

Flavio Augusto Rocha Barbosa

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE  
HÍBRIDOS MOLECULARES DERIVADOS DE  
DIIDROPIRIMIDINONAS**

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal de Santa Catarina  
como requisito parcial para a obtenção do Grau de  
Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Coorientador: Prof. Dr. Rômulo Faria Santos Canto

Florianópolis  
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Barbosa, Flavio Augusto Rocha  
PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE  
HÍBRIDOS MOLECULARES DERIVADOS DE  
DIIDROPIRIMIDINONAS / Flavio Augusto Rocha Barbosa  
; orientador, Antonio Luiz Braga, coorientador,  
Rômulo Faria Santos Canto, 2019.  
181 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,  
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis,  
2019.

Inclui referências.

1. Química. 2. diidropirimidinonas. 3. compostos  
organosselênio. 4. hibridização molecular. I. Braga,  
Antonio Luiz. II. Canto, Rômulo Faria Santos. III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de  
Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Flavio Augusto Rocha Barbosa

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA  
DE HÍBRIDOS MOLECULARES DERIVADOS DE  
DIIDROPIRIMIDINONAS**

Esta tese de doutorado foi julgada e aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina

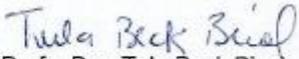
Florianópolis, 28 de Junho de 2019

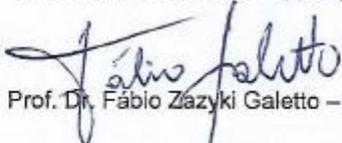
Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Coordenador do Programa

**Banca Examinadora:**

  
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga - UFSC - Orientador

  
Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes - UDESC

  
Profa. Dra. Tula Beck Bisol - UFSC

  
Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto - UFSC

Prof. Dr. Leandro Espindola - UFSC



## RESUMO

A presente tese de doutorado descreve o planejamento, síntese e avaliação biológica de novos híbridos moleculares. As moléculas descritas foram planejadas pela estratégia da hibridização molecular e quatro séries de híbridos moleculares entre diidropirimidinonas (DHPM) e outros núcleos biologicamente ativos, como selenouréias, ebselen, ácidos cinâmicos e o núcleo do BHT foram sintetizadas. Os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios e foram caracterizados pelas técnicas apropriadas. O planejamento das novas moléculas pela hibridização molecular permitiu a obtenção de várias moléculas com alto potencial para aplicação biológica, principalmente como potenciais agentes anticâncer. Duas classes de híbridos moleculares sintetizados (DHPM-selenouréias e DHPM-ácidos cinâmicos) tiveram seu efeito citotóxico e antiproliferativo avaliados frente à linhagens celulares cancerosas e não cancerosas. Foi observado que alguns destes compostos apresentaram efeitos significativos na inibição da proliferação de células cancerosas de forma seletiva. Foi realizada a otimização da estrutura dos compostos líder das duas séries através de outras estratégias como bioisosterismo e simplificação molecular, o que levou à obtenção de moléculas com efeito biológico mais acentuado.

**Palavras-chave:** diidropirimidinonas, compostos organosselênio, hibridização molecular.



## ABSTRACT

This thesis describes the design, synthesis and biological evaluation of new molecular hybrids. The molecules described were planned by the strategy of molecular hybridization and four series of molecular hybrids were synthesized, merging dihydropyrimidinones (DHPM) and other biologically active nuclei, such as selenoureas, ebselen, cinnamic acids and BHT. The products have been obtained with satisfactory yields and were characterized by the usual techniques. The use of molecular hybridization allowed the production of several new molecules endowed with high potential for biological application, such as anticancer agents. Two classes of molecular hybrids synthesized (DHPM-selenoureas and DHPM-cinnamic acids) had their cytotoxic and antiproliferative effects evaluated against cancer cell lines and non-cancerous cell lines. It was observed that some of these compounds showed significant effects in inhibiting the proliferation of cancer cells selectively. Also, the optimization of the structure of the lead compounds was performed through other strategies such as bioisosterism and molecular simplification, which led to more active analogues.

**Keywords:** dihydropyrimidinones, organoselenium compounds, molecular hybridization.



## LISTA DE ABREVIATURAS

APPI	Fotoionização à pressão atmosférica
APCI	Ionização química à pressão atmosférica
BHT	Hidroxitolueno butilado
CCD	Cromatografia em camada delgada
COX-2	Ciclooxigenase 2
DHPM	Diidroprimidinona (s)
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DCC	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI-MS	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray
ESI	Ionização por eletrospray
EROS	Espécies reativas de oxigênio
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione oxidada
Gln	Glutamina
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
IC <sub>50</sub>	Concentração que induz metade do efeito máximo
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio
NBS	N-Bromo succinimida
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão fosfato salino
PPM	Partes por milhão
P.F.	Ponto de fusão
RNA	Ácido ribonucleico
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de <sup>77</sup> Se	Ressonância magnética nuclear de selênio
Sec	Selenocisteína
SOD	Superóxido dismutase

Trp	Triptofano
TRxR	Tiorredoxina redutase
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio tetrafluoroborato
5-FU	5-Fluorouracila
5-LOX	5-lipooxigenase

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA .....	13
1.1. Câncer .....	13
1.2. Hibridização molecular .....	15
1.3. Diidropirimidinonas .....	16
1.3.1. Mecanismo da reação de Biginelli .....	18
1.3.2. Atividade anticâncer de diidropirimidinonas .....	19
1.4. Compostos organoselênio .....	22
1.4.1. Atividade anticâncer de compostos orgânicos contendo selênio .....	25
1.4.1.1. Selenetos .....	26
1.4.1.2. Disselenetos .....	27
1.4.1.3. Selenilamidas cíclicas .....	28
1.4.1.4. Selenocianatos e isoselenocianatos .....	29
1.4.1.5. Selenoésteres .....	30
1.4.1.6. Selenouréias e selonas .....	31
1.4.1.7. Selenadiazóis .....	33
1.5. Ácidos cinâmicos e fenóis biologicamente ativos .....	34
1.5.1. Ácidos hidroxicinâmicos e hidroxibenzóicos .....	34
1.5.2. Hidroxitolueno butilado e derivados .....	36
2. OBJETIVOS .....	39
2.2. Objetivos gerais .....	39
2.3. Objetivos específicos .....	39
3. PLANEJAMENTO SINTÉTICO .....	41
3.1. Planejamento dos híbridos DHPM-selenouréias .....	41
3.2. Planejamento dos híbridos entre as DHPM e ácidos cinâmicos, ácido gálico, ebselen e BHT .....	41
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	45
4.1. Síntese dos híbridos DHPM-selenouréia .....	45
4.2. Síntese dos híbridos DHPM-ácidos fenólicos .....	58
4.2.1. Avaliação da atividade anticâncer dos híbridos DHPM-ácidos cinâmicos .....	64
4.3. Síntese dos híbridos DHPM-BHT .....	71
4.4. Síntese dos híbridos DHPM-Ebselen .....	74
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	79
6. EXPERIMENTAL .....	81
6.1. Solventes e reagentes .....	81
6.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e selênio .....	81
6.3. Espectrometria de massas de alta resolução .....	82

6.4. Ponto de fusão.....	82
6.5. Rotaevaporadores.....	82
6.6. Espectroscopia na região do infravermelho .....	82
6.7. Procedimento geral para a síntese dos compostos 104a-k, 115a-b, 117 e 122.....	82
6.8. Procedimento geral para a síntese dos compostos 105a-k, 116a-b e 106jMe.....	88
6.9. Procedimento geral para a síntese dos compostos 106a-k e 112a-b.....	94
6.10. Procedimento geral para a síntese dos compostos 118a-b .....	100
6.11. Procedimento geral para a síntese dos compostos 121a-c, 124 e 125 .....	102
6.12. Procedimento geral para a síntese do aldeído 103 .....	105
6.13. Procedimento geral para a síntese dos compostos 123 e 126a-c.....	105
6.14. Procedimento para a síntese do disseleneto 128 .....	108
6.15. Procedimento para a síntese do composto 129.....	108
6.16. Procedimento para a síntese dos compostos 130a-b .....	109
6.17. Avaliação biológica dos híbridos DHPM-selenouréia .....	110
6.17.1. Culturas celulares.....	110
6.17.2. Ensaio de viabilidade .....	110
6.17.3. Efeito antiproliferativo.....	111
6.17.4. Ensaio de morte celular.....	111
6.17.5. Análise estatística.....	112
6.18. Avaliação biológica dos híbridos DHPM-ácidos cinâmicos .....	112
6.18.1. Culturas celulares.....	112
6.18.2. Ensaio de viabilidade .....	112
6.18.3. Efeito antiproliferativo.....	113
6.18.4. Análise estatística.....	113
6.19. Seção de espectros .....	114
REFERÊNCIAS.....	165
ANEXO A.....	181

# 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1. Câncer

O câncer é um termo geral que abrange diversas doenças, as quais compartilham de uma característica: a perda do controle da divisão celular. Esta perda do controle da divisão celular pode ocorrer em qualquer célula do corpo, levando-a a dividir-se e crescer incontrolavelmente. Estas células cancerosas podem passar por um processo chamado metástase, no qual a célula pode invadir tecidos adjacentes e continuar proliferando. O câncer é uma das doenças mais temidas, não sem motivo, pois é a doença que mais causa mortes em todo mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO), somente no ano de 2015 foram 8,8 milhões de mortes causadas pelo câncer. Estimativas da OMS preveem que o número de casos de câncer no mundo aumentem 70% dentro das próximas duas décadas (WHO, 2017).

As principais abordagens terapêuticas para o tratamento do câncer são a excisão cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia, as quais, dependendo do caso podem ser utilizadas separadamente ou em conjunto. O tratamento farmacológico na maioria das vezes consiste na interferência em etapas chave para a sobrevivência celular, como a síntese ou função do DNA, RNA, ou proteínas. Desta forma, são várias as classes de fármacos para o tratamento, como agentes alquilantes, antibióticos, antimetabólitos, hormônios, e inibidores da mitose (FOYE; LEMKE; WILLIAMS, 2012).

Dentro da classe dos inibidores de mitose encontram-se fármacos como os alcalóides da vinca (Vincristina e Vimblastina) e os taxanos (Paclitaxel e Docetaxel) os quais respectivamente impedem a polimerização dos microtúbulos e a despolimerização dos mesmos. Ambos os mecanismos de ação impedem que a divisão celular ocorra de forma correta e a célula divida-se em duas células filhas. Entretanto, estes fármacos assim como os das outras classes não são seletivos e afetam também as células saudáveis, como consequências trazem vários efeitos colaterais, como náusea, queda de cabelo, neuro- e cardiotoxicidade (BRANDÃO et al., 2010).

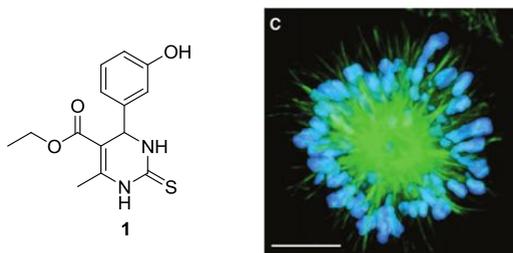
Outro alvo farmacológico no tratamento do câncer é a enzima Eg5, a qual pertence à família das cinesinas (EL-NASSAN, 2013; RATH; KOZIELSKI, 2012). As cinesinas são enzimas motoras movidas

por ATP que participam da divisão celular e de vários processos de transporte que ocorrem devido à interação destas enzimas com os microtúbulos (CARTER; CROSS, 2006; YILDIZ; SELVIN, 2005). No genoma humano existem 45 cinesinas diferentes e podem ser divididas em mitóticas ou não mitóticas se participam ou não da divisão celular (RATH; KOZIELSKI, 2012).

A Eg5 está estreitamente ligada a este processo de divisão celular, pois ao mover-se ao longo dos microtúbulos a Eg5 ajuda na formação do fuso mitótico que durante a prometáfase direcionará as cromátides irmãs para a região equatorial da célula e posteriormente, na telófase o material genético da célula é dividido em duas células irmãs e a mitose termina. No processo total há a necessidade de separação do material genético duplicado e nesta etapa, se o fuso mitótico é formado corretamente e com forma bipolar a divisão procede, todavia, se o fuso não está formado corretamente a divisão celular é interrompida e a célula morre (EL-NASSAN, 2013; RATH; KOZIELSKI, 2012).

O primeiro inibidor conhecido da Eg5 é o Monastrol **1**, o qual foi descoberto em um *screening* de larga escala quando foram testadas 16,320 moléculas e apenas este teve o efeito inibitório sobre a Eg5 (MAYER et al., 1999), apresentando um IC<sub>50</sub> na faixa de 30 µM. Os autores demonstraram que o Monastrol exibe uma excelente seletividade, pois exerce sua atividade somente em células em mitose, não afetando células interfásicas, e este resultado deve-se ao fato de a enzima Eg5 estar atuante somente na divisão celular. A inibição da Eg5 leva a formação incorreta do fuso mitótico, fazendo com que o mesmo apresente um fenótipo monoastral (formato estrelado) e não bipolar (Figura 1), levando ao processo de morte celular por apoptose.

**Figura 1** - Estrutura do Monastrol e o fenótipo monoastral do fuso mitótico



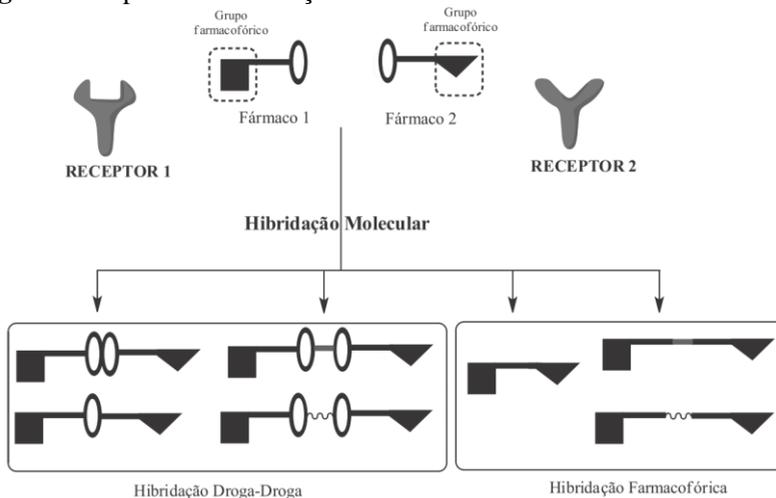
**Fonte:** Adaptado de MAYER, 1999

## 1.2. Hibridização molecular

A hibridização molecular é uma importante ferramenta no planejamento de novos fármacos e é amplamente utilizada na química medicinal. A hibridização molecular baseia-se na junção de duas ou mais moléculas bioativas em uma única molécula, levando à formação de uma nova molécula híbrida que potencialmente apresentará uma melhora na atividade quando comparada com as moléculas precedentes (NEPALI et al., 2014; SHAVETA; MISHRA; SINGH, 2016; VIEGAS-JUNIOR et al., 2007).

Segundo Araújo e colaboradores (2015), a hibridização molecular pode ser classificada em dois principais tipos, a hibridização droga-droga e a hibridização farmacofórica, conforme ilustrado na Figura 2. Na hibridização do tipo droga-droga, dois fármacos inteiros são ligados covalentemente, de forma direta ou via utilização de um *linker*, enquanto que na hibridização farmacofórica, somente os farmacóforos dos respectivos fármacos são ligados diretamente ou também, através de *linkers*.

Devido a possibilidade da gênese de moléculas complexas e com diferentes mecanismos de ação, os químicos medicinais frequentemente utilizam esta estratégia no planejamento de fármacos para doenças multifatoriais, como câncer e a doença de Alzheimer (NEPALI et al., 2014; SINGH et al., 2016).

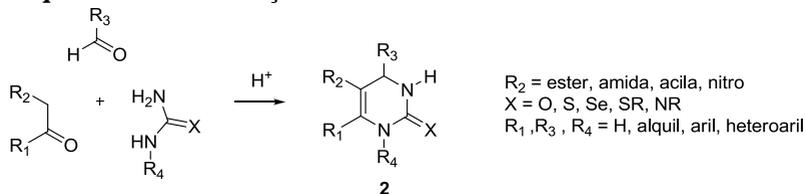
**Figura 2** - Tipos de hibridização molecular

**Fonte:** Reproduzido de ARAÚJO et al., 2015

### 1.3. Diidropirimidinonas

A síntese das diidropirimidinonas (DHPM) foi primeiramente descrita pelo químico italiano Pietro Biginelli em 1893 (BIGINELLI, 1893). A reação ocorreu por um processo multicomponente, catalisada por ácido, entre um aldeído aromático, um composto dicarbonílico e uréia, levando à formação das DHPM **2**, que são heterociclos bastante estáveis. Devido à importância dessa reação, hoje em dia é conhecida como a “Reação de Biginelli”. Estes heterociclos podem ser obtidos com alta diversidade estrutural devido à ampla possibilidade de variação dos três blocos de construção (KAPPE; STADLER, 2004; KLEIN et al., 2007), como mostrado no Esquema 1.

### Esquema 1 - Obtenção e variabilidade estrutural das DHPM 2



Quando reportada pela primeira vez, a síntese destes heterociclos empregava condições fortemente ácidas e refluxo de etanol, o que levava longos tempos reacionais e mesmo assim os produtos eram obtidos em baixos rendimentos.

As DHPM são também amplamente conhecidas por representarem uma classe de estruturas privilegiadas do ponto de vista da química medicinal, apresentando diversas atividades biológicas, tais como antibacteriana, anti-hipertensiva, antioxidante e antitumoral (KAPPE, 2000; KAUR et al., 2017; SANDHU, 2012). Por esta razão são amplamente exploradas do ponto de vista sintético com o aparecimento constante em literatura de novas metodologias para sua preparação, tendo como principal abordagem, a utilização de novos catalisadores.

Vários estudos vêm mostrando que as DHPM podem ser obtidas em tempos reacionais curtos e com excelentes rendimentos através da utilização de catalisadores como ácidos de Lewis (SHARGHI; JOKAR, 2009) e Brønsted (CANTO et al., 2011). O emprego de líquidos iônicos como solventes e irradiação de micro-ondas como fonte de energia também é observada (SRIVASTAVA, 2013). Além disso, nano-catalisadores vem sendo utilizados com sucesso nesta reação, como mostrado por Lima e colaboradores (LIMA et al., 2014), quando utilizaram nanopartículas de nióbio como catalisador.

Versões enantiosseletivas da reação de Biginelli também são conhecidas, como o trabalho de Barbero e colaboradores, no qual, um ácido de Brønsted quiral é utilizado para induzir quiralidade nos produtos finais, sendo assim, obtidos com bons rendimentos e excessos enantioméricos (BARBERO; CADAMURO; DUGHERA, 2017).

Uma revisão mais completa sobre os vários tipos de catalisadores empregados na reação pode ser encontrada no trabalho de Kolosov e colaboradores. Neste trabalho os autores questionam a real

necessidade da utilização de um catalisador para a reação, uma vez que é possível obter os produtos sem o uso de qualquer catalisador (KOLOSOV et al., 2009).

### *1.3.1. Mecanismo da reação de Biginelli*

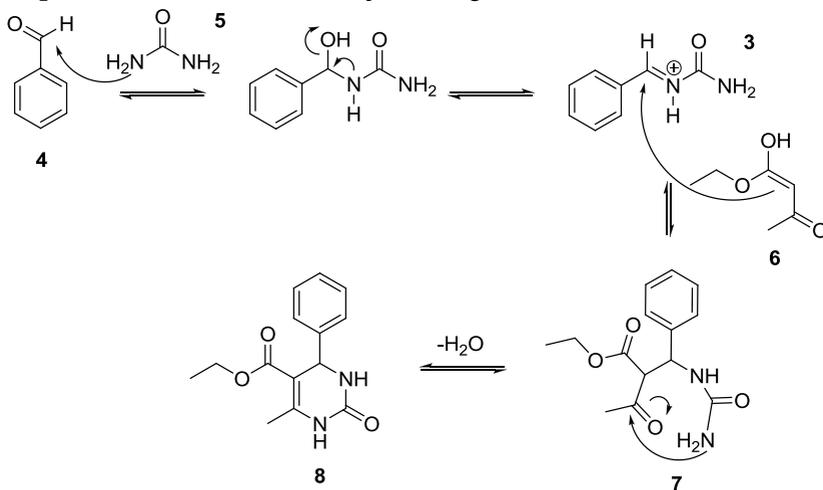
Desde 1893 vários mecanismos reacionais vêm sendo propostos para a reação de Biginelli, os principais são o mecanismo via Enamina, o mecanismo envolvendo o aduto de Knoevenagel e o mecanismo via íon imínio.

O mecanismo via enamina foi proposto por Folkers e Jhonson em 1933 (FOLKERS; JOHNSON, 1933), onde foi proposto o envolvimento de um intermediário enamina formado pelos componentes uréia e acetoacetato de etila, o qual em seguida reage com o aldeído, para levar ao produto após ciclização. No trabalho de Sweet e Fissekis (SWEET; FISSEKIS, 1973) é proposto que a reação se processa via um intermediário aduto de Knoevenagel, formado na reação entre o aldeído e o acetoacetato de etila. Este aduto sofre a adição da uréia, que após uma ciclização fornece o produto final.

Entretanto, a proposta mecanística mais aceita é a de Kappe e colaboradores (KAPPE, 1997), pois apresenta mais evidências experimentais. Os autores propuseram a formação de um intermediário íon imínio **3**, o qual seria formado pela reação dos componentes benzaldeído **4** e uréia **5**, que em seguida sofre ataque nucleofílico do composto dicarbonílico **6**, mais provavelmente pelo seu tautômero enólico, formando a espécie **7**, a qual após ciclização e eliminação de água, leva a formação do produto de Biginelli **8** (Esquema 2). Neste trabalho os autores realizaram experimentos de espectroscopia de RMN de hidrogênio e carbono e observaram que o envolvimento dos intermediários enamina e Knoevenagel não é tão importante, pois o intermediário enamina nas condições de Biginelli simplesmente é hidrolisado levando à formação dos materiais de partida. Já o aduto de Knoevenagel não tem sua formação observada em condições que a reação de Biginelli normalmente ocorre.

Mais evidências que suportam este mecanismo foram reportadas por De Souza e colaboradores em 2009 (DE SOUZA et al., 2009). Este trabalho confirma por espectroscopia de Massas e cálculo teórico que o mecanismo mais favorável é o que tem como etapa chave a formação do íon imínio. A presença de vários intermediários envolvidos no mecanismo via íon imínio foi detectada por ESI-MS.

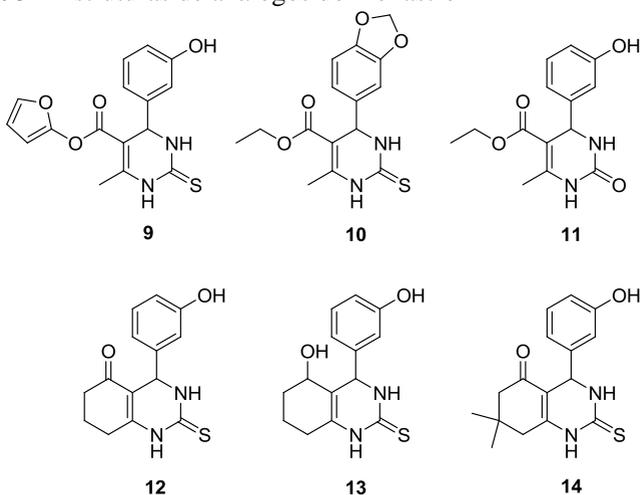
### Esquema 2 - Mecanismo da reação de Biginelli via íon imínio



#### 1.3.2. Atividade anticâncer de diidropirimidinonas

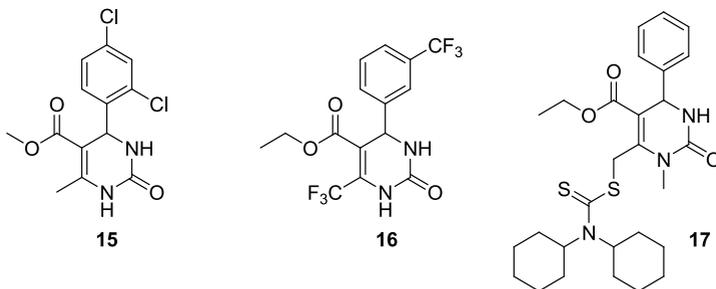
Com a descoberta do monastrol, houve uma intensa busca por novas moléculas que pudessem apresentar atividade semelhante. No trabalho de Klein e colaboradores, um análogo **9** contendo um grupo furano no éster da cadeia lateral mostrou-se mais potente que o Monastrol tanto na indução de apoptose quanto na indução de fusos monoastrais (KLEIN et al., 2007), enquanto o análogo **10** contendo o grupo 3,4-metilenodioxí no anel aromático apresentou um aumento significativo no efeito citotóxico quando comparado ao monastrol (RUSSOWSKY et al., 2006a). No mesmo trabalho, Russowsky e colaboradores mostraram que o oxo-análogo do monastrol **11** apresentou diminuição da atividade citotóxica. A estrutura dos compostos pode ser observada na Figura 3.

Observou-se também, no trabalho de Gartner e colaboradores, que a ciclização da cadeia lateral do monastrol leva a um aumento ainda maior na atividade inibitória da Eg5, como é o caso dos análogos bicíclicos Enastron **12**, Enastrol **13** e o Dimetilenastron **14**, sendo que este último apresentou um IC<sub>50</sub> de 200 nM sendo mais de 100 vezes mais potente que o monastrol (GARTNER et al., 2005)(Figura 3).

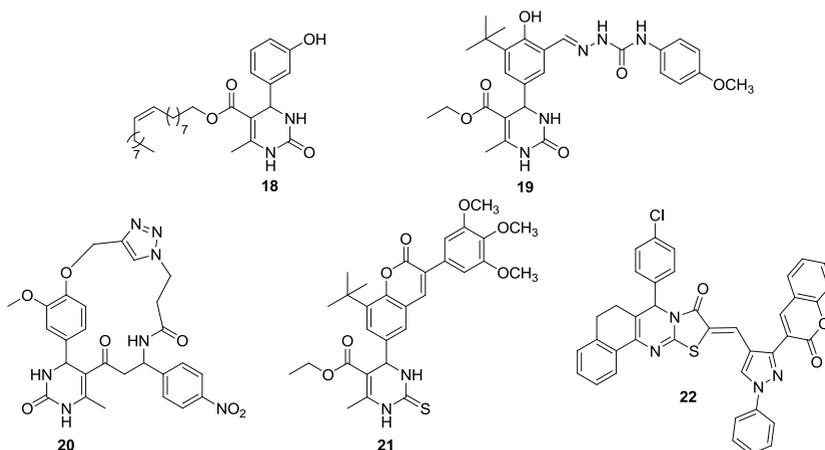
**Figura 3** – Estruturas de análogos do monastrol

Mais recentemente, Matias e colaboradores mostraram a síntese e avaliação anticâncer de novas DHPM e observaram que o composto **15** apresentou boa citotoxicidade e seletividade para células de câncer hepático (MATIAS et al., 2016) (Figura 4). Valeru e colaboradores realizaram a síntese de DHPM halogenadas, contendo o grupo  $-CF_3$  na posição 6 do heterociclo e viram que o composto **16**, o qual também possui um grupo  $-CF_3$  no anel aromático, apresentou excelente atividade frente à linhagens de câncer de cólon, pulmão, fígado e próstata (VALERU et al., 2018) (Figura 4).

Também recentemente, Mostafa e Selim sintetizaram uma série de DHPM contendo diversos grupos sulfurados e nitrogenados e realizaram a avaliação anticâncer frente a diversas linhagens de células cancerosas. O composto **17** foi identificado como o mais ativo, obtendo melhores resultados frente às linhagens de câncer de pulmão, leucemia e melanoma (MOSTAFA; SELIM, 2018) (Figura 4).

**Figura 4** – Estruturas de DHPM com atividade anticancer

Híbridos moleculares entre DHPM e outras moléculas farmacologicamente importantes também vem sendo reportados na literatura como bons agentes anticâncer. É o caso de híbridos do tipo DHPM-ácidos graxos **18** (DE MORAES et al., 2017; TREPTOW et al., 2015), DHPM-semicarbazonas **19** (SASHIDHARA et al., 2016), DHPM-triazol **20** (PATHOOR; PUTHIYEDATH; BAHULAYAN, 2019) e DHPM-cumarinas do tipo **21** (SASHINDHARA et al., 2013) e **22** (GONDRU et al., 2018) (Figura 5).

**Figura 5** - Híbridos entre DHPMs e outros núcleos

#### 1.4. Compostos organoselênio

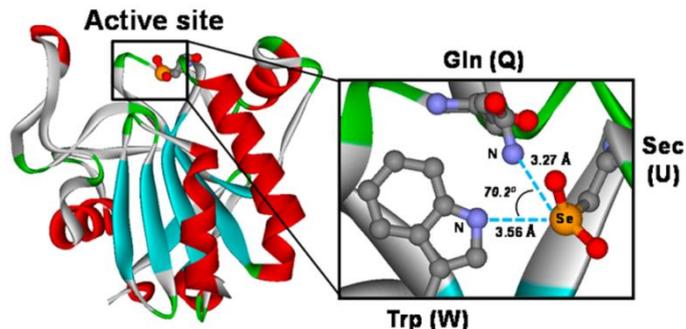
Os compostos organoselênio compreendem uma classe de compostos que são caracterizados por apresentarem ligações do tipo carbono-selênio. Esta classe química é conhecida amplamente por sua importância química e biológica (SANTI et al., 2013).

Em termos sintéticos, várias metodologias que utilizam reagentes contendo selênio foram desenvolvidas, das quais, vale ressaltar a reação de olefinação via eliminação de selenóxido (SHARPLESS; LAUER; TERANISHI, 1973) que possibilita a formação de carbonilas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e também a reação de dicloração de alcenos catalisada por disseleneto de difenila, com a qual é possível obter dicloreto em configuração *sin* de forma estereoespecífica (CRESSWELL; EEY; DENMARK, 2015).

Tais compostos também apresentam aplicação como ligantes para formação de ligação C-C de forma enantiosseletiva (SOARES et al., 2012), e também na área de materiais, como cristais líquidos contendo selênio (FRIZON et al., 2015).

O papel biológico do selênio é altamente estudado (SANTI et al., 2013). Entretanto, este elemento somente começou a ser explorado a partir da descoberta de que o selênio faz parte da enzima Glutathione Peroxidase (GPx) (FLOHE; GUNZLER; SCHOCK, 1973). Trinta anos depois desta descoberta, Kryukov e colaboradores (KRYUKOV et al., 2003) reportaram todo o selenoproteoma humano e constataram que o mesmo é composto por 25 selenoproteínas. Estas proteínas contêm o selênio na forma de um resíduo de selenocisteína, o qual é estabilizado por outros dois resíduos de aminoácidos, triptofano (Trp) e glutamina (Gln), e juntos formam uma tríade catalítica formada pelos resíduos dos aminoácidos Sec (U), Trp (W), e Gln (Q) como mostrado na Figura 6, na qual é possível observar a tríade catalítica com o selênio na forma estável de ácido selenínico (ESeO<sub>2</sub>H) (TAKEI et al., 2014).

**Figura 6** - Sítio ativo da enzima GPx



**Fonte:** Reproduzido de TAKEI et al., 2014

A principal atividade atribuída ao selênio no organismo é a sua atividade antioxidante. Esta atividade ocorre através da presença de um átomo de selênio no sítio ativo de enzimas envolvidas na manutenção do balanço redox celular, como a Tioredoxina Redutase, que pertencente à família das Tioredoxinas (TrX) (MUSTACICH; POWIS, 2000), e as enzimas da família Glutaciona Peroxidase (GPx), as quais são capazes de reduzir espécies reativas de oxigênio (EROs) como peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) à água, às custas da oxidação de glutaciona reduzida (GSH) (Esquema 3).

**Esquema 3-** GSH como substrato da GPx para redução de  $\text{H}_2\text{O}_2$

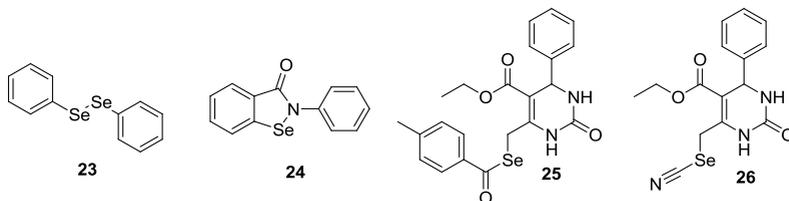


Por consequência, os compostos organosselênio vêm sendo foco de estudos acerca da sua capacidade de mimetizar a enzima GPx. Os exemplos mais conhecidos de miméticos são o disseleneto de difenila **23** e o ebselen **24** (Figura 7), sendo que o ebselen foi o primeiro composto organosselênio descrito como mimético da GPx (PARNHAM; KINDT, 1984).

A junção do átomo de selênio com as DHPM vem sendo reportada pelo nosso grupo de pesquisa recentemente, sendo incorporados na forma de selenoésteres **25** ou também como selenocianatos **26** (Figura 7). Tais compostos apresentam excelente

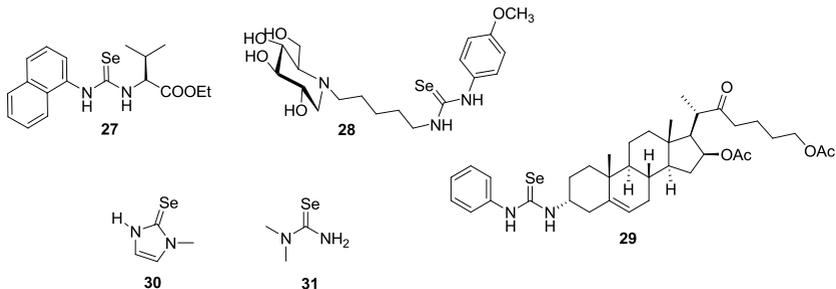
atividade antioxidante tanto por mimetização da GPx quanto por outros mecanismos de ação, como a quelação de metais (BARBOSA et al., 2016; CANTO et al., 2014b).

**Figura 7** - Estruturas de compostos organosselênio com atividade antioxidante



Dentre outras classes de compostos organosselênio, a classe das selenouréias vem tendo destaque, uma vez que apresentam atividade antioxidante através de diferentes mecanismos de ação, como miméticos da enzima GPx e também como *scavengers* de radicais livres (**27**, **28**, **29**, **30** e **31**) (MERINO-MONTIEL et al., 2013; OLSEN et al., 2016; ROMERO-HERNANDEZ et al., 2015; ROY; MUGESH, 2005; TAKAHASHI et al., 2005) (Figura 8).

**Figura 8** - Estruturas de selenouréias com atividade antioxidante



### ***1.4.1. Atividade anticâncer de compostos orgânicos contendo selênio***

O selênio é um elemento traço no organismo e mesmo em pouquíssimas quantidades exerce diversos efeitos no corpo humano como a manutenção do equilíbrio redox, regulação de hormônios tireoidianos, e também apresenta efeitos no sistema imune (RAYMAN, 2000). Nos últimos anos, muito vem sido relatado na literatura acerca das atividades biológicas de compostos orgânicos contendo selênio, entre elas a atividade antitumoral (GANDIN et al., 2018).

Esta atividade antitumoral dos compostos organosselênio pode, em alguns casos, ser atribuída a sua atividade antioxidante (DOERING et al., 2010). Células tumorais apresentam um nível oxidativo elevado devido a um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e as defesas do organismo como as enzimas GPx, SOD, Catalase entre outros. Este excesso de espécies reativas de oxigênio pode ocasionar mutações no DNA da célula podendo levar à carcinogênese (GORRINI; HARRIS; MAK, 2013).

São vários os indutores da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), como hipóxia, defeitos metabólicos entre outros, assim como existem vários mecanismos para a neutralização destas espécies. Dentre os mecanismos de defesa está a glutatona, a qual juntamente com as enzimas GPx, é o principal mecanismo de neutralização das EROs. Desta forma, a modulação do estresse oxidativo se mostra um interessante alvo na busca por moléculas capazes de diminuir o nível oxidativo de células tumorais.

Por outro lado, uma alternativa também muito utilizada é causar um aumento do estresse oxidativo em células cancerosas, que acaba levando a célula à morte (DHARMARAJA, 2017; ZHANG et al., 2014).

O átomo de selênio vem sendo inserido em vários núcleos biologicamente ativos, os quais vem tendo sua atividade anticâncer testada frente a linhagens de células cancerosas e a junção do selênio nestes núcleos é benéfica, pois traz um aumento na atividade citotóxica.

Vários grupos funcionais de selênio são encontrados em moléculas com atividade anticâncer, dentre eles estão os selenetos, disselenetos, selenilamidas cíclicas, selenocianatos e isoselenocianatos, selenoésteres, selenouréias, selonas e selenadiázóis.

A seguir, serão mostradas as principais classes de compostos organosselênio que apresentam atividade anticâncer.

#### 1.4.1.1. Selenetos

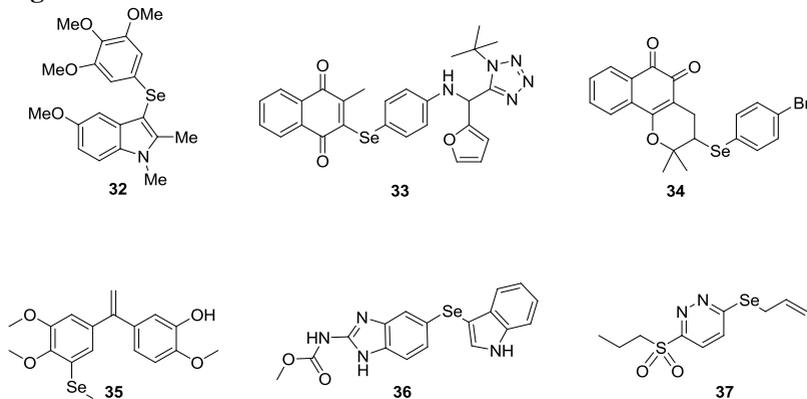
Wen e colaboradores mostraram a síntese e avaliação anticâncer de uma série de indóis contendo o grupo (3,4,5-trimetoxifenilselenil) ligado na posição 3 do anel indólico. Neste caso, o composto **32** (Figura 9) foi o seleneto que apresentou o melhor resultado nos testes de citotoxicidade, mostrando um valor de  $IC_{50}$  de  $2,4 \pm 0,5$  nM na linhagem celular de fibrosarcoma humano (WEN et al., 2015).

Naftoquinonas como os compostos **33** e **34** (Figura 9) apresentaram bons resultados frente à diversas linhagens celulares de câncer. O composto **33** apresentou alta citotoxicidade e também atividade GPx-like (SHAABAN et al., 2016). O composto **34** também apresentou atividade antioxidante e alta citotoxicidade em todas as linhagens celulares avaliadas (VIEIRA et al., 2015).

Pang e colaboradores realizaram a síntese e avaliação anticâncer de diversos fenilselenetos de metila, como o composto **35** (Figura 9), frente a várias linhagens cancerosas. Os compostos são híbridos moleculares entre metilselenetos biologicamente ativos e isocombrestatinas, as quais são produtos naturais com atividade antitubulina. Neste caso, o composto **35** foi o mais ativo de uma série de vários compostos, apresentando atividade contra 12 linhagens cancerosas humanas (PANG et al., 2017).

O seleneto **36** (Figura 9) foi avaliado por Zuo e colaboradores contra as linhagens HeLa (câncer cervical) e MCF-7 (câncer de mama), e verificou-se o efeito desestabilizador de microtúbulos e parada de ciclo celular, o que acaba levando à apoptose (ZUO et al., 2017).

Selenetos alílicos como o composto **37** (Figura 9) foram descritos por Kim e Park em um trabalho no qual mostram que este composto apresentou atividade antiproliferativa frente a linhagens de câncer de mama e hepatocarcinoma (KIM; PARK, 2017).

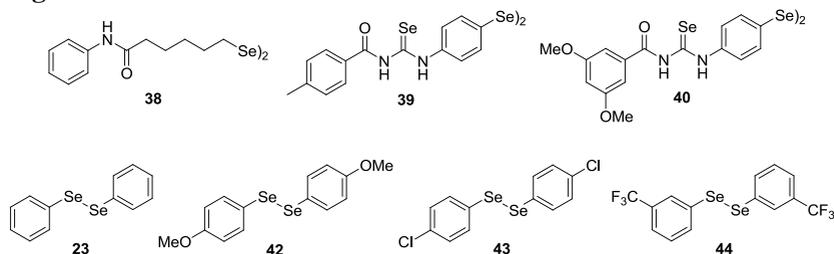
**Figura 9** - Selenetos com atividade anticâncer

#### 1.4.1.2. Disselenetos

Gowda e colaboradores realizaram a avaliação anticâncer de análogos do fármaco Vorinostat e observaram que o disseleneto **38** (Figura 10) apresentou excelente atividade antiproliferativa e citotóxica contra melanoma. O mecanismo de ação ocorre através da inibição das enzimas histona desacetilase e Akt, ambas envolvidas na progressão do câncer (GOWDA et al., 2012).

Uma série de híbridos moleculares do tipo disseleneto-selenouréia foram reportados na literatura por Garnica e colaboradores. No trabalho os compostos foram avaliados frente a várias linhagens de câncer, e os exemplos **39** e **40** (Figura 10) foram os mais ativos, principalmente contra células de adenocarcinoma de mama, inibindo significativamente o crescimento celular (GARNICA et al., 2018).

Disselenetos de diarila mais simples também são descritos na literatura, como os disselenetos **23** e **42-44** (Figura 10), os quais foram avaliados contra a linhagem de câncer de adenoma de cólon humano (HT-29), e mostraram efeito citotóxico através da indução de apoptose (NEDEL et al., 2012).

**Figura 10** - Disselenetos com atividade anticâncer

#### 1.4.1.3. Selenilamidas cíclicas

O ebselen **24** (Figura 11) e seus derivados são os principais representantes da classe das selenilamidas cíclicas e são conhecidos por apresentar atividade antioxidante e também anticâncer. Zhang e colaboradores mostraram que o ebselen é eficaz contra células de mieloma múltiplo, agindo através do aumento de espécies reativas de oxigênio, levando a uma diminuição da viabilidade celular e morte por apoptose (ZHANG et al., 2014).

O ethaselen **46** (Figura 11) e seus derivados, como o composto **47** (Figura 11), também apresentam atividade anticâncer pronunciada. Para estes compostos, um diferente mecanismo de ação foi descoberto, que se dá através da inibição da enzima tioredoxina redutase, uma enzima importante na carcinogênese e na progressão do câncer (HE et al., 2012; WANG et al., 2012).

Bijian e colaboradores sintetizaram uma série de análogos do ebselen contendo uma porção açúcar ligada ao nitrogênio do heterociclo e verificaram que o composto **48** (Figura 11) foi o análogo que apresentou atividades citotóxica e antimetastática potentes frente à linhagem de câncer de mama MDA-231 (BIJIAN et al., 2012).

