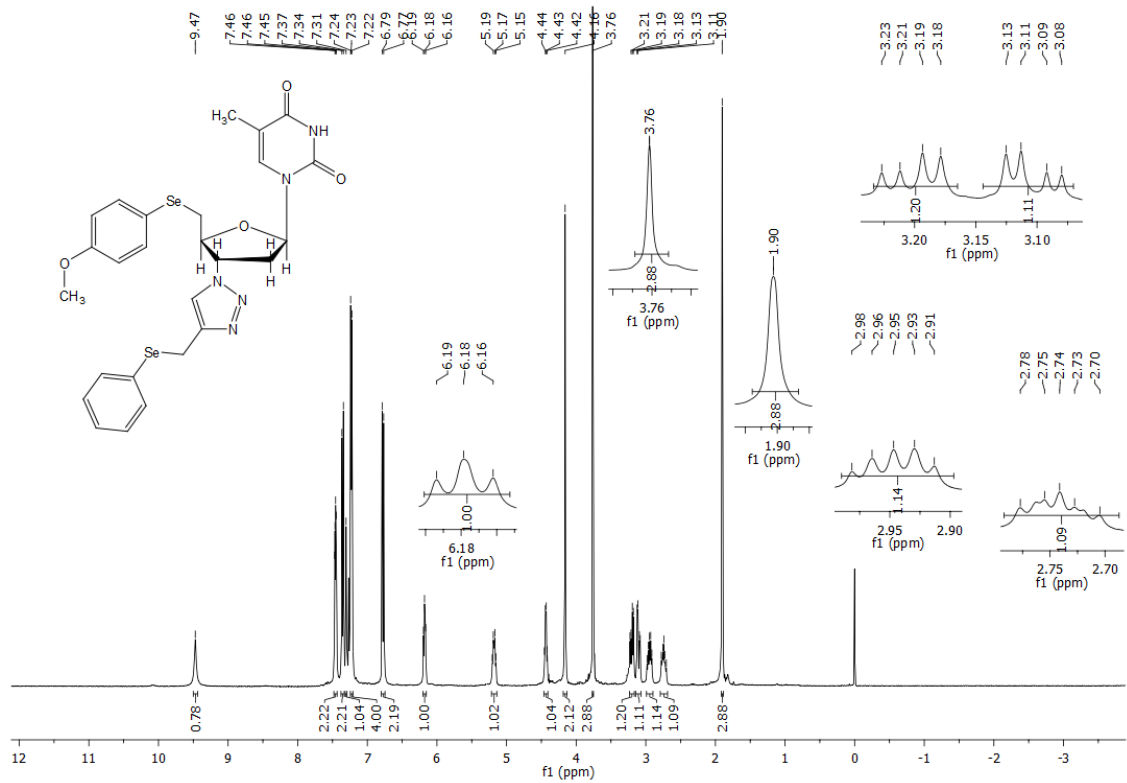
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11a** em CDCl_3 a 100 MHz.



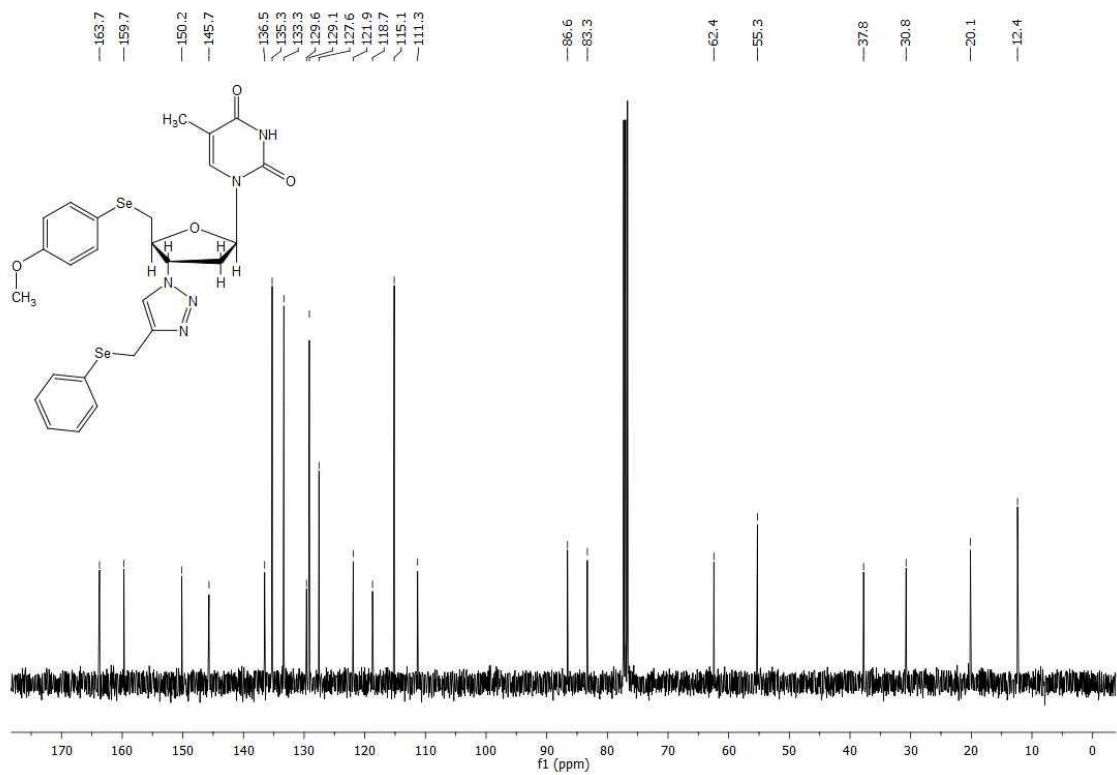
Espectro de RMN ^1H para composto **11b** em CDCl_3 a 400 MHz.



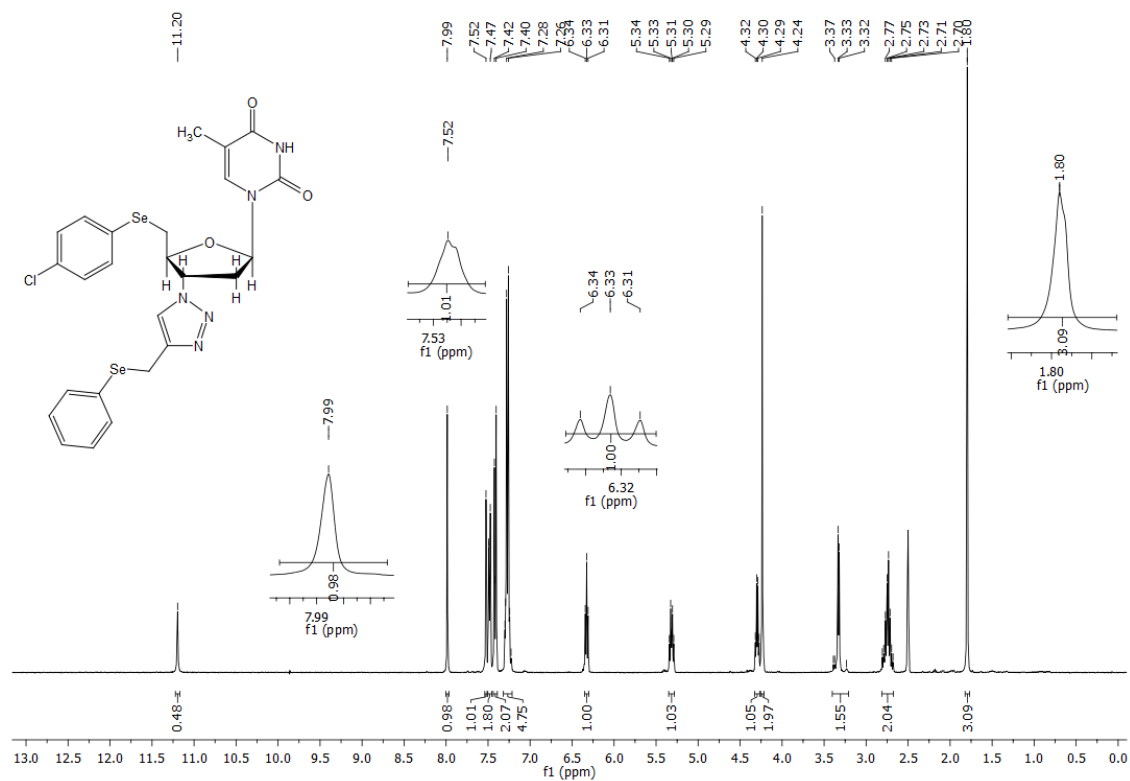
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11b** em CDCl_3 a 100 MHz.



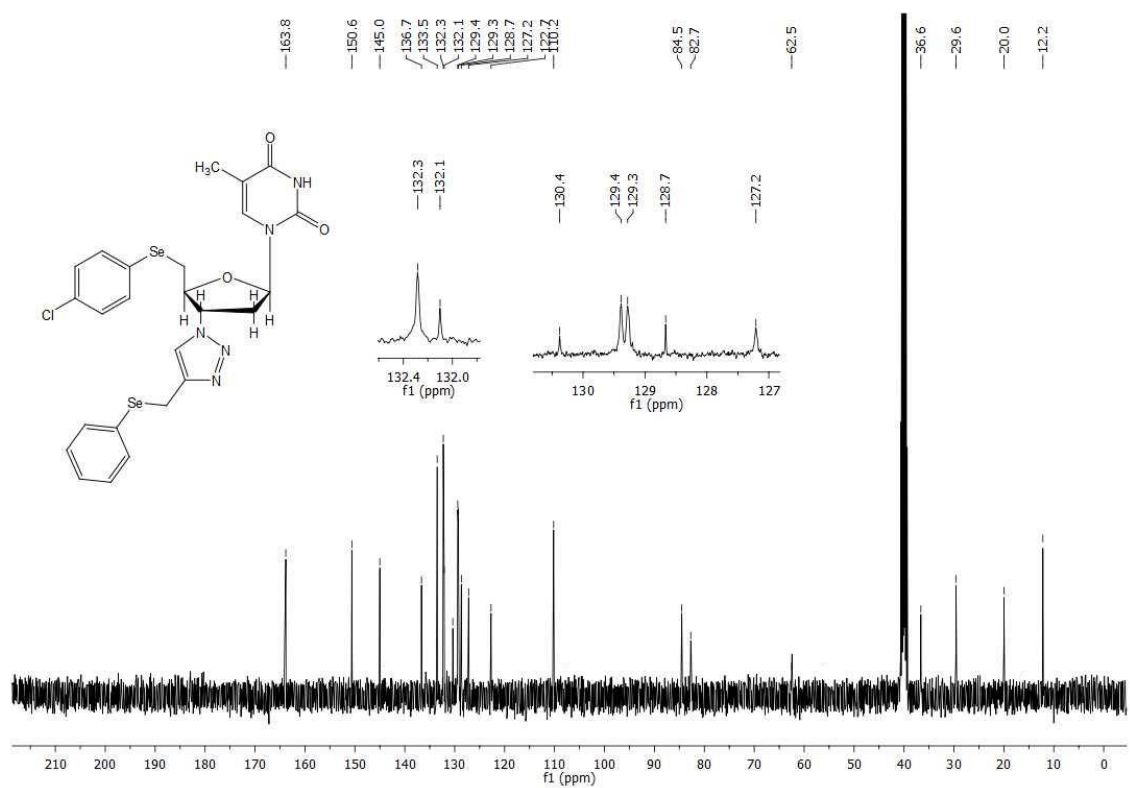
Espectro de RMN ¹H para composto **11c** em CDCl₃ a 400 MHz.



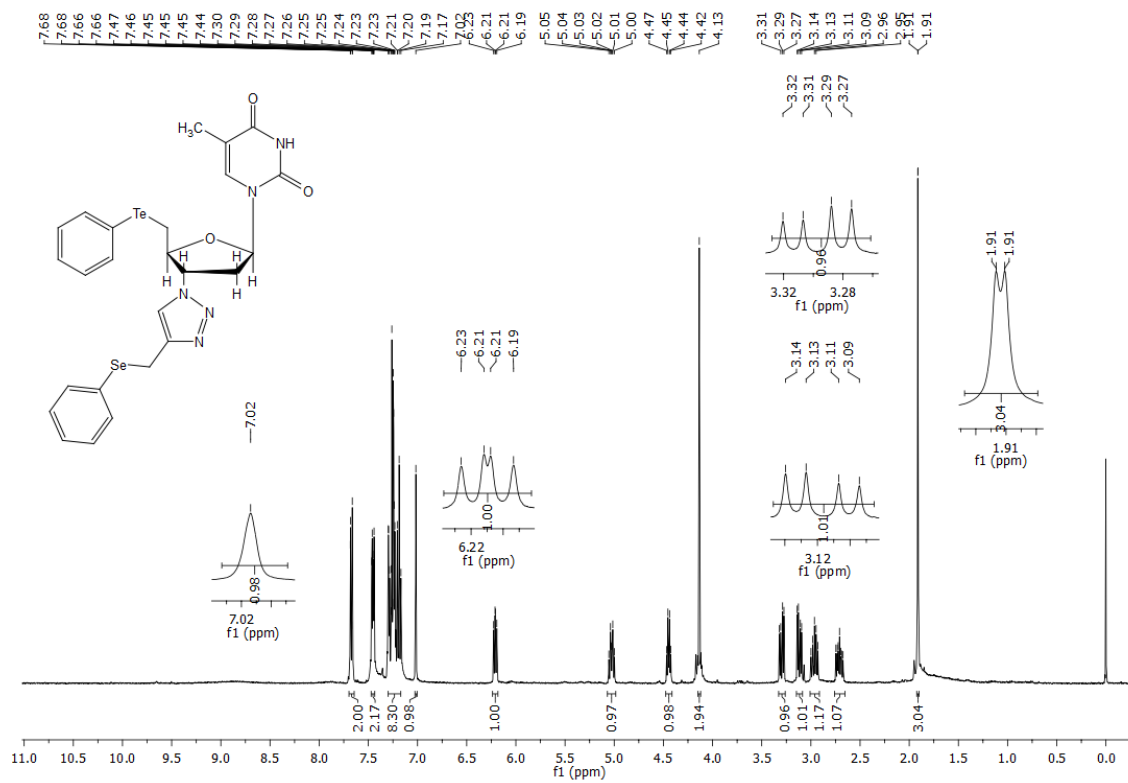
Espectro de RMN ¹³C para composto **11c** em CDCl₃ a 100 MHz.



