

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**TESE DE DOUTORADO**

**Síntese e avaliação da atividade tripanocida de novos azóis,  
derivados da  $\beta$ -lapachona.**

Leonardo Araujo Silva

2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese e avaliação da atividade tripanocida de novos azóis, derivados da  $\beta$ -lapachona.**

**LEONARDO ARAUJO SILVA**

*Sob a Orientação dos Professores*

**Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira (*in memoriam*)\***

**&**

**Dr. Marco Edilson Freire de Lima**

*Co-orientação*

**Dr. Ari Miranda da Silva**

IPPN-UFRJ

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**, no Programa de Pós- Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

Seropédica, RJ  
Agosto de 2022

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S586s Silva, Leonardo Araujo, 1985-  
Síntese e avaliação da atividade tripanocida de novos azóis, derivados da beta-lapachona. / Leonardo Araujo Silva. - Seropédica, 2022.  
285 f.: il.

Orientador: Marco Edilson Freire de Lima.  
Coorientador: Ari Miranda da Silva.  
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Química, 2022.

1. Doença de Chagas. 2. Atividade tripanocida. 3. Química medicinal. 4. Síntese orgânica. 5. Azóis derivados da beta-lapachona. I. Lima, Marco Edilson Freire de, 1965-, orient. II. Silva, Ari Miranda da, 1978-, coorient. III Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Programa de Pós Graduação em Química. IV. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**LEONARDO ARAUJO SILVA**

Tese submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química,  
no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração Química.

TESE APROVADA EM 08/08/2022

---

Marco Edilson Freire de Lima  
(Dr.) UFRRJ (Orientadora)

---

Rosane Nora Castro  
(Dr.) UFRRJ

---

Eufrânio Nunes da Silva Junior  
(Dr.) UFMG

---

Andrea Rosane da Silva  
(Dr<sup>a</sup>.) CEFET-RJ

---

Bauer de Oliveira Bernardes  
(Dr.) CEFET-RJ



Emitido em 2022

TERMO N° 889/2022 - PPGQ (12.28.01.00.00.00.60)

(N° do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

*(Assinado digitalmente em 09/08/2022 14:56 )*

MARCO EDILSON FREIRE DE LIMA  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
DQO (11.39.00.23)  
Matricula: 1038738

*(Assinado digitalmente em 10/08/2022 12:57 )*

ROSANE NORA CASTRO  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
DQO (11.39.00.23)  
Matricula: 1177598

*(Assinado digitalmente em 11/08/2022 20:57 )*

ANDREA ROSANE DA SILVA  
ASSINANTE EXTERNO  
CPF: 024.208.617-95

*(Assinado digitalmente em 23/08/2022 18:32 )*

BAUER DE OLIVEIRA BERNARDES  
ASSINANTE EXTERNO  
CPF: 041.562.457-64

*(Assinado digitalmente em 10/08/2022 00:35 )*

EUFRÂNIO NUNES DA SILVA JÚNIOR  
ASSINANTE EXTERNO  
CPF: 714.611.751-00

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número:  
889, ano: 2022, tipo: TERMO, data de emissão: 09/08/2022 e o código de verificação: e994201ed2

## **Agradecimentos**

Por todo o saber compartilhado, pela confiança depositada em mim, pelo suporte estrutural, pelos cafés filosóficos de fim de tarde (sempre com bons causos a serem contados), pelos jantares acompanhados de muitas histórias, risadas, conhecimento e ideias, pela companhia nos longos dias de trabalho, mas principalmente, por todo o companheirismo, agradeço muito ao professor Aurélio, de quem me honro de ter sido aluno e amigo. A ele dedico este trabalho, o qual, infelizmente, ele não pôde ver conclusão, mas que sei o quanto estaria feliz neste momento.

Agradeço muito aos meus pais, a quem dedico o título de doutor a mim concebido pela banca supracitada. Se é com muito trabalho e dedicação que se obtém este nível de ensino, foi com eles que isso começou, e foi com o apoio deles que isso pode seguir.

Ao meu filho, Luiz Fernando, agradeço por me dar força através da sua simples existência. Concebido no percurso deste trabalho, seu amor e carinho me confortaram nos períodos mais difíceis e me proporcionaram os momentos de maior alegria, não só destes tempos, mas de toda a minha vida.

À minha doce companheira do dia a dia, Rafa, agradeço muito pelo seu apoio, carinho e confiança no meu potencial. Sua presença ao meu lado é fonte constante de inspiração para querer seguir evoluindo.

Ao professor Marco Edilson, agradeço muito por ter aceitado o desafio de me ajudar a concluir este trabalho. Seu apoio dado desde o meu processo seletivo foram fundamentais.

Agradeço ao meu grande camarada e co-orientador, Ari, com quem sempre pude aprender muito, não só sobre química, mas sobre a vida, de maneira geral.

Agradeço aos meus irmãos, Fábio e Mateus, e a minha sobrinha, Fabiana, por todo apoio que me deram.

Aos meus amigos Gabriel (magrelo), Gabriel (Gabrieh), Allan, Ana, Pedrão, Emanuel, Jorge Fábio, Marcelo, Daniel, Gugu, Gabi, Thiago (padeiro), Tiago (Petrópolis), Naza, Michelle, Ronaldo, Juquinha, Flávia, Cosme, Daiana, Paula, Carlos, Pablo (lega), Marcelo Herbst, Maria, muito obrigado pelos momentos (frequentemente etílicos) de alegria e refúgio contra a correria do dia a dia.

Agradeço aos colaboradores internos deste trabalho, que logo cedo se tornaram amigos: Edgar (gaúcho), Bruna, Lorrainy, Luan, Otávio e Paulo.

Agradeço aos colaboradores externos, os doutores Rubem Menna-Barreto, Ana C. Bombaça e Solange de Castro (todos da FIOCRUZ-RJ), por enriquecerem este trabalho com suas importantes contribuições.

Agradeço à professora Rosane N. Castro e ao professor Dari C. Sobrinho pela constante disposição em me ajudar no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos meus familiares que sempre acreditaram em mim.

Agradeço aos demais professores, técnicos e alunos que de alguma forma me auxiliaram nesse período de pós graduação: Afonso, Douglas, Gabi (técnica do laboratório de orgânica), Maurício (técnico do RMN), Francis (técnica do CG), Carlão (pelas inúmeras placas de cromatografia preparadas), prof. Luciano, prof. Arthur, prof. Cedric.

Agradeço imensamente à UFRuralRJ, por me ceder lugar neste espaço maravilhoso de aprendizado e de alegria. Lá vivi alguns dos melhores momentos da minha vida.

Agradeço ao povo brasileiro por ter feito a melhor escolha para o futuro do país, nas eleições de 2022, tirando da cadeira de presidente um homem que só propaga o ódio e é contra a ciência, e colocando no lugar dele um que propaga o respeito, o amor, que pensa nos mais necessitados, e que sabe que nenhum país se desenvolve sem investir em ciência e em educação.

Agradeço aos órgãos de fomento, CAPES, CNPQ e FAPERJ, pelo aporte financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

SILVA, Leonardo Araujo. **Síntese e avaliação da atividade tripanocida de novos azóis, derivados da  $\beta$ -lapachona**. 2022. 262 p. Tese (Doutorado em Química, Química Orgânica). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2022.

Passados mais de 100 anos desde a sua descoberta, a doença de Chagas ainda representa um desafio para a humanidade, visto que o seu tratamento apresenta sérias lacunas. Além de não serem satisfatoriamente eficazes na fase crônica da doença, os fármacos utilizados mundo à fora para o seu tratamento, nifurtimox e benznidazol, ocasionam severos efeitos colaterais aos pacientes tratados com eles. Milhares de pessoas morrem por ano devido a essa doença, que atinge principalmente regiões tropicais, como o Brasil. No Brasil, apenas o benznidazol é autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da doença de Chagas. Desta forma, a busca por novos fármacos mais eficientes para o tratamento da doença de Chagas é essencial. Neste sentido, os derivados da  $\beta$ -lapachona têm se configurado como compostos promissores, em especial os derivados azólicos. A  $\beta$ -lapachona é uma naftoquinona, encontrada em diversas espécies arbóreas e arbustivas da família Bignoniaceae, dentre elas, o ipê. Nas últimas décadas, diversos grupos de pesquisa, em especial no Brasil, têm se dedicado a síntese de derivados da  $\beta$ -lapachona, para o combate a diversos patógenos, inclusive contra o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), causador da doença de Chagas. Somando-se a estes esforços, na busca de novos agentes tripanocidas, neste trabalho foram sintetizados 26 derivados imidazólicos e 2 derivados oxazólicos da  $\beta$ -lapachona, dos quais 21 são inéditos (compostos **8 a 26** e composto **28**), além de um 2-amino-oxazol derivado da 1,10-fenantrolina-5,6-diona (**27**). Dentre os compostos sintetizados, 16 foram avaliados *in vitro* quanto a atividade tripanocida, além da  $\beta$ -lapachona, contra as formas amastigota e tripomastigota do *T. cruzi*. Quatro dos compostos avaliados pela primeira vez (compostos **7**, **10**, **12** e **22**) foram mais ativos do que a  $\beta$ -lapachona contra a forma tripomastigota do parasita, nas condições testadas, dentre os quais, dois (compostos **7** e **22**) também foram mais ativos do que o próprio fármaco de referência, o benznidazol. Contra a forma amastigota, três (**22**, **23** e **24**) dos composto inéditos foram mais ativos do que a  $\beta$ -lapachona, dos quais, dois (**22** e **23**) foram mais ativos do que o benznidazol. Também foi possível verificar que os compostos **22** e **23** maior seletividade para o parasita do que para as células do hospedeiro. O composto **22** teve o seu mecanismo de ação sob o parasita investigado, ficando constatado que a mitocôndria é o seu alvo principal de ação sobre o parasito, provocando seu inchaço e um aspecto de lavagem na organela; também foram verificadas alterações morfológicas nas estruturas das células do parasito. Por estas investigações, pôde-se verificar danos ocasionados nos complexos II, III e IV dos sistemas transportadores de elétrons mitocondriais. Além dos valiosos resultados de atividade tripanocida, este trabalho também possibilitou o desenvolvimento de um novo método de síntese do 2-amino-oxazol derivado da  $\beta$ -lapachona, o composto **24**, e a melhoria das condições reacionais do 2-amino-imidazol derivado da  $\beta$ -lapachona, o composto **7**.

Palavras-chave:  $\beta$ -lapachona, naftoimidazóis, naftoxazóis, síntese, *Trypanosoma cruzi*.

## ABSTRACT

SILVA, Leonardo Araujo. **Synthesis and evaluation of the trypanocidal activity of new  $\beta$ -lapachone-derived azoles.** 2022. 262 p. Thesis (Doctorate in Chemistry , Organic Chemistry). Institute of Chemistry, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2022.

After more than 100 years since its discovery, Chagas disease still represents a challenge for humanity, since its treatment has serious gaps. In addition to not being satisfactorily effective in the chronic phase of the disease, the drugs used worldwide for its treatment, nifurtimox and benznidazole, cause severe side effects to patients treated with them. Thousands of people die each year due to this disease, which mainly affects tropical regions, such as Brazil. In Brazil, only benznidazole is authorized for the treatment of Chagas disease, by the National Health Surveillance Agency (ANVISA). Thus, the search for new drugs for the treatment of Chagas disease is essential. In this sense,  $\beta$ -lapachone derivatives have emerged as promising compounds, especially the azole derivatives.  $\beta$ -lapachone is a naphthoquinone, found in several tree and shrub species of the Bignoniaceae family, among them, ipê. In the last decades, several research groups, especially in Brazil, have been dedicated to the synthesis of  $\beta$ -lapachone derivatives, to combat several pathogens, including *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), which causes Chagas disease. In addition to these efforts in the search for new trypanocidal agents, in this work 26 imidazole derivatives and 2 oxazole derivatives of  $\beta$ -lapachone were synthesized, among which 21 are unpublished (compounds **8** to **26** and compound **28**), in addition to a 2-amino-oxazole derived from 1,10-phenanthroline-5,6-dione (**27**). Among the synthesized compounds, 16 were evaluated in vitro for trypanocidal activity, in addition to  $\beta$ -lapachone, against the amastigote and trypomastigote forms of *T. cruzi*. Under the conditions tested, four of the evaluated compounds for the first time (compounds **7**, **10**, **12** and **22**) were more active than  $\beta$ -lapachone against the trypomastigote form of the parasite, among which two (compounds **7** and **22**) were also more active than the reference drug itself, benznidazole. Against the amastigote form, three (**22**, **23** and **24**) of the novel compounds were more active than  $\beta$ -lapachone, among which two (**22** and **23**) were more active than benznidazole. It was also possible to verify that compounds **22** and **23** had greater selectivity for the parasite than for the host cells. The mechanism of action of compound **22** under the parasite was investigated, and it was found that the mitochondria is its main target of action, causing its swelling and a washing aspect in the organelle; morphological changes were also observed in the structures of the parasite's cells. By these investigations, it was possible to verify damages caused in complexes II, III and IV of mitochondrial electron transport systems. In addition to the valuable results of trypanocidal activity, this work also enabled the development of a new method of synthesis of the 2-amino-oxazole derived from  $\beta$ -lapachone, compound **24**, and the improvement of the reaction conditions of the 2-amino-imidazole derived from  $\beta$ -lapachone, the compound **7**.

Keywords:  $\beta$ -lapachone, naftoimidazoles, naftoxazole, synthesis, *Trypanosoma cruzi*.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de vida do <i>T. cruzi</i> , mostrando as diversas formas do parasita nos hospedeiros invertebrados (triatomíneos) e nos hospedeiros vertebrados (mamíferos). Adaptado da página inicial do Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) (adaptado de (“CDC - DPDx - American Trypanosomiasis”, 2021)).	3
Figura 2. Mapa da distribuição geográfica da doença de Chagas pelo mundo, elaborado em 2010 (figura adaptada de (PATTERSON; GUHL, 2010)).	4
Figura 3. Fórmulas estruturais do nifurtimox e do benznidazol.	6
Figura 4. Síntese da $\beta$ -lapachona a partir do lapachol, na presença de ácido sulfúrico.	7
Figura 5. Fórmula estrutural e numeração IUPAC do 1,3-diazol (glioxalina).	8
Figura 6. Fórmulas estruturais dos derivados imidazólicos da $\beta$ -lapachona N1, N2 e N3.	9
Figura 7. Representação da síntese de imidazóis a partir da $\beta$ -lapachona, pela sua condensação com amônia (liberada <i>in situ</i> pelo acetato de amônio) e diferentes aldeídos.	10
Figura 8. Síntese dos <i>N</i> -alquilimidazóis 2 e 3, através da alquilação do composto 1.	10
Figura 9. Acetilação do composto 1 e fotosomerização dos produtos obtidos.	12
Figura 10. Síntese do 2-aminoimidazol 7, a partir da $\beta$ -lapachona.	13
Figura 11. Fórmula estrutural dos naftoimidazóis planejados.	14
Figura 12. Fórmula estrutural de um 2-amino-oxazol derivado da $\beta$ -lapachona.	15
Figura 13. Fórmula estrutural do 2-amino-oxazol derivado da 1,10-fenantrolina-5,6-diona.	15
Figura 14. Esquema ilustrativo da metodologia empregada para a extração do lapachol.	20
Figura 15. Síntese da $\beta$ -lapachona, a partir do lapachol.	21
Figura 16. Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol (1).	22
Figura 17. Síntese dos <i>N</i> -alquilimidazóis 1-hexil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol (2) e 3-hexil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol (3).	23
Figura 18. Síntese do 1-hexil-6,6-dimetil-2-nitro-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol (8).	25
Figura 19. Síntese do 3-hexil-6,6-dimetil-2-nitro-1,2,3,4,5,6-hexa-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol (9).	26
Figura 20. Síntese do 1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol-2-il)etanona (6).	27
Figura 21. Reação de redução do composto 6 com hidreto de sódio. Síntese do 1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6- <i>d</i> ]imidazol-2-il)etanol: (10).	29
Figura 22. Reação de redução do composto 6 com hidreto de sódio e cloreto de alumínio.	29
Figura 23. Reação de redução do composto 6, via redução de Clemmensen.	30
Figura 24. Acetilação do composto 10.	31
Figura 25. Síntese da oxima 12.	32
Figura 26. Síntese da hidrazona 13.	33
Figura 27. Série de reações de Claisen-Schmidt com o composto 6.	35
Figura 28. Síntese do 2-benzoilimidazol (21).	37
Figura 29. Síntese dos dialquilimidazóis 22 e 23.	38

Figura 30. Síntese do par de oxazóis 24 e 25. Reação de condensação entre a $\beta$ -lapachona e a tioureia. ....	39
Figura 31. Acetilação do composto 24. ....	41
Figura 32. Síntese do oxazol 27. Reação de condensação entre a 1,10-fenantrolina-5,6-diona e a tioureia. ....	42
Figura 33. Síntese do 2-aminoimidazol 7, a partir da $\beta$ -lapachona. ....	43
Figura 34. Acetilação do composto 7. ....	44
Figura 35. Esquema ilustrativo da metodologia empregada para a extração do lapachol. ....	48
Figura 36. Síntese da $\alpha$ - e da $\beta$ -lapachona a partir do lapachol. ....	49
Figura 37. Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (1). .	50
Figura 38. Síntese dos <i>N</i> -alquilimidazóis 2 e 3, através da alquilação do composto 1. ....	51
Figura 39. Prototautomerismo do naftoimidazol 1. ....	51
Figura 40. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 1, incluindo a ampliação da região acima de $\delta$ 12,00 ppm. ....	52
Figura 41. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 3 e ampliação da região de $\delta$ 6,5 à 9 ppm. ....	53
Figura 42. Elipsóides térmicos da unidade assimétrica do composto 1, desenhados a 40% de probabilidade. Código de cores: cinza = carbono, branco = hidrogênio, azul = nitrogênio e vermelho = oxigênio. ....	54
Figura 43. Elipsóides térmicos da unidade assimétrica dos compostos 2 e 3, desenhados a 40% de probabilidade. Código de cores: cinza = carbono, azul = nitrogênio e vermelho = oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor compreensão da imagem. ....	54
Figura 44. Nitração dos <i>N</i> -alquilimidazóis 2 e 3. ....	56
Figura 45. Fórmula estrutural do composto 1. ....	57
Figura 46. <i>N</i> -acetilação do composto 1 e fotoisomerização dos produtos obtidos, produzindo o 2-acetilimidazol 6. ....	57
Figura 47. Proposta de mecanismo para a fotoisomerização dos compostos 4 e 5, produzindo o composto 6. ....	58
Figura 48. Reação de foto-isomerização do acetato de fenila. ....	59
Figura 49. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do 2-acetilimidazol 6 e ampliação da região de $\delta$ 13,50 a 14,10 ppm. ....	60
Figura 50. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do 2-acetilimidazol 6: ampliação da região de $\delta$ 7,43 à 8,6 ppm. ....	61
Figura 51. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do 2-acetilimidazol 6: ampliação da região de $\delta$ 2,65 à 3,10 ppm. ....	62
Figura 52: RMN- <sup>1</sup> H teóricos dos compostos 6A e 6B. ....	63
Figura 53. Espectro de NOESY do composto 6. Ampliação da região de acoplamento entre os hidrogênios 17 ( <i>d</i> , $\delta$ = 8,54 ppm) do anel naftalênico e o hidrogênio 10 ( <i>s</i> , $\delta$ = 14,04 ppm). .	64
Figura 54. Espectro de NOESY do composto 6. Ampliação da região de acoplamento entre os hidrogênios 4 do anel pirânico ( <i>t</i> , $\delta$ = 2,95 ppm) e o hidrogênio 12 ( <i>s</i> , $\delta$ = 13,54 ppm). ....	65
Figura 55. Representação genérica de um 2-alquilimidazol derivado da $\beta$ -lapachona. ....	66
Figura 56. Síntese do composto 10. Redução do composto 6 com NaBH <sub>4</sub> . ....	66
Figura 57. Acetilação do composto 10. ....	67

Figura 58. Espectro de massas de alta resolução da mistura obtida na primeira tentativa de síntese do alceno 29.....	68
Figura 59. Cromatograma do produto isolado da tentativa de desidratação do composto 10..	69
Figura 60. Espectro de massas (TOF, IES+, MeOH-H <sub>2</sub> O-0,1%-AcOH) do produto isolado da tentativa de desidratação do composto 10. ....	69
Figura 61. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11 e ampliação da região de $\delta$ 1,25 a 3,00 ppm.....	70
Figura 62. DEPTQ- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11.....	71
Figura 63. HMBC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11. ....	72
Figura 64. Possível rota para obtenção do 2-alkilimidazol 30. ....	73
Figura 65. 1) Cromatograma obtido em CLAE-EM da mistura formada após a reação entre o composto 10 e o cloreto de tosila. 2) Espectro de massas do composto com tempo de retenção (Rt) de 7,073 minutos. 3) Espectro de massas do composto com Rt de 7,640 minutos.....	74
Figura 66. Reação entre o composto 10 e o cloreto de tosila. ....	75
Figura 67. Síntese da oxima 12. ....	75
Figura 68. Tautômeros do composto 12. ....	76
Figura 69. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 12 e ampliação da região de $\delta$ 10,5 a 14,5 ppm.....	77
Figura 70. Síntese da hidrazona 13.....	78
Figura 71. Síntese das chalconas 14–18. ....	79
Figura 72. Síntese do 2-benzoilimidazol (21). ....	80
Figura 73. Espectro de massas do composto 21. ....	81
Figura 74. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 21 e ampliação da região de $\delta$ 7,0 a 9,0 ppm.....	82
Figura 75. Síntese dos dialquilimidazóis 22 e 23. ....	83
Figura 76. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2. ....	84
Figura 77. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22.....	85
Figura 78: Síntese de 2-amino-naftoxazóis 24 e 25 a partir de $\beta$ -lapachona.....	86
Figura 79: Etapas iniciais da reação entre $\beta$ -lapachona e tioureia, incluindo as entalpias de formação ( $\Delta H_{\text{form}}$ ) de cada espécie incluída. ....	87
Figura 80: Elipsoides térmicos da unidade assimétrica do composto 24 desenhados a 40% de probabilidade. Código de cores: cinza = carbono, branco = hidrogênio, azul = nitrogênio e vermelho = oxigênio. ....	89
Figura 81: Detalhes do empacotamento cristalino do composto 2. As ligações de hidrogênio e o empilhamento $\pi$ - $\pi$ , entre os anéis oxazol e naftalênico, são representados como linhas pontilhadas pretas e roxas, respectivamente. As esferas roxas representam os centróides. Operações de simetria: i = -1 - x, - y, 1 - z e ii = 1 + x, y, z.....	92
Figura 82. Acetilação do 2-amino-oxazol 24. ....	92
Figura 83. Síntese do 2-amino-oxazol 27, derivado da 1,10-fenantrolina-5,6-diona.....	93
Figura 84. Síntese do 2-aminoimidazol 7, a partir da $\beta$ -lapachona. ....	94
Figura 85. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7 e ampliação da região de $\delta$ 7,1 a 8,2 ppm.....	95
Figura 86. <sup>1</sup> H-COSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7.....	96

Figura 87. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7. ....	97
Figura 88. Acetilação do composto 7, demonstrando os possíveis produtos da reação. ....	98
Figura 89: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 28C, e ampliação da região acima de δ 11,25 ppm. ....	99
Figura 90: Compostos testados contra a forma tripomastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i> , na FIOCRUZ-RJ. ....	100
Figura 91. Análise TEM de epimastigotas de <i>T. cruzi</i> tratadas com o composto 22. (A,B) Parasitas não tratados. (C-F) Inchaço mitocondrial (estrelas negras), com estruturas de membrana concêntricas dentro desta organela comumente observadas (setas pretas). Bolhas na membrana flagelar (pontas de seta pretas). Parasitas apresentando dois cinetoplastos (C) ou dois núcleos (D). Núcleo (N), cinetoplasto (K), mitocôndria (M), Golgi (G), retículo endoplasmático (ER) e flagelo (F). Barras em A, B = 1 μm. Barras em C-F = 2 μm; Barra na inserção D = 0,5 μm (figura retirada de BOMBAÇA <i>et al.</i> , 2021)). ....	102
Figura 92. Análise SEM de epimastigotas tratadas com <i>T. cruzi</i> . (A,B) Parasitas não tratados. (C-F) O tratamento com 2,4 μM do composto 22 por 24 h levou à torção do corpo do protozoário (setas brancas) e retração (pontas de seta brancas), frequentemente apresentando aspecto esférico e bolhas na região flagelar (setas grossas brancas). (F) Alterações notáveis na forma durante a citocinese (asterisco branco). Barras em A, D e F = 2 μm; Barras em B, C e E = 5 μm; Barra na inserção E = 1 μm (figura retirada de BOMBAÇA <i>et al.</i> , 2021)). ....	103
Figura 93. Docking molecular para o composto 22 em enzimas de <i>T. cruzi</i> . (A) Interação entre o composto 22 e a SDH (sítios ubiquinona e FAD). (B) Interação com a DHODH (sítio do mononucleotídeo de flavina (FMN)). Para cada sítio de proteína, a representação em zoom mostra os principais resíduos de aminoácidos que estão interagindo com o naftoimidazólio em estudo. Os resíduos de aminoácidos selecionados, o composto 22, FMN, FAD e HEME estão representados em bastão em violeta, bege, cinza, marrom e verde, respectivamente. As esferas são complexos [Fe-S]. Hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo estão em branco, vermelho, azul, amarelo e laranja, respectivamente (figura retirada de BOMBAÇA <i>et al.</i> , 2021). ....	105
Figura 94: Compostos testados contra a forma amastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i> , na UFRRJ. ....	109
Figura 95. Naftoxazol mais simples derivado da β-lapachona, sem nenhum substituinte ligado ao heterociclo. ....	111
Figura 96. Espectro de FTIR-ATR do lapachol. ....	125
Figura 97. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do lapachol. ....	126
Figura 98. DEPTQ (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do lapachol. ....	127
Figura 99. EM da β-lapachona. ....	128
Figura 100. Espectro de FTIR-ATR da β-lapachona. ....	128
Figura 101. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, MeOH) da β-lapachona. ....	129
Figura 102. DEPTQ (125 MHz, MeOH) da β-lapachona. ....	130
Figura 103. EM do composto 1. ....	131
Figura 104. Espectro de FTIR-ATR do composto 1. ....	131
Figura 105. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 1. ....	132
Figura 106. DEPTQ (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 1. ....	133

Figura 107. Espectro de FTIR-ATR do composto 2. ....	134
Figura 108. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2. ....	135
Figura 109. DEPTQ (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2. ....	136
Figura 110. Espectro de FTIR-ATR do composto 3. ....	137
Figura 111. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 3. ....	138
Figura 112. DEPTQ (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 3. ....	139
Figura 113. Cromatograma de uma amostra contendo o par de isômeros 4 e 5. ....	140
Figura 114. EM do pico com tempo de retenção de 11,018 minutos. ....	140
Figura 115. EM do pico com retenção de 11,318 minutos. ....	140
Figura 116. Espectros de absorção de UV dos picos com tempos de retenção de 11,012 e 11,318 minutos. ....	141
Figura 117. Cromatograma do composto 6. ....	141
Figura 118. Espectro de absorção de UV do composto 6. ....	142
Figura 119. EM do composto 6. ....	142
Figura 120. Espectro de FTIR-ATR do composto 6. ....	143
Figura 121. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 6. ....	144
Figura 122. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 6. ....	145
Figura 123. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 6. ....	146
Figura 124. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 6. ....	147
Figura 125. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 6. ....	148
Figura 126. NOESY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 6. ....	149
Figura 127. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 7. ....	150
Figura 128. Espectro de FTIR-ATR do composto 7. ....	150
Figura 129. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7 e ampliação da região de $\delta$ 7,1 a 8,2 ppm. ....	151
Figura 130. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7. ....	152
Figura 131. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7. ....	153
Figura 132. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7. ....	154
Figura 133. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 7. ....	155
Figura 134. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto 8. ....	156
Figura 135. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 8. ....	157
Figura 136. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto 9. ....	158
Figura 137. Espectro de FTIR-ATR do composto 9. ....	159
Figura 138. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 9. ....	160
Figura 139. DEPTQ (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 9. ....	161
Figura 140. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 9. ....	162
Figura 141. HSQC (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 9. ....	163
Figura 142. HMBC (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 9. ....	164
Figura 143. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 10. ....	165
Figura 144. Espectro de FTIR-ATR do composto 10. ....	165
Figura 145. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 10. ....	166

Figura 146. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 10. ....	167
Figura 147. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 10.....	168
Figura 148. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 10. ....	169
Figura 149. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 10. ....	170
Figura 150. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 11.....	171
Figura 151. Espectro de FTIR-ATR do composto 11. ....	171
Figura 152. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11 e ampliação da região de $\delta$ 1,25 a 3,00 ppm.....	172
Figura 153. DEPTQ- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11. ....	173
Figura 154. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11.....	174
Figura 155. HSQC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11. ....	175
Figura 156. HMBC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11. ....	176
Figura 157. NOESY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 11.....	177
Figura 158. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 12.....	178
Figura 159. Espectro de FTIR-ATR do composto 12. ....	178
Figura 160. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 12 e ampliação da região de $\delta$ 10,5 a 14,5 ppm.....	179
Figura 161. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 12. ....	180
Figura 162. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 12.....	181
Figura 163. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 12. ....	182
Figura 164. HMBC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 12. ....	183
Figura 165. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 13.....	184
Figura 166. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 13.....	185
Figura 167. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 13. ....	186
Figura 168. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 13.....	187
Figura 169. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 13. ....	188
Figura 170. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 13. ....	189
Figura 171. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 14.....	190
Figura 172. Espectro de FTIR-ATR do composto 14. ....	190
Figura 173. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 14.....	191
Figura 174. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 15.....	192
Figura 175. Espectro de FTIR-ATR do composto 15. ....	193
Figura 176. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 15.....	194
Figura 177. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 15. ....	195
Figura 178. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 15.....	196
Figura 179. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 15. ....	197
Figura 180. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 15. ....	198
Figura 181. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 16.....	199
Figura 182. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 16.....	200
Figura 183. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 16. ....	201
Figura 184. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 16.....	202
Figura 185. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 16. ....	203
Figura 186. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 16. ....	204

Figura 187. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto 17. ....	205
Figura 188. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto 18. ....	206
Figura 189. EM do composto 21. ....	207
Figura 190. Espectro de FTIR-ATR do composto 21. ....	207
Figura 191. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 21 e ampliação da região de $\delta$ 7,0 a 9,0 ppm. ....	208
Figura 192. DEPTQ (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 21. ....	209
Figura 193. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 21. ....	210
Figura 194. HSQC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 21. ....	211
Figura 195. HMBC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 21. ....	212
Figura 196. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%) do composto 22. ....	213
Figura 197. Espectro de FTIR-ATR do composto 22. ....	213
Figura 198. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22. ....	214
Figura 199. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22. Ampliações das regiões de hidrogênios aromáticos ( $> \delta$ 7,6 ppm) e hidrogênios alifáticos ( $< \delta$ 2 ppm). ....	215
Figura 200. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22. ....	216
Figura 201. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22; expansão da região entre $\delta$ 21,0 e 31.6 ppm. ....	217
Figura 202. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22. ....	218
Figura 203. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22. ....	219
Figura 204. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 22. ....	220
Figura 205. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 23. ....	221
Figura 206. Espectro experimental de FTIR-ATR do composto 23. ....	221
Figura 207. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 23. ....	222
Figura 208. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 23. ....	223
Figura 209. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 23. ....	224
Figura 210. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 23. ....	225
Figura 211. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 23. ....	226
Figura 212. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 24. ....	227
Figura 213. Espectro experimental de FTIR-ATR do composto 24. ....	227
Figura 214. Espectro de absorção UV-Vis do composto 24 ( $1.948 \times 10^{-5}$ M) em metanol. ....	228
Figura 215. Espectro de emissão de luz 2 ( $1.948 \times 10^{-5}$ M) em metanol. Os gráficos representam a emissão decorrida de excitação em 335 nm. ....	228
Figura 216. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 24 e expansões das regiões de hidrogênios alifáticos e aromáticos. ....	229
Figura 217. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 24. ....	230
Figura 218. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 24. ....	231
Figura 219. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 24. ....	232
Figura 220. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 24. ....	233
Figura 221. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 24 – expansão da região de aromáticos. ....	234

Figura 222. RMN- <sup>1</sup> H teórico do composto 24. ....	234
Figura 223. RMN- <sup>13</sup> C teórico do composto 24. ....	235
Figura 224. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 25. ....	235
Figura 225. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 25 e expansões das regiões de hidrogênios alifáticos e aromáticos. ....	236
Figura 226. DEPTQ (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 25. ....	237
Figura 227. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 25. ....	238
Figura 228. HSQC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 25. ....	239
Figura 229. HMBC (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 25. ....	240
Figura 230. EM (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 26. ....	241
Figura 231. Espectro de FTIR-ATR do composto 26. ....	241
Figura 232. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 26. ....	242
Figura 233. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 26. ....	243
Figura 234. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 26. ....	244
Figura 235. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 26. ....	245
Figura 236. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 26. ....	246
Figura 237. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 27. ....	247
Figura 238. Espectro de FTIR-ATR do composto 27. ....	248
Figura 239. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 27. ....	249
Figura 240. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 27. ....	250
Figura 241. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 27. ....	251
Figura 242. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 27. ....	252
Figura 243. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 27. ....	253
Figura 244. EM (TOF EM IES+/MeOH-H <sub>2</sub> O-0.1%-AcOH) do composto 28C. ....	254
Figura 245. Espectro de FTIR-ATR do composto 28C. ....	254
Figura 246. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 28C, e ampliação da região acima de $\delta$ 11,25 ppm. ....	255
Figura 247. DEPTQ (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 28C. ....	256
Figura 248. <sup>1</sup> H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 28C. ....	257
Figura 249. HSQC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 28C. ....	258
Figura 250. HMBC (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto 28C. ....	259

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo da estrutura cristalina, coleta de dados e parâmetros de refinamento para o composto 24.....	89
Tabela 2: Comparação entre os valores experimentais e teóricos para os comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos de torção do anel oxazólico em 2.....	90
Tabela 3. Valores médios de CI <sub>50</sub> contra a forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> (cepa Y) e LC <sub>50</sub> /24h em macrófagos peritoneais de Camundongos Swiss albinos. Resultados obtidos nos testes realizados na FIOCRUZ. ....	99
Tabela 4. Valores médios de CI <sub>50</sub> contra a forma amastigota do <i>Trypanosoma cruzi</i> (cepa Tulahuen C2C4 <i>LacZ</i> , transfectada com plasmídeo de <i>Escherichia coli</i> ), e CE <sub>50</sub> de células de <i>M. mulata</i> (LLC-MK2). Resultados obtidos nos testes realizados na UFRRJ.....	109
Tabela 5. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do lapachol. ....	126
Tabela 6. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos da β-lapachona. ....	129
Tabela 7. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 1. ....	132
Tabela 8. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 2. ....	135
Tabela 9. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 3. ....	138
Tabela 10. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 6. ....	144
Tabela 11. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 7. ....	151
Tabela 12. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 8. ....	157
Tabela 13. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 9. ....	160
Tabela 14. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 10. ....	166
Tabela 15. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 11. ....	172
Tabela 16. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 12. ....	179
Tabela 17. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 13. ....	185
Tabela 18. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 14. ....	191
Tabela 19. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 15. ....	194
Tabela 20. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 16. ....	200
Tabela 21. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 21. ....	208
Tabela 22. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 22. ....	214
Tabela 23. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 23. ....	222
Tabela 24. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 24. ....	229
Tabela 25. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 25. ....	236
Tabela 26. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 26. ....	242
Tabela 27. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 27. ....	249
Tabela 28. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 28C. ....	255

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Viabilidade de parasitos (média de 3 experimentos) após tratamento de amastigotas de <i>T. cruzi</i> (Tulahuen C2C4 <i>LacZ</i> ) com a $\beta$ -lapachona e com os compostos 22, 23 e 24, por 120 h. Determinada por clivagem enzimática de CPRG pela $\beta$ Gal. ....	111
Gráfico 2. Viabilidade de células LLC-MK2 (média de 3 experimentos) após tratamento com a $\beta$ -lapachona e com os compostos 22, 23 e 24, por 120 h. Determinada pela redução mitocondrial do sal de MTT. ....	111
Gráfico 3. Gráfico comparativo da viabilidade de <i>T. cruzi</i> (cores sólidas), determinado por clivagem enzimática de CPRG pela $\beta$ Gal, em relação à viabilidade de células LLC-MK2 (padrão quadriculado), após tratamento com a $\beta$ -lapachona e com os compostos 22, 23 e 24, em diferentes concentrações, por 120 h. Determinada pela redução mitocondrial do sal de MTT. ....	112

## LISTA DE PUBLICAÇÕES

Publicação 1. Artigo publicado ao longo desta pesquisa, sobre a síntese e avaliação da atividade tripanocida de <i>N</i> -aquilimidazóis. DOI: 10.1039/c7md00069c.....	260
Publicação 2. Pôster apresentado na 42 <sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, em 2019, sobre a síntese de derivados imidazólicos 2-substituídos da $\beta$ -lapachona. ....	260
Publicação 3. Artigo publicado ao longo desta pesquisa, sobre a síntese e avaliação da atividade tripanocida do composto 22. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111186 .....	261
Publicação 4. Artigo publicado ao longo desta pesquisa, sobre a síntese e caracterização estrutural do composto 24. DOI: 10.21577/0103-5053.20210003 .....	262

## LISTA DE ABREVIACÕES

Ac<sub>2</sub>O: anidrido acético

Bzd: benznidazol

CCF: cromatografia em camada fina

CCFA: cromatografia em camada fina analítica

CCFP: cromatografia em camada fina preparativa

CE<sub>50</sub>: concentração efetiva de inibição do crescimento celular em 50%

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

CLAE-FR: cromatografia líquida de alta eficiência, em fase reversa

COSY: Correlated Spectroscopy

DEPTQ: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DFT: teoria do funcional da densidade

DHODH: diidroorotato desidrogenase

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMSO-*d*<sub>6</sub>: dimetil sulfóxido deuterado ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)

DMF: dimetilformamida

DNT's: doenças tropicais negligenciadas

EM: espectro de massas

EMAR: espectro de massas de alta de resolução

EROS: espécies reativas de oxigênio

EtOH: etanol

FAD: flavina-adenina dinucleótido (ou dinucleótido de flavina e adenina)

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

FMN: mononucleotídeo de flavina

FTIR-ATR: espectroscopia de infravermelho, com transformada de Fourier, com refletância total atenuada

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

IC<sub>50</sub>: concentração inibitória de 50 %

IE: ionização por impacto de elétrons

IES: ionização por electrospray

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

LC<sub>50</sub>: concentração letal

MALDI-ToF: ionização por dessorção a laser, assistida por matriz e detecção de íons por tempo de voo

MeOH: metanol

MeOD: metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD)

μo: micro-ondas

n.d.: não determinado

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

OMS: Organização Mundial de Saúde

QSAR: Quantitative structure–activity relationship

Rf: fator de retenção

RMN-<sup>1</sup>H: ressonância nuclear de hidrogênio (<sup>1</sup>H)

RMN-<sup>13</sup>C: ressonância nuclear de carbono (<sup>13</sup>C)

SDH: succinato desidrogenase

SEM: Scanning Electron Microscopy

TEM: Transmission Electron Microscopy

TFA: ácido tri-flúor-acético

THF: tetraidrofurano

TOF: tempo de voo

UV: ultra violeta

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	14
2.1. Objetivos gerais .....	14
2.2. Objetivos específicos.....	14
3. Materiais e métodos.....	15
3.1. Extração do lapachol .....	19
3.2. Síntese da $\beta$ -lapachona .....	20
3.3 Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol ( <b>1</b> ).....	21
3.4. Síntese dos nitro-imidazóis.....	22
3.5. Síntese e derivatização do 2-acetilimidazol ( <b>6</b> ).....	26
3.6. Síntese do 2-benzoilimidazol ( <b>21</b> ).....	35
3.7. Síntese dos dialquilimidazóis <b>22</b> e <b>23</b> .....	37
3.8. Síntese e derivatização do par de oxazóis <b>24</b> e <b>25</b> .....	39
3.9. Síntese do oxazol <b>27</b> .....	41
3.10. Síntese e derivatização do 2-aminoimidazol ( <b>7</b> ) .....	42
3.11. Ensaios biológicos realizados na UFRRJ .....	44
3.12. Ensaios biológicos realizados na FIOCRUZ .....	46
4. Resultados e discussões.....	48
4.1. Extração do lapachol .....	48
4.2. Síntese da $\beta$ -lapachona .....	49
4.3 Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (composto <b>1</b> ).....	49
4.4. Síntese dos nitro-naftoimidazóis .....	50
4.4.1. Síntese dos N-alkilimidazóis <b>2</b> e <b>3</b> .....	50
4.4.1. Nitração dos N-alkilimidazóis <b>2</b> e <b>3</b> .....	55
4.5. Síntese e derivatização do 2-acetilimidazol ( <b>6</b> ).....	56
4.6. Síntese do composto <b>21</b> – Reação de Foto-Fries.....	79
4.7. Síntese do par de N,N-di-alkilimidazóis <b>22</b> e <b>23</b> .....	82
4.8. Síntese e derivatização dos 2-amino-oxazóis <b>24–27</b> .....	86
4.9. Síntese e derivatização do 2-aminoimidazol ( <b>7</b> ).....	93
4.10. Ensaios biológicos realizados na FIOCRUZ e na UFRRJ. ....	99

5. Conclusões.....	113
6. Referências .....	115
7. Anexos.....	125
7.1. Lapachol .....	125
7.2. $\beta$ -lapachona .....	127
7.3. Composto 1.....	130
7.4. Composto 2.....	134
7.5. Composto 3.....	136
7.6. Compostos 4 e 5 .....	139
7.7. Composto 6.....	141
7.8. Composto 7.....	149
7.9. Composto 8.....	155
7.10. Composto 9.....	158
7.11. Composto 10.....	164
7.12. Composto 11.....	170
7.13. Composto 12.....	177
7.14. Composto 13.....	183
7.15. Composto 14.....	189
7.16. Composto 15.....	192
7.17. Composto 16.....	199
7.18. Composto 17.....	204
7.19. Composto 18.....	205
7.20. Composto 21.....	206
7.21. Composto 22.....	212
7.22. Composto 23.....	220
7.23. Composto 24.....	226
7.24. Composto 25.....	235
7.25. Composto 26.....	240
7.26. Composto 27.....	246
7.27. Composto 28C.....	253
7.28. Publicações.....	260

## 1. Introdução

A tripanossomíase americana é popularmente conhecida como doença de Chagas, em homenagem ao pesquisador brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro Chagas (1878–1934), primeiro cientista a diagnosticar um paciente com essa doença. E mais, Carlos Chagas foi o primeiro, e até os dias atuais permanece o único cientista na história da medicina, a descrever completamente uma doença infecciosa: o patógeno (*Trypanosoma cruzi*), o vetor (insetos da família Reduviidae, subfamília Triatominae), os hospedeiros, bem como as manifestações clínicas e a epidemiologia da doença (KROPF; SÁ, 2009). Essa parasitose é uma das doenças que compõem o conjunto de doenças conhecidas como doenças negligenciadas ou, doenças tropicais negligenciadas (DNT's). O termo negligenciadas está associado ao fato de que elas afetam, de forma endêmica, principalmente os países em desenvolvimento, fazendo com que recebam menor atenção das grandes companhias farmacêuticas (SOUZA, 2010). São apontadas pela organização mundial de saúde (OMS) como DNT's as seguintes enfermidades: úlcera de Buruli, doença de Chagas, dengue e chikungunya, dracunculíase, equinococose, trematodiasés alimentares, tripanossomíase humana africana, leishmaniose, hanseníase, filariose linfática, micetoma, cromoblastomicose e outras micoses profundas, oncocercose, raiva, escabiose e outras ectoparasitoses, esquistossomose, transmitidas pelo solo helmintíases, envenenamento por cobra, teníase/cisticercose, tracoma e boubá (NEGLECTED TROPICAL DISEASES, 2021).

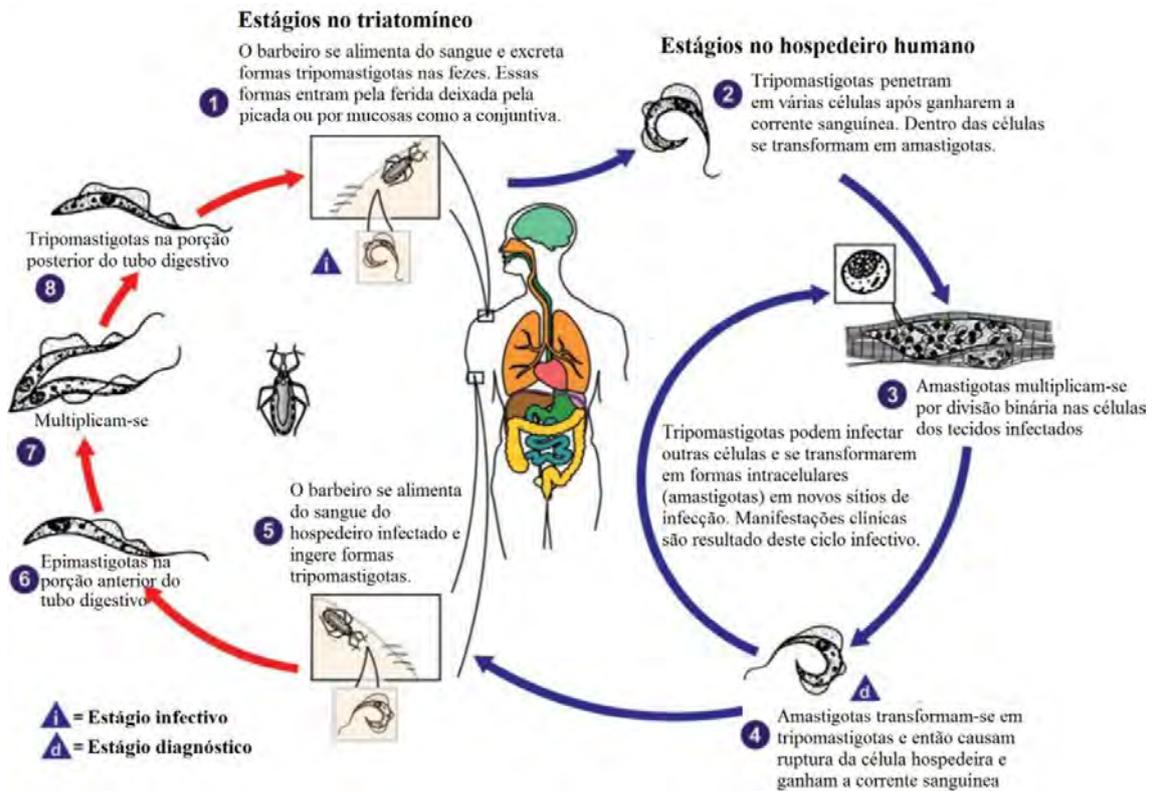
A OMS estima que haja cerca de 6 à 7 milhões de pessoas infectadas com a doença de Chagas em todo o mundo, principalmente em regiões endêmicas nos 21 países da América Latina (CHAGAS DISEASE, 2021). Entre os países latinos, o Brasil é o mais atingido pelas doenças negligenciadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Dentre elas, a doença de Chagas ocupa um lugar de destaque devido não só às condições sanitárias de algumas regiões, mas também à cultura de consumir alimentos e bebidas oriundos de vegetações nas quais o seu vetor de transmissão habita, como o açai e o caldo de cana (SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012). O agente etiológico da doença de Chagas é o protozoário *Trypanosoma cruzi*, parasita da família Trypanosomatidae (CHAGAS, 1909). Esse parasita pode ser transmitido para os seres humanos e para mais de 150 espécies de mamíferos, através de alguns dos insetos da subfamília dos

triatomíneos, principalmente, através das espécies hematófagas *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, e *Triatoma dimidiata*. No Brasil, a espécie mais comum é a *Triatoma infestans*. Outras espécies também habitam no Brasil e, de maneira geral, os insetos transmissores da doença de Chagas são popularmente conhecidos pelo nome de barbeiros (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

O processo de infecção pelo *T. cruzi* pode ocorrer de diversas formas. O parasita se hospeda no intestino do barbeiro que o excreta nas suas fezes e urina (SANTOS *et al.*, 2019). Ao picar o mamífero, o inseto deposita os parasitas sobre a sua pele através dos seus dejetos (fezes e urina). A infecção ocorre devido ao instinto natural do mamífero de coçar a região, arrastando assim os dejetos – e, conseqüentemente, os parasitas – para o ferimento causado pela picada (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010). Como o inseto tem hábitos noturnos, e as pessoas têm o hábito de dormir apenas com a cabeça exposta, a face acaba se tornando uma região mais propícia às suas picadas, o que justifica o nome popular (barbeiro) dado a ele. A ingestão do parasita também pode ocasionar a infecção, o que ajuda a explicar os números elevados de pacientes com a doença de Chagas na região norte do Brasil, onde o consumo da polpa do açaí *in natura* é muito frequente. Esta via de infecção é considerada a principal na região da bacia amazônica, sendo chamada de “infecção à distância” (PASSOS *et al.*, 2012). Outras formas de infecção possíveis se dão através da transfusão de sangue ou do transplante de órgãos contaminados, e através da transmissão congênita, porém, esta última, em baixo percentual (ORTIZ *et al.*, 2012).

O *Trypanosoma cruzi* é um parasita eucariota cujo ciclo de vida é composto por formas evolutivas diferentes no hospedeiro invertebrado e no hospedeiro vertebrado. Nos intestinos dos triatomíneos, o *T. cruzi* se encontra em uma de suas formas replicativas: a epimastigota, que se transforma na forma infectiva e não replicativa, tripomastigota metacíclica. Quando o inseto defeca, essa última é excretada e levada ao organismo do mamífero através da entrada aberta pela picada ou de mucosas presentes na pele. Na corrente sanguínea do mamífero predomina a forma flagelada não replicativa, tripomastigota, que adentra as células do organismo hospedeiro, se transformando em seguida na forma replicativa, amastigota. Dentro da célula, os amastigotas se replicam intensamente. Quando há uma grande quantidade de amastigotas, esses se transformam novamente em tripomastigotas, que rompem a membrana celular, tornando a infectar novas células. Se o mamífero contaminado for novamente picado pelo vetor hematófago,

esse contrai os parasitas, tornando-se apto a transmiti-lo para outro hospedeiro (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

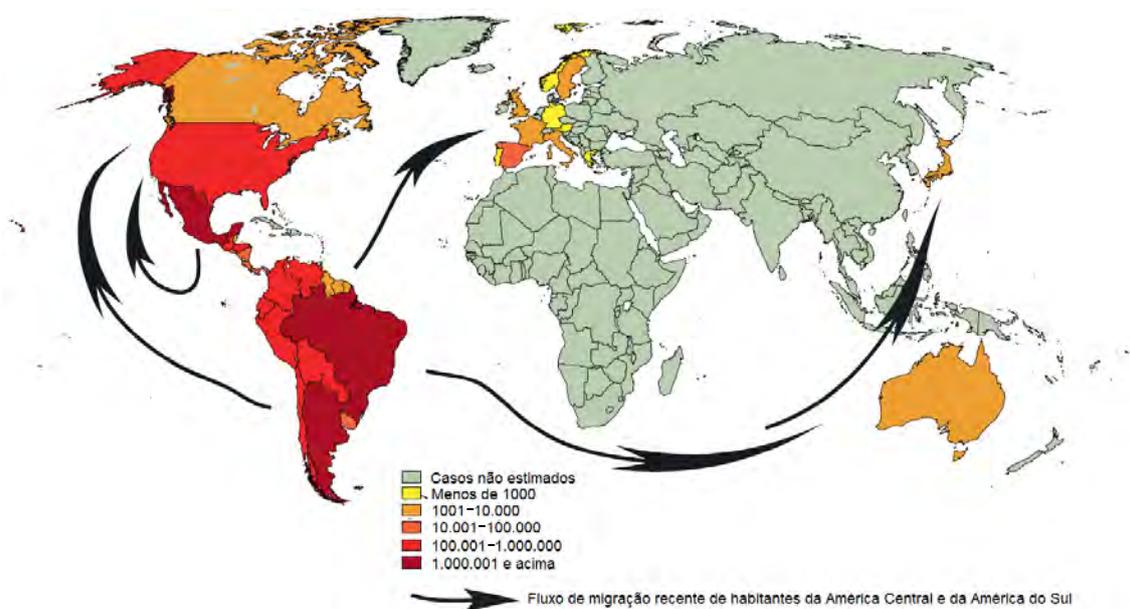


**Figura 1.** Ciclo de vida do *T. cruzi*, mostrando as diversas formas do parasita nos hospedeiros invertebrados (triatomíneos) e nos hospedeiros vertebrados (mamíferos). Adaptado da página inicial do Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) (adaptado de (CDC - DPDx - AMERICAN TRYPANOSOMIASIS, 2021)).