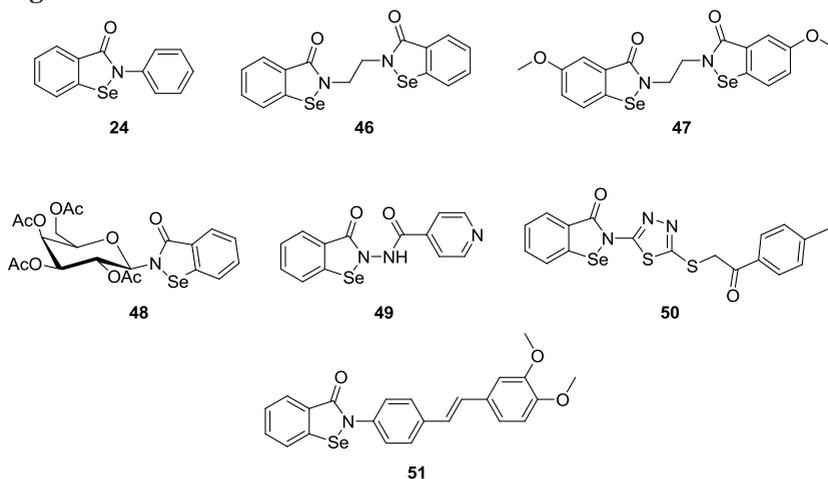
No trabalho de Elsherbini e colaboradores, foi realizada a síntese e avaliação de três análogos do ebselen e dentre estes, o composto **49** (Figura 11) foi o mais ativo e também seletivo para células de câncer de mama (MCF-7) em relação à células normais (ELSHERBINI; HAMAMA; ZOOROB, 2018).

Uma série de derivados do tipo **50** contendo o grupo 1,3,4-tiadiazol foram sintetizados e avaliados por Peng e colaboradores. Dentre os compostos da série, o composto **50** (Figura 11) foi um dos mais ativos, sendo o mais citotóxico para células de câncer de mama

(MCF-7). Além disso, o composto apresentou seletividade para células cancerosas quando comparado com células normais.

O composto **51** (Figura 11) é um híbrido molecular entre o ebselen e o resveratrol, o qual apresentou atividade excepcional frente a diferentes linhagens celulares, e que também apresentou atividade pró-oxidante, levando à morte celular por apoptose, que pode ser atribuída à inibição da TrxR (YAN et al., 2015).

**Figura 11** – Ebselen **24** e derivados com atividade anticâncer



#### 1.4.1.4. Selenocianatos e isoselenocianatos

Selenocianatos também vem sendo reportados na literatura como agentes citotóxicos, como o composto **52** (Figura 12), o qual é um derivado do ácido acetilsalicílico contendo um grupo selenocianato. Este composto foi o mais citotóxico em uma série de vários compostos análogos testados em várias linhagens celulares, como câncer de colon, mama, pâncreas e melanoma, sendo mais citotóxico que o fármaco Fluorouracila (PLANO et al., 2016).

Alcolea e colaboradores mostraram a síntese e avaliação anticâncer de alguns selenocianatos alquílicos e benzílicos. No trabalho foi observado que os selenocianatos **53** e **54** (Figura 12) foram os selenocianatos mais ativos frente às linhagens de câncer de mama (MCF-7) e próstata (PC-3), sendo que o composto **54** foi mais tóxico,

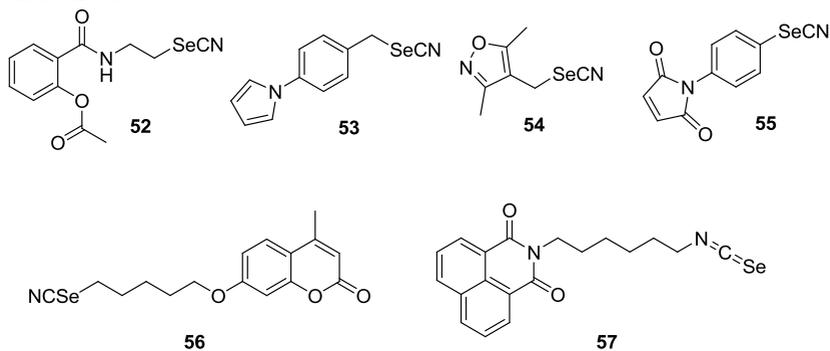
enquanto que o **53** apresentou um maior índice de seletividade (ALCOLEA et al., 2016a).

O selenocianato aromático **55** (Figura 12) foi descrito como o mais ativo em um ensaio de citotoxicidade frente a células de carcinoma hepático (Hep G2) apresentando resultados superiores ao fármaco padrão 5-Fluorouracila (SHAABAN et al., 2015).

Recentemente Patra e colaboradores reportaram a cumarina **56** (Figura 12), a qual contém o grupo selenocianato em sua estrutura. Os autores mostraram que o composto apresentou boa atividade citotóxica e antiproliferativa, levando a um efeito de diminuição de volume tumoral *in vivo* (PATRA et al., 2018).

O isoselenocianato **57** (Figura 12) foi sintetizado por Karelia e colaboradores, sendo um híbrido molecular entre o mitonafide e o selenocianato ISC-4. Mitonafide é um inibidor da enzima topoisomerase II que apresenta em sua estrutura o grupo naftalimida, enquanto que o ISC-4 é um isoselenocianato alquílico conhecido por ser um inibidor da via de sinalização Akt. Como esperado pelos autores, o híbrido **57** apresentou um efeito dual, inibindo tanto a topoisomerase II quanto a via Akt (KARELIA et al., 2017).

**Figura 12** - Selenocianatos e isoselenocianatos com atividade anticâncer



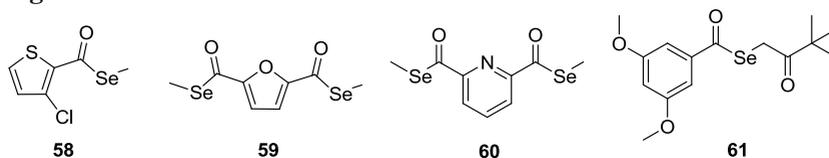
#### 1.4.1.5. Selenoésteres

A síntese e avaliação anticâncer de selenoésteres é reportada na literatura recente, como o trabalho de Díaz-Argelich e colaboradores, no qual uma série de selenoésteres metílicos foram sintetizados e avaliados contra uma série de linhagens de câncer. Os compostos **58** e **59** foram

identificados como os mais promissores, causando a parada do ciclo celular levando ao efeito citotóxico (DÍAZ-ARGELICH et al., 2017). Em outro trabalho do mesmo grupo de pesquisa, o selenoéster metílico **60** foi identificado como um dos mais promissores compostos da série de selenoésteres e selenoanidridos, sendo o mais citotóxico e também apresentando certa seletividade (DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ et al., 2014) (Figura 13).

O composto **61** (Figura 13) também apresentou atividade anticâncer pronunciada. O composto **61** foi o mais citotóxico em uma série de vários selenoésteres e selenoanidridos avaliados frente a três diferentes linhagens celulares e foi identificado como um bom indutor de apoptose (GAJDÁCS et al., 2017).

**Figura 13** - Selenoésteres com atividade anticâncer



#### 1.4.1.6. Selenouréias e selonas

As selenouréias pirimidínicas como os compostos **62** e **63** (Figura 14) são pouco relatadas na literatura, somente dois trabalhos trazem a síntese e avaliação biológica de tais compostos. Um dos dois relatos foi feito por Klein e colaboradores (KLEIN et al., 2007), no qual o seleno-análogo do monastrol **62** foi avaliado quanto à inibição da enzima Cinesina Eg5. Entretanto, quando realizada a troca do enxofre pelo selênio, houve um decréscimo da atividade inibitória em um fator de duas vezes. O segundo relato da síntese e avaliação das selenouréias pirimidínicas foi feito por Kolb e colaboradores (KOLB et al., 2009), no qual a selenouréia **63** e um derivado selenazolopirimidínico mostraram-se bons inibidores da fosfatase CDC25, a qual é uma enzima com papel-chave na regulação do ciclo celular sendo responsável pela fosforilação de enzimas que controlam a progressão nas etapas do ciclo celular.

Selenouréias fenólicas derivadas da norepinefrina, como exemplificadas pelo composto **64** (Figura 14) foram descritas como bons agentes antiproliferativos seletivos para células cancerosas, com

destaque para o composto **64**, pois foi o mais ativo da série (MARSET et al., 2016).

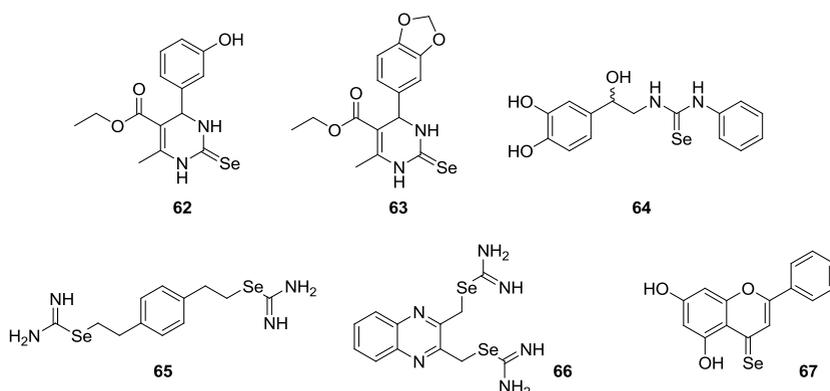
Isoselenouréias, como os compostos **65** (DESAI et al., 2010) e **66** (ALCOLEA et al., 2016b) também são reportadas na literatura como bons agentes anticâncer. Ambos os compostos apresentaram atividade contra câncer de cólon (Figura 14).

Martins e colaboradores avaliaram uma série de selenoderivados dos flavonoides crisina e quercetina **67** (Figura 14), e mostraram que os compostos apresentam ótima atividade citotóxica, e que a ligação C=Se (selona) é essencial para esta atividade. Os compostos apresentam atividade pró-oxidante devido a inibição da Enzima TrxR (tioredoxina redutase), a qual é essencial para a regulação do balanço redox celular, sendo responsável por reduzir a tioredoxina oxidada (MARTINS et al., 2015).

Além da atividade antioxidante, a selenouréia **29** (Figura 8), um derivado da diosgenina, foi o composto mais ativo da série e apresentou atividade citotóxica sobre diferentes linhagens celulares através da indução da apoptose (ROMERO-HERNANDEZ et al., 2015).

As selenouréias **39** e **40**, mostradas na seção dos disselenetos (Figura 10), também apresentam atividade anticâncer.

**Figura 14** - Selenouréias e derivados com atividade anticâncer



#### 1.4.1.7. Selenadiazóis

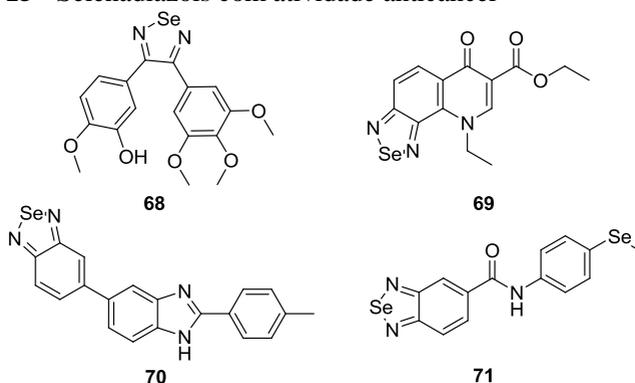
Análogos da combrestatina A-4 do tipo **68** (Figura 15) foram sintetizados por Guan e colaboradores. Dentre os compostos sintetizados, o composto **68** foi o mais citotóxico, apresentando efeito desestabilizador de microtúbulos, sendo inclusive mais potente que a combrestatina A-4, usada como padrão (GUAN et al., 2014).

Em um trabalho de 2017, foi mostrada a atividade anticâncer do composto **69** (Figura 15), o qual é um análogo aos fármacos antibióticos quinolônicos. O composto foi avaliado contra algumas linhagens celulares e observou-se uma excelente atividade citotóxica e antiproliferativa contra células de leucemia (HL-60) através da indução de apoptose (JANTOVÁ et al., 2017).

Uma série de selenadiazóis foi sintetizada por Lai e colaboradores e sua atividade anticâncer foi avaliada. Segundo os autores, o composto **70** (Figura 15) foi o composto mais potente, apresentando efeito de inibição do crescimento de massa tumoral. Este efeito antitumoral foi atribuído à supressão da angiogênese (LAI et al., 2018).

Recentemente, o grupo da Professora Sanmantín reportou a síntese de uma série de selenadiazóis no qual o selenadiazol **71** (Figura 15) foi identificado como uma molécula promissora. O composto apresentou efeito inibidor de crescimento celular e também um bom índice de seletividade (RUBERTE et al., 2018).

**Figura 15** - Selenadiazóis com atividade anticâncer



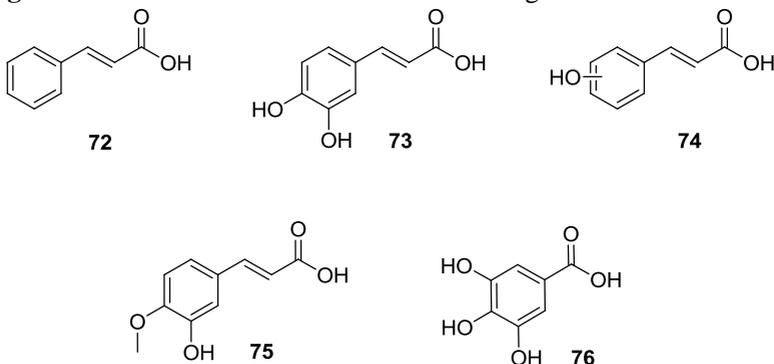
## 1.5. Ácidos cinâmicos e fenóis biologicamente ativos

### 1.5.1. Ácidos hidroxicinâmicos e hidroxibenzóicos

Ácidos fenólicos são amplamente distribuídos no reino vegetal e constituem um dos grupos mais importantes de metabólitos secundários das plantas. Estes ácidos são essenciais para proteção das plantas, uma vez que são sintetizados como uma resposta contra a invasão por patógenos. De um ponto de vista químico, eles podem ser divididos em dois grupos principais, os ácidos hidroxibenzóicos e os ácidos hidroxicinâmicos, os quais apresentam o grupamento ácido carboxílico ligado diretamente ao anel aromático, ou separado por uma ligação dupla, respectivamente (HELENO et al., 2015).

Os principais representantes da classe dos ácidos cinâmicos são os ácidos cinâmico **72**, cafeico **73**, *orto-*, *meta-* e *para-*cumárico **74** e ferúlico **75** e suas estruturas são mostradas na Figura 16. Estes ácidos cinâmicos são conhecidos por apresentar várias atividades biológicas, tais como antitumoral (ANANTHARAJU et al., 2017; DE; BALTAS; BEDOS-BELVAL, 2011; HUNKE et al., 2018; LOCATELLI; FILIPPIN-MONTEIRO; CRECZYNSKI-PASA, 2013; MATEJCZYK et al., 2018; RAJENDRA PRASAD et al., 2011; SU et al., 2015), antiviral (BAILLY; COTELLE, 2005) e antioxidante (RIACHI; DE MARIA, 2015; SOVA, 2012)

Dentre os ácidos hidroxibenzóicos, o mais conhecido é o ácido gálico **76**, ao qual também são atribuídas algumas atividades biológicas, como antioxidante (RIACHI; DE MARIA, 2015; ROLEIRA et al., 2015) e antitumoral (LOCATELLI; FILIPPIN-MONTEIRO; CRECZYNSKI-PASA, 2013; VERMA; SINGH; MISHRA, 2013).

**Figura 16** - Ácidos cinâmicos e benzóicos biologicamente ativos

Há relatos na literatura do uso da estratégia da hibridização molecular entre ácidos fenólicos com outras moléculas biologicamente ativas. Tais híbridos moleculares apresentam bons resultados como potenciais agentes antituberculosos (BAIRWA et al., 2010) e também antioxidantes (DECKER, 2011).

O planejamento de híbridos moleculares envolvendo ácidos cinâmicos com atividade anticâncer também é descrita na literatura recente. Por exemplo, o composto **77** (Figura 17) foi reportado por Silva e colaboradores em um trabalho no qual uma série de híbridos moleculares entre ácidos cinâmicos e o resveratrol foram sintetizados. O composto teve efeito modulador de proteínas kinase nucleares, levando ao efeito citotóxico e pró-apoptótico (SILVA et al., 2018).

O híbrido **78** (Figura 17) é um híbrido entre ácidos cinâmicos e o produto natural bergenina, o qual apresentou efeito antitumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo*, diminuindo o crescimento tumoral. Estudos acerca do mecanismo de ação mostraram que o composto age através da indução da apoptose por ativação de enzimas caspase (LIANG et al., 2017).

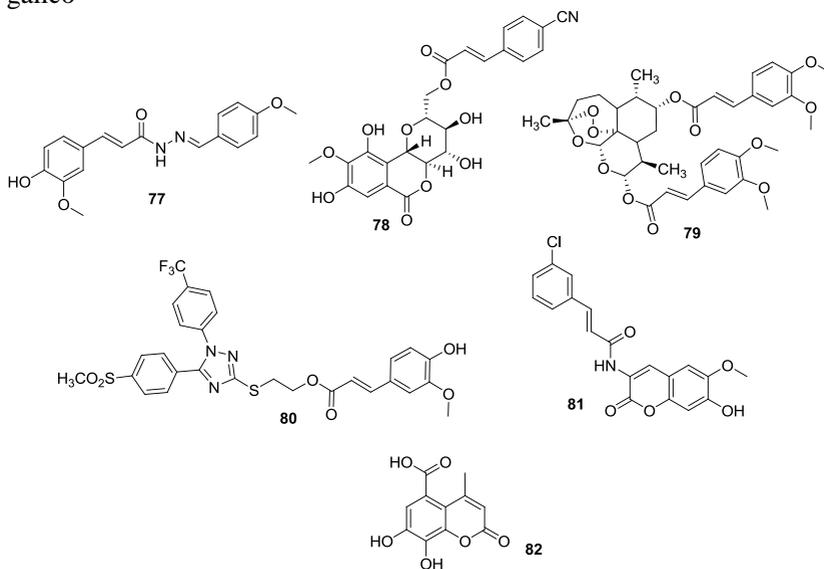
Híbridos entre ácidos cinâmicos e a diidroartemisina foram sintetizados e avaliados frente a algumas linhagens cancerosas e o composto **79** (Figura 17) foi o mais eficaz dentre os compostos da série sintetizada. Além do efeito anticâncer, o composto também apresentou excelente índice de seletividade quando comparado com células normais (XU et al., 2016).

O composto **80** (Figura 17) é um híbrido entre os anti-inflamatórios da classe dos inibidores seletivos da enzima

ciclooxigenase-2 (COX-2) (coxibes) e o ácido ferúlico, o qual apresentou além da atividade inibitória das enzimas COX-2 e 5-LOX (5-lipoxigenase), atividade anticâncer *in vitro* e *in vivo* (CAI et al., 2016).

A hibridização de ácidos fenólicos com cumarinas biologicamente ativas também é descrita na literatura, como o caso dos compostos **81** e **82**. O composto **81** é um híbrido entre a escopoletina e ácidos cinâmicos, o composto foi o mais ativo de uma série de análogos (LI et al., 2015). O composto **82** é um híbrido entre o núcleo cumarina e o ácido gálico e apresentou atividade citotóxica contra células de câncer de bexiga (VIANNA et al., 2015).

**Figura 17** - Híbridos moleculares envolvendo ácidos cinâmicos e ácido gálico



### 1.5.2. Hidroxitolueno butilado e derivados

O hidroxitolueno butilado (BHT) é um composto muito utilizado como antioxidante, sendo utilizado nas indústrias de alimentos, farmacêutica e cosmética. Sua atividade antioxidante se dá através da captação de radicais livres e interrupção da reação em cadeia radicalar. O BHT tem em sua estrutura o núcleo 2,6-di-*tert*-butilfenol, o qual é um fenol muito impedido estericamente por dois grupos *tert*-butil em

posição *orto*, o que faz com que seu respectivo radical fenólico seja praticamente inerte (YEHYE et al., 2015).

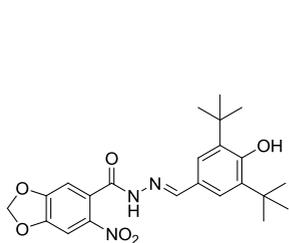
Devido a excelente atividade antioxidante do BHT, vários grupos de pesquisa vêm investigando sua atividade antioxidante e de seus análogos contendo heterociclos em sua estrutura (ARIFFIN et al., 2014; JEONG et al., 2004; PONTIKI et al., 2011; YEHYE et al., 2012; ZIAKAS et al., 2006).

Híbridos moleculares envolvendo o núcleo do BHT também são descritos na literatura. Por exemplo, híbridos entre o BHT e acil hidrazonas biologicamente ativas foram descritos pelo grupo do Professor Eliezer Barreiro, no trabalho foi descoberto o composto **83** (Figura 18), o qual apresentou atividade antinociceptiva e anti-inflamatória, mediada pela ligação com receptores canabinóides. Além disso, o composto apresentou excelente atividade antioxidante (DUARTE et al., 2007).

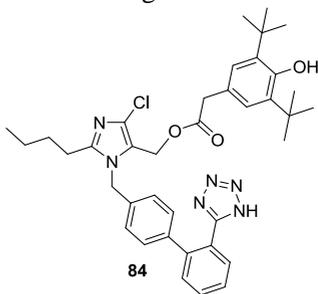
Híbridos BHT-Losartana foram descritos por García e colaboradores, e o composto **84** (Figura 18) apresentou atividade anti-hipertensiva pela ligação com receptores da angiotensina II e também atividade antioxidante. Os híbridos ainda tiveram atividade *in vivo* superior à losartana (GARCÍA et al., 2009).

Visando o desenvolvimento de novos agentes anticolinesterásicos e antioxidantes contra a doença de Alzheimer, Cai e colaboradores descreveram a síntese de híbridos moleculares do tipo donepezil-BHT. Os compostos sintetizados foram eficientes, apresentando atividade colinérgica, antioxidante e neuroprotetora, principalmente o composto **85** (Figura 18) (CAI et al., 2018).

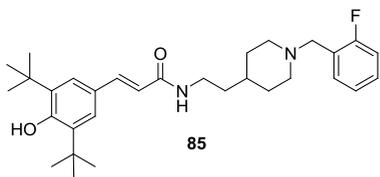
Outro composto que apresenta o núcleo BHT em sua estrutura é o probucol **86** (Figura 18), o qual é conhecido por suas atividades antioxidante e neuroprotetora (FARINA et al., 2009). Baseado neste núcleo, Quispe e colaboradores desenvolveram um híbrido molecular entre o probucol e o disseleneto de difenila, resultando no composto **87** (Figura 18), o qual apresentou atividade neuroprotetora e antioxidante através do aumento da expressão da enzima GPx1 (QUISPE et al., 2018).

**Figura 18** - Derivados do BHT com atividade biológica

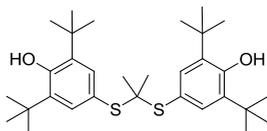
83



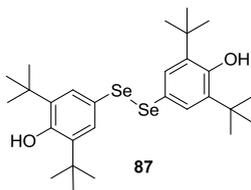
84



85



86



87

## **2. OBJETIVOS**

### **2.2. Objetivos gerais**

Visto o potencial para aplicações biológicas das classes de compostos citadas até aqui, o objetivo geral deste trabalho é o planejamento e síntese de híbridos moleculares entre as DHPM e outros núcleos bioativos, visando à obtenção de moléculas com alto potencial para aplicação como agentes anticâncer (Esquema 4).

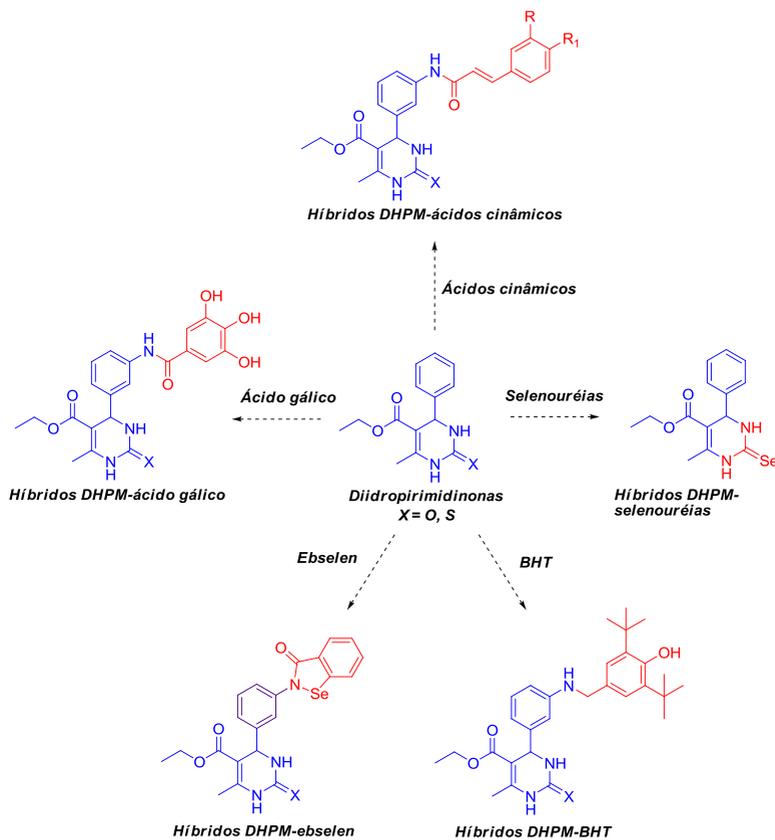
### **2.3. Objetivos específicos**

-Síntese de híbridos moleculares do tipo DHPM-selenouréias, DHPM-ácidos fenólicos, DHPM-BHT e DHPM-ebsele.

-Avaliação da atividade anticâncer dos compostos sintetizados.

-Otimização dos compostos líder, visando à obtenção de moléculas com maior atividade biológica.

-Avaliação da relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados.

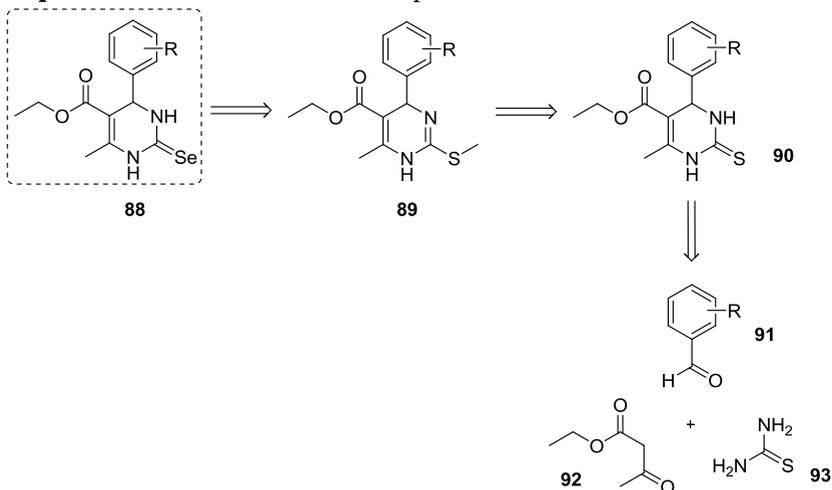
**Esquema 4 - Híbridos moleculares planejados no presente trabalho**

### 3. PLANEJAMENTO SINTÉTICO

#### 3.1. Planejamento dos híbridos DHPM-selenouréias

Para este trabalho planejou-se uma rota baseada na metodologia descrita por Klayman e Shine (KLAYMAN; SHINE, 1969) para a síntese de selenouréias a partir de tiouréias. Retrossinteticamente, os compostos-alvo **88** podem ser obtidos a partir da respectiva isotiouréia **89**, a qual poderia ser obtida a partir da tiouréia **90**, que poderia ser obtida pela reação multicomponente de Biginelli, usando os componentes aldeído **91**, acetoacetato de etila **92** e tiouréia **93** (Esquema 5).

**Esquema 5** - Análise retrossintética para os híbridos DHPM-selenouréia



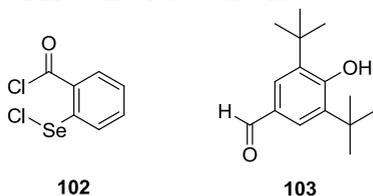
#### 3.2. Planejamento dos híbridos entre as DHPM e ácidos cinâmicos, ácido gálico, ebselen e BHT

Para os demais híbridos moleculares foram planejadas rotas sintéticas simples, rápidas e lineares que utilizam intermediários comuns. Como pode ser observado no Esquema 6, os híbridos **94-97** compartilham de um mesmo intermediário sintético, podendo ser obtidos pelo uso da anilina **98**, a qual por sua vez poderia ser obtida pela

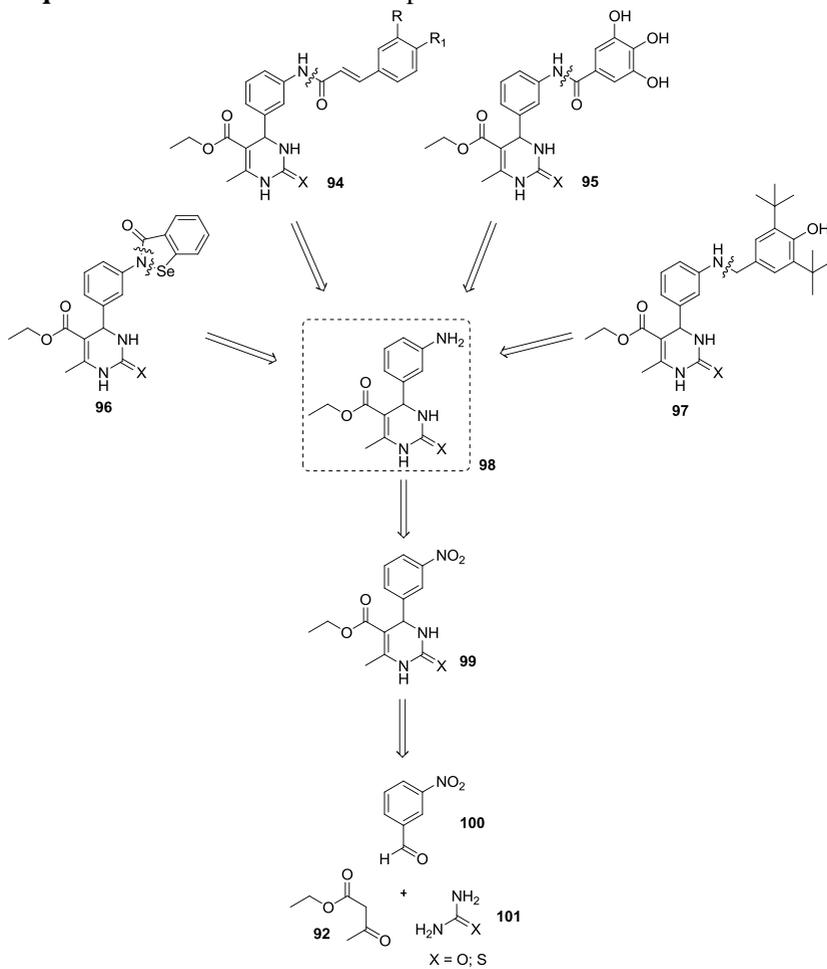
redução do grupo nitro presente na DHPM **99**, que poderia ser obtida pela reação multicomponente entre o 3-nitrobenzaldeído **100**, acetoacetato de etila **92** e uréia ou tiouréia **101** (Esquema 6).

Para os híbridos **94** e **95**, a outra metade da molécula poderia vir diretamente dos ácidos cinâmicos e gálico, respectivamente. Já para os híbridos **96**, a metade contendo selênio poderia vir da reação da amina **98** com o bis-cloreto **102** (Figura 19), enquanto que para os híbridos **97** a parte contendo o núcleo do BHT poderia vir do respectivo aldeído **103** (Figura 19), que pode ser usado em uma reação de aminação reductiva.

**Figura 19** - Intermediários envolvidos na síntese dos híbridos **96** e **97**



**Esquema 6 - Análise retrosintética para os híbridos moleculares 94-97**





## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Síntese dos híbridos DHPM-selenouréia

Para este trabalho foi idealizada uma nova rota sintética para síntese de novas selenouréias pirimidínicas, nesta rota será evitado o uso de selenouréia, uma vez que a mesma é considerada tóxica (TOXNET, 2005) e também muito cara. Sendo assim, planejou-se uma rota baseada na metodologia descrita por Klayman e Shine (KLAYMAN; SHINE, 1969) para a síntese de selenouréias a partir de tiouréias. Esta metodologia baseia-se na transformação da tiouréia em uma isotiouréia, que em seguida sofre um ataque nucleofílico de uma espécie nucleofílica de selênio (NaSeH), sendo formada a selenouréia e o metanotiol é liberado como grupo de saída.

Sendo assim, na etapa inicial do trabalho foi realizada a síntese dos materiais de partida **104a-k**, os quais são DHPM contendo o grupo tionia (=S). A metodologia emprega HCl como catalisador conforme descrito por nosso grupo de pesquisa (CANTO et al., 2014a). A reação multicomponente de Biginelli foi realizada empregando os aldeídos **91**, acetoacetato de etila **92** e tiouréia **93**. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 55 a 99% e com alto grau de pureza (Esquema 7). Os dados espectrais do produto são condizentes com o esperado, tanto RMN de  $^1\text{H}$  quanto de  $^{13}\text{C}$ . Para os compostos inéditos, além das análises de RMN foram realizadas as análises de espectroscopia de infravermelho e de massas de alta resolução.

Em seguida, utilizando uma modificação da metodologia descrita por Kappe e colaboradores (MATLOOBI; KAPPE, 2007), o materiais de partida **104a-k** foram reagidos com iodeto de metila seguido de tratamento com base ( $\text{NaHCO}_3$ ) para levar à formação das isotiouréias **105a-k**, as quais são intermediários essenciais na rota sintética aqui proposta. As isotiouréias **105a-k** foram obtidas com rendimentos excelentes (87 – 99%) (Esquema 9) e foram devidamente caracterizadas pelos métodos usuais e apresentam as características espectroscópicas esperadas tanto no RMN de  $^1\text{H}$  quanto de  $^{13}\text{C}$ , como o aparecimento dos sinais da nova metila ligada ao enxofre.

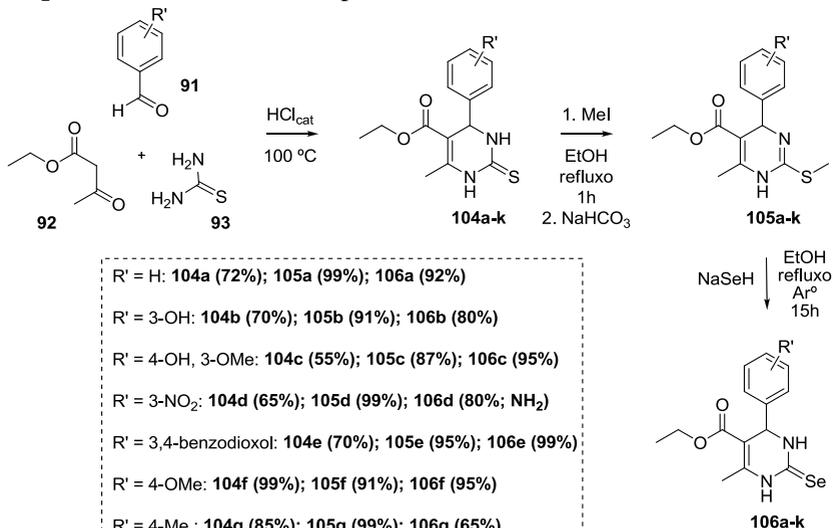
Para a obtenção das selenouréias pirimidínicas, as isotiouréias **105a-k** foram reagidas com a espécie nucleofílica de selênio NaSeH, gerada a partir da reação de selênio elementar com borohidreto de sódio,

conforme descrito por Klayman e Griffin (KLAYMAN; GRIFFIN, 1973).

A última etapa desta rota sintética também ocorreu de forma eficaz, levando à formação dos produtos desejados **106a-k**. Em todos os casos houve o consumo total das isotiouréias **105** com 15 horas de reação e após uma simples extração o produto final foi obtido com alto grau de pureza e também com rendimentos que variaram de bons a excelentes (65 - 99%) (Esquema 7). Cabe aqui salientar que o exemplo **106d** foi obtido na forma reduzida do grupo nitro, uma anilina. Tal transformação já é conhecida há muitos anos, na qual são utilizadas espécies de enxofre, como  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  ou sua forma anidra para reduções de grupos nitro (HUBER; ANDERMANN; LECLERC, 1988).

O rendimento global da rota sintética foi de 66% para o composto **106a**, o que torna a rota muito eficaz, pois, mesmo sendo uma rota com três etapas, apresenta algumas características fundamentais da química verde, como altos rendimentos, economia atômica e purificação simples (extração ou precipitação). O uso de reagentes baratos e não uso de selenouréia como reagente de partida também é um ponto importante a ser destacado, visto sua toxicidade e alto custo.

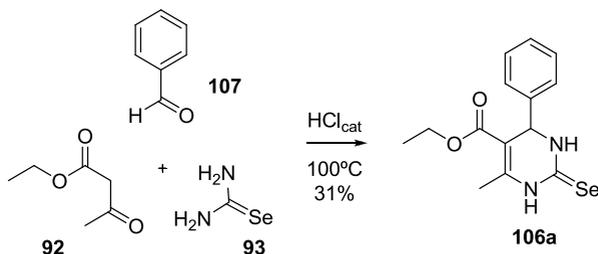
### Esquema 7 - Síntese dos compostos **104a-k**, **105a-k** e **106a-k**



R' = H: **104a** (72%); **105a** (99%); **106a** (92%)  
 R' = 3-OH: **104b** (70%); **105b** (91%); **106b** (80%)  
 R' = 4-OH, 3-OMe: **104c** (55%); **105c** (87%); **106c** (95%)  
 R' = 3-NO<sub>2</sub>: **104d** (65%); **105d** (99%); **106d** (80%; NH<sub>2</sub>)  
 R' = 3,4-benzodioxol: **104e** (70%); **105e** (95%); **106e** (99%)  
 R' = 4-OMe: **104f** (99%); **105f** (91%); **106f** (95%)  
 R' = 4-Me: **104g** (85%); **105g** (99%); **106g** (65%)  
 R' = 3,4-OMe: **104h** (72%); **105h** (99%); **106h** (91%)  
 R' = 3-Br: **104i** (71%); **105i** (98%); **106i** (95%)  
 R' = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub> (naftil): **104j** (76%); **105j** (98%); **106j** (95%)  
 R' = 4-OH: **104k** (73%); **105k** (90%); **106k** (86%)

Quando comparada com a rota multicomponente direta utilizando selenouréia como material de partida e HCl como catalisador, a rota com três etapas ainda é mais eficiente, pois, utilizando a primeira, o rendimento obtido em nossas mãos foi de apenas 31% (Esquema 8).

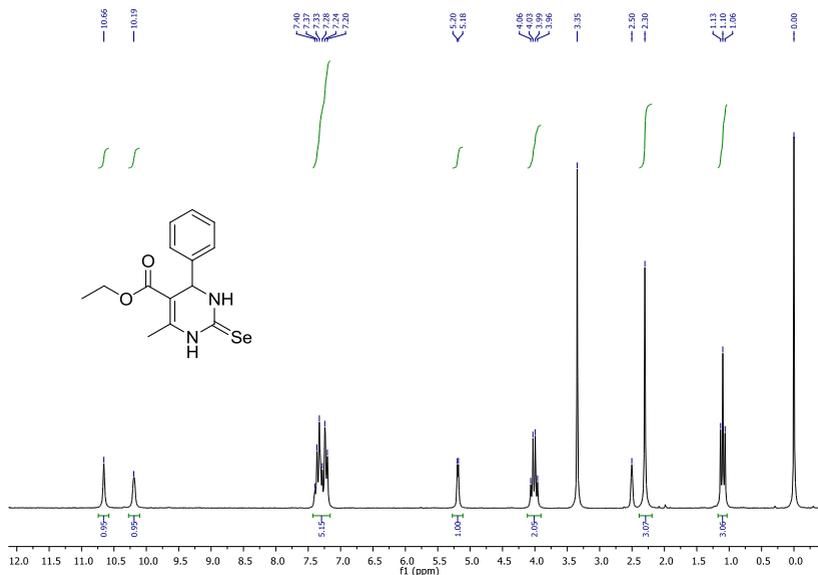
**Esquema 8** - Síntese do composto **106a** utilizando a abordagem direta com selenouréia



As selenouréias pirimidínicas **106a-k** também foram devidamente caracterizadas pelas técnicas pertinentes, como RMN de hidrogênio, RMN de carbono, RMN de selênio, espectrometria de massas de alta resolução (*HRMS*), espectroscopia de infravermelho e ponto de fusão. A título de exemplo, abaixo serão discutidos alguns destes dados do composto **106a**.

No espectro de RMN de hidrogênio podem ser observados todos os sinais esperados para o composto **106a**. Em 1,10 ppm é possível observar o tripleto com integral igual a 3, referente aos três hidrogênios da metila do éster. Em seguida, em 2,30 ppm é possível observar um simpleto com integral igual a 3 referente a metila da posição 6 do heterociclo. Em 4,01 ppm está centrado o quarteto referente ao  $\text{CH}_2$  do éster. Em 5,19 ppm está localizado um duplete referente ao  $\text{CH}$  do heterociclo. Na região de campo baixo, de 7,20 à 7,40 ppm está localizado um multiplete com integral para 5 hidrogênios referente aos hidrogênios do anel aromático presente na molécula. Por fim, em 10,19 e 10,66 ppm encontram-se os dois simpletos largos referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios do heterociclo (Figura 20).

**Figura 20** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  a 200 MHz do composto **106a**



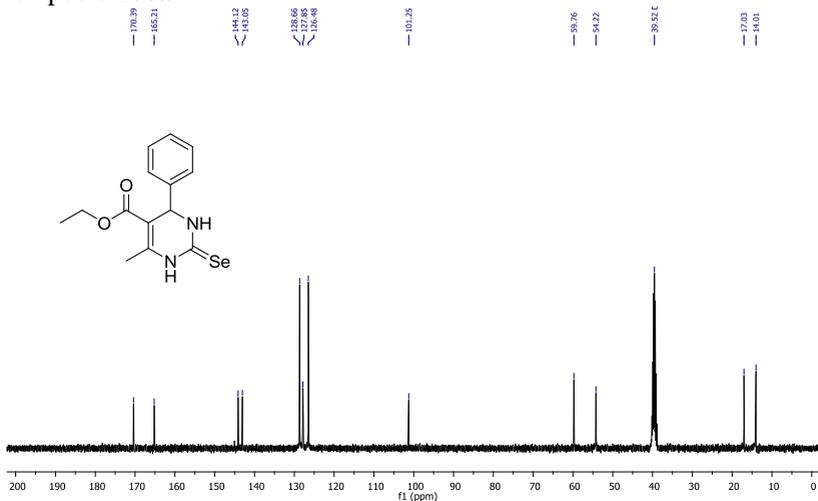
O espectro de RMN de carbono (Figura 21) do composto está coerente com a sua estrutura, apresentando todos os 12 sinais, referentes aos átomos de carbono esperados para a molécula, tanto os 4 sinais alquílicos em região de campo alto e os 8 demais quaternários e aromáticos na região de campo baixo.

Na região entre 14,0 ppm e 59,8 ppm podem ser observados os sinais referentes aos carbonos alquílicos do composto, os sinais mais blindados, 14,0 ppm e 17,0 ppm podem ser atribuídos à metila do éster etílico, e à metila da posição 6 do heterociclo, respectivamente. Os sinais referentes ao carbono da ligação C-H do centro estereogênico e o  $\text{CH}_2$  do éster podem ser observados em 54,2 ppm e 59,8 ppm respectivamente. Em 101,2 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono da ligação dupla vizinha ao centro estereogênico. Na região de 126,5 ppm a 143,1 ppm estão 4 sinais referentes aos carbonos aromáticos.

