



**“SÍNTESE DE PROTÓTIPOS QUINOIDAIIS HETEROCÍCLICOS
VOLTADOS À QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE CHAGAS
E AO COMBATE DE TUMORES MALIGNOS”**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade de Brasília como requisito
parcial para a obtenção do Grau de Doutor
em Química.

Orientador:

Professor Doutor Carlos Kleber Zago de Andrade

Co-orientador:

Professor Doutor Antônio Ventura Pinto

Brasília

Dezembro de 2009



COMUNICADO

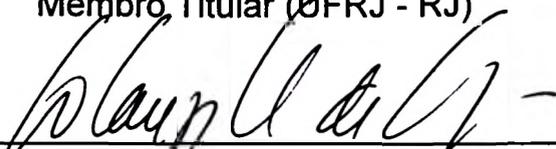
Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado do aluno **Eufrânio Nunes da Silva Júnior**, intitulada **SÍNTESE DE PROTÓTIPOS QUINOIDAIS HETEROCÍCLICOS VOLTADOS À QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE CHAGAS E AO COMBATE DE TUMORES MALIGNOS** apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 01 de Dezembro de 2009.



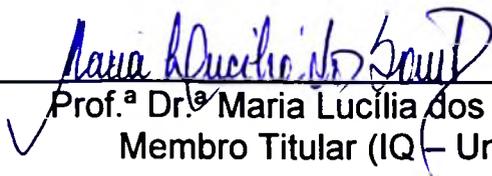
Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Presidente (IQ – UnB)



Prof. Dr. Angelo da Cunha Pinto
Membro Titular (UFRJ - RJ)



Prof.^a Dr.^a Solange Lisboa de Castro
Membro Titular (FIOCRUZ - RJ)



Prof.^a Dr.^a Maria Lucília dos Santos
Membro Titular (IQ – UnB)



Prof. Dr. Peter Bakuzis
Membro Titular (IQ - UnB)

Brasília, 01 de dezembro de 2009.



De onde ela vem?! De que matéria bruta
Vem essa luz que sobre as nebulosas
Cai de incógnitas criptas misteriosas
Como as estalactites duma gruta?!

Vem da psicogenética e alta luta
Do feixe de moléculas nervosas,
Que, em desintegrações maravilhosas,
Delibera, e depois, quer e executa!

Augusto do Anjos



Aos meus pais Eufrânio Nunes da Silva e Maria Cláudia Ferreira Nunes, meu eterno e carinhoso agradecimento por tudo que vocês representam em minha vida, amo vocês. A minhas Irmãs Ana Cecília e Ana Paula e minha prima Ranieli Mendes com quem sempre tive o prazer de viver todos os sentimentos proporcionados pela família.



A minha amada esposa Maria Juliana Nunes da Silva, que é o meu alicerce. Saber que a tenho ao meu lado torna o fardo da vida levíssimo. Obrigado pela grandiosa paciência e por sempre tranquilizar meu coração. Amo-te minha princesa.



Dedico este trabalho ao amigo Antônio Ventura Pinto pelo admirável sentimento científico que movimentou minha paixão pela química nos últimos anos. É imensurável o prazer que tive em aprender, ao seu lado, a árdua tarefa de ser um professor. Espero em um futuro próximo, retribuir a confiança, depositada em minha pessoa.



AGRADECIMENTOS

À Deus.

Ao professor Carlos Kleber Zago de Andrade pela orientação, confiança em meu trabalho e inestimável cooperação diária no sentido de favorecer o desenvolvimento deste projeto.

A amiga Maria do Carmo F. R. Pinto pela calorosa contribuição em absolutamente todos os momentos.

Aos pesquisadores Solange L. de Castro e Rubem F. S. Menna-Barreto pela amizade e maravilhosa contribuição para a realização deste trabalho.

À professora Marília O. F. Goulart pela tranquila, harmoniosa e produtiva colaboração.

Aos professores Manoel Odorico de Moraes, Claudia Pessoa, Leticia V. Costa-Lotufo e Raquel C. Montenegro e o doutorando Bruno C. Coelho, por toda contribuição ao realizar os estudos de avaliação antitumoral das substâncias sintetizadas neste trabalho.

Ao professor Carlos Alberto de Simone pelo excelente trabalho na área de cristalografia de raios X.

Ao professor Vitor Francisco Ferreira pela contribuição em momentos diversos.

Aos professores do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Instituto de Química da Universidade de Brasília e aos colegas do LaQMOS que auxiliaram na aquisição de espectros.



A todo o grupo de pesquisa do Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética - LaQMOS da Universidade de Brasília, no qual tive o prazer de conviver diariamente.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Heterocíclicos, dirigido pelo professor Antônio Ventura, no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que em diversas situações me acolheu de braços abertos.

A todos os amigos do Instituto de Química da Universidade de Brasília que tornaram meus dias mais ensolarados.

A todo corpo docente e técnico do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

Aos funcionários do Instituto de Química que conduzem com maestria diversos serviços indispensáveis.

À banca examinadora por aceitar o convite e participar da avaliação desta tese.

Ao CNPq pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa e a todos os órgãos de fomento que direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste projeto.



RESUMO

Diversas nor- β -lapachonas 3-arilamino e 3-alcóxi-substituídas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas foram sintetizadas e apresentaram potente atividade citotóxica contra quatro linhagens de células tumorais: HL-60 (leucemia), MDAMB-435 (mama), HCT-8 (cólon) e SF-295 (sistema nervoso central) com valores de IC₅₀ abaixo de 1 μ g/mL. A citotoxicidade das substâncias descritas foi comparada com doxorrubicina, fármaco utilizado como controle positivo, e os precursores sintéticos β -lapachona e nor- β -lapachona. A atividade das substâncias em relação às células normais, avaliada em Células Mononucleares Periféricas do Sangue, mostrou que alguns derivados apresentam seletividade contra linhagens de células tumorais. Nor- β -lapachonas 3-arilamino e 3-alcóxi-substituídas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas também foram avaliadas contra o parasito *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. Todos os derivados foram mais ativos do que as quinonas originais, β -lapachona e nor- β -lapachona e várias substâncias foram mais ativas do que o fármaco, benznidazol, utilizado como controle positivo. Várias substâncias descritas emergem como potenciais protótipos a serem utilizados na terapêutica da doença de Chagas e contra tumores malignos. Estudos visando à obtenção de novos heterocíclicos e a completa elucidação estrutural do 'peróxido lapachol' de Hooker, por espectroscopia de RMN e por cristalografia de raios X, foram realizados.



ABSTRACT

Several 3-arylamino and 3-alkoxy derivatives of nor- β -lapachone and β -lapachone-based 1,2,3-triazoles were synthesized and found to show very potent cytotoxicity against four neoplastic cancer cells: SF-295 (central nervous system), HCT-8 (colon), MDAMB-435 (breast) and HL-60 (leukaemia), with IC_{50} below 1 μ g/mL. Their cytotoxicities were compared to doxorubicin and with their synthetic precursors, β -lapachone and nor- β -lapachone. The activity against normal peripheral blood mononuclear cells (PBMC) showed that some of the compounds were selective against cancer cells. 3-arylamino and 3-alkoxy derivatives of nor- β -lapachone and β -lapachone-based 1,2,3-triazoles were assayed against the infective bloodstream trypomastigote form of *Trypanosoma cruzi*, the etiological agent of Chagas' disease. All the derivatives were more active than the original quinones and some compounds were more active than benznidazole, used as positive control. Several substances described herein emerge as interesting new lead compounds in drug development for Chagas' disease and for cancer. Studies towards the obtention of new heterocycles and the complete elucidation of the 'Hooker peroxide' by NMR spectroscopy and X-ray diffraction were accomplished.



ÍNDICE

Resumo.....	ix
Abstract.....	x
Índice.....	xi
Lista de Abreviaturas e Acrônimos.....	xiv
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Figuras.....	xvi
Lista de Esquemas.....	xxii
Intróito.....	xxvii

CAPÍTULO I

1. Introdução.....	1
1.1. Quinonas: aspectos gerais.....	1
1.2. Quinonas de Tabebuia: lapachol e β -lapachona.....	1
1.3. Lapachonas substituídas no anel C.....	5
1.4. Lapachonas e sua potente atividade antitumoral.....	8
2. Objetivos.....	13
3. Metodologia.....	14
3.1. Extração do lapachol.....	14
3.2. Preparação de nor- β -lapachonas substituídas no anel C.....	14
3.3. Preparação de nor- β -lapachonas chalconas substituídas.....	15
3.4. Ensaios farmacológicos: estudo da atividade citotóxica em linhagens de células tumorais e normais.....	16
4. Resultados e Discussão.....	17
4.1. Síntese de nor-lapachonas arilamino-substituídas.....	17
4.1.2. Ensaios farmacológicos.....	26
4.1.3. Estudo da atividade antitumoral de 1,4-naftoquinonas.....	31
4.1.4. Ensaios Farmacológicos.....	33
4.2. Síntese de nor-lapachonas alcóxi-substituídas.....	34
4.2.1. Ensaios farmacológicos.....	38
4.3. Síntese de nor-lapachonas chalcona-substituídas.....	40
4.3.1. Ensaios farmacológicos.....	44



4.	Conclusões e Perspectivas.....	47
----	--------------------------------	----

CAPÍTULO II

1.	Introdução.....	48
1.1.	Heterocíclicos: aspectos gerais.....	48
1.2.	Exemplos de metodologias sintéticas para a obtenção de triazóis.....	52
1.3.	Substâncias bioativas contendo a porção triazólica obtidas por "Click Chemistry".....	56
1.4.	Obtenção de lapachonas 1,2,3-triazólicas e atividade antitumoral.....	60
2.	Objetivos.....	62
3.	Metodologia.....	63
3.1.	Extração do lapachol.....	63
3.2.	Preparação de nor- β -lapachonas substituídas no anel C.....	63
3.3.	Preparação de β -lapachonas substituídas no anel C.....	64
3.4.	Ensaio farmacológico: estudo da atividade citotóxica em linhagens de células tumorais e normais.....	64
4.	Resultados e Discussão.....	66
4.1.	Síntese de nor-lapachonas tetrazólicas substituídas.....	66
4.2.	Hibridização molecular para a obtenção de quinonas heterocíclicas nitrogenadas.....	68
4.3.	Ensaio farmacológico.....	78
5.	Conclusões e Perspectivas.....	82

CAPÍTULO III

1.	Introdução.....	83
1.1.	Doença de Chagas.....	83
1.2.	O parasito.....	84
1.3.	Quinonas e sucedâneos: atividade contra <i>Trypanosoma cruzi</i> em sua forma tripomastigota e epimastigota.....	87
2.	Objetivos.....	94
3.	Metodologia.....	95
3.1.	Extração do lapachol e preparo das substâncias avaliadas contra o <i>Trypanosoma cruzi</i>	95



3.2.	Ensaio farmacológico.....	95
4.	Resultados e Discussão.....	96
4.1.	Nor- β -lapachonas arilamino e alcóxi substituídas: atividade tripanocida.....	96
4.2.	β -lapachonas 1,2,3-triazólicas: atividade tripanocida.....	101
5.	Conclusões e Perspectivas.....	105

CAPÍTULO IV

1.	Introdução.....	106
1.1.	Heterocíclicos a partir do lapachol: síntese.....	106
2.	Objetivos.....	114
3.	Metodologia.....	115
3.1.	Extração do lapachol.....	115
3.2.	Estudo da reatividade química de quinonas para a obtenção de novos heterocíclicos.....	115
4.	Resultados e Discussão.....	116
4.1.	Novas Introspecções à Química Heterocíclica.....	116
4.1.2.	'Peróxido Lapachol' de Hooker.....	117
4.1.3.	Fenazina do 'peróxido lapachol' de Ettliger.....	122
4.1.4.	Reações de acoplamento oxidativo com substâncias do grupo do lapachol.....	124
4.2.	Nordiidrolapachenona e tetraidrotectol: semi-síntese.....	131
5.	Conclusões e Perspectivas.....	134

CAPÍTULO V

1.	Experimental.....	135
1.1.	Materiais e Métodos.....	135
1.2.	Síntese de importantes substâncias descritas na literatura.....	136
1.3.	Síntese das substâncias não descritas na literatura.....	140
1.4.	Análise por Combustão.....	167
1.5.	Cristalografia de raios X.....	169
	Bibliografia.....	174



LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
δ	deslocamento químico
$\nu_{\text{máx.}}$	freqüência de absorção máxima
λ	comprimento de onda
^{13}C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
^1H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
1D	uma dimensão
2D	duas dimensões
APT	“attached próton test”
C.C.F.	cromatografia em camada fina
C_0	carbono quaternário
CDCl_3	clorofórmio deuterado
$\text{DMSO-}d_6$	dimetilsulfóxido deuterado
COSY	“correlated spectroscopy”
HMBC	“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”
HMQC	“Heteronuclear Multiple Quantum Coherence”
d	duplete
dd	duplo duplete
m	multiplete
q	quarteto
s	singleto
t	tripleto
sl	singleto largo
E.M.	espectrometria de massas
I.V.	espectroscopia de infravermelho
J	constante de acoplamento
p.f.	ponto de fusão
ppm	parte por milhão
T.A.	temperatura ambiente
CAN	Nitrato cérico amoniacal



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados referentes à reação apresentada no Esquema 7.....	7
Tabela 2. Dados referentes às reações apresentadas no Esquema 8.....	8
Tabela 3. Atividade citotóxica expressa em IC ₅₀ µg/mL (IC95%).....	29
Tabela 4. Atividade citotóxica expressa em IC ₅₀ µg/mL (IC95%).....	45
Tabela 5. Dados referentes ao Esquema 24.....	53
Tabela 6. Atividade citotóxica expressa em IC ₅₀ µM (µmol L ⁻¹).....	61
Tabela 7. Substâncias e substituintes referentes à figura 55.....	88
Tabela 8. Atividade tripanocida das substâncias 128-139 e do cristal violeta (CV) (122).....	89
Tabela 9. Atividade tripanocida das substâncias 36, 140-146.....	90
Tabela 10. Atividade das substâncias avaliadas contra <i>T. cruzi</i> em sua forma tripomastigota.....	99
Tabela 11. Atividade das substâncias avaliadas contra <i>T. cruzi</i> em sua forma tripomastigota.....	102



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Doxorubicina (21), fármaco utilizado como controle positivo.....	9
Figura 2. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: KB, HeLa e HepG2 expressas por IC ₅₀ em µM.....	9
Figura 3. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: HL-60 (leucemia) expressas em µM.....	10
Figura 4. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais expressas em µM. NA = Não avaliada.....	10
Figura 5. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: DU-145 (próstata) expressas em µg/mL.....	11
Figura 6. Substâncias 29-30 inibidoras de TOPO II.....	12
Figura 7. Substâncias naturais da flora brasílica, lapachol (1) e β-lapachona (4).....	13
Figura 8. Derivados previamente descritos na literatura avaliados contra diversas linhagens de células tumorais. Atividade citotóxica expressa por IC ₅₀ µg/mL.....	19
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H, 300 MHz, CDCl ₃ , do derivado 50	22
Figura 10. Espectro de correlação 2D-HMBC do derivado meta-NO ₂	23
Figura 11. Correlações ¹ H- ¹³ C observadas no espectro 2D HMBC do derivado meta-NO ₂	23
Figura 12. a) Projeção ORTEP-3 do derivado 45 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade. b) Projeção ORTEP-3 da cela unitária do derivado 45	24
Figura 13. a) Projeção ORTEP-3 da substância 47 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade. b) Projeção ORTEP-3 das interações de hidrogênio no empacotamento da substância 47 , elipsóides de vibração térmica a 30% de probabilidade.....	25



Figura 14. a) Projeção ORTEP-3 da substância 48 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade. b) Projeção ORTEP-3 das interações de hidrogênio no empacotamento da substância 48 , elipsóides de vibração térmica a 30% de probabilidade.....	25
Figura 15. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.....	27
Figura 16. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.....	28
Figura 17. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama), HL-60 (leucemia), SF-295 (sistema nervoso central). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.....	28
Figura 18. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama), HCT-8 (cólon), células normais (PBMC). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.....	29
Figura 19. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).....	33
Figura 20. Planejamento de quinonas alcóxi substituídas.....	34
Figura 21. Projeção ORTEP-3 das substâncias 63 e 65 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	36
Figura 22. Projeção ORTEP-3 das interações de hidrogênio no empacotamento da substância 65 , elipsóides de vibração térmica a 30% de probabilidade.....	36
Figura 23. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado 66	37
Figura 24. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).....	38
Figura 25. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia) e HCT-8 (cólon).....	39
Figura 26. Estrutura protótipo para a manutenção de atividade farmacológica...40	



Figura 27. Estrutura básica de chalconas.....	40
Figura 28. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: MCF-10A e MCF-12A (epiteliais de mama) expressas em μM	41
Figura 29. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: MDA-MB435 (mama) e MCF-12A (epiteliais de mama) expressas em μM	41
Figura 30. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado 73	43
Figura 31. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado 74	44
Figura 32. Exemplos de substâncias homocíclicas e heterocíclicas.....	48
Figura 33. Exemplos de sistemas monocíclicos e policíclicos.....	49
Figura 34. Derivados heterocíclicos com diversas propriedades farmacológicas: 79 e 81 possuem atividade antitumoral; 80 é inibidor de β -lactamase; 82 possui atividade antifúngica e 83 e 84 tripanocida.....	50
Figura 35. Triazóis, benzotriazóis e sais de 1,2,3-triazóis.....	51
Figura 36. Azetin-2-ona (a), importante para atividade antimicrobiana. Cefatrizina (90).....	57
Figura 37. Estrutura do Fluconazol (91).....	58
Figura 38. Podofilatoxina (95) e Esteganicina (96), importantes substâncias com atividade antitumoral.....	59
Figura 39. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais.....	61
Figura 40. Intermediários chave para obtenção de quinonas 1,2,3-triazólicas a partir do lapachol (1).....	69
Figura 41. Espectro de Infravermelho do derivado azido α -lapachona 117	74
Figura 42. Espectro de Infravermelho do derivado azido β -lapachona 107	74
Figura 43. Projeção ORTEP-3 do derivado 117 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	75



Figura 44. Projeção ORTEP-3 do derivado 107 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	75
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , 300 MHz, do derivado 120	78
Figura 46. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($\text{IC}_{95\%}$).....	79
Figura 47. Derivados 1,2,3-triazólicos da nor- β -lapachona.....	79
Figura 48. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.....	80
Figura 49. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.....	80
Figura 50. Linhagens de células tumorais avaliadas e uma linhagem de célula normal (PBMC) para o composto 107	81
Figura 51. Distribuição geográfica da doença de Chagas ocorrendo principalmente na América Central e do Sul. Adaptado de Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; J. Med. Chem. In press; DOI: 10.1021/jm9004835.....	83
Figura 52. Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> . Adaptado de Barret e colaboradores.....	85
Figura 53. Benznidazol (123), cristal violeta (122) e nifurtimox (124).....	86
Figura 54. Substâncias com atividade contra <i>T. cruzi</i>	87
Figura 55. Substâncias avaliadas contra <i>T. cruzi</i> em sua forma tripomastigota..	88
Figura 56. Substâncias avaliadas contra <i>T. cruzi</i> em sua forma epimastigota.....	93
Figura 57. 3-amilamino-nor- β -lapachonas, 3-alcoxi-nor- β -lapachonas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas avaliadas contra <i>T. cruzi</i>	94
Figura 58. Cristal violeta (122) e Benznidazol (123). Os valores descritos acima são correspondente ao $\text{IC}_{50}/24$ h expresso em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	97
Figura 59. Precursores sintéticos, naftoquinonas e heterocíclicos com atividade tripanocida. Os valores são correspondentes ao $\text{IC}_{50}/24$ h expressos em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	97



Figura 60. Substâncias com atividade tripanocida. Os valores são correspondentes ao IC ₅₀ /24 h expressos em µM para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	98
Figura 61. Derivados 41-51 avaliados contra o <i>T. cruzi</i> em sua forma tripomastigota. Benznidazol (123) (Benz.), fármaco utilizado como padrão positivo.....	100
Figura 62. Substâncias 107, 117-121 avaliadas contra o <i>T. cruzi</i> em sua forma tripomastigota. Benznidazol (123) (Benz.), fármaco utilizado como padrão positivo.....	103
Figura 63. Derivados avaliados contra o <i>T. cruzi</i> em sua forma tripomastigota. Benznidazol (123) (Benz.), fármaco utilizado como padrão positivo.....	104
Figura 64. Benzoxazina (172), quelactonas (173) e 3-hidróxi-β-lapachona (16).....	111
Figura 65. Espectro de RMN de ¹ H, 300 MHz, CDCl ₃ , do sólido obtido da reação do lapachol (1) e PbO ₂	119
Figura 66. Espectro de RMN de ¹³ C, 75 MHz, CDCl ₃ do sólido obtido da reação do lapachol (1) e PbO ₂	119
Figura 67. Estruturas propostas para reação entre lapachol (1) e PbO ₂	120
Figura 68. HMBC – expansão região dos carbonos das carbonilas.....	120
Figura 69. Projeção ORTEP-3 do 'peróxido lapachol' com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	121
Figura 70. Empacotamento das moléculas de 'peróxido lapachol'.....	121
Figura 71. Estrutura corrigida do 'peróxido lapachol' (70).....	122
Figura 72. Espectro de RMN ¹ H, 300 MHz, CDCl ₃ , da fenazina 188	123
Figura 73. Espectro de RMN ¹³ C, 75 MHz, CDCl ₃ , da fenazina 188	123
Figura 74. Espectro de RMN ¹³ C, 75 MHz, CDCl ₃ , da substância 204	128
Figura 75. Espectro de RMN de ¹ H, 300 MHz, CDCl ₃ , 'peróxido fiticol' (209).....	129



Figura 76. Projeção ORTEP-3 do 'peróxido fiticol' com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	130
Figura 77. Projeção ORTEP-3 da nordihidrolapachenona (211) com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.....	133



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Primeira síntese do lapachol (1) descrita por Fieser, L. F., em 1927.....	2
Esquema 2. Obtenção da β -lapachona (4) por ciclização do lapachol (1).....	3
Esquema 3. Síntese total do lapachol (1) descrita por Ghera e David.....	4
Esquema 4. Síntese do lapachol (1) descrita por Spyroudis, S. e colaboradores.....	5
Esquema 5. Substâncias substituídas no anel C com atividade farmacológica.....	6
Esquema 6. Nor-lapachonas com atividade tripanocida substituídas no anel C.....	7
Esquema 7. Organocatálise para a formação de α -lapachonas assimétricas.....	7
Esquema 8. Formação de β -lapachonas assimétricas por reações de isomerização.....	8
Esquema 9. Processo de extração do lapachol (1).....	14
Esquema 10. Rota proposta para obtenção de nor-lapachonas substituídas no anel C.....	15
Esquema 11. Rota proposta para obtenção de amino chalconas.....	15
Esquema 12. Rota proposta para obtenção de nor-lapachonas chalcona substituídas.....	16
Esquema 13. Exemplos de substâncias obtidas por modificação do anel C e centro redox da β -lapachona (4).....	18
Esquema 14. Obtenção de derivados potencialmente ativos contra linhagens de células tumorais.....	18
Esquema 15. Nor- β -lapachonas arilamino substituídas (41-52).....	20
Esquema 16. Mecanismo proposto para a formação dos derivados arilamino quinoidais.....	21
Esquema 17. Síntese das amino 1,4-naftoquinonas 55 e 57.....	32



Esquema 18. Síntese da amino 1,4-naftoquinona 59.....	32
Esquema 19. Síntese da amino 1,4-naftoquinona 61.....	32
Esquema 20. Quinonas alcóxi-substituídas.....	35
Esquema 21. Obtenção de nor- β -lapachona chalcona-substituída.....	42
Esquema 22. Rota sintética para a obtenção da nor- β -lapachona chalcona-substituída 74.....	42
Esquema 23. Reação de Wolff para a formação de triazóis substituídos.....	52
Esquema 24. Mecanismo da formação de triazóis segundo Weiss e colaboradores.....	53
Esquema 25. Reação de ciclização 1,3-dipolar para a formação de triazóis.....	54
Esquema 26. Ciclo catalítico descrito por Sharpless <i>et al.</i> Reação de cicloadição entre alcinos e azidas catalisadas por cobre.....	55
Esquema 27. Mecanismo proposto por Sharpless <i>et al.</i> para a formação do triazol 1,5-dissubstituído.....	56
Esquema 28. Obtenção de 94 por hibridização molecular utilizando a reação “Click”.....	58
Esquema 29. Obtenção da aza esteganicina (100).....	59
Esquema 30. Obtenção do derivado quinona-triazol 84.....	61
Esquema 31. Funcionalização do anel C de nor-lapachonas e lapachonas.....	62
Esquema 32. Rota proposta para obtenção de nor-lapachonas substituídas no anel C.....	63
Esquema 33. Rota proposta para obtenção de lapachonas substituídas no anel C.....	64
Esquema 34. Síntese do intermediário azida nor- β -lapachona (101).....	66
Esquema 35. Tentativa de obtenção da nor- β -lapachona tetrazólica 108.....	67
Esquema 36. Reação da azida nor- β -lapachona (101) para obtenção do derivado tetrazólico 108.....	67
Esquema 37. Síntese do intermediário (109).....	68



Esquema 38. Inserção do grupo 1,2,3-triazólico no anel C da β -lapachona (4).....	69
Esquema 39. Exemplos de reações com lapachol (1) para formação de β -lapachonas substituídas.....	70
Esquema 40. Obtenção de β -lapachonas-1,2,3-triazólicas.....	70
Esquema 41. Tentativa de obtenção de β -lapachonas substituídas.....	71
Esquema 42. Intermediários formados dos derivados 3-bromo-nor- β -lapachona (34), 3-bromo-nor- α -lapachona (113) e 4-bromo- α -lapachona (114), respectivamente, nas reações de substituição com diferentes nucleófilos.....	72
Esquema 43. Bromo- β -lapachona (115) formaria o intermediário necessário para que ocorra a reação com azida de sódio e subsequente formação da substância 116.....	72
Esquema 44. Obtenção do intermediário chave azida- β -lapachona 107.....	73
Esquema 45. Mecanismo proposto para a formação dos derivados 117 e 107.....	76
Esquema 46. Obtenção dos derivados β -lapachonas 1,2,3-triazólicos substituídos.....	77
Esquema 47. Substâncias avaliadas contra <i>T. cruzi</i> em sua forma epimastigota.....	89
Esquema 48. Substâncias avaliadas contra <i>T. cruzi</i> em sua forma epimastigota. Valores de IC ₅₀ dados em μ M.....	90
Esquema 49. Os valores são correspondentes ao IC ₅₀ /24 h expressos em μ M para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	91
Esquema 50. Os valores são correspondentes ao IC ₅₀ /24 h expressos em μ M para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	91
Esquema 51. Os valores são correspondentes ao IC ₅₀ /24 h expressos em μ M para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	92
Esquema 52. Obtenção de derivados potencialmente ativos contra o <i>T. cruzi</i>	101



Esquema 53. Obtenção de derivados potencialmente ativos contra o <i>T. cruzi</i> . Os valores descritos acima são correspondente ao IC ₅₀ /24 h expresso em µM para o efeito lítico na forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i>	103
Esquema 54. Obtenção de heterocíclicos a partir do lapachol (1).....	107
Esquema 55. Obtenção de macrociclos a partir do lapachol (1).....	108
Esquema 56. Obtenção de azepinas a partir do lapachol (1).....	109
Esquema 57. Naftoxazol obtido a partir da β-lapachona (4).....	109
Esquema 58. Mecanismo proposto para a formação de oxazóis a partir de lapachonas.....	110
Esquema 59. Cromeno obtido a partir da β-lapachona (4).....	110
Esquema 60. Obtenção da oxirana da β-lapachona (4) pela reação com diazometano.....	111
Esquema 61. Síntese dos derivados cíclicos 174 e 175 a partir da 3-hidroxi-β-lapachona (16).....	112
Esquema 62. Síntese dos derivados 178 e 179 a partir de 176.....	112
Esquema 63. Obtenção dos derivados 180 e 181 a partir de 179.....	113
Esquema 64. Síntese das substâncias 182 e 183 obtidas por hibridização molecular.....	113
Esquema 65. Obtenção de heterocíclicos funcionalizados a partir do lapachol (1) e Investigação da reação de oxidação de Hooker com PbO ₂	114
Esquema 66. Substâncias que serão estudadas para a obtenção de heterocíclicos.....	115
Esquema 67. Reação para obtenção do peróxido lapachol descrita por Hooker.....	117
Esquema 68. Reação para a obtenção da fenazina de Ettlinger.....	117
Esquema 69. Reação de formação da difenazina 187, que poderia ocorrer com o derivado proposto por Ettlinger.....	118
Esquema 70. Formação da fenazina 188 a partir do “peróxido lapachol” (70).....	122



Esquema 71. Tentativa de obtenção do 'peróxido nor-lapachol'.....	124
Esquema 72. Tentativa de obtenção do 'peróxido iso-lapachol'.....	124
Esquema 73. Mecanismo proposto para a reação entre nor-lapachol (33) e PbO ₂	125
Esquema 74. Reagentes e condições: (i) EtOH, 10 mol % Pd/C, 30 psi de H ₂ , 15 min; (ii) AcOH, 10 mol % Pd/C, 55 psi de H ₂ , 6 h; (iii) AcOH, PbO ₂	126
Esquema 75. Reagentes e condições: (i) EtOH, 10 mol % Pd/C, 30 psi de H ₂ , 15 min; (ii) AcOH, 10 mol % Pd/C, 55 psi de H ₂ , 6 h; (iii) AcOH, PbO ₂	127
Esquema 76. Reação do fiticol (53) com PbO ₂ para obtenção do esperado 'peróxido fiticol' (209).....	129
Esquema 77. Reação do fiticol (53) com PbO ₂ para obtenção do 'peróxido fiticol' (71).....	130
Esquema 78. Ciclização do lapachol (1) para β-lapachona (4) e α-lapachona (142).....	131
Esquema 79. Obtenção do produto natural tetraidrotectol (210).....	131
Esquema 80. Obtenção do produto natural tetraidrotectol (210) e nordiidrolapachenona (211).....	132



INTRÓITO

Este projeto teve o intuito de desenvolver novos protótipos ativos contra o *Trypanosoma cruzi* e contra tumores malignos. Todo o trabalho foi baseado na interdisciplinaridade, compreendendo a química orgânica sintética e a biologia experimental, focando a consolidação de novas veredas na quimioterapia da doença de Chagas e obtenção de substâncias antitumorais.

Nos dois estudos, mostramos que novos protótipos estruturais sob o ponto de vista químico foram descobertos, utilizando como matéria prima de partida insumos da flora brasílica, lapachol e β -lapachona, aspectos que referendam a biodiversidade da nossa flora como um banco de micromoléculas de valor aos farmacologistas e à química orgânica.

Este trabalho, por envolver avaliações farmacológicas distintas foi dividido em capítulos. No capítulo I é apresentada a síntese e atividade antitumoral de 2-amino 1,4-naftoquinonas e nor- β -lapachonas arilamino e alcóxi-substituídas. O capítulo II foi dedicado em discutir a síntese e atividade antitumoral de β -lapachonas 1,2,3-triazólicas. Os aspectos referentes à atividade tripanocida das substâncias é apresentado no capítulo III.

Novas introspecções à química heterocíclica foram apresentadas no capítulo IV.



CAPÍTULO I

**Síntese e atividade antitumoral de 2-amino 1,4-naftoquinonas e
nor- β -lapachonas arilamino e alcóxi-substituídas**



CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

1.1. Quinonas: aspectos gerais

A classe de substâncias dienonas cíclicas é conhecida como quinonas. Estas substâncias são classificadas segundo o esqueleto carbônico aromático de que são advindas, como exemplo: benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantroquinonas, estruturalmente relacionadas ao anel benzênico, naftalênico, antracênico e fenantrênico, respectivamente. A estrutura quinoidal está presente em substâncias participantes de muitos processos biológicos, como reações de fotossíntese e de transferência de elétrons.¹ A principal propriedade química das quinonas é a qualidade de sofrer oxidação-redução no meio biológico. Quando reduzidas, ocorre a formação de um radical semiquinona, que pode ser oxidado quando ocorre a transferência de elétrons a uma molécula ou radical aceptor. Se a molécula tiver oxigênio, este será reduzido a ânion superóxido, levando a seguir à formação de radical hidroxila, conhecido por causar danos a membranas biológicas e a interferir em diferentes vias biossintéticas.²

1.2. Quinonas de Tabebuia: lapachol e β -lapachona

O lapachol (**1**), uma substância naftoquinoidal, foi primeiramente isolado em 1858.³ Posteriormente, em 1882,⁴ Paternò realizou estudos na tentativa de elucidar sua estrutura. Hooker, entre 1892-1896,⁵ conseguiu propor uma estrutura

¹ Patai, A. *The Chemistry of the Quinoidal Compounds*. London: John Wiley Sons; 1974. p. 347.

² Monks, T.J.; Hanslik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D. G.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2.

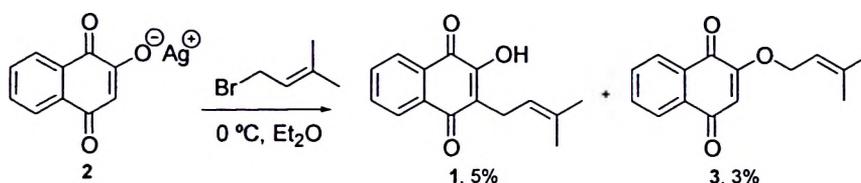
³ Arnaudon, M.; *Comptes Rendus Hebdomadares. Des Sianes 'L'Acord. Des Science.* **1858**, *46*, 1152.

⁴ Paternò, E.; *Gazz. Chim. Ital.* **1882**, *12*, 387.

⁵ a) Hooker, S. C.; *J. Chem. Soc.* **1892**, *62*, 611. (b) Hooker, S. C.; *ibid.* **1896**, *69*, 1355.



finalmente confirmada por Fieser que a sintetizou em 1927⁶ por meio da alquilação do sal de prata da lausona (2) com 1-bromo-3-metil-but-2-eno em uma solução etérea a 0 °C (Esquema 1). Na reação realizada por Fieser, foram obtidas as substâncias hidroxinaftoquinona em 77%, produto O-alquilado (3) em apenas 3% e lapachol (1) em rendimento irrisório (5%).



Esquema 1. Primeira síntese do lapachol (1) descrita por Fieser em 1927.⁶

O lapachol (1) foi inicialmente extraído do lenho da árvore argentina conhecida pelos índios como "lapacho" (Bignoniaceae) e hoje sabe-se que esta substância está presente em diversas espécies das famílias Bignoniaceae, Verbenaceae e Proteaceae. As plantas do gênero *Tabebuia* são típicas de áreas tropicais e subtropicais, sendo que no Brasil, o lapachol (1) é encontrado em grandes quantidades nas árvores deste gênero.

Aproximadamente 250 espécies são pertencentes ao gênero *Tabebuia* e algumas são conhecidas popularmente como "Ipê".⁷ Dentre as diversas espécies conhecidas do gênero *Tabebuia*, a espécie *Tabebuia avellanedae* é conhecida no Brasil como Ipê Roxo, Pau d'Arco Roxo, dentre outros nomes regionais. O "Ipê Roxo" apresenta floração com coloração púrpura e é comumente encontrado em diversas regiões do país.

Com a descoberta que o lapachol (1) apresenta atividade contra carcinoma Walker 256,⁸ esta substância tornou-se alvo de diversas pesquisas. O interesse em estudar o lapachol (1) também pode ser atribuído às inúmeras atividades

⁶ Fieser, L. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 857.

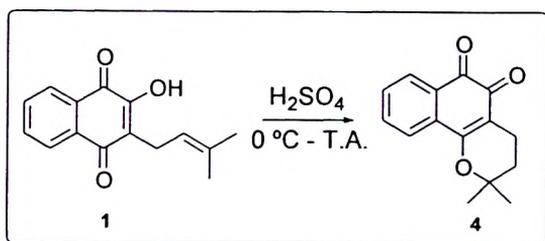
⁷ Nakano, K.; Maruyama, K.; Murakami, K.; *Phytochem.* **1993**, *32*, 371.

⁸ Rao, K. V.; McBride, T. J.; Oleson, J.; *J. Cancer Res.* **1968**, *28*, 1952.



farmacológicas apresentadas por esta substância, a saber: molucida,⁹ antitumoral,¹⁰ antivirótica,¹¹ antimalarial,¹² tripanocida,¹³ entre algumas outras propriedades conhecidas.

O lapachol (**1**) pode ser ciclizado em meio ácido para obtenção da β -lapachona (**4**), Esquema 2, uma importante substância, que atualmente está em fase II de triagem clínica¹⁴ devido à sua atividade contra o câncer de próstata. Além disso, apresenta importante atividade tripanocida.^{15,16,17} As atividades farmacológicas da β -lapachona (**4**) estão relacionadas com a geração de espécies reativas de oxigênio,¹⁸ por exemplo, a formação endógena de radicais livres e intercalação com o DNA.¹⁹



Esquema 2. Obtenção da β -lapachona (**4**) por ciclização do lapachol (**1**)

⁹ dos Santos, A. F.; Ferraz, P. A. L.; de Abreu, F. C.; Chiari, É.; Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G.; *Planta Med.* **2001**, *92*.

¹⁰ Balassiano, I. T.; de Paulo, S. A.; Silva, N. H.; Cabral, M. C.; Carvalho, M. G. C.; *Oncology Reports* **2005**, *13*, 329.

¹¹ Sacau, E. P.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, Á. G.; Ferro, E. A.; Tokuda, H. T.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 483.

¹² Thompson, P. E.; Werbel, L. M. Antimalarial Agents: Chemistry and Pharmacology. In *Medicinal Chemistry. A Series of Monographs*; De Stevens, G., Ed.; Academic: New York, 1972; p 395.

¹³ Salas, C.; Tapia, R. A.; Ciudad, K.; Armstrong, V.; Orellana, M.; Kemmerling, U.; Ferreira, J.; Maya, J. D.; Morello, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 668.

¹⁴ Bey, E. A.; Bentle, M. S.; Reinicke, K. E.; Dong, Y.; Yang, C.-R.; Girard, L.; Minna, J. D.; Bornmann, W. G.; Gao, J.; Boothman, D. A.; *Proc. Nat. Acad. Sci. - PNAS* **2007**, *104*, 11832.

¹⁵ Docampo, R.; Lopes, J. N.; Cruz, F. S.; de Souza, W.; *Exp. Parasitol.* **1977**, *42*, 142.

¹⁶ Lopes, J. N.; Cruz, F. S.; Docampo, R.; Vasconcellos, M. E.; Sampaio, M. C.; Pinto, A. V.; Gilbert, B.; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1978**, *72*, 523.

¹⁷ Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Gilbert, B.; Pelegrino, J.; Mello, R. T.; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1977**, *71*, 133.

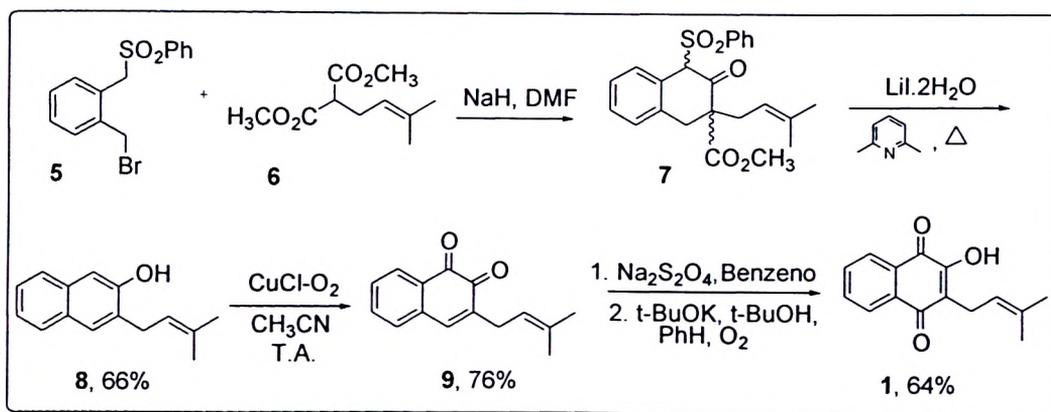
¹⁸ Portela, M. P. M.; Villamil, S. H. F.; Perissinotti, L. J.; Stoppani, A. O. M.; *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 1875.

¹⁹ Chau, Y. P.; Shiah, S. G.; Don, M. J.; Kuo, M. L.; *Free. Rad. Biol. Med.* **1998**, *24*, 660.



Apesar das diversas rotas existentes, há carência de uma rota sintética em poucas etapas e com rendimentos satisfatórios para a obtenção do lapachol (**1**). Algumas metodologias sintéticas foram descritas na literatura para obtenção de **1**, como por exemplo, a metodologia de Ghera e David,²⁰ e mais recentemente Spyroudís.²¹

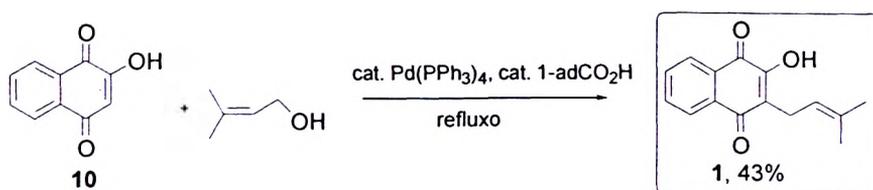
Ghera e David relataram a síntese total do lapachol (**1**), utilizando o derivado *o*-benzênico **5**, para obtenção do intermediário chave **7**. As reações entre malonatos substituídos e bromossulfonas resultam na alquilação dos malonatos, seguindo-se de acilação intramolecular do carbânion α -sulfonila, fornecendo o intermediário **7** utilizado para a preparação do lapachol (**1**) (Esquema 3).



A metodologia empregada por Spyroudís e colaboradores²¹ para a obtenção do lapachol (**1**), foi a utilização de lausona (**10**) para reação de acoplamento catalisada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e ácido 1-adamantanocarboxílico obtendo-se o produto desejado em baixo rendimento (Esquema 4).

²⁰ Ghera, E.; Ben-David, Y.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3355.

²¹ Kazantzi, G.; Malamidou-Xenikaki, E.; Spyroudís, S.; *Synlett* **2007**, *3*, 427.



Esquema 4. Síntese do lapachol (1) descrita por Spyroudís e colaboradores²¹

Apesar de algumas rotas sintéticas descritas na literatura para a síntese do lapachol (1), as espécies de *Tabebuia* continuam sendo a principal fonte de obtenção deste produto natural. Recentemente, tanto o lapachol (1) quanto a β -lapachona (4) foram disponibilizadas no catálogo da Aldrich, sendo que o preço destas substâncias é significativo, 100 mg de lapachol (1) custa R\$ 141,00 e são cobrados exorbitantes R\$ 503,00 por 5 mg de β -lapachona (4).²²

1.3. Lapachonas substituídas no anel C

Uma importante estratégia para a obtenção de *para* e *orto* quinonas bioativas é a substituição do anel C destas substâncias. Esta abordagem vem sendo utilizada com sucesso e vários exemplos de quinonas substituídas neste anel com atividade farmacológica foram descritos.^{13,23,24,25}

Sacau e colaboradores descreveram diversas substâncias 11-16, substituídas no anel C, com atividade anti-plasmodial²⁶ e antitumoral.²⁷ As reações entre lapachol (1) com $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_2)_6$ (CAN) em metanol e a reação com ácido

²² Consulta realizada no site da Aldrich, <http://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>, em 22 de agosto de 2009.

²³ Kongkathip, N.; Kongkathip, B.; Siripong, P.; Sangma, C.; Luangkamin, S.; Niyomdech, M.; Pattanapa, S.; Piyaviriyagul, S.; Kongsaree, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3179.

²⁴ Ravelo, A. G.; Estevez-Braun, A.; Chávez-Orellana, H.; Pérez-Sacau, E.; Mesa-Siverio, D.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 241.

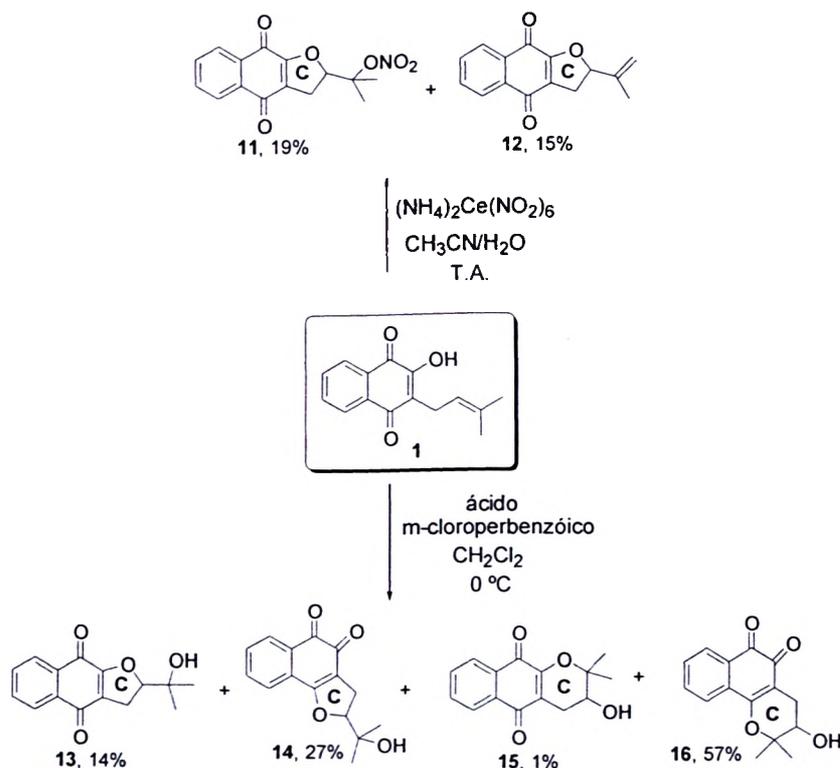
²⁵ Pereira, E. M.; Machado, T. B.; Leal, I. C. R.; Jesus, D. M.; Damaso, C. R. A.; Pinto, A. V.; Giambiagi-deMarval, M.; Kuster, R. M.; dos Santos, K. R. N.; *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2006**, *5*, 1.

²⁶ Sacau, E. P.; Braun, A. E.; Ravelo, A. G.; Yapu, D. G.; Turba, A. G.; *Chem. Biod.* **2005**, *2*, 264.

²⁷ Pérez-Sacau, E.; Diaz-Peñate, R. G.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Garcia-Castellano, J. M.; Pardo, L.; Campillo, M.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 696.



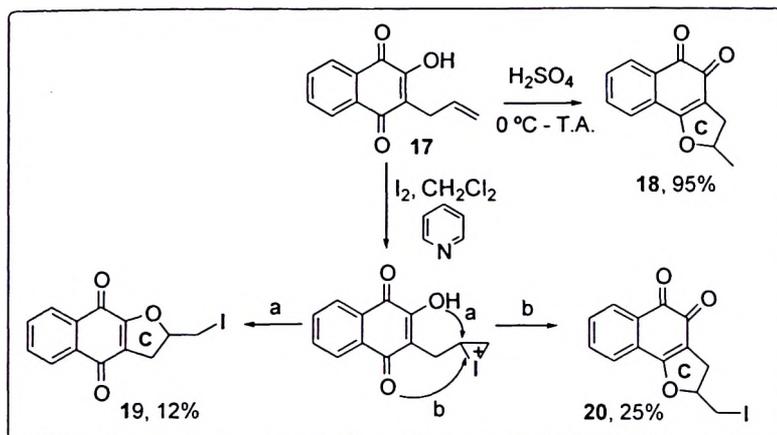
meta-cloroperbenzóico permitiram a obtenção das substâncias substituídas, Esquema 5.



Esquema 5. Substâncias substituídas no anel C com atividade farmacológica.^{26, 27}

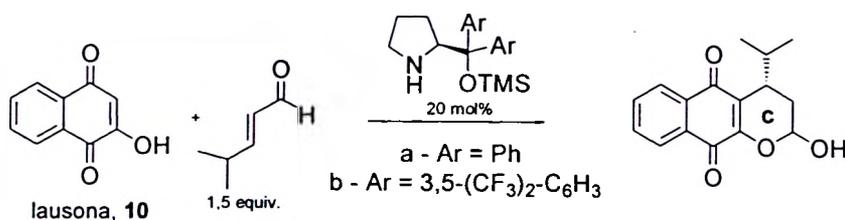
O grupo de pesquisa do Professor Antônio V. Pinto, do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, vem trabalhando para a obtenção de quinonas ativas contra o *Trypanosoma cruzi* e a abordagem de substituição do anel C de lapachonas foi recentemente realizada com sucesso (Esquema 6), obtendo-se substâncias com potente atividade contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota e epimastigota.²⁸ A atividade tripanocida de nor-lapachonas é intensificada ao inserirmos substituintes no anel C, como por exemplo, iodo e o anel arilamino. Estes resultados serão discutidos com mais detalhes à frente.

²⁸ Silva, R. S. F.; Costa, E. M.; Trindade, U. L. T.; Teixeira, D. V.; Pinto, M. C. F. R.; Santos, G. L.; Malta, V. R. S.; de Simone, C. A.; Pinto, A. V.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 526.



Esquema 6. Nor-lapachonas com atividade tripanocida substituídas no anel C.²⁸

Recentemente, a estratégia de organocatálise assimétrica foi utilizada para a obtenção de α e β -lapachonas substituídas no anel C.²⁹ O éter diarilprolinol foi utilizado como catalisador. Após a formação do íon imínio pela reação de aldeídos α,β -insaturados e o éter diarilprolinol, o mesmo foi reagido com lausona (10) fornecendo derivados substituídos no anel C. No Esquema 7 e Tabela 1, são mostrados alguns exemplos, com excessos enantioméricos entre 90 e 99%.



Esquema 7. Organocatálise para a formação de α -lapachonas assimétricas.²⁹

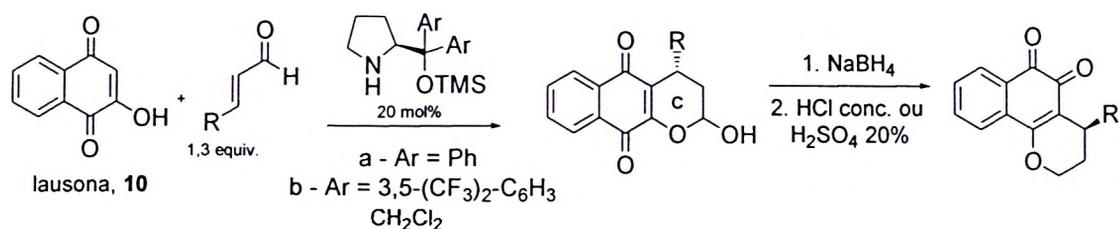
Tabela 1. Dados referentes à reação apresentada no Esquema 7.²⁹

Entrada	T (°C)	Catalisador	Tempo (h)	Solvente	Rendimento (%)	ee (%)
1	T.A.	b	20	DMSO	78	98
2	0	a	20	Et ₂ O	48	90
3	0	a	20	CH ₂ Cl ₂	71	90
4	-20	a	40	CH ₂ Cl ₂	76	92
5	-20	b	40	CH ₂ Cl ₂	77	99
6	-20	b	40	Tolueno	69	98

²⁹ Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3046.



As substâncias α -lapachonas assimétricas foram submetidas a reações com boro hidreto de sódio e HCl ou H_2SO_4 20% para a formação de β -lapachonas assimétricas, produto de isomerização (Esquema 8 e Tabela 2). A formação de β -lapachonas ocorreu sem a perda da enantiopureza como exemplificado no Esquema 8.



Esquema 8. Formação de β -lapachonas assimétricas por reações de isomerização.²⁹

Tabela 2. Dados referentes às reações apresentadas no Esquema 8.²⁹

Entrada	R	T (°C)	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%)	
					α -lap.	β -lap.
1	2-ClC ₆ H ₄	T.A.	b	24	50 - 99	90 - 99
2	2-ClC ₆ H ₄	T.A.	a	24	57 - 99	90 - 99
3	C ₁₀ H ₂₁	-20	b	24	43 - 99	55 - 99
4	2-BrC ₆ H ₄	0	b	24	87 - 92	66 - 92
5	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0	b	24	51 - 93	61 - 90
6	2-CH ₃ C ₆ H ₄	T.A.	a	24	57 - 96	43 - 94

1.4. Lapachonas e sua potente atividade antitumoral

Em geral, lapachonas substituídas no anel C apresentam potente atividade antitumoral. Neste tópico, serão apresentados exemplos de lapachonas com potencial atividade antitumoral obtidas de fontes naturais e sintéticas.

Recentemente, Kongkathip e colaboradores²³ mostraram a obtenção de lapachonas substituídas no anel C com potente atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais, KB (carcinoma epidermóide humano), HeLa (carcinoma cervical humano) e HepG₂ (carcinoma hepatocelular humano).



Na Figura 2, são apresentadas lapachonas e valores de citotoxicidade contra linhagens de células tumorais expressos em μM . Doxorubicina (**21**) (Figura 1) foi utilizada como controle positivo apresentando valores de IC_{50} em μM de 0,033; 0,33 e 0,40 para KB, HeLa e HepG₂, respectivamente.

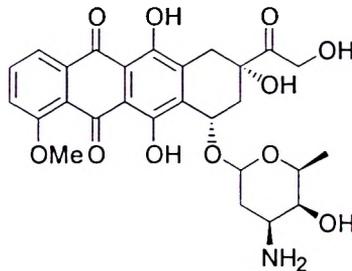
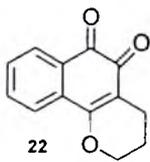
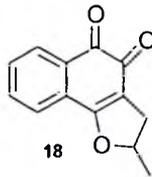


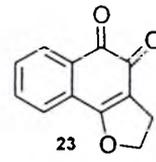
Figura 1. Doxorubicina (**21**), fármaco utilizado como controle positivo.



KB = 3.22 ± 0.224
HeLa = 0.92 ± 0.248
HepG₂ = 1.07 ± 0.276



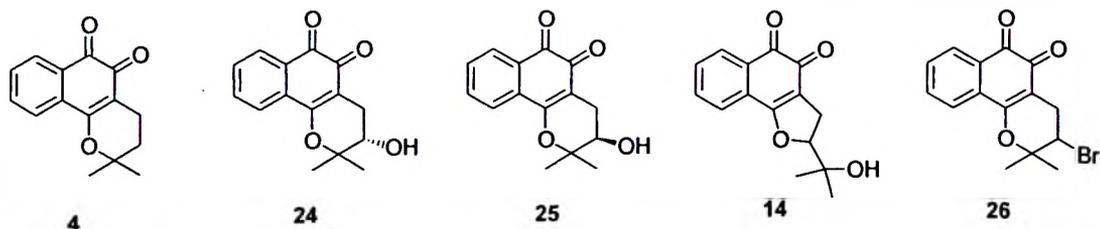
KB = 2.24 ± 0.241
HeLa = 2.46 ± 0.171
HepG₂ = 2.41 ± 0.158



KB = 3.05 ± 0.195
HeLa = 2.85 ± 0.210
HepG₂ = 3.00 ± 0.040

Figura 2. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: KB, HeLa e HepG₂ expressas por IC_{50} em μM .²³

Uma série de lapachonas obtidas a partir do lapachol (**1**) e descritas em diversos trabalhos foram sumarizadas em 2007 por Ravelo e colaboradores, onde foi relatada a atividade antitumoral dos referidos compostos.²⁷ As substâncias foram avaliadas contra linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia). A Figura 3 mostra os valores de IC_{50} em μM para as substâncias com maior atividade.

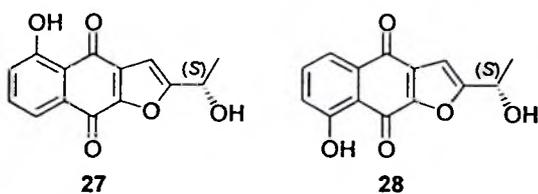


Substâncias	HL-60
4	0,27 ± 0,04
24	0,57 ± 0,02
25	0,55 ± 0,1
14	1,97 ± 0,3
26	0,13 ± 0,02

Figura 3. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: HL-60 (leucemia) expressas em μM .²⁷

1,4-Naftoquinonas com atividade contra linhagens de células tumorais, como por exemplo: PC-3 (próstata), A549 (pulmão), Fb (pele) e IE (côlon) foram recentemente descritas por Iida e colaboradores.³⁰

As substâncias 27 e 28 foram sintetizadas em seis etapas, isoladas em sua forma enantiomérica pura e avaliadas contra diversas linhagens de células tumorais, apresentando valores de EC_{50} abaixo dos valores descritos para o lapachol (1) e β -lapachona (4), para PC-3 e A-549 (Figura 4).



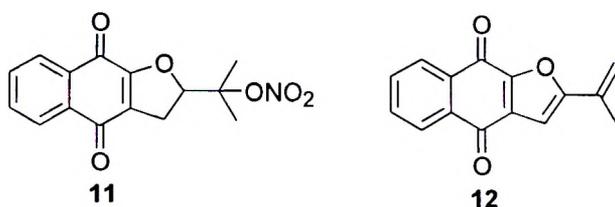
Substâncias	PC-3	A-549	IE	Fb
27	0,14	0,78	54,5	11,1
28	1,57	4,31	NA	NA
Lapachol (1)	1,97	4,78	NA	NA
β -lapachona (4)	1,13	4,21	NA	NA

Figura 4. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais expressas em μM .³⁰ NA = Não avaliada.

³⁰ Yamashita, M.; Kaneko, M.; Tokuda, H.; Nishimura, K.; Kumeda, Y.; Iida, A.; *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 6286.



Baskaran e colaboradores³¹ também relataram a síntese e atividade antitumoral de furanonaftoquinonas. As substâncias **11** e **12** (Figura 5), são menos ativas do que β -lapachona (**4**), mas apresentam valores de IC₅₀ próximos ao da doxorrubicina (**21**), fármaco utilizado como controle positivo, e podem ser consideradas como importantes protótipos para a obtenção de novas moléculas com atividade antitumoral.



Substâncias	DU-145
11	4,73
12	4,41
β -lapachona (4)	1,80
Doxorrubicina (21)	2,12

Figura 5. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: DU-145 (próstata) expressas em $\mu\text{g/mL}$.³¹

Sabe-se que naftoquinonas atuam como inibidoras de topoisomerases II (TOPO II), proporcionando importante atividade antitumoral.³² Recentemente, Estevez-Braun e colaboradores³³ obtiveram diversas piranonaftoquinonas análogas à β -lapachona (**4**) que inibiram TOPO II. A Figura 6 exemplifica algumas substâncias descritas como inibidoras desta enzima.

³¹ Eyong, K. O.; Kumar, P. S.; Kuete, V.; Folefoc, G. N.; Nkengfack, E. A.; Baskaran, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5387.

³² da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 407.

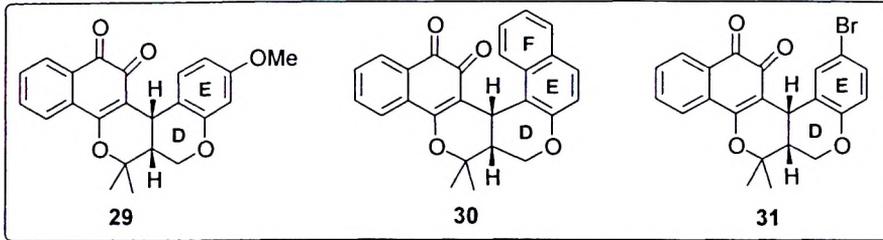


Figura 6. Substâncias 29-30 inibidoras de TOPO II.³³

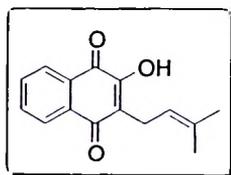
Estudos de modelagem computacional realizados pelo grupo de Estevez-Braun indicaram que a introdução dos anéis D, E e F melhora a inibição de TOPO II e, conseqüentemente, estas substâncias podem ser utilizadas como protótipos de partida para o planejamento de lapachonas potencialmente ativas contra o câncer.

³³ Jiménez-Alonso, S.; Orellana, H. C.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Pérez-Sacau, E.; Machín, F.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6761.

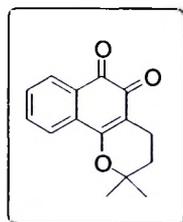


2. OBJETIVOS

Este capítulo dispõe-se à investigação do uso de metodologias da química orgânica na obtenção de quinonas substituídas no anel C e avaliação contra linhagens de células tumorais. Substâncias naturais da flora brasileira, como o lapachol (1) e a β -lapachona (4) (Figura 7) serão o ponto de partida do nosso estudo, cujos sucedâneos têm a propensão de delinear novos protótipos voltados à quimioterapia antitumoral.



Lapachol (1)



β -Lapachona (4)

Figura 7. Substâncias naturais da flora brasileira, lapachol (1) e β -lapachona (4).

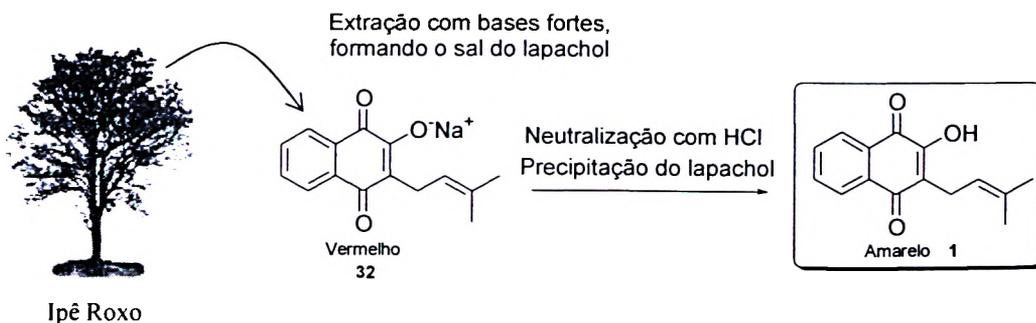


3. METODOLOGIA

3.1. Extração do lapachol

O lapachol (1), uma naftoquinona natural, é extraída do cerne de algumas espécies de Bignoneaceas. Em geral, o gênero utilizado é *Tabebuia avellanedae* (ipê roxo), devido este gênero apresentar grandes quantidades do produto natural.

O método de obtenção do lapachol (1) é por extração ácido-base.³⁴ Inicialmente, é formado o sal do lapachol (32), utilizando-se bases como NaOH ou Na₂CO₃. Em seguida, o lapachol (1) é precipitado por neutralização com HCl e filtrado. A substância é purificada após uma série de recristalizações com solvente apropriado, como por exemplo, hexano. O rendimento para a extração do lapachol (1) está condicionado ao tipo de Ipê utilizado e à maturação da planta, dentre outras variáveis. Em geral, 50,0 g de serragem de ipê fornecem em torno de 1,0 g de lapachol (1).



Esquema 9. Processo de extração do lapachol (1)

3.2. Preparação de nor-β-lapachonas substituídas no anel C

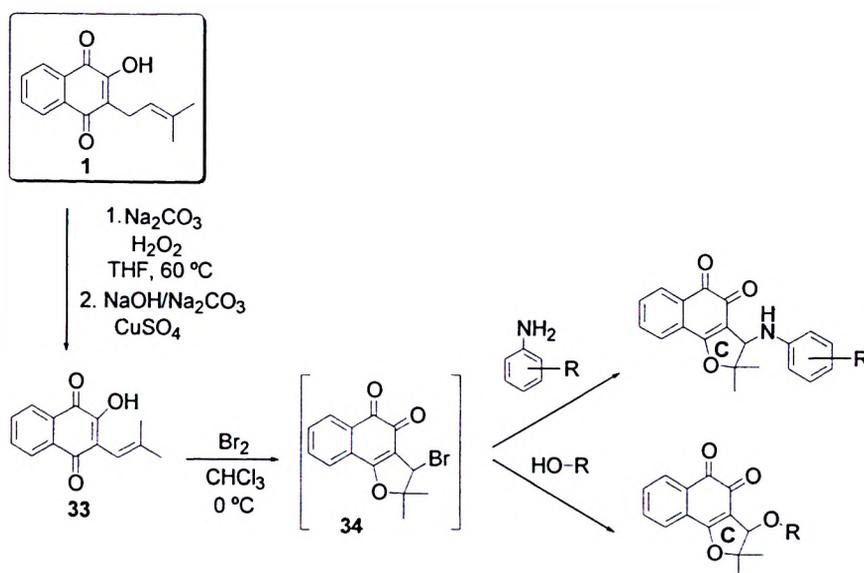
Para a obtenção de furanonaftoquinonas substituídas no anel C, as rotas sintéticas propostas passam pela formação do nor-lapachol (33) por reação de

³⁴ Ferreira. V. F.; *Química Nova na Escola*, 1996, 4, 35.



oxidação no lapachol (1),³⁵ seguida de ciclização do nor-lapachol (33) para a formação do bromo derivado 34, intermediário chave para as subseqüentes reações (Esquema 10).

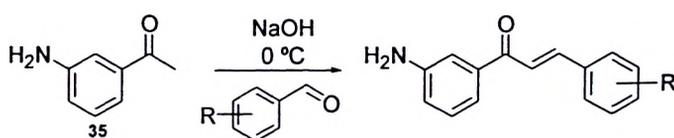
Foram sintetizadas naftoquinonas arilaminas e alcóxi-substituídas. A 3-bromo-nor-β-lapachona (34) foi submetida à reação de substituição nucleofílica com arilaminas e alcoóis substituídos.



Esquema 10. Rota proposta para obtenção de nor-lapachonas substituídas no anel C

3.3. Preparação de nor-β-lapachonas chalconas substituídas

Para a preparação de nor-β-lapachonas substituídas por chalconas, inicialmente, é necessário a síntese de amino chalconas. As aminas chalconas podem ser obtidas por reação de condensação entre a 3-amino acetofenona (35) e aldeídos substituídos (Esquema 11).

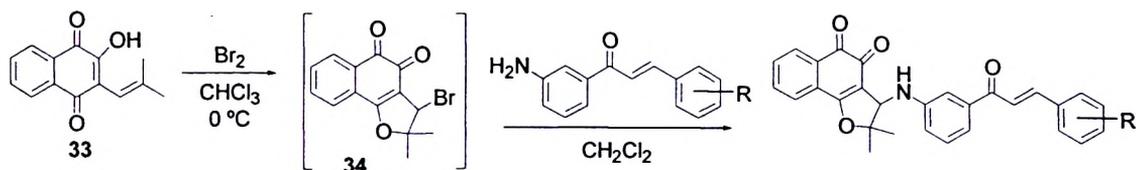


Esquema 11. Rota proposta para obtenção de amino chalconas.

³⁵ Fieser, L. F.; Fieser, M. J. *Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3215.



A reação entre amino chalconas e a 3-bromo-nor-β-lapachona (**34**) foi realizada para a formação das substâncias requeridas (Esquema 12).



Esquema 12. Rota proposta para obtenção de nor-lapachonas chalcona substituídas.

3.4. Ensaios farmacológicos: estudo da atividade citotóxica em linhagens de células tumorais e normais

Todas as substâncias obtidas foram avaliadas *in vitro* contra quatro linhagens de células tumorais (MDA-MB435 – mama; HL-60 – leucemia; HCT-8 cólon e SF-295 – sistema nervoso central), em comparação com a doxorrubicina, usando o ensaio MTT.³⁶ A seletividade dos compostos em relação às células normais foi investigada por meio do ensaio *Alamar Blue* para avaliação da atividade antiproliferativa em Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC). Os derivados foram classificados segundo a concentração que induz 50% de inibição do crescimento celular (IC_{50}) em $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$, e segundo os valores de IC_{50} foram considerados como altamente ativos ($IC_{50} < 1 \mu\text{g}/\text{mL}$), moderadamente ativos ($IC_{50} < 5 \mu\text{g}/\text{mL}$) ou inativos ($IC_{50} > 5 \mu\text{g}/\text{mL}$). Estes estudos foram realizados na Universidade Federal do Ceará, pelo grupo da professora Claudia Pessoa.

³⁶ Mosmann, T.; *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese de nor-lapachonas arilamino-substituídas

Em um programa de obtenção de naftoquinonas ativas contra o câncer, nos últimos anos foram sintetizadas e avaliada a atividade farmacológica de naftoquinonas obtidas a partir do nor-lapachol (**33**), tais como, substâncias heterocíclicas³⁷ e derivados da nor- β -lapachona arilamino substituídos.³⁸

Naftoquinonas são consideradas estruturas distintas na química medicinal, devido à propriedade de oxidação-redução da porção quinoidal, atuando no transporte de elétrons e processos de fosforilação-oxidativa.

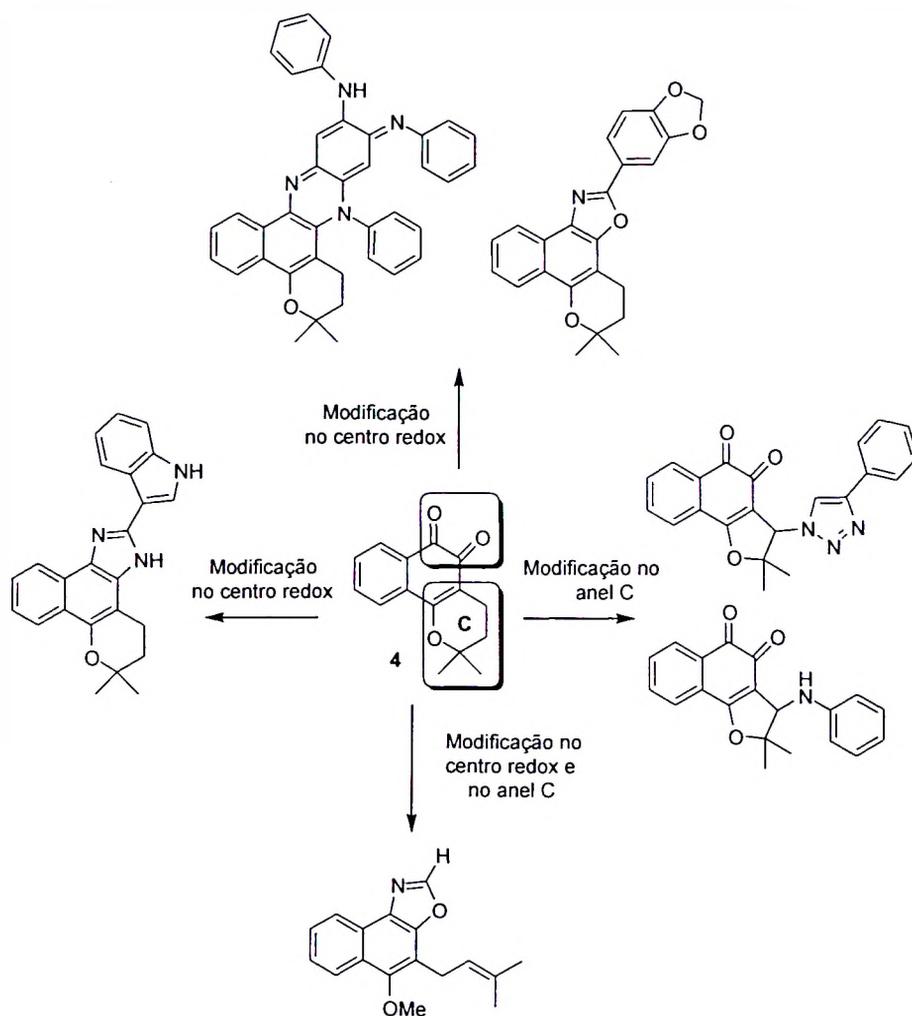
A utilização da hibridização molecular³⁹ é uma poderosa metodologia para o desenho de novas substâncias baseadas em subunidades farmacofóricas. A modificação do centro redox e modificação do anel C na estrutura protótipo β -lapachona (**4**) vem sendo utilizada para obtenção de diversos derivados com importante atividade farmacológica (Esquema 13).

A inserção de grupos substituintes na posição C-3 do anel diidrofurano, intensifica a atividade farmacológica da nor- β -lapachona (**36**) (Esquema 14) e apresentou-se com uma importante metodologia para a obtenção de derivados potencialmente ativos contra linhagens de células tumorais utilizando a nor- β -lapachona (**36**) como protótipo, substância pouco explorada para a preparação de novos derivados bioativos. Adicionalmente, foi verificado que a inserção do anel arilamino substituído por grupos retiradores de elétrons melhora a atividade farmacológica.

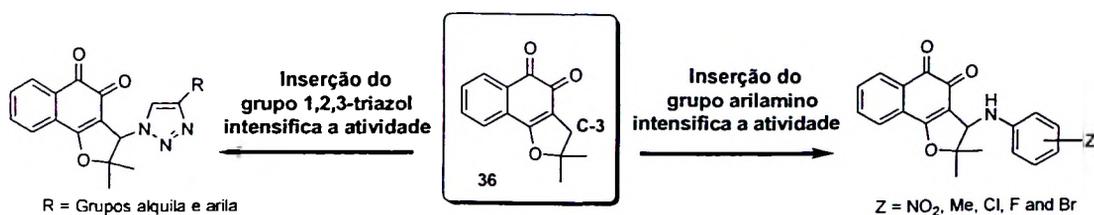
³⁷ da Silva Júnior, E. N.; de Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; de Souza, M. C. B. V.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635.

³⁸ da Silva Júnior, E. N.; de Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Goulart, M. O. F.; Barros, F. W. A.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7035.

³⁹ Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da S. Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.



Esquema 13. Exemplos de substâncias obtidas por modificação do anel C e centro redox da β -lapachona (4).



Esquema 14. Obtenção de derivados potencialmente ativos contra linhagens de células tumorais.^{37, 38}



Neste contexto, visando à continuidade da busca de novos derivados da nor- β -lapachona (**36**) com potente atividade antitumoral, foram sintetizadas e avaliada a atividade farmacológica de novas arilamino naftoquinonas (Esquema 15), onde o anel arilamino é substituído por grupos retiradores e doadores de elétrons. A inserção preferencial dos grupos nitro, cloro e bromo foram em razão de substâncias previamente publicadas³⁸ apresentarem valores de IC₅₀ abaixo de 0,70 μ g/mL contra diversas linhagens de células tumorais, mostrando-se mais ativas do que o controle utilizado, doxorrubicina (**21**), fármaco utilizado na terapêutica do câncer (Figura 8).

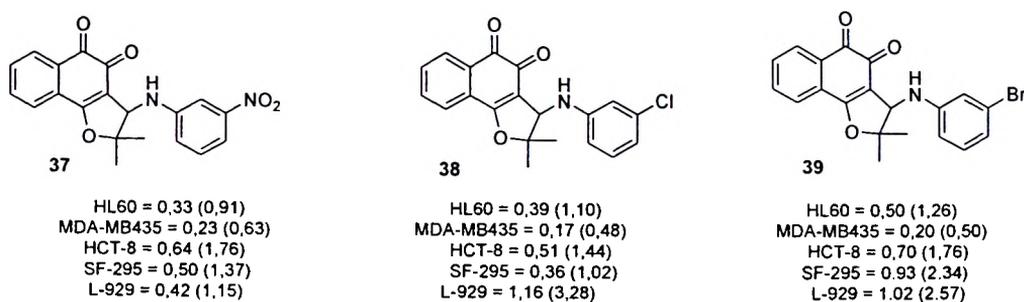


Figura 8. Derivados previamente descritos na literatura avaliados contra diversas linhagens de células tumorais.³⁸ Atividade citotóxica expressa por IC₅₀ μ g/mL.

A primeira etapa no processo de preparação das arilamino naftoquinonas envolve a síntese *in situ* da 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**) a partir do nor-lapachol (**33**).⁴⁰ O nor-lapachol (**33**), por sua vez, foi obtido a partir do lapachol (**1**) por reação de oxidação, reação conhecida como oxidação de Hooker.³⁵ O derivado bromado **34** foi utilizado para as reações de substituição, obtendo-se as substâncias arilamino substituídas, como mostrado no Esquema 15.

O intermediário de Hooker **40** foi obtido em 70% de rendimento, como um sólido branco. O mecanismo de formação desta substância foi totalmente elucidado por Moore e colaboradores.⁴¹ O ponto de fusão está de acordo com o relatado na literatura, 119-120°C.³⁵ O nor-lapachol (**33**) foi obtido em 65% de rendimento como um sólido laranja a partir do derivado **40**. A metodologia descrita

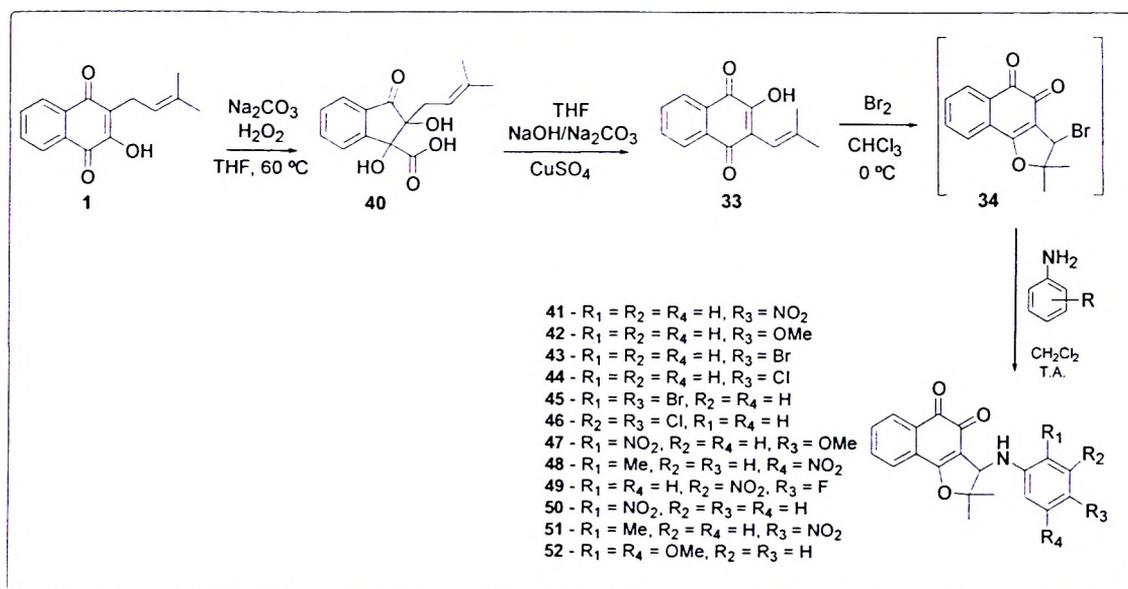
⁴⁰ Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; de Oliveira, C. G. T.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1982**, *54*, 107.

⁴¹ Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 461.



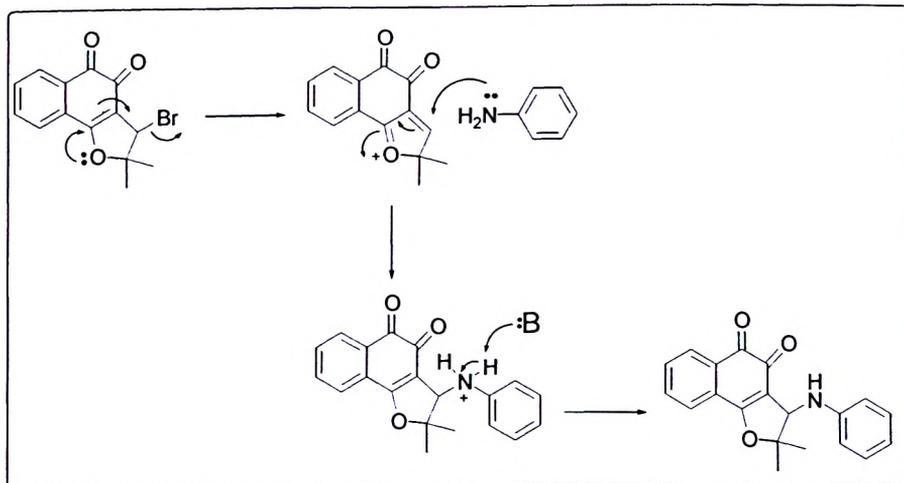
por Hooker para sintetizar estes dois derivados permite a obtenção das substâncias puras sem a utilização de métodos cromatográficos.

A preparação da 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**) foi realizada reagindo-se o nor-lapachol (**33**) com bromo em excesso à baixa temperatura em CH_2Cl_2 . O rendimento desta reação é quantitativo. Em seguida foram adicionadas as respectivas arilaminas substituídas para obtenção dos derivados naftoquinoidais **41-52**.



Esquema 15. Nor- β -lapachonas arilamino substituídas (**41-52**).

O mecanismo proposto para a reação de substituição e subsequente formação dos derivados arilamino quinoidais prevê que depois da saída do bromo facilitada pela conjugação do par de elétrons livres do oxigênio e a dupla ligação do anel, ocorre adição nucleofílica da amina e em seguida perda de um próton do sal quaternário formado, para a obtenção do derivado arilamino substituído (Esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo proposto para a formação dos derivados arilamino quinoidais.

As estruturas das substâncias foram determinadas pelo uso de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e espectroscopia na região do infravermelho. A espectrometria de massas de alta resolução, ionização por “electrospray”, foi empregada para a determinação da massa de diversos derivados, assim como a espectrometria de massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H mostraram-se similares aos relatados na literatura.⁴² Na região entre δ 4,60-5,00, é observado um sinal duplete referente ao hidrogênio H_3 , a multiplicidade observada para este sinal é devido ao acoplamento do hidrogênio H_3 e o hidrogênio NH . Os hidrogênios das metilas do anel diidrofurano em todos os derivados apresentam-se na região entre δ 1,40-1,80. As metilas são diastereotópicas e, portanto, são observados dois sinais singletos com integração de três hidrogênios para cada sinal.

Os sinais observados para os hidrogênios dos anéis arilaminos estão de acordo com os tipos e os padrões de substituição para cada substância. O espectro a seguir (Figura 9) exemplifica as características espectroscópicas (RMN de ^1H) para os derivados 41-52. Na região entre δ 8,3-7,6, são observados os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático ligado à unidade quinônica; em δ 5,07 há um sinal duplete H_3 , devido ao acoplamento do hidrogênio do anel C e o hidrogênio NH , $J = 8,7$ Hz; em δ 1,58 e em δ 1,71, são observados dois sinais



singletos referentes aos hidrogênios metílicos; o sinal em δ 8,08 é duplete referente ao hidrogênio NH, $J = 8,7$ Hz.

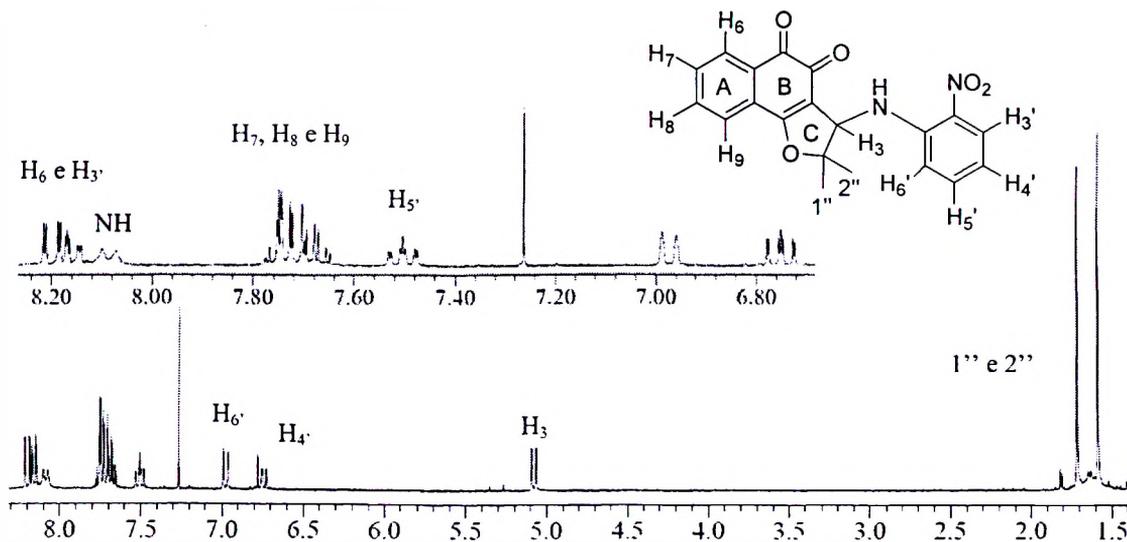


Figura 9. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado 50.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou os dados de RMN de ^1H e ^{13}C de diversas naftoquinonas arilamino substituídas que possibilitam acessar mais informações sobre as estruturas sintetizadas neste trabalho.⁴² Na região do espectro em que são observados os hidrogênios referentes ao anel A da naftoquinona, são observados dois sinais. Um sinal mais desblindado em torno de δ 8,0-8,2 com integração para um hidrogênio e em δ 7,5-7,7 com integração para três hidrogênios. Métodos de correlação 2D ^1H - ^{13}C como HMBC e HMQC foram utilizados para determinar qual hidrogênio apresenta-se mais desblindado. Foi observado que o hidrogênio H_6 é mais desblindado, e as correlações do hidrogênio H_6 com o carbono quaternário vizinho à carbonila e com a carbonila, como demonstrado nas Figuras 10 e 11, mostram claramente que este sinal é referente à H_6 .

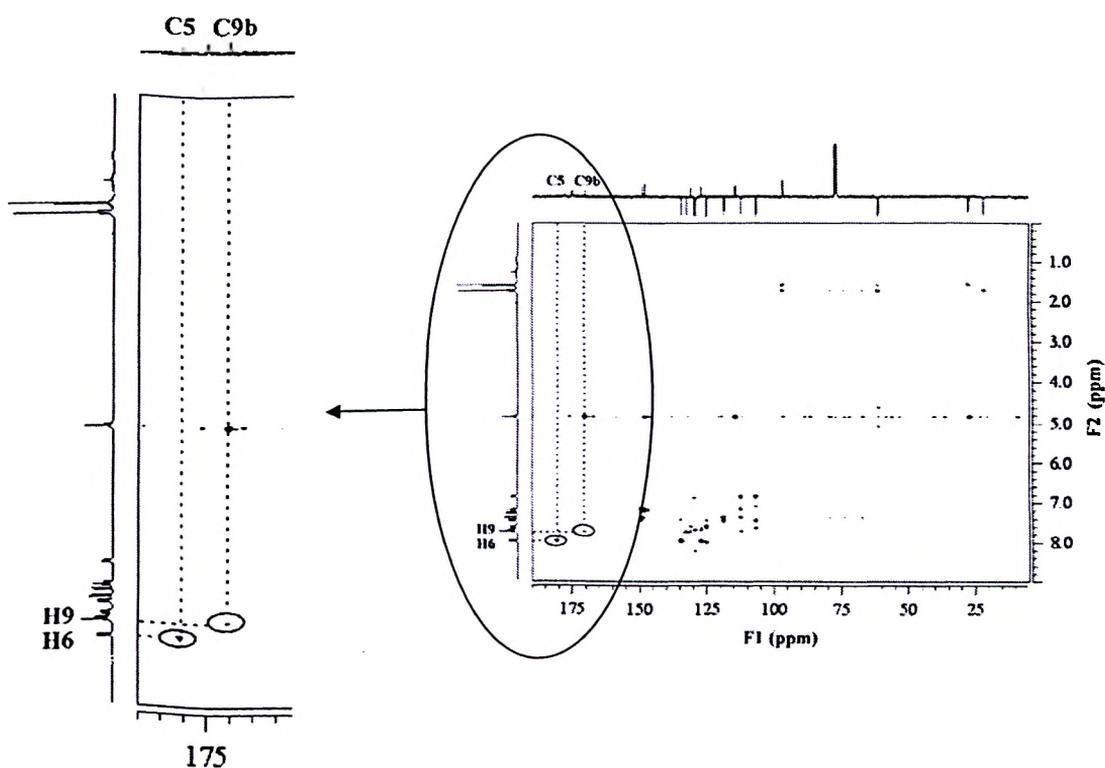


Figura 10. Espectro de correlação 2D-HMBC do derivado meta-NO₂.⁴²

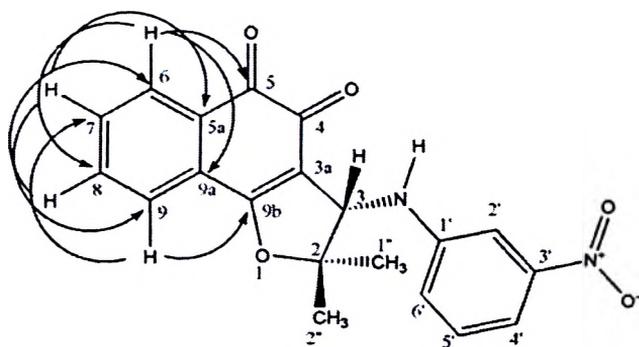


Figura 11. Correlações ¹H-¹³C observadas no espectro 2D HMBC do derivado meta-NO₂.⁴²

⁴² da Silva Júnior, E. N.; de Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Nogueira, C. M.; Ferreira, V. F.; Azeredo, R. B. V.; *Magn. Reson. Chem.* 2008, 46, 1158.



Todas as substâncias obtidas seguem o padrão observado no exemplo mostrado nas Figuras 10 e 11.

As substâncias sintetizadas foram recristalizadas em solvente apropriado para a obtenção de cristais a serem submetidos a estudos de cristalografia de raios X. As estruturas das quinonas **45**, **47** e **48** foram resolvidas com um refinamento de $R_1 = 4,8\%$, $5,7\%$ e $4,8\%$, respectivamente. Este parâmetro é utilizado para avaliar os resultados obtidos e é a porcentagem de erro entre os dados coletados experimentalmente e os dados gerados a partir do modelo calculado. Estruturas resolvidas com valores de R_1 em torno de 5% estão adequadamente refinadas nos padrões para publicação na área de cristalografia de raios X.

Os detalhes da resolução das estruturas **45**, **47** e **48** estão inseridos nos anexos. Dados cristalográficos suplementares foram depositados no “Cambridge Crystallographic Data Centre” com número de referência CCDC 730149 para a substância **47** e CCDC 730151 para **48**. A estrutura da substância **45** foi publicada recentemente.⁴³ Nas Figuras 12-14, são mostradas imagens geradas pelo programa Ortep⁴⁴ e POV-Ray⁴⁵ das estruturas resolvidas.

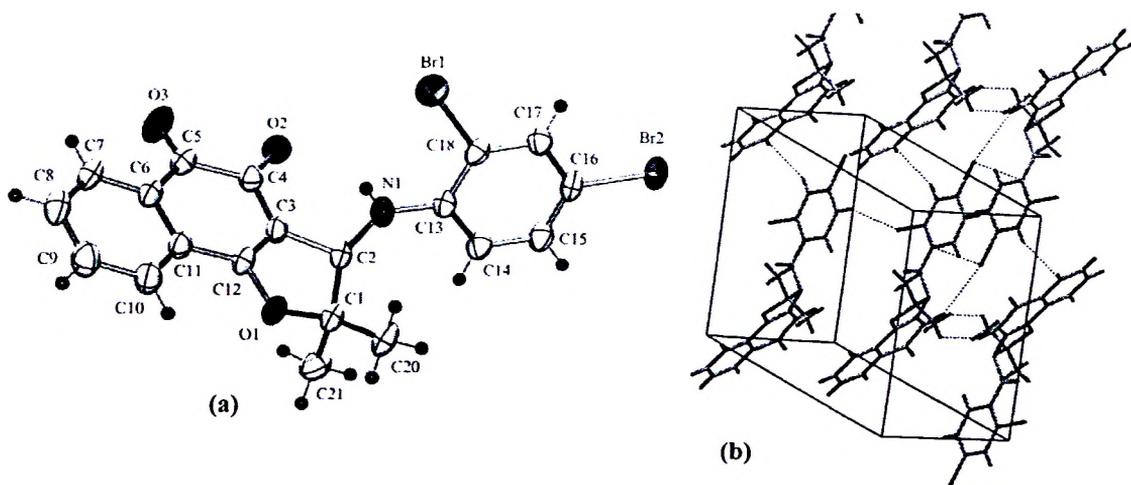


Figura 12. a) Projeção ORTEP-3 do derivado **45** com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade. b) Projeção ORTEP-3 da cela unitária do derivado **45**.

⁴³ da Silva Júnior, E. N.; Simone, C. A.; Goulart, M. O. F.; Andrade, C. K. Z.; Sales, S. R.; Pinto, A. V.; *Acta Cryst. E* **2008**, *E64*, o2348.

⁴⁴ Farrugia, L. J.; *ORTEP-3 for Windows version 1.07*; *J. Appl. Cryst.*, **30**, pag. 565

⁴⁵ POV-ray™ rendering engine for Windows. Version 3.1g.watcom.win32. Copyright © 1991-1999 by the POV team.



As interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio envolvendo o grupo N-H não são observadas na célula unitária (Figura 14b).

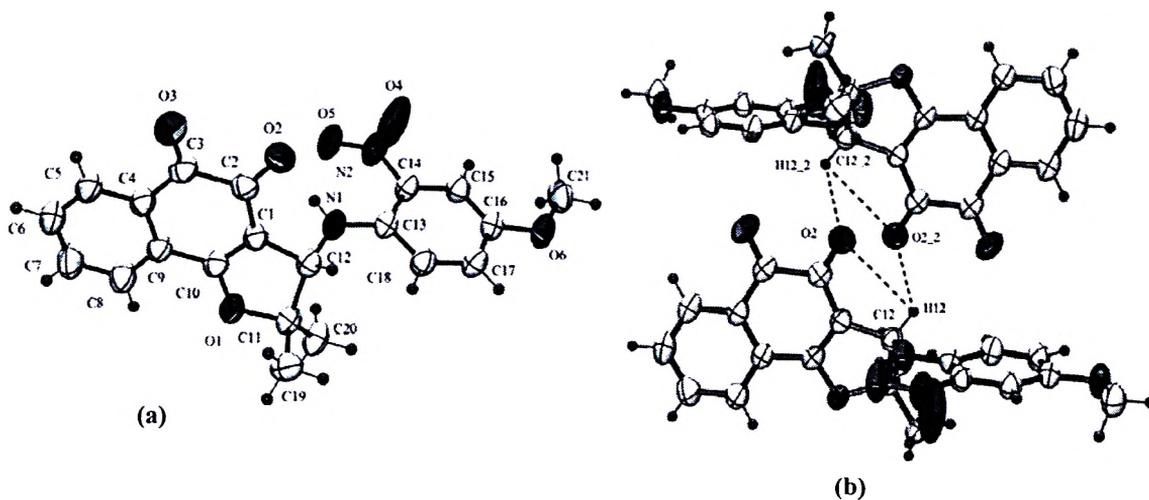


Figura 13. a) Projeção ORTEP-3 da substância **47** com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade. b) Projeção ORTEP-3 das interações de hidrogênio no empacotamento da substância **47**, elipsóides de vibração térmica a 30% de probabilidade.

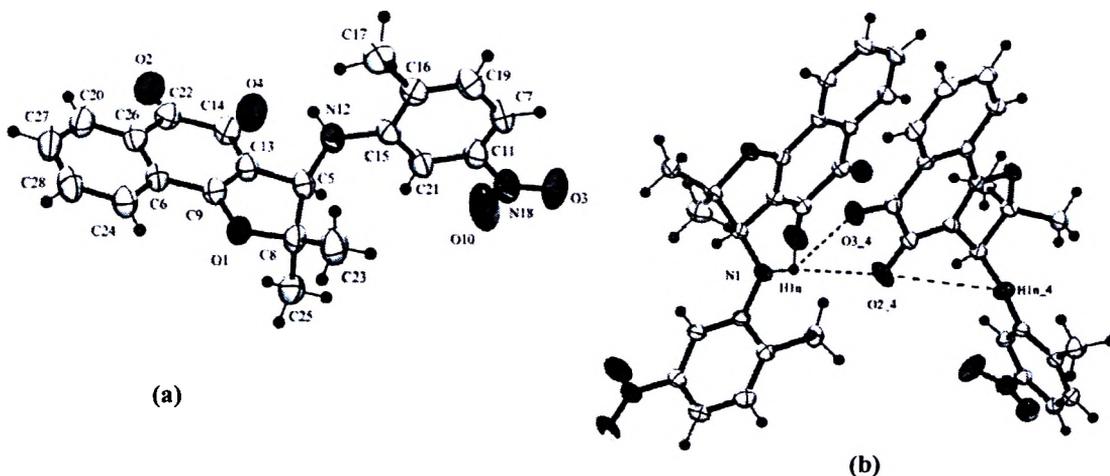


Figura 14. a) Projeção ORTEP-3 da substância **48** com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade. b) Projeção ORTEP-3 das interações de hidrogênio no empacotamento da substância **48**, elipsóides de vibração térmica a 30% de probabilidade.



4.1.2. Ensaios farmacológicos

Todas as substâncias foram avaliadas *in vitro* contra quatro linhagens de células tumorais, em comparação com a doxorubicina (**21**), controle positivo, usando o ensaio MTT.³⁶ Para investigar a seletividade das substâncias em relação às células normais, foi utilizado o ensaio *Alamar Blue* para avaliação da atividade antiproliferativa em Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC). A técnica do *Alamar blue* utiliza um indicador de óxido-redução. O Alamar blue ou resazurina (azul e não fluorescente) é reduzido por células viáveis a resorufina (róseo e altamente fluorescente) que pode ser reduzido a hidroresorufina (incolor e não fluorescente). No ensaio do Alamar blue é quantificada apenas a redução da resazurina a resorufina.⁴⁶ O *Alamar blue* não apresenta toxicidade para linfócitos. Todos os resultados são apresentados na Tabela 3.

As quinonas arilamino substituídas foram classificadas segundo sua atividade como altamente ativas ($IC_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$), moderadamente ativas ($1 \mu\text{g/mL} < IC_{50} < 5 \mu\text{g/mL}$), ou inativas ($IC_{50} > 5 \mu\text{g/mL}$).²⁷

Quando avaliadas contra linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia), as substâncias testadas apresentaram-se promissoras. Dentre todas, apenas a naftoquinona **48** não foi ativa. As arilamino naftoquinonas **41**, **42**, **44-47**, **48** e **50-52** apresentaram valores de $IC_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$ e são classificadas como altamente ativas. Em comparação com a doxorubicina (**21**), apenas os derivados **49** e **52** apresentaram atividade próxima com valores de IC_{50} de $0,11 \mu\text{g/mL}$ (Figura 15).

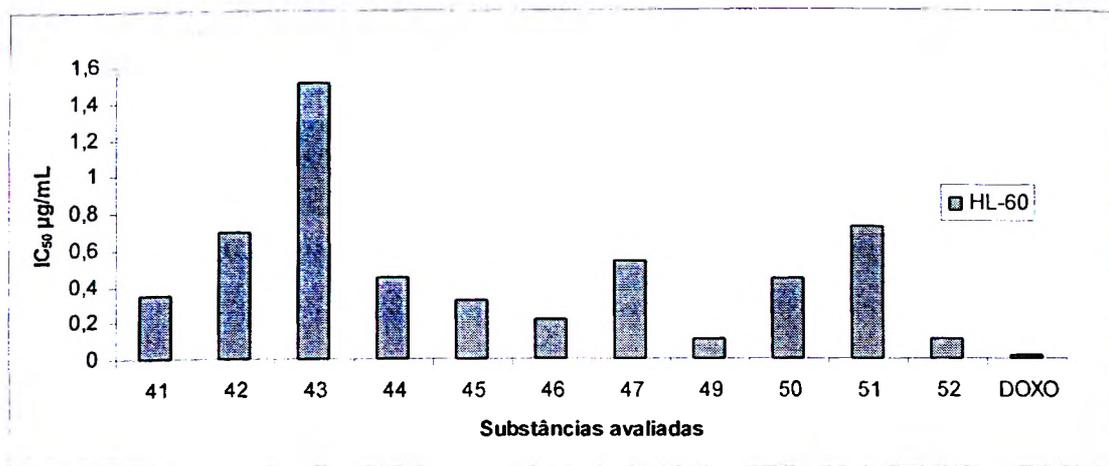


Figura 15. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.

MDA-MB435 (mama) é a linhagem de células tumorais mais sensível à citotoxicidade dos derivados da nor- β -lapachona (**36**). Os valores de IC₅₀ estão abaixo de 0,5 $\mu\text{g/mL}$ para todos os derivados, com exceção de **48**. Esta substância é pouco ativa contra as outras linhagens testadas, mas, para MDA-MB435, apresentou valor de IC₅₀ igual a 1,08 $\mu\text{g/mL}$, indicando alguma especificidade contra esta linhagem de célula tumoral.

A Figura 16 apresenta a comparação entre as substâncias testadas e a doxorrubicina (**21**) [DOXO], que possui valor de IC₅₀ igual a 0,47 $\mu\text{g/mL}$. Apenas as substâncias **46** e **48** não são mais ativas do que o controle positivo, DOXO. Com relação ao derivado **48**, provavelmente a inserção do grupo metila diminuiu a atividade da naftoquinona, este mesmo efeito foi relatado anteriormente.³⁸

⁴⁶ a) Nakayama, G. R.; Caton, M. C.; Nova, M. P.; Parandoosh, Z.; *J. Immunol. Methods* **1997**, *204*, 205; b) Hamid, R.; Rotshteyn, Y.; Rabadi, L.; Parikh, R.; Bullock, P.; *Toxicol. In Vitro* **2004**, *18*, 703; c) O'Brien, J.; Wilson, I.; Orton, T.; Pognan, F.; *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5421.

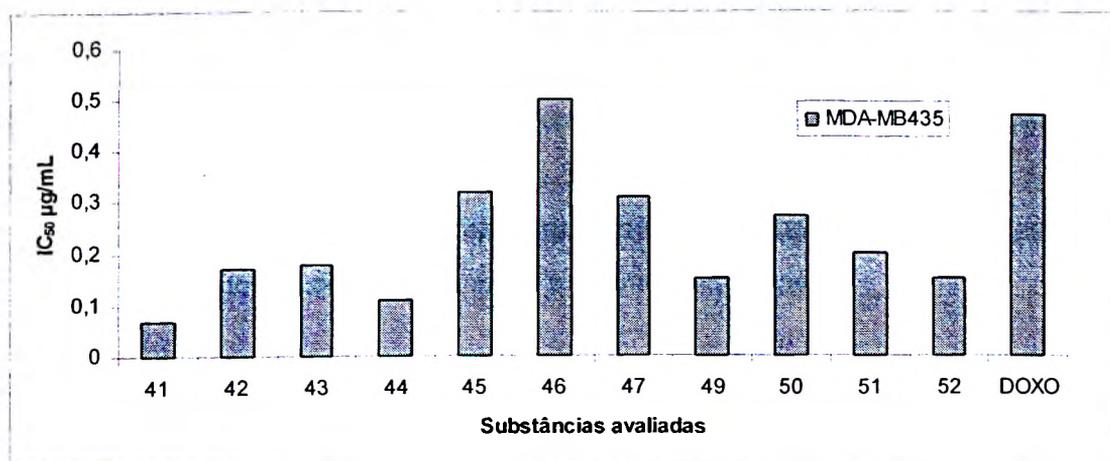


Figura 16. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.

Dentre as nor- β -lapachonas avaliadas, as substâncias **41**, **46**, **49** e **52** mostraram-se interessantes devido à alta citotoxicidade apresentada em linhagens de MDA-MB435 e SF-295. A quinona **41** apresentou-se altamente ativa com valores de IC₅₀ de 0,07 e 0,30 $\mu\text{g/mL}$ para MDA-MB435 e SF-295, respectivamente. Os análogos **41** e **49** apresentam-se ativos contra linhagens de HL-60 com valores de IC₅₀ de 0,21 e 0,11 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (Figura 17).

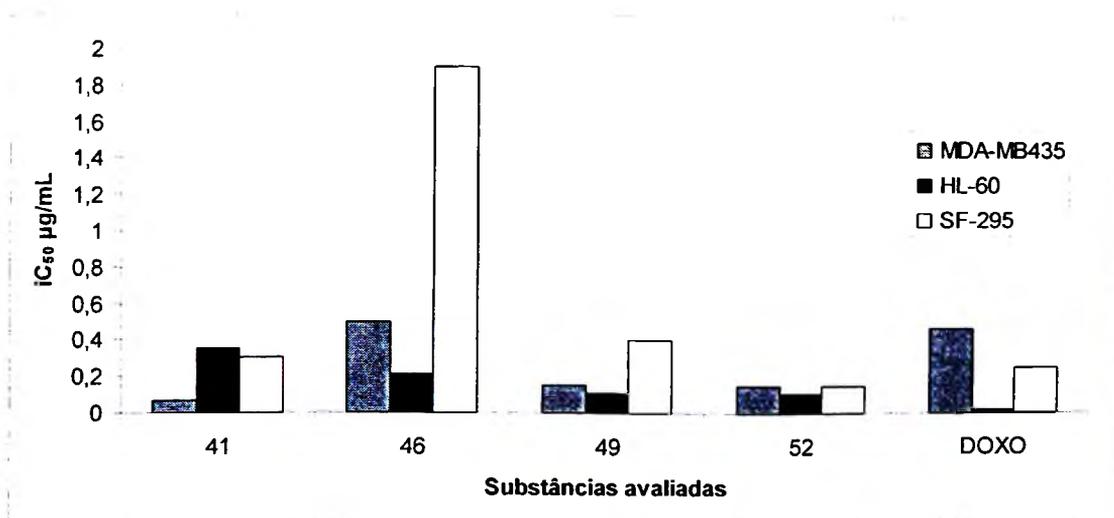


Figura 17. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama), HL-60 (leucemia), SF-295 (sistema nervoso central). Doxorrubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.



Dentre todas as substâncias avaliadas, 50, 51 e 52 foram as naftoquinonas arilaminas substituídas que apresentaram menor citotoxicidade contra células normais (PBMC) (Figura 18). Estas substâncias não são as mais ativas contra linhagens de células tumorais, mas a menor citotoxicidade em células normais torna estas substâncias potenciais candidatos a estudos mais avançados e continuidade ao longo caminho para se tornarem fármacos.

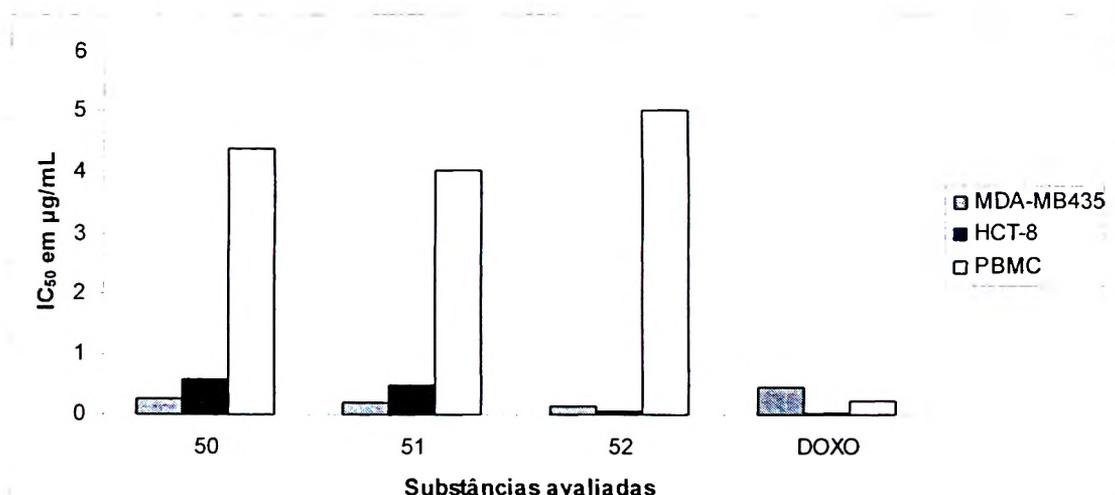
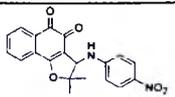
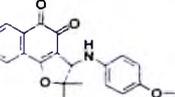


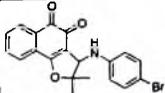
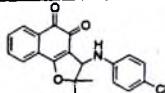
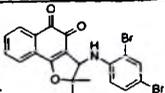
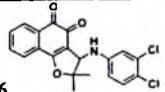
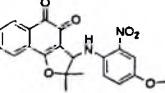
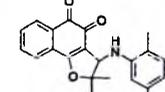
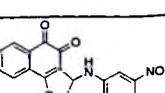
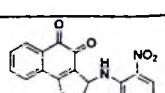
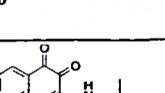
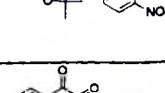
Figura 18. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama), HCT-8 (cólon), células normais (PBMC). Doxorubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.

Tabela 3. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).

*Os dados estão apresentados como valores de IC_{50} e os intervalos de confiança foram obtidos por regressão não linear para todas as linhagens de células tumorais. Os dados foram obtidos em três experimentos independentes. O ensaio Alamar Blue foi realizado com Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC) depois de 72 h de exposição do composto, IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).

Substâncias	IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$) [μM ($IC_{95\%}$)]				
	HL60	MDA-MB435	HCT8	SF295	PBMC
 41	0,35 (0,29-0,42) [0,96 (0,79- 1,15)]	0,07 (0,05 – 0,11) [0,19 (0,13-0,30)]	0,28 (0,20 – 0,32) [0,76 (0,54-0,87)]	0,30 (0,14 – 0,62) [0,82 (0,38-1,70)]	1,83 (0,63 – 2,02) [5,02 (1,70-5,54)]
 42	0,69 (0,42-0,73) [1,97 (1,20-2,08)]	0,17 (0,15 – 0,18) [0,48 (0,42-0,51)]	0,61 (0,56 – 0,68) [1,74 (1,60-1,94)]	0,39 (0,31 – 0,51) [1,11 (0,88-1,45)]	1,42 (0,55 – 1,94) [4,06 (1,57-5,52)]



 43	1,50 (1,28-1,76) [3,76 (3,21-4,41)]	0,18 (0,15 – 0,23) [0,45 (0,37-0,57)]	0,59 (0,46 – 0,63) [1,48 (1,15-1,58)]	0,73 (0,61 – 0,88) [1,83 (1,53-2,20)]	1,26 (0,47 – 2,93) [3,16 (1,18-7,35)]
 44	0,44 (0,38-0,51) [1,24 (1,07-1,44)]	0,11 (0,10 – 0,12) [0,31 (0,28-0,33)]	0,40 (0,25 – 0,52) [1,13 (0,70-1,46)]	0,47 (0,41 -0,55) [1,32 (1,15-1,55)]	1,38 (0,98 – 1,96) [3,90 (2,74-5,53)]
 45	0,32 (0,27 – 0,40) [0,67 (0,54-0,81)]	0,32 (0,31 – 0,33) [0,67 (0,62-0,69)]	0,51(0,43 – 0,61) [1,06 (0,88-1,27)]	0,87 (0,75 – 1,02) [1,82 (1,57-2,13)]	1,17 (1,10 – 1,24) [2,45 (2,30-2,59)]
 46	0,21 (0,19 – 0,25) [0,54 (0,49-0,64)]	0,50 (0,41 – 0,61) [1,28 (1,05-1,57)]	1,33 (0,98 – 1,82) [3,42 (2,52-4,66)]	1,90 (1,67 – 2,16) [4,89 (4,30-5,56)]	0,97 (0,88 – 1,07) [2,49 (2,26-2,75)]
 47	0,53 (0,46 – 0,62) [1,34 (1,14-1,57)]	0,31 (0,30-0,32) [0,78 (0,73-0,81)]	0,62 (0,19 – 2,02) [1,57 (0,48-5,12)]	0,70 (0,51-1,01) [1,77 (1,29-2,56)]	1,21 (1,07 – 1,36) [3,06 (2,71-3,44)]
 48	>5 [>13,21]	1,08 (0,89 – 1,33) [2,85 (2,35-3,51)]	>5 [>13,21]	>5 [>13,21]	>5 [>13,21]
 49	0,11 (0,09 – 0,14) [0,28 (0,23-0,36)]	0,15 (0,14 – 0,16) [0,39 (0,36-0,41)]	0,60 (0,51- 0,72) [1,56 (1,30-1,85)]	0,40 (0,34 – 0,48) [1,04 (0,88-1,25)]	0,81 (0,73 – 0,91) [2,11 (1,90-2,35)]
 50	0,43 (0,30 – 0,62) [1,18 (0,82-1,70)]	0,27 (0,23 – 0,31) [0,74 (0,63-0,85)]	0,58 (0,51 – 0,66) [1,59 (1,39-1,81)]	0,65 (0,59 – 0,72) [1,78 (1,61-1,97)]	4,38 (3,77 – 5,11) [12,02 (10,31-13,99)]
 51	0,71 (0,63 – 0,80) [1,87 (1,66-2,11)]	0,20 (0,18 – 0,22) [0,52 (0,47-0,58)]	0,50 (0,43 – 0,58) [1,32 (1,13-1,53)]	0,70 (0,63 – 0,78) [1,85 (1,66-2,06)]	4,03 (3,34 – 4,87) [10,65 (8,82-12,87)]
 52	0,11 (0,10 – 0,12) [0,28 (0,26-0,31)]	0,15 (0,08 – 0,16) [0,39 (0,21-0,42)]	0,06 (0,01 – 0,09) [0,15 (0,02-0,23)]	0,15 (0,10 – 0,17) [0,39 (0,26-0,44)]	>5 [>13,17]
β-lapachona (4) 	0,40 (0,36-0,43) [1,65 (1,49 – 1,78)]	0,06 (0,04-0,08) [0,25 (0,16 – 0,33)]	0,20 (0,18-0,21) [0,83 (0,74 – 0,87)]	0,22 (0,18-0,27) [0,91 (0,74 – 1,11)]	>5 [>20,6]
nor-β-lapachona (36) 	0,40 (nd) [1,75 (nd)]	0,07 (0,05-0,09) [0,31 (0,22 – 0,39)]	0,31 (0,27-0,35) [1,36 (1,18 – 1,53)]	0,36 (0,30-0,43) [1,58 (1,31 – 1,88)]	>5 [>21,9]
DOXORRUBICINA (21)	0,02 (0,01-0,02) [0,04 (0,02-0,04)]	0,47 (0,34-0,65) [0,86 (0,62-1,20)]	0,04 (0,03-0,05) [0,07 (0,05-0,09)]	0,25 (0,17-0,36) [0,41 (0,29-0,44)]	0,42 (0,18-0,69)



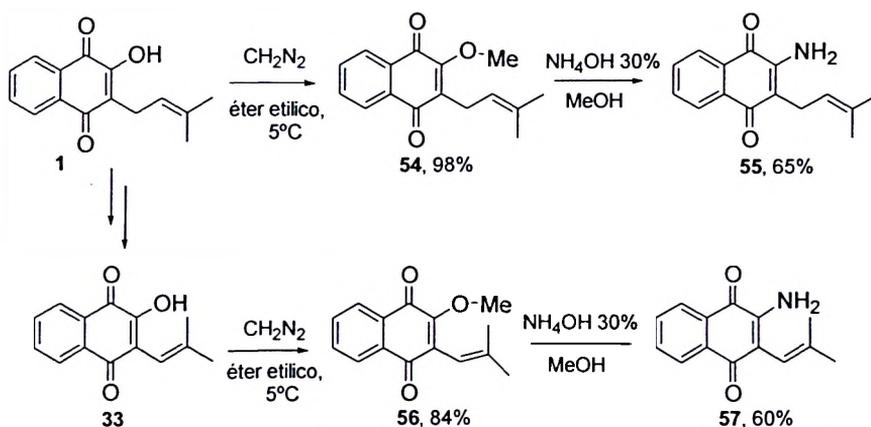
4.1.3. Estudo da atividade antitumoral de 1,4-naftoquinonas

Após avaliar a atividade farmacológica de diversas arilamino naftoquinonas e comprovar a atividade antitumoral destas substâncias, foram sintetizadas e avaliada a atividade de 1,4-naftoquinonas substituídas por amina. O nosso propósito foi confirmar que a presença do anel C substituído por arilaminas é indispensável para a potente atividade antitumoral que as naftoquinonas arilaminas substituídas apresentam. Foram sintetizadas quatro moléculas, tomando como partida quatro precursores sintéticos, lapachol (**1**), nor-lapachol (**33**), lausona (**10**) e fitiocol (**53**), todas são produtos naturais utilizadas em diversos momentos neste trabalho.

A síntese das 1,4-naftoquinonas 2-amino substituídas foi realizada como descrito na literatura,^{47,48} com uma modificação no preparo das substâncias metoxiladas. Como mostrado no Esquema 17, a reação do lapachol (**1**) com diazometano em éter etílico à baixa temperatura forneceu o intermediário metoxilado **54** que, em seguida, foi submetido à reação com hidróxido de amônio 30% em metanol para a obtenção da 2-amino-3-(3-metil-but-2-enil)-[1,4]naftoquinona (**55**), em bom rendimento. O nor-lapachol (**33**) obtido a partir do lapachol (**1**) pela reação de oxidação de Hooker³¹ foi submetido às mesmas condições descritas acima, fornecendo a substância amino substituída **57** (Esquema 17).

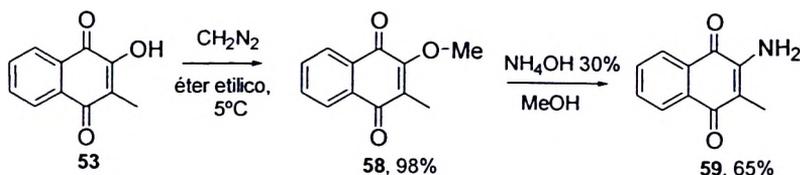
⁴⁷ Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; da Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193.

⁴⁸ Bayen, S.; Barooah, N.; Sarma, R. J.; Sen, T. K.; Karmakar, A.; Baruah, J. B.; *Dyes Pigm.* **2007**, *75*, 770.

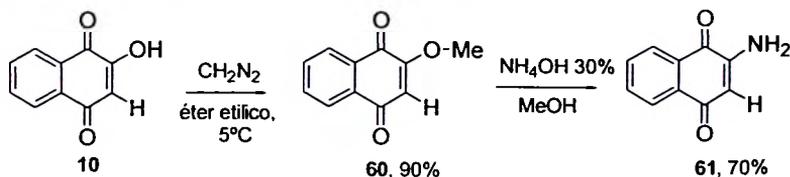


Esquema 17. Síntese das amino 1,4-naftoquinonas 55 e 57.

Para a obtenção das aminas quinonas 59 e 61 a mesma rota sintética descrita acima foi seguida. Inicialmente, foi realizada a reação do fiticol (53) e lausona (10) com diazometano em éter etílico à baixa temperatura. As substâncias metoxiladas 58 e 60 obtidas foram submetidas à reação com solução de hidróxido de amônio 30% em metanol (Esquemas 18 e 19).



Esquema 18. Síntese da amino 1,4-naftoquinona 59



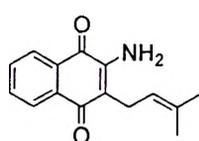
Esquema 19. Síntese da amino 1,4-naftoquinona 61

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H mostraram-se similares aos relatados na literatura, assim como os valores de ponto de fusão para todas as substâncias, confirmando a obtenção das 2-amino-1,4-naftoquinonas 55, 57, 59 e 61.



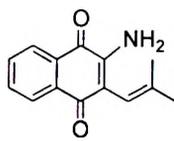
4.1.4. Ensaios Farmacológicos

As substâncias obtidas foram submetidas a estudos farmacológicos nas mesmas condições descritas anteriormente, onde foram avaliadas contra quatro linhagens de células tumorais e uma linhagem de célula normal (PBMC). Os resultados confirmaram a importância do anel C e do anel arilamino, tendo em vista que, nenhuma das substâncias avaliadas mostrou-se ativa. Na Figura 19, são apresentados os resultados obtidos para os derivados **55**, **56** e **59**. Para a substância **61**, os resultados de atividade farmacológica ainda não foram concluídos.



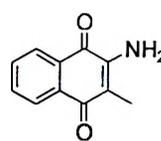
55

HL60 >5
MDA-MB435 >5
HCT-8 >5
SF-295 >5
PBMC >5



56

HL60 >5
MDA-MB435 >5
HCT-8 >5
SF-295 >5
PBMC >5



59

HL60 >5
MDA-MB435 >5
HCT-8 >5
SF-295 >5
PBMC >5

Figura 19. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ (IC95%).

*Os dados estão apresentados como valores de IC_{50} e os intervalos de confiança foram obtidos por regressão não linear para todas as linhagens de células tumorais. Os dados foram obtidos em três experimentos independentes. O ensaio Alamar Blue foi realizado com Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC) depois de 72h de exposição do composto, IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ (IC95%).



4.2. Síntese de nor-lapachonas alcóxi-substituídas

A obtenção de nor-lapachonas substituídas no carbono C-3 por troca bioisostérica, quinona-NHR por quinona-OR (Figura 20) foi foco dos estudos subsequentes realizados.

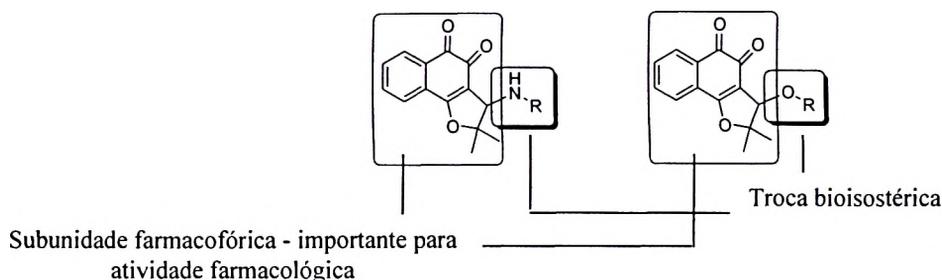
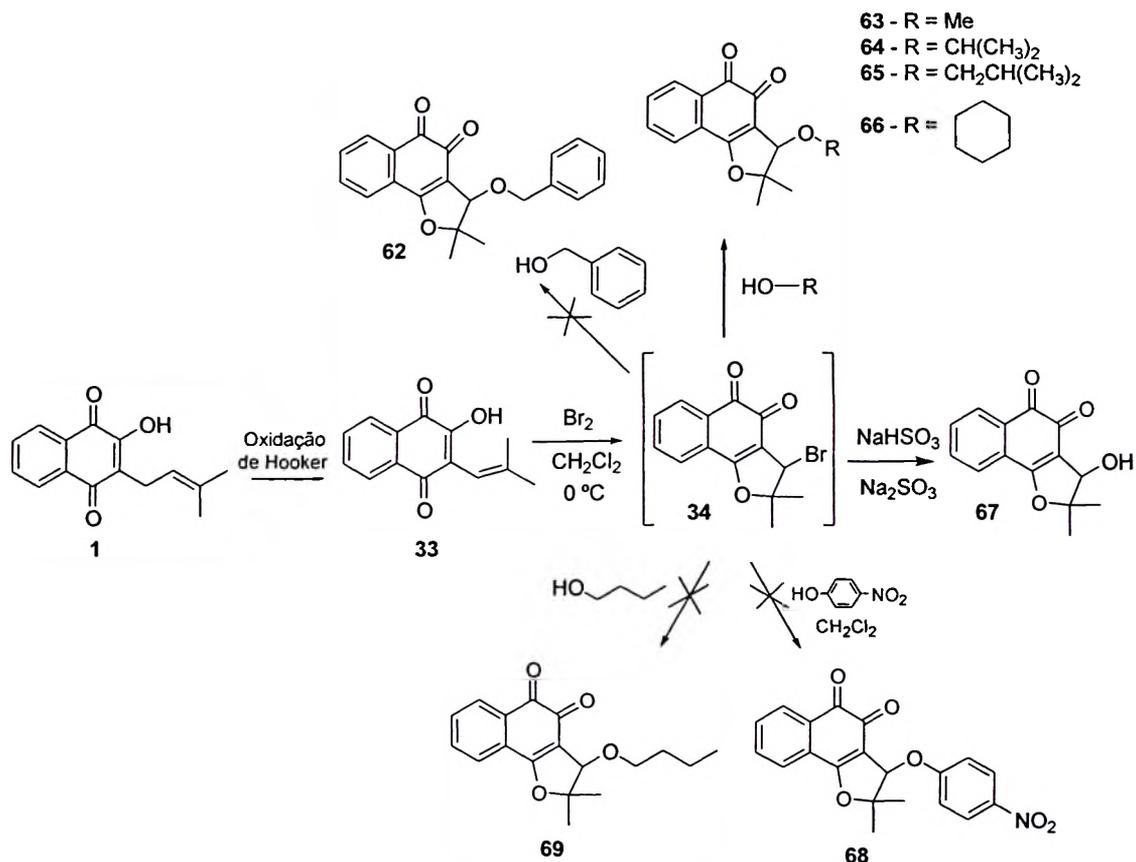


Figura 20. Planejamento de quinonas alcóxi substituídas

Para obtenção das substâncias alcóxi substituídas, foi utilizada uma rota similar à descrita acima para a obtenção dos derivados arilamino substituídos, Esquema 20, com exceção das substâncias **70** e **71** (Figura 24), sintetizados pela reação do lapachol (**1**) e fiticol (**53**) com PbO_2 . Estas reações serão discutidas no capítulo IV.

As reações de substituição foram realizadas com diferentes alcoóis, para tanto utilizamos os alcoóis disponíveis no nosso almoxarifado. No caso dos alcoóis com alto ponto de ebulição como, por exemplo, álcool benzílico, o isolamento do produto foi extremamente dificultoso. Os derivados obtidos não são passíveis de aquecimento e os alcoóis não puderam ser retirados por destilação, bem como por recristalização também não conseguimos resultados promissores para alguns derivados e, por fim, por extração ácido-base são necessárias bases muito fortes, como no caso do álcool benzílico, degradando a quinona.

Outra substância que por comparação com arilamina naftoquinona **41**, seria importante sua obtenção é o composto **68**, substituído por um anel nitro benzeno, onde a presença do grupo nitro poderia acentuar a atividade farmacológica. Mas a obtenção deste derivado não foi realizada com sucesso devido à baixa reatividade do 4-nitrofenol.



Esquema 20. Quinonas alcóxi-substituídas

As naftoquinonas alcóxi-substituídas obtidas não foram purificadas em coluna cromatográfica de sílica gel devido à formação do álcool **67** por razão da acidez do meio. As substâncias sintetizadas foram purificadas por recristalização no próprio álcool utilizado para suas sínteses.

A obtenção de cristais ocorreu em todos os casos, mas quando submetidos a estudos de cristalografia de raios X apenas as estruturas de **63** e **65** foram resolvidas.

O refinamento nas estruturas foi de $R_1 = 3,1\%$ e 4% , respectivamente. Os detalhes da resolução das estruturas de **63** e **65** estão inseridos nos anexos. Dados cristalográficos suplementares foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre com número de referência CCDC 730147 para **63** e



CCDC 730148 para 65. Nas Figuras 21 e 22, são mostradas imagens geradas pelo programa Ortep⁴⁴ e POV-Ray⁴⁵ das estruturas resolvidas.

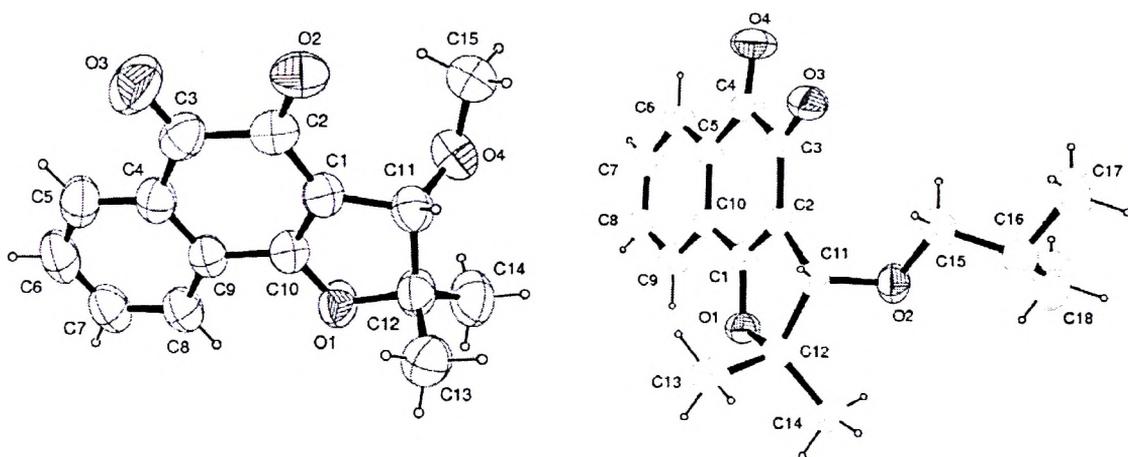


Figura 21. Projeção ORTEP-3 das substâncias 63 e 65 com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.

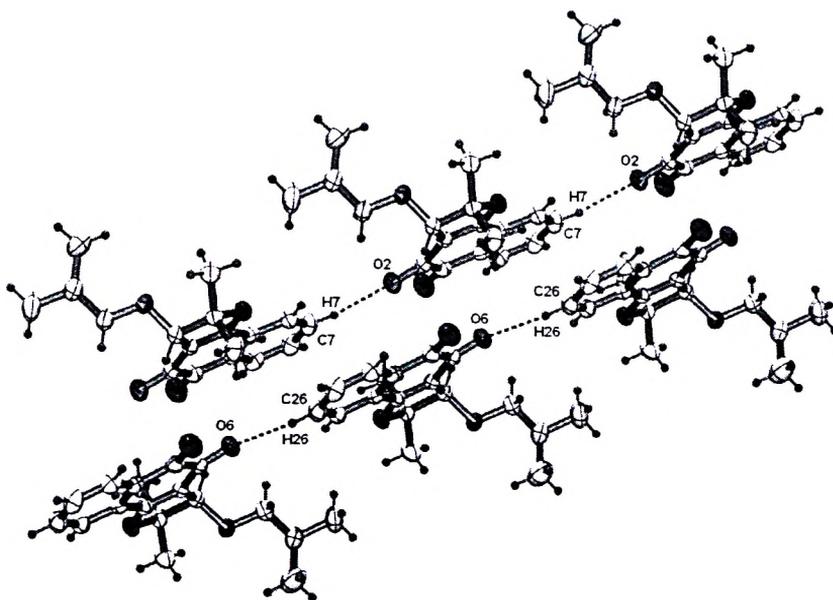


Figura 22. Projeção ORTEP-3 das interações de hidrogênio no empacotamento da substância 65, elipsóides de vibração térmica a 30% de probabilidade.

Todos os produtos foram caracterizados pelas espectroscopias de RMN de ^1H , ^{13}C e Infravermelho, além de espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ^1H , é observado o mesmo padrão encontrado nos derivados



arilaminos substituídos. São observados sinais em δ 8,2-8,0, referentes ao hidrogênio aromático vizinho à carbonila e em δ 7,8-7,5 referentes aos três hidrogênios aromáticos do anel naftoquinônico. Na região entre δ 4,3-4,7, são observados sinais simples para todos os derivados referentes ao hidrogênio ligado no carbono C-3. Os sinais metílicos são observados em região característica aos mesmos e os sinais para os substituintes inseridos em cada derivado estão coerentes. Na Figura 23, é dado como exemplo o espectro de RMN de ^1H da substância **66**. Nos espectros de RMN de ^{13}C , são observados todos os sinais esperados para cada substância. Por espectrometria de massas de alta resolução foram observados valores de m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de 309,1108 para **64**, m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de 349,1412 para **66**. Aspectos relacionados ao acesso do equipamento de espectrometria de massas proporcionaram que a quinona **63** não fosse submetida à análise devido à sua baixa estabilidade. A substância **65** foi submetida à espectrometria de massas de baixa resolução por impacto eletrônico e o padrão de fragmentação observado é coerente com a estrutura proposta. Dados espectroscópicos de **70** e **71** serão discutidos no capítulo IV.

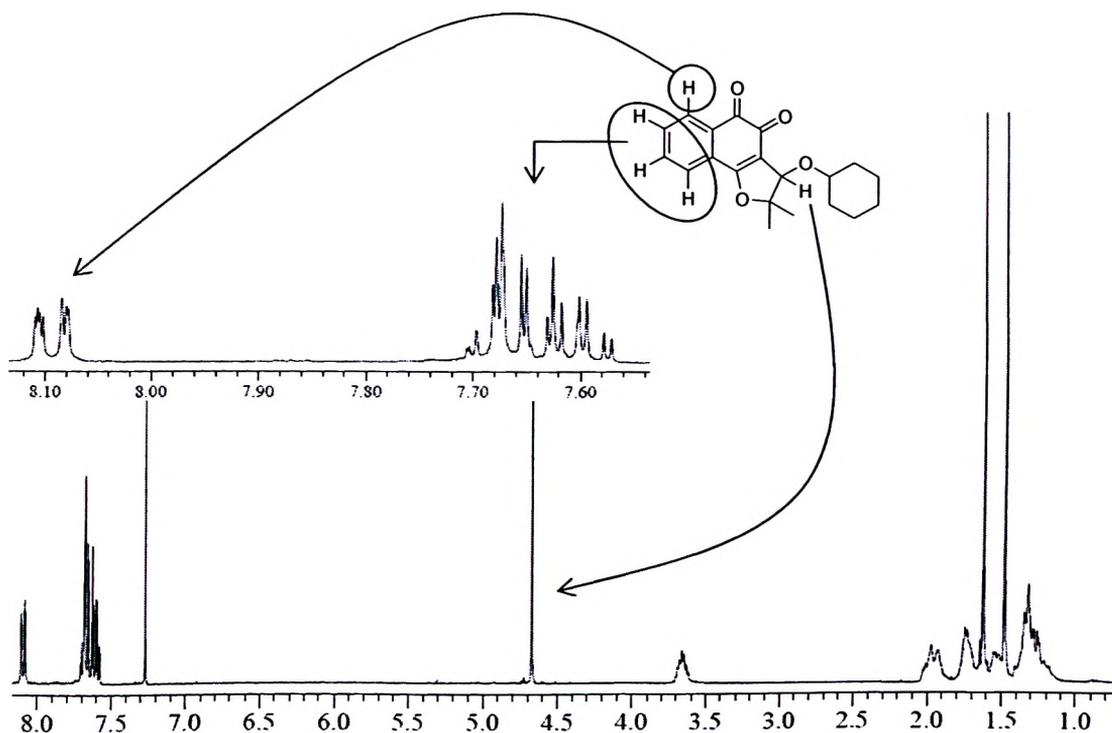


Figura 23. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado **66**.



4.2.1. Ensaios farmacológicos

Todas as substâncias obtidas, com exceção de **63**, por apresentar-se pouco estável, foram testadas *in vitro* contra quatro linhagens de células tumorais, em comparação com a doxorrubicina (**21**), controle positivo, usando o ensaio MTT³⁶ (Figura 24). Para investigar a seletividade dos compostos em relação às células normais, foi utilizado o ensaio *Alamar Blue* para avaliação da atividade antiproliferativa em Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC).

As quinonas alcóxi-substituídas foram classificadas segundo sua atividade como altamente ativas ($IC_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$), moderadamente ativas ($1 \mu\text{g/mL} < IC_{50} < 5 \mu\text{g/mL}$), ou inativas ($IC_{50} > 5 \mu\text{g/mL}$).

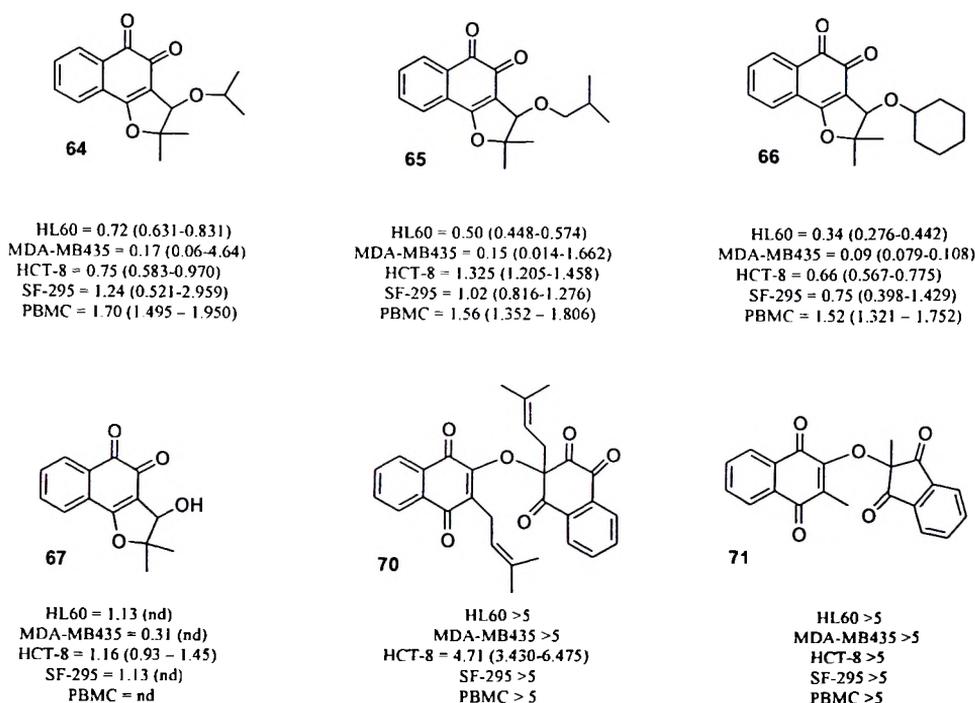


Figura 24. Atividade citotóxica expressa em $IC_{50} \mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).

*Os dados estão apresentados como valores de IC_{50} e os intervalos de confiança foram obtidos por regressão não linear para todas as linhagens de células tumorais. Os dados foram obtidos em três experimentos independentes. O ensaio Alamar Blue foi realizado com Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC) depois de 72h de exposição do composto, $IC_{50} \mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).



Contra linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia), as substâncias **64**, **65** e **66** foram altamente ativas. A substância **67** é moderadamente ativa e **70** e **71** mostraram-se inativas. Com relação a linhagens de células tumorais HCT-8 (cólon), os derivados **64** e **66** são altamente ativos e **65**, **67** e **70** são moderadamente ativos. Em comparação com os derivados mais ativos arilamino substituídos **41**, **49** e **52**, os compostos alcóxi-substituídos apresentam menor citotoxicidade (Figura 25).

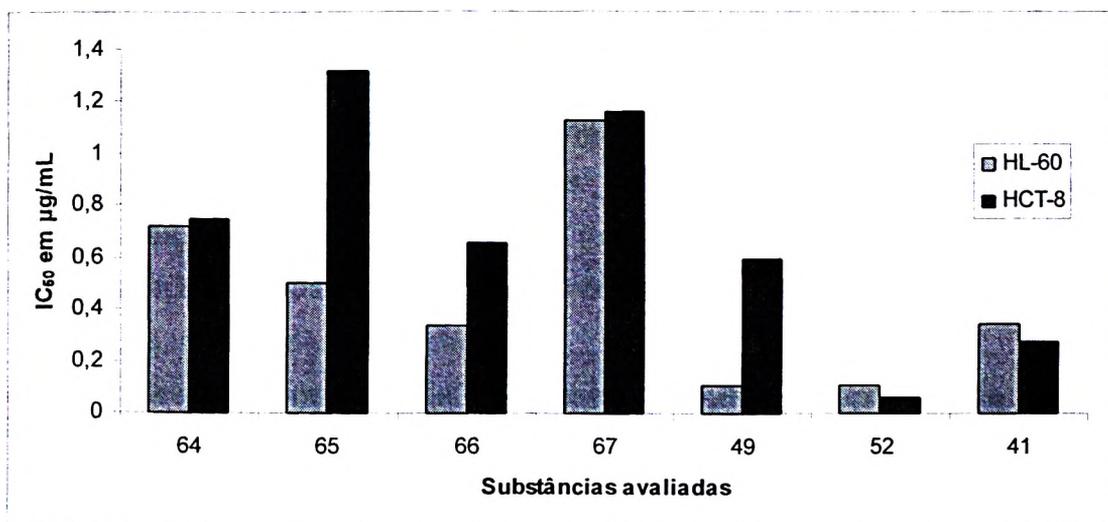


Figura 25. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia) e HCT-8 (cólon).

