



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS - CFM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**SÍNTESE DE 3-SELANIL-ISOFLOAVONAS EMPREGANDO TCCA
COMO AGENTE MEDIADOR E AVALIAÇÃO DESSES COMPOSTOS
COMO INIBIDORES DA MAIN PROTEASE (M^{Pro}) DO SARS-CoV-2
ATRAVÉS DE ENSAIOS *IN VITRO***

Florianópolis,
2024

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**SÍNTESE DE 3-SELANIL-ISOFILAVONAS EMPREGANDO TCCA
COMO AGENTE MEDIADOR E AVALIAÇÃO DESSES COMPOSTOS
COMO INIBIDORES DA MAIN PROTEASE (M^{Pro}) DO SARS-CoV-2
ATRAVÉS DE ENSAIOS *IN VITRO***

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

Orientador(a): Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis
Coorientador(a): Prof. Dr. Antônio Luiz Braga

Florianópolis,

2024

Doerner dos Santos, Carlos Vinícius

SÍNTESE DE 3-SELANIL-ISOFILAVONAS EMPREGANDO TCCA COMO AGENTE MEDIADOR E AVALIAÇÃO DESSES COMPOSTOS COMO INIBIDORES DA MAIN PROTEASE (MPro) DO SARS-CoV-2 ATRAVÉS DE ENSAIOS IN VITRO / Carlos Vinícius Doerner dos Santos ; orientador, Francisco Fávoro de Assis, coorientador, Antônio Luiz Braga, 2024.

131 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química. 2. Síntese Orgânica. 3. Química Verde. 4. Selênio. 5. TCCA. I. Assis, Francisco Fávoro de. II. Braga, Antônio Luiz. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**SÍNTESE DE 3-SELANIL-ISOFLAVONAS EMPREGANDO TCCA
COMO AGENTE MEDIADOR E AVALIAÇÃO DESSES COMPOSTOS
COMO INIBIDORES DA MAIN PROTEASE (M^{Pro}) DO SARS-CoV-2
ATRAVÉS DE ENSAIOS *IN VITRO***

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 09 de agosto de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Lívia Cristina Rocha Mendonça da Frota, Dra.
Instituição Universidade Federal do Rio Grande do Sul

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

Prof. Eduard Westphal, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

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

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis
Orientador(a)

Florianópolis, 2024

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese de doutorado foi um percurso repleto de desafios, aprendizado e crescimento pessoal e profissional. Muitas pessoas foram essenciais para a conclusão deste trabalho, e a elas dedico meus sinceros agradecimentos.

Primeiramente agradeço ao meu orientador, o Professor Dr. Francisco Fávoro de Assis, por sua orientação assertiva e humana. Seu conhecimento e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu coorientador, o Professor Dr. Antônio Luiz Braga, por todos os ensinamentos a mim transmitidos ao longo dos anos.

A Universidade Federal de Santa Catarina e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pelo espaço físico e infraestrutura ofertados.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES, por financeiramente possibilitarem a execução deste trabalho.

Aos meus colegas de laboratório do LSO e do Labselen, por toda a assistência nos trabalhos, e amizade na vida.

Aos meus amigos e familiares, que são os pilares fundamentais que constituem quem sou.

RESUMO

A presente tese de Doutorado descreve o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a obtenção de 3-selanil-isoflavonóides a partir da reação de ciclização de 2'-hidroxifenilenaminonas, empregando disselenetos como fonte de grupos de organosselênio e ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como mediador ambientalmente amigável. Foram avaliados dezessete conjuntos de condições reacionais a fim de se determinar qual seria o conjunto mais eficiente para a reação estudada. Dentre os parâmetros avaliados encontram-se as proporções estequiométricas entre os reagentes, o solvente reacional utilizado, o tempo reacional e a temperatura, obtendo-se rendimentos de até 95%. A avaliação do escopo reacional da metodologia produziu vinte e dois exemplos de 3-selanil-isoflavonas, utilizando as condições reacionais preestabelecidas com rendimentos de 34% a 95%. Por fim, todos os compostos obtidos foram submetidos a ensaios de inibição enzimática *in vitro* da *main protease* (M^{pro}) do SARS-CoV-2, resultando em valores de inibição a 200 mmol/L que variaram de 49% a 94%.

Palavras-chave: síntese orgânica; química verde; selênio; flavonoides, TCCA

ABSTRACT

The present Doctoral thesis describes the development of a new synthetic methodology for obtaining 3-selanyl-isoflavonoids through the cyclization reaction of 2'-hydroxyphenyl-enaminones, using diselenides as a source of organoselenium groups and trichloroisocyanuric acid (TCCA) as an environmentally friendly mediator. Seventeen sets of reaction conditions were evaluated to determine the most efficient set for the studied reaction. Among the evaluated parameters are the stoichiometric proportions between the reagents, the solvent used, the reaction time, and the temperature, achieving yields of up to 95%. The evaluation of the reaction scope of the methodology produced twenty-two examples of 3-selanyl-isoflavones, using the pre-established reaction conditions with yields ranging from 34% to 95%. Finally, all the obtained compounds were subjected to *in vitro* enzymatic inhibition assays of the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2, resulting in inhibition values at 200 $\mu\text{mol/L}$ ranging from 49% to 94%.

Keywords: organic synthesis; green chemistry; selenium; flavonoids

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns compostos flavonóides com suas atividades biológicas associadas.	20
Figura 2. Sítio ativo da enzima glutationa peroxidase com sua tríade catalítica.....	24
Figura 3. Alguns compostos organosselênio com atividades biológicas conhecidas	26
Figura 4. Alguns grupamentos funcionais dos compostos organosselênio.	28
Figura 5. Morfologia básica do SARS-CoV-2	37
Figura 6. Mecanismo simplificado de infecção e síntese proteica do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.	38
Figura 7. (A) Estrutura da forma dimérica da M ^{Pro} . (B) Estrutura dos protômeros da M ^{Pro} com seus três domínios.....	39
Figura 8. (A) Sítio ativo da enzima M ^{Pro} destacando a díade catalítica. (B) Superfície molecular do sítio ativo da M ^{Pro}	40
Figura 9. Estruturas de três agentes de cloração orgânicos	46
Figura 10. Espectros de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) dos compostos Ia e IIIa	55
Figura 11. Espectros de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) dos compostos Ia e IIIa	57
Figura 12. Publicação resultante do presente trabalho no <i>New Journal of Chemistry</i>	92
Figura 13. RMN de ¹ H (400 MHz) de Ia em CDCl ₃	101
Figura 14. RMN de ¹³ C (100 MHz) de Ia em CDCl ₃	101
Figura 15. RMN de ¹ H (400 MHz) de Ib em CDCl ₃	102
Figura 16. RMN de ¹³ C (100 MHz) de Ib em CDCl ₃	102
Figura 17. RMN de ¹ H (400 MHz) de Ic em CDCl ₃	103
Figura 18. RMN de ¹³ C (100 MHz) de Ic em CDCl ₃	103
Figura 19. RMN de ¹ H (400 MHz) de Id em CDCl ₃	104
Figura 20. RMN de ¹³ C (100 MHz) de Id em CDCl ₃	104
Figura 21. RMN de ¹ H (400 MHz) de Ie em CDCl ₃	105
Figura 22. RMN de ¹³ C (100 MHz) de Ie em CDCl ₃	105
Figura 23. RMN de ¹ H (400 MHz) de If em CDCl ₃	106
Figura 24. RMN de ¹³ C (100 MHz) de If em CDCl ₃	106
Figura 25. RMN de ¹ H (400 MHz) de Ig em CDCl ₃	107
Figura 26. RMN de ¹³ C (100 MHz) de Ig em CDCl ₃	107

Figura 27. RMN de ^1H (400 MHz) de Ih em CDCl_3 .	108
Figura 28. RMN de ^{13}C (100 MHz) de Ih em CDCl_3 .	108
Figura 29. RMN de ^1H (400 MHz) de Ii em CDCl_3 .	109
Figura 30. RMN de ^{13}C (100 MHz) de Ii em CDCl_3 .	109
Figura 31. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIa em CDCl_3 .	110
Figura 32. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIa em CDCl_3 .	110
Figura 33. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIb em CDCl_3 .	111
Figura 34. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIb em CDCl_3 .	111
Figura 35. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIc em CDCl_3 .	112
Figura 36. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIc em CDCl_3 .	112
Figura 37. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III d em CDCl_3 .	113
Figura 38. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III d em CDCl_3 .	113
Figura 39. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III e em CDCl_3 .	114
Figura 40. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III e em CDCl_3 .	114
Figura 41. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III f em CDCl_3 .	115
Figura 42. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III f em CDCl_3 .	115
Figura 43. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III g em DMSO-d_6 .	116
Figura 44. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III g em DMSO-d_6 .	116
Figura 45. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III h em CDCl_3 .	117
Figura 46. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III h em CDCl_3 .	117
Figura 47. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III i em CDCl_3 .	118
Figura 48. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III i em CDCl_3 .	118
Figura 49. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III j em DMSO-d_6 .	119
Figura 50. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III j em DMSO-d_6 .	119
Figura 51. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III k em CDCl_3 .	120
Figura 52. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III k em CDCl_3 .	120
Figura 53. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III l em CDCl_3 .	121
Figura 54. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III l em CDCl_3 .	121
Figura 55. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III m em CDCl_3 .	122
Figura 56. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III m em CDCl_3 .	122
Figura 57. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III n em CDCl_3 .	123
Figura 58. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III n em CDCl_3 .	123
Figura 59. RMN de ^1H (400 MHz) do composto III o em CDCl_3 .	124
Figura 60. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto III o em CDCl_3 .	124

Figura 61. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIp em CDCl_3	125
Figura 62. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIp em CDCl_3	125
Figura 63. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIq em CDCl_3	126
Figura 64. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIq em CDCl_3	126
Figura 65. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIr em CDCl_3	127
Figura 66. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIr em CDCl_3	127
Figura 67. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIs em CDCl_3	128
Figura 68. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIs em CDCl_3	128
Figura 69. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIt em CDCl_3	129
Figura 70. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIt em CDCl_3	129
Figura 71. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIu em CDCl_3	130
Figura 72. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIu em CDCl_3	130
Figura 73. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIv em CDCl_3	131
Figura 74. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIv em CDCl_3	131

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Compostos Flavonóides e Isoflavonóides com exemplos.	19
Esquema 2. Trabalho de obtenção de isoflavonas de Liu e colaboradores.	21
Esquema 3. Trabalho de obtenção de 4 <i>H</i> -cromen-4-onas (1a-t) de Balakrishna e colaboradores.....	21
Esquema 4. (A) Trabalho de obtenção de 3-vinil-4 <i>H</i> -cromen-4-onas (7a-o') de Fu e colaboradores; (B) Mecanismo reacional proposto pelos autores.....	22
Esquema 5. Trabalho de obtenção de 3-selanil-isoflavonas (9a-s') descrito por Rafique e colaboradores.	23
Esquema 6. Ciclo bioquímico da GPx e seu mecanismo reacional.....	25
Esquema 7. (A) Estrutura do Ebselen, um importante inibidor covalente da M ^{pro} ; (B) Mecanismo reacional de inibição das proteases virais M ^{pro} e PL ^{pro}	27
Esquema 8. (A) Formação de selenóis a partir do reagente de Grignard; (B) Oxidação dos selenóis aos seus disselenetos correspondentes.....	29
Esquema 9. Trabalho envolvendo espécies nucleofílicas de selênio desenvolvido por Perin e colaboradores.	30
Esquema 10. (A) Trabalho de obtenção de selanildihidrofuranos (17a-r) de Scheide e colaboradores; (B) Mecanismo reacional proposto pelos autores.....	31
Esquema 11. Estratégias fotoquímicas para a ativação de disselenetos.	32
Esquema 12. (A) Trabalho de selenilação de heteroarenos de Zhang e colaboradores; (B) Estrutura do fotocatalisador utilizado; (C) Mecanismo reacional proposto pelos autores.	33
Esquema 13. Trabalho de selenilação sem fotocatalisador de Lemir e colaboradores.	34
Esquema 14. (A) Trabalho de síntese de 3-selanilbenzo[<i>b</i>]furanos de Xavier e colaboradores; (B) Estrutura do SelectFluor®; (C) Mecanismo reacional proposto pelos autores.....	35
Esquema 15. Mecanismo molecular de ação da main protease (M ^{pro}).....	41
Esquema 16. Rota de obtenção do TCCA a partir da uréia.....	45
Esquema 17. Estrutura e reatividade do TCCA.....	45
Esquema 18. (A) Trabalho de halogenação de heteroarenos de Neto e colaboradores; (B) Mecanismo proposto pelos autores do trabalho.	47

Esquema 19. Trabalho de halogenação de quinolinas desenvolvido por Motati e colaboradores.....	48
Esquema 20. (A) Trabalho de síntese de 3-selanil-benzo[<i>b</i>]calcogenofenos de Blödorn e colaboradores; (B) Mecanismo reacional proposto pelos autores.	49
Esquema 21. Representação esquemática do objetivo geral do trabalho.	50
Esquema 22. (A) Estado conformacional cíclico de Ia ; (B) Estruturas de ressonância de Ia	53
Esquema 23. Representação das Condições Reacionais Otimizadas	61
Esquema 24. Estruturas de ressonância de Ia evidenciando as posições ativadas para SE _{Ar}	63
Esquema 25. Escopo Reacional com Diferentes 2'-hidroxifenilaminonas (Ia-k) ..	64
Esquema 26. Escopo Reacional com Diferentes Disselenetos (IIa-i)	65
Esquema 27. Estudo Mecânico com Atmosfera de Reação de Argônio.....	67
Esquema 28. Estudo Mecânico com Atmosfera de Reação de Oxigênio.....	68
Esquema 29. Experimento Conduzido na Presença de 4 equivalentes de TEMPO.	68
Esquema 30. Hipóteses Mecânicas (A) e (B) para a Reação de Formação das 3-selanilisoflavonas	69
Esquema 31. Tentativa de Selenilação Direta da 4 <i>H</i> -cromen-4-ona (IV).....	70
Esquema 32. Proposta de Mecanismo Reacional para a Metodologia Desenvolvida.	71
Esquema 33. Princípio de Funcionamento do Ensaio de Inibição da M _{pro}	72
Esquema 34. Síntese das 2'-hidroxifenilaminonas (Ia-k)	77
Esquema 35. Preparação dos Disselenetos Arílicos (IIa-j).....	80
Esquema 36. Preparação do Disseleneto de Benzila (IIk)	81
Esquema 37. Preparação do Disseleneto de Butila (III).....	82
Esquema 38. Obtenção das 3-(fenilselanil)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas (IIIa-v):.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Os Doze Princípios da Química Verde.....	42
Tabela 2. Estudos de Otimização das Proporções Estequiométricas de Ia e de TCCA.	59
Tabela 3. Estudos de Otimização do Solvente de Reação	60
Tabela 4. Estudos de Otimização do Tempo e da Temperatura Reacionais	61
Tabela 5. Dados de Inibição Enzimática das 3-selanil-isoflavonas Frente a M _{pro}	73

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1. COMPOSTOS FLAVONÓIDES.....	19
2.1.1. Estrutura e Importância Medicinal dos Compostos Flavonoides	19
2.1.2. Métodos Sintéticos para a Construção de 4H-cromen-4-onas e Compostos Flavonoides:	20
2.2. COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO	23
2.2.1. Relevância Biológica dos Compostos Organosselênio	23
2.2.2. Estrutura, Reatividade e Síntese dos Compostos Organosselênio	27
2.2. SARS-COV-2 E A COVID-19	35
2.2.1. Histórico e Situação Atual da COVID-19 No Mundo	35
2.2.2. Morfologia e Fisiopatologia do SARS-CoV-2	36
2.2.3. Main Protease (M^{pro}) do SARS-CoV-2: Um Importante Alvo Farmacológico para o Tratamento da COVID-19	39
2.3. QUÍMICA VERDE.....	42
2.3.1. Ácido Tricloroisocianúrico (TCCA)	44
3. OBJETIVOS	50
3.1. OBJETIVO GERAL	50
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1. DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA SINTÉTICA PARA A OBTENÇÃO DE 3-SELANIL-ISOFILAVONÓIDES.....	52
4.1.1. Otimização dos Parâmetros Reacionais da Metodologia	52
4.1.1.1. <i>Testes Iniciais e Caracterização do Produto IIIa</i>	52
4.1.1.2. <i>Otimização das Quantidades Molares de TCCA e do Disseleneto</i>	58
4.1.1.3. <i>Avaliação de Solventes Reacionais</i>	59
4.1.1.4. <i>Otimização do Tempo e Temperatura de Reação</i>	60
4.1.2. Determinação do Escopo Reacional	62
4.1.2.1. <i>Determinação do Escopo Reacional Referente às 2'-hidroxifenilaminonas (I)</i>	62
4.1.2.1. <i>Determinação do Escopo Reacional Referente aos Disselenetos (II)</i>	64
4.1.3. Estudos Mecanísticos	67
4.1.3.1. <i>Estudos em Atmosfera de Reação Modificada</i>	67

4.1.3.2. Reação na Presença de Inibidor Radicalar	68
4.1.3.3. Avaliação da Sequência das Etapas de Reação	69
4.1.3.4. Proposta Mecanística	70
4.2. ENSAIOS DE INIBIÇÃO ENZIMÁTICA FRENTE A M ^{PRO} DO SARS-COV-2.....	71
5. MATERIAIS E MÉTODOS	75
5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	75
5.1.1. Solventes e Reagentes	75
5.1.2. Remoção de Solventes Orgânicos.....	75
5.1.3. Métodos Cromatográficos	75
5.1.4. Métodos Analíticos de Caracterização de Compostos Orgânicos.....	76
5.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	77
5.2.1. Preparação das 2'-hidroxifenilenaminonas (Ia-k):.....	77
5.2.2. Preparação dos Disselenetos de Organoíla (IIa-l):	80
5.2.2.1. Preparação dos Disselenetos Fenílicos (IIa-j):.....	80
5.2.2.2. Preparação do Disseleneto de Benzila (IIk):.....	81
5.2.2.3. Preparação do Disseleneto de Butila (III):	82
5.2.3. Síntese das 3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-onas (IIIa-v):	83
5.2.4. Ensaios <i>in vitro</i> para avaliação da ação inibitória da M^{pro}:.....	90
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	91
7. REFERÊNCIAS.....	93
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN DAS 2'-HIDROXIFENILENAMINONAS:	101
ANEXO B – ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C DAS 3-SELANIL-ISOFILAVONAS:	
.....	110

1. INTRODUÇÃO

Moléculas orgânicas contendo selênio em sua estrutura são notórias por suas atividades biológicas com grande potencial terapêutico, tais como anti-cancer (DENG *et al.*, 2022; RAMOS-INZA *et al.*, 2022), antioxidante (STRALIOTTO *et al.*, 2013), antibacteriano (MACEGONIUK *et al.*, 2016), anti-Alzheimer (SCHEIDE NETO *et al.*, 2020), entre outros. Por conta disso, muitos esforços são constantemente direcionados à produção de novas metodologias que visem a obtenção de compostos orgânicos selenilados, sobretudo de metodologias que apresentem baixo impacto ambiental (CHUAI *et al.*, 2021).

As flavonas (4*H*-cromen-4-onas), por sua vez, constituem uma classe de compostos heterocíclicos oxigenados que são comumente encontrados em diversas matrizes de origem natural, mas que também podem ser obtidos por vias sintéticas (GASPAR *et al.*, 2014). Compostos contendo esse núcleo estrutural já demonstraram serem ativos biologicamente, apresentando atividades como antioxidante e anti-inflamatória (CHEN, Hongxia; OLATUNJI; ZHOU, 2016), anti-câncer (PATIL *et al.*, 2021; YAN *et al.*, 2017), antimicrobiana (PRAKASH; KUMAR; PARKASH, 2008), antidepressiva (DESIDERI *et al.*, 2016), entre diversas outras (GASPAR *et al.*, 2014; KARAK, 2019). Nesse contexto, embora existam registros literários de metodologias para a obtenção dessa classe de compostos, poucas delas se destacam como alternativas ambientalmente sustentáveis, alinhadas aos princípios da Química Verde (FENG *et al.*, 2019; GODOI *et al.*, 2011; RAFIQUE *et al.*, 2017).

A Química Verde, por sua vez, representa uma disciplina no âmbito das ciências químicas dedicada à concepção de produtos e processos que sejam mais seguros e menos prejudiciais ao meio ambiente. O termo "Química Verde", juntamente com os doze princípios fundamentais que constituem os alicerces dessa área do conhecimento, foi inicialmente proposto por Paul Anastas em 1997 (ANASTAS, P.T.; WARNER, 1997). No cenário atual, a Química Verde ocupa uma posição destacada entre os temas de pesquisa mais relevantes, especialmente em face do significativo impacto ambiental resultante da atividade humana nas últimas décadas.

Por conseguinte, considerando a relevância medicinal das flavonas e dos compostos organosselênio, acredita-se que híbridos moleculares que combinem

essas características estruturais possam exibir atividades biológicas de interesse. Já existem relatos na literatura reportando que híbridos moleculares da Quercetina, um flavonoide natural, funcionalizados com selênio demonstraram atividade inibitória da main protease (M^{pro}), uma das enzimas de replicação do vírus SARS-CoV-2 (MANGIAVACCHI *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 é um patógeno viral pertencente a classe dos beta coronavírus capaz de infectar seres humanos, causando sintomas respiratórios semelhantes aos da gripe comum, podendo variar de quadros simples a complexos (HU, Ben *et al.*, 2020). Esse agente etiológico foi o causador de um evento pandêmico de grandes proporções, sendo a maior pandemia registrada no século: a Pandemia da Covid-19, onde pelo menos 7 milhões de pessoas perderam suas vidas (COVID-19 DEATHS | WHO COVID-19 DASHBOARD, [s. d.]).

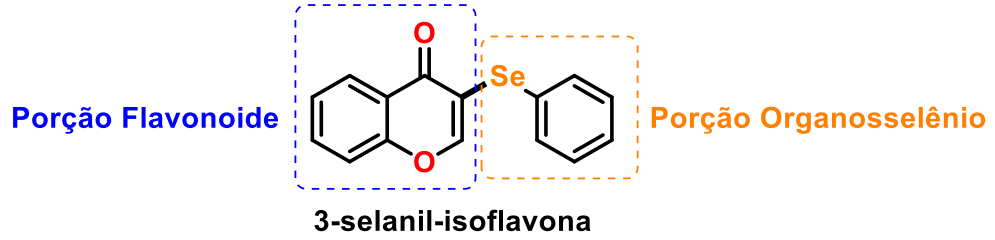
Felizmente, o uso de imunização em massa por meio de campanhas de vacinação no mundo inteiro estabilizou a situação do espalhamento descontrolado da Covid-19, efetivamente extinguindo a situação de pandemia no começo de 2023. Apesar disso, casos ativos da doença continuarão a ocorrer indefinidamente no mundo, fato que revela a necessidade de novas alternativas terapêuticas que possam ser utilizadas no tratamento das formas mais graves da doença.

Nesse sentido, um alvo terapêutico de interesse a ser levado em consideração para o desenvolvimento de novos fármacos contra a Covid-19 é a *main protease* (M^{pro}), também conhecida como $C3L^{pro}$, do SARS-CoV-2. Essa enzima é uma protease envolvida na produção de proteínas virais não estruturais e que, se inibida, impossibilita a continuidade do ciclo de infecção viral. Já existe um medicamento disponível comercialmente, sob o nome de Paxlovid, que utiliza justamente essa estratégia de inibição da $C3L^{pro}$ como mecanismo de ação (AMANI; AMANI, 2023; NIRAJ *et al.*, 2022).

Tendo tudo isso em vista, o presente estudo descreve o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética com o propósito de obter híbridos moleculares do tipo 3-selanil-isoflavonoides (**Figura 1**), proporcionando uma alternativa às abordagens já documentadas na literatura e que seja alinhada aos princípios da Química Verde. Além disso, os compostos obtidos deverão ser testados como potenciais inibidores da enzima viral M^{pro} , tendo em vista os recentes precedentes literários que demonstraram o grande potencial dessa classe de híbridos moleculares como possíveis fármacos contra a Covid-19 (MANGIAVACCHI *et al.*,

2021; PANDEY *et al.*, 2021; WEGLARZ-TOMCZAK *et al.*, 2021).

Figura 1. Ilustração das 3-selanil-isoflavonas



Fonte: Elaborado pelo autor

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. COMPOSTOS FLAVONÓIDES

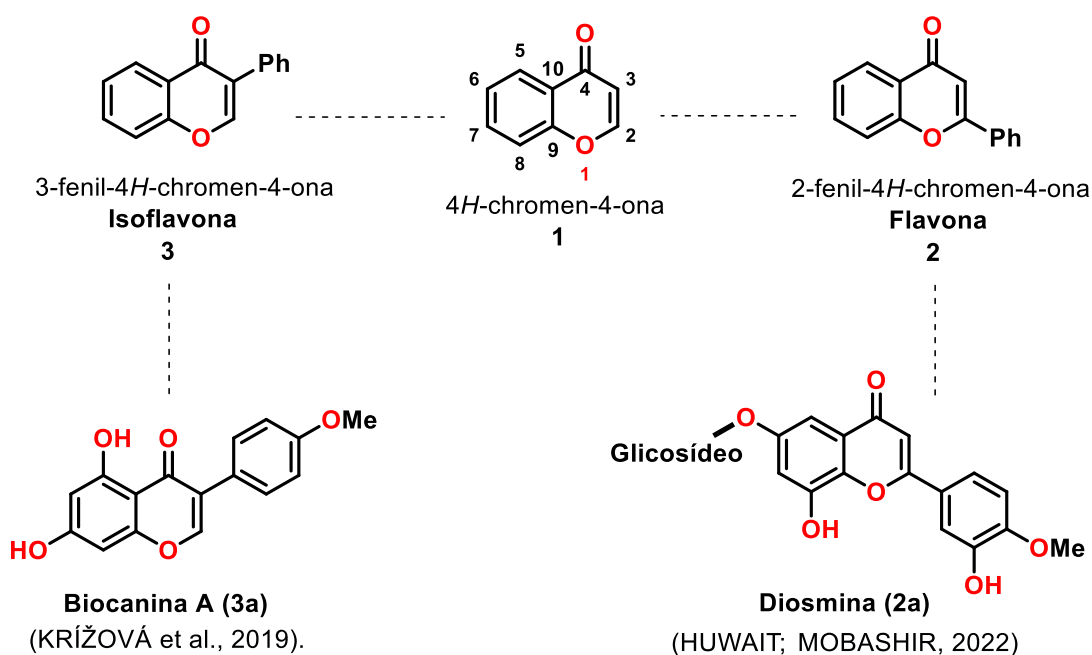
2.1.1. Estrutura e Importância Medicinal dos Compostos Flavonoides

Os compostos flavonoides são um grupo de compostos heterocíclicos oxigenados de alta relevância biológica que se encontram presentes em uma grande variedade de produtos naturais (KAMBOJ; SINGH, 2021). Existem dois grandes grupos de compostos flavonoides presentes na natureza, que se diferem entre si estruturalmente pela posição do grupamento fenila ligado ao anel 4*H*-chromen-4-ona (**Esquema 1**).

Se o grupamento fenila estiver ligado a posição 2 do anel 4*H*-chromen-4-ona ele será pertencente ao grupo das Flavonas (**2**), sendo a Diosmina (**2a**) um clássico exemplo de molécula contendo esse núcleo estrutural que já demonstrou diversas atividades biológicas de interesse como anti-inflamatória, antioxidante, entre outras (HUWAIT; MOBASHIR, 2022).

Já caso o grupamento fenila se encontre ligado a posição 3 do anel, ele será pertencente ao grupo das Isoflavonas (**3**), sendo a Biocanina A (**3a**) um exemplo de composto Isoflavonoide natural que também já demonstrou possuir atividades biológicas de interesse como anticâncer (KRÍŽOVÁ *et al.*, 2019).

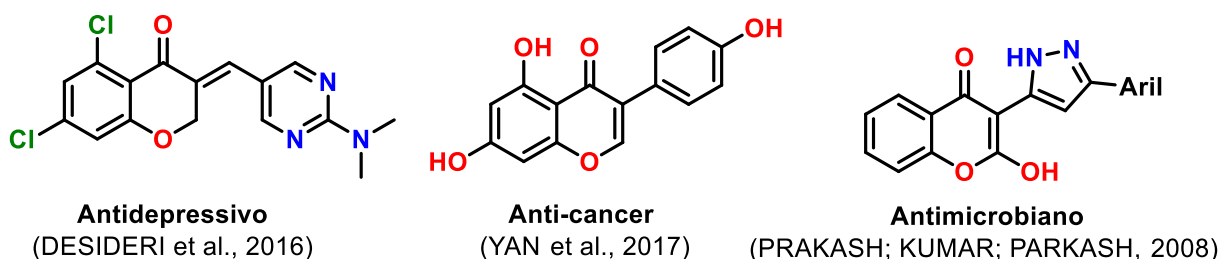
Esquema 1. Compostos Flavonóides e Isoflavonóides com exemplos.



Fonte: elaborado pelo autor.

Além desses exemplos, diversos outros compostos flavonóides já demonstraram apresentar atividades biológicas importantes (**Figura 1**), tais como antioxidante e anti-inflamatória (CHEN, Hongxia; OLATUNJI; ZHOU, 2016), anti-câncer (PATIL *et al.*, 2021; YAN *et al.*, 2017), antimicrobiana (PRAKASH; KUMAR; PARKASH, 2008), antidepressiva (DESIDERI *et al.*, 2016), entre diversas outras (GASPAR *et al.*, 2014; KARAK, 2019). Tendo isso vista, muitas metodologias sintéticas já foram desenvolvidas visando tanto a construção desses heterociclos, bem como a sua funcionalização.

Figura 1. Alguns compostos flavonóides com suas atividades biológicas associadas.

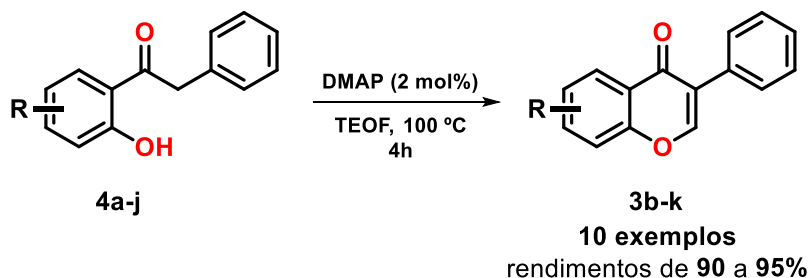


Fonte: elaborado pelo autor.

2.1.2. Métodos Sintéticos para a Construção de 4H-cromen-4-onas e Compostos Flavonoides:

Um dos primeiros trabalhos buscando a síntese de compostos flavonóides consiste na reação de ciclização de deoxibenzoínas (**4a-j**), desenvolvida inicialmente em 1992 por Lévai e Sebók (LÉVAI; SEBÓK, 1992) e aprimorada por Liu e colaboradores alguns anos mais tarde (LI, Wanmei; LIU; ZHANG, 2008). Neste segundo trabalho, os autores reportam o uso de catalise básica, sendo a 4-dimetilaminopridina (DMAP) a mais eficiente, em ortoformiato de trietila (TEOF) com aquecimento de 100 °C por 4 horas (**Esquema 2**). Foram obtidos dez exemplos de isoflavonas (**3b-k**) pela metodologia, todas com rendimentos superiores a 90%.

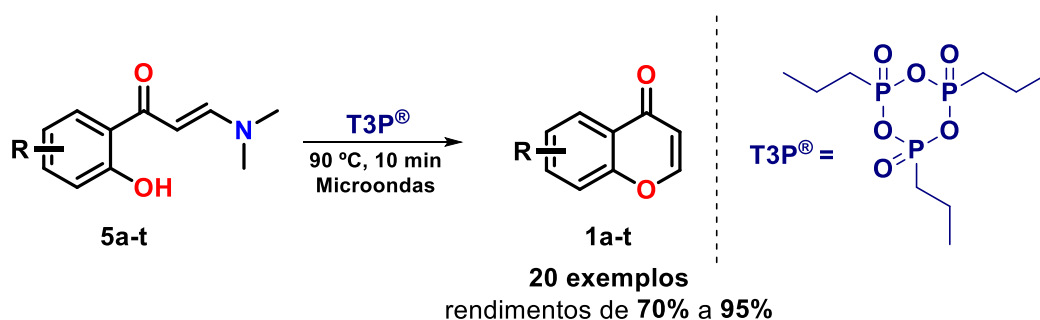
Esquema 2. Trabalho de obtenção de isoflavonas de Liu e colaboradores.



Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Liu e colaboradores.

Outra estratégia de síntese alternativa para a construção do esqueleto estrutural 4*H*-chromen-4-ona (**1**), desenvolvida mais recentemente, consiste no uso de 2'-hidroxifenilenaminonas em reações de ciclização empregando sistemas variados. Um exemplo desse tipo de estratégia é o trabalho desenvolvido por Balakrishna e colaboradores (BALAKRISHNA *et al.*, 2018), onde os autores partem do referido material de partida (**5a-t**) para obter as 4*H*-chromen-4-ona (**1a-t**) (**Esquema 3**). Para tanto, foi utilizado sistema empregando anidrido fosfórico (**T3P**[®]) e micro-ondas, sob aquecimento, por 10 minutos. Puderam ser obtidos vinte exemplos de cromonas utilizando a metodologia, com rendimentos variando de 70% a 95%.

Esquema 3. Trabalho de obtenção de 4*H*-cromen-4-onas (**1a-t**) de Balakrishna e colaboradores.

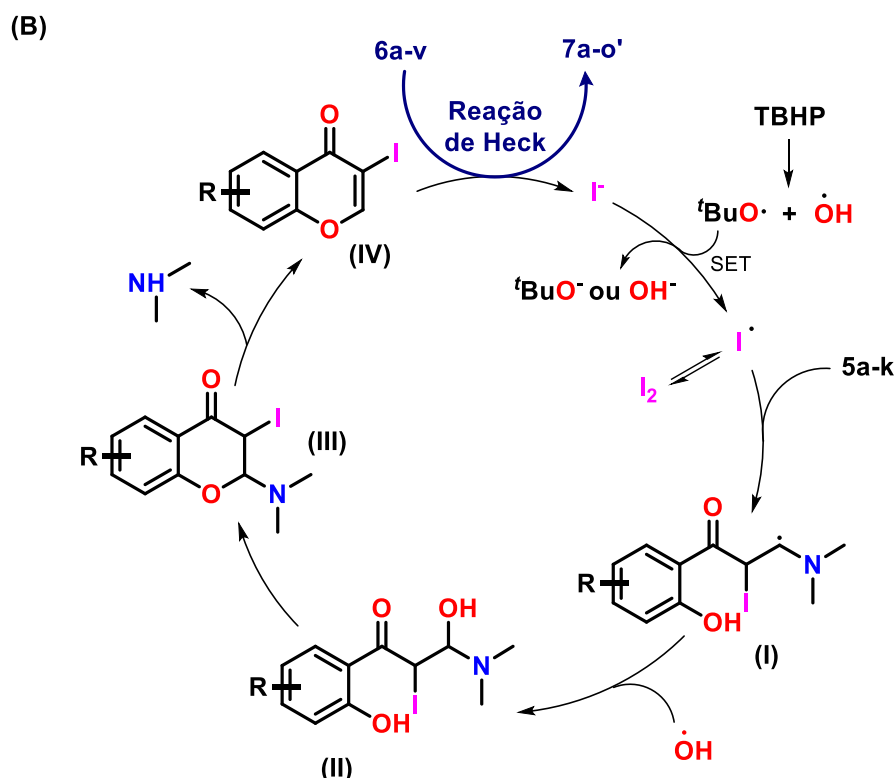
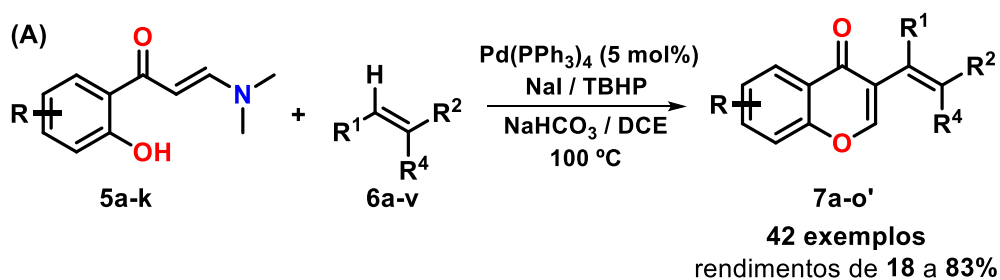


Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Balakrishna e colaboradores.

Alguns anos após, em 2020, Fu e colaboradores descreveram novamente o uso de 2'-hidroxifenilenaminonas (**5**) para a obtenção de compostos flavonoides. Entretanto, diferentemente do trabalho de Balakrishna, o produto final obtido consistia de 3-vinil-4*H*-chromen-4-onas (**7a-o'**), e não de 4*H*-chromen-4-onas (**1**).

A estratégia empregada pelo grupo de Fu para esse fim consistiu de associar um sistema capaz de converter as 2'-hidroxifenilaminonas (**5**) a derivados ciclizados com iodo na posição 3, as 3-iodo-4*H*-chromen-4-onas (**Intermediário IV no Esquema 4**). Esse derivado iodado, por sua vez, reage juntamente aos alcenos (**6a-v**) assistido pelo catalisador Pd(PPh₃)₄, em uma reação de acoplamento do tipo Heck, para finalmente gerar os produtos 3-vinil-4*H*-chromen-4-onas (**7a-o'**). Ao final, foram obtidos quarenta e dois exemplos de 3-vinil-4*H*-chromen-4-onas, empregando uma enorme diversidade estrutural de alcenos. Foram usados vinte e dois alcenos terminais e vinte alcenos internos, com rendimentos indo de 18% a 83% (FU *et al.*, 2020).

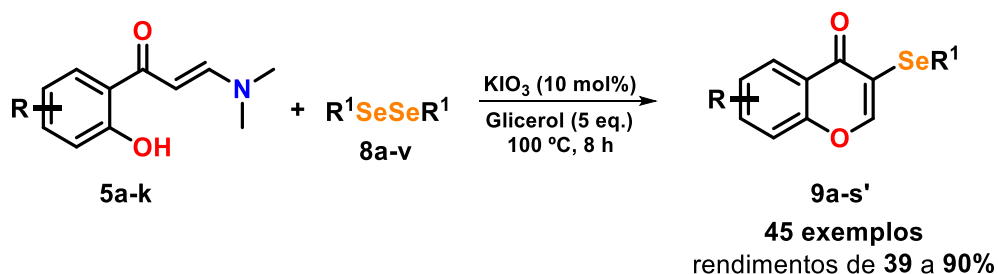
Esquema 4. (A) Trabalho de obtenção de 3-vinil-4*H*-cromen-4-onas (**7a-o'**) de Fu e colaboradores; (B) Mecanismo reacional proposto pelos autores.



Fonte: (A) e (B) Elaborado pelo autor baseado no trabalho de Fu e colaboradores.

Por fim, existem ainda relatos na literatura descrevendo a obtenção de uma outra classe de cromonas funcionalizadas, as 3-selanil-4*H*-chromen-4-onas (**9**), também chamadas de 3-selanil-isoflavonas, por meio da mesma estratégia de ciclização de 2'-hidroxifenilaminonas (**5**). Um exemplo disso é o trabalho desenvolvido por Rafique e colaboradores (**Esquema 5**), onde os autores utilizaram disselenetos orgânicos como fonte de grupos organocalcogênio e iodato de potássio (KIO₃) como catalisador. Isso, juntamente com o uso de baixas quantidades estequiométricas de glicerol, confere ao trabalho uma característica de sustentabilidade. Ainda assim, vale ressaltar que a necessidade do uso de altos tempos (8h) e temperaturas de reação (100 °C) são as principais deficiências dessa metodologia sintética. Por fim, os autores reportaram a obtenção de quarenta e cinco exemplos de diferentes 3-selanil-isoflavonas (**9a-s'**) com rendimentos de 39% a 90% (RAFIQUE *et al.*, 2017). Vale a pena ressaltar que esse é o trabalho de maior significância para a produção do presente trabalho de doutorado, tendo em vista que se trata da mesma reação que se buscou realizar.

Esquema 5. Trabalho de obtenção de 3-selanil-isoflavonas (**9a-s'**) descrito por Rafique e colaboradores.



Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Rafique e colaboradores.

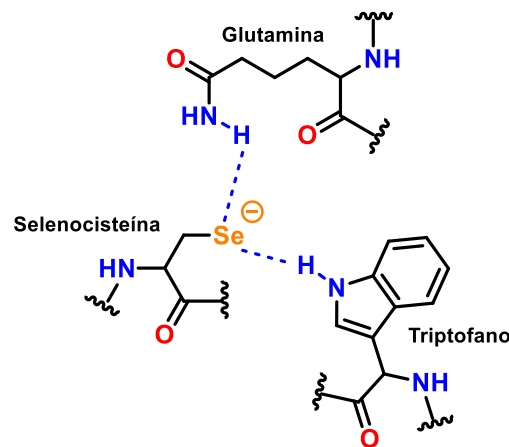
2.2. COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO

2.2.1. Relevância Biológica dos Compostos Organosselênio

O selênio é um elemento metaloide, pertencente ao grupo dos calcogênios, que é capaz de formar compostos estáveis com o carbono. Compostos orgânicos contendo átomos de selênio, também denominados compostos organosselênio, constituem uma grande classe de moléculas estruturalmente diversas, que já demonstraram possuir um grande potencial quanto a o seu valor biológico.

Esse elemento pode ser encontrado no sítio ativo da enzima glutathione peroxidase (GPx) na forma de um aminoácido de nome selenocisteína, juntamente com outros dois resíduos de glutamina e de triptofano (**Figura 2**), que juntos formam a “tríade catalítica” da GPx (BHOWMICK; MUGESH, 2015). Essa família de enzimas tem como função a redução de espécies reativas de oxigênio (ERO's) que são eventualmente produzidas ao longo dos processos oxirredutivos celulares, e que, caso se acumulem na célula, podem danificar as estruturas celulares e ocasionar a morte da mesma (JAIN, 2017).

Figura 2. Sítio ativo da enzima glutathione peroxidase com sua tríade catalítica.



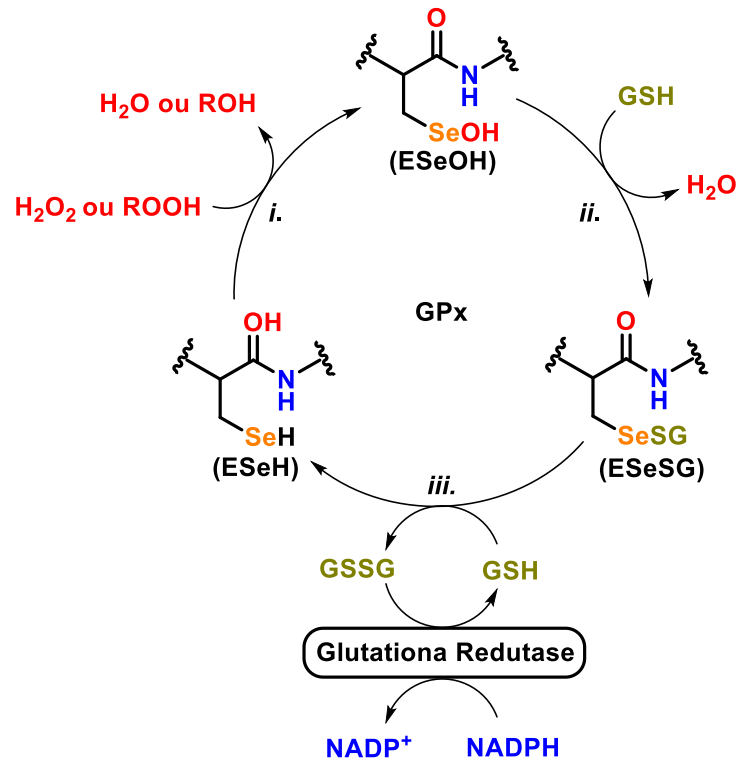
Fonte: Elaborado pelo autor baseado no trabalho de Musgesh (BHOWMICK; MUGESH, 2015)

O ciclo bioquímico de funcionamento da GPx envolve ciclos de oxidação e redução de um tiol biológico denominado glutathione (GSH). A enzima acopla a redução das ERO's à oxidação desse tiol biológico (GSH), que resulta na formação da glutathione oxidada (GSSG) (**Esquema 6A**).

O mecanismo pelo qual ocorre essa reação enzimática se inicia com a oxidação do grupamento selenolato presente no sítio ativo da enzima (ESeH) pelo peróxido de hidrogênio, transformando-o em seu ácido selenênico correspondente (ESeOH) (**Esquema 6 – Etapa i.**). Em seguida, o ácido selenênico passa por um ataque nucleofílico do enxofre da glutathione (**Esquema 6 – Etapa ii.**), resultando na formação de uma ligação Se-S que covalentemente une a glutathione à enzima (ESeSG). A glutathione vinculada à enzima sofre, então, o ataque de uma segunda molécula de glutathione, levando à formação da glutathione oxidada (GSSG) e à restauração do sítio ativo da enzima ao seu estado original (ESeH) (**Esquema 6 – Etapa iii.**) (BHOWMICK; MUGESH, 2015).

As glutationas oxidadas (GSSG) geradas ao longo desse ciclo catalítico são então novamente reduzidas à sua forma de tiol (GSH) por meio da ação da enzima glutationa redutase, para poderem voltar a atuar dentro do ciclo catalítico da GPx.

Esquema 6. Ciclo bioquímico da GPx e seu mecanismo reacional

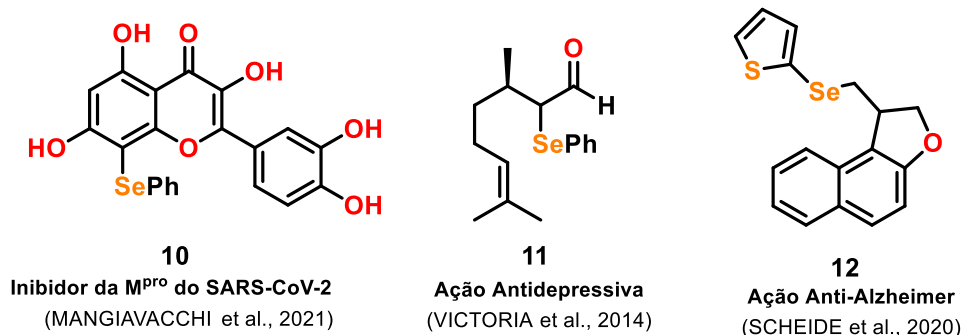


Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Mugesh e colaboradores.

Compostos organoselênio de origem sintética, tais como selenetos, disselenetos e selenóxidos, possuem uma capacidade similar à da enzima GPx de promover a oxidação de tióis a dissulfetos, ao passo que reduz peróxido de hidrogênio a água. Ou seja, esses compostos podem atuar potencialmente como anti-oxidantes no meio intracelular ao emular a ação da enzima GPx (NASCIMENTO *et al.*, 2012; SARMA; MUGESH, 2008).

Ademais, essa importante classe de moléculas já demonstrou apresentar outras atividades biológicas de interesse (**Figura 3**) como anti-inflamatória (PARNHAM; SIES, 2000), anti-Alzheimer (SCHEIDE *et al.*, 2020), antidepressiva (VICTORIA *et al.*, 2014), anti-viral (MANGIAVACCHI *et al.*, 2021), entre outros (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).

Figura 3. Alguns compostos organosselênio com atividades biológicas conhecidas

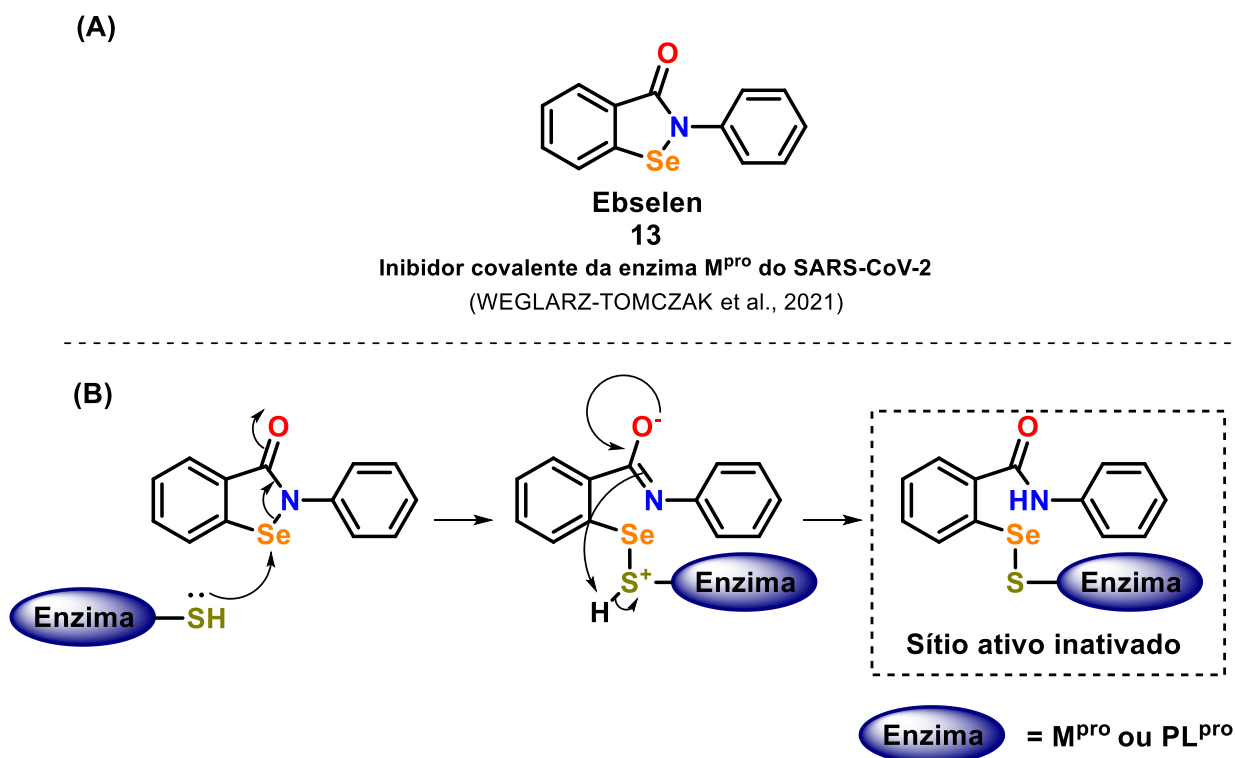


Fonte: elaborado pelo autor.

Adicionalmente, descobriu-se que duas enzimas importantes na replicação viral do novo coronavírus (SARS-CoV-2), a *main protease* (M^{pro}) e a *papain-like protease* (PL^{pro}), possuem uma sulfidrila (SH) em seu sítio ativo pertencente a um resíduo de aminoácido cisteína, que é vital para o funcionamento adequado dessas proteases (HU, Qing *et al.*, 2022). Dessa forma, moléculas orgânicas contendo selênio ou enxofre se mostram como excelentes candidatos a inibidores dessas enzimas, uma vez que tais compostos podem formar ligações covalentes com o átomo de enxofre presente no sítio ativo da mesma.

Nesse sentido, um exemplo de composto que apresenta esse tipo de inibição é o Ebselen (**Esquema 7**), um composto de selênio bastante conhecido e que já possui uma grande variedade de atividades biológicas reportadas (AZAD; TOMAR, 2014; KIL *et al.*, 2007; MACEGONIUK *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2013). Essa molécula vem se mostrando um inibidor bastante eficiente das enzimas M^{pro} e PL^{pro} do SARS-CoV-2, sendo inclusive empregada como controle positivo em ensaios de inibição enzimática (ALI *et al.*, 2023; WEGLARZ-TOMCZAK *et al.*, 2021).

Esquema 7. (A) Estrutura do Ebselen, um importante inibidor covalente da M^{pro}; (B) Mecanismo reacional de inibição das proteases virais M^{pro} e PL^{pro}.



Fonte: (A) elaborado pelo autor; (B) elaborado pelo autor baseado na estrutura cristalina da PL^{pro} inativada pelo Ebselen (WEGLARZ-TOMCZAK et al., 2021).

Por fim, os compostos organosselênio, além de suas notáveis aplicações na área biológica e medicinal já citadas, também desempenham papéis cruciais como intermediários sintéticos, catalisadores, na química de materiais e em diversos outros segmentos de pesquisa e tecnologia (BACK, 2011; CHUAI et al., 2021; LENARDÃO; SANTI; SANCINETO, 2018; SANTI; SANCINETO, 2020).

2.2.2. Estrutura, Reatividade e Síntese dos Compostos Organosselênio

Compostos orgânicos contendo selênio podem se apresentar de diversas formas, dando origem a grupamentos funcionais distintos, cada qual com o seu conjunto de características e reatividade particulares (**Figura 4**). Existem diversas similaridades entre a química dos compostos organosselênio e a química de outros compostos orgânicos contendo outros átomos de calcogênio, como o enxofre e

telúrio. Diversos grupamentos funcionais selenados têm seus congêneres com átomos de enxofre, como os selenóis, selenetos e disselenetos, que são análogos aos tióis, sulfetos e dissulfetos, respectivamente. Entretanto, algumas propriedades dos compostos de selênio os diferem de seus análogos enxofre.