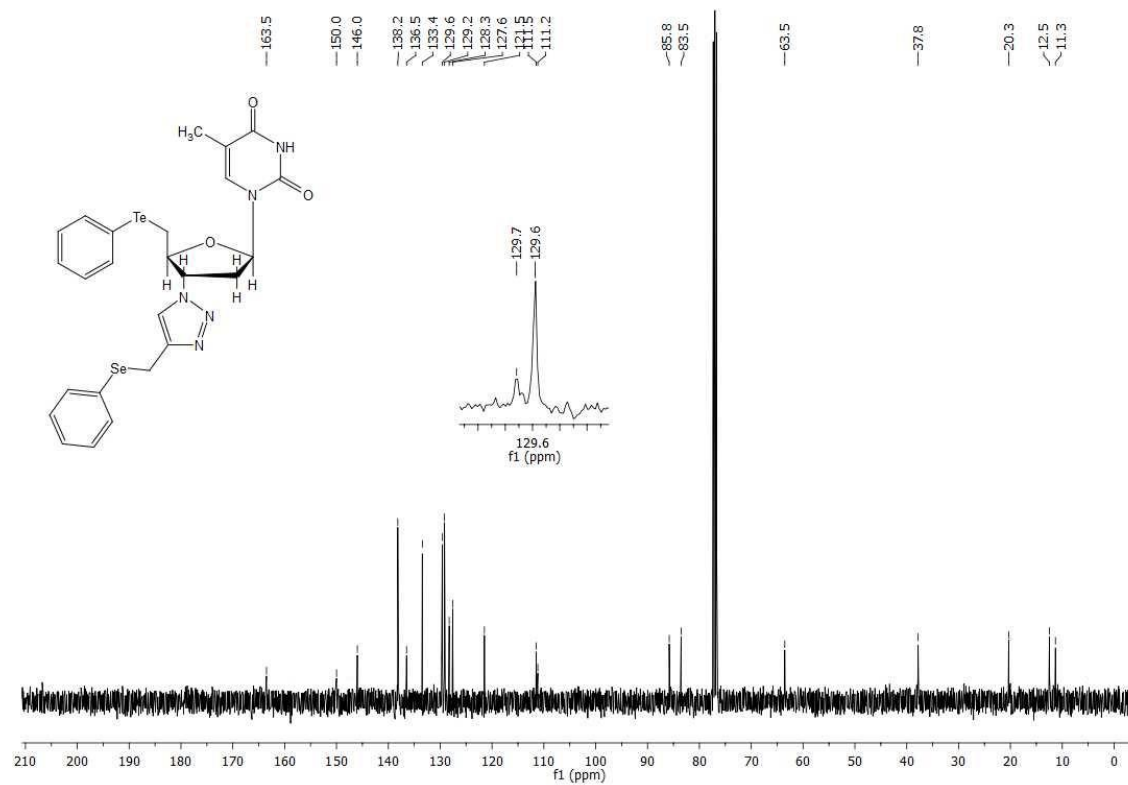
Espectro de RMN ^1H para composto **11d** em DMSO d_6 a 400 MHz.



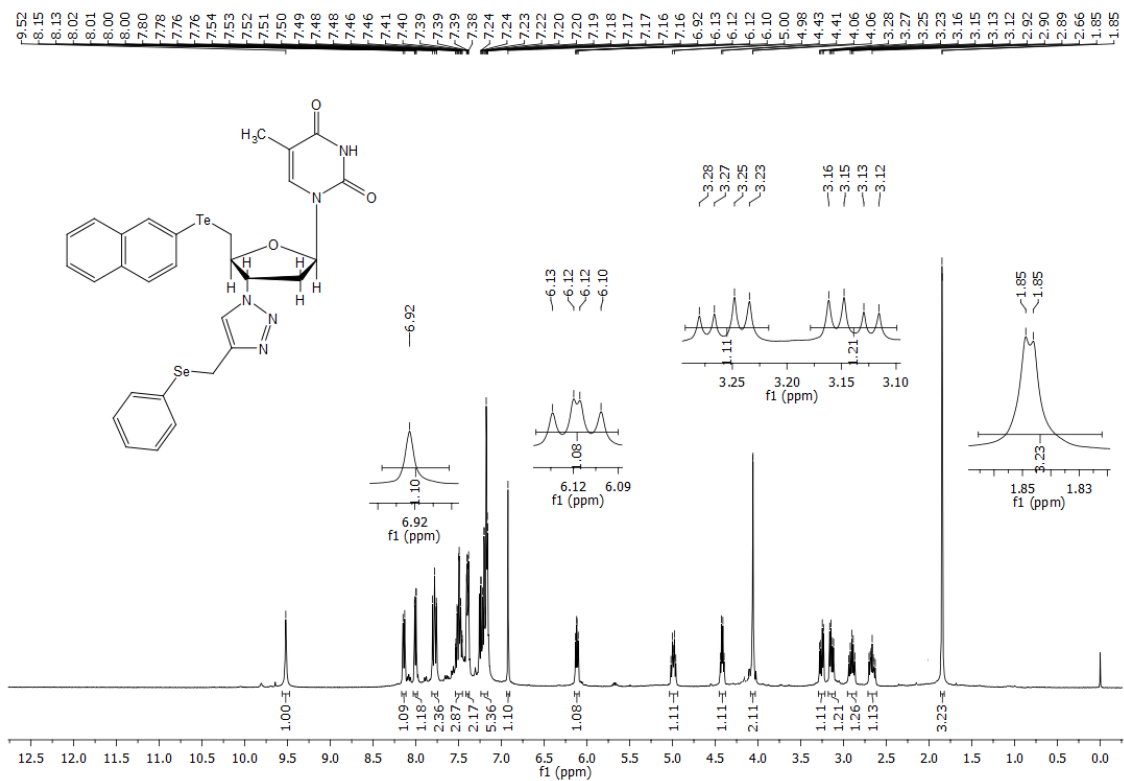
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11d** em DMSO d_6 a 100 MHz.



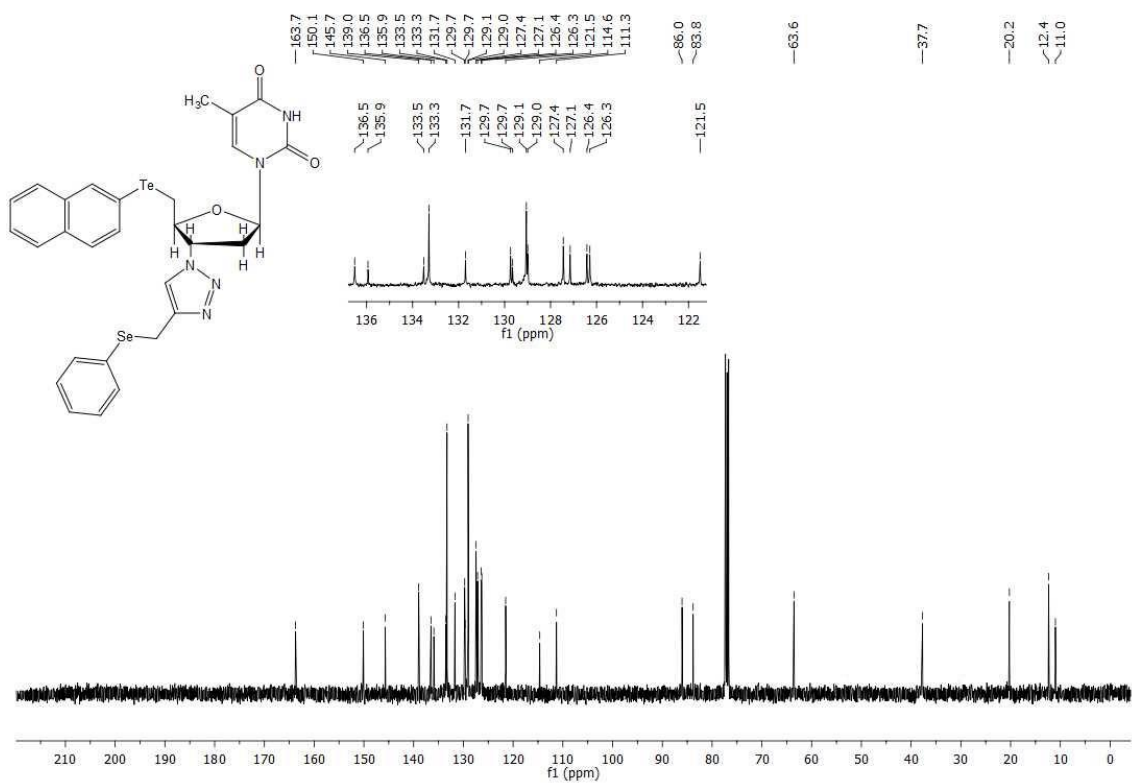
Espectro de RMN ^1H para composto **11e** em CDCl_3 a 400 MHz.



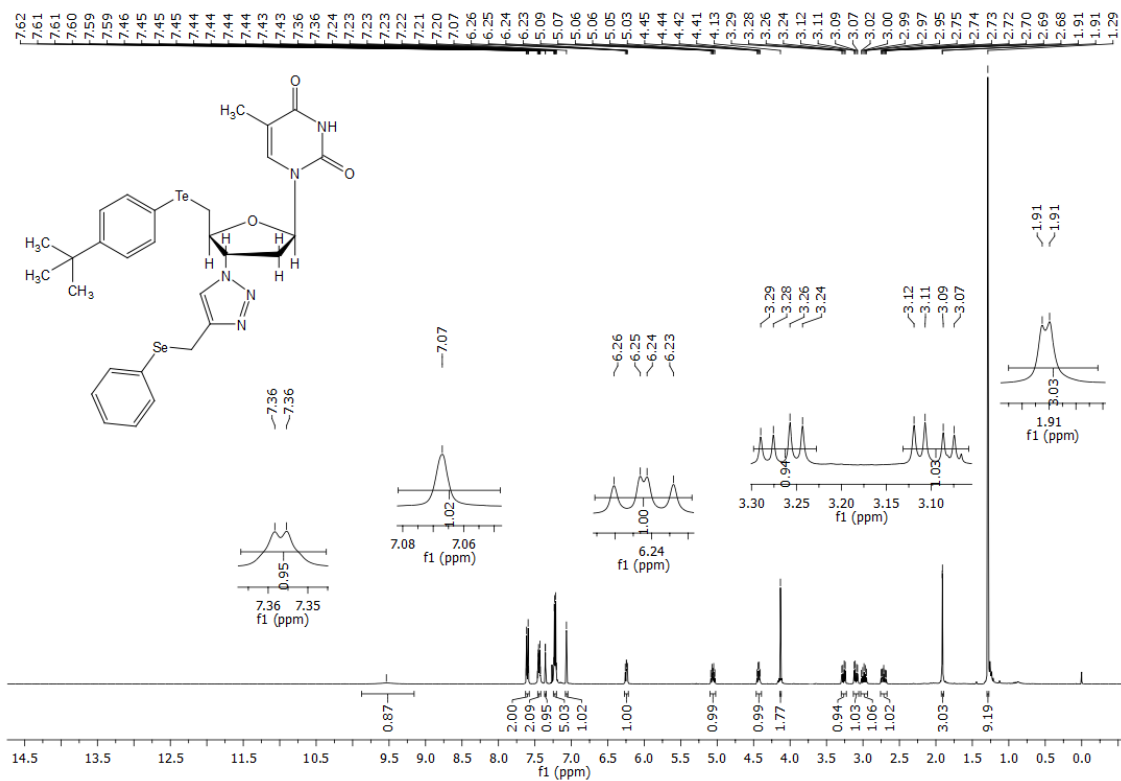
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11e** em CDCl_3 a 100 MHz.



