



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS TRINDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Maria Eduarda Candido Thedy

**Selenilação de uracilas utilizando I_2 /DMSO como sistema catalítico oxidativo
ambientalmente adequado.**

Florianópolis, SC

2023

Maria Eduarda Candido Thedy

**Selenilação de uracilas utilizando I₂/DMSO como sistema catalítico oxidativo
ambientalmente adequado.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.

Coorientador: Prof. Juliano Braun de Azeredo, Dr.

Florianópolis, SC

2023

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

Thedy, Maria Eduarda
Selenilação de uracilas utilizando I₂/DMSO como sistema
catalítico oxidativo ambientalmente adequado. / Maria
Eduarda Thedy ; orientador, Antonio Luiz Braga,
coorientador, Juliano Azeredo, 2023.
116 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Química. 2. Selênio. 3. Nucleosídeo. 4. 5-selenil
uracilas. 5. Catálise. I. Braga, Antonio Luiz. II.
Azeredo, Juliano. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Maria Eduarda Candido Thedy

**Selenilação de uracilas utilizando I₂/DMSO como sistema catalítico oxidativo
ambientalmente adequado.**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 01 de março de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Vanessa do Nascimento, Dra.
Universidade Federal Fluminense

Prof.(a) Bruno Silveira de Souza, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Química Orgânica.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Juliano Braun de Azeredo, Dr.
Coorientador

Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.
Orientador

Florianópolis – SC, 2023.

Dedico este trabalho à minha irmã mais velha, Maria Luisa, que foi (e é) a minha grande referência, inspiração e meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, pelo incentivo e apoio para que eu pudesse me dedicar aos estudos. Minha mãe Paula, minhas irmãs Maria Carolina e Maria Luisa, e minha avó Maria Luiza. Aos nossos bichinhos de estimação, que trouxeram tanta alegria para nossas vidas: Moana, Yoshi e Yudi.

Um agradecimento especial à minha irmã Maria Luisa, com quem compartilhei mais de perto as experiências do mestrado. Pelos nossos finais de semana, por cozinhar pra mim, por realizar todas as minhas vontades, por não deixar eu sair da “beira” do mar se estiver sozinha; por ser firme e dedicada aos teus propósitos, e assim me inspirar a correr atrás dos meus. Pela nossa ligação que transcende os laços de sangue, e que certamente viverá para sempre, ainda depois de nós.

Agradeço aos amigos que fiz quando me mudei para Florianópolis. Aos meus amigos da inorgânica, Lucas, Samuel, Bruna e Ana Paula. Aos meus amigos e vizinhos, Douglas (não mais vizinho) e Iago, com quem compartilhei todas as dores (e algumas alegrias) da pós-graduação. Aos meus amigos – e colegas de laboratório no Labselen – Luiz Eduardo e Matheus Yago, com quem compartilhei o dia-a-dia de trabalho, as dores, alegrias, os dilemas, os problemas, as dúvidas, e que tornaram o fardo dessa jornada muito mais leve e feliz. Vocês todos são o grande presente que ganhei no mestrado.

Agradeço aos meus amigos do continente, Agner, Duda e Danillo, por terem me acolhido no grupo dos farmacêuticos, e por terem se tornado uma segunda família para a minha irmã (e pra mim também).

Agradeço aos colegas que conheci no Departamento de Química, e que, de alguma forma, auxiliaram na minha formação, em especial ao aluno de IC Mateus e aos dois pós-doutorandos Celso e Marcelo. Ao pessoal dos laboratórios vizinhos, pelas ideias e conhecimentos compartilhados.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Braga, por ter me acolhido no Labselen, pelo apoio durante o mestrado, e por ser sempre receptivo às minhas ideias e sugestões de trabalho.

Agradeço ao meu coorientador, Prof. Juliano, pelo apoio incondicional desde a minha graduação, e por ter me ensinado todas as primeiras coisas (e quase todas as coisas) que eu sei sobre química orgânica.

Agradeço aos membros da banca de avaliação, Prof. Bruno e Prof. Vanessa, pelas correções e excelentes sugestões que contribuíram positivamente para o desenvolvimento do trabalho.

Agradeço ao pessoal da Central de Análises, dos laboratórios de RMN, Cromatografia e Infravermelho, por todas as ideias trocadas e que enriqueceram o trabalho experimental, de alguma forma.

Agradeço a todos os profissionais, professores e pesquisadores que conheci durante este período, e que, de alguma forma, me inspiraram a querer seguir carreira científica.

Agradeço às instituições de fomento CAPES, CNPq e FAPESC.

Agradeço à Deus, por cada dia da minha vida e pela vida de todos aqueles que estão comigo.

RESUMO

No presente trabalho, desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de 5-selenil-uracilas através de um protocolo simples, regioseletivo e livre de metais de transição, o que confere um caráter ambientalmente mais adequado na preparação dessa classe de compostos de relevância sintética e biológica. A preparação das 5-selenil-uracilas envolveu uma metodologia utilizando I₂/DMSO como um sistema catalítico oxidativo. As reações foram realizadas a partir de uracilas e disselenetos de diorganoíla, 10 mol% de I₂ e 10 equivalentes de DMSO. O DMSO, utilizado em quantidade mínima – apenas 234 uL – funciona tanto como oxidante quanto como um solvente mínimo para a reação. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção de uma série de 5-selenil-uracilas com rendimentos de até 96%. Ainda, o mesmo protocolo foi aplicado para a obtenção de derivados de nucleosídeos selenilados. Para isso, as reações foram realizadas a partir da uridina e disselenetos de diorganoíla, e as 5-selenil-uridinas correspondentes foram sintetizadas com rendimentos de até 86%. Alguns estudos adicionais envolvendo reações de controle foram realizados a fim de se propor um possível mecanismo para a reação. O protocolo também se demonstrou eficiente frente a um teste reacional em larga escala.

Palavras-chave: 5-selenil-uracilas, nucleosídeos, química verde, iodo, catálise, selênio.

ABSTRACT

In the present work, a new and eco-friendly approach for the synthesis of 5-selenyl-uracils *via* a simple, regioselective and metal-free protocol was developed, which provides a *greener* character to the preparation of this class of compounds synthetic- and biologically relevant. The preparation of 5-selenyl-uracils involved a methodology using I₂/DMSO as an oxidative catalytic system. In order to prepare the desired products, uracils and diorganoyl diselenides, 10 mol% of I₂ and 10 equivalents of DMSO were used. DMSO, used in a minimal amount – only 234 uL – functions both as an oxidant and as a minimal solvent for this reaction. The synthetic strategy adopted allowed to obtain a series of 5-selenyl-uracils in yields up to 96%. Still, the same protocol was applied to obtain selenium nucleosides derivatives. For this purpose, the reactions were performed using uridine and diorganoyl diselenides, and the corresponding 5-selenyl-uridines were synthesized with yields up to 86%. Some additional studies were developed in order to propose a possible mechanism for this reaction. The protocol also proved to be efficient in a large-scale reaction test.

Keywords: 5-selenyl-uracils, nucleosides, green chemistry, iodine, catalysis, selenium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>L</i> -selenocisteína 7 e sítio ativo da enzima GPx ⁶ 8 (adaptado de Quim. Nova, v. 31, p. 1-4, 2008)	19
Figura 2 – Compostos orgânicos contendo selênio.....	21
Figura 3 – Bases nitrogenadas do DNA e RNA.....	25
Figura 4 – Pareamento das bases nitrogenadas no DNA e RNA.....	25
Figura 5 – Estrutura da uracila com sistema numérico 1 . Principais tautômeros da uracila.....	27
Figura 6 – Fármacos derivados estruturais da uracila.....	28
Figura 7 – Exemplos de herbicidas derivados estruturais da uracila.....	30
Figura 8 – Derivados selenilados do fármaco AZT.....	32
Figura 9 – Exemplos de derivados de uracila selenilados que apresentam atividade biológica	34
Figura 10 – Espectro de RMN de ¹ H da uracila 1a	56
Figura 11 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 3a	57
Figura 12 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3a	58
Figura 13 – Espectro de RMN de ⁷⁷ Se do composto 3a	59
Figura 14 – Espectros de massas do produto 3a e do subproduto 107	60
Figura 15 – Cromatograma de separação do produto 3a e do subproduto 107	61
Figura 16 – Espectro de massas de baixa resolução (MS) do composto 110	66

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reação de selenometoxilação de alcenos utilizando Oxone®.....	22
Esquema 2 – Selenilação de alcenos 17 utilizando estirenos 17 como nucleófilo ...	22
Esquema 3 – Síntese de selenilanilinas 23 e 3-selenilindois 24 utilizando ácidos arilselenínicos	23
Esquema 4 – Síntese de 3-organoselenil-benzo[<i>b</i>]calcogenofenos 27 utilizando TCCA	24
Esquema 5 – Síntese da uracila 1a a partir da ureia 34 e ácido málico 35	26
Esquema 6 – Adição de Michael de derivados de pirimidinas 45 à ésteres α,β -insaturados 46 na presença de ZnO/TBAB	30
Esquema 7 – Reação entre 1,3-dimetiluracilas 48 com iodetos de fenila 49 mediada por CuBr/ <i>t</i> -BuOLi em DMF	31
Esquema 8 – Reação entre <i>N</i> -uracil amidinas 51 e benzil-álcoois 52 mediada por PhI(OAc) ₂ /TEMPO	31
Esquema 9 – Adição eletrofílica de PhSCI e PhSeCl em derivados de uracila	35
Esquema 10 – Selenilação de derivados de uracila mediada por acetato de manganês (III) di-hidratado	35
Esquema 11 – Sulfenilação/selenilação de derivados de uracila sob catálise de cobre	36
Esquema 12 – Selenilação de uracilas mediada por NaI/H ₂ O ₂	37
Esquema 13 – Selenilação de uracilas e derivados de uracila por meio de eletrossíntese	37
Esquema 14 – Preparo de 5-(organilselenil)uracilas por meio de eletrossíntese	38
Esquema 15 – Reação multicomponente para obtenção de uracilas seleniladas catalisada por AgNO ₃	38
Esquema 16 – Selenilação de 6-aminouracilas 81 mediada por luz visível	39
Esquema 17 – Síntese de 4-aril-1,2,3-tiadiazóis 86 utilizando I ₂ /DMSO	41
Esquema 18 – Síntese de 2-aminotiazóis 89 utilizando I ₂ /DMSO	42
Esquema 19 – Síntese de 2-ariltioimidazóis 92a e 2-arilselenoimidazóis 92b utilizando I ₂ /DMSO	42
Esquema 20 – Síntese de 3-calcogenil-indóis 95 utilizando I ₂ /DMSO	43
Esquema 21 – Alcoxi-calcogenilação de estirenos 96 utilizando I ₂ /DMSO	43

Esquema 22 – Calcogenação de imidazo[1,2- α]piridinas 100 utilizando I ₂ /DMSO....	44
Esquema 23 – Calcogenação de 2-naftóis 103 e outros arenos bicíclicos utilizando I ₂ /DMSO	45
Esquema 24 – Esquema geral da reação	46
Esquema 25 – Condição reacional otimizada	49
Esquema 26 – Testes reacionais sob irradiação de micro-ondas	50
Esquema 27 – Reação utilizando BHT 106 como inibidor radicalar	60
Esquema 28 – Reação padrão utilizando TEMPO 108 e hidroquinona 109	62
Esquema 29 – Teste reacional utilizando KI ao invés de I ₂	64
Esquema 30 – Testes reacionais utilizando outras fontes de iodo.....	64
Esquema 31 – Reação padrão sob atmosfera inerte de argônio	66
Esquema 32 – Teste reacional na ausência de (PhSe) ₂	67
Esquema 33 – Reação padrão na ausência de I ₂	67
Esquema 34 – Teste reacional em larga escala	68
Esquema 35 – Proposta de mecanismo reacional	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variação de solventes	47
Tabela 2 – Otimização das condições reacionais	48
Tabela 3 – Síntese dos produtos 3a-p	52
Tabela 4 – Síntese dos produtos 6a-c	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARC	Complexos relacionados à AIDS
AZT	Azidotimidina
BHT	Hidroxitolueno butilado
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CMV	Citomegalovírus
DHUDase	Dihidouracil desidrogenase
DMC	Dimetilcarbonato
DMF	Dimetilformamida
DMS	Dimetilsulfeto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EPR	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética
EROS	Espécies reativas de oxigênio
GPx	Glutathione peroxidase
GPx1	Glutathione peroxidase clássica
HFIP	Hexafluoro-2-propanol
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (em inglês: <i>high performance liquid chromatography</i>)
HSV	Vírus herpes simples
LED	Diodo emissor de luz (em inglês: <i>light-emitting diode</i>)
mA	Miliampere
OPRT	Orotato fosforibosiltransferase
P.A.	Para análise
PEG-400	Polietilenoglicol 400
PPO	Protoporfirinogênio oxidase
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de Carbono

RNA	Ácido ribonucleico
TBAB	Brometo de tetrabutílamônio
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TBHP	<i>tert</i> -butil hidroperóxido
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1- <i>nil</i>)oxil
VVZ	Vírus varicela-zoster

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:	16
1.1	INTRODUÇÃO:.....	16
1.2	OBJETIVO GERAL:.....	17
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	18
2	DESENVOLVIMENTO	19
2.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:.....	19
2.1.1	Selênio e compostos orgânicos de selênio:	19
2.1.2	Uracila (química e bioquímica):	24
2.1.3	Derivados de uracila selenilados:	32
2.1.4	Metodologias sintéticas para a obtenção de derivados de uracila selenilados:	34
2.1.5	Catálise por I₂/DMSO:	40
2.1.5.1	<i>Síntese de compostos organocalcogênicos utilizando I₂/DMSO</i>	41
3	APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS	46
3.1	SELENILAÇÃO DA URACILA UTILIZANDO O SISTEMA DE I ₂ /DMSO:.....	46
3.2	SELENILAÇÃO DA URACILA UTILIZANDO O SISTEMA DE I ₂ /DMSO EM MICRO-ONDAS:.....	50
3.3	DESCRIÇÃO DO ESCOPO REACIONAL:.....	51
3.4	DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DO COMPOSTO 3A :.....	56
3.5	TESTES COM INIBIDORES RADICALARES:.....	60
3.6	OUTROS TESTES-CONTROLE PARA ELUCIDAÇÃO DE MECANISMO:.....	64
3.6.1	Testes utilizando outras fontes de iodo:	64
3.6.2	Degaseificação do solvente (<i>Freeze-Pump-Thaw</i>):	65
3.6.3	Teste reacional na ausência de (PhSe)₂:	66
3.6.4	Teste reacional na ausência de I₂:	67
3.8	TESTE EM LARGA ESCALA:.....	68
3.9	PROPOSTA DE MECANISMO REACIONAL:.....	68
4	MATERIAIS E MÉTODOS	70
4.1	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS QUE FORAM UTILIZADOS:.....	70
4.1.1	Solventes e reagentes:	70
4.1.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):	70

4.1.3	Rota-evaporador:	71
4.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS:	71
4.2.1	Procedimento geral para a preparação dos derivados de uracila selenilados:.....	71
4.2.1.1	Preparação da 5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷² :.....	72
4.2.1.2	Preparação da 5-(p-tolilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷² :.....	72
4.2.1.3	Preparação da 5-(m-tolilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:	72
4.2.1.4	Preparação da 5-(mesitilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷² :.....	73
4.2.1.5	Preparação da 5-((4-metoxifenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷² : 73	
4.2.1.6	Preparação da 5-((2-metoxifenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:..	74
4.2.1.7	Preparação da 5-((4-fluorofenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷⁰ : 74	
4.2.1.8	Preparação da 5-((4-clorofenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷⁰ :..	74
4.2.1.9	Preparação da 5-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)- diona: 75	
4.2.1.10	Preparação da 5-(naftalen-1-ilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)- diona ⁷⁰ : 75	
4.2.1.11	Preparação da 5-(benzilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona ⁷⁰ :.....	76
4.2.1.12	Preparação da 5-(butilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:.....	76
4.2.1.13	Preparação da 1,3-dimetil-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)- diona ⁷⁰ : 76	
4.2.1.14	Preparação da 6-cloro-3-metil-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)- diona ⁷² : 77	
4.2.1.15	Preparação da 6-metil-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)- diona ⁷⁰ : 77	
4.2.1.16	Preparação da 5-(fenilselanil)-2-tioxo-2,3-di-hidropirimidin-4(1H)- ona ⁷³ : 78	
4.2.2	Procedimento geral para a preparação dos derivados de uridina selenilados:.....	78
4.2.2.1	Preparação da 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-di-hidroxi-5-(hidroximetil) tetrahydrofuran-2-il)-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona: ⁷⁰	79
4.2.2.2	Preparação da 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil) tetrahydrofuran-2-il)-5-((4-fluorofenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:.....	79

4.2.2.3	Preparação da 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil) tetrahidrofuran-2-il)-5-((4-metoxifenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:	80
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	81
	REFERÊNCIAS	83
	ANEXOS.....	93

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:

1.1 INTRODUÇÃO:

Atualmente, já se tem conhecimento a respeito da importância dos compostos orgânicos contendo selênio para a química medicinal.¹ O desenvolvimento da química desses compostos ganhou destaque, principalmente após a descoberta do 21º aminoácido, a selenocisteína.² Este aminoácido contendo selênio na cadeia lateral está presente no sítio ativo de uma ampla gama de proteínas, sendo a maioria enzimas redox. O átomo de selênio presente na selenocisteína, sob condições fisiológicas, é quase totalmente ionizado, o que lhe confere a característica de ser um catalisador biológico de extrema eficiência.³ Entre as selenoproteínas presentes em sistemas de mamíferos, podemos citar a glutathione peroxidase clássica (GPx1), cuja principal função está em atuar no sistema de defesa antioxidante enzimático das células.⁴

Os compostos organosselênio também são interessantes do ponto de vista da química sintética, em função de sua versatilidade – podem ser utilizados como materiais de partida e blocos de construção para a obtenção de inúmeros produtos úteis.⁵ Na literatura, já foram descritos diferentes métodos empregando esses compostos para a formação de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo e ciclo-funcionalizações.⁶ Os reagentes contendo selênio podem ser introduzidos em uma molécula orgânica por meio de sua atuação como um nucleófilo, eletrófilo ou radical.⁶

Ao longo do tempo, reações químicas empregando reagentes de selênio eletrofílico receberam atenção especial, principalmente após a descoberta de que espécies como RSeX – em que X é um grupo abandonador – poderiam se adicionar de forma estereosseletiva em alcenos.⁷ Nesse contexto, vale destacar a preparação *in situ* de espécies eletrofílicas de organocalcogênio a partir de dicalcogenetos de diorganoíla e iodo molecular como reagente catalítico.⁸ O iodo molecular apresenta algumas características vantajosas, tais como baixa toxicidade, baixo custo e fácil obtenção, além de seu uso bem-sucedido em diversas transformações químicas.⁹

Recentemente, tem sido cada vez mais explorada a catálise por iodo combinada com oxidantes como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) e dimetilsulfóxido (DMSO), buscando-se a substituição dos

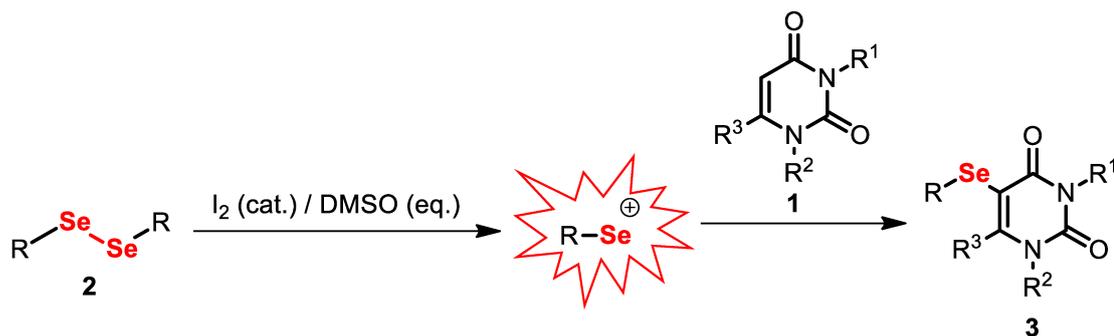
recorrentes oxidantes com metais pesados e tóxicos por outros que sejam mais econômicos e ambientalmente adequados. Em particular, a associação de I₂/DMSO demonstrou ser um sistema oxidativo quimiosseletivo simples, moderado, eficaz, livre de metais, com uma ampla gama de aplicações em síntese orgânica.¹⁰ Em nosso grupo de pesquisa, alguns trabalhos já foram realizados empregando o sistema catalítico de I₂/DMSO, como, por exemplo, na calcogenação de indóis¹¹ e de arenos bicíclicos,¹² e na oxidação de tióis à dissulfetos.¹³ Nestes estudos, demonstrou-se que o iodo é sempre regenerado *in situ* e rapidamente consumido no meio reacional, evitando reações paralelas.

Por outro lado, a uracila é uma pirimidina de ocorrência natural que compõe o ácido ribonucleico (RNA), cuja representação no código genético se dá pela letra U. O esqueleto dessa base nitrogenada, ao longo do tempo, mostrou-se como um importante farmacóforo, por meio de sua interação com a síntese e função dos ácidos nucleicos. Em particular, as uracilas substituídas na posição 5 por uma porção de organoselênio são de grande relevância e apresentam amplas aplicações como parte da estrutura química de fármacos anticâncer e antivirais.¹⁴

Pode-se notar que há um grande apelo biológico, bioquímico e sintético associado aos compostos orgânicos de selênio, em especial às uracilas e seus derivados funcionalizados com este elemento. Na literatura, é possível encontrar diversos trabalhos que reportam metodologias desenvolvidas exclusivamente para a síntese desta classe especial de compostos.¹⁵ Entretanto, apesar da eficiência dos protocolos atuais existentes, ainda há uma carência de abordagens simples, efetivas, sob condições reacionais suaves e que estejam em maior concordância com os princípios da química verde.

1.2 OBJETIVO GERAL:

Sendo assim, definiu-se, como objetivo geral deste trabalho, o desenvolvimento de um novo, eficiente, suave e ambientalmente amigável protocolo para a síntese de 5-selenil-uracilas, utilizando disselenetos de diorganoóila e uracilas como materiais de partida, e o sistema oxidativo catalítico de I₂/DMSO.



1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Abaixo estão elencados os objetivos específicos que serão avaliados ao longo do desenvolvimento do trabalho:

1. Otimizar uma série de parâmetros de condições reacionais, tais como tempo, temperatura, quantidades de reagentes, uso de solvente bem como suas quantidades.
2. Avaliar a viabilidade do método empregando aquecimento por micro-ondas como fonte de energia.
3. Realizar um estudo de escopo, buscando uma variação estrutural ampla de ambos reagentes da reação – uracilas e disselenetos de diorganoila –, a fim de se comprovar a robustez do método.
4. Realizar reações de controle que auxiliem na elucidação de um possível mecanismo envolvido na transformação.
5. Avaliar a viabilidade do método em síntese de larga-escala.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

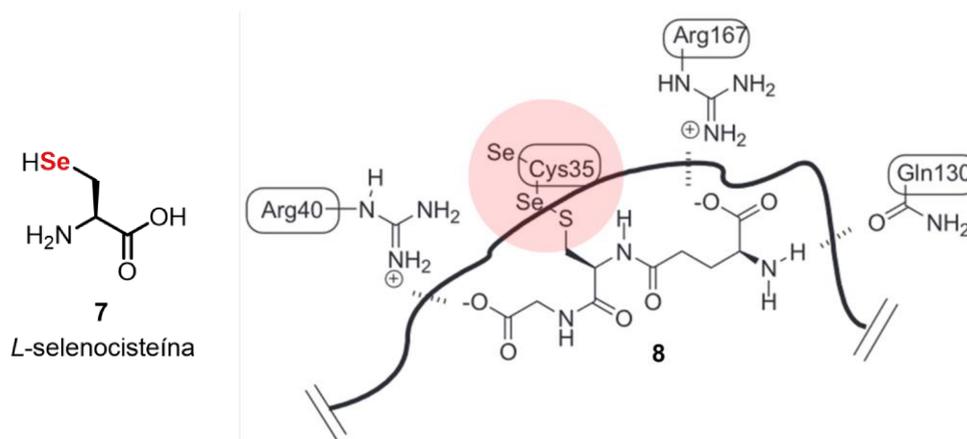
2.1.1 Selênio e compostos orgânicos de selênio:

O selênio (Se) é um elemento químico não-metálico da tabela periódica, que compõe a família dos calcogênios junto ao oxigênio, enxofre e telúrio. O seu número atômico é o 34, e possui massa atômica de 78,97 u.¹⁶ No ano de 1817, o selênio foi descoberto por Jons Jacob Berzelius, como um sedimento de cor vermelha nas paredes de uma câmara de chumbo empregada na produção de ácido sulfúrico.¹⁷ O nome “selênio”, escolhido por Berzelius para batizar o novo elemento, foi uma homenagem à Selene, a deusa grega da lua.¹⁷

Inicialmente, acreditava-se que o selênio não era interessante do ponto de vista biológico, além de ser pouco popular em função do forte odor das pequenas moléculas de baixo ponto de ebulição conhecidas. Entretanto, em 1957, constatou-se que o selênio é um micronutriente essencial na dieta animal, a partir da descoberta de que vestígios desse elemento protegiam contra a necrose hepática em ratos com deficiência de vitamina E.¹⁸ Em humanos, a importância do selênio em processos fisiológicos já está bem estabelecida, sendo que níveis alterados impactam e colaboram diretamente para o desenvolvimento de doenças.¹⁸

Grande parte da importância biológica do selênio se deve ao fato da presença desse elemento na estrutura de proteínas de mamíferos, principalmente como constituinte do aminoácido selenocisteína (Sec)¹⁹ – o 21º aminoácido “natural” no código genético. Um exemplo clássico é o da selenoenzima glutathiona peroxidase (GPx) de mamíferos, a qual apresenta, em seu sítio ativo **8**, um resíduo do aminoácido *L*-selenocisteína **7**. A função da GPx é bastante conhecida: ela está envolvida na remoção de espécies reativas de oxigênio (EROS), como o peróxido de hidrogênio, e faz parte do sistema de defesa antioxidante do organismo, protegendo contra o estresse oxidativo (Figura 1).²⁰

Figura 1 – *L*-selenocisteína **7** e sítio ativo da enzima GPx²¹ **8**.



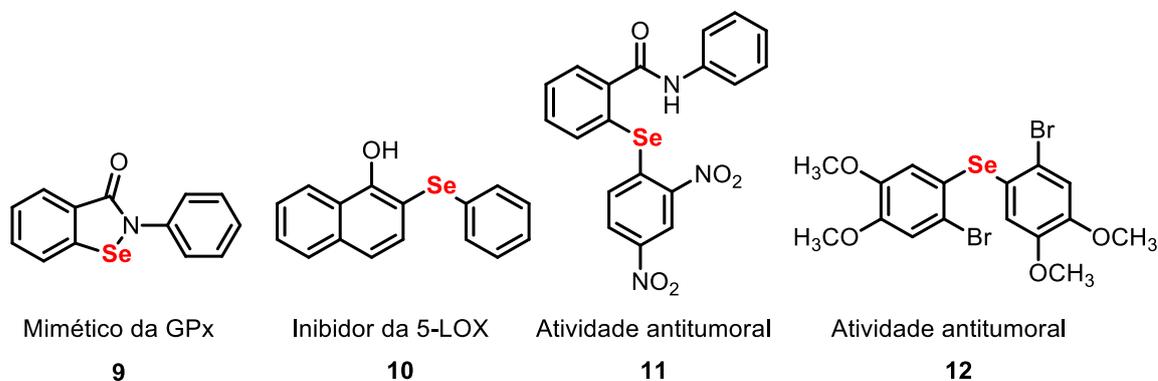
A glândula tireoide é o órgão humano que possui a concentração mais alta de selênio por unidade de tecido.²² Uma nutrição adequada desse elemento assegura a síntese e o metabolismo de hormônios tireoidianos, além de proteger a glândula tireoide contra possíveis danos ocasionados pela superexposição ao iodeto.²³ Além disso, sabe-se que o estresse oxidativo é um fator relevante na carcinogênese, e que houve, nas últimas décadas, uma grande incidência de câncer de tireoide.²⁴ Alguns estudos atribuem a atividade anticâncer de espécies organosselênio, principalmente às propriedades antioxidantes das selenoproteínas, e que algumas formas de suplementação com selênio poderiam auxiliar na prevenção e no tratamento do câncer de tireoide.²⁴

Atualmente, diversos compostos orgânicos contendo selênio vêm sendo caracterizados e associados à inúmeras atividades biológicas.²⁵ Um dos exemplos mais comuns, e que já foi extensamente estudado e mencionado na literatura, é o Ebselen **9** (Figura 2), um composto sintético capaz de atuar mimetizando a GPx e eliminando peroxinitrito.²⁶ O Ebselen é quimicamente reativo, principalmente frente à hidroperóxidos e tióis, sendo que, diferente da GPx, o Ebselen reage com outros tióis, o que pode lhe conferir funcionalidades que a GPx não possui.²⁷ Além disso, alguns estudos associam o Ebselen a atividades anti-inflamatórias,²⁸ neuroprotetoras²⁹ e antibacterianas.³⁰

Na literatura, é possível encontrar diversos protocolos de síntese para a obtenção de compostos organosselênio; de forma adicional, muitos destes estudos atribuem importantes propriedades biológicas aos compostos sintetizados.³¹ Assim, pode-se citar outras moléculas sintéticas que tiveram alguma propriedade biológica explorada, como, por exemplo, um inibidor da 5-lipoxigenase (5-LOX)³² **10**, o que lhe

confere potencial atividade anti-inflamatória, e dois compostos, o **11**³³ e o **12**³⁴, apresentando potencial atividade antitumoral (Figura 2).

Figura 2 – Compostos orgânicos contendo selênio.



Além das importantes atividades biológicas, os compostos orgânicos de selênio também se destacam como reagentes versáteis em síntese orgânica, uma vez que podem ser utilizados como materiais de partida e blocos de construção para a obtenção de diversas moléculas úteis.³⁵ O selênio pode ser introduzido em uma molécula orgânica por meio de sua atuação como um eletrófilo, nucleófilo ou radical. Uma vez incorporado, poderá ser transformado diretamente em diferentes grupos funcionais, ou, ainda, pode ser utilizado para favorecer a manipulação de uma molécula e somente depois ser eliminado.³⁶

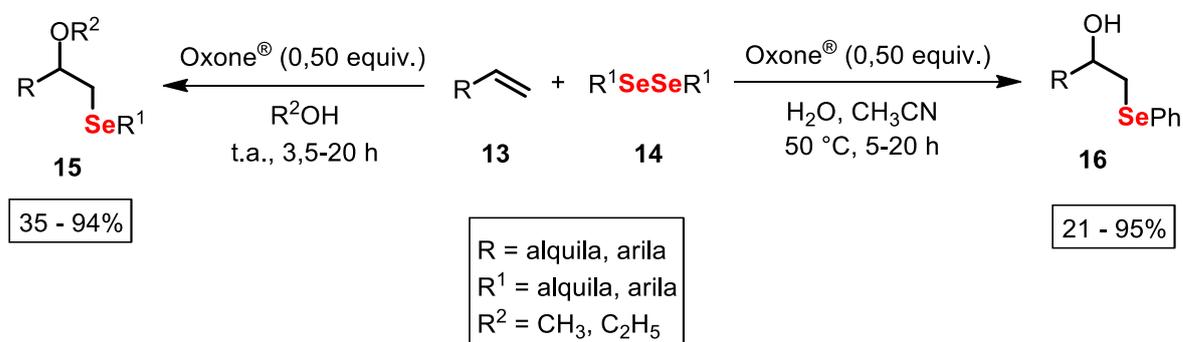
Uma espécie nucleofílica de selênio pode ser gerada *in situ* a partir da redução da ligação Se-Se de disselenetos de diorganoíla, por exemplo. Entretanto, quando temos um grupo abandonador ligado ao selênio, este se torna um potente eletrófilo.³⁷ Desde a descoberta, no final dos anos 1950, que espécies do tipo RSeX – na qual o X representa um grupo abandonador – se adicionam de forma estereosseletiva a alcenos,³⁸ os reagentes eletrofílicos de selênio se tornaram ferramentas úteis e poderosas para a síntese orgânica. Além disso, a selenofuncionalização de olefinas representa uma opção interessante para uma rápida introdução de grupos funcionais vicinais, com frequente formação concomitante de anéis e estereocentros.³⁷

Neste contexto, é importante destacar a realização de transformações químicas nas quais as espécies eletrofílicas de selênio são geradas *in situ* no meio reacional. Nosso grupo de pesquisas, em 2014, foi pioneiro no desenvolvimento de uma metodologia de geração de ArSel *in situ*, pela reação de iodo catalítico na

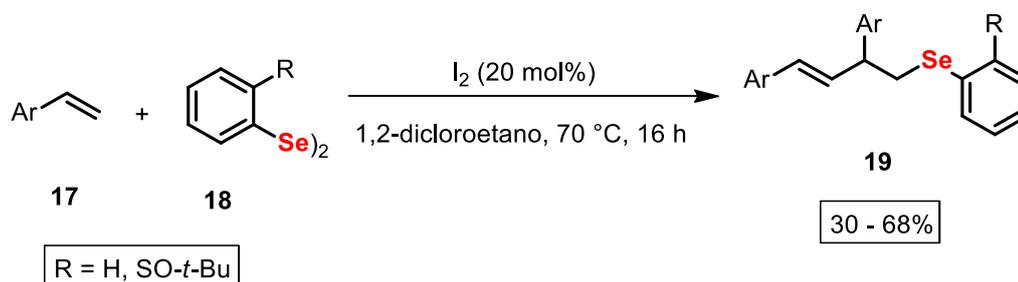
presença de DMSO em quantidades estequiométricas ou mínimas, cuja discussão em detalhes e aplicações sintéticas estão abordadas no subtópico 2.1.5.1.

Mais recentemente, no trabalho de Perin e colaboradores, por exemplo, reportou-se uma nova metodologia sintética para a selenometoxilação de alcenos inativados utilizando Oxone[®] como oxidante estequiométrico. Nesse protocolo, as espécies eletrofílicas de selênio foram geradas *in situ* através da reação de disselenetos de diorganoíla **14** e Oxone[®].³⁹ Partindo-se de alcenos **13**, e utilizando metanol como nucleófilo e solvente, em uma reação sob temperatura ambiente, os β-metóxi-selenetos **15** correspondentes foram obtidos em uma faixa de rendimentos de 35 a 94%. Além disso, quando uma mistura de água e acetonitrila foi empregada como solvente, os β-hidroxi-selenetos **16** correspondentes foram obtidos em uma faixa de rendimentos de 21 a 95%. Os tempos reacionais para ambas reações variaram de 3,5 a 20 horas (Esquema 1).

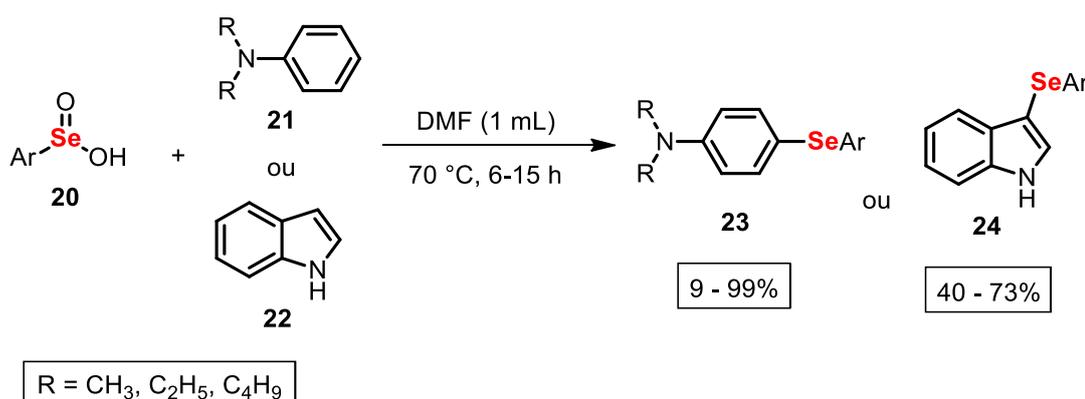
Esquema 1 – Reação de selenometoxilação de alcenos utilizando Oxone[®].



Outra forma bastante utilizada para a geração de espécies eletrofílicas de selênio consiste na reação entre dicalcogenetos de diorganoíla e reagentes de iodo em quantidades catalíticas. No trabalho de Wirth e colaboradores, por exemplo, reportou-se uma nova metodologia sintética para a selenilação de alcenos **17** utilizando disselenetos de diorganoíla **18** como reagente de selênio, e estirenos **17** como nucleófilo, sob catálise de I₂.⁴⁰ A transformação ocorreu em um meio reacional contendo 1,2-dicloroetano como solvente, sob aquecimento a 70 °C, em um tempo de 16 horas. Os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 30 e 68% (Esquema 2).

Esquema 2 – Selenilação de alcenos **17** utilizando estirenos **18** como nucleófilo.

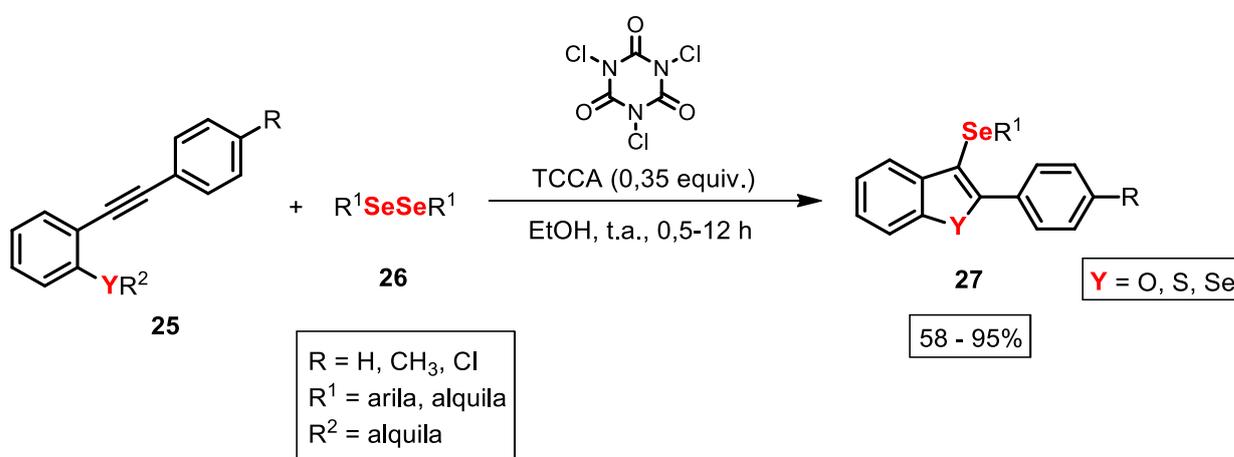
Em uma abordagem diferente das mencionadas anteriormente, Lenardão e colaboradores desenvolveram um protocolo sintético no qual ácidos arilselenínicos **20** foram utilizados como uma fonte de selênio eletrofílico em reações de substituição eletrofílica aromática, utilizando *N,N*-anilinas substituídas **21** e indóis **22** como nucleófilos.⁴¹ Esta transformação química ocorreu em um meio reacional contendo dimetilformamida (DMF) como solvente, sob aquecimento a 70 °C, em tempos reacionais que variaram de 6 até 15 horas, conforme mostrado no Esquema 3. Os produtos correspondentes – selenilanilinas **23** e 3-selenilindóis **24** – foram obtidos em rendimentos que variaram de 9 a 99%.

Esquema 3 – Síntese de selenilanilinas **23** e 3-selenilindóis **24** utilizando ácidos arilselenínicos.

Ainda, Alves e colaboradores reportaram uma nova metodologia sintética para a obtenção de 3-organoselenil-benzo[*b*]calcogenofenos **27** promovida por ácido tricloroisocianúrico (TCCA).⁴² Neste protocolo, as espécies eletrofílicas de selênio

foram geradas *in situ* a partir da reação entre o TCCA e os disselenetos de diorganoíla **26**. As reações foram executadas sob temperatura ambiente, em tempos reacionais que variaram de 0,50 a 12 horas, utilizando etanol como solvente. Os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 58 e 95% (Esquema 4).