Figura 4. Alguns grupamentos funcionais dos compostos organosselênio.



Fonte: elaborado pelo autor.

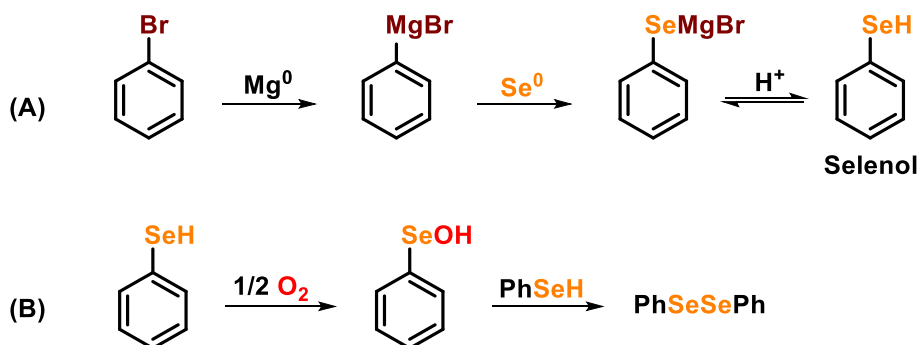
Por exemplo, os valores médios de entalpia de dissociação de ligações C-Se ($590,4 \pm 5,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$) são menores que as observadas para ligações C-S ($713,3 \pm 1,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$) nos compostos sulfurados, o que de modo geral resulta numa maior facilidade na clivagem das ligações C-Se quando comparadas a ligações C-S (CRC HANDB. CHEM. PHYS., 2014).

Além disso, os selenóis tendem a apresentar valores de pKa menores que seus respectivos tióis, devido ao seu raio atômico maior e alta polarizabilidade. Dessa forma, os selenóis são mais ácidos que seus tióis correspondentes e se encontram na forma de selenolato em meios aquosos com $\text{pH} > 6$ (BACK, 2011). Vale ressaltar também que diferentemente dos tióis, que são relativamente estáveis, os selenóis reagem prontamente com o oxigênio atmosférico para formar seus respectivos ácido selenênico e selenínico, que são facilmente convertidos aos seus disselenetos correspondentes (JAIN, 2017). Essa é, de fato, a forma mais amplamente empregada de obtenção de disselenetos presente na literatura.

Os disselenetos de organoíla, por sua vez, destacam-se dos demais grupamentos funcionais de organosselênio principalmente devido a sua grande versatilidade para o uso em síntese (SONEGO *et al.*, 2023). A principal rota sintética utilizada na obtenção desse grupamento funcional consiste, primeiramente, no preparo dos seus selenóis correspondentes por meio de uma reação de transmetalização do reagente de Grignard, empregando selênio metálico (**Esquema 8A**). Os selenóis obtidos, por sua vez, reagem com o oxigênio atmosférico

(Esquema 8B), sendo finalmente oxidados aos seus respectivos disselenetos (JAIN, 2017).

Esquema 8. (A) Formação de selenóis a partir do reagente de Grignard; (B) Oxidação dos selenóis aos seus disselenetos correspondentes.

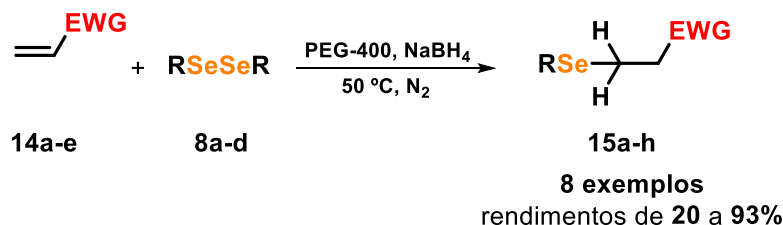


Fonte: elaborado pelo autor

De modo geral, os disselenetos são reagentes sólidos (apesar de alguns se apresentarem na forma de óleos), estáveis na ausência de luz, de fácil preparo e manuseio. Além disso, a ativação desses reagentes no meio reacional pode se dar de diferentes formas para gerar espécies nucleofílicas, eletrofílicas ou radicalares de organosselênio.

Caso o disseleneto seja associado a espécies redutoras, como por exemplo com o uso de borohidreto de sódio ($NaBH_4$), eles serão convertidos aos seus selenóis/selenolatos correspondentes e apresentarão caráter nucleofílico. Um exemplo do uso desse tipo de estratégia é o trabalho desenvolvido por Perin e colaboradores (**Esquema 9**), onde os autores utilizam $NaBH_4$ em polietilenoglicol de baixo peso molecular (PEG-400) para gerar as espécies nucleofílicas de selênio (selenol/selenolato). Esses intermediários então reagem com ligações duplas conjugadas a grupamentos retiradores de elétrons (**14a-e**), obtendo-se diferentes selenetos como produtos finais (**15a-h**). Ao total, oito exemplos de selenetos foram sintetizados por meio da metodologia descrita, com rendimentos indo de 20 a 93% (PERIN *et al.*, 2013).

Esquema 9. Trabalho envolvendo espécies nucleofílicas de selênio desenvolvido por Perin e colaboradores.



Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Perin e colaboradores.

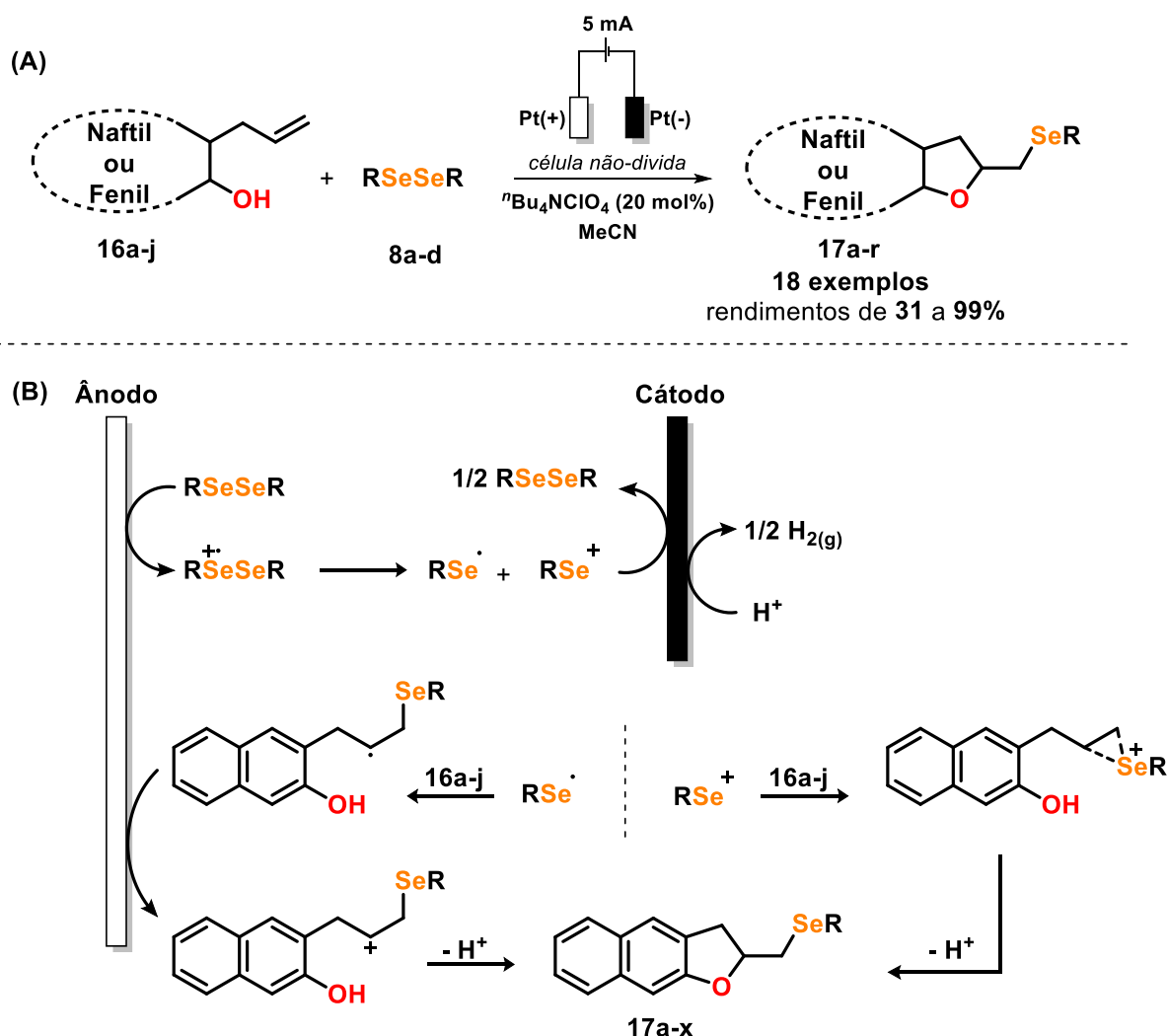
Por outro lado, os disselenetos de organoíla podem gerar espécies eletrofílicas de selênio quando submetidos a condições reacionais oxidantes. Essas espécies podem assumir características catiônicas (RSe^+), radicalares ($\text{RSe}\bullet$), ou neutras (RSeX), a depender do tipo de sistema utilizado.

Um exemplo ilustrativo de sistema oxidante empregado na ativação de disselenetos é o uso de eletrólise. Nesse contexto, o ânodo do sistema é capaz de abstrair um elétron dos orbitais P não-ligantes do disseleneto, o que resulta em um cátion radical instável. Esse cátion, por sua vez, sofre homólise da ligação Se-Se, levando à formação de duas espécies eletrofílicas de selênio distintas: uma radicalar ($\text{RSe}\bullet$) e outra catiônica (RSe^+) (MARTINS *et al.*, 2019).

Uma metodologia sintética que usa esse tipo de estratégia é o trabalho desenvolvido por Scheide e colaboradores (**Esquema 10A**). Nesse trabalho, os autores reportam o uso de um sistema eletrolítico em célula não-divida, com o uso de eletrodos de platina, para ativar disselenetos a suas formas eletrofílicas. Uma vez ativados, os disselenetos reagem com diferentes 2-alil-naftóis ou 2-alilfenóis (**16a-j**), para então gerar seus respectivos selanildihidrofuranos (**17a-r**). Foram obtidos dezoito exemplos de produtos por meio da metodologia, com rendimentos de 31% a 99% (SCHEIDE *et al.*, 2020)

O mecanismo reportado pelos autores (**Esquema 10B**) para essa reação se inicia com a oxidação anódica do disseleneto e a subsequente formação das duas espécies eletrofílicas de selênio, uma catiônica e uma radicalar. Cada um desses intermediários eletrofílicos de selênio possui sua própria rota mecanística com diferentes etapas, mas que culminam na formação do mesmo produto final de reação, os selanildihidrofuranos (**17a-r**).

Esquema 10. (A) Trabalho de obtenção de selanildihidrofuranos (**17a-r**) de Scheide e colaboradores; (B) Mecanismo reacional proposto pelos autores.



Fonte: (A) e (B) adaptados do trabalho de Scheide e colaboradores.

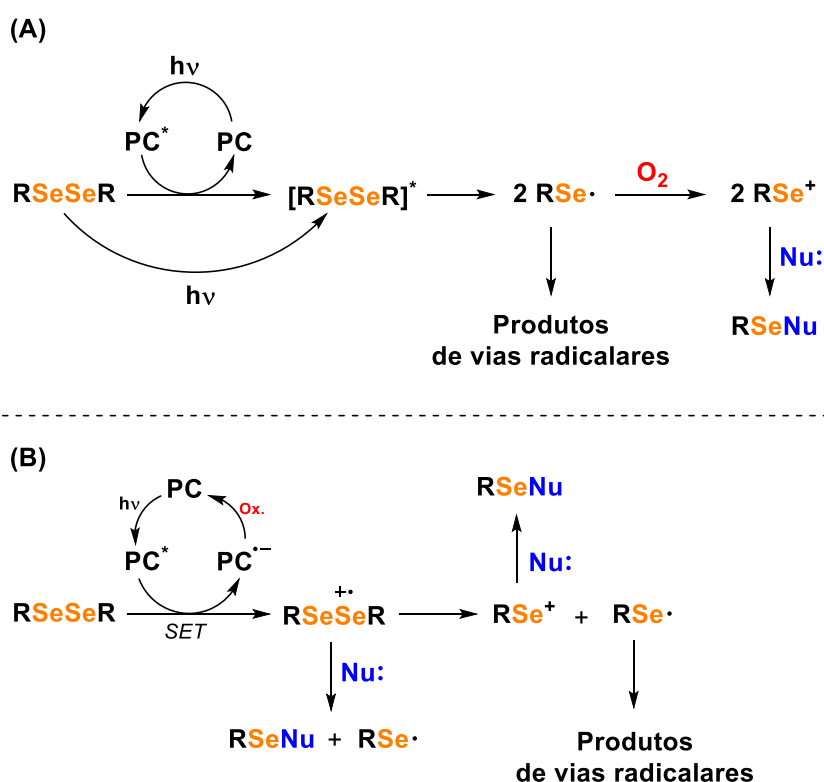
Uma outra estratégia alternativa para ativação de disselenetos às suas formas eletrofílicas é o uso de sistemas fotoquímicos. Nesse sentido, existem duas principais possibilidades, uma na qual há a presença de um fotocatalisador (PC), e uma na qual o próprio disseleneto absorve os fótons incididos no sistema (PROTTI; FAGNONI, 2022).

No primeiro caso, o fotocatalisador (PC) em questão pode absorver a energia dos fótons incididos e ser levado ao seu estado eletrônico excitado (PC^*). Após isso, essa espécie pode transferir sua energia ao disseleneto e promovê-lo ao seu respectivo estado excitado (RSeSeR^*), o qual sofre homólise da ligação Se-Se para resultar em dois equivalentes molares do radical RSe^\bullet . Esses radicais podem reagir diretamente por vias radiculares, ou serem oxidados à sua forma catiônica na

presença de oxigênio molecular e subsequentemente reagir junto a nucleófilos. Esse mesmo padrão de reatividade pode decorrer da excitação direta do disseleneto pela luz com comprimentos de onda entre 465 a 475 nm, sem a necessidade do intermédio do fotocatalisador (**Esquema 11A**) (PROTTI; FAGNONI, 2022).

Outra possibilidade de atuação do fotocatalisador é por meio de reações do tipo *Single Electron Transfer* (SET) à partir do seu estado excitado. Nesse caso, o PC* abstrai um elétron dos orbitais P não ligantes de um dos átomos de selênio, resultando na conversão do disseleneto ao seu cátion radical correspondente. Esse cátion, por sua vez, pode reagir diretamente junto a nucleófilos, ou ainda passar por um processo de homólise para gerar duas outras espécies eletrofílicas de selênio, uma catiônica e uma radicalar. Vale ressaltar que o uso desse tipo de estratégia pode demandar o uso de espécies oxidantes a fim de restaurar o fotocatalisador reduzido de volta à sua forma neutra (**Esquema 11B**) (PROTTI; FAGNONI, 2022).

Esquema 11. Estratégias fotoquímicas para a ativação de disselenetos.

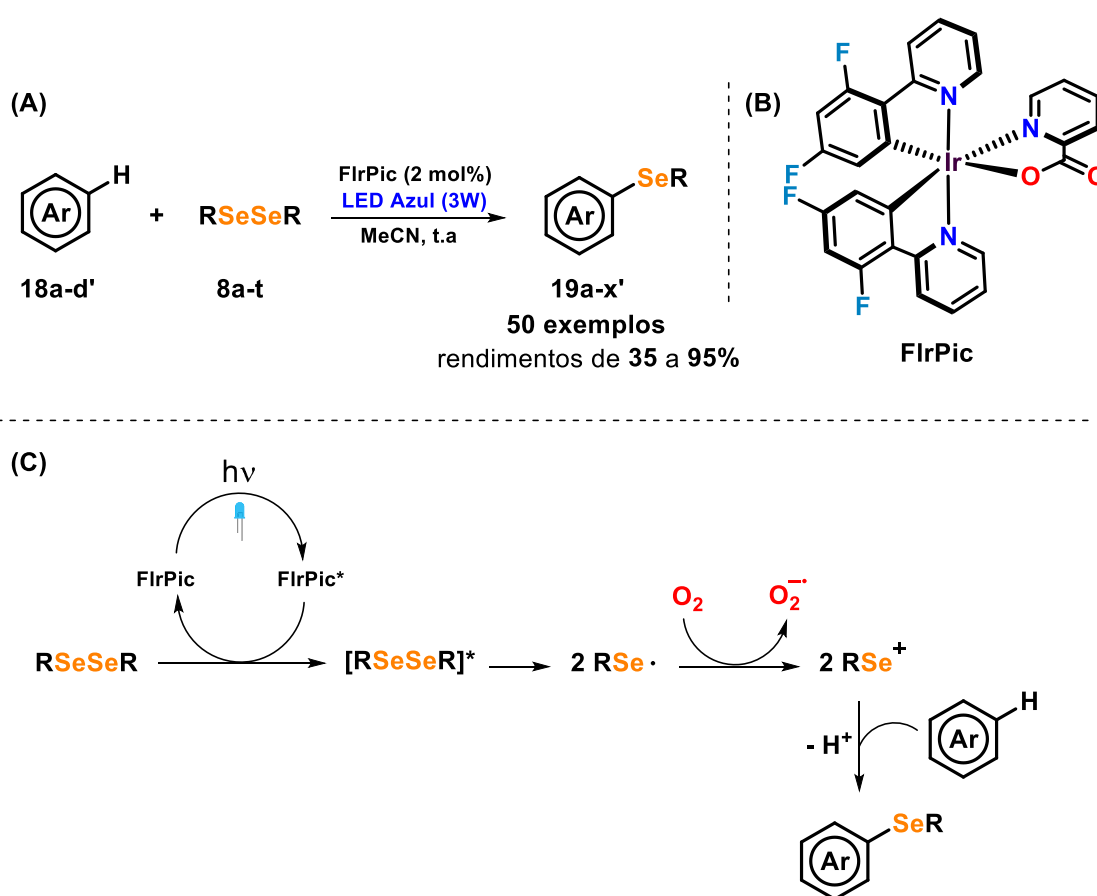


Fonte: elaborado pelo autor

Um exemplo de trabalho que faz uso de um agente fotossensibilizante (PC) para o fim de ativar disselenetos é o trabalho desenvolvido por Zhang e

colaboradores (**Esquema 12**). Os autores desse estudo reportam o uso de um complexo metálico de Irídio (FirPic) como fotocatalisador, juntamente com disseleneto, para funcionalizar uma grande variedade de diferentes heteroarenos como indóis, imizadóis, imidazopiridinas, entre outros. No total, foram obtidos cinquenta exemplos de diferentes heteroarenos selenilados por meio da metodologia, com rendimentos de 35 a 95% (ZHANG *et al.*, 2017).

Esquema 12. (A) Trabalho de selenilação de heteroarenos de Zhang e colaboradores; (B) Estrutura do fotocatalisador utilizado; (C) Mecanismo reacional proposto pelos autores.

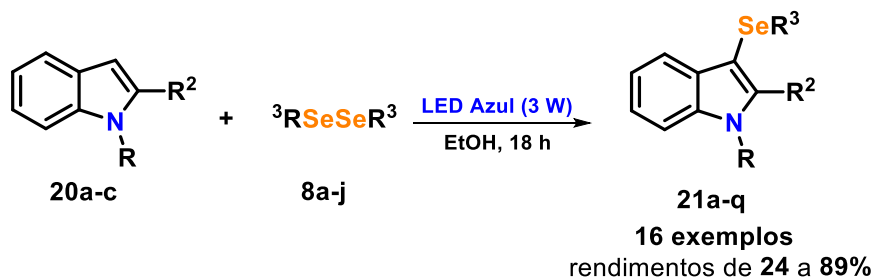


Fonte: adaptado do trabalho de Zhang e colaboradores.

Já um exemplo de trabalho que utiliza a ativação de disselenetos por meio da irradiação direta de luz sobre os mesmos é a selenilação de indóis e outros heteroarenos desenvolvida por Lemir e colaboradores (**Esquema 13**). Nesse trabalho, os autores reportam o uso de um sistema fotoquímico empregando LED's azuis (467 nm) de 3 W de potência para a ativação direta de disselenetos, sem a presença de um fotocatalisador, e subsequente reação com indóis para gerar seus

derivados selenilados. São reportados dezesseis exemplos de 3-selanilindóis (**20a-q**) sintetizados pela metodologia, com rendimentos de 24% a 89% (LEMIR *et al.*, 2019).

Esquema 13. Trabalho de selenilação sem fotocalisador de Lemir e colaboradores.

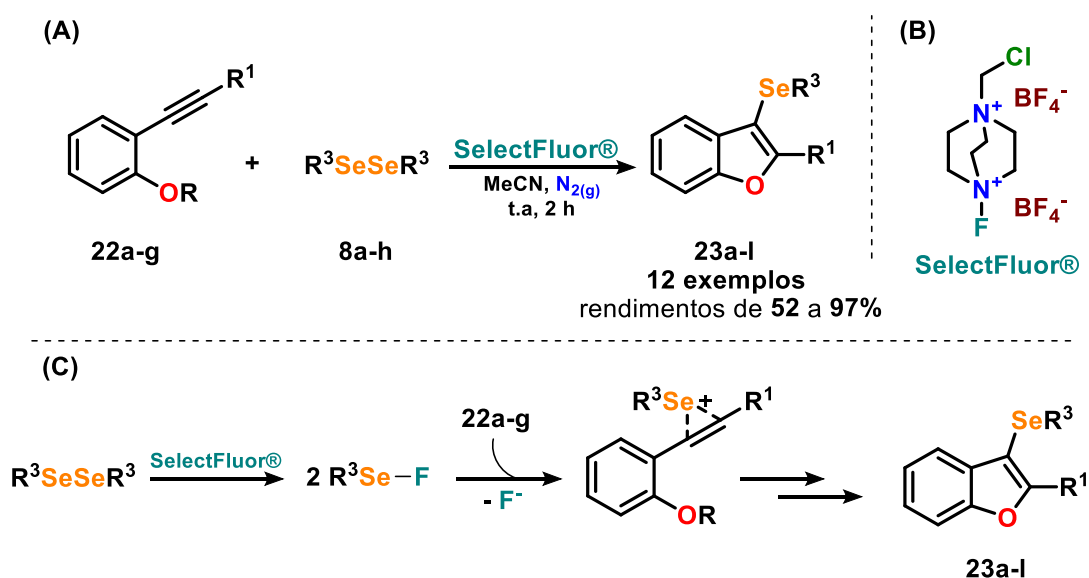


Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Lemir e colaboradores.

Por fim, uma última maneira de se gerarem espécies eletrofílicas de selênio é por meio da reação de disselenetos ou selenóis/selenolatos com reagentes de halogênio eletrofílico, onde o átomo de halogênio em questão se encontra deficiente em elétrons. O produto dessas reações resultará em espécies eletrofílicas de selênio do tipo RSeX, onde X é um átomo de halogênio podendo ser F, Cl, Br ou I. O átomo de selênio nessas espécies se encontra deficiente de elétrons por conta de estar ligado a um átomo mais eletronegativo que ele próprio, tornando-o, dessa forma, suscetível a ataques por nucleófilos. Apesar disso, algumas dessas espécies são estáveis e podem ser isoladas na forma de compostos puros, como por exemplo o PhSeBr (BACK, 2011).

Um exemplo de metodologia que faz uso dessa estratégia é o trabalho de síntese de 3-selanilbenzo[*b*]furanos desenvolvido por Xavier e colaboradores (**Esquema 14**). Os autores utilizam um reagente de flúor eletrofílico denominado SelectFluor®, juntamente de disselenetos, a fim de promover a formação das respectivas espécies eletrofílicas de selênio fluoradas (RSeF). Esses intermediários, que são gerados *in situ*, reagem com ligações triplas presentes em 2-alquinilanosóis, culminando no processo de fechamento do ciclo benzo[*b*]furano funcionalizado com selênio. No total, doze exemplos de 3-selanilbenzo[*b*]furanos foram sintetizados empregando a metodologia com rendimentos variando de 52 a 97% (DIEM FERREIRA XAVIER *et al.*, 2020).

Esquema 14. (A) Trabalho de síntese de 3-selanylbenzo[*b*]furanos de Xavier e colaboradores; (B) Estrutura do SelectFluor®; (C) Mecanismo reacional proposto pelos autores.



Fonte: (A), (B) e (C) elaborados pelo autor baseado no trabalho de Xavier e colaboradores.

2.2. SARS-COV-2 E A COVID-19

2.2.1. Histórico e Situação Atual da COVID-19 No Mundo

O ano de 2019 foi marcado pelo surgimento de um novo patógeno viral da classe dos β -coronavírus, capaz de infectar humanos com uma alta taxa de transmissibilidade: o SARS-CoV-2, um vírus que viria a ser conhecido pelo nome de “Novo Coronavírus”. Os primeiros relatos de infecção pelo novo coronavírus ocorreram em Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Surpreendentemente, já em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – a “Pandemia do Novo Coronavírus”, poucos meses após os primeiros relatos de casos da doença (CDC MUSEUM COVID-19 TIMELINE | DAVID J. SENCER CDC MUSEUM | CDC, [s. d.]).

No Brasil, a primeira detecção de caso ativo da COVID-19 se deu no dia 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo – SP, ao passo que rapidamente

novos casos começaram a aparecer por toda a extensão territorial brasileira (ROMANO; CHEBABO; LEVI, 2020). Até o final do ano de 2020 já haviam sido registrados mais de 7 milhões de casos notificados da doença, com cerca de 190 mil mortos em decorrência da mesma (COVID-19 CASOS E ÓBITOS, [s. d.]).

Felizmente, foi também já no mesmo ano em que se iniciaram os primeiros esforços internacionais visando a produção de vacinas capazes de imunizar a população contra a infecção pelo SARS-CoV-2. Atualmente, mais de 5,5 bilhões de pessoas no mundo já receberam pelo menos uma dose de imunizante contra a COVID-19, sendo mais de 13 bilhões de doses aplicadas no total (COVID-19 VACCINES | WHO COVID-19 DASHBOARD, [s. d.]).

O fim da situação de pandemia ocasionada pelo novo coronavírus só veio a ocorrer oficialmente no dia 5 de maio de 2023 – três anos após seu início. Segundo dados da OMS, foram contabilizados mais de 770 milhões de casos de COVID-19 no mundo todo entre os anos de 2020 e 2023, sendo 37 milhões destes no Brasil (COVID-19 DEATHS | WHO COVID-19 DASHBOARD, [s. d.]). Foram contabilizados quase 7 milhões de óbitos no mundo por consequência direta da doença, um número bastante expressivo e que ilustra bem o impacto causado pelo SARS-CoV-2 na sociedade. Só no Brasil, mais de 700 mil pessoas perderam suas vidas por consequência direta da COVID-19 (CORONAVÍRUS BRASIL, [s. d.]).

Apesar do fim oficial da pandemia do novo coronavírus declarada pela OMS, infecções e mortes ocasionadas pelo vírus seguem ocorrendo ao redor do mundo, e continuarão a acontecer. Hoje, a classificação oficial da COVID-19 é de doença endêmica. Isso é, uma doença que apresenta casos recorrentes em uma população, mas sem que haja um grande número de casos ativos de uma única vez.

Dessa forma, ainda há a necessidade de se buscarem novos fármacos e estratégias terapêuticas para o controle dos casos ativos da COVID-19 que continuarão a surgir, evitando possíveis óbitos e melhorando a recuperação desses pacientes de modo geral.

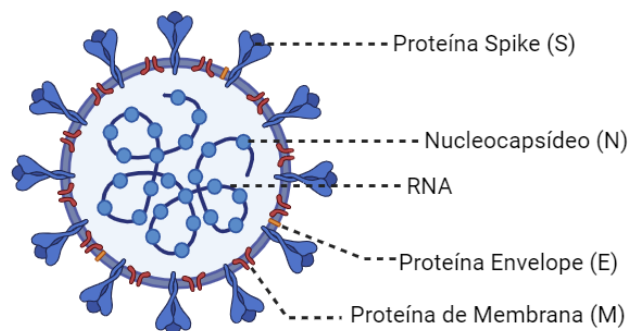
2.2.2. Morfologia e Fisiopatologia do SARS-CoV-2

Os coronavírus constituem uma classe de patógenos virais bastante comum, sendo responsáveis por cerca de 10 - 30% dos casos de infecções do trato respiratório superior em humanos. Mesmo antes do surgimento do SARS-CoV-2,

quatro espécies de coronavírus já eram consideradas endêmicas, sendo as mesmas denominadas HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1. Além disso, outras três espécies virais de origem zoonótica passaram a infectar humanos nas últimas duas décadas: o SARS-CoV, que ocasionou uma epidemia na China em 2003; e o MERS-CoV, que teve sua origem em 2012, no Oriente Médio, e que ainda causa surtos eventuais na região; e o próprio SARS-CoV-2, causador da pandemia da COVID-19 (HU, Ben *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 pertence a subfamília denominada β -coronavírus, e é bastante similar a outros vírus pertencentes a essa classe em termos de sua morfologia e fisiopatologia. Morfologicamente, o referido vírus é constituído de quatro proteínas estruturais (S, E, M e N), que são as proteínas que de fato fazem parte da estrutura do vírion; quinze proteínas não-estruturais (NSP), as quais desempenham diversas funções distintas; e de seu material genético, que se encontra codificado na forma de uma fita de RNA. As NSP's desempenham uma grande variedade de tarefas importantes para a sobrevivência e replicação do SARS-CoV-2, mesmo sem fazerem parte da estrutura do vírus. (LAMERS; HAAGMANS, 2022; PARASHER, 2021).

Figura 5. Morfologia básica do SARS-CoV-2

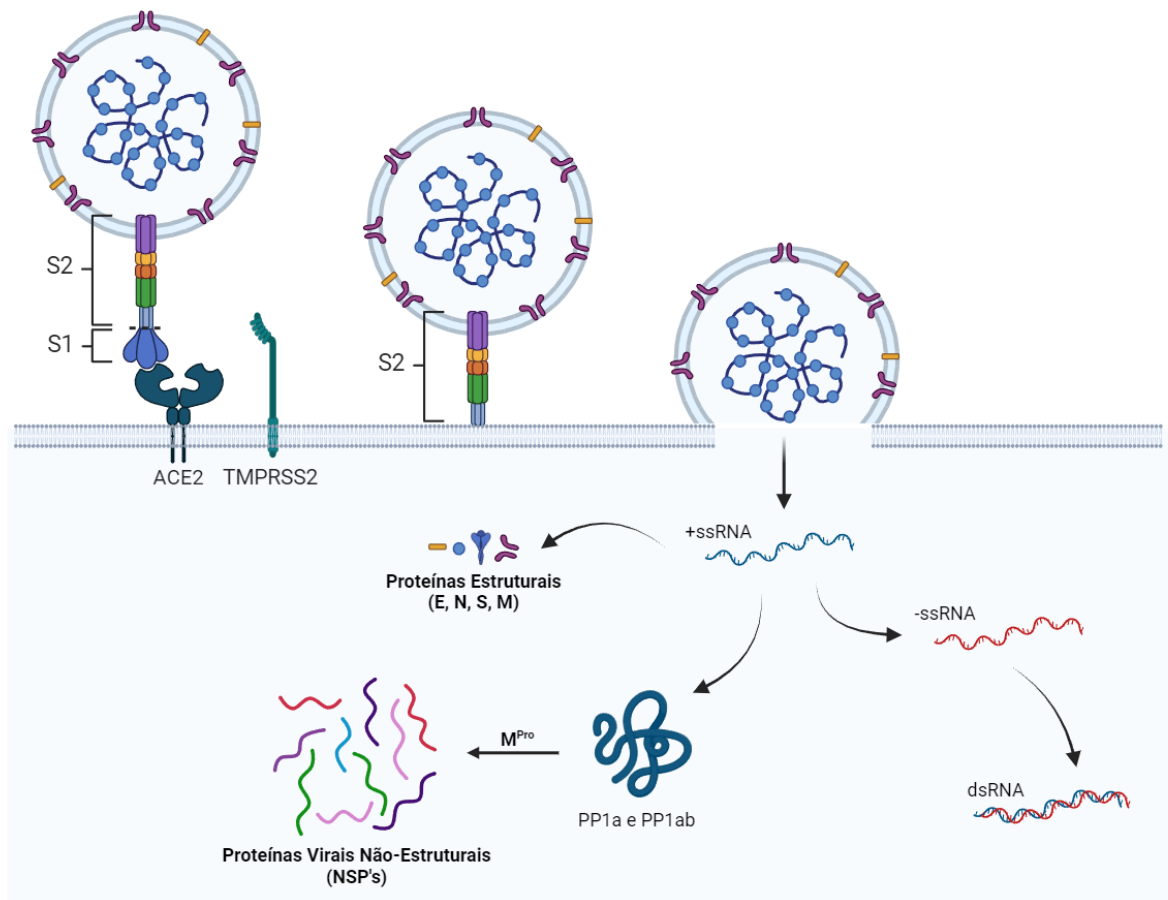


Fonte: Elaborado pelo autor utilizando BioRender.com

O mecanismo de infecção celular do SARS-CoV-2 é bastante similar ao dos demais membros da família ao qual esse vírus pertence. Em um primeiro momento, a proteína *spike* (S) do vírus se liga a enzima conversora de angiotensina II (ACE2) presente na membrana celular da célula hospedeira. Após isso, ocorre a clivagem do complexo formado pela primeira subunidade da proteína *spike* (S1) e a ACE2 por meio de uma protease de membrana (TMPRSS2), que resulta na liberação da

segunda subunidade da proteína *spike* (S2). Por conseguinte, a proteína *spike* ativada (S2) se liga à membrana fosfolipídica da célula hospedeira, o que culmina no processo de endocitose do capsídeo viral. Uma vez dentro da célula, o material genético do vírus é liberado dentro da matriz celular, que começa então a ser replicado.

Figura 6. Mecanismo simplificado de infecção e síntese proteica do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.



Fonte: Elaborado pelo autor utilizando BioRender.com

Após isso, o material genético viral migra até o retículo endoplasmático rugoso para dar início a síntese das proteínas virais, tanto estruturais (E, N, S, M), quanto não estruturais.

O processo de síntese das proteínas não-estruturais do SARS-CoV-2 se dá na forma de duas longas fitas polipeptídicas, denominadas pp1a e pp1b, que deverão ser clivadas por proteases virais em pontos específicos da cadeia para resultar em um total de 15 proteínas não estruturais. As enzimas responsáveis por

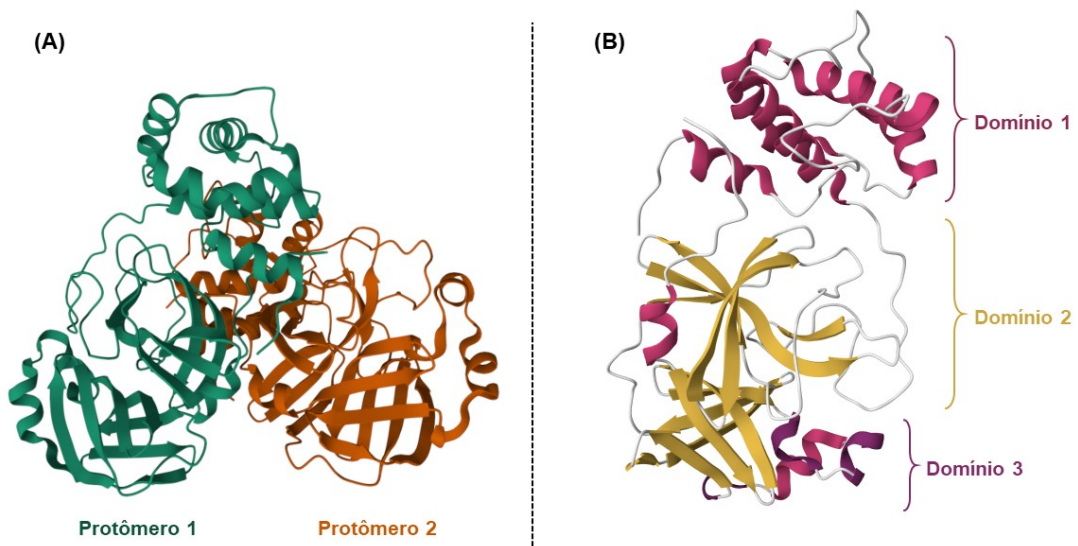
esses processos de clivagem dos peptídeos formados são denominadas *papain-like protease* (PL^{pro}) e *main-protease* (M^{pro}), também denominada C3L^{pro}.

2.2.3. Main Protease (M^{pro}) do SARS-CoV-2: Um Importante Alvo Farmacológico para o Tratamento da COVID-19

A *main protease* (M^{pro}) do SARS-CoV-2, como citado anteriormente, é uma importante cisteíno protease empregada no processo de produção de proteínas virais não-estruturais (NSP's) dentro da célula hospedeira. Sem a presença dessa enzima, as cadeias polipeptídicas resultantes do processo de tradução do RNA viral (pp1a e pp1ab) não serão clivadas, impedindo, dessa forma, a continuidade do processo de replicação viral.

Estruturalmente, a M^{pro} encontra-se geralmente na forma de um dímero (Figura 7A), onde cada um dos seus protômeros possui três domínios proteicos (Figura 7B). O peso molecular da sua forma monomérica é de 34,21 kDa e sua cadeia polipeptídica é constituída de 306 aminoácidos, sendo 12 deles resíduos de cisteína (HU, Qing *et al.*, 2022).

Figura 7. (A) Estrutura da forma dimérica da M^{pro}. (B) Estrutura dos protômeros da M^{pro} com seus três domínios.

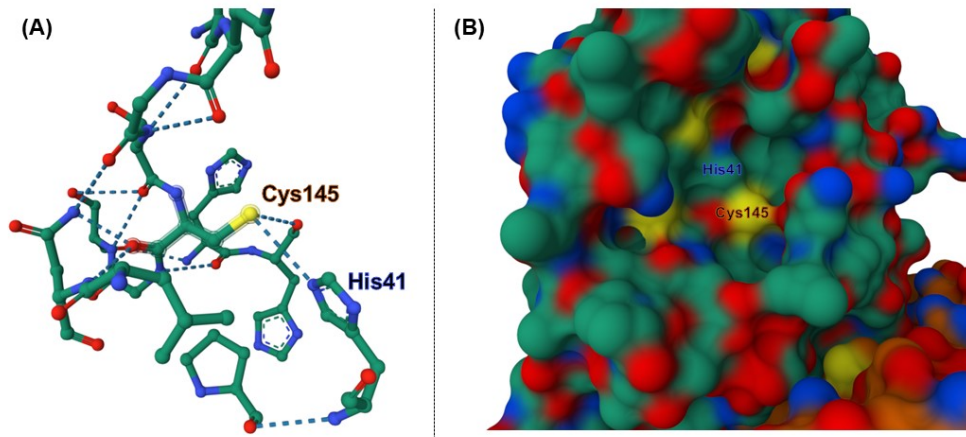


Fonte: elaborado pelo autor utilizando Protein Data Bank (BERMAN *et al.*, 2000).

A função proteolítica da M^{pro} se dá por meio da clivagem de ligações peptídicas entre o aminoácido glutamina e a sequência de aminoácidos serina,

alanina e glicina (Gln↓Ser-Ala-Gly, onde ↓ indica o local de clivagem). O sítio ativo dessa enzima, responsável por sua ação catalítica, se encontra situado entre os domínios proteicos 1 e 2, e possui uma díade catalítica que consiste de um resíduo de histidina (His41) e um resíduo de cisteína (Cys145) (HU, Qing *et al.*, 2022).

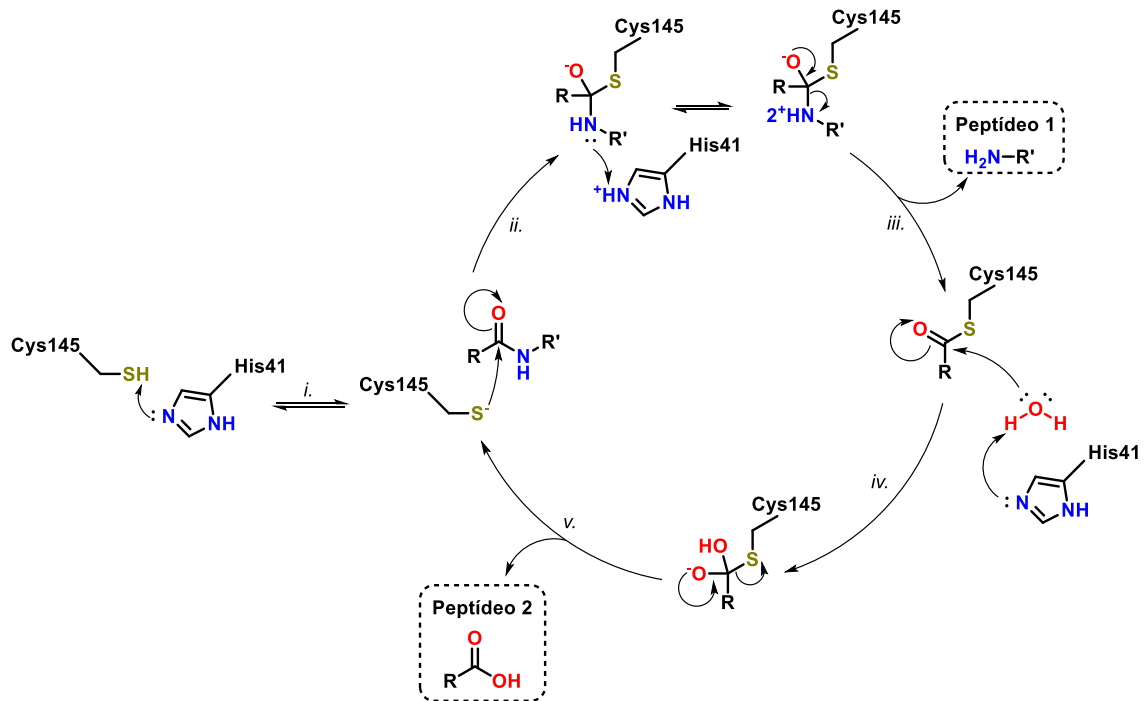
Figura 8. (A) Sítio ativo da enzima M^{pro} destacando a díade catalítica. (B) Superfície molecular do sítio ativo da M^{pro}



Fonte: Elaborado pelo autor utilizando o Protein Data Bank (BERMAN *et al.*, 2000).

O mecanismo molecular pelo qual se dá a ação da M^{pro} se inicia com o reconhecimento da sequência de aminoácidos a ser clivada (Gln-Ser-Ala-Gly) pela cavidade catalítica da enzima. Uma vez formado o complexo proteico enzima-substrato, o resíduo de cisteína presente no sítio ativo da enzima ataca a carbonila pertencente ao aminoácido glutamina (**Esquema 15 – Etapa ii.**), gerando um intermediário tetraédrico que sofre a eliminação do grupamento amina (**Esquema 15 – Etapa iii.**) para gerar o tioéster correspondente. Com esse processo, o primeiro peptídeo (Peptídeo 1) é liberado do sítio ativo da enzima, enquanto o segundo peptídeo permanece ligado covalentemente à M^{pro}. Após isso, uma molécula de água ativada pelo resíduo de aminoácido His41 ataca a carbonila do tioéster formado nas etapas predecessoras (**Esquema 15 – Etapa iv.**), resultando na subsequente eliminação do tiolato pertencente a M^{pro}. Dessa forma, ocorre a eliminação do segundo peptídeo (Peptídeo 2) e a restauração do sítio ativo da enzima para que a mesma possa reiniciar seu ciclo catalítico (**Esquema 15 – Etapa v.**) (LI, Xin; SONG, 2023).

Esquema 15. Mecanismo molecular de ação da main protease (M^{Pro}).



Fonte: adaptado do trabalho de Hu e colaboradores.

Dadas as naturezas do sítio ativo da M^{Pro} e do seu mecanismo de ação, algumas estratégias distintas podem ser empregadas na elaboração de potenciais inibidores para essa enzima. Dessa forma, atualmente existem quatro grandes classes de inibidores da main protease do SARS-CoV-2 reportadas na literatura: os inibidores covalentes peptidomiméticos reversíveis (ICPR); os inibidores covalentes peptidomiméticos irreversíveis (ICPI); os inibidores covalentes não-peptidomiméticos reversíveis (ICNR); e, por fim, os inibidores não-covalentes e não-peptidomiméticos (INCN).

Os inibidores covalentes peptidomiméticos são àqueles nos quais a estrutura do inibidor apresenta grupos amida em sua estrutura, simulando, dessa forma, a estrutura de um pequeno peptídeo. Eles ainda são classificados quanto ao mecanismo de inibição enzimática pelo qual operam. Caso o mecanismo seja reversível o inibidor será classificado como ICPR. Já no caso a inibição enzimática se dê de forma irreversível o inibidor será classificado como ICPI.

Por fim, os inibidores enzimáticos da M^{Pro} que não apresentarem estrutura análoga à de um pequeno peptídeo serão classificados como não-peptidomiméticos, podendo ainda ser do tipo covalente e reversível, sendo classificado como ICNR; ou do tipo não-covalente, classificado como INCN.

2.3. QUÍMICA VERDE

A crescente degradação ambiental provocada pela ação humana e a exploração excessiva de recursos não-renováveis têm gerado uma série de impactos negativos no ecossistema global, como secas, inundações, e outros eventos climáticos extremos. Estes fenômenos não apenas afetam a biodiversidade e a qualidade de vida das populações atuais, como também podem vir a comprometer o bem-estar das gerações futuras.

Neste contexto, o conceito de Química Verde surgiu no início da década de noventa, utilizado primeiramente por Paul Anastas e John Warner (ANASTAS, P.T.; WARNER, 1997), justamente visando propor uma nova forma de se realizarem os estudos em Química, levando em consideração o impacto que os mesmos causam ao meio ambiente, procurando minimizá-los sempre que possível.

A Química Verde é definida, portanto, como uma subárea da química e engenharia química que se preocupa em desenvolver novos produtos e processos que mitiguem ou minimizem o impacto ambiental causado pela raça humana no planeta. Em outras palavras, a Química Verde está voltada ao aspecto de sustentabilidade no desenvolvimento de produtos e processos químicos.

Tendo esse objetivo em vista, Anastas e Warner desenvolveram, em 1998, os doze princípios fundamentais da Química Verde (ANASTAS, P.T.; WARNER, 1997; ANASTAS; BEACH, 2007), que se encontram numerados e descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Os Doze Princípios da Química Verde

#	Princípio	Descrição
I	Prevenção	É preferível não produzir resíduos/produtos tóxicos a ter de trata-los depois
II	Eficiência Atômica	As metodologias sintéticas devem procurar incorporar o máximo possível de átomos em seus produtos, evitando subprodutos e afins
III	Síntese Segura	Metodologias sintéticas devem ser o menos perigosas, envolvendo o mínimo possível reagentes que possam ser tóxicos ou perigosos

IV	Desenvolvimento de Produtos Seguros	Devem-se procurar por produtos mais seguros, tanto para o homem quanto para o meio ambiente
V	Uso de Solvente e Auxiliares Seguros	Deve-se evitar o uso de solventes, reagentes e aditivos perigosos.
VI	Eficiência Energética	Deve-se procurar minimizar o uso de energia nos processos, procurando empregar, sempre que possível, temperatura e pressão ambientes.
VII	Uso de Fontes Renováveis	Deve-se priorizar o uso de fontes de matéria prima renováveis, como produtos de biomassa.
VIII	Evitar Derivatizações	Deve-se, sempre que possível, evitar o uso de derivatizações como grupamentos protetores e afins.
IX	Catálise	Deve-se sempre priorizar por processos que utilizem catálise ao invés de reagentes em quantidades estequiométricas.
X	Produtos Degradáveis	Devem-se evitar produtos que não sejam biodegradáveis.
XI	Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição.	A análise do processo em tempo real, prevendo e prevenindo a formação de poluentes e produtos tóxicos, deverá ser realizada sempre que possível.
XII	Química Segura para a Prevenção de Acidentes	Deve-se sempre procurar minimizar a possibilidade de acidentes, procurando desenvolver sistemas mais seguros.

Fonte: Elaborado pelo autor

É importante mencionar que a classificação de um processo ou produto com base nos que os princípios postulados por Anastas e Warner não é algo binário, cujo resultado é “verde” ou “não verde”. O intuito na concepção desses doze princípios é de tentar desenvolver processos e produtos cada vez mais sustentáveis, sem prejudicar sua eficiência. Na imensa maioria dos casos, é praticamente impossível que se alcance aderência a todos os princípios. Mesmo assim, cada avanço na direção de minimizar o impacto causado pela raça humana no planeta é válido, e

produzir novas metodologias sintéticas buscando a aderência a alguns desses doze princípios é um caminho viável para esse fim.

Alguns exemplos de estratégias bastante empregadas atualmente na concepção de processos sintéticos mais sustentáveis são a fotocatalise (PROTTI; YOON; HAN, 2021), que usa energia luminosa para ativar espécies no meio reacional, podendo inclusive utilizar de luz solar para esse fim (SUN *et al.*, 2022); e a eletrossíntese orgânica (CHEN, Season S. *et al.*, 2024), que é capaz de promover processos redox de forma limpa e controlada, sem a necessidade de agentes oxidantes ou redutores no meio. O uso dessas estratégias de entrega de energia na ativação de espécies químicas *in situ* pode substituir o uso de reagentes ou permitir que sejam empregados em menor quantidade.

Entretanto, uma outra alternativa a essas estratégias citadas é o uso de reagentes mais estáveis, seguros e de mais fácil manuseio, mas que ainda assim mantenham as características de reatividade adequadas à execução de reações químicas de forma seletiva. Um exemplo de reagente que possui essas qualidades é o ácido tricloroisocianúrico (TCCA), que será discutido a seguir.

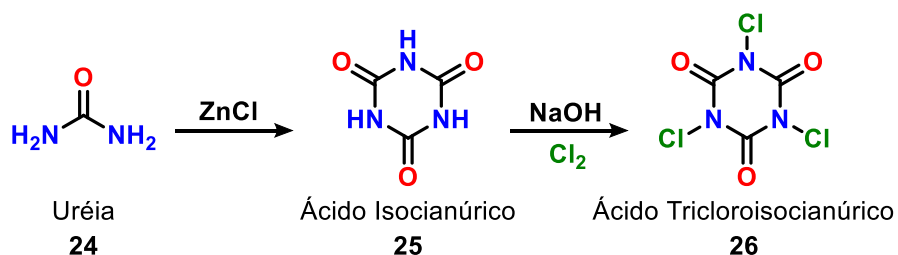
2.3.1. Ácido Tricloroisocianúrico (TCCA)

O ácido tricloroisocianúrico (TCCA) é um composto orgânico clorado pertencente à classe das *N*-cloroimidazidas e *N*-cloroamidazidas, sendo largamente empregado como agente alvejante e desinfetante devido às suas propriedades oxidante e anti-microbiana. Trata-se de um composto insolúvel em água, tendo sua solubilidade na faixa dos 10 g.L⁻¹, mas que lentamente sofre hidrólise para gerar espécies em solução como o ácido hipocloroso (HOCl) e o cloro molecular (Cl₂), que são os reais responsáveis pela função bactericida atribuída ao TCCA em meio aquoso (TILSTAM; WEINMANN, 2002).

O primeiro relato de síntese do ácido tricloroisocianúrico data de 1902, sendo realizado por Chattaway e Wadmore. Os autores reportam o uso de cloro molecular gasoso e do sal potássico do ácido isocianúrico para obter o TCCA de forma quantitativa (CHATTAWAY; WADMORE, 1902). Essa metodologia ainda se mostra como uma opção viável para a produção industrial do ácido hoje em dia. A rota sintética total parte da uréia, promovendo sua conversão ao ácido isocianúrico com cloreto de zinco. O ácido produzido é então solubilizado em um meio básico de hidróxido de sódio, gerando o sal sódico do ácido cianúrico no meio, que é então

finalmente convertido ao TCCA empregando cloro molecular gasoso (HANDS; WHITT, 1948).

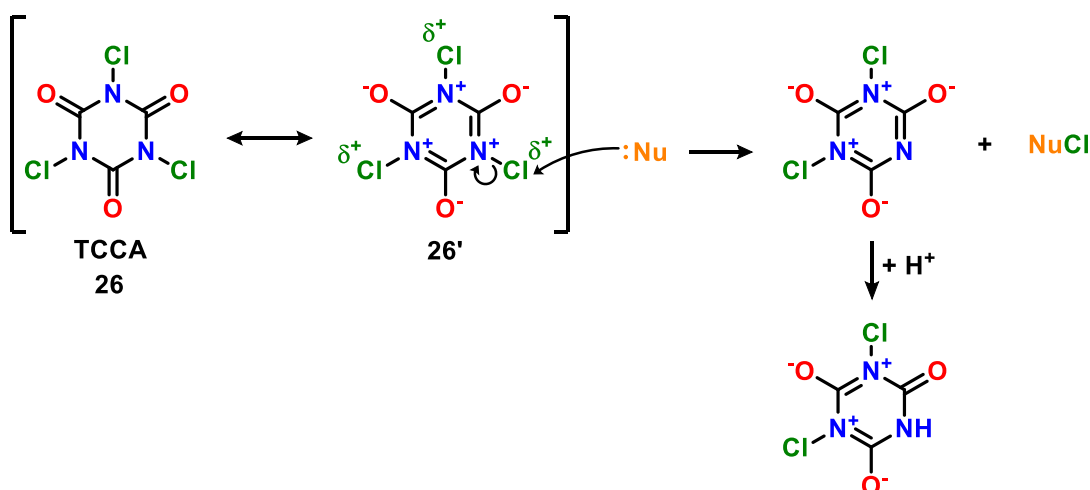
Esquema 16. Rota de obtenção do TCCA a partir da uréia.



