



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

WILSON PAULO DA SILVA

**ESTUDO DE *DOCKING* MOLECULAR E SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DA
COMBRETASTATINA A-4**

Recife
2021

WILSON PAULO DA SILVA

**ESTUDO DE *DOCKING* MOLECULAR E SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DA
COMBRETASTATINA A-4**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador (a): Paulo Henrique Menezes

Recife
2021

Catálogo na fonte
Bibliotecário Cristiano Cosme S. dos Anjos, CRB4-2290

S586e Silva, Wilson Paulo da
Estudo de docking molecular e síntese de novos análogos da
combretastatina A-4/ Wilson Paulo da Silva. – 2021.
82 f.: il., fig., tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
Química, Recife, 2021.
Inclui referências e apêndices.

1. Química Orgânica. 2. Combretastatina A-4. 3. Docking molecular. 4.
Teluretos vinílicos. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da (orientador). II. Título.

547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2021 - 114

WILSON PAULO DA SILVA

ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR E SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DA
COMBRETASTATINA A-4.

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação no
Departamento de Química
Fundamental da Universidade
Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Química.

Aprovada em: 15/03/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo Henrique Menezes (Orientador)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. João Bosco Paraíso da Silva

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Thiago Mendonça de Aquino

Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas

Dedico este trabalho a Deus, a toda a minha família e aos meus amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me capacitar e dar a força necessária para persistir sempre.

À minha família, minha mãe, Josefa Maria, meu pai, José Paulo e minha irmã, Éryca Wylma, por todo apoio e incentivo para que eu pudesse concluir mais esse objetivo.

À minha namorada, Maryana Gomes, por ser meu porto seguro, me apoiar e ajudar a conquistar esse objetivo.

Ao meu orientador, Paulo Henrique Menezes, por aceitar me orientar e por ter feito isso de maneira tão primorosa, agradeço a todos os ensinamentos e conselhos durante o mestrado.

Agradeço a todos os colegas do nosso grupo de pesquisa pelo acolhimento, ensinamentos e pelos momentos felizes durante o mestrado, em especial a Cláudia Laís, Jonh Anderson, Filipe Mateus, Silvia Regina, Everton, Fabiano, Igor e Bárbara.

Aos colegas de curso Edson, Geovane e Jefferson, pelo apoio.

Agradeço a todos os químicos e técnicos da central analítica por toda colaboração na realização de análises durante o período de mestrado.

À UFPE e ao dQF pelo espaço cedido e por todo apoio material disponibilizado.

À CAPES pelo apoio financeiro cedido, o qual foi imprescindível para a realização do trabalho.

RESUMO

A combretastatina A-4 (CA-4) é um composto natural obtido a partir das cascas da árvore africana *combretum caffrum* e se destacou por apresentar uma elevada atividade antitumoral frente a diferentes linhagens de células tumorais. O modo de ação desse composto, baseado na inibição da polimerização da tubulina e a sua simplicidade estrutural fizeram com que a CA-4 recebesse uma atenção crescente de diversos pesquisadores. O baixo rendimento de extração, 0,0000319% a partir de 77 Kg da casca da árvore africana *combretum caffrum*, e a sua baixa estabilidade fizeram com que diversos análogos da CA-4 fossem preparados a fim de avaliar as suas possíveis atividades antitumorais. No presente trabalho foi realizado inicialmente um estudo de *docking* molecular de novos análogos da CA-4 e, dentre estes, foram selecionados os que apresentaram baixas energias de ligação com o sítio ativo da tubulina ou próximo da CA-4 para a síntese, o composto **4b** foi o que apresentou a menor energia de ligação com o sítio ativo da tubulina, igual a $-7,68$ kcal/mol. A estratégia sintética para a obtenção dos análogos propostos foi baseada na reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki entre um telureto vinílico e ariltrifluoroboratos de potássio contendo diferentes funcionalidades. O telureto vinílico foi sintetizado de maneira estereosseletiva em um rendimento de 80% e foi caracterizado por RMN ^1H , ^{13}C e ^{125}Te . Os ariltrifluoroboratos de potássio foram obtidos a partir dos ácidos borônicos correspondentes em rendimentos que variaram de 60% a 71% e caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F . Após a obtenção dos materiais de partida foram sintetizados de maneira estereoespecífica quatro Z-estilbenos análogos da CA-4 em rendimentos que variaram de 50% a 65%. Esses compostos foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C .

Palavras-chave: Combretastatina A-4; *Docking* Molecular; Teluretos vinílicos; Ariltrifluoroboratos de potássio; Acoplamento cruzado.

ABSTRACT

Combretastatin A-4 (CA-4) is a natural compound obtained from the bark of the African tree *combretum caffrum* and stood out for having a high antitumor activity against different tumor cell lines. The mode of action of this compound, based on the inhibition of tubulin polymerization and its structural simplicity, has caused CA-4 to receive increasing attention from several researchers. The low extraction yield, 0,0000319% from 77 kg of the bark of the African tree *combretum caffrum*, and its low stability meant that several analogs of CA-4 were prepared in order to evaluate its possible anti-tumor activities. In the present work, a molecular docking study of new CA-4 analogs was initially carried out, and among these, those that presented low binding energies with the active site of tubulin or close to CA-4 for synthesis, the compound, were selected. **4b** showed the lowest binding energy with the active tubulin site, equal to - 7.68 kcal/mol. The synthetic strategy for obtaining the proposed analogs was based on the Suzuki-type cross-coupling reaction between a vinyl telluride and potassium aryltrifluoroborates containing different functionalities. The vinyl telluride was synthesized in a stereoselective way in a yield of 80% and was characterized by ^1H , ^{13}C and ^{125}Te NMR. Potassium aryltrifluoroborates were obtained from the corresponding boronic acids in yields ranging from 60% to 71% and characterized by ^1H , ^{13}C , ^{11}B and ^{19}F NMR. After obtaining the starting materials, four *Z*-stilbenes analogous to CA-4 were synthesized in yields ranging from 50% to 65%. These compounds were characterized by ^1H and ^{13}C NMR.

Keywords: Combretastatin A-4; Molecular docking; Vinyl tellurides; Potassium aryltrifluoroborates; Cross coupling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação estrutural da cadeia da β -tubulina.	15
Figura 2 –	Principais inibidores da tubulina.	16
Figura 3 –	Combretastatinas isoladas da árvore africana <i>Combretum caffrum</i> .	17
Figura 4 –	Estrutura da CA4-P.	17
Figura 5 –	Modificações que podem ser realizadas na combretastatina A-4.	18
Figura 6 –	Análogo da combretastatina A-4 contendo um átomo de flúor.	19
Figura 7 –	Análogos da combretastatina A-4 com modificações no anel B.	20
Figura 8 –	Derivado da CA-4 com atividades antitumorais semelhantes à CA-4.	20
Figura 9 –	Exemplos de análogos da combretastatina A-4 contendo anéis heterocíclicos.	21
Figura 10 –	Análogos da combretastatina A-4 contendo um anel 1,2,4-triazol.	21
Figura 11 –	Compostos de telúrio não malcheirosos e malcheirosos.	23
Figura 12 –	Redocking do ligante co-cristalizado, colchicina, na estrutura da tubulina (1SA0 – cadeia α em roxo e β em verde) com as poses original e obtida pelo redocking mostradas em azul e vermelho, respectivamente.	33
Figura 13 –	Energias de ligação (ΔG) calculadas para os compostos 4a-j e combretastatina A-4, frente ao sítio ativo da tubulina (PDB-1SA0).	34
Figura 14 –	Sobreposição da conformação de menor energia do composto 4b (ciano) e a colchicina (amarelo) na tubulina (1SA0 – cadeia α em roxo e β em cinza)	35
Figura 15 –	Análise retrosintética dos Z-estilbenos análogos da combretastatina A-4.	36
Figura 16 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ditelureto de dibutila.	37
Figura 17 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2 .	39
Figura 18 –	Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC)(partes).	40
Figura 19 –	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 2 .	41
Figura 20 –	Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC)(partes).	42
Figura 21 –	Espectro de RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto 2 .	42
Figura 22 –	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3a .	44

Figura 23 –	Espectro RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a .	45
Figura 24 –	Espectro RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a .	46
Figura 25 –	Espectro RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a .	46
Figura 26 –	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a .	48
Figura 27 –	Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC)(partes) do composto 4a .	49
Figura 28 –	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4a .	50
Figura 29 –	Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC)(partes) do composto 4a .	51

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Primeira síntese total da CA-4	18
Esquema 2 –	Mecanismos de reações de hidrometalação.	24
Esquema 3 –	Síntese de arilteluretos vinílicos.	24
Esquema 4 –	Reação de hidroteluração de álcoois propargílicos.	25
Esquema 5 –	Efeito dos grupos protetores na regioquímica da reação de hidroteluração de álcoois propargílicos.	25
Esquema 6 –	Reação de hidroteluração de grupos eninos e diinos.	26
Esquema 7 –	Reação de transmetalção de teluretos vinílicos.	26
Esquema 8 –	Reações de acoplamento entre teluretos vinílicos e acetilenos.	27
Esquema 9 –	Primeira síntese de trifluoroboratos de potássio.	28
Esquema 10 –	Síntese de trifluoroboratos de potássio utilizando KHF ₂ .	28
Esquema 11 –	Síntese de organotrifluoroboratos de potássio a partir de haletos.	29
Esquema 12 –	Síntese de trifluoroboratos de potássio utilizando KF.	29
Esquema 13 –	Alquenilação de eletrófilos por reação de acoplamento cruzado.	30
Esquema 14 –	Reação de acoplamento cruzado com N-metiltrifluoroborato isoindolin-1-ona de potássio.	30
Esquema 15 –	Síntese de novos 2,1-borozaronaftalenos a partir de reações de acoplamento cruzado.	30
Esquema 16 –	Síntese do ditelureto de dibutila.	36
Esquema 17 –	Síntese do telureto vinílico 2 .	38
Esquema 18 –	Mecanismo da reação de hidroteluração de alquinos.	38
Esquema 19 –	Possíveis regioisômeros nas reações de hidroteluração.	39
Esquema 20 –	Síntese dos ariltrifluoroboratos de potássio.	43
Esquema 21 –	Síntese dos Z-estilbenos análogos da Combretastatina A-4.	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de etila
Aq	Aquoso
Ar	Arila
Bu	Butila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio delterado
CPME	Ciclo-pentil-metil-éter
d	Dupleto
ddd	Dupleto de dupleto de dupletos
δ	Deslocamento química
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
dt	Dupleto de tripletos
h	Horas
HMBC	Heteronuclear MultipleBond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Metila
MeCN	Acetonitrila
MHz	Mega Hertz
NaHMDS	Bis(trimetisilano) amida de sódio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil Lítio
NiBr ₂ .glyme	Brometo de níquel II etileno glicol dimetil éter
Ph	Fenila
qui	Quinteto
RMN ¹¹ B	Ressonância Magnética Nuclear de Boro-11
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN 2D	Ressonância Magnética Nuclear em duas dimensões
RMN ¹⁹ F	Ressonância Magnética Nuclear de Flúor-19
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1

RMN ¹²⁵ Te	Ressonância Magnética Nuclear de Telúrio-125
sex	Sexteto
sl	Singleto
t	Tripleto
TBS	Terc-butil-dimetil-silano
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilano
TMS	Trimetilsilano
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2,4,6- triisopropil-bifenil

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	CÂNCER.....	14
1.2	COMBRETASTATINA A-4.....	16
1.3	ANÁLOGOS DA COMBRETASTATINA A-4.....	18
1.3.1	Modificações no anel A.....	19
1.3.2	Modificações no anel B.....	19
1.3.3	Modificações na ligação dupla.....	20
1.4	COMPOSTOS DE TELÚRIO EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	22
1.4.1	Teluretos vinílicos a partir de espécies nucleofílicas de telúrio.....	23
1.5	REAGENTES DE BORO EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	27
1.5.1	Métodos de preparação de trifluoroboratos de potássio.....	28
2	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO GERAL.....	31
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
3.1	<i>DOCKING</i> MOLECULAR.....	32
3.2	SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DA COMBRETASTATINA A-4.....	36
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
5	PERSPECTIVAS.....	53
6	METODOLOGIA.....	54
6.1	ASPECTOS GERAIS.....	54
6.2	<i>DOCKING</i> MOLECULAR	55
6.3	SÍNTESES.....	56
6.3.1	Síntese do ditelureto de dibutila.....	56
6.3.2	Síntese do (Z)-3-(2-butil-telanil-vinil)anilina 2 :.....	56
6.3.3	Síntese dos Trifluoroboratos de Potássio Arílicos (3a-d):.....	57
6.3.4	Síntese dos Z-estilbenos (4a-d).....	58
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE A – ESPECTROS	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

O câncer é a segunda doença que mais mata no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Segundo dados do ministério da saúde foram registradas 232 mil mortes causadas por câncer no Brasil, nos homens os cânceres de traqueia, brônquios e pulmão são responsáveis pela maior parte dos óbitos, correspondendo à 13,8 % das mortes, o câncer de mama é o mais letal para as mulheres, sendo o responsável por 16,4 % das mortes. Em 2020 foram estimados um número de 616 mil novos casos de câncer entre homens e mulheres no Brasil. Todos esses números reforçam a importância dos estudos sobre as terapias usados no tratamento dos diversos tipos de câncer.

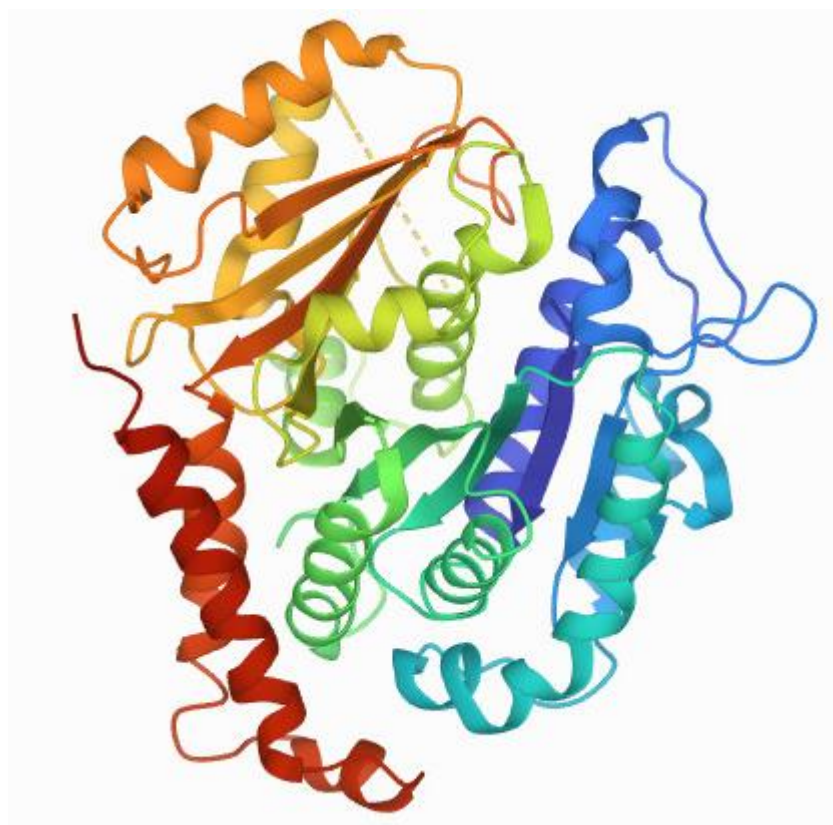
O câncer pode ser classificado como uma doença multigênica e multicelular e pode ser dividido em dois tipos: tumores benignos e tumores malignos. No tumor benigno não ocorre a multiplicação descontrolada das células e são inofensivos para o corpo. Nos tumores malignos ocorre a multiplicação descontrolada das células e, nesses casos o câncer pode se espalhar pelo corpo em um processo denominado metástase. Os fatores que levam um indivíduo a contrair câncer são os mais variados, obesidade, tabagismo, dieta, genética, exposição a radiações, entre outros (NAAZ; HAIDER; SHAFI; YAR, 2019). As drogas que são utilizadas no tratamento do câncer são chamadas de agentes anticâncer ou antitumorais. Esses agentes são citotóxicos e são classificados como agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, produtos naturais e hormônios. O primeiro fármaco utilizado no tratamento do câncer foi a mostarda nitrogenada, desde então uma ampla variedade de compostos naturais, semissintéticos e sintéticos vem sendo explorados como agentes citotóxicos. O grande problema dos fármacos anticâncer são seus efeitos colaterais, que podem ser os mais variados, como dores intensas, perda de cabelo, náuseas, entre outros. Esses efeitos colaterais ocorrem devido à baixa seletividade desses compostos, pois as células cancerígenas e as saudáveis são muito semelhantes, assim o agente anticâncer interage com ambas. O mecanismo de ação de uma ampla variedade desses agentes citotóxicos concentra-se na etapa da mitose, que é a divisão celular e esses agentes são comumente separados em compostos que interagem com a tubulina e que não interagem (NAAZ; HAIDER; SHAFI; YAR, 2019).

A tubulina é uma proteína que existe como um heterodímero α e β (Figura 1) e compõe os microtúbulos, que são fibras citoesqueléticas presentes no citoplasma de células eucarióticas

e apresentam diversas funções nas células, participando principalmente da motilidade celular, transporte intracelular, polarização celular, mitose e manutenção da forma celular.

A função mais importante da tubulina no contexto do planejamento de agentes anticâncer é a sua atuação na separação dos cromossomos durante a mitose. A mitose é a quinta etapa do ciclo celular, na qual ocorre a separação do DNA em duas células filhas. Assim, a mitose é um dos principais alvos na busca por medicamentos anticâncer, pois uma das principais características do câncer é a multiplicação descontrolada das células (MCLOUGHLIN; O'BOYLE, 2020).

Figura 1 - Representação estrutural da cadeia da β -tubulina.

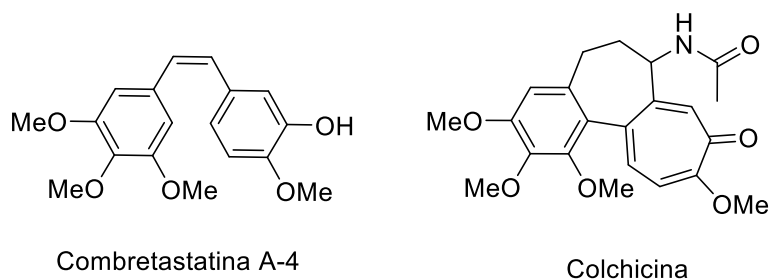


Fonte: R. B. RAVELLI (2004).

Os microtúbulos sofrem etapas de polimerização e despolimerização, na qual a montagem e a desmontagem do polímero ocorrem continuamente dentro da célula. Na fase da mitose, a função dos microtúbulos é gerar um fuso mitótico e quando as células entram na mitose, a taxa de crescimento e encurtamento dos microtúbulos aumenta 100 vezes. Essa dinâmica torna a etapa de mitose um alvo na terapia do câncer, pois é altamente sensível a modulação por agentes antimitóticos (MCLOUGHLIN; O'BOYLE, 2020).

A maioria dos agentes de ligação aos microtúbulos se ligam a tubulina e inibem a dinâmica dos microtúbulos. Alguns compostos podem se ligar em determinados sítios da tubulina, impedindo sua polimerização, dentre estes destacam-se a colchicina, os alcalóides da vinca e os taxanos. Os principais compostos naturais que inibem a polimerização da tubulina são a colchicina e a combretastatina A-4 (Figura 2) (SEDDIGI; MALIK; SARASWATI; AHMED; BABALGHITH; LAMFON; KAMAL, 2017).

Figura 2 - Principais inibidores da tubulina.

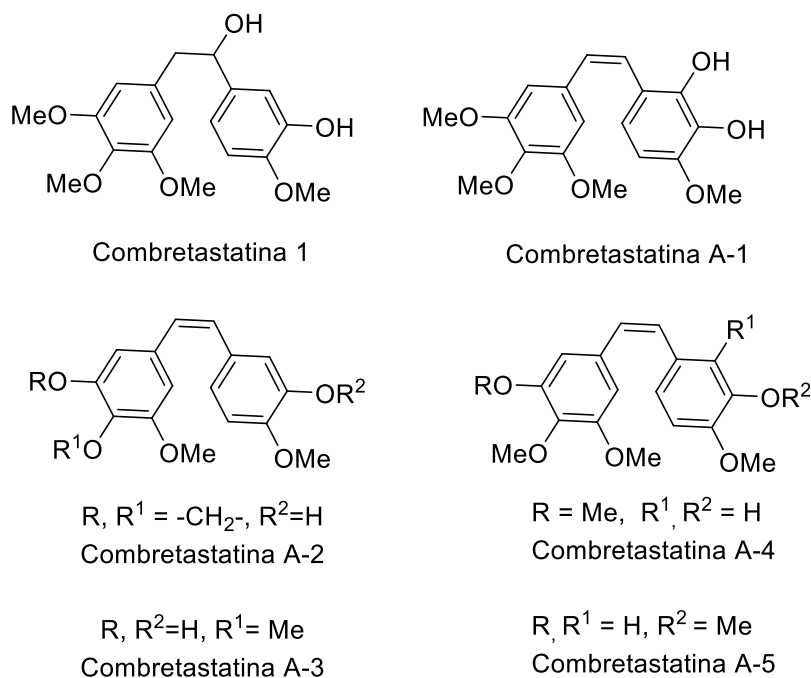


Fonte: Adaptado de SEDDIGI et al. (2017).

1.2 COMBRETASTATINA A-4

A busca por novos fármacos que inibam a polimerização da tubulina tornou a combretastatina A-4 (CA-4) um composto alvo para a realização de pesquisas que visam o desenvolvimento de fármacos anticâncer. Uma série de compostos denominados combretastatinas foram isolados nas últimas décadas (Figura 3) a partir da árvore africana *combretum caffrum*, que foi tradicionalmente usada na África no tratamento de diversas doenças (Figura 3) (PETTIT; et al., 1982, 1987, 1989). O primeiro desses compostos isolados foi a combretastatina 1, porém estudos subsequentes mostraram que a CA-4 é o composto mais potente na inibição do crescimento de células tumorais e na polimerização da tubulina dentre os compostos que foram isolados da *combretum caffrum* (PETTIT; et al., 1989).

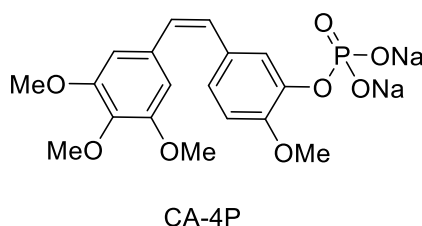
Figura 3 - Combretastatinas isoladas da árvore africana *Combretum caffrum*.



Fonte: Adaptado de PETIT et al. (1982, 1987, 1989)

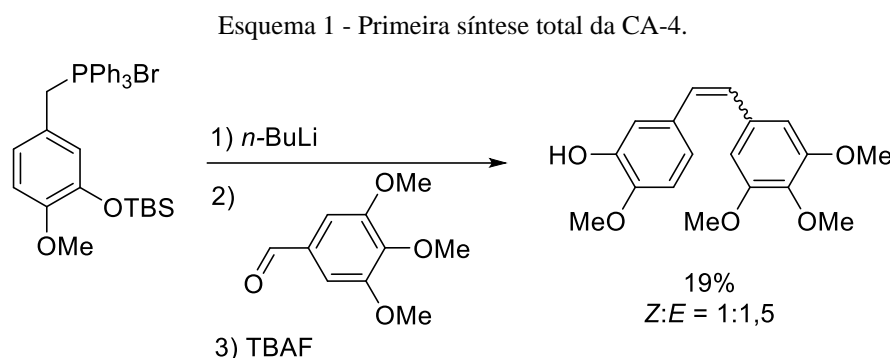
A CA-4 foi isolada com baixíssimo rendimento, 0,0000319% obtido a partir de 77 Kg de cascas da *combretum caffrum* e despertou atenção devido a sua elevada citotoxicidade. A CA-4 inibiu a polimerização da β -tubulina de maneira mais eficiente ($IC_{50} = 2-3 \mu M$) que a colchicina (PETTIT, et al., 1989). Posteriormente, estudos da relação estrutura-atividade revelaram que a geometria Z da CA-4 é essencial na inibição do crescimento de células tumorais, isso se justifica porque essa geometria torna a molécula mais acomodável no sítio ativo da tubulina (KARATOPRAK; AKKOL; GENÇ; BARDAKÇ; YUCEL; SOBARZO-SÁNCHEZ, 2020). Apesar dos bons resultados obtidos para estudos *in vitro* a CA-4 não avançou para testes *in vivo* devido a sua baixa solubilidade em água, desse modo um pró-fármaco, CA-4P (Figura 4), foi desenvolvido para a realização desses estudos (TRON et al., 2006).

Figura 4 - Estrutura da CA4-P.



Fonte: Adaptado de TRON et al. (2005).

A maior parte das rotas desenvolvidas para sintetizar a CA-4 e análogos envolveu a reação de Wittig. A CA-4 foi sintetizada pela primeira vez a partir da reação entre um sal de fosfônio e o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído usando *n*-butil lítio como base (Esquema 1), a CA-4 foi obtida na forma de uma mistura de isômeros *Z* e *E* na proporção de 1:1,5. O produto com a estereoquímica desejada *Z*, foi obtido em 19% de rendimento (PETTIT, et al., 1995).



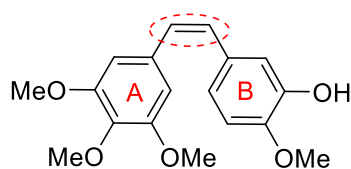
Fonte: Adaptado de PETTIT, et al. (1995).

Apesar de ser um método eficiente, a baixa estereoseletividade na síntese traz um problema, visto que a separação dos isômeros *Z* e *E* é difícil de ser realizada além de diminuir ainda mais o rendimento da síntese.

1.3 ANÁLOGOS DA COMBRETASTAINA A-4

Nos últimos anos diversos compostos análogos da CA-4 foram sintetizados na tentativa de se obter antitumorais mais potentes e mais seletivos. As modificações estruturais envolveram variações nos grupos funcionais presentes nos anéis A e B e na ligação dupla (Figura 5).

Figura 5 - Modificações que podem ser realizadas na combretastatina A-4.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

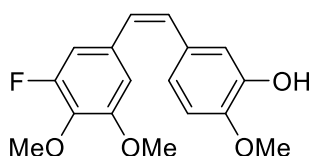
Os diversos análogos obtidos nos últimos anos foram sumarizados em algumas revisões da literatura (JAROCH, 2016; SEDDIGI, 2017; MCLOUGHLIN, O'BOYLE, 2020), aqui serão

apresentados alguns destes análogos recentemente sintetizados e que apresentaram avanços em relação a CA-4.

1.3.1 Modificações no anel A

Por muitos anos acreditou-se que a presença dos três grupos metoxila eram indispensáveis para a atividade da CA-4. Essas conclusões se baseavam no fato de que a colchicina, um inibidor natural da tubulina, apresenta um anel com os três grupos metoxila, e em estudos em que um análogo sintetizado contendo um anel aromático sem substituintes no lugar do anel A foi menos ativo quando comparado com a CA-4 (JAROCH, et al., 2016). No entanto, Pettit et al. (2005) sintetizaram um análogo contendo um átomo de flúor substituindo um dos grupos metoxila (Figura 6) e avaliou sua inibição da polimerização da tubulina.

Figura 6 - Análogo da combretastatina A-4 contendo um átomo de flúor.



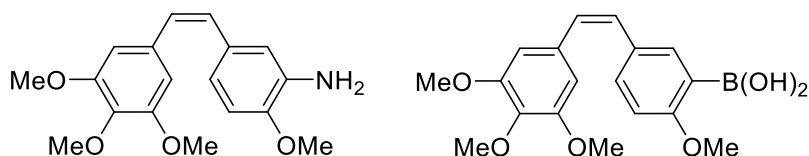
Fonte: Adaptado de PETTIT et al. (2005).

Este composto apresentou uma atividade de inibição da polimerização da tubulina semelhante a CA-4. Assim, esse resultado revelou que as três metoxilas não são indispensáveis para a atividade da CA-4. No mesmo estudo também foram sintetizados análogos contendo Cl e Br no lugar do F, porém esses análogos diminuíram a atividade antitumoral em relação a CA-4.

1.3.2 Modificações no anel B

Devido a ideia de que o anel A seria indispensável para a atividade dos análogos da CA-4, a grande maioria das modificações estruturais foram realizadas no anel B (TRON, et al., 2006). Por exemplo, a substituição do grupo -OH na posição 3 do anel por um grupo -NH₂ (King, et al., 1998) ou por um grupo B(OH)₂ (KONG, et al., 2005) revelaram um aumento na potência das atividades citotóxicas em relação a CA-4 (Figura 7).

Figura 7 - Análogos da combretastatina A-4 com modificações no anel B.

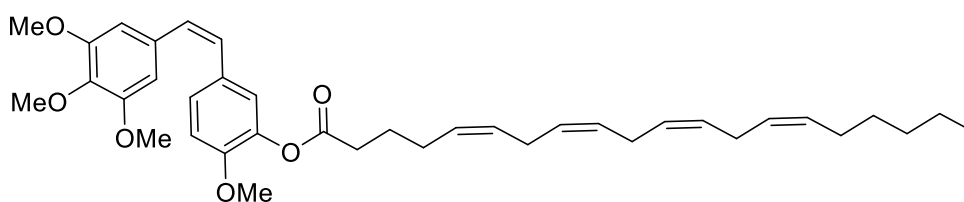


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

O análogo contendo o ácido borônico $[-B(OH)_2]$ além de ter apresentado maior citotoxicidade e atividade de inibição da polimerização da tubulina, também apresentou maior solubilidade em água que a CA-4, possibilitando a sua utilização em testes *in vivo*.

Mais recentemente, Ojike, Lavignac e Casely-Hayford (2018), sintetizaram análogos contendo um grupamento éster de cadeia longa no lugar da hidroxila da CA-4. Um desses análogos apresentou atividade antitumoral muito próxima da CA-4 (Figura 8).

Figura 8 – Derivado da CA-4 com atividades antitumorais semelhantes à CA-4.