Esquema 4 – Síntese de 3-organoselenil-benzo[*b*]calcogenofenos **27** utilizando TCCA.

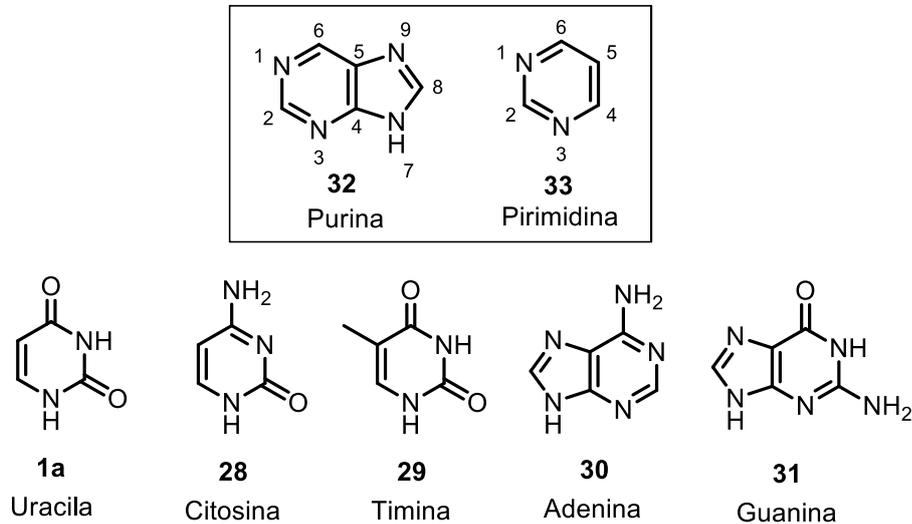


2.1.2 Uracila (química e bioquímica):

A uracila (U) **1** é uma base nitrogenada do RNA; em conjunto com a citosina (C) **28**, timina (T) **29**, adenina (A) **30** e guanina (G) **31**, representam as cinco bases de ácido nucleico.⁴³ Essas cinco bases nitrogenadas são responsáveis por formar os nucleosídeos e nucleotídeos no DNA e RNA. Quando uma base se combina com um açúcar (ribose ou desoxirribose), um nucleosídeo é formado. Estes últimos, por sua vez, se combinam com grupos fosforila, para dar origem aos respectivos nucleotídeos através de um processo chamado de fosforilação.⁴³

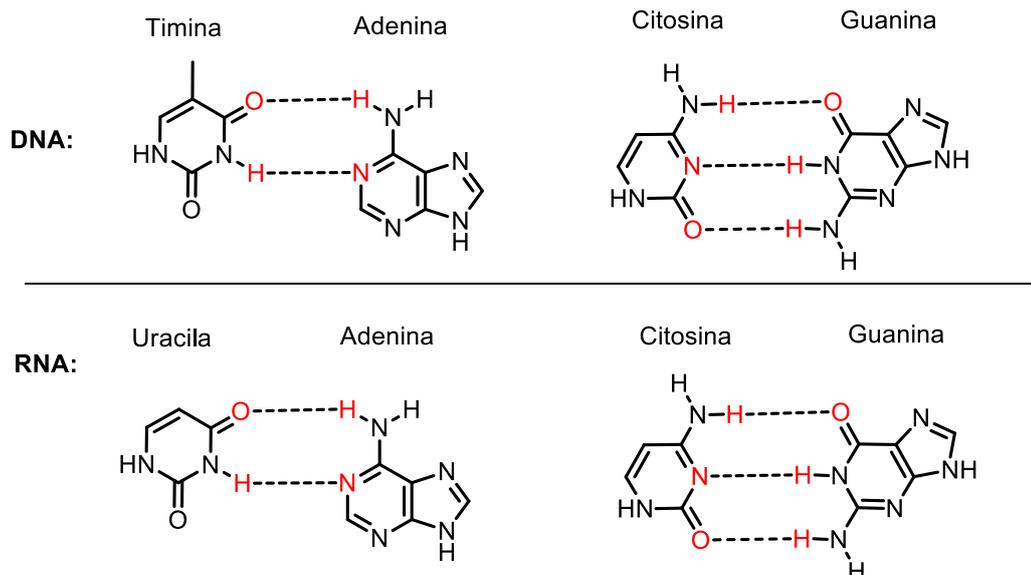
As bases nitrogenadas são moléculas planares, aromáticas e heterocíclicas. Podem ser classificadas em dois grandes grupos, dependendo de sua estrutura química: 1) se derivam da purina **32**, são classificadas como bases púricas ou purinas, e são formadas por dois anéis aromáticos de carbono e nitrogênio, um de 6 e um de 5 membros (adenina e guanina) e 2) se derivam da pirimidina **33**, são classificadas como bases pirimídicas ou pirimidinas, as quais são formadas por um anel aromático de 6 membros de carbono e nitrogênio (citosina, timina e uracila)⁴⁴ (Figura 3).

Figura 3 – Bases nitrogenadas do DNA e RNA.



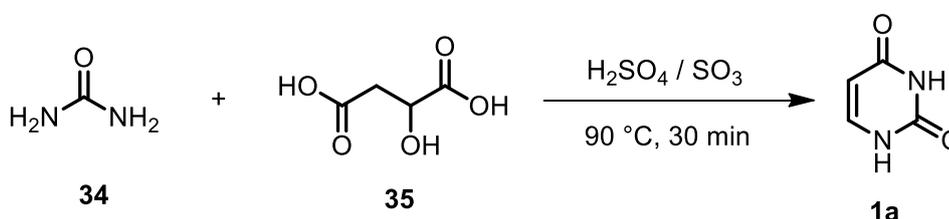
As bases nitrogenadas do DNA são adenina, timina, citosina e guanina; já o RNA contém adenina, citosina, guanina, e a timina é substituída pela uracila. O pareamento das bases acontece da seguinte forma: no DNA, a adenina faz par com a timina (A-T ou T-A) e a guanina faz par com a citosina (G-C ou C-G); no RNA, uma vez que a uracila substitui a timina, o pareamento passa a ser entre a adenina e a uracila (A-U ou U-A)⁴⁵ (Figura 4). Os genes, que se encontram nos cromossomos, são segmentos do DNA. Assim, uma sequência de nucleotídeos que corresponde a um gene específico pode ter centenas ou mesmo milhares de nucleotídeos. Humanos possuem cerca de 50 a 100 mil genes em seus 46 cromossomos, e o código genético humano contempla cerca de 5 bilhões de pares de bases.⁴⁵

Figura 4 – Pareamento das bases nitrogenadas no DNA e RNA.



A uracila foi isolada, pela primeira vez, no ano de 1900, através da hidrólise de ácido nucleico de leveduras encontrado no timo bovino e no esperma de arenque. Pouco tempo depois, pôde ser obtida por diferentes rotas sintéticas à base de ureia ou tiourea.⁴⁶ Atualmente, um dos métodos sintéticos mais comuns para obtenção da uracila consiste em uma reação de condensação, na qual a ureia **34** é adicionada ao ácido sulfúrico fumegante sob agitação, com subsequente adição de ácido málico **35**. A reação requer aquecimento de 90 °C, em um tempo de 30 minutos (Esquema 5). Após finalizada a reação, adiciona-se água e o produto bruto precipitado é obtido por filtração.⁴⁶

Esquema 5 – Síntese da uracila **1a** a partir da ureia **34** e ácido málico **35**.

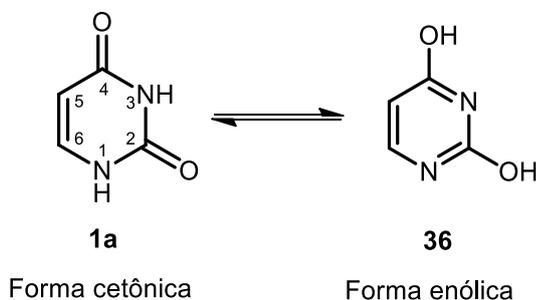


A uracila é um sólido cristalino branco, insolúvel em água gelada e em solventes orgânicos típicos; entretanto, é solúvel em água fervente e em solventes dipolares apróticos, como o dimetilsulfóxido (DMSO). Assim como as demais bases nitrogenadas, a uracila possui a propriedade de interagir por meio de ligações de

hidrogênio, o que é essencial para o seu papel nos sistemas biológicos.⁴⁷ Outra característica relevante é que a uracila, em solução básica, se comporta como um ácido dibásico fraco; a primeira ionização acontece em N3 ($pK_a = 9,7$), enquanto a segunda ionização acontece em N1 ($pK_a = 14,2$).⁴⁷

Os equilíbrios tautoméricos dos ácidos nucleicos são objetos de estudo interessantes, uma vez que a possível existência de tautômeros na forma de enol poderia levar à formação de mutações no DNA e RNA.⁴⁸ A ocorrência de formas tautoméricas depende de sua ordem relativa de estabilidade; no caso da uracila, diversos estudos – teóricos e experimentais – já foram realizados,⁴⁹ constatando-se que a forma de 2,4-dicetona **1a** é o tautômero predominante e de maior estabilidade. Na sequência de estabilidade, estaria o tautômero na forma de 2,4-dienol **36**, sendo essas as duas principais formas tautoméricas (em pH 7) da uracila,⁴⁹ conforme mostrado na Figura 5.

Figura 5 – Estrutura da uracila com sistema numérico **1a**. Principais tautômeros da uracila.



De forma geral, os compostos heterocíclicos contendo nitrogênio podem ser encontrados como parte do núcleo estrutural de diversos produtos naturais que apresentam atividade biológica, ou mesmo que possuam algum potencial terapêutico.⁵⁰ As uracilas, por sua vez, são consideradas estruturas privilegiadas para a descoberta de novos fármacos, já que também possuem uma ampla gama de atividades biológicas associadas, são sinteticamente acessíveis, e podem ser funcionalizadas em diferentes posições do anel (N1, N3, C5 e C6).⁵¹ Na literatura, diversos estudos já foram feitos relatando atividades dos derivados de uracila, tais como herbicida e inseticida^{52a}, e bactericida^{52b}; todavia, as principais atividades

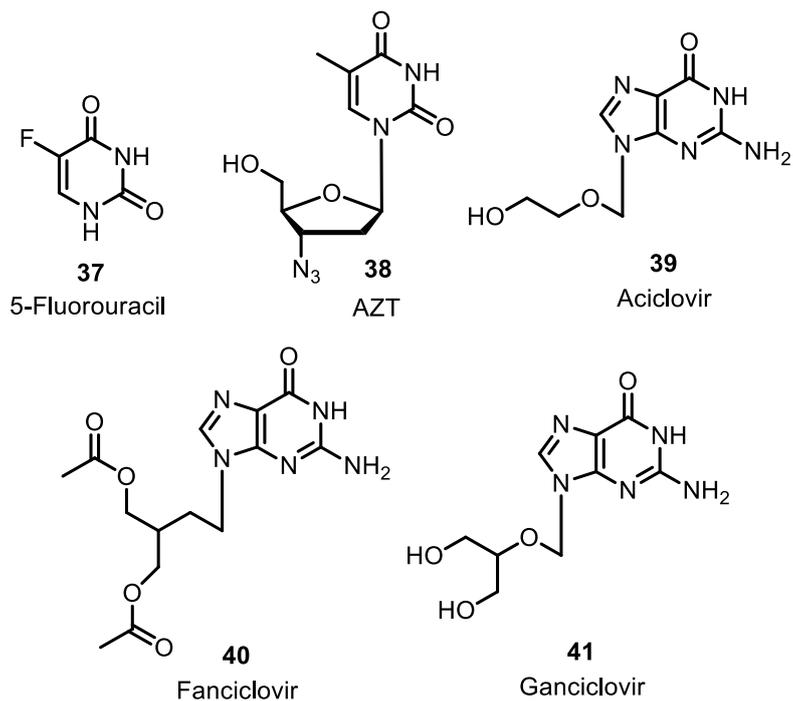
associadas a esses compostos, e que foram mais extensamente relatadas, são antivirais e anticâncer, conforme veremos a seguir.

O 5-fluorouracil (5-FU) **37** é um antimetabólito e um importante agente antitumoral utilizado amplamente no tratamento de tumores sólidos, tais como adenocarcinoma colorretal, câncer de mama, câncer de pâncreas, entre outros.⁵³ Ainda que a estrutura do 5-FU seja semelhante à estrutura da uracila, as duas moléculas não possuem a mesma química; assim, o 5-FU faz a inibição de enzimas envolvidas na replicação do RNA, de forma que interrompe o processo de síntese de RNA e o consequente crescimento de células cancerígenas.⁵³

A zidovudina (AZT – azidotimidina) **38** é um derivado do nucleosídeo timidina, e também o primeiro fármaco antirretroviral aprovado, em 1987, para o tratamento de indivíduos infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).⁵⁴ No organismo, o AZT é fosforilado a metabólitos ativos que competem pela incorporação no DNA do vírus; assim, atuam inibindo competitivamente a enzima transcriptase reversa do HIV e, como consequência, impedem a síntese do DNA.⁵⁴ Além disso, alguns estudos demonstram que a administração do AZT em pacientes com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e complexos relacionados à AIDS (ARC) auxilia na redução de incidência de infecções oportunistas e neoplasias, melhorando a qualidade de vida e aumentando as taxas de sobrevivência.⁵⁵

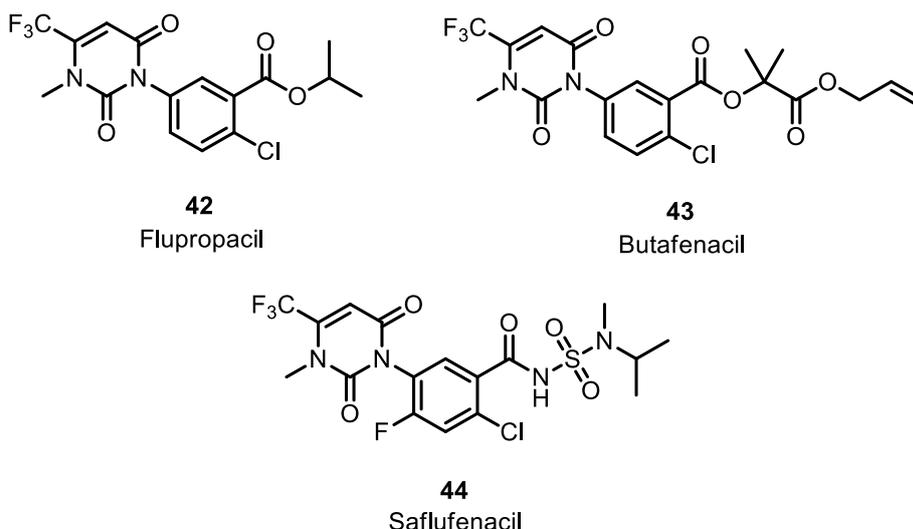
Além do AZT, outro importante grupo de compostos antivirais análogos de nucleosídeos contempla os seguintes fármacos: aciclovir **39**, penciclovir **40** e ganciclovir **41**. Estes são alguns dos principais fármacos utilizados no tratamento de infecções pelo vírus da herpes (vírus herpes simples (HSV), vírus varicela-zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV)).⁵⁶ O mecanismo de ação é bastante semelhante ao do AZT: no organismo, as moléculas precisam passar por uma etapa de fosforilação antes de interagir com a enzima-alvo: nesse caso, a DNA polimerase. Enquanto o aciclovir atua como um terminador de cadeia, evitando o alongamento da cadeia de DNA do vírus, o penciclovir e ganciclovir também podem ser incorporados, por meio de uma ligação internucleotídica, no interior da cadeia de DNA⁵⁶ (Figura 6).

Figura 6 – Fármacos derivados estruturais da uracila.



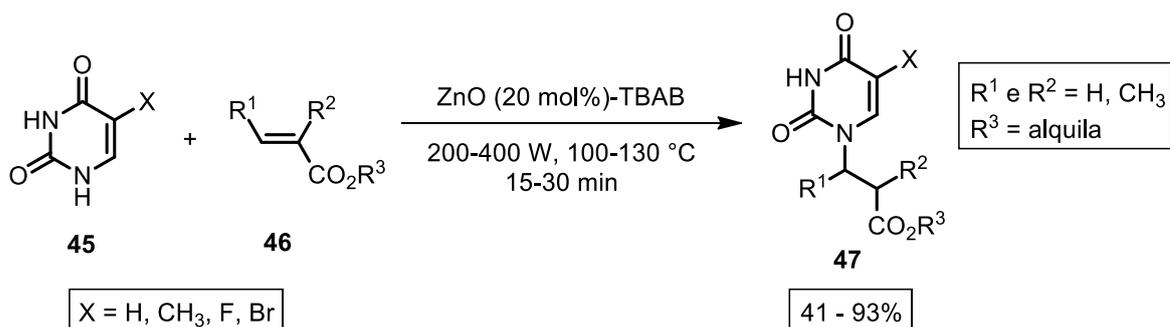
Um importante grupo de herbicidas amplamente utilizado é o de inibidores da enzima protoporfirinogênio oxidase (PPO). A PPO é a enzima responsável por oxidar protoporfirinogênio em protoporfirina IX, precursor da clorofila e de grupamentos heme; assim, a inibição da PPO leva ao bloqueio da produção de clorofila e heme na planta.⁵⁷ O flupropacil **42**, butafenacil **43** e o saflufenacil **44** (Figura 7) são os principais derivados de uracila representantes dessa classe de herbicidas, e demonstram excelente atividade no controle de ervas daninhas em folhas largas.⁵⁸ O próprio saflufenacil já foi considerado um dos mais bem-sucedidos herbicidas nos últimos 20 anos, sendo efetivo contra uma espécie de planta resistente ao glifosato: a *Conyza Canadensis*.⁵⁸

Figura 7 – Exemplos de herbicidas derivados estruturais da uracila.



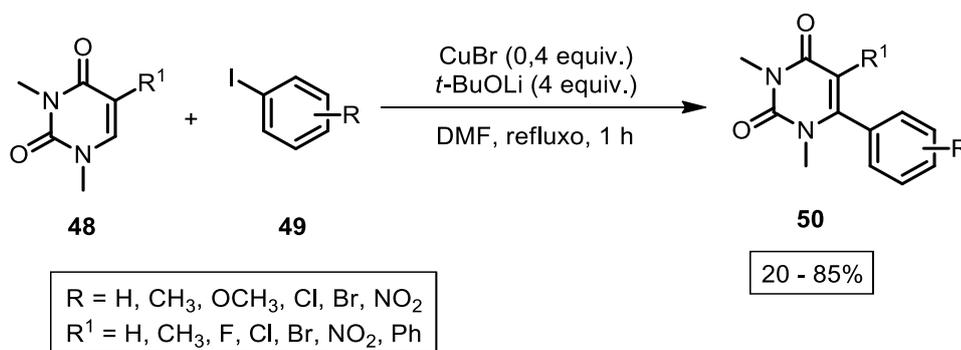
Na área de síntese orgânica, a uracila e seus derivados são empregados usualmente como reagentes em transformações químicas nas quais dão origem a produtos com potenciais atividades biológicas de interesse, ou mesmo como blocos de construção para a obtenção de novos compostos contendo esse núcleo. No ano de 2008, por exemplo, Abdolkarim Zare e colaboradores⁵⁹ reportaram um novo protocolo para uma adição de Michael de derivados de pirimidinas **45** à ésteres α,β -insaturados **46** na presença de quantidades catalíticas de óxido de zinco (ZnO) e brometo de tetrabutilamônio (TBAB), sob irradiação de micro-ondas, em um meio reacional livre de solvente. Os tempos de reação variaram de 15 a 30 minutos, a potência do micro-ondas variou de 200 a 400 watts, enquanto a temperatura aplicada variou de 100 a 130 °C. Os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos que variou de 41 a 93% (Esquema 6).

Esquema 6 – Adição de Michael de derivados de pirimidinas **45** à ésteres α,β -insaturados **46** na presença de ZnO/TBAB.



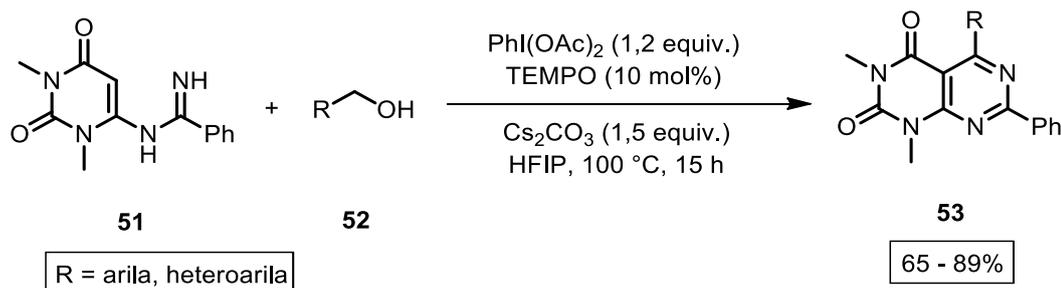
Já no ano de 2013, Tun-Cheng Chien e colaboradores desenvolveram um protocolo para a obtenção de 6-aryl-1,3-dimetiluracilas **50** a partir da reação entre 1,3-dimetiluracilas **48** com diferentes iodetos de fenila **49**, na presença de brometo de cobre (I) (CuBr) como catalisador, *tert*-butóxido de lítio (*t*-BuOLi) como base e DMF como solvente.⁶⁰ A transformação ocorreu sob temperatura de refluxo, em um tempo de 1 hora, e os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos que ficou entre 20 a 85%, conforme mostrado no Esquema 7.

Esquema 7 – Reação entre 1,3-dimetiluracilas **48** com iodetos de fenila **49** mediada por CuBr/*t*-BuOLi em DMF.



Mais recentemente, em 2022, Pradip Debnath descreveu uma nova metodologia sintética para a obtenção de compostos heterocíclicos formados por anéis de uracila e pirimidina fundidos.⁶¹ Para ocorrer essa transformação química, utilizou-se *N*-uracil amidinas **51** em combinação com álcoois benzílicos **52** na presença de (diacetoxiiodo)benzeno (PhI(OAc)₂) como oxidante, TEMPO como catalisador e carbonato de céσιο como base, em um meio reacional contendo hexafluoro-2-propanol (HFIP) como solvente. O protocolo sucedeu em uma temperatura de 100 °C, em um tempo reacional de 15 horas, e os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 65 e 89% (Esquema 8).

Esquema 8 – Reação entre *N*-uracil amidinas **51** e benzil-álcoois **52** mediada por PhI(OAc)₂/TEMPO.

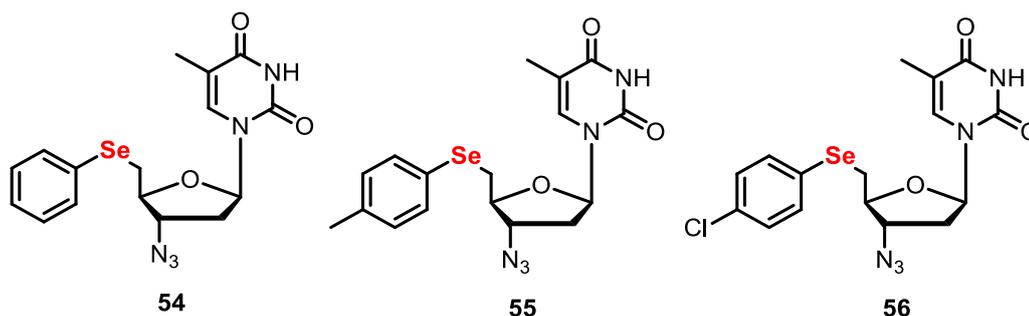


2.1.3 Derivados de uracila selenilados:

Além dos compostos derivados de uracila mostrados no tópico anterior – os quais apresentam grande relevância biológica e sintética – não podemos deixar de mencionar e discutir sobre as uracilas e derivados de uracilas funcionalizados com uma porção organosselênio. Essa classe de moléculas contempla uma ampla gama de atividades biológicas interessantes, além de carregarem um grande apelo terapêutico na descoberta de novos fármacos, conforme veremos a seguir.

Inicialmente, é importante mencionar o trabalho publicado por Rodrigues e colaboradores, em 2015, no qual reportou-se um estudo que contempla a síntese, caracterização e atividades biológicas e bioquímicas *in vitro* de novos derivados calcogenados do AZT.⁶² A atividade antioxidante foi medida por meio de dois ensaios *in vitro* – Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) e atividade semelhante a tiol peroxidase. As moléculas que apresentaram melhor resultado antioxidante foram então submetidas a um ensaio de atividade antitumoral em células de câncer de bexiga (5637). Os três derivados selenilados do AZT que apresentaram melhor atividade antioxidante e antitumoral podem ser visualizados na Figura 8.

Figura 8 – Derivados selenilados do fármaco AZT.



Anteriormente, em 2009, Lak Shin Jeong e colaboradores reportaram a primeira síntese de um derivado de nucleosídeo selenilado: o 2'-desoxi-2'-fluor-4'-selenoarabinofuranosil-citosina (2'-F-4'-Seleno-ara-C) **57**,⁶³ conforme estrutura química mostrada na Figura 9. Outros derivados de nucleosídeos também foram sintetizados, e todos tiveram suas atividades anticâncer testadas em diversas linhagens de células de câncer humano, tais como: câncer de cólon (HCT116), câncer de pulmão (A549), câncer de estômago (SNU638), células de câncer de mama (T47D), câncer de próstata (PC-3) e leucemia (K562). Entre todos os compostos testados, (2'-F-4'-Seleno-ara-C) **57** foi o que demonstrou atividade anticâncer mais potente contra todas as linhagens de células utilizadas.

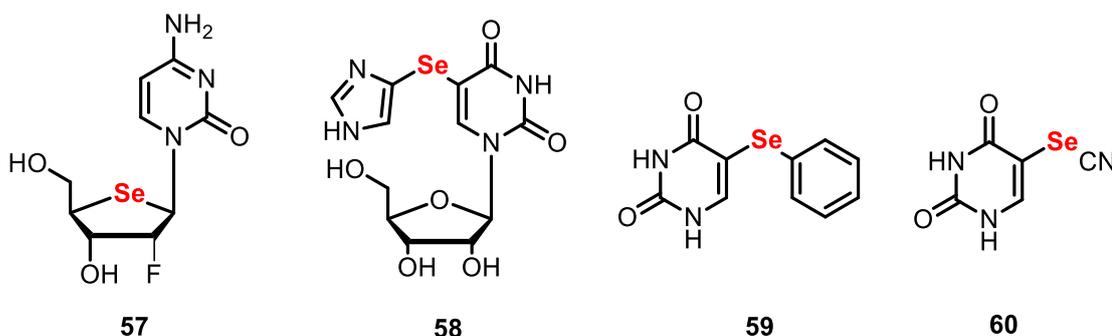
Em 2010, Spencer Knapp e colaboradores efetuaram a síntese de uma série de derivados de nucleosídeos selenilados, entre eles o nucleosídeo 5-selenoimidazol **58** (Figura 9), o qual apresentou atividade de inibição da enzima orotato fosforibosiltransferase (OPRT) – de humanos e do *Plasmodium falciparum*, principal agente causador de malária.⁶⁴ A ação da OPRT é essencial para a biossíntese *de novo* de nucleotídeos de pirimidina, além de constituir a via única para produção de nucleotídeos de pirimidina no *Plasmodium falciparum*. Além disso, esse tipo de composto ofereceu uma nova forma de interromper a síntese de nucleotídeos em células cancerígenas humanas de rápida proliferação, tornando-se uma opção de terapia para esta doença.⁶⁴

Seguindo ainda na linha de inibição enzimática, Raymond Schinazi e colaboradores reportaram estudos que demonstram que o composto 5-(fenilselenil)uracil **59** (Figura 9) apresenta a atividade de inibição das enzimas dihidrouracil desidrogenase (DHUDase) e uridina fosforilase (UrdPase).⁶⁵ A DHUDase e a UrdPase estão envolvidas no processo de degradação de pirimidinas. Assim, potenciais inibidores dessas enzimas poderiam ser utilizados sob diversas situações, fisiológicas ou patológicas. Por exemplo, alguns fármacos anticâncer, como o 5-fluorouracil, perdem parte de sua eficácia em função da degradação pela DHUDase e UrdPase; portanto, inibir essas enzimas poderia contribuir no aumento da eficácia de tais fármacos, por meio da prevenção de seu catabolismo.⁶⁵

Outra aplicação interessante atribuída a esse grupo de compostos foi reportada por Janusz Rak e colaboradores.⁶⁶ Neste trabalho, efetuou-se a síntese do composto 5-selenocianatouracil **60** (Figura 9) e, na sequência, uma série de estudos foram realizados a fim de demonstrar que essa molécula é um potencial

radiossensibilizador hipóxico e marcador de DNA genômico *in vitro*. A radioterapia é uma das modalidades mais utilizadas no tratamento de câncer humano; entretanto, ela deve ser combinada ao uso de agentes químicos – os radiossensibilizadores – que sensibilizam os tumores aos efeitos da radiação de alta energia, reduzindo, assim, a quantidade de radiação ionizante necessária para o tratamento. Assim, análogos de pirimidina podem ser propostas promissoras de radiossensibilizadores, devido a sua semelhança estrutural com os nucleosídeos nativos e consequente possibilidade de incorporação no DNA.⁶⁶

Figura 9 – Exemplos de derivados de uracila selenilados que apresentam atividade biológica.



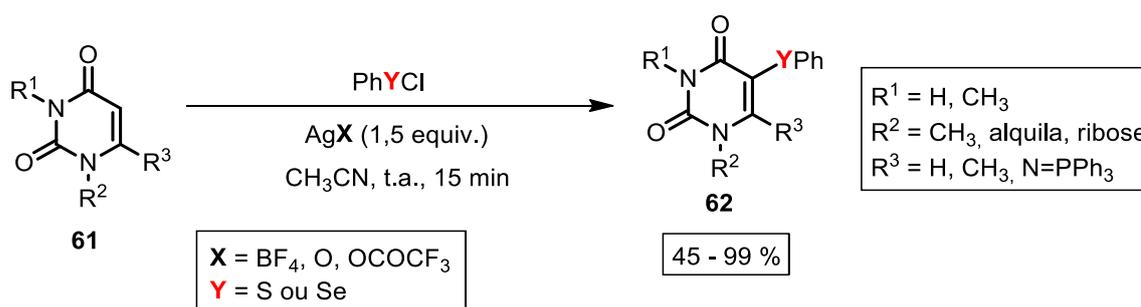
2.1.4 Metodologias sintéticas para a obtenção de derivados de uracila selenilados:

Conforme mostrado nos tópicos anteriores, são diversas as aplicações biológicas, químicas e tecnológicas que podem ser associadas à compostos orgânicos de selênio, bem como aos compostos derivados da uracila contendo uma porção de organosselênio. Sendo assim, é de grande relevância o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção dessa classe de moléculas. Na literatura, alguns novos protocolos de síntese já foram propostos, que serão discutidos a seguir.

Inicialmente, é importante mencionar dois trabalhos mais antigos que fizeram uso, em suas metodologias sintéticas, de algum reagente contendo metais de transição. O primeiro deles é o trabalho de Chun Ho Lee e Yong Hae Kim⁶⁷, descrito em 1991. Nesse protocolo, os autores propuseram uma reação de adição eletrofílica

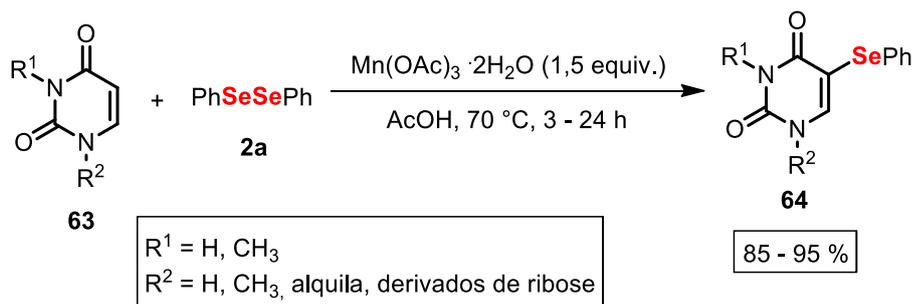
dos reagentes PhSeCl e PhSCl na posição 5 da ligação dupla C–C dos derivados de uracila na presença de diferentes reagentes de prata: AgBF₄, Ag₂O ou AgOCOCF₃. O procedimento foi realizado à temperatura ambiente, sob agitação por 15 minutos, e utilizando acetonitrila como solvente. Os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 45 e 99% (Esquema 9).

Esquema 9 – Adição eletrofílica de PhSCl e PhSeCl em derivados de uracila.



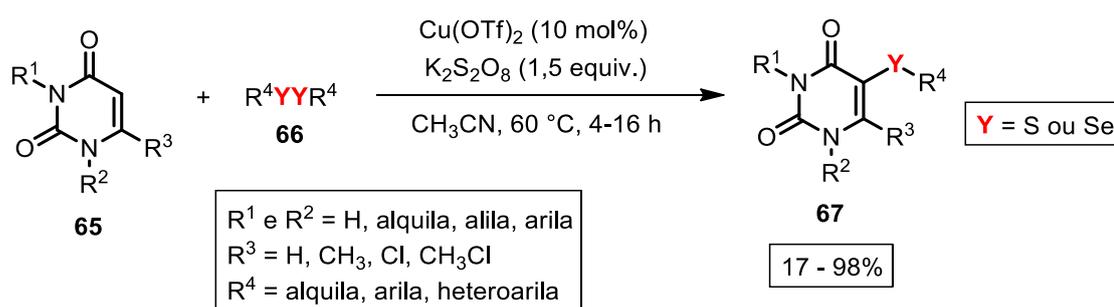
Na sequência, o segundo trabalho a ser mencionado é o de Dong Hoon Lee e Yong Hae Kim⁶⁸, publicado em 1995. Os autores desenvolveram um protocolo no qual as uracilas reagem com disseleneto de difenila na presença de acetato de manganês (III) di-hidratado e ácido acético, a fim de fornecer as 5-(fenilselenil)uracilas correspondentes. Apesar de não ser completamente elucidado, o mecanismo da reação sugere a formação *in situ* de uma espécie eletrofílica de selênio, a partir da reação entre o disseleneto de difenila e o acetato de manganês (III). O procedimento foi realizado sob aquecimento de 70 °C, em tempos reacionais que variaram de 3 até 24 horas, e os produtos esperados foram obtidos com rendimentos na faixa de 85 a 95% (Esquema 10).

Esquema 10 – Selenilação de derivados de uracila mediada por acetato de manganês (III) di-hidratado.



Ainda fazendo uso de catalisadores contendo metais de transição, há um trabalho mais recente desenvolvido por Noikham e Yotphan e publicado em 2019.⁶⁹ Nesse protocolo, uma nova metodologia para a sulfenilação de uracilas e seus derivados foi proposta, a partir do uso de um catalisador de cobre (Cu(OTf)_2) e do oxidante persulfato de sódio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), em acetonitrila como solvente, à 60 °C. Os tempos reacionais variaram entre 4 e 16 horas, e os produtos correspondentes foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 17 e 98%. Apesar de os experimentos de otimização e escopos reacionais priorizarem o uso de dissulfetos de diorganoíla, também foram mostrados alguns exemplos fazendo o uso de disseleneto de difenila, a fim de se obter os respectivos produtos selenilados, conforme o Esquema 11.

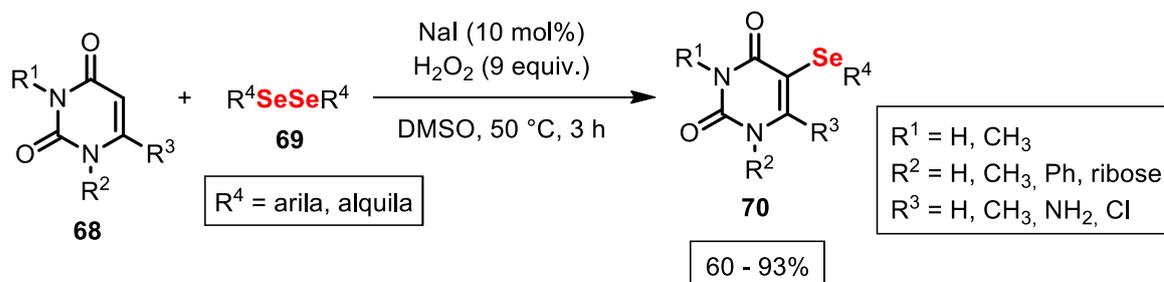
Esquema 11 – Sulfenilação/selenilação de derivados de uracila sob catálise de cobre.



Ainda em 2019, foi publicado o trabalho de Xue-Dong Li e colaboradores, no qual uma nova metodologia, livre de metais de transição, foi proposta para a selenilação de uracilas e derivados.⁷⁰ Nesse protocolo, utilizou-se iodeto de sódio (NaI), e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como oxidante, em um meio reacional contendo DMSO como solvente. O escopo reacional foi realizado sob aquecimento à 50 °C, em

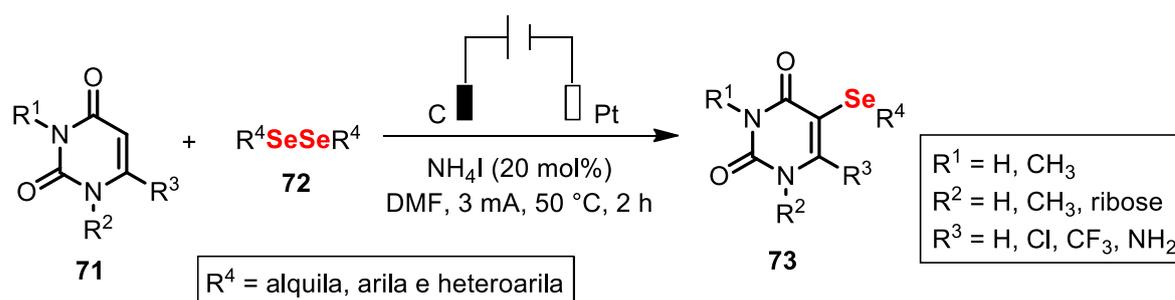
um tempo de reação de 3 horas. Os produtos correspondentes foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 60 e 93% (Esquema 12).

Esquema 12 – Selenilação de uracilas mediada por NaI/H₂O₂.



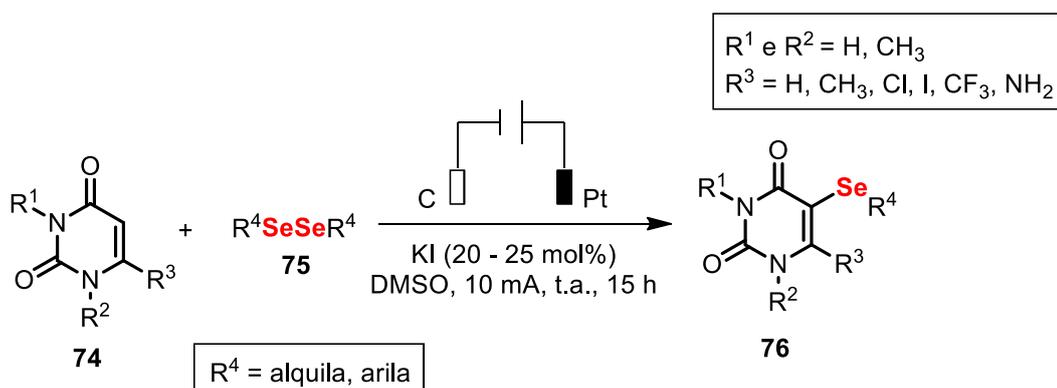
Recentemente, a eletrossíntese vem ganhando destaque como uma ferramenta alternativa ambientalmente favorável para a construção de ligações do tipo carbono-heteroátomo.⁷¹ Assim, duas metodologias sintéticas utilizando eletrossíntese foram desenvolvidas para a obtenção de derivados de uracila selenilados, ambas partindo da reação entre uracilas e disselenetos de diorganoíla. Em 2020, Qian Wang e colaboradores publicaram um trabalho no qual desenvolveu-se um método eletrossintético sob as seguintes condições: célula não-dividida, contendo um ânodo de carbono e um cátodo de platina, sob corrente elétrica constante de 3 mA e aquecimento de 50 °C.⁷² Como eletrólito, utilizou-se o sal iodeto de amônio (NH₄I), e dimetilformamida (DMF) como solvente. Após o tempo reacional de 2 horas, os produtos correspondentes foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 72 e 95% (Esquema 13).

