



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL

THIAGO FERREIRA LEÃO LOESER

Síntese e estudo de *Docking Molecular* de derivados selenilados do Eugenol como inibidores da Catecol O-metiltransferase.

Recife

2025

THIAGO FERREIRA LEÃO LOESER

Síntese e estudo de *Docking Molecular* de derivados selenilados do Eugenol como inibidores da Catecol O-metiltransferase

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química. Área de Concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Elton de Lima Borges

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Loeser, Thiago Ferreira Leão.

Síntese e estudo de Docking Molecular de derivados selenilados do Eugenol como inibidores da Catecol O-metiltransferase / Thiago Ferreira Leão Loeser. - Recife, 2025.
127f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Química, 2025.

Orientação: Elton de Lima Borges.

Inclui referências e apêndice.

1. Compostos de Selênio; 2. Docking Molecular; 3. Doença de Parkinson; 4. Eugenol. I. Borges, Elton de Lima. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

THIAGO FERREIRA LEÃO LOESER

Síntese e estudo de Docking Molecular de derivados selenilados do Eugenol como inibidores da Catecol O-metiltransferase

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química. Área de Concentração: Química Orgânica.

Recife, 29 de janeiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Elton de Lima Borges (Orientador)
Departamento de Química Fundamental – DQF
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Marcelo Navarro (Examinador Interno)
Departamento de Química Fundamental – DQF
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Márcio Santos da Silva (Examinador Externo)
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – CCQFA
Universidade Federal de Pelotas – UFPel

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela boa vida concedida ao longo desses anos e pela oportunidade de desfrutar bons momentos ao lado de quem amo.

As duas pessoas mais importantes da minha vida, meus pais, Cristiane Loeser e Péricles Loeser pelo apoio incondicional, por segurarem minha mão e não medirem esforços para que eu alcance os meus objetivos. Essa conquista também é deles!

A minha namorada, Luana Correa, pela paciência em momentos de distância, zelo e cuidado nos momentos em que estávamos juntos. Também dedico essa conquista a ela!

À Dária (*in memoriam*) pelo cuidado durante a minha infância. Quem diria quem eu chegaria tão longe?! Fique feliz e em paz: Estou bem!

A minha avó, minha madrinha e Luiza agradeço a paciência enquanto estive ausente. Os momentos vão melhorar!

À Vera Lúcia, Francisco, Jacqueline, Thenysson, Janaína e Jadson pelo apoio e torcida. E um agradecimento especial para os pequenos Tarcísio, Isabel e Beatriz pelas risadas e brincadeiras, momentos de completa alegria.

Aos meus preciosos amigos Eduarda, Allan, Victor, Robert, Carlos, Mykaelli e Meire pelos momentos de descontração, conversas corridas, jogatinas presenciais e online. Foram horas cruciais para diminuir o peso da Pós-Graduação.

Às pessoas que dividiram comigo as agonias da Pós: Antônia, Camila, Leandro e Diego. Vivemos como irmãos durante esses dois anos, dividimos o mesmo teto, a mesma comida. Não seria diferente para as minhas conquistas!

Ao meu orientador, Elton Borges, pelos ensinamentos durante esses dois anos de Mestrado, na orgânica e na vida. Com certeza ganhei uma bagagem enorme.

Ao Prof. Márcio pelas análises de RMN e pela paciência.

Aos parceiros de laboratório no LASOAB Paulo, Michelle, Tharcylla, Letícia, Leyde e Júlia pelo auxílio nas sínteses, colunas, destilações etc. Muito obrigado!

Ao LOA, Prof. Paulo, Cláudia, Jorge, Filipe. Ao LES, Prof. Marcelo, Jadielson, Cleidson, Brenda, Danilo. À Prof. Simone, Miriam e Gerson. Ao Prof. Darlisson pelas conversas e parceria.

Ao Departamento de Química Fundamental (DQF) pelo espaço para a realização do trabalho. À Central Analítica pela realização das análises químicas.

À UFPE pela infraestrutura para a realização do trabalho.

À CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

O presente trabalho utilizou o Eugenol como precursor para a síntese de novos compostos selenilados candidatos a inibidores da Catecol O-metiltransferase (COMT). As reações foram realizadas em reator de micro-ondas, em menor tempo (10 min), quando comparado com o aquecimento convencional ou utilizando ultrassom. Assim, resultando também numa maior eficiência, com o menor gasto energético (66 kJ), maior seletividade e rendimento do produto esperado. Os compostos selenilados derivados do eugenol foram obtidos em bons rendimentos **3a-g**, entretanto ocorreu um decréscimo no rendimento quanto utilizados diferentes nucleófilos **4a-l**. O composto 2-metóxi-4-(2-metóxi-3-(fenilselanil)propil)fenol) **3a** apresentou melhor rendimento (88%), entretanto foi observado um decréscimo no rendimento quando grupos doadores de elétrons (metil e metóxi) estão presentes no anel aromático da porção contendo selênio. Além disso, nucleófilos grandes apresentaram redução significativa no rendimento, enquanto nitrogenados (benzilamina e butan-1-amina) não se mostraram adequados para a metodologia utilizada. Os estudos de *Docking Molecular* mostraram excelentes Energias de Ligação para os compostos 4-(3-((4-clorofenil)selanil)-2-metóxi)propil)-2-metóxi-fenol **3e** ($\Delta G = -6,19 \text{ kcal.mol}^{-1}$), 1-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-3-(fenilselanil)propan-2-il acetato **4e** ($\Delta G = -6,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e 4-(2-hidróxi-3-(fenilselanil)propil)-2-metóxi-fenol **4i** ($\Delta G = -6,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$), devido à presença do cloro, acetil e hidroxila alquílica, respectivamente. Além disso, os três denotaram geometria favorável para reação com o cofator SAM (S-adenosil-L-metionina), sendo bons candidatos a inibidores da COMT.

Palavras-chave: Compostos de Selênio, *Docking Molecular*, Doença de Parkinson, Eugenol.

ABSTRACT

The present work used Eugenol as a precursor for the synthesis of new selenylated compounds that are candidates for Catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors. The reactions were carried out in a microwave reactor, in a shorter time (10 min), when compared to conventional heating or using ultrasound. Thus, it also results in greater efficiency, with lower energy expenditure (66 kJ), greater selectivity and expected product yield. The selenylated compounds derived from eugenol were obtained in good yields (**3a-g**), however there was a decrease in yield when different nucleophiles were used (**4a-l**). Compound 2-methoxy-4-(2-methoxy-3-(phenylselanyl)propyl)phenol (**3a**) showed the best yield (88%), however, a decrease in yield was observed when electron-donating groups (methyl and methoxy) were present in the aromatic ring of the selenium-containing moiety. In addition, large nucleophiles showed a significant reduction in yield, while nitrogenated nucleophiles (benzylamine and butan-1-amine) were not suitable for the methodology used. Molecular Docking studies showed excellent Binding Energies for the compounds 4-(3-((4-chlorophenyl)selanyl)-2-methoxypropyl)-2-methoxyphenol **3e** ($\Delta G = -6.19$ kcal.mol⁻¹), 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-(phenylselanyl)propan-2-yl acetate **4e** ($\Delta G = -6.60$ kcal.mol⁻¹) and 4-(2-hydroxy-3-(phenylselanyl)propyl)-2-methoxyphenol **4i** ($\Delta G = -6.63$ kcal.mol⁻¹), due to the presence of chlorine, acetyl and alkyl hydroxyl, respectively. Furthermore, the three denoted favorable geometry for reaction with the SAM (S-adenosyl-L-methionine) cofactor, being good candidates for COMT inhibitors.

Keywords: Selenium Compounds, Molecular Docking, Parkinson's Disease, Eugenol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Regiões com maior reatividade na molécula de Eugenol. 1: hidroxila fenólica; 2,3 e 5: anel aromático; e 4: dupla ligação.....	20
Figura 2. Compostos 14 sem o linker 1,2,3-triazol em comparação com o produto 35 com o linker.	33
Figura 3. Inibidores da Catecol O-metiltransferase.	48
Figura 4. a) Interações entre o sítio ativo da COMT e o inibidor co-cristalizado; b) Interações obtidas no Redocking Molecular.....	59
Figura 5. a) Modelo 3D da geometria obtida no Redocking Molecular; b) Comparação da posição do modelo experimental (azul) com o obtido computacionalmente (roxo).	61
Figura 6. Interações entre o sítio ativo da COMT e a Tolcapona (a); Entacapona (b); e Opicapona (c).	62
Figura 7. Modelo 3D da interação entre o composto 3e e o sítio ativo da COMT.	64
Figura 8. Mapa eletrostático da COMT (Em vermelho regiões de maior polaridade, em azul, de menor polaridade).	66
Figura 9. Modelo 3D da interação entre o composto 4i e o sítio ativo da COMT.	67
Figura 10. Cromatograma obtido após a purificação do Eugenol (1).	68
Figura 11. Espectro de Massas (EM) do Eugenol (1).	68
Figura 12. Espectro de Massas (EM) obtido na reação para obtenção do composto 4j	76
Figura 13. Espectro de Massas (EM) obtido para o composto 3a	77
Figura 14. Espectro de Massas (EM) obtido para o composto 4f	78
Figura 15. Espectro de Massas (EM) obtido para o composto 4e	79
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para o composto 3a . ..	80
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para o composto 3a . ..	81
Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto 3c	82
Figura 19. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) para o composto 4e	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Metilação do Eugenol com catalisador Bentonita.	21
Esquema 2. Mecanismo de Reação entre o Eugenol e um haleto de alquila e Reação de Mitsunobu.	22
Esquema 3. Síntese de derivados 1,3-diínos do Eugenol.	23
Esquema 4. Dimerização do Eugenol e Alquilação do dímero obtido.	24
Esquema 5. Influência do pH na formação de dímeros do Eugenol.	25
Esquema 6. Acoplamento de Heck entre o Eugenol e Benzamidas.	25
Esquema 7. Mecanismo geral de formação de ésteres a partir do Eugenol. ..	26
Esquema 8. Esterificação do Eugenol com o aminoácido glicina.	27
Esquema 9. Esterificação do Eugenol com os fármacos Metronidazol e Ibuprofeno e o produto natural Ácido Cinâmico.	28
Esquema 10. Sequência reacional do Eugenol com derivados do Ácido Salicílico.	29
Esquema 11. Formação de Ésteres e Carbamatos a partir do Eugenol.	30
Esquema 12. Esterificação e síntese de Morita-Baylis-Hillman a partir do Eugenol.	31
Esquema 13. Regiões e formas de obtenção de 1,2,3-triazóis a partir do Eugenol.	32
Esquema 14. Síntese de derivados 1,2,3-triazóis 36 e 37 com possível atividade antileishmanicida.	34
Esquema 15. Síntese de derivados 1,2,4-triazóis e imidazóis com possível atividade anticândida.	35
Esquema 16. Sequência reacional para a síntese de derivados glicosilados a do Eugenol.	35
Esquema 17. Síntese de derivados sulfonilados a partir do Eugenol.	36
Esquema 18. Formação de sultonas a partir do Eugenol.	37
Esquema 19. Derivados solúveis em água obtidos a partir do Eugenol.	38
Esquema 20. Síntese de Benzoselenofenos e Benzoselenocromanas a partir do Eugenol.	39
Esquema 21. Selenetos e Disselenetos obtidos a partir do Eugenol.	40

Esquema 22. Síntese e mecanismo da adição eletrofílica de selênio a arilpropiolamidas.	41
Esquema 23. Esquema reacional do uso de Reagentes de Iodo Hipervalente para a adição eletrofílica de selênio em diferentes substratos.	42
Esquema 24. Síntese de benzo[b]azepinas seleniladas catalisadas por I ₂	43
Esquema 25. Formação de espécies eletrofílicas de selênio a partir do Oxone®.	44
Esquema 26. Sequência reacional de metabolização da L-Dopa e Dopamina pelas enzimas MAO e COMT.	46
Esquema 27. Mecanismo de reação entre um derivado catecólico e o sítio ativo da COMT.	47
Esquema 28. Possíveis fragmentações do Eugenol.	69
Esquema 29. Reação para avaliação da melhor metodologia de síntese para obtenção dos derivados selenilados do Eugenol.	69
Esquema 30. Metodologia usada para a síntese e produtos obtidos com a Variação do Disseleneto.	72
Esquema 31. Produtos formados a partir da Variação do Nucleófilo.	73
Esquema 32. Possíveis reações secundárias e produto obtido na reação em que se esperava obter o produto 4j	75
Esquema 33. Possível rearranjo para o aparecimento do pico em m/z 294.	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados obtidos no Docking Molecular para o Inibidores da COMT e os produtos 3a-g	62
Tabela 2. Resultados obtidos no Docking Molecular para o Inibidores da COMT e os produtos 4a-i	65
Tabela 3. Resultados obtidos após a síntese utilizando Aquecimento Convencional, Ultrassom e Micro-ondas.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μM	Micromolar
Å	Angstrom (10^{-10} m)
Ac	Acetil
AADC	Aminoácido descarboxilase
ACN	Acetonitrila
Asn	Asparagina
Asp	Aspartato
But	Butil
Cbz	Benziloxicarbonil
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
COMT	Catecol O-metiltransferase
Cys	Cisteína
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEAD	Azocarboxilato de dietila
DHDE	Desidroeugenol
DHDQ.PHAL	Diéter hidroquinidina 1,4-ftalazinodiil
DHQ.PHAL	Diéter hidroquinina 1,4-ftalazinodiil
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMS	Sulfeto de dimetila
DOPAC	Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético
dpf	<i>Dock Parameter File</i> (arquivo dos parâmetros do <i>dock</i>)
DP	Doença de Parkinson
EDAC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EM	Espectrometria de Massas
EtOAc	Acetato de Etila

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CG/EM Massas	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de
Glu	Glutamato
gpf	<i>Grid Parameter File</i> (arquivo dos parâmetros do <i>grid</i>)
Hz	Hertz
iPro	Isopropil
J	Constante de acoplamento ou Joule
kcal	Quilocaloria
Ki	Constante de Inibição
Leu	Leucina
Lys	Lisina
m/z	Razão massa/carga
MAO-A	Monoamina Oxidase A
MAO-B	Monoamina Oxidase B
MB-COMT	<i>membrane-bound</i> Catecol O-metiltransferase
Me	Metil
Met	Metionina
MHz	Megahertz
MW	Micro-ondas
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NIST	Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
ppm	Partes por milhão
Pro	Prolina
Py	Piridina
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1

RMSD Médio)	<i>Root-Mean-Square Deviation</i> (Raiz do Desvio Quadrático
SAM	S-adenosil-L-metionina
S-COMT	<i>soluble</i> Catecol O-metiltransferase
S_N2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
t-Bu	<i>tert</i> -butil
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
TPP	Trifenilfosfina
Trp	Triptofano
US	Ultrassom
δ	Deslocamento Químico
ΔG	Energia Livre de Gibbs

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVOS GERAIS.....	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
3.1. SÍNTESE DE DERIVADOS DO EUGENOL	20
3.1.1. Alquilação, Arilação, Acoplamento e Esterificação.....	21
3.1.2. Derivados Triazóis, Diazóis e Glicosídeos	32
3.1.3. Derivados de Eugenol Calcogenados.....	36
3.1.3.1. Derivados de Eugenol Selenilados	38
3.1.4. Adição Eletrofílica de Selênio.....	40
3.2. DOENÇA DE PARKINSON.....	44
3.2.1. Inibidores da Catecol O-metiltransferase	46
4. METODOLOGIA.....	49
4.1. REDOCKING MOLECULAR	49
4.2. DOCKING DAS MOLÉCULAS DE INTERESSE	50
4.3. EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DO EUGENOL	50
4.4. SÍNTESE ORGÂNICA.....	51
4.4.1. Reação em Aquecimento Convencional.....	52
4.4.2. Reação em Banho Ultrassônico	52
4.4.3. Reação em Reator Micro-ondas	52
4.5. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	52
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
5.1. REDOCKING MOLECULAR	58
5.2. DOCKING DOS SELENETOS DE EUGENILA	61

5.3. EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DO EUGENOL	67
5.4. METODOLOGIAS DE SÍNTESE	69
5.5. SÍNTESE DOS SELENETOS DE EUGENILA.....	72
5.6. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	76
5.6.1. Espectrometria de Massas (EM).....	76
5.6.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	79
6. CONCLUSÕES	83
7. REFERÊNCIAS	85
8. APÊNDICE A – NOTA DE IMPRENSA.....	99
9. APÊNDICE B – DADOS ESPECTRAIS.....	100

1. INTRODUÇÃO

A Química Orgânica Sintética converge com a Química de Produtos Naturais no ramo da semissíntese. Utilizar compostos químicos provenientes de plantas é uma prática recorrente que visa baratear os processos, além de torná-los ambientalmente corretos, diminuindo as etapas de síntese e proporcionando maiores rendimentos globais. Partindo de Produtos Naturais é possível melhorar também a resposta do organismo frente aos novos compostos, visto a já atividade biológica dos precursores (GOEL et al., 2024; WANG; HUI, 2021).

O Eugenol, principal componente do cravo-da-índia, é material de partida em diversas metodologias de síntese, as quais vão desde a metilação do grupo hidroxila via Substituição Nucleofílica Bimolecular, até reações mais complexas de ciclização ou inserção de novos grupos funcionais como 1,2,3-triazóis (ASNAWATI et al., 2015; DE SOUZA et al., 2015). Por outro lado, compostos contendo selênio possuem alta capacidade antioxidante, atividade imunomoduladora e neuroprotetiva, sendo um forte candidato a redução de stress oxidativo e tratamento de doenças, como Alzheimer e Parkinson (BARBOSA et al., 2023; BIRMANN et al., 2023; NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021). Entretanto, a inserção de selênio na estrutura do Eugenol foi pouco explorada na literatura.

De forma geral, os compostos orgânicos bioativos são largamente sintetizados para fins medicinais, visando melhorar propriedades de fármacos existentes no mercado. Na maioria dos casos, os estudos para compostos bioativos são iniciados computacionalmente, selecionando uma proteína-alvo em determinada doença com base na estrutura dos fármacos aprovados ou nas interações que o substrato (droga) realiza com a enzima (alvo). Na DP, por exemplo, a COMT, é uma das enzimas-alvo de estudo, uma vez que converte a dopamina em 3-metóxitiramina, diminuindo a ação desse neurotransmissor no Sistema Nervoso Central. Atualmente, três fármacos são aprovados pela FDA para uso como Inibidores da COMT: Tolcapona e Entacapona, como inibidores de segunda geração; e Opicapona, de terceira geração. No entanto cada um possui seus inconvenientes e limitações de uso, como hepatotoxicidade e fraca

ação no Sistema Nervoso Central (CRUZ-VICENTE et al., 2022; WHITFIELD; MOORE; DANIELS, 2014).

Como primeira etapa para os estudos computacionais, é realizado um estudo da estrutura do fármaco, uma vez que nele existem grupos funcionais importantes que garantem a atividade daquela droga, esses grupos são chamados de farmacofóricos (ZHONG et al., 2022). Em seguida, uma nova estrutura é planejada mantendo o grupo farmacofórico. Após o planejamento e a modelagem em *softwares* adequados, é realizado o estudo da interação fármaco-proteína, via Docking Molecular, a fim de se obter os melhores valores de interação, além da posição que aquele composto adquire quando está interagindo com a proteína (RAVAL; GANATRA, 2022).

Docking Molecular consiste na predição computacional de conformações que um ligante pode obter no sítio ativo de determinada proteína, possibilitando entender a nível molecular como o composto interage com a macromolécula. Cada conformação possui um valor energético que é ranqueado por pontuações que variam de *software* para *software*. O *AutoDock*, por exemplo, tem como pontuações a Energia Livre de Gibbs (ΔG , dado em kcal.mol^{-1}) e Constante de Inibição Teórica, portanto quanto menor esses valores, melhor é a interação entre o ligante e a proteína. Para aplicar a metodologia de forma adequada, é necessária uma etapa de validação do *Docking Molecular*. Ao conseguir o arquivo da proteína no banco de dados do *Protein Data Bank* (obtida a partir de dados experimentais), o ligante presente nela é removido e recolocado computacionalmente, como objetivo de adquirir uma conformação próxima a anterior. Para tal, é avaliado o parâmetro *RMSD* (Raiz do Desvio Quadrático Médio), devendo atingir valores menores do que 2 Å (CRAMPON et al., 2022; HEVENER et al., 2009; MADEN et al., 2022).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

- Realizar a síntese de novos compostos de selênio derivados do eugenol utilizando metodologias alternativas e;

- Avaliar as interações, bem como as geometrias de ligação dos novos compostos na enzima Catecol O-metiltransferase.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

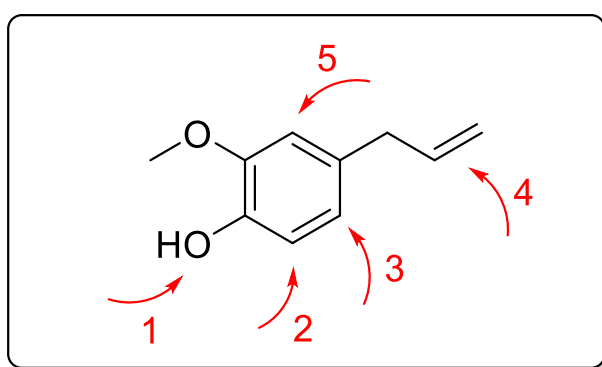
- Avaliar o melhor método para a síntese dos novos compostos sintetizados;
 - Caracterizar os derivados selenilados do eugenol por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN ^1H e ^{13}C) e Espectrometria de Massas (EM);
 - Propor os mecanismos de fragmentação a partir dos resultados obtidos em EM;
 - Avaliar, a partir dos resultados do *Docking Molecular*, os melhores candidatos a fármacos para proceder em estudos *in vitro* e *in vivo*.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. SÍNTESE DE DERIVADOS DO EUGENOL

O Eugenol é um material de partida versátil em síntese orgânica, uma vez que possui diferentes sítios reativos, os quais reagem de formas distintas, tornando esse composto dinâmico, visto a grande quantidade de produtos que podem ser obtidos.

Figura 1. Regiões com maior reatividade na molécula de Eugenol. 1: hidroxila fenólica; 2,3 e 5: anel aromático; e 4: dupla ligação.



Fonte: Autor (2024)

As reações mais simples realizadas no eugenol envolvem o grupamento hidroxila presente no anel aromático (Figura 1, região 1). Em geral, facilmente são sintetizados derivados alquilados e ésteres do eugenol, por meio de S_N2 e Substituição Nucleofílica Acílica (nesse caso, Esterificação de Fischer ou Acetilação). Na dupla ligação (região 4) também é comum a formação de epóxido, com posterior abertura de anel com aminas (JULIANTO et al., 2018, 2023; TEIXEIRA et al., 2022), álcoois ou água (ABDOU et al., 2022; COELHO et al., 2022; TEIXEIRA et al., 2022), e outros calcogênios, como selênio e telúrio (CARRADORI et al., 2023). Raros trabalhos findam seu objetivo no derivado epóxido. Além do epóxido, acoplamentos na dupla também são encontrados para derivados de eugenol (AL-AYED; HAMDÍ; PERUZZINI, 2016; TAN et al., 2022).

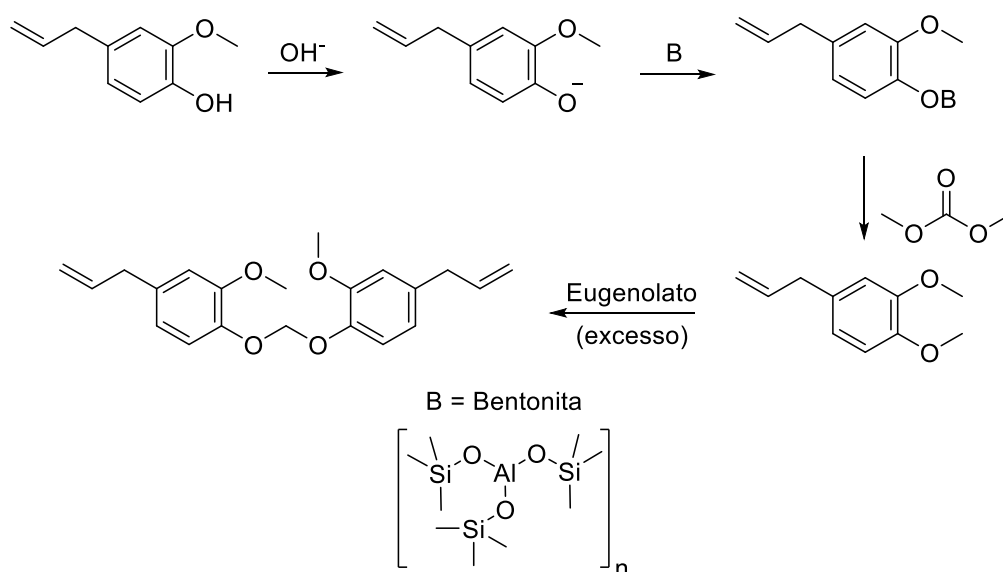
Por fim, é possível também realizar reações no anel aromático, nas regiões 2, 3 e 5 (Figura 1), via Substituição Eletrofílica Aromática e acoplamentos

(AZEVEDO-BARBOSA et al., 2021; DANDGE; NIKUME; BENDRE, 2024; MARDATILLAH; SURYASAPUTRA; KANIATY, 2023; PINHEIRO et al., 2018).

3.1.1. Alquilação, Arilação, Acoplamento e Esterificação

As reações de alquilação do Eugenol seguem uma metodologia padrão: uma base para realizar a desprotonação da hidroxila fenólica, agente de alquilação e um solvente polar aprótico. As temperaturas para essa reação costumam ser brandas, uma vez que, a depender da estrutura do agente de alquilação, reações paralelas podem acontecer. Em 2015, Asnawati *et al*, realizaram a síntese de derivados o-alkilados do Eugenol utilizando hidróxido de sódio como base, bentonita como catalisador e carbonato de dimetila como agente alquilante (Esquema 1). Nesse caso em específico, o solvente utilizado foi a água (ASNAWATI et al., 2015).

Esquema 1. Metilação do Eugenol com catalisador Bentonita.



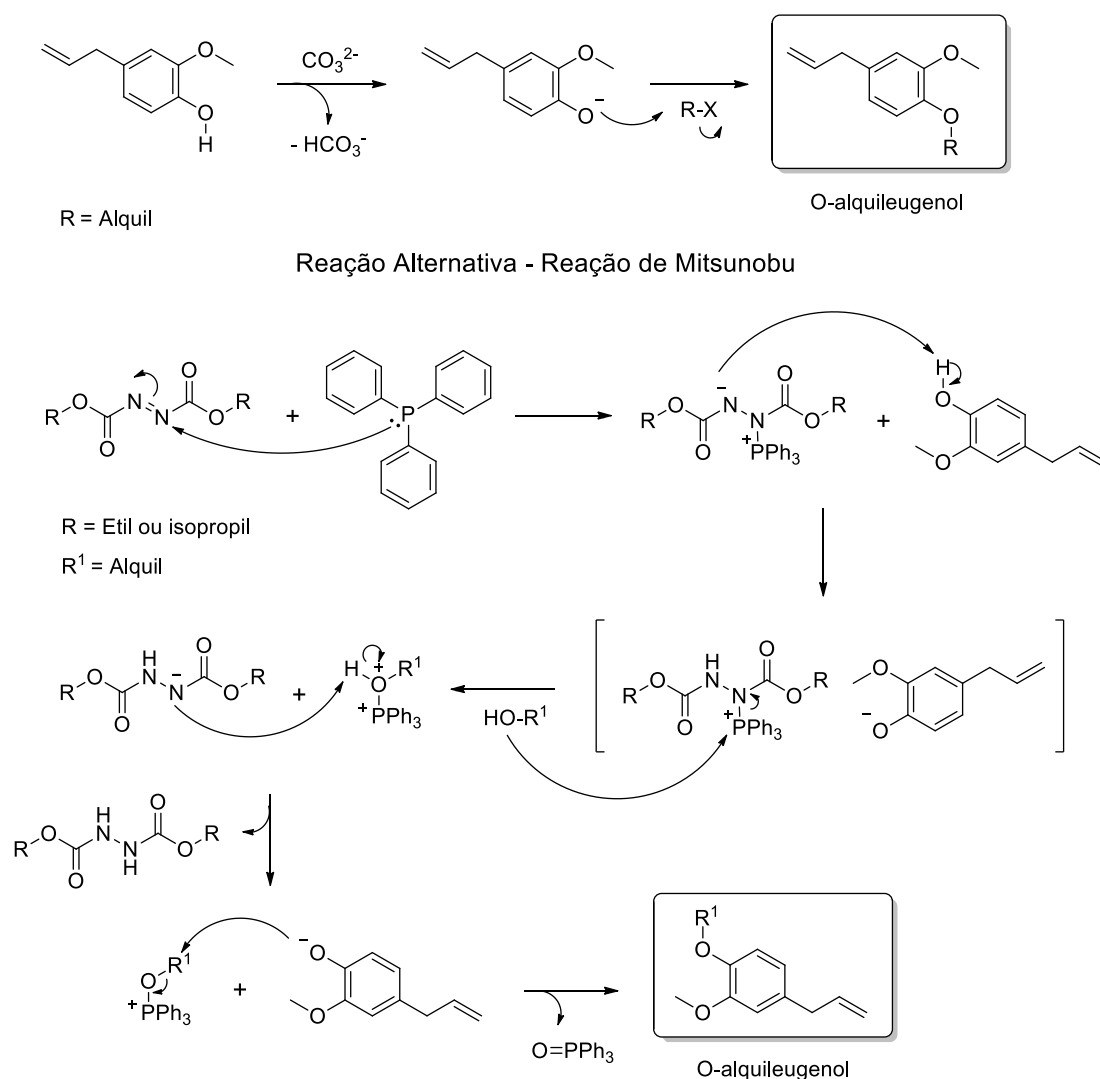
Fonte: Asnawati *et al* (2015).

Os cuidados explicitados nessa reação devem-se à sensibilidade do carbonato de dimetila à temperatura, o que foi constatado mais tarde por Worsawat *et al*, em 2024. Com esse agente alquilante, temperaturas próximas a 90 °C beneficiam o ataque nucleofílico à carbonila do carbonato, enquanto temperaturas superiores a 120 °C propiciam à alquilação. Além disso, essa metodologia não se mostrou efetiva para a alquilação do eugenol e sim para a

formação do produto dimerizado *bis*(4-alil-2-metoxifenoxi)metano (ASNAWATI et al., 2015; WORSAWAT et al., 2024).

Posteriormente, diferentes metodologias foram testadas para a alquilação do eugenol, em especial utilizando bases como Cs_2CO_3 e K_2CO_3 e solventes como Acetona, Acetonitrila (ACN) ou Dimetilformamida (DMF), além do uso da Reação de Mitsunobu (Esquema 2), sem muitos prejuízos com relação ao rendimento, independentemente do método empregado (ANJUM et al., 2023; CHARAN RAJA et al., 2017; DUTRA et al., 2023a; FERNANDES et al., 2020; MORAES et al., 2020; ZAMLI et al., 2023).

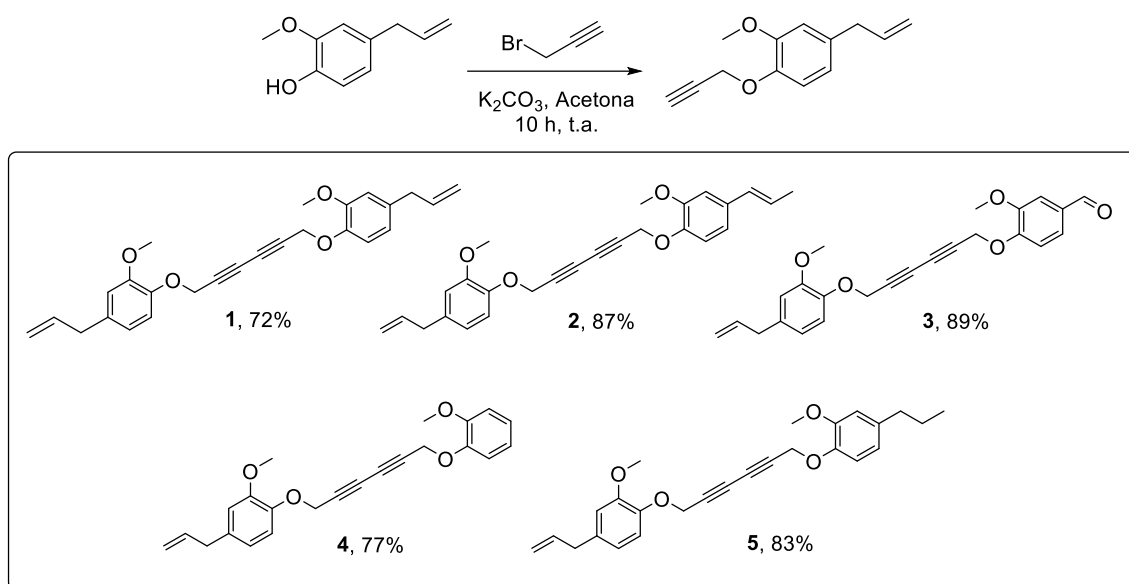
Esquema 2. Mecanismo de Reação entre o Eugenol e um haleto de alquila e Reação de Mitsunobu.



Fonte: Autor (2024).

O material alquilado pode servir também como precursor de outros compostos mais complexos, como reportado por Goswami *et al.*, em 2023, cujo trabalho realizou a alquilação do eugenol utilizando brometo de propargila em acetona e K_2CO_3 (Esquema 3). Após a presença de alcinos terminais foi possível realizar dois tipos de acoplamento: homo-acoplamento e hétero-acoplamento. Para o primeiro, utilizou-se a metodologia de Glaser-Hay para acoplamento de alcinos idênticos e rendimentos acima de 70% foram obtidos. Para o segundo, foi utilizado o acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz, com prévia bromação de um dos alcinos utilizando NBS. Para o acoplamento, rendimentos acima de 80% foram obtidos (GOSWAMI *et al.*, 2023).

Esquema 3. Síntese de derivados 1,3-diínos do Eugenol.



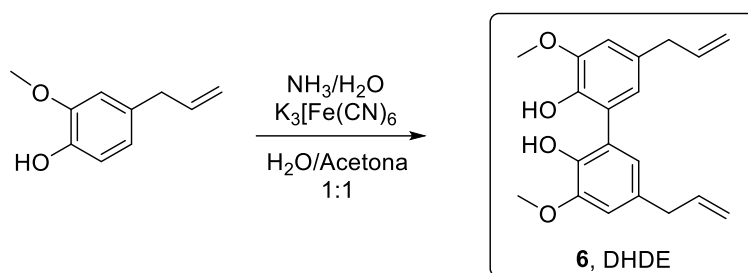
Fonte: Adaptado de Goswami *et al.* (2023).

As reações no anel aromático também já foram reportadas na literatura. Em 2016, Rodrigues *et al.* (Esquema 4) realizaram a síntese de derivados do eugenol via acoplamento oxidativo utilizando $K_3[Fe(CN)_6]$ e NH_4OH , com posterior metilação das hidroxilas (RODRIGUES *et al.*, 2016). O produto **6** foi obtido em bom rendimento de 70% (Esquema 4, 1ª Etapa). No mesmo ano, Llevot *et al.* sintetizaram o mesmo composto via catálise enzimática, obtendo rendimento igual a 87% (LLEVOT *et al.*, 2016), metodologia que se mostrou mais eficiente para síntese do dímero. Na etapa de metilação (Esquema 4, 2ª Etapa), os produtos **7** e **8** foram obtidos em 48% e 14% de rendimento, respectivamente.

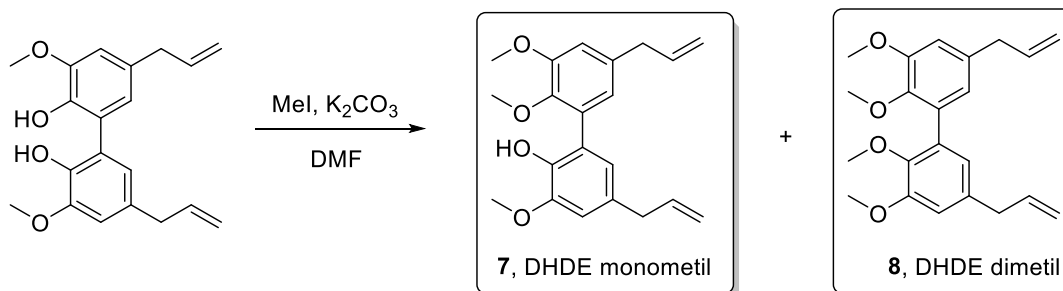
A segunda metilação é dificultada devido ao impedimento estérico provocado pela entrada do primeiro grupo metil. Em reações de acoplamento dessa natureza, o controle do pH é crucial para a formação do produto desejado, uma vez que a hidroxila fenólica é ácida e facilmente pode ser desprotonada, alterando a região do anel aromático que realizará a reação.

Esquema 4. Dimerização do Eugenol e Alquilação do dímero obtido.

1º Etapa



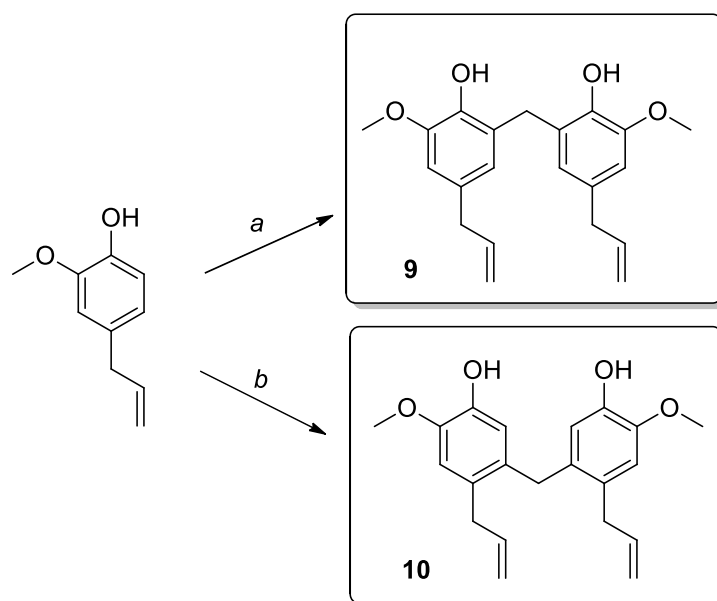
2º Etapa



Fonte: Adaptado de Rodrigues *et al.* (2016).

Esse estudo foi feito por Buravlev e Shevchenko, em 2023, em reações de condensação com formaldeído. Quando a reação foi realizada em meio básico, a condensação ocorreu em C6 (Caminho a, Esquema 5), no entanto quando meio ácido foi empregado, a condensação aconteceu em C5 (Caminho b, Esquema 5). Os estudos computacionais mostraram a distribuição da carga no anel aromático com o eugenol protonado e desprotonado. A densidade de carga em C6 é maior quando o eugenol encontra-se desprotonado. Quando protonado, C5 apresenta maior densidade de carga (BURAVLEV; SHEVCHENKO, 2023).

Esquema 5. Influência do pH na formação de dímeros do Eugenol.

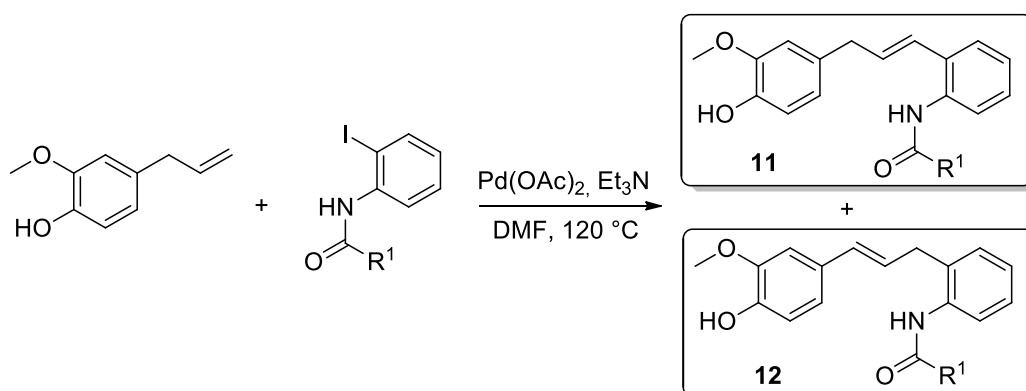


Condições: a. KOH (aq.), HCHO (aq.), 60 °C, 1 h e depois 115-120 °C, 6 h, depois HCl (aq.); b. H₃PO₄ (aq.), HCHO (aq.), 90 °C, 6 h.

Fonte: Adaptado de Buravlev e Shevchenko (2023).

Por fim, é possível realizar também acoplamento na dupla ligação da cadeia lateral do eugenol. Tan *et al* (2022) por meio do acoplamento de Heck, sintetizaram benzamidas derivados do eugenol. O rendimento da reação variou de 49-83% em produto não separado de regioisômeros, os quais são formados, aproximadamente, em proporções de 1:4 (Esquema 6).

Esquema 6. Acoplamento de Heck entre o Eugenol e Benzamidas.

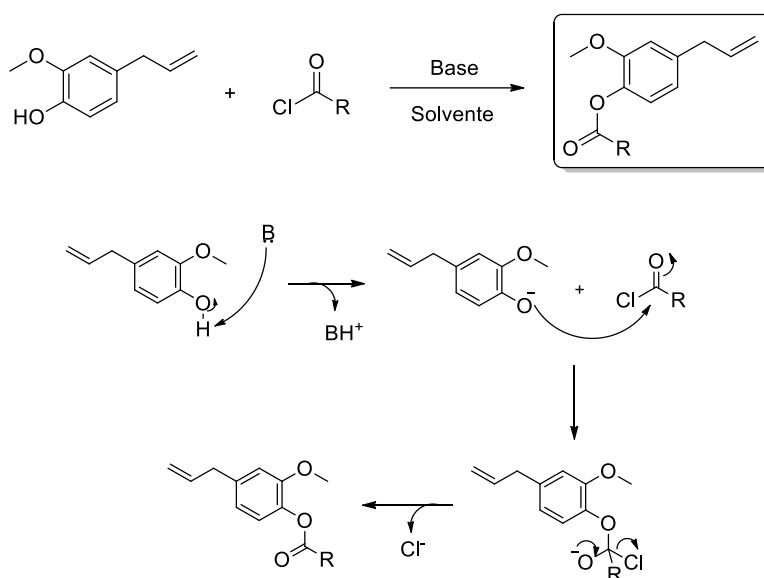


R¹ = Me, Pro, *i*Pro, But, C₅H₁₁, C₉H₁₉, C₆H₁₁, Ph, 2-metilfenil, 2-furil.

Fonte: Adaptado de Tan *et al.* (2022).

A esterificação do eugenol é a reação mais comum e a mais simples de ser realizada. Entre os anos de 2017 e 2024 foram reportadas na literatura 24 reações de esterificação para diversas finalidades, sendo atividade antibactericida, antileishmanicida e antituberculose as mais encontradas. No que diz respeito aos aspectos sintéticos da reação, a maioria dos trabalhos encontrados utilizam cloretos de acila como material de partida, devido à sua maior reatividade. Além disso, a reação é realizada em meio básico, visando desprotonar a hidroxila, aumentando a nucleofilicidade do oxigênio, conforme explicitado no Esquema 7.

Esquema 7. Mecanismo geral de formação de ésteres a partir do Eugenol.



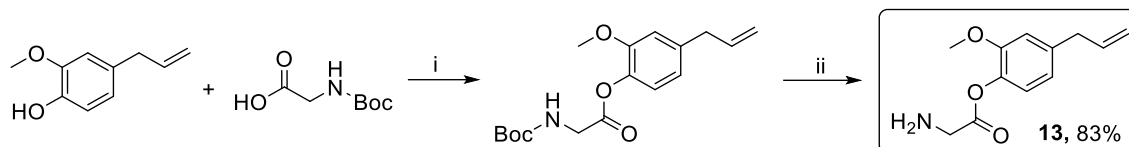
Fonte: Autor (2024).

Outras metodologias de síntese são empregadas e apresentam também bons rendimentos, como a Esterificação de Steglich, utilizando DCC e DMAP como catalisadores (CHARAN RAJA et al., 2017), ou a mistura dos reagentes em meio aquoso básico (MARTINS et al., 2016) com inserção de atmosfera inerte (ABDUL RAHIM et al., 2017). Além disso, nessas reações é bastante comum a esterificação do eugenol com outros produtos naturais ou fármacos com grupos carboxilas livres.

Em 2017, Nesterkina e Kravchenko sintetizaram derivados esterificados do eugenol por meio da Esterificação de Steglich, na qual, o ácido carboxílico utilizado para a esterificação foi o aminoácido glicina (Esquema 8). O estudo

visava avaliar a atividade analgésica e anti-inflamatória do derivado em camundongos.

Esquema 8. Esterificação do Eugenol com o aminoácido glicina.



(i) DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 10 min; DCC, 0 °C, 30 min; t.a., 10 h; (ii) HCl, CH_3COOH

Fonte: Adaptado de Nesterkina e Kravchenko (2017).