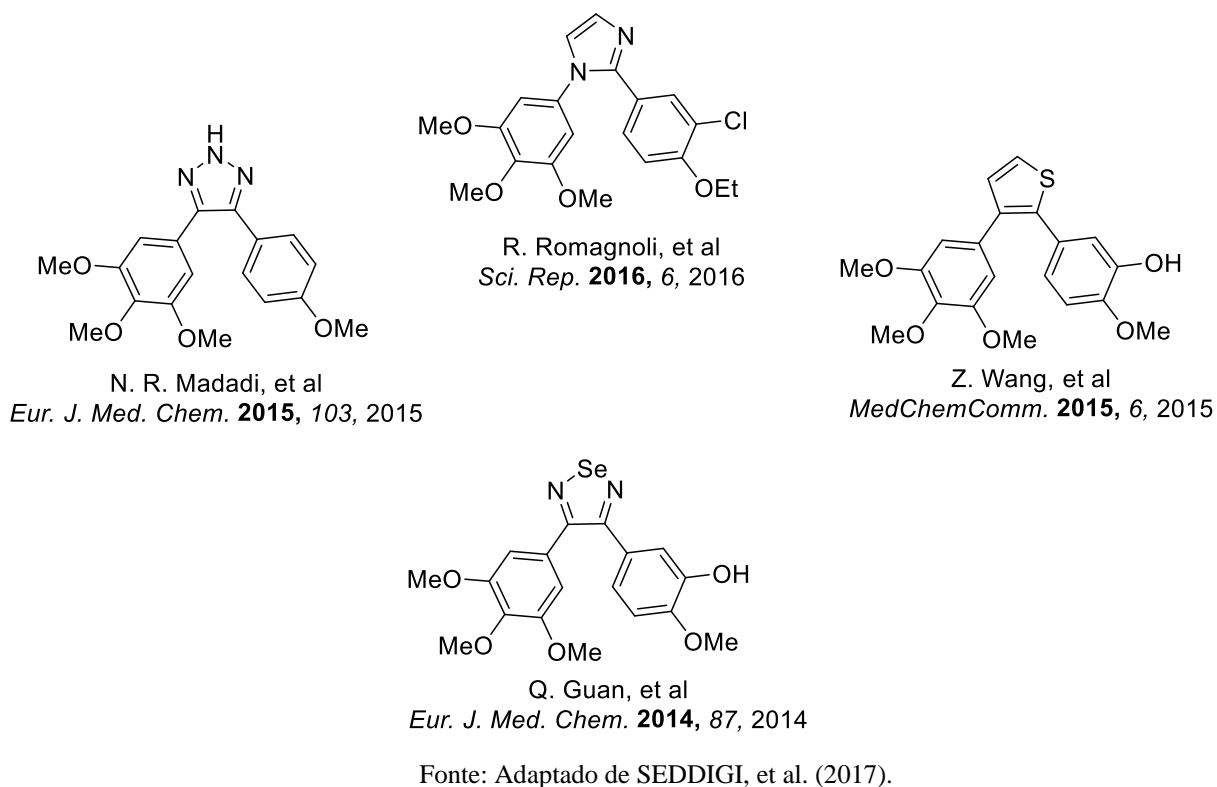


Fonte: Adaptado de OJIKE, LAVIGNAC e CASELY-HAYFORD (2018).

1.3.3 Modificações na ligação dupla

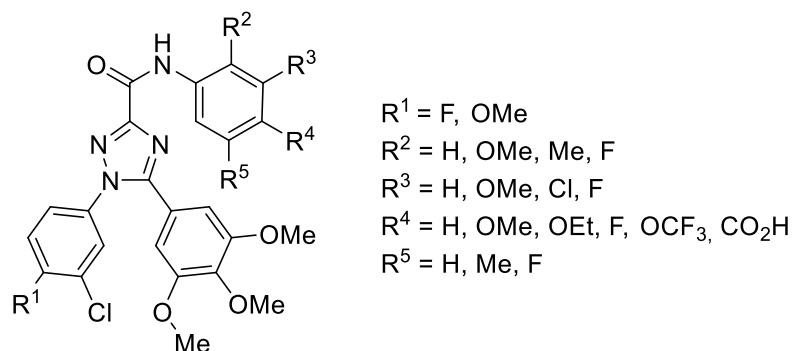
A maioria das modificações na ligação dupla da CA-4 visam a obtenção de compostos cíclicos que aumentem a potência citotóxica do análogo e sua seletividade. Além desses dois fatores, a presença de compostos cíclicos também mantém a estrutura rígida. Uma ampla variedade de compostos contendo anéis heterocíclicos foram obtidos. Alguns exemplos são mostrados na Figura 9 (SEDDIGI, et al., 2017).

Figura 9 - Exemplos de análogos da combretastatina A-4 contendo anéis heterocíclicos.



Um exemplo desses análogos foi obtido recentemente por Mustafa et al. (2019). Uma série de Z-estilbenos análogos da CA-4 contendo um anel 1,2,4-triazol foram sintetizados e alguns desses apresentaram atividade de inibição da polimerização da tubulina muito semelhante a CA-4 (Figura 10).

Figura 10 - Análogos da CA-4 contendo um anel 1,2,4-triazol.



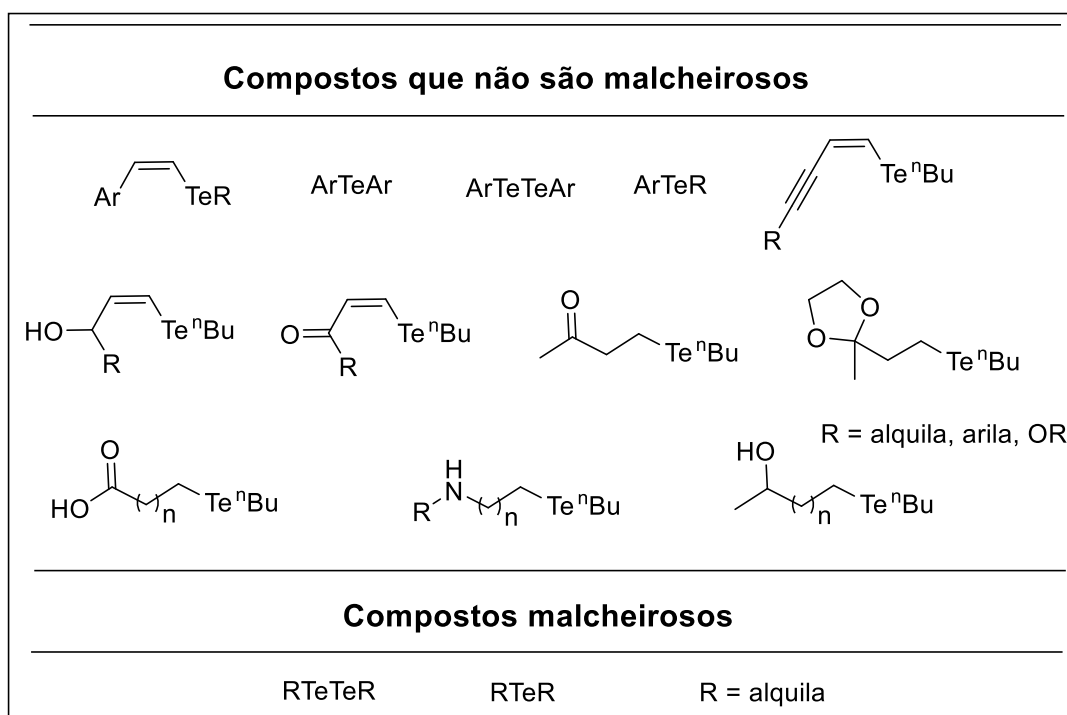
Fonte: Adaptado de MUSTAFA et al. (2019).

1.4 COMPOSTOS DE TELÚRIO EM SÍNTESE ORGÂNICA

O primeiro composto orgânico de telúrio foi obtido há mais de 150 anos com a síntese do telureto de dietila por Wohler em 1840. No entanto, até meados do século XX os compostos de telúrio permaneceram esquecidos pela comunidade científica até que os estudos de reagentes de selênio receberam destaque, em especial devido a descoberta da reação de eliminação *syn* de selenóxidos. Esse fato, levou diversos pesquisadores a explorar as potencialidades dos compostos de telúrio, comprovado pelo grande número de trabalhos e revisões publicadas nos últimos anos sobre esses compostos (ZENI; MENEZES, 2011).

Apesar das potencialidades dos reagentes de organotelúrio em síntese orgânica, essa classe de compostos sempre carregou uma má reputação por serem considerados malcheirosos, instáveis e tóxicos. No entanto, esses comentários são válidos apenas para alguns tipos de reagentes. Em relação ao mau cheiro, por exemplo, pode-se fazer uma comparação entre diteluretos e teluretos orgânicos que contém grupos alquila de baixo peso molecular, esses compostos apresentam mau cheiro, sendo necessário seu manuseio em capela, porém, quando é adicionado qualquer grupo substituinte a esses grupos alquila, os diteluretos e teluretos orgânicos correspondentes são praticamente inodoros. Na Figura 11 é mostrado um resumo das espécies de organotelúrio malcheirosas e não malcheirosas. Existem ainda diversos compostos de organotelúrio que são sólidos estáveis e podem ser armazenados como um reagente de laboratório qualquer. Com relação a toxicidade, esses estudos são ainda escassos (ZENI; LÜDTKE; PANATIERI; BRAGA, 2006, COMASSETO, 2010).

Figura 11 - Compostos de telúrio não malcheirosos e malcheirosos.



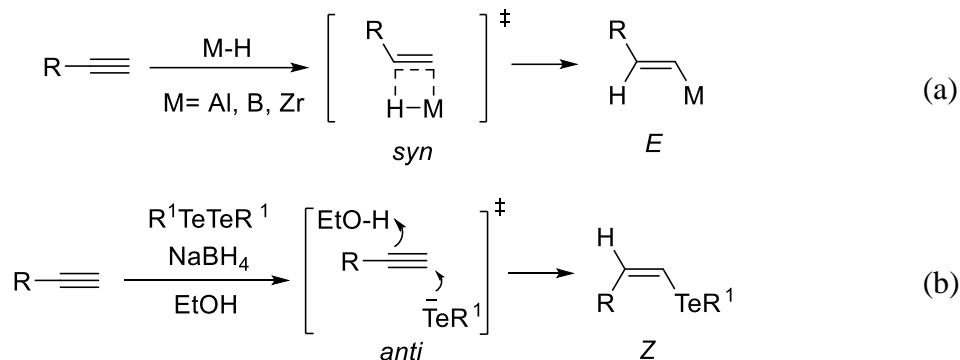
Fonte: Adaptado de COMASSETO et al. (2010).

Diversos compostos de organotelúrio foram preparados nos últimos anos e dentre estes a classe que mais se destacou foram os teluretos vinílicos, que são compostos extremamente úteis e versáteis em síntese orgânica. Diversos métodos baseados na utilização de espécies nucleofílicas, eletrofílicas ou radicalares de telúrio são descritos para a síntese desses compostos. No tópico seguinte será apresentada a preparação desses compostos por espécies nucleofílicas de telúrio, que é considerada a mais eficaz e a mais utilizada em nosso laboratório (ZENI; MENEZES, 2011).

1.4.1 Teluretos vinílicos a partir de espécies nucleofílicas de telúrio

Os teluretos vinílicos podem ser sintetizados a partir de reações de hidroteluração de alquinos, as quais levam a alquenos de geometria *Z*, diferentemente das hidrometalações convencionais, como a hidrozirconação, hidroboração e hidroaluminação, que levam a alquenos *E* (Esquema 2) (COMASSETO, 2010). Isso acontece devido as hidrometalações convencionais ocorrerem via um mecanismo de adição *syn* do metal e do átomo de hidrogênio ao alquino (Esquema 2a), enquanto na hidroteluração a adição ao alquino ocorre através de um mecanismo *anti*, no qual o ânion telurolato se adiciona em uma face da ligação tripla e o próton é capturado pela outra face (Esquema 2b) (ZENI; MENEZES, 2011).

Esquema 2 - Mecanismos de reações de hidrometalatação.

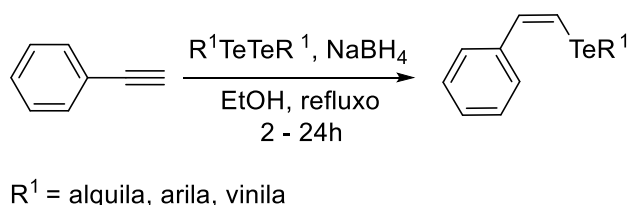


Fonte: Adaptado de ZENI (2011).

A obtenção de teluretos vinílicos por espécies nucleofílicas de telúrio ganhou força nos últimos anos e uma grande variedade dessas espécies contendo diferentes grupos funcionais foram obtidas a partir da reação de hidroteluração.

Os alquinos contendo anéis aromáticos são considerados bons substratos para as reações de hidroteluração, uma vez que apenas o telureto vinílico 1,2-dissubstituído é geralmente obtido e com estereoquímica Z de maneira exclusiva (Esquema 3) (DABDOUB; DABDOUB; COMASSETO; PETRAGNANI, 1986).

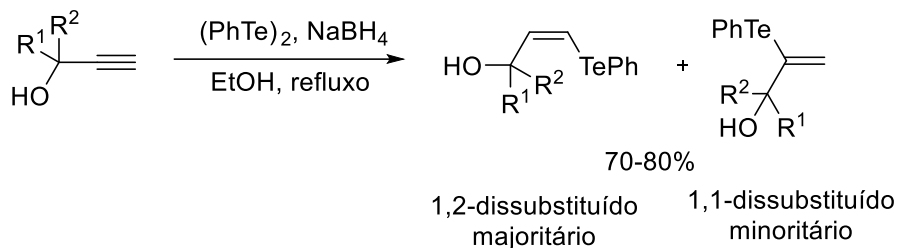
Esquema 3 - Síntese de arilteluretos vinílicos.



Fonte: Adaptado de DABDOUB (1986).

Outra classe de composto que foi submetida a reações de hidroteluração são os álcoois propargílicos. Esses compostos são substratos interessantes por serem intermediários relevantes em síntese orgânica. Assim como a maioria das hidrotelurações de alquinos contendo grupos alquila, as hidrotelurações de álcoois propargílicos geralmente levam a uma mistura dos regioisômeros 1,1-dissubstituídos e 1,2-dissubstituídos, sendo o último o produto majoritário (Esquema 4) (LUXEN; CHRISTIAENS; RENSON, 1980).

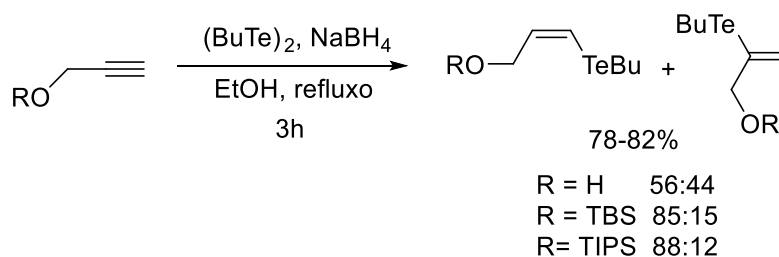
Esquema 4 - Reação de hidroteluração de álcoois propargílicos.



Fonte: Adaptado de LUXEN (1980).

O nosso grupo de pesquisa realizou um estudo sobre a influência de diferentes grupos protetores e diferentes temperaturas na reação de hidroteluração de álcoois propargílicos. Constatou-se que o TBS e TIPS são os melhores grupos protetores nesta reação por aumentarem a regioseletividade da reação (Esquema 5) (MENEZES, 2010).

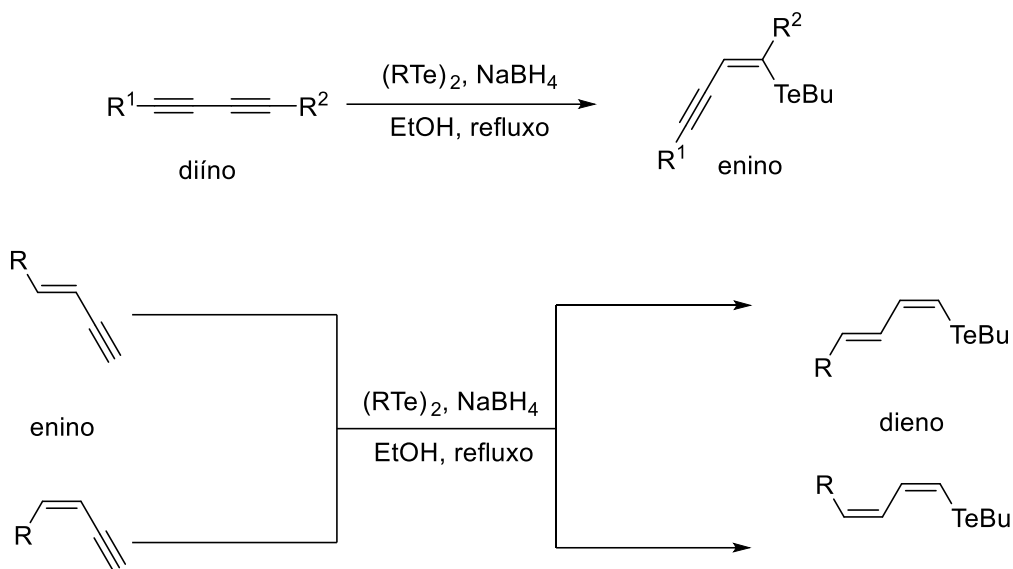
Esquema 5 - Efeito dos grupos protetores na regioseletividade da reação de hidroteluração de álcoois propargílicos.



Fonte: Adaptado de MENEZES (2010).

Outra classe de compostos interessante como substratos em reações de hidroteluração são os diínicos e eninos, uma vez que os produtos formados são os eninos e dienos correspondentes, estruturas presentes em diversos compostos naturais (Esquema 6) (ZENI; MENEZES, 2011).

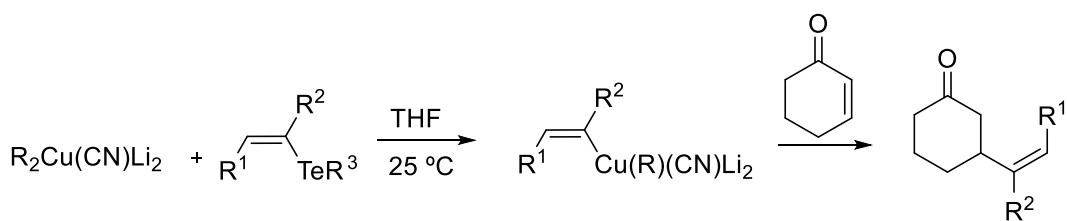
Esquema 6 - Reação de hidroteluração de grupos eninos e diinos.



Fonte: Adaptado de ZENI (2011).

Um exemplo da aplicação de teluretos vinílicos em síntese orgânica são as reações de transmetalração. Tucci, et al. (1996) obtiveram uma série de cupratos *Z*-vinílicos de maneira estereoespecífica a partir de *Z*-teluretos vinílicos, em seguida reagiu esses cupratos com enonas e epóxidos, a obtenção dos cupratos a partir dos teluretos vinílicos e a subsequente reação destes cupratos com uma enona é mostrada no Esquema 7.

Esquema 7 – Reação de transmetalração de teluretos vinílicos.

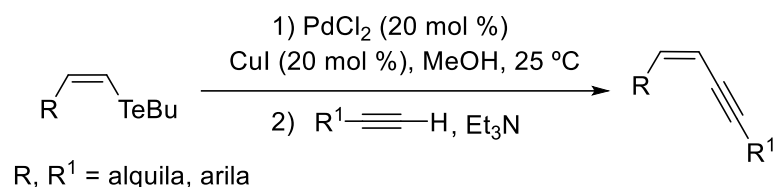
R = Me, *n*-Bu $R^1, R^2 = \text{H, Ph}$ $R^3 = n\text{-Bu, Ph}$

Fonte: Adaptado de TUCCI et al. (1996).

Estes resultados foram particularmente importantes porque a obtenção de cupratos com estereoquímica *Z* por outros métodos é bastante complexa, envolvendo uma série de reações.

Outra aplicação importante dos teluretos vinílicos está nas reações de formação de ligação carbono-carbono. Zeni e Comasseto (1999) obtiveram uma série de eninos e enediínos a partir de uma reação de acoplamento entre teluretos vinílicos e acetilenos (Esquema 8).

Esquema 8 – Reações de acoplamento entre teluretos vinílicos e acetilenos



Fonte: Adaptado de ZENI e COMASSETO (1999).

Os pesquisadores observaram que houve a retenção da geometria Z dos teluretos vinílicos, dependendo do telureto usado pôde-se obter os eninos ou enediínos.

1.5 REAGENTES DE BORO EM SÍNTESE ORGÂNICA

Os compostos organometálicos são de suma importância em síntese orgânica por tornar possível a obtenção de produtos de difícil acesso a partir de reações de ligação carbono-carbono, os reagentes mais utilizados nessas transformações são os compostos de organolítio e organomagnésio. No entanto, a elevada nucleofilicidade e basicidade desses compostos impede seu uso quando reagentes com grupos funcionais sensíveis estão envolvidos. Nesse sentido, a busca por reagentes organometálicos mais seletivos, que tolerem um maior número de grupos funcionais é constante e dentre estes destacam-se os compostos de Zn, Si, B e Sn. Os compostos de organoboro e organoestanho foram os mais utilizados, porém as organoestannanas possuem elevada toxicidade, dificultando o uso. Por outro lado, o interesse nos compostos de organoboro é crescente, principalmente após o desenvolvimento da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (DARSES; GENET, 2008).

Os compostos de organoboro são geralmente obtidos a partir da reação de hidroboração de alquenos e alquinos, sendo o BH_3 o reagente mais utilizado para essa finalidade. O produto resultante é uma organoborana, compostos sensíveis ao ar e umidade e de difícil manipulação (KAUR; KHATIK; NAYAK, 2017).

A partir das organoboranas podem ser obtidos os ácidos borônicos e ésteres borônicos correspondentes. Esses derivados são os principais compostos de boro usados em síntese

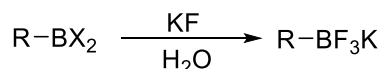
orgânica em especial devido a sua maior estabilidade e possibilidade de aplicação em reações de acoplamento cruzado.

Os organotrifluoroboratos de potássio surgiram como uma nova alternativa aos reagentes de boro convencionais. Esses compostos são sólidos cristalinos, muito estáveis ao ar e à umidade (STEFANI; CELLA; VIEIRA, 2007) e também podem ser utilizados como substratos em reações de acoplamento. O tópico a seguir dará ênfase aos métodos de preparação dessa classe de compostos de boro.

1.5.1 Métodos de preparação de organotrifluoroboratos de potássio

Inicialmente, os organotrifluoroboratos de potássio foram obtidos a partir do tratamento de organodihaloboranas com uma solução aquosa de KF (Esquema 9) (CHAMBERS; CLARK; WILLIS, 1960).

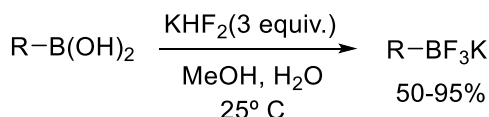
Esquema 9 - Primeira síntese de trifluoroboratos de potássio.



Fonte: Adaptado de CHAMBERS (1960).

A desvantagem desse método baseia-se no fato das organodihaloboranas serem compostos instáveis e altamente reativos. Posteriormente, Vedejs e colaboradores desenvolveram um método mais brando para a preparação de organotrifluoroboratos de potássio a partir do tratamento de ácidos borônicos com uma solução aquosa de hidrogênio fluoreto de potássio. Os organotrifluoroboratos de potássio correspondentes foram obtidos em bons rendimentos na maioria dos casos (Esquema 10) (VEDEJS; et al., 1995).

Esquema 10 - Síntese de trifluoroboratos de potássio utilizando KHF₂.



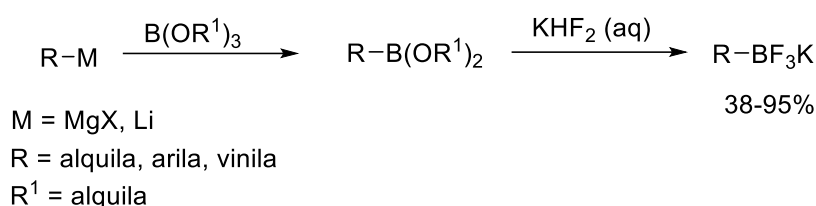
R = alquila, arila, vinila

Fonte: Adaptado de VEDEJS et al. (1995).

A purificação dos organotrifluoroboratos de potássio pode ser feita de maneira simples, por lavagem com acetona a quente e cristalização com éter dietílico.

Os organotrifluoroboratos de potássio também podem ser obtidos a partir de compostos organometálicos em uma sequência de etapas que envolve a inicial preparação dos ésteres borônicos a partir da reação de reagentes de organolítio ou organomagnésio com boratos seguida da adição de KHF_2 (Esquema 11) (STEFANI; CELLA; VIEIRA, 2007).

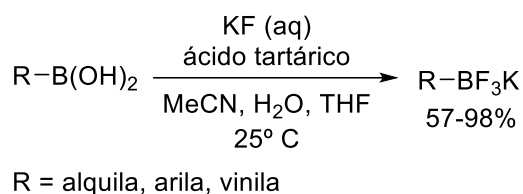
Esquema 11 - Síntese de organotrifluoroboratos de potássio a partir de haletos.



Fonte: Adaptado de STEFANI et al. (2007).

Mais recentemente, Lennox e Lloyd-Jones (2012) relataram um método eficiente para a síntese dos organotrifluoroboratos de potássio a partir de ácidos borônicos correspondentes utilizando uma solução aquosa de KF e ácido tartárico (Esquema 12).

Esquema 12 - Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando KF.

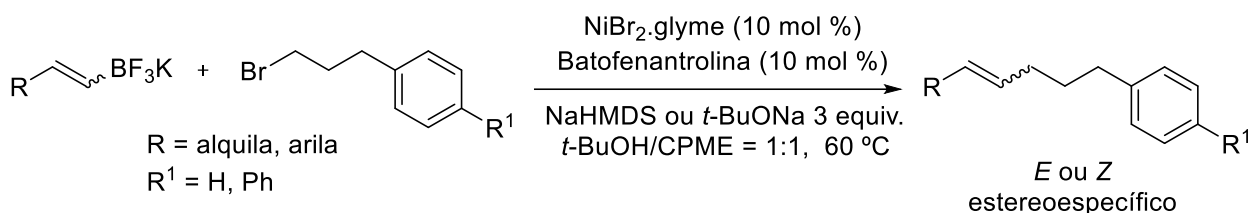


Fonte: Adaptado de LENNOX e LLOYD-JONES (2012).

Nas últimas três décadas a utilização dos organotrifluoroboratos de potássio em reações de acoplamento ganhou grande destaque, tornando esses compostos os reagentes de boro mais relevantes atualmente.

Recentemente, Molander e Argintaru (2014) desenvolveram um método de acoplamento cruzado entre organotrifluoroboratos de potássio e haletos catalisada por um sal de níquel (Esquema 13). A vantagem da utilização dos organotrifluoroboratos de potássio nesse tipo de reação se deve a estabilidade destes ao ar e a umidade. Os compostos desejados foram obtidos de modo estereoseletivo.

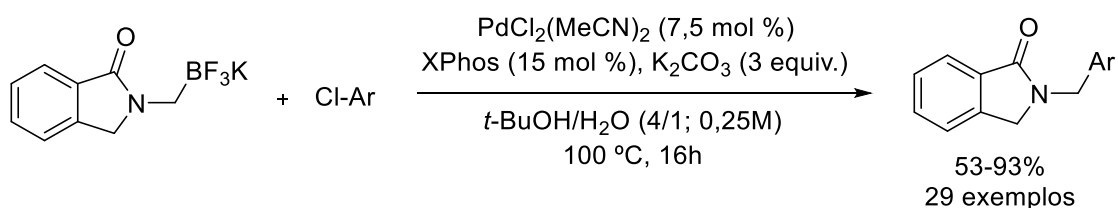
Esquema 13 – Alquenação de eletrófilos por reação de acoplamento cruzado.



Fonte: Adaptado de MOLANDER e ARGINTARU (2014)

Nadaf e Seapy (2014) utilizaram o N-metiltrifluoroborato isoindolin-1-ona de potássio em uma reação de acoplamento cruzado catalisada por sais de paládio com cloretos de arila (Esquema 14), os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos e a síntese destes compostos é importante pois a subestrutura da isoindolina-1-ona é comum em vários produtos naturais e farmacêuticos.

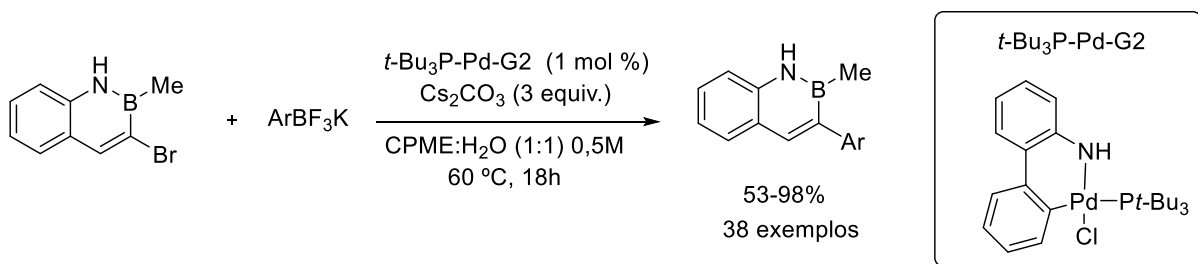
Esquema 14 – Reação de acoplamento cruzado com N-metiltrifluoroborato isoindolin-1-ona de potássio.



Fonte: Adaptado de RASHIDN e DAVEG (2014)

Molander e Wisniewski (2014) sintetizaram novos 2,1-borazaronaftalenos, uma classe de compostos com aplicações importantes na área da química medicinal e de materiais. Os produtos de acoplamento foram obtidos em bons rendimentos utilizando condições aquosas (Esquema 15).

Esquema 15 – Síntese de novos 2,1-borazaronaftalenos a partir de reações de acoplamento cruzado.



Fonte: Adaptado de Molander e Wisniewski (2014)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Sintetizar e caracterizar análogos da CA-4 com elevada atividade antitumoral a partir de um estudo de *docking* molecular com o sítio ativo da proteína tubulina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a energia de ligação de análogos da CA-4 com o sítio ativo da tubulina a partir de estudos de *docking* molecular;
- Sintetizar os análogos com baixas energias de ligação com o sítio ativo da tubulina em relação a CA-4;
- Utilizar as técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te e técnicas de RMN 2D para caracterizar os compostos vinílicos de telureto;
- Utilizar as técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F para caracterizar os organotrifluoroboratos de potássio;
- Utilizar as técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C e técnicas de RMN 2D para caracterizar os Z-estilbenos;
- Testar as possíveis atividades antitumorais dos análogos sintetizados.