Esquema 13 – Selenilação de uracilas e derivados de uracila por meio de eletrossíntese.



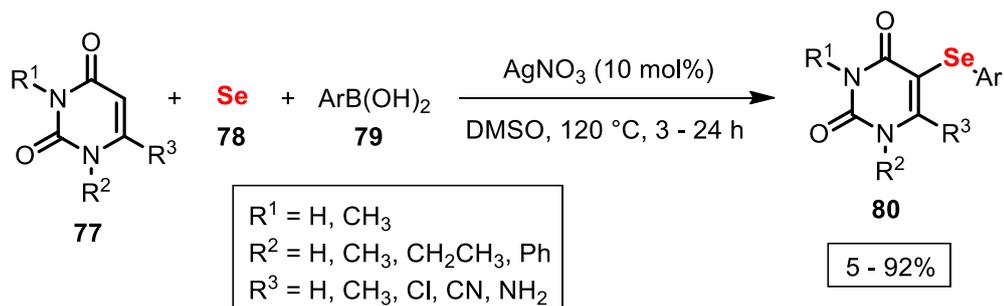
Já em 2021, foi publicado o trabalho de eletrossíntese de Jin-Yang Chen e colaboradores.⁷³ Esse protocolo também foi realizado em uma célula não-dividida, utilizando-se, como eletrodos, um ânodo de platina e um cátodo de grafite, sob uma corrente elétrica constante de 10 mA. Além disso, utilizou-se um sal de iodo, o iodeto de potássio (KI), como catalisador (e também eletrólito), em um meio reacional contendo DMSO como solvente, à temperatura ambiente. O tempo total das transformações foi de 15 horas, e os produtos foram obtidos em uma faixa de rendimentos entre 77 e 94% (Esquema 14).

Esquema 14 – Preparo de 5-(organilselenil)uracilas por meio de eletrossíntese.



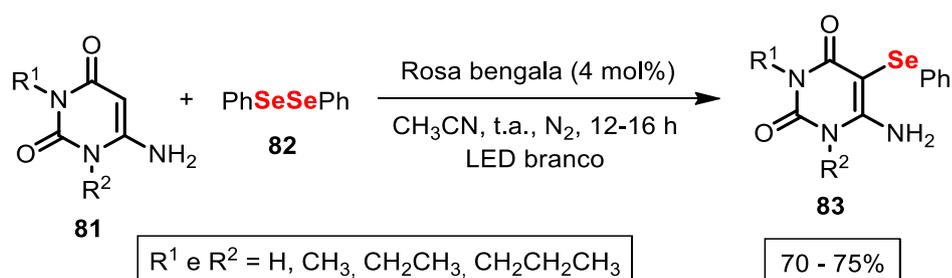
Em uma abordagem diferente, Shuji Yasuike e colaboradores descreveram pela primeira vez, em 2022, um sistema multicomponente para a obtenção de 5-(organilselenil)uracilas.⁷⁴ Nesse sistema, as uracilas reagem com ácidos arilborônicos e selênio em pó na presença de um catalisador de prata – o sal nitrato de prata (AgNO_3) –, sob aquecimento de 120 °C, e utilizando DMSO como solvente. Os tempos de reação variaram de 3 a 24 horas, e os produtos foram obtidos em rendimentos na faixa de 5 a 92% (Esquema 15).

Esquema 15 – Reação multicomponente para obtenção de uracilas seleniladas catalisada por AgNO_3 .



Por fim, é interessante mencionar o trabalho desenvolvido por Choudhury e colaboradores, em 2022, no qual reportou-se uma nova metodologia de síntese para a selenilação de amino pirazóis e amino uracilas mediada por luz visível.⁷⁵ Neste protocolo, utilizou-se, como materiais de partida, 6-aminouracilas e disseleneto de difenila; como fonte de energia, utilizou-se luz proveniente de uma lâmpada de LED branco, em um meio reacional contendo rosa bengala como fotocatalisador orgânico, e acetonitrila como solvente. A transformação ocorreu em temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 , e os tempos reacionais variaram de 12 até 16 horas. Os produtos correspondentes foram obtidos em rendimentos de até 75%, conforme mostrado no Esquema 16.

Esquema 16 – Selenilação de 6-aminouracilas **81** mediada por luz visível.



Embora nos últimos anos alguns avanços tenham sido feitos no que diz respeito à novos protocolos sintéticos para a obtenção de 5-(organilselenil)uracilas, ainda existe espaço para o desenvolvimento de metodologias alternativas, principalmente envolvendo abordagens mais sustentáveis, e que estejam de acordo com a maioria dos princípios da Química Verde.

2.1.5 Catálise por I₂/DMSO:

Sabe-se que a química, em suas diferentes aplicações, tem um papel fundamental à humanidade. Entretanto, a produção química também tem os seus inconvenientes, principalmente no que diz respeito a geração de resíduos e contaminação do meio ambiente.⁷⁶ Na química sintética, a emissão de contaminantes pode ser minimizada de algumas formas, como, por exemplo, pelo uso de reagentes alternativos apropriados, aumento de seletividade a fim de maximizar o uso dos materiais de partida, e até mesmo a recuperação e reutilização de reagentes e catalisadores empregados nos processos de síntese.⁷⁶

Nesse contexto, a catálise, além de ser um importante pilar na química verde, também desempenha papel fundamental na prevenção e redução da geração de resíduos provenientes dos processos de síntese. A catálise pode não apenas melhorar a seletividade de uma transformação química, mas também, por esse motivo, pode diminuir ou mesmo evitar a necessidade de processamentos adicionais, reduzindo assim o desperdício de materiais e energia associados à purificação,⁷⁷ por exemplo.

Nos últimos anos, o iodo molecular (I₂) tem atraído grande interesse no que diz respeito às transformações químicas orgânicas.⁷⁸ O I₂, muito utilizado como catalisador, é um reagente comercialmente disponível e de baixo custo, não possui sensibilidade ao ar e à umidade, não é tóxico e pode ser considerado ambientalmente adequado. Em geral, atua como um catalisador ácido de Lewis suave, e pode ser utilizado tanto em solução quanto em reações sem solvente.⁷⁹ Após o seu uso, o I₂ pode ser facilmente removido através da lavagem da mistura reacional com agentes redutores como, por exemplo, o tiosulfato de sódio (Na₂S₃O₄). Além do que já foi mencionado, o I₂ ainda possui como vantagens a estereo e regioseletividade, condições de reação mais brandas e tempos reacionais curtos – o que fez com que fosse amplamente explorado, tanto como reagente estequiométrico quanto como catalisador.⁸⁰

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um líquido incolor, inodoro e higroscópico; é um solvente orgânico aprótico altamente polar, solúvel em água, com alto ponto de ebulição (aproximadamente 189 °C).⁸¹ Frequentemente, é utilizado como solvente em estudos biológicos e como veículo em terapias medicamentosas.⁸² Além disso, o DMSO é um reagente versátil e pode desempenhar diversos papéis ao mesmo tempo,

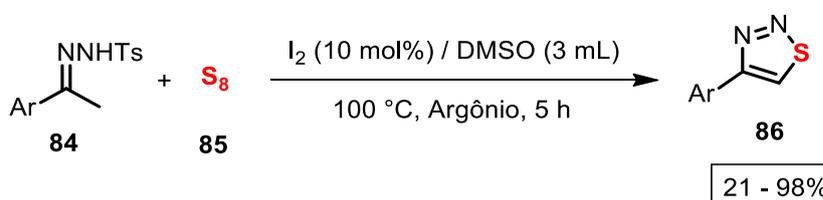
tais como solvente, oxidante e fonte de oxigênio;⁸³ em algumas reações, também pode ser convertido *in situ* em dimetilsulfeto (DMS) e atuar como um reagente de metiltioação.⁸⁴ Assim, devido ao seu baixo custo e caráter ambientalmente amigável, o DMSO tem sido utilizado em diversas transformações orgânicas.⁸⁵

Recentemente, a catálise por I₂ combinada com oxidantes como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), *t*-butil-hidroperóxido (TBHP) e DMSO tem sido amplamente explorada em função de utilizar oxidantes de baixo custo e ambientalmente amigáveis, em substituição aos oxidantes de metais pesados raros ou tóxicos. Em particular, a associação de I₂/DMSO demonstrou ser um sistema oxidativo simples, moderado, sustentável e livre de metais, podendo ser aplicado com sucesso em diversos tipos de transformações orgânicas,⁸⁶ inclusive para a obtenção de compostos organocalcogênicos, conforme discutiremos nos exemplos mencionados a seguir.

2.1.5.1 Síntese de compostos organocalcogênicos utilizando I₂/DMSO.

Em 2020, Yanlong Gu e colaboradores reportaram uma nova metodologia sintética de ciclização de *N*-tosil-hidrazonas **84** com enxofre elementar **85** para a obtenção de 4-*aryl*-1,2,3-tiadiazóis **86**, utilizando I₂ como catalisador e DMSO como oxidante e solvente da reação.⁸⁷ O protocolo ocorreu sob aquecimento de 100 °C e atmosfera inerte de argônio, por um tempo reacional de 5 horas. Os respectivos produtos foram obtidos em rendimentos na faixa de 21 a 98% (Esquema 17).

Esquema 17 – Síntese de 4-*aryl*-1,2,3-tiadiazóis **86** utilizando I₂/DMSO.

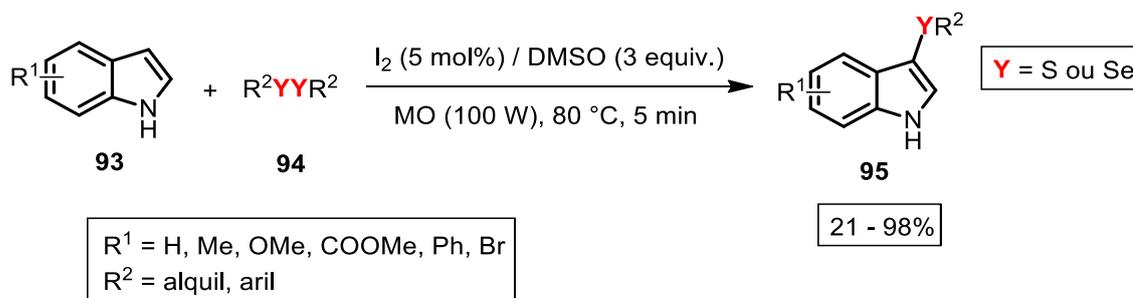


Na sequência, Zhou e colaboradores desenvolveram um novo protocolo para a síntese de uma série de 2-aminotiazóis **89** a partir da reação de acoplamento direto de cetonas **87** e tioureia **88**, utilizando I₂ como catalisador e DMSO como oxidante e solvente da reação.⁸⁸ Essa transformação ocorreu sob aquecimento de 80 °C, em um

obtenção de compostos organocalcogênios utilizando I₂/DMSO já foram publicados pelo grupo, conforme iremos discutir nos exemplos abaixo.

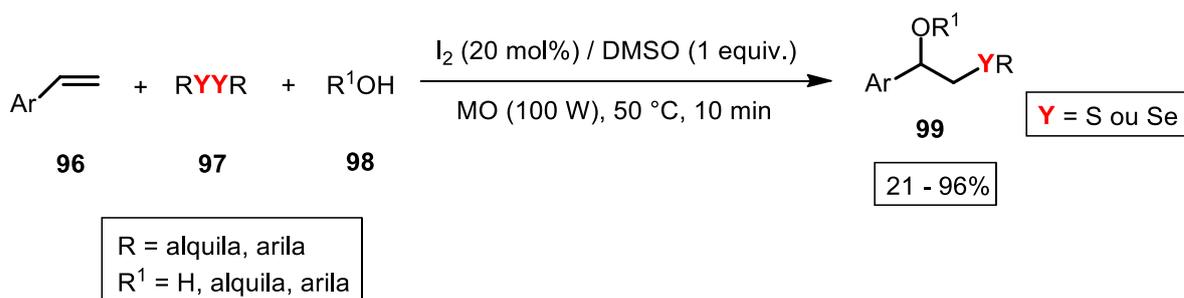
No ano de 2014, Azeredo e colaboradores reportaram um protocolo sintético para a obtenção de 3-calcogenil-indóis **95** a partir da reação entre indóis **93** e dicalcogenetos de diorganoíla **94**.⁹⁰ A reação transcorreu sob catálise de I₂ em DMSO, na ausência de solvente, sob aquecimento de 80 °C e irradiação de micro-ondas com potência de 100 Watts, em um tempo reacional de 5 minutos, conforme mostrado no Esquema 20. Os produtos correspondentes (3-selenil e 3-sulfenil-indóis) foram obtidos em uma faixa de rendimentos que ficou entre 21 a 98%.

Esquema 20 – Síntese de 3-calcogenil-indóis **95** utilizando I₂/DMSO.



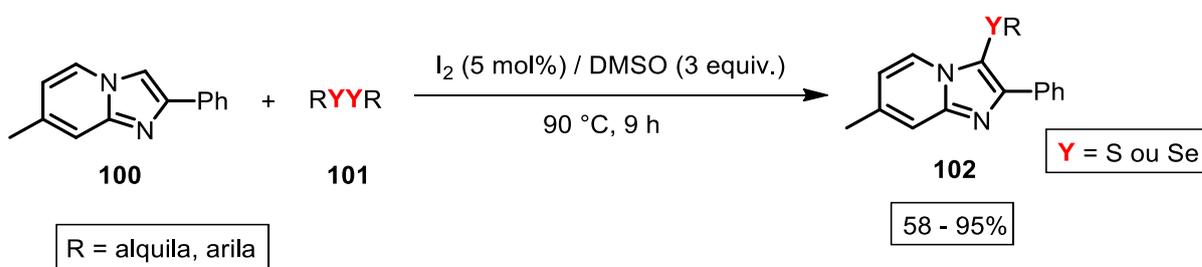
Na sequência, no ano de 2015, Vieira e colaboradores descreveram, em seu trabalho, uma nova metodologia de síntese para a alcoxi-calcogenilação de estirenos **96** utilizando dicalcogenetos de diorganoíla **97**.⁹¹ Nesse protocolo, as transformações químicas ocorreram sob catálise de I₂ em DMSO, na presença de metanol (MeOH) ou outro álcool como nucleófilo, sob aquecimento de 50 °C e irradiação de micro-ondas em uma potência de 100 Watts, em um tempo reacional de 10 minutos, conforme mostrado no Esquema 21. Os produtos correspondentes puderam ser obtidos em rendimentos que ficaram na faixa de 21 a 96%.

Esquema 21 – Alcoxi-calcogenilação de estirenos **96** utilizando I₂/DMSO.



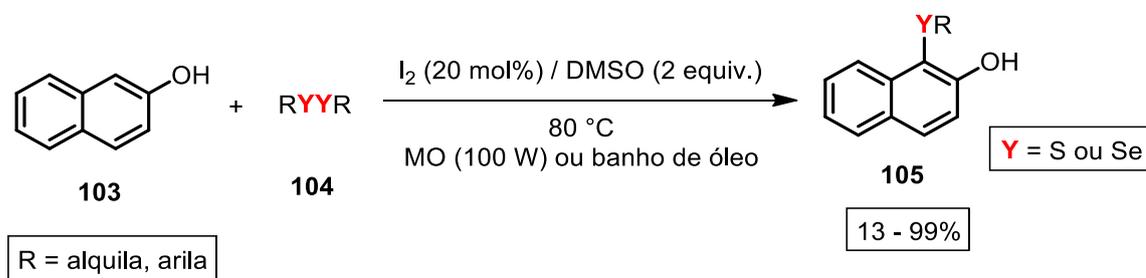
Ainda em nosso grupo de pesquisa, vale mencionar mais dois trabalhos de funcionalização de compostos aromáticos com uma porção de organocalcogênio utilizando o sistema de I₂/DMSO. O primeiro deles, reportado por Rafique e colaboradores, consiste em um novo protocolo sintético para a calcogenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas **100** utilizando dicalcogenetos de diorganoíla **101**.⁹² A reação transcorreu sob catálise de I₂ em DMSO, na ausência de solvente, sob aquecimento de 90 °C, em um tempo reacional de 9 horas. Os produtos correspondentes foram obtidos em rendimentos que ficaram na faixa de 58 a 95%, conforme mostrado no Esquema 22.

Esquema 22 – Calcogenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas **100** utilizando I₂/DMSO.



O outro trabalho, reportado por Silva e colaboradores, descreve um novo protocolo sintético para a síntese de 2-naftóis e outros arenos bicíclicos calcogenados **105** utilizando o sistema de I₂/DMSO.⁹³ Nesta metodologia, utilizou-se o 2-naftol **103** e dicalcogenetos de diorganoíla **104**, sob catálise de I₂ em DMSO, e aquecimento a 80 °C; as reações foram executadas sob irradiação de micro-ondas a uma potência de 100 Watts, ou então sob aquecimento convencional em banho de óleo. Os produtos correspondentes puderam ser obtidos em uma faixa de rendimentos que ficou entre 13 a 99%, enquanto os tempos das reações variaram de 10 a 30 minutos no micro-ondas, e de 1 a 24 horas sob aquecimento convencional (Esquema 23).

Esquema 23 – Calcogenação de 2-naftóis **103** e outros arenos bicíclicos utilizando I_2 /DMSO.



3 APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS

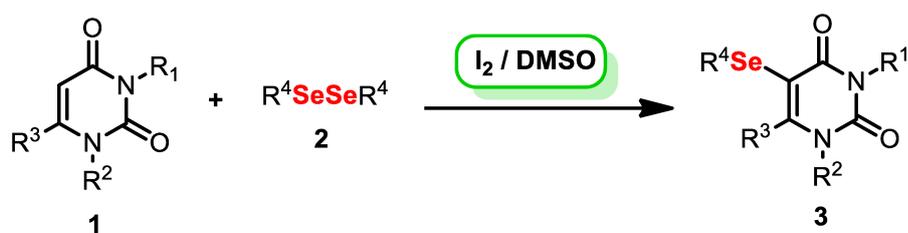
3.1 SELENILAÇÃO DA URACILA UTILIZANDO O SISTEMA DE I₂/DMSO:

Conforme mencionado anteriormente, em nosso grupo de pesquisa, já foram desenvolvidas diversas metodologias sintéticas inéditas para a obtenção de compostos organocalcogênicos. Entretanto, é crescente o interesse em protocolos sintéticos mais sustentáveis, e que estejam de acordo com os princípios da química verde, em especial para a obtenção de novos compostos de selênio com potencial atividade biológica.

Nesse contexto, a catálise por iodo em combinação com um oxidante como o DMSO, é uma alternativa para substituir o uso de oxidantes tóxicos e contendo metais pesados.⁸⁵ A associação I₂/DMSO demonstrou ser um sistema oxidativo catalítico simples, moderado, eficaz, livre de metais e ambientalmente favorável, com uma ampla gama de aplicações em síntese orgânica.⁸⁶ Inclusive, em trabalhos publicados pelo grupo, utilizou-se o sistema I₂/DMSO para a calcogenação de indóis⁹⁰ e de arenos bicíclicos⁹³, bem como na oxidação de tióis à dissulfetos.⁹⁴

Partindo, portanto, do interesse em desenvolver um novo protocolo para a síntese de compostos organocalcogênicos com potencial atividade biológica, e com base em trabalhos anteriores desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, propôs-se uma síntese simples, eficiente e sustentável, utilizando diversas uracilas e disselenetos de diorganoíla, na presença de iodo molecular e DMSO, para a obtenção das 5-selenil-uracilas correspondentes com ampla variedade estrutural (Esquema 24).

Esquema 24 – Esquema geral da reação.



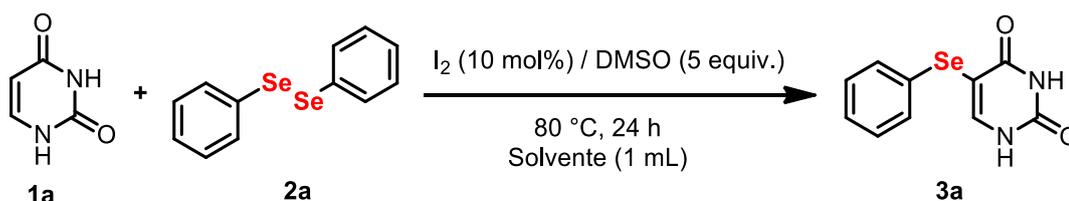
Na primeira etapa do trabalho, realizaram-se estudos para a otimização das condições reacionais, utilizando-se a uracila **1a** (0,50 mmol) e disseleneto de difenila

2a (0,25 mmol) como substratos padrão. O primeiro parâmetro avaliado foi o solvente ideal para a síntese da 5-selenil-uracila **3a**, na presença de 10 mol% de iodo molecular, 5 equivalentes de DMSO (117 uL), sob aquecimento de 80 °C, por 24 horas. As condições reacionais iniciais, bem como a escala empregada para os reagentes, foram determinadas com base em trabalhos anteriores realizados no grupo de pesquisa. Assim, com o objetivo de realizar uma síntese sustentável, uma série de solventes considerados “verdes” foram empregados no sistema reacional, tais como o glicerol, lactato de etila, polietilenoglicol 400 (PEG-400), dimetilcarbonato (DMC), 2-metil-tetra-hidrofurano (2-Me-THF), etanol e Cireno[®], conforme demonstrado na Tabela 1.

Ao testar solventes como o glicerol e lactato de etila, o produto correspondente **3a** foi obtido em rendimentos de apenas 16 e 27%, respectivamente (Entradas 1 e 2 da Tabela 1). Entretanto, ao utilizar solventes como PEG-400 e dimetilcarbonato, os rendimentos obtidos ficaram em torno de 42 e 47%, respectivamente (Entradas 3 e 4 da Tabela 1). Entre os solventes testados, aqueles que apresentaram melhores resultados foram o 2-Me-THF e o etanol, fornecendo o produto **3a** em um rendimento de 65% (Entradas 5 e 6 da Tabela 1). Já quando se utilizou o Cireno[®] como solvente, não ocorreu reação (Entrada 7, Tabela 1). Experimentalmente, foi possível observar que, conforme aumentava a solubilidade dos materiais de partida no solvente utilizado, maior era o rendimento obtido do produto.

Por fim, com o intuito de atingir maior economia atômica, realizou-se um teste na ausência de solvente; foram mantidas as mesmas condições reacionais, exceto pela quantidade de DMSO, que aumentou de 5 para 10 equivalentes. Assim, o produto **3a** pôde ser obtido em um rendimento de 75%, o maior observado até então (Entrada 8, Tabela 1).

Tabela 1 – Variação de solventes.



#	Solvente (1 mL)	Rendimento (%) ^a
1	Glicerol	16%
2	Lactato de etila	27%

3	PEG-400	42%
4	DMC	47%
5	2-Me-THF	65%
6	Etanol	65%
7	Cireno®	N.R.
8	-	75% ^b

^aRendimentos isolados. Condições reacionais: (0,50 mmol) de **1**, (0,25 mmol) de **2**. ^bA quantidade de DMSO foi de 10 equivalentes.

A sequência do trabalho ocorreu a partir do resultado observado na Entrada 8 da Tabela 1. Para isso, efetuou-se a otimização das condições reacionais, conforme demonstrado abaixo, na Tabela 2. Parâmetros tais como tempo de reação, temperatura, quantidade de oxidante e quantidade de catalisador foram estudados, a fim de se determinar a melhor condição reacional possível.

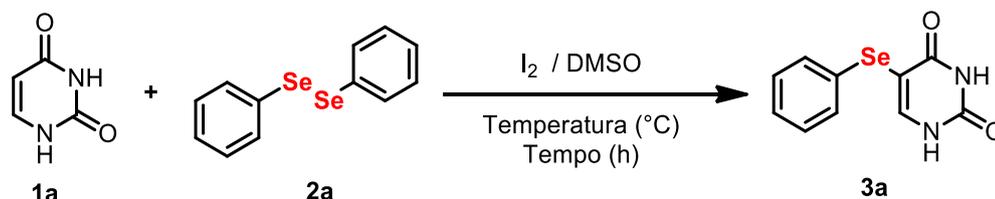
Inicialmente, mantendo-se as quantidades de 10 mol% de I₂ e 10 equivalentes de DMSO (234 μ L), porém aumentando a temperatura de 80 °C para 100 °C, foi possível observar, por meio de cromatografia em camada delgada (CCD), o consumo completo dos materiais de partida em apenas 3 horas de reação. Sendo assim, o produto **3a** foi obtido em um rendimento de 96% (Tabela 2, Entrada 1).

Ao reduzir o tempo reacional de 3 para 2 horas, observou-se um decréscimo no rendimento, que foi de 96% para 83% (Tabela 2, Entrada 2). Em um tempo reacional de 1 hora, o rendimento do produto **3a** foi de 56% (Tabela 2, Entrada 3). Tentou-se, ainda, reduzir a temperatura de 100 °C para 90 °C e 80 °C, mantendo-se o tempo de 3 horas; porém, em ambos os casos, houve um decréscimo significativo nos rendimentos, que foram de 37% e 33%, respectivamente (Tabela 2, Entradas 4 e 5). À temperatura ambiente, o produto **3a** foi obtido em um rendimento de apenas 10% (Tabela 2, Entrada 6). Mantendo-se a quantidade de catalisador (10 mol%), a temperatura de 100 °C e 3 horas de reação, dois novos testes utilizando 8 e 6 equivalentes de DMSO foram efetuados; entretanto, o rendimento do produto **3a** caiu para 73 e 60%, respectivamente (Tabela 2, Entradas 7 e 8).

Avaliou-se, ainda, a possibilidade de um aumento de temperatura, de 100 °C para 110 °C, com diminuição simultânea do tempo reacional, de 3 para 2 horas; porém, observou-se um rendimento mais baixo do produto **3a**, que foi de 74% (Tabela 2, Entrada 9). Por fim, realizou-se um teste com aumento e um teste com redução da quantidade de catalisador. No primeiro caso, utilizando-se 15 mol% de I₂, o produto

3a foi obtido com rendimento de 80%; no segundo caso, ao se utilizar 7,5 mol% de I₂, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 71% (Tabela 2, Entradas 10 e 11).

Tabela 2 – Otimização das condições reacionais.

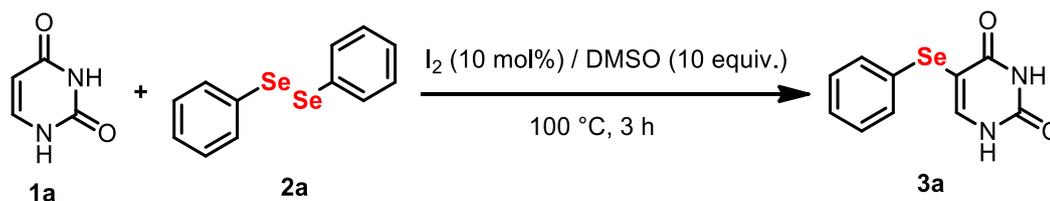


#	I ₂	DMSO	T (°C)	t (h)	Rendimento (%) ^a
1	10 mol%	10 equiv.	100 °C	3 h	96%
2	10 mol%	10 equiv.	100 °C	2 h	83%
3	10 mol%	10 equiv.	100 °C	1 h	56%
4	10 mol%	10 equiv.	90 °C	3 h	37%
5	10 mol%	10 equiv.	80 °C	3 h	33%
6	10 mol%	10 equiv.	t.a.	3 h	10%
7	10 mol%	8 equiv.	100 °C	3 h	73%
8	10 mol%	6 equiv.	100 °C	3 h	60%
9	10 mol %	10 equiv.	110 °C	2 h	74%
10	15 mol%	10 equiv.	100 °C	3 h	80%
11	7,5 mol%	10 equiv.	100 °C	3 h	71%

^aRendimentos isolados. Condições reacionais: (0,50 mmol) de **1**, (0,25 mmol) de **2**.

Portanto, a partir de uma análise crítica dos resultados até então demonstrados, pôde-se concluir que a melhor condição reacional – a qual combina maior eficiência e economia atômica – está descrita na Entrada 1 da Tabela 2, e consiste na combinação de 10 mol% de catalisador, 10 equivalentes do oxidante, sob aquecimento de 100 °C, em um tempo reacional de 3 horas, para obtenção do produto **3a** com um rendimento de 96% (Esquema 25). Vale a pena ressaltar que, nessa transformação química, o DMSO, utilizado em quantidade mínima – apenas 234 uL – funciona tanto como oxidante quanto como um solvente mínimo para a reação.

Esquema 25 – Condição reacional otimizada.



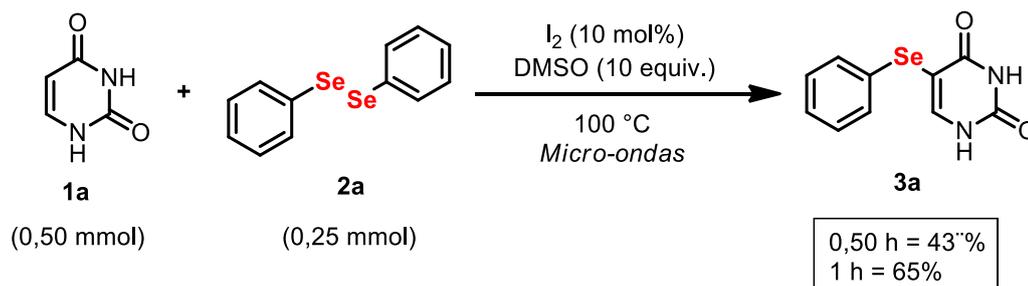
3.2 SELENILAÇÃO DA URACILA UTILIZANDO O SISTEMA DE I₂/DMSO EM MICRO-ONDAS:

A irradiação de micro-ondas é um tipo não-convencional de fonte de energia bastante utilizado em síntese orgânica.⁹⁵ De modo característico, as micro-ondas geram um aquecimento rápido e intenso de substâncias polares – ou seja, aumentam o movimento das moléculas – reduzindo assim, por consequência, os tempos de reação. Além disso, em geral, essa técnica fornece reações mais limpas, mais fáceis de processar, em comparação àquelas efetuadas sob aquecimento convencional.⁹⁵

Uma vez que, em nosso grupo de pesquisa, alguns trabalhos que fazem uso do sistema de I₂/DMSO foram realizados sob irradiação de micro-ondas,^{90,93} optamos por testar a viabilidade da reação de selenilação de uracilas sob o uso desta tecnologia. Assim, sob a mesma condição reacional otimizada, empregando a uracila **1a**, disseleneto de difenila **2a**, I₂ e DMSO, com aquecimento de 100 °C, realizaram-se dois testes sob irradiação de micro-ondas, com o objetivo de diminuir o tempo reacional (Esquema 26).

O primeiro teste foi efetuado em um tempo reacional de 0,5 horas; entretanto, o produto esperado **3a** foi obtido com rendimento de apenas 43%. No segundo teste, aumentou-se o tempo da reação para 1 hora; ainda assim, não houve um aumento expressivo do rendimento, que foi de 65%. Ao comparar esses resultados com os resultados obtidos sob aquecimento convencional, pôde-se concluir que as reações sob irradiação de micro-ondas não apresentaram resultados significativamente melhores em questão de eficiência, tempo e rendimento de reação. Sendo assim, manteve-se como escolha de fonte de energia o aquecimento convencional.

Esquema 26 – Testes reacionais sob irradiação de micro-ondas.



3.3 DESCRIÇÃO DO ESCOPO REACIONAL:

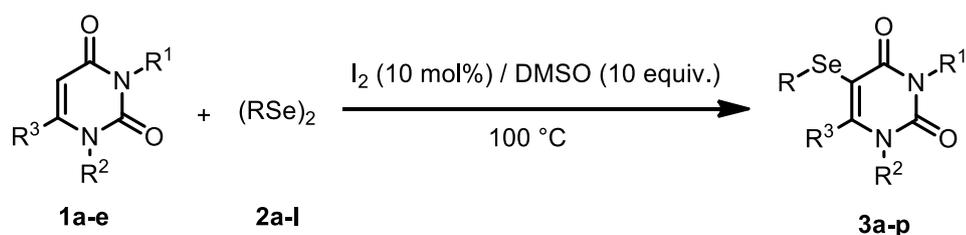
Uma vez estabelecida a melhor condição reacional, a etapa seguinte foi a preparação de uma série de 5-selenil-uracilas sob essa condição. Efetuou-se a variação estrutural tanto dos disselenetos de diorganoíla, quanto da própria uracila; o tempo final de reação de cada uma das moléculas sintetizadas foi determinado a partir da observação do consumo total dos materiais de partida utilizando-se cromatografia em camada delgada (CCD).

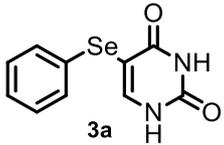
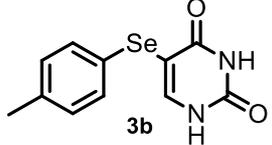
Os testes iniciais foram feitos a partir da variação estrutural dos disselenetos de diorganoíla. Para isso, disselenetos de diarila contendo diferentes substituintes, em diferentes posições no anel – grupos doadores de elétrons (tais como $-CH_3$ e OCH_3) ou grupos retiradores de elétrons (tais como $-F$, $-Cl$ e $-CF_3$) – foram empregados em conjunto com a uracila **1a**. De modo geral, o protocolo se mostrou efetivo para esse grupo de disselenetos. Cabe ressaltar que a metodologia não demonstrou sensibilidade significativa à efeitos eletrônicos, uma vez que os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios tanto na presença de grupos doadores quanto retiradores de elétrons no anel aromático (Tabela 3, Entradas 2 – 9). Em especial, o produto **3d**, proveniente da reação entre a uracila **1a** e o disseleneto de dimesitila, foi obtido com um rendimento de apenas 44% (Tabela 3, Entrada 4). Pode-se supor, a partir desse resultado, que ocorre um impedimento estérico exercido pelas metilas nas posições 2, 4 e 6 do anel aromático do disseleneto, ou mesmo um excesso de densidade eletrônica provocado pela presença das metilas. Quando o disseleneto de *para*-cloro-difenila foi empregado, observou-se, também, um decréscimo significativo no rendimento de formação do produto **3h** – apenas 45% com 5 horas de reação. Assim, com o intuito de melhorar o resultado obtido, repetiu-se o mesmo teste, porém com 18 horas de reação. Entretanto, o rendimento foi de 34%, mantendo-se abaixo do esperado (Tabela 3, Entrada 8).

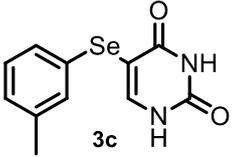
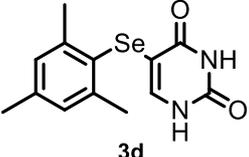
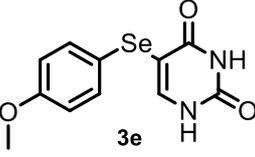
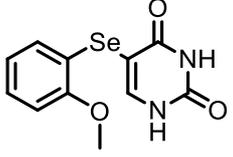
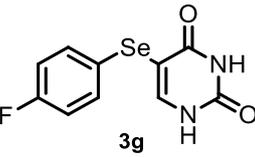
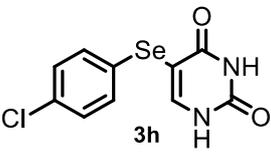
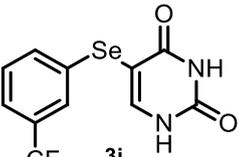
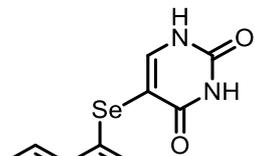
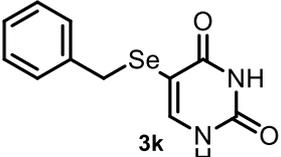
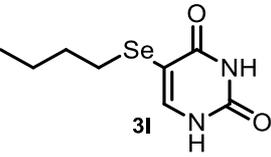
Ao utilizar um disseleneto de diarila mais volumoso, como o disseleneto de dinaftila, o produto esperado **3j** foi obtido com rendimento de 85% (Tabela 3, Entrada 10). Ainda, verificou-se a possibilidade de se obter 5-selenil-uracilas provenientes de disselenetos alquílicos (Tabela 3, Entradas 11 e 12). Entretanto, ao utilizar o disseleneto de dibenzila, o produto correspondente **3k** foi obtido com um rendimento de apenas 9% (Tabela 3, Entrada 11). Já o disseleneto de *n*-dibutila, ao ser empregado, possibilitou a obtenção do produto **3l** correspondente em um rendimento de 75% (Tabela 3, Entrada 12).

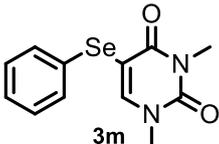
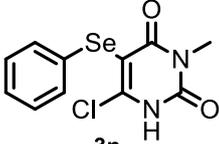
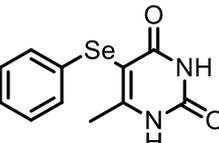
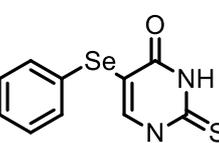
Posteriormente, algumas uracilas contendo diferentes substituintes em posições variadas no anel foram empregadas de modo a se avaliar a influência de tais grupos no protocolo proposto. Ao utilizar a uracila contendo um substituinte $-\text{CH}_3$ em ambos nitrogênios do anel (posições 1 e 3 do anel), o produto correspondente **3m** foi obtido com um rendimento de 90% (Tabela 3, Entrada 13). De modo geral, a metodologia se mostrou efetiva para as uracilas contendo substituintes na posição 6 do anel, tais como $-\text{Cl}$ e $-\text{CH}_3$, resultando nos produtos **3n** e **3o** em rendimentos de 93 e 88%, respectivamente (Tabela 3, Entradas 14 e 15). Vale destacar que, ao utilizar a 2-tiouracila, o produto correspondente **3p** foi obtido com um rendimento de 70% (Tabela 3, Entrada 16).

Tabela 3 – Síntese dos produtos **3a-p**.



#	Produto	t (h)	Rendimento (%) ^a
1		3 h	96%
2		6 h	77%

3	 3c	6 h	76%
4	 3d	5 h	44%
5	 3e	6 h	71%
6	 3f	6 h	88%
7	 3g	6 h	95%
8	 3h	6 h	45% (34%) ^b
9	 3i	5 h	83%
10	 3j	6 h	85%
11	 3k	6 h	9%
12	 3l	5 h	75%

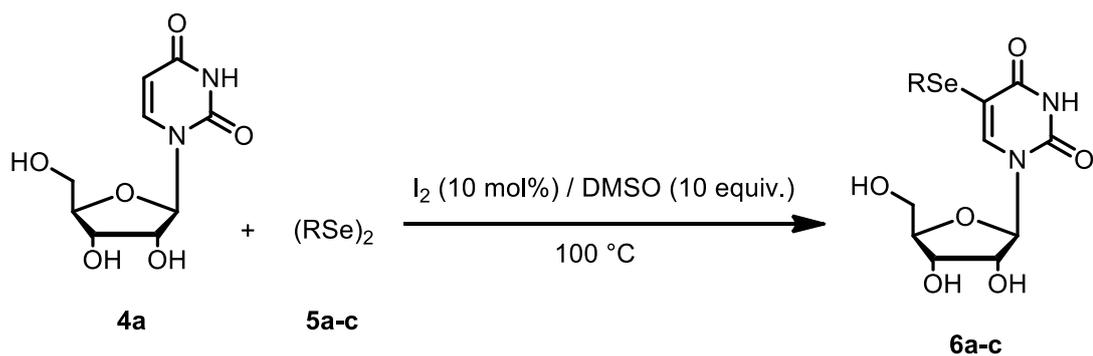
13		6 h	90%
14		1,5 h	93%
15		1,5 h	88%
16		5 h	70%

^aRendimentos isolados. ^bTempo reacional foi modificado para 18 h. Condições reacionais: (0,50 mmol) de **1**, (0,25 mmol) de **2**.

Buscando-se expandir ainda mais o escopo reacional, testou-se a efetividade do protocolo em questão para promover a síntese de nucleosídeos selenilados. Para isso, realizou-se a selenilação da uridina **4a** com disselenetos de diorganoíla **5a-c**, na mesma condição reacional otimizada (Tabela 4). O desenvolvimento da transformação foi igualmente acompanhado por CCD, e o tempo máximo de reação foi determinado a partir do consumo total dos materiais de partida.