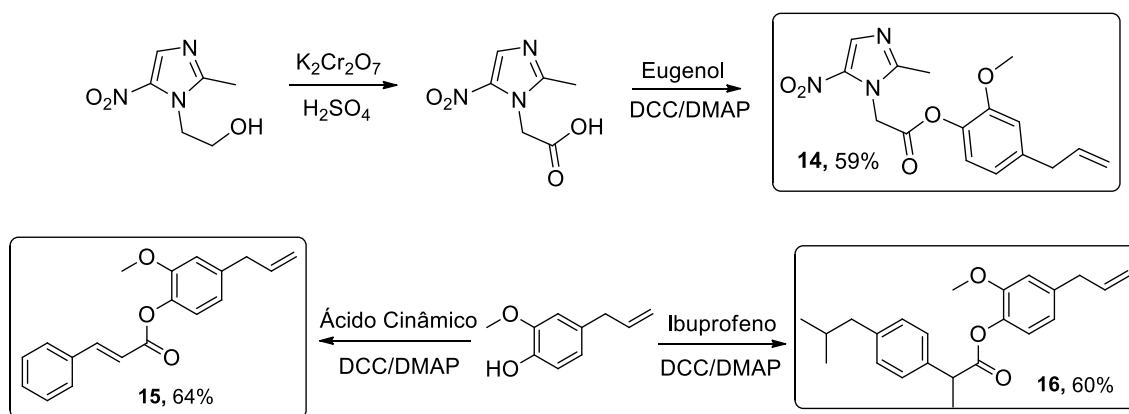
No que diz respeito à ação analgésica, o composto derivado do eugenol apresentou resultado superior ao medicamento benzocaína (resultado baseado no tempo de resposta à dor). Para a atividade anti-inflamatória, foi denotado a melhor atividade dentre todos os compostos sintetizados (NESTERKINA; KRAVCHENKO, 2017).

Dhiman *et al.* realizaram a síntese de análogos do eugenol com ácido cafeico visando atividade como inibidor da Monoamina Oxidase A (MAO-A). O estudo utilizou como referências a Clorgilina (inibidor da MAO-A) e Pargilina (inibidor da MAO-B). A Clorgilina ($\text{IC}_{50} = 18,74 \pm 0,096 \mu\text{M}$) foi superada pelo derivado do eugenol, que apresentou $\text{IC}_{50} = 7,03 \pm 0,022 \mu\text{M}$, porém foi inferior no que tange à inibição da MAO-B ($\text{IC}_{50} = 24,14 \pm 0,017 \mu\text{M}$), frente à Pargilina ($\text{IC}_{50} = 20,04 \pm 0,095 \mu\text{M}$) (DHIMAN; MALIK; KHATKAR, 2018). O mesmo grupo, mantendo a ideia de esterificar o eugenol com compostos naturais, realizou a síntese de derivados com ácido ferrúlico, cinâmico e vanílico, com o mesmo objetivo. Dessa vez, o melhor resultado para a MAO-A foi apresentado pelo derivado do eugenol com ácido ferrúlico ($\text{IC}_{50} = 7,35 \pm 0,027 \mu\text{M}$) e para a MAO-B, nenhum dos ésteres apresentou resultado melhor que a Pargilina (DHIMAN; MALIK; KHATKAR, 2019).

São reportados trabalhos de esterificação do eugenol utilizando fármacos comercializados (Esquema 9). Em 2018, Bkhaitan *et al.* sintetizaram derivado do eugenol com o antibactericida e antiprotozoário Metronidazol (BKHAITAN *et al.*, 2018). No mesmo ano, Silva *et al.*, sintetizaram análogos esterificados do

eugenol, incluindo no escopo de compostos um derivado com ácido cinâmico (produto natural) e Ibuprofeno (anti-inflamatório) (DA SILVA et al., 2018).

Esquema 9. Esterificação do Eugenol com os fármacos Metronidazol e Ibuprofeno e o produto natural Ácido Cinâmico.



Fonte: Adaptado de Bkhaitan *et al.* (2018); e Silva *et al.* (2018).

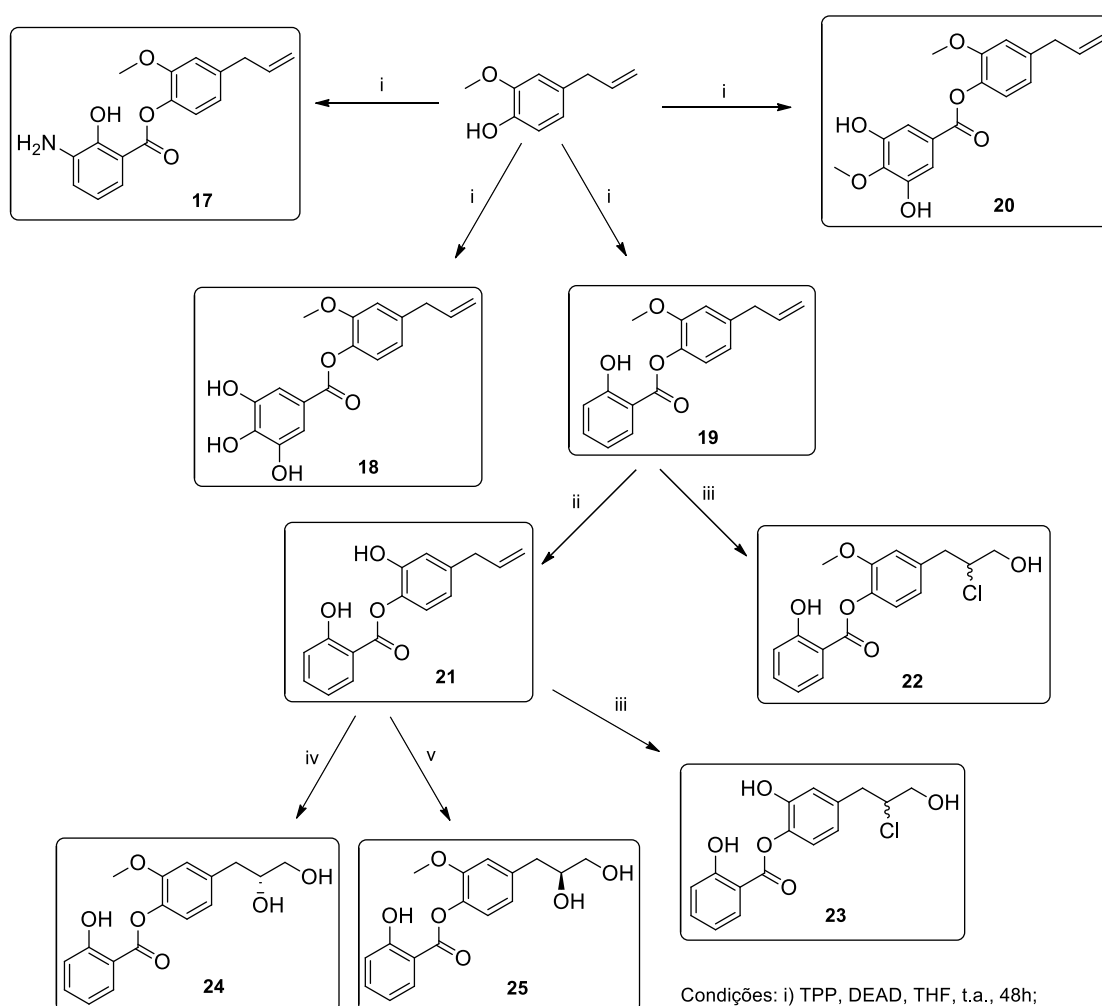
O derivado com Metronidazol não apresentou bons resultados contra *H. pylori*. Além disso, os derivados do ácido cinâmico e Ibuprofeno também não foram tão eficientes quanto o eugenol no que diz respeito à atividade antioxidante. Na mesma linha, Zhang *et al.* avaliaram o efeito protetivo do éster proveniente do eugenol com Aspirina frente à insuficiência hepática aguda em ratos. Os dados sintéticos não foram evidenciados, no entanto os autores concluíram que o composto possui efeito protetivo correlacionado com regulação de distúrbios metabólicos de aminoácidos e redução da apoptose de mitocôndrias hepáticas (ZHANG et al., 2020). Em 2023, Wang *et al.* sintetizaram derivados do Diclofenaco, em busca de um composto que apresentasse atividade anti-inflamatória superior. O derivado com eugenol apresentou excelentes resultados anti-inflamatórios, além de possuir menor grau ulcerogênico que o próprio Diclofenaco (WANG et al., 2023).

Maurya *et al.* realizaram a síntese de derivados esterificados do eugenol com cloretos de acila provenientes de ácidos de cadeia curta e longa. Ao total, foram sintetizados 7 ésteres, com rendimentos que variaram de 69-79%. O objetivo do trabalho era avaliar a atividade anti-inflamatória dos derivados em ratos. O valerato de eugenila apresentou o melhor resultado de inibição de citocina pró-inflamatória quando aplicada uma dose de 1% (MAURYA et al.,

2020). Kantar, em 2021, realizou a síntese de um dímero do eugenol partindo do cloreto de fumarila para avaliá-lo como inibidor da Acetilcolinesterase. O composto apresentou $IC_{50} = 13,20 \pm 0,43 \mu\text{g/mL}$, resultado esse melhor que a Donepezila ($IC_{50} = 16,02 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$) (KAYA KANTAR, 2021).

Para inibir a BCL-2, foram sintetizados 10 benzoatos de eugenila, pelo método da Esterificação de Mitsunobu (Esquema 10), contra o câncer colorretal. Além disso, adições a dupla também foram realizadas.

Esquema 10. Sequência reacional do Eugenol com derivados do Ácido Salicílico.



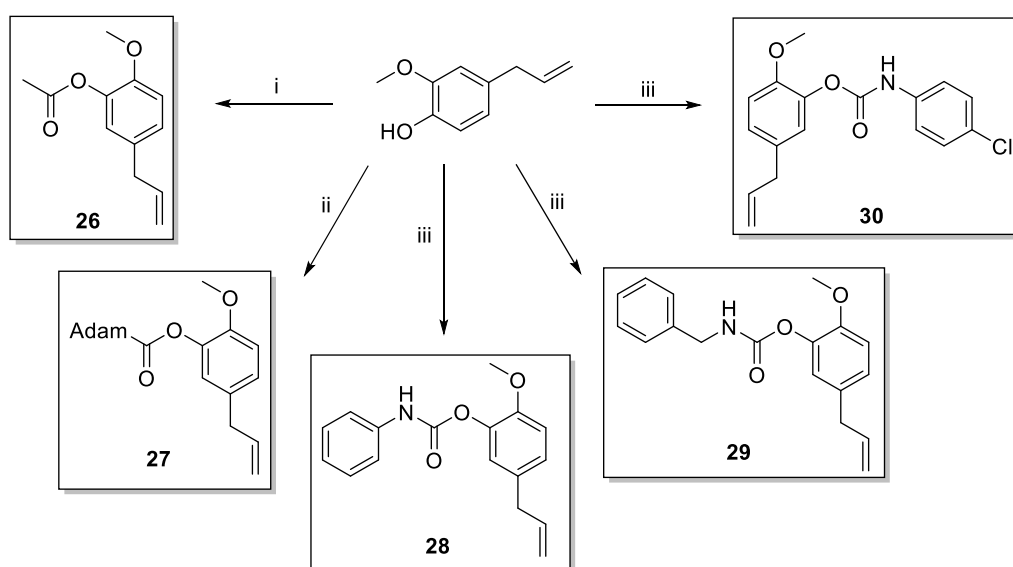
Condições: i) TPP, DEAD, THF, t.a., 48h;
 ii) DMS, THF, t.a., 24h;
 iii) NCS, I_2 , Acetona:H₂O (4:1), 0 °C, 2h;
 iv) OsO₄, DHQ.PHAL, NMO, t-BuOH:THF:H₂O (2:2:1);
 v) OsO₄, DHDQ.PHAL, NMO, t-BuOH:THF:H₂O (2:2:1).

Fonte: Adaptado de Fadilah *et al.* (2023).

Os rendimentos para a primeira etapa variaram de 47% a 75%, semelhante aos trabalhos anteriores, indicando que a metodologia não acomete de forma significativa os rendimentos reacionais. Para as etapas seguintes foram obtidos rendimentos de até 73%. Quando avaliado o melhor inibidor da BCL-2 contra o câncer colorretal, o composto **24** apresentou o melhor resultado, sendo superior inclusive que seu enantiômero **25**. Vale ressaltar que esse composto é um derivado esterificado do eugenol com ácido salicílico, outro produto natural (FADILAH et al., 2023).

Contra quatro cepas de *H. pylori*, Carradori et al. sintetizaram dois compostos provenientes da esterificação do eugenol e três carbamatos. Os ésteres não apresentaram resultados satisfatórios frente às cepas, no entanto o carbamato benzílico apresentou resultados satisfatórios quando comparado à referência Metronidazol. Os detalhes da síntese encontram-se no Esquema 11.

Esquema 11. Formação de Ésteres e Carbamatos a partir do Eugenol.



Condições: i) NaHCO_3 , Ac_2O , t.a., 10 h; ii) cloreto de 1-carboniladamantano, TEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C a t.a., 48 h; iii) respectivo isocianato, TEA, ACN, t.a. a 60 °C, 24 h.

Fonte: Adaptado de Carradori et al. (2023).

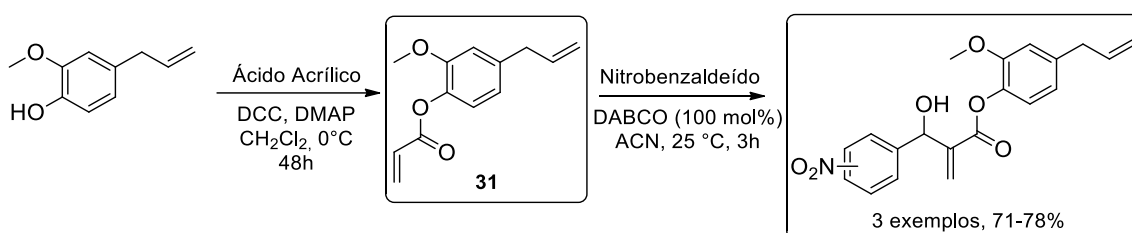
Utilizando a Esterificação de Steglich, Olim et al. produziram cinco derivados esterificados do eugenol, os quais apresentaram baixos rendimentos (15-36%) (OLIM et al., 2023). Em contrapartida, Zamli et al, em 2023, realizaram a síntese de ésteres a partir do eugenol pela metodologia comum (TEA, DCM, 0

°C), sendo obtidos rendimentos de até 90% para compostos iguais aos obtidos por Olim *et al* (ZAMLI *et al.*, 2023).

Carbonatos derivados do eugenol também já foram explorados na literatura. Em 2021, Clemente *et al*, realizou a síntese de nove carbonatos partindo do N,N-carbonildiimidazol. Após a formação do intermediário eugenol-1-carbonilimidazol, foi acrescentado o respectivo álcool para a formação do carbonato. Foi usado como solvente DCM, a 25 °C, agitação por 1 h e atmosfera de N₂ (CLEMENTE *et al.*, 2022). O artigo não aborda sobre os rendimentos reacionais. Ghallab *et al*, por sua vez, utilizando metodologia padrão para a esterificação, sintetizou um carbonato derivado do eugenol, atingindo rendimento de 88% (EL GHALLAB *et al.*, 2024).

Por fim, ésteres do eugenol podem ser intermediários para sínteses mais complexas, como já foi visto no trabalho de Fadilah *et al* em 2023. Em 2016, Xavier *et al*, sintetizaram três compostos derivados do eugenol passando pelo intermediário acrilato de eugenila, para posterior síntese de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 12).

Esquema 12. Esterificação e síntese de Morita-Baylis-Hillman a partir do Eugenol.



Fonte: Adaptado de Xavier *et al.* (2016).

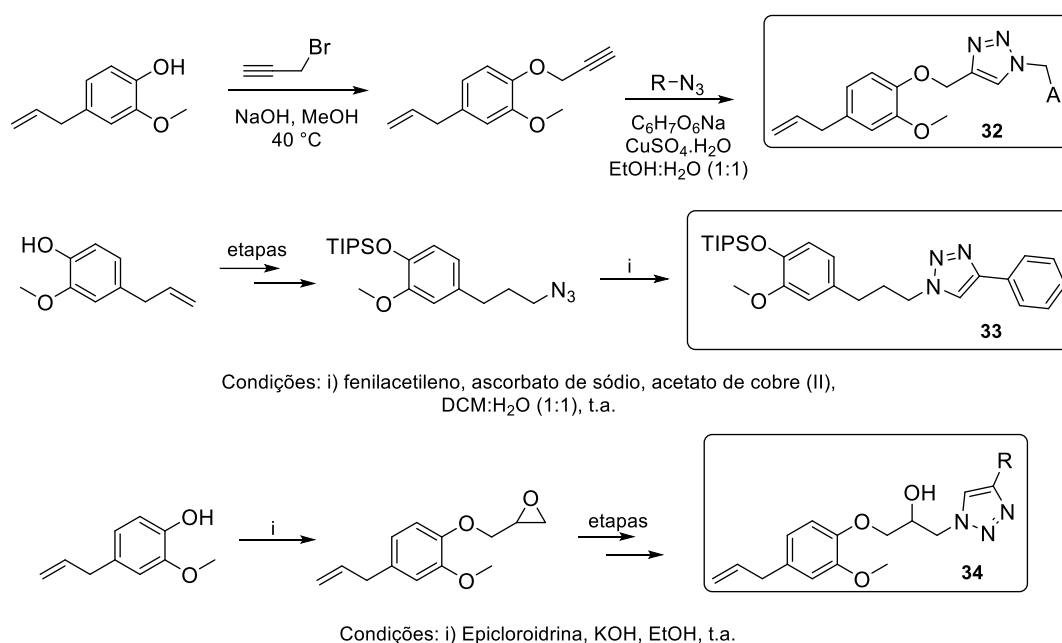
Os três derivados do eugenol sintetizados variaram apenas a posição do grupo nitro nas três posições do anel aromático. Para a etapa de esterificação, o rendimento obtido foi de 68%. Para a síntese de Morita-Baylis-Hillman, os rendimentos foram muito próximos com a variação da posição do grupo nitro (*para* = 78%; *meta* = 71%; *orto* = 75%), denotando que a posição é irrelevante para a obtenção de bons rendimentos. No entanto, além dos derivados do eugenol apresentarem melhor atividade antileishmanicida, o composto com o grupo nitro na posição *orto* foi que evidenciou melhor resultado dentre todos os

compostos sintetizados no trabalho ($IC_{50} = 4,71 \pm 0,24 \mu M$), sendo superior inclusive ao Antimoniato de Meglumina (XAVIER et al., 2016).

3.1.2. Derivados Triazóis, Diazóis e Glicosídeos

Ao realizar a alquilação do eugenol que envolve a formação de uma ligação tripla terminal, muitos pesquisadores avançam na síntese para a formação de derivados 1,2,3-triazóis (Dutra et al., 2023b; Teixeira et al., 2018). No entanto, é possível obter esses derivados a partir de epóxidos ou adições a dupla (Souza et al., 2020; Santos et al., 2019), como mostrado no Esquema 13.

Esquema 13. Regiões e formas de obtenção de 1,2,3-triazóis a partir do Eugenol.



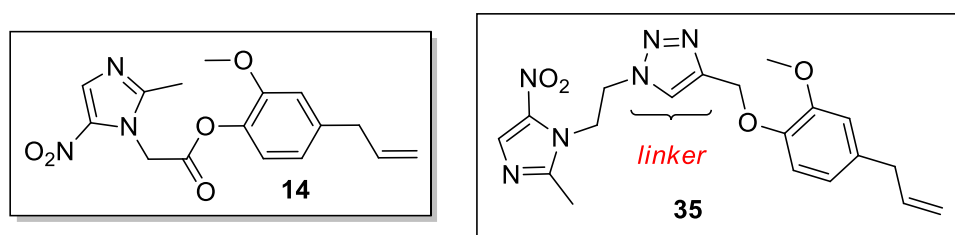
Fonte: Adaptado de Teixeira *et al.* (2018); Santos *et al.* (2019); e Souza *et al.* (2020).

É possível notar que as metodologias divergem no que diz respeito à fonte de azida. Na primeira reação do Esquema 13, o alcino vem do eugenol por meio de uma reação prévia de substituição nucleofílica, enquanto na segunda reação o alcino é outro composto e a azida provém do eugenol, também por reações sequenciais de substituição nucleofílica. Além disso, a maioria dos trabalhos realizam a síntese com ascorbato e sais de cobre a temperatura ambiente

(Ashooriha et al., 2020; Oliveira et al., 2019; Santos et al., 2019; Gazolla et al., 2018; Taia et al., 2020; R. R. Teixeira et al., 2018), enquanto outros dão preferência a irradiação de micro-ondas, o que diminui drasticamente o tempo de síntese (MAXIMINO et al., 2020).

O grupo 1,2,3-triazol, além de conferir alta atividade biológica aos compostos, funciona como um *linker*, isto é, uma porção de molécula que liga uma parte a outra, em geral ambos produtos naturais, como glicosídeos (MAGALHÃES et al., 2021a) ou fármacos (PELOZO et al., 2021), apesar de ligar também a porção do eugenol a moléculas mais simples (CUNHA LIMA et al., 2021). A Figura 2 mostra o trabalho já apresentado nesta revisão – esterificação do eugenol com o Metronidazol – em comparação ao trabalho de Pezolo *et al*, o qual utilizou o grupo 1,2,3-triazol como *linker* entre as duas moléculas (BKHAITAN et al., 2018; PELOZO et al., 2021).

Figura 2. Compostos 14 sem o *linker* 1,2,3-triazol em comparação com o produto 35 com o *linker*.

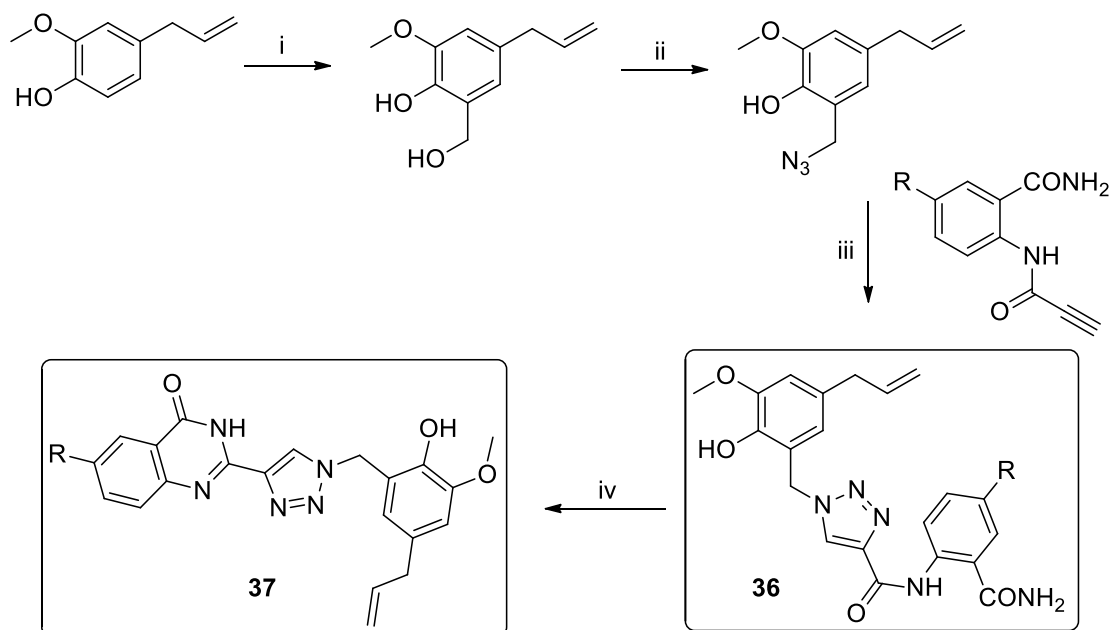


Fonte: Autor (2024)

No que diz respeito aos rendimentos reacionais, nota-se que a síntese de 1,2,3-triazóis apresenta bons rendimentos (acima de 50%), os quais variam de acordo com o grupo que está ligado à azida ou alcino.

Além da inserção de 1,2,3-triazóis nas regiões já explicitadas, é reportado também reações próximas do anel aromático do eugenol. Carvalho *et al*, em 2023, apresentou a síntese de derivados do eugenol com 1,2,3-triazóis na posição *orto* do produto natural.

Esquema 14. Síntese de derivados 1,2,3-triazóis **36** e **37** com possível atividade antileishmanicida.



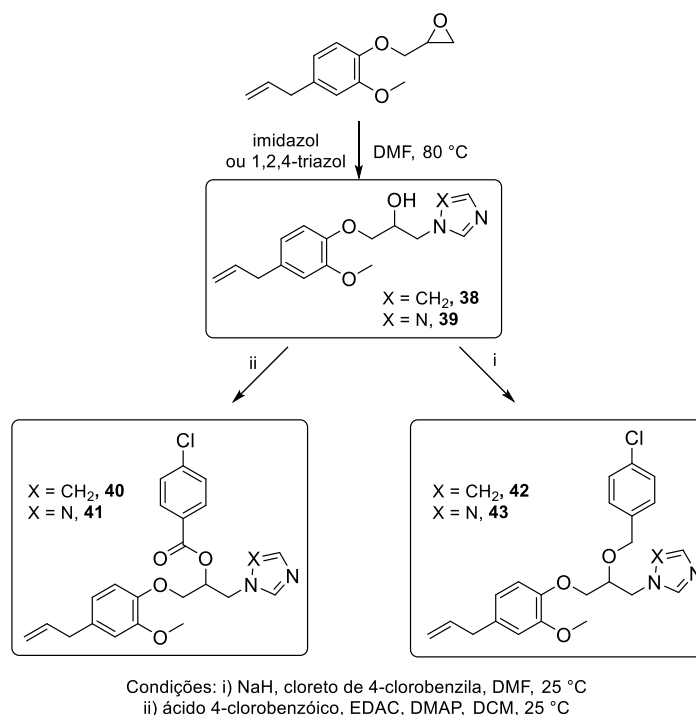
Condições: i) NaOH, formaldeído, H₂O, 25 °C; ii) SOCl₂, K₂CO₃, DMF, 0 °C, 2h, depois NaN₃, DMSO, 25 °C, 24 h; iii) Azida (eugenol), CuSO₄.H₂O, ascorbato de sódio, THF, H₂O, 25 °C, 4-24 h; iv) NaOH, H₂O, EtOH, refluxo, 1 h.

Fonte: Adaptado de Carvalho *et al.* (2023).

Os rendimentos variaram de 46-67% para os derivados não cíclicos **36**, enquanto os ciclizados **37** foram formados em rendimentos quantitativos. Desses compostos, o derivado fluorado apresentou boa atividade antileishmanicida, contudo foi denotado também alta toxicidade (CARVALHO *et al.*, 2023). Derivados fluorados do eugenol com 1,2,3-triazóis também são reconhecidos por possuírem boa atividade antifúngica (LIMA *et al.*, 2022).

Diferente dos trabalhos apresentados até o momento neste tópico, Péret *et al*, em 2023, realizou a síntese de compostos semelhantes ao Miconazol como inibidores da biossíntese de ergosterol para atividade anticândida. Inicialmente, foi sintetizado o derivado epóxido (como no Esquema 15), porém não foi utilizada azida como nucleófilo na etapa seguinte, e sim o imidazol ou 1,2,4-triazol. No estudo biológico, apenas os derivados do imidazol apresentaram bons resultados contra *Candida spp.* e *Cryptococcus gattii* (CAMPOS PÉRET *et al.*, 2023).

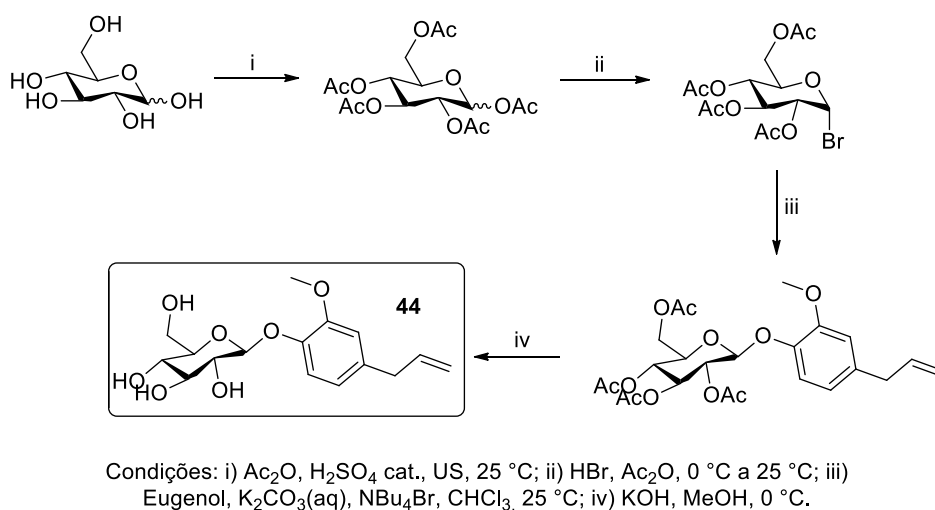
Esquema 15. Síntese de derivados 1,2,4-triazóis e imidazóis com possível atividade anticândida.



Fonte: Adaptado de Péret *et al.* (2023).

Por fim, derivados glicosídeos do eugenol são facilmente obtidos por meio de reações sucessivas no sacarídeo, as quais facilitam o ataque nucleofílico pela hidroxila do eugenol (HIPÓLITO *et al.*, 2018; RESENDE *et al.*, 2017). O Esquema 16 mostra as etapas para a formação do derivado.

Esquema 16. Sequência reacional para a síntese de derivados glicosilados a do Eugenol.



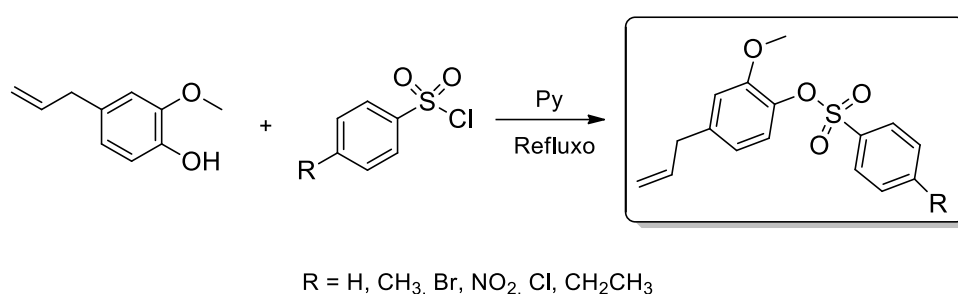
Fonte: Adaptado de Resende *et al.* (2017).

Após a etapa de adição do bromo, outro nucleófilo pode ser inserido na molécula, abrindo possibilidade para a formação de 1,2,3-triazóis (MAGALHÃES et al., 2021b), como visto anteriormente. No entanto proteções seletivas podem facilitar a síntese desses derivados em outras regiões do sacarídeo. Souza, em 2015, realizou a síntese de 1,2,3-triazóis derivados do eugenol e glicosídeos, sendo o ponto de partida da síntese a manipulação do C-6 do sacarídeo, inserindo um grupo tosil para posterior S_N2 com o grupo azida (Souza et al., 2015).

3.1.3. Derivados de Eugenol Calcogenados

Derivados sulfurados do eugenol são geralmente sintetizados via reação entre a hidroxila fenólica e cloreto de *p*-toluenossulfonila ou análogos. Em 2015, Ahmad et al. sintetizaram derivados sulfonilados do eugenol utilizando piridina como base e diferentes cloretos de sulfonilas (Esquema 17).

Esquema 17. Síntese de derivados sulfonilados a partir do Eugenol.



Fonte: Adaptado de Ahmad et al. (2015).

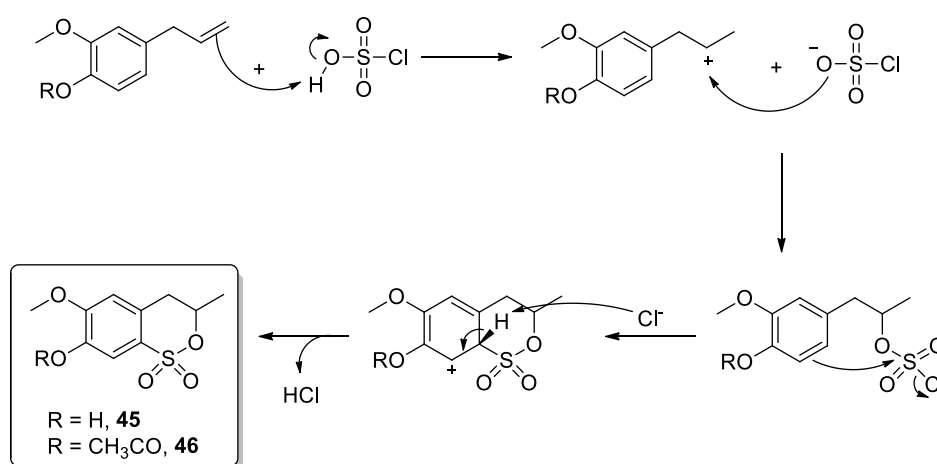
O grupo substituinte na posição *para* mostrou-se irrelevante para a formação do produto, uma vez que todos apresentaram rendimentos acima ou próximos a 80%. Mais tarde, em 2019, o mesmo grupo de pesquisadores sintetizou novos análogos modificando o grupo R, como metóxi, carboxila, trifluorometil e trifluorometóxi (AHMAD et al., 2015; LONE; KHAN; AHMAD, 2020).

A partir do desidroeugenol, Chen et al sintetizaram uma série de compostos sulfonilados, inclusive alquilados. Diferente de Ahmad et al, as reações nesse trabalho ocorreram a temperatura ambiente, utilizando trietilamina como base e o solvente foi CH₂Cl₂. Os rendimentos foram mais

baixos, entre 17-79%, demonstrando que a metodologia ou o derivado do eugenol não se mostrou tão eficiente quanto à explicitada anteriormente. Esse fato é comprovado quando os mesmos pesquisadores, no mesmo ano, realizaram a mesma síntese a partir do eugenol e os rendimentos chegaram a 94% (CHEN et al., 2021, 2022).

Sultonas também foram exploradas como derivados do eugenol. Sudarma *et al*, em 2018 e em 2020, realizaram o estudo da reatividade do eugenol, acetato de eugenila e metileugenol em reações com ácido clorosulfônico. O Esquema 18 mostra o possível mecanismo da reação.

Esquema 18. Formação de sultonas a partir do Eugenol.



Fonte: Adaptado de Sudarma *et al.* (2018).

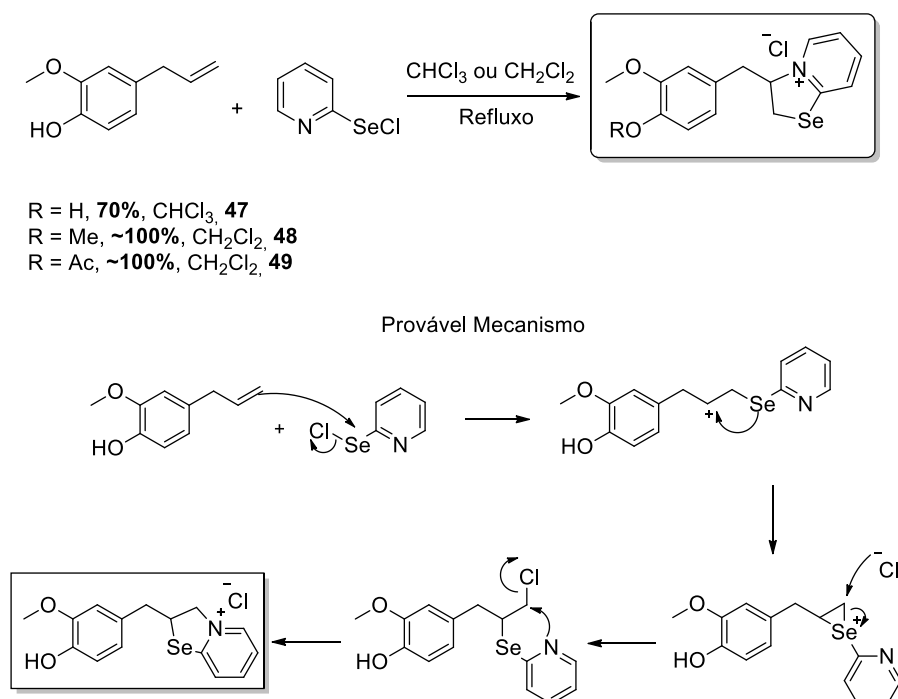
O rendimento para o derivado do eugenol foi de 64%. A reação não forma o derivado para o acetato de eugenila, uma vez que o HCl formado no meio hidrolisa o éster, retornando ao formato original do eugenol, isto é, independente da proteção do grupo $-\text{OH}$, o produto formado terá sempre a sua presença. No entanto, passando pela proteção, o rendimento foi de 96%, sugerindo que a proteção com anidrido acético – mesmo não formando o produto desejado – leva à sultona derivada do eugenol quase quantitativamente. No trabalho de 2020, por sua vez, foi estudada a influência da proteção no grupo $-\text{OH}$. Foi feita a esterificação e a metilação utilizando anidrido acético e sulfato de dimetila, respectivamente. Concluiu-se que a melhor metodologia para a formação da sultona é por meio da metilação, uma vez que se foi obtido o produto desejado

em bom rendimento (84%) (SUDARMA; DARMAYANTI, 2019; SUDARMA; HIDAYATI; DARMAYANTI, 2020).

3.1.3.1. Derivados de Eugenol Selenilados

A síntese de derivados de eugenol contendo o átomo de selênio foi pouco explorada em Química Sintética, apesar de compostos selenilados apresentarem propriedades biológicas interessantes. Em todos os trabalhos encontrados na literatura, a adição de selênio ocorre apenas na dupla ligação, via adição eletrofílica, isto é, a espécie de selênio sendo o eletrófilo da reação. Potapov *et al*, em 2020, realizaram a síntese de derivados selenilados do eugenol solúveis em água (Esquema 19). Além do eugenol, foi realizada a síntese com o derivado metilado e acetilado. A reação com o eugenol aconteceu em refluxo de CHCl_3 e foi obtido 70% de rendimento. Para os derivados metilado e acetilado, condições mais brandas foram requeridas, além da obtenção de rendimento quantitativo (POTAPOV *et al.*, 2020).

Esquema 19. Derivados solúveis em água obtidos a partir do Eugenol.



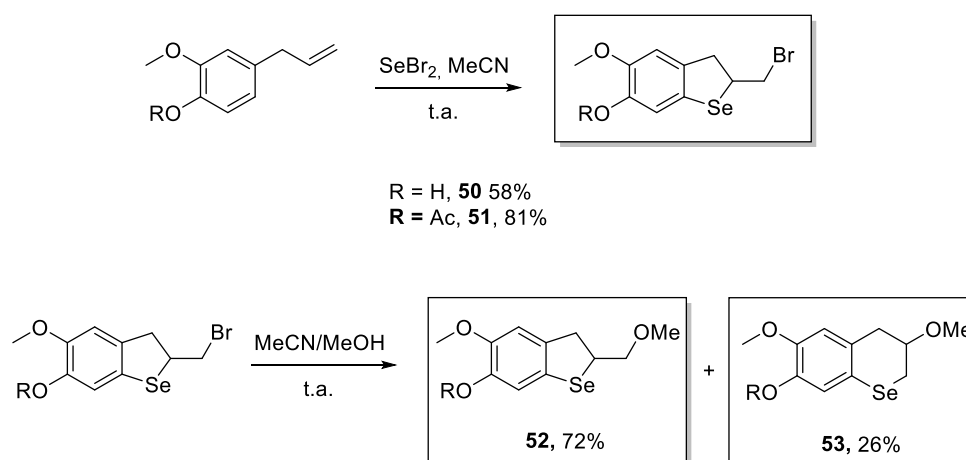
Fonte: Adaptado de Potapov *et al.* (2020).

Esse mecanismo é comum quando a espécie de selênio a ser inserida na dupla ligação é eletrofílica. No trabalho de Vieira *et al*, em 2015, foi proposto um

mecanismo de adição de selênio eletrofílico a dupla ligação em sistema oxidante I_2 /DMSO em micro-ondas (VIEIRA et al., 2015). Essa metodologia inclusive foi a base para a realização deste trabalho.

Em 2021, Musalov *et al* sintetizaram benzoselenofenos e benzoselenocromanas utilizando-se da mesma metodologia de selênio eletrofílico, no entanto com um mecanismo proposto mais complexo, uma vez que a reação também acontece com o anel aromático da estrutura do eugenol. De forma análoga à formação de sultonas proposta por Sudarma *et al*, o acetileugenol apresentou melhor eficiência na síntese, com rendimento igual a 81%, frente ao eugenol – rendimento igual a 58% - contudo o produto acetilado não é obtido devido à presença de HBr no sistema reacional, o qual hidrolisa o éster. É teorizado pelos autores que a primeira etapa da reação é a substituição eletrofílica aromática do selênio, com posterior anelação. O produto formado ainda pode sobre substituição nucleofílica com expansão de anel para a formação de selenocromanas, quando utilizados os reagentes $NaHCO_3$ em MeCN/ H_2O ; CH_2Cl_2 /MeOH; $CHCl_3$ /MeOH; ou MeCN/MeOH. Todas as condições são realizadas a temperatura ambiente e a espécie de selênio usada é o dibrometo de selênio ($SeBr_2$), conforme Esquema 20. Na etapa de substituição nucleofílica, o rendimento é quase quantitativo, dividido entre os dois compostos sintetizados, 72% para o benzoselenofeno e 26% para a benzoselenocromana (MUSALOV et al., 2021).

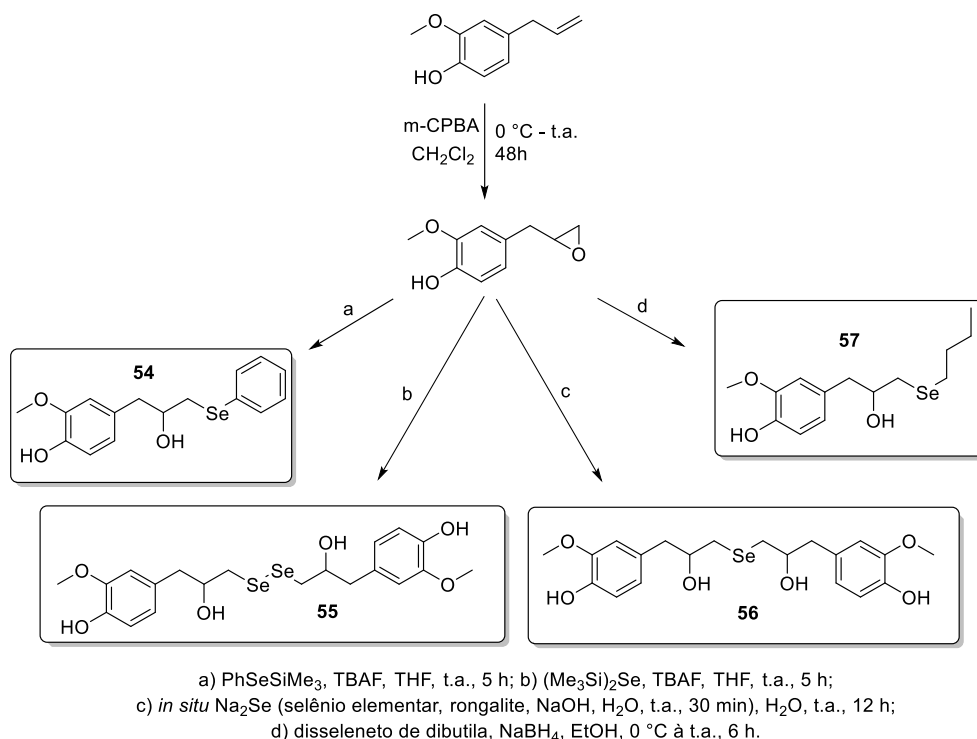
Esquema 20. Síntese de Benzoselenofenos e Benzoselenocromanas a partir do Eugenol.



Fonte: Adaptado de Musalov *et al.* (2021).

Por fim, Carradori *et al* realizaram a síntese de selenetos e disselenetos derivados do eugenol. Para tal, o derivado epóxido foi sintetizado previamente para então ser adicionado o selênio, fazendo com que todos os compostos fossem hidróxi-selenilados. Os compostos foram sintetizados em rendimentos que variaram de 63-92% (CARRADORI *et al.*, 2023).

Esquema 21. Selenetos e Disselenetos obtidos a partir do Eugenol.



Fonte: Adaptado de Carradori *et al.* (2023).

O disseleneto **55** apresentou o melhor resultado de todo o trabalho frente as diferentes cepas de *H. pylori*. O composto **54** também foi sintetizado neste trabalho, no entanto a metodologia utilizada foi mais simples, requerendo-se menos tempo de síntese, sem a necessidade do intermediário epóxido, o qual precisa de 48 h para sua formação.