As substâncias alcóxi-substituídas **64-66** mostraram-se altamente ativas contra linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama) com valores de IC_{50} de 0,17; 0,15 e 0,09 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Diversas naftoquinonas aqui descritas, alcóxi e arilamino substituídas, apresentam valores de IC_{50} para MDA-MB435 que as colocam no rol de substâncias altamente ativas. Estudos de estrutura-atividade devem ser realizados para melhor correlacionar os resultados obtidos, mas pode-se propor que a permanência do grupo farmacofórico naftoquinônico e um substituinte lipofílico são necessários para a manutenção da citotoxicidade contra linhagens de células tumorais (Figura 26).

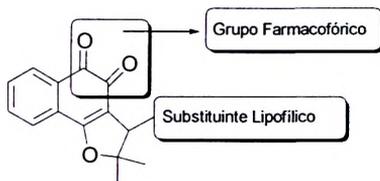


Figura 26. Estrutura protótipo para a manutenção de atividade farmacológica.

4.3. Síntese de nor-lapachonas chalcona-substituídas

Recentemente, nosso grupo de pesquisa vem utilizando a abordagem de hibridização molecular com sucesso, para a obtenção de nor-lapachonas bioativas. Diversas substâncias foram obtidas e após avaliação evidenciou-se o potencial farmacológico dos derivados sintetizados. Neste contexto, após avaliarem-se potenciais estruturas com importante atividade farmacológica, foi planejada a síntese da nor- β -lapachona condensada a cetonas aromáticas α,β -insaturadas, conhecidas como chalconas.

Chalconas consistem de dois anéis aromáticos condensados por um fragmento de três carbonos. A Figura 27 representa a estrutura básica destas substâncias.

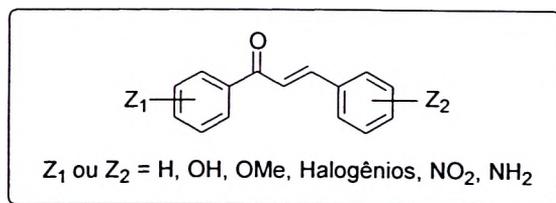


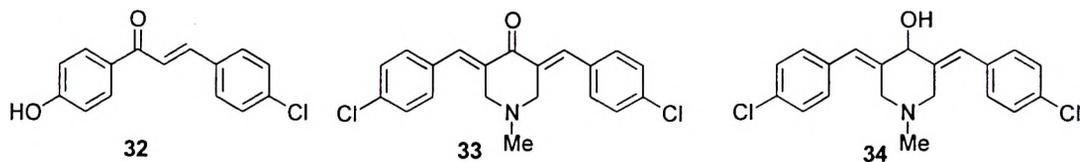
Figura 27. Estrutura básica de chalconas.

São diversas as atividades farmacológicas apresentadas pelas chalconas, em que podemos ressaltar a importante atividade antitumoral descrita para uma grande variedade de chalconas e substâncias contendo o núcleo chalcônico.⁴⁹ As

⁴⁹ a) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cruz-Lopez, O.; Cara, C. L.; Balzarini, J.; Hamel, E.; Canella, A.; Fabbri, E.; Gambari, R.; Basso, G.; Viola, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2022. b) Kumar, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N. E.; Khan, S. R.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2813. c) Bhat, B. A.; Dhar, K. L.; Puri, S. C.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Qazib, G. N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177. d) Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N. E.; Huang, P.; Khana, S. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3491.

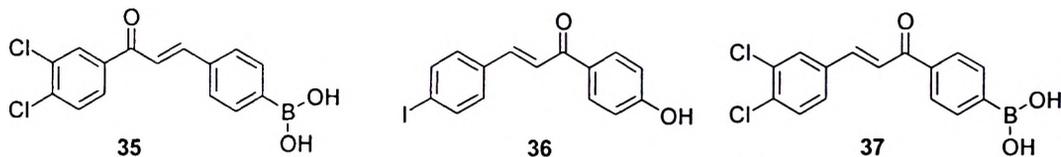


Figuras 28 e 29 exemplificam substâncias chalcônicas com potente atividade contra diversas linhagens de células tumorais.



Substâncias	MCF-10A	MCF-12A
32	25,0	21,2
33	2,5	4,8
34	22,3	-

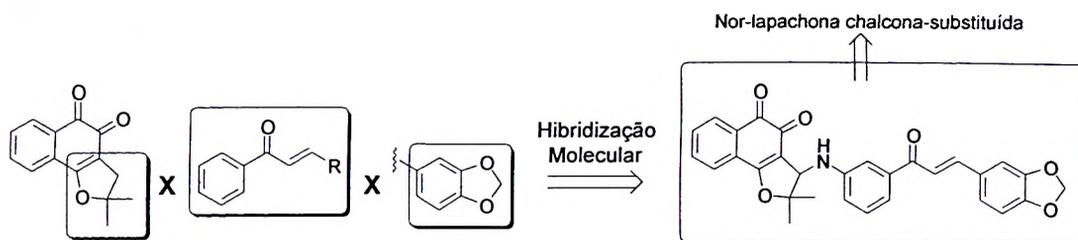
Figura 28. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: MCF-10A e MCF-12A (epiteliais de mama) expressas em μM .^{49d}



Substâncias	MDA-MB-435	MCF-12A
35	4,0	15,0
36	4,5	30,0
37	3,5	11

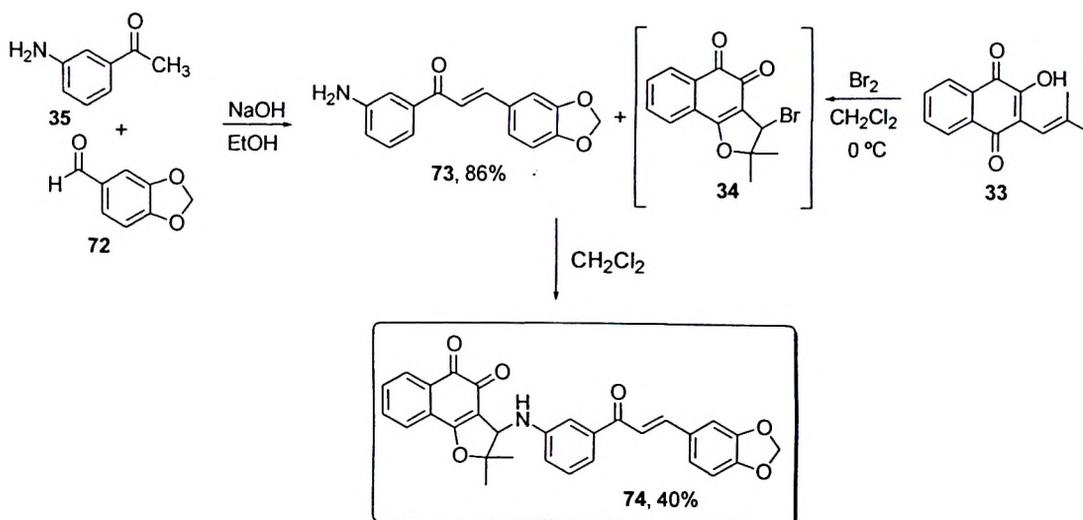
Figura 29. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais: MDA-MB435 (mama) e MCF-12A (epiteliais de mama) expressas em μM .^{49b}

Na condução da estratégia de hibridização molecular, o núcleo benzo[1,3]dioxolo que remete a substâncias como por exemplo o produto natural safrol, ativa contra diversas doenças, foi considerado como substituinte na cetona α - β -insaturada para posterior preparação da nor- β -lapachona chalcona-substituída. A hibridização entre os três núcleos farmacofóricos foi conduzida como mostrado no Esquema 21.



Esquema 21. Obtenção de nor-β-lapachona chalcona-substituída

A síntese da substância **74** foi realizada convergentemente. Inicialmente, foi preparado o derivado chalcônico **73** pela condensação entre o piperonal (**72**) e a 3-amino acetofenona (**35**), em bom rendimento. Após o preparo do intermediário **73**, o mesmo foi deixado em agitação por 12 h com a 3-bromo-nor-β-lapachona (**34**) para obtenção da substância **74** planejada.



Esquema 22. Rota sintética para a obtenção da nor-β-lapachona chalcona-substituída **74**.

A obtenção das substâncias foi confirmada pela espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H da chalcona **73**, é possível observar dois sinais dupletos em δ 7,71, *J* = 15,6 Hz e em δ 7,32, *J* = 15,6 Hz referentes aos hidrogênios da olefina *trans*. No espectro de RMN de ¹³C, são observados todos os sinais característicos da substância, com destaque para o sinal referente à carbonila em δ 190,8, indicativo de que houve acoplamento (Figura 30).



Para a nor- β -lapachona chalcona-substituída **74**, no espectro de RMN de ^1H são observados todos os sinais esperados para esta substância, com destaque aos dois sinais dubletos em δ 7,71, $J = 15,6$ Hz e em δ 7,32, $J = 15,6$ Hz, também referentes aos hidrogênios da olefina *trans* da chalcona acoplada à quinona. É importante destacar um singlete em δ 4,90 referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-3 que se apresenta mais blindado, já que este hidrogênio para o derivado bromado **34** é em δ 5,40 (Figura 31).

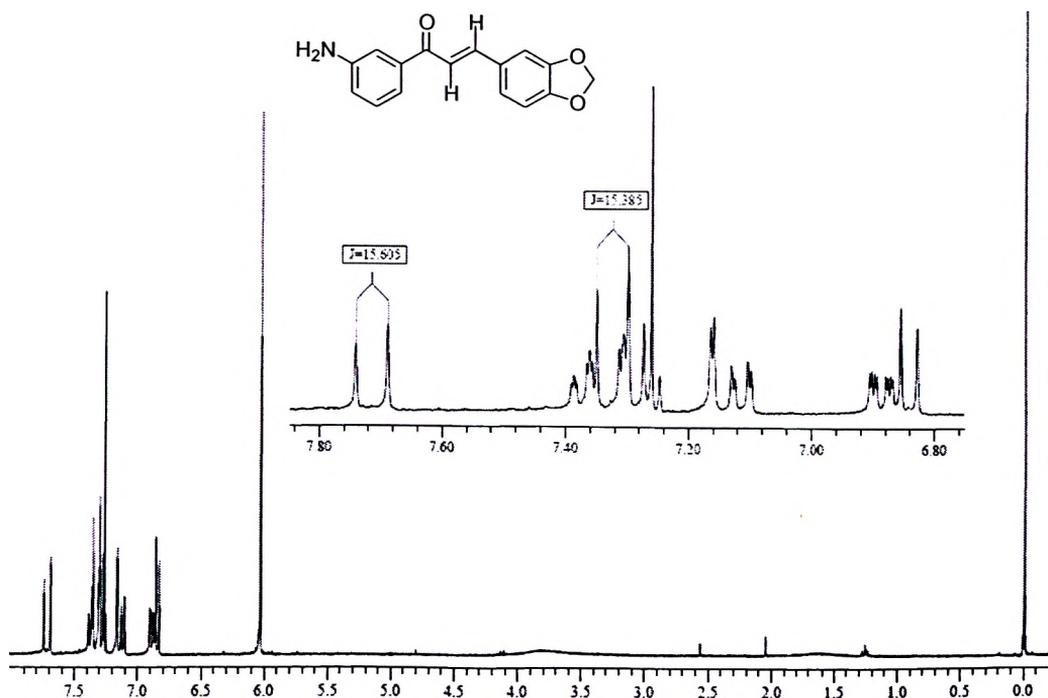


Figura 30. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado **73**.

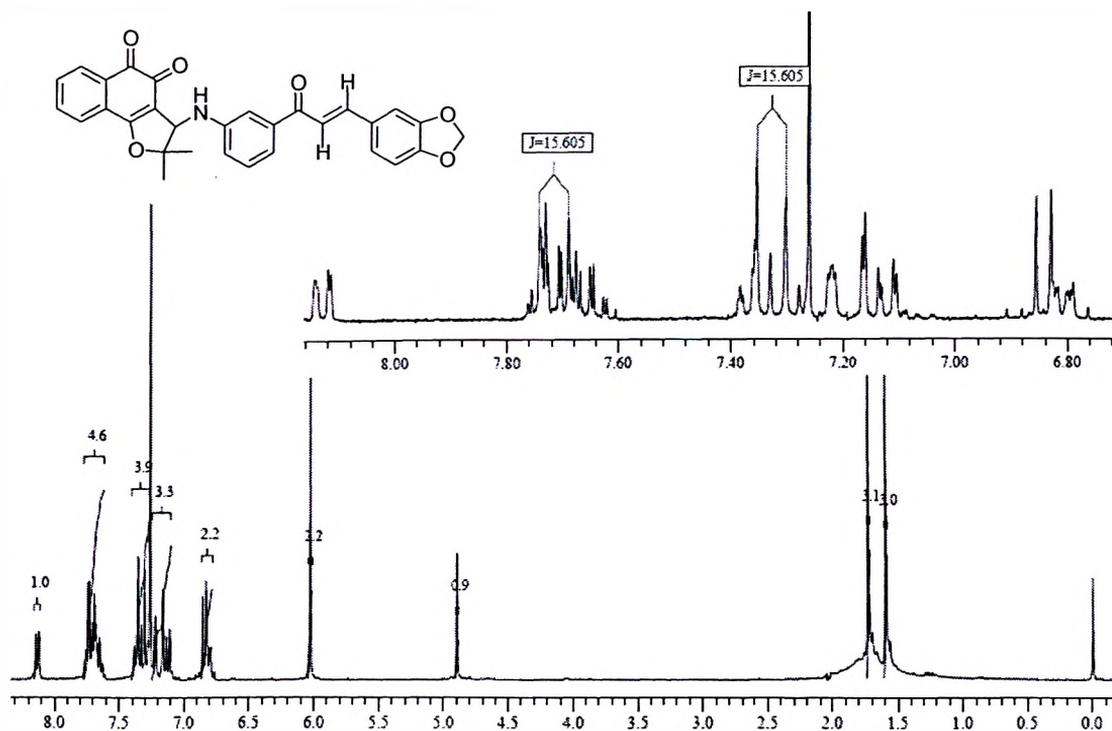


Figura 31. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do derivado **74**.

4.3.1. Ensaios farmacológicos

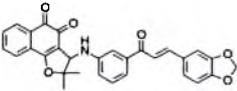
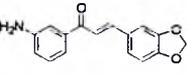
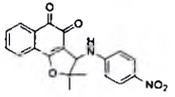
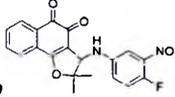
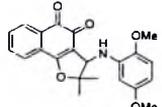
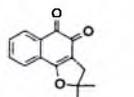
A chalcona **73** e a nor- β -lapachona chalcona-substituída **74** foram avaliadas *in vitro* contra quatro linhagens de células tumorais, em comparação com a doxorrubicina, controle positivo, usando o ensaio MTT.³⁶ Para investigar a seletividade das substância em relação às células normais, foi utilizado o ensaio *Alamar Blue* para avaliação da atividade antiproliferativa em Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC).

Os resultados obtidos evidenciaram que a estratégia de hibridização molecular para a obtenção da substância quinona-chalcona é uma ótima abordagem para a obtenção de compostos bioativos. Em comparação com as substâncias descritas neste trabalho, a nor- β -lapachona chalcona-substituída está entre as substâncias mais potentes, como explicitado na Tabela 4.



Tabela 4. Atividade citotóxica expressa em IC₅₀ µg/mL (IC95%).

*Os dados estão apresentados como valores de IC₅₀ e os intervalos de confiança foram obtidos por regressão não linear para todas as linhagens de células tumorais. Os dados foram obtidos em três experimentos independentes. O ensaio Alamar Blue foi realizado com Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC) depois de 72h de exposição do composto, IC₅₀ µg/mL (IC95%).

IC ₅₀ µg/mL (IC 95%)					
Substâncias	HL60	MDA-MB435	HCT8	SF295	PBMC
 74	0,05 (0,04-0,06)	0,10 (0,08-0,11)	0,09 (0,07-0,12)	0,26 (0,24-0,29)	-
 73	2,07 (1,74-2,45)	6,46 (5,46-7,64)	1,57 (1,15-2,15)	3,96 (3,51-4,48)	3,29 (2,94-3,69)
 41	0,35 (0,29-0,42)	0,07 (0,05 – 0,11)	0,28 (0,20 – 0,32)	0,30 (0,14 – 0,62)	1,83 (0,63 – 2,02)
 49	0,11 (0,09 – 0,14)	0,15 (0,14 – 0,16)	0,60 (0,51- 0,72)	0,40 (0,34 – 0,48)	0,81 (0,73 – 0,91)
 52	0,11 (0,10 – 0,12)	0,15 (0,08 – 0,16)	0,06 (0,01 – 0,09)	0,15 (0,10 – 0,17)	>5
nor-β-lapachona (36) 	0,40 (nd)	0,07 (0,05-0,09)	0,31 (0,27-0,35)	0,36 (0,30-0,43)	>5
DOXO (21)	0,02 (0,01–0,02)	0,47 (0,34-0,65)	0,04 (0,03-0,05)	0,25 (0,17-0,36)	0,42 (0,18-0,69)

A substância **74** apresentou-se mais ativa contra linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama) com IC₅₀ = 0,10 µg/mL mais ativa do que doxorubicina (**21**). Para linhagens do tipo HL-60 (leucemia), **74** é mais ativa do que todos os derivados arilamino substituídos e nor-β-lapachona (**36**) e com valor de IC₅₀ próximo ao da doxorubicina (**21**). Contra HCT-8 (cólon) e SF-295



(sistema nervoso central) a nor-lapachona chalcona-substituída apresentou potente atividade com valores de $IC_{50} = 0,09$ e $0,26 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, inserindo este composto no rol das substâncias mais ativas deste trabalho.

Em continuidade ao nosso programa de obtenção de novas substâncias bioativas, nossa perspectiva é obter novas lapachonas chalcona-substituídas em um momento apropriado.



5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste capítulo foram sintetizados vários derivados naftoquinônicos, a saber: 3-amilamino nor- β -lapachonas, 1,4-amino naftoquinonas, 3-alcóxi nor- β -lapachonas e um derivado nor- β -lapachona chalcona-substituída. Diversas estruturas foram resolvidas por cristalografia de raios X e todas as substâncias foram avaliadas contra quatro linhagens de células tumorais e PBMC (células normais). Foram identificadas três substâncias com potente atividade antitumoral, os derivados **41**, **52** e **74**.

A síntese e avaliação farmacológica de novos derivados da nor- β -lapachona chalcona-substituídas e estudos de mecanismo de ação das substâncias obtidas são alguns pontos que devem ser listados como perspectivas futuras.



CAPÍTULO II

Síntese e atividade antitumoral de β -lapachonas 1,2,3-triazólicas



CAPÍTULO II

1. INTRODUÇÃO

1.1 Heterocíclicos: aspectos gerais

De modo geral, os encadeamentos cíclicos de átomos são divididos em dois grupos: os homocíclicos e os heterocíclicos. No primeiro caso, o ciclo só contém um tipo de átomo, por exemplo: o cicloexano (75). No segundo, pelo menos um átomo do ciclo é diferente dos demais componentes, como no caso da piridina (76) e furano (77) (Figura 32).

Numa segunda divisão, segundo Eicher & Hauptmann,⁵⁰ se o anel não contém nenhum átomo de carbono são chamados de heterocíclicos devotados à química inorgânica. No caso de conter pelo menos um átomo de carbono no ciclo são chamados de heterocíclicos orgânicos. Há casos de substâncias constituídas de ciclos pertencentes aos dois grupos, como é o caso do reagente de Lawesson (78), utilizado na obtenção de tio derivados⁵¹ (Figura 32).

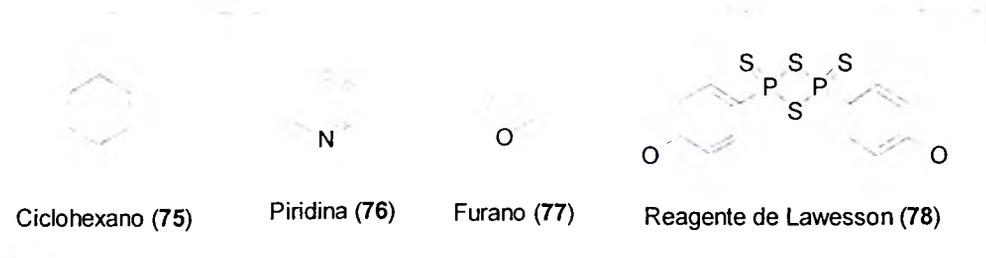


Figura 32. Exemplos de substâncias homocíclicas e heterocíclicas⁵⁰

Devido ao fato deste trabalho focar substâncias contendo átomos de carbono no anel, vamos nos restringir ao grupo dos heterocíclicos orgânicos. Os

⁵⁰ Eicher, T.; Hauptmann, S.; "The Chemistry of Heterocycles - Structure, Reactions, Syntheses and Applications"; pp. 1-4. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA (2003).

⁵¹ a) Scheibye, S.; Pedersen, E. S.; Lawesson, S. O.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229; b) Clausen, K.; Thorsen, M.; Lawesson, S. O.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3635; c) Lajote, J.; Lepine, F.; Maziak, L.; Belleau, B.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815.



heterocíclicos orgânicos são uma vasta classe de compostos e podem apresentar em sua estrutura átomos de nitrogênio, oxigênio, boro, enxofre, entre outros.

Os heterocíclicos podem ser divididos em dois principais tipos de sistemas:⁵⁰ sistemas monocíclicos e policíclicos, como evidenciado na Figura 33. Os sistemas monocíclicos podem conter um, dois ou mais heteroátomos, iguais ou diferentes. Os sistemas policíclicos possuem nomes comuns, como por exemplo: indóis, quinolinas e etc, e podem ser constituídos de diferentes heteroátomos.

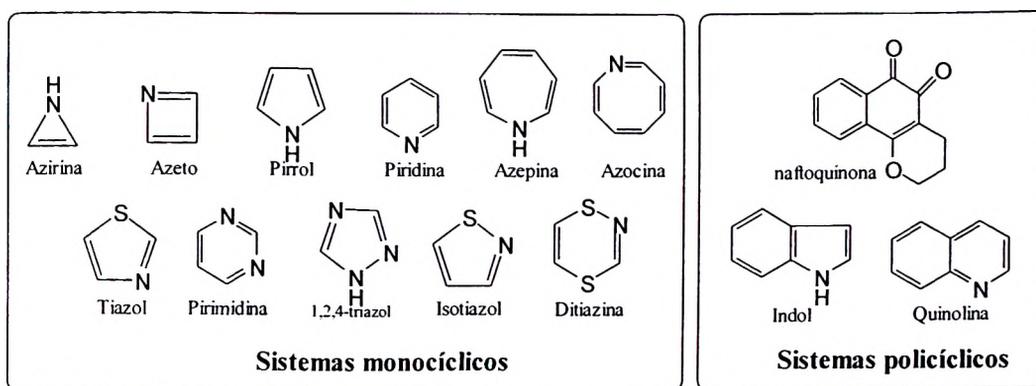


Figura 33. Exemplos de sistemas monocíclicos e policíclicos⁵⁰

Diversos heterocíclicos apresentam atividade farmacológica contra vários tipos de doenças, onde se pode destacar substâncias ativas contra malária,⁵² *Trypanosoma cruzi* (agente causador da doença de Chagas)^{53,54} e leishmania.⁵⁵ A conectividade atômica e a complexidade estrutural destas substâncias faz com que a síntese destas drogas represente um grande desafio para a química sintética. Uma mesma substância pode conter anéis heterocíclicos diferentes em sua estrutura molecular. Recentemente, vários heterocíclicos apresentando

⁵² Calas, M; Ouattara, M.; Piquet, G.; Ziora, Z.; Bordat, Y.; Ancelin, M. L.; Escale, R.; Vial, H.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6307.

⁵³ Kuettel, S.; Zambon, A.; Kaiser, M.; Brun, R.; Scapozza, L.; Perozzo, R.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5833.

⁵⁴ Neves-Pinto, C.; Malta, V. R. S.; Pinto, M. C. F. R.; Santos, R. H. A.; de Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2112.

⁵⁵ Lima, N. M. F.; Correia, C. S.; Leon, L. L.; Machado, G. M. C.; Madeira, M. F.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. F.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2004**, *99*, 757.



complexas estruturas foram citados com diversas atividades farmacológicas, tais como: atividade antitumoral,⁵⁶ inibidores de β -lactamase,⁵⁷ atividade anti-fúngica,⁵⁸ atividade anti-malarial⁵⁹ e tripanocida⁶⁰ (Figura 34).

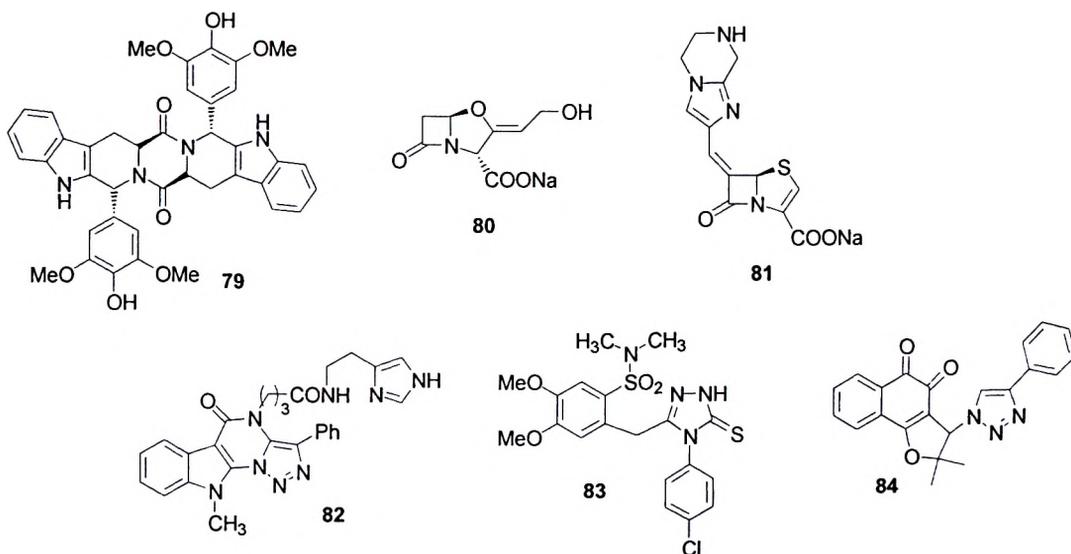


Figura 34. Derivados heterocíclicos com diversas propriedades farmacológicas: **79** e **81** possuem atividade antitumoral; **80** é inibidor de β -lactamase; **82** possui atividade antifúngica e **83** e **84** tripanocida.

Heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio são comumente encontrados, a saber: núcleos indólicos, pirrólicos, arizidínicos, imidazólicos e etc.

⁵⁶ Deveau, A. M.; Costa, N. E.; Joshi, E. M.; Macdonald, T. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3522.

⁵⁷ Venkatesan, A. M.; Agarwal, A.; Abe, T.; Ushiroguchi, H.; Ado, M.; Tsuyoshi, T.; dos Santos, O.; Li, Z.; Francisco, G.; Lin, Y. I.; Petersen, P. J.; Yang, Y.; Weiss, W. J.; Shlaes, D. M.; Mansoura, T. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1890.

⁵⁸ Ezabadi, I. R.; Camoutsis, C.; Zoumpoulakis, P.; Geronikaki, A.; Sokovic, M.; Glamocilija, J.; Ciric, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1150.

⁵⁹ Yeates, C. L.; Batchelor, J. F.; Capon, E. C.; Cheesman, N. J.; Fry, M.; Hudson, A. T.; Pudney, M.; Trimming, H.; Woolven, J.; Bueno, J. M.; Chicharro, J.; Fernández, E.; Fiandor, J. M.; Gargallo-Viola, D.; de las Heras, F. G.; Herreros, E.; León, M. L.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2845.

⁶⁰ da Silva Júnior, E. N.; Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Ferreira, V. F.; Menna-Barreto, R. F. S.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; de Simone, C. A.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774.



Heterocíclicos com anel de cinco átomos contendo dois ou mais átomos de nitrogênio são conhecidos como azóis.^{61a}

Dentre os núcleos encontrados na classe dos azóis, podemos destacar os triazóis, que apresentam em sua estrutura três átomos de nitrogênio. Estes compostos estão em evidência devido a suas diversas aplicações na indústria, na medicina e como agroquímicos.^{62,63} Triazóis podem ser divididos em 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis⁶¹ (Figura 35), e existem diversas metodologias sintéticas descritas na literatura para a obtenção destas estruturas.

1,2,3-Triazóis podem ser divididos em três grupos principais: monociclos 1,2,3-triazóis, benzotriazóis e sais de 1,2,3-triazóis (Figura 35).^{61b} Enquanto que 1H-, e 2H-1,2,3-triazóis são compostos aromáticos, os isômeros 4H-1,2,3-triazóis isômeros não o são.^{61b}

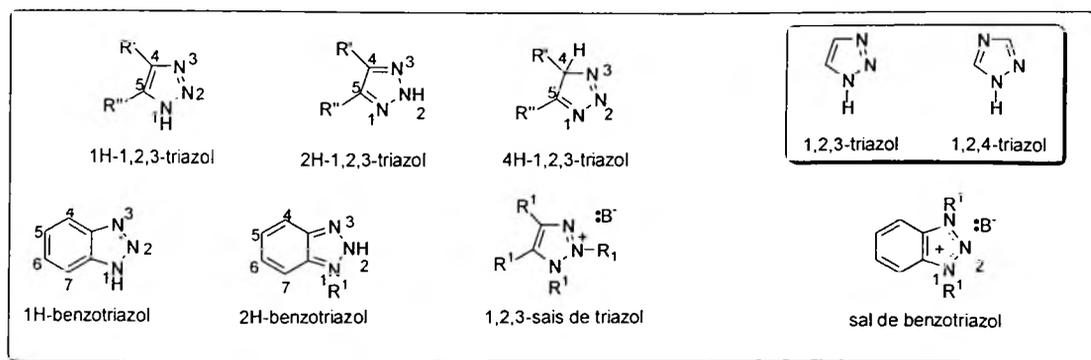


Figura 35. Triazóis, benzotriazóis e sais de 1,2,3-triazóis^{61b}

⁶¹ a) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. J. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569. b) Aitken, R. A.; Argyropoulos, N. G.; Bansal, R. K.; Begtrup, M.; Bradley, P. A.; Brigas, A. F.; Collier, S. J.; Curtis, A. D. M.; Gilchrist, T. L.; Gupta, N.; Hemming, K.; Paton, R. M.; Storr, R. C.; Tomé, A. C.; Weaver, G. W.; Wilkins, D. J.; "Science of Synthesis"; Georg Thieme Verlag – Stuttgart, New York (2004).

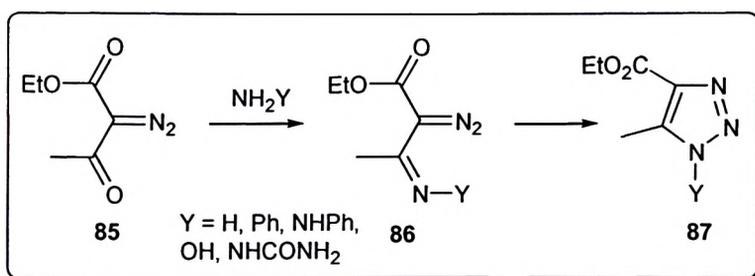
⁶² Wamhoff, H., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, (1984); Vol. 5, Part 4A, p 669.

⁶³ Fan, W-Q.; Katritzky, A. R., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier: Oxford, (1996); Vol. 4, p 1.



1.2. Exemplos de metodologias sintéticas para a obtenção de triazóis

Uma metodologia clássica para a obtenção de triazóis foi descrita por Wolff, no início do século XX.^{64,65} A reação de Wolff foi realizada com a utilização de um diazo derivado **85** e uma amina substituída, gerando um intermediário diazoimino **86**, que após subsequente ciclização fornece o triazol **87** (Esquema 23). Esta reação é conhecida como reação [2N + 1N], que consiste na combinação de uma subunidade contendo 2 átomos de nitrogênio com outra contendo 1 átomo de nitrogênio.⁶¹ A formação do derivado triazólico é explicada por uma ciclização intramolecular da diazoimina, conhecida como pseudopericíclica.⁶⁶ O derivado triazólico obtido pode ser tri-substituído dependendo da amina utilizada.



Esquema 23. Reação de Wolff para a formação de triazóis substituídos^{64,65}

Recentemente, esta clássica metodologia de Wolff foi empregada por Dabak e colaboradores⁶⁷ para a obtenção de triazóis substituídos que, submetidos à avaliação farmacológica contra *Mycobacterium tuberculosis*, apresentou-se como um derivado que inibe 94% da bactéria, mostrando-se como um importante protótipo tuberculicida.

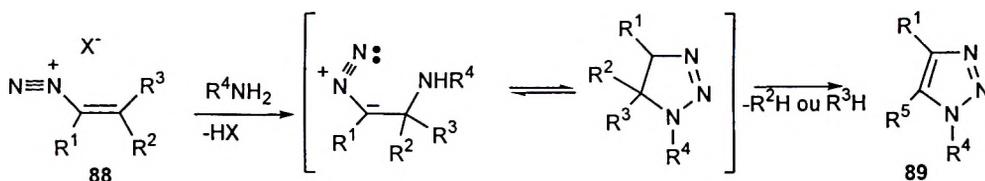
⁶⁴ Wolff, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 125.

⁶⁵ Jiang, L.; Davison, A.; Tennant, G.; Ramage, R.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 14233.

⁶⁶ Fabian, W. M. F.; Bakulev, V. A.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5801.



Triazóis também podem ser obtidos utilizando sais de vinildiazônio **88**, reagindo-se com aminas.^{61b} O mecanismo clássico proposto para explicar estas reações envolve um ataque nucleofílico da amina à dupla ligação, proporcionando a formação de um intermediário, que posteriormente sofre ciclização formando o núcleo triazólico **89** (Esquema 24 e Tabela 5).



Esquema 24. Mecanismo da formação de triazóis segundo Weiss e colaboradores.^{61b}

Tabela 5. Dados referentes ao Esquema 24.

R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	Rendimento (%)
H	OEt	OEt	SbCl ₆	H	OEt	65
H	OEt	OEt	SbCl ₆	3-propil morfolina	OEt	54
H	OEt	OEt	SbCl ₆	H	OEt	62
H	OMe	4-MeOC ₆ H ₄	SbCl ₆	Furfurila	4-MeOC ₆ H ₄	63
4-O ₂ NC ₆ H ₄	OEt	Piperidina	SbCl ₆	H	Piperidina	48
4-O ₂ NC ₆ H ₄	OEt	Piperidina	SbCl ₆	Furfurila	Piperidina	80
4-O ₂ NC ₆ H ₄	OEt	Piperidina	SbCl ₆	3-propil morfolina	Piperidina	65
4-O ₂ NC ₆ H ₄	OEt	Piperidina	BF ₄	4-MeOC ₆ H ₄	OEt	51
4-O ₂ NC ₆ H ₄	OEt	Piperidina	BF ₄	NH ₂	OEt	24

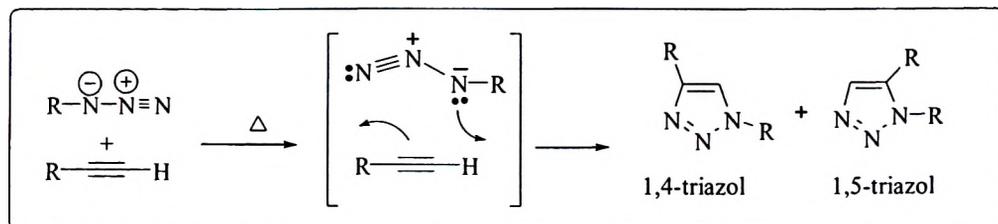
Em geral, a adição de azidas a alquinos, conhecida como reação de cicloadição 1,3-dipolar (Huisgen), é o melhor método para obtenção de 1,2,3-triazóis, mas estas reações apresentam alguns pontos a serem considerados: quando alcinos não-simétricos são utilizados, há formação de regioisômeros (Esquema 25). Foi também calculado que a reação se passa com alta energia de ativação (24-26 kcal/mol),⁶⁸ sendo necessário fornecer energia para o sistema,

⁶⁷ Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anac, O.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 215.

⁶⁸ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D. Y.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.



aquecendo o meio reacional. Estes dois fatores tornam esta reação pouco atrativa quando substratos sensíveis ao calor são utilizados, podendo provocar a decomposição das substâncias. O mecanismo descreve uma ciclização iônica não-concertada.⁶⁹



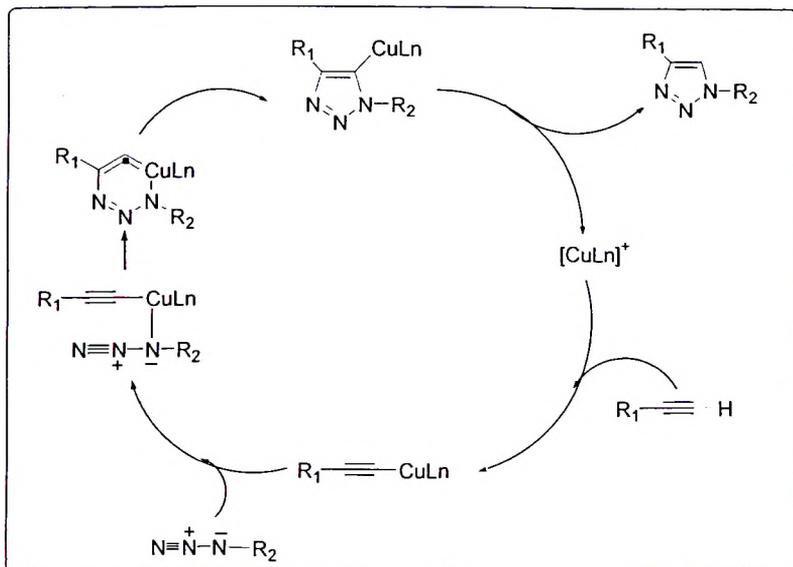
Esquema 25. Reação de ciclização 1,3-dipolar para a formação de triazóis.

Em 2002, Sharpless e Meldal em trabalhos distintos descreveram,^{70,71} simultaneamente, uma importante modificação na reação de Huisgen. Foi mostrado que a presença de Cu(I) no meio reacional exerce duas importantes alterações: catalisa a reação, não necessitando aquecer o sistema para que a reação ocorra, e controla a regioquímica do sistema, fornecendo apenas o regioisômero 1,4-dissubstituído. A regioseletividade é atribuída ao cobre que catalisa a reação por meio da formação de sais de cobre. O Esquema 26 mostra o ciclo catalítico proposto por Sharpless⁷⁰ para a formação do produto 1,4. O Cu(I) liga-se ao alcino terminal, formando o acetileno de cobre, que em seguida origina o intermediário formado da reação entre o acetileno de cobre e a azida correspondente. Após uma cicloadição, obtém-se um transiente metalo-cíclico, o qual em seguida, através de uma eliminação redutiva, forma o triazol e regenera o Cu(I)-ligante.

⁶⁹ L'Abbé, G.; *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.

⁷⁰ Rostovtsev, V. V.; Green, G. L.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

⁷¹ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.



Esquema 26. Ciclo catalítico descrito por Sharpless *et al.* Reação de cicloadição entre alcinos e azidas catalisada por cobre⁷⁰

Essa nova abordagem da reação de Huisgen desenvolvida por Sharpless e colaboradores ficou conhecida como “Click Chemistry” ou “Click Reactions”. O termo “Click” é utilizado para se referir a reações estereoespecíficas, que apresentam procedimentos simples e fácil isolamento dos produtos que, em geral, são obtidos em alto rendimento.⁷²

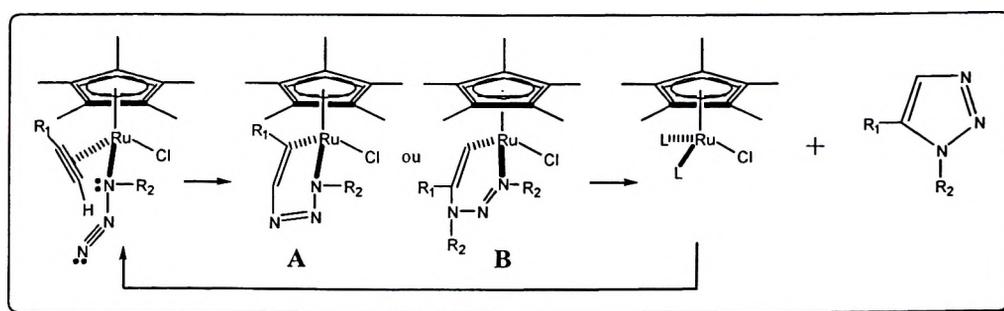
Devido a derivados triazólicos serem empregados para diversos fins, a química sintética sempre buscou desenvolver metodologias que pudessem ser empregadas para a obtenção destes compostos. Reações “Click” se mostraram altamente eficientes para a obtenção de uma vasta gama de compostos com diferentes aplicações, onde podemos citar a obtenção de compostos bioativos contra diversas doenças.

Recentemente, Sharpless e colaboradores⁶⁸ citaram o uso de sais de Ru(II) como catalisador nas reações de cicloadição, alterando a regioseletividade e formando o regioisômero 1,5-disubstituído. O Esquema 27 descreve o

⁷² Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.



mecanismo proposto pelos autores. A reação ocorre pela formação de um complexo de rutênio com azida e o alcino correspondente, através de um acoplamento oxidativo. Como se pode ver, a geometria do complexo obtido em **A** favorece a formação do produto 1,4-dissubstituído e em **B** o produto 1,5-dissubstituído, onde Sharpless observou que a utilização do sal de Rutênio $[Cp^*Ru(PPh_3)_2Cl]$ leva à formação preferencial do produto 1,5-dissubstituído, sugerindo a passagem pelo intermediário **B**.



Esquema 27. Mecanismo proposto por Sharpless *et al.* para a formação do triazol 1,5-dissubstituído⁶⁸

1.3. Substâncias bioativas contendo a porção triazólica obtidas por “Click Chemistry”

Por impossibilitar condições reacionais “brandas”, a reação de Huisgen⁷³ se mostra ineficiente para obtenção de substâncias contendo o núcleo triazólico e outros grupos funcionais sensíveis ao aquecimento. Com o advento das reações “Click”, diversos trabalhos foram possíveis de serem publicados,^{37,74,75} citando a síntese e atividade biológica de substâncias complexas contendo a unidade triazólica.

⁷³ Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984.

⁷⁴ Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Deshpande, M. V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043.

⁷⁵ Imperio, D.; Pirali, T.; Galli, U.; Pagliai, F.; Cafici, L.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6748.



Recentemente, Vatmurge e colaboradores⁷⁴ citaram a síntese de β -lactamas triazólicas dotadas de atividade antimicrobiana. Sabe-se que substâncias β -lactâmicas são utilizadas como antibióticos, sendo que a presença do núcleo azetin-2-ona (Figura 36) é importante para realçar a atividade farmacológica. Como exemplo, pode-se citar a Cefatrizina (**90**), que é um importante antibiótico comercialmente disponível.

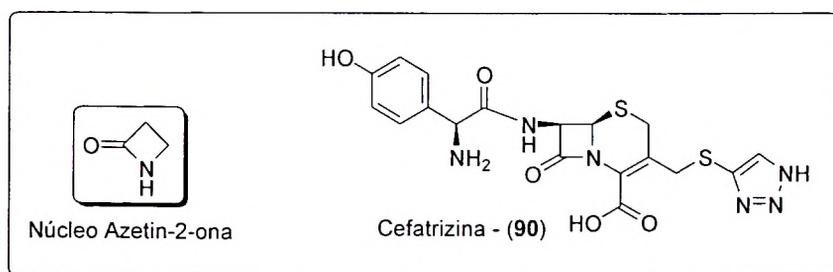


Figura 36. Azetin-2-ona, importante para atividade antimicrobiana. Cefatrizina (**90**).⁷⁴

A síntese de substâncias triazólicas β -lactâmicas foi realizada visando à “união” do núcleo β -lactâmico ao triazólico: este tipo de união de dois núcleos bioativos visando à intensificação da atividade farmacológica é conhecida pelo termo de hidridização molecular³⁹ e representa uma importante estratégia de síntese de substâncias farmacologicamente ativas. Azóis são conhecidos por apresentar atividade antifúngica⁷⁶ e a abordagem de hibridização molecular, utilizando o núcleo triazólico, β -lactâmico e o esqueleto esteroidal **92**, mostrou-se eficiente⁷⁴ (Esquema 28). Vatmurge e colaboradores observaram que estas substâncias isoladas não apresentam atividade antifúngica, mas, por exemplo, a substância **94**, obtida por hibridização molecular, é mais ativa do que o fluconazol (**91**) (Figura 37). Contra *Candida Albicans*, o fluconazol (**91**) apresentou concentração mínima inibitória (CMI) de 32 $\mu\text{g/mL}$ e para a substância **94** a CMI foi de 16 $\mu\text{g/mL}$.

⁷⁶ Odds, F. C.; Brown, A. J. P.; Gow, N. A. R.; *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272.

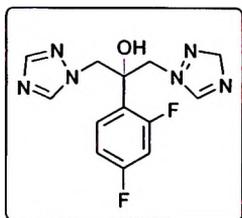
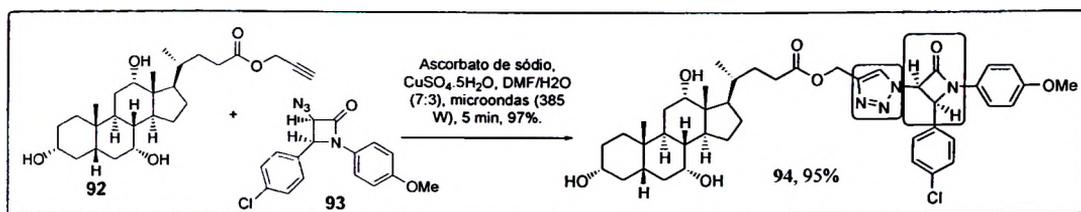


Figura 37. Estrutura do Fluconazol (91).



Esquema 28. Obtenção de **94** por hibridização molecular utilizando a reação "Click".⁷⁴

Outro exemplo da reação de Sharpless e colaboradores, em que Ru(II) foi empregado em reações 1,3-dipolares com formação de regio-isômeros 1,5 substituídos, foi publicada por Imperio e colaboradores para a obtenção de importantes substâncias bioativas.⁷⁵ O sal de Rutênio ($Cp^*Ru(PPh_3)_2Cl$) foi usado para preparar análogos da podofilotoxina (**95**) e esteganicina (**96**), substâncias que apresentam atividade citotóxica em várias linhagens de células tumorais⁷⁷ (Figura 37).

⁷⁷ a) Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259; b) Sackett, D. L.; *Pharmacol. Ther.* **1993**, *59*, 163.

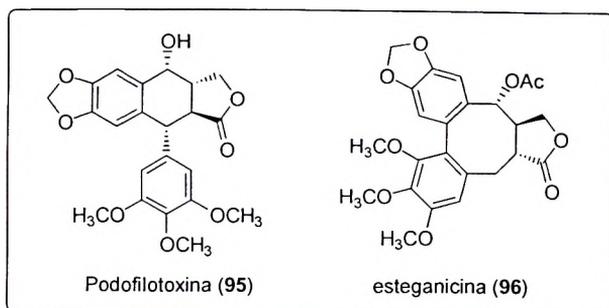
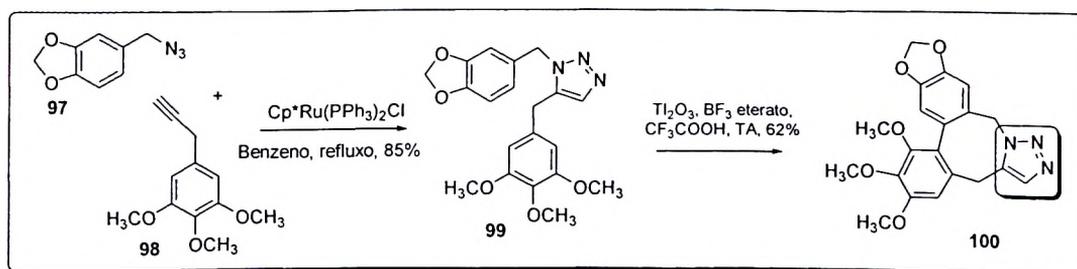


Figura 38. Podofilotoxina (95) e Esteganicina (96), importantes substâncias com atividade antitumoral⁷⁵

A estratégia de Imperio e colaboradores para obter os análogos triazólicos da podofilotoxina (95) e esteganicina (96) resultou na obtenção de um anel metabolicamente estável e passível de participar como aceptor de ligação de hidrogênio em sua ação antitumoral.⁷⁵ A síntese da azaesteganicina (100) foi realizada obtendo-se inicialmente o derivado azida 97. Esta substância é de fácil síntese a partir da bromo piperonila reagindo-se com azida de sódio em DMF/água. Esta, por sua vez, obtida pela reação entre o álcool piperonila (comercial) com o tribrometo de fósforo, em éter. O derivado 1,2,3-trimetoxi-5-prop-2-inil-benzeno (98) foi sintetizado a partir do álcool (3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanol em duas etapas.

A azaesteganicina (100) foi obtida em alto rendimento e a etapa chave da reação foi a formação do intermediário triazólico 99, por catálise com $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$. Óxido de tálio III foi utilizado na etapa final da reação para provocar a ciclização e obtenção do produto bioativo 100 (Esquema 29).



Esquema 29. Obtenção da aza esteganicina (100).⁷⁵



1.4. Obtenção de lapachonas 1,2,3-triazólicas e atividade antitumoral

Naftoquinonas apresentam propriedades farmacológicas contra diversos parasitas causadores de doenças como a Leishmaniose⁹ e a doença de Chagas.^{28,78,79} Também apresentaram-se como importantes substâncias com atividade antitumoral.^{38,80} Recentes trabalhos interdisciplinares do nosso laboratório com outras instituições de pesquisa mostraram a eficiente aplicação da abordagem de hibridização molecular para a obtenção de compostos bioativos. Nestes trabalhos, foram obtidas diversas substâncias naftoquinoidais 1,2,3-triazólicas com potente atividade antitumoral.³⁷

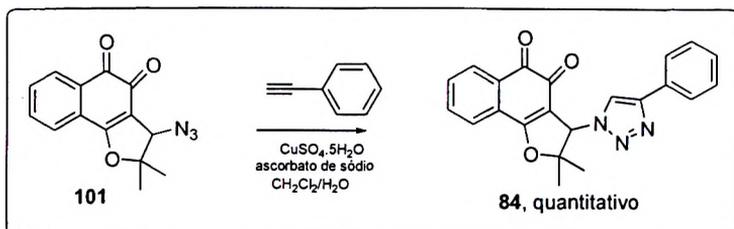
A obtenção de naftoquinonas triazólicas foi possível utilizando-se a metodologia descrita por Sharpless e colaboradores.⁷⁰ O intermediário azida quinona **101** obtido por uma simples reação de substituição, a partir do derivado bromado em C-3, foi submetido à reação de cicloadição 1,3-dipolar com alcinos substituídos, catalisada por Cu(I) em CH₂Cl₂/H₂O 1:1. Esta mistura otimizada de solventes⁸¹ facilita a solubilização do sulfato de cobre pentahidratado, utilizado como fonte de obtenção de Cu(I), após redução com ascorbato de sódio. Os derivados triazólicos foram obtidos como exemplificado no Esquema 30.

⁷⁸ Ramos, E. I.; Garza, K. M.; Krauth-Siegel, R. L.; Bader, J.; Martinez, L. E.; Maldonado, R. A.; *J. Parasitol.* **2009**, *95*, 461.

⁷⁹ Chemin, L. S.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debrey, M. A.; Landry, V.; Sergheraert, C.; Croft, S. L.; Siegel, R. L. K.; Charvet, E. D.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 548.

⁸⁰ Hernández, D. M.; de Moura, M. A. B. F.; Valencia, D. P.; González, F. J.; González, I.; de Abreu, F. C.; da Silva Júnior, E. N.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Goulart, M. O. F.; Frontana, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3414.

⁸¹ Lee, B. Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.



Esquema 30. Obtenção do derivado quinona-triazol 84.³⁷

As diversas substâncias obtidas por hibridização molecular entre nor- β -lapachonas e 1,2,3-triazóis foram avaliadas contra diversas linhagens de células tumorais e apresentam-se como promissores protótipos à continuidade dos estudos para obtenção de compostos bioativos (Figura 39 e Tabela 6).

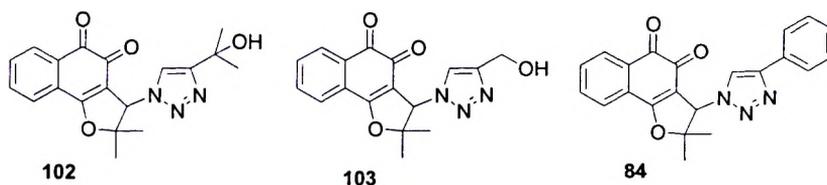


Figura 39. Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais

Tabela 6. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} μM ($\mu\text{mol L}^{-1}$). Referente à Figura 39.

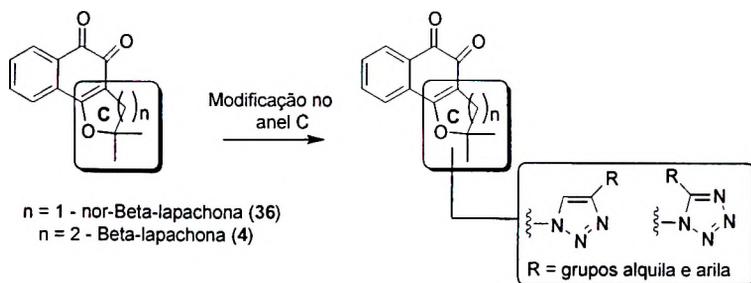
Substâncias	HL-60	MDAMB-435	SF-295	HCT-8	PC-3	B-16	L-929
102	4,58 (3,42-6,11)	3,62 (nd)	4,75 (3,82-5,91)	5,97 (4,90-7,27)	7,84 (2,97-11,15)	2,80 (2,57-3,06)	9,48 (7,98-11,26)
103	3,90 (nd)	4,24 (3,69-4,86)	5,53 (4,73-6,42)	8,11 (6,39-10,30)	8,88 (7,38-10,43)	3,38 (nd)	6,12 (5,35-7,01)
84	2,10 (1,48-2,96)	1,21 (1,05-1,40)	2,53 (2,18-2,96)	3,18 (2,69-3,77)	2,58 (2,13-3,18)	1,56 (1,35-1,78)	2,42 (2,21-2,67)
nor- β -lapachona (36) 	1,75 (nd)	0,31 (0,22-0,39)	1,58 (1,31-1,88)	1,36 (1,18-1,53)	nd	nd	nd
DOXO (21)	0,04 (0,02-0,04)	0,86 (0,62-1,20)	0,42 (0,35-0,46)	0,07 (0,05-0,09)	0,44 (0,39-0,50)	0,05 (0,04-0,07)	nd

*HL-60 (leucemia), MDA-MB-435 (mama), SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (colón), PC-3 (próstata), B-16 (melanoma murino) e L-929 (fibroblasto murino normal) expressas em μM . Nd = Não disponível.



2. OBJETIVOS

Aplicar a metodologia de hibridização molecular por meio da funcionalização do anel C de lapachonas para a obtenção de β -lapachonas 1,2,3-triazólicas e nor- β -lapachonas 1,2,3,4-tetrazólicas (Esquema 31). As substâncias obtidas serão avaliadas contra linhagens de células tumorais.



Esquema 31. Funcionalização do anel C de nor-lapachonas e lapachonas.



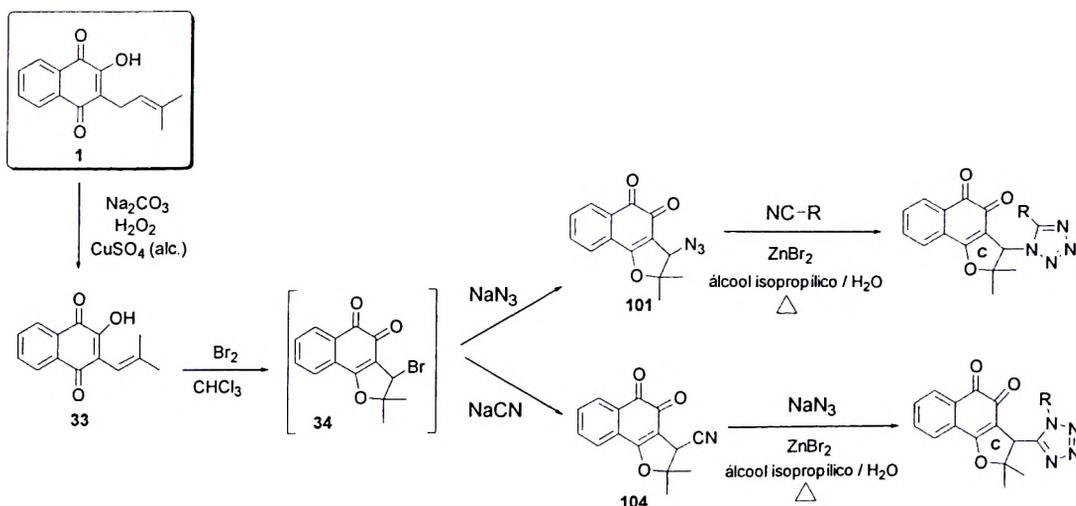
3. METODOLOGIA

3.1. Extração do lapachol

A extração do lapachol (**1**) foi realizada como descrito no capítulo I (página 14).

3.2. Preparação de nor- β -lapachonas substituídas no anel C

Para a obtenção de furanonaftoquinonas substituídas no anel C, as rotas sintéticas propostas passam pela formação do nor-lapachol (**33**) que por sua vez será ciclizado para a formação do bromo derivado **34**, intermediário chave para as subsequentes substituições. O sistema tetrazólico deverá ser obtido por reação do tipo cicloadição [2+3] catalisada por Zn(II), entre azidas e nitrilas. A 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**) foi submetida à reação de substituição nucleofílica com azida de sódio e cianeto de sódio para a obtenção dos derivados **101** e **104**, os quais subsequentemente sofrerão reação de cicloadição [2+3] (Esquema 32).^{82,83}



Esquema 32. Rota proposta para obtenção de nor-lapachonas substituídas no anel C

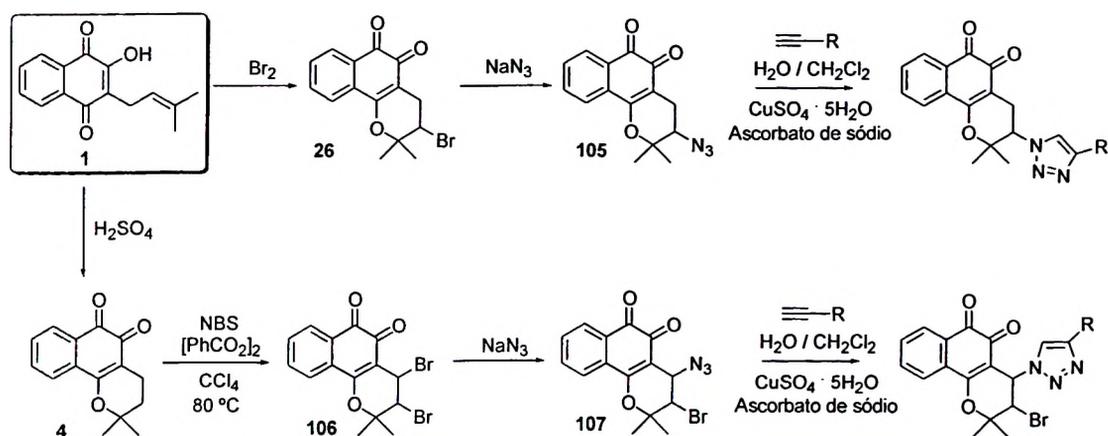
⁸² Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12210.

⁸³ Katritzky, A. R.; Rogovoy, B. V.; Kovalenko, K. V.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4941.



3.3. Preparação de β -lapachonas substituídas no anel C

Duas rotas sintéticas são propostas para a obtenção de β -lapachonas 1,2,3-triazólicas (Esquema 33). Os intermediários chave **105** e **107**, substituídos por azida, podem ser obtidos por reação de substituição nucleofílica com azida de sódio nos derivados bromados **26** e **106**. A metodologia de 'click chemistry', cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre, foi utilizada para a obtenção dos derivados triazólicos da β -lapachona.



Esquema 33. Rota proposta para obtenção de lapachonas substituídas no anel C

3.4. Ensaio farmacológicos: estudo da atividade citotóxica em linhagens de células tumorais e normais

Todas as substâncias obtidas foram avaliadas *in vitro* contra quatro linhagens de células tumorais (MDA-MB435 – mama; HL-60 – leucemia; HCT-8 cólon e SF-295 – sistema nervoso central), em comparação com a doxorrubicina, usando o ensaio MTT.³⁶ A seletividade dos compostos em relação às células normais foi investigada por meio do ensaio *Alamar Blue* para avaliação da



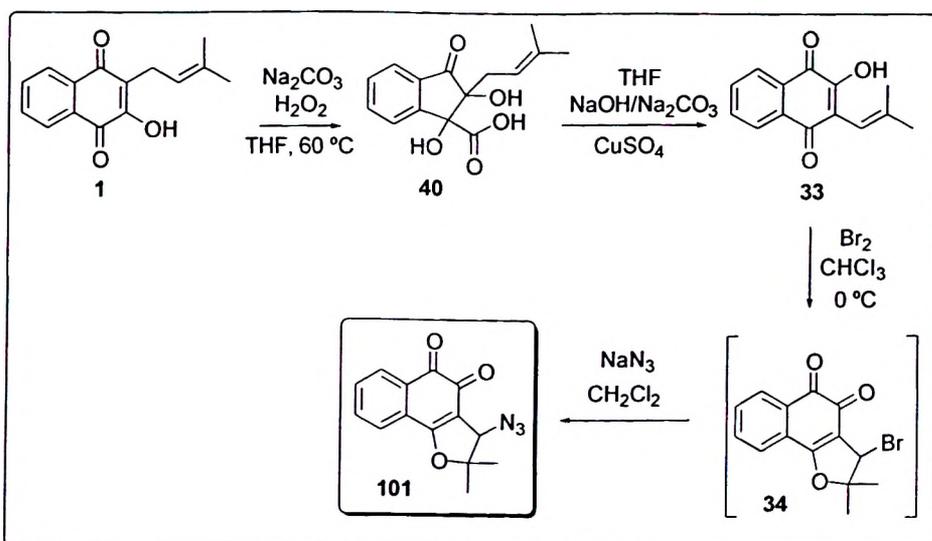
atividade antiproliferativa em Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC). Os derivados serão classificados segundo a concentração que induz 50% de inibição do crescimento celular (IC_{50}) em $\mu\text{g/mL}$, e segundo os valores de IC_{50} serão considerados como altamente ativos ($IC_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$), moderadamente ativos ($IC_{50} < 5 \mu\text{g/mL}$) ou inativos ($IC_{50} > 5 \mu\text{g/mL}$). Estes foram serão realizados na Universidade Federal do Ceará pelo grupo da professora Claudia Pessoa.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese de nor-lapachonas tetrazólicas substituídas

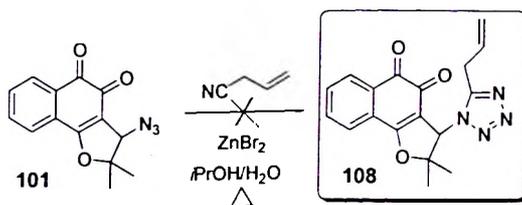
Como consta de nossa proposta sintética, foi realizada a tentativa de obtenção de nor-lapachonas tetrazólicas substituídas. Inicialmente, foi realizada a reação de obtenção do nor-lapachol (**33**), como descrito anteriormente, seguida do preparo da 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**) que foi substituída pelo grupo azida pela reação com azida de sódio em CH_2Cl_2 (Esquema 34).



Esquema 34. Síntese do intermediário azida nor- β -lapachona (**101**).

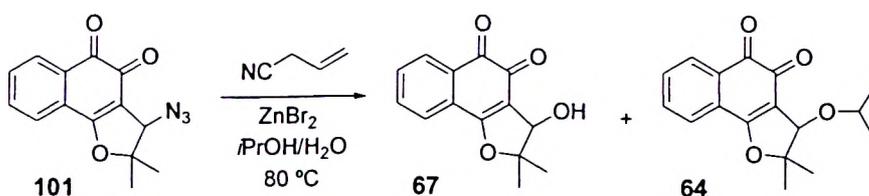
O intermediário **101** foi submetido à reação para formação de tetrazóis como descrito na literatura por Sharpless.⁸⁴ A quinona azida **101** foi submetida à reação com a nitrila correspondente em $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$, catalisada por brometo de zinco em alta temperatura (Esquema 35), visando à obtenção do tetrazol **108**.

⁸⁴ Demko, Z. P.; Sharpless, K. B.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525.



Esquema 35. Tentativa de obtenção da nor-β-lapachona tetrazólica **108**.

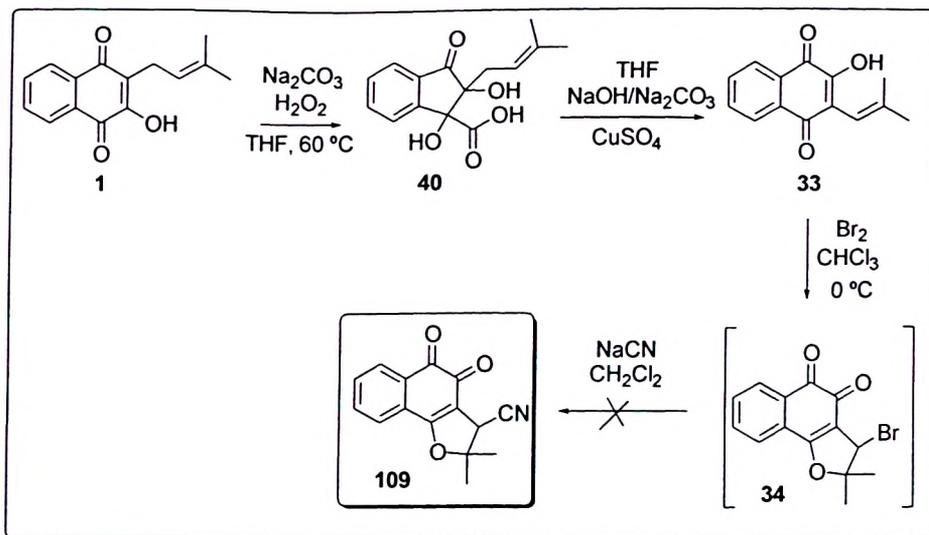
O resultado obtido foi inesperado, não ocorrendo formação do heterocíclico tetrazólico **108**, mas o ataque nucleofílico dos solventes e subsequente substituição da quinona de partida **101** (Esquema 36). Alguns fatores devem ser considerados: a azida é um grupo de saída ruim e não é esperado este tipo de substituição; em contrapartida, a reação 'Click' para a formação de tetrazóis não é tão eficaz como para formação de triazóis e ainda estão sendo estudados métodos mais "brandos" e eficientes para a obtenção destas substâncias. É importante frisar que o método descrito para a obtenção de tetrazóis via 'Click Chemistry' utiliza azida de sódio. Em situações que foram utilizadas azidas substituídas, a reação precede com a inserção de grupos retiradores de elétrons na nitrila a ser utilizada.



Esquema 36. Reação da azida nor-β-lapachona (**101**) para obtenção do derivado tetrazólico **108**.

A escolha dos solventes utilizados nesta reação foi em função do grande número de trabalhos publicados descrevendo esta mistura de solventes como ideal.^{82,84} Em estudos futuros será avaliada a possibilidade de obtenção de tetrazóis utilizando solventes apróticos.

Para a obtenção de nor-β-lapachonas 1,2,3,4-tetrazólicas substituídas, foi abordada uma segunda proposta sintética, onde foi realizada a tentativa de reação entre o derivado bromado **34** e cianeto de sódio para a obtenção da substância **109** (Esquema 37).



Esquema 37. Síntese do intermediário (109).

Para obter-se o derivado azida **101**, foi realizada a reação entre azida de sódio (excesso) e 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**). Utilizando-se equivalentes em proporções similares 1:1, a reação não ocorre. Devido a toxicidade dos subprodutos envolvidos na reação entre cianeto de sódio e 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**), tentou-se a reação com 1 equivalente de cianeto de sódio para 1 equivalente do derivado bromado **34**. A reação foi deixada sob agitação mecânica durante 12 horas e o produto de substituição não foi observado. Devido à dificuldade de troca do bromo em condições em que não haja excesso de cianeto, neste momento esta rota foi abandonada.

4.2. Hibridização molecular para a obtenção de quinonas heterocíclicas nitrogenadas

O emprego da hibridização molecular para a obtenção de compostos bioativos vem sendo utilizado com maestria por diversos grupos de pesquisa.

A obtenção de novas substâncias bioativas utilizando derivados do lapachol (**1**) e heterocíclicos 1,2,3-triazóis vem sendo explorada nos últimos anos por nós e, recentemente, foram publicados trabalhos sobre a obtenção de



derivados naftoquinoidais 1,2,3-triazólicos com atividade tripanocida e antitumoral e a obtenção de intermediários chave, azido nor- α -lapachona (**110**) e azido α -lapachona (**111**)^{37,60} (Figura 40).

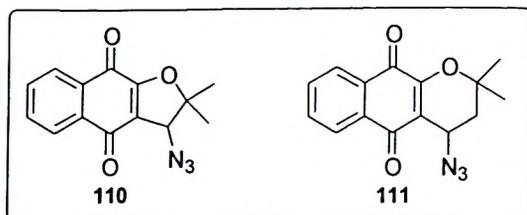
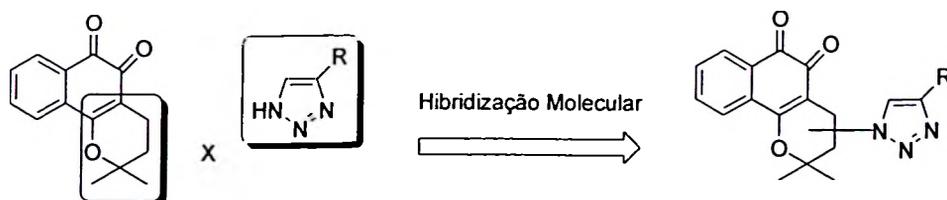


Figura 40. Intermediários chave para obtenção de quinonas 1,2,3-triazóis a partir do lapachol (**1**).

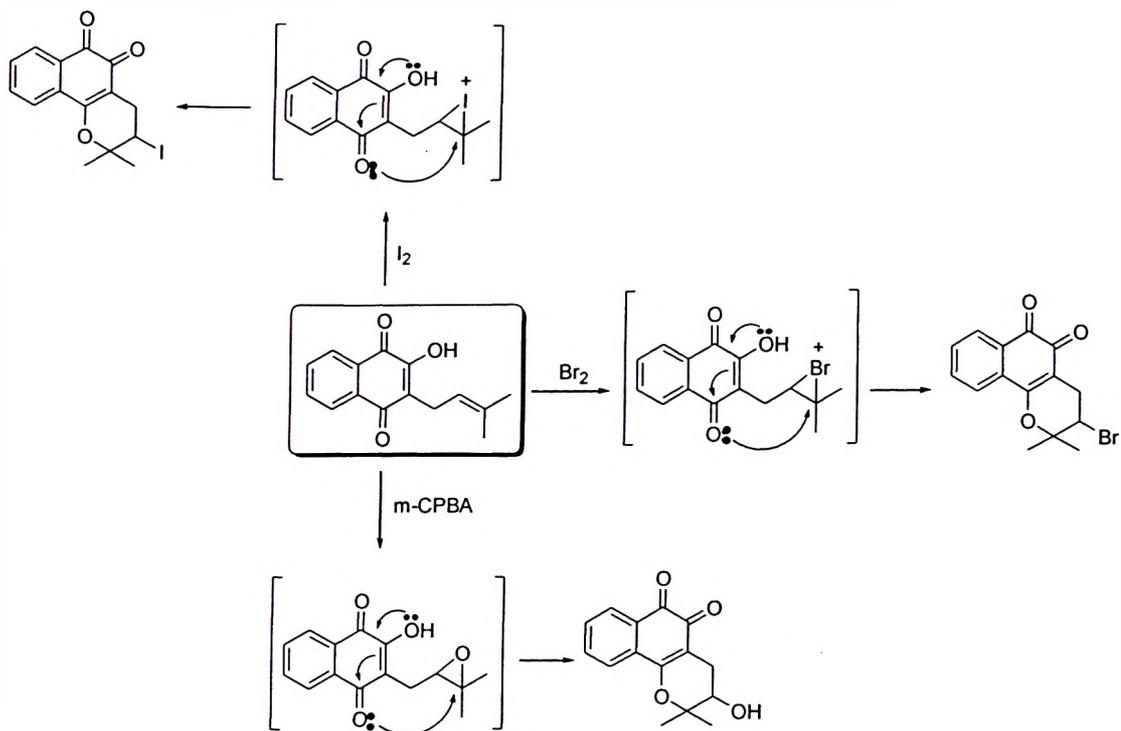
Faz-se necessária a obtenção de híbridos utilizando o derivado mais importante da família das substâncias obtidas a partir do lapachol (**1**), a β -lapachona (**4**), que pode ser obtida por ciclização do lapachol (**1**) com H_2SO_4 e atua sinergicamente com o taxol induzindo a morte de diversas linhagens de células tumorais.⁸⁵ Devido a suas atividades farmacológicas, a β -lapachona (**4**) apresenta-se como um importante protótipo para a formação de derivados com o grupo 1,2,3-triazol que pode ser inserido no anel C desta quinona (Esquema 38).



Esquema 38. Inserção do grupo 1,2,3-triazólico no anel C da β -lapachona (**4**)

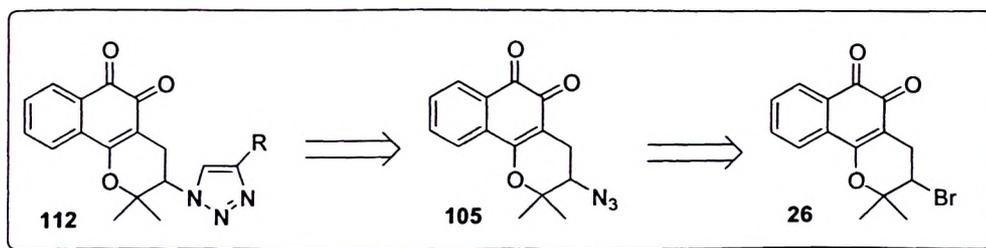
Sabe-se que a inserção de diferentes grupos substituintes na β -lapachona (**4**) é limitada, devido seu preparo a partir do lapachol (**1**) envolver reações entre a dupla ligação do lapachol (**1**) com eletrófilos passíveis de formação de intermediários que permitam posterior ciclização (Esquema 39).

⁸⁵ Li, C. J.; Li, Y.-Z.; Pinto, A. V.; Pardee, A. B.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 13369.



Esquema 39. Exemplos de reações com lapachol (1) para formação de β -lapachonas substituídas.

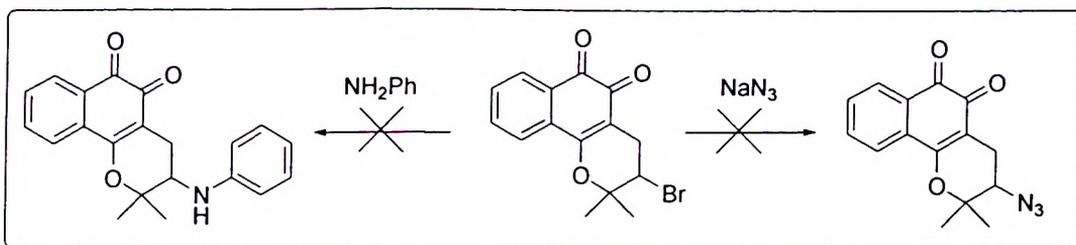
Para a inserção do heterocíclico 1,2,3-triazol na β -lapachona (4), a seguinte rota sintética foi planejada (Esquema 40). Inicialmente, o derivado β -lapachona 1,2,3-triazólico (112) será obtido por reação entre o azido derivado 105 e o alcino correspondente, catalisada por $Cu(I)$, reação conhecida como 'Click Chemistry'. Por sua vez, o derivado azido 105 será obtido pela reação entre azida de sódio e 3-bromo- β -lapachona (26).



Esquema 40. Obtenção de β -lapachonas-1,2,3-triazólicas.



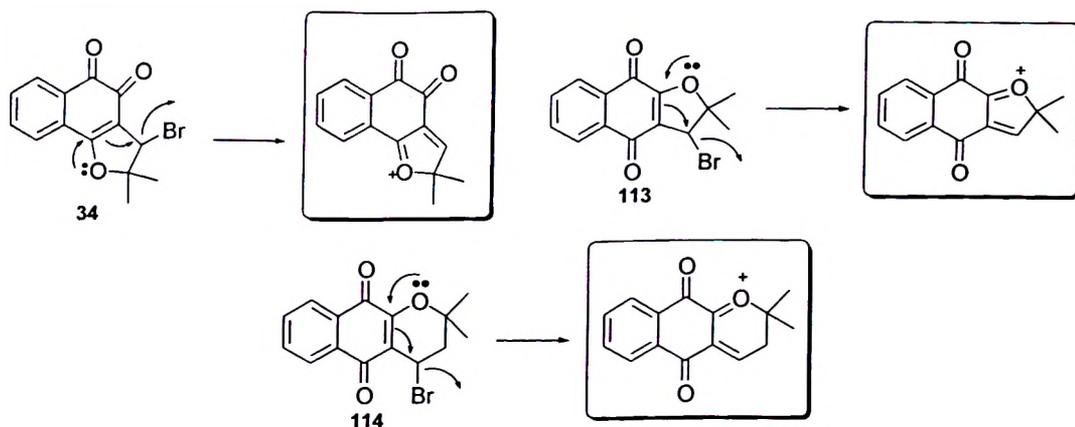
A 3-bromo- β -lapachona (**26**) foi preparada a partir do lapachol (**1**) como descrito na literatura,⁸⁶ e em seguida foi submetida à reação com azida de sódio em excesso à temperatura ambiente, em CH_2Cl_2 , Esquema 41. Após 24 horas de agitação foi observado por cromatografia de camada fina apenas o derivado bromado **26** de partida. A reação nas mesmas condições utilizando anilina como nucleófilo também não surtiu efeito. Reações com β -lapachona (**4**) e aminas à temperatura de 80 °C geram a imina, produto de adição na carbonila e reações em altas temperaturas com a presença de azida de sódio não são aconselháveis devido à possibilidade de explosão.



Esquema 41. Tentativa de obtenção de β -lapachonas substituídas.

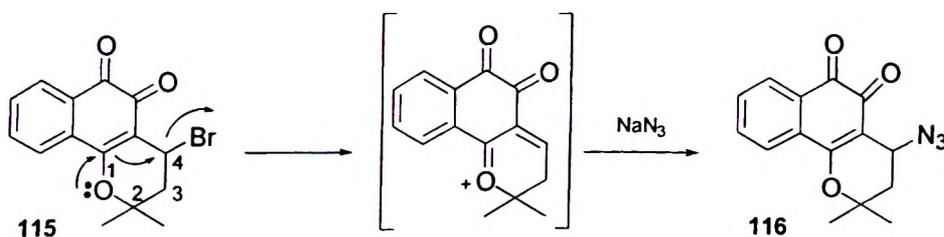
Os sistemas encontrados nos derivados 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**), 3-bromo-nor- α -lapachona (**113**) e 4-bromo- α -lapachona (**114**) são os mesmos e a saída do bromo é justificada pela estabilização do intermediário formado, devido à conjugação com o par de elétrons livres do átomo de oxigênio (Esquema 42). Isso explica a facilidade de substituição destes derivados por nucleófilos como azida, arilaminas e alcoóis.

⁸⁶ Hooker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1190.



Esquema 42. Intermediários formados dos derivados 3-bromo-nor- β -lapachona (**34**), 3-bromo-nor- α -lapachona (**113**) e 4-bromo- α -lapachona (**114**), respectivamente, nas reações de substituição com diferentes nucleófilos.

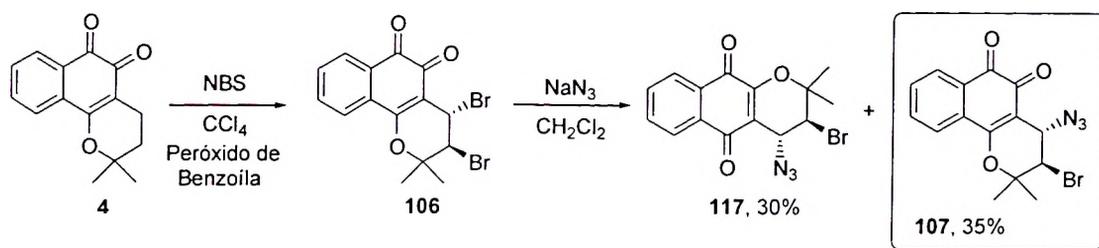
Uma vez que os derivados bromados apresentados no esquema acima são passíveis de substituição devido à formação de um intermediário estabilizado pela conjugação com o par de elétrons livres do oxigênio, a obtenção de um derivado bromado da β -lapachona (**4**) com o bromo no carbono C-4 resultaria no sucesso da reação de substituição, e possível formação do intermediário chave azido β -lapachona (**116**) (Esquema 43).



Esquema 43. Bromo- β -lapachona (**115**) formaria o intermediário necessário para que ocorra a reação com azida de sódio e subsequente formação da substância **116**.



Visando à obtenção da β -lapachona bromada em C-4, foi realizada a reação com NBS em CCl_4 , com peróxido de benzoíla como iniciador. O produto desta reação é o derivado dibromado (**106**), conforme descrito por Pinto e colaboradores.⁸⁷ Este derivado dibromado foi utilizado para a obtenção do composto com o grupo azida **107**, intermediário chave para obtenção de β -lapachonas 1,2,3-triazólicas (Esquema 44). A reação entre o derivado dibromado **106** e azida de sódio forneceu dois produtos α e β -lapachonas substituídas **117** e **107**. Não foi obtido o derivado bromado apenas em C-4.



Esquema 44. Obtenção do intermediário chave azida- β -lapachona **107**.

A reação entre o derivado dibromado **106** e azida de sódio foi realizada em temperatura ambiente e com excesso de azida de sódio e os reagentes foram deixados sob agitação durante a noite. Os produtos foram isolados como sólidos cristalinos, amarelo no caso da azida α -lapachona **117** e laranja para a azido β -lapachona **107**.

As espectroscopias de RMN de ^1H e ^{13}C estão coerentes com as estruturas propostas. No espectro de infravermelho, é observado um sinal em 2105 cm^{-1} referente à banda de azida para o derivado **117** e em 2107 cm^{-1} para o derivado **107** (Figuras 41 e 42).

⁸⁷ Cruz, F. S.; Gilbert, B.; Lopes, J. N.; Pinchin, R.; Pinto, A. V.; *Rev. Latinoamer. Quím.* **1977**, *8*, 138.

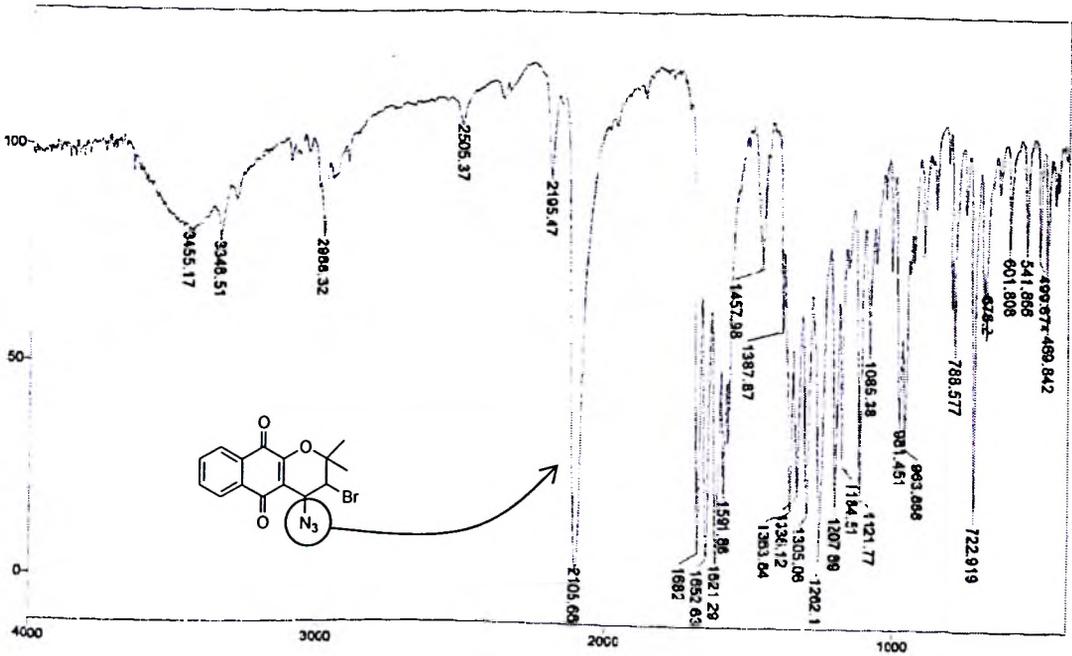


Figura 41. Espectro de Infravermelho do derivado azido α -lapachona 117.

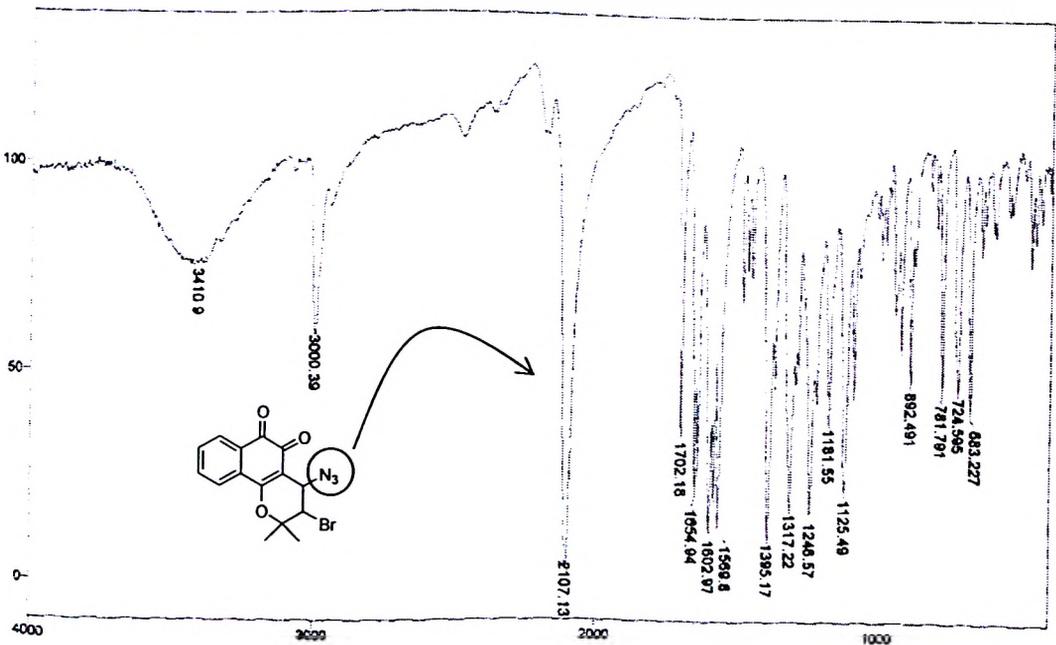


Figura 42. Espectro de Infravermelho do derivado azido β -lapachona 107.



Como informado anteriormente, foram obtidos cristais para os dois derivados **117** e **107**, os mesmos foram submetidos a estudos de cristalografia de raios X e as estruturas foram resolvidas. A estrutura de **107** foi resolvida, mas com desordem ocupacional no carbono C₁₃.

O refinamento na estrutura foi de $R_1 = 2,7\%$ para **117**. Os detalhes da resolução da estrutura de **117** estão inseridos nos anexos. Nas Figuras 43 e 44, são apresentadas imagens geradas pelo programa Ortep⁴⁴ e POV-Ray⁴⁵ das estruturas resolvidas.

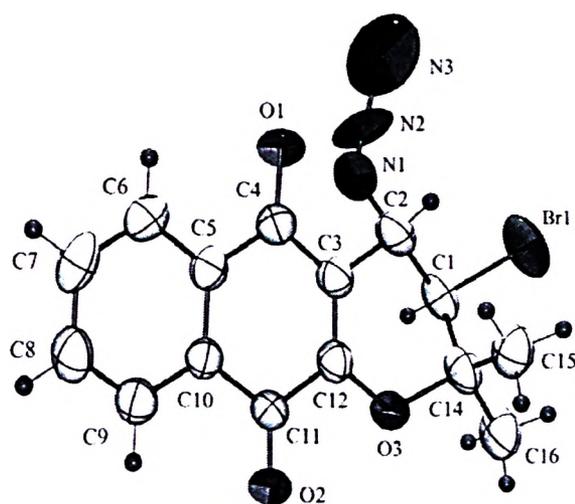


Figura 43. Projeção ORTEP-3 do derivado **117** com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.

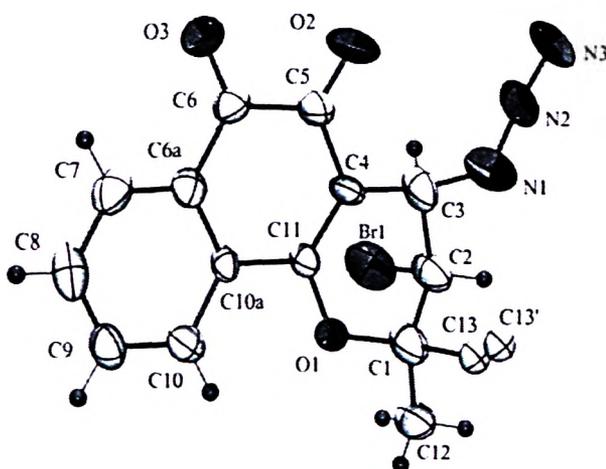
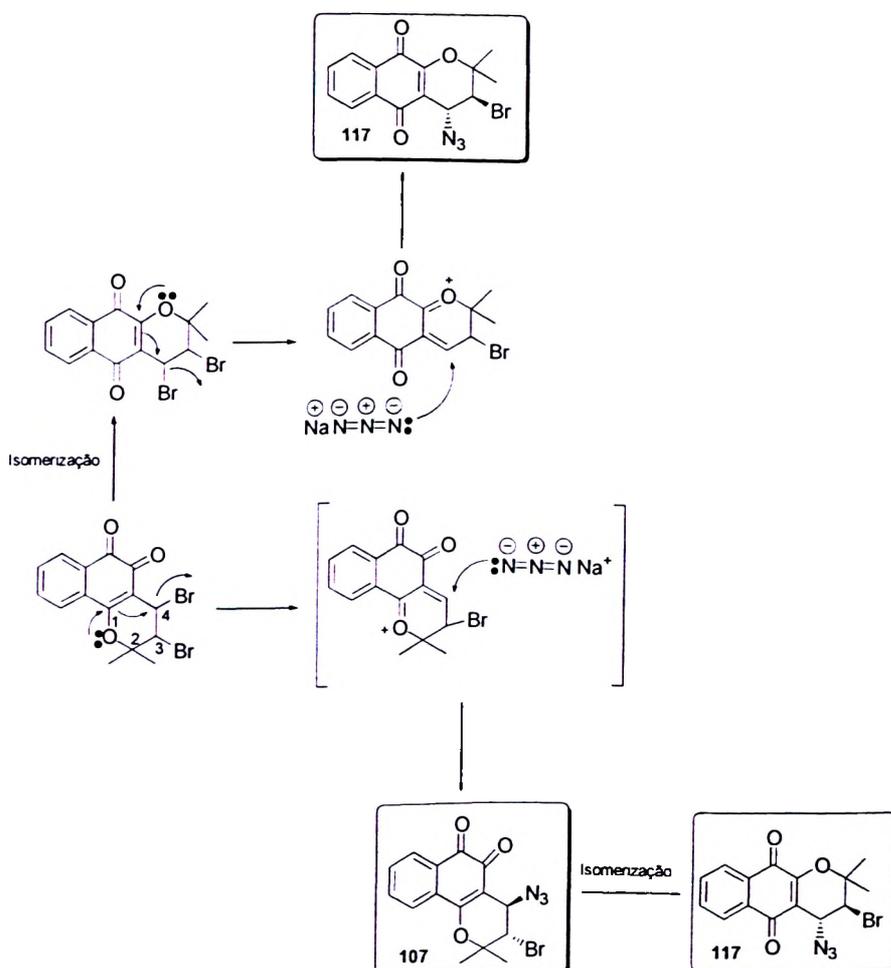


Figura 44. Projeção ORTEP-3 do derivado **107** com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.



Com a resolução das estruturas das substâncias **117** e **107**, foi possível sugerir um mecanismo para a formação dos derivados *trans* substituídos (Esquema 45). O dibromado **106**, após perda do bromo em C-4 ataque nucleofílico e consequente formação do derivado *trans* **117**. A isomerização da quinona 1,2 para 1,4 pode ocorrer após a substituição pelo grupo azido, ou antes. A formação de **107** segue o mesmo padrão e o produto formado é o *trans* substituído.

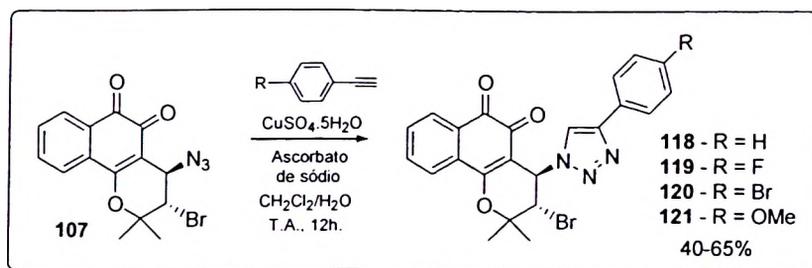


Esquema 45. Mecanismo proposto para a formação dos derivados **117** e **107**



Seguindo nossa proposta inicial de hibridização molecular entre o protótipo β -lapachona (**4**) e 1,2,3-triazóis, a substância **107** foi isolada e utilizada nas reações para formação dos derivados β -lapachonas 1,2,3-triazólicos. Em função do alto custo para a aquisição de uma série de alcinos substituídos, os acetilenos foram utilizados com ênfase nos fenilacetilenos substituídos, desde que recentemente foi reportado que derivados 1,2,3-triazóis da nor- β -lapachona (**36**) apresentaram atividade contra linhagens de células tumorais e contra o *T. cruzi*,^{37,60} e o derivado substituído pelo grupo fenila apresentou-se promissor, sendo seis vezes mais ativo do que benznidazol, fármaco utilizado na terapêutica da doença de Chagas.

A síntese dos derivados β -lapachonas 1,2,3-triazólicos foi realizada com uma mistura de solvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, sulfato de cobre penta hidratado, ascorbato de sódio e o alcino escolhido, conforme descrito na literatura^{70,71} (Esquema 46). Os derivados foram obtidos em bons rendimentos como sólidos amarelos e laranja.



Esquema 46. Obtenção dos derivados β -lapachonas 1,2,3-triazólicos substituídos.

As estruturas dos compostos foram determinadas pelo uso de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e espectroscopia na região do infravermelho, além de espectrometria de massas de alta resolução (ionização por 'electrospray'). A mérito de exemplificar os sinais e respectivos deslocamentos químicos observados para as substâncias **118-121**, a β -lapachona 1,2,3-triazólica **120** será utilizada como exemplo (Figura 45).

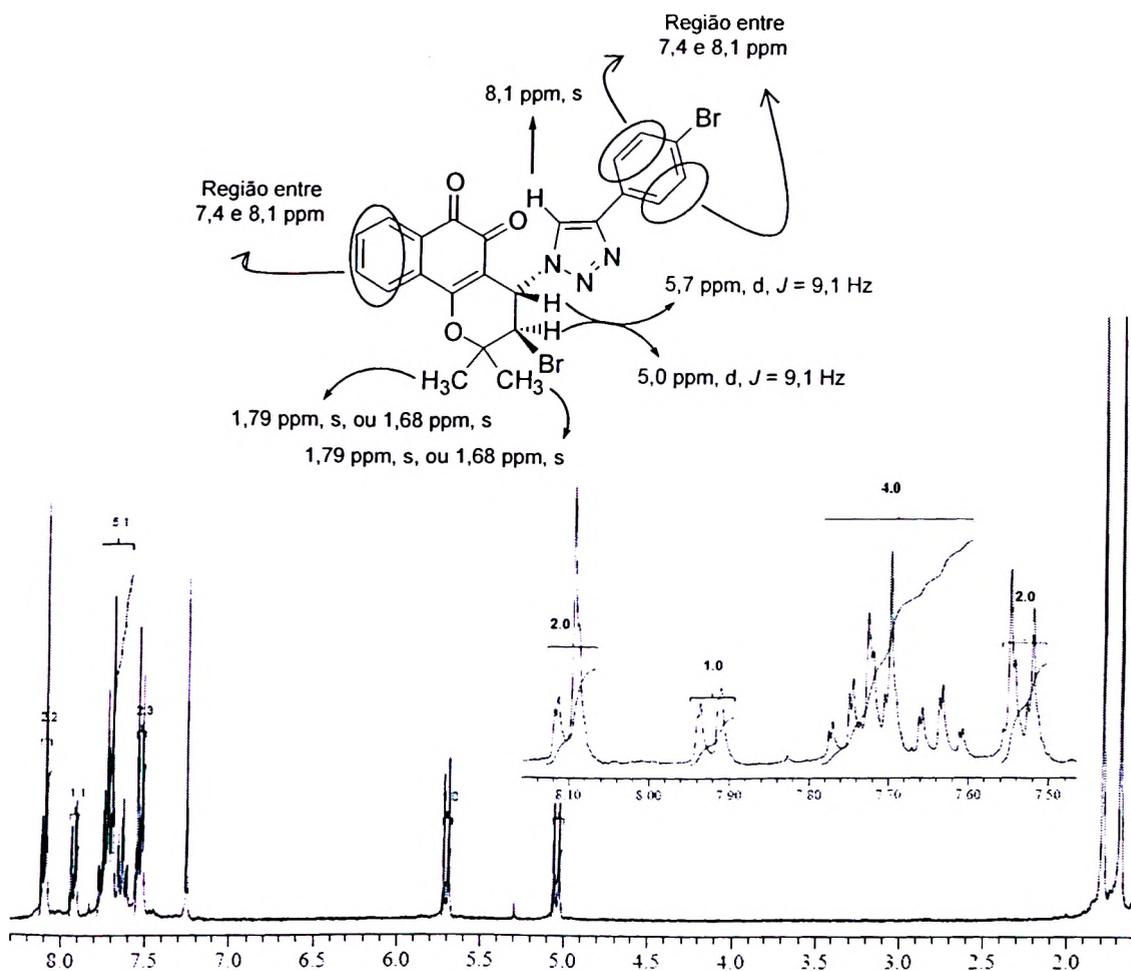


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , 300 MHz, do derivado 120.

4.3. Ensaios farmacológicos

Os derivados β -lapachonas 1,2,3-triazólicos foram submetidos à avaliação farmacológica contra quatro linhagens de células tumorais, nas mesmas condições discutidas anteriormente (Figura 46).

Em sua totalidade, as substâncias estudadas não foram mais ativas do que as quinonas arilamino e éteres substituídas, mas apresentaram valores de IC_{50} entre 0,47-2,06 $\mu\text{g/mL}$, sendo suas atividades consideradas altamente a moderadamente ativas.

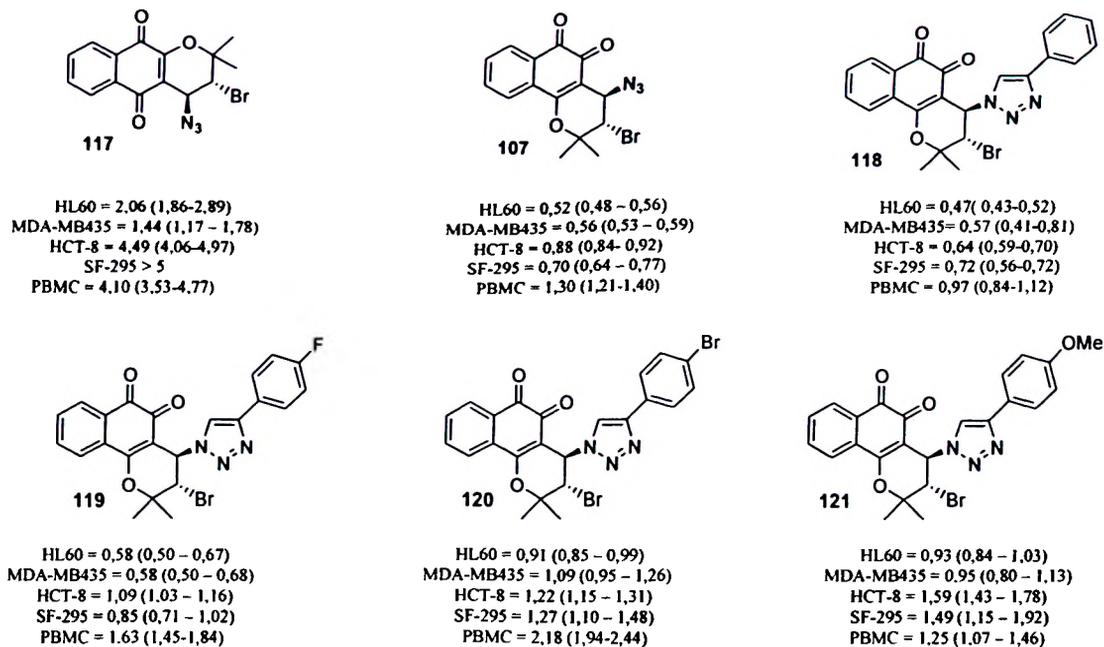


Figura 46. Atividade citotóxica expressa em IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).

*Os dados estão apresentados como valores de IC_{50} e os intervalos de confiança foram obtidos por regressão não linear para todas as linhagens de células tumorais. Os dados foram obtidos em três experimentos independentes. O ensaio Alamar Blue foi realizado com Células Mononucleares Periféricas do Sangue (PBMC) depois de 72 h de exposição do composto, IC_{50} $\mu\text{g/mL}$ ($IC_{95\%}$).

Em comparação com os triazóis da nor- β -lapachona (36)³⁷ (Figura 47), os derivados da β -lapachona 118-121 sintetizados neste trabalho mostraram-se mais ativos. Para HL-60, por exemplo, a β -lapachona 1,2,3-triazólica 118 é a mais ativa entre os triazóis avaliados e β -lapachona (4) (Figura 48).

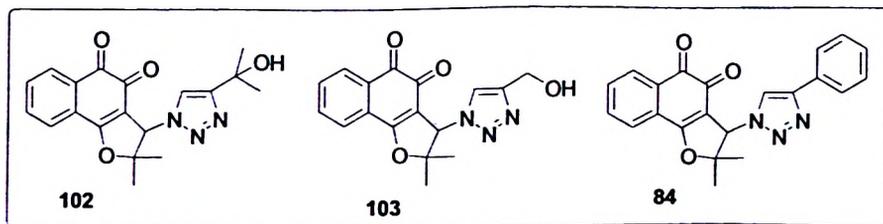


Figura 47. Derivados 1,2,3-triazólicos da nor- β -lapachona.

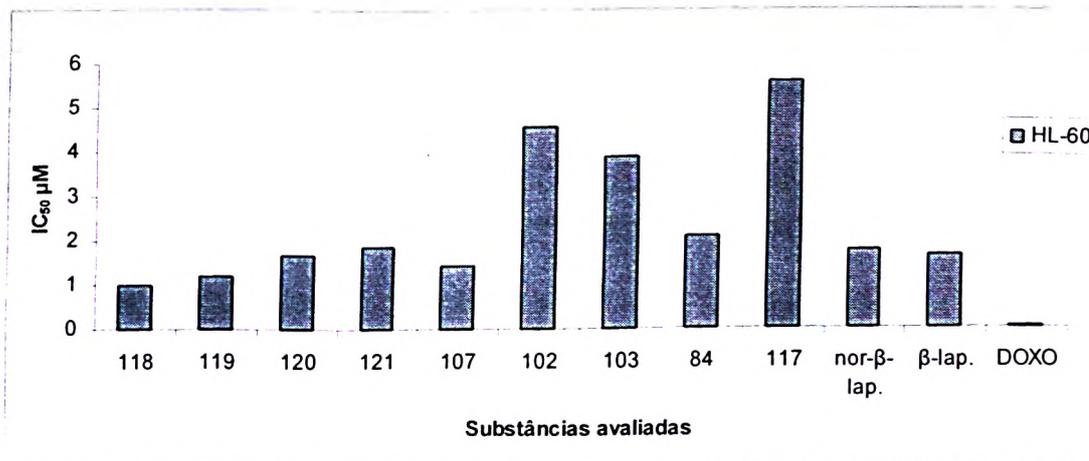


Figura 48. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais HL-60 (leucemia). Doxorubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.

Dentre as linhagens de células tumorais avaliadas, HL-60 e MDA-MB435 se mostraram mais sensíveis às substâncias 118-121. Para MDA-MB435, as substâncias 107, 118 e 119 apresentaram maior citotoxicidade com valores de IC₅₀ = 1,56; 1,22 e 1,20 µM, respectivamente, mas são menos ativas do que seu precursor sintético β-lapachona (4) e o controle positivo, Doxorubicina (21) (Figura 49).

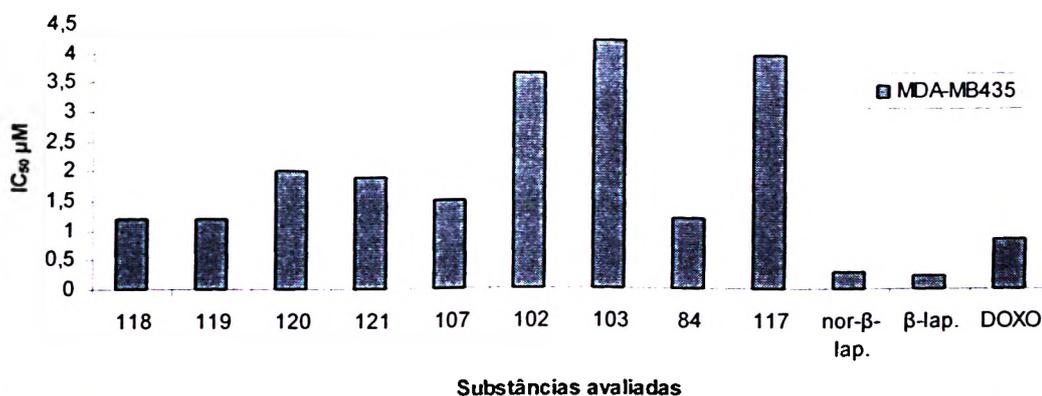


Figura 49. Derivados avaliados em linhagens de células tumorais MDA-MB435 (mama). Doxorubicina (DOXO) utilizada como controle positivo.

Apesar da substância 117 apresentar menor potência contra as linhagens de células tumorais HL-60 e MDA-MB435 este derivado apresenta pequena



especificidade com relação a estes dois tumores, tendo em vista que, contra linhagens de HCT-8, SF-295 e células normais (PBMC) sua citotoxicidade foi baixa (Figura 50).

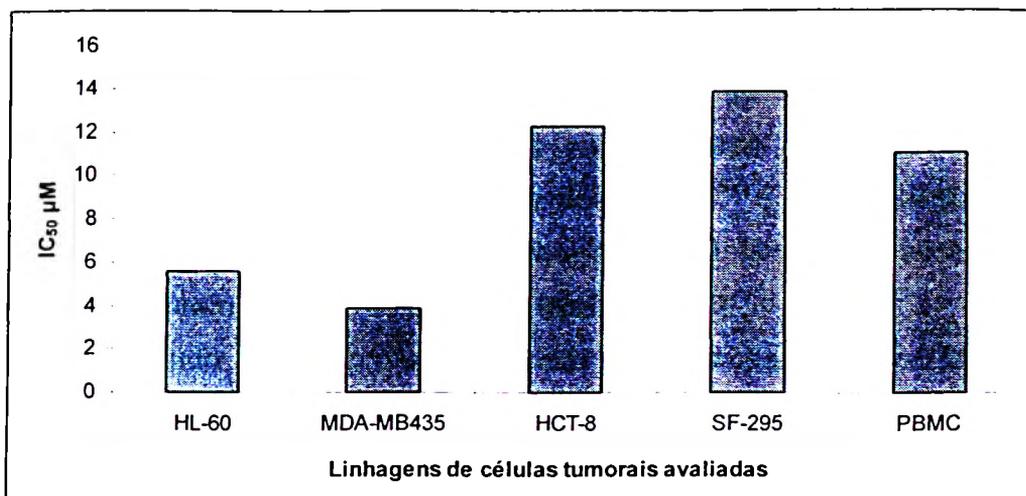


Figura 50. Linhagens de células tumorais avaliadas e uma linhagem de célula normal (PBMC) para o composto 107.



5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste capítulo, foram estudadas quatro rotas sintéticas para a obtenção de lapachonas substituídas por triazóis e tetrazóis. A obtenção de β -lapachonas 1,2,3-triazólicas inéditas na literatura foi realizada com sucesso.

As substâncias foram avaliadas contra quatro linhagens de células tumorais e uma linhagem de células normais (PBMC) e apresentaram-se mais ativas do que nor- β -lapachonas 1,2,3-triazólicas recentemente publicadas e em alguns casos foram mais ativas do que β -lapachona (4).

Um estudo mais aprofundado para a obtenção de nor- β -lapachonas 1,2,3,4-tetrazólicas e a síntese e avaliação farmacológica de outros derivados triazólicos da β -lapachona são apenas alguns dos tópicos que podemos listar como perspectivas.



CAPÍTULO III

**Avaliação da atividade tripanocida de nor- β -lapachonas 3-
arilamino e 3-alcóxi-substituídas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas**



CAPÍTULO III

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Chagas

Descrita por Carlos Chagas em 1909, a doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* e é difundida no continente latino-americano como mostrado na Figura 51. A caracterização do parasito, seu ciclo de vida e as vias de transmissão ao ser humano foram caracterizados pelo próprio Carlos Chagas.



Figura 51. Distribuição geográfica da doença de Chagas ocorrendo principalmente na América Central e do Sul. Adaptado de Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; *J. Med. Chem.* In press; DOI: 10.1021/jm9004835.

A entrada do parasito em seres humanos é, em geral, sob a forma de lesão de pele ou mucosa. Ao picar o ser humano, o inseto defeca dejetos contaminados



de parasitos, instintivamente a pessoa ao coçar o local espalha o dejetos sobre a lesão facilitando a penetração do parasito infectante. Após o contágio é gerada uma lesão na pele denominada chagoma de inoculação, no caso específico da conjutiva ocular é denominado sinal de Romaña.

O período de incubação do parasito é de sete a dez dias, onde a fase aguda é iniciada. Em cerca de 2% dos indivíduos infectados a doença apresenta-se assintomática.⁸⁸ A maioria dos indivíduos adultos permanece na fase aguda por toda a vida e dados atuais indicam que 36% dos pacientes evoluem para o quadro de fase crônica⁸⁹ e 27% apresentam danos cardíacos severos, com insuficiência cardíaca, distúrbios de ritmo e aumento do volume do coração.⁹⁰

1.2. O parasito

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário hemoflagelado da família Trypanosomatidae. Além de se caracterizar por um único flagelo, o parasito apresenta o cinetoplasto, uma organela contendo DNA localizada na mitocôndria. O ciclo de vida do parasito compreende um hospedeiro invertebrado (triatomíneo hematófago, conhecido no Brasil como barbeiro) e um hospedeiro vertebrado (mamíferos). Levando em consideração características morfológicas, 141 espécies de barbeiros foram descritas.⁹¹

Podem-se dividir em três fases as formas evolutivas do *T. cruzi*: tripomastigotas (infectante); epimastigotas (formas de multiplicação no vetor e em culturas) e amastigotas (multiplicam-se dentro das células do hospedeiro)⁹² (Figura 52).

O parasito quando presente na corrente sanguínea está na forma tripomastigota que é infectiva e invade a célula do vertebrado (homem) onde se

⁸⁸ Coura, J. R. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2007, 102, 113.

⁸⁹ Moncayo, A.; Ortiz-Yanine, M. I.; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2006, 100, 663.

⁹⁰ Higuchi, M. L.; Benvenuti, L. A.; Martins Reis, M.; *Cardiovasc Res.* 2003, 60, 96.

⁹¹ Galvão, C.; Carvalho, R.; Rocha, D. S.; Jurberg, J.; *Zootaxa* 2003, 202, 1.

⁹² Barrett, M. P.; Burchmore, R. J. S.; Stich, A.; Lazzari, J. O.; Frasch, A. C.; Cazzulo, J. J.; Krishna, S.; *Lancet* 2003, 362, 1469.



diferencia para amastigota intracelular. Após se proliferar, a forma amastigota transforma-se em tripomastigota que dissemina a infecção.

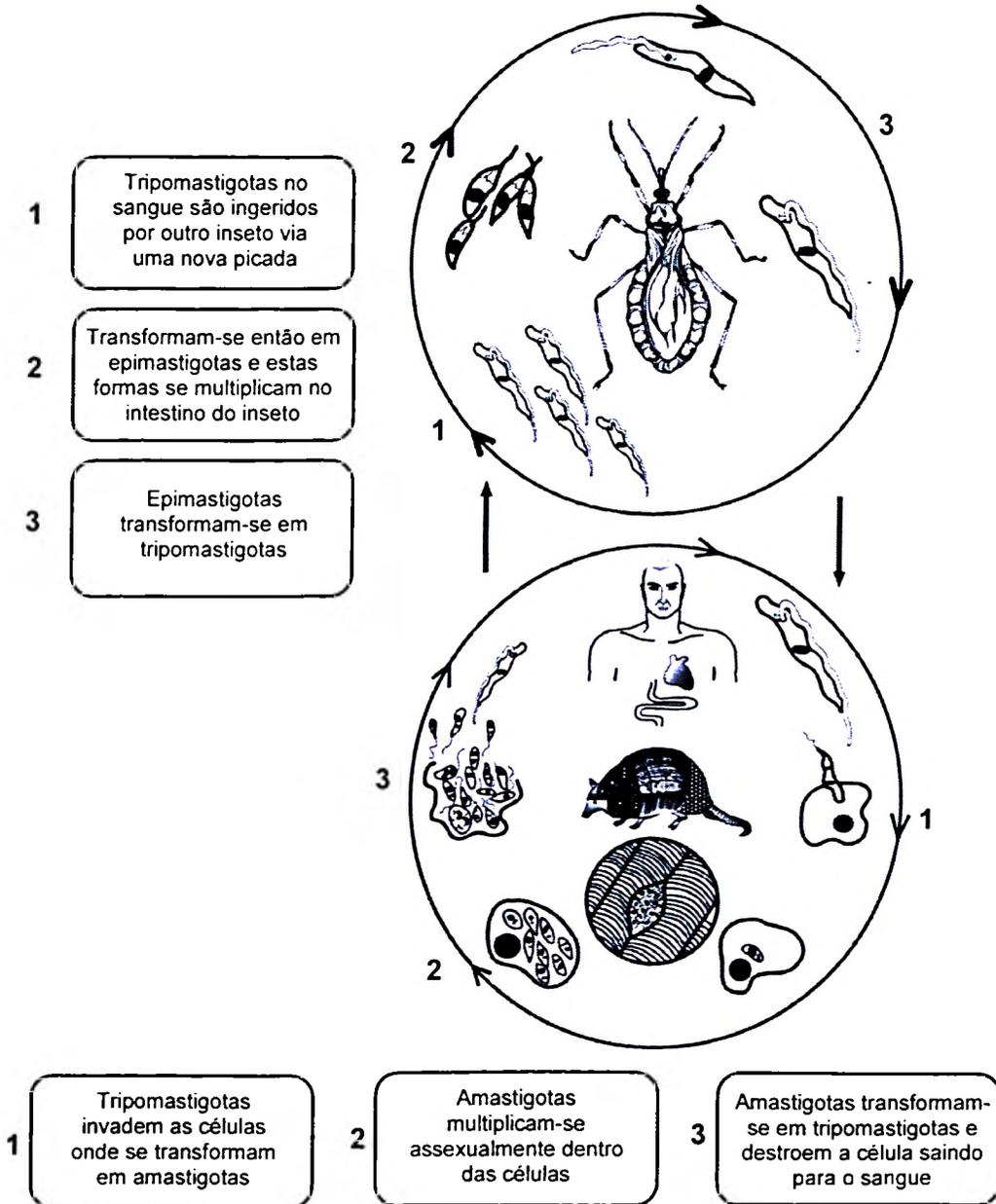


Figura 52. Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*. Adaptado de Barrett e colaboradores.⁹²



Diversas são as possibilidades de transmissão da doença de Chagas, na qual pode ocorrer pelo vetor, por transfusão sanguínea e rota congênita.⁹³ Existem relatos de contaminação por acidentes laboratoriais, transplante de órgãos e ingestão de sangue contaminado ou inseto contaminado.⁹⁴ A Organização Mundial de Saúde recomenda o uso do cristal violeta (122) (Figura 53), para esterilização de sangue em centros hemoterápicos em áreas endêmicas. Na Figura 52 também são mostrados os dois fármacos utilizados na terapêutica da doença de Chagas, benznidazol (123) e nifurtimox (124), mas seus sérios efeitos colaterais como hiporexia, perda de peso, náuseas, vômito, alergia cutânea e neuropatia periférica podem levar a uma interrupção forçada do tratamento. O nifurtimox (124) e o benznidazol (123) não estão sendo utilizado em alguns países, devido à sua toxicidade e ineficácia em fases crônicas da doença.⁹⁵

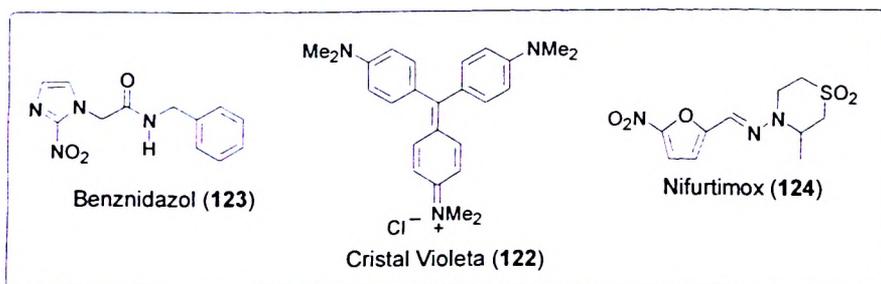


Figura 53. Benznidazol (123) cristal violeta (122) e nifurtimox (124).

⁹³ Prata, A.; *Lancet Infect. Dis.* **2001**, *1*, 92.

⁹⁴ a) Shikanai-Yasuda, M. A.; Marcondes, C. B.; Guedes, L. A.; Siqueira, G. S.; Barone, A. A.; Dias, J. C.; Amato-Neto, V.; Tolezano, J. E.; Peres, B. A.; Arruda Jr. E. R.; *Rev. Inst. Med. Trop.* **1991**, *33*, 351. b) Herwaldt, B. L.; *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*, 659. c) Camandaroba, E. L.; Pinheiro, C. M. L.; Andrade, S. G.; *Rev. Inst. Med. Trop.* **2002**, *44*, 97.

⁹⁵ Tapia, R. A.; Salas, C.; Morello, A.; Maya, J. D.; Toro-Labbé, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2451.



1.3 Quinonas e sucedâneos: atividade contra *Trypanosoma cruzi* em sua forma tripomastigota e epimastigota

Nos últimos anos, foram descritas diversas substâncias do tipo naftoquinoidal e derivados de naftoquinonas com importante atividade contra o *T. cruzi*.⁶⁰ A imensa diversidade estrutural destes compostos permite explorar a reatividade química a eles relacionada, a fim de aprimorar a atividade farmacológica e encontrar derivados nocivos ao parasito e pouco citotóxicos aos seres humanos.

Em um recente artigo,⁹⁶ publicado como perspectivas no *Journal of Medicinal Chemistry*, diversas naftoquinonas foram relatadas com potencial atividade tripanocida e candidatas a fármaco contra o *T. cruzi* (Figura 54), em que podemos destacar a substância **84**, recentemente publicada pelo nosso grupo.⁶⁰

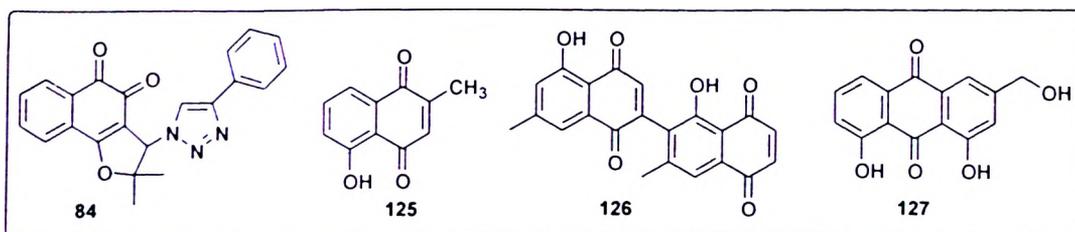


Figura 54. Substâncias com atividade contra *T. cruzi*.

Este tópico será dedicado a apresentar exemplos de substâncias descritas na literatura com atividade tripanocida. Os métodos de avaliar a potencialidade dos derivados contra o *T. cruzi* podem variar segundo protocolo utilizado pelo autor, não permitindo em alguns casos, a comparação entre as diferentes estruturas descritas neste trabalho e a atividade tripanocida das substâncias em questão.

⁹⁶ Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; *J. Med. Chem.* In press; DOI: 10.1021/jm9004835.



Goulart e colaboradores⁹⁷ relataram uma série de 1,4-naftoquinonas **128-139** com atividade tripanocida (Figura 55 e Tabela 7). As substâncias foram avaliadas contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota e os valores de atividade podem ser observados em função da percentagem de lise do parasito e a concentração de substância utilizada.

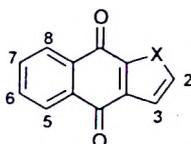


Figura 55. Substâncias avaliadas contra *T. cruzi* em sua forma tripomastigota.

Tabela 7. Substâncias e substituintes referentes à Figura 55.

Substâncias	Substituintes						
	X	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7	C-8
128	O	H	H	H	H	H	H
129	O	Me	H	H	H	H	H
130	O	Et	H	H	H	H	H
131	O	CHMe ₂	H	H	H	H	H
132	O	H	H	OMe	H	H	H
133	S	H	H	H	H	H	H
134	S	H	H	OMe	H	H	H
135	S	H	H	H	OMe	H	H
136	S	H	H	H	H	H	OMe
137	S	H	H	H	H	OMe	OMe
138	S	H	H	OMe	H	OMe	H
139	S	NO ₂	H	H	H	H	H

Cristal violeta (**122**) foi utilizado como controle positivo com percentual de lise do parasito de 100%, em concentração de 0,12 mM. A substância **131** foi a que apresentou maior percentagem de lise, mas em concentração de 0,21 mM, apresentando-se menos ativa do que o cristal violeta (**122**) (Tabela 8).

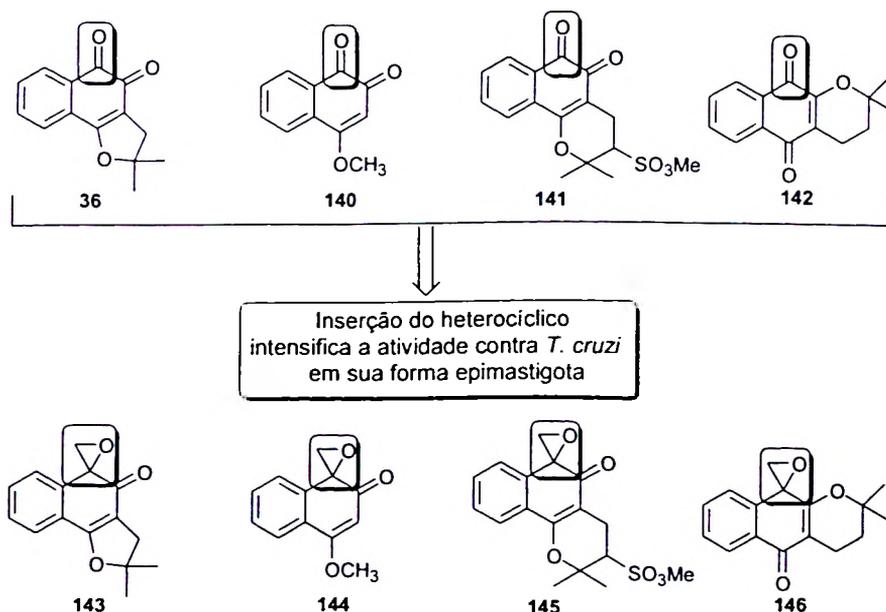
⁹⁷ Goulart, M. O. F.; Zani, C. L.; Tonholo, J.; Freitas, L. R.; de Abreu, F. C.; Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Starling, S.; Chiari, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2043.



Tabela 8. Atividade tripanocida das substâncias 128-139 e do cristal violeta (CV) (122).

Substâncias	Conc. (mM)	% de lise
128	0,25	33
129	0,24	18
130	0,22	24
131	0,21	88
132	0,22	52
133	0,23	13
134	0,20	0
135	0,20	9
136	0,20	26
137	0,18	19
138	0,18	19
139	0,19	54
CV	0,12	100

Recentemente, Ferreira e colaboradores⁹⁸ relataram a síntese de oxiranas, derivadas de naftoquinonas, com atividade contra a forma epimastigota do *T. cruzi* (Esquema 47).



Esquema 47. Substâncias avaliadas contra *T. cruzi* em sua forma epimastigota.

⁹⁸ Ferreira, V. F.; Jorqueira, A.; Souza, A. M. T.; da Silva, M. N.; de Souza, M. C. B. V.; Gouvêa, R. M.; Rodrigues, C. R.; Pinto, A. V.; Castro, H. C.; Santos, D. O.; Araújo, H. P.; Bourguignon, S. C.; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5459.

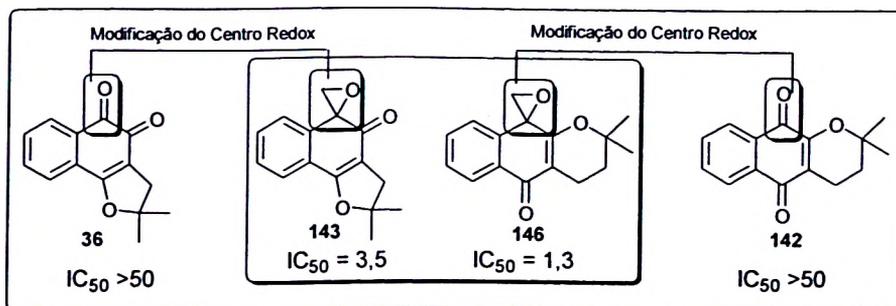


Os resultados obtidos foram descritos como IC_{50} em μM , que representa a inibição de proliferação de uma população de 50% do parasito (Tabela 9).

Tabela 9. Atividade tripanocida das substâncias 36, 140-146.

Substâncias	IC_{50} (μM)
36	>50,0
140	11,0
141	>50,0
142	>50,0
143	3,5
144	4,0
145	43
146	1,3

A abordagem de modificação do centro redox foi utilizada de forma eficaz, onde os derivados obtidos apresentaram-se mais ativos do que seus precursores sintéticos. O composto 146 oxirânico é mais ativo em aproximadamente quarenta vezes do que a substância naftoquinoidal 142, assim como a oxirana (143) obtida a partir da nor- β -lapachona (36), que também apresentou atividade promissora (Esquema 48).

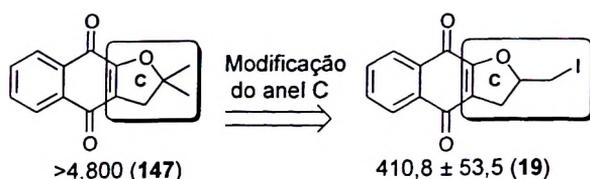


Esquema 48. Substâncias avaliadas contra *T. cruzi* em sua forma epimastigota. Valores de IC_{50} dados em μM .

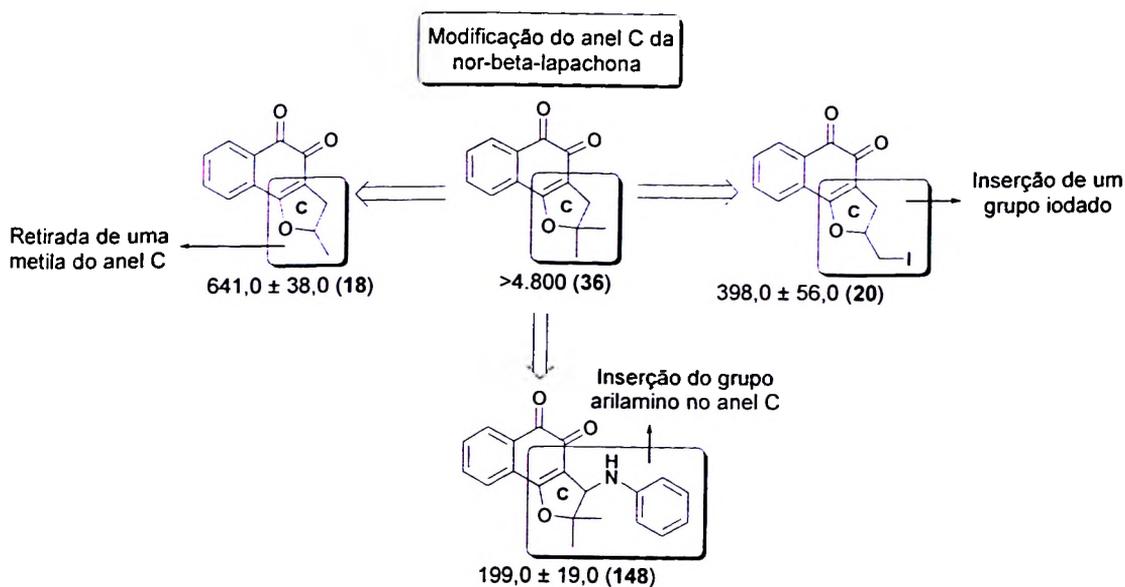
Como discutido anteriormente, a modificação do centro redox e do anel C de lapachonas pode favorecer a intensificação da bioatividade dos derivados obtidos. Em um trabalho interdisciplinar, Silva e colaboradores²⁸ demonstraram que a substituição de nor- α e nor- β -lapachonas por iodo, um grupo arilamino ou



por simples modificação no anel C da substância **36**, retirando uma metila, favorece a atividade contra o *T. cruzi* e faz com que lapachonas inativas tornem-se ativas (Esquemas 49 e 50).



Esquema 49. Os valores são correspondentes ao $IC_{50}/24$ h expressos em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.

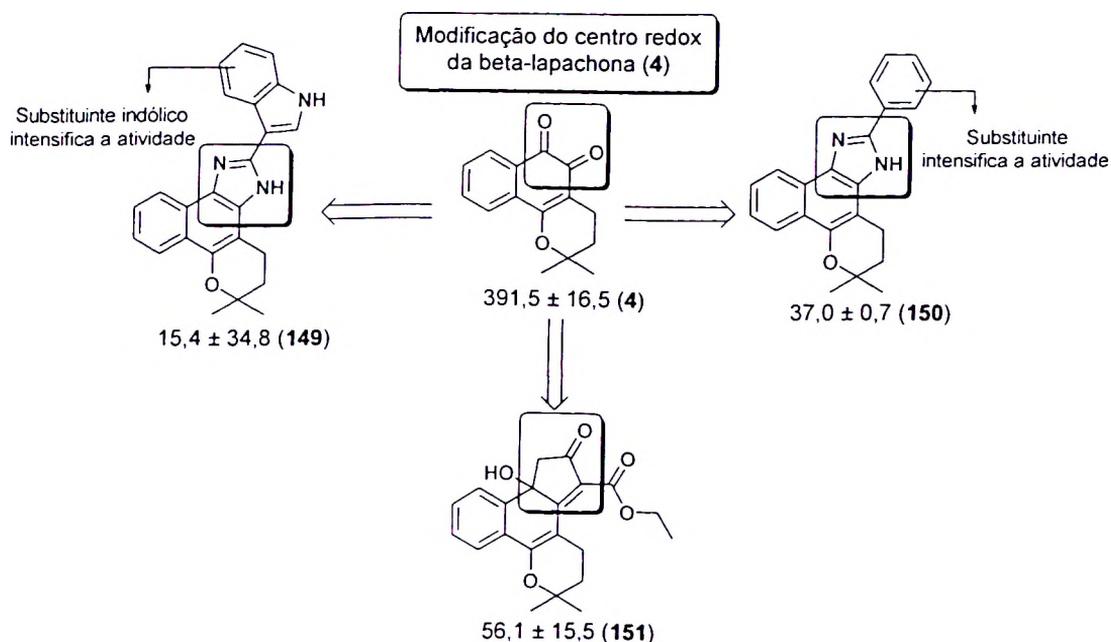


Esquema 50. Os valores são correspondentes ao $IC_{50}/24$ h expressos em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.

Pinto e colaboradores^{101,102} também mostraram que a modificação do centro redox da β -lapachona (**4**) fornece substâncias com potente atividade tripanocida. Em diversos trabalhos publicados,^{54,78,79} foram relatadas as sínteses

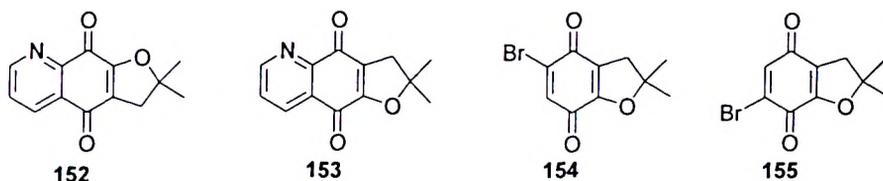


de mais de quarenta substâncias heterocíclicas, dentre as quais foram identificados três derivados (**149**, **150** e **151**) com valores de $IC_{50}/24\text{ h} = 15,4 \pm 34,8$; $37,0 \pm 0,7$ e $56,1 \pm 15,5\ \mu\text{M}$, respectivamente (Esquema 51). Estudos mais abrangentes sobre o mecanismo de ação destas substâncias sobre o parasito continuam sendo realizados no laboratório de Biologia Celular, no Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, chefiado pela professora Castro.



Esquema 51. Os valores são correspondentes ao $IC_{50}/24\text{ h}$ expressos em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.

Tapia e colaboradores⁹⁵ demonstraram que aza-quinonas e derivados bromados também apresentam importante atividade tripanocida com exemplos de substâncias que inibiram o *T. cruzi* em sua forma epimastigota em 100%. Na Figura 56, são apresentados quatro substâncias que tiveram valores de inibição entre 95,5-100%, em concentração de $10\ \mu\text{M}$, e 83,5-97,1, em concentração de $5\ \mu\text{M}$.



Substâncias	Inibição (%)	
	10 μM	5 μM
152	100	98,6
153	95,5	91,7
154	96,2	83,5
155	98,7	97,1

Figura 56. Substâncias avaliadas contra *T. cruzi* em sua forma epimastigota.

Quinonas e derivados apresentam-se como importantes protótipos contra o *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. A ampla diversidade estrutural das substâncias com potente atividade tripanocida e, como discutido acima, as possibilidades de modificações estruturais nos compostos inativos para a obtenção de derivados ativos fazem com que a pesquisa de substâncias naftoquinoidais ativas contra o *T. cruzi* represente uma área em constante desenvolvimento científico.



2. OBJETIVOS

Avaliar a atividade de três classes de substâncias, nor- β -lapachonas 3-amilamino e 3-alcóxi-substituídas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas (Figura 57), contra o parasito *Trypanosoma cruzi* (forma tripomastigota), agente causador da doença de Chagas.

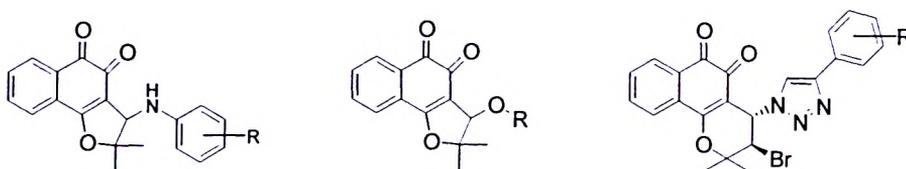


Figura 57. 3-amilamino-nor- β -lapachonas, 3-alcóxi-nor- β -lapachonas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas avaliadas contra *T. cruzi*.



3. METODOLOGIA

3.1. Extração do lapachol e preparo das substâncias avaliadas contra o *Trypanosoma cruzi*

A extração do lapachol (1) foi realizada como descrito no capítulo I (página 14). As substâncias avaliadas contra o *T. cruzi* foram obtidas como descrito nos capítulos I e II para obtenção de nor- β -lapachonas 3-arilamino e 3-alcóxi-substituídas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas.

3.2. Ensaio farmacológicos

A atividade tripanocida das substâncias obtidas foi avaliada contra o *Trypanosoma cruzi* em sua forma tripomastigota, utilizando protocolo previamente descrito.⁹⁹ Os resultados obtidos foram apresentados como IC₅₀/24 h em μ M, ou seja, a concentração de substância necessária para a morte de 50% da população de parasitos em 24 h. Estes estudos foram realizados no laboratório de Biologia Celular, no Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, sob a tutela da professora Solange L. de Castro.

⁹⁹ Ver seção experimental.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Nor- β -lapachonas arilamino e alcóxi substituídas: atividade tripanocida

No início da década de 1990, o professor Pinto, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, iniciou uma importante colaboração com o laboratório de Biologia Celular no Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, chefiado pela professora Castro e desta colaboração diversos estudos foram realizados identificando naftoquinonas naturais e semi-sintéticas com propriedades tripanocidas.¹⁰⁰ Também foram sintetizados heterocíclicos obtidos a partir do lapachol (**1**), β -lapachona (**4**) e nor- β -lapachona (**36**), precursores sintéticos utilizados em nosso grupo de pesquisa, totalizando mais de cem substâncias inéditas.^{101,102,103} A Figura 59 mostra os valores de IC₅₀/24 h em μ M para os precursores sintéticos e exemplos de naftoquinonas e heterocíclicos que apresentaram importante atividade tripanocida, em geral, mais ativos do que o fármaco benznidazol (**123**) (IC₅₀/24 h = 103,6 \pm 0,6 μ M) (Figura 58).

Foi utilizada a mesma metodologia (ver seção experimental) para avaliar a atividade tripanocida das diversas substâncias sintetizadas, o que permite estabelecer uma apreciável comparação entre os diferentes compostos obtidos e o fármaco utilizado contra o *T. cruzi*.

¹⁰⁰ de Castro, S. L.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; *Microbios* **1994**, *78*, 83.

¹⁰¹ Pinto, A. V.; Neves-Pinto, C.; Pinto, M. C. F. R.; Santa-Rita, R. M.; Pezzella, C.; de Castro, S. L.; *Arzneim-Forsch* **1997**, *47*, 74.

¹⁰² Neves-Pinto, C.; Dantas, A. P.; Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Polequevitch, P. F.; Pinto, M. C. F. R.; de Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *Arzneim-Forsch* **2000**, *50*, 1120.