A reação entre a uridina **4a** e o disseleneto de difenila **5a** resultou na 5-selenil-uridina **6a** correspondente em um rendimento de 70% (Tabela 4, Entrada 1). Ao utilizar um disseleneto contendo um grupo retirador de elétrons – o disseleneto de *p*-fluorodifenila **5b** – o produto correspondente **6b** foi obtido em um rendimento de 86% (Tabela 4, Entrada 2). O mesmo ocorreu ao utilizar um disseleneto contendo um grupo doador de elétrons – o disseleneto de *p*-metóxi-difenila **5c** – e a 5-selenil-uridina **6c** correspondente foi obtida em um rendimento de 67% (Tabela 4, Entrada 3).

Tabela 4 – Síntese dos produtos **6a-c**.



#	Produto	t (h)	Rendimento (%) ^a
1	<p>6a</p>	7 h	70%
2	<p>6b</p>	6 h	86%
3	<p>6c</p>	6 h	67%

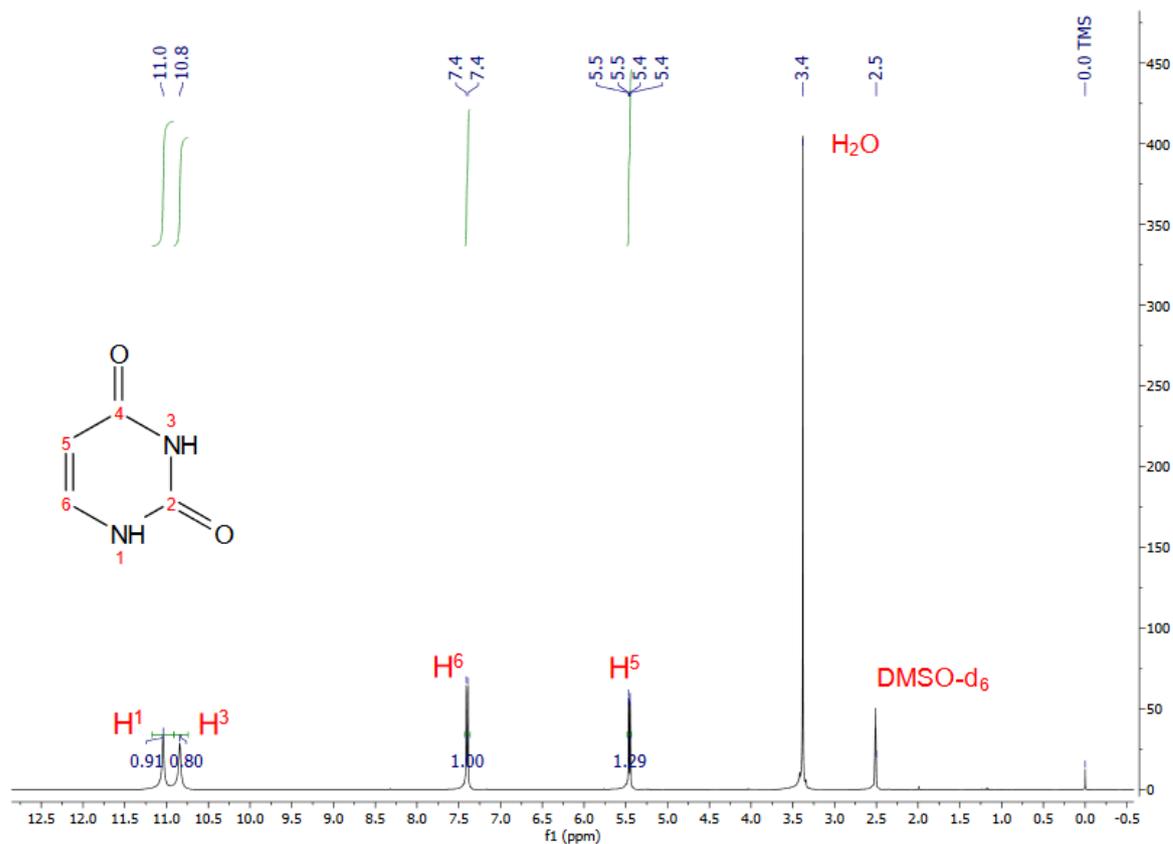
^aRendimentos isolados. Condições reacionais: (0,50 mmol) de **1**, (0,25 mmol) de **2**.

3.4 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DO COMPOSTO **3a**:

Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . As análises de RMN de ^1H foram realizadas em uma frequência de 400 MHz, enquanto as análises de RMN de ^{13}C foram realizadas em uma frequência de 100 MHz. Além disso, utilizou-se, em todas análises, DMSO- d_6 como solvente deuterado. Alguns dos compostos inéditos sintetizados foram, adicionalmente, caracterizados por espectrometria de massas de baixa resolução (MS). A seguir, iremos discutir os resultados das análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se para o composto **3a**, escolhido como o representante para esta classe de moléculas.

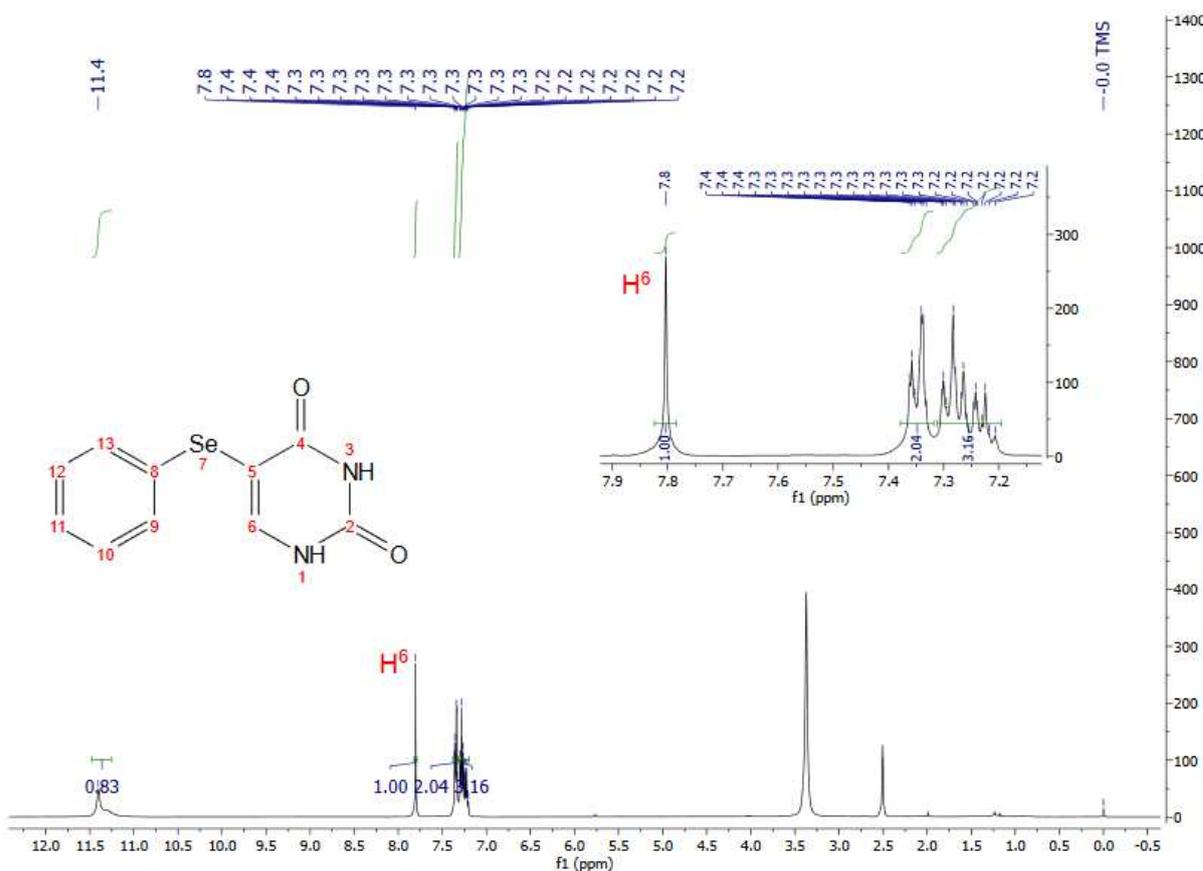
Inicialmente, realizou-se uma análise de RMN de ^1H da uracila **1a**, um dos materiais de partida da reação. No espectro, é possível identificar os sinais correspondentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 5 e 6 do anel, bem como os hidrogênios ligados aos nitrogênios 1 e 3 do anel da uracila. O sinal do hidrogênio H^6 é um duplete com deslocamento químico em 7,4 ppm e uma constante de acoplamento $J = 7,6$ Hz. Já o sinal do hidrogênio H^5 é um duplo duplete com deslocamento químico em 5,45 ppm e uma constante de acoplamento $J = 7,6$ e 1,8 Hz. Ambos sinais dos hidrogênios H^3 e H^1 aparecem como simpletos, com deslocamentos químicos de 11,0 e 10,8 ppm, respectivamente (Figura 10). O sinal mais importante, ao qual devemos prestar atenção, é o do hidrogênio H^5 , uma vez que, ao funcionalizar a molécula da uracila com uma porção de organosselênio nessa posição, espera-se que esse sinal esteja ausente no espectro de RMN de ^1H do produto **3a**.

Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 a 400 MHz da uracila **1a**.



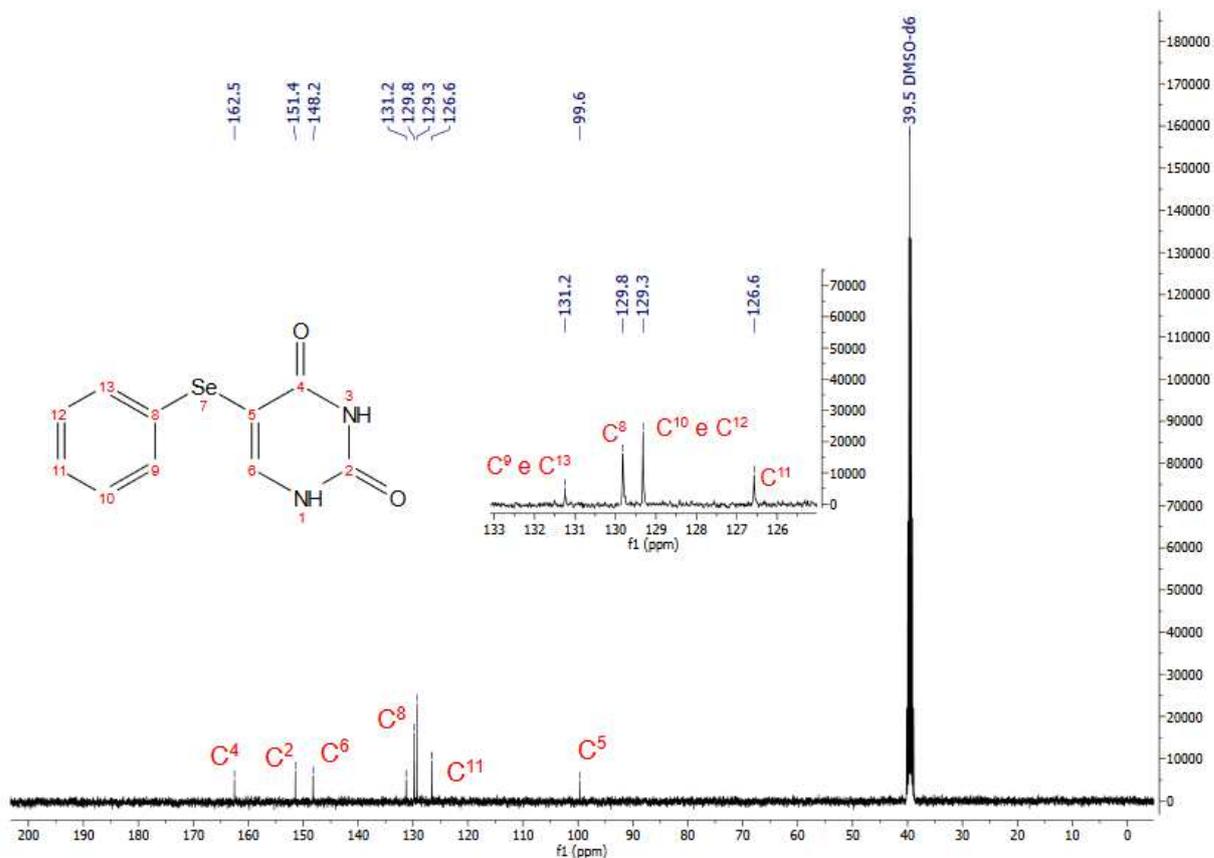
Na sequência, o próximo espectro a ser discutido é o de RMN de ^1H do produto **3a**. O espectro foi também expandido para melhor visualização dos sinais na região de hidrogênios aromáticos (Figura 11). É interessante observar que o sinal correspondente ao hidrogênio H⁵, com deslocamento químico em 5,45 ppm, desapareceu. Já o sinal correspondente ao hidrogênio H⁶ aparece como um simpleto com deslocamento químico em 7,8 ppm. Além disso, pode-se visualizar os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos da fenila ligada ao selênio. Um dos sinais é um duplo duplete, com deslocamento químico em 7,3 ppm e constante de acoplamento $J = 8,3$ e $1,4$ Hz, correspondente a 2 hidrogênios aromáticos; já o outro sinal é um multiplete com deslocamento químico em 7,3 – 7,2 ppm, correspondente a 3 hidrogênios aromáticos.

Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 a 400 MHz do composto **3a**.



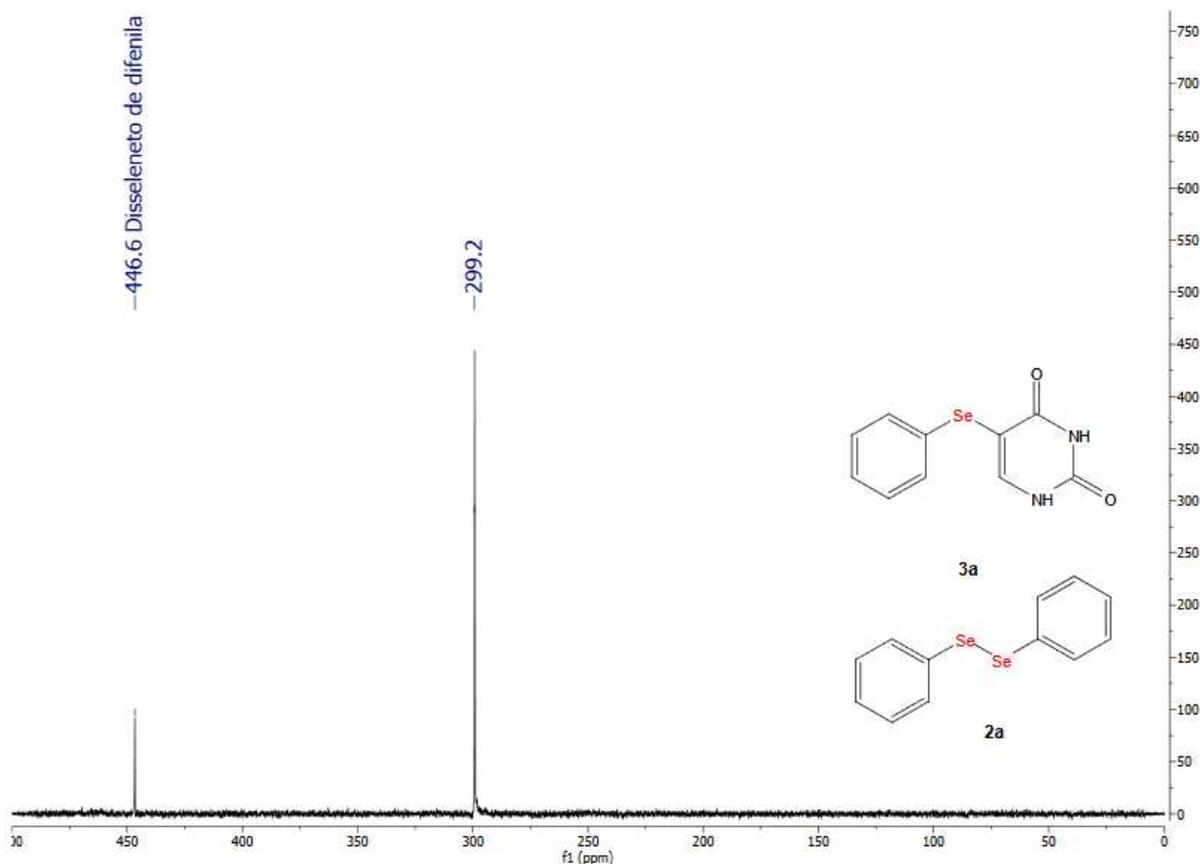
A seguir, na Figura 12, está mostrado o espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a**. Em campo baixo, são observados os sinais correspondentes aos carbonos mais desblindados: o carbono C^4 em 162,5 ppm e o carbono C^2 em 151,4 – ambos são carbonos carbonílicos do anel da uracila. O sinal em 148,2 corresponde ao carbono C^6 . Já o carbono C^5 , por estar mais blindado, aparece na região de 99,6 ppm no espectro. Os carbonos aromáticos, correspondentes a porção fenila ligada ao selênio, aparecem na região entre 131,2 e 126,6 ppm; os sinais em 129,8 ppm e 126,6 ppm correspondem, respectivamente, aos carbonos C^8 e C^{11} . Já o sinal em 131,2 ppm corresponde aos carbonos C^9 e C^{13} , enquanto o sinal em 129,3 ppm corresponde aos carbonos C^{10} e C^{12} .

Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO-d_6 a 100 MHz do composto **3a**.



Por fim, obteve-se o espectro de RMN de ^{77}Se do composto **3a**, conforme mostrado na Figura 13, com o intuito de confirmar a presença de selênio na estrutura química do produto. Para isso, utilizou-se um padrão interno de disseleneto de difenila **2a**, cujo deslocamento químico em DMSO-d_6 aparece em torno de 450 ppm.⁹⁶ Assim, o sinal em 446,6 ppm corresponde ao selênio do disseleneto de difenila **2a**, enquanto o sinal em 299,2 ppm corresponde ao selênio presente na estrutura do produto **3a**.

Figura 13 – Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **3a**.

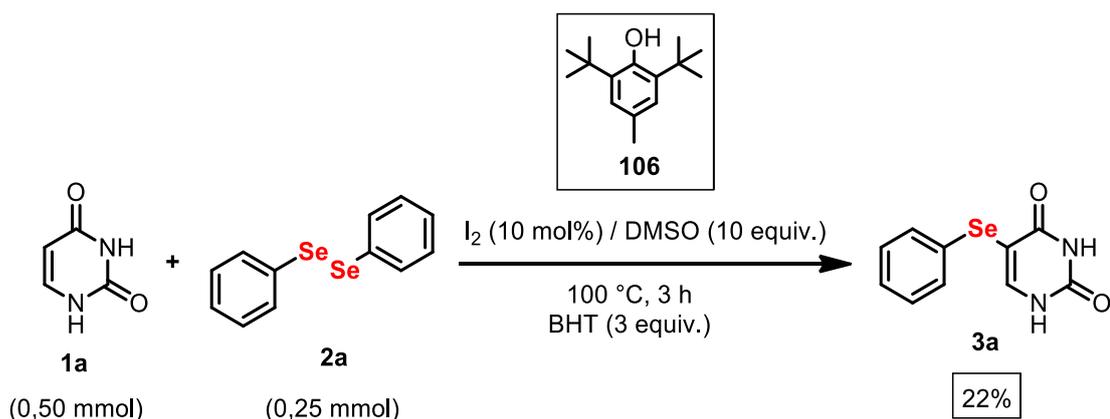


3.5 TESTES COM INIBIDORES RADICALARES:

Um inibidor radicalar é um composto capaz de prevenir a formação de espécies radicalares no meio reacional. A partir do resultado obtido, pode-se supor se o mecanismo reacional envolvido ocorre predominantemente por via iônica ou via radicalar.

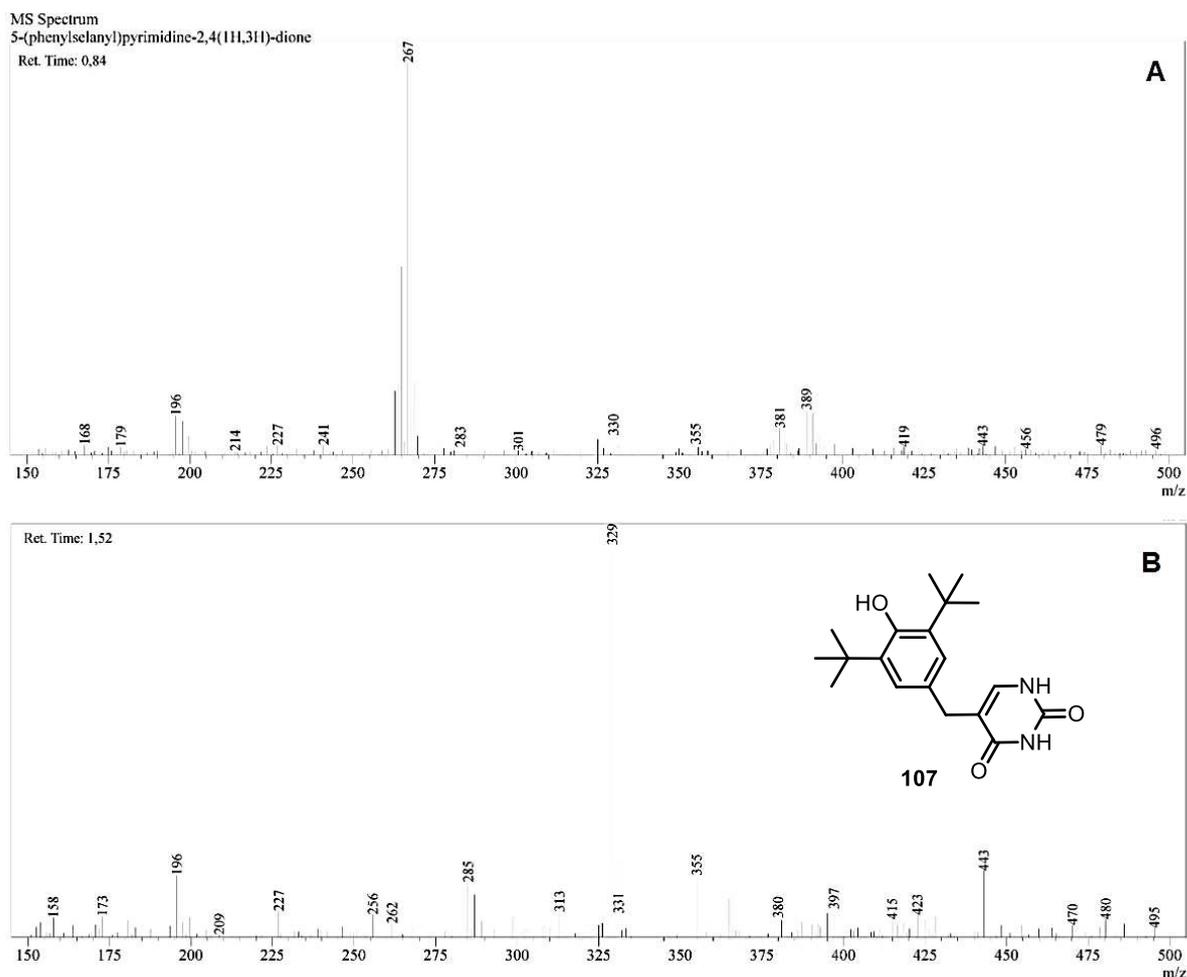
Assim, utilizando-se a uracila **1a** e o disseleneto de difenila **2a** sob as condições reacionais padrão, adicionou-se ao meio reacional 3 equivalentes do inibidor radicalar hidroxitolueno butilado (BHT) **106** (Esquema 27). O produto **3a** foi obtido com um rendimento de apenas 22%.

Esquema 27 – Reação utilizando BHT **106** como inibidor radicalar.



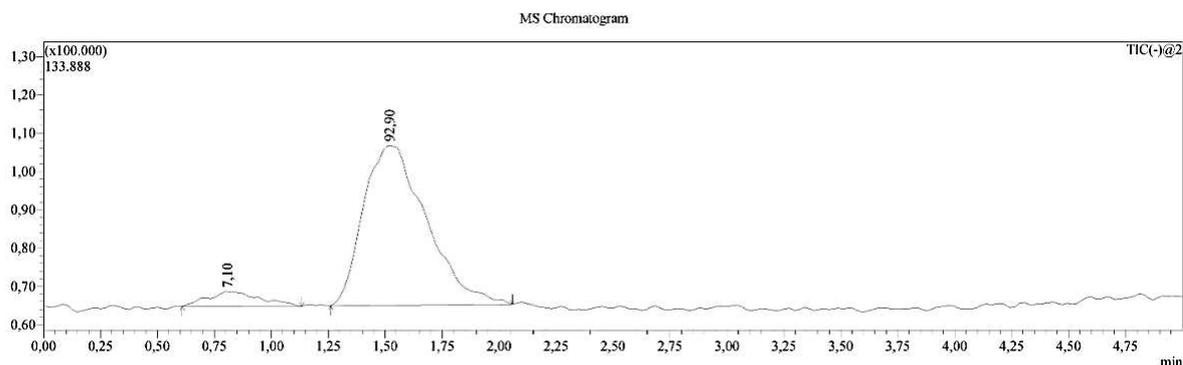
Além da formação do produto **3a**, observou-se, durante o acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD), a formação de um subproduto. Assim, com o intuito de identificar a possível estrutura química do subproduto, realizou-se a separação do produto **3a** e do subproduto por meio de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS). Na Figura 14, letra A, podemos visualizar o espectro de massas do produto **3a**, cuja massa encontrada foi de 267 [M-H]. Na Figura 14, letra B, podemos visualizar o espectro de massas do subproduto, cuja massa encontrada foi de 329 [M-H]. Assim, a massa encontrada para o subproduto corresponde a massa de uma molécula de uracila condensada com uma molécula de BHT, conforme a proposta de estrutura **107**.

Figura 14 – Espectros de massas do produto **3a** e do subproduto **107**.



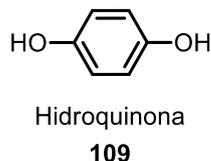
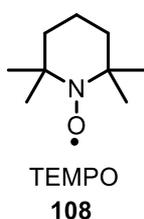
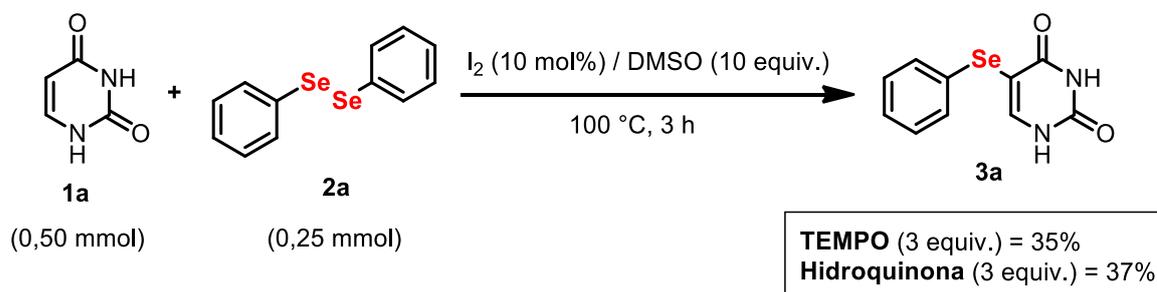
Ainda, conforme mostrado no cromatograma da Figura 15, a proporção de conversão do produto **3a** e do subproduto, com base na área dos picos obtidos no cromatograma, é de 7,10% do produto **3a** para 92,90% do subproduto. Esse dado explica porque observamos uma queda significativa no rendimento isolado do produto **3a** (apenas 22%), uma vez que pode estar acontecendo uma reação paralela que leva ao consumo da uracila **1a** na reação, não caracterizando um processo radicalar envolvendo as espécies $I_2/DMSO$.

Figura 15 – Cromatograma de separação do produto **3a** e do subproduto **107**.



Além do BHT, realizou-se mais dois testes na presença de outros dois inibidores radiculares: TEMPO **108** e hidroquinona **109**. Em ambos casos, observou-se um decréscimo significativo no rendimento do produto **3a**, conforme mostrado no Esquema 28.

Esquema 28 – Reação padrão utilizando TEMPO **108** e hidroquinona **109**.

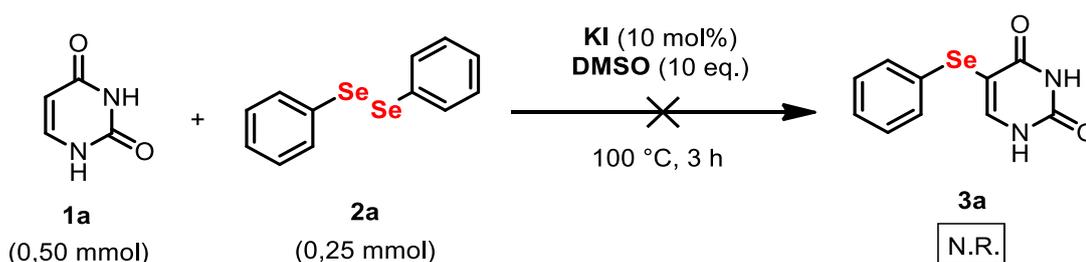


Apesar de se observar uma queda nos rendimentos do produto **3a** ao se utilizar os inibidores radiculares, ainda não temos condições de determinar, apenas com esses resultados, se o mecanismo para essa reação passa predominantemente por uma via iônica, radicalar ou ambas. Serão necessários outros experimentos, como, por exemplo, a Espectroscopia de Ressonância Paramagnética (EPR), uma técnica empregada na identificação de espécies químicas contendo elétrons desemparelhados, para auxiliar na elucidação de um provável mecanismo.

3.6 OUTROS TESTES-CONTROLE PARA ELUCIDAÇÃO DE MECANISMO:

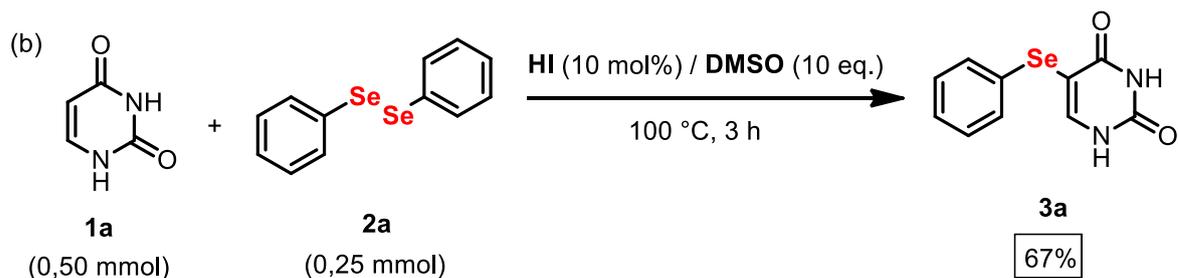
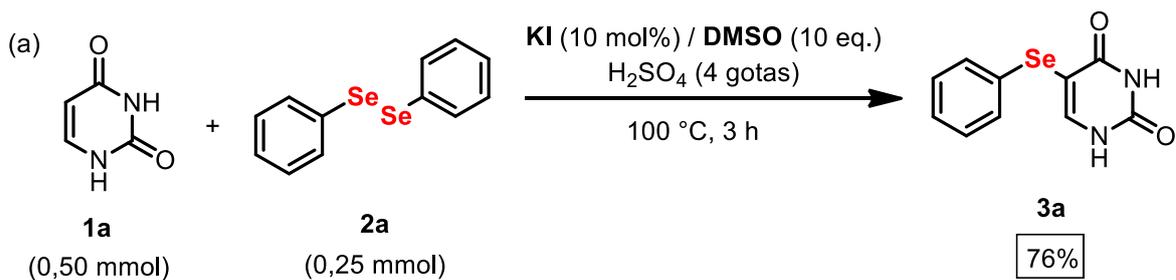
3.6.1 Testes utilizando outras fontes de iodo:

Com o intuito de demonstrar a associação entre o iodo molecular (I_2) e o DMSO como um eficiente sistema catalítico oxidativo, realizou-se um teste reacional no qual o I_2 foi substituído por um sal de iodo, o iodeto de potássio (KI). Para isso, utilizou-se a uracila **1a** e o disseleneto de difenila **2a**, sob as condições reacionais padrões, empregando 10 mol% de KI em substituição ao I_2 , conforme o Esquema 30. Entretanto, não se observou a formação do produto esperado **3a**.

Esquema 29 – Teste reacional utilizando KI ao invés de I_2 .

Entretanto, em um segundo teste, ainda sob as condições reacionais padrões, porém utilizando KI no lugar de I_2 , e adição de 4 gotas de H_2SO_4 ao meio reacional, o produto correspondente **3a** pôde ser obtido em um rendimento de 76%, conforme o Esquema 31, equação (a). Da mesma forma, ao realizarmos um teste utilizando a uracila **1a**, disseleneto de difenila **2a**, em um meio reacional contendo DMSO, e substituindo o I_2 por ácido iodídrico (HI), o produto esperado **3a** pôde ser obtido em um rendimento de 67%, conforme o Esquema 31, equação (b).

Esquema 30 – Testes reacionais utilizando outras fontes de iodo.



Esses dois últimos resultados corroboram com a proposta de mecanismo reacional proposto no trabalho de Braga e colaboradores,⁹⁰ no qual também se faz uso do sistema de I_2 /DMSO. Nessa proposta, durante o ciclo catalítico, após a formação da espécie eletrofílica de selênio com iodo – RSeI – seria gerado *in situ* ácido iodídrico, o qual seria, então, oxidado pelo DMSO a fim de regenerar o catalisador (I_2).

Portanto, os resultados demonstrados nesse subitem podem ser um indicativo de que o mecanismo reacional para obtenção das 5-selenil-uracilas também passa pela geração *in situ* de ácido iodídrico.

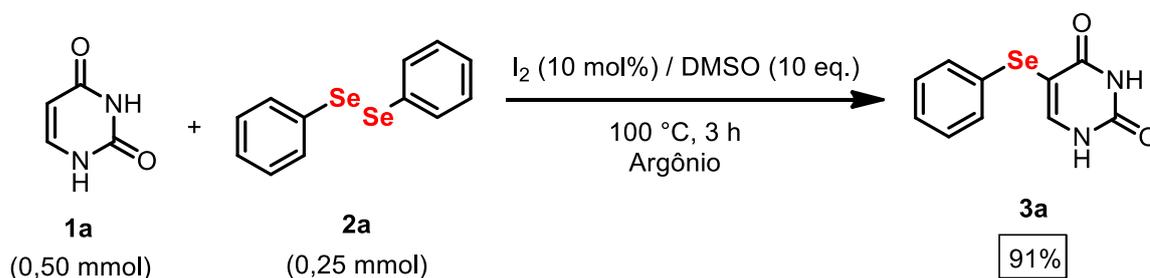
3.6.2 Degaseificação do solvente (*Freeze-Pump-Thaw*):

Realizamos, também, um experimento sob as condições reacionais padrão, porém, na ausência de ar para checar a influência do oxigênio na reação. Para tanto, empregou-se a técnica *Freeze-Pump-Thaw*, que é uma forma eficiente de promover a degaseificação de solventes, soluções, ou reagentes líquidos. Conforme a tradução literal, consiste em um processo de Congelar-Bombear-Descongelar. O primeiro passo envolve o congelamento do líquido (nesse caso, do sistema reacional); depois, é aplicado um vácuo a fim de evacuar o espaço superior acima do líquido; por fim, o sistema é descongelado para que a pressão reduzida do espaço diminua a

solubilidade dos gases dissolvidos. Esse procedimento é repetido cerca de 3-4 vezes, para garantir uma degaseificação completa.

Para realização desse experimento, utilizou-se a reação entre a uracila **1a** e o disseleneto de difenila **2a** sob as condições reacionais padrão. Os materiais de partida foram todos pesados em balança analítica e transferidos, juntamente com o DMSO, para um tubo de ensaio com vedação apropriada. Após a execução do procedimento de Congelar-Bombear-Descongela, a reação transcorreu sob atmosfera inerte de argônio, aquecimento a 100 °C, durante 3 horas. O objetivo, ao realizar esta técnica, consiste em avaliar se há interferência dos gases presentes na atmosfera no desenvolvimento da reação. Portanto, pode-se dizer que não há interferência, uma vez que o produto esperado **3a** foi obtido em um rendimento de 91% (Esquema 32).

Esquema 31 – Reação padrão sob atmosfera inerte de argônio.



3.6.3 Teste reacional na ausência de $(PhSe)_2$:

Para a realização deste experimento, utilizou-se a uracila **1a** sob as condições reacionais padrão, porém na ausência de disseleneto de difenila **2a**. Sabe-se que, em determinadas transformações químicas, o DMSO pode atuar como um agente de metiltioação⁸⁴ a partir da geração *in situ* de dimetilsulfeto (DMS), de forma que um grupo $-SCH_3$ pode ser introduzido em uma molécula. Assim, nosso objetivo ao efetuar este teste era de avaliar se havia a formação da uracila funcionalizada com uma porção $-SCH_3$ na posição 5 do anel. Entretanto, observamos que se formava o produto funcionalizado com um átomo de iodo no anel da uracila (Esquema 33). A formação deste composto foi confirmada por meio de cromatografia líquida de alta

eficiência acoplada ao espectrômetro de massas de baixa resolução (HPLC-MS) (Figura 16).

Esquema 32 – Teste reacional na ausência de (PhSe)₂.

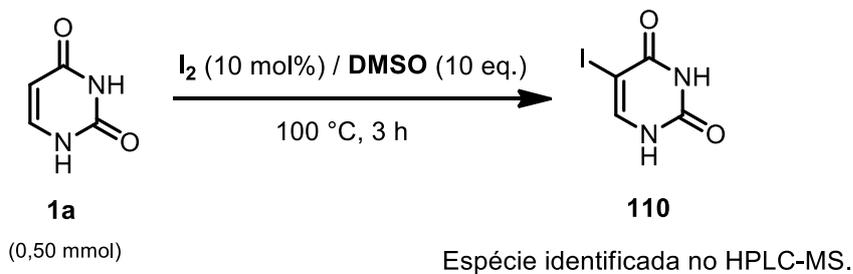
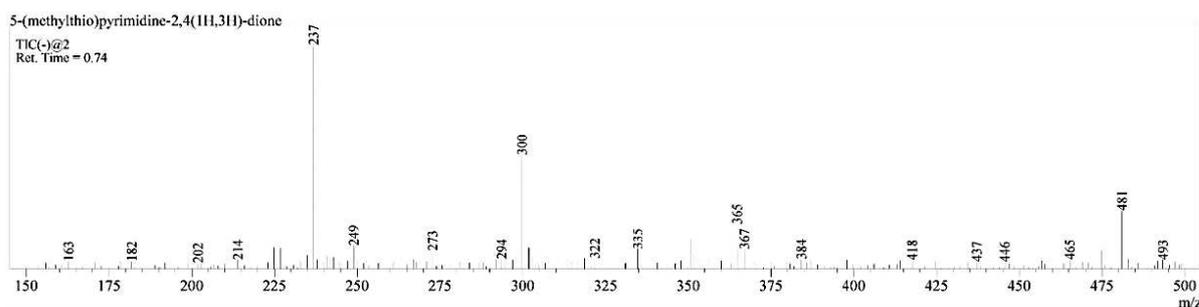


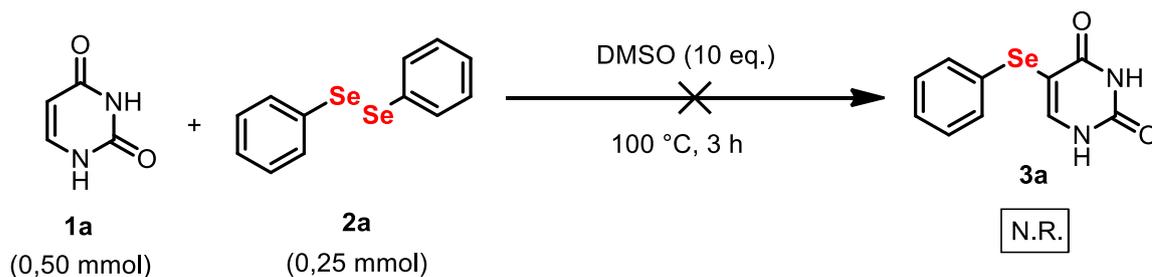
Figura 16 – Espectro de massas de baixa resolução (MS) do composto **110**.