Fonte: elaborado pelo autor

Dentro do contexto da química orgânica sintética, o TCCA se apresenta como um reagente bastante versátil e vem recebendo crescente atenção devido à sua estabilidade, baixa periculosidade, e reatividade controlada para o uso em reações químicas seletivas. Seu principal uso se dá em reações de cloração, servindo como equivalente sintético para o *synthon* Cl^+ (GASPA *et al.*, 2019). Dessa forma, o TCCA pode reagir junto a diferentes nucleófilos para resultar em seus respectivos produtos de cloração (**Esquema 17**).

Esquema 17. Estrutura e reatividade do TCCA.



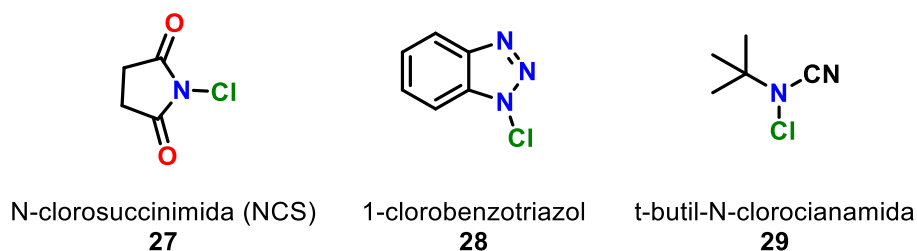
Fonte: elaborado pelo autor

A eletrofilicidade dos átomos de cloro na estrutura do TCCA pode ser atribuída ao caráter retirador de elétrons da carbonila adjacente ao nitrogênio. A ressonância com a ligação π da carbonila reduz a densidade eletrônica sobre o

nitrogênio, levando à polarização da ligação $\sigma_{(N-Cl)}$ e atribuindo ao TCCA sua reatividade característica (GASPA *et al.*, 2019) (**Esquema 17 - Estrutura 26'**).

Outra característica do TCCA que o torna interessante na perspectiva da química orgânica sintética é a sua estequiometria de reação. Um mol de ácido tricloroisocianúrico é capaz de fornecer três equivalentes molares de cloro eletrofílico, podendo ser utilizado na proporção de 1:3 com relação ao nucleófilo de escolha. Portanto, menores quantidades desse reagente são necessárias quando comparadas a outros reagentes de cloração orgânicos, que geralmente só fornecem um equivalente molar de átomos de cloro (**Figura 9**). Dessa forma, o TCCA se mostra como uma alternativa para reações de cloração com excelente eficiência atômica, especialmente tendo em vista que o subproduto gerado, o ácido isocianúrico, pode ser reciclado e reconvertido a TCCA (MENDONÇA; MATTOS, 2014).

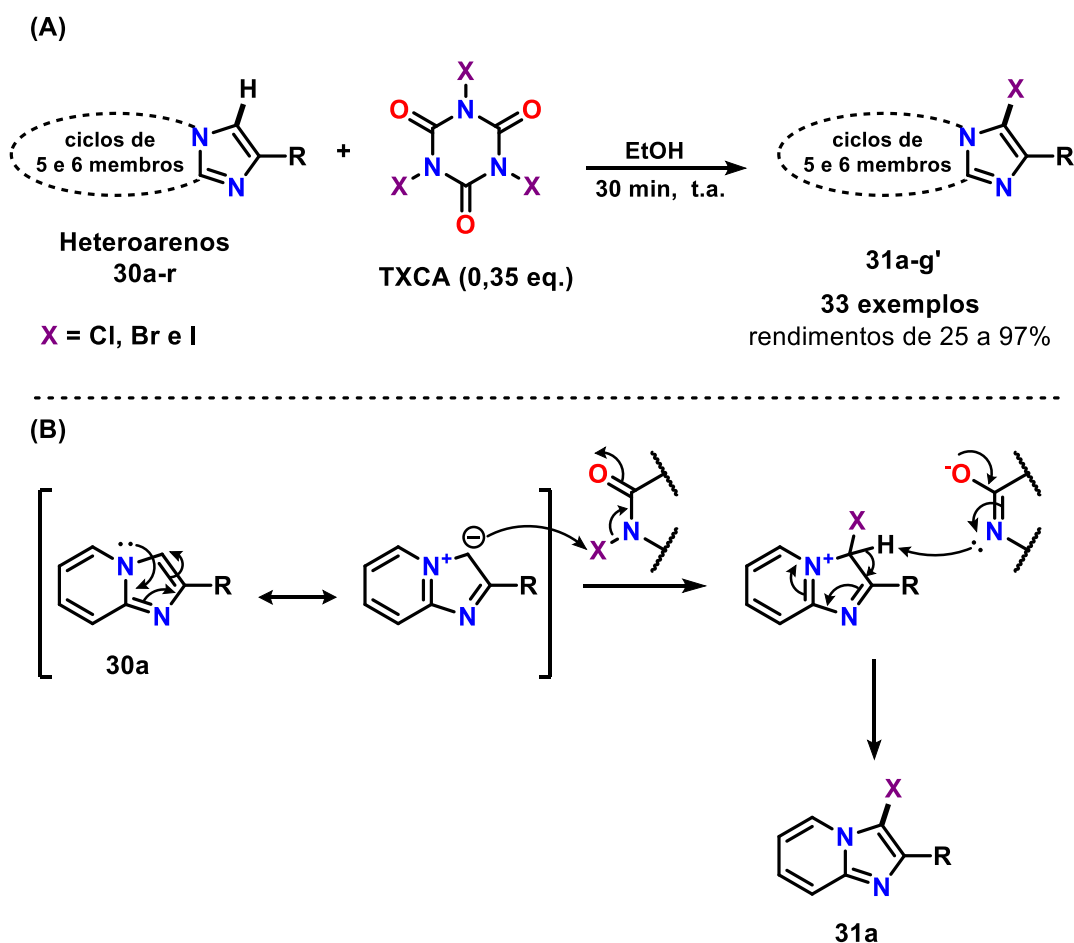
Figura 9. Estruturas de três agentes de cloração orgânicos



Fonte: elaborado pelo autor

Um exemplo de trabalho recente que emprega o TCCA, bem como outros ácidos tri-haloisocianúricos, em reações de halogenação seletivas é o desenvolvido por Neto e colaboradores, em 2020. Nesse trabalho, os autores reportam o uso de diferentes ácidos tri-halocianúricos como reagente primário de halogenação, substituindo hidrogênios aromáticos de diferentes imidazo-heteroarenos por cloro, de forma seletiva (**Esquema 18A**). Os autores reportam um mecanismo iônico para a transformação, onde os átomos de halogênio eletrofílicos sofrem o ataque do composto heterocíclico diretamente (**Esquema 18B**). Foram obtidos 33 exemplos de imidazo-heteroarenos halogenados com rendimentos variando de 25 a 97%, sendo a maioria dos mesmos imidazopiridinas (NETO *et al.*, 2020).

Esquema 18. (A) Trabalho de halogenação de heteroarens de Neto e colaboradores; (B) Mecanismo proposto pelos autores do trabalho.



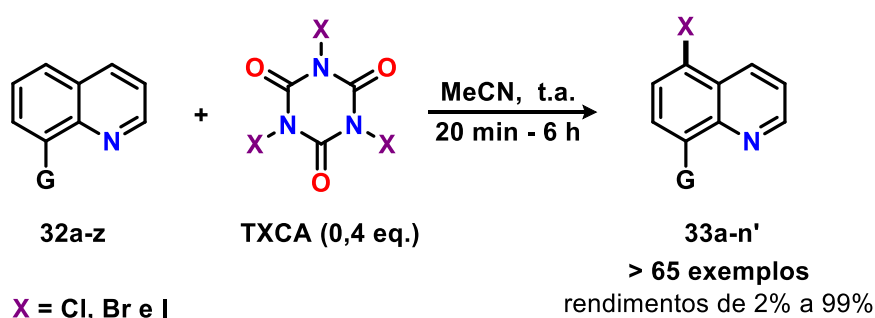
Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Neto e colaboradores

Outra possível maneira pela qual o TCCA pode fornecer átomos de cloro em reações de cloração é por meio de vias radiculares. Isso ocorre porque a ligação $\sigma_{(\text{N}-\text{Cl})}$ do TCCA pode ser clivada homoliticamente na presença de luz com o comprimento de onda adequado, formando radicais cloro ($\text{Cl}\bullet$). Diversas metodologias sintéticas descritas na literatura utilizam essa reatividade do TCCA para diferentes fins, tanto como agente halogenante, quanto como agente oxidante (GASPA *et al.*, 2019; MENDONÇA; MATTOS, 2014; TILSTAM; WEINMANN, 2002).

Um exemplo bem sucedido na utilização do TCCA em reações de cloração radiculares é o desenvolvido por Motati e colaboradores, em 2018 (**Esquema 19**). Neste trabalho, os autores reportam o uso de TCCA, bem como outros ácido trihaloisocianúricos, a fim de se promoverem reações de halogenação régio-seletivas de quinolinas 8- substituídas. O mecanismo proposto pelos autores foi descrito como radicalar, tendo em vista experimentos realizados na presença de inibidores

radicais, que reduziram substancialmente os rendimentos observados para a reação quando presentes no meio reacional. Foram obtidos mais de 65 exemplos de quinolinas halogenadas com uma ampla faixa de rendimentos, indo de 2% até 99% (MOTATI; UREDI; WATKINS, 2018).

Esquema 19. Trabalho de halogenação de quinolinas desenvolvido por Motati e colaboradores



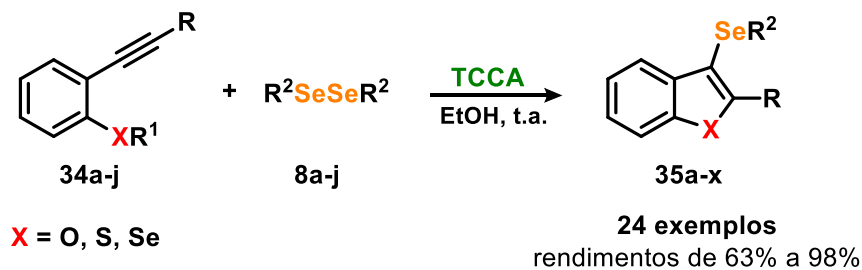
Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Motati

Além disso, outra possibilidade para o uso do TCCA em síntese é como um reagente ativador de outras espécies químicas no meio reacional, gerando intermediários clorados reativos *in situ*. Um exemplo disso é o uso do TCCA associado a reagentes de organocalcogênio, como dissulfetos e disselenetos, para gerar espécies eletrofílicas de calcogenetos orgânicos. Essas espécies, por sua vez, podem reagir junto a nucleófilos diversos para resultar em produtos de calcogenação seletiva.

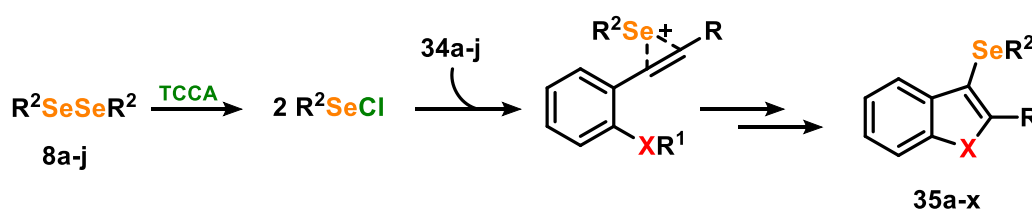
Nesse sentido, o trabalho desenvolvido por Blödorn e colaboradores, em 2022, é um excelente exemplo do uso de TCCA como reagente ativador de compostos de organosselênio. Os autores reportam a obtenção de 3-selanil-benzo[*b*]calcogenofenos por meio de reações de ciclização de 2-alquinilanisóis ou seus congêneres de enxofre e selênio. O papel desempenhado pelo TCCA nessa reação é o de promover a formação *in situ* do reagente eletrofílico de selênio (R^2SeCl), que por conseguinte sofre o ataque da ligação tripla para formar o íon selenônio. A formação do heterociclo 3-selanil-benzo[*b*]calcogenofeno ocorre através do ataque intramolecular do heteroátomo (X) a um dos carbonos do íon selenônio. Os autores obtiveram 24 exemplos de produtos por meio da metodologia, em rendimentos que foram de 63% a 98% (BLÖDORN *et al.*, 2022).

Esquema 20. (A) Trabalho de síntese de 3-selanil-benzo[*b*]calcogenofenos de Blödorn e colaboradores; (B) Mecanismo reacional proposto pelos autores.

(A)



(B)



Fonte: elaborado pelo autor baseado no trabalho de Blödorn

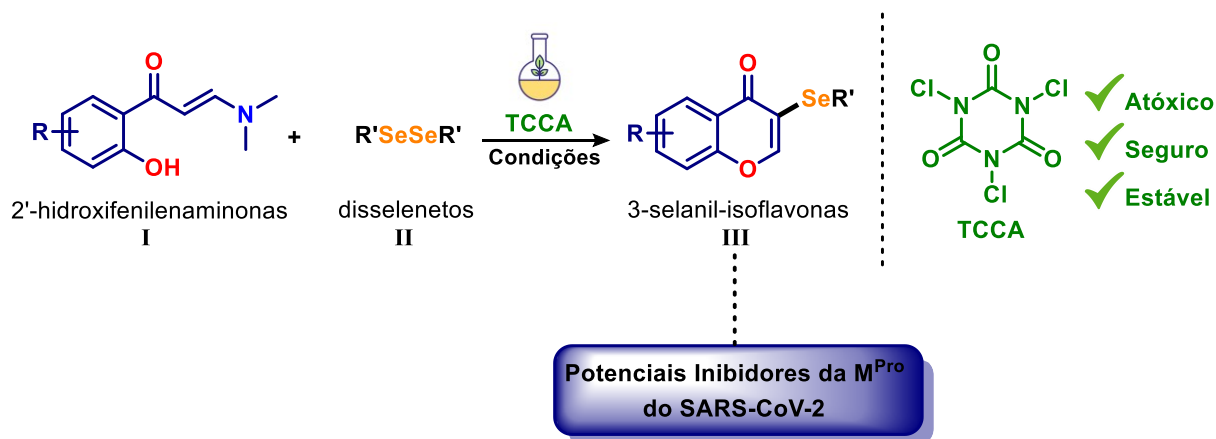
Por fim, pode-se concluir que o ácido tricloroisocianúrico é um reagente bastante versátil dentro do contexto da química orgânica sintética, possuindo boas características de sustentabilidade. Ele está alinhado aos princípios da Química Verde, especificamente aos princípios I (Prevenção), II (Eficiência Atômica), III (Síntese Segura) e V (Uso de Solventes e Auxiliares Seguros).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem por objetivo geral o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a obtenção de híbridos moleculares 3-selanil-isoflavonoides a partir da ciclização de 2'-hidroxifenilenaminonas, empregando disselenetos orgânicos como fonte de selênio, e ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como mediador ambientalmente adequado (**Esquema 21**). Além disso, os compostos obtidos por meio da nova metodologia terão sua atividade inibitória frente a M^{Pro} do SARS-CoV-2 avaliadas por meio de ensaios de inibição enzimática.

Esquema 21. Representação esquemática do objetivo geral do trabalho.



Fonte: elaborado pelo autor

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o uso do TCCA com agente mediador da reação de selenilação de 2'-hidroxifenilenaminonas (I) com disselenetos de diorganoíla (II).
- Efetuar estudos sistemáticos de otimização dos parâmetros reacionais a fim de se determinarem as melhores condições para a reação, com principal foco no rendimento do produto de interesse, quantidade utilizada do agente mediador e identidade do solvente empregado.

- c) Avaliar a abrangência de escopo da reação por meio da variação da estrutura dos substratos empregados.
- d) Caracterizar todas as 3-salenil-isoflavonas (III) obtidas através da metodologia por meio de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , ponto de fusão e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), quando necessário.
- e) Realizar estudos mecanísticos para propor um mecanismo reacional plausível para a transformação.
- f) Avaliar o potencial de todas as 3-selanil-isoflavonas (III) para atuar como inibidores da enzima M^{Pro} do SARS-CoV-2, através de ensaios *in vitro* que serão realizados por um grupo de pesquisa parceiro, seguindo protocolo previamente estabelecido na literatura.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA SINTÉTICA PARA A OBTENÇÃO DE 3-SELANIL-ISOFILAVONÓIDES

4.1.1. Otimização dos Parâmetros Reacionais da Metodologia

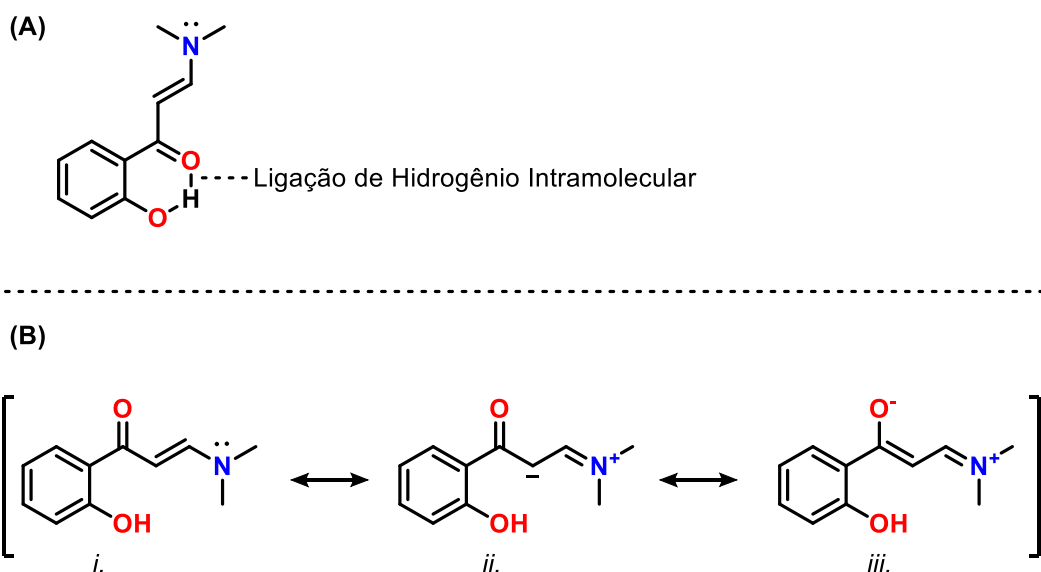
4.1.1.1. Testes Iniciais e Caracterização do Produto *IIIa*

Inicialmente, foram escolhidos os materiais de partida 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**Ia**) e o disseleneto de difenila (**IIa**) para serem utilizados como compostos modelo nos estudos de otimização dos parâmetros reacionais da metodologia. O primeiro solvente reacional a ser avaliado foi o etanol, baseando-se nos resultados de otimização obtidos em outros trabalhos na literatura que empregaram ácidos tri-haloisocianúricos (NETO *et al.*, 2020). A escala de reação escolhida para os estudos de otimização foi de 0,1 mmol do reagente **Ia** e foram empregadas quantidades estequiométricas tanto do disseleneto (0,5 eq. – 50 µmol), quanto do mediador TCCA (0,35 eq. – 35 µmol) nesse primeiro teste reacional. O tempo de reação inicial foi estimado ao se acompanhar o andamento da mesma por meio de CCD, onde constatou-se que com cerca de 25 minutos outros produtos minoritários começaram a surgir. Pôde-se observar a formação de apenas um produto majoritário até o tempo de reação de 25 minutos, que foi isolado por coluna cromatográfica com sílica gel (fase estacionária) e hex:AcOEt 9:1 (fase móvel). O produto isolado foi identificado como sendo a 3-(fenilselanil)-4*H*-cromen-4-ona (**IIIa**) por meio de ressonância magnética nuclear de próton e carbono (RMN de ¹H e ¹³C), sendo que a identidade do produto foi confirmada ao comparar o espectro obtido com o já reportado na literatura para esse composto (RAFIQUE *et al.*, 2017). Ainda assim, pôde-se realizar a comparação direta entre os espectros de hidrogênio (**Figura 10**) e de carbono (**Figura 11**) do produto obtido com os do material de partida original.

O espectro de hidrogênio do material de partida **Ia** (**Figura 10A**) exibe sinais relevantes que merecem ser discutidos em maior detalhe. Destaca-se o sinal em 13,97 ppm, referente ao hidrogênio fenólico (**H_d**), que se encontra em um deslocamento químico pouco convencional para esse tipo de hidrogênio - que geralmente é observado entre 4 e 8 ppm. Isso ocorre em razão da formação de um estado conformacional cíclico onde o oxigênio da carbonila adjacente se liga ao

referido hidrogênio por meio de uma ligação de hidrogênio intramolecular (**Esquema 22A**). Essa ligação entre o hidrogênio e a carbonila resulta na abstração de densidade eletrônica do hidrogênio, que, portanto, se apresenta em uma região de maior deslocamento químico por perder parte de sua blindagem eletrostática. Esse sinal deixa de ser observado no produto final, uma vez que esse hidrogênio não se encontra presente na estrutura do mesmo.

Esquema 22. (A) Estado conformacional cíclico de **Ia**; (B) Estruturas de ressonância de **Ia**.



Fonte: Elaborado pelo autor

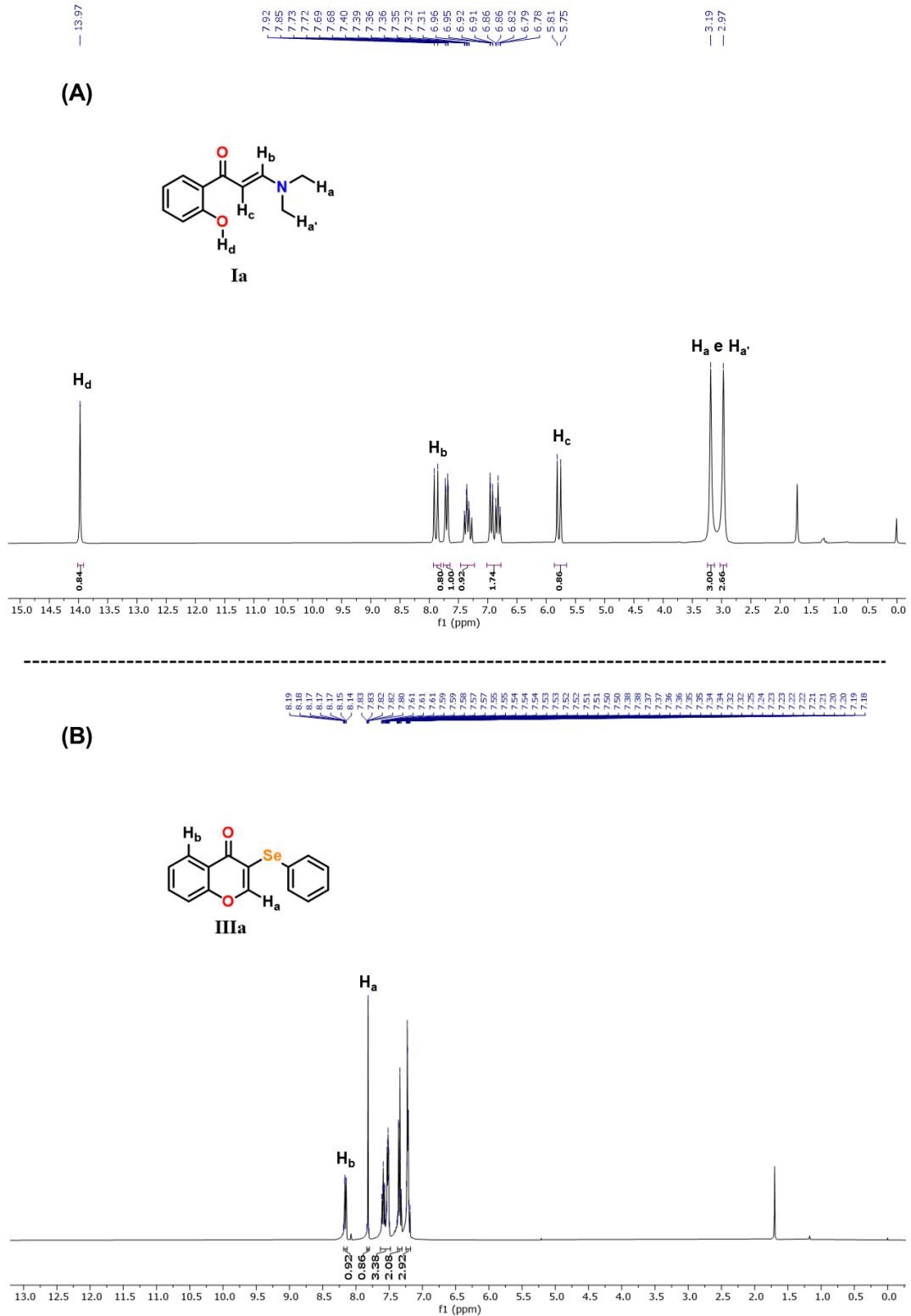
Outros sinais de interesse no espectro de hidrogênio de **Ia** são os dois sinais alquílicos, em 2,97 e 3,15 ppm (**H_a** e **H_{a'}**). Em uma primeira análise, esses dois grupos de hidrogênios parecem ser quimicamente equivalentes na estrutura da molécula. Entretanto, ressalta-se que o par de elétrons livre do átomo de nitrogênio na verdade encontra-se parcialmente comprometido em ressonância com o sistema π composto pela ligação dupla e a carbonila, como evidenciado pela estrutura de ressonância **iii.** no **Esquema 22B**. Dessa forma, uma ligação de ordem fracionária é formada entre o átomo de nitrogênio e o átomo de carbono da dupla adjacente, o que confere uma maior rigidez rotacional a essa ligação. Dessa forma, cada um dos grupos de hidrogênios alquílicos fica restrito a um ambiente químico ligeiramente distinto, fato que resulta na diferenciação dos sinais no espectro de hidrogênio. Esses sinais também não se fazem mais presentes no espectro do produto final,

tendo em vista a ocorrência da eliminação do grupamento dimetilamino ao longo do mecanismo reacional.

Por fim, destacam-se os dois sinais de hidrogênio vinílicos em α e β a carbonila (**H_c e H_b, respectivamente**). Ambos os sinais se apresentam na forma de dupletos com uma constante de acoplamento de 12 Hz, que é característica para esse tipo de sistema. O hidrogênio α (**H_c**) se encontra em uma região de menor deslocamento químico, enquanto o hidrogênio β (**H_b**) se encontra em uma região de maior deslocamento químico. Essa disposição de sinais pode ser explicada por meio da estrutura de ressonância *ii*. no **Esquema 22B**, onde o carbono α encontra-se dotado de uma carga negativa, que denota uma maior densidade eletrônica sobre o mesmo; e o carbono β se encontra ligado duplamente a um átomo de nitrogênio carregado positivamente, que denota uma menor densidade eletrônica sobre esse carbono. Vale ressaltar que o sinal referente ao hidrogênio **H_c** deixa de se fazer presente no espectro do produto final, tendo em vista que o mesmo é substituído pelo grupamento de organoselênio; ao passo que o hidrogênio **H_a** deixa de se apresentar na forma de um duplete, uma vez que não há mais a presença do hidrogênio adjacente para que ocorra o acoplamento.

No espectro de RMN de ¹H do produto **IIIa** podem ser atribuídos dois sinais característicos: o simpleto em 7,91 ppm (s, 1H), que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado a posição 2 do anel 4*H*-cromen-4-ona, tendo em vista que esse é o único hidrogênio na estrutura do composto sem hidrogênios adjacentes que resultariam em um acoplamento; e duplo duplete em 8,25 ppm (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado a posição 5 do anel 4*H*-cromen-4-ona, tendo em vista a multiplicidade observada para o sinal e o fato de o mesmo se encontrar sob o efeito retirador de elétrons da carbonila, encontrando-se, dessa forma, mais desblindado que os demais sinais aromáticos observados.

Figura 10. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos **Ia** e **IIIa**.



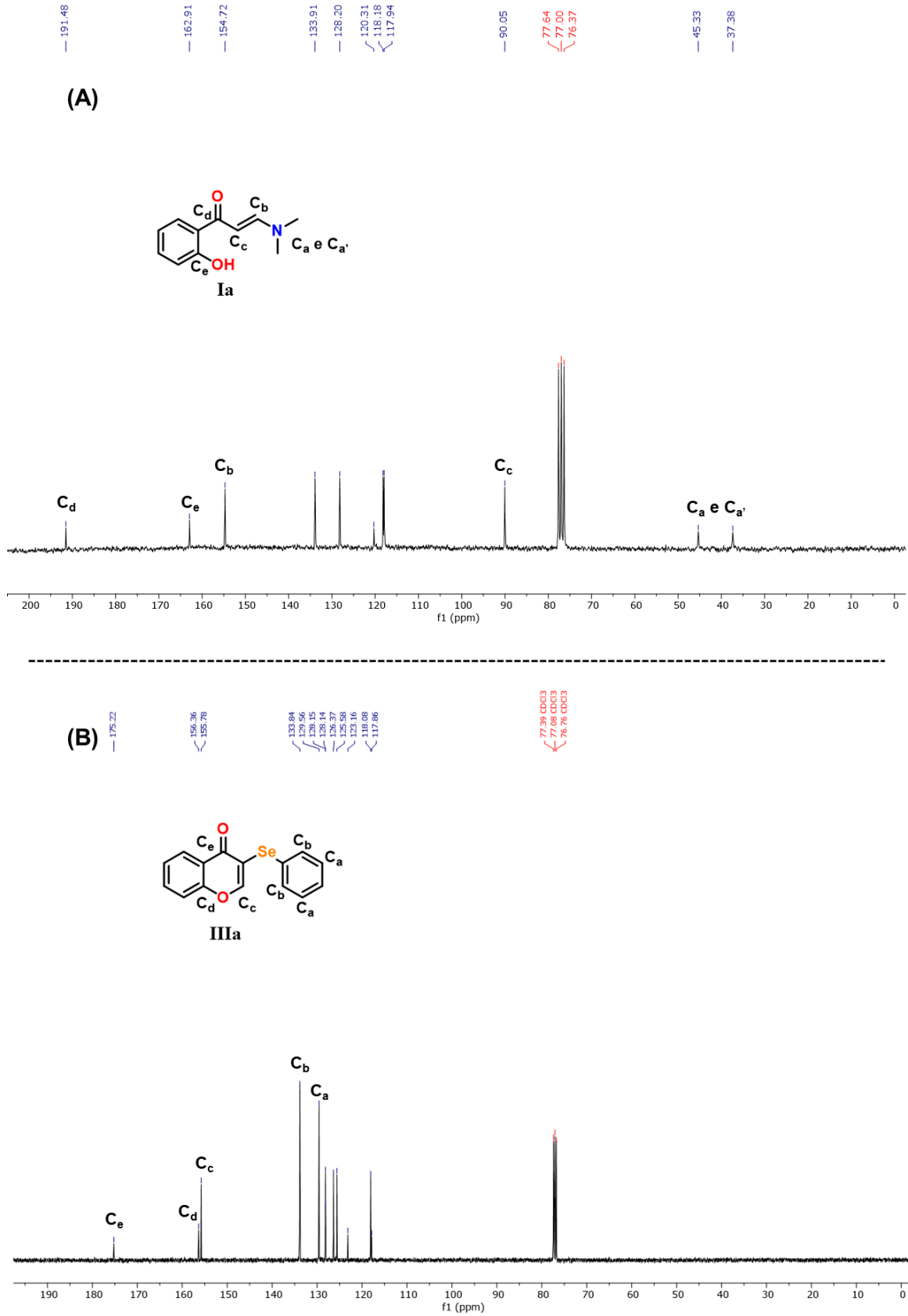
Fonte: elaborado pelo autor

Já ao se observar o espectro de carbono do material de partida **Ia** algumas atribuições de sinais puderam ser realizadas (**Figura 11A**). Destacam-se o sinal em

191,5 ppm, referente ao carbono carbonílico (**C_d**); o sinal referente ao carbono fenólico (**C_e**) em 162,9 ppm; os sinais referentes aos carbonos vinílicos em α (**C_c**) e β (**C_b**) a carbonila em 90,0 e 154,7 ppm, respectivamente, que foram atribuídos tendo em vista o efeito eletrônico já descrito anteriormente para os sinais de hidrogênio ligados a esses carbonos (**Esquema 22B – Estrutura iii.**); e os sinais alquílicos **C_a** e **C_{a'}** que não se apresentam como equivalentes tendo vista o fenômeno já descrito também para os sinais de hidrogênio ligados a esses carbonos (**Esquema 22B – Estrutura ii.**).

No espectro de carbono do produto **IIIa** algumas observações também puderam ser realizadas (**Figura 11B**). Inicialmente, observa-se uma mudança no deslocamento químico do sinal referente ao carbono carbonílico de 191,5 ppm para 175,2 ppm (**C_e**). Essa mudança pode ser atribuída ao fato desse carbono passar a constituir um heterociclo aromático, que aumenta a blindagem eletrostática sobre esse núcleo de carbono. Além disso, destacam-se os dois sinais dos carbonos ligados ao oxigênio no heterociclo: **C_d** em 156,3 ppm, que apresenta menor intensidade por ser um carbono quarternário; e **C_c** em 155,7 ppm, que apresenta maior intensidade no seu sinal por ainda possuir um hidrogênio ligado a si. Por fim, destacam-se os sinais dos carbonos **C_a** e **C_b** em 129,5 e 133,8 ppm, respectivamente, que apresentam as maiores intensidades no espectro de carbono devido à equivalência de dois núcleos de carbono em cada uma dessas posições.

Figura 11. Espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos Ia e IIIa.



4.1.1.2. Otimização das Quantidades Molares de TCCA e do Disseleneto

Uma vez confirmada a estrutura do produto final por meio das análises de RMN de ^1H e ^{13}C , calculou-se o valor de rendimento obtido nesse primeiro teste reacional, que foi de 55%. Dessa forma, deu-se início ao processo de otimização dos parâmetros reacionais, a começar pelas proporções estequiométricas dos reagentes.

Foi avaliado o uso de excesso do reagente **IIa (Tabela 2 - Entradas 1 a 4)**, e do mediador TCCA (**Tabela 2 - Entradas 5 e 6**). Com esses experimentos foi possível constatar que a eficiência da reação não é alterada com quantidades maiores de disseleneto, e que, portanto, o mesmo pode ser empregado na sua razão estequiométrica de 0,5 eq, tendo em vista que cada mol de disseleneto pode gerar até dois moles da espécie eletrofílica de selênio (PhSeCl). Já com o aumento da quantidade do mediador TCCA o rendimento da reação apresentou um decréscimo substancial. Esse resultado pode ser atribuído a possíveis reações paralelas que podem ocorrer em concentrações maiores do reagente, como reações de cloração e oxidação. Dessa forma, as quantidades ótimas dos reagentes **IIa** e do mediador TCCA foram estabelecidas como sendo as suas quantidades estequiométricas dos mesmos (**Tabela 2 - Entrada 4**).

Tabela 2. Estudos de Otimização das Proporções Estequiométricas de **Ia** e de TCCA.

Entrada	IIa (equiv.)	TCCA (equiv.)	Rendimento (%) ^[a]
1	1,5	0,35	55
2	1	0,35	56
3	0,75	0,35	56
4	0,5	0,35	55
5	0,5	0,5	50
6	0,5	1	39

[a] Rendimento do produto **IIIa** isolado por cromatografia em coluna

Fonte: elaborado pelo autor

4.1.1.3. Avaliação de Solventes Reacionais

Posteriormente, foram avaliados oito solventes reacionais distintos com diferentes características estruturais, todos especificados na **Tabela 3**. Dentre todos os solventes avaliados, o etanol (**Tabela 3 – Entrada 1**) se destacou como o mais eficaz na promoção da reação estudada, que fora justamente o primeiro solvente escolhido para iniciar o processo de otimização da metodologia. Apesar disso, outros solventes também se mostraram capazes de gerar o produto esperado, como a acetonitrila (**Tabela 3 – Entrada 3**), o dioxano (**Tabela 3 – Entrada 2**), e o tetrahidrofurano (**Tabela 3 – Entrada 4**), mesmo que em rendimentos inferiores ao obtido para o etanol.

Já quando se tentou utilizar glicerol, água e polietilenoglicol (**Tabela 3 – Entradas 5 a 7**) constatou-se a formação de traços ou nenhuma formação de produto. Isso provavelmente se deu por conta da completa insolubilidade dos materiais de partida nesses solventes de caráter muito polar. Surpreendentemente,

a reação realizada em acetato de etila (**Tabela 3 – Entrada 8**) também forneceu apenas traços do produto, apesar de ser plenamente capaz de solubilizar os materiais de partida.

Tabela 3. Estudos de Otimização do Solvente de Reação

Entrada	Solvente	Rendimento (%) ^[a]
1	Etanol (EtOH)	55
2	Dioxano	36
3	Acetonitrila (MeCN)	46
4	Tetrahidrofurano (THF)	26
5	Glicerol	Traços ^[c]
6	Água (H ₂ O)	N.R. ^[b]
7	Polietilenoglicol (PEG)	N.R. ^[b]
8	Acetato de Etila (EtOAc)	Traços ^[c]

[a] Rendimento do produto **IIIa** isolado por cromatografia em coluna. [b] Nenhum produto foi detectado por CCD. [c] Produto detectado por CCD em pouca quantidade.

Fonte: elaborado pelo autor

4.1.1.4. Otimização do Tempo e Temperatura de Reação

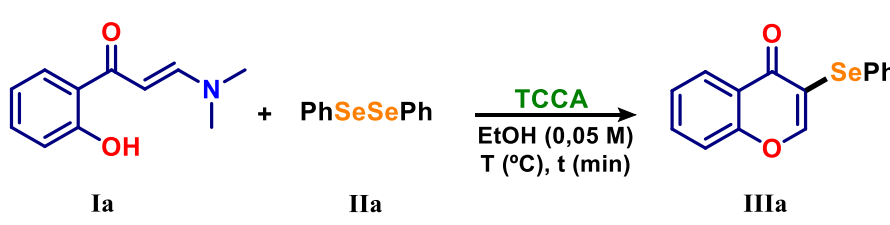
Na sequência, foram avaliados o tempo e a temperatura de reação e suas influências sobre o rendimento da mesma. Verificou-se que tempos de reação maiores do que 25 minutos, que era o tempo de reação que vinha sendo empregado até então, foram deletérios ao rendimento da reação (**Tabela 4 – Entrada 1**). Isso indica que o produto final **IIIa** não é estável nas condições do sistema reacional, e que tempos menores de reação podem ser favoráveis por minimizar-se a perda de produto por meio desse processo de degradação.

Dessa forma, ao se diminuir o tempo reacional para apenas 10 minutos foi possível observar um aumento substancial no rendimento da reação, de 55% para 68% (**Tabela 4 – Entrada 3**). Esse aumento foi ainda maior para a reação realizada em apenas 5 minutos, resultando em um rendimento de 78% (**Tabela 4 – Entrada**

4), mas que estatisticamente se aproxima bastante do resultado obtido para 10 minutos.

Por fim, ao se empregar um aquecimento brando de apenas 50 °C, por apenas cinco minutos de reação, o produto **IIIa** pode ser obtido em 95% de rendimento (**Tabela 4 – Entrada 5**). Esse resultado foi elencado como o mais eficiente no processo de otimização.

Tabela 4. Estudos de Otimização do Tempo e da Temperatura Reacionais



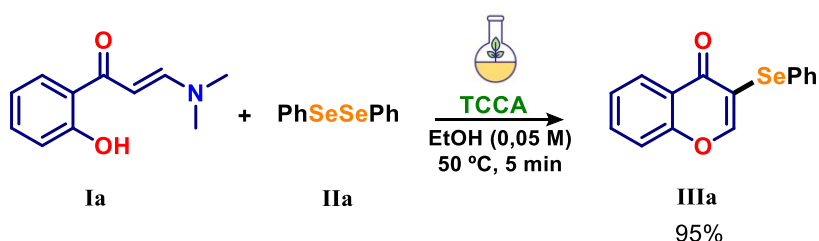
Entrada	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^[a]
1	50	t.a.	26
2	25	t.a.	55
3	10	t.a.	68
4	5	t.a.	78
5	5	50	95

[a] Rendimento do produto **IIIa** isolado por cromatografia em coluna.

Fonte: elaborado pelo autor

Dessa forma, o conjunto final de condições reacionais que se mostrou o mais eficiente em promover a reação estudada consistiu no uso de quantidades estequiométricas dos reagentes **IIa** (0,5 eq.) e do **TCCA** (0,33 eq.), etanol como solvente reacional e aquecimento de 50 °C, por apenas cinco minutos (**Esquema 23**).

Esquema 23. Representação das Condições Reacionais Otimizadas



Fonte: elaborado pelo autor

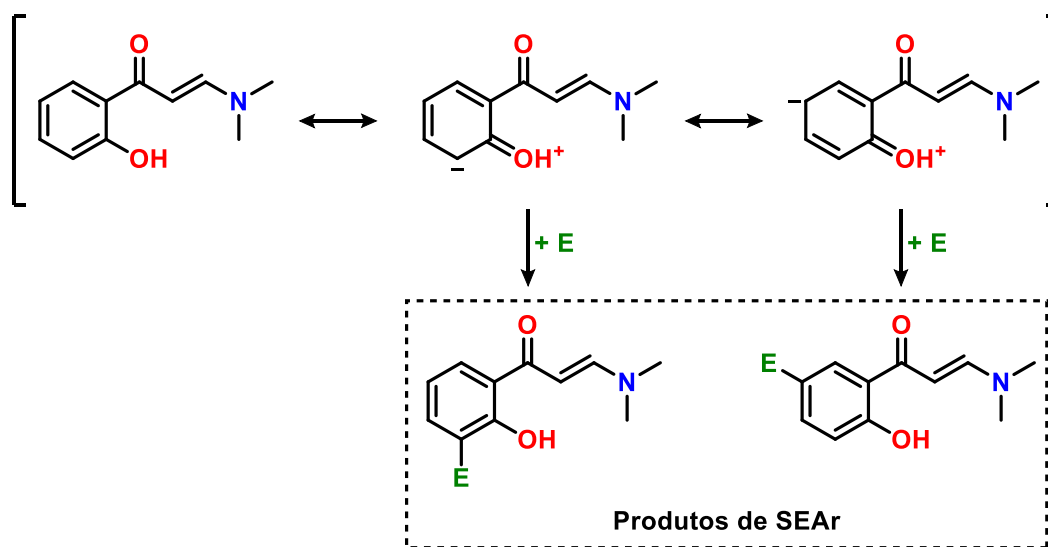
4.1.2. Determinação do Escopo Reacional

Uma vez estabelecidas as condições reacionais mais eficientes no processo de síntese de **IIIa**, prosseguiu-se para a determinação do escopo reacional da metodologia. Para tanto, variou-se a estrutura dos materiais de partida, tanto na porção enaminona (**I**), quanto na porção disseleneto (**II**), avaliando a influência que diferentes substituintes teriam no rendimento da reação. Inicialmente, fixou-se o disseleneto de difenila (**IIa**), que foi então submetido às condições reacionais previamente determinadas juntamente com diferentes 2'-hidroxifenilaminonas (**I**).

4.1.2.1. Determinação do Escopo Reacional Referente às 2'-hidroxifenilaminonas (**I**)

Foram avaliadas onze 2'-hidroxifenilaminonas (**Ia-k**) com diferentes características estruturais, contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático da enaminona (**Esquema 25**). De modo geral, grupamentos retiradores de elétrons (**IIIb-g**) demonstraram resultados ligeiramente superiores, na média, quando comparados à grupamentos doadores de elétrons (**IIIh-k**). Essa observação pode ser atribuída ao fato de que as enaminonas com grupamentos doadores de elétrons são mais propensas a reações paralelas de substituição eletrofílica aromática (SEAr) com o cloro eletrofílico presente no meio, em comparação às enaminonas com grupamentos retiradores de elétrons. As 2'-hidroxifenilaminonas, em particular, possuem duas posições reativas para reações de SEAr – nas posições *orto* e *para* ao grupo fenólico – devido ao efeito mesomérico exercido pelo par de elétrons do oxigênio fenólico, conforme ilustrado no **Esquema 24**. No entanto, a presença de grupamentos retiradores de elétrons ligados ao anel fenólico tende a reduzir a nucleofilicidade dessas posições, diminuindo a probabilidade de reações paralelas. Essas reações, caso ocorram, consumiriam parte do TCCA presente no meio, reduzindo sua disponibilidade para a formação do produto desejado, e reduzindo também, portanto, o rendimento observado.

Esquema 24. Estruturas de ressonância de **Ia** evidenciando as posições ativadas para SE_{Ar}.

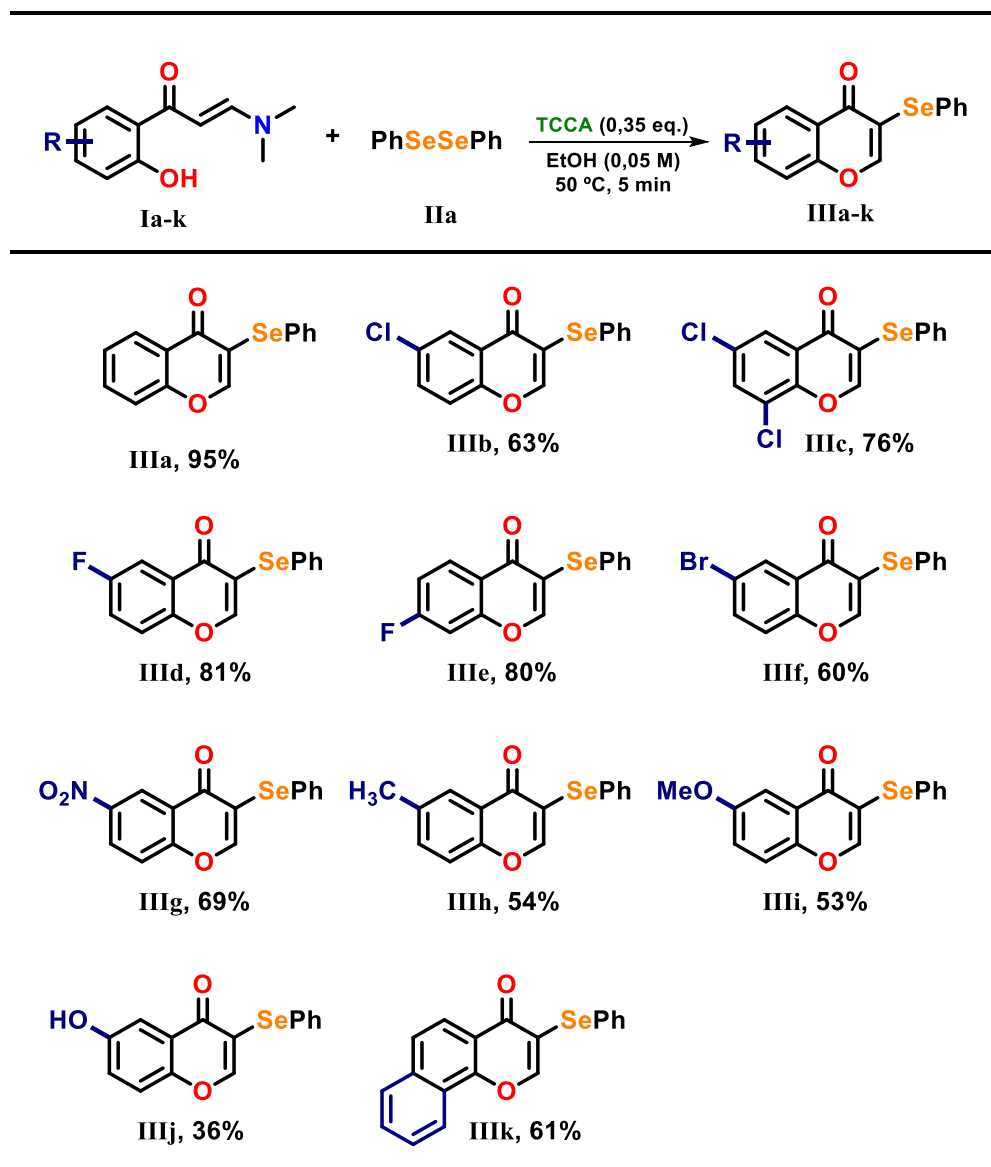


Fonte: elaborado pelo autor

De modo geral, a metodologia mostrou-se eficiente para compostos contendo halogênios como substituintes, com destaque para aqueles que possuem flúor em sua estrutura (**III**d e **III**e), os quais apresentaram os melhores resultados da série, atingindo rendimentos em torno de 80%. Substituintes halogênios como cloro e bromo também foram bem tolerados, embora tenham resultado em rendimentos inferiores aos de seus análogos fluorados.

A reação também ocorreu na presença de substituinte fortemente retirador de elétrons ligado ao anel aromático das 2'-hidroxifenilaminonas, como o grupamento NO₂ (**III**g). Esse substituinte é o mais eletroretirador da série por exercer sua influência através de efeito mesomérico, resultante da ressonância dos pares de elétrons do anel aromático com o grupamento nitro, e através de efeito indutivo, resultante da alta eletronegatividade do átomo de nitrogênio. Por fim, foi possível ainda obter-se um exemplo contendo um substituinte com hidrogênio ionizável em sua estrutura (**III**j), apesar do baixo rendimento de apenas 36%, e um exemplo com sistema π estendido na forma de um anel naftílico (**III**k).

De modo geral, os rendimentos dessa primeira etapa de determinação do escopo reacional variaram de 36% até 95%, sendo que a média geral dos rendimentos ficou na faixa dos 70%.

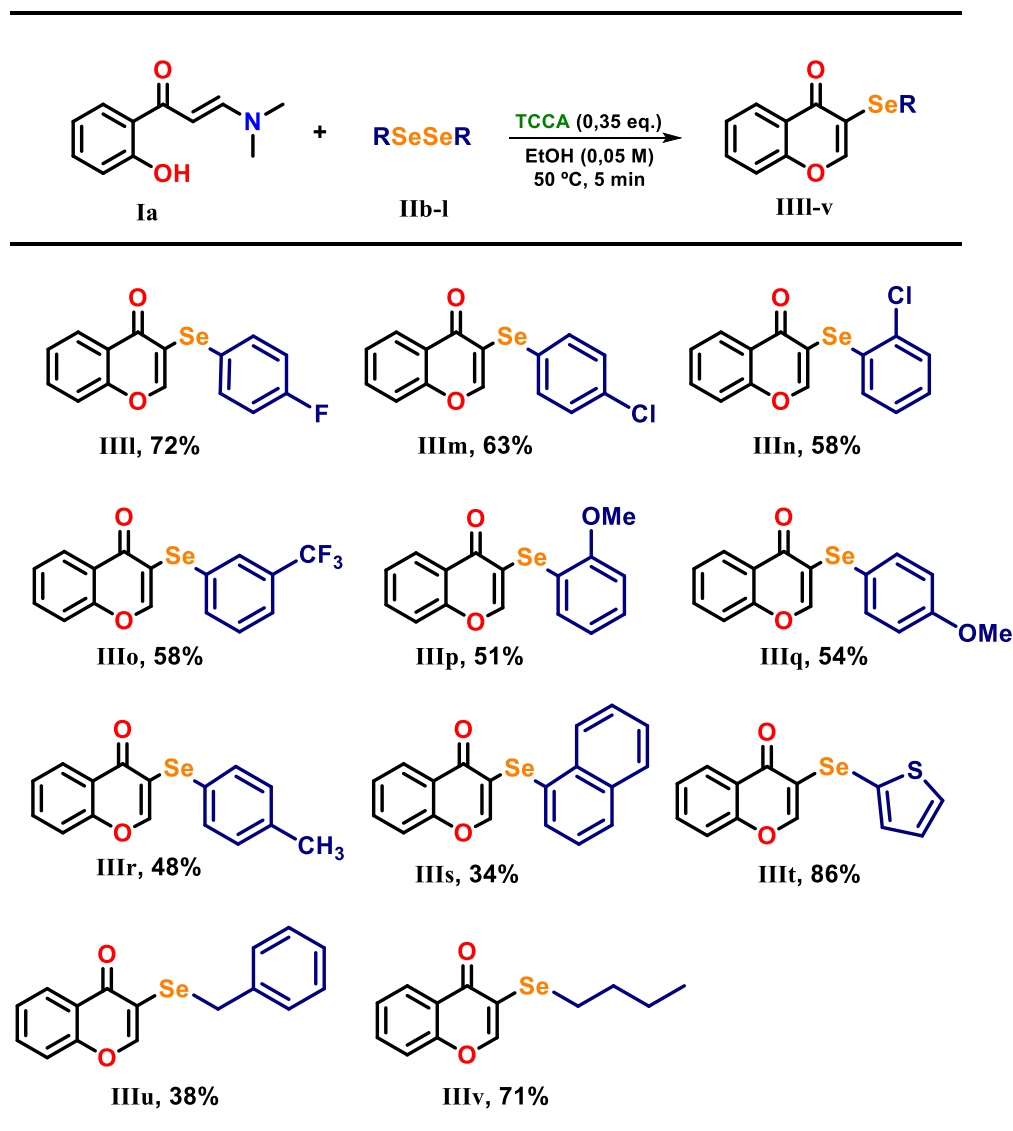
Esquema 25. Escopo Reacional com Diferentes 2'-hidroxifenilenaminonas (**Ia-k**)

Fonte: elaborado pelo autor

4.1.2.1. Determinação do Escopo Reacional Referente aos Disselenetos (**II**)

Após isso, prosseguiu-se à determinação do escopo reacional da metodologia relativo ao reagente de organosselênio (**II**). Para tanto, fixou-se a 2'-hidroxifenilenaminona não substituída (**Ia**), e foram utilizados diferentes disselenetos orgânicos (**IIa-l**), empregando as condições reacionais previamente estabelecidas. No total, doze diferentes exemplos de 3-selaniliso-flavonóides (**III-v**) foram obtidos ao longo dessa etapa de determinação do escopo reacional (**Esquema 26**).