¹⁰³ Menna-Barreto, R. F. S.; Henriques-Pons, A.; Pinto, A. V.; Morgado-Diaz, J. A.; Soares, M. J.; de Castro, S. L.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 1034.

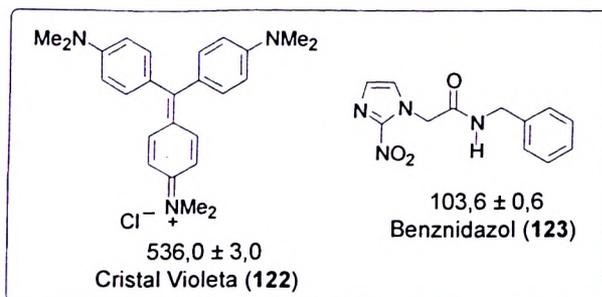


Figura 58. Cristal violeta (122) e Benznidazol (123).^{100,101} Os valores descritos acima são correspondentes ao $IC_{50}/24$ h expresso em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.

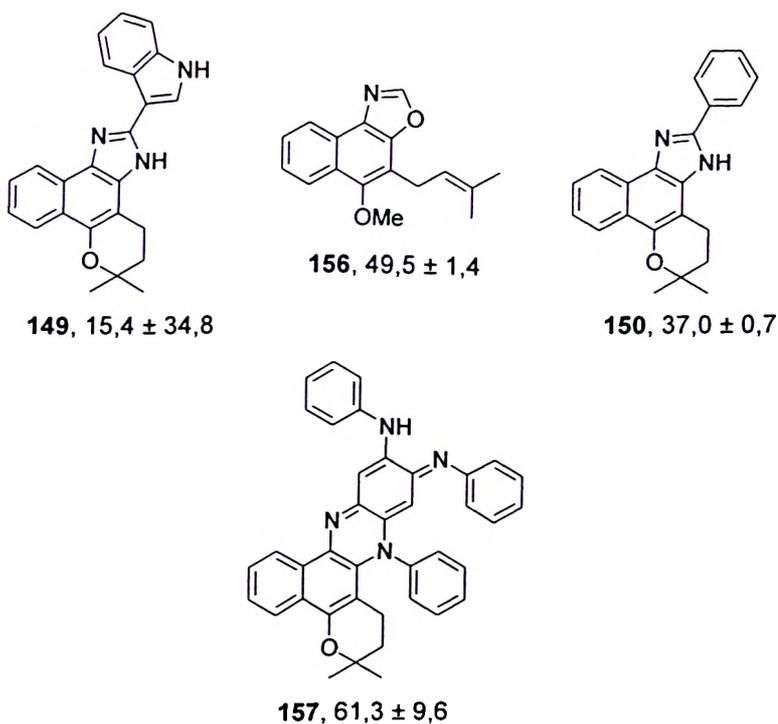
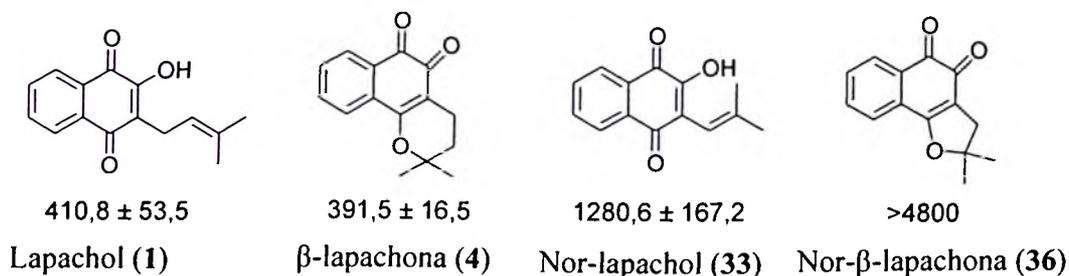


Figura 59. Precursores sintéticos, naftoquinonas e heterocíclicos com atividade tripanocida.^{100,101 54} Os valores são correspondentes ao $IC_{50}/24$ h expressos em μM para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.



Estes estudos preliminares revelaram uma série de substâncias potencialmente ativas e que podem ser utilizadas como protótipos para a obtenção de novas moléculas.

Em colaboração realizada entre os grupos dos professores Ferreira, da Universidade Federal Fluminense, e os professores Pinto e Castro, foram identificados novos derivados com potente atividade tripanocida.^{28,60} As substâncias identificadas apresentam um núcleo básico da nor- β -lapachona (**36**), e dois importantes substituintes, o núcleo 1,2,3-triazólico e uma porção arilamina substituída (Figura 60).

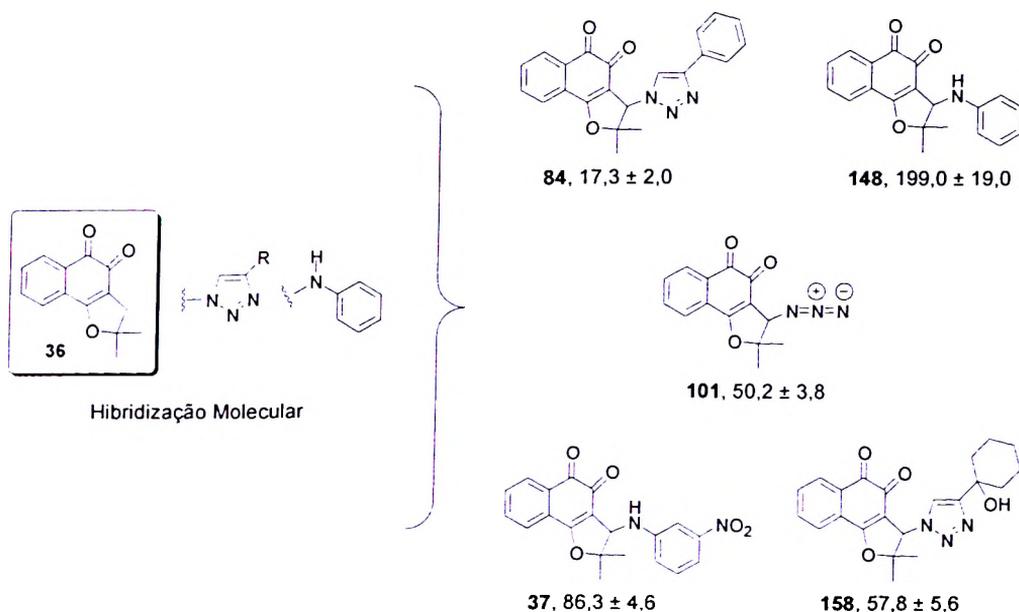
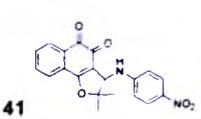
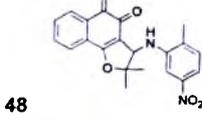
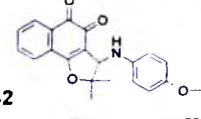
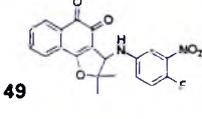
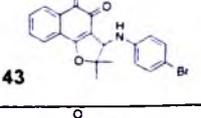
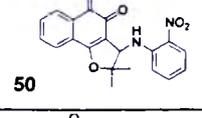
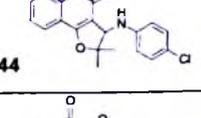
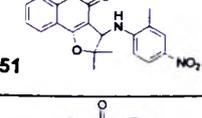
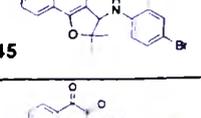
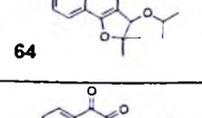
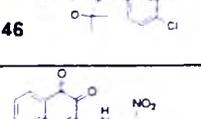
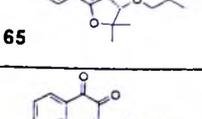
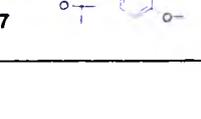
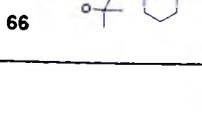


Figura 60. Substâncias com atividade tripanocida. Os valores são correspondentes ao IC₅₀/24 h expressos em μ M para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.

Neste contexto, as substâncias sintetizadas nos capítulos I e II representam a continuação do nosso programa, face aos derivados arilamino e alcóxi substituídos da nor- β -lapachona e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas. Todas as substâncias foram avaliadas contra o *Trypanosoma cruzi* em sua forma tripomastigota e os valores discutidos neste trabalho são dados em IC₅₀/24 h expressos em μ M. Os resultados obtidos para as substâncias arilamino e alcóxi substituídas estão descritos na Tabela 10.



Tabela 10. Atividade das substâncias avaliadas contra *T. cruzi* em sua forma tripomastigota.

Substâncias	IC ₅₀ /24 h (µM)	Substâncias	IC ₅₀ /24 h (µM)
 41	857,3 ± 96,4	 48	284,3 ± 60,9
 42	88,2 ± 6,7	 49	471,7 ± 28,4
 43	952,5 ± 71,1	 50	55,6 ± 4,6
 44	384,4 ± 52,5	 51	156,2 ± 9,1
 45	24,9 ± 7,4	 64	268,3 ± 29,2
 46	43,8 ± 4,2	 65	47,2 ± 4,1
 47	59,6 ± 13,2	 66	558,5 ± 77,1

Dentre as substâncias avaliadas, os derivados **42**, **45-47**, **50** e **65** mostraram-se promissores e em todos os casos os valores de IC₅₀/24 h são menores do que para o fármaco, benznidazol (**123**) (Figura 61). As substâncias **46**, **47**, **50** e **65** com valores de IC₅₀/24 h = 43,8 ± 4,2; 59,6 ± 13,2; 55,6 ± 4,6 e 47,2 ± 4,1 µM, respectivamente, apresentam-se em média duas vezes mais ativas do que benznidazol (**123**) e dez vezes mais ativas do que o cristal violeta (**122**), substância utilizada em diversos países para esterilizar sangue a ser utilizado em doações sanguíneas.

A substância **45** com valor de IC₅₀/24 h = 24,9 ± 7,4 µM é a substância mais ativa da família arilamino nor-β-lapachonas, sendo quatro vezes mais potente do que o benznidazol (**123**).

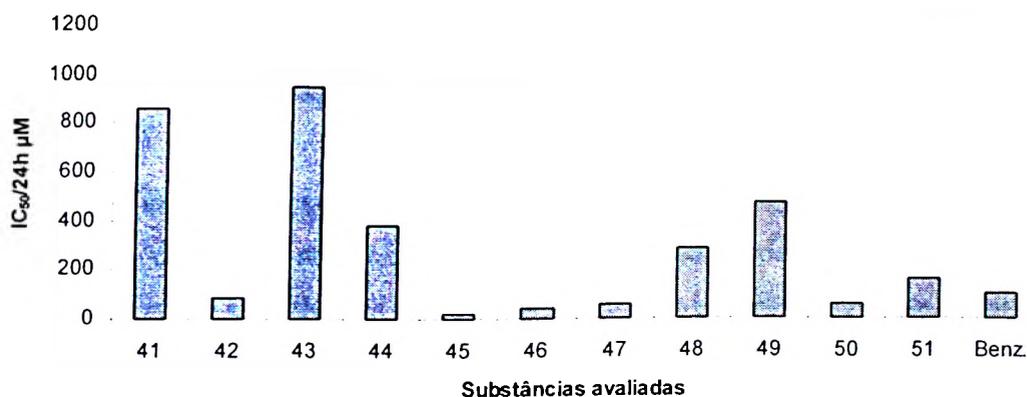


Figura 61. Derivados 41-51 avaliados contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota. Benznidazol (123) (Benz.), fármaco utilizado como padrão positivo.

Como discutido no capítulo I, a síntese das substâncias alcóxi substituídas foi dificultada quando alcoóis com alto ponto de ebulição foram utilizados, mas o preparo destes compostos apesar de representar um desafio sintético é de grande valia quando consideramos o ensaio biológico realizado, tendo em vista que as substâncias 64-66 são ativas contra o *T. cruzi*.

Em um estudo preliminar, os resultados obtidos mostraram que não é possível observar uma relação direta entre os substituintes inseridos no anel arilamino e a atividade tripanocida. Como exemplo, a substância 42, ($IC_{50}/24\text{ h} = 88,2 \pm 6,7$), substituída por um grupo metoxila no anel arilamino apresenta valor de IC_{50} próximo ao da substância 37, ($IC_{50}/24\text{ h} = 86,3 \pm 4,6$), substituída por um grupo nitro na posição meta. A potencialidade das naftoquinonas contra o *Trypanosoma cruzi* está intimamente relacionada com a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a inserção de grupos substituintes no anel arilamino modifica o processo de oxidação-redução biológico e, consequentemente, a geração de EROs, nocivas ao *T. cruzi*.

Uma metodologia utilizada com maestria para avaliar o balanço redox das naftoquinonas é o estudo eletroquímico das substâncias em questão. Neste momento, o grupo da Professora Goulart está avaliando todas as substâncias descritas neste trabalho a fim de correlacionar as estruturas propostas, atividade tripanocida e potencial de oxidação-redução. O trabalho interdisciplinar de



diversos grupos de pesquisa poderá conduzir-nos a uma estrutura chave com potente atividade tripanocida e candidata a fármaco contra o *T. cruzi*.

4.2. β -lapachonas 1,2,3-triazólicas: atividade tripanocida

Uma importante abordagem para a obtenção de substâncias bioativas é a modificação do centro redox ou o anel C da β -lapachona (4). Considerando as substâncias nor- β -lapachonas 1,2,3-triazólicas com potente atividade tripanocida, aplicar a sistemática de modificação do anel C, como mostrado no Esquema 52, é uma estratégia condizente com a obtenção de novos compostos ativos contra o *Trypanosoma cruzi*.

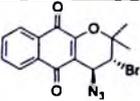
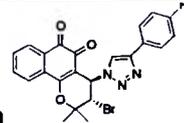
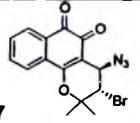
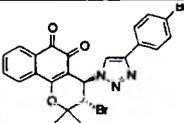
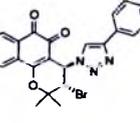
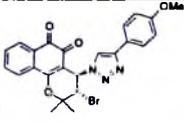


Esquema 52. Obtenção de derivados potencialmente ativos contra o *T. cruzi*.

Dentre os derivados triazólicos da nor- β -lapachona, recentemente publicados por nós,⁶⁰ o triazol fenil substituído **84** foi a substância que apresentou maior atividade contra o parasito causador da doença de Chagas e, como visto no capítulo II, também é a substância que se caracterizou dentre as mais ativas contra as diversas linhagens de células tumorais. Neste contexto, as substâncias sintetizadas no capítulo II são importantes protótipos e foram avaliadas contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota (os resultados obtidos estão descritos na Tabela 11).



Tabela 11. Atividade das substâncias avaliadas contra *T. cruzi* em sua forma tripomastigota.

Substâncias	IC ₅₀ /24 h (µM)	Substâncias	IC ₅₀ /24 h (µM)
 117	248,3 ± 29,1	 119	219,8 ± 27,2
 107	23,4 ± 3,8	 120	439,6 ± 31,6
 118	313,0 ± 26,4	 121	106,1 ± 19,0

Como mostrado na Figura 62 dentre as substâncias avaliadas, **107** e **121** foram os derivados que apresentaram maior atividade contra o *T. cruzi*, com valores de IC₅₀/24 h = 23,4 ± 3,8 e 106,1 ± 19,0 µM, respectivamente.

A potente atividade tripanocida da substância **107** não foi surpreendente, considerando que **101** e **110**, derivados da nor-β-lapachona e nor-α-lapachona substituídos por azida, também apresentam atividade contra o *Trypanosoma*, com valores de IC₅₀/24 h = 50,2 ± 3,8 e 179,3 ± 12,0 µM, respectivamente. A substância **107** é quatro vezes mais ativa do que o benzimidazol (**123**) e, em comparação com o cristal violeta (**122**), apresenta-se vinte e três vezes mais ativa.

Com relação aos derivados **118-120**, 1,2,3-triazólicos da β-lapachona, todas as substâncias foram mais ativas do que o cristal violeta (**122**) e apenas o derivado **120** não foi mais ativo do que o precursor sintético, β-lapachona (**4**), evidenciando que a abordagem de hibridização molecular entre o núcleo naftoquinoidal e triazólico é útil para a obtenção de novas substâncias bioativas.

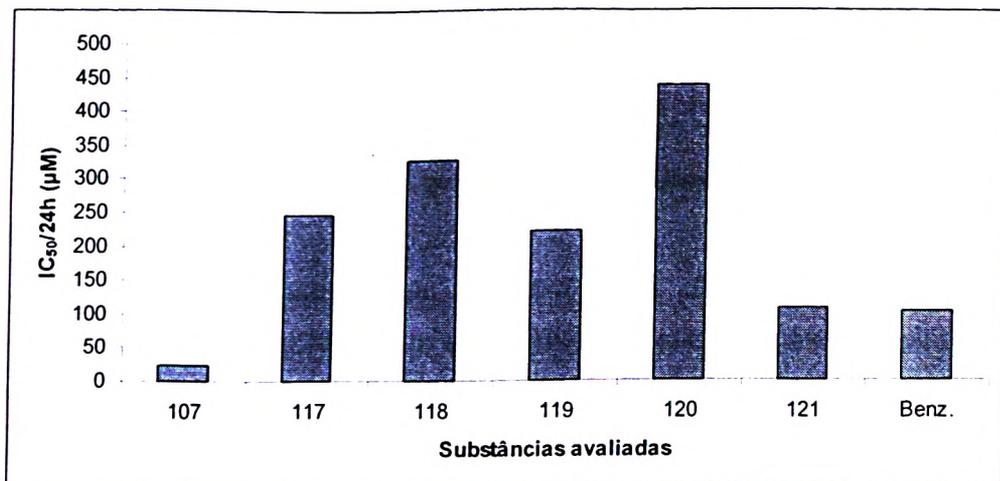
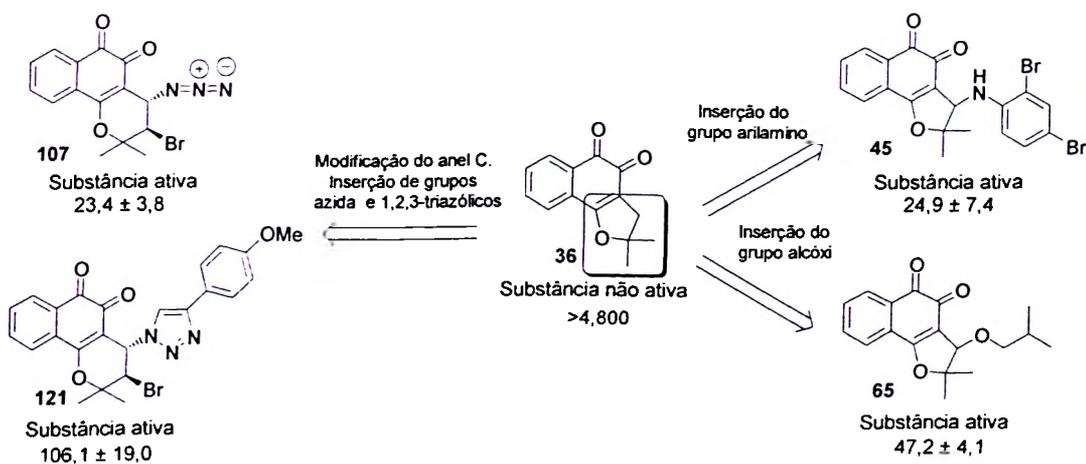


Figura 62. Substâncias 107, 117-121 avaliadas contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota. Benznidazol (123) (Benz.), fármaco utilizado como padrão positivo.

Lapachol (1) é uma importante substância usada como ponto de partida para a obtenção de novos derivados ativos contra o *T. cruzi*, mas tanto o lapachol (1) como seu isômero cíclico β -lapachona (4) e os homólogos inferiores nor-lapachol (33) e nor- β -lapachona (36) apresentam-se pouco ativos ou inativos contra o parasito causador da doença de Chagas. O Esquema 53 mostra claramente que a abordagem de modificação do anel C da nor- β -lapachona (36) inativa gera substâncias altamente ativas contra o *T. cruzi* e, conseqüentemente, novos protótipos para a continuidade do nosso programa.



Esquema 53. Obtenção de derivados potencialmente ativos contra o *T. cruzi*. Os valores descritos acima são correspondente ao $IC_{50}/24$ h expresso em μ M para o efeito lítico na forma tripomastigota do *T. cruzi*.



Na Figura 63, são descritos os valores de $IC_{50}/24\text{ h}$ das substâncias mais ativas, em comparação com o fármaco benznidazol (123). As substâncias 45-47, 50, 65 e 107 são importantes derivados que podem ser apontados para estudos aprofundados, a fim de elucidar o mecanismo atuante na morte do parasito *T. cruzi*.

Apesar de 107 apresentar o menor valor de $IC_{50}/24\text{ h}$, os derivados arilamino substituídos representam uma classe de substâncias de fácil preparo e, conseqüentemente, a obtenção destes compostos em quantidades suficientes para a continuidade do estudo pode ser realizada com eficácia.

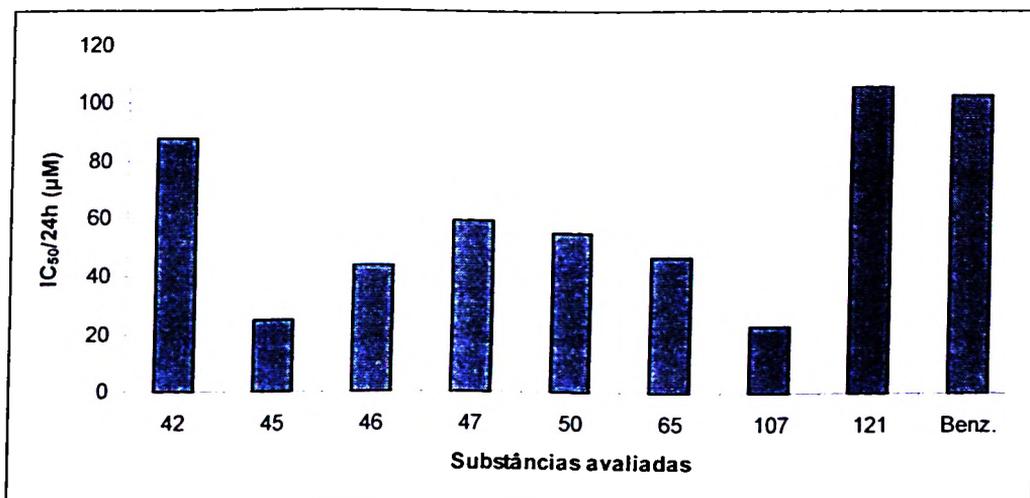


Figura 63. Derivados avaliados contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota. Benznidazol (123) (Benz.), fármaco utilizado como padrão positivo.

Recentemente, Castro e colaboradores¹⁰⁴ mostraram que naftoimidazóis obtidos a partir de lapachonas podem provocar a morte do parasito pelo mecanismo de morte celular programada (MCP). Este trabalho evidencia a complexa relação que há entre as estruturas naftoquinoidais heterocíclicas e a forma atuante destes compostos na morte do parasito e clarifica a importante característica interdisciplinar do nosso grupo de pesquisa voltado à obtenção de fármacos contra o *Trypanosoma cruzi*.

¹⁰⁴ Menna-Barreto, R. F. S.; "Naftoquinonas e derivados: estudo da atividade, mecanismo de ação e indução de morte celular em *Trypanosoma cruzi*", Tese de Doutorado, Instituto Oswaldo Cruz, (2008).



5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Após avaliação da atividade tripanocida de nor- β -lapachonas arilamino e alcóxi substituídas e β -lapachonas 1,2,3-triazólicas, foram identificadas seis substâncias com potente atividade contra o *Trypanosoma cruzi*, dentre as quais o derivado **107** foi o mais ativo com um valor de $IC_{50}/24\text{ h} = 23,4 \pm 3,8\ \mu\text{M}$ contra $103,6 \pm 0,3\ \mu\text{M}$ do fármaco benznidazol (**123**).

A continuidade do nosso programa para obtenção de substâncias bioativas é perspectiva corrente do nosso grupo de pesquisa.



CAPÍTULO IV

Novas Introspecções à Química Heterocíclica



CAPÍTULO IV

1. INTRODUÇÃO

1.1. Heterocíclicos a partir do lapachol: síntese

Recentemente, foram relatados heterocíclicos obtidos a partir do lapachol (1), por diversas rotas sintéticas, dentre os quais se podem destacar: fenazinas,^{105,106} macrolactonas,^{107,108} azepinas,¹⁰⁹ oxiranas,¹¹⁰ oxazóis¹¹¹ e cromenos¹¹² (Esquema 54).

A obtenção de macrolactonas foi realizada por simples reação de oxidação da fenazina 158 e β -lapachona (4) com ácido meta-cloroperbenzóico em diclorometano (Esquemas 54 e 55). No caso da fenazina, o intermediário oxirana formado sofre ataque nucleofílico e subsequente abertura de anel fornecendo os derivados macrocíclicos 159 e 160. Outra metodologia empregada para a obtenção desta classe de substâncias é a clivagem da dupla ligação do anel pirano utilizando-se ozônio à baixa temperatura.^{113,114}

¹⁰⁵ Pinto, A. V.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C. F. R.; Emery, F. S.; de Moura, K. C. G.; Carvalho, C. E. M.; Brinn, I. M.; *Heterocycles* **1997**, *45*, 2431.

¹⁰⁶ Andrade-Neto, V. F.; Goulart, M. O. F.; Silva Filho, J. F.; da Silva, M. J.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1145.

¹⁰⁷ Goulart, M. O. F.; Cioletti, A. G.; de Souza Filho, J. D.; de Simone, C. A.; Castellano, E. E.; Emery, F. S.; de Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3581.

¹⁰⁸ Yang, R. Y.; Kizer, D.; Wu, H.; Volckova, E.; Miao, X. S.; Ali, S. M.; Tandon, M.; Savage, R. E.; Chan, T. C. K.; Ashwell, M. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5635.

¹⁰⁹ Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Zukerman-Schpector, J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6135.

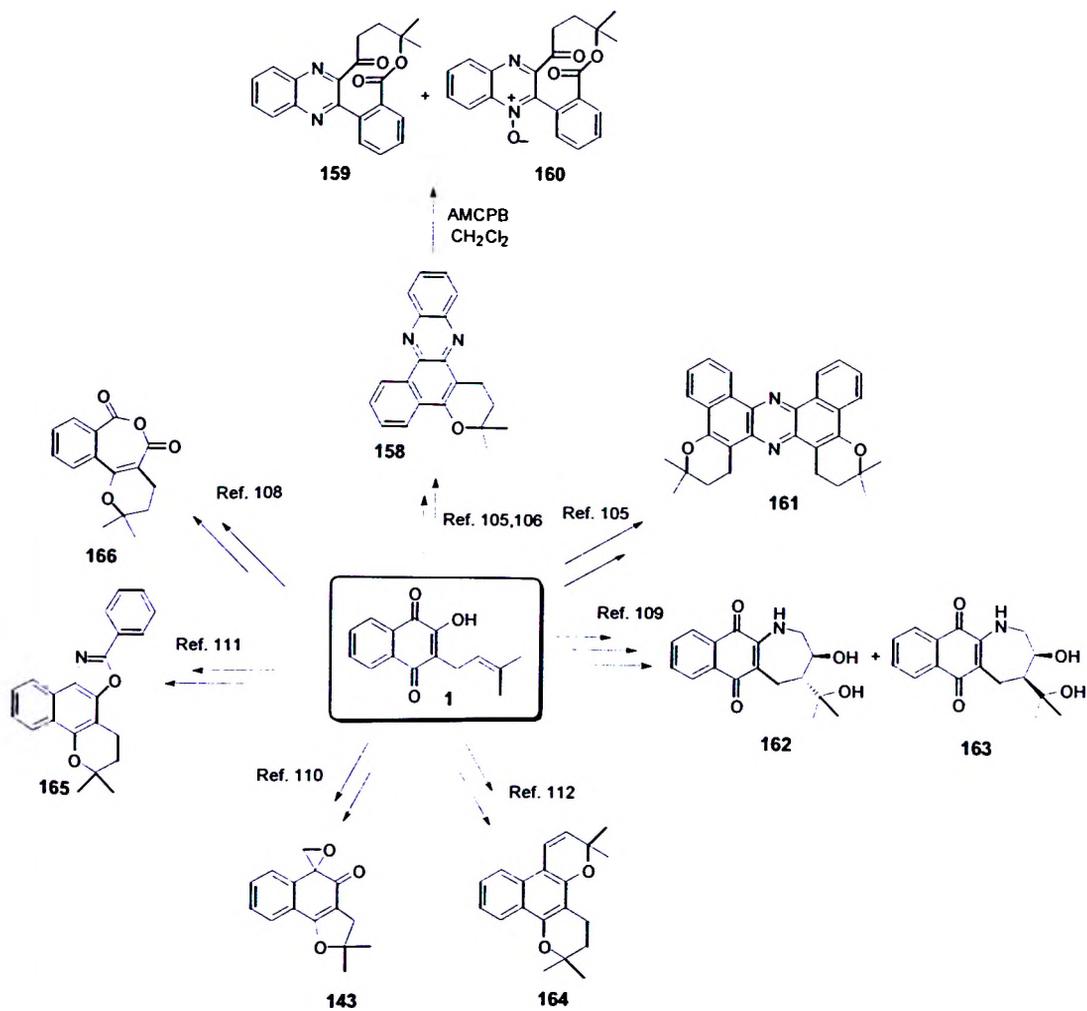
¹¹⁰ da Silva, M. N.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; *Arkivoc* **2003**, 156.

¹¹¹ Emery, F. S.; Silva, R. S. F.; de Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Amorim, M. B.; Malta, V. R. S.; Santos, R. H. A.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; Pinto, A. V.; *An. Acad. Bras. Cienc.* **2007**, *79*, 29.

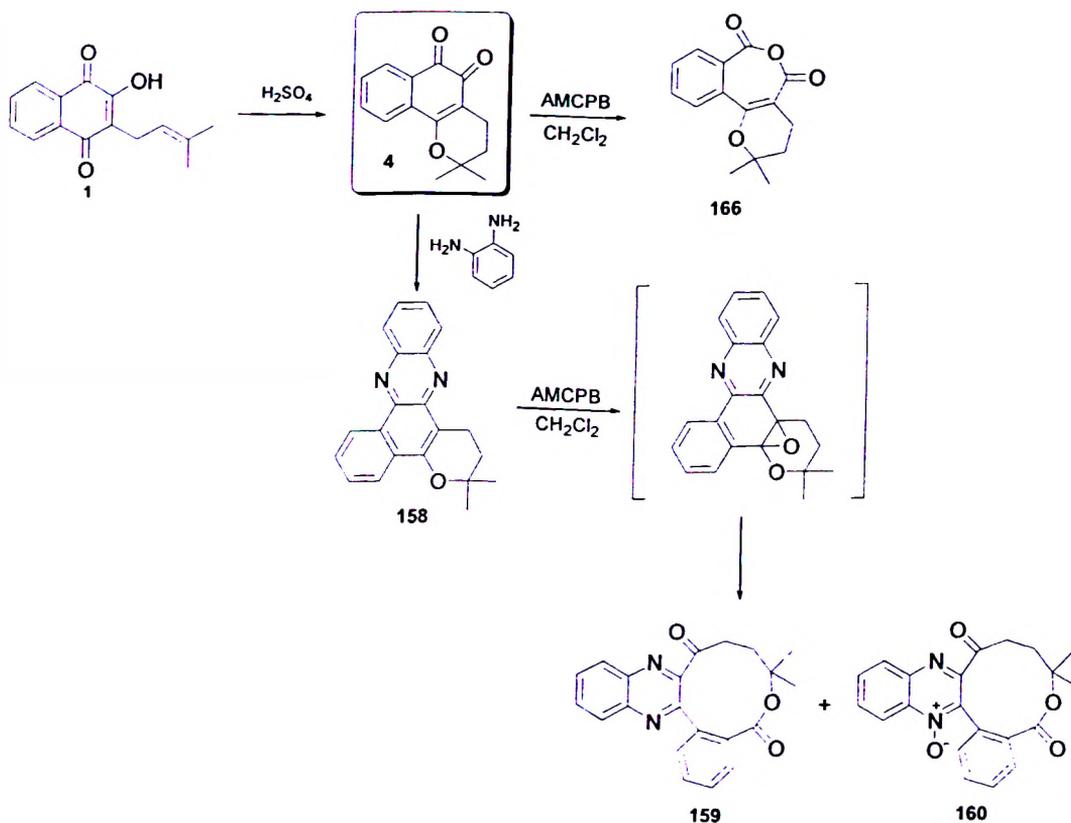
¹¹² da Silva, F. C.; Jorqueira, A.; Gouvêa, R. M.; de Souza, M. C. B. V.; Howie, R. A.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F.; *Synlett* **2007**, 3123.

¹¹³ Sacau, E. P.; Delgado, J. S.; Braun, A. E.; Ravelo, A. G.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 437.

¹¹⁴ Silva, R. S. F.; Guimarães, T. T.; Teixeira, D. V.; Lobato, A. P. G.; Pinto, M. C. F. R.; de Simone, C. A.; Soares, J. G.; Cioletti, A. G.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1074.



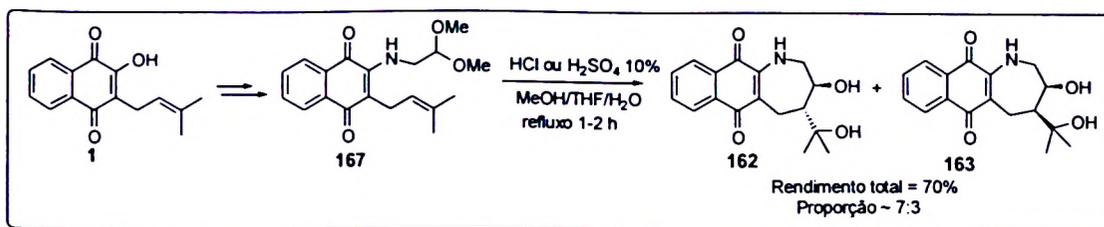
Esquema 54. Obtenção de heterocíclicos a partir do lapachol (1)



Esquema 55. Obtenção de macrociclos a partir do lapachol (1).^{113,114}

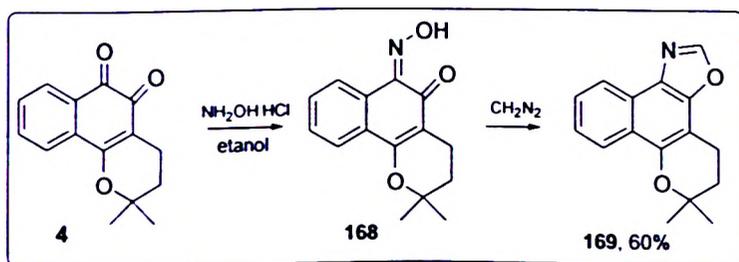
Azepinas foram obtidas por ciclização intramolecular, reação de Prins,¹¹⁵ utilizando-se HCl ou H₂SO₄ como catalisador (Esquema 56). A reação foi realizada obtendo-se inicialmente o intermediário 167, que por sua vez, pode ser sintetizado por diversas metodologias,¹¹⁶ como, por exemplo, reação de diazometano com lapachol (1) e em seguida substituição nucleofílica com aminas primárias.

¹¹⁵ Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S. M.; *Quim. Nova* 2006, 29, 834.



Esquema 56. Obtenção de azepinas a partir do lapachol (1).¹⁰⁹

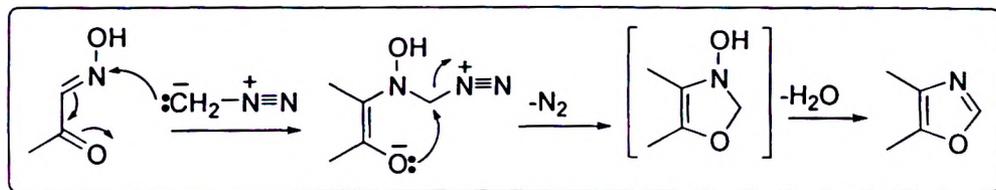
A síntese de oxazóis¹¹¹ a partir de naftoquinonas apresentou-se como uma importante metodologia para obtenção de derivados tripanocidas.¹¹⁷ Uma metodologia recentemente empregada para a obtenção de oxazóis foi a utilização de oximas, que após serem reagidas com diazometano, fornecem heterocíclicos naftoxazóis como exemplificado no Esquema 57.



Esquema 57. Naftoxazol obtido a partir da β -lapachona (4).¹¹¹

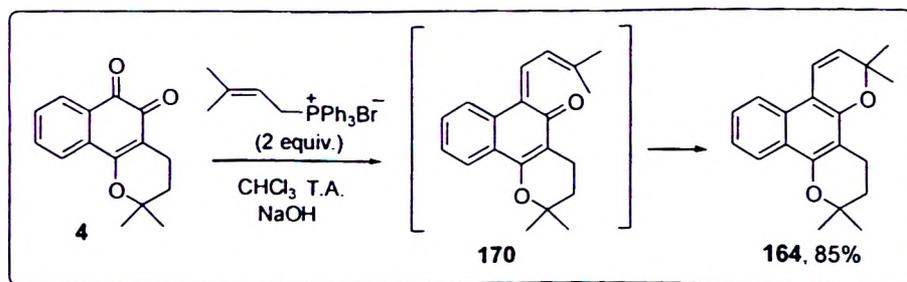
O mecanismo proposto pelo autor passa por um ataque nucleofílico 1,4 e pela formação de intermediário *N*-hidróxi oxazol que após subsequente perda de água fornece o naftoxazol descrito acima (Esquema 58).

¹¹⁶ Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Rosa, M. A.; Vargas, M. D.; *Tetrahedron* 2001, 57, 9569.



Esquema 58. Mecanismo proposto para a formação de oxazóis a partir de lapachonas.¹¹¹

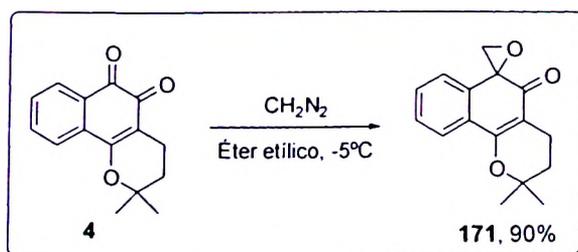
Dentre as diversas reações que podem ser realizadas nas carbonilas das naftoquinonas para modificação do centro redox, gerando novos compostos ativos ou importantes intermediários para a obtenção de análogos ativos, a reação de Wittig foi empregada com eficiência obtendo-se cromenos.¹¹² Inicialmente, ílideos de fósforo foram reagidos com naftoquinonas, após o ataque nucleofílico na carbonila, formando-se um intermediário **170** que sofre posterior ciclização, fornecendo a estrutura benzopirana **164** (Esquema 59).



Esquema 59. Cromeno obtido a partir da β -lapachona (**4**).¹¹²

Oxiranas foram inicialmente obtidas a partir de lapachonas por Pinto e colaboradores¹⁷ e atualmente representam uma importante classe de substâncias bioativas.¹¹⁸ β -lapachona (**4**), quando reagida com diazometano em éter etílico à baixa temperatura, gera a oxirana **171** (Esquema 60).

¹¹⁷ de Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C. R. F.; Dantas, A. P.; Salomão, K.; Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 325.



Esquema 60. Obtenção da oxirana da β -lapachona (4) pela reação com diazometano.¹⁷

Como foi exemplificada anteriormente, a hibridização molecular também foi empregada para a obtenção de heterocíclicos com atividade antiinflamatória.^{119,120} 2H-1,4-benzoxazina (172), quelactonas (173) e 3-hidróxi- β -lapachona (16) (Figura 64), são substâncias que apresentam diversas ações farmacológicas.

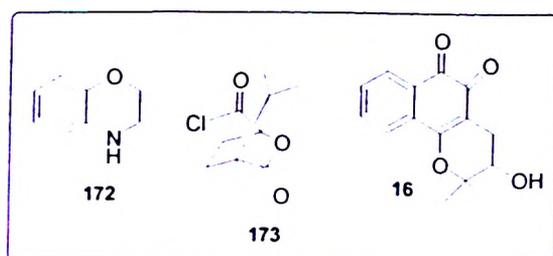


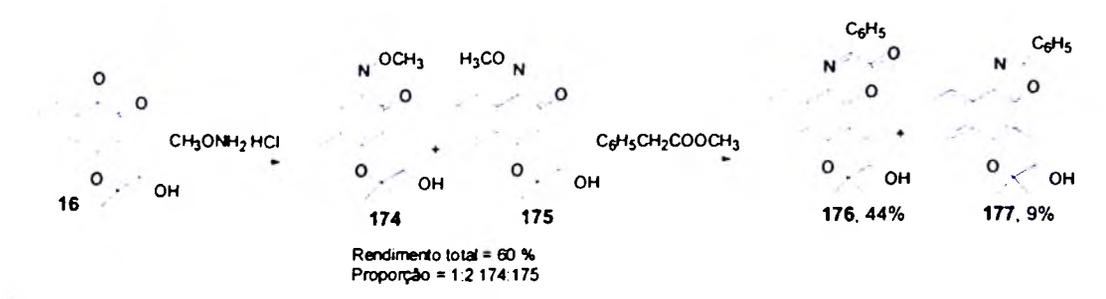
Figura 64. Benzoxazina (172), quelactonas (173) e 3-hidróxi- β -lapachona (16).¹²⁰

Como visto anteriormente, a formação de moléculas pelo método da junção de núcleos farmacofóricos, conhecida como hibridização molecular, foi utilizada para a obtenção de híbridos com atividade antiinflamatória que foram sintetizados com rendimentos satisfatórios. Inicialmente, foram preparadas oximas obtidas a partir da 3-hidróxi- β -lapachona (16). A reação fornece dois isômeros: (*Z*)-174 e (*E*)-175. O tratamento da mistura de isômeros (*Z*) e (*E*) com 2-metilfenilacetato forneceu as substâncias cíclicas 176 e 177 (Esquema 61).

¹¹⁸ da Silva, M. N.; "Estudo das sínteses de *orto*-quinona metídio e *orto*-diazonaftoquinonas", Tese de Doutorado, Universidade Federal Fluminense, (2003).

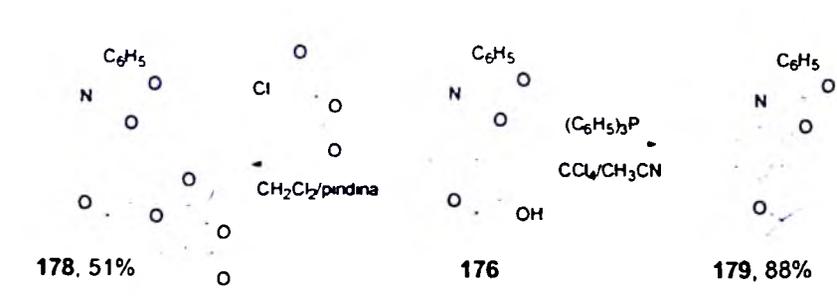
¹¹⁹ Nicolaidis, D. N.; Gautam, D. R.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Kontogiorgis, C. A.; *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 605.

¹²⁰ Nicolaidis, D. N.; Gautam, D. R.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Fylaktakidou, K. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 323.



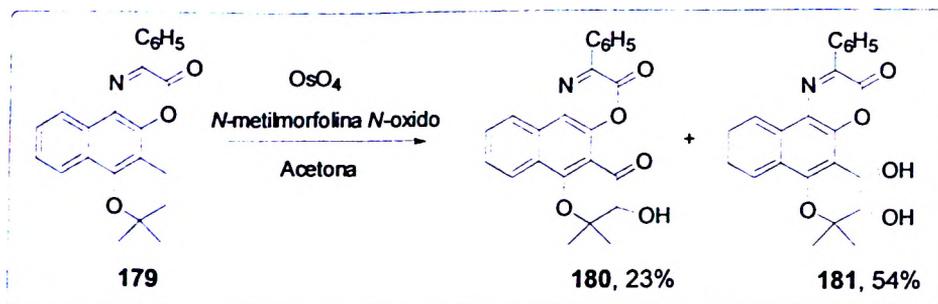
Esquema 61. Síntese dos derivados cíclicos 174 e 175 a partir da 3-hidroxi- β -lapachona (16).¹²⁰

A reação de 176 com o cloreto do ácido (1S)-(-)-canfânico em piridina/diclorometano, sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C, forneceu o produto 178. A reação entre a substância 176 com trifetilfosfina, em uma solução de tetracloreto de carbono/acetonitrila, forneceu o produto 179, após eliminação de água (Esquema 62).



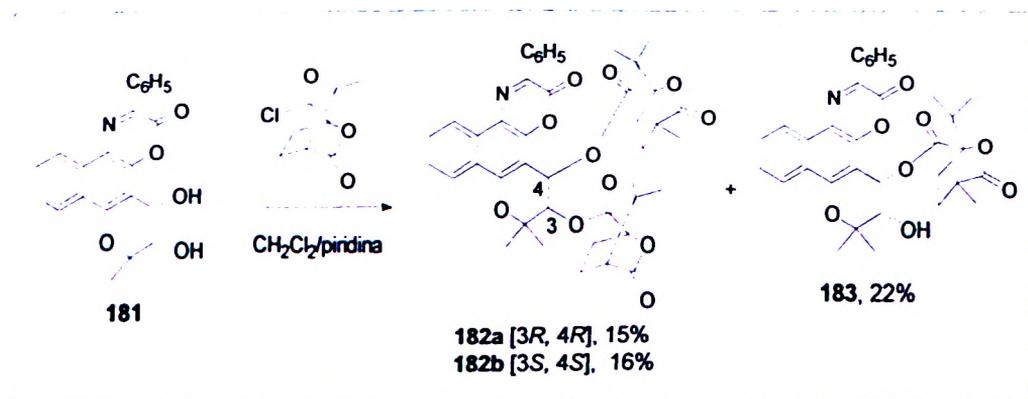
Esquema 62. Síntese dos derivados 178 e 179 a partir de 176.¹¹⁹

A substância 179 foi então tratada com tetróxido de ósmio/*N*-metilmorfolina *N*-óxido em acetona/água em temperatura ambiente, fornecendo os produtos 180 e 181 (Esquema 63).



Esquema 63. Obtenção dos derivados 180 e 181 a partir de 179.¹²⁰

O produto 181 foi submetido às condições similares para a preparação de 178 obtendo-se os produtos 182 e 183 (Esquema 64). Todas as substâncias foram submetidas à avaliação farmacológica, sendo que 176, 178, 179 e 181 apresentaram-se como inibidores da enzima “soybean oxygenase”, forte indicativo de atividade antiinflamatória.



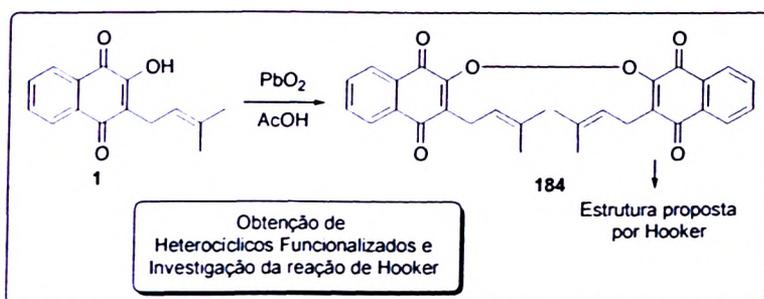
Esquema 64. Síntese das substâncias 182 e 183, obtidas por hibridização molecular.¹²⁰



2. OBJETIVOS

Nos últimos anos, a modificação estrutural de lapachonas resultaram no avanço da quimioterapia de quinonas. A estratégia de alteração dos apêndices heterocíclicos será uma nova vereda para estudos biológicos e químicos de novas substâncias quinoidais.

Neste contexto, este capítulo tem por objetivo o estudo da reatividade química de quinonas do grupo do lapachol (**1**), voltado à obtenção de heterocíclicos quimicamente funcionalizados e a investigação da reação de oxidação de Hooker no lapachol (**1**) com PbO_2 (Esquema 65).



Esquema 65. Obtenção de heterocíclicos funcionalizados a partir do lapachol (**1**) e investigação da reação de oxidação de Hooker com PbO_2 .



3. METODOLOGIA

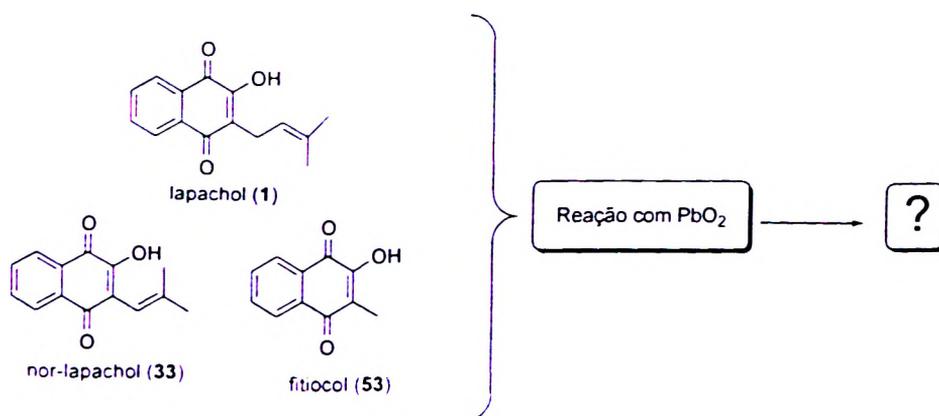
3.1. Extração do lapachol

A extração do lapachol (1) foi realizada como descrito no capítulo I (página 14).

3.2. Estudo da reatividade química de quinonas para a obtenção de novos heterocíclicos

A reação do lapachol (1) com PbO_2 foi descrita por Hooker¹²¹ no século passado, e devido o avanço das metodologias analíticas para a caracterização de novas substâncias e o fato da reação descrita por Hooker apresentar como produto a formação de um peróxido, pouco provável de ser formado, faz-se necessária a investigação desta reação e a consequente caracterização inequívoca do produto obtido.

Para estudar a reatividade de quinonas com o intuito de obter novos heterocíclicos, foram realizadas reações com lapachol (1) e substâncias do grupo do lapachol com PbO_2 (Esquema 66).



Esquema 66. Exemplos de substâncias que serão estudadas para a obtenção de heterocíclicos



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Novas Introspecções à Química Heterocíclica

O lapachol (1) foi primeiramente isolado em 1858 por Arnaudon³ e sua reatividade química foi cuidadosamente estudada por Hooker e colaboradores,¹²¹ durante os períodos de 1889-1896 e 1915-1936. Curiosamente, o professor Samuel C. Hooker não publicou todos os seus estudos em vida e grande parte de sua obra científica foi publicada por Louis F. Fieser, que trabalhou com Hooker e atribuiu em nota de rodapé à autoria dos trabalhos, como sendo de Hooker.

Naftoquinonas semi-sintéticas derivadas do lapachol (1) estão em evidência devido às diversas bio-atividades que apresentam estes compostos. Heterocíclicos obtidos a partir do lapachol (1), como discutido anteriormente, por exemplo, imidazóis, oxazóis¹¹¹ e fenazinas^{105,106} também demonstram importantes atividades farmacológicas e apresentam-se como uma classe de substâncias de grande desafio sintético.

Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa estão pesquisando a reatividade química do lapachol, buscando a obtenção de compostos mais potentes contra o câncer e o *Trypanosoma cruzi*, obtendo-se diversos derivados com atividade farmacológica e novas rotas sintéticas, permitindo alcançar importante diversidade estrutural nos derivados sintetizados.

Visando estudar a reatividade química do lapachol (1), foram abordadas reações com metais para a tentativa de obtenção de heterocíclicos com importante variedade estrutural. Neste contexto, o lapachol (1) foi submetido à reação com PbO₂, reação esta descrita na literatura desde 1936 por Hooker,¹²¹ tarde revisada por Ettliger, em 1950 e recentemente por Anufriev, em 2006.¹²²

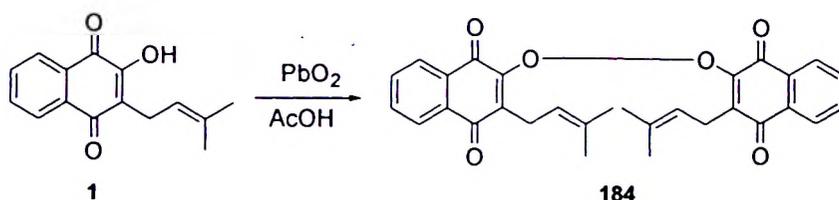
¹²¹ a) Hooker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1181. b) Hooker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1168.

¹²² a) Ettliger, M. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3472. b) Yakubovskaya, Y. A.; Kochergina, T. Y.; Denisenko, V. A.; Berdyshev, D. V.; Glazunov, V. P.; Anufriev, V. P.; *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* **2006**, *55*, 301.



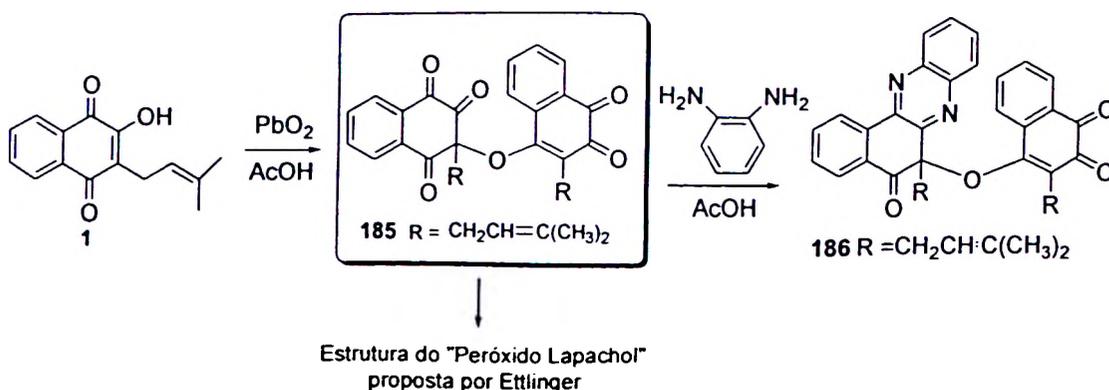
4.1.2. 'Peróxido Lapachol' de Hooker

Em 1936, Samuel C. Hooker estudou a reatividade química de diversas naftoquinonas, entre elas o lapachol (**1**), e descreveu a oxidação desta quinona com dióxido de chumbo em ácido acético.¹²¹ O produto obtido por Hooker foi um sólido neutro de coloração laranja, $C_{30}H_{26}O_6$, denominado como sendo o peróxido lapachol (**184**) (Esquema 67).



Esquema 67. Reação para obtenção do peróxido lapachol descrita por Hooker.¹²¹

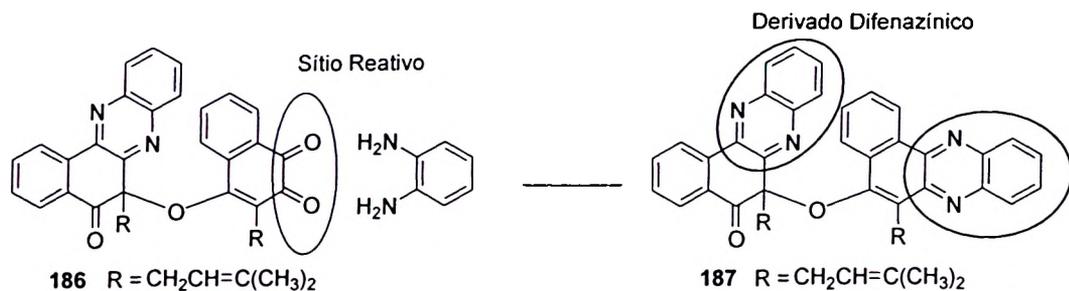
Em 1950, Ettlínger¹²² mostrou que o peróxido lapachol de Hooker reage com um equivalente de *orto*-fenilenodiamina, fornecendo um derivado fenazínico **186**, $C_{36}H_{30}O_4N_2$, resultado inconsistente com a estrutura proposta por Hooker. Baseado nos resultados obtidos, Ettlínger rejeitou a estrutura proposta anteriormente e descreveu o que seria a estrutura correta obtida pela reação de lapachol e PbO_2 em ácido acético (Esquema 68).



Esquema 68. Reação para a obtenção da fenazina de Ettlínger.¹²²



Ambos os resultados descritos são intrigantes, considerando que a fenazina **186**, proposta por Ettliger, apresenta outro sítio reativo, passível de formação de um derivado difenazínico **187** (Esquema 69).



Esquema 69. Reação de formação da difenazina **187**, que poderia ocorrer com o derivado proposto por Ettliger

Com base nestes resultados, a reação do lapachol (**1**) com PbO₂ em ácido acético foi repetida conforme descrito por Hooker.¹²¹ Lapachol (**1**) em ácido acético foi aquecido até temperatura de ebulição, em seguida foi adicionado PbO₂, a reação foi filtrada para retirada do óxido de chumbo formado e o produto recristalizado em solvente apropriado.

Estudos preliminares utilizando métodos espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear 1D e 2D indicaram que as estruturas propostas por Hooker e Ettliger estavam incorretas.

Com relação à estrutura proposta por Hooker para o 'peróxido lapachol', facilmente foi provado que a mesma está incorreta. Segundo Hooker, o derivado obtido é simétrico, então uma estimativa é que o espectro de RMN de ¹H deveria apresentar oito sinais com integração dobrada e não sinais isolados para cada hidrogênio como foi observado (Figura 65). Na região entre δ 7,4-8,5, são observados seis sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos. Em δ 4,85-4,92 e 5,33-5,39 são observados dois sinais multipletos com integração de dois hidrogênio cada. Em δ 2,78-2,99, é observado um multiplete com integração para dois hidrogênios referentes aos hidrogênios CH₂ e em δ 3,51 é observado um duplete com integração para dois hidrogênios referente ao outro CH₂. Quatro simpletos em δ 1,41; 1,50; 1,74 e 1,85 são referentes aos hidrogênios das quatro metilas presentes na estrutura.

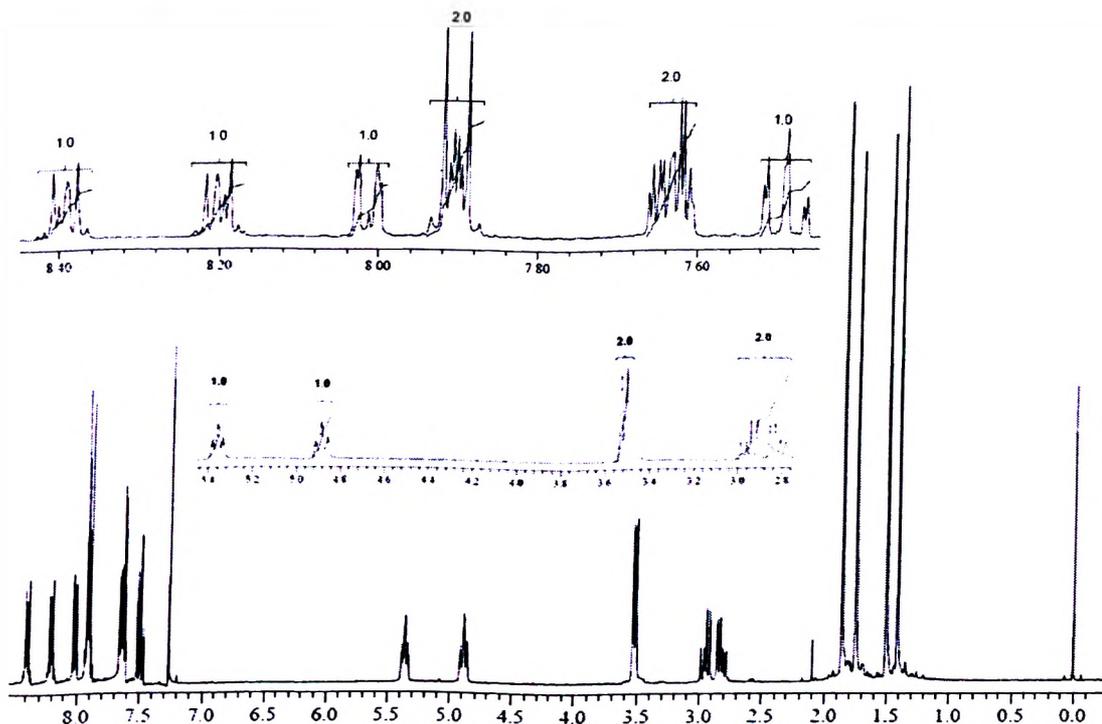


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , do sólido obtido da reação do lapachol (1) e PbO_2

No espectro de RMN de ^{13}C -APT, importantes sinais a serem observados são os cinco sinais referentes aos carbonos das carbonilas em δ 179,6; 182,3; 184,1; 185,2 e 189,4 (Figura 66). Após preparar a fenazina, será possível observar quais sinais serão suprimidos após a reação com a *orto*-fenilenodiamina.

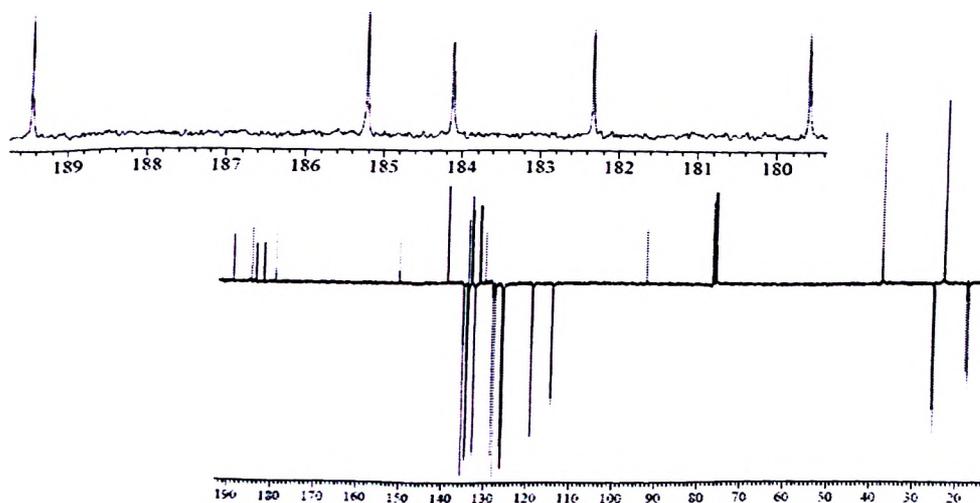


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3 , do sólido obtido da reação do lapachol (1) e PbO_2



Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C não são suficientes para definir a estrutura da substância formada e pode-se propor quatro diferentes estruturas para o produto da reação entre lapachol (**1**) e PbO_2 (Figura 67).

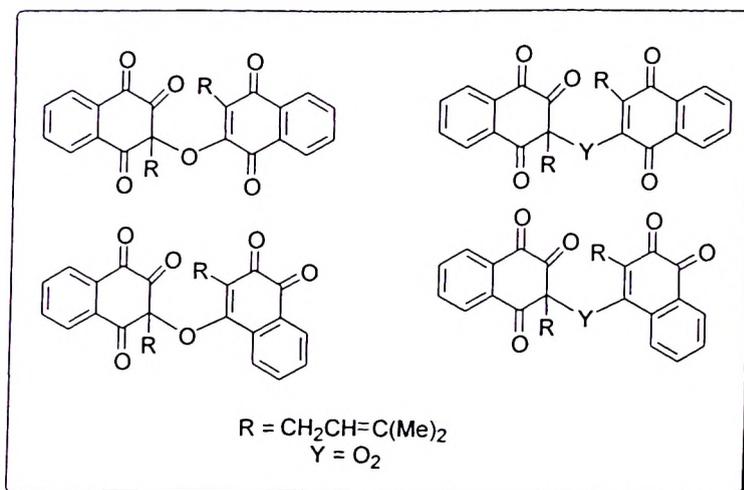


Figura 67. Estruturas propostas para reação entre lapachol (**1**) e PbO_2

Nesse contexto, foram realizados espectros de Ressonância Magnética Nuclear em duas dimensões (2D), correlação ^1H - ^1H COSY e correlação ^1H - ^{13}C HMBC e HMQC para definir a conectividade entre os átomos presentes. No espectro de correlação a múltiplas ligações HMBC, foram observados quatro diferentes acoplamentos entre os carbonos das carbonilas e os hidrogênios dos anéis aromáticos (Figura 68).

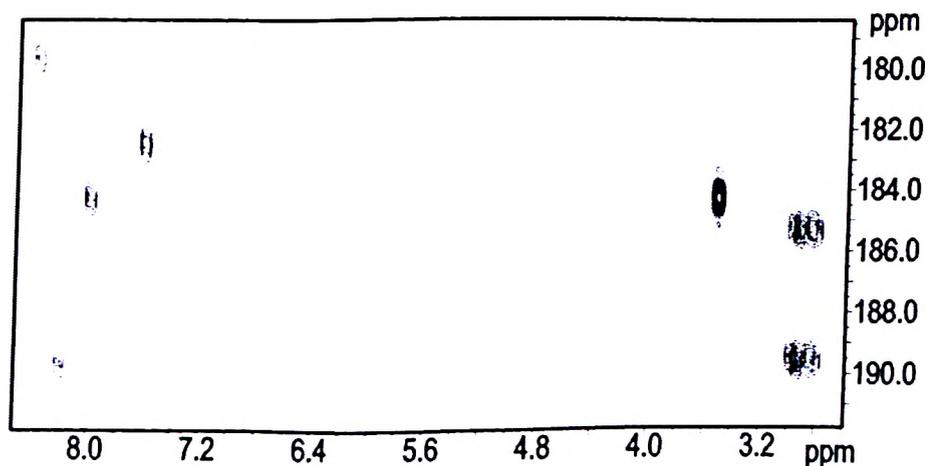


Figura 68. HMBC – expansão região dos carbonos das carbonilas



O análogo sintetizado foi recristalizado em solvente apropriado para a obtenção de cristais para estudos de cristalografia de raios X.

A estrutura do 'peróxido lapachol' foi resolvida com um refinamento na estrutura de $R_1 = 3,6\%$. Os detalhes da resolução da estrutura estão inseridos nos anexos. Dados cristalográficos suplementares foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre com número de referência CCDC 698808. Nas Figuras 69 e 70, são mostradas imagens geradas pelo programa Ortep⁴⁴ e POV-Ray⁴⁵ da estrutura resolvida.

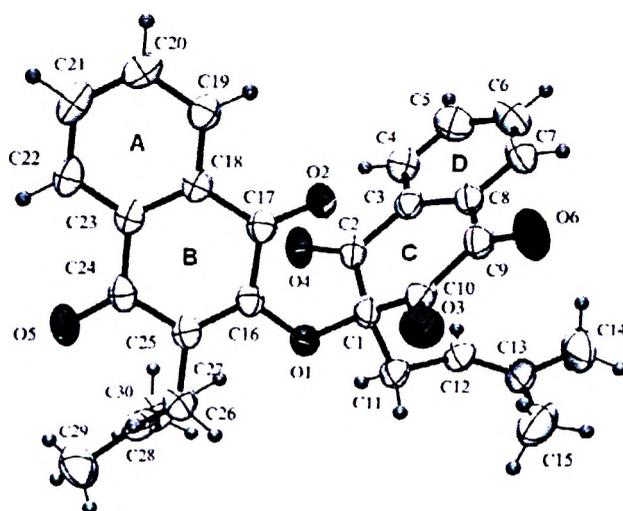


Figura 69. Projeção ORTEP-3 do 'peróxido lapachol' com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.

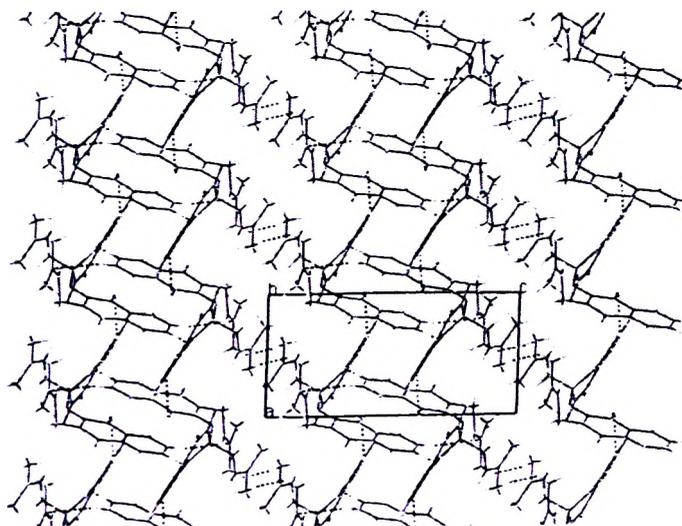


Figura 70. Empacotamento das moléculas de 'peróxido lapachol'



Pelo estudo dos espectros obtidos por métodos espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C 1D e 2D, já existiam fortes evidências de que a estrutura da substância obtida com a reação descrita por Hooker não é um peróxido. Após a resolução da estrutura com o uso da cristalografia de raios X, foi comprovado que o composto se trata de um éter, uma estrutura com uma interessante conectividade atômica (Figura 71). Os resultados apresentados e os que serão discutidos no próximo tópico foram publicados por nós em um artigo intitulado Hooker's 'lapachol peroxide' revisited.¹²³

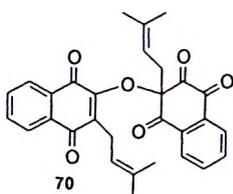
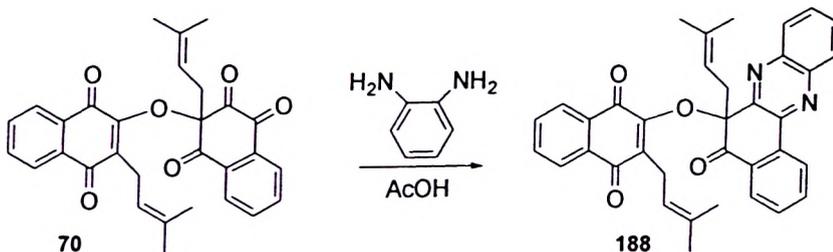


Figura 71. Estrutura corrigida do 'peróxido lapachol' (70).

4.1.3. Fenazina do 'peróxido lapachol' de Ettlinger

Determinada a estrutura do 'peróxido lapachol' (70), conseqüentemente, foi observado que a reação desta substância com *orto*-fenilenodiamina não produz a fenazina descrita por Ettlinger.¹²² Foi realizada a reação do 'peróxido lapachol' (70) de Hooker e *orto*-fenilenodiamina em ácido acético. Conforme descrito na literatura,¹²² os reagentes foram aquecidos durante trinta minutos e a solução resultante após filtração forneceu o produto como um sólido amarelo, com ponto de fusão de 186-187 °C. As espectroscopias de RMN de ^1H e ^{13}C evidenciaram a formação da fenazina esperada, onde 1 mmol de 'peróxido lapachol' (70) consome 1 mmol da amina (Esquema 70).



Esquema 70. Formação da fenazina 188 a partir do "peróxido lapachol" (70).

¹²³ da Silva Júnior, E. N.; Pinto, M. C. F. R.; de Moura, K. C. G.; de Simone, C. A.; Nascimento, C. J.; Andrade, C. K. Z.; Pinto, A. V.; *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1575.



No espectro de RMN de ^1H , são observados os sinais referentes aos anéis aromáticos da substância **188** (Figura 72).

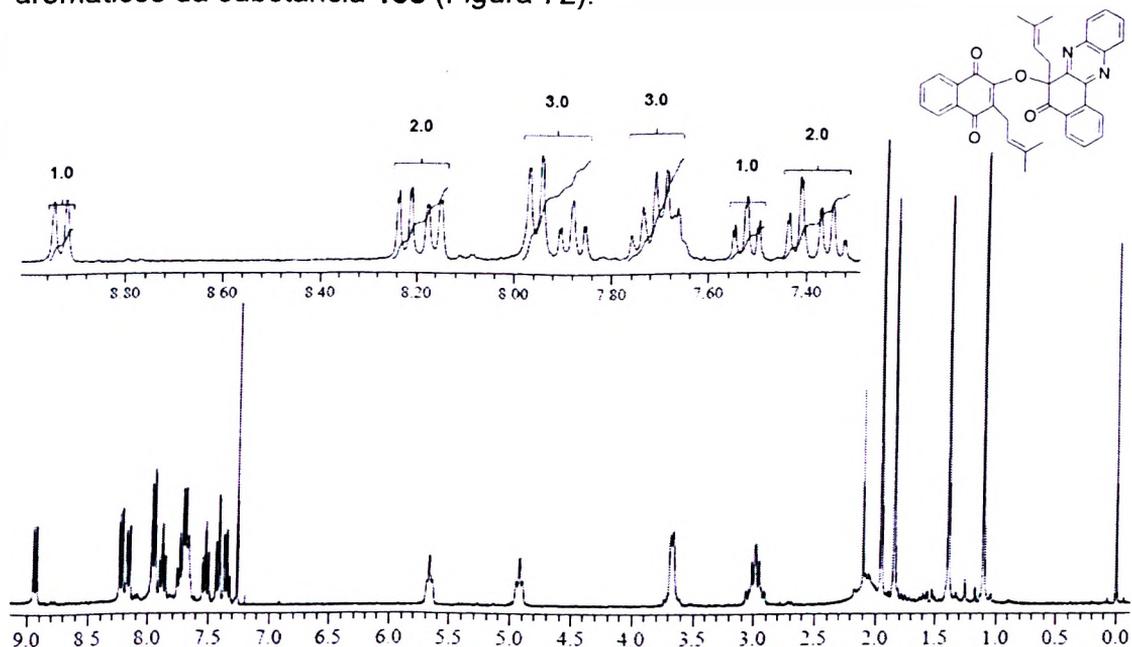


Figura 72. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3 , da fenazina **188**.

No espectro de RMN de ^{13}C são observados na região de carbono de carbonila, apenas três sinais. Os sinais referentes ao anel aromático inserido também são encontrados, evidenciando a formação do núcleo fenazínico (Figura 73).

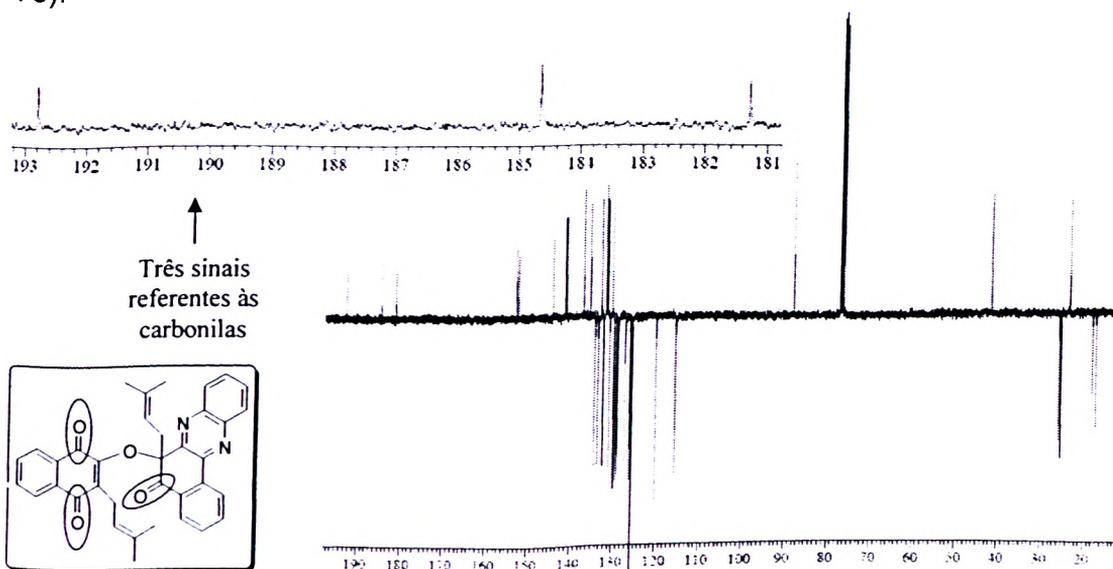


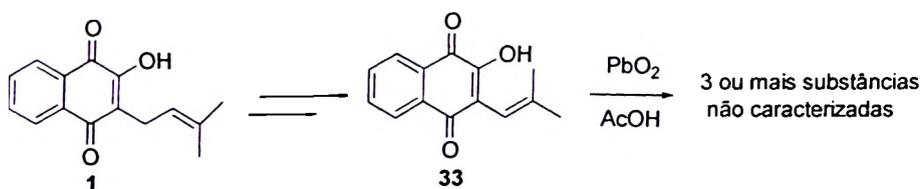
Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3 , da fenazina **188**.



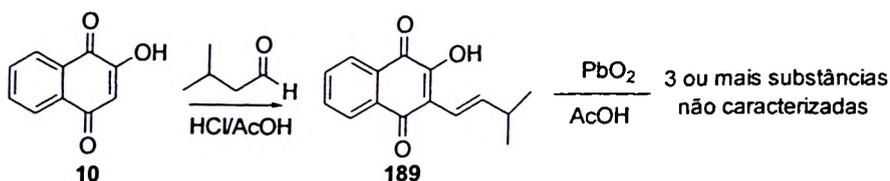
4.1.4. Reações de acoplamento oxidativo com substâncias do grupo do lapachol

Outros derivados naftoquinônicos foram submetidos à reação com PbO_2 . Inicialmente, foram sintetizados derivados do lapachol (**1**), o nor-lapachol (**33**) e o iso-lapachol (**189**). Também foi utilizada uma quinona comercial, o fiticol (**53**).

As reações realizadas com o nor-lapachol (**33**) e o iso-lapachol (**189**) não foram promissoras (Esquemas 71 e 72). Em ambos os casos, a reação com PbO_2 em ácido acético forneceu vários produtos, a dificuldade se encontrou no isolamento destes produtos. Os derivados 'peróxidos' em coluna cromatográfica de sílica gel fornecem os respectivos materiais de partida. A purificação dos derivados do nor-lapachol (**33**) e iso-lapachol (**189**) em coluna de sílica gel com a presença de trietilamina também não forneceu o produto, e em coluna cromatográfica utilizando alumina como fase estacionária, não foi possível isolar o produto desejado. Em solventes apropriados, a recristalização não forneceu o derivado 'peróxido nor-lapachol' ou 'peróxido iso-lapachol' livres dos outros produtos formados.



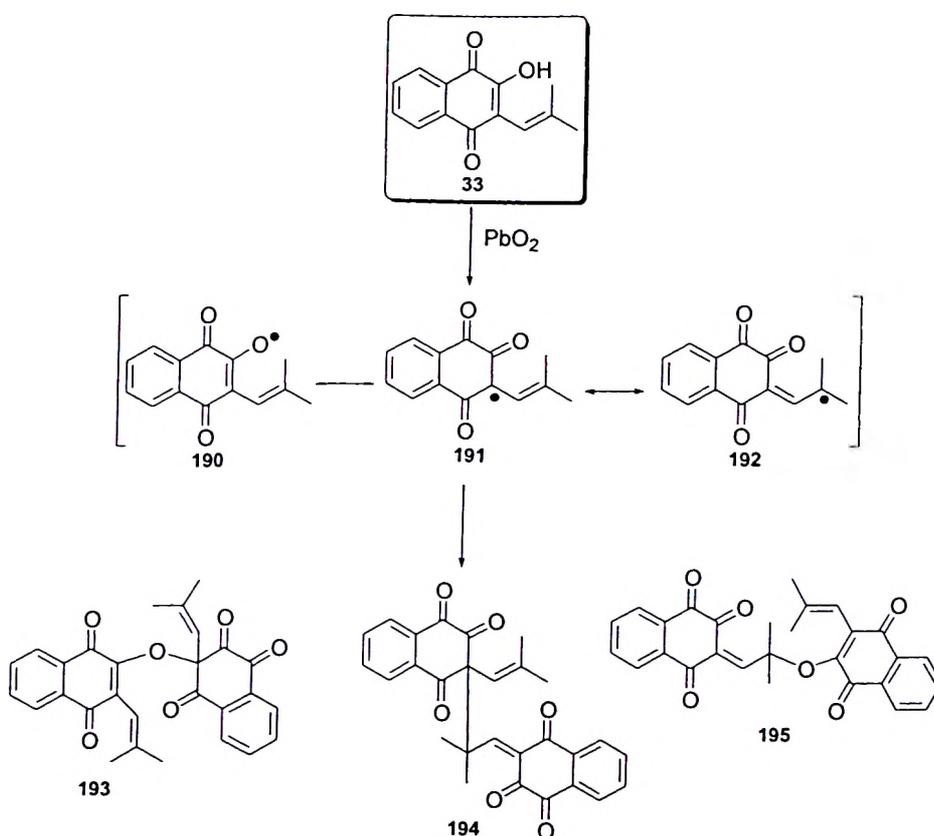
Esquema 71. Tentativa de obtenção do 'peróxido nor-lapachol'.



Esquema 72. Tentativa de obtenção do 'peróxido iso-lapachol'.



O mecanismo proposto para a reação entre as substâncias quinoidais e PbO_2 passa pela formação de radicais livres e três estruturas canônicas (Esquema 73) dentre outras podem ser vislumbradas, quando utilizamos nor-lapachol (**33**) ou iso-lapachol (**189**) como material de partida. Estas estruturas de ressonância podem explicar a formação de três produtos, como exemplificado no Esquema 73 para o nor-lapachol (**33**).



Esquema 73. Mecanismo proposto para a reação entre nor-lapachol (**33**) e PbO_2

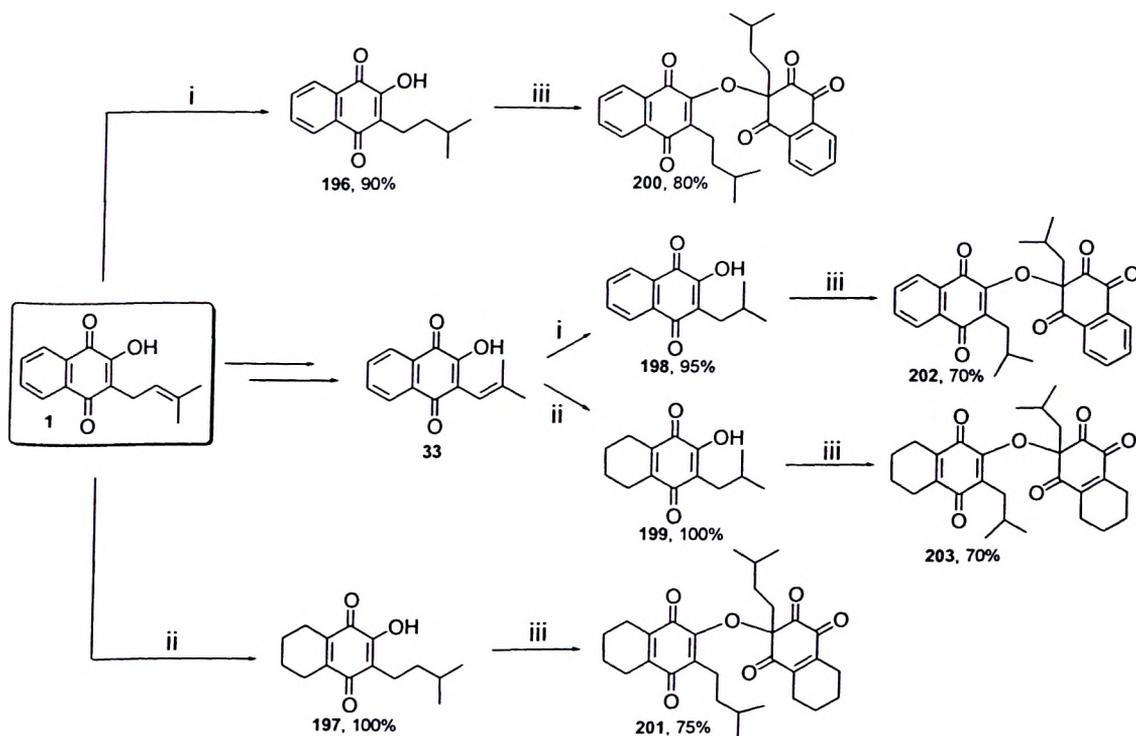
No momento, estamos realizando estudos para encontrar um sistema que possibilite o isolamento dos prováveis produtos obtidos pela reação do nor-lapachol (**33**) ou iso-lapachol (**189**) e PbO_2 .

A reação para obtenção do 'peróxido lapachol' (**70**) fornece apenas um produto em excelente rendimento e foi observado que o mesmo não ocorre da mesma forma com nor e iso-lapachol (**33**) e (**34**), respectivamente, devido à dupla

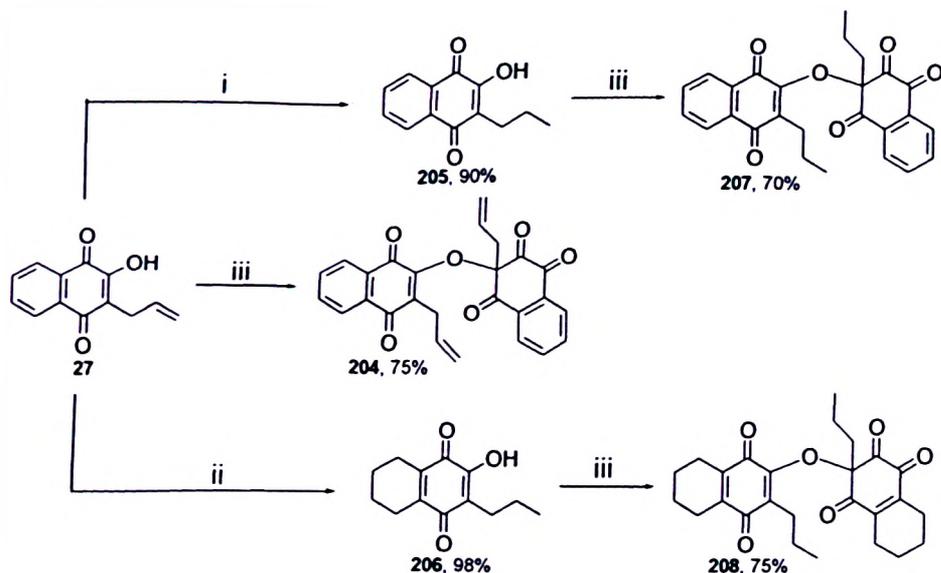


ligação exocíclica conjugada ao sistema carbonílico α,β -insaturado. Visando à obtenção de novas substâncias, foram realizadas reações de redução no nor-lapachol (**33**) e lapachol (**1**), no qual o sistema reduzido é o mesmo do iso-lapachol (**189**), para posterior reação com PbO_2 . Para comprovar que o sistema conjugado observado nas substâncias **33** e **189** favorece a formação de três produtos, também foi realizada a reação de acoplamento oxidativo utilizando-se C-alil lausona (**17**) como material de partida, além dos derivados **205** e **206**, reduzidos.

A redução apenas da dupla ligação exocíclica é facilmente conduzida aplicando-se 30 psi de H_2 , durante 15 minutos com 10 mol% de Pd/C. Ao aplicarmos 55 psi de H_2 durante 6 horas com 10 mol% de Pd/C, o anel aromático da quinona também é reduzido e os produtos obtidos em excelentes rendimentos. Os derivados reduzidos obtidos foram submetidos a reações de acoplamento oxidativo com PbO_2 , obtendo-se as substâncias **200-203** e **207-208** (Esquemas 74 e 75).



Esquema 74. Reagentes e condições: (i) EtOH, 10 mol % Pd/C, 30 psi de H_2 , 15 min; (ii) AcOH, 10 mol % Pd/C, 55 psi de H_2 , 6 h; (iii) AcOH, PbO_2



Esquema 75. Reagentes e condições: (i) EtOH, 10 mol % Pd/C, 30 psi de H₂, 15 min; (ii) AcOH, 10 mol % Pd/C, 55 psi de H₂, 6 h; (iii) AcOH, PbO₂

As substâncias obtidas tiveram suas estruturas confirmadas pela espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e pela espectroscopia na região do infravermelho. A espectrometria de massas de alta resolução, ionização por "electrospray", foi empregada para a determinação da massa dos derivados.

No espectro RMN de ¹³C-APT das substâncias 200-204 e 207-208, são observados cinco sinais referentes a cinco carbonilas, com valores de deslocamento químico próximos aos que foram observados no espectro de ¹³C-APT para os sinais referentes às carbonilas do 'peróxido lapachol' (70). A Figura 74 exemplifica esta observação com o espectro RMN de ¹³C-APT do derivado 204. No espectro de RMN de ¹H, são observados os padrões de integração esperados para cada substância.

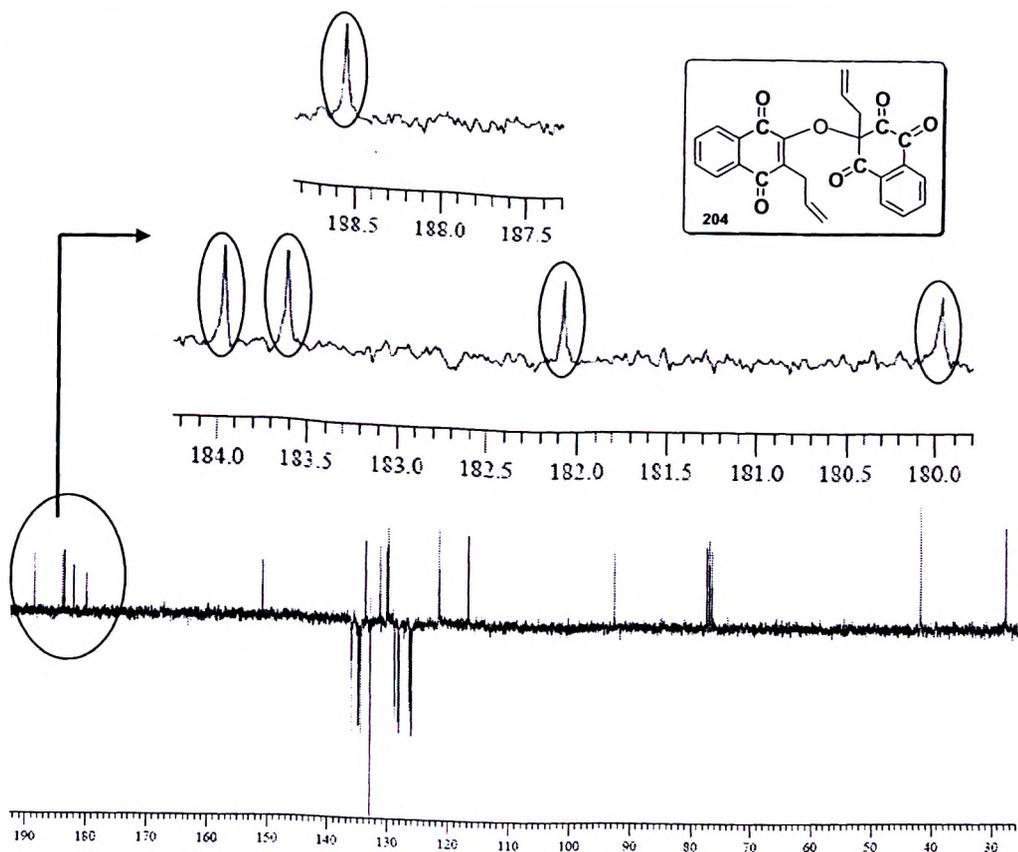
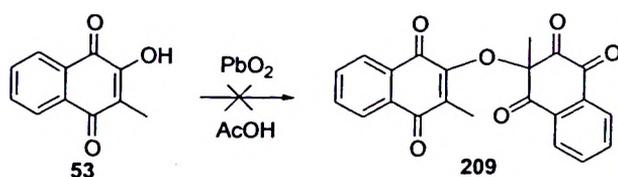


Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3 , da substância 204.

O composto comercial fiticol (53) também é um produto natural e apresenta estrutura similar a do lapachol (1). Por este motivo, foi utilizado para reação com PbO_2 . Após a reação em meio ácido, o produto obtido foi lavado seguidas vezes com água destilada até pH neutro. O produto isolado foi recristalizado e submetido a estudos espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C , espectroscopia de IV e espectrometria de massas de alta resolução. Após análise do espectro de RMN de ^1H , inicialmente foi proposta a obtenção do derivado 'peróxido fiticol' (209) (Esquema 76), onde os sinais em δ 7,4-8,1 totalizando oito hidrogênios e os dois sinais simples em δ 1,7 e 2,3 com integração para três hidrogênios cada, são condizentes com a estrutura proposta (Figura 75).



Esquema 76. Reação do fiticol (53) com PbO₂ para obtenção do esperado 'peróxido fiticol' (209)

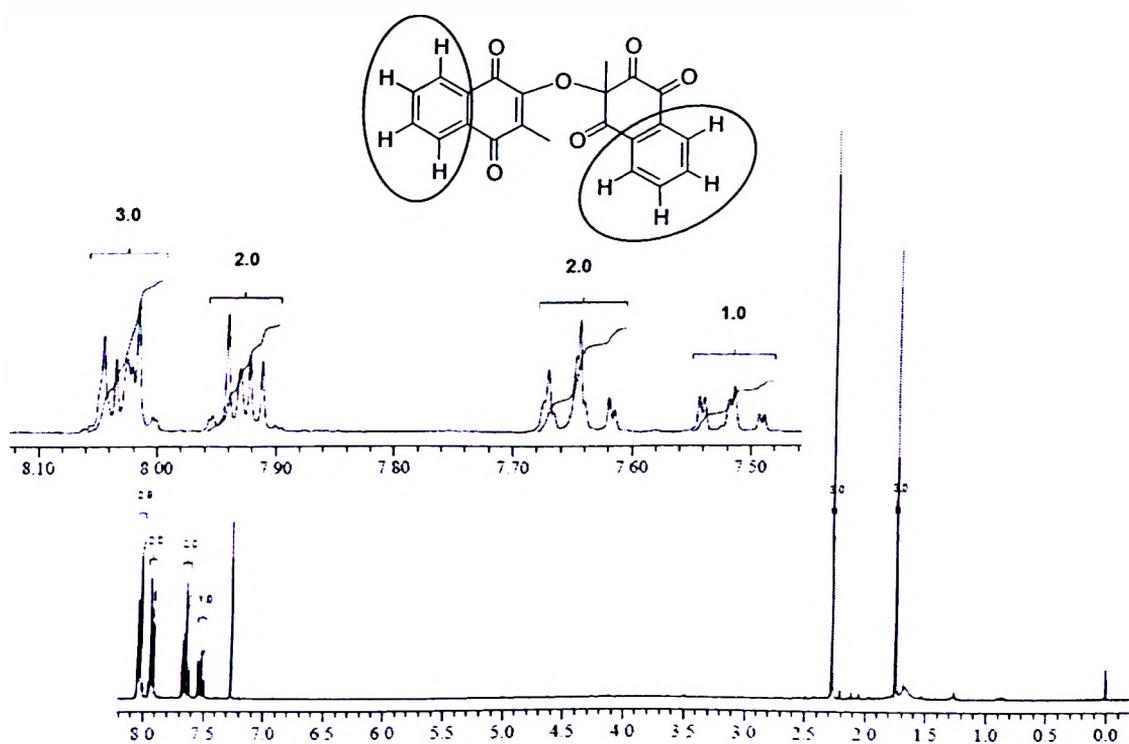


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃, 'peróxido fiticol' (209).

Em continuidade com os estudos espectroscópicos, foi realizado o espectro de RMN de ¹³C e o resultado obtido foi inesperado. Para a estrutura proposta 209, eram esperados vinte e dois sinais de carbono e apenas dezessete sinais foram observados. Considerando a possível ocorrência de sinais sobrepostos, o resultado inspirou estudos mais abrangentes. O espectro de massas de alta resolução nos forneceu m/z [M+Na]⁺ igual a 369,0717, o que comprovou que a estrutura obtida não foi o 'peróxido fiticol' (209) esperado (Esquema 76).

O produto obtido foi então recristalizado em diclorometano para a obtenção de cristais apropriados a estudos de cristalografia de raios X. Foram obtidos



cristais agulhas amarelos e a estrutura foi resolvida com um refinamento na estrutura de $R_1 = 11\%$. Os detalhes da resolução da estrutura estão inseridos nos anexos. Na Figura 76, é mostrada a imagem gerada pelo programa Ortep⁴⁴ e POV-Ray⁴⁵ da estrutura resolvida. A estrutura foi resolvida com duas moléculas de água presentes na rede cristalina, estas moléculas podem ser advindas do meio reacional, que continha água.

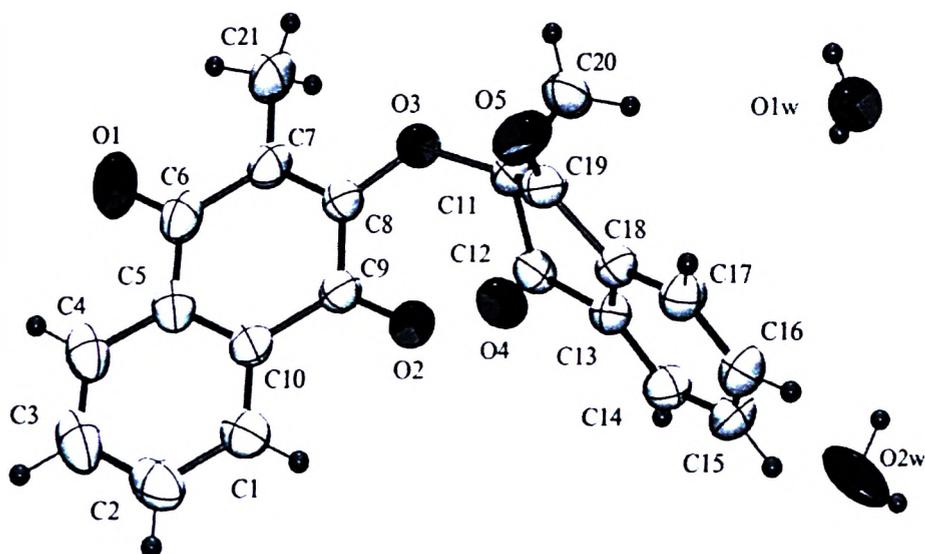
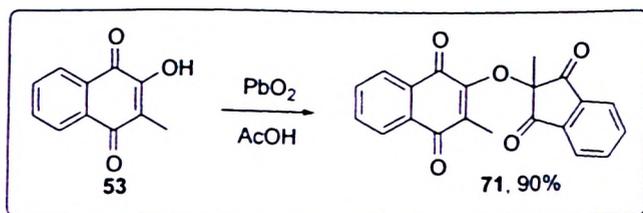


Figura 76. Projeção ORTEP-3 do 'peróxido fiticol' com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.

A projeção ORTEP-3 mostra claramente o que a espectroscopia de RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução nos indicaram. A reação do fiticol (53) com PbO_2 em ácido acético gerou o 'peróxido fiticol' (71). Ocorreu perda de CO_2 e contração de um dos anéis, formando um anel de cinco membros (Esquema 77).

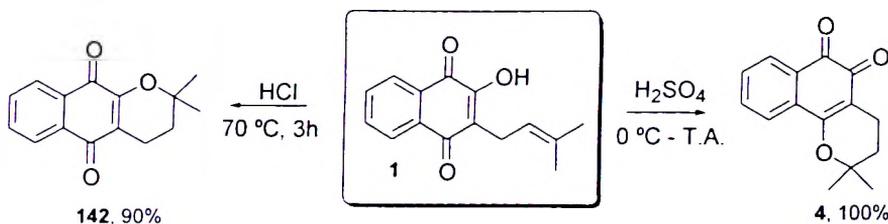


Esquema 77. Reação do fiticol (53) com PbO_2 para obtenção do 'peróxido fiticol' (71)



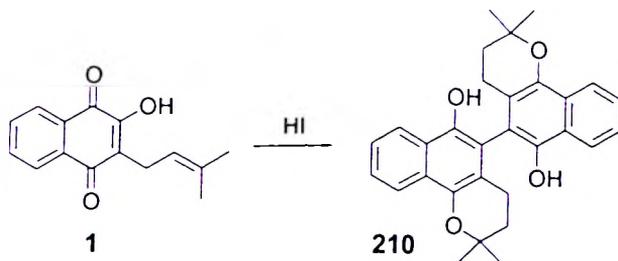
4.2. Nordiidrolapachenona e tetraidrotectol: semi-síntese

O lapachol (**1**) pode ser facilmente ciclizado para β -lapachona (**4**) utilizando-se ácido sulfúrico. Se o ácido utilizado for fraco, mistura de ácido clorídrico e ácido acético, o produto será a α -lapachona (**142**) (Esquema 78).



Esquema 78. Ciclização do lapachol (**1**) para β -lapachona (**4**) e α -lapachona (**142**)

Em estudos anteriores,¹²⁴ visando à ciclização do lapachol (**1**) para β -lapachona (**4**), utilizou-se ácido iodídrico e ácido acético e o resultado obtido não foi a ciclização do lapachol, como esperado. O derivado sintetizado foi o produto natural tetraidrotectol (**210**) (Esquema 79).



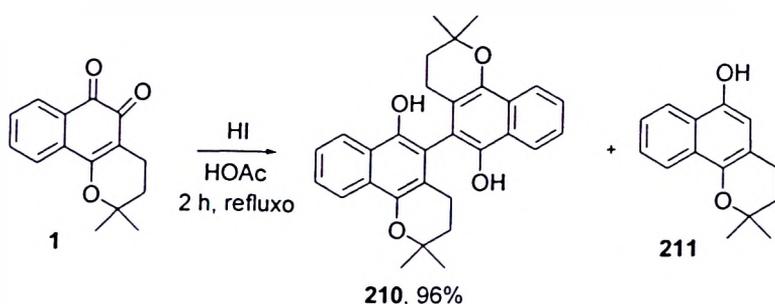
Esquema 79. Obtenção do produto natural tetraidrotectol (**210**).¹²³

Visando à continuidade dos estudos do comportamento químico do lapachol (**1**) frente a ácidos minerais comuns, foi realizada a reação do lapachol (**1**) com HBr em ácido acético e foi observada a formação de α -lapachona (**142**) e β -lapachona (**4**). Em condições experimentais similares à empregada com HCl,



utilizando-se mistura de HBr/AcOH 4:1, formou-se a α -lapachona (**142**), majoritariamente, com traços de β -lapachona (**4**).

Em seguida, foi repetida a reação do lapachol (**1**) com uma mistura de ácido iodídrico e ácido acético 4:1 e foram obtidos dois produtos. Como relatado anteriormente,¹²³ o produto majoritário é o binaftil (tetraidrotectol, **210**), e também foi isolado outro produto natural, a nordiidrolapachenona (**211**) (Esquema 80).



Esquema 80. Obtenção do produto natural tetraidrotectol (**210**) e nordiidrolapachenona (**211**).

O produto minoritário foi obtido em quantidade mínima (3%), sendo que, para a determinação estrutural deste composto, o mesmo foi cuidadosamente coletado com uma pinça em sua forma cristalina e submetido a estudos de cristalografia de raios X. Foram obtidos cristais brancos e a estrutura foi resolvida com um refinamento na estrutura de $R_1 = 3\%$. Os detalhes da resolução da estrutura estão inseridos nos anexos. Dados cristalográficos suplementares foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre com número de referência CCDC 697642.

Na Figura 77, é mostrada a imagem gerada pelo programa Ortep⁴⁴ e POV-Ray⁴⁵ da estrutura resolvida com uma molécula de água presente na rede cristalina.

¹²⁴ Pinto, C. N.; Quinonas Bioativas de Tabebuia: Reatividade Química e Potencial na síntese de Heterocíclicos. Tese de Doutorado, UFRJ, (1998).

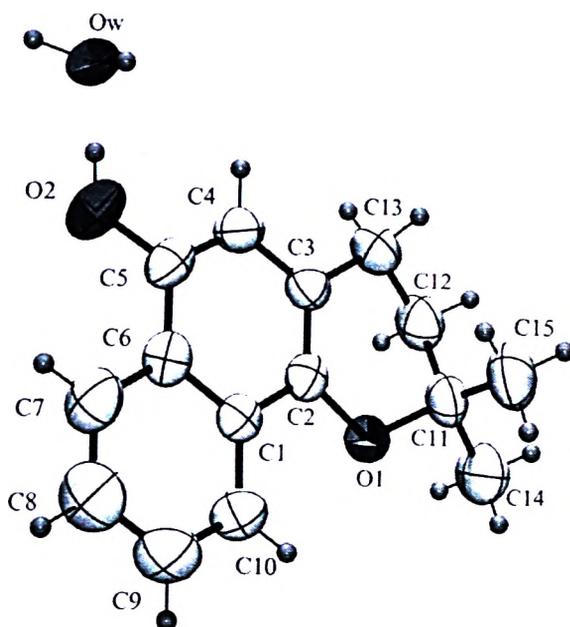


Figura 77. Projeção ORTEP-3 da nordihidrolapachenona (211) com os átomos identificados e elipsóides de vibração térmica a 50% de probabilidade.

Estes resultados são interessantes, considerando que até o momento, nenhuma síntese havia sido descrita para estes dois produtos naturais.



5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste capítulo, foram sintetizadas e resolvidas as estruturas do 'peróxido lapachol' de Hooker (**70**) e da fenazina de Ettliger (**188**), além da síntese de diversas substâncias obtidas por meio da reação de acoplamento oxidativo com dióxido de chumbo. A reação com PbO_2 representa uma nova vereda no estudo da reatividade química de naftoquinonas.

Os produtos naturais tetraidrotectol (**210**) e nordiidrolapachenona (**211**) foram obtidos pela reação entre β -lapachona (**4**) e ácido iodídrico, sendo que a substância **211** teve sua estrutura resolvida por cristalografia de raios X.



CAPÍTULO V

Experimental



CAPÍTULO V

1. EXPERIMENTAL

1.1. Materiais e Equipamentos

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada por métodos instrumentais de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e Carbono-13 (RMN de ^{13}C) e espectroscopia na região do infravermelho (IV). Os espectros de RMN de ^1H (300 MHz) e de RMN de ^{13}C (75 MHz) foram obtidos em espectrômetro Varian Mercury Plus 7,04 T utilizando-se TMS como referência interna. Os valores de deslocamentos químicos foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s-singlete; d-duplete; q-quarteto; m-multiplete; dd-duplo duplete, ddd-duplo duplo duplete e td-triplo duplete.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, de feixe duplo e IR Prestige-21 Shimadzu em pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}). Os espectros de massas de alta resolução foram realizados em aparelho do tipo MicroTOF Ic – Bruker Daltonics., utilizando a técnica de “ionização por electrospray”. Espectros de massa de baixa resolução foram obtidos nos aparelhos GCMS-QP2010PLUS Shimadzu em coluna DB-5MS pela técnica de impacto de elétrons a 70 eV e GCMS-QP5000 pela técnica de impacto de elétrons a 70 eV, utilizando-se Probe de Inserção Direta (DIP).

As determinações de ponto de fusão foram realizadas pelo método de capilar aberto no aparelho de Thomas Hoover. Os solventes e reagentes, para fins sintéticos foram tratados, destilados e secos conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas. O monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia em Camada Fina (C.C.F.), em cromatofolhas



de gel de sílica 60F-254, com 0,2 mm de espessura de camada (MERCK). Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias foi efetuada em lâmpada de Ultravioleta. Para a purificação das substâncias por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel (Acros Organics 0,035-0,070 mm, diâmetro de poro ca 6 nm).

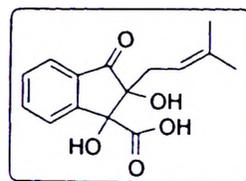
A análise por combustão foi realizada em um aparelho PerkinElmer 2400 Series II CHNS Analyzer.

Os dados cristalográficos de algumas substâncias foram obtidos no difratômetro Enraf-Nonius KappaCCD do Laboratório do Professor Carlos Alberto de Simone da Universidade Federal de Alagoas.

As substâncias foram nomeadas segundo regras da IUPAC com o auxílio do programa CS ChemDraw Ultra.

1.2. Síntese de importantes substâncias descritas na literatura.

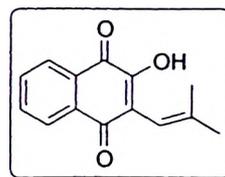
Ácido-1,2-diidroxí-2-(3-metil-but-2-enil)-3-oxo-indan-1-óico (40)



Em um balão de 500 mL foram adicionados 4,84 g de lapachol (1) e, a seguir, 40 mL de THF. Separadamente foi preparado uma solução de 2,4 g de Na_2CO_3 anidro em 50 mL de H_2O e adicionou-se ao balão, formando uma solução vermelha escura. Sob aquecimento, 60°C , lentamente foram adicionados cerca de 6,0 mL de H_2O_2 30% em aproximadamente 1 hora, de 10 em 10 gotas em grandes intervalos até total descoloração da solução, formando uma solução de coloração rósea. A solução foi vertida em um becker sob refrigeração interna de gelo à temperatura entre 0°C a -2°C . A seguir foi adicionado HCl concentrado, gota a gota sob agitação, até o aparecimento de um precipitado branco. A mistura foi deixada na geladeira por 2 horas e em seguida, filtrada a vácuo, fornecendo um sólido branco, obtido em 70% de rendimento.

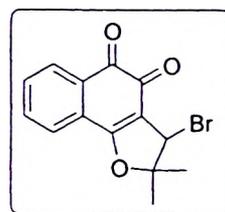


2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]naftoquinona (33)



A substância **40** (3,3 g) foi dissolvida em 32 mL de THF. Em seguida adicionada uma solução de 1,43 g de Na_2CO_3 em 59,25 mL de H_2O , a solução foi deixada sob agitação mecânica para que o precipitado formado fosse dissolvido. À solução resultante foram adicionados 19,75 mL de NaOH 25% seguida rapidamente de outra solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 11,85 g em 59,25 mL de H_2O , sob constante agitação. A solução foi deixada em banho maria durante 1 hora e 45 minutos, em seguida foi filtrada sobre Celite[®] (terra de infusórios) apresentando o filtrado uma coloração vinho, a solução foi acidificada com HCl concentrado formando um precipitado laranja, o qual foi filtrado e lavado sucessivas vezes com H_2O destilada até total neutralização, fornecendo um sólido laranja em 68% de rendimento.

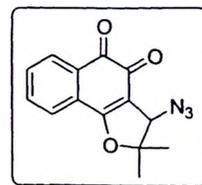
3-bromo-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furano-4,5-diona (34)



Em um balão foi adicionado (228 mg, 1 mmol), de 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]naftoquinona (**33**) em 25mL de CHCl_3 , seguida pela adição de 2 mL de Bromo (6 g, 38 mmol). Após 10s formou-se um precipitado laranja. A 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]naftoquinona (**33**) é totalmente convertida na substância (**34**).

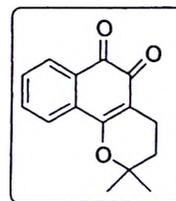


**3-azido-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona
(101)**



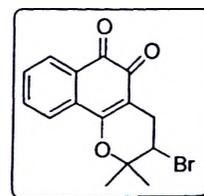
Em um balão foi adicionado (228 mg, 1 mmol) de 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]naftoquinona (**33**) em 25mL de CHCl_3 , seguida pela adição de 2 mL de Bromo (6 g, 38 mmol). Em 10s formou-se um precipitado laranja e após a retirada do bromo, foi adicionada azida de sódio (1,5 equivalente) em excesso e a solução foi deixada sob agitação durante 12 horas. A formação do azido derivado **101** foi acompanhada por C.C.F. O produto foi obtido em rendimento quantitativo.

2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (4)



Em um becker foi adicionado 242 mg, 1 mmol de lapachol (**1**), em seguida H_2SO_4 concentrado foi adicionado até total formação de uma solução de coloração vermelha. A solução obtida foi vertida em água gelada e o precipitado formado [β -lapachona (**4**)], filtrado e seco. A substância **4** é obtida em rendimento quantitativo.

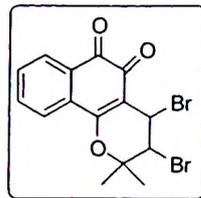
3-bromo-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (26)



Em um becker foi adicionado 242 mg, 1 mmol de lapachol (**1**), em CH_2Cl_2 e 1mmol de bromo é adicionado, a solução foi deixada sob agitação durante 1 hora e o produto obtido como um sólido laranja com rendimento quantitativo.

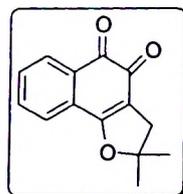


**3,4-dibromo-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-
5,6-diona (106)**



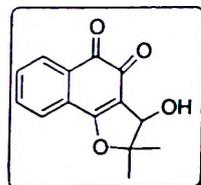
Em um balão foi adicionado (242 mg, 1 mmol), de lapachol (1), 2 mmol, 352 mg de NBS e peróxido de benzoila em quantidades catalíticas em 80mL de CCl₄. A mistura reacional foi aquecida até temperatura de ebulição e a formação do produto acompanhada por C.C.F. Em geral o rendimento desta reação varia de bom à excelente.

2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (36)



A uma quantidade de nor-lapachol (33) (2,47 g, 10,5 mmol) foi adicionado H₂SO₄ concentrado. Quando a dissolução do reagente foi completa, após quinze minutos, a mistura foi vertida sobre água gelada (500 mL). O precipitado formado foi filtrado a vácuo e posteriormente recristalizado em etanol. O rendimento é quantitativo.

2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (67)



A uma solução de nor lapachol (228 mg, 1 mmol) em benzeno (30 mL) mantida sob refluxo a 80°C, em atmosfera de nitrogênio, foi adicionada NBS (447 mg, 2,5 mmol) e peróxido de benzoila em quantidades catalíticas. A mistura reacional foi transferida para funil de separação e extraída com solução de bissulfito de sódio (3 x 10 mL) para formação do produto hidroxilado 67.

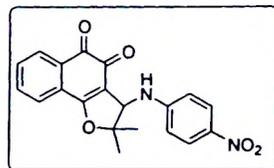


1.3. Síntese das substâncias não descritas na literatura.

Método geral para a obtenção das substâncias arilamino substituídas 41-52.

Em um balão foram adicionados 228 mg de nor-lapachol (**33**) em 25 mL de CHCl_3 , seguida pela adição de 2 mL de bromo (6 g, 38 mmol). Após 10s formou-se um precipitado laranja. Após a retirada do bromo a respectiva arilamina substituída foi adicionada, seguida de 50 mL de H_2O . A fase orgânica foi lavada com HCl 10% (3 x 50mL), seca com NaSO_4 e filtrada, o produto foi concentrado em rota-evaporador, a substância obtida foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando o eluente hexano:acetato de etila em polaridade crescente.

2,2-dimetil-3-(4-nitro-aryl-amino)-2,3-diidro-nafto [1,2-b]furan-4,5-diona (**41**)

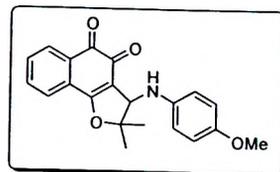


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da para-nitroanilina (207 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **41**, (254 mg, 0,70 mmol, 70% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 248-250 °C). **Espectros nas páginas 183-187.**

IV ν_{max} (cm^{-1} , KBr): 1644 (C=O), 1599 (C=O), 3343 (R_2NH); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 8,03 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,84–7,71 (3H, m), 7,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 1,65 (3H, s), 1,45 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :** 180,7 (C=O), 175,0 (C=O), 168,4 (C_0), 154,0 (C_0), 136,6 (C_0), 131,2 (C_0), 127,2 (C_0), 114,8 (C_0), 95,8 (C_0), 133,0 (CH), 129,0 (CH), 135,2 (CH), 126,5 (CH), 124,8 (CH), 112,5 (CH), 59,4 (CH), 26,8 (CH_3), 21,5 (CH_3). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%)** 39,00 (5,13), 43,05 (7,68), 50,05 (4,34), 76,10 (10,16), 77,10 (5,83), 104,10 (4,18), 114,95 (5,35), 128,10 (7,89), 171,15 (4,43), 199,20 (10,14), 203,20 (4,53), 209,20 (5,45), 227,20 (100,00), 228,25 (15,72), 364,20 (4,86).



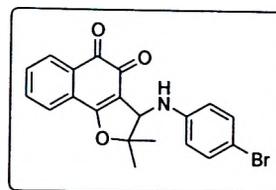
**3-(4-metoxi-arilamino)-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto
[1,2-b]furan-4,5-diona (42)**



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da para-metoxianilina (184 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **42**, (218 mg, 0,6 mmol, 60% de rendimento) como um sólido marrom, (p.f. 190-194 °C). **Espectros nas páginas 188-192.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1693 (C=O), 1641 (C=O), 3357 (R_2NH); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 6,48 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,54 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,73–7,60 (1H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz), 4,71 (1H, s), 1,65 (3H, s), 1,59 (3H, s), 3,74 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,9 (C=O), 175,4 (C=O), 168,4 (C_0), 152,3 (C_0), 141,5 (C_0), 131,3 (C_0), 127,4 (C_0), 115,4 (C_0), 96,8 (C_0), 134,5 (CH), 132,4 (CH), 129,4 (CH), 125,0 (CH), 114,8 (CH), 114,3 (CH), 55,7 (CH), 62,5 (CH_3), 27,3 (CH_3), 21,7 (CH_3). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%)** 39,05 (4,95), 41,05 (6,23), 43,05 (9,49), 76,10 (6,45), 77,10 (8,85), 104,05 (4,24), 108,10 (8,58), 122,10 (4,80), 123,10 (6,17), 128,05 (9,06), 153,10 (5,10), 157,10 (5,37), 171,05 (7,01), 199,15 (15,28), 209,10 (11,03), 227,10 (100,00), 228,20 (17,13), 306,15 (0,53), 349,25 (21,04).

**3-(4-bromo-arilamino)-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto
[1,2-b]furan-4,5-diona (43)**

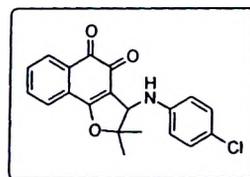


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da para-bromoanilina (255 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **43**, (270 mg, 0,67 mmol, 67% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 207-210 °C). **Espectros nas páginas 193-197.**



IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1689 (C=O), 1646 (C=O), 3365 (R_2NH); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 (2H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 6,46 (2H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 7,72–7,60 (3H, m), 8,1 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,1, 0,7$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 1,66 (3H, s), 1,56 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 181,3 (C=O), 175,6 (C=O), 169,9 (C_0), 146,5 (C_0), 131,4 (C_0), 127,5 (C_0), 115,1 (C_0), 110,0 (C_0), 96,9 (C_0), 134,8 (CH), 132,8 (CH), 132,2 (CH), 129,7 (CH), 125,3 (CH), 114,9 (CH), 61,9 (CH), 27,6 (CH_3), 21,9 (CH_3). Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%) 43,05 (6,58), 75,10 (4,53), 76,10 (8,78), 77,10 (5,21), 104,10 (4,14), 128,10 (7,04), 142,95 (4,33), 156,95 (5,82), 171,00 (6,44), 199,20 (10,96), 209,20 (6,31), 227,15 (100,00), 228,20 (17,60), 397,05 (4,47).

3-(4-cloro-amilamino)-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto
[1,2-b]furan-4,5-diona (44)

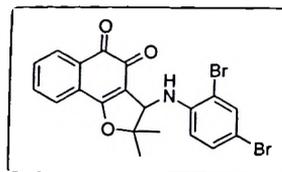


A reação do nor-lapachol (33), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da para-cloroanilina (190 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto 44, (317 mg, 0,90 mmol, 90% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 210-214 °C). Espectros nas páginas 198-202.

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1689 (C=O), 1647 (C=O), 3365 (R_2NH); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,1 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,1, 0,7$ Hz), 7,72–7,60 (3H, m), 7,13 (2H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 6,5 (2H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 1,66 (3H, s), 1,56 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 180,8 (C=O), 175,3 (C=O), 169,6 (C_0), 145,8 (C_0), 134,6 (CH), 132,6 (CH), 131,1 (C_0), 129,5 (CH), 129,1 (CH), 127,2 (C_0), 125,0 (CH), 122,6 (C_0), 114,6 (C_0), 114,1 (CH), 96,6 (C_0), 61,7 (CH), 27,3 (CH_3), 21,7 (CH_3). Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%) 39,05 (4,10), 41,05 (4,62), 43,05 (7,02), 50,05 (3,17), 51,05 (3,15), 75,15 (6,05), 76,10 (6,77), 77,10 (5,37), 102,15 (4,06), 110,95 (4,08), 126,85 (7,32), 152,10 (6,06), 171,10 (5,81), 199,10 (12,48), 209,20 (6,73), 227,15 (100,00), 228,25 (15,41).



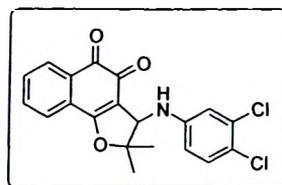
**3-(2,4-dibromo-arylaminio)-2,2-dimetil-2,3-diidro-
nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (45)**



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da 2,4-dibromo-anilina (375 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **45**, (330 mg, 0,70 mmol, 70% de rendimento) como um sólido vermelho. **Espectros nas páginas 203-207.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1650 (C=O), 1608 (C=O), 3337 (R_2NH); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,14 (1H, dd, $J = 6,7, 1,3$ Hz), 7,76-7,63 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,83 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 4,48 (NH , d, $J = 7,5$ Hz), 1,66 (3H, s), 1,54 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,6 (C=O), 175,0 (C=O), 169,7 (C_0), 143,0 (C_0), 134,6 (CH), 132,6 (CH), 131,1 (CH), 131,0 (C_0), 129,5 (CH), 127,1 (C_0), 125,1 (CH), 114,4 (C_0), 112,6 (CH), 110,2 (C_0), 108,9 (C_0), 96,0 (C_0), 134,5 (CH), 61,2 (CH), 27,5 (CH_3), 21,6 (CH_3). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray".** (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 499,9296. Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 499,9297.

**3-(3,4-dicloro-arylaminio)-2,2-dimetil-2,3-diidro-
nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (46)**

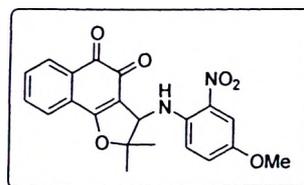


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da 3,4-dicloro-anilina (240 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **46**, (193 mg, 0,5 mmol, 50% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 218-220 °C). **Espectros nas páginas 208-212.**



IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 3360 (R_2NH), 1639 ($\text{C}=\text{O}$), 1609 ($\text{C}=\text{O}$); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (1H, dd, $J = 6,7; 1,3$ Hz), 7,75-7,62 (3H, m), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,42 (1H, dd, $J = 8,8; 2,7$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,04 (NH , d, $J = 6,7$ Hz), 1,67 (3H, s), 1,56 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 180,9 ($\text{C}=\text{O}$), 175,5 ($\text{C}=\text{O}$), 170,0 (C_0), 147,0 (C_0), 134,6 (CH), 132,8 (C_0), 132,7 (CH), 131,1 (C_0), 130,7 (CH), 129,6 (CH), 127,1 (C_0), 125,1 (CH), 120,7 (C_0), 114,5 (C_0), 114,2 (CH), 112,6 (CH), 95,5 (C_0), 61,4 (CH), 27,4 (CH_3), 21,7 (CH_3); Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray". (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 410.0321. Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Na}]^+$: 410.0326.

3-(4-metoxi-2-nitro-amilamino)-2,2-dimetil-2,3-diidro-
nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (47)

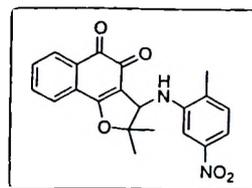


A reação do nor-lapachol (33), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da 4-metoxi-2-nitro-anilina (252 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto 47, (342 mg, 0,8 mmol, 87% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 103-104 °C). Espectros nas páginas 213-217.

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 3443 (R_2NH), 1659 ($\text{C}=\text{O}$), 1619 ($\text{C}=\text{O}$); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,11 (1H, ddd, $J = 7,1; 1,6; 0,5$ Hz), 7,96 (NH , d, $J = 8,2$ Hz), 7,74-7,62 (3H, m), 7,60 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 9,1; 2,9$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,78 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,55 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 180,5 ($\text{C}=\text{O}$), 175,0 ($\text{C}=\text{O}$), 169,8 (C_0), 150,1 (C_0), 139,7 (C_0), 134,6 (CH), 131,7 (C_0), 131,0 (C_0), 132,7 (CH), 126,9 (C_0), 126,8 (CH), 125,1 (C_0), 129,5 (C_0), 114,4 (C_0), 115,4 (CH), 107,4 (CH), 95,5 (C_0), 60,2 (CH), 55,7 (CH_3), 27,3 (CH_3), 21,7 (CH_3); Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray". (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 417,1039. Calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$: 417,1062.



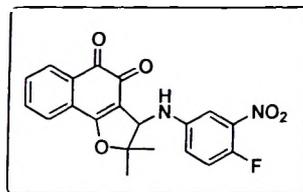
**2,2-dimetil-3-(2-metil-5-nitro-amilamino)-2,3-diidro-
nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (48)**



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da 2-metil-5-nitro-anilina (228 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **48**, (164 mg, 0,5 mmol, 54% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 216-217 °C). **Espectros nas páginas 218-222.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 3368 (R₂NH), 1647 (C=O), 1614 (C=O); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,15 (1H, dd, $J = 6,6; 1,4$ Hz), 7,79-7,65 (3H, m), 7,59 (1H, dd, $J = 8,0; 2,1$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,91 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 4,04 (NH, d, $J = 5,8$ Hz), 2,20 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,57 (3H, s); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 181,4 (C=O), 175,5 (C=O), 168,5 (C₀), 147,8 (C₀), 147,2 (C₀), 135,6 (CH), 133,2 (CH), 131,8 (C₀), 131,3 (CH), 130,8 (C₀), 129,3 (CH), 128,0 (C₀), 125,2 (CH), 115,5 (C₀), 111,6 (CH), 103,6 (CH), 95,7 (C₀), 60,9 (CH), 27,7 (CH₃), 22,0 (CH₃), 18,8 (CH₃); **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray"**. (m/z) [M+Na]⁺ 401,1106. Calculado para [C₂₁H₁₈N₂O₅Na]⁺: 401,1113.

**3-(4-fluoro-3-nitro-amilamino)-2,2-dimetil-2,3-diidro-
nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (49)**

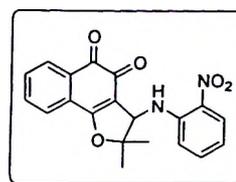


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da 4-fluor-3-nitro-anilina (312 mg, 2 mmol), forneceu o produto **49**, (370 mg, 0,9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 218-220 °C). **Espectros nas páginas 223-227.**



IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 3335 (R_2NH), 1646 ($\text{C}=\text{O}$), 1632 ($\text{C}=\text{O}$); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,98 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,75-7,60 (3H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 5,8$; 3,3 Hz), 7,02 (1H, m), 6,78 (1H, m), 4,74 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 1,71 (3H, s), 1,59 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,7 ($\text{C}=\text{O}$), 175,3 ($\text{C}=\text{O}$), 170,3 (C_0), 149,8 (C_0), 146,4 (C_0), 143,8 (C_0), 137,2 (C_0), 134,7 (CH), 132,7 (CH), 130,9 (C_0), 129,4 (C_0), 126,9 (CH), 125,2 (C_0), 119,5 (CH, d, $J = 7.1$ Hz), 118,8 (CH, d, $J = 22,7$ Hz), 114,3 (C_0), 108,1 (CH), 96,6 (C_0), 61,7 (CH), 27,5 (CH_3), 21,7 (CH_3); **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray"**. (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 405,0844. Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$: 405,0862.

**2,2-dimetil-3-(2-nitro-amilamino)-2,3-diidro-nafto
[1,2-b]furan-4,5-diona (50)**

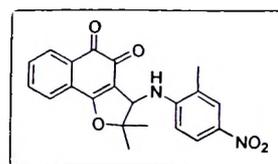


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição de 2-nitro-amilamina (207 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **50**, (218 mg, 0,6 mmol, 60% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 190-192 °C). **Espectros nas páginas 228-232.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 3366 (R_2NH), 1656 ($\text{C}=\text{O}$), 1615 ($\text{C}=\text{O}$); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,19 (1H, dd, $J = 8,5$; 1,5 Hz), 8,17-8,14 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,76-7,65 (3H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,77-6,72 (1H, m), 5,07 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 1,71 (3H, s), 1,52 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,4 ($\text{C}=\text{O}$), 174,9 ($\text{C}=\text{O}$), 169,7, 144,1, 136,2, 134,5, 132,6, 132,5, 131,1, 129,5, 126,9, 125,0, 116,4, 114,2, 113,9, 95,4 (C_0), 60,0 (CH), 27,3 (CH_3), 21,6 (CH_3); **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray"**. (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 387,0936. Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$: 387,0957.



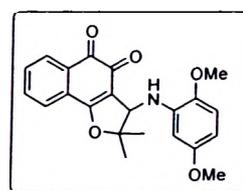
2,2-dimetil-3-(2-metil-4-nitro-amilamino)-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (51)



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6mg, 38 mmol), seguida da adição de 2-metil-4-nitro-amilamino (228 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **51**, (264 mg, 0,7 mmol, 70% de rendimento) como um sólido vermelho, (p.f. 194-195 °C). **Espectros nas páginas 233-237.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 3373 (R_2NH), 1635 ($\text{C}=\text{O}$), 1604 ($\text{C}=\text{O}$); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,16 (1H, ddd, $J = 7,3; 2,4; 1,4$ Hz), 9,10 (1H, dd, $J = 8,7; 2,4$ Hz), 8,0 (1H, dd, $J = 0,7; 2,4$ Hz), 7,78-7,66 (3H, m), 6,54 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,00 (1H, s), 2,17 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,54 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,7 ($\text{C}=\text{O}$), 174,8 ($\text{C}=\text{O}$), 168,1 (C_0) 151,8 (C_0), 136,2 (C_0), 134,9 (CH), 132,5 (CH), 131,2 (C_0), 128,7 (CH), 127,3 (C_0), 125,8 (CH), 124,6 (C_0), 124,3 (C_0), 122,0 (CH), 114,3 (CH), 108,8 (CH), 95,1 (C_0), 60,0 (CH), 26,8 (CH_3), 21,2 (CH_3), 17,8 (CH_3); **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray".** (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 401,1107. Calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$: 401,1113.

3-(2,5-dimetoxi-amilamino)-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (52)



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição de 2,5-dimetoxi-amilamina (230 mg, 1,5 mmol), forneceu o produto **52**, (190 mg, 0,5 mmol, 50% de rendimento) como um sólido marrom, (p.f. 168-169 °C). **Espectros nas páginas 238-240.**

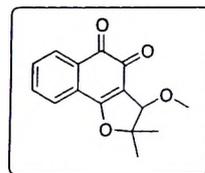


IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 3414 (R_2NH), 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1589 ($\text{C}=\text{O}$); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,12 (1H, ddd, $J = 7,5; 2,6; 1,1$ Hz), 7,75-7,60 (3H, m), 6,67 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,20 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,16 (1H, dd, $J = 6,1; 2,6$ Hz), 4,76 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,75 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,58 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,0, 175,2, 169,3, 154,4, 141,4, 138,2, 143,4, 132,3, 131,0, 129,3, 127,3, 124,8, 115,1, 110,5, 99,2, 98,5, 96,4, 61,1, 56,1, 55,3, 27,1, 21,3.

Método geral para a obtenção das substâncias alcóxi substituídas 63-66.

Em um balão foram adicionados 228 mg de nor-lapachol (**33**) em 25 mL de CHCl_3 , seguida pela adição de 2 mL de bromo (6 g, 38 mmol). Após 10s formou-se um precipitado laranja. Em seguida após a retirada do bromo o respectivo álcool substituído foi adicionado. A ocorrência da reação foi monitorada por C.C.F. e o produto obtido foi recristalizado no próprio solvente utilizado na reação.

3-metoxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (63)

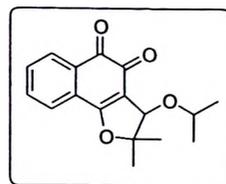


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição de metanol, forneceu o produto **63**, (154 mg, 0,6 mmol, 60% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f.110-112 °C). **Espectros nas páginas 241-243.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , filme): 1172-1117 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,02 (1H, dd, $J = 8,1; 1,4$ Hz), 7,66-7,54 (3H, m), 4,43 (1H, s), 3,49 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,43 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 180,9 ($\text{C}=\text{O}$), 175,8 ($\text{C}=\text{O}$), 170,7 (C_0), 134,4 (CH), 132,3 (CH), 131,0 (C_0), 129,2 (CH), 127,4 (C_0), 124,9 (CH), 116,3 (C_0), 95,6 (C_0), 83,7 (C_0), 59,4 (CH_3), 26,6 (CH_3), 20,4 (CH_3).



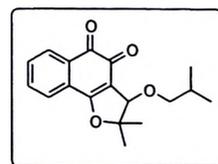
3-isopropoxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (64)



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição de álcool iso-propílico, forneceu o produto **64**, (157 mg, 0,5 mmol, 55% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 114-115 °C). **Espectros nas páginas 244-248.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, filme): 1170-1113 (C-O-C); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :** 8,10 (1H, dd, $J = 6,8; 1,3$ Hz), 7,70-7,57 (3H, m), 4,62 (1H, s), 6,53 (1H, q, $J = 6,1$ Hz), 1,61 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,22 (6H, q, $J = 6,1$ Hz); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :** 181,1 (C=O), 175,5 (C=O), 169,9 (C₀), 134,4 (CH), 132,2 (CH), 131,2 (C₀), 129,2 (CH), 127,6 (C₀), 124,8 (CH), 116,7 (C₀), 95,4 (C₀), 80,7 (CH), 72,9 (CH), 26,6 (CH₃), 22,4 (CH₃), 22,2 (CH₃), 21,1 (CH₃). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray". (m/z) [M+Na]⁺** 309,1108. Calculado para [C₁₇H₁₈O₄Na]⁺: 309,1102.

3-isobutoxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (65)



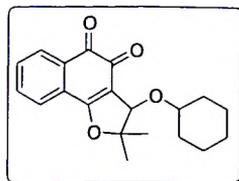
A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição do álcool iso-butoxi, forneceu o produto **65**, (270 mg, 0,9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido marrom, (p.f. 110-112 °C). **Espectros nas páginas 249-252.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, filme): 1118 (C-O-C); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :** 8,10 (1H, ddd, $J = 7,7; 1,5; 0,6$ Hz), 7,72-7,58 (3H, m), 4,53 (1H, s), 3,60 (1H, dd, $J = 9,1; 7,0$ Hz), 3,37 (1H, dd, $J = 9,1; 6,9$ Hz), 1,92-1,78 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,47 (3H,



s), 0,89 (6H, t, $J = 7,1$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 181,4 (C=O), 176,0 (C=O), 170,8 (C_0), 134,8 (CH), 132,6 (CH), 131,4 (C_0), 129,5 (CH), 127,9 (C_0), 125,2 (CH), 117,0 (C_0), 96,1 (C_0), 82,9 (CH), 78,7 (C_0), 29,9 (CH_2), 29,1 (CH), 27,0 (CH_3), 21,0 (CH_3), 19,6 (CH_3), 19,4 (CH_3).

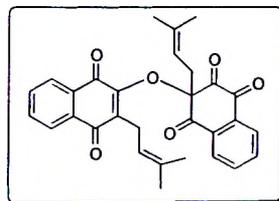
3-cicloexiloxi-2,2-dimetil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (66)



A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição do ciclohexanol, forneceu o produto **66**, (293 mg, 0.9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido marrom, (p.f. 134-136 °C).
Espectros nas páginas 253-257.

IV ν_{max} (cm^{-1} , filme): 1171-1115 (C-O-C); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (1H, ddd, $J = 7,6; 1,2; 0,7$ Hz), 7,70-7,57 (3H, m), 4,66 (1H, s), 2,01-1,18 (1H, m), 1,62 (3H, s), 1,48 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 181,5 (C=O), 175,8 (C=O), 170,3 (C_0), 134,7 (CH), 132,5 (CH), 131,4 (C_0), 129,5 (CH), 128,0 (C_0), 125,1 (CH), 117,2 (C_0), 95,8 (C_0), 80,8 (CH), 78,9 (CH), 32,8 (CH_2), 32,7 (CH_2), 26,9 (CH_3), 25,9 (CH_2), 24,4 (CH_2), 24,3 (CH_2), 21,5 (CH_3). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray".** (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349,1412. Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 349,1415.

3-(3-metil-but-2-enil)-3-[3-(3-metil-but-2-enil)-1,4-dioxo-1,4-diidro-naftalen-2-iloxi]-naftalene-1,2,4-triona (70)



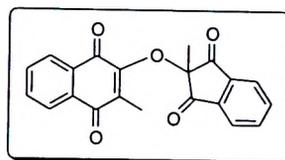
A solução do lapachol (**1**), (242 mg, 1 mmol) em ácido acético glacial foi aquecida até ebulição, seguida da adição de 242 mg de PbO_2 , em seguida a solução foi filtrada e vertida em água, o precipitado formado foi recristalizado



fornecendo o produto **70**, (433 mg, 0,9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 154-155 °C). **Espectros nas páginas 264-266.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, filme): 1197-1154 (C-O-C); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :** 8,47–8,35 (1H, m), 8,25–8,17 (1H, m), 8,01 (1H, dd, $J = 8,3; 1,6$ Hz), 7,97–7,83 (2H, m), 7,69–7,55 (2H, m), 7,49 (1H, td, $J = 7,6; 1,5$ Hz), 5,39 (1H, tt, $J = 7,2; 1,4$ Hz), 4,89 (1H, tt, $J = 8,0; 1,4$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 15,1; 8,9$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 15,1; 7,7$ Hz), 1,85 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,41 (3H, s); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :** 189,5, 185,3, 184,2, 182,4, 179,6, 150,8, 139,4, 135,6, 134,7, 134,5, 134,4, 133,8, 133,6, 132,9, 131,9, 131,7, 130,5, 128,8, 128,2, 126,6, 126,2, 119,3, 114,7, 92,8, 37,9, 25,8, 25,6, 23,5, 18,1, 17,6.

2-(2,3-diedros-2-metil-1,3-dioxo-1H-inden-2-iloxi)-3-metilnaftaleno-1,4-diona (71)



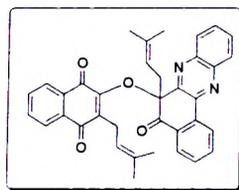
A solução do fitocol (**53**), (188 mg, 1 mmol) em ácido acético glacial foi aquecida até ebulição, seguida da adição de 188 mg de PbO₂, em seguida a solução foi filtrada e vertida em água, o precipitado formado foi recristalizado fornecendo o produto **71**, (311 mg, 0,9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido amarelo. **Espectros nas páginas 333-337.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1187-1157 (C-O-C); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :** 8,07–8,00 (3H, m), 7,96–7,89 (2H, m), 7,67–7,60 (2H, m), 7,55–7,48 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,74 (3H, s); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :** 195,5, 184,9, 181,1, 152,8, 138,6, 136,0, 134,2, 133,0, 132,0, 130,5, 130,3, 126,2, 124,1, 84,1, 23,4, 9,8.

Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray". (m/z) [M+Na]⁺ 369,0717. Calculado para [C₂₁H₁₄O₅Na]⁺: 369,0739.



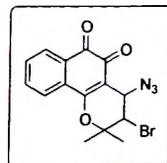
2-(5,6-diidro-6-(3-metilbut-2-enil)-5-oxobenzo[a]fenazin-6-iloxi)-3-(3-metilbut-2-enil)naftaleno-1,4-diona (188)



A reação do 'peróxido lapachol' (70), (554 mg, 1 mmol) com *ortho*-fenilenodiamina, (108 mg, 1 mmol) em ácido acético, forneceu o produto 188, (476 mg, 0,8 mmol, 86% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 184-185 °C). Espectros nas páginas 267-269.