3.6.4 Teste reacional na ausência de I₂:

Para a realização deste experimento, utilizou-se a uracila **1a** e disseleneto de difenila **2a** sob as condições reacionais padrão, porém na ausência de catalisador (Esquema 34). Entretanto, não se observou a formação do produto **3a**, demonstrando a importância do catalisador para o desenvolvimento da reação.

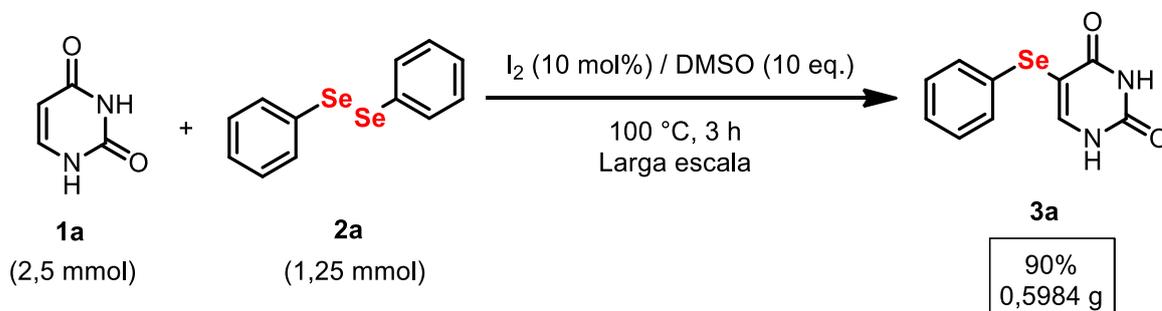
Esquema 33 – Reação padrão na ausência de I₂.



3.8 TESTE EM LARGA ESCALA:

A fim de se avaliar a aplicabilidade dessa metodologia a nível industrial, efetuou-se um teste de reação em larga escala. Para isso, aumentou-se a quantidade de todos os reagentes utilizados em 5 vezes, mantendo-se apenas o mesmo tempo reacional de 3 horas (Esquema 29). O produto esperado **3a** pôde ser obtido em um rendimento de 90%, demonstrando o sucesso do protocolo desenvolvido.

Esquema 34 – Teste reacional em larga escala.

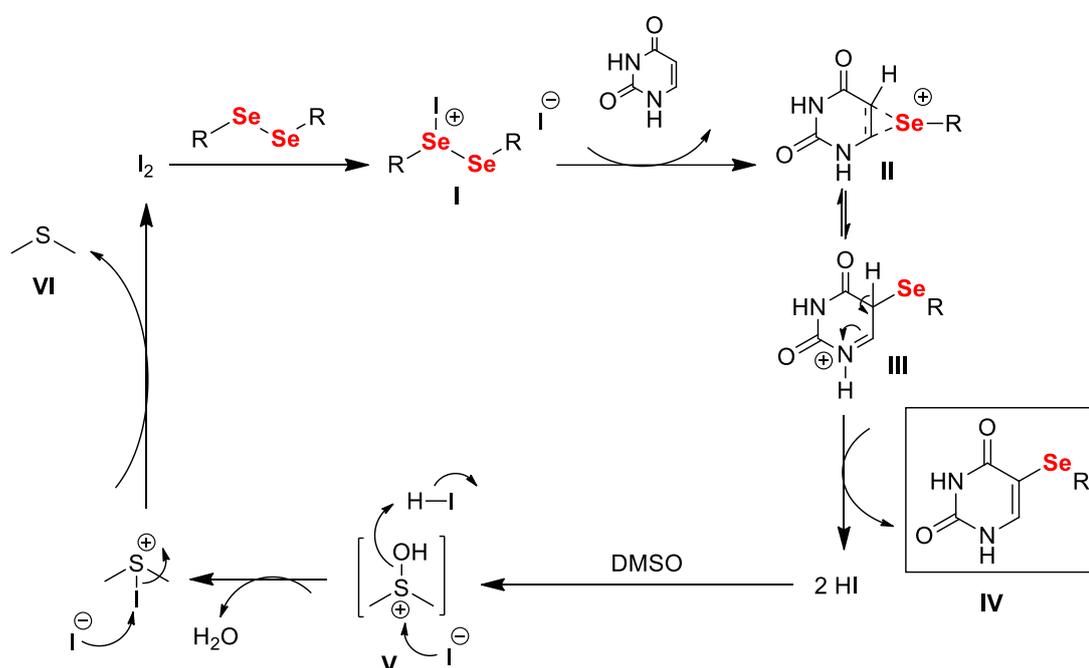


3.9 PROPOSTA DE MECANISMO REACIONAL:

Conforme o que já foi descrito em literatura⁹⁰⁻⁹⁴, e a partir dos resultados obtidos no desenvolvimento do trabalho, um possível mecanismo foi proposto para essa reação levando em consideração, em termos globais, processos iônicos. Inicialmente, ocorreria a formação da espécie positiva de selênio **I**, por meio da reação entre o disseleneto de diorganoíla e o I_2 ; nessa espécie, o átomo de iodo está ligado ao selênio, tornando-o eletrofílico. A seguir, a espécie **I** promoveria a substituição eletrofílica na uracila, formando-se, assim, os possíveis intermediários **II** e **III**, os quais levam à obtenção do produto selenilado **IV**. Nesse processo, ocorre a liberação de HI

no meio reacional. O HI, por sua vez, seria oxidado por reação com o DMSO e formaria a espécie **V** que, após ser protonada, sofre um ataque do ânion iodeto no átomo de iodo, regenerando assim o catalisador, e liberando sulfeto de dimetila **VI** e água (Esquema 35). Para propor o possível mecanismo de substituição eletrofílica aromática, utilizou-se, com principal referência, o trabalho de Cheng e colaboradores.⁷⁰

Esquema 35 – Proposta de mecanismo reacional.



4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS QUE FORAM UTILIZADOS:

4.1.1 Solventes e reagentes:

Os solventes empregados nos procedimentos de extração das reações, cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia em coluna (CC) foram de grau analítico P.A., e obtidos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, por exemplo).

As placas de CCD foram obtidas de fontes comerciais, e apresentam as seguintes especificações: Merck TLC Silica Gel 60 F254. Como método de revelação, foram utilizados luz ultravioleta e cuba de iodo.

Para os produtos purificados por CC, utilizou-se como material uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica com as seguintes especificações: Sílica gel 60 para cromatografia em coluna 0,05 – 0,2 mm (70 – 270 mesh). Como eluente, utilizou-se uma mistura de solventes orgânicos em proporções adequadas (diclorometano e acetato de etila).

Os reagentes empregados na reação foram adquiridos de fontes comerciais, como Sigma Aldrich e Acros.

4.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):

Todos os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos em um espectrômetro Bruker AVANCE DRX, operando em 400 MHz ou 100 MHz, sendo que este equipamento está disponível na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

Os espectros foram registrados em DMSO- d_6 . Deslocamentos químicos (δ) foram relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, usado como padrão interno para espectros de RMN ^1H) e DMSO- d_6 (usado como padrão interno para espectros de RMN ^{13}C). Os dados de espectros de RMN ^1H são relatados da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade e constante de acoplamento (J). A multiplicidade de picos é descrita como simpleto (s), duplete (d),

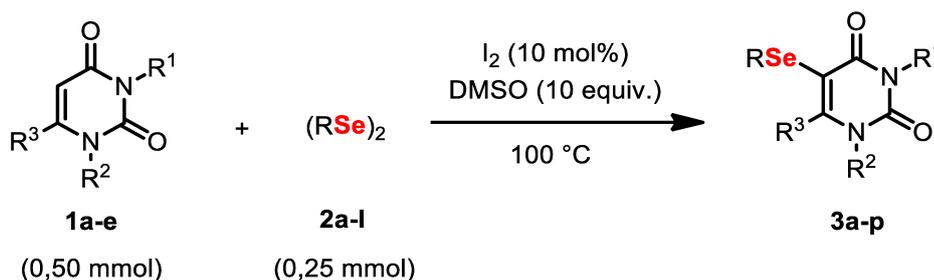
duplete de duplete (*dd*), duplete de duplete de duplete (*ddd*), tripleto (*t*), duplete de tripleto (*dt*) e multiplete (*m*).

4.1.3 Rota-evaporador:

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas utilizou-se rotaevaporador das marcas M Büchi, modelo HB-140 e IKA, modelo RV10, acoplado a bomba de vácuo.

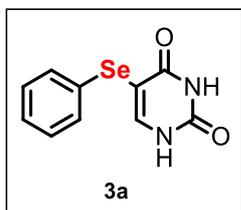
4.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS:

4.2.1 Procedimento geral para a preparação dos derivados de uracila selenilados:



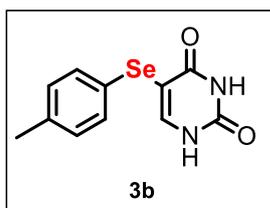
Uracila ou seus derivados (0,50 mmol), vários disselenetos de diorganoíla (0,25 mmol), I₂ (10 mol%, 0,012 g) e DMSO (10 equivalentes, 234 μ L) foram colocados em um tubo de ensaio equipado com uma barra de agitação magnética. Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C em banho de óleo e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Terminada a transformação (consumo total dos materiais de partida), a mistura reacional foi transferida para um funil de extração e adicionou-se solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) (10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica foi seca com o sal sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e concentrada sob vácuo em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano para fornecer o produto desejado.

4.2.1.1 **Preparação da 5-(fenilselanyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷²:**



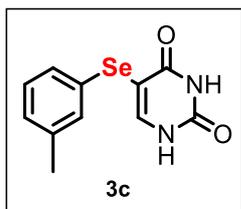
Em um tubo de ensaio adequado, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se a uracila (0,50 mmol, 0,056 g), disseleneto de difenila (0,25 mmol, 0,078 g), I₂ (10 mol%, 0,012 g) e DMSO (10 equivalentes, 234 μ L). Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C em banho de óleo e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Após 3 h de reação, observando-se o consumo total dos materiais de partida através da CCD, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração e adicionou-se solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) (10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica foi seca com o sal sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e concentrada sob vácuo em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 96% (128,90 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ = 163,0, 151,9, 148,7, 131,7, 130,3, 129,8, 127,0, 100,1.

4.2.1.2 **Preparação da 5-(*p*-tolilselanyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷²:**



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *p*-toluila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 77% (108,00 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,37 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO) δ = 162,9, 151,8, 147,4, 136,9, 131,3, 130,5, 127,3, 101,1, 21,0.

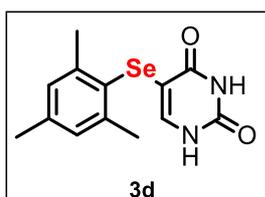
4.2.1.3 **Preparação da 5-(*m*-tolilselanyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:**



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *m*-toluila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75.

Rendimento: 76% (107,00 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,38 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 3H), 7,05 – 7,01 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 163,0, 151,9, 148,3, 139,2, 131,3, 130,9, 129,6, 127,9, 127,6, 100,3, 21,3. Produto inédito.

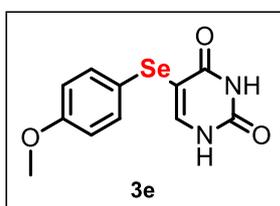
4.2.1.4 Preparação da 5-(mesitilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷²:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de mesitilieno como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma

mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 44% (68,20 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,36 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,24 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 163,0, 151,4, 143,6, 139,4, 138,3, 129,4, 124,9, 103,5, 24,1, 21,0.

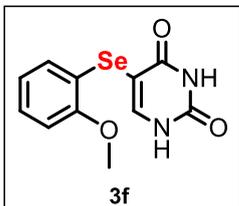
4.2.1.5 Preparação da 5-((4-metoxifenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷²:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *p*-metóxi-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em

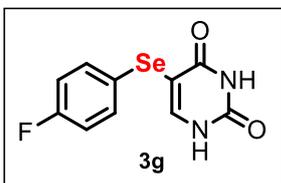
coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 30:70. Rendimento: 71% (105,30 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,35 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 3,72 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 162,9, 159,5, 151,7, 145,6, 134,4, 119,9, 115,6, 102,5, 55,7.

4.2.1.6 **Preparação da 5-((2-metoxifenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:**



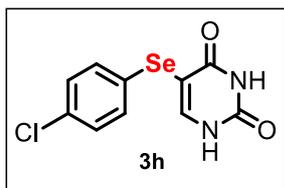
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *o*-metóxi-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 30:70. Rendimento: 88% (129,70 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,41 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,16 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 2H), 3,83 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 163,2, 156,0, 152,0, 150,3, 128,2, 127,4, 122,1, 121,5, 111,2, 97,2, 56,3$. Produto inédito.

4.2.1.7 **Preparação da 5-((4-fluorofenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷⁰:**



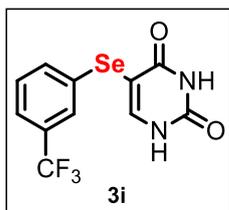
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *p*-fluor-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 30:70. Rendimento: 95% (136,10 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,40 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,6, 5,4, 2,7$ Hz, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 163,1, 163,0, 160,7, 151,9, 148,3, 147,4, 133,2, 133,1, 126,3, 126,3, 116,9, 116,7, 100,7$. Acoplamento C-F: 161,9 (A) ($d, J_{\text{C-F}} = 243,9$ Hz), 133,1 (B) ($d, J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz), 126,3 (C) ($d, J_{\text{C-F}} = 2,9$ Hz), 116,8 (D) ($d, J_{\text{C-F}} = 21,6$ Hz).

4.2.1.8 **Preparação da 5-((4-clorofenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷⁰:**



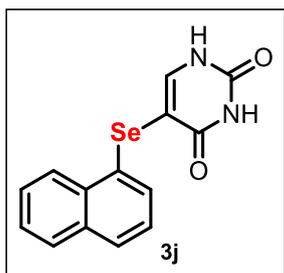
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *p*-cloro-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 45% (68,10 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 5,5$ Hz, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ 162,9, 151,9, 149,3, 131,8, 130,9, 129,6, 99,6.

4.2.1.9 **Preparação da 5-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:**



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *m*-trifluorometil-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 83% (139,70 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,45 (*d*, $J = 19,8$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (*d*, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,57 (*d*, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (*t*, $J = 7,7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 162,5, 151,5, 149,7, 133,6, 133,2, 130,3, 130,1, 129,9, 129,6, 129,3, 125,5, 125,5, 125,4, 125,4, 125,2, 123,1, 123,0, 123,0, 123,0, 122,5, 98,5$. Acoplamento C-F: 129,8 (A) (*q*, $J_{\text{C-F}} = 31,9$ Hz), 125,5 (B) (*q*, $J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz), 123,8 (C) (*q*, $J_{\text{C-F}} = 272,5$ Hz), 123,0 (D) (*q*, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz). Produto inédito. Massa exata: 335,96. LC-MS (ESI) para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: 335.

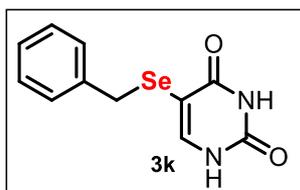
4.2.1.10 **Preparação da 5-(naftalen-1-ilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷⁰:**



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de dinaftila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 30:70. Rendimento: 85% (134,70 mg). ^1H RMN

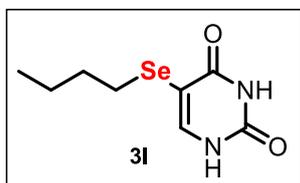
(400 MHz, DMSO): δ 11,44 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 162,9, 151,8, 147,6, 134,1, 132,7, 130,1, 129,7, 129,2, 128,2, 127,4, 126,9, 126,8, 126,3, 100,0$.

4.2.1.11 **Preparação da 5-(benzilselanyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷⁰:**



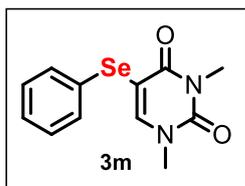
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de dibenzila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 30:70. Rendimento: 9% (12,00 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,30 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 3,97 (s, 2H).

4.2.1.12 **Preparação da 5-(butilselanyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:**



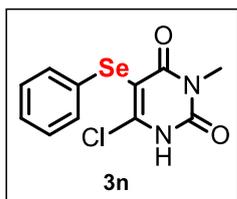
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de dibutila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 75% (92,50 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,26 (s, 1H), 11,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,33 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 163,4, 151,8, 144,8, 99,9, 31,8, 25,7, 22,6, 13,9$. Produto inédito. Massa exata: 248,01. LC-MS (ESI) para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: 249.

4.2.1.13 **Preparação da 1,3-dimetil-5-(fenilselanyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷⁰:**



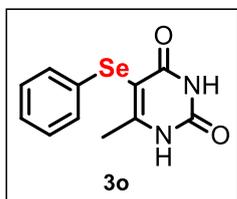
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se a 1,3-dimetiluracila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 10:90. Rendimento: 90% (133,10 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,29 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 161,9, 151,9, 151,5, 131,9, 130,0, 129,7, 126,9, 98,7, 37,0, 28,8.

4.2.1.14 **Preparação da 6-cloro-3-metil-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷²:**



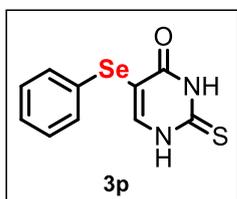
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se a 6-cloro-3-metiluracila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 10:90. Rendimento: 93% (147,00 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,85 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 3,14 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ 161,6, 150,9, 150,6, 131,7, 129,8, 129,5, 126,9, 100,2, 28,4.

4.2.1.15 **Preparação da 6-metil-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona⁷⁰:**



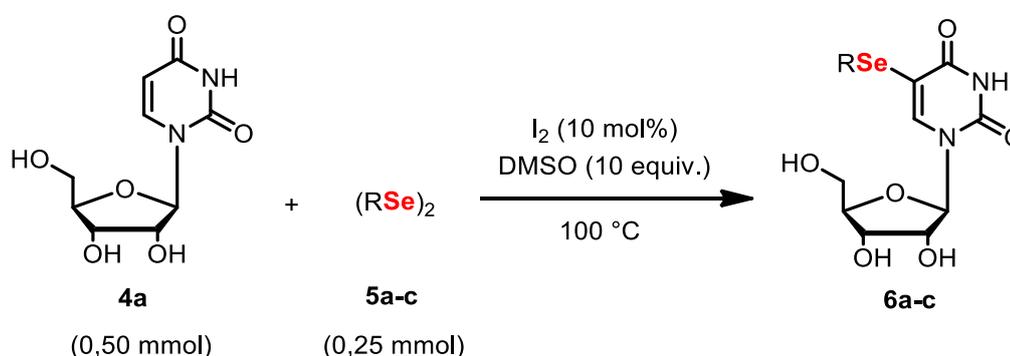
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se a 6-metiluracila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 88% (124,10 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,38 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 7,24 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 2,33 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 163,1, 159,6, 151,2, 132,6, 129,7, 128,9, 126,4, 99,3, 21,0.

4.2.1.16 Preparação da 5-(fenilselanil)-2-tioxo-2,3-di-hidropirimidin-4(1H)-ona⁷³:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.1.1; entretanto, empregou-se a 2-tiouracila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 25:75. Rendimento: 70% (98,20 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,40 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,30 – 7,19 (*m*, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 163,0, 151,9, 148,6, 131,7, 130,3, 129,8, 127,0, 100,1.

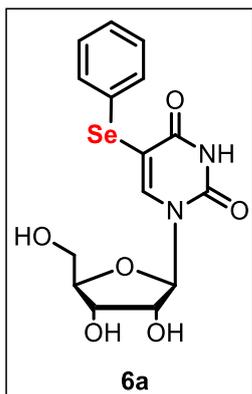
4.2.2 Procedimento geral para a preparação dos derivados de uridina selenilados:



Uridina (0,50 mmol), vários disselenetos de diorganoíla (0,25 mmol), I₂ (10 mol%, 0,012 g) e DMSO (10 equivalentes, 234 uL) foram colocados em um tubo de ensaio equipado com uma barra de agitação magnética. Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C em banho de óleo e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Terminada a transformação (consumo total dos materiais de partida), a mistura reacional foi transferida para um funil de extração e adicionou-se solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) (10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica foi seca com o sal sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e concentrada sob vácuo em rotaevaporador. O

produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano para fornecer o produto desejado.

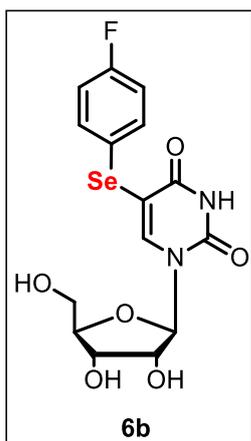
4.2.2.1 **Preparação da 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-di-hidroxi-5-(hidroximetil) tetrahidrofuran-2-il)-5-(fenilselanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:⁷⁰**



Em um tubo de ensaio adequado, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se a uridina (0,50 mmol, 0,1221 g), disseleneto de difenila (0,25 mmol, 0,078 g), I₂ (10 mol%, 0,012 g) e DMSO (10 equivalentes, 234 uL). Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C em banho de óleo e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Após 7 h de reação, observando-se o consumo total dos materiais de partida através da CCD, a mistura reacional foi transferida para um funil de

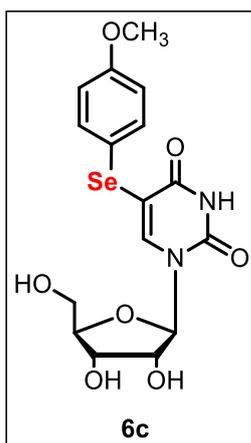
extração e adicionou-se solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) (10 mL). Posteriormente, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica foi seca com o sal sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e concentrada sob vácuo em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 50:50. Rendimento: 70% (136,10 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 5,78 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 5,0 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 5,0 Hz, 1H), 3,87 (dt, J = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J = 12,0, 4,9, 3,0 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J = 12,0, 4,7, 2,8 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ = 161,9, 151,1, 147,1, 131,6, 130,2, 129,8, 127,1, 101,5, 88,9, 85,2, 74,5, 70,0, 60,8.

4.2.2.2 **Preparação da 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil) tetrahidrofuran-2-il)-5-((4-fluorofenil)selanil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:**



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.2.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *p*-fluor-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 50:50. Rendimento: 86% (180,40 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,43 (ddt, $J = 8,6, 5,4, 3,1$ Hz, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 5,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,05 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,96 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,87 (dt, $J = 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 3,63 (ddd, $J = 12,0, 4,9, 3,0$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 12,0, 4,7, 2,8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 163,2, 160,7, 151,0, 146,6, 133,1, 133,1, 126,2, 126,1, 116,9, 116,7, 102,1, 88,9, 85,2, 74,5, 69,9, 60,8$. Acoplamento C-F: 161,2 (A) (d, $J_{\text{C-F}} = 244,0$ Hz), 133,1 (B) (d, $J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz), 126,1 (C) (d, $J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz), 116,8 (D) (d, $J_{\text{C-F}} = 21,6$ Hz). Produto inédito. Massa exata: 418,01. LC-MS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_6\text{Se}$: 417.

4.2.2.3 Preparação da 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil) tetrahidrofuran-2-il)-5-((4-metoxifenil)selanil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao descrito no subitem 4.2.2.1; entretanto, empregou-se o disseleneto de *p*-metóxi-difenila como um dos materiais de partida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica com uma mistura de acetato de etila/diclorometano, na proporção de 50:50. Rendimento: 67% (143,90 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,11 (p, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,99 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,91 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,84 (q, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (ddd, $J = 11,8, 5,0, 3,2$ Hz, 1H), 3,46 (ddd, $J = 12,0, 4,9, 3,1$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): $\delta = 161,9, 159,5, 151,0, 144,6, 134,2, 120,0, 115,6, 103,7, 88,7, 85,3, 74,4, 70,2, 61,1, 55,7$. Produto inédito. Massa exata: 430,03. LC-MS (ESI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_7\text{Se}$: 429.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho, e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas frente à pesquisa realizada:

Desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de 5-selenil-uracilas, através de uma reação simples, sustentável, livre de metais de transição e regioseletiva, partindo-se de uracilas e diversos disselenetos de diorganoíla, sob catálise de iodo molecular em 10 equivalentes de DMSO, à temperatura de 100 °C.

É importante mencionar que essa transformação química ocorreu em um meio reacional que não requer a adição de nenhum solvente; o DMSO, utilizado em quantidade mínima – apenas 234 uL – funciona tanto como oxidante quanto como um solvente mínimo para a reação.

Em geral, a metodologia mostrou-se robusta, uma vez que uma série de 5-selenil-uracilas, com diversidade estrutural, foram sintetizadas com sucesso.

Além dos derivados de uracila, estendeu-se o protocolo para a síntese de nucleosídeos selenilados. A reação entre a uridina e disselenetos de diorganoíla, sob a mesma condição otimizada, forneceu as 5-selenil-uridinas correspondentes em bons rendimentos

Demonstrou-se, também, a possibilidade de desenvolver uma reação em larga escala, levando ao produto selenilado em rendimento aceitável.

Com base nos estudos desenvolvidos, e com o que já foi publicado na literatura, conseguimos propor um possível mecanismo para esta transformação. Entretanto, outros estudos ainda estão sendo realizados, pelo uso de EPR, a fim de se obter um aporte de informações para propor com maior clareza uma possível rota mecanística para a reação.

Assim, foi possível desenvolver uma nova metodologia de selenilação de uracilas e nucleosídeos por processos mais sustentáveis, que poderão ser aplicados a outras classes de substâncias de estruturas similares.

Os resultados obtidos neste trabalho encontram-se em fase final de experimentos e redação, e serão submetidos a avaliação em uma revista de química orgânica, com relevante fator de impacto.

Como perspectivas, planeja-se aumentar ainda mais o escopo para a síntese de 3-sulfenil-uracilas, a partir do uso de dissulfetos de diorganoíla. Além disso,

planeja-se estender a aplicação do sistema de $I_2/DMSO$ para funcionalização com organocalcogênios de outras bases nitrogenadas e nucleosídeos.

REFERÊNCIAS

- 1 Banerjee, B.; Koketsu, M. Recent developments in the synthesis of biologically relevant selenium-containing scaffolds. **Coord. Chem. Rev.**, v. 339, p. 104-127, 2017. [\[DOI\]](#)
- 2 Böck, A.; Forchhammer, K.; Heider, J.; Leinfelder, W.; Sawers, G.; Veprek, B.; Zinoni, F. Selenocysteine: the 21st amino acid. **Mol. Microbiol.**, v. 5, p. 515-520, 1991. [\[DOI\]](#)
- 3 Brown, K. M.; Arthur, J. R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. **Public Health Nutrition**, v. 4, p. 593-599, 2001. [\[DOI\]](#)
- 4 Brigelius-Flohé, R.; Maiorino, M. Glutathione peroxidases. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1830, p. 3289-3303, 2013. [\[DOI\]](#)
- 5 Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. "The green side of the moon: ecofriendly aspects of organoselenium chemistry". **RSC Adv.**, v. 4, p. 31521-31535, 2014. [\[DOI\]](#)
- 6 Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. **Dalton Trans.**, v. 40, p. 11347-11355, 2011. [\[DOI\]](#)
- 7 Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Temperini, A. Phenylselenenyl sulfate induced cyclization of allylhydrazines. Synthesis of pyrazole derivatives. **Tetrahedron**, v. 53, p. 4441-4446, 1997. [\[DOI\]](#)
- 8 Gabriele, E.; Singh, F. V.; Freudendahl, D. M.; Wirth, T. Selenenylations of alkenes with styrene nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10573-10576, 2012. [\[DOI\]](#)
- 9 Du, H-A.; Zhang, X-G.; Tang, R-Y.; Li, J-H. PdCl₂-Promoted Electrophilic Annulation of 2-Alkynylphenol Derivatives with Disulfides or Diselenides in the Presence of Iodine. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 7844-7848, 2009. [\[DOI\]](#)
- 10 Reddy, P. N.; Reddy, B. V. S.; Padmaja, P. Emerging Role of Green Oxidant I₂/DMSO in Organic Synthesis. **Current Organic Synthesis**, v. 15, p. 815-838, 2018. [\[DOI\]](#)
- 11 Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chacogenyl-indoles Employing

DMSO/I₂ as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **J. Org. Chem.**, v. 79, p. 4125-4130, 2014. [DOI]

12 Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 4740-4748, 2017. [DOI]

13 Bettanin, L.; Saba, S.; Galetto, F. Z.; Mike, G. A.; Rafique, J.; Braga, A. L. Solvent- and metal-free selective oxidation of thiols to disulfides using I₂/DMSO catalytic system. **Tetrahedron Lett.**, v. 58, p. 4713-4716, 2017. [DOI]

14 Chen, J-Y.; Zhong, C. T.; Gui, Q-W.; Zhou, Y-M.; Fang, Y-Y.; Liu, K-J.; Lin, Y-W.; Cao, Z.; He, W-M. Practical and sustainable approach for clean preparation of 5-organylselanyl uracils. **Chin. Chem. Lett.**, v. 32, p. 475-479, 2021. [DOI]

15 (a) Ho-Lee, C.; Hae Kim, Y. Direct regioselective arylsulfenylation and arylselenenylation at 5-position of uracils mediated by silver reagentes. **Tetrahedron Lett.**, v. 32, p. 2401-2404, 1991. [DOI] (b) Botha, F.; Slavíčková, M.; Pohl, R.; Hocek, M. Copper-mediated arylsulfanylations and arylselanylations of pyrimidine or 7-deazapurine nucleosides and nucleotides. **Org. Biomol. Chem.**, v. 14, p. 10018-10022, 2016. [DOI]

16 PubChem Element Summary for Selenium: National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Selenium>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

17 Comasseto, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, p. 2027-2031, 2010. [DOI]

18 Foster, L. H.; Sumar, S. Selenium in health and disease: A review. **Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.**, v. 37, p. 211-228, 1997. [DOI]

19 Hatfield, D. L.; Gladyshev, V. N. How selenium has altered our understanding of the genetic code. **Mol. Cell. Biol.**, v. 22, p. 3565-3576, 2002. [DOI]

20 Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel, A. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution. **Eur. J. Biochem.**, v. 133, p. 51-69, 1983. [DOI]

- 21 Huber, P. C.; Almeida, W. P.; Fátima, A. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Quím. Nova**, v. 31, p. 1-4, 2008. [\[DOI\]](#)
- 22 Köhrle, J. Selenium and the thyroid. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, v. 22, p. 392-401, 2015. [\[DOI\]](#)
- 23 Zimmermann, M. B.; Köhrle, J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. **Thyroid**, v. 10, p. 867-878, 2002. [\[DOI\]](#)
- 24 Rua, R. M.; Nogales, F.; Carreras, O.; Ojeda, M. L. Selenium, selenoproteins and cancer of the thyroid. **J. Trace. Elem. Med. Biol.**, v. 76, p. 127115, 2023. [\[DOI\]](#)
- 25 (a) Nogueira, C. W.; Barbosa, N. V.; Rocha, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Arch. Toxicol.**, v. 95, p. 1179-1226, 2021. [\[DOI\]](#) (b) Ferdousian, R.; Behbahani, F. K. Organoselenium compounds. Synthesis, application, and biological activity. **Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.**, v. 197, p. 1179-1212, 2022. [\[DOI\]](#)
- 26 Sies, H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 14, p. 313-323, 1993. [\[DOI\]](#)
- 27 Nascimento, V.; Cordeiro, P. S.; Silva, R. C. Ebselen: Uma Breve Revisão Sobre sua Capacidade Antioxidante e Aplicações Biológicas. **Rev. Virtual Quím.**, v. 11, p. 1894-1907, 2019. [\[DOI\]](#)
- 28 Schewe, T. Molecular actions of Ebselen – an antiinflammatory antioxidant. **Gen. Pharmacol. Vasc. System**, v. 26, p. 1153-1169, 1995. [\[DOI\]](#)
- 29 Takasago, T.; Peters, E. E.; Graham, D. I.; Masayasu, H.; Macrae, I. M. Neuroprotective efficacy of ebselen, an anti-oxidant with anti-inflammatory actions, in a rodent model of permanent middle cerebral artery occlusion. **Br. J. Pharmacol.**, v. 122, p. 1251-1256, 1997. [\[DOI\]](#)
- 30 Favrot, L.; Grzegorzewicz, A. E.; Lajiness, D. H.; Marvin, R. K.; Boucau, J.; Isailovic, D.; Jackson, M.; Ronning, D. R. Mechanism of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85 by ebselen. **Nat. Commun.**, v. 4, p. 2748, 2013. [\[DOI\]](#)
- 31 Mugesh, G.; du Mont, W-W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chem. Rev.**, v. 101, p. 2125-2180, 2001. [\[DOI\]](#)

- 32** Engman, L.; Stern, D.; Frisell, H.; Vessman, K.; Berglund, M.; Ek, B.; Andersson, C-M. Synthesis, antioxidant properties, biological activity and molecular modelling of a series of chalcogen analogues of the 5-lipoxygenase inhibitor DuP 654. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 3, p. 1255-1262, 1995. [DOI]
- 33** Engman, L.; Cotgreave, I.; Angulo, M.; Taylor, C. W.; Paine-Murrieta, G. D.; Powis, G. Diaryl chalcogenides as selective inhibitors of thioredoxin reductase and potential antitumor agents. **Anticancer Res.**, v. 17, p. 4599-4605, 1997. [DOI]
- 34** Woods, J. A.; Hadfield, J. A.; McGown, A. T.; Fox, B. W. Bioactivity and molecular modelling of diphenylsulfides and diphenylselenides. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 1, p. 333-340, 1993. [DOI]
- 35** Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 8409-8411, 2009. [DOI]
- 36** Singh, F. V.; Wirth, T. Organoselenium Chemistry. *In: Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, R.A. Scott (Ed.), 2018. [DOI]
- 37** Santi, C.; Santoro, S. Electrophilic Selenium. *In: Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*. Weinheim: Wiley-VHC, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9783527641949.ch1>>. Acesso em: 15 jan. 2023.
- 38** Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Temperini, A. Phenylselenenyl sulfate induced cyclization of allylhydrazines. Synthesis of pyrazole derivatives. **Tetrahedron**, v. 53, p. 4441-4446, 1997. [DOI]
- 39** Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C. Selenomethoxylation of Alkenes Promoted by Oxone[®]. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2018, p. 1224-1229, 2018. [DOI]
- 40** Gabriele, E.; Singh, F. V.; Freudendahl, D. M.; Wirth, T. Selenenylations of alkenes with styrene nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10573-10576, 2012. [DOI]
- 41** Abenante, L.; Padilha, N. B.; Anghinoni, J. M.; Penteado, F.; Rosati, O.; Santi, C.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J. Arylseleninic acid as a green,

bench-stable selenylating agent: synthesis of selanyl-anilines and 3-selanylindoles. **Org. Biomol. Chem.**, v. 18, p. 5210-5217, 2020. [DOI]

42 Blödorn, G. B.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Alves, D. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanyl-benzo[*b*]chalcogenophenes. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2022, p. 1-6, 2022. [DOI]

43 PubChem Compound Summary for Uracil: National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Uracil>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

44 Sowerby, S. J.; Heckl, W. M. The Role of Self-Assembled Monolayers of the Purine and Pyrimidine Bases in the Emergence of Life. *Orig. Life. Evol. Biosph.*, v. 28, p. 283-310, 1998. [DOI]

45 Myers, R. L. The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide. ABC-CLIO, 2007. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=nKtzCgAAQBAJ>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

46 (a) Löffler, M.; Carrey, E. A.; Knecht, W. The pathway to pyrimidines: The essential focus on dihydroorotate dehydrogenase, the mitochondrial enzyme coupled to the respiratory chain. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, v. 39, p. 1281-1305, 2020. [DOI] (b) Souji, M.; Kazuo, M.; Tameo, I.; Hiroshi, H. Novel Method of Preparing Uracil. Depositante: Tanabe Seiyaku Co. JPS52131585A. Depósito: 11 abr. 1977.