Os três sinais mais desblindados podem ser atribuídos aos demais carbonos quaternários, o carbono da ligação dupla carbono-

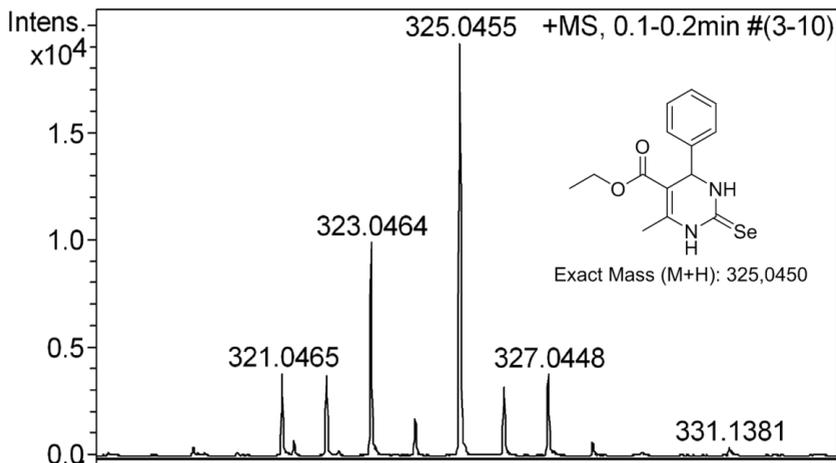
carbono vizinha ao nitrogênio, o carbono da selenouréia (ligação C=Se) e o do grupamento éster (ligação C=O).

**Figura 21** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  a 50 MHz do composto **106a**



Na Figura 22 é possível observar o espectro de massas de alta resolução do composto **106a**, utilizando APPI como fonte de ionização. No espectro é possível observar o pico do íon molecular do composto, com o respectivo padrão isotópico característico, o qual foi de 325,0455  $[\text{M}+\text{H}]^+$  enquanto que a massa calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$  era de  $[\text{M}+\text{H}]$  325,0450. Sendo assim, a análise foi satisfatória e confirmou a massa e fórmula molecular do composto.

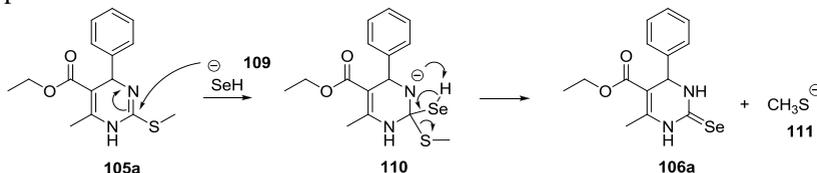
**Figura 22** - Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106a**.



Um mecanismo similar ao descrito por Klayman e Shine (KLAYMAN; SHINE, 1969) pode ser proposto para a presente reação, no qual o selênio é inserido na molécula através de uma reação do tipo adição/eliminação, levando à formação da selenouréia e eliminação de metanotiolato.

No mecanismo proposto (Esquema 9), primeiramente a espécie nucleofílica de selênio NaSeH **109**, ataca o carbono da isotiouréia **105a**, levando à formação de um intermediário tetraédrico **110**, o qual sofre um prototropismo que leva à formação da ligação selona no produto **106a** e a eliminação de metanotiolato **111** como grupo abandonador.

**Esquema 9** - Mecanismo proposto para a formação das selenouréias pirimidínicas



#### 4.1.1. Avaliação da atividade anticâncer das selenouréias 106a-k

Os híbridos moleculares **106a-k** foram avaliados contra duas linhagens de células cancerosas, MCF-7 (câncer de mama) e HeLa (câncer de colo de útero) e a linhagem de células não cancerosas McCoy em colaboração com o Laboratório de Bioquímica Experimental da UFSC, chefiado pela Professora Dra. Rozângela Curi Pedrosa. As células foram tratadas por diferentes períodos de tempo com diferentes concentrações dos compostos **106a-k** por 72 h e em seguida, a citotoxicidade foi avaliada pelo ensaio de MTT. A Tabela 1 mostra os valores de IC<sub>50</sub> obtidos para compostos **106a-k** e dois padrões, Monastrol e o fármaco anticâncer Fluorouracil (5-FU).

**Tabela 1** – Valores de IC<sub>50</sub> das selenouréias 106a-k em células cancerosas e normais

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)		
	MCF-7	HeLa	McCoy
<b>106a</b>	452,2	909,1	251,8
<b>106b</b>	92,9	205,1	175,9
<b>106c</b>	175,8	390,2	252,7
<b>106d</b>	207,1	512,3	289,1
<b>106e</b>	200,6	283,8	212,9
<b>106f</b>	301	254,3	199,1
<b>106g</b>	169,4	258,3	107,9
<b>106h</b>	247,8	149,1	135,6
<b>106i</b>	251,7	152,6	143,9
<b>106j</b>	25,2	87,6	57,7
<b>106k</b>	181,1	224,3	194
<b>Monastrol</b>	59,1	176,9	26,8
<b>5-FU</b>	63,0	7,00	15,7

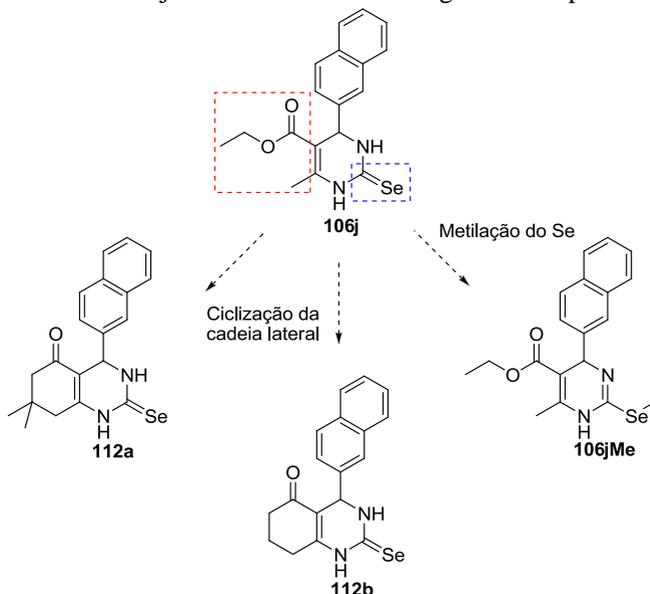
As células foram tratadas por 72h com diferentes concentrações dos compostos (0,1 – 1000 µM) e a citotoxicidade foi obtida pelo ensaio de MTT realizado em triplicata.

Como pode ser visto na Tabela 1, a maioria dos compostos exibiu altos valores de IC<sub>50</sub> para ambas as linhagens de células de câncer, no entanto, o composto **106j** destacou-se dentre os outros compostos da série, apresentando os menores valores de IC<sub>50</sub>, sendo 25,2 µM para células MCF-7, 87,6 µM para células HeLa e 57,7 µM para as células não cancerosas McCoy, resultados melhores do que os

obtidos para o padrão Monastrol para ambas as células e melhores também que o padrão 5-FU para as células MCF-7.

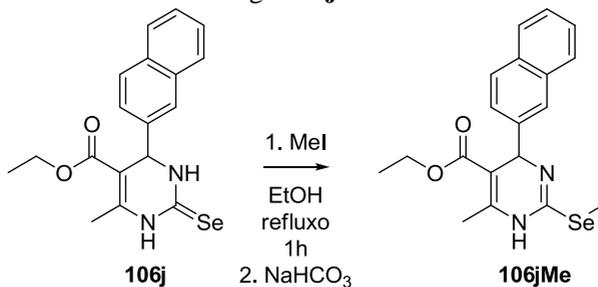
Com base nesses resultados, foram planejados outros três análogos do composto **106j**, Decidiu-se por manter a parte aromática naftil da molécula e fazer modificações nas porções selenouréia e também na cadeia lateral, visando uma melhora na atividade anticâncer. Duas principais modificações foram planejadas, a modificação da selenouréia em **106j** através da metilação do átomo de selênio, levando a iso-selenouréia **106jMe** a qual pode nos dar informações acerca da importância da natureza do grupo funcional de selênio da molécula e também, devido ao fato de isoselenouréias já serem descritas na literatura com atividade anticâncer (ALCOLEA et al., 2016a; DESAI et al., 2010; IBÁÑEZ et al., 2011). A outra modificação planejada foi a ciclização da cadeia lateral do anel heterocíclico, levando aos compostos **112a-b** (Esquema 10). Esta modificação da cadeia lateral é uma modificação conhecida para o núcleo DHPM, pois estudos de relação estrutura-atividade mostram que estas modificações geralmente geram compostos com maior atividade anticâncer (GARTNER et al., 2005).

### Esquema 10 - Planejamento dos novos análogos do composto **106j**



Em seguida, foi realizada a síntese dos análogos do composto **106j**. Primeiramente, realizou-se a síntese do composto **106jMe**, utilizando a mesma metodologia previamente utilizada para a metilação das tiouréias **104a-k**, o composto **106j** foi reagido com iodometano, levando à formação do produto **106jMe** com 98% de rendimento (Esquema 11).

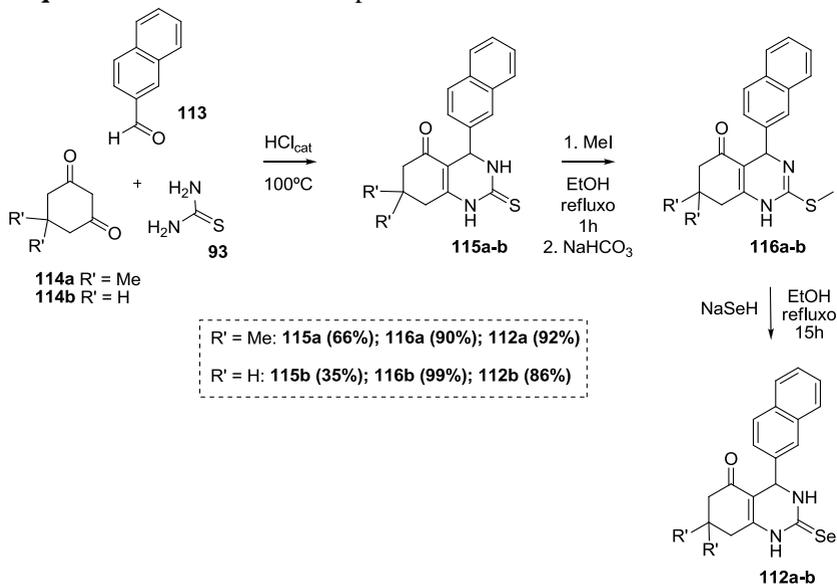
### Esquema 11 - Síntese do análogo **106jMe**



Os dois outros análogos **112a-b**, foram sintetizados usando a mesma rota sintética aplicada para as demais selenouréias **106a-k**.

Fixou-se o 2-naftaldeído e tiouréia enquanto o acetoacetato de etila foi substituído por dimedona (**114a**) ou 1,3-ciclohexanodiona (**114b**). Os compostos foram obtidos com rendimentos satisfatórios e foram caracterizados pelos métodos usuais (Esquema 12).

### Esquema 12 - Síntese dos compostos **112a-b**



Após a síntese dos novos análogos **116jMe** e **112a-b**, foi possível avaliar sua atividade contra células MCF-7 e HeLa; os resultados da avaliação citotóxica para os novos compostos são apresentados na Tabela 2. Em geral, as três modificações resultaram em compostos mais citotóxicos que o composto **106j**. O composto **106jMe** apresentou um valor de IC<sub>50</sub> mais baixo que o composto **106j**, mostrando uma maior citotoxicidade, entretanto, também observou-se uma diminuição na seletividade, já que o composto foi muito tóxico para as células normais. De acordo com Badisa e colaboradores (BADISA et al., 2009), o índice de seletividade (IS) reflete o quão um composto foi seletivo para células de câncer em comparação com células normais, sendo que valores de IS superiores a dois, indicam uma baixa toxicidade para células normais e alta toxicidade para células cancerosas.

A ciclização da cadeia lateral também levou a compostos mais citotóxicos (**112a** e **112b**). O composto **112a** foi particularmente interessante, pois a presença de um grupo dimetil na cadeia lateral causou um aumento significativo na citotoxicidade, levando a uma diminuição da viabilidade das células cancerosas, com valores de IC<sub>50</sub> aproximadamente 15 vezes mais pronunciado do que Monastrol e 16 vezes mais citotóxica quando comparado com o fármaco 5-FU para células MCF-7. Além disso, o composto **112a** apresentou excelente seletividade, sendo mais seletivo que os padrões monastrol e 5-FU. Esta alteração estrutural e potencialização do efeito anticâncer do composto **112a** está de acordo com o proposto por Müller et al, que relataram que enastrom e dimetilenastrom, ambos os análogos ciclizados do monastrol, tiveram seus efeitos citotóxicos aumentados contra células de glioblastoma humano (MÜLLER et al., 2007).

**Tabela 2** – Valores de IC<sub>50</sub> dos compostos **106jMe** e **112a-b** em células cancerosas e normais

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)			Índice de seletividade (IS)	
	MCF-7	HeLa	McCoy	MCF-7	HeLa
<b>106jMe</b>	8,8	11,2	0,01	0,001	0,0009
<b>112a</b>	3,9	12,2	425,8	109,1	34,9
<b>112b</b>	13,1	26,2	22,4	1,7	0,8
<b>106j</b>	25,2	87,6	57,7	2,2	0,6
<b>Monastrol</b>	59,1	176,9	26,8	0,4	0,2
<b>5-FU</b>	63,0	7,00	15,7	0,2	2,2

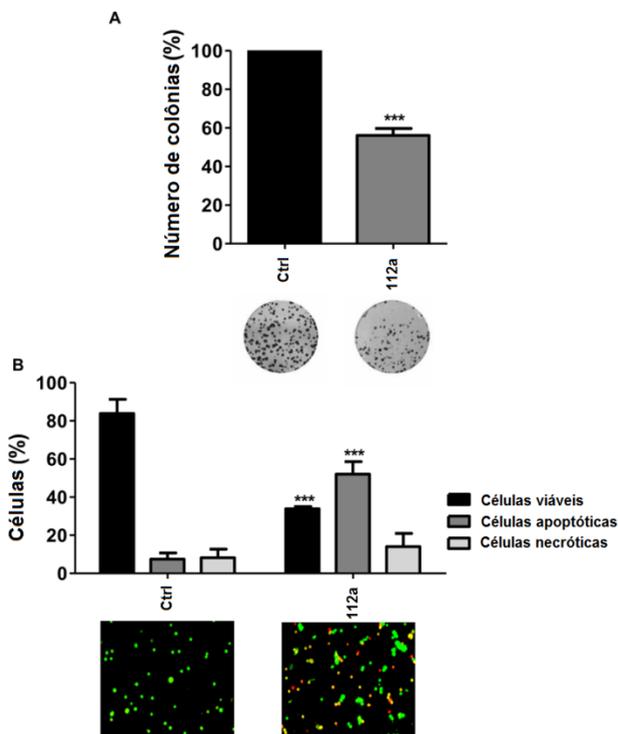
IS = IC<sub>50</sub> do composto na célula normal/ IC<sub>50</sub> do composto na célula cancerígena. Os valores de IC<sub>50</sub> são a média de três experimentos individuais

Visto que o composto **112a** apresentou os melhores resultados em termos de citotoxicidade e seletividade, outros ensaios biológicos foram realizados utilizando as células MCF-7 a fim de elucidar os mecanismos desses efeitos. O efeito antiproliferativo do composto **112a** na concentração de 2,4 µM contra células MCF-7 foi avaliado após 72 h de tratamento e os resultados são apresentados na Figura 23A. Os resultados indicaram que o composto apresentou efeito de inibição da proliferação celular, observado pela redução do número de colônias (40%) em comparação com células não tratadas. Outros trabalhos na literatura já associaram as DHPM a efeitos antiproliferativo e antiangiogênico (GUIDO et al., 2015; RUSSOWSKY et al., 2006b), o

que pode estar relacionado a proteína cinesina Eg5 (SUN et al., 2011) ou ainda, dano ao DNA (LIU et al., 2015).

Foram ainda realizados estudos a fim de verificar o tipo de morte celular envolvido no efeito citotóxico do composto **112a**. Verificou-se que o composto foi capaz de induzir a morte celular através de dois processos diferentes, apoptose e necrose (Figura 23B), entretanto, o efeito pró-apoptótico foi mais pronunciado que o necrótico. Fármacos anticâncer com efeito pró-apoptótico são preferidos no processo de desenvolvimento de fármacos, pois a morte celular por apoptose é muito mais suave que os demais tipos, como necrose, que causa um efeito inflamatório excessivo (CERELLA et al., 2014).

**Figura 23.** Efeito antiproliferativo (A) e indução de morte (B) após o tratamento das células MCF-7 com o composto **112a** na concentração de 2,4  $\mu\text{M}$  por 72 h. os dados foram obtidos de três experimentos independentes. (\*\*\*) denota diferenças estatísticas em que  $p < 0,001$  em comparação com células do grupo controle (não tratadas).



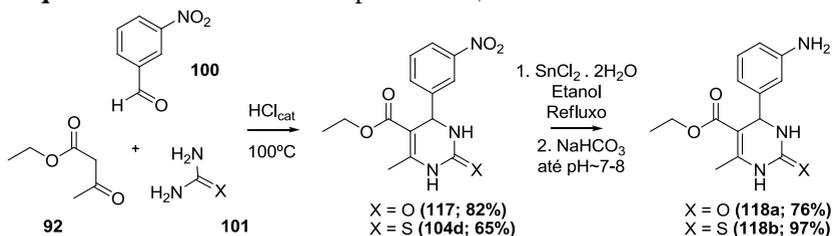
#### 4.2. Síntese dos híbridos DHPM-ácidos fenólicos

A síntese dos híbridos DHPM-ácidos fenólicos inicia-se com a preparação dos materiais de partida **118a-b**, ambos intermediários chave em várias rotas sintéticas descritas na presente tese.

Visando o preparo das anilinas **118a-b**, primeiramente o material de partida **117** foi preparado por meio da mesma reação multicomponente de Biginelli já descrita no tópico anterior, utilizando 3-nitro-benzaldeído **100**, acetoacetato de etila **92**, uréia ou tiouréia **101** e HCl como catalisador. O produto foi obtido com rendimento de 82%, pureza satisfatória e foi caracterizado pelas técnicas pertinentes

(Esquema 13). A síntese do análogo de enxofre **104d** já havia sido mostrada no tópico das selenouréias pirimidínicas. Em seguida, as aminas **118a-b** puderam ser obtidas através da redução do grupo nitro presente nos compostos **117** e **104d**. A redução foi realizada utilizando cloreto estanhoso como agente redutor, conforme descrito por Bellamy e colaboradores (BELLAMY; OU, 1984) levando à obtenção dos produtos com rendimentos de 76% (X=O) e 97% (X=S), as reações ocorreram de forma limpa, levando à formação de um único produto.

### Esquema 13 - Síntese dos compostos **117**, **104d** e **118**

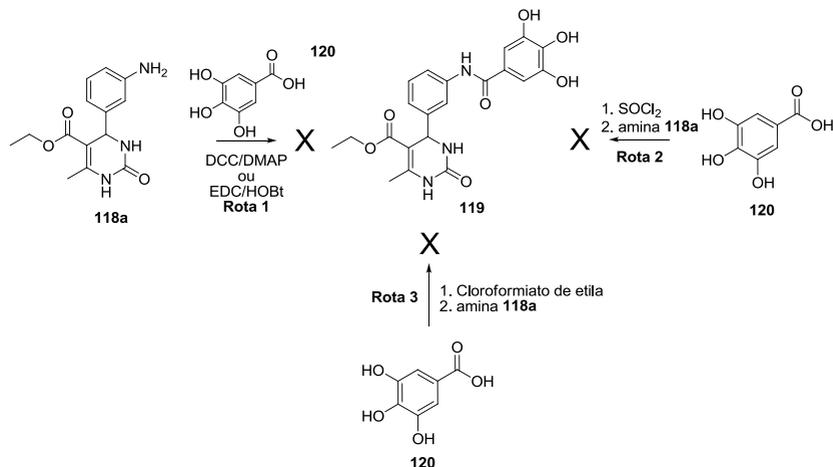


De posse das aminas **118a-b**, foi possível prosseguir na síntese dos híbridos moleculares planejados, utilizando primeiramente a amina **118a**. Foram realizadas várias tentativas de formação do híbrido molecular DHPM-ácido gálico **119**, entretanto, tal produto não foi obtido utilizando qualquer condição experimentada. Três rotas sintéticas (Esquema 14) foram testadas, a primeira foi o acoplamento amídico via utilização de agentes de acoplamento, entre a amina **118** e o ácido gálico **120**, porém, os sistemas DCC/DMAP e EDC/HOBt não foram eficazes (Rota 1). A metodologia de transformação do ácido gálico em seu respectivo cloreto de acila e posterior substituição com a amina **118a** também não foi efetiva (Rota 2). A utilização de anidridos mistos (Rota 3), que poderiam se formados pela reação do ácido gálico com cloroformiato de etila também foi uma alternativa realizada, entretanto, novamente não foi possível a obtenção do produto desejado. Cabe salientar que em todas as condições experimentadas não houve o consumo da amina **118a**.

Tal dificuldade na obtenção do produto **119** pode ser atribuída à baixa reatividade do grupo carboxila do ácido gálico, uma vez que em seu anel aromático existem três grupos hidroxila, o que aumenta a

densidade eletrônica na carboxila, tornando-a muito pouco reativa frente a nucleófilos.

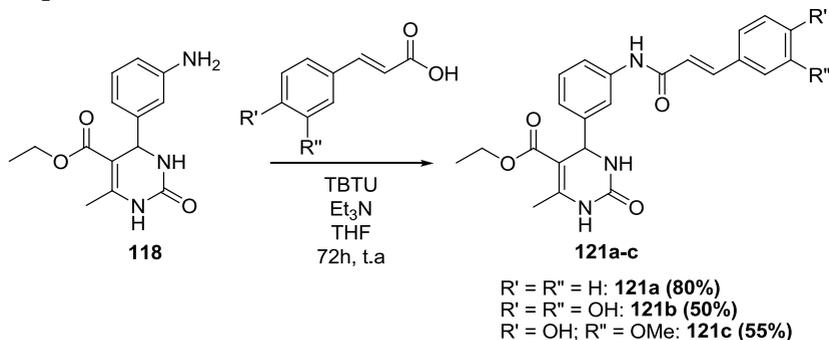
### Esquema 14 - Tentativa de síntese do composto **119**



Ao contrário do ácido gálico, o ácido cinâmico foi totalmente tolerável às condições testadas para a síntese do híbrido DHPM-ácido cinâmico **121a**. Foram testadas duas condições reacionais utilizando reagentes de acoplamento diferentes, o sistema EDC/HOBt e o TBTU (Esquema 15). As duas condições reacionais foram eficazes, entretanto, a reação com TBTU (BALALAIE; MAHDIDOUST; ESHAGHI-NAJAFABADI, 2007) foi a que apresentou um rendimento de 80%, sendo superior à condição utilizando EDC/HOBt (70%).



**Esquema 16** - Síntese dos híbridos DHPM-ácidos cinâmicos **121a-c**



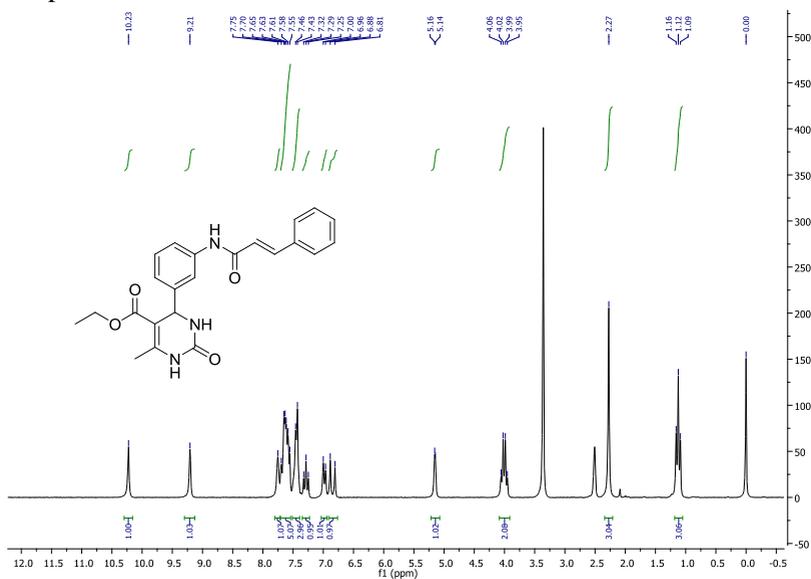
Os híbridos **121a-c** foram devidamente caracterizados pelas técnicas pertinentes, como RMN de hidrogênio, RMN de carbono, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), espectroscopia de infravermelho e ponto de fusão. A título de exemplo, abaixo serão discutidos alguns destes dados do composto **121a**.

No espectro de RMN de  $^1H$  do composto **121a** podem ser observados todos os sinais esperados. Em 1,12 ppm é possível observar o tripleto com integral igual a 3, referente aos três hidrogênios da metila do éster etílico. Em seguida, em 2,27 ppm é possível observar um simpleto com integral igual a 3 referente a metila da posição 6 do heterociclo. Centrado em 4,01 ppm está o quarteto referente ao  $CH_2$  do éster. Em 5,15 ppm pode ser observado o duplete referente ao CH do heterociclo. Na região de campo mais baixo, estão os demais hidrogênios. Em 6,84 está localizado um duplete com integral para 1 hidrogênio e constante de acoplamento igual a 15,8 Hz, característico de ligações duplas *trans*, sendo referente a um dos hidrogênios da ligação dupla conjugada com a amida. Em seguida, um duplete com integral para 1 hidrogênio pode ser observado em 6,98 ppm. Em 7,28 ppm um tripleto com integral igual a 1 pode ser observado, sendo referente a um hidrogênio aromático. Em 7,44 ppm está centrado um duplete com integral referente a três hidrogênios e em seguida um multipletto entre 7,55 e 7,70 referente a 5 hidrogênios sobrepostos. Os últimos três sinais podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados aos nitrogênios, sendo que os sinais em 7,75 e 9,21 ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios ligado aos nitrogênios do heterociclo, enquanto que o sinal em 10,22 ppm é atribuído ao hidrogênio da amida (Figura 24). A análise de RMN

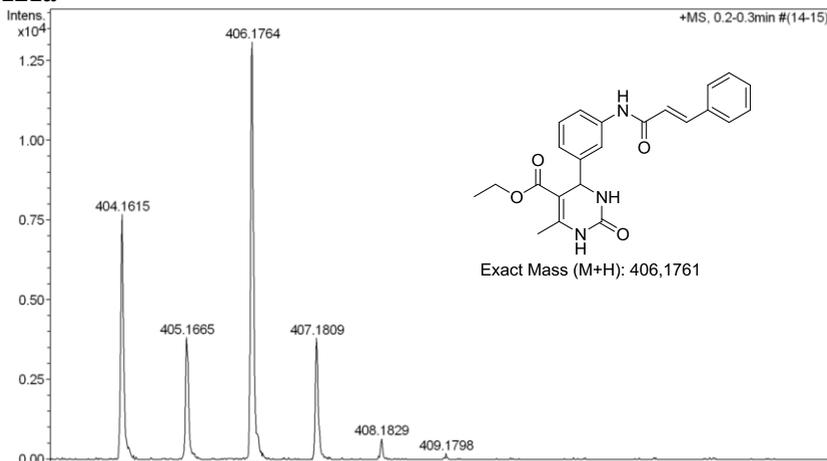
de  $^{13}\text{C}$  também está de acordo com o esperado para o composto, apresentando os 21 sinais esperados para o mesmo (pg. 142).

O espectro de massas de alta resolução do composto **121a** utilizando APCI como fonte de ionização pode ser observado na Figura 25. No espectro é possível observar o pico do íon molecular do composto, o qual está de acordo com o esperado, pois a razão massa/carga ( $m/z$ ) calculado para a fórmula do composto ( $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ )  $[\text{M}+\text{H}]$  era 406.1761 e o encontrado experimentalmente foi 406.1764, confirmando a massa e fórmula molecular do composto.

**Figura 24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  a 200 MHz do composto **121a**



**Figura 25** - Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **121a**



#### 4.2.1. Avaliação da atividade anticâncer dos híbridos DHPM-ácidos cinâmicos

Os compostos **121a-c** tiveram seu efeito anticâncer avaliado frente a duas linhagens de câncer de próstata (PC-3 e LNCaP) e uma linhagem de células de próstata não cancerosas (RWPE-1) em colaboração com o Grupo de Estudos de Interações entre Micro e Macromoléculas (GEIMM), chefiado pela Professora Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa. As linhagens apresentam diferenças relacionadas à responsividade a hormônio. Sendo que RWPE-1 e LNCaP são responsivas, enquanto a linhagem PC-3 possui mecanismos de proliferação independentes da ação hormonal.

A fim de verificar a efetividade da hibridização, além dos híbridos **121a-c**, os ácidos cinâmico, ferúlico e cafeico também foram avaliados, assim como a DHPM **118** e o monastrol.

O efeito citotóxico dos compostos **121a-c**, dos ácidos cinâmicos, DHPM **118** e monastrol foram avaliados pelo ensaio Alamar Blue<sup>®</sup> após o tratamento das células com os compostos por 72 horas. Os valores de IC<sub>50</sub> para os compostos podem ser observados na Tabela 3.

Os resultados indicam que o planejamento via hibridação molecular foi eficaz, pois os híbridos **121a-c** apresentaram um maior efeito citotóxico sobre as células de câncer de próstata do que os ácidos

cinâmicos e a DHPM **118** separadamente. Os ácidos cinâmico, ferúlico e cafeico não apresentam efeito citotóxico em nenhuma das linhagens ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ), assim como a DHPM **118**. O monastrol mostrou efeito citotóxico moderado, com valor de  $IC_{50} = 52,7 \pm 3,8 \mu M$  contra a linhagem de células LNCaP e foi não citotóxico contra PC-3 e RWPE-1 em concentrações até  $100 \mu M$ . Dentre os compostos avaliados, o composto mais citotóxico, ou seja, apresentando os menores valores de  $IC_{50}$  foi o composto **121a** com valores de  $11,5 \pm 5,9 \mu M$  para as células LNCaP e  $15,7 \pm 1,8 \mu M$  para as células PC-3. Além disso, o composto **121a** foi o menos tóxico para as células normais RWPE-1, com valor de  $IC_{50}$  igual a  $51,7 \pm 5 \mu M$ , apresentando assim, bons valores de índice de seletividade (4.5 para LNCaP e 3.3 para PC-3).

O híbrido DHPM-ácido ferúlico **121c** também foi citotóxico para as células de câncer de próstata, especialmente para LNCaP ( $IC_{50} 19,2 \pm 1,6 \mu M$ ), mas mostrou menores índices de seletividade, 2.8 para LNCaP e 1.1 para PC-3. Já o híbrido DHPM-ácido cafeico **121b**, mostrou o menor efeito citotóxico entre os híbridos, indicando que a presença de dois grupos hidroxila advindos do ácido cafeico foi prejudicial para a atividade.

Os quimioterápicos Abiraterona e Mitoxantrona, utilizados no tratamento do câncer de próstata independente de hormônio ou resistente à castração foram usados para comparação. Cabe salientar que o câncer de próstata independente de hormônio não responde à primeira linha de tratamento, baseada na privação de andrógenos e os pacientes apresentam sobrevida média de doze meses. Os resultados obtidos mostram que o composto **121a** apresenta melhores valores de  $IC_{50}$  que o fármaco Abiraterona e maior seletividade quando comparado com ambos os fármacos de escolha.

**Tabela 3** – Efeito citotóxico *in vitro* e índice de seletividade para os compostos **121a-c** contra as células RWPE-1, LNCaP e PC-3.

Compostos	IC <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>			IS <sup>b</sup>	
	RWPE-1	LNCaP	PC-3		
Ácido Cafeico	>100	>100	>100		
Ácido Ferúlico	>100	>100	>100		
Ácido Cinâmico	>100	>100	>100		
Monastrol	>100	52,7 ± 3,8	>100		
<b>118</b>	>100	>100	>100		
<b>121a</b>	51,7 ± 5	11,5 ± 5,9	15,7 ± 1,8	4,5	3,3
<b>121b</b>	86	46,8 ± 2,9	>100	1,4	-
<b>121c</b>	53,5	19,2 ± 1,6	47,7 ± 3,4	2,8	1,1
Abiraterona	42,6±1,5	21,3 ± 0,9	67,7 ± 2,3	2,0	0,63
Mitoxantrona	0,01	0,01	1,4 ± 0,4	1	0,007

Experimentos realizados em triplicata e dados apresentados como média±DP

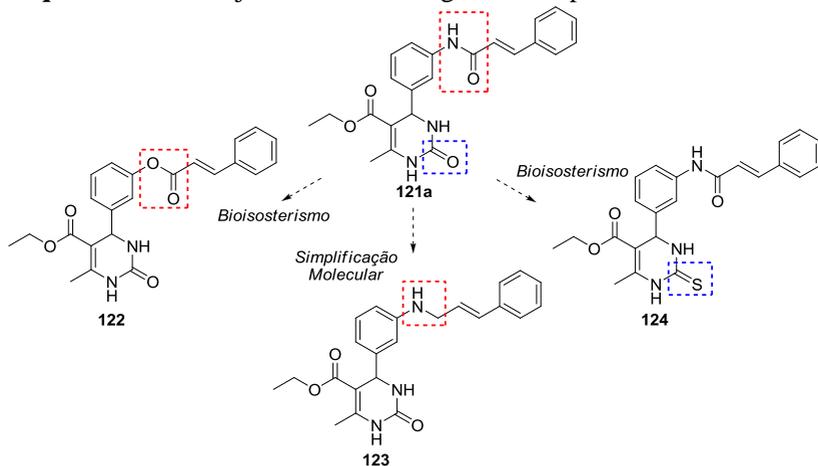
<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> = Concentração que expressa a metade da viabilidade.

<sup>b</sup>IS = IC<sub>50</sub> da célula não cancerígena/IC<sub>50</sub> das células cancerosas.

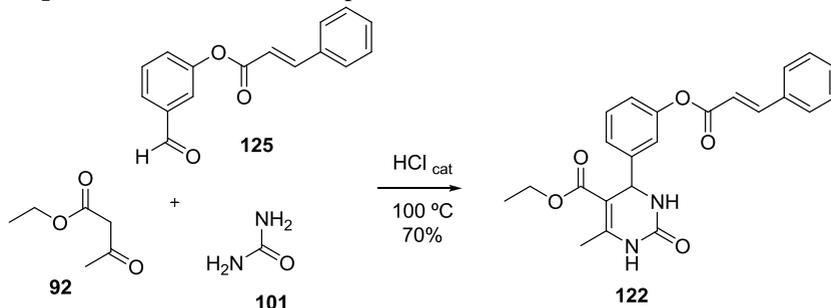
Visto que os melhores resultados de citotoxicidade e seletividade foram obtidos com o composto **121a**, foram planejados alguns análogos estruturais visando a otimização da estrutura do composto. Três novos derivados do composto **121a** foram planejados pelas estratégias do bioisosterismo e de simplificação molecular (Esquema 17), as quais são estratégias importantes no desenvolvimento de fármacos (BARREIRO, 2002; LIMA; BARREIRO, 2005). Com as modificações propostas seria possível a avaliação do efeito da natureza do *linker* entre o núcleo DHPM e os ácidos cinâmicos, assim como o efeito da variação do tipo de átomo de calcogênio presente no heterociclo.

O bioisosterismo foi aplicado no planejamento dos compostos **122** e **124**. No caso de compostos **122**, o grupo N-H da amida foi substituído por um átomo de oxigênio do grupo éster e no análogo **124** o oxigênio da ureia foi substituído por um átomo de enxofre, resultando em um grupo tiouréia. No planejamento do composto **123**, utilizou-se a estratégia da simplificação molecular; o grupo carbonila de amida foi substituído por dois hidrogênios, simplificando a molécula para uma amina secundária.

### Esquema 17 - Planejamento dos análogos do composto 121a



Em seguida realizou-se a síntese dos novos análogos **122**, **123** e **124**. Iniciou-se pela síntese do análogo **122**, e para tanto foi necessária a síntese do aldeído **125**, o qual foi sintetizado similarmente às amidas **121a-c**, via acoplamento mediado por TBTU do 3-hidróxibenzaldeído com o ácido trans-cinâmico. De posse do composto **125**, o mesmo foi utilizado na reação de Biginelli com os componentes uréia **101** e acetoacetato de etila **92** conforme mostrado no Esquema 18, rendendo o composto **122** com 70% de rendimento.

**Esquema 18 - Síntese do composto 122**

As reações para a obtenção dos compostos **123** e **124** podem ser observadas no Esquema 19.

Para a síntese do composto **123** optou-se pela utilização da reação de aminaçãõ redutiva, a qual ocorreu entre o composto **118a** e o trans-cinamaldeído na presença do agente redutor cianoborohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) em meio levemente ácido, conforme descrito por Borch e Hassid (BORCH; HASSID, 1972). Após 3 horas de reação à temperatura ambiente o produto **123** foi obtido com 46% de rendimento.

O bioisótero **124** foi obtido utilizando a mesma metodologia utilizada para a síntese das amidas **121a-c**, ou seja, o acoplamento com o ácido trans-cinâmico mediado por TBTU. O produto **124** foi obtido com sucesso, após 72 hora de reação com 91% de rendimento após purificação (Esquema 19).



análogos do composto **121a**, sendo inclusive, ainda mais citotóxico que o seu precessor.

**Tabela 4** - Efeito citotóxico *in vitro* e índice de seletividade para os compostos **122**, **123** e **124** contra as células RWPE-1, LNCaP e PC-3.

Composto	IC <sub>50</sub> (μM)			(IS)	
	RWPE-1	LNCaP	PC-3	RWPE-1 /LNCaP	RWPE-1 /PC-3
<b>121a</b>	51,7 ± 5	11,5 ± 5,9	15,7 ± 1,8	4,5	3,3
<b>122</b>	>100	74,6 ± 4,2	89,5 ± 7,7	-	-
<b>123</b>	87,1±21,6	22,5 ± 1,6	31,4 ± 1	3,9	2,8
<b>124</b>	16,7 ± 0,6	1,8 ± 1	13,9 ± 1,1	9,3	1,2
<b>Abiraterona</b>	42,6±1,5	21,3 ± 0,9	67,7 ± 2,3	2,0	0,63
<b>Mitoxantrona</b>	0,01	0,01	1,4 ± 0,4	1	0,007

Experimentos realizados em triplicata e dados apresentados como média±DP

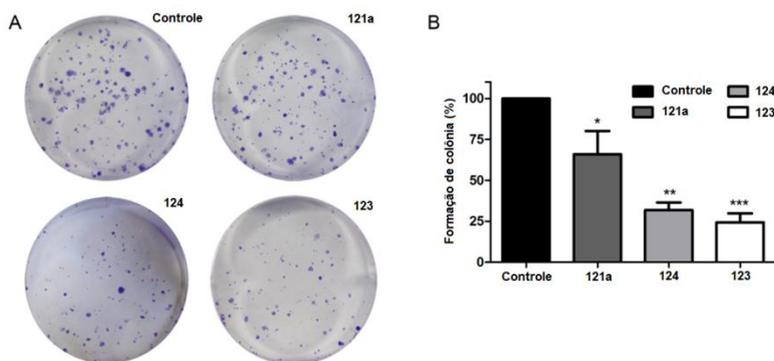
<sup>a</sup>IC<sub>50</sub>= Concentração que expressa a metade da viabilidade.

<sup>b</sup>IS = IC<sub>50</sub> da célula não cancerígena/IC<sub>50</sub> das células cancerosas.

O efeito antiproliferativo dos compostos mais citotóxicos e com melhor índice de seletividade foi avaliado através do ensaio de formação de colônia. Para tanto, as células PC-3 foram incubadas por 72 horas com os compostos **121a**, **123** e **124** na concentração dos respectivos valores de IC<sub>50</sub> e os resultados são mostrados na Figura 26.

Como mostrado na Figura 26, os três compostos apresentaram atividade antiproliferativa quando comparado com as células não tratadas. Os compostos **123** e **124** apresentaram um efeito mais acentuado na inibição da formação de colônias, 68.2 ± 4.3 e 75.7 ± 5.5 %, respectivamente, enquanto o composto **121a** apresentou um efeito um pouco inferior aos seus análogos, mas ainda significativo (34.1 ± 14.2%). Tais resultados corroboram com a afirmativa de que a otimização do composto **121a** foi positiva, gerando compostos com atividade superior.

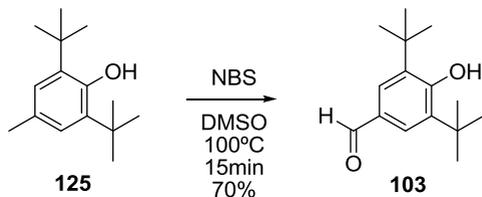
**Figura 26** - Efeito de antiproliferativo após o tratamento das células PC-3 com os compostos **112a**, **123** e **124** na concentração dos respectivos valores de  $IC_{50}$  por 72 h. (A) Colônias representativas de células PC-3 coradas com cristal violeta. (B) Porcentagem da área das colônias de células PC-3. A área das colônias foi calculada usando o programa ImageJ seguido do uso do programa GraphPad Prism 5 utilizando a análise ANOVA de uma via seguido do pós-teste Dunnett. Os dados representam a média  $\pm$  DP. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  e \*\*\*  $p < 0.001$  vs grupo controle.



### 4.3. Síntese dos híbridos DHPM-BHT

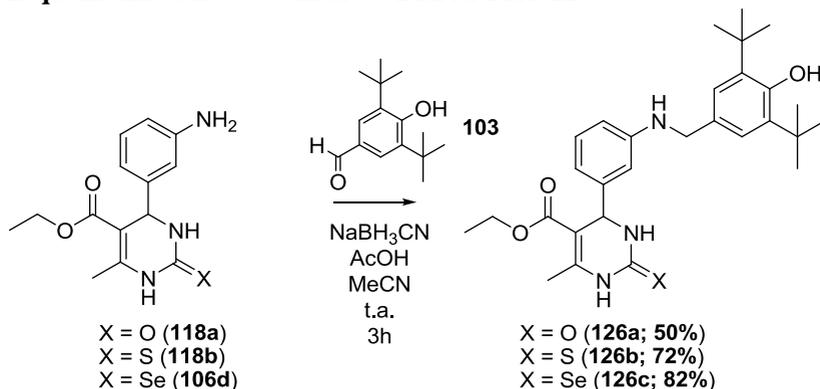
Primeiramente, para a síntese dos híbridos DHPM-BHT foi realizada a síntese do aldeído **103**, o qual foi obtido através da oxidação do grupo metil do anel aromático do BHT **125** através da reação de oxidação mediada por NBS e DMSO (BAIK et al., 2000) (Esquema 20). A reação forneceu de forma eficiente um único produto com 70% de rendimento, que pôde ser caracterizado pelas técnicas usuais e apresenta as características esperadas para o produto, como o desaparecimento do sinal da metila e o aparecimento da formila, que pôde ser detectada tanto na espectroscopia de RMN de  $^1H$  quanto na de  $^{13}C$ .