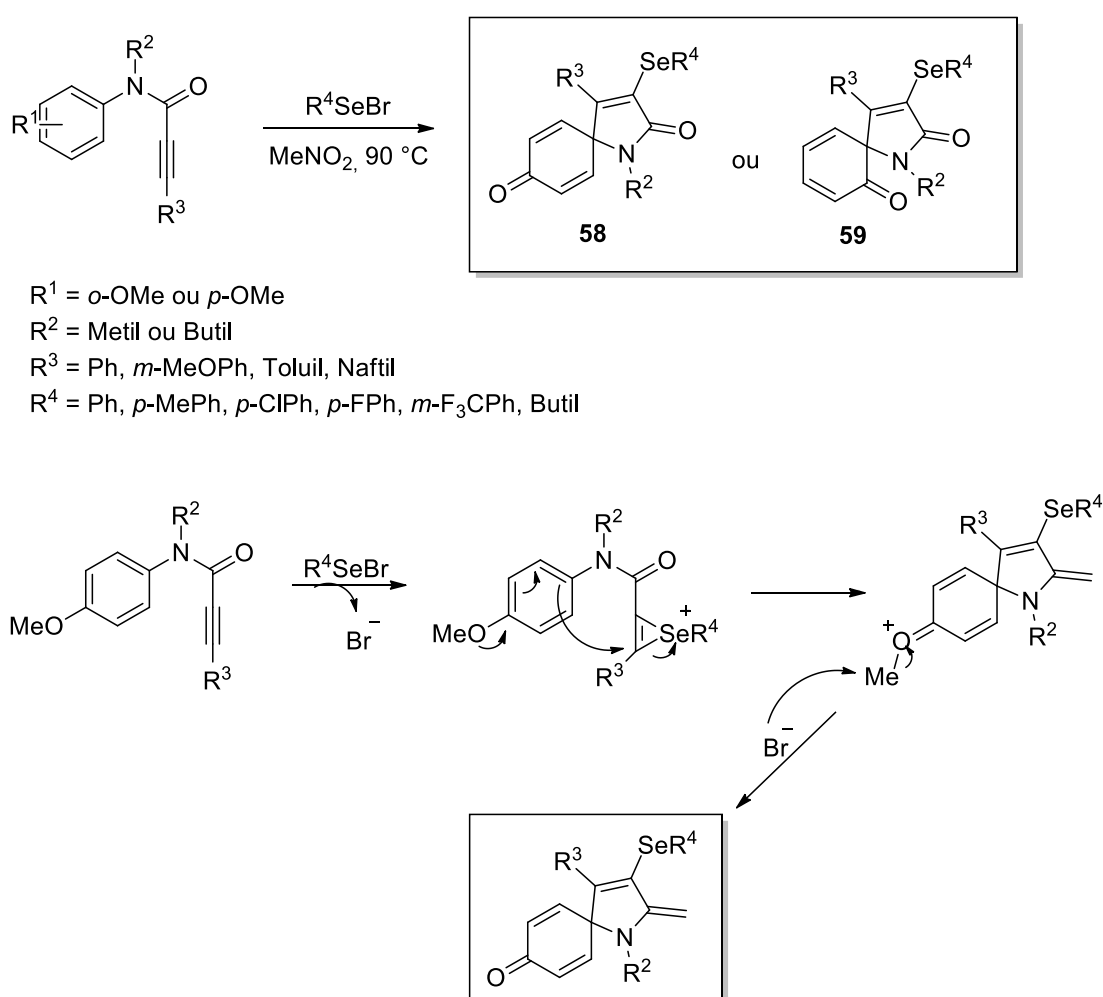
3.1.4. Adição Eletrofílica de Selênio

Para realizar a inserção de selênio eletrofílico na estrutura de um composto orgânico são necessários reagentes que permitam esse elemento adquirir essa característica. Normalmente, Oxone[®], RSeX (sendo R = Alquil ou aril e X = Cl, Br ou I) ou Reagentes de Iodo Hipervalente são utilizados

(HELLWIG et al., 2021a, 2021b; JACOB et al., 2019; LIANG et al., 2021; PERIN et al., 2018; RECCHI et al., 2020; XING et al., 2019). Quando RSeX não é utilizado de forma direta, reagentes provocam sua formação *in situ*. Esses casos serão abordados nos próximos exemplos.

Recchi *et al* realizaram a síntese de derivados selenilados de arilpropiolamidas via adição eletrofílica com RSeBr. O Esquema 22 mostra a reação e o possível mecanismo.

Esquema 22. Síntese e mecanismo da adição eletrofílica de selênio a arilpropiolamidas.



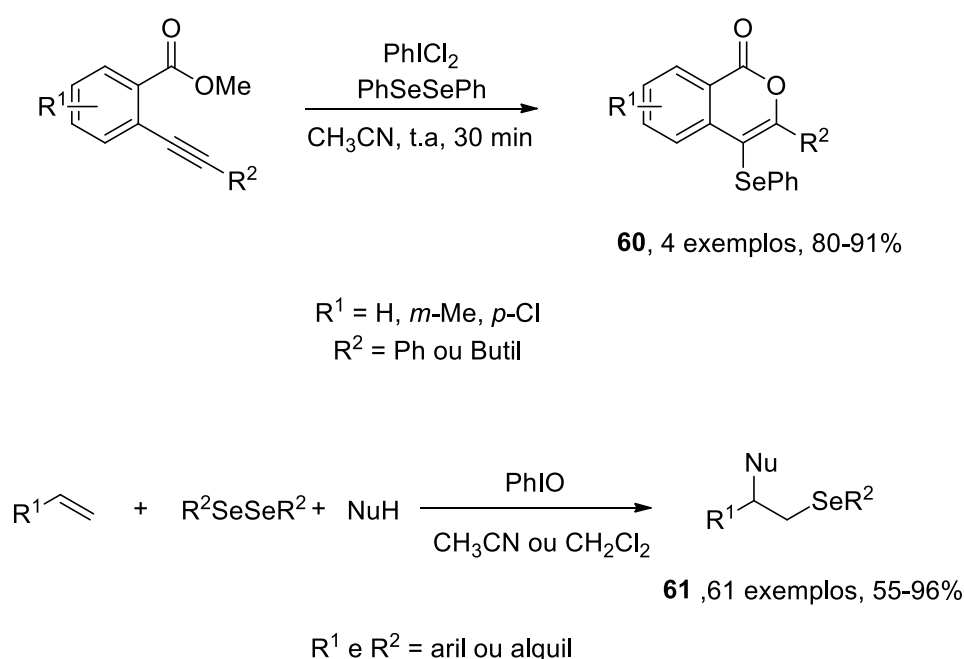
Fonte: Adaptado de Recchi et al (2020).

Os rendimentos reacionais para essa síntese variaram de 29-88%, enquanto o tempo de síntese requerido para reação foi de 3-23 h. Além disso, grupos doadores de densidade eletrônica presentes no anel aromático ligado ao

selênio foram responsáveis por diminuir o rendimento da reação, enquanto grupos retiradores denotaram aumento. De forma análoga, para que a tripla ligação realize o ataque nucleofílico ao selênio eletrofílico, densidade eletrônica é requerida e os maiores rendimentos foram obtidos quando o anel aromático com grupos doadores estava ligado ao alcino (RECCHI et al., 2020).

Xing et al, por sua vez, em 2019, realizaram a síntese de derivados do *o*-(1-alquinil)benzoatos e (Z)-2-alquen-4-inoatos. Para tal, também foi utilizado RSeX, dessa vez X = Cl. Esse intermediário foi formado *in situ* com o auxílio do dicloreto de iodobenzeno (PhICl₂), um Reagente de Iodo Hipervalente (XING et al., 2019). Posteriormente, Liang et al, em 2021, também utilizando um Reagente de Iodo Hipervalente, o Iodosobenzeno, desenvolveram um método para a selenofuncionalização de alcenos (LIANG et al., 2021). O Esquema 23 denota as reações citadas.

Esquema 23. Esquema reacional do uso de Reagentes de Iodo Hipervalente para a adição eletrofílica de selênio em diferentes substratos.

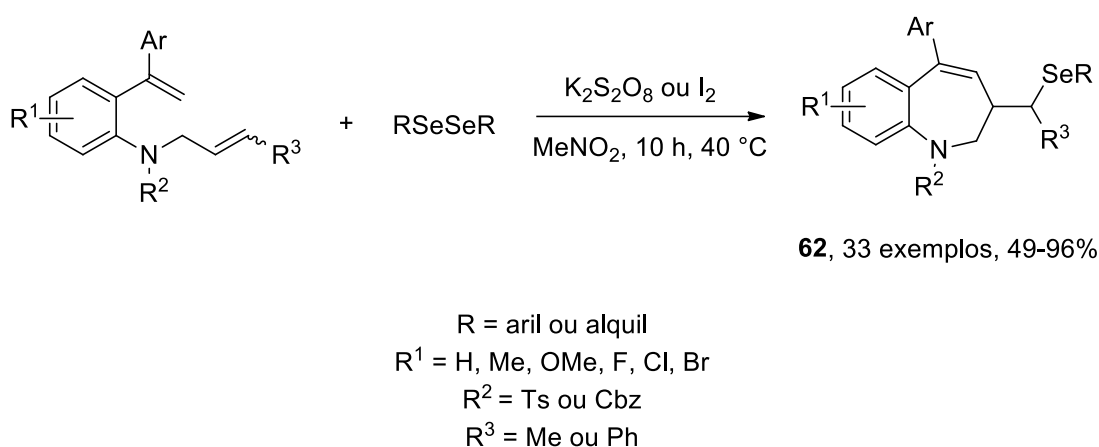


Fonte: Adaptado de Xing et al (2019) e Liang et al (2021).

A diferença prática entre os dois Reagentes de Iodo Hipervalente é o intermediário formado. Enquanto o Dicloreto de Iodobenzeno gera como fonte eletrofílica o RSeCl, o Iodosobenzeno tende a formar PhSeOSePh.

Os Reagentes de Iodo Hipervalente podem ser facilmente substituídos por I_2 em sínteses dessa natureza. No entanto, quando feita a troca, geralmente o solvente da reação é o DMSO, como pode ser visto nos trabalhos de Vieira et al e Yao et al (VIEIRA et al., 2015; YAO et al., 2023). São poucos os trabalhos reportados que não o utilizam associado ao I_2 , é o exemplo do trabalho de Zhang et al, o qual realizou a síntese de benzo[b]azepinas utilizando I_2 e nitrometano como solvente. A reação foi performada em 10 h, a 40 °C, conforme Esquema 24 (ZHANG et al., 2022).

Esquema 24. Síntese de benzo[b]azepinas seleniladas catalisadas por I_2 .



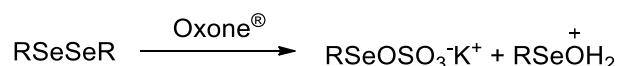
Fonte: Adaptado de Zhang et al (2022).

Utilizando íons Br_3^- provenientes do TBAB, Huang et al, em 2023, também desenvolveram um método para a adição eletrofílica de selênio a alcenos. No caso em questão, os reagentes utilizados foram TBAB, água e DMSO, sendo necessárias 5 h de reação, a 40 °C. Foram produzidos 38 exemplos em que os rendimentos variaram de 49-98%. É mostrado ainda que o TBAB possui papel crucial na formação da fonte eletrofílica de selênio RSeBr . Quando removido o TBAB e posto no sistema reacional Br_2 a eficiência não foi a mesma, uma vez que o rendimento caiu para 46% contra os 98% atingidos pelo reagente anterior (HUANG et al., 2023).

Outros meios de sintetizar *in situ* derivados de selênio eletrofílico incluem a presença de persulfatos. Em fotocatalise, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (persulfato de amônio) foi utilizado para a adição eletrofílica de selênio a alcenos (PIZZOLI et al., 2024). Além dele, o $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (persulfato de sódio) já foi avaliado como agente de

formação de selênio eletrofílico na presença de nitrometano (ZHANG et al., 2022). Dentre os agentes oxidantes contendo enxofre, o Oxone[®] se destaca devido a sua versatilidade em Síntese Orgânica por ser um reagente de baixo custo, não-poluinte, não-tóxico e solúvel em água. Trata-se de um sal triplo de fórmula $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (ALVI; JAYANT; ALI, 2022). O Esquema 25 mostra a formação das espécies formadas quando disselenetos de alquila ou arila reagem com esse sal.

Esquema 25. Formação de espécies eletrofílicas de selênio a partir do Oxone[®].



R = aril ou alquil

Fonte: Hellwig et al (2020).

Nota-se a formação de duas espécies eletrofílicas de selênio, evidenciando o potencial e eficiência do uso desse reagente em sínteses dessa natureza. Após a formação dessas espécies, os substratos utilizados variam de acordo com o objetivo do trabalho, contudo as reações de ciclização recebem destaque. Dessa forma, podem ser utilizados reagentes como 1,3-diínos, para síntese de selenofenos (Hellwig et al., 2021a; Hellwig et al., 2021b), alquinóis, visando a obtenção de selenonaftalenos via ultrassom (PERIN et al., 2018), hidrazonas e dicetonas, para a síntese de pirazóis (JACOB et al., 2019) e selenociclização de 2-aliilfenóis para formação de benzofuranos (Hellwig et al, 2021c).

Por fim, métodos alternativos que não incluem a presença de halogênios foram reportados na literatura e mostraram-se promissores para a adição eletrofílica de selênio a compostos orgânicos, como eletroquímica (REN et al., 2023) e reações catalisadas por íons Cu^{2+} suportados em micropartículas de ácido poliacrílico revestidas com polietilenoimina (DE SOUZA et al., 2023).

3.2. DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson é a segunda desordem neurodegenerativa mais comum, acometendo de 1 a 3% da população mundial acima dos 50 anos (WU

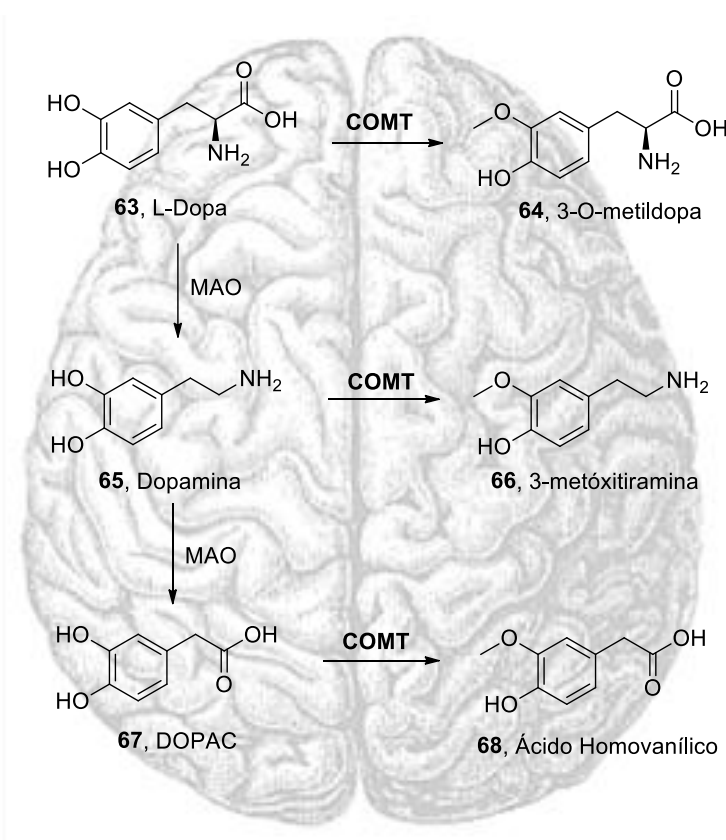
et al., 2024). Sua prevalência é aumentada à medida que a idade avança, afetando de 1,7% a 2% das pessoas acima dos 65 anos, podendo chegar a 5% para indivíduos acima dos 80 (XIAN et al., 2024). Os sintomas da Doença de Parkinson foram reportados pela primeira pelo cirurgião inglês James Parkinson e incluem sintomas motores, como: instabilidade postural, rigidez, bradicinesia e tremores (RAZA; ANJUM; SHAKEEL, 2019) e não-motores, como: disfunção olfativa, cólicas, depressão, redução da libido, fadiga e perda de memória (SONI; SHAH, 2022).

A DP é caracterizada pela acumulação de α -sinucleína, proteína que forma inclusões insolúveis no tecido neuronal de pacientes com a doença (CABREIRA; MASSANO, 2019; XIAN et al., 2024), além da perda de neurônios dopaminérgicos na *substantia nigra* por agentes inflamatórios ou stress oxidativo, o que reduz os níveis de dopamina (MAITI et al., 2017; WHITFIELD; MOORE; DANIELS, 2014; ZHONG et al., 2022), sendo que esses fenômenos podem ser causados por fatores genéticos ou ambientais.

Até o momento não existe cura para a DP, apenas tratamentos sintomáticos, ou seja, procedimentos farmacológicos e não-farmacológicos para atenuar a manifestação dos sintomas (STOCCHI et al., 2024). O tratamento farmacológico inclui L-Dopa, inibidores da Monoamina Oxidase B, inibidores da Catecol O-metiltransferase, agonistas da dopamina, os anticolinérgicos, norepinefrina e inibidores da dopa descarboxilase (MAITI et al., 2017). Desde a década de 60, o principal medicamento utilizado para o tratamento da doença é a L-Dopa, um precursor da dopamina, o qual foi responsável – e ainda é – responsável por repor os níveis desse neurotransmissor no *striatum*. No entanto, efeitos adversos foram reportados quando L-Dopa foi administrada sozinha, apesar de ser considerado o padrão-ouro, devido à sua fácil metabolização periférica. Com isso, esse medicamento passou a ser administrado junto à Carbidopa ou Benserazida, um inibidor da L-aminoácido descarboxilase. Dessa forma, sua metabolização periférica foi atenuada e ultrapassava a barreira hematoencefálica para agir no Sistema Nervoso Central (WHITFIELD; MOORE; DANIELS, 2014).

Após a solução do metabolismo por parte da Dopa Descarboxilase, na década de 70, outra enzima recebeu foco por ser a principal via de metabolismo periférico da L-Dopa: a Catecol O-metiltransferase (COMT). Essa enzima converte a L-Dopa em 3-metildopa, composto esse que, apesar de semelhante ao seu precursor, não possui efeitos dopaminérgicos (ENCARNACION; HAUSER, 2010). O Esquema 26 mostra as principais vias de metabolização da L-Dopa e dopamina no Sistema Nervoso Central.

Esquema 26. Sequência reacional de metabolização da L-Dopa e Dopamina pelas enzimas MAO e COMT.



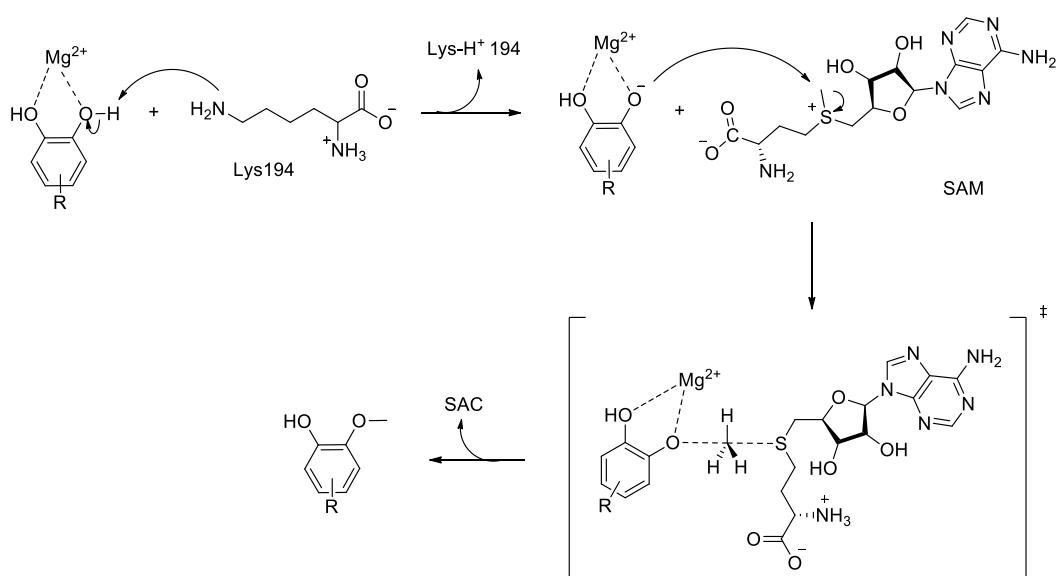
Fonte: Adaptado de Kiss e Soares-da-Silva. (2014); e Whitfield *et al.* (2014).

3.2.1. Inibidores da Catecol O-metiltransferase

Catecol O-metiltransferase é uma metaloenzima depende de Mg^{2+} responsável por catalisar a transferência de um grupo metil do cofator S-Adenosil-L-metionina (SAM) para neurotransmissores e drogas catecólicas, como dopamina, noradrenalina e L-Dopa. A metilação resulta na desativação e

finalização da atividade biológica daqueles compostos (LERNER et al., 2016). A enzima pode ser encontrada tanto no sistema nervoso periférico, principalmente no fígado e rim, na forma de S-COMT (do inglês *soluble* COMT), e no Sistema Nervoso Central, como MB-COMT (do inglês *membrane-bound* COMT) (LERNER et al., 2016; SILVA et al., 2016; ZHONG et al., 2022). O Esquema 27 mostra o mecanismo de reação da COMT em um substrato catecólico.

Esquema 27. Mecanismo de reação entre um derivado catecólico e o sítio ativo da COMT.



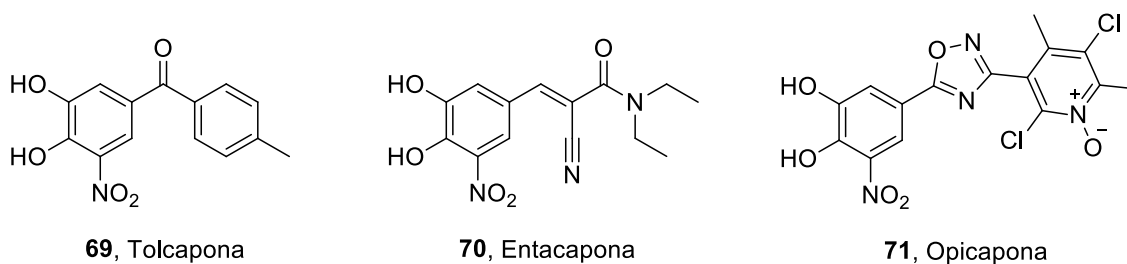
Adaptado de Czarnota et al. (2019) para a enzima estudada: **PDB ID 4XUE**.

O grupo metil do cofator SAM sofre ataque nucleofílico de uma das hidroxilas do grupo catecol. O íon Mg^{2+} , que se apresenta na enzima hexacoordenado, encontra-se ligado às hidroxilas para aumentar a nucleofilicidade e acelerar a reação na ordem de 10^9 a 10^{16} (CZARNOTA et al., 2019; PATRA; IOANNIDIS; KULIK, 2016). Com isso, inibir essa enzima para a ideal ação da L-Dopa e Dopamina é crucial para o tratamento da doença de Parkinson.

A inibição da COMT tem por finalidade impedir a metilação da L-Dopa em tecidos periféricos para prolongar a ação farmacológica e diminuir as doses terapêuticas (KISS; SOARES-DA-SILVA, 2014). Atualmente existem três inibidores da COMT aprovados pela FDA: Tolcapona e Entacapona como inibidores da COMT de segunda-geração; e Opicapona, da terceira geração

(AKHTAR et al., 2020; PARRALES-MACIAS et al., 2022). Suas estruturas podem ser visualizadas na Figura 3. Como é possível observar, as três estruturas possuem o grupo nitrocatecol em comum, tornando-o o grupo farmacofórico, ou seja, indispensável para a ação biológica daquela molécula (KISS; SOARES-DA-SILVA, 2014; ZHONG et al., 2022).

Figura 3. Inibidores da Catecol O-metiltransferase.



Fonte: Autor (2024).

A Entacapona (nome comercial: Comtan®) age essencialmente no Sistema Nervoso Periférico e possui uma ação mais fraca frente aos outros dois e por isso são necessárias doses terapêuticas mais elevadas. A Tolcapona (nome comercial: Tasmar®), por sua vez, é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica, agindo tanto no Sistema Nervoso Central, quanto no Periférico, sendo mais eficaz no tratamento da DP. No entanto, este composto está relacionado com hepatotoxicidade e problemas intestinais, sendo usado apenas em casos mais graves da DP. A Opicapona (nome comercial: Ongentys®) teve aprovação mais recente e sua hidrofiliabilidade mostrou-se importante para a redução da toxicidade, além de manter os níveis de L-Dopa no plasma estáveis por até 24h, contudo não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica e efeitos colaterais como discinesia e constipação foram reportados em estudos clínicos (AKHTAR et al., 2020; CRUZ-VICENTE et al., 2022; RATH et al., 2021; SHERIF et al., 2024; SILVA et al., 2016; TAMMIMÄKI; MÄNNISTÖ, 2012). Dos três, apenas a Entacapona possui formulação ternária com L-Dopa e Carbidopa, comercialmente chamada de Stalevo® (ENCARNACION; HAUSER, 2010; TAMMIMÄKI; MÄNNISTÖ, 2012).

4. METODOLOGIA

4.1. REDOCKING MOLECULAR

A proteína S-COMT foi adquirida no banco de dados *RSCB Protein Data Bank*, tendo como *ID* 4XUE e resolução 2,30 Å. A enzima possui em sua estrutura os cofatores Mg^{2+} e a S-adenosil-L-metionina (SAM), e o ligante 2-bifenil-3-il)-5-hidróxi-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona e, por ter um ligante não catecólico, foi utilizada neste trabalho (HARRISON et al., 2015). Inicialmente, proteína e ligante foram visualizados em *software Biovia Discovery Studio 2021*. Tendo o sítio ativo explicitado na opção "*Receptor-Ligand interactions*", as coordenadas da região onde a reação ocorre foram adquiridas para a realização do *Redocking Molecular*, onde foram obtidas as seguintes: $x = 8,78$; $y = -12,25$; $z = -8,24$; raio do sítio ativo = 10,50.

Em seguida, os inibidores foram removidos dos sítios ativos da proteína, com o intuito de recolocá-los onde estavam inicialmente. Essa metodologia valida o *Docking Molecular*, visto que mimetiza um dado que foi obtido experimentalmente por meio de Cristalografia de Raios-X. Para que a validação seja um sucesso, os ligantes não podem destoar muito da conformação experimental, logo são considerados válidas as posições em que o ligante possui $RMSD \leq 2$ Å (AGGARWAL; KOES, 2020).

Ainda no mesmo *software*, foi feita a remoção dos ligantes e das moléculas de água, uma vez que a visualização nesse programa é mais facilitada. Como algumas moléculas de água faziam parte do sítio ativo da proteína, elas foram mantidas, pois são importantes para coordenação com o íon Mg^{2+} , ligações de hidrogênio com inibidor e estabilização do complexo formado entre o ligante e a proteína. Portanto, as moléculas de água mantidas no domínio A foram HOH417 e HOH445 e no domínio B foi mantida a água HOH420. Após o preparo, os arquivos foram salvos em formato PDB (*Protein Data Bank*).

Antes da realização dos *Redockings Molecular*, agora em *software AutoDockTools-1.5.7*, foram adicionados os hidrogênios polares da proteína, em geral hidrogênios de N-terminais e C-terminais dos aminoácidos. Na sequência,

foi gerado o arquivo .gpf (*Grid Parameter File*) e, nessa etapa, foram adicionados os parâmetros para o átomo de Selênio, visto que no *AutoDock Tools-1.5.7* não o vem por padrão. Além disso, foram postas as coordenadas obtidas no *software Biovia Discovery Studio 2021*, exceto o raio do sítio ativo, visto que o *AutoDock Tools-1.5.7* denota o *GridBox* em formato poliédrico, enquanto no *Biovia* em formato esférico. O *spacing* então foi aumentado para 0,475 Å, a fim de evitar perdas de interações no sítio ativo da proteína. Realizado esse passo, o arquivo gerado foi rodado no programa *AutoGrid*, disponibilizado pelo próprio *AutoDock Tools*, assim foi possível pré-calcular as afinidades atômicas entre ligante e proteína na região especificada, ou seja, no sítio ativo. Posteriormente, foi iniciado o *docking* propriamente dito e, para tal, foi gerado o arquivo .dpf (*Docking Parameter File*). Nesse arquivo constam os métodos utilizados pelo *software* para encontrar a melhor conformação do ligante que forneça a melhor energia de ligação no sítio ativo. Em seguida, os resultados em termos de RMSD e ΔG puderam ser vistos nos arquivos .dlg (*Docking Log File*) gerados no próprio *software*, o qual mostra os resultados tridimensionalmente.

4.2. DOCKING DAS MOLÉCULAS DE INTERESSE

Primeiramente foram realizados os *dockings* moleculares das moléculas-padrão (assim denominadas neste trabalho), são elas: Tolcapona, Opicapona, Entacapona, isto é, os três atuais inibidores da Catecol O-metiltransferase. O mesmo método de preparo da proteína e ligantes do tópico 4.1 foi realizado, mudando apenas os inibidores.

O parâmetro RMSD para essas moléculas é irrelevante, uma vez que só é necessário para validar o *Docking*. A energia de ligação ΔG , expressa em kcal/mol foi utilizada como critério de escolha da melhor posição de ligação entre enzima-inibidor. O próprio *software* do *AutoDockTools-1.5.7*, na opção “*Analyze*”, ranqueia os melhores resultados. Foram selecionados apenas os encaixes com menor energia de ligação, uma vez que são os complexos mais estáveis.

4.3. EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DO EUGENOL

O Eugenol foi extraído de flores de cravo obtidas no comércio local. Ao total, 185 g de cravo foram postos em balão de 5 L e o óleo essencial foi obtido por meio de hidrodestilação em aparelho Clevenger. Em seguida, o óleo parcialmente solúvel em água foi extraído utilizando solução saturada de NaCl e 60 mL de acetato de etila (4 x 15 mL). Concluída a extração, foi realizada uma CCD com a finalidade de identificar a melhor fase móvel para a separação dos componentes do óleo essencial. Na placa, foi possível identificar 3 spots bem separados em sistema de solventes EtOAc/Hexano 10% (v/v). Com isso, a purificação em Cromatografia em Coluna foi realizada com esse sistema de eluente.

4.4. SÍNTESE ORGÂNICA

Visando avaliar o melhor método para a síntese dos selenetos derivados do eugenol, três metodologias foram testadas: a primeira utilizando aquecimento convencional; a segunda em banho ultrassônico; e, por fim, sob irradiação de micro-ondas.

Para cada metodologia foram usados 0,5 mmol de eugenol, 0,25 mmol de disseleneto de difenila, 0,1 mmol de I_2 (20% mol), 0,5 mmol de DMSO (35,50 μ L) e 2,0 mmol de metanol. Após o término da reação, uma solução de tiosulfato de sódio 20% (m/v) foi adicionada ao sistema, a fim de capturar o I_2 do meio reacional e findar a reação.

Em seguida, em funil de separação, o produto foi extraído na fase orgânica adicionando 50 mL de acetato de etila (5 x 10 mL). Separada a fase orgânica, o solvente adicionado foi evaporado para a purificação do material produzido.

A etapa de purificação foi realizada em Cromatografia em Coluna utilizando como fase estacionária Sílica-Gel (70-230 mesh) e sistema de eluentes 20% (v/v) Acetato de Etila em Hexano, visto que foi o que apresentou melhor separação na CCD. Posteriormente o produto isolado teve os solventes evaporados e calculado o rendimento reacional.

As sínteses dos demais selenetos de eugenila seguiram a metodologia que apresentou melhor adequação a esse trabalho. Com isso, variaram-se os

disselenetos – *bis*(4-metilfenil), *bis*(4-clorofenil), *bis*(4-metóxifenil), *bis*-mesitileno e *bis*(3-metilfenil). Além disso, diferentes nucleófilos foram avaliados, sendo eles: metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, etilenoglicol, ácido acético, cicloexanol, octanol, isopentanol, água, benzilamina, butanamina e N-(2-hidróxi-etil)ftalimida.

4.4.1. Reação em Aquecimento Convencional

Para a metodologia em aquecimento convencional, foi utilizado balão de fundo redondo de 25 mL, chapa de aquecimento e agitação magnética da IKA, modelo C-MAG HS 7, em temperatura de 50 °C. A reação foi monitorada por CCD até consumo máximo dos reagentes.

4.4.2. Reação em Banho Ultrassônico

Para a reação em banho ultrassônico, a temperatura testada foi de 40 °C em aparelho da marca Branson, modelo 1510. A reação também foi monitorada por CCD.

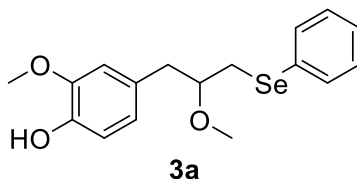
4.4.3. Reação em Reator Micro-ondas

Para a síntese em micro-ondas foi utilizada a metodologia proposta por Vieira *et al.*, em 2015, para arilsselenação de duplas ligações. O aparelho utilizado foi da marca CEM Corporation, modelo *Discover 2.0*, operado a 50 °C, durante 10 min.

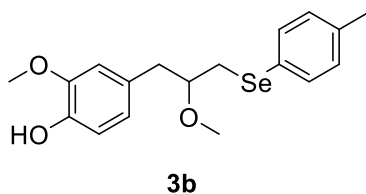
4.5. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Para caracterizar os compostos sintetizados, são necessárias análises espectroscópicas e espectrométricas. As técnicas tratam-se da interação da radiação eletromagnética com a matéria, gerando um dado em gráfico com informações úteis sobre as ligações, estruturas conformacionais e grupos funcionais presentes em determinada molécula. Dentre as técnicas mais utilizadas pelos químicos orgânicos sintéticos e de produtos naturais, destacam-se a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e

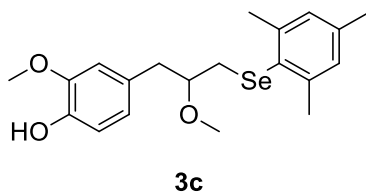
Espectrometria de Massas (EM). Ambas são ferramentas poderosas para elucidar a estrutura de novos compostos, sejam eles sintéticos ou naturais.



2-metóxi-4-(2-metóxi-3-(fenilselanil)propil)fenol (**3a**). Rendimento: (0,1542 g (88%), óleo amarelo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,53 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 6,75 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,61 (dt, $J = 9,9, 2,1$ Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (dd, $J = 12,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 12,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 14,1, 6,0$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 14,1, 6,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,3; 144,1; 132,4; 130,5; 130,0; 129,0; 126,8; 122,1; 114,2; 112,0; 81,9; 77,3; 77,0; 76,8; 57,3; 55,8; 39,6; 31,3. EM (Intensidades relativas): 352 ($[\text{M}+1]$, 11%); 215 (26%); 183 (41%); 157 (16%); 137 (100%).

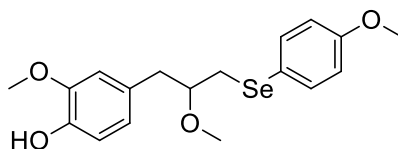


2-metóxi-4-(2-metóxi-3-(p-tolilselanil)propil)fenol (**3b**). 0,1099 g, rendimento: 60%, óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ (ppm) 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 8,1, 4,9$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,11 – 2,75 (m, 4H), 2,31 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,3; 144,0; 136,9; 135,1; 133,0; 130,1; 129,9; 126,5; 122,1; 114,2; 112,0; 81,9; 57,3; 55,8; 39,5; 31,6; 21,0. EM (Intensidades relativas): 366 ($[\text{M}+1]$, 12%); 229 (23%); 197 (49%); 171 (26%); 137 (100%).

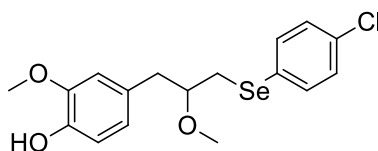


4-(3-(mesitilselanil)-2-metóxi-1-propil)-2-metóxi-1-fenol (**3c**). 0,1458 g, rendimento 74%, óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,83 (s, 2H), 6,73 (dd, $J = 10,7, 6,2$ Hz, 1H), 6,61 – 6,51 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 3,74 (s,

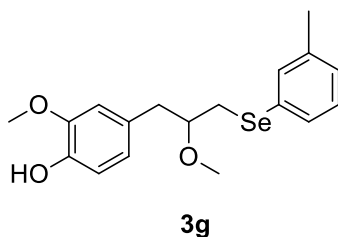
3H), 3,38 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,17 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,3; 144,0; 142,9; 138,0; 130,2; 128,5; 127,9; 122,1; 114,2; 111,9; 82,1; 77,4; 77,1; 76,7; 57,0; 55,8; 39,6; 31,0; 24,5; 20,9. EM (Intensidades relativas): 394 ($[\text{M}+1]$, 18%); 257 (51%); 225 (45%); 199 (81%); 137 (100%).

**3d**

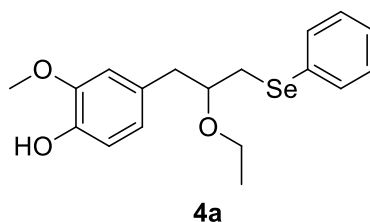
2-metóxi-4-(2-metóxi-3-((4-metóxifenil)selanil)propil)fenol (3d). 0,1129 g, rendimento 59%, líquido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,38 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,81 – 6,67 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,99 – 2,71 (m, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159,2; 146,3; 144,1; 135,4; 122,1; 114,8; 114,2; 112,0; 81,9; 77,3; 77,0; 76,7; 57,3; 55,8; 55,3; 39,5; 32,4. EM (Intensidades relativas): 382 ($[\text{M}+1]$, 32%); 245 (36%); 213 (47%); 187 (89%), 137 (100%).

**3e**

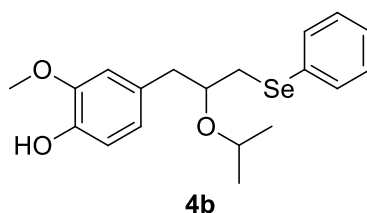
4-(3-((4-clorofenil)selanil)-2-metóxi-1-propil)-2-metóxi-4-hidroxifenol (3e). 0,1367 g, rendimento 71%, líquido escuro viscoso. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,46 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,06 – 2,84 (m, 2H), 2,81 (dd, $J = 13,9, 6,0$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 13,9, 6,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,4; 144,2; 136,1; 133,8; 129,8; 129,1; 129,1; 122,1; 114,3; 111,9; 81,8; 77,4; 77,1; 76,7; 57,4; 55,8; 39,5; 31,8. EM (Intensidades relativas): 386 ($[\text{M}+1]$, 26%); 249 (56%); 217 (51%); 191 (44%); 137 (100%).



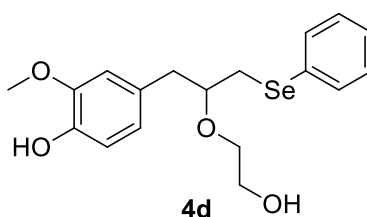
2-metóxi-4-(2-metóxi-3-(m-tolilselanil)propil)fenol (**3g**). 0,1135 g, rendimento: 62%, óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,28 – 6,92 (m, 4H), 6,74 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,08 – 2,86 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 14,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 14,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,4; 144,2; 139,3; 131,4; 129,9; 126,7; 126,5; 122,1; 114,3; 112,0; 81,8; 77,4; 77,1; 76,7; 57,3; 55,8; 39,7; 30,2; 22,3. EM (Intensidades relativas): 366 ($[\text{M}+1]$, 20%); 229 (32%); 197 (74%); 171 (23%); 137 (100%).



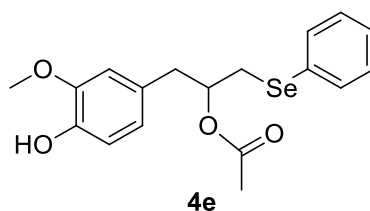
4-(2-etóxi-3-(fenilselanil)propil)-2-metóxi-fenol (**4a**). 0,1149 g, rendimento: 63%, líquido viscoso marrom. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,15 (m, 3H), 6,82 (dd, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 1H), 6,69 (ddd, $J = 10,0, 7,4, 1,8$ Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (p, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,58 – 3,36 (m, 3H), 3,17 – 2,77 (m, 3H), 1,16 (dt, $J = 32,7, 7,0$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,3; 144,1; 134,6; 132,4; 129,0; 126,7; 122,1; 114,2; 112,1; 80,3; 77,3; 77,0; 76,7; 65,2; 55,8; 40,2; 31,9; 15,4. EM (Intensidades relativas): 366 ($[\text{M}+1]$, 23%); 229 (63%); 227 (44%); 183 (63%), 137 (100%).



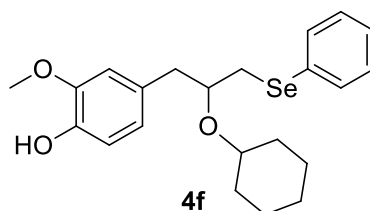
4-(2-isopropóxi-3-(fenilselanil)propil)-2-metóxfenol (4b). 0,0377 g, rendimento 20%, líquido viscoso marrom claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 6,82 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (p, $J = 6,7, 5,8$ Hz, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,22 – 2,68 (m, 4H), 1,18 – 0,91 (m, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,2; 144,0; 137,8; 134,4; 132,3; 129,0; 121,2; 115,5; 114,2; 114,1; 111,1; 77,9; 77,3; 77,0; 76,7; 55,8; 40,9; 39,9; 32,5; 22,7; 22,5. EM (Intensidades relativas): 380 ($[\text{M}+1]$), 25%); 243 (71%); 201 (83%); 183 (82%); 137 (100%).



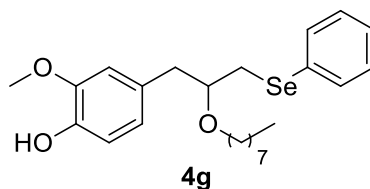
4-(2-(2-hidróxiétoxi)-3-(fenilselanil)propil)-2-metóxfenol (4d). 0,0450 g, rendimento 24%, líquido viscoso marrom escuro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,54 – 7,37 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 12,1, 4,2$ Hz, 3H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,63 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,56 (q, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,09 – 2,87 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,4; 144,2; 134,7; 132,4; 129,1; 127,0; 122,0; 114,4; 111,9; 80,8; 77,3; 77,0; 76,7; 71,0; 61,9; 55,9; 40,4; 32,2. EM (Intensidades relativas): 382 ($[\text{M}+1]$), 9%); 183 (82%); 181 (41%); 179 (16%); 137 (100%).



1-(4-hidroxi-3-metóxi-fenil)-3-(fenilselani)propan-2-il acetato (4e). 0,0775 g, rendimento 41%, óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 3H), 6,80 – 6,70 (m, 1H), 6,66 – 6,52 (m, 2H), 5,52 – 5,39 (m, 1H), 5,10 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,01 (dd, $J = 12,7, 6,0$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 12,7, 6,0$ Hz, 1H), 2,90 – 2,82 (m, 2H), 1,83 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170,4; 146,4; 144,4; 134,9; 132,7; 129,1; 127,1; 122,3; 114,; 111,8; 77,3; 77,0; 76,7; 74,2; 55,9; 39,4; 30,5; 21,0. EM (Intensidades relativas): 380 ($[\text{M}+1]$, 9%); 163 (100%); 137 (80%); 131 (92%); 43 (27%).

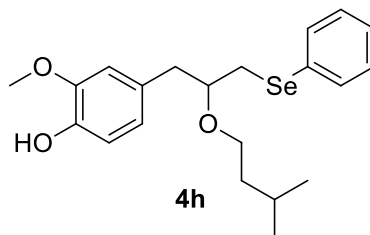


4-(2-(ciclohexiloxi)-3-(fenilselani)propil)-2-metóxi-fenol (4f). 0,1300 g, rendimento 62%, óleo amarelo. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,5; 143,9; 137,8; 132,2; 129,0; 121,1; 115,5; 114,3; 111,2; 77,6; 77,4; 77,1; 76,7; 70,3; 55,8; 39,8; 35,5; 25,4; 24,1. EM (Intensidades relativas): 420 ($[\text{M}+1]$), 3%); 201 (78%); 199 (40%); 183 (40%); 137 (100%).

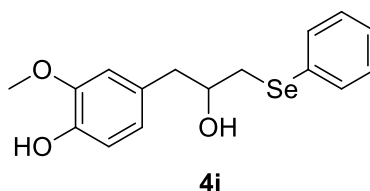


2-metóxi-4-(2-(octilóxi)-3-(fenilselani)propil)fenol (4g) 0,0309 g, rendimento 14%, líquido viscoso vermelho escuro. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,5; 144,3; 132,8; 130,9; 129,2; 127,2; 122,0; 114,4; 111,8; 77,3; 77,0; 76,7; 71,2; 65,3; 55,9; 42,5; 35,7; 30,1; 29,1; 27,7; 23,3; 19,1; 11,1.

EM (Intensidades relativas): 450 ([M+1], não visto); 338 (27%); 183 (26%); 138 (100%); 137 (93%).



4-(2-(isopentilóxi)-3-(fenilselanil)propil)-2-metóxfenol (4h). 0,0399 g, 20% rendimento, óleo preto. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,5; 144,3; 132,8; 130,9; 129,2; 127,2; 122,0; 114,4; 111,8; 77,3; 77,0; 76,7; 71,8; 71,2; 55,9; 42,5; 35,7; 29,7; 19,1. EM (Intensidades relativas): 408 ([M+1]), não visto); 338 (61%); 183 (59%); 138 (100%); 137 (95%).



4-(2-hidróxi-3-(fenilselanil)propil)-2-metóxfenol (4i). 0,0860 g, rendimento 51%, líquido viscoso marrom escuro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,21 – 7,05 (m, 3H), 6,73 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 3,82 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,02 (dd, $J = 12,4, 4,2$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 12,4, 7,1$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 12,7, 5,3$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 12,7, 7,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146,5; 144,3; 132,8; 129,6; 129,2; 127,2; 122,0; 114,5; 111,9; 77,4; 77,1; 76,8; 71,2; 55,9; 42,5; 35,6. EM (Intensidades relativas): 338 ([M+1], 16%); 183 (16%); 157 (14%); 137 (92%); 138 (100%).