Esquema 26. Escopo Reacional com Diferentes Disselenetos (IIIa-i)



Fonte: elaborado pelo autor

Inicialmente, foram testados disselenetos fenílicos contendo halogênios tanto na posição *para* (III e III m), quanto na posição *orto* (III n), apresentando rendimentos que ficaram na faixa de 60%. Além disso, pôde-se obter ainda mais um exemplo contendo um grupamento fortemente retirador de elétrons, o trifluorometil (CF₃), na posição *meta* (III o), em 58% de rendimento.

Do mesmo modo, disselenetos fenílicos contendo grupamentos doadores de elétrons também foram avaliados frente a metodologia. Dessa forma, obtiveram-se exemplos com grupamento metóxi ligado nas posições 2- e 4- do anel fenílico do disseleneto, com rendimentos de 51% (III p) e 54% (III q), respectivamente. Foi

ainda obtido um exemplo contendo um grupamento metil ligado a posição *para* do anel fenílico do disseleneto, fornecendo um rendimento de 48% (**IIIr**).

Em linhas gerais, constatou-se que os rendimentos obtidos para os exemplos contendo grupamentos doadores de elétrons se mostraram ligeiramente inferiores, na média, quando comparados aos exemplos contendo grupamentos retiradores de elétrons. Essa observação é condizente com o esperado, tendo em vista que os reagentes de organosselênio atuam como eletrófilos dentro do sistema reacional estudado. Dessa forma, substituintes que retirem densidade eletrônica do anel aromático ligado ao átomo de selênio podem aumentar o caráter eletrofílico do mesmo, aumentando sua reatividade e resultando em rendimentos maiores empregando as mesmas condições.

Ao se tentar obter um exemplo empregando o disseleneto α -naftílico (**IIIs**), observou-se uma queda substancial no rendimento da reação, que ficou na faixa dos 34%. Esse decréscimo pode ser possivelmente atribuído ao fato do disseleneto α -naftílico não ser solúvel no meio etanólico utilizado, o que se dá devido ao seu caráter apolar. Essa mesma observação pôde ser realizada ao empregar o disseleneto benzílico, que também apresentou uma baixa solubilidade em etanol, e forneceu o produto (**IIIu**) em apenas 38% de rendimento.

Já quando o disseleneto 2-tiofênico foi empregado, o rendimento da reação se mostrou o mais elevado de todos nesta segunda etapa de determinação do escopo reacional, atingindo cerca de 86% (**IIIt**). Esse resultado pode ser atribuído ao fato de o anel tiofênico apresentar uma polaridade maior quando comparado aos derivados fenílicos, o que faz com que o seu disseleneto correspondente seja mais solúvel em sistemas de solvente polares, como no caso do etanol. Ademais, foi possível se obter um último exemplo empregando o disseleneto de dibutila (**IIIv**), um disseleneto de caráter alquílico, em 71% de rendimento.

Por fim, ao final das duas etapas de determinação do escopo reacional foram obtidos, no total, 22 exemplos de 3-selanil-isoflavonoides, com rendimentos que variaram entre 34% e 95%. Dessa forma, pôde-se demonstrar a robustez da metodologia desenvolvida, que foi capaz de gerar produtos contendo uma grande variedade de diferentes grupamentos funcionais.

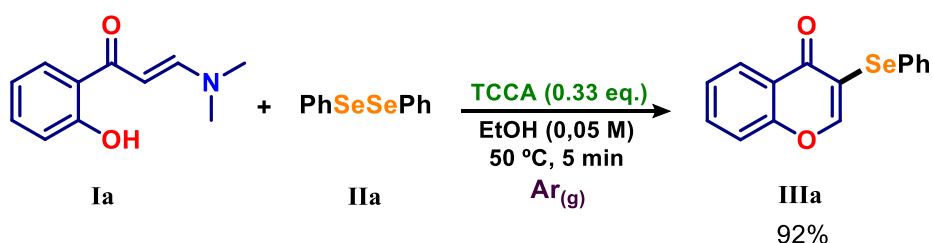
4.1.3. Estudos Mecanísticos

Uma vez concluídos os estudos de determinação do escopo reacional para a metodologia, prosseguiu-se à realização de experimentos planejados com o intuito de se obterem indícios acerca do mecanismo pelo qual a reação se processa.

4.1.3.1. Estudos em Atmosfera de Reação Modificada

Em um primeiro momento, dois experimentos foram realizados empregando atmosferas de reação modificadas. No primeiro deles, a reação foi realizada mantendo todos os parâmetros reacionais previamente estabelecidos, mas com uma atmosfera reacional de gás argônio. O intuito desse experimento foi verificar se o oxigênio ou a água presentes no ar atmosférico teriam algum papel dentro do mecanismo reacional. Entretanto, o rendimento observado nesse primeiro estudo foi de 92% (**Esquema 27**), que é bastante semelhante ao que é observado quando a reação é realizada sem modificação na atmosfera de reação. Logo, conclui-se que nenhum dos componentes do ar atmosférico desempenha qualquer papel dentro do mecanismo reacional.

Esquema 27. Estudo Mecanístico com Atmosfera de Reação de Argônio.

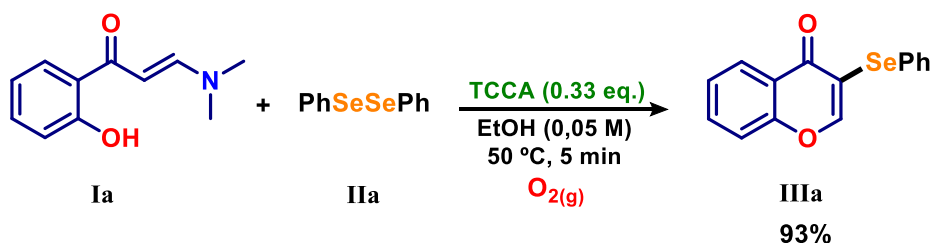


Fonte: elaborado pelo autor

No segundo estudo, foi adotada uma atmosfera de reação contendo gás oxigênio puro. Este experimento teve como objetivo investigar se o processo reacional segue um mecanismo reacional radicalar. Isso é motivado pelo fato de que o oxigênio molecular é uma espécie birradicalar, caracterizada por possuir dois elétrons desemparelhados em seus orbitais de fronteira. Assim, a presença de radicais ao longo do mecanismo de reação poderia levar a sua rápida reação com o oxigênio molecular presente no meio, o que poderia interromper o andamento da reação. Portanto, caso isso ocorresse, seria esperada uma redução significativa no rendimento da reação. No entanto, o rendimento observado neste experimento foi de

93% (**Esquema 28**), indicando que é pouco provável que haja a formação de espécies radiculares ao longo do mecanismo reacional.

Esquema 28. Estudo Mecanístico com Atmosfera de Reação de Oxigênio.

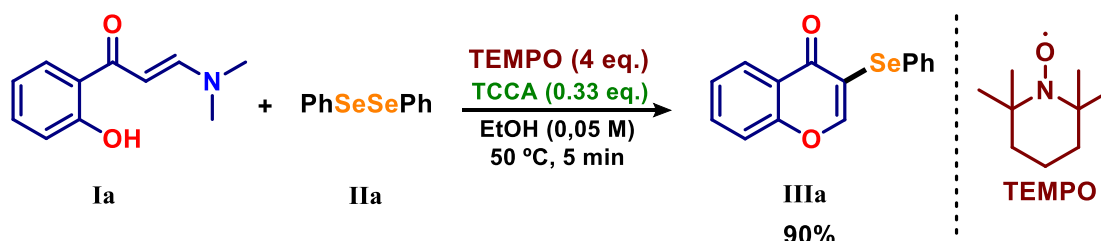


Fonte: elaborado pelo autor

4.1.3.2. Reação na Presença de Inibidor Radicalar

Ainda assim, outro experimento foi realizado a fim de se confirmar a provável natureza iônica do mecanismo reacional. Nesse experimento, empregou-se o conjunto de condições reacionais pré-estabelecidas, sem atmosferas de reação modificadas, mas com a presença de 4 equivalentes molares do inibidor radicalar (2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-nil)oxil (TEMPO). Essa é uma espécie orgânica radicalar, estável nas condições ambientes, que é capaz de reagir prontamente com outras espécies radiculares presentes no meio e atrapalhar a progressão normal da reação. Dessa forma, caso o mecanismo de reação passe pela formação de intermediários radiculares, espera-se observar um decréscimo no rendimento da mesma quando na presença do referido inibidor radicalar (TEMPO).

Esquema 29. Experimento Conduzido na Presença de 4 equivalentes de TEMPO.



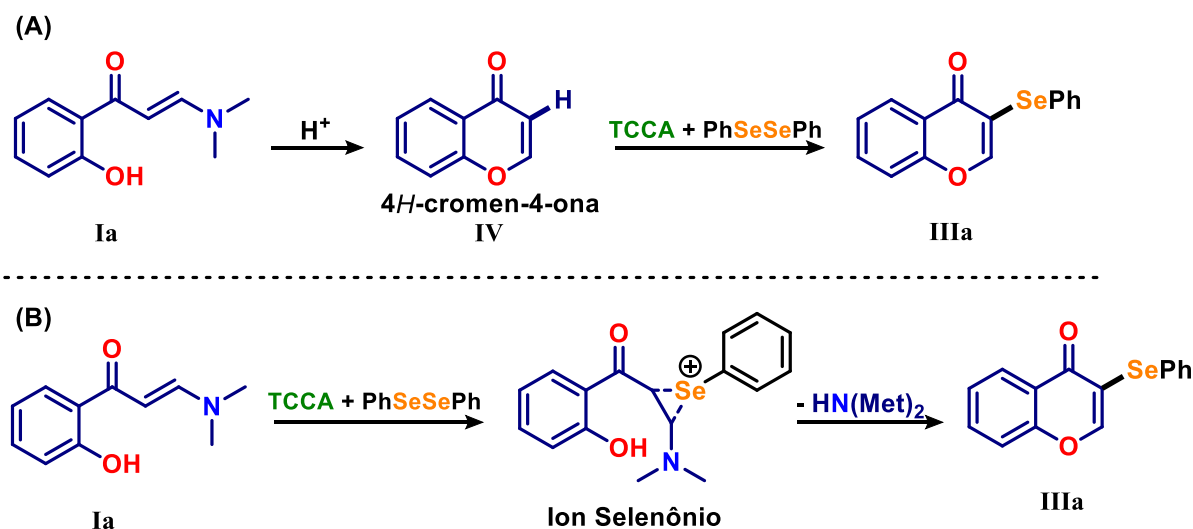
Fonte: elaborado pelo autor

Entretanto, o rendimento observado para o experimento conduzido na nessa condição se manteve praticamente inalterado, atingindo a faixa de 90% (**Esquema 29**). Esse resultado confirma a natureza iônica do mecanismo de reação, que, portanto, não deve passar pela formação de radicais no meio reacional.

4.1.3.3. Avaliação da Sequência das Etapas de Reação

Por conseguinte, mais estudos foram realizados a fim de se determinar qual a sequência das etapas do mecanismo reacional. Inicialmente, foram levantadas duas hipóteses mecanísticas plausíveis para a transformação.

Esquema 30. Hipóteses Mecanísticas (A) e (B) para a Reação de Formação das 3-selanilisoflavonas



Fonte: elaborado pelo autor

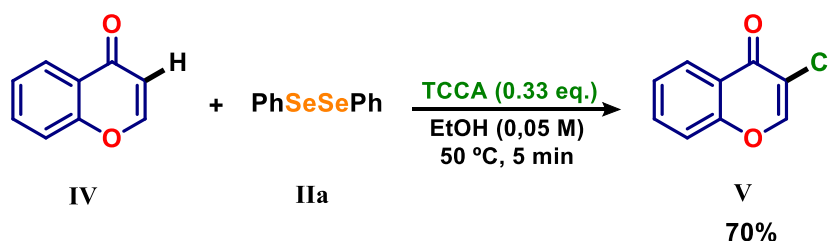
Na primeira delas (**Esquema 30A**), a ciclização das 2'-hidroxi-1-(dimetilamino)vinilbenzofenonas (**I**) ocorre primeiro, promovida pelo meio ácido gerado pela mistura TCCA + Etanol, para apenas depois ocorrer sua funcionalização com o reagente de organosselênio.

Já na segunda hipótese mecanística (**Esquema 30B**), o composto **I** reage primeiramente com o reagente eletrofílico de selênio, resultando em um intermediário catiônico já proposto anteriormente na literatura (SONEGO *et al.*, 2023), denominado Íon Selenônio. Esse intermediário reacional sofre então o ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio fenólico para formar o produto final (**IIIa**), após a subsequente eliminação da dimetilamina e restauração da aromaticidade do sistema.

Dessa forma, foi realizado um teste reacional empregando a 4H-cromen-4-ona (**IV**) como material de partida no lugar da 2'-hidroxi-1-(dimetilamino)vinilbenzofenona (**Ia**), com o intuito de verificar qual das duas sequências reacionais, A ou B, é a correta. Com esse experimento foi possível verificar se o heterociclo já ciclizado seria passível de

funcionalização com o reagente de organosselênio, utilizando as condições reacionais estabelecidas (**Esquema 31**).

Esquema 31. Tentativa de Selenilação Direta da 4*H*-cromen-4-ona (**IV**)



Fonte: elaborado pelo autor

Entretanto, o único produto observado para esse teste reacional foi a 3-cloro-4*H*-cromen-4-ona (**V**), e não o produto selenilado (**IIIa**). Esse resultado indica que a hipótese mecanística **A** possivelmente não ocorre, e, portanto, a 2'-hidroxifenilenaminona (**Ia**) deve primeiramente reagir com a espécie de organosselênio para só então ocorrer o fechamento do anel 4*H*-cromen-4-ona.

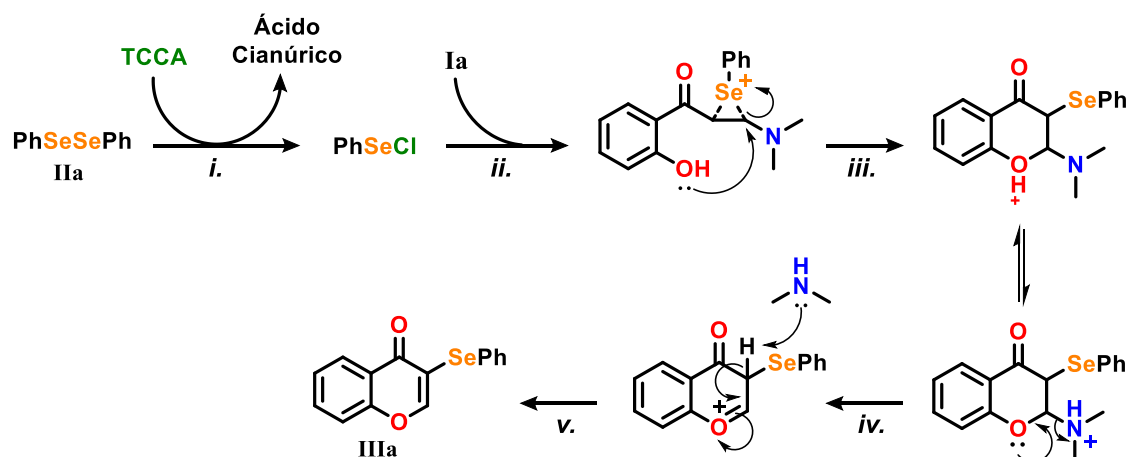
4.1.3.4. Proposta Mecanística

Tendo em vista os estudos mecanísticos realizados, foi possível elaborar uma proposta de mecanismo plausível para a reação estudada (**Esquema 32**). O mecanismo proposto se inicia com a formação da espécie eletrofílica de selênio (PhSeCl) por meio da reação do disseleneto de difenila com o TCCA (**Etapa i.**).

Por conseguinte, ligação dupla da 2'-hidroxifenilenaminona (**Ia**) ataca o átomo eletrofílico de selênio (**Etapa ii.**), resultando na formação do cátion selenônio correspondente. Esse cátion, por sua vez, sofre o ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio fenólico para fechar o heterociclo (**Etapa iii.**), que na sequência passa pelo processo de prototropismo, no qual o hidrogênio anteriormente ligado ao oxigênio fenólico migra para o nitrogênio próximo, resultando em um grupamento amônio que pode ser mais facilmente eliminado.

Após isso, ocorre a eliminação do grupamento amônio na forma de dimetilamina, que é assistida pelo par de elétrons do oxigênio adjacente por gerar um carbocátion estabilizado (**Etapa iv.**). Por fim, ocorre a abstração do próton α carbonílico (**Etapa v.**) que resulta na formação no produto final **IIIa**.

Esquema 32. Proposta de Mecanismo Reacional para a Metodologia Desenvolvida.



Fonte: elaborado pelo autor

4.2. ENSAIOS DE INIBIÇÃO ENZIMÁTICA FRENTE A M_{PRO} DO SARS-COV-2.

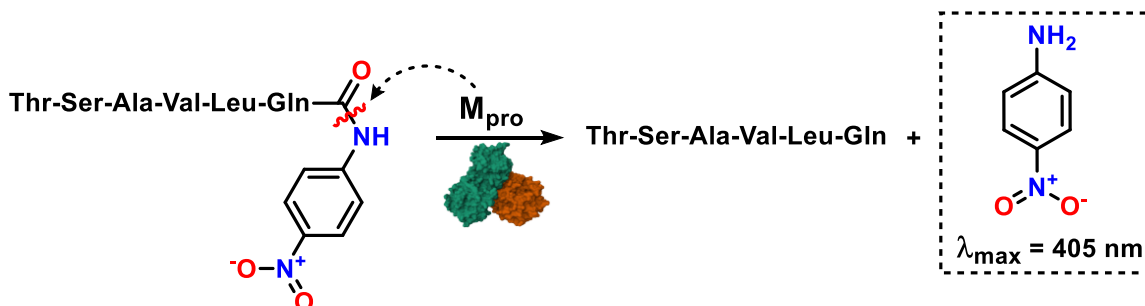
Todos os exemplos de 3-selanil-isoflavonas obtidos ao longo da determinação do escopo reacional da metodologia foram submetidos a ensaios de inibição enzimática *in vitro* frente a enzima M_{pro} do SARs-CoV-2. Esses estudos foram realizados em parceria com os Laboratórios de Química de Produtos Naturais (LQPN – DQ/CFM) e de Protozoologia (PROTO – MIP/CCB) da UFSC e conduzidos pela estagiária de pós-doutorado Dra. Carime L. Mansur Pontes.

A determinação dos percentuais de inibição enzimática dos compostos foi realizada por meio de ensaios colorimétricos, utilizando a enzima M_{pro} e um substrato peptídico cromogênico de fonte comercial, cuja sequência de aminoácidos é Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-pNA. A enzima, quando misturada a esse peptídeo, passa a efetuar sua ação proteolítica clivando a ligação peptídica entre o aminoácido glutamina (Gln) e o agente cromogênico *p*-nitroanilina (pNA).

A pNA enquanto ligada ao peptídeo não absorve luz na faixa de comprimentos de onda da luz visível. Isso ocorre em razão de o par de elétrons do nitrogênio estar parcialmente comprometido em ressonância com a carbonila da glutamina. Uma vez que a ligação peptídica é clivada, o par de elétrons do nitrogênio passa a ser conjugado ao sistema aromático de forma mais efetiva, o que resulta em uma mudança no seu perfil de absorção luminosa, que passa a ter um λ_{max} em 405 nm. Dessa forma, pode-se determinar o quanto do substrato adicionado inicialmente

foi clivado pela enzima por meio de Espectroscopia UV-Vis, medindo a absorvância do sistema nesse comprimento de onda (**Esquema 33**).

Esquema 33. Princípio de Funcionamento do Ensaio de Inibição da M_{pro}



Fonte: elaborado pelo autor

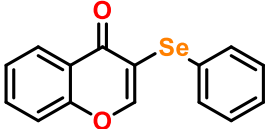
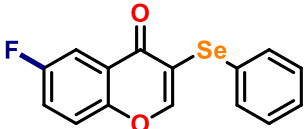
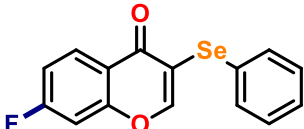
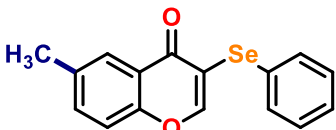
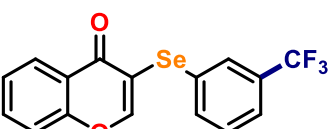
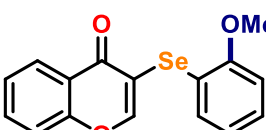
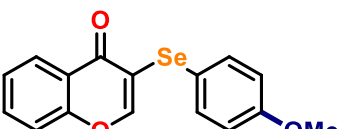
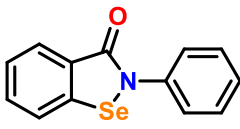
Portanto, caso haja a presença de algum composto em solução capaz de inativar total ou parcialmente a enzima presente no meio, esse processo de clivagem não ocorrerá em sua totalidade. Isso resultará em uma menor concentração de pNA no meio quando comparado ao controle negativo, onde apenas a enzima e o substrato estão presentes sem o potencial inibidor enzimático, o que se traduzirá em uma menor absorvância do sistema em 405 nm. Ou seja, quanto maior for a atividade inibitória do composto a ser avaliado, menor será a absorvância do sistema final nessa faixa de comprimento de onda.

A metodologia empregada ao longo desses ensaios foi realizada em acordo com as instruções do fabricante dos insumos utilizados (Sigma-Aldrich) com algumas adaptações, e as diluições foram realizadas de forma que a concentração final dos compostos avaliados fosse de 200 μM . Foram utilizados como controle positivo de inibição o composto Ebselen na concentração final de 10 μM , e como controle negativo um sistema sem a presença de potenciais inibidores enzimáticos. Todas as determinações dos percentuais de inibição das 3-selanyl-isoflavonas foram realizadas em triplicata, tendo seus valores de desvio padrão da medida determinados.

Apesar de todos os 22 compostos terem sido submetidos aos ensaios de inibição enzimática, apenas 7 desses, os compostos **IIIa**, **IIIc**, **IIIe**, **IIIh**, **IIIo**, **IIIp** e **IIIq**, puderam ter seus valores de inibição a 200 μM determinados (**Tabela 5**). Isso se deu em virtude de os demais dos compostos serem insolúveis no sistema de solventes utilizado nesse protocolo (10% DMSO/ H_2O). Dessa forma, o sistema final contendo esses compostos apresentou aspecto turvo em razão da presença de

precipitado, o que inviabilizou a leitura correta dos valores de absorvância nesses casos.

Tabela 5. Dados de Inibição Enzimática das 3-selanil-isoflavonas Frente a M_{pro}

Código	Estrutura	% de Inibição ^[a]	DP ^[b]
IIIa		0%	-
IIIc		90,37%	6,5%
IIIe		93,14%	8,16%
IIIh		90,97%	0,72%
IIIo		78,82%	11,07%
IIIp		94,22%	3,08%
IIIq		63,18%	35,96%
Ebselen ^[c]		96%	-

[a] % de inibição dos compostos a 200 μ M, realizado em triplicata; [b] Desvio padrão dos valores de inibição; [c] Controle positivo de inibição enzimática, determinado na concentração de 10 μ M.

Fonte: elaborado pelo autor

Ao se analisarem os resultados de inibição obtidas para esses sete compostos, pôde-se observar que alguns dos mesmos possuem características estruturais similares. Os compostos **III_d** e **III_e** são ambos compostos fluorados em suas porções heterocíclicas, diferindo entre si apenas quanto a posição na qual o átomo de flúor se encontra ligado. Algo similar ocorre entre os compostos **III_o** e **III_p**, onde ambos possuem substituintes metoxila ligados ao anel aromático da porção organosselênio nas posições *orto* e *para*, respectivamente.

Tais observações podem indicar que esses grupamentos funcionais tem a capacidade de favorecer ativamente as interações intermoleculares entre esses compostos e a enzima, melhorando seus desempenhos como inibidores da mesma. Essa hipótese é corroborada pelo fato de o composto **III_a**, que é o exemplo sem substituintes, não ter apresentado qualquer atividade inibitória. Ainda, se destacam as inibições observadas para os compostos **III_o** e **III_p**, que também demonstraram uma boa capacidade de impedir a ação proteolítica da M_{pro}.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

5.1.1. Solventes e Reagentes

Os materiais de partida 2'-hidroxifenilaminonas (**Ia-k**) e os disselenetos orgânicos (**IIa-s**) foram preparados por meio de metodologias já descritas na literatura.

Todos os demais solventes e reagentes foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem processos de purificação prévios, a não ser quando explicitamente indicado.

5.1.2. Remoção de Solventes Orgânicos

A remoção de solventes foi realizada empregando rotaevaporadores da marca Büchi (Büchi® Rotavapor® RII), associado a uma bomba de vácuo da mesma marca (Vacuum Pump V100) com controlador de vácuo (Interface I100). Para a completa remoção de resíduos de solventes os compostos foram submetidos a alto-vácuo em uma linha equipada com uma bomba da marca Emerson (Modelo CA55KXDJW-2137).

5.1.3. Métodos Cromatográficos

O monitoramento das reações foi realizado através de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), usando placas de alumínio recobertas com sílica gel contendo indicador fluorescente (F254) com absorção em 254 nm da marca Merck, com 175 - 225 µm de espessura e partículas com 9,7 a 11,7 µm de diâmetro e 0,74 - 0,84 ml/g de volumes de poro. A visualização das placas de CCD foi realizada por meio de lâmpadas ultravioletas (Marca Spectroline®, Modelo EF-140G) de 254 nm e 365 nm para a irradiação da placa. Foi empregada também uma solução de vanilina sulfúrica como método de revelação complementar.

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas empregando sílica gel *flash* da marca MACHEREY-NAGEL (270 – 400 mesh) como fase estacionária, e diferentes soluções de acetato de etila e n-hexano como fases móveis, com proporções variando de acordo com a polaridade observada para cada composto.

5.1.4. Métodos Analíticos de Caracterização de Compostos Orgânicos

Os pontos de fusão foram determinados empregando um fusiômetro MQAPF-301 da marca MicroQuímica®, que foi utilizado sem calibração prévia.

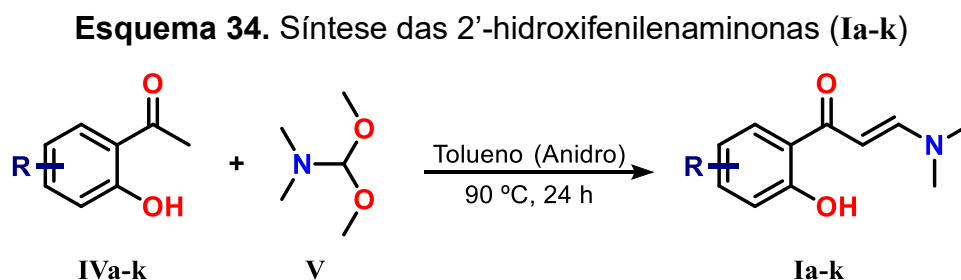
Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance DRX 400, operando em 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono, respectivamente (Central de Análises / Departamento de Química – UFSC). As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), ambos contendo 0,01% V/V de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS (0 ppm), e entre parênteses estão a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro de massas da marca Bruker (Modelo micrOTOF-Q II), e foram realizados junto ao Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME), localizado no Departamento de Bioquímica na UFSC. O equipamento foi operado com fonte de ionização no modo positivo usando o método de ionização química em electrospray (ESI+) e com obtenção de razões massa/carga (m/z) na faixa de 100 – 1000 m/z . As razões massa/carga obtidas se encontram reportadas juntamente da teórica calculada para a fórmula molecular do composto em análise.

5.2. PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1. Preparação das 2'-hidroxifenilenaminonas (Ia-k):

A síntese de todas as 2'-hidroxifenilenaminonas (Ia-k) foi realizada seguindo um procedimento já descrito previamente na literatura (**Esquema 34**) (AKRAM; BERA; PATIL, 2016):



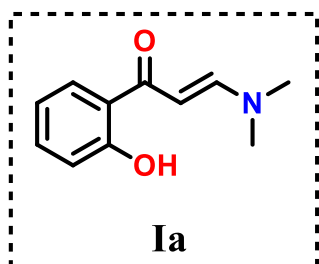
Fonte: elaborado pelo autor

O sistema experimental montado para a síntese das 2'-hidroxifenilenaminonas (Ia-k) consistiu de um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação magnética e um condensador de refluxo. Inicialmente, foram adicionados 5 mmols de acetofenona correspondente (IVa-k) e 5 mL de tolueno anidro ao frasco reacional. A mistura foi agitada até a completa dissolução da acetofenona. Em seguida, foram adicionados 1,1 equivalentes (5,5 mmols) de dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (V) em uma única porção. O sistema foi mantido sob agitação e aquecido a 90 °C por até 24 h, até que se constatasse o consumo total da acetofenona, verificado por cromatografia em camada delgada (CCD).

Uma vez concluída a reação, o tolueno foi removido do sistema por meio de destilação a baixa pressão (rotaevaporador) para fornecer o bruto reacional. O composto Ia pôde ser obtido na sua forma pura por meio de recristalização em etanol a quente. Os demais compostos (Ib-i) foram isolados do bruto reacional por meio de cromatografia em coluna empregando gel de sílica como fase estacionária e diferentes misturas de acetato de etila e hexano como fases móveis.

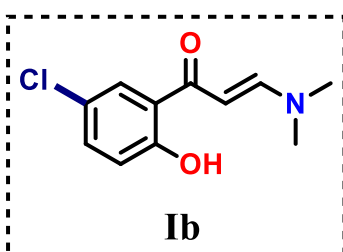
• **Dados de Caracterização das 2'-hidroxifenilaminonas (Ia-i):**

3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (Ia):



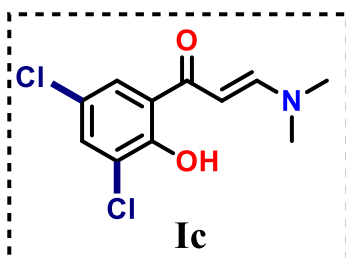
Rendimento: 77%; **Aspecto Físico:** Sólido Verde; **p.f.** 121,2 - 122,1 °C; **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 13,97 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H); 7,46 – 7,23 (m, 1H); 7,01 – 6,77 (m, 2H); 5,78 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 2,97 (s, 3H). **RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃)** δ 191,5; 162,9; 154,7; 133,9; 128,2; 120,3; 118,2; 117,9; 90,1; 45,3; 37,4.

1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (Ib):



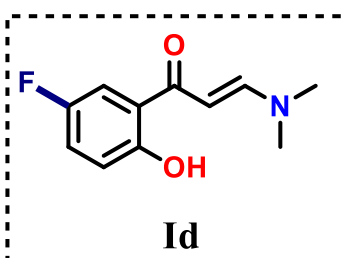
Rendimento: 50%; **Aspecto Físico:** Sólido Amarelo; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 14,02 (s, 1H); 7,84 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,25 (dd, *J* = 8,8; 2,6 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 5,62 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 3,14 (s, 3H); 2,92 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 189,9; 161,4; 155,3; 133,5; 127,6; 122,5; 121,1; 119,6; 89,6; 45,5; 37,5.

1-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (Ic):



Rendimento: 50%; **Aspecto Físico:** Sólido Amarelo; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 14,98 (s, 1H); 7,88 (dd, *J* = 11,9; 3,1 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,41 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); 5,61 (dd, *J* = 11,9; 3,1 Hz, 1H); 3,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H); 2,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 189,1; 157,6; 155,9; 133,1; 133,1; 126,1; 123,2; 122,1; 121,6; 89,4; 45,7; 37,7,

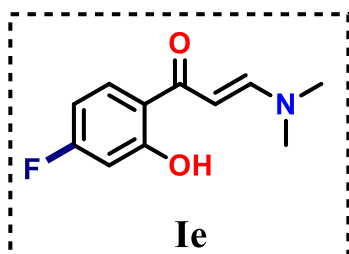
1-(5-fluor-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (Id):



Rendimento: 77%; **Aspecto Físico:** Sólido Verde; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 13,70 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 7,35 (dd, *J* = 9,6; 3,1 Hz, 1H); 7,08 (ddd, *J* = 9,2; 7,9; 3,1 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 9,1; 4,8 Hz, 1H); 5,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 2,98 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 190,3 (d, *J*_{C-F} = 2,5 Hz); 159,0 (d, *J*_{C-F} = 235,9 Hz); 155,2; 154,7

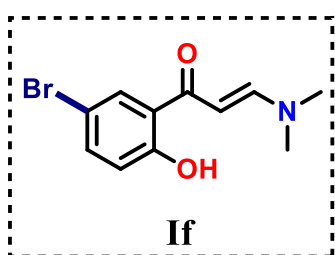
(d, $J_{C-F} = 2,5$ Hz); 121,1 (d, $J_{C-F} = 22,6$ Hz); 120,1 (d, $J_{C-F} = 5,8$ Hz); 119,1 (d, $J_{C-F} = 7,3$ Hz); 113,4 (d, $J_{C-F} = 24,6$ Hz); 89,77; 45,5; 37,5,

3-(dimetilamino)-1-(4-fluor-2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (Ie):



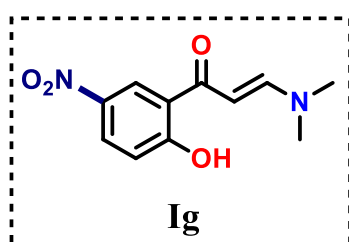
Rendimento: 60%; **Aspecto Físico:** Solido Verde; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ : 14,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,68 (dd, $J = 8,9; 6,5$ Hz, 1H); 6,61 (dd, $J = 10,6; 2,6$ Hz, 1H); 6,53 (td, $J = 8,5; 2,6$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 3,20 (s, 3H); 2,97 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ : 190,5; 166,1 (d, $J_{C-F} = 252,2$ Hz); 165,3 (d, $J_{C-F} = 14,0$ Hz); 154,8; 130,1 (d, $J_{C-F} = 10,0$ Hz); 117,1; 105,8 (d, $J_{C-F} = 22,4$ Hz); 104,6 (d, $J_{C-F} = 23,1$ Hz); 89,7; 45,4; 37,4.

1-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (If):



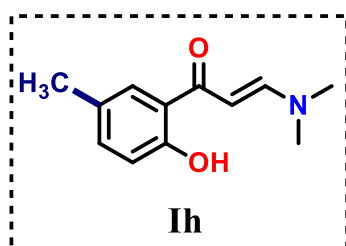
Rendimento: 70%; **Aspecto Físico:** Solido Verde; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ : 14,00 (s, 1H); 7,90 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,42 (dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,68 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,01 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ : 190,0; 161,9; 155,3; 136,4; 130,6; 121,8; 120,2; 109,6; 89,7; 45,6; 37,6.

1-(5-nitro-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (Ig):



Rendimento: 62%; **Aspecto Físico:** Solido Verde; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ : 15,27 (s, 1H); 8,61 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H); 8,22 (dd, $J = 9,2; 2,8$ Hz, 1H); 7,97 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 5,78 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,07 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ : 189,4; 168,9; 156,2; 138,9; 128,9; 124,7; 119,2; 119,0; 89,2; 45,8; 37,9.

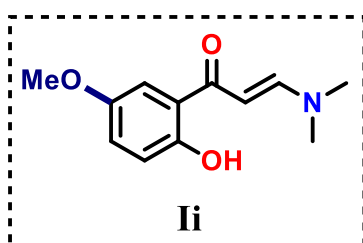
1-(5-metil-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (Ih):



Rendimento: 57%; **Aspecto Físico:** Sólido Amarelo; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 13,77 (s, 1H); 7,87 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,77 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 3,18 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). **RMN de ^{13}C**

(100 MHz, CDCl_3) δ : 191,5; 160,7; 154,7; 134,9; 128,2; 126,9; 119,9; 117,9; 90,1; 45,4; 37,5; 20,7.

1-(5-metoxi-2-hidroxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (Ii):



Rendimento: 55%; **Aspecto Físico:** Sólido Verde; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 13,47 (s, 1H); 7,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,99 (dd, $J = 8,9; 3,0$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,70 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 2,94 (s, 3H). **RMN de ^{13}C**

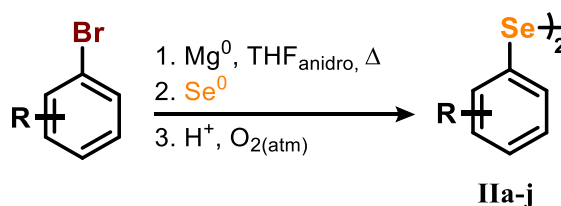
(100 MHz, CDCl_3) δ : 190,5; 167,3; 165,4; 164,8; 154,8; 130,2; 117,1; 105,9; 104,7; 89,7; 45,4; 37,4.

5.2.2. Preparação dos Disselenetos de Organoíla (IIa-l):

5.2.2.1. Preparação dos Disselenetos Fenílicos (IIa-j):

Os disselenetos de organoíla fenílicos foram obtidos por meio de uma metodologia sintética clássica empregando o reagente de Grignard (**Esquema 35**) (REAGENTS FOR SYNTHESIS OF ORGANOSELENIUM COMPOUNDS: DIPHENYL DISELENIDE AND BENZENESELENENYL CHLORIDE, 1979).

Esquema 35. Preparação dos Disselenetos Arílicos (IIa-j)



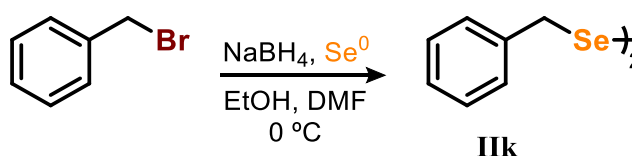
Fonte: elaborado pelo autor

O sistema utilizado para a síntese dos disselenetos arílicos consistiu de um balão de três bocas com fundo redondo (300 mL) equipado com uma barra de agitação magnética e um condensador de refluxo. A esse sistema foi feita a adição de 50 mmols de Mg^0 e 30 mL de THF anidro. Por conseguinte, o brometo de arila foi adicionado na forma de uma solução do mesmo em THF anidro (50 mmols de bromoareno em 20 mL de THF), sendo adicionado gota a gota utilizando um funil de adição de líquidos, sob atmosfera inerte. Após o término da adição, o sistema foi mantido sob agitação em temperatura ambiente por cerca de uma hora. Em seguida, 50 mmols de Se^0 (200 mesh) foram adicionados em pequenas porções, ao longo de 30 minutos. Com o término da adição do selênio elementar, novamente o sistema foi mantido sob agitação por cerca de 12 h. Em seguida, foram adicionados 100 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto amônio e 30 mL de etanol absoluto. O sistema foi mantido sob forte agitação magnética por cerca de 4 h, a temperatura ambiente, resultando na oxidação dos selenóis obtidos a seus respectivos disselenetos. A mistura resultante foi filtrada e extraída com acetato de etila em três porções de 100 mL, sendo então o total das fases orgânicas seco com sulfato de sódio anidro e o solvente de extração removido por destilação a pressão reduzida em um rotaevaporador. Por fim, a purificação dos disselenetos se deu por meio de recristalização em n-hexano quente. Os rendimentos obtidos para os diferentes disselenetos sintetizados por meio dessa via variaram de 50% até 70%.

5.2.2.2. Preparação do Disseleneto de Benzila (IIIk):

O disseleneto de benzila (IIIk) foi preparado por meio de uma metodologia previamente descrita na literatura (**Esquema 36**) (KRIEF; DEROCK, 2005).

Esquema 36. Preparação do Disseleneto de Benzila (IIIk)



Fonte: elaborado pelo autor

Em um balão de fundo redondo equipado com barra de agitação magnética, foram adicionados 50 mmols de $NaBH_4$, 12 mL de etanol e 60 mL de DMF a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A este sistema, foi então adicionado 25 mmols de selênio elementar, resultando na

liberação de gás hidrogênio da solução. A agitação foi mantida até que a evolução do gás cessasse, sendo então iniciada a adição de 50 mmols do brometo de benzila que foi realizada lentamente, gota a gota. A solução resultante foi então despejada em água destilada e extraída com *n*-hexano. A fase orgânica da extração foi então mantida sob forte agitação por cerca de 4 h, a fim de que ocorresse a completa oxidação do selenol formado ao seu disseleneto correspondente. Ao final desse tempo, o solvente foi então removido por destilação para resultar no disseleneto de benzila (**IIIk**), que pôde ser obtido em 77% de rendimento.

5.2.2.3. Preparação do Disseleneto de Butila (**III**):

O disseleneto de butila (**III**) foi preparado por meio de uma metodologia previamente descrita na literatura (**Esquema 37**) (KRIEF; DEROCK, 2005).

Esquema 37. Preparação do Disseleneto de Butila (**III**)



Fonte: elaborado pelo autor

Um balão de fundo redondo munido de barra de agitação magnética, sob atmosfera inerte, recebeu a adição de 20 mL de THF anidro e 16 mmol de selênio elementar. A temperatura do sistema foi mantida a 0 °C em banho de gelo e 10 mL de *n*-BuLi (1,6 M) foram adicionados gota a gota com o auxílio de uma seringa. Após o término da adição, a reação mantida sob agitação por 2 h à temperatura ambiente até o consumo total do selênio elementar. Posteriormente, foi adicionado cloreto de amônio saturado (20 mL) e acetato de etila (25 mL) e a mistura foi mantida sob forte agitação magnética 4 h, a fim de que ocorresse a completa oxidação do selenol formado ao seu disseleneto correspondente. A mistura resultante foi extraída e seca sob sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida em rotaevaporador para levar a um óleo amarelo de odor pungente que foi obtido com rendimento de 50%.

5.2.3. Síntese das 3-(fenilselanyl)-4H-cromen-4-onas (IIIa-v):

As reações de obtenção das 3-(fenilselanyl)-4H-cromen-4-onas (IIIa-v) foram todas conduzidas seguindo os parâmetros reacionais otimizados ao longo da execução do trabalho, e seguiram a seguinte metodologia geral (**Esquema 38**):

Esquema 38. Obtenção das 3-(fenilselanyl)-4H-cromen-4-onas (IIIa-v):

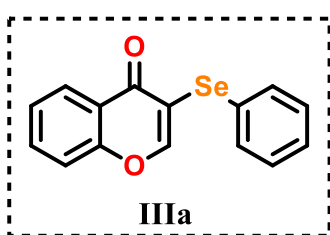


Fonte: elaborado pelo autor

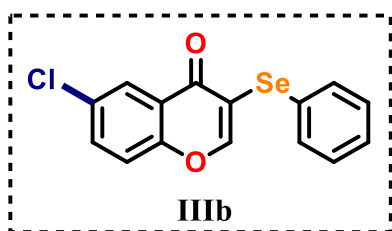
A um tubo de ensaio, munido de uma barra de agitação magnética, foram adicionados primeiramente o TCCA (8 mg, 35 μmol), o disseleneto **II** (50 μmol , 0,5 equiv.) e o etanol absoluto (2 mL). O sistema foi então mantido sob agitação por cerca de 5 min a temperatura ambiente, até que a maior parte dos sólidos estivesse solúvel. Após isso, foi feita a adição do composto **I** (0,1 mmol) a mistura, que foi então submetida a aquecimento de 50 $^\circ\text{C}$ por mais 5 min. Ao término da reação, o solvente foi removido por destilação a baixa pressão e o produto final foi obtido por meio de cromatografia em coluna com sílica gel *flash*, empregando eluição isocrática com uma solução 10% (V/V) de acetato de etila em hexano. Ao final, obtiveram-se os referidos produtos (IIIa-v), que foram então devidamente caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , ponto de fusão (p.f.) e espectrometria de massas de alta resolução (HR-MS), quando necessário.

- **Dados de caracterização das 3-(fenilselanyl)-4H-cromen-4-onas (IIIa-v):**

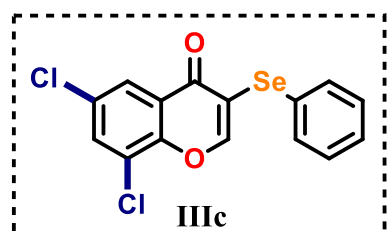
3-(fenilselanyl)-4H-cromen-4-ona (IIIa):



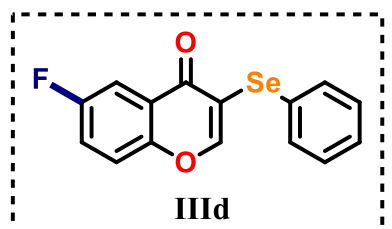
Rendimento: 95% (28 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 59–60 $^\circ\text{C}$ (lit. 59-60 $^\circ\text{C}$); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,25 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,64 – 7,59 (m, 2H); 7,47 – 7,42 (m, 2H); 7,35 – 7,29 (m, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 175,2; 156,4; 155,8; 133,9; 133,8; 129,6; 128,2; 128,1; 126,4; 125,6; 123,2; 118,1; 117,9.

6-cloro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-one (IIIb):

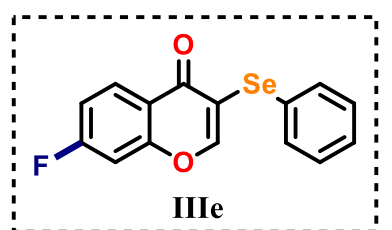
Rendimento: 63% (21 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 105 -107 °C (lit. 105-106°C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,62 (m, 3H); 7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,33 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 174,1; 155,5; 154,7; 134,2; 134,1; 131,5; 129,7; 128,4; 127,6; 125,7; 123,9; 119,8; 118,2.

6,8-dicloro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (IIIc):

Rendimento: 76% (28 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 114-116 °C (lit. 113-115 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,40 – 7,32 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 173,6; 154,2; 150,7; 134,8; 133,9; 131,1; 129,8; 128,8; 126,7; 124,5; 124,3; 119,4.

6-fluoro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (IIIId):

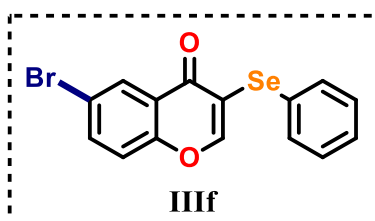
Rendimento: 81% (26 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 120-121 °C (lit. 120-121 °C) **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,90 – 7,84 (m, 2H); 7,64 – 7,58 (m, 2H); 7,48 – 7,29 (m, 5H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 174,6; 159,2 (d, JC-F = 247,7 Hz); 155,7; 152,5 (d, JC-F = 32,0 Hz); 134,0; 129,6; 128,3; 127,8; 124,2 (d, JC-F = 9,8 Hz); 122,2 (d, JC-F = 27,5 Hz); 120,3 (d, JC-F = 8,1 Hz); 117,4; 111,1 (d, JC-F = 24,0 Hz).

7-fluoro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (IIIe):

Rendimento: 80% (25 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Bege; **p.f.:** 105-107 °C (lit. 105-107 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,27 (dd, *J* = 8,9; 6,3 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,66 – 7,59 (m, 2H); 7,33 (m, 3H); 7,22 – 7,08 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 174,3; 165,6 (d, JC-F = 256,1 Hz); 157,3 (d, JC-F = 12,0 Hz); 155,3; 134,2; 129,7; 129,0 (d, JC-F = 10,4

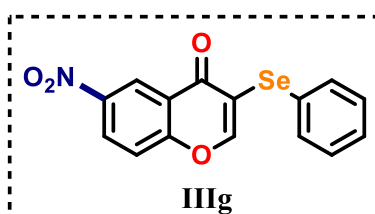
H_z); 128,4; 127,7; 119,9 (d, JC-F = 2,7 Hz); 118,5; 114,4 (d, JC-F = 22,8 Hz); 104,7 (d, JC-F = 25,3 Hz).

6-bromo-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (III_f):



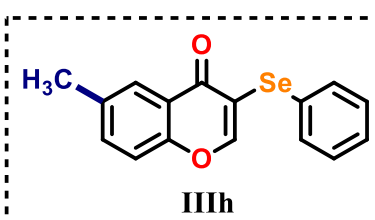
Rendimento: 60% (24 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 104-106 °C (lit. 104-105 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,75 (dd, *J* = 8,9; 2,5 Hz, 1H); 7,65 – 7,58 (m, 2H); 7,34 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 174,0; 155,4; 155,1; 136,8; 134,2; 129,7; 128,9; 128,4; 127,6; 124,3; 120,1; 118,9; 118,3.

6-nitro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (III_g):



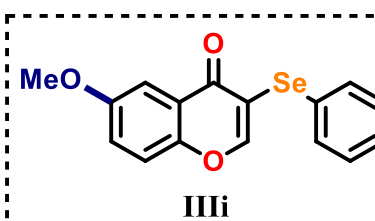
Rendimento: 69% (24 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Verde; **p.f.:** 115-116 °C (lit. 115-116 °C); **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8,76 – 8,65 (m, 2H); 8,58 (dt, *J* = 9,2; 2,4 Hz; 1H); 7,94 (dd, *J* = 9,2; 1,8 Hz; 1H); 7,49 (dt, *J* = 7,0; 1,6 Hz; 2H); 7,36 – 7,24 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 173,9; 159,8; 159,4; 145,1; 132,0; 130,0; 129,2; 129,1; 127,9; 123,1; 122,1; 121,4; 116,1.

6-metil-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (III_h):



Rendimento: 54% (17 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Bege; **p.f.:** 99-100 °C (lit. 100-101 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,94 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,40 (dd, *J* = 8,6; 2,3 Hz; 1H); 7,28 – 7,18 (m, 4H); 2,37 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,2; 155,9; 154,6; 135,6; 135,0; 133,6; 129,4; 128,3; 127,9; 125,5; 122,8; 117,7; 117,4; 20,9.

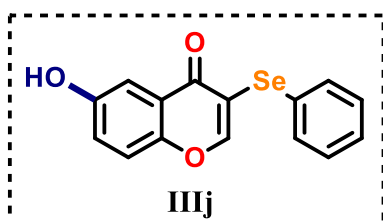
6-metóxi-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (III_i):



Rendimento: 53% (17 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Bege; **p.f.:** 100-101 °C (lit. 99-101 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,93 (s, 1H); 7,60 (dd, *J* = 6,5; 2,9 Hz;

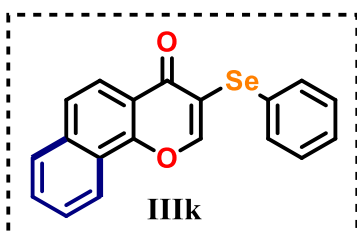
3H); 7,38 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,34 – 7,23 (m, 4H) 3,90 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 175,1; 157,2; 155,8; 151,3; 133,7; 129,5; 128,4; 128,0; 124,0; 123,8; 119,5; 116,8; 105,3; 56,0.

6-hidroxi-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (IIIj):



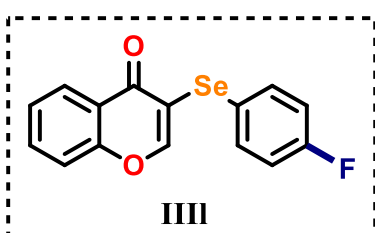
Rendimento: 36% (11 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 186-187 °C; **RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)** δ 10,14 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,29 (m, 5H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)** δ 174,4; 159,6; 155,7; 150,2; 131,4; 130,2; 129,9; 127,5; 124,2; 123,9; 120,4; 113,9; 108,4. **HR-MS** m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 340,9688; encontrado, 340,9688.