IV ν_{\max} (cm⁻¹, filme): 1694 (C=O), 1656 (C=O); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,93 (1H, dd, *J* = 7,3; 0,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J* = 7,8; 1,2 Hz), 8,16 (1H, dd, *J* = 8,0; 0,9 Hz), 7,95 (2H, dd, *J* = 7,5; 0,7 Hz), 7,87 (tt, *J* = 8,5; 1,2 Hz), 7,77–7,62 (3H, m), 7,52 (tt, *J* = 7,5; 1,4 Hz), 7,46–7,30 (2H, m), 5,70–5,62 (1H, m), 4,96–4,87 (1H, m), 3,67 (2H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,09–2,89 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,10 (3H, s); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 192,8 (C=O), 184,7 (C=O), 181,3 (C=O), 152,9 (C₀), 152,4 (C₀), 144,4 (C₀), 141,4 (C₀), 141,1 (C₀), 137,2 (C₀), 135,6 (C₀), 134,4 (CH), 133,6 (CH), 133,0 (C₀), 132,4 (CH), 131,9 (C₀), 131,8 (C₀), 131,5 (C₀), 131,0 (CH), 130,4 (C₀), 129,9 (CH), 129,8 (CH), 129,3 (CH), 128,9 (CH), 127,3 (CH), 126,1 (CH), 125,7 (CH), 120,1 (CH), 115,5 (CH), 88,1 (C₀), 41,9 (CH₂), 25,9 (CH₃), 25,4 (CH₃), 23,4 (CH₂), 18,1 (CH₃), 17,2 (CH₃).

4-azido-3-bromo-3,4-diidro-2,2-dimetil-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (107)



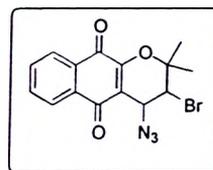
Em um balão foi adicionado (242 mg, 1 mmol) de β -lapachona (4), 2 mmol, 352 mg de NBS e peróxido de benzoíla em quantidades catalíticas em 80 mL de CCl₄. A mistura reacional foi aquecida até temperatura de ebulição e a formação do produto dibromado 106 acompanhada por C.C.F., em seguida um excesso de azida de sódio (2 mmol, 130 mg) foi adicionado e o meio reacional foi deixado sob agitação durante a noite, até total consumação do substrato de partida. Após



o término da reação o excesso de azida de sódio foi retirado e o produto isolado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando o eluente hexano:acetato de etila em polaridade crescente. A substância **107** foi isolada, (126 mg, 0,3 mmol, 35% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 186-187 °C). **Espectros nas páginas 343-348.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1654 (C=O), 1702 (C=O), 2107 (N_3); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (1H, dd, $J = 7,5; 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,5; 1,2$ Hz), 7,72 (1H, td, $J = 7,5; 1,4$ Hz), 7,26 (1H, td, $J = 7,5; 1,2$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,17 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 1,71 (3H, s), 1,67 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 178,6 (C=O), 178,3 (C=O), 162,2, 135,4, 132,3, 131,0, 130,6, 129,3, 125,4, 110,3, 81,9, 59,2, 54,3. **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray".** (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 383,9946. Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$: 383,9959.

**4-azido-3-bromo-3,4-diidro-2,2-dimetil-2H-
benzo[g]chromeno-5,10-diona (117)**



Em um balão foi adicionado (242 mg, 1 mmol), de β -lapachona (**4**), 2 mmol, 352 mg de NBS e peróxido de benzoíla em quantidades catalíticas em 80 mL de CCl_4 . A mistura reacional foi aquecida até temperatura de ebulição e a formação do produto dibromado **106** acompanhada por C.C.F., em seguida um excesso de azida de sódio (2 mmol, 130 mg) foi adicionado e o meio reacional foi deixado sob agitação "overnight" até total consumação do substrato de partida. Após o término da reação o excesso de azida de sódio foi retirado e o produto isolado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando o eluente hexano:acetato de etila em polaridade crescente. A substância **117** foi isolada, (108 mg, 0,3 mmol, 30% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 163-164 °C). **Espectros nas páginas 338-342.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1682 (C=O), 1652 (C=O), 2105 (N_3); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,18-8,11 (2H, m), 7,82-7,70 (2H, m), 5,02 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,15 (1H,

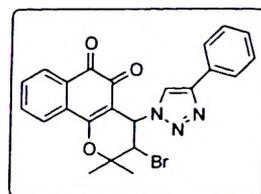


d, $J = 5,1$ Hz), 1,65 (3H, s), 1,64 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 183,3 (C=O), 178,9 (C=O), 153,4 (C_0), 134,4 (CH), 133,5 (CH), 131,6 (C_0), 130,7 (C_0), 126,5 (CH), 126,3 (CH), 116,1 (C_0), 80,7 (C_0), 58,8 (CH), 54,0 (CH), 25,4 (CH_3), 25,0 (CH_3). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray"**. (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 383,9953. Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$: 383,9959.

Método geral para a obtenção das substâncias β -lapachonas 1,2,3-triazólicas 118-121.

Em um balão contendo 4-azido-3-bromo-3,4-diidro-2,2-dimetil-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**107**) (299 mg, 0,83 mmol) em 12 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1;1 foram adicionados $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (9.3 mg, 0.04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0.11 mmol) e o respectivo acetileno (0,83 mmol), a mistura reacional foi deixada sob agitação e acompanhada por C.C.F. até ser observado total formação do produto, que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando o eluente hexano:acetato de etila em polaridade crescente.

3-bromo-3,4-diidro-2,2-dimetil-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (**118**)



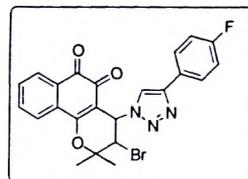
A reação de **107**, (299 mg, 0,83 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (9.3 mg, 0.04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0.11 mmol) e fenilacetileno (84 mg, 0,83 mmol) em 12 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1;1, forneceu o produto **118**, (300 mg, 0,6 mmol, 65% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 184-185 °C). **Espectros nas páginas 349-353.**

IV ν_{max} (cm^{-1} , KBr): 1700 (C=O), 1652 (C=O); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,13-8,08 (2H, m), 8,09 (1H, s), 7,95–7,92 (1H, m), 7,87-7,82 (1H, m), 7,79-7,71 (1H, m), 7,68-7,59 (1H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 5,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 1,78 (3H, s), 1,69 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz,**



CDCl_3) δ : 177,8 (C=O), 176,5 (C=O), 162,7 (C₀), 146,7 (C₀), 135,1 (CH), 132,2 (CH), 130,6 (C₀), 130,4 (C₀), 129,1 (CH), 128,6 (CH), 128,0 (CH), 125,7 (CH), 125,2 (CH), 122,7 (CH), 110,3 (C₀), 83,4 (C₀), 58,9 (CH), 54,3 (CH), 24,4 (CH₃), 20,7 (CH₃). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray"**. (m/z) [M+Na]⁺ 486,0404. Calculado para [C₂₃H₁₈BrN₃O₃Na]⁺: 486,0429.

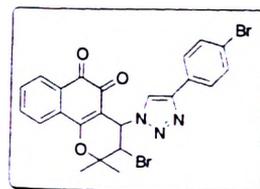
3-bromo-4-[4-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (119)



A reação de **107**, (299 mg, 0,83 mmol), CuSO₄·5H₂O (9,3 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol) e 4-fluoro-fenilacetileno (99 mg, 0,83 mmol) em 12 mL CH₂Cl₂/H₂O 1;1, forneceu o produto **119**, (192 mg, 0,4 mmol, 40% de rendimento) como um sólido laranjado, (p.f. 182-183 °C). **Espectros nas páginas 354-358.**

IV ν_{max} (cm⁻¹, KBr): 1701 (C=O), 1652 (C=O); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,14-8,09 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,95–7,92 (1H, m), 7,84-7,71 (3H, m), 7,68-7,60 (1H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 5,70 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 5,05 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 1,79 (3H, s), 1,69 (3H, s); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 177,8 (C=O), 176,5 (C=O), 162,8 (C₀), 145,9 (C₀), 133,2 (CH), 132,3 (CH), 130,6 (C₀), 130,4 (C₀), 129,1 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 126,7 (C₀, *J* = 3,3 Hz), 125,3 (CH), 122,6 (CH), 115,8 (CH), 115,5 (CH), 110,3 (C₀), 83,5 (C₀), 59,0 (CH), 54,3 (CH), 27,4 (CH₃), 20,7 (CH₃). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray"**. (m/z) [M+Na]⁺ 504,0324. Calculado para [C₂₃H₁₇BrFN₃O₃Na]⁺: 504,0335.

3-bromo-4-(4-(4-bromo-fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-diidro-2,2-dimetil-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (120)

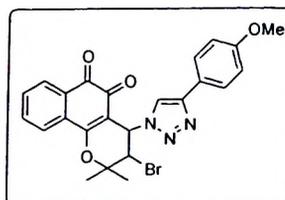




A reação de **107**, (299 mg, 0,83 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (9.3 mg, 0.04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0.11 mmol) e 4-bromo-fenilacetileno (148 mg, 0,83 mmol) em 12 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1;1, forneceu o produto **120**, (280 mg, 0,5 mmol, 52% de rendimento) como um sólido laranjado, (p.f. 185-186 °C). **Espectros nas páginas 359-363.**

IV ν_{max} (cm^{-1} , KBr): 1701 (C=O), 1647 (C=O); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,13-8,09 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,95–7,88 (1H, m), 7,78-7,76 (3H, m), 7,66-7,59 (1H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 5,70 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 1,79 (3H, s), 1,68 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 177,8 (C=O), 176,5 (C=O), 162,7 (C_0), 145,7 (C_0), 135,2 (CH), 132,3 (CH), 131,8 (C_0), 130,6 (C_0), 130,4 (C_0), 129,3 (C_0), 129,2 (CH), 127,3 (CH), 125,3 (CH), 122,9 (CH), 121,9 (C_0), 110,2 (C_0), 83,5 (C_0), 59,1 (CH), 54,2 (CH), 27,4 (CH_3), 20,6 (CH_3). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray".** (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563,9538. Calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$: 563,9534.

3-bromo-3,4-diidro-4-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (121)



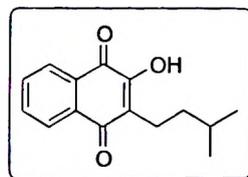
A reação de **107**, (299 mg, 0,83 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (9.3 mg, 0.04 mmol), ascorbato de sódio (22 mg, 0.11 mmol) e 4-metoxi-fenilacetileno (109 mg, 0,83 mmol) em 12 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1;1, forneceu o produto **121**, (271 mg, 0,5 mmol, 55% de rendimento) como um sólido laranjado, (p.f. 187-188 °C). **Espectros nas páginas 364-369.**

IV ν_{max} (cm^{-1} , KBr): 1707 (C=O), 1654 (C=O); **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,10-8,06 (1H, m), 8,01 (1H, s), 7,94–7,88 (1H, m), 7,79-7,69 (3H, m), 7,65-7,58 (1H, m), 6,97-6,90 (2H, m), 5,71 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,83, (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,68 (3H, s); **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 177,9 (C=O), 176,5 (C=O), 162,7 (C_0), 159,5 (C_0), 146,6 (C_0), 135,2 (CH), 132,3 (CH), 130,6



(C₀), 130,5 (C₀), 129,1 (CH), 127,1 (CH), 125,2 (CH), 125,1 (CH), 123,1 (C₀), 122,0 (CH), 114,1 (CH), 110,4 (C₀), 83,4 (C₀), 58,9 (CH), 55,2 (CH₃), 54,3 (CH), 27,4 (CH₃), 20,8 (CH₃). **Espectro de Massas de alta resolução, ionização por "electrospray".** (m/z) [M+Na]⁺ 516,0553. Calculado para [C₂₄H₂₀BrN₃O₄Na]⁺: 516,0535.

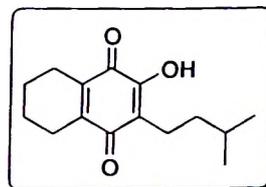
2-hidroxi-3-(3-metil-butil)-[1,4]naftoquinona (196)



A reação do lapachol (1), (242 mg, 1 mmol) em 15 mL de EtOH, 30 psi de H₂ na presença de 10 mol (%) de Pd/C durante 15 minutos, forneceu o produto **196**, (220 mg, 0,9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 94-95 °C). **Espectros nas páginas 270-273.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1662 (C=O), 1647 (C=O), 3352 (-OH); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,13-8,06 (2H, m), 7,78-7,65 (2H, m), 7,30 (OH, sl), 2,63-2,58 (2H, m), 1,70-1,56 (1H, m), 1,45-1,37 (2H, m), 0,96 (6H, d, *J* = 6,4 Hz); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 184,6 (C=O), 181,4 (C=O), 152,9 (C₀), 134,7 (CH), 132,9 (C₀), 132,8 (CH), 129,4 (C₀), 126,6 (CH), 126,0 (CH), 125,0 (C₀), 37,8 (CH₂), 28,3 (CH), 22,4 (CH₃), 21,4 (CH₂). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%)**: 244 (11), 115 (12), 132 (13), 160 (13), 105 (19), 77 (36), 188 (49), 43 (49), 41 (100).

2-hidroxi-3-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetraidro-[1,4]naftoquinona (197)

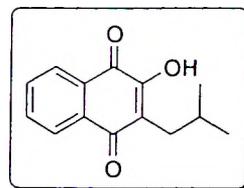


A reação do lapachol (1), (242 mg, 1 mmol) em 15 mL de AcOH, 55 psi de H₂ na presença de 10 mol (%) de Pd/C durante 6 horas, forneceu o produto **197**, (248 mg, 1 mmol, 100% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 59-62 °C). **Espectros nas páginas 279-282.**



IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1645 (C=O), 1635 (C=O), 3373 (-OH); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,92 (OH, sl), 2,50-2,33 (6H, m), 1,72-1,64 (4H, m), 1,56 (1H, septeto, $J = 6,7$ Hz), 1,37-1,25 (2H, m), 0,87 (6H, d, $J = 6,7$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 187,3 (C=O), 183,4 (C=O), 150,4 (C_0), 144,8 (C_0), 137,6 (C_0), 121,1 (C_0), 37,1 (CH_2), 28,1 (CH), 22,9 (CH_2), 22,3 (CH_3), 21,7 (CH_2), 21,0 (CH_2), 21,0 (CH_2), 20,7 (CH_2). Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%): 248 (5), 91 (9), 57 (12), 79 (18), 192 (28), 43 (49), 41 (100).

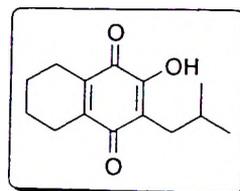
2-hidroxi-3-isobutil-[1,4]naftoquinona (198)



A reação do lapachol (1), (228 mg, 1 mmol) em 15 mL de EtOH, 30 psi de H_2 na presença de 10 mol (%) de Pd/C durante 15 minutos, forneceu o produto 198, (218 mg, 0,95 mmol, 95% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 129-131 °C). Espectros nas páginas 288-291.

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1654 (C=O), 1641 (C=O), 3373 (-OH); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14-8,07 (2H, m), 7,79-7,66 (2H, m), 7,30 (1H, OH), 2,51 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,99 (1H, septeto, $J = 6,7$ Hz), 0,95 (6H, d, $J = 6,7$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 184,8 (C=O), 181,4 (C=O), 153,4 (C_0), 134,8 (CH), 132,8 (CH), 129,4 (C_0), 126,8 (CH), 126,0 (CH), 123,9 (C_0), 32,1 (CH_2), 28,1 (CH), 22,7 (CH_3). Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%): 89 (9), 63 (13), 188 (16), 160 (17), 115 (19), 132 (24), 230 (27), 105 (42), 77 (67), 43 (78), 43 (100).

2-hidroxi-3-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,4]naftoquinona (199)



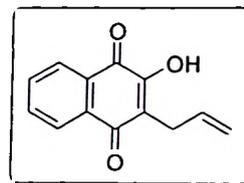


A reação do lapachol (1), (228 mg, 1 mmol) em 15 mL de AcOH, 55 psi de H₂ na presença de 10 mol (%) de Pd/C durante 6 horas, forneceu o produto 199, (234 mg, 1 mmol, 100% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 88-90 °C).

Espectros nas páginas 297-300.

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1647 (C=O), 1631 (C=O), 3369 (-OH); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 6,93 (OH, s), 2,49-2,39 (4H, m), 2,31 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,92-1,79 (1H, m), 1,71-1,67 (4H, m), 0,89 (6H, d, $J = 6,5$ Hz); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 187,5 (C=O), 183,4 (C=O), 151,0 (C₀), 145,0 (C₀), 137,7 (C₀), 120,0 (C₀), 31,6 (CH₂), 27,9 (CH ou CH₃), 23,1 (CH₂), 22,6 (CH ou CH₃), 21,8 (CH₂), 21,1 (CH₂), 21,0 (CH₂). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%):** 115 (8), 192 (11), 65 (13), 91 (17), 234 (17), 79 (27), 41 (100).

2-alil-3-hidroxi-[1,4]naftoquinona (27)

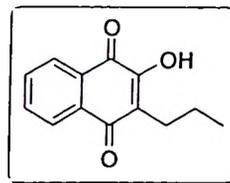


A reação do sal sódico da Lausona (10), (196 mg, 1 mmol) em 4 mL de Brometo de Alila (5g, 42 mmol), forneceu o produto 27, (120 mg, 0,5 mmol, 56% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 116-117 °C). **Espectros nas páginas 324-327.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1658 (C=O), 1639 (C=O), 3360 (-OH); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,12 (1H, dd, $J = 0,5, 1,4$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 0,5, 1,4$ Hz), 7,76 (1H, td, $J = 1,4, 7,6$ Hz), 7,68 (1H, td, $J = 1,4, 7,6$ Hz), 5,98-5,85 (1H, m), 5,21-5,14 (1H, m), 5,08-5,03 (1H, m), 3,38 (1H, t, $J = 1,4$ Hz), 3,36 (1H, t, $J = 1,4$ Hz); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 184,4 (C=O), 181,7 (C=O), 153,4 (C₀), 135,2 (CH), 133,9 (CH), 133,2 (CH), 133,0 (C₀), 129,6 (C₀), 127,0 (CH), 126,3 (CH), 122,0 (C₀), 116,6 (C₀), 27,7 (CH₂). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%):** 89 (17), 186 (17), 199 (18), 158 (24), 171 (25), 63 (31), 195 (33), 42 (34), 129 (35), 115 (48), 214 (50), 77 (89), 50 (100).



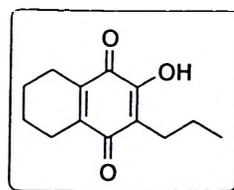
2-hidroxi-3-propil-[1,4]naftoquinona (205)



A reação da C-alil lausona (**27**), (214 mg, 1 mmol) em 15 mL de EtOH, 30 psi de H₂ na presença de 10 mol (%) de Pd/C durante 15 minutos, forneceu o produto **205**, (194 mg, 0,9 mmol, 90% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 120-125 °C). **Espectros nas páginas 306-309.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1658 (C=O), 1639 (C=O), 3360 (-OH); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,12 (1H, dd, $J = 0,4, 1,4$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 0,4, 1,4$ Hz), 7,75 (1H, td, $J = 1,4, 7,5$ Hz), 7,68 (1H, td, $J = 1,4, 7,5$ Hz), 2,61-2,56 (2H, m), 1,58 (2H, sexteto, $J = 7,5$ Hz), 0,98 (3H, t, $J = 7,3$ Hz); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 184,6 (C=O), 181,4 (C=O), 153,1 (C₀), 134,7 (CH), 132,8 (C₀), 132,7 (CH), 129,4 (C₀), 126,7 (CH), 126,0 (CH), 124,5 (C₀), 25,2 (CH₂), 21,5 (CH₂), 14,1 (CH₃). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%):** 89 (12), 141 (12), 131 (13), 188 (15), 41 (21), 115 (24), 63 (26), 105 (42), 159 (49), 51 (59), 77 (95), 216 (100).

2-hidroxi-3-propil-5,6,7,8-tetraidro-[1,4]naftoquinona (206)

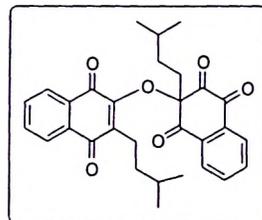


A reação da C-alil lausona (**27**), (214 mg, 1 mmol) em 15 mL de AcOH, 55 psi de H₂ na presença de 10 mol (%) de Pd/C durante 6 horas, forneceu o produto **206**, (220 mg, 0,98 mmol, 98% de rendimento) como um sólido amarelo, (p.f. 65-67 °C). **Espectros nas páginas 314-317.**



IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1647 (C=O), 1618 (C=O); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,51-2,35 (6H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,48 (2H, sexteto, $J = 7,5$ Hz), 0,93 (1H, t, $J = 7,4$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 187,7 (C=O), 183,8 (C=O), 151,0 (C_0), 145,2 (C_0), 137,9 (C_0), 120,8 (C_0), 25,0 (CH_2), 23,2 (CH_2), 22,1 (CH_2), 21,8 (CH_2), 21,4 (CH_2), 21,2 (CH_2), 14,3 (CH_3). **Espectro de Massas de baixa resolução: (70 eV, m/z) (%): 85 (70), 220 (80), 83 (100).**

3-(3-metil-butil)-3-[3-(3-metil-butil)-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-iloxi]-naftaleno-1,2,4-triona (200)

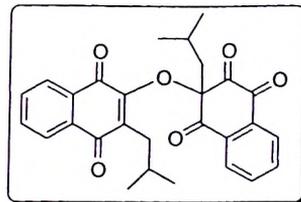


A reação de 2-hidroxi-3-(3-metil-butil)-[1,4]naftoquinona (**196**), (244 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 244 mg de PbO_2 forneceu o produto **200**, (388 mg, 0,8 mmol, 80% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 77-81 °C). **Espectros nas páginas 274-278.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1747 (C=O), 1697 (C=O), 1649 (C=O), 1593 (C=O), 1577 (C=O); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,44-8,41 (1H, m), 8,24-8,21 (1H, m), 8,04-8,00 (1H, m), 7,96-7,92 (2H, m), 7,67-7,62 (2H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 2,82-2,77 (2H, m), 2,06-1,99 (2H, m), 1,78-1,25 (6H, m), 1,02 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,85-0,81 (6H, m); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 189,0 (C=O), 184,3 (C=O), 184,2 (C=O), 182,0 (C=O), 180,7 (C=O), 150,8 (C_0), 136,1 (CH), 134,8 (CH), 134,4 (CH), 133,9 (C_0), 133,6 (C_0), 132,9 (CH), 131,6 (C_0), 130,6 (C_0), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 126,5 (CH), 126,1 (CH), 93,1 (C_0), 36,9 (CH_2), 35,5 (CH_2), 31,5 (CH_2), 28,8 (CH), 27,9 (CH), 22,5 (CH_3), 22,4 (CH_2), 22,2 (CH_3). **Espectro de Massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico. (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,2124.** Calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{H}]^+$: 487,2121.



3-isobutil-3-(3-isobutil-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftalen-2-iloxi)-naftaleno-1,2,4-triona (202)

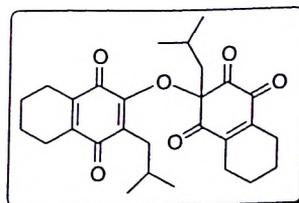


A reação de 2-hidroxi-3-isobutil-[1,4]naftoquinona (**198**), (230 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 230 mg de PbO₂ forneceu o produto **202**, (320 mg, 0,70 mmol, 70% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 79-80 °C).

Espectros nas páginas 292-296.

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1749 (C=O), 1701 (C=O), 1651 (C=O), 1593 (C=O), 1575 (C=O); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,43-8,40 (1H, m), 8,23-8,20 (1H, m), 8,05–8,01 (1H, m), 7,96-7,92 (2H, m), 7,68-7,62 (2H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 2,74 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,31-1,94 (2H, m), 1,94 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,07 (3H, d, $J = 1,6$ Hz), 1,07 (3H, d, $J = 1,6$ Hz), 0,97 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 188,8 (C=O), 184,5 (C=O), 184,3 (C=O), 182,1 (C=O), 181,0 (C=O), 151,3 (C₀), 136,1 (CH), 134,7 (CH), 134,4 (CH), 134,1 (C₀), 132,9 (CH), 132,8 (C₀), 132,5 (C₀), 131,5 (C₀), 130,7 (C₀), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 126,5 (CH), 126,2 (CH), 94,0 (C₀), 45,8 (CH₂), 32,8 (CH₂), 28,4 (CH), 24,0 (CH₃ ou CH), 23,9 (CH₃ ou CH), 23,1 (CH₃ ou CH), 23,0 (CH₃ ou CH). **Espectro de Massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico.** (m/z) [M+H]⁺ 459,1802. Calculado para [C₂₈H₂₆O₆H]⁺: 459,1808.

3-isobutil-3-(3-isobutil-1,4-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-naftalen-2-iloxi)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-1,2,4-triona (203)

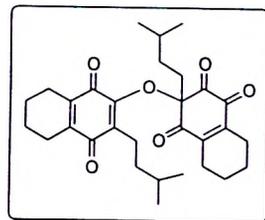


A reação de 2-hidroxi-3-isobutil-5,6,7,8-tetraidro-[1,4]naphthoquinona (**199**), (234 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 234 mg de PbO₂ forneceu o produto **203**, (326 mg, 0,7 mmol, 70% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 78-82 °C). **Espectros nas páginas 301-305.**



IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1749 (C=O), 1683 (C=O), 1641 (C=O), 1602 (C=O); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,84-2,61 (2H, m), 2,51-2,32 (5H, m), 2,20–2,04 (2H, m), 1,91-1,77 (6H, m), 1,66-1,51 (5H, m), 0,98 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 0,96 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 0,93 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 190,0 (C=O), 187,1 (C=O), 184,0 (C=O), 183,8 (C=O), 182,1 (C=O), 149,2 (C_0), 146,6 (C_0), 142,7 (C_0), 139,5 (C_0), 128,1 (C_0), 92,7 (C_0), 46,6 (CH_2), 32,1 (CH_2), 28,2 (CH), 24,3 (CH_2), 23,9 (CH_3 ou CH), 23,8 (CH_3 ou CH), 23,0 (CH_2), 22,9 (CH_3 ou CH), 22,0 (CH_2), 21,0 (CH_2), 20,8 (CH_2), 20,7 (CH_2).
Espectro de Massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico. (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2441. Calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{H}]^+$: 467,2434.

3-(3-metil-butil)-3-[3-(3-metil-butil)-1,4-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexaidro-naftalen-2-iloxi]-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-1,2,4-triona (201)

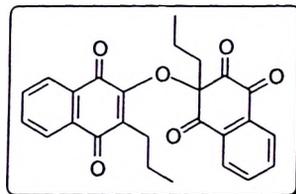


A reação de 2-hidroxi-3-(3-metil-butil)-5,6,7,8-tetraidro-[1,4]naftoquinona (**197**), (248 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 248 mg de PbO_2 forneceu o produto **201**, (370 mg, 0,7 mmol, 75% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 74-78 °C). **Espectros nas páginas 283-287.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1749 (C=O), 1683 (C=O), 1639 (C=O), 1604 (C=O); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,85-2,53 (4H, m), 2,20-1,15 (22H, m), 0,96 (3H, s), 0,94 (3H, s), 0,86 (3H, s), 0,84 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 190,5 (C=O), 187,1 (C=O), 184,4 (C=O), 184,1 (C=O), 182,1 (C=O), 149,3 (C_0), 147,1 (C_0), 143,2 (C_0), 139,7 (C_0), 129,5 (C_0), 92,2 (C_0), 37,2 (CH_2), 36,3 (CH_2), 32,0 (CH_2), 29,0 (CH_3 ou CH), 28,2 (CH_3 ou CH), 24,5 (CH_2), 23,4 (CH_2), 23,2 (CH_2), 23,0 (CH_2), 22,7 (CH_3 ou CH), 22,5 (CH_3 ou CH), 22,4 (CH_3 ou CH), 22,3 (CH_2), 21,8 (CH_2), 21,2 (CH_2), 21,1 (CH_2), 21,0 (CH_2). **Espectro de Massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico.** (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,2731. Calculado para $[\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{H}]^+$: 495,2747.



3-(1,4-dioxo-3-propil-1,4-diidro-naftalen-2-iloxi)-3-propil-naftaleno-1,2,4-triona (207)

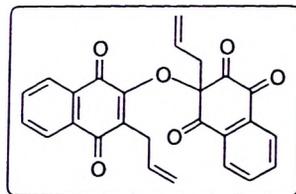


A reação de 2-hidroxi-3-propil-[1,4]naftoquinona (**205**), (216 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 216 mg de PbO₂ forneceu o produto **207**, (301 mg, 0,7 mmol, 70% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 89-91 °C).

Espectros nas páginas 310-313.

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1747 (C=O), 1701 (C=O), 1651 (C=O), 1593 (C=O), 1577 (C=O); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,43-7,48 (8H, m), 2,81-1,39 (8H, m), 1,08 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,91 (3H, t, $J = 7,0$ Hz); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 192,3 (C=O), 189,0 (C=O), 184,4 (C=O), 184,3 (C=O), 182,1 (C=O), 151,0 (C₀), 136,1 (CH), 135,0 (CH), 134,4 (CH), 134,0 (C₀), 133,1 (C₀), 133,0 (C₀), 133,0 (CH), 131,6 (C₀), 130,6 (C₀), 129,0 (CH), 128,4 (CH), 126,5 (CH), 126,2 (CH), 93,2 (C₀), 39,5 (CH₂), 26,1 (CH₂), 21,6 (CH₂), 16,6 (CH₂), 14,5 (CH₃), 14,0 (CH₃).

3-alil-3-(3-alil-1,4-dioxo-1,4-diidro-naftalen-2-iloxi)-naftaleno-1,2,4-triona (204)



A reação de 2-Alil-3-hidroxi-[1,4]naftoquinona (**27**), (214 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 214 mg de PbO₂ forneceu o produto **204**, (319 mg, 0,7 mmol, 75% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 93-95 °C).

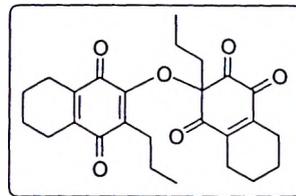
Espectros nas páginas 328-332.

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1747 (C=O), 1699 (C=O), 1651 (C=O), 1591 (C=O), 1577 (C=O); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,45-8,39 (1H, m), 8,28-8,17 (1H, m), 8,06-8,01 (1H, m), 7,97-7,91 (2H, m), 7,70-7,63 (2H, m), 7,59-7,49 (1H, m), 6,08-5,95 (1H, m), 5,78-5,64 (1H, m), 5,35-5,27 (1H, m), 5,19-5,13 (2H, m), 5,12-5,05 (1H, m), 3,58-3,55 (2H, m), 2,85-2,82 (2H, m); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ :



188,5 (C=O), 184,0 (C=O), 183,6 (C=O), 182,0 (C=O), 180,0 (C=O), 150,0 (C₀), 136,6 (CH), 134,9 (CH), 134,6 (CH), 133,8 (C₀), 133,0 (CH), 131,3 (C₀), 130,3 (C₀), 130,0 (C₀), 129,0 (CH), 128,3 (CH), 128,2 (CH), 126,4 (CH), 126,1 (CH), 126,1 (C₀), 116,8 (C₀), 92,7 (C₀), 42,0 (CH₂), 27,9 (CH₂). **Espectro de Massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico.** (m/z) [M+H]⁺ 427,1175. Calculado para [C₂₆H₁₈O₆H]⁺: 427,1182.

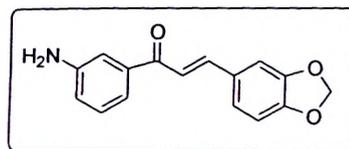
3-(1,4-dioxo-3-propil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-naftalen-2-iloxi)-3-propil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-1,2,4-triona (208)



A reação de 2-hidroxi-3-propil-5,6,7,8-tetraidro-[1,4]naftoquinona (206), (220 mg, 1 mmol) em 2,5 mL de AcOH na presença de 220 mg de PbO₂ forneceu o produto **208**, (328 mg, 0,7 mmol, 75% de rendimento) como um sólido laranja, (p.f. 71-94 °C). **Espectros nas páginas 318-323.**

IV ν_{\max} (cm⁻¹, KBr): 1749 (C=O), 1683 (C=O), 1639 (C=O), 1604 (C=O); **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 2,87-2,27 (8H, m), 2,16-1,25 (16H, m), 0,99 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 0,92 (3H, t, *J* = 7,0 Hz); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 190,5 (C=O), 187,2 (C=O), 184,1 (C=O), 183,0 (C=O), 182,0 (C=O), 149,4 (C₀), 147,2 (C₀), 143,1 (C₀), 139,7 (C₀), 129,1 (C₀), 92,3 (C₀), 40,2 (CH₂), 34,2 (CH₂), 25,6 (CH₂), 24,5 (CH₂), 23,4 (CH₂), 23,0 (CH₂), 22,3 (CH₂), 21,9 (CH₂), 21,2 (CH₂), 21,1 (CH₂), 21,0 (CH₂), 17,1 (CH₂), 14,6 (CH₃), 14,2 (CH₃). **Espectro de Massas de baixa resolução, ionização por impacto eletrônico.** (m/z) [M+H]⁺ 439,2126. Calculado para [C₂₆H₃₀O₆H]⁺: 439,2121.

1-(3-Amino-phenyl)-3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-propenone (73)



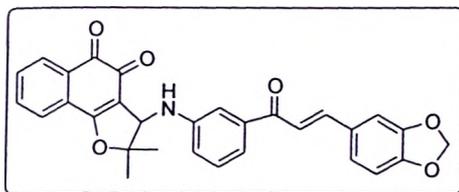
A reação de 3-amino-acetofenona (270 mg, 2 mmol), piperonal (300 mg, 2 mmol) em 3 mL de NaOH 10% e 3 mL de etanol forneceu o produto **73**, (229 mg,



0,8 mmol, 86% de rendimento) como um sólido amarelo. **Espectros nas páginas 258-260.**

IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1649 (C=O); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,71 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,39-7,24 (3H, m), 7,32 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,16-7,09 (2H, m), 6,90-6,82 (2H, m), 6,03 (2H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 190,8 (C=O), 150,0 (C_0), 148,6 (C_0), 147,0 (C_0), 144,6 (CH), 139,7 (C_0), 129,6 (C_0), 129,6 (CH), 125,4 (CH), 120,5 (CH), 119,5 (CH), 119,0 (CH), 114,6 (CH), 108,8 (CH), 108,6 (CH), 101,8 (CH_2).

3-[3-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-acryloyl)-phenylamino]-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-naphtho[1,2-b]furan-4,5-dione (74)

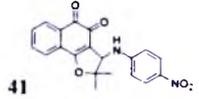
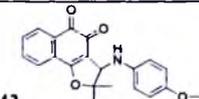
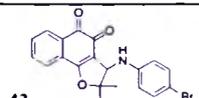
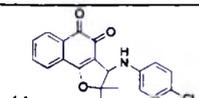
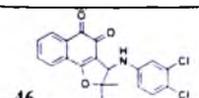
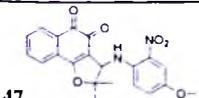
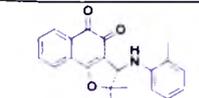
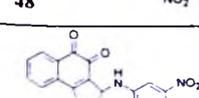
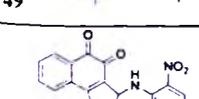
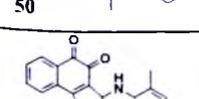
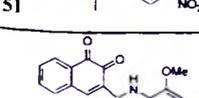
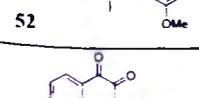


A reação do nor-lapachol (**33**), (228 mg, 1 mmol) com 2 mL de bromo, (6 g, 38 mmol), seguida da adição da substância (**73**) (267 mg, 1 mmol), forneceu o produto **74**, (197 mg, 0,4 mmol, 40% de rendimento) como um sólido amarelo. **Espectros nas páginas 261-263.**

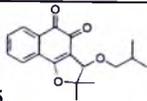
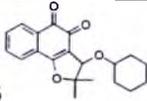
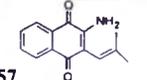
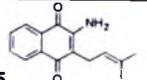
IV ν_{\max} (cm^{-1} , KBr): 1658 (C=O), 1650 (C=O), 1586 (C=O); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14-8,11 (1H, m), 7,76-7,62 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,38-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, d, $J = 15,6$), 7,22-7,10 (3H, m), 6,85-6,79 (2H, m), 6,0 (2H, s), 4,89 (1H, s), 1,72 (3H, s), 1,59 (3H, s); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 190,7 (C=O), 181,1 (C=O), 175,6 (C=O), 170,0 (C_0), 150,0 (C_0), 148,5 (C_0), 147,8 (C_0), 144,6 (CH), 139,6 (C_0), 134,8 (CH), 132,8 (CH), 131,3 (C_0), 129,7 (CH), 129,6 (C_0), 125,4 (C_0), 125,3 (CH), 120,4 (CH), 118,5 (CH), 117,8 (CH), 115,1 (C_0), 112,3 (CH), 108,8 (CH), 106,9 (CH), 101,8 (CH_2), 97,1 (C_0), 61,7 (CH), 27,6 (CH_3), 22,0 (CH_3).



1.4. Análise por Combustão

Substâncias	Calculado (%)	Encontrado (%)
Lapachol	C: 74,36 H: 5,82	C: 74,57 H: 5,18
 41	C: 65,93 H: 4,43 N: 7,69	C: 65,42 H: 4,26 N: 7,60
 42	C: 72,19 H: 5,58 N: 4,01	C: 71,98 H: 5,54 N: 4,28
 43	C: 60,32 H: 4,05 N: 3,52	C: 60,59 H: 4,15 N: 3,46
 44	C: 67,90 H: 4,56 N: 3,96	C: 67,73 H: 4,04 N: 3,60
 46	C: 61,87 H: 3,89 N: 3,61	C: 61,91 H: 4,10 N: 3,62
 47	C: 63,96 H: 4,60 N: 7,10	C: 63,38 H: 4,43 N: 7,04
 48	C: 66,66 H: 4,79 N: 7,40	C: 66,72 H: 4,66 N: 7,30
 49	C: 62,83 H: 3,95 N: 7,33	C: 62,74 H: 4,11 N: 7,83
 50	C: 65,93 H: 4,43 N: 7,69	C: 65,06 H: 4,37 N: 7,40
 51	C: 66,66 H: 4,79 N: 7,40	C: 66,90 H: 4,68 N: 7,76
 52	C: 69,64 H: 5,58 N: 3,69	C: 68,44 H: 5,58 N: 3,56
 64	C: 71,31 H: 6,34	C: 71,24 H: 6,00

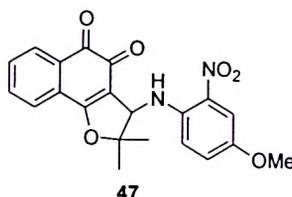
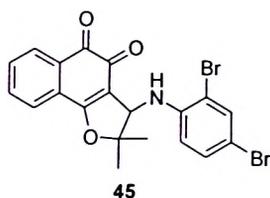


 65	C: 71,98 H: 6,71	C: 71,20 H: 6,54
 66	C: 73,60 H: 6,79	C: 72,99 H: 6,51
 57	C: 73,99 H: 5,77 N: 6,16	C: 73,62 H: 5,52 N: 6,18
 55	C: 74,67 H: 6,27 N: 5,81	C: 74,20 H: 5,84 N: 5,03



1.5. Cristalografia de raios X

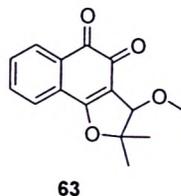
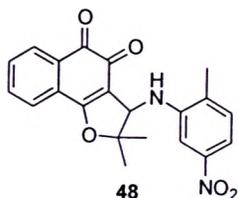
Dados dos cristais e refinamento das estruturas para as substâncias 45 e 47



	Substância 45	Substância 47
Formula Empírica	C ₂₀ H ₁₅ Br ₂ NO ₃	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆
Massa Molar	477,15	394,4
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$	P-1
a (Å)	8,1430(3)	8,0284(4)
b (Å)	11,2584(4)	11,4548(5)
c (Å)	11,4742(5)	12,1526(6)
α (Å)	112,073(2)	62,499(4)
β (Å)	95,546(2)	76,733(3)
γ (Å)	108,696(2)	69,536(3)
V (Å ³)	894,70(6)	925,6(3)
Z	2	2
Radiação (λ , Å)	M _o K α ($\lambda=0,71073$ Å)	M _o K α ($\lambda=0,71070$ Å)
μ (mm ⁻¹)	-	0,105
Temp. (K)	293(2)	295
Densidade calculada (Mg m ⁻³)	1,771	1,41
Dimensões do cristal (mm)	0,31 x 0,28 x 0,16	0,181 x 0,134 x 0,102
Intervalo de θ para a coleta (°)	1,0 – 27,5	2,92 – 27,45
Reflexões coletadas (R _{int})	9784 [R _{int} =0,032]	12787 [R _{int} =0,057]
Reflexões Independentes	4099	4160
Método de Refinamento	Full-matrix least squares(F ²)	Full-matrix least squares(F ²)
Dados / parâmetros	4070 / 235	2315 / 262
Goodness-of-fit on F ²	-	1,029
Índice R Final (I > 2 σ (I))	-	0,0595
Índices R para todos os dados	-	0,117



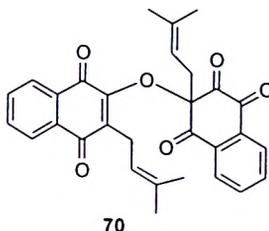
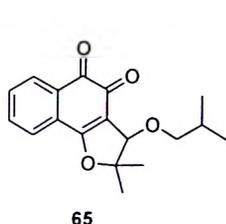
Dados dos cristais e refinamento das estruturas para as substâncias 48 e 63



	Substância 48	Substância 63
Formula Empírica	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅	C ₁₅ H ₁₄ O ₄
Massa Molar	378.4	258.30
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P-1
a (Å)	9,2660(3)	7,3350(2)
b (Å)	25,6250(8)	10,1350(5)
c (Å)	7,6640(2)	18,2510(6)
α (Å)	90,0	97,052(2)
β (Å)	90,609(2)	93,184(2)
γ (Å)	90,0	104,100(2)
V (Å ³)	1819,65(1)	1300,8(3)
Z	4	4
Radiação (λ, Å)	M _o K _α (λ=0,71070 Å)	M _o K _α (λ=0,71070 Å)
μ (mm ⁻¹)	0,100	0,096
Temp. (K)	295	295
Densidade calculada (Mg m ⁻³)	1,38	1,32
Dimensões do cristal (mm)	0,226 x 0,150 x 0,115	0,309 x 0,265 x 0,173
Intervalo de θ para a coleta (°)	3,1 - 27,5	3,1 - 27,5
Reflexões coletadas (R _{int})	18643 [R _{int} =0,048]	15037 [R _{int} =0,031]
Reflexões Independentes	4105	5853
Método de Refinamento	Full-matrix least squares(F ²)	Full-matrix least squares(F ²)
Dados / parâmetros	2988 / 253	4043 / 343
Goodness-of-fit on F ²	1,102	1,037
Índice R Final (I > 2σ (I))	0,067	0,064
Índices R para todos os dados	0,094	0,094



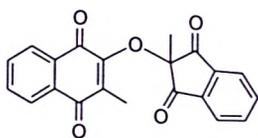
Dados dos cristais e refinamento das estruturas para as substâncias 65 e 70



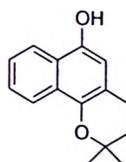
	Substância 65	Substância 70
Formula Empírica	C ₁₈ H ₁₉ O ₄	C ₃₀ H ₂₆ O ₆
Massa Molar	299,33	482,51
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Triclínico
Grupo Espacial	Pbn2 ₁	P-1
a (Å)	9,2360(3)	7,0210(3)
b (Å)	18,0740(6)	12,7990(5)
c (Å)	19,4330(3)	14,5600(5)
α (Å)	90,0	78,754(2)
β (Å)	90,0	87,297(2)
γ (Å)	90,0	75,897(2)
V (Å ³)	3243,98(16)	1244,59(8)
Z	8	2
Radiação (λ, Å)	M _o K _α (λ=0,71070 Å)	M _o K _α (λ=0,71073 Å)
μ (mm ⁻¹)	0,086	0,09
Temp. (K)	295	293(2)
Densidade calculada (Mg m ⁻³)	1,226	1,288
Dimensões do cristal (mm)	0,258 x 0,148 x 0,129	0,19 x 0,17 x 0,13
Intervalo de θ para a coleta (°)	3,2 – 25,0	2,9 – 27,5
Reflexões coletadas (R _{int})	19180 [R _{int} =0,040]	14936 [R _{int} = 0,036]
Reflexões Independentes	5346	5629
Método de Refinamento	Full-matrix least squares(F ²)	Full-matrix least squares(F ²)
Dados / parâmetros	4247 / 397	-
Goodness-of-fit on F ²	1,054	1,04
Índice R Final (I > 2σ (I))	0,055	-
Índices R para todos os dados	0,074	-



Dados dos cristais e refinamento das estruturas para as substâncias 71 e 211



71

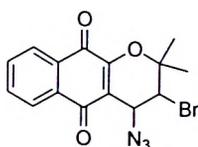


211

	Substância 71	Substância 211
Formula Empírica	C ₂₁ H ₁₄ O ₅ ·2H ₂ O	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ ·H ₂ O
Massa Molar	355,95	238,29
Sistema Cristalino	Monoclínico	Tetragonal
Grupo Espacial	P2 ₁ /a	P4 ₂
a (Å)	7,7078(3)	12,6820(1)
b (Å)	19,9585(11)	12,6820(8)
c (Å)	13,0416(6)	8,0840(3)
α (°)	90,0	-
β (°)	99,626(3)	-
γ (°)	90,0	-
V (Å ³)	1978,02(10)	1300,17(1)
Z	4	2
Radiação (λ, Å)	M _o K _α (λ=0,71070 Å)	M _o K _α (λ=0,71073 Å)
μ (mm ⁻¹)	0,086	0,081
Temp. (K)	295	293(2)
Densidade calculada (Mg m ⁻³)	1,195	1,22
Dimensões do cristal (mm)	0,242 x 0,224 x 0,132	0,19 x 0,13 x 0,11
Intervalo de θ para a coleta (°)	3,0 – 25,7	2,9 – 27,5
Reflexões coletadas (R _{int})	15300 [R _{int} = 0,115]	5223 [R _{int} = 0,033]
Reflexões Independentes	3680	2838
Método de Refinamento	Full-matrix least squares(F ²)	Full-matrix least squares(F ²)
Dados / parâmetros	2171 / 257	-
Goodness-of-fit on F ²	1,144	1,12
Índice R Final (I > 2σ (I))	0,093	0,06
Índices R para todos os dados	0,121	-



Dados do cristal e refinamento da estrutura para a substância 117



117

Substância 117	
Formula Empírica	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₃
Massa Molar	320,14
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
a (Å)	5,9154(2)
b (Å)	7,9435(3)
c (Å)	15,9250(6)
α (Å)	81,775(3)
β (Å)	84,270(3)
γ (Å)	85,382(3)
V (Å ³)	735,23(5)
Z	2
Radiação (λ, Å)	M _o K _α (λ=0,71073 Å)
μ (mm ⁻¹)	-
Temp. (K)	293(2)
Densidade calculada (Mg m ⁻³)	1,446
Dimensões do cristal (mm)	0,1 x 0,1 x 0,1
Intervalo de θ para a coleta (°)	1,30 – 26,38
Reflexões coletadas (R _{int})	5985 [R _{int} = 0,0275]
Reflexões Independentes	2981
Método de Refinamento	Full-matrix least squares(F ²)
Dados / parâmetros	2981 / 201
Goodness-of-fit on F ²	1,013
Índice R Final (I > 2σ (I))	0,0548
Índices R para todos os dados	0,1053



Instituto de Química - UnB
Tese de Doutorado – Eufrânio N. da S. Júnior
Bibliografia

BIBLIOGRAFIA



BIBLIOGRAFIA

1. Patai, A. The Chemistry of the Quinoidal Compounds. London: John Wiley Sons; 1974. p. 347.
2. Monks, T.J.; Hanslik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D. G.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, *112*, 2.
3. Arnaudon, M.; *Comptes Rendus Hebdomadares. Des Sianes 'L'Acord. Des Science.* **1858**, *46*, 1152.
4. Paternò, E.; *Gazz. Chim. Ital.* **1882**, *12*, 387.
5. a) Hooker, S. C.; *J. Chem. Soc.* **1892**, *62*, 611. (b) Hooker, S. C.; *ibid.* **1896**, *69*, 1355.
6. Fieser, L. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 857.
7. Nakano, K.; Maruyama, K.; Murakami, K.; *Phytochem.*; **1993**, *32*, 371.
8. Rao, K. V.; McBride, T. J.; Oleson, J.; *J. Cancer Res.* **1968**, *28*, 1952.
9. dos Santos, A. F.; Ferraz, P. A. L.; de Abreu, F. C.; Chiari, É.; Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G.; *Planta Med.* **2001**, *92*.
10. Balassiano, I. T.; de Paulo, S. A.; Silva, N. H.; Cabral, M. C.; Carvalho, M. G. C.; *Oncology Reports* **2005**, *13*, 329.
11. Sacau, E. P.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, Á. G.; Ferro, E. A.; Tokuda, H. T.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 483.
12. Thompson, P. E.; Werbel, L. M. Antimalarial Agents: Chemistry and Pharmacology. In Medicinal Chemistry. A Series of Monographs; De Stevens, G., Ed.; Academic: New York, 1972; p 395.
13. Salas, C.; Tapia, R. A.; Ciudad, K.; Armstrong, V.; Orellana, M.; Kemmerling, U.; Ferreira, J.; Maya, J. D.; Morello, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 668.
14. Bey, E. A.; Bentle, M. S.; Reinicke, K. E.; Dong, Y.; Yang, C.-R.; Girard, L.; Minna, J. D.; Bornmann, W. G.; Gao, J.; Boothman, D. A.; *Proc. Nat. Acad. Sci. - PNAS* **2007**, *104*, 11832.
15. Docampo, R.; Lopes, J. N.; Cruz, F. S.; de Souza, W.; *Exp. Parasitol.* **1977**, *42*, 142.



16. Lopes, J. N.; Cruz, F. S.; Docampo, R.; Vasconcellos, M. E.; Sampaio, M. C.; Pinto, A. V.; Gilbert, B.; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1978**, *72*, 523.
17. Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Gilbert, B.; Pelegrino, J.; Mello, R. T.; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1977**, *71*, 133.
18. Portela, M. P. M.; Villamil, S. H. F.; Perissinotti, L. J.; Stoppani, A. O. M.; *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 1875.
19. Chau, Y-P.; Shiah, S-G.; Don, M-J.; Kuo, M-L.; *Free. Rad. Biol. Med.* **1998**, *24*, 660.
20. Ghera, E.; Ben-David, Y.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3355.
21. Kazantzi, G.; Malamidou-Xenikaki, E.; Spyroudis, S.; *Synlett* **2007**, *3*, 427.
22. Consulta realizada no site da Aldrich, <http://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>, em 22 de agosto de 2009.
23. Kongkathip, N.; Kongkathip, B.; Siripong, P.; Sangma, C.; Luangkamin, S.; Niyomdech, M.; Pattanapa, S.; Piyaviriyagul, S.; Kongsaree, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3179.
24. Ravelo, A. G.; Estevez-Braun, A.; Chávez-Orellana, H.; Pérez-Sacau, E.; Mesa-Siverio, D.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 241.
25. Pereira, E. M.; Machado, T. B.; Leal, I. C. R.; Jesus, D. M.; Damaso, C. R. A.; Pinto, A. V.; Giambiagi-deMarval, M.; Kuster, R. M.; dos Santos, K. R. N.; *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2006**, *5*, 1.
26. Sacau, E. P.; Braun, A. E.; Ravelo, A. G.; Yapu, D. G.; Turba, A. G.; *Chem. Biod.* **2005**, *2*, 264.
27. Pérez-Sacau, E.; Diaz-Peñate, R. G.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Garcia-Castellano, J. M.; Pardo, L.; Campillo, M.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 696.
28. Silva, R. S. F.; Costa, E. M.; Trindade, U. L. T.; Teixeira, D. V.; Pinto, M. C. F. R.; Santos, G. L.; Malta, V. R. S.; de Simone, C. A.; Pinto, A. V.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 526.
29. Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046.
30. Yamashita, M.; Kaneko, M.; Tokuda, H.; Nishimura, K.; Kumeda, Y.; Iida, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6286.
31. Eyong, K. O.; Kumar, P. S.; Kuete, V.; Folefoc, G. N.; Nkengfack, E. A.; Baskaran, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5387.



32. da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 407.
33. Jiménez-Alonso, S.; Orellana, H. C.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Pérez-Sacau, E.; Machín, F.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6761.
34. Ferreira, V. F.; *Química Nova na Escola*, **1996**, *4*, 35.
35. Fieser, L. F.; Fieser, M. J. *Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3215.
36. Mosmann, T.; *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
37. da Silva Júnior, E. N.; de Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; de Souza, M. C. B. V.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635.
38. da Silva Júnior, E. N.; de Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Goulart, M. O. F.; Barros, F. W. A.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7035.
39. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da S. Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
40. Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; de Oliveira, C. G. T.; *An. Acad. bras. Ci.* **1982**, *54*, 107.
41. Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 461.
42. da Silva Júnior, E. N.; de Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Nogueira, C. M.; Ferreira, V. F.; Azeredo, R. B. V.; *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 1158.
43. da Silva Júnior, E. N.; Simone, C. A.; Goulart, M. O. F.; Andrade, C. K. Z.; Sales, S. R.; Pinto, A. V.; *Acta Cryst. E* **2008**, *E64*, o2348.
44. Farrugia, L. J.; *ORTEP-3 for Windows version 1.07*; *J. Appl. Cryst.*, *30*, pag. 565
45. POV-ray™ rendering engine for Windows. Version 3.1g.watcom.win32. Copyright © 1991-1999 by the POV team.
46. a) Nakayama, G. R.; Caton, M. C.; Nova, M. P.; Parandoosh, Z.; *J. Immunol. Methods* **1997**, *204*, 205; b) Hamid, R.; Rotshteyn, Y.; Rabadi, L.; Parikh, R.; Bullock, P.; *Toxicol. In Vitro* **2004**, *18*, 703; c) O'Brien, J.; Wilson, I.; Orton, T.; Pognan, F.; *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 5421.



47. Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; da Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193.
48. Bayen, S.; Barooah, N.; Sarma, R. J.; Sen, T. K.; Karmakar, A.; Baruah, J. B.; *Dyes Pigment.* **2007**, *75*, 770.
49. a) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cruz-Lopez, O.; Cara, C. L.; Balzarini, J.; Hamel, E.; Canella, A.; Fabbri, E.; Gambari, R.; Basso, G.; Viola, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2022. b) Kumar, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N. E.; Khan, S. R.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2813. c) Bhat, B. A.; Dhar, K. L.; Puri, S. C.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Qazib, G. N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177. d) Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N. E.; Huang, P.; Khana, S. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3491.
50. Eicher, T.; Hauptmann, S.; "The Chemistry of Heterocycles - Structure, Reactions, Syntheses and Applications"; pp. 1-4. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA (2003).
51. a) Scheibye, S.; Pedersen, E. S.; Lawesson, S. O.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229; b) Clausen, K.; Thorsen, M.; Lawesson, S. O.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3635; c) Lajote, J.; Lepine, F.; Maziak, L.; Belleau, B.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815.
52. Calas, M.; Ouattara, M.; Piquet, G.; Ziora, Z.; Bordat, Y.; Ancelin, M. L.; Escale, R.; Vial, H.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6307.
53. Kuettel, S.; Zambon, A.; Kaiser, M.; Brun, R.; Scapozza, L.; Perozzo, R.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5833.
54. Neves-Pinto, C.; Malta, V. R. S.; Pinto, M. C. F. R.; Santos, R. H. A.; de Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2112.
55. Lima, N. M. F.; Correia, C. S.; Leon, L. L.; Machado, G. M. C.; Madeira, M. F.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. F.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2004**, *99*, 757.
56. Deveau, A. M.; Costa, N. E.; Joshi, E. M.; Macdonald, T. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3522.



57. Venkatesan, A. M.; Agarwal, A.; Abe, T.; Ushiroguchi, H.; Ado, M.; Tsuyoshi, T.; dos Santos, O.; Li, Z.; Francisco, G.; Lin, Y. I.; Petersen, P. J.; Yang, Y.; Weiss, W. J.; Shlaes, D. M.; Mansoura, T. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1890.
58. Ezabadi, I. R.; Camoutsis, C.; Zoumpoulakis, P.; Geronikaki, A.; Sokovic, M.; Glamocilija, J.; Ciric, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1150.
59. Yeates, C. L.; Batchelor, J. F.; Capon, E. C.; Cheesman, N. J.; Fry, M.; Hudson, A. T.; Pudney, M.; Trimming, H.; Woolven, J.; Bueno, J. M.; Chicharro, J.; Fernández, E.; Fiandor, J. M.; Gargallo-Viola, D.; de las Heras, F. G.; Herreros, E.; León, M. L.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2845.
60. da Silva Júnior, E. N.; Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Ferreira, V. F.; Menna-Barreto, R. F. S.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; de Simone, C. A.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774.
61. a) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. J. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569. b) Aitken, R. A.; Argyropoulos, N. G.; Bansal, R. K.; Begtrup, M.; Bradley, P. A.; Brigas, A. F.; Collier, S. J.; Curtis, A. D. M.; Gilchrist, T. L.; Gupta, N.; Hemming, K.; Paton, R. M.; Storr, R. C.; Tomé, A. C.; Weaver, G. W.; Wilkins, D. J.; "Science of Synthesis"; Georg Thieme Verlag – Stuttgart, New York (2004).
62. Wamhoff, H., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, (1984); Vol. 5, Part 4A, p 669.
63. Fan, W-Q.; Katritzky, A. R., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier: Oxford, (1996); Vol. 4, p 1.
64. Wolff, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 125.
65. Jiang, L.; Davison, A.; Tennant, G.; Ramage, R.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14233.
66. Fabian, W. M. F.; Bakulev, V. A.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5801.
67. Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anac, O.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 215.
68. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D. Y.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
69. L'Abbé, G.; *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.



70. Rostovtsev, V. V.; Green, G. L.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
71. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
72. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
73. Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984.
74. Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Deshpande, M. V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043.
75. Imperio, D.; Pirali, T.; Galli, U.; Pagliai, F.; Cafici, L.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6748.
76. Odds, F. C.; Brown, A. J. P.; Gow, N. A. R.; *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272.
77. a) Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259; b) Sackett, D. L.; *Pharmacol. Ther.* **1993**, *59*, 163.
78. Ramos, E. I.; Garza, K. M.; Krauth-Siegel, R. L.; Bader, J.; Martinez, L. E.; Maldonado, R. A.; *J. Parasitol.* **2009**, *95*, 461.
79. Chemin, L. S.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debreu, M. A.; Landry, V.; Sergheraert, C.; Croft, S. L.; Siegel, R. L. K.; Charvet, E. D.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 548.
80. Hernández, D. M.; de Moura, M. A. B. F.; Valencia, D. P.; González, F. J.; González, I.; de Abreu, F. C.; da Silva Júnior, E. N.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Goulart, M. O. F.; Frontana, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3414.
81. Lee, B. Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.
82. Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12210.
83. Katritzky, A. R.; Rogovoy, B. V.; Kovalenko, K. V.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4941.
84. Demko, Z. P.; Sharpless, K. B.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525.
85. Li, C. J.; Li, Y.-Z.; Pinto, A. V.; Pardee, A. B.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 13369.
86. Hooker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1190.



87. Cruz, F. S.; Gilbert, B.; Lopes, J. N.; Pinchin, R.; Pinto, A. V.; *Rev. Latinoamer. Quím.* **1977**, *8*, 138.
88. Coura, J. R. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2007**, *102*, 113.
89. Moncayo, A.; Ortiz-Yanine, M. I.; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2006**, *100*, 663.
90. Higuchi, M. L.; Benvenuti, L. A.; Martins Reis, M.; *Cardiovasc. Res.* **2003**, *60*, 96.
91. Galvão, C.; Carvalho, R.; Rocha, D. S.; Jurberg, J.; *Zootaxa* **2003**, *202*, 1.
92. Barrett, M. P.; Burchmore, R. J. S.; Stich, A.; Lazzari, J. O.; Frasc, A. C.; Cazzulo, J. J.; Krishna, S.; *Lancet* **2003**, *362*, 1469.
93. Prata, A.; *Lancet Infect. Dis.* **2001**, *1*, 92.
94. a) Shikanai-Yasuda, M. A.; Marcondes, C. B.; Guedes, L. A.; Siqueira, G. S.; Barone, A. A.; Dias, J. C.; Amato-Neto, V.; Tolezano, J. E.; Peres, B. A.; Arruda Jr. E. R.; *Rev. Inst. Med. Trop.* **1991**, *33*, 351. b) Herwaldt, B. L.; *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*, 659. c) Camandaroba, E. L.; Pinheiro, C. M. L.; Andrade, S. G.; *Rev. Inst. Med. Trop.* **2002**, *44*, 97.
95. Tapia, R. A.; Salas, C.; Morello, A.; Maya, J. D.; Toro-Labbé, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2451
96. Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; *J. Med. Chem.* In press; DOI: 10.1021/jm9004835.
97. Goulart, M. O. F.; Zani, C. L.; Tonholo, J.; Freitas, L. R.; de Abreu, F. C.; Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Starling, S.; Chiari, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2043.
98. Ferreira, V. F.; Jorqueira, A.; Souza, A. M. T.; da Silva, M. N.; de Souza, M. C. B. V.; Gouvêa, R. M.; Rodrigues, C. R.; Pinto, A. V.; Castro, H. C.; Santos, D. O.; Araújo, H. P.; Bourguignon, S. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5459.
99. Ver seção experimental.
100. de Castro, S. L.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; *Microbios* **1994**, *78*, 83.
101. Pinto, A. V.; Neves-Pinto, C.; Pinto, M. C. F. R.; Santa-Rita, R. M.; Pezzella, C.; de Castro, S. L.; *Arzneim-Forsch* **1997**, *47*, 74.



102. Neves-Pinto, C.; Dantas, A. P.; Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Polequevitch, P. F.; Pinto, M. C. F. R.; de Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *Arzneim-Forsch* **2000**, *50*, 1120.
103. Menna-Barreto, R. F. S.; Henriques-Pons, A.; Pinto, A. V.; Morgado-Diaz, J. A.; Soares, M. J.; de Castro, S. L.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 1034.
104. Menna-Barreto, R. F. S.; “Naftoquinonas e derivados: estudo da atividade, mecanismo de ação e indução de morte celular em *Trypanosoma cruzi*”, Tese de Doutorado, Instituto Oswaldo Cruz, (2008).
105. Pinto, A. V.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C. F. R.; Emery, F. S.; de Moura, K. C. G.; Carvalho, C. E. M.; Brinn, I. M.; *Heterocycles* **1997**, *45*, 2431.
106. Andrade-Neto, V. F.; Goulart, M. O. F.; Silva Filho, J. F.; da Silva, M. J.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1145.
107. Goulart, M. O. F.; Cioletti, A. G.; de Souza Filho, J. D.; de Simone, C. A.; Castellano, E. E.; Emery, F. S.; de Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3581.
108. Yang, R. Y.; Kizer, D.; Wu, H.; Volckova, E.; Miao, X. S.; Ali, S. M.; Tandon, M.; Savage, R. E.; Chan, T. C. K.; Ashwell, M. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5635.
109. Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Zukerman-Schpector, J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6135.
110. da Silva, M. N.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; *Arkivoc* **2003**, 156.
111. Emery, F. S.; Silva, R. S. F.; de Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Amorim, M. B.; Malta, V. R. S.; Santos, R. H. A.; Honório, K. M.; da Silva, A. B. F.; Pinto, A. V.; *An. Acad. Bras. Cienc.* **2007**, *79*, 29.
112. da Silva, F. C.; Jorqueira, A.; Gouvêa, R. M.; de Souza, M. C. B. V.; Howie, R. A.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F.; *Synlett* **2007**, *20*, 3123.
113. Sacau, E. P.; Delgado, J. S.; Braun, A. E.; Ravelo, A. G.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 437.



114. Silva, R. S. F.; Guimarães, T. T.; Teixeira, D. V.; Lobato, A. P. G.; Pinto, M. C. F. R.; de Simone, C. A.; Soares, J. G.; Cioletti, A. G.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1074.
115. Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S. M.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 834.
116. Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Rosa, M. A.; Vargas, M. D.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9569.
117. de Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C. R. F.; Dantas, A. P.; Salomão, K.; Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 325.
118. da Silva, M. N.; “Estudo das sínteses de orto-quinona metídio e orto-diazonaftoquinonas”, Tese de Doutorado, UFF, (2003).
119. Nicolaidis, D. N.; Gautam, D. R.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Kontogiorgis, C. A.; *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 605.
120. Nicolaidis, D. N.; Gautam, D. R.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Fylaktakidou, K. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 323.
121. a) Hooker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1181. b) Hooker, S. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1168.
122. a) Ettliger, M. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3472. b) Yakubovskaya, Y. A.; Kochergina, T. Y.; Denisenko, V. A.; Berdyshev, D. V.; Glazunov, V. P.; Anufriev, V. P.; *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* **2006**, *55*, 301.
123. da Silva Júnior, E. N.; Pinto, M. C. F. R.; de Moura, K. C. G.; de Simone, C. A.; Nascimento, C. J.; Andrade, C. K. Z.; Pinto, A. V.; *Tetrahedron* **2009**, *50*, 1575.
124. Pinto, C. N.; Quinonas Bioativas de Tabebuia: Reatividade Química e Potencial na síntese de Heterocíclicos, Tese de Doutorado, UFRJ, (1998).



ANEXO

**Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C ,
Espectros de Infravermelho e Espectros de Massas de Alta e
Baixa Resolução**

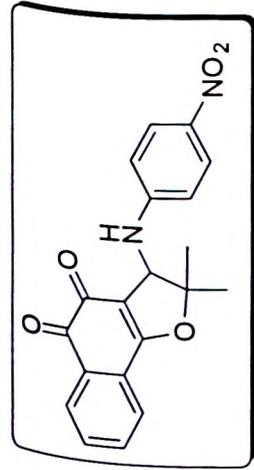
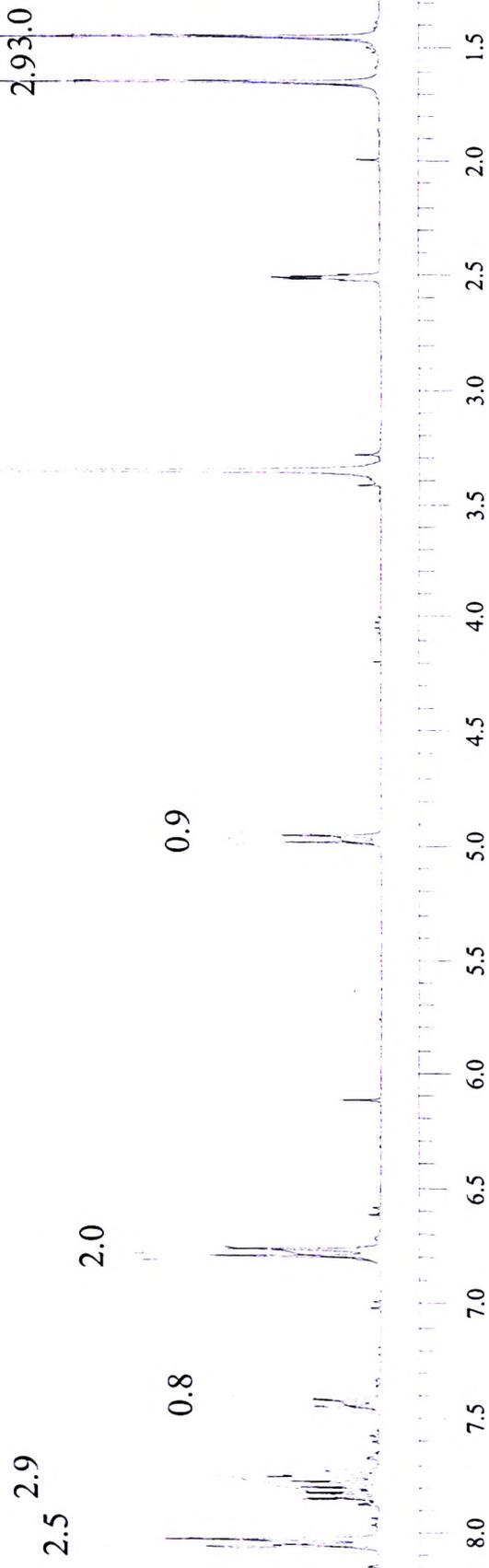


Figura 1: Espectro de RMN de ^1H , DMSO-d_6 , (300 MHz), da substância 41



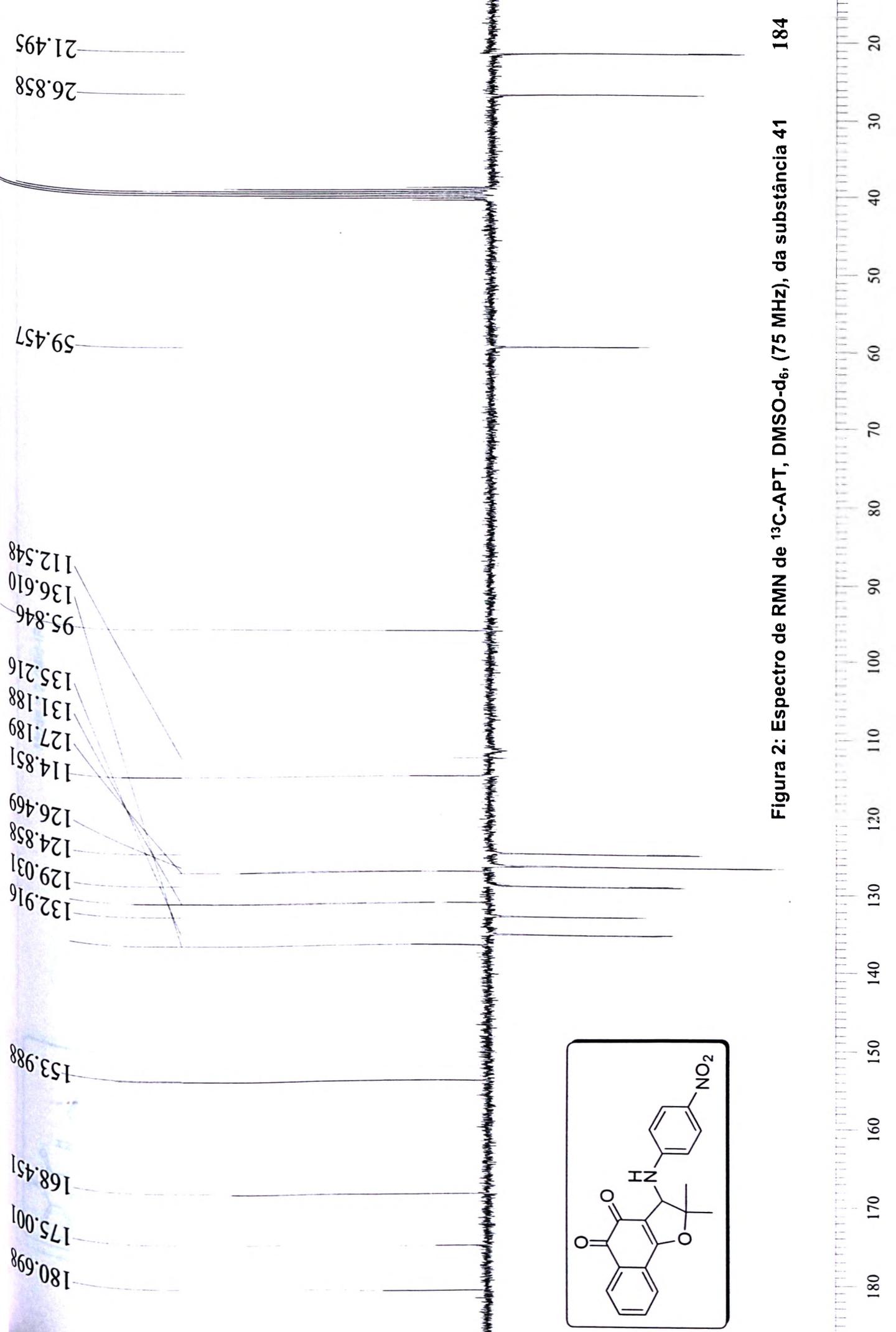
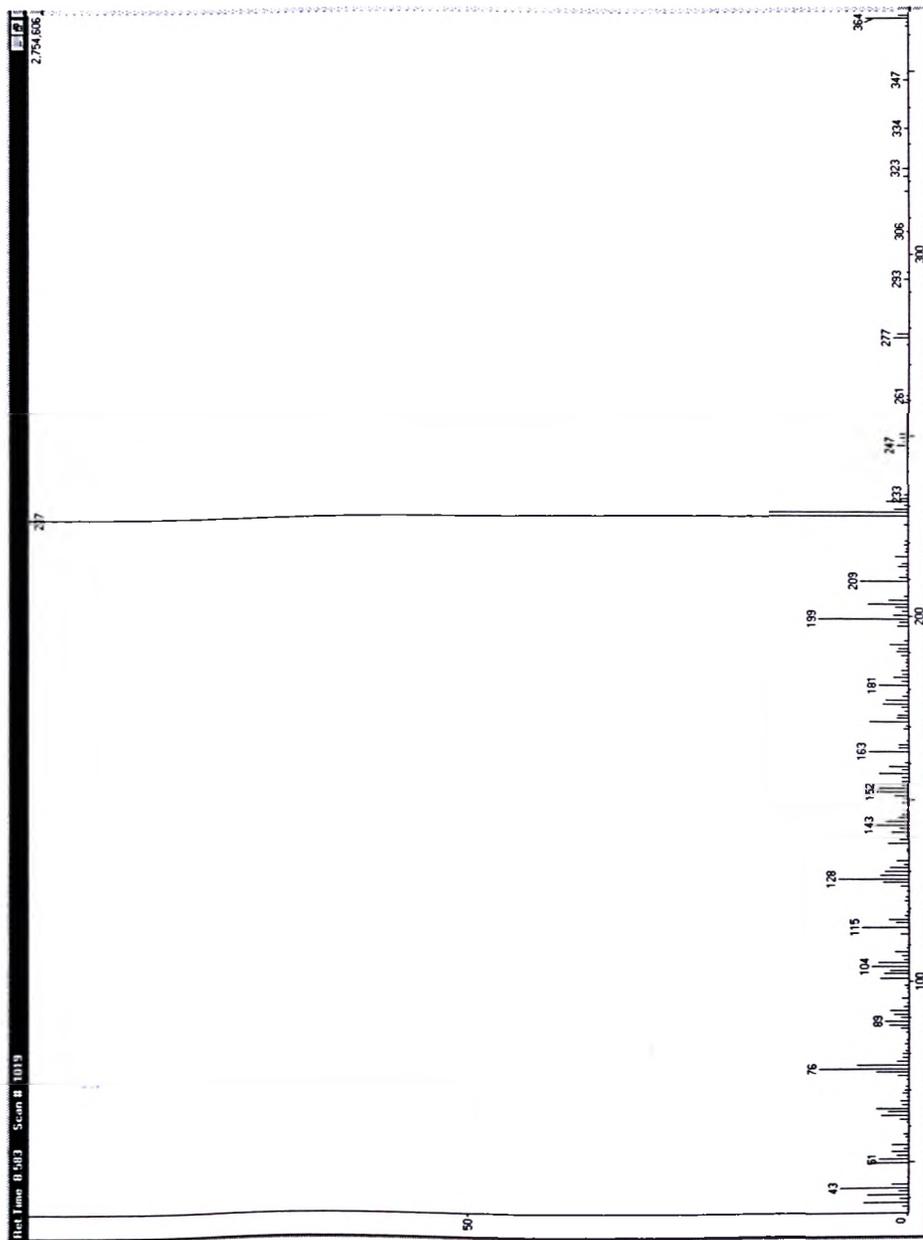
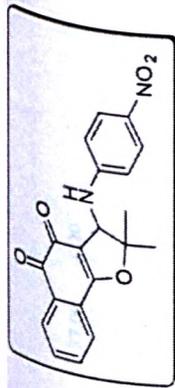


Figura 2: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, DMSO- d_6 , (75 MHz), da substância 41

Figura 4: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 41



37.00	0.20	98.20	0.26	159.10	2.20	228.25	15.72
38.00	0.73	99.15	0.46	160.15	0.51	229.25	1.54
39.00	5.13	101.00	3.24	163.05	4.59	230.20	0.47
40.05	1.04	102.15	2.79	164.10	1.11	231.20	2.41
41.05	4.69	103.15	2.11	165.15	1.17	232.20	0.99
42.10	1.19	104.10	4.18	166.15	0.31	233.15	0.54
43.05	7.68	105.10	3.43	169.20	0.59	244.25	0.24
44.05	1.88	106.10	0.58	170.15	0.34	247.05	1.21
45.90	0.20	107.10	0.77	171.15	4.43	248.20	0.54
50.05	4.34	108.20	1.63	172.15	1.34	249.15	0.84
51.10	3.31	109.15	0.32	173.10	1.29	250.20	0.93
52.10	1.33	110.05	0.21	174.10	0.51	259.20	0.54
53.05	1.92	113.10	0.90	175.15	0.79	260.10	0.23
54.05	0.55	114.95	5.35	176.15	2.88	261.10	0.23
55.05	1.96	116.10	1.45	177.15	2.56	275.15	0.27
56.10	0.19	117.10	2.26	178.15	0.72	277.10	1.82
57.10	0.40	118.15	0.53	179.20	0.23	278.10	1.31
58.10	0.57	119.20	0.25	181.15	3.32	293.15	0.59
61.10	0.22	121.05	0.20	182.10	0.82	295.20	0.28
62.10	1.04	122.15	0.46	183.20	1.71	306.15	0.23
63.10	3.10	123.25	0.41	184.20	0.74	317.20	0.53
64.10	2.37	124.75	0.23	185.25	0.83	321.20	0.60
65.10	3.68	126.05	0.90	186.30	0.22	323.25	0.71
66.10	0.86	127.10	2.85	187.20	0.42	334.35	0.45
67.15	0.93	128.10	7.89	188.15	0.24	347.30	0.59
68.10	0.30	129.10	3.26	189.20	0.77	349.35	0.21
69.15	0.75	130.10	2.68	190.15	1.42	362.30	0.39
70.10	0.50	131.10	2.08	191.15	1.20	363.30	0.24
71.10	0.35	132.10	0.57	192.20	2.17	364.20	4.86
73.05	0.27	133.10	1.34	193.15	0.48	365.20	1.20
74.10	1.31	135.70	0.22	197.15	1.26		
75.10	3.72	136.30	0.24	198.15	1.02		
76.10	10.16	137.80	2.34	199.20	10.14		
77.10	5.83	139.05	1.06	200.25	1.69		
78.10	1.41	140.10	0.38	201.20	0.74		
79.10	0.67	141.10	1.91	202.25	1.47		
80.15	0.71	142.10	1.00	203.20	4.53		
81.15	0.33	143.15	3.67	204.25	2.23		
82.00	0.19	144.15	2.58	205.25	0.54		
82.95	0.44	145.10	1.17	209.20	5.45		
84.00	0.25	146.10	0.66	210.25	1.09		
86.10	0.36	147.15	0.47	211.25	0.32		
87.15	0.90	149.20	0.72	212.15	0.33		
88.15	2.27	150.15	0.63	213.20	1.19		
89.05	2.70	151.10	1.62	214.20	0.73		
90.10	0.88	152.15	3.55	216.05	1.48		
91.10	1.70	153.15	3.36	217.20	0.40		
92.10	2.10	154.15	0.74	218.25	0.29		
93.15	0.63	155.15	0.78	219.20	0.46		
94.20	0.24	156.15	0.79	220.25	0.38		
95.60	0.84	157.15	3.34	224.95	0.49		
97.05	0.19	158.20	0.87	227.20	100.00		

180.911
175.372
169.394
152.321
141.509
131.032
127.384
124.966
115.426
129.390
132.380
134.534
96.817
114.793
114.328
62.514
55.686
27.288
21.734

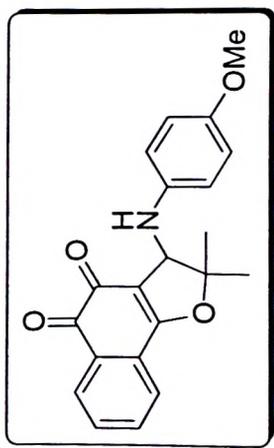
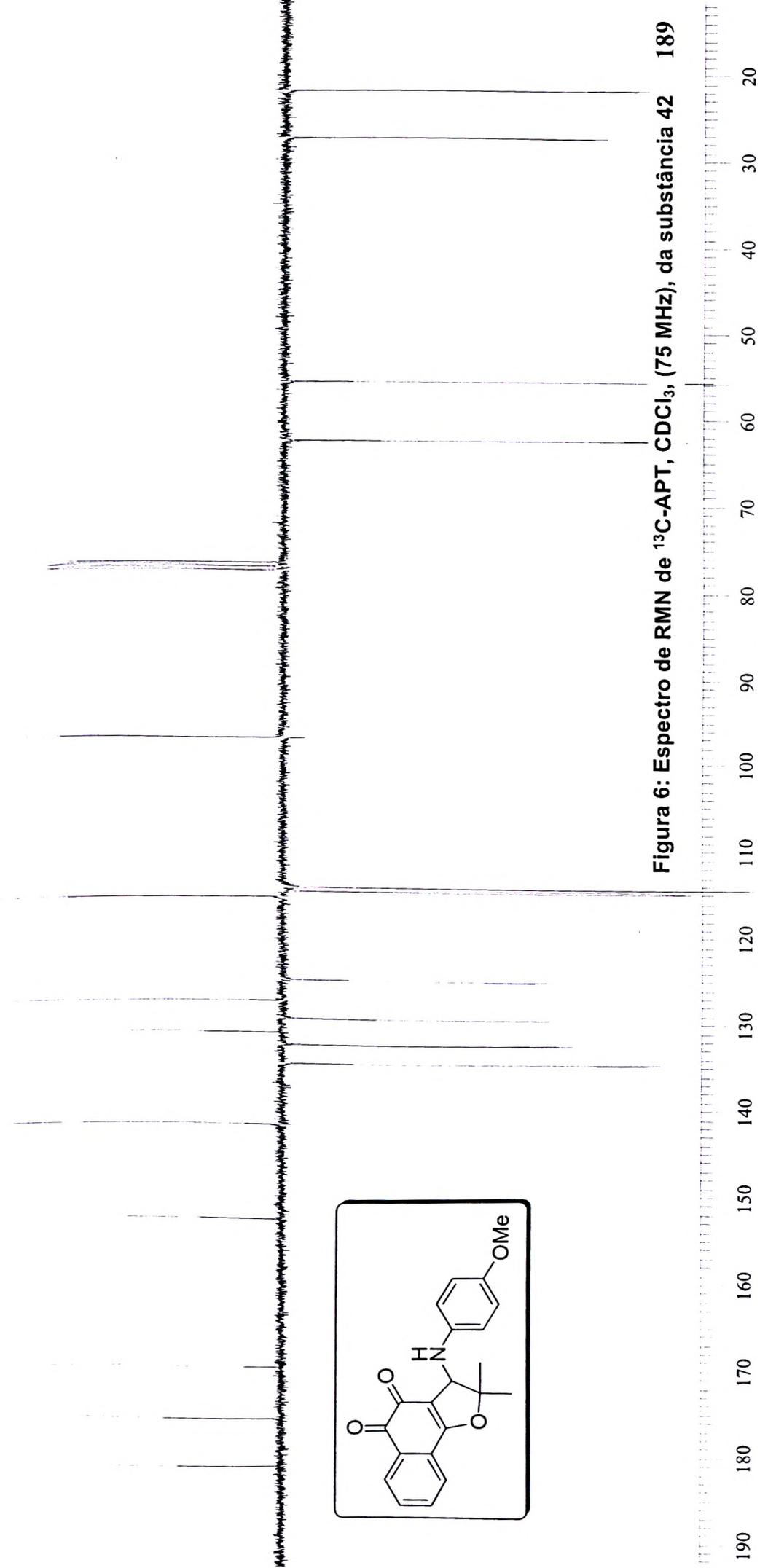


Figura 6: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 42 189

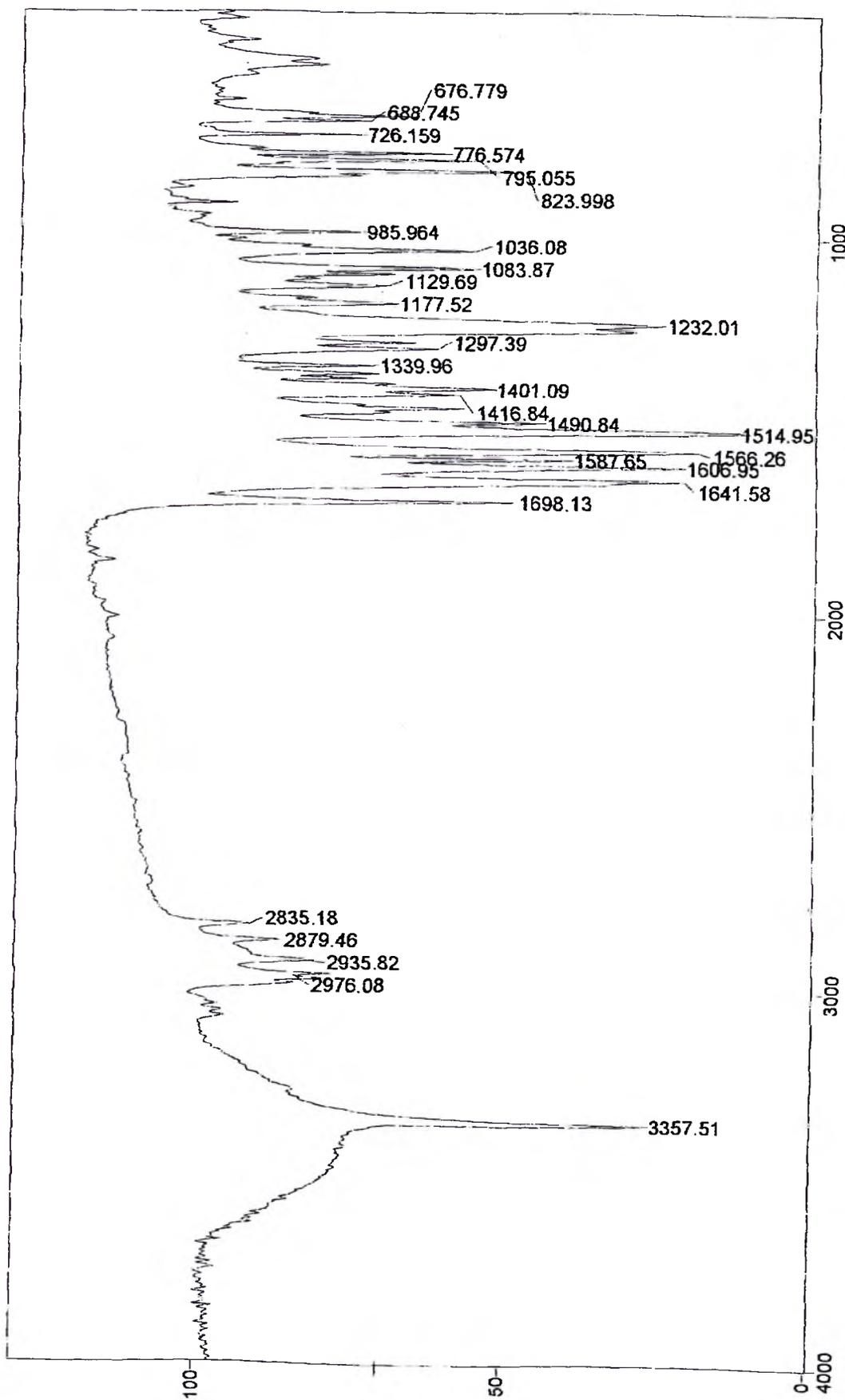
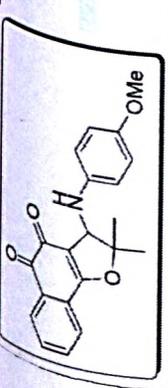


Figura 7: Espectro de Infravermelho da substância 42 (Pastilha de KBr)

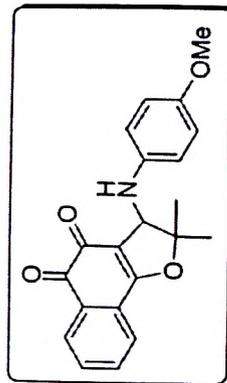
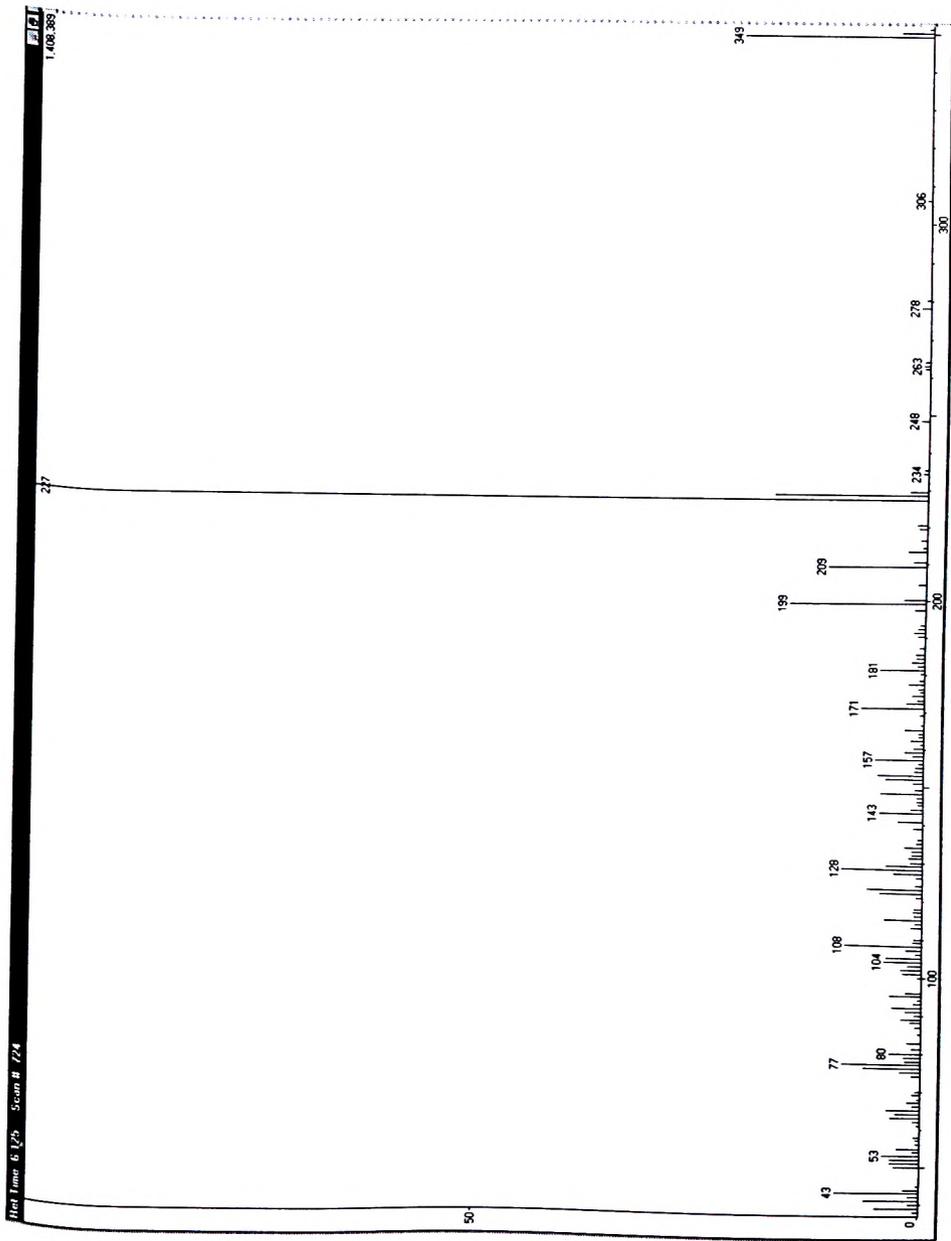
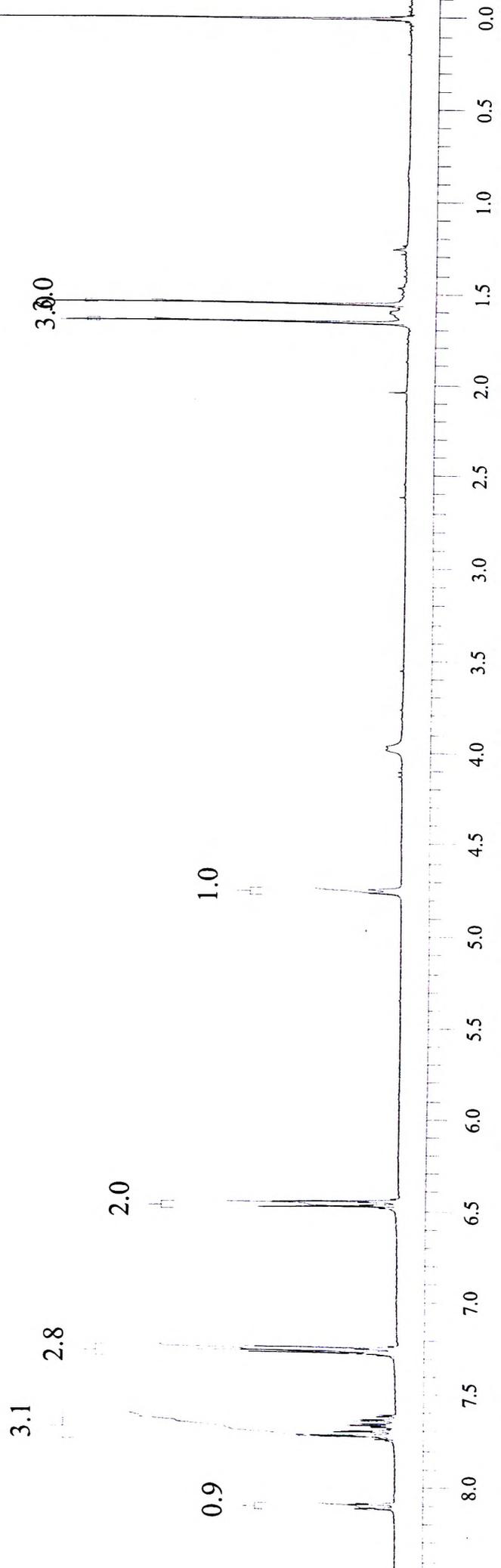
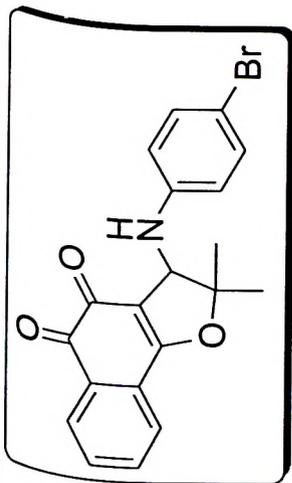


Figura 8: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 42

38.00	0.73	95.90	1.86	155.10	0.95	234.15	0.58
39.05	4.95	100.10	0.46	156.15	0.59	235.10	0.52
40.00	1.21	101.10	2.11	157.10	5.37	248.15	0.97
41.05	6.23	102.15	2.31	158.10	1.25	262.10	0.62
42.05	1.21	103.15	1.62	159.10	2.13	263.00	0.66
43.05	9.49	104.05	4.24	160.10	1.13	264.00	0.56
44.00	1.76	105.05	3.95	161.10	0.42	278.10	1.00
45.05	0.37	106.15	0.75	162.15	1.52	280.10	0.45
50.05	2.95	107.10	1.82	163.15	0.64	306.15	0.53
51.10	3.31	108.10	8.58	164.05	0.64	349.25	21.04
52.00	3.31	109.10	0.99	165.15	2.19	350.30	3.56
53.05	4.18	110.05	0.94	166.20	0.42	351.25	0.53
54.05	0.78	113.00	1.23	169.25	0.53		
55.05	2.54	114.10	0.78	171.05	7.01		
56.10	0.48	115.10	4.19	172.15	2.04		
57.15	0.50	116.20	0.91	173.05	0.86		
58.10	0.69	117.05	1.02	174.20	1.36		
61.00	0.43	118.00	0.94	175.20	0.54		
62.05	0.79	121.05	0.69	176.15	0.74		
63.10	3.30	122.10	4.80	177.25	1.83		
64.05	2.83	123.10	6.17	178.30	0.55		
65.10	3.74	124.10	0.80	180.20	0.46		
66.20	0.89	126.05	0.67	181.15	5.02		
67.10	1.44	127.05	3.24	182.20	0.80		
68.10	0.42	128.05	9.06	183.15	1.43		
69.20	0.91	129.10	4.08	184.15	0.92		
70.10	0.63	130.05	1.41	185.25	1.06		
74.15	1.04	131.15	1.58	187.10	0.61		
75.15	2.32	132.05	1.22	190.10	0.85		
76.10	6.45	133.05	1.29	191.15	1.29		
77.10	8.85	134.10	2.00	192.15	0.84		
78.10	1.76	135.15	0.67	193.15	0.62		
79.10	1.91	136.05	0.64	197.20	1.28		
80.10	3.53	138.95	1.09	199.15	15.28		
81.30	1.00	140.80	2.80	200.25	2.51		
82.75	1.64	143.00	4.88	204.20	0.93		
85.15	0.36	144.10	1.32	209.10	11.03		
87.05	0.69	145.20	0.56	210.30	1.43		
88.10	1.25	146.05	0.73	213.15	2.08		
89.10	2.25	147.05	0.67	214.10	0.54		
90.00	0.87	148.10	4.78	216.15	0.76		
91.10	1.78	149.15	0.98	219.25	0.94		
92.10	3.31	151.00	1.11	220.25	1.17		
93.05	0.91	152.10	4.25	227.10	100.00		
94.05	0.46	153.10	5.10	228.20	17.13		
95.15	3.55	154.15	1.02	229.25	2.01		

Figura 9: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 43



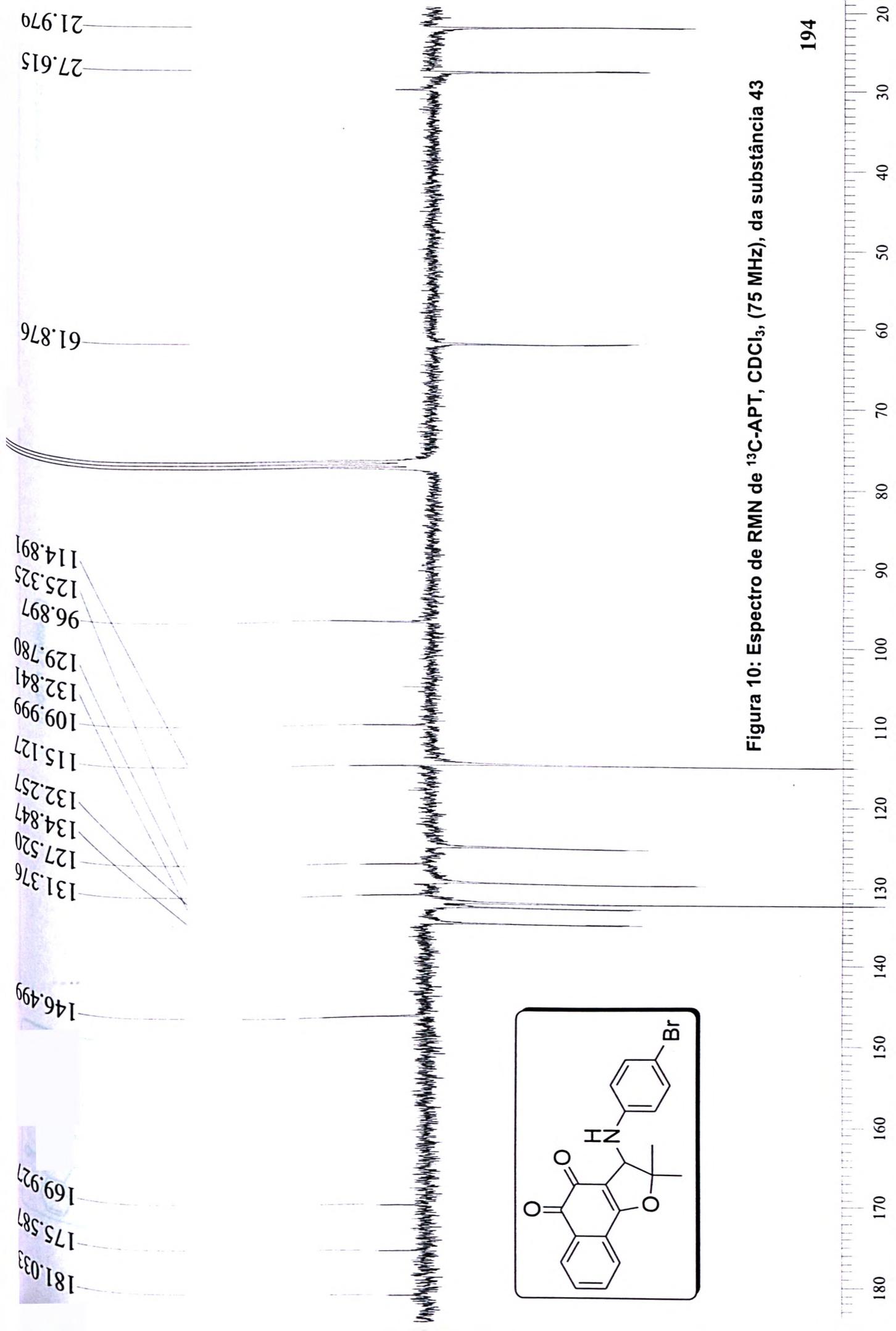


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 43

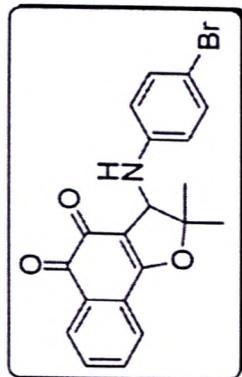
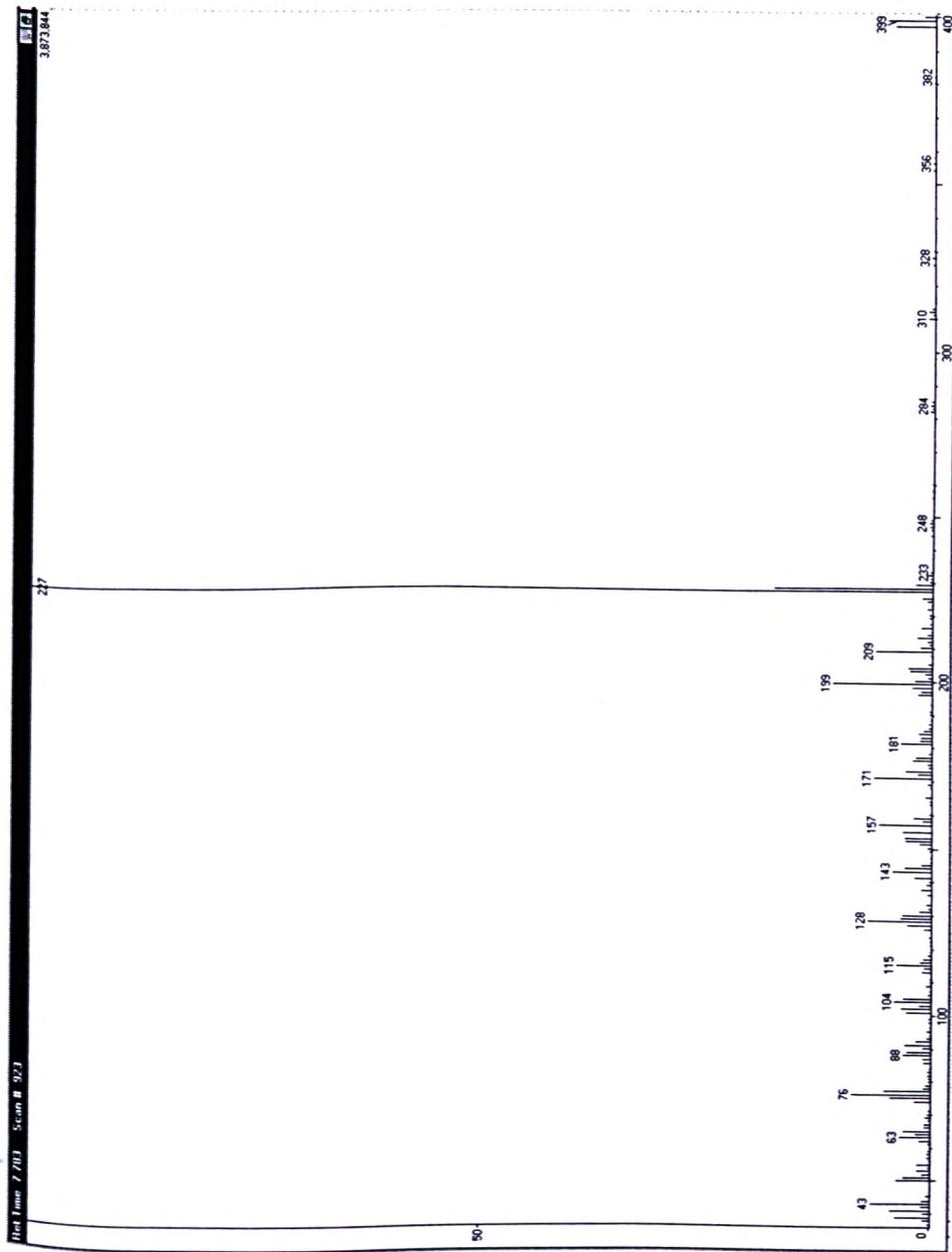
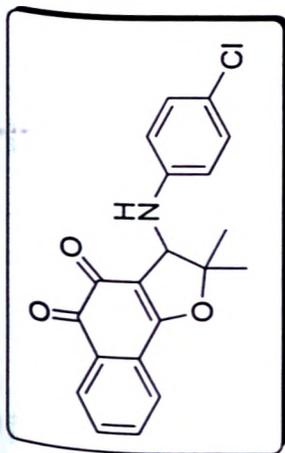


Figura 12: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 43

36.95	0.26	92.15	1.72	151.20	1.38	213.20	1.73
38.00	0.81	93.10	0.47	152.15	2.94	214.20	0.59
39.05	3.88	94.00	0.13	153.15	3.05	215.20	0.16
40.00	0.87	95.30	0.50	154.85	3.26	216.20	1.29
41.05	4.47	96.50	0.20	156.95	5.82	217.30	0.27
42.05	1.05	97.95	0.31	158.10	0.99	219.25	0.37
43.05	6.58	99.10	0.29	159.10	1.98	220.25	0.43
44.05	0.95	100.95	2.81	160.10	0.29	221.85	0.56
45.50	0.54	102.10	3.38	163.15	0.24	223.20	0.22
50.05	3.80	103.10	1.36	164.10	0.31	224.15	0.64
51.10	3.01	104.10	4.14	165.10	0.72	225.10	1.19
52.05	0.91	105.10	3.11	168.15	0.18	227.15	100.00
53.05	1.45	106.20	0.40	169.15	0.52	228.20	17.60
54.05	0.29	107.55	0.18	171.00	6.44	229.20	1.91
55.05	1.53	108.80	0.57	172.10	1.63	230.15	0.38
56.10	0.21	110.00	0.18	173.05	2.88	231.15	0.28
57.10	0.36	111.05	0.19	174.10	0.41	232.15	0.67
58.10	0.37	113.00	1.03	175.10	0.46	233.20	0.29
59.00	0.29	114.10	0.78	176.15	2.08	244.30	0.28
61.10	0.24	115.10	3.90	177.15	1.79	246.25	0.22
62.05	1.23	116.10	1.23	178.20	0.41	247.20	0.34
63.10	3.40	117.05	0.97	181.15	3.47	248.15	0.45
64.10	1.67	118.15	0.34	182.10	1.37	249.20	0.27
65.10	3.03	119.10	0.21	183.15	1.26	256.05	0.17
66.10	0.66	121.10	0.19	184.10	1.44	258.00	0.19
67.15	0.71	122.30	0.15	185.20	0.91	260.05	0.17
68.15	0.25	123.50	0.32	186.15	0.38	282.10	0.48
69.15	0.59	125.90	0.83	187.15	0.37	283.05	0.27
70.10	0.38	127.10	2.73	188.25	0.21	283.95	0.51
71.10	0.24	128.10	7.04	190.10	0.27	284.95	0.34
74.00	1.75	129.05	3.42	191.05	0.28	310.05	0.72
75.10	4.53	130.10	3.20	193.25	0.15	311.00	0.31
76.10	8.78	131.10	1.33	196.05	1.57	312.10	0.71
77.10	5.21	132.15	0.41	197.10	1.29	313.00	0.34
78.10	0.87	133.10	0.62	198.10	2.26	326.10	0.30
79.05	0.55	136.05	0.54	199.20	10.96	328.10	0.37
80.05	0.29	137.70	1.17	200.20	1.94	330.10	0.17
81.05	0.27	139.05	0.62	201.25	0.51	354.15	0.23
82.00	0.37	140.10	0.28	202.20	0.86	356.10	0.32
83.05	0.36	141.10	1.87	203.20	2.47	358.10	0.15
84.05	0.19	142.95	4.33	204.20	2.65	380.15	0.19
85.80	0.81	144.15	3.01	205.15	0.53	382.10	0.19
87.10	0.98	145.10	1.18	208.05	0.17	397.05	4.47
88.15	3.16	146.05	0.22	209.20	6.31	398.85	5.35
89.10	2.71	147.10	0.18	210.20	1.33	400.00	1.21
90.10	0.98	149.25	0.25	211.10	0.42		
91.10	2.87	150.15	0.51	212.20	0.64		

Figura 13: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 44

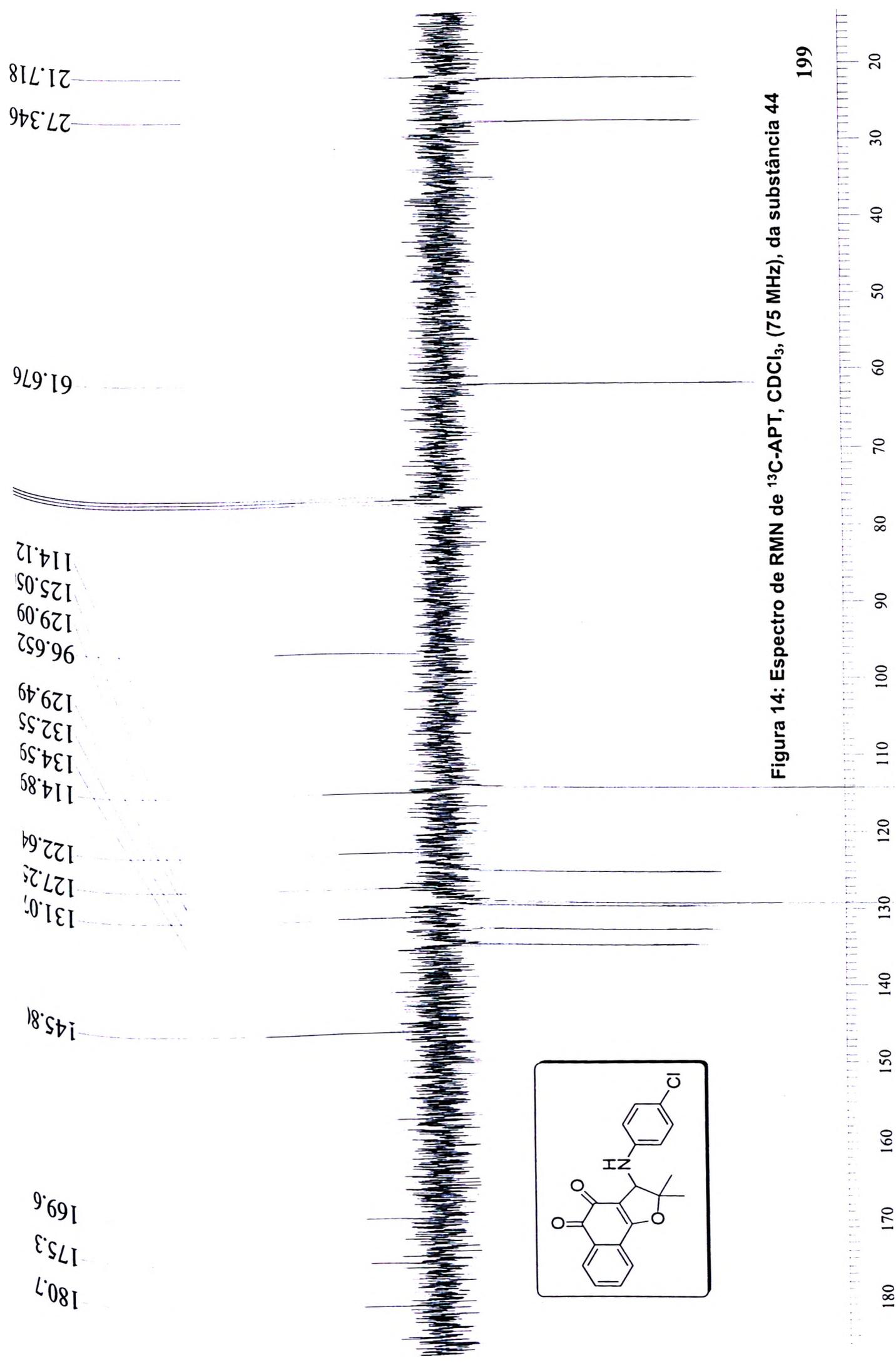


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 44

Mode = 2 (Mid-IR)

02/10/07 09:34

Res = 4 cm-1 22 scans/mln

Apod = Cosine

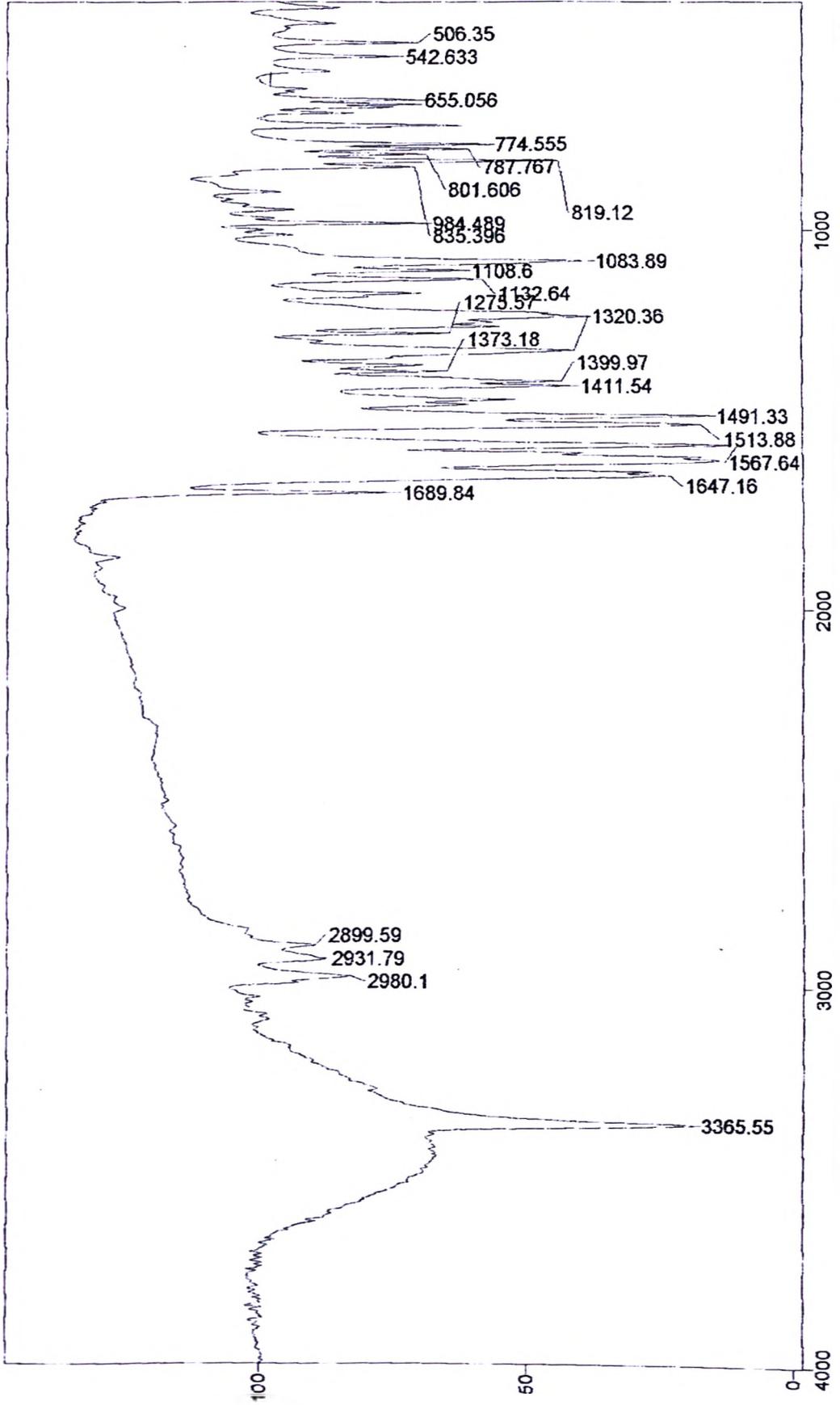
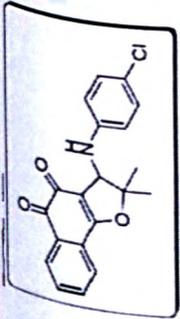


Figura 15: Espectro de Infravermelho da substância 44 (Pastilha de KBr)

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

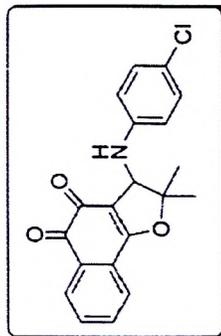
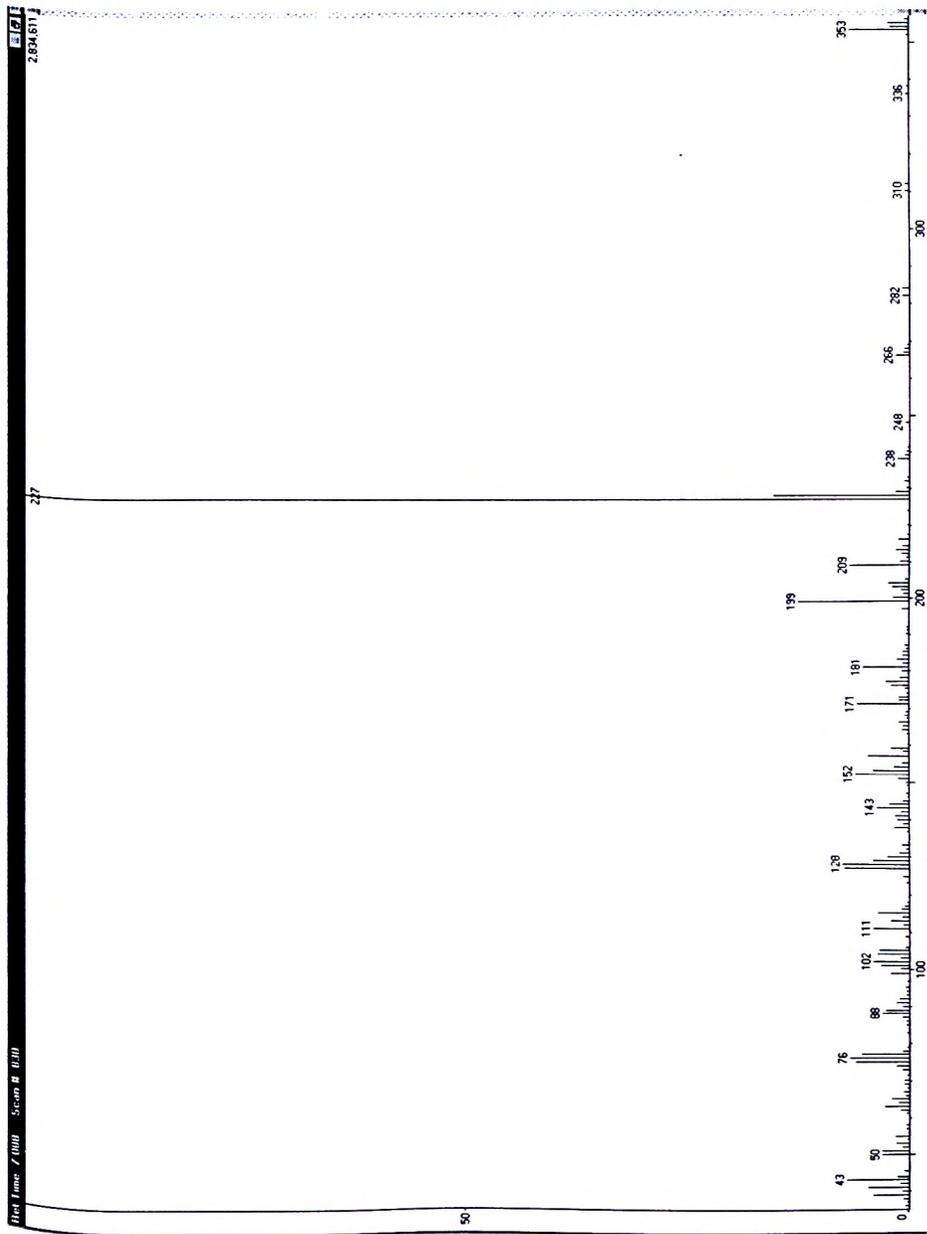
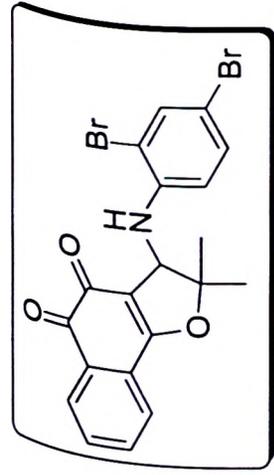


Figura 16: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 44

36.05	0.47	91.10	1.45	150.05	0.38	210.25	1.09
37.05	0.26	92.10	1.12	151.05	1.30	211.20	0.34
38.00	0.72	93.15	0.33	152.10	6.06	212.20	0.93
39.05	4.10	94.10	0.36	153.10	4.09	213.20	1.53
40.00	0.85	95.30	0.53	154.15	1.68	214.30	0.83
41.05	4.62	96.70	0.32	155.15	0.87	216.20	1.31
42.05	1.00	98.95	2.15	157.05	4.61	217.40	0.25
43.05	7.02	100.10	1.08	158.20	0.67	220.20	0.29
44.00	1.35	101.10	3.21	159.10	2.01	224.15	0.22
45.45	0.55	102.15	4.06	160.10	0.21	227.15	100.00
49.05	0.22	103.20	1.06	162.95	0.29	228.25	15.41
50.05	3.17	104.05	3.62	164.15	0.82	229.25	1.61
51.05	3.15	105.10	3.41	165.10	0.74	230.25	0.37
52.05	0.78	106.10	0.44	166.10	1.20	232.20	0.61
53.05	1.51	108.75	0.51	167.10	0.30	233.15	0.24
54.05	0.25	110.95	4.08	168.10	0.55	238.15	1.33
55.05	1.62	112.00	0.71	169.15	0.41	239.15	0.59
56.10	0.18	113.05	2.14	171.10	5.81	240.20	0.44
57.05	0.33	114.05	0.83	172.15	1.18	241.25	0.28
58.15	0.37	115.10	3.59	173.10	1.13	248.15	0.45
61.10	0.33	116.10	0.89	174.10	0.30	266.10	1.59
62.10	1.02	117.10	0.63	175.25	0.44	267.05	0.67
63.10	2.81	118.15	0.23	176.20	2.05	268.10	0.59
64.05	1.24	119.25	0.21	177.10	2.58	269.15	0.26
65.10	2.07	123.15	0.39	178.15	1.00	282.05	0.86
66.05	0.54	124.80	0.73	179.20	0.22	284.10	0.78
67.10	0.71	126.85	7.32	180.05	0.81	310.10	0.49
68.15	0.22	128.05	7.55	181.15	5.19	312.10	0.44
69.15	0.64	129.05	4.10	182.25	0.74	336.10	0.39
70.20	0.58	130.10	2.47	183.15	1.37	338.05	0.27
71.50	0.26	131.10	1.16	184.15	0.71	352.00	0.23
73.00	0.81	132.05	0.37	185.20	0.75	353.20	6.78
74.10	1.53	133.15	0.80	186.15	0.33	354.15	2.12
75.15	6.05	134.05	0.21	187.20	0.51	355.25	2.33
76.10	6.77	136.90	0.28	190.20	0.39	356.25	0.44
77.10	5.37	138.00	1.73	191.20	0.23		
78.10	0.82	139.05	0.67	192.15	0.31		
79.05	0.33	140.05	1.32	197.15	0.67		
83.05	0.22	141.10	1.63	199.10	12.48		
84.10	0.22	142.10	0.88	200.20	1.81		
85.15	0.43	143.10	3.64	201.15	0.69		
86.05	0.40	144.10	2.28	202.20	0.98		
87.05	0.85	145.10	0.71	203.20	1.88		
88.10	3.13	146.05	0.19	204.25	2.38		
89.05	2.73	147.00	0.44	205.25	0.55		
90.10	0.77	149.15	0.31	209.20	6.73		



3.1

3.1
3.2

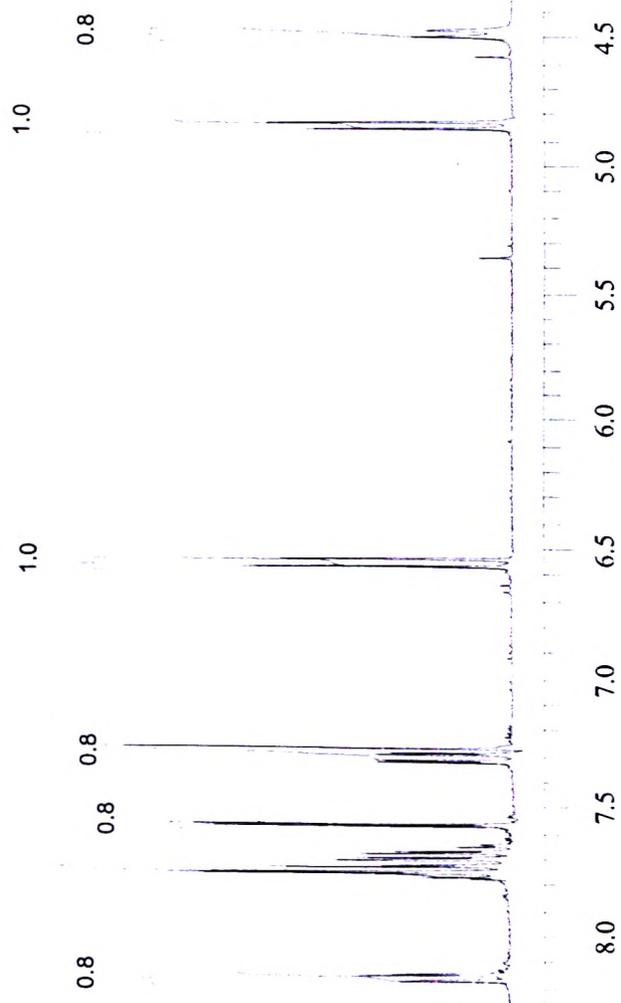


Figura 17: Espectro de RMN de ¹H, CDCl₃, (300 MHz), da substância 45

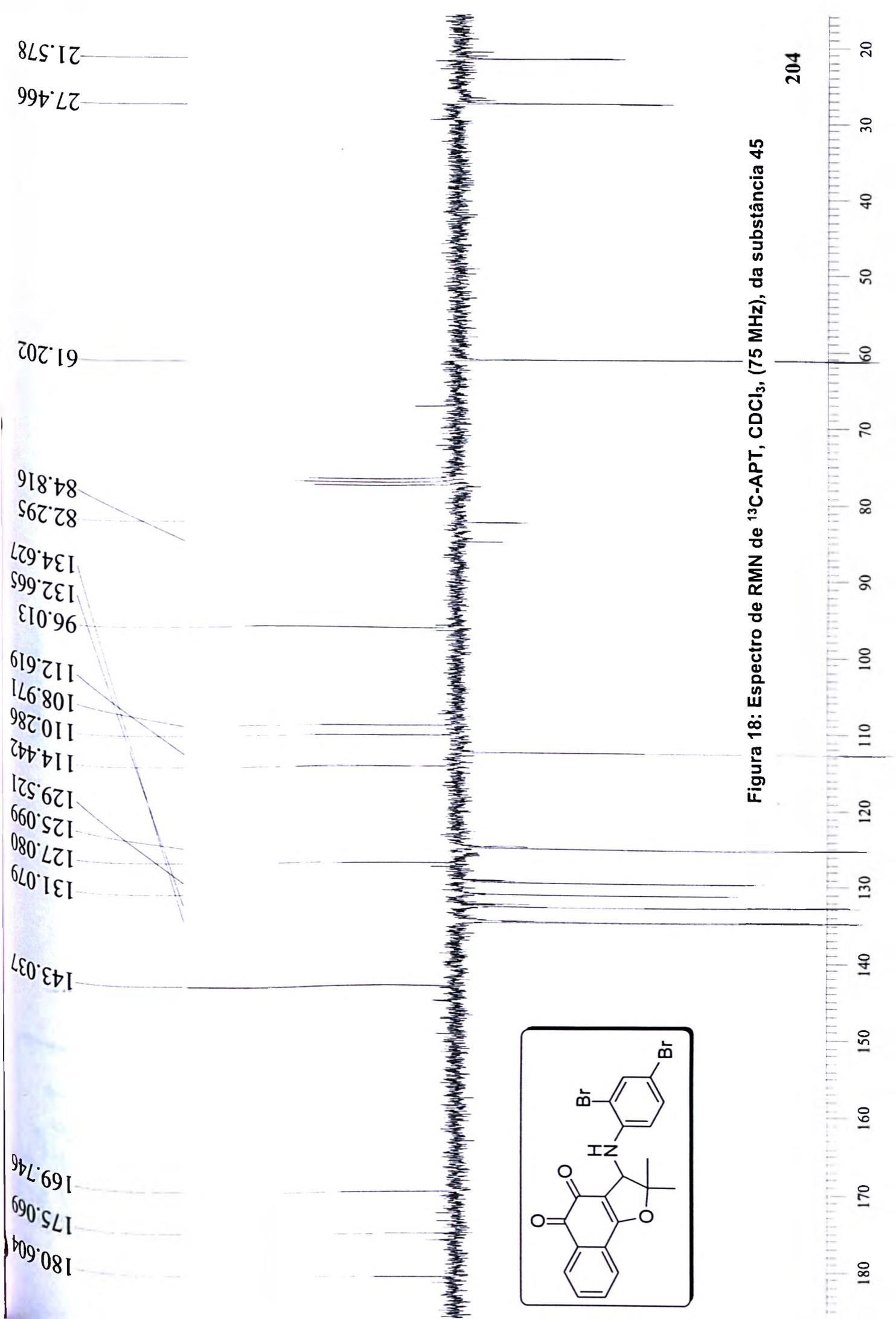


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 45

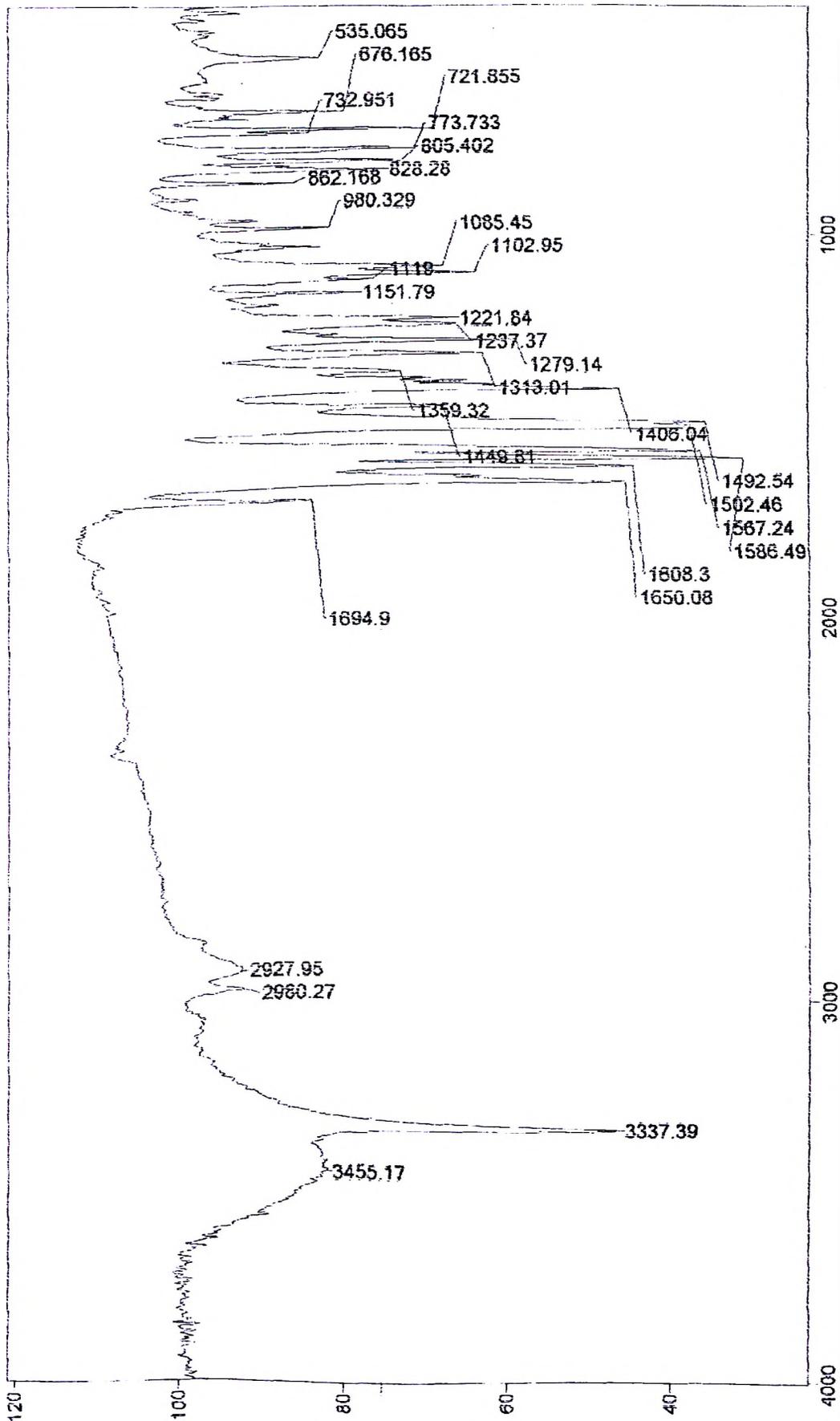
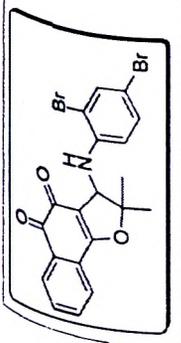
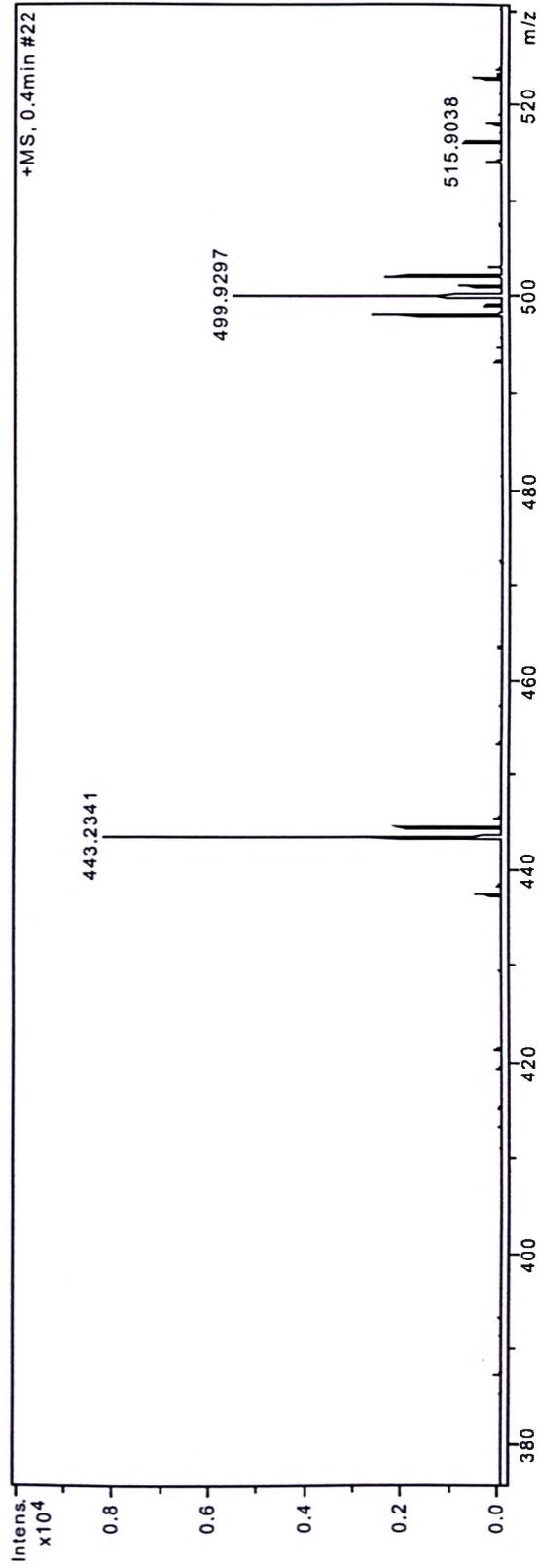


Figura 19: Espectro de Infravermelho da substância 45 (Pastilha de KBr)

Figura 20: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 45

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0.4 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 180
Data: 24/11/08