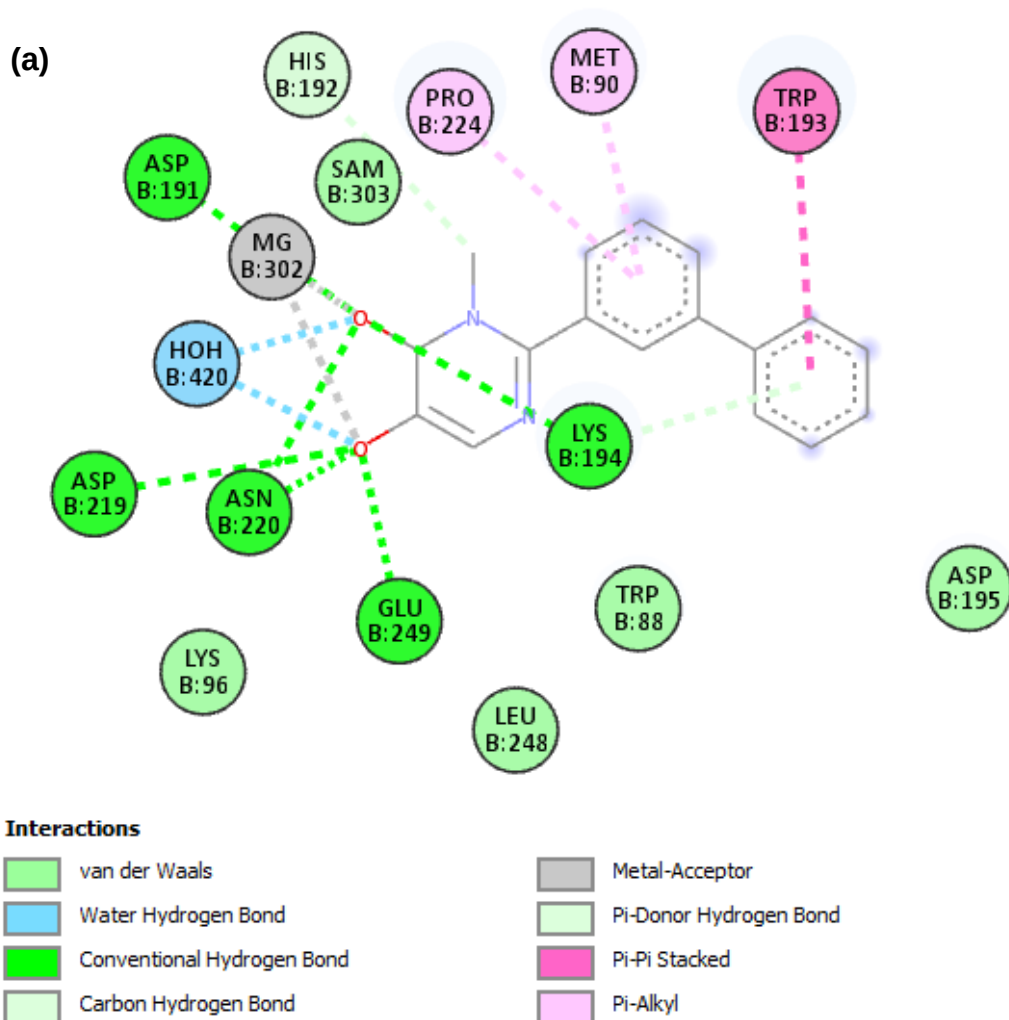
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. REDOCKING MOLECULAR

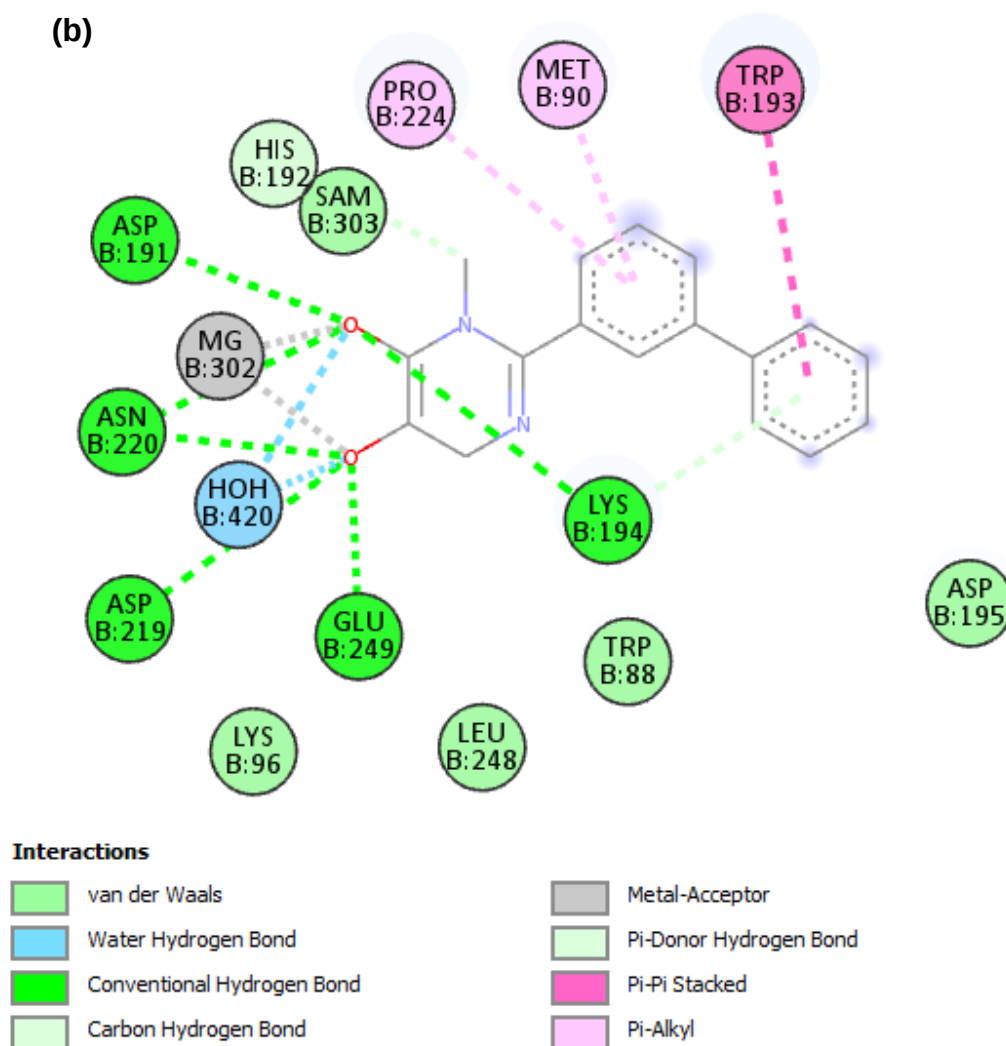
O intuito do Redocking Molecular é ajustar os parâmetros de modo que o ligante apresente o menor RMSD possível, garantindo assim fidelidade em relação ao modelo experimental. Dessa forma, buscam-se recuperar no Docking as mesmas interações entre o sítio ativo e o ligante realocado.

A Figura 4a mostra as interações originais (logo após download no Protein Data Bank) obtidas pelo ligante 2-bifenil-3-il)-5-hidróxi-3-metilpirimidin-4(3H)-ona antes do Redocking Molecular e a Figura 4b, após.

Figura 4. a) Interações entre o sítio ativo da COMT e o inibidor cocrystalizado; b) Interações obtidas no *Redocking Molecular*.

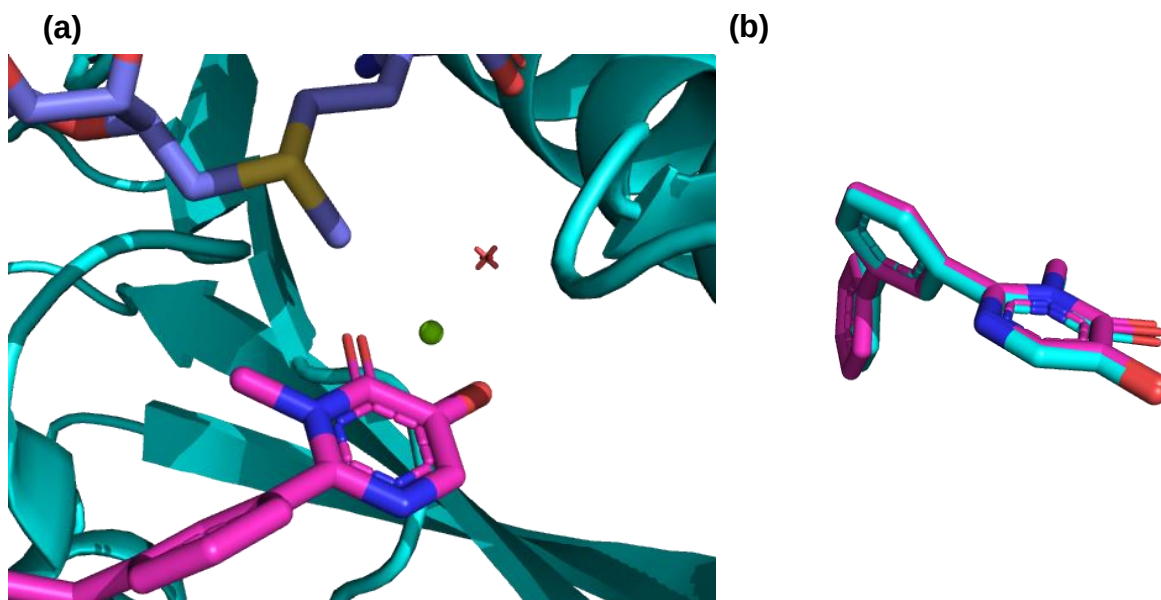


(b)



Como é possível observar, todas as Ligações de Hidrogênio foram reestabelecidas (Asp235, Glu245, Lys194, Asn221 e Asp191), além de outras interações como Pi-Pi *stacked* com Trp193 e Pi-Alquil com Pro224 e Met90. Como dito no tópico 4.1, algumas moléculas de água mostraram-se importantes para o bom funcionamento do sítio ativo, uma vez que podem fazer parte do ciclo catalítico da enzima, como é o caso de H₂O420, a qual se encontra complexada com o íon Mg²⁺ e interagindo por Ligação de Hidrogênio com a carbonila e hidroxila do ligante. Por fim, o Mg²⁺ encontra-se complexado com os oxigênios do anel, garantindo a geometria ideal para a interação com o Cofator S-adenosil-L-metionina, conforme ilustra a Figura 5.

Figura 5. a) Modelo 3D da geometria obtida no Redocking Molecular; b) Comparação da posição do modelo experimental (azul) com o obtido computacionalmente (roxo).



Fonte: Autor (2024).

Nota-se que a carbonila do anel é o grupo que se aproxima do SAM. O mesmo comportamento é observado para o Redocking. Conforme explicitado anteriormente, a reação que ocorre entre esse cofator e o ligante é uma S_N2 , e para que essa reação ocorra, a hidroxila deveria interagir. Ainda assim, esse ligante apresentou boa atividade frente a COMT humana (HARRISON, 2015), provando a ação de derivados não-catecólicos. Quando comparados, foi possível obter um RMSD = 0,28 Å e a Figura 5b mostra o quão similares são as posições.

5.2. DOCKING DOS SELENETOS DE EUGENILA

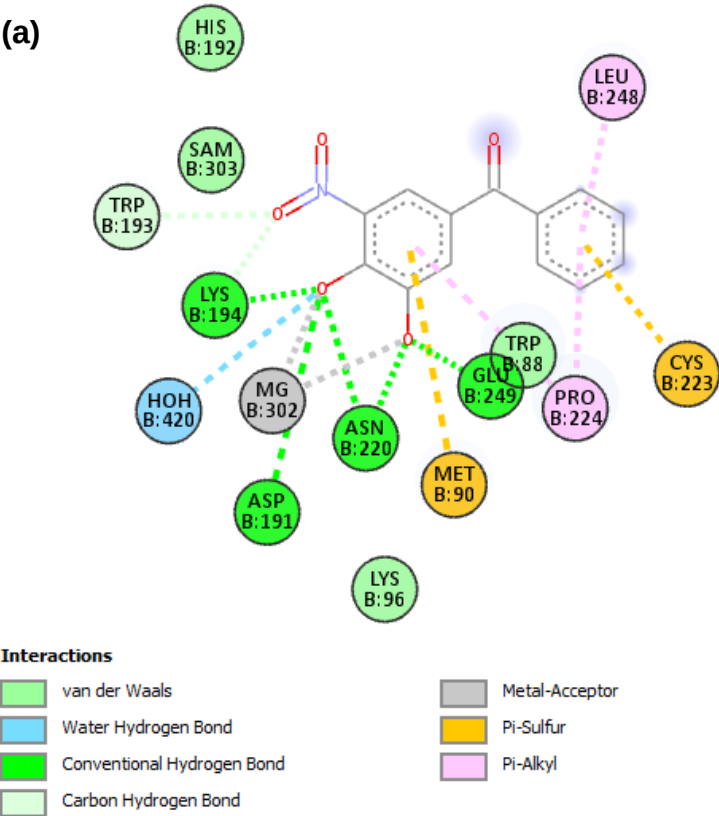
Utilizando a mesma metodologia dos *Dockings* realizados anteriormente, foi feita a ancoragem dos compostos sintetizados nesse trabalho, a fim de avaliar o que melhor interage com o sítio ativo. A Tabela 1 mostra os resultados referentes à Energia de Ligação, a distância entre a hidroxila e o cofator SAM e a Constante de Inibição Teórica.

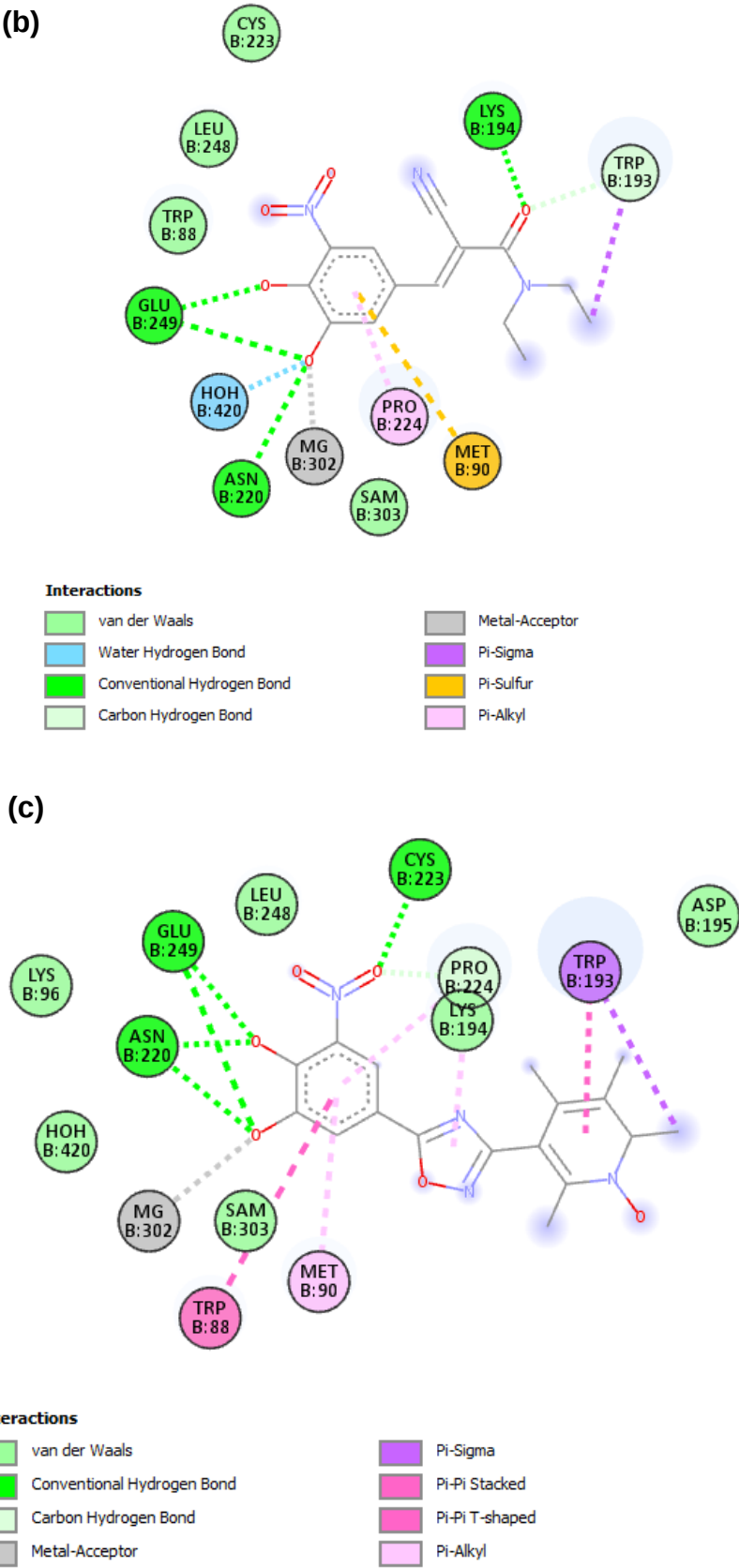
Tabela 1. Resultados obtidos no Docking Molecular para o Inibidores da COMT e os produtos **3a-g**.

Entrada	ΔG (kcal.mol ⁻¹)	Distância (Å)	Ki Teórico (μM)
Tolcapona	-6,16	2,92	30,52
Entacapona	-5,59	3,58	80,05
Opicapona	-6,26	3,55	25,73
3a	-5,38	2,84	114,05
3b	-5,82	3,04	54,32
3c	-5,56	9,36	83,56
3d	-5,93	3,00	45,01
3e	-6,19	2,86	29,26
3f	-6,06	2,99	36,19
3g	-5,90	8,51	47,42

Fonte: Autor (2024).

Figura 6. Interações entre o sítio ativo da COMT e a Tolcapona (a); Entacapona (b); e Opicapona (c).





Fonte: Autor (2024).

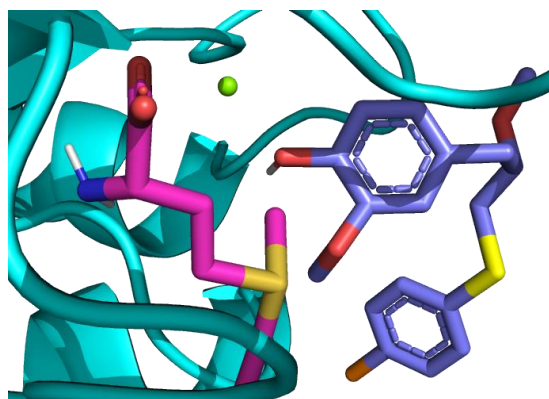
Dentre as interações notadas, a que chama mais atenção é a Pi-Enxofre entre os aminoácidos Met90 e Cys223 com a Tolcapona e Entacapona. Essa interação tem papel crucial na conformação do complexo, na atividade química e biológica, e na estabilização da proteína (ZHOU et al., 2015). Vale ressaltar que essa interação não foi vista no ligante cocrystalizado.

No que diz respeito aos parâmetros analisados, a Opicapona apresentou a melhor Energia de Ligação ($-6,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e, conseqüentemente, a menor Constante de Inibição Teórica ($25,73 \text{ }\mu\text{M}$), fazendo jus a sua maior efetividade no tratamento da Doença de Parkinson. Em seguida vem a Tolcapona com $-6,16 \text{ kcal.mol}^{-1}$ a segunda melhor Energia de Ligação e, por fim, a Entacapona com $-5,58 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Dentre os compostos da primeira série, apenas dois apresentaram Energias de Ligação superiores, ou seja, piores que a Entacapona (menor dentre os fármacos), **3a** e **3c**, indicando que grupos alquílicos no anel aromático não favorecem a interação entre proteína-ligante. Além disso, o composto **3c** e **3g** não apresentaram geometria favorável para interação, visto à distância adquirida do cofator SAM ($9,36 \text{ }\text{\AA}$ e $8,51 \text{ }\text{\AA}$, respectivamente), reforçando a hipótese anterior e ampliando para a importância da posição de substituição no benzeno.

O que apresentou melhor Energia de Ligação foi o **3e**, com $\Delta G = -6,19 \text{ kcal.mol}^{-1}$, adquirindo Energia melhor que a Tolcapona e Entacapona, porém ainda inferior a Opicapona. O que o torna melhor que esse fármaco é a aproximação da hidroxila fenólica do cofator SAM ($2,86 \text{ }\text{\AA}$), sugerindo uma interação mais favorável para uma possível reação (Figura 7).

Figura 7. Modelo 3D da interação entre o composto **3e** e o sítio ativo da COMT.



Fonte: Autor (2024).

Além disso, foi denotada uma interação do tipo Ligação de Halogênio entre o Cloro presente na estrutura e o aminoácido Asp195. Essa interação é teorizada por ser tão forte quanto uma ligação de hidrogênio, devido ao efeito de anisotropia da densidade eletrônica, gerando uma carga parcial positiva no átomo de halogênio, o qual interage com um átomo com pares de elétrons livres, como oxigênio e nitrogênio presentes nos aminoácidos (INSCOE; RATHNAYAKE; MO, 2021). Essa interação aumenta está de acordo com o aumento da polarizabilidade do átomo, isto é, átomos de Bromo tendem a formar ligações de halogênio mais fortes que o Cloro (KURCZAB; KUCWAJ-BRYSZ; ŚLIWA, 2020). No entanto, para o composto **3f**, essa interação não foi vista, indicando que não houve geometria adequada para a sua realização.

A variação do nucleófilo apresentou resultados mais diversos, visto a grande diferença gerada na estrutura dos produtos. A Tabela 2 mostra os resultados do *Docking Molecular* para os compostos da segunda série.

Tabela 2. Resultados obtidos no Docking Molecular para o Inibidores da COMT e os produtos **4a-i**.

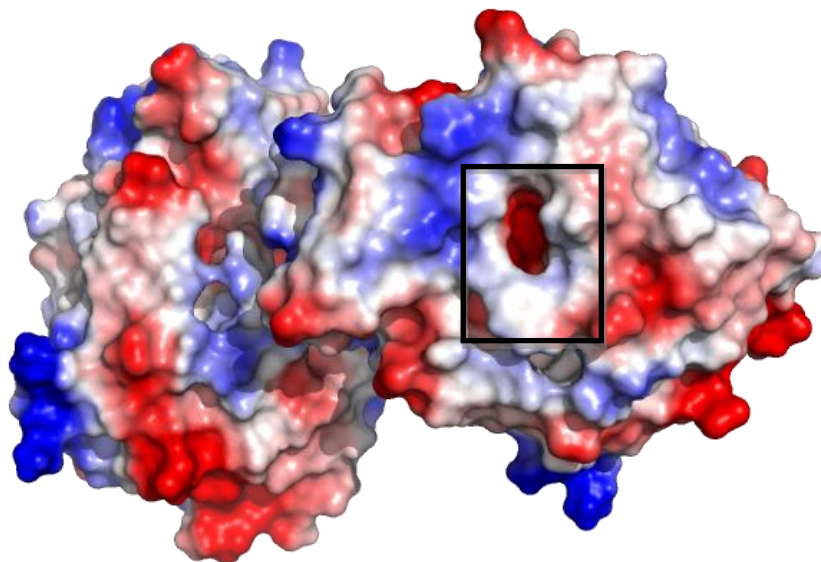
Entrada	ΔG (kcal.mol ⁻¹)	Distância (Å)	Ki Teórico (μM)
Tolcapona	-6,16	2,92	30,52
Entacapona	-5,59	3,58	80,05
Opicapona	-6,26	3,55	25,73
4a	-5,80	3,07	55,99
4b	-5,12	7,08	177,12
4d	-4,08	2,93	1020,00
4e	-6,60	3,02	14,56
4f	-5,40	9,64	110,46
4g	-3,83	3,00	1560,00
4h	-5,44	3,90	103,10
4i	-6,63	2,84	13,77

Fonte: Autor (2024).

Os valores de Energia de Ligação variaram de -3,83 a -6,63 kcal.mol⁻¹, variação maior que os compostos da primeira série, os quais variaram em um pequeno intervalo. A maior Energia – complexo mais fraco – foi apresentada pelo composto **4g** (-3,83 kcal.mol⁻¹), seguido dos compostos **4d** (-4,08 kcal.mol⁻¹) e **4b** (-5,12 kcal.mol⁻¹). De forma geral, foi possível notar que nucleófilos grandes não apresentaram boa Energia de Ligação, e quando adquiriram Energia razoável, como os compostos **4f** e **4h**, a distância em relação ao cofator SAM

não apresentou bons resultados, que, para os casos em questão foi de 9,64 Å e 3,90 Å, respectivamente. Esse fato pode ser explicado pelo mapa eletrostático da COMT (Figura 8).

Figura 8. Mapa eletrostático da COMT (Em vermelho regiões de maior polaridade, em azul, de menor polaridade).



Fonte: Autor (2024).

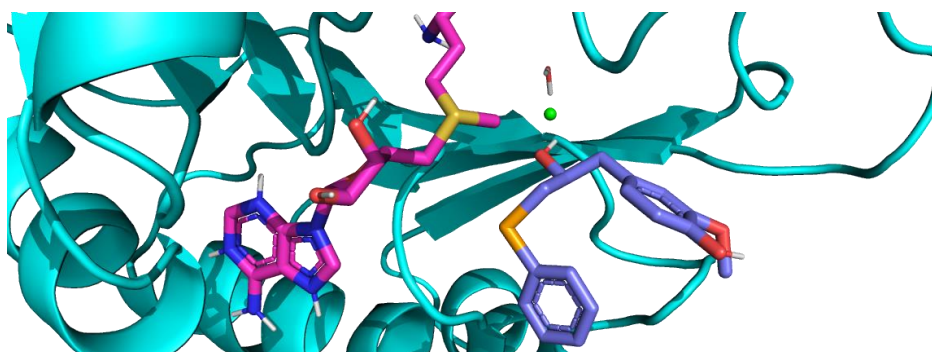
Na região destacada é a cavidade onde se encontra o sítio ativo da enzima. Nota-se que a região de interação entre sítio ativo e ligante é bastante hidrofílica, o que impede a entrada de grandes cadeias alquílicas, as quais possuem características hidrofóbicas.

Os compostos **4e** e **4i** apresentaram as maiores Energias de Ligação do trabalho -6,60 e -6,63 kcal.mol⁻¹, respectivamente, maiores inclusive que os fármacos. Além disso, a alta polaridade de ambas as moléculas e o tamanho reduzido do nucleófilo para o **4i** conferiu boa aproximação do cofator SAM (2,84 Å), sendo esse último o que adquiriu maior proximidade, junto ao composto **3a**, corroborando com a ideia da influência do nucleófilo da reação na entrada da molécula no sítio ativo da enzima. Para o composto **4e**, o grupo acetil mostrou-se importante para a realização de Ligação de Hidrogênio com o aminoácido Cys223, mesma interação vista para a Opicapona. Vale ressaltar que a presença de grupo acetil em moléculas biologicamente ativas aumentam a

biodisponibilidade oral, além de melhorar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do composto (CHURCHILL et al., 2021; TSAI et al., 2022).

Por fim, o composto **4i**, diferente de todos os compostos deste trabalho, não interagiu com enzima pela hidroxila fenólica. A melhor posição de *Docking* foi denotada com a hidroxila alquílica interagindo com o Mg^{2+} e se aproximando do cofator SAM, como mostra a Figura 9.

Figura 9. Modelo 3D da interação entre o composto **4i** e o sítio ativo da COMT.



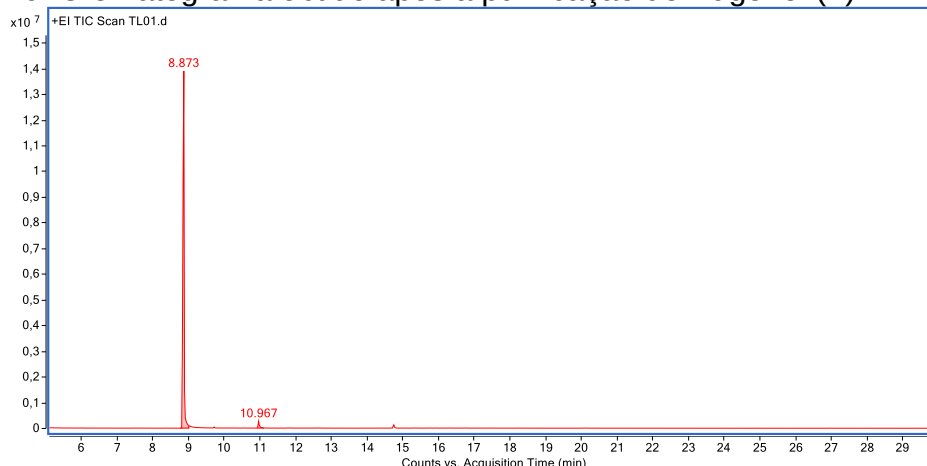
Fonte: Autor (2024).

Entende-se que a alta seletividade da enzima pode desfavorecer esse tipo de reação, no entanto esse resultado corrobora com os resultados experimentais apresentados por Harrison *et al*, ao mostrar que compostos não-catecólicos também são capazes de inibir a COMT (HARRISON et al., 2015).

5.3. EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DO EUGENOL

Após a obtenção do óleo essencial do cravo, apenas uma alíquota foi utilizada para a purificação. Ao final, 3 g de Eugenol foram obtidos (1,6% de rendimento) em pureza de 98% determinada por GC/MS (Figura 10).

Figura 10. Cromatograma obtido após a purificação do Eugenol (1).

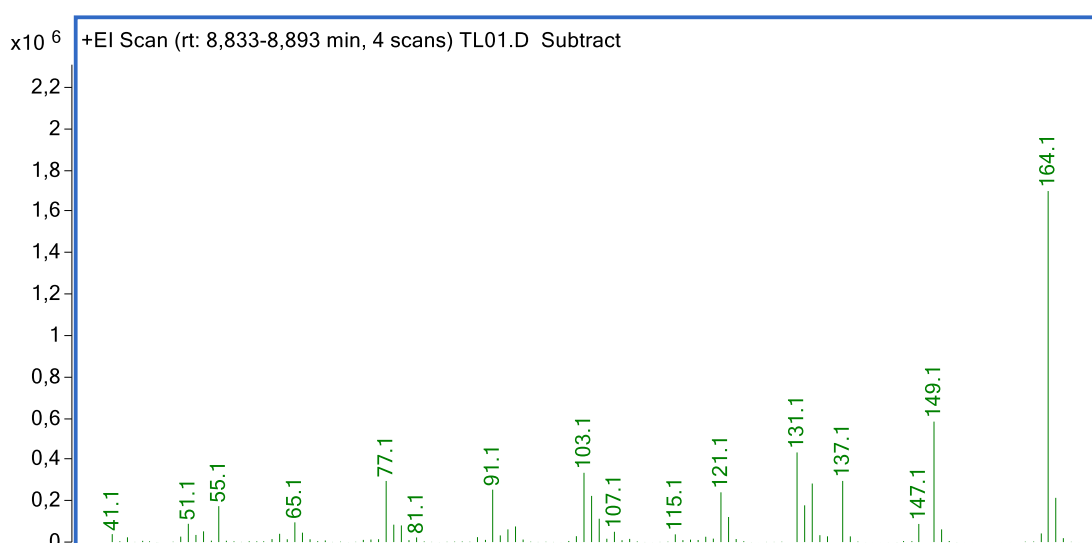


Fonte: Autor (2024).

Em 8,873 min é possível observar o pico de maior intensidade referente ao Eugenol e em 10,987 min, trata-se do pico do acetato de eugenila. As integrações denotam valores de 98% e 2% de área relativa, respectivamente. Ambos os componentes foram identificados por Espectrometria de Massas, utilizando como biblioteca a Base de Dados da NIST, a qual apresentou um fator de similaridade para o Eugenol de 99%.

O espectro de massas, por sua vez, apresentou m/z 164 como o pico molecular e pico-base, m/z 149, 131, 103, 91 e 77 como principais íons-filho, conforme mostra a Figura 11.

Figura 11. Espectro de Massas (EM) do Eugenol (1).

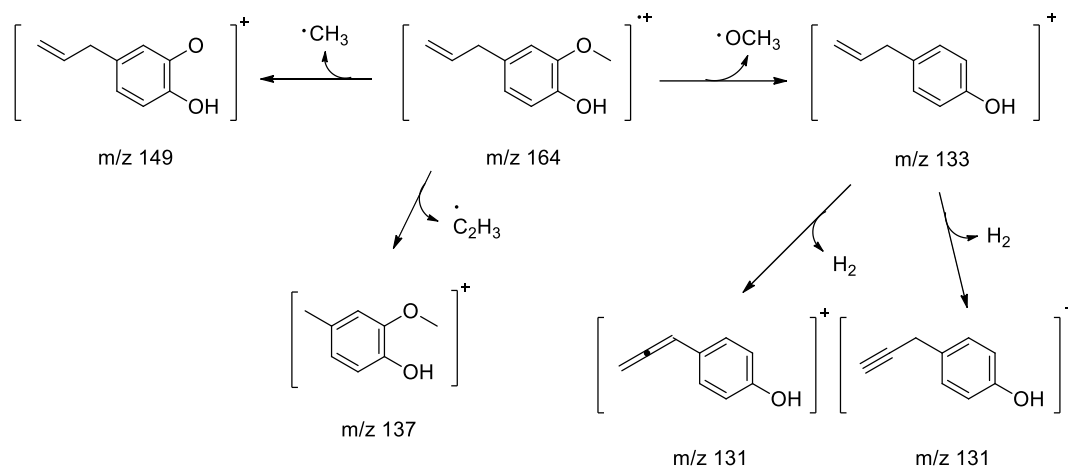


Fonte: Autor (2024).

O Esquema 28 mostra os mecanismos de fragmentação dos principais íons obtidos por Espectrometria de Massas.

O pico molecular – e também pico-base para o eugenol – inicialmente perde o grupo metil da metóxi, formando o íon com m/z 149. Além disso m/z 164 também pode perder $\bullet\text{C}_2\text{H}_3$, formando o íon com m/z 137. O íon m/z 133 pode ser formado com uma única perda do radical metóxi. A formação do íon em m/z 131 se dá pela perda da molécula de H_2 para a formação do alcino terminal ou do ceteno, sendo esse último mais provável devido a formação de um intermediário radical benzil, o qual pode ser estabilizado por ressonância pelo grupo alil ou fenil.

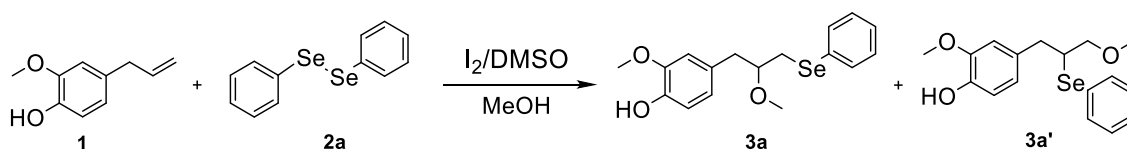
Esquema 28. Possíveis fragmentações do Eugenol (**1**).



Fonte: Autor (2024).

5.4. METODOLOGIAS DE SÍNTESE

Esquema 29. Reação para avaliação da melhor metodologia de síntese para obtenção dos derivados selenilados do Eugenol (**1**).



Fonte: Autor (2024).

Tabela 3. Resultados obtidos após a síntese utilizando Aquecimento Convencional, Ultrassom e Micro-ondas.

Método	Tempo	Temperatura	Proporção 3a:3a' (GC)	Rendimento 3a
Aquecimento Convencional	12 h	50 °C	1:0,3	51%
Ultrassom	2 h	40 °C	1:0,5	65%
Micro-ondas	10 min	50 °C	1:0,1	88%

Fonte: Autor (2024).

As três metodologias mostraram-se suficientes para a formação do produto, no entanto a que obteve maior rendimento foi a metodologia utilizando irradiação micro-ondas, 88%. A metodologia em ultrassom alcançou 65%, enquanto o aquecimento convencional atingiu 51% de rendimento. Além disso, durante a realização do procedimento, notou-se a formação de um subproduto com relação massa/carga igual a produto principal. Nesse caso, estima-se ser o regioisômero, isto é, uma mistura das adições do tipo Markovnikov e Anti-Markovnikov. Esse fenômeno é reportado apenas para adições a alquil-alcenos, visto que aril-alcenos possui fenômenos eletrônicos e estéricos que impedem a adição anti-Markovnikov (LIANG et al., 2021). No caso em questão, a metodologia micro-ondas apresentou melhor regioseletividade dentre as estudadas.

Realizando um breve estudo do gasto energético de cada equipamento para a formação do produto, é possível estabelecer quantitativamente a melhor metodologia. Nas especificações técnicas de cada aparelho, foi possível obter os valores de potência. Para o aquecimento convencional, a potência do equipamento é de 1020 W, para o ultrassom, tem-se 80 W e o aparelho micro-ondas operou a 100 W. Sabendo que $W = J.s^{-1}$, pode-se adquirir a energia requerida durante as sínteses em cada aparelho.

$$P = \frac{E}{t}$$

$$1020 J.s^{-1} = \frac{E}{43200 s}$$

$$E = 44 MJ$$

**Aquecimento
Convencional**

De forma análoga, foram feitos os cálculos para o ultrassom e micro-ondas.

$$E = 576 \text{ kJ}$$

Ultrassom

$$E = 60 \text{ kJ}$$

Micro-ondas

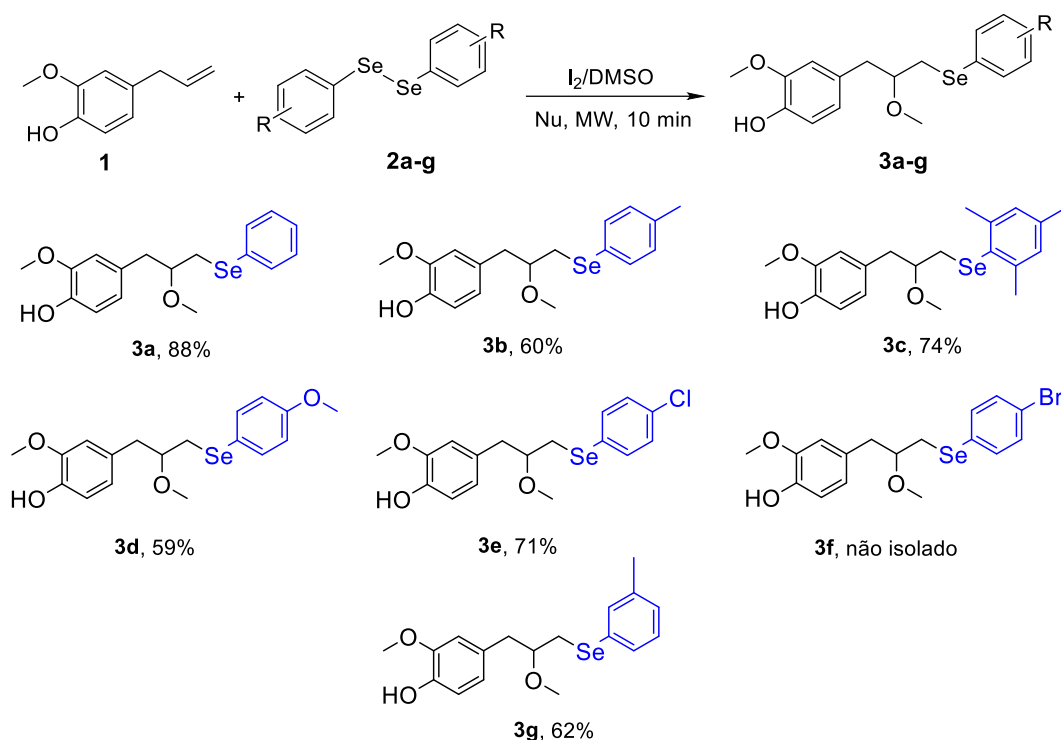
Nota-se que o gasto energético do micro-ondas é 733 vezes menor em relação ao aquecimento convencional e aproximadamente 10 vezes menor que o ultrassom, além de obter maior rendimento para a síntese. A grande desvantagem da metodologia está nos altos custos da aparelhagem e montagem do equipamento. Até a escrita desse trabalho, o valor, em reais, do equipamento micro-ondas usado era de R\$ 133.892,00. Os valores encontrados da chapa de aquecimento e limpador ultrassônico utilizados foram R\$ 3920,00 e R\$ 3986,00, respectivamente. Percebe-se que a diferença entre o equipamento de aquecimento convencional e o ultrassom é pequena (R\$ 66,00), grande a razão entre seus gastos energéticos (em torno de 76 vezes) e rendimento superior em 14% para o último citado. Quando comparados micro-ondas e ultrassom, há 23% de diferença no rendimento reacional, razão entre os gastos energéticos de 9,6 e preço 34 vezes maior para o primeiro.

Para um laboratório iniciante em síntese orgânica, a melhor opção seria o limpador ultrassônico, uma vez que possui a mesma faixa de preço que a chapa de aquecimento convencional, possui maior eficiência energética e garantiu maior rendimento. O aparelho micro-ondas, apesar de apresentar maior rendimento e eficiência energética dentre todos, requer grandes investimentos, desde a compra até a manutenção. No entanto, para esse trabalho, como havia um equipamento disponível para uso, as demais sínteses foram realizadas em aparelhagem micro-ondas, visto a maior eficiência reacional e melhor qualidade no produto formado.

5.5. SÍNTESE DOS SELENETOS DE EUGENILA

Neste capítulo vamos discutir as reações de síntese dos compostos selenilados derivados do eugenol realizada em dois momentos, inicialmente foram variados os disselenetos de diarila e mantido o nucleófilo (Esquema 30), em outro momento, manteve-se o disseleneto de difenila e foram variados os nucleófilos (Esquema 31).

Esquema 30. Síntese dos compostos selenilados derivados do eugenol (**3a-g**).



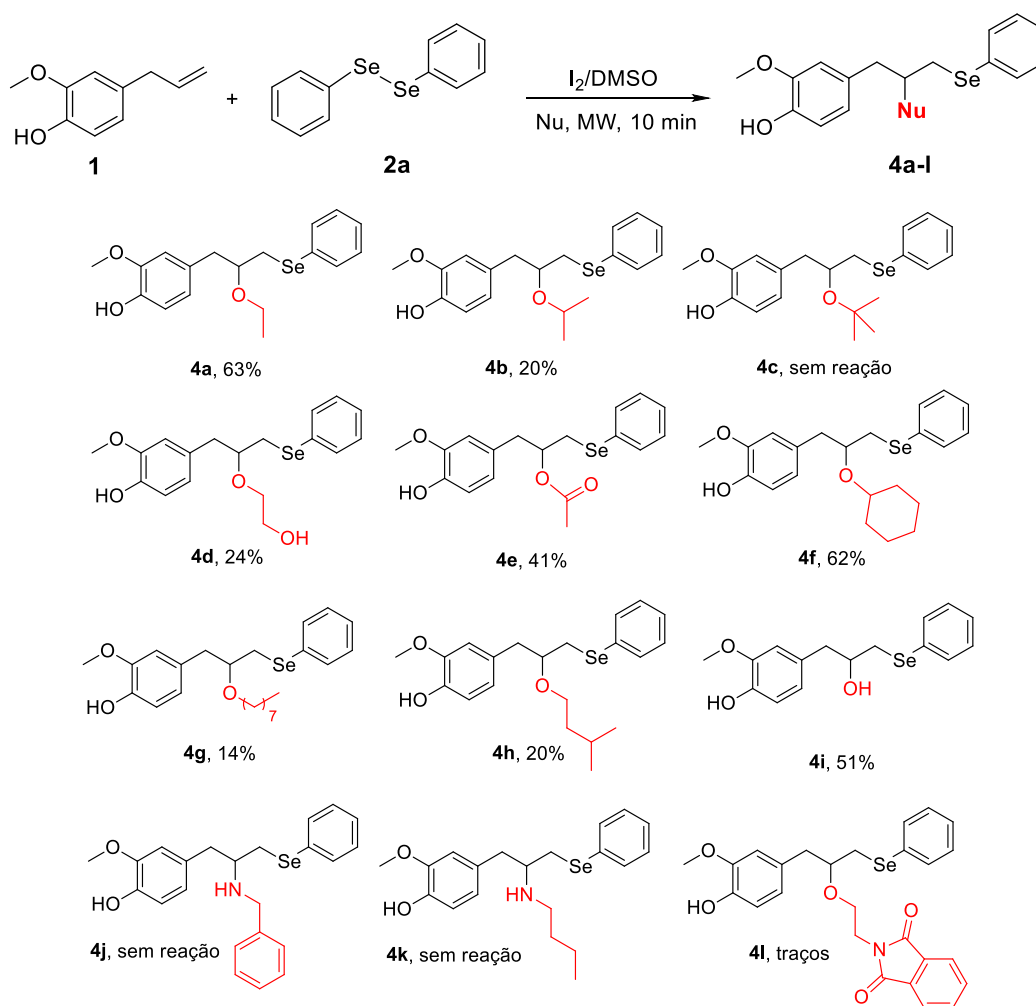
Fonte: Autor (2024).

Nos sete primeiros exemplos (**3a-g**), foi avaliada a influência da substituição no anel aromático do disseleneto. O maior rendimento foi obtido quando empregado disseleneto de difenila (88%). As substituições no anel aromático reduziram o rendimento em magnitudes diferenciadas. Quando empregado um grupo doador de densidade eletrônica por hiperconjugação, como grupos metil (**3b** e **3g**) e mesitileno (**3c**), o efeito da redução do rendimento é menos acentuado. No entanto, doadores de densidade eletrônica por ressonância, como o grupo metóxi (**3d**), possui efeito maior na redução do rendimento. Em ambos os casos, a eletrofilicidade do selênio é reduzida devido ao movimento dos elétrons no seu sentido. Por outro lado, grupos retiradores

(**3e**) apresentaram menor redução no rendimento, uma vez que, por indução, aumentam a carga parcial positiva no selênio, favorecendo a reação. O composto **3f** não teve seu rendimento isolado atribuído devido à semelhança de polaridade com o Eugenol, sendo então difícil de separá-lo.

Quando avaliada a posição dos grupos no anel aromático, tomam-se os exemplos **3b**, **3c** e **3g**. O grupo metil na posição *para* denotou um rendimento de 60%, todavia na posição *meta* apresentou rendimento levemente superior, 62%. Quando as posições *orto* e *para* estão ocupadas (**3c**), o rendimento foi de 74%. Diante disso, pode-se presumir que a proximidade de grupos alquílicos ao selênio auxiliam na estabilização da carga por hiperconjugação, tornando o intermediário mais estável.