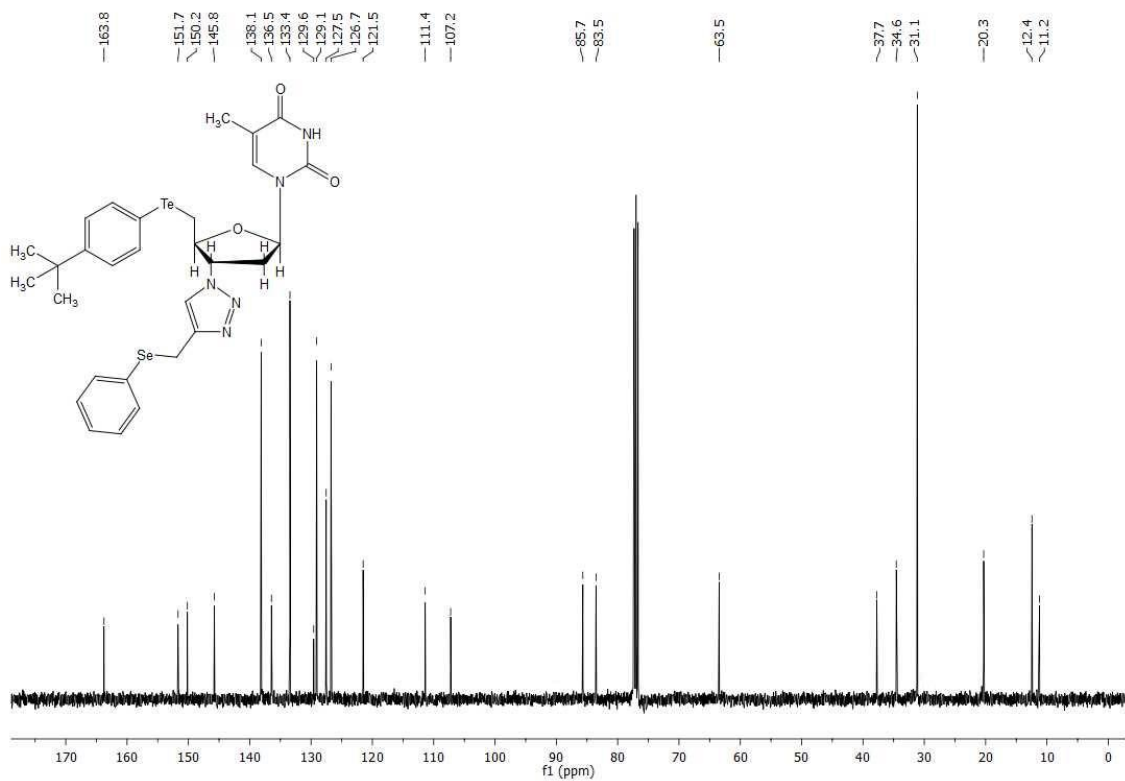
Espectro de RMN ^1H para composto **11f** em CDCl_3 a 400 MHz.



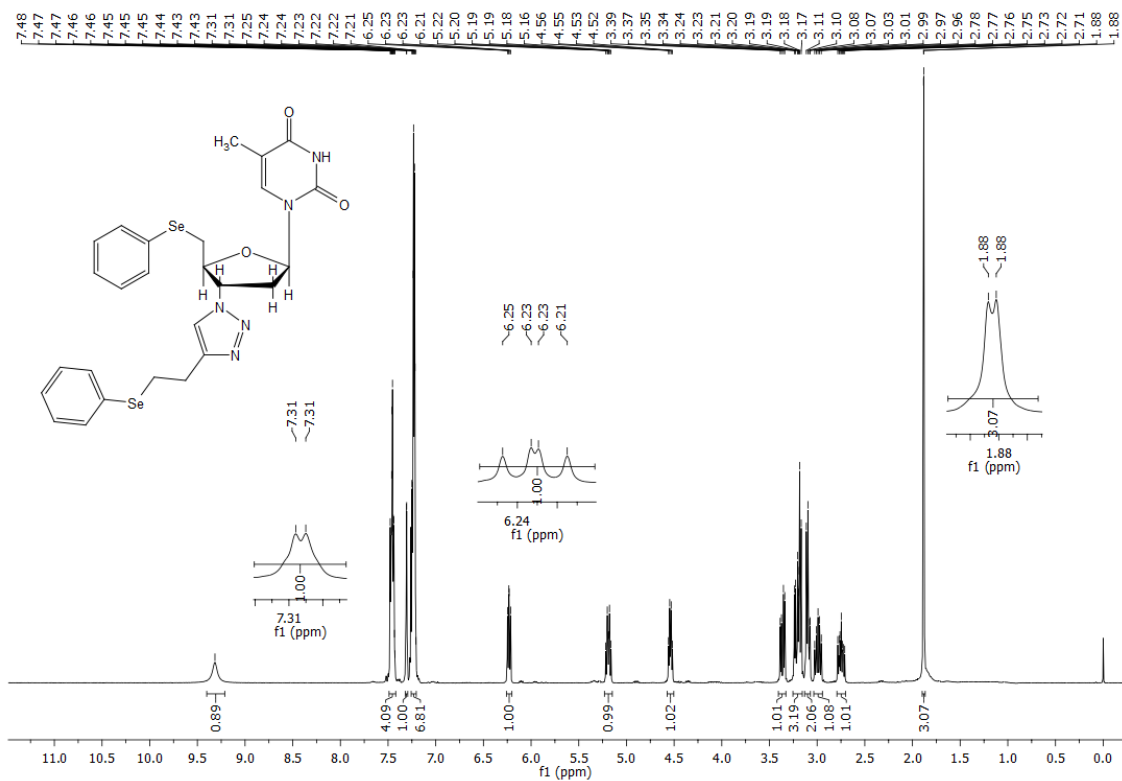
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11f** em CDCl_3 a 100 MHz.



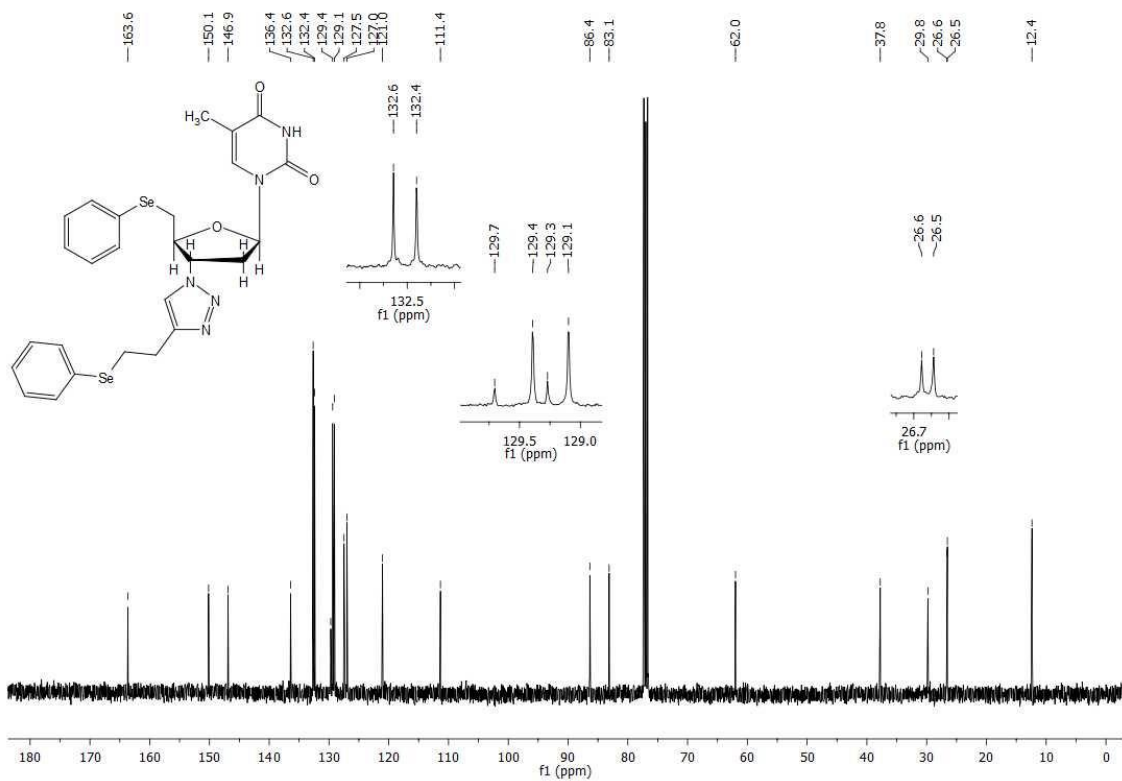
Espectro de RMN ^1H para composto **11g** em CDCl_3 a 400 MHz.



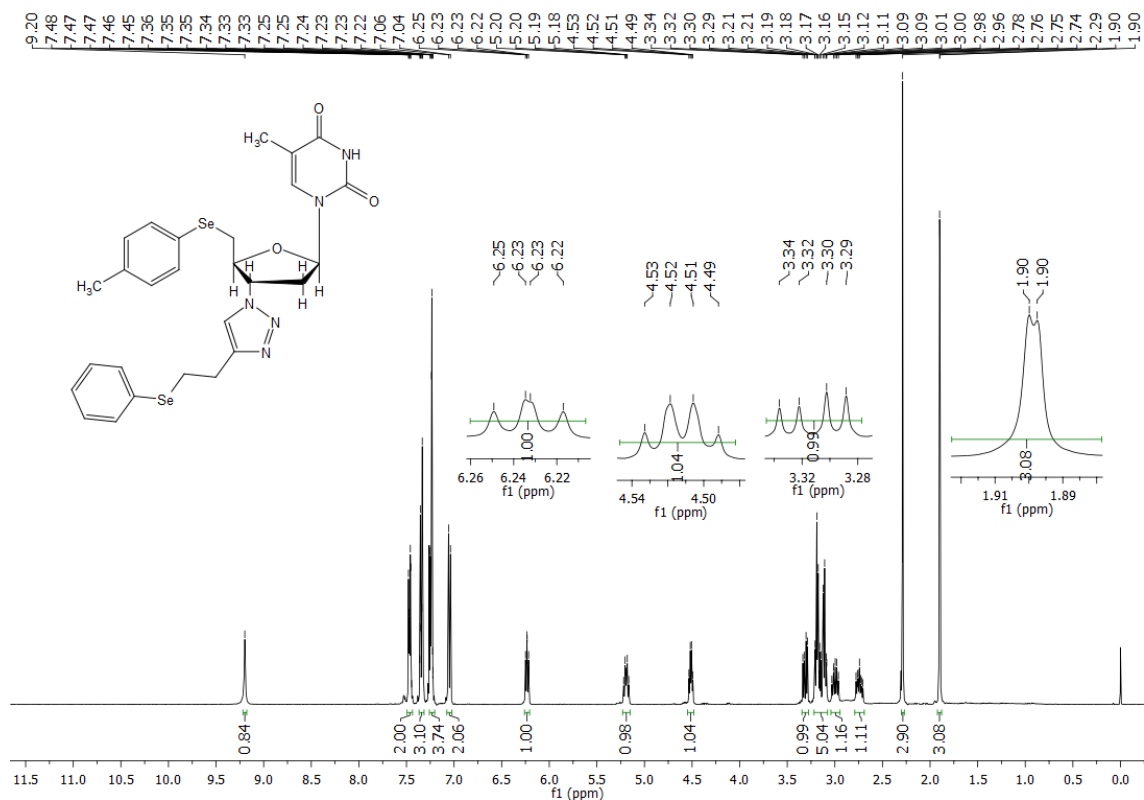
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11g** em CDCl_3 a 100 MHz.



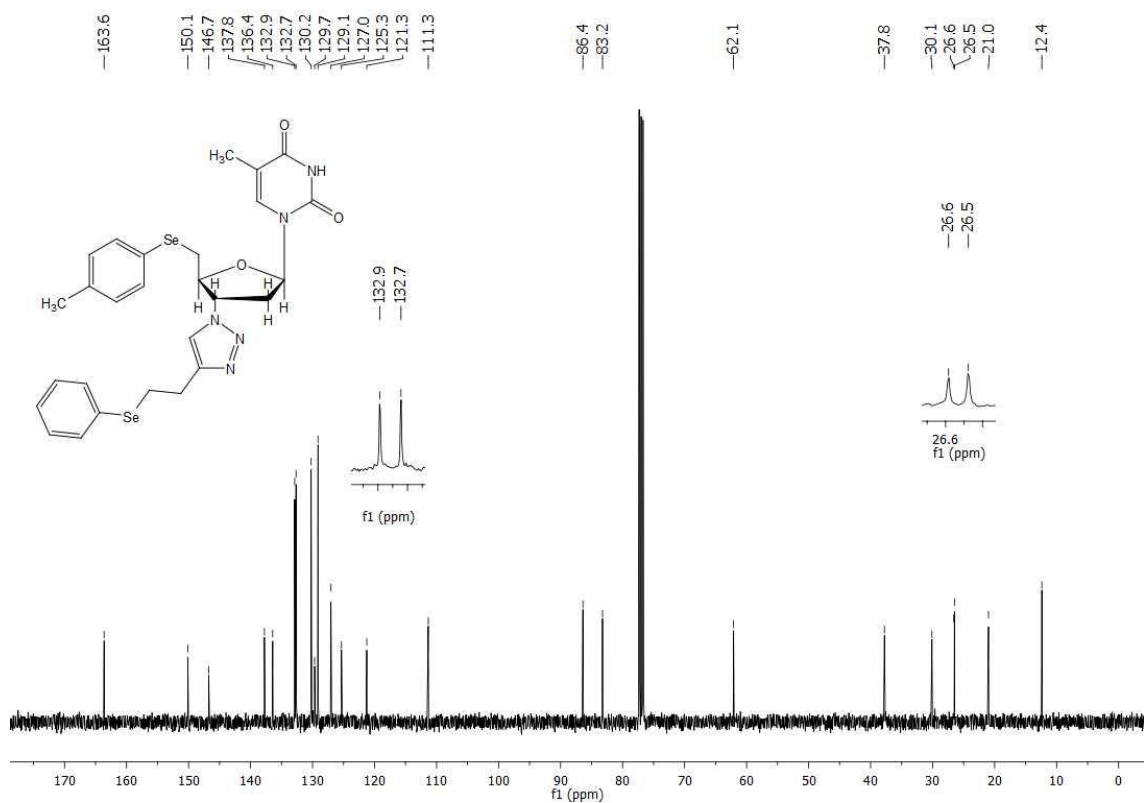
Espectro de RMN ^1H para composto **11h** em CDCl_3 a 400 MHz.