3-(fenilselanil)-4H-benzo[h]cromen-4-ona (IIIk):



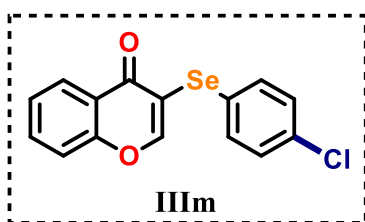
Rendimento: 61% (21 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Marrom; **p.f.:** 111-113 °C (lit. 111-113 °C); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,44 – 8,38 (m, 1H); 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,99 – 7,89 (m, 2H); 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,75 – 7,63 (m, 4H); 7,43 – 7,31 (m, 3H), **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 175,0; 153,9; 135,8; 134,5; 129,7; 129,5; 128,4; 128,2; 127,6; 127,3; 125,7; 123,9; 122,2; 121,1; 120,2; 119,2.

3-[(4-fluorofenil)selanil]-4H-cromen-4-ona (IIIl):



Rendimento: 72% (23 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 85-87 °C (lit. 84-85 °C); **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,75 – 7,58 (m, 3H); 7,54 – 7,39 (m, 2H); 7,08 – 6,96 (m, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 175,20; 162,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 242,3$ Hz); 156,4; 155,6; 152,1; 136,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,2$ Hz); 133,9; 126,3; 125,7; 123,2; 122,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz); 118,1; 116,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,6$ Hz).

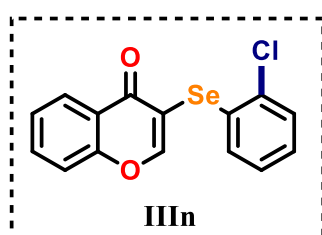
3-[(4-clorofenil)selanil]-4H-cromen-4-ona (III_m)



Rendimento: 63% (21 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Bege; **p.f.:** 83-85 °C (lit. 84-85 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,24 (dd, *J* = 7,9; 1,7 Hz; 1H); 8,03 (s, 1H); 7,75 – 7,68 (m, 1H); 7,56 – 7,41 (m, 4H); 7,29 – 7,24 (m, 2H), **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,1; 156,5; 156,4;

134,8; 134,4; 134,0; 129,7; 126,7; 126,4; 125,8; 123,3; 118,1; 117,2,

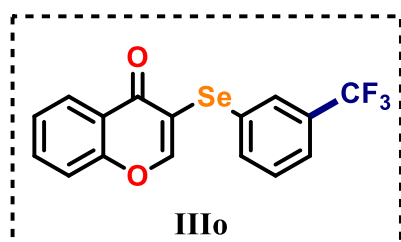
3-[(2-clorofenil)selanil]-4H-cromen-4-ona (III_n)



Rendimento: 54% (18 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,24 (dd, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,69 (ddd, *J* = 8,7; 7,1; 1,8 Hz, 1H); 7,55 – 7,50 (m, 3H); 7,48 – 7,41 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,1; 156,5; 156,4; 134,8; 134,4; 134,0;

129,7; 126,7; 126,4; 125,7; 123,3; 118,1; 117,2.

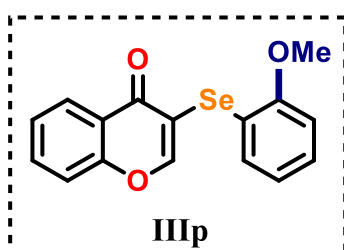
3-[[3-(trifluorometil)fenil]selanil]-4H-cromen-4-ona (III_o):



Rendimento: 58% (21 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 108-110 °C (lit. 110-111 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,27 (dd, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,79 – 7,70 (m, 2H); 7,58 – 7,37 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**

δ 174,9; 157,5; 156,4; 136,1; 134,1; 131,63 (q, *J*_{C-F} = 32,5 Hz); 130,2; 129,7; 129,30 (q, *J*_{C-F} = 3,3 Hz); 126,4; 125,8; 124,58 (q, *J*_{C-F} = 3,5 Hz); 126,3 (q, *J*_{C-F} = 271Hz); 123,4; 118,2; 116,3.

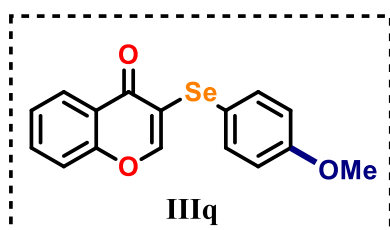
3-[(2-metóxfenil)selanil]-4H-cromen-4-ona (III_p):



Rendimento: 51% (17 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Bege; **p.f.:** 110-111 °C (lit. 110-111 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,28 (m, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,75 – 7,67 (m, 1H); 7,52 – 7,42 (m, 2H); 7,30 – 7,15 (m, 2H); 6,91 – 6,81 (m, 2H); 3,91 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,4;

157,7; 157,5; 156,5; 133,8; 131,8; 128,6; 126,5; 125,6; 123,4; 121,8; 118,5; 118,1; 114,9; 110,8; 56,0.

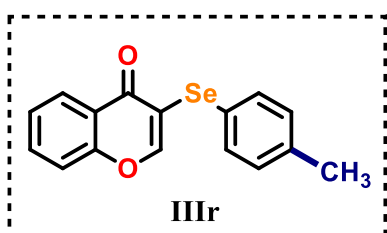
3-[(4-metóxfenil)selanil]-4H-cromen-4-one (IIIq):



Rendimento: 54% (18 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Bege; **p.f.:** 92-94 °C (lit. 92-94 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,24 (dd, *J* = 8,1; 1,8 Hz, 1H); 7,69 – 7,61 (m, 4H); 7,46 – 7,38 (m, 2H); 6,89 (d, *J* = 4,8; 3,3 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,3;

160,2; 156,3; 153,9; 137,1; 133,7; 126,2; 125,4; 122,9; 119,4; 118,0; 117,1; 115,4; 55,3.

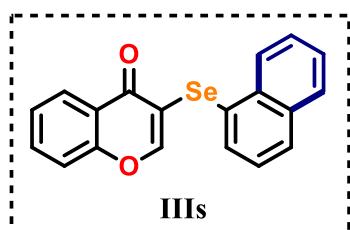
3-(p-toluilselanil)-4H-cromen-4-ona (IIIr):



Rendimento: 48% (15 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 87-89 °C (lit. 88-89 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,25 (dd, *J* = 8,2; 1,8 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,68 (ddd, *J* = 8,8; 7,3; 1,7 Hz, 1H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,46 – 7,39 (m, 2H); 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H);

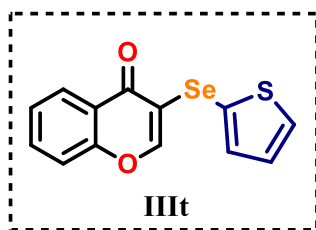
2,35 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,3; 156,4; 154,8; 138,5; 134,6; 133,7; 130,4; 126,3; 125,5; 123,9; 123,1; 118,6; 118,0; 21,2.

3-(naftan-1-il-selanil)-4H-cromen-4-ona (III s):



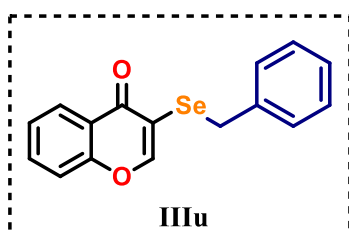
Rendimento: 34% (12 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Marrom; **p.f.:** 66-68 °C (lit. 67-68 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,47 – 8,39 (m, 1H); 8,28 (dd, *J* = 8,1; 1,7 Hz, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,96 – 7,86 (m, 2H); 7,71 – 7,51 (m, 3H); 7,50 – 7,29 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ

175,5; 156,3; 153,4; 135,4; 134,3; 134,2; 133,7; 130,2; 128,8; 127,8; 127,5; 126,6; 126,2; 126,0; 125,4; 122,8; 118,5; 118,0.

3-(tiofen-2-il-selanil)-4H-cromen-4-ona (III_t):

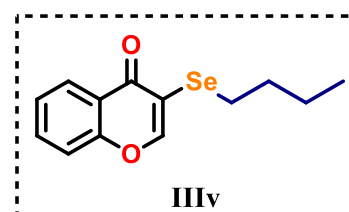
Rendimento: 84% (26 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 114-116 °C (lit. 114-116 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,28 – 8,18 (m, 1H); 7,67 (ddd, *J* = 8,8; 7,1; 1,7 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,51 (dd, *J* = 5,3; 1,2 Hz, 1H); 7,47 – 7,38 (m, 3H); 7,08 (dd, *J* = 5,3; 3,5 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100**

MHz, CDCl₃) δ 175,1; 156,3; 153,3; 138,0; 133,8; 132,8; 128,6; 126,1; 125,5; 122,8; 120,0; 119,9; 118,1.

3-(benzilselanil)-4H-cromen-4-ona (III_u):

Rendimento: 38% (12 mg); **Aspecto Físico:** Sólido Branco; **p.f.:** 95-97 °C (lit. 95-96 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,29 (dd, *J* = 7,9; 1,7 Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,49 – 7,41 (m, 2H); 7,27 – 7,16 (m, 5H); 4,12 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,8; 157,6; 156,3;

138,5; 133,8; 129,0; 128,4; 126,9; 126,4; 125,6; 123,4; 118,1; 114,3; 29,8.

3-(butilselanil)-4H-cromen-4-ona (III_v):

Rendimento: 71% (20 mg) ; **Aspecto Físico:** Sólido Amarelo ; **p.f.:** 54-55 °C (lit. 54-55 °C); **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,17 (dd, *J* = 7,9; 1,7 Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,61 (ddd, *J* = 8,7; 7,1, 1,8 Hz, 1H); 7,40 – 7,32 (m,

2H); 2,81 (t, 2H); 1,58 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,34 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 175,9; 156,4; 156,3; 133,7; 126,3; 125,5; 123,2; 118,1; 114,8; 32,2; 26,0; 22,8; 13,6.

5.2.4. Ensaios *in vitro* para avaliação da ação inibitória da M^{pro}:

Os ensaios de inibição enzimática *in vitro* foram realizados pela Dra. Carime L. Mansur Pontes, seguindo protocolo já descrito na literatura (GUTERRES FERNANDES *et al.*, 2023), estando de acordo com a recomendação do fabricante, salvo algumas adaptações.

Em uma microplaca de 96 poços com fundo plano, 10 µL de uma solução do composto diluído em DMSO foi adicionada. Essa solução foi preparada de forma que a concentração final do composto no poço fosse de 200 µM. Em seguida, 30 µL da enzima Mpro (Sigma – Aldrich) a uma concentração final de 10 µg/mL, diluída em tampão contendo 25 mM de HEPES (Sigma – Aldrich) e 0,2 % de Tween-20 (Sigma – Aldrich), foram adicionados e a placa foi incubada por 10 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, 10 µL do substrato peptídico cromogênico (Sigma – Aldrich) foram adicionados a cada poço, a uma concentração final de 200 µg/mL, e incubados por mais 45 minutos a 37 °C. Após o tempo de incubação, 50 µL de ácido acético a 4% (Merck) foram adicionados e a microplaca foi lida em um espectrofotômetro Tecan® Modelo Infinite M200, a um comprimento de onda de 405 nm. Como controle positivo, foi utilizado o composto Ebselen, a uma concentração de 10 µM diluído em DMSO, e como controle negativo, DMSO a uma concentração final de 20 %. Os valores de inibição percentual para cada composto foram obtidos por meio da equação:

Equação 1. Equação utilizada na determinação dos percentuais de inibição dos compostos avaliados

$$\% \text{ inibição} = \left(1 - \frac{\bar{A}_L}{\bar{A}_{CN}} \right) \times 100$$

\bar{A}_L = média simples das três leituras de absorbância dos poços contendo o composto avaliado

\bar{A}_{CN} = média simples das três leituras de absorbância do controle negativo (sem inibidor)

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Por fim, conclui-se que os objetivos inicialmente almejados pelo presente trabalho de doutorado foram alcançados de forma satisfatória. Uma nova metodologia sintética para a obtenção de 3-selanil-isoflavonoides foi desenvolvida, empregando o ácido tricloroisocianurico (TCCA), um reagente com importantes características de sustentabilidade. Além disso, há de se ressaltar que o solvente reacional utilizado, o etanol, é considerado “verde”; o tempo de reação empregado foi de apenas 5 minutos; e a temperatura utilizada foi de somente 50 °C. Dessa forma, pode-se afirmar que a metodologia sintética desenvolvida se encontra alinhado aos princípios I (Prevenção), II (Eficiência Atômica), III (Síntese Segura), V (Uso de Solventes e Auxiliares Seguros), VI (Eficiência Energética) e VII (Uso de Fontes Renováveis) da Química Verde. Além disso, em comparação com a metodologia descrita na literatura por Rafique e colaboradores (RAFIQUE *et al.*, 2017), o método desenvolvido neste trabalho demonstrou vantagens significativas. O tempo de reação foi reduzido de 8 horas para apenas cinco minutos, e a temperatura utilizada foi reduzida pela metade (50 °C) em relação aos 100 °C da metodologia anterior.

O escopo reacional avaliado contou com vinte e dois exemplos de 3-selanil-isoflavonóides contendo uma boa variedade de grupamentos funcionais, o que demonstrou a robustez da metodologia desenvolvida. Essa seção do trabalho já se encontra publicada na forma de um artigo de *Communication*, no periódico *New Journal of Chemistry* (DOERNER *et al.*, 2023).

Figura 12. Publicação resultante do presente trabalho no *New Journal of Chemistry*

NJC

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY

COMMUNICATION

Check for updates

Cite this: *New J. Chem.*, 2023, 47, 5598

Received 12th December 2022, Accepted 7th February 2023

DOI: 10.1039/d2nj06043d
rsc.li/njc

Synthesis of 3-selanyl-isoflavones from 2-hydroxyphenyl enaminones using trichloroisocyanuric acid (TCCA): a sustainable approach†

Carlos V. Doerner,^a José S. S. Neto,^{ib} Climei R. Cabreira,^c Sumbal Saba,^{ib} Louis P. Sandjo,^a Jamal Rafique,^{ib}*^{bc} Antonio L. Braga,^{ib}*^a and Francisco F. de Assis,^{ib}*^a

Fonte: captura de imagem do artigo publicado (DOERNER *et al.*, 2023)

Ademais, todos os 22 exemplos de 3-selanyl-isoflavonas obtidos foram então avaliados quanto a sua capacidade de atuarem como inibidores da enzima M^{pro} do SARS-CoV-2. Entretanto, a grande maioria desses se mostrou insolúvel no meio utilizado nos ensaios de inibição (1:9, DMSO:H₂O), sendo que apenas sete dos vinte e dois compostos se mostraram solúveis.

De modo geral, seis dos sete compostos que puderam ser avaliados tiveram excelentes resultados de inibição enzimática *in vitro* na concentração de 200 μM, com todos apresentando valores de inibição acima de 50%, chegando até 94% com o composto **IIIp**. Vale ressaltar que os demais exemplos de 3-selanyl-isoflavonas que não tiveram seus valores de inibição determinados por problemas de solubilidade ainda podem demonstrar algum tipo de atividade anti-viral, desde que se utilizem outras estratégias para melhorar a solubilidade desses compostos em meio aquoso.

Dessa forma, outros estudos ainda são necessários para que o real potencial anti-viral dessa família de moléculas seja melhor avaliado, como, por exemplo, determinar seus valores de inibição em concentrações inferiores a 200 μM; determinar suas concentrações inibitórias médias (IC₅₀); e determinar sua citotoxicidade e biodisponibilidade

7. REFERÊNCIAS

AKRAM, M. O.; BERA, S.; PATIL, N. T. A facile strategy for accessing 3-alkynylchromones through gold-catalyzed alkynylation/cyclization of o-hydroxyarylenaminones. **Chemical Communications**, vol. 52, no. 83, p. 12306–12309, 2016.

ALI, F.; ALOM, S.; ALI, S. R.; KONDOLI, B.; SADHU, P.; BORAH, C.; KAKOTI, B. B.; GHOSH, S. K.; SHAKYA, A.; AHMED, A. B.; SINGH, U. P.; BHAT, H. R. Ebselen: A Review on its Synthesis, Derivatives, Anticancer Efficacy and Utility in Combating SARS-COV-2. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, vol. 24, 2023.

AMANI, B.; AMANI, B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, vol. 95, no. 2, 2023.

ANASTAS, P.T.; WARNER, J. **Green Chemistry: Theory and Practice**. [S. l.]: Oxford University Press, 1997.

ANASTAS, P. T.; BEACH, E. S. Green chemistry: The emergence of a transformative framework. **Green Chemistry Letters and Reviews**, vol. 1, no. 1, p. 9–24, 2007.

AZAD, G. K.; TOMAR, R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: Mechanisms of action and targets of biological pathways. **Molecular Biology Reports**, vol. 41, no. 8, p. 4865–4879, 2014.

BACK, T. G. Selenium: Organoselenium Chemistry. **Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry**, 2011.

BALAKRISHNA, C.; KANDULA, V.; GUDIPATI, R.; YENNAM, S.; DEVI, P. U.; BEHERA, M. An Efficient Microwave-Assisted Propylphosphonic Anhydride (T3P®)-Mediated One-Pot Chromone Synthesis via Enaminones. **Synlett**, vol. 29, no. 8, p. 1087–1091, 2018.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, vol. 28, no. 1, p. 235–242, 2000.

BHOWMICK, D.; MUGESH, G. Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics. **Organic and Biomolecular Chemistry**, vol. 13, no. 41, p. 10262–10272, 2015.

BLÖDORN, G. B.; DUARTE, L. F. B.; ROEHR, J. A.; SILVA, M. S.; NETO,

J. S. S.; ALVES, D. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanyl-benzo[b]chalcogenophenes. **European Journal of Organic Chemistry**, vol. 2022, no. 40, p. e202200775, 2022.

CDC MUSEUM COVID-19 TIMELINE | DAVID J. SENCER CDC MUSEUM | CDC. [s. d.]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>. Acessado no dia: 9 Fev. 2024.

CHATTAWAY, F. D.; WADMORE, J. M. XX.—The constitution of hydrocyanic, cyanic, and cyanuric acids. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, vol. 81, no. 0, p. 191–203, 1902.

CHEN, H.; OLATUNJI, O. J.; ZHOU, Y. Anti-oxidative, anti-secretory and anti-inflammatory activities of the extract from the root bark of *Lycium chinense* (Cortex Lycii) against gastric ulcer in mice. **Journal of Natural Medicines**, vol. 70, no. 3, p. 610–619, 2016.

CHEN, S. S.; GLEZAKOU, V. A.; HOLEWINSKI, A.; LOPEZ-RUIZ, J.; TESSONNIER, J. P. Advances in electrosynthesis for a greener chemical industry. **Green Chemistry**, vol. 26, no. 8, p. 4240–4241, 2024.

CHUAI, H.; ZHANG, S. Q.; BAI, H.; LI, J.; WANG, Y.; SUN, J.; WEN, E.; ZHANG, J.; XIN, M. Small molecule selenium-containing compounds: Recent development and therapeutic applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 223, p. 113621, 2021.

CORONAVÍRUS BRASIL. [s. d.]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado no dia: 9 Feb. 2024.

COVID-19 CASOS E ÓBITOS. [s. d.]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acessado no dia: 9 Feb. 2024.

COVID-19 DEATHS | WHO COVID-19 DASHBOARD. [s. d.]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>. Acessado no dia: 29 Jan. 2024.

CRC HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**, 2014.

DENG, X.; XIE, B.; LI, Q.; XIAO, Y.; HU, Z.; DENG, X.; FANG, P.; DONG, C.; ZHOU, H. B.; HUANG, J. Discovery of Novel Bicyclic Phenylselenyl-Containing Hybrids: An Orally Bioavailable, Potential, and Multiacting Class of Estrogen Receptor Modulators against Endocrine-Resistant Breast Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 65, no. 11, p. 7993–8010, 2022.

DESIDERI, N.; PROIETTI MONACO, L.; FIORAVANTI, R.; BIAVA, M.; YÁÑEZ, M.; ALCARO, S.; ORTUSO, F. (E)-3-Heteroarylidenochroman-4-ones as potent and selective monoamine oxidase-B inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 117, p. 292–300, 2016.

DIEM FERREIRA XAVIER, M. C.; ANDIA SANDAGORDA, E. M.; SANTOS NETO, J. S.; SCHUMACHER, R. F.; SILVA, M. S. Synthesis of 3-selanylbenzo[*b*]furans promoted by SelectFluor®. **RSC Advances**, vol. 10, no. 24, p. 13975–13983, 2020.

DOERNER, C. V.; NETO, J. S. S.; CABREIRA, C. R.; SABA, S.; SANDJO, L. P.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L.; DE ASSIS, F. F. Synthesis of 3-selanyl-isoflavones from 2-hydroxyphenyl enaminones using trichloroisocyanuric acid (TCCA): a sustainable approach. **New Journal of Chemistry**, vol. 47, no. 12, p. 5598–5602, 2023.

FENG, C.; ZHU, J.; TANG, Q.; ZHOU, A. Synthesis of ArSe-Substituted Flavone Derivatives Using Se Powder. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, vol. 39, no. 4, p. 1187–1192, 2019.

FU, L.; XU, Z.; WAN, J. P.; LIU, Y. The Domino Chromone Annulation and a Transient Halogenation-Mediated C-H Alkenylation toward 3-Vinyl Chromones. **Organic Letters**, vol. 22, no. 24, p. 9518–9523, 2020.

GASPA, S.; CARRARO, M.; PISANO, L.; PORCHEDDU, A.; DE LUCA, L. Trichloroisocyanuric Acid: a Versatile and Efficient Chlorinating and Oxidizing Reagent. **European Journal of Organic Chemistry**, vol. 2019, no. 22, p. 3544–3552, 2019.

GASPAR, A.; MATOS, M. J.; GARRIDO, J.; URIARTE, E.; BORGES, F. Chromone: A valid scaffold in medicinal chemistry. **Chemical Reviews**, vol. 114, no. 9, p. 4960–4992, 2014.

GODOI, B.; SPERANÇA, A.; BRUNING, C. A.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Iron(III) chloride/diorganyl diselenides-promoted regioselective cyclization of alkynyl aryl ketones: Synthesis of 3-organoselenyl chromenones under ambient atmosphere. **Advanced Synthesis and Catalysis**, vol. 353, no. 11–12, p. 2042–2050, 2011.

HANDS, C. H. G.; WHITT, F. R. The preparation of cyanuric acid and trichloriminocyanuric acid on a pilot plant scale. **Journal of the Society of Chemical Industry**, vol. 67, no. 2, p. 66–69, 1948.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology** **2020** **19:3**, vol. 19, no. 3, p. 141–154, 2020.

HU, Q.; XIONG, Y.; ZHU, G. H.; ZHANG, Y. N.; ZHANG, Y. W.; HUANG, P.; GE, G. B. The SARS-CoV-2 main protease (Mpro): Structure, function, and emerging therapies for COVID-19. **MedComm**, vol. 3, no. 3, p. e151, 2022.

HUWAIT, E.; MOBASHIR, M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. **Biomedicines**, vol. 10, no. 5, 2022.

JAIN, V. K. **Chapter 1. An Overview of Organoselenium Chemistry: From Fundamentals to Synthesis**. [S. l.: s. n.], 2017.

KAMBOJ, S.; SINGH, R. **Chromanone-A Prerogative Therapeutic Scaffold: An Overview**. [S. l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2021.

KARAK, P. BIOLOGICAL ACTIVITIES OF FLAVONOIDS: AN OVERVIEW
Prithviraj Karak Department of Physiology, Bankura Christian College, Bankura - 722101, West Bengal, India. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, vol. 10, no. 4, p. 1567–1574, 2019.

KIL, J.; PIERCE, C.; TRAN, H.; GU, R.; LYNCH, E. D. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase. **Hearing Research**, vol. 226, no. 1–2, p. 44–51, 2007.

KRIEF, A.; DEROCK, M. Condition-driven selective syntheses of dialkyl diselenides involving elemental selenium and sodium borohydride. **Synlett**, vol. 2005, no. 6, p. 1012–1014, 2005.

KŘÍŽOVÁ, L.; DADÁKOVÁ, K.; KAŠPAROVSKÁ, J.; KAŠPAROVSKÝ, T. Isoflavones. **Molecules** **2019, Vol. 24, Page 1076**, vol. 24, no. 6, p. 1076, 2019.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology** **2022** **20:5**, vol. 20, no. 5, p. 270–284, 2022.

LEMIR, I. D.; CASTRO-GODOY, W. D.; HEREDIA, A. A.; SCHMIDT, L. C.; ARGÜELLO, J. E. Metal- and photocatalyst-free synthesis of 3-selenylindoles and asymmetric diarylselenides promoted by visible light. **RSC Advances**, vol. 9, no. 39, p. 22685–22694, 2019.

LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. Organoselenium Compounds as Reagents and Catalysts to Develop New Green Protocols. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. [S. l.]: Springer International Publishing, p. 1–97, 2018.

LÉVAI, A.; SEBÓK, P. New procedures for the preparation of isoflavones with unsubstituted ring A. **Synthetic Communications**, vol. 22, no. 12, p. 1735–1750, 1992.

LI, W.; LIU, F.; ZHANG, P. Synthesis of isoflavones via base catalysed condensation reaction of deoxybenzoin. **Journal of Chemical Research**, no. 12, p. 683–685, 2008.

LI, X.; SONG, Y. Structure and function of SARS-CoV and SARS-CoV-2 main proteases and their inhibition: A comprehensive review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 260, p. 115772, 2023.

MACEGONIUK, K.; GRELA, E.; PALUS, J.; RUDZIŃSKA, E.; GRABOWIECKA, A.; BIERNAT, M.; BERLICKI, Ł. 1,2-Benzisoselenazol-3(2H)-one Derivatives As a New Class of Bacterial Urease Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 59, no. 17, p. 8125–8133, 2016.

MANGIAVACCHI, F.; BOTWINA, P.; MENICHETTI, E.; BAGNOLI, L.; ROSATI, O.; MARINI, F.; FONSECA, S. F.; ABENANTE, L.; ALVES, D.; DABROWSKA, A.; KULA-PACURAR, A.; ORTEGA-ALARCON, D.; JIMENEZ-ALESANCO, A.; CEBALLOS-LAITA, L.; VEGA, S.; RIZZUTI, B.; ABIAN, O.; LENARDÃO, E. J.; VELAZQUEZ-CAMPOY, A.; ... SANTI, C. Seleno-functionalization of quercetin improves the non-covalent inhibition of mpro and its antiviral activity in cells against sars-cov-2. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, no. 13, p. 7048, 2021.

MARTINS, G. M.; MEIRINHO, A. G.; AHMED, N.; BRAGA, A. L.; MENDES, S. R. Recent Advances in Electrochemical Chalcogen (S/Se)-Functionalization of Organic Molecules. **ChemElectroChem**, vol. 6, no. 24, p. 5928–5940, 2019.

MENDONCA, G.; MATTOS, M. Green Chlorination of Organic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid (TCCA). **Current Organic Synthesis**, vol. 10, no. 6, p. 820–836, 2014.

MOTATI, D. R.; UREDI, D.; WATKINS, E. B. A general method for the metal-free, regioselective, remote C–H halogenation of 8-substituted quinolines. **Chemical Science**, vol. 9, no. 7, p. 1782–1788, 2018.

NASCIMENTO, V.; ALBERTO, E. E.; TONDO, D. W.; DAMBROWSKI, D.; DETTY, M. R.; NOME, F.; BRAGA, A. L. GPx-like activity of selenides and selenoxides: Experimental evidence for the involvement of hydroxy perhydroxy selenane as the active species. **Journal of the American Chemical Society**, vol.

134, no. 1, p. 138–141, 2012.

NETO, J. S. S.; BALAGUEZ, R. A.; FRANCO, M. S.; DE SÁ MACHADO, V. C.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; GALETTO, F. Z.; BRAGA, A. L. Trihaloisocyanuric acids in ethanol: an eco-friendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. **Green Chemistry**, vol. 22, no. 11, p. 3410–3415, 2020.

NIRAJ, N.; MAHAJAN, S.; PRAKASH, A.; SARMA, P.; MEDHI, B. Paxlovid: A promising drug for the challenging treatment of SARS-COV-2 in the pandemic era. **Indian Journal of Pharmacology**, vol. 54, no. 6, p. 452, 2022.

NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, vol. 95, no. 4, p. 1179–1226, 2021.

PANDEY, P.; KHAN, F.; KUMAR RANA, A.; SRIVASTAVA, Y.; KUMAR JHA, S.; KUMAR JHA, N. A Drug Repurposing Approach Towards Elucidating the Potential of Flavonoids as COVID-19 Spike Protein Inhibitors. vol. 11, no. 1, p. 8482–8501, 2021.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, vol. 97, no. 1147, p. 312–320, 2021.

PARNHAM, M.; SIES, H. Ebselen: Prospective therapy for cerebral ischaemia. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, vol. 9, no. 3, p. 607–619, 2000.

PATIL, V. M.; MASAND, N.; VERMA, S.; MASAND, V. Chromones: Privileged scaffold in anticancer drug discovery. **Chemical Biology and Drug Design**, vol. 98, no. 5, p. 943–953, 2021.

PERIN, G.; BORGES, E. L.; ROSA, P. C.; CARVALHO, P. N.; LENARDÃO, E. J. Simple cleavage of diorganyl diselenides with NaBH₄/PEG-400 and direct Michael addition to electron-deficient alkenes. **Tetrahedron Letters**, vol. 54, no. 13, p. 1718–1721, 2013.

PRAKASH, O.; KUMAR, R.; PARKASH, V. Synthesis and antifungal activity of some new 3-hydroxy-2-(1-phenyl-3-aryl-4-pyrazolyl) chromones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 43, no. 2, p. 435–440, 2008.

PROTTI, S.; FAGNONI, M. Recent Advances in Light-Induced Selenylation. **ACS Organic & Inorganic Au**, vol. 2, no. 6, p. 455, 2022.

PROTTI, S.; YOON, T.; HAN, H. Photons at Play: Photocatalysis in

Sustainable Chemistry. A Joint Virtual Special Issue by ACS Catalysis and ACS Sustainable Chemistry & Engineering. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, vol. 9, no. 39, p. 13125–13127, 2021.

RAFIQUE, J.; SABA, S.; SCHNEIDER, A. R.; FRANCO, M. S.; SILVA, S. M.; BRAGA, A. L. Metal-and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO₃. **ACS Omega**, vol. 2, no. 5, p. 2280–2290, 2017.

RAMOS-INZA, S.; ALIAGA, C.; RAZA, A.; ENCÍO, I.; SHARMA, A.; SANMARTÍN, C.; PLANO, D. Abstract 5451: New organoselenium compounds with cytotoxic activity in vitro and in vivo towards colon cancer. **Cancer Research**, vol. 82, no. 12, p. 5451–5451, 2022.

REAGENTS FOR SYNTHESIS OF ORGANOSELENIUM COMPOUNDS: DIPHENYL DISELENIDE AND BENZENESELENYL CHLORIDE. **Organic Syntheses**, vol. 59, p. 141, 1979.

ROMANO, C. M.; CHEBABO, A.; LEVI, J. E. Past, present, and future of COVID-19: a review. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 53, no. 9, p. e10475, 2020.

SANTI, C.; SANCINETO, L. Selenium Chemistry: A Powerful Tool For Heterocycles Synthesis And Functionalization. **Targets in Heterocyclic Systems**, vol. 24, p. 319–333, 2020.

SARMA, B. K.; MUGESH, G. Antioxidant Activity of the Anti-Inflammatory Compound Ebselen: A Reversible Cyclization Pathway via Selenenic and Seleninic Acid Intermediates. **Chemistry – A European Journal**, vol. 14, no. 34, p. 10603–10614, 2008.

SCHEIDE, M. R.; SCHNEIDER, A. R.; JARDIM, G. A. M.; MARTINS, G. M.; DURIGON, D. C.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans via anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, vol. 18, no. 26, p. 4916–4921, 2020.

SCHEIDE NETO, M. R.; SCHNEIDER, A. R.; JARDIM, G.; MARTINS, G. M.; DURIGON, D. C.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Electrochemical Synthesis of Selenyl-Dihydrofurans via Anodic Selenofunctionalization of Allyl-Naphthol/Phenol Derivatives and their Anti-Alzheimer Activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 2020.

SINGH, N.; HALLIDAY, A. C.; THOMAS, J. M.; KUZNETSOVA, O.; BALDWIN, R.; WOON, E. C. Y.; ALEY, P. K.; ANTONIADOU, I.; SHARP, T.; VASUDEVAN, S. R.; CHURCHILL, G. C. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. **Nature Communications**, vol. 4, no. 1, p. 1–7, 2013.

SONEGO, J. M.; DE DIEGO, S. I.; SZAJNMAN, S. H.; GALLO-RODRIGUEZ, C.; RODRIGUEZ, J. B. Organoselenium Compounds: Chemistry and Applications in Organic Synthesis. **Chemistry – A European Journal**, vol. 29, no. 52, p. e202300030, 2023.

STRALIOTTO, M. R.; HORT, M. A.; FIUZA, B.; BATISTA, J.; ROCHA, T.; FARINA, M.; CHIABRANDO, G.; FABRO DE BEM, A. Diphenyl diselenide modulates oxLDL-induced cytotoxicity in macrophage by improving the redox signaling. **Biochimie**, vol. 95, no. 8, p. 1544-1551, 2013.

SUN, X.; JIANG, S.; HUANG, H.; LI, H.; JIA, B.; MA, T. Solar Energy Catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 61, no. 29, p. e202204880, 2022.

TILSTAM, U.; WEINMANN, H. Trichloroisocyanuric acid: A safe and efficient oxidant. **Organic Process Research and Development**, vol. 6, no. 4, p. 384–393, 2002.

VICTORIA, F. N.; ANVERSA, R.; PENTEADO, F.; CASTRO, M.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L. Antioxidant and antidepressant-like activities of semi-synthetic α -phenylseleno citronellal. **European Journal of Pharmacology**, vol. 742, p. 131–138, 2014.

WEGLARZ-TOMCZAK, E.; TOMCZAK, J. M.; TALMA, M.; BURDA-GRABOWSKA, M.; GIURG, M.; BRUL, S. Identification of ebselen and its analogues as potent covalent inhibitors of papain-like protease from SARS-CoV-2. **Scientific Reports**, vol. 11, no. 1, 2021.

YAN, X.; QI, M.; LI, P.; ZHAN, Y.; SHAO, H. Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. **Cell and Bioscience**, vol. 7, no. 1, p. 1–16, 2017.

ZHANG, Q. B.; BAN, Y. L.; YUAN, P. F.; PENG, S. J.; FANG, J. G.; WU, L. Z.; LIU, Q. Visible-light-mediated aerobic selenation of (hetero)arenes with diselenides. **Green Chemistry**, vol. 19, no. 23, p. 5559–5563, 2017.

ANEXO A – ESPECTROS DE RMN DAS 2'-HIDROXIFENILENAMINONAS:

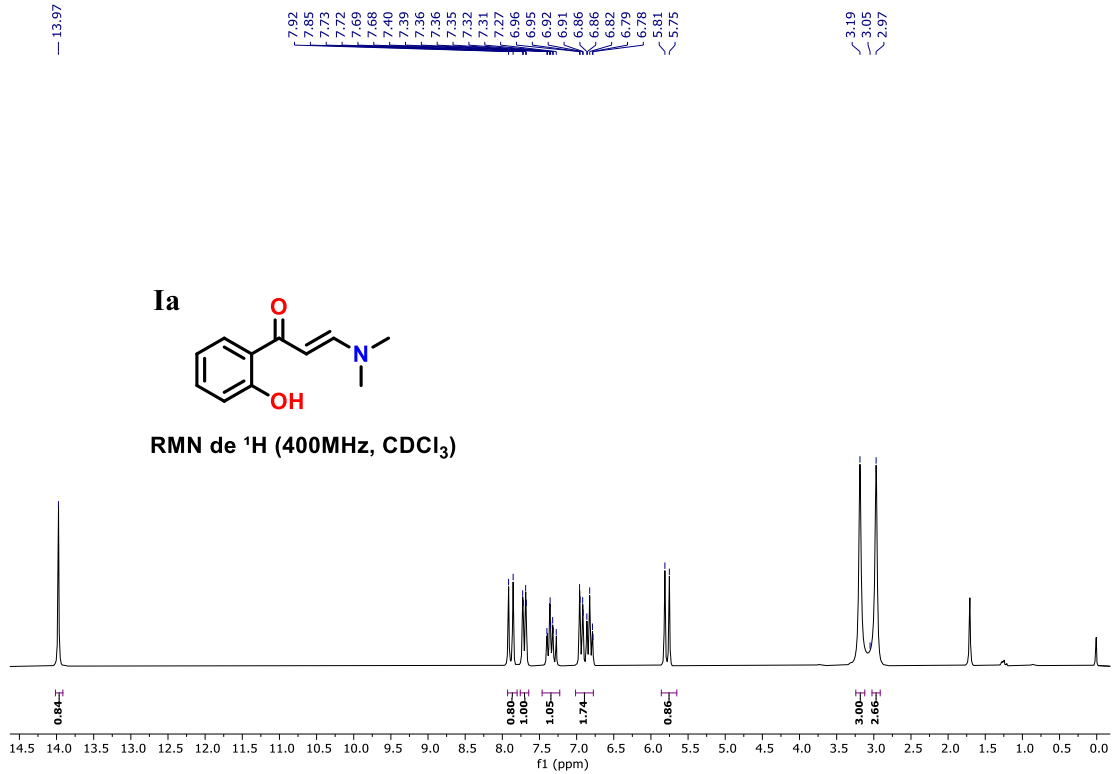
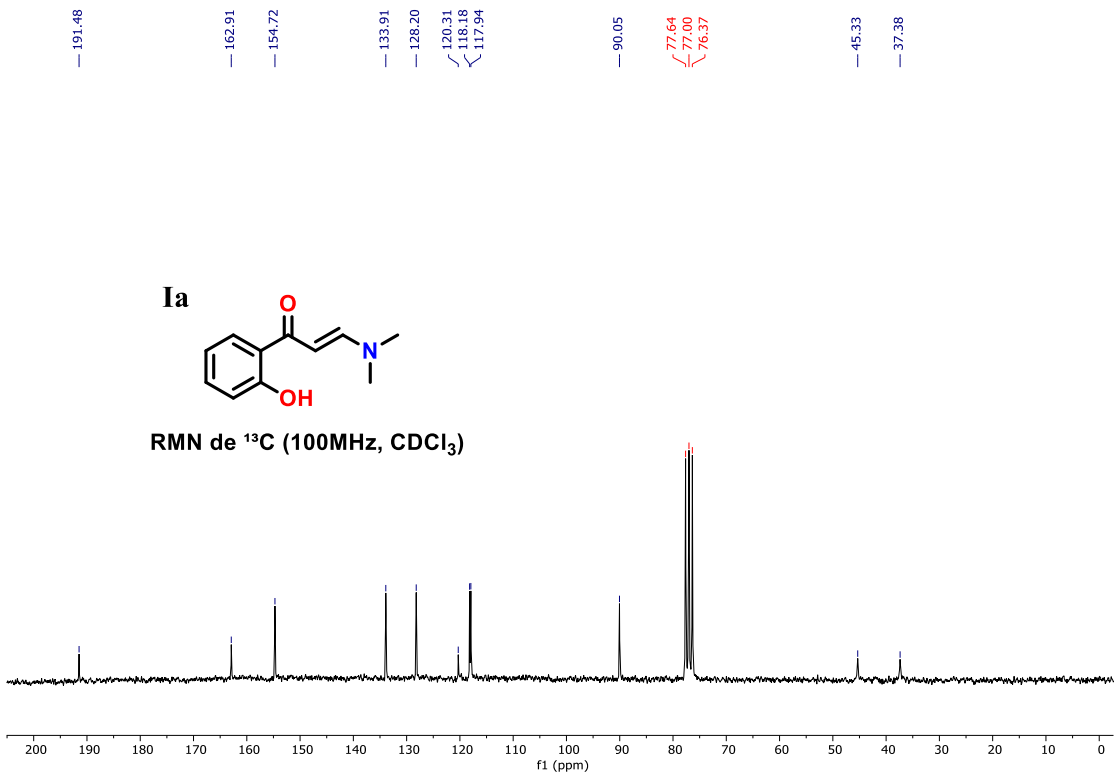
Figura 13. RMN de ^1H (400 MHz) de Ia em CDCl_3 .Figura 14. RMN de ^{13}C (100 MHz) de Ia em CDCl_3 .

Figura 15. RMN de ^1H (400 MHz) de **Ib** em CDCl_3 .

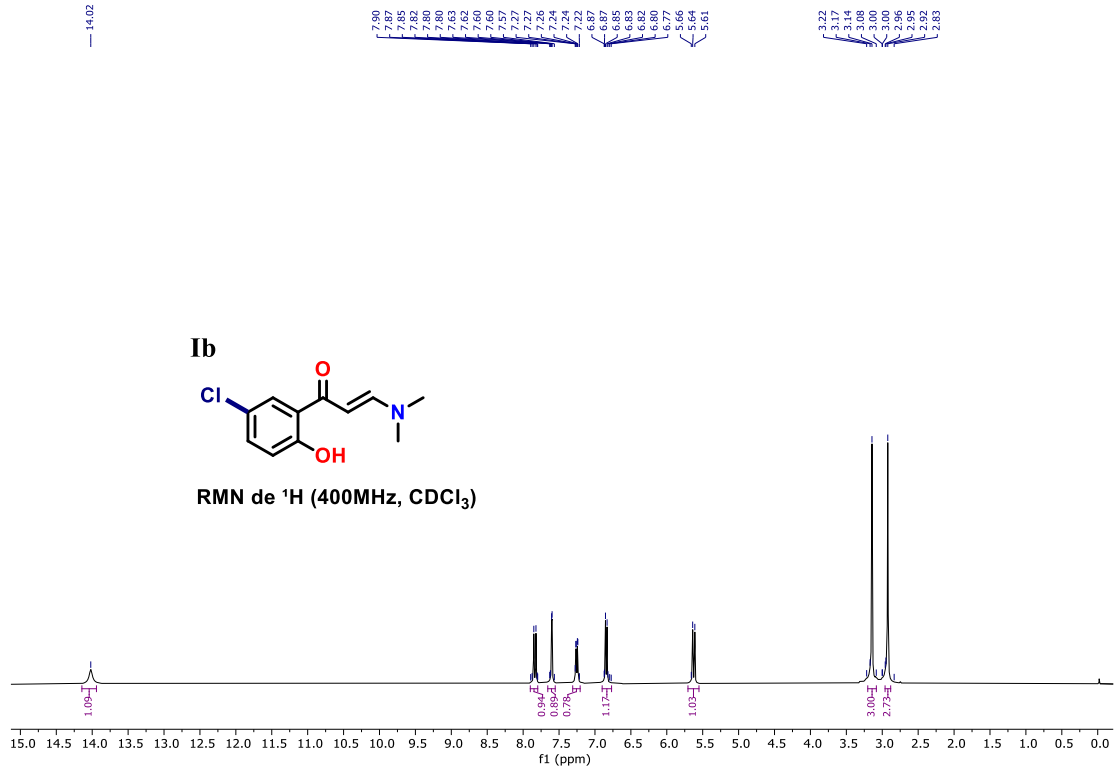


Figura 16. RMN de ^{13}C (100 MHz) de **Ib** em CDCl_3 .

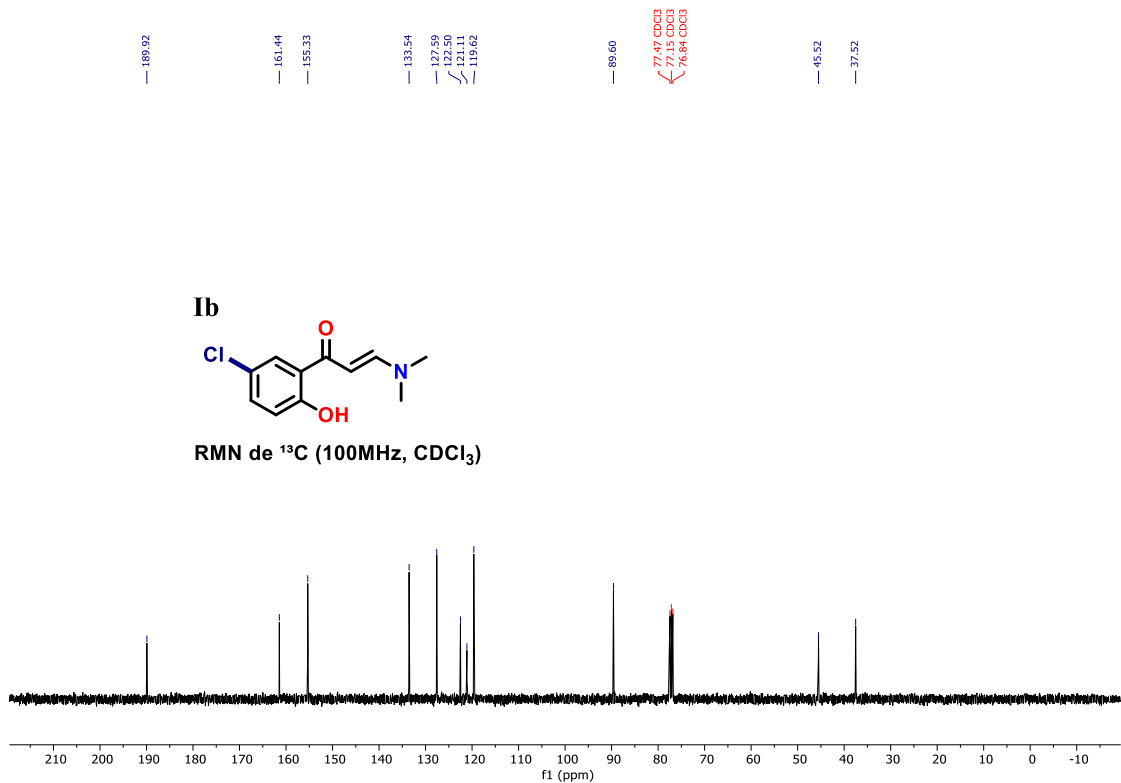


Figura 17. RMN de ^1H (400 MHz) de Ic em CDCl_3 .

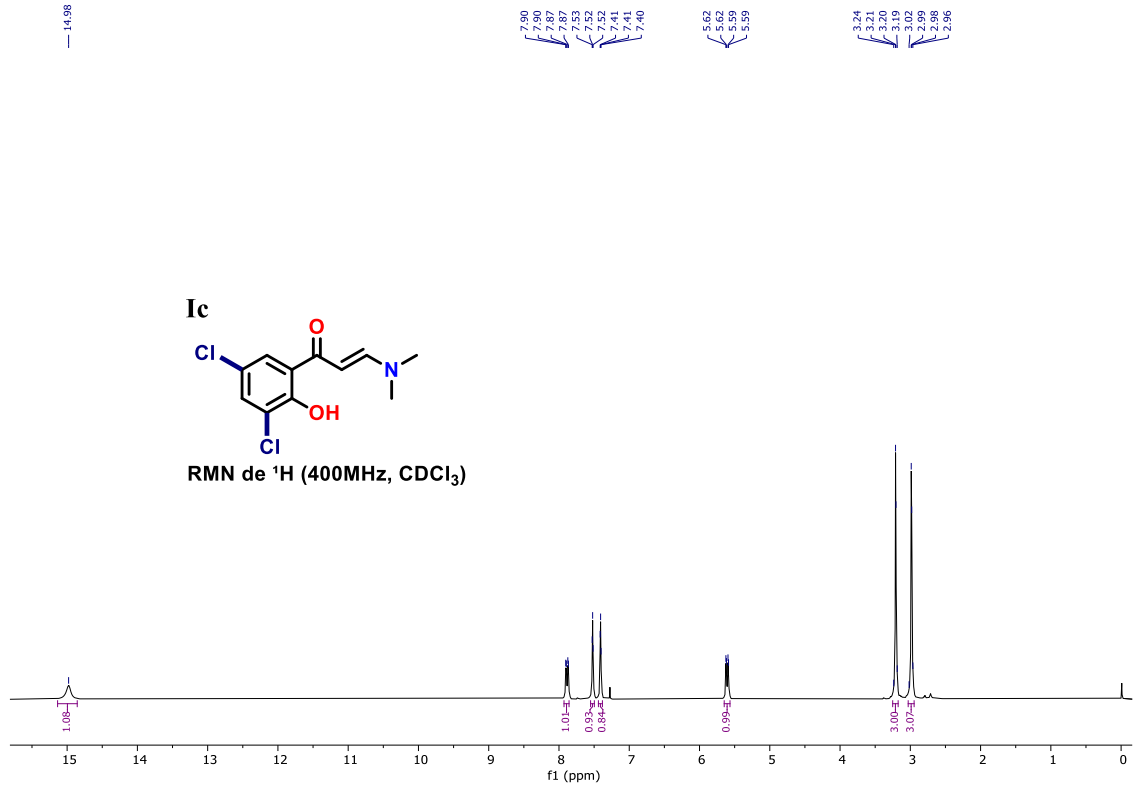


Figura 18. RMN de ^{13}C (100 MHz) de Ic em CDCl_3 .

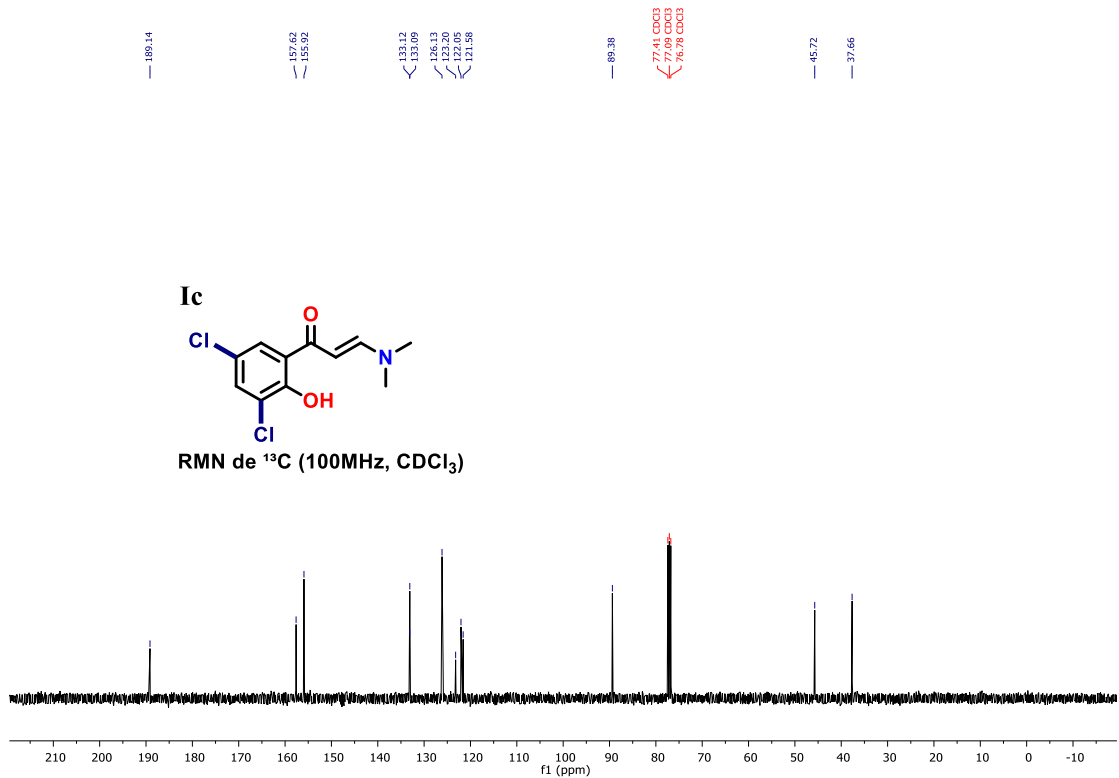


Figura 19. RMN de ^1H (400 MHz) de Id em CDCl_3 .

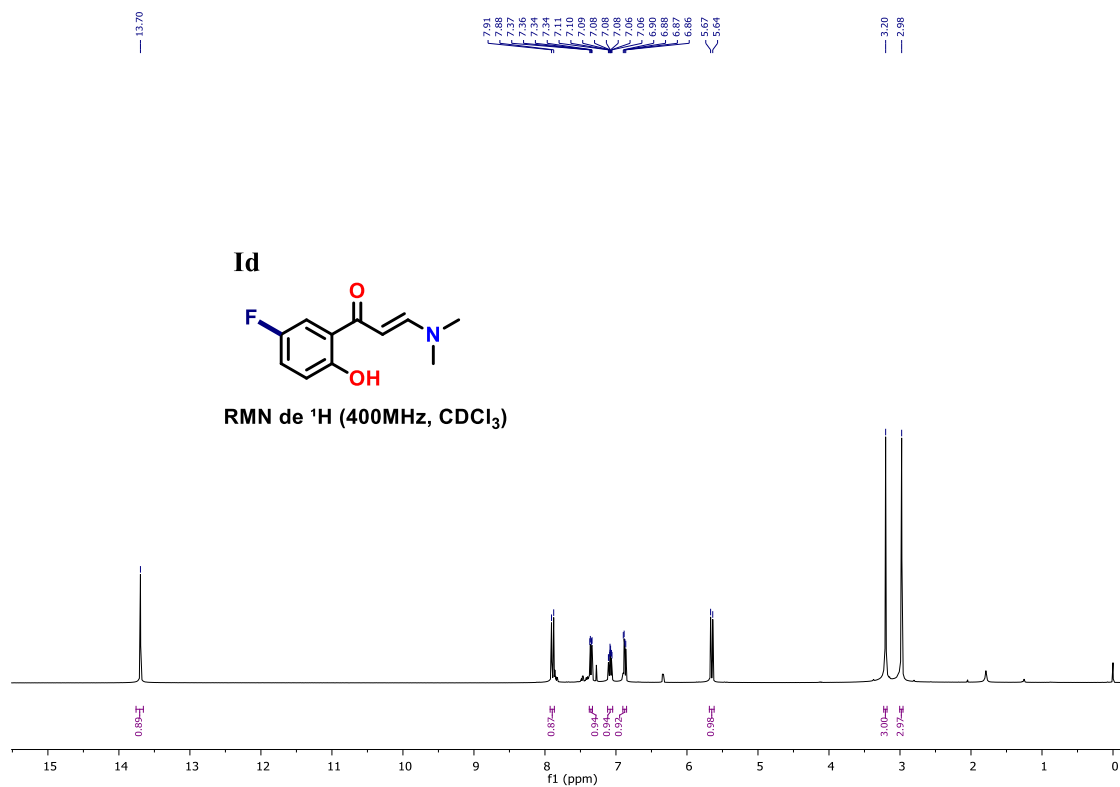


Figura 20. RMN de ^{13}C (100 MHz) de Id em CDCl_3 .