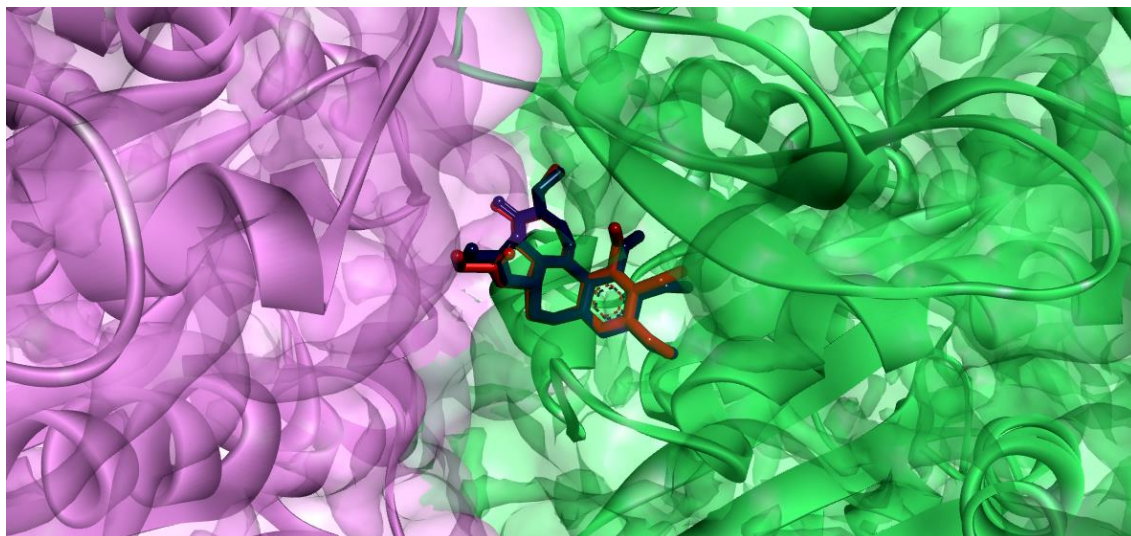
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 DOCKING MOLECULAR

A busca por compostos com atividade antitubulínica tem se intensificado gradualmente, especialmente nas últimas décadas, buscando-se principalmente novos protótipos farmacêuticos com aplicação anticancerígena (BARRECA et al., 2020). Diferentes agentes antineoplásicos conceituados se utilizam deste mecanismo de ação, com destaque para a colchicina, um alcalóide natural obtido de *Colchicum autumnale* com elevada atividade antimitótica (ABOUITAH et al., 2020) e a combretastatina-A4, isolada primeiramente da *Combretum caffrum* apresentou elevada atividade anticancerígena (PETIT et al., 1989). Entretanto, a aplicação da colchicina e da combretastatina-A4 tem sido limitada devido às suas propriedades tóxicas e farmacocinéticas indesejáveis, respectivamente (SAMPEDRO-NÚÑEZ et al., 2018; PREMALATHA; RAMACHANDRAN, 2020). Estes fatos têm fomentado significativamente os esforços na obtenção de diversos agentes antitubulínicos tanto de origem natural quanto sintética, que possam ser úteis no *design* e desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos (BARRECA et al., 2020).

Inicialmente, foi realizado o *redocking* com a estrutura da colchicina a fim de validar os parâmetros que seriam aplicados nos estudos de *docking* molecular envolvendo diferentes compostos. Nesta etapa, foi possível atestar a eficiência dos parâmetros utilizados durante os cálculos de ancoragem, com o valor de RMSD = 0,68 Å (Figura 12), o qual está de acordo com os padrões preconizados pela literatura científica (HAWKINS et al., 2008; CARLSON et al., 2016).

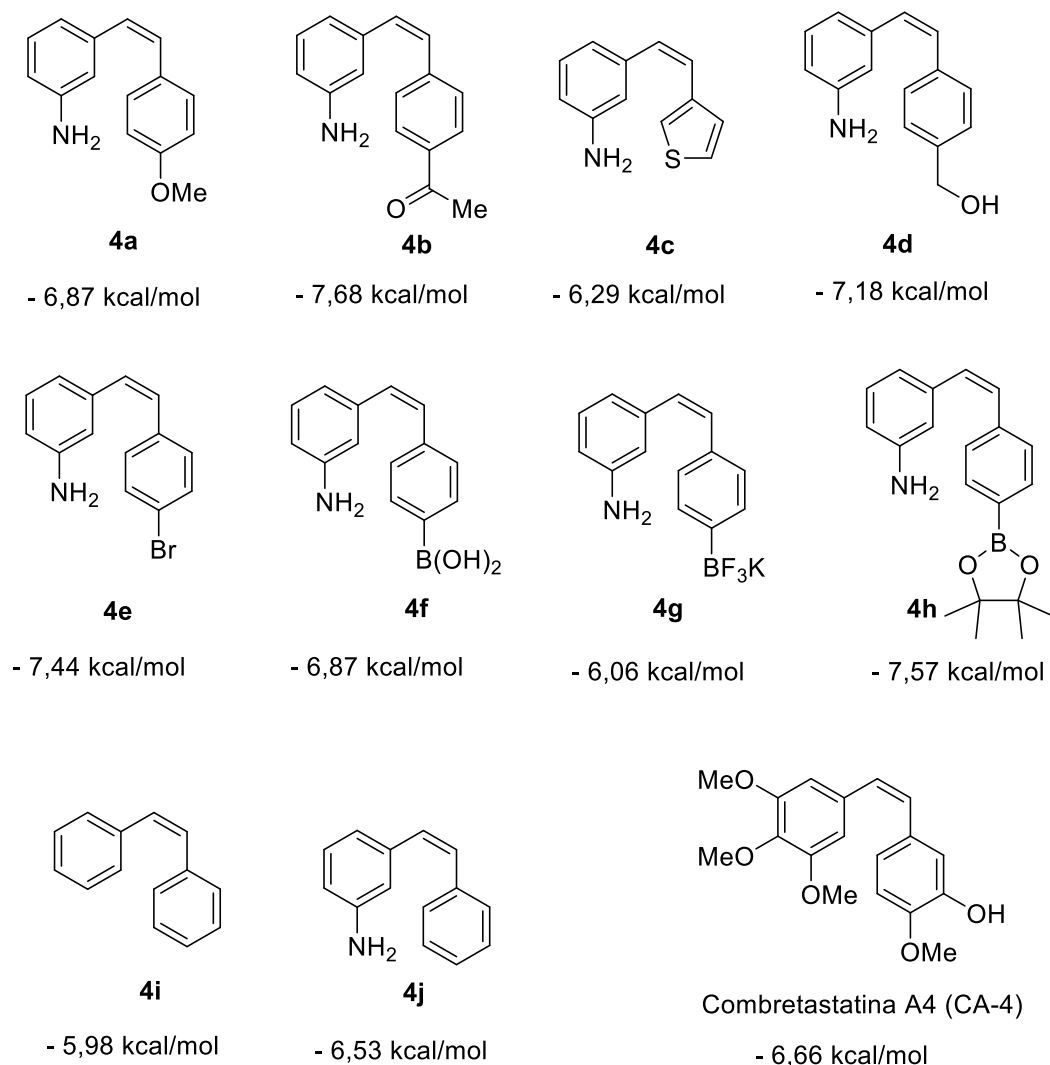
Figura 12 - *Redocking* do ligante co-cristalizado, colchicina, na estrutura da tubulina (1SA0 – cadeia α em roxo e β em verde) com as poses original e obtida pelo *redocking* mostradas em azul e vermelho, respectivamente.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

Após a validação do protocolo, compostos contendo diferentes grupos funcionais **4a-j** foram submetidos ao estudo de *docking* molecular frente à tubulina, encontrando-se baixos valores de energia livre de ligação para todos os compostos estudados (Figura 13), merecendo destaque o composto **4b**, o qual apresentou uma energia livre estimada de -7,68 kcal/mol. Os valores de energia livre de ligação encontrados mostram-se como um bom indicativo da possibilidade dos compostos **4a-j** apresentarem a capacidade de interagirem com o sítio de ligação da colchicina na tubulina, uma vez que, quanto menor a energia livre, maior será a estabilidade do complexo ligante-receptor, e portanto, mais favorecida será a interação (FERREIRA, 2013).

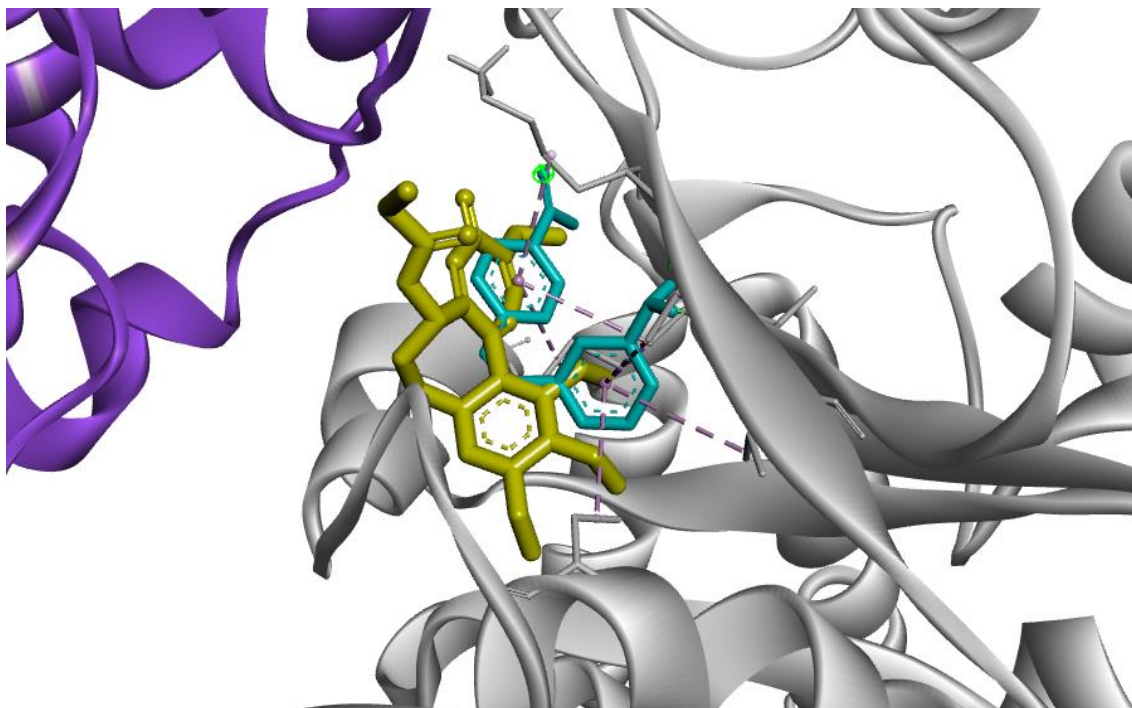
Figura 13 - Energias de ligação (ΔG) calculadas para os compostos **4a-j** e combretastatina A-4, frente ao sítio ativo da tubulina (PDB-1SA0).



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

Apresentando o valor de energia livre de ligação mais próximo da colchicina entre os compostos testados e com valor mais baixo que a combretastatina A-4, o composto **4b** interagiu com a tubulina em uma posição bastante próxima ao ponto de ancoragem da colchicina no seu sítio de ligação, conforme demonstrado na Figura 14. Nos estudos de *docking* molecular foi possível observar que o grupo -NH_2 deste composto estabeleceu ligações de hidrogênio com os resíduos de Ala317 e Lys352. Além disso, outras interações foram estabelecidas com o sítio de ligação da colchicina na tubulina, mais especificamente, os anéis aromáticos do composto **4b** realizaram interações do tipo π -alquila com os resíduos de Cys241, Met259, Ala316, Val318 e Ala354; e do tipo π -sigma com o resíduo de Ala316 (Figura 14).

Figura 14 - Sobreposição da conformação de menor energia do composto **4b** (ciano) e a colchicina (amarelo) na tubulina (1SA0 – cadeia α em roxo e β em cinza)



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

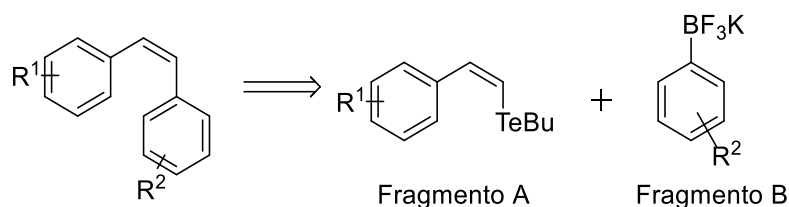
Adicionalmente, foi possível notar que as energias encontradas para os compostos **4a-j** apresentaram valores que se aproximaram do valor de energia encontrado para a CA-4. Os compostos que apresentaram as menores energias de ligação com o sítio ativo da tubulina foram os compostos **4b**, **4h**, **4e** e **4d**, respectivamente, valores menores que a CA-4. Além destes, os compostos **4a** e **4f** tiveram valores de energia de ligação menores que a CA-4, já os compostos **4c** e **4j** apresentaram valores de energia maiores que a CA-4, porém muito próximas.

Estes resultados indicaram a possibilidade dos compostos **4a-j** interagirem de forma semelhante à colchicina na estrutura tridimensional da tubulina, podendo formar complexos mais estáveis e interagir de forma mais favorável que a CA-4. Desse modo, estes resultados sustentam a possibilidade desses análogos apresentarem uma atividade antineoplásica interessante ao interagirem com a tubulina no sítio de ligação da colchicina, o que fomentou a realização da síntese desses compostos, que apresentaram bons resultados de *docking* molecular.

3.2 SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DA COMBRETASTATINA A-4

A análise retrossintética para a síntese dos *Z*-estilbenos análogos da combretastatina A-4 está descrita na Figura 15. As moléculas-alvo foram divididas em dois fragmentos principais A e B, os quais poderiam ser unidos através de uma reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura. O fragmento A é um telureto vinílico e poderia ser obtido de maneira estereosseletiva a partir da reação de hidroteluração do alquino correspondente e o fragmento B é um organotrifluoroborato de potássio, o qual poderia ser sintetizado a partir da reação do ácido borônico correspondente com KF.

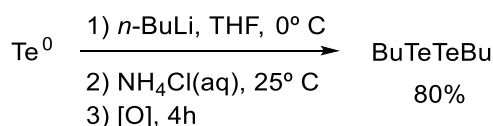
Figura 15. Análise retrossintética dos *Z*-estilbenos análogos da combretastatina A-4.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

A rota sintética foi iniciada pela síntese do fragmento A, utilizando a reação de hidroteluração entre um alquino funcionalizado e o ditelureto de dibutila. O ditelureto de dibutila não é comercialmente disponível e foi necessário realizar a sua síntese. Desse modo, o reagente foi preparado a partir da reação de telúrio elementar com *n*-BuLi seguido da oxidação do telurol intermediário (não isolado) obtido (Esquema 16) (FREITAS, et al., 2012).

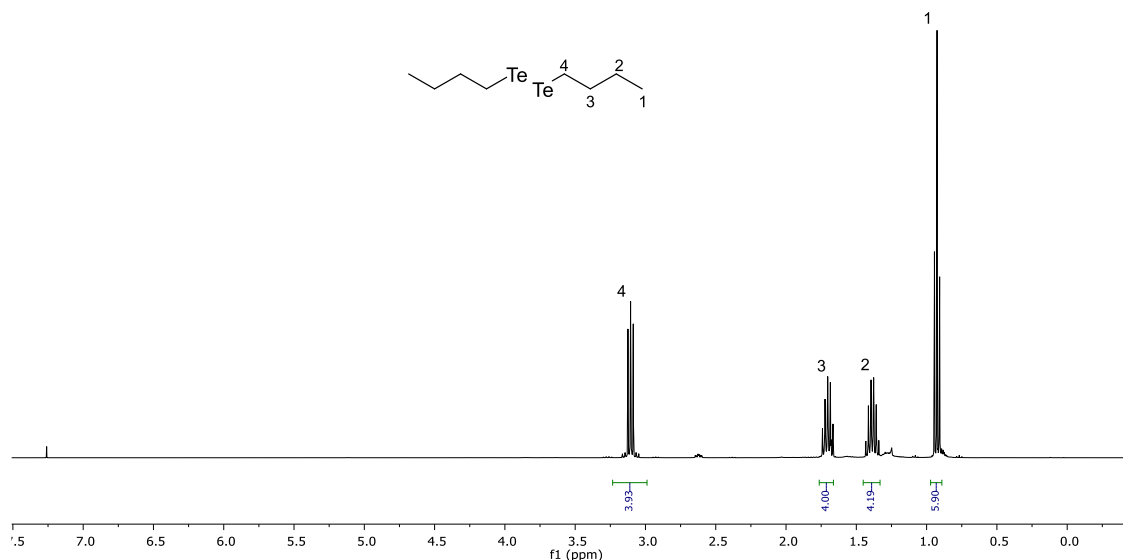
Esquema 16 - Síntese do ditelureto de dibutila.



Fonte: Adaptado de FREITAS (2012).

O produto desejado foi obtido na forma de um óleo avermelhado em um rendimento de 80% e foi utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação. O ditelureto de dibutila foi caracterizado por RMN ^1H e ^{125}Te (Figura 16).

Figura 16 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do ditelureto de dibutila.

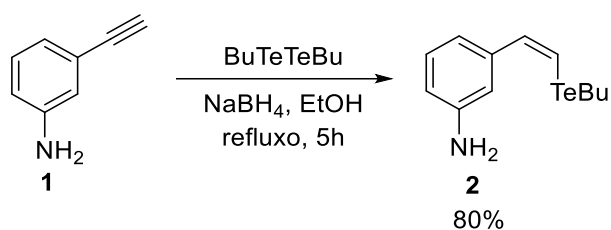


FONTE: PRÓPRIO AUTOR (2021).

Todos os deslocamentos químicos presentes no espectro correspondem aos prótons da molécula. O triplete em δ 0,93 corresponde aos hidrogênios metílicos H1, o sexteto em δ 1,39 corresponde aos prótons H2, o quinteto em δ 1,70 corresponde aos prótons H3 e, finalmente, o triplete em δ 3,11 corresponde aos prótons H4 vizinhos aos átomos de telúrio, todos os sinais apresentam $J = 7,6$ Hz.

De posse do ditelureto de dibutila, foi realizada a síntese do telureto vinílico, a partir da reação de hidroteluração do 3-amino-fenilacetileno **1**, obtido comercialmente (Esquema 17). A reação de hidroteluração foi baseada na formação *in situ* de um telurol (espécies análogas aos álcoois) que são compostos instáveis e sensíveis à reação de oxidação. Desse modo, essas espécies não podem ser isoladas, o que não ocorre com selenóis e tióis. Uma vez que o ditelureto de dibutila pode gerar o telurol correspondente a partir de uma reação de redução em solvente prótico, é conveniente a preparação desse composto, que pode ser estocado para realizar a posterior reação de formação do telurol.

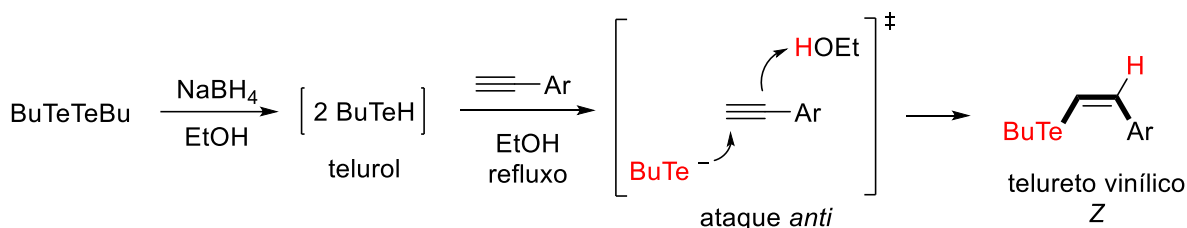
Para a reação de hidroteluração, o ditelureto de dibutila foi solubilizado em etanol e a esta solução foi adicionado NaBH_4 até que a reação mudasse da coloração avermelhada para incolor (indicativo da formação do telurol). Nesse ponto da reação, o 3-amino fenil acetileno **1**, foi adicionado à reação, que permaneceu em agitação sob refluxo durante 5 h. O telureto vinílico **2**, foi isolado na forma de um óleo esverdeado em um rendimento de 80%.

Esquema 17 - Síntese do telureto vinílico **2**.

Fonte: Adaptado de FREITAS (2012)

A reação ocorreu de modo estereoseletivo uma vez que somente a formação do estereoisômero *Z* foi observada. A estereoquímica da reação pode ser explicada a partir do mecanismo da reação de hidroteluração, onde a adição do telurol e a captura do próton do solvente ocorrem de maneira *anti*, diferente das hidrometalações convencionais, que ocorrem via adição *syn* (Esquema 18).

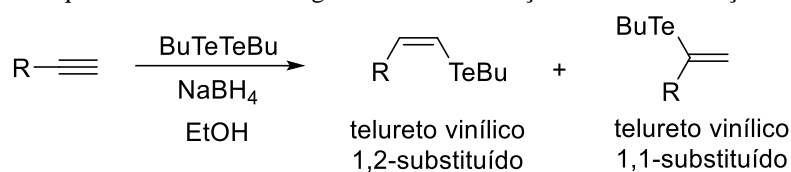
Esquema 18 - Mecanismo da reação de hidroteluração de alquinos.



Fonte: Adaptado de ZENI (2010).

As reações de hidroteluração podem levar à formação de dois possíveis regioisômeros e a regiosseletividade da reação depende da natureza do alquino de partida (Esquema 19). Alquinos contendo substituintes alquílicos podem levar ao telureto vinílico 1,2-dissubstituído ou ao 1,1-dissubstituído, sendo o primeiro o produto majoritário na maioria dos casos. Já alquinos contendo substituintes arílicos levam à formação exclusiva do telureto vinílico 1,2-dissubstituído e, por isso são considerados excelentes substratos para a preparação de teluretos vinílicos. Uma explicação plausível para essa observação é que o grupo arila estabiliza a carga parcial negativa formada no carbono durante o mecanismo da reação (Esquema 18).

Esquema 19 - Possíveis regioisômeros nas reações de hidroteluração.

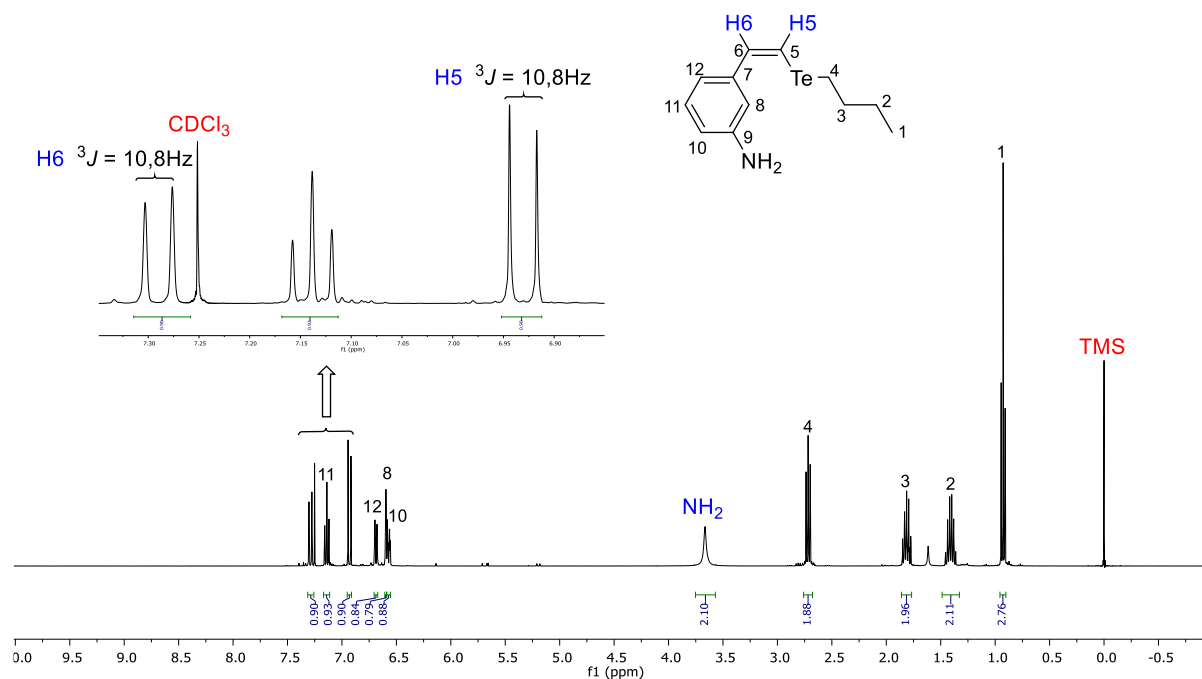


R = alquila = 60:40 a 80:20

R = arila = 100:0

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

O telureto vinílico **2** foi caracterizado através de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te . No espectro de RMN ^1H todos os sinais são correspondentes aos prótons da molécula, onde destacam-se os dois dupletos em δ 7,30 e δ 6,93 (Figura 17), que correspondem aos prótons H6 e H5, respectivamente, da ligação dupla, com $J = 10,8$ Hz. Essa constante de acoplamento é um valor característico de ligações duplas com geometria Z.

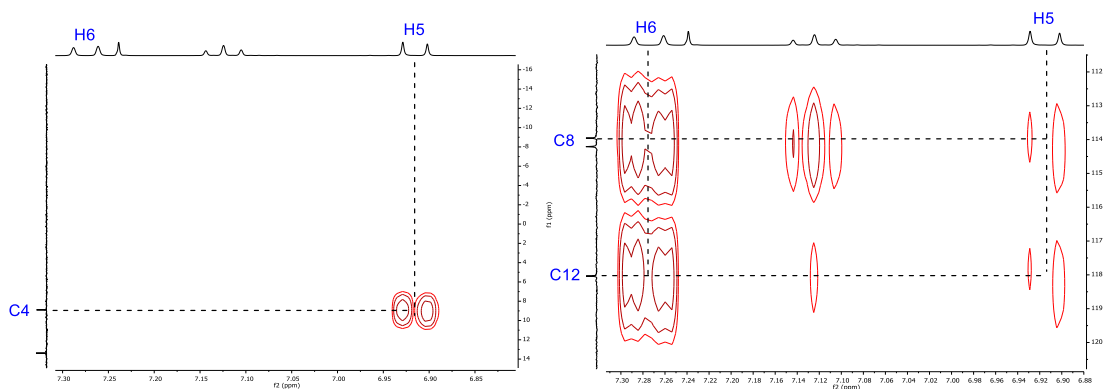
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto **2**.

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

A atribuição inequívoca dos prótons H5 em δ 6,93 e H6 em δ 7,30 foi realizada a partir do espectro de RMN 2D de HMBC, no qual é possível observar os acoplamentos entre átomos

de carbono e prótons à duas e três ligações, ou até quatro ligações em sistemas conjugados. Observou-se o acoplamento entre o próton H5 e C4 com elevada intensidade, o que não poderia ser observado para o acoplamento de H6 e C4 devido a distância entre as ligações. Em outra expansão foi também observado o acoplamento entre H6 e os carbonos C8 e C12 com maior intensidade que o acoplamento entre H5 e os mesmos átomos de carbono. Esta observação também corroborou para a atribuição inequívoca dos prótons H5 e H6, visto que H6 está a três ligações distantes destes carbonos e H5 está a quatro ligações distantes, o que explicaria a intensidade do sinal observado (Figura 18).

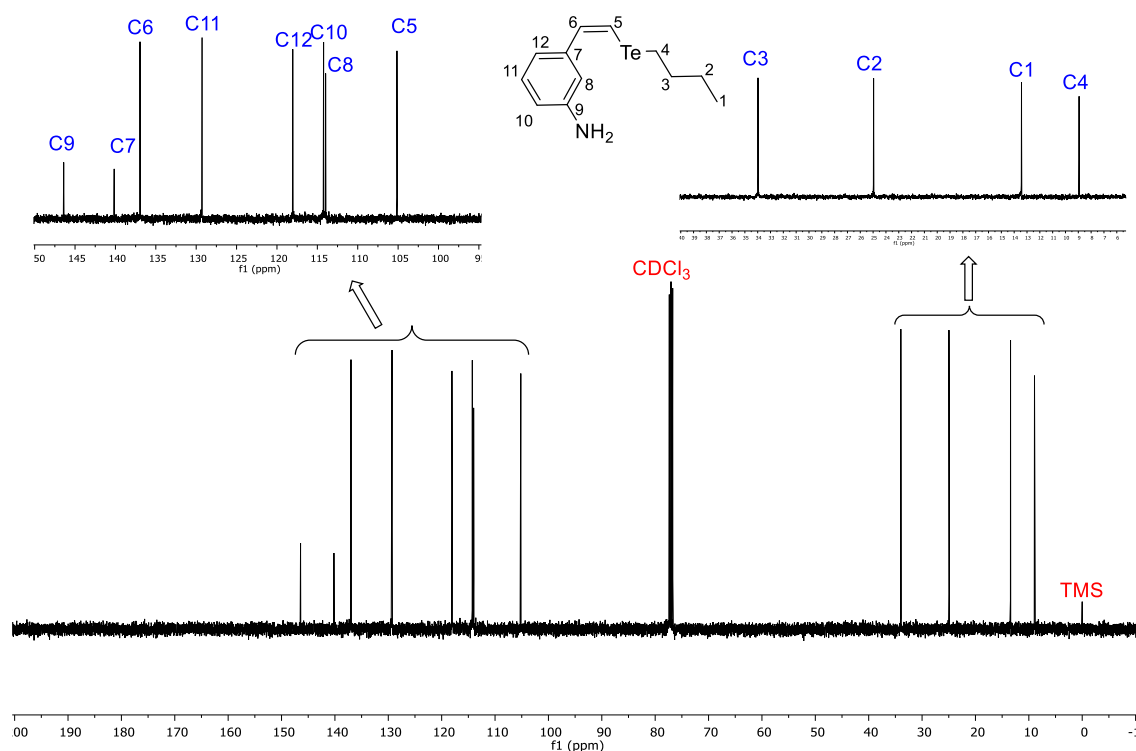
Figura 18 - Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC)(partes).



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **2** (Figura 19) todos os sinais correspondem aos átomos de carbono da molécula, destacando-se o sinal em δ 33,9, que corresponde a C3, e em δ 24,9 que corresponde a C2, o sinal em δ 13,4 corresponde a C1 e o sinal em δ 8,9, correspondente a C4. Além destes deslocamentos característicos do grupo *n*-Bu, vale destacar os deslocamentos químicos em δ 105,1 e δ 136,9 que correspondem aos carbonos C5 e C6, respectivamente.