### Esquema 20 - Síntese do aldeído **103**



Após a obtenção do aldeído **103**, a reação de aminação redutiva entre a amina **118a-b** e **106d** e o aldeído pôde ser realizada utilizando a mesma metodologia com cianoborohidreto de sódio descrita anteriormente. A reação ocorre em meio levemente ácido e levou à formação das moléculas-alvo **126a-c** com rendimentos satisfatórios (Esquema 21). Os compostos **126a-c** foram caracterizados e apresentam todos os sinais característicos esperados para as moléculas.

### Esquema 21 - Síntese dos híbridos DHPM-BHT **126a-c**



A título de exemplo, abaixo serão discutidos os dados de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126a**, o qual tem seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrado na Figura 27.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126a** são observados todos os sinais esperados para o composto. Em 1,09 ppm é possível observar o tripleto com integral igual a 3, referente aos três hidrogênios da metila do éster. Em seguida, em 1,36 ppm é observado um simpleto de intensidade alta com integral igual a 18, referente aos 18 hidrogênios dos dois grupo *tert*-butil presentes na molécula. Em 2,22 ppm é possível observar um simpleto com integral igual a 3 referente a metila da posição 6 do heterociclo. Em 3,96 ppm está localizado um quarteto com

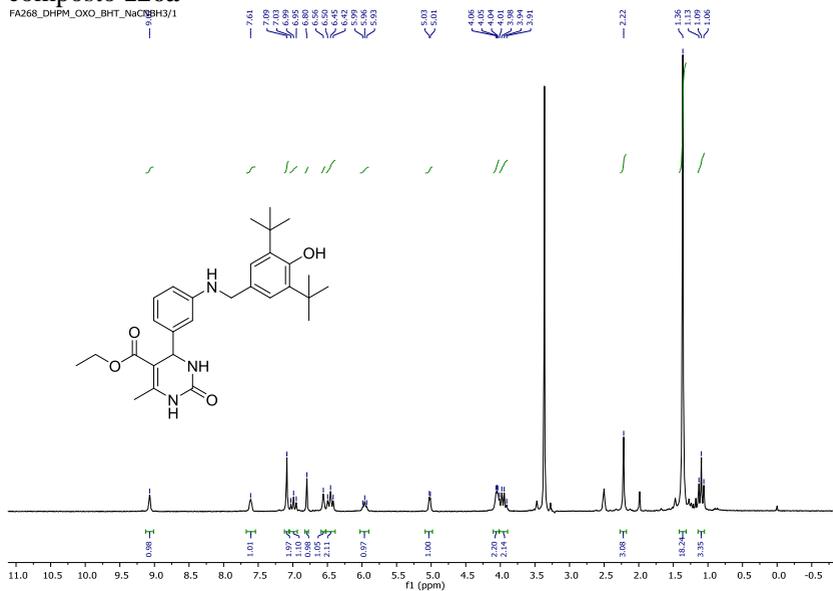
integral igual à 2, referente ao CH<sub>2</sub> do éster etílico. Quase sobreposto com o sinal do quarteto, entre 4,04 e 4,06 ppm encontra-se um multipletto com integral igual a 2, que pode ser atribuído ao CH<sub>2</sub> ligado à amina que faz a ligação entre os núcleos DHPM e BHT. Em 5,02 ppm pode ser observado o dupletto referente ao CH do heterociclo.

Na região de campo mais baixo, estão os hidrogênios aromáticos ou ligados a heteroátomos. Em 5,96 está localizado um tripleto com integral para 1 hidrogênio e constante de acoplamento igual a 5,6 Hz, que pode ser atribuído ao hidrogênio da amina secundária aromática, o sinal apresenta característica de quase coalescência para um simpleto largo, o que leva a crer que seja referente à um hidrogênio lábil, como o de uma amina secundária. Em seguida, um tripleto em 6,45 ppm com integral igual a 1 e constante de acoplamento de 8,0 Hz pode ser observado, o qual pode ser atribuído à um hidrogênio aromático da DHPM. Em 6,56 ppm um simpleto com integral igual a 1 pode ser observado, sendo também atribuído a um hidrogênio aromático. Em 6,80 ppm está centrado um simpleto com integral referente a um hidrogênio, o qual pode ser atribuído ao hidrogênio fenólico. Logo em seguida, localizado em 6,99 ppm está um tripleto com integral igual a 1, referente à um dos hidrogênios aromáticos da DHPM. Um dos sinais característicos da molécula, o sinal dos dois hidrogênios aromáticos do núcleo BHT está em 7,09 ppm e apresenta integral igual à 2. Os últimos dois sinais podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados aos nitrogênios do núcleo DHPM, assim, os sinais em 7,61 e 9,07 ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados aos nitrogênios do heterociclo.

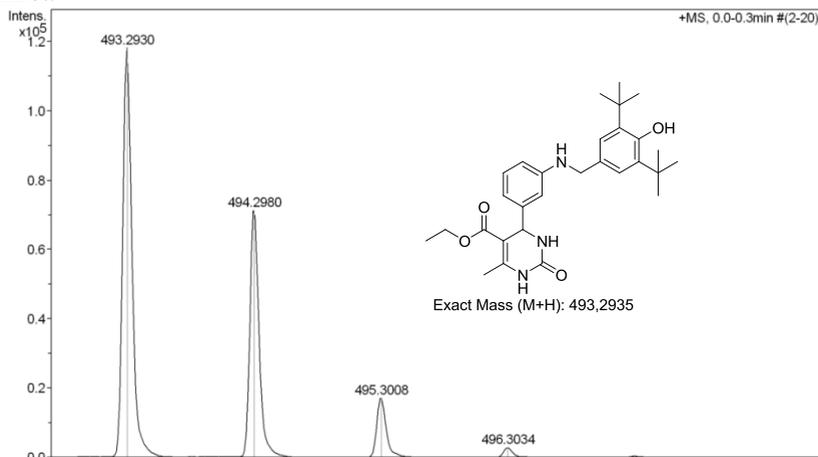
A análise de RMN de <sup>13</sup>C também está de acordo com o esperado para o composto, apresentando todos os 21 sinais esperados para o mesmo (pg. 154).

O espectro de massas de alta resolução do composto **126a** utilizando APCI como fonte de ionização pode ser observado na Figura 28. No espectro é possível observar o pico do íon molecular do composto, o qual está de acordo com o esperado, pois a razão massa/carga (m/z) calculado para a fórmula do composto (C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+H] era 493,2935 e o encontrado experimentalmente foi 493,2930, confirmando a massa e fórmula molecular do composto.

**Figura 27** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  a 200 MHz do composto **126a**



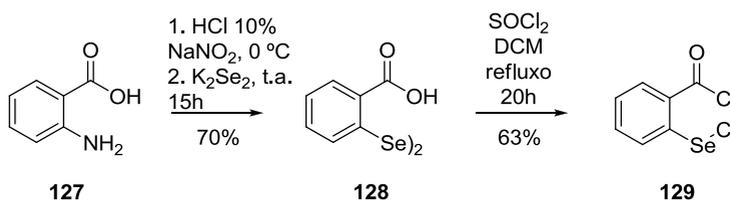
**Figura 28** - Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **126a**



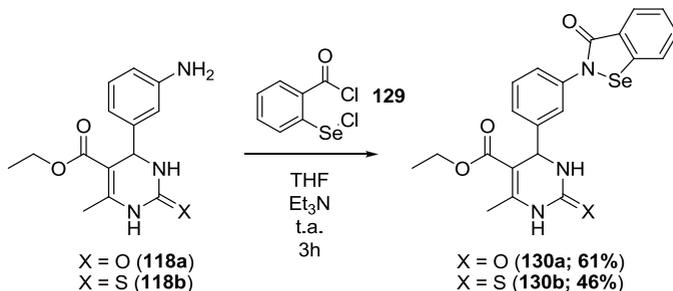
#### 4.4. Síntese dos híbridos DHPM-Ebselen

Primeiramente, para a síntese dos híbridos DHPM-Ebselen se faz necessária a síntese do intermediário **129**, um composto contendo dois centros eletrofílicos, o que permitiria a ciclização e formação das moléculas-alvo **96**. A sua síntese inicia-se com a preparação do disseleneto **128**, seguindo uma adaptação da metodologia descrita por Clive e Cheng (CLIVE; CHENG, 2003). O produto **128** foi obtido com sucesso através da diazotação do ácido antranílico **127** seguido de reação de substituição com a espécie dinucleofílica  $K_2Se_2$ . Em seguida, de acordo com o descrito por Luo e colaboradores (LUO et al., 2013), o disseleneto **128** foi refluxado com cloreto de tionila em diclorometano para levar a formação do bis-cloreto **129**, o qual foi obtido com 63% de rendimento (Esquema 22).

**Esquema 22** - Síntese do bis-cloreto **129**



De posse do bis-cloreto **129**, foi possível realizar a reação de ciclização com as aminas **118a-b** na presença de trietilamina em THF como solvente à temperatura ambiente. Usando esta metodologia foi possível obter os híbridos DHPM-ebsele **130a-b** com sucesso em rendimentos satisfatórios (Esquema 23). Os compostos **130a-b** foram caracterizados pelas técnicas usuais e os dados estão em conformidade com o esperado para os produtos.

**Esquema 23 - Síntese dos híbridos DHPM-Ebselen 56**

De maneira a exemplificar parte da caracterização dos compostos acima citados, serão discutidos os dados de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de massas de alta resolução do composto **130a**, o qual tem seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrado na Figura 29.

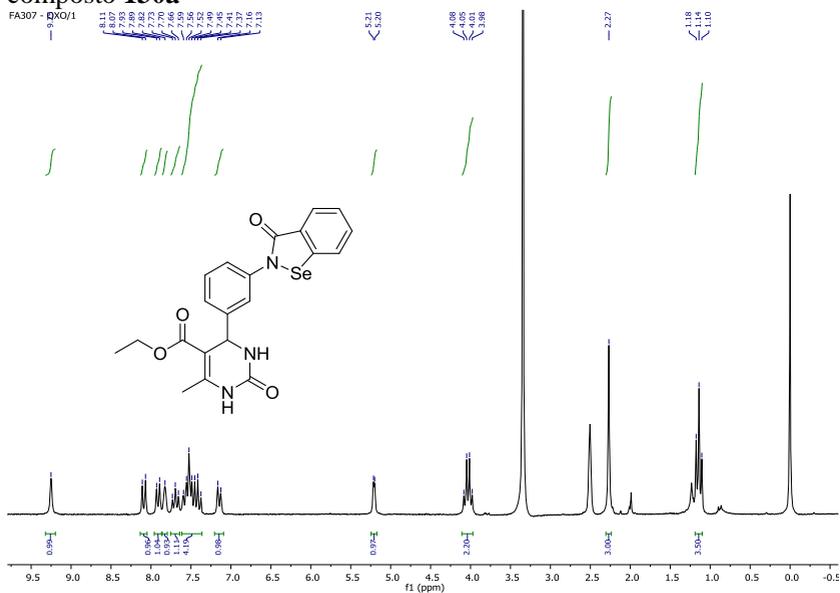
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **130a** são observados todos os sinais esperados para o composto. Em 1,14 ppm está localizado um tripleto com integral igual a 3, referente aos três hidrogênios da metila do éster etílico. Em seguida, em 2,27 ppm é observado um simpleto com integral igual a 3, que pode ser atribuído a metila da posição 6 do heterociclo. Em 4,03 ppm está localizado um quarteto com integral igual à 2, referente ao  $\text{CH}_2$  do éster etílico e em 5,20 ppm pode ser observado o duplete referente ao CH do heterociclo que acopla com o NH adjacente com uma constante de acoplamento de 2,9 Hz.

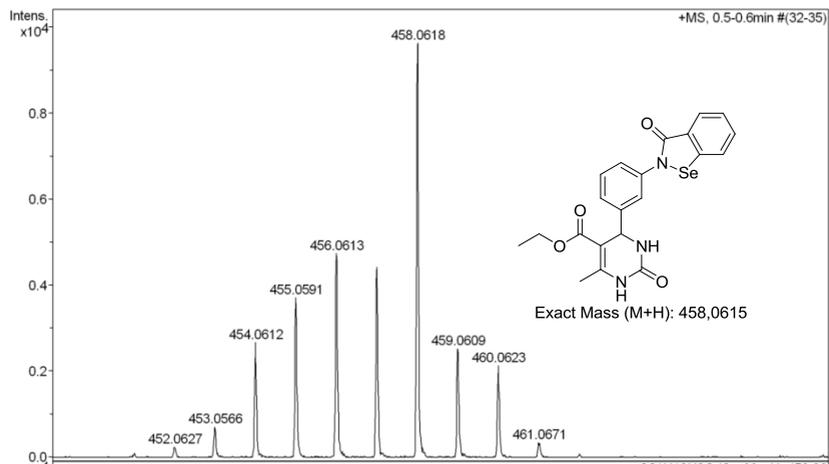
Em 7,14 ppm está localizado um duplete com integral para 1 hidrogênio e constante de acoplamento igual a 7,8 Hz, que pode ser atribuído a um hidrogênio aromático. Em seguida, entre 7,37 e 7,59 ppm encontra-se um múltiplo com integral igual a 4, podendo ser atribuído à hidrogênios aromáticos. Em 7,69 ppm um tripleto com integral igual a 1 e constante de acoplamento de 7,5 Hz pode ser observado, sendo também atribuído a um hidrogênio aromático. Em 7,82 ppm está centrado um simpleto com integral referente a um hidrogênio, o qual pode ser atribuído a um dos hidrogênios ligados aos nitrogênios do núcleo DHPM. Em seguida são observados dois dupletos, em 7,91 e 8,09 ppm referentes a um hidrogênio cada, com constantes de acoplamento de 7,5 Hz e 7,9 Hz, respectivamente. O último sinal, um simpleto em 9,25 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio restante do núcleo DHPM, provavelmente o hidrogênio ligado ao N1, pois este é o mais ácido entre os dois hidrogênios da uréia.

A análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  também está de acordo com o esperado para o composto, apresentando todos os 21 sinais esperados (pg. 160).

O espectro de massas de alta resolução do composto **130a** utilizando o APCI como fonte de ionização pode ser observado na Figura 30. No espectro é possível observar o pico do íon molecular do composto, apresentando uma razão massa/carga ( $m/z$ )  $[\text{M}+\text{H}]$  de 456,0618, o qual está de acordo com o esperado calculado para a fórmula do composto ( $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$ )  $[\text{M}+\text{H}]$  que foi de 458,0615, confirmando a massa do composto.

**Figura 29** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  a 200 MHz do composto **130a**



**Figura 30** - Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **130a**

## 5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

### *Híbridos DHPM-selenouréias:*

- Foi possível realizar a síntese de uma série de híbridos moleculares do tipo DHPM-selenouréias através da rota proposta, sendo que as moléculas-alvo foram obtidas com excelentes rendimentos e com fácil purificação.

- Os híbridos DHPM-selenouréias apresentaram excelente atividade citotóxica e antiproliferativa frente a linhagens de células de câncer de mama e de colo de útero, especialmente o composto **106j**.

- A otimização do composto líder **106j** teve sucesso, pois levou à obtenção de moléculas mais ativas, com destaque para o composto **112a**, que foi altamente seletivo para células de câncer.

- Um artigo referente ao trabalho foi publicado na revista *European Journal of Medicinal Chemistry* (Anexo A).

### *Híbridos DHPM-ácidos fenólicos:*

- A síntese do híbrido molecular do tipo DHPM-ácido gálico não teve êxito pelos métodos experimentados.

- A síntese dos híbridos moleculares do tipo DHPM-ácidos cinâmicos foi realizada com sucesso através de reação de acoplamento amídico entre aminas derivadas de DHPM **118a-b** e os ácidos cinâmico, cafeico e ferúlico, levando à obtenção das moléculas-alvo inéditas com rendimentos de bons a excelentes.

- Os compostos foram avaliados contra células de câncer de próstata e apresentaram bons resultados no ensaio de viabilidade, especialmente o composto **121a**.

- A estrutura do composto líder **121a** foi otimizada. As estratégias do bioisosterismo e simplificação molecular foram aplicadas e análogos mais ativos/citotóxicos foram obtidos, com destaque para os compostos **123** e **124**.

- A estratégia da hibridização se mostrou eficiente, pois os compostos híbridos foram mais ativos que as moléculas-mãe testadas separadamente.

- Um artigo referente ao trabalho encontra-se em processo de submissão.

***Híbridos DHPM-BHT:***

- Foi possível realizar a síntese do intermediário aldeído derivado do BHT com sucesso.

- Uma série de três híbridos moleculares DHPM-BHT com alto potencial para aplicação biológica foram obtidas com sucesso através da metodologia de aminação reductiva entre as aminas derivadas das DHPM e o aldeído derivado do BHT.

- Os híbridos DHPM-BHT **126a-c** estão tendo suas atividades biológicas avaliadas por colaboradores.

***Híbridos DHPM-ebsele:***

- A síntese dos intermediários **128** e **129** foi realizada com sucesso, apresentando rendimentos moderados.

- A síntese dos híbridos moleculares DHPM-ebsele **130a-b** foi realizada com sucesso, sendo obtidos com rendimentos satisfatórios através da ciclização de aminas derivadas de DHPM e o bis-cloreto **129**.

- Os híbridos DHPM-ebsele estão tendo suas atividades biológicas avaliadas por colaboradores.

## 6. EXPERIMENTAL

### 6.1. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação. As placas de cromatografia em camada delgada utilizadas neste trabalho para o acompanhamento das reações foram obtidas de fontes comerciais já mencionadas e eram compostas de folha de alumínio impregnada com Sílica Gel 60 GF<sub>254</sub> (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 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

### 6.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono e selênio.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200MHz e 400MHz para hidrogênio e 50 MHz e 100MHz para carbono, respectivamente e 76MHz para selênio no aparelho de 400 MHz (Central de Análises / Departamento de Química – UFSC). As amostras foram dissolvidas em clorofórmio ou dimetil sulfoxido deuterados, empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e para os espectros de RMN de <sup>13</sup>C o padrão interno foi o CDCl<sub>3</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub>. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), e entre parênteses estão a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

### **6.3. Espectrometria de massas de alta resolução**

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker MicrOTOF-Q II (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) utilizando fonte de ionização APPI (Fotoionização à Pressão Atmosférica) ou APCI (Ionização química à Pressão Atmosférica) ou ESI (Ionização por eletrospray) no CEBIME – Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural da UFSC.

### **6.4. Ponto de fusão**

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho MQ APF-301.

### **6.5. Rotaevaporadores**

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rotaevaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m<sup>3</sup>/h.

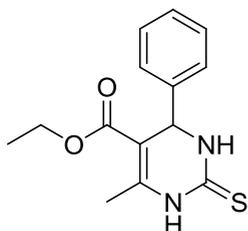
### **6.6. Espectroscopia na região do infravermelho**

Os espectros de infravermelho dos compostos foram obtidos em um espectrômetro Bruker Alpha FT-IR. As análises foram realizadas na Central de Análises do Depto. De Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

### **6.7. Procedimento geral para a síntese dos compostos 104a-k, 115a-b, 117 e 122**

O procedimento a seguir foi adaptado do descrito na literatura. (BARBOSA et al., 2016) A um balão de duas bocas de fundo redondo, foram adicionados os aldeídos apropriados (10 mmol), acetoacetato de etila ou dimedona ou ciclohexanodiona (10 mmol), tioureia (20 mmol) e 5 gotas de HCl concentrado. A mistura reacional foi agitada a 100 °C em banho de óleo pelo tempo necessário para o consumo do material de partida, o que foi verificado por CCD. Em seguida, a mistura reacional foi colocada em um Becker contendo gelo picado e água. O precipitado

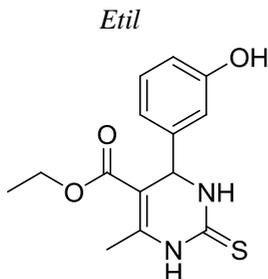
formado foi filtrado a vácuo e seco. Os produtos apresentaram alta pureza e foram usados na próxima etapa sem purificação adicional. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.



*Etil 6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104a)*

Rendimento: 72%; sólido branco; P.F.205-207 °C [Lit. 204-207°C] (CANTO et al., 2011).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 7,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,28 – 7,22 (m, 3H); 5,19 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,00 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174,30; 165,19; 145,10; 143,57; 128,62; 127,75; 126,47; 100,79; 59,67; 54,14; 17,25; 14,07.

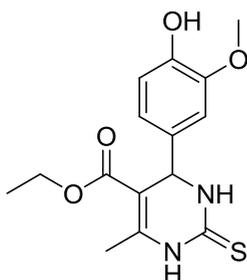


*Etil*

*4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104b)*

Rendimento: 70%; sólido branco; P.F.150-153 °C [Lit. 152-154°C] (KOLB et al., 2009).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 9,46 (sl, 1H); 7,12 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,66 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H); 5,10 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174,25; 165,28; 157,54; 144,89; 129,59; 117,11; 114,72; 113,34; 100,89; 59,72; 54,05; 17,27; 14,13.

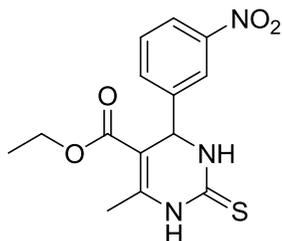


*Etil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104c)*

Rendimento: 55%; sólido branco; P.F. 231-233 °C [Lit. 238-239°C](RAMOS et al., 2013).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H); 9,57 (s, 1H); 9,03 (sl, 1H); 6,79 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H); 6,73 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 6,59 (dd,  $J = 8,1; 1,9$  Hz, 1H); 5,09 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  174,09; 165,34; 147,41; 146,22; 144,70; 134,65; 118,62; 115,48; 110,98; 101,07; 59,64; 55,64; 53,76; 17,22; 14,17.

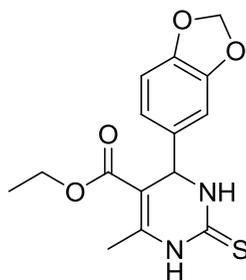


*Etil* 6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**104d**)

Rendimento: 65%; sólido branco; P.F. 200-205 °C [Lit. 206-209°C] (CANTO et al., 2011).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,52 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 8,17 – 8,12 (m, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,67 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H); 5,34 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,07 – 3,95 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  174,56; 164,91; 147,86; 146,09; 145,56; 133,10; 130,47; 122,78; 121,25; 99,89; 59,86; 53,58; 17,31; 14,00.

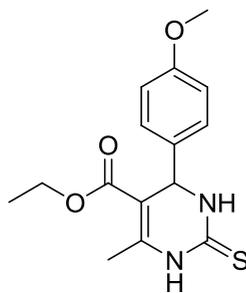
*Etil* 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**104e**)



Rendimento: 70%; sólido amarelo; P.F. 156-159 °C [Lit. 175°C] (KOLB et al., 2009).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,32 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 6,87 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 6,72 – 6,65 (m, 2H); 5,99 (s, 2H); 5,09 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  174,05; 165,14; 147,41; 146,73; 145,04; 137,48; 119,67; 108,18; 106,75; 101,11; 100,73; 59,62; 53,72; 17,20; 14,07.

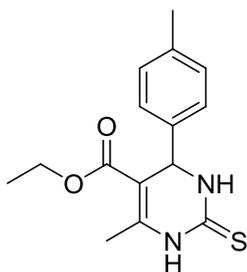
*Etil* 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**104f**)



Rendimento: 99%; sólido bege; P.F. 151-154 °C [Lit. 150-151°C] (SHARMA; GOGOI; KONWAR, 2007).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H); 9,60 (s, 1H); 7,13 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,89 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 5,12 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H); 4,00 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101

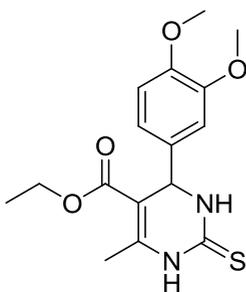
MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  174,04; 165,20; 158,77; 144,79; 135,74; 127,66; 113,91; 101,00; 59,60; 55,13; 53,49; 17,19; 14,08.



*Etil 6-metil-2-tioxo-4-p-tolil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104g)*

Rendimento: 85%; sólido bege; P.F.180-182 °C [Lit. 185-188°C] (KHABAZZADEH; SAIDI; SHEIBANI, 2008).

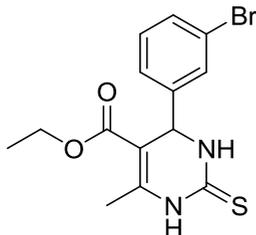
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H); 9,63 (s, 1H); 7,14 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,11 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 5,15 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,00 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  174,21; 165,20; 144,93; 140,66; 136,96; 129,11; 126,36; 100,88; 59,62; 53,81; 20,72; 17,21; 14,08.



*Etil 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104h)*

Rendimento: 72%; sólido alaranjado; P.F.171-174 °C [Lit. 178°C] (KOLB et al., 2009).

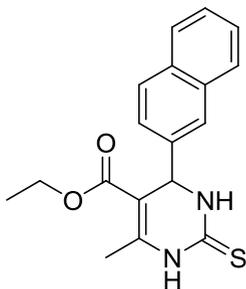
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,32 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); 6,91 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 6,84 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 6,71 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H); 5,13 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,02 (q,  $J = 7,1$  Hz, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  174,22; 165,28; 148,57; 148,38; 144,92; 136,02; 118,21; 111,83; 110,48; 100,88; 59,66; 55,56; 55,46; 53,65; 17,21; 14,15.



*Etil 4-(3-bromofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104i)*

Rendimento: 71%; sólido branco; P.F.165-168 °C [Lit. 171°C] (MOBINIKHALEDI; FORUGHIFAR, 2006).

**RMN de 1H** (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,43 (s, 1H); 9,69 (s, 1H); 7,48 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,32 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,22 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 5,17 (s, 1H); 4,08 – 3,95 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4H). **RMN de 13C** (101 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  174,38; 164,99; 146,07; 145,63; 131,01; 130,62; 129,33; 125,46; 121,74; 100,15; 59,77; 53,64; 17,28; 14,04.



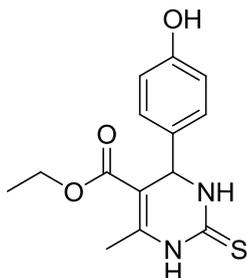
*Etil 6-metil-4-(naftalen-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104j)*

Rendimento: 76%; sólido branco; P.F.170-174 °C[Lit. 177°C] (KOLB et al., 2009).

**RMN de 1H** (200 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H); 9,77 (s, 1H); 7,93 – 7,89 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,52 – 7,46 (m, 3H); 5,37 (s, 1H); 4,00 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). **RMN de 13C** (50 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$

174,24; 165,15; 145,27; 140,81; 132,65; 132,46; 128,53; 127,92; 127,52; 126,43; 126,16; 124,97; 124,82; 100,51; 59,60; 54,39; 17,27; 14,04.

*Etil*

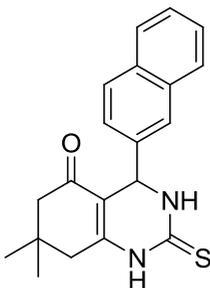


*4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104k)*

Rendimento: 73%; sólido amarelo; P.F.202-206 °C[Lit. 202°C] (KOLB et al., 2009).

**RMN de 1H** (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,25 (s, 1H); 9,56 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 7,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 6,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 5,07 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,99 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de 13C** (101 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  173,95; 165,32; 157,01;

144,63; 134,23; 127,79; 115,26; 101,22; 59,64; 53,69; 17,25; 14,14.

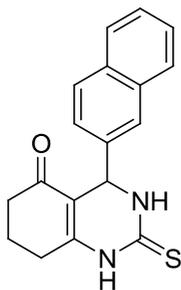


*7,7-dimetil-4-(naftalen-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4,7,8-hexaidroquinazolin-5(6H)-ona (115a)*

Rendimento: 66%; sólido branco; P.F. acima de 250 °C

**RMN de 1H** (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 7,92 – 7,88 (m, 3H); 7,70 (s, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 2H); 7,40 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H);

5,37 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 2,45 (s, 2H); 2,25 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H); 2,06 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H); 1,03 (s, 3H); 0,89 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  193,66; 174,63; 148,81; 140,67; 132,61; 132,35; 128,38; 127,84; 127,48; 126,38; 126,08; 125,01; 124,68; 107,93; 52,54; 49,85; 38,55; 32,23; 28,77; 26,72. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3530; 3451; 3249; 3204; 3008; 2957; 2927; 2888; 1668; 1646; 1623; 1601; 1575; 1466; 1373. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$  [M+H] 337,1369; encontrado 337,1368.

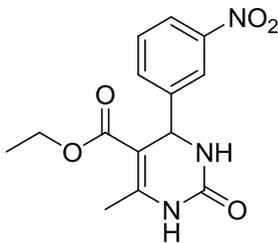


4-(naftalen-2-il)-2-tioxa-1,2,3,4,7,8-hexaidroquinazolin-5(6H)-ona (**115b**)

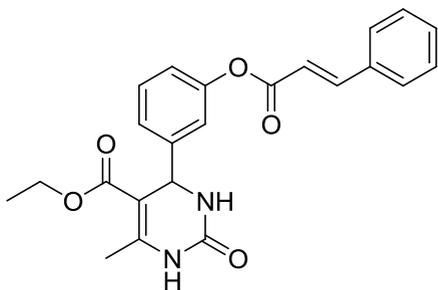
Rendimento: 35%; sólido branco; P.F. acima de 250 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,66 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 7,92 – 7,87 (m, 3H); 7,68 (s, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 2H); 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 5,37 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 2,51 – 2,50 (m, 2H); 2,32 – 2,25 (m, 2H); 2,03 – 1,77 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  193,93; 174,48; 150,85; 140,57; 132,60; 132,34; 128,35; 127,85; 127,42; 126,29; 126,03; 124,79; 108,82; 52,18; 36,32; 25,34; 20,49. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3261; 3212; 3182; 3106; 3055; 3021; 2958; 2886; 2860; 1622; 1568; 1507; 1458. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$  [M+H] 309,1056; encontrado 309,1052.

Etil 6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**117**)



Rendimento: 82%; sólido branco; P.F. 220-223 °C [Lit. 225-227 °C] (CANTO, R. F. S.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, M.O.; RUSSOWSKY, D.; EIFLER-LIMA, 2011). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (s, 1H); 8,16 – 8,13 (m, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,67 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 5,33 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 4,07 – 3,95 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,06; 151,78; 149,35; 147,77; 146,99; 132,94; 130,16; 122,28; 120,99; 98,41; 59,36; 53,57; 17,81; 13,95.



(E)-etil 4-(3-(cinamoiloxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**122**)

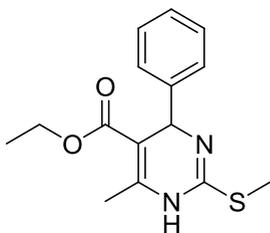
Rendimento: 70%; sólido branco; P.F.191-193°C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,27 (s, 1H); 7,92 – 7,79 (m, 4H); 7,48 – 7,46

(m, 3H); 7,40 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,18 – 7,08 (m, 2H); 6,89 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 5,23 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 4,02 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,28; 164,85; 152,11; 150,52; 148,73; 146,68; 146,50; 133,87; 130,87; 129,52; 128,98; 128,64; 123,67; 120,79; 119,44; 117,15; 98,97; 59,29; 53,69; 17,84; 14,04. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322; 3104; 3061; 2982; 2933; 2906; 2872; 2851; 1960; 1893; 1734; 1707; 1666; 1644; 1450; 1331; 1234. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  [M+H] 407,1601; encontrado 407,1602.

### 6.8. Procedimento geral para a síntese dos compostos **105a-k**, **116a-b** e **106jMe**

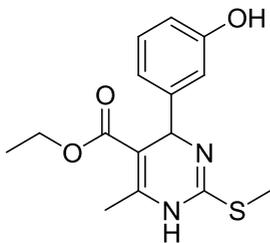
O procedimento a seguir foi adaptado do descrito na literatura. (MATLOOBI; KAPPE, 2007) A um balão de duas bocas de fundo redondo, munido de condensador de refluxo e barra magnética de agitação, as apropriadas tioureias **104a-k**, **116a-b** ou selenoureira **106j** (5 mmol) foram solubilizadas em etanol e em seguida adicionou-se iodeto de metila (6 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura de refluxo pelo tempo necessário para o consumo do material de partida, o que foi verificado por CCD. Em seguida, a mistura reacional foi tratada com 20 mL de uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Em seguida a mistura reacional foi extraída com acetato de etila/água. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada no rotaevaporador. Os produtos apresentaram alta pureza e foram usados na próxima etapa sem purificação adicional. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.



*Etil 6-metil-2-(metiltio)-4-fenil-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105a)*

Rendimento: 99%; sólido branco; P.F.172-174 °C [Lit. 171-172°C](KAPPE; ROSCHGER, 1989).

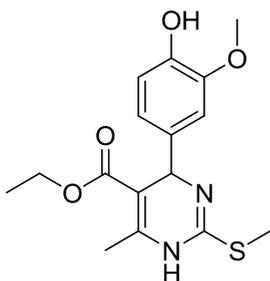
**RMN de <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H); 7,32 – 7,20 (m, 5H); 5,49 (s, 1H); 4,00 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (50 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 166,21; 145,46; 128,15; 126,76; 126,43; 58,98; 14,07; 12,52.



*Etil 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105b)*

Rendimento: 91%; sólido bege; P.F.201-204°C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 7,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,63 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 6,58 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H); 5,43 (s, 1H); 4,01 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (50 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 166,37; 157,28; 145,77; 129,09; 117,22; 113,48; 59,09; 14,20; 12,63. **IV** (KBr) ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3290; 3192; 3070; 2978; 2931; 2811; 2713; 2592; 2468; 1664; 1591; 1485; 1452. **HRMS** (APPI) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 307,1111 [M+H]; encontrado 307,1116.

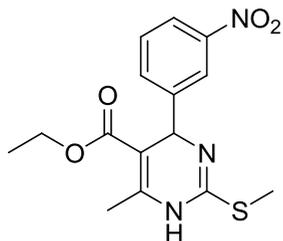


*Etil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105c)*

Rendimento: 87%; sólido bege; P.F.163-164°C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 5,41 (s, 1H); 4,04 – 3,98 (m, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 166,40; 147,17; 118,73; 115,25; 111,07; 58,96; 55,60; 14,17; 12,58. **IV** (KBr) ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3304; 2994;

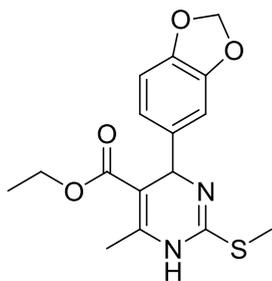
2930; 2831; 2737; 2592; 1658; 1611; 1595; 1519. **HRMS** (APPI) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 337,1217 [M+H]; encontrado 337,1217.



*Etil 6-metil-2-(metiltio)-4-(3-nitrofenil)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105d)*  
Rendimento: 99%; sólido branco; P.F.215-218 °C [Lit. 220-221°C](RANA et al., 2011).

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H); 8,08 (dd, *J* = 8,1; 2,3 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 7,7; 1,1 Hz, 1H); 7,49 – 7,45 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,18 – 4,10 (m, 2H);

2,40 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,60; 148,28; 147,05; 133,42; 129,26; 122,12; 122,00; 60,15; 14,24; 13,48.



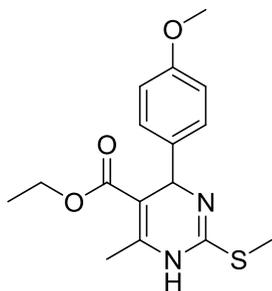
*Etil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105e)*

Rendimento: 95%; sólido amarelo; P.F.118-121 °C

**RMN de <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,82 (s, 1H); 6,72 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,90 (s, 2H); 5,53 (s, 1H); 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190,59;

166,98; 147,61; 146,63; 139,19; 120,13; 107,93; 107,60; 100,91; 59,87; 14,29; 13,47. **IV** (KBr) (*v*, cm<sup>-1</sup>): 3325; 3278; 3223; 3078; 2978; 2931; 2906; 2782; 1854; 1668; 1617; 1501; 1485. **HRMS** (APCI) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H] 335,1060; encontrado 335,1059.

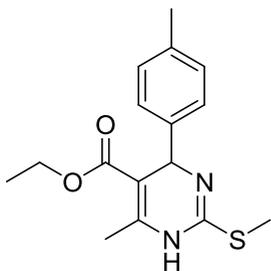


*Etil 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105f)*

Rendimento: 91%; sólido amarelo; P.F.126-129 °C [Lit. 135-136°C] (RANA et al., 2011).

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,55 (s, 1H); 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz,

3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,00; 158,96; 137,47; 128,14; 113,86; 59,85; 55,34; 14,36; 13,59.

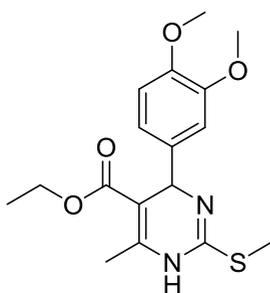


*Etil 6-metil-2-(metiltio)-4-p-tolil-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105g)*

Rendimento: 99%; sólido bege; P.F.169-171 °C [Lit. 175-176°C] (RANA et al., 2011).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,10 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 5,61 (s, 1H); 4,10 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,44 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,88; 141,90; 137,05; 129,47; 129,18; 128,46; 126,92; 126,61; 59,90; 21,20; 14,34; 13,80; 13,65.

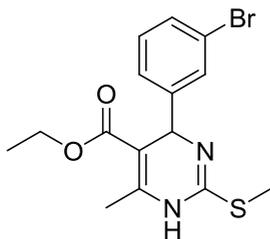


*Etil 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105h)*

Rendimento: 99%; sólido alaranjado; P.F.58-61 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,91 (s, 1H); 6,84 (dd,  $J = 8,3$ ; 1,8 Hz, 1H); 6,77 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 5,58 (s, 1H); 4,11 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 3,84 (s, 6H); 2,42 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**

(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,02; 148,88; 148,33; 137,87; 118,94; 111,21; 110,69; 59,83; 55,93; 14,36; 13,55. **IV** (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3594; 3427; 3217; 3078; 2986; 2962; 2929; 2904; 2833; 2042; 1850; 1648; 1593; 1513; 1477. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [M+H] 351,1373; encontrado 351,1375.

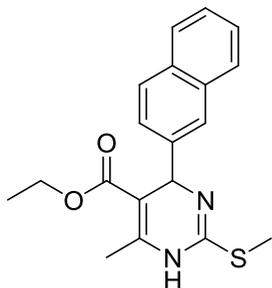


*Etil 4-(3-bromofenil)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (105i)*

Rendimento: 98%; sólido amarelo; P.F.101-104 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (s, 1H); 7,34 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,25 (d,  $J = 7,7$

Hz, 1H); 7,15 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,63 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 4,17 – 4,05 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,71; 147,29; 130,21; 130,03; 125,78; 122,49; 60,03; 14,35; 13,62. **IV** (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3308; 3231; 3092; 3064; 2988; 2927; 1658; 1619; 1589; 1566; 1489. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H] 369,0267; encontrado 369,0245.

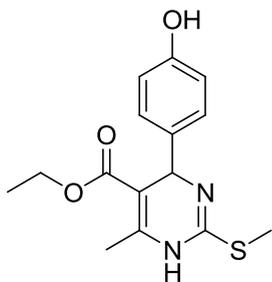


*Etil 6-metil-2-(metiltio)-4-(naftalen-2-il)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato*  
**(105j)**

Rendimento: 98%; sólido amarelo; P.F.127-130 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 – 7,78 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,46 – 7,44 (m, 2H); 5,82 (s, 1H); 4,09 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**

(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,99; 142,16; 133,38; 132,90; 128,32; 128,17; 127,63; 125,97; 125,73; 125,35; 77,48; 77,16; 76,84; 59,91; 14,32; 13,60. **IV** (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3326; 3218; 3051; 2994; 2965; 2953; 2933; 1652; 1474. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  341,1318 [M+H]; encontrado 341,1319.

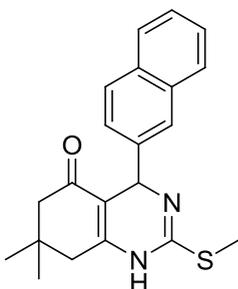


*Etil 4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-(metiltio)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato*  
**(105k)**

Rendimento: 90%; sólido bege; P.F.193-195°C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 7,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,66 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 5,40 (s, 1H); 3,99 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). **RMN de**

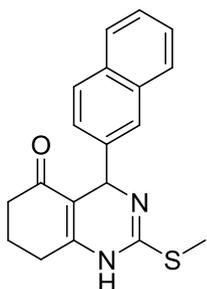
**$^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166,29; 127,49; 114,82; 58,85; 14,08; 12,47. **IV** (KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310; 3068; 2992; 2935; 2798; 2725; 2672; 2590; 2513; 2468; 1658; 1609; 1589; 1511. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  307,1111 [M+H]; encontrado 307,1111.



7,7-dimetil-2-(metiltio)-4-(naftalen-2-il)-4,6,7,8-tetraidroquinazolin-5(1H)-ona  
(116a)

Rendimento: 90%; sólido bege; P.F.125-128 °C

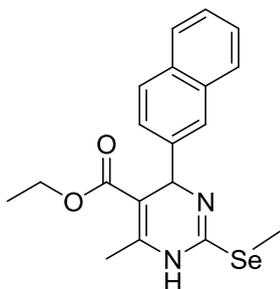
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 – 7,84 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,53 – 7,41 (m, 3H); 2,44 – 2,35 (m, 5H); 2,22 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H); 2,05 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H); 1,02 (s, 3H); 0,92 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  132,67; 132,13; 127,77; 127,35; 126,03; 125,57; 124,57; 50,44; 32,16; 28,92; 12,58. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3249; 3182; 3110; 3076; 2951; 2925; 2888; 2867; 2817; 2798; 2731; 1740; 1709; 1656; 1630; 1605; 1487. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$  [M+H] 351,1526; encontrado 351,1525.



2-(metiltio)-4-(naftalen-2-il)-4,6,7,8-tetraidroquinazolin-5(1H)-ona  
(116b)

Rendimento: 99%; sólido amarelo; P.F.232-234 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,90 – 7,83 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 3H); 5,64 (s, 1H); 2,51 – 2,45 (m, 2H); 2,38 (s, 3H), 2,26 – 2,23 (m, 2H); 1,93 – 1,85 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  194,99; 142,24; 132,73; 132,20; 128,07; 127,84; 127,36; 126,05; 125,70; 125,38; 124,56; 36,86; 20,89; 12,65. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3245; 3168; 3055; 2933; 2872; 1709; 1646; 1626; 1601; 1481. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$  [M+H] 323,1213; encontrado 323,1215.



Etil 6-metil-2-(metilselanil)-4-(naftalen-2-il)-1,4-diidropirimidina-5-carboxilato (106jMe)

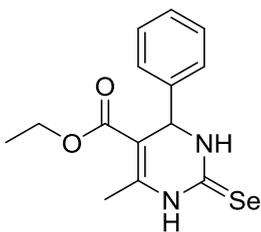
Rendimento: 98%; óleo amarelo.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (s, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 3H); 7,66 (s, 1H); 7,50 – 7,44 (m, 3H); 5,70 (s, 1H); 4,00 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**

(50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166,28; 145,83; 145,27; 142,77; 132,77; 132,18; 128,00; 127,78; 127,36; 126,00; 125,59; 124,53; 97,82; 59,72; 59,01; 17,55; 14,10; 5,89. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3241; 3053; 2955; 2925; 2870; 2853; 1697; 1685; 1648; 1464; 1369. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$  [M+H] 389,0764; encontrado 389,0762.