ESI + MeOH100%



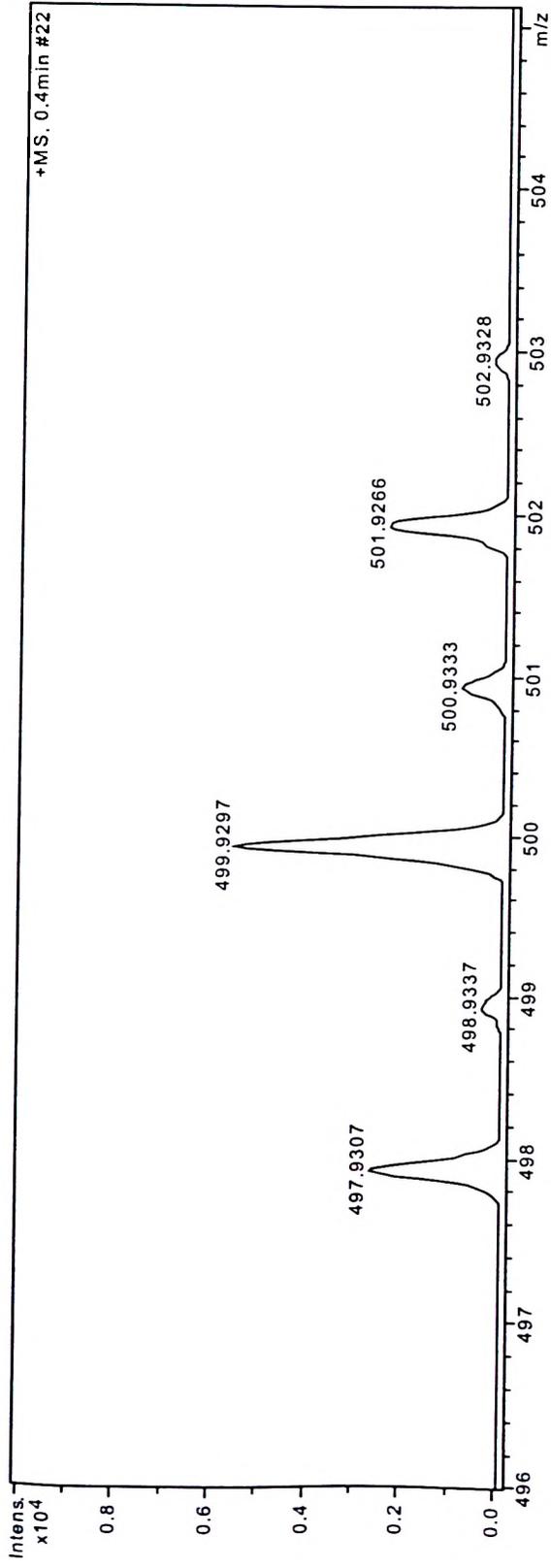


Figura 21: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 45

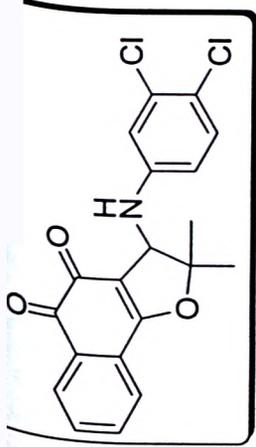
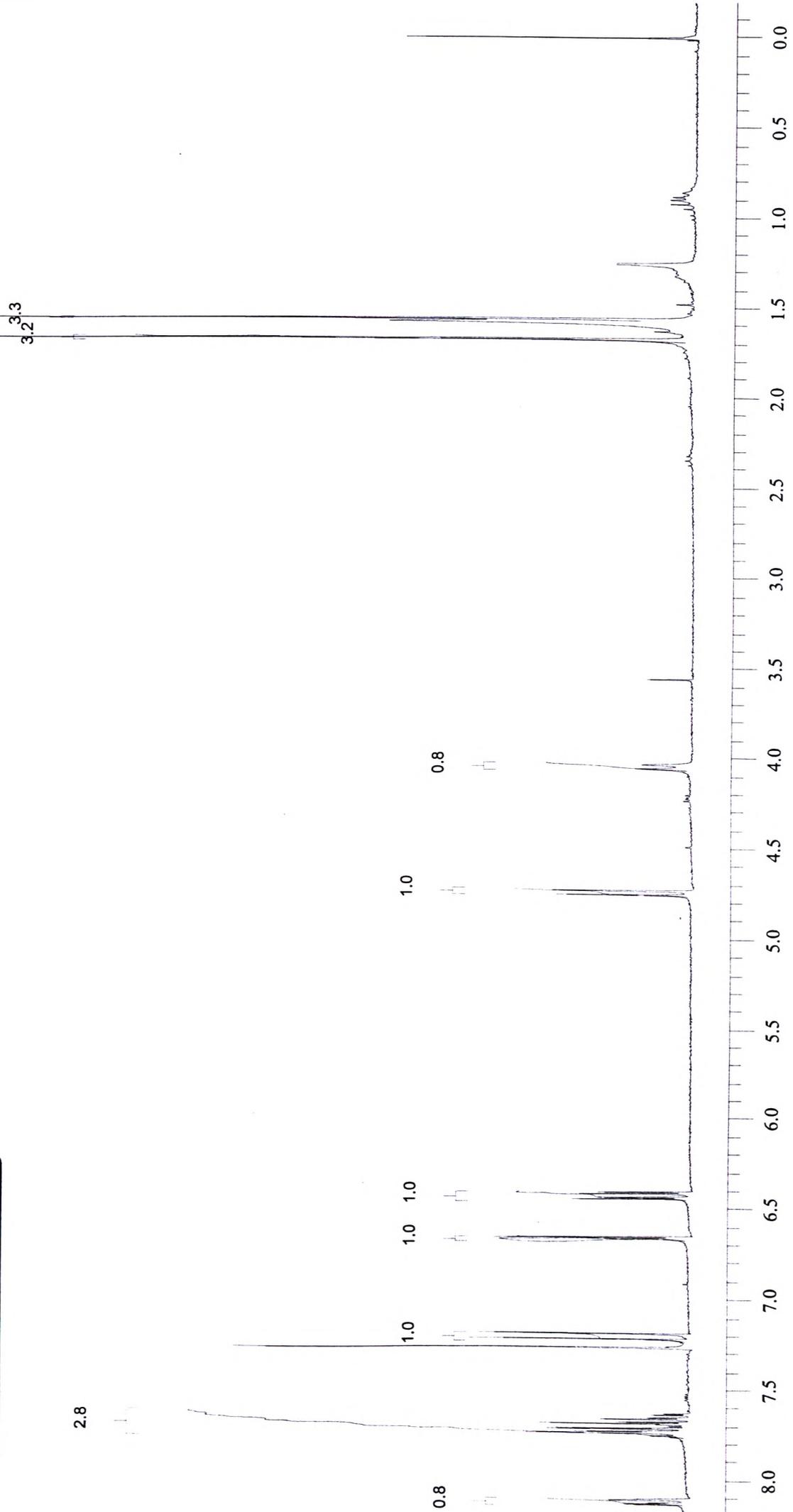


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 46

208



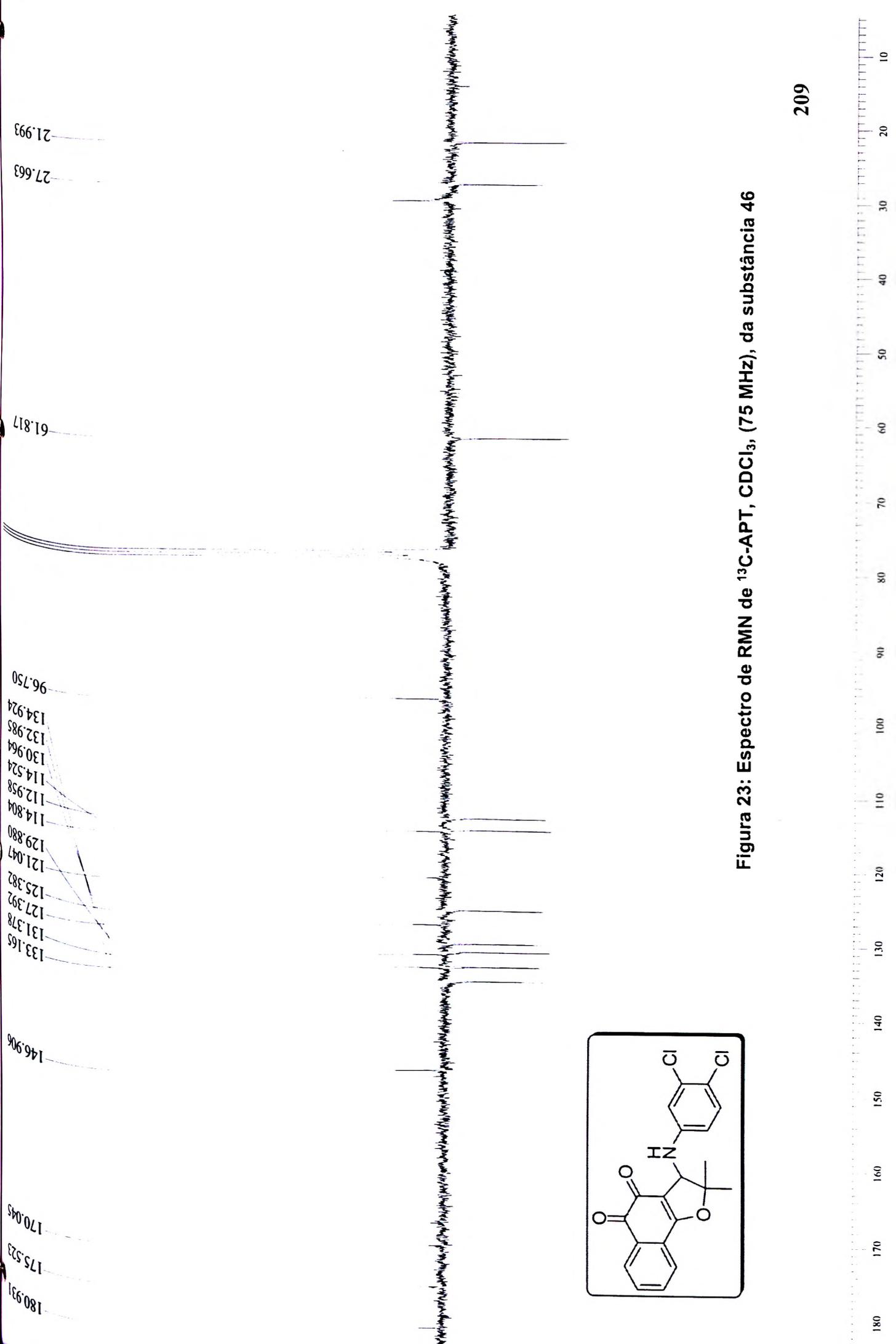


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 46

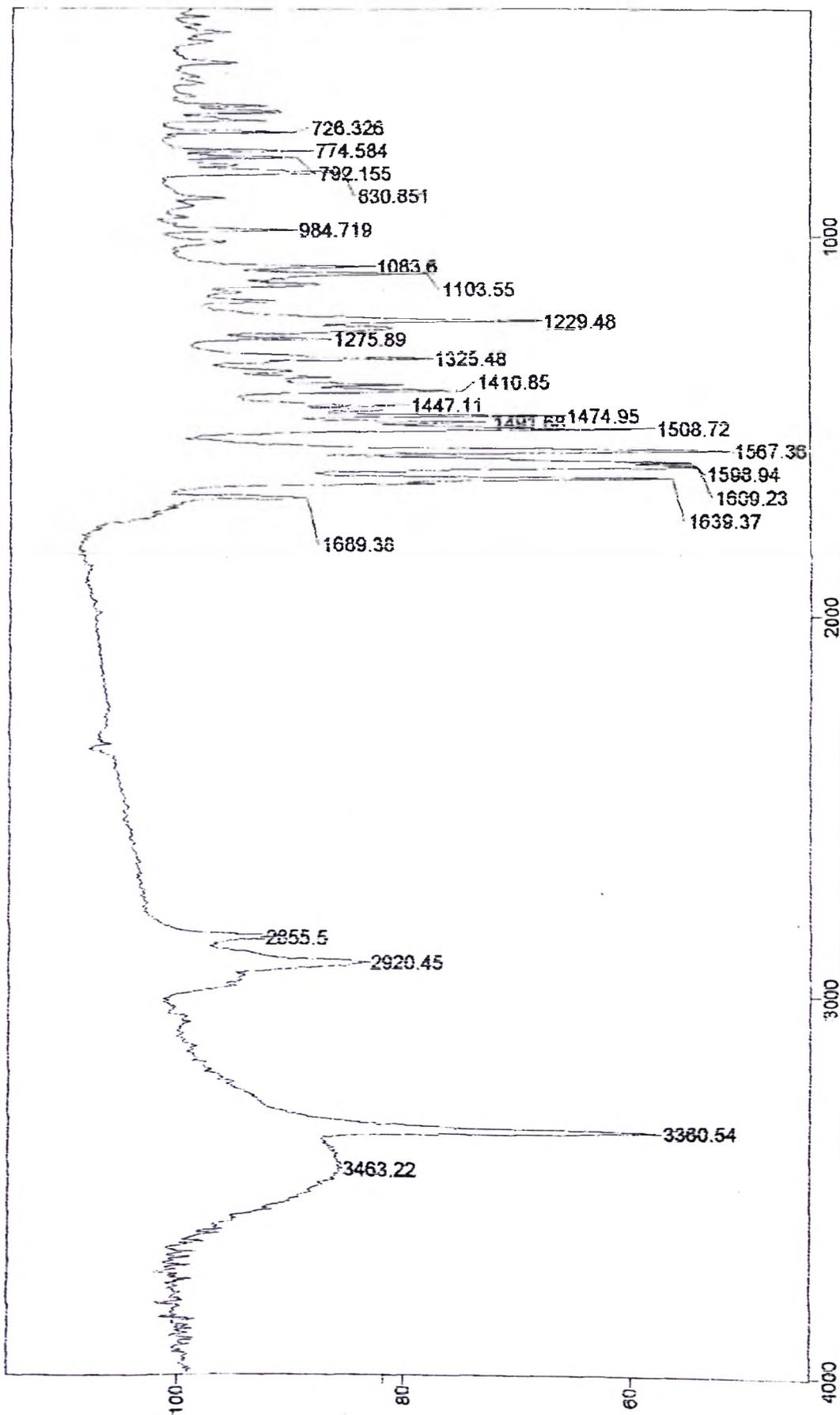
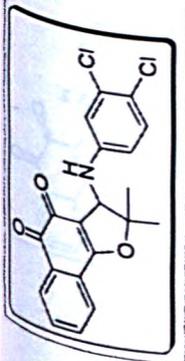


Figura 24: Espectro de Infravermelho da substância 46 (Pastilha de KBr)

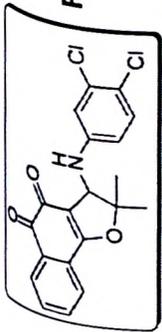


Figura 25: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 46

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

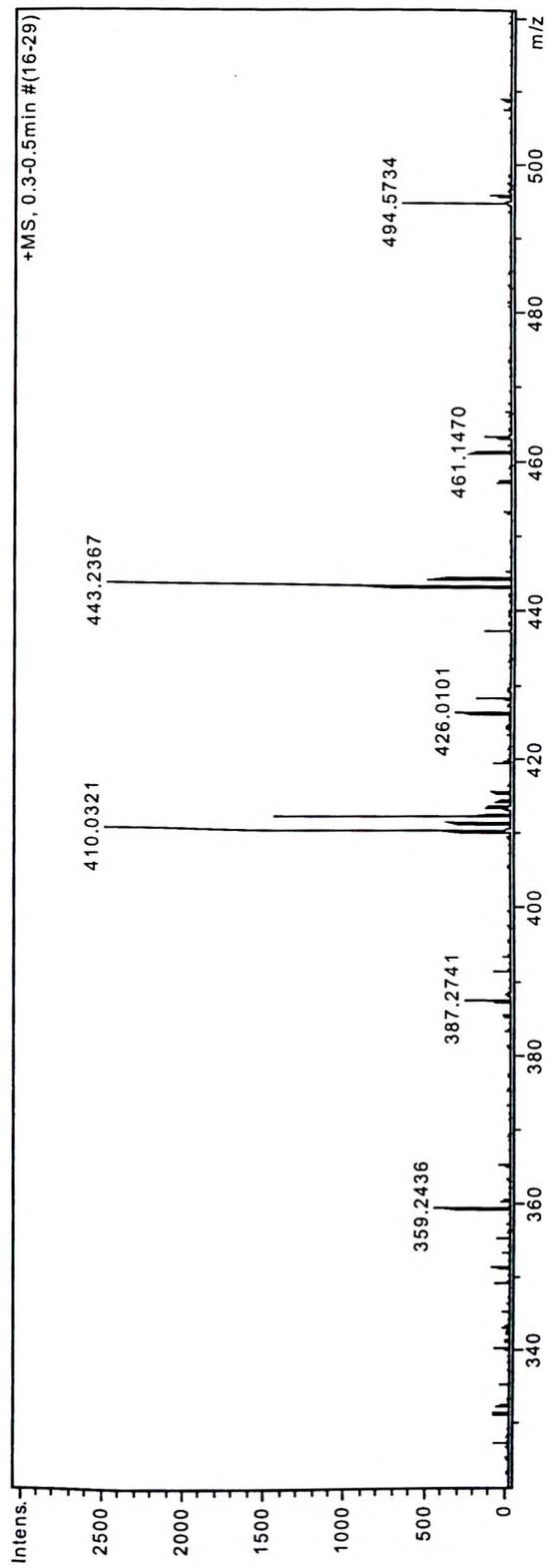
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 24/11/08

ESI + MeOH100%



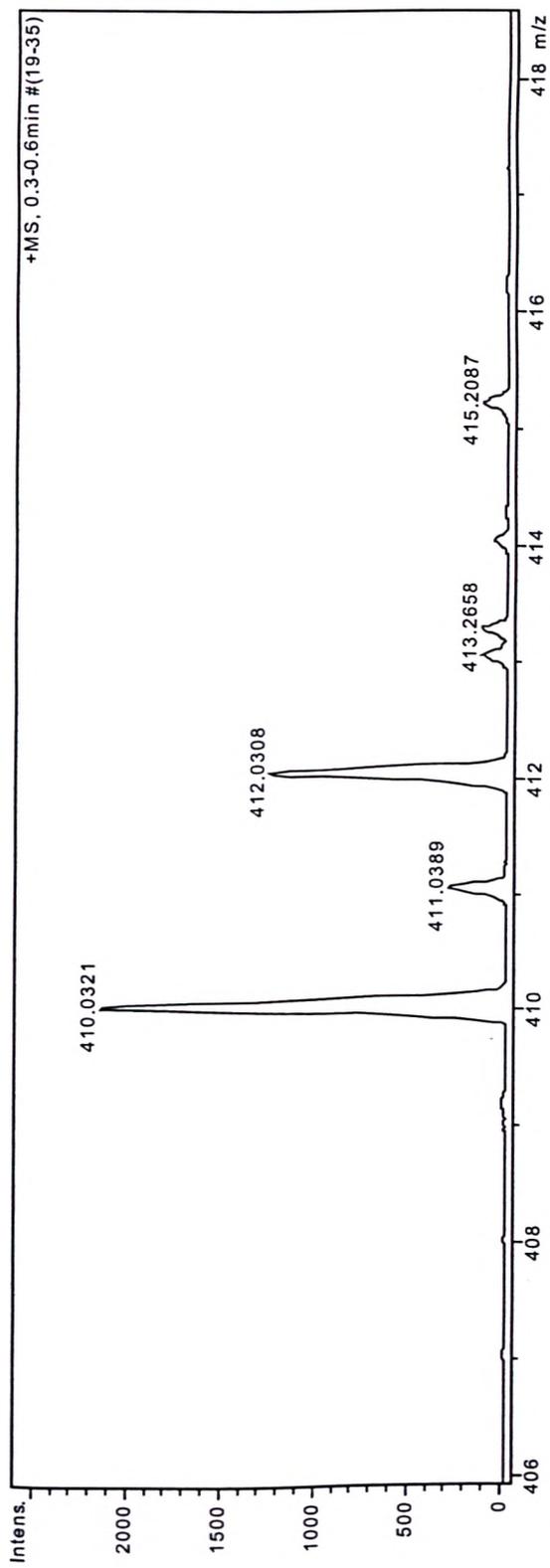


Figura 26: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 46

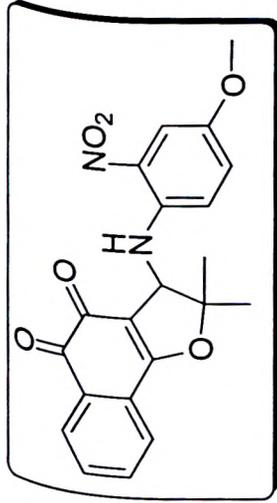
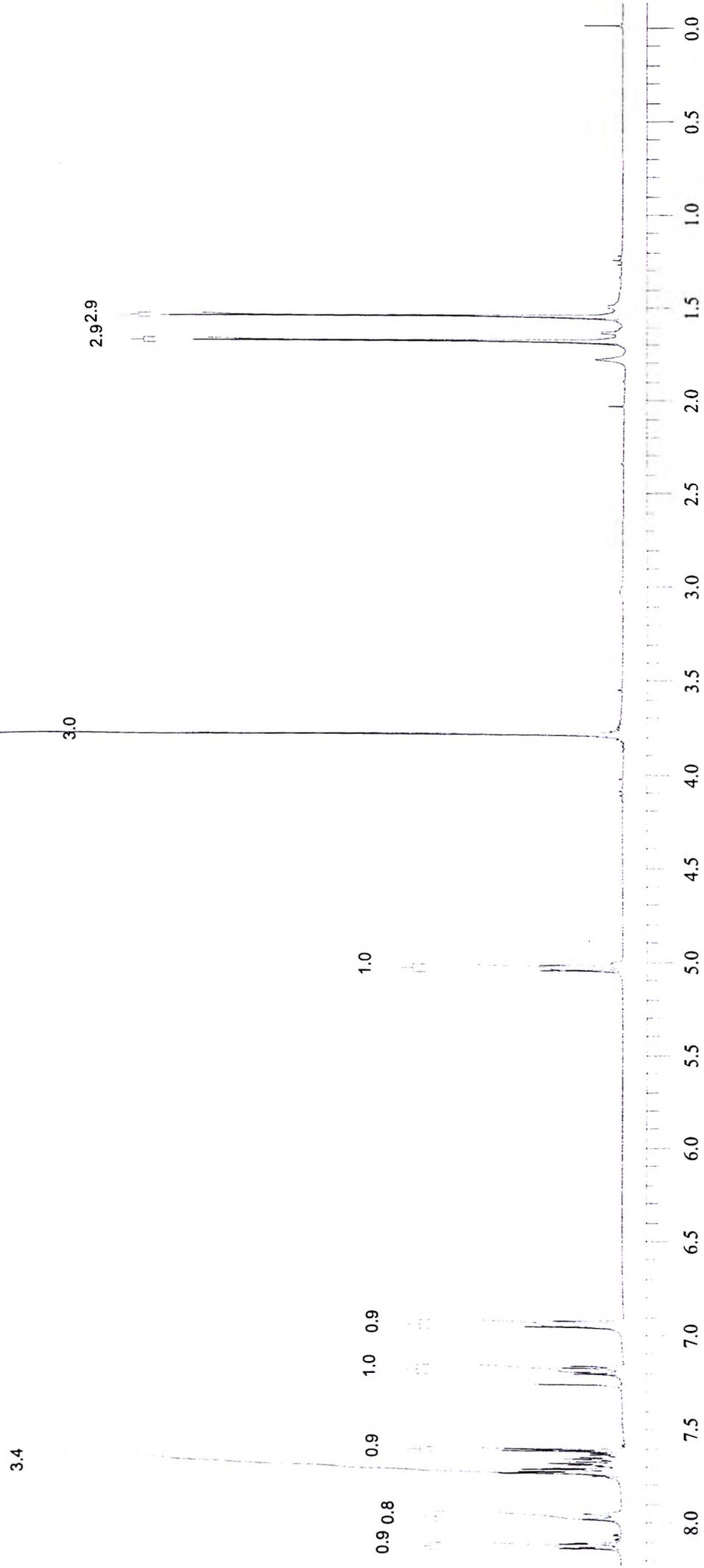


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 47

213



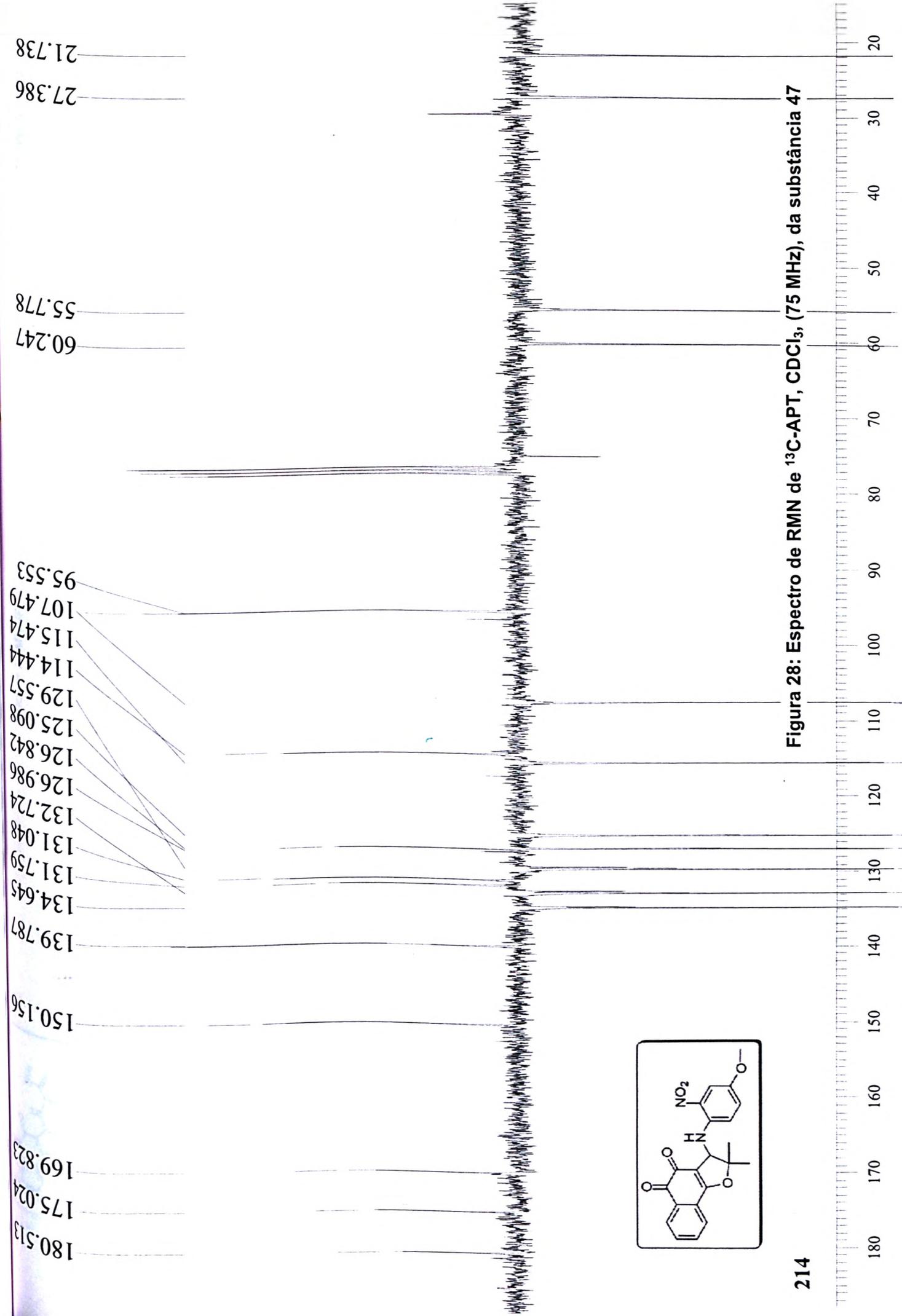


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 47

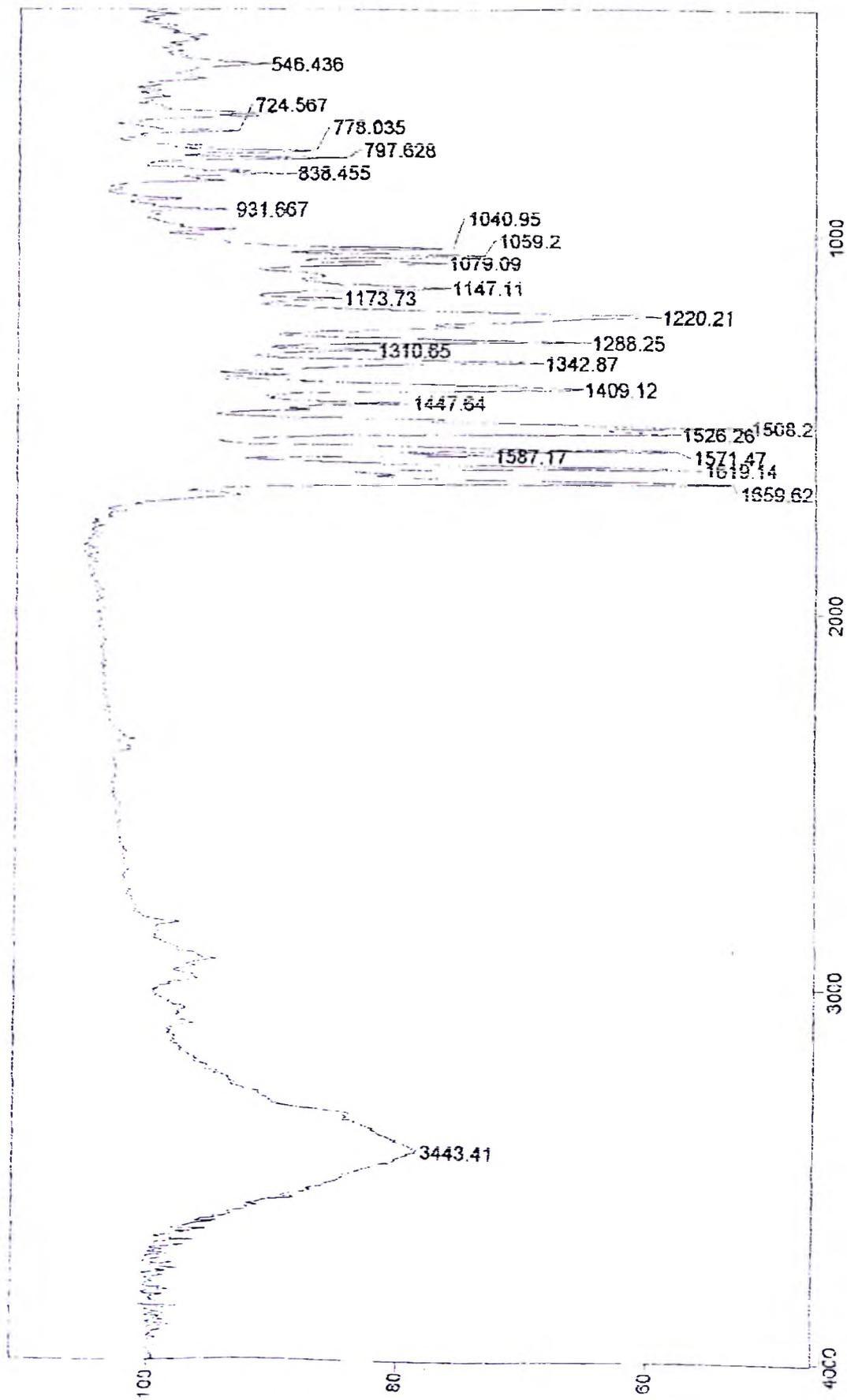
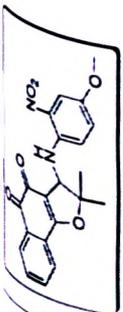
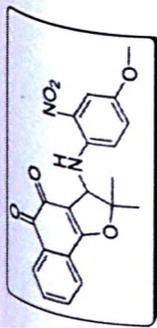


Figura 30: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 47



Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

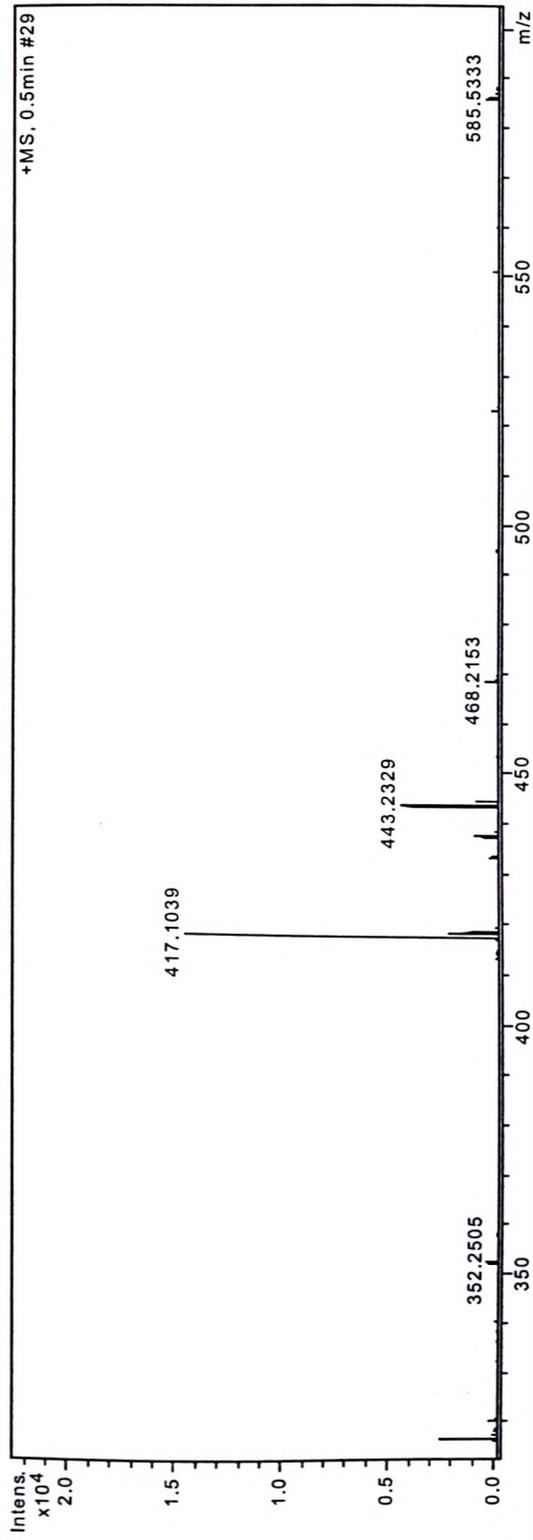
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 17/11/08

ESI + MeOH100%



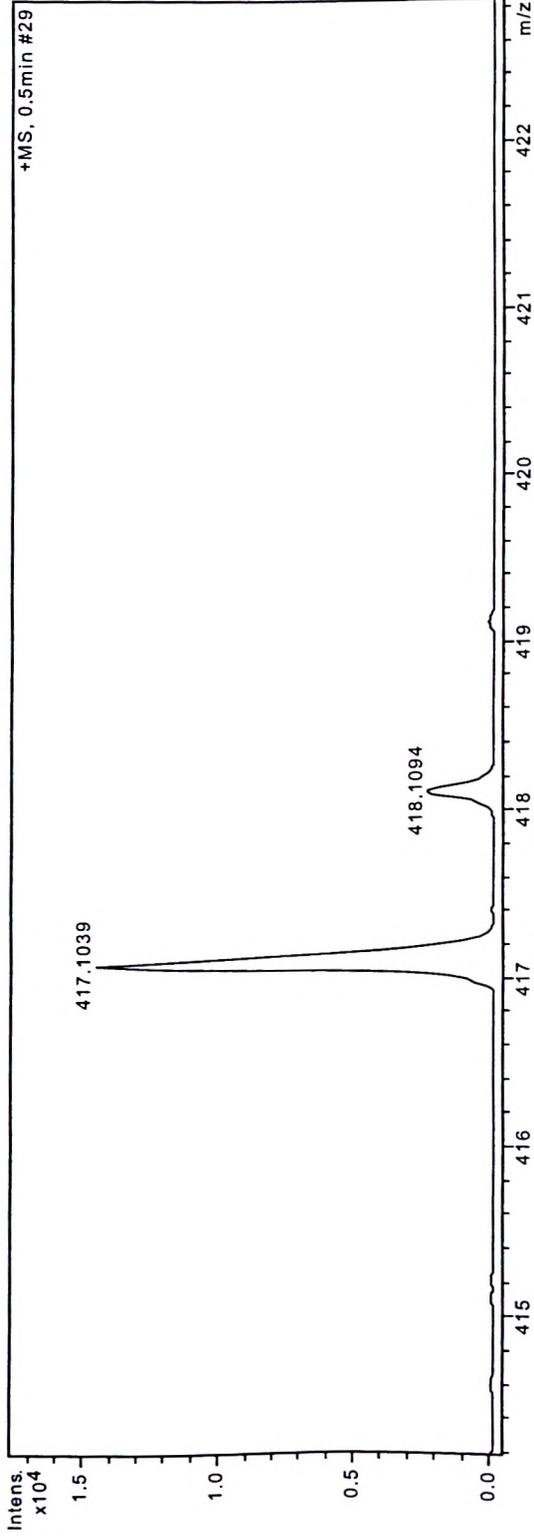


Figura 31: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 47

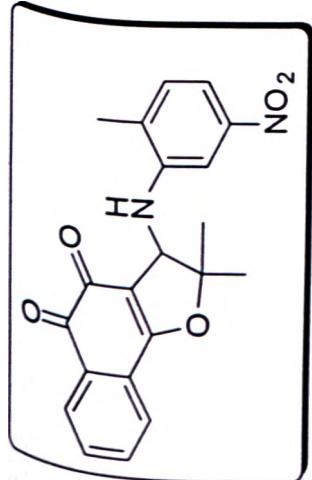
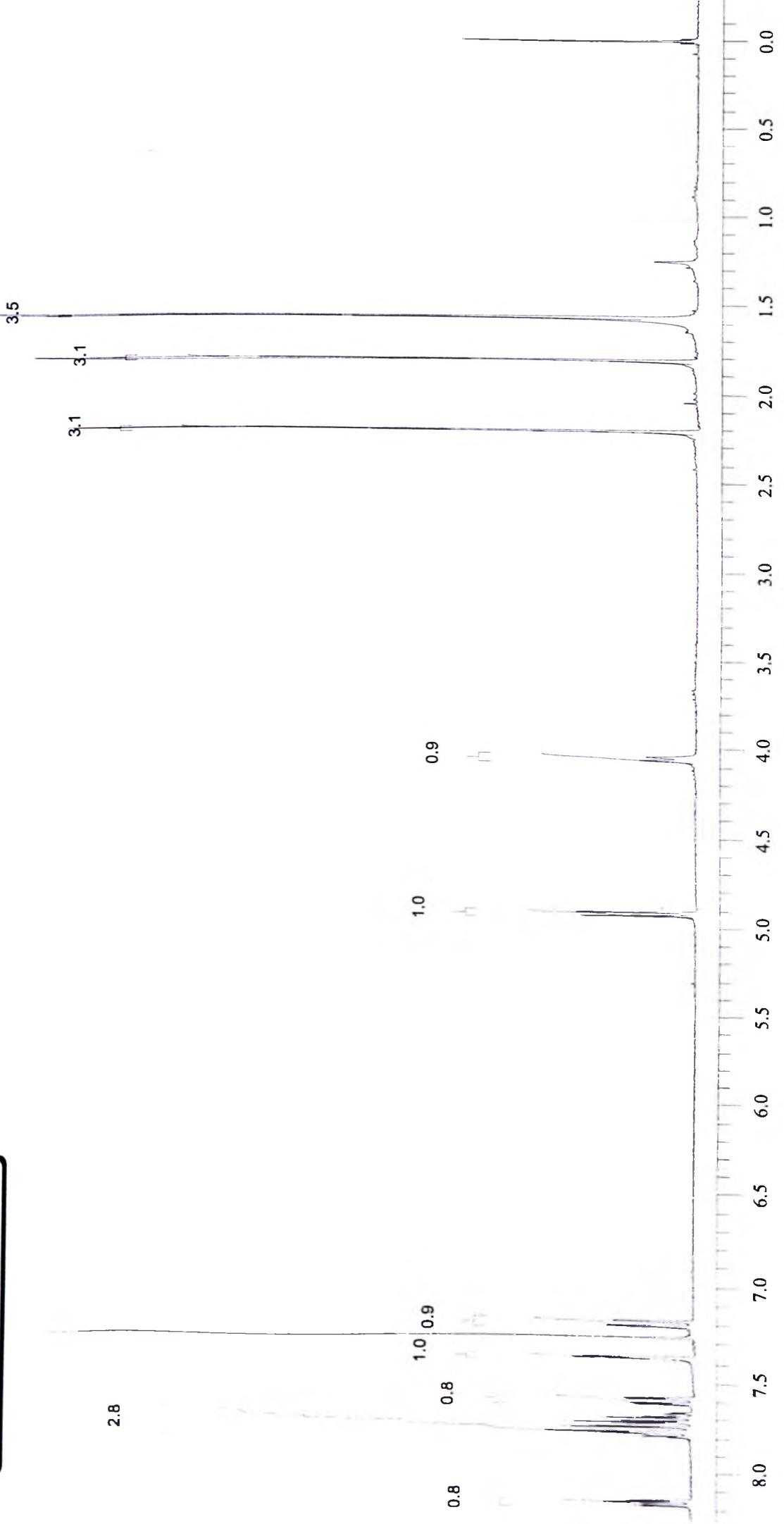


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 48



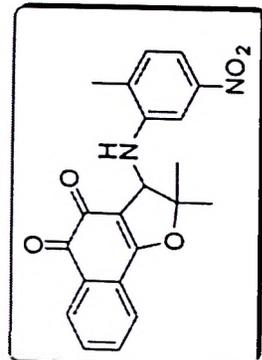
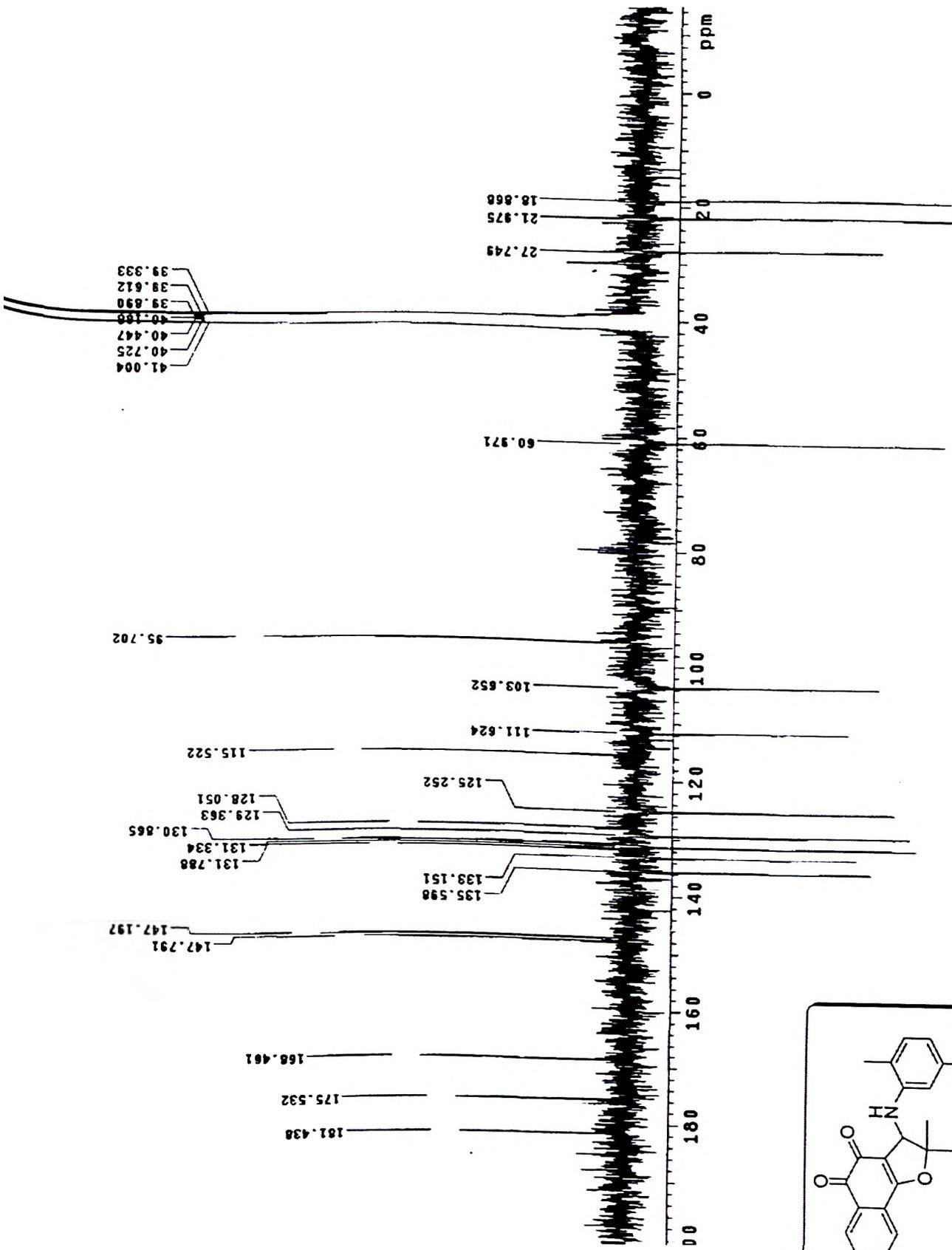


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C-APT, CDCl₃, (75 MHz), da substância 48

Res = 4 cm-1 21 scans/min

Apod = Cosine

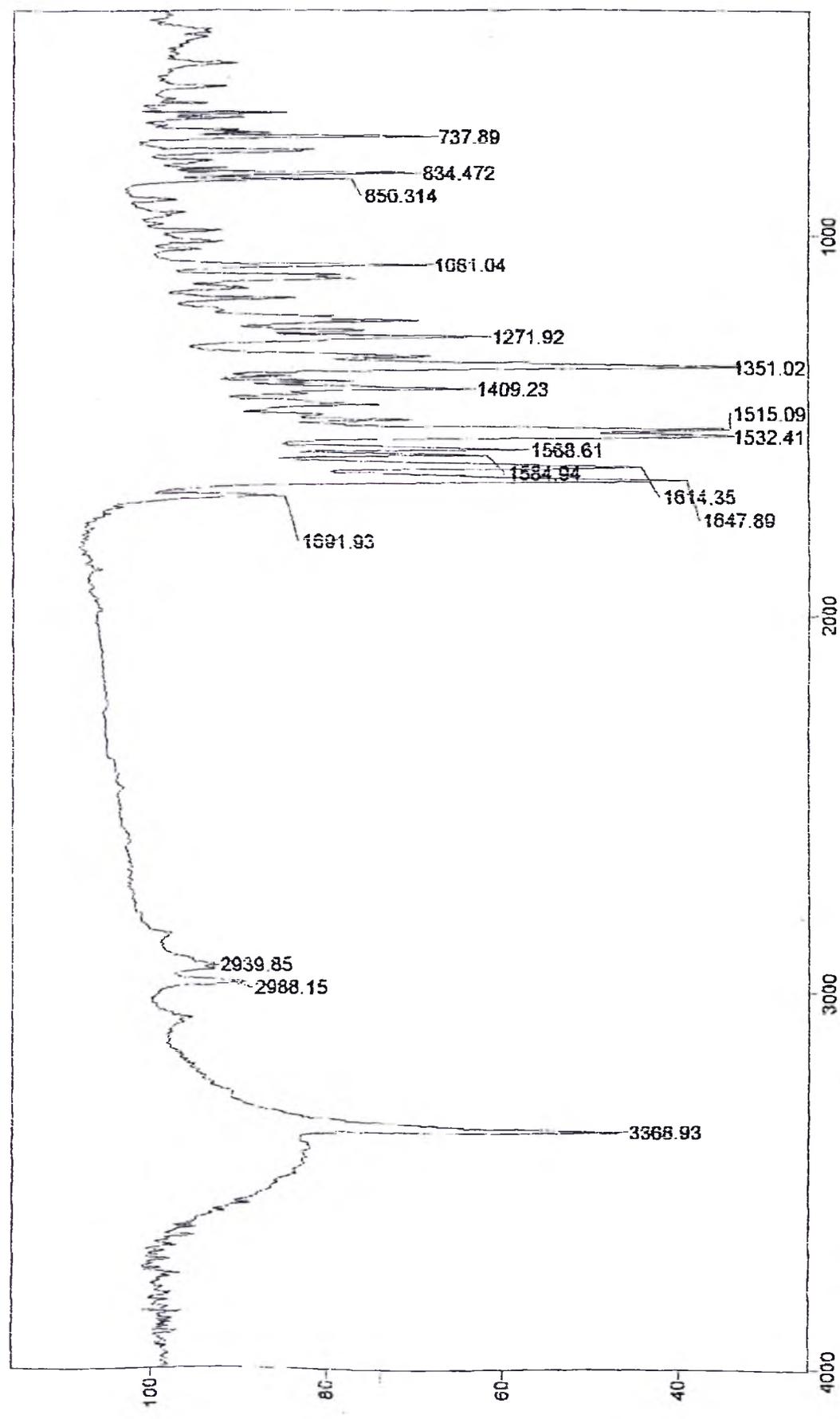
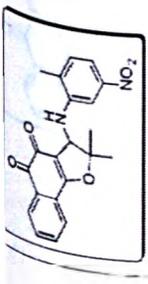


Figura 34: Espectro de Infravermelho da substância 48 (Pastilha de KBr)

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

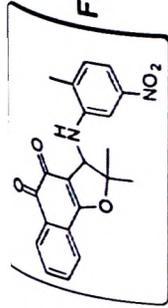


Figura 35: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 48

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

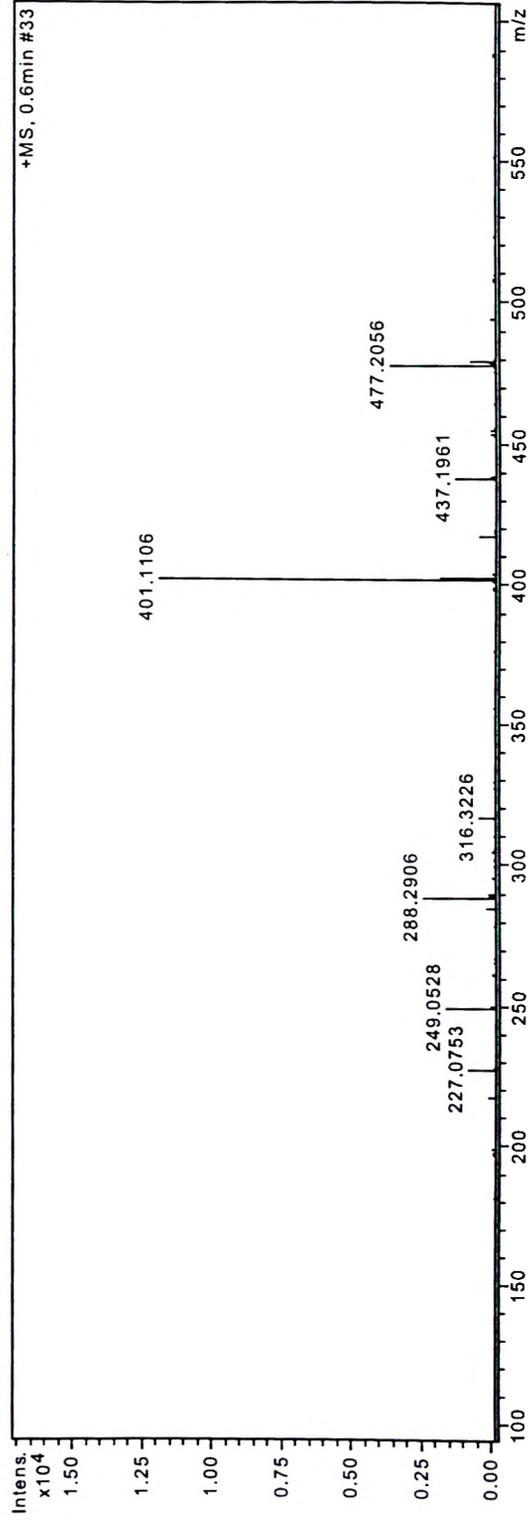
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 18/11/08

ESI + MeOH100%



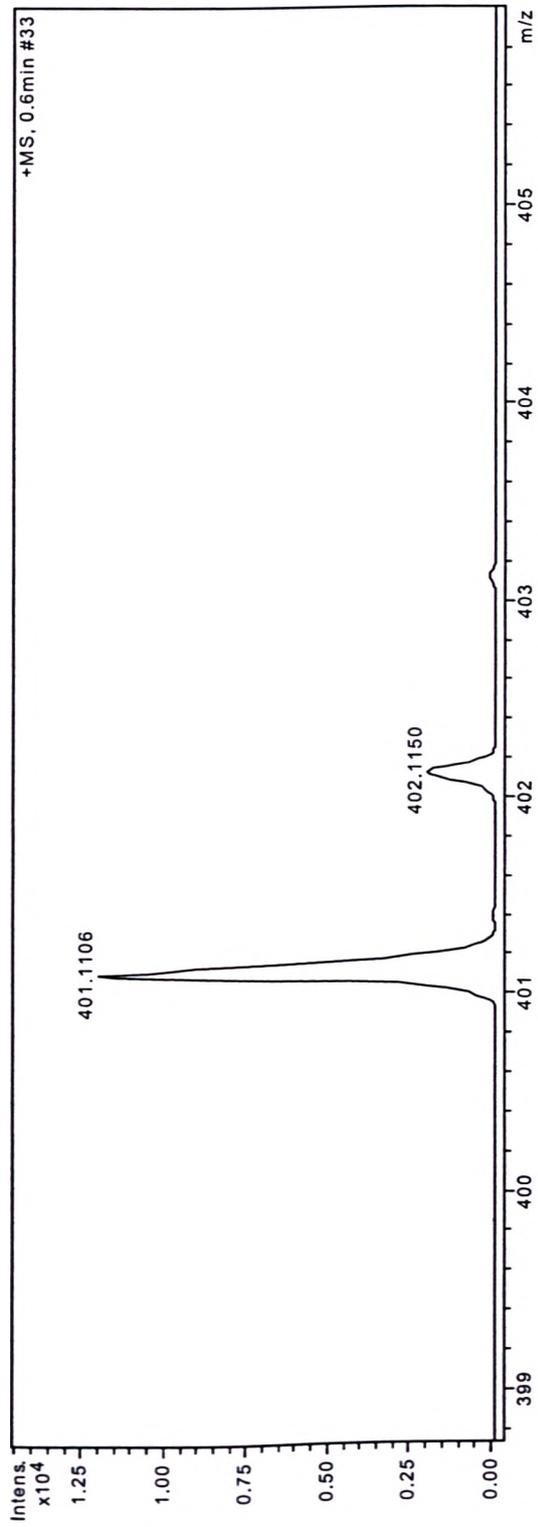
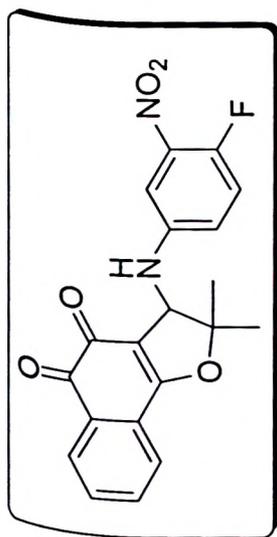


Figura 36: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 48



3.1

3.13.1

8.0

1.0 1.0 1.0

1.0 0.9

8.0

7.5

7.0

6.5

6.0

5.5

5.0

4.5

4.0

3.5

3.0

2.5

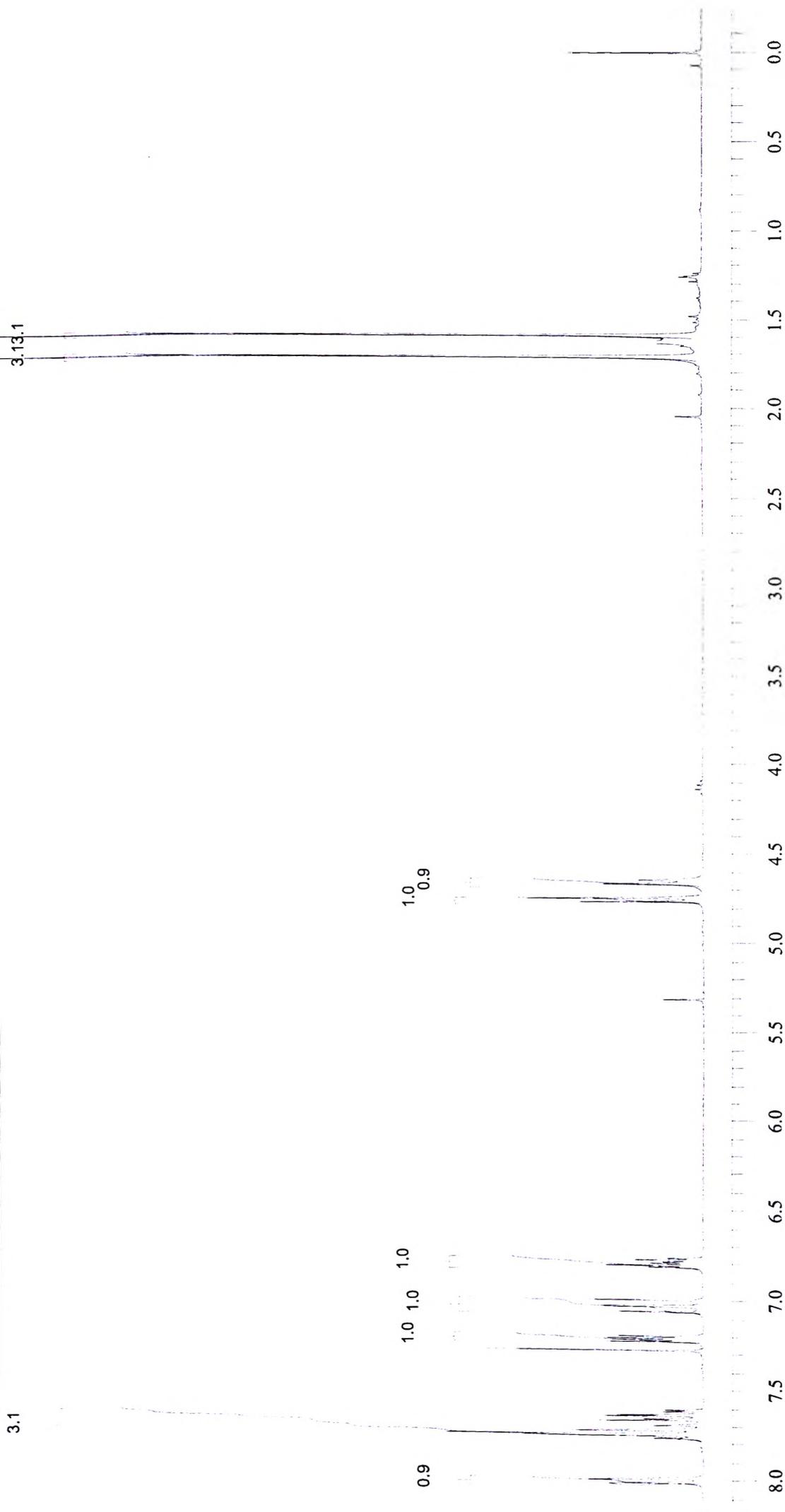
2.0

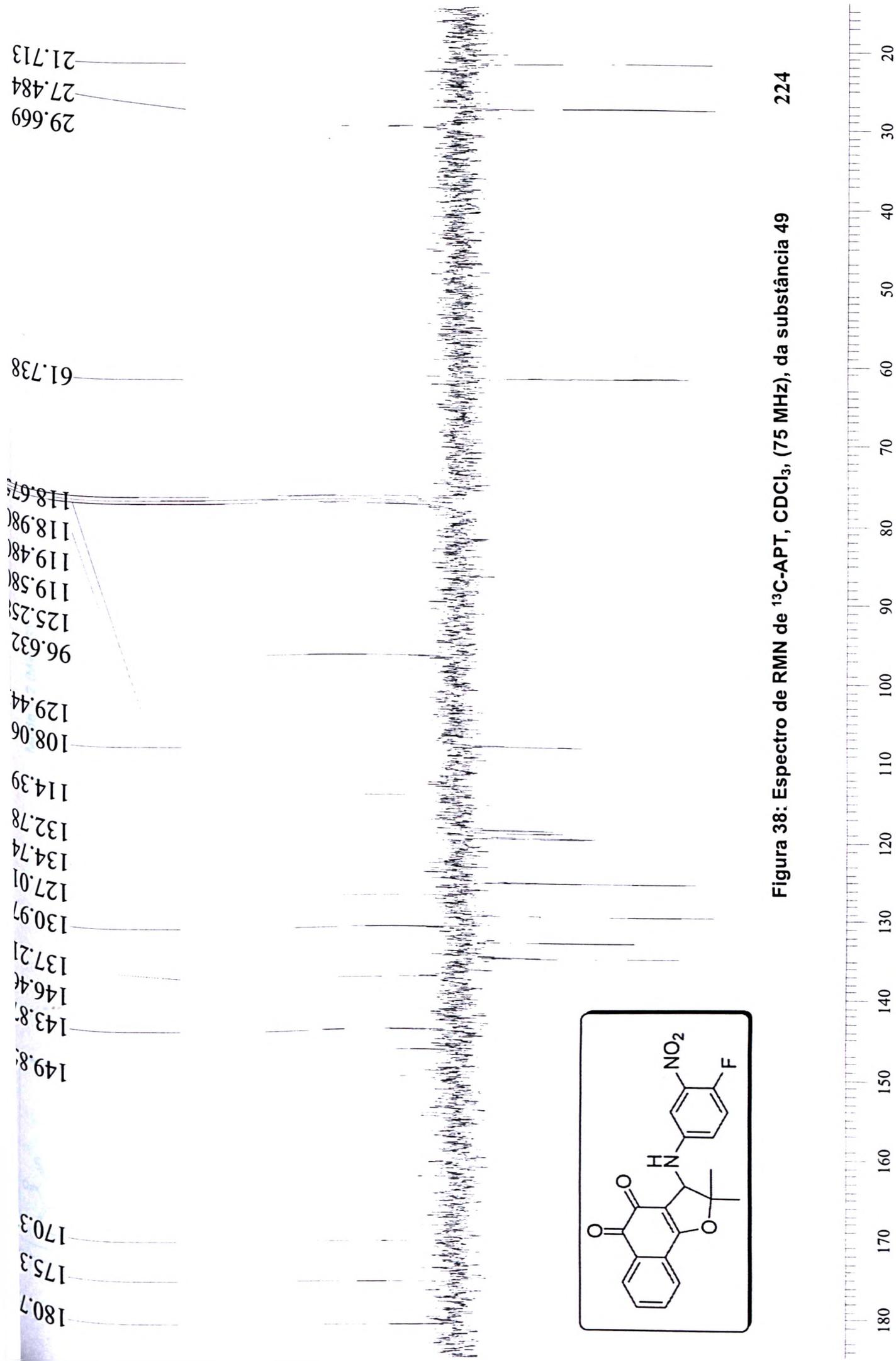
1.5

1.0

0.5

0.0





180.7
175.3
170.3
149.8
143.8
146.4
137.21
130.97
127.01
134.74
132.78
114.39
108.06
129.44
96.632
125.251
119.581
119.481
118.981
118.671
61.738
29.669
27.484
21.713

Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 49

Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min

Apod = Cosine

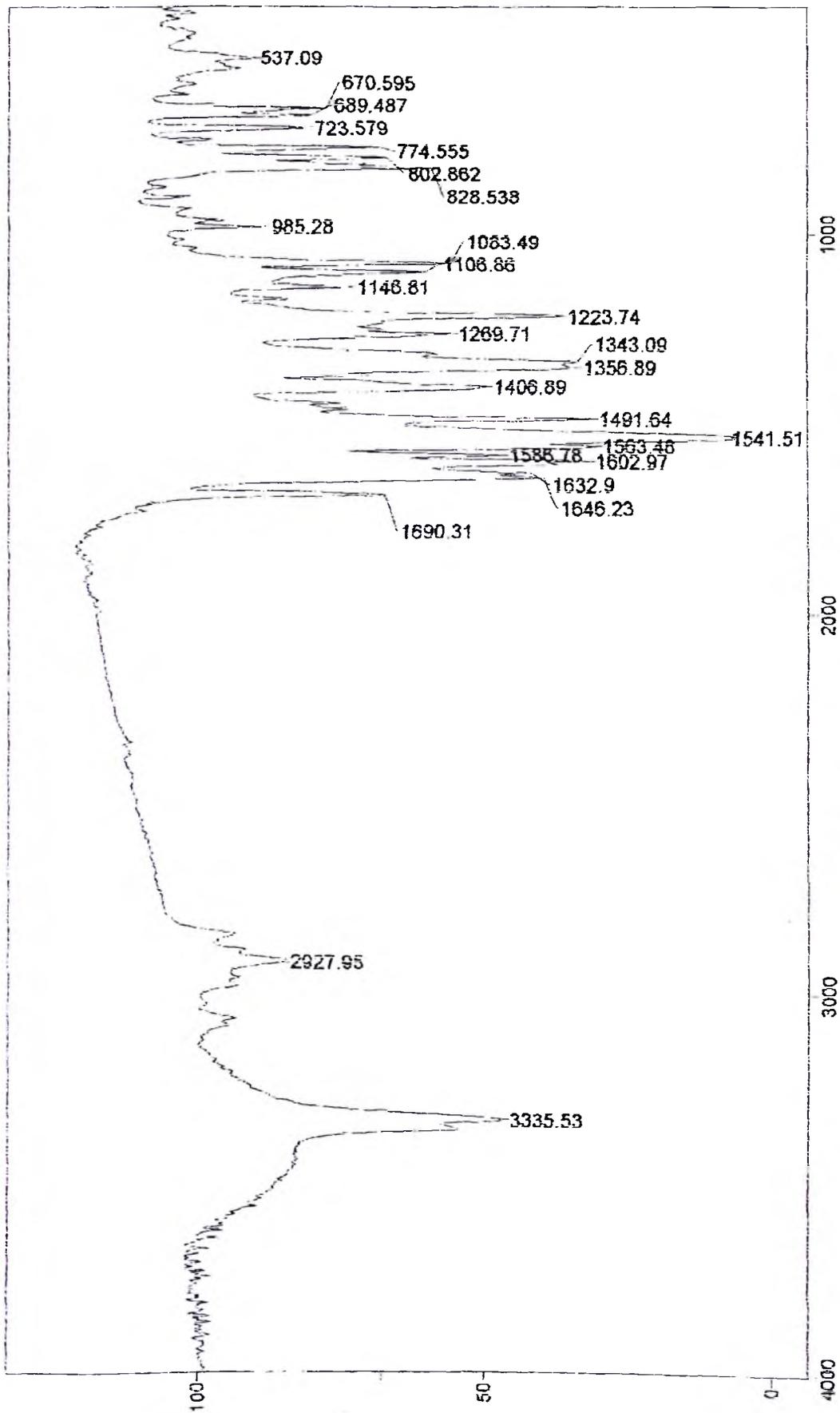
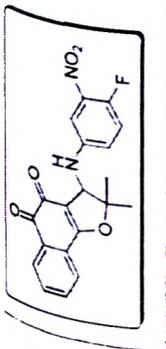


Figura 39: Espectro de Infravermelho da substância 49 (Pastilha de KBr)

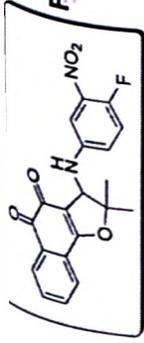
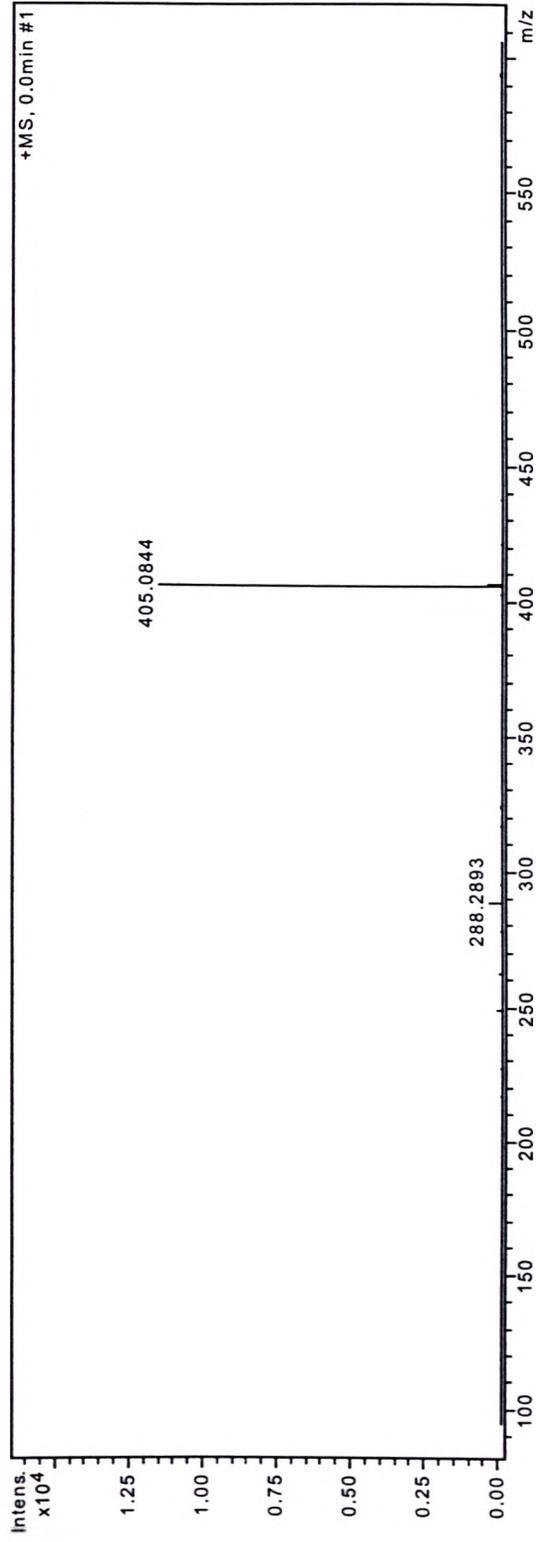


Figura 40: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray" [M+Na]⁺, da substância 49

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0.4 Bar
Dry Gas: 5.0 l/min
Temp: 180

Data: 18/11/08

ESI + MeOH100%



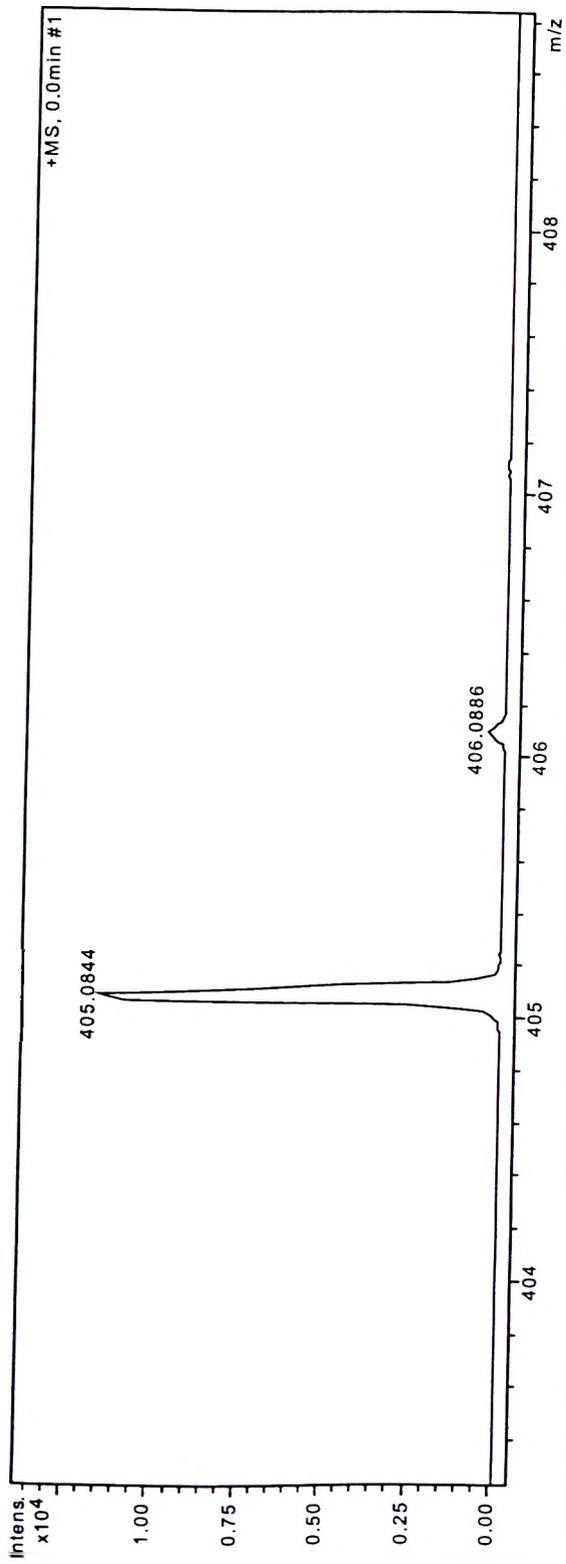


Figura 41: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 49

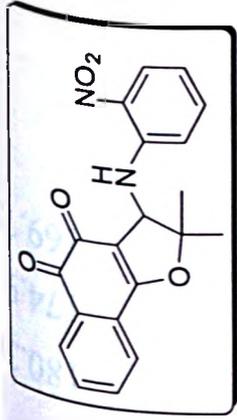
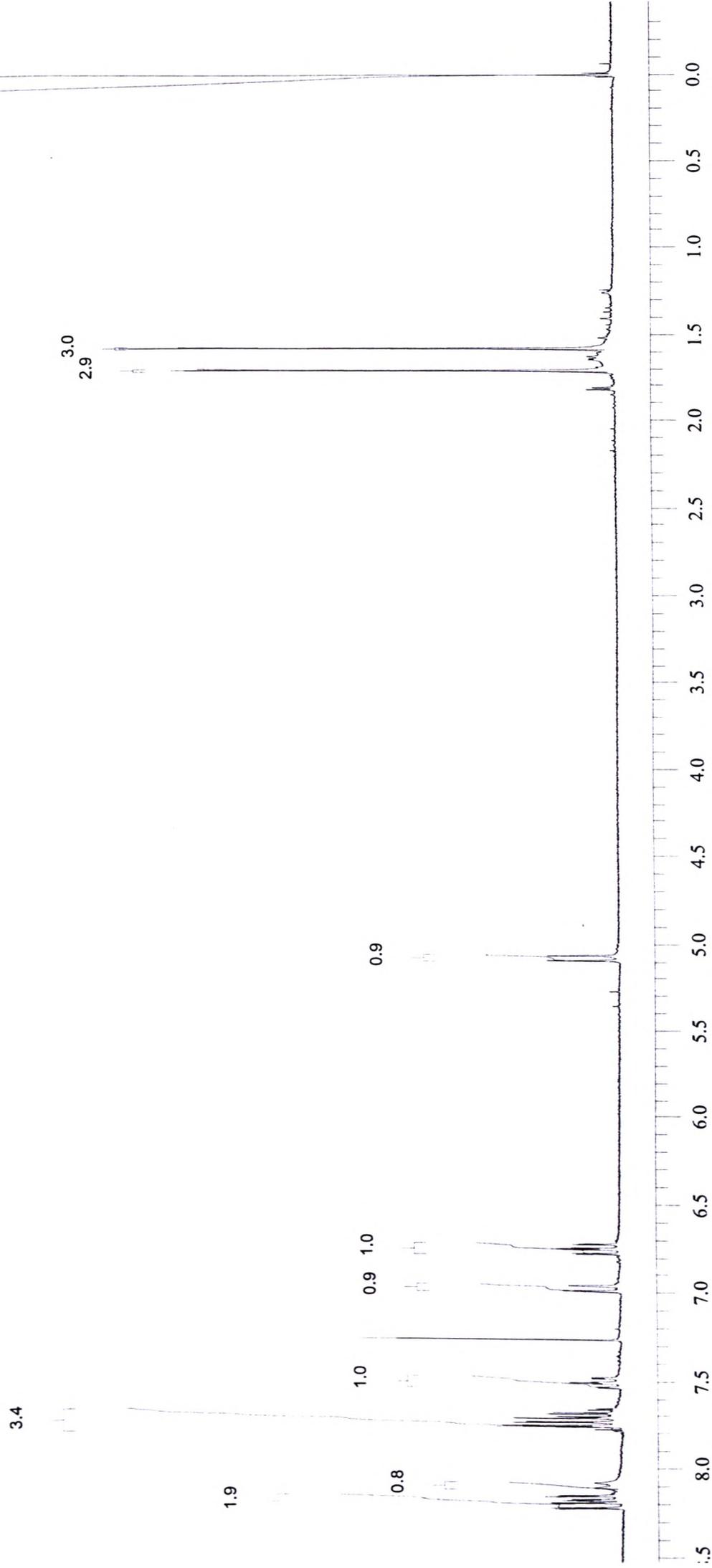


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 50

228



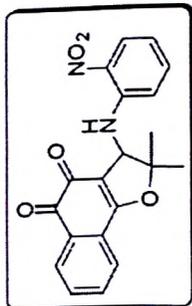
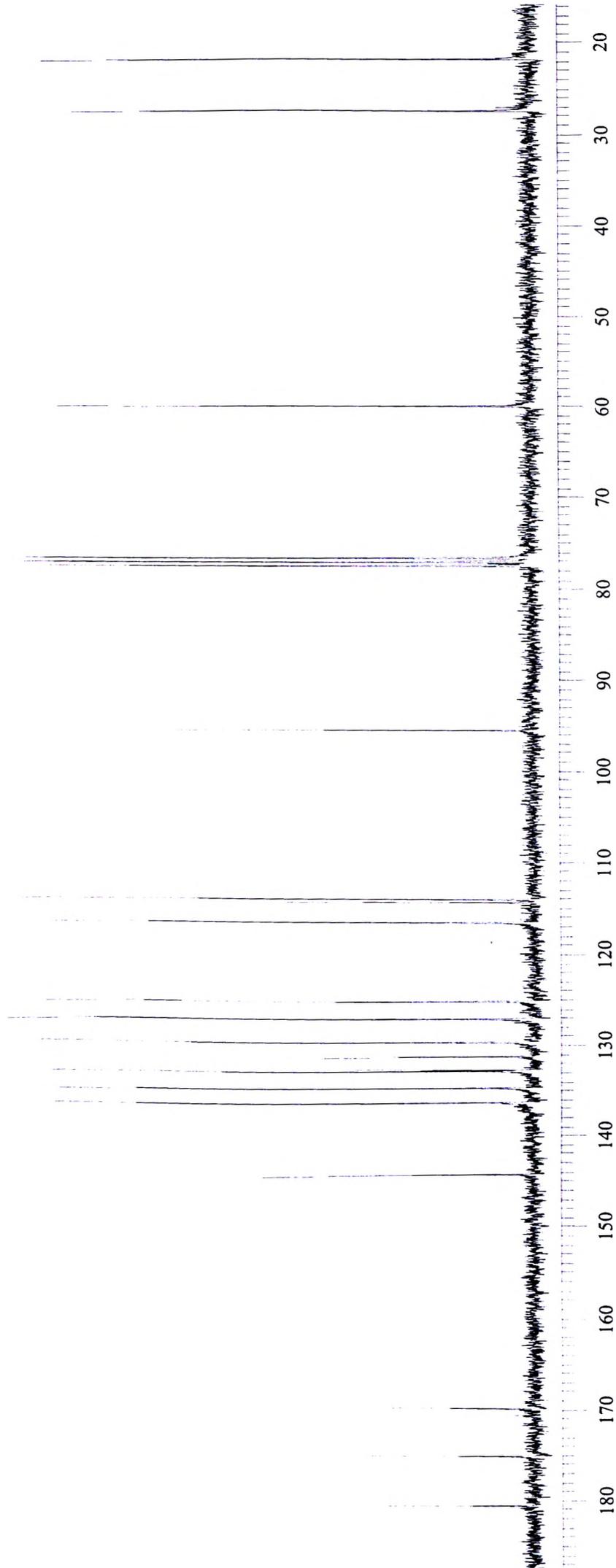
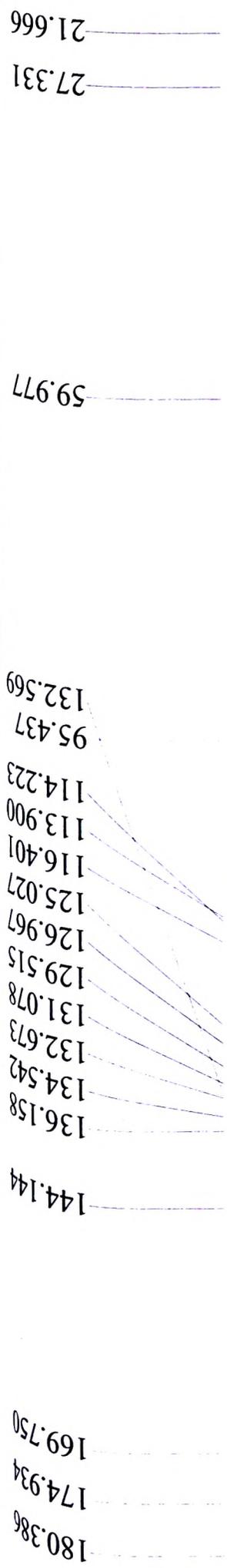


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C , CDCl_3 , (75 MHz), da substância 50

229



Res = 4 cm-1 21 scans/min

Apod = Cosine

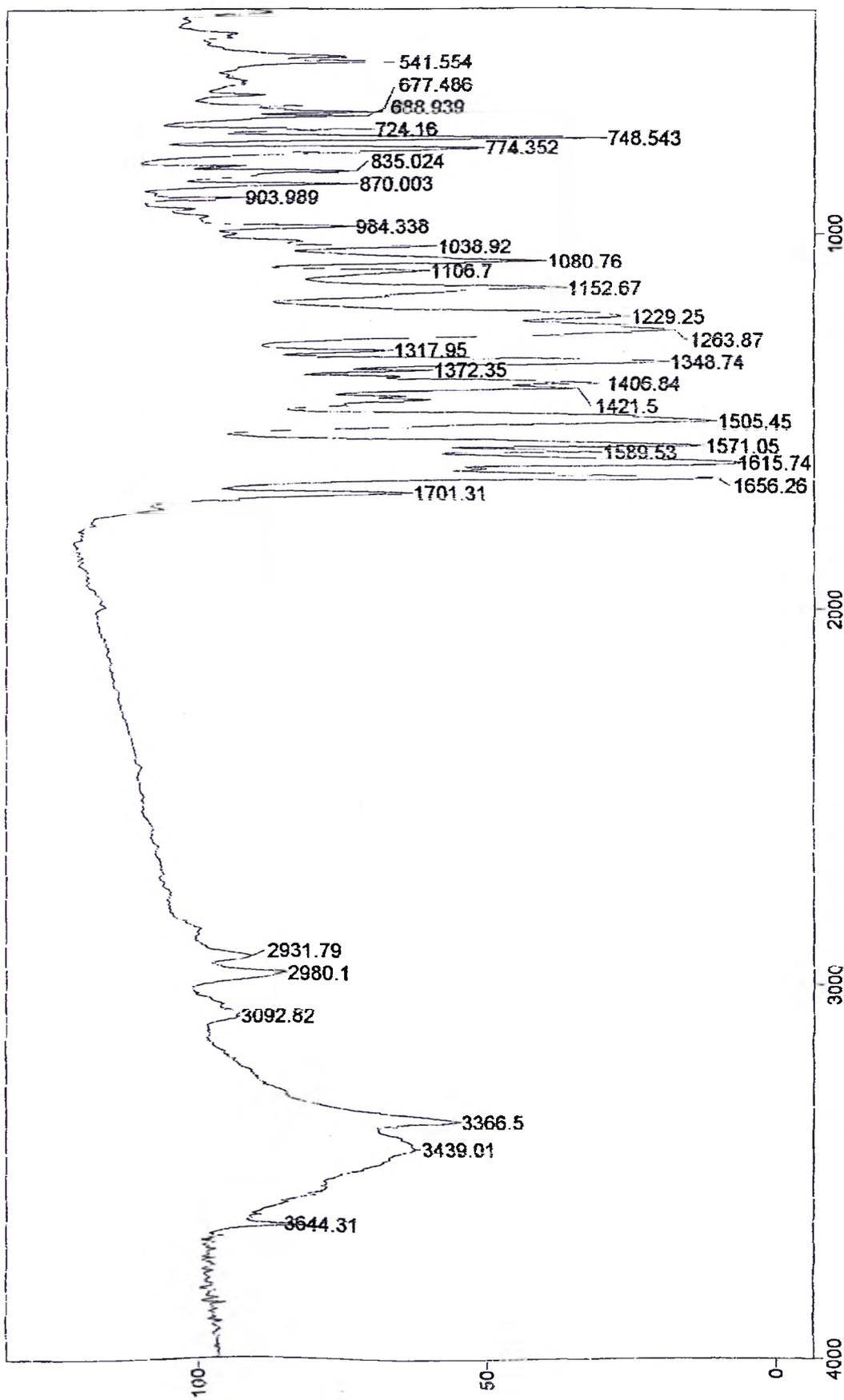
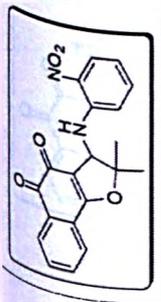


Figura 44: Espectro de Infravermelho da substância 50 (Pastilha de KBr)

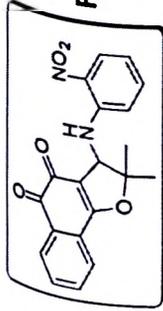


Figura 45: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray" $[M+Na]^+$, da substância 50

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

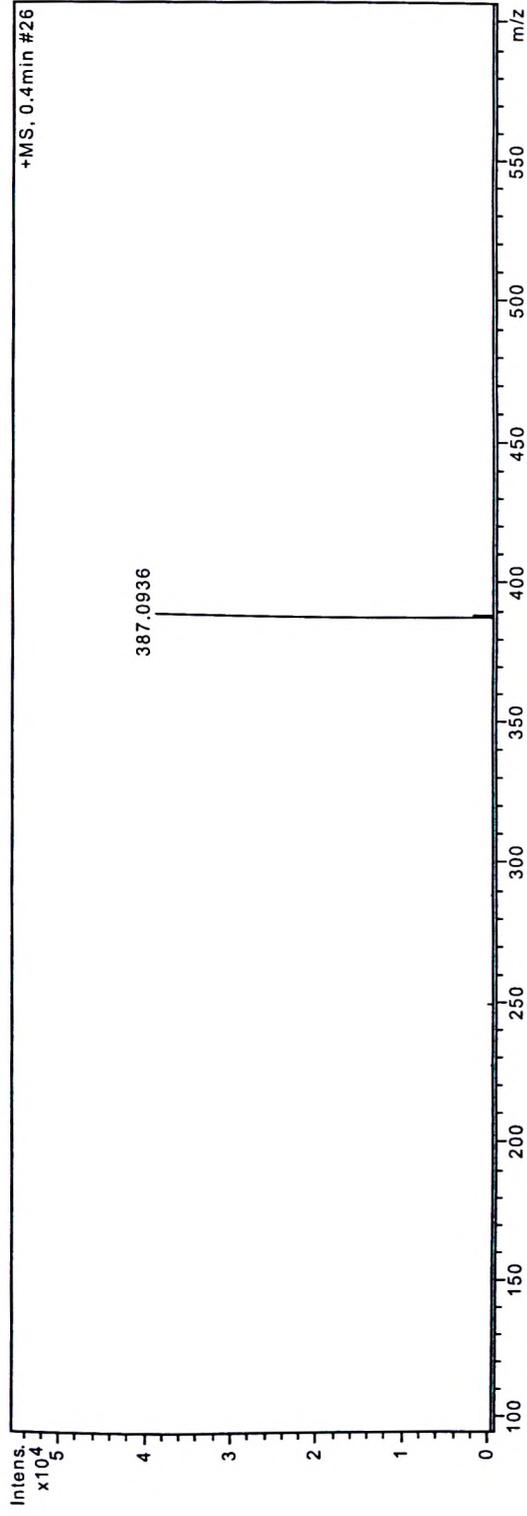
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 18/11/08

ESI + MeOH100%



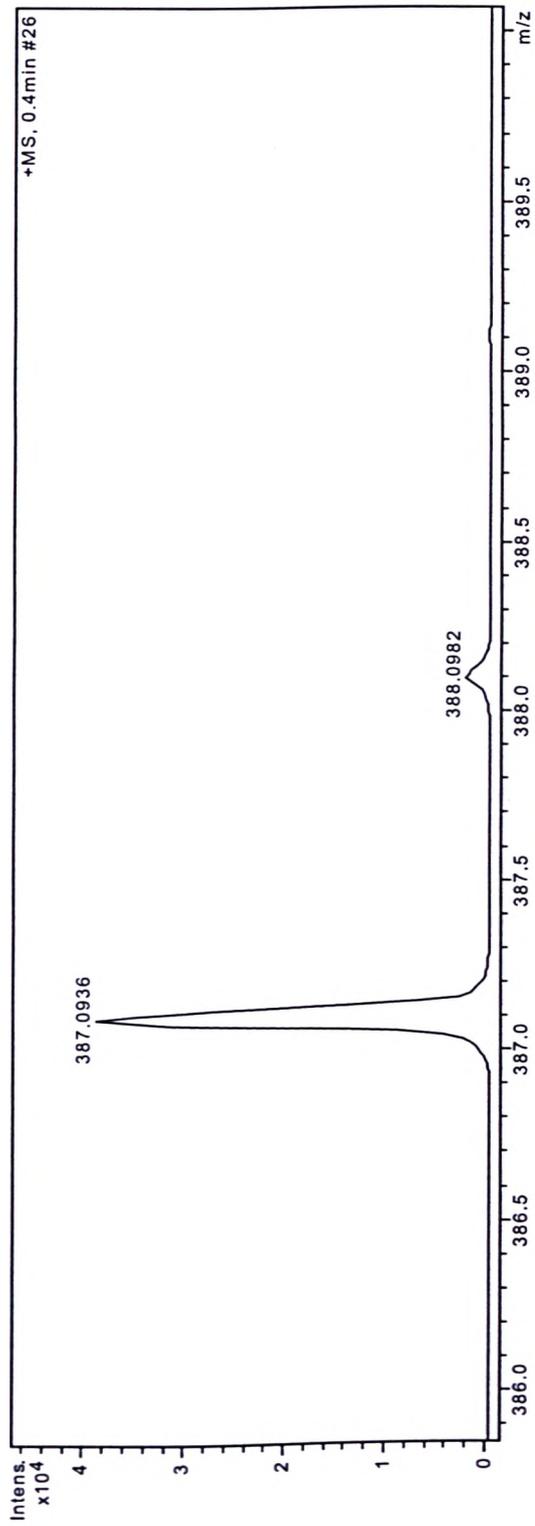


Figura 46: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 50

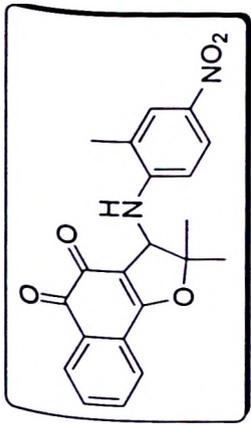
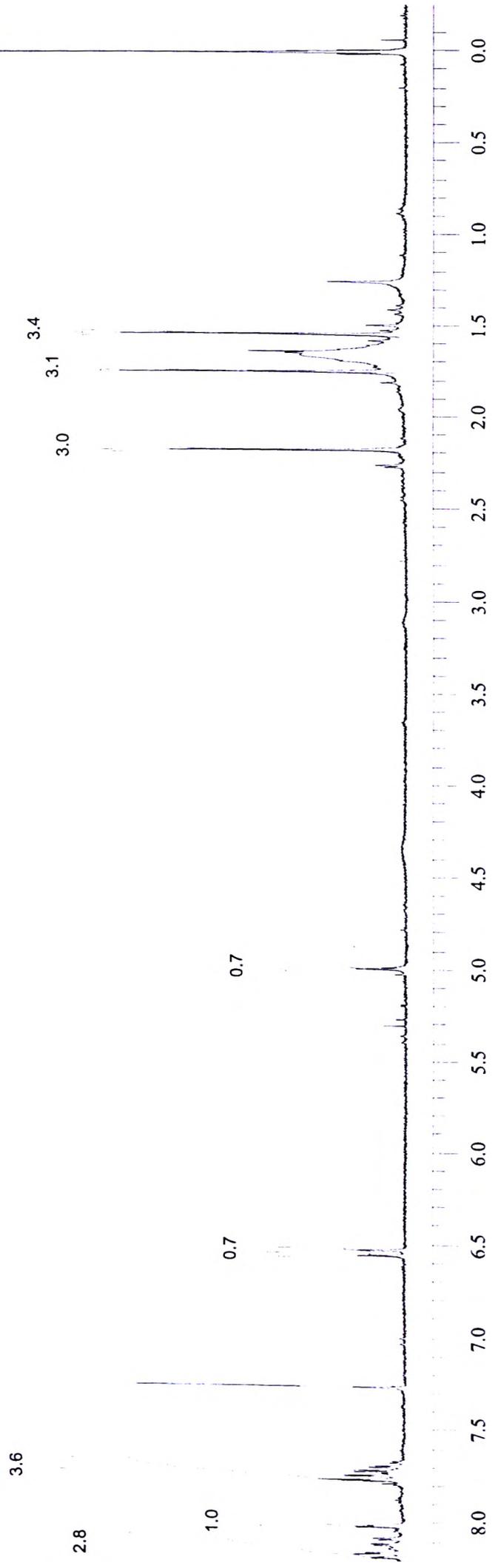


Figura 47: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 51

233



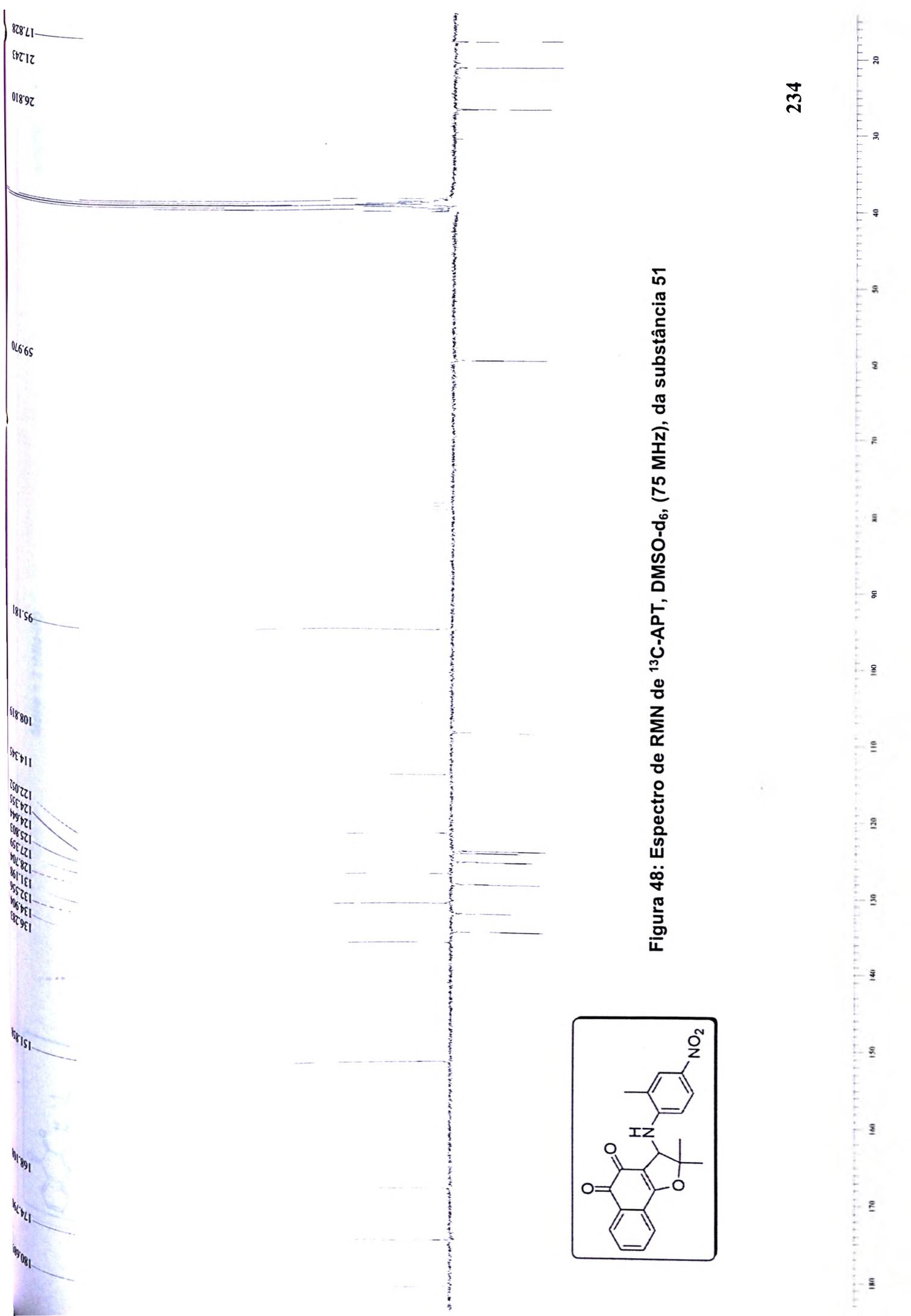


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, DMSO-d_6 , (75 MHz), da substância 51

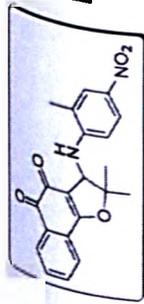


Figura 50: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray" [M+Na]⁺, da substância 51

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

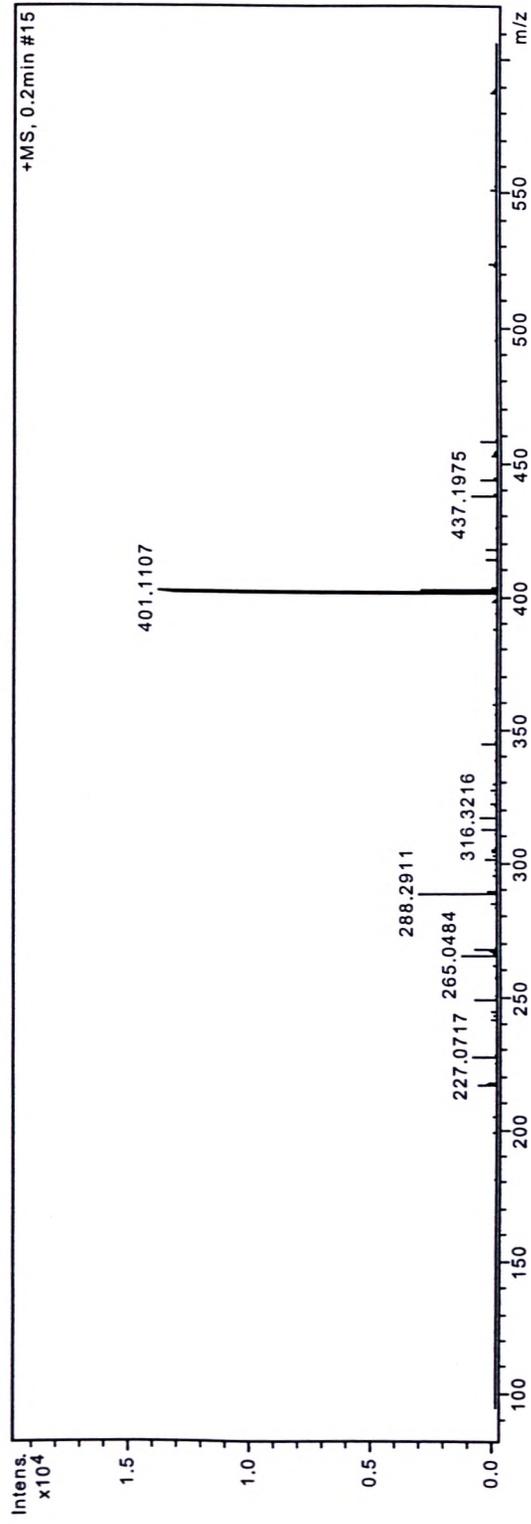
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 18/11/08

ESI + MeOH100%



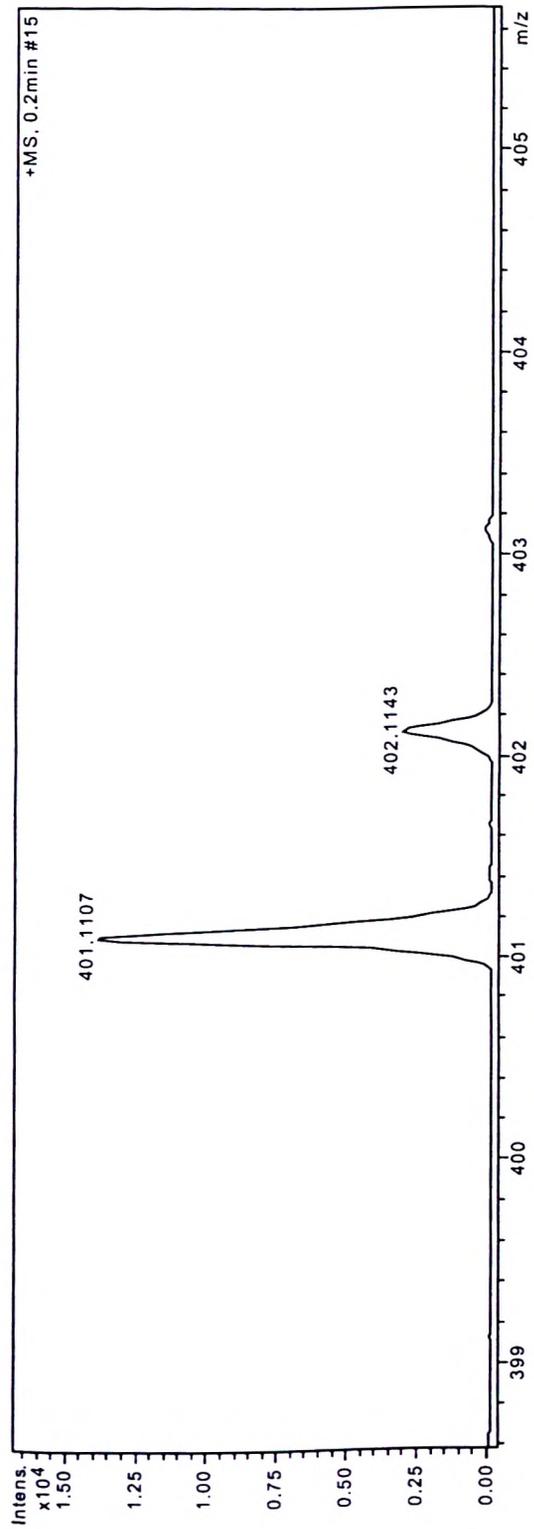
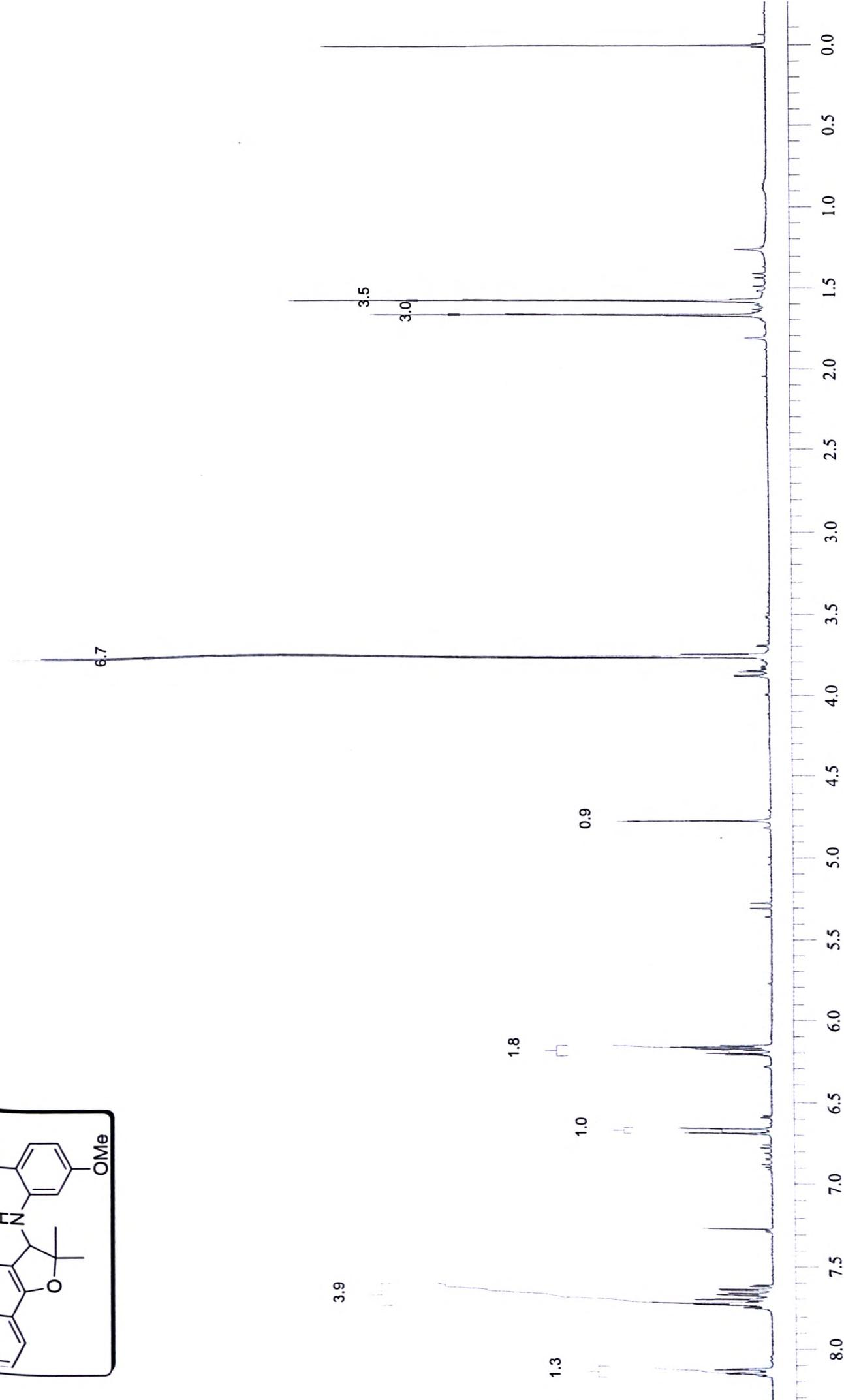
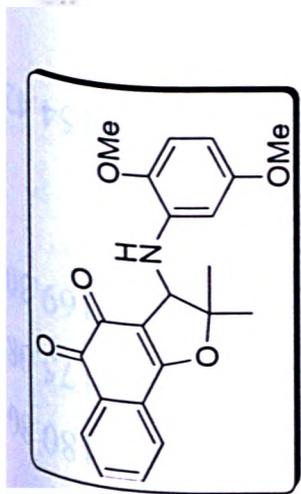


Figura 51: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 51

Figura 52: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 52



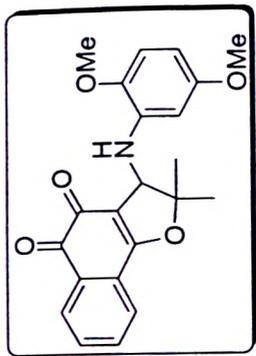
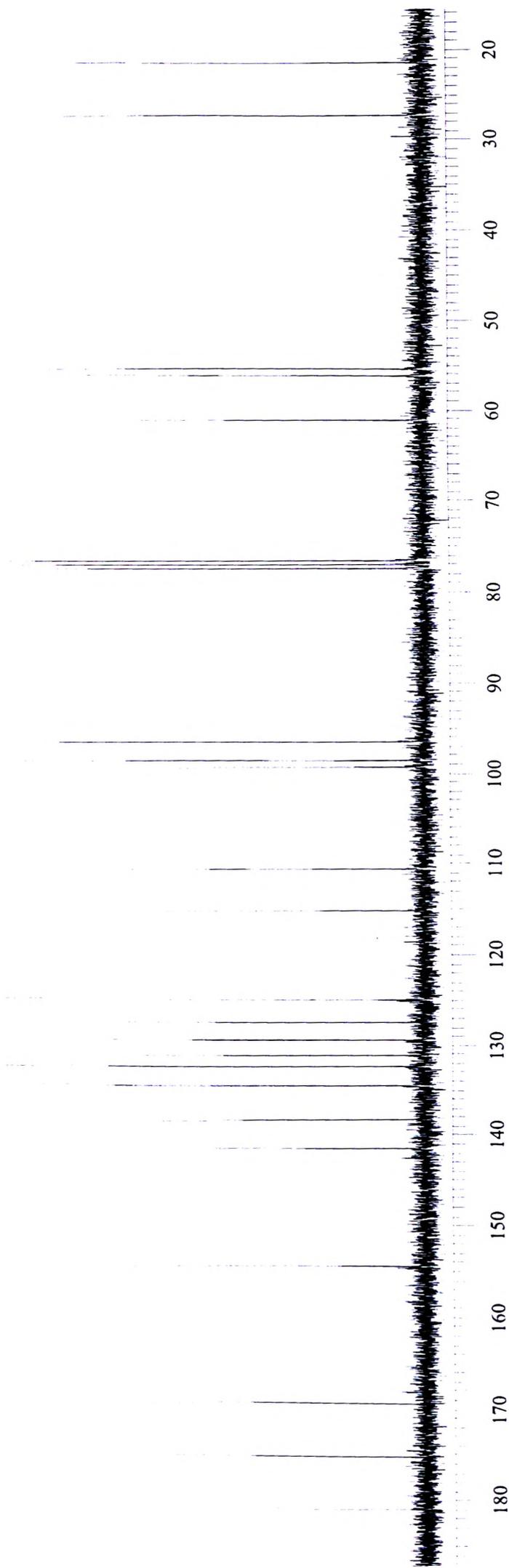
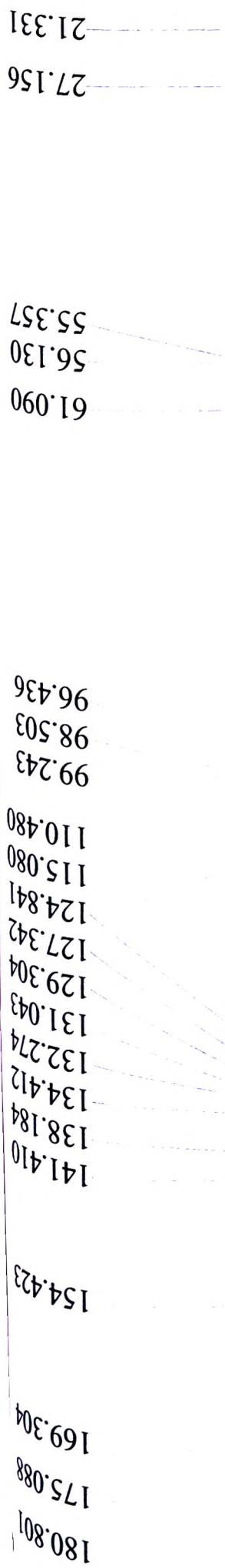


Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C , CDCl_3 , (75 MHz), da substância 52

239



Apod = Cosine

Res = 4 cm-1 21 scans/min

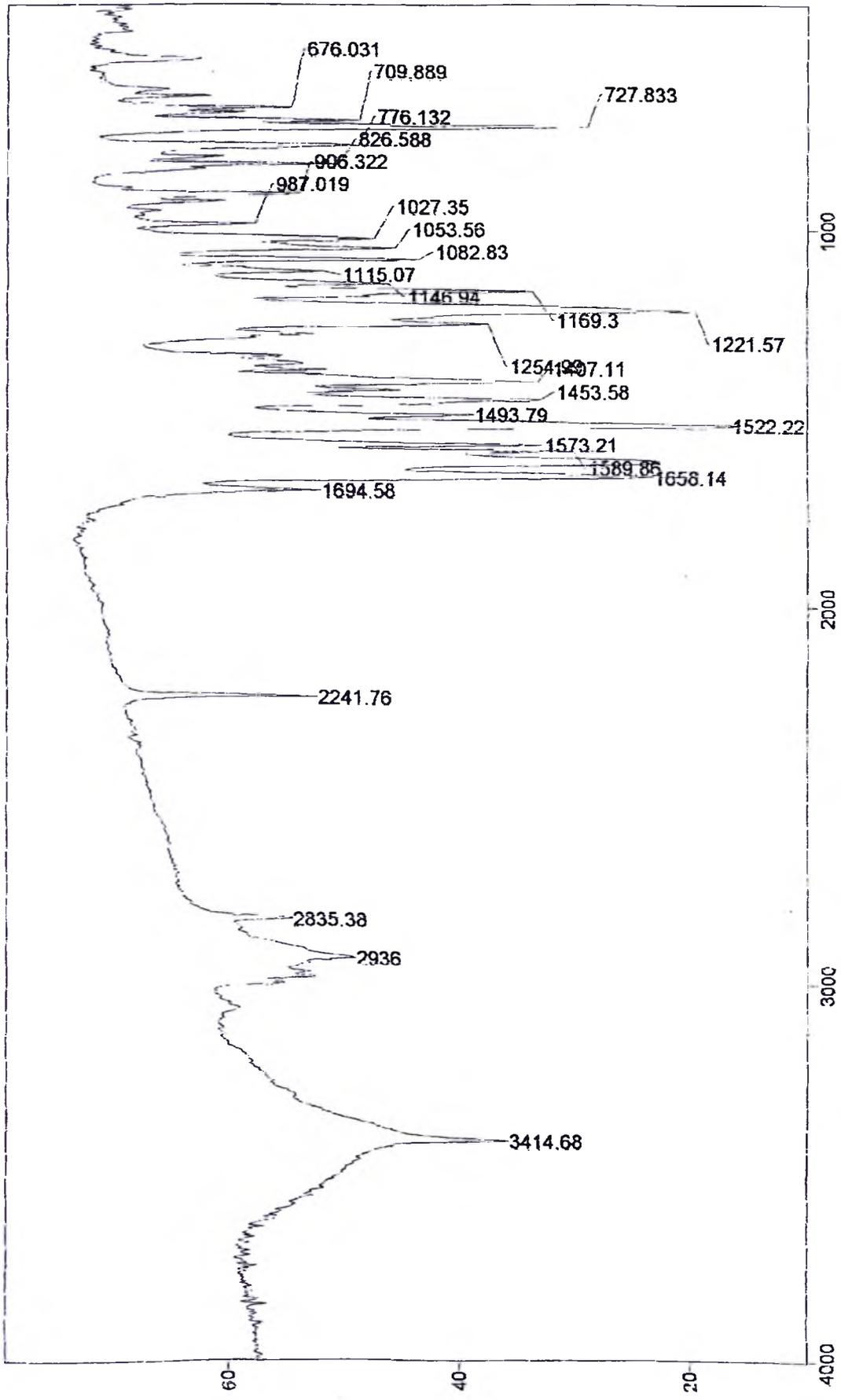
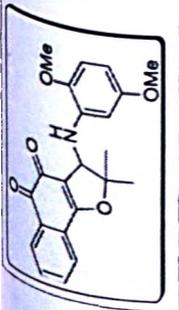
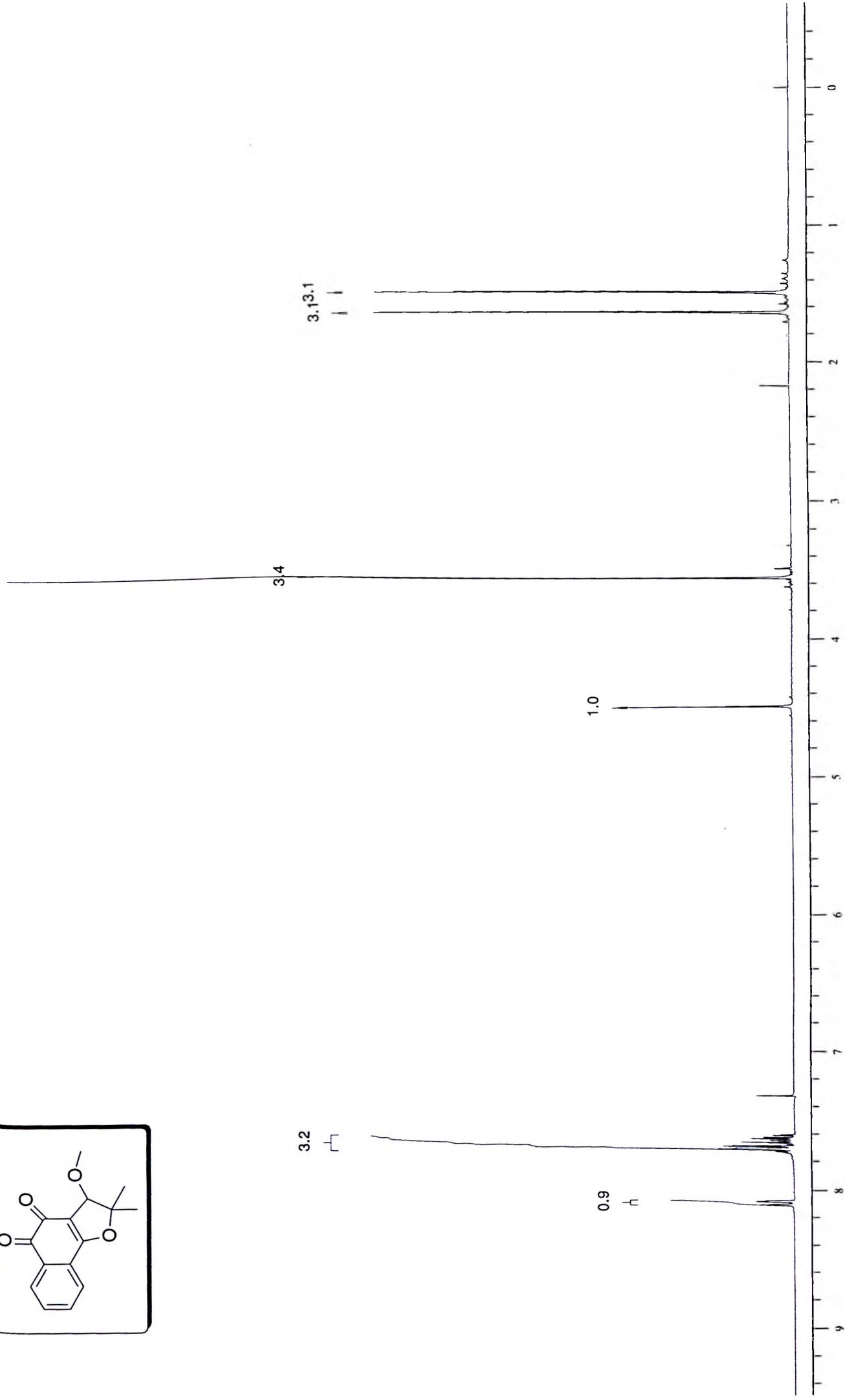
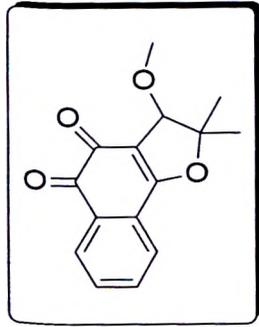


Figura 54: Espectro de Infravermelho da substância 52 (Pastilha de KBr)



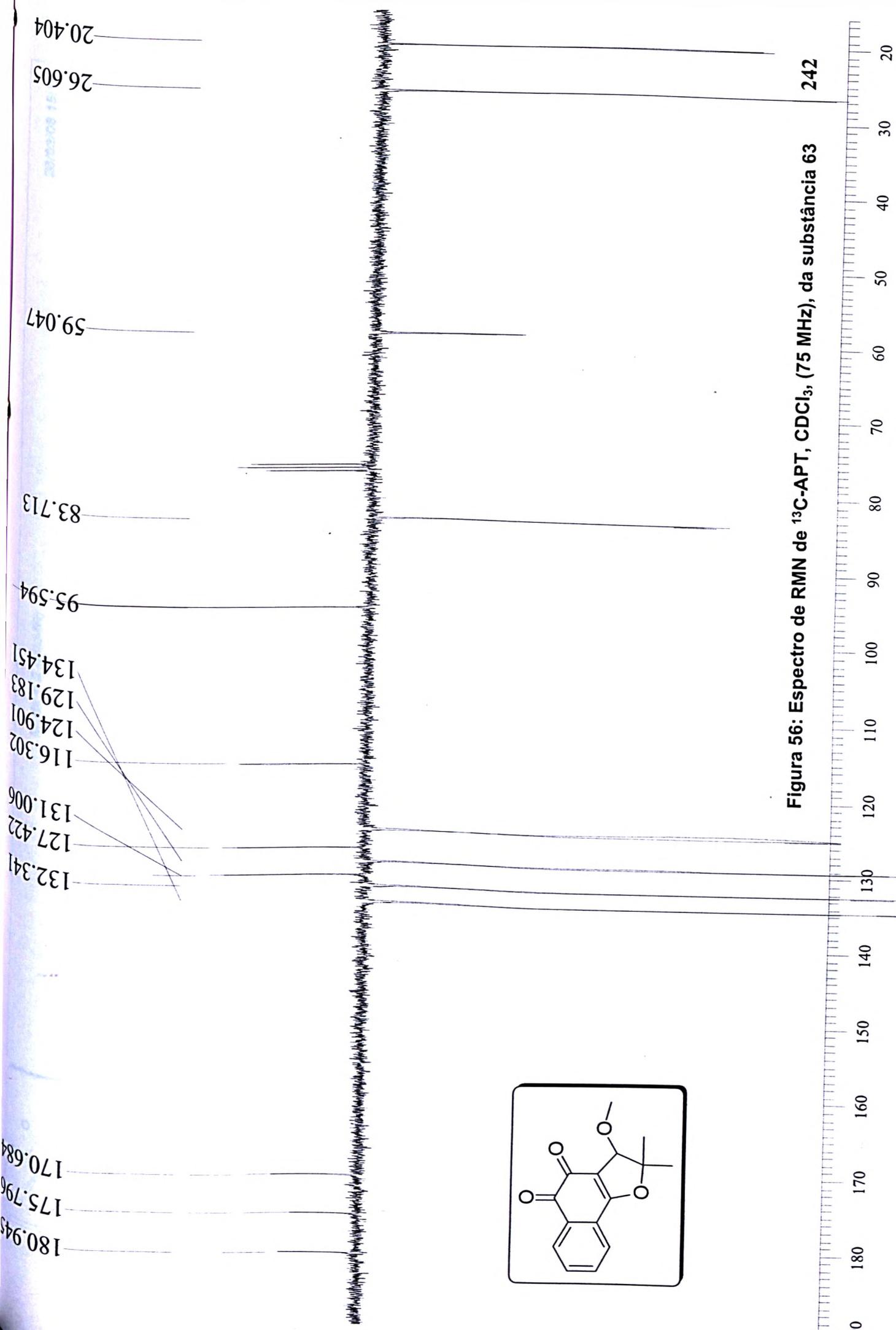


Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 63

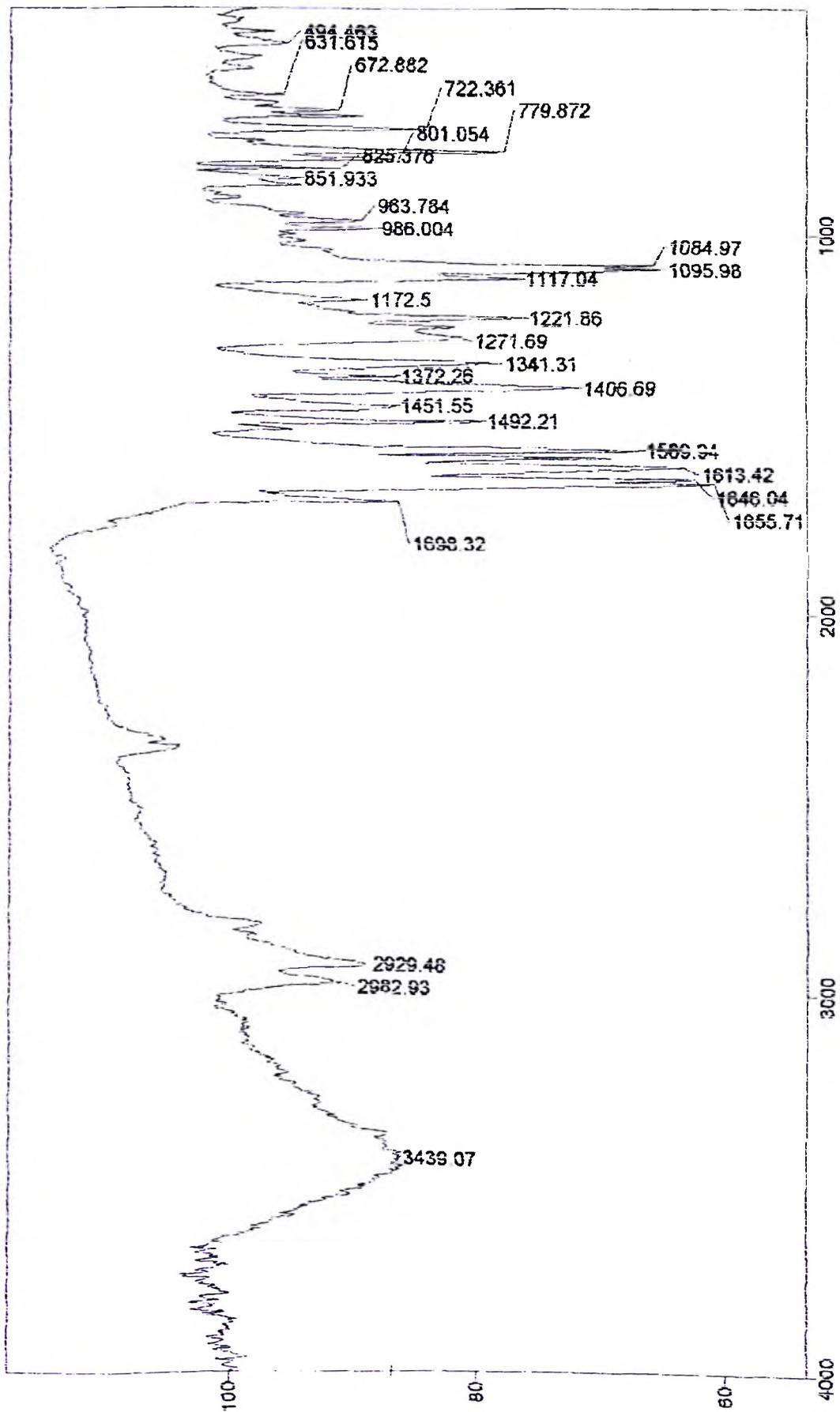
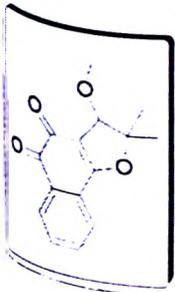
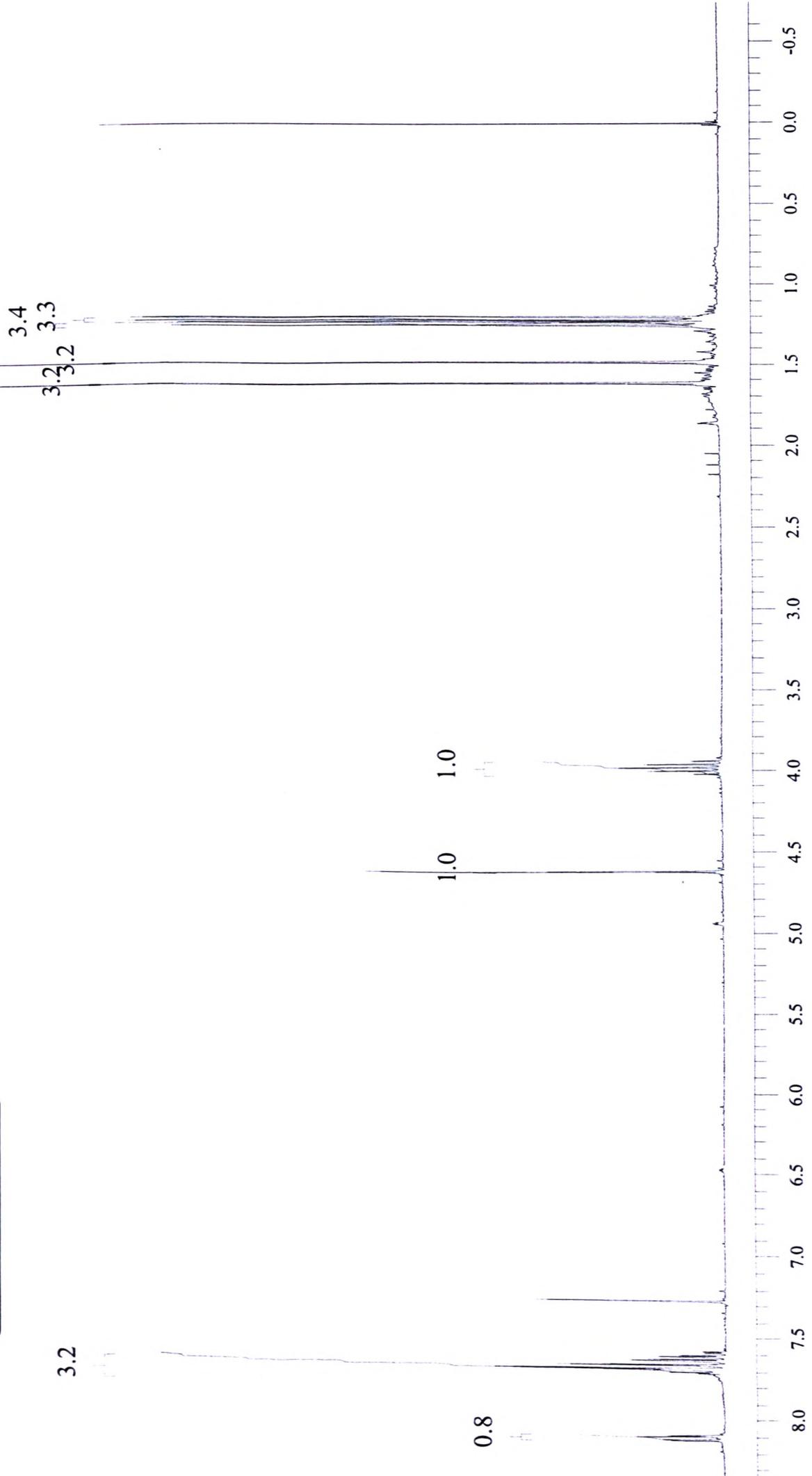
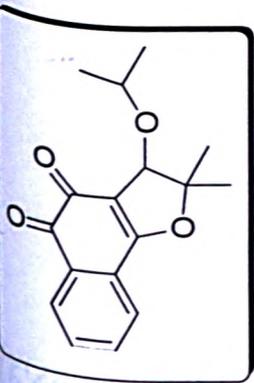


Figura 57: Espectro de Infravermelho da substância 63 (Pastilha de KBr)

Figura 58: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 64



181.12
175.52
169.91
131.127
127.668
124.811
116.751
129.191
132.168
134.374
95.402
80.703
72.904
26.665
21.112
22.446
22.209

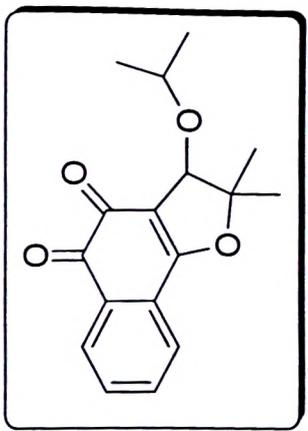
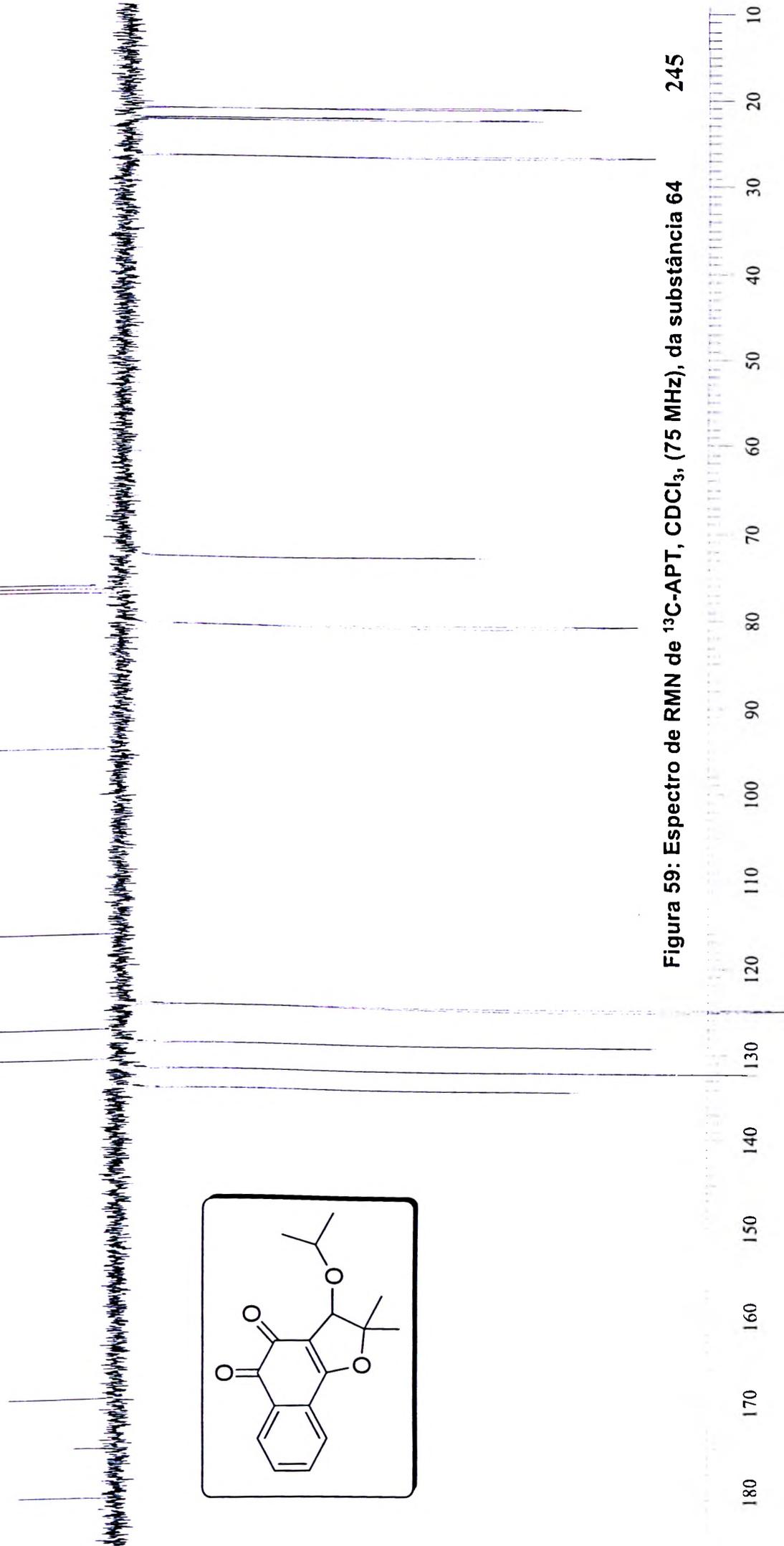


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 64

180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

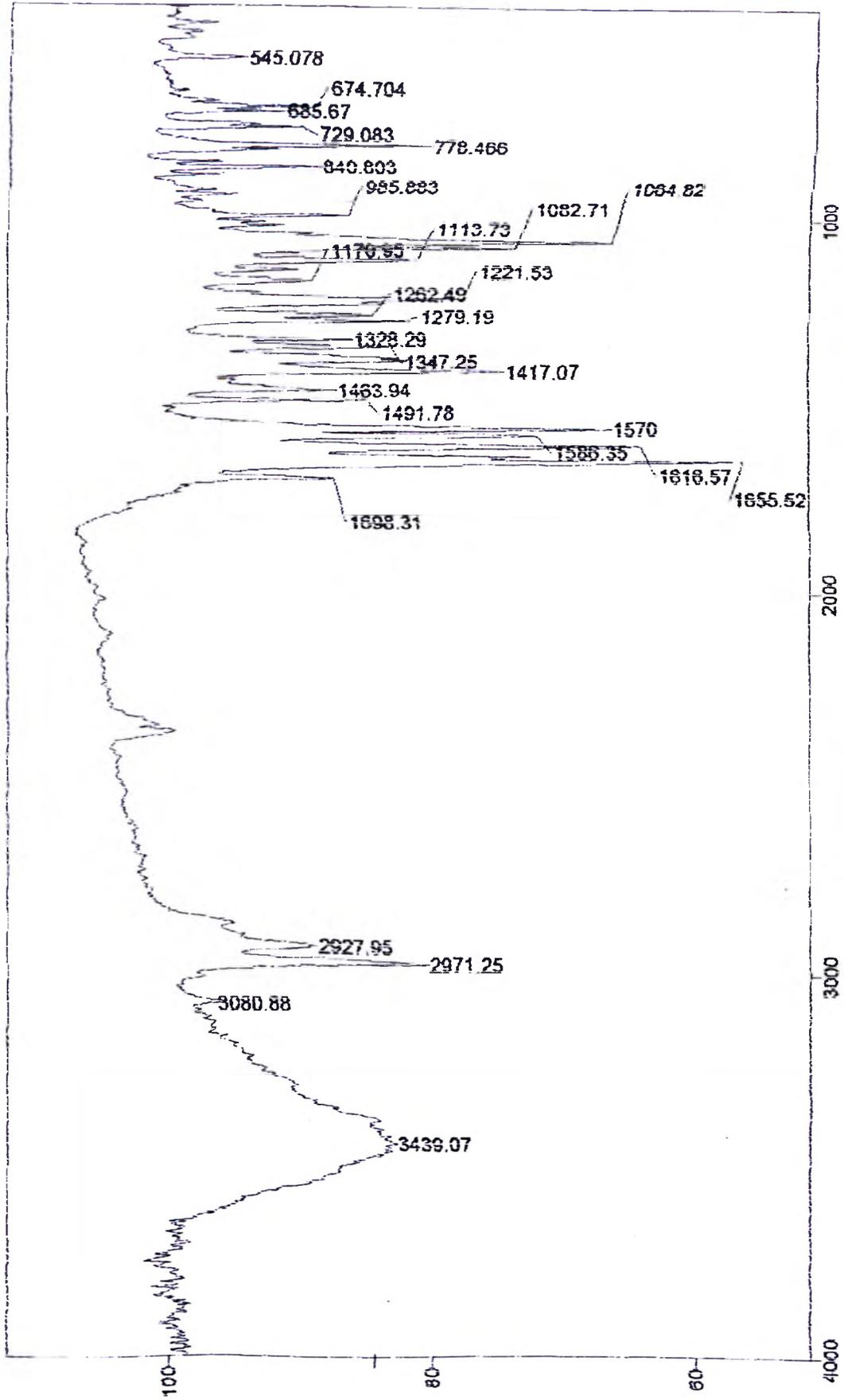
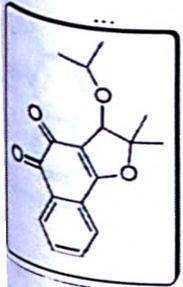
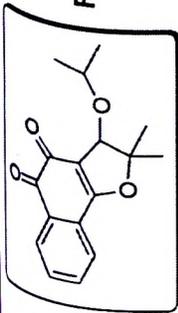


Figura 60: Espectro de Infravermelho da substância 64 (Pastilha de KBr)

Figura 61: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray" [M+Na]⁺, da substância 64



Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

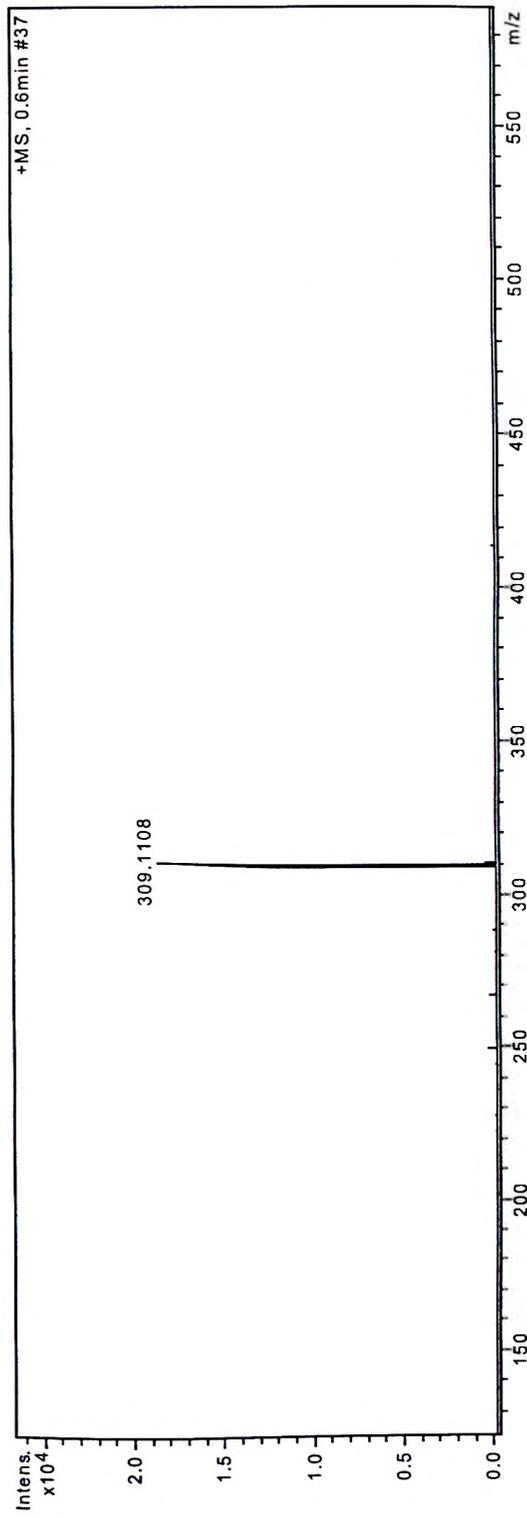
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 17/11/08

ESI + MeOH



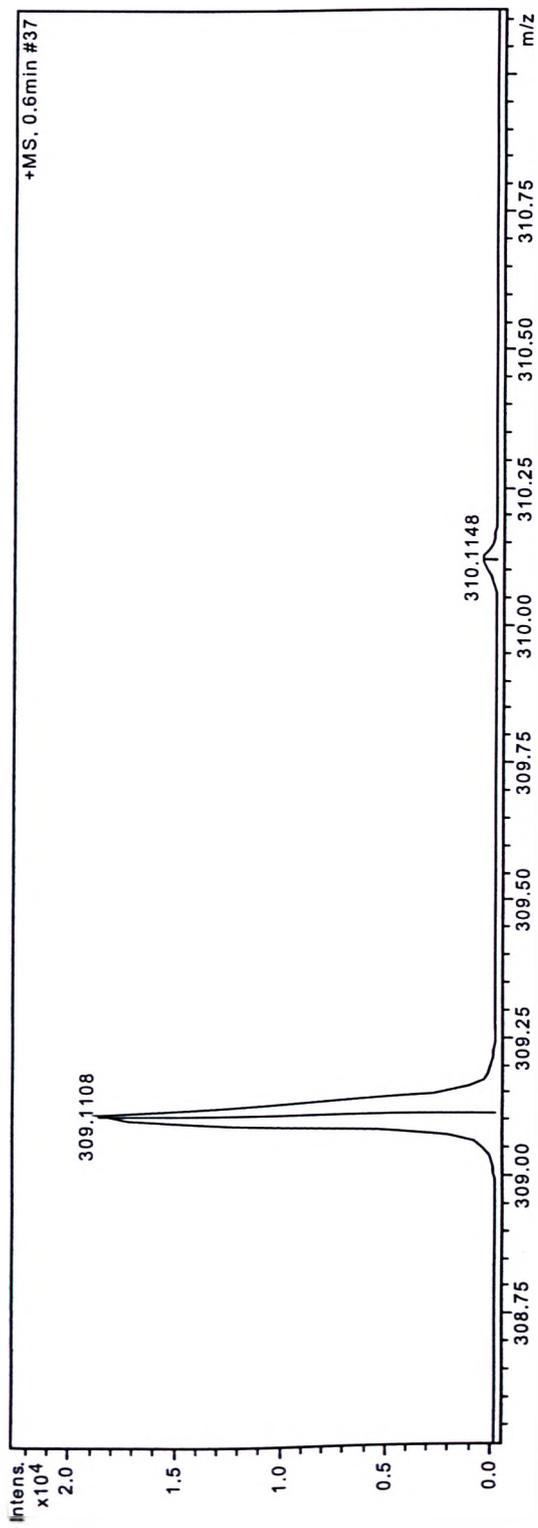
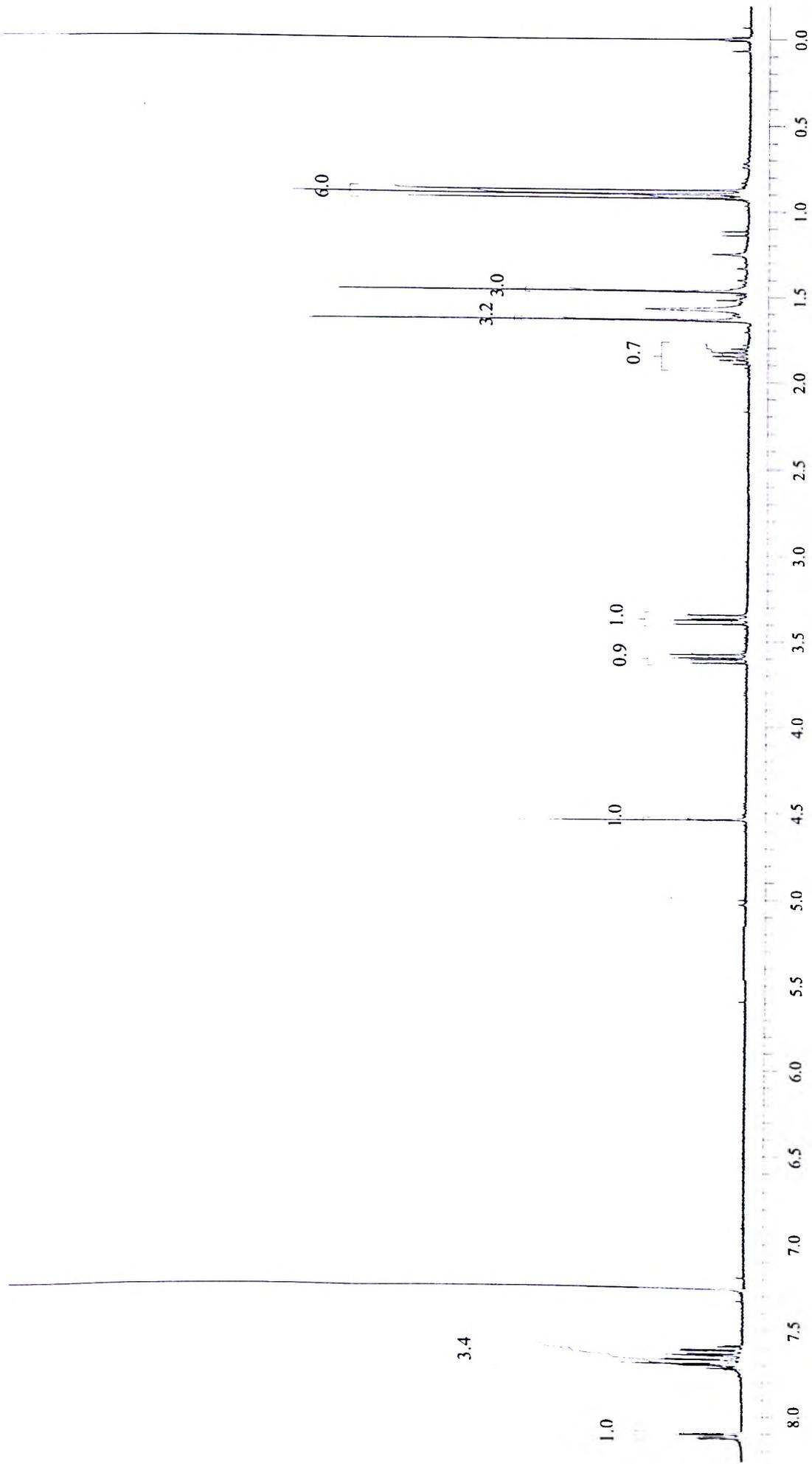
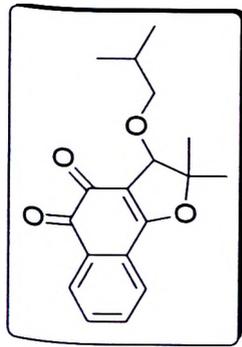


Figura 62: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 64

Figura 63: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 65

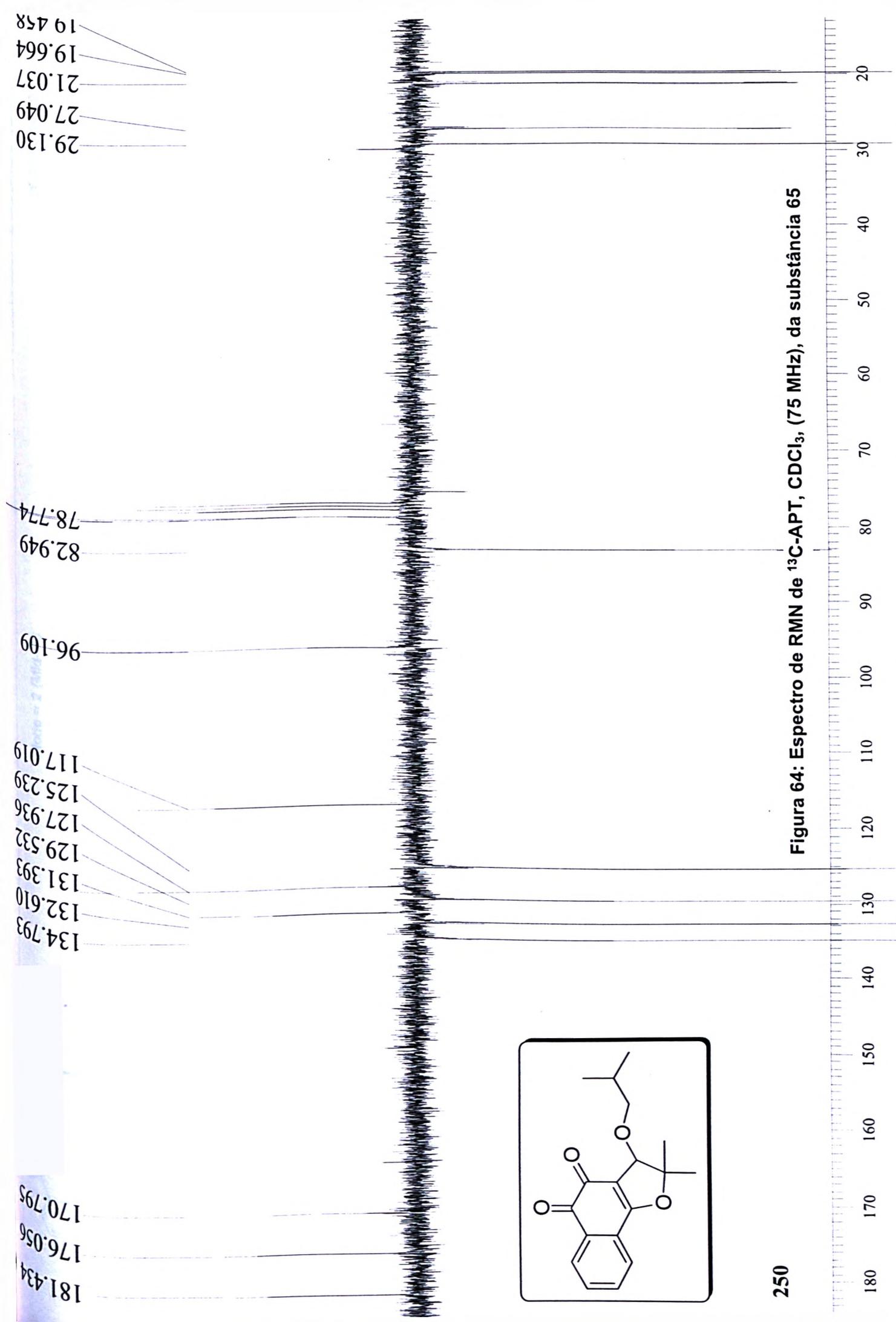


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 65

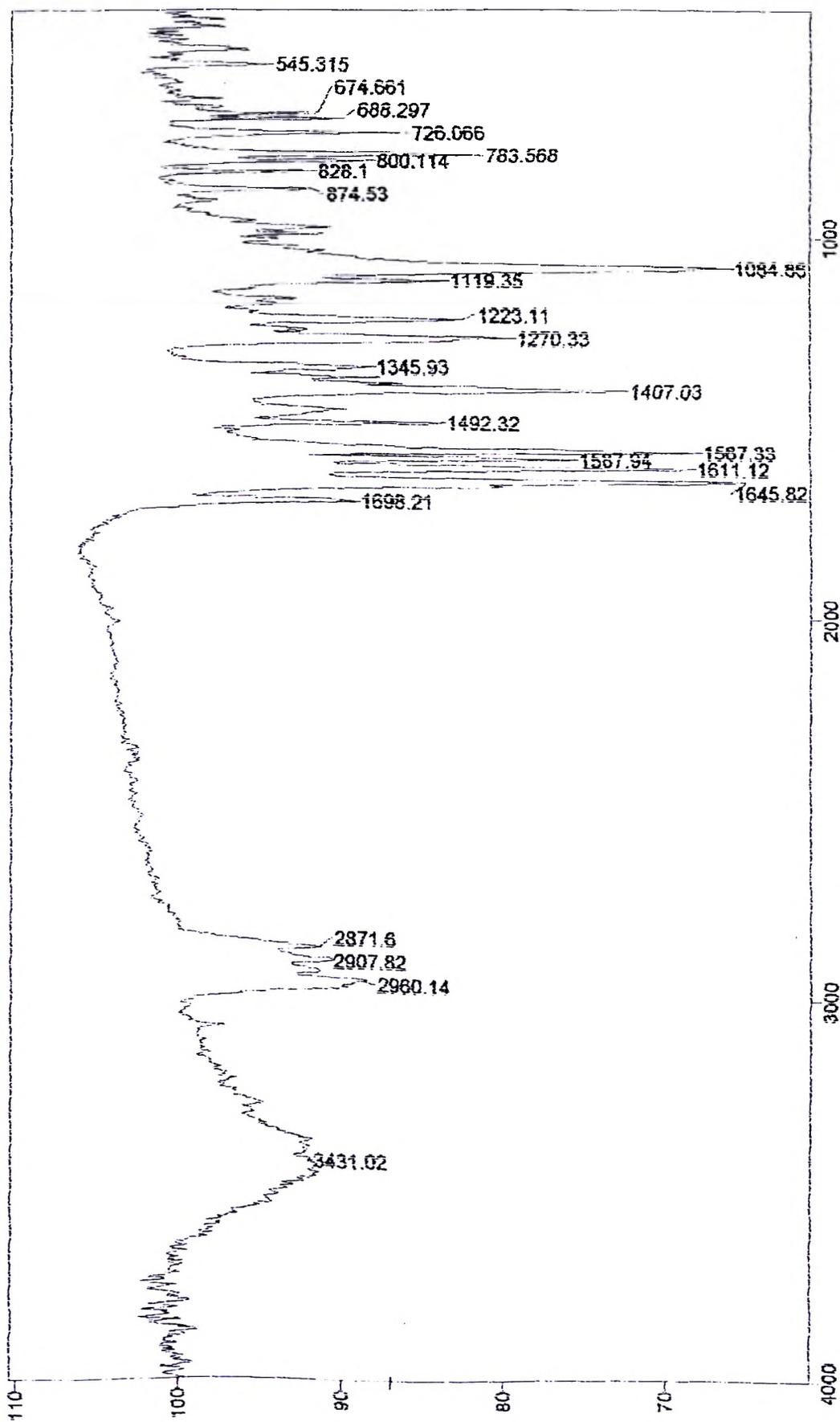
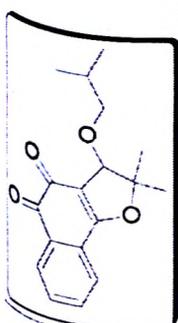
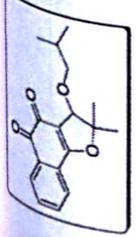
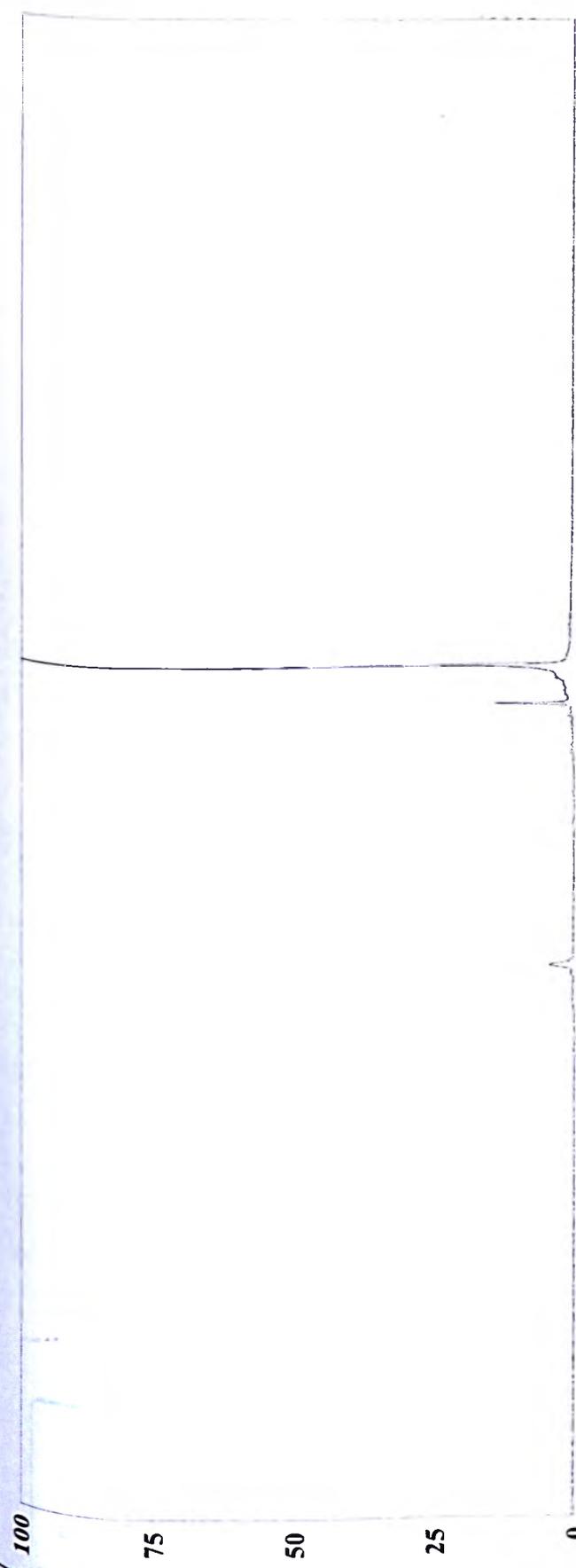


Figura 65: Espectro de Infravermelho da substância 65 (Pastilha de KBr)

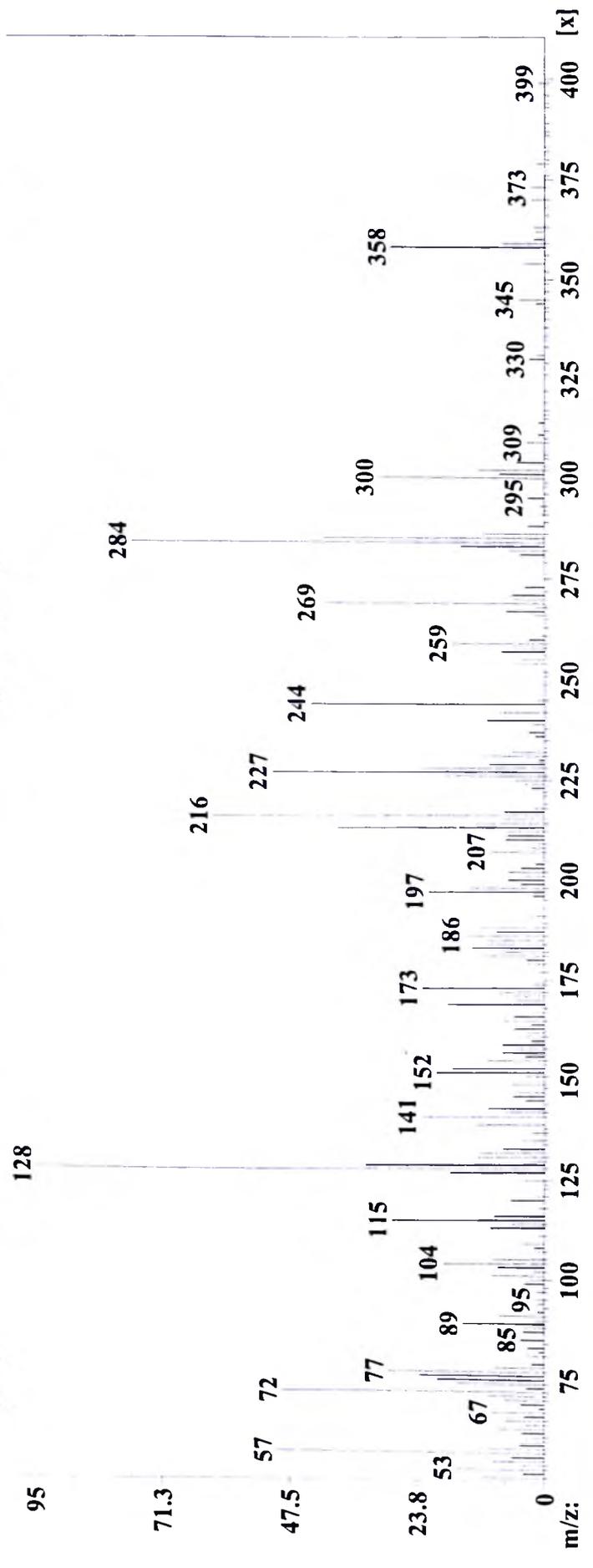
Figura 66: Espectro de Massas de Baixa Resolução, Ionização por Impacto eletrônico, da substância 65



252



Time: 4.10 5.22 6.34 7.46 8.58 9.69 11.13 12.57 14.01 15.45 16.89 18.33 19.77 21.21 22.65 24.09 25.53
Abundance [196]
Scan 2267 (16.094 min)



m/z:

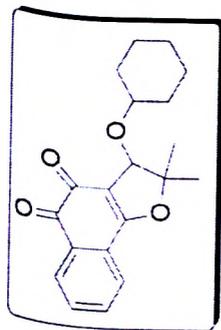


Figura 67: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 66

253



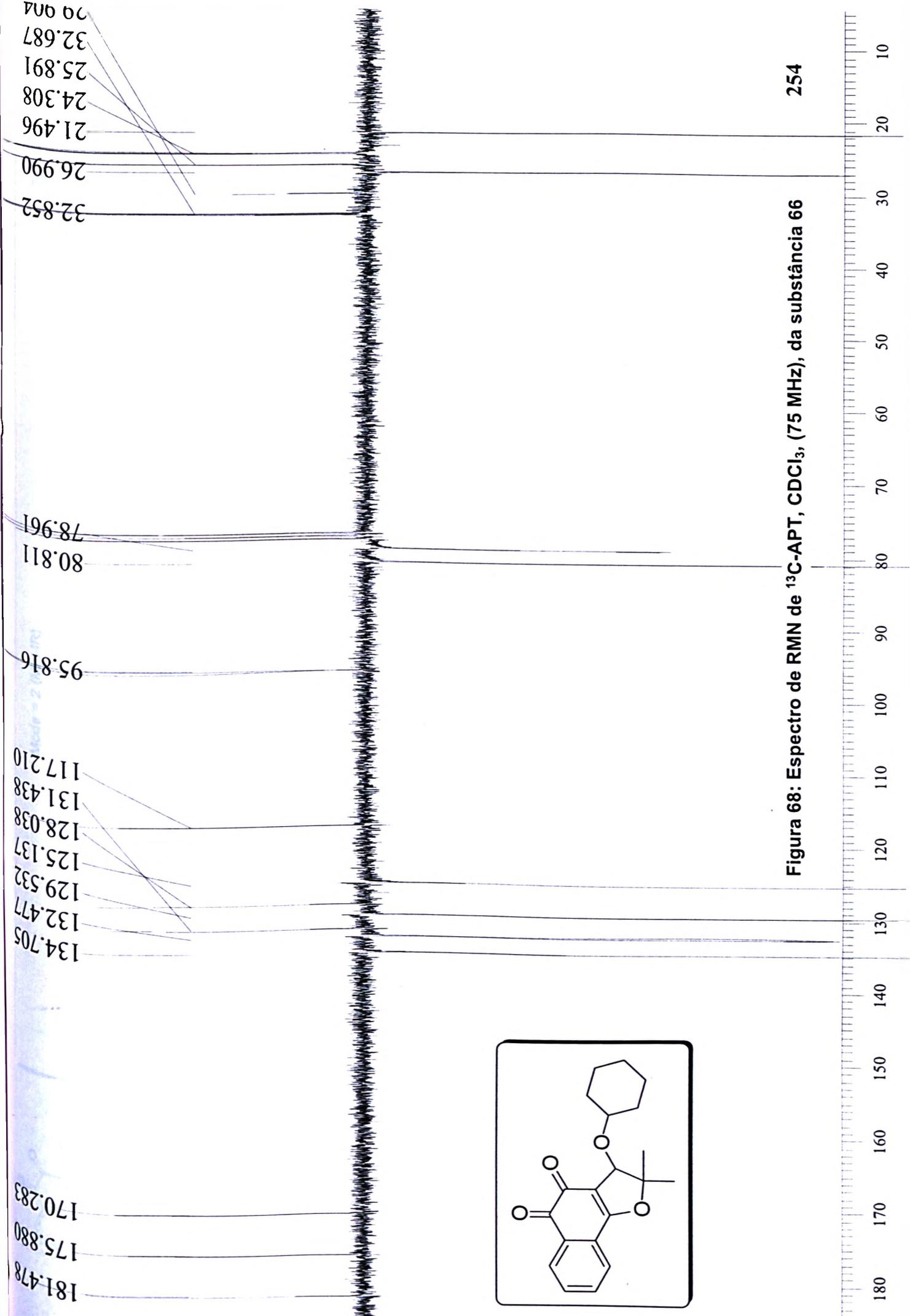


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 66

254

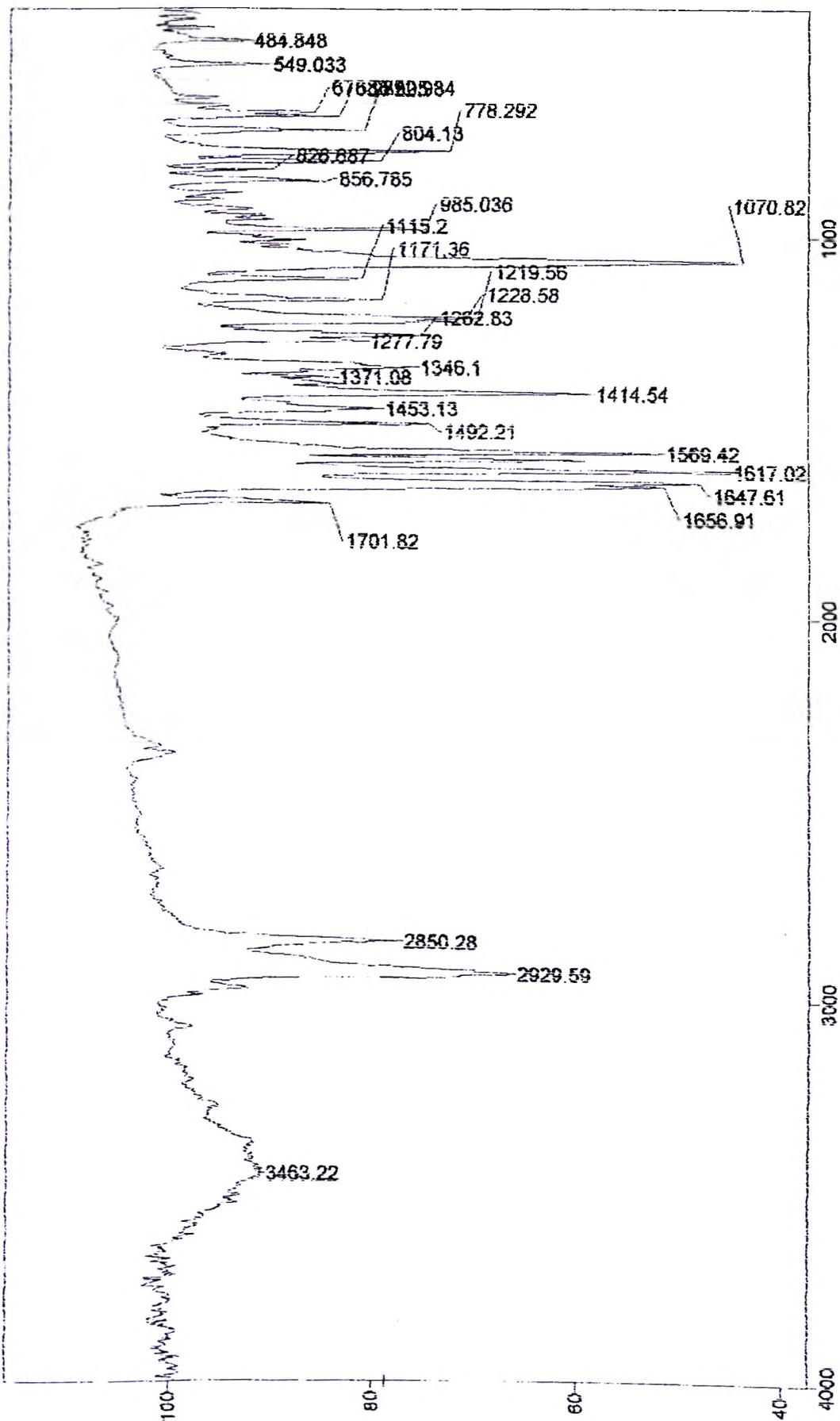
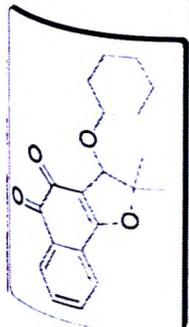


Figura 69: Espectro de Infravermelho da substância 66 (Pastilha de KBr)

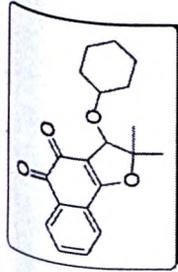


Figura 70: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray" $[M+Na]^+$, da substância 66

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

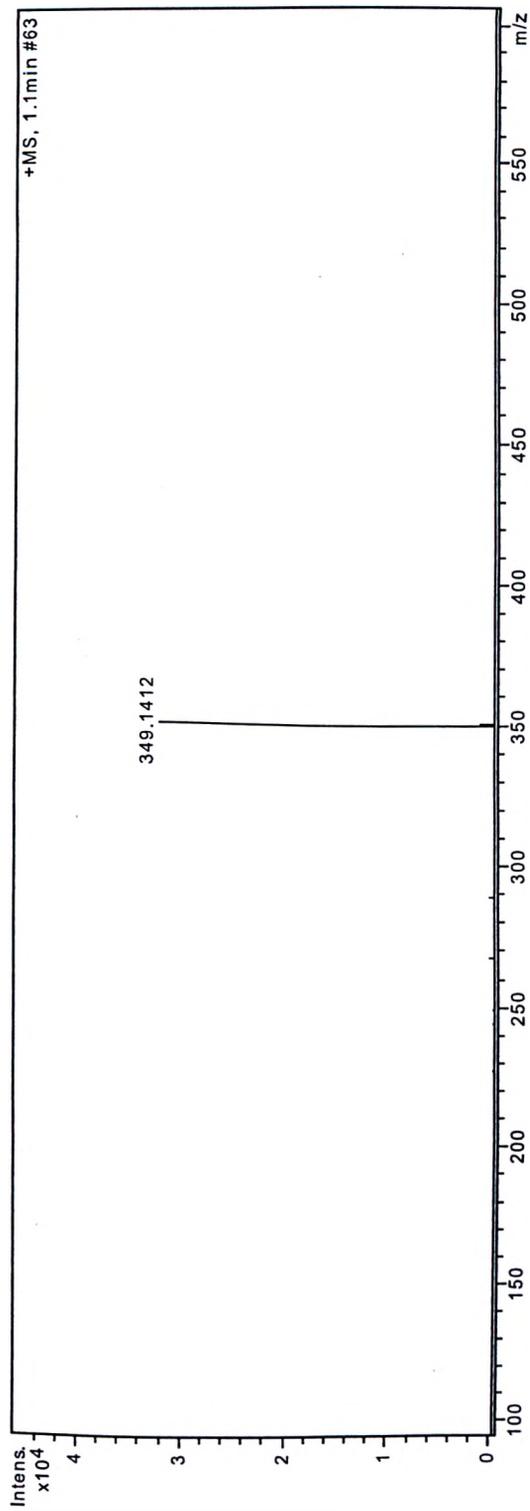
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 17/11/08

ESI + MeOH100%



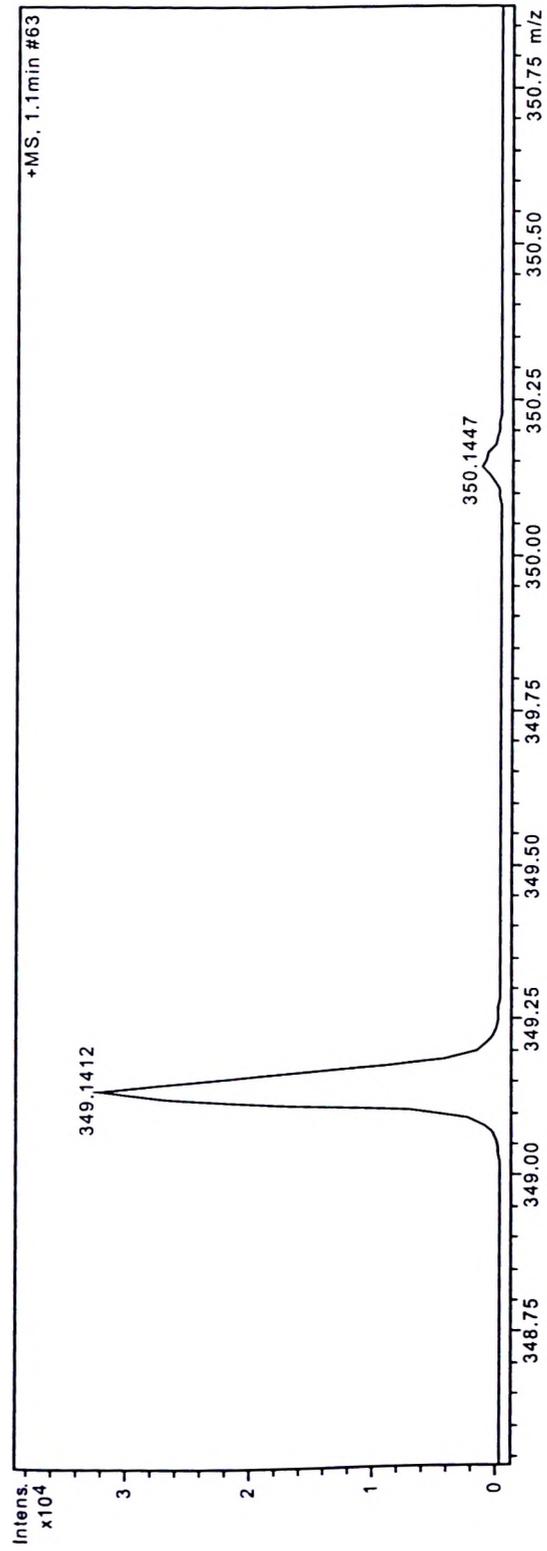


Figura 71: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 66

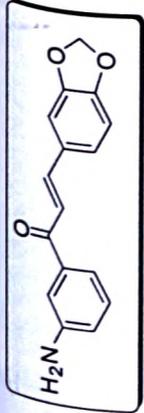
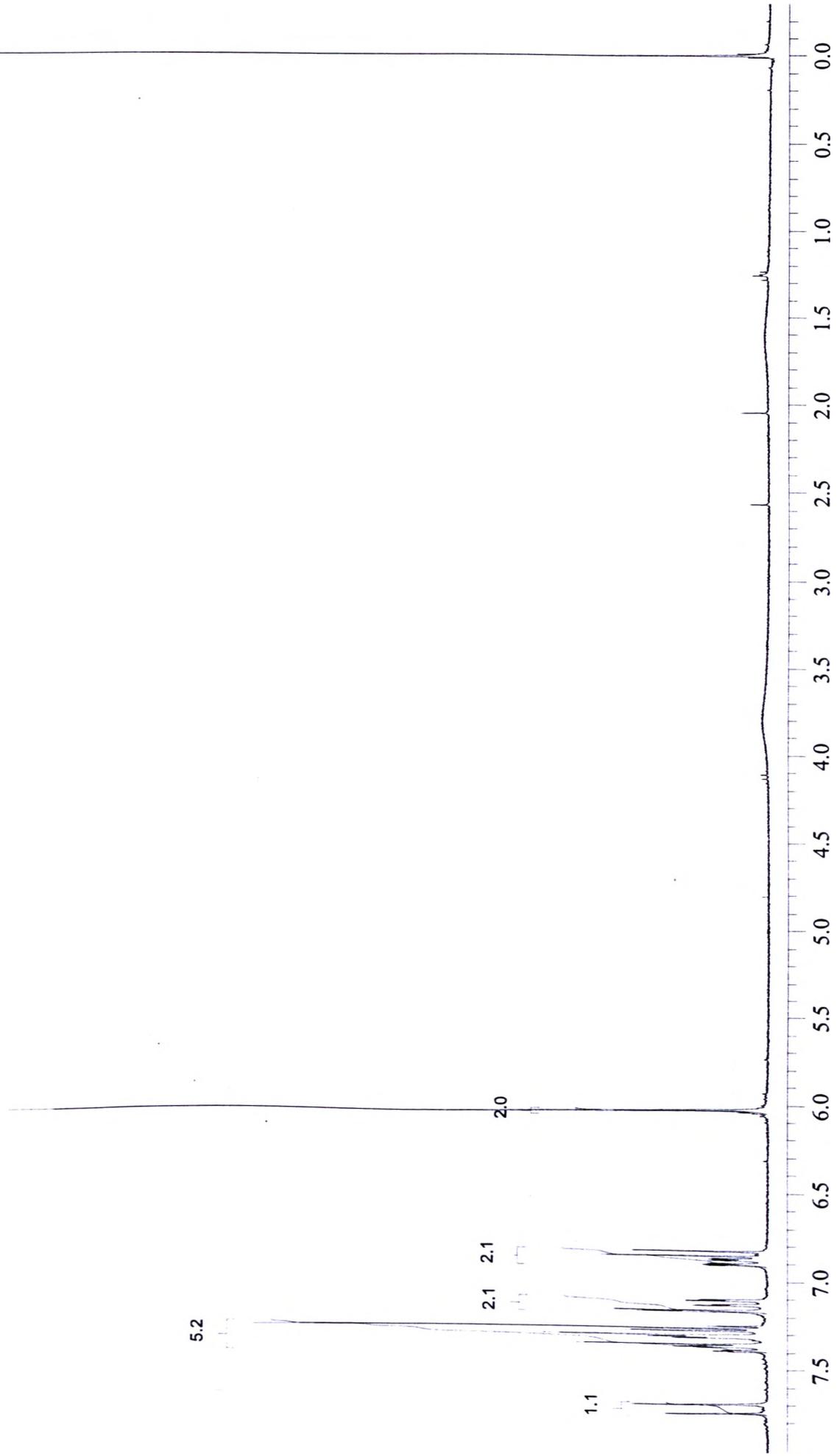


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 73 258



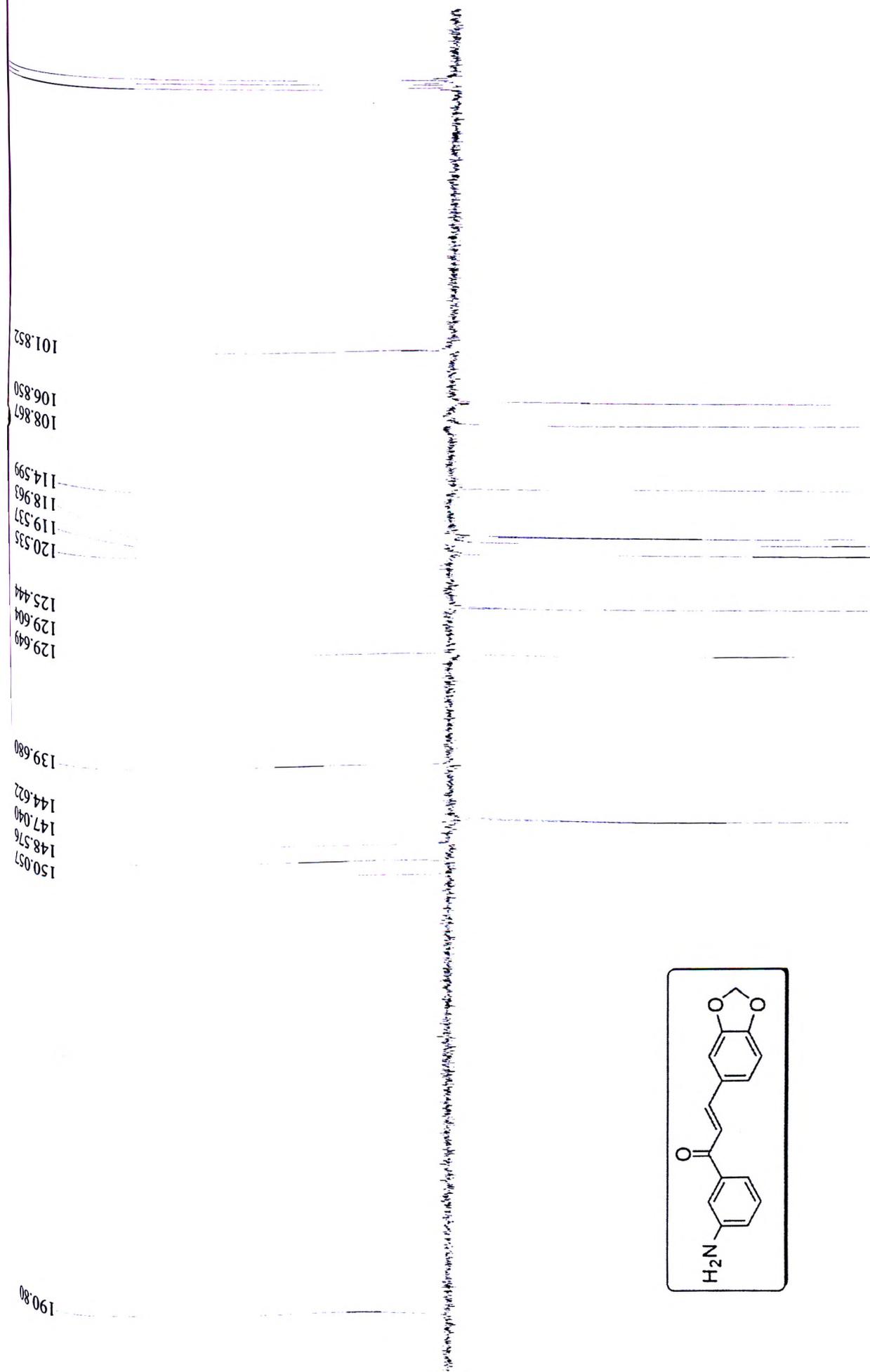


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 73

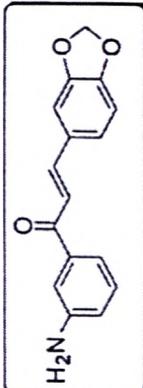
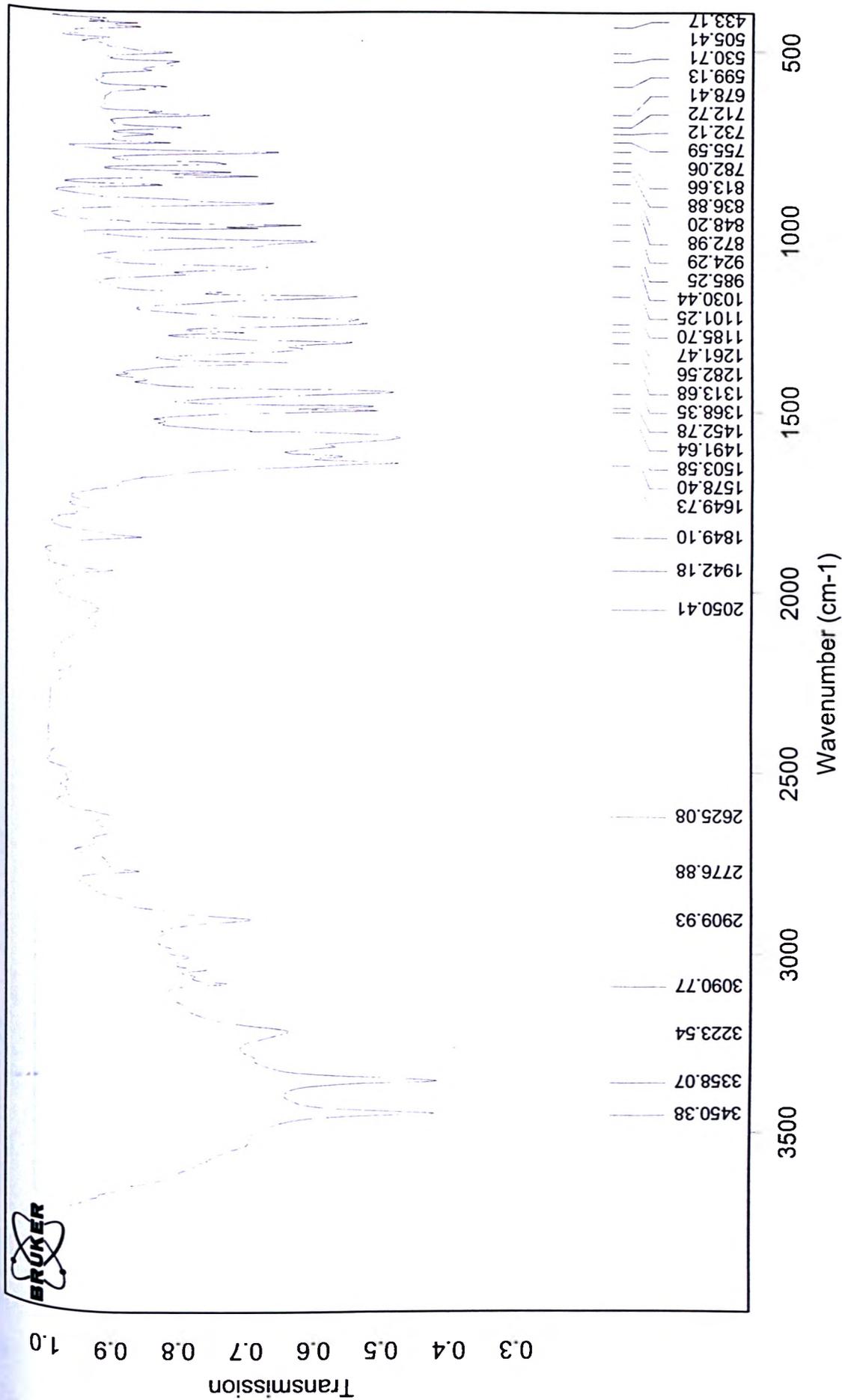
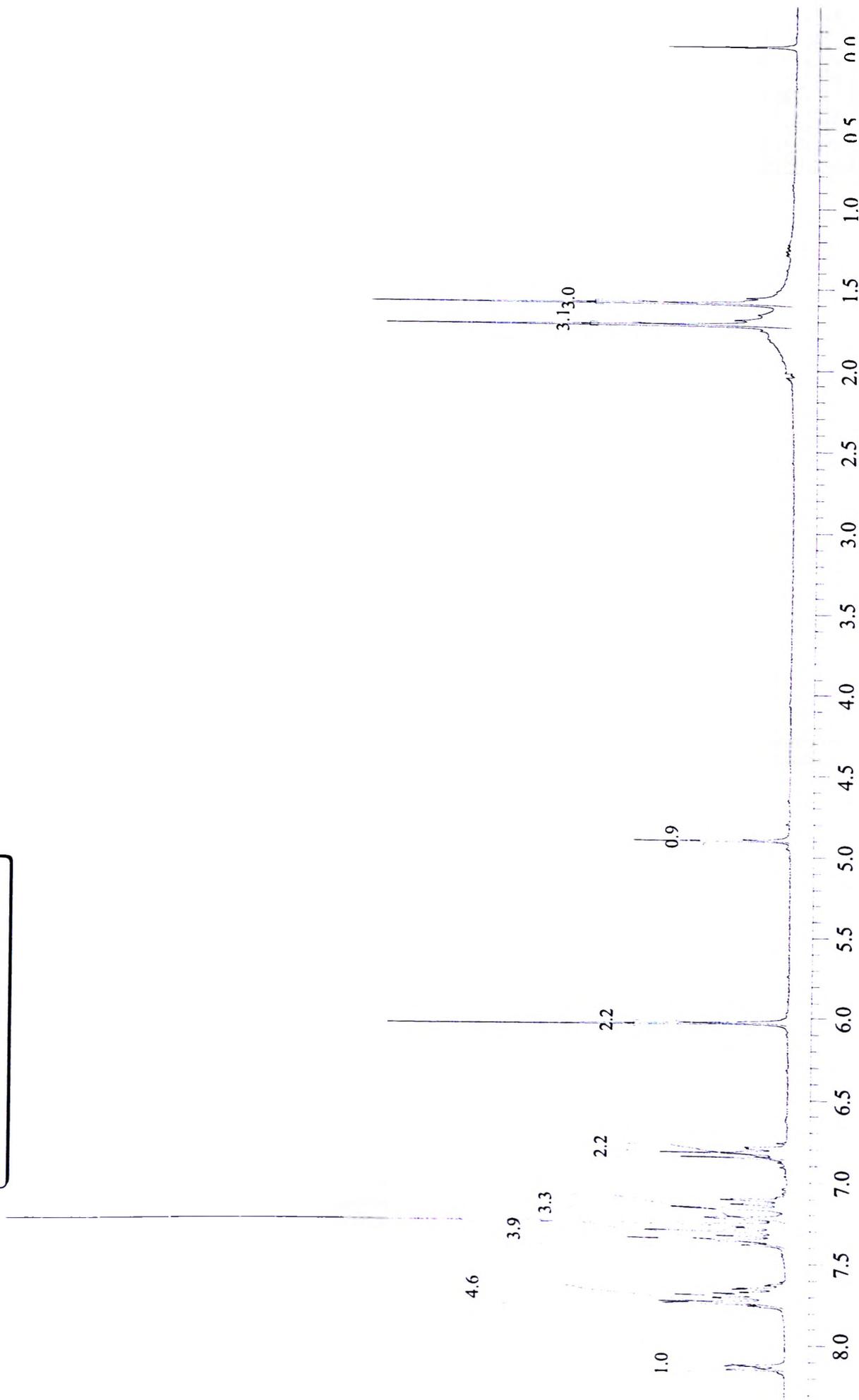
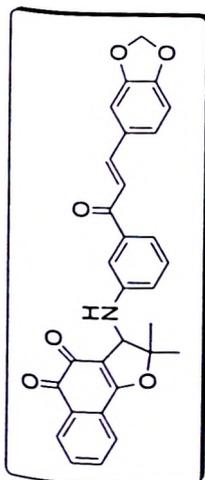


Figura 74: Espectro de Infravermelho da substância 73 (suporte de KBr)

2009/8/17

Figura 75: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 74

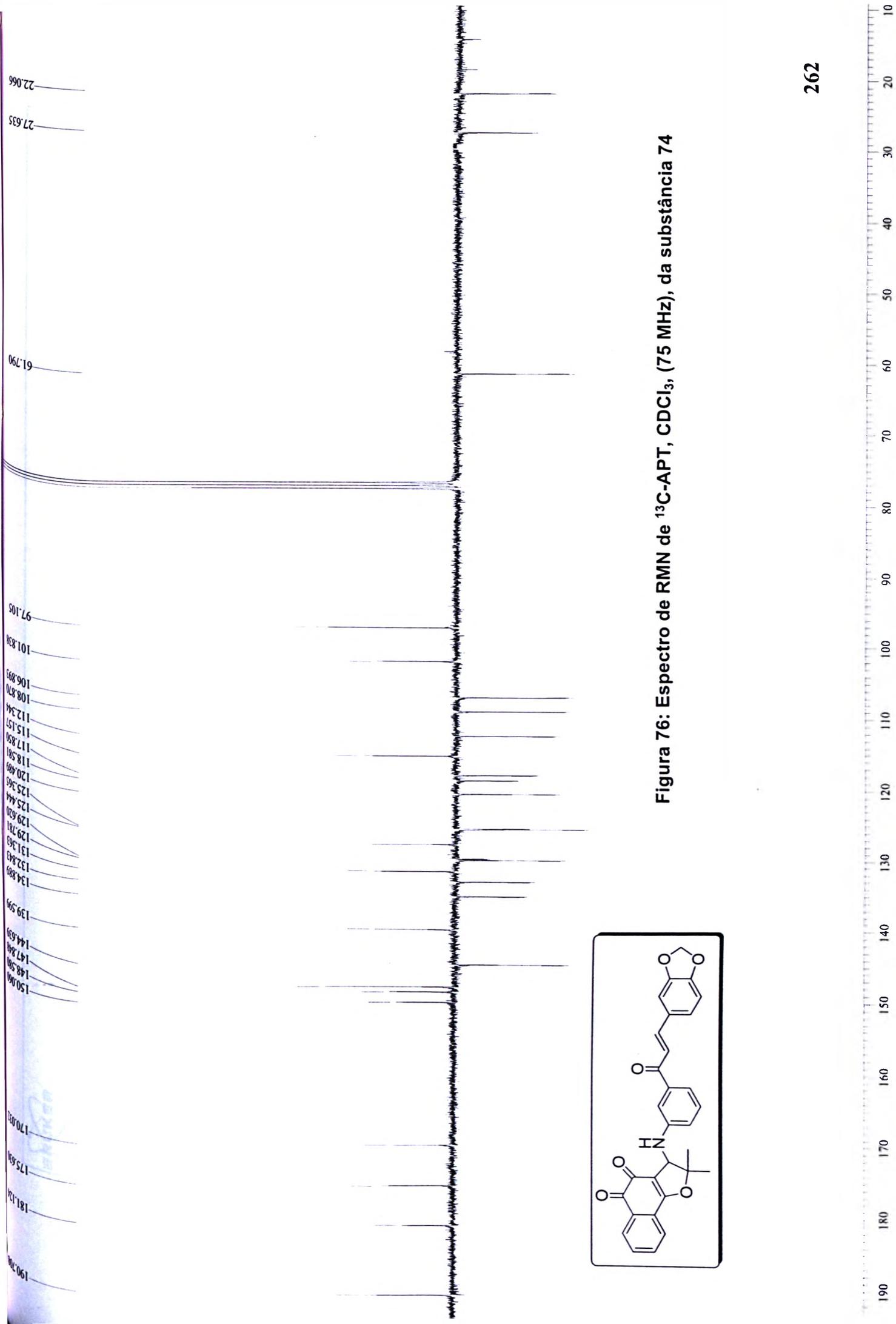


Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 74

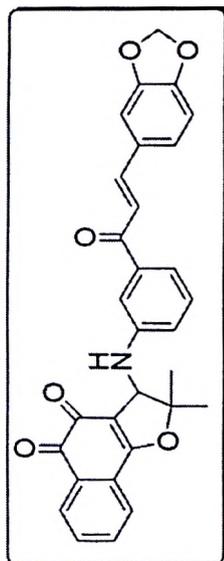
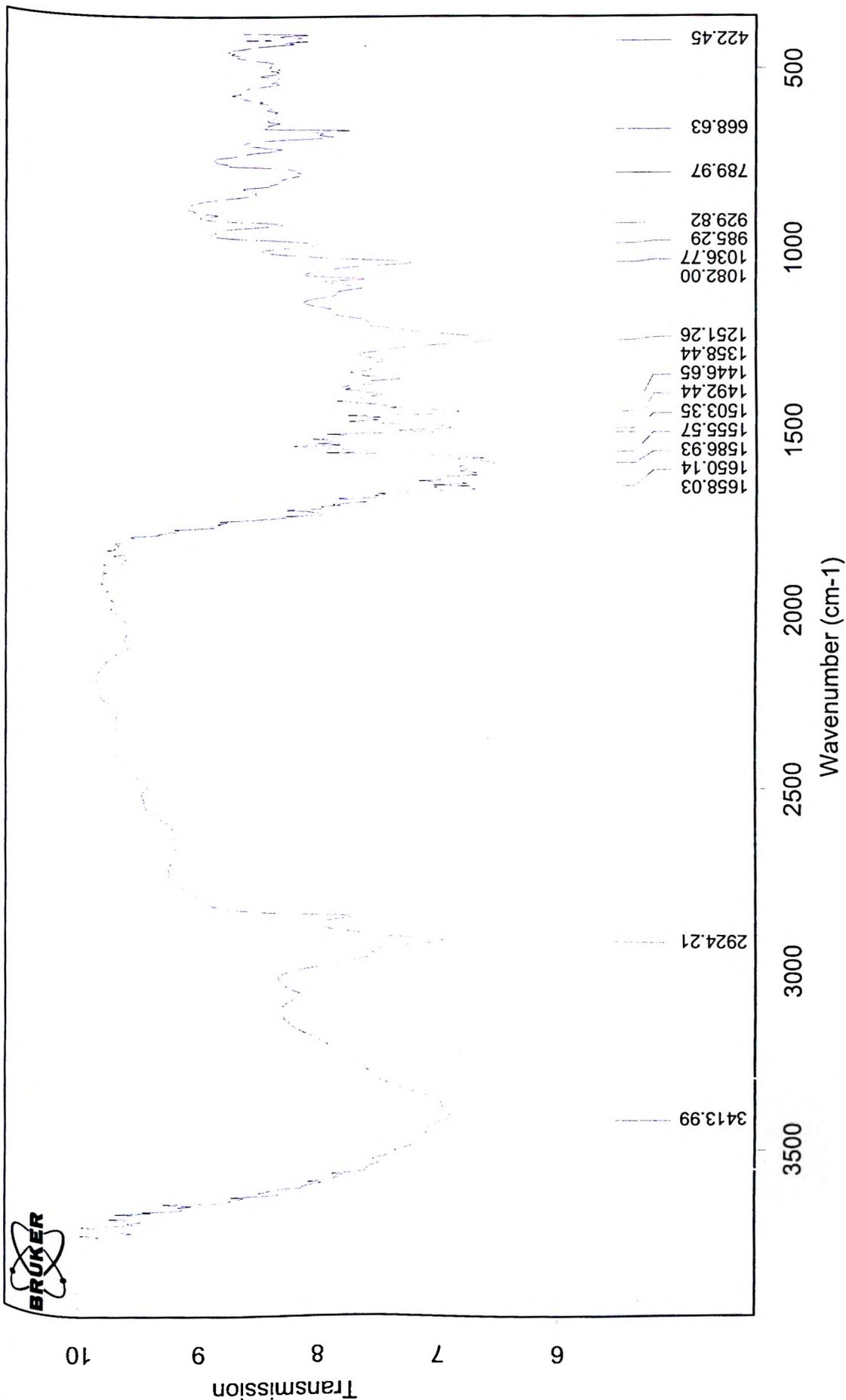
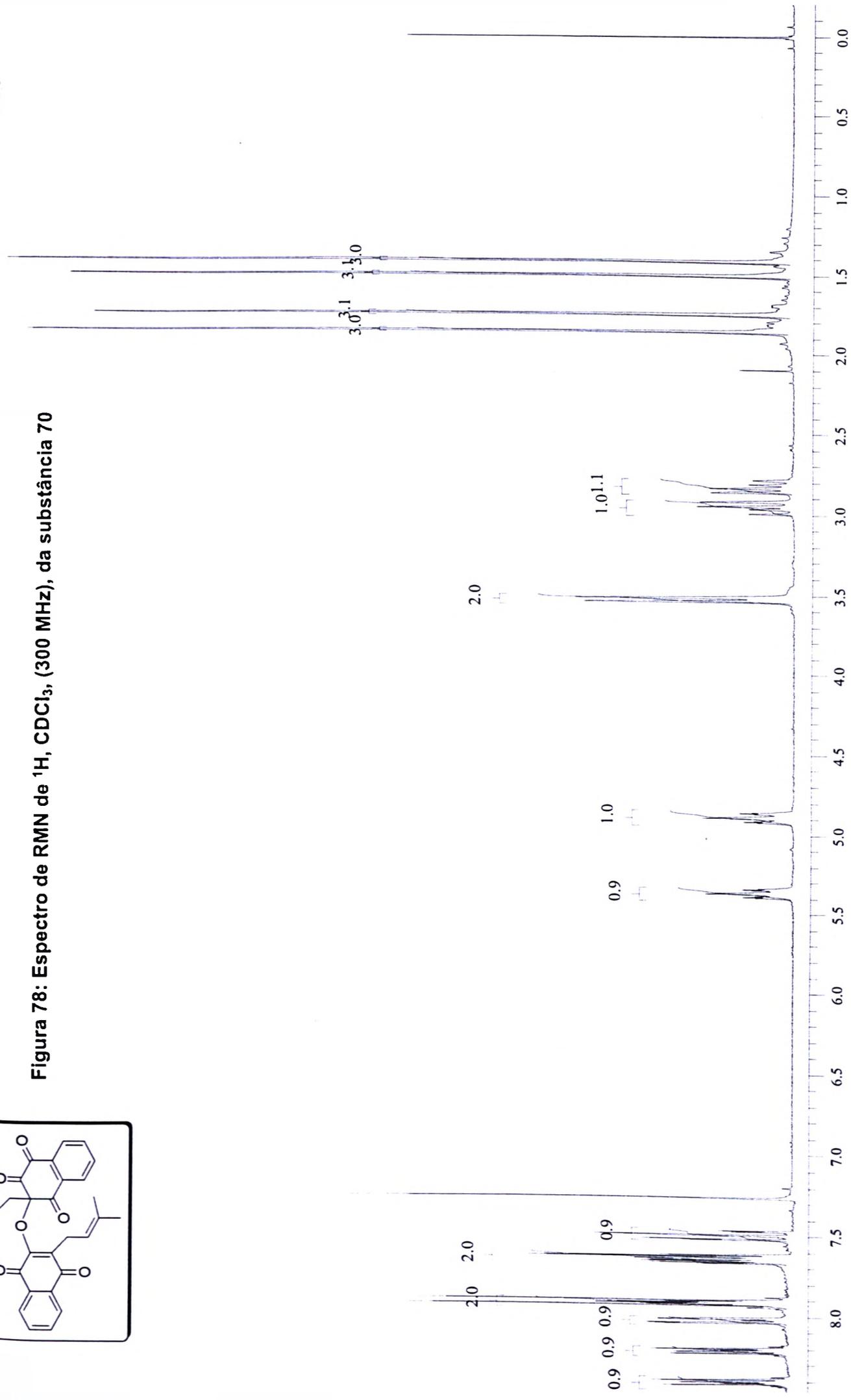
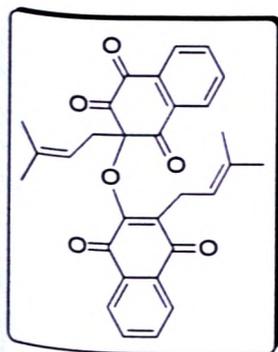


Figura 77: Espectro de Infravermelho da substância 74 (suporte de KBr)

2009/8/17

Figura 78: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 70

17.632
 18.056
 23.405
 25.558
 25.779
 37.912
 92.710
 114.512
 119.277
 126.136
 126.444
 128.085
 128.672
 130.483
 131.632
 131.836
 132.847
 133.551
 133.757
 134.503
 134.401
 134.650
 135.550
 139.360
 150.725
 179.607
 182.331
 184.131
 185.211
 189.451

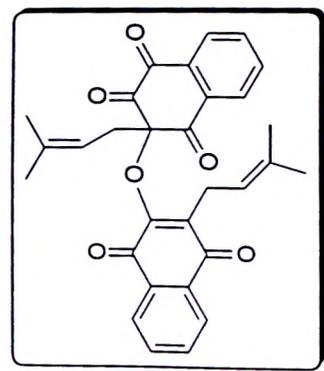


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 70 265



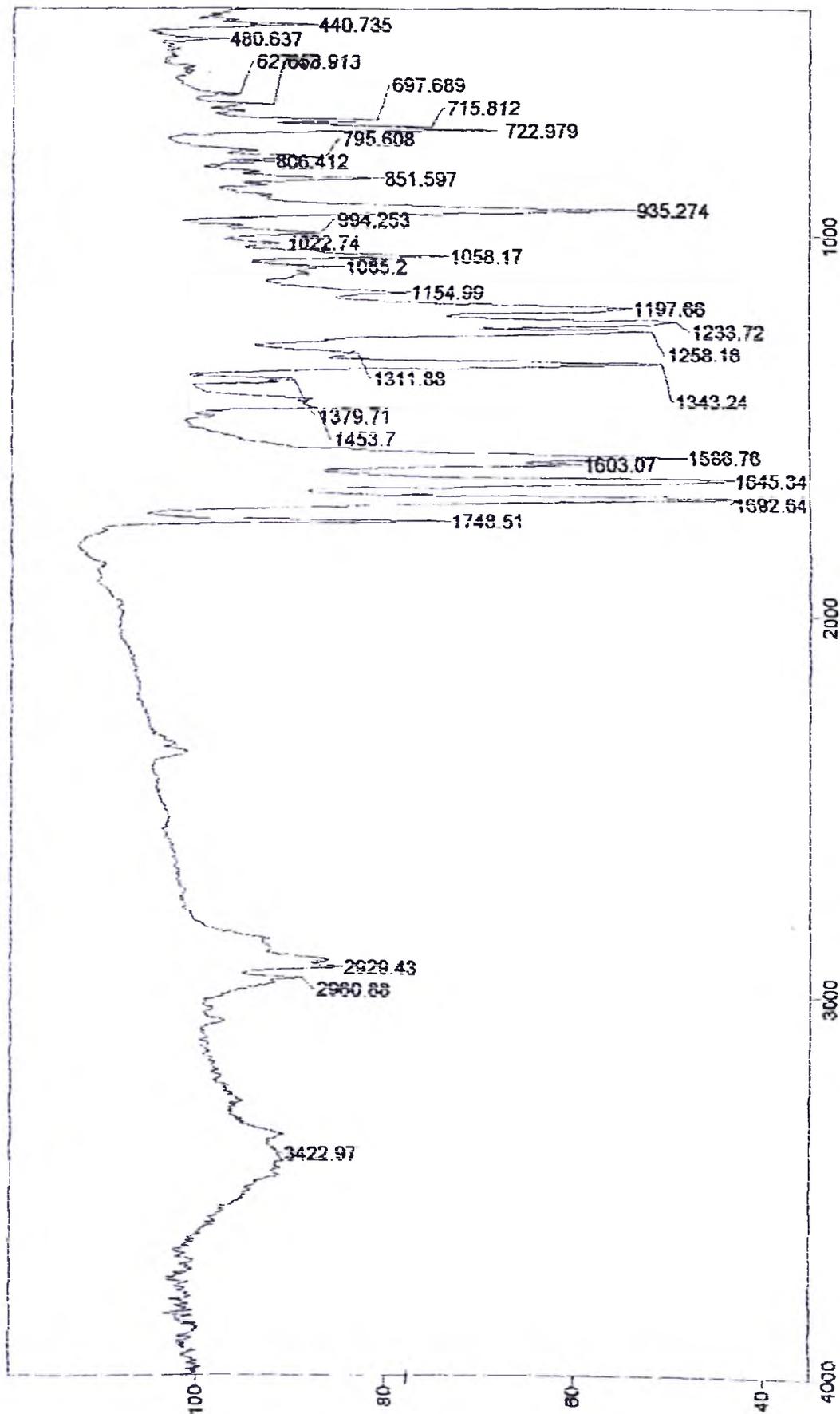
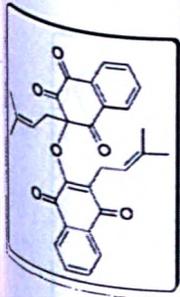


Figura 80: Espectro de Infravermelho da substância 70 (Pastilha de KBr)

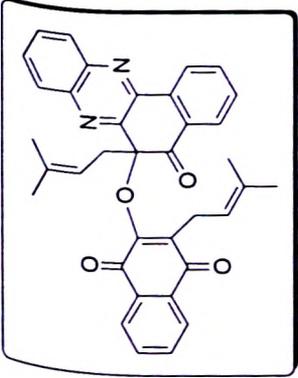
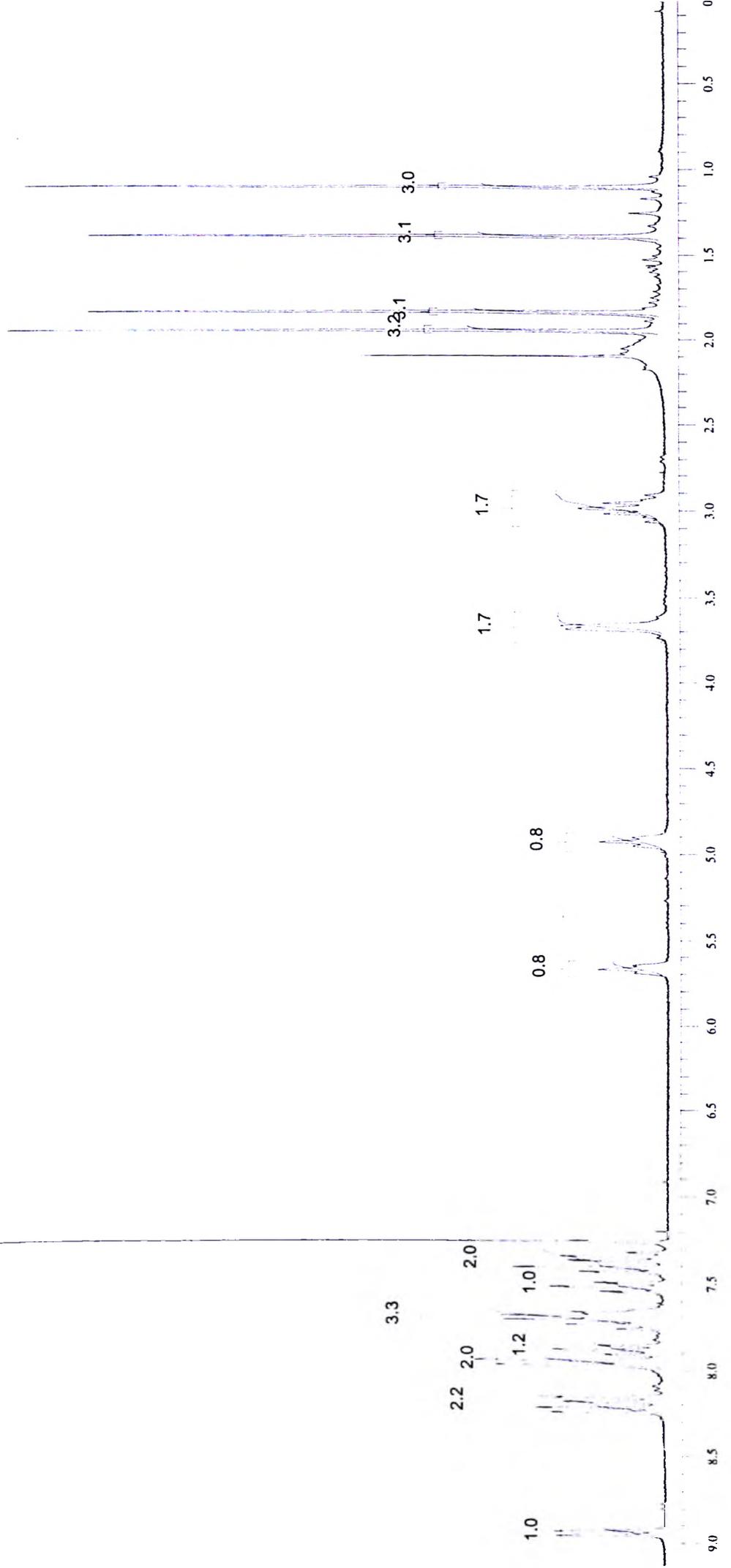


Figura 81: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 188

267



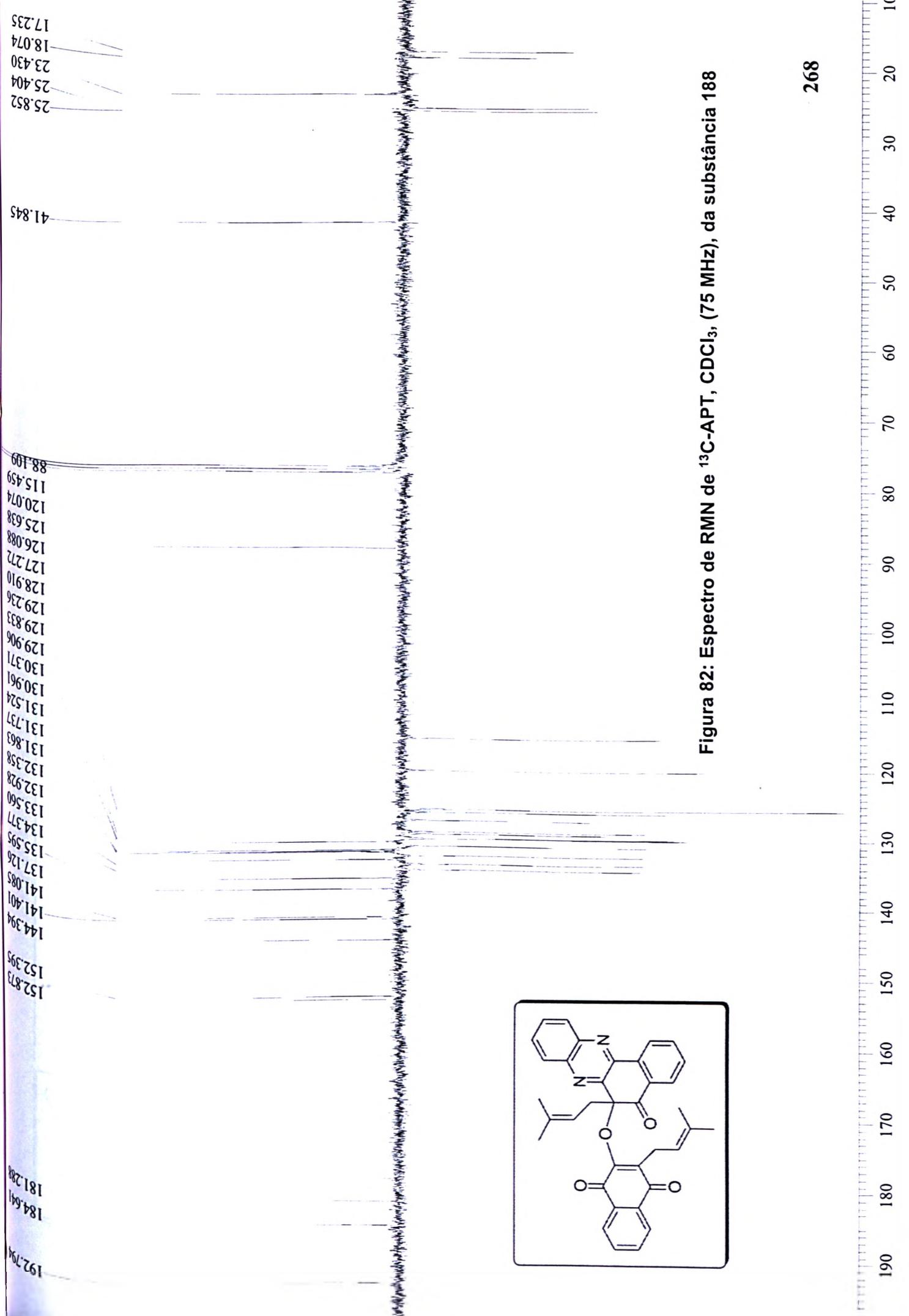


Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 188

Mode = 2 (Mid-IR)

02/12/08 10:26

Res = 4 cm-1 21 scans/min

Apod = Cosine

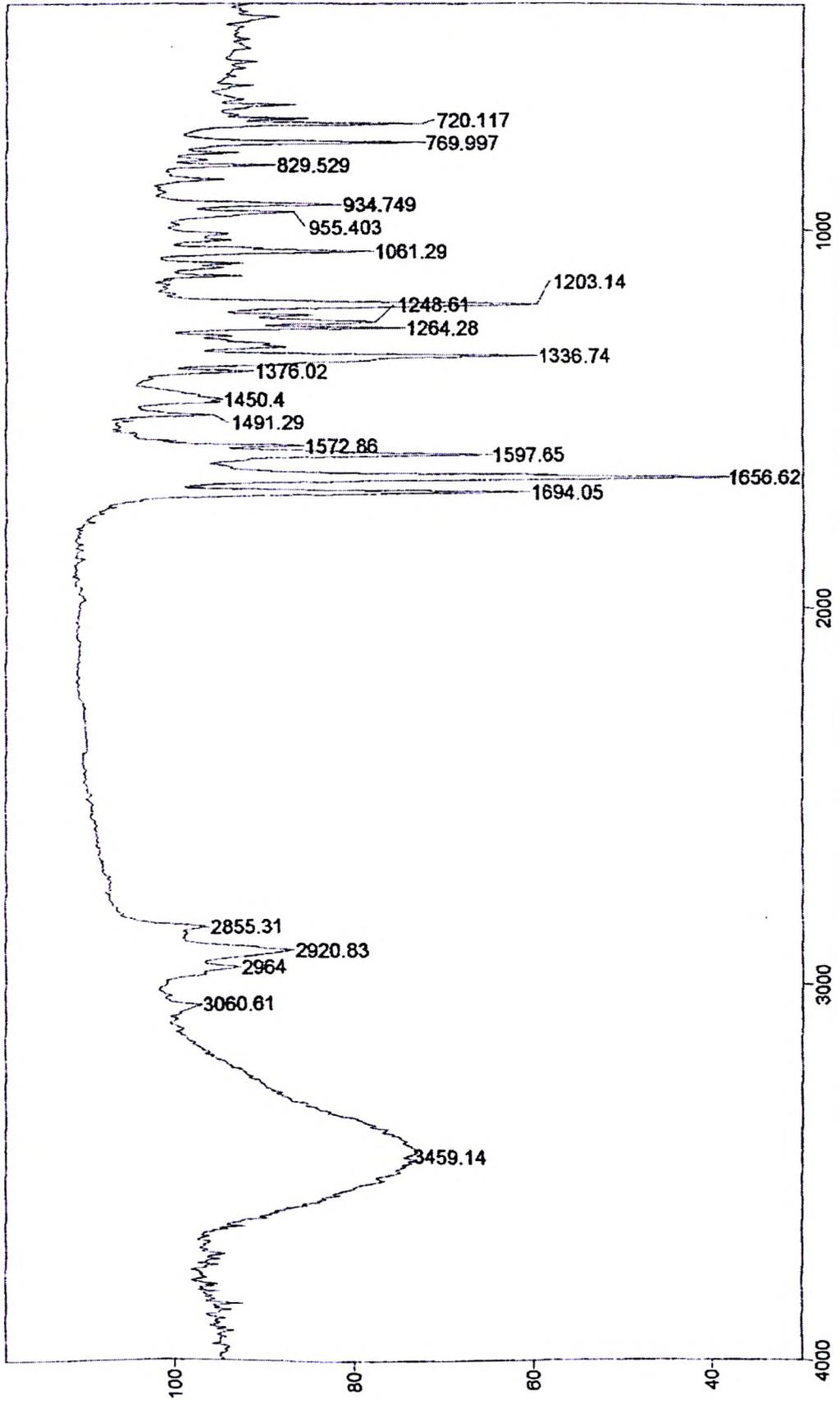
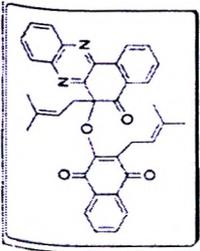


Figura 83: Espectro de Infravermelho da substância 188 (Pastilha de KBr)

Transmittance / Wavenumber (cm-1)

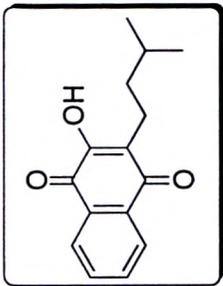
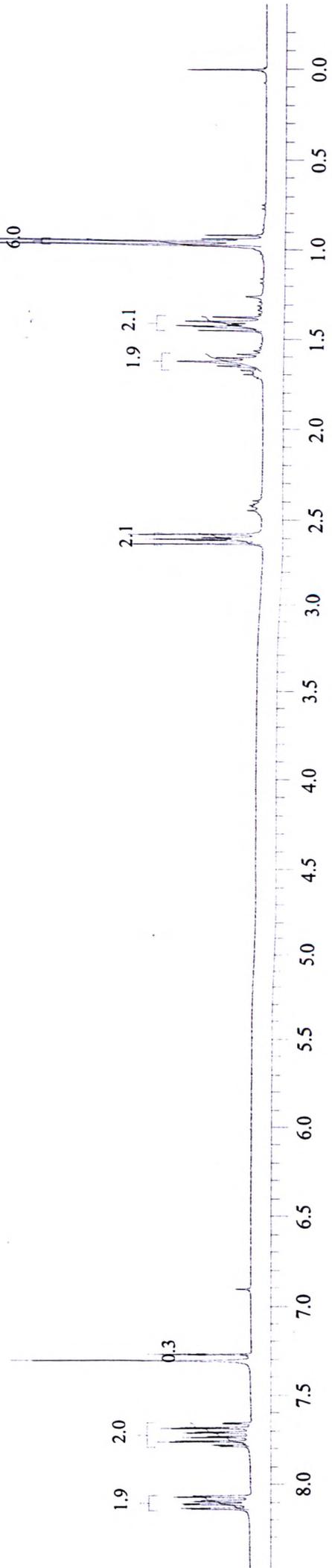


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 196

270



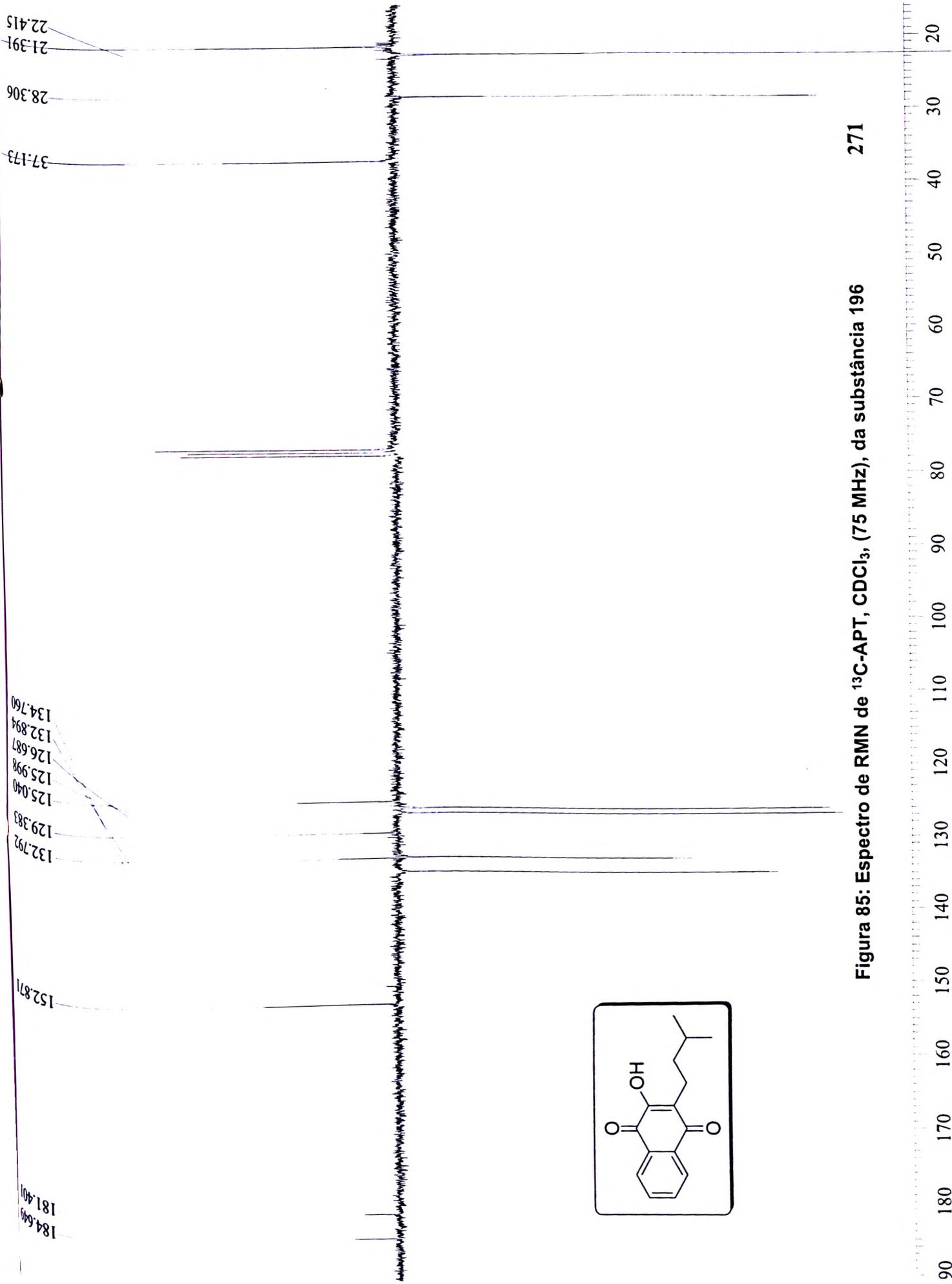
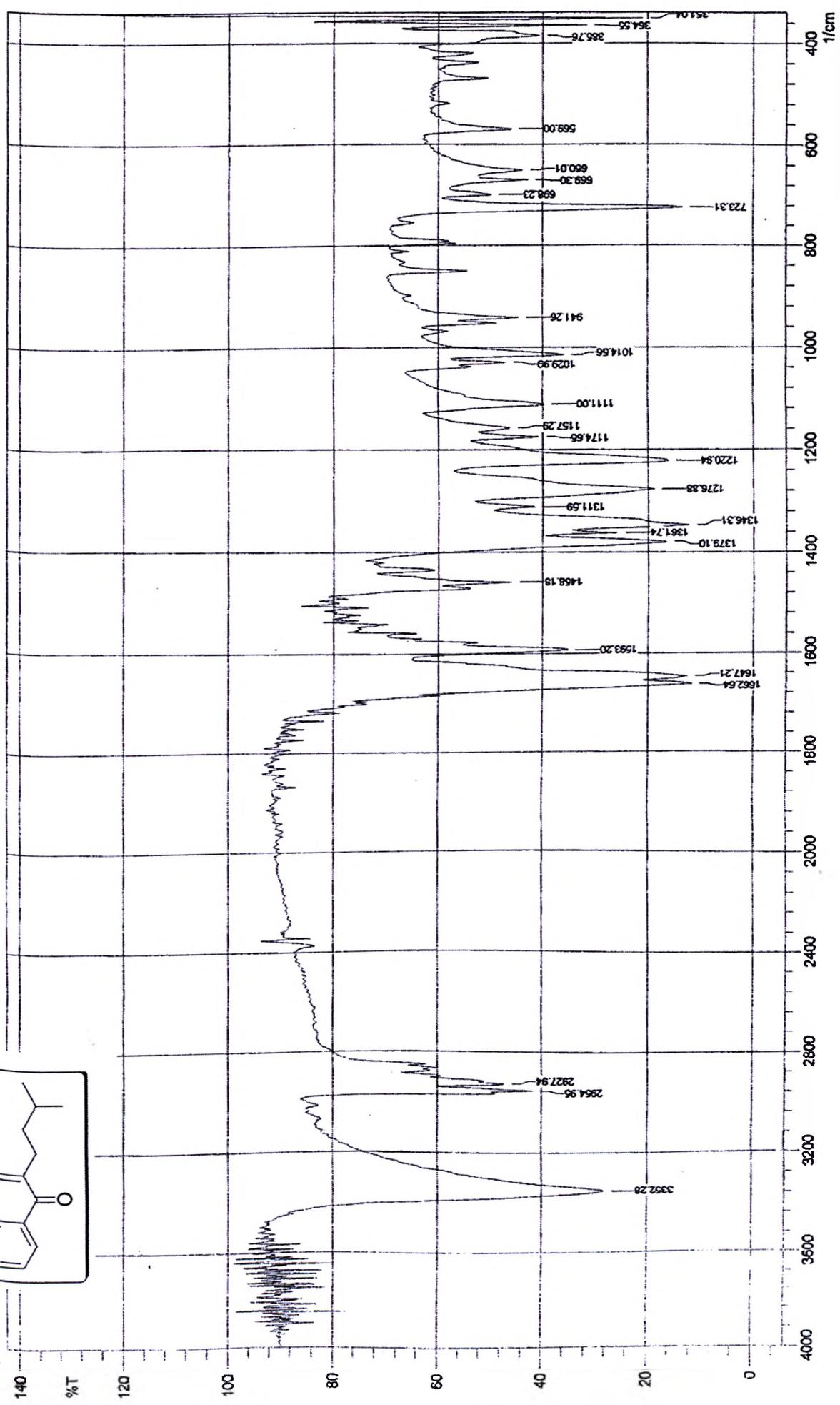
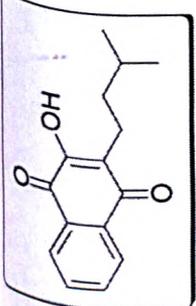


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 196 271

Figura 86: Espectro de Infravermelho da substância 196 (Pastilha de KBr)



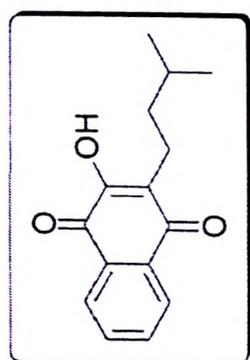
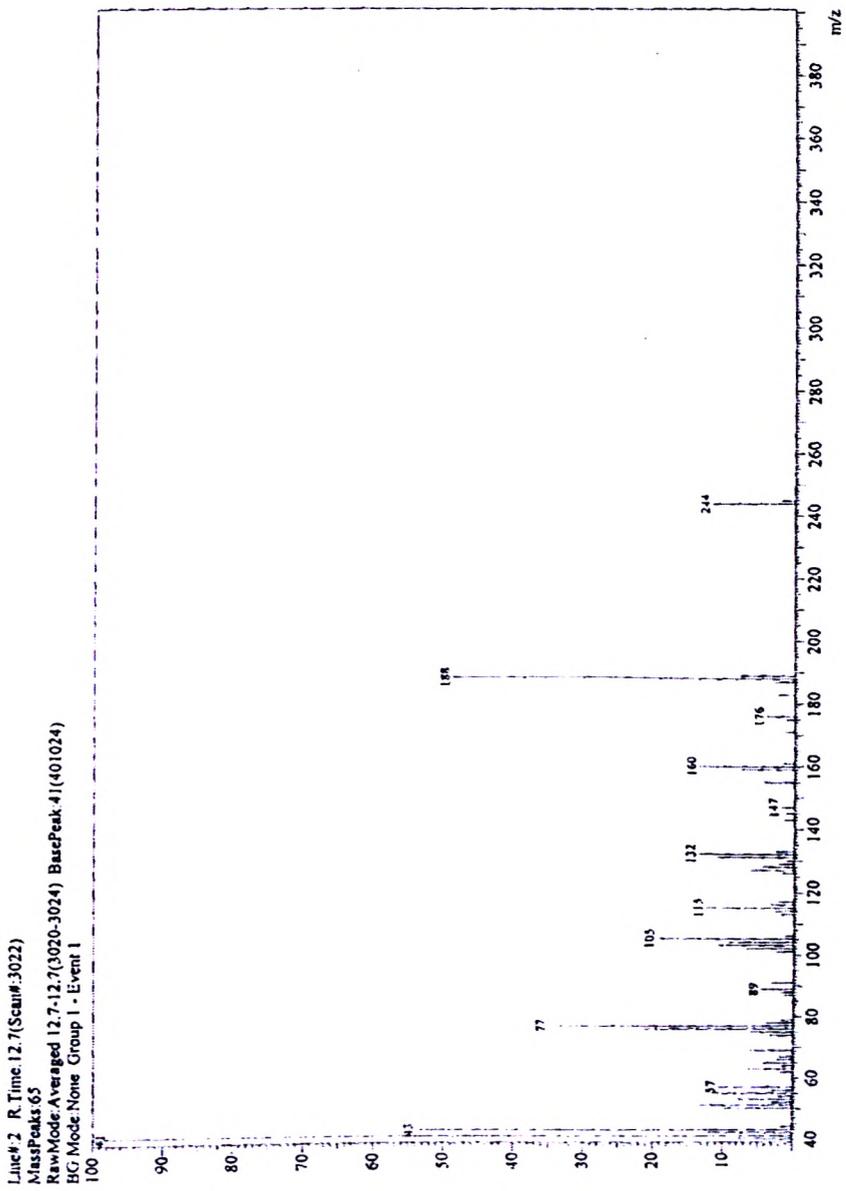
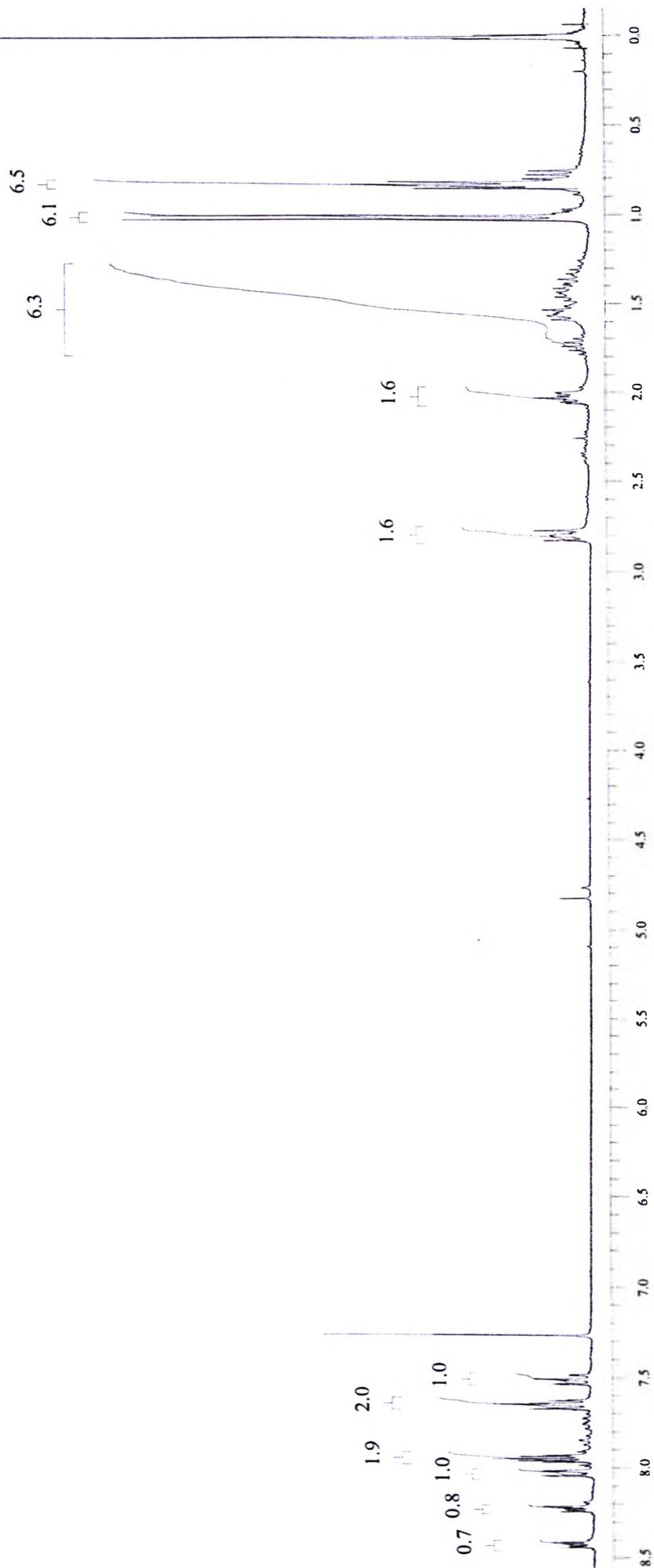
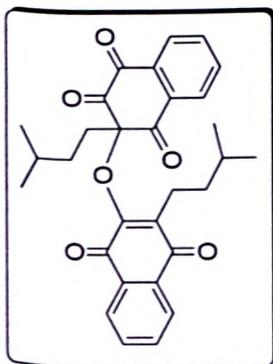


Figura 87: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 196

Figura 88: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 200

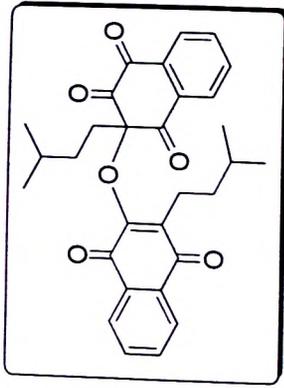
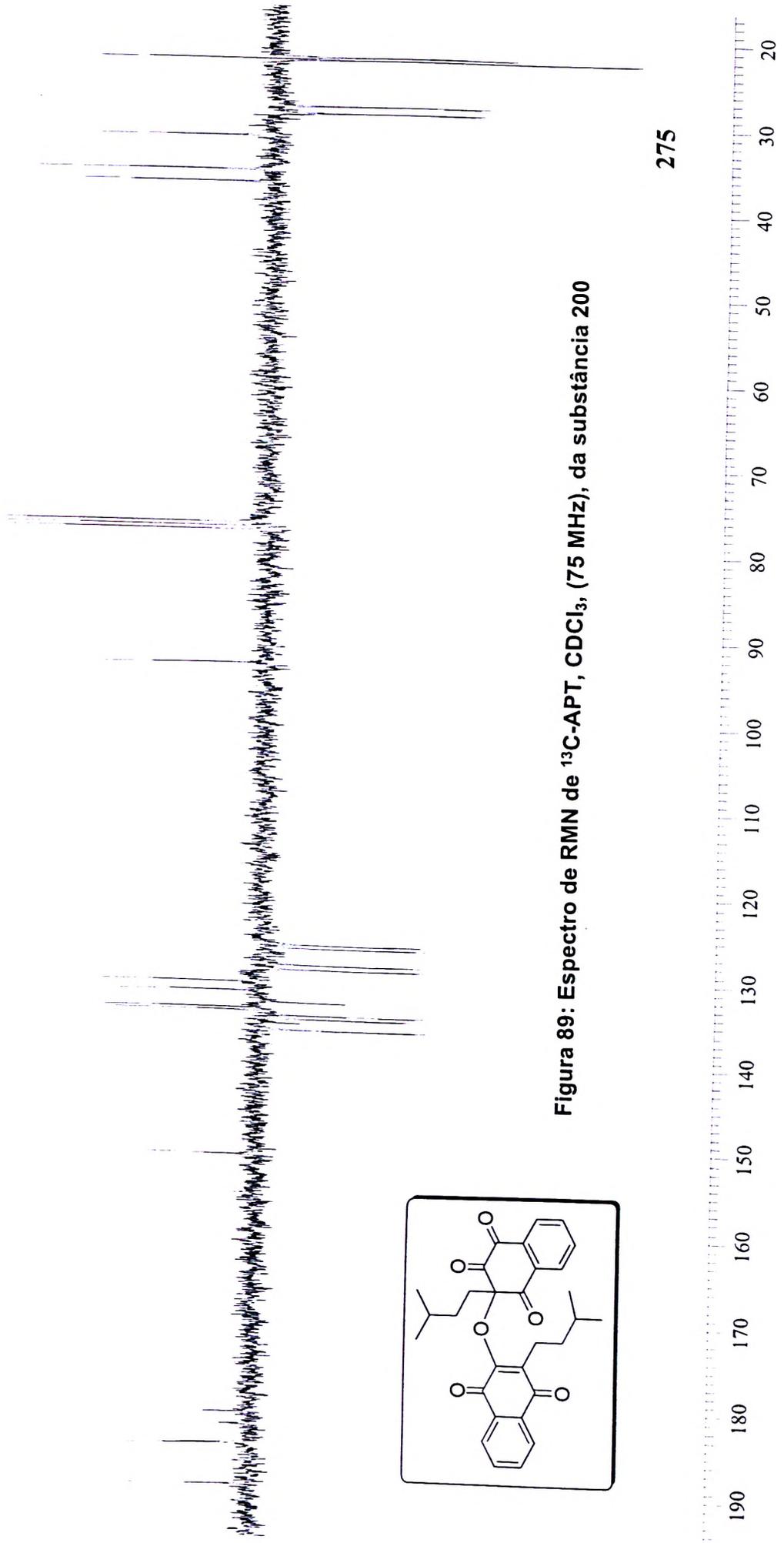
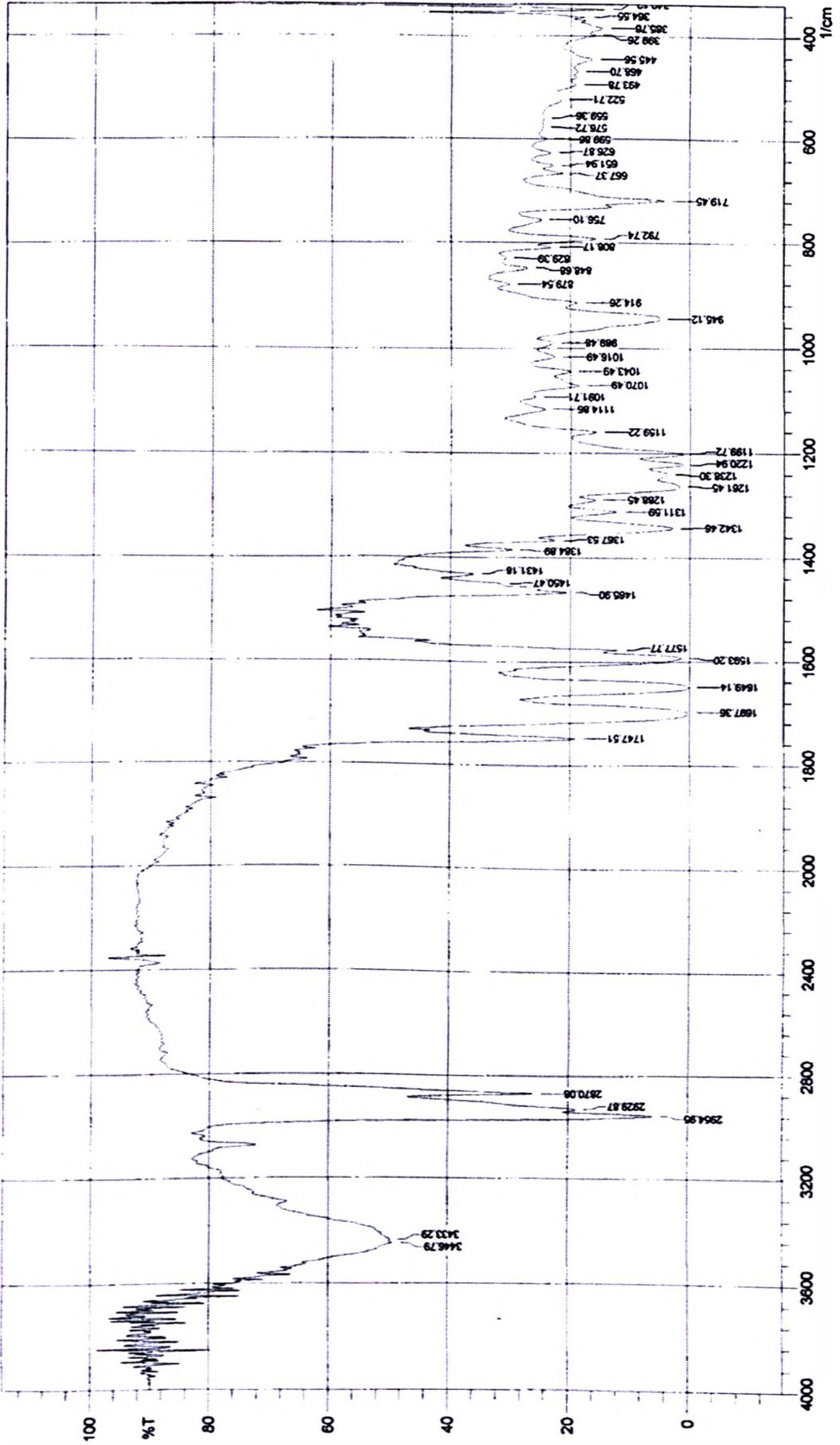
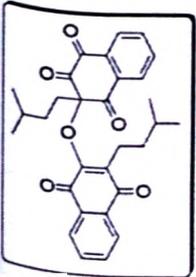


Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 200

275

Figura 90: Espectro de infravermelho da substância 200 (Pastilha de KBr)



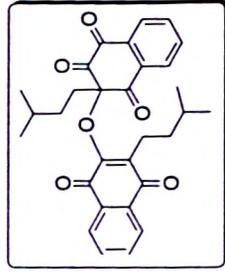
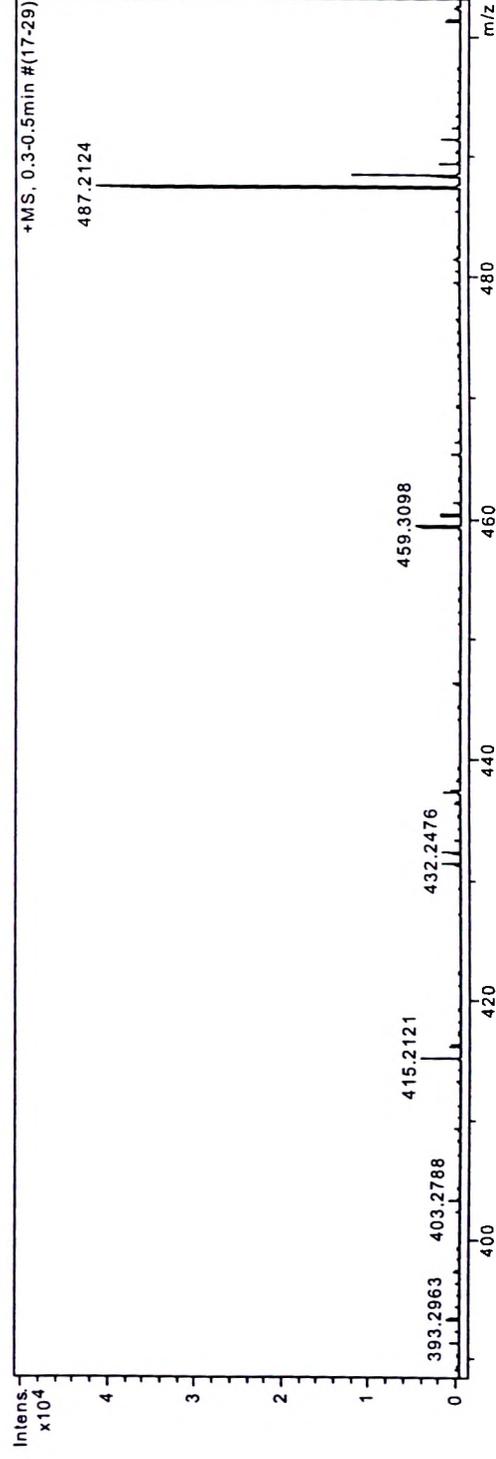


Figura 91: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 200

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,4 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 180

Data: 13/10/09

ESI + MeOH:H2O (50:50)



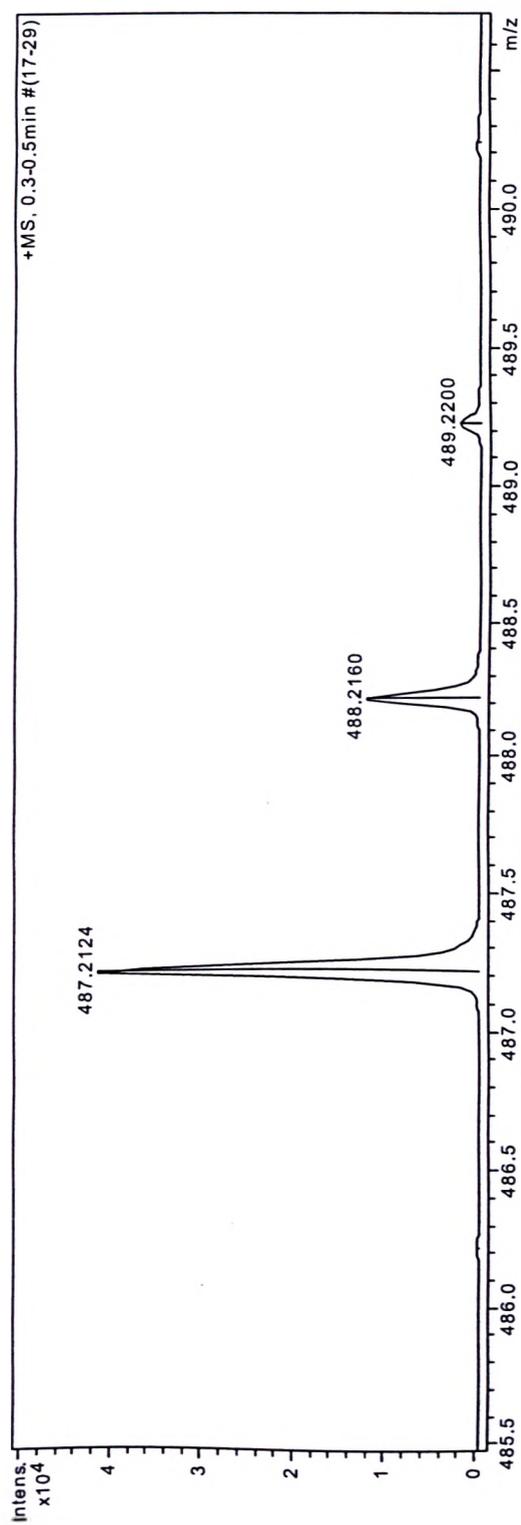
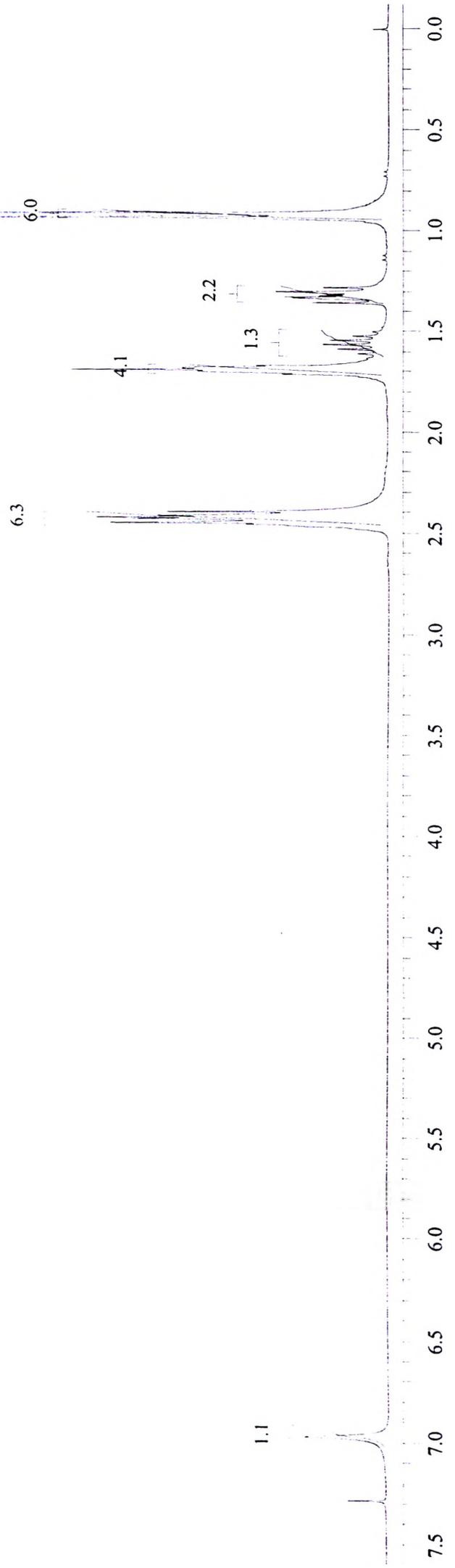
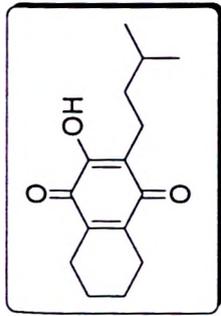


Figura 92: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 200

Figura 93: Espectro de RMN de ¹H, CDCl₃, (300 MHz), da substância 197



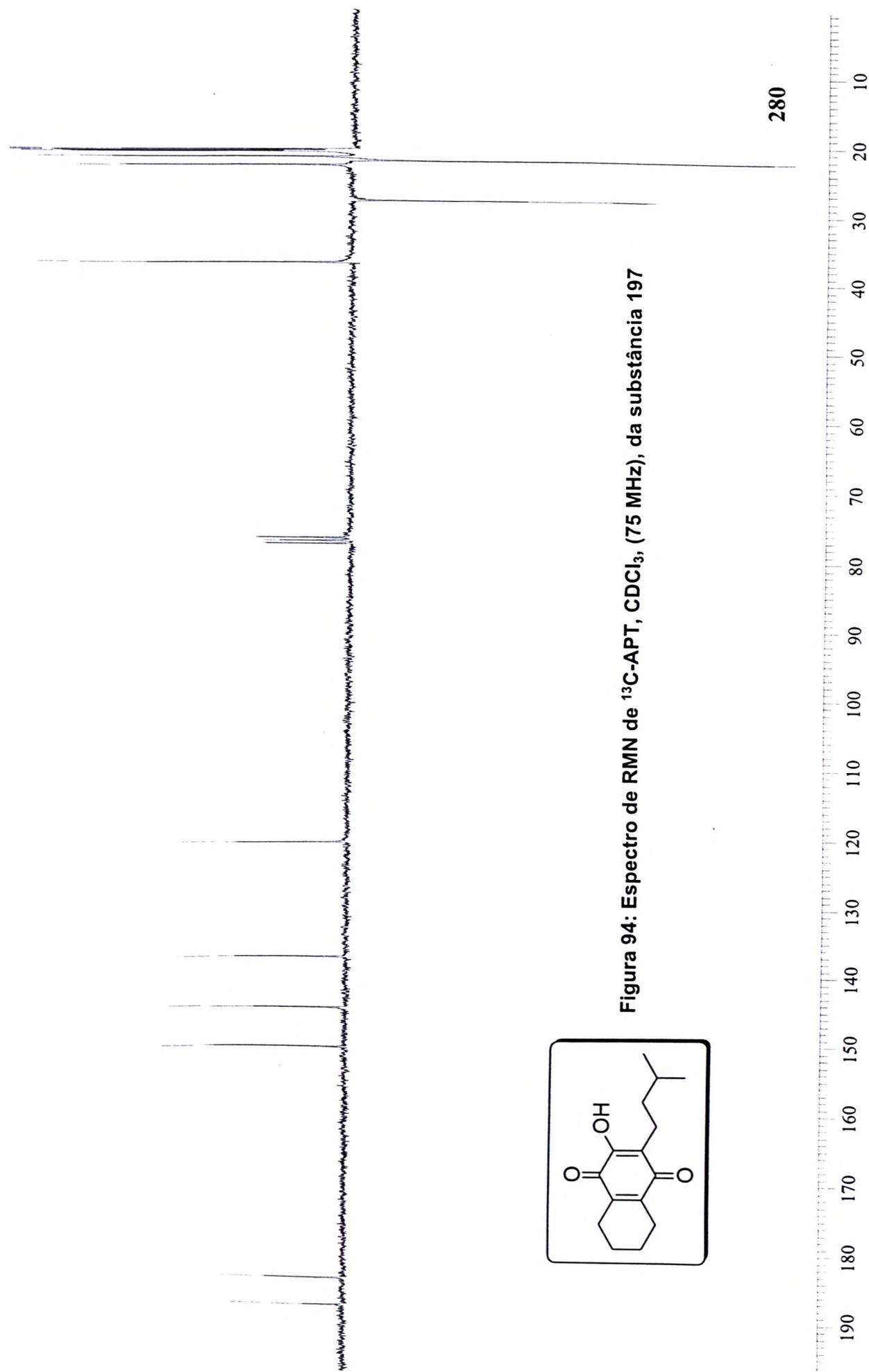


Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 197

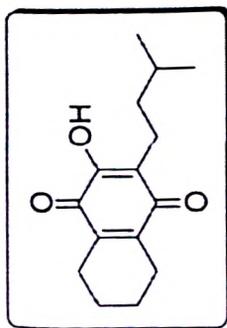
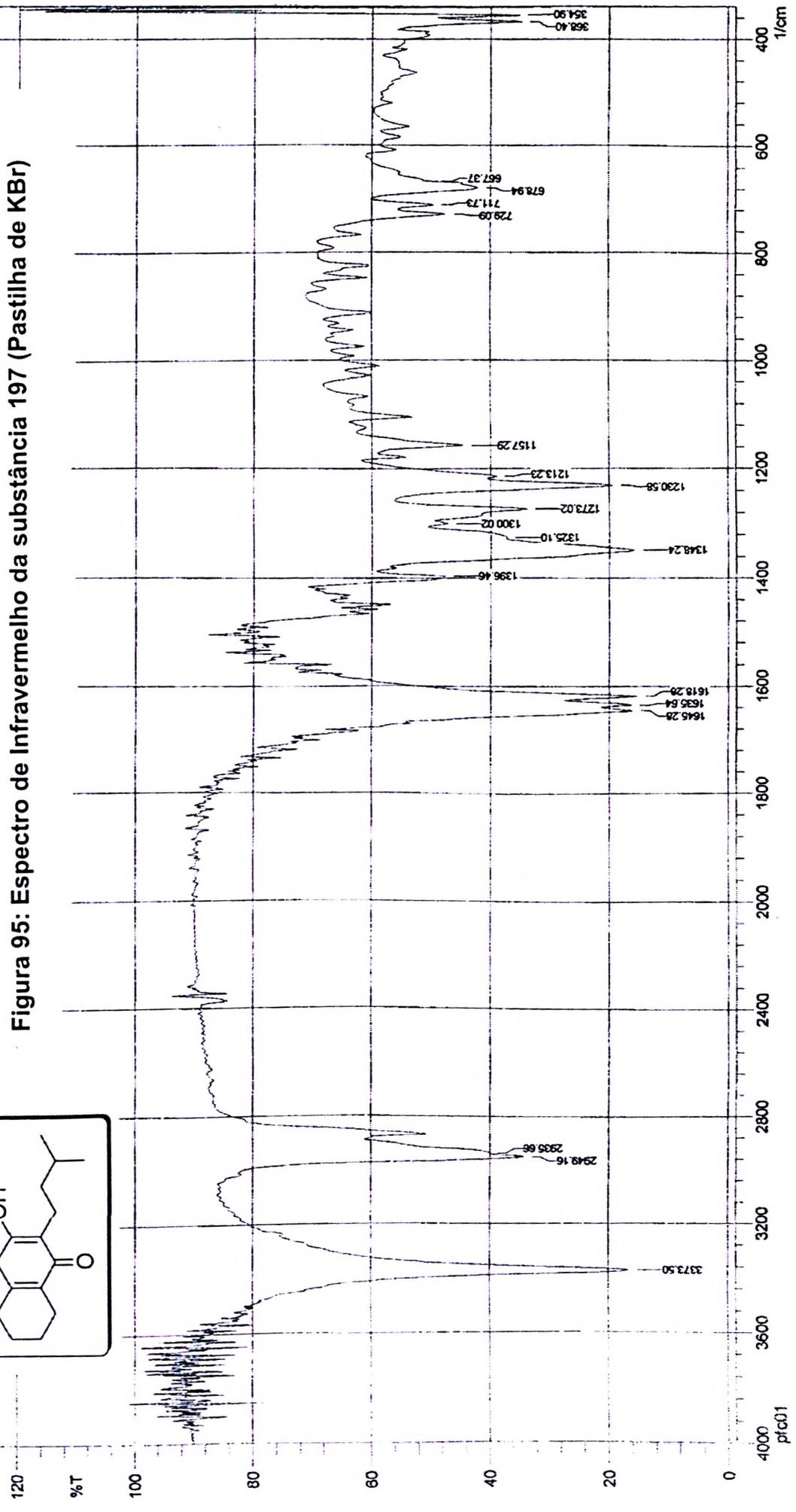


Figura 95: Espectro de Infravermelho da substância 197 (Pastilha de KBr)



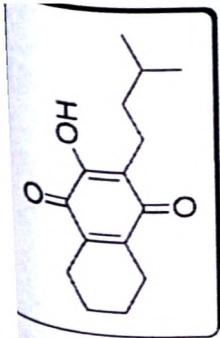


Figura 96: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 197

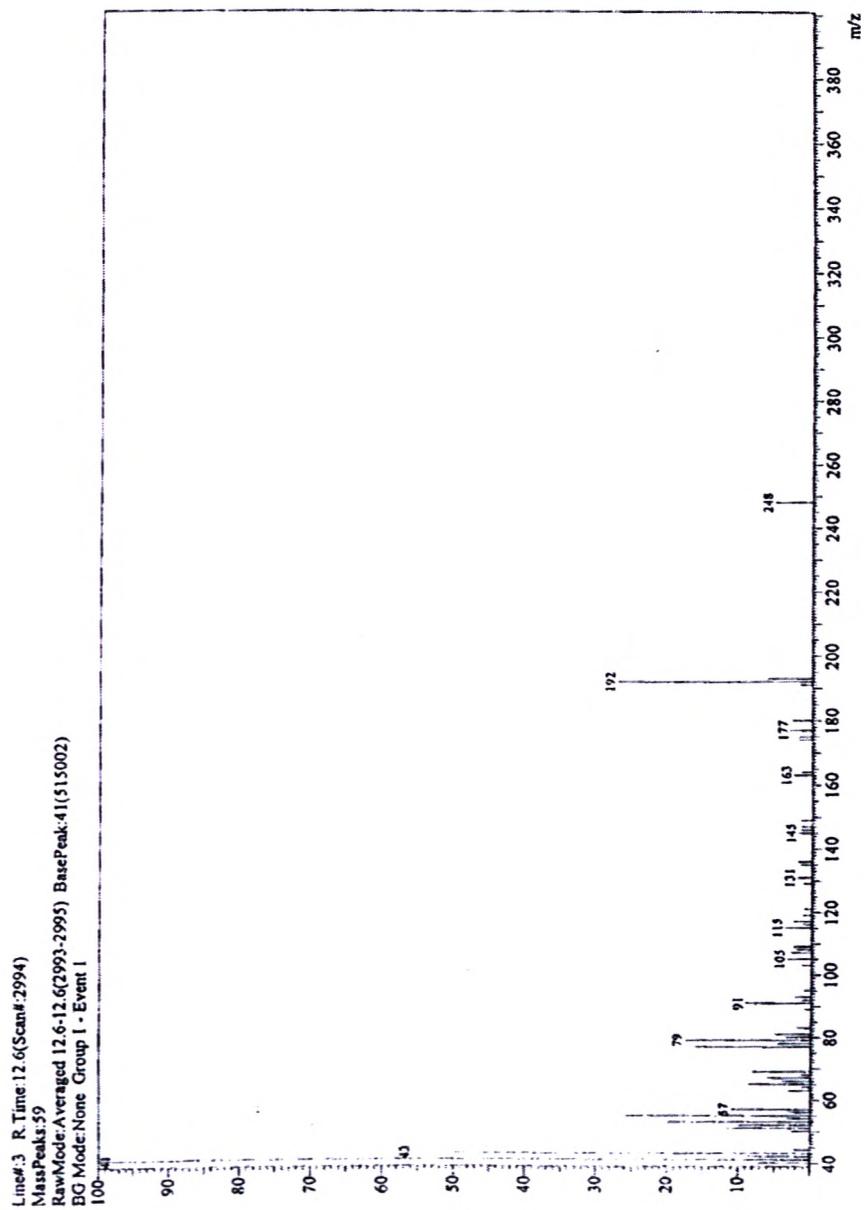
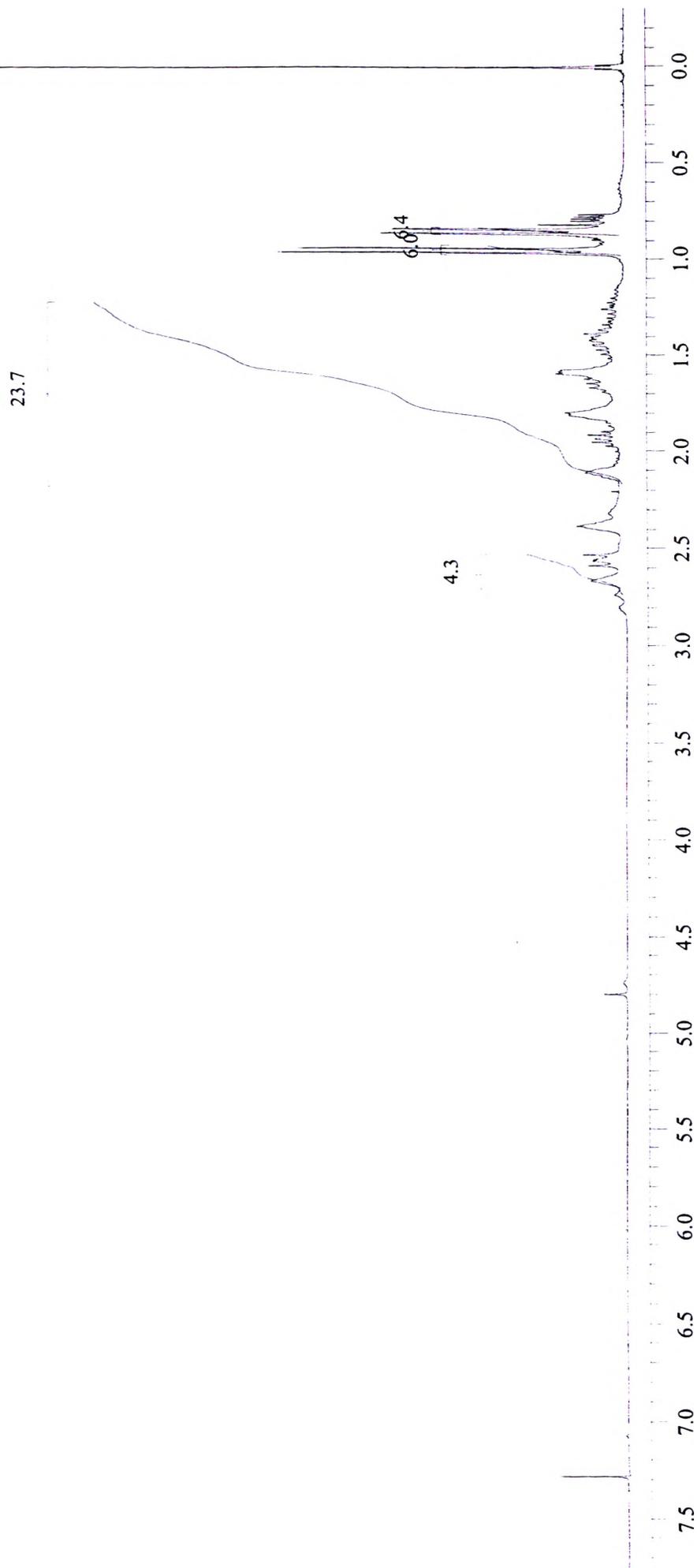
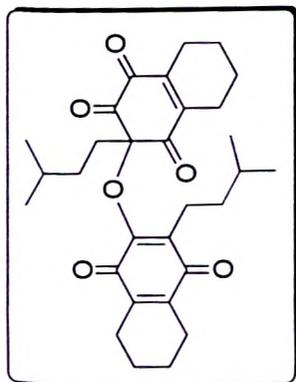


Figura 97: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 201

190
 187
 184
 184
 184
 182
 149
 147
 143
 139
 129
 92.225
 37.243
 36.348
 32.031
 24.529
 23.381
 23.003
 22.314
 21.887
 21.245
 21.100
 20.996
 23.193
 28.908
 28.706

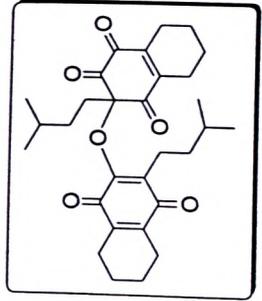
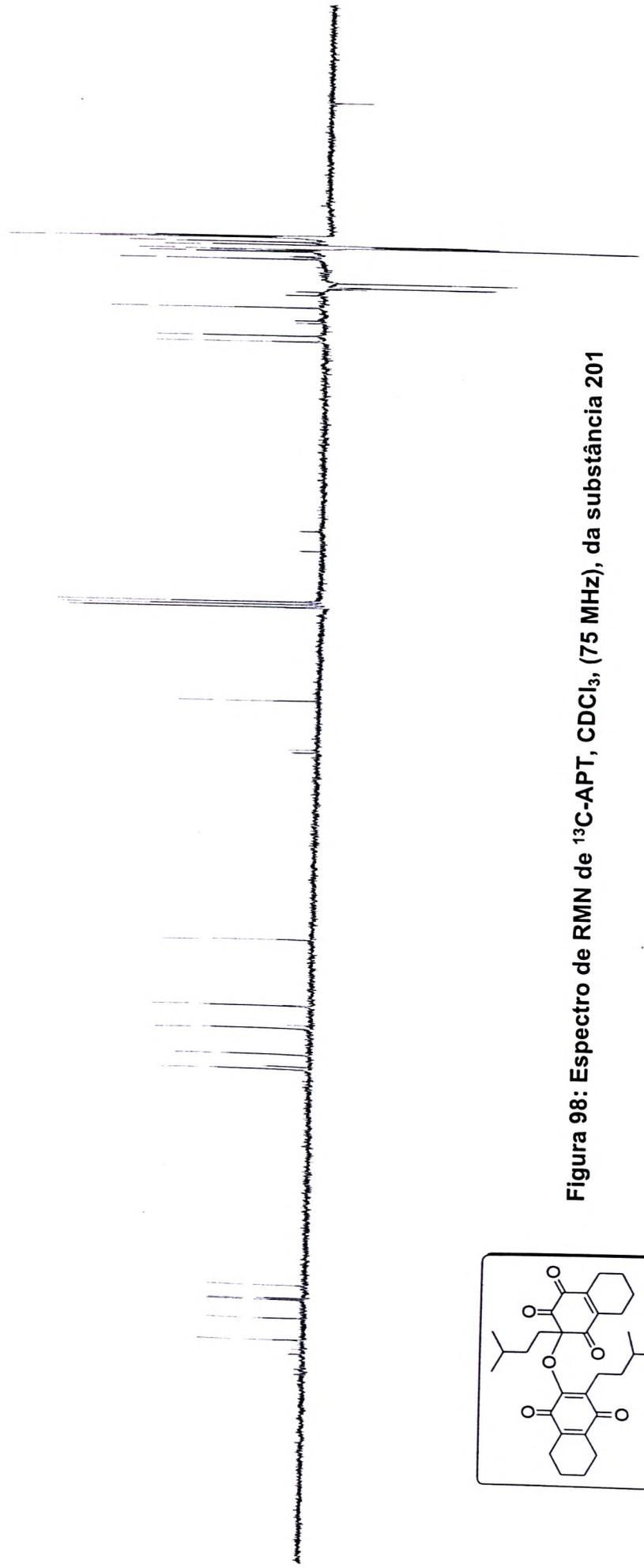
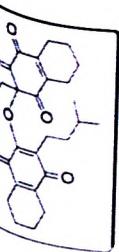
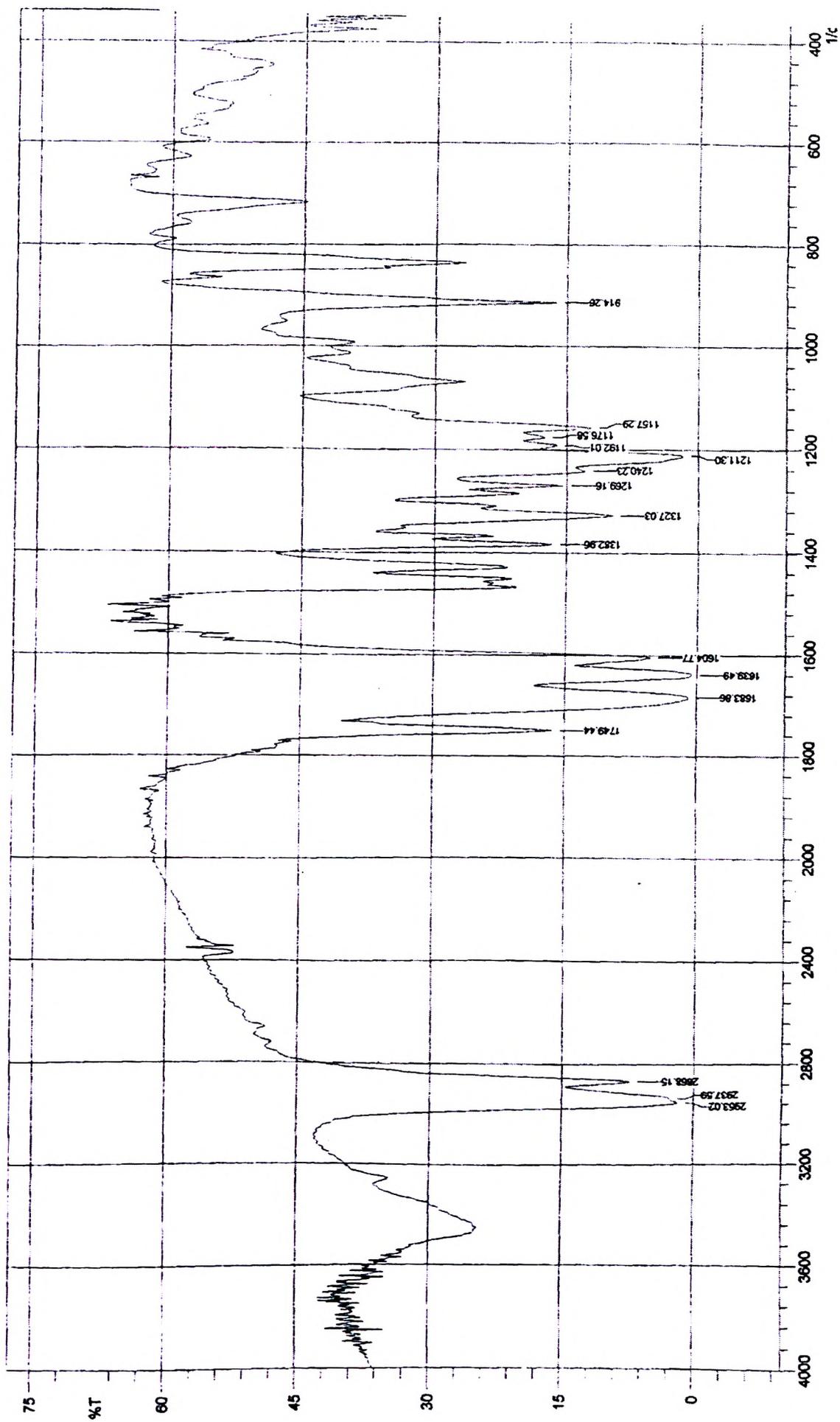


Figura 98: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 201

Figura 99: Espectro de Infravermelho da substância 201 (Pastilha de KBr)



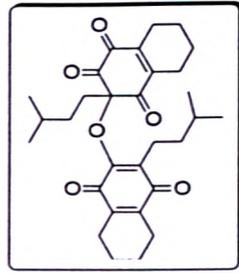


Figura 100: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 201

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

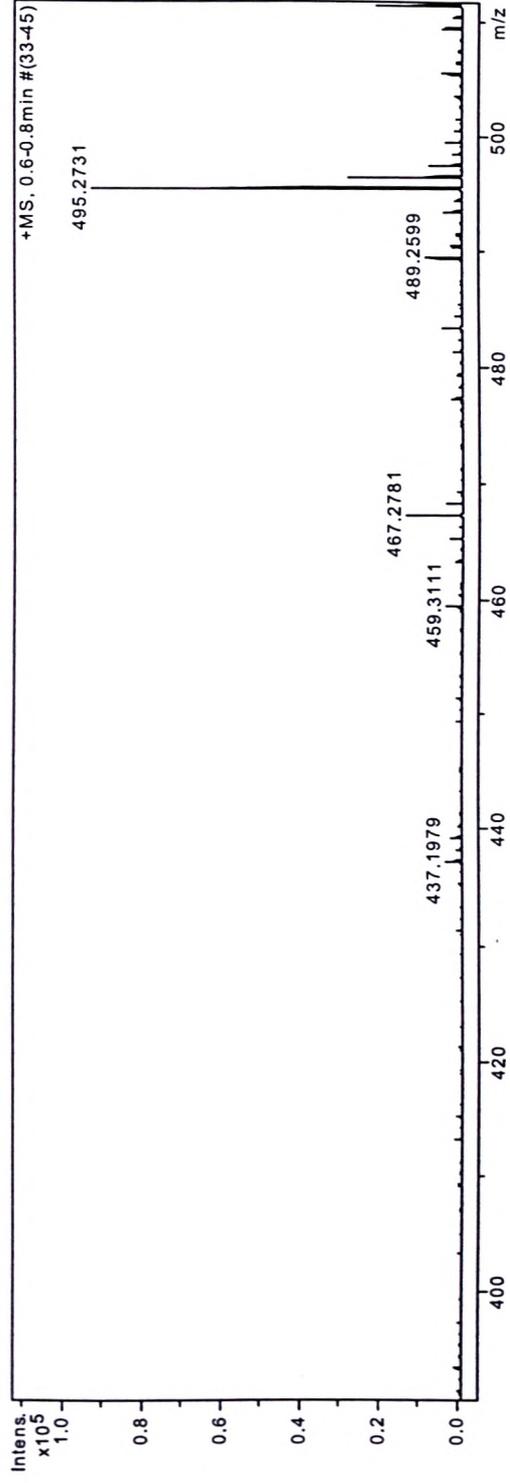
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 13/10/09

ESI + MeOH:H2O (50:50)