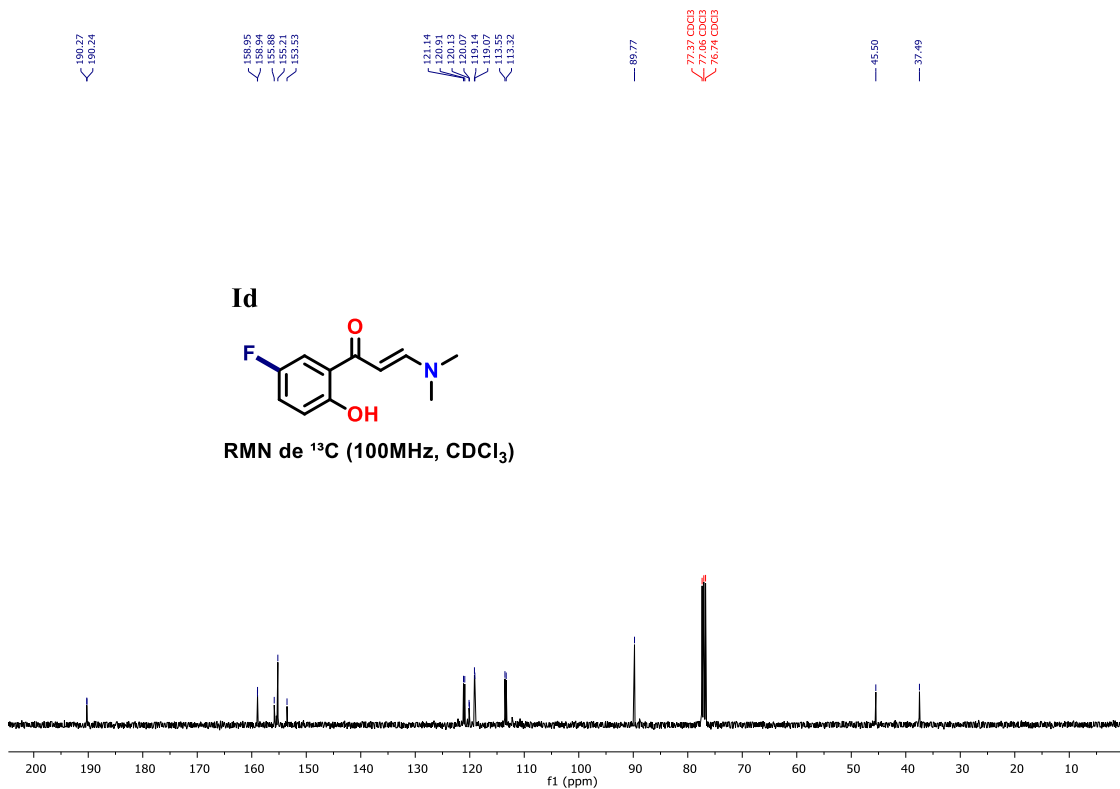


Figura 21. RMN de ^1H (400 MHz) de **Ie** em CDCl_3 .

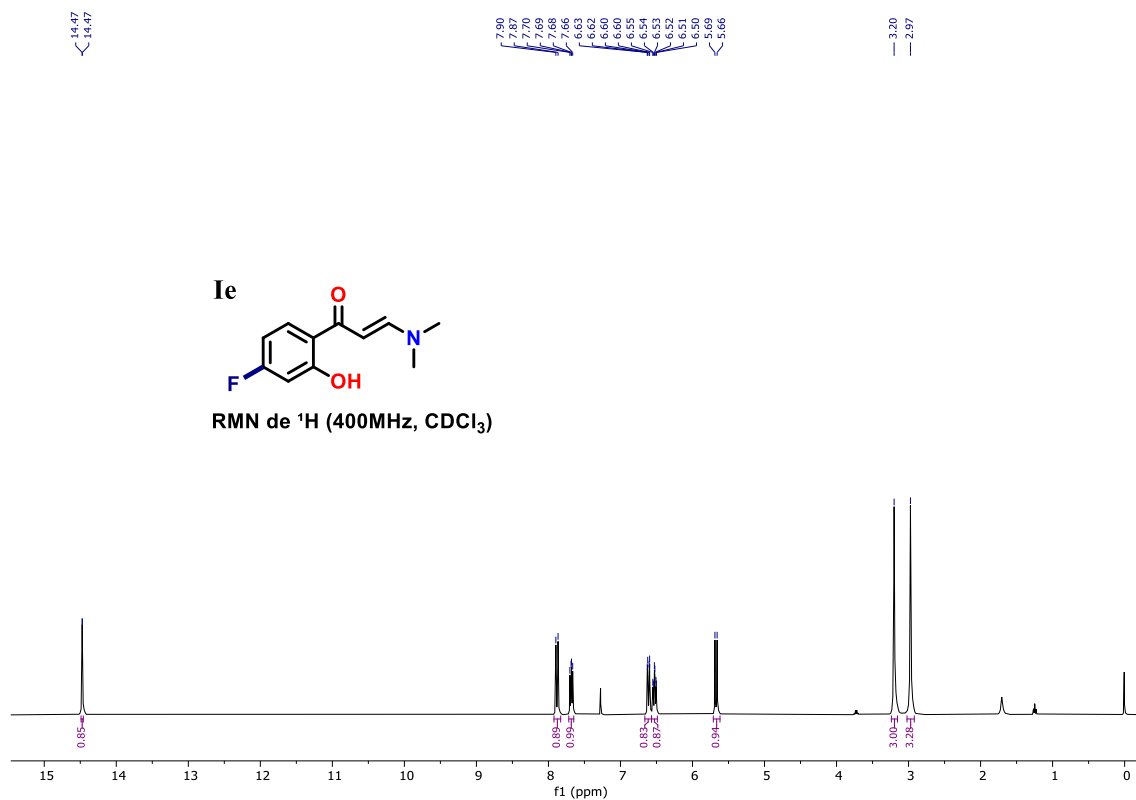


Figura 22. RMN de ^{13}C (100 MHz) de **Ie** em CDCl_3 .

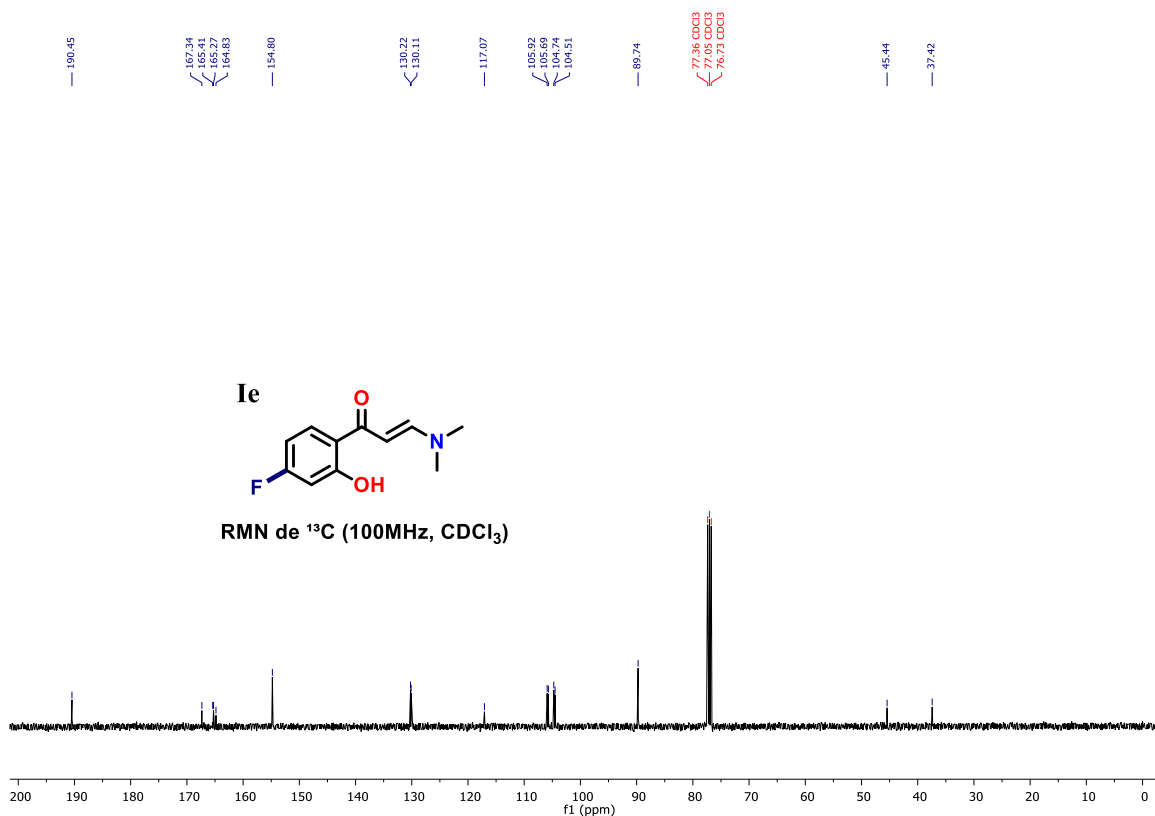


Figura 23. RMN de ^1H (400 MHz) de If em CDCl_3 .

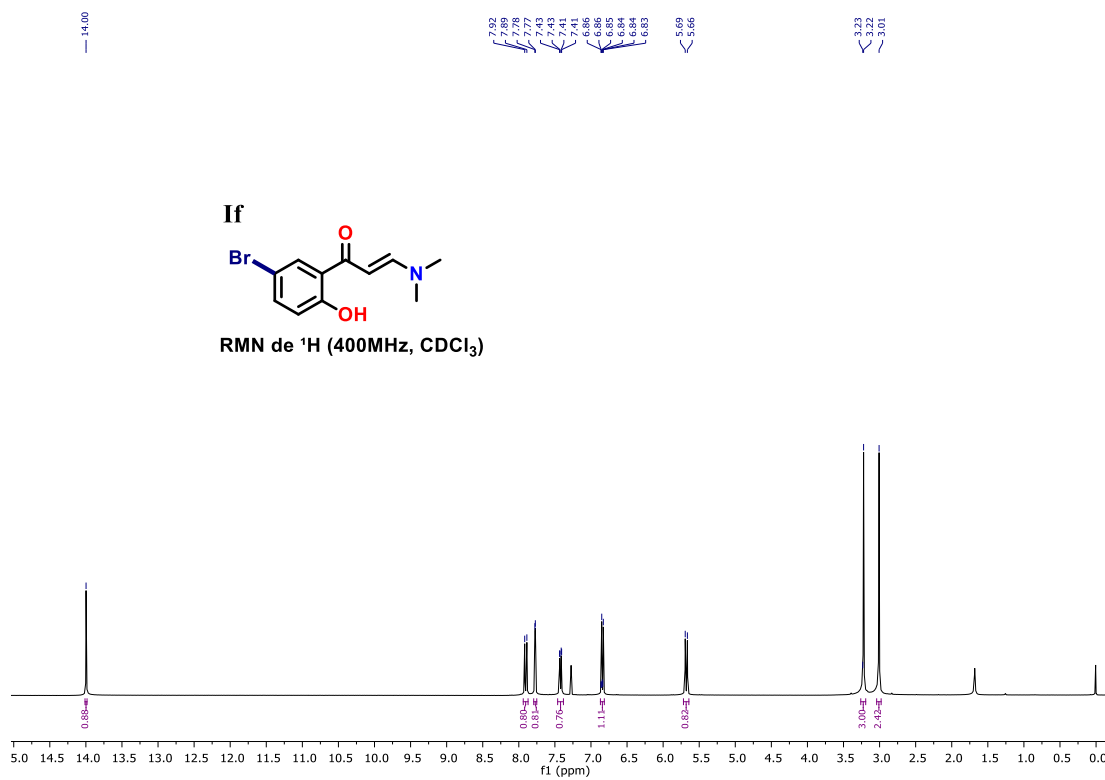


Figura 24. RMN de ^{13}C (100 MHz) de If em CDCl_3 .

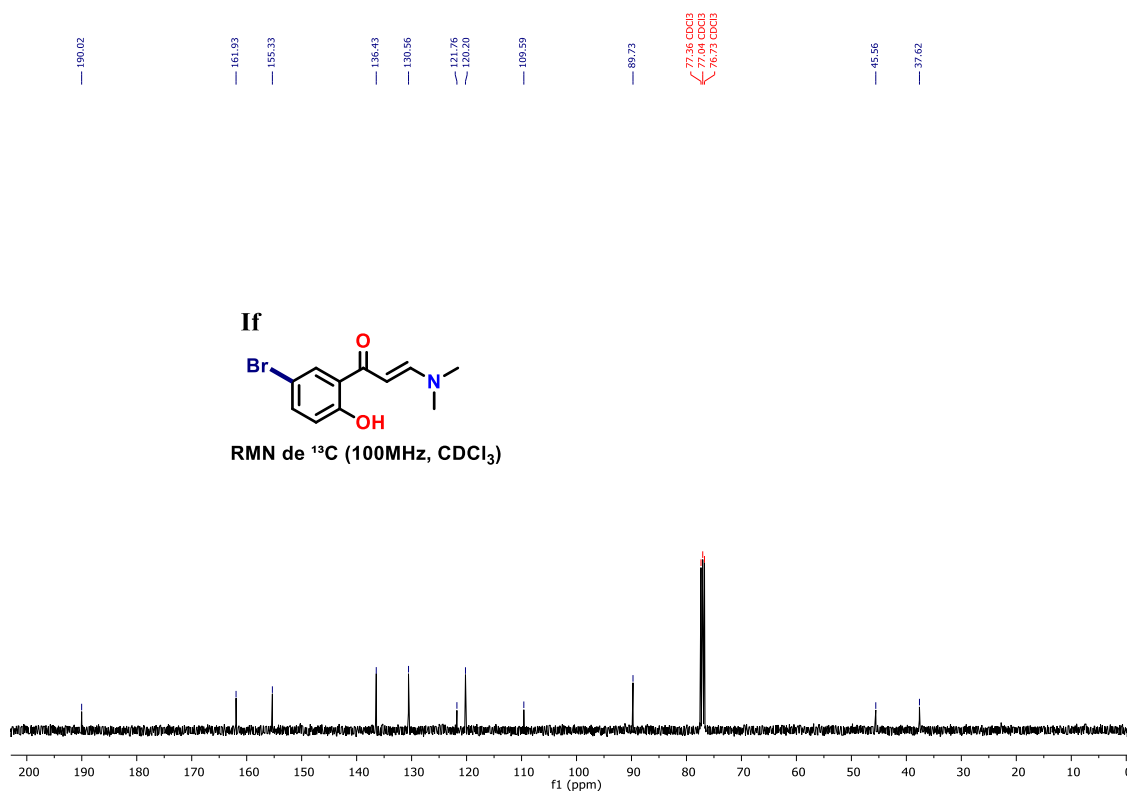


Figura 25. RMN de ^1H (400 MHz) de Ig em CDCl_3 .

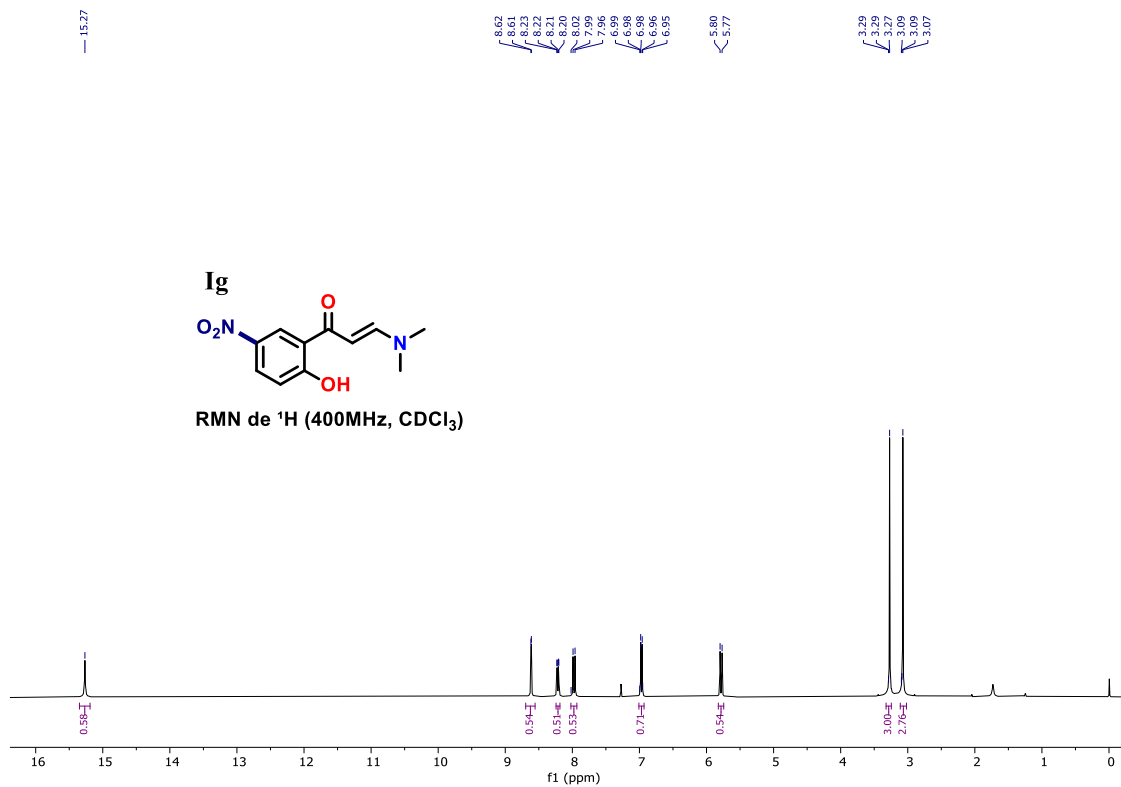


Figura 26. RMN de ^{13}C (100 MHz) de Ig em CDCl_3 .

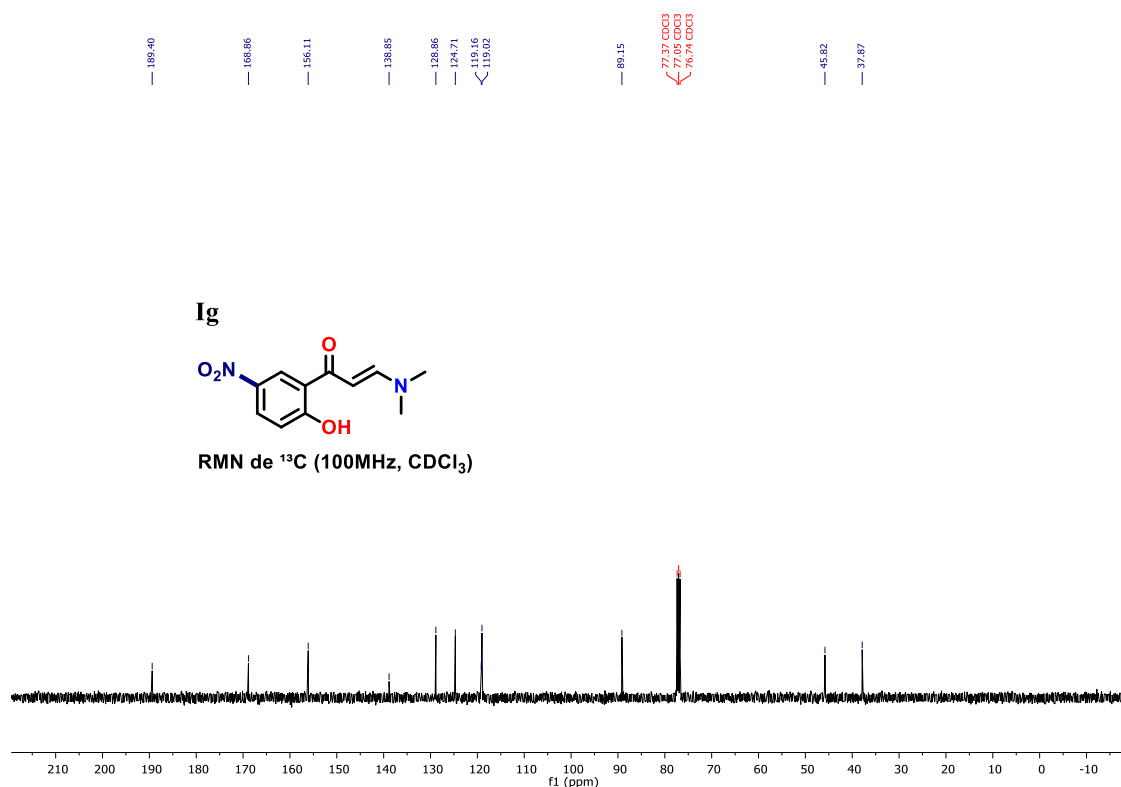


Figura 27. RMN de ^1H (400 MHz) de **Ih** em CDCl_3 .

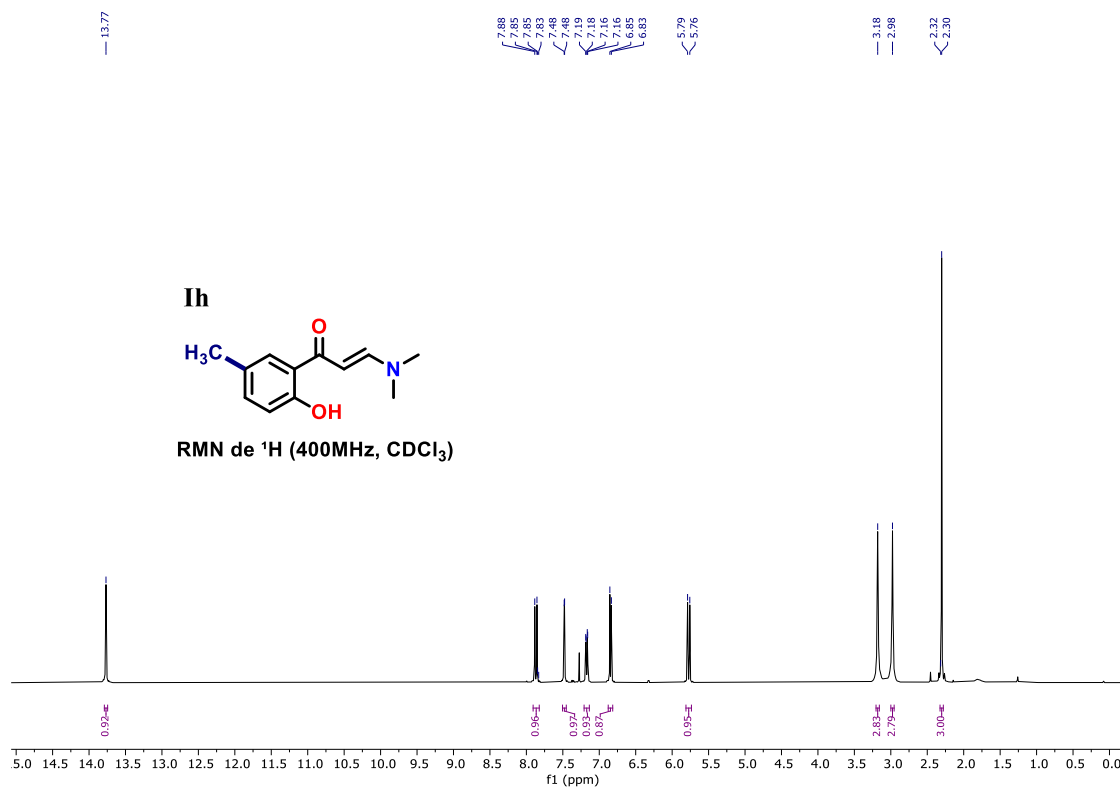


Figura 28. RMN de ^{13}C (100 MHz) de **Ih** em CDCl_3 .

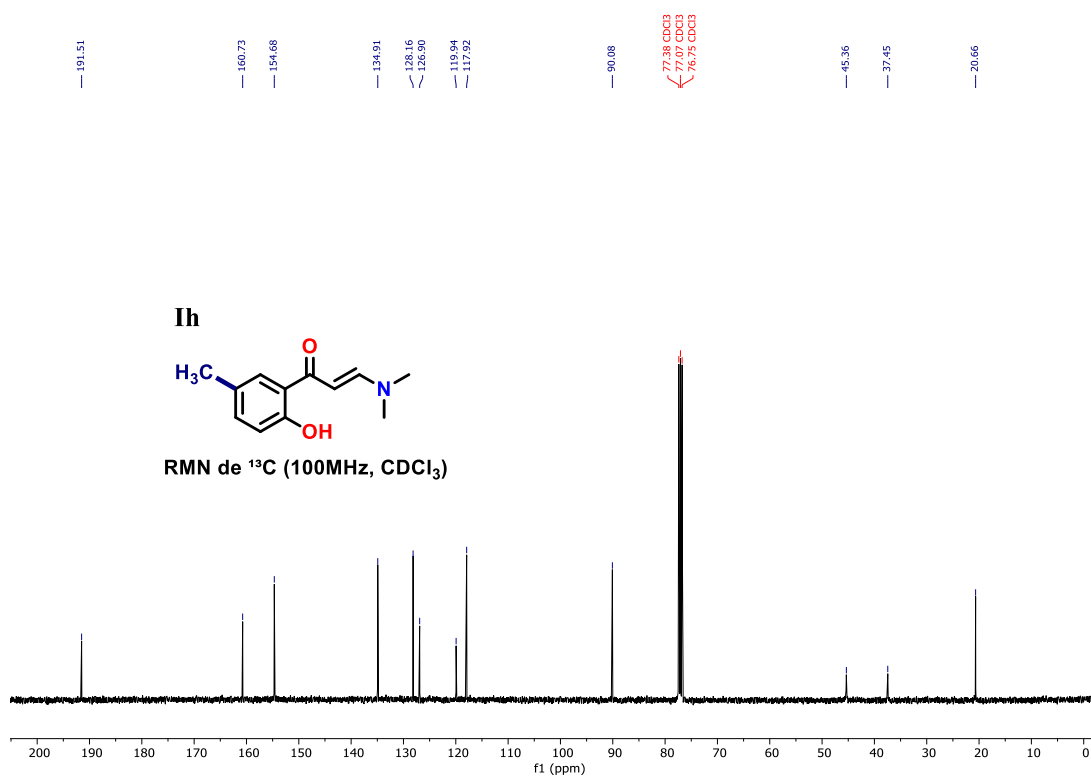
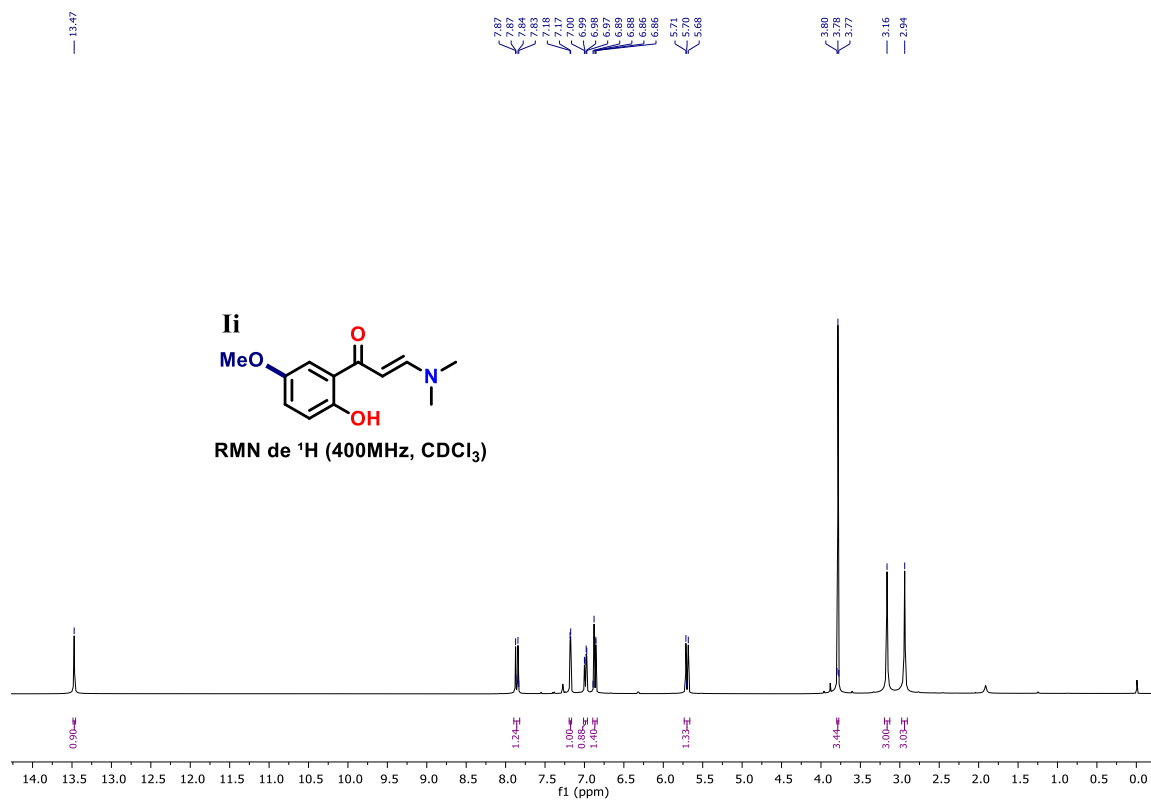
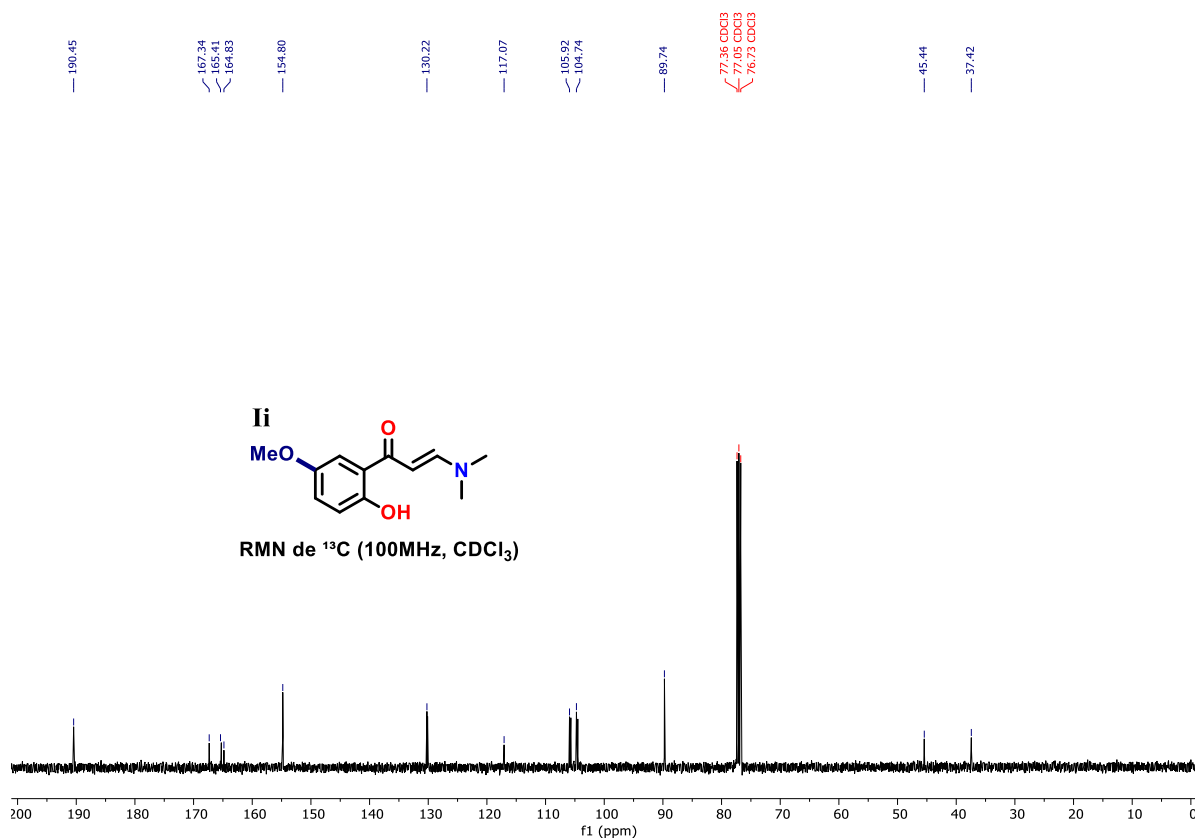


Figura 29. RMN de ^1H (400 MHz) de **Ii** em CDCl_3 .Figura 30. RMN de ^{13}C (100 MHz) de **Ii** em CDCl_3 .

ANEXO B – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DAS 3-SELANIL-ISOFLAVONAS:

Figura 31. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIa** em CDCl_3 .

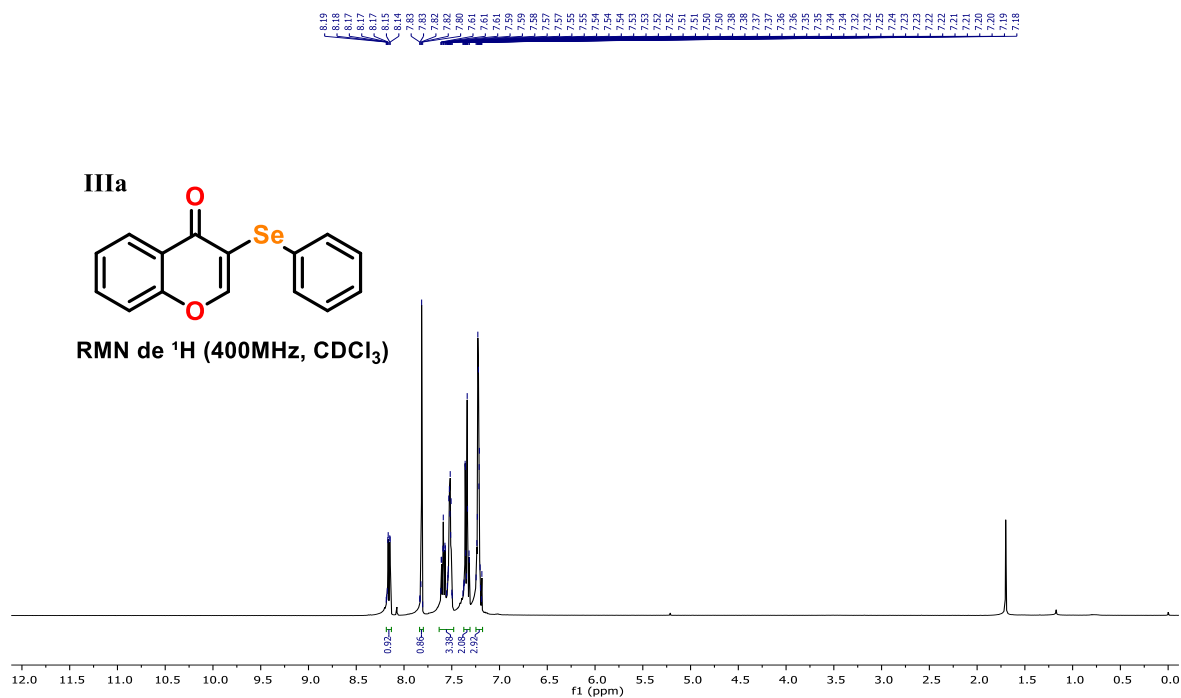


Figura 32. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIa** em CDCl_3 .

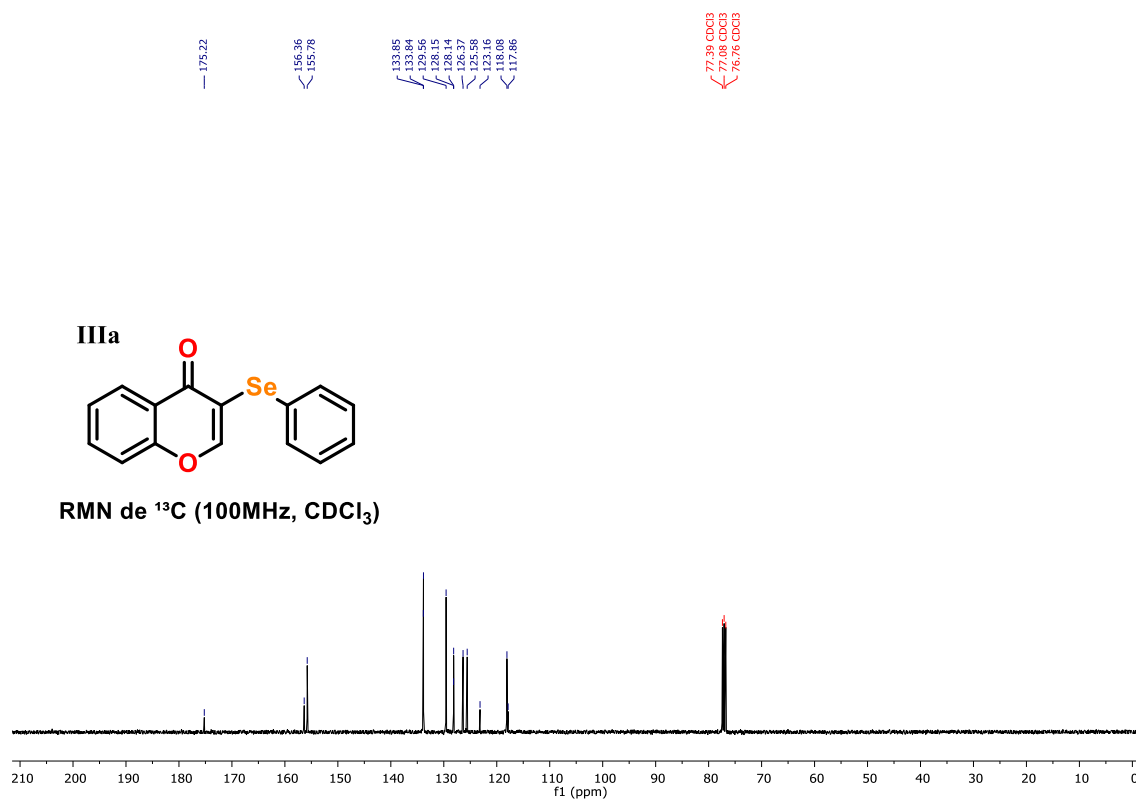


Figura 33. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIb** em CDCl_3 .

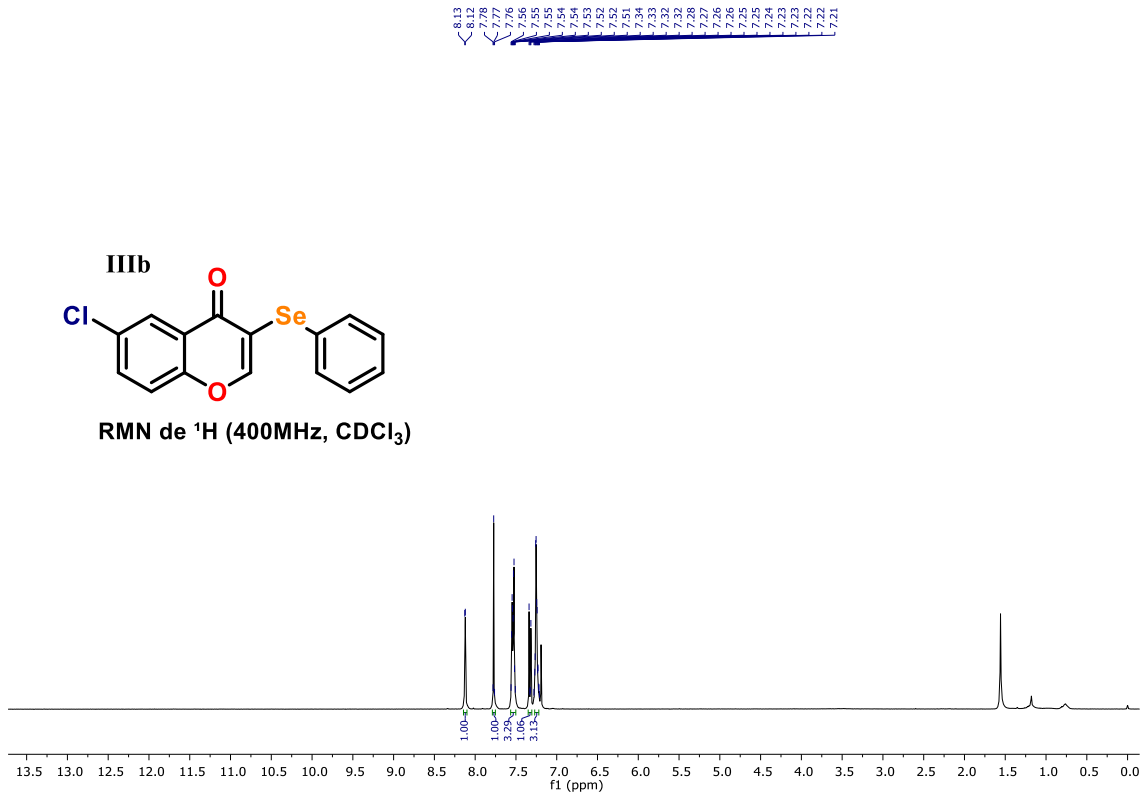


Figura 34. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIb** em CDCl_3 .

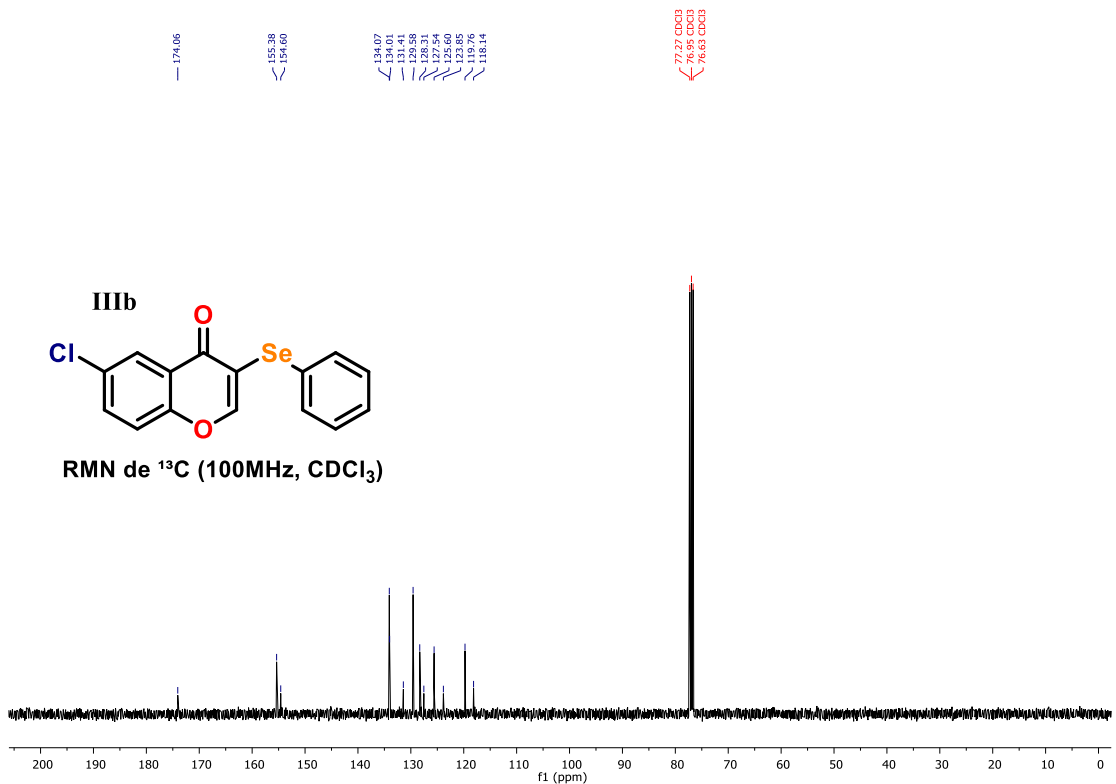


Figura 35. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIc** em CDCl_3 .

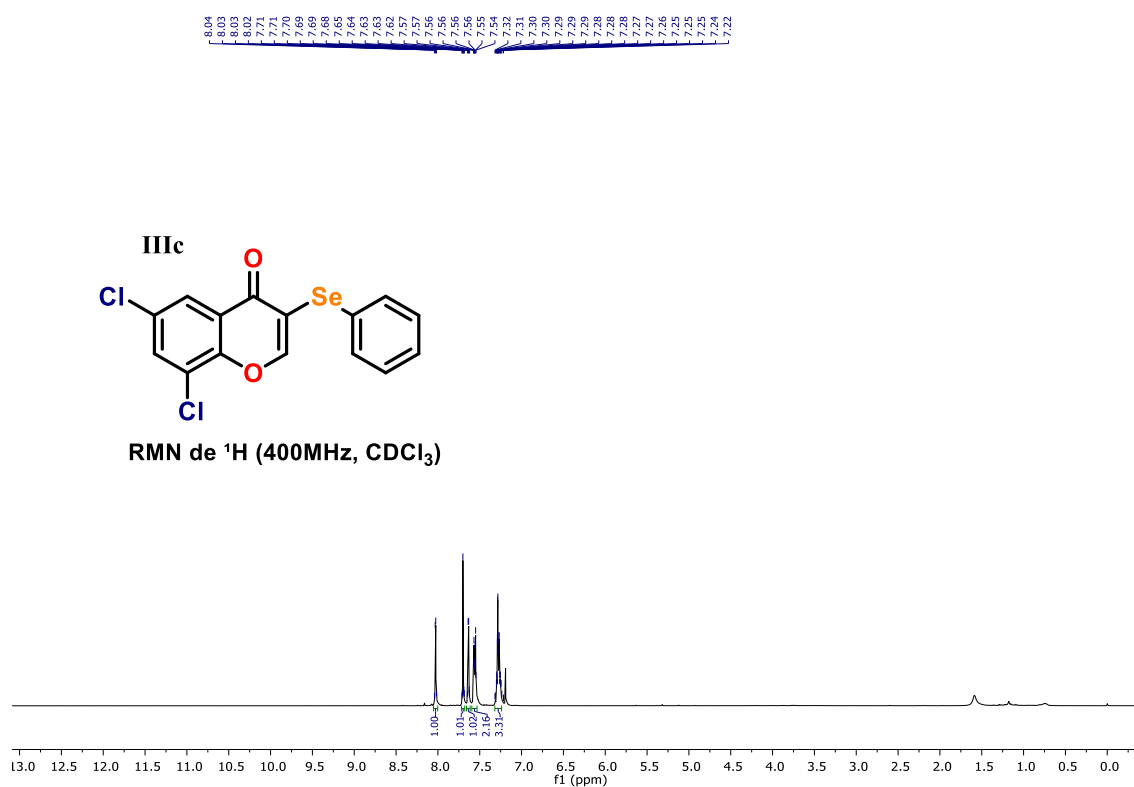


Figura 36. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIc** em CDCl_3 .

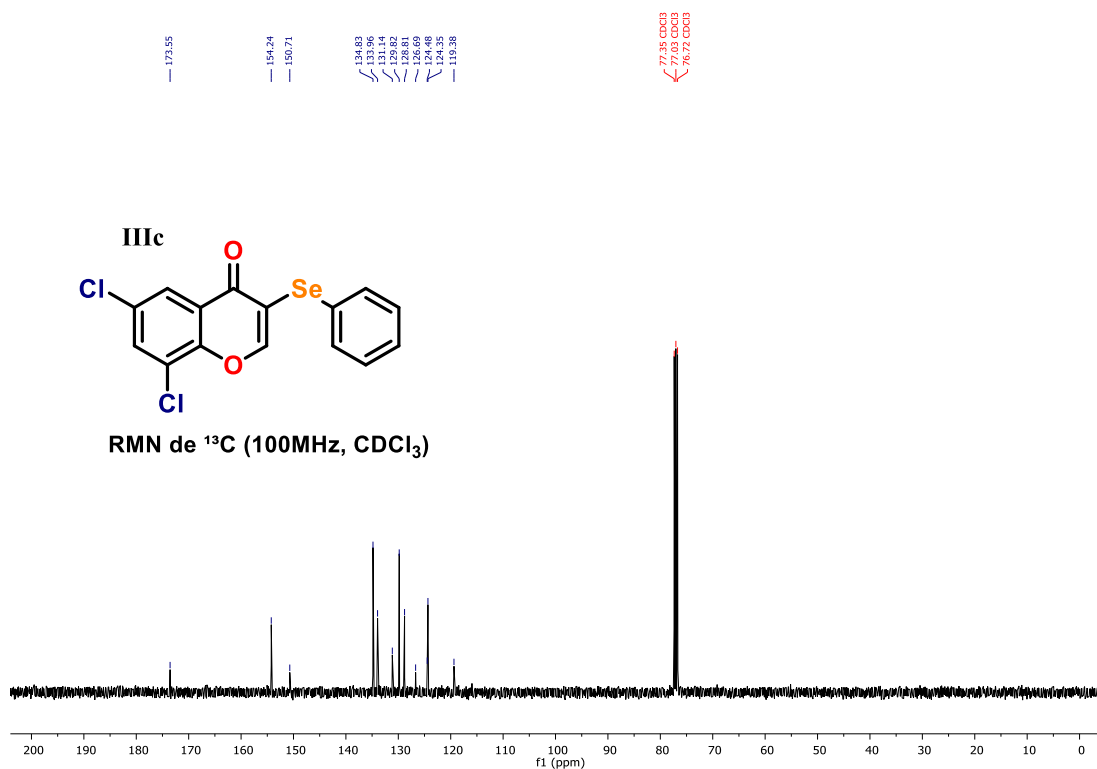


Figura 37. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIId** em CDCl_3 .

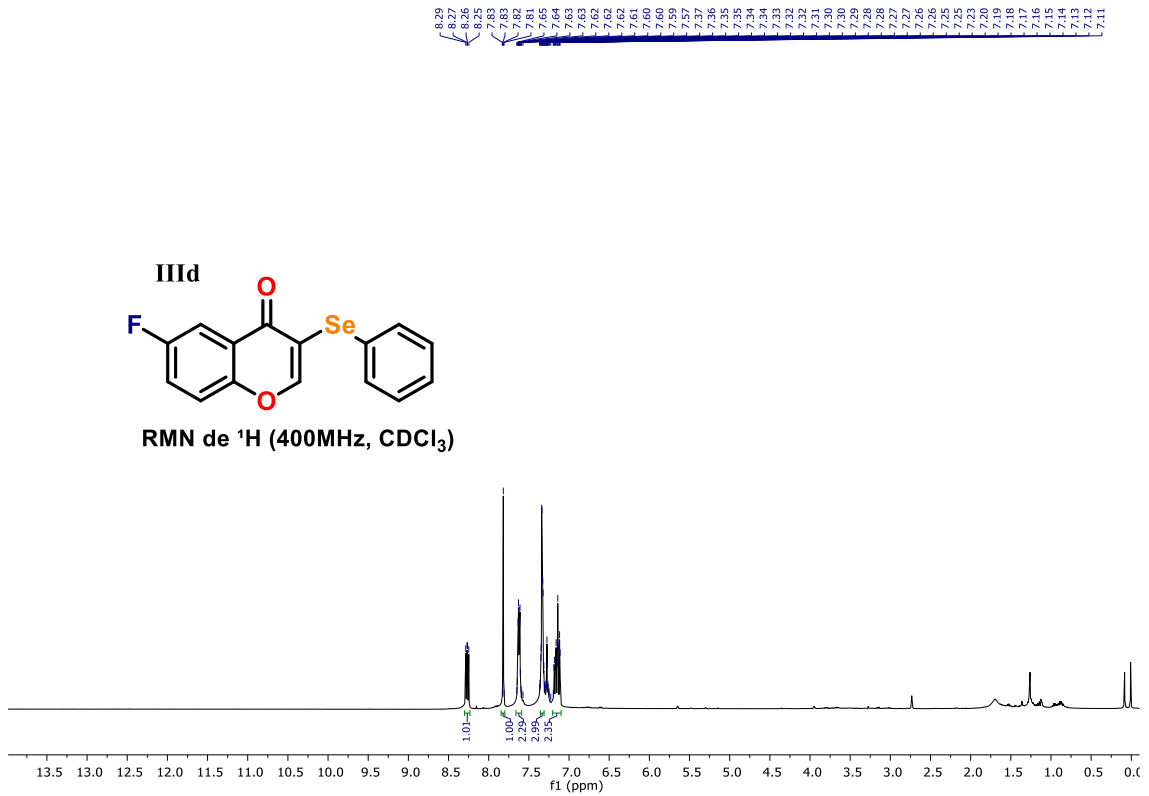


Figura 38. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIId** em CDCl_3 .