### 6.9. Procedimento geral para a síntese dos compostos 106a-k e 112a-b

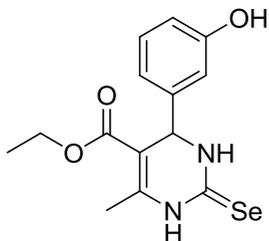
Em um balão de duas bocas, munido de barra magnética de agitação, sob atmosfera de argônio, foi suspenso o selênio (5 mmol) em etanol. A essa suspensão foi adicionado aos poucos, boro-hidreto de sódio (10 mmol), neste momento ocorre evolução de gás e o meio reacional torna-se incolor. Após a adição do borohidreto de sódio esperou-se cessar o desprendimento de gás e adicionou-se as isotiurêias **105a-k** ou **116a-b** (1 mmol). A reação foi monitorada por CCD até o consumo total do eletrófilo. A mistura reacional foi então extraída com acetato de etila e água, e a fase orgânica seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente removido sob vácuo. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.



*Etil* 6-metil-4-fenil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**106a**)

Rendimento: 92%, sólido branco, P.F.:191 – 193°C. **RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,66 (s, 1H); 10,19 (s, 1H); 7,20 – 7,40 (m, 5H); 5,19 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,30 (s, 1H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

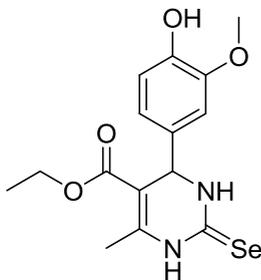
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,39; 165,21; 144,12; 143,05; 128,66; 127,85; 126,48; 101,25; 59,76; 54,22; 17,03; 14,01. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO)  $\delta$  279,35. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3326; 3153; 3094; 2977; 2871; 1670; 1574; 1466. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$  [M+H] 325,0450; obtido 325,0455.



Etil 4-(3-hidroxifenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxiato (**106b**)

Rendimento: 80%; sólido amarelo; P.F.193-195 °C.

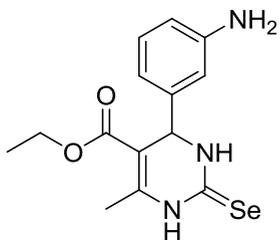
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,62 (s, 1H); 10,14 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 9,48 (s, 1H); 7,13 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,69 – 6,64 (m, 3H); 5,10 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,02 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,29; 165,27; 157,52; 144,37; 143,90; 129,59; 117,08; 114,78; 113,31; 101,31; 59,76; 54,13; 17,02; 14,13; 14,04. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  277,41. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3308; 3163; 3110; 3012; 2982; 2951; 2935; 2870; 2472; 2366; 2219; 1925; 1847; 1666; 1617; 1589; 1573; 1475. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  341,0399; encontrado 341,0400.



Etil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**106c**)

Rendimento: 95%; sólido amarelo; P.F. 180-183 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H); 10,09 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,59 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 5,10 (s, 1H); 4,02 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,10; 165,33; 147,40; 146,29; 143,63; 134,13; 118,68; 115,47; 111,03; 101,58; 59,66; 55,62; 53,86; 16,95; 14,05. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  274,68. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3480; 3321; 3151; 3094; 3002; 2972; 2937; 2906; 2847; 2362; 2217; 2076; 1887; 1668; 1648; 1603; 1572; 1517. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  371,0505; encontrado 371,0503.



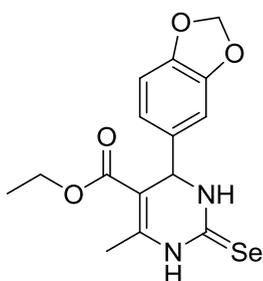
*Etil 4-(3-aminofenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106d)*

Rendimento: 80%; sólido amarelo; P.F.189-192 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,53 (s, 1H); 10,07 (s, 1H); 6,96 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 6,47 – 6,44 (m, 1H); 6,41 (dd,  $J = 1,8$

Hz, 1H); 6,37 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 5,03 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,02; 165,25; 148,67; 143,51; 143,40; 128,88; 113,98; 113,33; 111,78; 101,38; 59,53; 54,42; 16,88; 13,93.

**RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  274,04. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390; 3363; 3294; 3165; 2974; 2900; 2874; 1929; 1717; 1672; 1654; 1607; 1572. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$  [M+H] 340,0559; encontrado 340,0560.



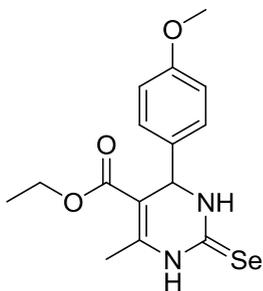
*Etil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106e)*

Rendimento: 99%; sólido amarelo; P.F.173-175 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H); 10,13 (s, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,73 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 6,68 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,11 (d,  $J = 3,6$

Hz, 1H); 4,05 – 3,98 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,21; 165,18; 147,44; 146,81; 144,03; 136,99; 119,77; 108,17; 106,76; 101,28; 101,12; 59,70; 53,85; 16,98; 13,99. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  278,71. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3316; 3159; 3102; 3011; 2976; 2935; 2894; 2782; 2613; 2360; 1850; 1666; 1573; 1499. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$  [M+H] 369,0349; encontrado 369,0344.



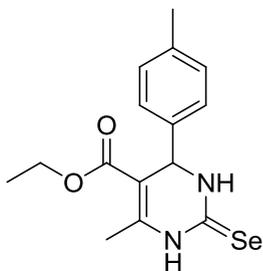
*Etil 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106f)*

Rendimento: 95%; sólido amarelo; P.F.125-127 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,62 (s, 1H); 10,15 (s, 1H); 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 6,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 5,14 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,09; 165,26; 158,87; 143,85; 135,29; 127,75; 113,95; 101,52; 59,70; 55,13; 53,65; 17,00; 14,02.

**RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  276,26. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3308; 3155; 3104; 2978; 2933; 2902; 2835; 2360; 2046; 1889; 1707; 1689; 1664; 1609; 1573; 1509. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$  [M+H] 355,0556; encontrado 355,0551.



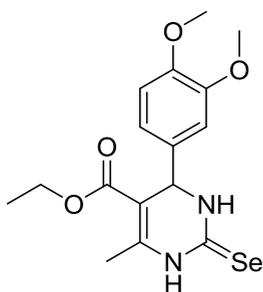
*Etil 6-metil-2-selenoxo-4-p-tolil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106g)*

Rendimento: 65%; sólido amarelo; P.F.155-158 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H); 10,16 (s, 1H); 7,16 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,10 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 5,16 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN**

**de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,28; 165,24; 143,96; 140,17; 137,11; 129,15; 126,40; 101,37; 59,72; 53,93; 20,70; 17,00; 14,02. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  277,74. **IV** (KBr),

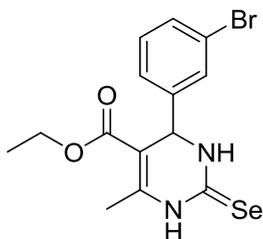
( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325; 3153; 3096; 3021; 2978; 2931; 2872; 2729; 2486; 2364; 2225; 1899; 1675; 1575; 1509; 1466. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$  [M+H] 339,0607; encontrado 339,0603.



*Etil 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106h)*

Rendimento: 91%; sólido alaranjado; P.F.108-110 °C.

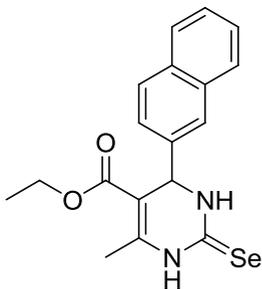
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H); 10,15 (s, 1H); 6,93 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 6,85 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 6,72 (dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz, 1H); 5,16 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H); 4,03 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 3,73 (s, 6H); 2,31 (s, 3H); 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,29; 165,32; 148,59; 148,46; 143,93; 135,54; 118,30; 111,87; 110,51; 101,41; 59,74; 55,55; 55,47; 53,78; 17,00; 14,08. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  276,38. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3531; 3306; 3155; 2976; 2935; 2906; 2835; 2600; 2370; 2278; 2043; 1882; 1705; 1662; 1573; 1515; 1462. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  385,0662; encontrado 385,0665.



*Etil 4-(3-bromofenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106i)*

Rendimento: 95%; sólido amarelo; P.F.201-203 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,72 (s, 1H); 10,20 (s, 1H); 7,50 (ddd,  $J = 7,9; 2,0; 1,0$  Hz, 1H); 7,38 (dd,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 7,34 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,22 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 5,19 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,08 – 3,95 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,81; 164,92; 145,44; 144,43; 130,87; 130,57; 129,25; 125,34; 121,62; 100,67; 59,70; 53,66; 16,93; 13,84. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  286,76. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300; 3164; 3098; 2980; 2923; 2866; 1978; 1940; 1872; 1666; 1576; 1562; 1464. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  402,9552; encontrado 402,9549.

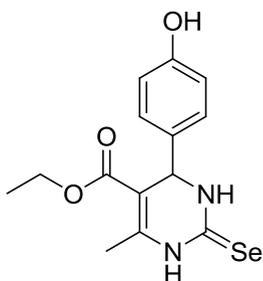


*Etil 6-metil-4-(naftalen-2-il)-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106j)*

Rendimento: 95%; sólido amarelo; P.F.176 - 179 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,74 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 7,96 – 7,86 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 7,54 – 7,42 (m, 3H); 5,40 (s, 1H); 4,01 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50

MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170,47; 165,21; 144,33; 140,35; 132,64; 132,50; 128,61; 127,95; 127,55; 126,48; 126,25; 125,11; 124,80; 101,03; 59,72; 54,54; 17,10; 13,99. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  280,93. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310; 3157; 3098; 3055; 2974; 2939; 2866; 1950; 1921; 1905; 1821; 1664; 1601; 1568; 1456. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  375,0607; encontrado 375,0605.

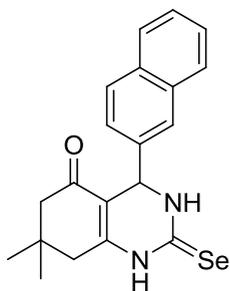


*Etil 4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (106k)*

Rendimento: 86%; sólido amarelo; P.F.159-161 °C.

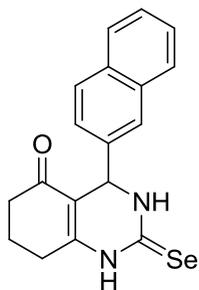
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,55 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 9,45 (s, 1H); 7,01 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 6,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 5,07 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,03 – 3,96 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**

(101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  169,93; 165,22; 156,96; 143,42; 133,62; 127,66; 115,15; 101,68; 59,53; 53,71; 16,87; 13,92. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  274,33. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323; 3178; 3000; 2980; 2935; 2694; 2554; 2466; 2417; 1923; 1899; 1715; 1664; 1611; 1573. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  341,0399; encontrado 341,0404.



7,7-dimetil-4-(naftalen-2-il)-2-selenoxo-1,2,3,4,7,8-hexaidroquinazolin-5(6H)-ona (**112a**)  
Rendimento: 92%; sólido branco; P.F. 236-238 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H); 10,33 (s, 1H); 7,93 – 7,88 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,39 (dd,  $J = 8,7, 1,2$  Hz, 1H); 5,36 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 2,46 (s, 2H); 2,26 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H); 2,06 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H); 1,03 (s, 3H); 0,89 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  194,05; 171,21; 147,75; 140,18; 132,59; 132,37; 128,45; 127,85; 127,49; 126,43; 126,16; 125,17; 124,64; 108,24; 52,81; 49,85; 38,37; 32,23; 28,78; 26,72. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3233; 3159; 3061; 2990; 2962; 2925; 2890; 2868; 2849; 1966; 1911; 1846; 1811; 1738; 1707; 1658; 1626; 1568; 1509; 1460. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSe}$  [M+H] 385,0814; encontrado 385,0817.



4-(naftalen-2-il)-2-selenoxo-1,2,3,4,7,8-hexaidroquinazolin-5(6H)-ona (**112b**)

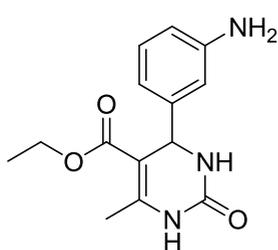
Rendimento: 86%; sólido branco; P.F. 230-233 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H); 10,36 (s, 1H); 7,93 – 7,86 (m, 3H); 7,70 (s, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 2H); 7,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 5,40 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 2,54 – 2,47 (m, 2H); 2,32 – 2,25 (m, 2H); 2,02 – 1,80 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  194,33; 171,05; 149,85; 140,10; 132,61; 132,38; 128,44; 127,89; 127,46; 126,36; 126,12; 125,00; 124,78; 109,11; 52,47; 36,35; 25,21; 20,43. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3245; 3159; 3055; 2953; 2923; 2870; 1626; 1564; 1507; 1456. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSe}$  [M+H] 357,0501; encontrado 357,0501.

### 6.10. Procedimento geral para a síntese dos compostos 118a-b

O procedimento a seguir foi adaptado do descrito na literatura. (BELLAMY; OU, 1984) A um balão de duas bocas de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo, as 3-nitro DHPM **117** ou **104d** (1 mmol) e  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (6 mmol) foram suspensos em etanol absoluto (15 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura de

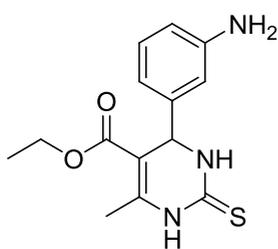
refluxo pelo tempo necessário para o consumo do material de partida, o que foi verificado por CCD. Em seguida, foi deixado que a mistura reacional chegasse à temperatura ambiente e o pH foi ajustado com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para  $\text{pH} = 7-8$ . Após isso a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, e em seguida foi extraído com acetato de etila/água. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada no rotaevaporador. Os produtos apresentaram alta pureza e foram usados na próxima etapa sem purificação adicional. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.



*Etil 4-(3-aminofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (2)*

Rendimento: 76%; sólido amarelo; P.F.199-202 °C [Lit. 203-205°C] (SUN; QUAN; WANG, 2015).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 6,93 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 6,45 – 6,39 (m, 3H); 5,05 (s, 2H); 5,00 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,99 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165,48; 152,24; 148,58; 147,67; 145,46; 128,73; 113,94; 112,92; 111,73; 99,60; 59,11; 54,16; 17,75; 14,10.



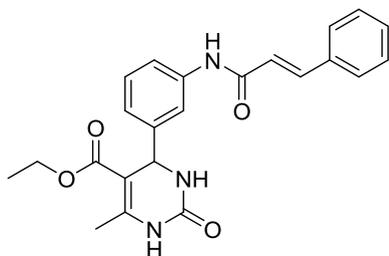
*Etil 4-(3-aminofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (6)*

Rendimento: 97%; sólido branco; P.F.220-224 °C [Lit. 216-218 °C] (SUN; QUAN; WANG, 2015).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 6,96 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 6,46 – 6,42 (m, 2H); 6,38 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 5,08 (s, 2H); 5,03 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174,01; 165,24; 148,66; 144,40; 144,04; 128,87; 114,00; 113,27; 111,80; 100,90; 59,46; 54,29; 17,10; 14,00.

### 6.11. Procedimento geral para a síntese dos compostos 121a-c, 124 e 125

O procedimento a seguir foi adaptado do descrito na literatura (BALALAIIE; MAHDIDOUST; ESHAGHI-NAJAFABADI, 2007). Em um balão de duas bocas, munido de barra magnética de agitação, foram adicionados o THF seco (5 mL), ácido cinâmico ou ácido ferúlico ou ácido cafeico (1 mmol), TBTU (1 mmol), trietilamina (2 mmol) e as diidropirimidinonas **118a** ou **118b** ou 3-hidroxibenzaldeído (1 mmol). O balão foi envolto com papel alumínio e deixado reagir por 72h. Após este tempo, a mistura reacional foi então extraída com acetato de etila e água e em seguida uma solução de HCl 2M (2x 20 mL) para a retirada da trietilamina e das aminas **118a-b**. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia líquida em coluna eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.

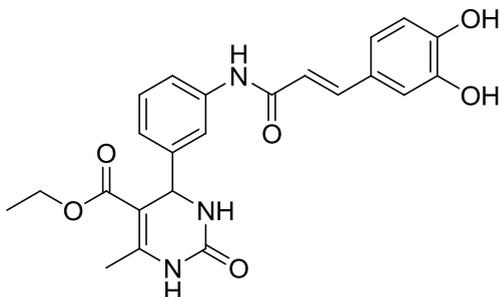


*Etil 4-(3-cinamamidofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (121a)*

Rendimento: 80%, sólido branco, P.F.:240 – 243 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 7,75 – 7,55 (m, 6H); 7,44 (d, *J* =

5,9 Hz, 3H); 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 5,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,00 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 165,29; 163,45; 151,96; 148,23; 145,60; 140,08; 139,31; 134,72; 129,71; 128,97; 128,70; 127,66; 122,29; 121,54; 118,19; 117,11; 99,17; 59,16; 54,15; 17,78; 14,06. **IV** (KBr), (ν, cm<sup>-1</sup>): 3277; 3238; 3149; 3096; 2984; 2935; 2904; 1705; 1686; 1654; 1240; 1089. **HRMS** (APCI) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H] 406,1761; obtido 406,1764.



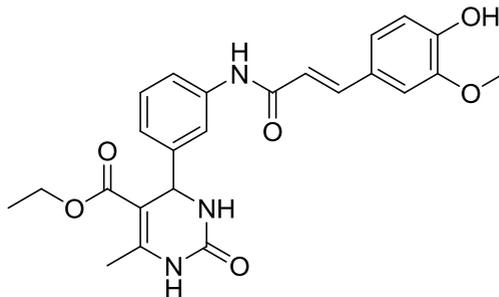
(*E*)-etil-4-(3-(3-(3,4-dihydroxifenil)acrilamido)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**121b**)

Rendimento: 50%; sólido amarelo; P.F. 205-207°C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,13 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 9,25

(s, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,45 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H); 7,29 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,01 – 6,93 (m, 2H); 6,82 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 6,59 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H); 5,18 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 4,02 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,13 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,42; 164,14; 152,15; 148,28; 147,78; 145,68; 140,86; 139,65; 128,77; 126,36; 121,43; 120,92; 118,55; 118,25; 117,15; 115,92; 114,10; 99,36; 59,30; 54,31; 17,89; 14,15. **IV** (KBr), (v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3239; 3127; 2978; 2931; 1681; 1656; 1597; 1438; 1281; 1234. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$  [M+H] 438,1660; encontrado 438,1652.

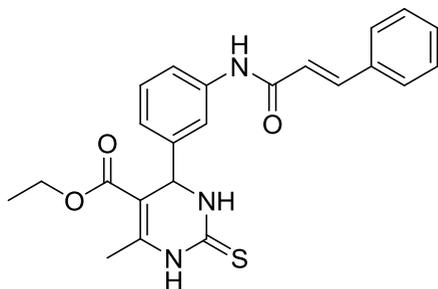


(*E*)-etil-4-(3-(3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilamido)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**121c**)

Rendimento: 55%; sólido bege; P.F. 215-218°C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,11 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,51 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H); 7,28 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,20 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,08 (dd,  $J = 8,2, 1,3$  Hz, 1H); 6,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 6,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 6,66 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H); 5,16 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 4,01 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,34; 163,99; 152,04; 148,66; 148,23;

147,89; 145,57; 140,61; 139,58; 128,68; 126,26; 121,98; 121,33; 118,91; 118,10; 117,05; 115,74; 110,88; 99,25; 59,21; 55,56; 54,20; 17,82; 14,10. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327; 3265; 3145; 3098; 2979; 2939; 2906; 2833; 1697; 1672; 1638; 1591; 1442; 1230. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]$  452,1816; encontrado 452,1817.



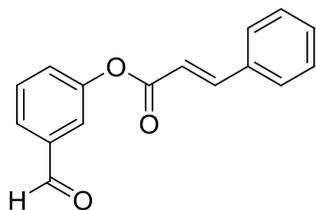
(*E*)-etil 4-(3-cinamamidofenil)-6-metil-2-tioxi-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**124**)

Rendimento: 91%; sólido branco; P.F.231-234°C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H); 10,27 (s, 1H); 9,69 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,72 (d,  $J = 8,2$  Hz,

1H); 7,67 – 7,59 (m, 4H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,34 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,00 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,88 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 5,21 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,04 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  174,12; 165,13; 163,58; 145,01; 144,22; 140,25; 139,49; 134,75; 129,76; 128,99; 127,72; 122,26; 121,74; 118,66; 117,36; 100,61; 59,61; 54,32; 17,21; 14,02. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3267; 3188; 3100; 3043; 3008; 2955; 2933; 2921; 1689; 1672; 1630; 1603; 1446; 1199; 1109. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]$  422,1533; encontrado 422,1535.



3-Formilfenil cinamato (**125**)

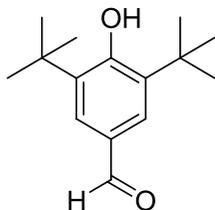
Rendimento: 88%; sólido branco; P.F.68-70°C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H); 7,87 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 7,75 – 7,68 (m, 2H); 7,58 – 7,49 (m, 3H); 7,45 – 7,38 (m, 4H); 6,61 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191,13; 164,91; 151,33; 147,22; 137,70; 133,88; 130,89; 130,06; 128,99; 128,35; 127,75; 127,08; 122,34; 116,59. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443; 3361; 3084; 3061; 3027; 3004; 2923; 2858; 2813; 2758; 1972; 1942; 1897; 1852; 1821; 1734; 1693; 1638; 1589. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]$  253,0859; encontrado 253,0862.

### 6.12. Procedimento geral para a síntese do aldeído 103

Em um balão de uma boca, munido de barra magnética de agitação, foi solubilizado o BHT (50 mmol) em DMSO (200 mL) e, em seguida foi adicionado o NBS (60 mmol). Após 30 minutos, verificado o consumo do BHT por CCD, a mistura reacional foi adicionada em um Bécker contendo 500 mL de água. Após a adição da mistura reacional na água, ocorre a formação de um precipitado amarelo, o qual foi coletado por filtração. O aldeído apresentou bom grau de pureza após a precipitação em água e foi usado nas etapas posteriores sem mais purificação. Os dados das análises espectroscópicas do produto obtido seguem abaixo.



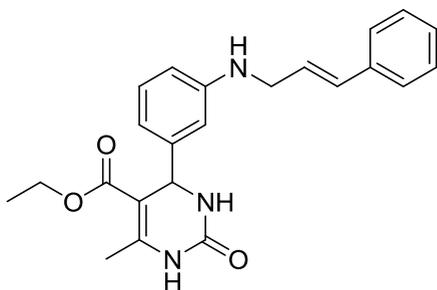
3,5-di-tert-butyl-4-hidróxibenzaldeído (103)

Rendimento: 70%, sólido amarelo.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,85 (s, 1H); 7,73 (s, 2H); 5,89 (s, 1H); 1,48 (s, 18H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191,92; 159,81; 136,68; 128,88; 127,77; 34,47; 30,20.

### 6.13. Procedimento geral para a síntese dos compostos 123 e 126a-c

O procedimento a seguir foi adaptado do descrito na literatura (BORCH; HASSID, 1972). Em um balão de duas bocas, munido de barra magnética de agitação, foram solubilizados em acetonitrila seca (3 mL), a 3-amino-DHPM **2** (0,5 mmol) e o *trans*-cinamaldeído (0,5 mmol). A mistura foi resfriada em banho de gelo e em seguida foi adicionado o cianoborohidreto de sódio (0,75mmol) e 200  $\mu\text{L}$  de ácido acético glacial. Este meio reacional foi deixado sob agitação por 3 h. Após este tempo, a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e extraída com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia líquida em coluna eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.

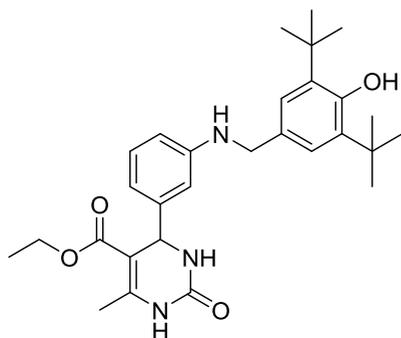


(*E*)-etil 4-(3-(cinamilamino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**123**)

Rendimento: 46%; sólido amarelo; P.F.159-162°C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,42 – 7,18 (m, 6H);

7,01 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 6,62 – 6,45 (m, 4H); 6,33 (dt,  $J = 15,9; 5,3$  Hz, 1H); 5,96 (sl, 1H); 5,05 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 3,97 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,81 (sl, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,51; 152,39; 148,78; 147,90; 145,53; 136,79; 130,08; 128,92; 128,60; 128,08; 127,31; 126,14; 113,88; 110,94; 110,47; 99,57; 59,16; 54,17; 44,98; 17,79; 14,15. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400; 3382; 3280; 3233; 3106; 3031; 2980; 2929; 2906; 2851; 1948; 1929; 1703; 1658; 1603; 1503; 1475; 1450; 1428; 1230; 1103. **HRMS** (ESI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]$  392,1969; encontrado 392,1966.



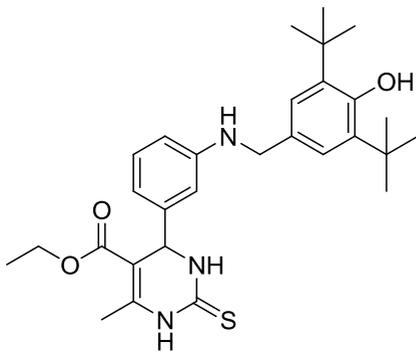
Etil 4-(3-((3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzil)amino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**126a**)

Rendimento: 50%, sólido amarelo, P.F.:82 – 83 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 6,99 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,46 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 5,96 (t,

$J = 5,6$  Hz, 1H); 5,02 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H); 4,06 – 4,04 (m, 2H); 3,96 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,36 (s, 18H); 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,42; 152,65; 152,26; 149,09; 147,84; 145,33; 138,97; 130,55; 128,76; 123,95; 113,64; 110,78; 110,51; 99,48; 59,05; 54,15; 47,35; 34,45; 30,38; 17,71; 14,11. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3636; 3381; 3238; 3112; 2957; 1703; 1643; 1605;

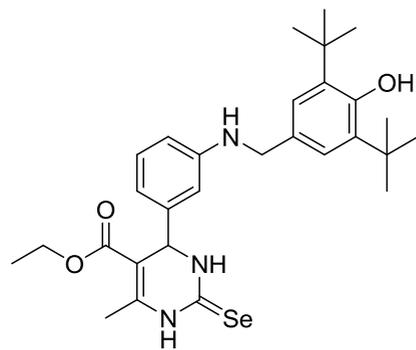
1433; 1225; 1091. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $C_{29}H_{39}N_3O_4$   $[M+H]$  493,2935; obtido 493,2930.



*Etil 4-(3-((3,5-di-tert-butil-4-hidroxi)benzil)amino)fenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (126b)* Rendimento: 72%, sólido amarelo, P.F.:86 – 87 °C.

**RMN de  $^1H$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H); 9,56 (s, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,01 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,54 – 6,39 (m, 3H); 6,02 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H);

5,06 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 4,06 – 3,93 (m, 4H); 2,27 (s, 3H); 1,37 (s, 18H); 1,10 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174,11; 165,20; 152,68; 149,16; 144,57; 143,95; 138,97; 130,43; 128,93; 123,97; 113,69; 111,20; 110,48; 100,85; 59,44; 54,28; 47,33; 34,45; 30,38; 17,10; 14,04; 13,71. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3633; 3355; 3188; 2958; 2915; 2872; 1707; 1650; 1605; 1566; 1466; 1434; 1187; 1099. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $C_{29}H_{39}N_3O_3S$   $[M+H]$  510,2785; obtido 510,2781.



*Etil 4-(3-((3,5-di-tert-butil-4-hidroxi)benzil)amino)fenil)-6-metil-2-selenoxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (126c)* Rendimento: 82%, sólido amarelo, P.F.:83 – 84 °C.

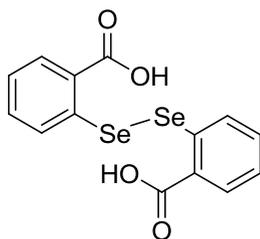
**RMN de  $^1H$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,54 (s, 1H); 10,10 (s, 1H); 7,10 (s, 2H); 7,06 – 6,99 (m, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,55 – 6,51 (m, 2H); 6,42 (d,  $J = 7,5$

Hz, 1H); 6,04 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H); 5,08 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H); 4,07 – 3,93 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 1,37 (s, 18H); 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}C$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,14; 165,26; 152,70; 149,20; 143,64; 143,49; 138,97; 130,39; 128,99; 123,99; 113,73; 111,31; 110,49;

101,37; 59,56; 54,46; 47,34; 34,45; 30,38; 16,93; 14,01. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3633; 3374; 3178; 2958; 2913; 2872; 1705; 1650; 1605; 1562; 1434; 1183; 1097. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$  [M+H] 558,2231; obtido 558,2229.

#### 6.14. Procedimento para a síntese do disseleneto 128

O procedimento a seguir foi adaptado do descrito na literatura (CLIVE; CHENG, 2003). Em um Erlenmeyer, resfriado com banho de gelo, foi solubilizado o ácido antranílico (20 mmol) em ácido clorídrico 10 % (50 mL). Em seguida, adicionou-se, gota a gota, uma solução de nitrito de sódio (40 mmol) e 5 mL de água destilada. A mistura resultante foi agitada por 30 minutos enquanto preparou-se o disseleneto de potássio, como descrito a seguir. Em um balão de duas bocas, foram adicionados selênio (40 mmol) e hidróxido de potássio (120 mmol). Em seguida, com auxílio de um soprador térmico, a mistura de KOH e selênio elementar foram fundidos. Após a fusão da mistura, a mesma foi deixada vir à temperatura ambiente e em seguida solubilizada em 10 mL de água destilada. Em seguida, a solução do disseleneto de potássio, foi adicionada, gota a gota, sobre a solução do sal de diazônio preparado anteriormente. A mistura reacional resultante foi agitada por 15 horas a temperatura ambiente. Em seguida, a solução foi filtrada sobre Celite. A solução resultante vermelho-alaranjada foi acidificada com ácido clorídrico 37% até a precipitação de um sólido alaranjado. O precipitado formado foi filtrado e seco em bomba de vácuo. Os dados das análises espectroscópicas do produto obtido seguem abaixo.



#### Ácido 2,2'-diselanodiildibenzoico (128)

Rendimento: 70%, sólido alaranjado.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,51 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,38 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H).

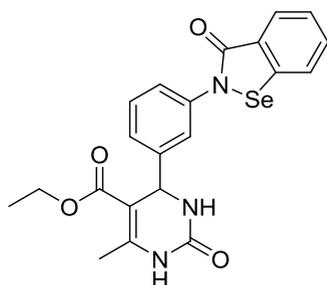
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  168,61; 133,63; 133,54; 131,63; 129,57; 128,82; 126,59.

### 6.15. Procedimento para a síntese do composto 129

Em um balão de duas bocas, munido de barra magnética de agitação e condensador de refluxo, o disseleneto **128** (2,5 mmol) foi suspenso em 10 mL de diclorometano. Em seguida, cloreto de tionila (12,5 mmol) foi adicionado à suspensão e levado à temperatura de refluxo por 24 h. Após este tempo, o solvente e o cloreto de tionila foram removidos sob vácuo. O resíduo da evaporação (óleo alaranjado) foi recristalizado com hexano e um sólido amarelo (400 mg; 32% de rendimento) foi obtido e logo utilizado nas reações posteriores.

### 6.16. Procedimento para a síntese dos compostos 130a-b

Em um balão de duas bocas, munido de barra magnética de agitação, foram solubilizadas em THF seco (4 mL), as aminas **118a-b** (0,3 mmol) e trietilamina (0,75 mmol), esta mistura foi levada à 0 °C. Em seguida, o bis-cloreto **129** (0,3 mmol) foi solubilizado em 1 mL de THF seco e adicionado gota-a-gota à solução contendo as aminas e a trietilamina. Deixou-se o meio reacional vir à temperatura ambiente e manteve-se sob agitação por 12h. Após este tempo, a reação foi extraída com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia líquida em coluna eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila. Os dados das análises espectroscópicas dos produtos obtidos seguem abaixo.

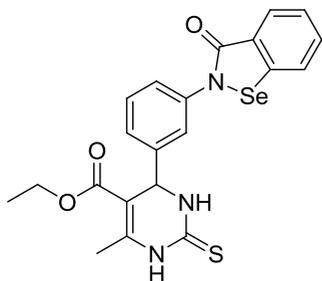


*Etil* 6-metil-2-oxo-4-(3-(3-oxobenzoselenazol-2(3H)-il)fenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (**130a**)

Rendimento: 61%, sólido amarelo, P.F.:112 – 115 °C. **RMN de <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H); 8,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,59 – 7,37 (m, 4H); 7,14 (d, *J* =

7,8 Hz, 1H); 5,21 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 165,28; 164,92; 152,05; 148,60; 146,10; 139,80; 138,70; 132,27;

129,24; 128,51; 127,96; 126,29; 125,81; 123,50; 122,28; 99,05; 59,27; 53,78; 17,77; 14,10. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3238; 3112; 2957; 1701; 1637; 1444; 1225; 1091. **HRMS** (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  458,0615; obtido 458,0618.



*Etil*

*6-metil-4-(3-(3-oxobenzod[1,2]selenazol-2(3H)-il)fenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (130b)*

Rendimento: 46%, sólido amarelo, P.F.: 93 - 95 °C

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 8,15 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,91 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H);

7,73 - 7,59 (m, 2H); 7,52 - 7,40 (m, 3H); 7,11 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 5,24 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 4,06 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,15 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174,36; 165,07; 164,95; 145,21; 144,64; 140,03; 138,86; 132,18; 129,39; 128,64; 127,89; 126,22; 125,98; 123,81; 123,47; 122,36; 100,52; 59,68; 53,86; 39,52; 17,15; 14,03. **IV** (KBr), ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3182; 2976; 2931; 2902; 2870; 1709; 1691; 1626; 1562; 1444; 1189; 1097. **HRMS** (APPI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]$  474,0385; obtido 474,0387.

## 6.17. Avaliação biológica dos híbridos DHPM-selenouréia

### 6.17.1. Culturas celulares

As células MCF-7 (carcinoma de mama humano), HeLa (adenocarcinoma do colo do útero humano) e McCoy (fibroblastos normais) foram obtidas a partir do banco de células do Rio de Janeiro e foram cultivadas a 37 °C e sob atmosfera com 5% de  $\text{CO}_2$  e 95% de umidade relativa. O meio de cultura utilizado foi o Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% soro bovino fetal (FBS), penicilina (100  $\mu\text{mL}$ ) e estreptomicina (100  $\mu\text{g/mL}$ ).

### **6.17.2. Ensaio de viabilidade**

Os efeitos citotóxicos das selenouréias pirimidínicas nas células de câncer e nas células normais foram medidos usando o método do sal de tetrazólio (MTT), conforme descrito anteriormente por Mosmann (MOSMANN, 1983). As células MCF-7, HeLa e McCoy foram plaqueadas em placas de 96 poços ( $10^4$  células/poço). Após confluência, as células foram expostas a selenouréias pirimidínicas e aos controles positivos (Monastrol e 5-FU) em concentrações crescentes (0,1; 1, 10; 100 e 1000  $\mu\text{M}$ ) por 72 h. Nos poços controle, as células foram incubadas com meio contendo 1% DMSO. As células foram então lavadas duas vezes com tampão fosfato (PBS) e incubadas durante 2 h com MTT (0,5 mg/mL). Os cristais de formazan foram solubilizados pela adição de DMSO (100  $\mu\text{l}$ /poço), e as soluções coloridas foram espectrofotometricamente medidas em 550 nm. Foram realizados três experimentos independentes e os resultados são apresentados como valores de  $\text{IC}_{50}$ . O índice de seletividade de selenouréias pirimidínicas para células tumorais foi calculado da seguinte maneira:  $\text{IS} = \text{IC}_{50}$  do composto na linhagem de células normais /  $\text{IC}_{50}$  do composto na linhagem de células de câncer.

### **6.17.3. Efeito antiproliferativo**

Os efeitos na proliferação celular foram examinados pelo ensaio de formação de colônia, de acordo com Franken et al (FRANKEN et al., 2006). As células MCF-7 (500 células/poço) foram plaqueadas em placas de seis poços e cultivadas por 24h. O meio foi então substituído por um meio contendo o composto **112a** em concentração não citotóxica e as células foram incubadas por 72 h. Nos poços controle, as células foram incubadas com meio contendo 1% DMSO. Após o tratamento, as células foram lavadas duas vezes com PBS quente e meio fresco foi adicionado. As células foram incubadas durante 15 dias e então coradas com cristal violeta e em seguida, as colônias foram contadas.

### **6.17.4. Ensaio de morte celular**

As células MCF-7 ( $2 \times 10^5$  células/poço) foram plaqueadas em placas de 6 poços e após a confluência, receberam o tratamento com o composto **112a** em concentração tóxica por 72 h. Após a lavagem, as

células foram coradas com uma solução (6  $\mu$ L, 1:1) de alaranjado de acridina (100  $\mu$ g/mL) e iodeto de propídio (100  $\mu$ g/mL). Posteriormente, as células (300/lâmina) foram categorizadas através de microscopia como sendo viáveis, apoptóticas ou necróticas em triplicata (MCGAHON et al., 1995).

#### **6.17.5. Análise estatística**

Os ensaios biológicos foram realizados em triplicata. Os dados foram analisados pelo teste de ANOVA seguido pelo teste de Bonferroni e de Tukey. Comparações e valores de IC<sub>50</sub> foram processados utilizando o programa GraphPad Prism 5.0 (San Diego, EUA). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

### **6.18. Avaliação biológica dos híbridos DHPM-ácidos cinâmicos**

#### **6.18.1. Culturas celulares**

Células epiteliais normais de próstata humana (RWPE-1) e células de tumor da próstata humana (PC-3 e LNCaP) foram utilizadas nos ensaios. As células PC-3 e LNCaP foram mantidas em meio RPMI-1640, suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS), bicarbonato de sódio (1,5 g/L), HEPES (10 mM), penicilina (100  $\mu$ g/mL) e estreptomicina (100  $\mu$ g/mL). As células de RWPE-1 foram mantidas em meio de K-SFM suplementado com extrato de pituitária bovina (BPE) (0,05 mg/mL), fator de crescimento epidérmico (EGF) (5 ng/mL), penicilina (100  $\mu$ g/mL) e estreptomicina (100  $\mu$ g/mL). Todas as linhas de células foram mantidas a 37 °C em uma incubadora com 5% de CO<sub>2</sub>.

#### **6.18.2. Ensaio de viabilidade**

A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio de fluorescência Alamar Blue®. As células foram plaqueadas com uma densidade de  $2 \times 10^4$  células/poço em placas de 96 poços, cultivadas por 24 h e então incubadas com um gradiente de concentração dos compostos por 72 h. Após a incubação, o meio foi substituído com 0,1 mg/mL solução de Alamar Blue®, seguido de incubação por 2h e medição da fluorescência em 530/590 nm, utilizando um espectrômetro

de fluorescência LS55. Os resultados foram calculados como uma porcentagem em relação ao controle. Os valores de  $IC_{50}$  foram calculados usando análise de regressão não-linear no programa GraphPad Prism 5.0. O índice de seletividade foi calculado como a razão do  $IC_{50}$  da linhagem de células normais RWPE-1 e o  $IC_{50}$  de cada linhagem de células de câncer.

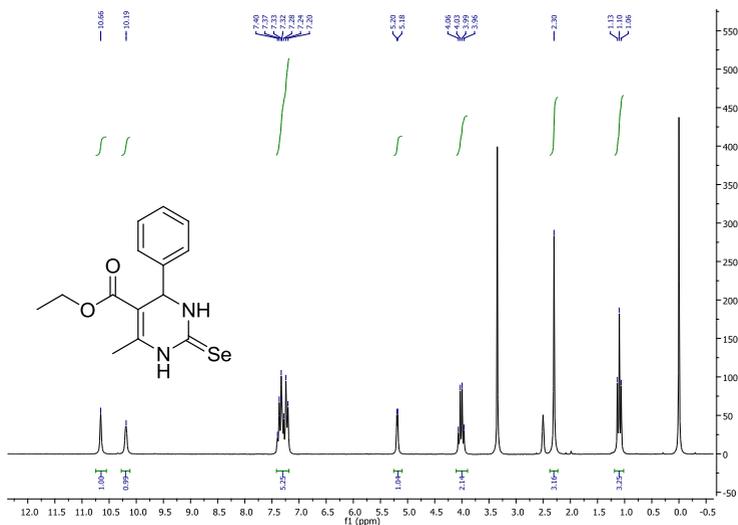
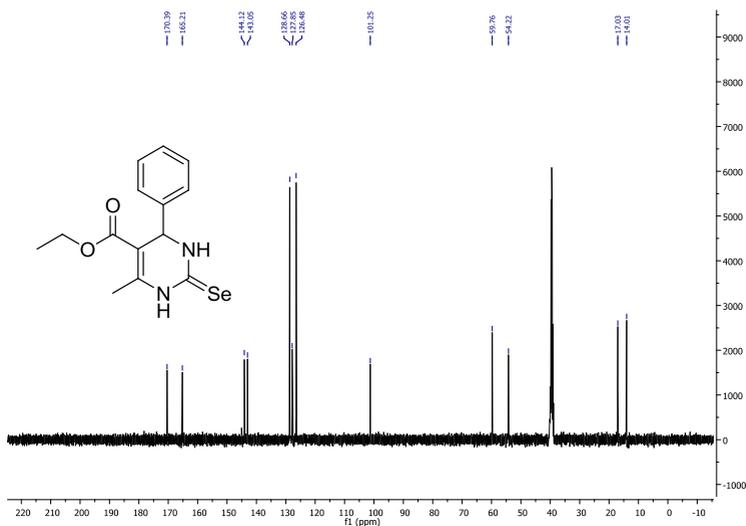
### ***6.18.3. Efeito antiproliferativo***

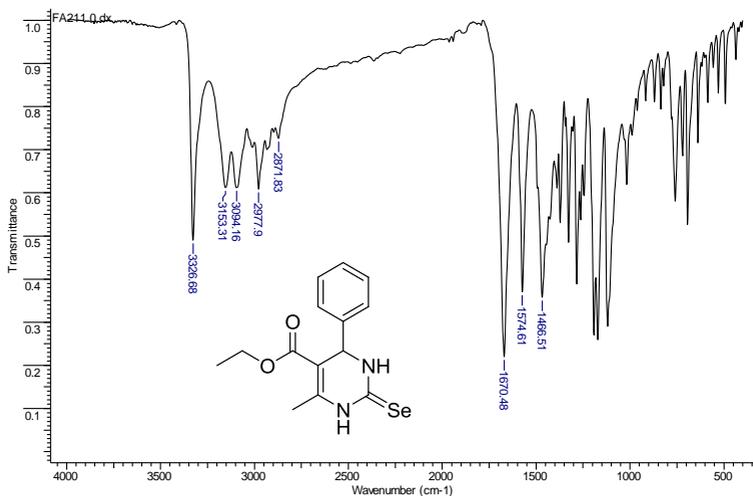
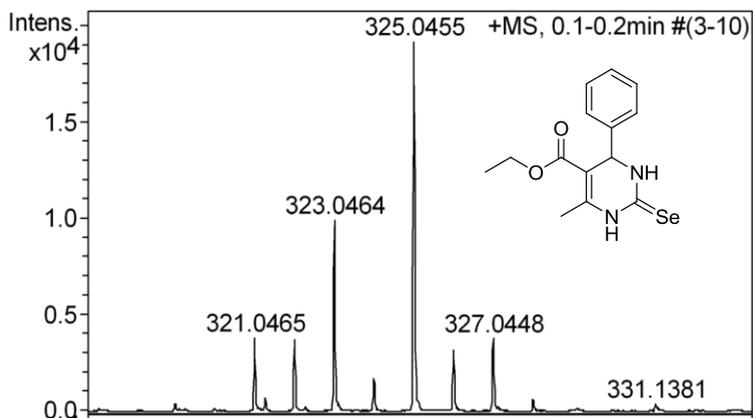
As células PC-3 foram plaqueadas em placas de 6 poços em uma densidade de 400 células/poço, cultivadas por 24 h e em seguida incubadas com as concentrações de  $IC_{50}$  dos compostos **121a**, **123** e **124** por 72 h. Posteriormente, o meio foi substituído com meio fresco sem os compostos e as células foram mantidas em cultura por mais 14 dias. O meio foi mudado a cada três dias. Após, as células foram fixadas com paraformaldeído 4% e coradas com cristal violeta (0,5%) e fotografadas. As áreas das colônias foram determinadas utilizando o programa ImageJ e o plugin ColonyArea.