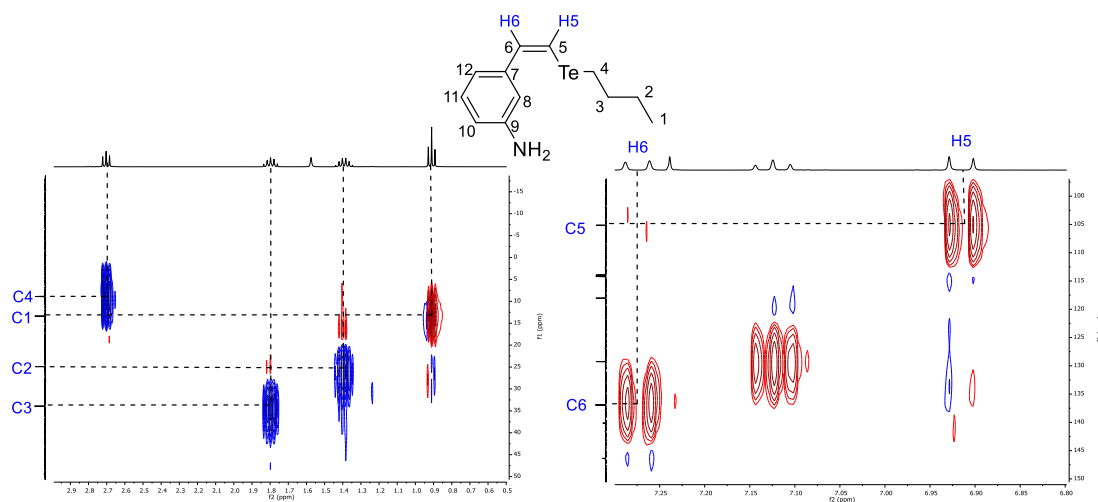
Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2**.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

A atribuição dos átomos de carbono C5 em δ 105,1 e C6 em δ 136,9 de maneira inequívoca foi realizada a partir do espectro de RMN 2D do HSQC, uma vez já atribuídos os prótons H5 e H6 e observando o espectro de RMN 2D do HMBC, foi possível observar a quais carbonos esses dois prótons estavam diretamente ligados, diferentemente da técnica de HMBC, o HSQC mostra a relação entre prótons e carbonos diretamente ligados. Além destes dois átomos de carbono o RMN 2D do HSQC também permitiu a atribuição dos carbonos alifáticos, com C1 em δ 13,4, C2 em δ 24,9, C3 em δ 33,9 e C4 em δ 8,9. O deslocamento químico de C4 evidencia que o átomo de telúrio blinda os átomos de carbono aos quais está ligado (Figura 20).

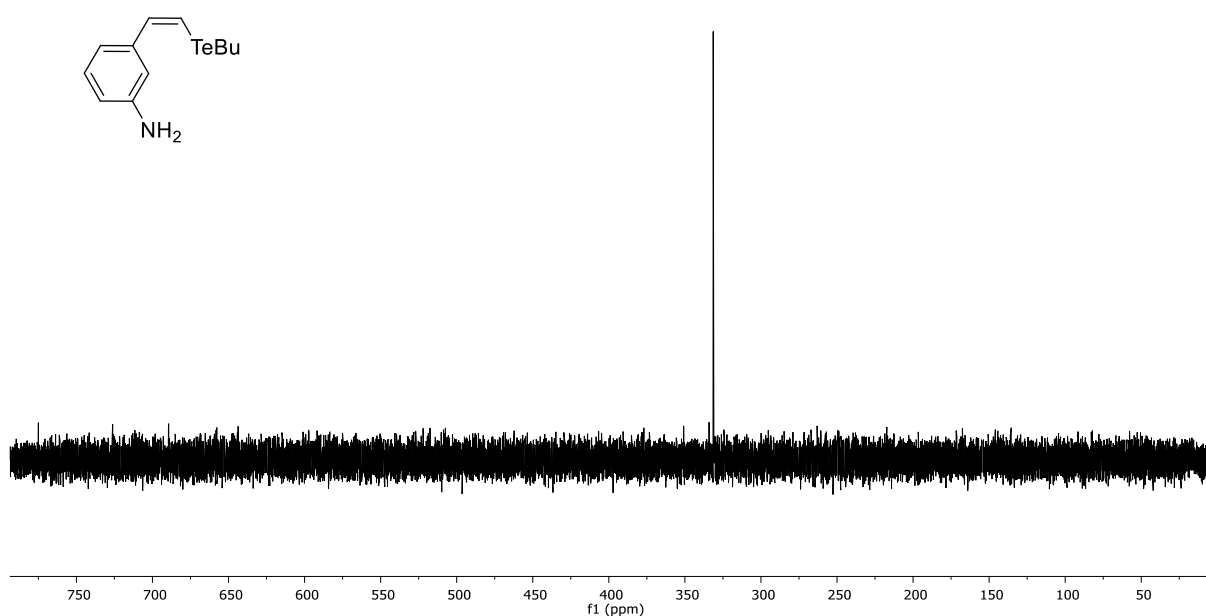
Figura 20 - Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC)(partes).



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

Após a análise dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , foi obtido o espectro de RMN de ^{125}Te . Foi observado um único sinal em δ 331,3, correspondente ao átomo de telúrio da molécula, comprovando a obtenção de um único produto, o telureto vinílico 1,2-dissubstituído **2** (Figura 21).

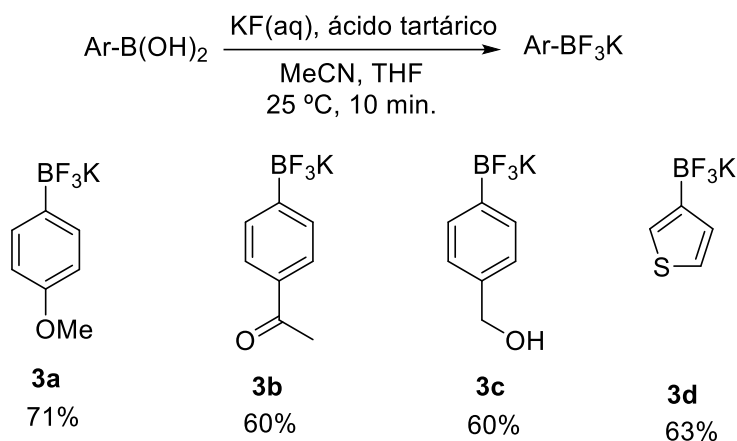
Figura 21 - Espectro de RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto **2**.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

Finalizada a síntese e caracterização do fragmento A foi iniciada a síntese do fragmento B. Os ariltrifluoroboratos de potássio foram obtidos seguindo a metodologia descrita por Lennox e Lloyd-Jones (2012). A partir dos ácidos borônicos arílicos correspondentes, que foram comercialmente adquiridos. Estes compostos foram submetidos à reação com uma solução aquosa de KF em MeCN e, após 5 min de agitação foi adicionado ácido tartárico em THF, ocorrendo a precipitação de bitartarato de potássio, indicativo da formação do ariltrifluoroborato de potássio. Empregando-se essa metodologia, os ariltrifluoroboratos de potássio **3a-d** foram obtidos na forma de sólidos brancos em rendimentos que variaram de 60% a 71% (Esquema 20).

Esquema 20 - Síntese dos ariltrifluoroboratos de potássio.

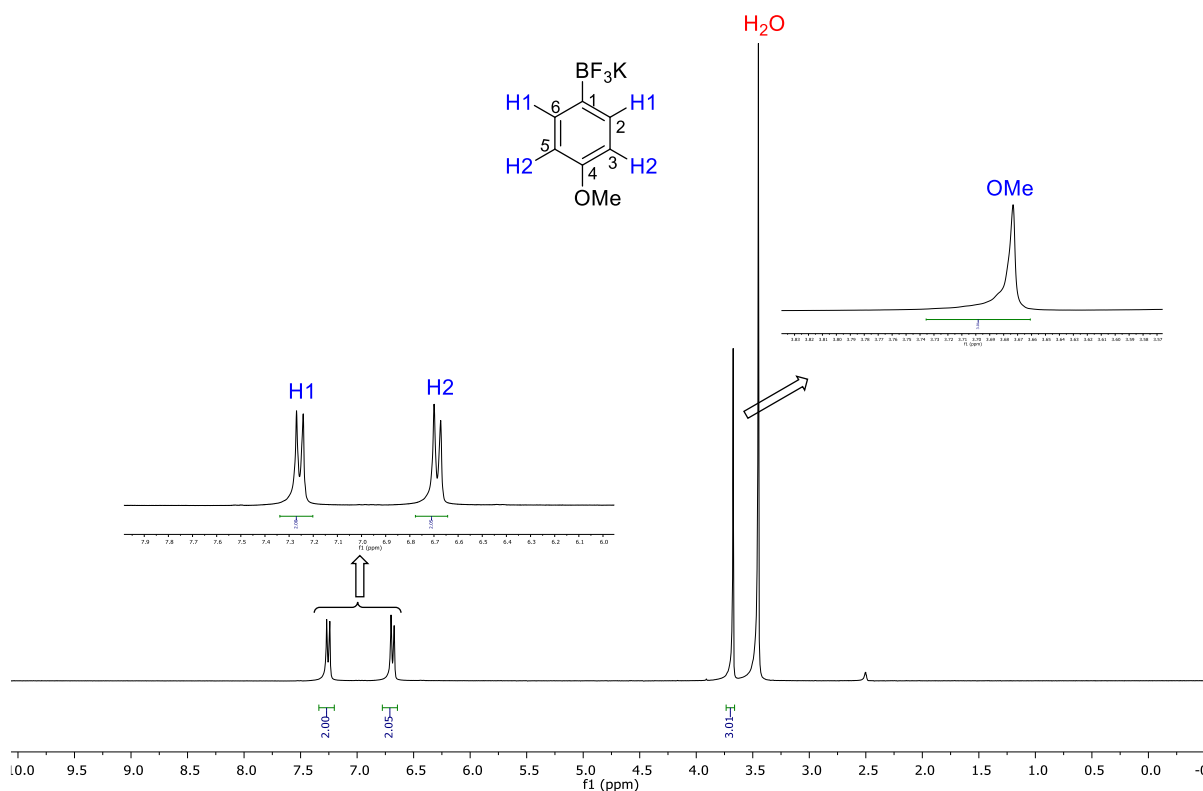


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

Nos últimos anos cresceu o interesse na aplicação desses sais de organoboro em reações de formação de ligação carbono-carbono, em especial devido ao fato desses compostos serem estáveis ao ar e à umidade, ao contrário dos ácidos e ésteres borônicos comumente utilizados como reagentes nesse tipo de reação. A confirmação da formação dos ariltrifluoroboratos de potássio foi a partir das análises de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F . Como exemplo serão apresentados os espectros obtidos para o composto **3a**.

O espectro de RMN ^1H do composto **3a** apresentou todos os sinais correspondentes a estrutura. O singlete em δ 3,6 corresponde aos três prótons da metoxila em C4, os dupletos em δ 7,26 e δ 6,69 com $J = 8,4$ Hz correspondem aos prótons H1 e H2, respectivamente, característicos de um anel *para*-dissubstituído. Os prótons H2 são mais blindados devido ao efeito doador de elétrons do átomo de oxigênio do grupo metoxila, conhecido por ser um grupo ativante para as posições *orto* e *para* (Figura 22).

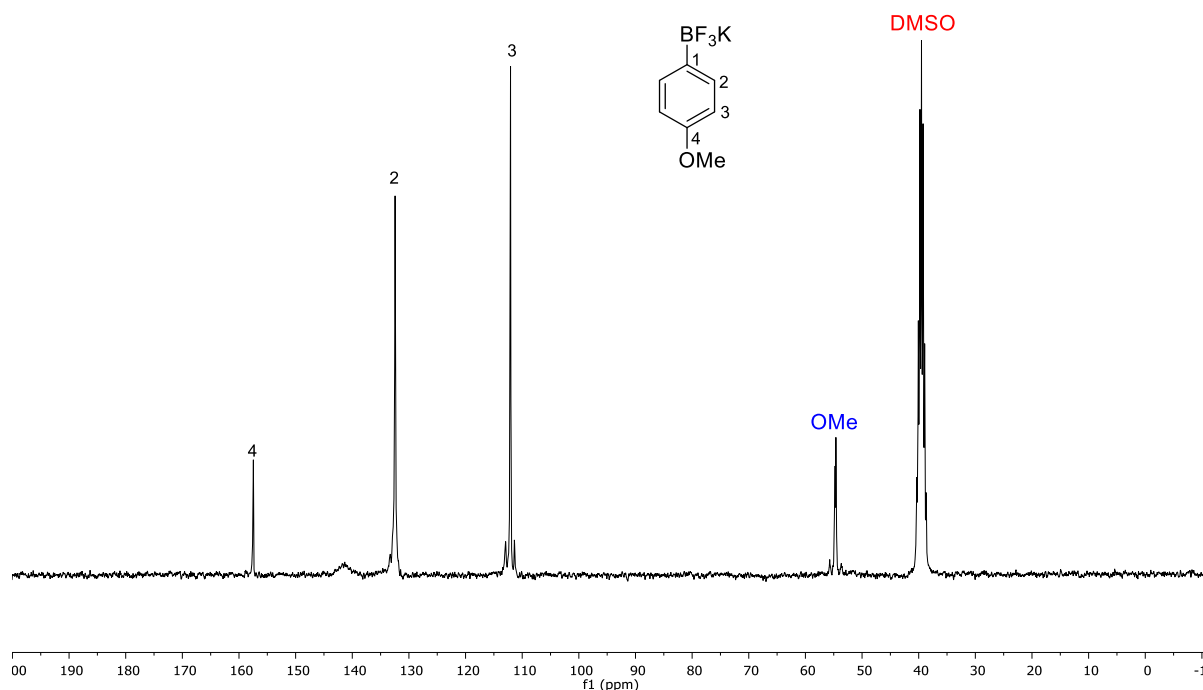
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

No espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **3a** foram observados todos os sinais correspondentes dos átomos de carbono do composto. Em δ 54,6 observou-se a metoxila, e em δ 112,1 o sinal correspondente aos carbonos C3 e C5. Em δ 132,4 pode-se observar o sinal para os átomos de carbono C2 e C6, e o carbono C4 é o mais desblindado aparecendo em δ 157,5 (Figura 23). O sinal referente ao carbono C1, que está ligado diretamente ao átomo de boro, não aparece no espectro devido ao efeito quadrupolar do boro (OLIVEIRA, et al., 2009).

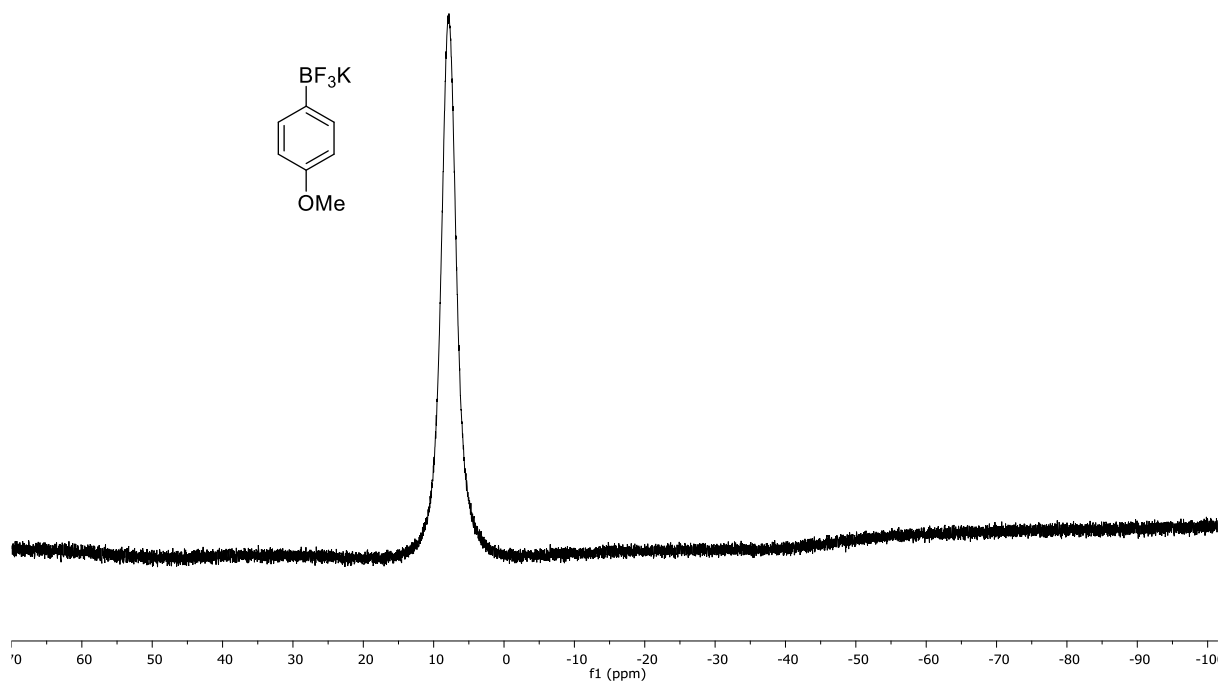
Figura 23. Espectro RMN ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

O espectro de RMN ^{11}B mostrou um único sinal alargado em δ 7,9, comprovando a obtenção do produto (Figura 24). Algumas vezes é possível observar um quarteto correspondente ao sinal do boro com uma proporção 1:3:3:1, explicado pela regra $2nI+1$, em que n é o número de núcleos vizinhos e I é o *spin* do núcleo, porém, devido ao efeito de relaxação relativamente rápido do átomo boro não foi possível observar o J do boro com os átomos de flúor nesse caso. Outra possibilidade é que este sinal tenha sido alargado devido a efeitos de concentração.

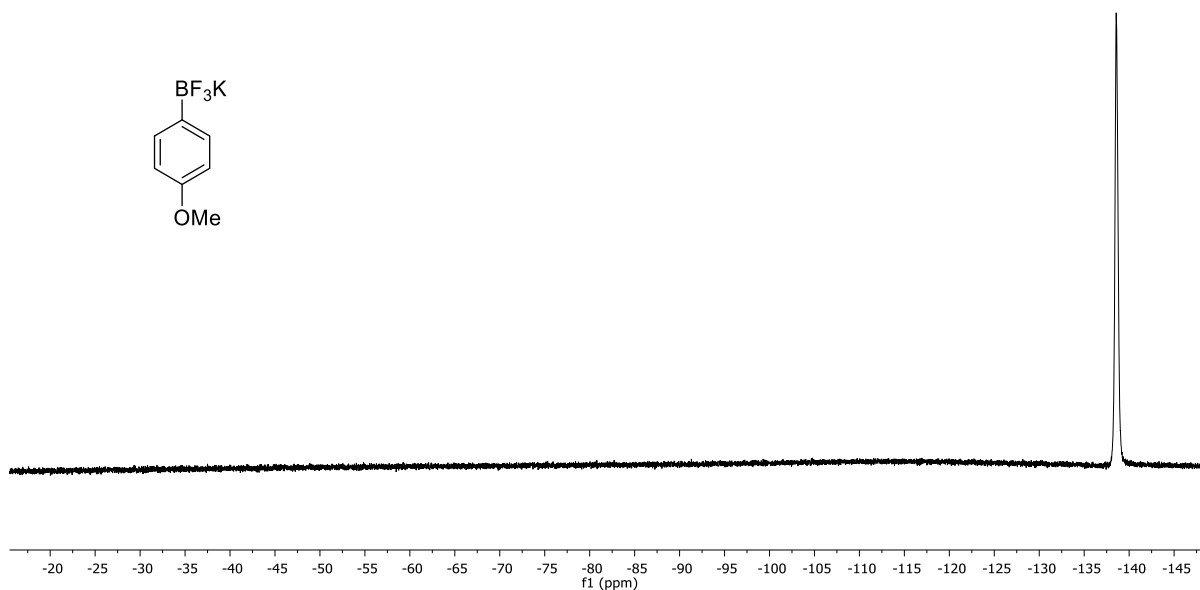
Figura 24 - Espectro RMN ^{11}B (96MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

No espectro de RMN ^{19}F foi observado o deslocamento químico do átomo de flúor em δ -138,6, o que evidencia a síntese do composto (Figura 25). Novamente, em alguns casos é possível observar um quarteto no espectro de RMN ^{19}F para organotrifluoroboratos de potássio, que seria o esperado para o átomo de flúor devido a regra do $2nI+1$ (OLIVEIRA, et al, 2009), porém, provavelmente devido a efeitos de concentração, um simpleto foi observado.

Figura 25 - Espectro RMN ^{19}F (282MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**.

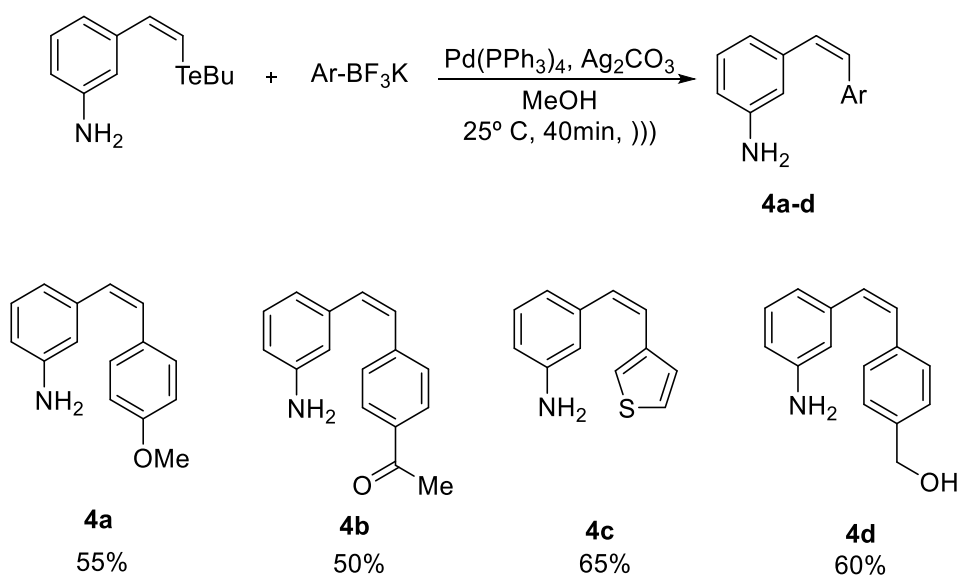


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

De posse dos fragmentos A (telureto vinílico) e B (ariltrifluoroboratos de potássio) foi dado prosseguimento a síntese dos Z-estilbenos análogos da combretastatina A-4. Os análogos desejados foram obtidos a partir de uma reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura entre os dois fragmentos, seguindo a metodologia desenvolvida por Cella e Stefani (2005). No entanto, uma pequena modificação na metodologia foi realizada onde foi utilizado Ag_2CO_3 em substituição ao Ag_2O (Esquema 21). Essa mudança foi realizada em nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores, onde constatou-se um aumento no rendimento da reação.

Os Z-estilbenos **4a-d** foram obtidos de maneira inédita em rendimentos que variaram de 50% a 65% de forma estereoespecífica, diferentemente dos métodos comumente usados para a síntese de análogos da CA-4 (CIRLA, MAN, 2003). Como a separação de estereoisômeros é particularmente difícil de ser realizada, a utilização de uma metodologia estereoespecífica foi crucial.

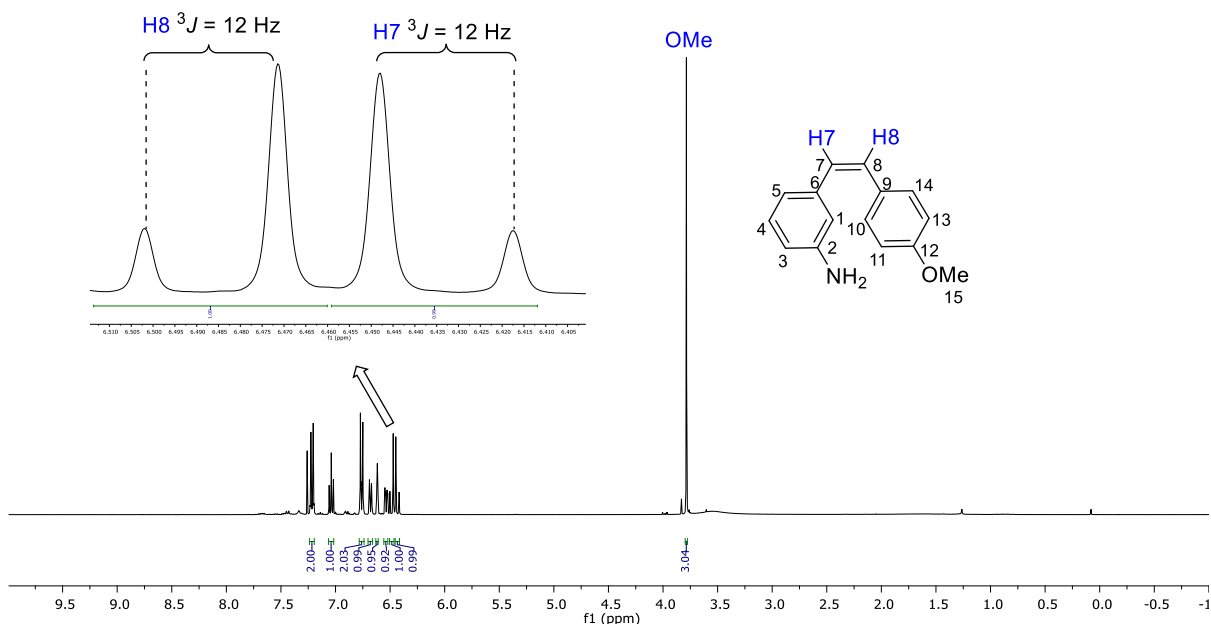
Esquema 21 - Síntese dos Z-estilbenos análogos da Combretastatina A-4.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2021).

A confirmação da formação dos produtos desejados foi realizada através de RMN de ^1H e ^{13}C . Como exemplo será apresentado o espectro de RMN ^1H obtido para o composto **4a**, onde destacam-se um duplete em δ 6,48 e um duplete em δ 6,44 referentes aos prótons H8 e H7, respectivamente, com um valor de $J = 12$ Hz, característico de acoplamentos de prótons em alquenos com geometria Z. Esse valor de constante de acoplamento evidencia a manutenção da geometria Z da ligação dupla do telureto vinílico (Figura 26).

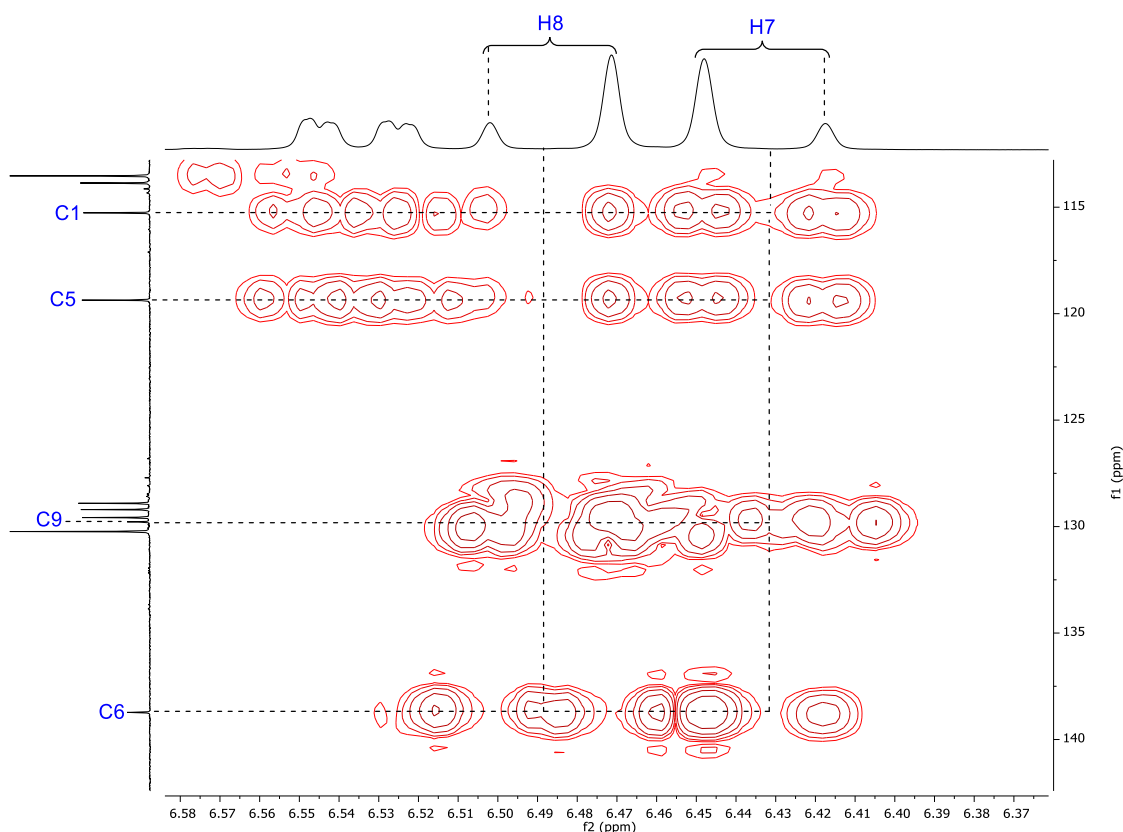
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.



Fonte: Próprio autor (2021).

Novamente foi realizada a atribuição inequívoca dos prótons da ligação dupla, H7 em δ 6,44 e H8 em 6,48 a partir do espectro de RMN 2D de HMBC. Uma expansão desse espectro na região dos dois prótons da dupla (Figura 27) mostra o acoplamento de H7 com o carbono C1 e C5 em maior intensidade que o acoplamento de H8 com os mesmos carbonos, além disso, o acoplamento de H8 com o carbono C9 é mais intenso que o acoplamento de H7 com o mesmo carbono, por último também pode-se observar o acoplamento desses dois prótons com o carbono C6 e H7 acopla com mais intensidade, como esperado. Todos esses dados corroboraram para esta atribuição inequívoca dos dois prótons.