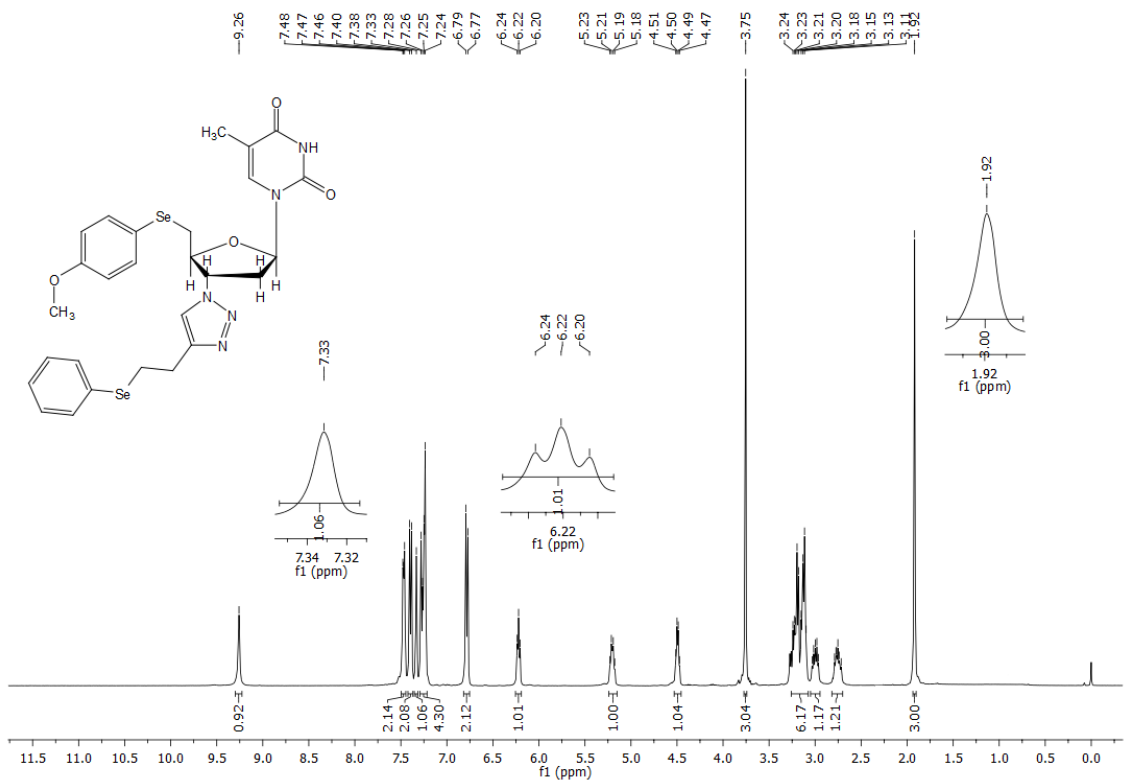
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11h** em CDCl_3 a 100 MHz.



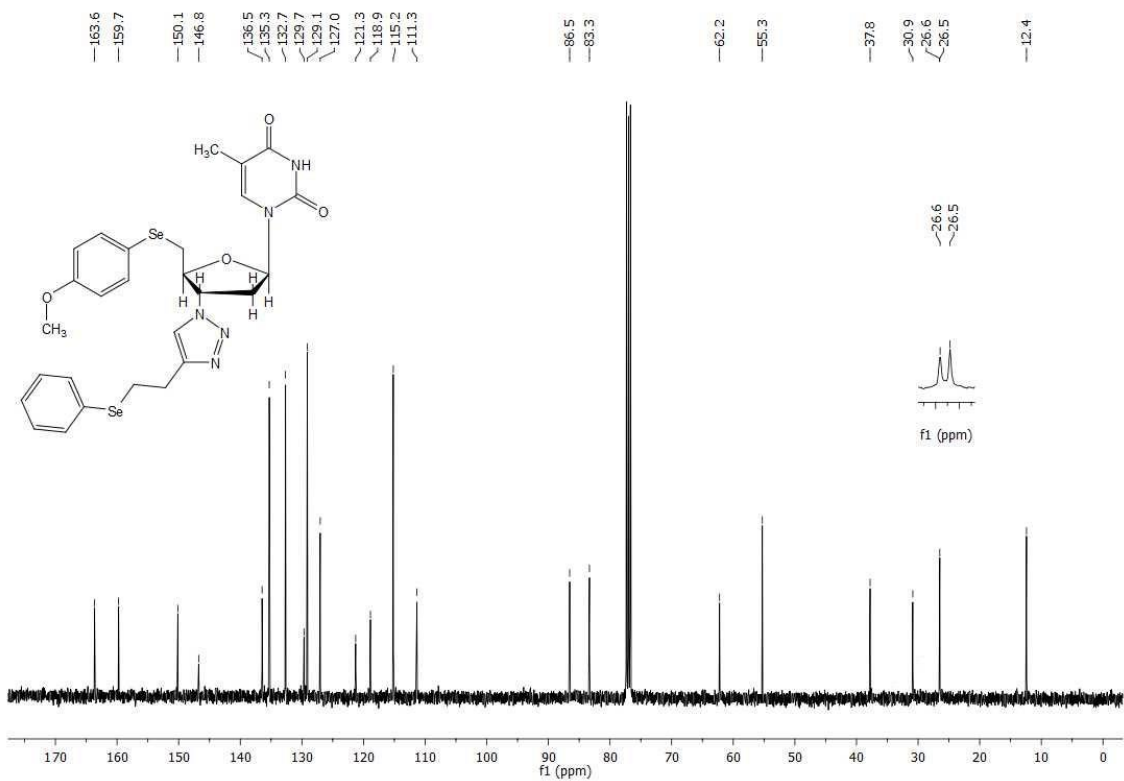
Espectro de RMN ^1H para composto 11i em CDCl_3 a 400 MHz.



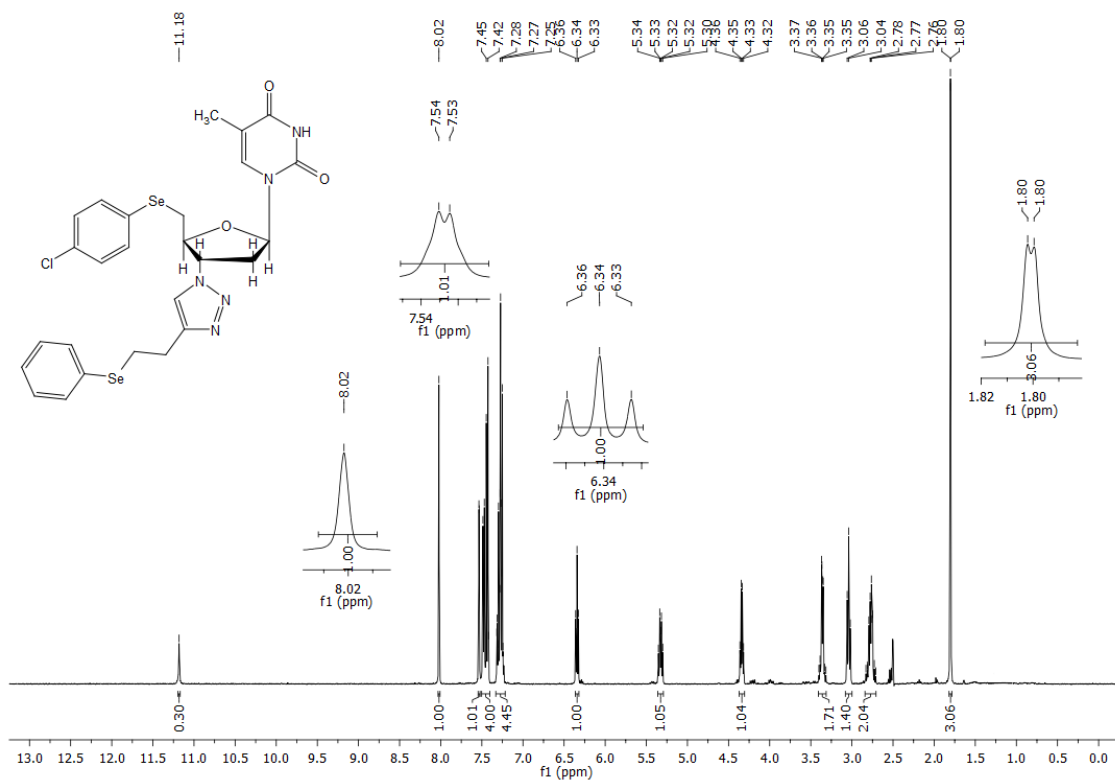
Espectro de RMN ^{13}C para composto 11i em CDCl_3 a 100 MHz.



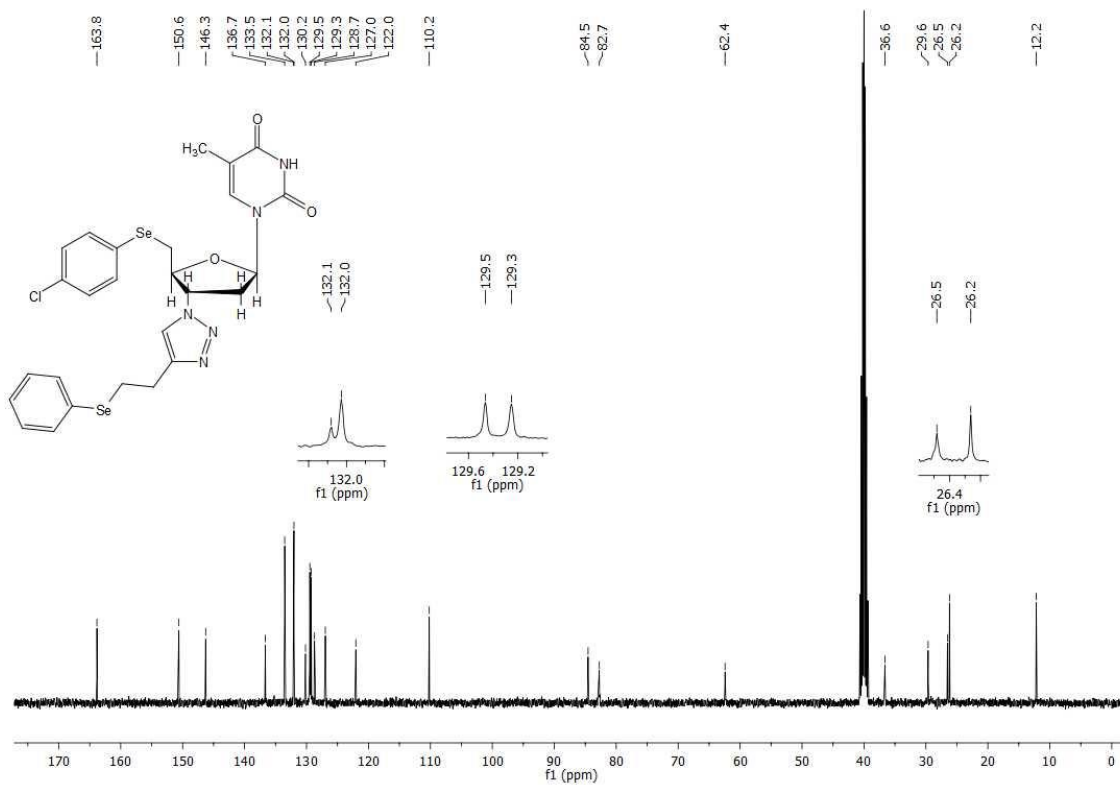
Espectro de RMN ¹H para composto **11j** em CDCl₃ a 400 MHz.