Após a infecção do ser humano, a doença de Chagas se apresenta em duas fases. A fase inicial da doença – chamada de fase aguda – dura algumas semanas, ou poucos meses após a transmissão e, nesta fase, os parasitas podem infectar qualquer célula nucleada. Durante esse período, podem aparecer sintomas como febre, adenomegalia (inchaço dos gânglios do sistema linfático), hepatoesplenomegalia (inchaço do fígado e do baço), miocardite (inflamação do coração), meningoencefalite (inflamação do cérebro e dos tecidos circundantes), parasitemia patente, além do chagoma de inoculação, que é a inflamação na região picada pelo triatomíneo, e, ocasionalmente, o sinal de Romaña (inchaço na mucosa ocular). Na maioria dos casos essa fase é assintomática, porém detectável através de exame de sangue, pela detecção de parasitas na circulação sanguínea (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010). Após cerca de dois meses, essa parasitemia

diminui drasticamente, dificultando inclusive o diagnóstico, e é nessa etapa que se inicia a fase crônica da infecção. Essa fase pode ser dividida em duas: a indeterminada e a determinada. A fase indeterminada – também chamada de período latente – pode durar décadas sem que o paciente sequer apresente algum sintoma, ou consiga relacionar algum sintoma existente com a doença de Chagas. No entanto, o risco de morte por miocardite durante essa fase existe (CHADALAWADA *et al.*, 2020). A fase indeterminada pode evoluir para a fase determinada, quando pode ocorrer cardiomiopatia, embolia pulmonar e a doença no sistema digestório do paciente, causando o surgimento do megaesôfago e/ou o megacólon. A cardiomiopatia é a principal causa de morte durante a fase crônica determinada (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

O grande fluxo migratório das últimas décadas fez com que indivíduos infectados com o *T. cruzi* migrassem para outras regiões do planeta, aumentando a preocupação da comunidade científica com a doença de Chagas (ANTINORI *et al.*, 2017). Além disso, estudos indicam que a transmissão vetorial da doença de Chagas pode ocorrer em regiões fora da América Latina, como no sul dos Estados Unidos da América, onde se verifica a existência de pelo menos onze espécies de triatomíneos, competentes para a transmissão do *T. cruzi*. Dentre esses, há registros de nove espécies infectadas com o *T. cruzi* e da transmissão para mamíferos, embora os registros de casos de transmissão para seres humanos ainda permaneçam raros (BERN *et al.*, 2019).

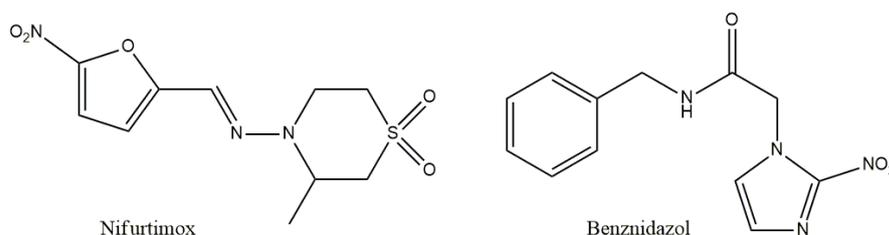


**Figura 2.** Mapa da distribuição geográfica da doença de Chagas pelo mundo, elaborado em 2010 (figura adaptada de (PATTERSON; GUHL, 2010)).

Durante a 72<sup>a</sup> assembleia da OMS, ocorrida em maio de 2019, o dia 14 de abril ficou estabelecido como dia mundial da doença de Chagas. A data foi escolhida como uma referência ao primeiro diagnóstico publicado da doença, em 1909 por Carlos Chagas. Em 13 de abril de 2021, a OMS, através de seu diretor geral, Tedros Adhanom Ghebreyesus, recomendou que os pacientes de Chagas fossem incluídos nos grupos prioritários para a vacinação contra o COVID-19 (WORLD CHAGAS DISEASE DAY 2021, 2021), pois a SARS-Cov-2 pode causar miocardite, e a doença de Chagas propicia a ocorrência de trombose, alterações cardíacas e derrames trombóticos secundários (ZAIDEL *et al.*, 2020). A inclusão de uma data no calendário internacional tende a aumentar a visibilidade e as discussões sobre o tema para a sociedade. Uma delas aponta na direção do desenvolvimento de vacinas, que possam atenuar os efeitos da infecção com o *T. cruzi*, ou até mesmo preveni-la. Embora a busca por uma vacina contra o *T. cruzi* tenha iniciado apenas quatro anos após as já mencionadas descobertas de Carlos Chagas, a sociedade segue até hoje sem um imunizante comprovadamente eficaz contra o parasita (CAMARGO *et al.*, 2022).

Outro debate que já ocorre há muito tempo, quando se fala em doença de Chagas, é sobre a busca de novas terapias para o seu tratamento. Há no mercado farmacêutico mundial, em geral, dois fármacos recomendados para o tratamento etiológico da doença de Chagas, o nifurtimox (LAMPIT/Bayer) e o benznidazol (LAFEPE e Abarax/ELEA). A eficácia do tratamento com esses fármacos depende de diversos fatores, como a idade e a origem geográfica do paciente, devido a fenótipos populacionais distintos de pessoas que têm capacidades de metabolismo que variam de extremamente pobres a extremamente rápidas, influenciando assim na efetividade do fármaco. Contudo, a eficácia do tratamento, se deve, principalmente, à fase da doença em que o paciente se encontra e às doses de fármaco administradas. Embora ainda seja utilizado em alguns países, o nifurtimox teve a sua produção descontinuada no Brasil, na década de 80, dentre outros fatores, devido aos diversos sintomas geralmente associados ao uso desse medicamento (COURA; CASTRO, 2002). Uma pesquisa realizada neste ano apontou que nos Estados Unidos, onde o nifurtimox ainda é utilizado para o tratamento da doença, dentre aqueles que fizeram uso do fármaco entre nos anos 2001–2021 e tinham informações disponíveis (243 pessoas), 91,4% (222 pessoas) apresentaram efeitos colaterais. Dentre esses que relataram algum efeito colateral, um quinto relatou que eles foram graves (ABBOTT; MONTGOMERY; CHANCEY, 2022). O nifurtimox foi

originalmente comercializado pela grande companhia farmacêutica Bayer ®, que em 2000 voltou a produzi-lo, depois de resultados promissores nos testes para o tratamento da tripanossomíase africana humana (PEPIN *et al.*, 1989). No entanto, para o tratamento da doença de Chagas no Brasil, o benznidazol (**Bzd**) segue sendo o único fármaco autorizado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para este uso.



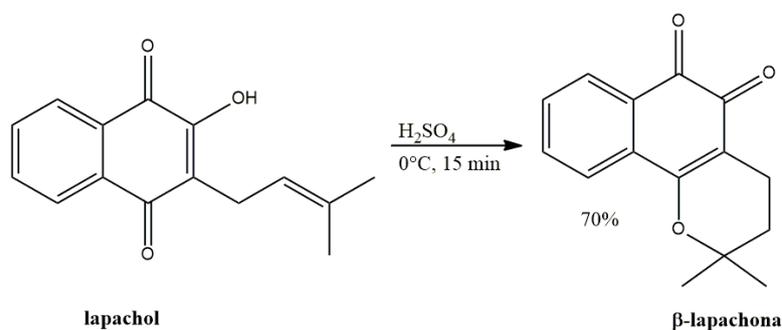
**Figura 3.** Fórmulas estruturais do nifurtimox e do benznidazol.

O benznidazol é um fármaco da classe dos 2-nitroimidazóis, cujo mecanismo de ação contra o *T. cruzi* não está completamente elucidado, embora muito já se saiba sobre as propriedades do benznidazol *in vivo*. Uma das propostas para o mecanismo de ação do benznidazol consiste na sua conversão de nitroimidazol para um nitrosoimidazol que, por sua vez, se liga à tripanotona do parasita. A tripanotona é um importante cofator para manter a viabilidade das células do parasita (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2017). Uma das características que o nifurtimox e o benznidazol apresentam em comum é a sua baixa eficácia para o tratamento da doença de Chagas, na fase crônica. Quando administrado na fase aguda, as chances de cura do paciente são acima de 50%, se diagnosticado precocemente, levando em conta todas as vias de transmissão. Já na fase crônica, as chances de cura dependem muito dos fatores já mencionados no parágrafo anterior, como idade, questões fenotípicas, fase e período da doença. Para alguns grupos de pessoas, há estudos que apontam que a eficácia é de 0%. O benznidazol não deve ser administrado em indivíduos que apresentem a doença em sua forma cardíaca grave, devido à falta de evidências científicas de que haja evolução do quadro clínico dos pacientes, após o tratamento com esse medicamento (DIAS *et al.*, 2016). O uso do benznidazol também pode provocar efeitos colaterais graves, como náuseas, anorexia, cefaleia, artralgia, exantema morbiliforme, erupção cutânea, neuropatia periférica, anormalidades gastrointestinais leves ou moderadas, cólica intestinal, etc (PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2009). De maneira geral, o uso do benznidazol causa reações adversas em 44,1% dos pacientes, sendo elas mais frequentes em adultos do que em crianças (51,6% em adultos, contra 24,5% em crianças), o que faz com que 11,4% destes interrompam o tratamento.

As reações severas ocorrem em 3% dos casos (CRESPILLO-ANDÚJAR *et al.*, 2018). Tais fatores evidenciam a necessidade da busca por substâncias mais eficientes do que as que estão disponíveis para o tratamento da doença de Chagas.

Algumas classes de substâncias se destacam na busca por novos fármacos, dentre elas, as quinonas que são extraídas dos ipês (DE MOURA *et al.*, 2001). Os ipês são árvores e arbustos da família Bignoniaceae, e suas espécies foram recentemente divididas em três novos gêneros: *Tabebuia*, *Handroanthus* e *Roseodendron*. No Brasil, existem aproximadamente 40 espécies de ipês (SANTOS, 2017). Essas espécies estão difundidas em quase todo o território brasileiro, a ponto de muitas pessoas considerarem a flor da espécie *Tabebuia vellosi* (ipê amarelo) como a flor símbolo do Brasil. O potencial biológico das quinonas extraídas dos ipês é vasto, e, para além da atividade tripanocida, também incluem-se as atividades contra *Leishmania* e contra diversos tipos de câncer (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2019). Dentre as quinonas, a  $\beta$ -lapachona se configura como uma precursora promissora para a síntese de novos compostos com potencial tripanocida.

A  $\beta$ -lapachona é uma *orto*-naftoquinona, cujo potencial tripanocida tem sido investigado há décadas (GOIJMAN; STOPPANI, 1985). Embora a  $\beta$ -lapachona também seja um constituinte do ipê, um dos métodos mais utilizados para a obtenção desta quinona a partir do ipê se dá através da extração do seu isômero, o lapachol, e conversão deste na *orto*-naftoquinona. O lapachol é a naftoquinona mais abundante extraída de espécies de *Tabebuia* e representa de 3 a 7% da composição do material lenhoso do vegetal, a depender da espécie, o que justifica a escolha por se obter a  $\beta$ -lapachona a partir do lapachol, quando se quer prepará-la (GOMES *et al.*, 2021). Esta síntese ocorre pela isomerização na presença de ácido sulfúrico concentrado (Figura 4) (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013).



**Figura 4.** Síntese da  $\beta$ -lapachona a partir do lapachol, na presença de ácido sulfúrico.

A geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) nas células do parasita é, provavelmente, o grande fator responsável pela atividade tripanocida da  $\beta$ -lapachona (SALAS *et al.*, 2008). Infelizmente, apesar de seu elevado potencial biológico, a  $\beta$ -lapachona é consideravelmente citotóxica para as células dos mamíferos (SILVERS *et al.*, 2017). Fora isso, sua atividade tripanocida cai consideravelmente na presença de sangue, o que pode estar associada à uma redução promovida pela oxiemoglobina, ou por proteínas séricas. Uma das estratégias que têm sido investigadas para “driblar” a sua toxidez é o encapsulamento da quinona em moléculas, que possam agir como carreadoras (BARBOSA *et al.*, 2021; NICOLETTI *et al.*, 2020).

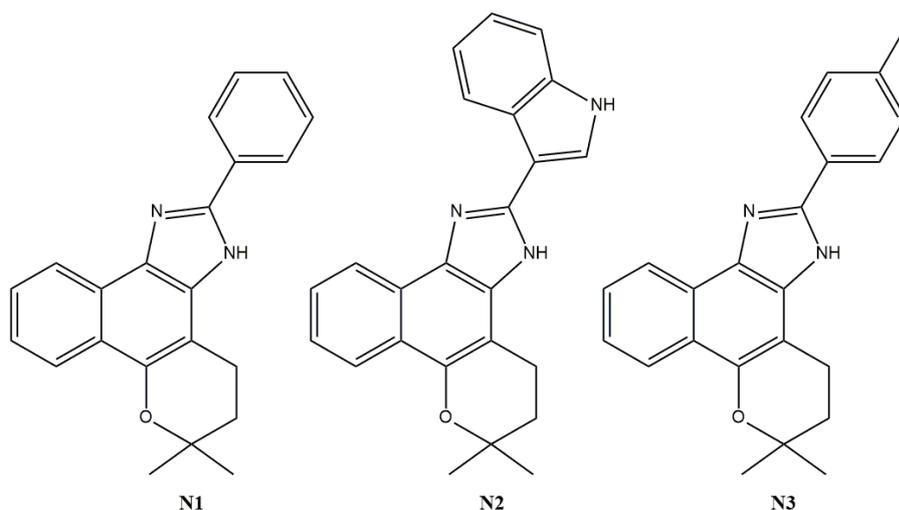
A síntese de derivados da  $\beta$ -lapachona também tem sido vastamente explorada, para o desenvolvimento de novos compostos com atividade tripanocida. Dentre esses, os derivados imidazólicos são alguns dos mais promissores (DE MOURA *et al.*, 2001). Imidazóis são heterociclos aromáticos de cinco membros, com dois átomos de nitrogênio separados por um metino, conforme visto na Figura 5, do 1,3-diazol, o imidazol mais simples, também chamado de glioxalina. O núcleo imidazólico está presente na estrutura de diferentes fármacos, inclusive no benznidazol.



Glioxalina

**Figura 5.** Fórmula estrutural e numeração IUPAC do 1,3-diazol (glioxalina).

Até o desenvolvimento deste trabalho, os derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona mais ativos contra o *T. cruzi* foram os compostos **N1**, **N2** e **N3**, intitulados assim pelos seus desenvolvedores, membros do grupo de pesquisa do inestimável professor Dr. Antônio Ventura Pinto, do antigo Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN) da UFRJ (DE MOURA *et al.*, 2001, 2004; PINTO *et al.*, 1997).

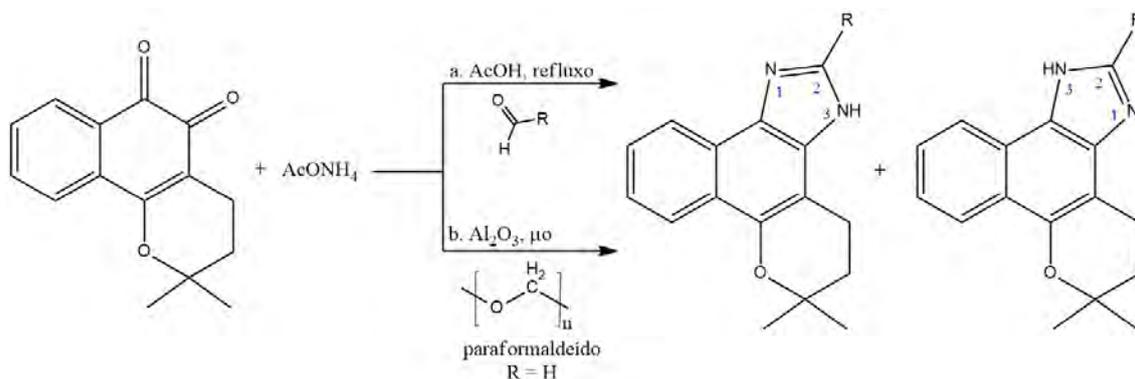


**Figura 6.** Fórmulas estruturais dos derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona **N1**, **N2** e **N3**.

Os derivados **N1**, **N2** e **N3** (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) foram avaliados sobre todas as formas evolutivas do parasita e apresentaram as atividades mais relevantes contra as formas tripomastigotas e amastigotas do *T. cruzi*, que são as formas clinicamente relevantes do parasita. A análise ultraestrutural apontou a mitocôndria e a via autofágica como alvos primários desses três naftoimidazóis (MENNA-BARRETO *et al.*, 2005, 2007). Estudos posteriores, utilizando técnicas proteômicas e bioquímicas, confirmaram o papel central das mitocôndrias no modo de ação de **N1**, **N2** e **N3** em epimastigotas e tripomastigotas da corrente sanguínea (BRUNORO *et al.*, 2016; MENNA-BARRETO *et al.*, 2010), mostrando que o sistema de transporte de elétrons mitocondrial (ETS) foi severamente afetado pelo tratamento. Infelizmente, em trabalho recente do grupo de pesquisa coordenado pelo Dr. Rubem Figueiredo Sadok Menna Barreto e pela Dra. Solange Lisboa de Castro, do Laboratório de Biologia Celular – Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, demonstrou-se um efeito discreto desses três naftoimidazóis na infecção aguda em camundongos, levando a uma redução parcial da parasitemia e nenhum efeito protetor sobre a mortalidade (BOMBAÇA *et al.*, 2019). No entanto, **N1** apresentou efeitos cardioprotetores e imunomoduladores, merecendo mais análises nesse sentido e destacando a importância do planejamento e síntese de outros derivados, para uma maior compreensão da relação estrutura-atividade desta família de moléculas (CASCABULHO *et al.*, 2020).

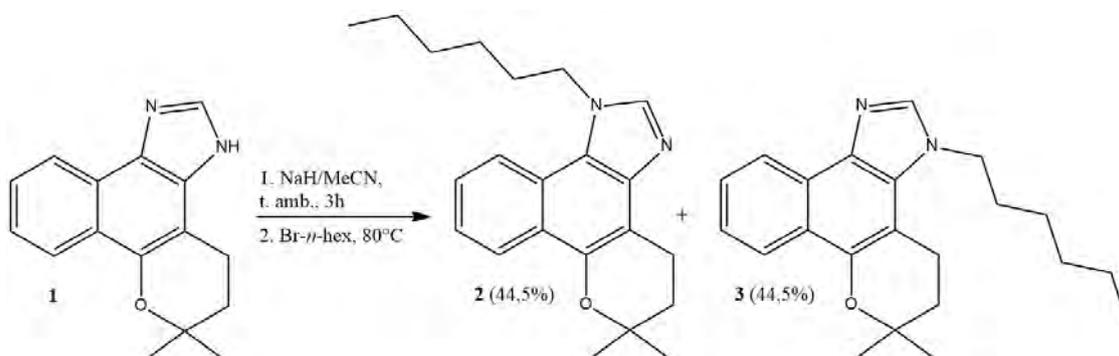
A síntese de imidazóis a partir da  $\beta$ -lapachona ocorre através da condensação da quinona com uma fonte de amônia, como o acetato de amônio ( $\text{AcONH}_4$ ), e um aldeído.

Essa condensação também é conhecida como reação de Radzewski ou reação de Debus-Radzewski (WANG, 2010). Essa reação pode ser feita tanto em solução, como em fase sólida, sendo essa última promovida pela ação de radiação micro-ondas. Nessa reação, a cadeia ligada à carbonila do aldeído ocupa a posição 2 do núcleo imidazólico (Figura 7) (PINTO *et al.*, 2000; SILVA *et al.*, 2008). Os compostos **N1**, **N2** e **N3** derivam deste tipo de condensação entre a  $\beta$ -lapachona e o benzaldeído, o 3-indolcarboxaldeído e *para*-tolualdeído, respectivamente (PINTO *et al.*, 2000).



**Figura 7.** Representação da síntese de imidazóis a partir da  $\beta$ -lapachona, pela sua condensação com amônia (liberada *in situ* pelo acetato de amônio) e diferentes aldeídos.

Em trabalho publicado pelo nosso grupo, em 2017, foram apresentadas a síntese e a avaliação da atividade tripanocida de uma série de *N*-alquil-naftoimidazóis por alquilação do composto **1**, um naftoimidazol derivado da condensação entre a  $\beta$ -lapachona, amônia e paraformaldeído. Os *N*-alquil-naftoimidazóis **2** e **3** (Figura 8) demonstraram atividade tripanocida promissora, sendo 2,2 e 3,2 vezes mais letais ao parasita do que o benzimidazol, nas mesmas condições experimentais e apresentando índice de seletividade (IS) de 2,7 e 13,4, respectivamente (SILVA *et al.*, 2017).

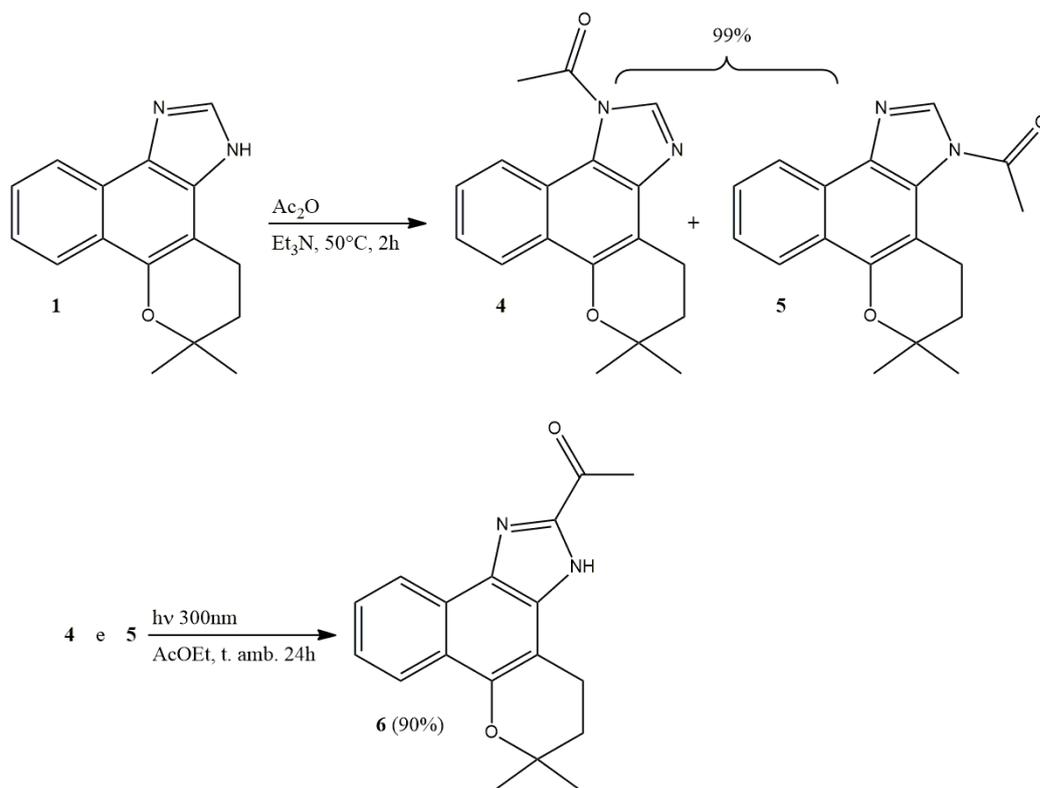


**Figura 8.** Síntese dos *N*-alquilimidazóis **2** e **3**, através da alquilação do composto **1**.

Essa série de *N*-alquilimidazóis foi sintetizada durante o trabalho de dissertação de mestrado do presente autor (SILVA, 2016). Nesse trabalho, foram realizados cálculos de “Quantitative structure–activity relationship” (QSAR), que possibilitam fazer uma análise sobre a correlação entre a estrutura e a atividade tripanocida dos compostos sintetizados, cujos resultados indicaram que o efeito indutivo dos grupos substituintes ligados ao heterociclo tem papel fundamental para essa atividade. Também foi observado que, embora não haja uma linearidade entre o tamanho da cadeia alifática e a atividade tripanocida, a lipofilicidade desses compostos é um fator importante (SILVA *et al.*, 2017). Esses dados nos levaram a busca por novos derivados imidazólicos com cadeias alifáticas ligadas diretamente ao núcleo imidazólico.

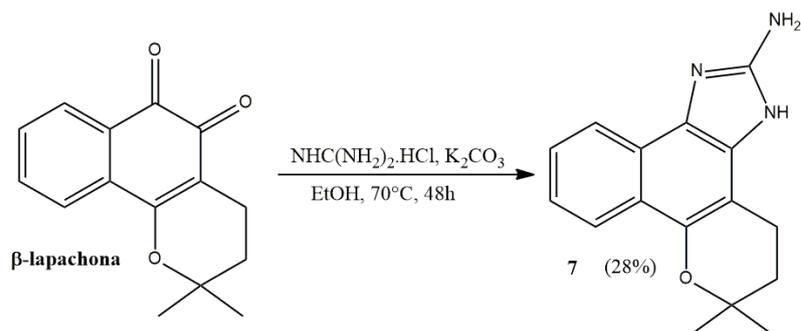
Tendo em vista que são raros os casos de sucesso na reação de Debus-Radzewski com aldeídos não-aromáticos, outros métodos de síntese de imidazóis foram utilizados para a obtenção de compostos que pudessem agrupar as características almejadas. Nesse sentido, o composto **6** foi preparado como um potencial intermediário para a obtenção de 2-alquilimidazóis por diferentes estratégias sintéticas explorando a reatividade da carbonila, como: redução, adições, condensações e demais processos necessários para estas propostas sintéticas. Contudo essa reatividade não pode ser explorada até o final do mestrado.

O composto **6** foi sintetizado, por uma rota reacional em duas etapas, através da acetilação do composto **1**, na qual foi obtida a mistura dos *N*-acetilimidazóis **4** e **5**; e esta mistura foi submetida à irradiação com luz ultravioleta de 300 nm de comprimento de onda, condição em que sofrem foto isomerização (rearranjo de foto-Fries), produzindo o composto **6**, em (Figura 9).



**Figura 9.** Acetilação do composto 1 e fotosomerização dos produtos obtidos.

Outro produto obtido nessa mesma pesquisa de mestrado (SILVA, 2016), com estrutura de grande interesse, com base nos cálculos de QSAR, foi o composto 7, cuja estrutura apresenta um grupo doador de elétrons ( $-\text{NH}_2$ ) ligado diretamente ao núcleo imidazólico. Esse composto foi obtido em uma condensação incomum, entre a  $\beta$ -lapachona e a guanidina (adicionada ao meio na forma de cloridrato de guanidina ( $\text{NHC}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{HCl}$ ), em meio básico (Figura 10). Devido à presença do grupo 2-aminoimidazol em sua estrutura, o núcleo imidazólico do composto 7 tem potencial para ser um bioisómero da guanidina (AHMAD *et al.*, 2004). Apesar de apresentar uma estrutura promissora, o composto 7 jamais havia sido testado contra o *Trypanosoma cruzi*, devido a pouca quantidade do material disponível, em virtude do baixo rendimento alcançado, até a execução do presente trabalho.



**Figura 10.** Síntese do 2-aminoimidazol 7, a partir da  $\beta$ -lapachona.

A busca por agentes tripanocidas mais eficientes permanece sendo um desafio para o campo da química medicinal, e áreas associadas, dada a emergência vivida pelos países atingidos pelas DNT's, afligindo de forma mais impactante as populações em situações de maior vulnerabilidade socioeconômica. Este trabalho soma-se a esse conjunto de esforços, com a síntese novos azóis derivados da  $\beta$ -lapachona e as avaliações das atividades tripanocidas desses compostos. As propostas deste trabalho estão descritas a seguir, no capítulo de objetivos.

## 2. Objetivos

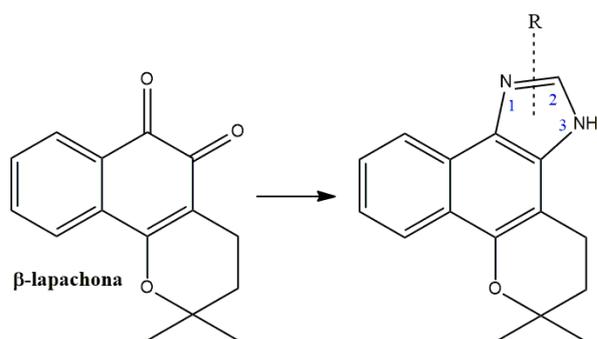
### 2.1. Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese e avaliação da atividade tripanocida de naftoimidazóis e naftoxazóis, a partir da  $\beta$ -lapachona e da *orto*-fenantreno-quinona.

### 2.2. Objetivos específicos

#### 2.2.1. Síntese de imidazóis derivados da $\beta$ -lapachona

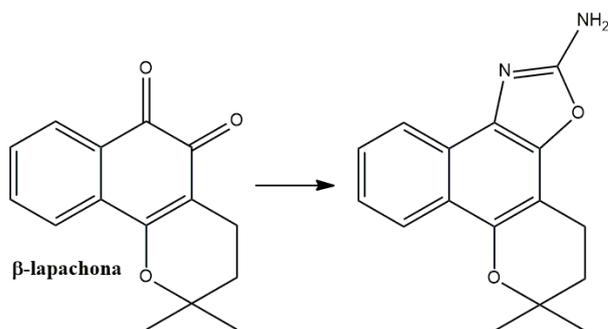
Sintetizar, purificar e caracterizar compostos imidazólicos derivados da  $\beta$ -lapachona com diferentes grupos substituintes ligados diretamente ao núcleo imidazólico, com foco na posição 2.



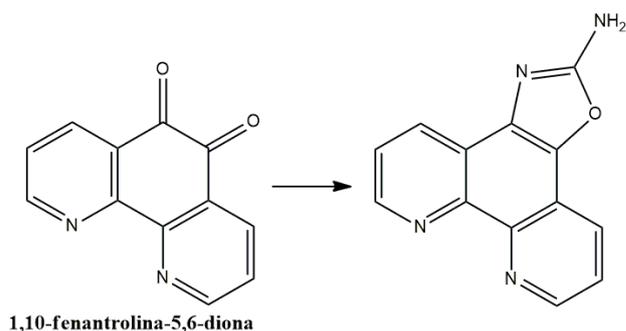
**Figura 11.** Fórmula estrutural dos naftoimidazóis planejados.

#### 2.2.2. Síntese de 2-amino-oxazóis

Sintetizar 2-amino-oxazóis a partir da  $\beta$ -lapachona e da 1,10-fenantrolina-5,6-diona (*orto*-fenantreno-quinolina).



**Figura 12.** Fórmula estrutural de um 2-amino-oxazol derivado da  $\beta$ -lapachona.



**Figura 13.** Fórmula estrutural do 2-amino-oxazol derivado da 1,10-fenantrolina-5,6-diona.

### 3. Materiais e métodos

Para obtenção do lapachol foram adquiridas tábuas do cerne do ipê em uma madeira de região próxima a Seropédica (RJ), na qual o vendedor não soube identificar a espécie. Estas tábuas foram secas e moídas no instituto de floresta da UFRRJ.

A fonte de micro-ondas empregada para a síntese do composto **1** foi um aparelho de uso doméstico, da marca Panasonic Piccolo, modelo: NN-S42BH, frequência 2,45GHz e potência máxima 800W.

Para a remoção dos solventes foi utilizado um aparelho rota-evaporador ÍLMVAC (LVS 105T – 10ef), banho de aquecimento IKA® HB10 digital e aparelho de rotação IKA® RV10 digital.

Os pontos de fusão dos compostos obtidos foram determinados em um aparelho Aaker modelo PFM – II.

Na cromatografia em camada fina (CCF), utilizaram-se placas de alumínio com gel sílica Kieselgel 60 F254, Merck, com 0,2 mm de espessura e indicador de fluorescência, reveladas com lâmpadas de ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 366 nm. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica, com tamanho de partícula de malha 220-440, 60 Å (Merck, Darmstadt, Alemanha). A cromatografia preparativa em camada fina foi realizada em placas de vidro com 2 mm de espessura com sílica Vetec para cromatografia preparativa com indicador de fluorescência.

A cromatografia gasosa (CG) foi realizada em cromatógrafo HP-5880, acoplado ao espectrômetro de massas (EM) computadorizado HP-5897<sup>a</sup> com detector de íons quadrupolo e ionização por impacto de elétrons (IE), 70 eV, CG/EM Varian Saturn 2000 do IQ-UFRRJ.

A espectroscopia de infravermelho, com transformada de Fourier, com refletância total atenuada (FTIR-ATR) e os espectros de Raman, com transformada de Fourier (FT-Raman), das amostras sólidas, foram obtidas, respectivamente, num equipamento Vertex 70 e em espectrômetros MultiRam (ambos da Bruker), com resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e 32 varreduras.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em aparelhos Bruker microTOF II (IPPN-UFRJ) - para as análises com ionização por "electrospray"(IES). Os principais fragmentos foram descritos como uma relação entre as unidades de massa atômica e a carga ( $m/z$ ), e a abundância relativa de cada pico foi contabilizada proporcionalmente ao pico base (100%).

Os processos de purificação e análise realizados através de cromatografia líquida de alta eficiência, em fase reversa (CLAE-FR), foram executados em um equipamento Waters Delta Prep 4000 HPLC, coluna Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm), com fase móvel composta por: A = acetonitrila + 0,1% TFA; B = água + 0,1% TFA. O monitoramento foi realizado por UV/Vis em 214 nm e 254 nm. Esses experimentos foram acompanhados por análises através de espectrometria de massas de ionização por dessorção a laser, assistida por matriz e detecção de íons por tempo de voo (MALDI-ToF). O equipamento utilizado para essa análise foi um Voyager DE Mass Spectrometer (Applied Biosystems).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ , e  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135), correlações homonuclear ( $^1\text{H}$ -COSY) e heteronuclear (HSQC,  $^1\text{J}$ , e HMBC,  $^{2,3}\text{J}$ ) e NOESY foram obtidos em espectrômetros Bruker Advance 400 e Bruker Advance 500 (IQ-UFRRJ), como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS), com os deslocamentos químicos dados em ppm ( $\delta$ ) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) dadas em hertz (Hz); as multiplicidades dos sinais foram assinaladas como: simpleto ( $s$ ), simpleto largo ( $sl$ ), duplete ( $d$ ), duplo-duplete ( $dd$ ), tripleto ( $t$ ) e multiplete ( $m$ ); e os solventes utilizados foram MeOD,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ .

Os espectros de absorção e emissão UV-Visível foram registrados com um espectrofluorímetro Jasco J-815, equipado com um sistema de termostato Jasco PFD-425S15F, com precisão de 0,1 °C. A absorção de UV-Vis foi medida em uma célula de quartzo de 1,0 cm, na faixa de 200-700 nm.

Foram utilizadas placas de aquecimento e agitação IKA® C-MAG HS7.

A nomenclatura dos compostos foi atribuída utilizando o software ACD Name do pacote ACD Labs 6.0.

Peneiras moleculares de 3 Å foram ativadas em mufla, a 400°C, e utilizadas para secar os solventes.

A remoção de água residual da alumina utilizada para a síntese do composto **1** foi realizada em mufla, a 300°C, por 12 horas e armazenada em um dessecador.

Nas reações de foto-isomerização para síntese dos compostos **6** e **21** foi utilizado um reator fotoquímico Rayonet (Rayonett -Photochemical Reactor – The Southern New England Ultraviolet Company), com lâmpadas Southern NE. Ultraviolet CO com emissão em 300nm.

Os dados de difração de raios X foram coletados com um Difrátômetro Bruker D8-Venture, usando radiação  $\text{Mo K}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å), à temperatura ambiente (298 K). A coleta dos dados e o refinamento celular foram realizados com um Serviço de Instrumentos Bruker e APEX3, respectivamente (APEX3, 2007). A redução dos dados foi realizada com SAINT (SAINT, 2007). A correção de absorção usando reflexões equivalentes foi realizada com o programa SADABS (SADABS, 2001). A solução de estrutura e o refinamento de mínimos quadrados de matriz completa, com base em F2,

foram realizados com os programas SHELXS (SHELDRICK, 2008) e SHELXL (SHELDRICK, 2015), respectivamente, implementados no OLEX2 (DOLOMANOV *et al.*, 2009). Todos os átomos, exceto hidrogênios, foram refinados anisotropicamente. As estruturas foram desenhadas através do programa Mercury (MACRAE *et al.*, 2006).

Os espectros e os parâmetros cristalográficos teóricos foram obtidos através do software SPARTAN'14 (SHAO *et al.*, 2006). Para o estudo do mecanismo de reação da síntese dos compostos **24** e **25**, os cálculos de acompanhamento foram realizados utilizando o método semiempírico, com o conjunto de bases PM6. A aquisição dos espectros vibracionais teóricos de o composto **24** foi realizada em fase gasosa, usando a teoria do funcional da densidade (DFT), com o método Becke-3-Lee Yang Parr (B3LYP) e conjunto de bases padrão 6-31G\* (RODRÍGUEZ-BECERRA *et al.*, 2010). O mesmo método e o mesmo conjunto de bases foram usados para obter os espectros de RMN teóricos e os parâmetros geométricos da estrutura molecular (comprimentos de ligação, ângulos de torção e diedro) do composto **24**, mas a geometria de equilíbrio foi previamente realizada em dimetilsulfóxido (DMSO), que foi o mesmo solvente utilizado nessas seções experimentais. Após a otimização da estrutura em DMSO, os espectros de RMN e os parâmetros geométricos foram adquiridos na fase gasosa.

O benznidazol foi adquirido da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). Todos os demais reagentes, meios de cultura e suplementos foram da Gibco ThermoFisher (Waltham, MA, EUA).

Todas as linhagens de células e bactérias utilizadas foram adquiridas da ATCC (Manassas, VA, EUA). Hemácias humanas foram adquiridas comercialmente da Innovative Research (Novi, MI, EUA), cat # IWB3CPDA1.

Os parasitos da cepa Tulahuen C2C4 LacZ de *T. cruzi* foram gentilmente doados pelo Prof. Adriano Andricopulo do Instituto de Física da USP-São Carlos, SP.

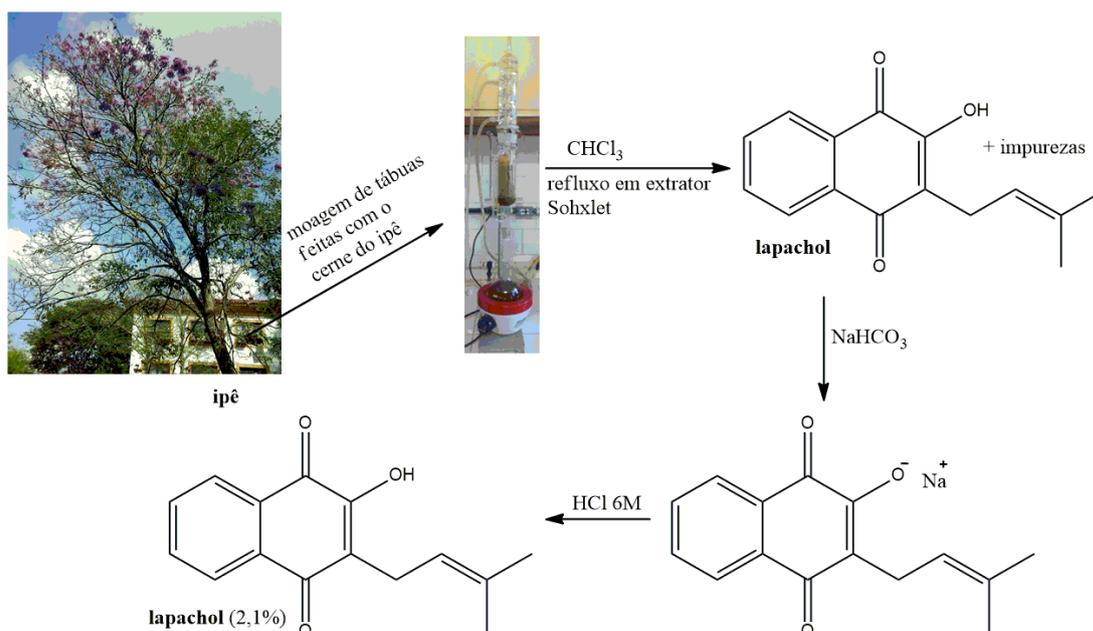
Medidas de absorbância e densidade ótica em microplacas foram realizadas em leitor TECAN Infinite F PLEX. Os experimentos de citometria foram realizados em citômetro de fluxo FACSCalibur (BD Biosciences), equipado com laser de argônio de 488 nm, e a emissão de compostos marcados fluoresceína. Imagens de microscopia confocal foram obtidas em um microscópio de fluorescência confocal invertido, Nikon

AIR-MP, equipado com lente objetiva de 60× por imersão em óleo, e as imagens obtidas foram processadas utilizando o software NIS Elements.

### 3.1. Extração do lapachol

Em um extrator de Soxhlet foram inseridos 200 gramas da serragem de ipê, envelopada em papel filtro. Um balão de fundo redondo de 1000 mL contendo 750 mL de clorofórmio foi acoplado ao Soxhlet, na presença de pedras de ebulição. Este aparato foi colocado sobre uma manta de aquecimento, com a qual submeteu-se o solvente ao refluxo durante 12 horas. Passado esse tempo, a solução apresentou coloração alaranjada. Em seguida, a solução foi dividida em duas frações de volumes iguais. Estas frações foram submetidas separadamente a um processo de partição em um funil de decantação de 1,0 L, contendo 250 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, o que fez com que a fase aquosa ficasse vermelha, cor característica do sal de sódio do lapachol. Após o recolhimento da fase aquosa, a fase orgânica foi submetida ao tratamento com a mesma solução alcalina por mais três vezes. À solução aquosa obtida neste processo foi adicionado gelo picado e a mistura foi neutralizada com solução de ácido clorídrico 6N, o que promoveu a precipitação do lapachol na forma de um sólido amarelo. Este sólido foi filtrado a vácuo sendo em seguida, dissolvido em acetato de etila. A solução obtida foi concentrada em placa de aquecimento e depois, mantida em repouso em um bécher. Após 7 dias, foram obtidos 4,2 gramas de lapachol na forma de cristais (Figura 14), o que corresponde a um rendimento de 2,1%, com o método utilizado. Tanto o ponto de fusão, quanto os dados espectroscópicos estão de acordo com o descrito na literatura (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013).

2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,3-di-hidronaftaleno-1,4-diona (**lapachol**): P.F. 139–142°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1,70 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,32 (d, 2H); 5,22 (t, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,76 (t, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,13 (d, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 17,88 (CH<sub>3</sub>); 22,62 (CH<sub>2</sub>); 25,74 (CH<sub>3</sub>); 119,66 (CH); 123,48 (C); 126,04 (CH); 126,76 (CH); 129,44 (C); 132,84 (CH); 132,91 (C); 133,82 (C); 134,83 (CH); 152,69 (C); 181,69 (C); 184,54 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3354; 1659; 1637; 1591; 1338; 1269; 1238; 1182; 1045; 935; 846; 719; 665; 580; 435.



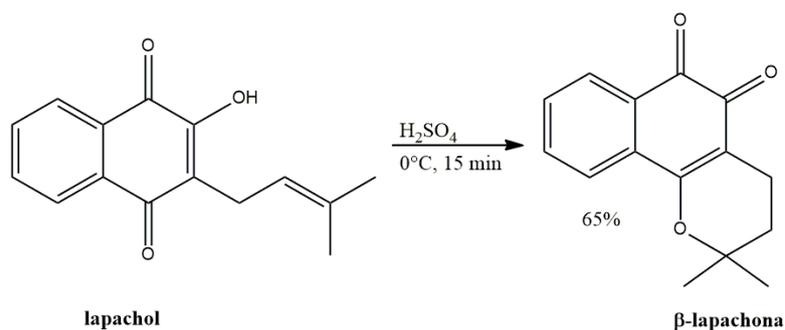
**Figura 14.** Esquema ilustrativo da metodologia empregada para a extração do lapachol.

### 3.2. Síntese da $\beta$ -lapachona

Em um erlenmeyer de 125 mL, imerso em banho de gelo, foram inseridos 20 mL de ácido sulfúrico fumegante. Em seguida, 4 gramas de lapachol foram adicionados ao meio, divididos em 7 porções, adicionadas de cinco em cinco minutos, sob agitação lenta com o auxílio de um bastão de vidro. Após cinco minutos adicionais de reação, a mistura foi neutralizada com solução saturada de carbonato de sódio, na presença de gelo picado, promovendo a precipitação de um sólido de cor laranja. A mistura foi filtrada à vácuo, em funil de buchner. Uma vez que o sólido retido permanecia com muita água, mesmo após 20 minutos no buchner, sob ação da bomba de vácuo, dissolveu-se o sólido em tolueno e removeu-se o excesso de água com sulfato de sódio. A solução foi concentrada em placa de aquecimento e deixada em repouso para ser recristalizada. Após duas semanas, foram obtidos 2,6 gramas de  $\beta$ -lapachona, o que corresponde a um rendimento de 65%, com o método utilizado. Tanto o ponto de fusão, como os dados espectroscópicos estão de acordo com os dados descritos na literatura (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013).

2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona ( $\beta$ -lapachona): P.F. 154–156°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD),  $\delta$  (ppm): 1,51 (s, 6H); 1,91 (t, 2H); 2,53 (t, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,98 (d, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, MeOD),  $\delta$  (ppm): 15,66 (CH<sub>2</sub>); 25,48 (CH<sub>3</sub>); 30, 97 (CH<sub>2</sub>); 79,59 (C); 112,35 (C); 123,90 (CH); 127,75 (CH); 129,99 (C); 130,64 (CH); 132,51 (C); 134,82 (CH); 162,72 (C); 178,48 (C);

179,55 (C). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2978; 2933; 1693; 1633; 1591; 1566; 1452; 1392; 1311; 1223; 1115; 1091; 927; 767; 721; 665; 526; 428. EM (IE):  $m/z$  242  $[\text{M}]^+$ ; 227; 214; 199; 181; 171; 159 (100%); 130; 102; 76.



**Figura 15.** Síntese da  $\beta$ -lapachona, a partir do lapachol.

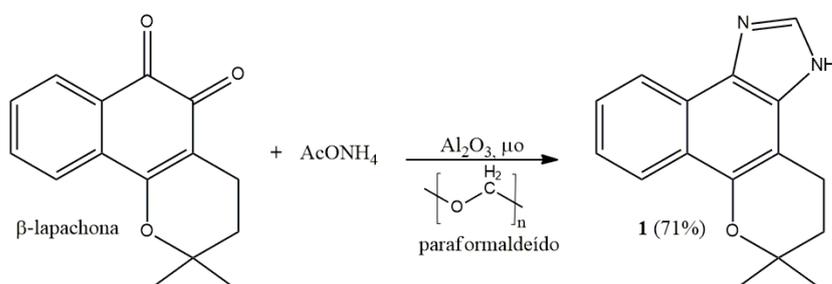
### 3.3 Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**1**)

Em um almofariz foram macerados 3,42 g de óxido de alumínio S (Riedel-de Haën AG), 1,58 g de acetato de amônio e 90 mg de paraformaldeído. Em seguida, foram adicionados 242 mg (1,0 mmol) de  $\beta$ -lapachona. A mistura foi novamente macerada e depois foi adicionada uma pequena quantidade de diclorometano, suficiente apenas para dissolver a  $\beta$ -lapachona. O recipiente foi coberto com um vidro relógio (para conter o material eventualmente projetado) e levado ao forno de micro-ondas doméstico, sob potência 20 (162.8 W), por 5 minutos.

O isolamento dos produtos foi realizado através de cromatografia líquida em coluna de fase estacionária normal (sílica-gel). Devido a presença de alumina na amostra, a própria amostra bruta obtida da reação foi utilizada como pastilha para este processo. A cromatografia foi realizada com um gradiente de polaridade do eluente, iniciando com n-hexano/acetato de etila 4:1 e, terminando em acetato de etila 100%, sendo acompanhada através de cromatografia de camada fina analítica (CCFA). A proporção de acetato de etila foi elevada rapidamente, até que não fossem mais observadas nas placas de CCFA manchas correspondentes aos subprodutos mais apolares, incluindo a  $\beta$ -lapachona. Em seguida, aplicou-se acetato de etila à coluna para a eluição do produto principal, o composto **1**, que pode ser observado nas placas através de uma mancha azul, revelada ao irradiá-las com luz de 254 nm. Após a cromatografia, as frações que continham o

composto **1** foram reunidas e concentradas em placa de aquecimento. Quando o volume da solução atingiu a marca de 200 mL, interrompeu-se o aquecimento e deixou-se a amostra em repouso, à temperatura ambiente para que ocorresse a cristalização do produto. Após quatro dias, o solvente residual foi removido e os cristais verdes formados foram lavados com uma pequena quantidade de n-hexano/acetato de etila 1:1. Ao final deste procedimento foram obtidos 180 mg do composto **1**, o que corresponde a um rendimento de 71%, com o método utilizado. Tanto o ponto de fusão, como os dados espectroscópicos estão de acordo com os dados anteriormente descritos na literatura (SILVA *et al.*, 2008).

6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**1**): P.F. 296–298°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,39 (s, 6H); 1,93 (t, 2H); 2,95 (m, 2H); 7,39 (t, 1H); 7,52 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,33 (m, 1H); 12,62 (s, 0,61H); 13,07 (s, 0,32H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 19,01 (CH<sub>2</sub>); 26,90 (CH<sub>3</sub>); 31,91 (CH<sub>2</sub>); 74,63 (C); 102,84 (C); 121,42 (CH); 122,55 (CH); 123,04 (C); 123,62 (CH); 126,13 (CH); 129,81 (C); 131,59 (C); 138,43 (CH); 144,55 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3058; 3051; 2970; 2943; 2811; 2788; 1602; 1587; 1452; 1433; 1367; 1253; 1153; 1118; 1055; 947; 818; 769; 650; 635; 603; 449. EM (IE): *m/z* 252 [M]<sup>+</sup>; 196 (100%); 168; 140; 115; 102; 76.



**Figura 16.** Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**1**).

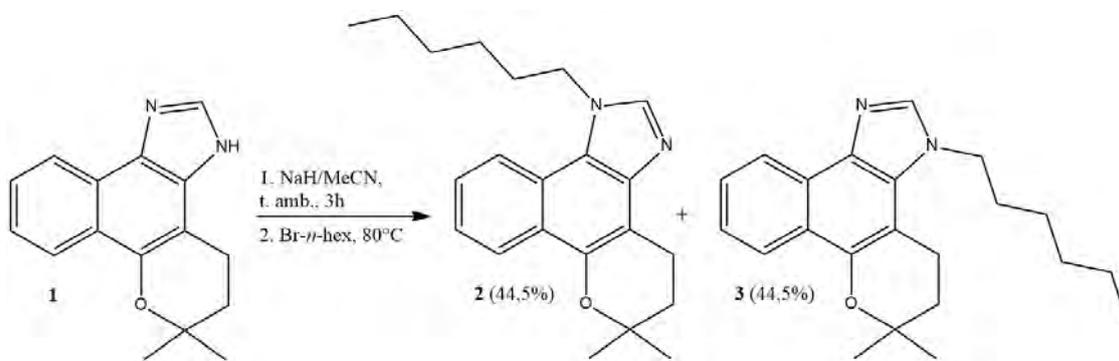
Alguns dos cristais obtidos foram enviados para realização da análise por difração de raio X.