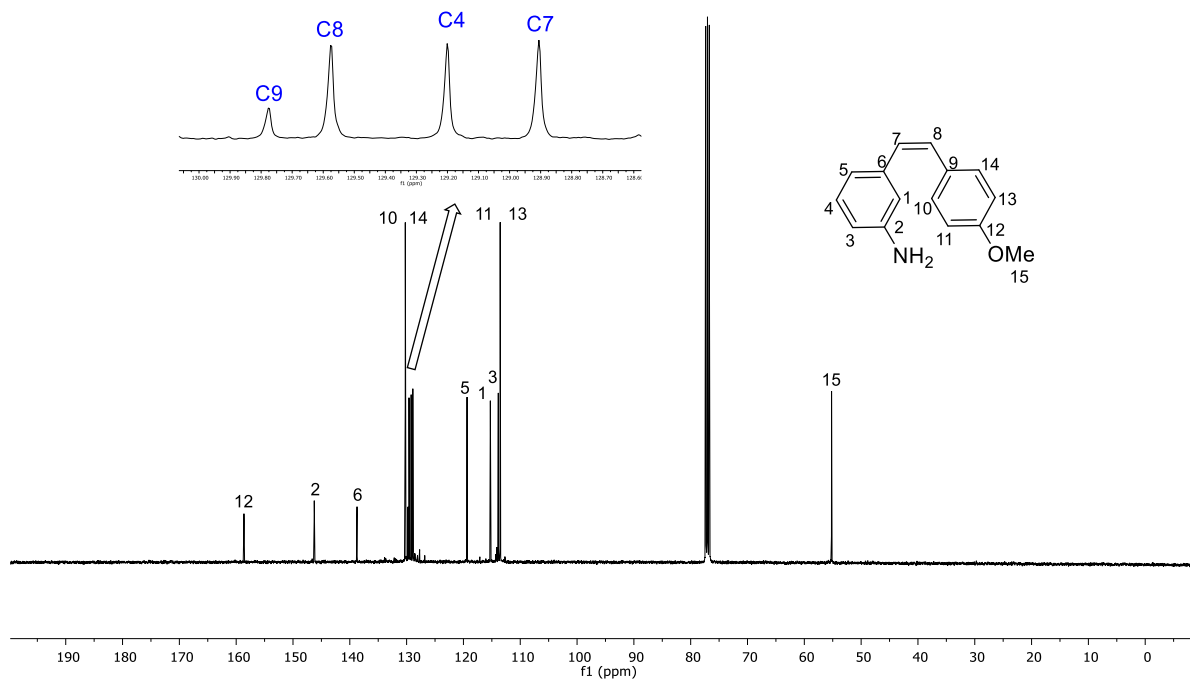
Figura 27 - Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC)(partes) do composto **4a**.



Fonte: Próprio autor (2021).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** foi possível observar os deslocamentos químicos dos 15 átomos de carbono presentes na molécula, com destaque para os sinais correspondentes a C7 e C8, em δ 128,9 e δ 129,6, respectivamente. Também pode-se destacar o sinal em δ 55,2 que corresponde a ressonância da metila ligada ao átomo de oxigênio (Figura 28).

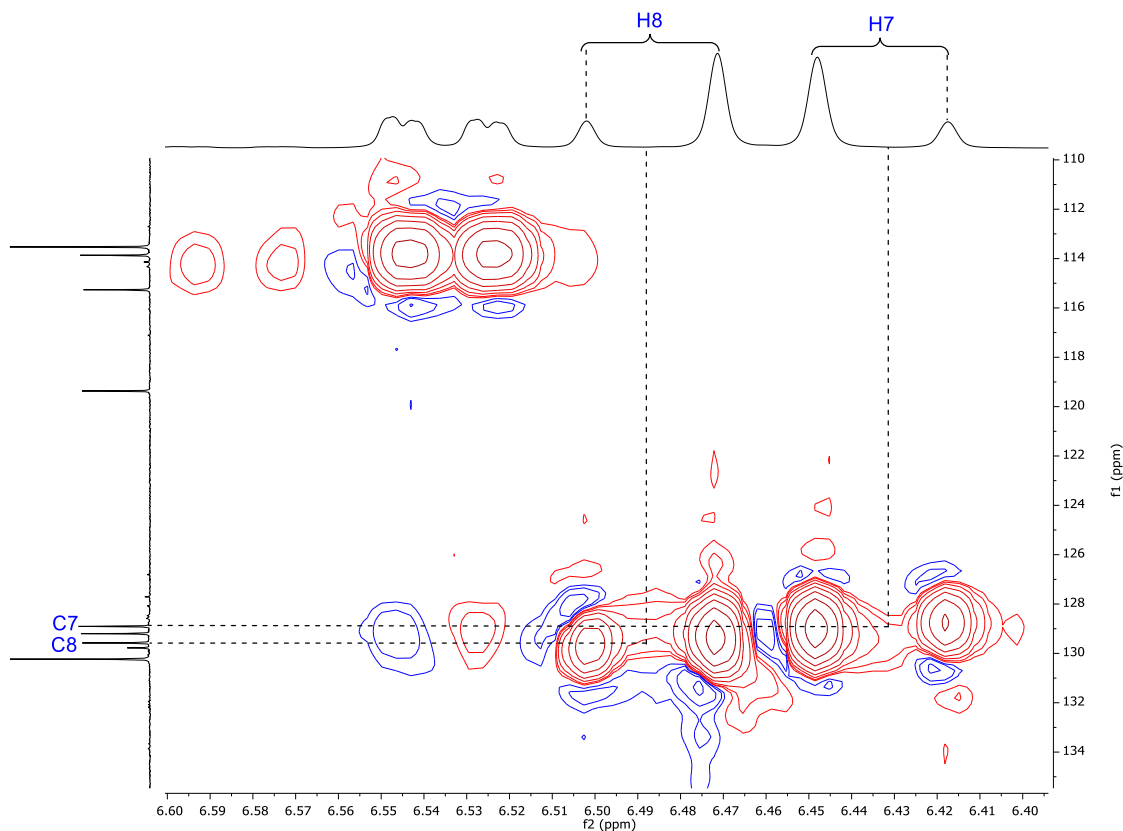
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.



Fonte: Próprio autor (2021).

Novamente a atribuição inequívoca dos carbonos da ligação dupla C7 e C8 em δ 128,9 e δ 129,6, respectivamente, foi realizada através do espectro de RMN 2D do HSQC. Tendo determinado os prótons H7 e H8, foi possível determinar com facilidade a partir do acoplamento destes prótons com os átomos de carbono C7 e C8, o deslocamento químico de cada um destes átomos de carbono. A expansão do espectro de RMN 2D do HSQC (Figura 29) apresenta esses acoplamentos, assim foi elucidada de maneira inequívoca a posição destes átomos.

Figura 29 - Expansão do Espectro de RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC)(partes) do composto **4a**.



Fonte: Próprio autor (2021).

Todos os Z-estilbenos foram obtidos e suas estruturas foram confirmadas por espectroscopia de RMN, comprovando sua síntese e pureza.

Tendo os quatro Z-estilbenos puros em mãos, seguiu-se com a última etapa do trabalho, a avaliação da citotoxicidade dos compostos frente a diferentes linhagens de células tumorais. As amostras foram enviadas para o laboratório ao qual nosso grupo tem parceria e as análises estão sendo realizadas, porém ainda não foi possível obter estes resultados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos de *docking* molecular evidenciou-se que os análogos da CA-4 submetidos aos estudos podem ser agentes antitumorais promissores visto que apresentaram baixas energias de ligação com o sítio ativo da tubulina. Alguns destes compostos apresentaram energias de ligação menor ou muito próximas da CA-4, que é um conhecido inibidor da polimerização da tubulina e potente agente antitumoral, destacando-se os compostos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e** e **4h**. O composto **4b** apresentou a menor energia de ligação entre todos os análogos propostos, ainda menor que a energia de ligação da CA-4 (**4b** = -7,68 kcal/mol; CA-4 = -6,66 kcal/mol). Devido aos resultados obtidos no estudo de *docking* molecular, todos esses análogos da CA-4 tornam-se promissores como candidatos a agentes antitumorais.

Quatro Z-estilbenos análogos da CA-4 foram sintetizados em rendimentos que variaram de 50% a 65% a partir de uma reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki entre um telureto vinílico e organotrifluoboratos de potássio. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C e por experimentos de RMN 2D de HMBC e HSQC. O telureto vinílico foi obtido em um rendimento de 80% e foi caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{125}Te e também por experimentos de RMN 2D de HMBC e HSQC. Os organotrifluoboratos de potássio foram obtidos em rendimentos que variaram de 60% a 71% sendo caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F . Todos os análogos sintetizados serão submetidos a testes *in vitro* de citotoxicidade frente a diferentes linhagens de células tumorais.

5 PERSPECTIVAS

- Sintetizar os análogos **4e**, **4f** e **4h**, uma vez que tiveram bons resultados no *docking* molecular, porém não foi possível realizar suas sínteses até o momento.
- Realizar os estudos de atividade antitumoral de todos os compostos a fim de comparar estes resultados *in vitro* com os obtidos *in silico* pelos estudos de *docking* molecular.

6 METODOLOGIA

6.1 ASPECTOS GERAIS

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob fluxo de argônio seco. Os solventes usados nas reações e colunas cromatográficas foram purificados de acordo com a literatura antes de serem utilizados (ARMAREGO, 1996); O THF foi seco a partir de sua destilação sob sódio metálico. A concentração do *n*-BuLi, quando necessária, foi determinada através de titulação com isopropanol utilizando 1,10-fenantrolina como indicador (CASTRO, 2007). Todos os demais reagentes comerciais foram usados do mesmo modo como foram entregues.

As purificações através de cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (230-400 mesh) [Aldrich ou Merck] de acordo com o método desenvolvido por Still, Kahn e Mitra (1978). As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica-gel GF Analtech ou placas GF Merck e, para suas visualizações, as placas foram colocadas sob luz ultravioleta ou mergulhadas em solução de vanilina.

Os espectros de RMN ^1H (300 e 400 MHz), ^{13}C (75 ou 100 MHz), ^{19}F (376 MHz), e ^{11}B (128 MHz) foram registrados em um aparelho Varian UNITY PLUS, Varian UNMRS ou Bruker Avance. Os espectros de RMN ^1H (600 MHz), ^{13}C (150 MHz) foram registrados em um aparelho Bruker Avance; os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) relativos ao pico residual do solvente utilizado na aquisição. No caso dos espectros de RMN ^{11}B (128 MHz), ^{19}F (376 MHz) e ^{125}Te (126 MHz), os espectros foram calibrados utilizando, respectivamente, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (δ 0,0), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (δ 0,0) e ditelureto de difenila (δ 422,0) como referência externa. As constantes de acoplamento (J) são descritas em Hertz (Hz).

Os equipamentos citados acima se encontram na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, com exceção dos equipamentos Bruker Avance RMN 600 MHz e 400 MHz, que se encontram na Universidade Federal de Alagoas, no Núcleo de Análises e Pesquisa em Ressonância Magnética Nuclear (NAPRMN) e na Universidade Federal da Paraíba, no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA), respectivamente.

6.2 DOCKING MOLECULAR

O *software* AutoDock 4.2.6 foi utilizado para os estudos de *docking* molecular. O AutoDock 4.2.6 apresenta-se como um conjunto de algoritmos que simulam o processo de ancoragem (*docking*) molecular, sendo estruturado para estimar como pequenas moléculas, substratos ou fármacos, se ligam a um receptor de estrutura 3D conhecida. Para isso, as estruturas tridimensionais dos ligantes que foram submetidos ao estudo de *docking* foram construídas utilizando o *software* Avogadro 1.2.0 (HANWELL et al., 2012) e otimizadas pelo método semi-empírico PM6 (TEWART, 2007) implementado no MOPAC2016. Após otimizados, os ligantes foram transformados para o formato “.pdb” e preparados para o *docking* fundindo os hidrogênios não polares com o carbono correspondente, calculando a carga parcial dos átomos usando o procedimento de Gasteiger e definindo as ligações rotáveis dos ligantes a partir do pacote AutoDockTools-1.5.6.

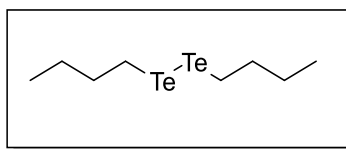
A estrutura tridimensional cristalizada da tubulina foi obtida no *RCSB Protein Data Bank* no formato “.pdb” (código: 1SA0) e preparada para o estudo de *docking* molecular removendo os resíduos de água e outros heteroátomos presentes, fundindo os hidrogênios não polares e adicionando à estrutura proteica os hidrogênios polares, bem como as cargas de Kollman a partir do pacote AutoDockTools-1.5.6. As dimensões e posicionamento do *grid box* foi definido tomando como ponto central o ligante co-cristalizado presente na estrutura tridimensional da tubulina, a colchicina ($x = 118,026$; $y = 89,818$; $z = 6,327$), alcançando-se os aminoácidos pertencentes ao sítio de ligação da enzima, apresentando uma dimensão de 40 x 40 x 40 pontos. Foi utilizado o algoritmo genético Lamarckiano para a realização dos cálculos no AutoDock 4.2.6, realizando-se 100 execuções para cada ligante a fim de determinar as melhores conformações e orientações de cada composto.

Para a validação dos parâmetros que foram utilizados nos cálculos de *docking* molecular, realizou-se o estudo de *redocking* da colchicina co-cristalizada. Essa avaliação é feita a partir do valor de *Root Mean Standard Deviation* (RMSD) obtido, o qual calcula a diferença entre a disposição espacial do ligante observado nos estudos de cristalografia e a conformação obtida após os cálculos de *docking*, sendo considerados adequados valores de $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ (HAWKINS et al., 2008; CARLSON et al., 2016).

As poses de acoplamento resultantes, bem como imagens mostrando interações enzima-ligantes, foram geradas e analisadas usando o AutoDockTools, o BIOVIA Discovery Studio Visualizer (Dassault Systèmes BIOVIA, 2016) e o Visual Molecular Dynamics (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996).

6.3 SÍNTESES

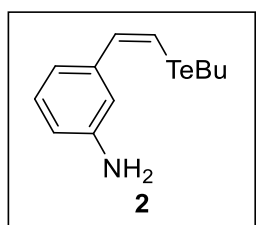
6.3.1 Síntese do ditelureto de dibutila:



Em um balão de fundo redondo de três bocas acoplado com um funil de adição e sob atmosfera de argônio foi adicionado telúrio elementar (1,9 g, 15 mmol) [previamente aquecido por 24 h em estufa à 100 °C] seguido de THF seco (100 mL). A suspensão foi resfriada a 0° C e *n*-BuLi (15,4 mL, 20 mmol de uma solução 1,3 M em hexano) foi adicionado lentamente. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, adicionou-se lentamente uma solução saturada de NH₄Cl (15 mL) e a mistura reacional foi agitada por 4 h em contato com o ar. Então adicionou-se AcOEt (15 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 50mL), H₂O (2 x 50mL), seca sob MgSO₄ anidro e filtrada. A remoção do solvente sob vácuo levou a 4,4 g (80%) de um óleo avermelhado que foi utilizado sem a necessidade de purificação.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,12 – 3,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H, Te-CH₂), 1,74 – 1,67 (qui, *J* = 7,6 Hz, 4H, CH₂), 1,43 – 1,34 (sex, *J* = 7,6 Hz, 4H, CH₂), 0,94 – 0,91 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H, CH₃).
RMN ¹²⁵Te (126 MHz, CDCl₃) δ 115,5.

6.3.2 Síntese do (Z)-3-(2-butil-telanil-vinil)anilina **2**:



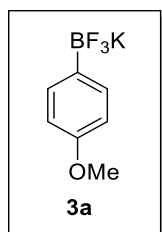
Em um balão contendo uma solução de BuTeTeBu (0,74g, 2 mmol) em etanol absoluto (40 mL) à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio adicionou-se NaBH₄ (0,23g, 6 mmol) em pequenas porções até que a solução passasse de vermelho para incolor [evidência da formação do ânion telurolato]. Em seguida, foi adicionada a 3-etinilanilina, **1** (0,12g, 1 mmol) e a reação permaneceu em agitação sob refluxo por 5h. Após esse período, a reação foi resfriada

à temperatura ambiente e foi interrompida a partir da adição lenta de uma solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) seguida de AcOEt (30 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca sob MgSO_4 anidro e filtrada. A posterior remoção do solvente sob pressão reduzida levou a um óleo esverdeado, o qual foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura hexano: AcOEt (85:15) como eluente para levar a 240 mg (80%) do composto **2**.

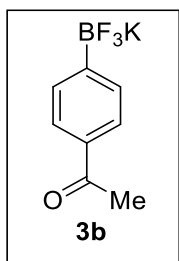
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 – 7,28 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,17 – 7,13 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-CH), 6,95 – 6,93 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, Te-CH=CH), 6,71 – 6,68 (dt, $J = 4$ Hz, 1H, CH=CH-Te), 6,61 – 6,60 (m, 1H, Ar-CH), 6,59 – 6,56 (ddd, $J = 8$ Hz, 3,2 e 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 3,67 (sl, 2H, NH_2), 2,74 – 2,71 (t, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 1,86 – 1,78 (qui, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 1,46 – 1,37 (sex, $J = 8$ Hz, 2H, CH_2), 0,95 – 0,92 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146,4; 140,2; 137,0; 129,3; 118,0; 114,2; 114,0; 105,1; 33,9 (CH_2); 24,9 (CH_2); 13,4 (CH_3); 8,9 (Te- CH_2). RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) δ 331,4.

6.3.3 Síntese dos Trifluoroboratos de Potássio Arílicos (**3a-d**):

Em um balão de 25 mL contendo uma suspensão do ácido borônico arílico apropriado (1 mmol) em MeCN (4 mL) à temperatura ambiente foi adicionado KF (0,23 g, 4 mmol) em água (0,4 mL). A solução foi mantida sob agitação até a completa dissolução do ácido borônico (0,5 a 5 min) e em seguida uma solução de *L*-(+)-ácido tartárico (0,30 g, 2,05 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionada lentamente [em alguns casos, foi necessário agitação e aquecimento para que a dissolução fosse concluída]. Observou-se a formação de um precipitado. A reação foi então diluída com MeCN (1 mL) e filtrada. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para levar aos compostos desejados na forma de sólidos cristalinos.

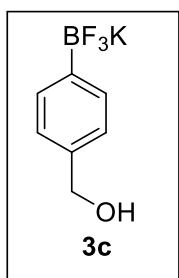


4-metoxi-feniltrifluoroborato de potássio (**3a**): Sólido branco cristalino (71%, 0,152 g). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,27 – 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar-H), 6,70 – 6,67 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar-H), 3,67 (sl, 3H, OMe); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157,5; 132,4; 112,1; 54,6 (OMe); RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,9; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 138,6.



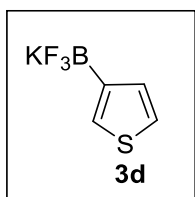
4-acetilfeniltrifluoroborato de potássio (**3b**): Sólido branco cristalino.

(60%, 0,136 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 – 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,46 – 7,44 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 3,35 (sl, 3H, Me); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 198,3 (C=O); 134,3; 131,4; 126,3; 26,6 (Me); RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 4,2. RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ – 139,7.



4-metanolfeniltrifluoroborato de potássio (**3c**): Sólido branco cristalino.

(60%, 0,128 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 – 7,26 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,04 – 7,02 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 4,92 – 4,89 (t, J = 6 Hz, 1H, OH), 4,40 – 4,38 (d, J = 6 Hz, 2H, CH $_2$). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 138,7; 131,1; 124,9; 63,5 (CH $_2$); RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 4,6; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ – 138,7.

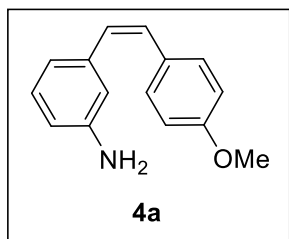


Tiofeno-3-trifluoroborato de potássio (**3d**): Sólido branco cristalino.

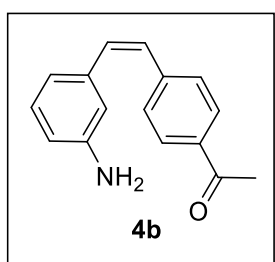
(63%, 0,120 g). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,23 – 7,22 (m, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,10 (m, 1H, Ar-H), 7,07 – 7,04 (m, 1H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 132,1; 124,8; 123,0; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7,2. RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ – 135,8.

6.3.4 Síntese dos Z-estilbenos (**4a-d**):

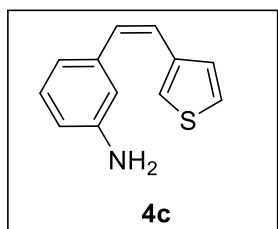
Em um tubo de ensaio contendo o telureto vinílico **2** (0,151 g, 0,5 mmol) e o trifluoroborato de potássio arílico apropriado **3a-d** (0,6 mmol) foi adicionado Pd(PPh $_3$) $_4$ (0,0462 g, 0,04 mmol) e Ag $_2$ CO $_3$ (0,092 g, 1 mmol) seguido de MeOH (4 mL). A mistura foi irradiada em banho ultrassônico à temperatura ambiente até que todo o material de partida fosse consumido (CCD). Após esse período, a mistura reacional foi passada por uma coluna contendo sílica/celite/sílica utilizando AcOEt como eluente para remover sais de paládio remanescentes. O solvente foi então evaporado e o resíduo diluído em CH $_2$ Cl $_2$ (5 mL), lavado com uma solução saturada de NH $_4$ Cl (2 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO $_4$ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os Z-estilbenos foram purificados por coluna cromatográfica em gel de sílica utilizando hexano:AcOEt [80:20 – 65:45].



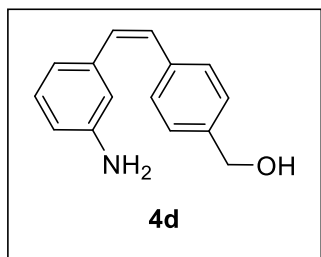
(Z)-3-(4-metoxiestiril)anilina (**4a**): Óleo amarelado (55%, 0,124 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 – 7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,06 – 7,02 (t, $J = 12$ Hz, 1H, Ar-H) 6,78 – 6,74 (m, 2H, Ar-H), 6,69 – 6,67 (m, 1H, Ar-H), 6,62 – 6,61 (m, 1H, Ar-H), 6,55 – 6,52 (ddd, $J = 7,6$ Hz, 3,2 e 1,1H, Ar-H), 6,50–6,47 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH=CH), 6,45–6,42 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH=CH), 3,79 (sl, 3H, OMe); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,6 (Ar-OMe); 146,3 (Ar-NH $_2$); 138,7; 130,2; 129,8; 129,6; 129,2; 128,9; 119,4; 115,3; 113,9; 115,3; 113,5; 55,2 (OMe).



(Z)-1-(4-(3-aminoestiril)fenil)-1-etanona (**4b**): Óleo verde escuro (50%, 0,118 g). RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,82 – 7,80 (m, 2H, Ar-H), 7,36 – 7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,05 – 7,02 (t, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H), 6,66 – 6,64 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, CH=CH), 6,63 – 6,61 (dt, $J = 7,8$ e 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 6,56 – 6,54 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, CH=CH), 6,56 – 6,55 (m, 2H, Ar-H), 3,58 (sl, 2H, NH $_2$), 2,57 (sl, 1H, CH $_3$); RMN ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 197,7 (C=O); 146,4 (Ar-NH $_2$); 142,4; 137,8; 135,6; 132,7; 129,4; 129,1; 128,9; 128,3; 119,3; 115,2; 114,4; 26,5 (CH $_3$).



(Z)-3-(2-(3-tiofeno)vinil)anilina (**4c**): óleo amarelado (65%, 0,131 g). RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (m, 2H, Ar-H), 7,10 – 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 6,93 – 6,92 (m, 1H, Ar-H), 6,72 – 6,70 (dt, $J = 7,8$ e 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 6,64 – 6,63 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, Ar-H), 6,59 – 6,57 (ddd, $J = 7,8$, 2,4 e 1,2 Hz 1H, Ar-H), 6,53 – 6,51 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, CH=CH), 6,50 – 6,48 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, CH=CH), 3,60 (sl, 2H, NH $_2$); RMN ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146,3 (Ar-NH $_2$); 138,9; 138,4; 129,7; 129,3; 128,2; 124,7; 124,2; 124,1; 119,2; 115,2; 114,1.



(Z)-1-(4-(3-aminoestiril)fenil)metanol (**4d**): Óleo amarelado (60%, 0,135 g). RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,27 – 7,26 (m, 2H, Ar-H), 7,21 – 7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,03 – 7,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 6,66 – 6,64 (dt, $J = 7,8$ e 1,2 Hz 1H, Ar-H), 6,59 – 6,58 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, Ar-H), 6,54 – 6,52 (m, 3H, Ar-H), 4,63 (sl, 2H, CH $_2$); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 146,2 (Ar-NH $_2$); 139,6 (Ar-CH $_2$);

138,3; 136,7; 130,6; 129,7; 129,2 (Ar,CH=CH); 126,8; 119,4;
115,4; 114,1; 65,2 (CH₂).

REFERÊNCIAS

ABOUITAH, Khaled; HASSAN, Heba A.; SWIDERSKA-SRODA, Anna; GOHAR, Lamiaa; SHAKER, Olfat G.; WOJNAROWICZ, Jacek; OPALINSKA, Agnieszka; SMALC-KOZIOROWSKA, Julita; GIERLOTKA, Stanislaw; LOJKOWSKI, Witold. Targeted Nano-Drug Delivery of Colchicine against Colon Cancer Cells by Means of Mesoporous Silica Nanoparticles. **Cancers**, v. 12, n. 1, p. 144-174, 2020.

ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of laboratory chemicals**. London: Butterworth Heinemann, 1996.

BARRECA, Marilia et al. An overview on anti-tubulin agents for the treatment of lymphoma patients. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 211, p. 1-45, 2020.

CARLSON, Heather A.; SMITH, Richard D.; DAMM-GANAMET, Kelly L.; STUCKEY, Jeanne A.; AHMED, Aqeel; CONVERY, Maire A.; SOMERS, Donald O.; KRANZ, Michael; ELKINS, Patricia A.; CUI, Guanglei. CSAR 2014: a benchmark exercise using unpublished data from pharma. **Journal Of Chemical Information And Modeling**, v. 56, n. 6, p. 1063-1077, 2016.

CASTRO, Liérson Borges de. **REAÇÕES DE HIDROSSELENAÇÃO REGIOSSELETIVA, DISSELENAÇÃO E HIDRATAÇÃO DE ALQUINOS TERMINAIS COM DISSELENETO DE DIFENILA PROMOVIDAS POR BROMETO DE ÍNDIO(I) EM MEIO AQUOSO**. 2007. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

CELLA, Rodrigo; STEFANI, Hélio A. Ultrasound-assisted synthesis of Z and E stilbenes by Suzuki cross-coupling reactions of organotellurides with potassium organotrifluoroborate salts. **Tetrahedron**, v. 62, n. 24, p. 5656-5662, 2006.

COMASSETO, João V., PRINCIVAL, Jefferson L., Santos, Alcindo A. Reactive Organometallics from Organotellurides: Application in Organic Synthesis. **Journal of The Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2042-2054, 2010.

CHAMBERS, R. D.; CLARK, H. C.; WILLIS, C. J.. Some Salts of Trifluoromethylfluoroboric Acid. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 82, n. 20, p. 5298-5301, 1960.

CIRLA, Alessandra; MANN, John. Combretastatins: from natural products to drug discovery. **Natural Product Reports**, v. 20, n. 6, p. 558-565, 2003.

DABDOUB, M.J.; DABDOUB, V.B.; COMASSETO, J.V.; PETRAGNANI, N. Synthesis of vinylic tellurides. **Journal Of Organometallic Chemistry**, v. 308, n. 2, p. 211-222, 1986.

DARSES, Sylvain; GENET, Jean-Pierre. Potassium Organotrifluoroborates: new perspectives in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 1, p. 288-325, 2008.

Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017, San Diego: Dassault Systèmes, 2016. in: <https://www.3dsbiovia.com/> (accessed in may 2020).

ETRAGNANI, Nicola; STEFANI, Hélio A. Advances in organic tellurium chemistry. **Tetrahedron**, Brasil, v. 61, n. 7, p. 1613-1679, 2005.

FERREIRA, Luiz Felipe Gomes Rebello. **Desenvolvimento e implementação de software para aplicação de grids computacionais em modelagem para inovação terapêutica**. 2013. 122 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

FREITAS, J. C. R., PALMEIRA, Dayvson J., OLIVEIRA, Roberta A.; SILVA, Ricardo O.; MENEZES, Paulo H.. Differentiation and assignment of vinyl telluride regioisomers by ^1H - ^{125}Te gHMBC. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 50, n. 7, p. 481-487, 2012.

GUAN, Qi; YANG, Fushan; GUO, Dandan; XU, Jingwen; JIANG, Mingyang; LIU, Chunjiang; BAO, Kai; WU, Yingliang; ZHANG, Weige. 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.

HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T. Zurek, E.; HUTCHISON, G. R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminform**, v. 4, n. 17, p. 17-49, 2012.

HAWKINS, P. C. D.; WARREN, G. L.; SKILLMAN, A. G.; NICHOLLS, A. How to do an evaluation: pitfalls and traps. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 22, p. 179-190, 2008.

HUMPHREY, William; DALKE, Andrew; SCHULTEN, Klaus. VMD: visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33-38, 1996.

JAROCH, Karol; KAROLAK, Maciej; GÓRSKI, Przemysław; JAROCH, Alina; KRAJEWSKI, Adrian; ILNICKA, Aleksandra; SLODERBACH, Anna; STEFANSKI, Tomasz; SOBIĄK, Stanisław. Combretastatins: in vitro structure-activity relationship, mode of action and current clinical status. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 6, p. 1266-1275, 2016.

KARATOPRAK, Gokçe Seker; AKKOL, Esra Kupeli; GENÇ, Yasin; BARDAKÇI, Hilal; YUCEL, Çigdem; SOBARZO-SÁNCHEZ, Eduardo. Combretastatins: an overview of structure, probable mechanisms of action and potential applications. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2560-2593, 2020.

KAUR, Paranjeet; KHATIK, Gopal L.; NAYAK, Surendra Kumar. A Review on Advances in Organoborane-Chemistry: versatile tool in asymmetric synthesis. **Current Organic Synthesis**, v. 14, n. 5, p. 665-682, 2017.

KONG, Yali; GREMBECKA, Jolanta; EDLER, Michael C.; HAMEL, Ernest; MOOBERRY, Susan L.; SABAT, Michal; RIEGER, Jayson; BROWN, Milton L. Structure-Based Discovery of a Boronic Acid Bioisostere of Combretastatin A-4. **Chemistry & Biology**, v. 12, n. 9, p. 1007-1014, 2005.