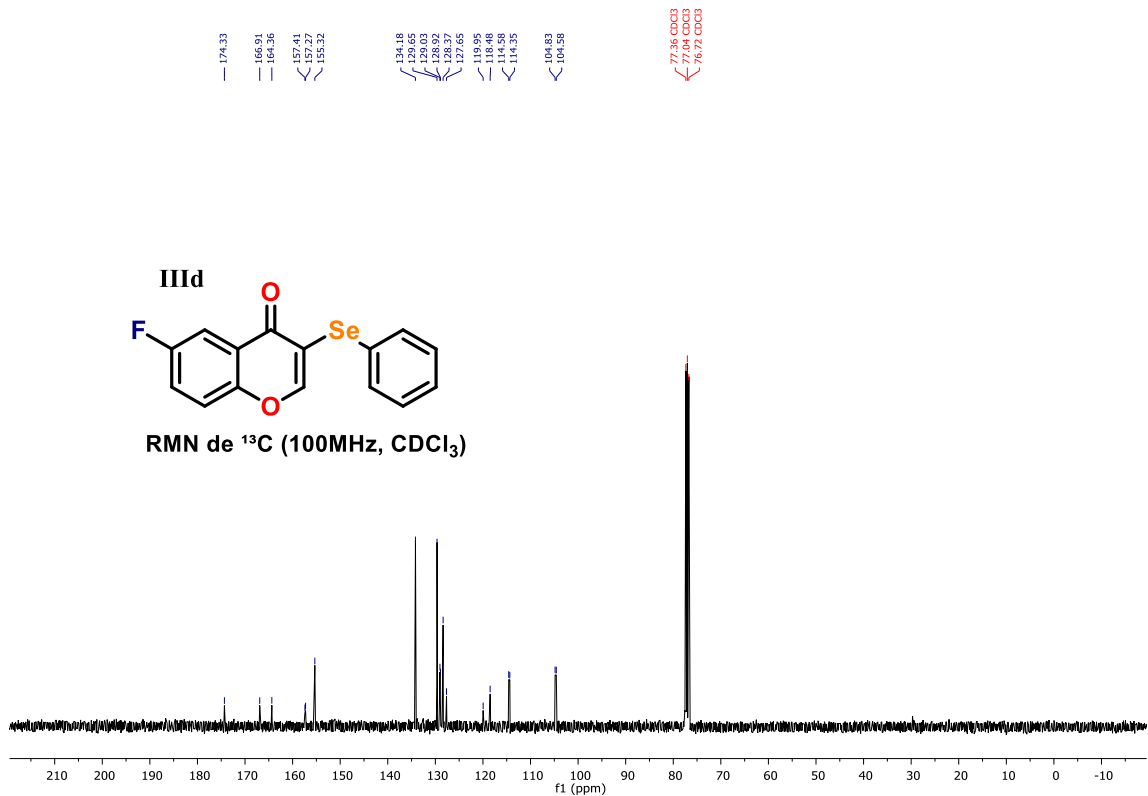


Figura 39. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIe** em CDCl_3 .

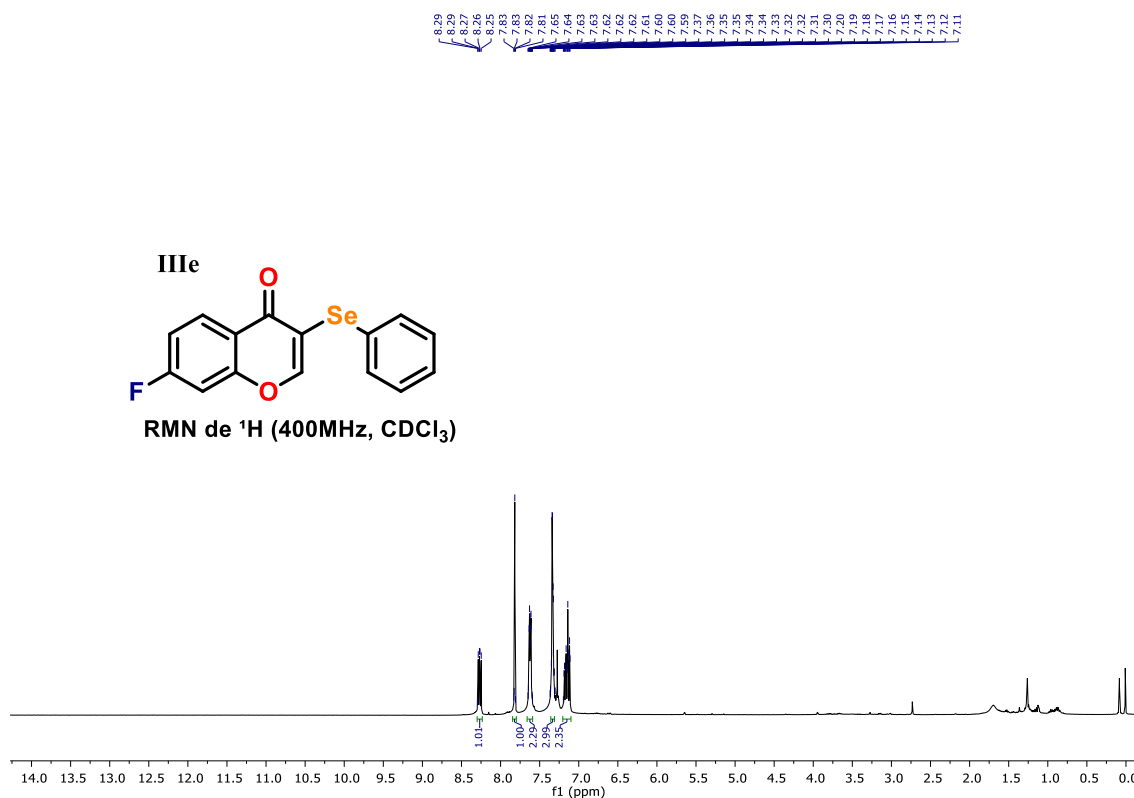


Figura 40. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIe** em CDCl_3 .

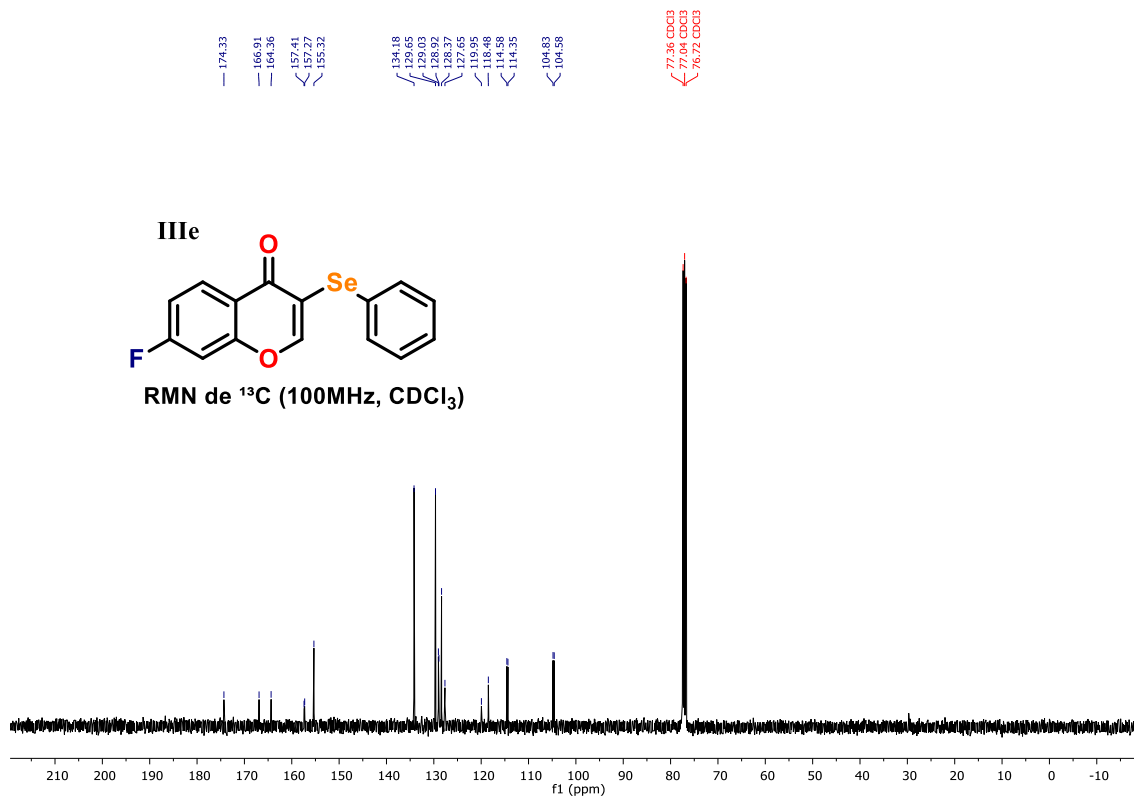


Figura 41. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **III**f em CDCl_3 .

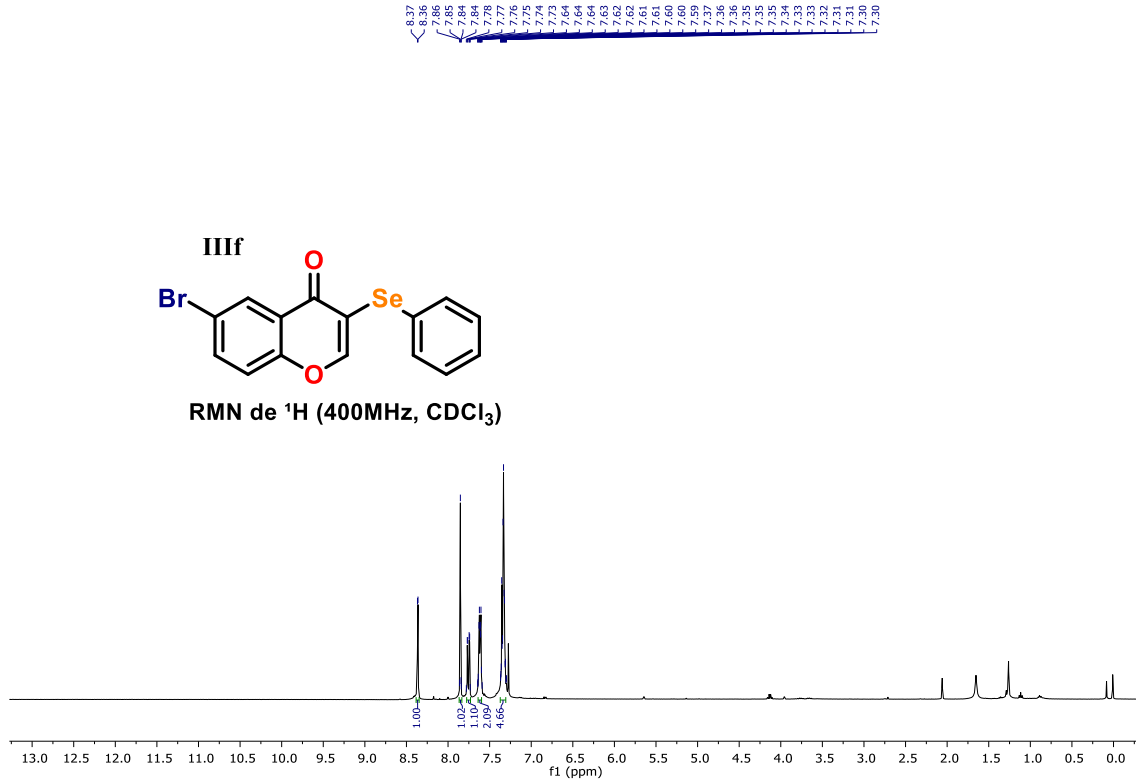


Figura 42. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **III**f em CDCl_3 .

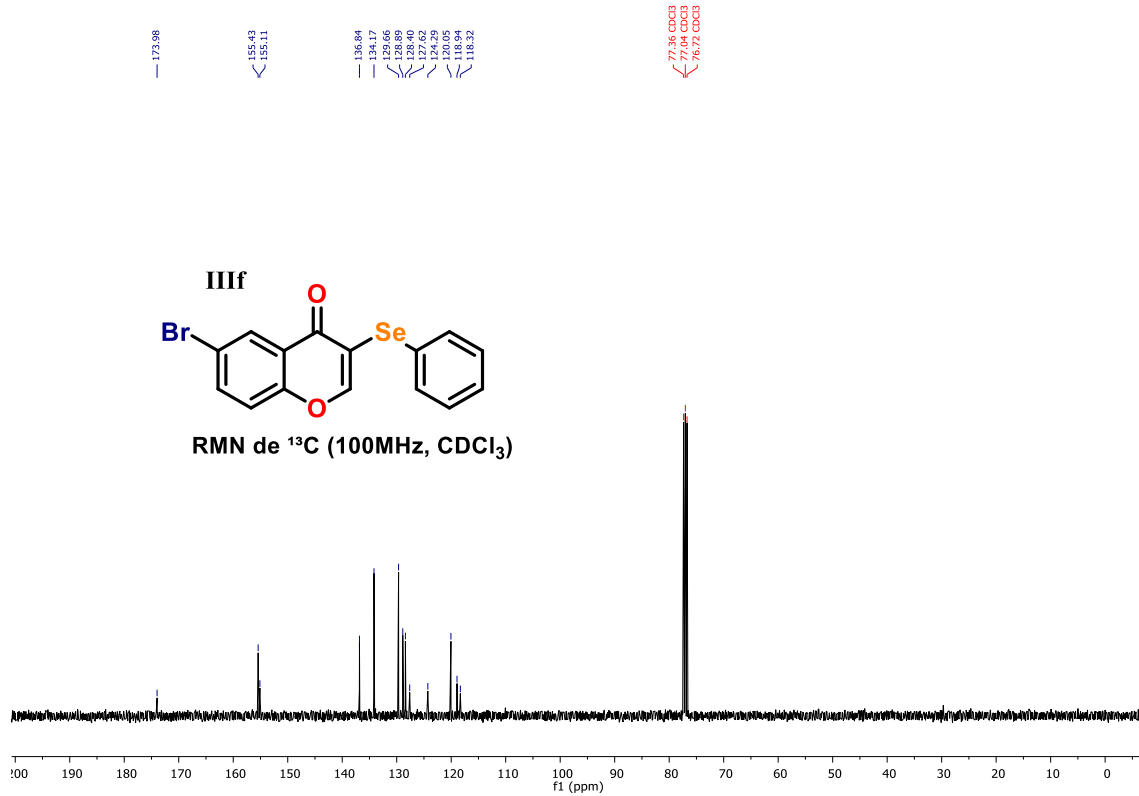


Figura 43. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIg em DMSO- d_6 .

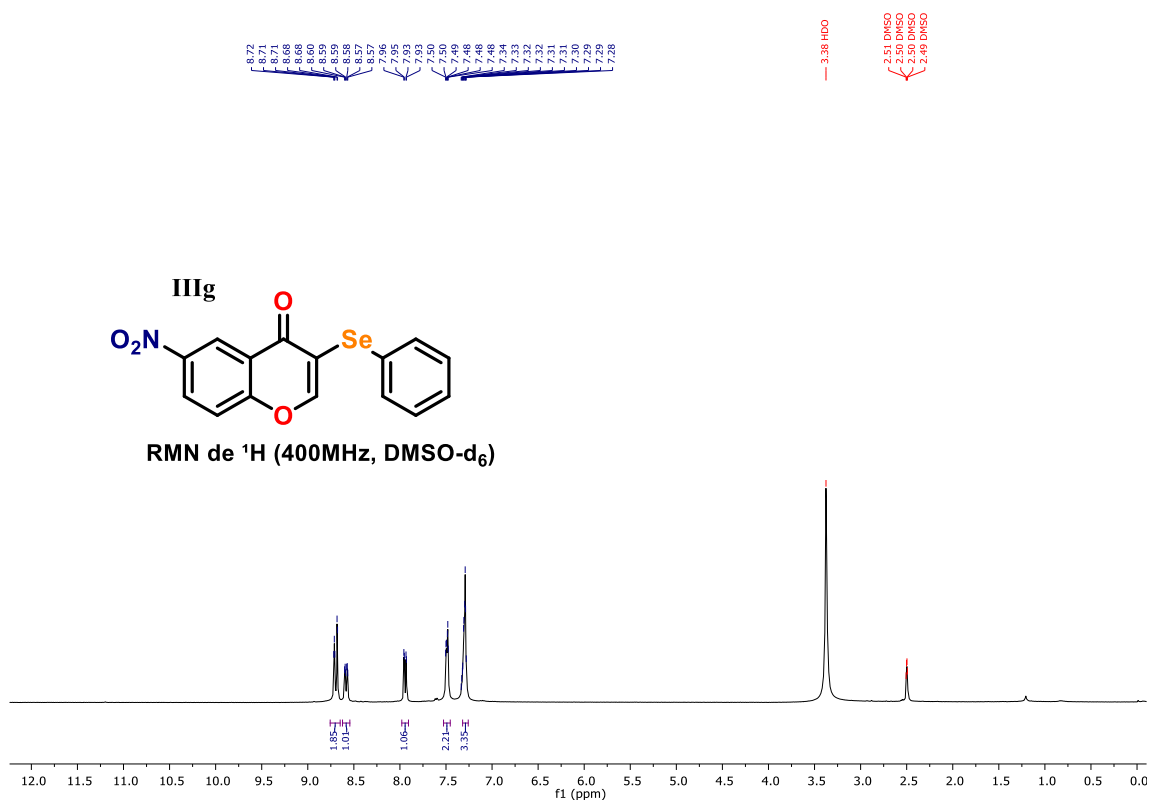


Figura 44. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIg em DMSO- d_6 .

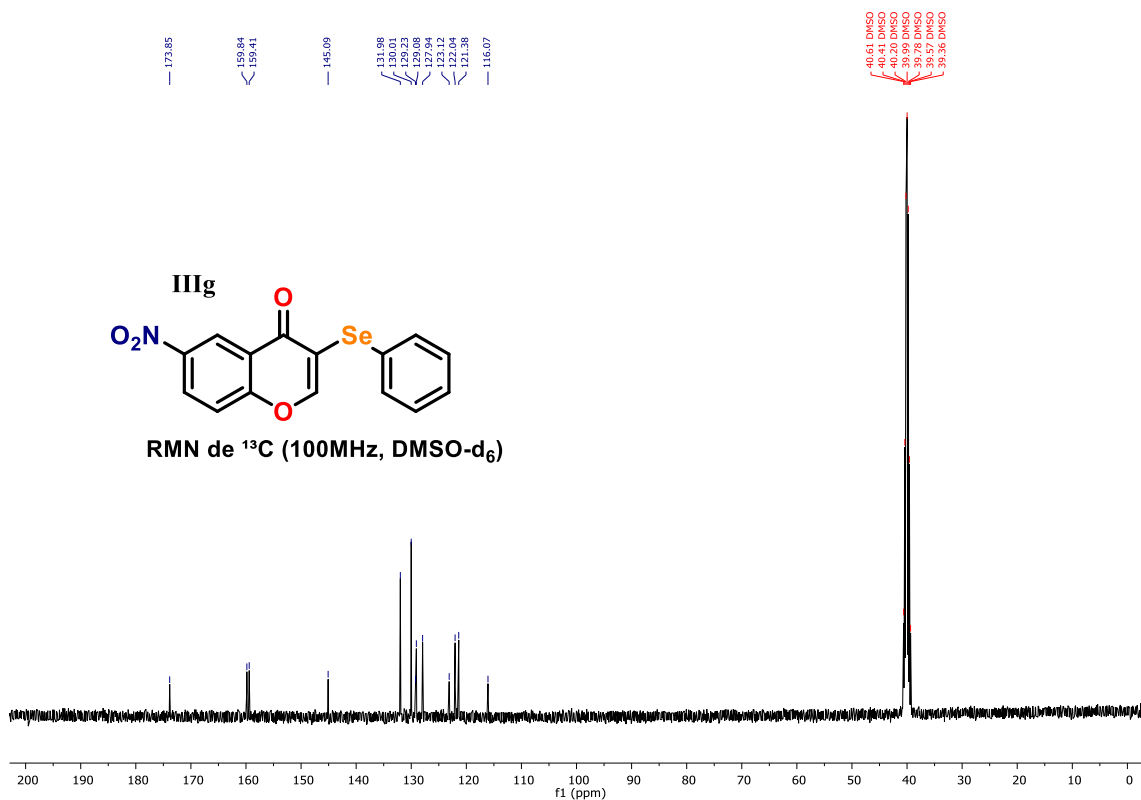


Figura 45. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIh** em CDCl_3 .

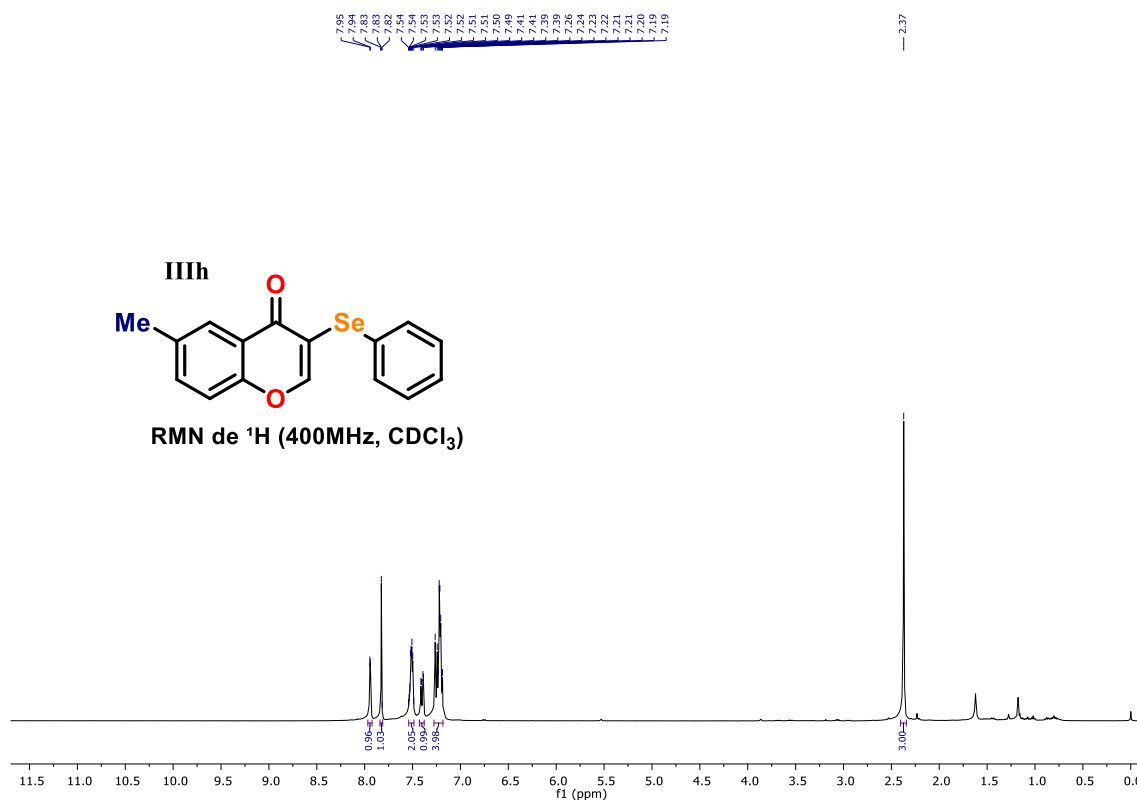


Figura 46. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIh** em CDCl_3 .

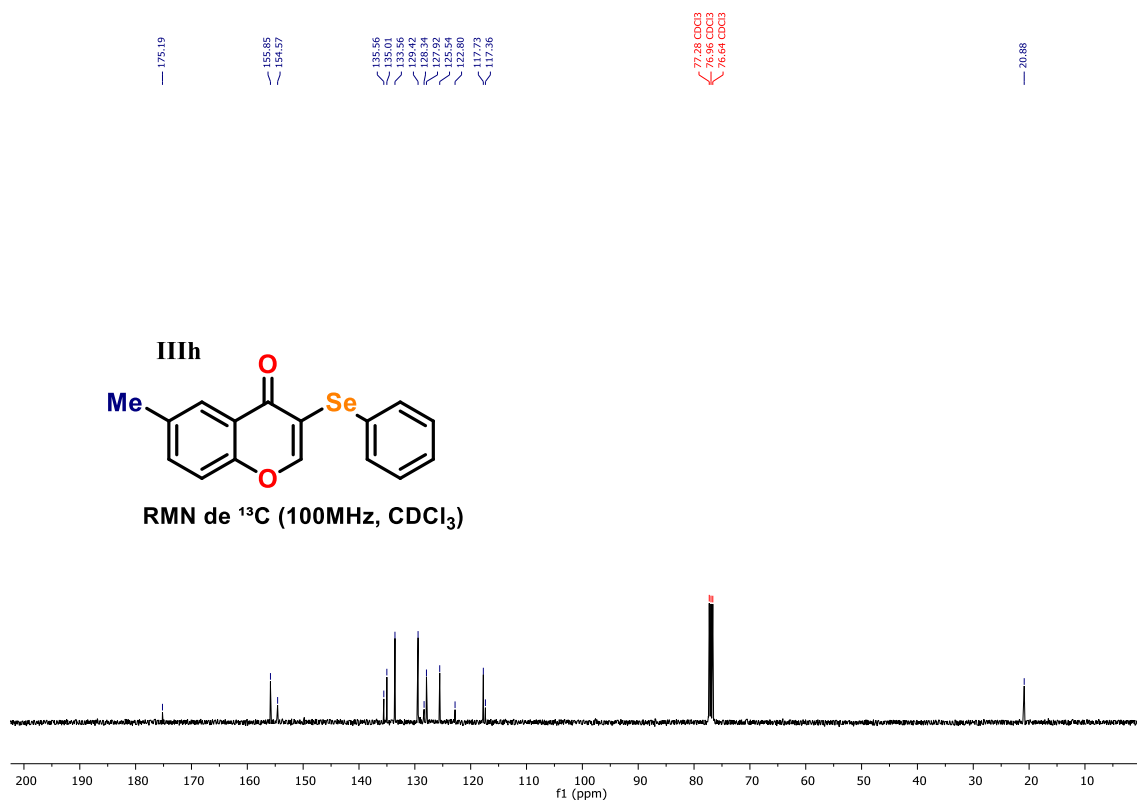


Figura 47. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIi** em CDCl_3 .

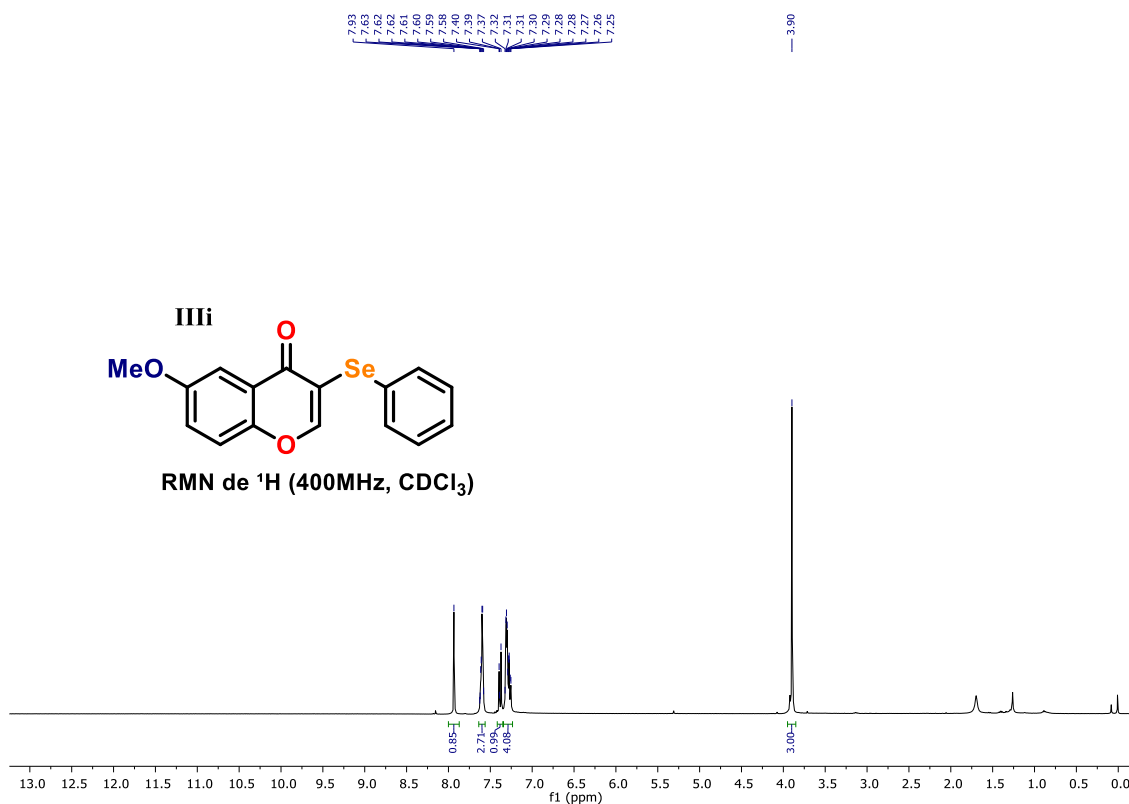


Figura 48. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIi** em CDCl_3 .

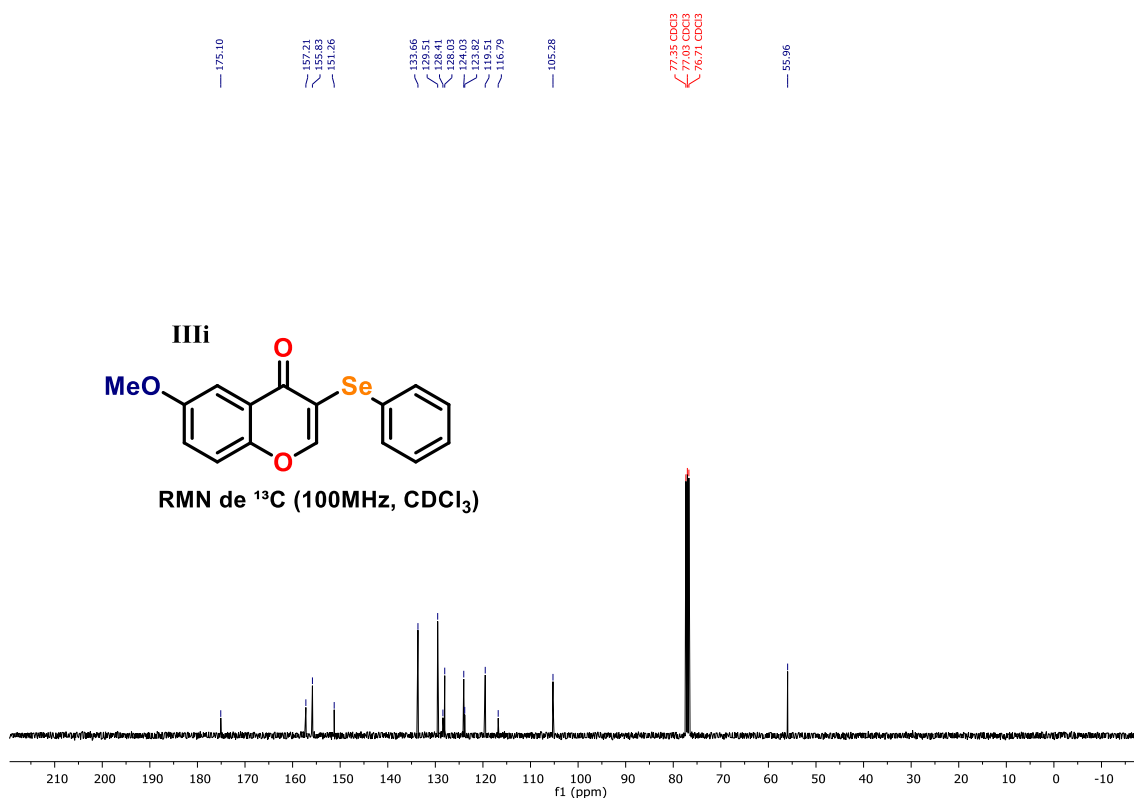


Figura 49. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIj** em DMSO-d_6 .

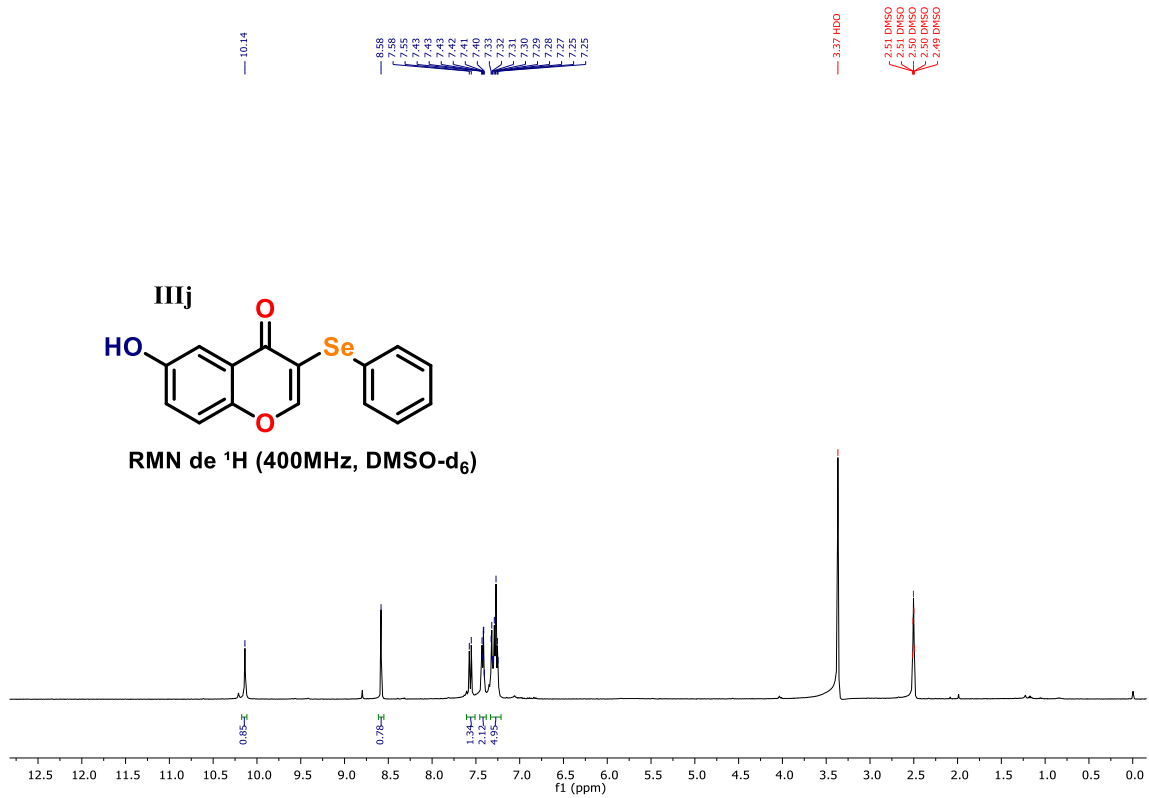


Figura 50. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIj** em DMSO-d_6 .

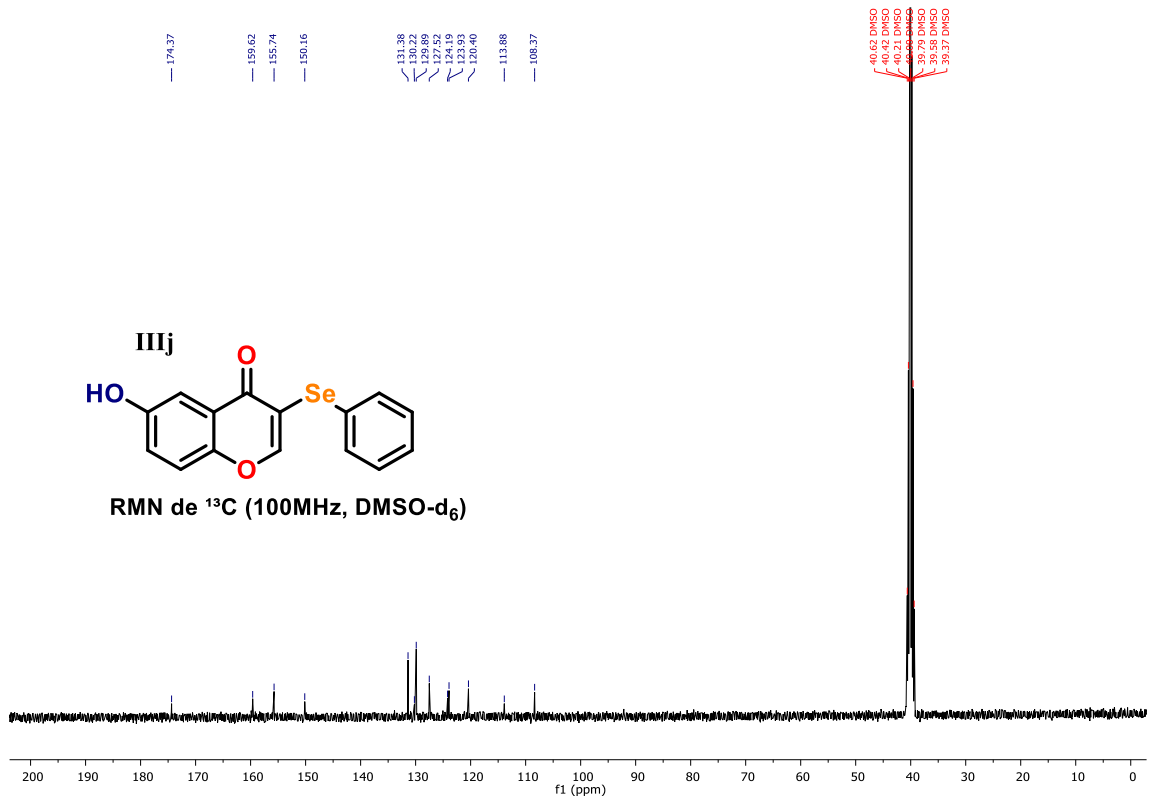


Figura 51. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIk** em CDCl_3 .

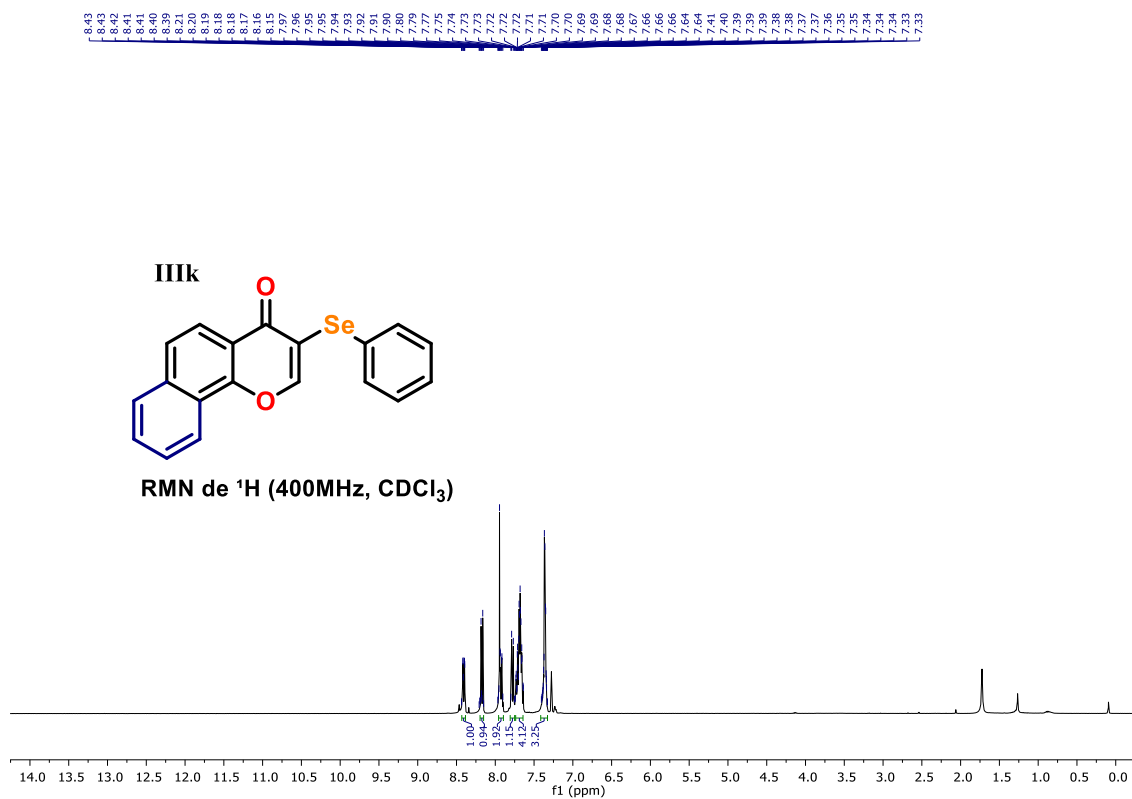


Figura 52. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIk** em CDCl_3 .

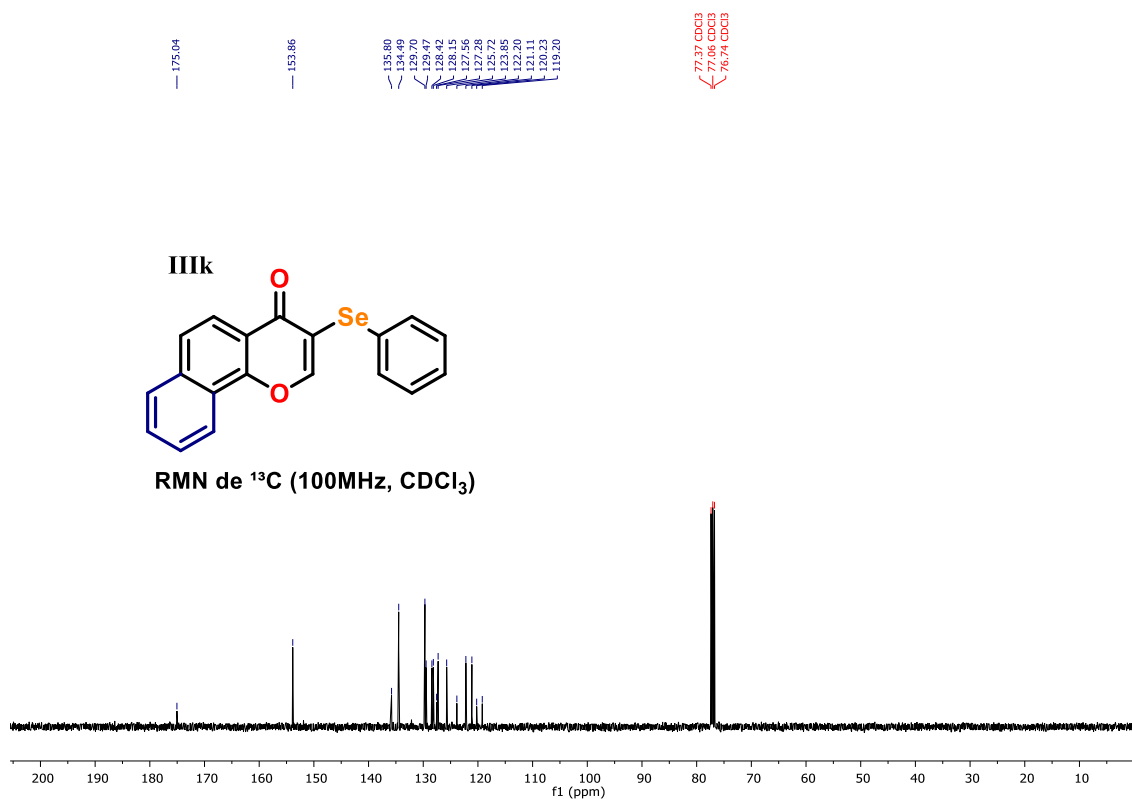


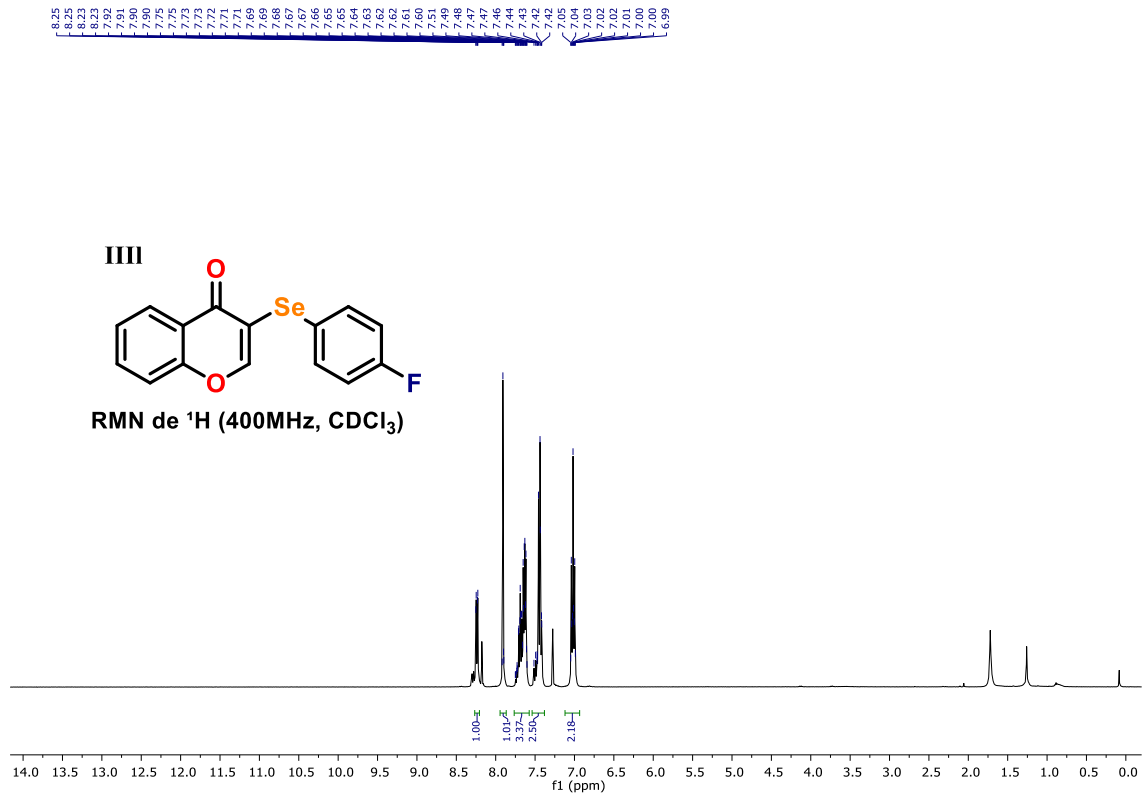
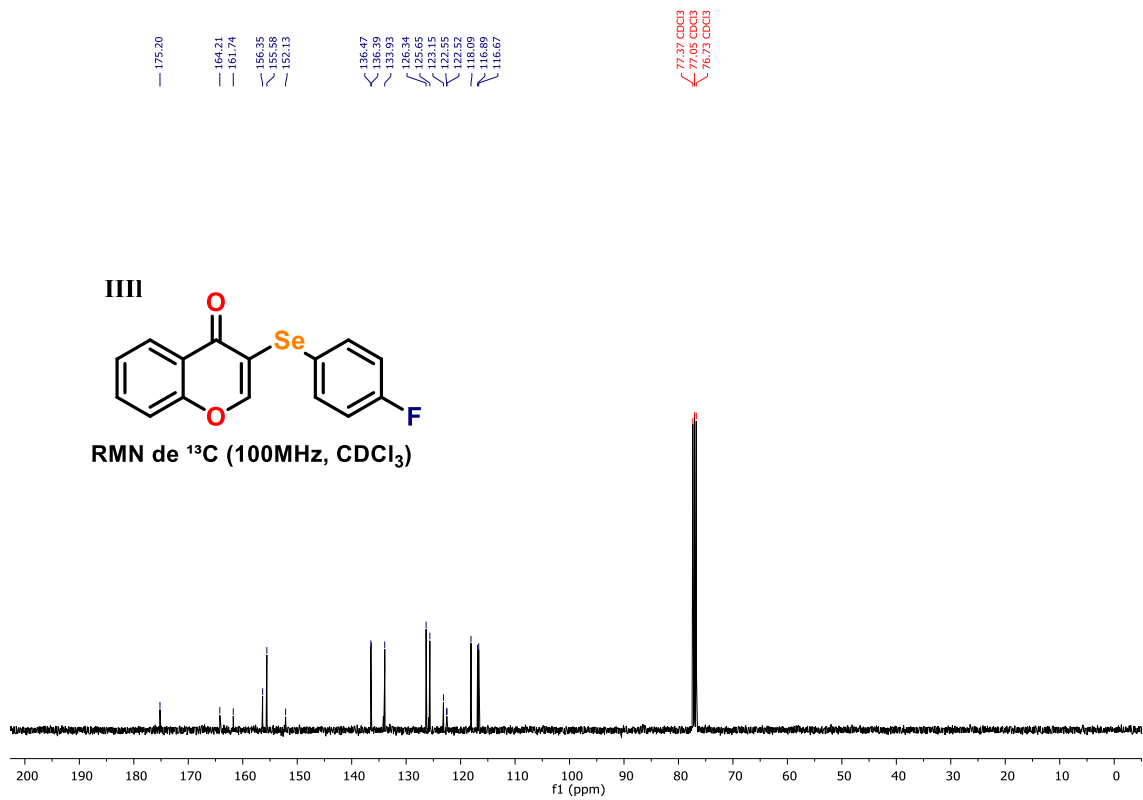
Figura 53. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **III** em CDCl_3 .Figura 54. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **III** em CDCl_3 .

Figura 55. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **III_m** em CDCl_3 .

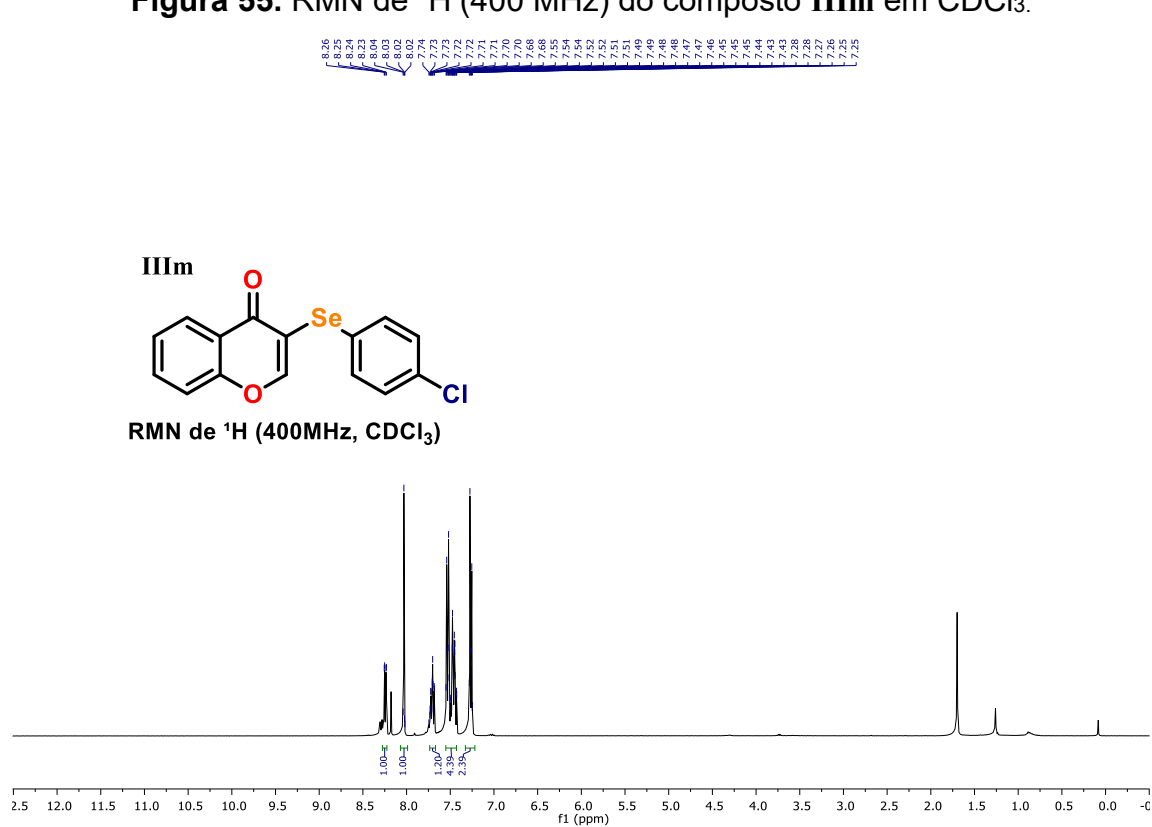


Figura 56. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **III_m** em CDCl_3 .