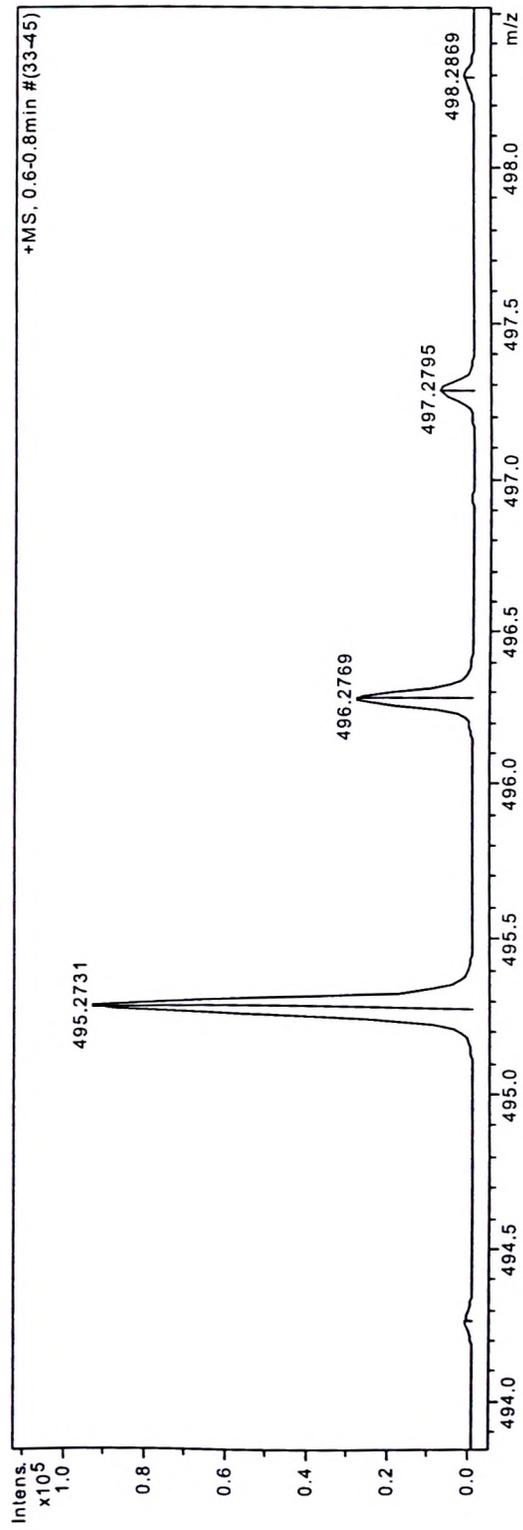


Figura 101: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 201

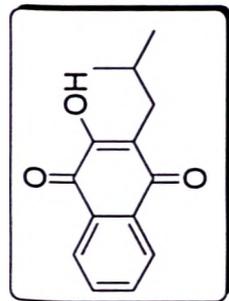
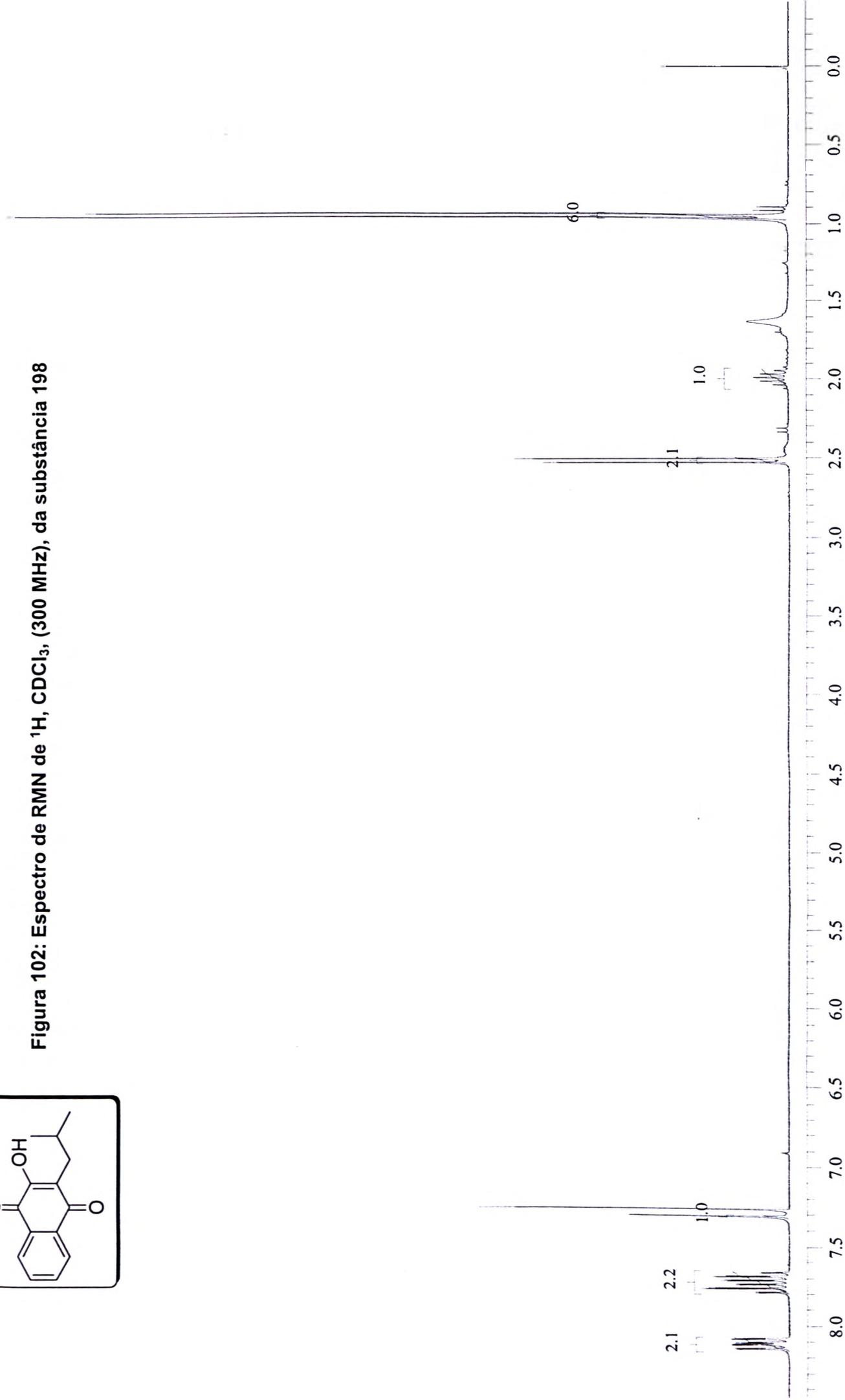
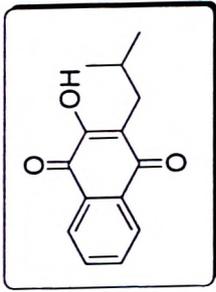


Figura 102: Espectro de RMN de ¹H, CDCl₃, (300 MHz), da substância 198





289

Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C , CDCl_3 , (75 MHz), da substância 198

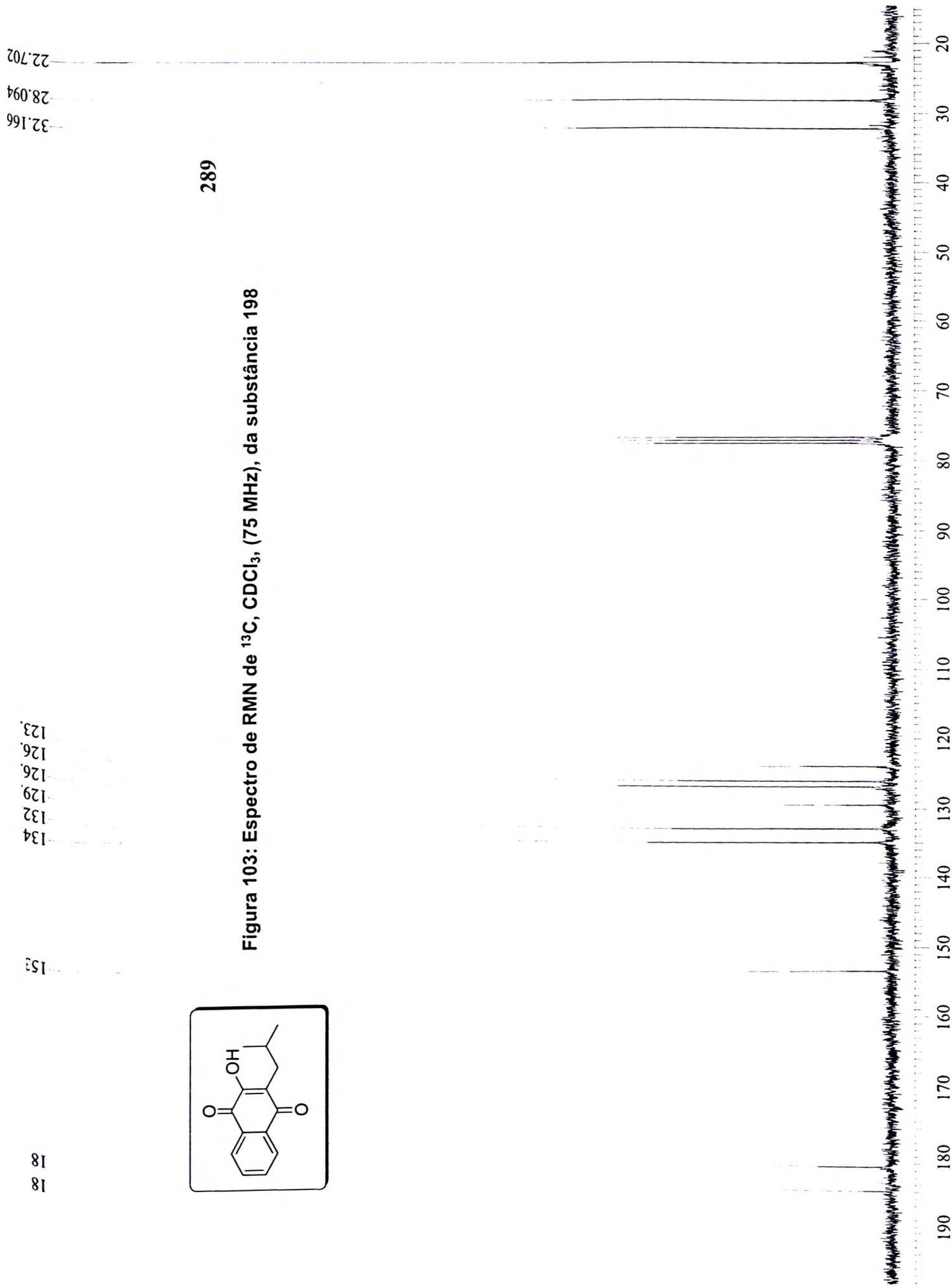
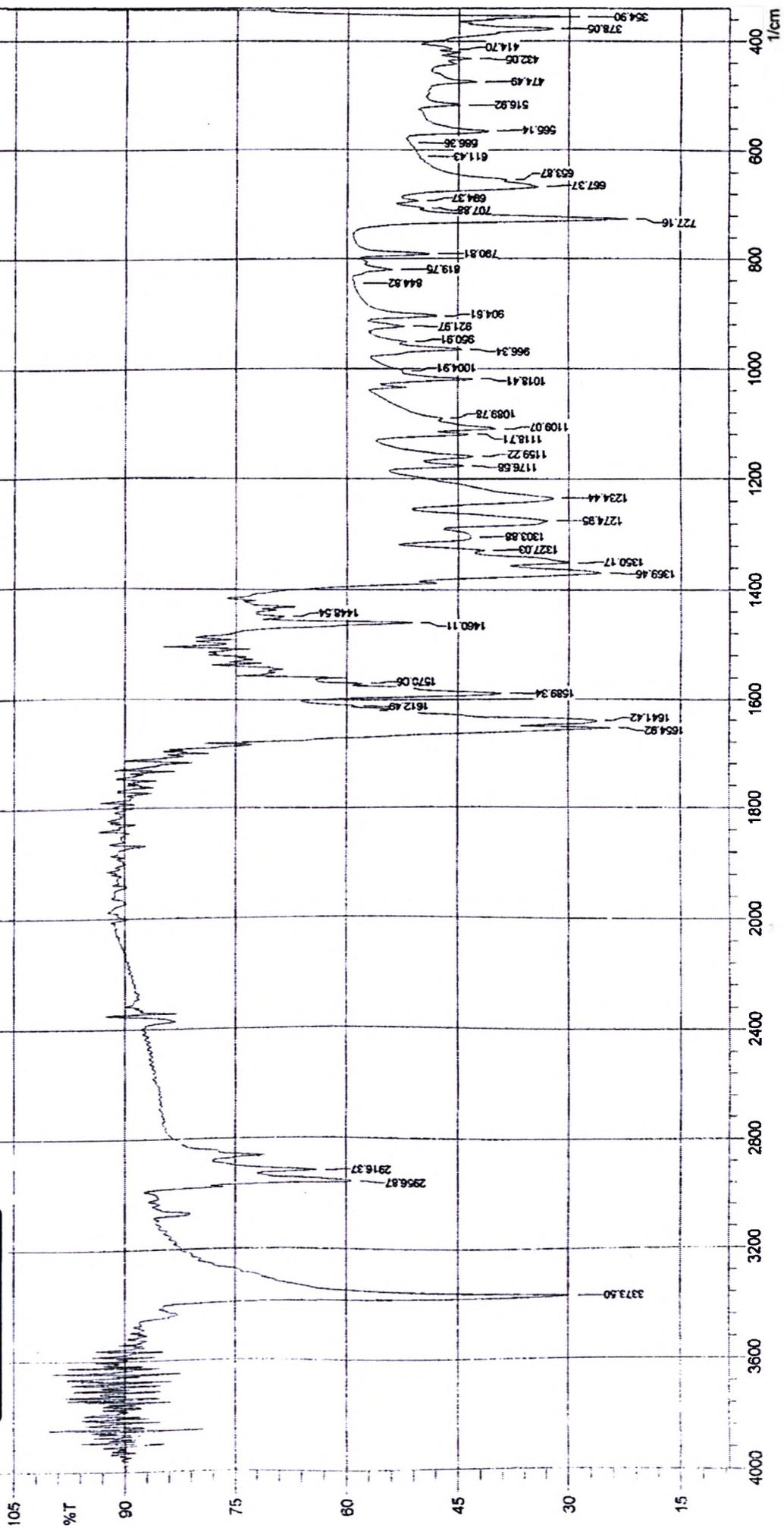
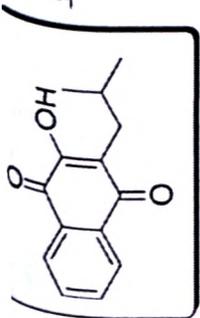


Figura 104: Espectro de Infravermelho da substancia 178 (Rastina de KBr)



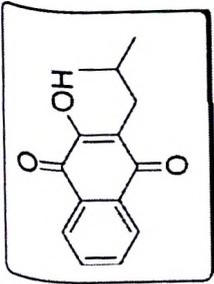
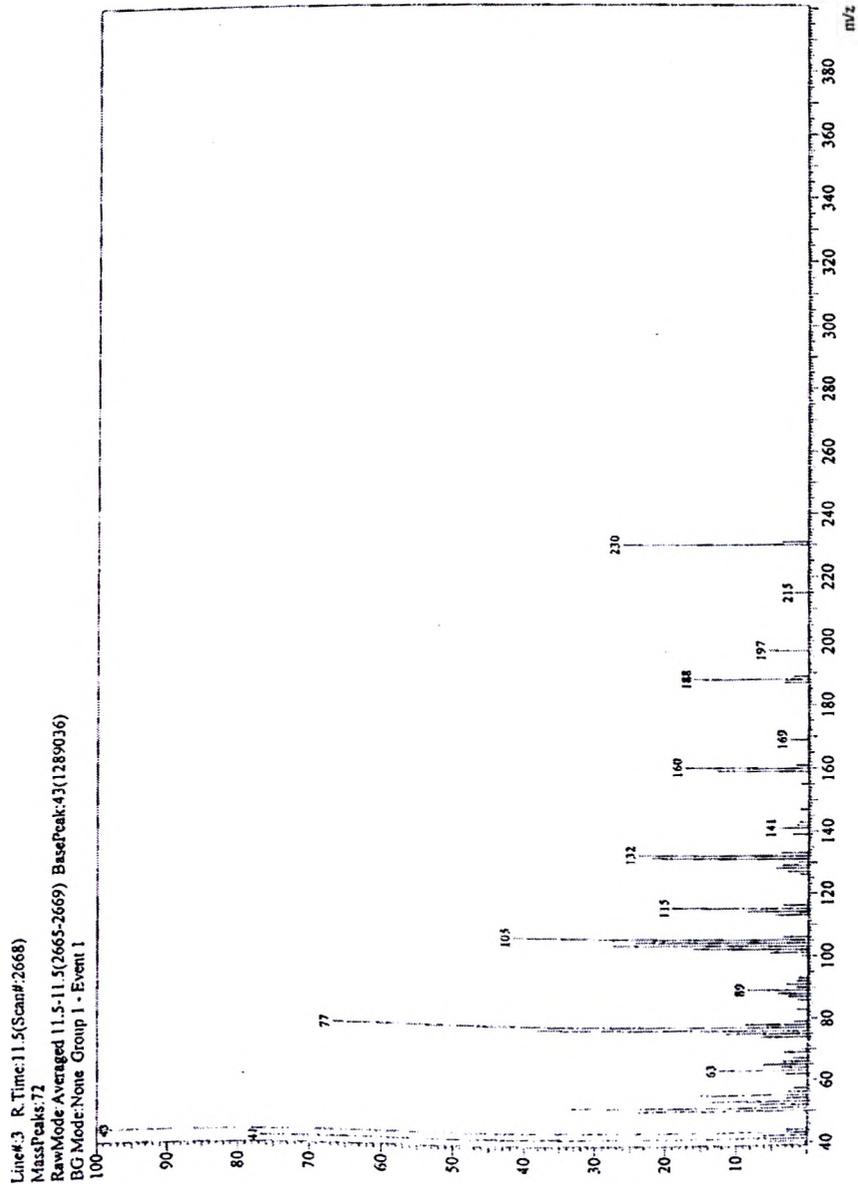


Figura 105: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 198



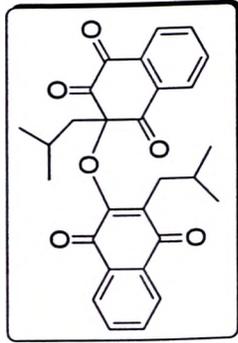
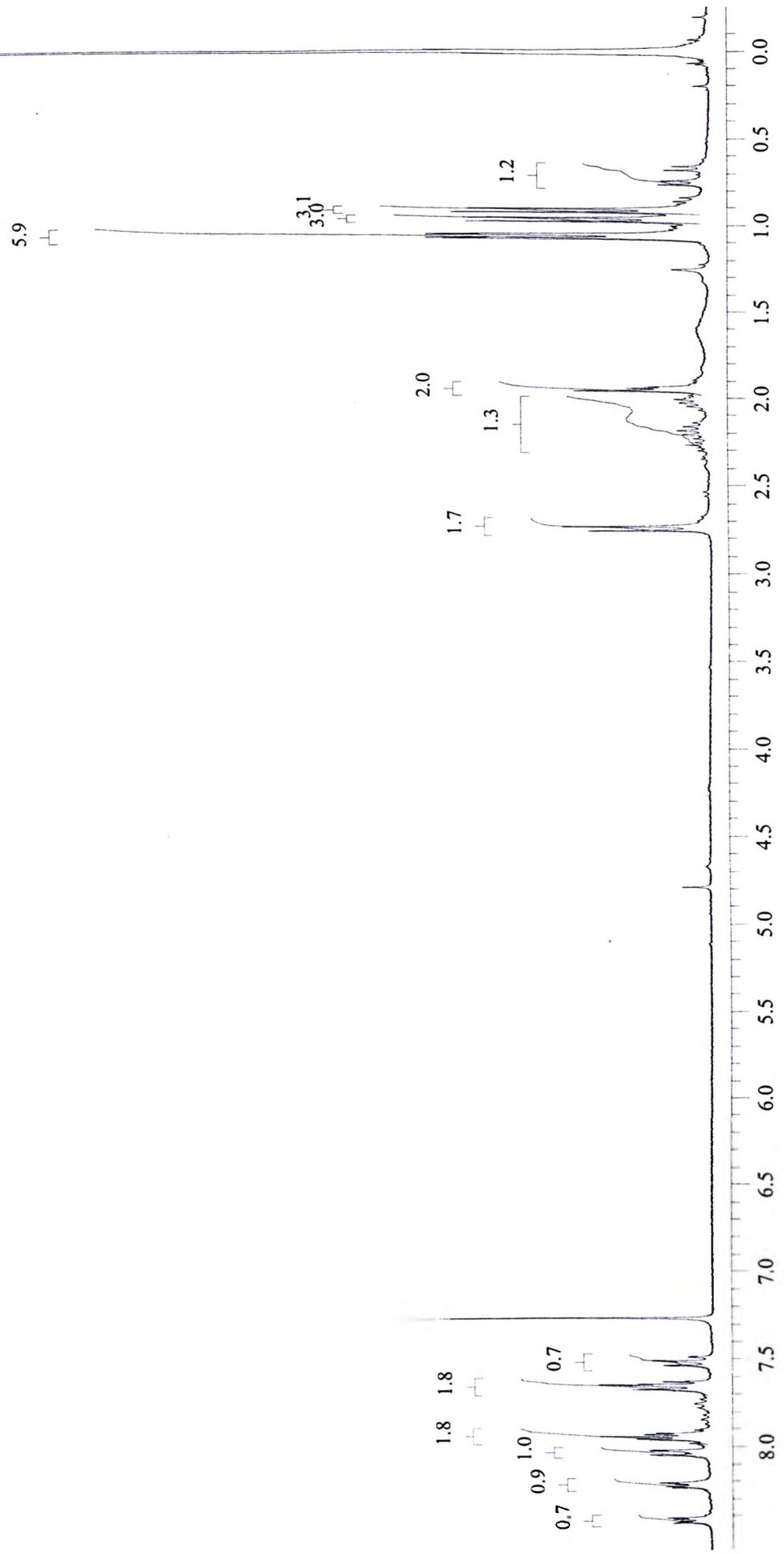


Figura 106: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 202

292



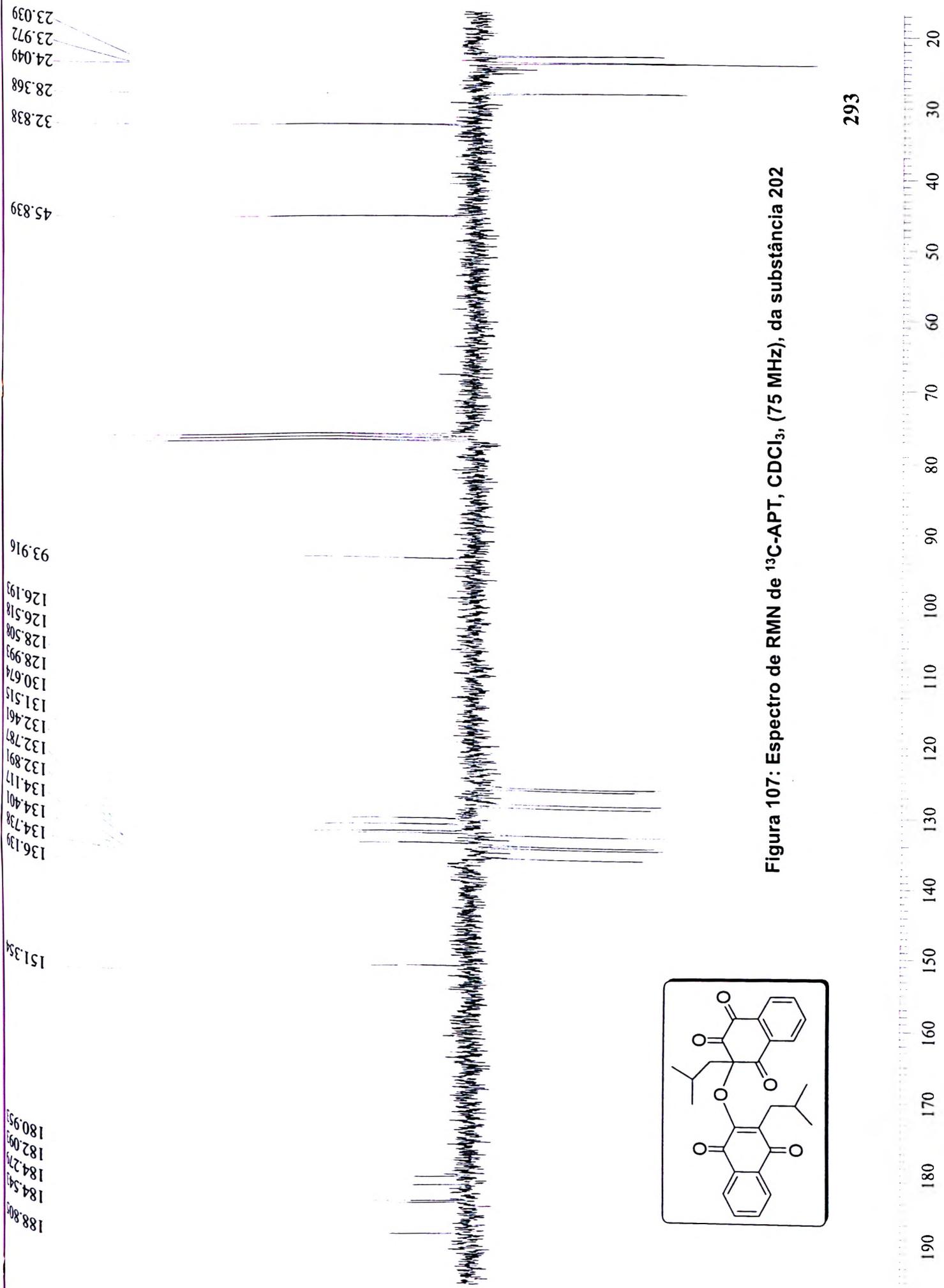
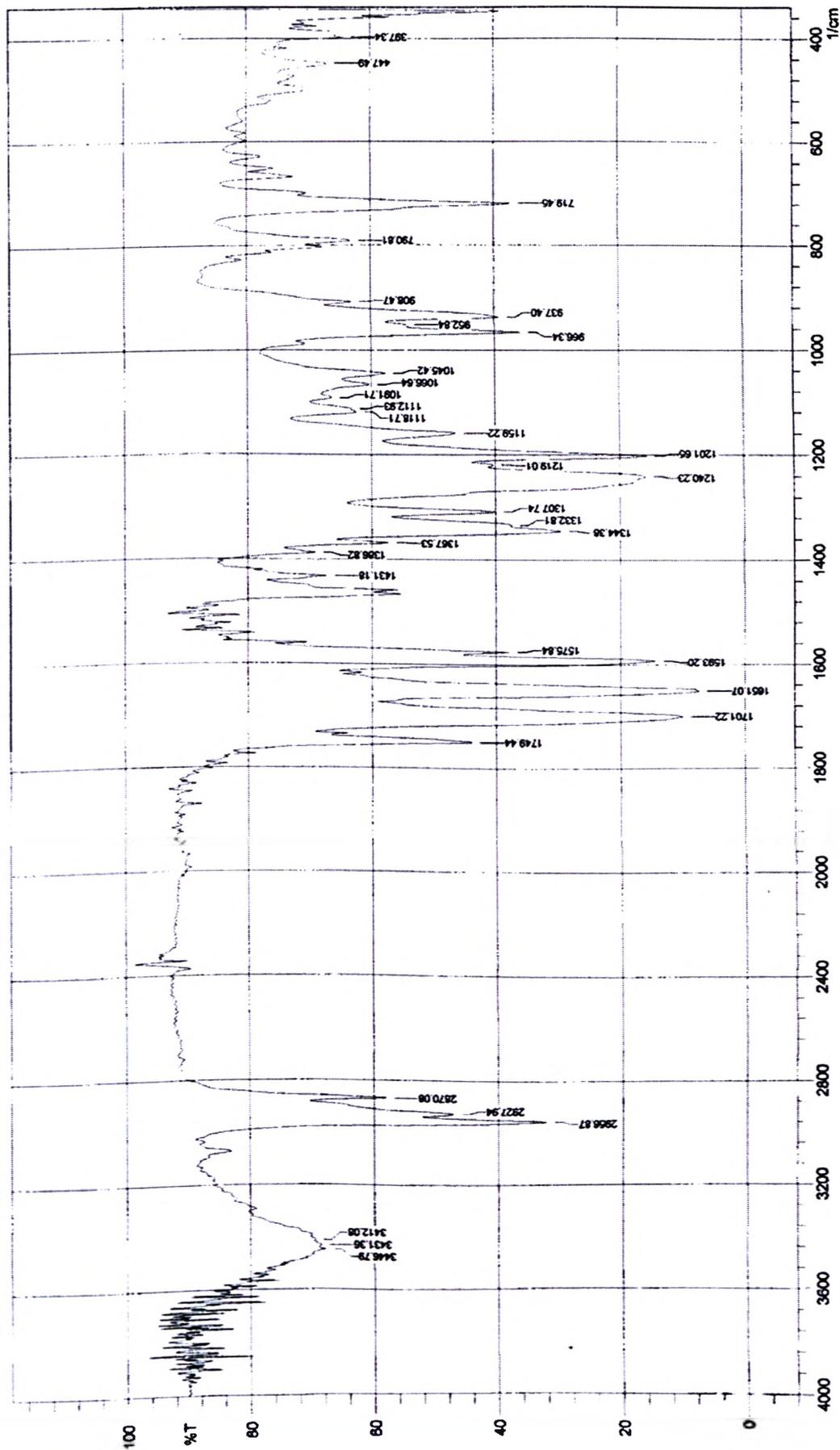
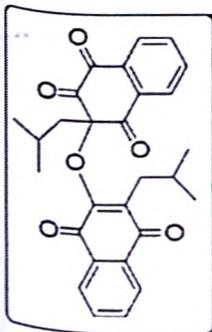


Figura 107: Espectro de RMN de ¹³C-APT, CDCl₃, (75 MHz), da substância 202

Figura 108: Espectro de infravermelho da substância 202 (Pastilha de KBr)



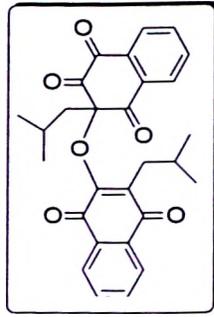


Figura 109: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 202

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

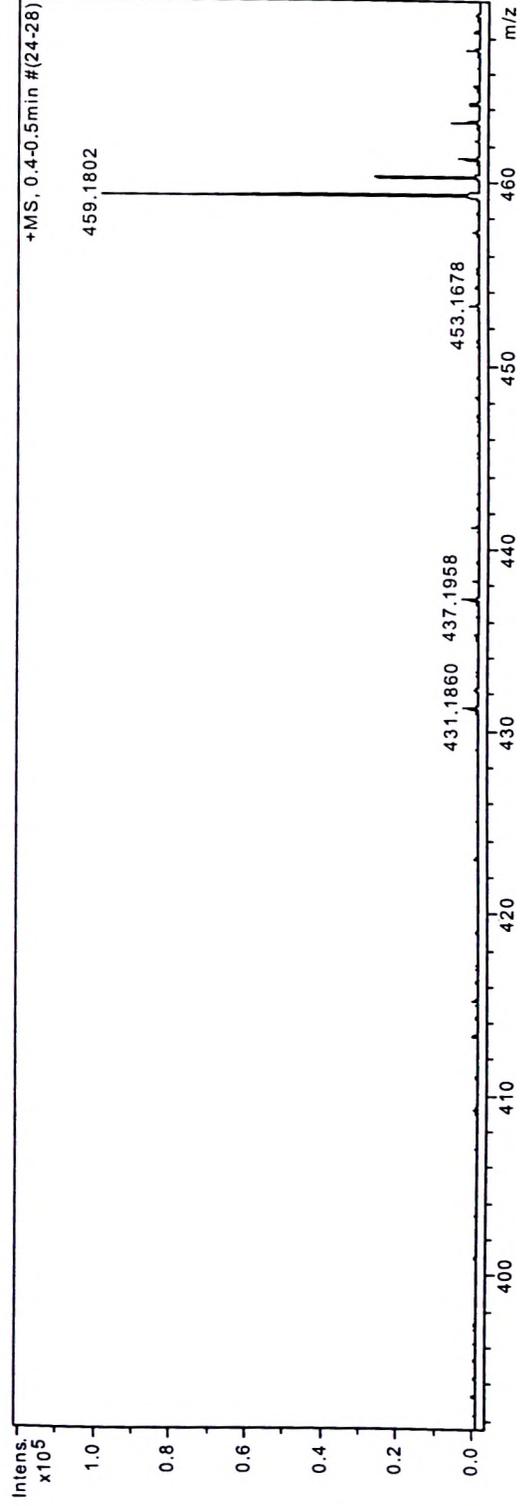
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 13/10/09

ESI + MeOH:H2O (50:50)



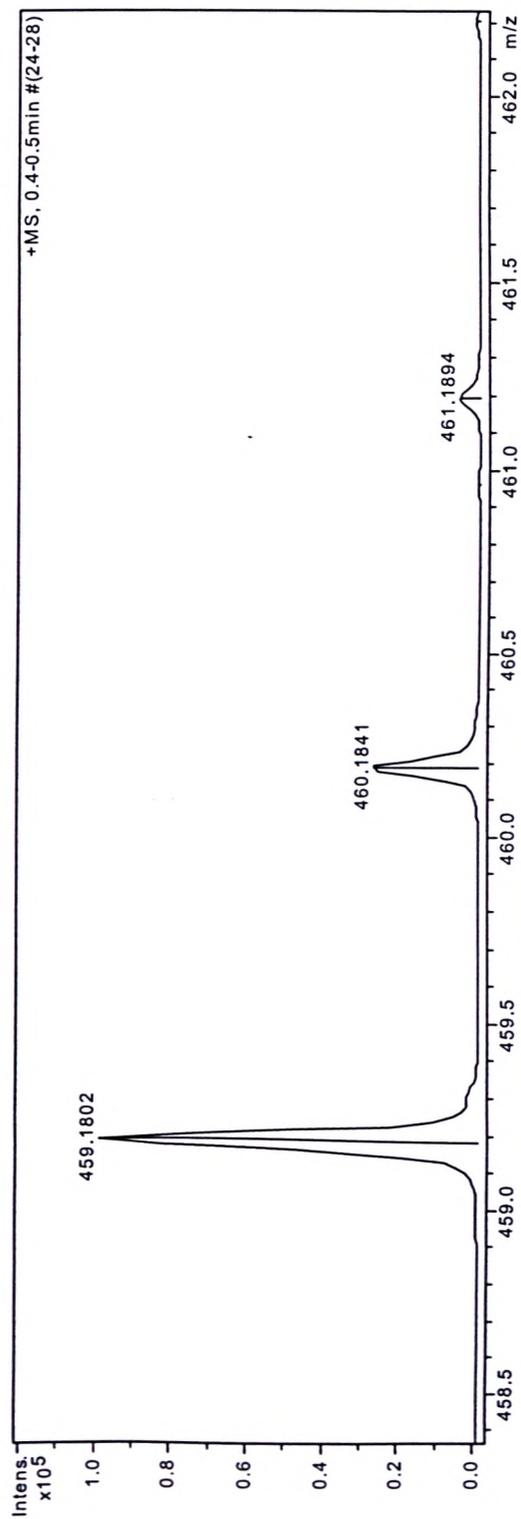


Figura 110: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 202

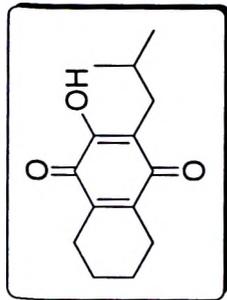
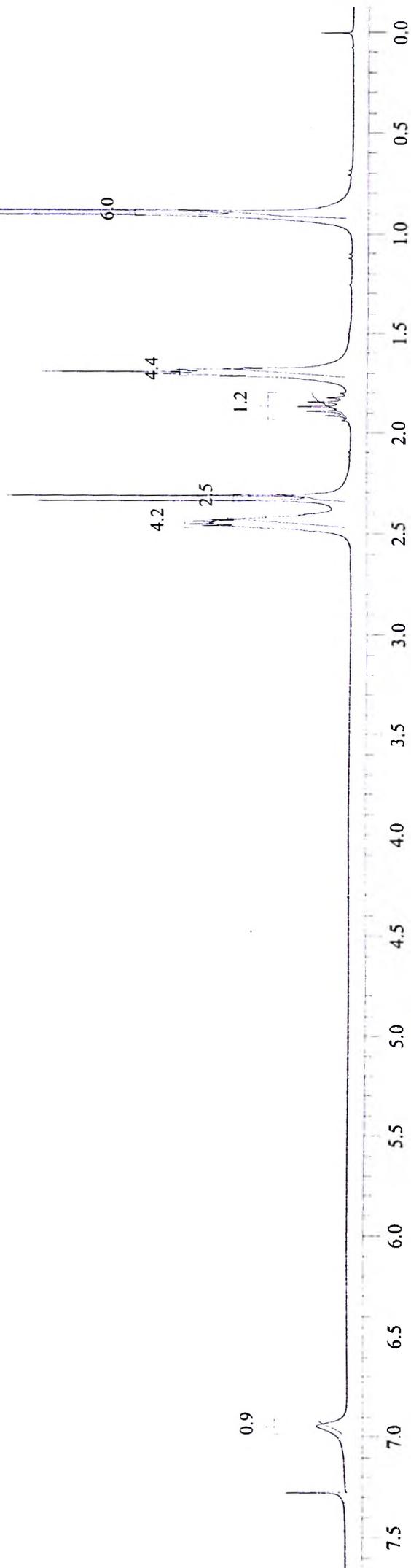


Figura 111: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 199

297



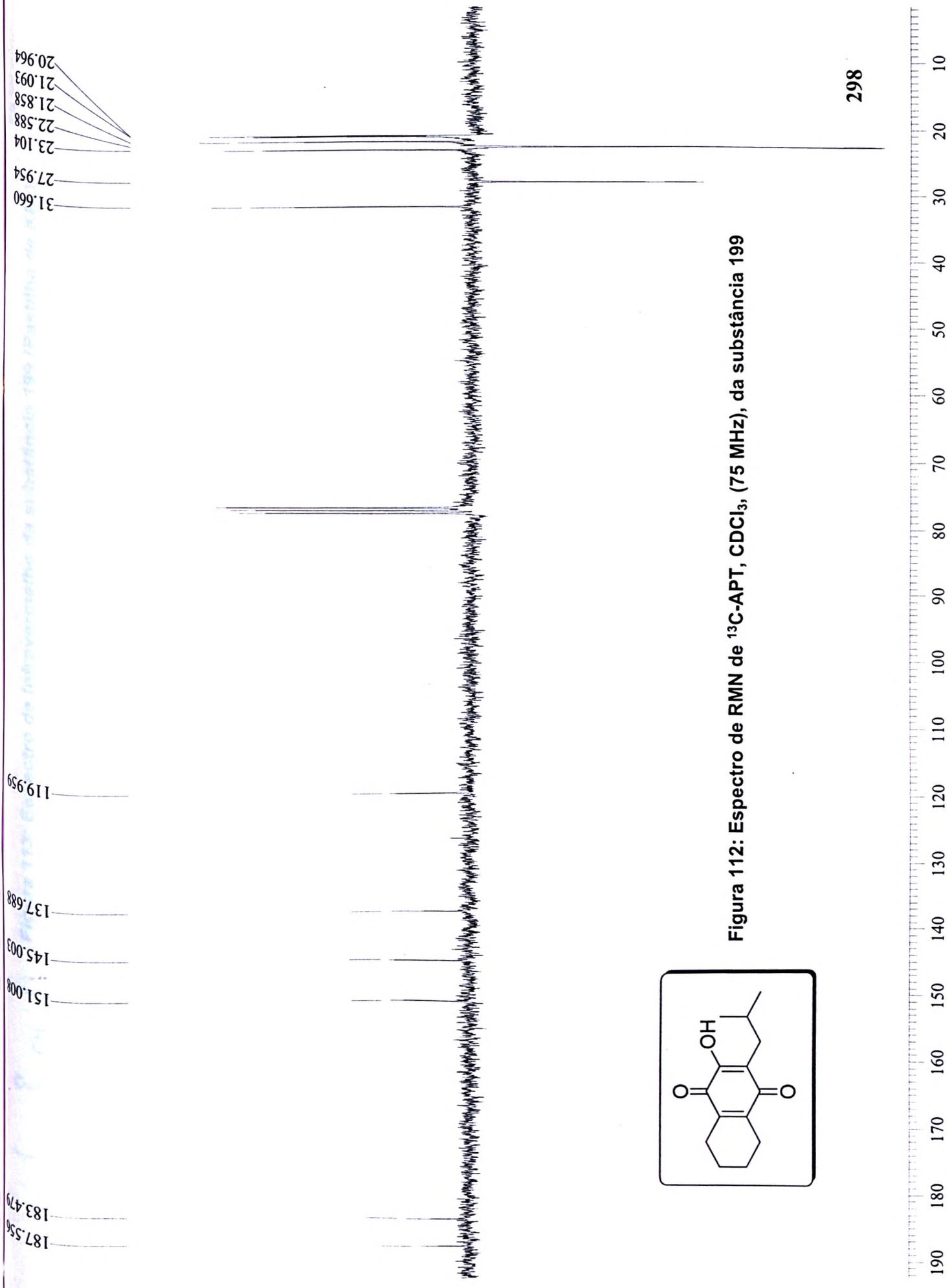


Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 199

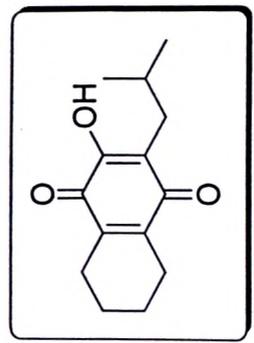
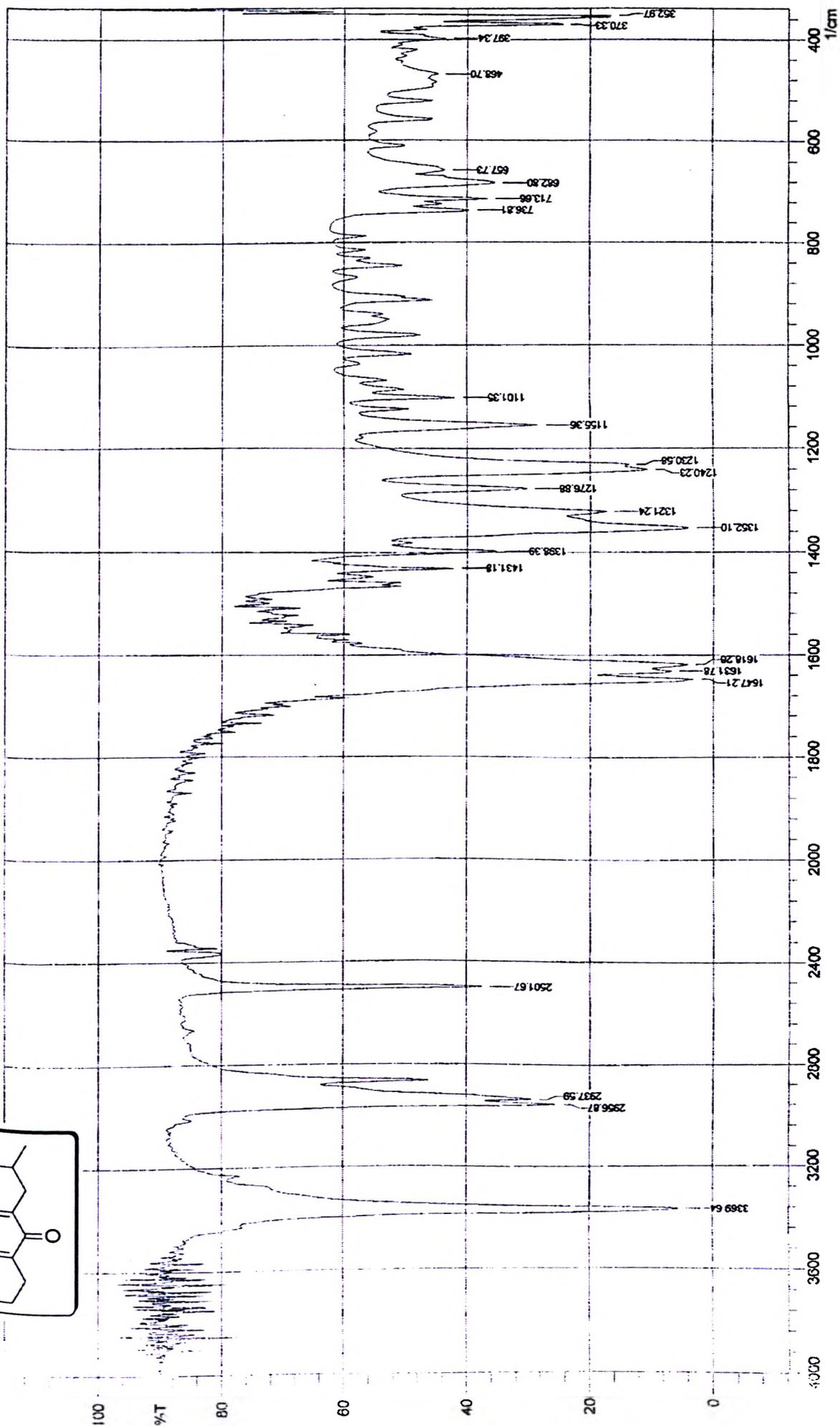
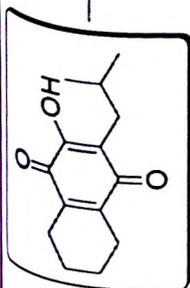


Figura 113: Espectro de Infravermelho da substância 199 (Pastilha de KBr)



Line# 2 R-Time 11.2 (Scan# 2594)
MassPeaks: 80
RawMode: Averaged 11.2-11.2 (2593-2595) BasePeak: 43 (47942)
BG Mode: None Group 1 - Event 1

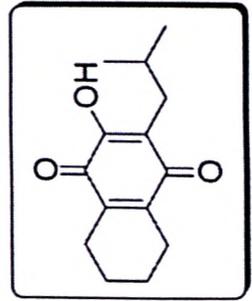
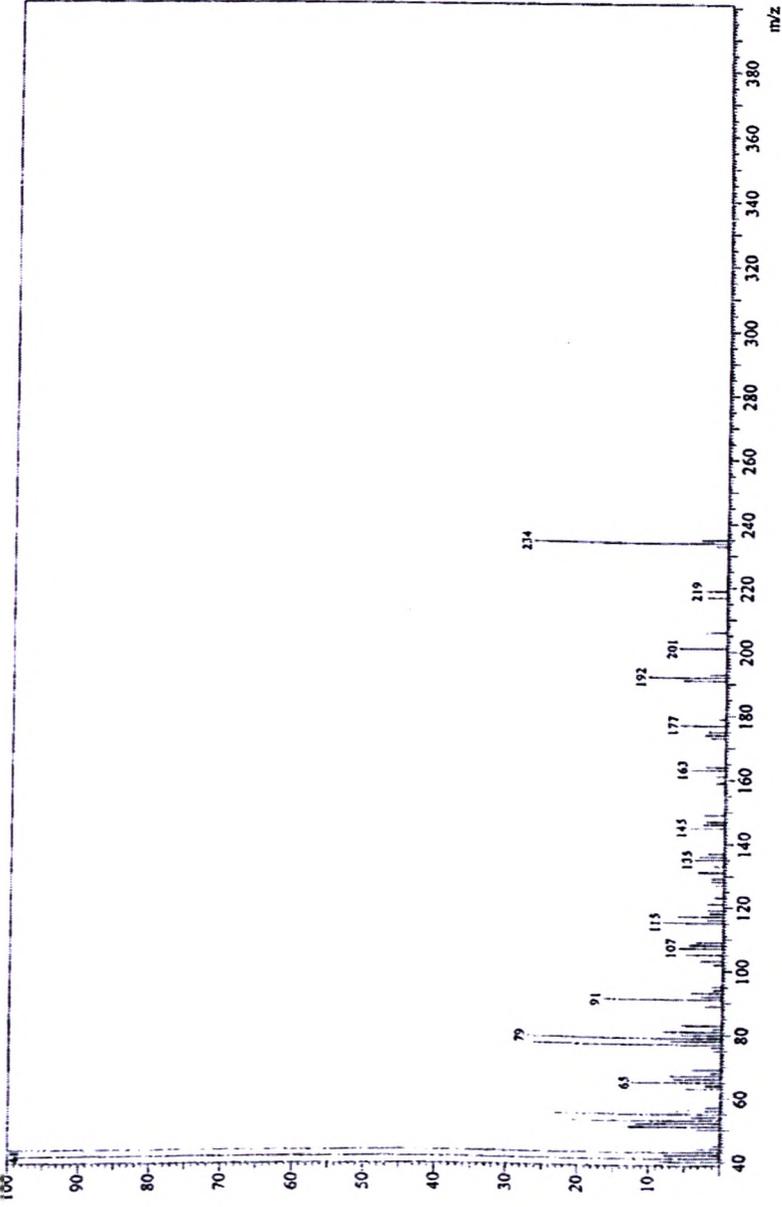
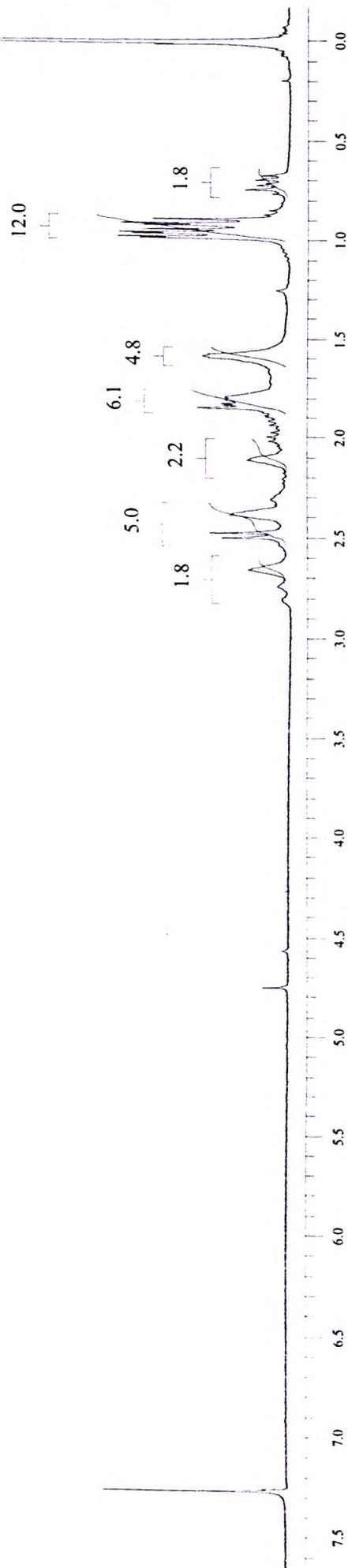
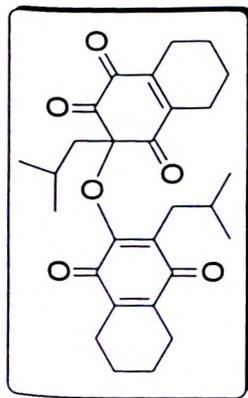


Figura 114: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 199

Figura 115: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 203

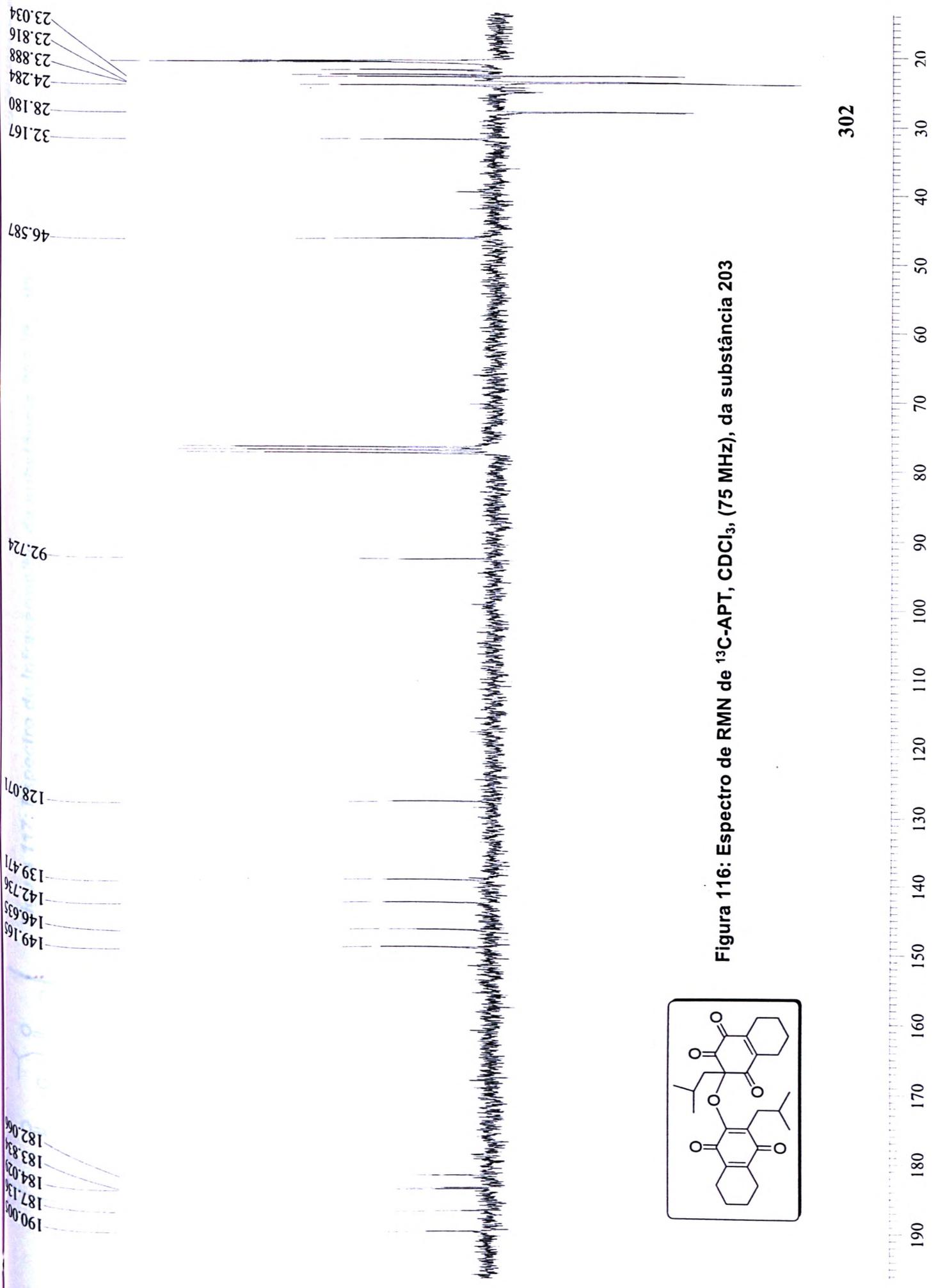


Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 203

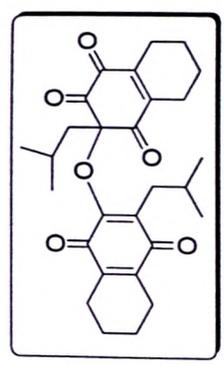
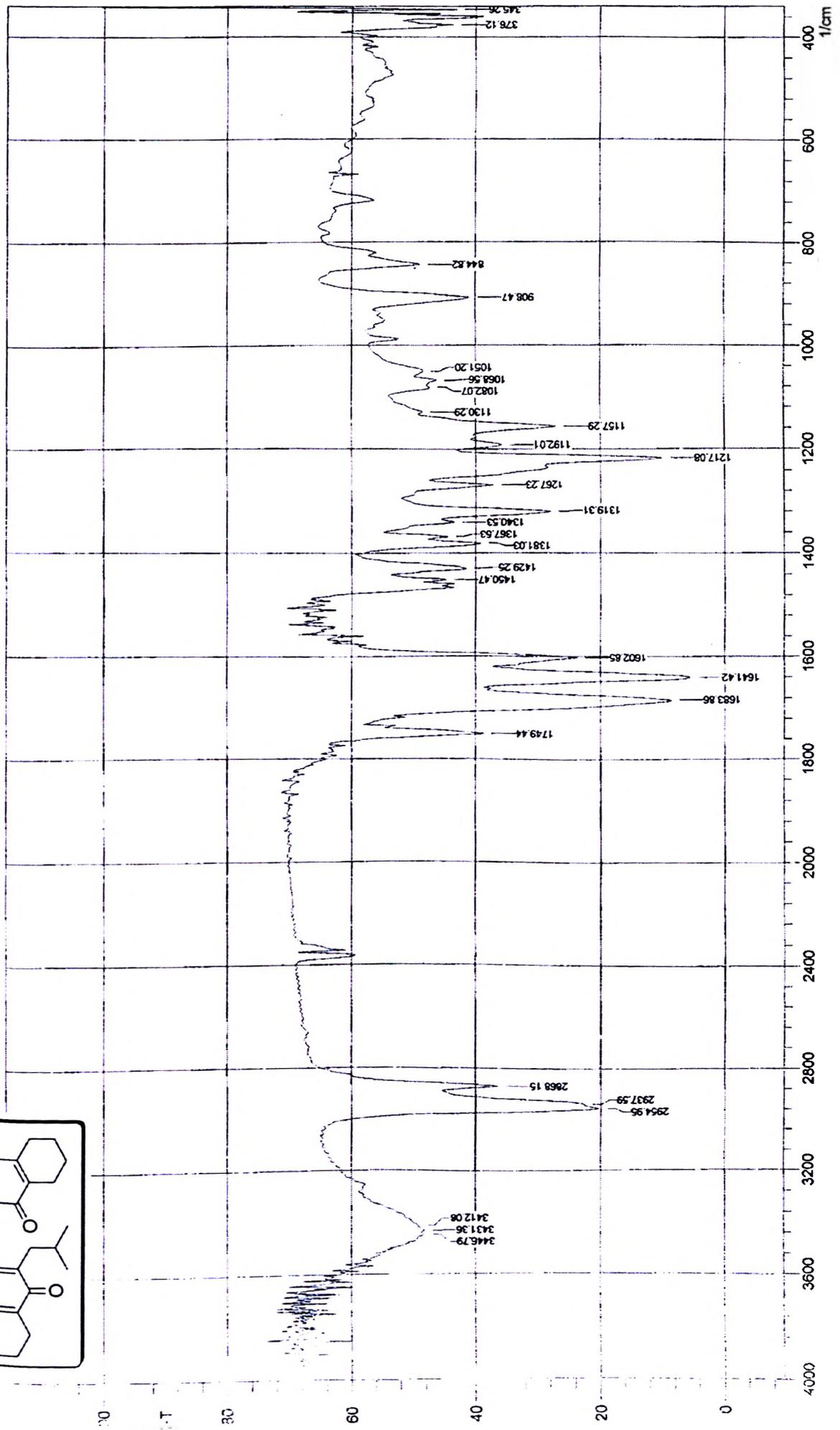
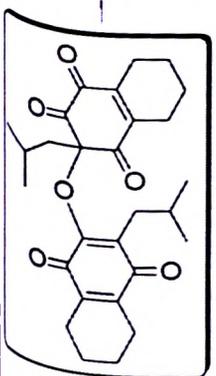


Figura 117: Espectro de Infravermelho da substância 203 (Pastilha de KBr)



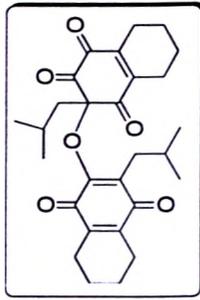


Figura 118: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 203

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

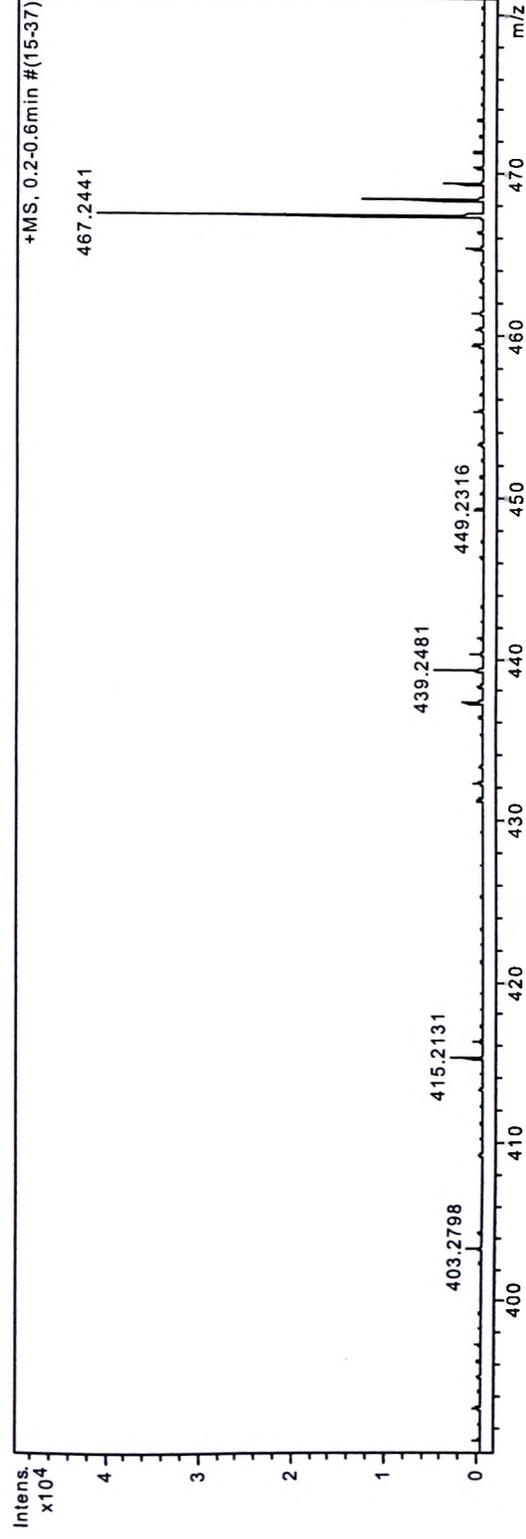
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 13/10/09

ESI + MeOH:H2O (50:50)



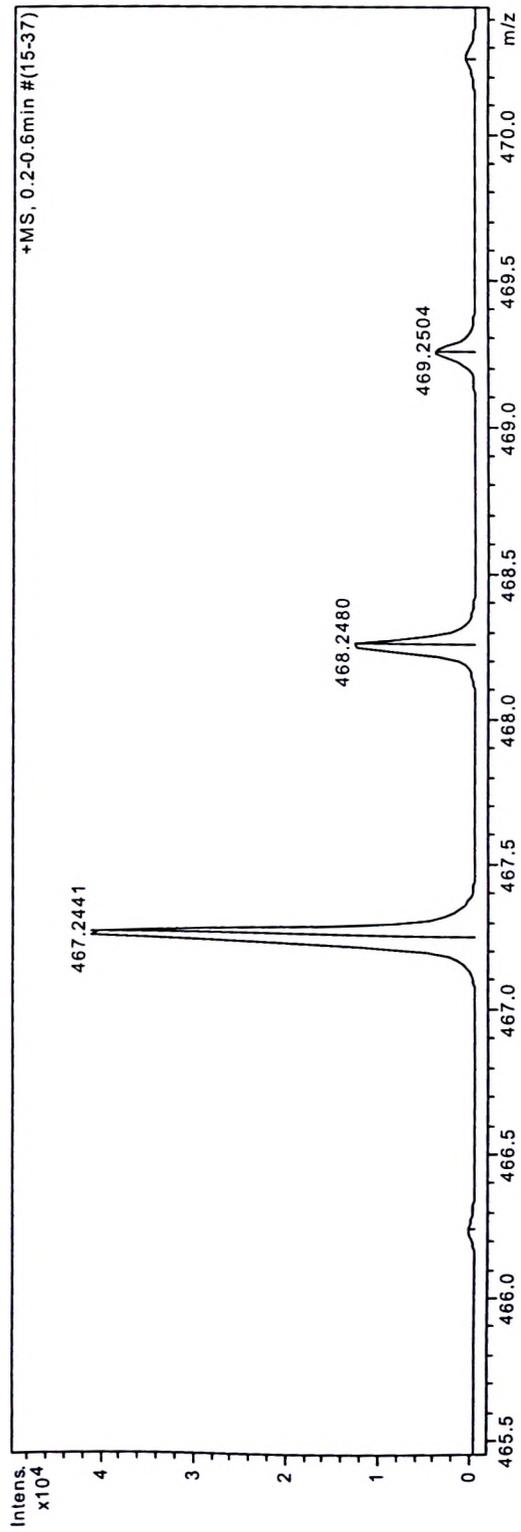


Figura 119: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 203

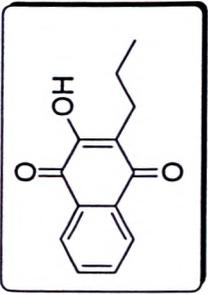
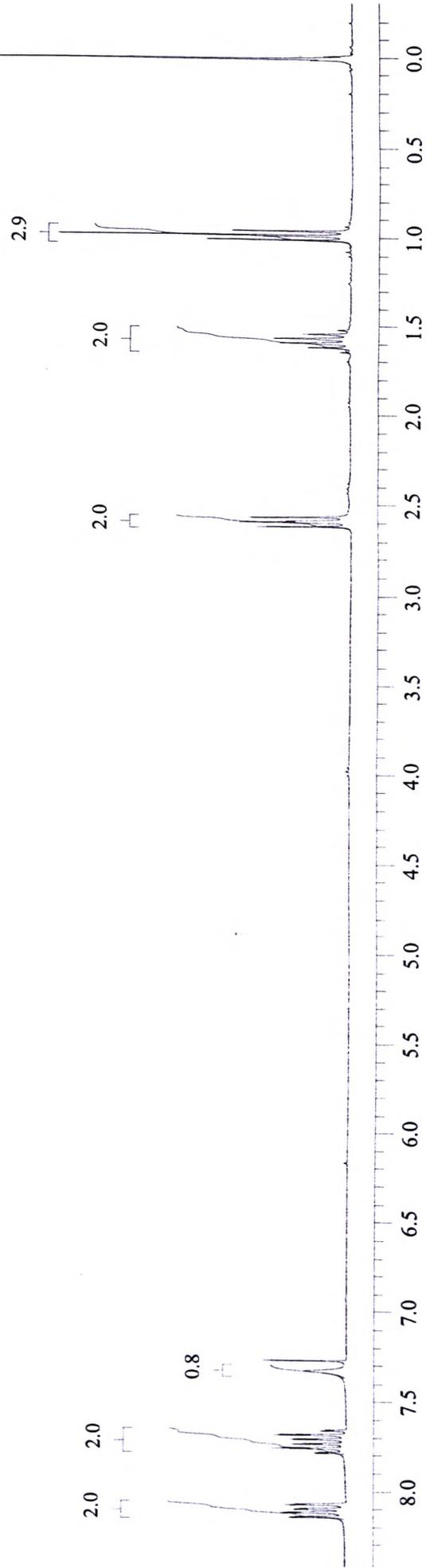


Figura 120: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 205



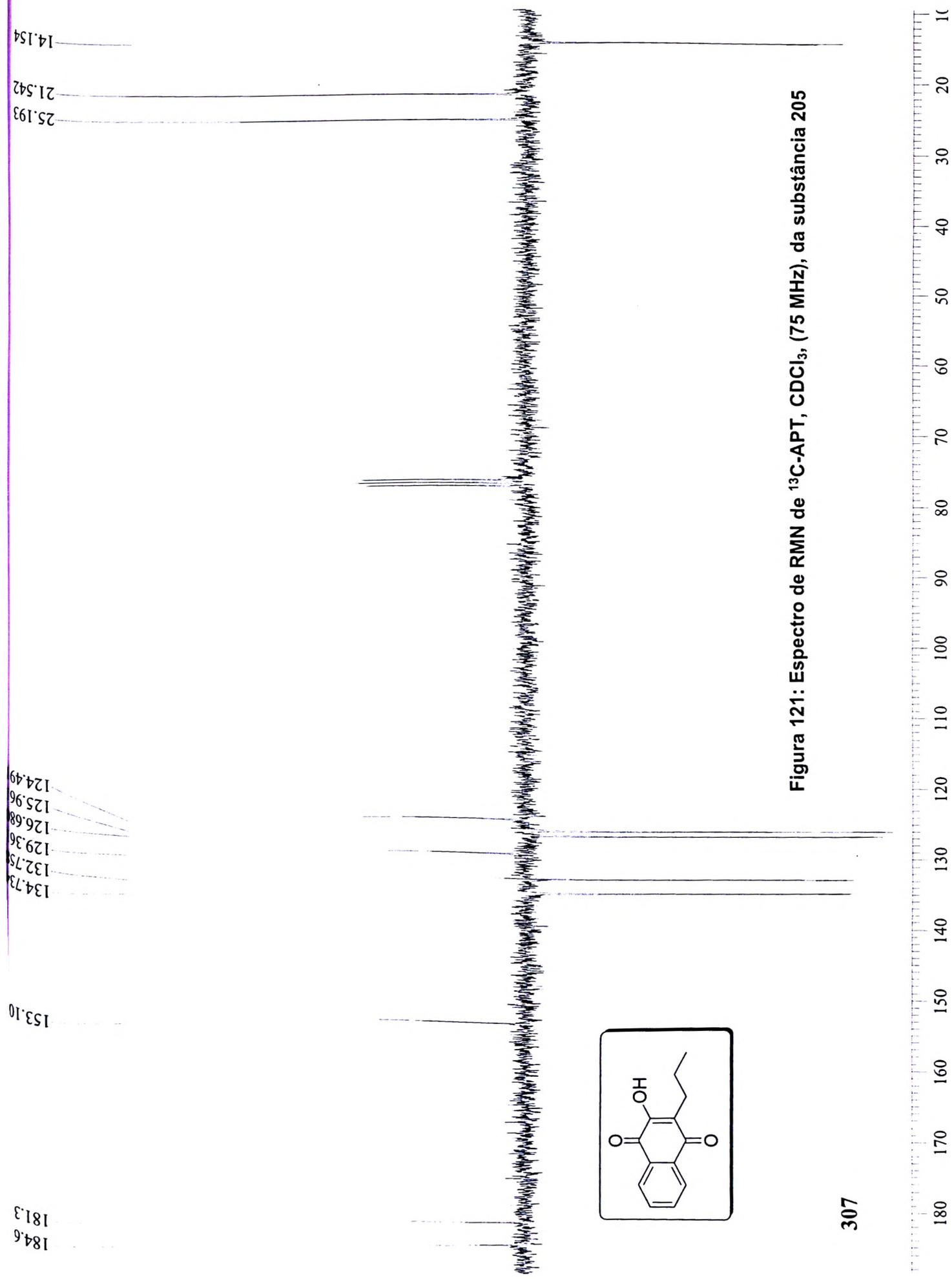
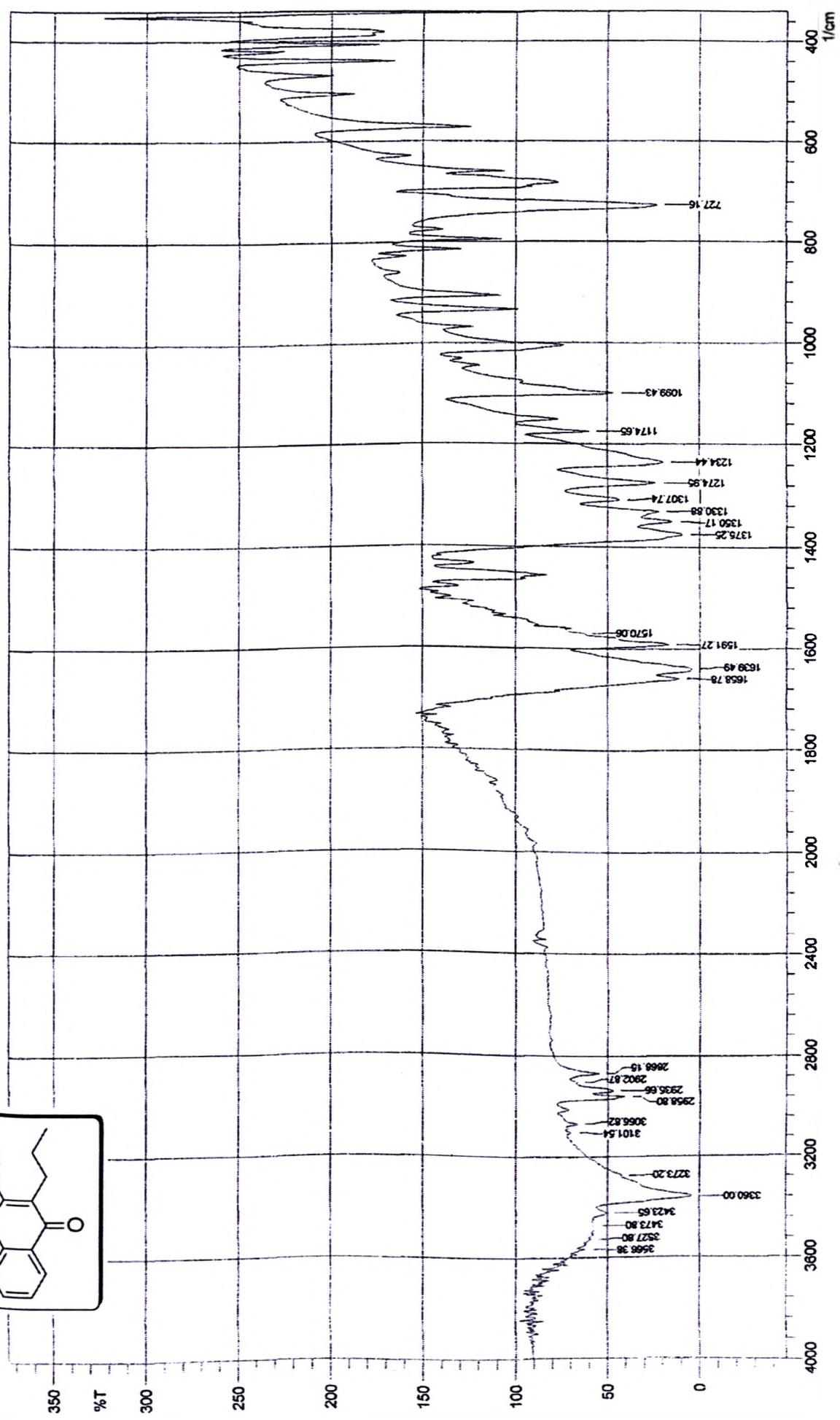
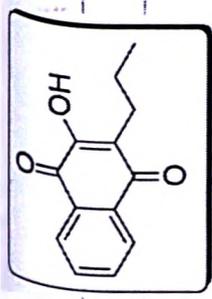


Figura 121: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 205

Figura 122: Espectro de Infravermelho da substância 205 (Pastilha de KBr)



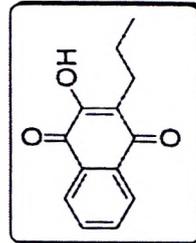
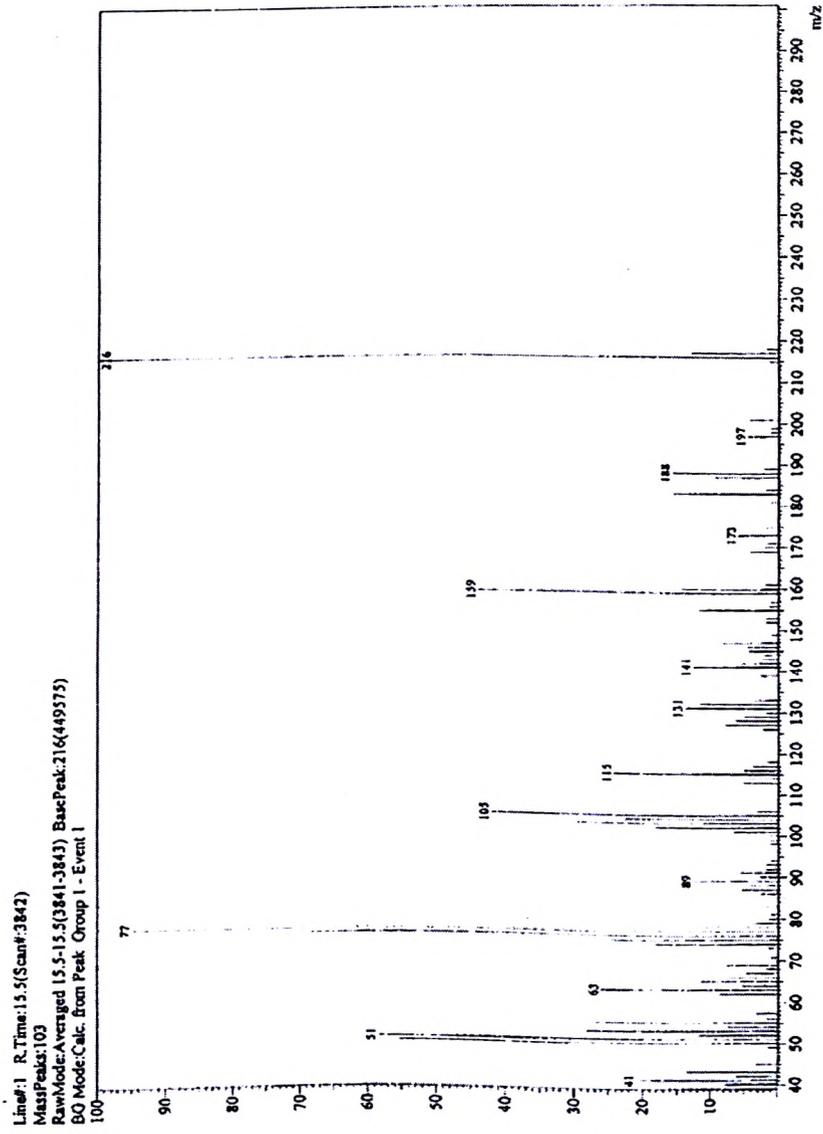
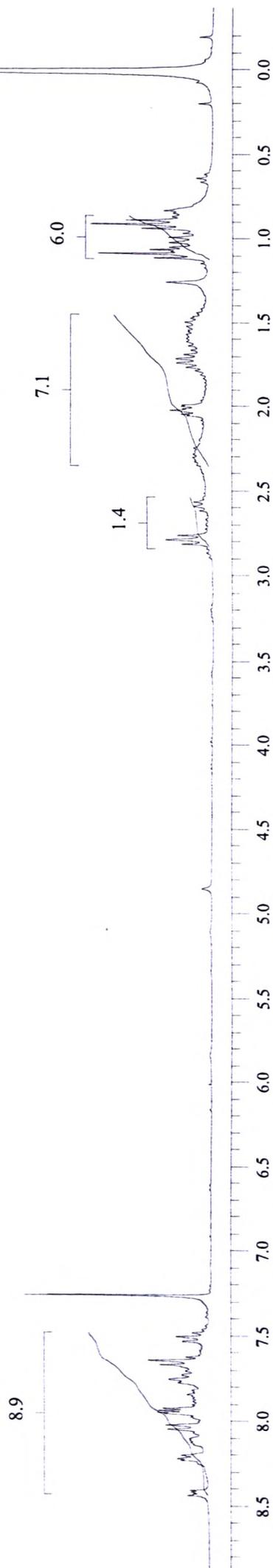
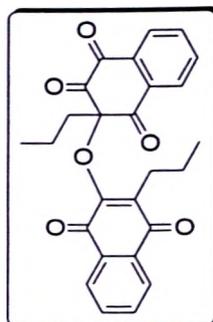


Figura 123: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 91

Figura 124: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 207

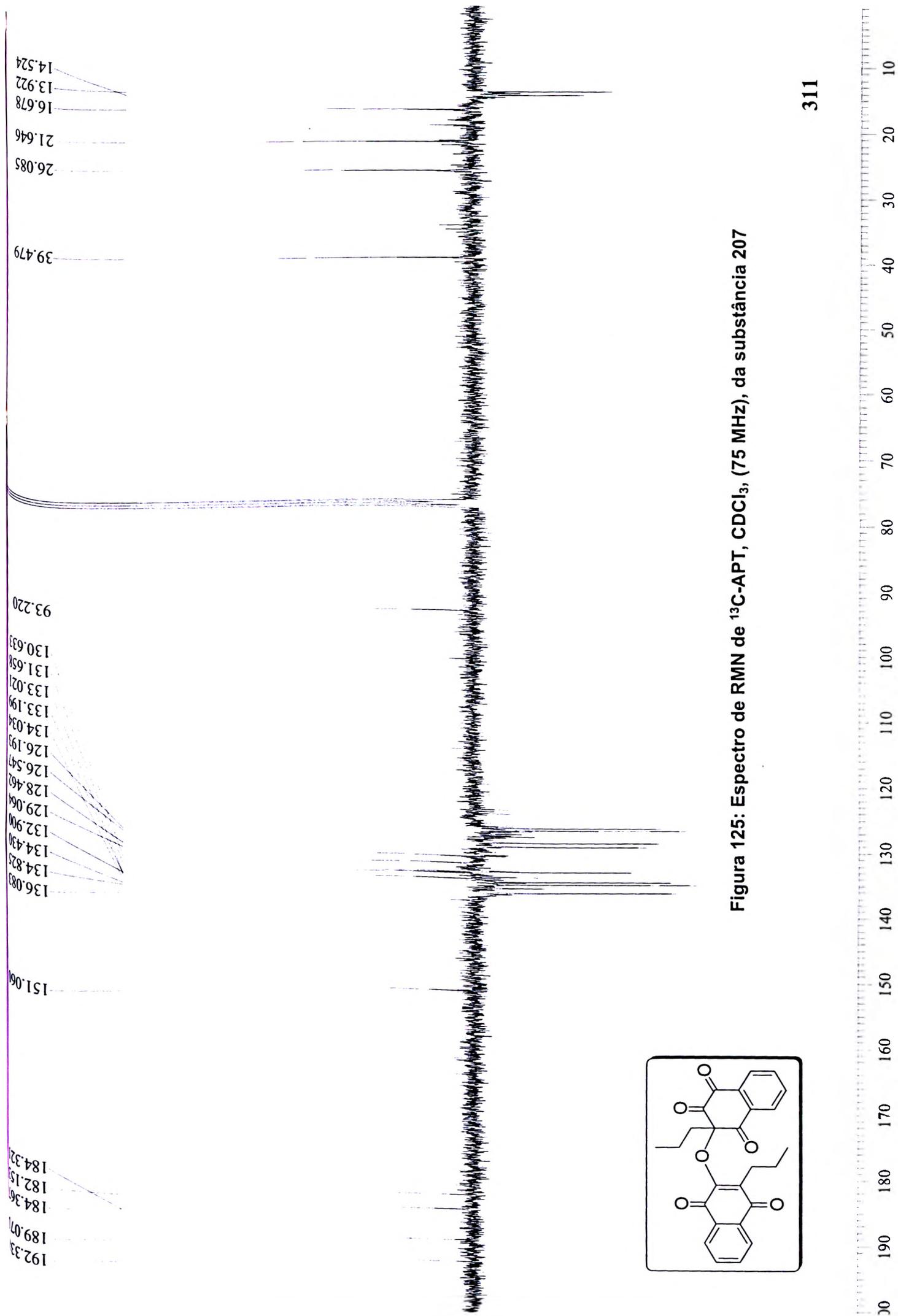


Figura 125: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 207

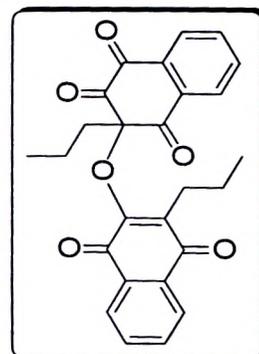
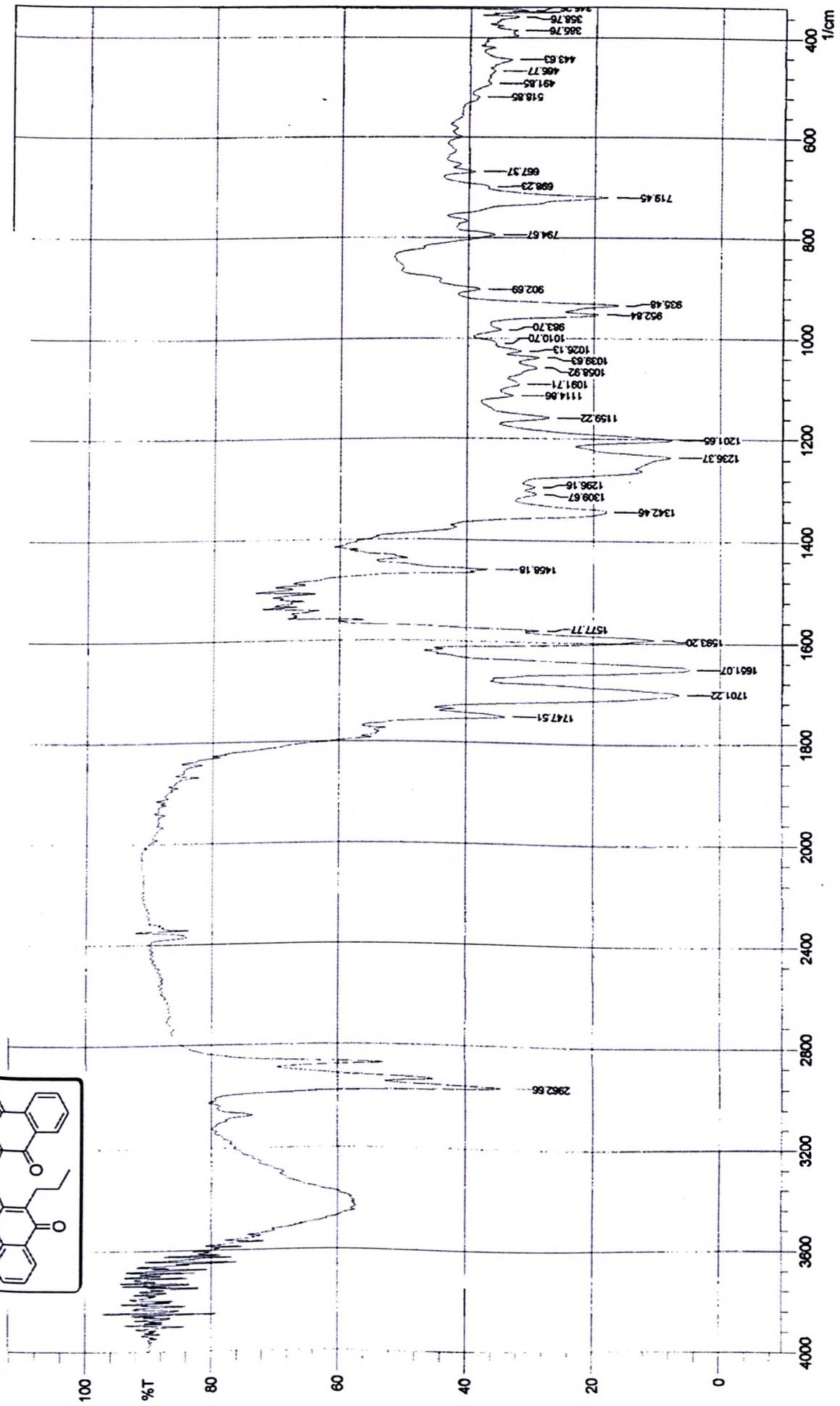
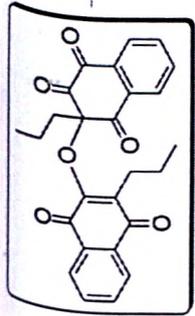


Figura 126: Espectro de infravermelho da substância 207 (Pastilha de KBr)



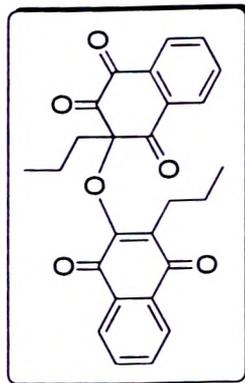


Figura 127: Expansão do Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 207

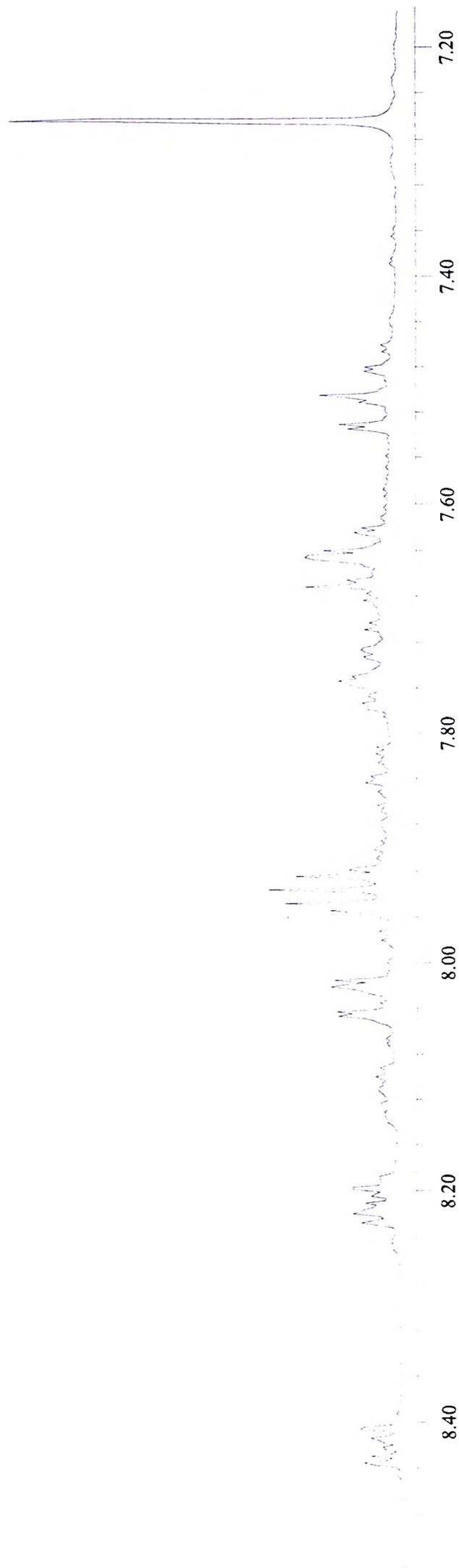
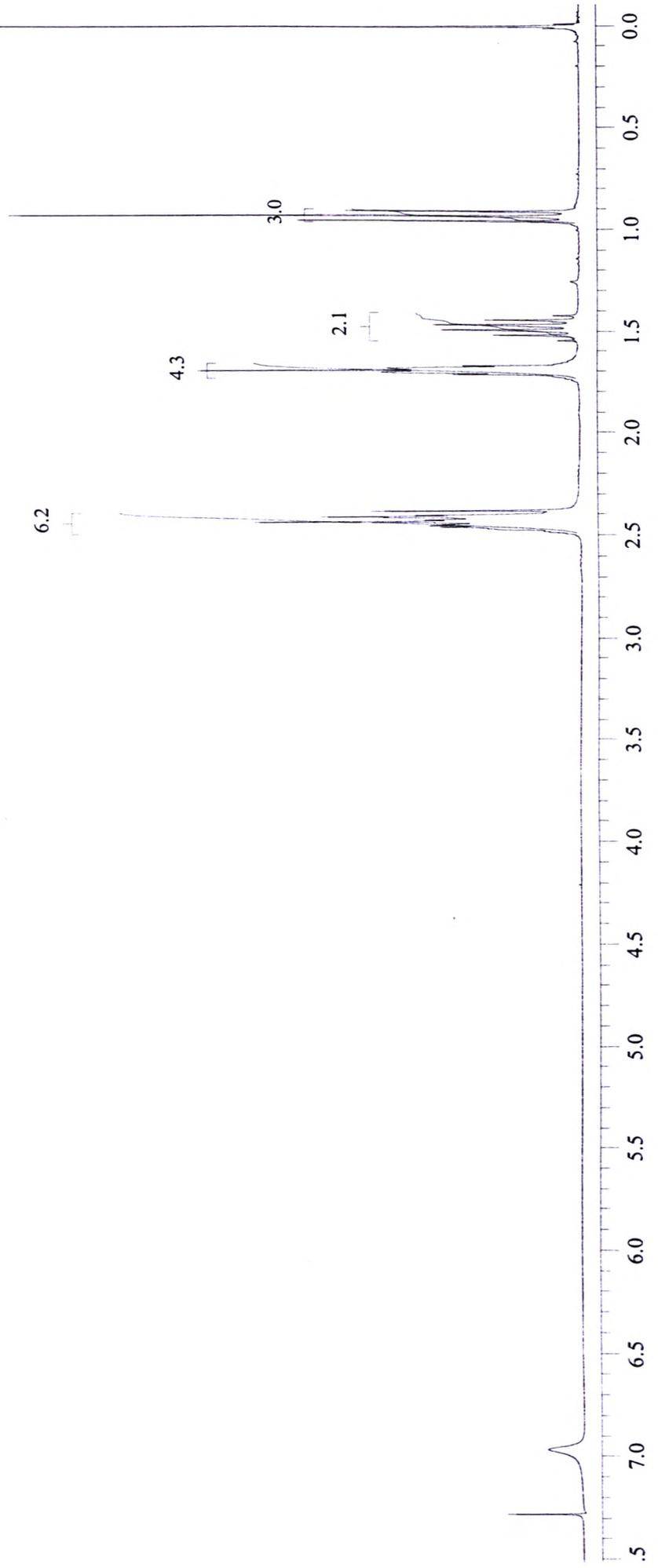
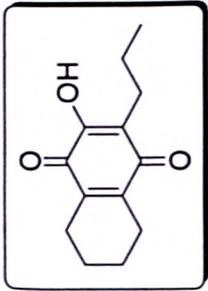


Figura 128: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 206

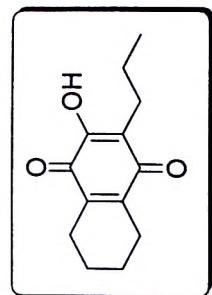
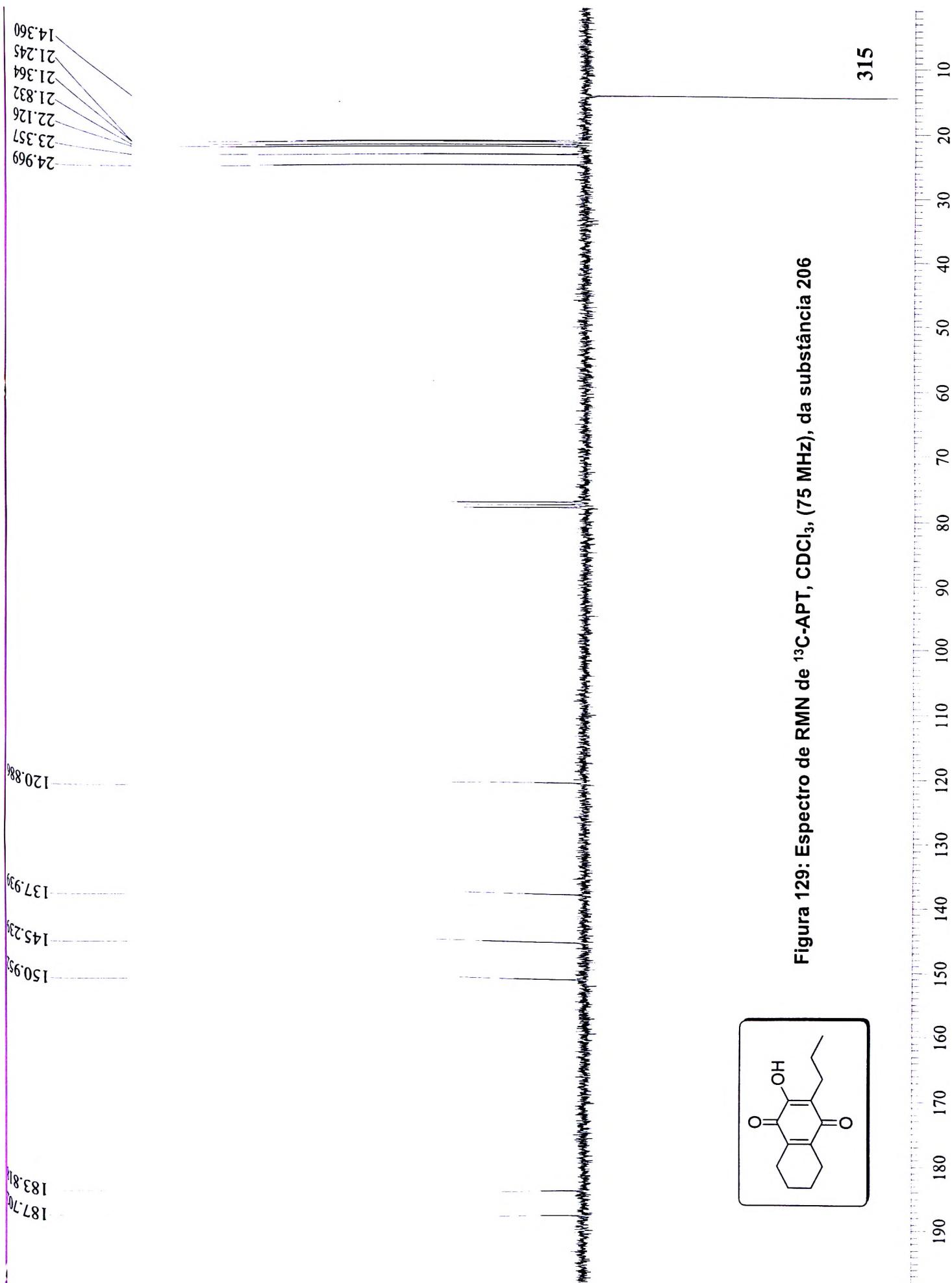


Figura 129: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 206

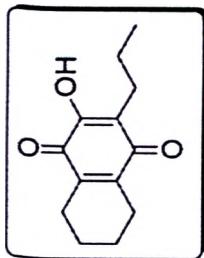
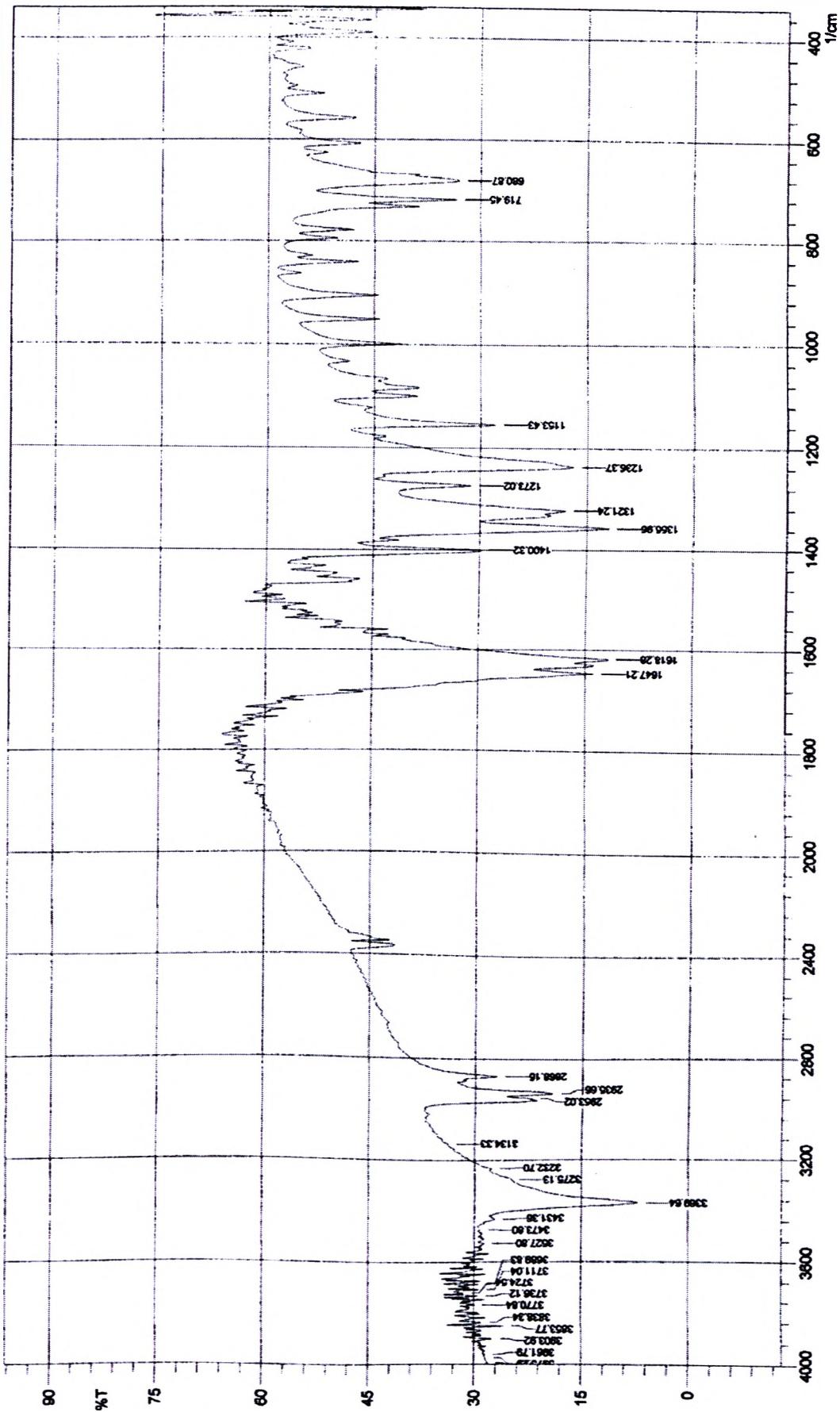


Figura 130: Espectro de infravermelho da substância 206 (Pastilha de KBr)



Line#: 1 R. Time: 5.242 (Scan#: 366)
Mass Peaks: 142
Raw Mode: Single 5.242 (366) Base Peak: 82.95 (109638)
BG Mode: None

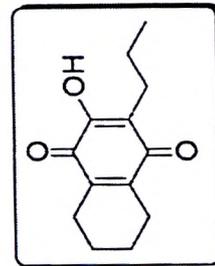
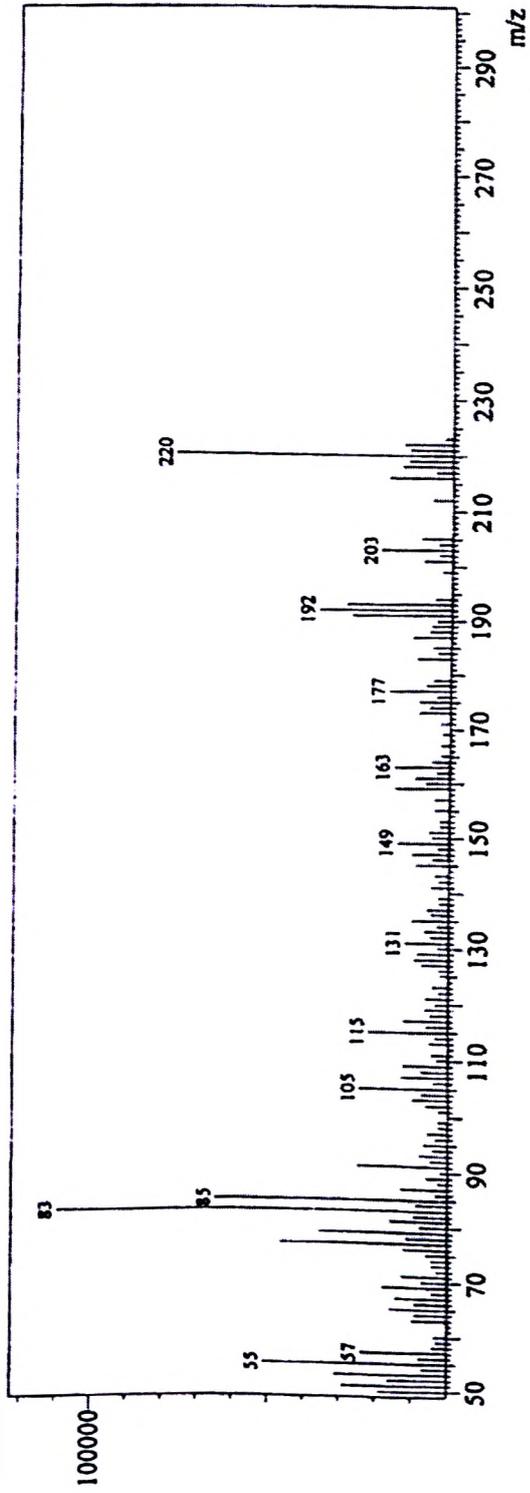


Figura 131: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 206

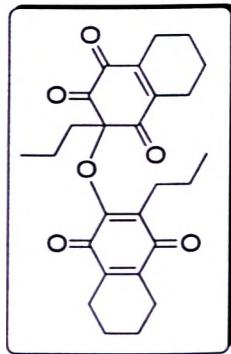
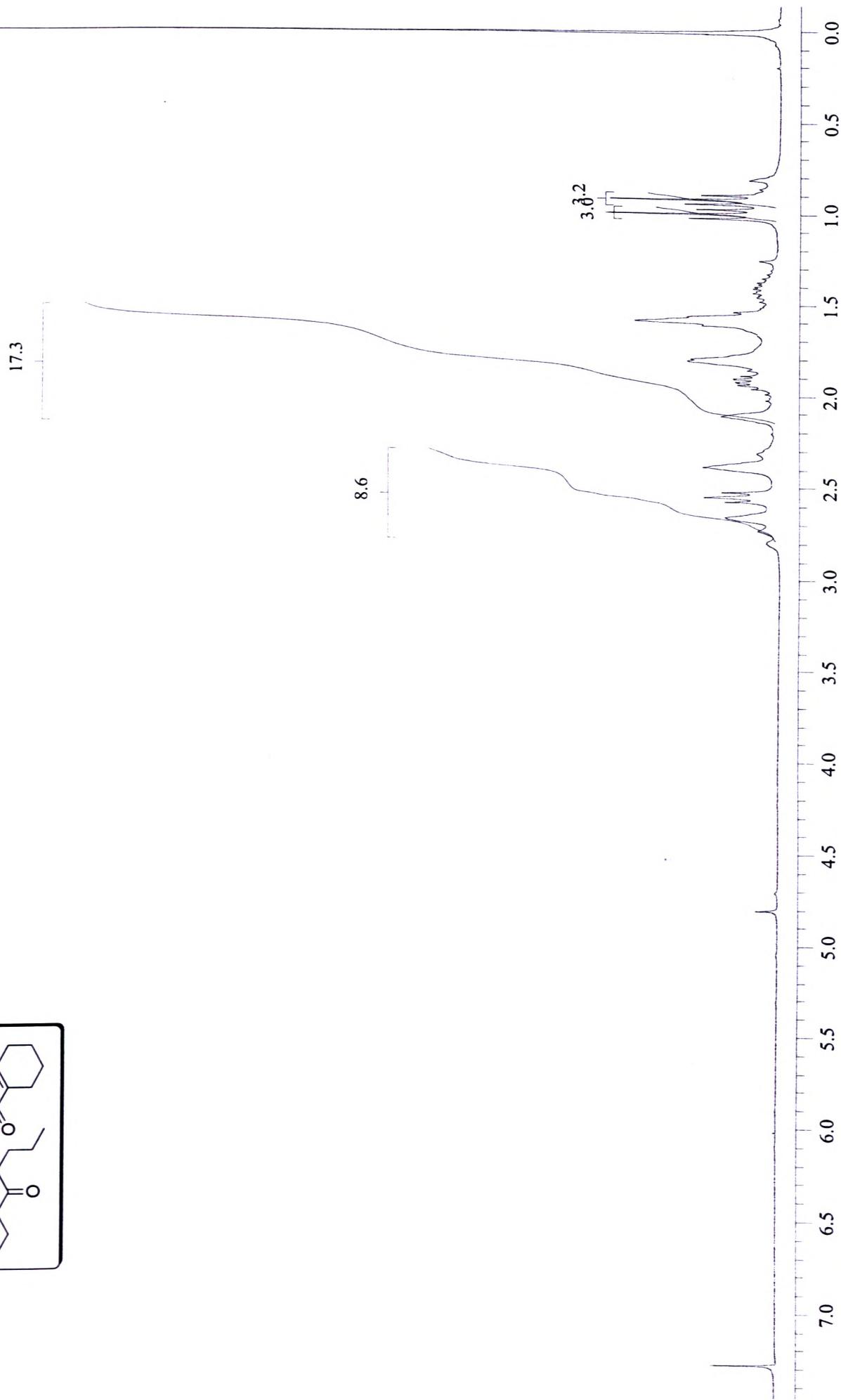
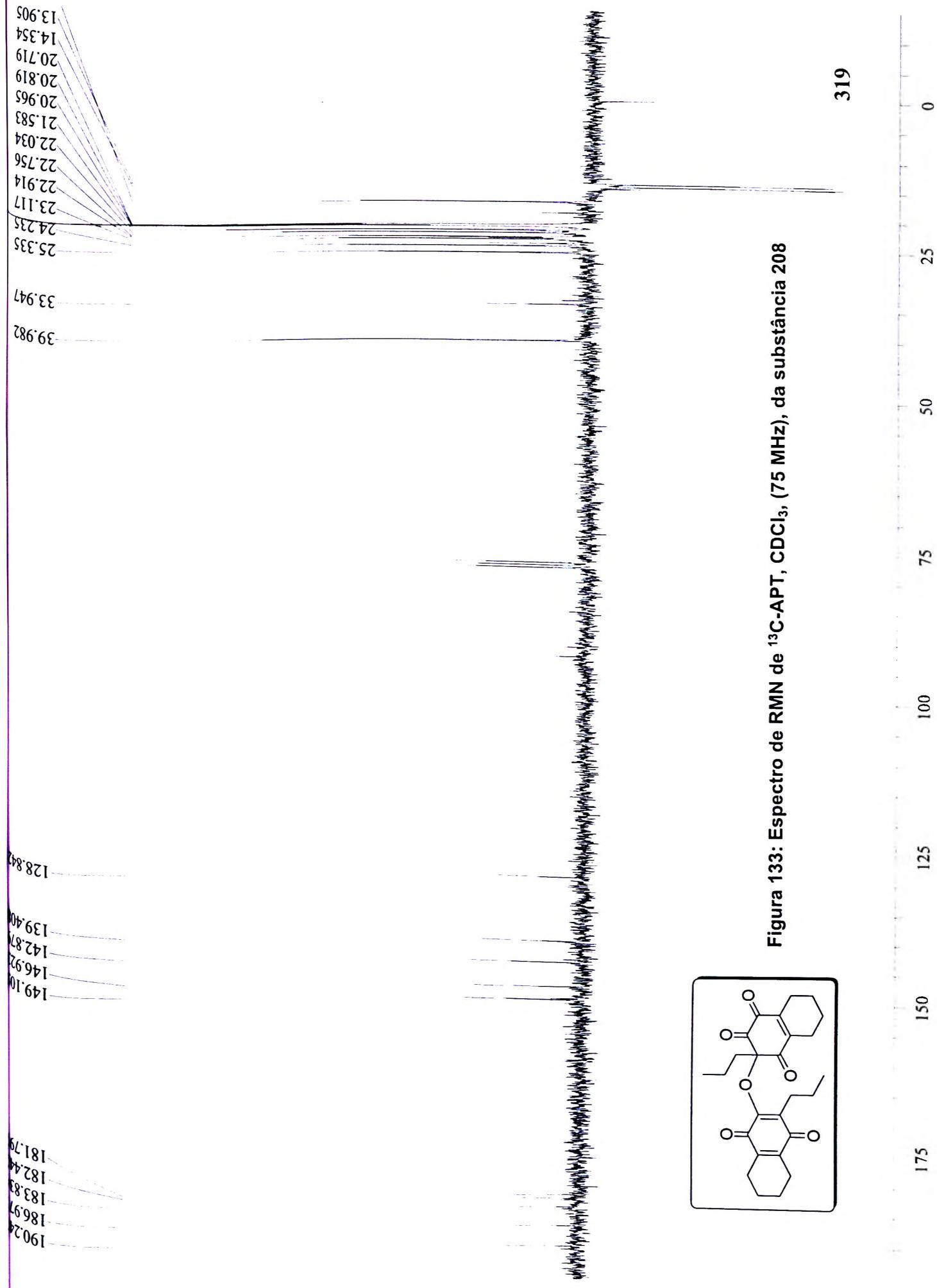


Figura 132: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 208





319

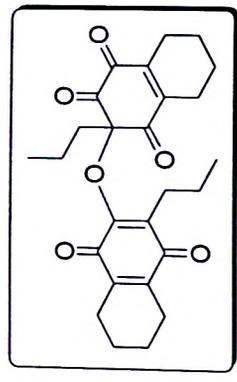


Figura 133: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 208

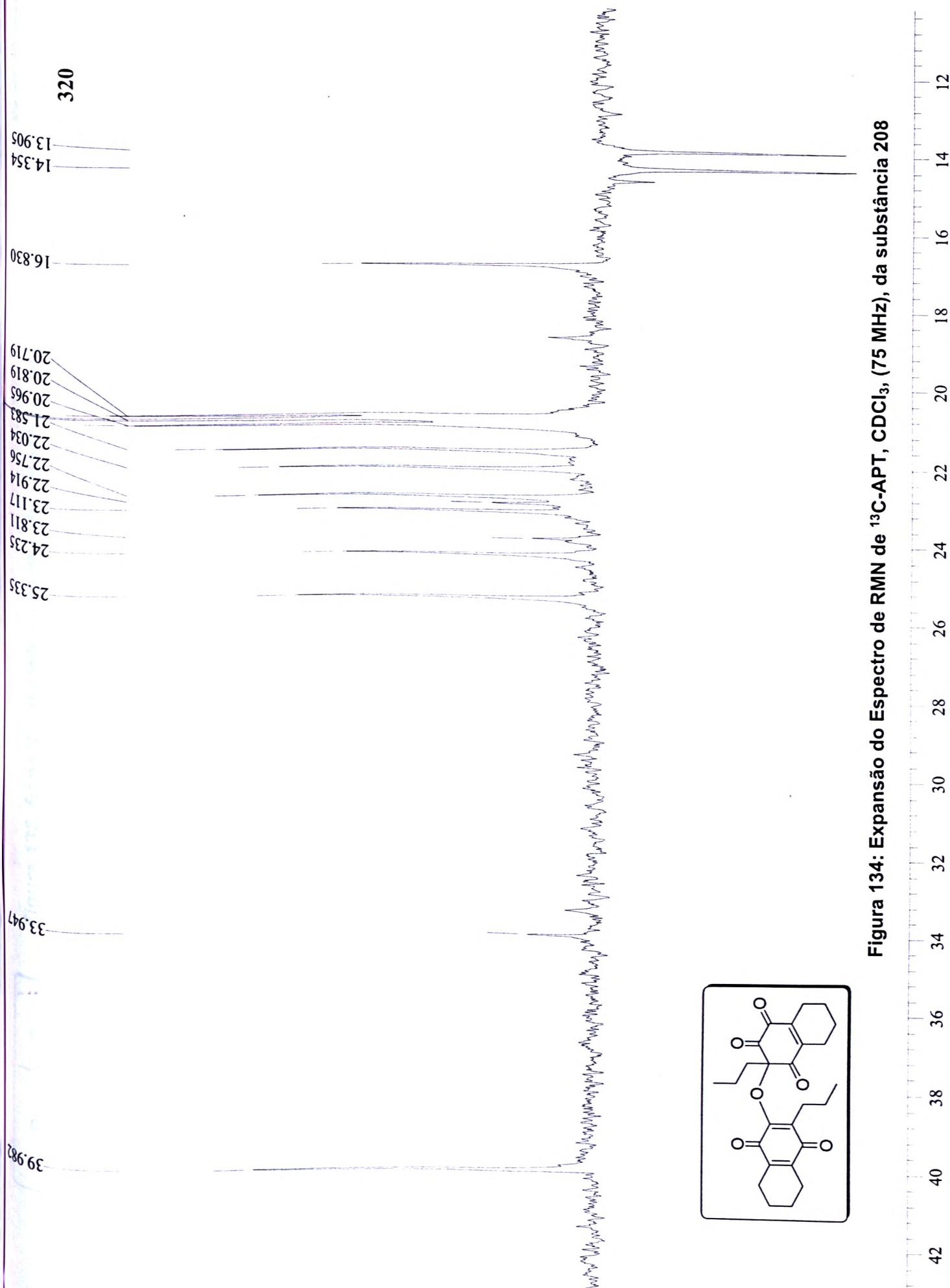
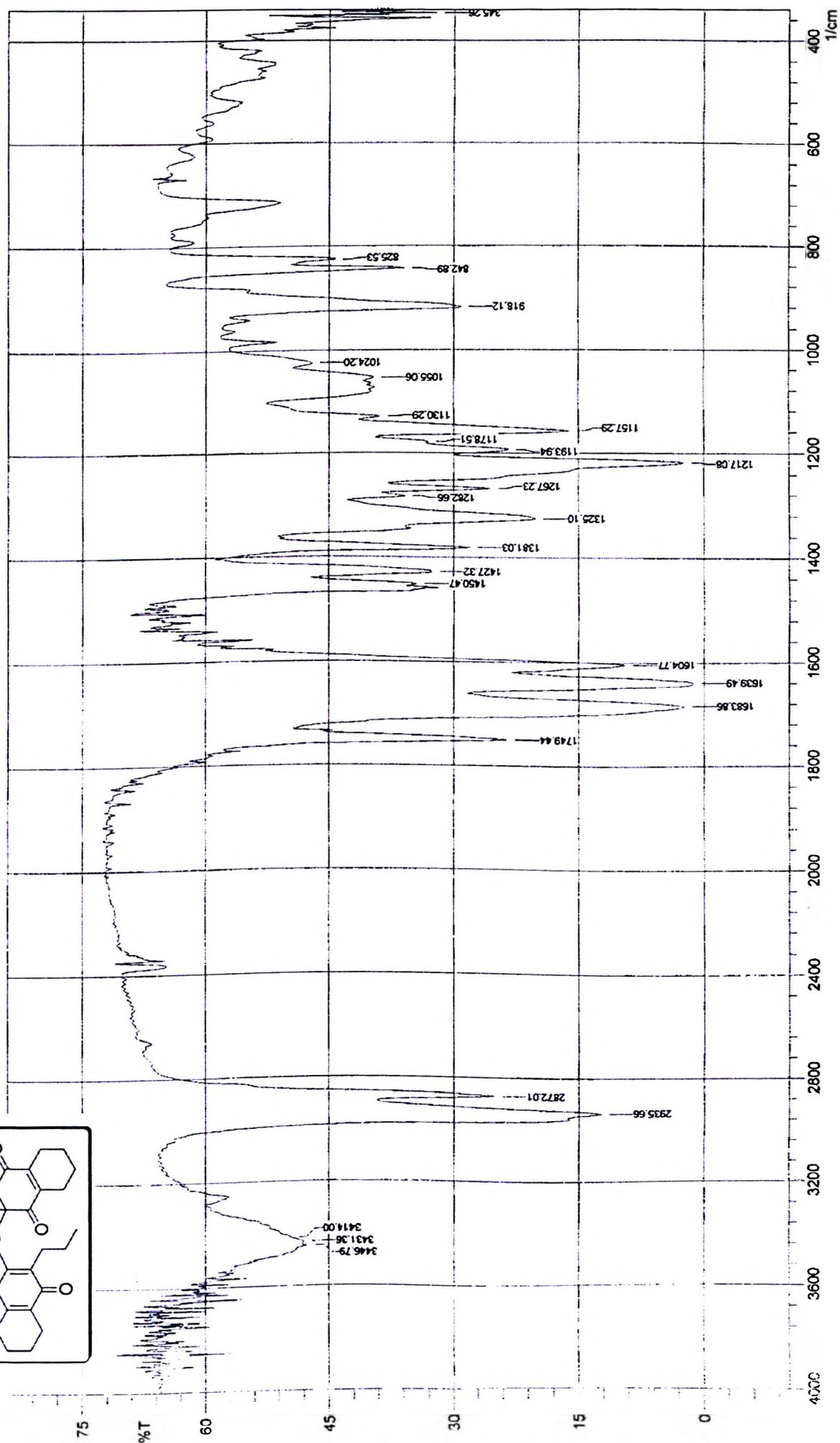
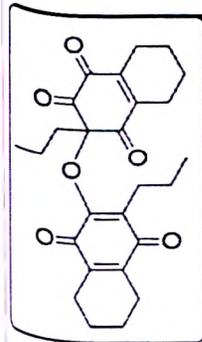


Figura 134: Expansão do Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 208

Figura 135: Espectro de Infravermelho da substância 208 (Pastilha de KBr)



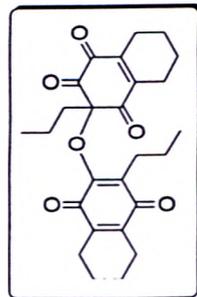


Figura 136: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 208

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

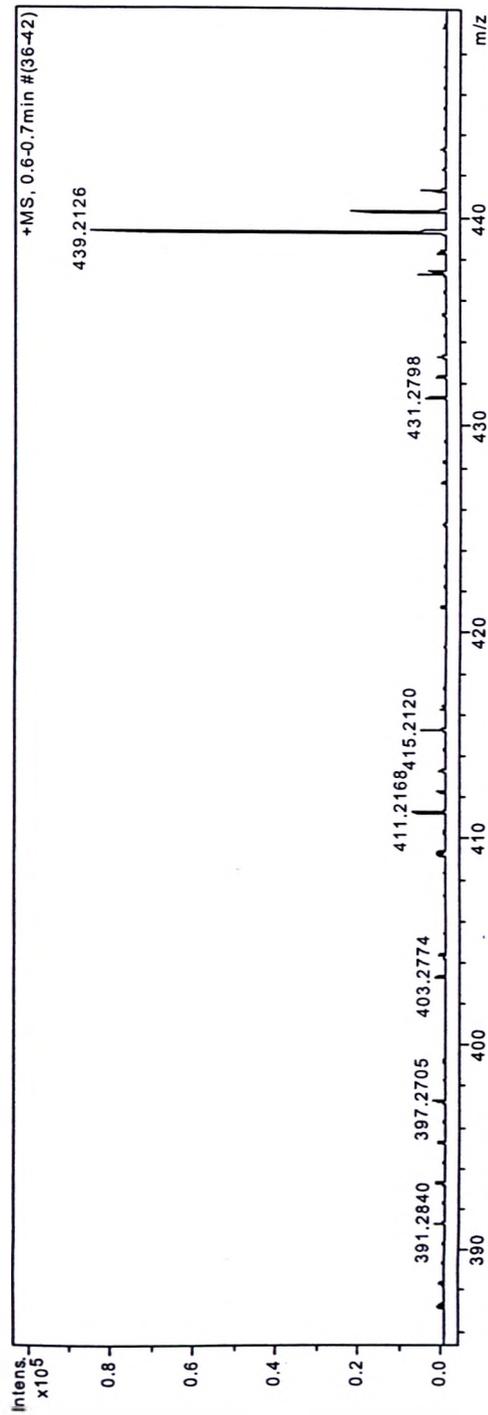
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 13/10/09

ESI + MeOH:H2O (50:50)



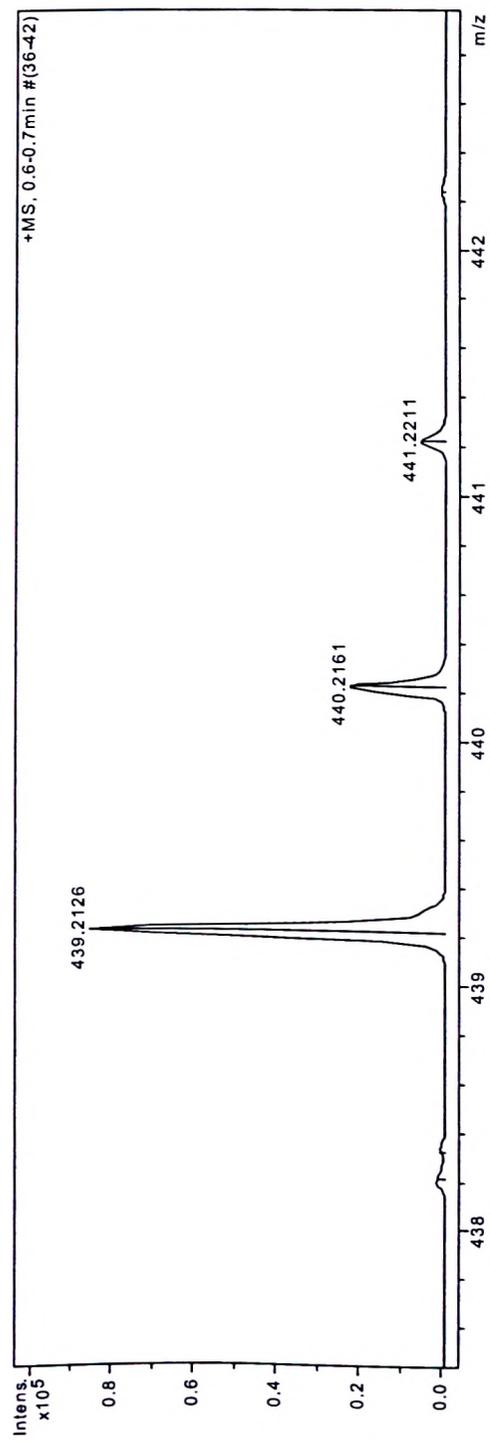
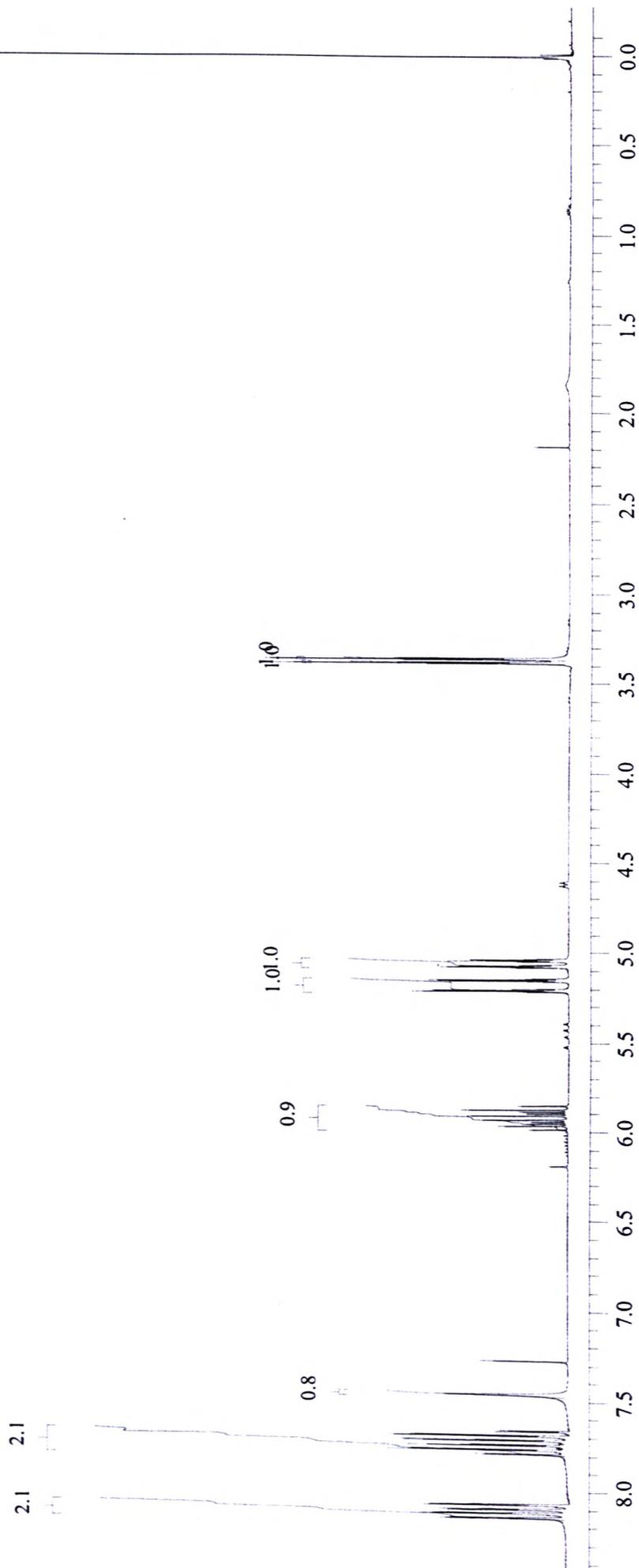
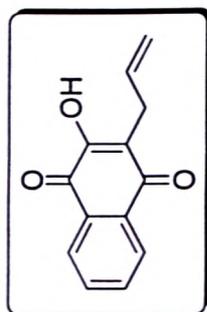


Figura 137: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 208

Figura 138: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 27

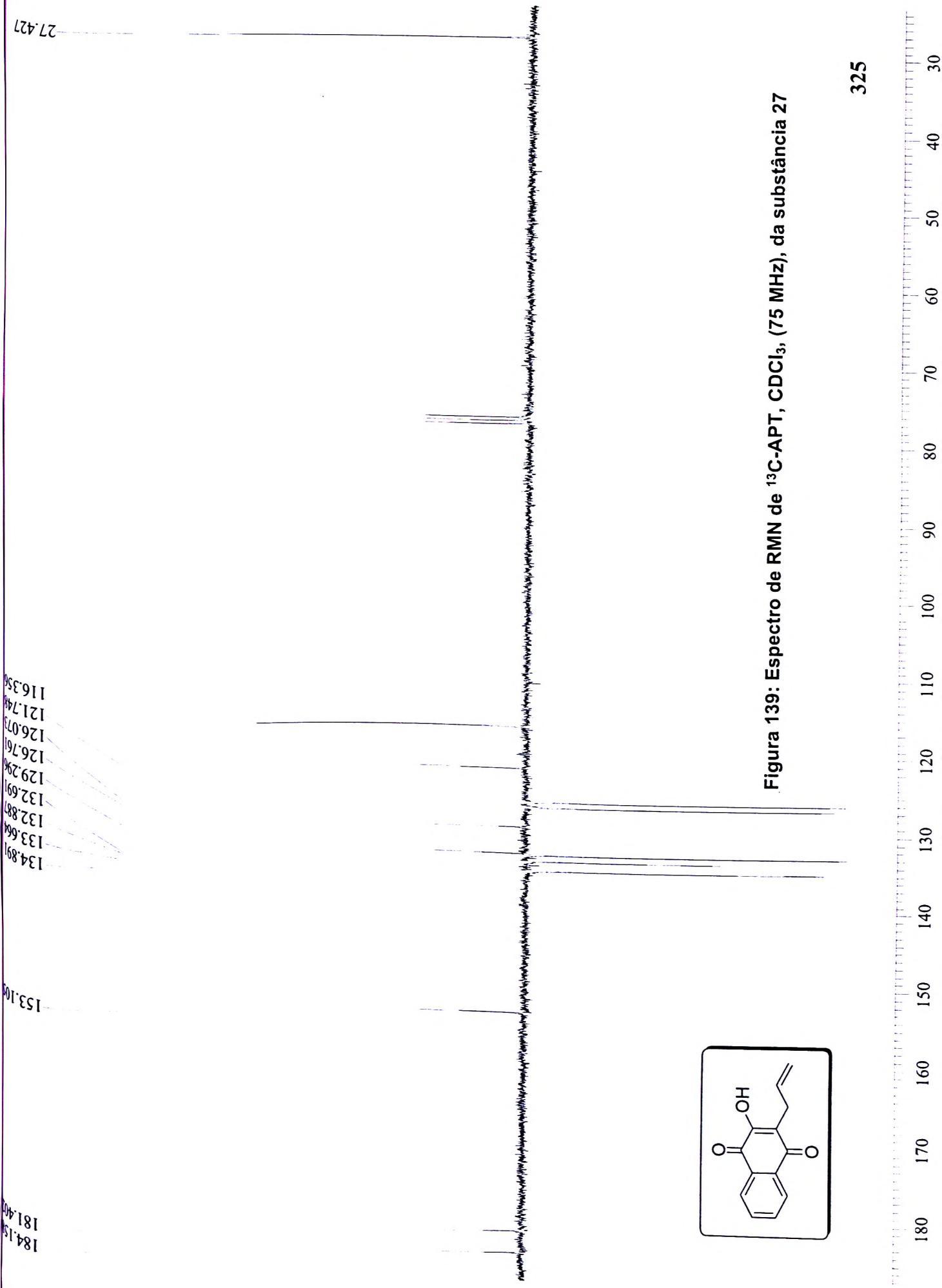
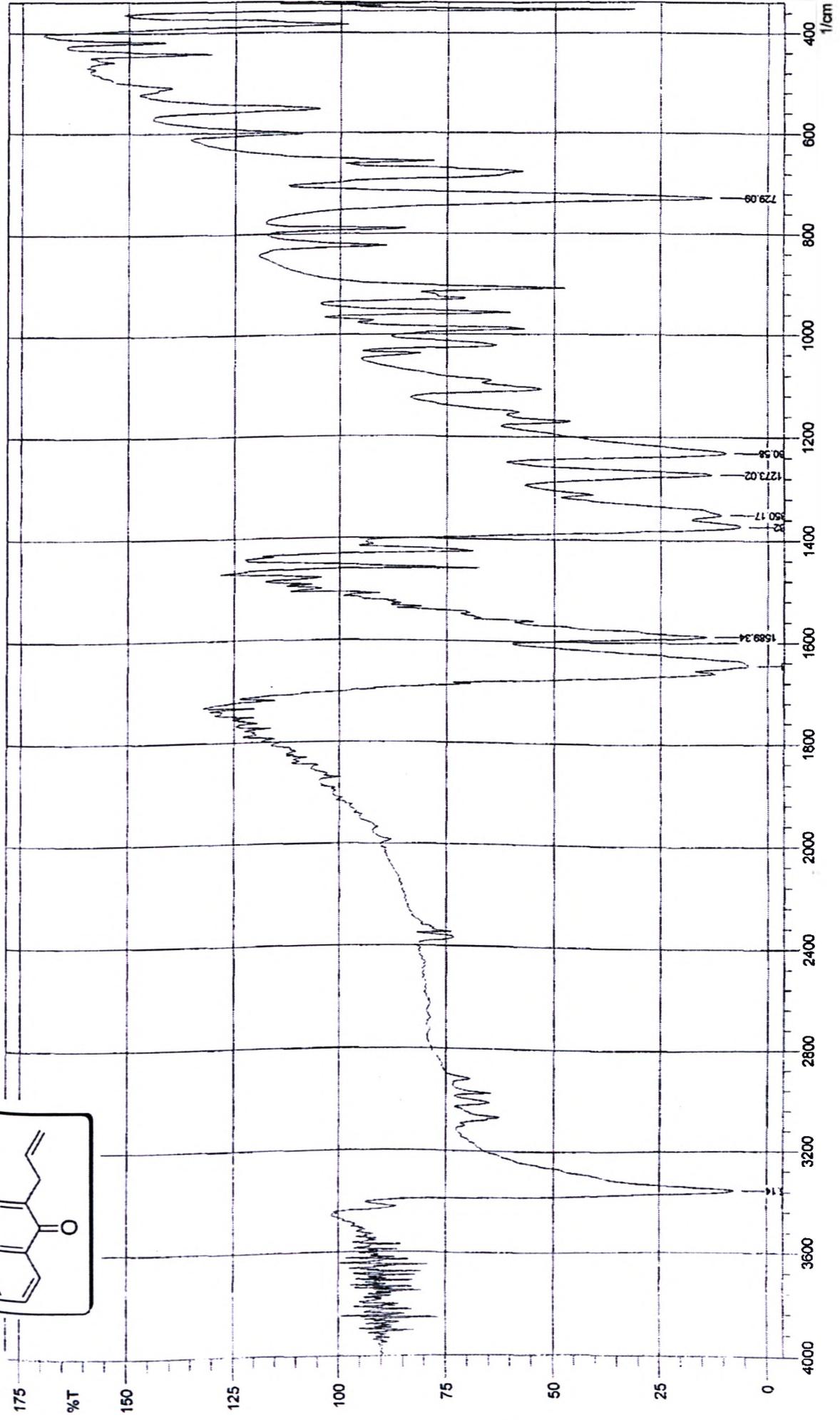
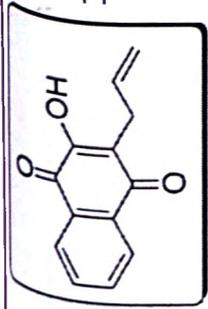


Figura 139: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 27

Figura 140: Espectro de Infravermelho da substância 27 (Pastilha de KBr)



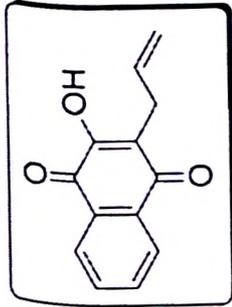
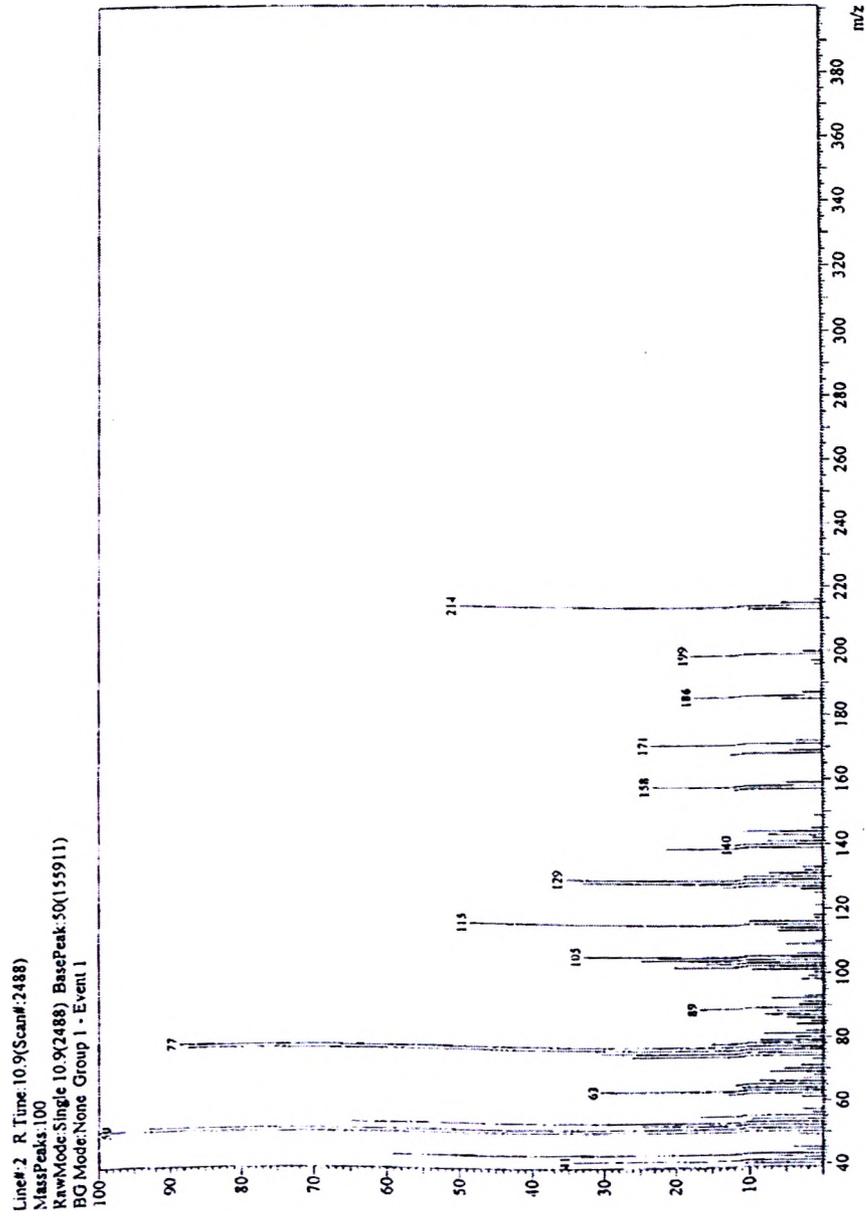


Figura 141: Espectro de Massas de Baixa Resolução, ionização por impacto eletrônico, da substância 27