Esquema 31. Síntese dos derivados selenilados do eugenol (**4a-l**).



Fonte: Autor (2024).

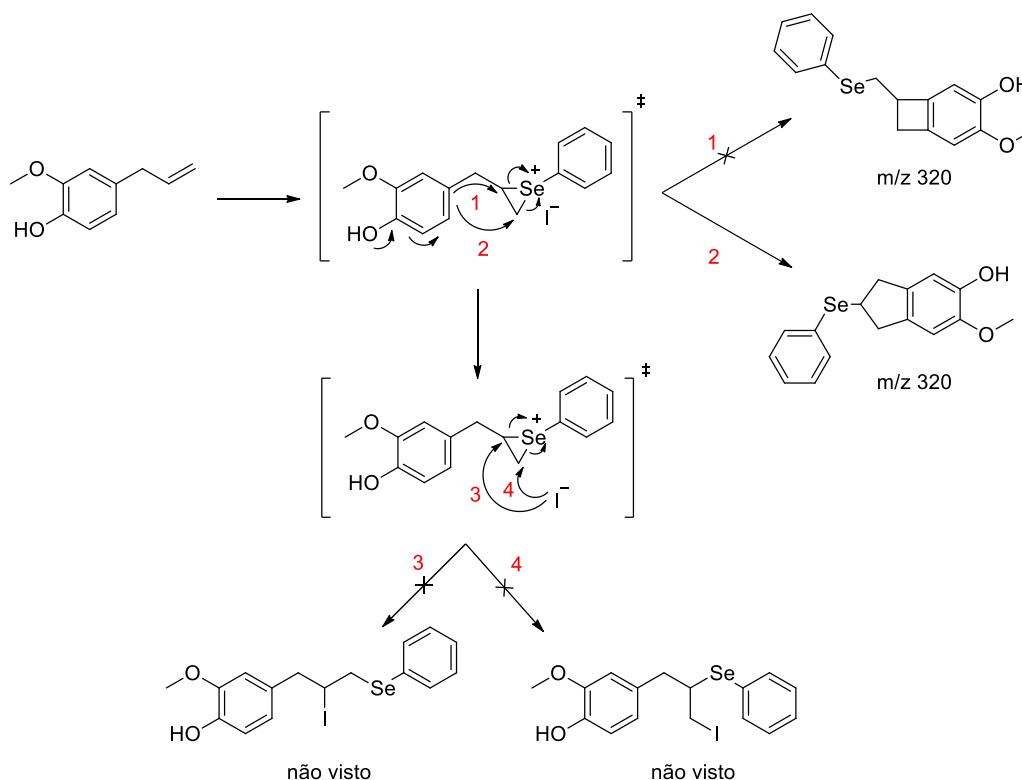
Para os produtos subsequentes (**4a-l**), foi realizado o estudo da variação da estrutura do nucleófilo. De modo geral, os rendimentos foram inferiores ao estudo anterior, exceto para os produtos **4a** e **4f** (63% e 62%, respectivamente). O primeiro produto dessa série (**4a**) apresentou rendimento na mesma magnitude dos seus isômeros **3b** e **3g**. Um carbono a mais no nucleófilo reduziu o poder nucleofílico da espécie e a tendência é vista para os produtos **4b** e **4c**, cujos rendimentos reduziram progressivamente para 20% e a ausência de reação. Para os produtos **4g** e **4h** esse padrão também é notado, uma vez que o aumento do tamanho da cadeia do nucleófilo reduziu o rendimento.

Os produtos **4d** e **4e** apresentaram rendimentos de 24% e 41%, respectivamente. Esses produtos possuíam chances de reações laterais: para o caso do etilenoglicol, a hidroxila livre poderia promover um ataque ao metileno ligado ao selênio, formando um anel 1,4-dioxano e eliminando selenol, no entanto esse produto não foi visto nem por CCD, nem por CG/EM. Para o caso do ácido acético, era possível ocorrer a esterificação da hidroxila fenólica. Essa reação possui grande chance de acontecer, porém como mostrado no Revisão Bibliográfica, a formação de H-X hidrolisa a ligação éster, levando novamente à hidroxila fenólica. Além disso, foi comprovado nesse trabalho que a ligação éster clivada é aquela ligada ao anel aromático, seletivamente, uma vez que o outro grupo éster ligado à porção alquílica permaneceu no composto e foi comprovada a sua presença e posição por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C . O produto **4f**, por sua vez, apresentou bom rendimento, 65%, apesar de ser usado um nucleófilo grande. Em contraste à teoria, a água como nucleófilo deveria apresentar o melhor resultado, mas apresentou rendimento menor que os produtos **4a** e **4f**, por exemplo. O produto **4i** foi formado (visto em CCD), no entanto por ser uma molécula grande, não foi possível avaliar sua presença por CG/EM e obter seu espectro de massas. Além disso, a quantidade adquirida foi ínfima, de difícil aquisição de rendimento.

Por fim, nucleófilos nitrogenados não apresentaram adequação à metodologia proposta, mesmo sendo melhores nucleófilos que os álcoois. Os produtos **4j** e **4k** esperados não foram formados. Em contrapartida, na reação utilizando a benzilamina como nucleófilo, um produto com massa molecular 319

g.mol^{-1} foi visto em CG/EM (m/z 320), o qual pode ser a ciclização do eugenol, conforme Esquema 32.

Esquema 32. Possíveis reações secundárias e produto obtido na reação em que se esperava obter o produto **4j**.



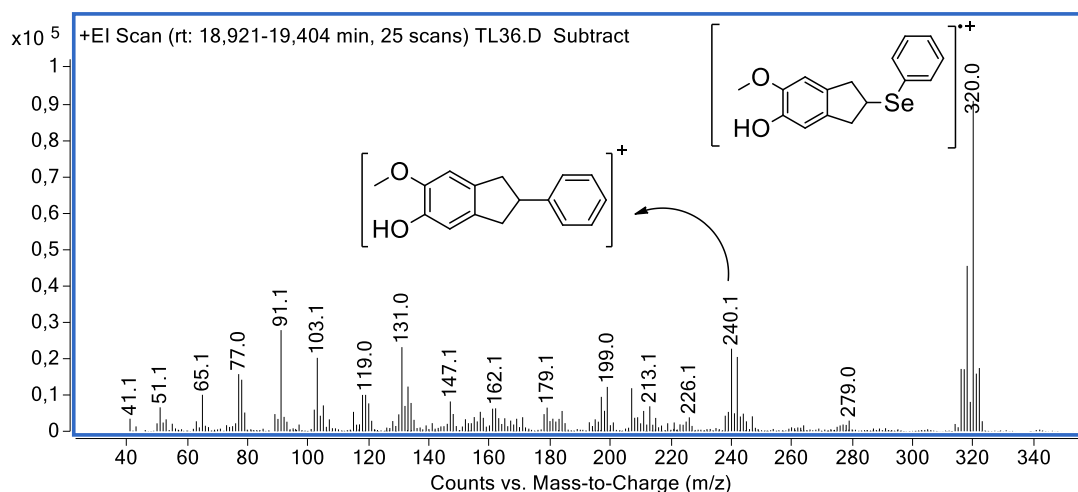
Fonte: Autor (2024).

Nos casos anteriores, os nucleófilos eram suficientemente melhores que o anel aromático e por essa razão, esse produto não foi obtido. No entanto, quando a benzilamina foi usada, sua característica básica pode ter superado a nucleofílica, formando o subproduto em questão. O iodeto liberado no meio não reage com o intermediário, uma vez que não foi possível obter um produto com a massa da sua adição. Além disso, os dois produtos da possível adição do iodo à molécula podem ser intermediários para a formação dos compostos 1 e 2 (m/z 320), por meio de $\text{S}_{\text{N}}2$, de forma análoga ao trabalho de Potapov *et al* ou Musalov *et al*.

O grande indicativo da formação do produto 2 é o Espectro de Massas obtido. É observável uma perda de $[M-80]$, característico de perda de selênio

(Figura 12). Esse comportamento é comum em compostos em que o selênio se encontra entre ciclos.

Figura 12. Espectro de Massas (EM) obtido na reação para obtenção do composto **4j**.



Fonte: Autor (2024).

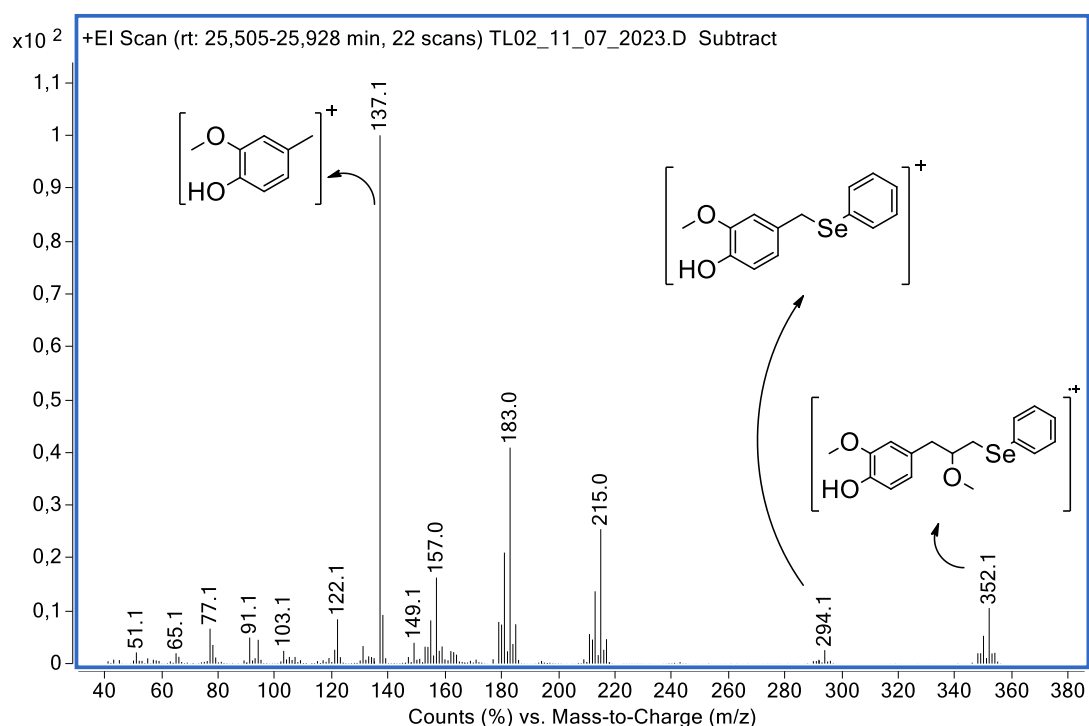
Trabalhos futuros podem ser conduzidos para a formação desse produto em específico ou para a inserção de grupos nitrogenados utilizando essa metodologia de forma adaptada.

5.6. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

5.6.1. Espectrometria de Massas (EM)

Os compostos apresentaram comportamentos semelhantes quando submetidos à Espectrometria de Massas. O pico-base para a maioria dos compostos foi m/z 137, indicando que a ligação quebrada é preferencialmente a do metileno entre o anel aromático e o carbono assimétrico para a formação de um cátion benzílico. Tomando como exemplo o composto **3a** na Figura 13, nota-se o pico em m/z 294 com o padrão isotópico do selênio. Por ser uma fragmentação par, sugere-se um rearranjo para formação de molécula neutra.

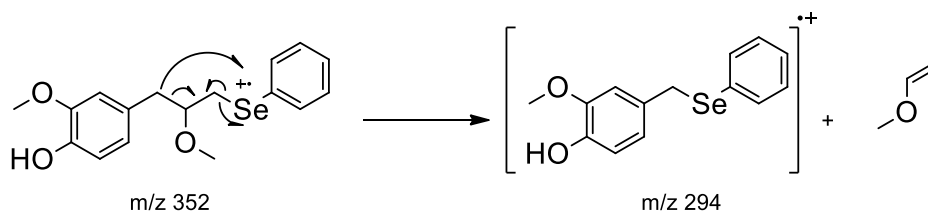
Figura 13. Espectro de Massas (EM) obtido para o composto **3a**.



Fonte: Autor (2024).

O Esquema 33 a seguir mostra a possível fragmentação proveniente do rearranjo para o composto **3a**.

Esquema 33. Possível rearranjo para o aparecimento do pico em m/z 294.

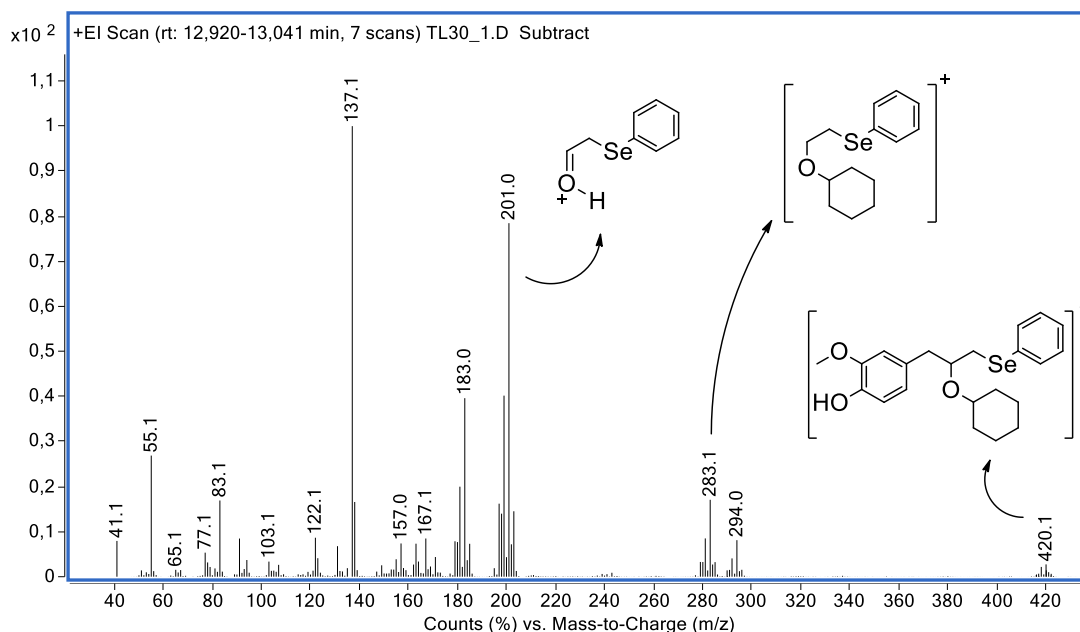


Fonte: Autor (2024).

Para os outros compostos da primeira série (variação do disseleneto), não é formado o íon m/z 294, mas seu análogo substituído. Por exemplo, para o composto **3b**, o rearranjo proposto é o mesmo, no entanto o íon formado possui m/z 308, isto é, 14 unidades de massa a mais, visto a substituição do anel aromático. Para a série de variação de nucleófilos, alguns compostos não apresentaram o rearranjo (**4e**, **4g**, **4h** e **4i**). Além disso, não apresentaram o pico-base em m/z 137 e sim em m/z 163 para o **4e** e m/z 138 para **4g**, **4h** e **4i**. O

composto **4f** apresentou íon molecular com a menor abundância dentre todos os compostos sintetizados, mas apresentou o mesmo pico-base que os demais, o rearranjo em m/z 294, além de uma fragmentação abundante em m/z 283 devido à presença de dois ciclos que auxiliam a estabilizar a carga, conforme Figura 14.

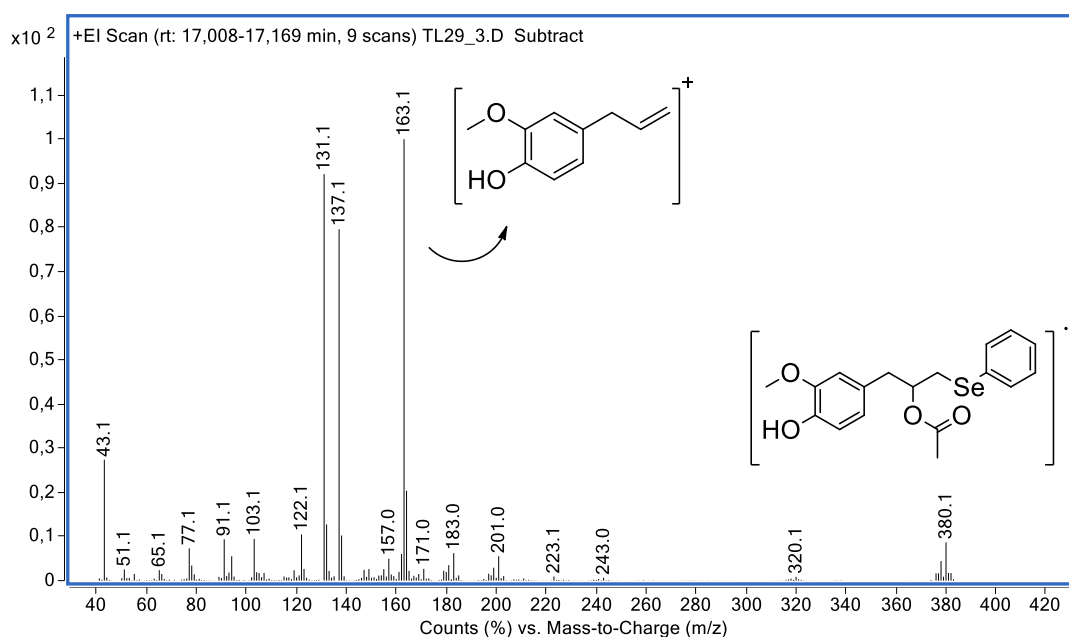
Figura 14. Espectro de Massas (EM) obtido para o composto **4f**.



Fonte: Autor (2024).

O composto **4e**, por sua vez, apresentou o Espectro de Massas que mais diverge dos demais compostos (Figura 15). O pico-base foi m/z 163, uma unidade a menos que o Eugenol, denotando a perda dos grupos adicionados na reação e um dos hidrogênios alílicos. Esse fato é um indicativo da fácil degradação desse composto, uma vez que o fragmento mais estável é o material de partida, o Eugenol (**1**).

Figura 15. Espectro de Massas (EM) obtido para o composto **4e**.



Fonte: Autor (2024).

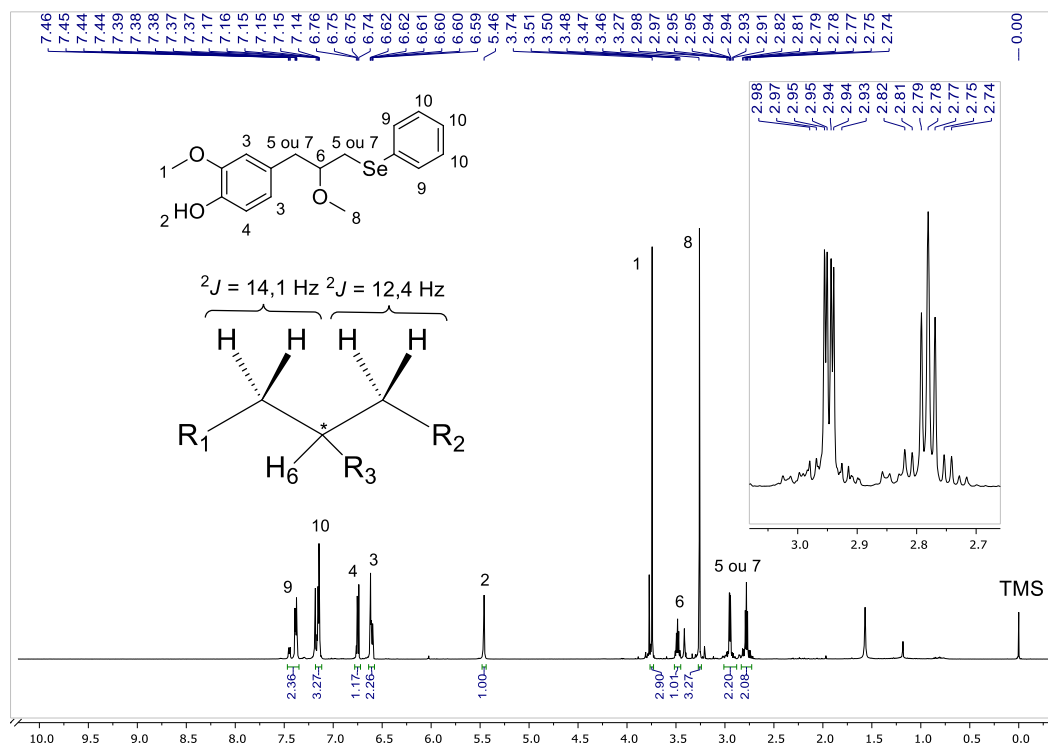
5.6.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

Na Figura 16 pode-se observar o espectro referente aos prótons da molécula **3a**. Os singletos vistos em δ 3,26 ppm e δ 3,74 ppm referem-se aos hidrogênios 8 e 1, respectivamente. O singlete 2, em δ 5,46 ppm, denota a presença da hidroxila fenólica. Esse sinal aparece em todos os compostos sintetizados neste trabalho, inclusive no composto **4e**, indicando a hidrólise seletiva do grupo éster ligado ao anel aromático. Outro sinal evidente em todos os espectros é o quinteto com $^3J = 6.0$ Hz. Para a molécula **3a**, sua aparição ocorre em δ 3,48 ppm, no entanto sua posição se altera dependendo do nucleófilo utilizado – por exemplo, para o composto **4e**, é denotado em δ 5,10 ppm, devido ao efeito de desblindagem do grupo carbonila (anisotropia magnética), provando mais uma vez a presença desse grupo na porção alquílica do composto. Os hidrogênios 9 e 10 apresentaram-se como multipletos no espectro, enquanto os hidrogênios 3 e 4 denotaram dubleto de tripleto e dubleto de dubleto, respectivamente.

A porção alquílica da molécula possui dois pares de hidrogênios diastereotópicos que deveriam apresentar a mesma multiplicidade, contudo,

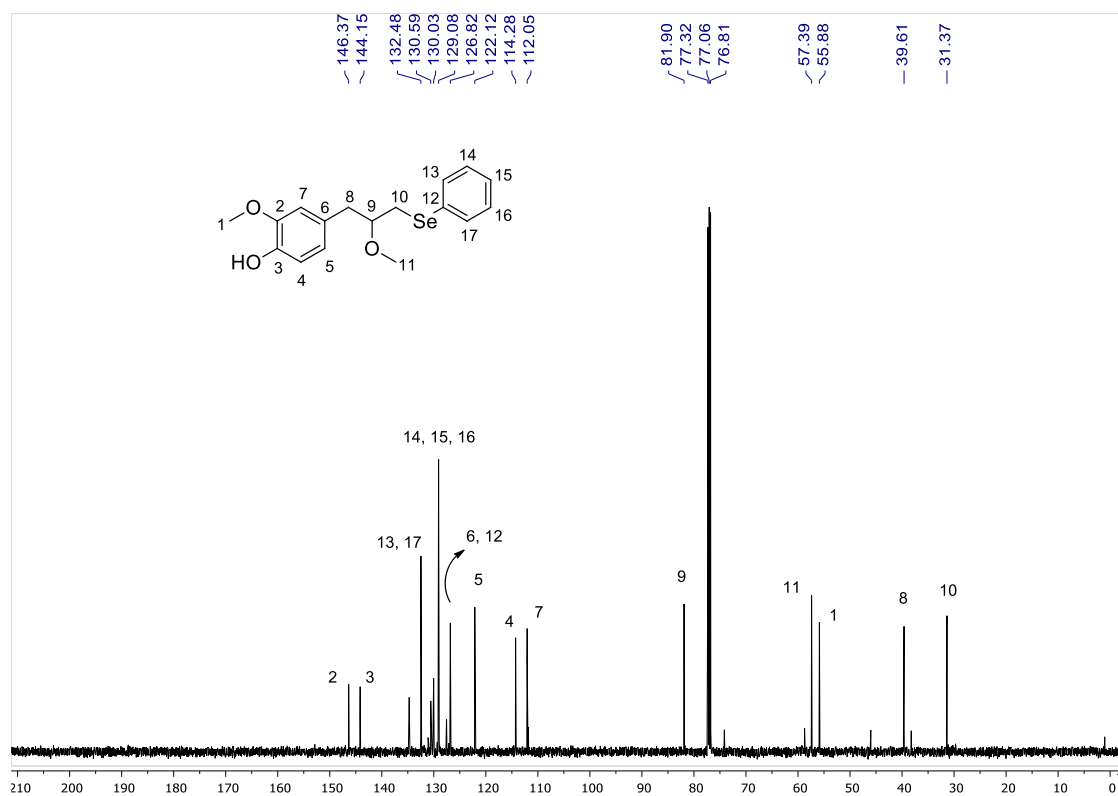
devido à vizinhança, cada par apresentou um comportamento peculiar. Para os hidrogênios vistos entre δ 2,98 e δ 2,91 ppm, podem ser estabelecidos dois dubletos de dubletos distorcidos com constantes 2J e 3J iguais a 12,4 Hz e 6,0 Hz, isto é, um acoplamento geminal e outro vicinal, respectivamente, com intensidades relativas 1:8:8:1, devido à semelhança de ambiente químico. Os hidrogênios anteriores entre 2,82 e 2,74 ppm, por sua vez, também deveriam apresentar dois dubletos de dubletos, contudo a multiplicidade evidenciada no espectro foi um tripleto de tripletos aparente, uma vez que os picos apareceram mais alargados. Esse padrão de alargamento do sinal é comum para hidrogênios benzílicos que acoplam fracamente aos hidrogênios na posição *orto* do anel aromático (SILVERSTEIN et al., 2019). Além disso, hidrogênios próximos ao selênio sofrem uma blindagem devido ao tamanho desse átomo e ao efeito do átomo pesado. Por fim, para saber de forma inequívoca o deslocamento químico dos pares de hidrogênios diastereotópicos, fazem-se necessárias análises bidimensionais. A Figura 17 mostra o espectro de carbono obtido para o composto **3a**.

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) para o composto **3a**.



Fonte: Autor (2024).

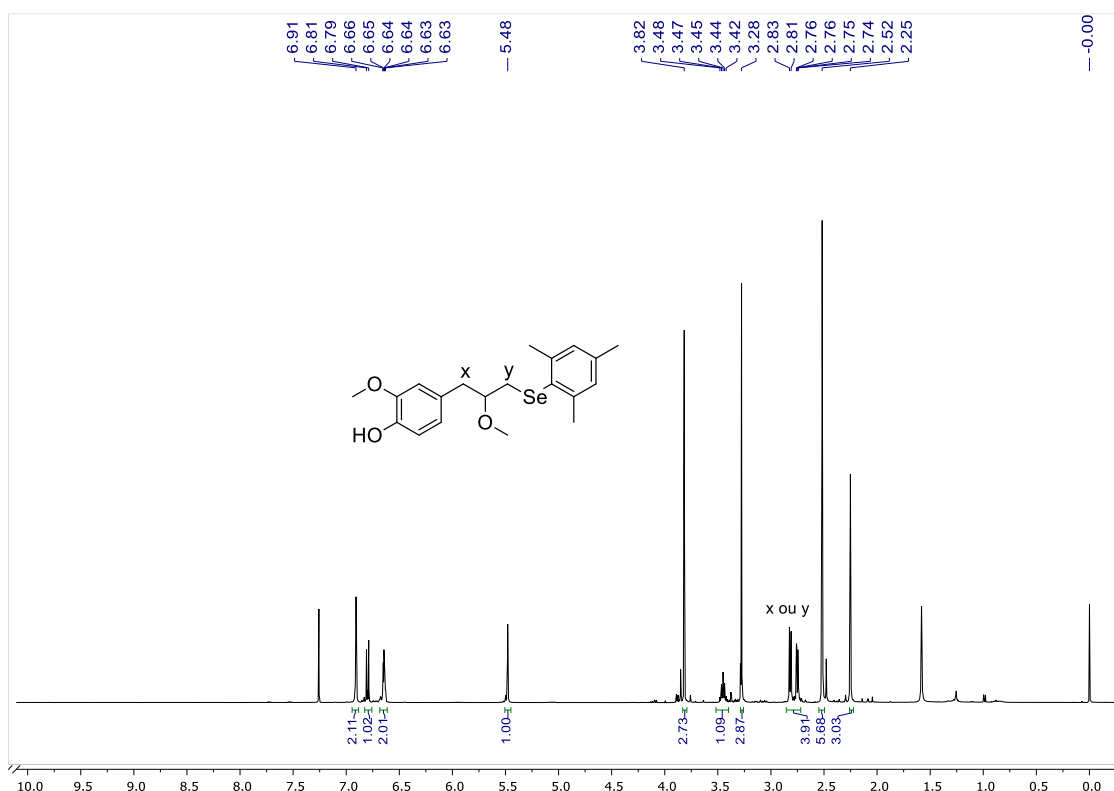
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) para o composto **3a**.



Fonte: Autor (2024).

Os hidrogênios ditos diastereotópicos no composto **3a** não apresentaram esse mesmo comportamento para o composto **3c**, conforme é visto na Figura 18. Nota-se que os dubletos de dubletos que deveriam ser vistos, apresentaram-se na forma de dois dubletos para os quatro hidrogênios.

Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **3c**.

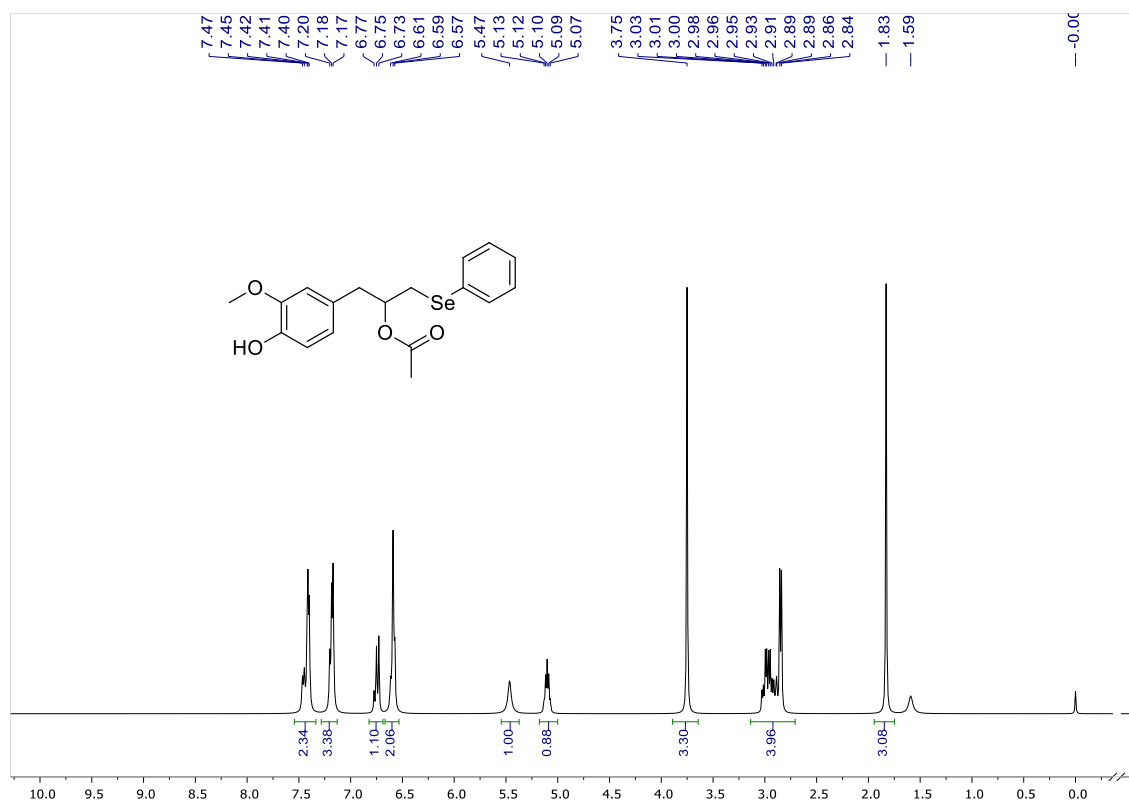


Fonte: Autor (2024).

Esse comportamento está associado à presença do grupo mesitileno na estrutura. Por ser um grupo volumoso, limita a dinâmica conformacional, fazendo com que os hidrogênios x e y apareçam como homotópicos.

Por fim, o caso do éster formado na porção alquílica também foi comprovado por RMN de ^1H . Para o produto **4e** foi adquirido o espectro presente na Figura 19, em que é possível observar a presença da hidroxila fenólica em δ 5,46 ppm.

Figura 19. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) para o composto **4e**.



Fonte: Autor (2024).

Ademais, o grupo metil do acetil é visto em sua região característica, entre δ 1,80 e δ 3,00 ppm. O quinteto, o qual para a maioria dos compostos apresenta-se entre δ 3,00 e δ 4,25 ppm, para esse composto foi visto em δ 5,10 ppm, típico de metinos ligados a éster (PAVIA et al., 2009; SILVERSTEIN et al., 2019).

6. CONCLUSÕES

A metodologia empregada para a extração do eugenol se mostrou eficiente para a obtenção do produto natural com alto grau de pureza (98%), visto em dado cromatográfico. Para a realização das sínteses, foram avaliados três diferentes métodos: aquecimento convencional, ultrassom e micro-ondas, sendo esse último o que apresentou melhor rendimento do produto principal (88%), além de requerer menor tempo de síntese, menor gasto energético e maior seletividade para o produto da adição Markovnikov.

O maior rendimento foi obtido pelo composto **3a** (88%). As sínteses subsequentes, realizadas sob irradiação de micro-ondas, apresentou decréscimo de rendimento para os todos os compostos com substituição no anel

aromático ligado ao selênio, tendo redução mais significativa quando presentes grupos doadores de densidade eletrônica por ressonância. Quando avaliada a influência do nucleófilo, foi notado que moléculas de cadeia longa ou mais substituídos têm efeito de redução de rendimento bastante acentuado, frente à nucleófilos menores. Os nucleófilos nitrogenados não mostraram adequação à metodologia utilizada, no entanto quando tentado sintetizar o composto **4j**, foi evidenciado um espectro de massas m/z 320, sendo o possível derivado 1*H*-indeno selenilado, o que possibilita a elaboração de uma metodologia em meio básico para a formação desse produto de forma direcionada.

Os estudos de *Docking Molecular* mostraram diferenças significativas nas interações entre os compostos da primeira série (variação de disseleneto) com os compostos da segunda série (variação de nucleófilo), sendo esses últimos os que apresentaram maiores diferenças de Energias de Ligação entre si. Para os primeiros, o composto **3e** apresentou melhor Energia de Ligação ($-6,19 \text{ kcal.mol}^{-1}$), sendo superior a Tolcapona e Entacapona. Além disso, foi denotada boa geometria para a interação com o cofator SAM. No que diz respeito aos demais compostos, foram evidenciadas Energias de Ligação de $-6,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $6,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$, as maiores deste trabalho, para compostos **4e** e **4i**, devido à presença do grupo acetil para o primeiro, o qual recupera uma importante Ligação de Hidrogênio com o aminoácido Cys223 e um formato de interação diferente dos demais compostos, que realiza a interação com a hidroxila alquílica e não a fenólica. Esse resultado corrobora com a possibilidade de ação de compostos não-catecólicos para a inibição da COMT, como reportado em trabalhos anteriores.

Diante disso, os compostos **3e**, **4e** e **4i** apresentaram bons rendimentos na metodologia utilizada e mostraram-se como proeminentes candidatos selenilados a inibidores da COMT.

7. REFERÊNCIAS

- ABDOU, A. et al. Synthesis of eugenol derivative by the ring opening of epoxide eugenol and its analysis through chemical reactivity: a DFT approach. **Natural Product Research**, 2022.
- ABDUL RAHIM, N. H. C. et al. Synthesis and antibacterial study of eugenol derivatives. **Asian Journal of Chemistry**, v. 29, n. 1, p. 22–26, 2017.
- AGGARWAL, R.; KOES, D. R. Learning RMSD to improve Protein-Ligand Scoring and Pose Selection. **Theoretical and Computational Chemistry**, v. 2, 2020.
- AHMAD, A. et al. Synergistic interactions of eugenol-Tosylate and its congeners with fluconazole against candida albicans. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, 2015.
- AKHTAR, M. J. et al. Neurological and psychiatric management using COMT inhibitors: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, 1 jan. 2020.
- AL-AYED, A. S.; HAMDI, N.; PERUZZINI, M. O-eugenol: A versatile molecule for production of polyfunctional alkenes via organometallic catalysis. **Asian Journal of Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 960–964, 2016.
- ALVI, S.; JAYANT, V.; ALI, R. Applications of Oxone® in Organic Synthesis: An Emerging Green Reagent of Modern Era. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 23, p. e202200704, 20 jun. 2022.
- ANJUM, N. F. et al. Novel Derivatives of Eugenol as a New Class of PPAR γ Agonists in Treating Inflammation: Design, Synthesis, SAR Analysis and In Vitro Anti-Inflammatory Activity. **Molecules**, v. 28, n. 9, 2023.
- ASHOORIHA, M. et al. Kojic acid–natural product conjugates as mushroom tyrosinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 201, 2020.

ASNAWATI, D. et al. Methylation of eugenol using dimethyl carbonate and bentonite as catalyst. **Indonesian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 256–262, 2015.

AZEVEDO-BARBOSA, H. et al. Design, Synthesis, Antimicrobial Evaluation and in Silico Studies of Eugenol-Sulfonamide Hybrids. **Chemistry and Biodiversity**, v. 18, n. 5, 2021.

BARBOSA, F. A. R. et al. Selenium-Derivative Compounds: A Review of New Perspectives in the Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 6, p. 689–700, 2023.

BIRMANN, P. T. et al. Neuropharmacology of Organoselenium Compounds in Mental Disorders and Degenerative Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 21, p. 2357–2395, 2023.

BKHAITAN, M. M. et al. Preparation and biological evaluation of metronidazole derivatives with monoterpenes and eugenol. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 92, n. 6, p. 1954–1962, 2018.

BURAVLEV, E. V; SHEVCHENKO, O. G. Bisphenols analogues derived from natural phenols: synthesis and evaluation of antioxidant capacity. **Chemical Papers**, v. 77, n. 10, p. 6169–6182, 2023.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Parkinson's disease: Clinical review and update. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661–670, 2019.

CAMPOS PÉRET, V. A. et al. New miconazole-based azoles derived from eugenol show activity against *Candida* spp. and *Cryptococcus gattii* by inhibiting the fungal ergosterol biosynthesis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 256, 2023.

CARRADORI, S. et al. Nature-Inspired Compounds: Synthesis and Antibacterial Susceptibility Testing of Eugenol Derivatives against *H. pylori* Strains. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 9, 2023.

CARVALHO, D. T. et al. Synthesis and Evaluation of Marine-Inspired Compounds Result in Hybrids with Antitrypanosomal and Antileishmanial Activities. **Marine Drugs**, v. 21, n. 11, 2023.

CHARAN RAJA, M. R. et al. Eugenol derived immunomodulatory molecules against visceral leishmaniasis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 139, p. 503–518, 2017.

CHEN, G. et al. Synthesis and Anti-Oomycete Activity of 1-Sulfonyloxy/Acyloxydihydroeugenol Derivatives. **Chemistry and Biodiversity**, v. 18, n. 9, 2021.

CHEN, G. et al. Combinatorial Synthesis of Novel 1-sulfonyloxy/acyloxyeugenol Derivatives as Fungicidal Agents. **Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening**, v. 25, n. 9, p. 1545–1551, 2022.

CHURCHILL, G. C. et al. Acetylation turns leucine into a drug by membrane transporter switching. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

CLEMENTE, C. M. et al. Eugenol carbonate activity against Plasmodium falciparum, Leishmania braziliensis, and Trypanosoma cruzi. **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 3, 2022.

COELHO, C. M. M. et al. Synthesis, computational and nanoencapsulation studies on eugenol-derived insecticides. **New Journal of Chemistry**, v. 46, n. 30, p. 14375–14387, 2022.

CRAMPON, K. et al. Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking. **Drug Discovery Today**, v. 27, n. 1, p. 151–164, 1 jan. 2022.

CRUZ-VICENTE, P. et al. Discovery of Small Molecules as Membrane-Bound Catechol-O-methyltransferase Inhibitors with Interest in Parkinson's Disease: Pharmacophore Modeling, Molecular Docking and In Vitro Experimental Validation Studies. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 1, p. 51, 1 jan. 2022.

CUNHA LIMA, J. A. D. et al. Synthesis of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using the CuAAC reaction and determination of their antioxidant activities. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 93, n. 3, p. e20201672, 2021.

CZARNOTA, S. et al. Equatorial Active Site Compaction and Electrostatic Reorganization in Catechol-O-methyltransferase. **ACS Catalysis**, v. 9, p. 4393–4401, 2019.

DA SILVA, F. F. M. et al. Eugenol derivatives: synthesis, characterization, and evaluation of antibacterial and antioxidant activities. **Chemistry Central Journal**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2018.

DANDGE, S. V; NIKUME, S. R.; BENDRE, R. S. An efficient synthesis, characterization, antimicrobial and anticancer activities of azo dyes derived from eugenol. **Synthetic Communications**, v. 54, n. 4, p. 282–292, 2024.

DE OLIVEIRA, A. S. et al. Discovery of novel West Nile Virus protease inhibitor based on isobenzonafuranone and triazolic derivatives of eugenol and indan-1,3-dione scaffolds. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, 2019.

DE SOUZA, J. F. et al. Copper supported on polyethyleneimine-coated microparticles for the efficient synthesis of organoselenium compounds. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 37, n. 3, 2023.

DE SOUZA, T. B. et al. Synthesis and antimicrobial activity of 6-triazolo-6-deoxy eugenol glucosides. **Carbohydrate Research**, v. 410, p. 1–8, 2015.

DE SOUZA, T. B. et al. Synthesis, activity, and molecular modeling studies of 1,2,3-triazole derivatives from natural phenylpropanoids as new trypanocidal agents. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 95, n. 1, p. 124–129, 2020.

DHIMAN, P.; MALIK, N.; KHATKAR, A. Hybrid caffeic acid derivatives as monoamine oxidases inhibitors: Synthesis, radical scavenging activity, molecular docking studies and in silico ADMET analysis. **Chemistry Central Journal**, v. 12, n. 1, 2018.

DHIMAN, P.; MALIK, N.; KHATKAR, A. Lead optimization for promising monoamine oxidase inhibitor from eugenol for the treatment of neurological disorder: Synthesis and in silico based study. **BMC Chemistry**, v. 13, n. 3, 2019.

DOS SANTOS, T. et al. Synthesis and biological evaluation of new eugenol-derived 1,2,3-triazoles as antimycobacterial agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 7, p. 1425–1436, 2019.

DUTRA, J. A. P. et al. Anti-Candida, docking studies, and in vitro metabolism-mediated cytotoxicity evaluation of Eugenol derivatives. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 101, n. 2, p. 350–363, 2023a.

DUTRA, J. A. P. et al. Anti-Candida, docking studies, and in vitro metabolism-mediated cytotoxicity evaluation of Eugenol derivatives. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 101, n. 2, p. 350–363, 2023b.

EL GHALLAB, Y. et al. Synthesis, biological activity and in silico study of alkyl eugenol derivatives as Mycobacterium tuberculosis inhibitors. **Chemical Physics Impact**, v. 8, 2024.

ENCARNACION, E. V.; HAUSER, R. A. COMT Inhibitors in the Treatment of Parkinson's Disease. **Encyclopedia of Movement Disorders**, p. 246–249, 2010.

FADILAH, F. et al. Synthesis and in vitro Activity of Eugenyl Benzoate Derivatives as BCL-2 Inhibitor in Colorectal Cancer with QSAR and Molecular Docking Approach. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 9, p. 2973–2981, 2023.

FERNANDES, M. J. G. et al. New eugenol derivatives with enhanced insecticidal activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 1–14, 2020.

GAZOLLA, P. A. R. et al. Synthesis and cytotoxic activity of 1,2,3-triazole derivatives of eugenol. **Quimica Nova**, v. 41, n. 5, p. 497–506, 2018.

GOEL, B. et al. Semisynthesis: An Essential Tool for Antibiotics Drug Discovery. **ChemistrySelect**, v. 9, n. 23, p. e202400554, 18 jun. 2024.

GOSWAMI, L. et al. Design and Synthesis of 1,3-Diynes as Potent Antifungal Agents against *Aspergillus fumigatus*. **ChemMedChem**, v. 18, n. 9, 2023.

HARRISON, S. T. et al. Synthesis and Evaluation of Heterocyclic Catechol Mimics as Inhibitors of Catechol-O-methyltransferase (COMT). 2015.

HELLWIG, P. S. et al. Synthesis of 3,4-bis(Butylselanyl)selenophenes and 4-alkoxyselenophenes promoted by oxone®. **Molecules**, v. 26, n. 8, 2021a.

HELLWIG, P. S. et al. Synthesis of benzo[b]chalcogenophenes fused to selenophenes via intramolecular electrophilic cyclization of 1,3-diynes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 3, p. 596–604, 2021b.

HELLWIG, P. S. et al. Oxyselenocyclization of 2-Allylphenols for the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofuran Selenides. **ChemistrySelect**, v. 6, n. 48, p. 13884–13889, 2021c.

HEVENER, K. E. et al. Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase. 2009.

HIPÓLITO, T. M. M. et al. Synthesis, activity, and docking studies of eugenol-based glucosides as new agents against *Candida* sp. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 92, n. 2, p. 1514–1524, 2018.

HUANG, J. et al. Three-Component Oxychalcogenation of Alkenes under Metal-Free Conditions: A Tetrabutylammonium Tribromide-Catalyzed System. **Journal of Organic Chemistry**, v. 88, n. 5, p. 3054–3067, 3 mar. 2023.