### 3.4. Síntese dos nitro-imidazóis

#### 3.4.1. Alquilação do composto **1**

Em um tubo reator pyrex de 10 mL foram inseridos 50 mg (0,2 mmol) do composto **1**, 6 mL de acetonitrila anidra e 8 mg (0,2 mmol) de uma suspensão de hidreto

de sódio (60 %) em parafina. O tubo foi fechado e a mistura resultante foi submetida à agitação magnética em temperatura ambiente, durante 2 horas. Em seguida, foram adicionados 35  $\mu\text{L}$  (0,25 mmol) de bromo-hexano e a mistura foi submetida à temperatura de 80°C e agitação magnética durante 48 horas. Os produtos obtidos foram isolados em placa de cromatografia de camada fina preparativa (CCFP), utilizando uma mistura de n-hexano/acetato de etila (1:3). As amostras foram extraídas da sílica com acetato de etila. Este procedimento produziu 30 mg do composto **2** e 30 mg do composto **3**, o que corresponde a rendimentos de 44,5% para ambos os isômeros, com o método utilizado. Para ambos os compostos, tanto o ponto de fusão, como os dados espectroscópicos estão de acordo com os dados anteriormente descritos na literatura.



**Figura 17.** Síntese dos *N*-alquilimidazóis 1-hexil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**2**) e 3-hexil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**3**).

Numa das vezes em que esse procedimento foi realizado, algumas amostras de ambos os isômeros foram concentradas em rota-evaporador e deixadas em eppendorf, cobertas com papel alumínio, com pequenos furos, para que o solvente evaporasse espontaneamente. Este procedimento resultou em alguns cristais de ambos os compostos, os quais foram submetidos ao experimento de difração de raio X.

1-hexil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**2**): P.F. 125–128°C; UV (CH<sub>3</sub>CN; (ε)) λ<sub>max</sub> = 332 nm (2700). Infra-vermelho (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3409, 3144, 3083, 3010, 2973, 2924, 2844, 1666, 1652, 1605, 1588, 1486, 1451, 1367, 1257, 1161, 1120, 1056, 948, 770. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0,88 (t, 3H); 1,27-1,42 (m, 6H); 1,45 (s, 6H); 1,99 (t, 4H); 3,20 (t, 2H); 4,54 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 7,49 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,57 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,96 (s, 1H); 8,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 8,41 (d, 1H, J = 8,3 Hz). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 13,98 (CH<sub>3</sub>); 18,49 (CH<sub>2</sub>); 22,51 (CH<sub>2</sub>);

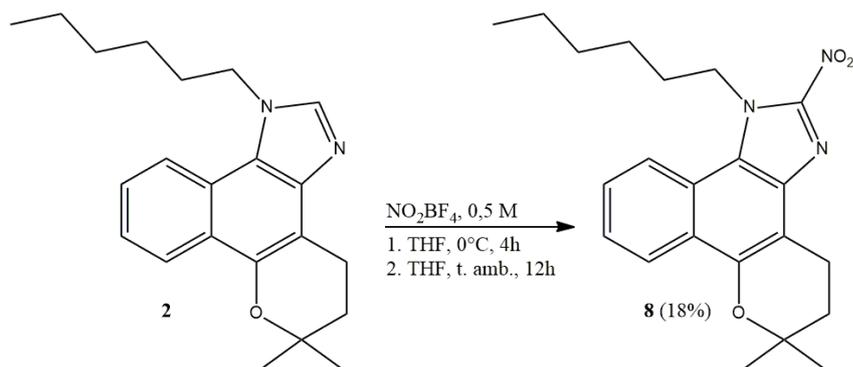
26,29 (CH<sub>2</sub>); 26,74 (2 CH<sub>3</sub>); 30,04 (CH<sub>2</sub>); 31,28 (CH<sub>2</sub>); 32,32 (CH<sub>2</sub>); 48,15 (CH<sub>2</sub>); 74,66 (C); 107,60 (C); 119,86 (CH); 120,75 (C); 121,18 (C); 123,46 (CH); 123,77 (CH); 124,52 (C); 125,98 (CH); 140,33 (C); 141,22 (CH); 145,15 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3076; 2978; 2958; 2920; 2854; 2360; 2341; 1674; 1624; 1591; 1487; 1379; 1361; 1327; 1211; 1163; 1082; 933; 837; 765; 638; 555; 455.

3-hexil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**3**): P.F. 126–129°C; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,30-1,40 (m, 6H); 1,46 (s, 6H); 1,88 (qui, 2H); 1,98 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,19 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 4,36 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 7,44 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,57 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 13,98 (CH<sub>3</sub>); 19,62 (CH<sub>2</sub>); 22,53 (CH<sub>2</sub>); 26,43 (CH<sub>2</sub>); 26,54 (2 CH<sub>3</sub>); 31,35 (CH<sub>2</sub>); 32,37 (CH<sub>2</sub>); 32,53 (CH<sub>2</sub>); 47,04 (CH<sub>2</sub>); 73,60 (C); 101,59 (C); 121,28 (CH); 122,40 (CH); 123,57 (2 C); 123,93 (CH); 126,44 (CH); 128,80 (C); 133,41 (C); 140,43 (CH); 145,9 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3068; 2952; 2929; 2850; 1720; 1643; 1626; 1581; 1494; 1456; 1363; 1317; 1247; 1167; 1116; 1043; 995; 943; 885; 823; 764; 651; 626; 459.

### 3.4.2. Nitração do *N*-alquilimidazol composto 2

Em um balão de 15 mL foram dissolvidos 33,6 mg (0,1 mmol) do *N*-alquilimidazol 2 em 3 mL de tetraidrofurano anidro. Após a dissolução, a mistura foi resfriada à 0°C e adicionou-se 200  $\mu$ L de solução 0,5 M de tetraflúorborato de nitrônio em sulfolano. A mistura permaneceu em agitação a 0°C durante 4 horas. Em seguida, deixou-se a temperatura da mistura se equilibrar com a temperatura ambiente e a mistura permaneceu em agitação por 12 horas adicionais. Todo este procedimento foi feito sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. Ao final deste processo, o solvente foi evaporado e a mistura obtida foi submetida a uma partição em acetato de etila/água, resultando em 7 mg do nitro-imidazol **8**, após a evaporação do solvente, o que corresponde a um rendimento de 18%, com o método utilizado.

1-hexil-6,6-dimetil-2-nitro-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**8**): P.F. não determinado (n.d.); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 0,86 (t, 3H); 1,18 (m, 8H); 1,33 (s, 6H); 1,40 (s, 3H); 1,44 (t, 3H); 1,98 (m, 2H); 2,15 (t, 2H); 2,15 (qui, 1H); 2,57 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 7,42 (t, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,60 (t, 1H); 8,06 (d, 1H). IV (cm<sup>-1</sup>): . EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 404,1939 [M + Na]<sup>+</sup> (calculado: 404,1944).

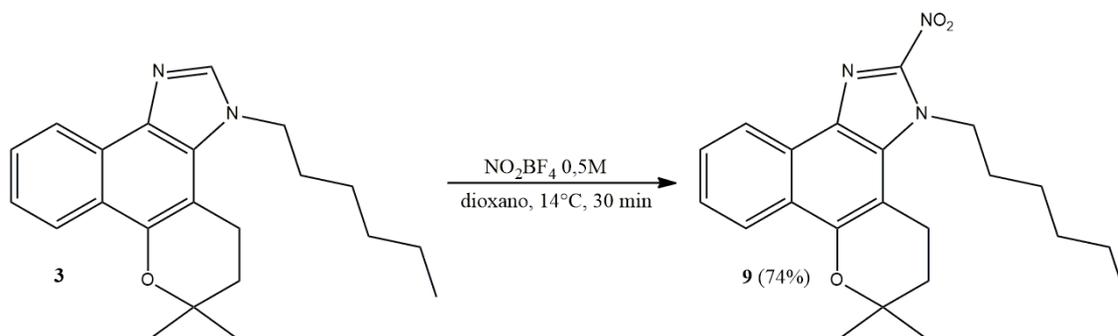


**Figura 18.** Síntese do 1-hexil-6,6-dimetil-2-nitro-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**8**).

### 3.4.3. Nitração do *N*-alquilimidazol **3**

Em um balão de 15 mL foram dissolvidos 33,6 mg (0,1 mmol) do *N*-alquilimidazol **3** em 3 mL de 1,4-dioxano anidro. Após a dissolução, a mistura foi resfriada à 14°C e adicionou-se 200 µL de solução 0,5 M de tetraflúorborato de nitrônio em sulfolano. A mistura permaneceu em agitação durante 30 minutos, a 12°C. Em seguida, deixou-se a temperatura da mistura se equilibrar com a temperatura ambiente. Todo este procedimento foi feito sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. Ao final deste processo, o solvente foi evaporado e a mistura obtida foi submetida a uma partição em acetato de etila/água, resultando em 36 mg do nitro-imidazol **9**, após a evaporação do solvente, o que corresponde a um rendimento de 74%, com o método utilizado.

3-hexil-6,6-dimetil-2-nitro-1,2,3,4,5,6-hexa-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**9**): P.F. 82–87°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0,83 (t, 6H); 1,18 (s, 6H); 1,27 (m, 7H); 1,35 (m, 3H); 1,42 (s, 6H); 1,73 (d, 2H); 1,84 (qui, 2H); 1,95 (t, 2H); 3,11 (t, 2H); 4,74 (t, 2H); 7,48 (t, 1H); 7,57 (t, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,53 (d, 1H);. RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 13,92 (CH<sub>3</sub>); 19,44 (CH<sub>2</sub>); 22,49 (CH<sub>2</sub>); 26,14 (CH<sub>2</sub>); 26,45 (CH<sub>3</sub>); 29,70 (CH<sub>2</sub>); 31,21 (CH<sub>2</sub>); 32,01 (CH<sub>2</sub>); 47,76 (CH<sub>2</sub>); 74,66 (C); 100,31 (C); 122,10 (CH); 122,92 (CH); 125,44 (C); 126,25 (CH); 126,66 (C); 127,89 (CH); 130,60 (C); 132,59 (C); 145,95 (C); 150,86 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 2954; 2919; 2852; 1724; 1581; 1479; 1460; 1315; 1240; 1215; 1166; 1118; 1060; 946; 856; 767; 717; 651; 601; 416. EM (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH):. *m/z* 404 [M + Na]<sup>+</sup> (calculado: 404). *m/z* 382 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 382).



**Figura 19.** Síntese do 3-hexil-6,6-dimetil-2-nitro-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol (**9**).

### 3.5. Síntese e derivatização do 2-acetilimidazol (**6**)

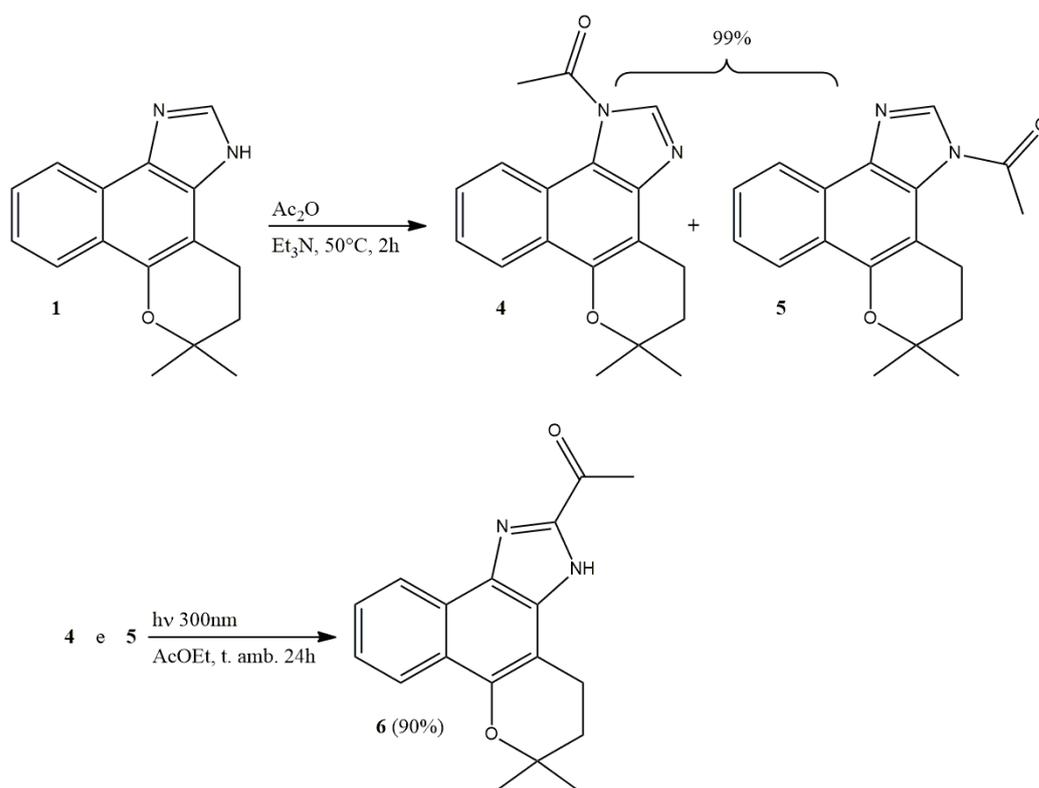
#### 3.5.1. *N*-acetilação do composto **1** e fotoisomerização dos intermediários *N*-acetilados

Em um balão de fundo redondo, de 25 ml, foram dissolvidos 176,3 mg do composto **1** em 6 ml de anidrido acético, sobre esta solução adicionou-se 0,6 ml de trietilamina. A mistura foi mantida sob agitação durante 3 horas, a 50°C. Após essa etapa, a mistura foi vertida em um bécher de 100 mL, contendo solução fria (aproximadamente 5°C) de bicarbonato de sódio 5%. Em seguida, o pH foi ajustado com bicarbonato de sódio para um valor entre 7 e 8, formando um precipitado de cor parda. O precipitado foi filtrado em funil de Büchner e depois de estar aparentemente seco foi pesado, conferindo 205 mg de material sólido. O precipitado formado, sem purificação prévia, foi dividido em dois tubos pyrex e dissolvido em 35 mL de acetato de etila, grau espectroscópico, em cada tubo. A solução obtida foi irradiada com luz ultravioleta de comprimento de onda de 300 nm, no reator fotoquímico Rayonet, por 24 horas, em batelada. A solução que antes da irradiação era praticamente incolor ficou amarela. Esta solução amarela foi usada para preparo de uma pastilha e o produto principal obtido foi isolado através de cromatografia líquida em coluna, em fase normal (sílica-gel), com eluente formado por hexano/acetato de etila (7:3). Após evaporação das amostras contendo o produto principal, foram obtidos 188 mg do 2-acetilimidazol **6** (90% de rendimento para as duas etapas), na forma de um sólido amarelo.

1-acetil-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]chromeno[5,6-*d*]imidazol (**4**): EM (IES):  $m/z$  295 [M+H]<sup>+</sup>.

3-acetil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]chromeno[5,6-d]imidazol (5): EM (IES):  $m/z$  295  $[M+H]^+$ .

1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)etanona (6): P.F. 205–215°C; UV-Vis (MeOH)  $\lambda$  / nm 208, 234, 288, 370. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,40 (s, 6H); 1,92 (t, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,95 (t, 1,5H); 3,06 (t, 0,70H); 7,51 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 8,14 (t, 1H); 8,42 (d, 0,7H); 8,55 (d, 0,3H); 13,53 (s, 0,7H); 14,04 (s, 0,3H);. RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,54 (CH<sub>2</sub>); 18,98 (CH<sub>2</sub>); 26,27 (CH<sub>3</sub>); 26,45 (CH<sub>3</sub>); 26,87 (CH<sub>3</sub>); 31,64 (CH<sub>2</sub>); 32,00 (CH<sub>2</sub>); 74,93 (C); 75,95 (C); 102,66 (C); 108,06 (C); 121,34 (C); 121,65 (CH); 122,83 (CH); 124,43 (C); 125,11 (CH); 125,28 (C); 125,53 (C); 125,96 (CH); 126,60 (CH); 126,86 (C); 127,23 (CH); 132,94 (C); 140,51 (C); 145,11 (C); 146,40 (C); 147,12 (C); 147,58 (C); 190,12 (C); 190,69 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3413; 3246; 3062; 2974; 2924; 1672 (C=O); 1585; 1490; 1434; 1348; 1240; 1161; 1126; 1062; 997; 946; 885; 763; 694; 649; 588; 547; 462. EM (IES):  $m/z$  294  $[M]^+$ .



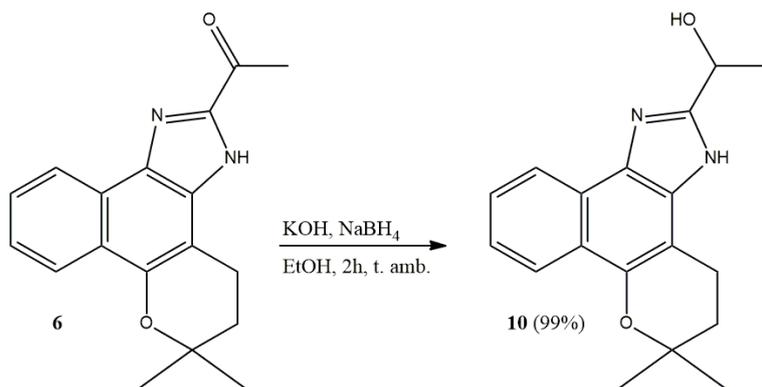
**Figura 20.** Síntese do 1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)etanona (6).

### 3.5.2. Redução da carbonila cetônica do 2-acetilimidazol 6

### 3.5.2.1. Redução com NaBH<sub>4</sub>

Em um tubo reator pyrex de 10 mL de foram dissolvidos 30 mg do composto **6** em 5 mL de metanol e, em seguida, foram adicionados 2 mg de hidróxido de potássio e 28 mg de borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>). A mistura foi mantida em agitação magnética por duas horas, em temperatura ambiente. O metanol foi evaporado em aparelho rota-evaporador e o sólido obtido foi novamente dissolvido em acetato de etila. Com a solução orgânica formada foi realizada uma partição com água, para remoção do material inorgânico. A fase orgânica da partição foi recolhida, e a água remanescente foi removida com sulfato de sódio anidro. Após a evaporação do acetato de etila em rota-evaporador, foram obtidos 30 mg do imidazol hidroxilado **10**, totalizando um rendimento de 99%.

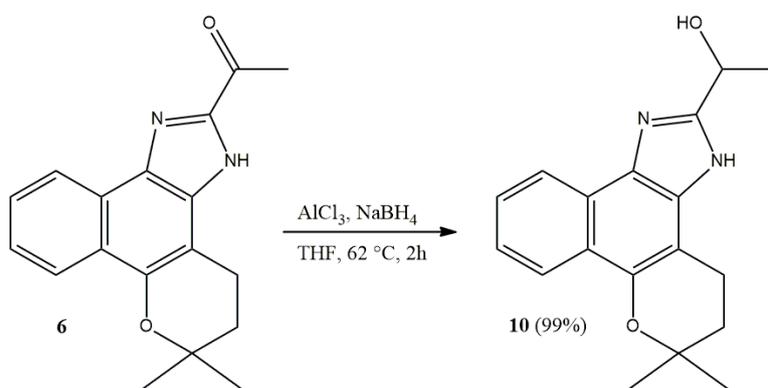
1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)etanol: (**10**): P.F. 235–239°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,37 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,55 (dd, 3H); 1,90 (m, 2H); 2,94 (t, 1H); 3,00 (t, 1H); 4,98 (m, 1H); 5,62 (d, 0,5H); 5,73 (d, 0,5H); 7,35 (td, 1H); 7,48 (t, 1H); 8,09 (t, 1H); 8,28 (d, 0,5H); 8,37 (d, 0,5H); 12,38 (s, 0,5H); 12,82 (s, 0,5H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,80 (CH<sub>2</sub>); 19,19 (CH<sub>2</sub>); 23,50 (CH<sub>3</sub>); 26,89 (CH<sub>3</sub>); 26,94 (CH<sub>3</sub>); 27,00 (CH<sub>3</sub>); 31,96 (CH<sub>2</sub>); 32,28 (CH<sub>2</sub>); 56,50 (C); 56,66 (C); 74,29 (C); 74,51 (C); 103,06 (C); 108,24 (C); 121,15 (C); 121,38 (CH); 121,62 (CH); 122,45 (CH); 122,58 (CH); 122,73 (C); 122,86 (C); 123,25 (CH); 123,47 (CH); 125,69 (CH); 125,96 (CH); 126,19 (CH); 130,41 (C); 131,06 (C); 139,36 (C); 143,47 (C); 144,18 (C); 155,11 (C); 156,65 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3167; 3135; 3068; 2973; 2927; 1587; 1438; 1369; 1338; 1300; 1238; 1163; 1103; 1059; 1041; 951; 885; 763; 652; 592; 530; 447. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 297,1587 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 297,1603).



**Figura 21.** Reação de redução do composto **6** com hidreto de sódio. Síntese do 1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenczo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)etanol (**10**).

### 3.5.2.2. Redução com $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$

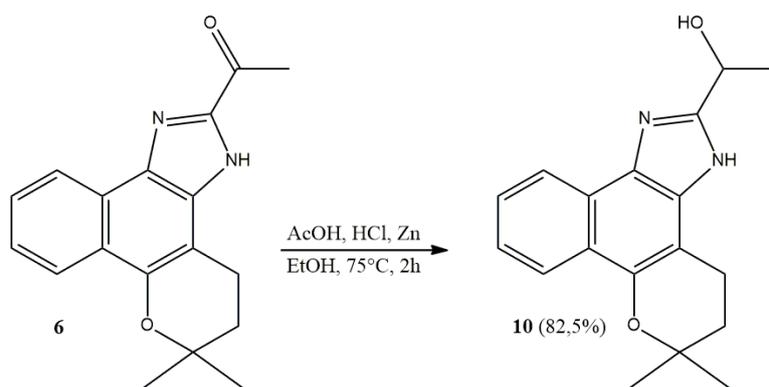
Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 30 mg do composto **6**, 23 mg de cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ) e 17 mg de boro-hidreto de sódio. O tubo foi lacrado com lacre de alumínio e tampa de borracha e, através de uma seringa, foram inseridos 3 mL de tetraidrofurano anidro. O ar dentro do tubo foi trocado por nitrogênio e a mistura foi submetida à agitação magnética, a  $62^\circ\text{C}$ , por 45 minutos. Após esse período, foi feita uma análise em CCF, na qual verificou-se a formação de três produtos, sendo um deles o imidazol hidroxilado **10**, além de outros dois produtos, apresentando  $R_f$  maiores do que o primeiro. A mistura foi novamente submetida à reação, nas mesmas condições por mais uma hora e quinze minutos, totalizando duas horas de reação. Depois, novamente foi feita uma análise em CCF e verificou-se o único produto remanescente era o imidazol hidroxilado **10**, além de uma pequena quantidade do composto **6**. O isolamento do produto obtido foi feito de forma semelhante ao descrito no tópico 3.5.2.1, assim como a massa de produto obtida também foi de 30 mg, perfazendo o rendimento de 99%.



**Figura 22.** Reação de redução do composto **6** com hidreto de sódio e cloreto de alumínio.

### 3.5.2.3. Redução via reação de Clemmensen

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 5 mL de etanol, 250  $\mu$ L de ácido acético, 10  $\mu$ L ácido clorídrico 6N e 30 mg do composto **6**. O tubo foi fechado e a mistura foi agitada e aquecida a 75 °C e, em seguida, retirada do aquecimento até que a temperatura chegasse a 50 °C. O tubo foi aberto e foram adicionados 7 mg de zinco em pó. Em seguida, o tubo foi novamente fechado e submetido ao aquecimento, a 75 °C. Este procedimento de adição de zinco foi repetido por mais nove vezes, num intervalo de uma hora e quarenta e cinco minutos, totalizando uma adição de 70 mg deste metal à mistura. Após a última adição, a mistura foi mantida sob aquecimento e agitação por quinze minutos adicionais. A mistura obtida foi filtrada e, em seguida, o isolamento prosseguiu de forma semelhante ao descrito no tópico 3.5.2.1. A massa de produto obtida foi de 25 mg, perfazendo o rendimento de 82,5%.

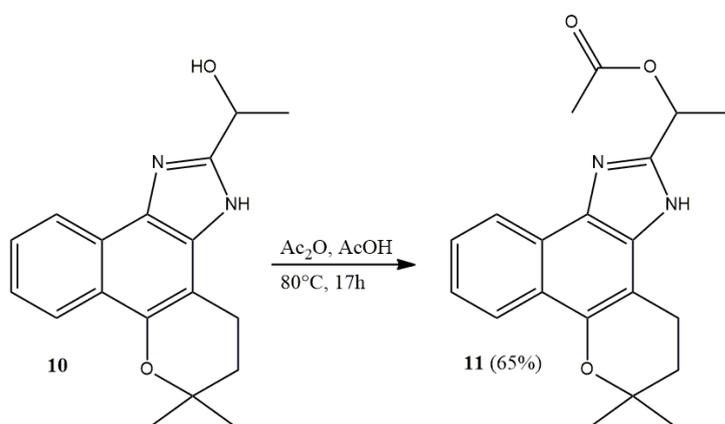


**Figura 23.** Reação de redução do composto **6**, via redução de Clemmensen.

### 3.5.3. Acetilação do composto **10**

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 30 mg do composto **10**, 1 mL de anidrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) e 2 mL de ácido acético ( $\text{AcOH}$ ). O tubo foi fechado e a mistura foi submetida à agitação magnética durante 17 horas, a 80°C. As análises em CCF indicaram a formação de um único produto, restando uma pequena quantidade do composto **10**. O produto obtido foi isolado em CCFP, com uma mistura 1:3 de hexano/acetato de etila como eluente. A massa de produto obtida foi de 22 mg. Após análises, verificou-se que o produto formado é proveniente da acetilação da hidroxila do composto **10**. Desta forma, o rendimento da reação foi de 65%.

1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)acetato de etila (**11**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,37/1,39 (s, 6H); 1,68 (d, 3H); 1,94 (m, 2H); 2,07/2,09 (s, 3H); 2,93 (t, 1,2H); 3,01 (t, 0,7H); 6,04 (qua, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 8,11 (m, 1H); 8,24 (d, 0,4H); 8,30 (d, 0,6H); 12,64 (s, 0,6H); 13,04 (s, 0,4H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,75 (CH<sub>2</sub>); 19,12 (CH<sub>2</sub>); 19,67 (CH<sub>3</sub>); 19,88 (CH<sub>3</sub>); 21,50 (CH<sub>3</sub>); 26,87 (CH<sub>3</sub>); 26,93 (CH<sub>3</sub>); 31,86 (CH<sub>2</sub>); 32,20 (CH<sub>2</sub>); 66,80 (CH); 66,87 (CH); 74,47 (C); 74,75 (C); 102,77 (C); 108,23 (C); 120,99 (C); 121,44 (CH); 122,52 (CH); 122,76 (CH); 123,01 (C); 123,33 (C); 123,67 (CH); 124,03 (CH); 125,97 (CH); 126,21 (C); 126,26 (CH); 126,19 (CH); 130,72 (C); 131,10 (C); 139,29 (C); 143,84 (C); 144,82 (C); 149,37 (C); 150,73 (C); 170,19 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3166; 3136; 3068; 2973; 2927; 1587; 1438; 1369; 1338; 1300; 1238; 1162; 1103; 1059; 950; 885; 763; 651; 530; 447. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 339,1705 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 339,1708).



**Figura 24.** Acetilação do composto **10**.

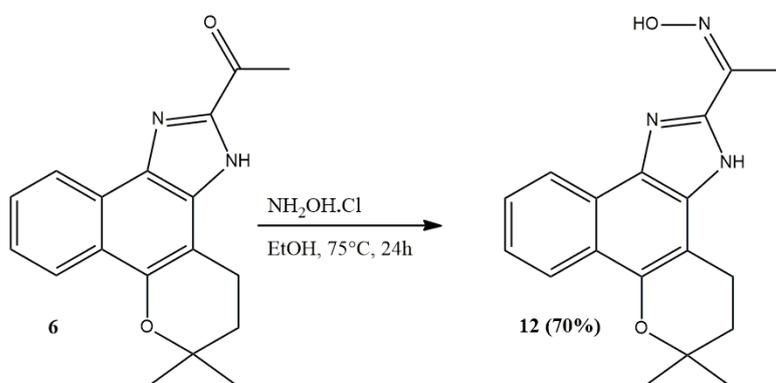
#### 3.5.4. Reação entre o composto **10** e cloreto de tosila

Em um tubo reator de vidro, de 15 mL, foram inseridos 30 mg do composto **10** e 22 mg de cloreto de tosila (Cl-Ts). O tubo foi lacrado e o ar interno foi trocado por N<sub>2</sub>. Foram adicionados à mistura 3 mL de acetonitrila anidra e 10  $\mu$ L de trietilamina. A mistura permaneceu em agitação magnética, a 75°C, durante 36 horas. Com a mistura obtida realizou-se uma partição em acetato de etila e água. A fase orgânica foi recolhida, o solvente evaporado e uma alíquota da amostra obtida foi enviada para análise em CLAE-EM. Os produtos obtidos não foram isolados ao prazo de entrega deste trabalho.

### 3.5.5. Síntese da oxima **12**

Em um tubo reator de pyrex, 10 mL, foram dissolvidos 30 mg (0.1 mmol) do composto **6** em 5 mL de etanol e depois foram adicionados 35 mg (0.45 mmol) de cloridrato de hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ). A mistura permaneceu em agitação a  $75^\circ\text{C}$ , durante 24 horas. Os produtos foram isolados em coluna cromatográfica de fase normal, com hexano/acetato de etila (7:3) como eluente, fornecendo 22 mg do composto **12**, o que corresponde a um rendimento de 70%.

(*IZ*)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)etanona oxima (**12**): P.F.  $253\text{--}256^\circ\text{C}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1,40 (s, 6H); 1,93 (t, 2H); 2,36 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 7,43 (t, 1H); 7,54 (t, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,44 (m, 1H); 11,45 (s, 1H); 12,73 (sl, 0,6H); 13,21 (sl, 0,4H). RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 11,78 ( $\text{CH}_3$ ); 18,98 ( $\text{CH}_2$ ); 22,56 ( $\text{CH}_2$ ); 26,92 ( $\text{CH}_3$ ); 29,49 ( $\text{CH}_2$ ); 31,96 ( $\text{CH}_2$ ); 60,43 (C); 63,54 (C); 70,23 (C); 74,72 (C); 121,62 (CH); 122,58 (CH); 124,12 (CH); 126,25 (CH); 143,49 (C); 146,57 (C); 148,40 (C); 153,50 (C); 163,38 (C); 172,70 (C). IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3419; 3066; 2981; 2885; 2848; 2771; 2688; 2511; 2360; 1614; 1589; 1483; 1442; 1373; 1338; 1261; 1165; 1124; 1028; 968; 918; 873; 767; 703; 482; 441. EMAR (IES+,  $\text{MeOH-H}_2\text{O-0.1\%AcOH}$ ):  $m/z$  310,1555 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (calculado: 310,1555).



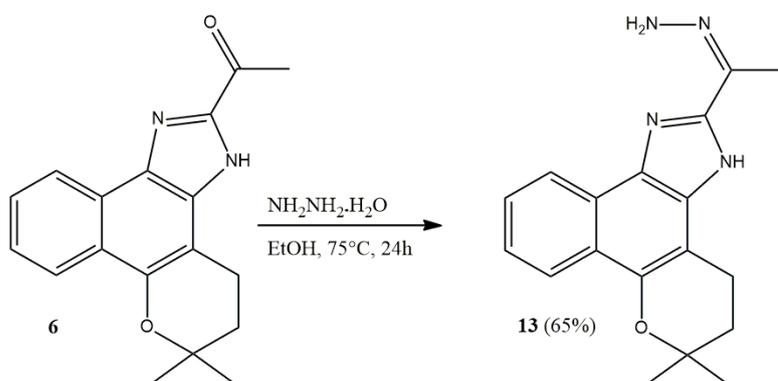
**Figura 25.** Síntese da oxima **12**.

### 3.5.6. Síntese da hidrazona **13**

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram dissolvidos 30 mg (0.1 mmol) do composto **6** em 5 mL de etanol e depois foram adicionados 20  $\mu\text{L}$  de hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ). A mistura permaneceu em agitação a  $75^\circ\text{C}$ , durante 24 horas. Os produtos obtidos foram isolados em CCFP, com uma mistura 1:1 de hexano/acetato de

etila como eluente, fornecendo 20 mg do composto **13**, o que corresponde a um rendimento de 65%.

(*IZ*)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)etanona hidrazona (**13**): P.F. 252–256°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,41/1,42 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 2,56 (m, 3H); 3,05 (m, 2H); 7,46 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,41 (2, 0,6H); 8,63 (2, 0,3H); 13,06 (s, 0,5H); 13,55 (sl, 0,3H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 15,10 (CH<sub>3</sub>); 18,68 (CH<sub>2</sub>); 19,23 (CH<sub>2</sub>); 26,92 (CH<sub>3</sub>); 31,83 (CH<sub>2</sub>); 32,14 (CH<sub>2</sub>); 74,68 (C); 75,06 (C); 102,91 (C); 108,07 (C); 121,10 (C); 121,50 (CH); 122,69 (CH); 123,50 (C); 124,27 (CH); 124,90 (CH); 126,13 (CH); 126,33 (C); 126,72 (CH); 132,28 (C); 132,61 (C); 140,38 (C); 144,33 (C); 146,26 (C); 147,28 (C); 148,22 (C); 151,55 (C). EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 309,1720 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 309,1715).



**Figura 26.** Síntese da hidrazona **13**.

### 3.5.7. Série de reações de Claisen-Schmidt com o composto **6**

Todas as reações de Claisen-Schmidt com o composto **6** foram realizadas seguindo o mesmo método: em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram dissolvidos 30 mg do composto **6** em 5 mL de etanol e adicionados 7 mg de KOH. A mistura foi submetida a agitação magnética durante uma hora e, logo após, adicionou-se 0.6 mmol do aldeído correspondente (benzaldeído, *para*-tolualdeído, cinamaldeído, furfuraldeído e acetaldeído), deixando a reação em andamento em temperatura de 70°C, durante 72 horas. Após refrigeração brusca da amostra, formaram-se precipitados nas reações com benzaldeído, *para*-tolualdeído e cinamaldeído, os quais foram filtrados em funil de buchner. Este procedimento resultou em 28 mg do composto **14** (reação com benzaldeído), na forma de um sólido laranja, 29 mg do composto **15** (reação com *para*-

tolualdeído), na forma de um sólido laranja, e 24,5 mg do composto **16** (reação com cinamaldeído), na forma de sólidos de coloração vermelha, correspondendo aos rendimentos de 75, 73 e 60%, respectivamente.

(2*E*)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**14**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,42 (s, 6H); 1,95 (t, 2H); 3,00 (t, 1,3H); 3,13 (m, 0,5H); 7,51 (m, 3,5H); 7,65 (m, 0,7H); 7,82–8,00 (m, 2,7H); 8,15 (d, 1H); 8,23 (d, 0,7H); 8,53 (d, 0,65H); 8,60 (d, 0,25H); 13,75 (s, 0,6H); 14,27 (s, 0,2H). IV (cm<sup>-1</sup>): 3346; 3055; 2922; 2850; 2540; 1708; 1660; 1487; 1446; 1340; 1238; 1161; 1105; 978; 875; 765; 683; 648; 569; 521; 482. (IES+, AcOEt-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH):  $m/z$  383,1752 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 383,1759).

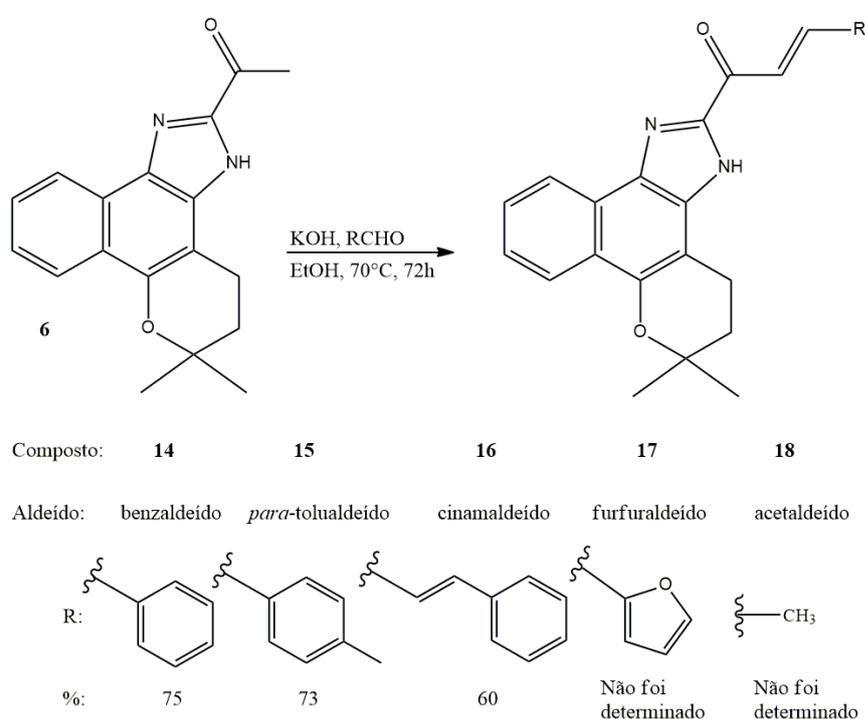
(2*E*)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**15**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,41 (s, 6H); 1,95 (t, 2H); 2,37 (s, 1,1H); 2,99 (t, 3H); 7,31 (d, 2H); 7,53 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,77 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 8,16 (m, 2H); 8,52 (d, 0,5H); 13,72 (s); 14,24 (s). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,89 (CH<sub>2</sub>); 21,60 (CH<sub>3</sub>); 26,88 (CH<sub>3</sub>); 31,63 (CH<sub>2</sub>); 70,21 (C); 75,65 (C); 102,74 (C); 121,52 (CH); 121,87 (CH); 122,90 (CH); 124,54 (C); 125,38 (CH); 126,78 (C); 127,39 (CH); 129,27 (CH); 130,27 (CH); 132,30 (C); 133,34 (C); 141,49 (C); 143,38 (CH); 147,31 (C); 147,97 (C); 179,55 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3325; 3246; 2922; 2850; 1732; 1643; 1581; 1483; 1435; 1332; 1215; 1165; 1124; 1076; 970; 808; 763; 736; 698; 653; 497; 482; 453. EMAR (IES+, AcOEt-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH):  $m/z$  397,1898 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 397,1916).

(2*E*,4*E*)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona (**16**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,43 (s, 6H); 1,96 (t, 2H); 3,00 (s, 1,4H); 3,11 (t, 6H); 7,26 (m, 0,4H); 7,30 (m, 0,6H); 7,37 (m, 1H); 7,44 (m, 3H); 7,54 (m, 1H); 7,66 (d, 3H); 7,72–7,84 (m, 2H); 8,17 (d, 1H); 8,48 (d, 0,7H); 8,62 (d, 0,3H); 13,70 (s, 0,7H); 14,22 (s, 0,3H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,57 (CH<sub>2</sub>); 18,91 (CH<sub>2</sub>); 26,89 (CH<sub>3</sub>); 31,65 (CH<sub>2</sub>); 32,03 (CH<sub>2</sub>); 75,01 (C); 75,59 (C); 102,76 (C); 108,04 (C); 121,29 (C); 121,70 (CH); 122,93 (CH); 123,08 (CH); 124,53 (C); 125,62 (C); 125,65 (C); 125,97 (CH); 126,12 (CH); 126,21 (CH); 126,69 (CH); 126,86 (C); 127,38 (CH); 127,91 (CH); 127,98 (CH); 128,03 (CH); 129,22 (CH); 129,40 (CH); 129,55 (CH); 129,74 (CH); 129,81 (CH); 131,71 (CH); 133,30 (C); 133,38 (C); 133,62 (C); 140,89 (C); 142,50 (CH); 142,89 (CH); 143,87 (CH); 144,45 (C);

145,30 (C); 147,43 (C); 147,89 (C); 153,71 (CH); 179,66 (C) ; 180,18 (C). EMAR (IES+, AcOEt-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 409,1891 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 409,1916).

(2E)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]chromeno[5,6-d]imidazol-2-il)-3-(2-fúril)prop-2-en-1-ona (**17**): P.F. n.d.; EMAR (IES+, AcOEt-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 373,1528 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 373,1546).

(2E)-1-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]chromeno[5,6-d]imidazol-2-il)but-2-en-1-ona (**18**): P.F. n.d.; EMAR (IES+, AcOEt-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 321,1641 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 321,1597).



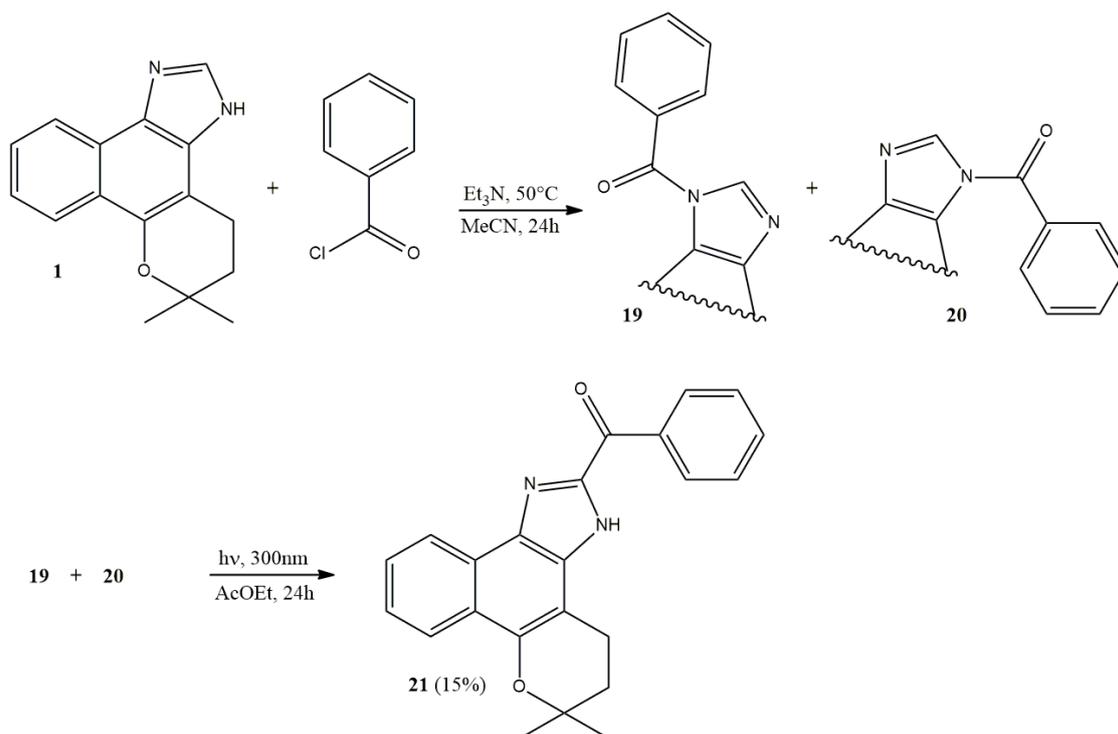
**Figura 27.** Série de reações de Claisen-Schmidt com o composto **6**.

### 3.6. Síntese do 2-benzoilimidazol (**21**)

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 25,2 mg (0,1 mmol) do composto **1**, 5 mL de acetonitrila anidra, 35 µL de cloreto de benzoíla e 21 µL de trietilamina. A mistura foi mantida sob agitação durante 24 horas, a 50°C. Após essa etapa, a mistura foi vertida em um bécher de 50 mL contendo solução fria (aproximadamente 5°C) de bicarbonato de sódio 5%. Em seguida, o pH foi ajustado com bicarbonato de sódio para um valor entre 7 e 8, formando um precipitado de cor parda. Buscou-se filtrar o precipitado, no entanto, o mesmo ficou aderido nas paredes do bécher.

Por isso, adicionou-se acetato de etila, o que dissolveu completamente o precipitado e fez-se uma partição. A fase orgânica foi recolhida e a água residual do solvente foi removida com sulfato de sódio. O volume desta solução orgânica foi reduzido para cerca de 30 mL, através da evaporação do solvente em aparelho rotaevaporador. A solução obtida foi dividida igualmente em dois tubos de quartzo, de 20 mL, e irradiadas com luz ultravioleta de comprimento de onda, de 300 nm, no reator fotoquímico Rayonet, por 24 horas, em batelada. A solução que antes da irradiação era praticamente incolor ficou amarela. Esta solução amarela foi usada para preparo de uma pastilha e o produto principal obtido foi isolado através de cromatografia líquida em coluna, em fase normal, com eluente formado por hexano/acetato de etila (7:3). Após evaporação das amostras contendo o produto principal, foram obtidos 5,3 mg do composto **21**, na forma de um sólido amarelo, o que corresponde a um rendimento de 15% para as duas etapas.

(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)(fenil)metanona (**21**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,41/1,42 (s, 6H); 1,96 (m, 2H); 3,02 (t, 1,6H); 3,10 (t, 0,7H); 7,52 (t, 1H); 7,63 (m, 3H); 7,72 (t, 1H); 8,17 (t, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,58–8,67 (m, 3H); 13,76 (s, 0,7H); 14,29 (s, 0,3H);. RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,56 (CH<sub>2</sub>); 18,99 (CH<sub>2</sub>); 26,91 (CH<sub>3</sub>); 31,67 (CH<sub>2</sub>); 31,97 (CH<sub>2</sub>); 75,10 (C); 75,61 (C); 102,65 (C); 108,06 (C); 121,80 (CH); 122,91 (CH); 124,58 (C); 125,36 (CH); 126,92 (C); 127,37 (CH); 128,84 (CH); 131,28 (CH); 132,69 (C); 133,54 (CH); 136,79 (C); 141,07 (C); 146,07 (C); 147,91 (C); 181,42 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3255; 2968; 2933; 1634; 1626; 1593; 1496; 1483; 1442; 1330; 1255; 1203; 1161; 1120; 1018; 952; 904; 877; 756; 696; 665; 648; 600; 565; 453; 418. EM (IE): *m/z* 356 [M]<sup>+</sup>; 327; 313; 300; 272; 105 (100%); 77.



**Figura 28.** Síntese do 2-benzoilimidazol (**21**).

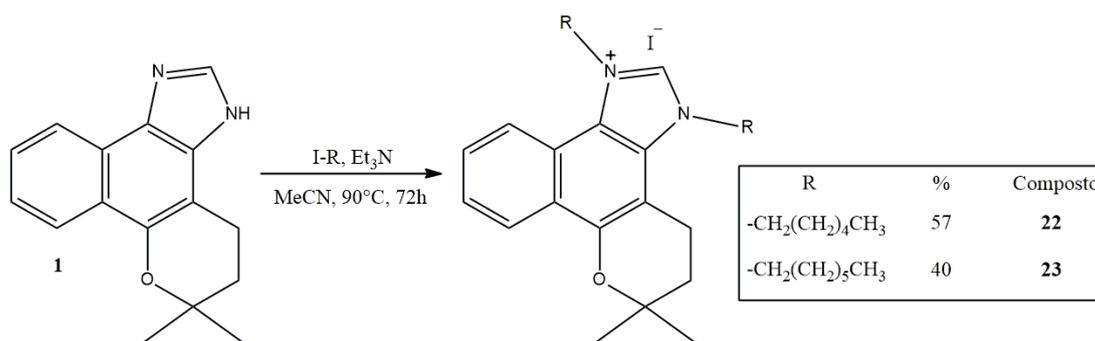
### 3.7. Síntese dos dialquilimidazóis **22** e **23**

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 201,6 mg (0,8 mmol) do composto **1**, 56  $\mu\text{L}$  (0,8 mmol) de trietilamina anidra, 472  $\mu\text{L}$  (3,2 mmol) de 1-iodohexano e 20 mL de acetonitrila anidra. O tubo foi fechado e a mistura foi agitada a  $90^\circ\text{C}$ , por 72 horas. Em seguida, a acetonitrila foi evaporada e a amostra foi dissolvida em acetato de etila. Com esta solução, realizou-se uma partição com água destilada. A fase orgânica foi recolhida e removeu-se a água residual com sulfato de sódio. Com a fase orgânica da partição foi realizada uma cromatografia em coluna com hexano/acetato de etila (1:3) como eluente, resultando em 250 mg do composto **22** (57% de rendimento), na forma de um sólido castanho. Este procedimento foi repetido, substituindo o 1-iodohexano por 525  $\mu\text{L}$  (3,2 mmol) de 1-iodoheptano, produzindo assim 230 mg do composto **23** (40% de rendimento), na forma de um sólido castanho.

iodeto de 1,3-di-hexil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-1-io (**22**): P.F.  $88\text{--}90^\circ\text{C}$ ; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 0,86 (m, 6H); 1,29 (m, 8H); 1,39 (m, 4H); 1,43 (s, 6H); 1,96 (m, 6H); 3,29 (t, 2H,  $J = 6,49$  Hz); 4,65 (t, 2H,  $J = 7,35$  Hz); 4,82 (t, 2H,  $J = 7,09$  Hz); 7,71 (t, 1H,  $J = 7,69$  Hz); 7,81 (t, 1H,  $J = 7,35$  Hz); 8,36 (d, 1H,  $J = 8,54$  Hz); 8,38 (d, 1H,  $J = 8,54$  Hz); 9,59 (s, 1H). RMN- $^{13}\text{C}$  (125

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 13,85 (CH<sub>3</sub>); 13,88 (CH<sub>3</sub>); 18,55 (CH<sub>2</sub>); 21,95 (CH<sub>2</sub>); 21,98 (CH<sub>2</sub>); 25,23 (CH<sub>2</sub>); 25,47 (CH<sub>2</sub>); 26,12 (CH<sub>3</sub>); 28,38 (CH<sub>2</sub>); 30,18 (CH<sub>2</sub>); 30,63 (CH<sub>2</sub>); 30,69 (CH<sub>2</sub>); 31,11 (CH<sub>2</sub>); 49,09 (CH<sub>2</sub>); 49,72 (CH<sub>2</sub>); 75,20 (C); 102,96 (C); 120,05 (C); 120,07 (C); 121,22 (CH); 123,14 (CH); 124,60 (C); 126,63 (CH); 128,52 (CH); 129,49 (C); 140,02 (CH); 148,03 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3147; 3136; 3072; 2956; 2920; 2850; 1641; 1579; 1566; 1464; 1454; 1413; 1350; 1286; 1197; 1168; 1159; 1116; 1051; 1001; 989; 966; 883; 771; 725; 646; 611; 553; 414. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 421,3191 (calculado =421,3213), C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O.

iodeto de 1,3-di-heptil-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-1-*io* (**23**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 0,84 (t, 6H); 1,25–1,29 (m, 6H); 1,30–1,41 (M, 12H); 1,44 (s, 6H); 1,95 (m, 6H); 2,97 (qua, 3H); 3,29 (t, 3H); 4,66 (t, 2H); 4,82 (t, 2H); 7,72 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,39 (d, 1H); 9,60 (s, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 14,43 (CH<sub>3</sub>); 19,98 (CH<sub>2</sub>); 22,44 (CH<sub>2</sub>); 22,48 (CH<sub>2</sub>); 22,52 (CH<sub>2</sub>); 23,07 (CH<sub>3</sub>); 25,96 (CH<sub>2</sub>); 26,20 (CH<sub>2</sub>); 26,54 (CH<sub>3</sub>); 26,87 (CH<sub>2</sub>); 28,58 (CH<sub>2</sub>); 28,64 (CH<sub>2</sub>); 28,83 (CH<sub>2</sub>); 28,90 (CH<sub>2</sub>); 29,61 (CH<sub>2</sub>); 30,63 (CH<sub>2</sub>); 31,55 (CH<sub>2</sub>); 31,71 (CH<sub>2</sub>); 38,94 (CH<sub>2</sub>); 49,52 (CH<sub>2</sub>); 50,15 (CH<sub>2</sub>); 75,63 (C); 103,39 (C); 120,51 (C); 121,68 (CH); 123,57 (CH); 125,03 (C); 127,07 (CH); 128,95 (CH); 129,91 (C); 140,52 (CH); 148,47 (C); 169,32 (C). IV (cm<sup>-1</sup>): 3172; 3118; 2954; 2922; 2854; 1980; 1907; 1851; 1720; 1627; 1572; 1527; 1454; 1421; 1369; 1334; 1259; 1194; 1165; 1113; 1051; 985; 964; 883; 816; 765; 727; 659; 646. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 449,3538 [M]<sup>+</sup> (calculado: 449,3531), C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O.