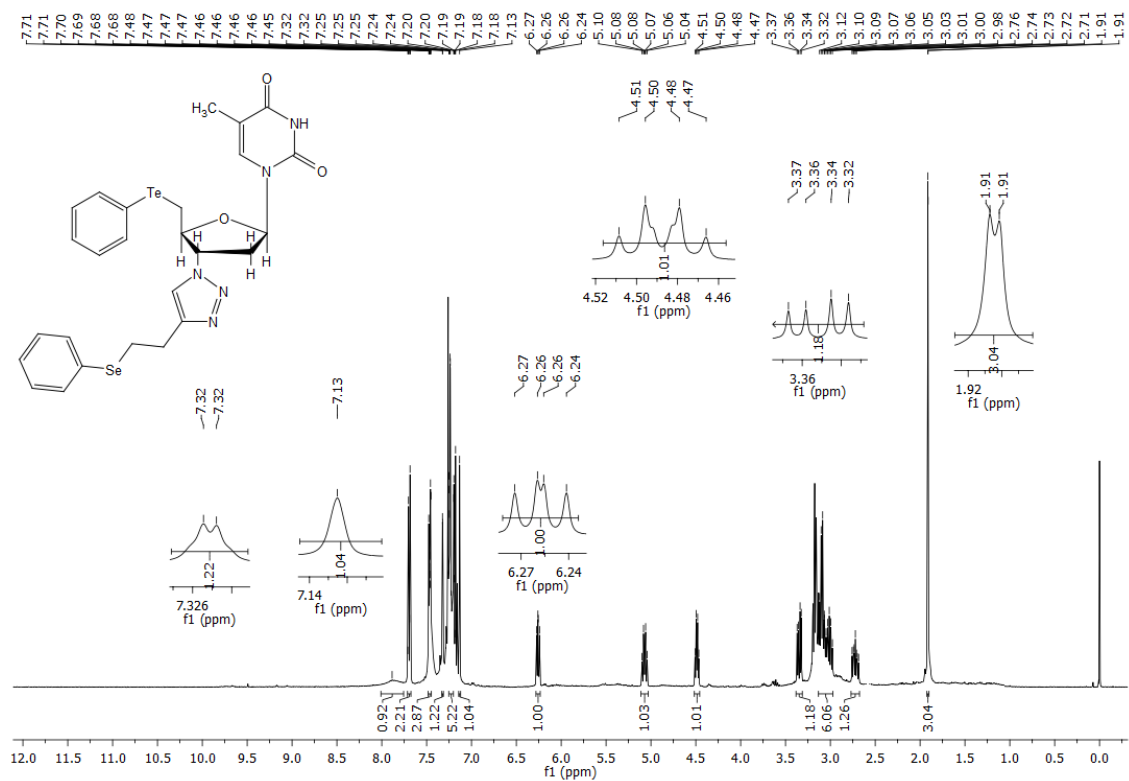
Espectro de RMN ¹³C para composto **11j** em CDCl₃ a 100 MHz.



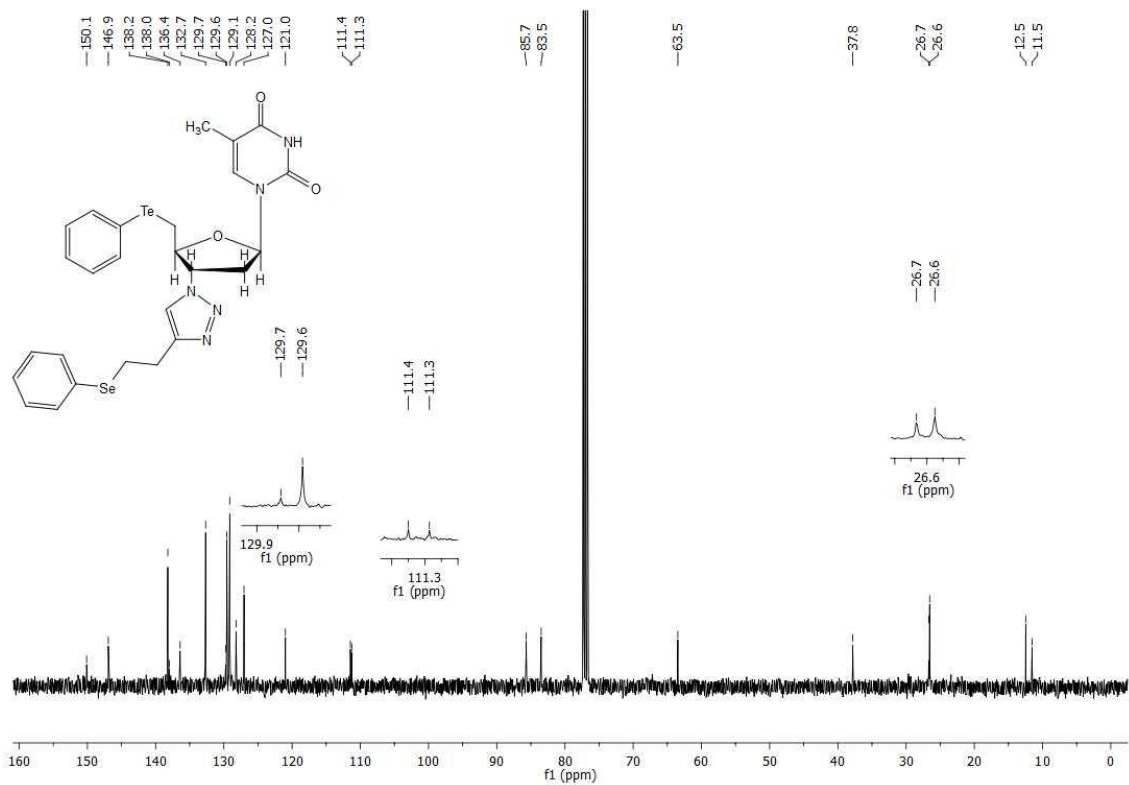
Espectro de RMN ^1H para composto **11k** em DMSO d_6 a 400 MHz.



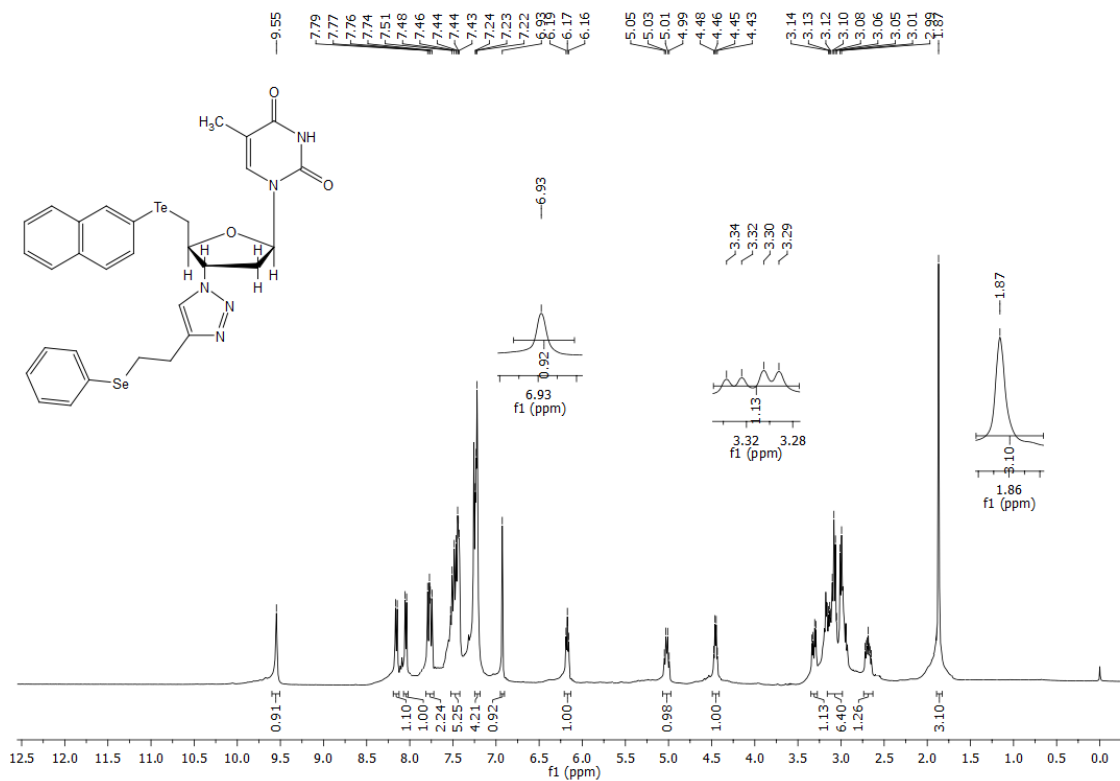
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11k** em DMSO d_6 a 100 MHz.



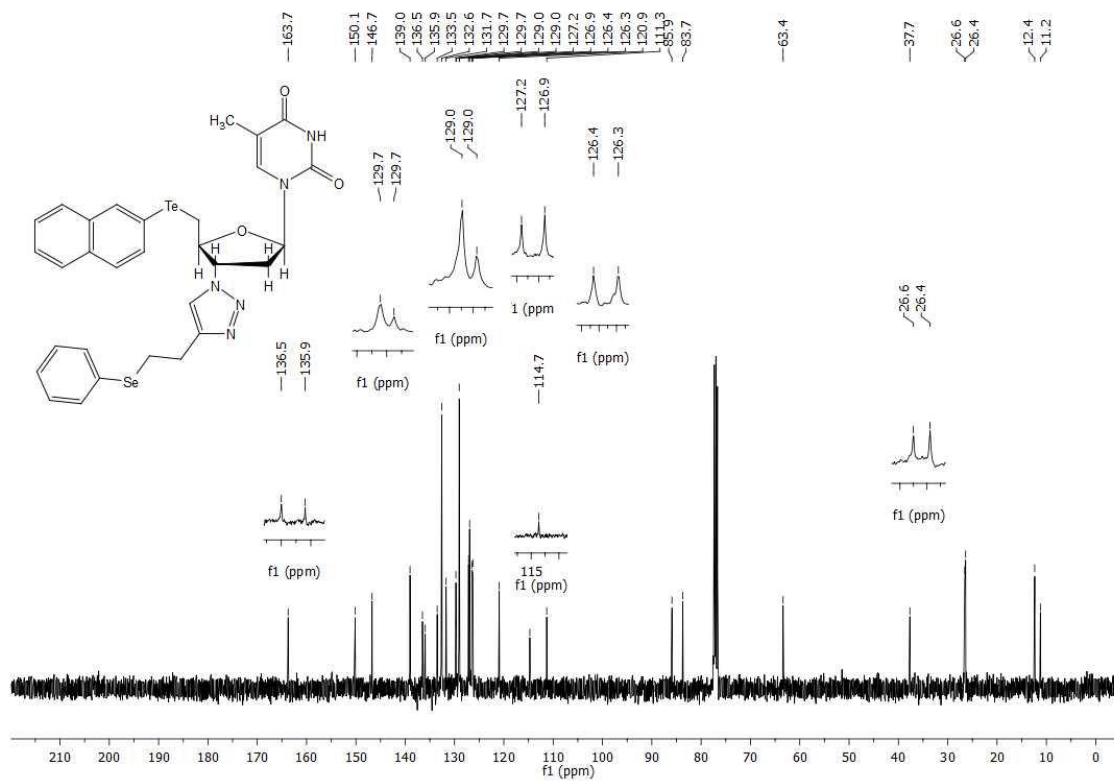
Espectro de RMN ¹H para composto **11I** em CDCl₃ a 400 MHz.



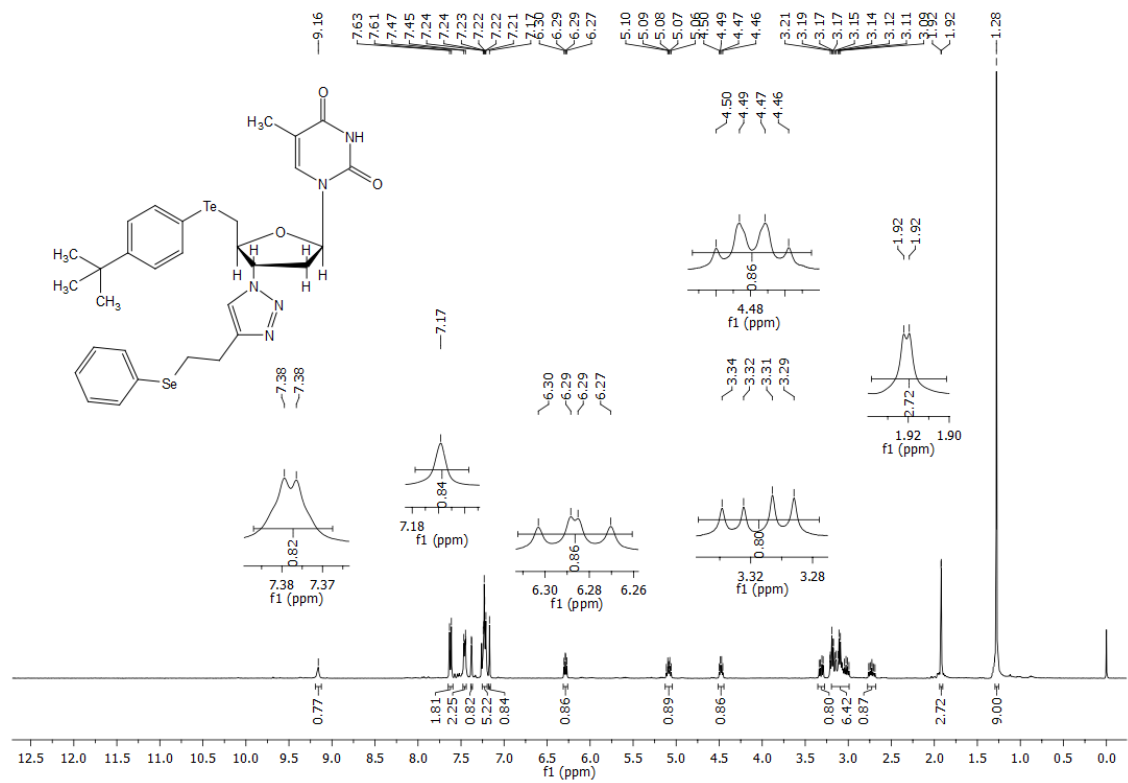
Espectro de RMN ¹³C para composto **11I** em CDCl₃ a 100 MHz.