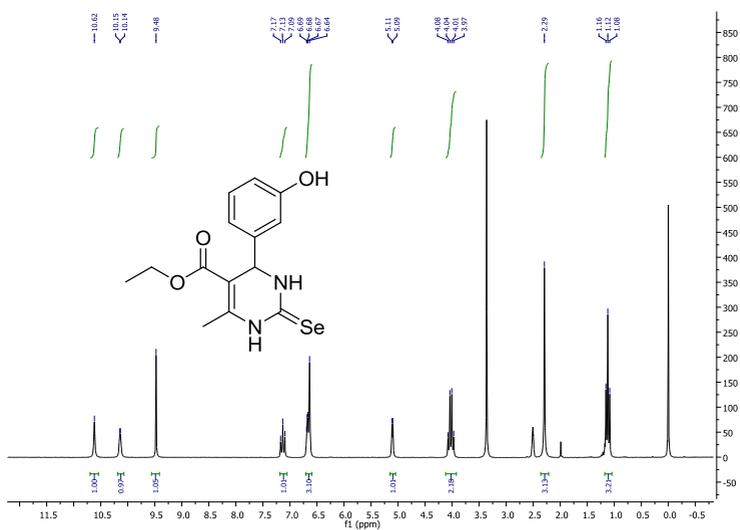
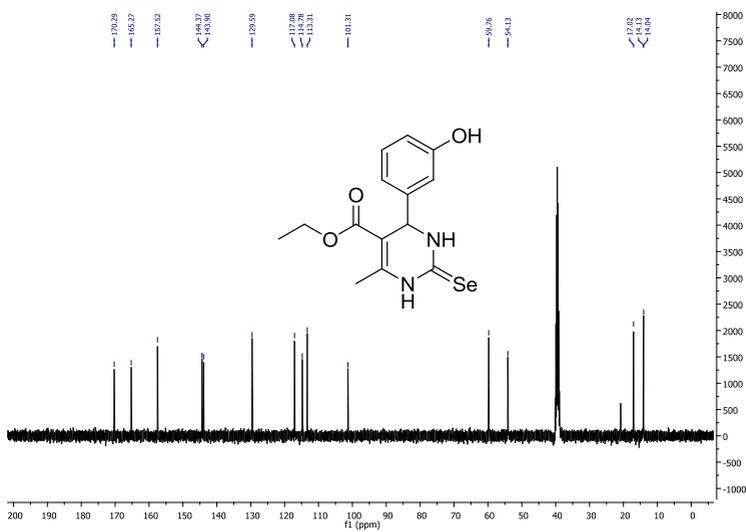
### ***6.18.4. Análise estatística***

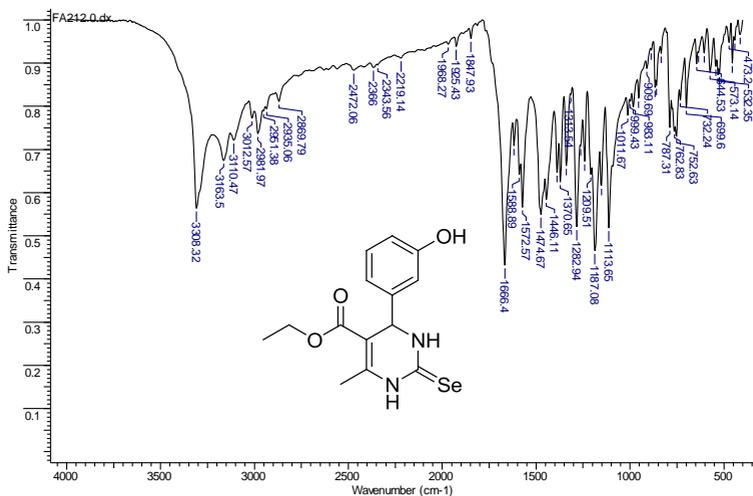
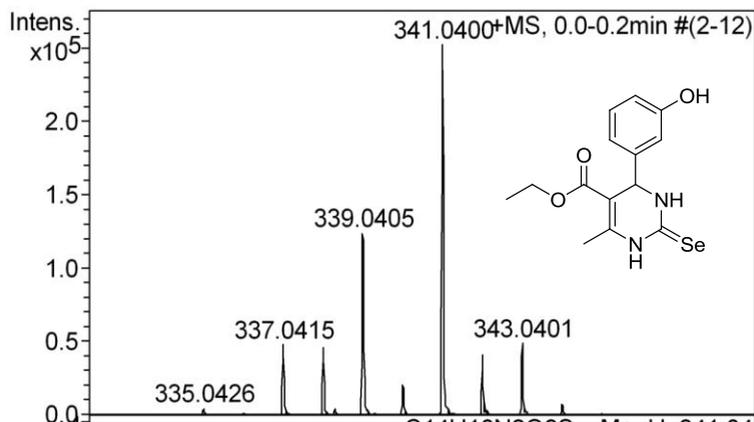
Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (SD) de três experimentos independentes. Os testes de ANOVA de uma via seguido pelo teste de Dunnett e ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Bonferroni foram usados para avaliar a significância estatística com o software GraphPad Prism 5.0. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

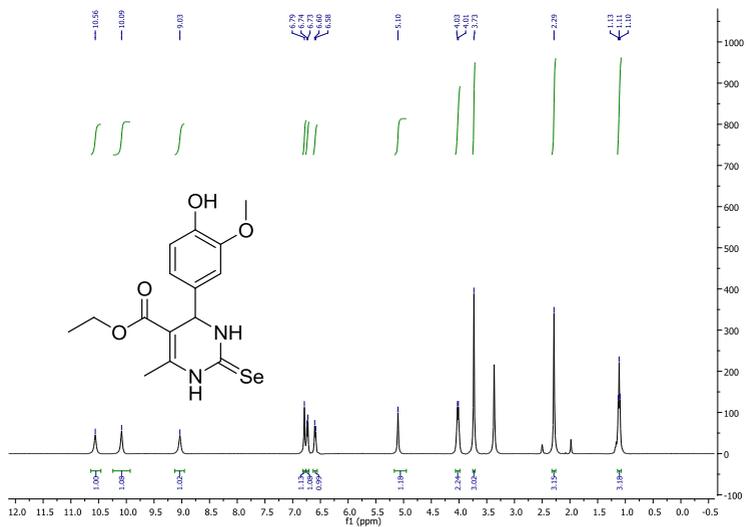
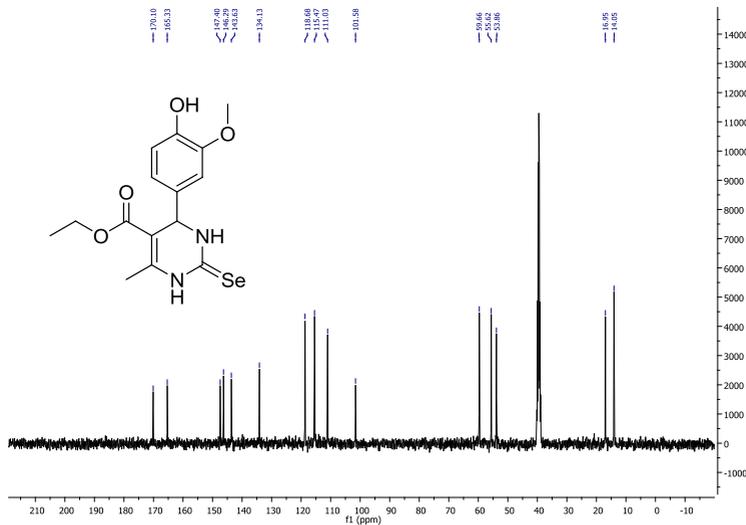
## 6.19. Seção de espectros

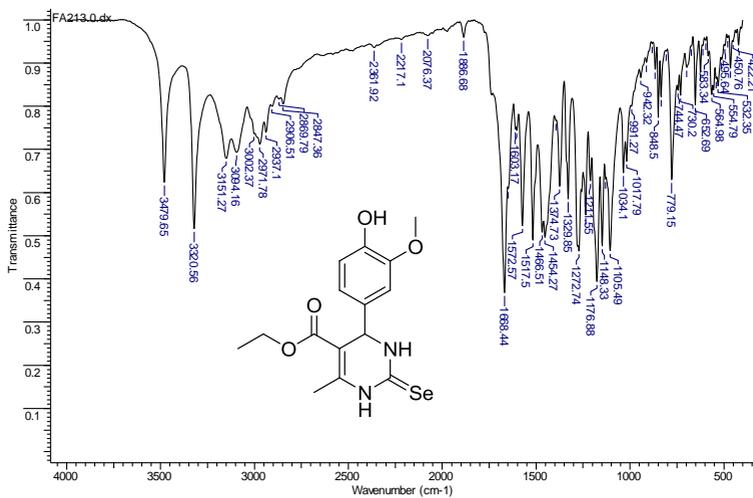
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106a**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106a**

Espectro de IV (KBr) do composto **106a**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106a**

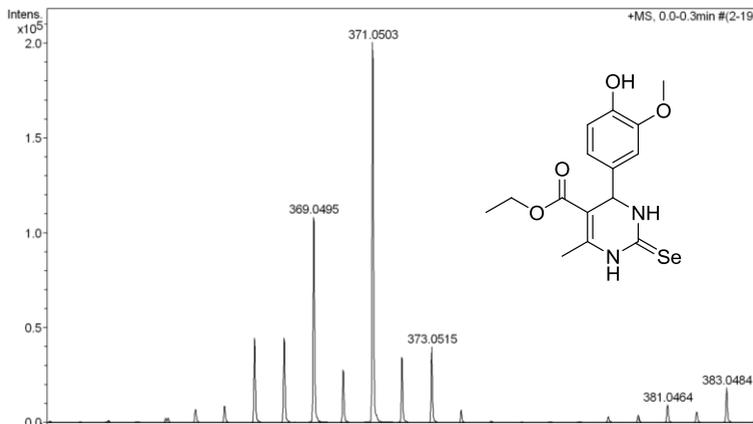
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106b**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106b**

Espectro de IV (KBr) do composto **106b**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106b**

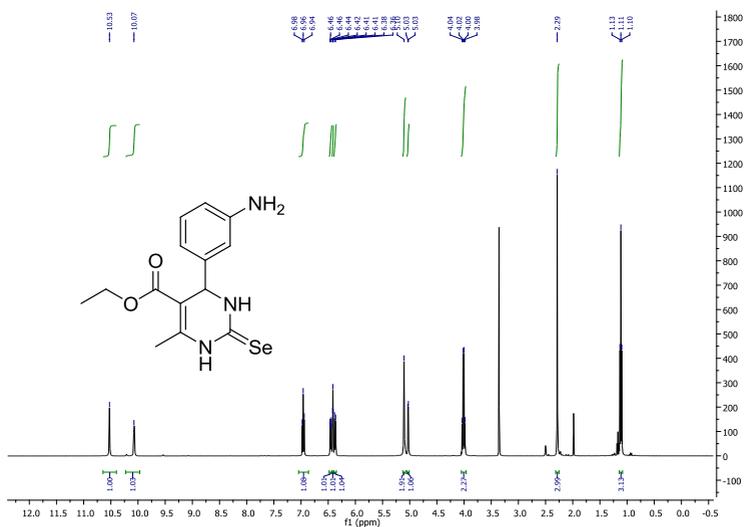
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **106c**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **106c**



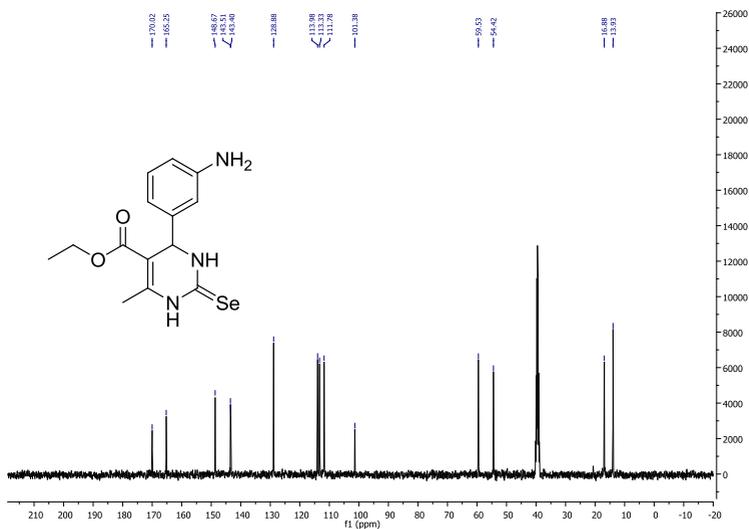
Espectro de IV (KBr) do composto **106c**



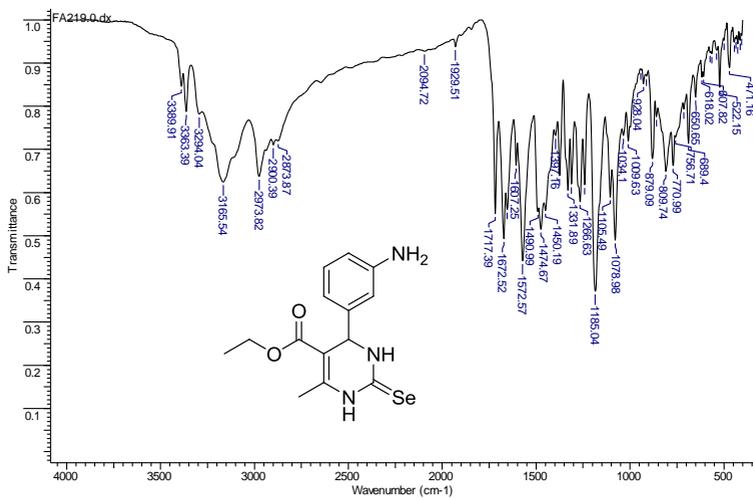
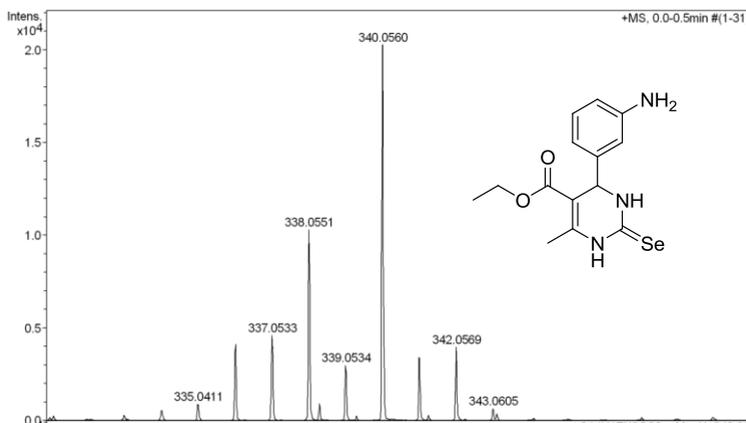
Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106c**

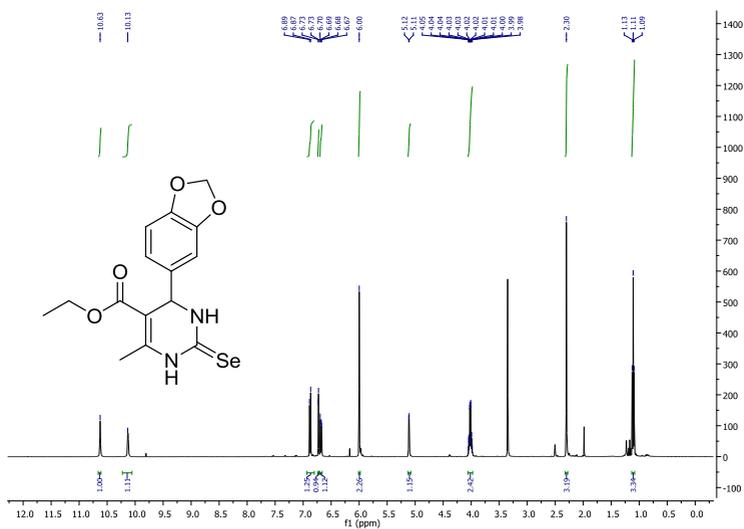


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106d**

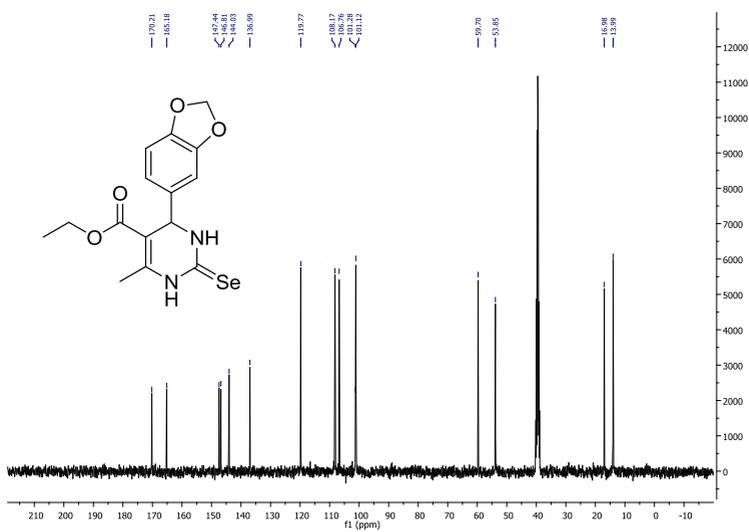


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106d**

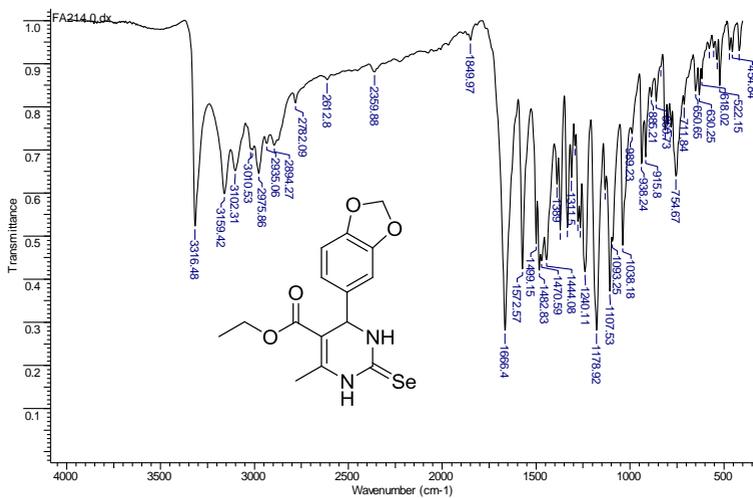
Espectro de IV (KBr) do composto **106d**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106d**



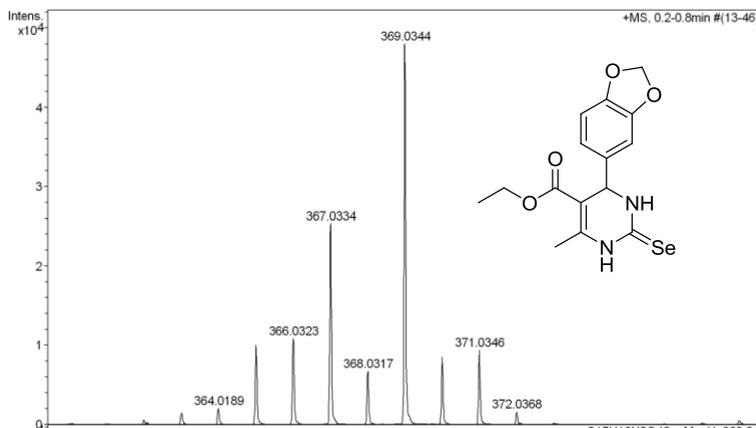
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **106e**



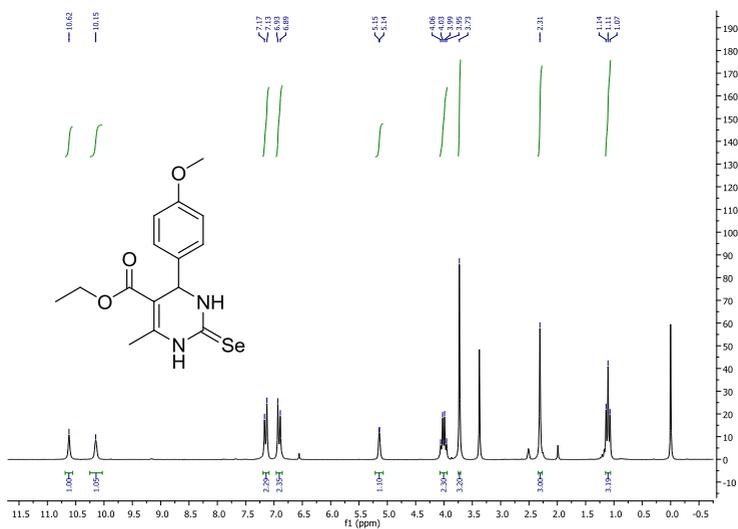
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **106e**



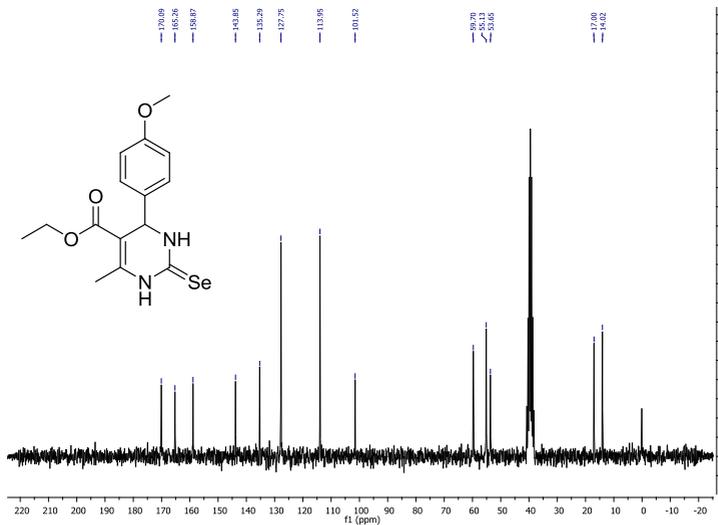
Espectro de IV (KBr) do composto **106e**



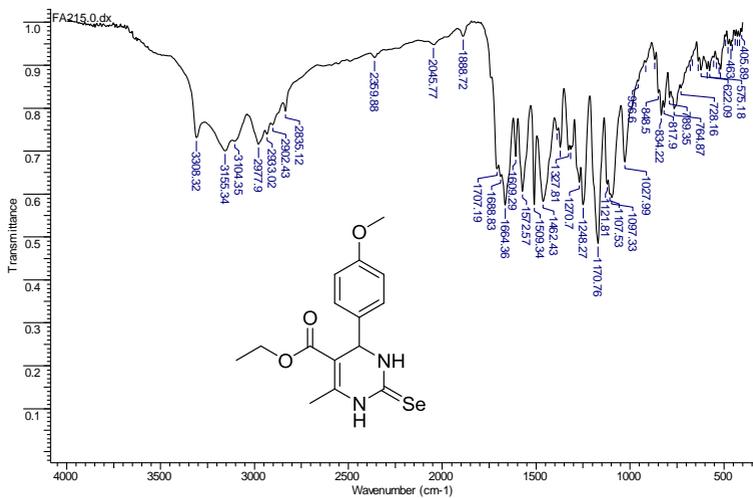
Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106e**



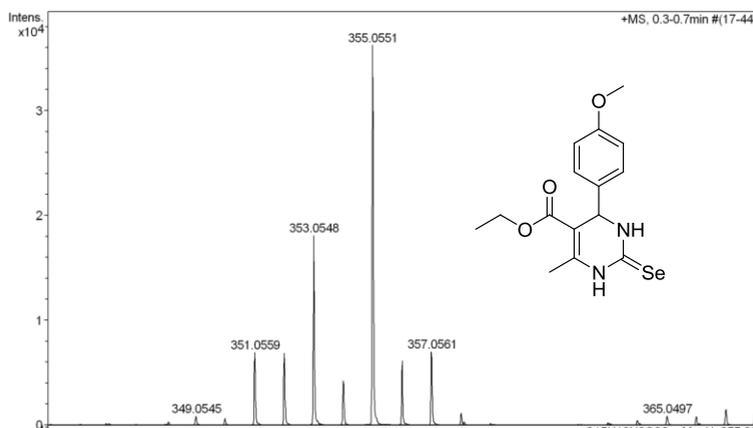
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106f**



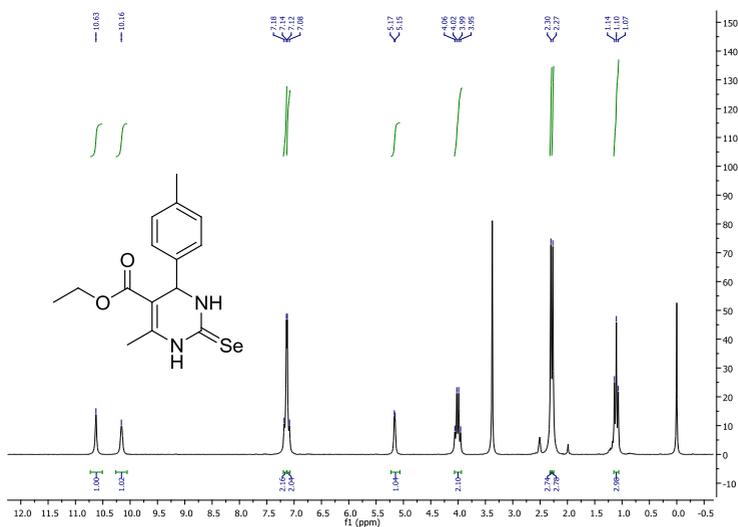
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106f**



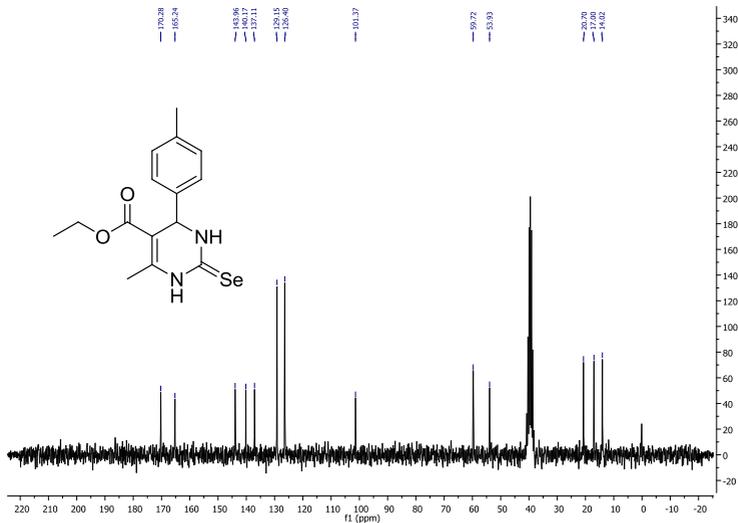
Espectro de IV (KBr) do composto **106f**



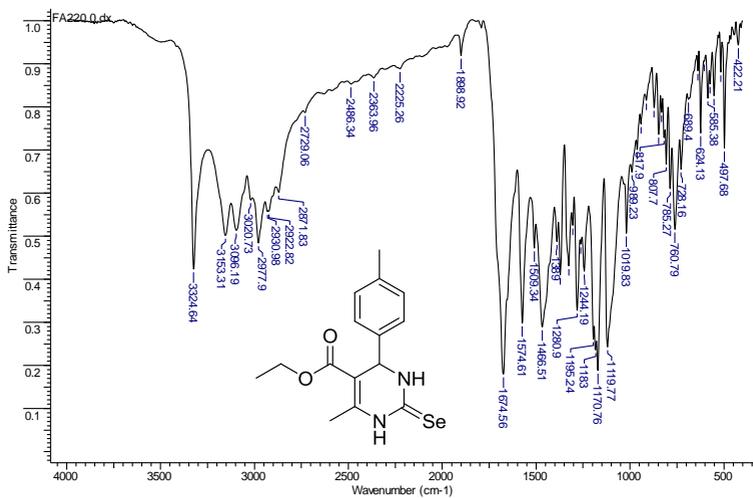
Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106f**



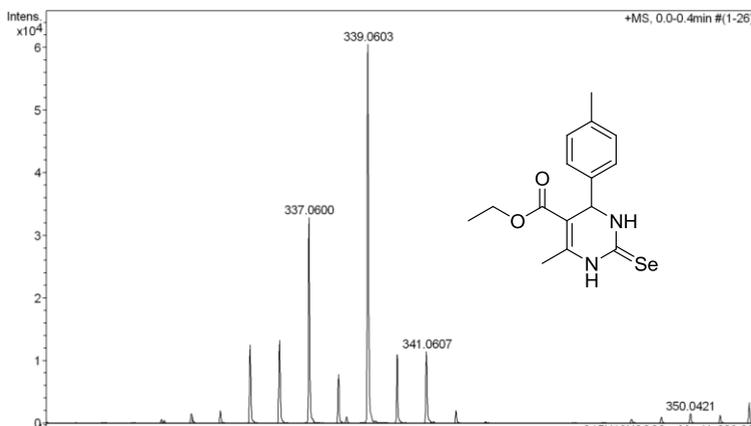
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106g**



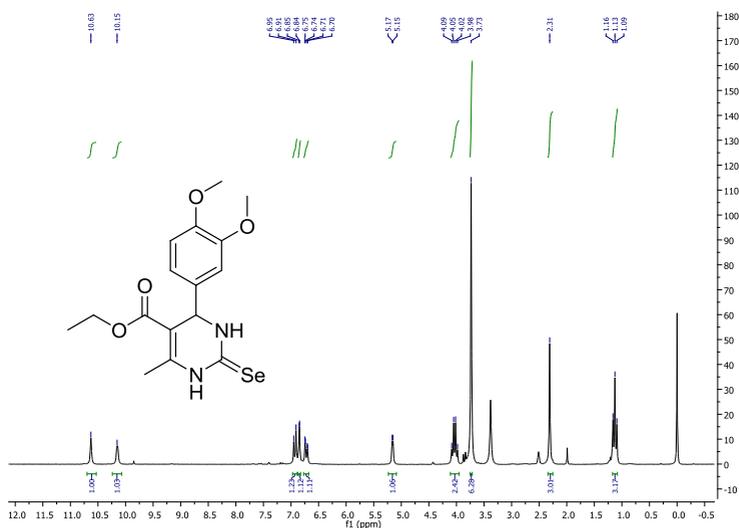
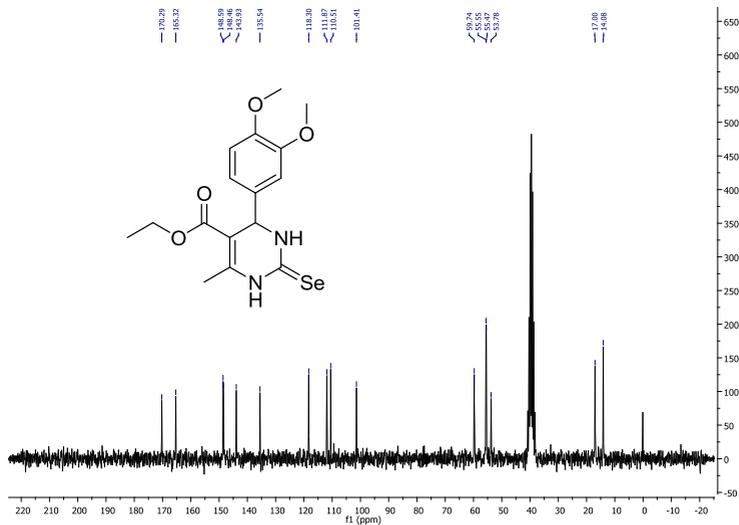
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106g**

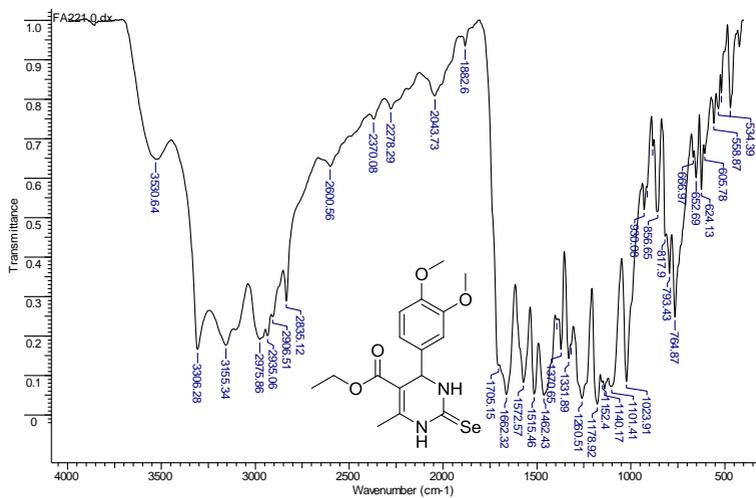


Espectro de IV (KBr) do composto **106g**

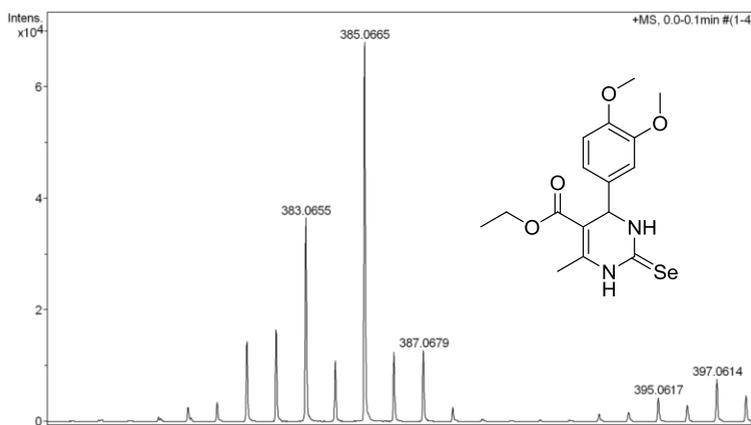


Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106g**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **106h**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **106h**

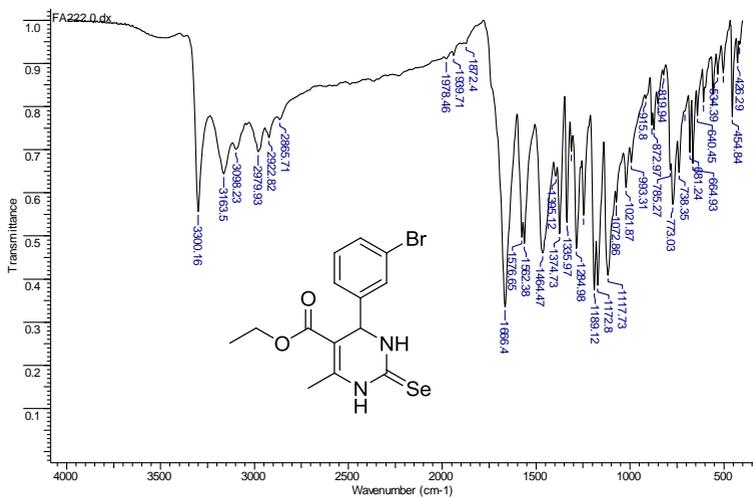
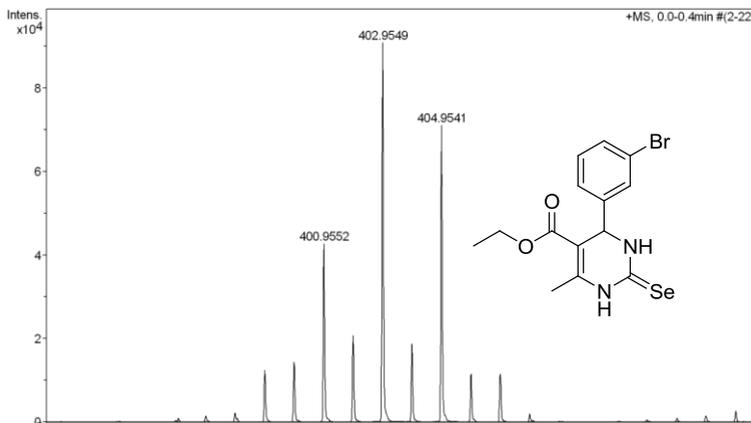


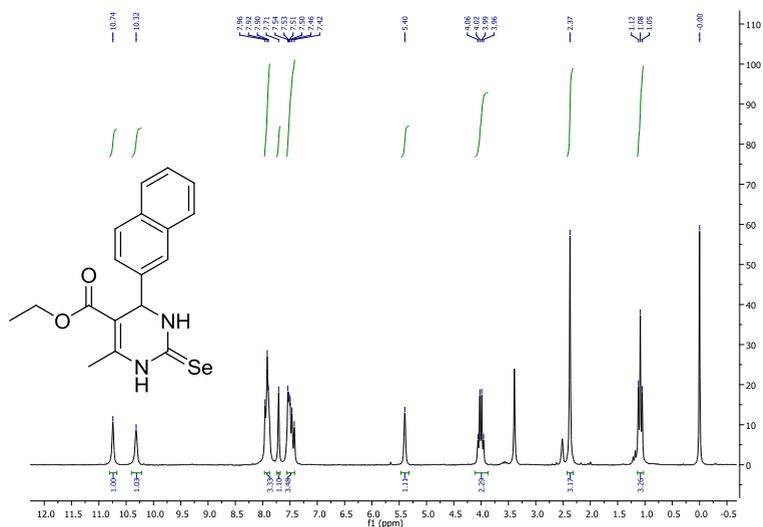
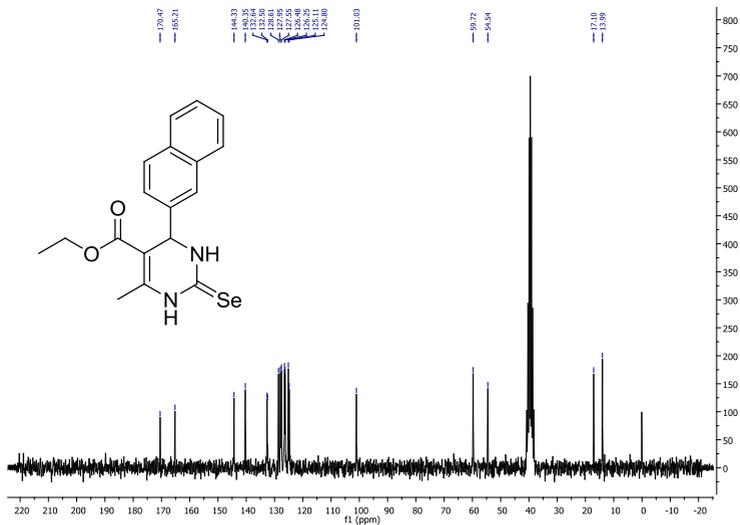
Espectro de IV (KBr) do composto **106h**

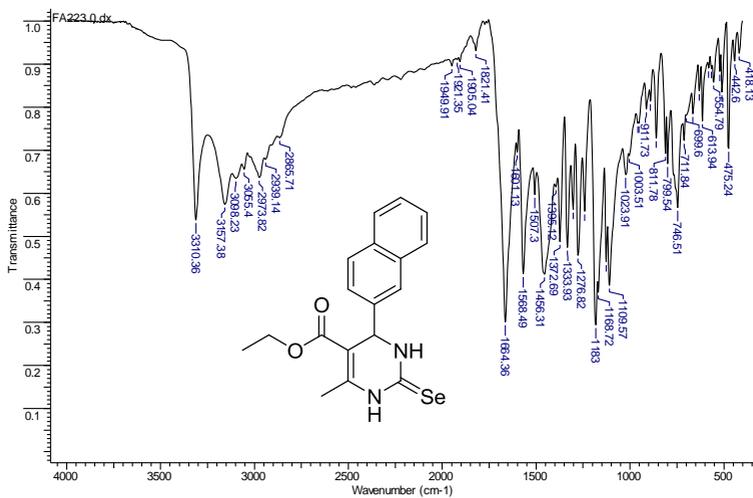


Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106h**

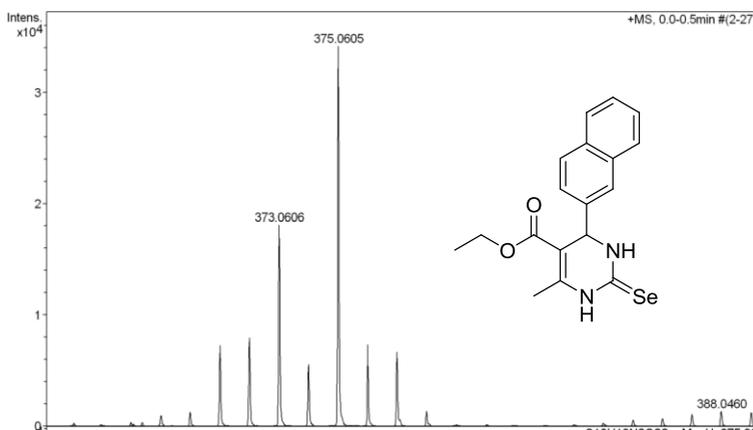


Espectro de IV (KBr) do composto **106i**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106i**

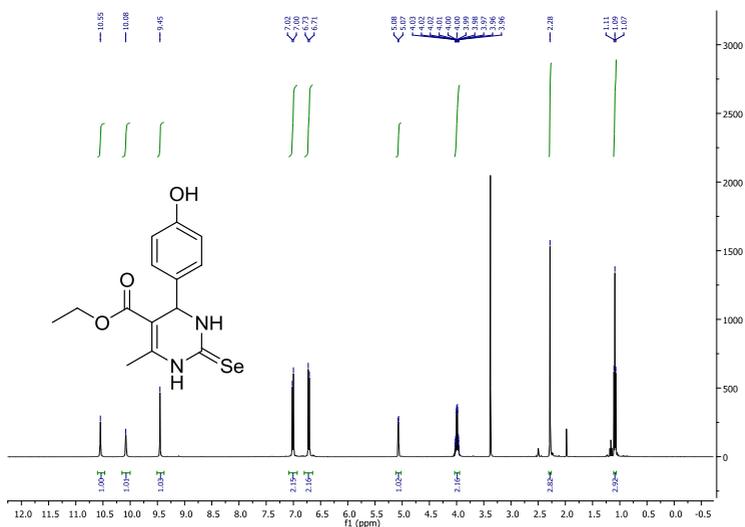
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106j**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106j**