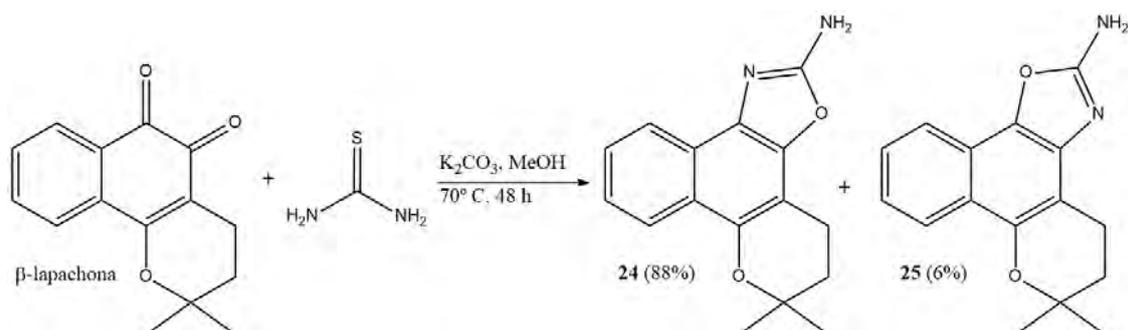


**Figura 29.** Síntese dos dialquylimidazóis **22** e **23**.

### 3.8. Síntese e derivatização do par de oxazóis **24** e **25**

#### 3.8.1. Síntese do par de oxazóis **24** e **25**

Em três tubos reatores pyrex, de 10 mL, foram adicionadas em cada um as seguintes amostras: 80,7 mg de  $\beta$ -lapachona, 76 mg de tiourea e 4,5 mL de metanol. As misturas foram agitadas à temperatura ambiente até que ocorresse a homogeneização. Então, em cada tubo reator, 23 mg de  $K_2CO_3$  foram adicionados. Os tubos foram fechados e aquecidos a 65 °C por 48 h. A quantidade total de cada uma das substâncias usadas na reação foi: 242 mg (1 mmol) de  $\beta$ -lapachona, 228 mg (3 mmol) de tiourea, 69 mg de  $K_2CO_3$  (0,5 mmol) e 14,5 mL de metanol. Após o tempo de reação, as três misturas foram unidas, o solvente foi evaporado e a mistura sólida resultante foi dissolvida em acetato de etila. Com esta solução realizou-se uma partição para remover o carbonato de potássio e o excesso de tiouréia. Os produtos retidos na fase orgânica foram separados por cromatografia em coluna aberta (sílica-gel), usando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (1:1), resultando em 237 mg do composto **24**, na forma de um sólido verde musgo, e 16 mg do **25**, na forma de um óleo azul escuro, o que corresponde aos rendimentos de 88% e 6%, respectivamente. Uma solução contendo 16 mg do composto **24** em 1,5 mL de  $DMSO-d_6$  (usado para o experimento de RMN) foi deixada exposta ao ar atmosférico por 30 dias, proporcionando a formação de mono-cristais. Esses cristais foram analisados por FTIR-ATR, Raman e difração de raios X.



**Figura 30.** Síntese do par de oxazóis **24** e **25**. Reação de condensação entre a  $\beta$ -lapachona e a tiourea.

6,6-dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[7,8]cromeno[6,5-*d*][1,3]oxazol-2-amina (**24**): P.F. 205–208°C; UV-Vis (MeOH)  $\lambda$  / nm 210, 249, 330; RMN- $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1,39 (s, 6H); 1,90 (t, 2H, J 6,62 Hz); 2,92 (t, 2H, J 6,62 Hz); 7,2 (s, 2H); 7,37 (t, 1H, J 7,57 Hz); 7,47 (t, 1H, J 7,25 Hz); 8,01 (d, 1H, J 7,88 Hz); 8,08 (d, 1H, J 8,51 Hz);

RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 16,94 (CH<sub>2</sub>); 26,29 (CH<sub>3</sub>); 31,04 (CH<sub>2</sub>); 74,29 (C); 102,06 (C); 121,20 (CH); 121,92 (CH); 122,96 (2 C); 123,16 (CH); 125,35 (CH); 129,25 (C); 142,62 (C); 142,84 (C); 161,50 (C). IV ( $\nu$  / cm<sup>-1</sup>): 3423, 3419, 3402, 3381, 3290, 3050, 2971, 2950, 1662, 1633, 1589, 1459, 1407, 1367, 1324, 1161, 1122, 1047, 1010, 958, 883, 858, 763. Raman ( $\nu$  / cm<sup>-1</sup>) 3074, 2974, 2931, 1658, 1610, 1570, 1531, 1462, 1402, 1377, 1344, 1329, 1276, 1167, 1049, 1010, 970, 746. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 269,1286 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 269,1290).

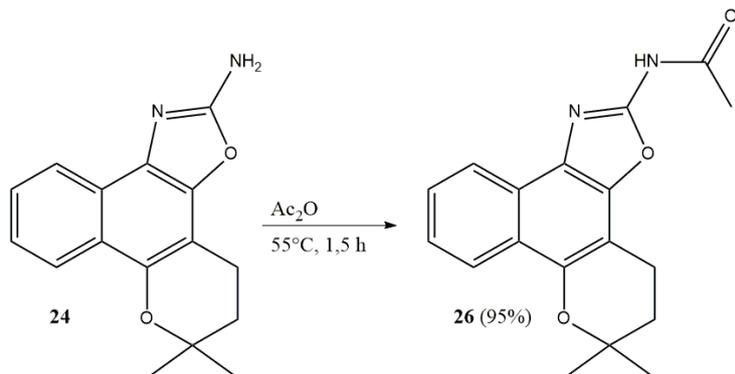
6,6-dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[7,8]cromeno[5,6-*d*][1,3]oxazol-2-amina (**25**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,38 (s, 6H); 1,89 (t, 2H, J 6,78 Hz); 2,88 (t, 2H, J 6,65 Hz); 7,29 (t, 1H, J 7,03 Hz); 7,39 (s, 2H); 7,48 (t, 1H, J 7,03 Hz); 7,76 (d, 1H, J 8,28 Hz); 8,07 (d, 1H, J 8,53 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,65 (CH<sub>2</sub>); 26,91 (CH<sub>3</sub>); 31,93 (CH<sub>2</sub>); 74,76 (C); 107,12 (C); 118,24 (CH); 118,41 (C); 120,43 (C); 122,49 (CH); 122,85 (CH); 126,68 (CH); 134,87 (C); 139,48 (C); 145,35 (C); 163,34 (C). EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 269,1295 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 269,1290).

### 3.8.2. Acetilação do composto **24**

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 53,6 mg do composto **24** e 1,0 mL de anidrido acético. O tubo foi fechado e a mistura foi submetida a agitação magnética durante uma hora e meia, a 55°C. Após esse período, a mistura foi vertida em solução de bicarbonato de sódio 5% e, após a neutralização do pH da solução, realizou-se uma partição com acetato de etila. A fase orgânica foi recolhida e o solvente foi evaporado em aparelho rotaevaporador, após secagem com sulfato de sódio. Este procedimento resultou em 59 mg do composto **26**, na forma de um sólido azul turquesa, o que corresponde a um rendimento de 95%.

*N*-(6,6-dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[7,8]cromeno[6,5-*d*][1,3]oxazol-2-il)acetamida (**26**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,40 (s, 6H); 1,92 (t, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,94 (t, 2H); 7,47 (t, 1H); 7,59 (t, 1H); 8,14 (d, 2H); 11,56 (s, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 16,91 (CH<sub>2</sub>); 23,49 (CH<sub>3</sub>); 26,35 (2 CH<sub>3</sub>); 30,88 (CH<sub>2</sub>); 56,00 (C); 79,73 (C); 75,11 (C); 102,02 (C); 121,16 (CH); 122,26 (CH); 122,81 (C); 124,00 (C); 124,30 (CH); 126,60 (CH); 127,23 (C); 144,05 (C); 145,66 (C); 152,96 (C); 171,36 (C). IV ( $\nu$  / cm<sup>-1</sup>): 3195; 3037; 2976; 2943; 2929; 1712; 1649; 1591; 1568; 1537; 1410; 1367;

1327; 1255; 1161; 1118; 1057; 1028; 1012; 972; 949; 881; 817; 773; 719; 646; 580; 528; 447. EM (IES+, MeCN-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 643 [2M + Na]<sup>+</sup>, 311 [M]<sup>+</sup> (100%).



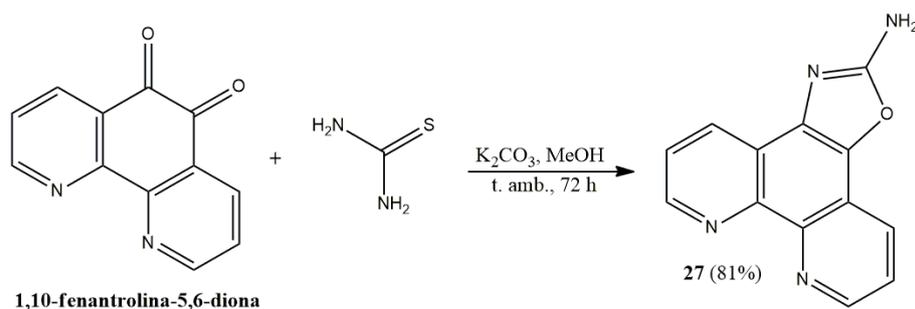
**Figura 31.** Acetilação do composto **24**.

### 3.9. Síntese do oxazol **27**

Em um tubo reator pyrex, de 10 mL, foram inseridos 21 mg (0,1 mmol) de 1,10-fenantrolina-5,6-diona, 23 mg (0,3 mmol) de tiourea e 1,5 mL de etanol. As misturas foram agitadas à temperatura ambiente até que ocorresse a homogeneização e, em seguida, foram adicionados 21 mg (0,05 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O tubo foi fechado e a mistura foi mantida em agitação magnética por 72 horas, a temperatura ambiente. Após o tempo de reação, o solvente foi evaporado e os compostos orgânicos foram separados do restante da amostra em uma coluna filtrante. Inicialmente, utilizou-se uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1) e observou-se a saída de tiourea nas primeiras frações e, antes que parasse de sair tiourea, o produto obtido na reação também começou a ser extraído. Em seguida, passou a ser utilizado acetato de etila para a extração, resultando em 30 mg de amostra, após a evaporação do solvente. Desses 30 mg de amostra, 11 mg foram submetidos a uma cromatografia em HPLC, com uma coluna semipreparativa. Dos 11 mg, foram isolados 7 mg do composto **27**, indicando que dos 30 mg de amostra, há cerca de 19 mg do composto **27**, perfazendo um rendimento de 81%.

8,11-di-hidro[1,3]oxazol[4,5-*f*]-1,10-fenantrolin-2-amina (**27**): P.F. 224–230°C; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,01–8,04 (dd, 1H, J 8,34 Hz, J' 4,57 Hz); 8,06 (s, 2H); 8,07–8,10 (dd, 1H, J 8,25 Hz, J' 4,87 Hz); 8,66 (d, 1H, J 8,35 Hz); 8,94 (d, 1H, J 8,15 Hz); 9,06 (d, 1H, J 4,37 Hz); 9,18 (d, 1H, J 4,57 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 117,79 (C); 122,16 (C); 124,57 (CH); 125,06 (CH); 129,60 (CH); 134,04 (CH); 136,07 (C); 145,72 (CH); 146,79 (CH); 164,52 (C). IV (v / cm<sup>-1</sup>): 3649; 3103;

2981; 2889; 2360; 2341; 2163; 2054; 1703; 1662; 1593; 1556; 1508; 1440; 1355; 1246; 1165; 1132; 1060; 968; 939; 800; 736; 721692; 613; 480; 428. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH): *m/z* 237,0763 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 237,0776); 259,0587 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 259,0595).



**Figura 32.** Síntese do oxazol **27**. Reação de condensação entre a 1,10-fenantrolina-5,6-diona e a tiourea.

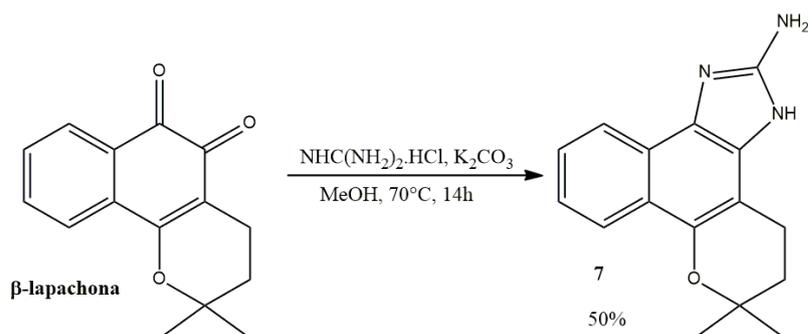
### 3.10. Síntese e derivatização do 2-aminoimidazol (**7**)

#### 3.10.1. Síntese do composto **7**

Em três tubos reatores pyrex, de 10 mL, foram adicionadas em cada um as seguintes amostras: 67 mg de β-lapachona, 79 mg de cloridrato de guanidina (NHC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.HCl) e 5 mL de metanol. As misturas foram agitadas à temperatura ambiente até que ocorresse a homogeneização. Então, em cada tubo reator, 113 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foram adicionados. Os tubos foram fechados e aquecidos a 70 °C por 14 h. A quantidade total de cada uma das substâncias usadas na reação foi: 201 mg (0,83 mmol) de β-lapachona, 237 mg (2,48 mmol) de cloridrato de guanidina (NHC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 400 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,89 mmol) e 15 mL de metanol. Após o tempo de reação, as três misturas foram unidas, o solvente foi evaporado e a mistura sólida resultante foi dissolvida em acetato de etila. Com esta solução realizou-se uma partição para remover o carbonato de potássio e o excesso de guanidina. Os produtos retidos na fase orgânica foram separados por cromatografia em coluna com um gradiente de polaridade, iniciando com acetato de etila 100%, terminando com acetato de etila/ metanol (1:1). Este procedimento resultou em 111 mg do composto **7**, na forma de um sólido castanho, o que corresponde a um rendimento de 50%.

6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-amina (**7**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ (ppm): 1,35 (s, 6H); 1,87 (t, 2H, J Hz); 2,86 (t, 2H, J

Hz); 5,93 (s, 2H); 7,19 (t, 1H, J Hz); 7,35 (t, 1H, J 7,41 Hz); 7,99 (d, 1H); 8,01 (d, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,96 (CH<sub>2</sub>); 26,96 (CH<sub>3</sub>); 32,27 (CH<sub>2</sub>); 73,98 (C); 104,46 (C); 120,76 (CH); 121,45 (C); 121,57 (CH); 122,38 (C); 122,45 (CH); 124,93 (C); 125,00 (CH); 142,53 (C); 154,06 (C); 171,88 (C); 142,84 (C); 161,50 (C). IV ( $\nu$  / cm<sup>-1</sup>): 3492; 3480; 3378; 3301; 3117; 2923; 2651; 2323; 2288; 2168; 2052; 1983; 1657; 1625; 1537; 1450; 1414; 1270; 1009; 811; 503. EMAR (IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH):  $m/z$  268,1446 [M + H]<sup>+</sup> (calculado: 268,1450).



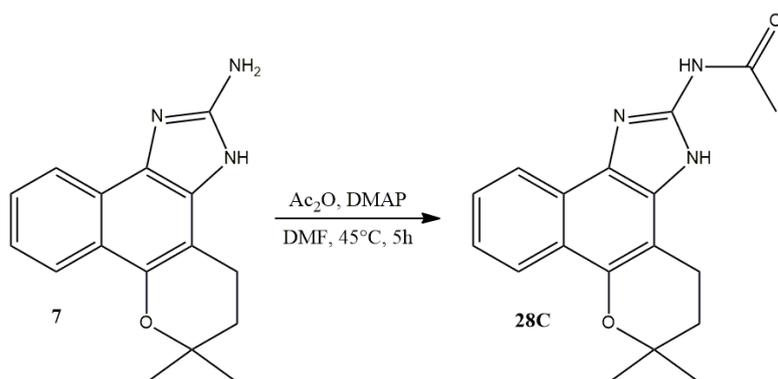
**Figura 33.** Síntese do 2-aminoimidazol 7, a partir da  $\beta$ -lapachona.

### 3.10.2. Acetilação do composto 7

Em um tubo reator de vidro, de 20 mL, foram inseridos 37 mg do composto 7 (0,14 mmol), 5,1 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP;  $4,2 \times 10^{-3}$  mmol), 262  $\mu\text{L}$  de anidrido acético e 9,3 mL de dimetilformamida (DMF). Em seguida, o tubo foi fechado e a mistura foi mantida em agitação magnética, durante 5 horas, a  $45^\circ\text{C}$ . Após o tempo de reação, observou-se através das análises em CCF a formação de três produtos. Após a evaporação do solvente e a realização de uma partição com acetato de etila e água, os produtos foram isolados em CCFP, resultando em 1,3 mg do composto **28A**, 2,3 mg do composto **28B** e 18 mg do composto **28C**. Apenas o produto principal, **28C**, foi analisado, tendo sido caracterizado como o composto **28C**. O rendimento para a síntese desse composto foi de 42%.

*N*-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol-2-il)acetamida (**28C**): P.F. n.d.; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 1,37 (s, 6H); 1,90 (t, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,97 (t, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,19 (m, 1H); 8,50 (m, 1H); 11,50 (s, 0,4H); 11,57 (s, 0,6H); 11,76 (s, 0,5H); 12,30 (s, 0,5H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 18,24 (CH<sub>2</sub>); 18,34 (CH<sub>2</sub>); 22,97 (CH<sub>3</sub>); 26,43 (2 CH<sub>3</sub>); 31,51 (CH<sub>2</sub>); 31,72 (CH<sub>2</sub>); 73,94 (C); 102,60 (C); 103,69 (C); 106,97 (C); 119,37 (C); 120,32

(C); 120,81 (CH); 121,33 (CH); 121,99 (CH); 122,53 (CH); 122,79 (CH); 123,19 (CH); 124,83 (C); 125,18 (CH); 125,38 (CH); 125,79 (C); 126,36 (CH); 127,25 (C); 136,62 (C); 143,42 (C); 143,79 (C); 144,23 (C); 144,61 (C); 168,80 (C); 169,05 (C). IV ( $\nu / \text{cm}^{-1}$ ): 3323; 3246; 2976; 2925; 1737; 1645; 1581; 1483; 1437; 1373; 1236; 1219; 1165; 1076; 1043; 970; 808; 763; 736; 719; 632; 603; 542; 497; 482. EM (IES+, MeCN-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH):  $m/z$  310 [M]<sup>+</sup>.



**Figura 34.** Acetilação do composto 7.

### 3.11. Ensaios biológicos realizados na UFRRJ

Os ensaios descritos no tópico 3.11 foram realizados no Laboratório de Imunologia e Virologia Veterinária, Departamento de Microbiologia e Imunologia Veterinária, no instituto de veterinária da UFRRJ, em colaboração com a professora Dr<sup>a</sup> Débora Decotê Ricardo de Lima e com o Dr. Paulo Pitasse Santos.

Devido aos problemas com os rendimentos em algumas reações, dificuldade no isolamento e prazo de entrega do trabalho, nem todos os compostos foram testados nos ensaios biológicos realizados na UFRRJ, no laboratório da Prof. Dr<sup>a</sup> Débora Decotê Ricardo de Lima. Os produtos testados, foram a  **$\beta$ -lapachona** e os compostos **1, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 22, 23 e 24**.

#### 3.11.1. Cultivo de linhagem células mamíferas LLC-MK2

As células LLC-MK2 (fibroblastos renais de *Macaca mulata*, ATCC) foram mantidas em meio DMEM completo suplementado com 2,5 % de soro fetal bovino (SFB) em estufa a 37°C com controle de umidade e atmosfera a 5% de CO<sub>2</sub>. O inóculo foi obtido pelo tratamento da monocamada de células com solução aquosa de 0,25% m/v de tripsina e 1 mM de ácido etileno-diamino acético (EDTA) por 5 minutos. Passagens na proporção

de 1:6 do volume do inóculo foram realizadas a cada 4 dias. A suspensão de células foi quantificada por contagem em câmara de Neubauer por critério de exclusão por azul de tripan e ajustada para os valores descritos nos experimentos.

### 3.11.2. Cultivo de *T. cruzi* na forma tripomastigota

Células LLC-MK2 com 50% de confluência em garrafas de cultura de 175 cm<sup>2</sup> de área de cultivo (T-175) foram infectadas com  $5 \times 10^7$  formas tripomastigotas de *T. cruzi* da cepa Tulahuen C2C4 *LacZ*, transfectadas com plasmídeo de *Escherichia coli* para a expressão citoplasmática da enzima  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ Gal). Foi utilizado meio DMEM completo com 2,5 % SFB. Após 24 h, o meio foi removido e a monocamada de células lavada com tampão fosfato-salino (PBS) com pH 7,2. Meio DMEM completo com 2,5 % SFB foi adicionado à cultura e renovado a cada 2 dias. Formas tripomastigotas foram recolhidas do sobrenadante entre os 7<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> dias após a infecção e enriquecidas por centrifugação diferencial. A suspensão dos parasitas foi quantificada por contagem em câmara de Neubauer por critério de motilidade e ajustada para os valores descritos nos experimentos.

### 3.11.3. Ensaios de atividade contra amastigotas de *T. cruzi*

Em uma placa de 96 poços transparentes foram adicionadas células LLC-MK2 ( $1 \times 10^4$  células por/poço) em meio DMEM com 5% SFB. Após incubação por 2h a 37°C e 5% CO<sub>2</sub> para adesão, foram adicionados tripomastigotas de *T. cruzi* ( $1,5 \times 10^5$  / poço), da cepa Tulahuen C2C4. Após incubação por 24 h a 37°C e 5% CO<sub>2</sub> para infecção, os poços foram lavados com PBS a 37°C para remoção dos parasitas não internalizados. Os compostos avaliados e o fármaco de referência, benznidazol (**Bzd**), pré-diluídos em DMSO, foram adicionados em diluição seriada em triplicatas em meio DMEM sem corante com 5% SFB para o volume final de 120  $\mu$ L/poço. Foram mantidos também situações controle sem tratamento, branco (sem adição de parasitos) e com 0,3% v/v DMSO (concentração máxima de DMSO no meio de cultivo). Após incubação por 120 h a 37°C /5% CO<sub>2</sub>, adicionam-se 30  $\mu$ L de solução de vermelho de clorofenol  $\beta$ -D-galactopiranosídeo (CPRG) a 0,3 mg/mL contendo 0,5% v/v Igepal CA-630 em PBS. Seguindo-se incubação por mais 2 h nas mesmas condições. Após esse período a absorbância foi medida em  $\lambda = 570$  nm.

#### *3.11.4. Ensaios de citotoxicidade contra células LLC-MK2*

Em uma placa de 96 poços transparentes foram adicionadas células LLC-MK2 ( $1 \times 10^4$  células por/poço) em meio DMEM com 5% SFB. Após incubação por 24h a 37°C/5% CO<sub>2</sub> para adesão, os compostos avaliados, pré-diluídos em DMSO (25 mM), foram adicionados em diluição seriada em triplicatas, em meio DMEM sem corante com 5% SFB para o volume final de 120 µL/poço. Após incubação por 120 h a 37°C/5% CO<sub>2</sub>, o meio foi removido e a monocamada de células lavada com PBS. O meio DMEM-SVF com 5% SFB foi repostado (100 µL/poço), juntamente com 20 µL/poço de solução 5 mg/mL de brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) em PBS. Após incubação por 2h a 37°C/5% CO<sub>2</sub>, o sobrenadante foi removido e os cristais de formazana de MTT solubilizados em DMSO (150 µL/poço). A absorbância foi medida em leitor de placas em  $\lambda = 570$  nm.

#### *3.11.5. Tratamento estatístico dos dados de atividade in vitro*

Os valores de absorbância obtidos dos experimentos in vitro foram descontados da média do controle branco e convertidos em valores percentuais de viabilidade relativos à média da triplicata do controle sem tratamento. Os dados referentes a ao menos três experimentos independentes foram inseridos no software GraphPad Prism 7.00 para tratamento estatístico, incluindo cálculo da concentração efetiva de inibição do crescimento celular em 50% (CE<sub>50</sub>).

#### *3.12. Ensaios biológicos realizados na FIOCRUZ*

Os ensaios descritos neste tópico foram conduzidos no Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, pela Dra. Ana Cristina S. Bombaça, sob orientação do Dr. Rubem Fonseca Sadock Menna-Barreto. Em parte dos experimentos também tivemos colaboração da Dra. Solange Lisboa de Castro.

Pelos mesmos motivos, assim como ocorreu nos ensaios realizados na UFRRJ, nem todos os compostos foram avaliados no ensaios realizados na FIOCRUZ. Os ensaios descritos a seguir foram realizados com os seguintes compostos:  **$\beta$ -lapachona, 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16 e 22**. Para o composto 22 foi realizada uma investigação mais cautelosa sobre o seu mecanismo de ação. A metodologia detalhada utilizada para este

estudo foi descrita no artigo publicado pelo nosso grupo em 2021, no periódico *Biomedicine & Pharmacotherapy* (BOMBAÇA *et al.*, 2021).

### *3.12.1. Animais e parasitas*

Camundongos Swiss albinos foram empregados para a purificação de tripomastigotas da corrente sanguínea e para a cultura primária de macrófagos. Este trabalho está de acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi realizado em condições de biossegurança. Todos os procedimentos com animais foram revisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Fiocruz (L-005/2017), conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

Todos os ensaios foram realizados com a cepa Y de *T. cruzi*. Tripomastigotas da corrente sanguínea foram isolados de camundongos infectados, no pico da parasitemia, por centrifugação diferencial (GONÇALVES *et al.*, 2011).

### *3.12.2. Efeito direto sobre tripomastigotas da corrente sanguínea*

A suspensão de tripomastigotas ( $10^7$  células/mL) em meio RPMI ou LIT, respectivamente, foi adicionada ao mesmo volume de cada uma das soluções dos 11 compostos, que haviam sido previamente preparados em duas vezes as concentrações finais desejadas e então incubados por 24h, em 37°C (tripomastigotas), em microplacas de 96 poços (Nunc Inc., Rochester, EUA). As contagens de parasitas foram realizadas em uma câmara de Neubauer, e a atividade dos compostos corresponde à concentração que levou a 50% de lise dos parasitas foi expressa como  $IC_{50}/24$  h.

### *3.12.3. Toxicidade no hospedeiro*

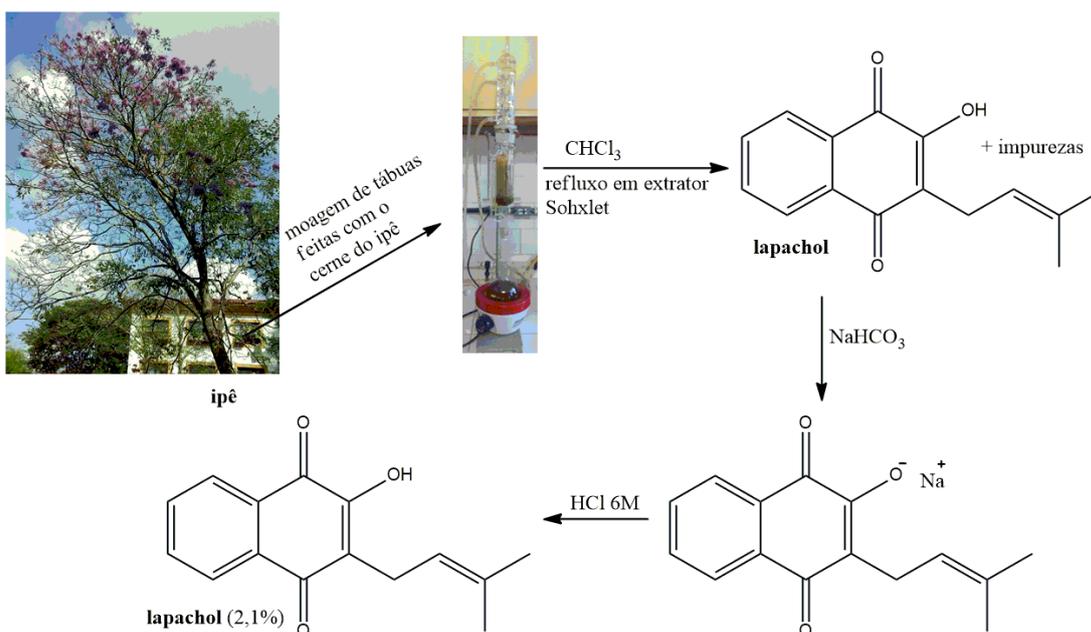
Macrófagos não infectados ( $5 \times 10^4$  células/poço) foram tratados com os compostos selecionados, por 24h a 37°C para a análise de toxicidade para as células hospedeiras. Após o tratamento, 10  $\mu$ L de PrestoBlue (Invitrogen, Carlsbad, EUA) foram adicionados à concentração final de 10%, por 2 h na mesma temperatura. As medidas foram realizadas em 560 e 590 nm, conforme recomendação do fabricante, no fluorímetro SPECTRAmax M3 (Molecular Devices, San Jose, EUA). Os resultados foram expressos em  $LC_{50}/24h$ , que corresponde à concentração que leva ao dano de 50% das células hospedeiras. Por fim, a relação entre o efeito tripanocida e a toxicidade do hospedeiro foi

expressa em índice de seletividade (IS) calculado por  $LC_{50}/24h$  para macrófagos não infectados por  $IC_{50}/24h$  para tripomastigotas da corrente sanguínea.

## 4. Resultados e discussões

### 4.1. Extração do lapachol

Encontram-se na literatura duas maneiras clássicas de extração do lapachol do cerne do ipê, uma é semelhante a utilizada para esta pesquisa – extração em Soxhlet (GIRARD *et al.*, 1988) – e a outra é com solução alcalina (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013), explorando o caráter ácido da hidroxila fenólica deste composto. O tempo utilizado para a extração foi de 12 horas, quatro vezes menor do que o tempo descrito para a extração com éter de petróleo (GIRARD *et al.*, 1988). Desta forma, foi realizada neste trabalho uma otimização da metodologia já descrita anteriormente na literatura.

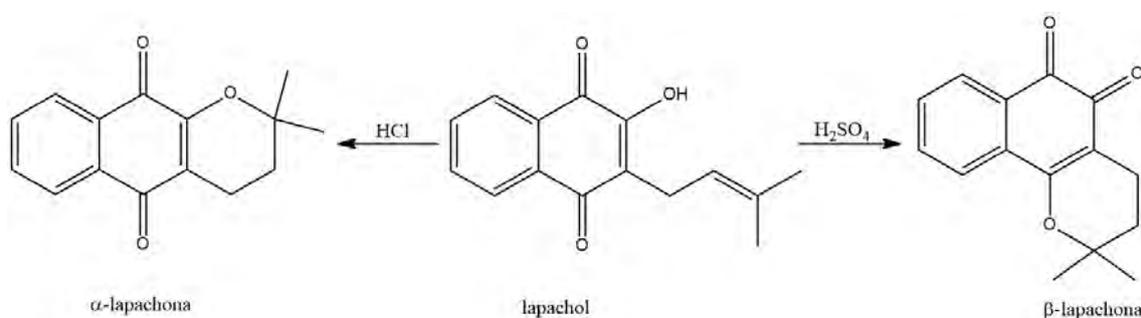


**Figura 35.** Esquema ilustrativo da metodologia empregada para a extração do lapachol.

Após o final dos processos de recristalização, foram obtidos 4,2 gramas de lapachol, o que corresponde a um rendimento de 2,1 % m/m, valor que está dentro do que está descrito na literatura (RAO; MCBRIDE; OLESON, 1968).

## 4.2. Síntese da $\beta$ -lapachona

Quando tratado com ácido sulfúrico, o lapachol sofre protonação na dupla ligação do radical prenila, formando um carbocátion terciário, que após sofrer ataque do par de elétrons do oxigênio da carbonila vizinha, fornece a  $\beta$ -lapachona como produto. Através de análises em CCF, com o auxílio de padrões já existentes em nosso laboratório, notou-se que uma grande quantidade de  $\alpha$ -lapachona também foi obtida nesta reação. O processo de recristalização utilizado para a purificação da  $\beta$ -lapachona foi pouco eficiente, visto que apenas os cristais do fundo do bécher onde o processo foi realizado apresentaram pureza adequada. Muitos cristais formados nas paredes internas do recipiente continham quantidade significativa de  $\alpha$ -lapachona. A  $\alpha$ -lapachona é um isômero da  $\beta$ -lapachona, também formada pela isomerização do lapachol em meio ácido, no entanto, essa reação é catalisada por ácido clorídrico. Para reações realizadas com soluções ácidas diluídas, é comum haver uma mistura dos produtos em quantidades mais próximas. A  $\beta$ -lapachona é o produto preferencial quando se usa ácido sulfúrico concentrado (DELARMELINA *et al.*, 2019). Diferentemente da  $\beta$ -lapachona, uma *orto*-quinona, a  $\alpha$ -lapachona é uma *para*-quinona.



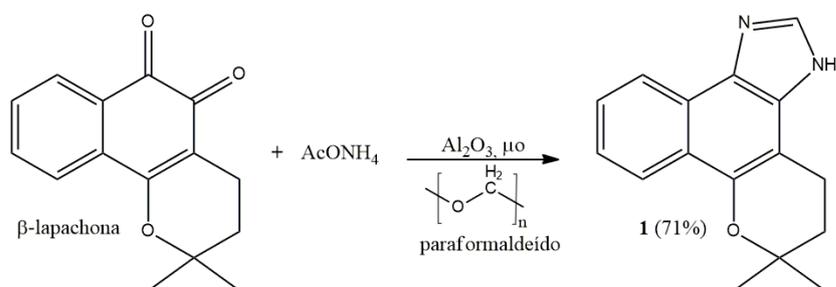
**Figura 36.** Síntese da  $\alpha$ - e da  $\beta$ -lapachona a partir do lapachol.

O rendimento obtido para a síntese da  $\beta$ -lapachona a partir do lapachol foi de 71%, valor este que é semelhante ao encontrado na literatura (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013).

## 4.3 Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (composto 1)

Embora o rendimento obtido para a preparação do imidazol **1** (71%) tenha sido um pouco abaixo do esperado, 81% (SILVA *et al.*, 2008), neste trabalho foram obtidos

cristais com qualidade para serem analisados por difração de raio X, algo que ainda não havia sido realizado para este composto, e que auxilia na confirmação da estrutura proposta para essa molécula. Este procedimento de síntese teve que ser realizado por diversas vezes e nelas, não foi realizada a recristalização. Sem o processo de recristalização, os rendimentos foram sempre superiores a 75 %. Este método não é adequado para a realização com quantidades maiores, visto que quanto maior a massa da mistura utilizada para a sua produção, mais difícil é a irradiação das moléculas mais afastadas da superfície da amostra, o que leva a rendimentos menores. Ainda que a amostra fosse novamente macerada para trazer à superfície as moléculas da parte interior da amostra, quantidades maiores de subprodutos acabavam sendo formadas, indicando a degradação de parte da amostra. Isto ocorre porque o produto já formado fica exposto a reações secundárias quando submetido a uma nova sequência de irradiação.



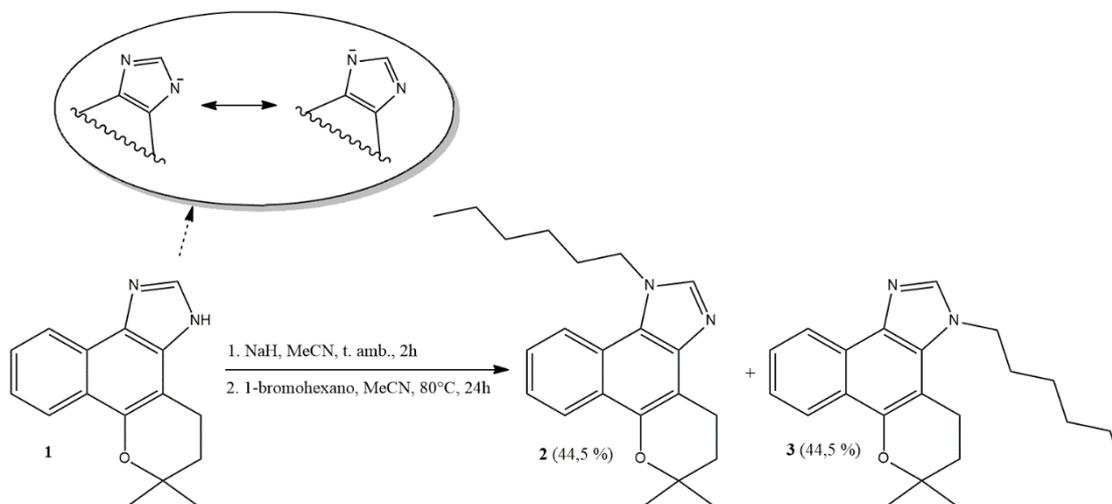
**Figura 37.** Síntese do 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol (**1**).

#### 4.4. Síntese dos nitro-naftoimidazóis

##### 4.4.1. Síntese dos *N*-alquilimidazóis **2** e **3**

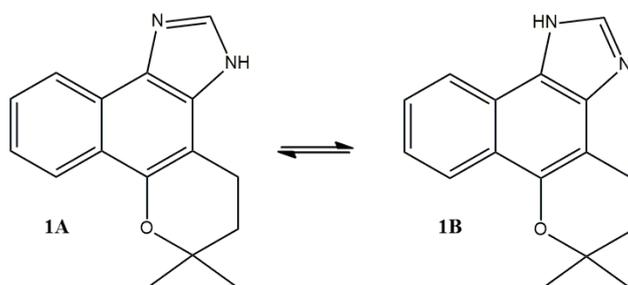
Com o intuito de avaliar a tese de que grupos doadores de elétrons ligados diretamente ao núcleo imidazólico aumentam a atividade antichagásica e, conseqüentemente, grupos retiradores de elétrons diminuem a atividade, os compostos com maior potencial tripanocida sintetizados pelo nosso grupo, até o início do desenvolvimento deste trabalho de tese (ano de 2016), foram submetidos à reações de nitração. Estes compostos são os *N*-alquilimidazóis **2** e **3** ( $IC_{50}$  em tripomastigotas (cepa Y) =  $42,5 \pm 7,3$  e  $31,5 \pm 5,3$ , respectivamente), derivados do composto **1**. Assim como os resultados de avaliação da atividade tripanocida descritos acima, a síntese desses *N*-alquilimidazóis foi publicada pelo nosso grupo em 2017 (SILVA *et al.*, 2017). Nela, a

alquilação do composto **1** produz simultaneamente os isômeros de posição 2 e 3, devido ao deslocamento da carga negativa entre os átomos de nitrogênio da base conjugada do composto **1**. Os compostos **2** e **3** foram obtidos ambos com rendimento de 44,5%.



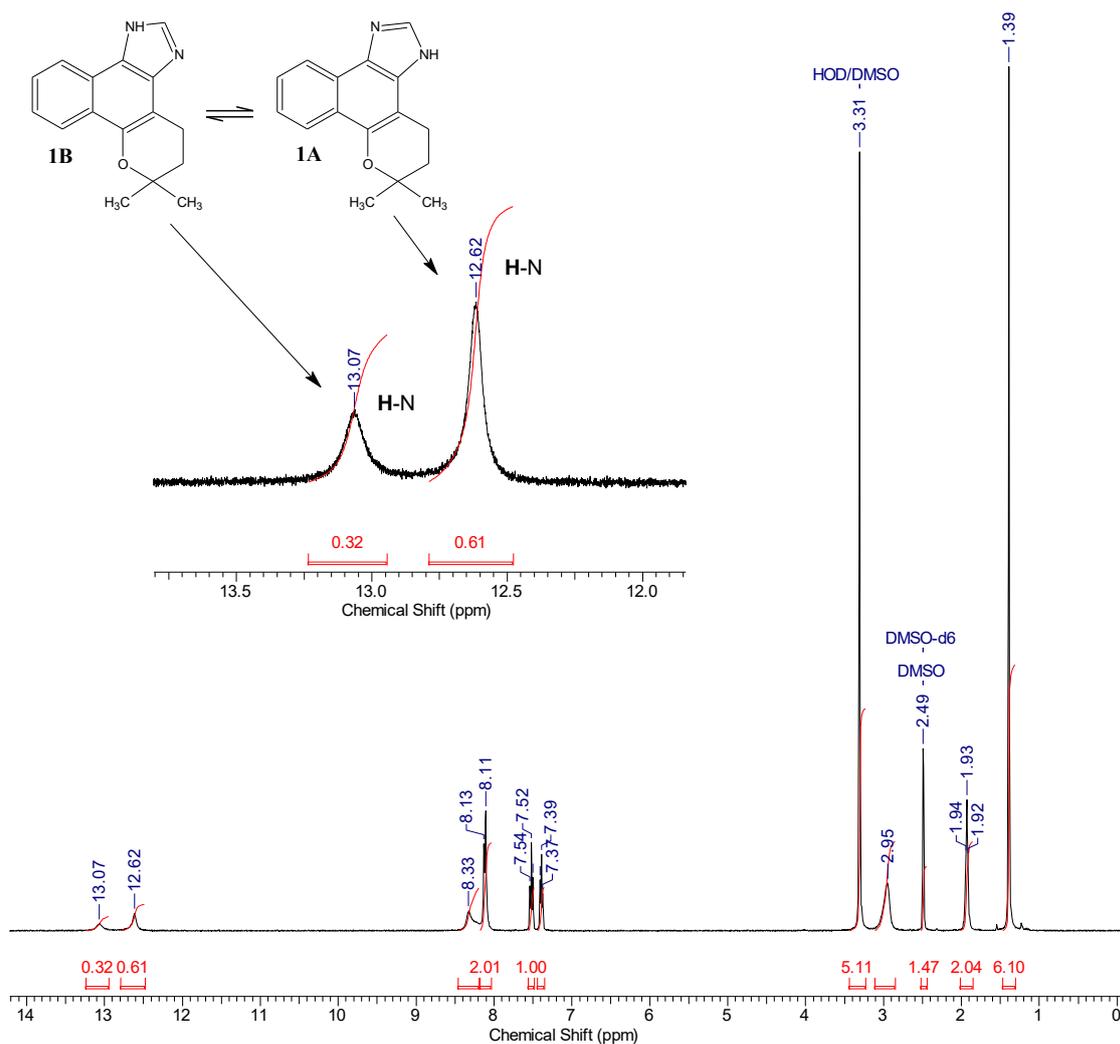
**Figura 38.** Síntese dos *N*-alquilimidazóis **2** e **3**, através da alquilação do composto **1**.

Ainda que não houvesse deslocamento da carga negativa entre os átomos de nitrogênio, seria esperada a formação do par de isômeros, pois o composto **1** em solução sofre tautomerismo, assim como outros imidazóis que possuem um hidrogênio ligado a um dos nitrogênios imidazólicos.



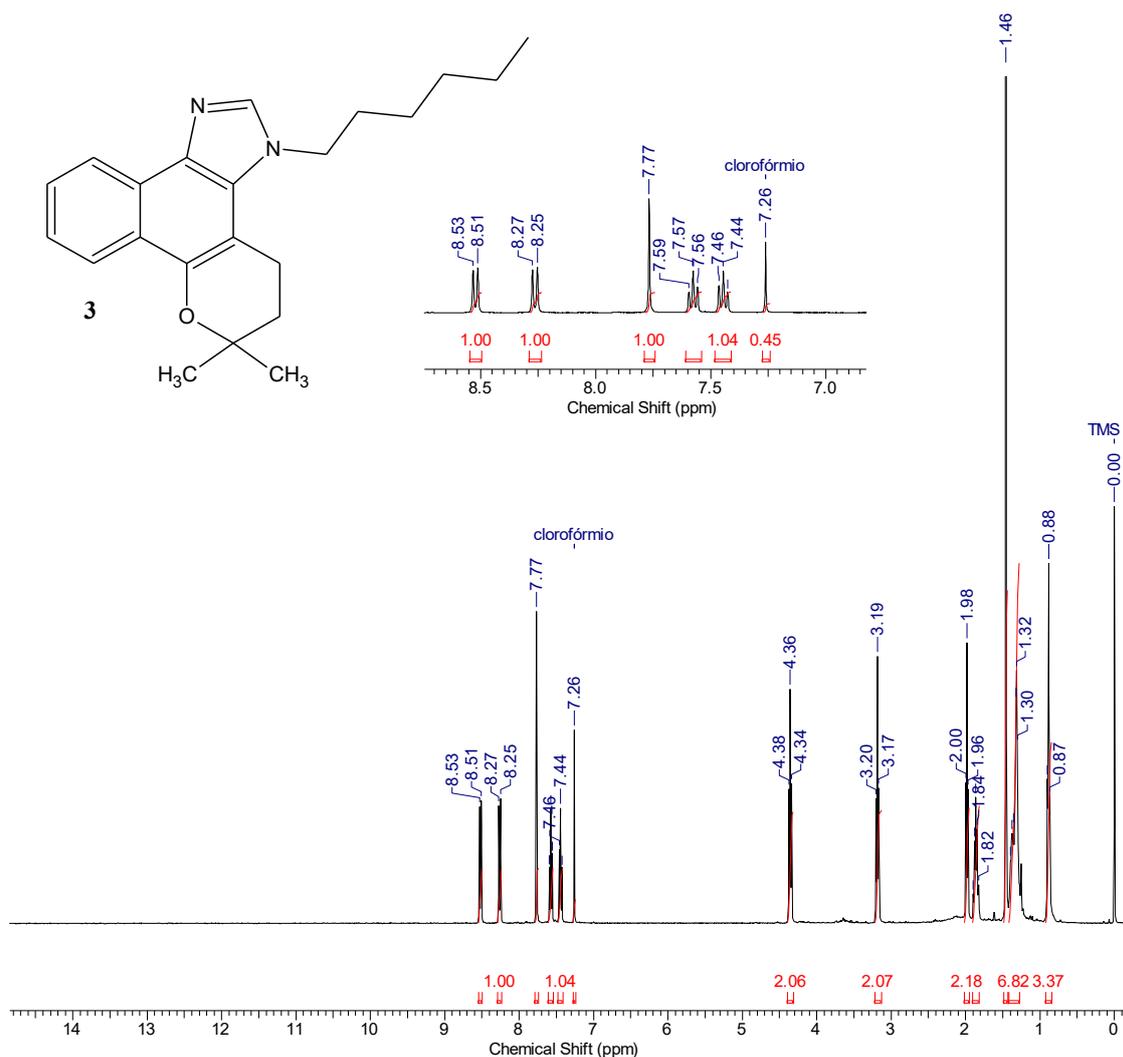
**Figura 39.** Prototautomerismo do naftoimidazol **1**.

Esse prototautomerismo dos imidazóis fica evidenciado em espectros de  $^1\text{H-RMN}$  em solventes apróticos, principalmente em  $\text{DMSO-}d_6$  (CARVALHO *et al.*, 2004; KHRISTICH, 1970), como podemos observar no espectro do composto **1** logo abaixo.



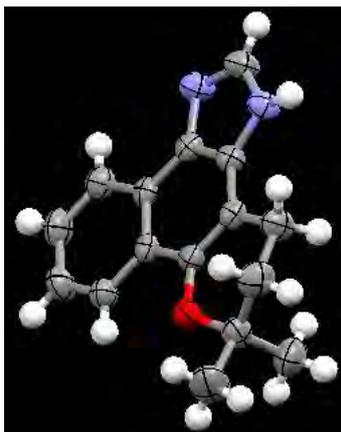
**Figura 40.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **1**, incluindo a ampliação da região acima de  $\delta$  12,00 ppm.

Nos derivados *N*-alquilados do composto **1**, os sinais de **H-N** dão lugar aos de hidrogênios de cadeias alifáticas, em campo mais alto, como o tripleto em  $\delta$  4,36 ppm no  $^1\text{H}$ -RMN do composto **3**, correspondente ao metileno ligado ao nitrogênio do núcleo imidazólico.



**Figura 41.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3** e ampliação da região de  $\delta$  6,5 à 9 ppm.

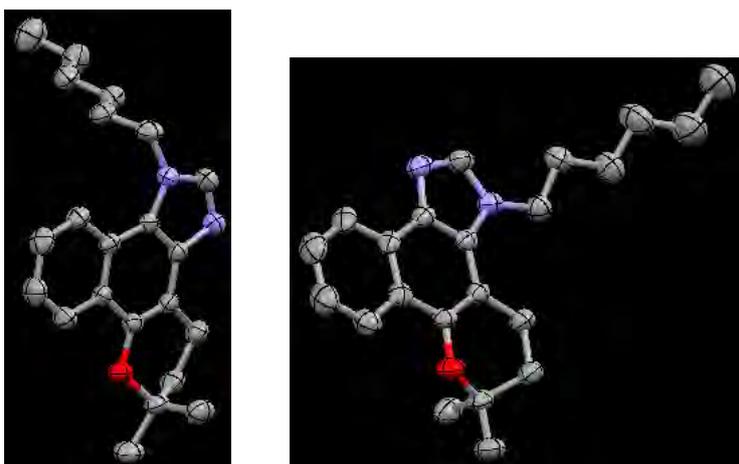
Quando cristalizado em acetato de etila, o composto de estrutura **1A** existe em maior concentração, como mostra a estrutura cristalográfica abaixo, obtida experimentalmente através de difração de raio X.



**Figura 42.** Elipsóides térmicos da unidade assimétrica do composto **1**, desenhados a 40% de probabilidade. Código de cores: cinza = carbono, branco = hidrogênio, azul = nitrogênio e vermelho = oxigênio.

Embora possamos observar no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que, em DMSO, a  $20^\circ\text{C}$ , que o composto **1A** esteja em maior concentração do que o composto **1B**, a reação de alquilação ocorre a  $70^\circ\text{C}$  e em outro solvente, a acetonitrila, o que justifica os rendimentos semelhantes de ambos os isômeros.

Além dos espectros de massas, de ressonância magnética nuclear, de infravermelho e de ultra-violeta, os difratogramas de raio X, obtidos através dos cristais desses compostos, confirmam as estruturas propostas para o derivados **2** e **3**.

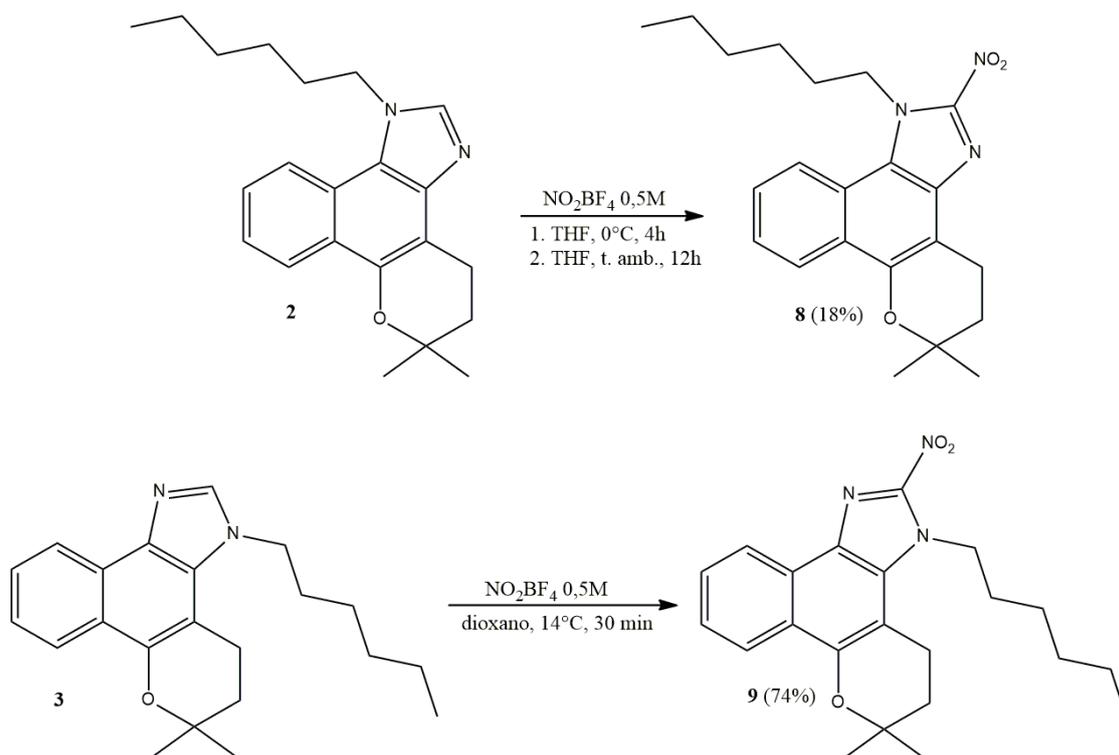


**Figura 43.** Elipsóides térmicos da unidade assimétrica dos compostos **2** e **3**, desenhados a 40% de probabilidade. Código de cores: cinza = carbono, azul = nitrogênio e vermelho = oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor compreensão da imagem.