47 Pasquale, R. J. Uracil. A perspective. **Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.**, v. 17, p. 278-286, 1978. [DOI]

48 Tsuchiya, Y.; Tamura, T.; Fujii, M.; Ito, M. Keto-Enol Tautomer of Uracil and Thymine. **J. Phys. Chem.**, v. 92, p. 1760-1765, 1988. [DOI]

49 (a) Jalbout, A. F.; Trzaskowski, B.; Xia, Y.; Li, Y.; Hu, X.; Li, H.; El-Nahas, A.; Adamowicz, L. Structures, stabilities and tautomerizations of uracil and diphosphouracil tautomers. **Chem. Phys.**, v. 332, p. 152-161, 2007. [DOI] (b) Tian, S. X.; Zhang, C. F.; Zhang, Z. J.; Chen, X. J.; Xu, K. Z. How many uracil tautomers there are? Density functional studies of stability ordering of tautomers. **Chem. Phys.**, v. 242, p. 217-225, 1999. [DOI] (c) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. **Nature**, v. 171, p. 964-967, 1953. [DOI] (d) Kryachko, E. S.; Nguyen, M. T.;

Zeegers-Huyskens, T. Theoretical Study of Uracil Tautomers. 2. Interaction with Water. **J. Phys. Chem.**, v. 105, p. 1934-1943, 2001. [[DOI](#)]

50 Lagoja, I. M. Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds. **Chem. Biodivers.**, v. 2, p. 1-50, 2005. [[DOI](#)]

51 Palasz, A.; Ciez, D. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 97, p. 582-611, 2015. [[DOI](#)]

52 (a) Fustero, S.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Catalán, S.; Arellano, C. R. A Versatile Synthesis of Fluorinated Uracils in Solution and on Solid-Phase. **Org. Lett.**, v. 6, p. 1417-1420. [[DOI](#)] (b) Zhi, C.; Long, Z.; Manikowski, A.; Brown, N. C.; Tarantino, P. M.; Holm, K.; Dix, E. J.; Wright, G. E.; Foster, K. A.; Butler, M. M.; LaMarr, W. A.; Skow, D.; Motorina, I.; Lamothe, S.; Storer, R. Synthesis and Antibacterial Activity of 3-Substituted-6-(3-ethyl-4-methylanilino)uracils. **J. Med. Chem.**, v. 48, p. 7063-7074, 2005. [[DOI](#)]

53 Smith, N. F.; Figg, W. D.; Sparreboom, A. Recent Advances in Pharmacogenetic Approaches to Anticancer Drug Development. **Drug Dev. Res.**, v. 62, p. 233-253, 2004. [[DOI](#)]

54 Arion, D.; Parniak, M. A.; HIV resistance to zidovudine: the role of pyrophosphorolysis. **Drug Resist. Updat.**, v. 2, p. 91-95, 1999. [[DOI](#)]

55 Langtry, H. D.; Campoli-Richards, D. M. Zidovudine. **Drugs**, v. 37, p. 408-450, 1989. [[DOI](#)]

56 Clercq, E. Clinical Potential of the Acyclic Nucleoside Phosphonates Cidofovir, Adefovir, and Tenofovir in Treatment of DNA Virus and Retrovirus Infections. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 16, p. 569-596, 2003. [[DOI](#)]

57 Marchi, G. Herbicidas: mecanismo de ação e uso. 1 ed. Planaltina, DF: Embrapa Cerrados, 2008. [[Link](#)]

58 Yang, J.; Guan, A.; Wu, Q.; Cui, D.; Liu, C. Design, synthesis and herbicidal evaluation of novel uracil derivatives containing an isoxazoline moiety. **Pest. Manag. Sci.**, v. 76, p. 3395-3402, 2020. [[DOI](#)]

59 Zare, A.; Hasaninejad, A.; Beyzavi, M. H.; Parhami, A.; Zare, A. R. M.; Khalafi-Nezhad, A.; Sharghi, H. Zinc oxide-tetrabutylammonium bromide tandem as a highly efficient, green, and reusable catalyst for the Michael

addition of pyrimidine and purine nucleobases to α,β -unsaturated esters under solvent-free conditions. **Can. J. Chem.**, v. 86, p. 317-324, 2008. [\[DOI\]](#)

60 Cheng, C.; Shih, Y-C.; Chen, H-T.; Chien, T-C. Regioselective arylation of uracil and 4-pyridone derivatives via copper(I) bromide mediated C–H bond activation. **Tetrahedron**, v. 69, p. 1387-1396, 2013. [\[DOI\]](#)

61 Debnath, P. Synthesis of highly substituted pyrimidine fused uracils by PhI(OAc)₂/TEMPO-catalyzed oxidative insertion of alcohols into *N*-uracil amidines. **Synth. Commun.**, v. 52, p. 380-391, 2022. [\[DOI\]](#)

62 Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. **J. Med. Chem.**, v. 58, p. 3329-3339, 2015. [\[DOI\]](#)

63 Jeong, L. S.; Tosh, D. K.; Choi, W. J.; Lee, S. K.; Kang, Y-J.; Choi, S.; Lee, J. H.; Lee, H.; Lee, H. W.; Kim, H. O. Discovery of a New Template for Anticancer Agents: 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-selenoarabinofuranosyl-cytosine (2'-F-4'-Seleno-ara-C). **J. Med. Chem.**, v. 52, p. 5303-5306, 2009. [\[DOI\]](#)

64 Abdo, M.; Zhang, Y.; Schramm, V. L.; Knapp, S. Electrophilic Aromatic Selenylation: New OPRT Inhibitors. **Org. Lett.**, v. 12, p. 2982-2985, 2010. [\[DOI\]](#)

65 Doudgaon, N. M.; Naguib, F. N. M.; Kouni, M. H.; Schinazi, R. F. Phenylselenenyl- and phenylthio-substituted pyrimidines as inhibitors of dihydrouracil dehydrogenase and uridine phosphorylase. **J. Med. Chem.**, v. 36, p. 4250-4254, 1993. [\[DOI\]](#)

66 Sosnowska, M.; Makurat, S.; Zdrowowicz, M.; Rak, J. 5-Selenocyanatouracil: A Potential Hypoxic Radiosensitizer. Electron Attachment Induced Formation of Selenium Centered Radical. **J. Phys. Chem. B**, v. 121, p. 6139-6147, 2017. [\[DOI\]](#)

67 Lee, C. H.; Kim, Y. H. Direct regioselective arylsulfenylation and arylselenenylation at 5-position of uracils mediated by silver reagents. **Tetrahedron Lett.**, v. 32, p. 2401-2404, 1991. [\[DOI\]](#)

- 68** Lee, D. H.; Kim, Y. H. Regioselective phenylselenylation at the 5-position of pyrimidine nucleosides mediated by manganese (III) acetate. *Synlett*, p. 349-350, 1995. [\[DOI\]](#)
- 69** Noikham, M.; Yotphan, S. Copper-Catalyzed Regioselective Direct C–H Thiolation and Thiocyanation of Uracils. *Eur. J. Org. Chem.*, v. 2019, p. 2759-2766, 2019. [\[DOI\]](#)
- 70** Li, X-D.; Gao, Y-T.; Sun, Y-J.; Jin, X-Y.; Wang, D.; Liu, L.; Cheng, L. A NaI/H₂O₂-Mediated Sulfenylation and Selenylation of Unprotected Uracil and Its Derivatives. *Org. Lett.*, v. 21, p. 6643-6647, 2019. [\[DOI\]](#)
- 71** Francke, R.; Little, R. D. Redox catalysis in organic electrosynthesis: basic principles and recent developments. *Chem. Soc. Rev.*, v. 43, p. 2492-2521, 2014. [\[DOI\]](#)
- 72** Wang, Q.; Ma, X-L.; Chen, Y-Y.; Jiang, C-N.; Xu, Y-L. Electrochemical Synthesis of 5-Selenouracil Derivatives by Selenylation of Uracils. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 4384-4388, 2020. [\[DOI\]](#)
- 73** Chen, J-Y.; Zhong, C-T.; Gui, Q-W.; Zhou, Y-M.; Fang, Y-Y.; Liu, K-J.; Lin, Y-W.; Cao, Z.; He, W-M. Practical and sustainable approach for clean preparation of 5-organylselanyl uracils. *Chin. Chem. Lett.*, v. 32, p. 475-479, 2021. [\[DOI\]](#)
- 74** Murata, Y.; Tsuchida, S.; Nezaki, R.; Kitamura, Y.; Matsumura, M.; Yasuike, S. Silver-catalyzed three-component reaction of uracils, arylboronic acids, and selenium: synthesis of 5-arylselanyluracils. *RSC Adv.*, v. 12, p. 14502-14508, 2022. [\[DOI\]](#)
- 75** Ali, D.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. Visible Light-Mediated C(sp²)–H Selenylation of Amino Pyrazole and Amino Uracils in the Presence of Rose Bengal as an Organophotocatalyst. *J. Org. Chem.*, v. 87, p. 1230-1239, 2022. [\[DOI\]](#)
- 76** Prado, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. *Quím. Nova*, v. 26, p. 738-744, 2003. [\[DOI\]](#)
- 77** Trost, B. M. The Atom Economy—A Search for Synthetic Efficiency. *Science*, v. 254, p. 1471-1477, 1991. [\[DOI\]](#)
- 78** Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. Iodine catalysis: A green alternative to transition metals in organic chemistry and technology. *Resource-Efficient Technologies*, v. 1, p. 49-67, 2015. [\[DOI\]](#)

- 79** (a) Zhou, Y.; Yan, F-F.; Li, G-M.; Chen, Z-J. The Synthesis Application for Iodine as a Lewis Acid Catalyst. **Chin. J. Org. Chem.**, v. 29, p. 1719-1727, 2009. [DOI] (b) Wang, H-S.; Miao, J-Y.; Zhao, L-F. Application of Iodine as an Effective Catalyst to Organic Synthesis. **Chin. J. Org. Chem.**, v. 25, p. 615-618, 2005. [DOI]
- 80** Jadhav, P. M.; Rode, A. B.; Kótai, L.; Pawar, R. P.; Tekale, S. U. Revisiting applications of molecular iodine in organic synthesis. **New. J. Chem.**, v. 45, p. 16389-16425, 2021. [DOI]
- 81** Martin, H. D.; Weise, A.; Niclas, H.-J. The Solvent Dimethyl Sulfoxide. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 6, p. 318-334, 1967. [DOI]
- 82** Santos, N. C.; Coelho, J. F.; Martins-Silva, J.; Saldanha, C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. **Biochem. Pharmacol.**, v. 65, p. 1035-1041, 2003. [DOI]
- 83** Monga, A.; Bagchi, S.; Sharma, A. Iodine/DMSO oxidations: a contemporary paradigm in C–N bond chemistry. **New J. Chem.**, v. 42, p. 1551-1576, 2018. [DOI]
- 84** Li, X.; Wang, X.; Li, Y.; Xiao, J.; Du, Y. Application of DMSO as a methylthiolating reagent in organic synthesis. **Org. Biomol. Chem.**, v. 20, p. 4471-4495, 2022. [DOI]
- 85** Wang, J.-Q.; Zuo, Z.-Y.; He, W. Recent Advances of Green Catalytic System I₂/DMSO in C–C and C–Heteroatom Bonds Formation. **Catalysts**, v. 12, p. 821, 2022. [DOI]
- 86** Reddy, P. N.; Reddy, B. V. S.; Padmaja, P. Emerging Role of Green Oxidant I₂/DMSO in Organic Synthesis. **Curr. Org. Synth.**, v. 15, p. 815-838, 2018. [DOI]
- 87** Li, W.; Zhang, J.; He, J.; Xu, L.; Vaccaro, L.; Liu, P.; Gu, Y. I₂/DMSO-Catalyzed Transformation of *N*-tosylhydrazones to 1,2,3-thiadiazoles. **Front. Chem.**, v. 8, p. 1-10, 2020. [DOI]
- 88** Zhang, Q.; Wu, J.; Pan, Z.; Zhang, W.; Zhou, W. A one-pot synthesis of 2-aminothiazoles via the coupling of ketones and thiourea using I₂/dimethyl sulfoxide as a catalytic oxidative system. **J. Chem. Res.**, p. 89-94, 2021. [DOI]
- 89** Yi, R.; Liu, S.; Gao, H.; Liang, Z.; Xu, X.; Li, N. Iodine-promoted direct thiolation (selenylation) of imidazole with disulfides (diselenide): A

convenient and metal-free protocol for the synthesis of 2-arylthio(seleno)imidazole. **Tetrahedron**, v. 76, p. 130951, 2020. [[DOI](#)]

90 Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I₂ as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **J. Org. Chem.**, v. 79, p. 4125-4130, 2014. [[DOI](#)]

91 Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; Silva Júnior, E. N.; Braga, A. L. Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur- and Seleno-functionalization of Olefins via I₂/DMSO Oxidant System. **J. Org. Chem.**, v. 80, p. 2120-2127, 2015. [[DOI](#)]

92 Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2- α]pyridines by Employing I₂/DMSO as the Catalytic Oxidation System. **Chem. Eur. J.**, v. 22, p. 11854-11862, 2016. [[DOI](#)]

93 Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 4740-4748, 2017. [[DOI](#)]

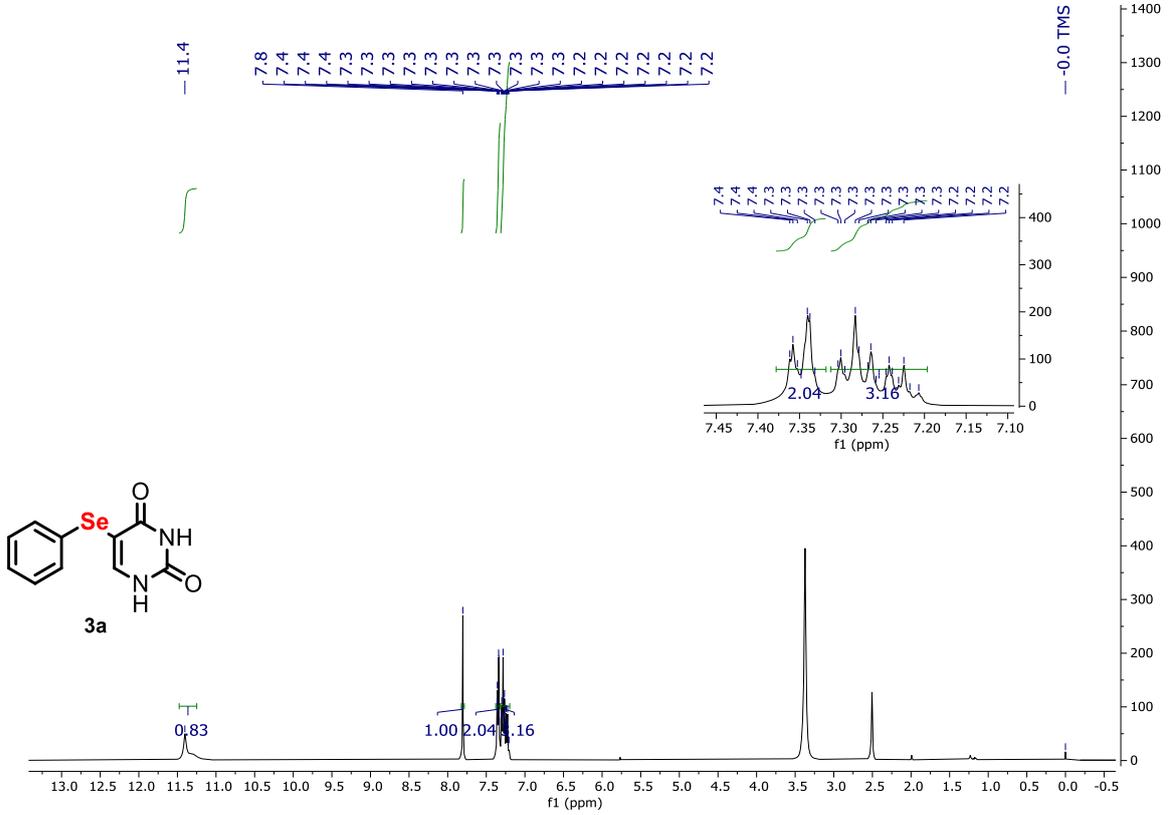
94 Bettanin, L.; Saba, S.; Galetto, F. Z.; Mike, G. A.; Rafique, J.; Braga, A. L. Solvent- and metal-free selective oxidation of thiols to disulfides using I₂/DMSO catalytic system. **Tetrahedron Lett.**, v. 58, p. 4713-4716, 2017. [[DOI](#)]

95 Langa, F.; Cruz, P.; Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E. Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions. **Contemp. Org. Synth.**, v. 4, p. 373-386, 1997. [[DOI](#)]

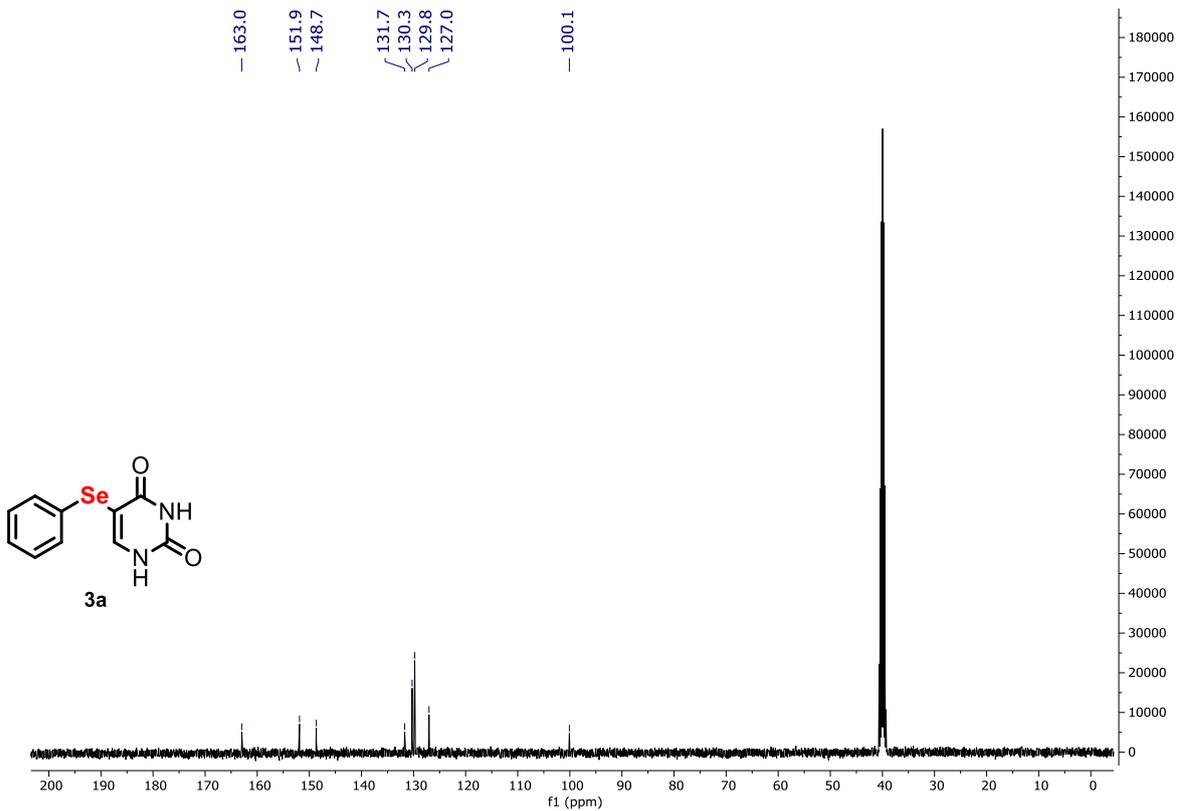
96 Vartak, P. B.; Wang, Z.; Groy, T. L.; Trovitch, R. J.; Wang, R. Y. Solution and Solid-State Characterization of PbSe Precursors. **ACS Omega**, v. 5, p. 1949-1955, 2020. [[DOI](#)]

ANEXOS

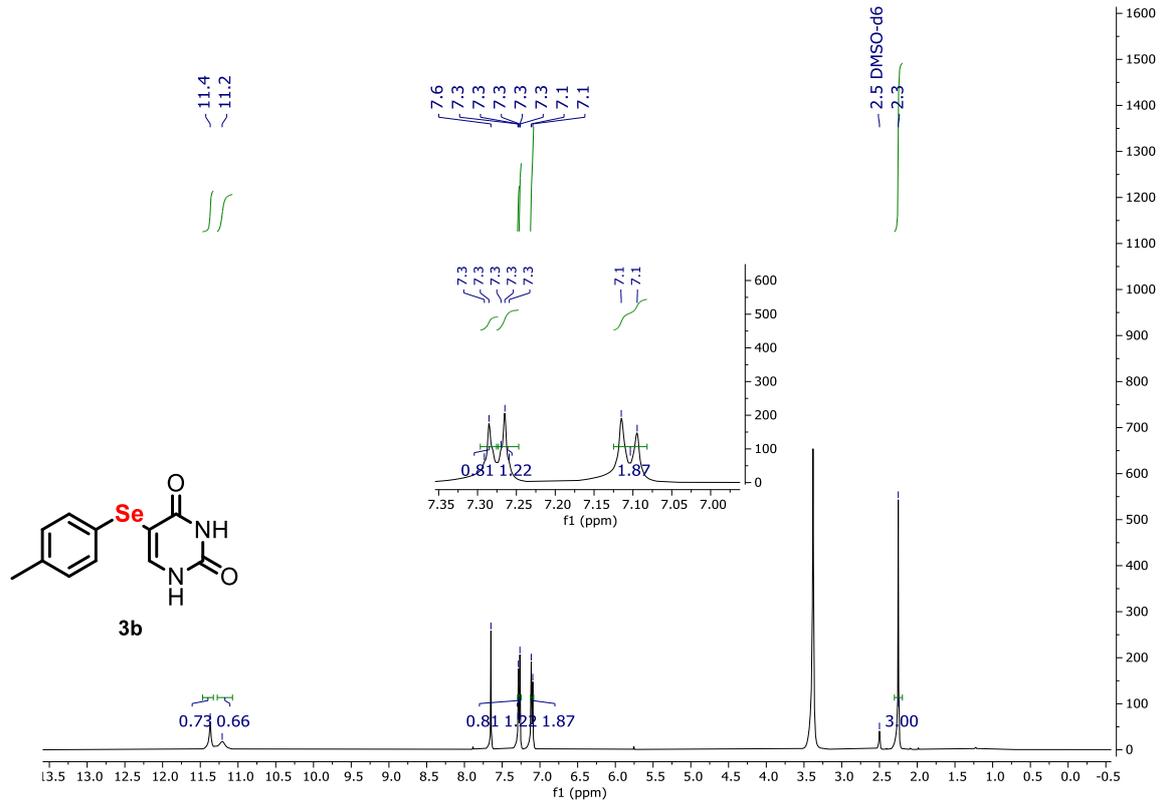
ANEXO 1 – Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



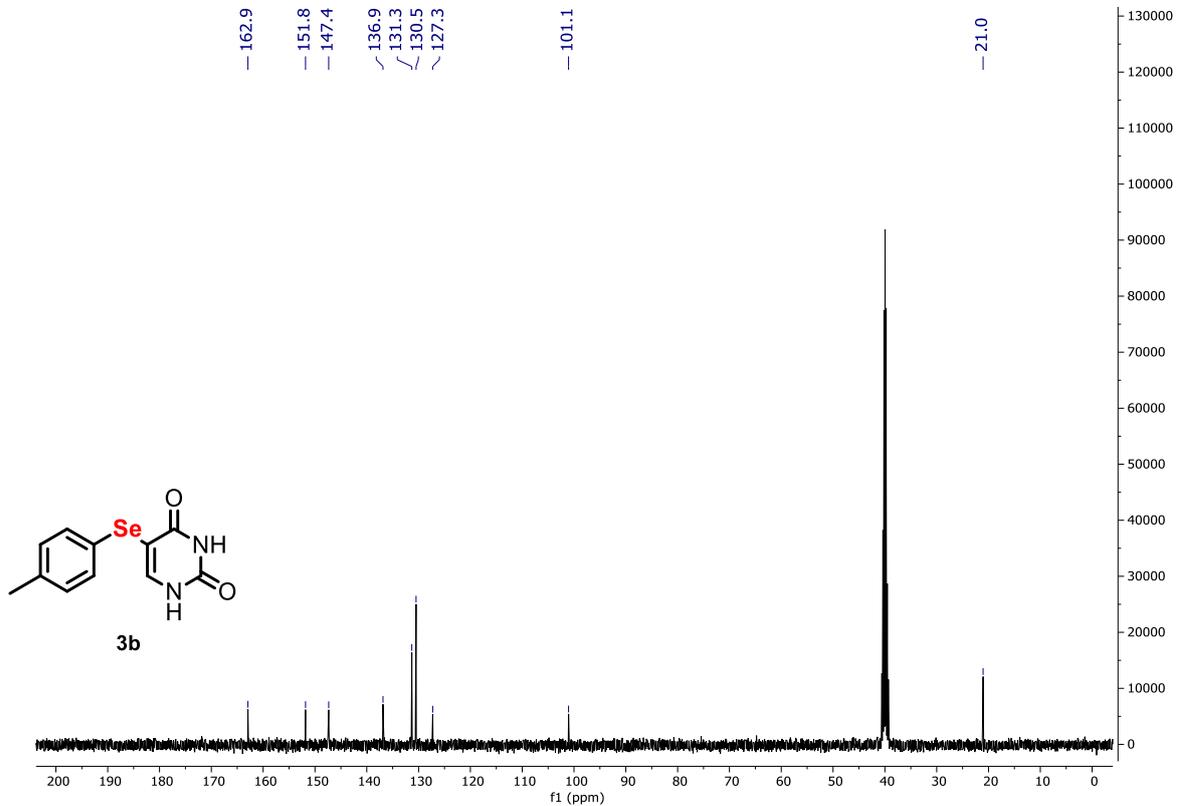
ANEXO 2 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



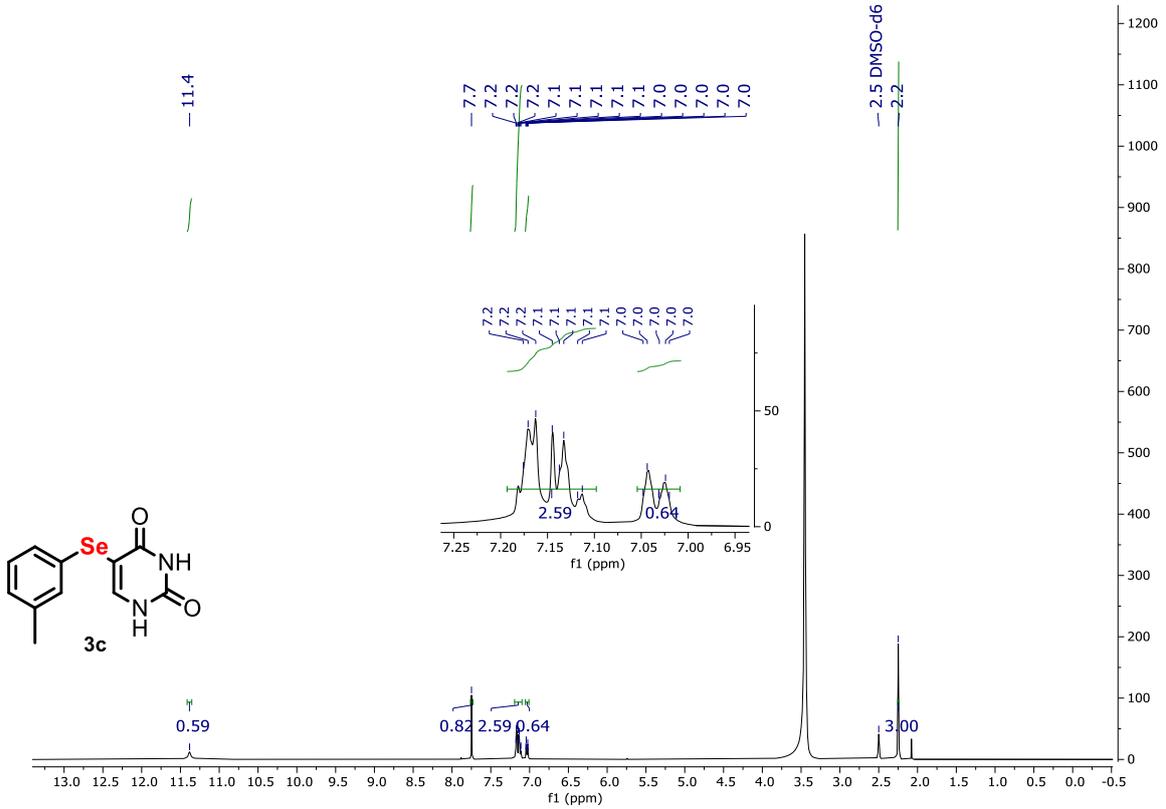
ANEXO 3 – Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



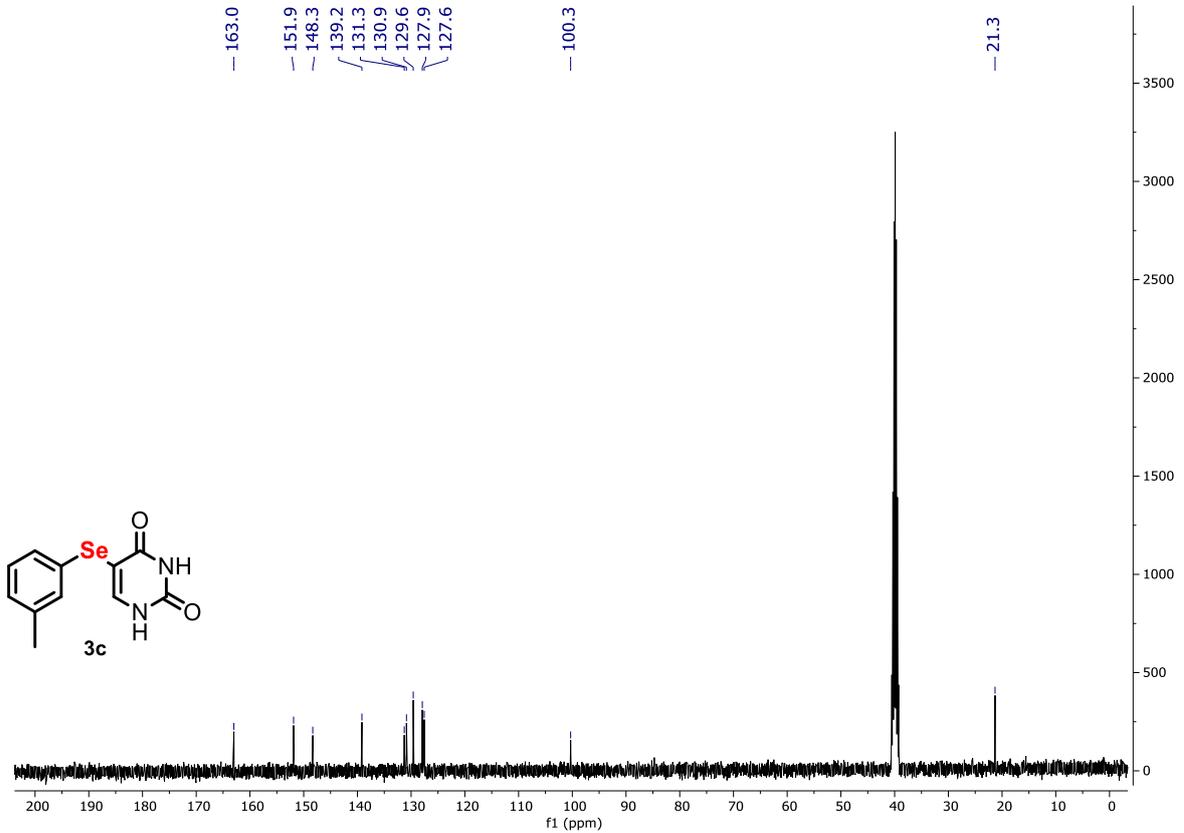
ANEXO 4 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

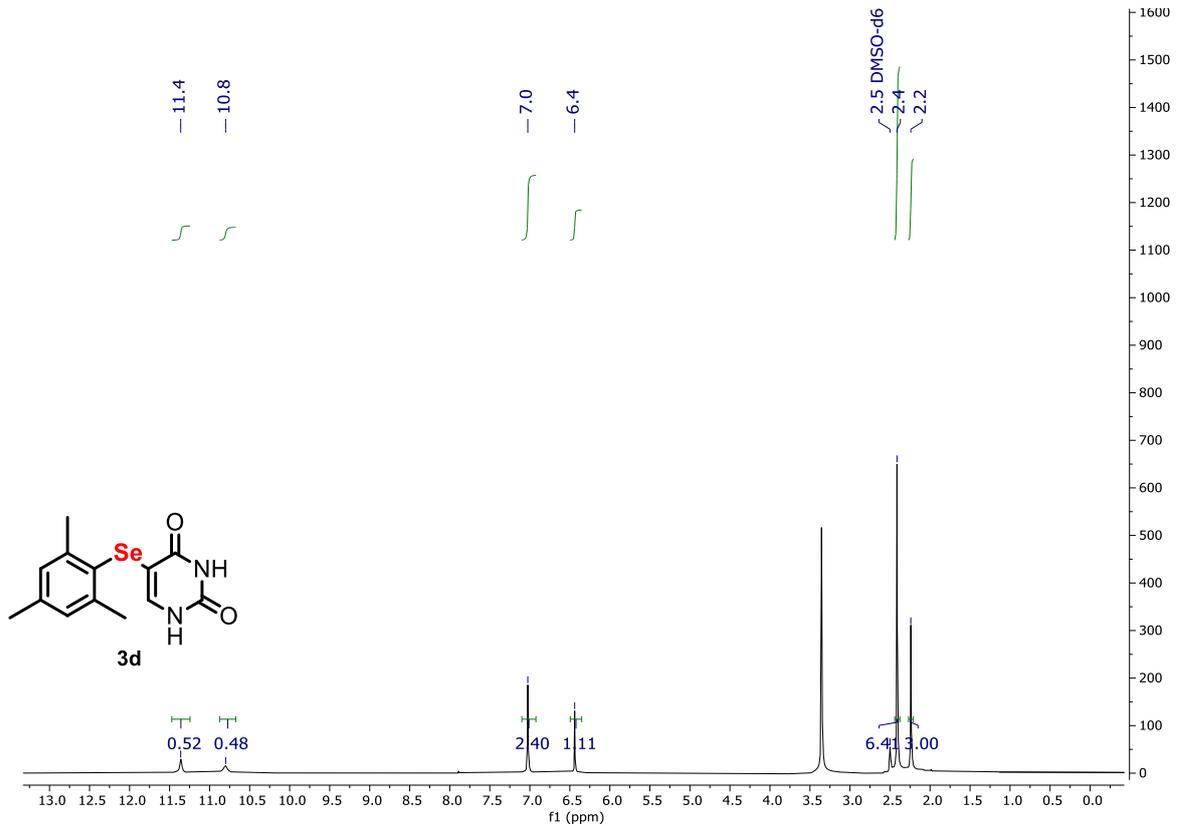
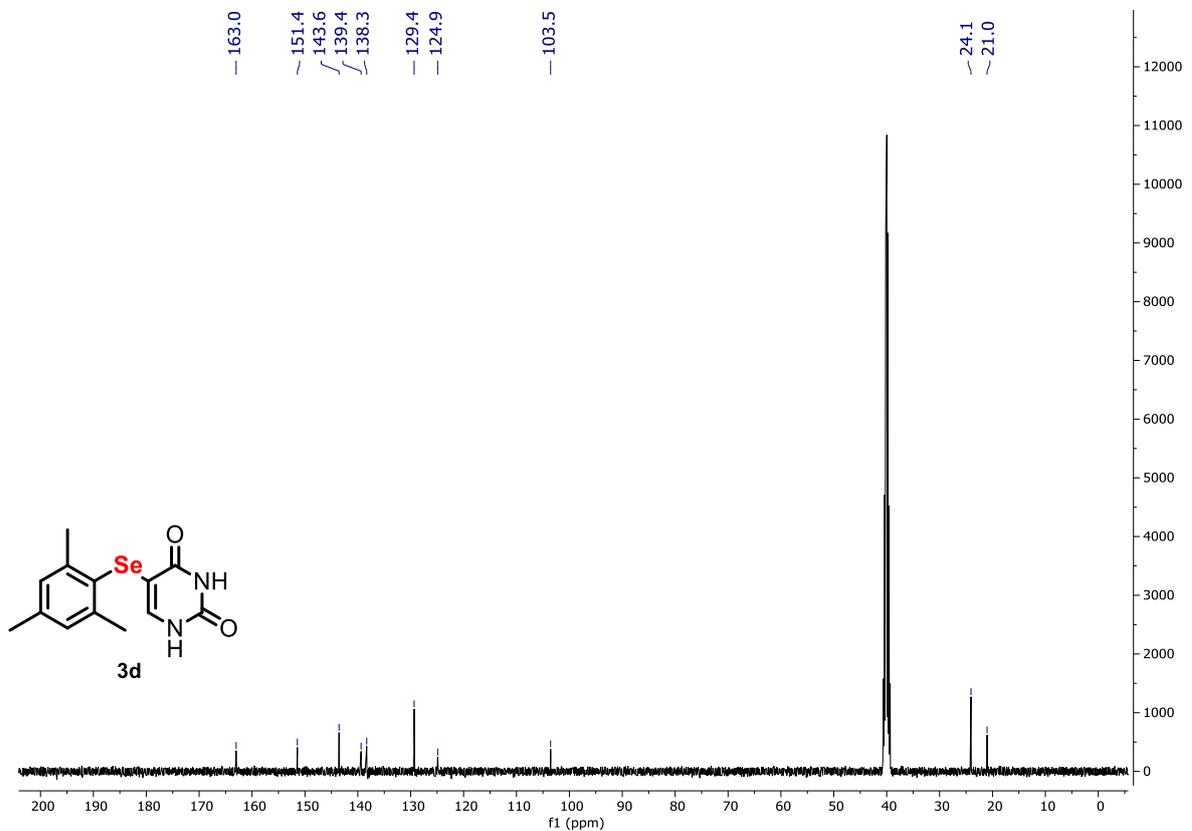


ANEXO 5 – Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

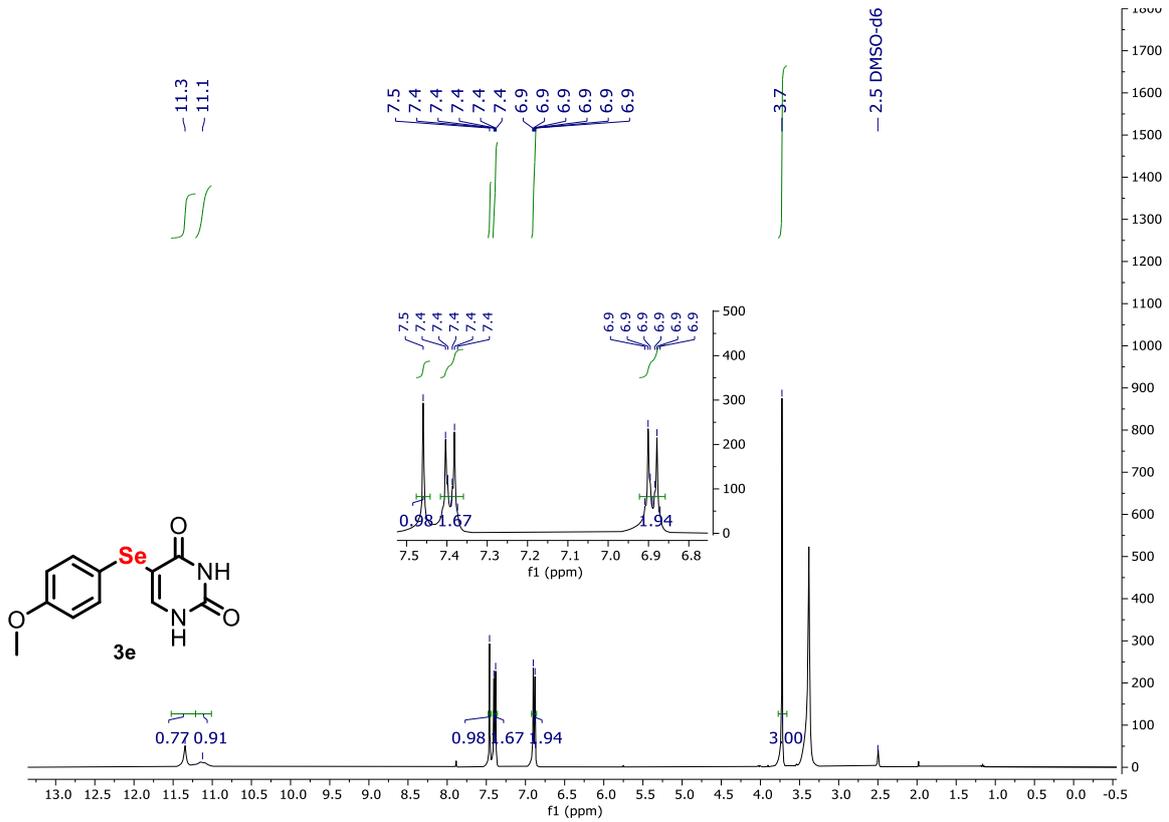


ANEXO 6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

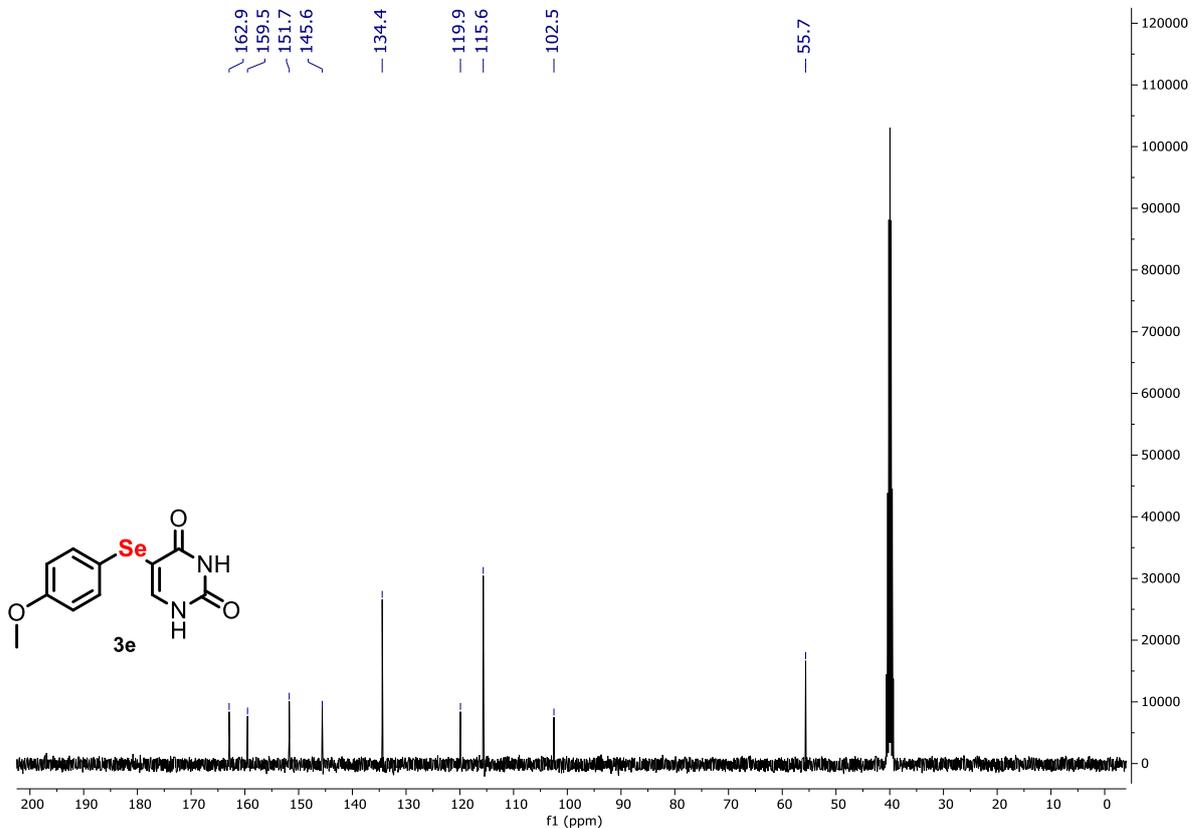


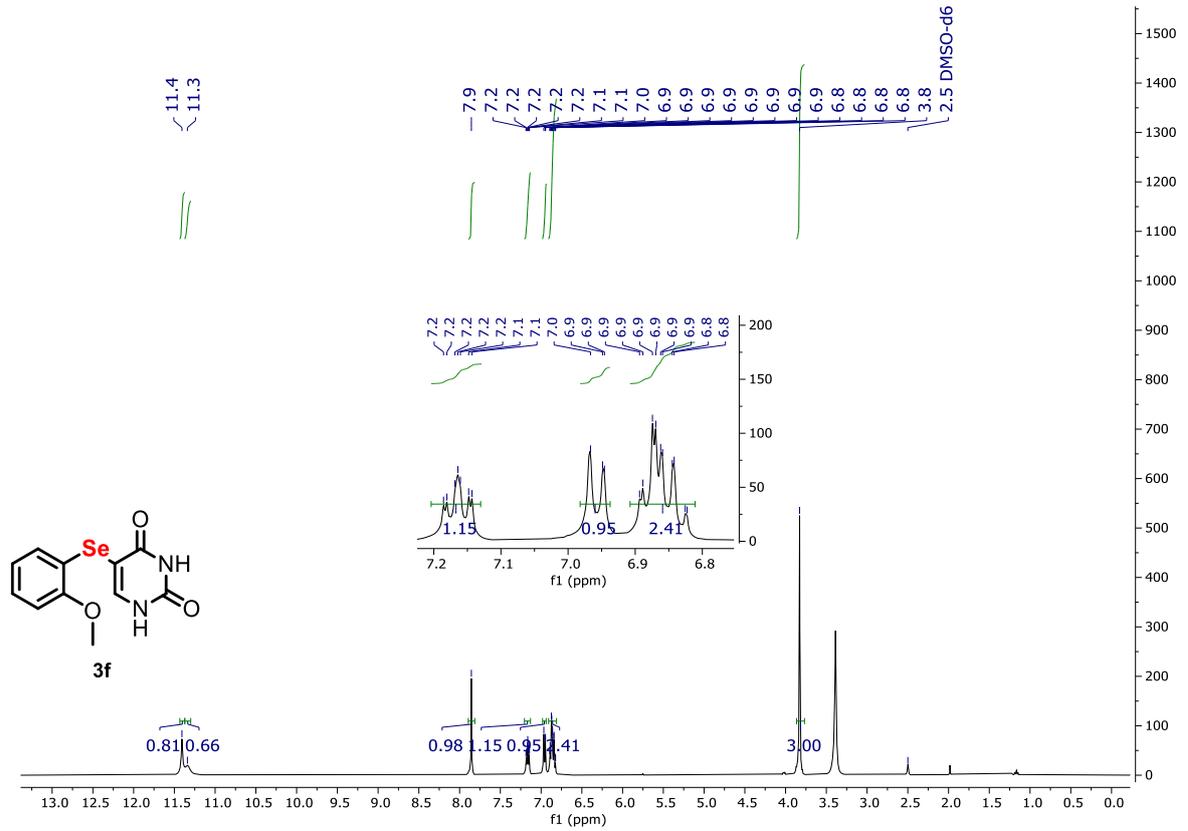
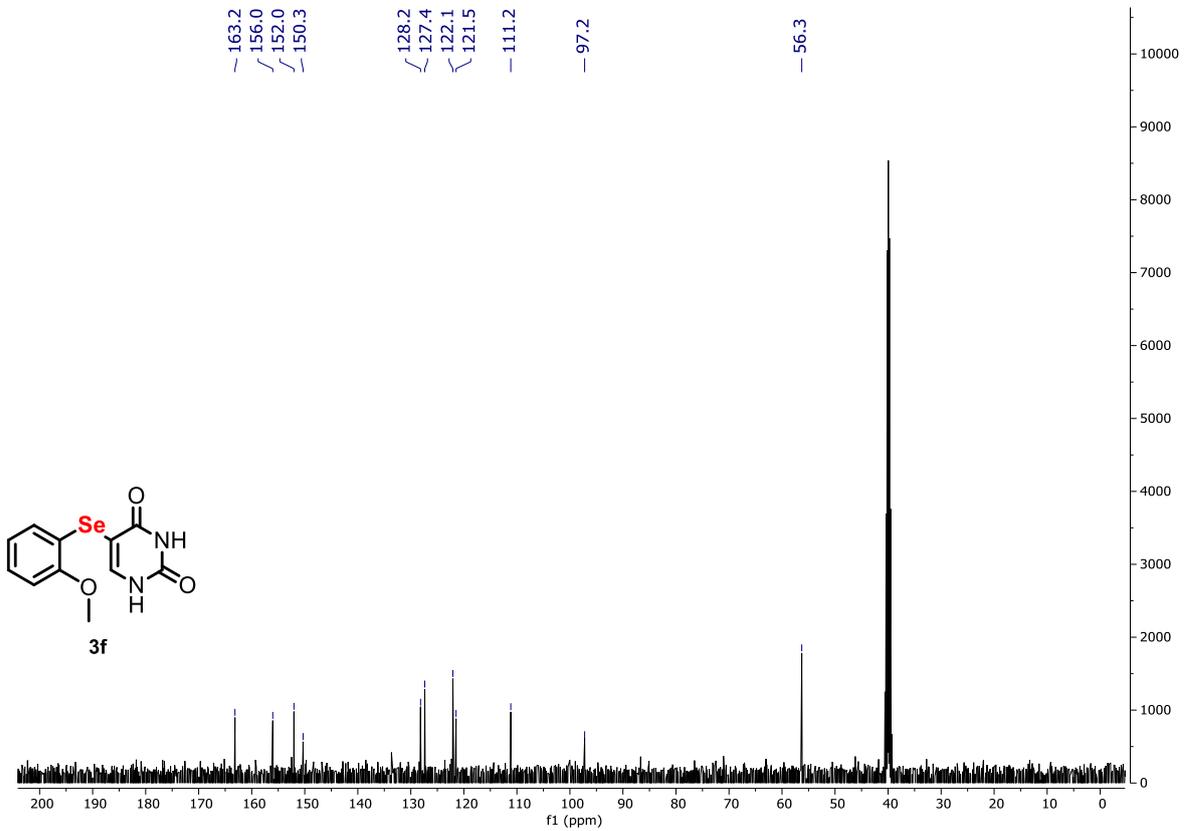
ANEXO 7 – Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em DMSO- d_6 a 400 MHz.ANEXO 8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