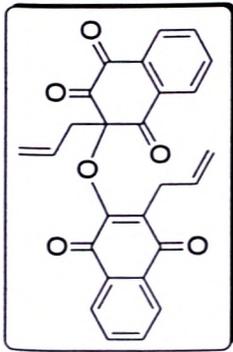
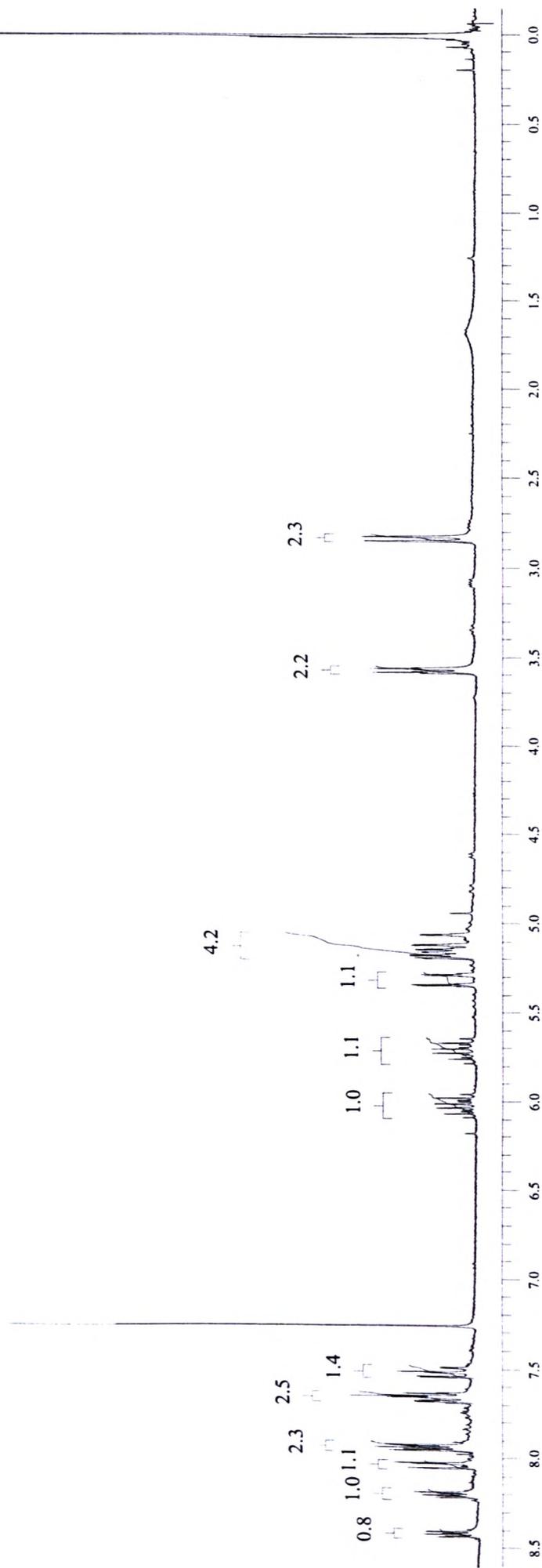


Figura 142: Espectro de RMN de ¹H, CDCl₃, (300 MHz), da substância 204



188.1
183.4
183.1
182.1
179.4
150.4
136.0
134.8
134.5
133.8
132.9
131.3
130.2
130.0
128.9
128.3
128.1
126.4
126.1
121.6
116.7
92.69
42.005
27.915

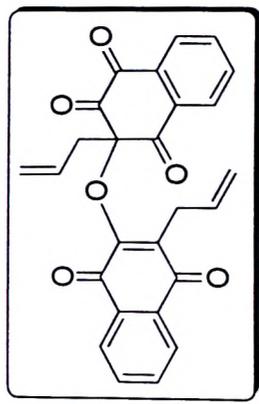
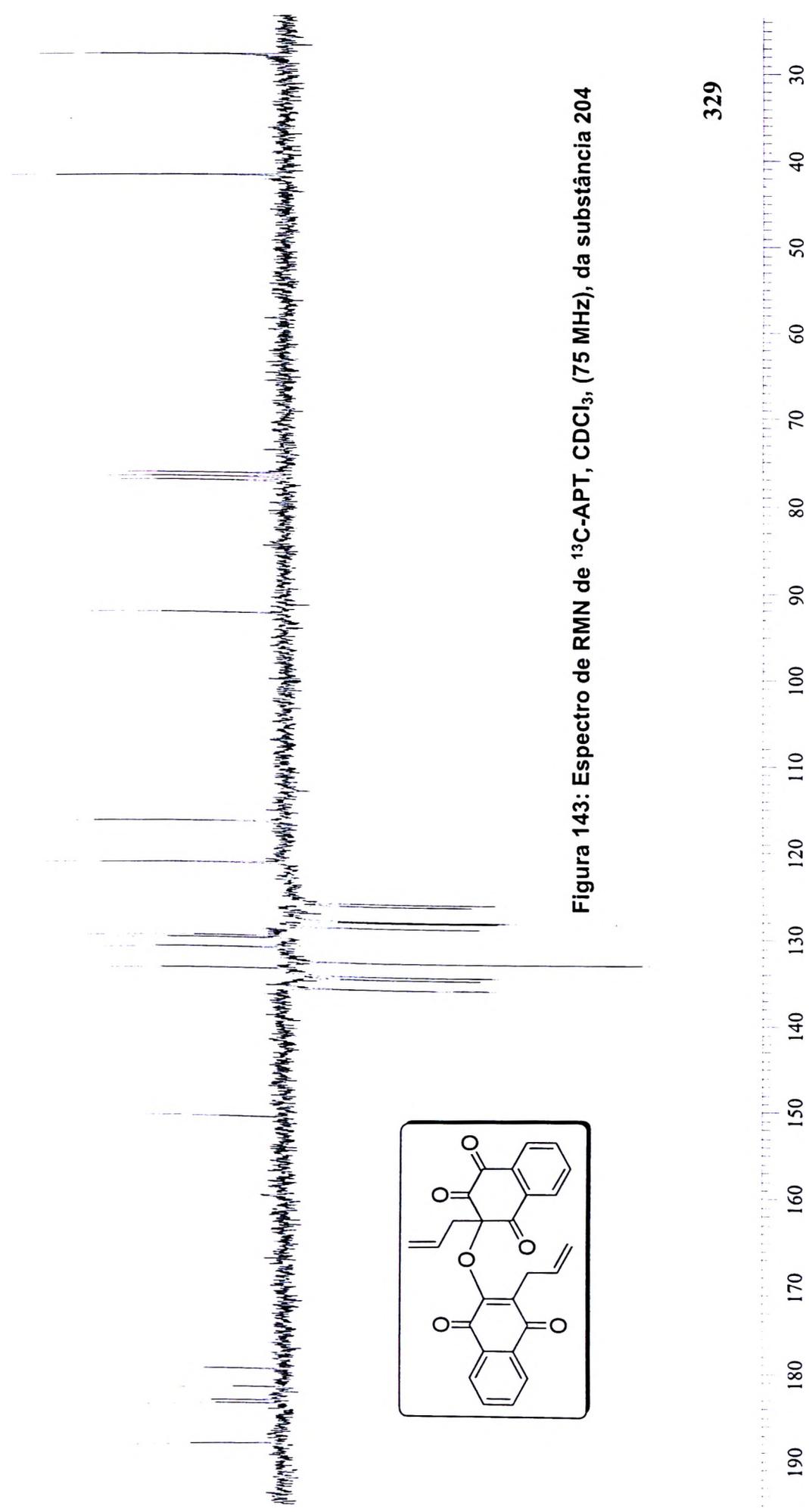
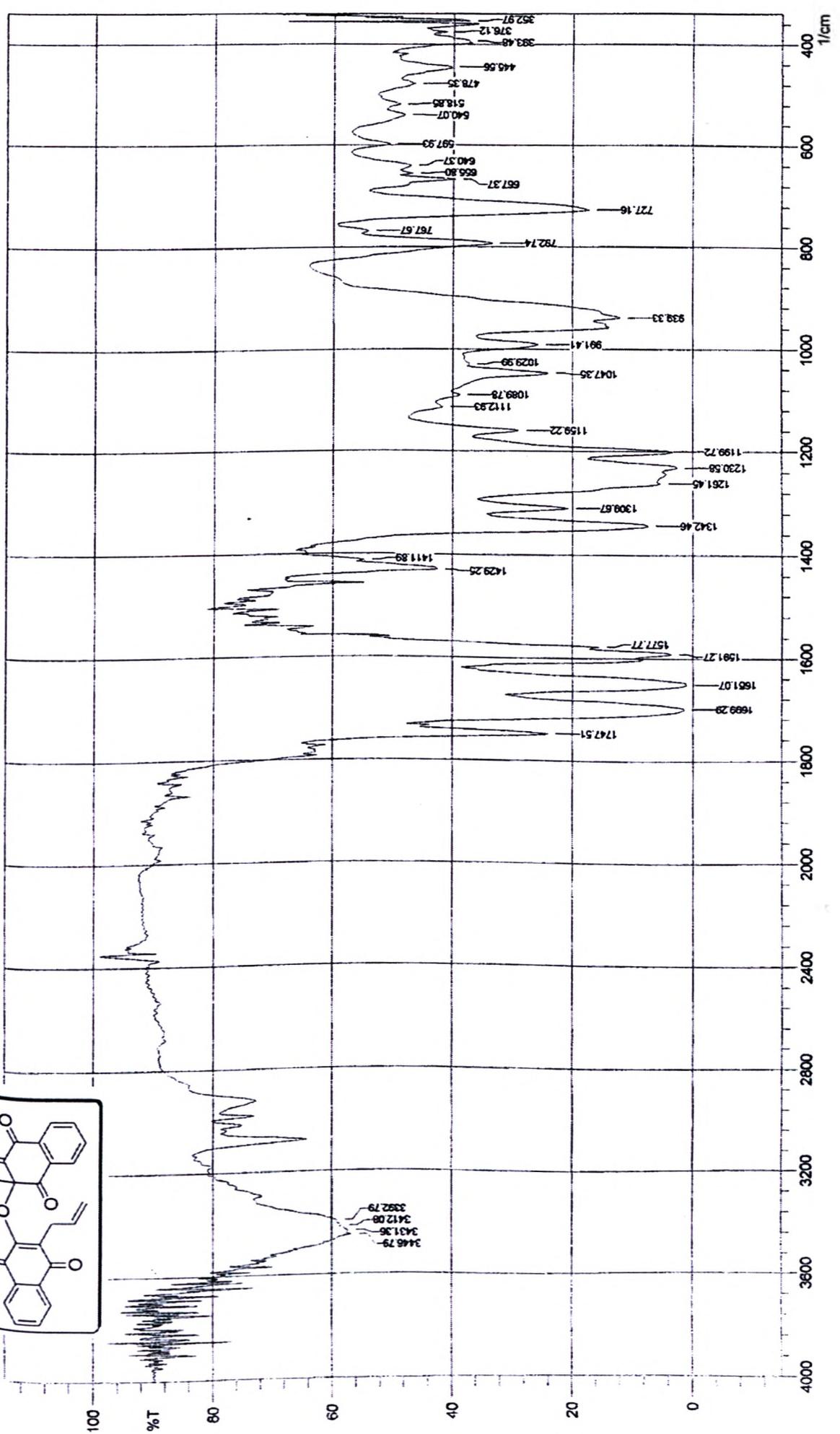
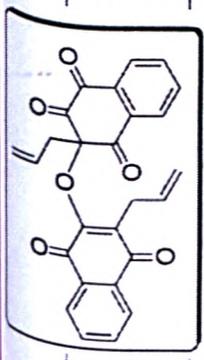


Figura 143: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 204

Figura 144: Espectro de Infravermelho da substância 204 (Pastilha de KBr)



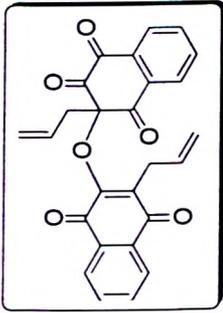


Figura 145: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 204

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

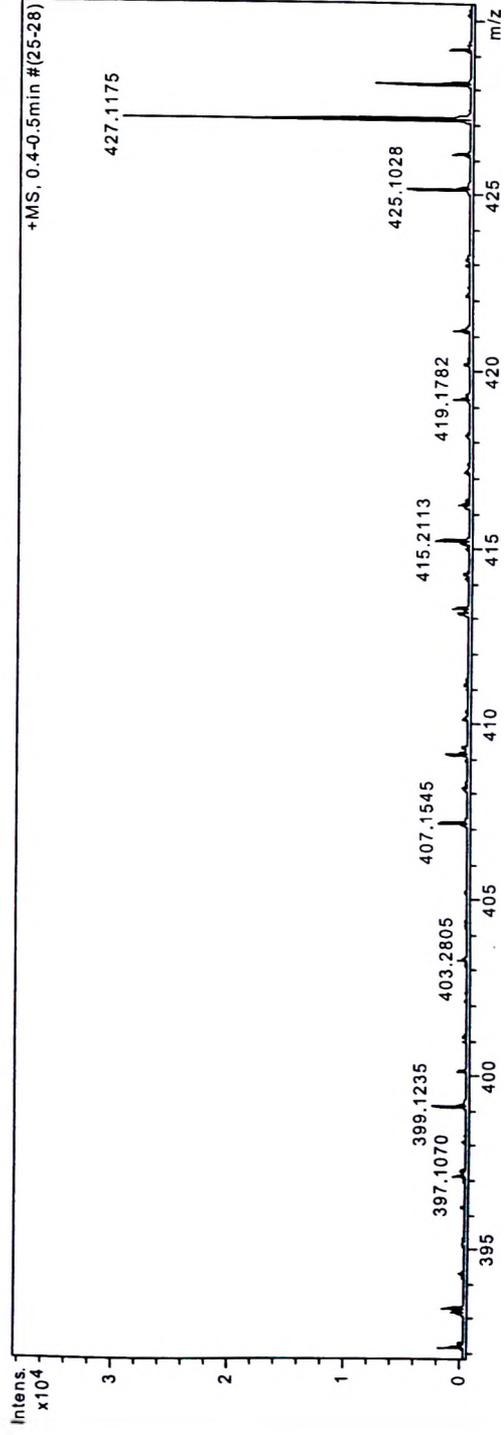
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 13/10/09

ESI + MeOH:H2O (50:50)



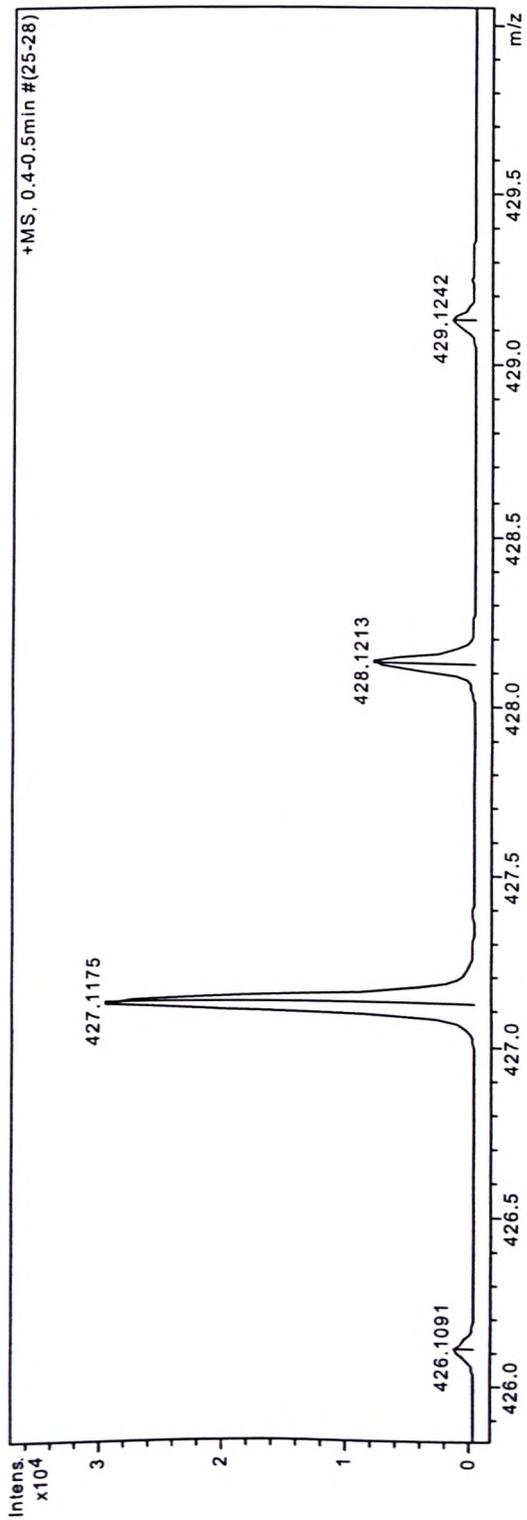


Figura 146: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 204

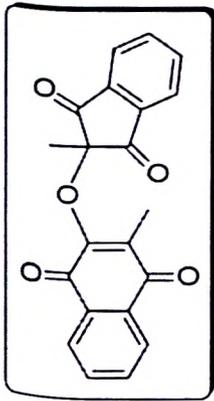
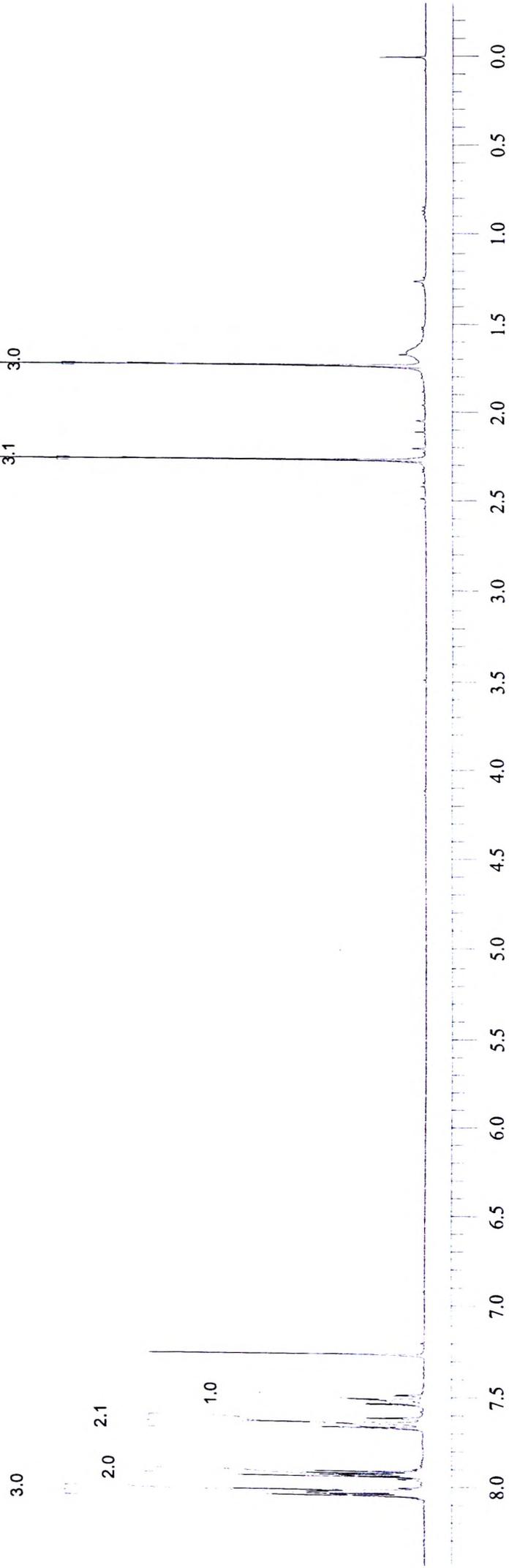


Figura 147: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 71

333



9.806

23.448

84.096

126.235

126.267

124.094

130.262

130.486

131.930

132.991

134.161

135.924

138.572

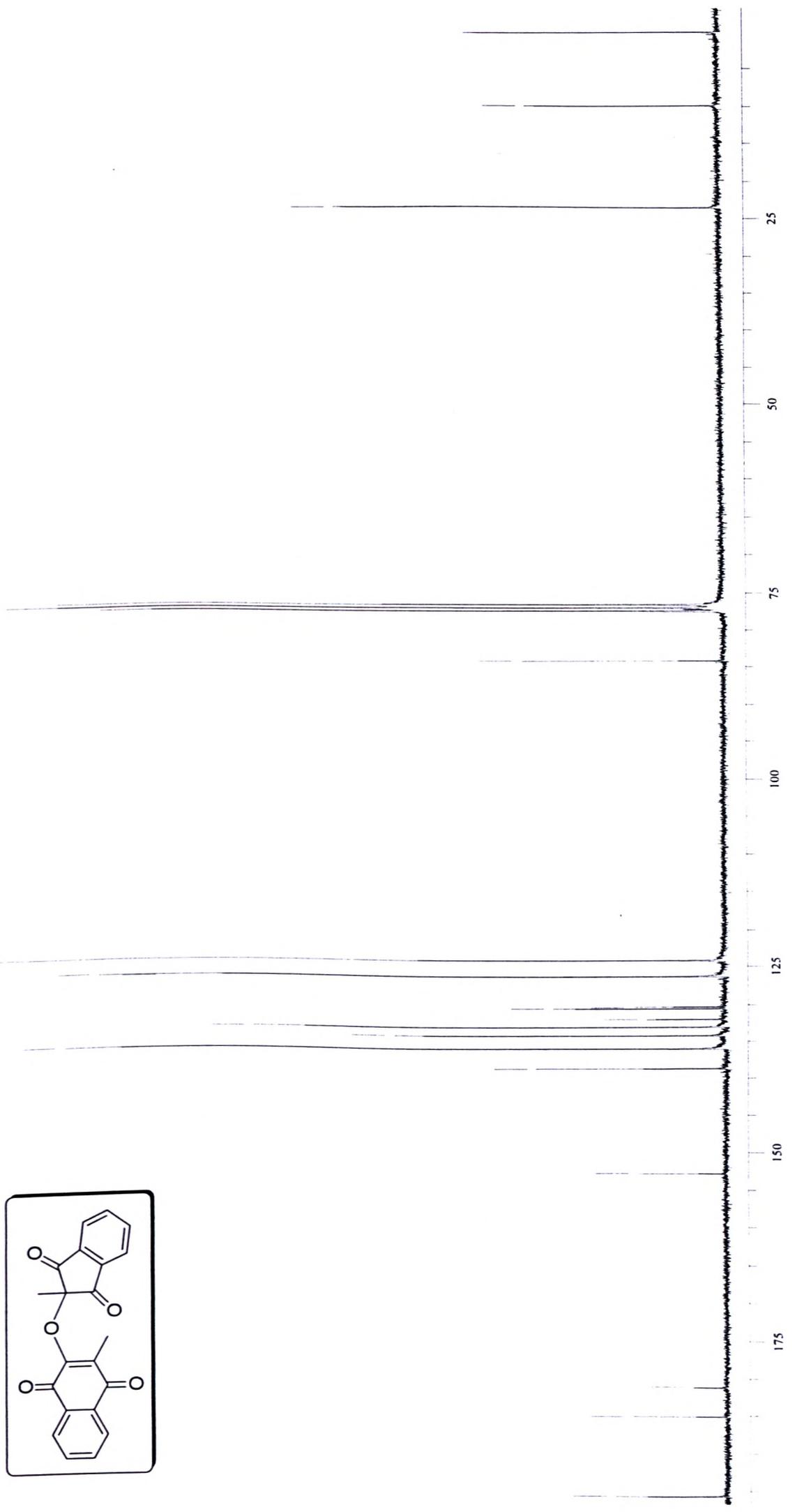
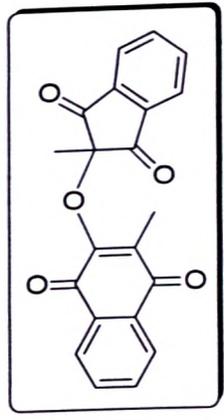
152.800

181.100

184.960

195.530

Figura 148: Espectro de RMN de ^{13}C , CDCl_3 , (75 MHz), da substância 71 334



02/12/08 10:29

Apod = Cosine

Mode = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min

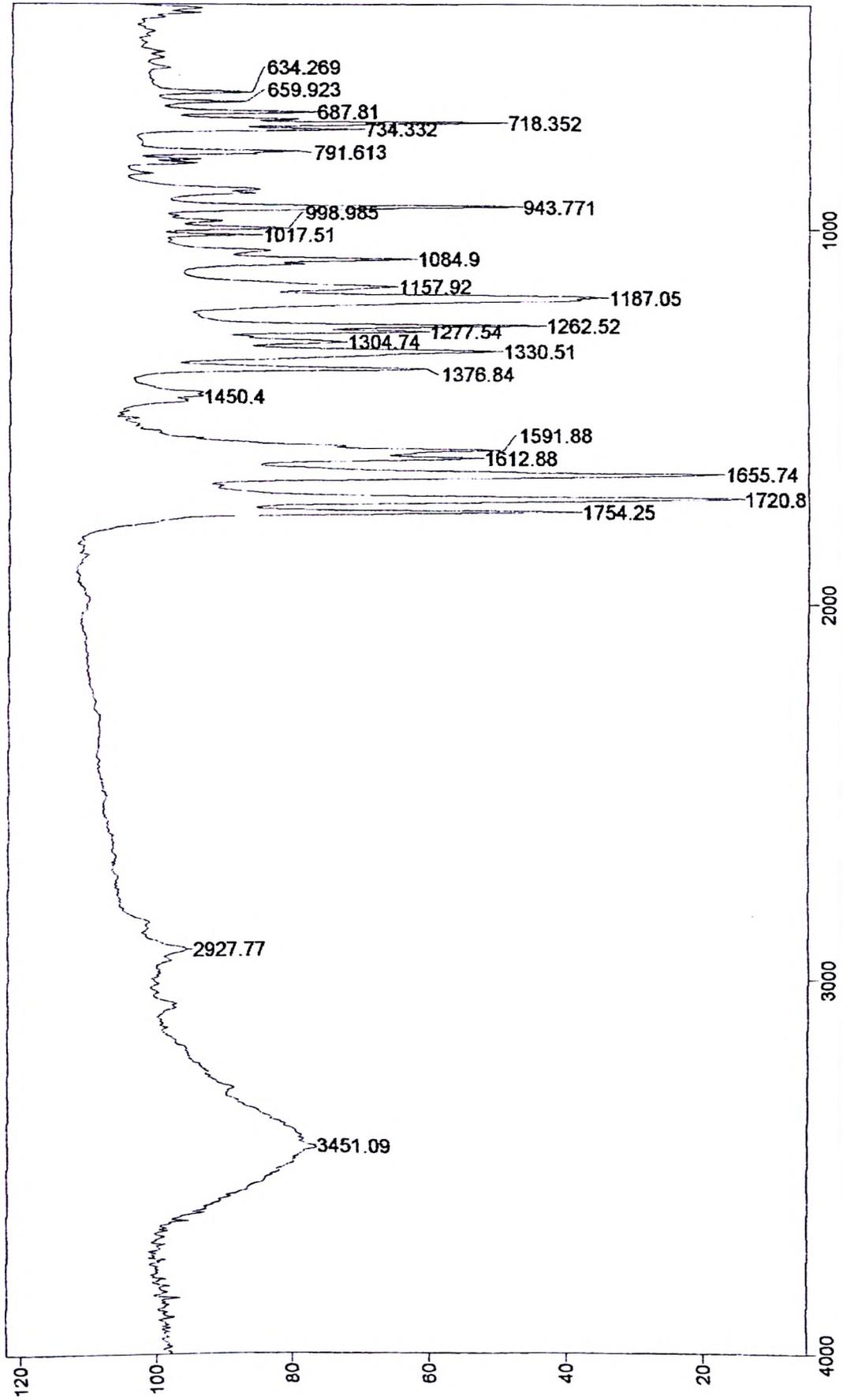
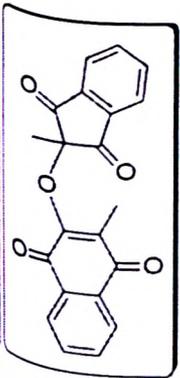


Figura 149: Espectro de Infravermelho da substância 71 (Pastilha de KBr)

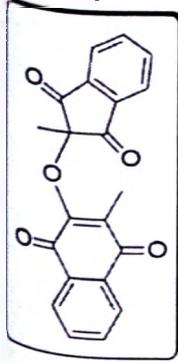


Figura 150: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray" $[M+Na]^+$, da substância 71

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

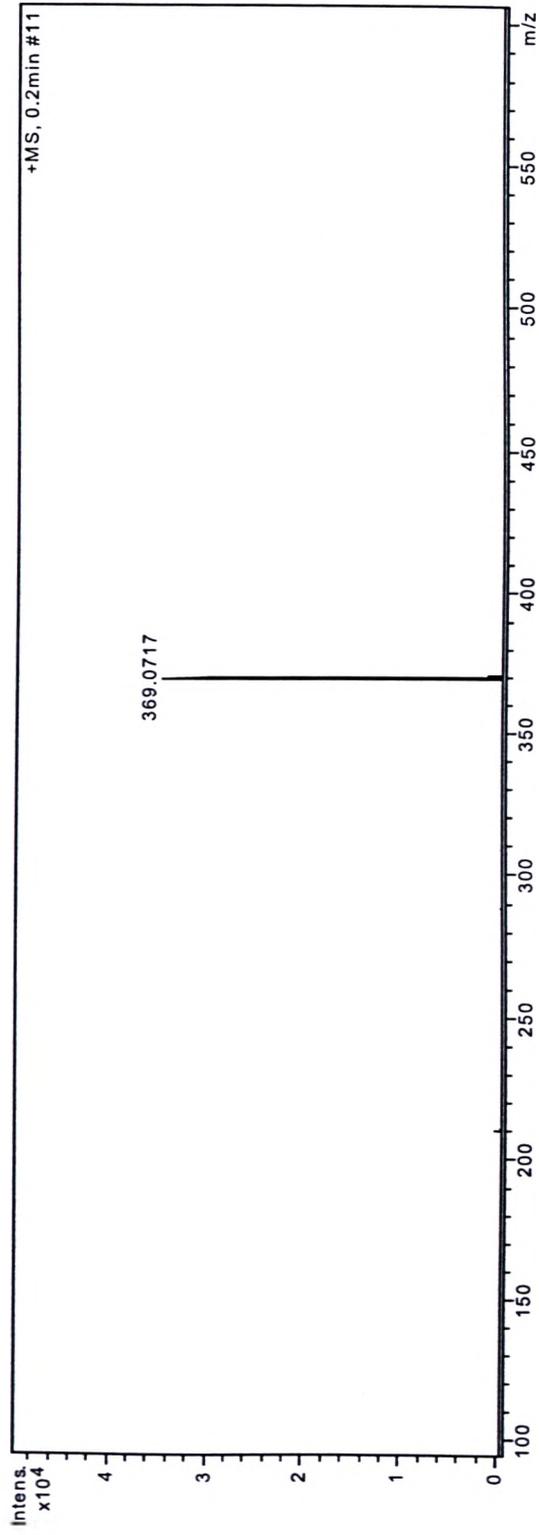
Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 18/11/08

ESI + MeOH100%



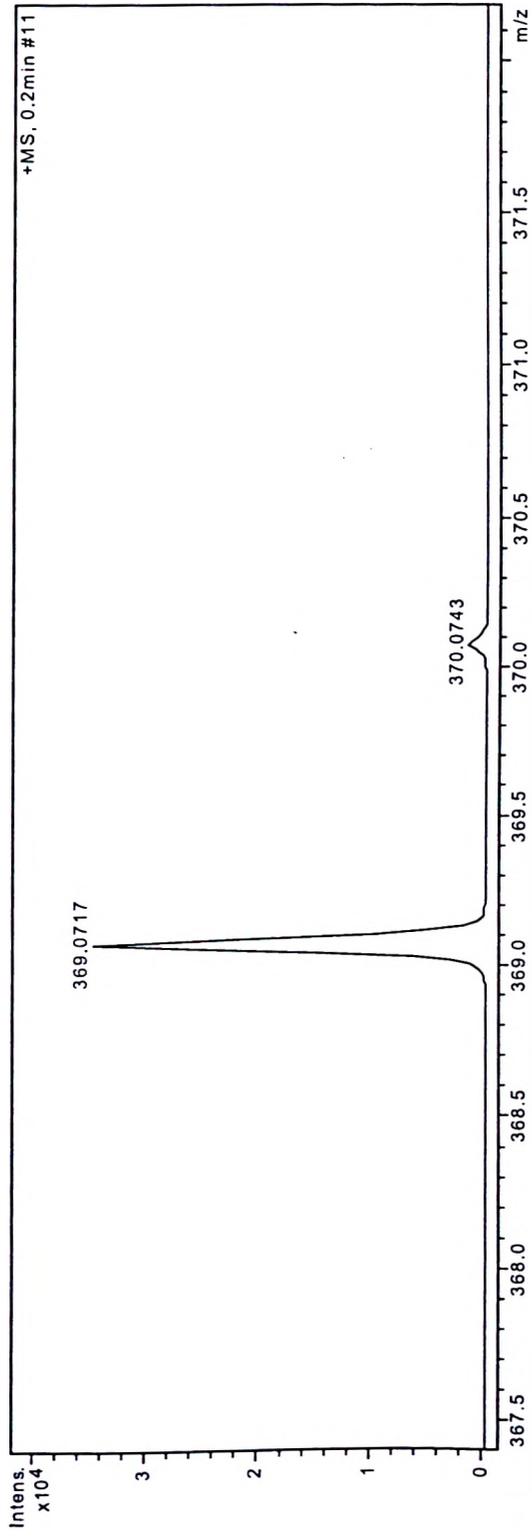


Figura 151: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 71

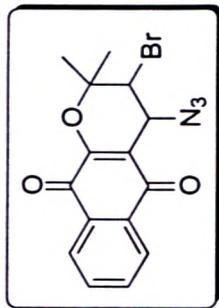
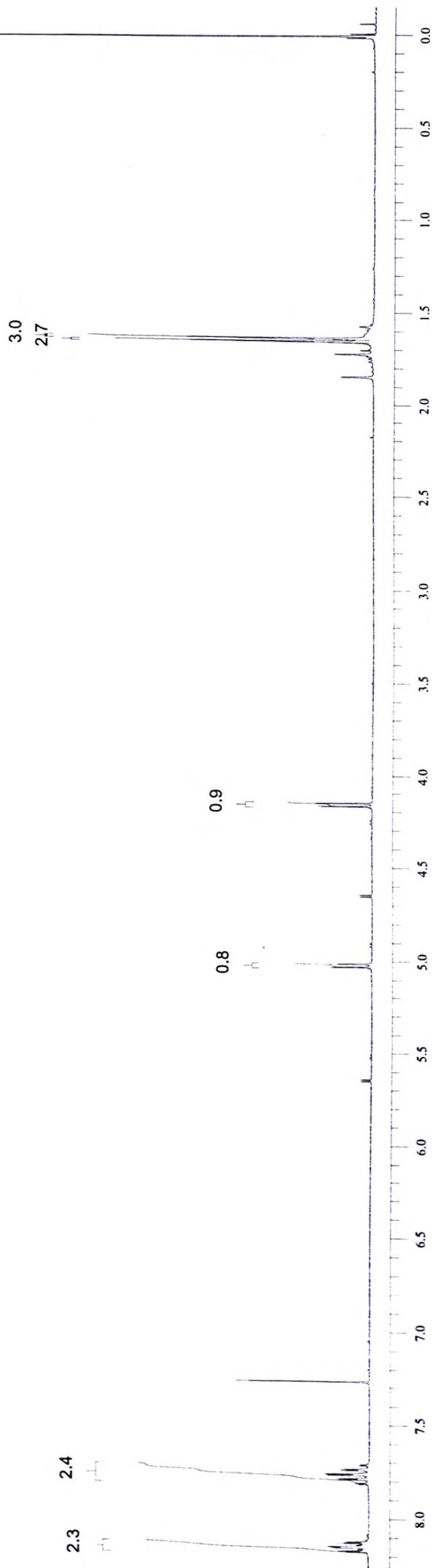


Figura 152: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 117

338



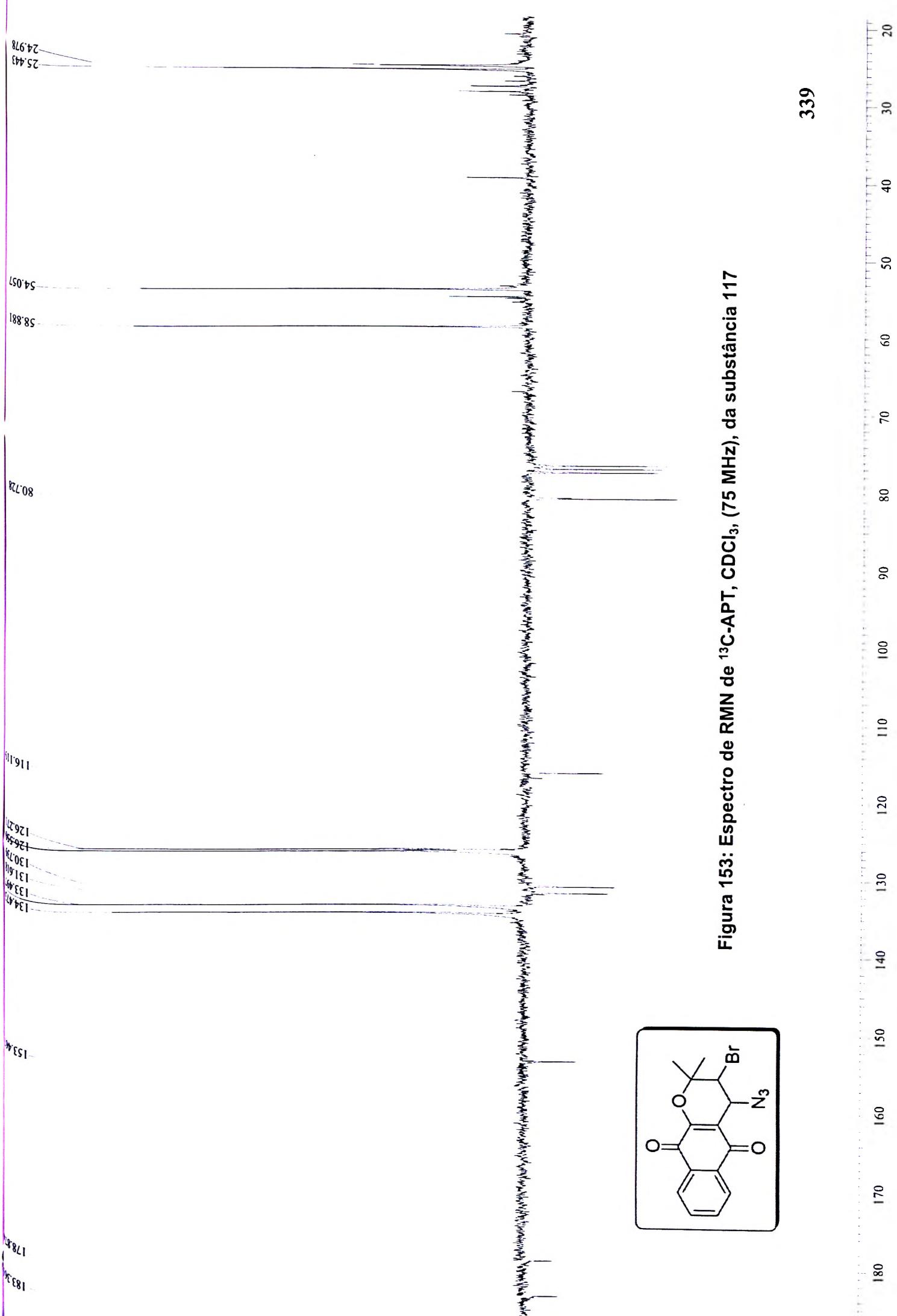
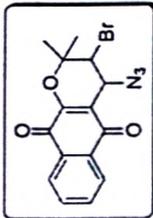


Figura 153: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 117

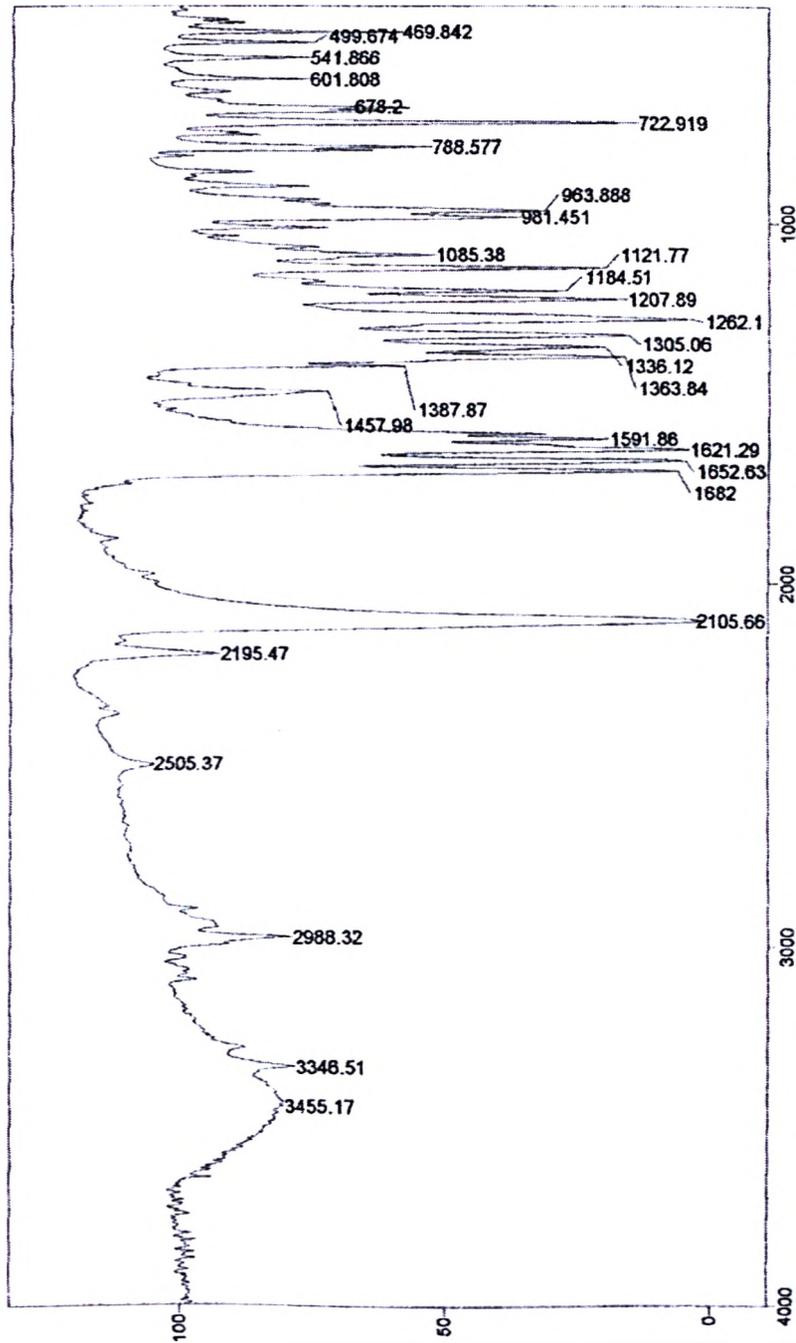


Mode = 2 (Mid-IR)

02/12/08 10:35

Res = 4 cm-1 21 scans/min

Apod = Cosine



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Figura 154: Espectro de Infravermelho da substância 117 (Pastilha de KBr)

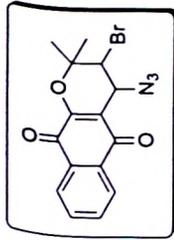


Figura 155: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 117

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 08/05/09

Amostra dissolvida em MeOH:H₂O (90:10)

ESI +

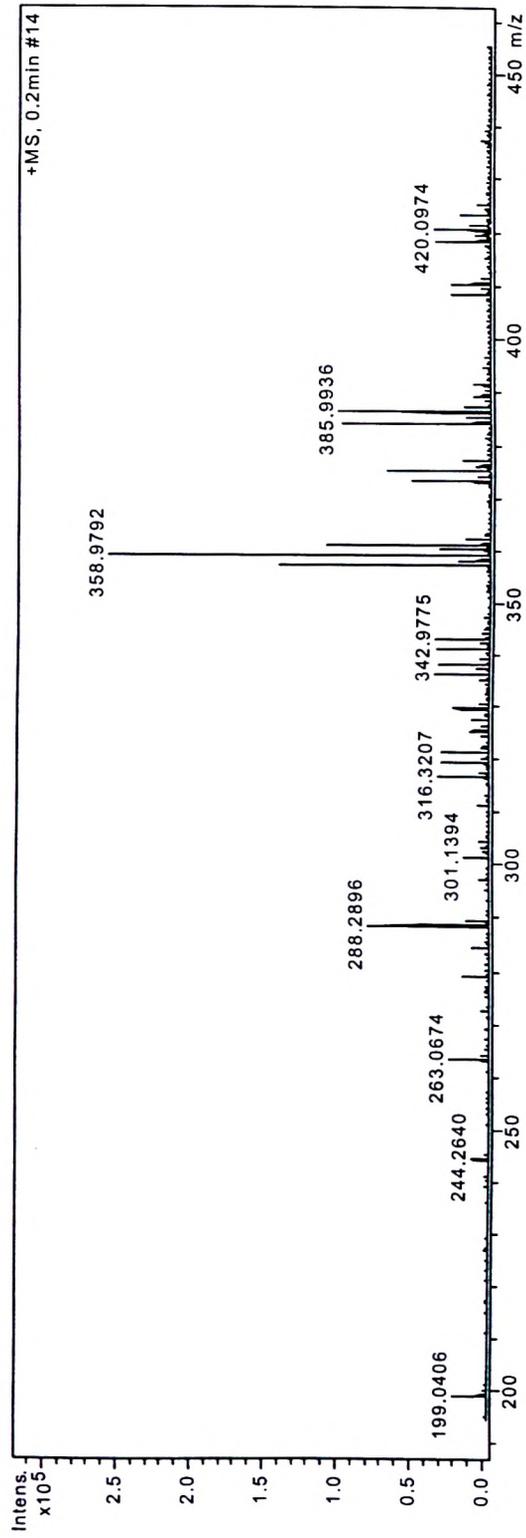
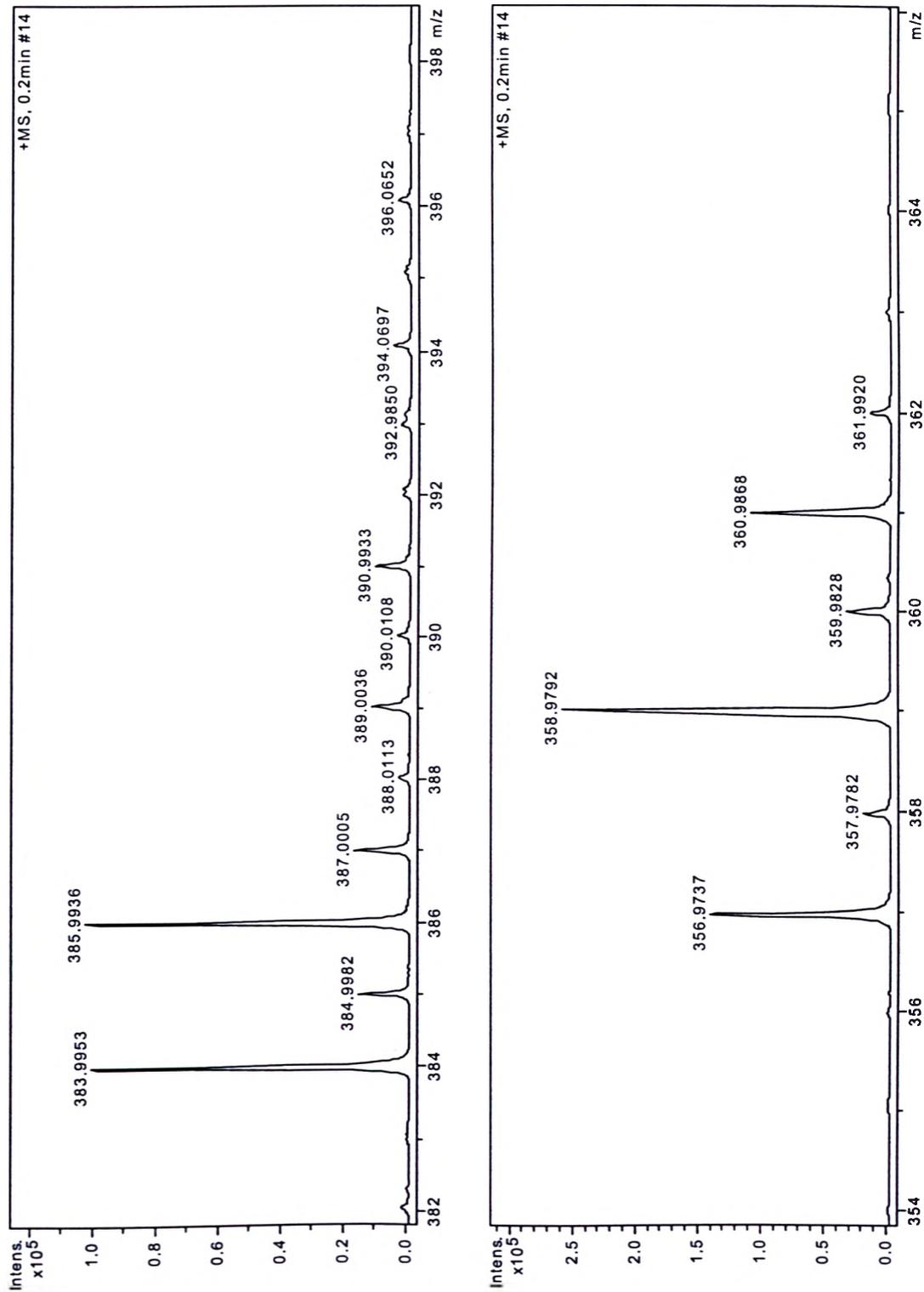


Figura 156: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 117



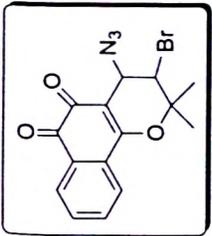
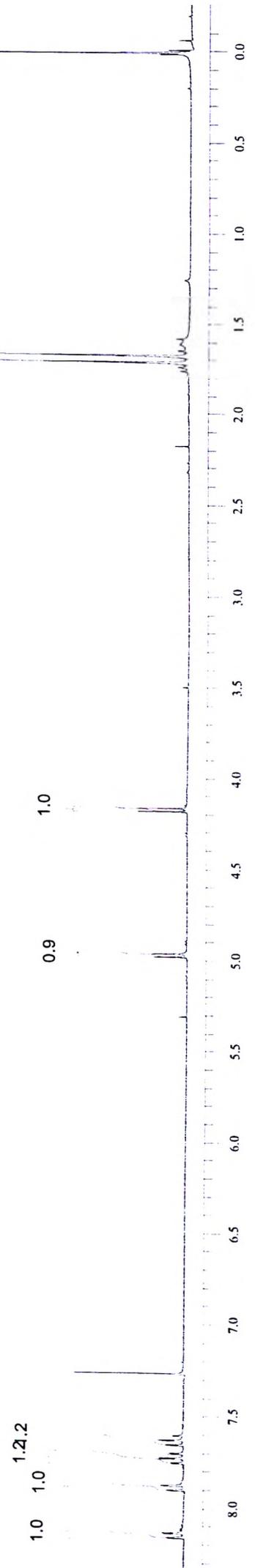


Figura 157: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 107

343



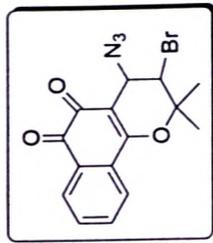
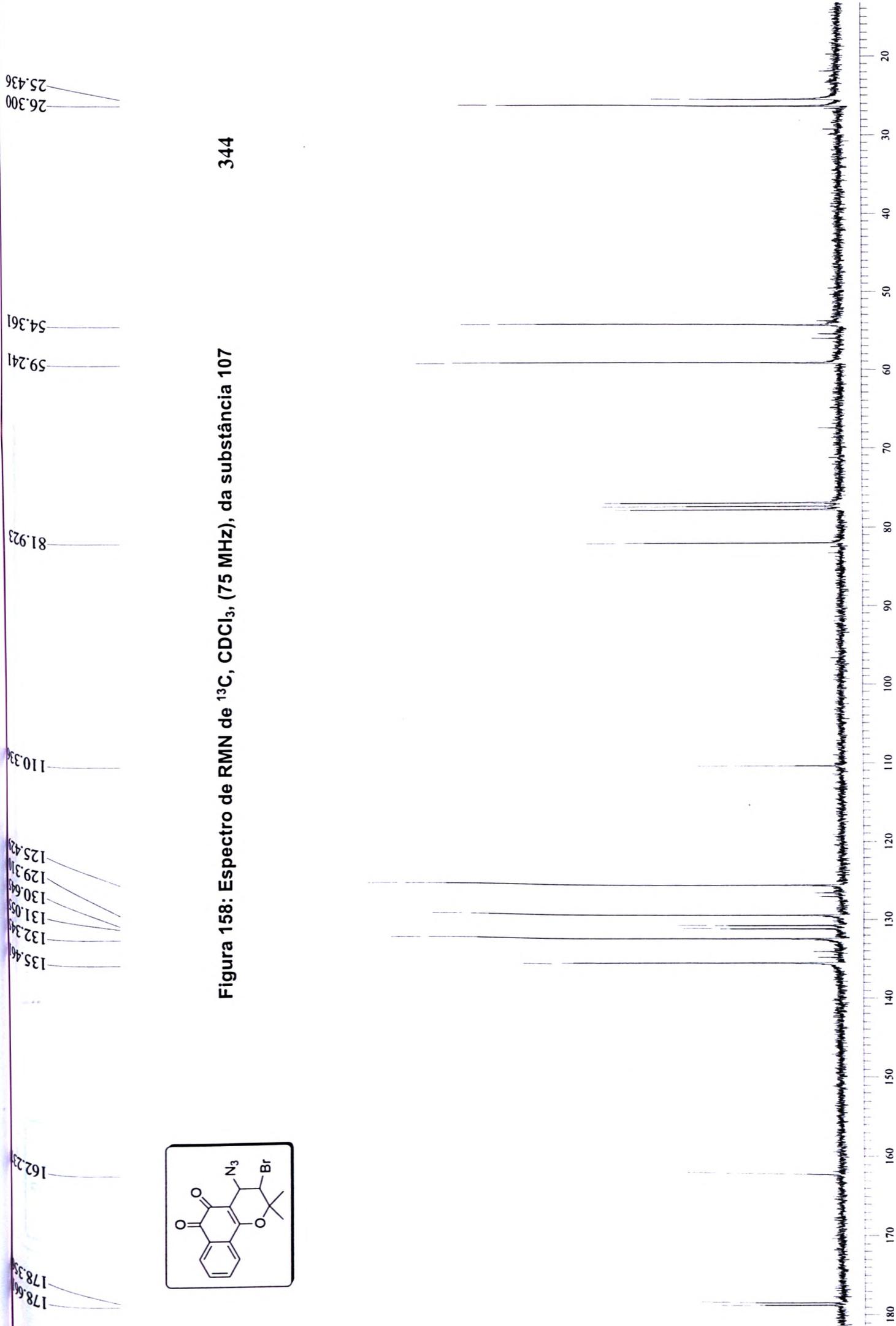


Figura 158: Espectro de RMN de ^{13}C , CDCl_3 , (75 MHz), da substância 107

344



09/09/08 09:35

Mode = 2 (Mid-IR)

Apod = Cosine

Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min

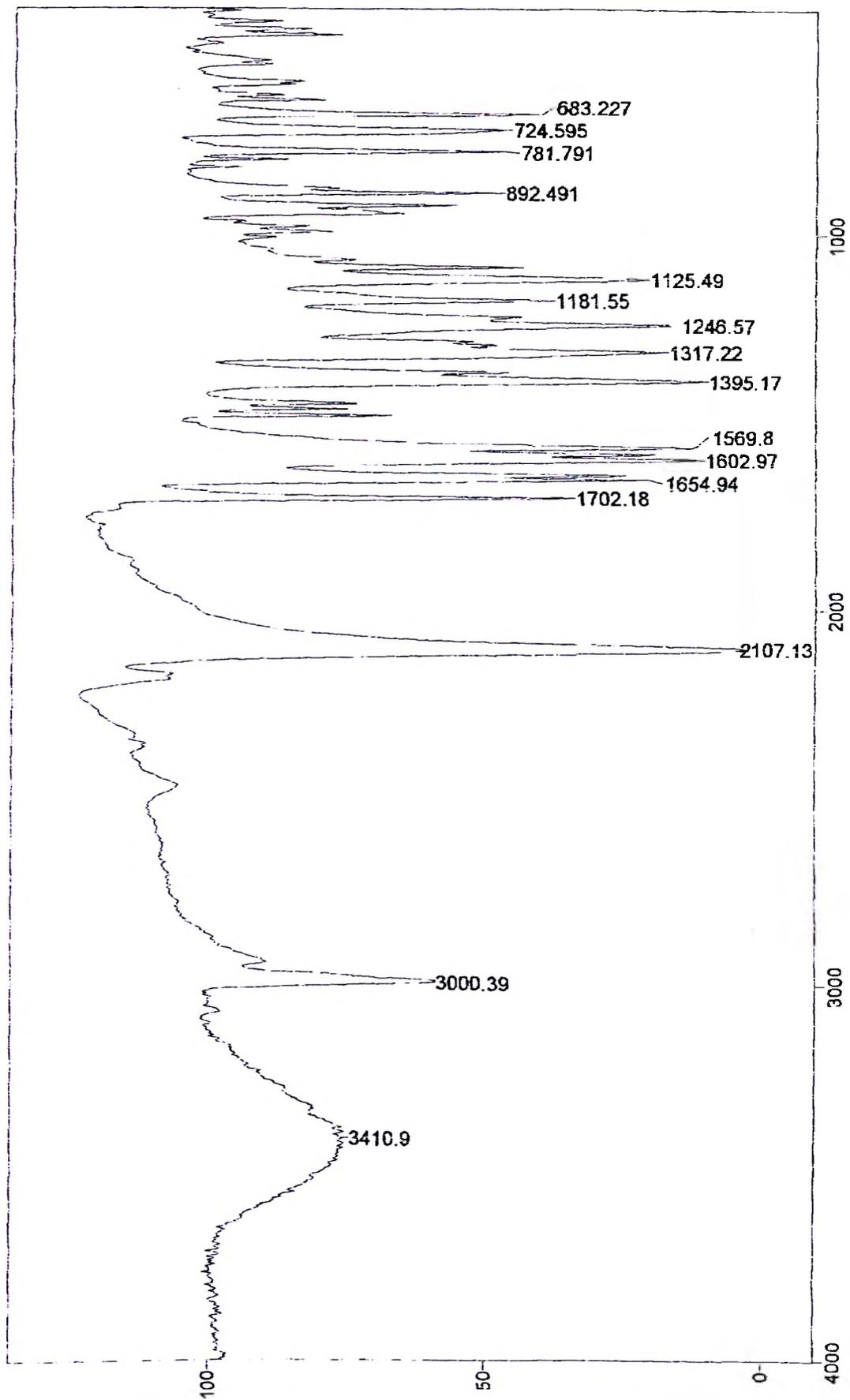
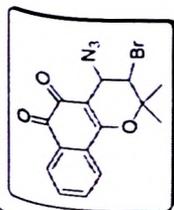


Figura 159: Espectro de Infravermelho da substância 107 (Pastilha de KBr)

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

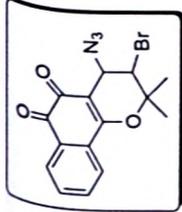


Figura 160: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 107

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 08/05/09

Amostra dissolvida em MeOH:H₂O (90:10) + 0,1% ac. fórmico

ESI +

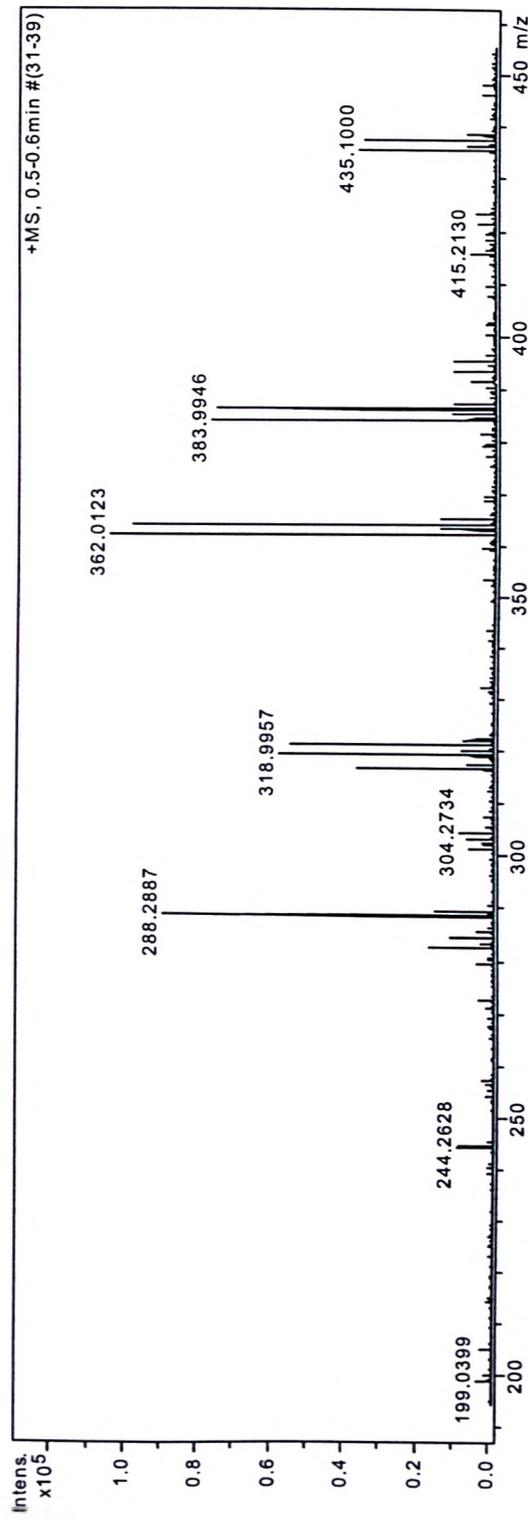
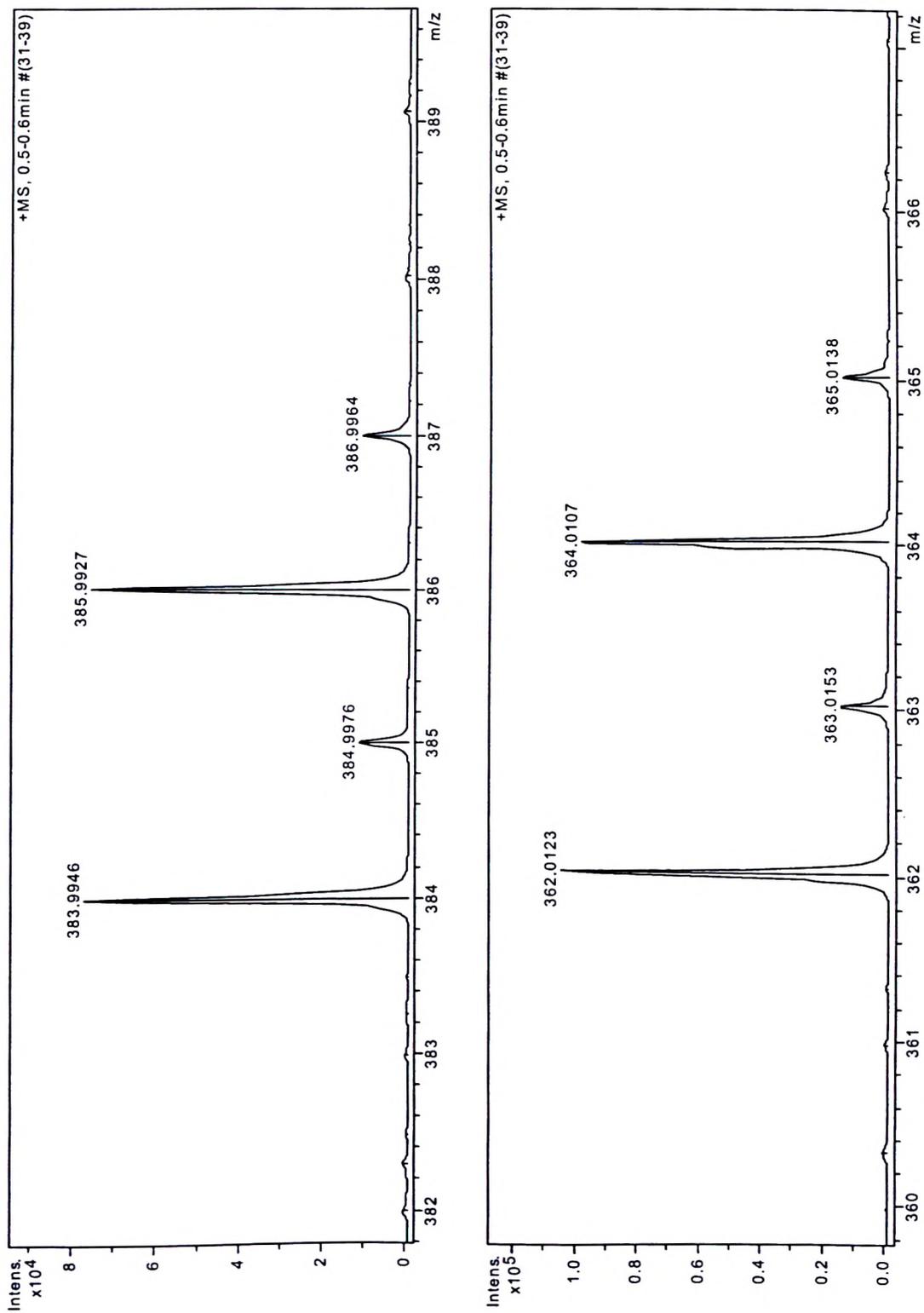


Figura 161: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 107



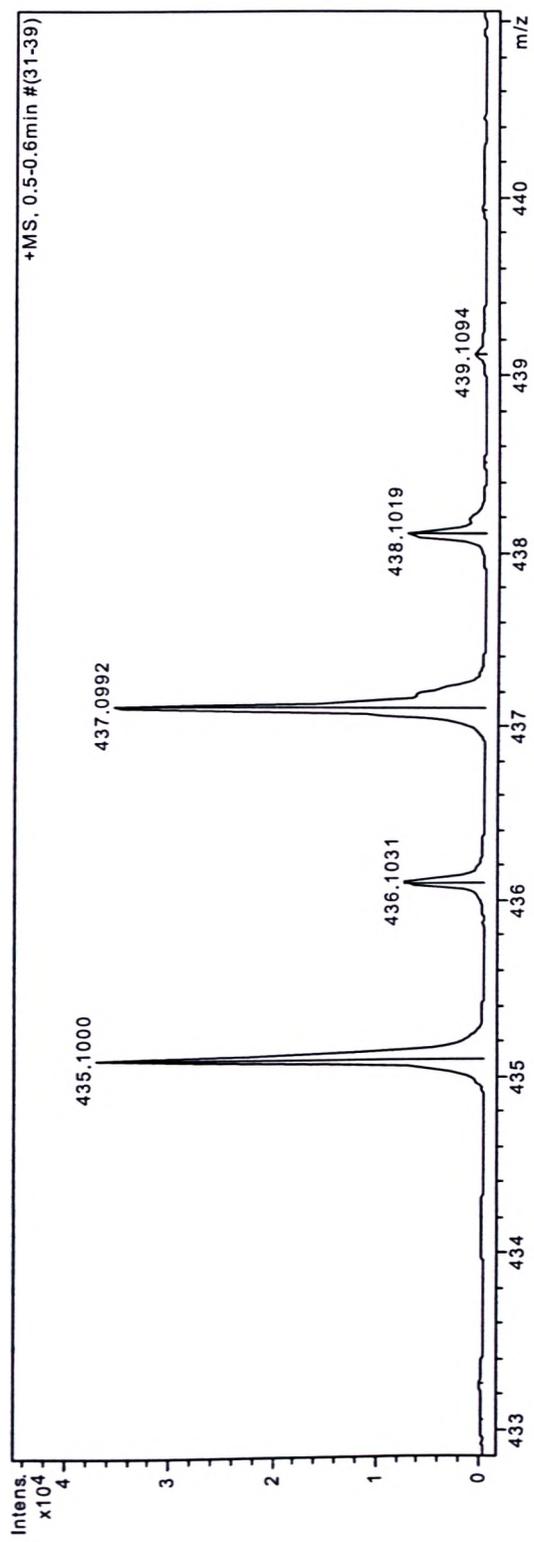


Figura 162: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 107

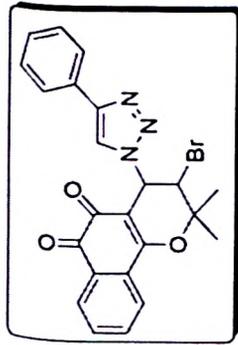
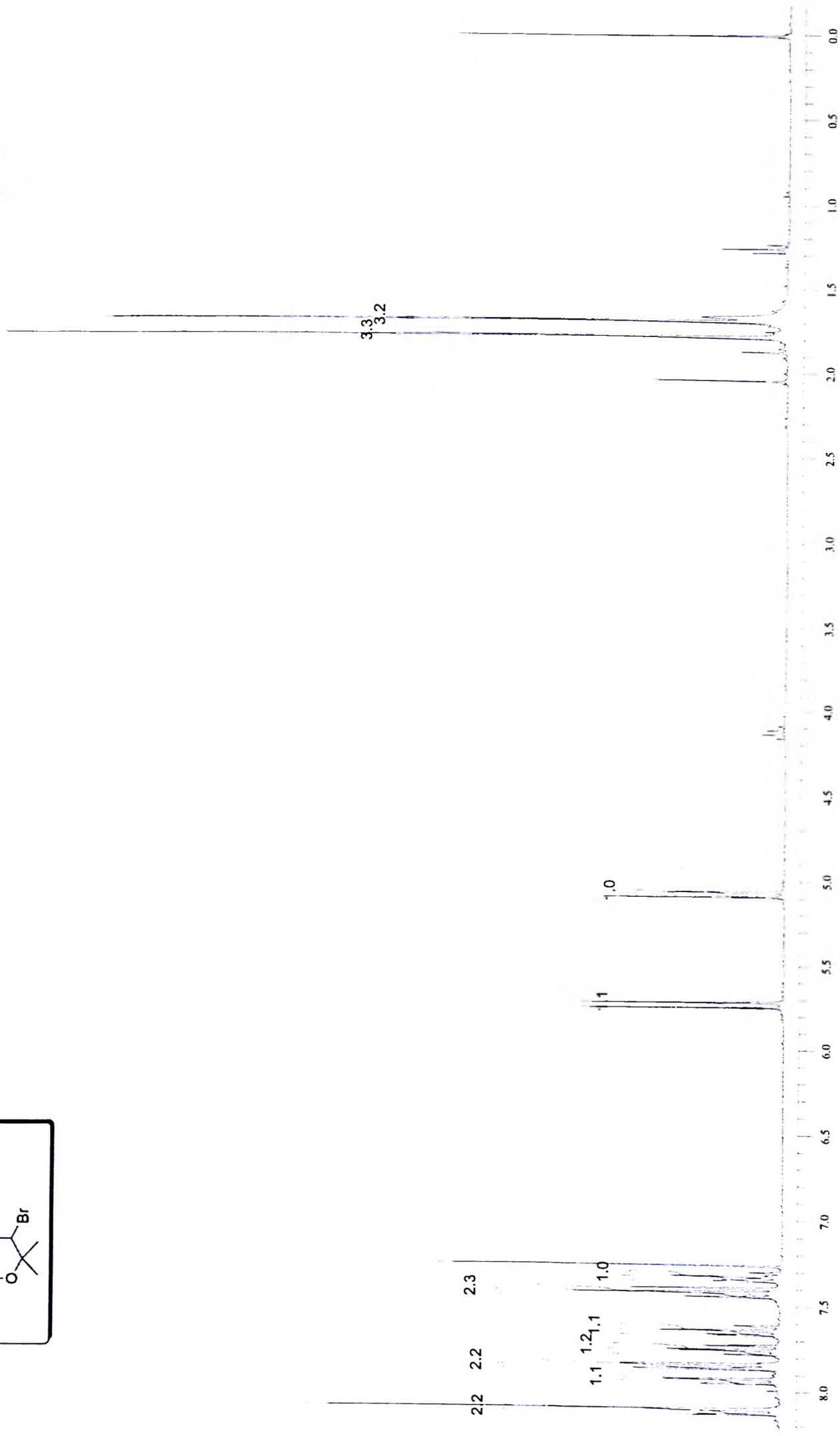


Figura 163: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 118

349



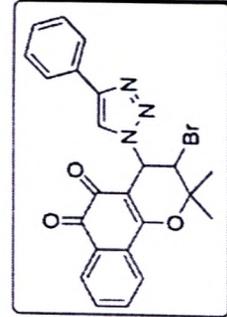
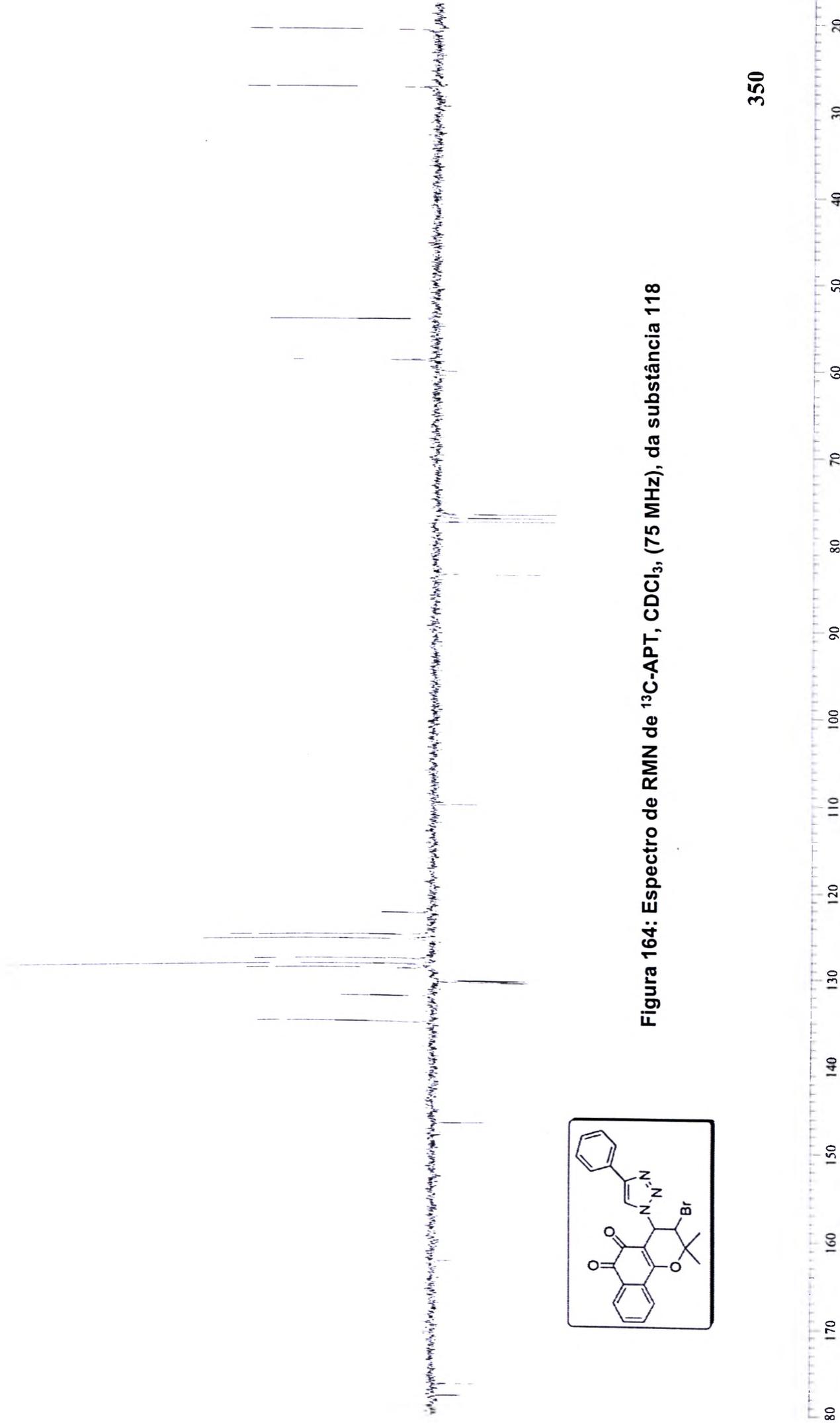


Figura 164: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 118

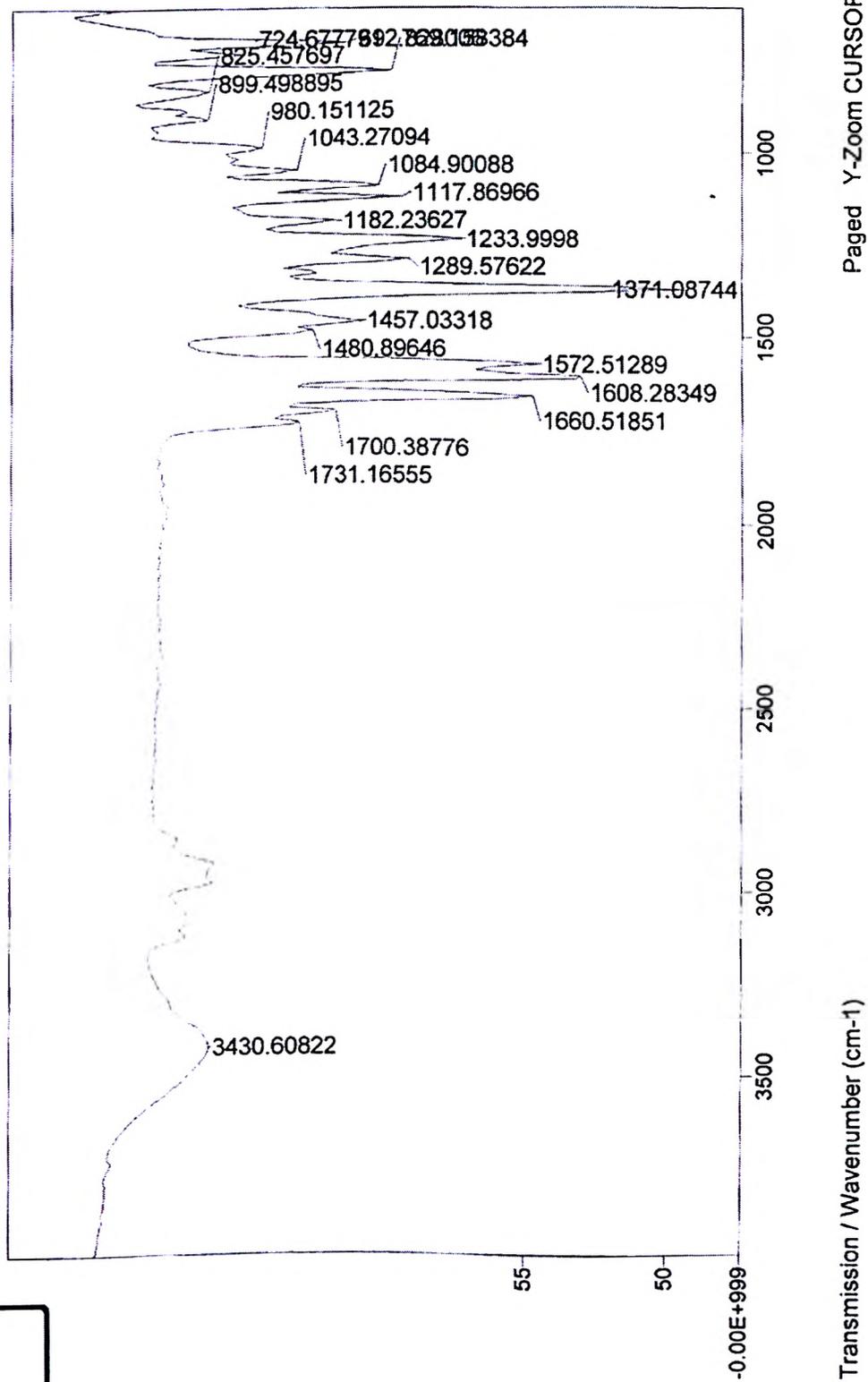
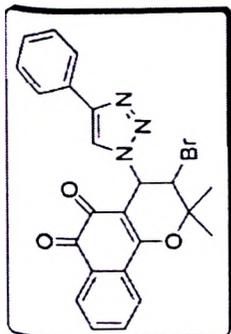


Figura 165: Espectro de Infravermelho da substância 118 (Pastilha de KBr)

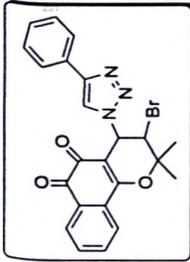


Figura 166: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 118

Equipamento: MicroTOF ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 08/05/09

Amostra dissolvida em MeOH:H₂O (90:10) + 0,1% ac. fórmico

ESI +

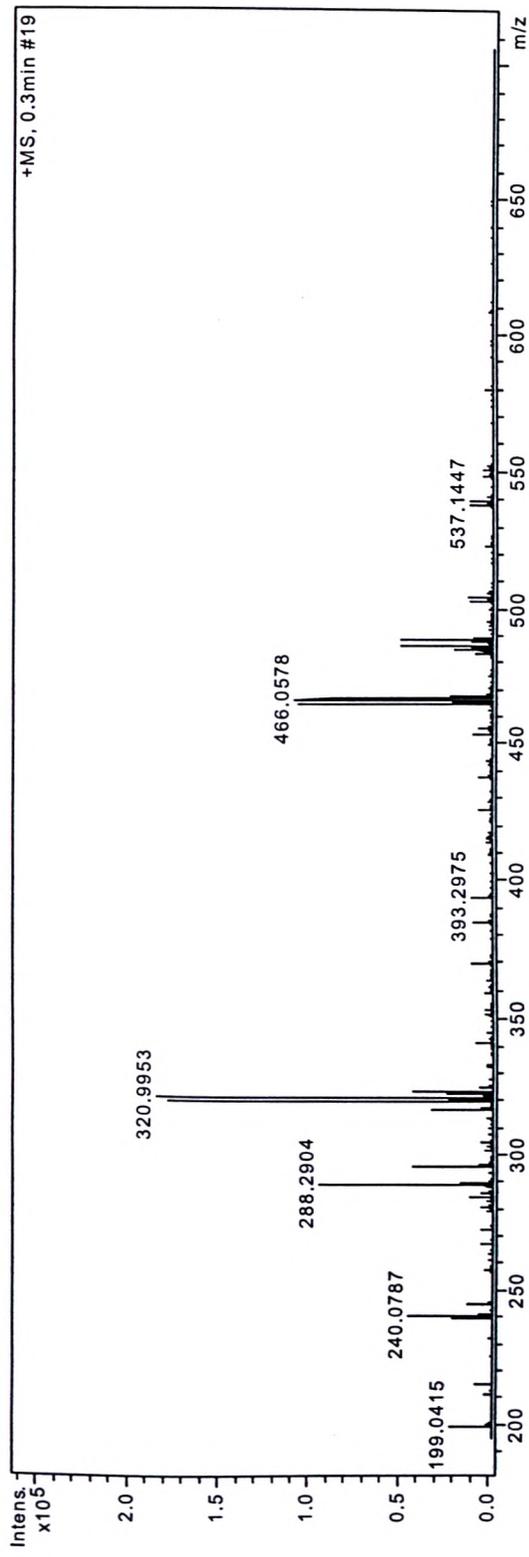
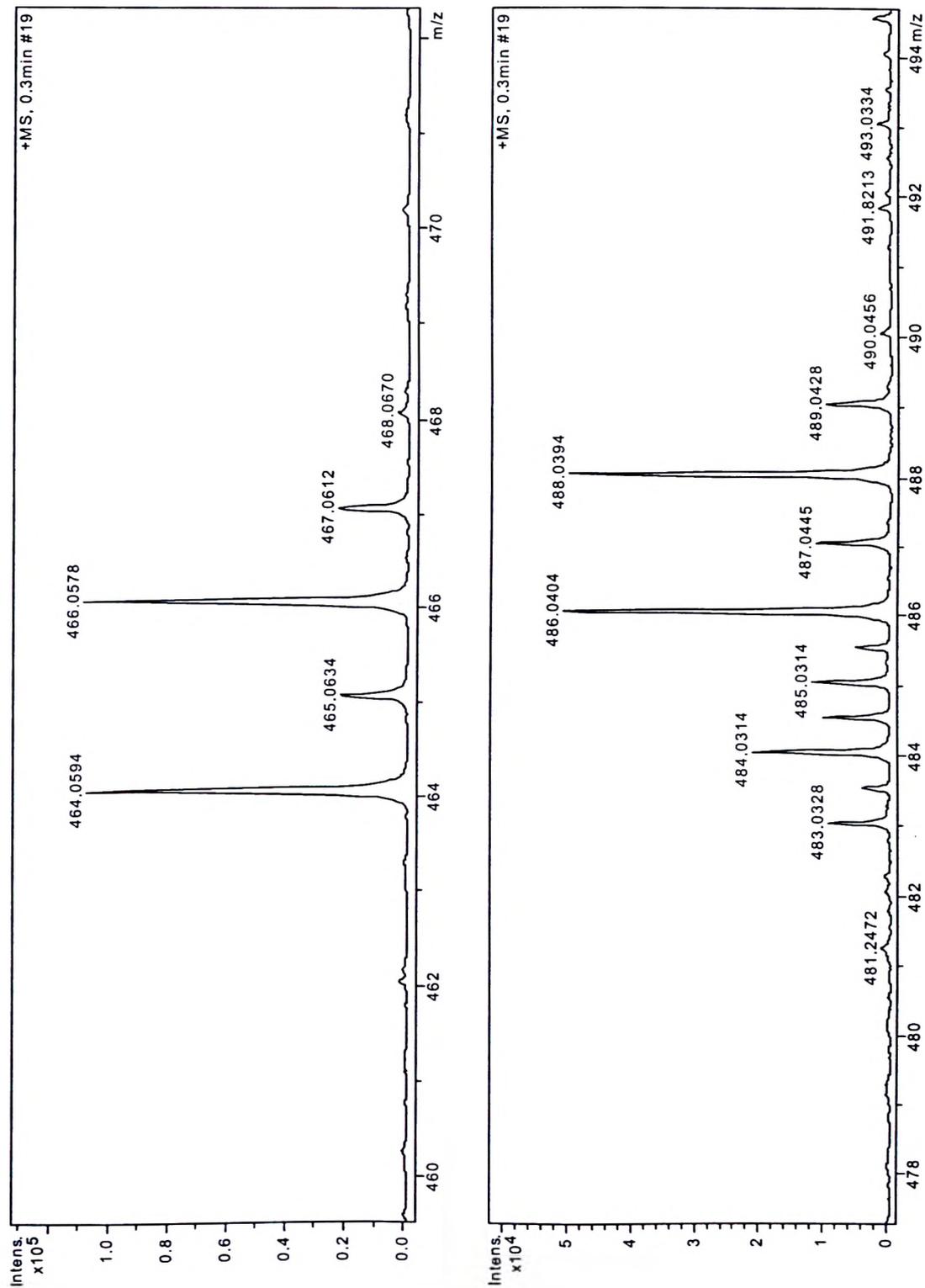


Figura 167: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 118



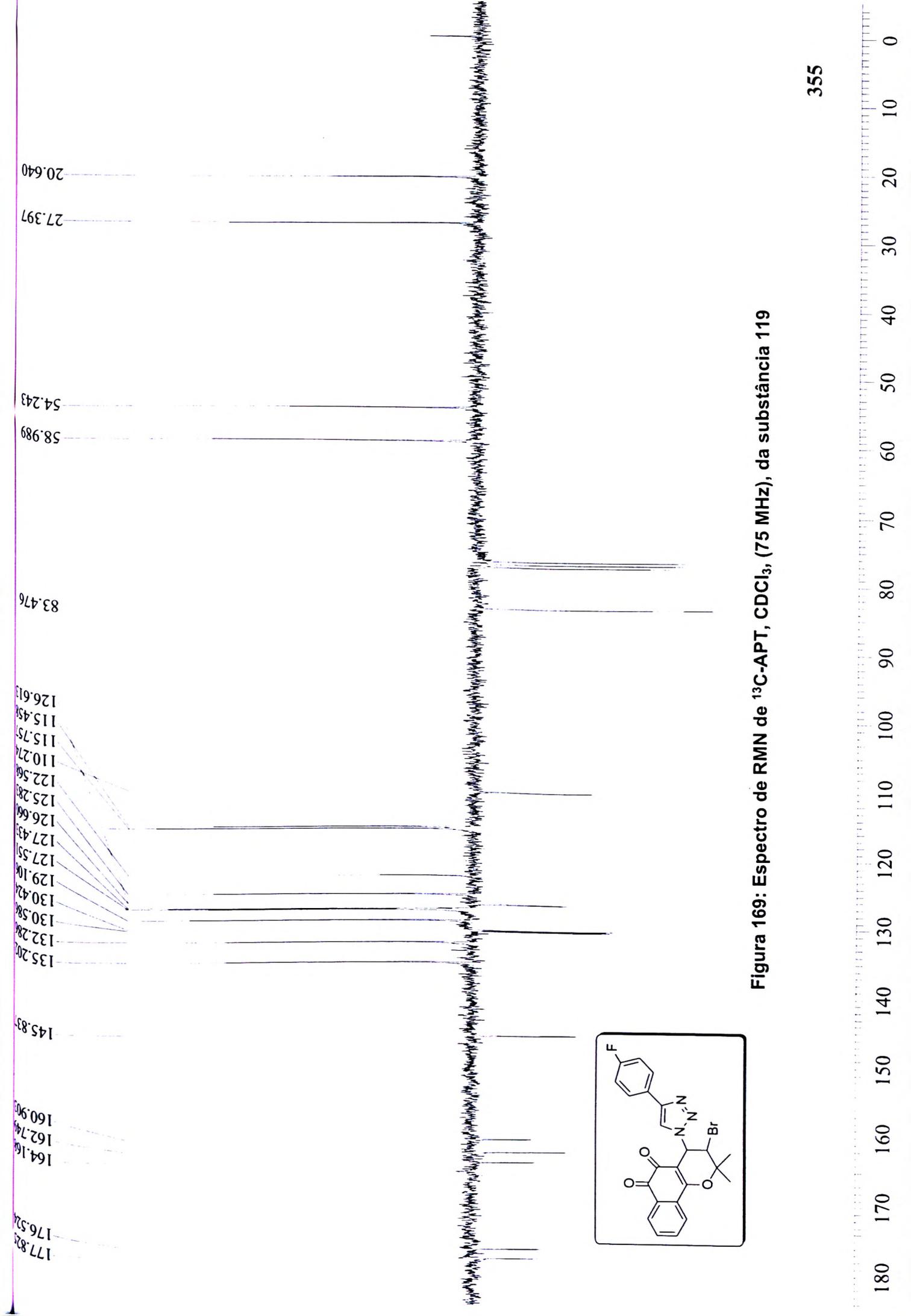
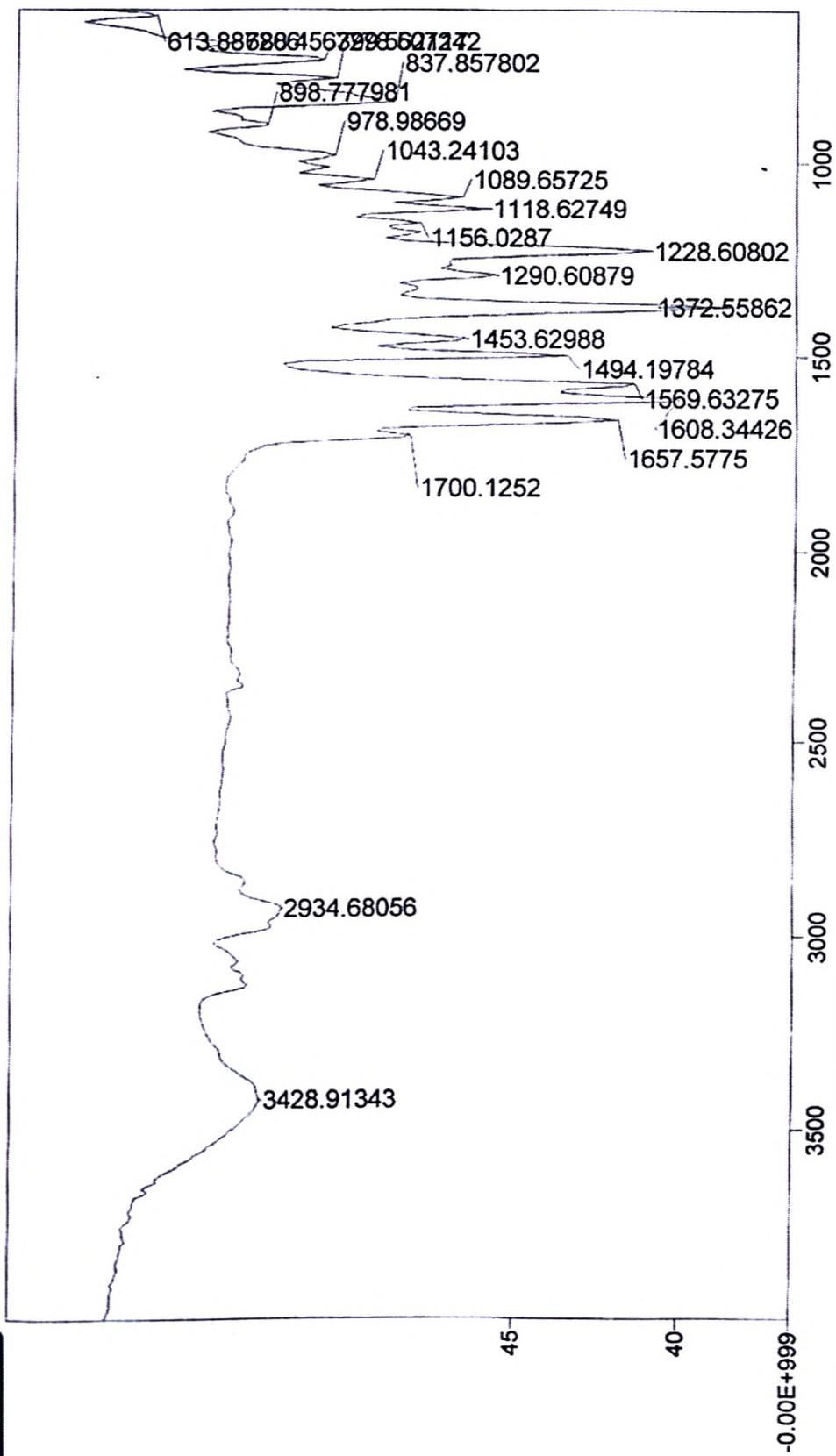
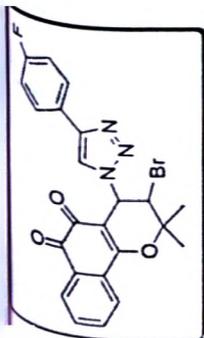


Figura 169: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 119



Transmission / Wavenumber (cm⁻¹)

Paged Y-Zoom CURSOR

Figura 170: Espectro de Infravermelho da substância 19 (Pastilha de KBr)

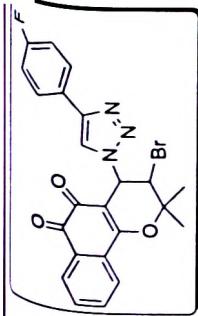


Figura 171: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 119

Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 08/05/09

Amostra dissolvida em MeOH:H₂O (90:10) + 0,1% ac. fórmico

ESI +

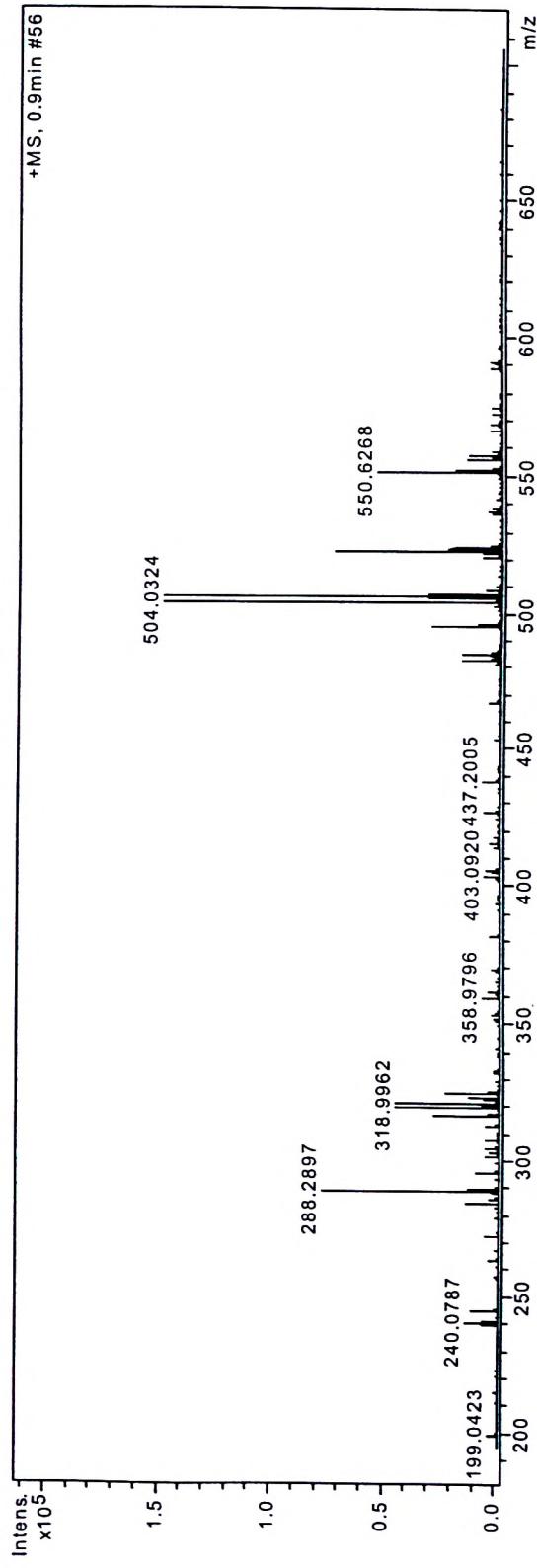
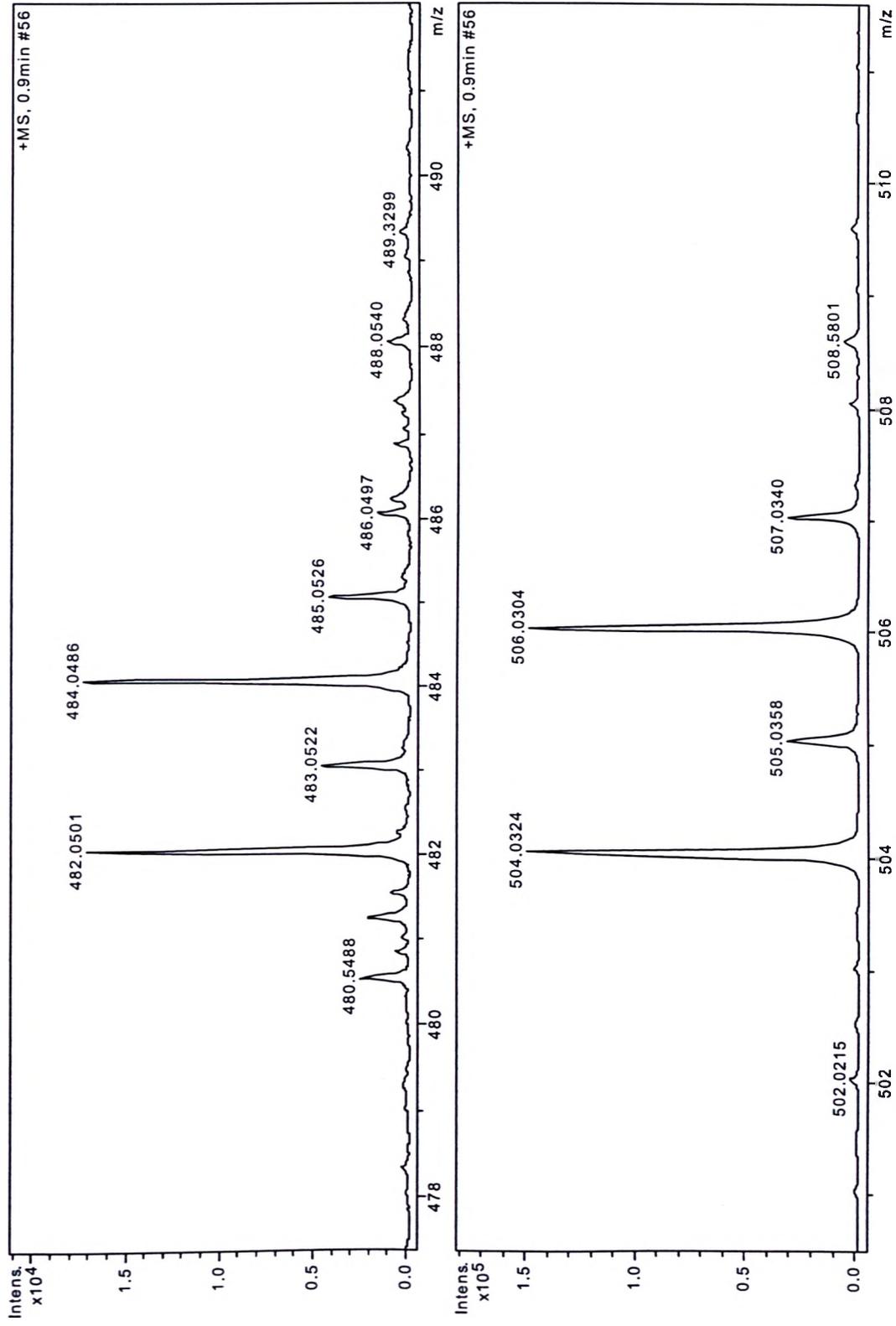


Figura 172: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 119



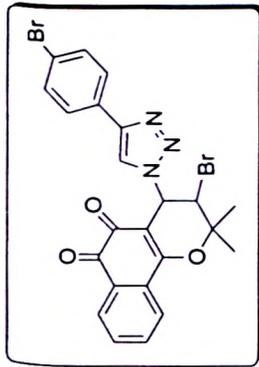
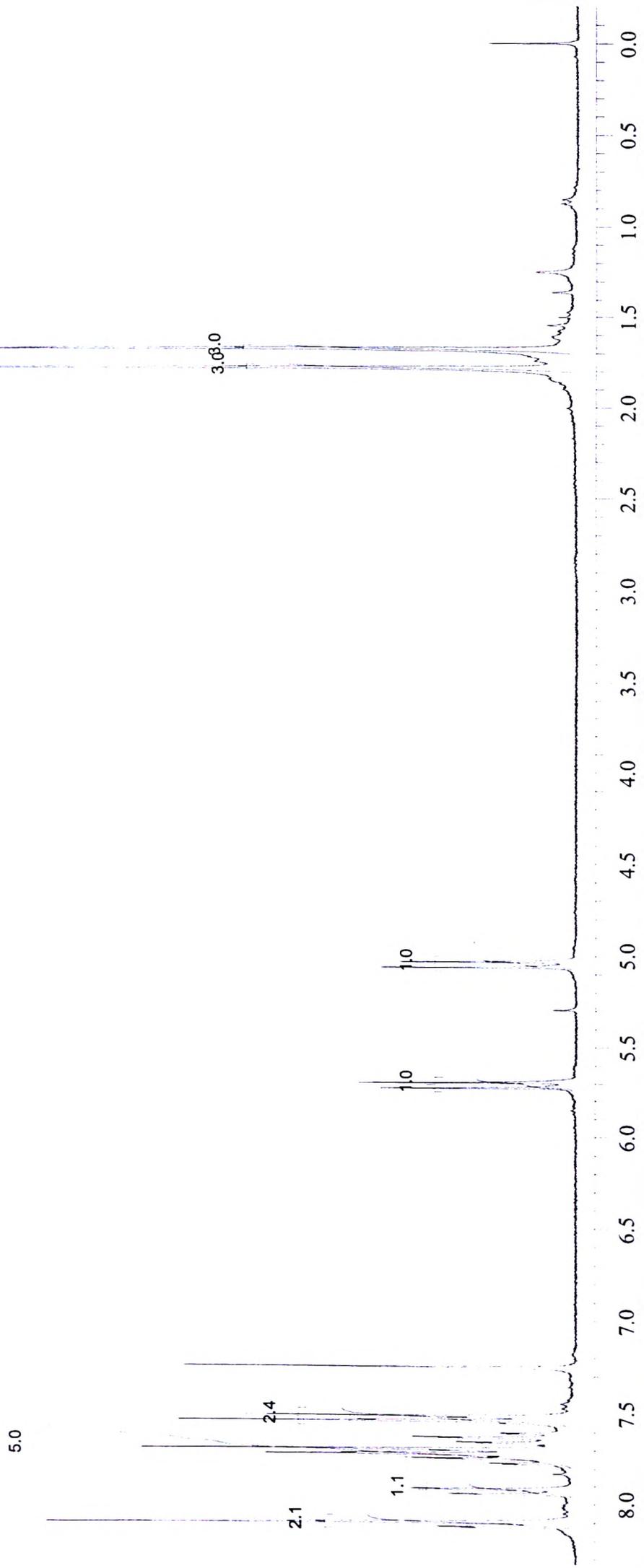


Figura 173: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 120

359



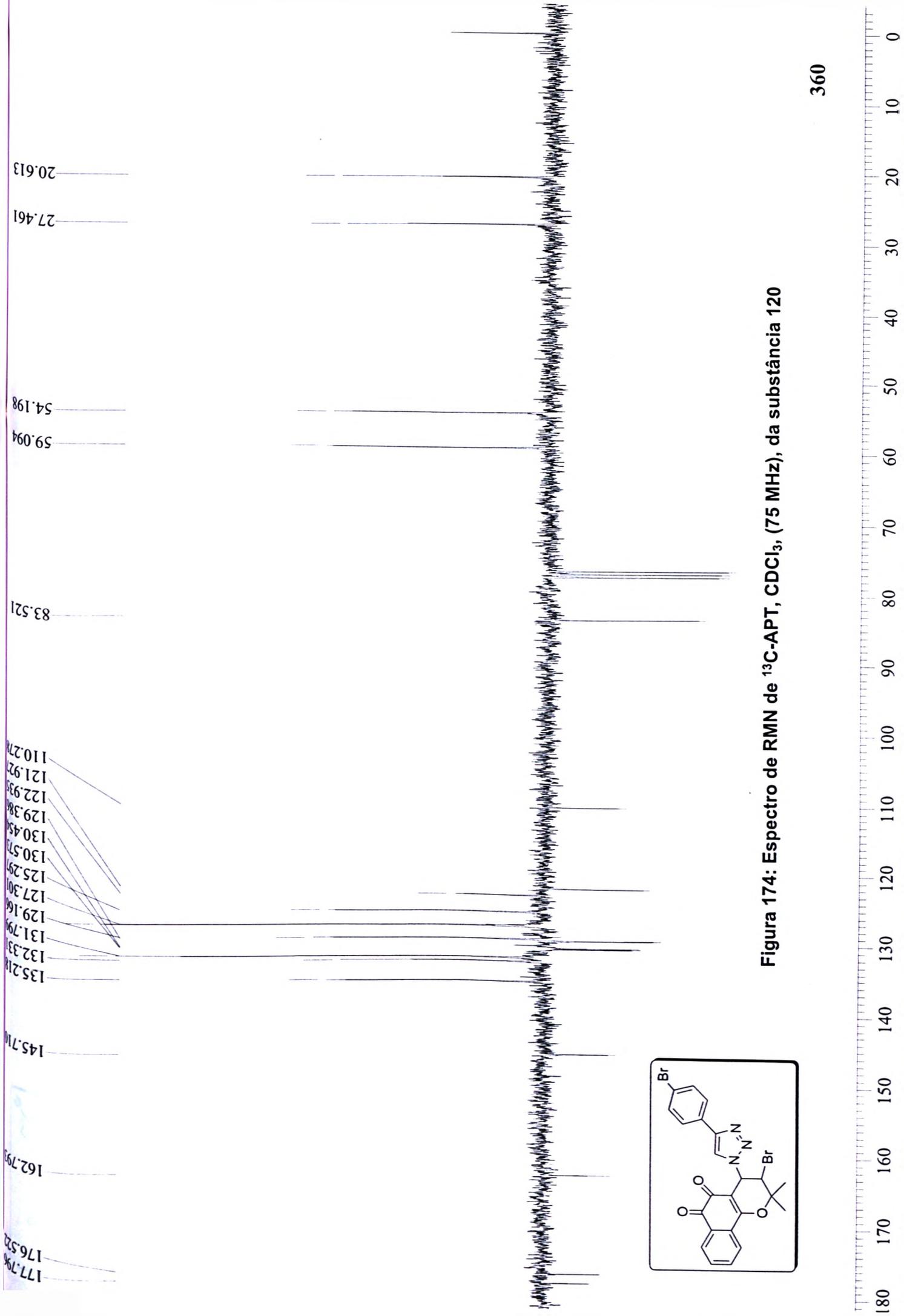
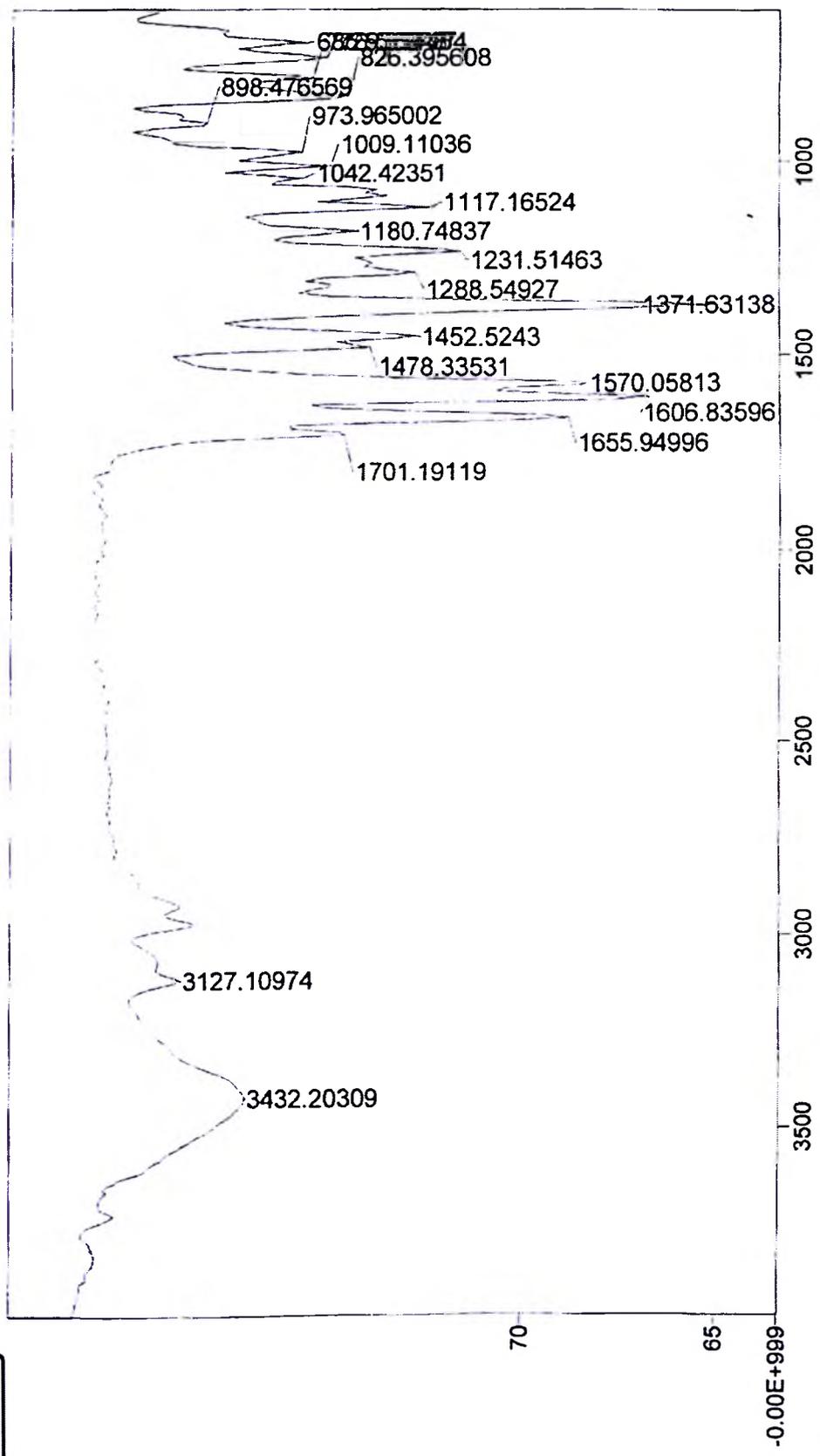
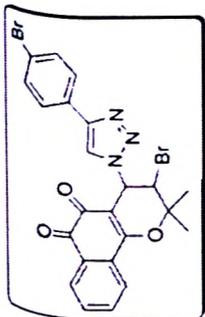


Figura 174: Espectro de RMN de ¹³C-APT, CDCl₃, (75 MHz), da substância 120



Transmission / Wavenumber (cm-1) Paged Y-Zoom CURSOR

Figura 175: Espectro de Infravermelho da substância 120 (Pastilha de KBr)

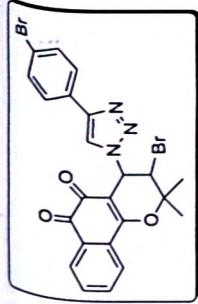


Figura 176: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 120

Equipamento: MicroTOF ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,4 Bar

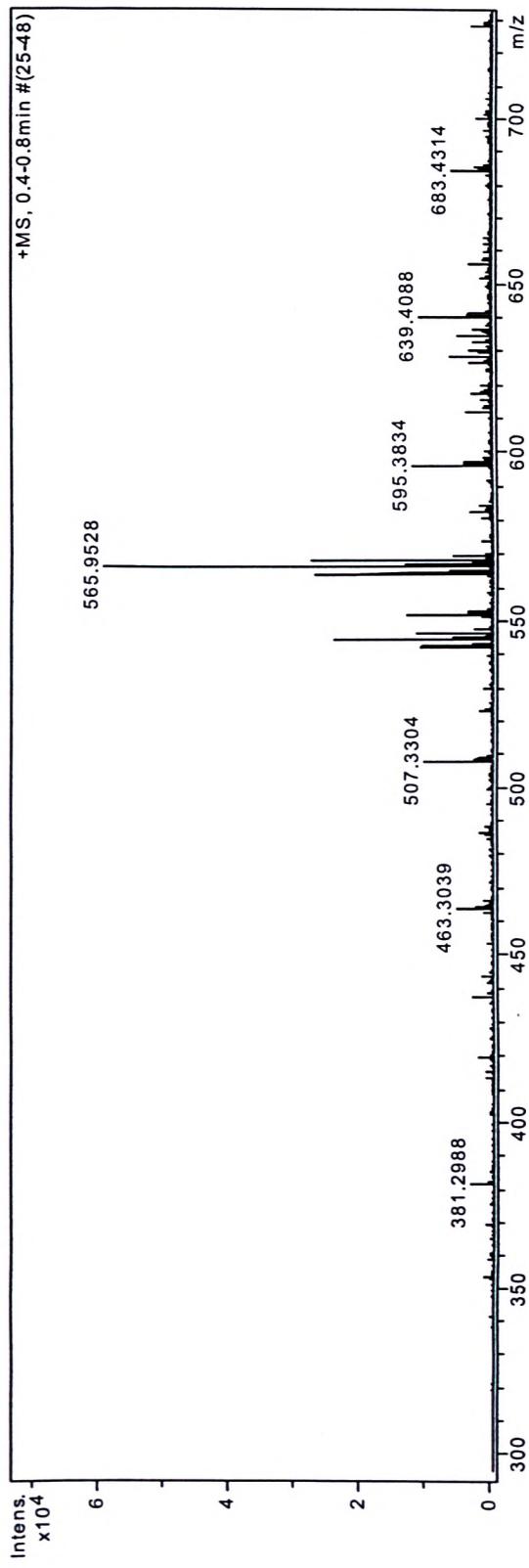
Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 08/05/09

Amostra dissolvida em MeOH:H₂O (90:10) + 0,1%ac. fórmico

ESI +



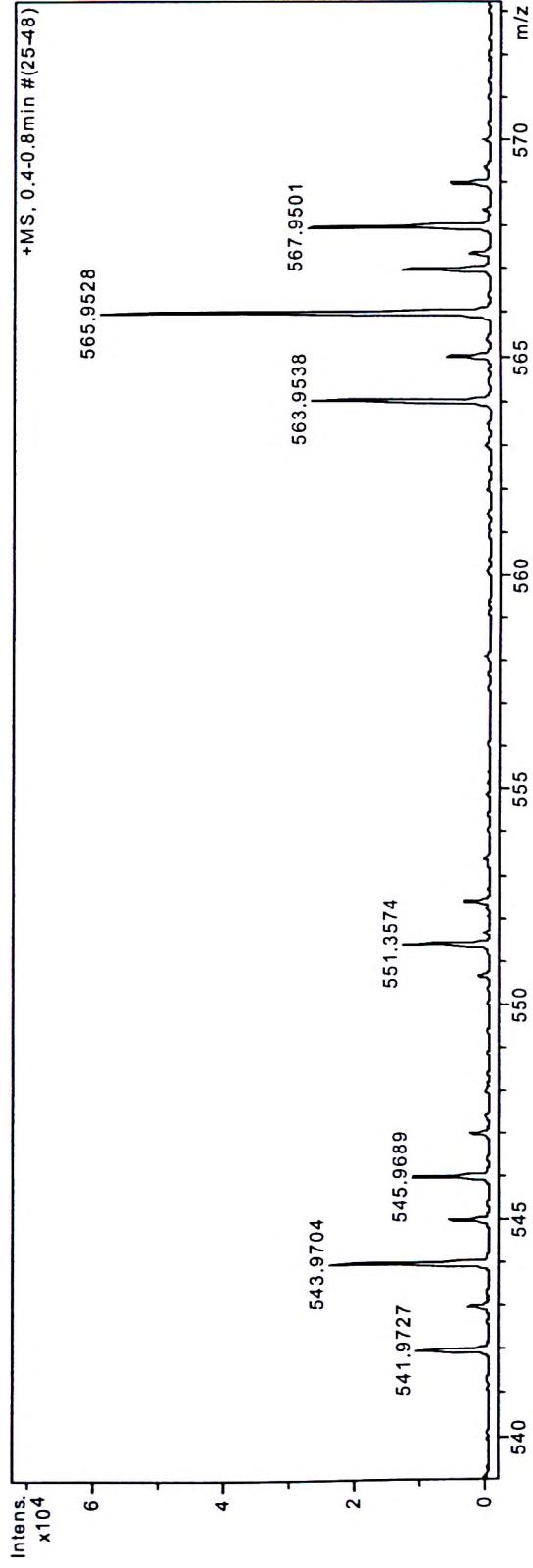
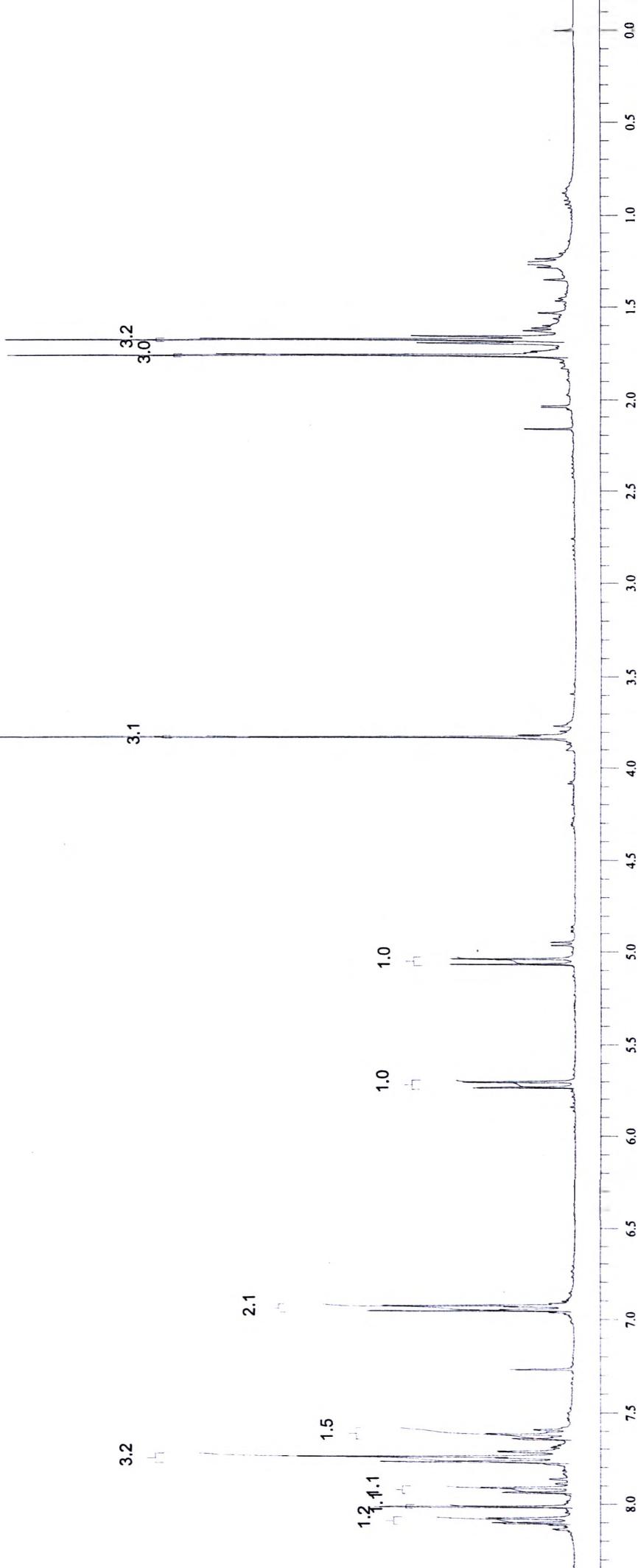
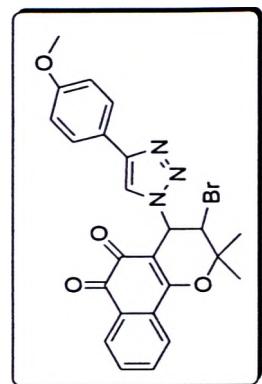


Figura 177: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 120

Figura 178: Espectro de RMN de ^1H , CDCl_3 , (300 MHz), da substância 121



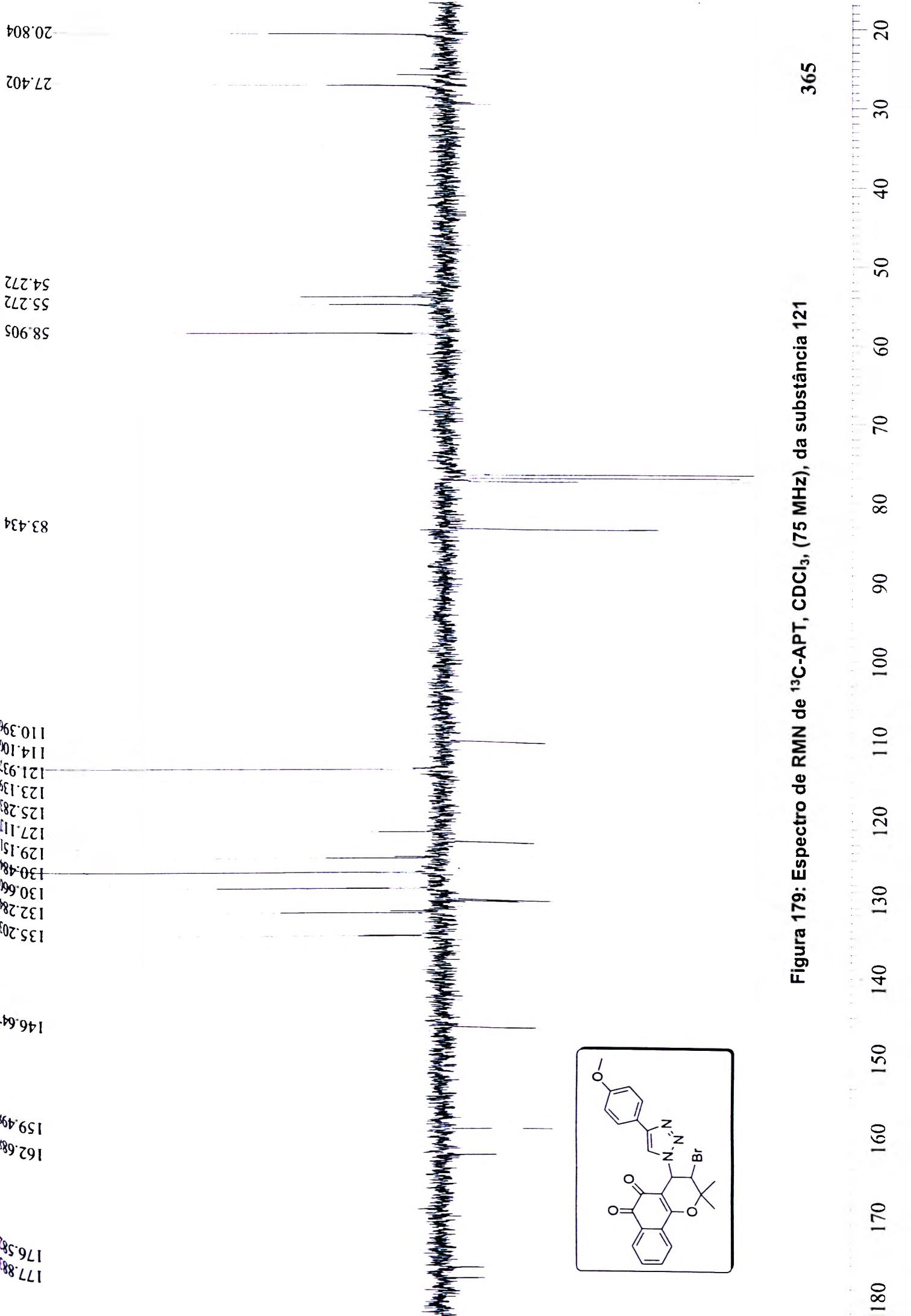
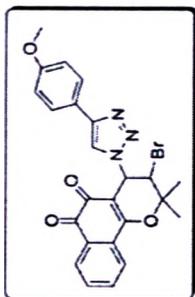
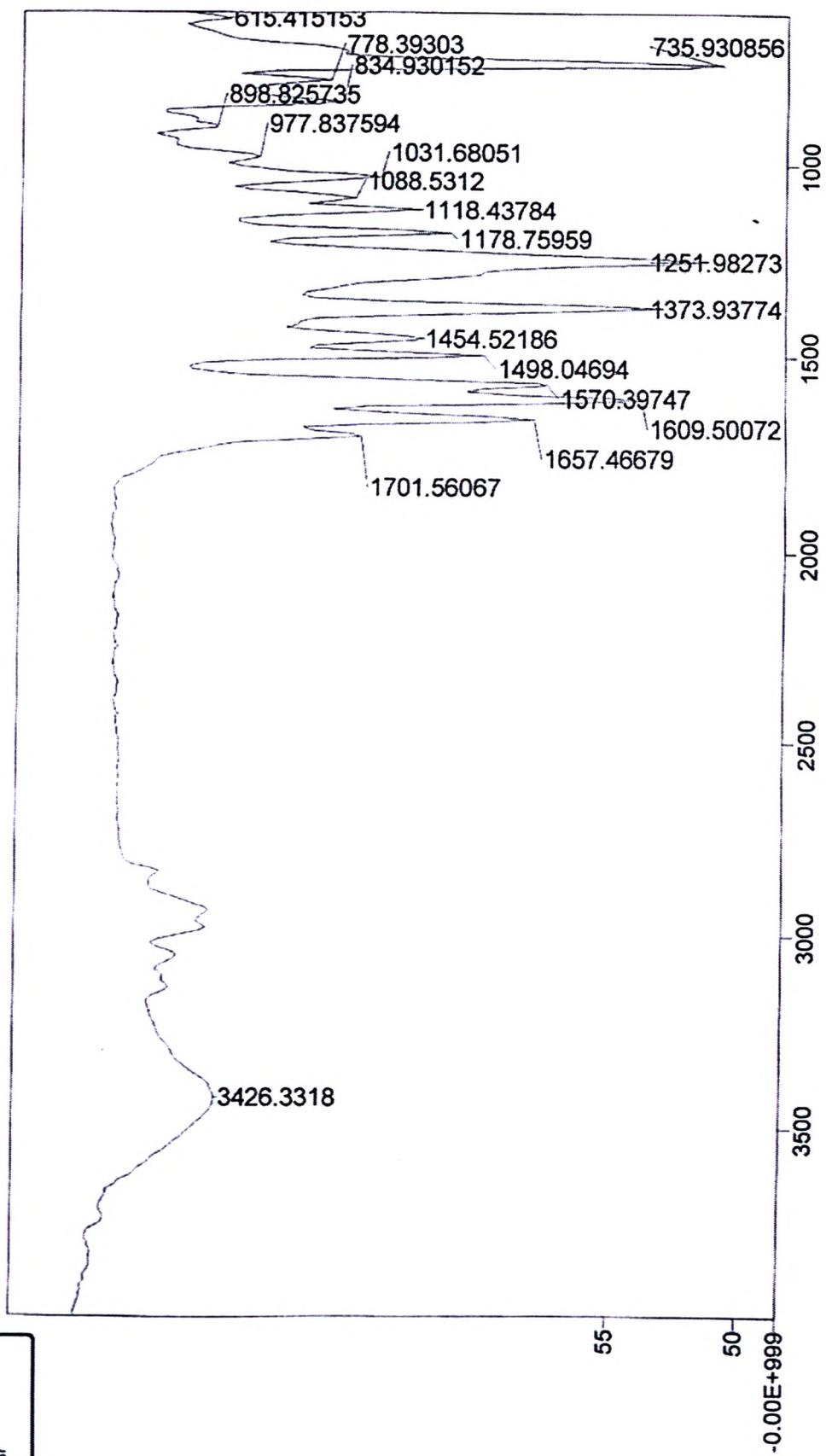


Figura 179: Espectro de RMN de ^{13}C -APT, CDCl_3 , (75 MHz), da substância 121

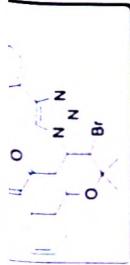
Figura 180: Espectro de Infravermelho da substância 121 (Pastilha de KBr)



Transmission / Wavenumber (cm⁻¹)

Paged Y-Zoom CURSOR

Figura 181: Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 121



Equipamento: MicroTOF Ic Bruker Daltonics

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,4 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 180

Data: 08/05/09

Amostra dissolvida em MeOH:H₂O (90:10)

ESI +

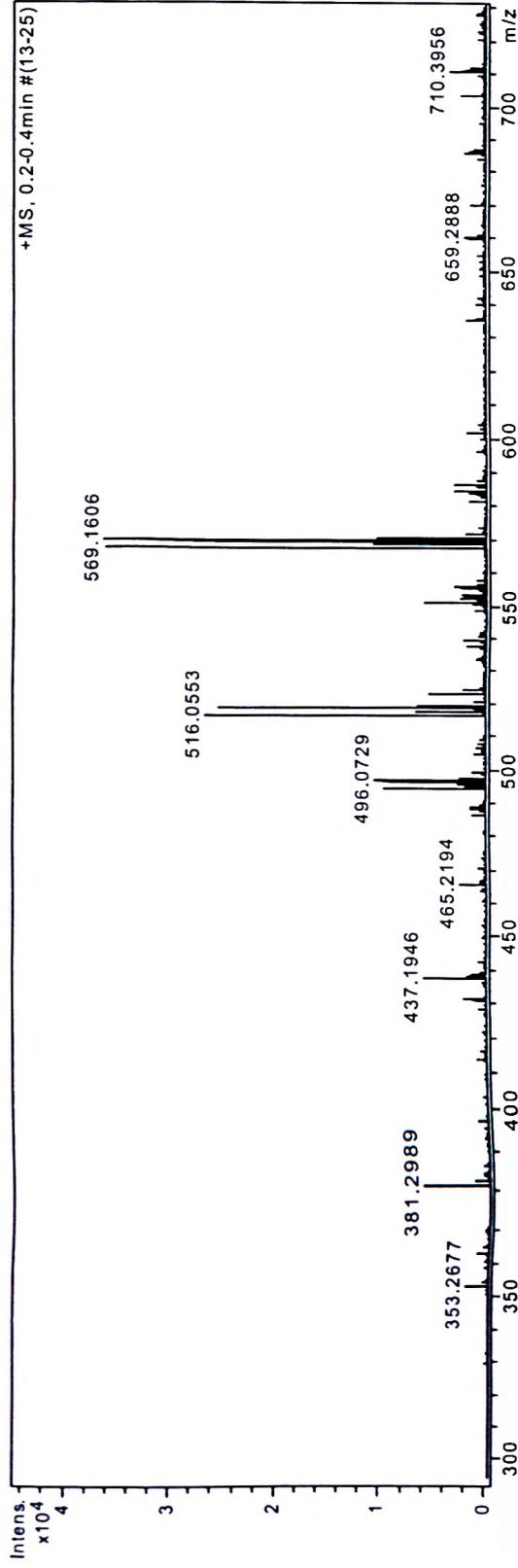
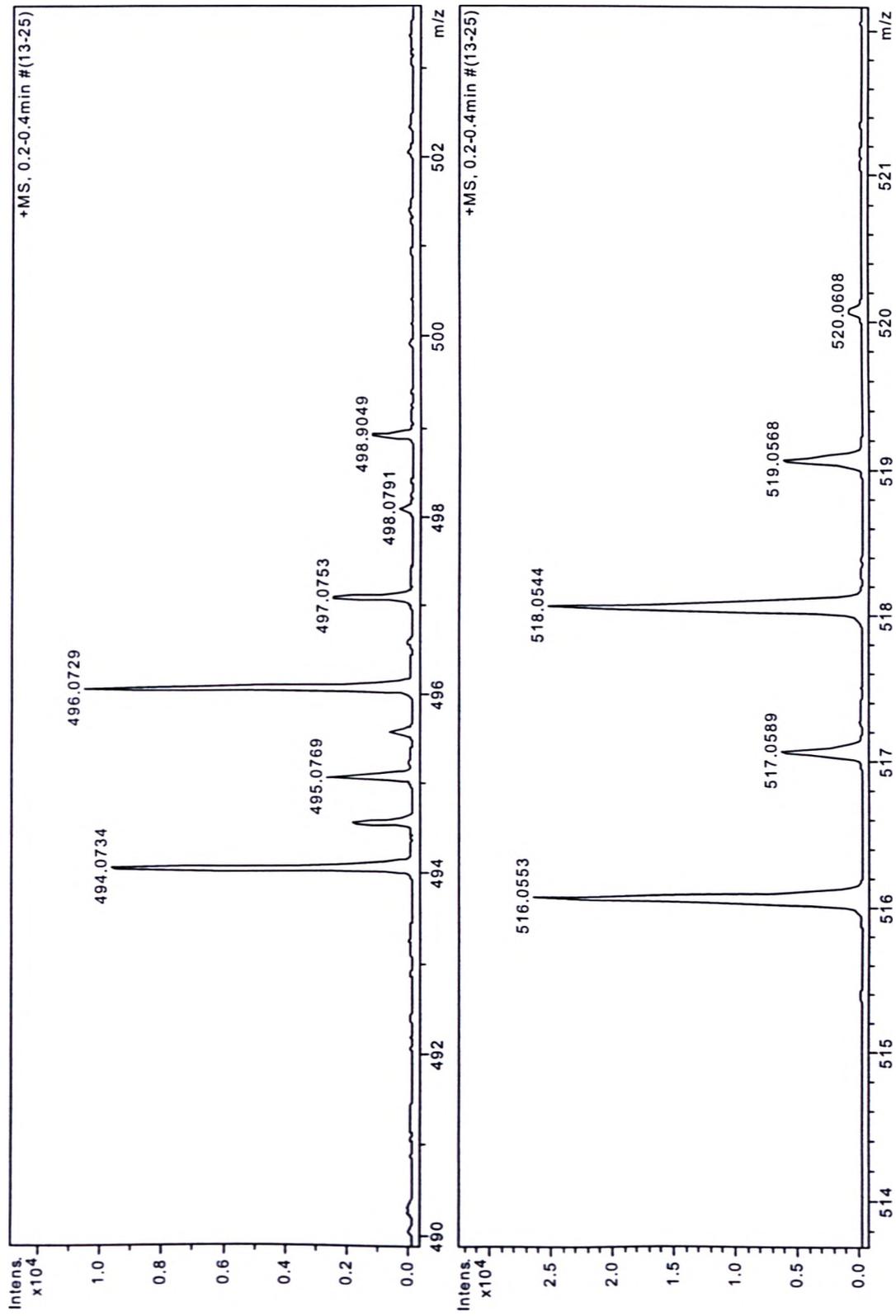


Figura 182: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 121



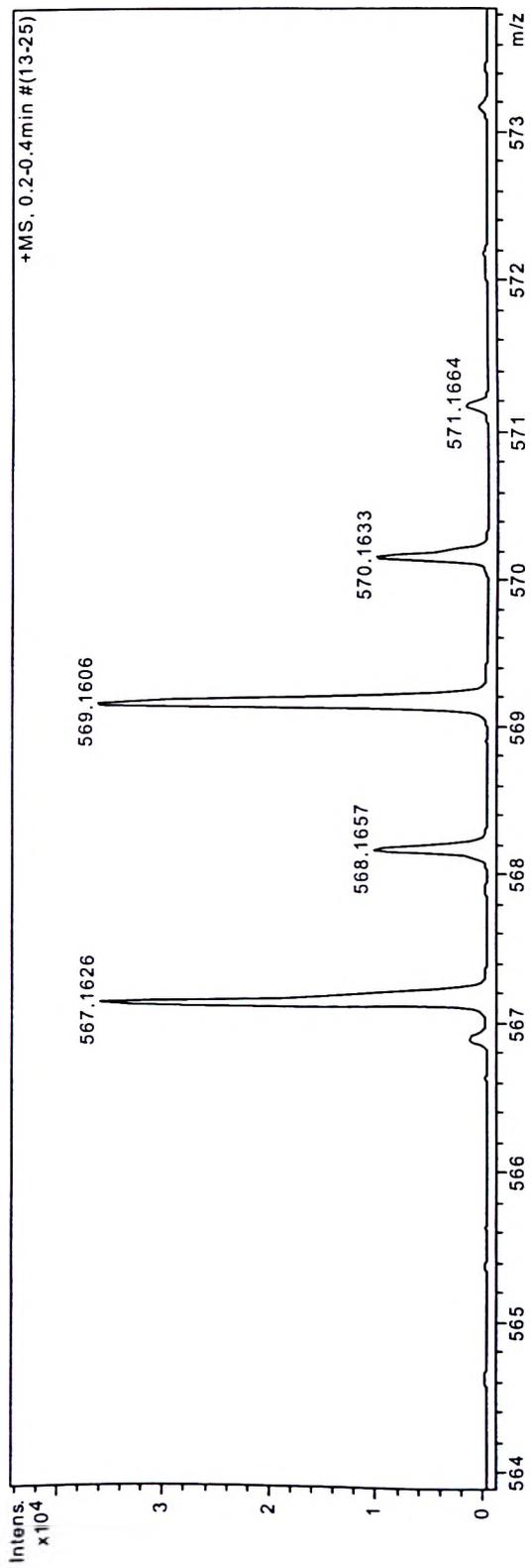


Figura 183: Expansão do Espectro de Massas de Alta Resolução, ionização por "electrospray", da substância 121