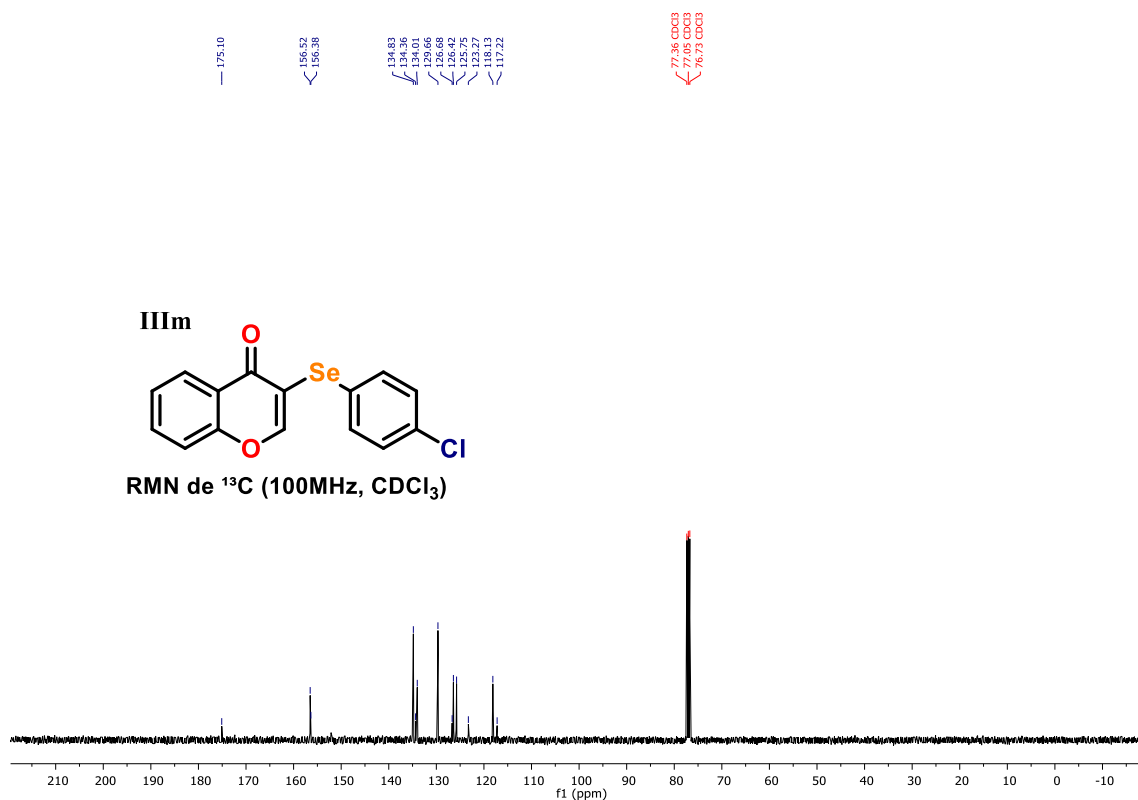


Figura 57. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **III_n** em CDCl_3 .

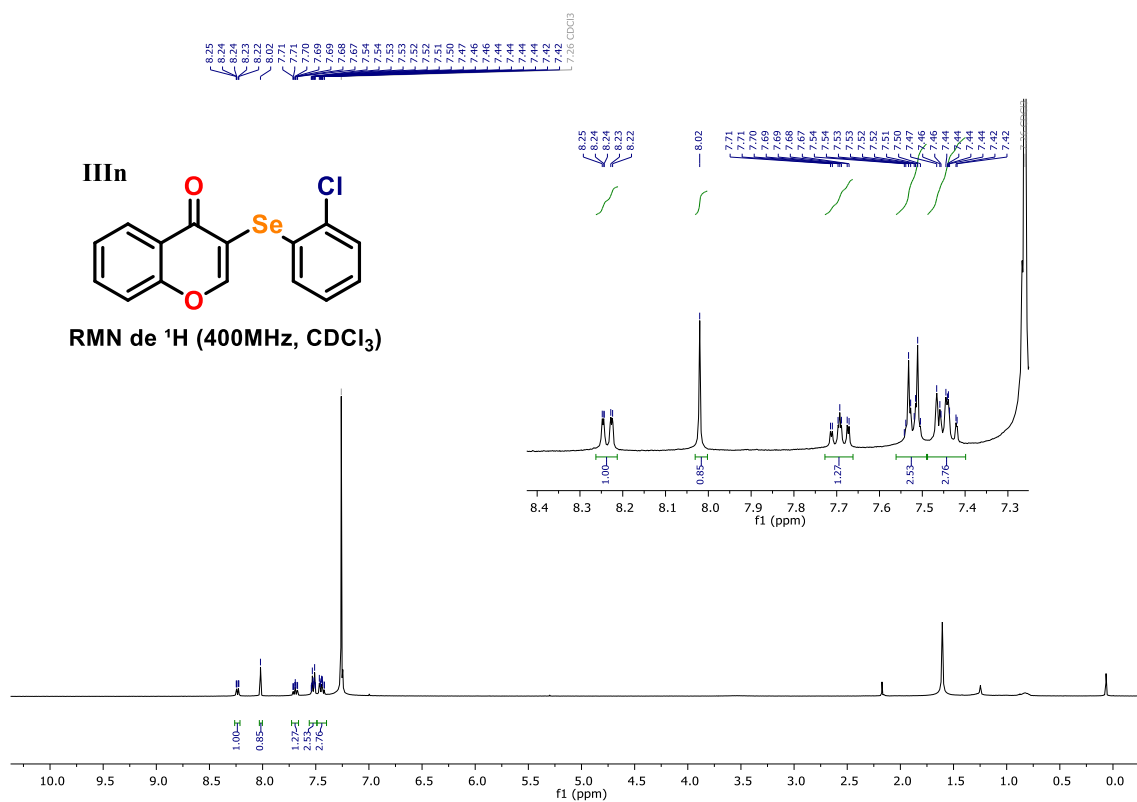


Figura 58. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **III_n** em CDCl_3 .

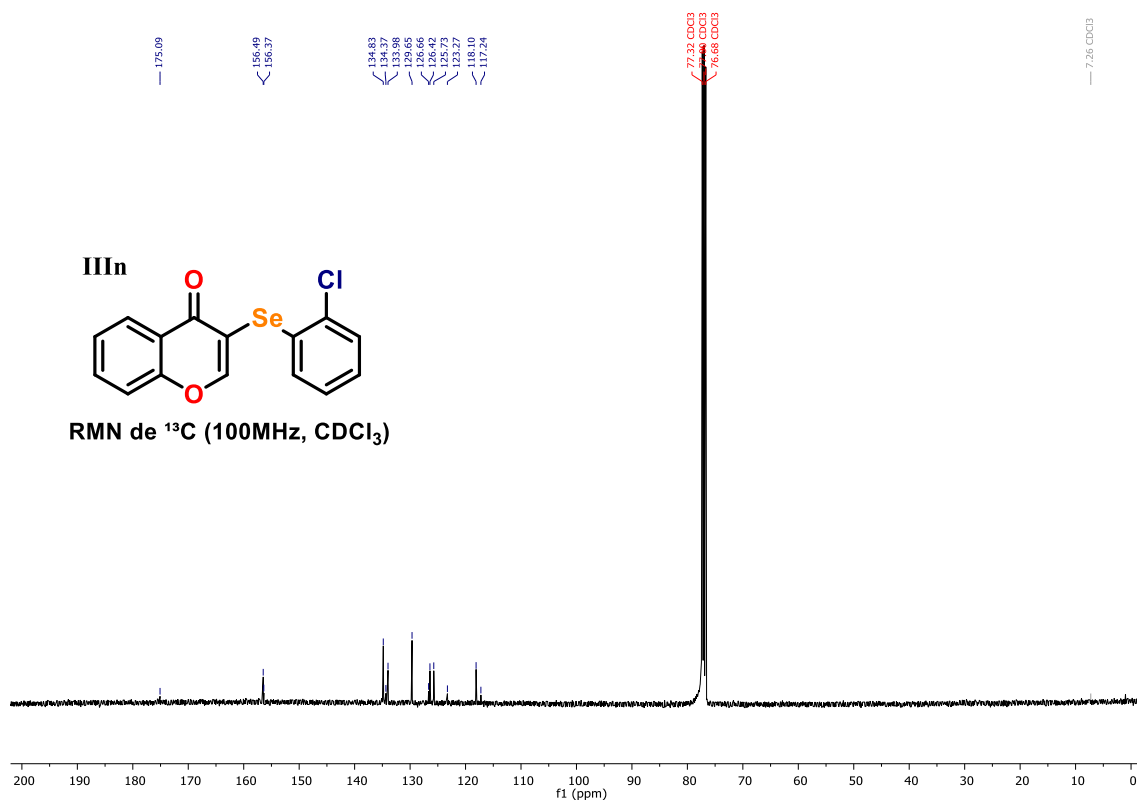


Figura 59. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIo** em CDCl_3 .

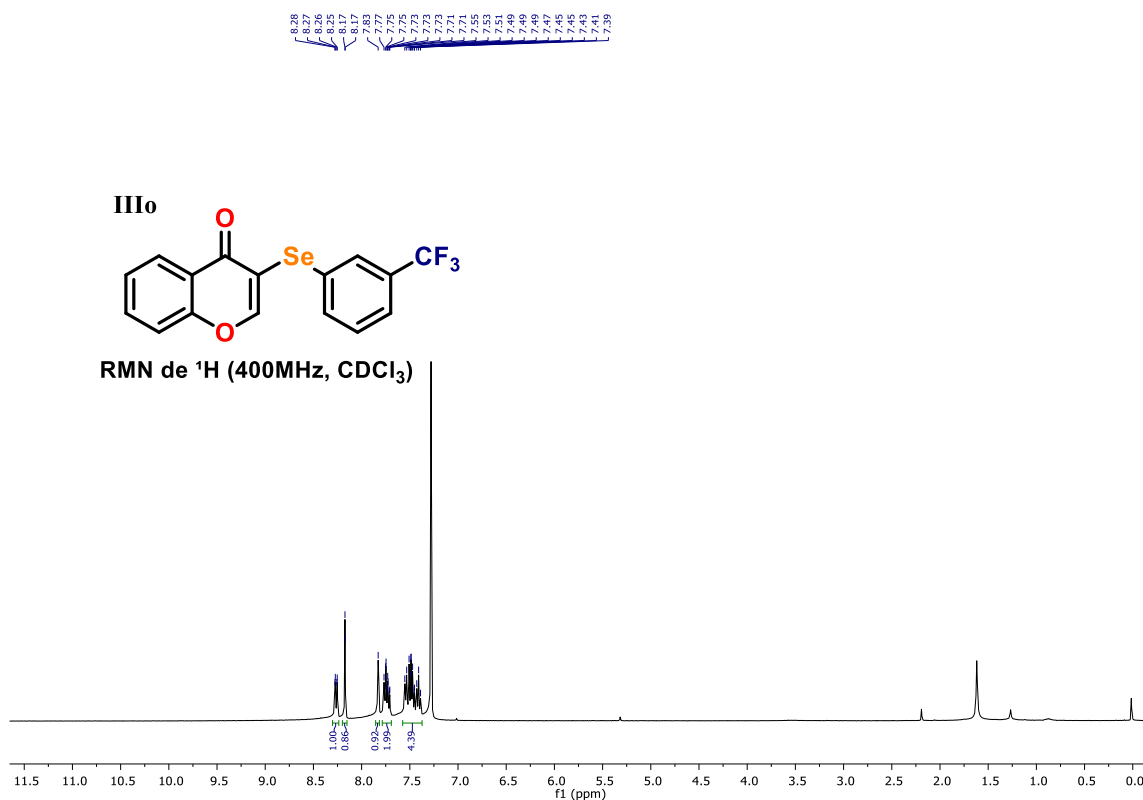


Figura 60. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIo** em CDCl_3 .

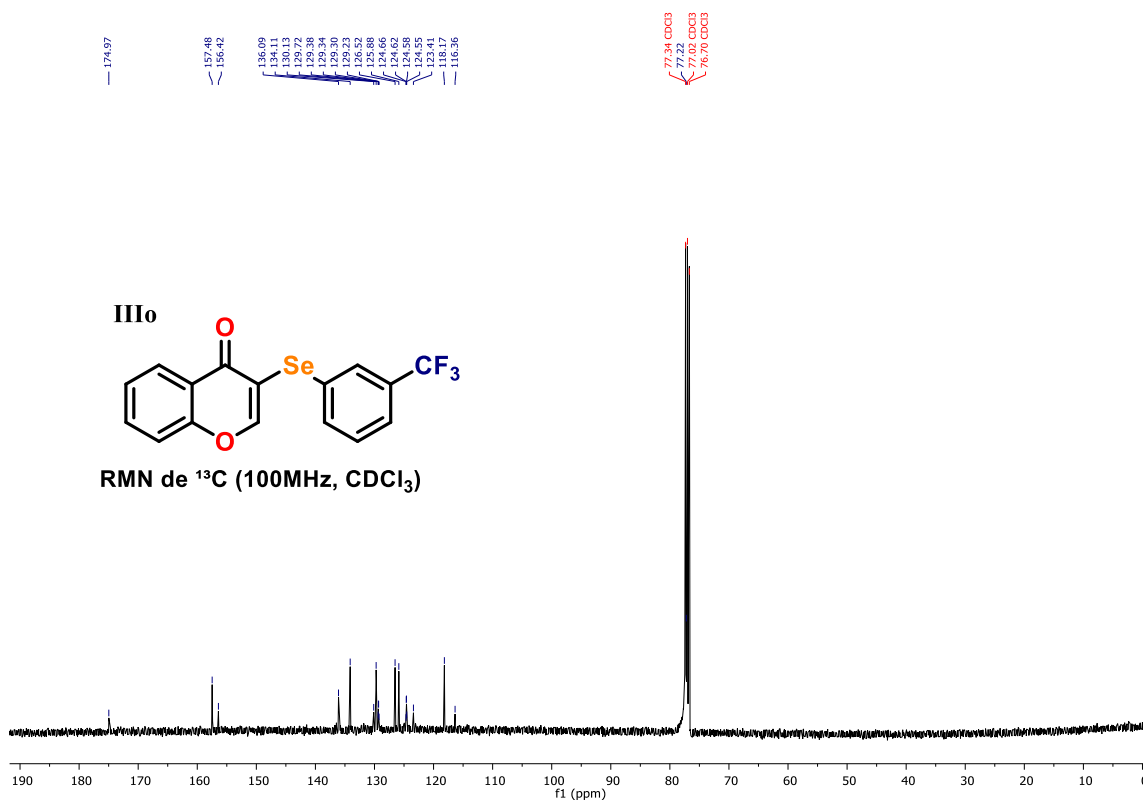


Figura 61. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIp** em CDCl_3 .

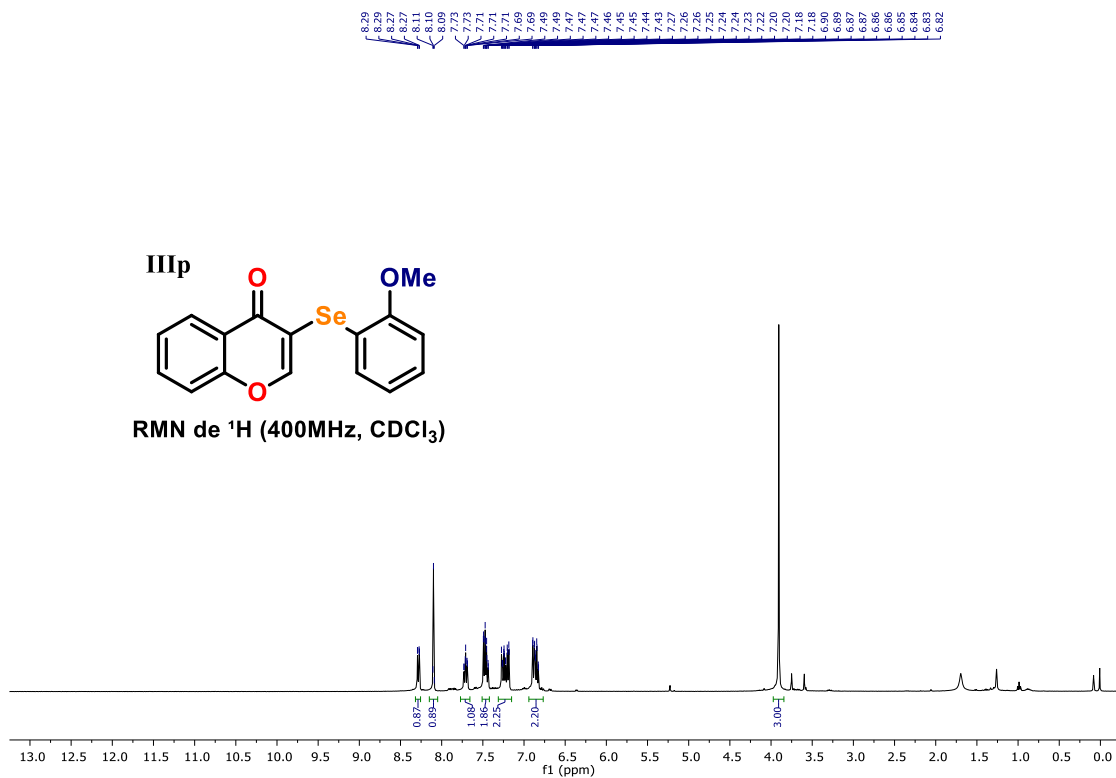


Figura 62. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIp** em CDCl_3 .

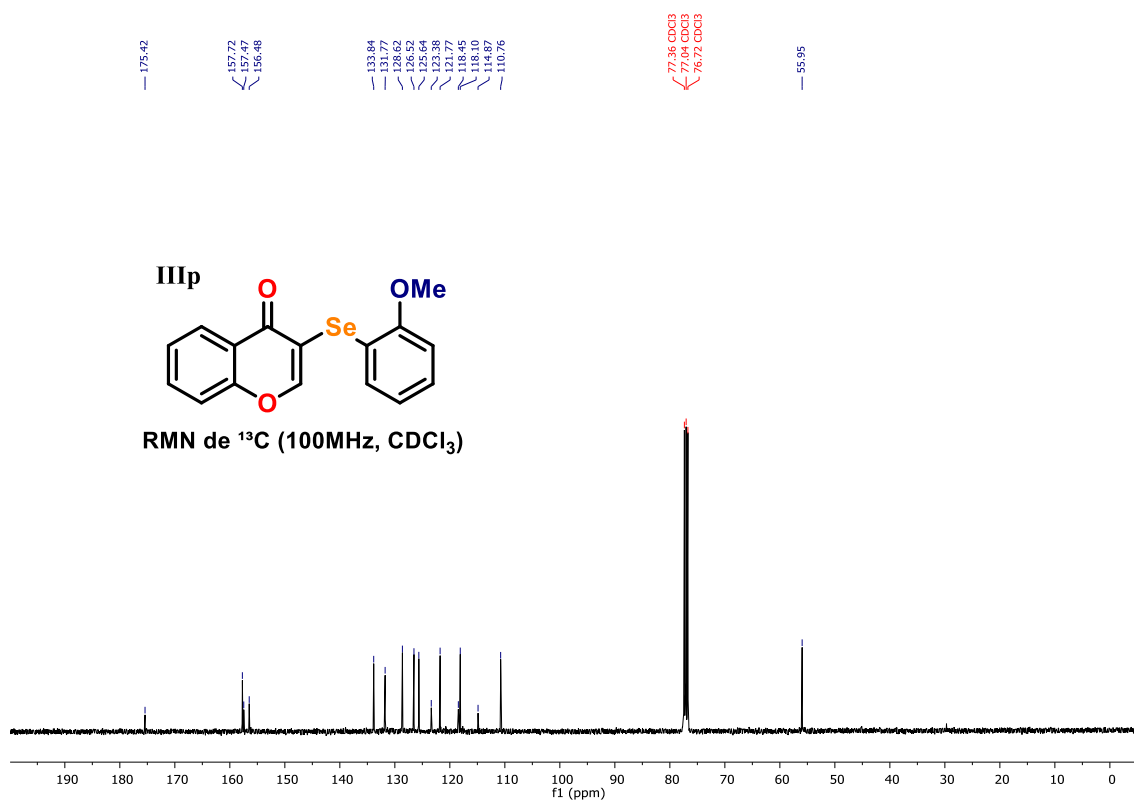


Figura 63. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIq** em CDCl_3 .

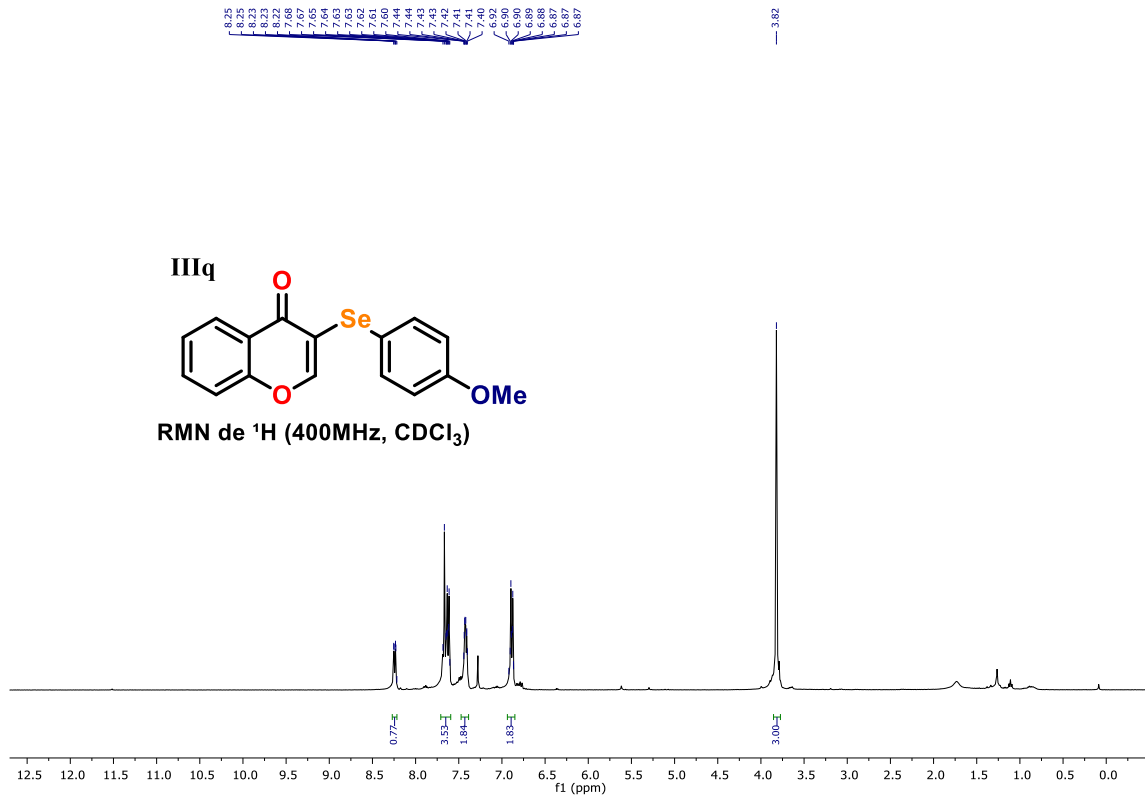


Figura 64. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIq** em CDCl_3 .

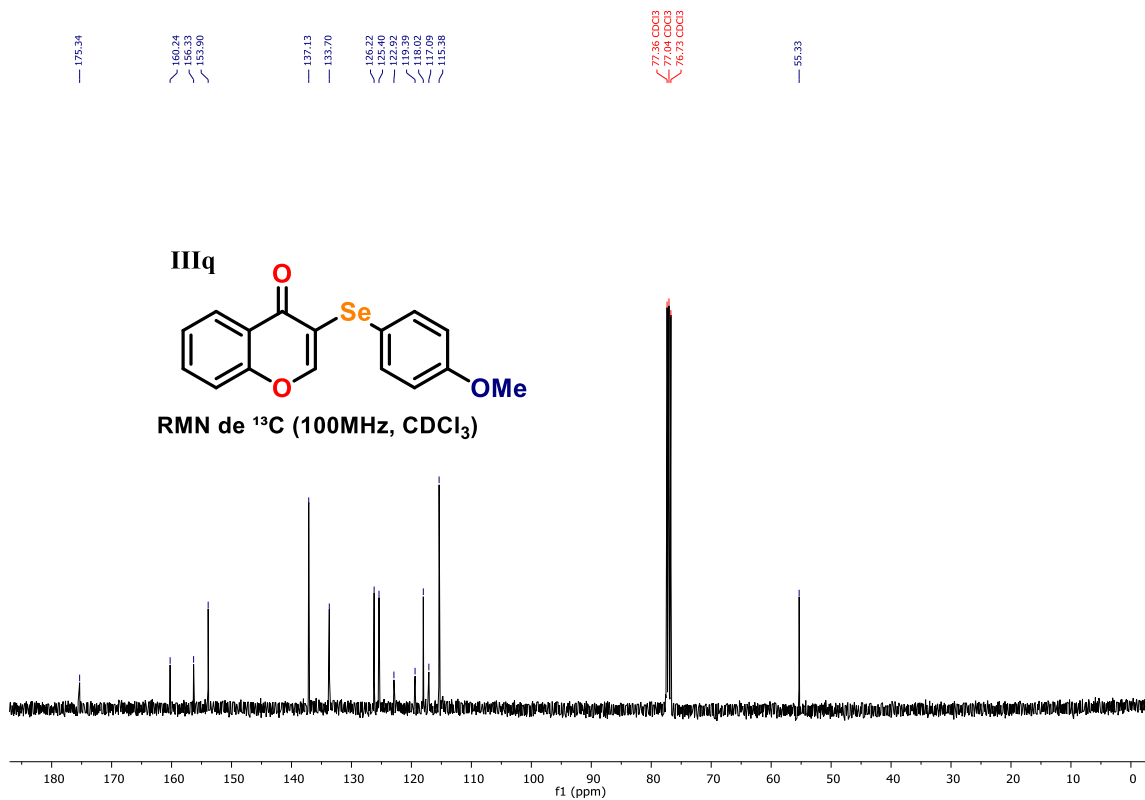


Figura 65. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIr** em CDCl_3 .

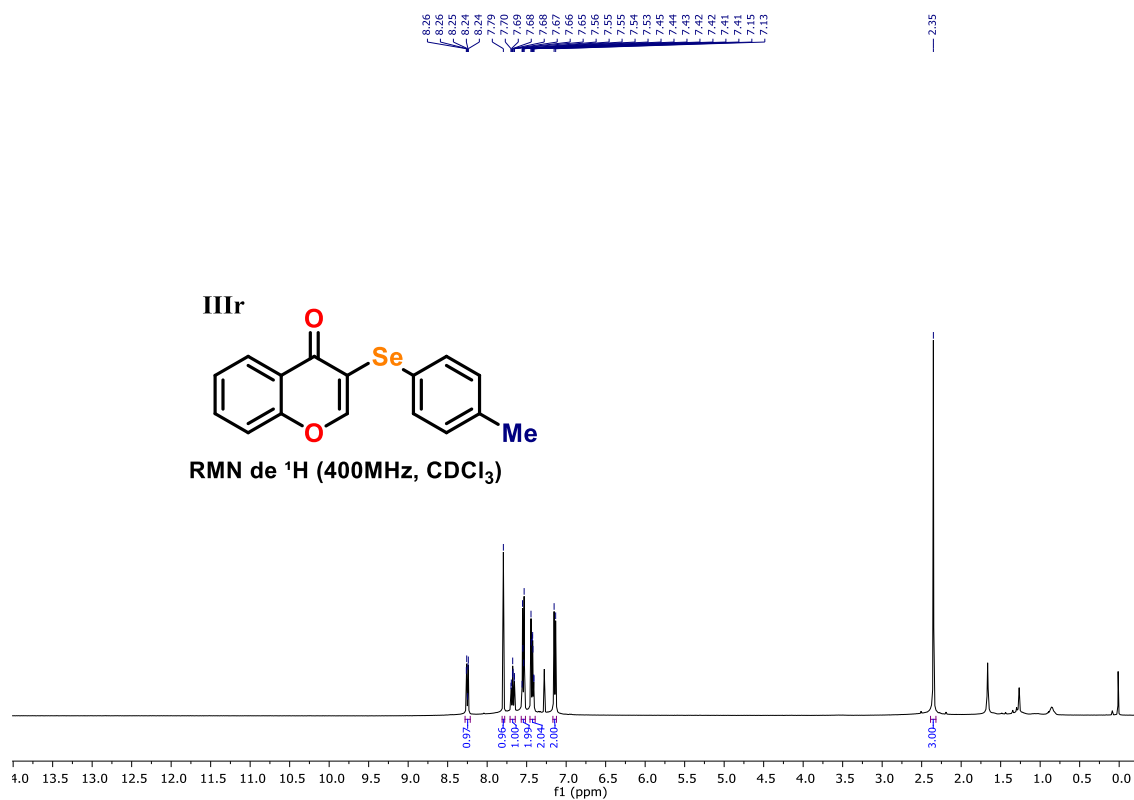


Figura 66. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIr** em CDCl_3 .

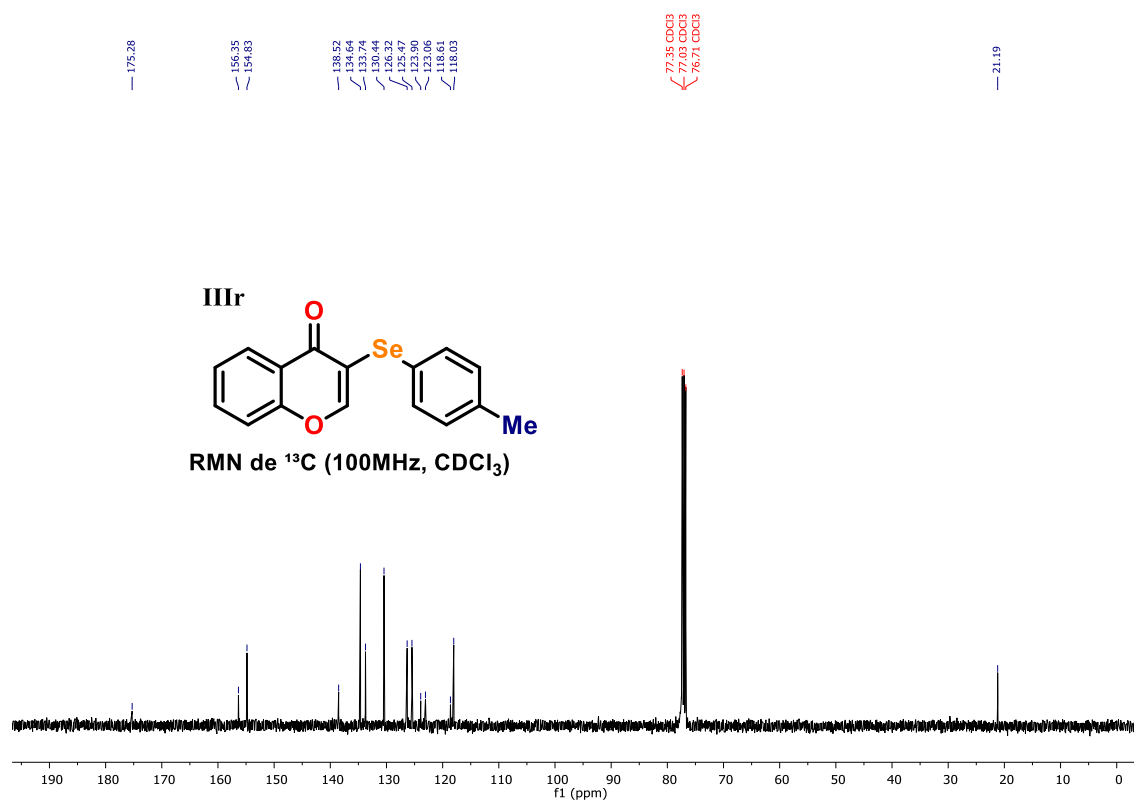


Figura 67. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **III**s em CDCl_3 .

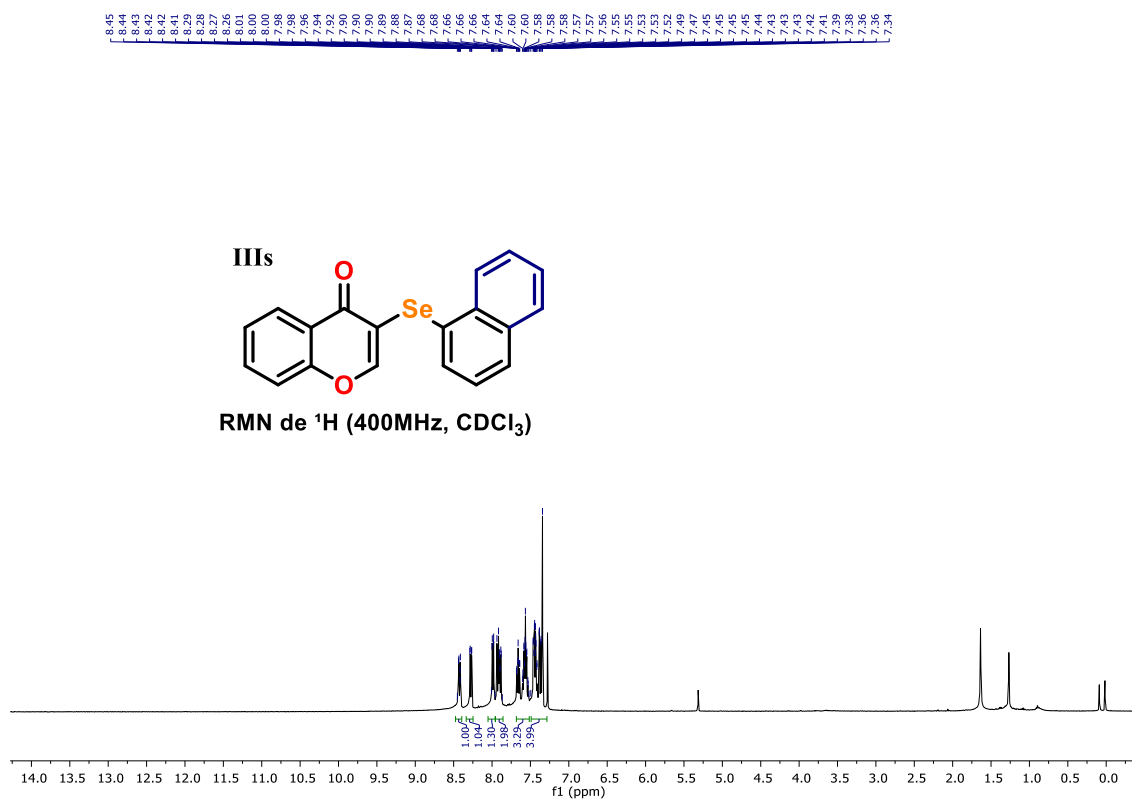


Figura 68. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **III**s em CDCl_3 .

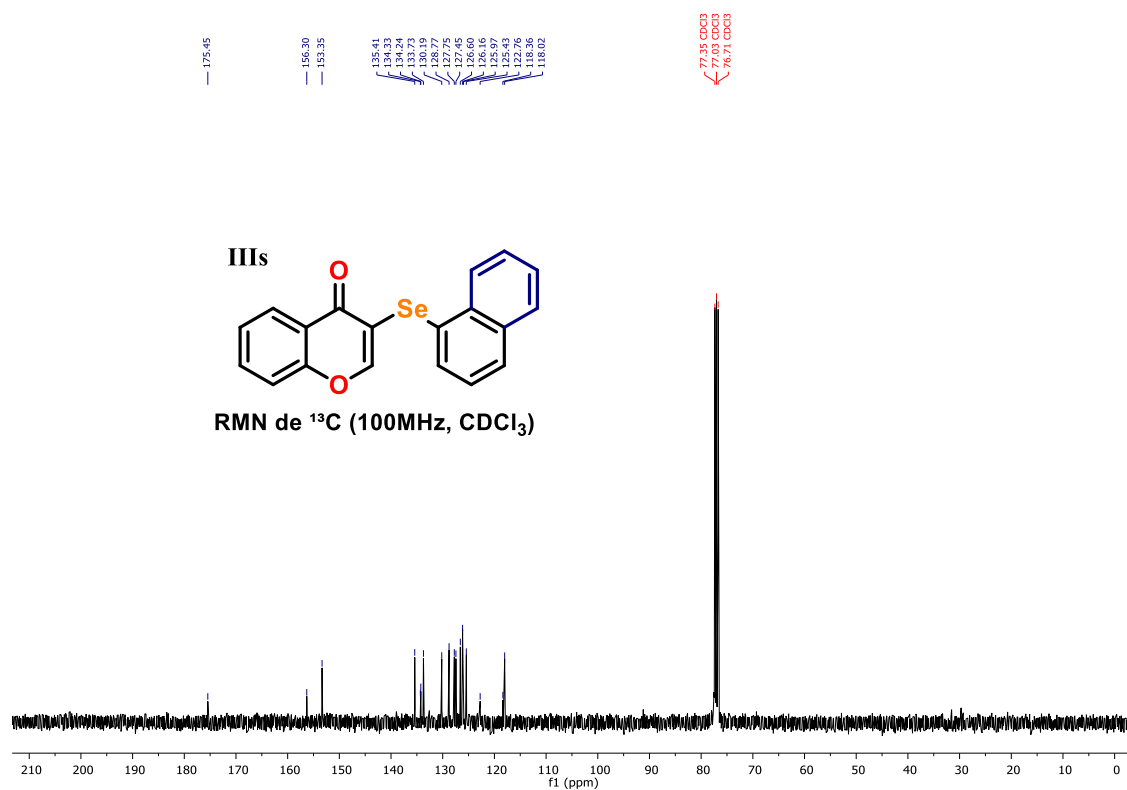


Figura 69. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **III**t em CDCl_3 .

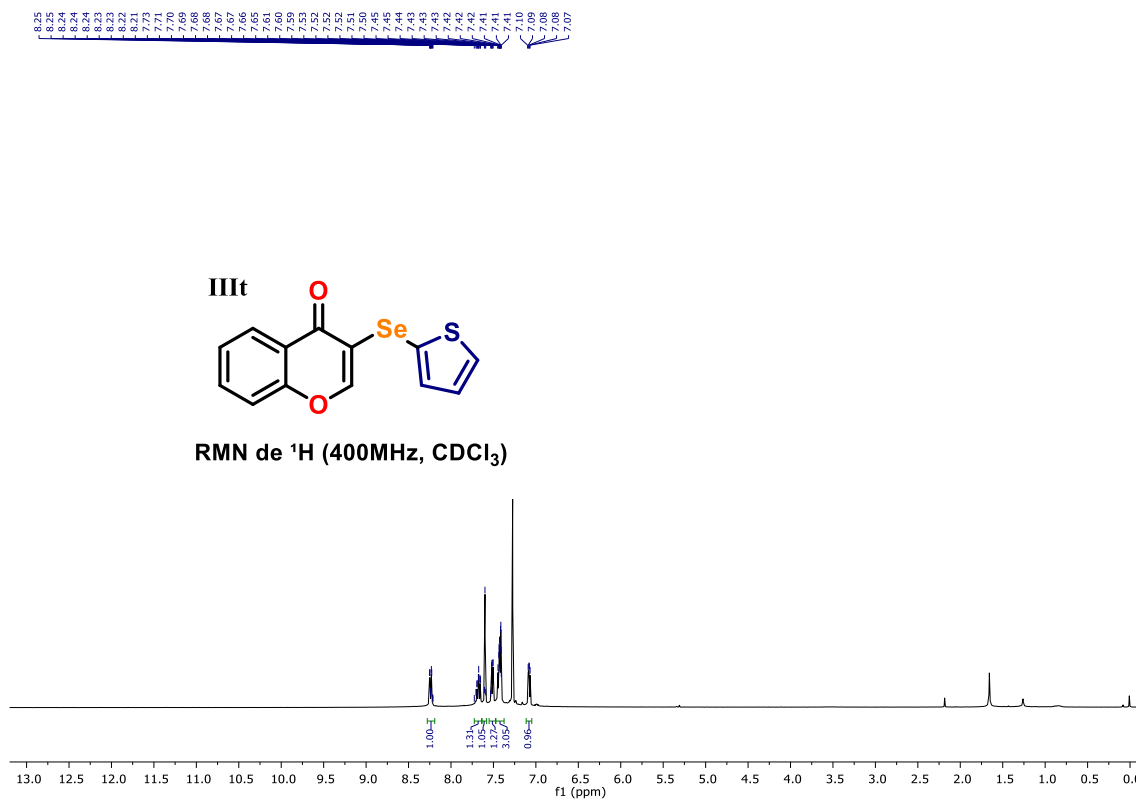


Figura 70. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **III**t em CDCl_3 .

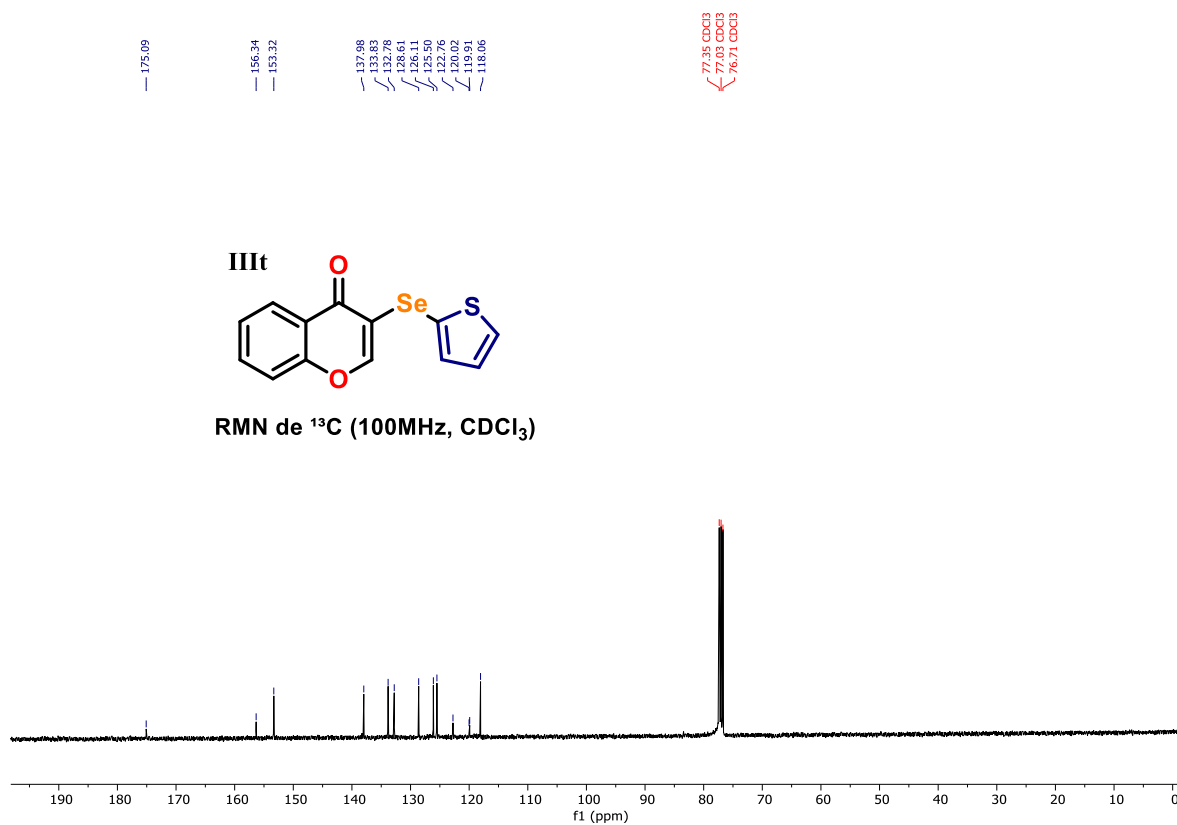


Figura 71. RMN de ^1H (400 MHz) do composto **IIIu** em CDCl_3 .

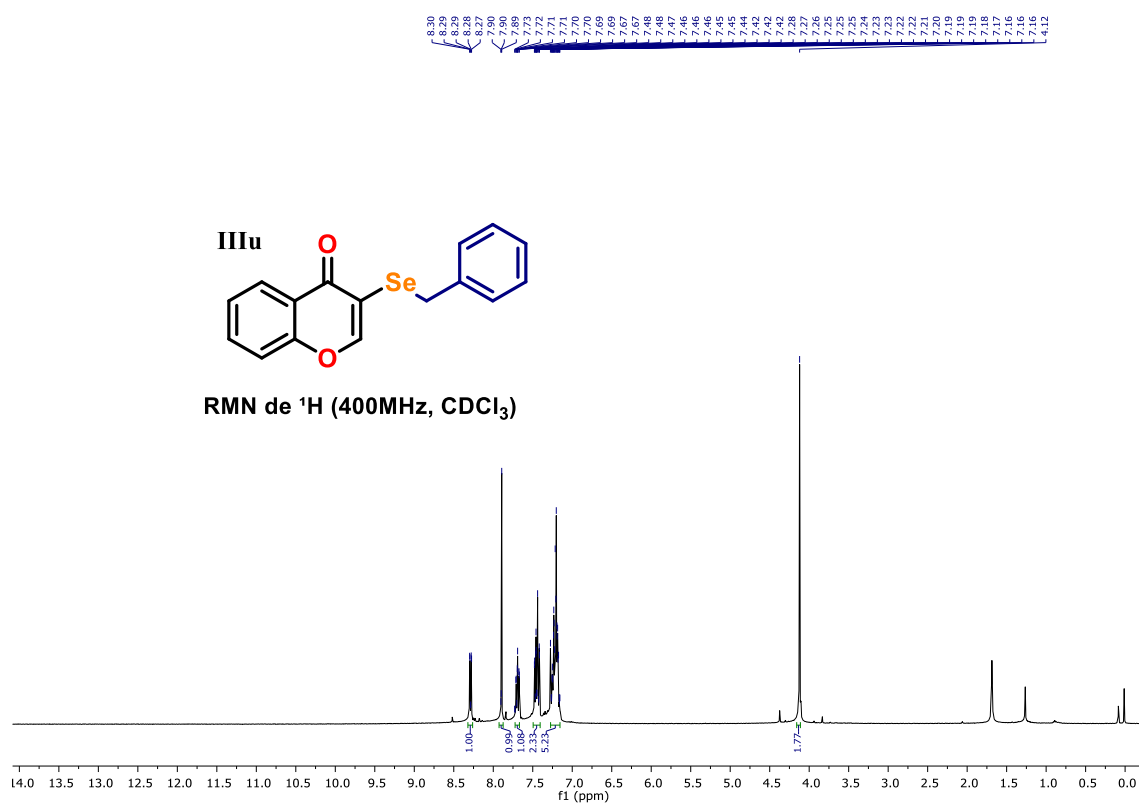


Figura 72. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto **IIIu** em CDCl_3 .

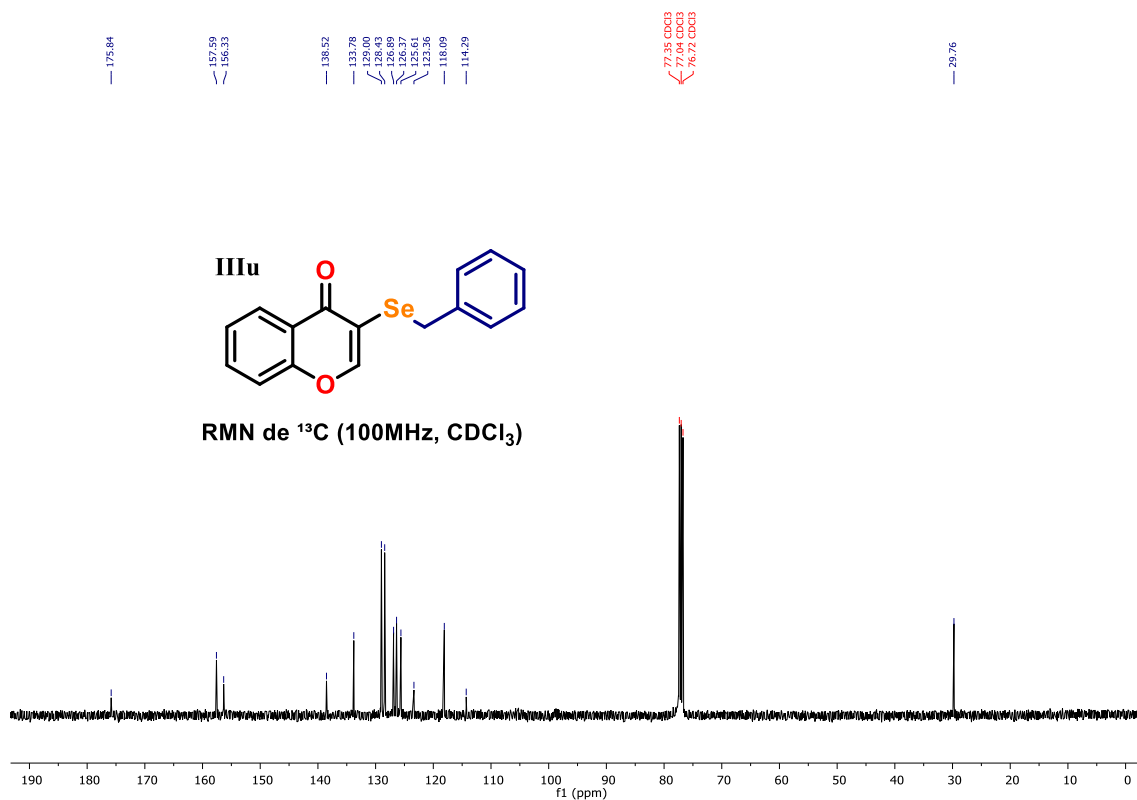


Figura 73. RMN de ^1H (400 MHz) do composto IIIv em CDCl_3 .

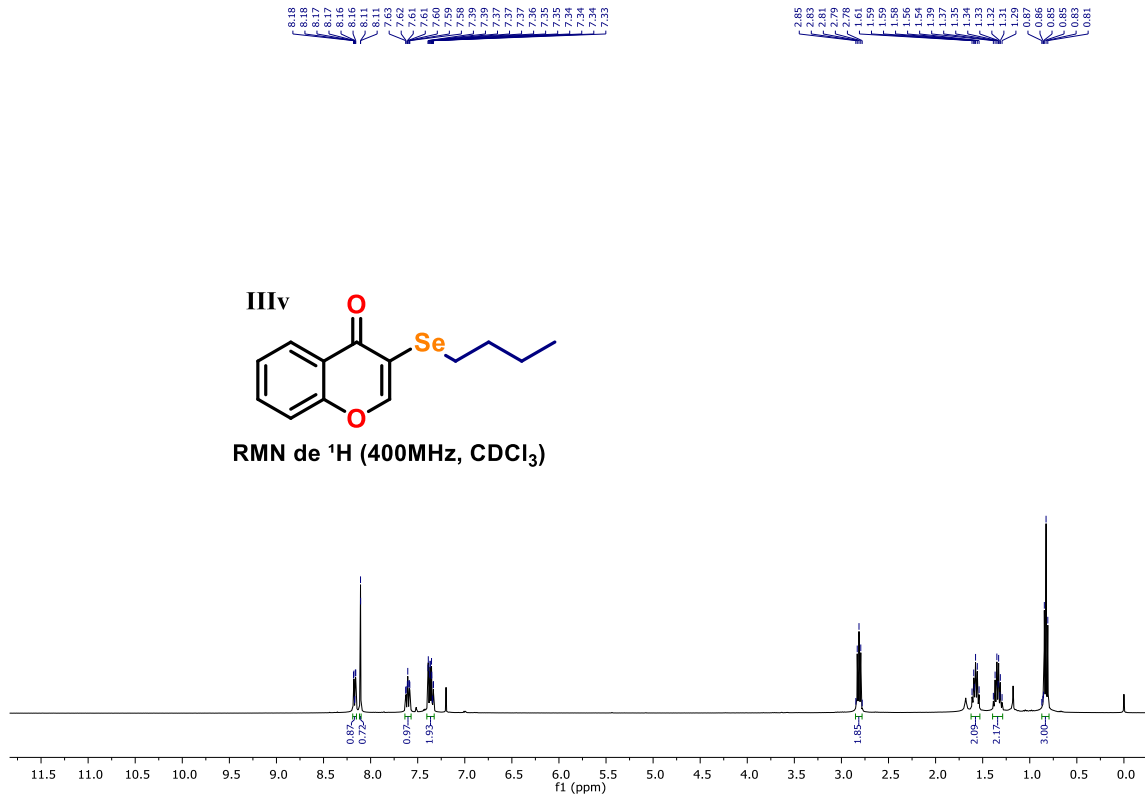


Figura 74. RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto IIIv em CDCl_3 .