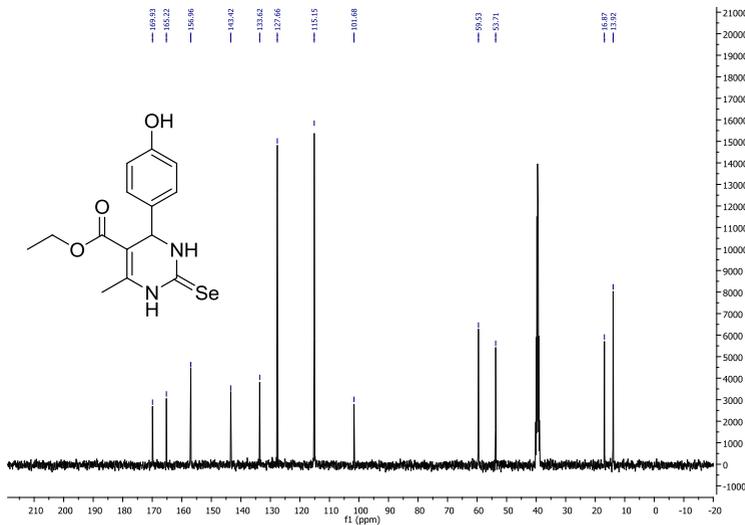
Espectro de IV (KBr) do composto **106j**



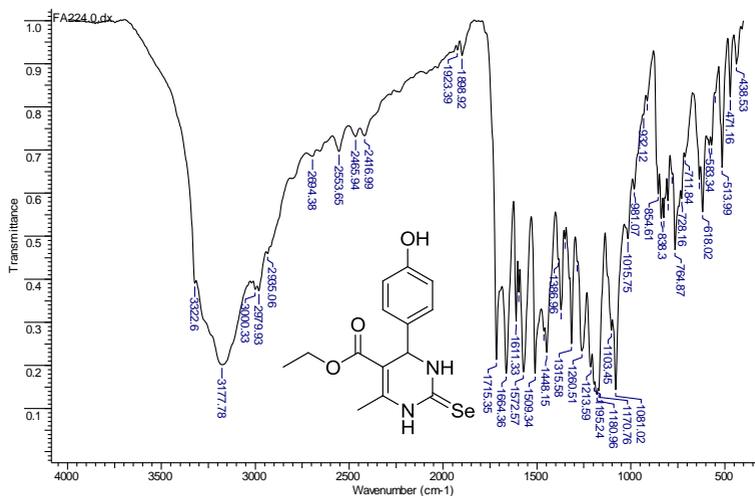
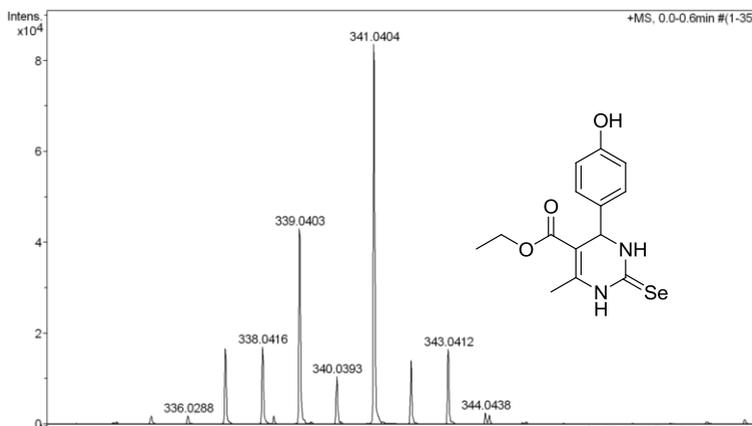
Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106j**



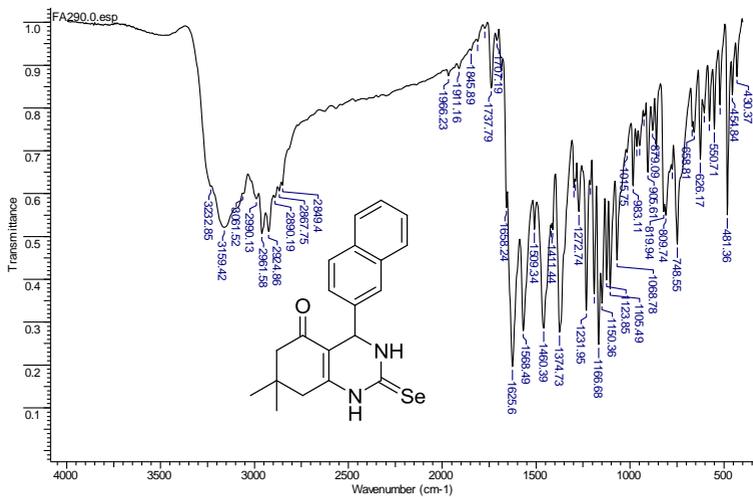
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106k**



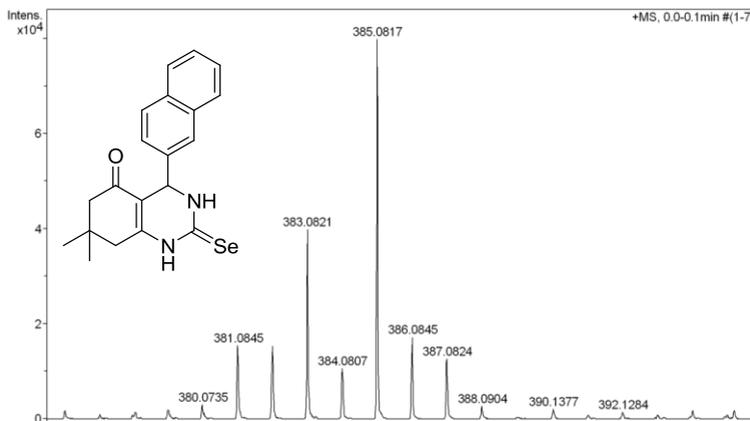
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **106k**

Espectro de IV (KBr) do composto **106k**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106k**

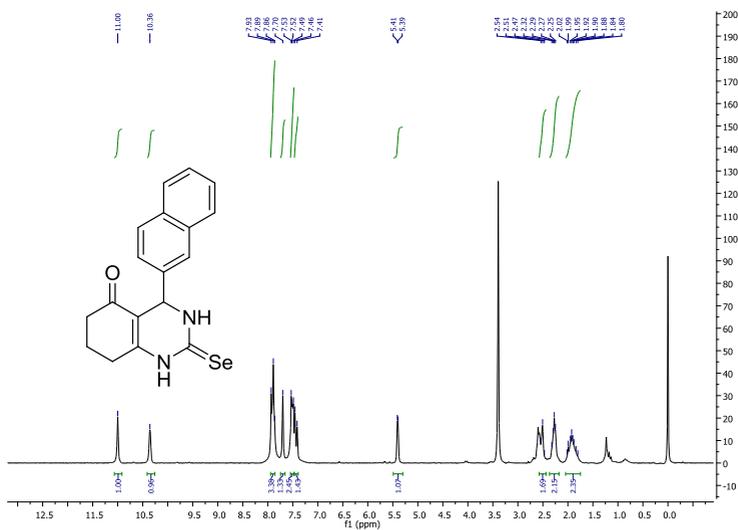




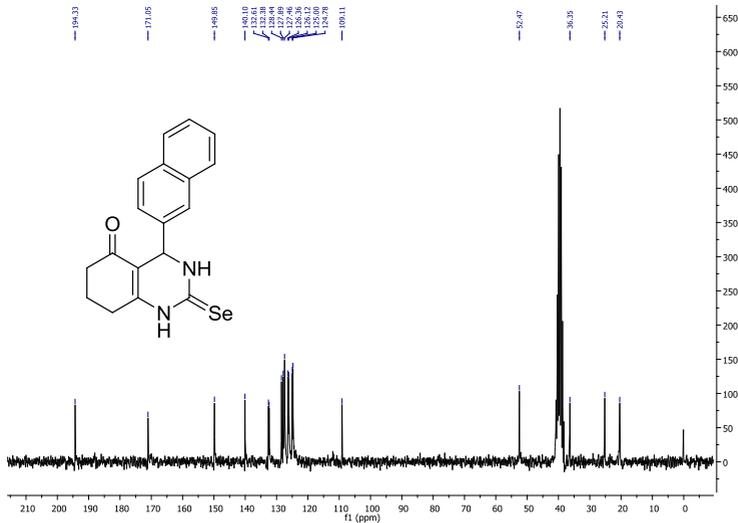
Espectro de IV (KBr) do composto **112a**



Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **112a**

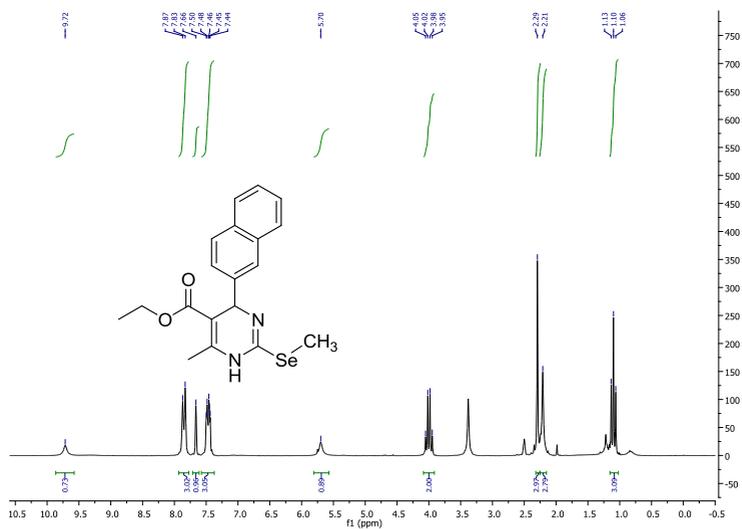
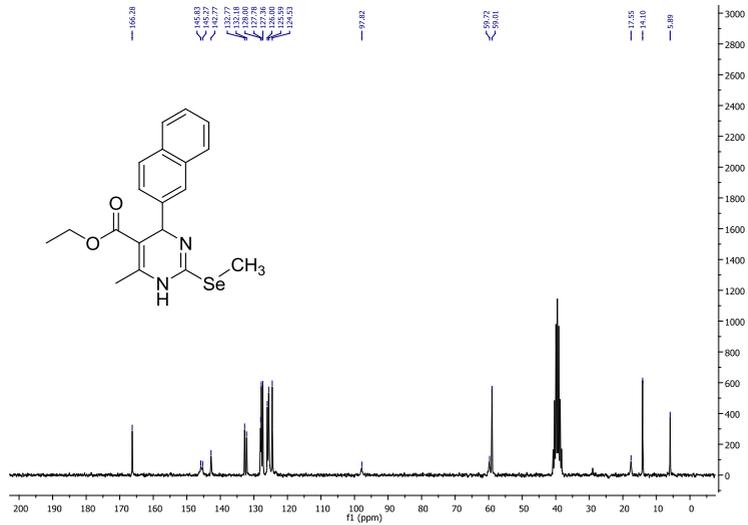


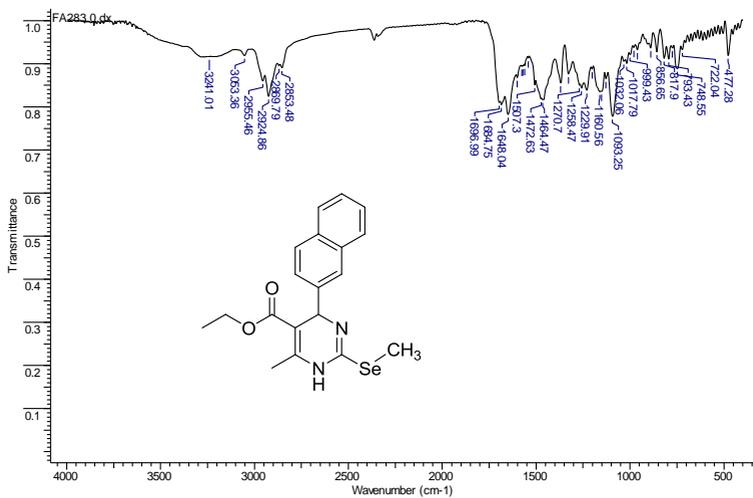
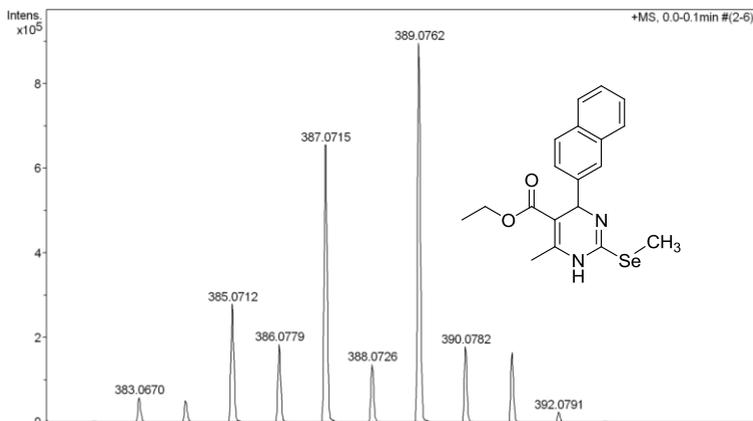
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **112b**

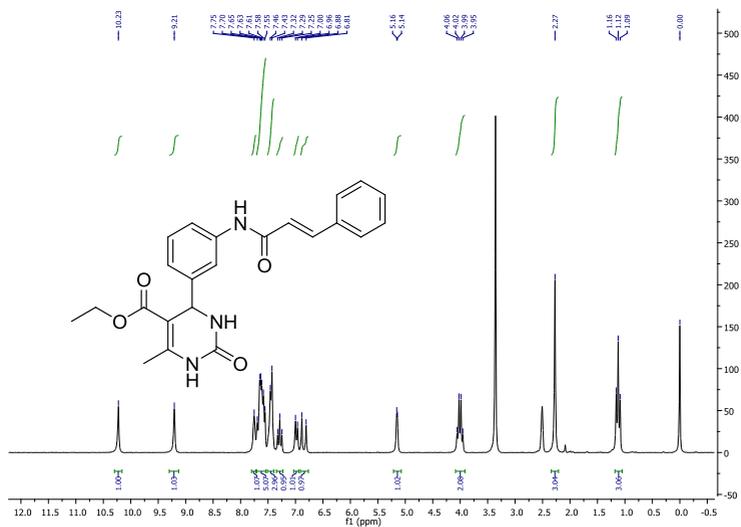


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **112b**

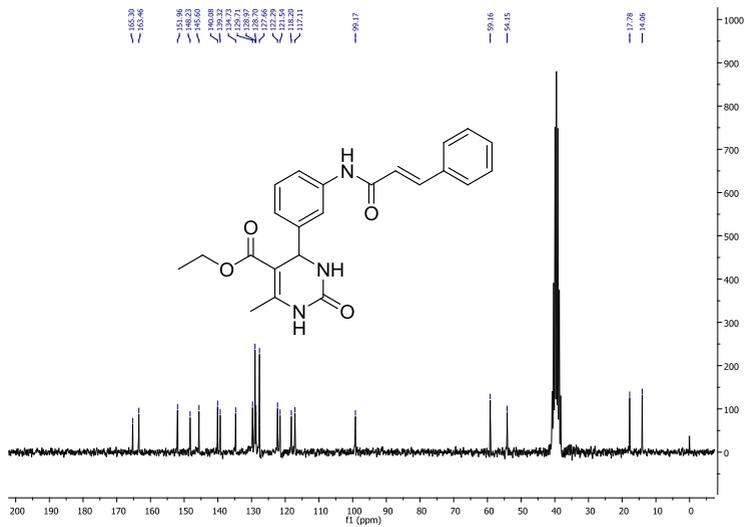


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 106jMeEspectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 106jMe

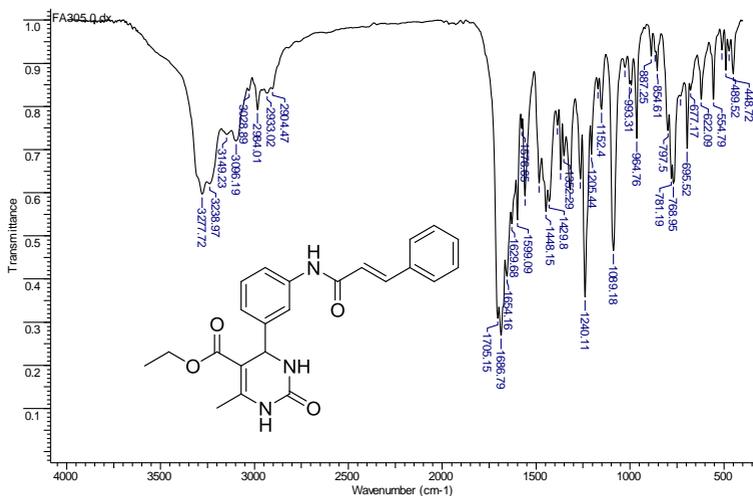
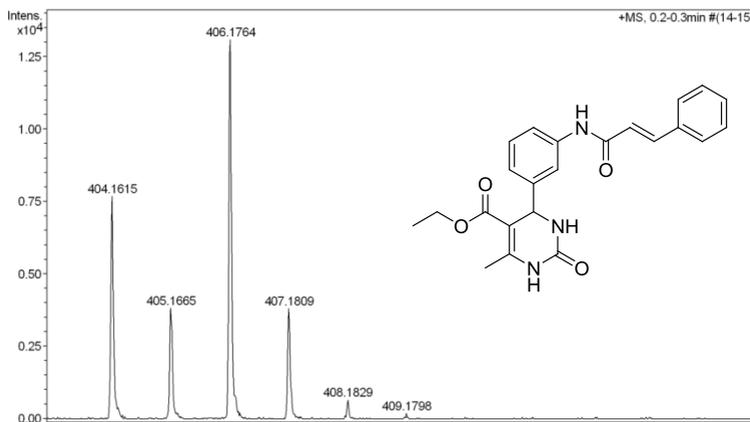
Espectro de IV (KBr) do composto **106jMe**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **106jMe**



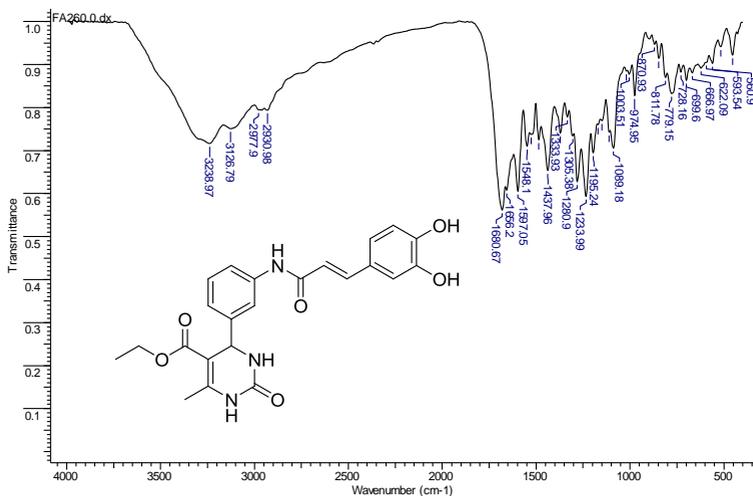
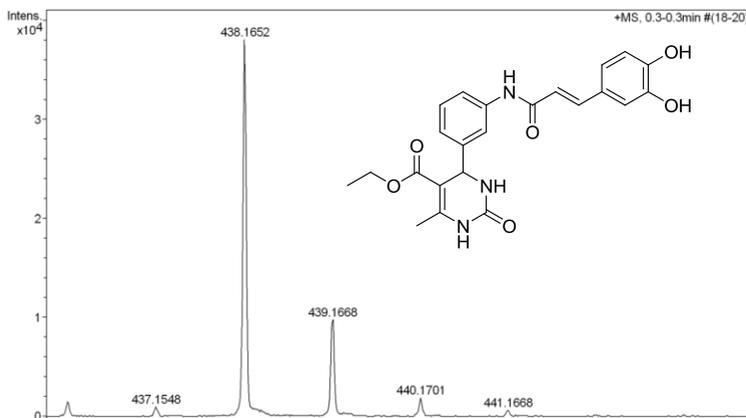
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **121a**



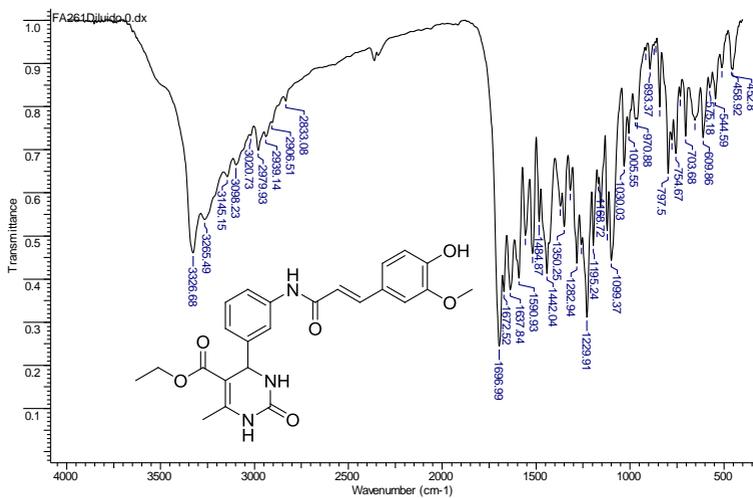
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **121a**

Espectro de IV (KBr) do composto **121a**Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **121a**

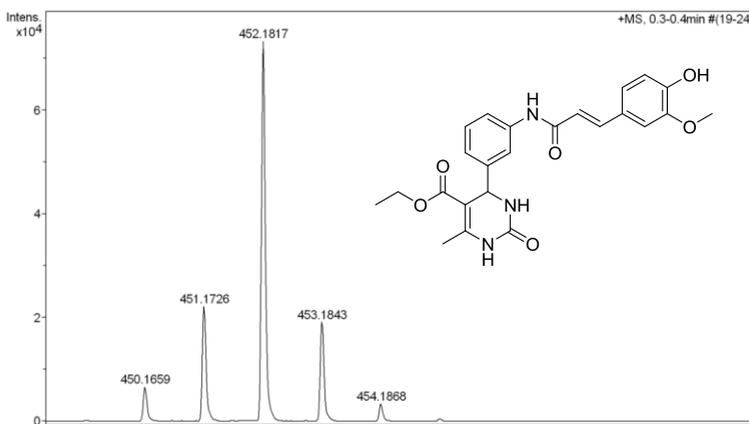


Espectro de IV (KBr) do composto **121b**Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **121a**

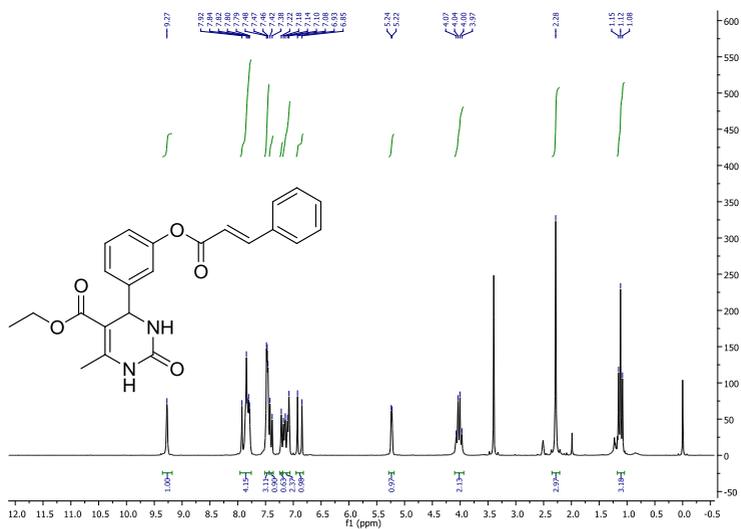
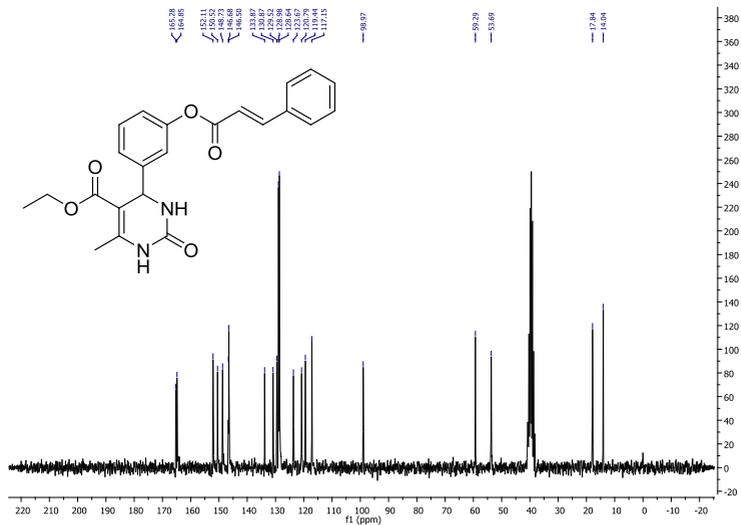


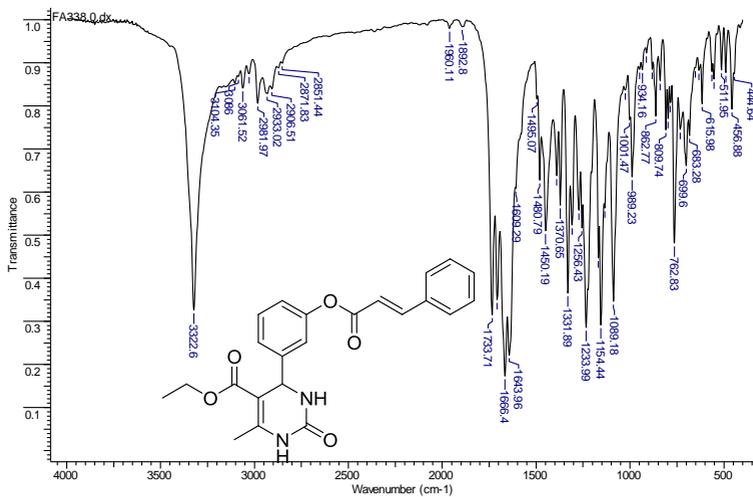
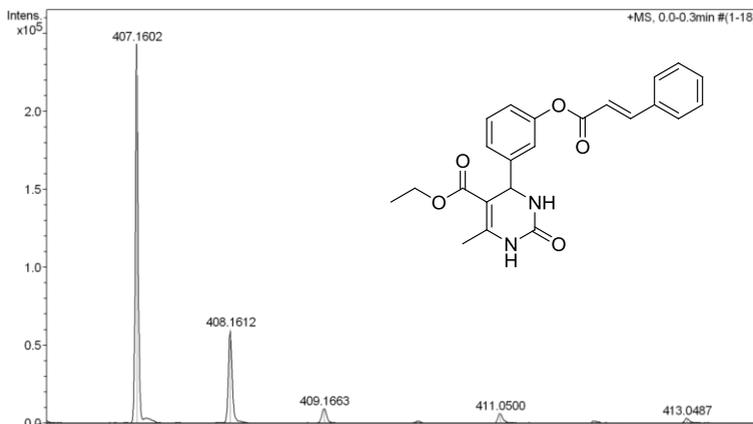


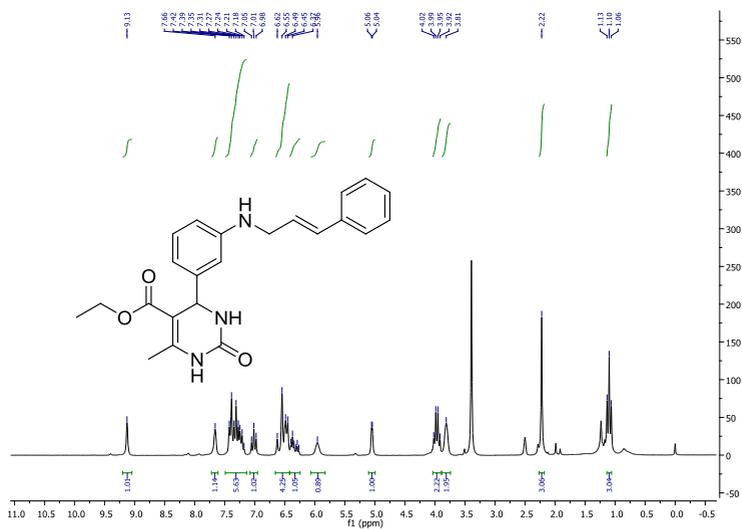
Espectro de IV (KBr) do composto **121c**



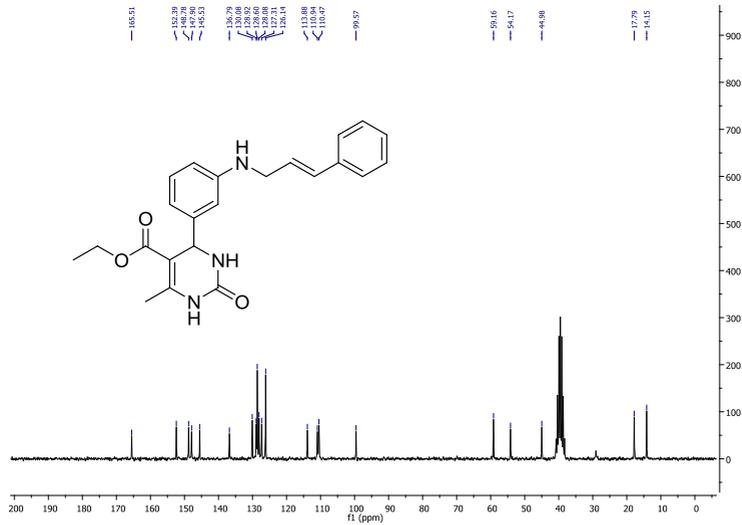
Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **121c**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **122**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **122**

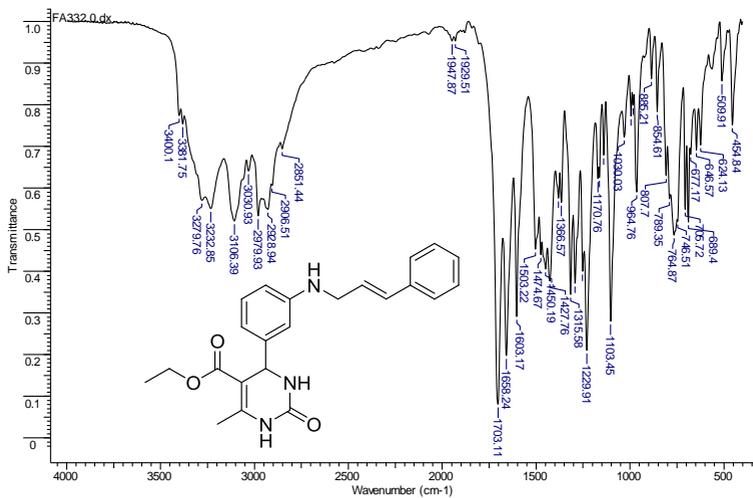
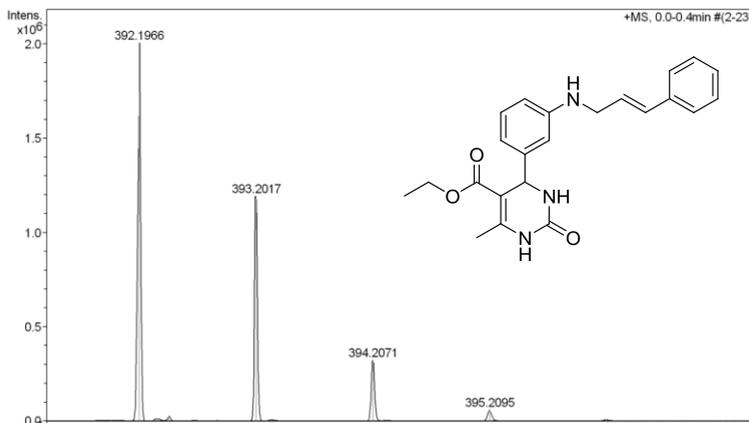
Espectro de IV (KBr) do composto **122**Espectro de massas de alta resolução (ESI) do composto **122**

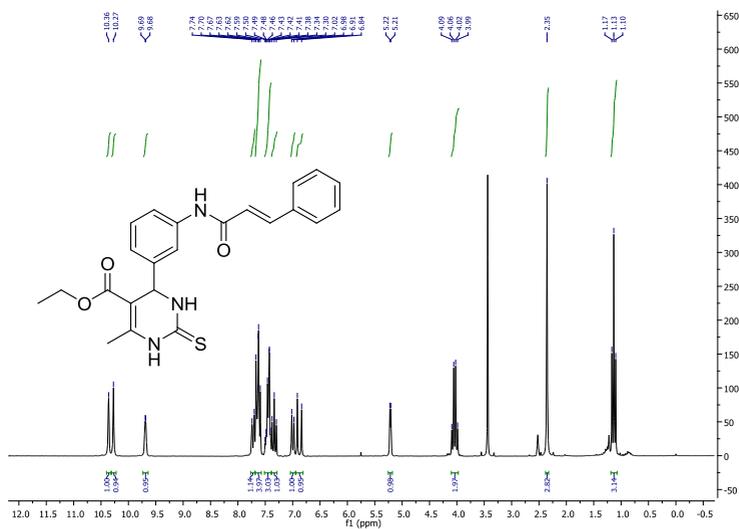


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **123**

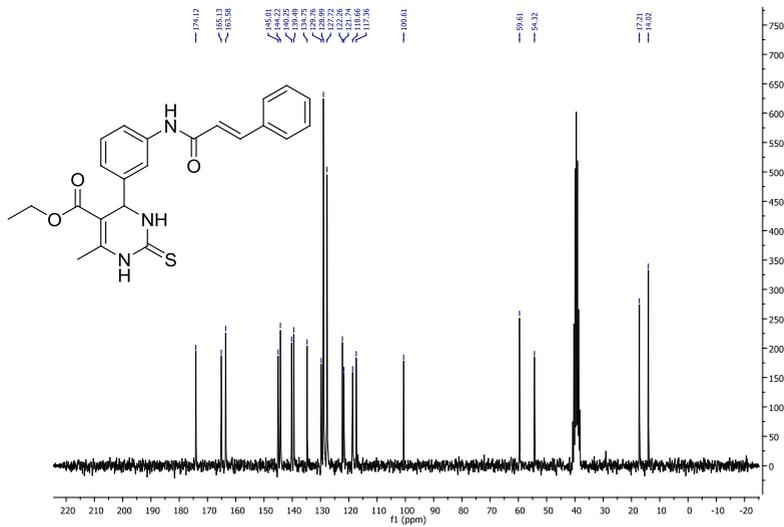


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **123**

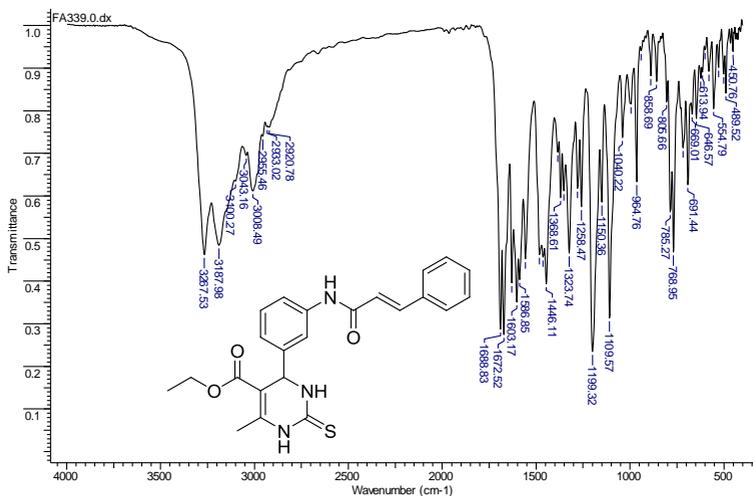
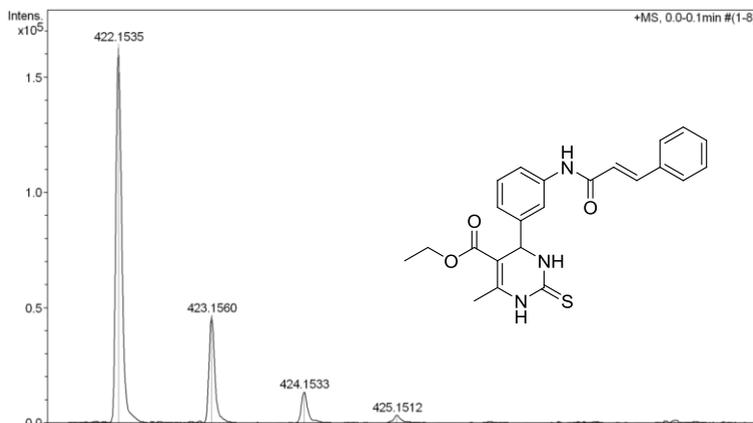
Espectro de IV (KBr) do composto **123**Espectro de massas de alta resolução (ESI) do composto **123**

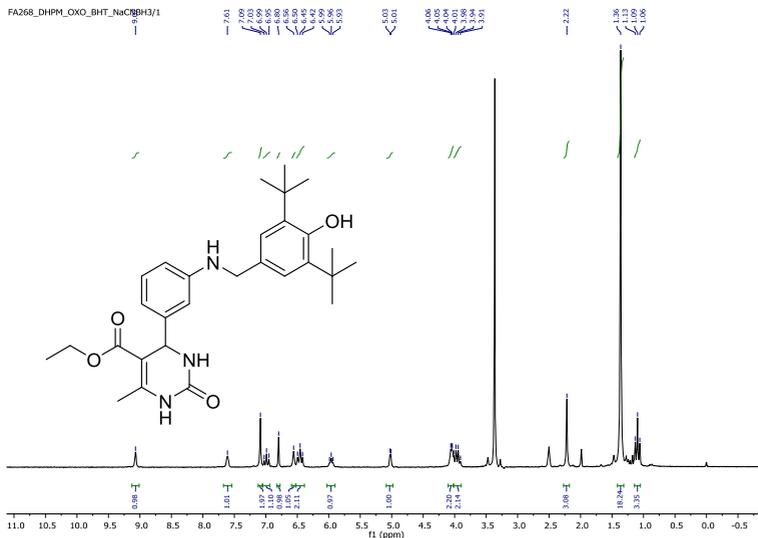


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **124**

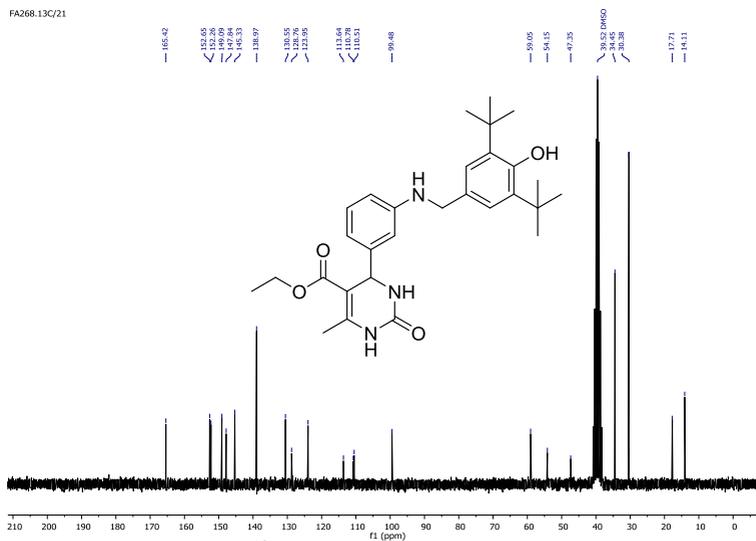


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **124**

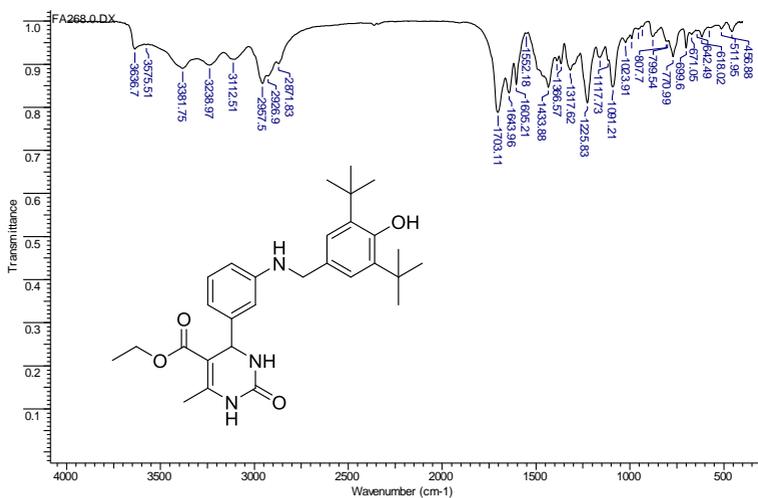
Espectro de IV (KBr) do composto **12a**Espectro de massas de alta resolução (ESI) do composto **12a**



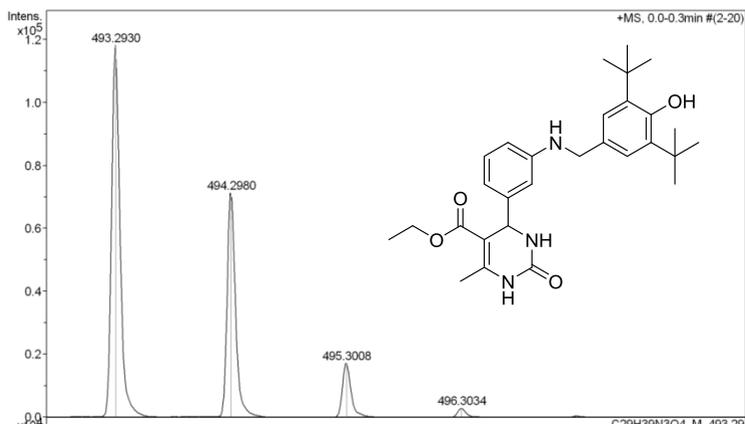
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **126a**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **126a**