INSCOE, B.; RATHNAYAKE, H.; MO, Y. Role of Charge Transfer in Halogen Bonding. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 125, n. 14, p. 2944–2953, 15 abr. 2021.

JACOB, R. G. et al. Oxone®-promoted one-pot synthesis of 1-aryl-4-(organylselanyl)-1H-pyrazoles. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 10, p. 2144–2152, 1 jan. 2019.

JULIANTO, T. S. et al. **Synthesis and heme polymerization inhibitory assay of a new arylamino alcohol derivative compound from methyl eugenol and aniline**. AIP Conference Proceedings. **Anais...**2018. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85056267140&doi=10.1063%2f1.5065064&partnerID=40&md5=095a75fe610548b57b03fec607647ea8>>

JULIANTO, T. S. et al. THE POTENTIAL ANTIMALARIAL DRUG OF ARYL AMINO ALCOHOL DERIVATIVES FROM EUGENOL: SYNTHESIS, in-vitro AND in-silico ANALYSIS OF BIOACTIVITY. **Rasayan Journal of Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 1425–1434, 2023.

KAYA KANTAR, G. Novel fumarate derivatives synthesis and investigation of acetylcholinesterase inhibitor properties. **El-Cezeri Journal of Science and Engineering**, v. 8, n. 2, p. 544–551, 2021.

KISS, L. L.; SOARES-DA-SILVA, P. Medicinal Chemistry of Catechol O-Methyltransferase (COMT) Inhibitors and Their Therapeutic Utility. 2014.

KURCZAB, R.; KUCWAJ-BRYSZ, K.; ŚLIWA, P. The significance of halogen bonding in ligand-receptor interactions: The lesson learned from molecular dynamic simulations of the D4 receptor. **Molecules**, v. 25, n. 1, 2020.

LERNER, C. et al. Design of Potent and Druglike Nonphenolic Inhibitors for Catechol O-Methyltransferase Derived from a Fragment Screening Approach Targeting the S-Adenosyl-L-methionine Pocket. 2016.

LIANG, Z. P. et al. Iodosobenzene-Mediated Three-Component Selenofunctionalization of Olefins. **Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 7, p. 5292–5304, 2 abr. 2021.

LIMA, Â. M. A. et al. Synthesis of Eugenol-Fluorinated Triazole Derivatives and Evaluation of Their Fungicidal Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 33, n. 10, p. 1200–1210, 2022.

LLEVOT, A. et al. Selective laccase-catalyzed dimerization of phenolic compounds derived from lignin: Towards original symmetrical bio-based (bis) aromatic monomers. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 125, p. 34–41, 1 mar. 2016.

LONE, S. A.; KHAN, S.; AHMAD, A. Inhibition of ergosterol synthesis in *Candida albicans* by novel eugenol tosylate congeners targeting sterol 14 α -demethylase (CYP51) enzyme. **Archives of Microbiology**, v. 202, n. 4, p. 711–726, 2020.

MADEN, S. F. et al. Fundamentals of Molecular Docking and Comparative Analysis of Protein–Small-Molecule Docking Approaches. 8 jul. 2022.

MAGALHÃES, L. S. D. et al. Glucosyl-1,2,3-triazoles derived from eugenol and analogues: Synthesis, anti-*Candida* activity, and molecular modeling studies in CYP-51. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 98, n. 5, p. 903–913, 2021a.

MAGALHÃES, L. S. D. et al. Glucosyl-1,2,3-triazoles derived from eugenol and analogues: Synthesis, anti-*Candida* activity, and molecular modeling studies in CYP-51. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 98, n. 5, p. 903–913, 2021b.

MAITI, P. et al. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. **Translational Neurodegeneration** 2017 6:1, v. 6, n. 1, p. 1–35, 25 out. 2017.

MARDATILLAH, A.; SURYASAPUTRA, D.; KANIATY, R. H. Iodination of Eugenol Using Chloramine T as Oxidator. **Tropical Journal of Natural Product Research**, v. 7, n. 3, p. 2484–2486, 2023.

MARTINS, R. M. et al. Antimicrobial and cytotoxic evaluation of eugenol derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 25, n. 10, p. 2360–2367, 2016.

MAURYA, A. K. et al. Synthesis of eugenol derivatives and its anti-inflammatory activity against skin inflammation. **Natural Product Research**, v. 34, n. 2, p. 251–260, 2020.

MAXIMINO, S. C. et al. Synthesis of eugenol derivatives and evaluation of their antifungal activity against *Fusarium solani* f. Sp. piperis. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 14, p. 1532–1542, 2020.

MORAES, A. M. et al. Synthesis and First-Time Assessment of o-Eugenol Derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 56, n. 4, p. 633–638, 2020.

MUSALOV, M. V et al. One-Pot Syntheses of Functionalized Dihydrobenzoselenophenes and Selenochromans from Acetyl Eugenol and Selenium Dibromide. Rearrangement of 2-(Bromomethyl)-2,3-dihydro-1-benzoselenophene to Selenochromans. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 558–564, 2021.

NESTERKINA, M.; KRAVCHENKO, I. Synthesis and pharmacological properties of novel esters based on monoterpenoids and glycine. **Pharmaceuticals**, v. 10, n. 2, 2017.

NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, v. 95, n. 4, p. 1179–1226, 1 abr. 2021.

OLIM, P. et al. Structural modification of naturally occurring phenolics as a strategy for developing cytotoxic molecules towards cancer cells. **Archiv der Pharmazie**, v. 356, n. 12, 2023.

PARRALES-MACIAS, V. et al. Effects of a New Natural Catechol-O-methyl Transferase Inhibitor on Two In Vivo Models of Parkinson's Disease. **Cite This: ACS Chem. Neurosci**, v. 2022, p. 3303–3313, 2022.

PATRA, N.; IOANNIDIS, E. I.; KULIK, H. J. Computational Investigation of the Interplay of Substrate Positioning and Reactivity in Catechol O-Methyltransferase. 2016.

PAVIA, D. L. et al. **INTRODUCTION TO SPECTROSCOPY**. Fourth Edition ed. [s.l: s.n.].

PELOZO, M. F. et al. Synthesis of new hybrid derivatives from metronidazole and eugenol analogues as trypanocidal agents. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 24, p. 421–434, 2021.

PERIN, G. et al. Ultrasound-promoted synthesis of 2-organoselanyl-naphthalenes using Oxone® in aqueous medium as an oxidizing agent. **PeerJ**, v. 2018, n. 5, 2018.

PINHEIRO, P. F. et al. Semisynthetic Phenol Derivatives Obtained from Natural Phenols: Antimicrobial Activity and Molecular Properties. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 1, p. 323–330, 2018.

PIZZOLI, G. et al. In situ formation of the electrophilic phenylselenenyl sulfate triggered by light. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, 2024.

POTAPOV, V. A. et al. Natural compounds and their structural analogs in regio-And stereoselective synthesis of new families of water-soluble 2H,3H-[1,3]thia-And -selenazolo[3,2-a]pyridin-4-ium heterocycles by annulation reactions. **Molecules**, v. 25, n. 2, 2020.

RATH, S. N. et al. In silico discovery and evaluation of phytochemicals binding mechanism against human Catechol-O-methyltransferase as a putative bioenhancer of L-DOPA therapy in parkinson disease. **Genomics and Informatics**, v. 19, n. 1, 1 mar. 2021.

RAVAL, K.; GANATRA, T. Basics, types and applications of molecular docking: A review. **IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 12–16, 28 mar. 2022.

RAZA, C.; ANJUM, R.; SHAKEEL, N. UL A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. **Life Sciences**, v. 226, p. 77–90, 1 jun. 2019.

RECCHI, A. M. S. et al. Selenium-promoted electrophilic cyclization of arylpropiolamides: Synthesis of 3-organoselenyl spiro[4,5]trienones. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 18, p. 3544–3551, 2020.

REN, S.-Y. et al. Three-Component Electrochemical Aminoselenation of 1,3-Dienes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 88, n. 9, p. 5760–5771, 2023.

RESENDE, D. B. et al. Synthesis and in vitro evaluation of peracetyl and deacetyl glycosides of eugenol, isoeugenol and dihydroeugenol acting against food-contaminating bacteria. **Food Chemistry**, v. 237, p. 1025–1029, 2017.

RODRIGUES, L. C. et al. Synthesis and Antileishmanial Activity of Natural Dehydrodieugenol and Its Mono- and Dimethyl Ethers. **Chemistry and Biodiversity**, p. 870–874, 2016.

SHERIF, S. et al. DFT and QSAR study of Catechol-O-methyltransferase (COMT) as inhibitors for Parkinson's disease treatment. **Optical and Quantum Electronics**, v. 56, n. 4, p. 1–11, 1 abr. 2024.

SILVA, T. et al. Development of Blood–Brain Barrier Permeable Nitrocatechol-Based Catechol O-Methyltransferase Inhibitors with Reduced Potential for Hepatotoxicity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p. 7584–7597, 2016.

SILVERSTEIN, R. M. et al. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8ª Edição ed. [s.l.: s.n.].

SONI, R.; SHAH, J. **Deciphering Intertwined Molecular Pathways Underlying Metabolic Syndrome Leading to Parkinson's Disease**. **ACS Chemical Neuroscience**American Chemical Society, , 3 ago. 2022.

STOCCHI, F. et al. Parkinson disease therapy: current strategies and future research priorities. **Nature Reviews Neurology** 2024 20:12, v. 20, n. 12, p. 695–707, 4 nov. 2024.

SUDARMA, I. M.; DARMAYANTI, M. G. Antibacterial activities of new and known compounds prepared from eugenol. **Rasayan Journal of Chemistry**, v. 12, n. 2, p. 761–764, 2019.

SUDARMA, I. M.; HIDAYATI, R.; DARMAYANTI, M. G. Synthesis of new fused ring sultone from Eugenol and its derivatives. **Rasayan Journal of Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 1193–1198, 2020.

TAIA, A. et al. Synthesis, characterization, and biological evaluation of new heterocyclic systems 1, 2, 3-triazole-isoxazoline from eugenol by the mixed condensation reactions. **Synthetic Communications**, v. 50, n. 13, p. 2052–2065, 2020.

TAMMIMÄKI, A.; MÄNNISTÖ, P. T. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 22, n. 9, p. 673–691, 2012.

TAN, A. S. et al. Synthesis of Bio-Inspired 1,3-Diarylpropene Derivatives via Heck Cross-Coupling and Cytotoxic Evaluation on Breast Cancer Cells. **Molecules**, v. 27, n. 17, 2022.

TEIXEIRA, C. et al. Eugenol β -Amino/ β -Alkoxy Alcohols with Selective Anticancer Activity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, 2022.

TEIXEIRA, R. R. et al. Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 274–286, 2018.

TSAI, H. Y. et al. Acetylation Enhances the Anticancer Activity and Oral Bioavailability of 5-Demethyltangeretin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, 1 nov. 2022.

VIEIRA, A. A. et al. Catalytic chalcogenylation under greener conditions: A solvent-free sulfur- and seleno-functionalization of olefins via I₂/DMSO oxidant system. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 4, p. 2120–2127, 20 fev. 2015.

WANG, W. et al. Diclofenac and eugenol hybrid with enhanced anti-inflammatory activity through activating HO-1 and inhibiting NF- κ B pathway in vitro and in vivo. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 259, 2023.

WANG, Z.; HUI, C. Contemporary advancements in the semi-synthesis of bioactive terpenoids and steroids. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 17, p. 3791–3812, 5 maio 2021.

WHITFIELD, A. C.; MOORE, B. T.; DANIELS, R. N. Classics in Chemical Neuroscience: Levodopa. 2014.

WORSAWAT, P. et al. A novel approach to amino acid synthesis: acid-assisted reactions with dimethyl carbonate for efficient O -methylated, N , O -methylated and N -formylated derivatives. **Green Chemistry**, v. 26, n. 7, p. 3747–3757, 2 abr. 2024.

WU, W. et al. Effectiveness and safety of different catechol-o-methyl transferase inhibitors for patients with parkinson's disease: Systematic review and network meta-analysis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 239, p. 108189, 1 abr. 2024.

XAVIER, F. J. et al. Synthesis and In Vitro Anti Leishmania amazonensis Biological Screening of Morita-Baylis-Hillman Adducts Prepared from Eugenol, Thymol and Carvacrol. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 21, n. 11, 2016.

XIAN, M. et al. **β -Synuclein Intermediates α -Synuclein Neurotoxicity in Parkinson's Disease**. **ACS Chemical Neuroscience**American Chemical Society, , 2024.

XING, L. et al. In Situ Formation of RSCl/ArSeCl and Their Application to the Synthesis of 4-Chalcogenylisocoumarins/Pyrones from o-(1-Alkynyl)benzoates and (Z)-2-Alken-4-ynoates. **Organic Letters**, v. 21, n. 10, p. 3620–3624, 17 maio 2019.

YAO, J. et al. Ring-Opening Selenation of Cyclopropanol for the Selective Synthesis of β -Hydroxy-Substituted Selenylated Ketones. **J. Org. Chem**, v. 87, p. 11, 2023.

ZAMLI, K. M. et al. Synthesis, anti-amoebic activity and molecular docking simulation of eugenol derivatives against Acanthamoeba sp. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 31, n. 9, 2023.

ZHANG, Z. et al. K₂S₂O₈/I₂-Promoted Electrophilic Selenylative Cyclization to Access Seleno-Benzo[b]azepines. **Organic Letters**, v. 24, n. 12, p. 2288–2293, 1 abr. 2022.

ZHANG, Z.-D. et al. The Protective Effect of Aspirin Eugenol Ester on Paraquat-Induced Acute Liver Injury Rats. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 2020.

ZHONG, Z. et al. **Discovery of small-molecule compounds and natural products against Parkinson's disease: Pathological mechanism and structural modification.** **European Journal of Medicinal Chemistry** Elsevier Masson s.r.l., , 5 jul. 2022.

ZHOU, F. et al. On the properties of S...O and S... π noncovalent interactions: the analysis of geometry, interaction energy and electron density. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 1611–1618, 5 mar. 2015.

8. APÊNDICE A – NOTA DE IMPRENSA

A Doença de Parkinson, popularmente conhecida como *Mal de Parkinson*, é responsável por incapacitar muitos idosos, devido aos tremores involuntários, perda de memória e depressão. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até 5% da população acima dos 80 anos sofre com essa doença. Como não possui cura, os pacientes precisam ser constantemente medicados para tratamentos dos sintomas causados, sendo que muitos desses medicamentos possui baixa eficácia, necessitando de outros para aumentar a potência do tratamento. A L-Dopa é o principal remédio usado para o tratamento dos sintomas da Doença de Parkinson, contudo proteínas dentro do próprio organismo humano são capazes de inativar essa substância sendo necessário ao menos mais dois remédios para melhorar seu efeito.

Nesse trabalho, foram sintetizados compostos com a possível capacidade de melhorar os efeitos da L-Dopa no organismo. Com isso, o cravo-da-índia foi utilizado como material de partida, visto que nele possui um componente com grandes capacidades neuroprotetivas, o Eugenol. Além disso, dispusemos também de compostos de selênio, devido à sua alta capacidade antioxidante.

O trabalho foi desenvolvido pelo aluno de mestrado Thiago Ferreira Leão Loeser, no Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, no período de dois anos, sob orientação do Professor Dr. Elton de Lima Borges, com uma bolsa de mestrado acadêmico financiada pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

9. APÊNDICE B – DADOS ESPECTRAIS

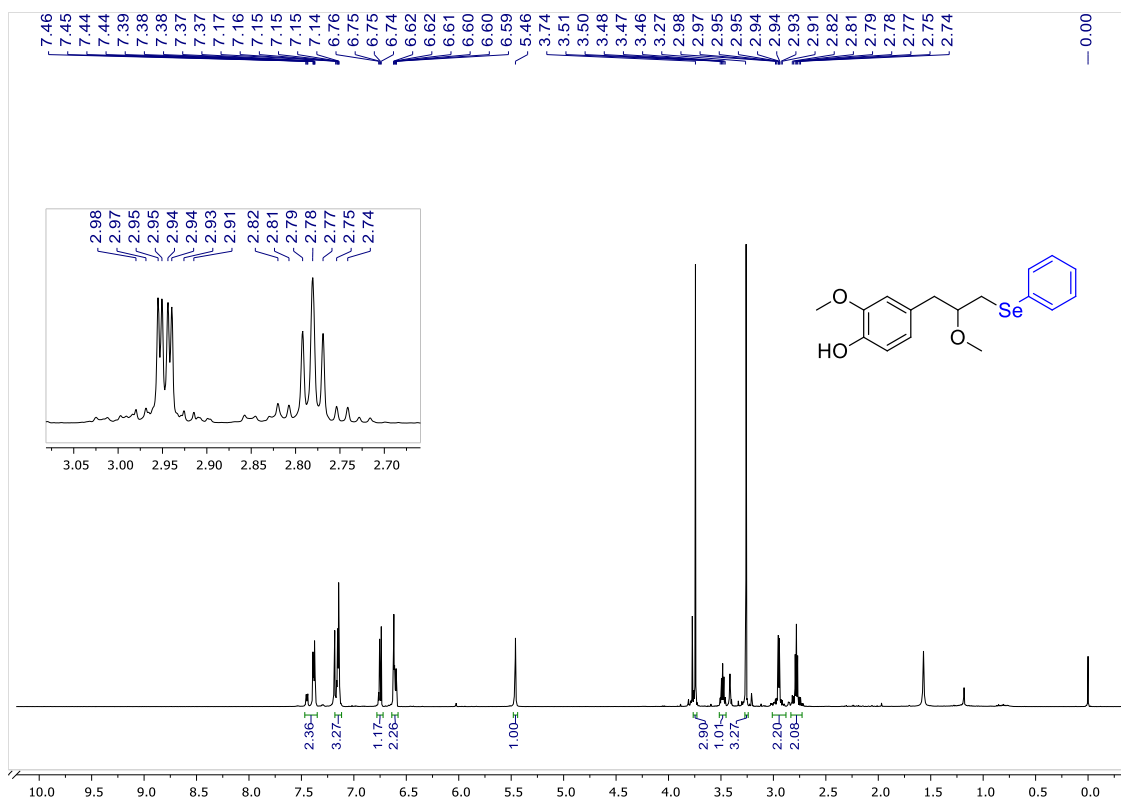


Figura A1: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto 3a.

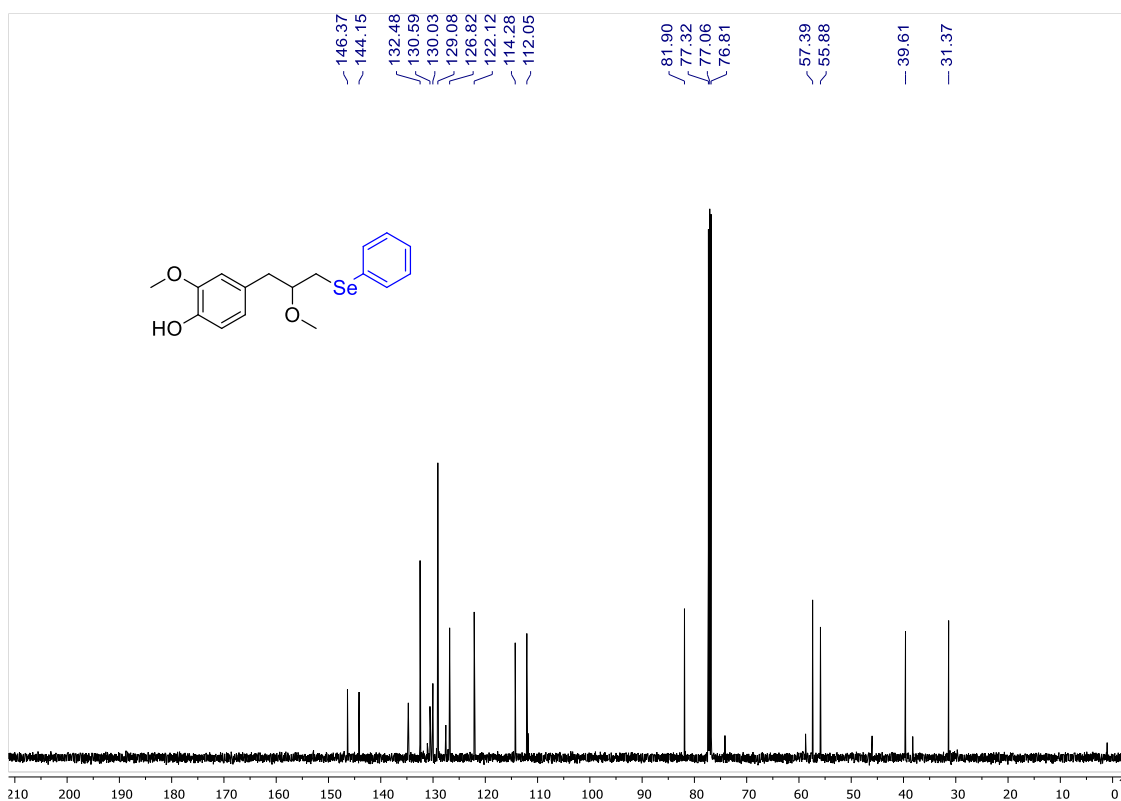


Figura A2: Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto 3a.

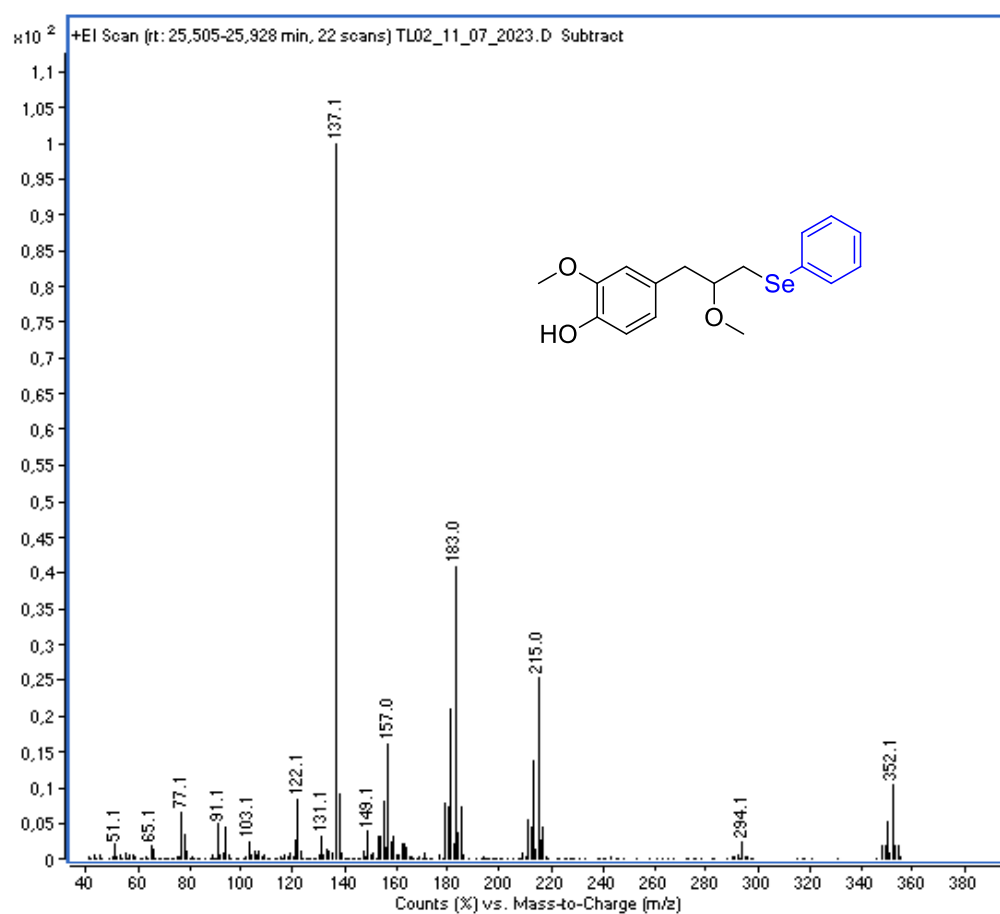


Figura A3: Espectro de Massas (EM) do composto **3a**.

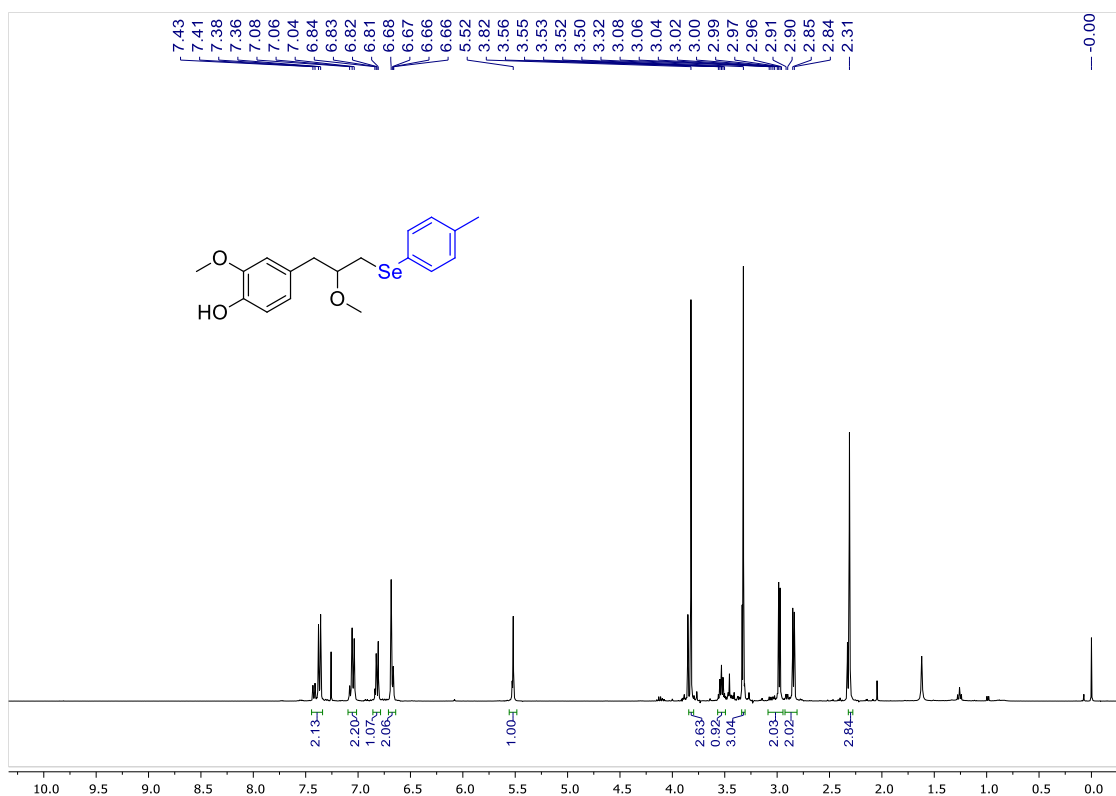


Figura A4: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto **3b**.

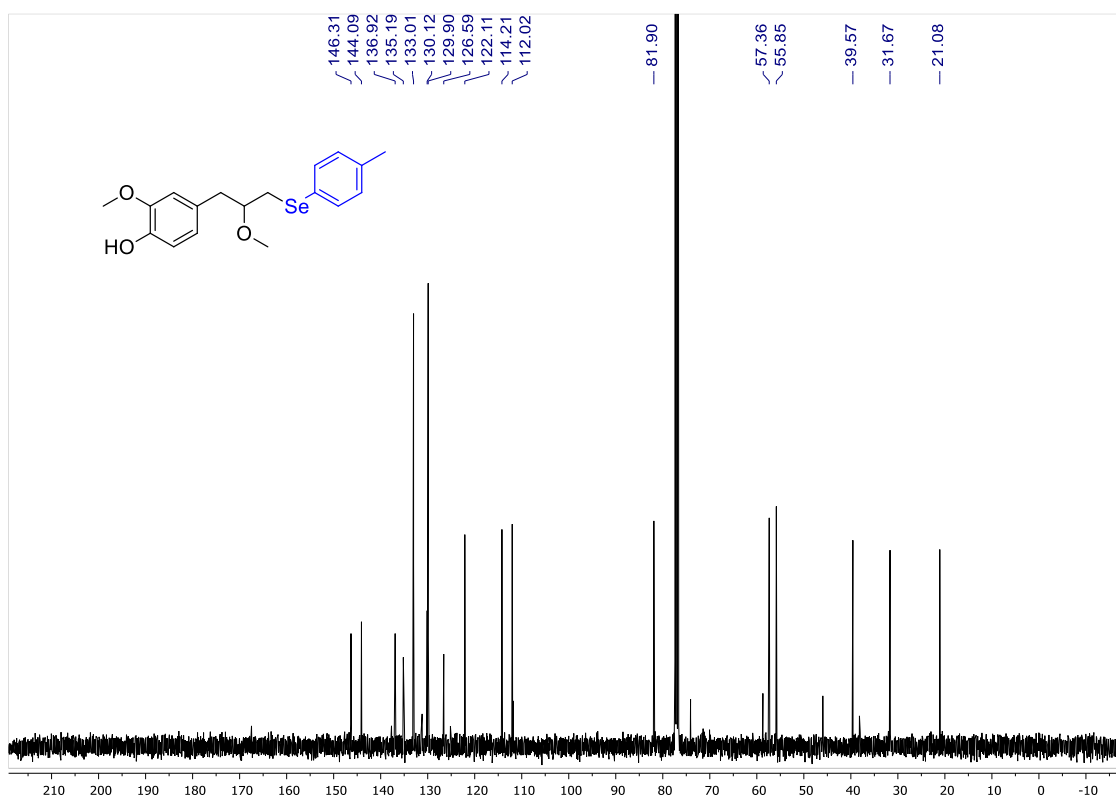


Figura A5: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto **3b**.

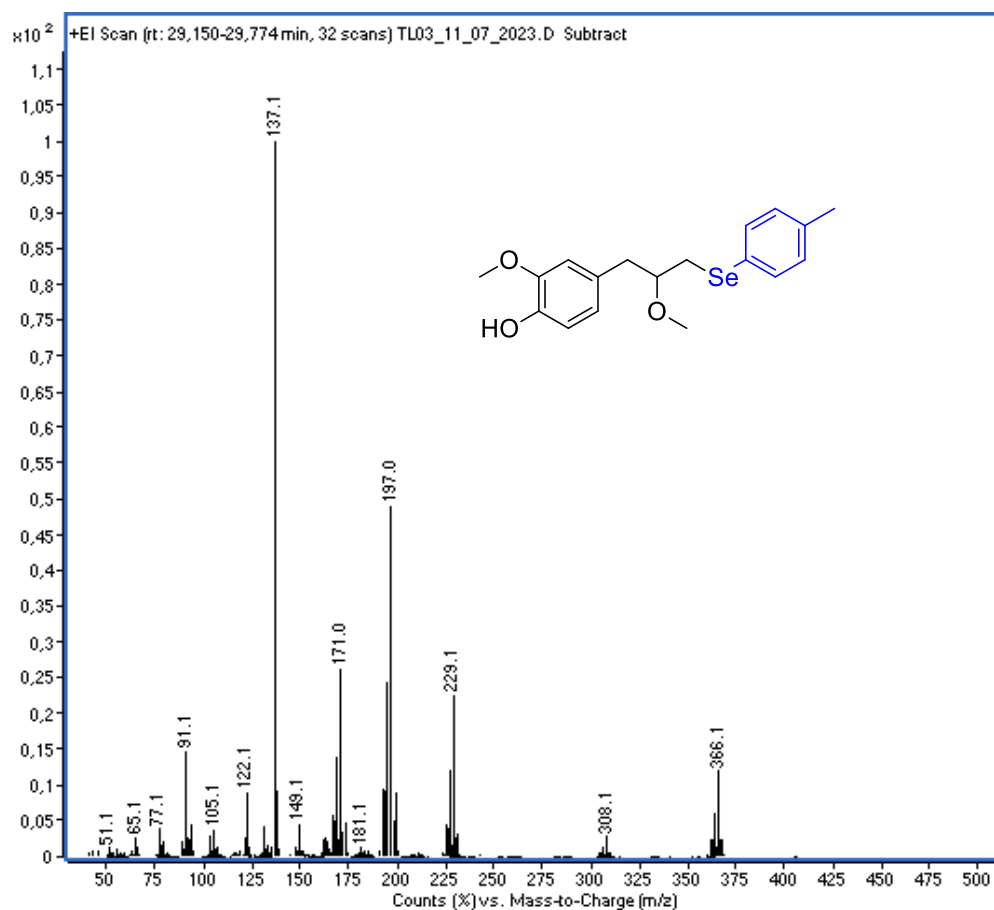


Figura A6: Espectro de Massas (EM) do composto **3b**.

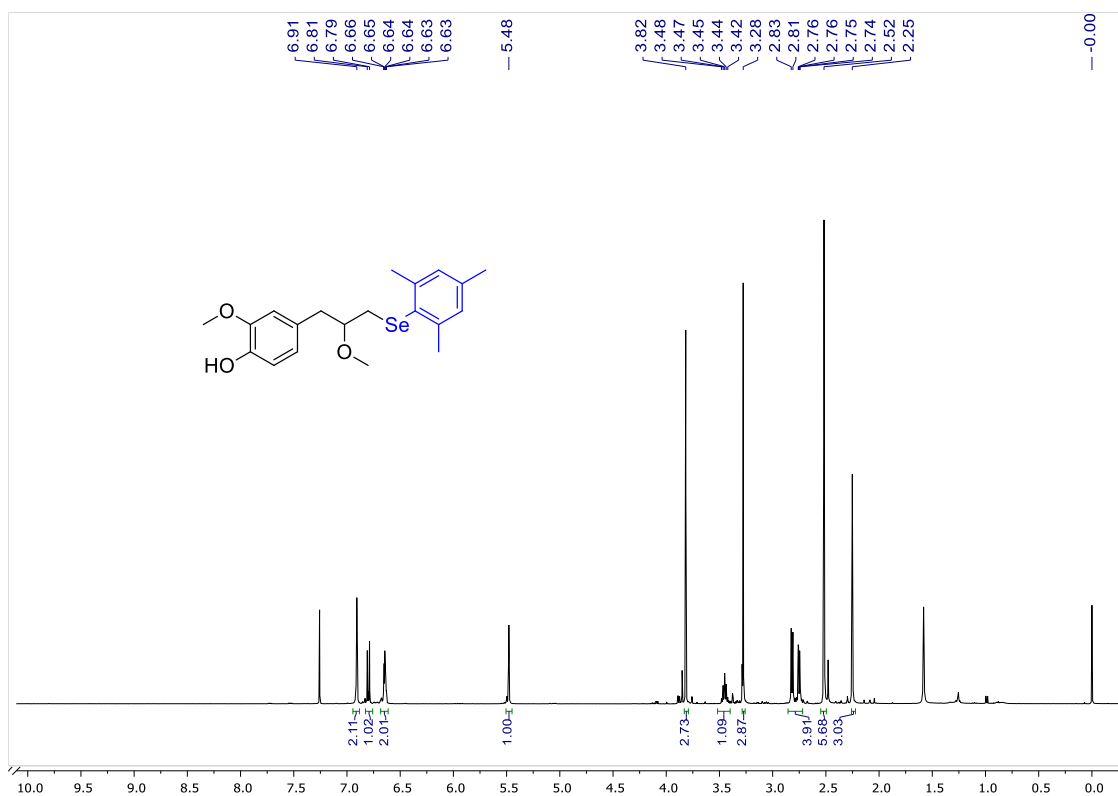


Figura A7: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto **3c**.

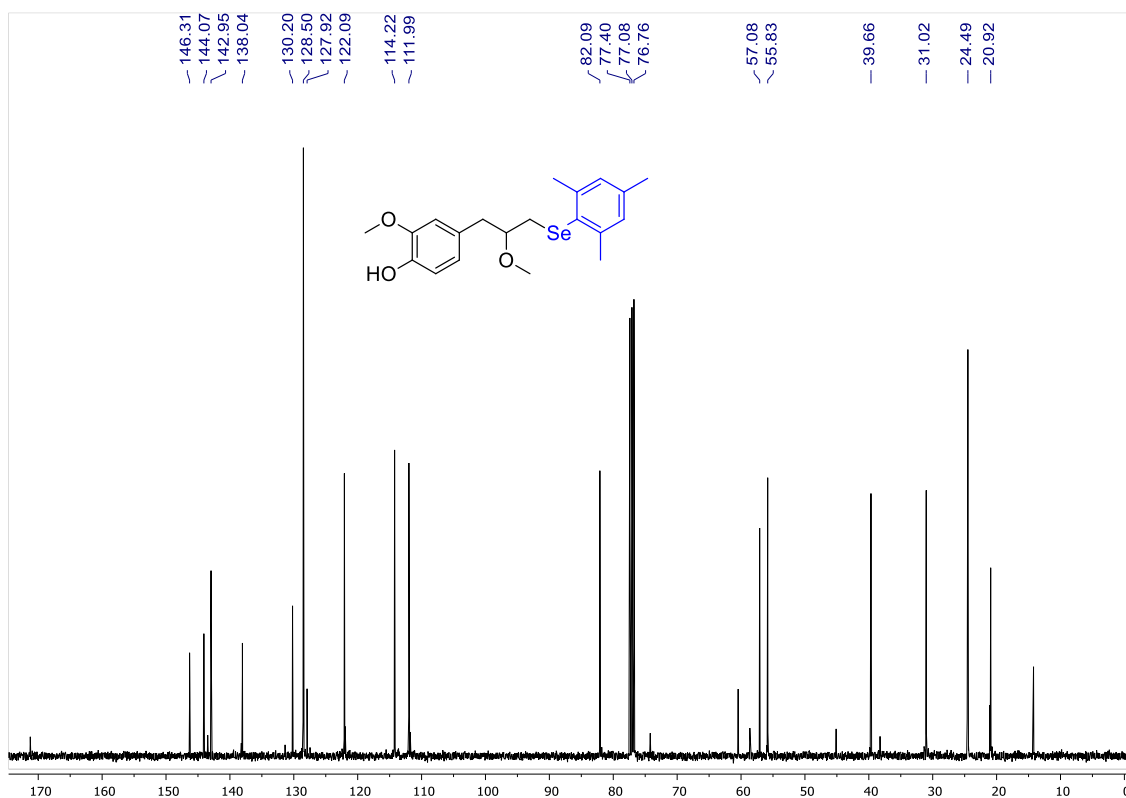


Figura A8: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto **3c**.

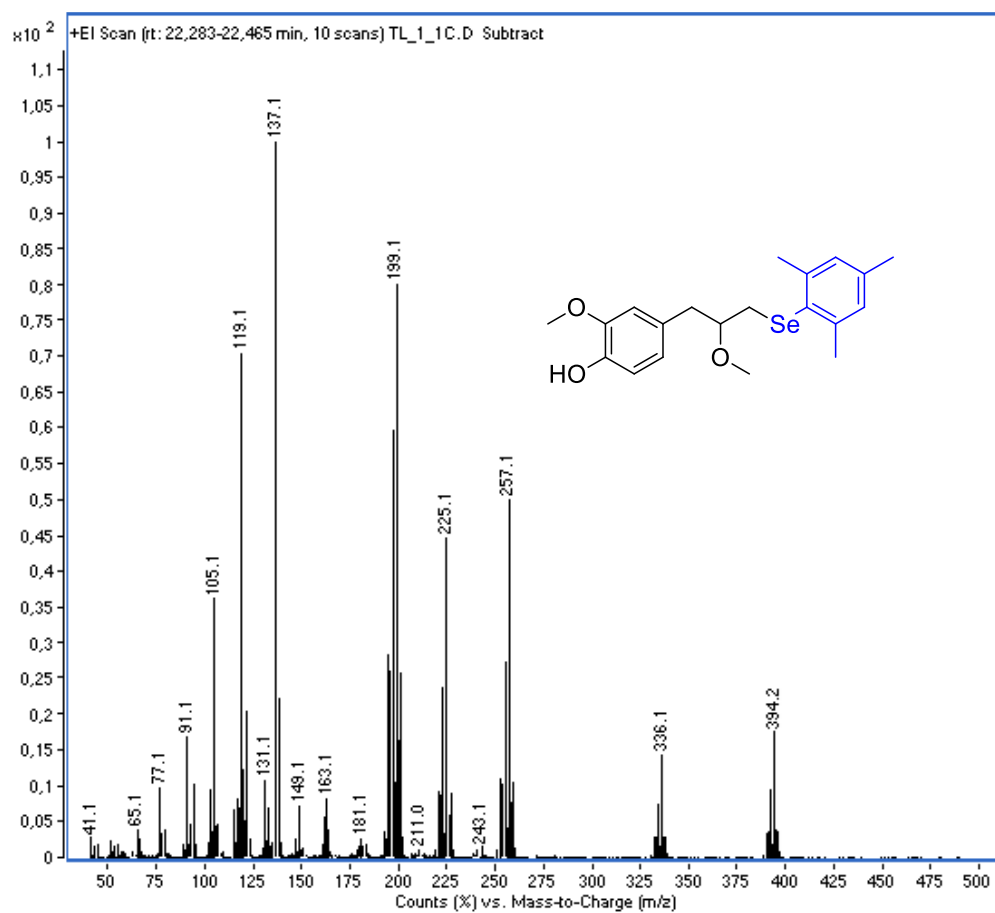


Figura A9: Espectro de Massas (EM) do composto **3c**.

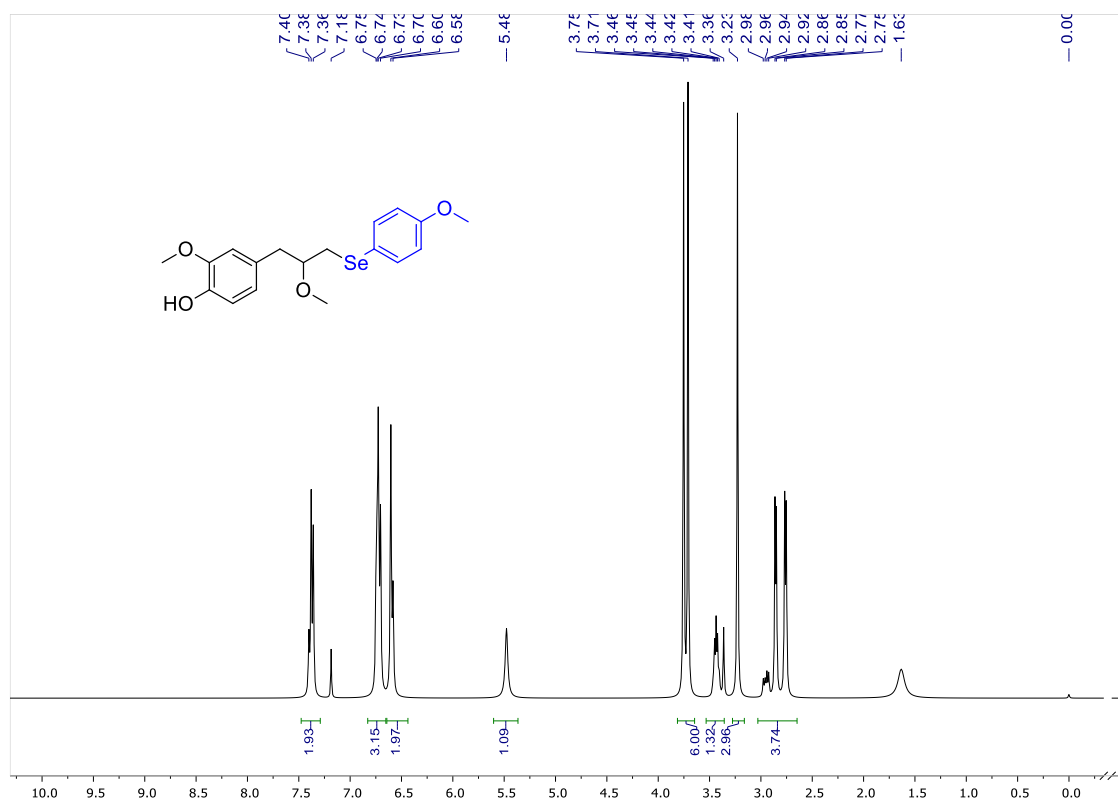


Figura A10: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto **3d**.

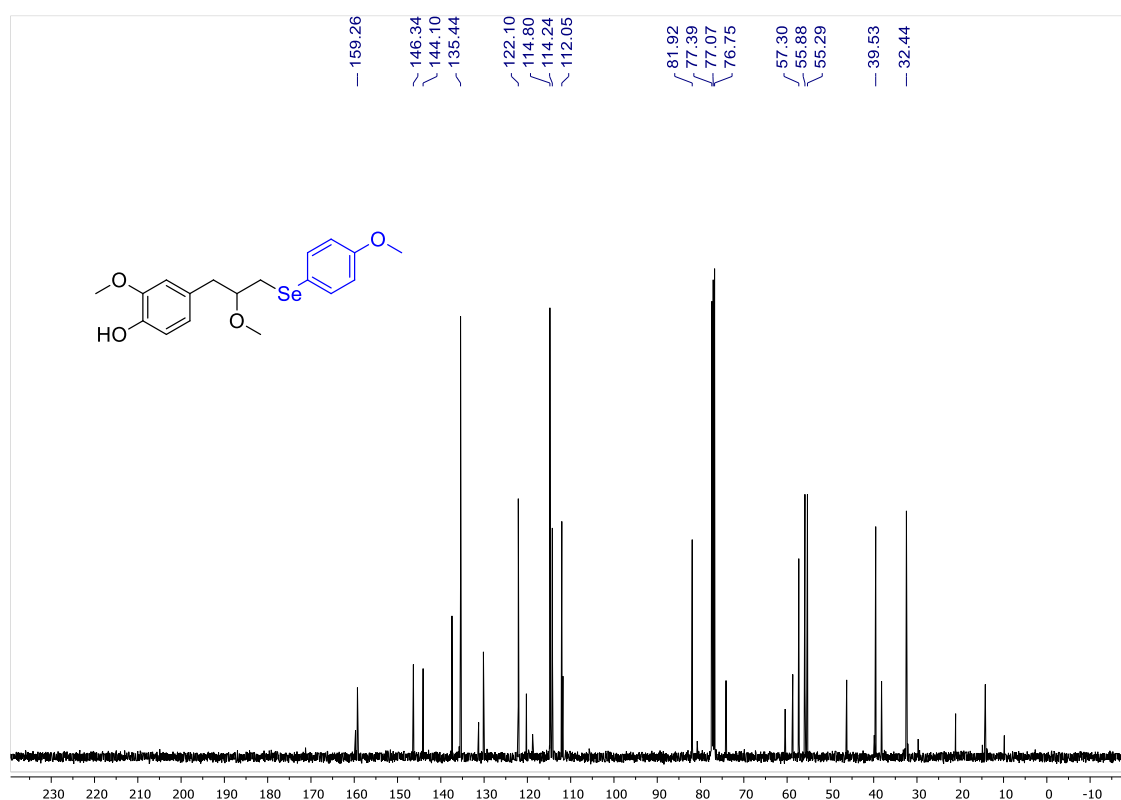


Figura A11: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto **3d**.