#### 4.4.1. Nitração dos *N*-alquilimidazóis **2** e **3**

Após as primeiras 4 horas de reação de nitração do composto **2**, a frio (0 °C), não foi observada em CCF a formação de produtos. Por isso, deixou-se a mistura em agitação por mais 12 horas, em temperatura ambiente. Ao final desse tempo, a reação, que inicialmente apresentava coloração amarelada, ficou com uma coloração alaranjada e não continha mais quantidade detectável em CCF do produto de partida **2**. Nessa análise foi possível observar uma mancha de coloração alaranjada de Rf maior do que o composto **2**, e uma mancha azul intensa, que se arrastava da origem do spot até a altura da mancha correspondente ao composto **2**.

Tendo em vista o baixo rendimento (18%) obtido na nitração do composto **2**, através da metodologia descrita neste trabalho e, também, o fato de não haver mais amostras do composto **2** disponíveis no laboratório, outras condições foram testadas, mas com o composto **3**, um isômero de posição do composto **2**. Para a nitração do composto **3** foi utilizado dioxano como solvente, ao invés de THF. Em boa parte dos trabalhos envolvendo reações de nitração com tetraflúorborato de nitrônio descritos na literatura, essa etapa ocorre em temperaturas baixas, em banho de gelo (GLASS *et al.*, 1972). No entanto, o ponto de fusão do dioxano é 11,8°C. Por isso, buscou-se executar a reação em temperatura próxima a essa, 14°C. Como resultado, a nitração do composto **3** ocorreu com rendimento de 74%. O baixo rendimento observado na reação de nitração do composto **2** pode estar relacionado a degradação do mesmo, visto que a amostra tinha sido produzida há mais de um ano. Apesar disso, não foram feitas novas amostras para novos testes de reação, pois com a amostra produzida anteriormente nos permitiu fazermos a caracterização da estrutura, bem como a avaliação contra o *T. cruzi*, objetivo principal deste trabalho. Além disso, o resultado de atividade tripanocida obtido não nos estimulou na realização de novos testes.

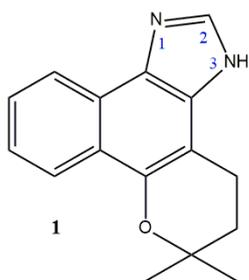


**Figura 44.** Nitração dos *N*-alquilimidazóis **2** e **3**.

#### 4.5. Síntese e derivatização do 2-acetilimidazol (**6**)

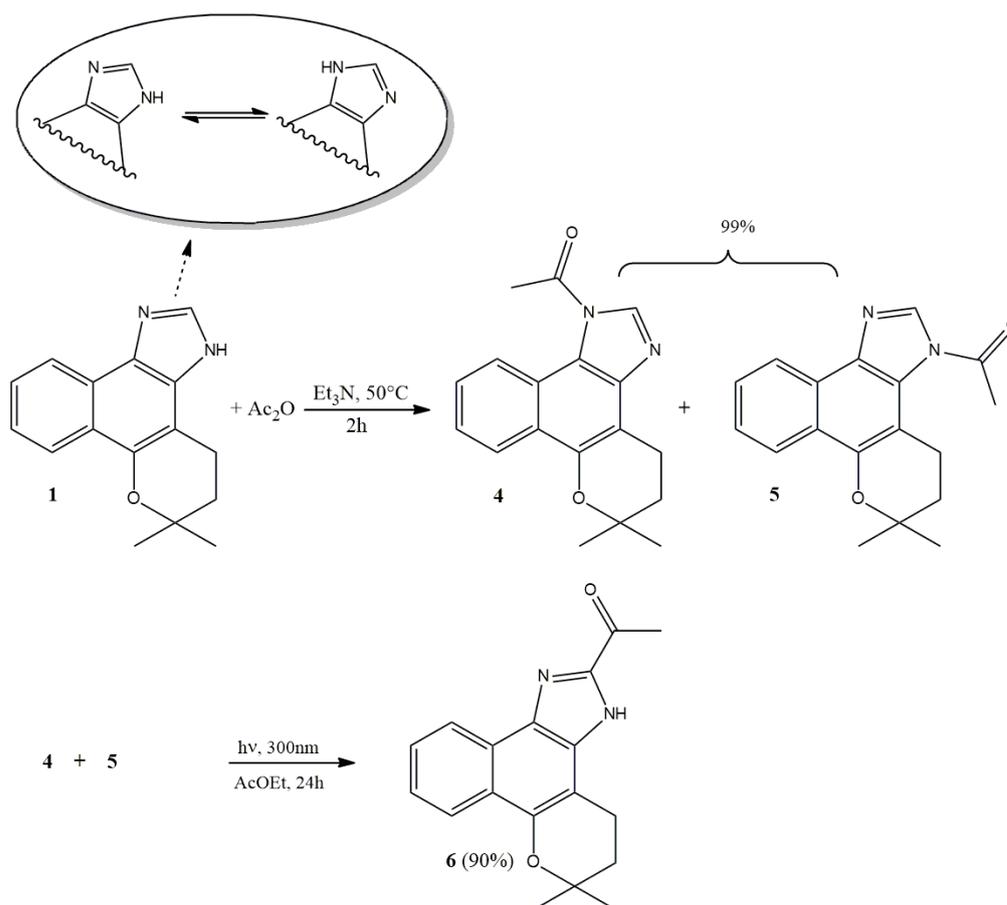
##### 4.5.1. Síntese do composto **6**

O composto **6** foi escolhido para viabilizar a construção de uma estrutura molecular que apresentasse um imidazol acoplado à estrutura naftopirânica da  $\beta$ -lapachona, com uma cadeia alquílica na posição 2 do núcleo imidazólico. Em suma, uma molécula baseada na estrutura do composto **1**, com o substituinte alquílico na posição 2 (Figura 45). Esse objetivo se baseia na hipótese de que, para derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona, grupos doadores de elétrons ligados diretamente ao núcleo imidazólico aumentam a atividade tripanocida desses compostos. Além disso, a inserção de cadeias alquílicas nos nitrogênios do composto **1**, produziu compostos mais ativos contra o *T. cruzi*.



**Figura 45.** Fórmula estrutural do composto **1**.

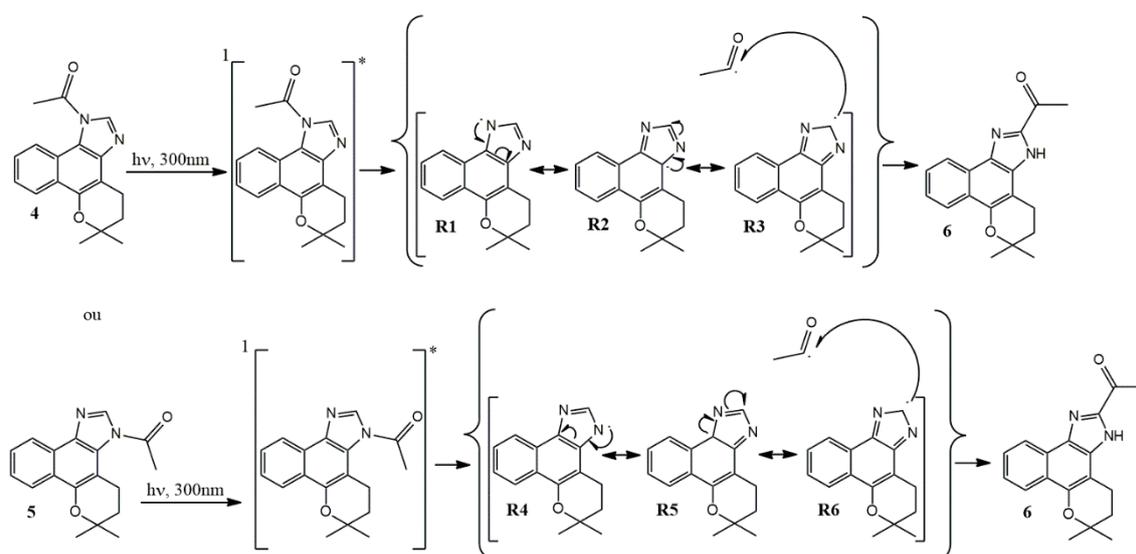
Uma das vantagens da estratégia adotada é que nela não há uso de catalisadores contendo metais pesados. Nessa metodologia, a cadeia carbônica é inserida na posição 2 do núcleo imidazólico através de uma reação fotoquímica: a reação de foto-*Fries* (MORTIER, 2015). Para isso foi necessário realizar a acilação do composto **1**, o que foi feito com anidrido acético, gerando um par de *N*-acetil imidazóis (**4** e **5**) com alto rendimento: acima de 99%.



**Figura 46.** *N*-acetilação do composto **1** e fotoisomerização dos produtos obtidos, produzindo o 2-acetilimidazol **6**.

A irradiação do par de isômeros **4** e **5** induziu a migração do grupo acetil dos nitrogênios para o carbono 2, produzindo o composto **6**, com 90% de rendimento.

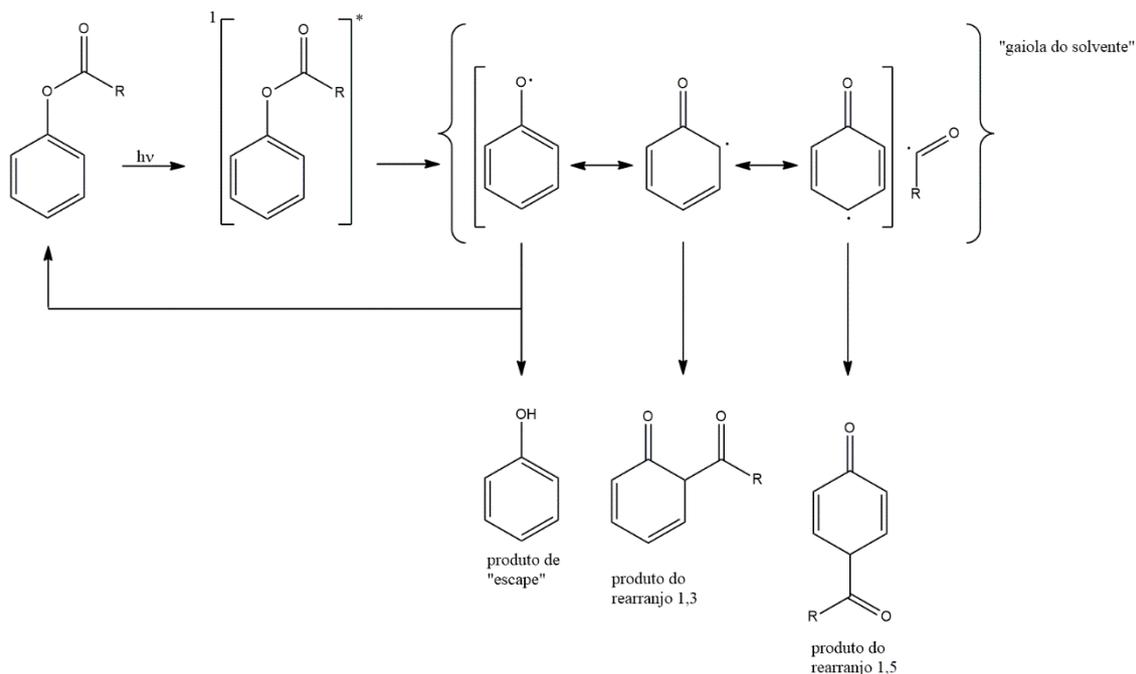
É provável que no mecanismo dessa reação ocorra inicialmente uma homólise na ligação nitrogênio-carbonila dos compostos **4** e **5**, gerando um par de radicais acila e imidazóila. Como demonstrado na Figura 47, no radical **R1** e **R4** ocorre um rearranjo dos elétrons, deixando o carbono 2 com um elétron desemparelhado. Enquanto isso, o radical acila permanece na gaiola de solvatação – efeito de contenção de um radical próximo ao outro, devido à solvatação existente antes da homólise – e acaba por se recombinar com o radical imidazóila **R3**.



**Figura 47.** Proposta de mecanismo para a fotoisomerização dos compostos **4** e **5**, produzindo o composto **6**.

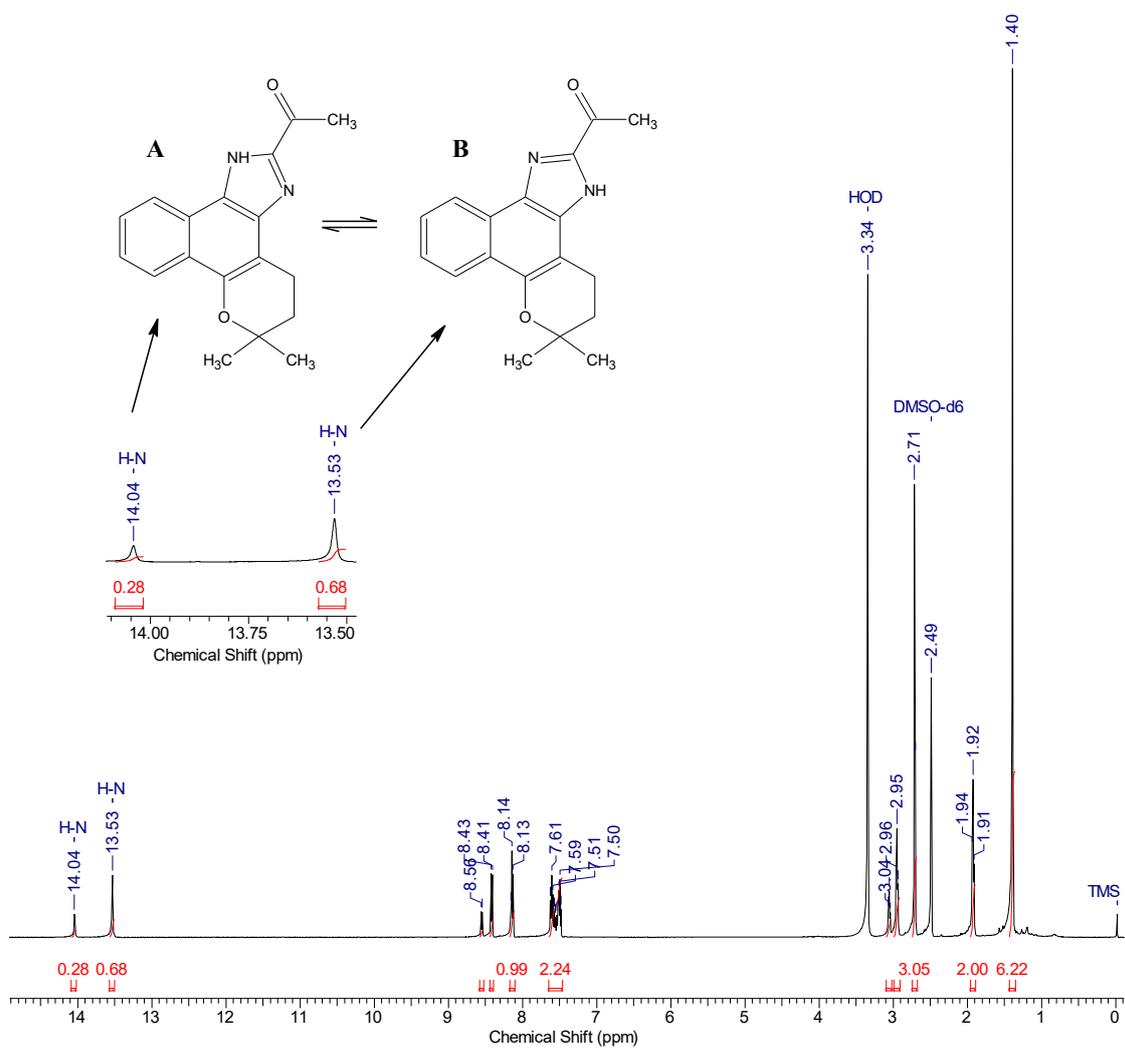
Este é o mecanismo de reação mais aceito para a foto-isomerização de ésteres, com base em evidências experimentais. Como ésteres têm características semelhantes às amidas, tal qual o par de isômeros **4** e **5**, esse mecanismo pode representar bem o que ocorre na síntese do composto **6**. Na Figura 48 tomou-se como exemplo a fotoisomerização do acetato de fenila, após ser irradiado, o éster passa do estado fundamental para o estado excitado singleto e, daí, ocorre a homólise, formando os radicais fenoxil e acetil. No radical fenoxil, o spin fica deslocalizado entre o oxigênio e os carbonos nas posições *orto* e *para*. Em seguida, ocorre a recombinação entre os radicais, formando como produtos o próprio acetato de etila, ou a 6-metilciclohexa-2,4-dien-1-ona, ou a 4-

acetilciclohexa-2,5-dien-1-ona. A fuga dos radicais da gaiola do solvente tende a gerar outros produtos de “escape”, como o fenol (MORTIER, 2015).



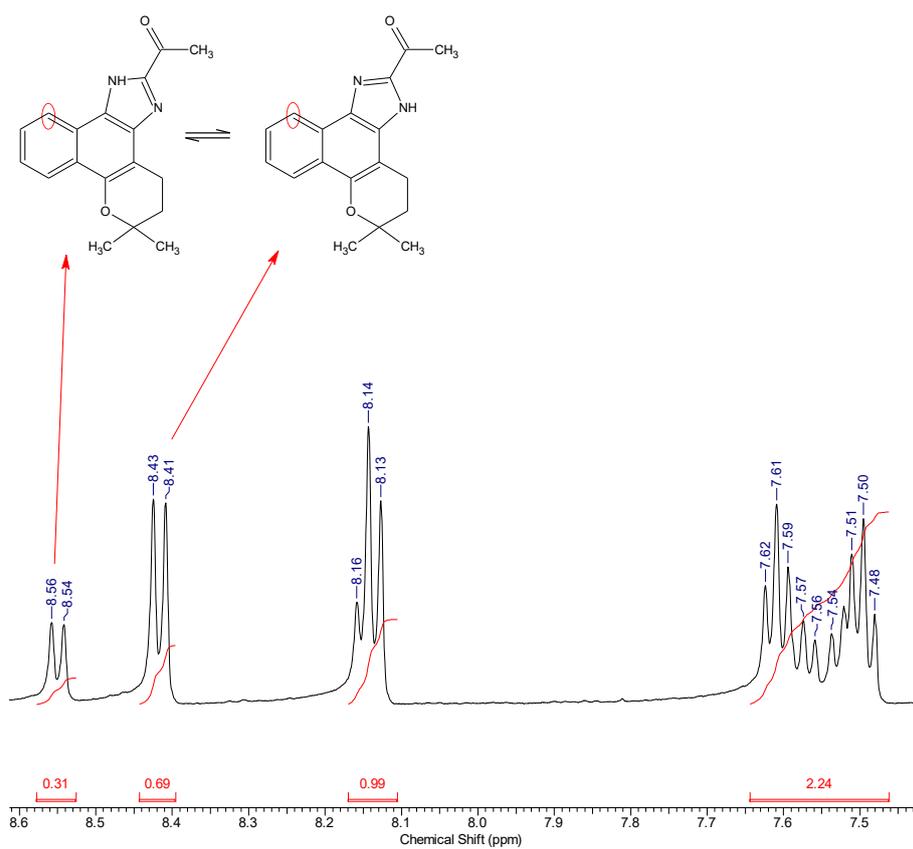
**Figura 48.** Reação de foto-isomerização do acetato de fenila.

Assim como o composto **1**, o composto **6** sofre tautomerização em solução, o que dificulta a sua caracterização. A presença do grupo acetil na posição 2 influi não só em deslocamentos químicos distintos, nos espectros de RMN, para o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio, mas também para os sinais de outros átomos da molécula. Essa diferenciação dos sinais dos tautômeros pode ser observada nos espectros realizados em DMSO- $d_6$  (Figura 49), mas não no espectro em  $CDCl_3$ , provavelmente devido a contaminação desse último solvente com ácido clorídrico deuterado (DCl), que é capaz de realizar a troca do hidrogênio por deutério.

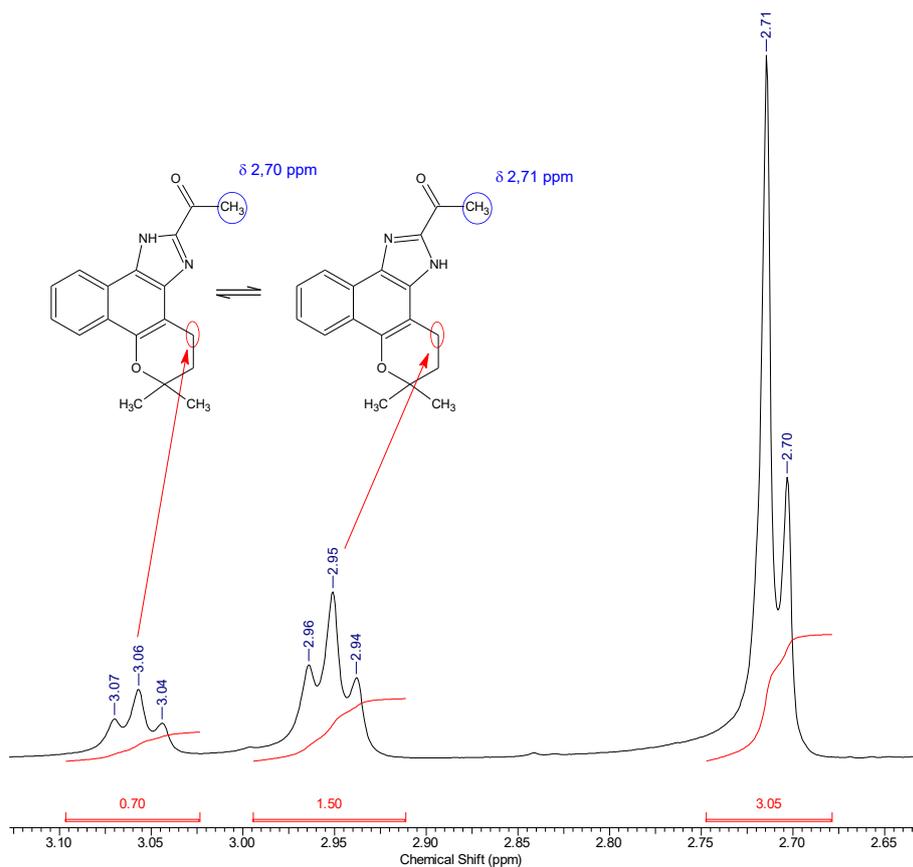


**Figura 49.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 2-acetilimidazol **6** e ampliação da região de  $\delta$  13,50 a 14,10 ppm.

Como pode ser observado nos espectros em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto **6** a proporção entre os sinais que se diferenciam nos tautômeros A e B é semelhante ao que ocorre no composto **1**, ou seja, em torno de 3:7, respectivamente.

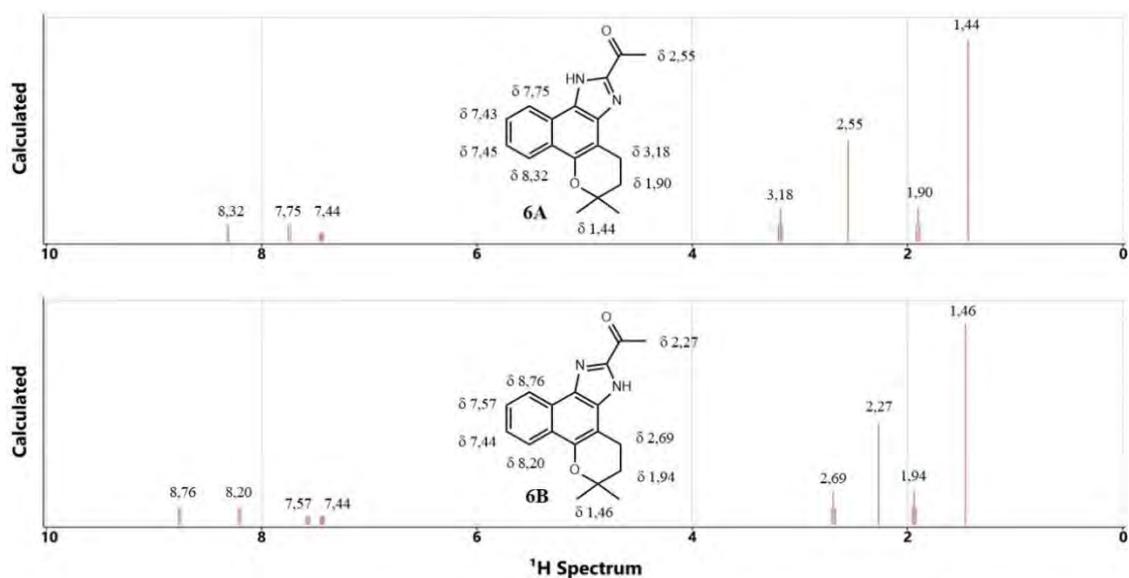


**Figura 50.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do 2-acetilimidazol **6**: ampliação da região de  $\delta$  7,43 à 8,6 ppm.



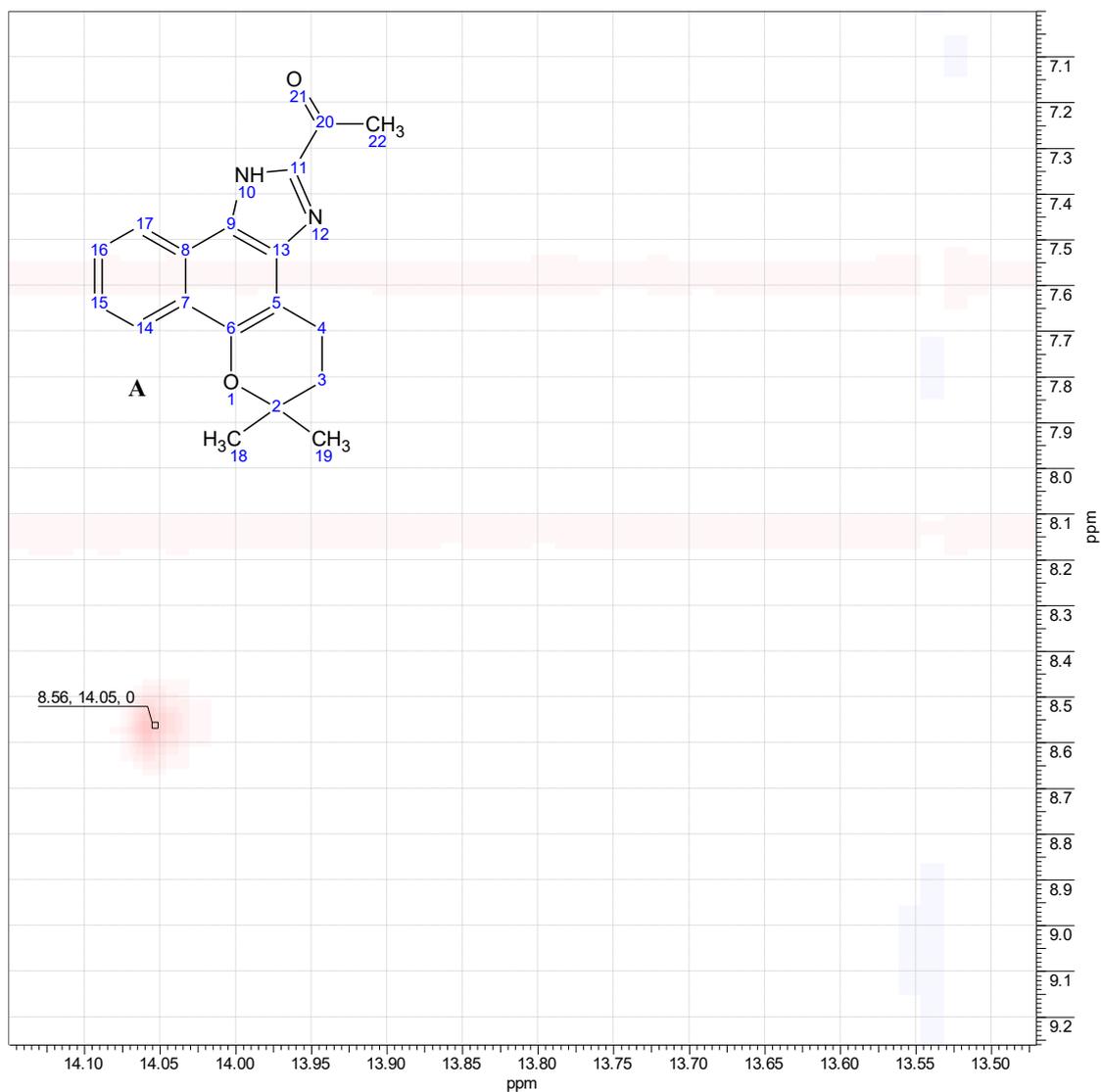
**Figura 51.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 2-acetilimidazol **6**: ampliação da região de  $\delta$  2,65 à 3,10 ppm.

Essa diferença maior entre alguns deslocamentos químicos nos espectros de RMN dos tautômeros do composto **6** também é observada nos espectros teóricos, obtidos no programa Spartan, através de cálculos de DFT, com o método Becke-3-Lee Yang Parr (B3LYP) e conjunto de bases 6-31G\* (Figura 52).



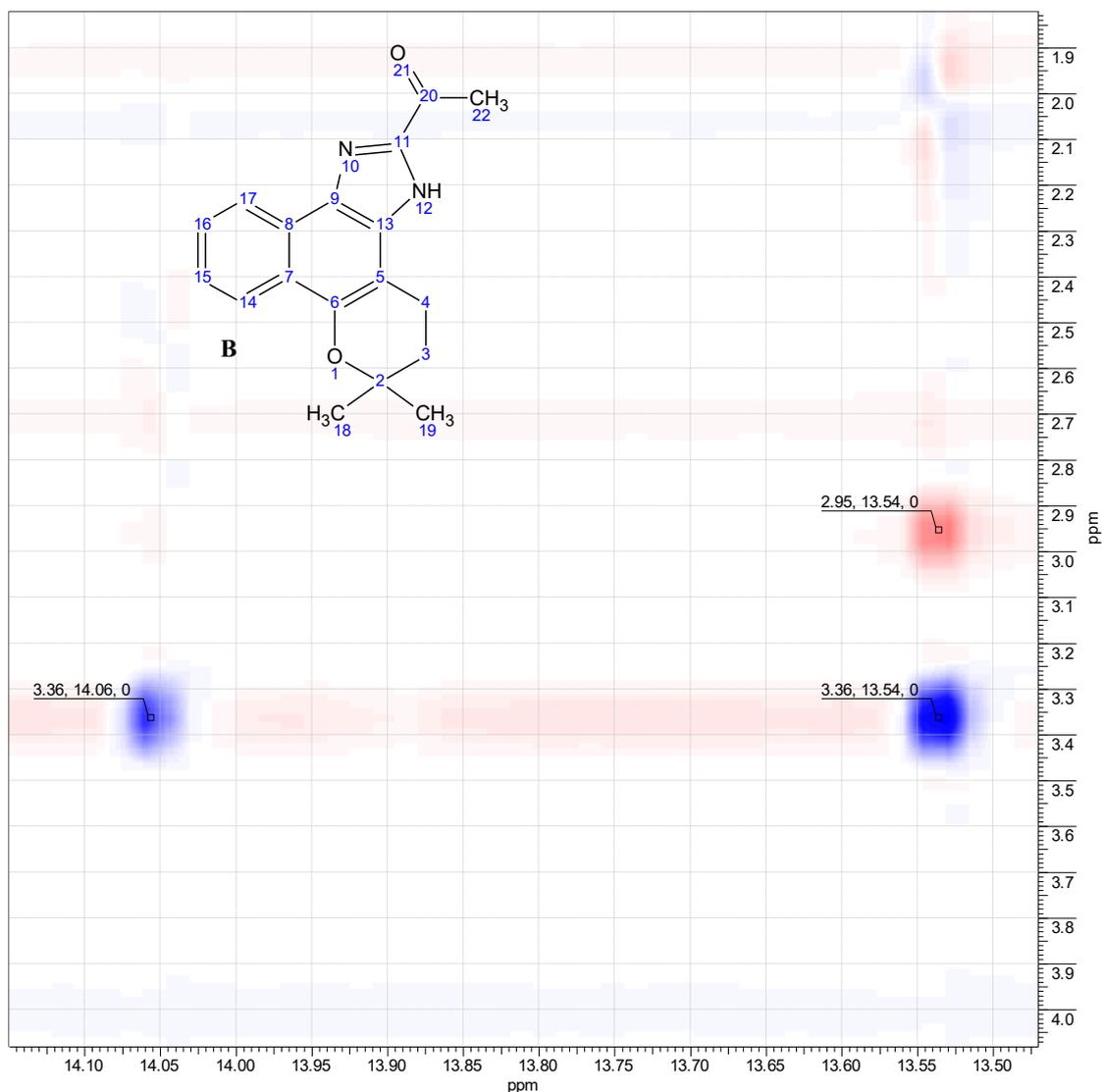
**Figura 52:** RMN- $^1\text{H}$  teóricos dos compostos **6A** e **6B**.

Com o espectro experimental de NOESY é possível identificar os sinais do hidrogênio H–N de ambos os tautômeros, o que também nos possibilitou deduzir que o tautômero **6A** estava em menor proporção, pela integração dos sinais, nas condições em que foram realizados os experimentos de RMN. Nota-se o acoplamento entre os hidrogênios 10 (*s*,  $\delta = 14,04$  ppm) e 17 (*d*,  $\delta = 8,55$  ppm, Figura 53) e também observa-se que, ao contrário do que foi obtido no espectro teórico, o hidrogênio 17 do tautômero **6A** tem maior deslocamento do que o hidrogênio 14. Essa diferença pode estar relacionada ao fato de que, embora a estrutura de menor energia tenha sido determinada nos cálculos em DMSO, a determinação do espectro teórico foi feita no vácuo. Dessa forma, a ligação hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio 10 e o oxigênio 21 se torna mais intensa do que na presença de solvente, como ocorre na aquisição experimental do espectro. Este fator interferiria na estabilidade de cada uma das estruturas de ressonância.



**Figura 53.** Espectro de NOESY do composto **6**. Ampliação da região de acoplamento entre os hidrogênios 17 (*d*,  $\delta = 8,54$  ppm) do anel naftalênico e o hidrogênio 10 (*s*,  $\delta = 14,04$  ppm).

Ainda no espectro de NOESY, também pode ser observado o acoplamento entre hidrogênio 4 (*t*,  $\delta = 2,95$  ppm) do anel pirânico e o hidrogênio 12 (*s*,  $\delta = 13,54$  ppm) no tautômero **6B**, corroborando a hipótese de que ele estava em maior proporção, nas condições em que foram realizados os experimentos de RMN.



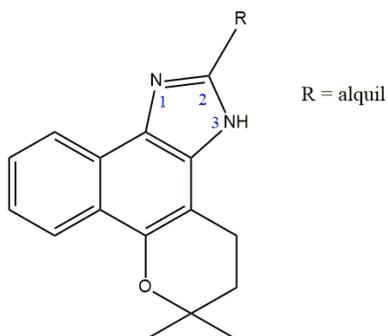
**Figura 54.** Espectro de NOESY do composto **6**. Ampliação da região de acoplamento entre os hidrogênios 4 do anel pirânico (*t*,  $\delta = 2,95$  ppm) e o hidrogênio 12 (*s*,  $\delta = 13,54$  ppm).

Essa caracterização cautelosa do composto **6** permitiu evitar uma interpretação equivocada de sua estrutura, e também as dos demais derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona.

#### 4.5.2. Redução do composto **6**

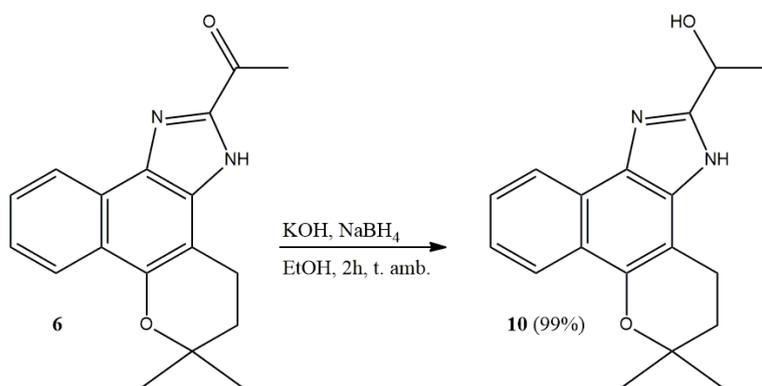
A redução da carbonila do composto **6** foi um dos principais desafios enfrentados ao longo deste trabalho e, infelizmente, não foi superado até onde se objetivou. Era através desse processo que se esperava obter um imidazol derivado da  $\beta$ -lapachona, com cadeia alquílica na posição 2 do núcleo imidazólico (Figura 55). Se esse processo tivesse

sido bem sucedido com o composto **6**, ele poderia ser repetido com outros derivados análogos (2-propionil, 2-butilil, etc.).



**Figura 55.** Representação genérica de um 2-alquilimidazol derivado da  $\beta$ -lapachona.

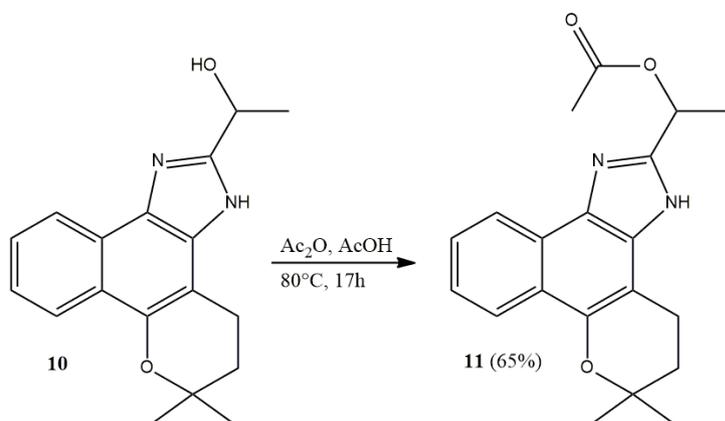
Para a redução do composto **6** foram testados métodos tradicionais de redução, como: redução com  $\text{NaBH}_4$ ; redução com  $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$  (ONO; MARUYAMA; SUZUKI, 1987); redução de Clemmensen (com Zn, AcOH e HCl) (SÁNCHEZ-VIESCA; BERROS; GÓMEZ, 2018). Em todos esses três processos, o produto obtido foi o composto **10**. No que diz respeito a síntese desse produto, o método mais simples, com  $\text{NaBH}_4$  e KOH em etanol (descrito no tópico 3.5.2.1 deste documento), foi também o mais eficiente, com rendimento de 99%, sem a necessidade do uso de metais e em tempo curto (2h).



**Figura 56.** Síntese do composto **10**. Redução do composto **6** com  $\text{NaBH}_4$ .

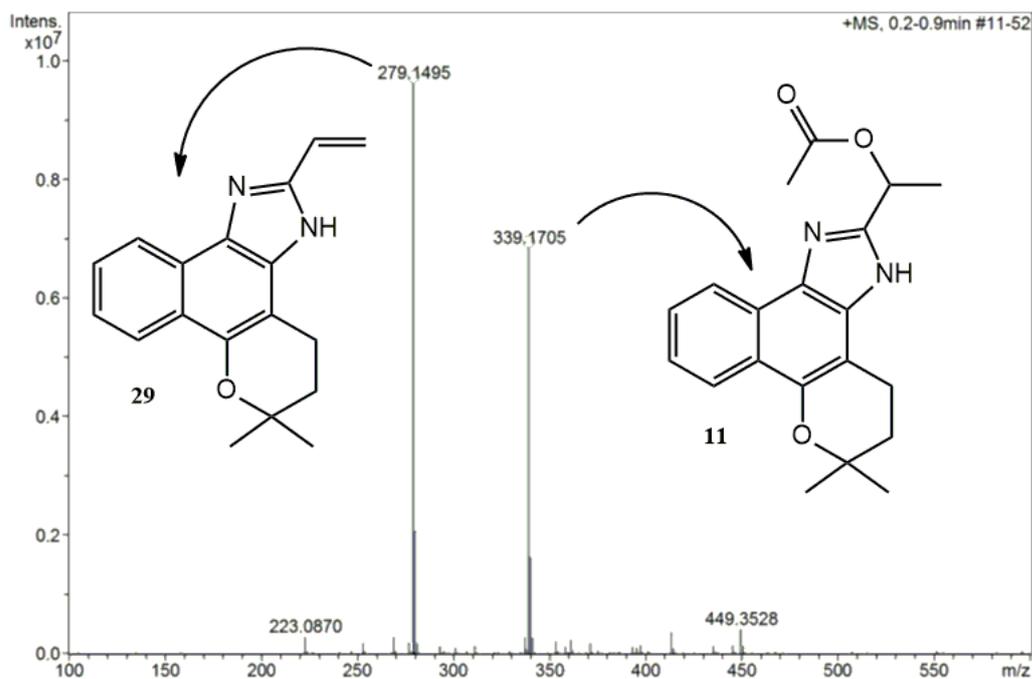
O composto **10** também é um potencial intermediário na busca por um 2-alquilimidazol. Alguns métodos de redução desse composto foram testados, como a redução de Gribble (com  $\text{NaBH}_4$  e ácido trifluoroacético) e desidratação com  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ , métodos esses já bem consolidados na literatura (GRIBBLE, 1998; OHTA *et al.*, 1990). Dentre essas tentativas, apenas a segunda gerou um produto, porém não foi o produto

desejado, um alceno, mas sim o produto de acetilação da hidroxila, o composto **11** (Figura 57). A reação foi repetida a 110°C, por 41 horas, mas não houve melhora no resultado. A metodologia de síntese desse produto está descrita neste trabalho como “acetilação do composto **10**”, no tópico 3.5.3. Embora não fosse o produto desejado, o composto **11** foi produzido com bom rendimento: 80%.



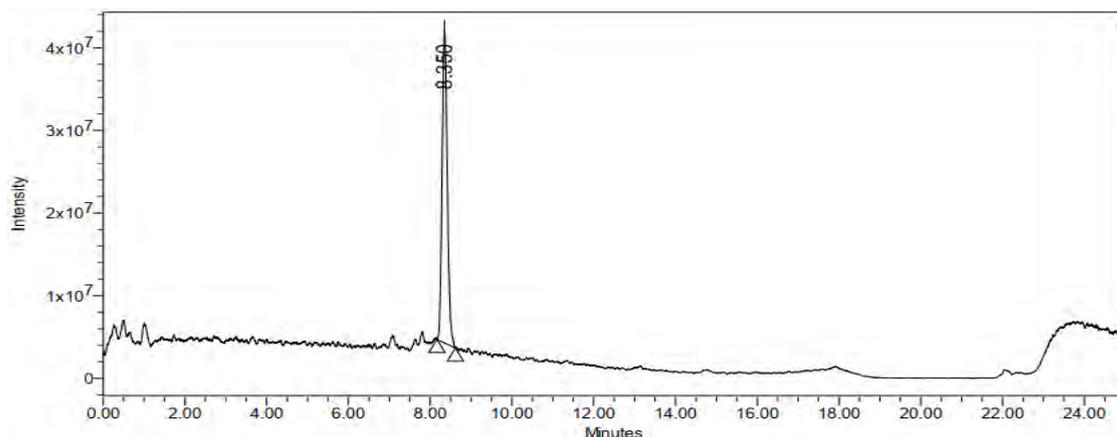
**Figura 57.** Acetilação do composto **10**.

Numa primeira tentativa de produzir o alceno **29**, foi utilizada uma mistura 1:1 de anidrido acético e ácido acético, a 110°C, por uma hora e meia. A mistura obtida foi neutralizada e, após a realização de uma partição com acetato de etila e água, foi enviada para a realização de um espectro de massas de alta resolução da fase orgânica (Figura 58). Nesse espectro foram observados sinais referentes aos íons correspondentes ao alceno **29** (íon molecular  $m/z = 279,1495$  Da) e ao éster **11** ( $m/z = 339,1705$  Da). Como a quantidade empregada do composto **10** foi pequena (15 mg), a amostra obtida foi ainda menor, dificultando obtenção de um espectro de RMN. Sendo o método de ionização utilizado para a aquisição do espectro de massas de alta resolução um método brando, o elétron-spray, acreditou-se que a proporção entre os íons correspondia de fato a uma proporção aproximada entre os compostos na mistura.

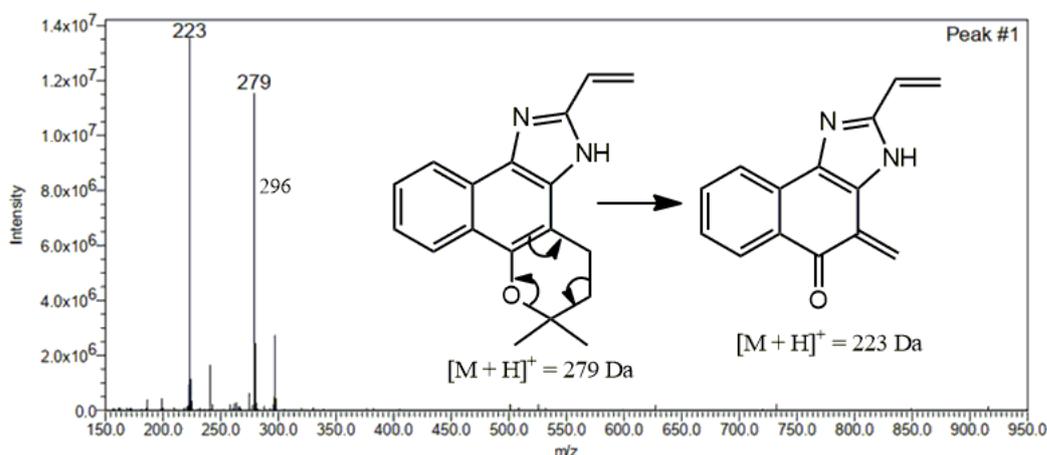


**Figura 58.** Espectro de massas de alta resolução da mistura obtida na primeira tentativa de síntese do alceno **29**.

Portanto, visando um maior rendimento na obtenção do alceno **29** que acreditava-se estar presente naquela mistura, foi realizada uma nova tentativa de desidratação do composto **11**, mas dessa vez com uma mistura 1:2 de anidrido acético e ácido acético, por 22 horas, a 110°C. Essa alteração foi feita, acreditando-se estar faltando ácido no meio para garantir a protonação de todas as moléculas. No entanto, o que se observou foi a degradação de boa parte da amostra, o que motivou a repetição dessa mesma metodologia, porém a 80°C e por 17 horas, resultando em 28 mg de um produto. Realizou-se uma análise em CLAE-EM dessa amostra, e o cromatograma (Figura 59) resultante indicou um alto grau de pureza do produto, e no espectro de massas (Figura 60) foram observados sinais referentes íon molecular do alceno **29** ( $m/z = 279$  Da) e do produto de uma retro Diels-Alder no anel pirânico ( $m/z = 223$  Da), fragmentação típica da  $\beta$ -lapachona e de seus derivados (DE MOURA *et al.*, 2004; VESSECCHI *et al.*, 2013).

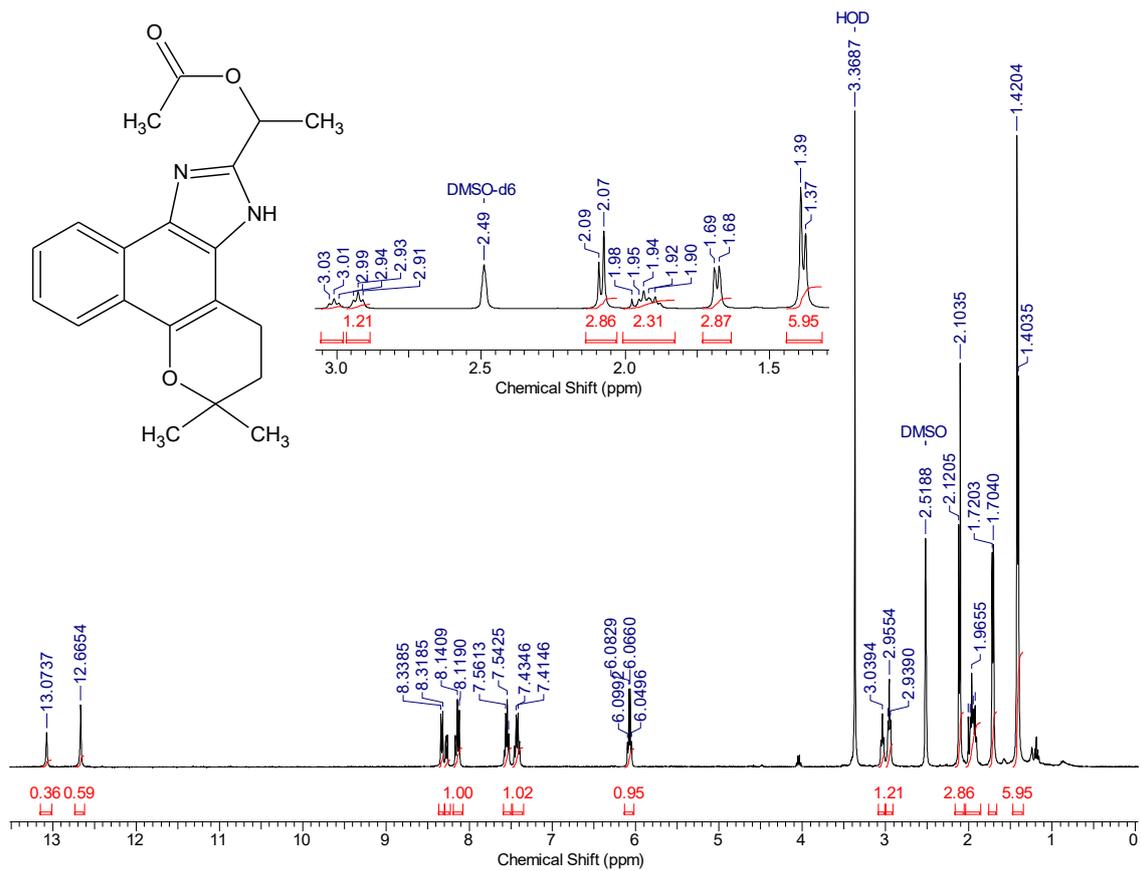


**Figura 59.** Cromatograma do produto isolado da tentativa de desidratação do composto **10**.

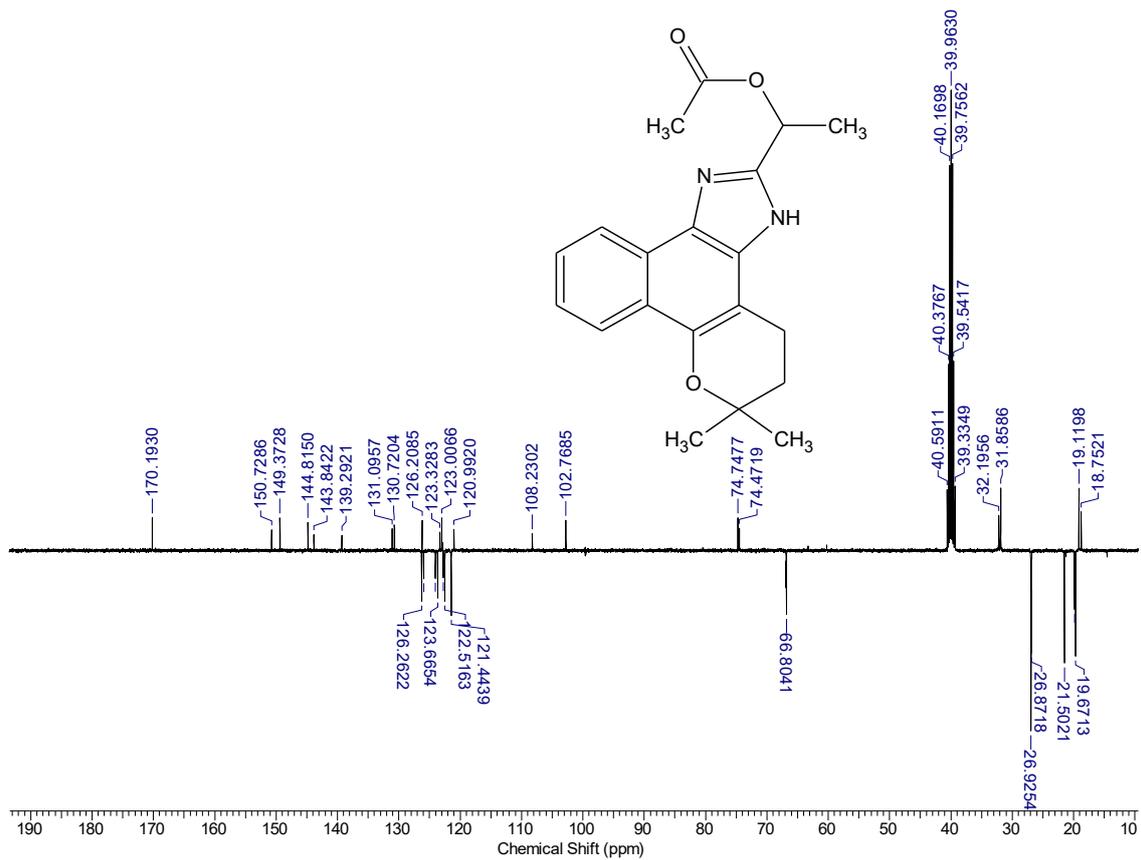


**Figura 60.** Espectro de massas (TOF, IES+, MeOH-H<sub>2</sub>O-0,1%-AcOH) do produto isolado da tentativa de desidratação do composto **10**.