ANEXO 9 – Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

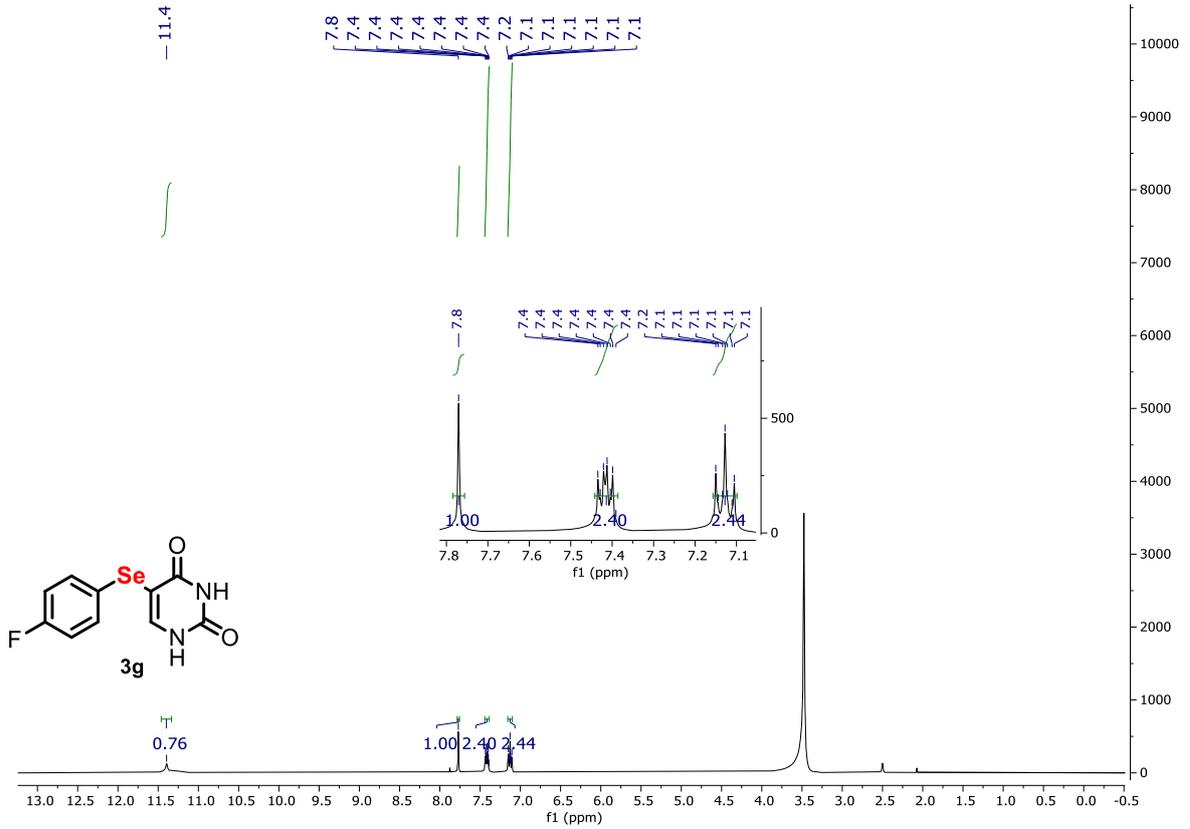


ANEXO 10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

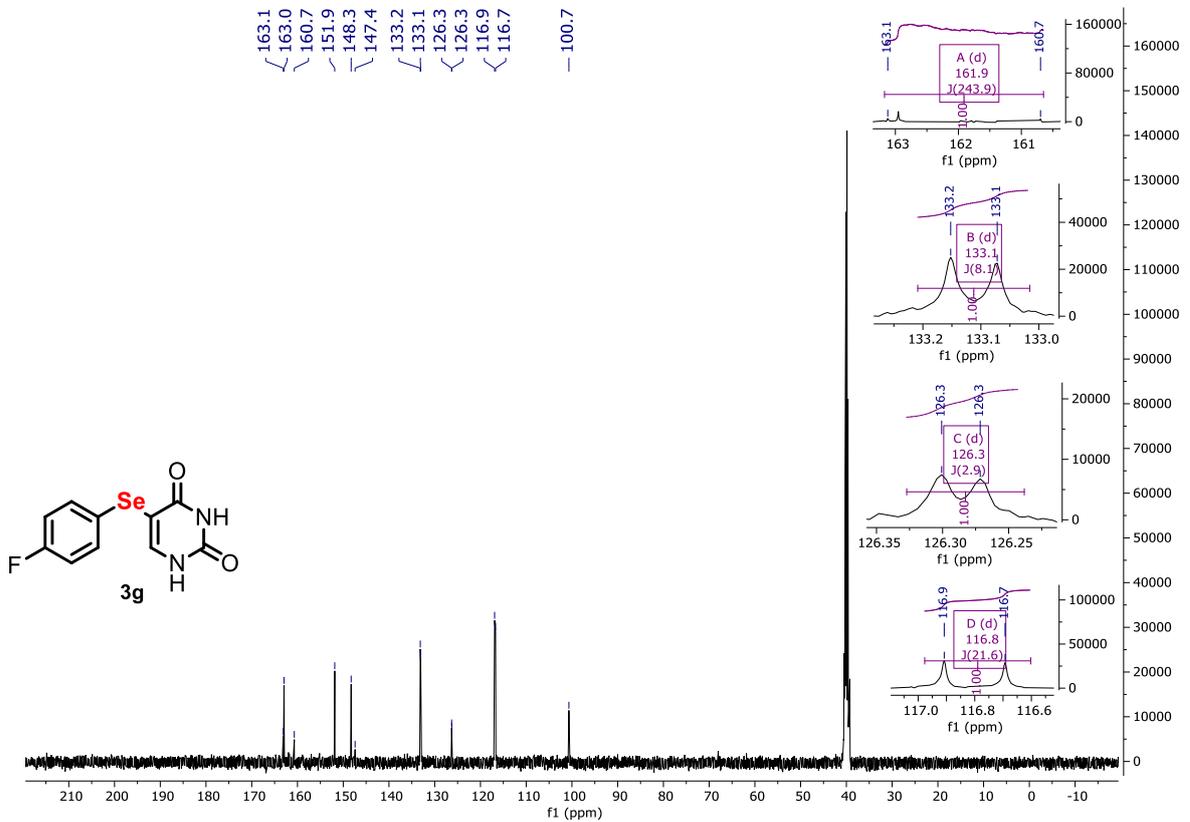


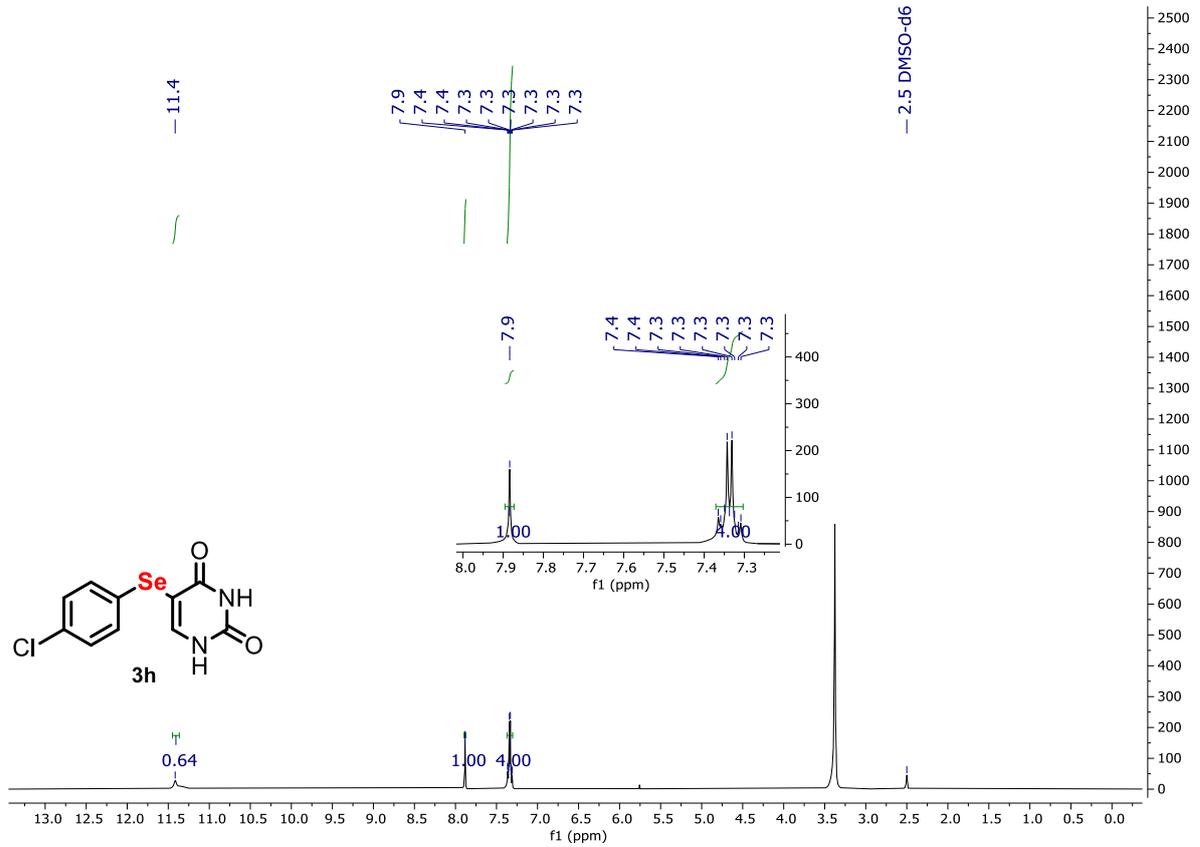
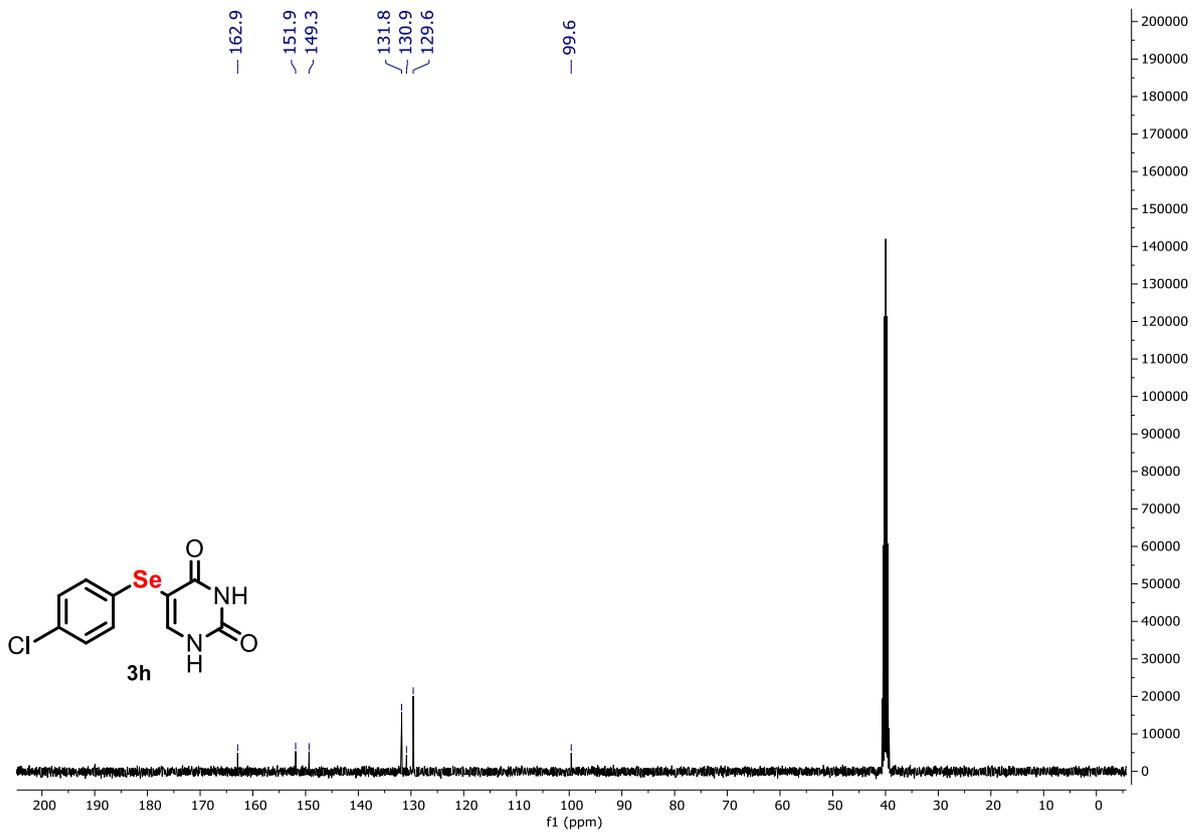
ANEXO 11 – Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em DMSO-d_6 a 400 MHz.ANEXO 12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

ANEXO 13 – Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

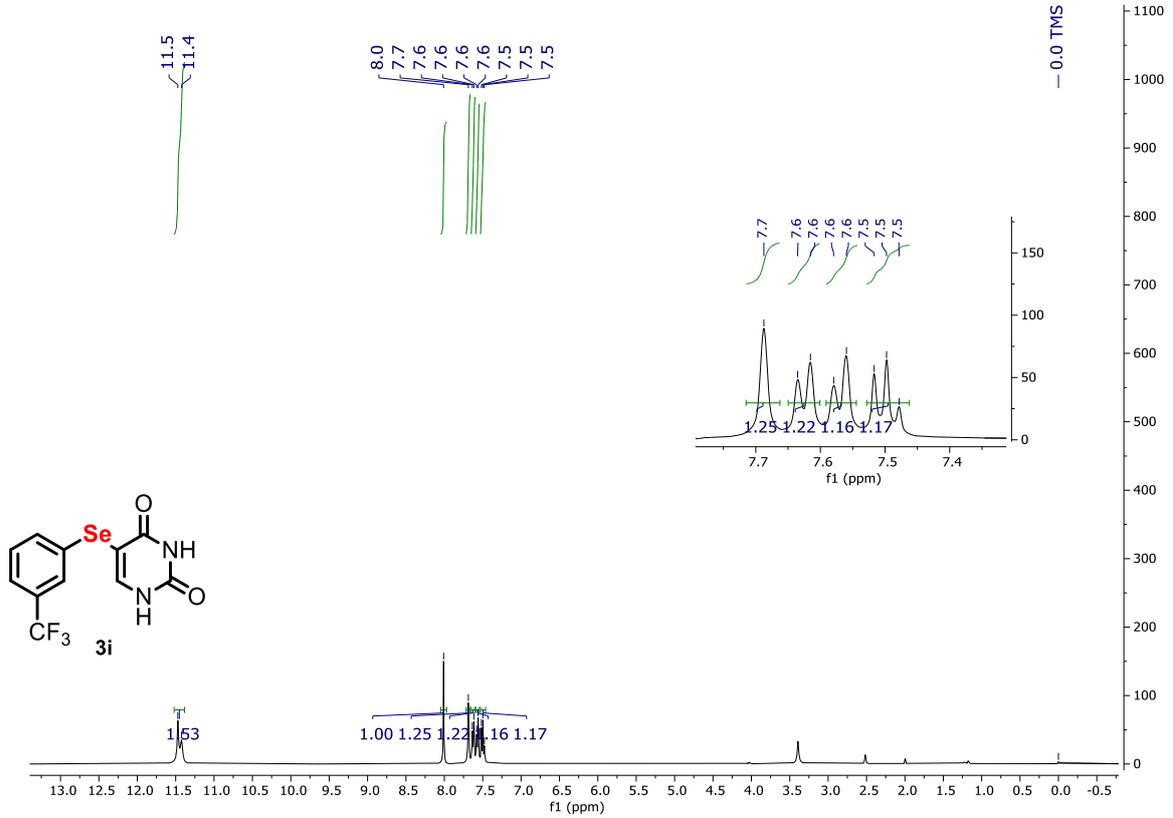


ANEXO 14 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

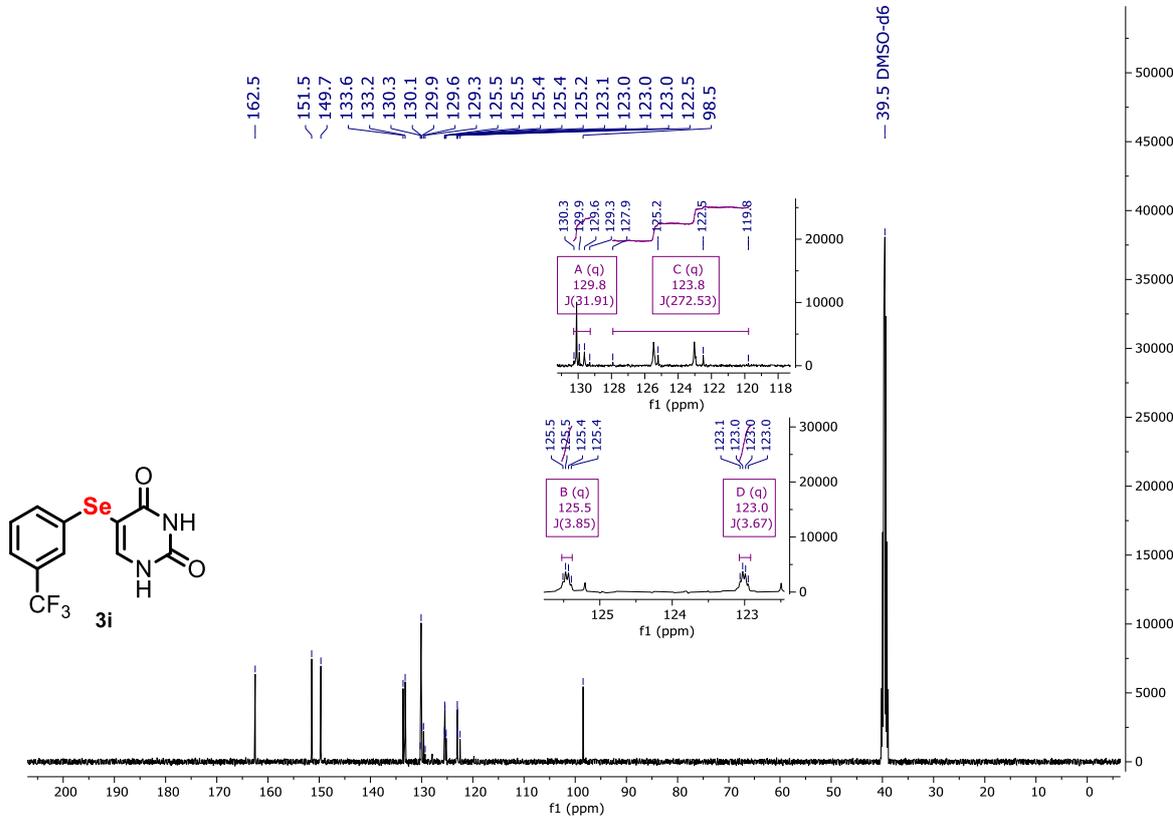


ANEXO 15 – Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em DMSO- d_6 a 400 MHz.ANEXO 16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

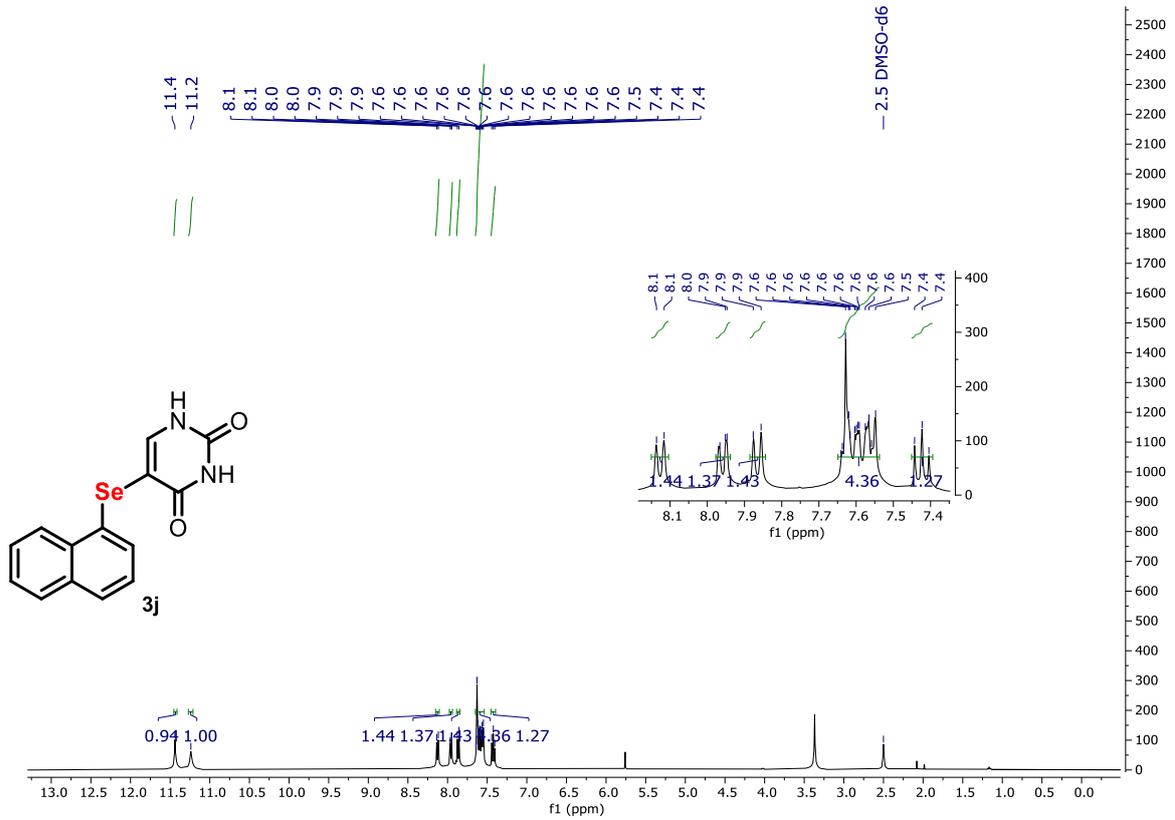
ANEXO 17 – Espectro de RMN ¹H do composto **3i** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



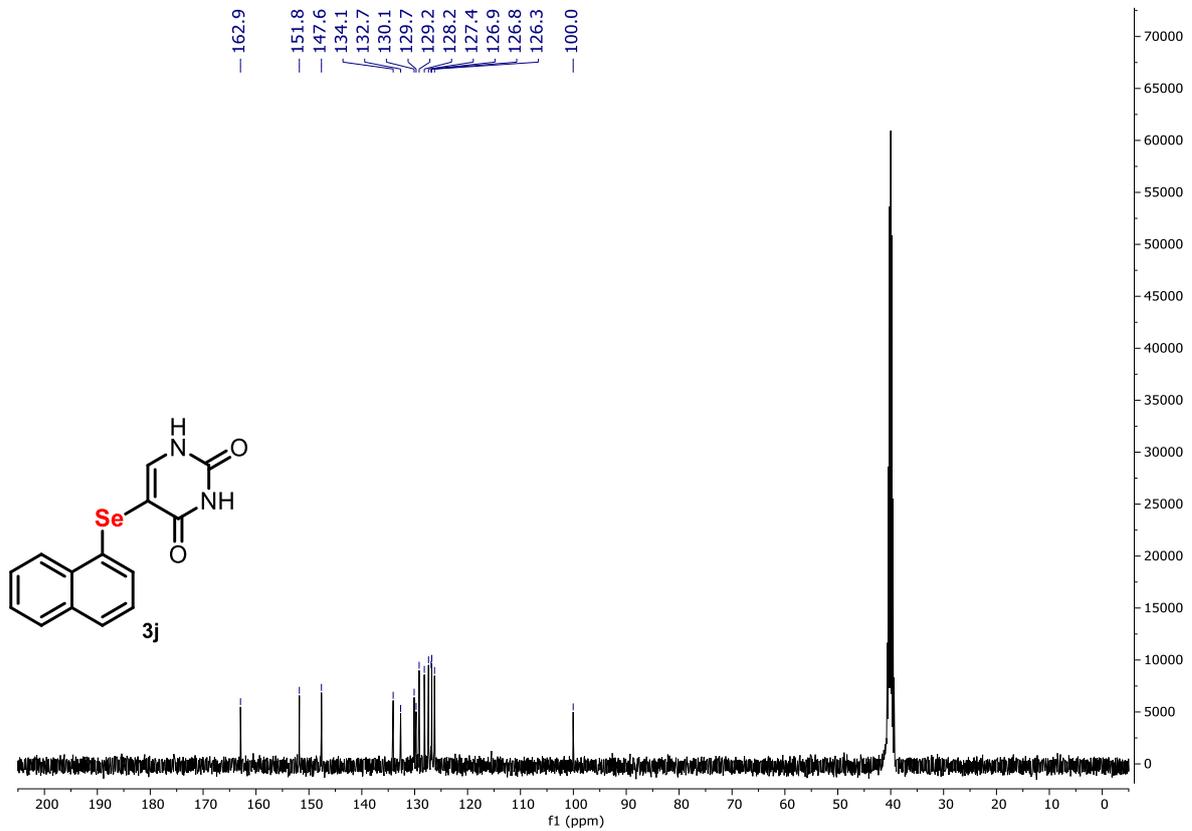
ANEXO 18 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3i** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

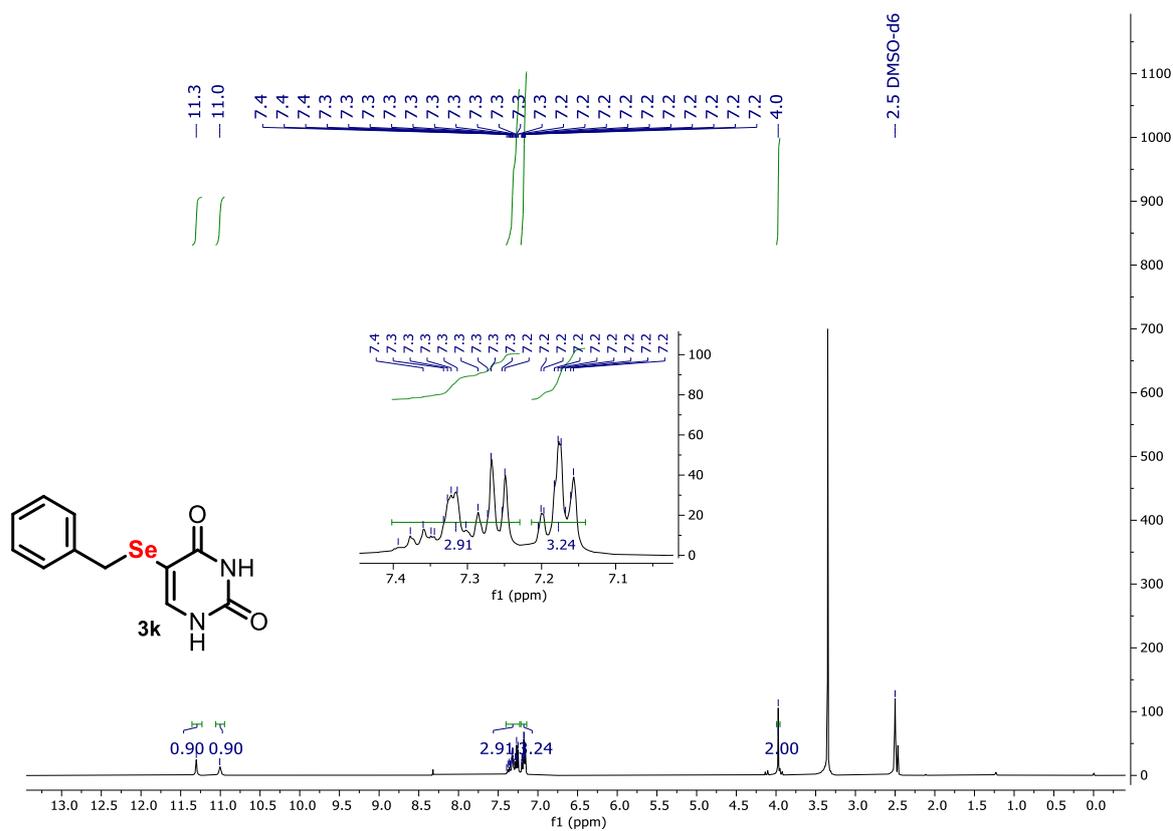


ANEXO 19 – Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

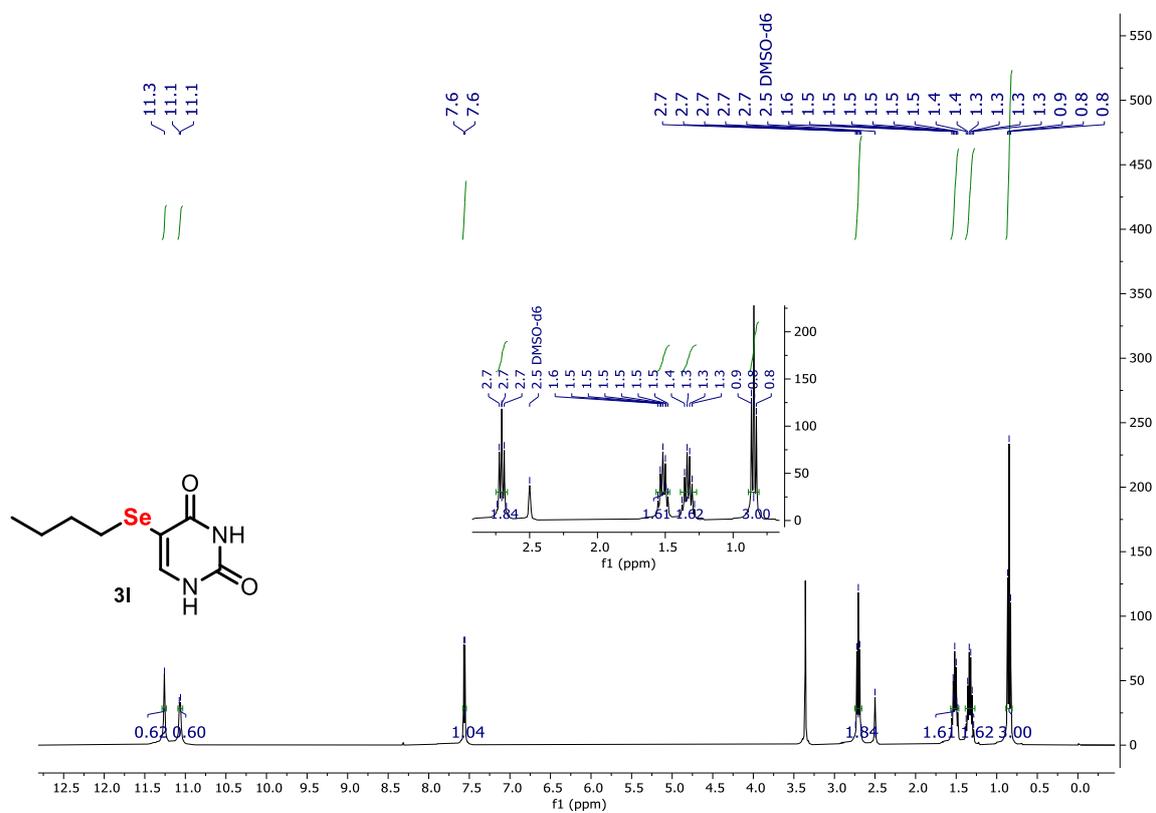


ANEXO 20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

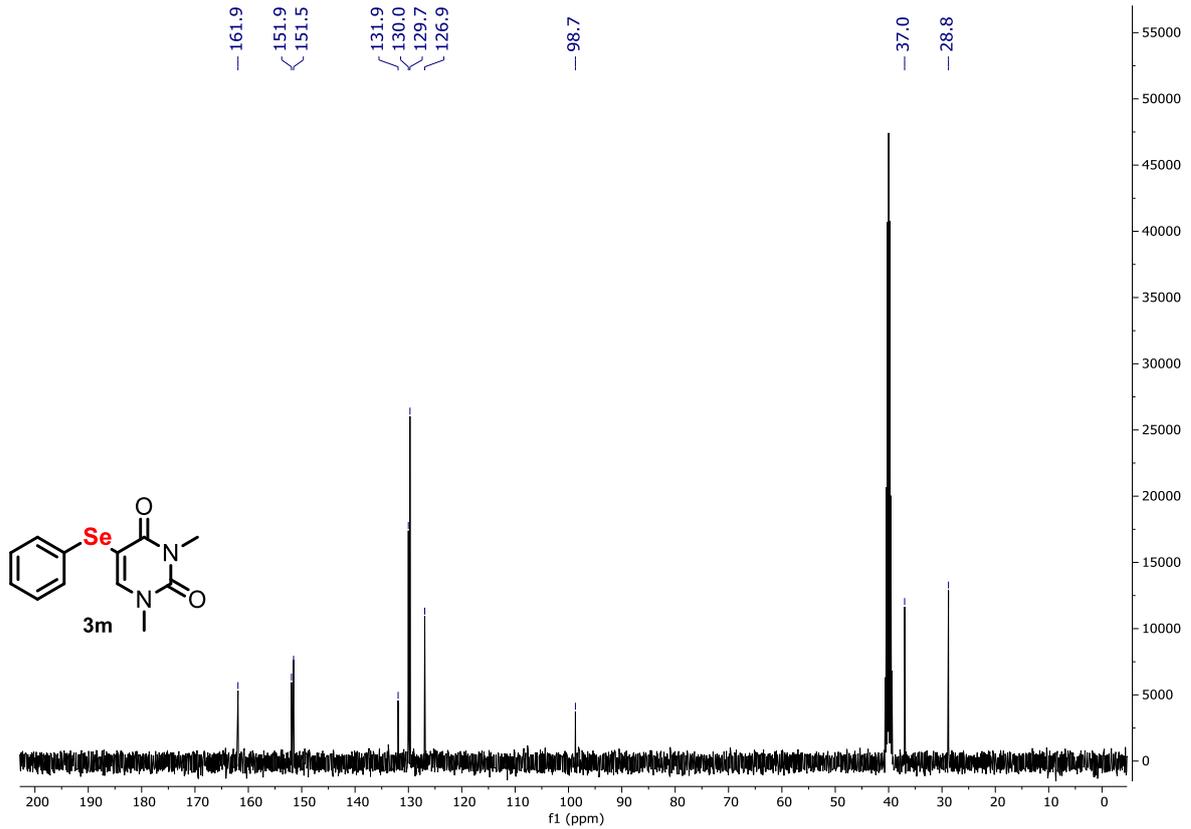


ANEXO 21 – Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

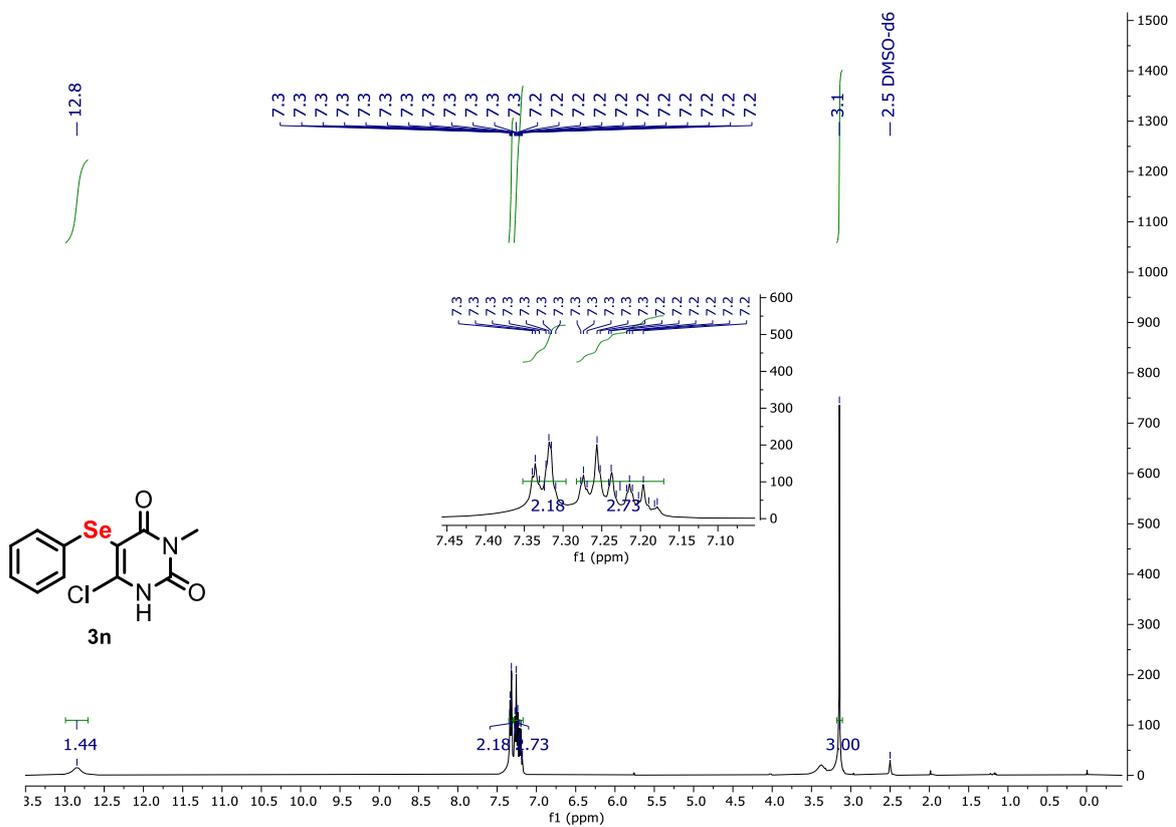
ANEXO 22 – Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