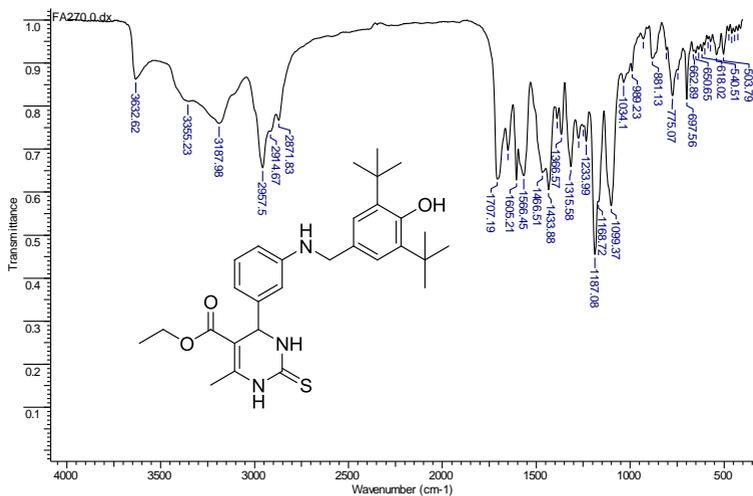


Espectro de IV (KBr) do composto **126a**

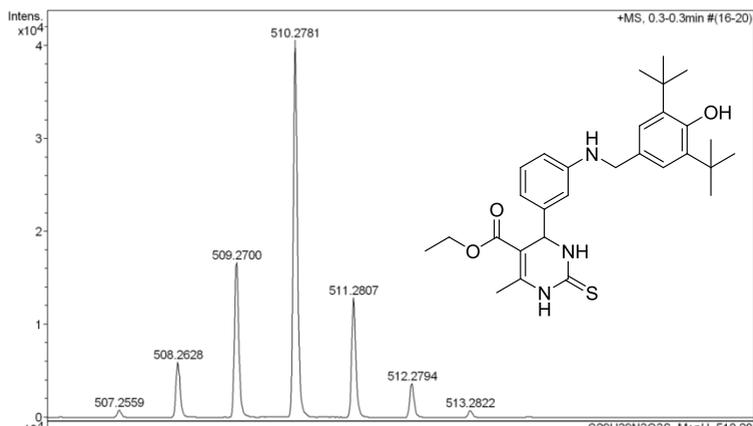


Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **126<sup>a</sup>**

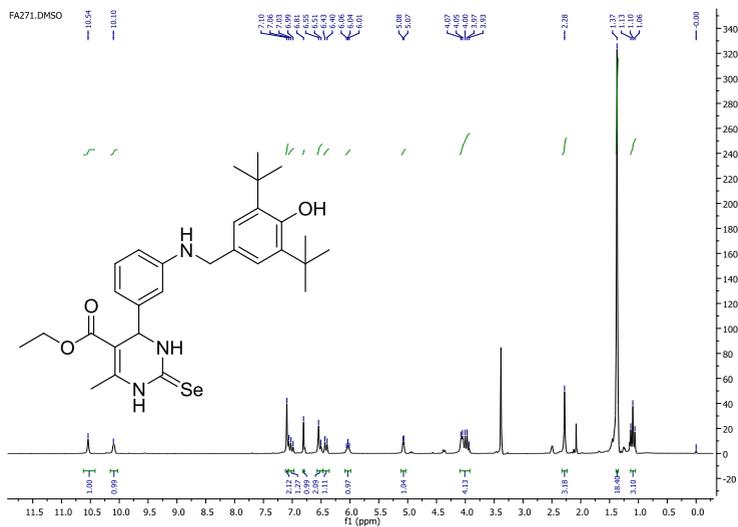
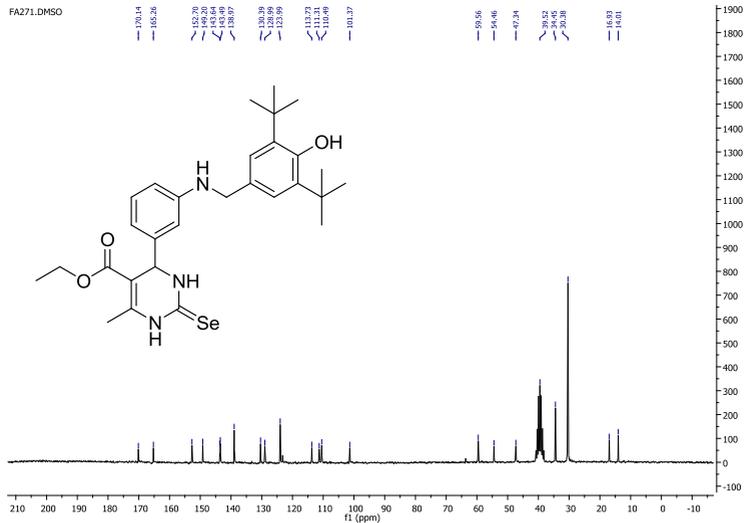


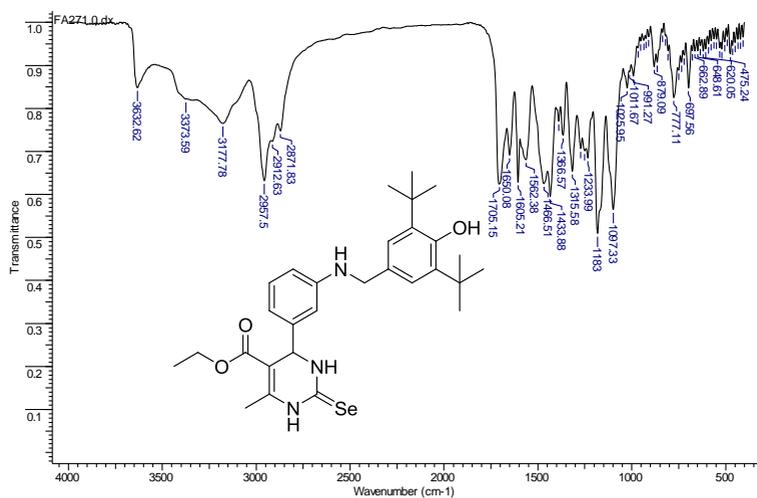


Espectro de IV (KBr) do composto **126b**

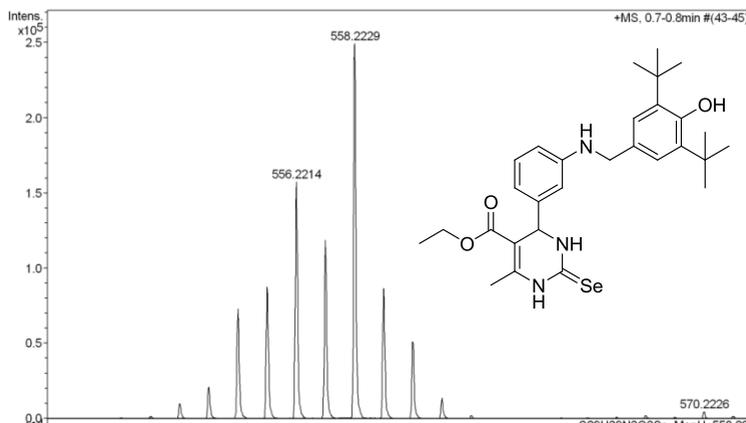


Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **126b**

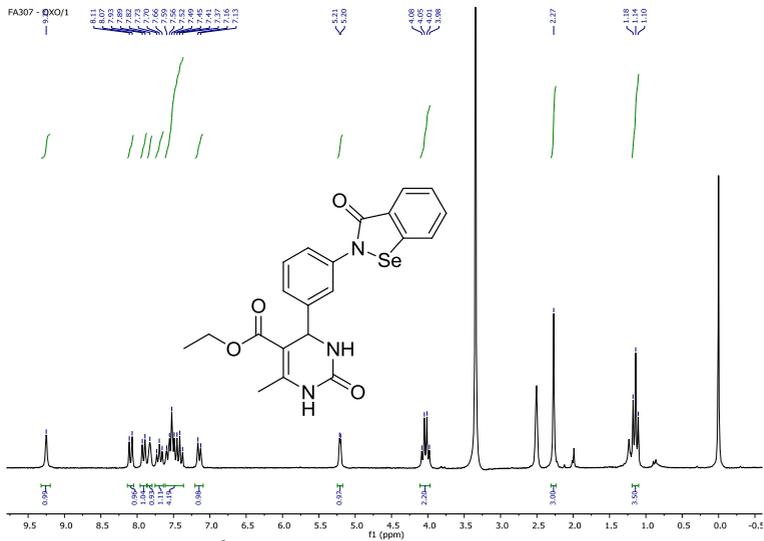
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **126c**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **126c**



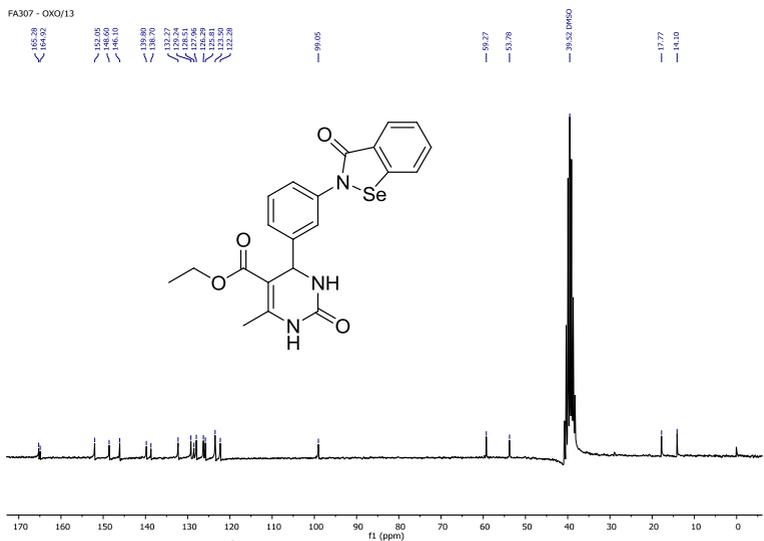
Espectro de IV (KBr) do composto **126c**



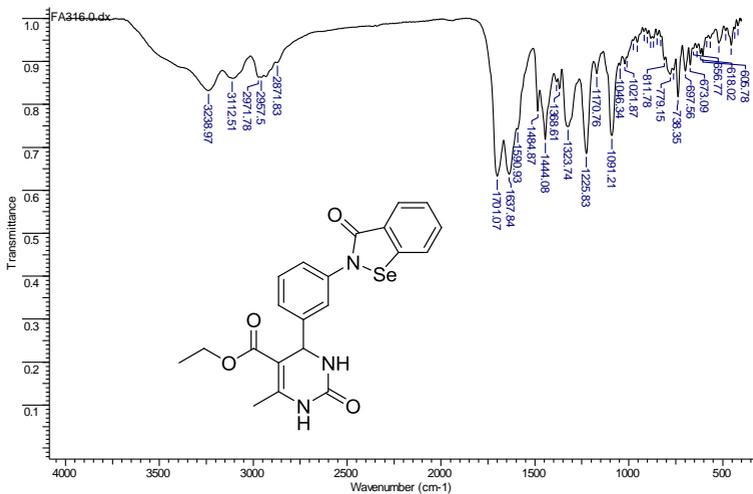
Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **126c**



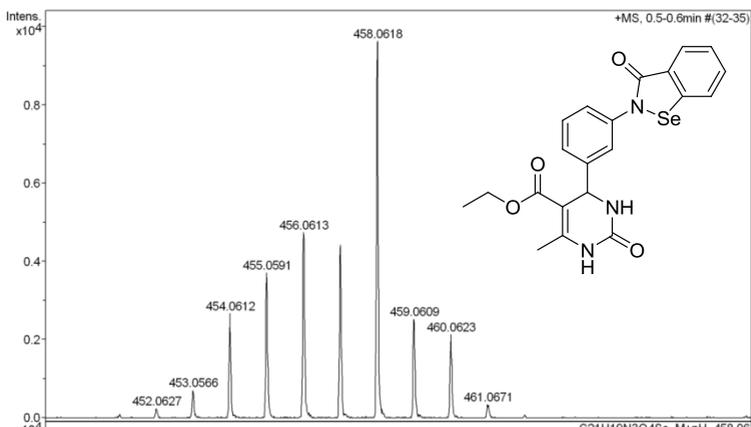
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **130a**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **130b**

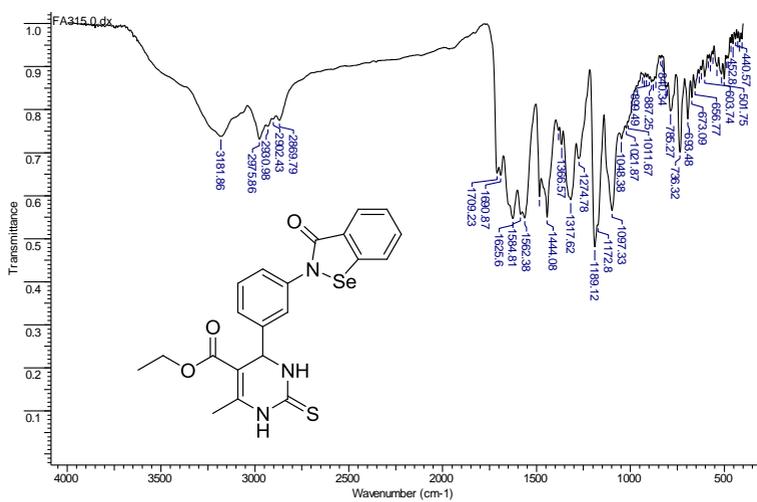


Espectro de IV (KBr) do composto **130a**

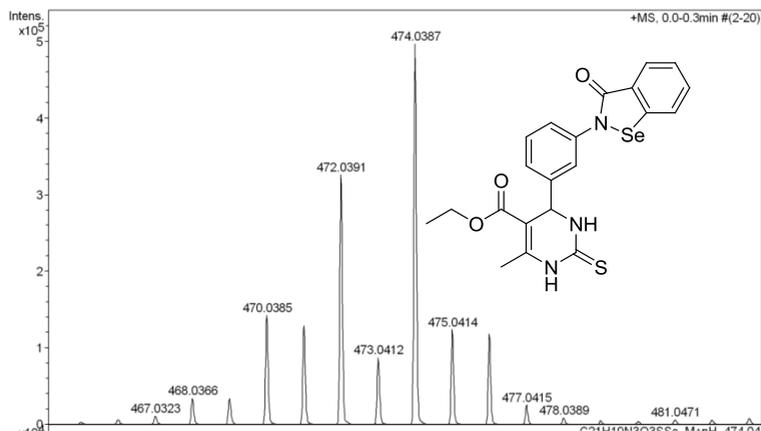


Espectro de massas de alta resolução (APCI) do composto **130a**





Espectro de IV (KBr) do composto **130b**



Espectro de massas de alta resolução (APPI) do composto **130b**



## REFERÊNCIAS

- ALCOLEA, V. et al. Chalcogen containing heterocyclic scaffolds : New hybrids with antitumoral activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 407–418, 2016a.
- ALCOLEA, V. et al. Novel seleno- and thio-urea derivatives with potent in vitro activities against several cancer cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 113, p. 134–144, 2016b.
- ANANTHARAJU, P. G. et al. Induction of colon and cervical cancer cell death by cinnamic acid derivatives is mediated through the inhibition of Histone Deacetylases (HDAC). **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, p. 1–23, 2017.
- ARAÚJO, C. R. M. et al. Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual SciFinder®. **Química Nova**, v. 38, n. 6, p. 868–873, 2015.
- ARIFFIN, A. et al. PASS-assisted design , synthesis and antioxidant evaluation of new butylated hydroxytoluene derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 564–577, 2014.
- BADISA, R. B. et al. Selective Cytotoxic Activities of Two Novel Synthetic Drugs on Human Breast Carcinoma MCF-7 Cells. **Anticancer Research**, v. 29, n. 8, p. 2993–2996, 2009.
- BAIK, W. et al. NBS-Promoted reactions of symmetrically hindered methylphenols via p- benzoquinone methide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 1, p. 108–115, 2000.
- BAILLY, F.; COTELLE, P. Anti-HIV activities of natural antioxidant caffeic acid derivatives: Toward an antiviral supplementation diet. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 15, p. 1811–1818, 2005.
- BAIRWA, R. et al. Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanylhydrazones as potential antitubercular agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 5, p. 1623–1625, 2010.
- BALALAIE, S.; MAHDIDOUST, M.; ESHAGHI-NAJAFABADI, R. 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium Tetrafluoroborate as

an Efficient Coupling Reagent for the Amidation and Phenylhydrazation of Carboxylic Acids at Room Temperature. **J. Iran. Chem. Soc.**, v. 4, n. 3, p. 364–369, 2007.

BARBERO, M.; CADAMURO, S.; DUGHERA, S. A Brønsted acid catalysed enantioselective Biginelli reaction. **Green Chemistry**, v. 19, p. 1529–1535, 2017.

BARBOSA, F. A. R. et al. Synthesis and evaluation of dihydropyrimidinone-derived selenoesters as multi-targeted directed compounds against Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 22, p. 5762–5770, 2016.

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, v. 25, n. 6b, p. 1172–1180, 2002.

BELLAMY, F. D.; OU, K. Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 8, p. 839–842, 1984.

BIGINELLI, P. Derivati Aldeiduredici Degli Eteri Acetil- e Dossal-Acetic. **Gazzetta chimica Italiana**, v. 23, p. 360–416, 1893.

BIJIAN, K. et al. Synthesis and biological activity of novel organoselenium derivatives targeting multiple kinases and capable of inhibiting cancer progression to metastases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 143–152, 2012.

BORCH, R. F.; HASSID, A. I. A New Method for the Methylation of Amines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 1673–1674, 1972.

BRANDÃO, H. N. et al. QUÍMICA E FARMACOLOGIA DE QUIMIOTERÁPICOS ANTINEOPLÁSICOS DERIVADOS DE PLANTAS. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359–1369, 2010.

CAI, H. et al. Discovery of novel hybrids of diaryl-1,2,4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 89–103, 2016.

CAI, P. et al. Donepezil-butylated hydroxytoluene (BHT) hybrids as Anti-

Alzheimer's disease agents with cholinergic, antioxidant, and neuroprotective properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 161–176, 2018.

CANTO, R. F. S. et al. Synthesis of Dihydropyrimidin-2-one/thione Library and Cytotoxic Activity against the Human U138-MG and Rat C6 Glioma Cell Lines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 7, p. 1379–1388, 2011a.

CANTO, R. F. S. et al. Synthesis of Dihydropyrimidin-2-one/thione Library and Cytotoxic Activity against the Human U138-MG and Rat C6 Glioma Cell Lines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 7, p. 1379–1388, 2011b.

CANTO, R. F. S. et al. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 21, p. 3470–7, 2014a.

CANTO, R. F. S. et al. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 12, n. 21, p. 3470–7, 2014b.

CARTER, N. J.; CROSS, R. A. Kinesin's moonwalk. **Current opinion in cell biology**, v. 18, n. 1, p. 61–7, fev. 2006.

CERELLA, C. et al. From nature to bedside: Pro-survival and cell death mechanisms as therapeutic targets in cancer treatment. **Biotechnology Advances**, v. 32, p. 1111–1122, 2014.

CLIVE, D. L. J.; CHENG, H. A Free Radical Method for Reduction of Cyclohexanones — Preferential Formation of Equatorial Alcohols. **Synthetic Communications**, v. 33, n. 11, p. 1951–1961, 2003.

CRESSWELL, A. J.; EEY, S. T.-C.; DENMARK, S. E. Catalytic, stereospecific syn-dichlorination of alkenes. **Nature chemistry**, v. 7, n. 2, p. 146–52, 2015.

DE MORAES, M. M. et al. Fatty-monastrol derivatives and its cytotoxic effect against melanoma cell growth. **Bioorganic Chemistry**, v. 72, p. 148–

155, 2017.

DE, P.; BALTAS, M.; BEDOS-BELVAL, F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents-a review. **Current medicinal chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1672–1703, 2011.

DE SOUZA, R. O. M. A. et al. The three-component biginelli reaction: A combined experimental and theoretical mechanistic investigation. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 38, p. 9799–9804, 2009.

DECKER, M. Hybrid molecules incorporating natural products: applications in cancer therapy, neurodegenerative disorders and beyond. **Curr Med Chem**, v. 18, n. 10, p. 1464–1475, 2011.

DESAI, D. et al. Synthesis and characterization of a novel iNOS/Akt inhibitor Se,Se<sup>-1,4</sup>-phenylenebis(1,2-ethanediy)bisisosenourea (PBiSe)-against colon cancer. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 6, p. 2038–43, 15 mar. 2010.

DHARMARAJA, A. T. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 3221–3240, 2017.

DÍAZ-ARGELICH, N. et al. Novel methylselenoesters as antiproliferative agents. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1288–1311, 2017.

DOERING, M. et al. Synthesis and selective anticancer activity of organochalcogen based redox catalysts. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 19, p. 6954–63, 14 out. 2010.

DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ, E. et al. Synthesis and antiproliferative activity of novel selenoester derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 73, p. 153–66, 12 fev. 2014.

DUARTE, C. D. et al. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-N-acylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 2421–2433, 2007.

EL-NASSAN, H. B. Advances in the discovery of kinesin spindle protein (Eg5) inhibitors as antitumor agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 62, p. 614–31, abr. 2013.

ELSHARBINI, M.; HAMAMA, W. S.; ZOOROB, H. H. An Easy Synthetic Approach to Construct Some Ebselen Analogues and Benzo[b]selenophene Derivatives: Their Antioxidant and Cytotoxic Assessment. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, p. 1645–1650, 2018.

FARINA, M. et al. ProbucoI Increases Glutathione Peroxidase-1 Activity and Displays Long-Lasting Protection against Methylmercury Toxicity in Cerebellar Granule Cells. **Toxicological Sciences**, v. 112, n. 2, p. 416–426, 2009.

FLOHE, L.; GUNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. GLUTATHIONE PEROXIDASE: A SELENOENZYME. **FEBS LETTERS**, v. 32, p. 32–34, 1973.

FOLKERS, K.; JOHNSON, T. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 55, n. 9, p. 3784–3791, 1933.

FOYE, W. O.; LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7th. ed. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

FRANKEN, N. A. P. et al. Clonogenic assay of cells in vitro. **Nature Protocols**, v. 1, n. 5, p. 2315–2319, 21 dez. 2006.

FRIZON, T. E. et al. Synthesis of Functionalized Organoselenium Materials: Selenides and Diselenides Containing Cholesterol. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 16, p. 3470–3476, jun. 2015.

GAJDÁCS, M. et al. Selenoesters and selenoanhydrides as novel multidrug resistance reversing agents : A confirmation study in a colon cancer MDR cell line. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 797–802, 2017.

GANDIN, V. et al. Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 127, p. 80–97, 2018.

GARCÍA, G. et al. Losartan-antioxidant hybrids: Novel molecules for the prevention of hypertension-induced cardiovascular damage. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 7220–7227, 2009.

GARNICA, P. et al. Combined Acylselenourea-Diselenide Structures: New Potent and Selective Antitumoral Agents as Autophagy Activators. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 4, p. 306–311, 2018.

GARTNER, M. et al. Development and biological evaluation of potent and specific inhibitors of mitotic Kinesin Eg5. **Chembiochem: a European journal of chemical biology**, v. 6, n. 7, p. 1173–7, jul. 2005.

GONDRU, R. et al. One-pot synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of fused thiazolo[2,3-b]pyrimidinone-pyrazolylcoumarin hybrids. **Molecular Diversity**, v. 22, p. 943–956, 2018.

GORRINI, C.; HARRIS, I. S.; MAK, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 12, n. 12, p. 931–47, dez. 2013.

GOWDA, R. et al. Selenium-containing histone deacetylase inhibitors for melanoma management. **Cancer Biology & Therapy**, v. 13, n. 9, p. 756–765, 2012.

GUAN, Q. et al. Synthesis and biological evaluation of novel 3,4-diaryl-1,2,5-selenadiazol analogues of combretastatin A-4. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 1–9, 2014.

GUIDO, B. C. et al. Impact of kinesin Eg5 inhibition by various breast cancer cell features. **BMC Cancer**, v. 15, p. 283, 2015.

HE, J. et al. Inhibition of thioredoxin reductase by a novel series of bis-1,2-benzisoseleazol-3(2H)-ones: Organoselenium compounds for cancer therapy. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 12, p. 3816–27, 15 jun. 2012.

HELENO, S. A. et al. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: A review. **Food Chemistry**, v. 173, p. 501–513, 2015.

HUBER, D.; ANDERMANN, G.; LECLERC, G. Selective reduction of aromatic / aliphatic nitro groups by sodium sulfide. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 6, p. 635–638, 1988.

HUNKE, M. et al. Antineoplastic Actions of Cinnamic Acids and Their Dimers in Breast Cancer Cells: A Comparative Study. **Anticancer**

**Research**, v. 38, p. 4469–4474, 2018.

IBÁÑEZ, E. et al. Synthesis and antiproliferative activity of novel symmetrical alkylthio- and alkylseleno-imidocarbamates. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 1, p. 265–74, jan. 2011.

JANTOVÁ, S. et al. Assessment of Immunomodulatory Activities and in vitro Toxicity of New Quinolone 7-ethyl 9-ethyl-6-oxo-6,9-dihydro[1,2,5]selenadiazolo[3,4-h]quinoline-7-carboxylate. **Immunological Investigations**, v. 46, n. 4, p. 341–360, 2017.

JEONG, T. S. et al. Novel 3,5-diaryl pyrazolines and pyrazole as low-density lipoprotein (LDL) oxidation inhibitor. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 11, p. 2719–2723, 2004.

KAPPE, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis . Support for an N - Acyliminium ion intermediate | Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis . New tricks from an old dog A solid phase protocol of the Bigine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 21, p. 7201–7204, 1997.

KAPPE, C. O. Review Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a literature survey. **European journal of medicinal chemistry**, v. 35, p. 1043–1052, 2000.

KAPPE, C. O.; ROSCHGER, P. Synthesis and reactions of Biginelli Compounds. Part I. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 26, n. 55, p. 55–64, 1989.

KAPPE, C. O.; STADLER, A. The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. In: **Organic Reactions**. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2004. v. 63p. 1–116.

KARELIA, D. N. et al. Design, synthesis, and identification of a novel naphthalamide-isoselenocyanate compound NISC-6 as a dual Topoisomerase-II $\alpha$  and Akt pathway inhibitor, and evaluation of its anti-melanoma activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 135, p. 282–295, 2017.

KAUR, R. et al. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 132, p. 108–134, 2017.

KHABAZZADEH, H.; SAIDI, K.; SHEIBANI, H. Microwave-assisted synthesis of dihydropyrimidin-2 ( 1 H ) -ones using graphite supported lanthanum chloride as a mild and efficient catalyst. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 278–280, 2008.

KIM, C.; PARK, M.-S. Synthesis and Evaluation of Novel 3-Allylseleno-6-Alkylsulfonylpyridazine Derivatives with Potential Anticancer Properties. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 38, p. 1327–1332, 2017.

KLAYMAN, D. L.; GRIFFIN, T. S. Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. A Facile Method for the Introduction of Selenium into Organic Molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 2, n. 1, p. 197–199, 1973.

KLAYMAN, D. L.; SHINE, R. J. A New Synthesis of Selenoureas and Selenothiocarbamic Esters from Thioureas. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 34, n. 11, p. 3549–3551, 1969.

KLEIN, E. et al. New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, n. 19, p. 6474–88, 1 out. 2007.

KOLB, S. et al. Development of novel thiazolopyrimidines as CDC25B phosphatase inhibitors. **ChemMedChem**, v. 4, n. 4, p. 633–648, 2009.

KOLOSOV, M. A. et al. A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (-thiones) synthesis. **Molecular Diversity**, v. 13, n. 1, p. 5–25, 2009.

KRYUKOV, G. V et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. **Science (New York, N.Y.)**, v. 300, n. 5624, p. 1439–43, 30 maio 2003.

LAI, H. et al. Selenadiazole Derivatives Inhibit Angiogenesis-Mediated Human Breast Tumor Growth by Suppressing the VEGFR2-Mediated ERK and AKT Signaling Pathways. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 13, p. 1447–1457, 2018.

LI, L. et al. Synthesis, in vitro and in vivo antitumor activity of scopoletin-cinnamic acid hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 300–307, 2015.

LIANG, C. et al. Synthesis and in vitro and in vivo antitumour activity study of 11-hydroxyl esterified bergenin/cinnamic acid hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 133, p. 319–328, 2017.

LIMA, C. G. S. et al. Highly efficient and magnetically recoverable niobium nanocatalyst for the multicomponent biginelli reaction. **ChemCatChem**, v. 6, p. 3455–3463, 2014.

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

LIU, Y. et al. Pyrimidinedione-mediated selective histone deacetylase 6 inhibitors with antitumor activity in colorectal cancer HCT116 cells. **Org. Biomol. Chem.**, v. 13, n. 40, p. 10226–10235, 2015.

LOCATELLI, C.; FILIPPIN-MONTEIRO, F. B.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 233–239, 2013.

LUO, Z. et al. Synthesis and evaluation of multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and ebselen. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 22, p. 9089–9099, 2013.

MARSET, A. et al. Design of chalcogen-containing norepinephrines: Efficient GPx mimics and strong cytotoxic agents against HeLa cells. **Future Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 18, p. 2185–2195, 2016.

MARTINS, I. L. et al. Selenium-containing Chrysin and Quercetin Derivatives: Attractive scaffolds for cancer therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 4250–4265, 2015.

MATEJCZYK, M. et al. Cytotoxic, genotoxic and antimicrobial activity of caffeic and rosmarinic acids and their lithium, sodium and potassium salts as potential anticancer compounds. **Advances in Medical Sciences**, v. 63, p. 14–21, 2018.

MATIAS, M. et al. Potential antitumoral 3,4-dihydropyrimidin-2-(1: H)-ones: synthesis, in vitro biological evaluation and QSAR studies. **RSC Advances**, v. 6, p. 84943–84958, 2016.

MATLOOBI, M.; KAPPE, C. O. Microwave-assisted solution- and solid-phase synthesis of 2-amino-4-arylpyrimidine derivatives. **Journal of combinatorial chemistry**, v. 9, n. 2, p. 275–84, 2007.

MAYER, T. U. et al. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. **Science**, v. 286, p. 971–974, 29 out. 1999.

MCGAHON, A. J. et al. The end of the (cell) line: methods for the study of apoptosis in vitro. **Methods in cell biology**, v. 46, p. 153–85, 1995.

MERINO-MONTIEL, P. et al. Synthesis and antioxidant activity of O-alkyl selenocarbamates, selenoureas and selenohydantoins. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 582–592, 2013.

MOBINIKHALEDI, A.; FORUGHIFAR, N. Microwave-Assisted Synthesis of Some Pyrimidine Derivatives. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 181, p. 2653–2658, 2006.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 16 dez. 1983.

MOSTAFA, A. S.; SELIM, K. B. Synthesis and anticancer activity of new dihydropyrimidinone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 156, p. 304–315, 2018.

MÜLLER, C. et al. Inhibitors of kinesin Eg5: Antiproliferative activity of monastrol analogues against human glioblastoma cells. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 59, n. 2, p. 157–164, 2007.

MUSTACICH, D.; POWIS, G. Thioredoxin reductase. **The Biochemical journal**, v. 346 Pt 1, p. 1–8, 15 mar. 2000.

NEDEL, F. et al. Substituted diaryl diselenides: cytotoxic and apoptotic effect in human colon adenocarcinoma cells. **Life sciences**, v. 91, n. 9–10, p. 345–52, 24 set. 2012.

NEPALI, K. et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 422–487, 2014.

OLSEN, J. I. et al. Selenoureido-iminosugars : A new family of multitarget drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 155–160, 2016.

ORGANIZATION, W. H. **WHO|Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 27 jul. 2017.

PANG, Y. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium-Containing Isocombretastatins and Phenstatins as Antitumor Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 7300–7314, 2017.

PARNHAM, M. J.; KINDT, S. A novel biologically active seleno-organic compound-III. **Biochemical Pharmacology**, v. 33, p. 3247–3250, 1984.

PATHOOR, R.; PUTHIYEDATH, T.; BAHULAYAN, D. An efficient green diversity oriented synthesis of pyrimidinone and indole appended macrocyclic peptidomimetics. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 191–196, 2019.

PATRA, A. R. et al. Design and synthesis of coumarin-based organoselenium as a new hit for myeloprotection and synergistic therapeutic efficacy in adjuvant therapy. **Scientific Reports**, v. 8, p. 1–12, 2018.

PLANO, D. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium (Se- NSAID) Molecules as Anticancer Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p. 1946–1959, 2016.

PONTIKI, E. et al. Design, synthesis and pharmacobiological evaluation of novel acrylic acid derivatives acting as lipoxygenase and cyclooxygenase-1 inhibitors with antioxidant and anti-inflammatory activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 1, p. 191–200, 2011.

QUISPE, R. L. et al. Design, Synthesis, and In Vitro Evaluation of a Novel Probucol Derivative: Protective Activity in Neuronal Cells Through GPx Upregulation. **Molecular Neurobiology**, v. 55, p. 7619–7634, 2018.

RAJENDRA PRASAD, N. et al. Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 349, n. 1–2, p. 11–19,

2011.

RAMOS, L. M. et al. The Biginelli Reaction with an Imidazolium-Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, p. 4156–4168, 2013.

RANA, K. et al. Synthesis and Anti-ulcer Activity of Some Dihydropyrimidines. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 3, n. 3, p. 226–229, 2011.

RATH, O.; KOZIELSKI, F. Kinesins and cancer. **Nature reviews. Cancer**, v. 12, n. 8, p. 527–39, ago. 2012.

RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. **Lancet**, v. 356, n. 9225, p. 233–41, 15 jul. 2000.

RIACHI, L. G.; DE MARIA, C. A. B. Peppermint antioxidants revisited. **Food Chemistry**, v. 176, p. 72–81, 2015.

ROLEIRA, F. M. F. et al. Plant derived and dietary phenolic antioxidants: Anticancer properties. **Food Chemistry**, v. 183, p. 235–258, 2015.

ROMERO-HERNANDEZ, L. L. et al. Diosgenin-based thio(seleno)ureas and triazolyl glycoconjugates as hybrid drugs. Antioxidant and antiproliferative profile. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 99, p. 67–81, 2015.

ROY, G.; MUGESH, G. Anti-thyroid drugs and thyroid hormone synthesis: Effect of methimazole derivatives on peroxidase-catalyzed reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 43, p. 15207–15217, 2005.

RUBERTE, A. C. et al. Novel selenadiazole derivatives as selective antitumor and radical scavenging agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 14–27, 2018.

RUSSOWSKY, D. et al. Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. **Bioorganic Chemistry**, v. 34, p. 173–82, n. 4, 2006a.

RUSSOWSKY, D. et al. Synthesis and differential antiproliferative activity

of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. **Bioorganic chemistry**, v. 34, n. 4, p. 173–82, ago. 2006b.

SANDHU, J. S. Past , present and future of the Biginelli reaction : a critical perspective. **ARKIVOC**, v. 2012, n. i, p. 66–133, 2012.

SANTI, C. et al. Selenium Containing Compounds from Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity. **Current Chemical Biology**, v. 7, n. 1, p. 25–36, 1 abr. 2013.

SASHIDHARA, K. V et al. Design, synthesis and anticancer activity of dihydropyrimidinone–semicarbazone hybrids as potential human DNA ligase 1 inhibitors. **MedChemComm**, v. 7, p. 2349–2363, 2016.

SASHINDHARA, K. V. et al. Discovery of coumarin-monastrol hybrid as potential antibreast tumor-specific agent. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 120–127, 2013.

SHAABAN, S. et al. Organoselenocyanates and symmetrical diselenides redox modulators : Design , synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 190–201, 2015.

SHAABAN, S. et al. Combinatorial synthesis , in silico , molecular and biochemical studies of tetrazole-derived organic selenides with increased selectivity against hepatocellular carcinoma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 122, p. 55–71, 2016.

SHARGHI, H.; JOKAR, M. Al 2 O 3 /MeSO 3 H: A Novel and Recyclable Catalyst for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones or Their Sulfur Derivatives in Biginelli Condensation. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 6, p. 958–979, 25 fev. 2009.

SHARMA, S. DAS; GOGOI, P.; KONWAR, D. A highly efficient and green method for the synthesis of 3 , 4- dihydropyrimidin-2-ones and 1 , 5- benzodiazepines catalyzed by dodecyl sulfonic acid in water. **Green Chemistry**, v. 9, p. 153–157, 2007.

SHARPLESS, K. B.; LAUER, R. F.; TERANISHI, A. Y. Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagents. New Routes to a,b-Unsaturated Carbonyl Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95,

n. 18, p. 6137–6139, 1973.

SHAVETA; MISHRA, S.; SINGH, P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 500–536, 2016.

SILVA, M. DE F. et al. Synthetic resveratrol-curcumin hybrid derivative inhibits mitosis progression in estrogen positive MCF-7 breast cancer cells. **Toxicology in Vitro**, v. 50, p. 75–85, 2018.

SINGH, M. et al. Hybrids: a new paradigm to treat Alzheimer's disease. **Molecular Diversity**, v. 20, n. 1, p. 271–297, 2016.

SOARES, L. C. et al. Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C-C coupling reactions. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 10, n. 32, p. 6595–9, 28 ago. 2012.

SOVA, M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 12, n. 8, p. 749–67, 2012.

SRIVASTAVA, V. An Improved Protocol for Dihydropyrimidines Synthesis. **National Academy Science Letters**, v. 36, n. 5, p. 493–495, 6 out. 2013.

SU, P. et al. Anticancer agents derived from natural cinnamic acids. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 980–987, 2015.

SUN, S.; QUAN, Z.; WANG, X. Selective reduction of nitro-compounds to primary amines by nickel-catalyzed hydrosilylative reduction. **RSC Advances**, v. 5, p. 84574–84577, 2015.

SUN, X. et al. Dimethylenastron suppresses human pancreatic cancer cell migration and invasion in vitro via allosteric inhibition of mitotic kinesin Eg5. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 32, n. 12, p. 1543–8, dez. 2011.

SWEET, F.; FISSEKIS, J. D. On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction'. **Journal of the American Chemical Society**, v. 2, n. 6, p. 8741–8749, 1973.

TAKAHASHI, H. et al. Selenoureas and thioureas are effective superoxide

radical scavengers in vitro. **Life Sciences**, v. 76, n. 19, p. 2185–2192, 2005.

TREPTOW, T. G. M. et al. Novel hybrid DHPM-fatty acids : Synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 95, p. 552–562, 2015.

VALERU, A. et al. Multicomponent synthesis and anticancer activity studies of novel 6-(Trifluoromethyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives. **Synthetic Communications**, v. 48, n. 17, p. 2226–2231, 2018.

VERMA, S.; SINGH, A.; MISHRA, A. Gallic acid: Molecular rival of cancer. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 35, n. 3, p. 473–485, 2013.

VIANNA, D. R. et al. 4-Methylcoumarins with cytotoxic activity against T24 and RT4 human bladder cancer cell lines. **Med. Chem. Commun.**, v. 6, n. 5, p. 905–911, 2015.

VIEGAS-JUNIOR, C. et al. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current medicinal chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–52, jan. 2007.

VIEIRA, 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, p. 254–265, 2015.

WANG, L. et al. Ethaselen: a potent mammalian thioredoxin reductase 1 inhibitor and novel organoselenium anticancer agent. **Free radical biology & medicine**, v. 52, n. 5, p. 898–908, 1 mar. 2012.

WEN, Z. et al. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1H-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs : Microwave-assisted synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, p. 184–194, 2015.

XU, C.-C. et al. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of dihydroartemisinin-cinnamic acid ester derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 107, p. 192–203, 2016.

YAN, J. et al. Design , synthesis , and biological evaluation of benzoselenazole- stilbene hybrids as multi-target-directed anti-cancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 95, p. 220–229, 2015.

YEHYE, W. A. et al. Butylated Hydroxytoluene Analogs: Synthesis and Evaluation of Their Multipotent Antioxidant Activities. **Molecules**, v. 17, p. 7645–7665, 2012.

YEHYE, W. A. et al. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 295–312, 2015.

YILDIZ, A.; SELVIN, P. R. Kinesin: walking, crawling or sliding along? **Trends in cell biology**, v. 15, n. 2, p. 112–20, fev. 2005.

ZHANG, L. et al. Induction of Apoptosis in Human Multiple Myeloma Cell Lines by Ebselen via Enhancing the Endogenous Reactive Oxygen Species Production. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–10, 2014.

ZIAKAS, G. N. et al. New analogues of butylated hydroxytoluene as anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 16, p. 5616–5624, 2006.

ZUO, D. et al. Methyl 5-[(1H-indol-3-yl)selanyl]-1H-benzoimidazol-2-ylcarbamate (M-24), a novel tubulin inhibitor, causes G2/M arrest and cell apoptosis by disrupting tubulin polymerization in human cervical and breast cancer cells. **Toxicology in Vitro**, v. 42, p. 139–149, 2017.

## ANEXO A

European Journal of Medicinal Chemistry 155 (2018) 503–515



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

Research paper

## Novel pyrimidinic selenourea induces DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis in human breast carcinoma



Flavio A.R. Barbosa <sup>a,1</sup>, Tâmara Siminski <sup>b,1</sup>, Rômulo F.S. Canto <sup>c</sup>, Gabriela M. Almeida <sup>b</sup>,  
Nádia S.R.S. Mota <sup>b</sup>, Fabiana Ourique <sup>b</sup>, Rozângela Curi Pedrosa <sup>b,\*\*</sup>, Antonio Luiz Braga <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Síntese de Substâncias de Selênio Bioativas (LabSelen), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),

Florianópolis, SC, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Bioquímica Experimental (LABIOEX), Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

<sup>c</sup> Laboratório de Química Medicinal de Compostos de Selênio (QMCSe), Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 12 December 2017

Received in revised form

7 June 2018

Accepted 9 June 2018

Available online 11 June 2018

## Keywords:

Dihydropyrimidinones

Organoselenium

Cytotoxicity

DNA damage

Cell cycle arrest

Apoptosis

Selenoureas

## ABSTRACT

Novel pyrimidinic selenoureas were synthesized and evaluated against tumour and normal cell lines. Among these, the compound named **3j** initially showed relevant cytotoxicity and selectivity for tumour cells. Three analogues of **3j** were designed and synthesized keeping in view the structural requirements of this compound. Almost all the tested compounds displayed considerable cytotoxicity. However, **8a**, one of the **3j** analogues, was shown to be highly selective and cytotoxic, especially for breast carcinoma cells (MCF-7) (IC<sub>50</sub> = 3.9 μM). Furthermore, **8a** caused DNA damage, inhibited cell proliferation, was able to arrest cell cycle in S phase, and induced cell death by apoptosis in human breast carcinoma cells. Moreover, predictions of pharmacokinetic properties showed that **8a** may present good absorption and permeation characteristics for oral administration. Overall, the current study established **8a** as a potential drug prototype to be employed as a DNA interactive cytotoxic agent for the treatment of breast cancer.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

## 1. Introduction

Dihydropyrimidinones (DHPMs) are a very important class of six-membered heterocycles that are obtained by the Biginelli multicomponent reaction [1]. In the field of medicinal chemistry, DHPMs have been much explored due to the modular nature of the multicomponent reaction that enables the use of several aldehydes, dicarbonyl compounds, and ureas, which readily leads to the preparation of a diverse library of compounds. In addition, these compounds are known for presenting multiple biological activities, such as antioxidant action [2–4], acetylcholinesterase inhibition [5,6], and mPGEs-1 inhibition [7] among other activities [8]. However, the anticancer activities of DHPMs are more pronounced, since various reports have described compounds such as Monastrol

and its derivatives as good cytotoxic and antiproliferative agents [9–15]. Molecular hybrids containing the DHPM core are also reported as potential anticancer agents, such as DHPM-Coumarin hybrids for breast tumours [16] and DHPM-semicarbazone hybrids with anticancer activity due to their ability to inhibit human DNA ligase I [17]. More recently, DHPMs containing a fatty acid moiety have been found to possess antiproliferative activity against C6 glioma cell line [18] and cytotoxic effects in the melanoma B16F10 cell line [19].

Organoselenium compounds are well known for their antioxidant activity with the ability to mimic selenoenzyme Glutathione Peroxidase (GPX-like activity) [20,21]; there is also emerging evidence indicating the potential of selenium (Se) compounds in cancer chemotherapy; these compounds are well known to inhibit cell proliferation and induce cell death in human cancer cells by apoptosis [22,23]. Se-compounds induce inhibition of proliferation and promote cellular apoptosis, presumably by decreased phosphorylation of Akt [24,25] which, through the phosphatidylinositol 3-kinase PI3K/Akt/mTOR pathway, has been shown to inhibit apoptosis in cancer cells [26] and promote proliferation and

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [rozangela.pedrosa@ufsc.br](mailto:rozangela.pedrosa@ufsc.br) (R.C. Pedrosa), [braga.antonio@ufsc.br](mailto:braga.antonio@ufsc.br) (A.L. Braga).<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.