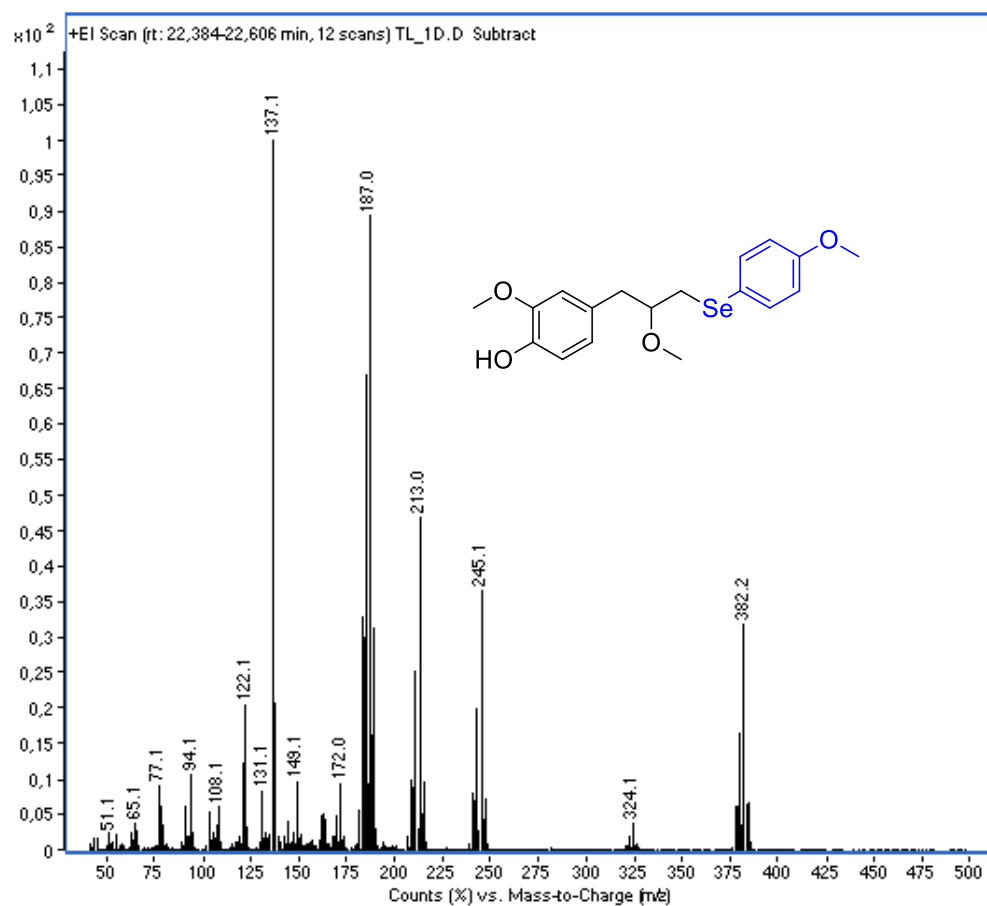


Figura A12: Espectro de Massas (EM) do composto **3d**.

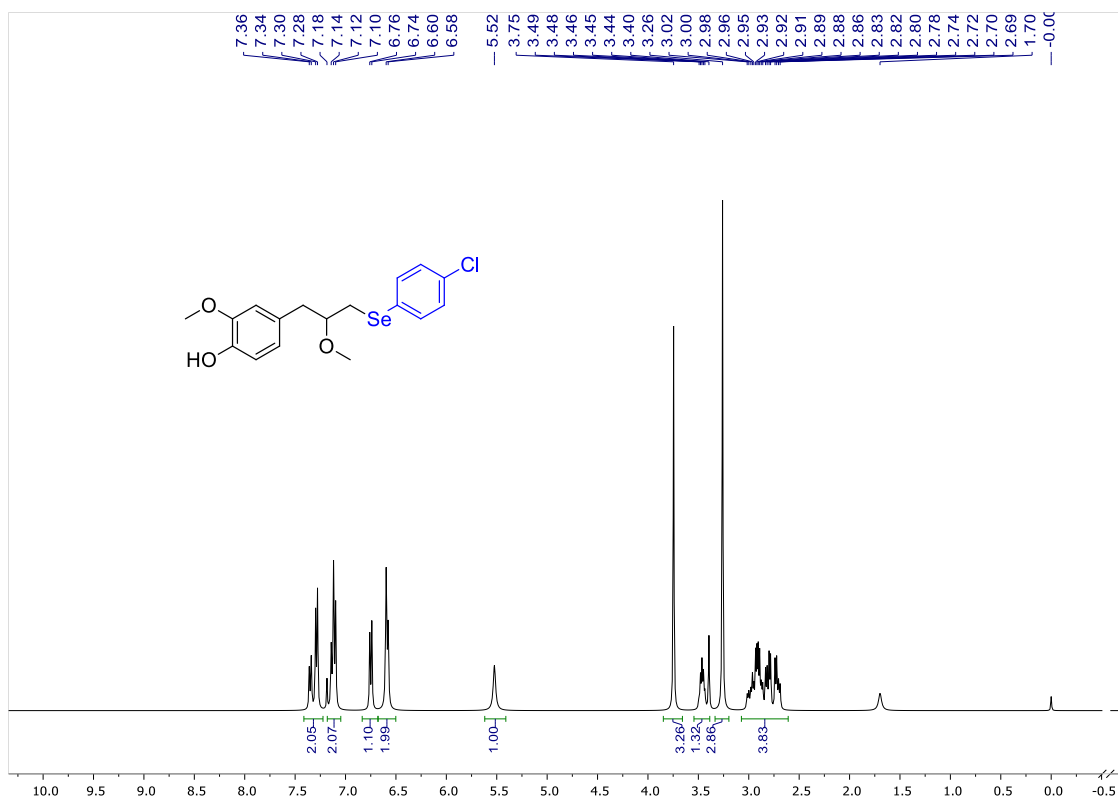


Figura A13: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto **3e**.

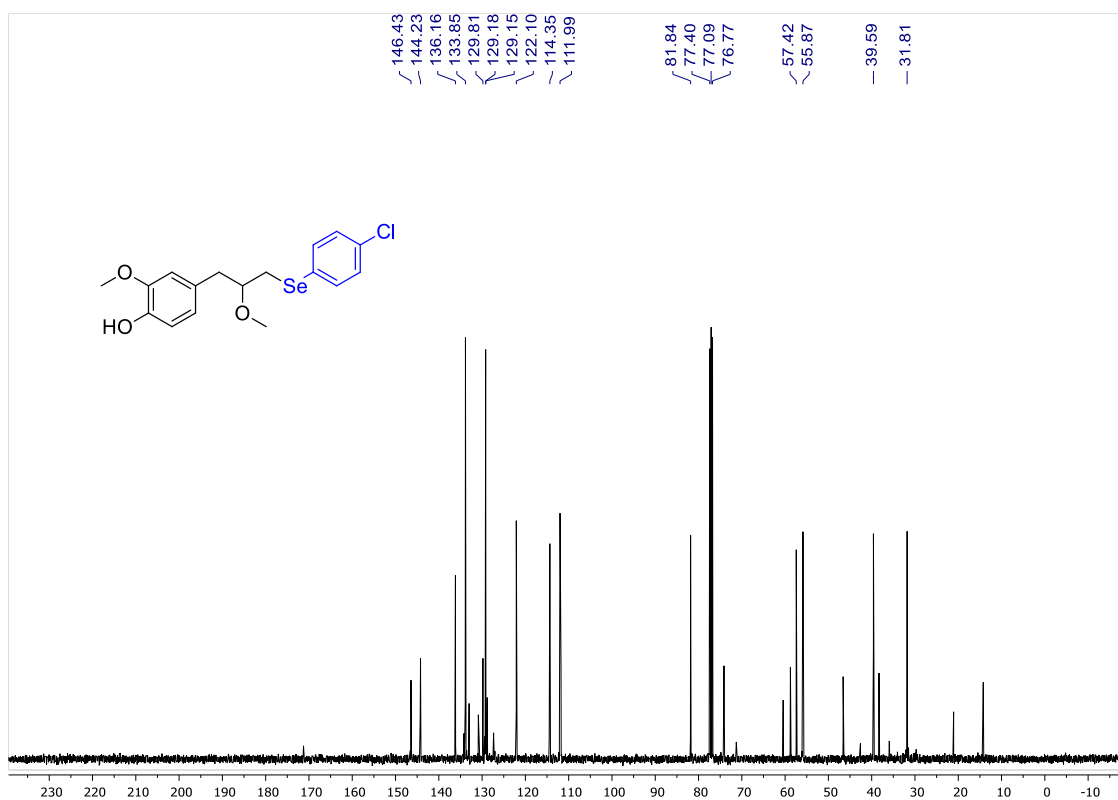


Figura A14: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto **3e**.

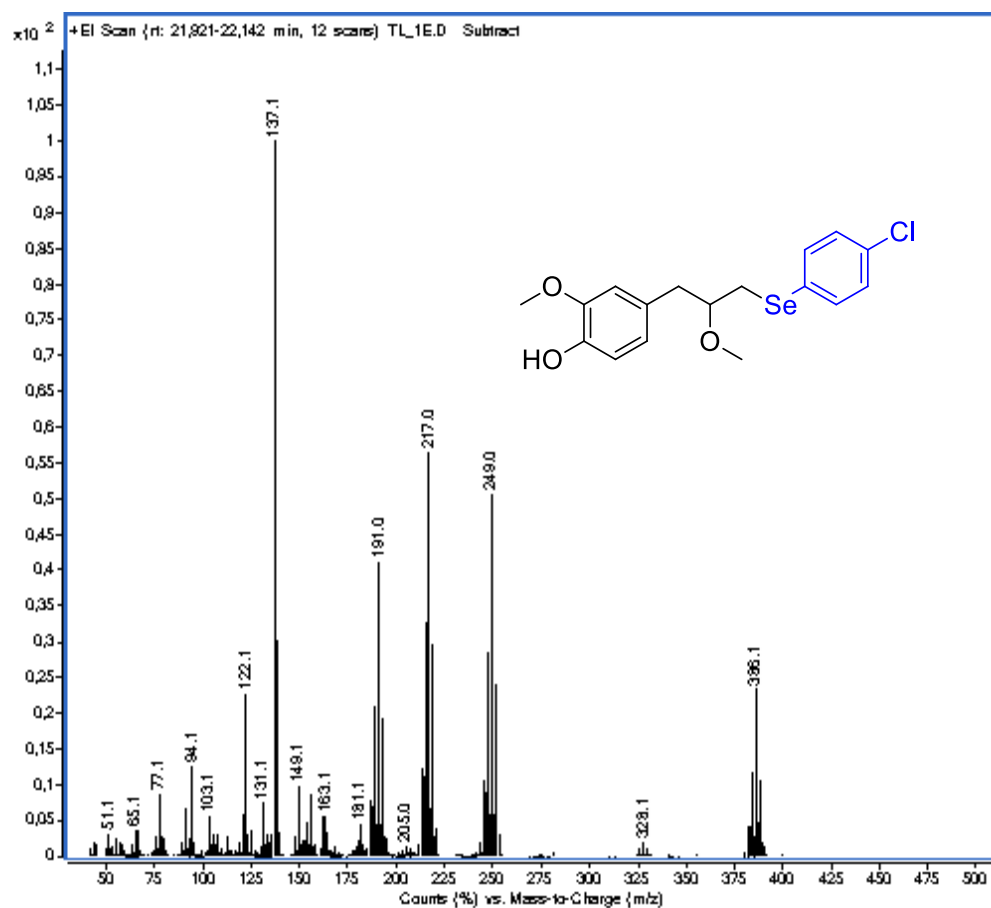


Figura A15: Espectro de Massas (EM) do composto 3e.

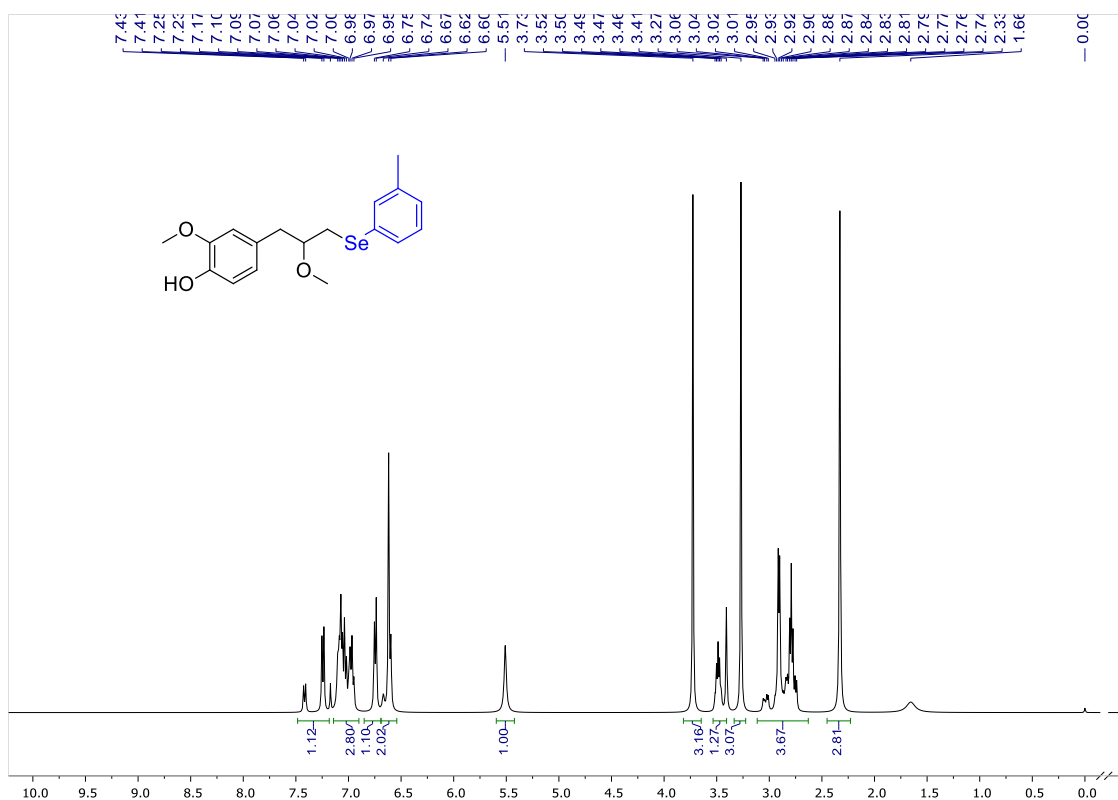


Figura A16: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto **3g**.

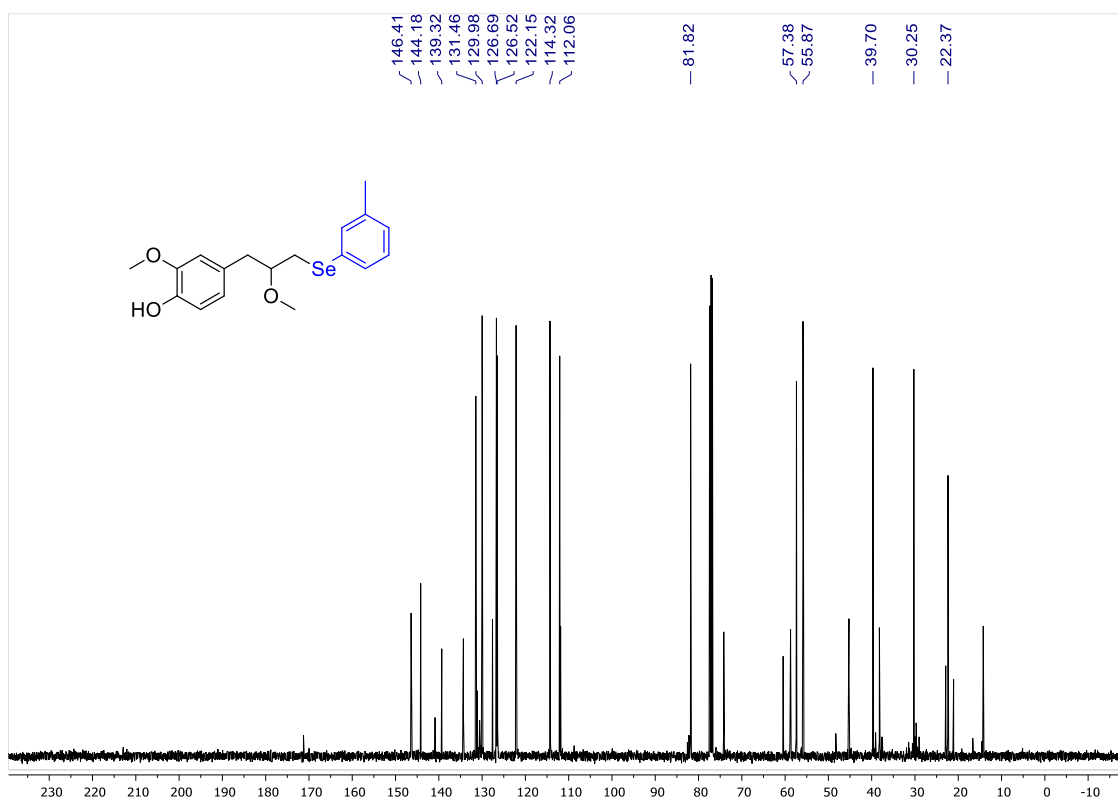


Figura A17: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto **3g**.

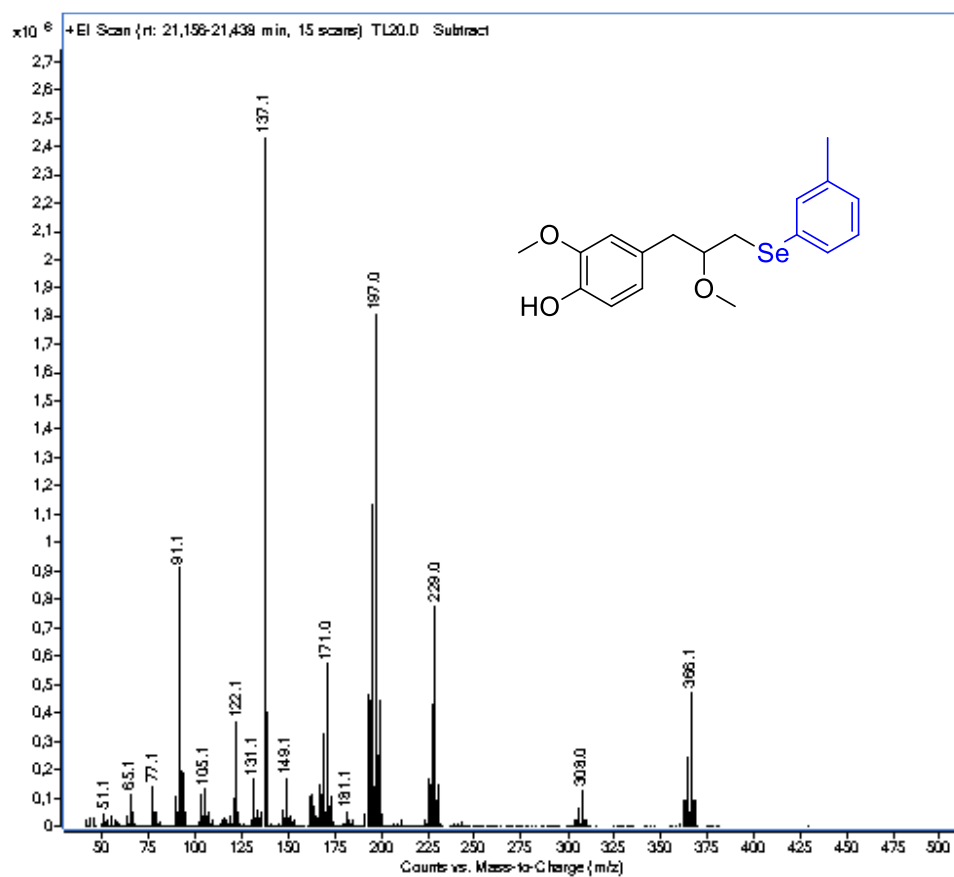


Figura A18: Espectro de Massas (EM) do composto **3g**.

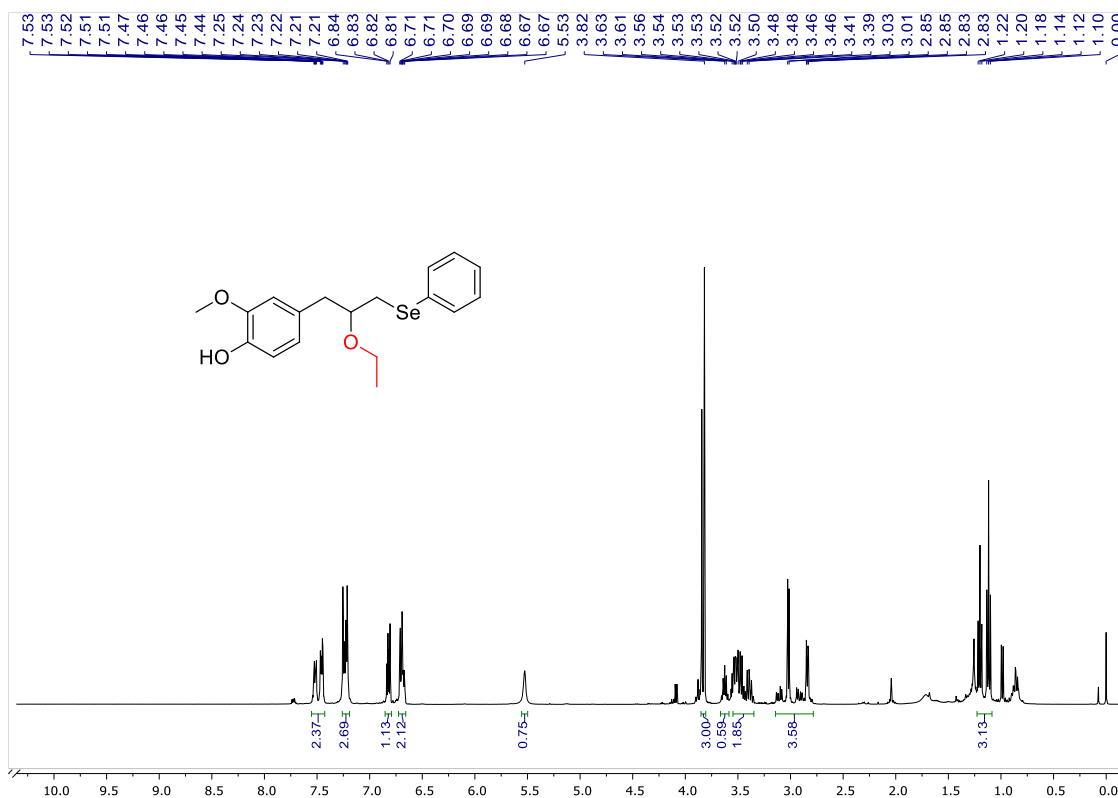


Figura A19: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto 4a.

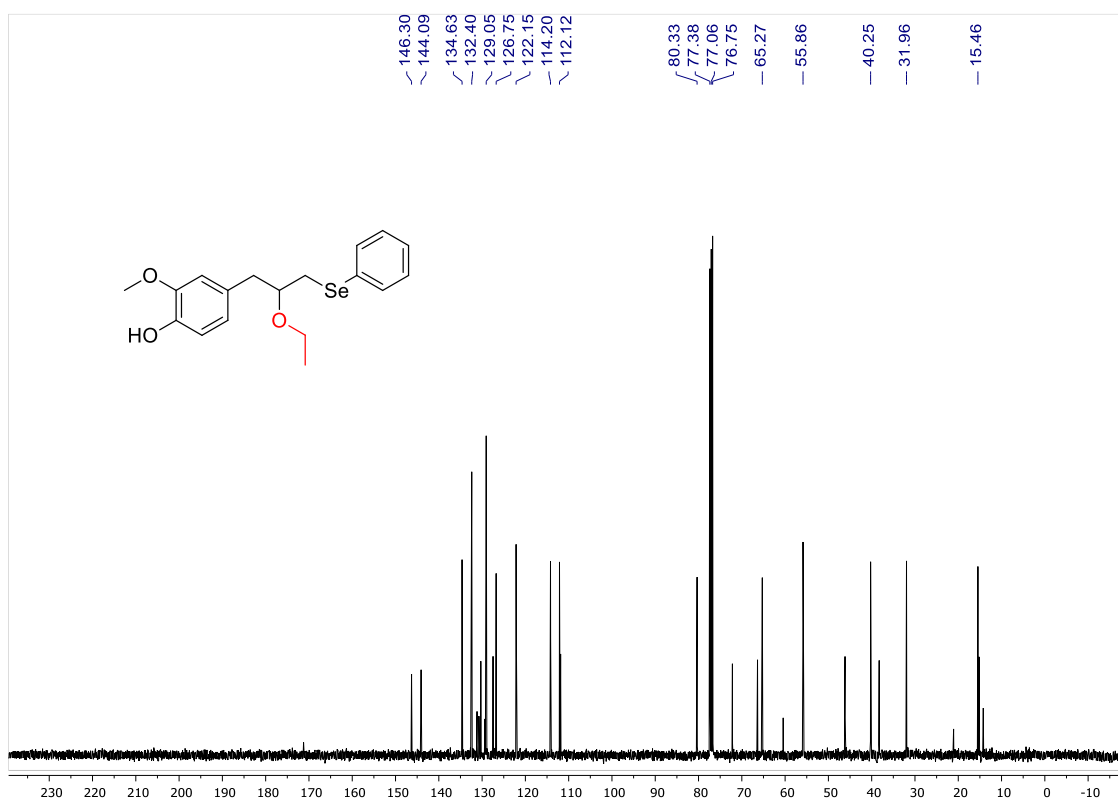


Figura A20: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto 4a.

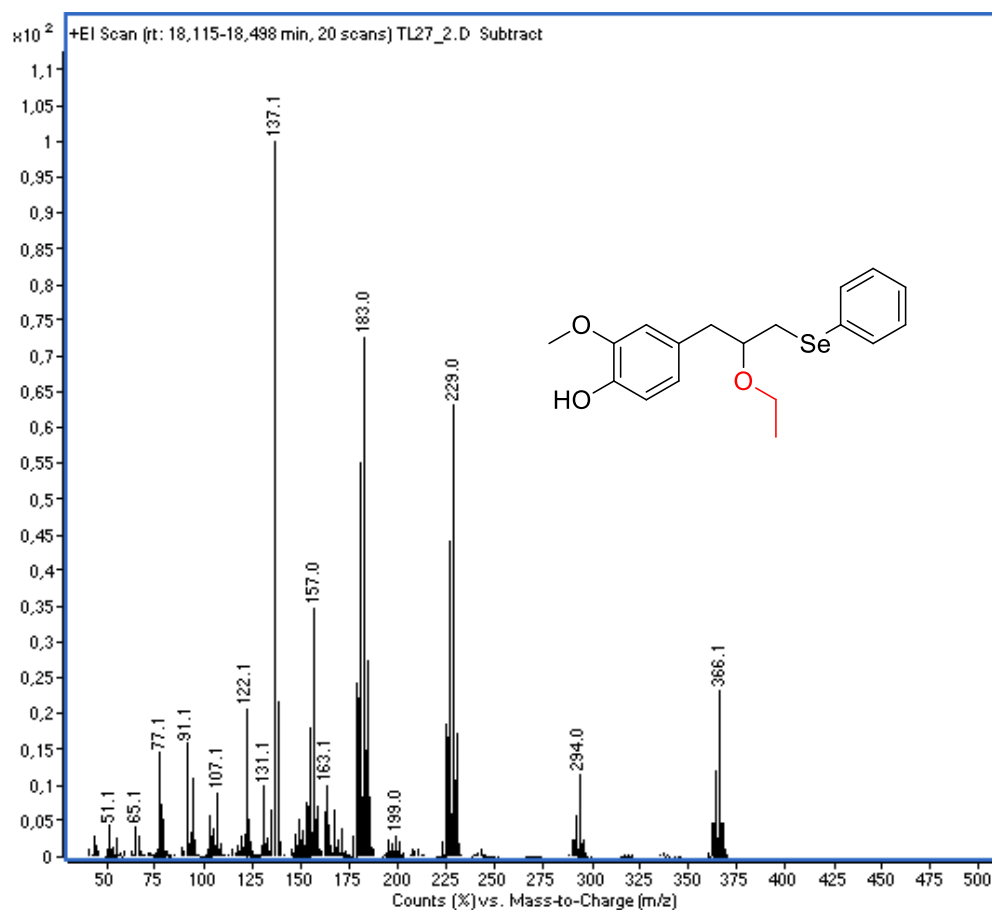


Figura A21: Espectro de Massas (EM) do composto 4a.

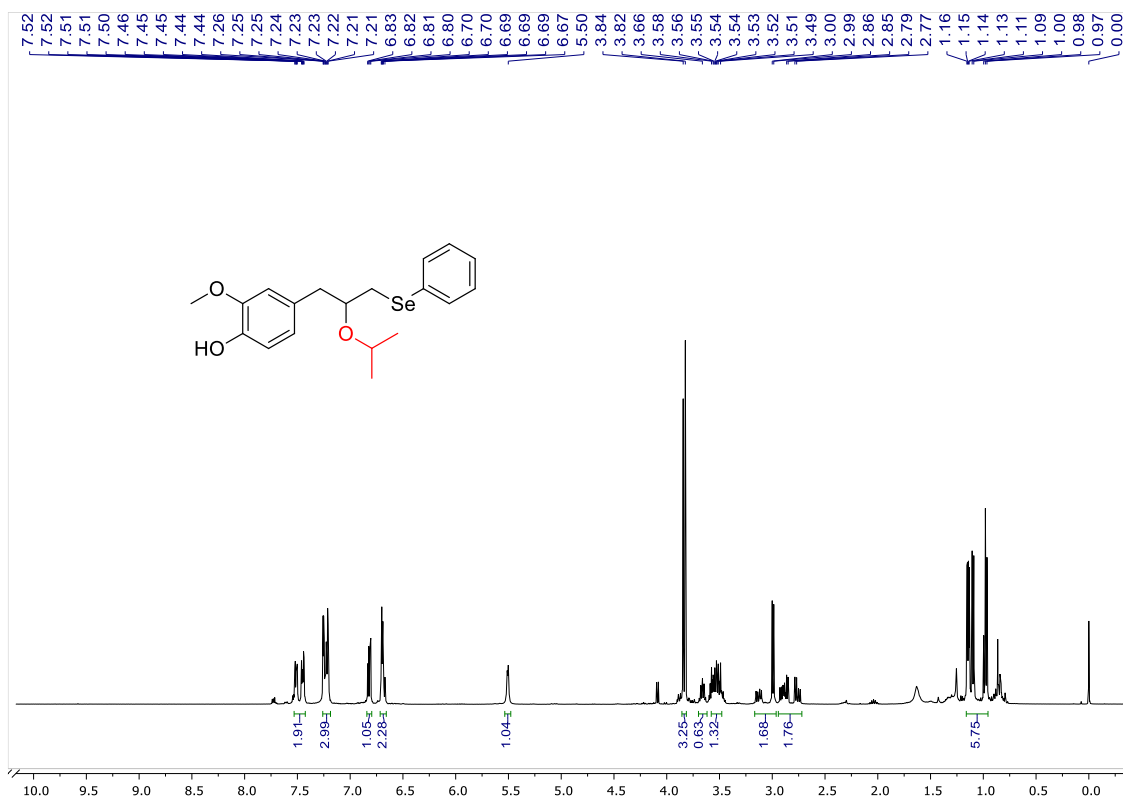


Figura A22: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do composto **4b**.

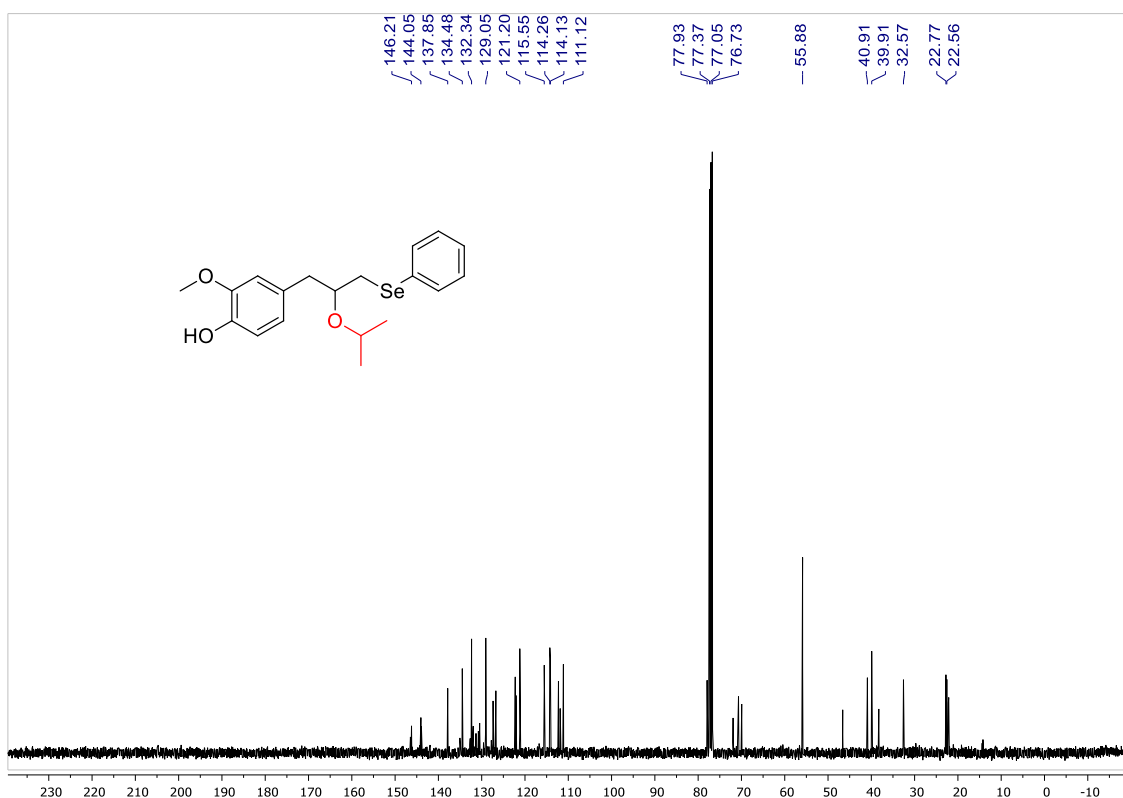


Figura A23: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto **4b**.

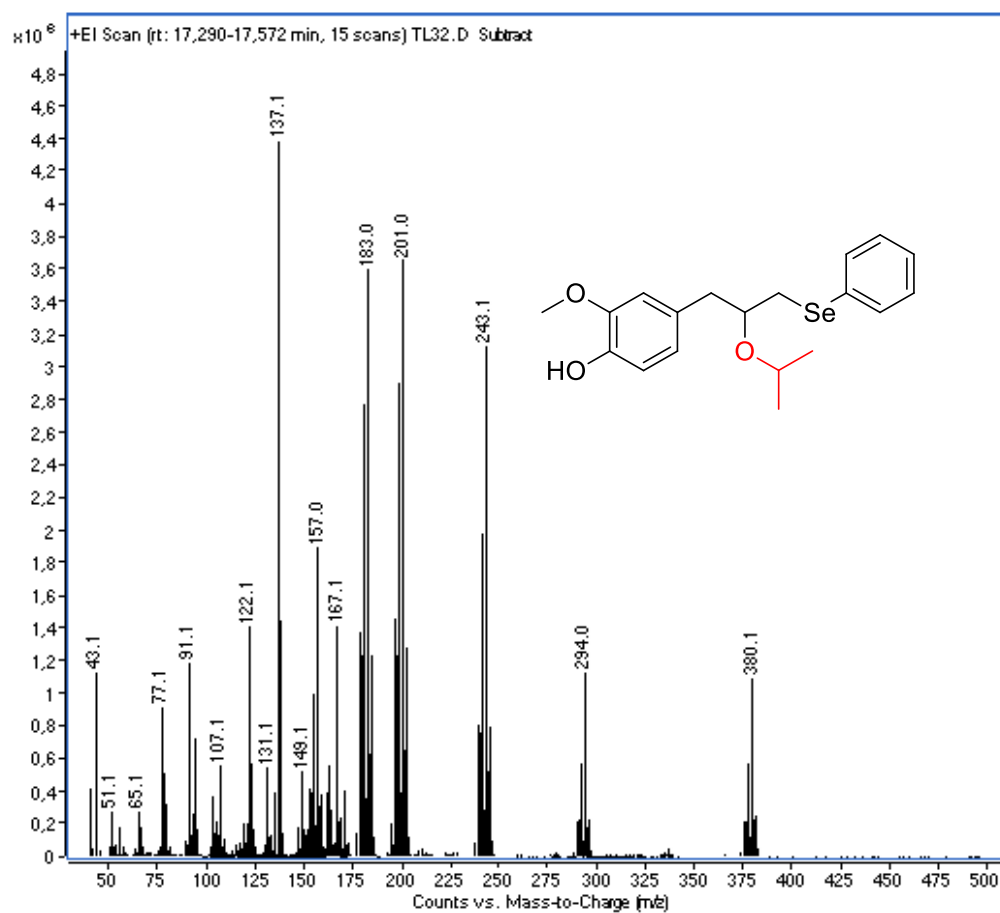


Figura A24: Espectro de Massas (EM) do composto 4b.

COc1ccc(cc1COC(Cc2ccccc2)CO)O

Chemical structure: COc1ccc(cc1COC(Cc2ccccc2)CO)O

¹³C NMR peaks (ppm):

- 146.47
- 144.28
- 134.78
- 132.49
- 129.17
- 127.03
- 122.08
- 114.40
- 111.90
- 80.80
- 77.37
- 77.05
- 76.74
- 71.07
- 61.95
- 55.91
- 40.41
- 32.23

Figura A26: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **4d**.

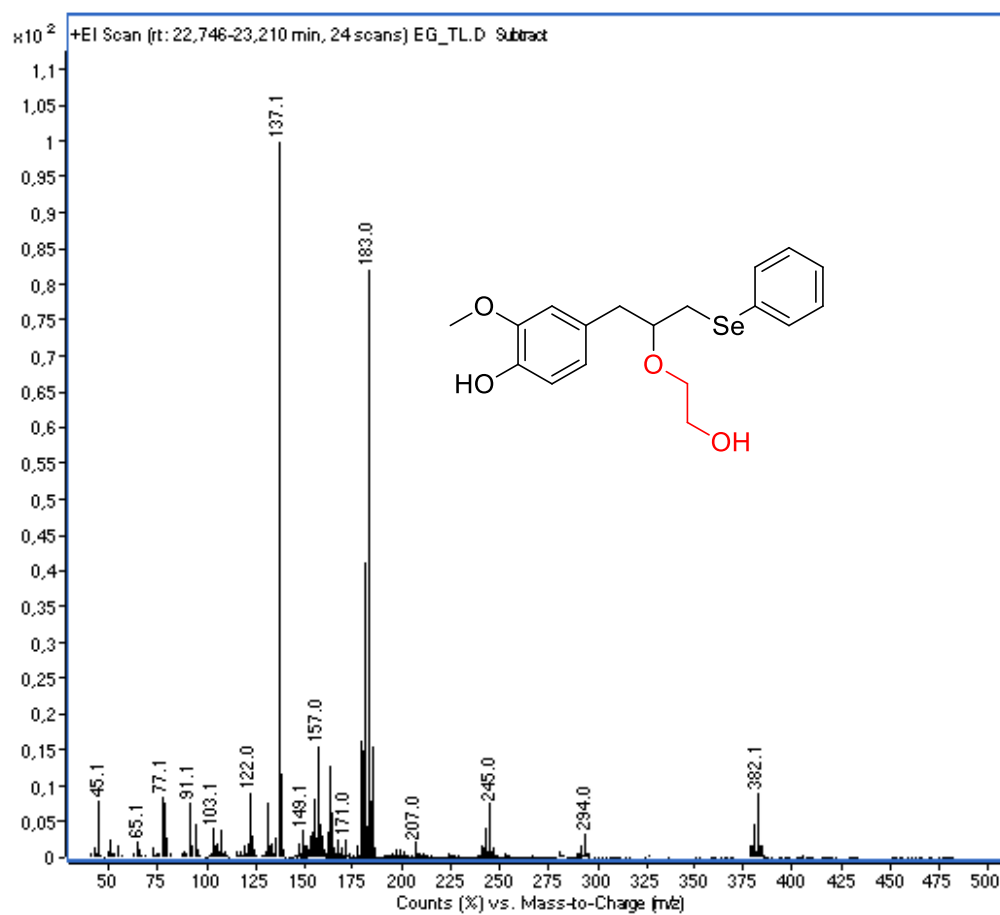


Figura A27: Espectro de Massas (EM) do composto 4d.

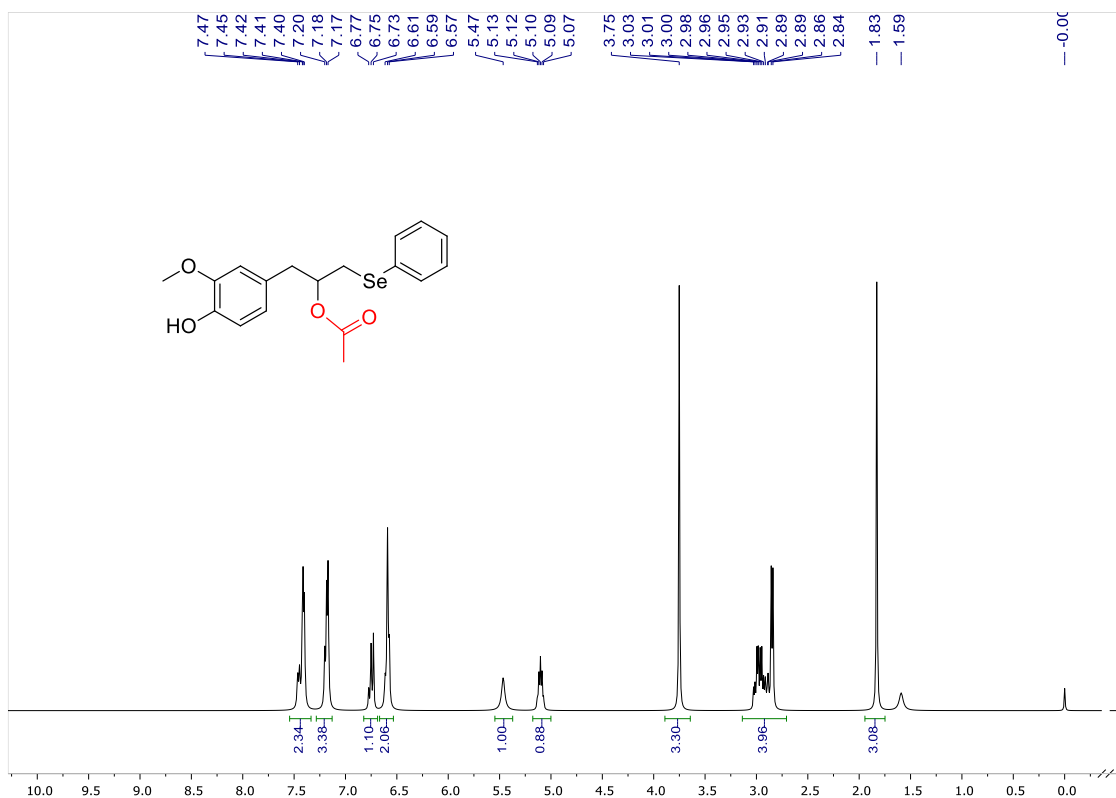


Figura A28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do composto **4e**.