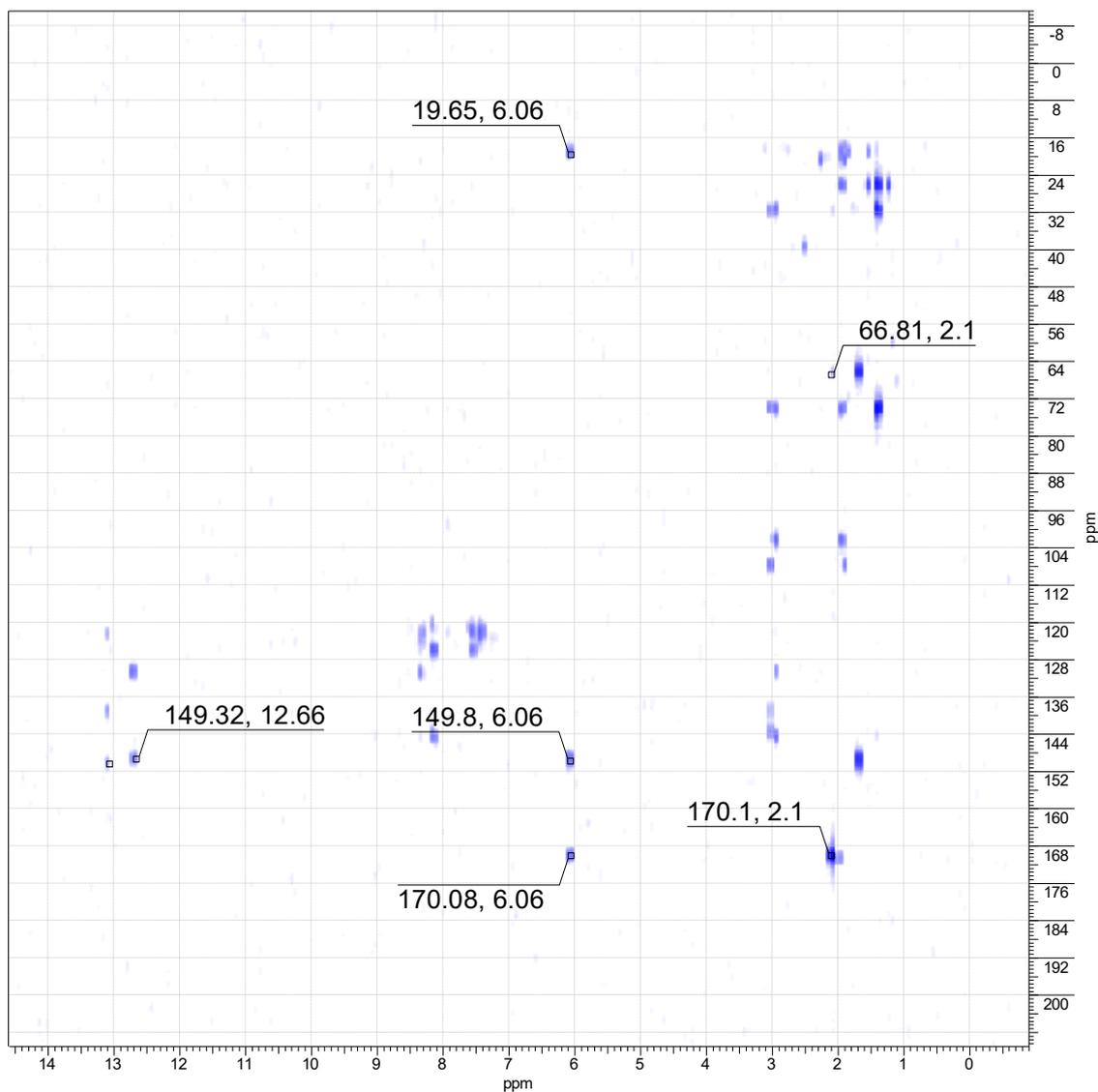
Na contramão do que foi observado no espectro de massas, os espectros de <sup>1</sup>H-RMN (Figura 61) e de <sup>13</sup>C-RMN (Figura 62) indicam que na amostra havia apenas o composto **11**. Além de não apresentar sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos do alceno, no espectro de <sup>1</sup>H-RMN são observados sinais de quatro metilas, quando o alceno deveria ter apenas duas. Além disso, observa-se um sinal com deslocamento químico típico de uma carboxila, em  $\delta$  170,2 ppm, no <sup>13</sup>C-RMN, cujo acoplamento com os átomos de hidrogênio de uma das metilas, em  $\delta$  2,10 ppm, pode ser observado no espectro de HMBC (Figura 63).



**Figura 61.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **11** e ampliação da região de  $\delta$  1,25 a 3,00 ppm.



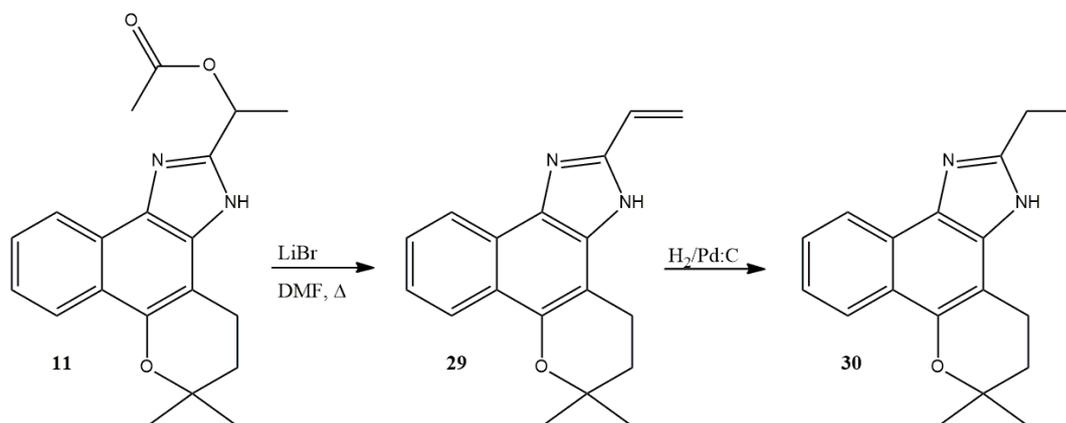
**Figura 62.** DEPTQ- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **11**.



**Figura 63.** HMBC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **11**.

Dessa forma, concluiu-se que o produto obtido se trata de fato do éster **11**.

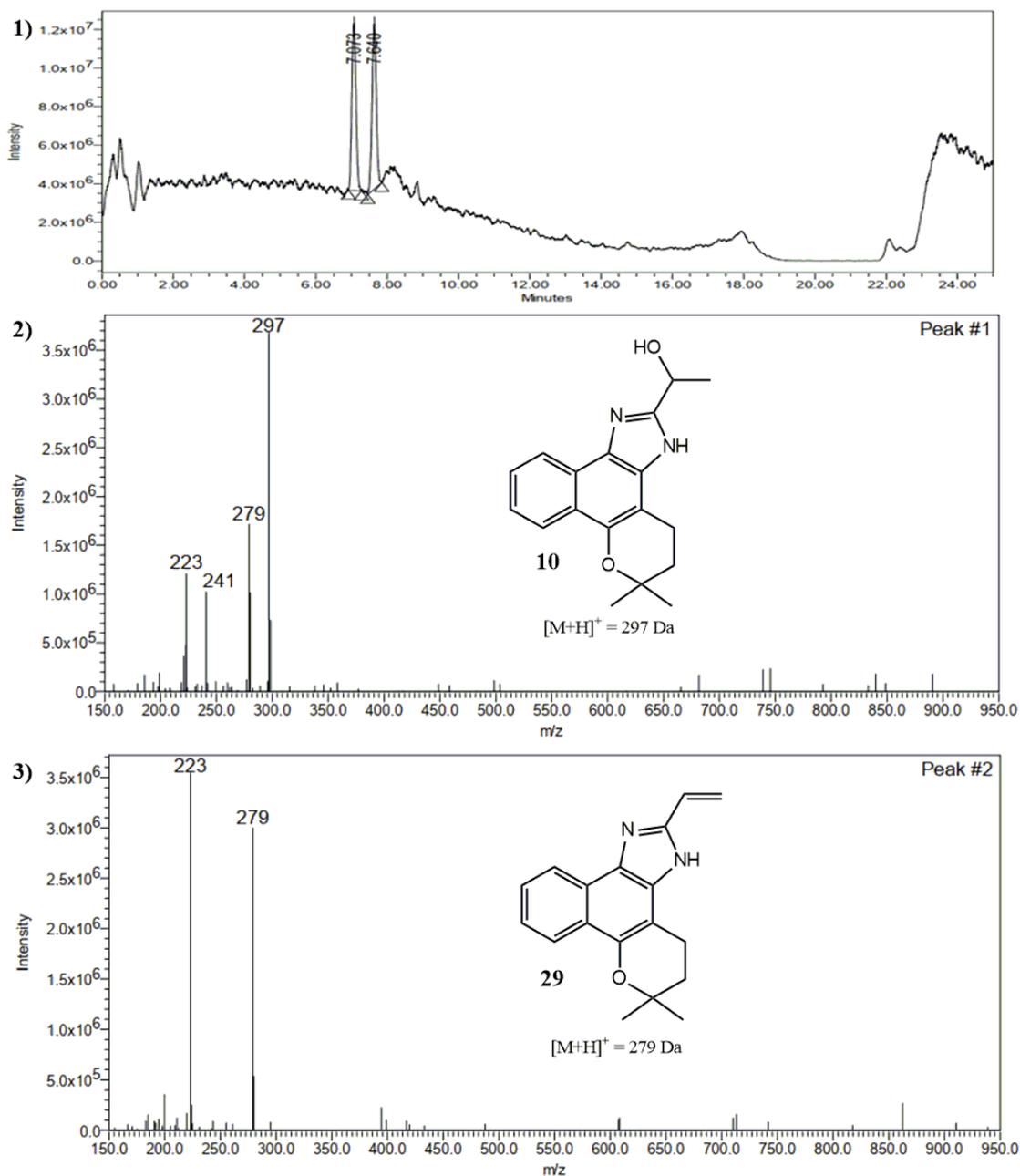
Embora não tenha sido obtido o produto almejado para essa reação, o composto **11** também tem potencial para ser utilizado como intermediário para obtenção de um 2-alquilimidazol, através de reação de eliminação, na presença de brometo de lítio (JUTEAU; GAREAU, 1998), seguida de hidrogenação catalítica com paládio/carbono (ELATI *et al.*, 2006), conforme exemplificado na Figura 64.



**Figura 64.** Possível rota para obtenção do 2-alkylimidazol **30**.

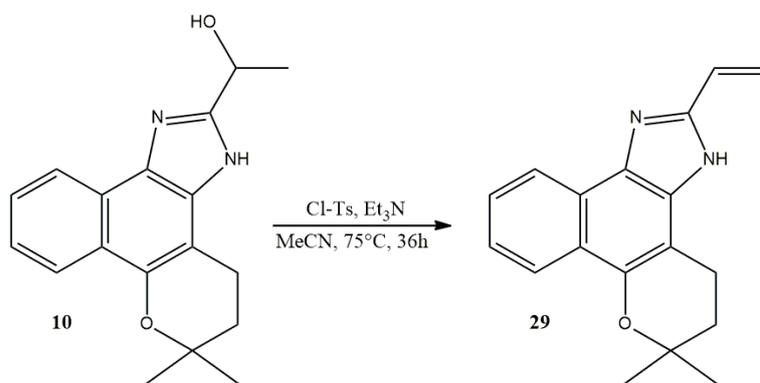
#### 4.5.3. Reação entre o composto **10** e o cloreto de tosila

A reação entre composto **10** e o cloreto de tosila foi realizada com o objetivo de trocar a hidroxila por um bom grupo abandonador, possibilitando uma reação de substituição nucleofílica com hidreto. Ainda que incomum, trabalhos encontrados na literatura mostram que esse tipo de reação em que o hidreto age como nucleófilo é possível (MITSCHKE *et al.*, 2021; SARKAR *et al.*, 2019). O cromatograma obtido em CLAE-EM indicou a presença de dois compostos na mistura formada após a reação. No entanto, o que se observou nos espectros de massas foram os sinais dos íons correspondentes aos compostos **10** e **29**.



**Figura 65.** 1) Cromatograma obtido em CLAE-EM da mistura formada após a reação entre o composto **10** e o cloreto de tosila. 2) Espectro de massas do composto com tempo de retenção (Rt) de 7,073 minutos. 3) Espectro de massas do composto com Rt de 7,640 minutos.

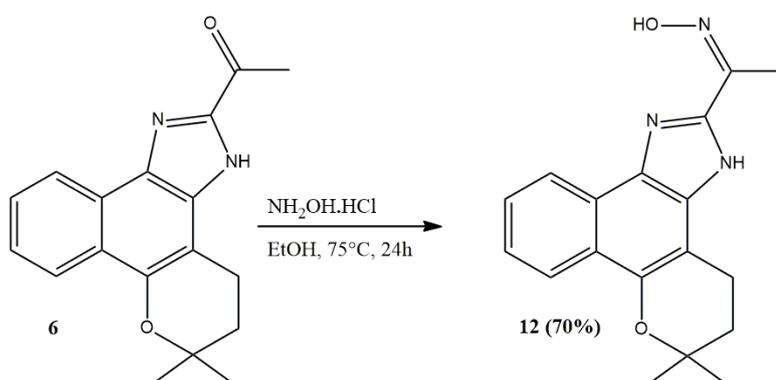
Infelizmente, não foi possível realizar o isolamento do composto para uma melhor caracterização, pois, devido às interrupções ocasionadas pela pandemia do SARS-Cov-2, a amostra se degradou.



**Figura 66.** Reação entre o composto **10** e o cloreto de tosila.

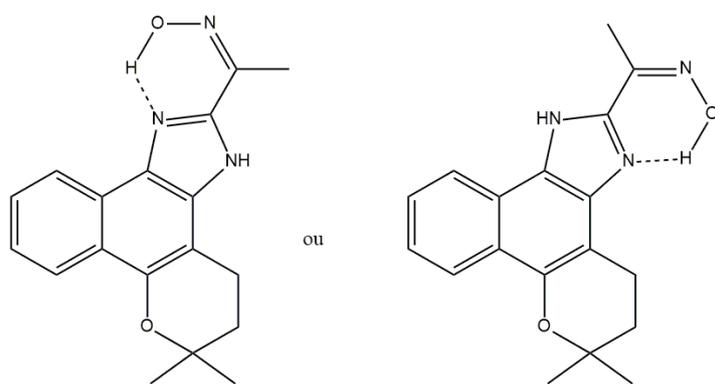
#### 4.5.4. Síntese da oxima **12**

A reação entre o grupo cetona do composto **6** e o cloridrato de hidroxilamina produziu uma oxima, o composto **12**, com 70% de rendimento e sem a necessidade de adição de um ácido no meio. Dessa forma, para que ocorra a reação, é esperado que a hidroxilamina presente no cloridrato esteja dissociada do HCl na solução e, sendo assim, o próprio cloridrato agiu como reagente e catalisador.



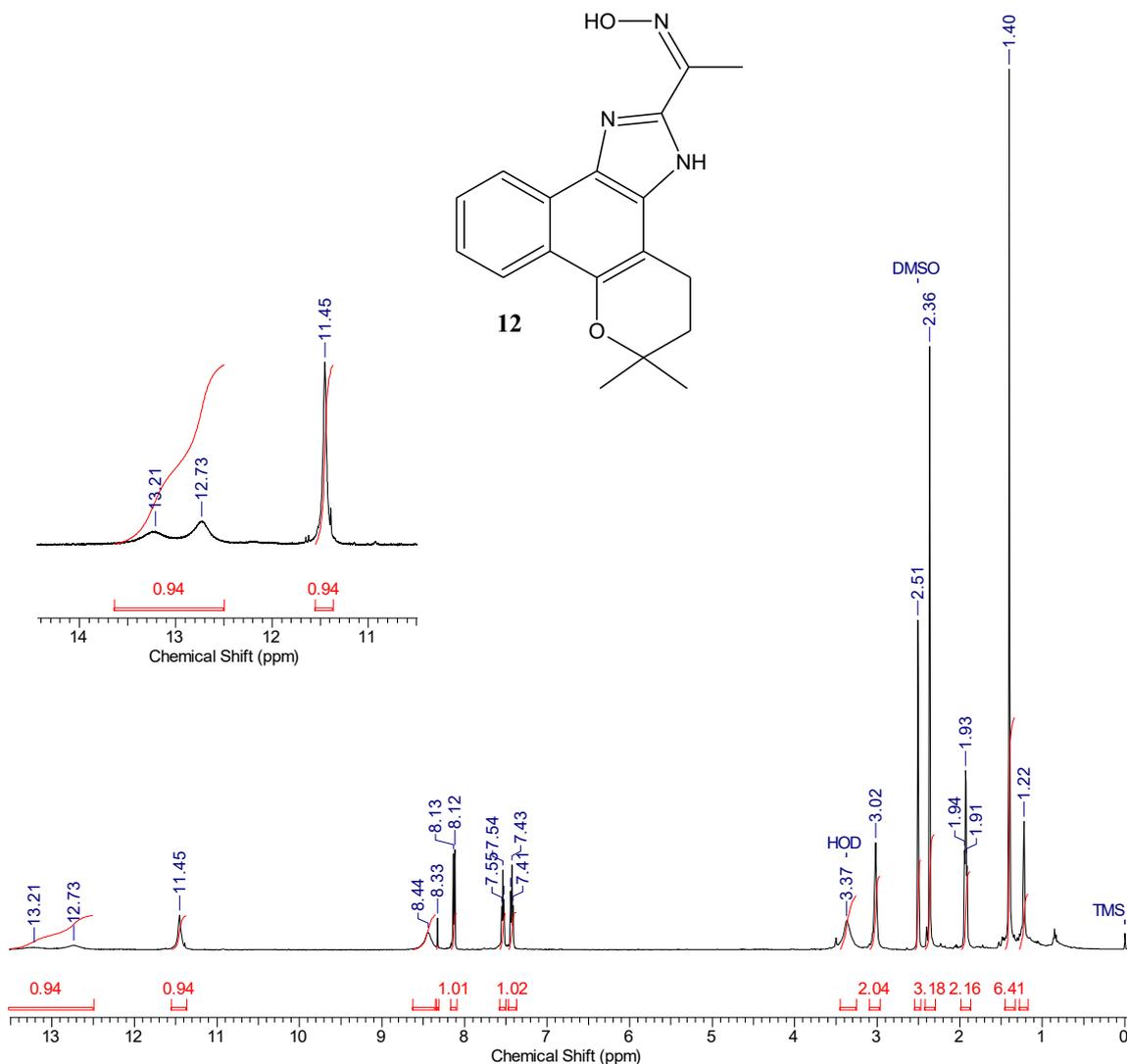
**Figura 67.** Síntese da oxima **12**.

Na caracterização estrutural do produto, a presença do singleto em  $\delta$  11.45 ppm no espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **12** é uma diferença fundamental na comparação com o espectro do seu precursor, **6**. Esse singleto é característico para o deslocamento químico de **H-O** em oximas (RAISSI; YOOSEFIAN; MOLLANIA, 2012). O valor alto se deve a ligação hidrogênio com o nitrogênio do núcleo imidazólico.



**Figura 68.** Tautômeros do composto **12**.

Embora não ocorra a mesma duplicidade observada em diversos sinais do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **6**, a ligação hidrogênio entre o **H-O** e o nitrogênio imidazólico não impede a tautomerização do **H-N** imidazólico do composto **12**, visto que os sinais referentes a esses dois hidrogênios são observados em  $\delta$  12,73 e em 13,21 ppm.



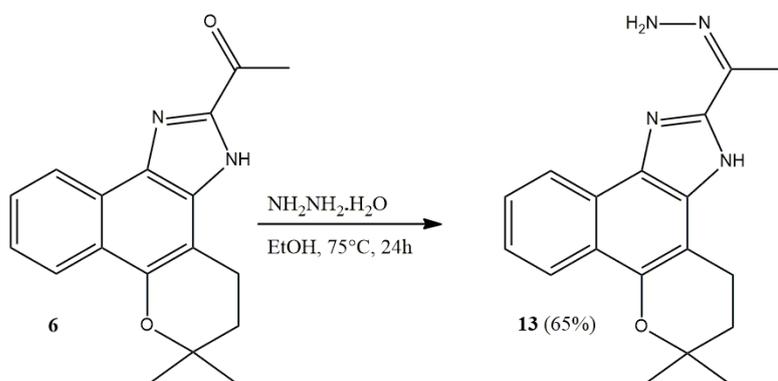
**Figura 69.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **12** e ampliação da região de  $\delta$  10,5 a 14,5 ppm.

Há uma vasta gama de oximas biologicamente ativas e, além disso, este grupo funcional serve de intermediário para a obtenção de outros derivados, tais como amino, nitroso, éteres de oxima (ABELE; ABELE; LUKEVICS, 2007), amida (DEBNATH, 2018), e de heterociclos (ABELE; ABELE, 2014).

#### 4.5.5. Síntese da hidrazona **13**

O composto **13** foi sintetizado com o objetivo de inserir um grupamento funcional presente em diversas estruturas com potencial biológico, inclusive contra *T. cruzi* (VERMA *et al.*, 2014). O processo de isolamento se demonstrou muito complicado, pois,

com os eluentes testados, houve grande arraste por toda a placa de cromatografia (CCFP). Então, por isso não foi possível obter o produto razoavelmente seco, tanto que são observados muitos sinais no espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , na região de campo alto. Devido à baixa pureza das amostras obtidas, não foram realizados testes biológicos com ele.

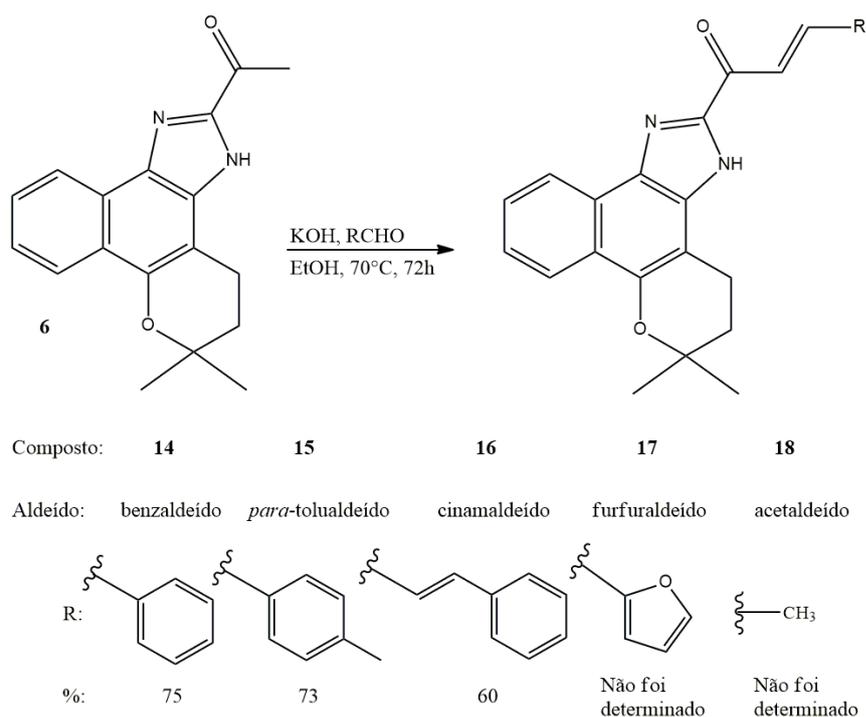


**Figura 70.** Síntese da hidrazona **13**.

A reação entre cetona **6** e o hidrato de hidrazina produziu uma hidrazona, o composto **13**, com rendimento de 65%.

#### 4.5.6. Reações de Claisen-Schmidt

Através de reações de Claisen-Schmidt entre o composto **6** e uma variedades de aldeídos foram sintetizadas e isoladas três chalconas: composto **14**, composto **15** e composto **16**. Analisando os espectros de massas, aparentemente, outras duas foram sintetizadas (**17** e **18**), porém não foram isoladas devido à grande quantidade de subprodutos formados nas reações.

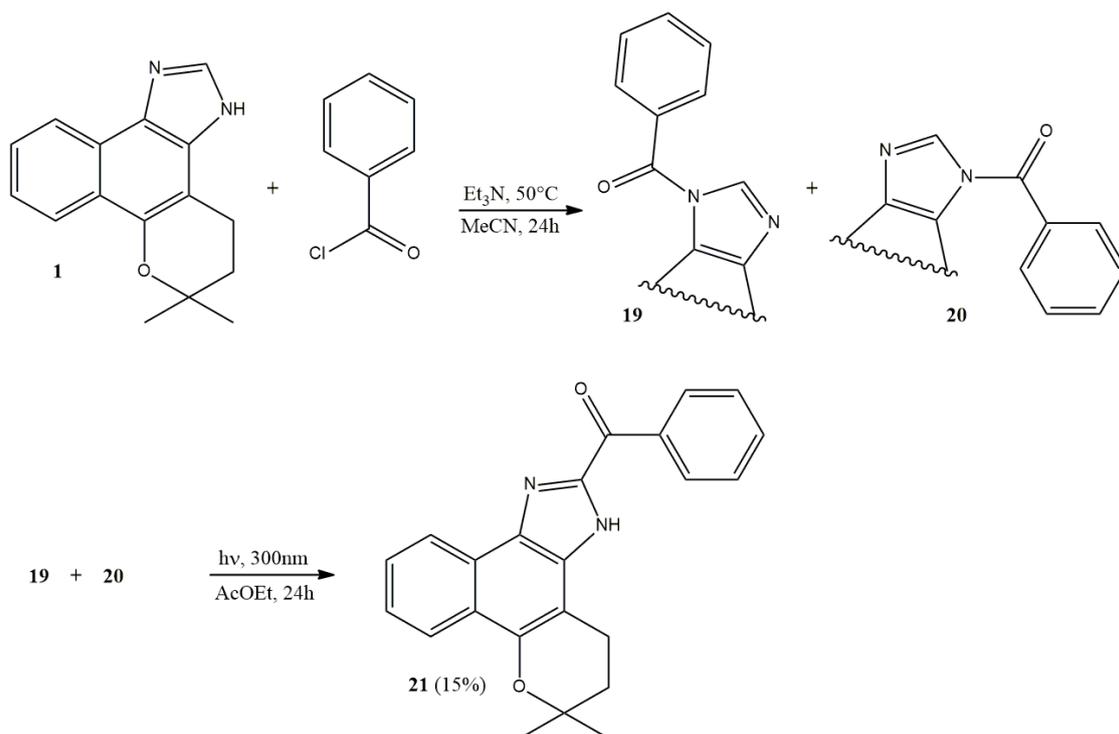


**Figura 71.** Síntese das chalconas **14–18**.

Visando a melhora do rendimento da reação entre o composto **6** e o acetaldeído, outras metodologias foram testadas, variando o solvente, a base, a temperatura, além de terem sido testados métodos no estado sólido, em micro-ondas, na mesma alumina utilizada para a síntese do composto **1**. Porém, nenhum desses métodos teve um resultado satisfatório, pois, embora o produto de interesse tenha sido obtido, houve também a formação de muitos subprodutos, pode ser observado no espectro de massas da mistura (Figura 188, página 212). A grande quantidade de produtos pode estar relacionada a ocorrência de diversas formas de polimerização do composto de interesse (**18**). A efetividade da reação de Claisen-Schmidt entre o composto **6** e aldeídos não aromáticos poderia ser um caminho para a obtenção de compostos com cadeias alifáticas maiores na posição 2 do núcleo imidazólico, após a redução da carbonila e da dupla ligação formada.

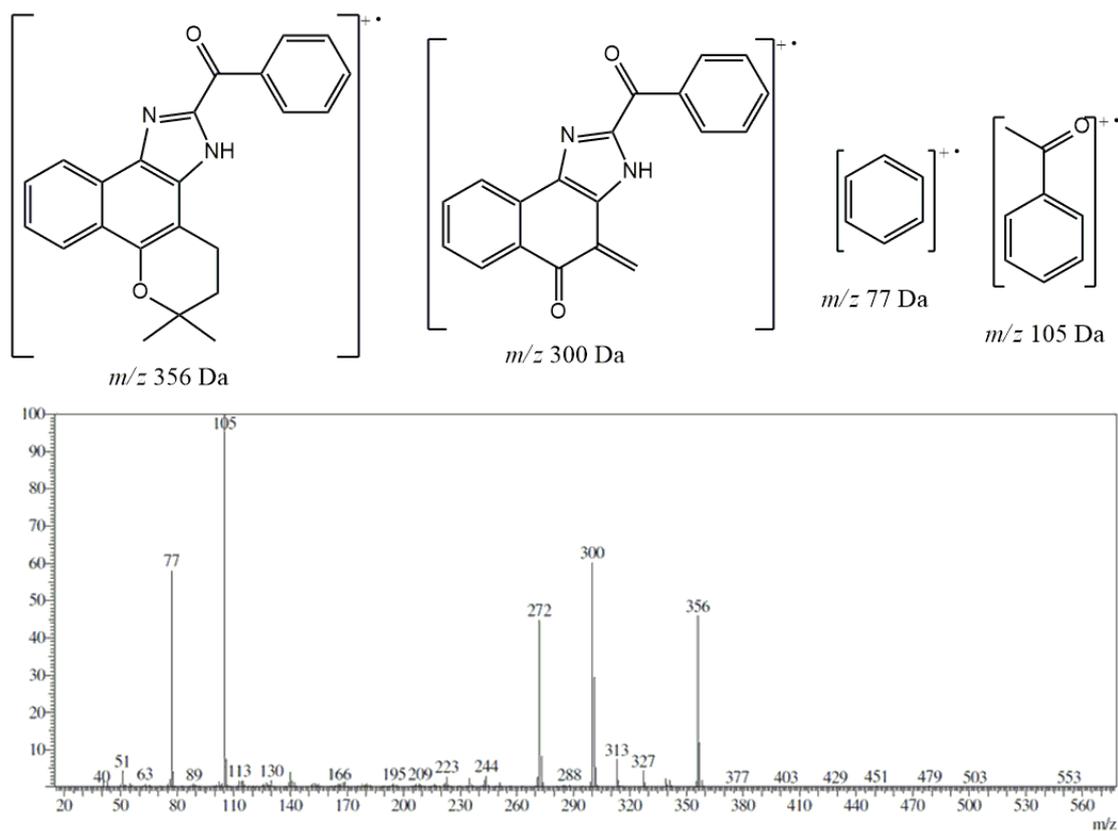
#### 4.6. Síntese do composto **21** – Reação de Foto-Fries

A reação entre o composto **1** e o cloreto de benzoíla produziu um par isomérico de *N*-benzoilimidazóis, **19** e **20**, que, após a irradiação com luz de 300 nm em acetato de etila, foram convertidos em seu isômero, o 2-benzoilimidazol **21**.



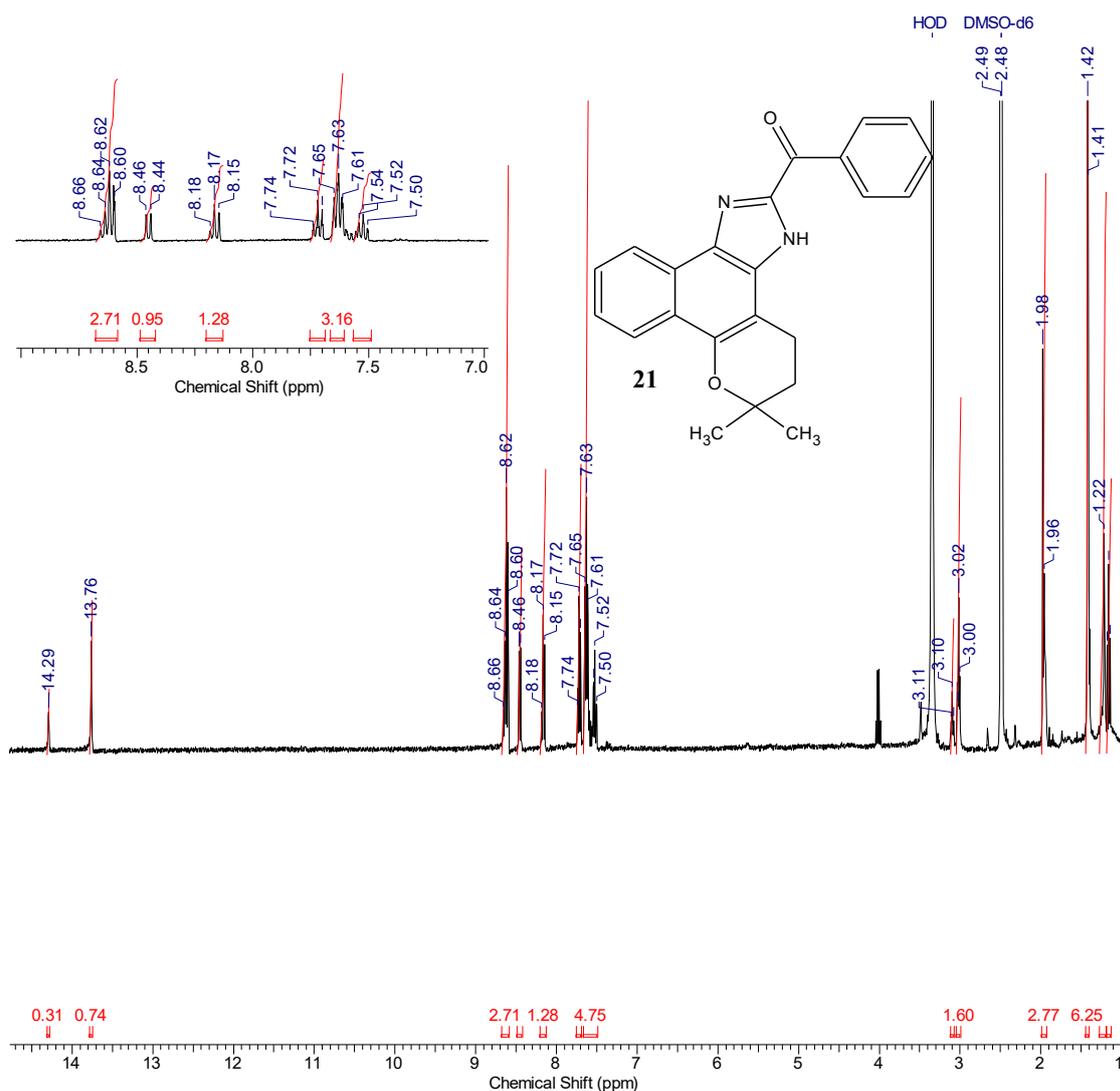
**Figura 72.** Síntese do 2-benzoilimidazol (**21**).

O espectro de massas do composto **21** (Figura 73) apresenta um pico de  $m/z$  condizente com a sua massa molecular (356 Da). O pico base nesse mesmo espectro corresponde ao íon-radical benzoíla (105 Da). O segundo pico de maior intensidade corresponde à retro Diels-Alder no anel pirânico do composto **21**. O terceiro pico de maior intensidade corresponde ao íon fenila.



**Figura 73.** Espectro de massas do composto **21**.

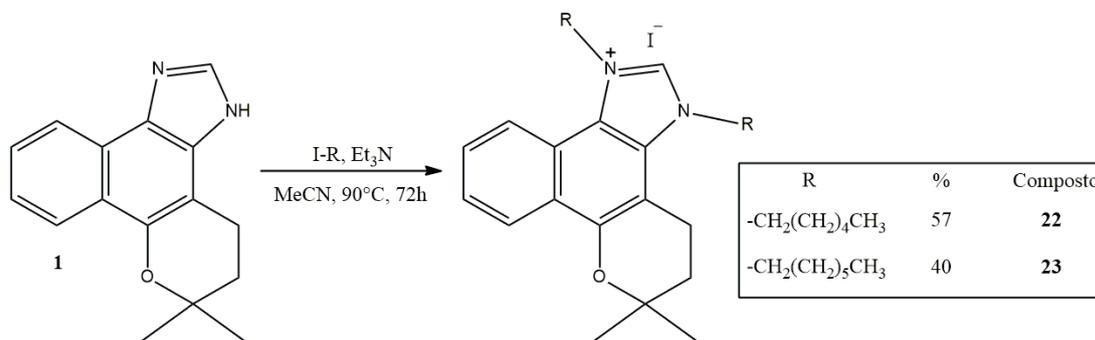
Mas o que confirma o rearranjo do grupo benzoil para a posição 2 do núcleo imidazólico é a presença dos sinais correspondentes ao **H-N** de dos tautômeros do composto **21**, no espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 74), em  $\delta$  13,76 e em 14,29 ppm.



**Figura 74.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **21** e ampliação da região de  $\delta$ 7,0 a 9,0 ppm.

#### 4.7. Síntese do par de *N,N*-di-*alquilimidazólios* **22** e **23**

Em continuidade aos trabalhos de alquilação do composto **1** já desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, no qual foram sintetizados 16 *N*-*alquilimidazóis* (SILVA *et al.*, 2017), dois novos *N,N*-*di-*alquilimidazólios** foram sintetizados: **22** e **23**. Embora os rendimentos não tenham sido altos, os produtos obtidos apresentaram grande atividade tripanocida, tanto contra a forma tripomastigota (aferida apenas para o composto **22**), quanto contra a forma amastigota, a ser discutida posteriormente no tópico 4.10.

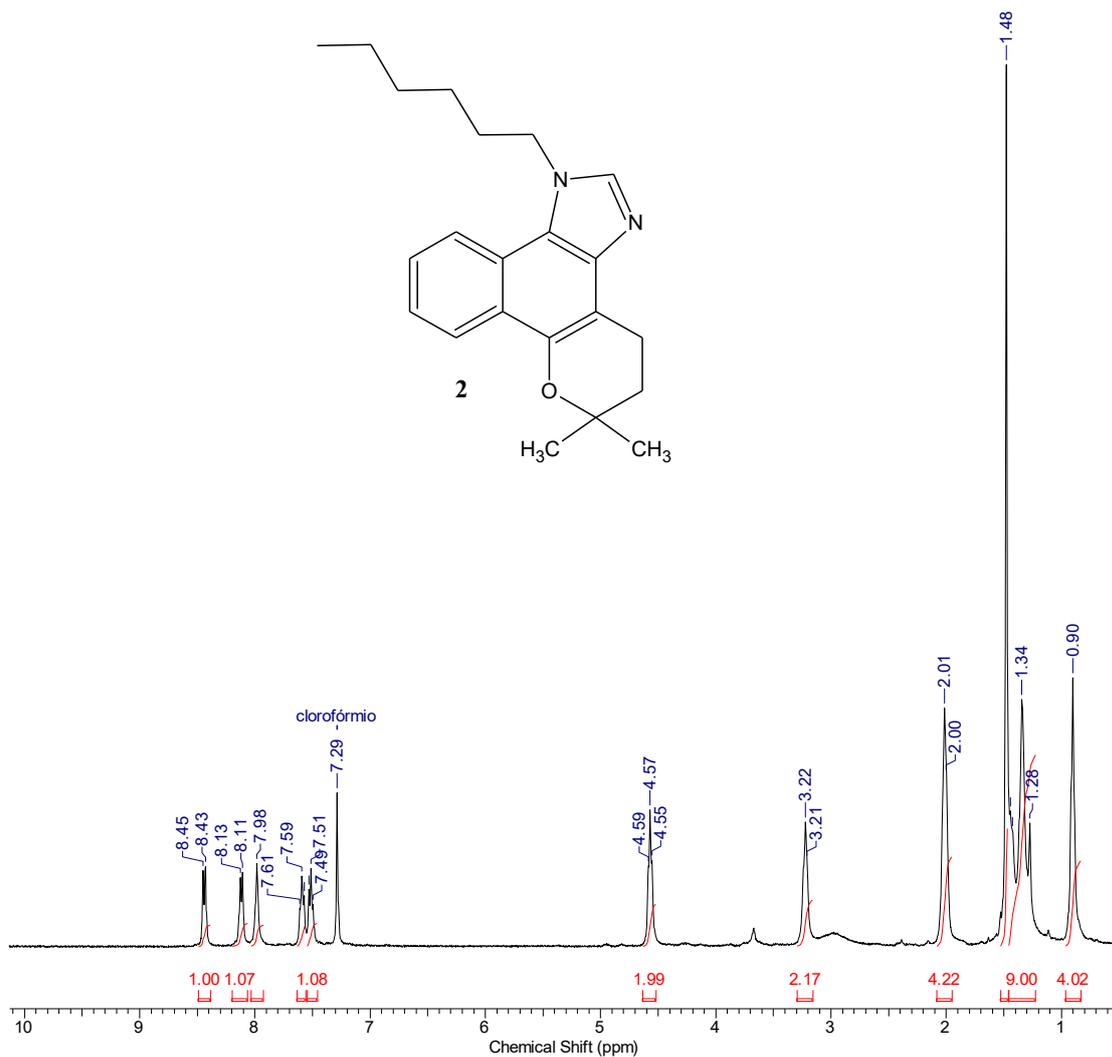


**Figura 75.** Síntese dos dialquylimidazóis **22** e **23**.

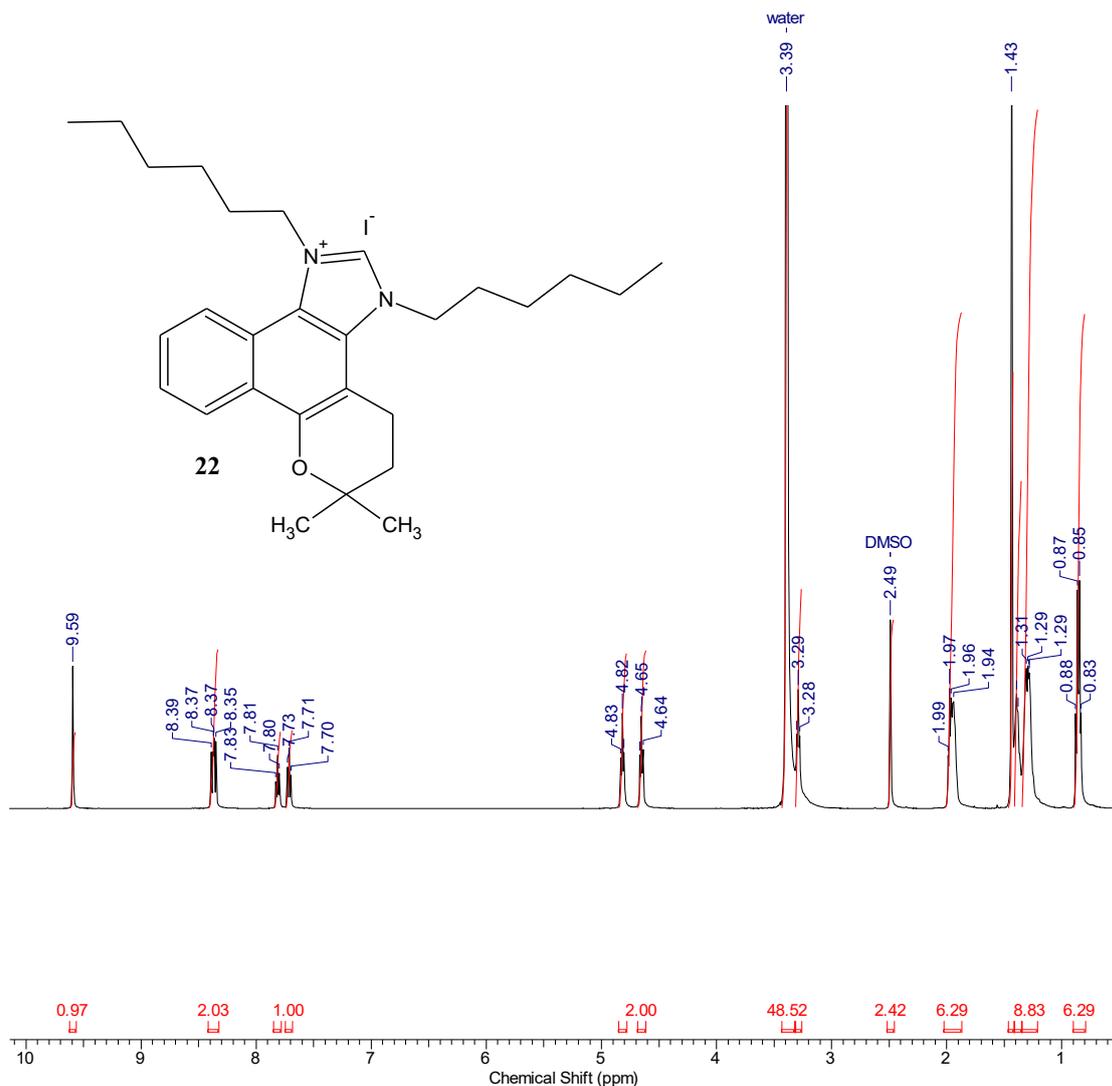
Os *N,N*-di-alquylimidazólios foram sintetizados a 90°C em reações com iodoalcanos como agentes alquilantes, e trietilamina como base, enquanto que os análogos monoalquilados foram sintetizados a 80°C, em reações com bromoalcanos como agentes alquilantes, e hidreto de sódio como base. Foram testados diversas metodologias distintas para melhorar o rendimento dessa reação, o que incluiu a variação de solventes (dioxano e acetonitrila), temperatura (80, 90 e 100 °C), bases (Et<sub>3</sub>N, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, NaNH<sub>2</sub> e NaH) e agentes alquilantes com grupos de saída distintos (iodeto, brometo e tosila). O produto também foi obtido em dioxano, mas com um rendimento abaixo (30%) do obtido com acetonitrila, nas mesmas condições. Um ponto importante para a síntese desses compostos foi o uso de solventes anidros, pois nenhum produto foi obtido na presença de água no meio reacional. Houve formação de produtos em todas as temperaturas testadas, mas a 80 e a 100°C, o rendimento foi inferior (30 e 45%, respectivamente). No caso da reação a 100°C, o baixo rendimento se deve provavelmente a competição com a reação de eliminação. Com relação às demais bases testadas, com o bicarbonato de sódio e com o carbonato de potássio, houve apenas a formação do produto monoalquilado, porém com rendimento inferior aquele obtido com bromoalcano. Não houve formação de produtos com as demais bases testadas (NaOH, NaNH<sub>2</sub> e NaH) e não houve formação de produto dialquilado com bromoalcano. Desta forma, estabeleceu-se as condições mais adequadas como: acetonitrila como solvente, temperatura de 90°C, trietilamina como base e iodoalcano como agente alquilante.

Para a caracterização dos *N,N*-di-alquylimidazólios, atentasse, entre outros sinais, aos tripletos na região de  $\delta$  4 à 5 ppm, nos espectros de <sup>1</sup>H-RMN, pois há apenas um tripleto nos espectros dos compostos monoalquilados, o qual apresenta deslocamento químico menor do que os dos compostos dialquilados. Além disso, observa-se ainda que o simpleto referente ao CH entre os nitrogênios também apresenta deslocamento químico

consideravelmente superior (acima de  $\delta$  9 ppm) do que o seu análogo nos compostos monoalquilados (por volta de  $\delta$  8 ppm). Também é observada, naturalmente, uma quantidade bem maior de hidrogênios com deslocamento químico em campo alto (abaixo de  $\delta$  2 ppm) nos compostos dialquilados, correspondendo aos hidrogênios das cadeias alifáticas. A seguir, podemos observar as diferenças espectrais supracitadas, exemplificando através dos compostos **2** (Figura 76) e **22** (Figura 77).



**Figura 76.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2**.



**Figura 77.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **22**.

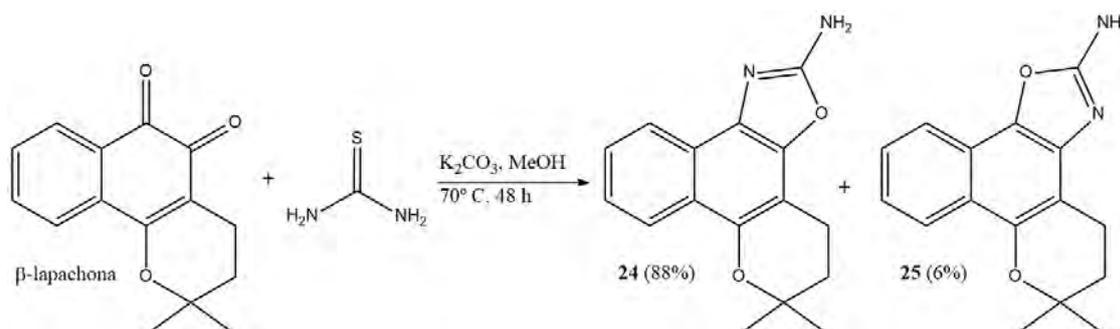
Com o método aplicado neste trabalho, os dois novos *N,N*-di-alkylimidazólios, **22** e **23**, foram sintetizados com rendimentos de 57 e 40%, respectivamente. O menor rendimento obtido na síntese do composto **23** pode estar relacionado a uma dificuldade maior de haver um contato efetivo para que ocorra a substituição nucleofílica, devido ao volume maior do agente alquilante (iodo-heptano), em comparação ao utilizado na síntese do composto **22** (iodo-hexano). Além disso, partindo do princípio que os compostos **2** e **3** são intermediários nas sínteses dos compostos **22** e **23**, respectivamente, o composto **3** é um nucleófilo mais volumoso do que o composto **2**, o que dificulta ainda mais o contato efetivo entre ele e o agente alquilante.