Lennox, Alastair J. J.; Lloyd-Jones, Guy C., Preparation of Organotrifluoroborate Salts: Precipitation-Driven Equilibrium under Non-Etching Conditions, **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p. 9385-9388, 2012.

LUXEN, Andre; CHRISTIAENS, Leon; RENSON, Marcel. Synthesis of seleno and telluro isocoumarins: 1h-2-seleno- (and -telluro-) benzopyran-1-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 17, p. 3535-3537, ago. 1980.

MADADI, Nikhil R.; PENTHALA, Narsimha R.; HOWK, Kevin; KETKAR, Amit; EOFF, Robert L.; BORRELLI, Michael J.; CROOKS, Peter A. Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-disubstituted 2H-1,2,3-triazoles as cis-constrained analogues of combretastatin A-4. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 103, p. 123-132, 2015.

MCLOUGHLIN, Eavan C.; OBOYLE, Niamh M. Colchicine-Binding Site Inhibitors from Chemistry to Clinic: a review. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 1, p. 1-43, 2020.

MENEZES, Paulo H. Influence of Different Protecting Groups on the Regioselectivity of the Hydrotelluration Reaction of Hydroxy Alkynes. **Journal of The Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 362-366, 2010.

MOLANDER, Gary A.; ARGINTARU, O. Andreea. Stereospecific Ni-Catalyzed Cross-Coupling of Potassium Alkenyltrifluoroborates with Alkyl Halides. **Organic Letters**, v. 16, n. 7, p. 1904-1907, 2014.

MOLANDER, Gary A.; WISNIEWSKI, Steven R. Accessing Molecularly Complex Azaborines: palladium-catalyzed Suzuki-miyaura cross-couplings of brominated 2,1-borazaronaphthalenes and potassium organotrifluoroborates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 14, p. 6663-6678, 2014.

MUSTAFA, Muhamad; ANWAR, Sirajudheen; ELGAMAL, Firgani; AHMED, Esam R.; ALY, Omar M. Potent combretastatin A-4 analogs containing 1,2,4-triazole: synthesis, antiproliferative, anti-tubulin activity, and docking study. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111697-111709, 2019.

NAAZ, Fatima; HAIDER, Md Rafi; SHAFI, Syed; YAR, M. Shahar. Anti-tubulin agents of natural origin: targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 171, p. 310-331, 2019.

NADAF, Rashid N.; SEAPY, Dave G. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Potassium N-Methyltrifluoroborate Isoindolin-1-one with Aryl and Heteroaryl Chlorides. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 14, p. 2012-2020, 2014.

OHSUMI, Koji; NAKAGAWA, Ryusuke; FUKUDA, Yumiko; HATANAKA, Toshihiro; MORINAGA, Yoshihiro; NIHEI, Yukio; OHISHI, Kazuo; SUGA, Yasuyo; AKIYAMA, Yukio; TSUJI, Takashi. Novel Combretastatin Analogues Effective against Murine Solid Tumors: design and structureactivity relationships. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 16, p. 3022-3032, 1998.

OJIKE, Fredrick O.; LAVIGNAC, Nathalie; CASELY-HAYFORD, Maxwell A. Synthesis and in Vitro Bioactivity of Polyunsaturated Fatty Acid Conjugates of Combretastatin A-4. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 9, p. 2101-2105, 2018.

OLIVEIRA, Juliana M.; PALMEIRA, Dayvson J.; COMASSETO, João V.; MENEZES, Paulo H. Influence of different protecting groups on the regioselectivity of the hydrotelluration reaction of hydroxy alkynes. **Journal of The Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 362-366, 2010.

OLIVEIRA, Roberta A.; SILVA, Ricardo O.; MOLANDER, Gary A.; MENEZES, Paulo H. ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B NMR spectral reference data of some potassium organotrifluoroborates. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 47, n. 10, p. 873-878, 2009.

PETTIT, George R.; MINARDI, Mathew D.; ROSENBERG, Heidi J.; HAMEL, Ernest; BIBBY, Michael C.; MARTIN, Sandie W.; JUNG, M. Katherine; PETTIT, Robin K.; CUTHBERTSON, Timothy J.; CHAPUIS, Jean-Charles. Antineoplastic Agents. 509. Synthesis of Fluorocombstatin Phosphate and Related 3-Halostilbenes, **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 10, p. 1450-1458, 2005.

PETTIT, George R.; CRAGG, Gordon M.; HERALD, Delbert L.; SCHMIDT, Jean M.; LOHAVANIJAYA, Prasert. Isolation and structure of combretastatin. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 60, n. 11, p. 1374-1376, 1982.

PETTIT, George R.; SINGH, Sheo Bux; NIVEN, Margaret L.; HAMEL, Ernest; SCHMIDT, Jean M. Isolation, Structure, and Synthesis of Combretastatins A-1 and B-1, Potent New Inhibitors of Microtubule Assembly, Derived from *Combretum caffrum*. **Journal of Natural Products**, v. 50, n. 1, p. 119-131, 1987.

PETTIT, G. R.; SINGH, S. Bux; BOYD, Michael R.; HAMEL, Ernest; PETTIT, Robin K.; SCHMIDT, Jean M.; HOGAN, Fiona. Antineoplastic Agents. 291. Isolation and Synthesis of Combretastatins A-4, A-5, and A-6. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 1666-1672, 1995.

PETTIT, G. R.; SINGH, S. B.; HAMEL, E.; LIN, C. M.; ALBERTS, D. S.; GARCIA-KENDALL, D. Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4. **Experientia**, v. 45, p. 209 – 211, 1989.

PREMALATHA, Syndla; RAMACHANDRAN, Dittakavi. Design and synthesis of 1,2,4-Thiadiazole linked combretastatin-A4 derivatives as promising anticancer agents. **Chemical Data Collections**, v. 28, p. 100481-100504, ago. 2020.

ROMAGNOLI, Romeo; BARALDI, Pier Giovanni; PRENCIPE, Filippo; OLIVA, Paola; BARALDI, Stefania; TABRIZI, Mojgan Aghazadeh; LOPEZ-CARA, Luisa Carlota; FERLA, Salvatore; BRANCALE, Andrea; HAMEL, Ernest. Design and Synthesis of Potent in Vitro and in Vivo Anticancer Agents Based on 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-2-Aryl-1H-Imidazole. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 26602-26619, 2016.

SAMPEDRO-NONEZ, Miguel; SERRANO-SOMAVILLA, Ana; ADRADOS, Magdalena; CAMESELLE-TEIJEIRO, José M.; BLANCO-CARRERA, Concepción; CABEZAS-AGRICOLA, José Manuel; MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, Rebeca; MARTÍN-PÉREZ, Elena; NOVA, José Luis Munoz de; DÍAZ, José Ángel. Analysis of expression of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint system and its prognostic impact in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 17812-17823, 2018.

SEDDIGI, Zaki S.; MALIK, M. Shaheer; SARASWATI, A Prasanth; AHMED, Saleh A.; BABALGHITH, Ahmed O.; LAMFON, Hawazen A.; KAMAL, Ahmed. Recent advances in combretastatin based derivatives and prodrugs as antimitotic agents. **Medchemcomm**, v. 8, n. 8, p. 1592-1603, 2017.

STEFANI, Hélio A.; CELLA, Rodrigo; VIEIRA, Adriano S. Recent advances in organotrifluoroborates chemistry. **Tetrahedron**, v. 63, n. 18, p. 3623-3658, 2007.

STILL, W. Clark; KAHN, Michael; MITRA, Abhijit. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 14, p. 2923-2925, 1978.

TEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular Modeling**, v.13, p. 1173–1213, 2007.

TRON, Gian Cesare; PIRALI, Tracey; SORBA, Giovanni; PAGLIAI, Francesca; BUSACCA, Sara; GENAZZANI, Armando A. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: present and future directions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3033-3044, 2006.

TUCCI, Fábio C.; CHIEFFI, André; COMASSETO, João V.; MARINO, Joseph P. Tellurium in Organic Synthesis. Preparation of Z-Vinyl Cuprates from Z-Vinyl Tellurides and Their Reaction with Enones and Epoxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 15, p. 4975-4989, 1996.

VEDEJS, E.; CHAPMAN, R. W.; FIELDS, S. C.; LIN, S.; SCHRIMPF, M. R. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: convenient precursors of arylboron difluoride lewis acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 10, p. 3020-3027, 1995.

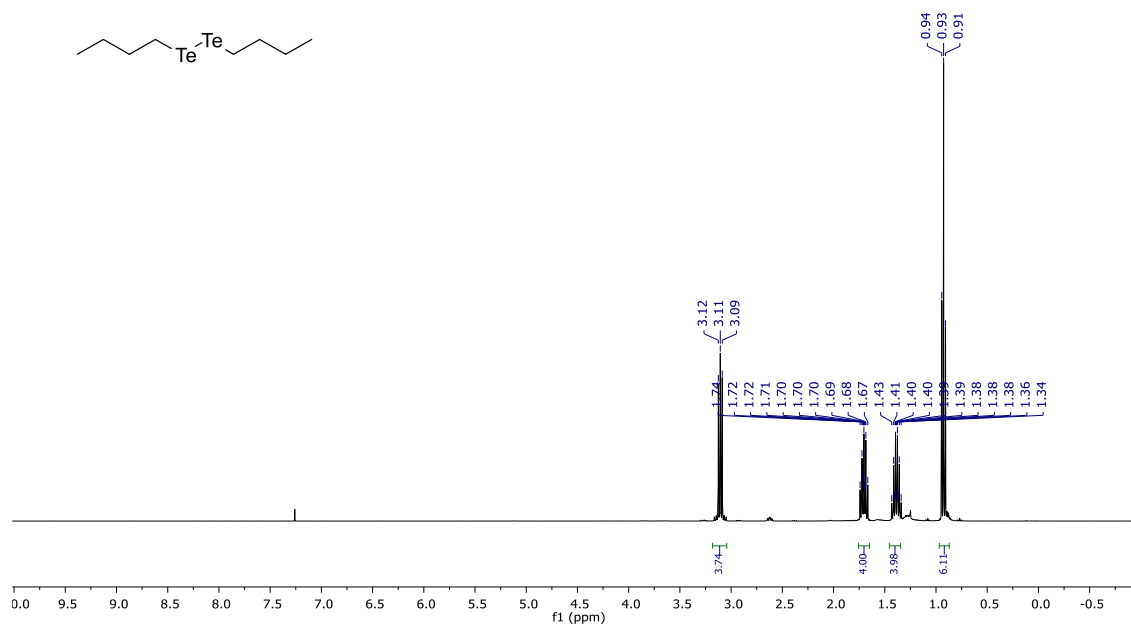
WANG, Zhan; YANG, Qingkun; BAI, Zhaoshi; SUN, Jun; JIANG, Xuewei; SONG, Hongrui; WU, Yingliang; ZHANG, Weige. Synthesis and biological evaluation of 2,3-diarylthiophene analogues of combretastatin A-4. **Medchemcomm**, v. 6, n. 5, p. 971-976, 2015.

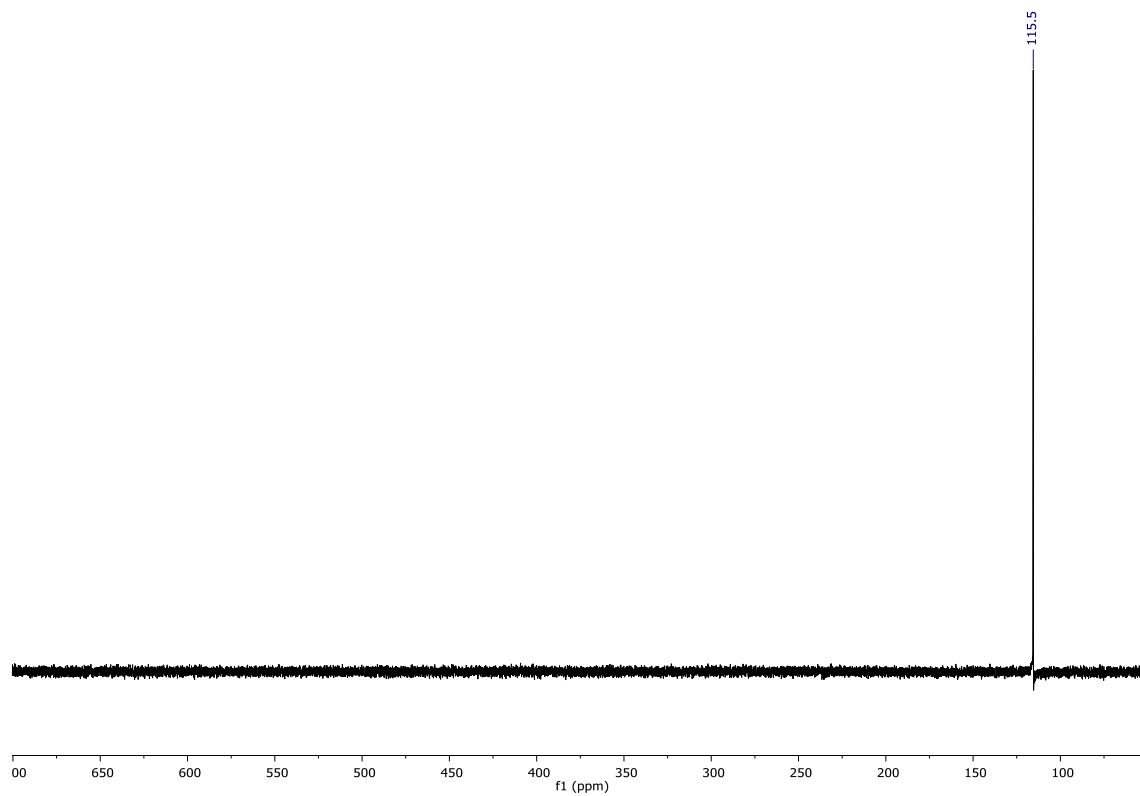
ZENI, Gilson; LUDTKE, Diogo S.; PANATIERI, Rodrigo B.; BRAGA, Antonio L.. Vinyllic Tellurides: from preparation to their applicability in organic synthesis. **Chemical Reviews**, 106, 3, 1032-1076, 2006.

ZENI, Gilson; COMASSETO, João V. Coupling of Z-vinyllic tellurides with alkynes catalysed by: synthesis of z-enynes and z-enediynes. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 25, p. 4619-4622, 1999.

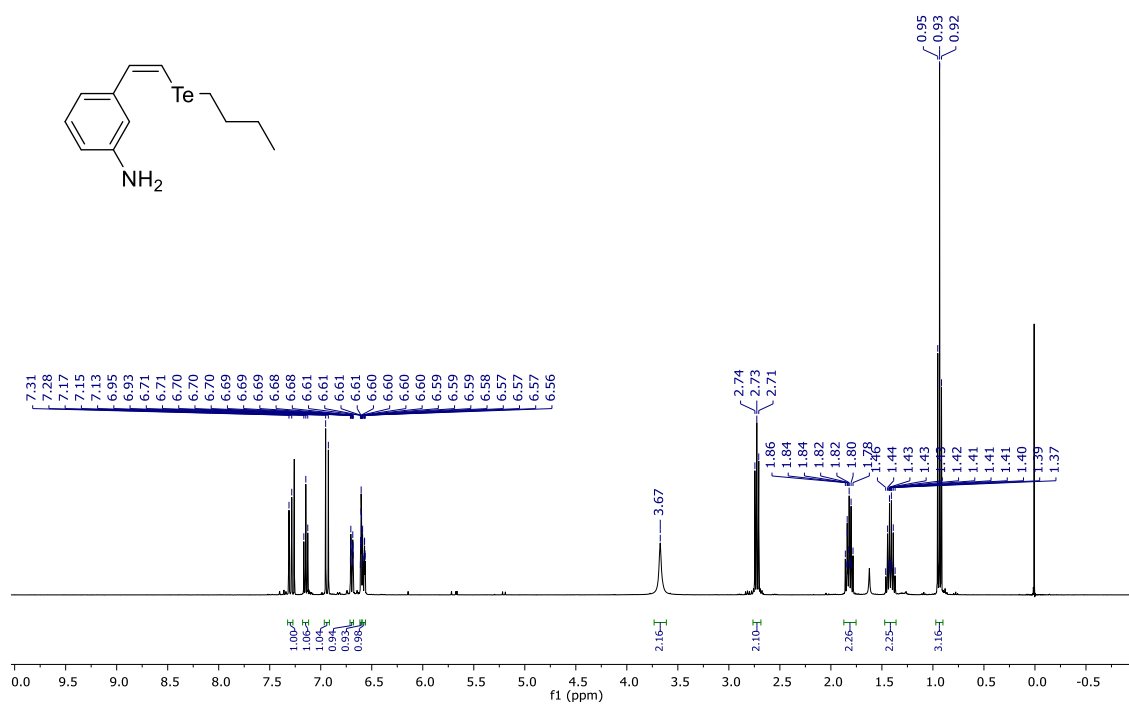
ZENI, Gilson; MENEZES, Paulo Henrique. Vinyllic Tellurides. **Patai's Chemistry Of Functional Groups**, p. 1-120, 2011. John Wiley & Sons, Ltd.

APÊNDICE A - ESPECTROS

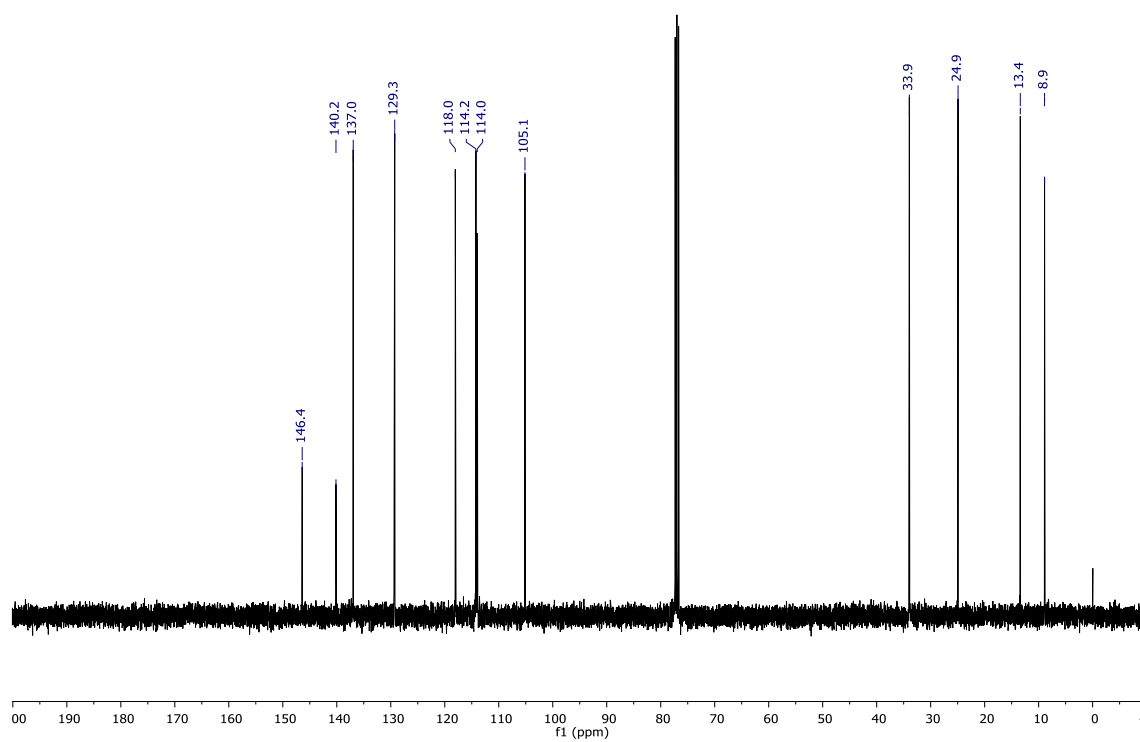
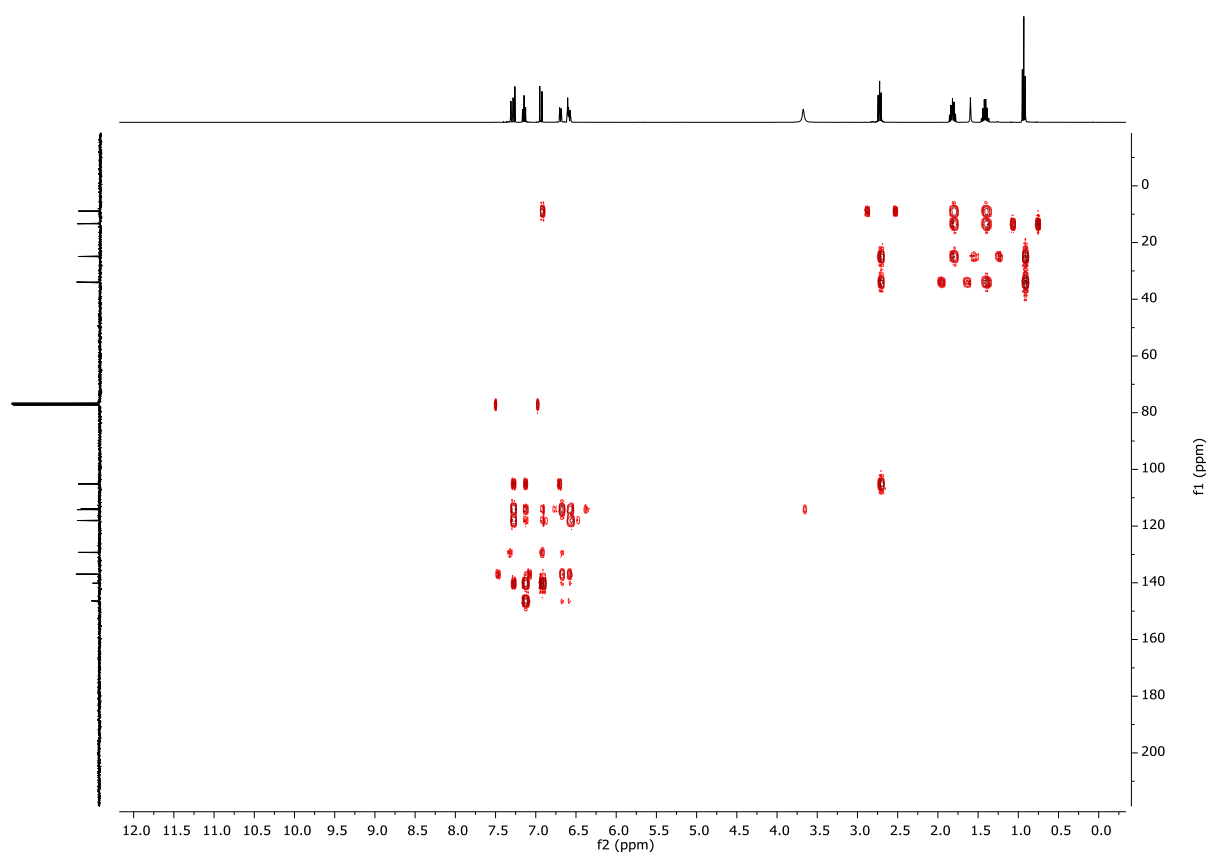
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do ditelureto de dibutila

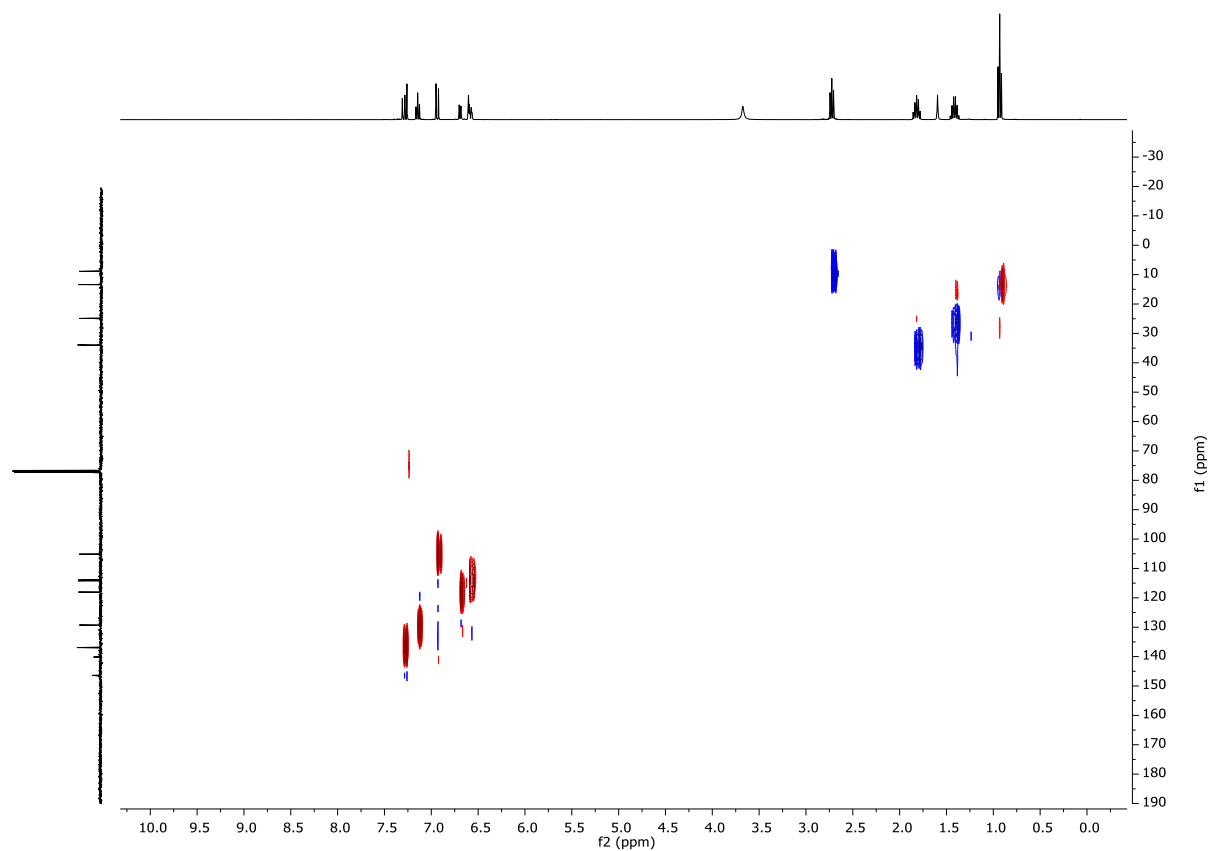


RMN ¹²⁵Te (126 MHz, CDCl₃) do ditelureto de dibutila

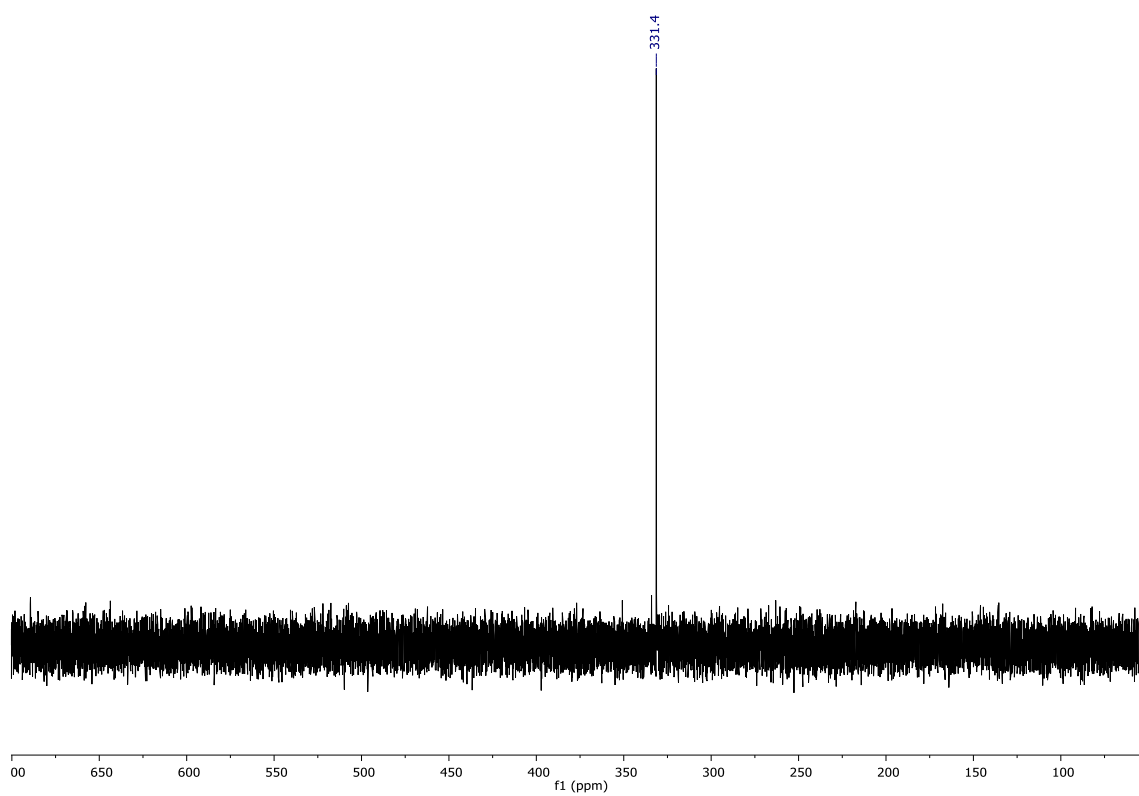


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 2

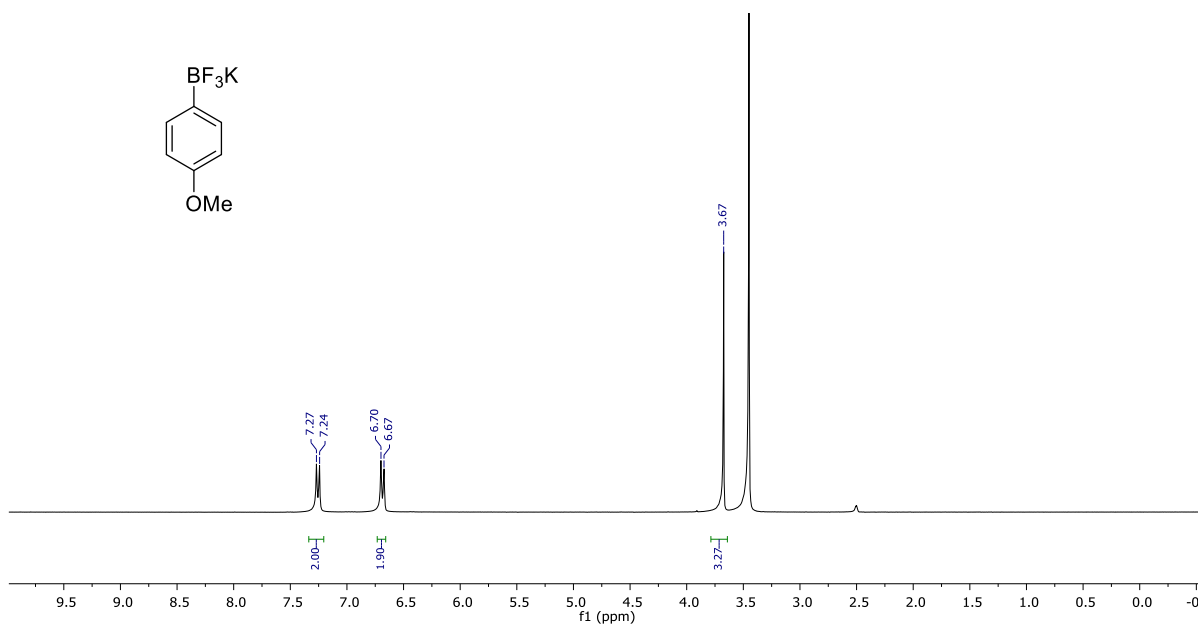
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2**RMN 2D (^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **2**