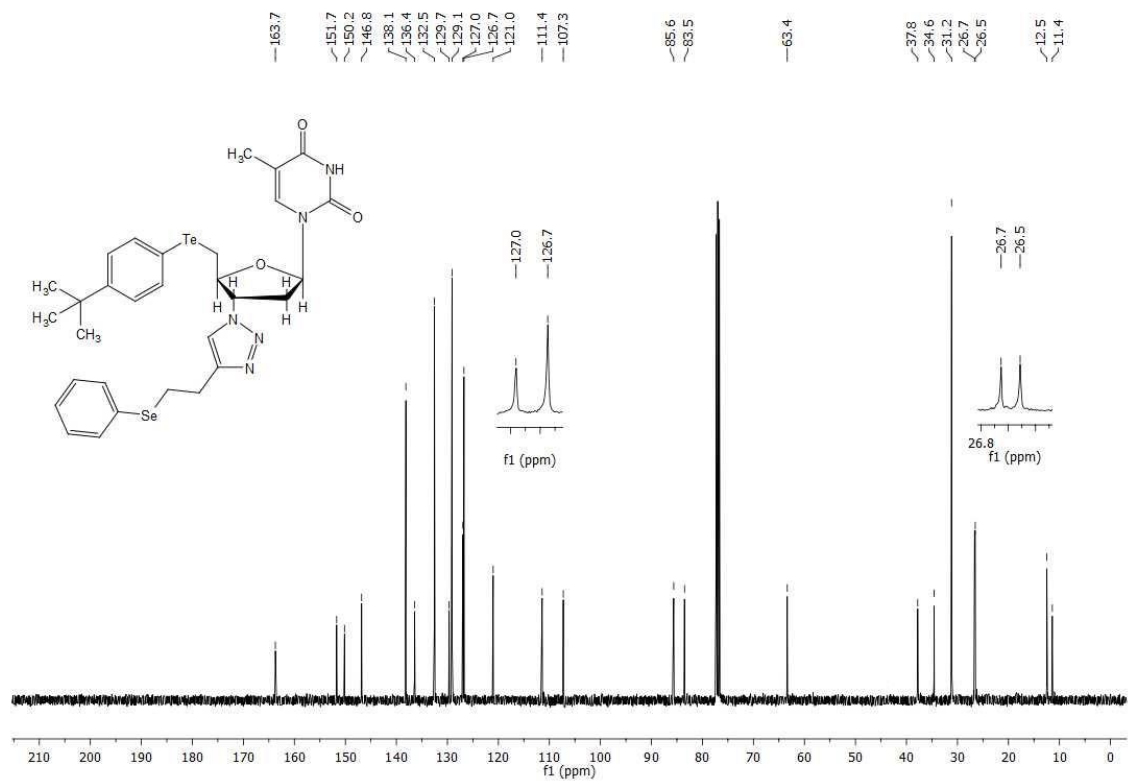
Espectro de RMN ^1H para composto **11m** em CDCl_3 a 400 MHz.



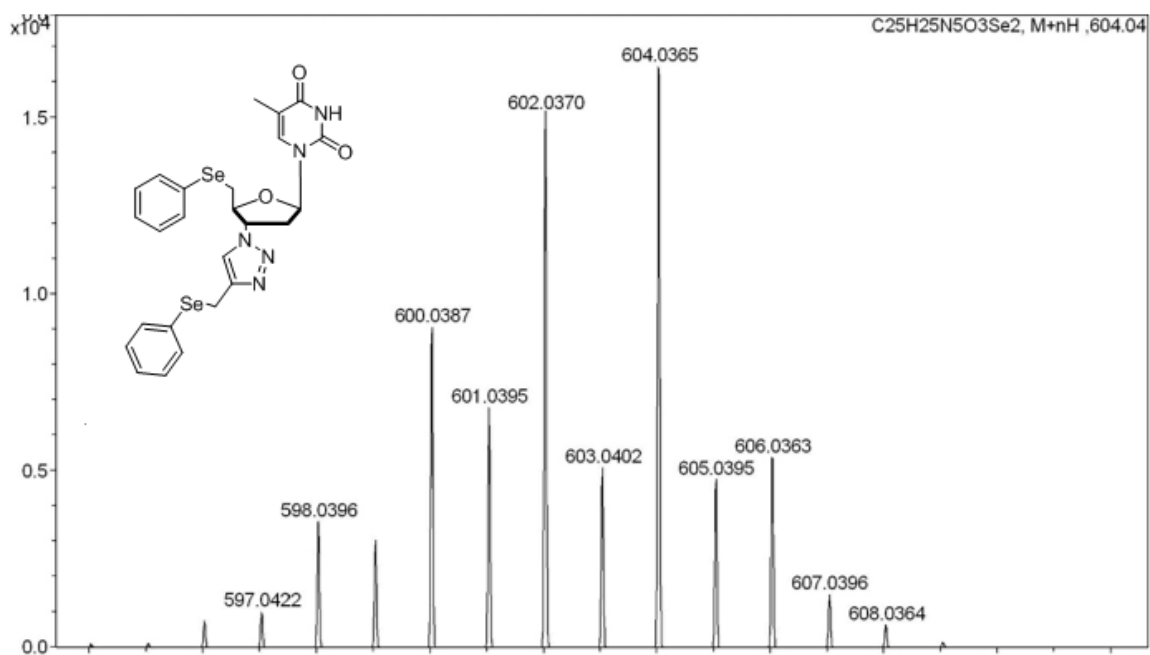
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11m** em CDCl_3 a 100 MHz.



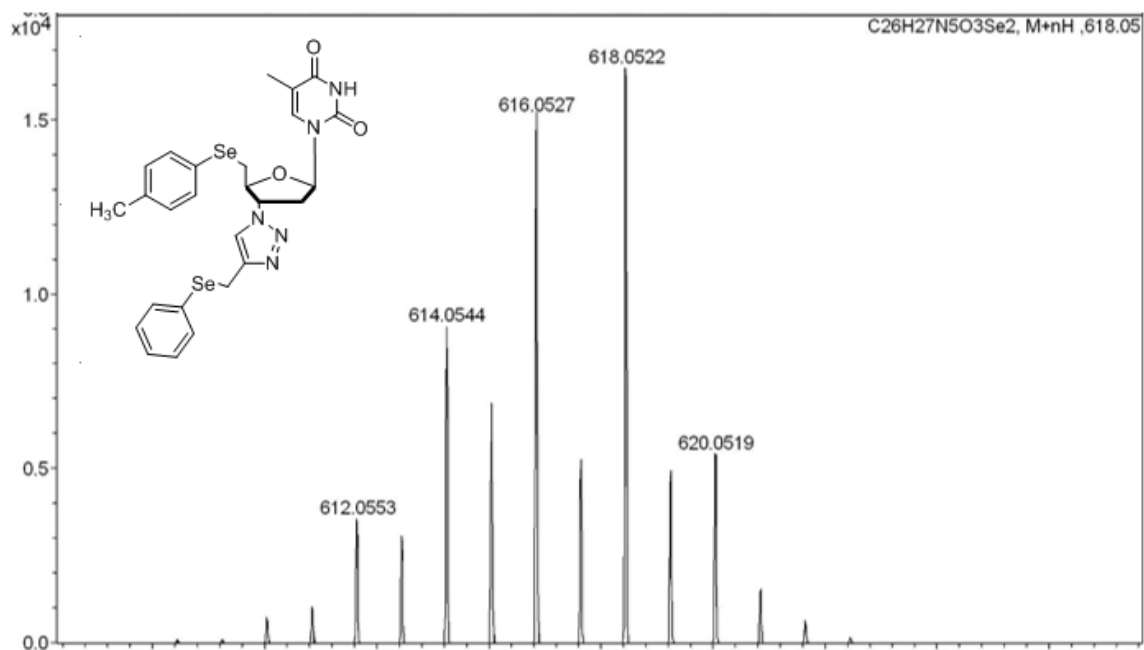
Espectro de RMN ^1H para composto **11n** em CDCl_3 a 400 MHz.



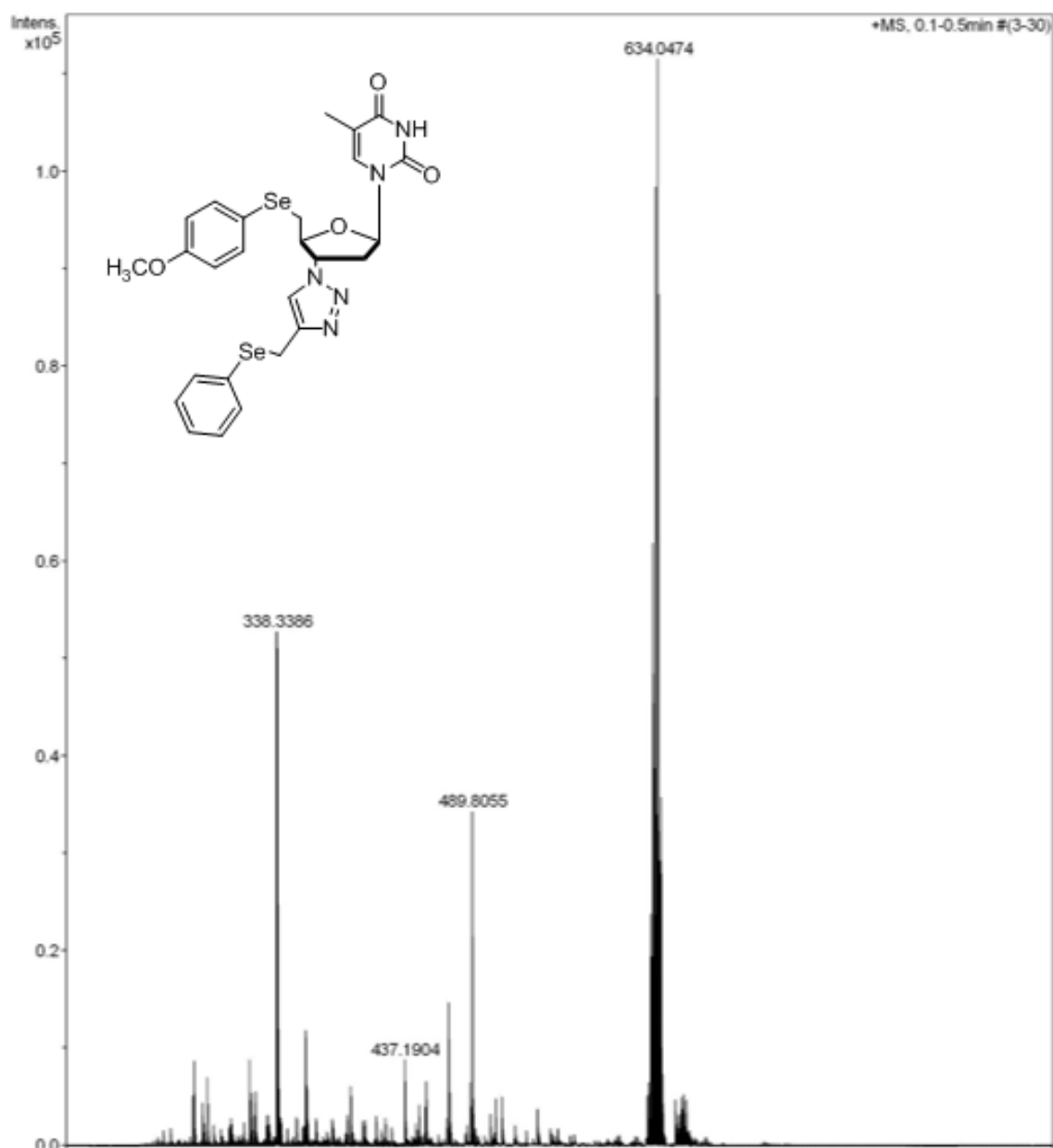
Espectro de RMN ^{13}C para composto **11n** em CDCl_3 a 100 MHz.



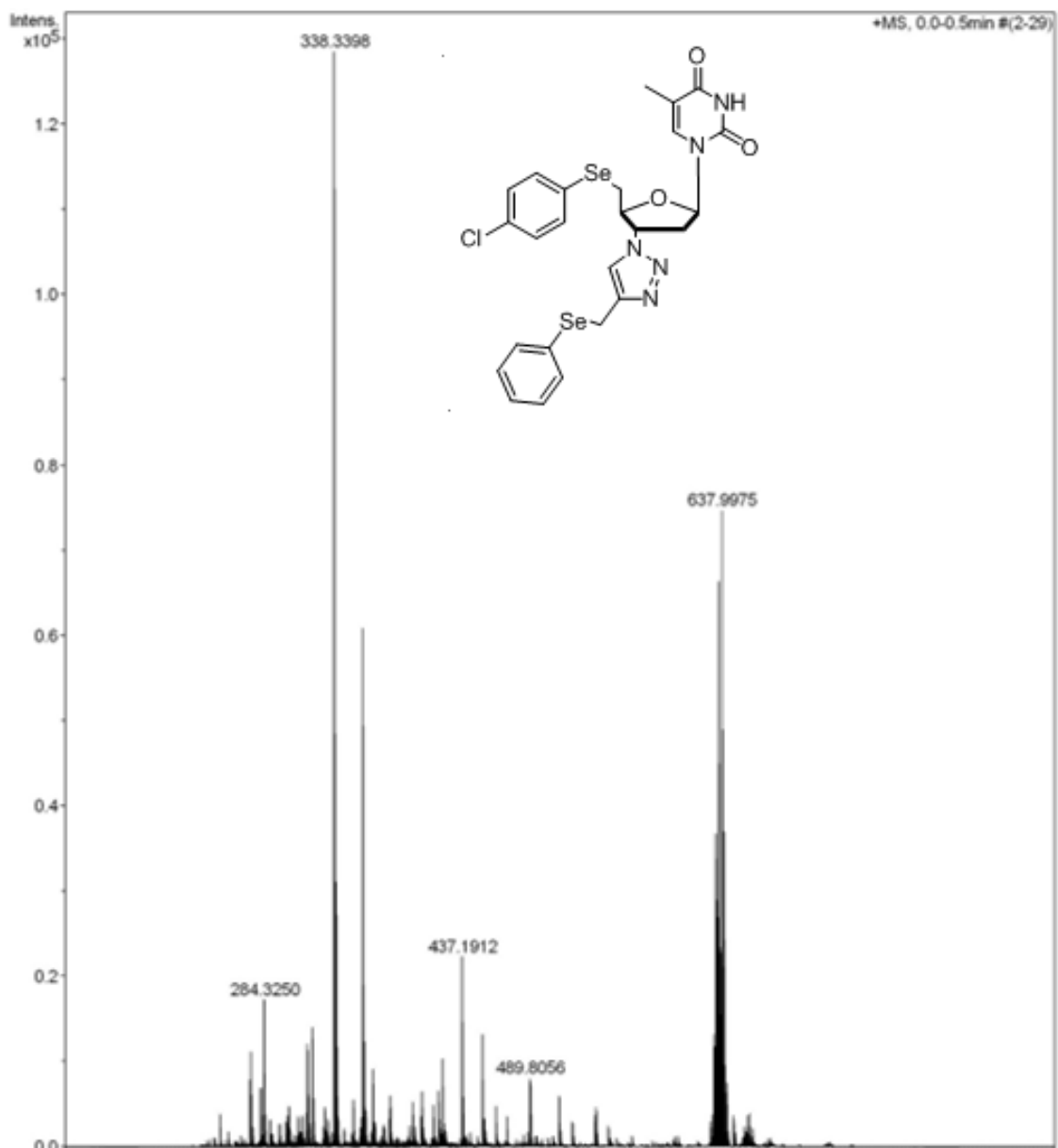
Espectro de HRMS do composto **11a** utilizando fonte de ionização APPI.