## 4.8. Síntese e derivatização dos 2-amino-oxazóis 24–27

### 4.8.1. Síntese dos oxazóis derivados da $\beta$ -lapachona

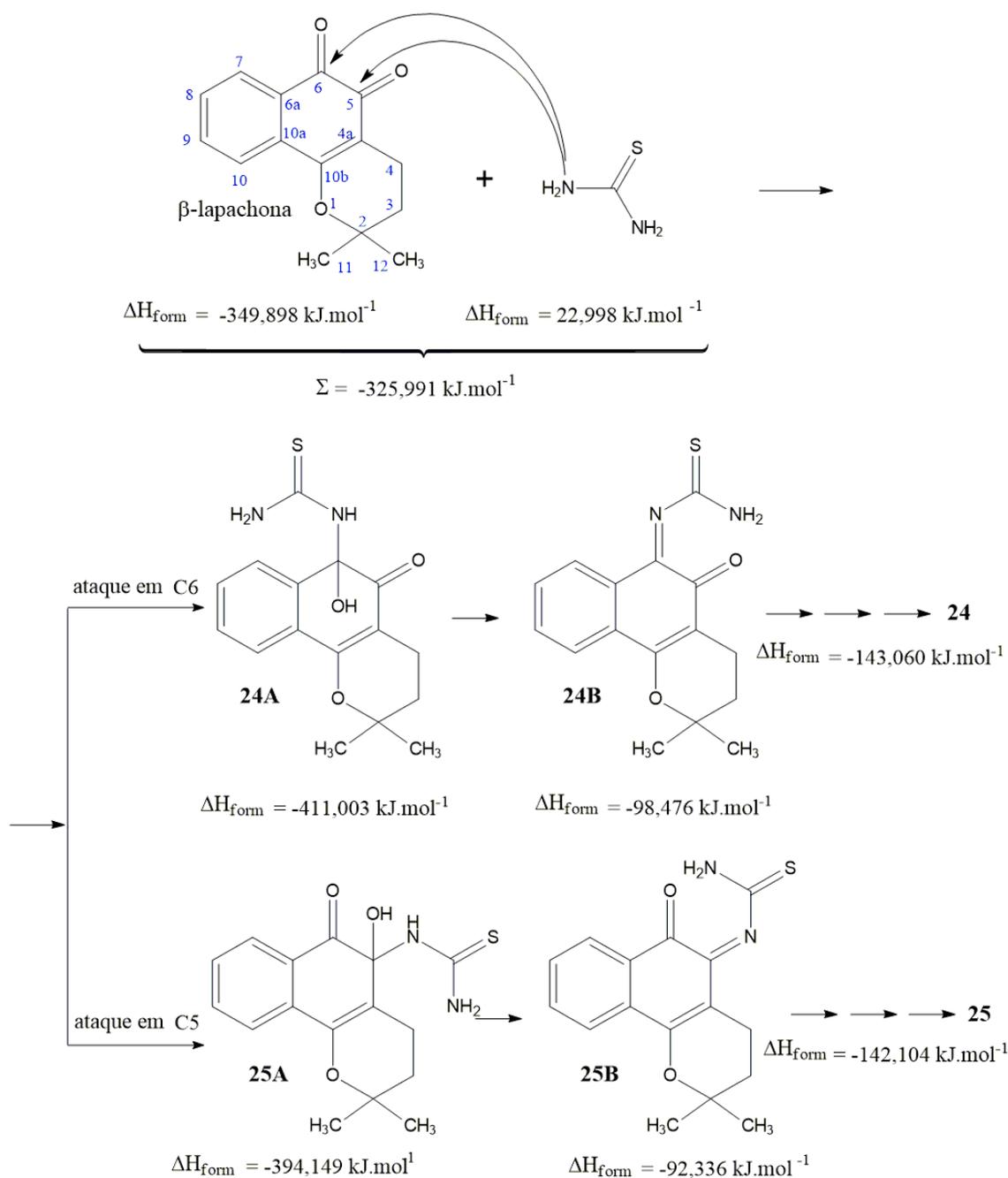
A síntese de um derivado oxazólico da  $\beta$ -lapachona, com um grupo amino na posição 2 do núcleo oxazólico, visa avaliar se a atividade tripanocida dessa classe de compostos também se eleva com a presença de grupos doadores de elétrons, ligados diretamente ao heterociclo. Esse efeito, como já mencionado, ocorre com os derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona e, como oxazóis e imidazóis apresentam muitas semelhanças estruturais, acreditou-se que ele também poderia ser válido para os oxazóis, o que será melhor discutido no tópico 4.10.

Outros métodos de síntese de oxazol a partir da  $\beta$ -lapachona também tiveram maior seletividade para produção do composto com o nitrogênio do heterociclo na posição 6 do sistema cromeno (PINTO *et al.*, 2000).



**Figura 78:** Síntese de 2-amino-naftoxazóis **24** e **25** a partir de  $\beta$ -lapachona.

Supondo que uma das etapas de formação do oxazol seja um ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da tioureia a uma das carbonilas da  $\beta$ -lapachona, o rendimento mais elevado do isômero **24** indica que este ataque ocorre preferencialmente em C(6), conforme visto na Figura 79. Além da  $\beta$ -lapachona, essa regioseletividade do ataque nucleofílico também ocorre na síntese de outras classes de compostos, derivados da 4-alcoxinaftoquinona, como na síntese de compostos  $\alpha$ -diazocarbonil (CARVALHO *et al.*, 2002) (FERREIRA *et al.*, 2006), oximas (SANTOS *et al.*, 2016) e ariliminas (DI CHENNA *et al.*, 2001). As entalpias de formação ( $\Delta H_{\text{form}}$ ) dos produtos finais e dos intermediários que se formam no início foram determinados usando o método semi-empírico PM6 e podem ser observadas no esquema abaixo.



**Figura 79:** Etapas iniciais da reação entre  $\beta$ -lapachona e tiourea, incluindo as entalpias de formação ( $\Delta H_{\text{form}}$ ) de cada espécie incluída.

Apesar das limitações do método semi-empírico, os cálculos corroboraram com a tendência de formar preferencialmente o **24**, devido aos menores valores de entalpia de formação dos seus precursores, em comparação aos precursores do **25**. Nos vários testes realizados para melhorar o rendimento da reação, nenhum produto foi formado na ausência de base (ou com meio ácido). A desprotonação da tiourea, produzindo sua base conjugada, parece ser um ponto crucial, devido à sua maior nucleofilicidade. Em

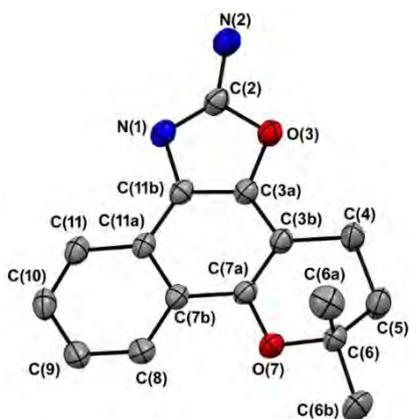
condições semelhantes as mostradas na Figura 78, também foi realizada a reação com ureia ao invés de tioureia, mas os rendimentos foram bem menores: 20% para o isômero **24** e 4% para o **25**. Um fator que pode ter contribuído para essa diminuição foi o menor valor de pKa da tioureia (pKa = 21) em relação ao da ureia (pKa = 27) (GÓMEZ *et al.*, 2005). Isso indica que a reação com a tioureia não deve passar pela formação de ureia ou pela troca de enxofre por oxigênio, em um dos os passos. Portanto, o oxigênio que compõe o núcleo oxazólico é proveniente do oxigênio carbonílico da  $\beta$ -lapachona e o enxofre deve ser eliminado após a formação do sistema oxazólico.

Nos métodos de síntese de oxazóis encontrados na literatura, os oxazóis derivados da  $\beta$ -lapachona são obtidos na maioria dos casos como subprodutos da síntese dos imidazóis, através da condensação já descrita anteriormente neste trabalho, entre a  $\beta$ -lapachona com amônia e um aldeído (PINTO *et al.*, 2000). O método desenvolvido neste trabalho é inédito. Os resultados obtidos tanto na síntese dos compostos **24** e **25** foram publicados na forma de artigo, no periódico *Journal of the Brazilian Chemical Society* (SILVA *et al.*, 2021).

A reação forneceu 237 mg do composto **24**, como um sólido verde musgo (P.F. 205-208 °C), e 16 mg do composto **25** (óleo), configurando rendimentos de 88 e 6%, respectivamente, partindo de 242 mg de  $\beta$ -lapachona.

#### 4.8.1.2. Difração de raio X

A unidade assimétrica do composto **24** é formada por uma molécula de 6,6-dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[7,8]cromeno[6,5-*d*][1,3]oxazol-2-amina (Figura 80). A estrutura cristalina confirmou que a condensação entre o precursor de  $\beta$ -lapachona e a tioureia leva à porção oxazol, resultando no composto **24**, como também visto por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN. Os comprimentos de ligação para o composto **24** são consistentes com os relatados anteriormente para essa classe de compostos (KADAM; SHAIKH; PATEL, 2016; LI *et al.*, 2017; MOURA *et al.*, 2012).



**Figura 80:** Elipsoides térmicos da unidade assimétrica do composto **24** desenhados a 40% de probabilidade. Código de cores: cinza = carbono, branco = hidrogênio, azul = nitrogênio e vermelho = oxigênio.

**Tabela 1:** Resumo da estrutura cristalina, coleta de dados e parâmetros de refinamento para o composto **24**.

Fórmula molecular	$C_{16}H_{16}N_2O_2$
Massa molecular	268,31
Sistema de cristal	Triclínico
$a/\text{Å}$	5,8593(13) Å
$b/\text{Å}$	10,810(3) Å
$c/\text{Å}$	11,415(3) Å
$\alpha/^\circ$	108,432(8)
$\beta/^\circ$	90,466(7)
$\chi_{ON\Phi IPMAP\gamma}/^\circ$	98,891(7)
Volume da célula unitária /Å <sup>3</sup>	676,4(3)
Temperatura/K	298
Grupo espacial	$P\bar{1}$
Nº de unidades de fórmula por célula unitária, $Z$	2
Tipo de radiação	MoK $\alpha$
Coefficiente de absorção, $\mu/\text{mm}^{-1}$	0,09
Nº de reflexões medidas	11067
Nº de reflexões independentes	2580
$R_{int}$	0,056

Valores de $R_I$ final ( $I > 2\sigma(I)$ )	0,058
Valores de $wR(F^2)$ final ( $I > 2\sigma(I)$ )	0,151
Valores de $R_I$ final (todos os dados)	0,090
Valores de $wR(F^2)$ final (todos os dados)	0,177
<i>Goodness on fit on <math>F^2</math></i>	1,04
$\Delta\rho_{\max}$ e $\Delta\rho_{\min}$ , eÅ <sup>-3</sup>	0,46 e -0,22
CCDC ID	2026764

a-c e  $\alpha$ - $\gamma$ : parâmetros da célula unitária; Rint: valor de R interno;  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0862P)^2 + 0,3716P]$ , onde  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ ;  $F^2$ : fator de estrutura ao quadrado; CCDC ID: Identificação do Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge.

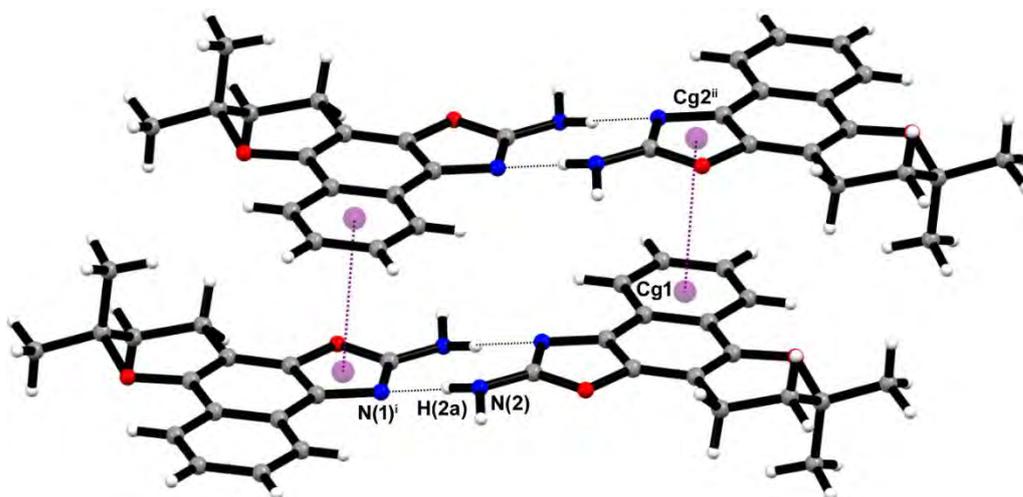
Com o objetivo de termos um maior respaldo na proposta estrutural deste composto, os parâmetros experimentais (comprimentos e ângulos de ligação) foram comparados com os simulados por cálculos de DFT, e os resultados obtidos foram reunidos na Tabela 2. Os valores calculados estão em concordância com os valores experimentais, como pode ser observado através dos coeficientes de correlação ( $R^2$ ), todos superiores a 0,9.

**Tabela 2:** Comparação entre os valores experimentais e teóricos para os comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos de torção do anel oxazólico do composto **24**.

Comprimentos de ligação	Exp (Å)	B3LYP (Å)
C(3a)-O(3)	1,384(3)	1,404
O(3)-C(2)	1,368(3)	1,375
N(2)-C(2)	1,352(3)	1,348
N(1)-C(2)	1,293(3)	1,308
N(1)-C(11b)	1,408(2)	1,399
C(11b)-C(3a)	1,364(3)	1,380
$R^2$	0,909	
Ângulos de ligação	Exp (°)	B3LYP (°)
C(3a)-O(3)-C(2)	103,3(2)	103,24
O(3)-C(2)-N(2)	115,7(2)	115,56
N(1)-C(2)-N(2)	128,2(2)	128,11

O(3)-C(2)-N(1)	116,1(2)	116,24
C(2)-N(1)-C(11b)	103,2(2)	103,35
N(1)-C(11b)-C(3a)	109,5(2)	109,63
C(11b)-C(3a)-O(3)	107,9(2)	107,53
R <sup>2</sup>	0,999	
Ângulos de torção	Exp (°)	B3LYP (°)
C(3a)-O(3)-C(2)-N(2)	-179,2(2)	-176,82
C(3a)-O(3)-C(2)-N(1)	-1,3(3)	0,17
O(3)-C(2)-N(1)-C(11b)	1,2(3)	-0,41
C(2)-N(1)-C(11b)-C(3a)	-0,6(3)	0,49
N(1)-C(11b)-C(3a)-O(3)	-0,1(3)	-0,41
C(11b)-C(3a)-O(3)-C(2)	0,8(3)	0,16
N(2)-C(2)-N(1)-C(11b)	178,8(2)	176,14
R <sup>2</sup>	0,999	

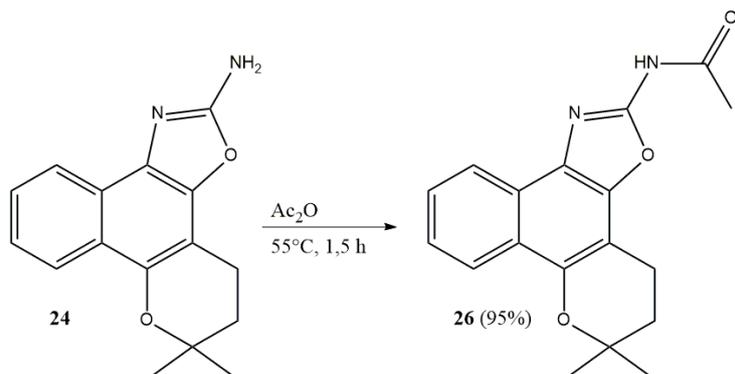
O empacotamento cristalino do composto **24** é estabilizado pela ligação de hidrogênio envolvendo o grupo amino e o átomo de nitrogênio oxazólico, com os seguintes parâmetros geométricos: N2-H2a = 0,88(3) Å, H2a...N1<sup>i</sup> = 2,09(3) Å, N2...N1<sup>i</sup> = 2,970(3) Å e ∠N2-H2a...N1<sup>i</sup> = 171(3)°, i = -x - 1, -y, -z + 1. Esta ligação de hidrogênio intermolecular leva a dímeros do composto **24**, que interagem entre si por π - π empilhamento entre os anéis oxazol e naftalênico, conforme ilustrado na Figura 81. A distância centroide a centroide é 3,48(2) Å.



**Figura 81:** Detalhes do empacotamento cristalino do composto **24**. As ligações de hidrogênio e o empilhamento  $\pi$ - $\pi$ , entre os anéis oxazol e naftalênico, são representados como linhas pontilhadas pretas e roxas, respectivamente. As esferas roxas representam os centróides. Operações de simetria:  $i = -1 - x, -y, 1 - z$  e  $ii = 1 + x, y, z$ .

#### 4.8.2. Acetilação do 2-amino-oxazol **24**

A acetilação do grupo amino do composto **24** faz com que esse grupo perca consideravelmente parte de sua capacidade de doar elétrons, o que é uma forma de avaliar se esse fator é realmente essencial na atividade tripanocida deste composto.



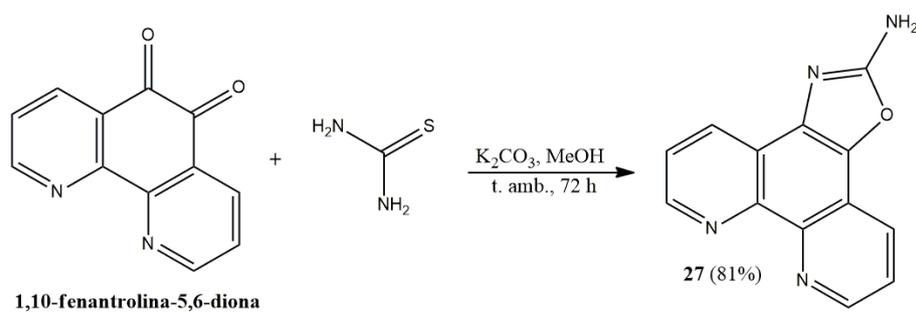
**Figura 82.** Acetilação do 2-amino-oxazol **24**.

A acetilação do composto **24** produziu 59 mg do composto amídico **26** (95% de rendimento), na forma de um sólido de cor azul clara.

#### 4.8.3. Síntese do 2-amino-oxazol **27**, derivado da 1,10-fenantrolina-5,6-diona

A síntese do composto **27** foi uma forma encontrada para corroborar com a validação do método de síntese de 2-amino-oxazóis, desenvolvido para a síntese dos compostos **24** e **25**, como um método que pode ser aplicado a outras *orto*-quinonas e, possivelmente, alfa dicetonas alifáticas.

Num primeiro ensaio de síntese do composto **27**, passado o tempo de reação, o solvente foi evaporado e, numa tentativa de remover os resíduos inorgânicos, foi realizada uma partição com acetato de etila e água, porém os compostos orgânicos ficaram dissolvidos na água, dificultando o isolamento do produto principal. Por este motivo, o composto **27** precisou ser isolado em coluna de CLAE semipreparativa.



**Figura 83.** Síntese do 2-amino-oxazol **27**, derivado da 1,10-fenantrolina-5,6-diona.

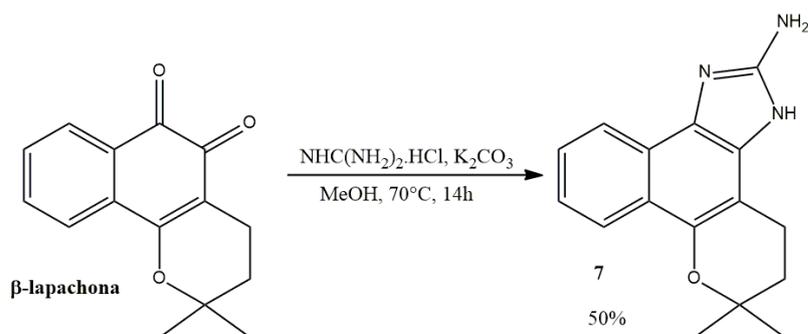
Diferentemente da sua precursora, a 1,10-fenantrolina-5,6-diona, o composto **27** não é simétrico e, portanto, nos espectros de RMN, os sinais correspondentes aos hidrogênios e carbonos dos anéis piridínicos apresentam deslocamentos químicos diferentes uns dos outros. Portanto, enquanto os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e de RMN-<sup>13</sup>C, em DMSO-*d*<sub>6</sub>, da 1,10-fenantrolina-5,6-diona apresentam apenas três sinais de hidrogênio e seis sinais de carbono, respectivamente, nesses mesmos tipos de espectros, o composto **27** apresenta sete sinais de hidrogênio e treze de carbono. As multiplicidades dos sinais de hidrogênio do composto **27** – quatro dupletos, dois dupletos de dupletos e um singletto – são coerentes com a estrutura proposta, evidenciando o sucesso da reação.

#### 4.9. Síntese e derivatização do 2-aminoimidazol (**7**)

##### 4.9.1. Síntese do composto **7**

A síntese do composto **7** foi reportada pela primeira vez com rendimento muito baixo: 28% (SILVA, 2016). Já no presente trabalho, buscou-se melhorar o rendimento

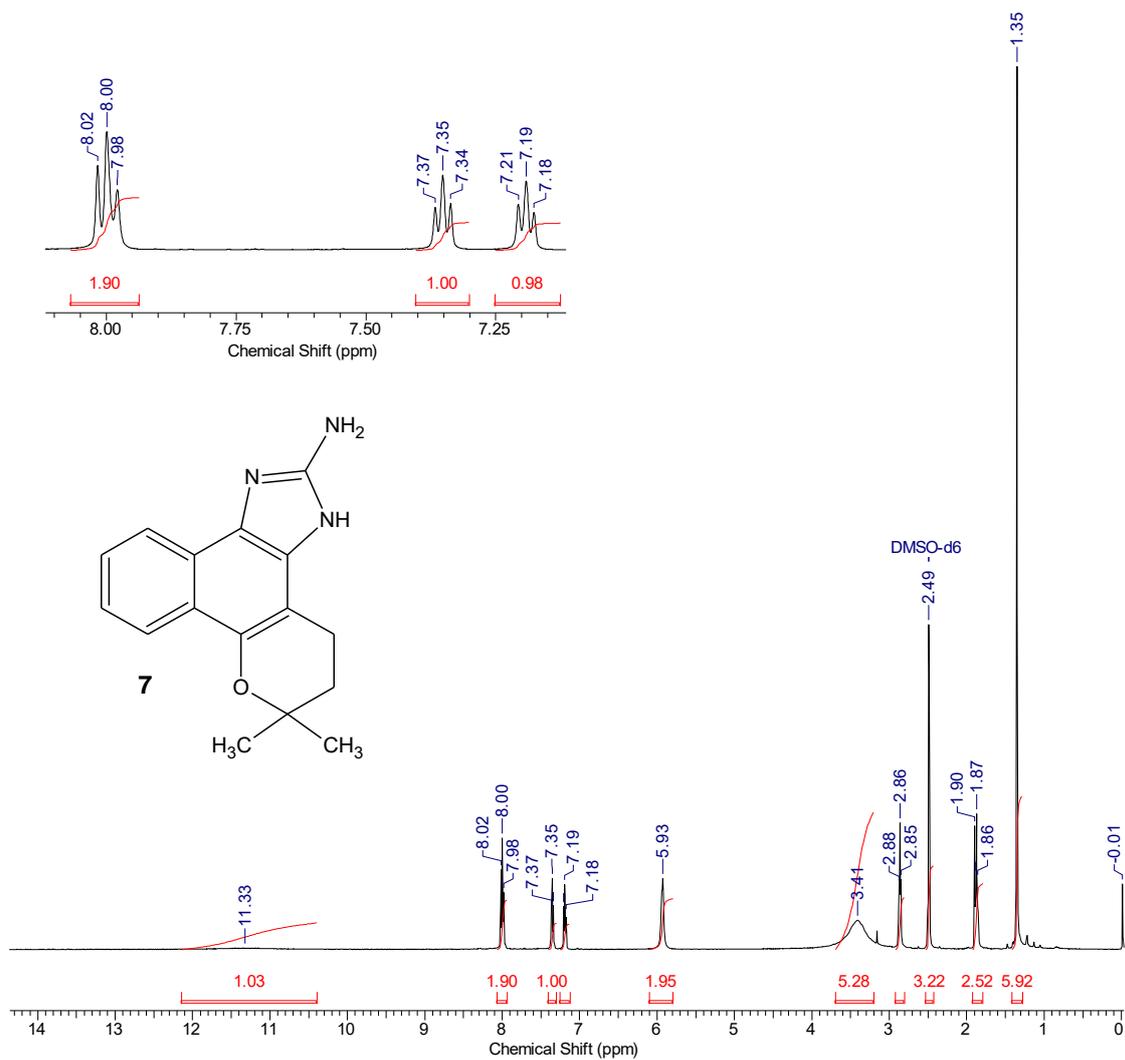
dessa reação, o que pôde ser alcançado através de diferentes testes em que foram variados, em cada um deles, apenas um parâmetro por teste: o solvente, a base, a temperatura, o tempo de reação e a presença ou não de agentes redutores. Através desses testes, verificou-se que com a mudança do solvente, de etanol para metanol, e com o aumento da quantidade de carbonato de potássio utilizada na reação, o rendimento passou a ser de 50%, e houve uma redução no tempo de reação, de 48 horas para 14 horas.



**Figura 84.** Síntese do 2-aminoimidazol 7, a partir da  $\beta$ -lapachona.

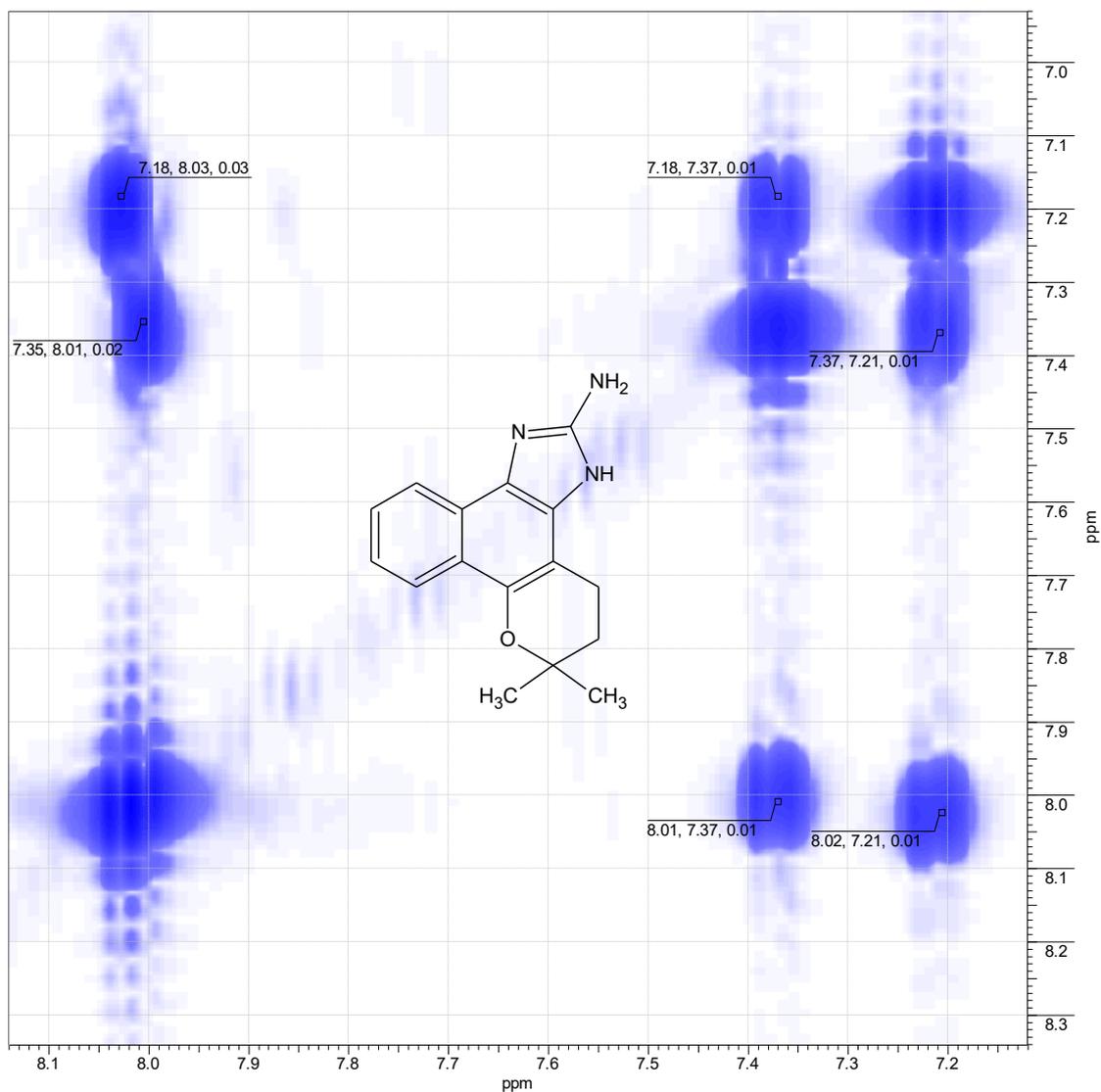
Tanto no método aplicado neste trabalho, quanto no método descrito na literatura, são utilizados 3 equivalentes de cloridrato de guanidina. No entanto, no método descrito na literatura, a quantidade de base utilizada é de 0,5 equivalente de carbonato de potássio, em relação a quantidade de  $\beta$ -lapachona que é utilizada. Neste trabalho, a quantidade de carbonato de potássio utilizada foi de 3,5 equivalentes, pois percebeu-se, através dos diversos testes, a necessidade de haver quantidade suficiente para promover a desprotonação do cloridrato de guanidina, tornando a guanidina mais nucleofílica para realizar os ataques às carbonilas da  $\beta$ -lapachona.

Ao realizar a elucidação da estrutura do produto principal da condensação entre a  $\beta$ -lapachona e a guanidina, observa-se que há apenas três sinais na região de hidrogênios aromáticos, no espectro de RMN- $^1\text{H}$ , sendo os três com feições de tripleto. No entanto, um olhar mais cauteloso sobre esses sinais e sobre os outros espectros de RMN revela que o suposto tripleto em  $\delta$  8,00 ppm se trata na verdade de dois dupletos, que se sobrepõem parcialmente. No  $^1\text{H}$ -COSY, observam-se acoplamentos diferentes com os tripletos em  $\delta$  7,19 e em  $\delta$  7,35 ppm.



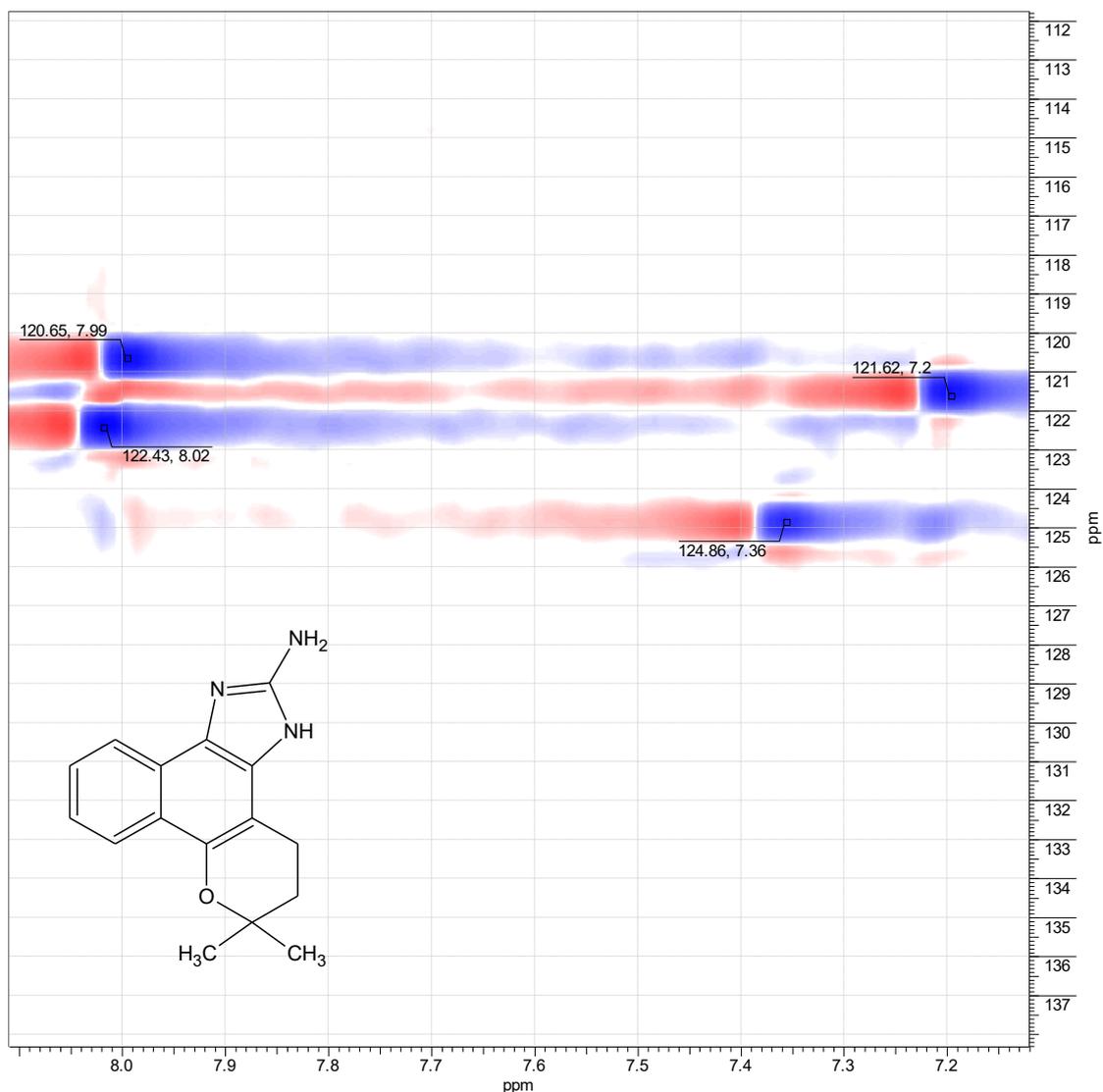
**Figura 85.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **7** e ampliação da região de  $\delta$  7,1 a 8,2 ppm.

No  $^1\text{H-COSY}$ , observam-se acoplamentos diferentes com os tripletos em  $\delta$  7,19 e em  $\delta$  7,35 ppm.



**Figura 86.**  $^1\text{H}$ -COSY (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 7.

No HSQC, dois sinais de carbono em  $\delta$  120,7 e em 122,4 ppm se acoplam com o suposto tripleto, evidenciando que o mesmo, na verdade, se trata de dois sinais distintos.



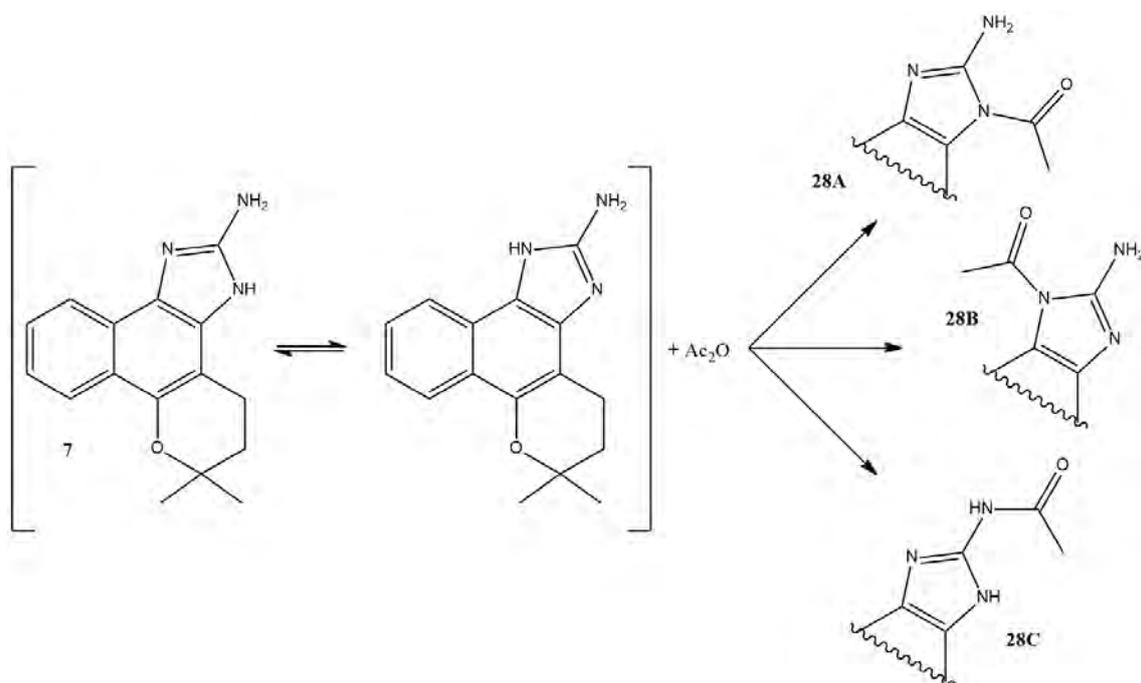
**Figura 87.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **7**.

#### 4.9.2. Acetilação do composto **7**

Assim como na acetilação do oxazol **24**, é esperado que a acetilação do imidazol **7** forneça um composto com menor atividade tripanocida, como indicam os estudos de QSAR, anteriormente realizados pelo nosso grupo de pesquisa (SILVA *et al.*, 2017).

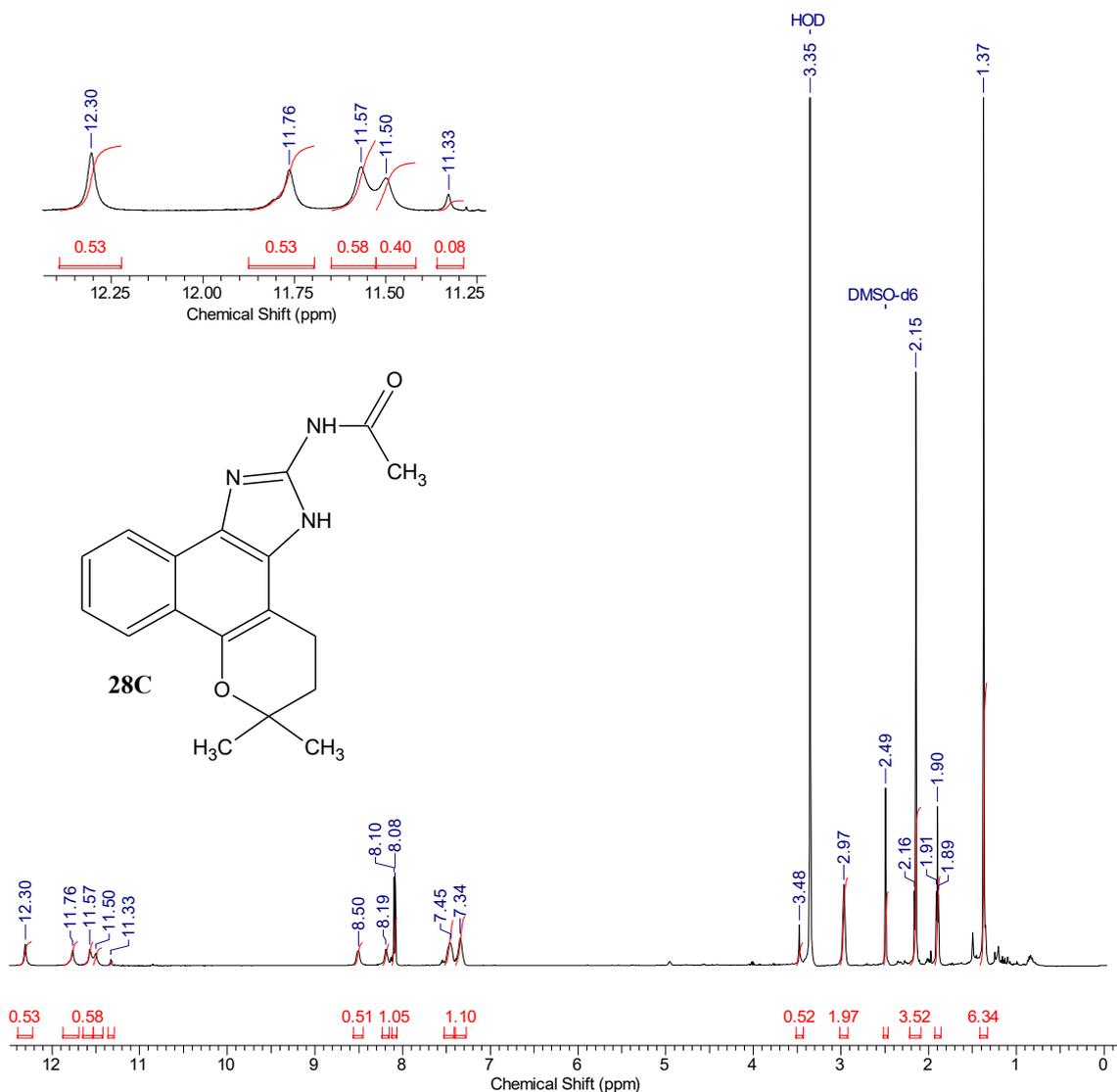
Levando em conta que o composto **7** sofre tautomerização em solução, a sua acetilação pode levar a formação de três produtos distintos, oriundos do ataque nucleofílico do grupo amino e dos nitrogênios pirrólicos de cada um dos tautômeros. Ao final do experimento, três produtos foram isolados e codificados como **28A**, **28B** e **28C**, sendo o último o produto principal (42 % de rendimento). É possível que os produtos isolados tenham sido formados devido aos ataques nucleofílicos dos átomos de nitrogênio

do anel imidazólico e do grupo amino, separadamente, como demonstrado na Figura 88. Tendo em vista que nenhum desses produtos são os de maior interesse para esta pesquisa, apenas o produto principal foi analisado.



**Figura 88.** Acetilação do composto 7, demonstrando os possíveis produtos da reação.

No espectro de RMN- $^1\text{H}$ , os isômeros **28A** e **28B** deveriam apresentar quatro sinais referentes aos quatro hidrogênios ligados ao anel aromático, dois sinais referentes aos dois metilenos do anel pirânico e mais um singlete, referente aos dois hidrogênios do grupo amino. O que se observa no espectro de RMN- $^1\text{H}$  do produto principal são na verdade quatro sinais além dos sinais dos hidrogênios aromáticos e dos metilênicos, em campo baixo (acima de  $\delta$  11,00 ppm) (Figura 89). No HSQC, não são observados sinais de acoplamento entre esses hidrogênios e quaisquer átomos de carbono, indicando que os mesmo estejam ligados à heteroátomos. É nessa região acima de  $\delta$  11,00 ppm que normalmente são observados os sinais dos átomos de hidrogênio pirrólico, do núcleo imidazólico, vide o que ocorre nos espectros dos compostos anteriormente descritos (e.g. Figura 40). Desta forma, conclui-se que o isômero **28C** seja o produto principal.



**Figura 89:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **28C**, e ampliação da região acima de  $\delta$  11,25 ppm.

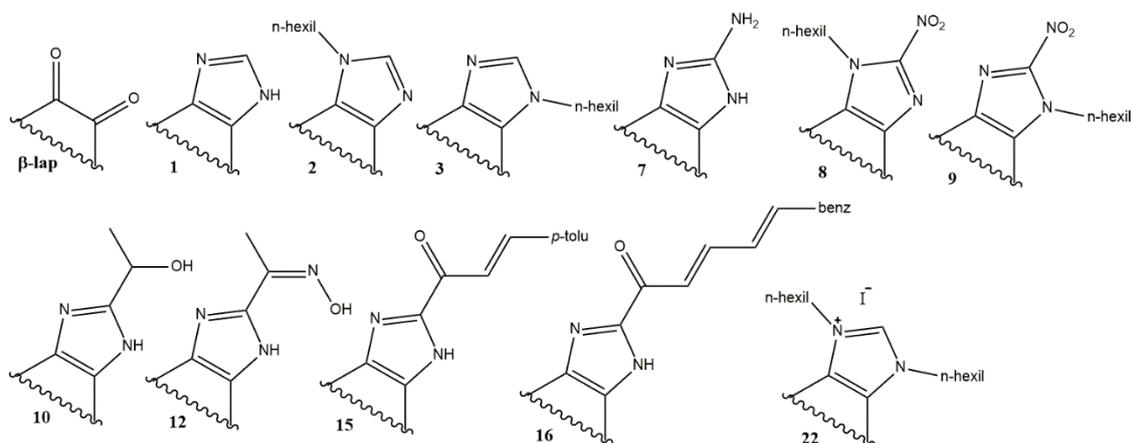
#### 4.10. Ensaios biológicos realizados na FIOCRUZ e na UFRRJ.

Os primeiros testes biológicos com os compostos sintetizados foram realizados na FIOCRUZ. Os resultados dos ensaios contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* e de citotoxicidade em células do mamífero (Camundongos Swiss albinos) estão demonstrados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Valores médios de CI<sub>50</sub> contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* (cepa Y) e LC<sub>50</sub>/24h em macrófagos peritoneais de Camundongos Swiss albinos. Resultados obtidos nos testes realizados na FIOCRUZ.

Compostos	IC <sub>50</sub> /24h tripomastigota		LC <sub>50</sub> /24h macrófago peritoneal ( $\mu$ M)	IS <sup>b</sup>
	( $\mu$ M) média $\pm$ DP <sup>a</sup>			
	0% sangue	5% sangue		
$\beta$ -lapachona	---	391,5 $\pm$ 16,5	---	---
<b>1</b>	---	89,5 $\pm$ 5,1	---	---
<b>2</b>	---	42,5 $\pm$ 7,3	---	---
<b>3</b>	---	31,5 $\pm$ 5,3	---	---
<b>7</b>	1,5 $\pm$ 0,4	10,1 $\pm$ 1,7	4,6 $\pm$ 0,5	3,0
<b>8</b>	---	>1000,0	---	---
<b>9</b>	---	>1000,0	---	---
<b>10</b>	---	113,9 $\pm$ 6,4	---	---
<b>12</b>	---	108,9 $\pm$ 5,2	---	---
<b>15</b>	---	>1000,0	---	---
<b>16</b>	---	>1000,0	---	---
<b>22</b>	0,8 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,7	4,3 $\pm$ 0,1	5,6
<b>Bzd<sup>c</sup></b>	---	103,6 $\pm$ 0,6	---	---

<sup>a</sup> DP = desvio padrão de pelo menos 3 replicatas biológicas diferentes; <sup>b</sup> Índice de seletividade (IS) = LC<sub>50</sub>/24h pelo IC<sub>50</sub>/24h tripomastigota 0% sangue; <sup>c</sup> retirado da referência (DA SILVA *et al.*, 2008).

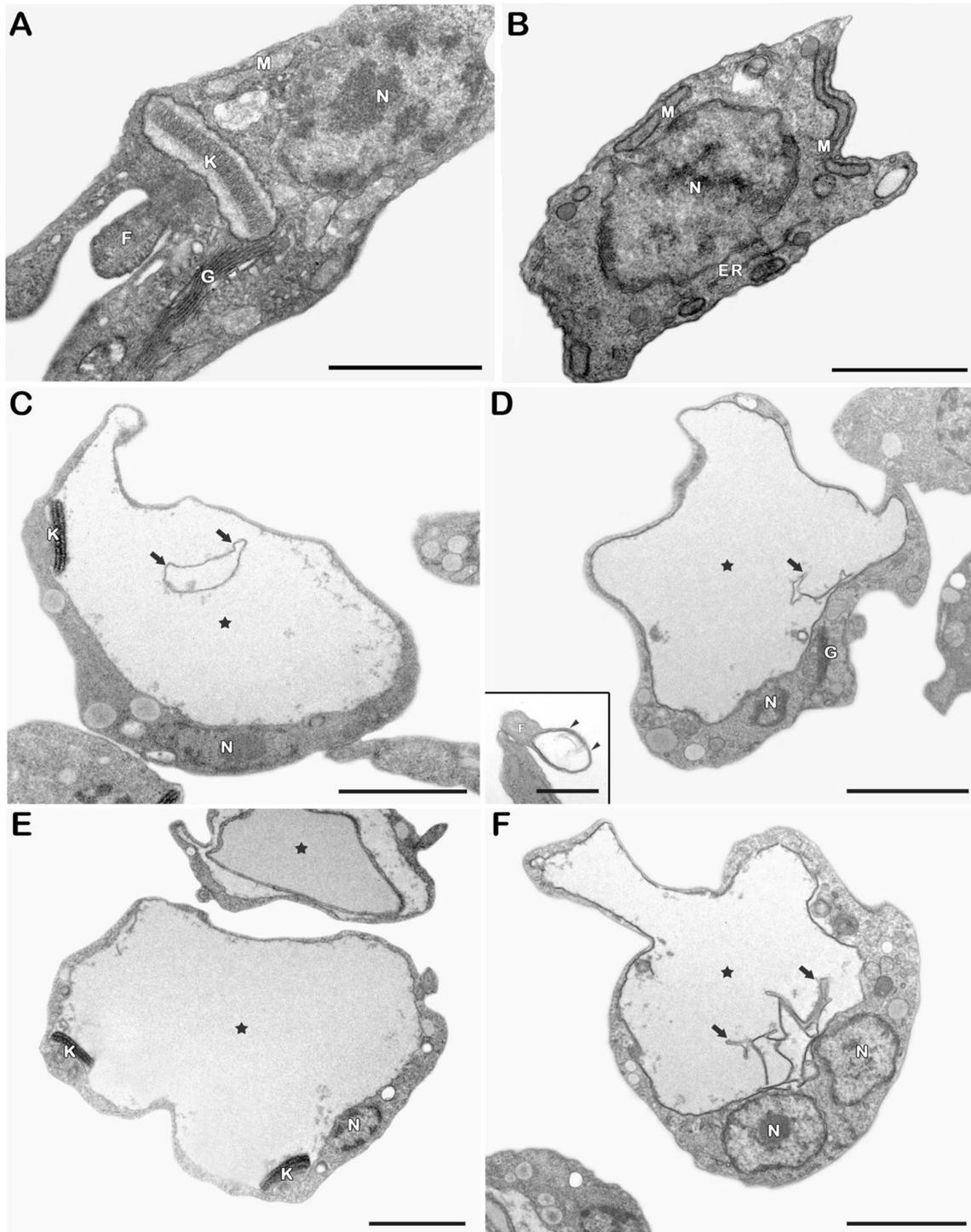


**Figura 90:** Compostos testados contra a forma tripomastigota do *Trypanosoma cruzi*, na FIOCRUZ-RJ.

A Tabela 3 mostra que, dentre os onze compostos avaliados, além da  $\beta$ -lapachona, sete foram mais letais para o parasita do que a quinona. E mais, cinco desses compostos foram mais letais para o parasita do que o benznidazol, nas mesmas condições testadas. Dentre todos esses compostos, destaca-se o composto **22**, por apresentar a menor CI<sub>50</sub> (7,9, na presença de 5% sangue), indicando uma atividade tripanocida muito promissora

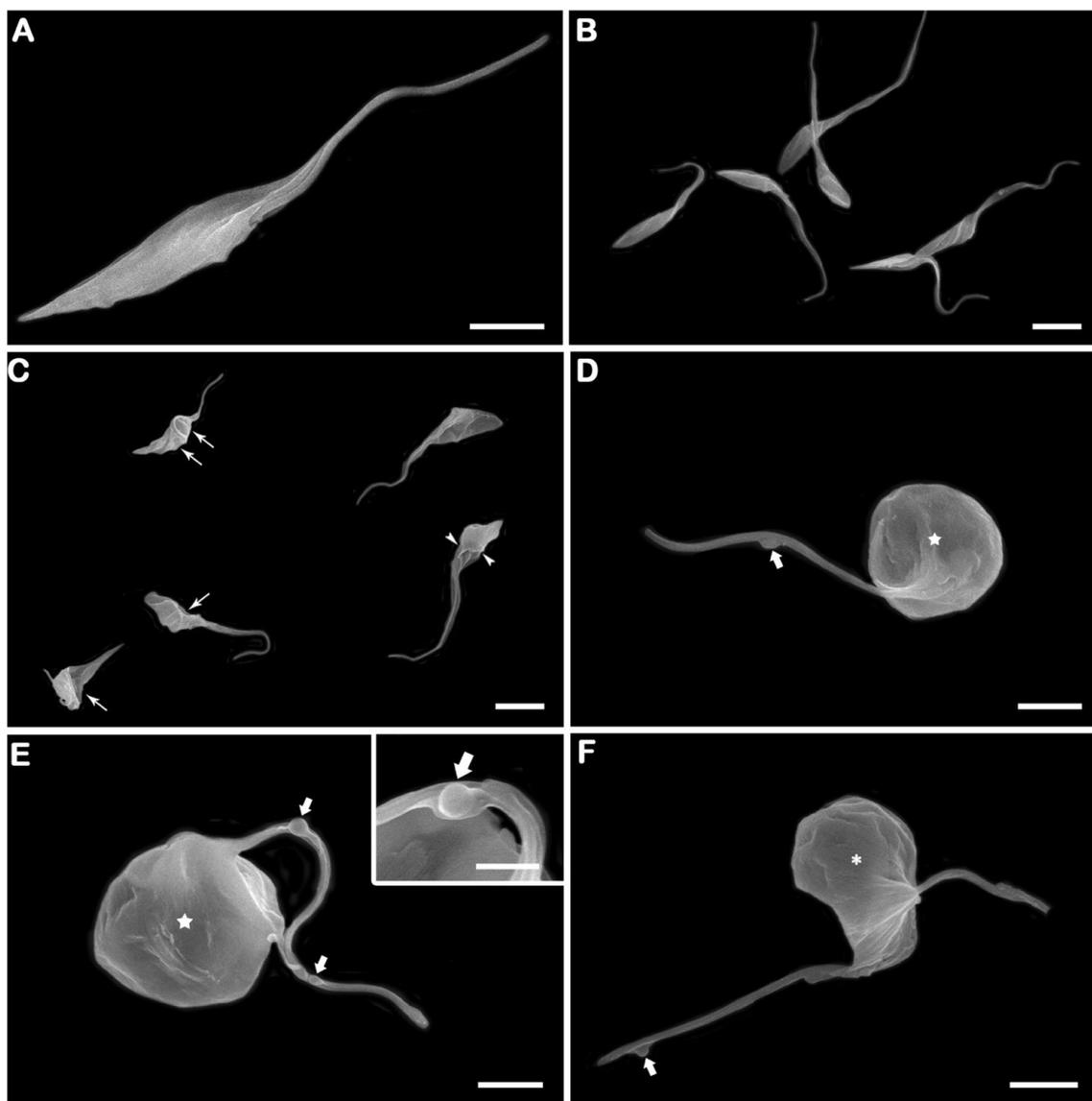
para o mesmo. Este fator nos levou a uma investigação mais profunda sobre o seu mecanismo de ação, o que pôde ser feito sob coordenação da Dra. Ana Cristina S. Bombaça e do Dr. Rubem Menna-Barreto, ambos do IOC-FIOCRUZ. O composto **22** é um sal de di-alquilimidazólio, que apresenta a lipofilicidade como uma das suas principais características, o que contrasta com o seu caráter iônico. Tal característica, assim como a sua atividade tripanocida, está associada, em parte, à presença das longas cadeias alquílicas ligadas aos nitrogênios imidazólicos. Essa contribuição das cadeias alquílicas para a atividade tripanocida fica mais evidente ao observar as imagens do docking molecular computacional, realizada entre o composto **22** e um modelo que simula a enzima succinato desidrogenase (SDH), e entre o composto **22** e a enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) (BOMBAÇA *et al.*, 2021).