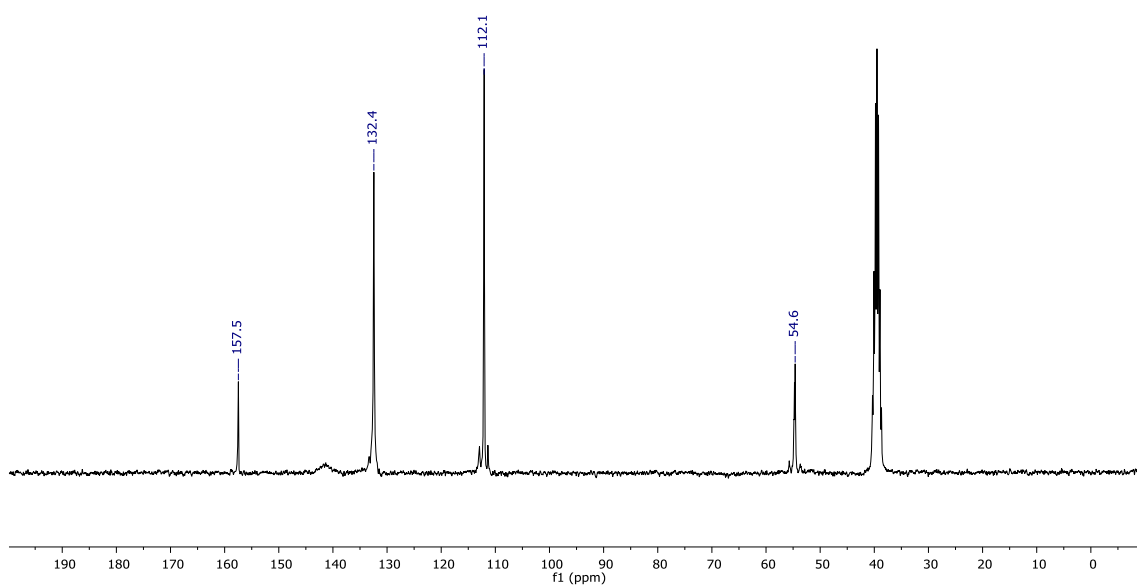
RMN 2D (^1H – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC) do composto **2**



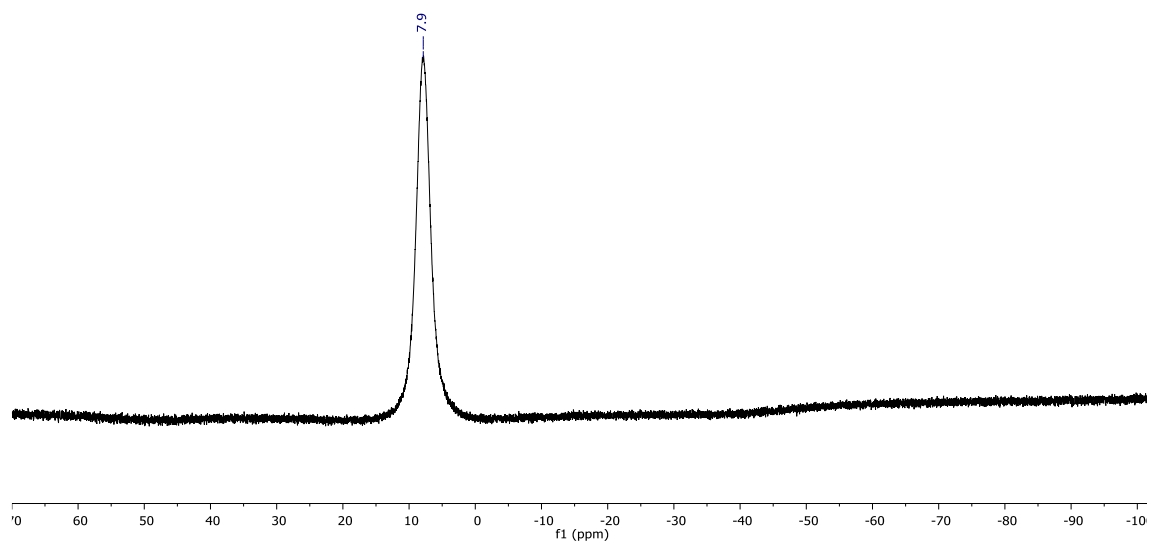
RMN ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto **2**



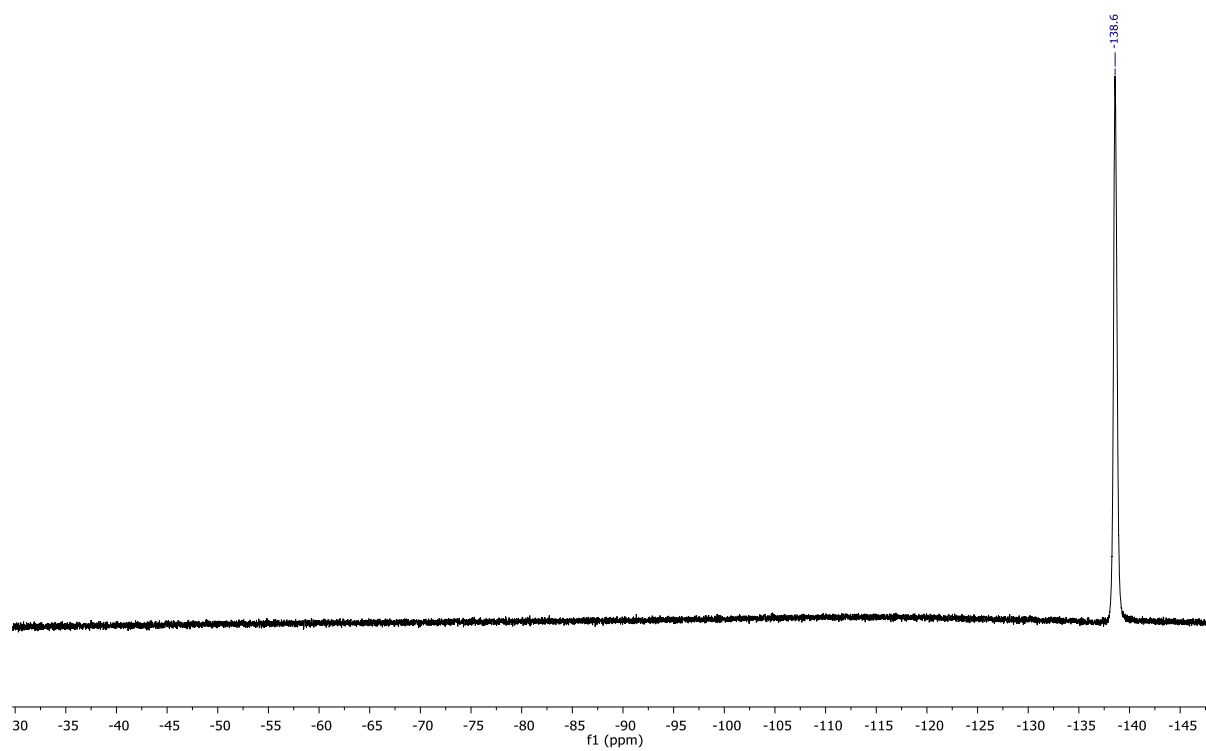
RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**



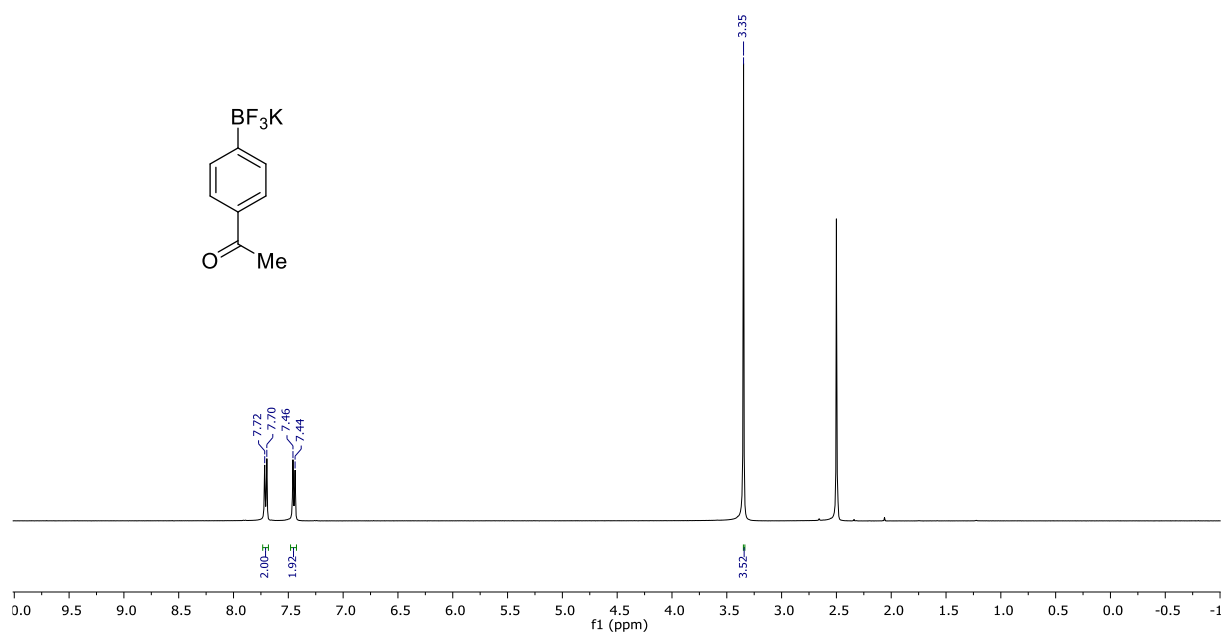
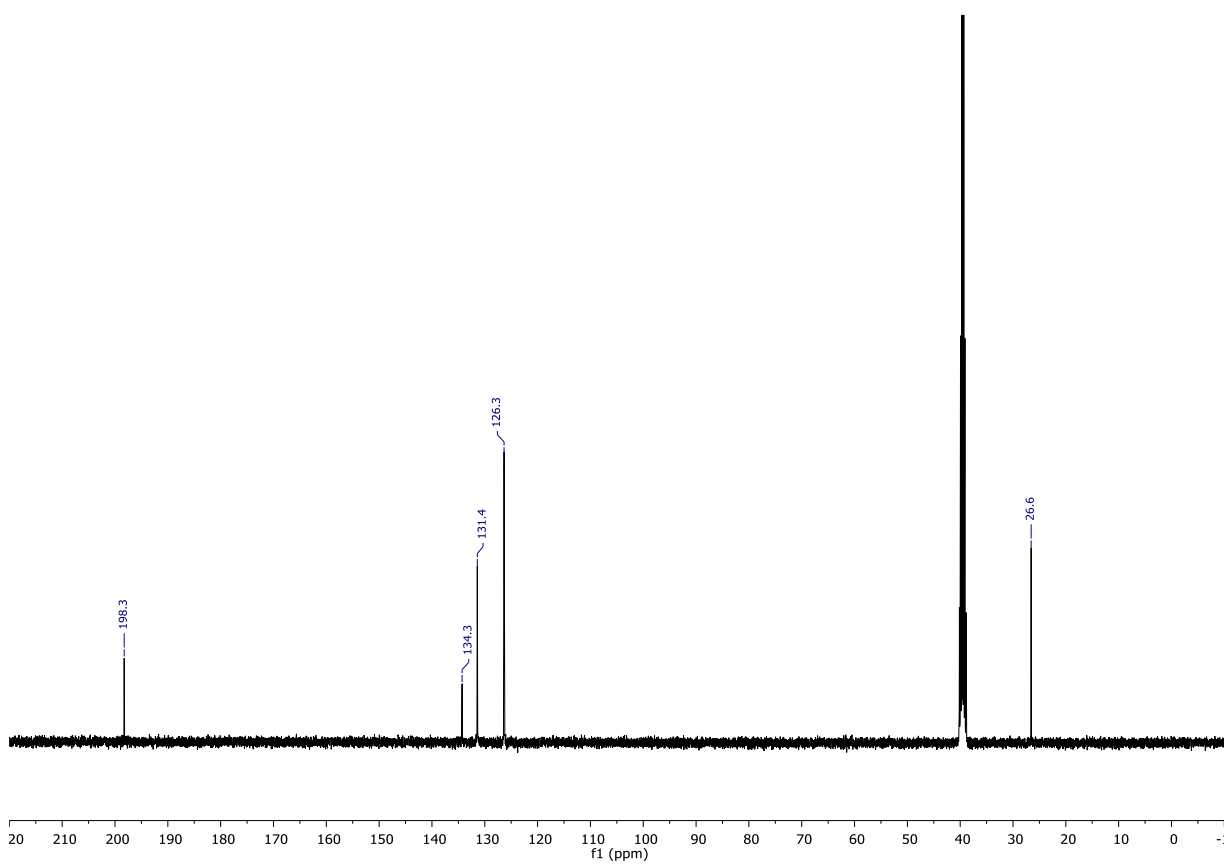
RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3a**

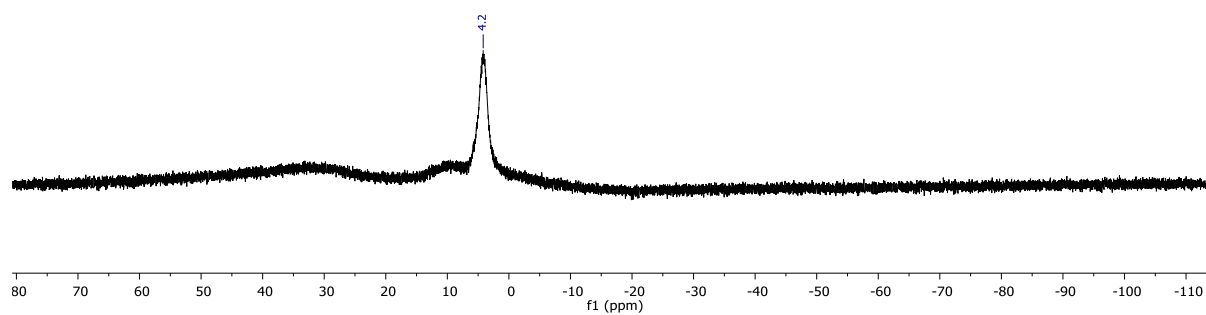


RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3a**

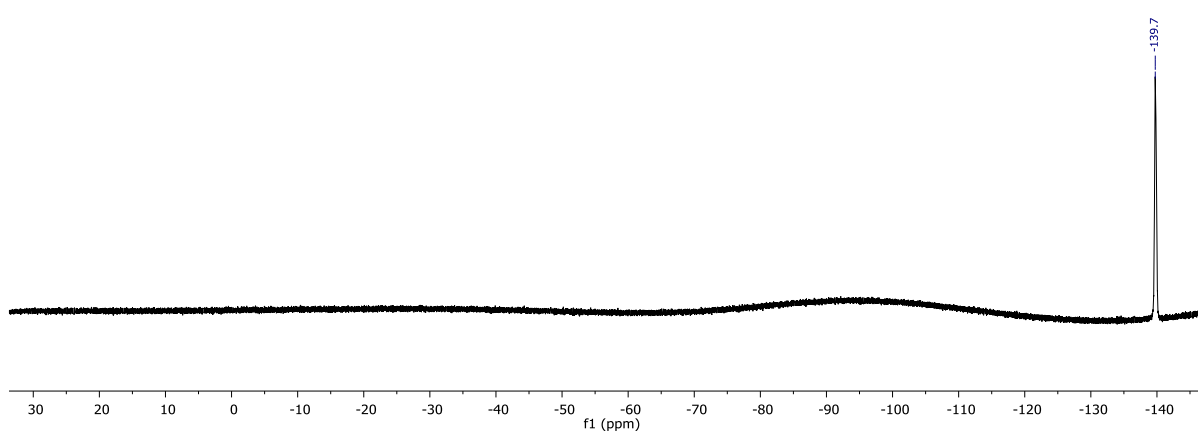


RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3a**

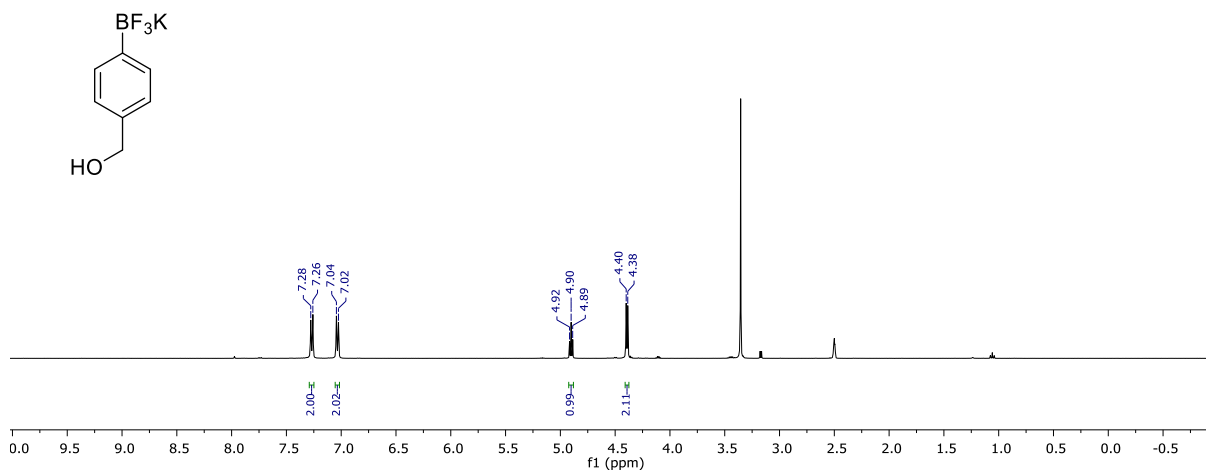
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3b**RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3b**



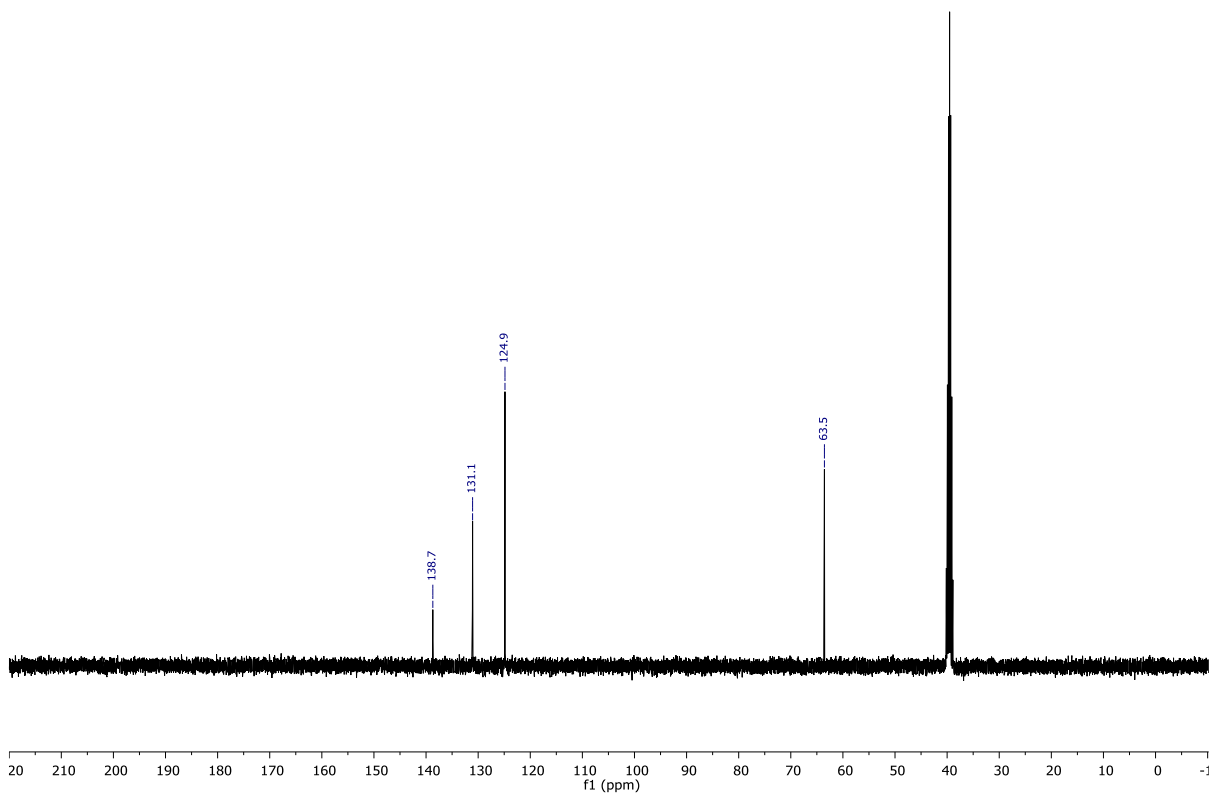
RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto **3b**



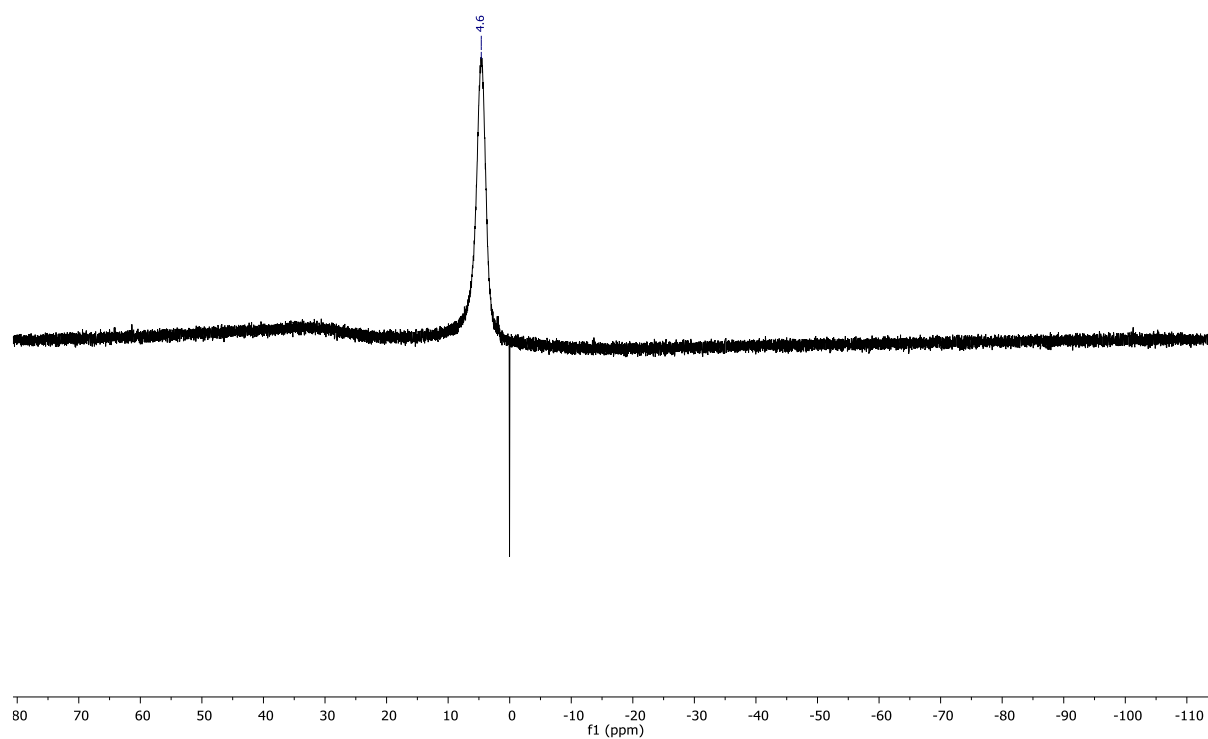
RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto **3b**



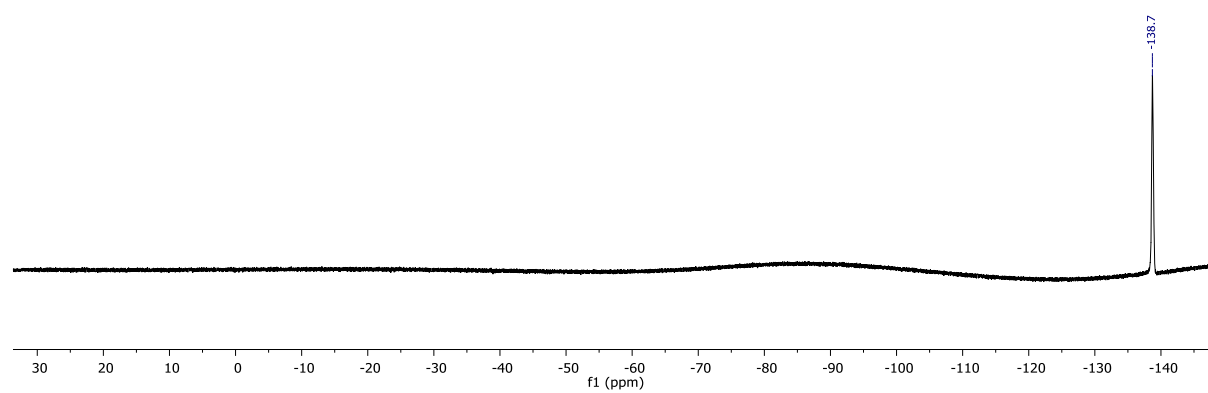
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**



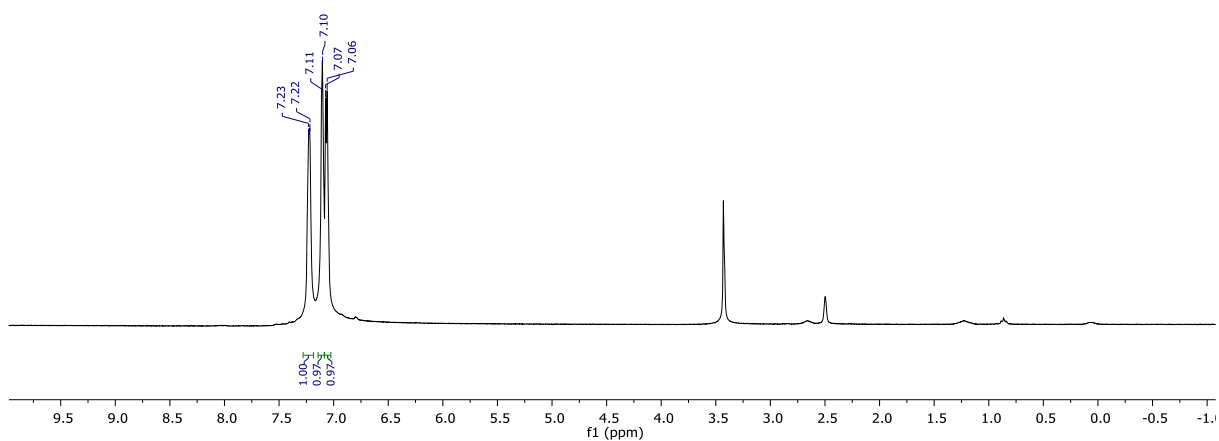
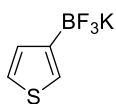
RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**



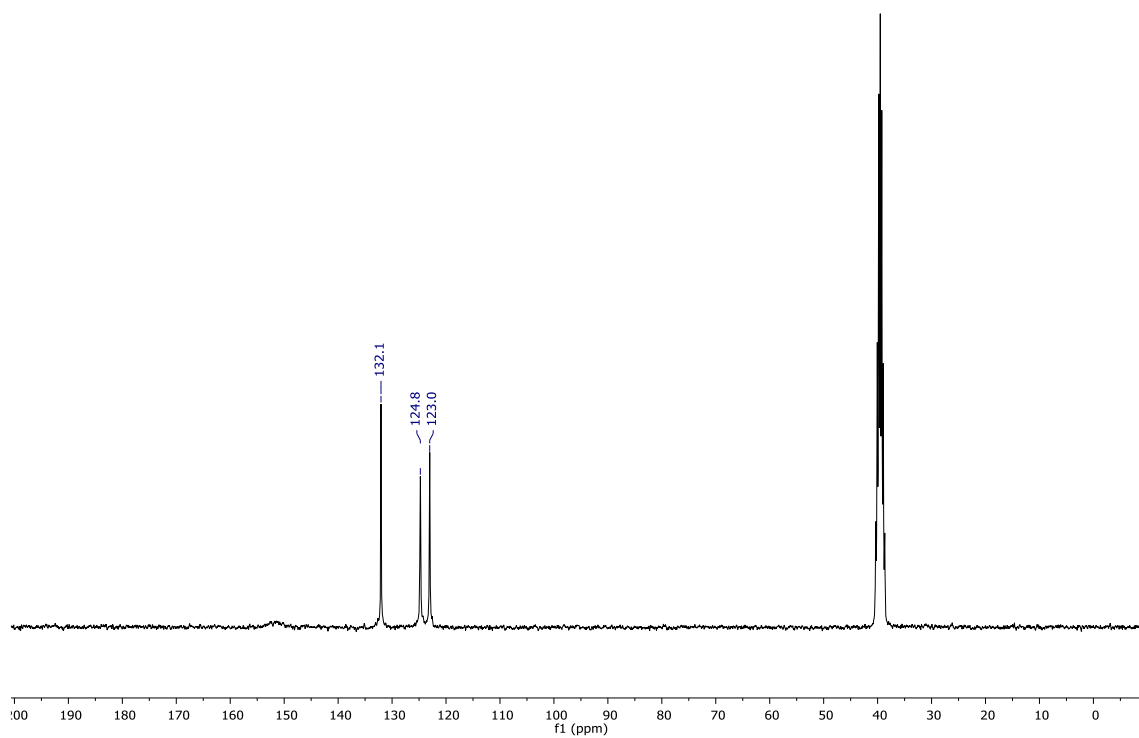
RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**