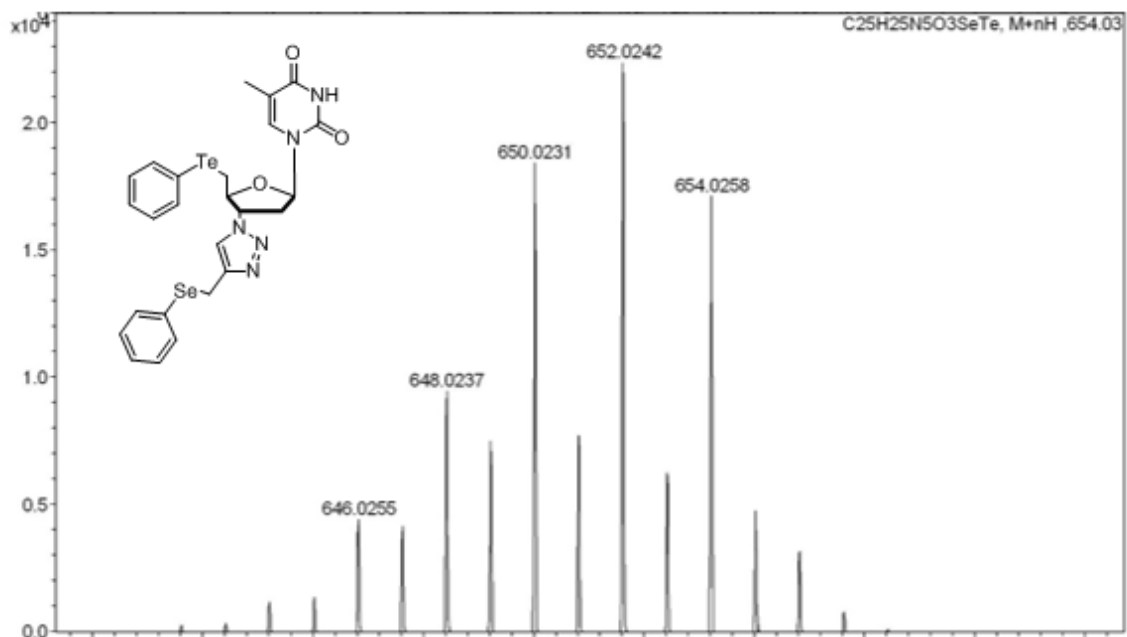
Espectro de HRMS do composto **11b** utilizando fonte de ionização APPI.



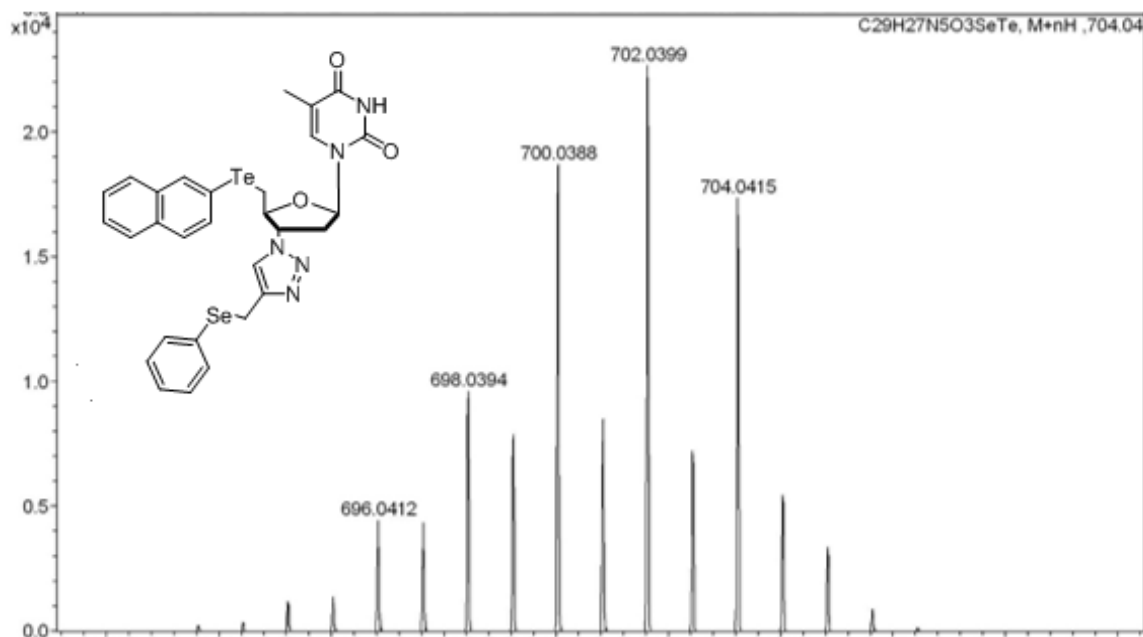
Espectro de HRMS do composto **11c** utilizando fonte de ionização APPI.



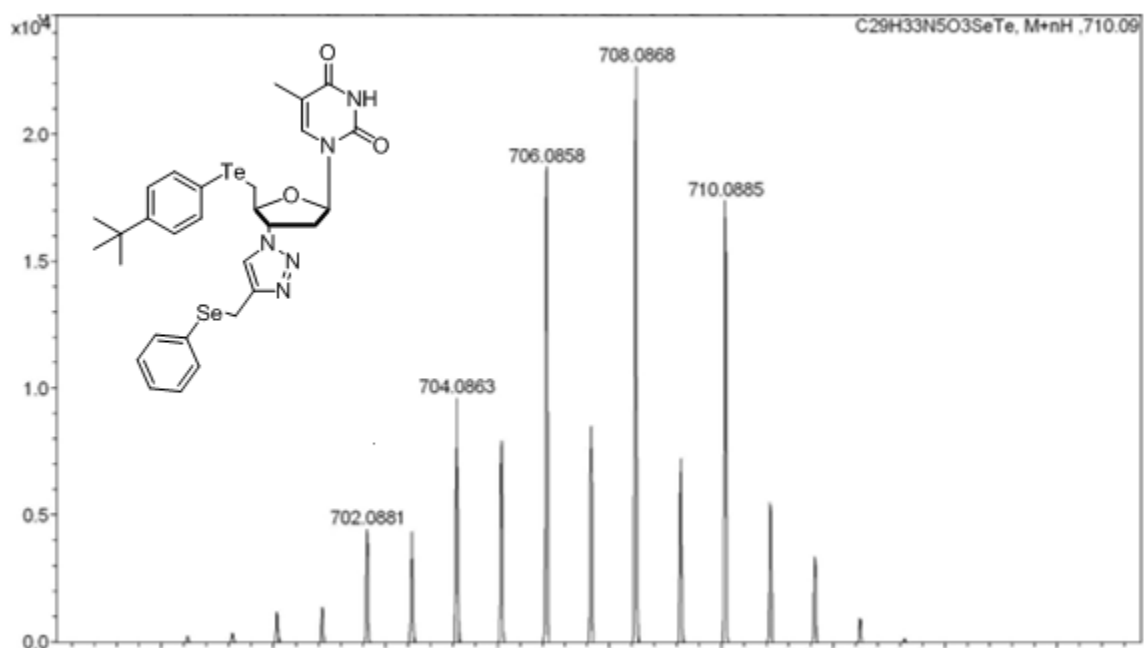
Espectro de HRMS do composto **11d** utilizando fonte de ionização APPI.



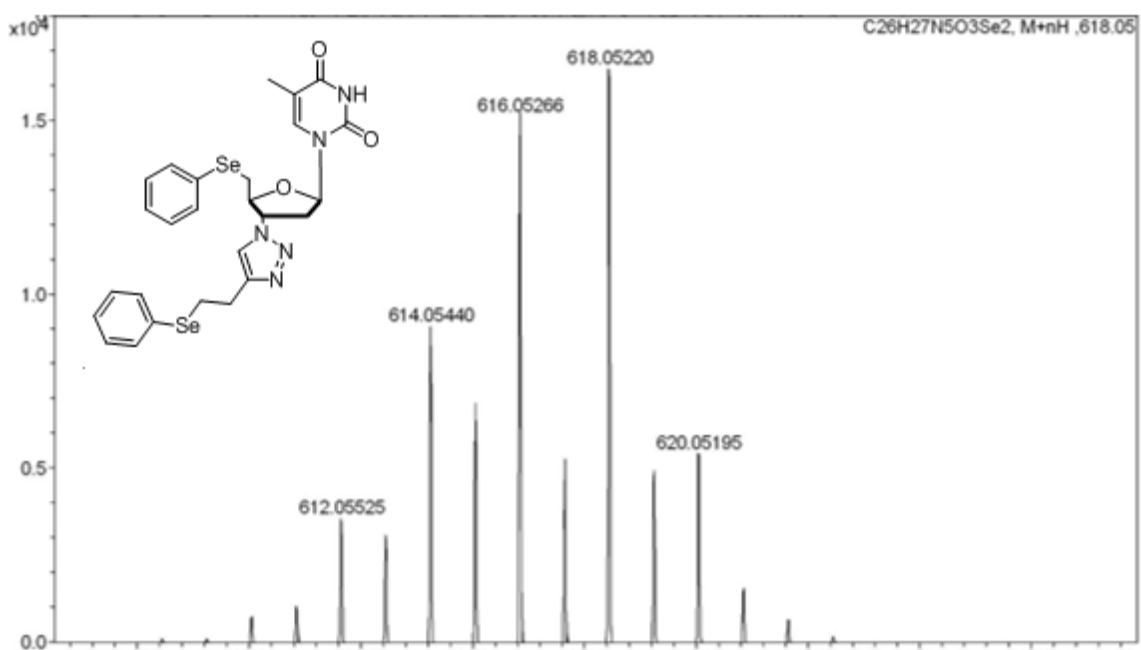
Espectro de HRMS do composto **11e** utilizando fonte de ionização APPI.



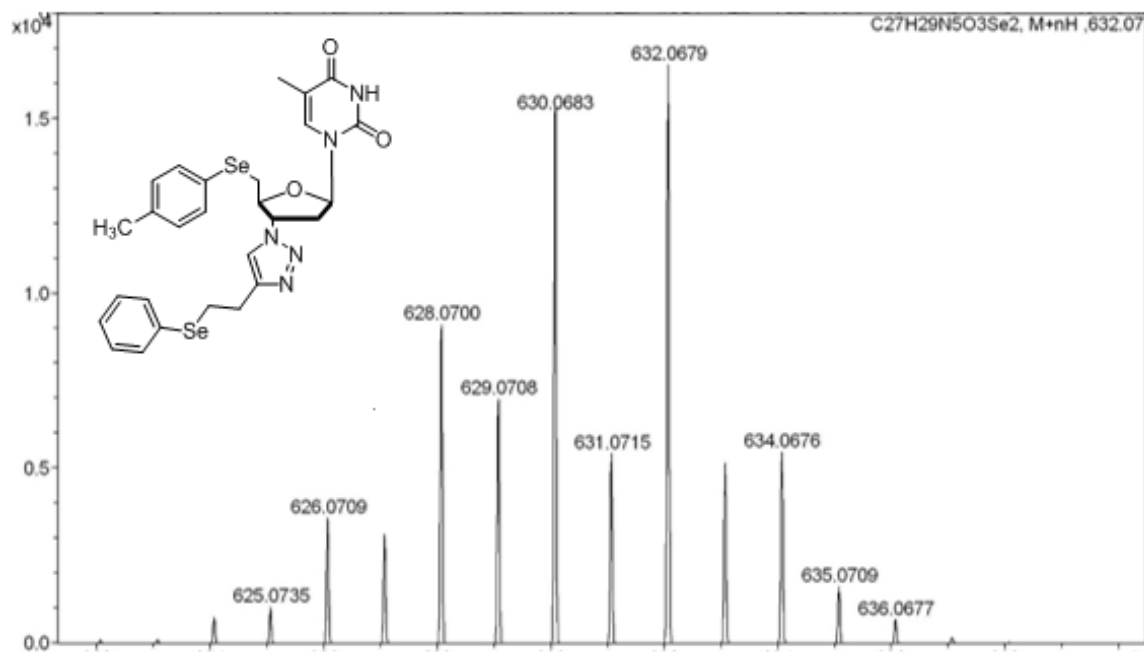
Espectro de HRMS do composto **11f** utilizando fonte de ionização APPI.