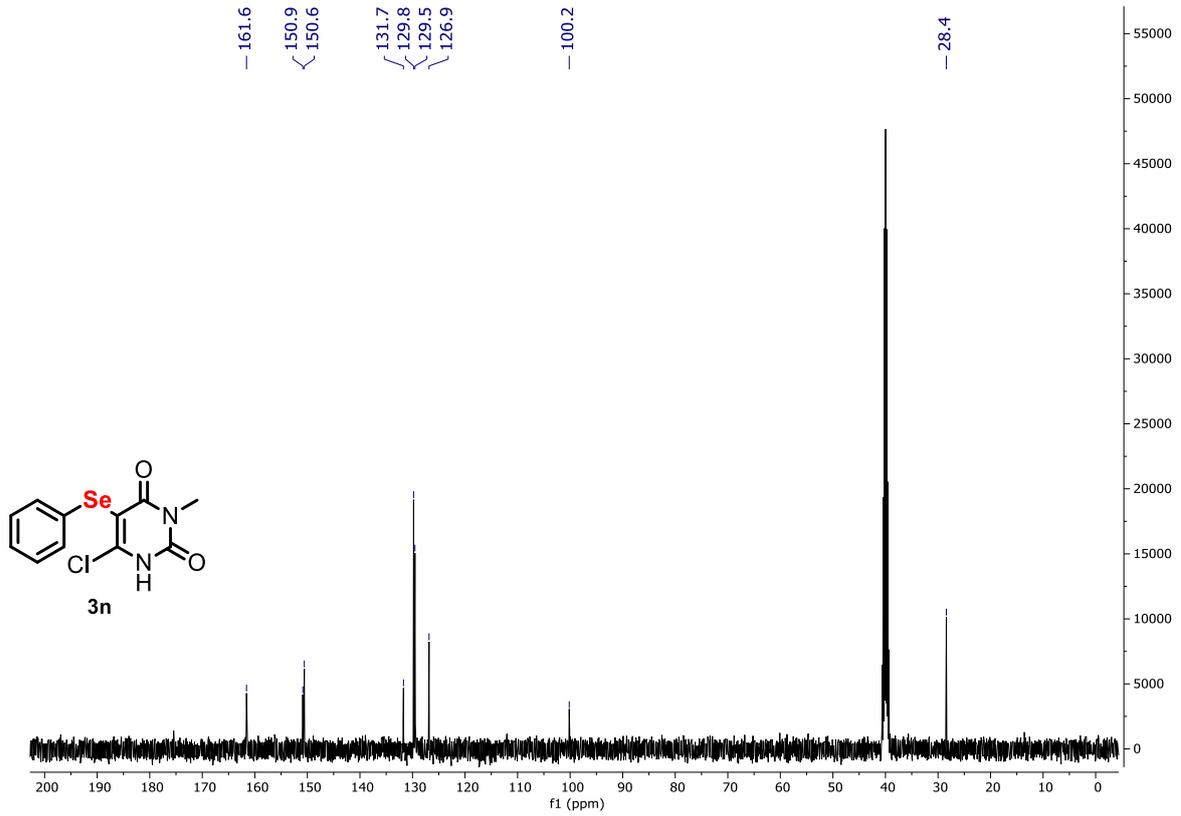
ANEXO 23 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



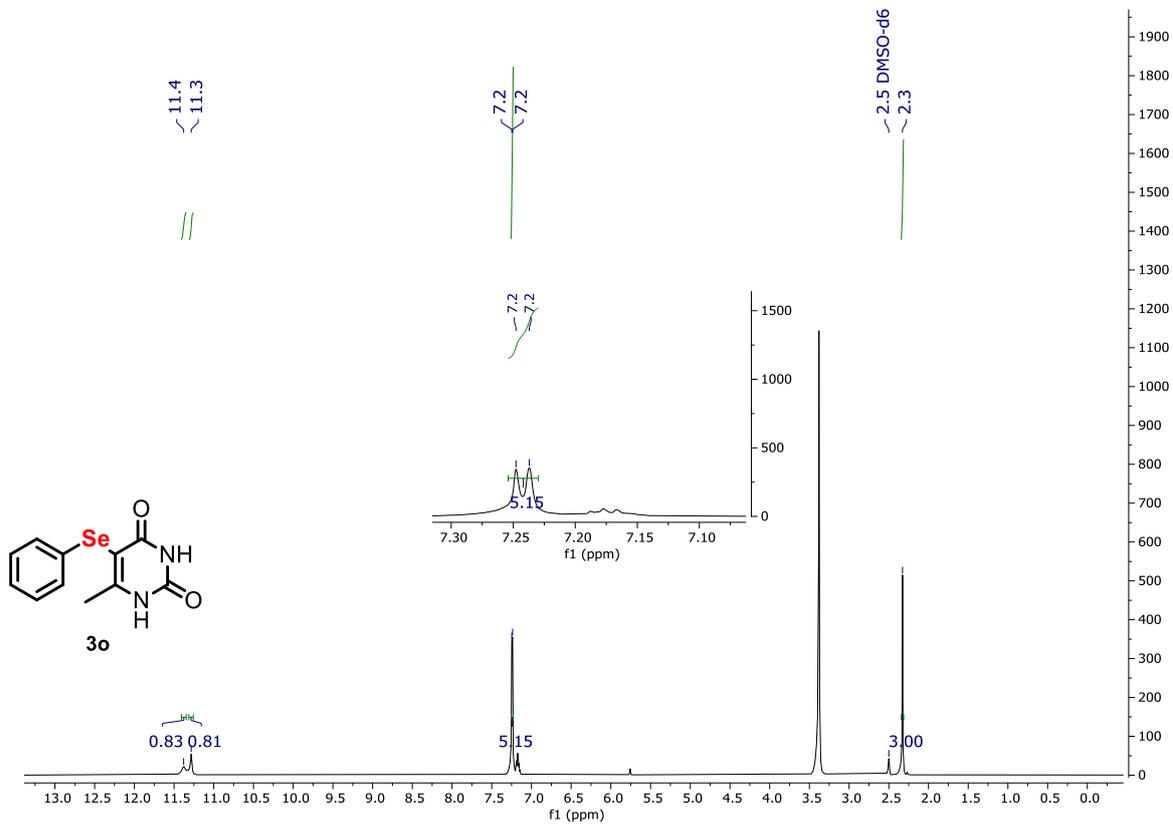
ANEXO 26 – Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



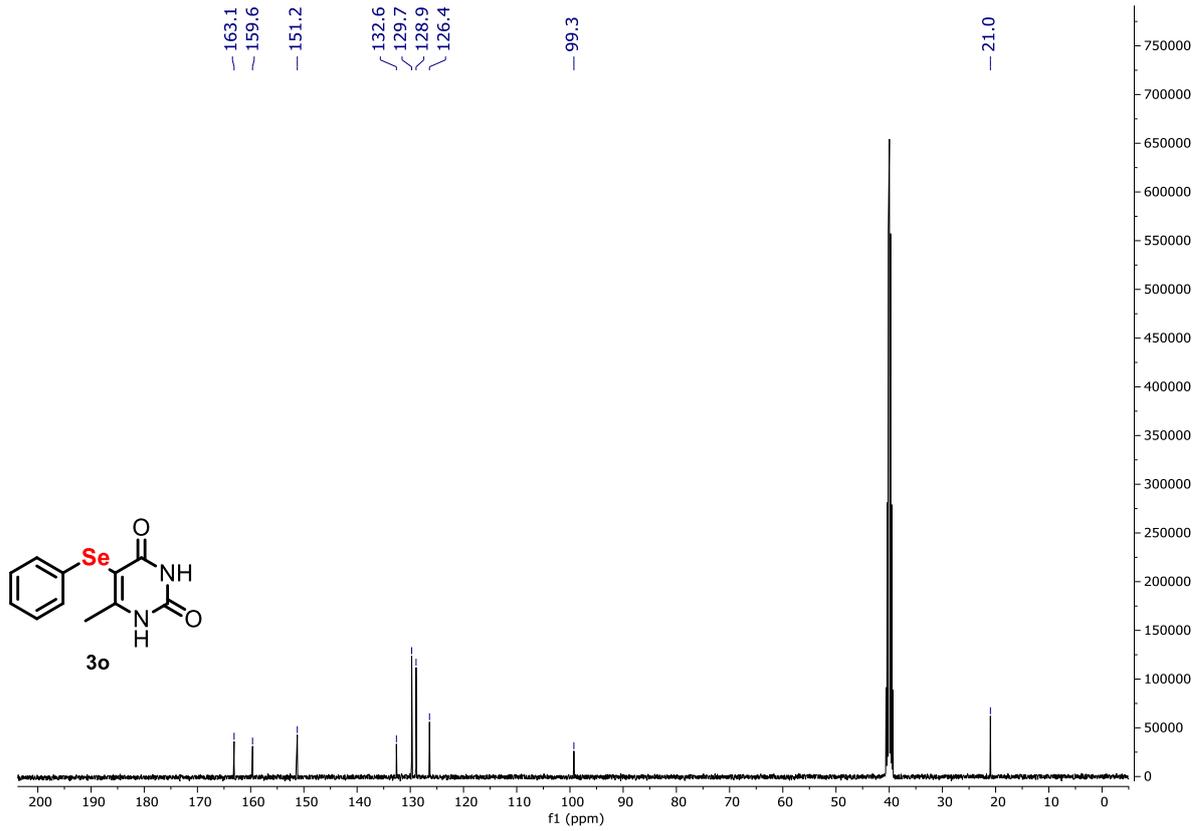
ANEXO 27 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



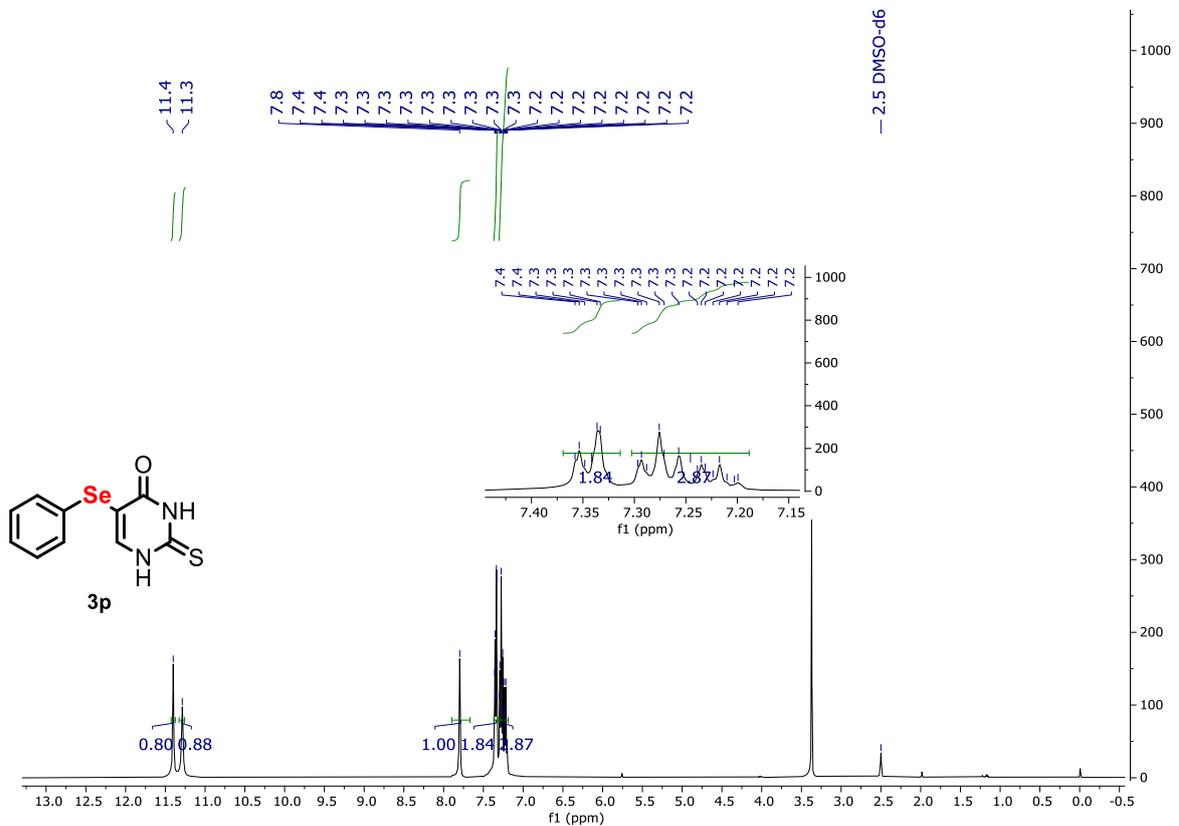
ANEXO 28 – Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



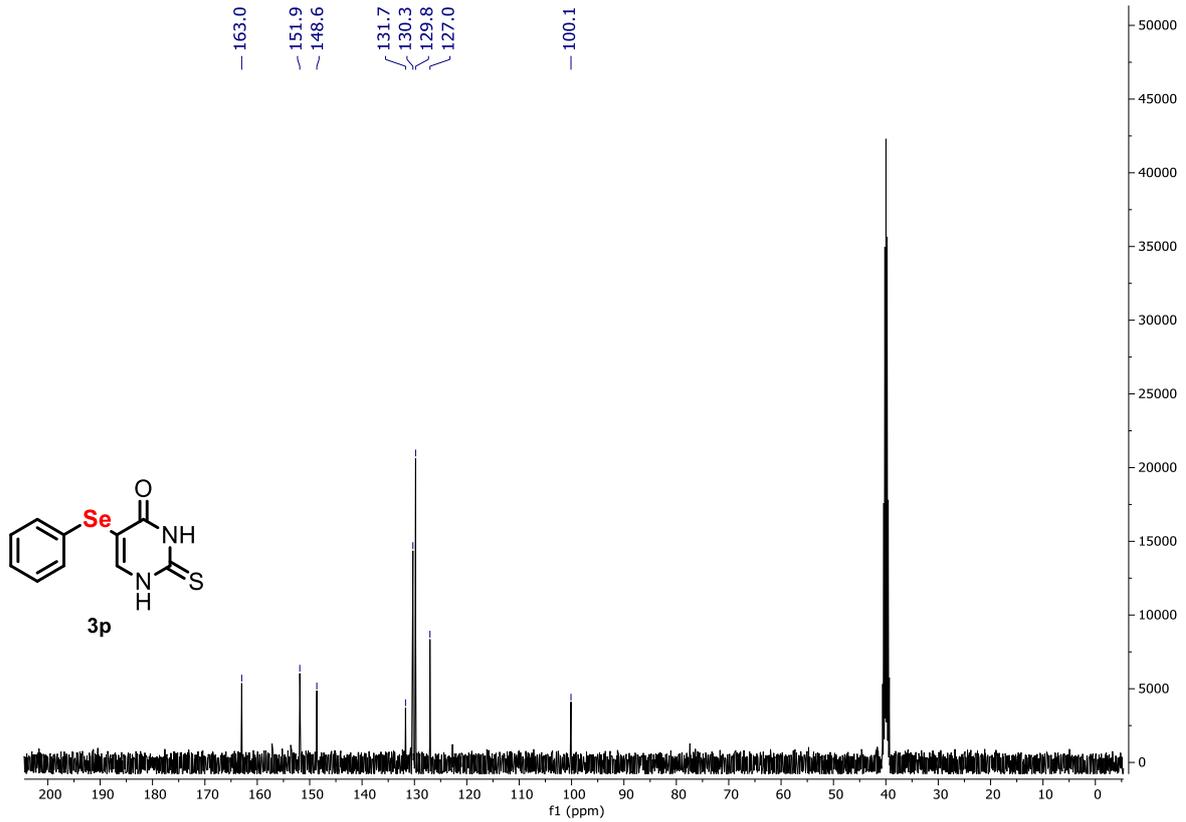
ANEXO 29 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



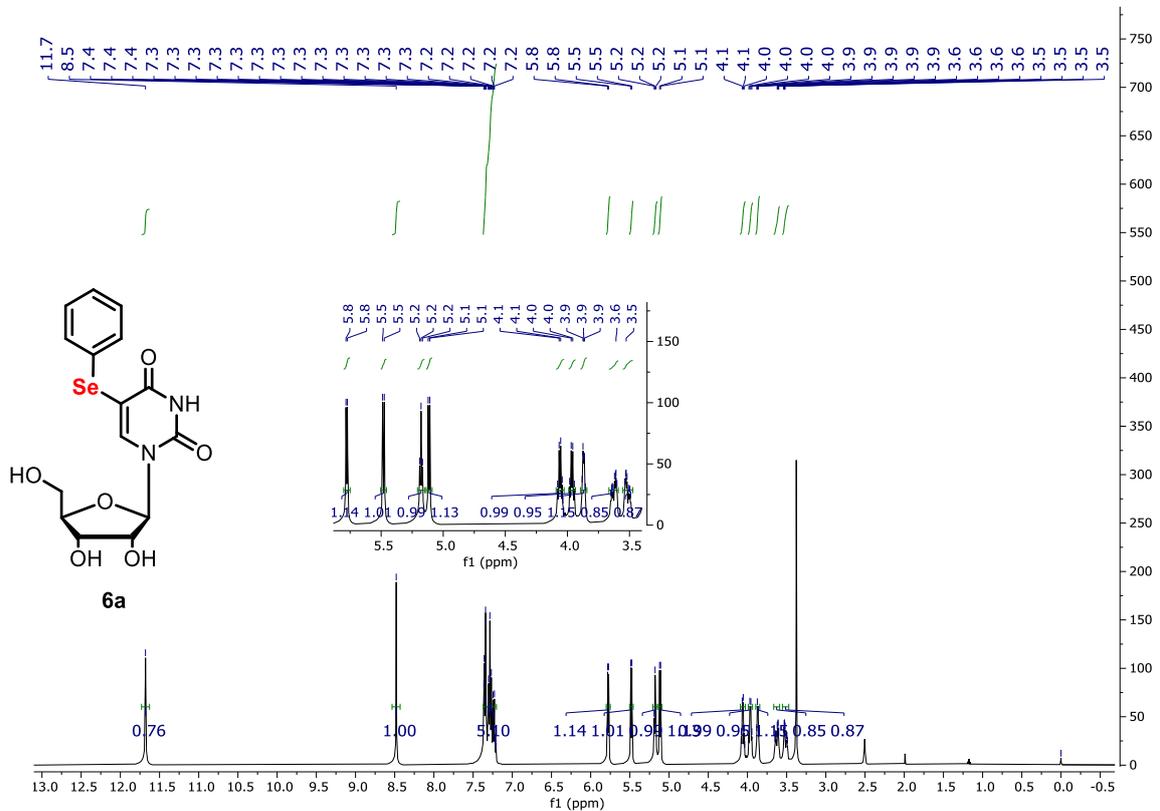
ANEXO 30 – Espectro de RMN ¹H do composto **3p** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



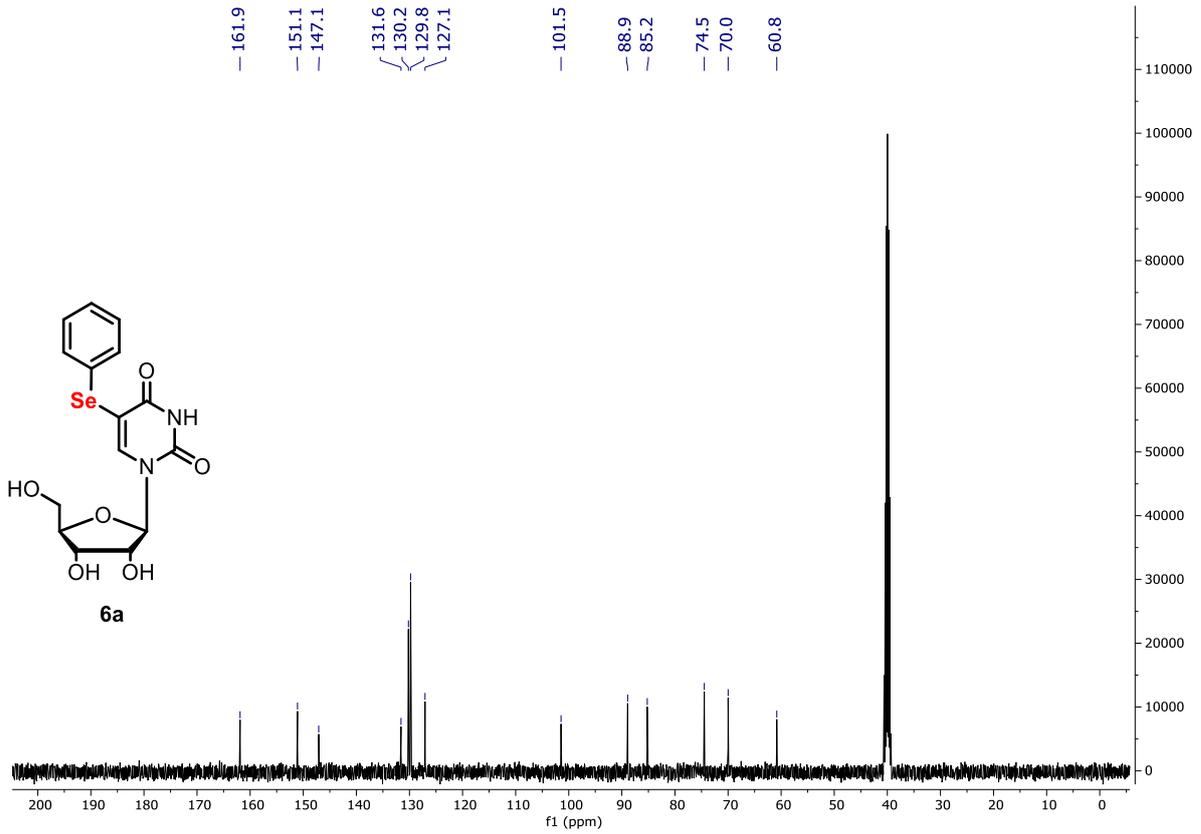
ANEXO 31 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3p** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



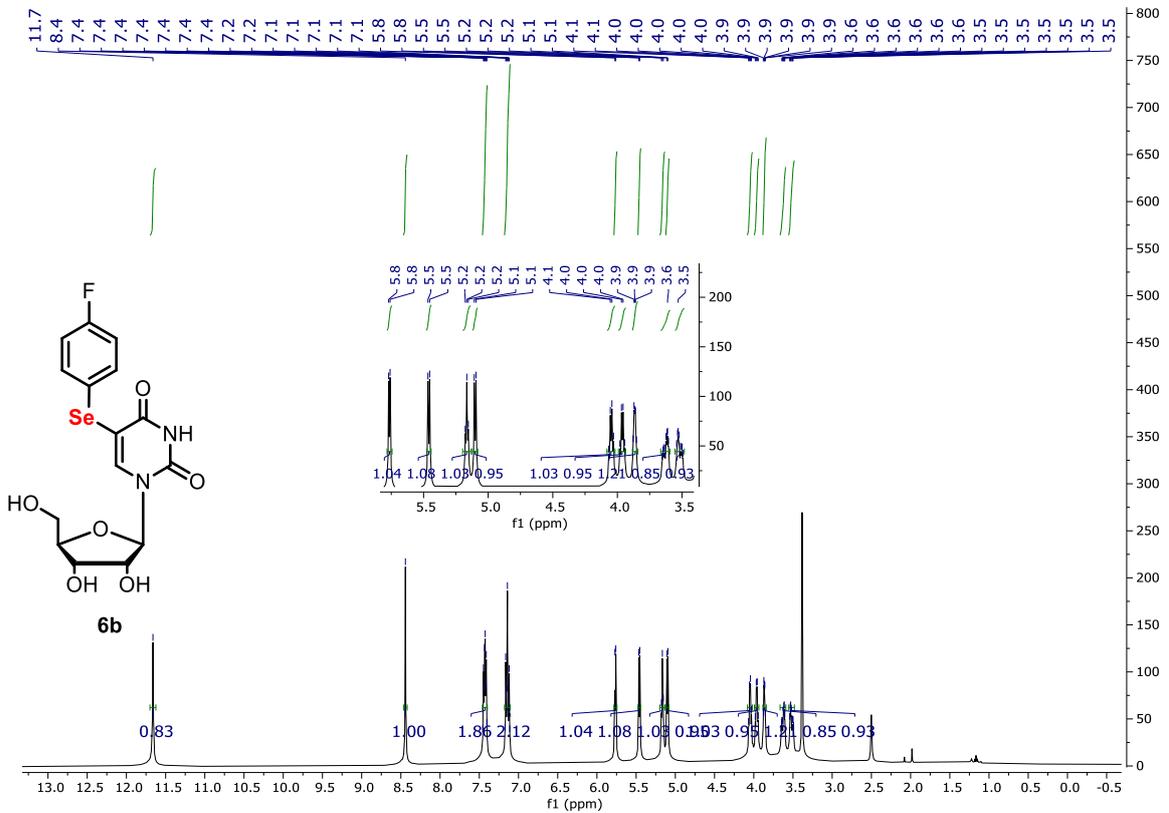
ANEXO 32 – Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



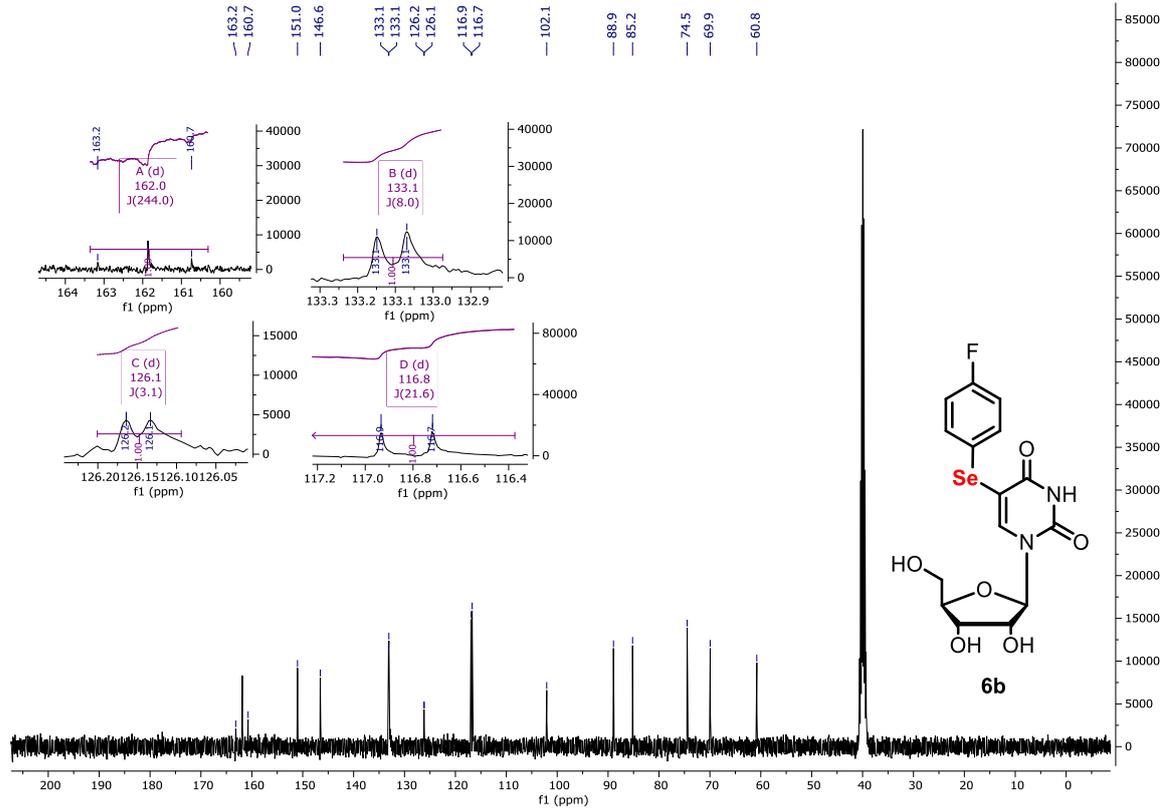
ANEXO 33 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



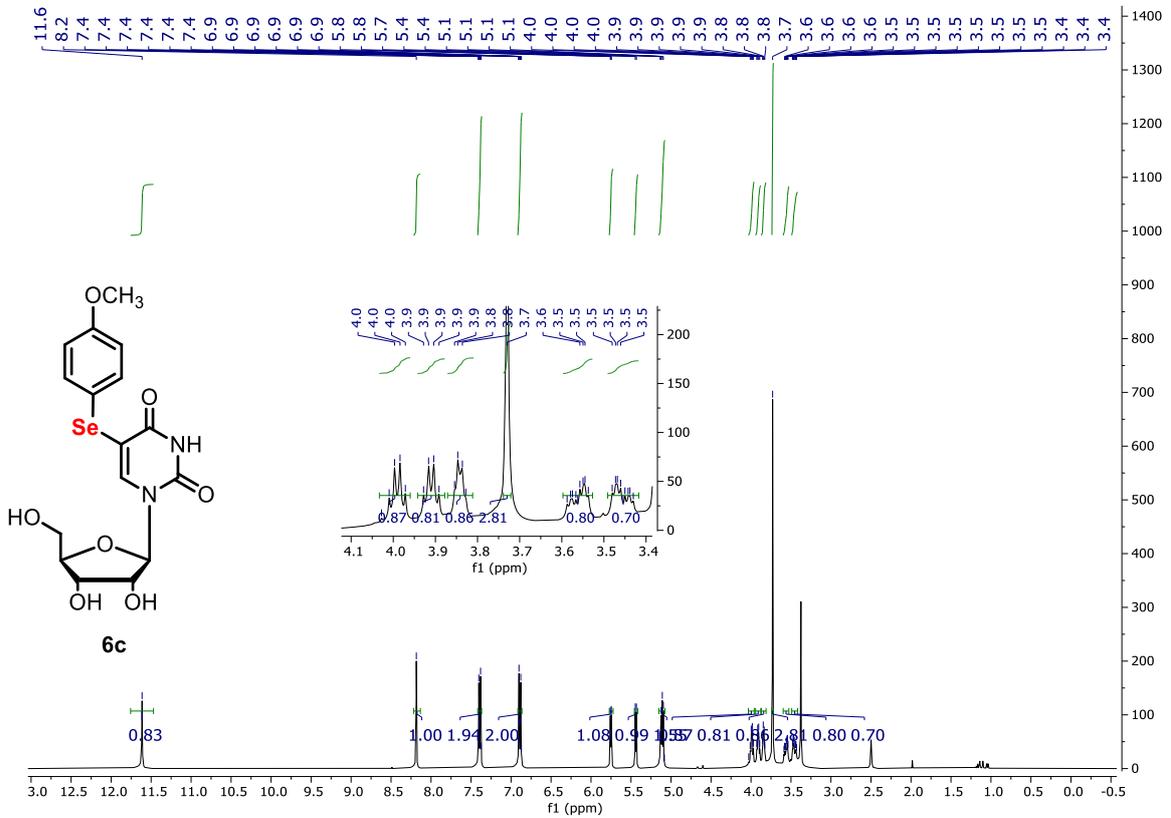
ANEXO 34 – Espectro de RMN ¹H do composto **6b** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



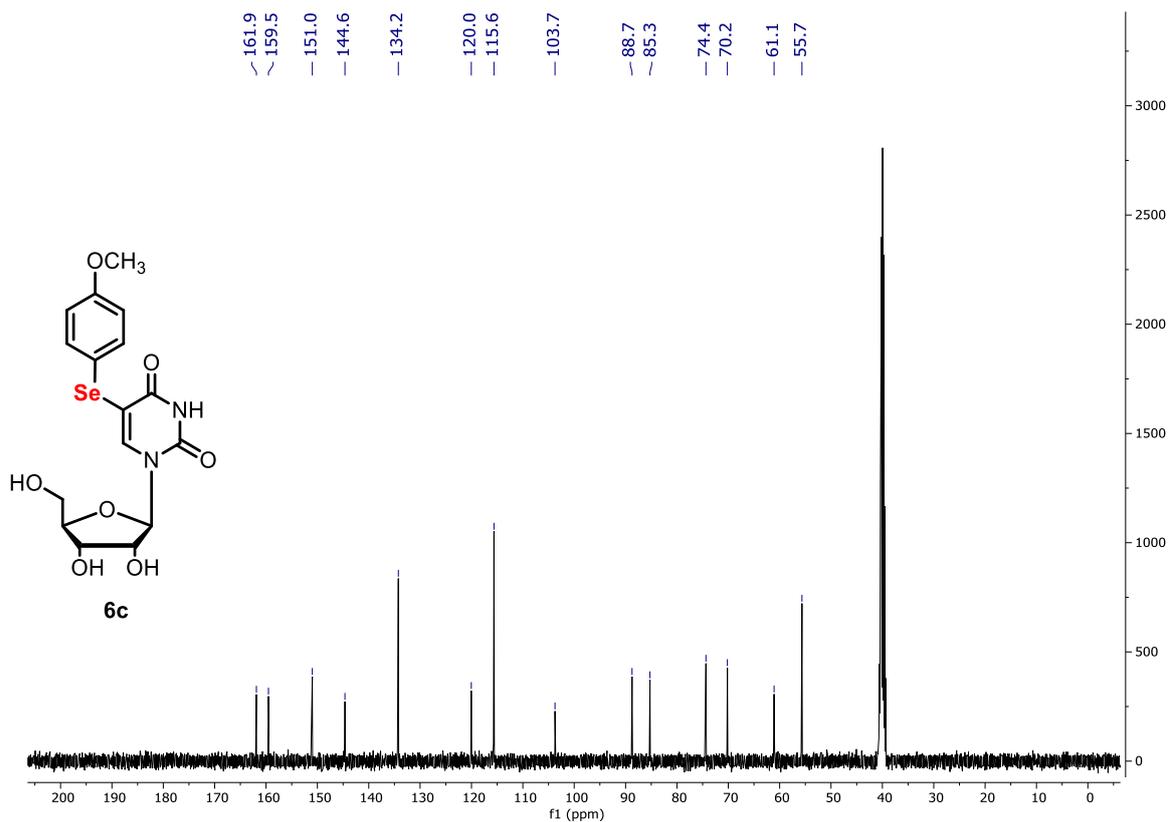
ANEXO 35 – Espectro de RMN ¹³C do composto **6b** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



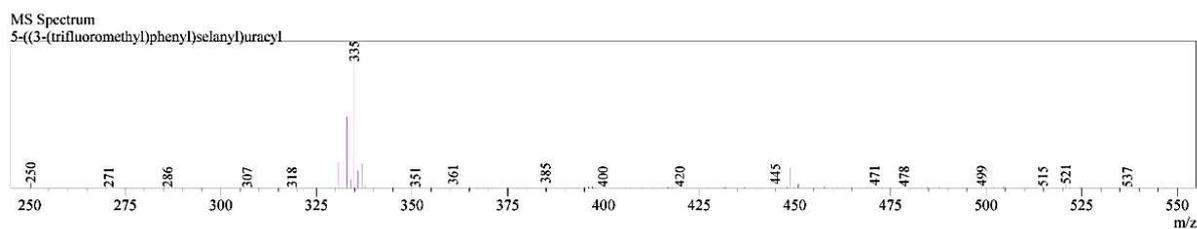
ANEXO 36 – Espectro de RMN ¹H do composto **6c** em DMSO-d₆ a 400 MHz.



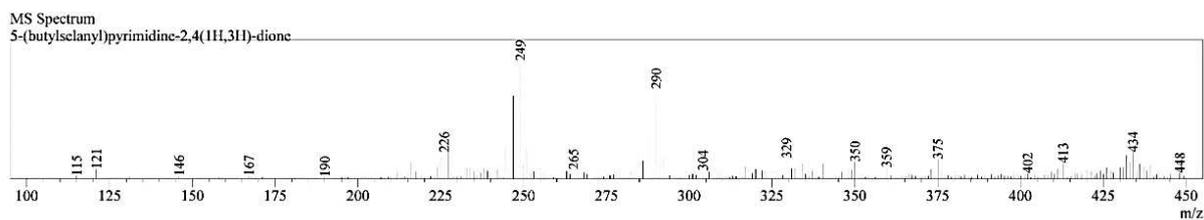
ANEXO 37 – Espectro de RMN ¹³C do composto **6c** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



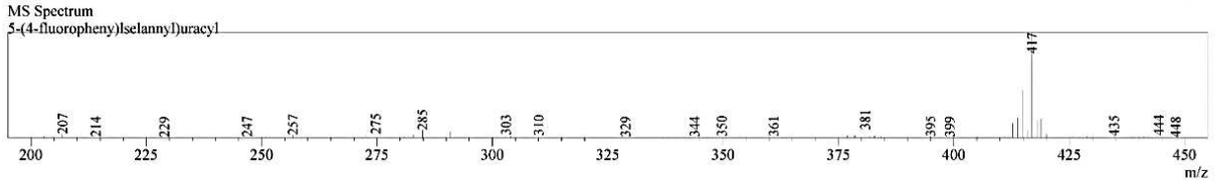
ANEXO 38 – Espectro de massas de baixa resolução do composto **3i**.



ANEXO 39 – Espectro de massas de baixa resolução do composto **3l**.



ANEXO 40 – Espectro de massas de baixa resolução do composto **6b**.



ANEXO 41 – Espectro de massas de baixa resolução do composto **6c**.