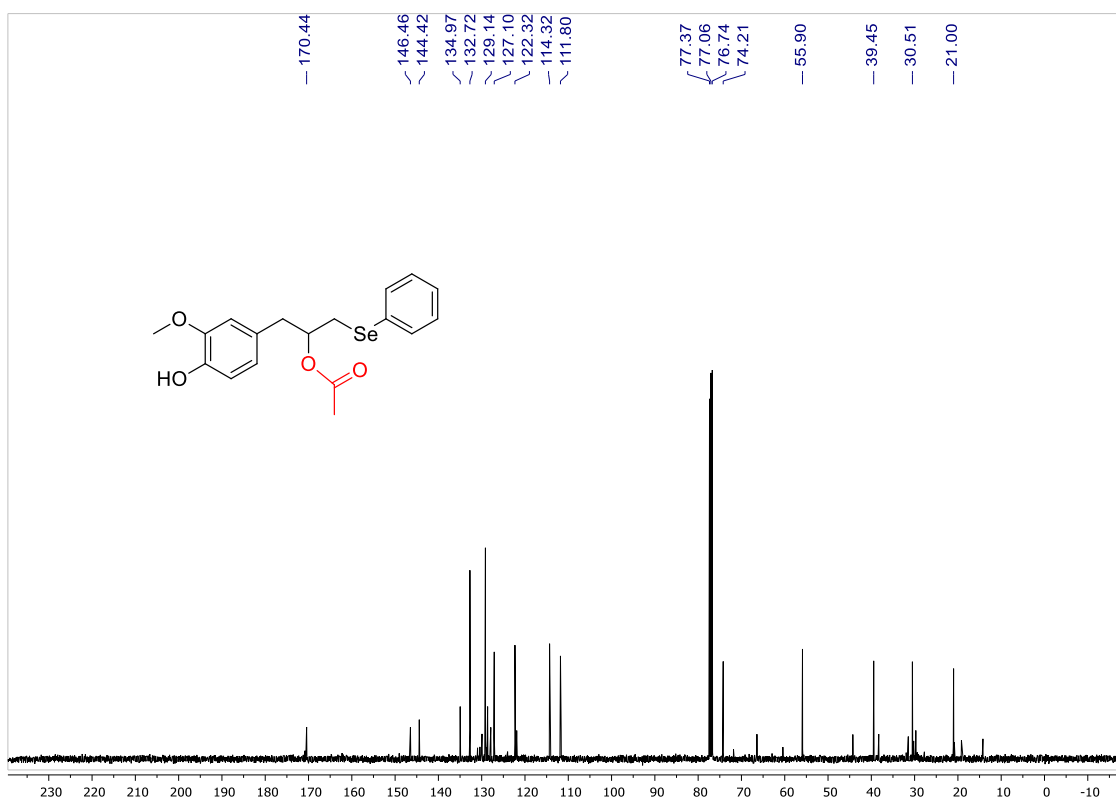


Figura A29: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **4e**.

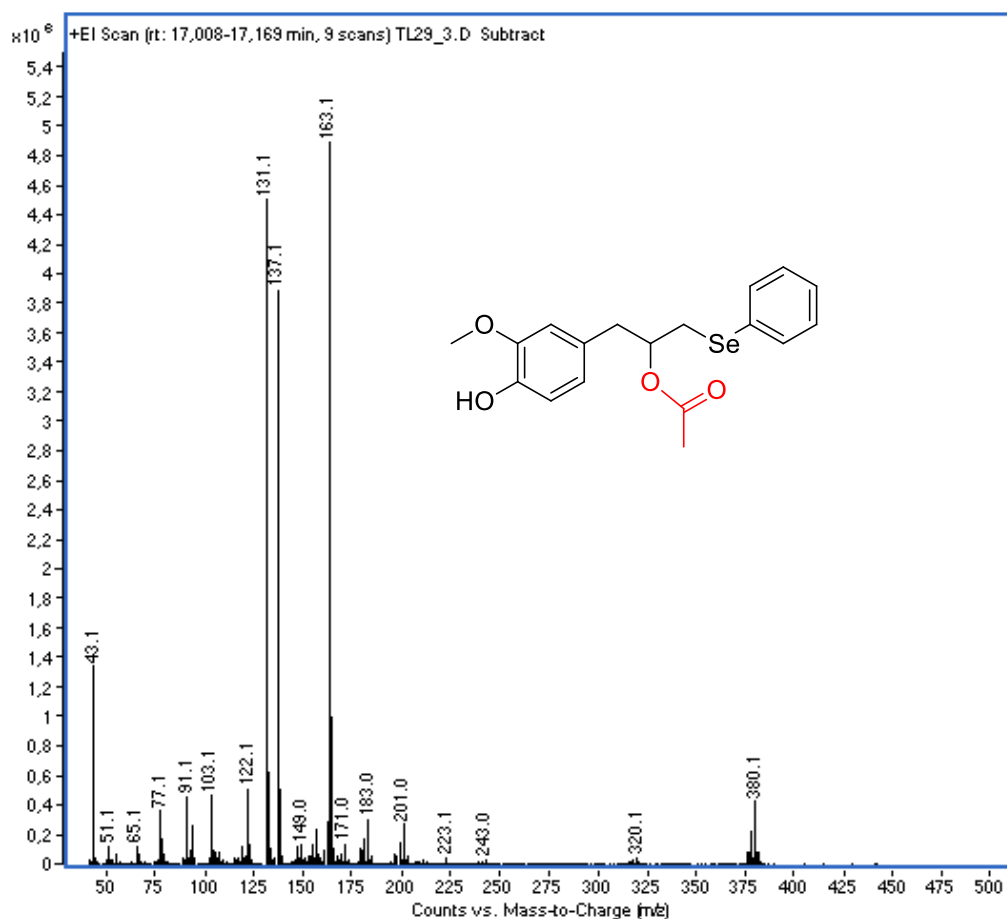


Figura A30: Espectro de Massas (EM) do composto **4e**.

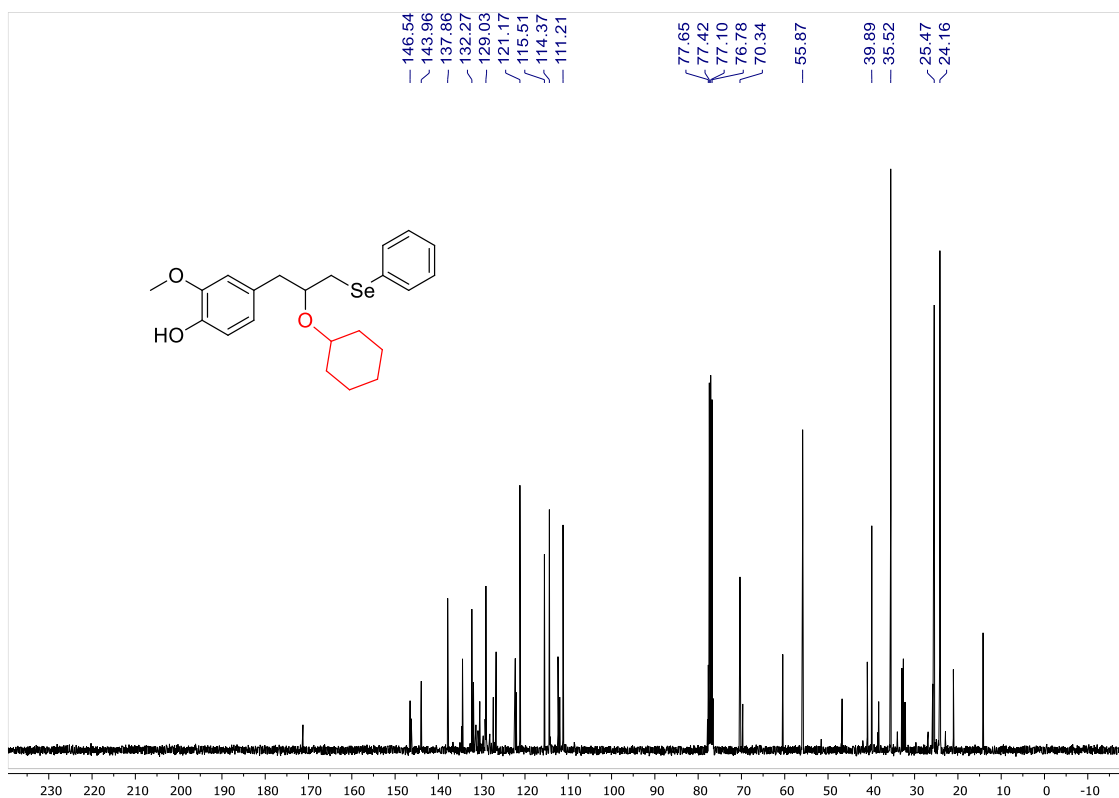


Figura A31: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz) do composto 4f.

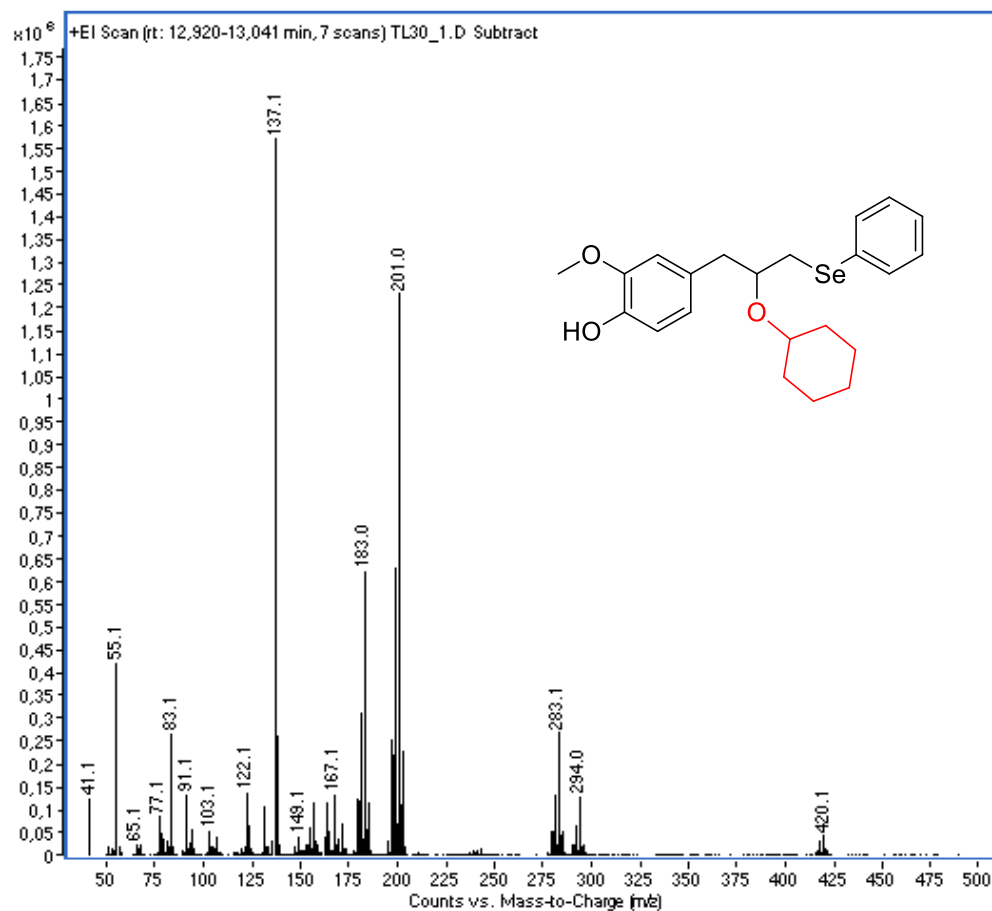


Figura A32: Espectro de Massas (EM) do composto 4f.

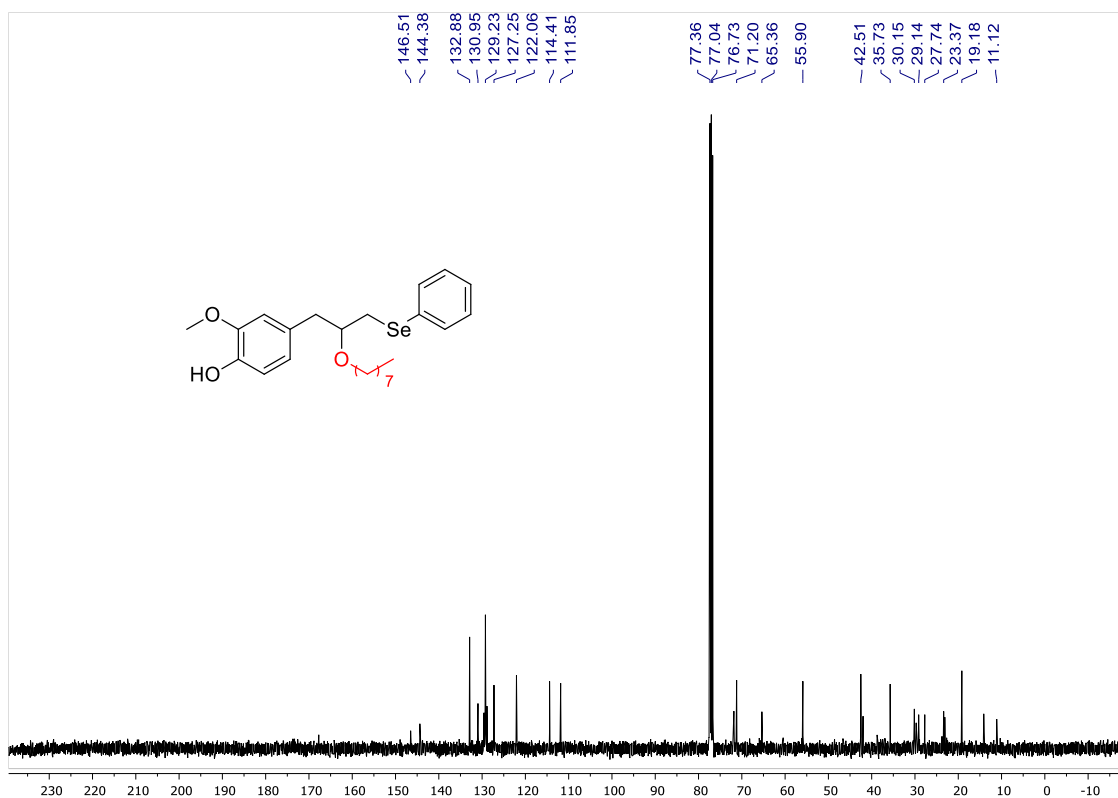


Figura A33: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto 4g.

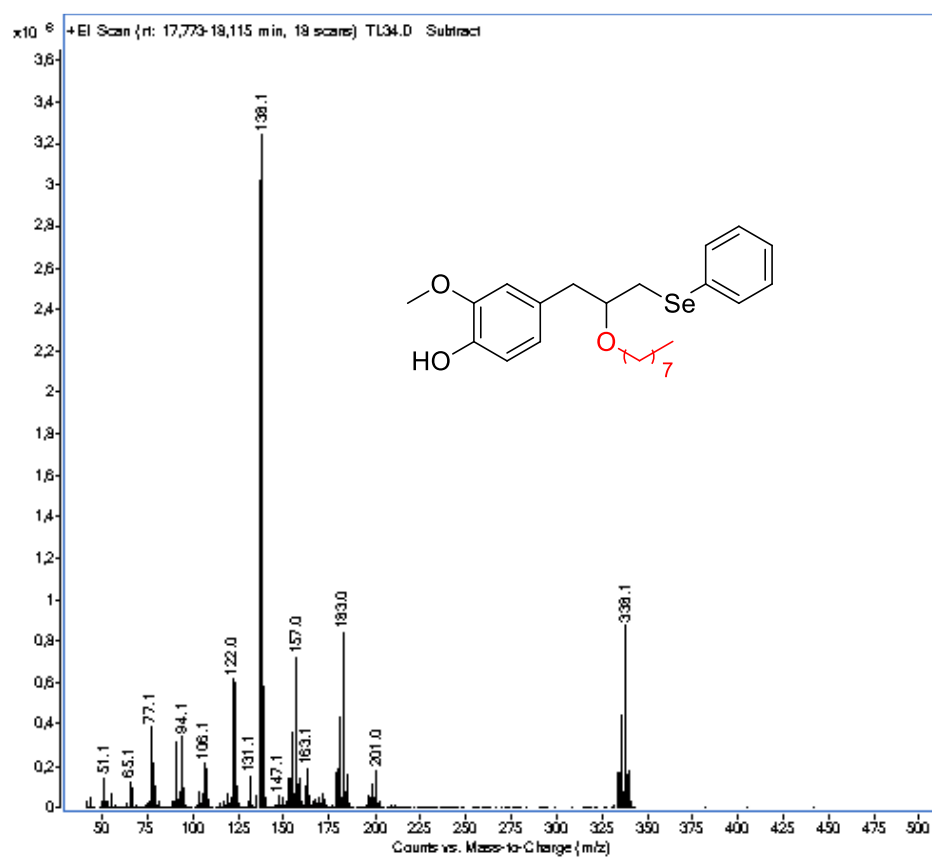


Figura A34: Espectro de Massas (EM) do composto 4g.

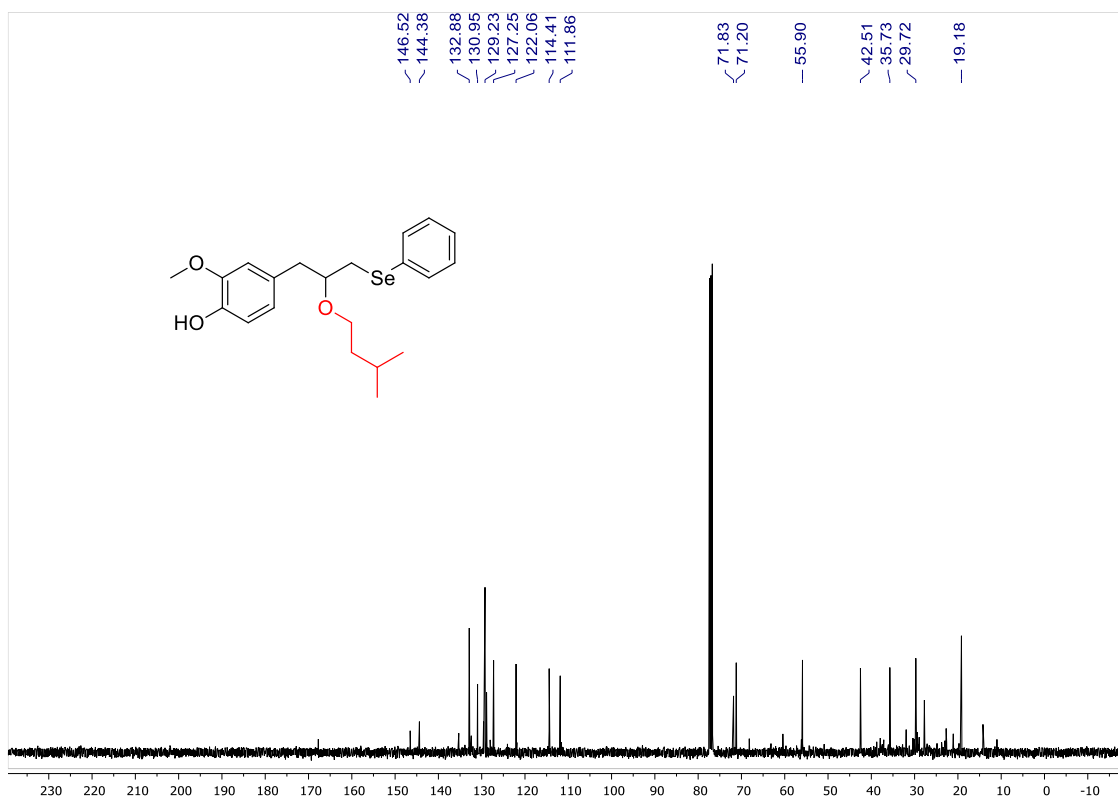


Figura A35: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) do composto 4h.

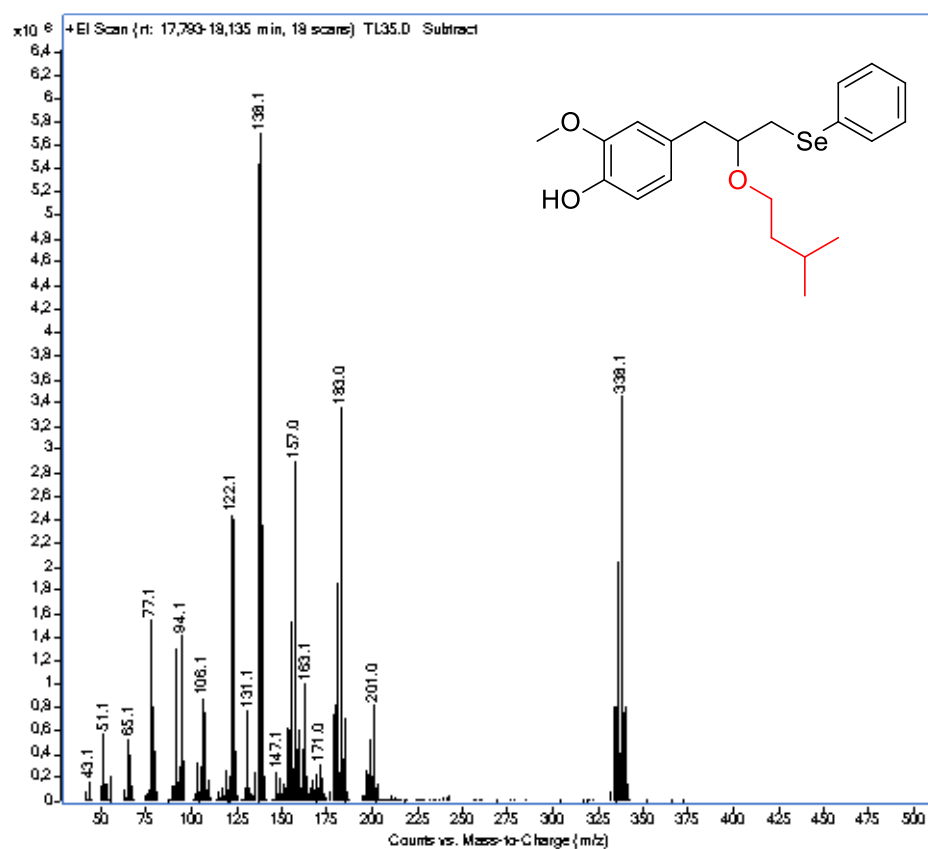


Figura A36: Espectro de Massas (EM) do composto 4h.

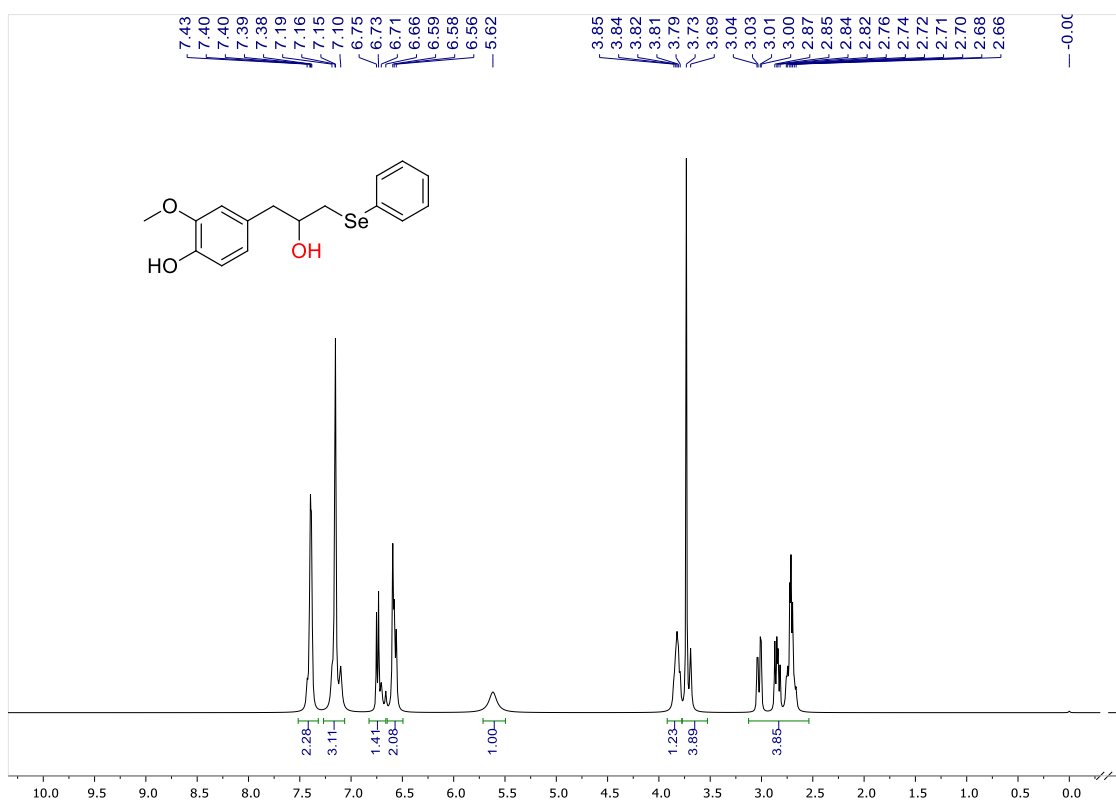


Figura A37: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do composto 4i.

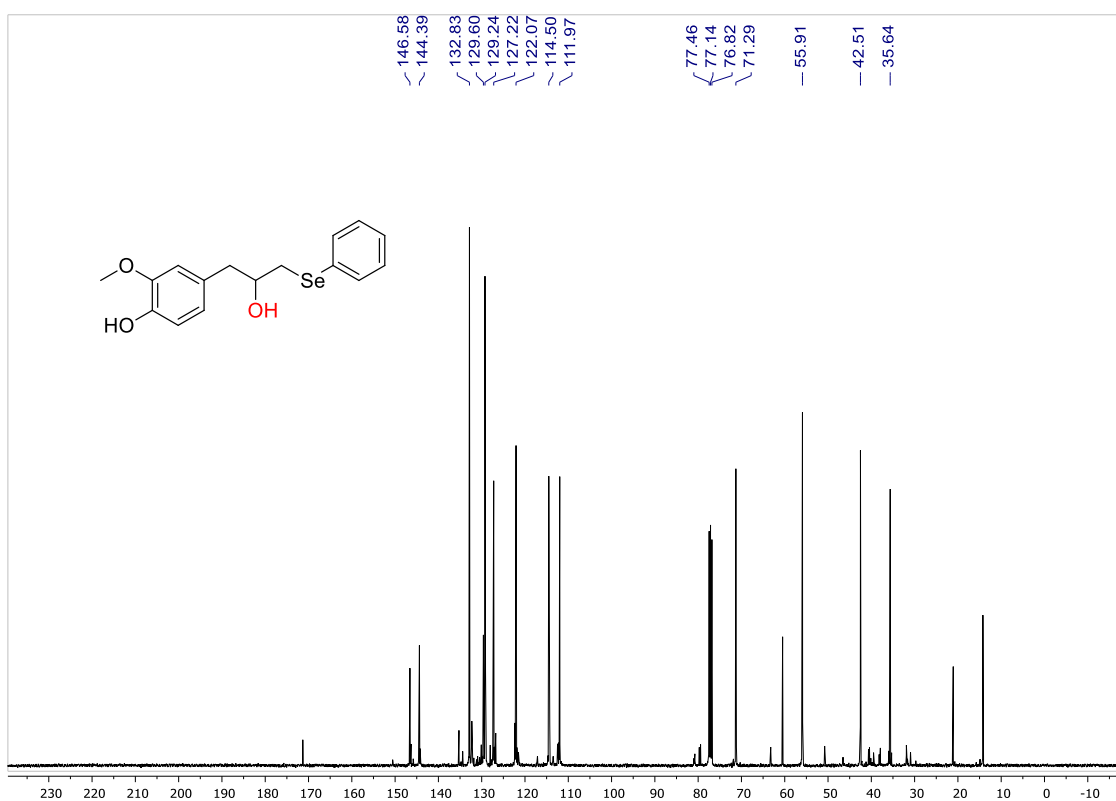


Figura A38: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto 4i.

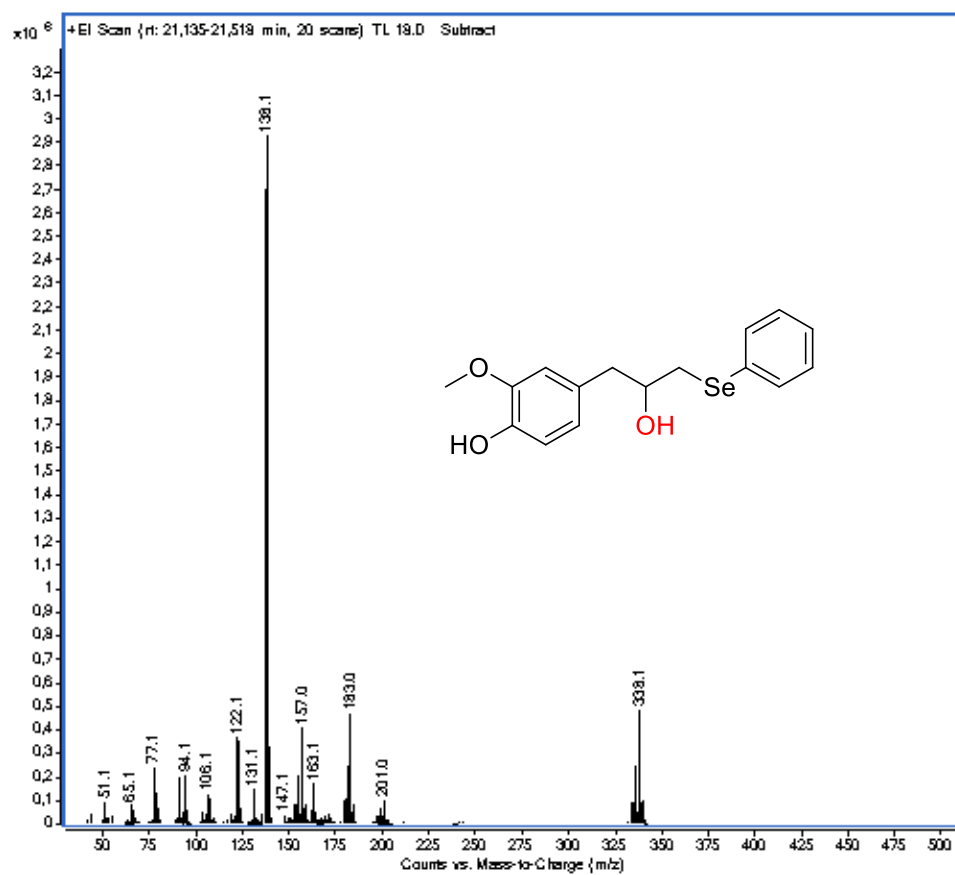


Figura A39: Espectro de Massas (EM) do composto 4i.

Resultados de Docking – Variação de Disseleneto

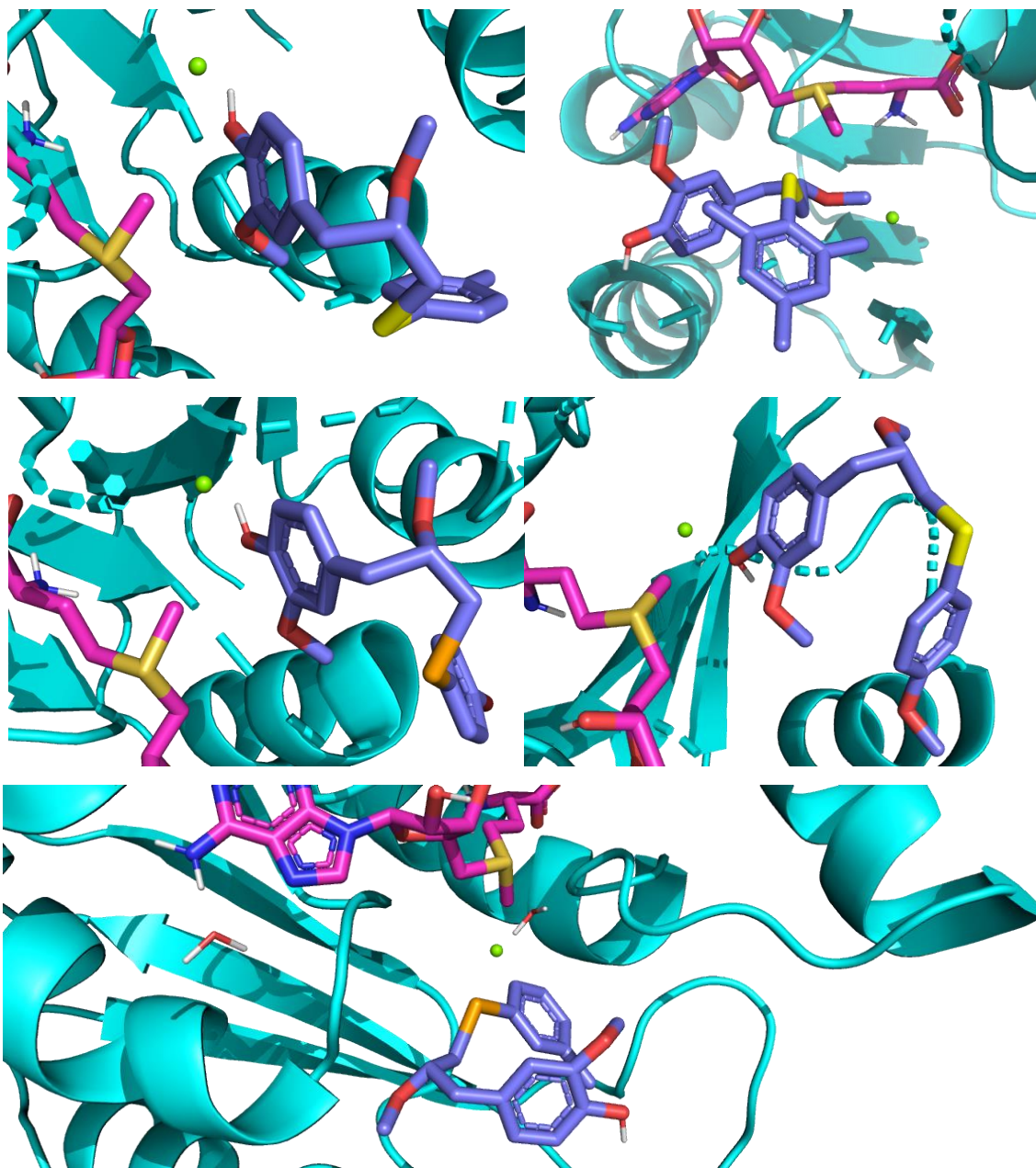


Figura A40: Resultados de posição obtidos no PyMol para os compostos **3b**, **3c**, **3d**, **3f** e **3g**.

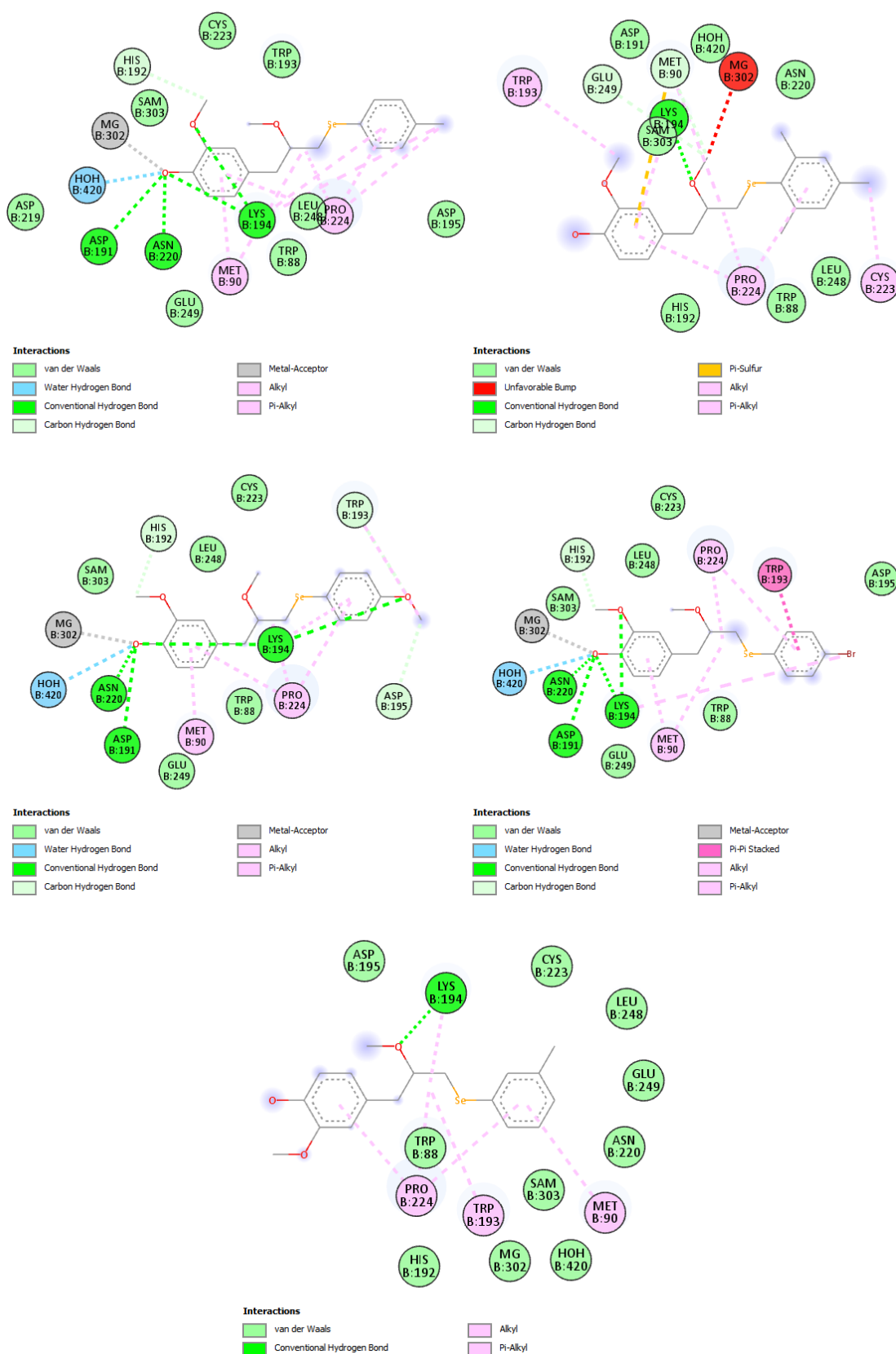


Figura A41: Interação entre os compostos **3b**, **3c**, **3d**, **3f** e **3g** com o sítio ativo da COMT.

Resultados de Docking – Variação de Nucleófilo

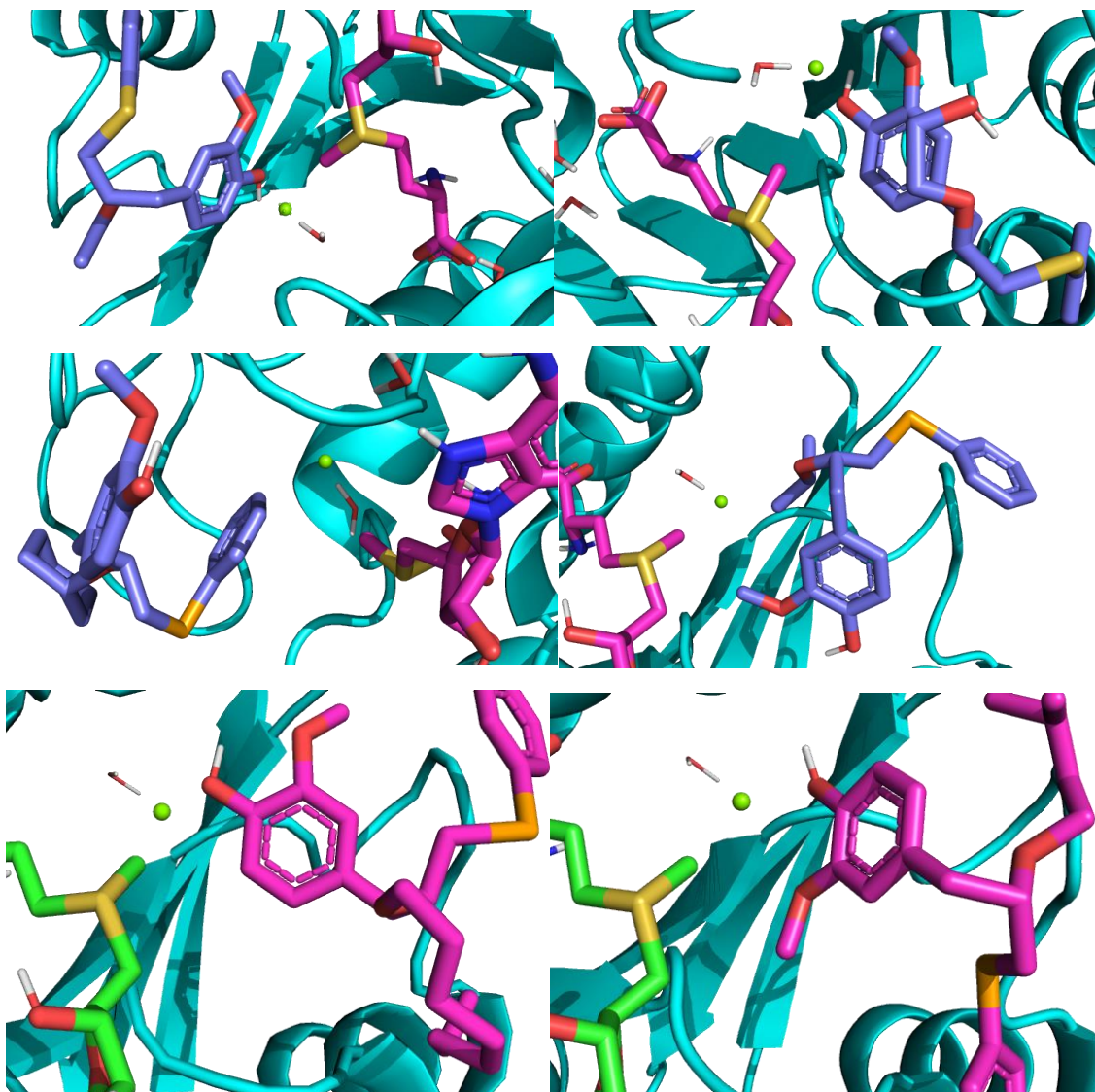


Figura A42: Resultados de posição obtidos no PyMol para os compostos **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g** and **4h**.

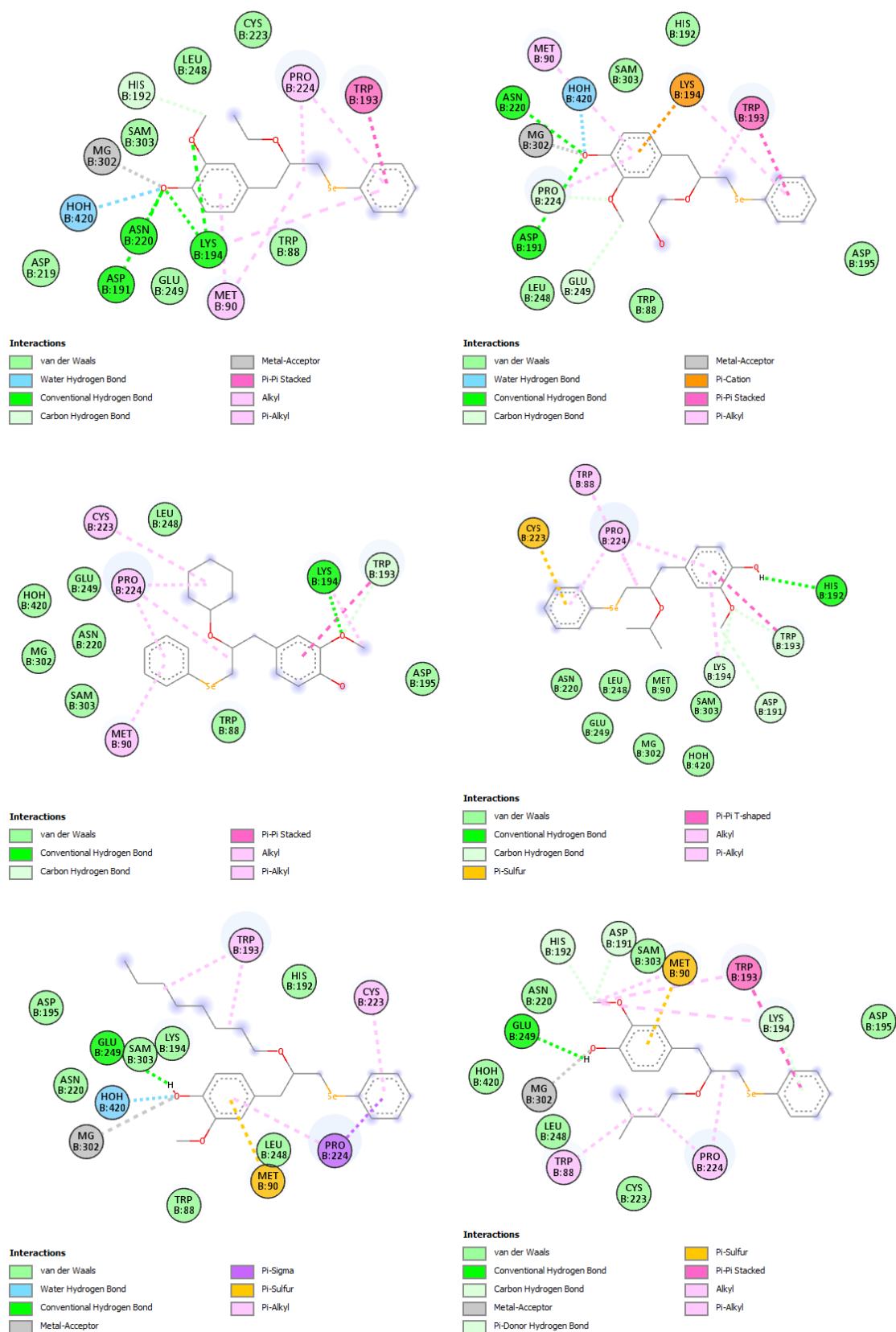


Figura A43: Interação entre os compostos **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g** e **4h** e o sítio ativo da COMT.