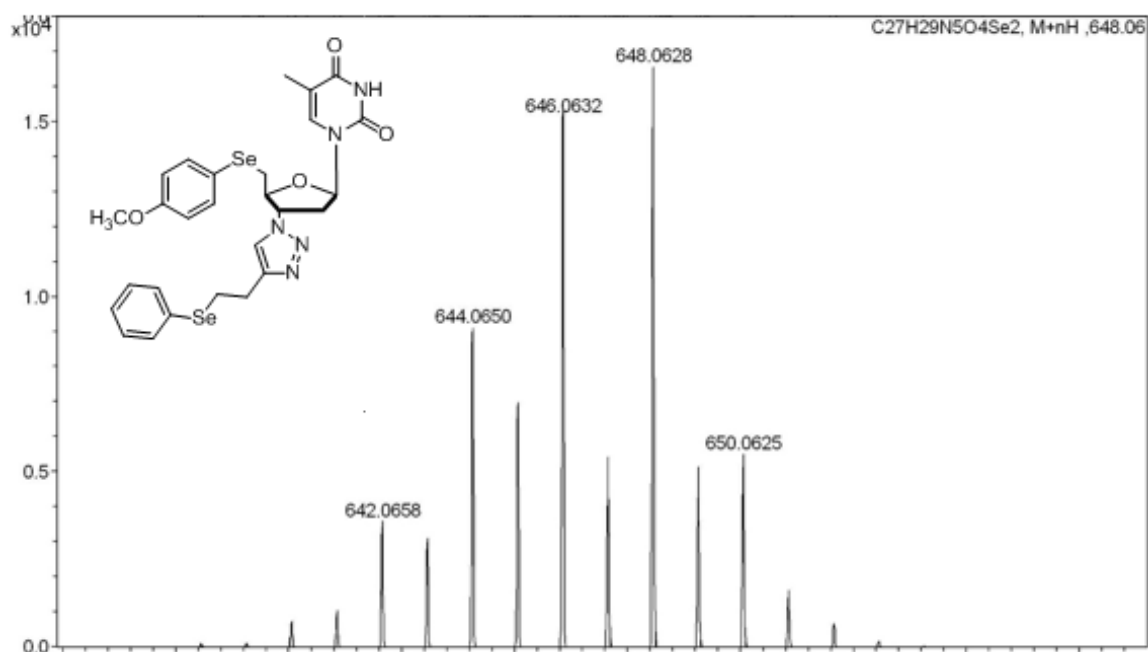
Espectro de HRMS do composto **11g** utilizando fonte de ionização APPI.



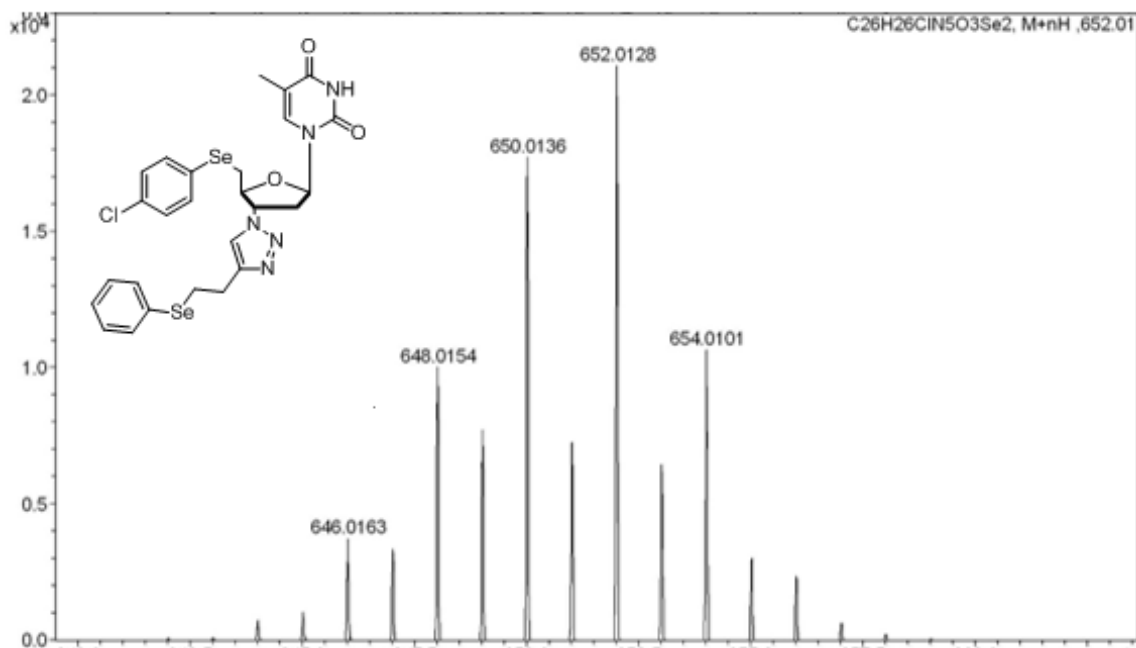
Espectro de HRMS do composto **11h** utilizando fonte de ionização APPI.



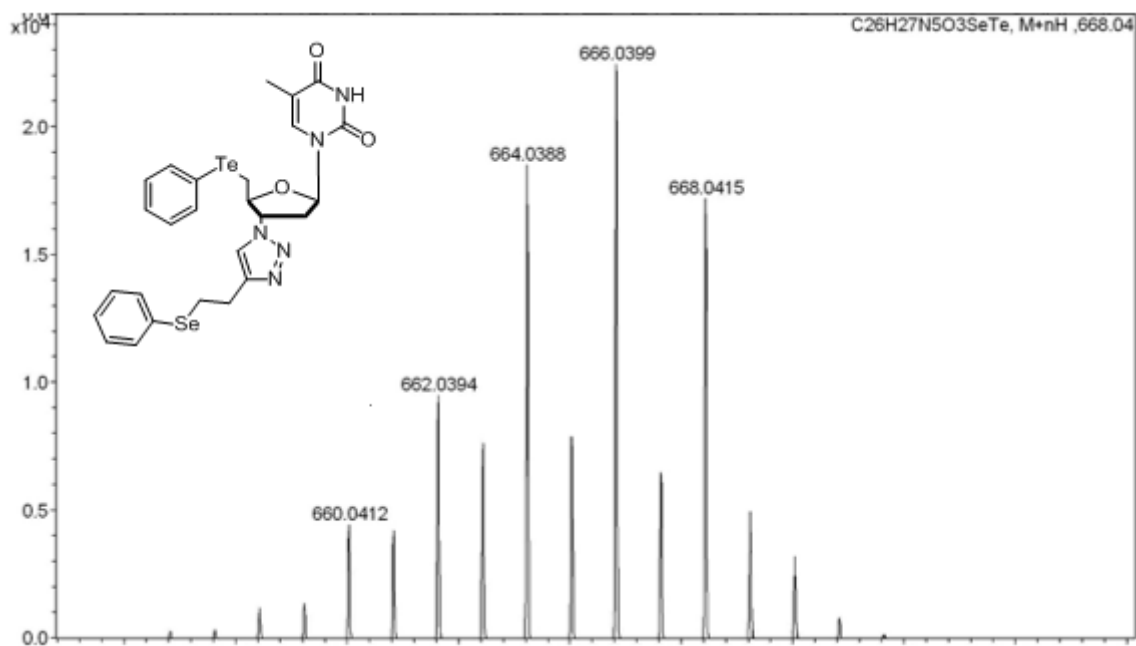
Espectro de HRMS do composto **11i** utilizando fonte de ionização APPI.



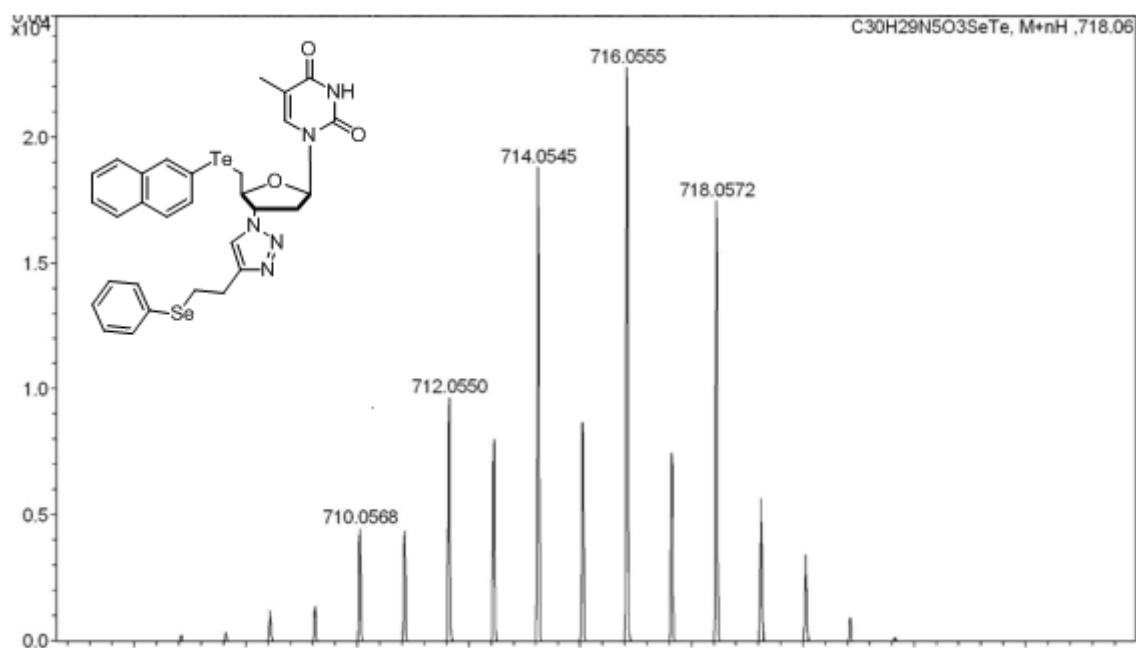
Espectro de HRMS do composto **11j** utilizando fonte de ionização APPI.



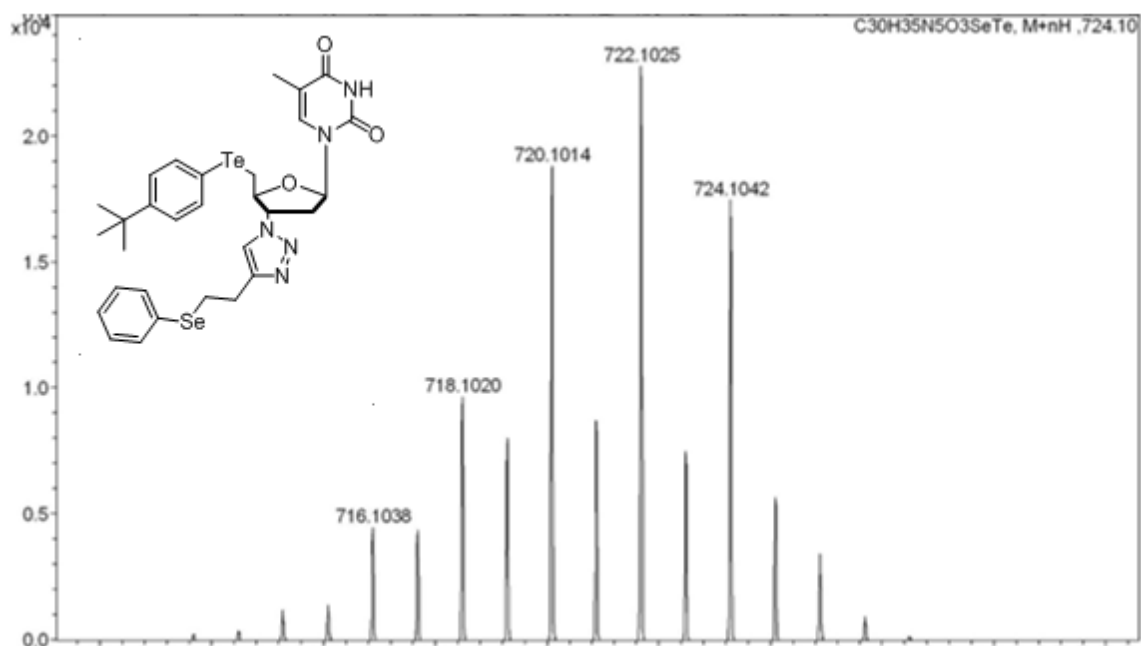
Espectro de HRMS do composto **11k** utilizando fonte de ionização APPI.



Espectro de HRMS do composto **11l** utilizando fonte de ionização APPI.



Espectro de HRMS do composto **11m** utilizando fonte de ionização APPI.



Espectro de HRMS do composto **11n** utilizando fonte de ionização APPI.