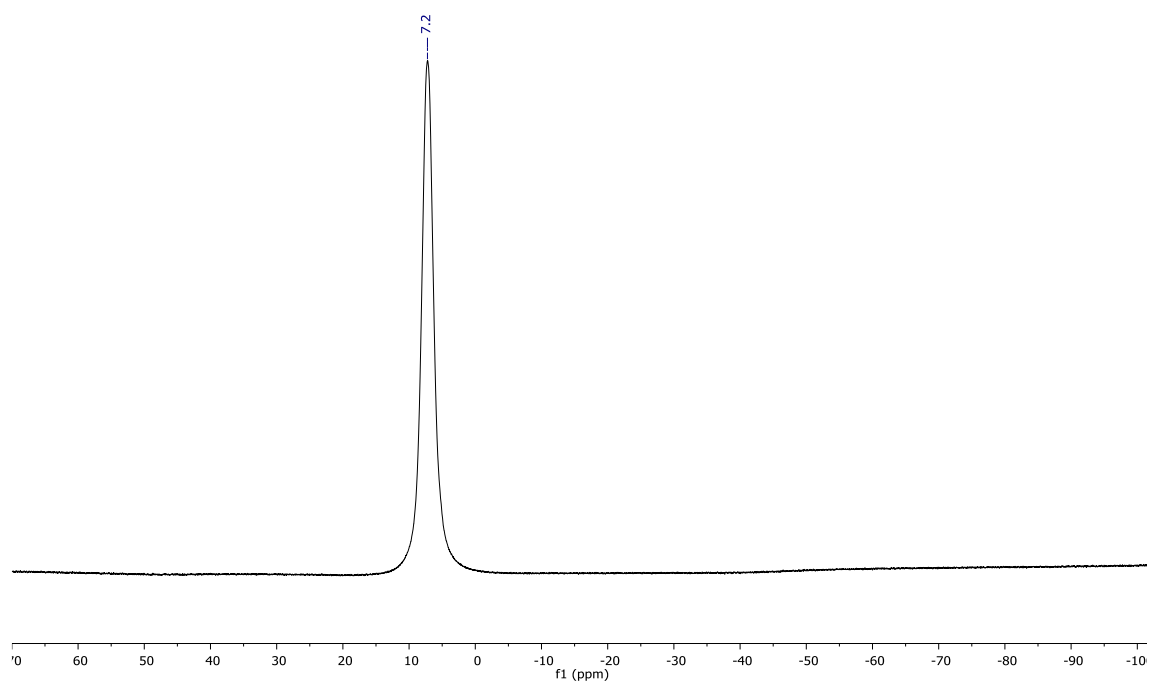
RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3c**



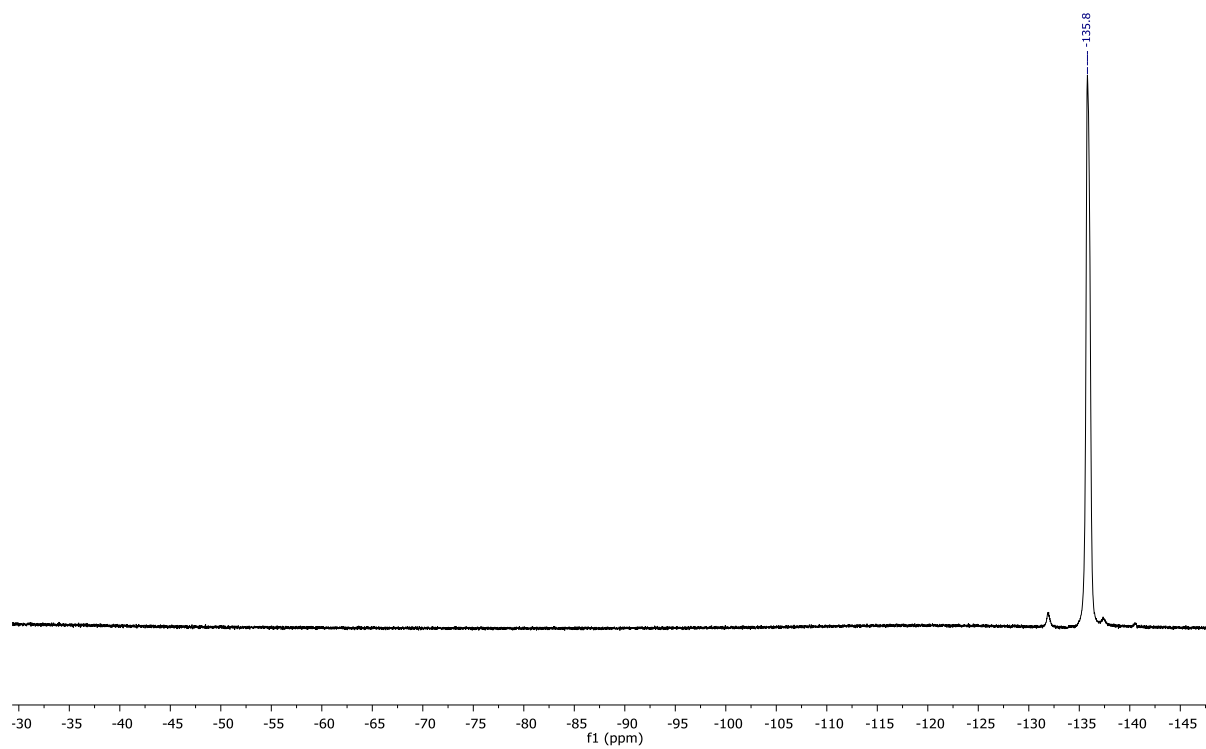
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**



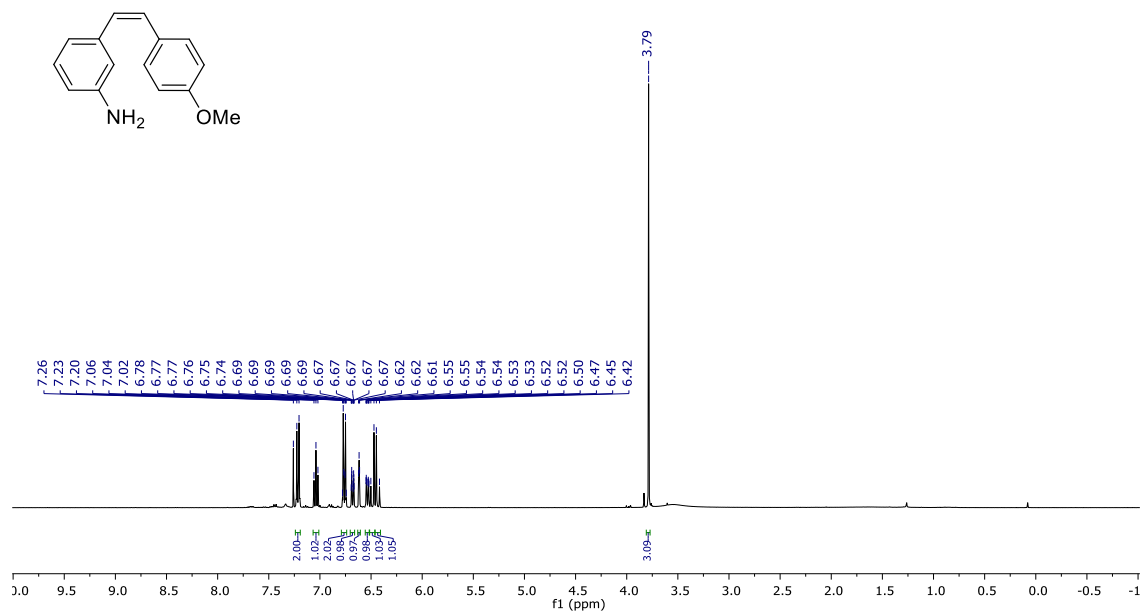
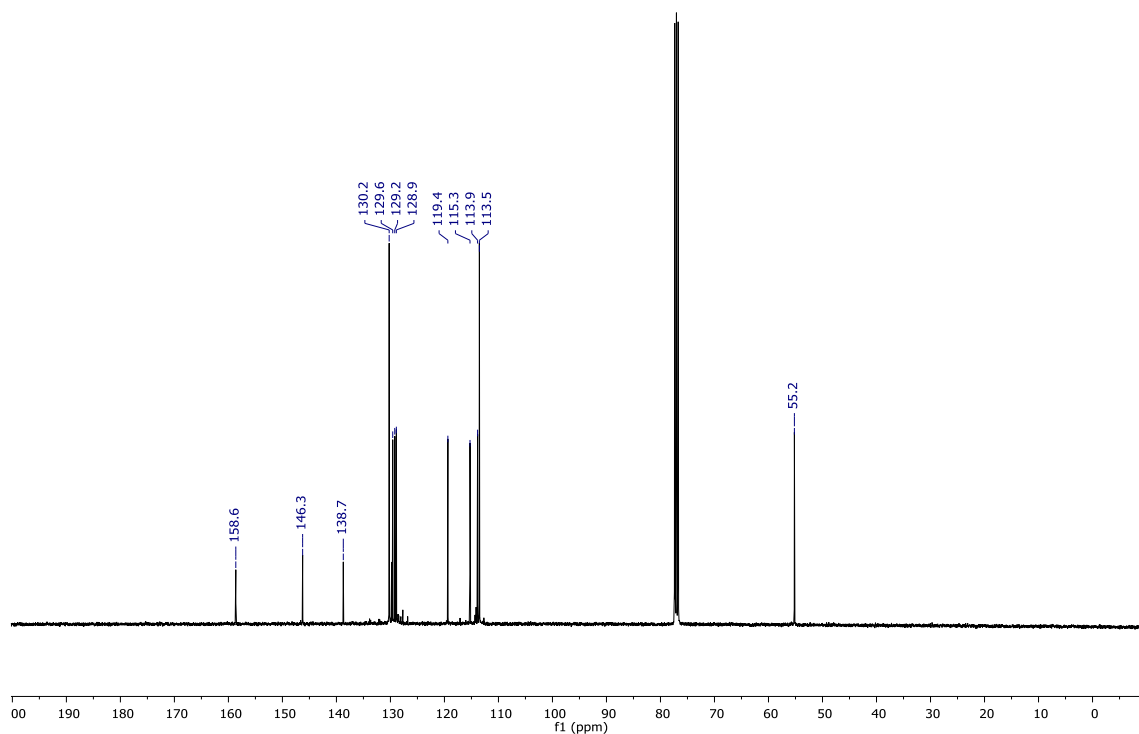
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**

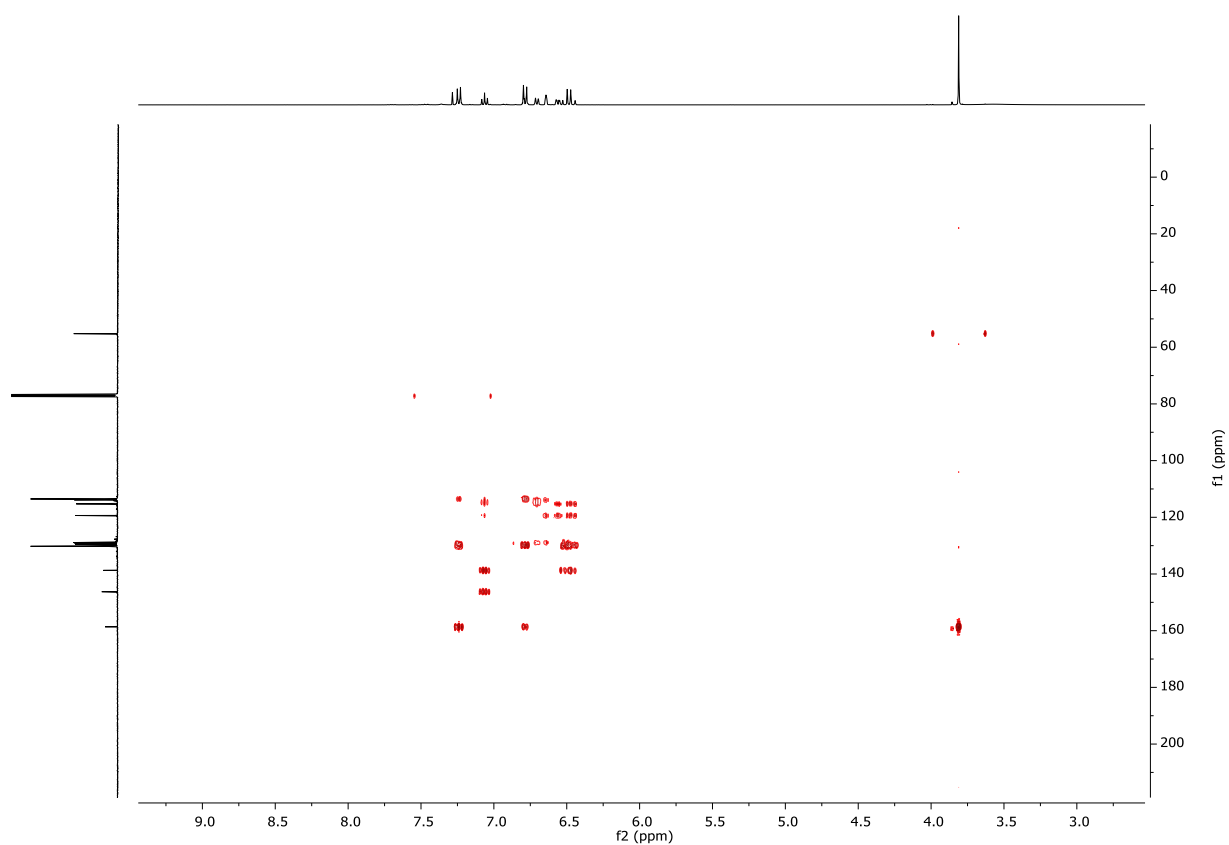
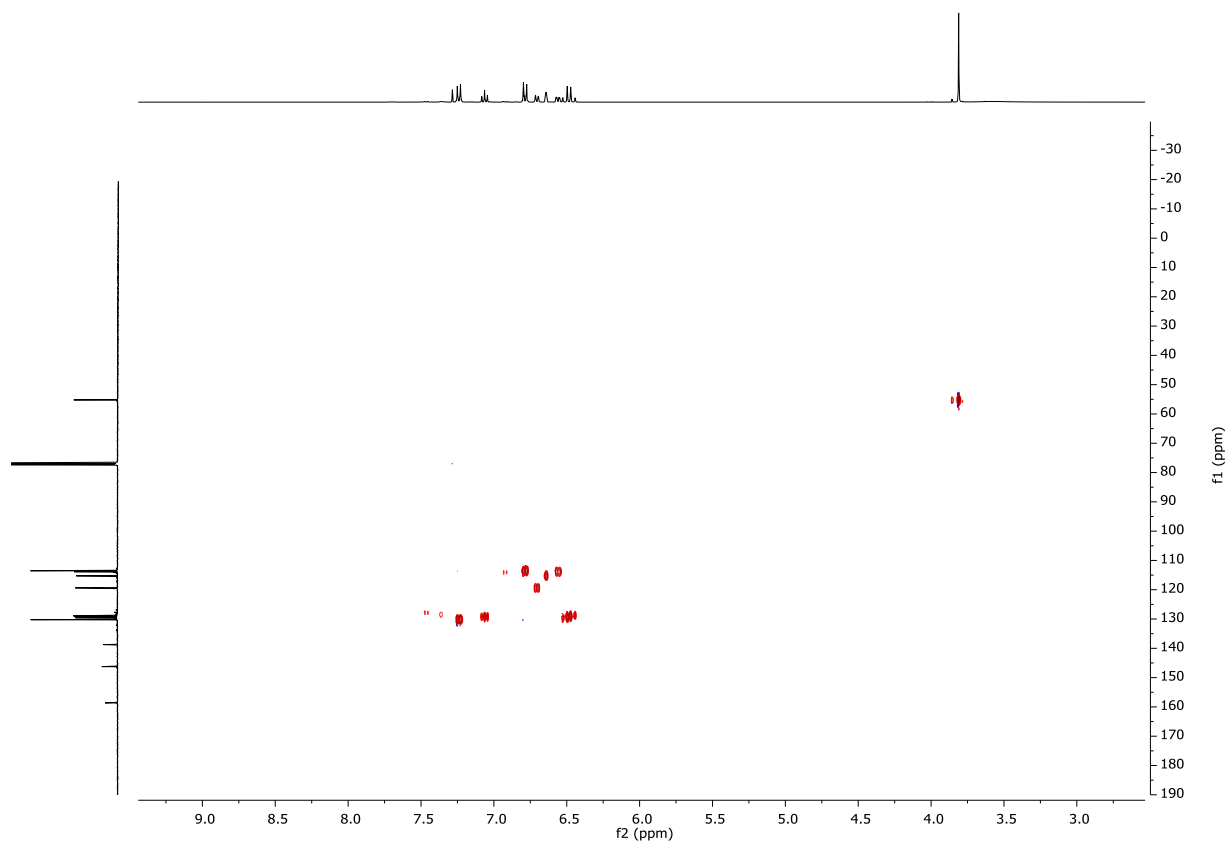


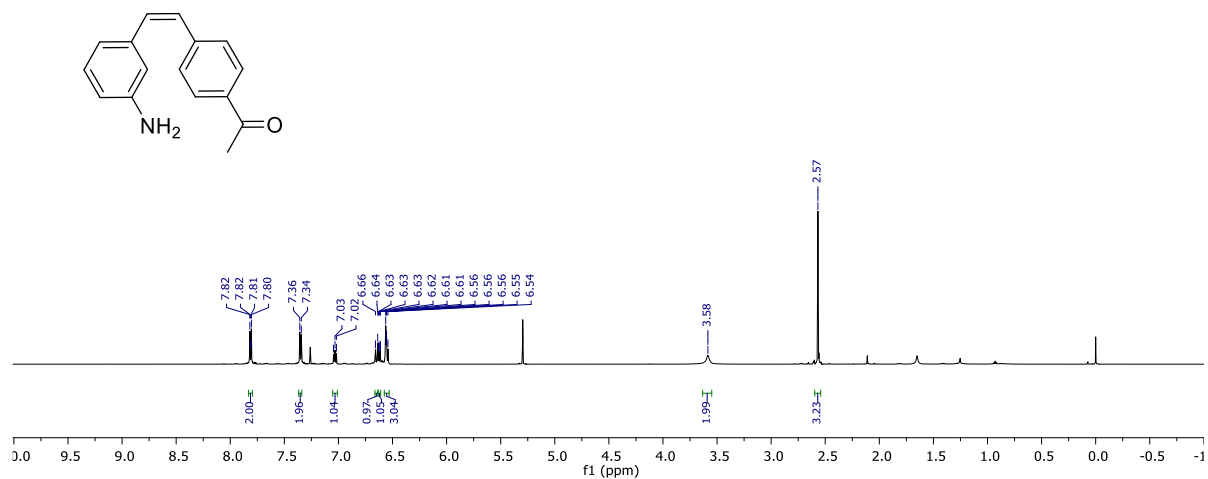
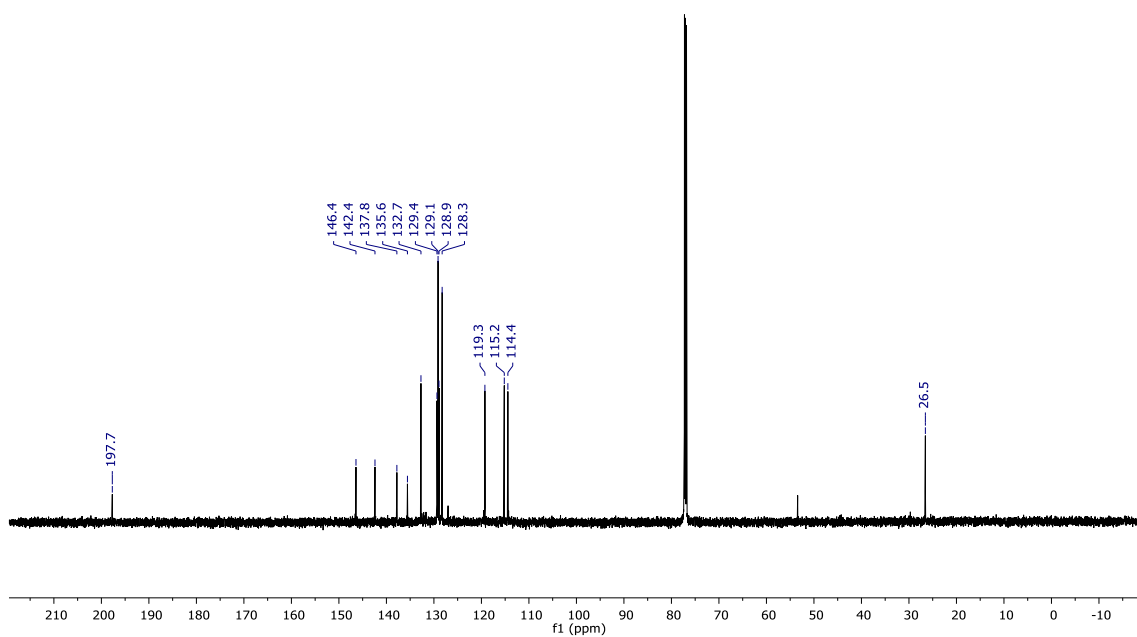
RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3d**

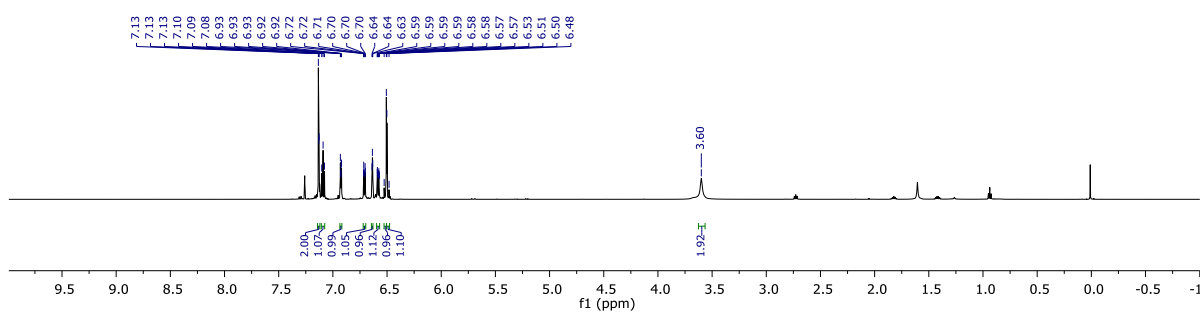
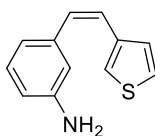


RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3d**

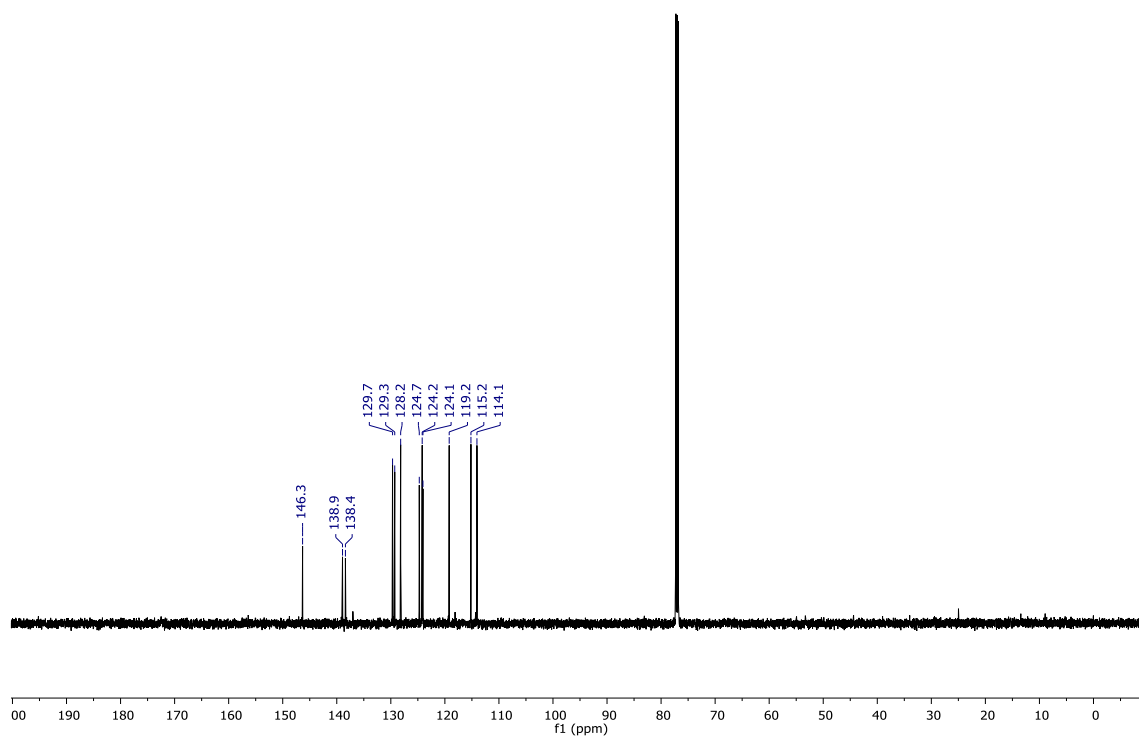
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4a**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4a**

RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **4a**RMN 2D ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC) do composto **4a**

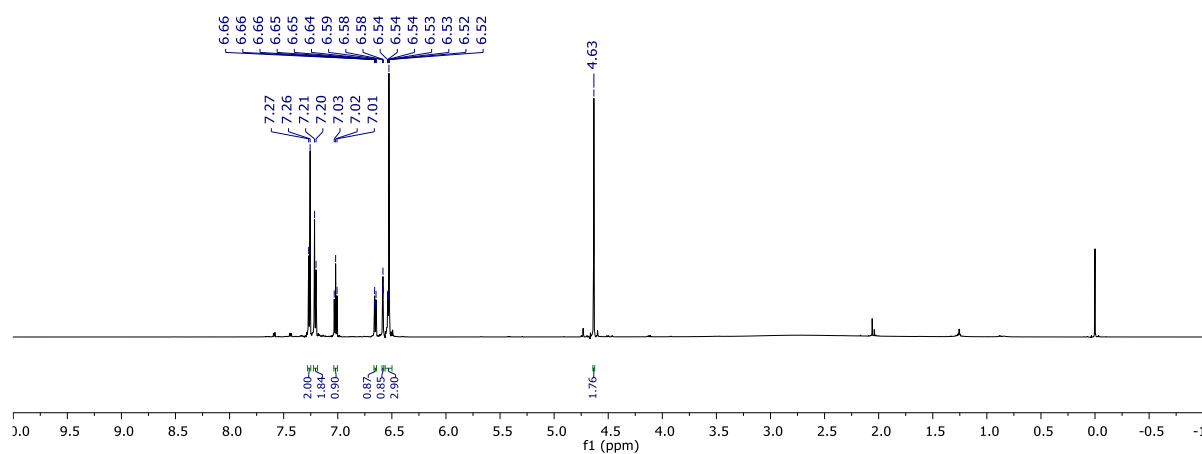
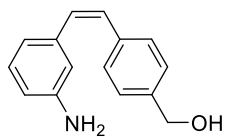
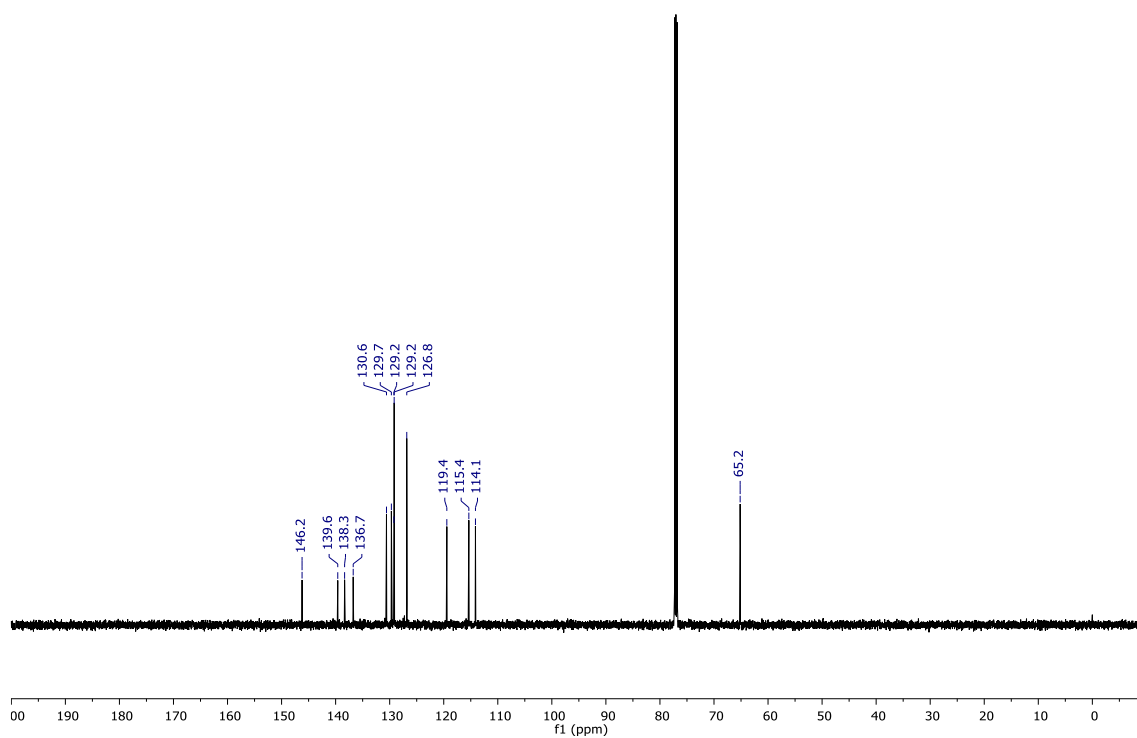
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **4b**RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **4b**



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **4c**



RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **4c**

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **4d**RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **4d**