Os estudos computacionais com essas enzimas justificam-se através das observações das evidências experimentais, de que o principal foco de ação do composto **22** é a mitocôndria do parasita. O tratamento da forma epimastigota com o composto **22** (2,4  $\mu\text{M}$ ) fez com que os parasitas apresentassem um notável inchaço da mitocôndria, com aspecto desbotado da matriz, intensa perda de cristas e presença de estruturas concêntricas de membrana, como se pode observar nas imagens de microscopia eletrônica de transmissão (Transmission Electron Microscopy – TEM, Figura 91).



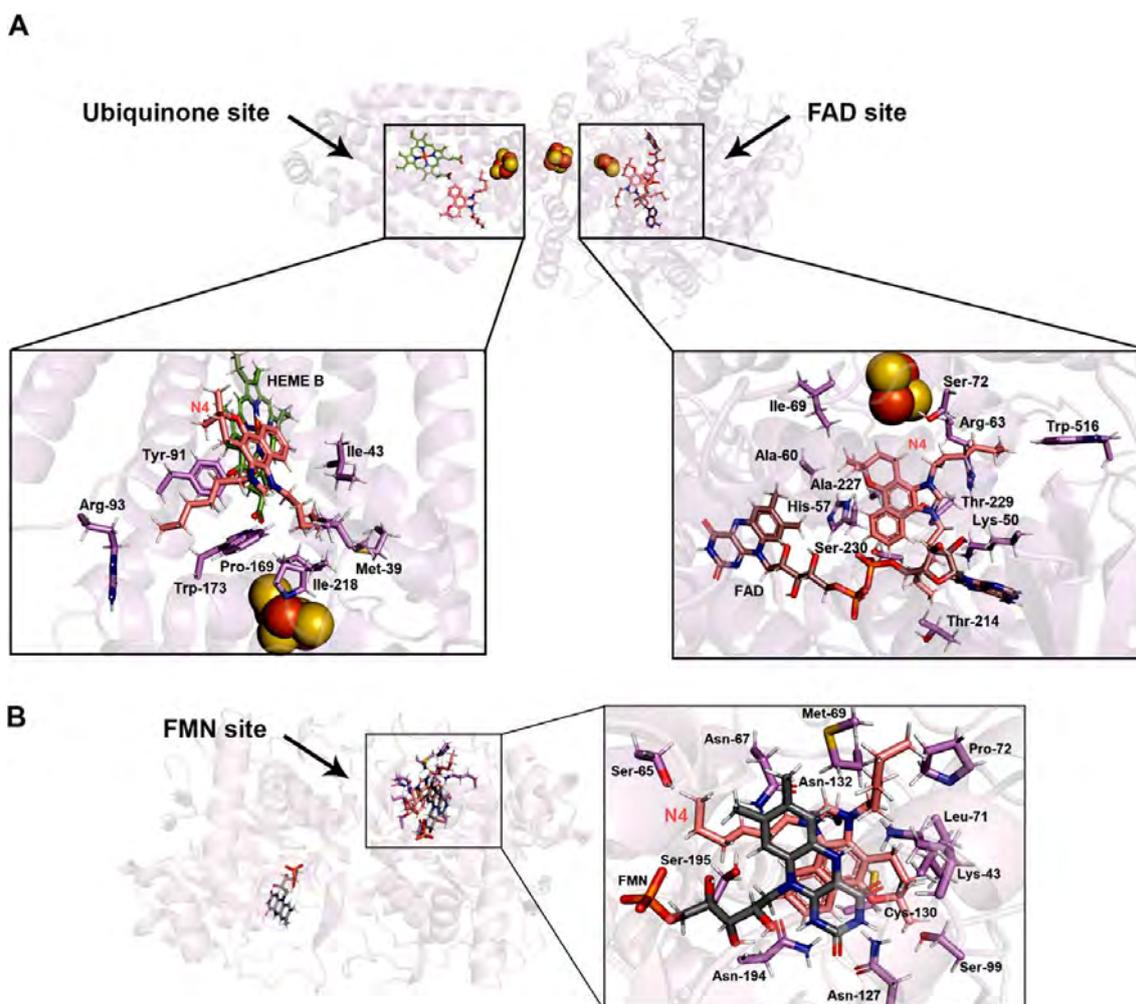
**Figura 91.** Análise de TEM de epimastigotas de *T. cruzi* tratadas com o composto **22**. (A,B) Parasitas não tratados. (C-F) Inchaço mitocondrial (estrelas negras), com estruturas de membrana concêntricas dentro desta organela comumente observadas (setas pretas). Bolhas na membrana flagelar (pontas de seta pretas). Parasitas apresentando dois cinetoplastos (C) ou dois núcleos (D). Núcleo (N), cinetoplasto (K), mitocôndria (M), Golgi (G), retículo endoplasmático (ER) e flagelo (F). Barras em A, B = 1  $\mu\text{m}$ . Barras em C-F = 2  $\mu\text{m}$ ; Barra na inserção D = 0,5  $\mu\text{m}$  (figura retirada de BOMBAÇA *et al.*, 2021)).

O tratamento também induziu a formação de bolhas no flagelo do parasita, bem como o aparecimento de epimastigotas com dois cinetoplastos ou núcleos como se pode observar nas imagens de microscopia eletrônica de varredura (Scanning Electron Microscopy – SEM, (Figura 92).



**Figura 92.** Análise SEM de epimastigotas tratadas com *T. cruzi*. (A,B) Parasitas não tratados. (C-F) O tratamento com 2,4  $\mu\text{M}$  do composto **22** por 24 h levou à torção do corpo do protozoário (setas brancas) e retração (pontas de seta brancas), frequentemente apresentando aspecto esférico e bolhas na região flagelar (setas grossas brancas). (F) Alterações notáveis na forma durante a citocinese (asterisco branco). Barras em A, D e F = 2  $\mu\text{m}$ ; Barras em B, C e E = 5  $\mu\text{m}$ ; Barra na inserção E = 1  $\mu\text{m}$  (figura retirada de BOMBAÇA *et al.*, 2021).

O composto **22** foi consideravelmente ativo contra as três formas do parasita: epimastigota ( $CI_{50}/24h = 2,4 \pm 0,2 \mu M$ ; à 28 °C, LIT medium), tripomastigota ( $CI_{50}/24h = 7,9 \pm 0,7 \mu M$ , à 4°C, 5% de sangue;  $CI_{50}/24h = 0,8 \pm 0,1 \mu M$ , à 37°C, 0% de sangue) e amastigota ( $CI_{50}/24h = 0,8 \pm 0,04 \mu M$ , à 37°C, em macrófagos) (BOMBAÇA *et al.*, 2021). A investigação do mecanismo de ação ocorreu sobre a forma epimastigota do parasita, visto que os diferentes estágios de desenvolvimento do *T. cruzi* apresentam características metabólicas qualitativamente semelhantes (CAZZULO, 1994). Nesses estudos, notou-se uma interferência direta do composto **22** no funcionamento dos complexos II e III da cadeia transportadora de elétrons. A SDH compõe o complexo II, sendo a responsável pela oxidação do succinato em fumarato que, por sua vez, participa do ciclo de Krebs na respiração celular (DENICOLA-SEOANE *et al.*, 1992). Os dados obtidos no docking molecular com a SDH sugerem que o composto **22** poderia interagir principalmente no sítio de ligação da ubiquinona, no complexo mitocondrial II via forças de van der Waals com os resíduos de aminoácidos Ile-30, Met-39, Ile-43, Tyr 91, Arg-93, Pro-169, Trp-173 e Ile-218, com uma distância de 3,50, 2,30, 3,50, 1,70, 3,00, 3,40, 2,90 e 2,40 Å, respectivamente. Como o succinato é o principal substrato energético para o sistema transportador de elétrons em tripanossomatídeos (MAUGERI; CANNATA; CAZZULO, 2011; VERCESI *et al.*, 1991), também analisamos o efeito do composto **22** na enzima DHODH. A pontuação do sítio de ligação da flavina-adenina dinucleótido (FAD) de DHODH foi de 71,4 (Figura 93), sugerindo que o composto **22** também poderia interferir na ação biológica desta enzima pela interação com seis dos principais resíduos de aminoácidos que são responsáveis pela interação com o substrato fumarato (resíduos Lys-43, Met-69, Leu-71, Asn-127, Asn-132 e Asn-194). Nos três sítios analisados, as interações entre o composto **22** e resíduos de aminoácidos foram principalmente por forças de van der Waals. No entanto, a ligação de hidrogênio também ocorre em alguns casos (BOMBAÇA *et al.*, 2021).



**Figura 93.** Docking molecular para o composto **22** em enzimas de *T. cruzi*. (A) Interação entre o composto **22** e a SDH (sítios ubiquinona e FAD). (B) Interação com a DHODH (sítio do mononucleotídeo de flavina (FMN)). Para cada sítio de proteína, a representação em zoom mostra os principais resíduos de aminoácidos que estão interagindo com o naftoimidazólio em estudo. Os resíduos de aminoácidos selecionados, o composto **22**, FMN, FAD e HEME estão representados em bastão em violeta, bege, cinza, marrom e verde, respectivamente. As esferas são complexos [Fe-S]. Hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo estão em branco, vermelho, azul, amarelo e laranja, respectivamente (figura retirada de BOMBAÇA *et al.*, 2021).

Em contraste com os dados observados para os outros três naftoimidazóis mencionados na introdução deste trabalho, **N1**, **N2** e **N3**, desorganização de reservossomos, ruptura de Golgi, alterações no DNA genômico e/ou cinetoplástico (condensação ou fragmentação) e desencadeamento da via autofágica não foram detectados após o tratamento com composto **22** (BOMBAÇA *et al.*, 2021; MENNA-

BARRETO *et al.*, 2005, 2007, 2009). Por outro lado, o inchaço mitocondrial foi mais proeminente em ambas as concentrações testadas e sugere fortemente disfunção metabólica. Essa hipótese foi confirmada pela diminuição das frequências respiratórias e atividades dos complexos do sistema transportador de elétrons, bem como pela produção de potencial de membrana mitocondrial  $\Delta\Psi_m$  e ATP. Surpreendentemente, a avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) mostrou que o tratamento com o composto **22** não aumenta a liberação de  $H_2O_2$ , após 24 horas. Entretanto, o tratamento diminuiu em 76% a produção de espécies reativas. Já o pré-tratamento com o antioxidante seletivo para mitocôndrias, com propriedades de eliminação de radicais alquil e superóxido, o mitoTEMPO, diminuiu a produção de EROS provocada pelo composto **22**. Para avaliar se os EROS são produzidos em alguma etapa do tratamento, também foram realizados ensaios em tempos mais curtos: 2 e 4 horas. Após 2 h, os tratamentos com 1,2 e 2,4  $\mu M$  do composto **22** aumentaram a produção de  $H_2O_2$  em 26,2 e 72,3 %, respectivamente. A produção de EROS em parasitas tratados com composto **22** parece ser dependente do tempo, pois o tratamento por 4 h aumentou a diferença para 112,4 e 425,6%, em comparação com o controle não tratado. A produção dessas espécies reativas e pode ser a principal causa das lesões observadas. Esses dados também mostram o controle do estresse oxidativo após 24 h, como uma estratégia de sobrevivência do parasita. Em comparação com os compostos **N1**, **N2** e **N3** (BOMBAÇA *et al.*, 2019; MENNA-BARRETO *et al.*, 2005, 2007), o composto **22** parece ter efeitos prejudiciais mais precoces nas mitocôndrias. Essa perspectiva sugere que tempos de tratamento mais curtos podem ser uma alternativa para aumentar a seletividade do composto e evitar a alta toxicidade observada para os outros naftoimidazóis (BOMBAÇA *et al.*, 2021; CASCABULHO *et al.*, 2020).

Os dados obtidos através dos ensaios sobre o mecanismo de ação do composto **22** mostram que os complexos II-III foram afetados principalmente por EROS durante o tratamento, enquanto os danos causados no complexo IV ocorrem como uma etapa secundária e após um tratamento mais prolongado. A SDH usa a forma oxidada da ubiquinona como acceptor de elétrons (PETERS *et al.*, 2018), e o impedimento estérico neste sítio de ligação pode impedir o ciclo de oxidação-redução do anel quinoídico dessa quinona. Este processo pode aumentar o pool instável de semiquinonas e pode explicar as altas quantidades de EROS detectadas nos tratamentos curtos (2 e 4h) (BOMBAÇA *et al.*, 2021; MURPHY, 2009).

Essa investigação também aponta para uma interação favorável entre o composto **22** e a DHODH abre novas perspectivas sobre o mecanismo de ação deste naftomidazol. Esta enzima participa da biossíntese *de novo* da pirimidina e tem sido descrita como um alvo quimioterápico promissor, pois difere marcadamente da enzima humana (PINHEIRO; EMERY; NONATO, 2013; TAKASHIMA *et al.*, 2002). A inativação da DHODH e a interrupção da via de biossíntese *de novo* de pirimidina levam à morte gradual do *T. cruzi* (ANNOURA *et al.*, 2005; HASHIMOTO *et al.*, 2012). Além da oxidação do orotato, a DHODH também reduz o fumarato a succinato. Uma vez que os resultados apresentados neste trabalho apontaram para danos mitocondriais precoces, não se pode descartar o papel da DHOH, de uma fumarato redutase solúvel (TAKASHIMA *et al.*, 2002), e as consequências de um impedimento estérico causado pelo composto **22** na elevação dos níveis de succinato. Esta molécula é amplamente produzida como um produto final da degradação da glicose e entra na cadeia transportadora de elétrons através de uma fumarato redutase dependente de NADH (BOVERIS; HERTIG; TURRENS, 1986; MAUGERI; CANNATA; CAZZULO, 2011). Entretanto, pouco se sabe sobre a contribuição do succinato produzido pela DHODH para a cadeia transportadora de elétrons e a fisiologia mitocondrial. Além disso, a observação ultraestrutural de parasitas com fenótipo mitótico, como dois flagelos, núcleos ou cinetoplastos, foi frequentemente detectada após o tratamento com o composto **22**, indicando interferência no ciclo celular do parasita, assim como foi relatado anteriormente em epimastigotas tratadas com **N1**, **N2** e **N3** e com derivados triazólicos da naftoquinona (FERNANDES *et al.*, 2012; MENNA-BARRETO *et al.*, 2007). No entanto, devido ao efeito direto do composto **22** na DHODH, o efeito indireto na duplicação do DNA derivado da diminuição das quantidades de pirimidina deve ser mais investigado no futuro. Estes resultados foram publicados pelo nosso grupo no periódico *Biomedicine & Pharmacotherapy* (BOMBAÇA *et al.*, 2021).

Além da elevada atividade tripanocida do composto **22**, também chamou a atenção o resultado obtido no ensaio com o 2-amino-imidazol **7**, pois seu IC<sub>50</sub>/24h contra a forma tripomastigota do parasita foi 10,2 vezes menor do que o do benznidazol, nas condições testadas. Além disso, esse resultado é coerente com nossos estudos anteriores, que indicam que os derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona, com grupos doadores de elétrons diretamente ligados ao anel imidazólico, tendem a ter maior atividade tripanocida (SILVA *et al.*, 2017). Os ensaios mostraram que o IC<sub>50</sub>/24h do composto **7** foi 8,8 vezes

maior do que o do seu análogo sem o grupo amino, o composto **1**. Também corroboram com essa tese os resultados ruins observados para os 2-nitro-imidazóis **8** e **9**, derivados daqueles que, até então, eram os compostos mais ativos sintetizados pelo nosso grupo, os compostos **2** ( $IC_{50}/24h = 42,5 \pm 7,3 \mu M$ ) e **3** ( $IC_{50}/24h = 31,5 \pm 5,3 \mu M$ ), respectivamente (SILVA *et al.*, 2017). A inserção do grupo nitro, forte retirador de elétrons por ressonância, aos *N*-alquilimidazóis **2** e **3**, produziu derivados com atividades tripanocidas praticamente insignificantes ( $IC_{50}/24h > 1000 \mu M$ ). Avaliação semelhante podemos fazer sobre todos os demais compostos **10**, **12**, **15** e **16**, pois todos apresentam grupos retiradores de elétrons ligados ao núcleo imidazólico e foram menos ativos do que o composto **1**.

As formas clinicamente relevantes do parasita são a tripomastigota e a amastigota, por serem as formas encontradas no organismo do hospedeiro mamífero. Alguns pesquisadores acreditam que os resultados contra a forma amastigota possam ser de interesse ainda maior do que contra a forma tripomastigota, visto que o principal problema mundial para o tratamento clínico da doença de Chagas está na fase crônica da doença, como já explicitado aqui neste trabalho. Na fase crônica, o *T. cruzi* localiza-se principalmente no interior das células do mamífero, onde encontra-se na forma amastigota. É sabido que um exame que não detecte a presença de tripomastigotas na corrente sanguínea não significa necessariamente que o paciente não está infectado, pois ele pode ainda conter os parasitas na forma amastigota intracelular (CANÇADO, 1999).

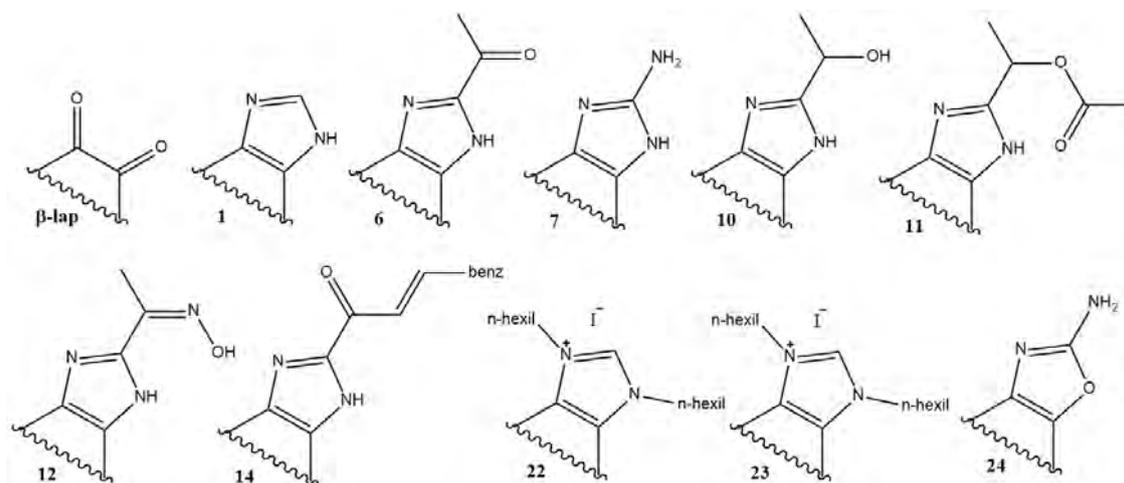
Para avaliar o potencial tripanocida dos compostos sintetizados frente a forma amastigota do *Trypanosoma cruzi*, foram realizados ensaios com cepas transfectadas com plasmídeo de *Escherichia coli*. Esses parasitas transfectados expressam o gene da  $\beta$ -galactosidase, *lacZ*. A  $\beta$ gal catalisa uma reação colorimétrica com o vermelho de clorofenol  $\beta$ -D-galactopiranosídeo (CPRG). A técnica possibilita a quantificação do crescimento de parasitas em células de cultura de tecidos, simulando, de certa forma, uma infecção *in vivo* (BUCKNER *et al.*, 1996). Os ensaios com as cepas transfectadas foram realizados na UFRRJ e os resultados estão sintetizados na

Tabela 4 e nos gráficos 1, 2 e 3.

**Tabela 4.** Valores médios de  $CI_{50}$  contra a forma amastigota do *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen C2C4 *LacZ*, transfectada com plasmídeo de *Escherichia coli*), e  $CE_{50}$  de células de *M. mulata* (LLC-MK2). Resultados obtidos nos testes realizados na UFRRJ.

Composto	$CI_{50}$ vs <i>T. cruzi</i> ( $\mu\text{M}$ )		$CE_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) vs LLC-		Seletividade <sup>b</sup>
	média $\pm$ DP <sup>a</sup>		MK2 média $\pm$ DP		
$\beta$ -lapachona	2,43	$\pm$ 0,17	5,34	$\pm$ 0,41	2,1
<b>1</b>	16,70	$\pm$ 2,38	63,98	$\pm$ 7,38	3,8
<b>6</b>	> 100		> 100		-
<b>7</b>	5,03	$\pm$ 0,67	20,33	$\pm$ 0,92	4,0
<b>10</b>	25,07	$\pm$ 1,42	77,33	$\pm$ 2,20	3,1
<b>11</b>	59,03	$\pm$ 1,56	> 100		> 1,7
<b>12</b>	7,04	$\pm$ 0,52	33,34	$\pm$ 1,94	4,7
<b>14</b>	44,33	$\pm$ 6,11	> 100		> 2,3
<b>22</b>	0,77	$\pm$ 0,18	3,61	$\pm$ 0,34	4,7
<b>23</b>	0,48	$\pm$ 0,11	2,81	$\pm$ 0,53	5,9
<b>24</b>	1,87	$\pm$ 0,33	15,53	$\pm$ 1,00	8,3
<b>Bzd</b>	1,45	$\pm$ 0,19	> 100		> 69,4

<sup>a</sup> DP = desvio padrão; <sup>b</sup> SI = razão  $CI_{50}^{\text{LLC-MK2}} / CI_{50}^{\text{T.cruzi}}$



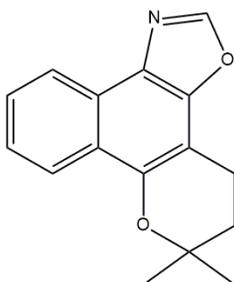
**Figura 94:** Compostos testados contra a forma amastigota do *Trypanosoma cruzi*, na UFRRJ.

A

Tabela 4 mostra que, dentre os onze compostos avaliados, os mais ativos foram a  $\beta$ -lapachona e os compostos **22**, **23** e **24**, sendo os *N,N*-di-*n*-hexilimidazólios **22** e **23** mais

letais e mais seletivos para o parasita do que a quinona. Além disso, ainda que o benznidazol tenha se mostrado bem mais seletivo do que todos os compostos testados, chama atenção o fato de que dois deles, os compostos **22** e **23**, foram aproximadamente duas e três vezes, respectivamente, mais letais ao parasita do que o fármaco padrão. Esses resultados reforçam o grande potencial tripanocida dos *N,N*-di-alkilimidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona. Novamente, também foi reforçada a tese de que tendem a apresentar maior atividade tripanocida os derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona, que tenham grupos doadores de elétrons diretamente ligados ao anel imidazólico (SILVA *et al.*, 2017). Assim como ocorreu nos ensaios realizados na FIOCRUZ, o 2-aminoimidazol **7** foi bem mais ativo (3,3 vezes) do que o composto **1**. Por outro lado, o composto **1** é, pelo menos, 6 vezes mais ativo do que 2-acetilimidazol **6**, que apresenta um grupo retirador de elétrons, a carbonila, na posição 2 do núcleo imidazólico. A carbonila é um grupo retirador de elétrons por indução e por ressonância. A redução dessa carbonila a uma hidroxila, gerou o composto **10**, que, por sua vez, foi, pelo menos, 4 vezes mais ativo do que o composto **6**. A hidroxila alcoólica do composto **10** diminui a densidade eletrônica do núcleo imidazólico apenas por indução. O caráter retirador de elétrons dessa hidroxila é acentuado com a sua acetilação, como foi feito na síntese do composto **11**, e que se refletiu na sua atividade tripanocida, que foi 2,3 vezes menor do que a do composto **11**.

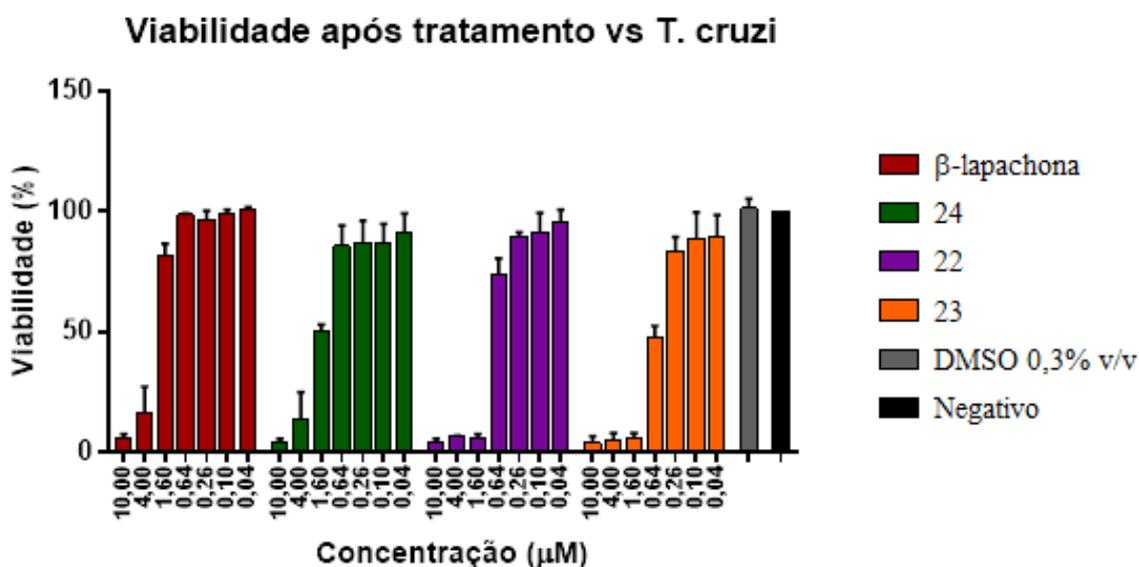
Também é notório o resultado obtido para o composto **24**, um 2-amino-oxazol cujo IC<sub>50</sub> em amastigotas foi muito próximo do obtido para o benznidazol. Esse resultado corrobora com a suposição de que a tendência que correlaciona os imidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona, os grupos doadores de elétrons e a atividade tripanocida também deve ocorrer com os oxazóis derivados dessa quinona (SILVA *et al.*, 2021). O composto **24** foi mais ativo, inclusive, do que seu análogo imidazólico, o composto **7**. E, ainda que não seja adequada a análise de resultados obtidos através de métodos diferentes, principalmente sobre formas diferentes do parasita, dados na literatura indicam que o potencial tripanocida do oxazol derivado da  $\beta$ -lapachona, sem substituintes ligados ao heterociclo (Figura 95), contra a forma tripomastigota, não é promissor (DE MOURA *et al.*, 2001), ao contrário do que se observa neste trabalho para o 2-amino-oxazol **24**.

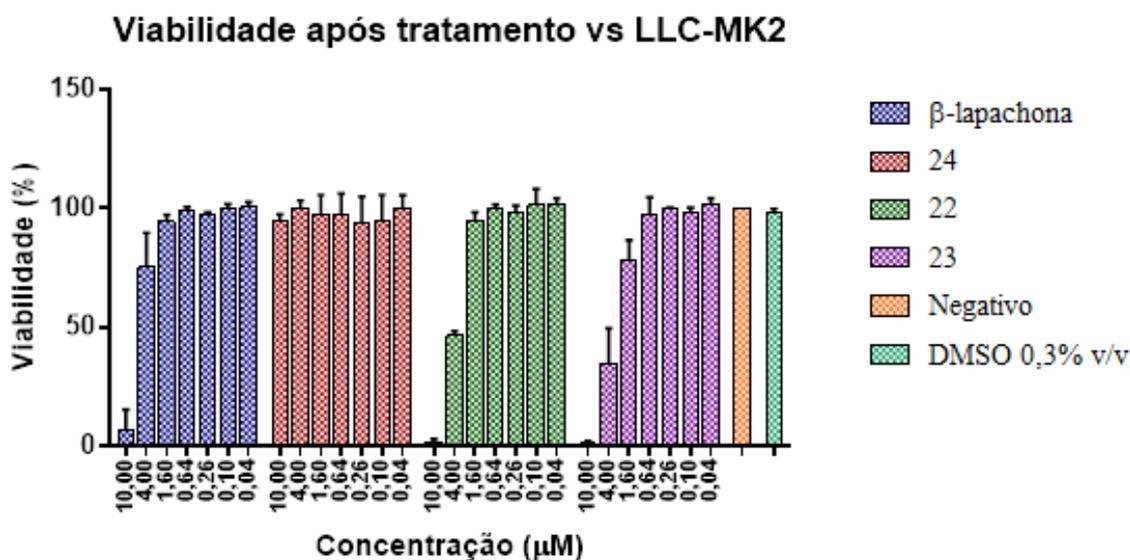


**Figura 95.** Naftoxazol mais simples derivado da  $\beta$ -lapachona, sem nenhum substituinte ligado ao heterociclo.

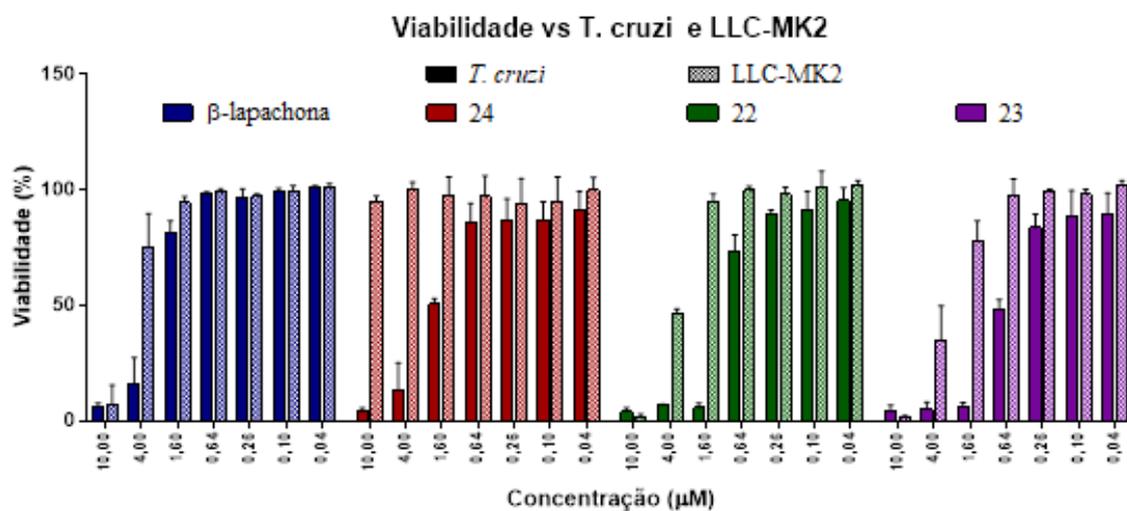
Para avaliar a toxicidade frente as células de mamíferos, foram realizados ensaios sobre a viabilidade das células após o tratamento com os compostos mais ativos contra a forma amastigota:  $\beta$ -lapachona e compostos **22**, **23** e **24** (Gráficos 1, 2 e 3).

**Gráfico 1.** Viabilidade de parasitos (média de 3 experimentos) após tratamento de amastigotas de *T. cruzi* (Tulahuen C2C4 *LacZ*) com a  $\beta$ -lapachona e com os compostos **22**, **23** e **24**, por 120 h. Determinada por clivagem enzimática de CPRG pela  $\beta$ Gal.





**Gráfico 3.** Gráfico comparativo da viabilidade de *T. cruzi* (cores sólidas), determinado por clivagem enzimática de CPRG pela  $\beta$ Gal, em relação à viabilidade de células LLC-MK2 (padrão quadriculado), após tratamento com a  $\beta$ -lapachona e com os compostos **22**, **23** e **24**, em diferentes concentrações, por 120 h. Determinada pela redução mitocondrial do sal de MTT.



Os gráficos 1, 2 e 3 mostram que as células de mamífero apresentam viabilidade acima de 90% nas concentrações correspondentes ao  $IC_{50}$  de todos eles. Para os quatro composto, a viabilidade das células do mamífero permanece alta, inclusive, em concentrações que correspondem ao dobro do  $IC_{50}$  deles. Já para o composto **24**, as células dos mamíferos se mostram resistentes até mesmo em concentração cinco vez superior a do seu  $IC_{50}$ .

## 5. Conclusões

A proposta de produzir compostos com grande atividade tripanocida foi bem sucedida. Foram produzidos 21 novos compostos, dentre os quais, 11 foram avaliados contra o *Trypanosoma cruzi*, além de dois outros jamais testados contra o parasita. Os resultados obtidos nos ensaios biológicos corroboraram com a proposta de que derivados imidazólicos e oxazólicos, com grupos doadores de elétrons diretamente ligados ao heterociclo tendem a ser mais ativos do que os demais, o que ficou evidenciado principalmente pelos baixos valores de IC<sub>50</sub> dos composto **7** e **24**, um 2-amino-imidazol e um 2-amino-oxazol.

O composto **22** desponta como um dos mais promissores pelo seu potencial tripanocida, visto que o mesmo foi mais letal para o *Trypanosoma cruzi* do que o benznidazol, tanto nos ensaios com a forma tripomastigota, quanto contra a forma amastigota. Desta forma, o composto **23** pode trazer resultados ainda melhores, visto que se mostrou mais tóxico e mais seletivo do que o composto **22**, contra a forma amastigota do parasita. Esse considerável potencial tripanocida dos compostos **22** e **23** está diretamente associado a alta lipofilicidade deles, como sugerem as análises realizadas através de docking molecular. Ainda que tenham sido menos seletivos do que o benznidazol, ambos demonstraram preservar uma alta taxa de viabilidade das células dos mamíferos, após os tratamentos em doses superiores as de seus valores de IC<sub>50</sub>.

A síntese dos compostos **24** e **25** requereu um método inédito de síntese de 2-amino-imidazóis, o qual foi executado com bom rendimento e ainda foi possível de ser utilizado para a síntese de um composto análogo (**27**), partindo da 1,10-fenantrolina-5,6-diona. É desejável a realização de testes com outras quinonas, para que esse se confirme como um método geral para a síntese de 2-amino-oxazóis.

Foi possível melhorar substancialmente o rendimento da síntese do composto **7**, o que possibilitou a realização dos testes biológicos com esse composto, os quais, como já mencionado, foram bastantes promissores, haja visto que seu IC<sub>50</sub> contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* foi próximo ao do composto **22** e bem abaixo do que foi observado para o benznidazol, nas mesmas condições.

Desta forma, temos como perspectivas a possibilidade da realização de testes *in vivo* com o composto **22**, já solicitados por alguns de nossos colaboradores, além de

explorar melhor a atividade tripanocida do composto **23** e de uma investigação mais profunda sobre o mecanismo de ação dos compostos **7** e **24**. Tendo em vista que a lipofilicidade dos compostos **22** e **23** foi essencial para os resultados alcançados com eles e, levando em conta o fato de que essa mesma lipofilicidade não se observa nos compostos **7** e **24** e, ainda assim, ambos foram consideravelmente ativos, é provável que eles ajam através de mecanismos diferentes. A derivatização desses dois últimos também é promissora, principalmente através de métodos que possam produzir derivados mais lipofílicos, como reações de alquilação.

Dadas as semelhanças estruturais entre o *T. cruzi* e outros tripanossomatídeos, como o *Trypanosoma brucei* e as diferentes espécies de *Leishmania*, a avaliação biológica dos compostos sintetizados contra essas espécies também é de grande interesse.

## 6. Referências

- ABBOTT, A.; MONTGOMERY, S.; CHANCEY, R. Characteristics and Adverse Events of Patients for Whom Nifurtimox Was Released Through CDC-Sponsored Investigational New Drug Program for Treatment of Chagas Disease — United States, 2001–2021. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, p. 371–374, 2022.
- ABELE, E.; ABELE, R. Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles from Oximes. **Current Organic Synthesis**, v. 11, n. 3, p. 403–428, 2014.
- ABELE, E.; ABELE, R.; LUKEVICS, E. Oximes of five-membered heterocyclic compounds with two heteroatoms 2. Reactions and biological activity (Review). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 43, n. 8, p. 945–977, 2007.
- AHMAD, S.; NGU, K.; COMBS, D. W.; WU, S. C.; WEINSTEIN, D. S.; LIU, W.; CHEN, B.-C.; CHANDRASENA, G.; DORSO, C. R.; KIRBY, M.; ATWAL, K. S. Aminoimidazoles as bioisosteres of acylguanidines: novel, potent, selective and orally bioavailable inhibitors of the sodium hydrogen exchanger isoform-1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 1, p. 177–180, 2004.
- ANNOURA, T.; NARA, T.; MAKIUCHI, T.; HASHIMOTO, T.; AOKI, T. The Origin of Dihydroorotate Dehydrogenase Genes of Kinetoplastids, with Special Reference to Their Biological Significance and Adaptation to Anaerobic, Parasitic Conditions. **Journal of Molecular Evolution**, v. 60, n. 1, p. 113–127, 2005.
- ANTINORI, S.; GALIMBERTI, L.; BIANCO, R.; GRANDE, R.; GALLI, M.; CORBELLINO, M. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. **European Journal of Internal Medicine**, v. 43, p. 6–15, 2017.
- APEX3**. Madison, WI, USA Bruker AXS Inc., , 2007.
- BARBOSA, J. M. C.; NICOLETTI, C. D.; SILVA, P. B. Da; MELO, T. G.; FUTURO, D. O.; FERREIRA, V. F.; SALOMÃO, K. Characterization and trypanocidal activity of a  $\beta$ -lapachone-containing drug carrier. **PLOS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0246811, 2021.
- BARBOSA, T. P.; DINIZ NETO, H. Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de Química Orgânica Experimental. **Química Nova**, v. 36, p. 331–334, 2013.
- BERN, C.; MESSENGER, L. A.; WHITMAN, J. D.; MAGUIRE, J. H. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 1, p. e00023-19, 2019.
- BOMBAÇA, A. C. S.; SILVA, L. A.; CHAVES, O. A.; DA SILVA, L. S.; BARBOSA, J. M. C.; DA SILVA, A. M.; FERREIRA, A. B. B.; MENNA-BARRETO, R. F. S. Novel *N,N*-di-alkyl naphthoimidazolium derivative of  $\beta$ -lapachone impaired *Trypanosoma cruzi* mitochondrial electron transport system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 135, p. 111186, 2021.

BOMBAÇA, A. C. S.; VIANA, P. G.; SANTOS, A. C. C.; SILVA, T. L.; RODRIGUES, A. B. M.; GUIMARÃES, A. C. R.; GOULART, M. O. F.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.; MENNA-BARRETO, R. F. S. Mitochondrial dysfunction and ROS production are essential for anti-*Trypanosoma cruzi* activity of  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazoles. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 130, p. 408–418, 2019.

BOVERIS, A.; HERTIG, C. M.; TURRENS, J. F. Fumarate reductase and other mitochondrial activities in *Trypanosoma cruzi*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 19, n. 2, p. 163–169, 1986.

BRUNORO, G. V. F.; FAÇA, V. M.; CAMINHA, M. A.; FERREIRA, A. T. da S.; TRUGILHO, M.; MOURA, K. C. G. De; PERALES, J.; VALENTE, R. H.; MENNA-BARRETO, R. F. S. Differential Gel Electrophoresis (DIGE) Evaluation of Naphthoimidazoles Mode of Action: A Study in *Trypanosoma cruzi* Bloodstream Trypomastigotes. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 8, p. e0004951, 2016.

BUCKNER, F. S.; VERLINDE, C. L.; LA FLAMME, A. C.; VAN VOORHIS, W. C. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 11, p. 2592–2597, 1996.

CAMARGO, E. P.; GAZZINELLI, R. T.; MOREL, C. M.; PRECIOSO, A. R. Why do we still have not a vaccine against Chagas disease? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, 2022.

CANÇADO, J. R. Criteria of Chagas disease cure. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, p. 331–335, 1999.

CARVALHO, C. E. M.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; HARRISON, W. T. A. Heterocyclic derivatives from natural occurring naphthoquinones: synthesis, characterization and X-ray structure of  $\beta$ -lapachone hydrazo compounds. **Dyes and Pigments**, v. 52, p. 209–214, 2002.

CARVALHO, C. E. M.; SILVA, M. A. A.; BRINN, I. M.; PINTO, M. do C. R.; PINTO, A. V.; SCHRIPSEMA, J.; LONGO, R. L. Tautomerization in the ground and first excited singlet states of phenyl-lapimidazole. **Journal of Luminescence**, v. 109, n. 3, p. 207–214, 2004.

CASCABULHO, C. M.; MEUSER-BATISTA, M.; MOURA, K. C. G. De; PINTO, M. do C.; DUQUE, T. L. A.; DEMARQUE, K. C.; GUIMARÃES, A. C. R.; MANSO, P. P. de A.; PELAJO-MACHADO, M.; OLIVEIRA, G. M.; CASTRO, S. L. D.; MENNA-BARRETO, R. F. Antiparasitic and anti-inflammatory activities of  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazoles in experimental acute *Trypanosoma cruzi* infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, 2020.

CAZZULO, J. J. Intermediate metabolism in *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 26, n. 2, p. 157–165, 1994.

CDC - DPDx - American Trypanosomiasis. 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>>. Acesso em: 1 jun. 2021.

CHADALAWADA, S.; SILLAU, S.; ARCHULETA, S.; MUNDO, W.; BANDALI, M.; PARRA-HENAO, G.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; VILLAMIL-GOMEZ, W. E.; SUÁREZ, J. A.; SHAPIRO, L.; HOTEZ, P. J.; WOC-COLBURN, L.; DESANTO, K.; RASSI, A., Jr; FRANCO-PAREDES, C.; HENAO-MARTÍNEZ, A. F. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 8, p. e2015072, 2020.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana - estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz [online]**. v. 1, n. 2, p. 159–218, 1909.

**Chagas disease**. 2021. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))>. Acesso em: 31 maio. 2021.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1–2, p. 5–13, 2010.

COURA, J. R.; CASTRO, S. L. De. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 3–24, 2002.

CRESPILLO-ANDÚJAR, C.; VENANZI-RULLO, E.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MONGE-MAILLO, B.; NORMAN, F.; LÓPEZ-POLÍN, A.; PÉREZ-MOLINA, J. A. Safety Profile of Benznidazole in the Treatment of Chronic Chagas Disease: Experience of a Referral Centre and Systematic Literature Review with Meta-Analysis. **Drug Safety**, v. 41, n. 11, p. 1035–1048, 2018.

DA SILVA, E. N.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; PINTO, M. do C. F. R.; SILVA, R. S. F.; TEIXEIRA, D. V.; DE SOUZA, M. C. B. V.; DE SIMONE, C. A.; DE CASTRO, S. L.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 8, p. 1774–1780, 2008.

DA SILVA JÚNIOR, E. N.; JARDIM, G. A. M.; JACOB, C.; DHAWA, U.; ACKERMANN, L.; DE CASTRO, S. L. Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 863–915, 2019.

DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. do C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; CASTRO, S. L. De; PINTO, A. V. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 325–338, 2001.

DE MOURA, K. C. G.; SALOMÃO, K.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; EMERY, F. S.; PINTO, M. do C. F. R.; PINTO, A. V.; DE CASTRO, S. L. Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[b-4,3]naphtho[1,2-d]imidazoles from beta-lapachone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 7, p. 639–645, 2004.

DEBNATH, P. Recent Advances in the Synthesis of Amides via Oxime Rearrangements and its Applications. **Current Organic Synthesis**, v. 15, n. 5, p. 666–706, 2018. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/89749>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

DELARMELINA, M.; NICOLETTI, C. D.; DE MORAES, M. C.; FUTURO, D. O.; BÜHL, M.; DE C. DA SILVA, F.; FERREIRA, V. F.; DE M. CARNEIRO, J. W.  $\alpha$ - and  $\beta$ -Lapachone Isomerization in Acidic Media: Insights from Experimental and Implicit/Explicit Solvation Approaches. **ChemPlusChem**, v. 84, n. 1, p. 52–61, 2019.

DENICOLA-SEOANE, A.; RUBBO, H.; PRODANOV, E.; TURRENS, J. F. Succinate-dependent metabolism in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 54, n. 1, p. 43–50, 1992.

DI CHENNA, P. H.; BENEDETTI-DOCTOROVICH, V.; BAGGIO, R. F.; GARLAND, M. T.; BURTON, G. Preparation and Cytotoxicity toward Cancer Cells of Mono(arylimino) Derivatives of  $\beta$ -Lapachone. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 15, p. 2486–2489, 2001.

DIAS, J. C. P.; RAMOS JR., A. N.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; COURA, J. R.; TORRES, R. M.; MELO, J. R. da C.; ALMEIDA, E. A. De; OLIVEIRA JR., W. De; SILVEIRA, A. C.; REZENDE, J. M. De; PINTO, F. S.; FERREIRA, A. W.; RASSI, A.; FRAGATA FILHO, A. A.; SOUSA, A. S. De; CORREIA FILHO, D.; JANSEN, A. M.; ANDRADE, G. M. Q.; BRITTO, C. F. D. P. de C.; PINTO, A. Y. das N.; RASSI JR., A.; CAMPOS, D. E.; ABAD-FRANCH, F.; SANTOS, S. E.; CHIARI, E.; HASSLOCHER-MORENO, A. M.; MOREIRA, E. F.; MARQUES, D. S. de O.; SILVA, E. L.; MARIN-NETO, J. A.; GALVÃO, L. M. da C.; XAVIER, S. S.; VALENTE, S. A. da S.; CARVALHO, N. B.; CARDOSO, A. V.; SILVA, R. A. E; COSTA, V. M. Da; VIVALDINI, S. M.; OLIVEIRA, S. M.; VALENTE, V. da C.; LIMA, M. M.; ALVES, R. V. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 7–86, 2016.

DOLOMANOV, O. V.; BOURHIS, L. J.; GILDEA, R. J.; HOWARD, J. a. K.; PUSCHMANN, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. **Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339–341, 2009.

ELATI, C. R.; KOLLA, N.; RAO CHALAMALA, S.; VANKAWALA, P. J.; SUNDARAM, V.; VURIMIDI, H.; MATHAD, V. T. New Synthesis of Donepezil Through Palladium-Catalyzed Hydrogenation Approach. **Synthetic Communications**, v. 36, n. 2, p. 169–174, 2006.

FERNANDES, M. C.; SILVA, E. N. D.; PINTO, A. V.; CASTRO, S. L. D.; MENNA-BARRETO, R. F. S. A novel triazolic naphthofuranquinone induces autophagy in reservosomes and impairment of mitosis in *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology**, v. 139, n. 1, p. 26–36, 2012.

FERREIRA, V. F.; JORQUEIRA, A.; LEAL, K. Z.; PIMENTEL, H. R. X.; SEIDL, P. R.; DA SILVA, M. N.; DA SOUZA, M. C. B. V.; PINTO, A. V.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V. Preparation of  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds from  $\beta$ -lapachone derivatives and other 1,2-naphthoquinones: use of the 2D NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  and  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HMBC techniques in assigning regiochemistry. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 481–490, 2006.

GIRARD, M.; KINDACK, D.; DAWSON, B. A.; ETHIER, J.-C.; AWANG, D. V. C.; GENTRY, A. H. Naphthoquinone Constituents of *Tabebuia* spp. **Journal of Natural Products**, v. 51, n. 5, p. 1023–1024, 1988.

GLASS, R. S.; BLOUNT, J. F.; BUTLER, D.; PERROTTA, A.; OLIVETO, E. P. Nitration Studies on 2-Isopropylimidazole. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 50, n. 21, p. 3472–3477, 1972.

GOIJMAN, S. G.; STOPPANI, A. O. M. Effects of  $\beta$ -lapachone, a peroxide-generating quinone, on macromolecule synthesis and degradation in *Trypanosoma cruzi*. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 240, n. 1, p. 273–280, 1985.

GOMES, C. L.; DE ALBUQUERQUE WANDERLEY SALES, V.; GOMES DE MELO, C.; FERREIRA DA SILVA, R. M.; VICENTE NISHIMURA, R. H.; ROLIM, L. A.; ROLIM NETO, P. J. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, v. 186, p. 112713, 2021.

GÓMEZ, D. E.; FABBRIZZI, L.; LICCHELLI, M.; MONZANI, E. Urea vs. thiourea in anion recognition. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 3, n. 8, p. 1495–1500, 2005.

GONÇALVES, R. L. S.; BARRETO, R. F. S. M.; POLYCARPO, C. R.; GADELHA, F. R.; CASTRO, S. L.; OLIVEIRA, M. F. A comparative assessment of mitochondrial function in epimastigotes and bloodstream trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 43, n. 6, p. 651–661, 2011.

GRIBBLE, G. W. Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system. **Chemical Society Reviews**, v. 27, n. 6, p. 395–404, 1998.

HASHIMOTO, M.; MORALES, J.; FUKAI, Y.; SUZUKI, S.; TAKAMIYA, S.; TSUBOUCHI, A.; INOUE, S.; INOUE, M.; KITA, K.; HARADA, S.; TANAKA, A.; AOKI, T.; NARA, T. Critical importance of the de novo pyrimidine biosynthesis pathway for *Trypanosoma cruzi* growth in the mammalian host cell cytoplasm. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 417, n. 3, p. 1002–1006, 2012.

JUTEAU, H.; GAREAU, Y. Preparation of Aryl Cyclobutenes Under Mild and Neutral Conditions. **Synthetic Communications**, v. 28, n. 20, p. 3795–3805, 1998.

KADAM, V. S.; SHAIKH, S. G.; PATEL, A. L. A series of 2, 4, 5-trisubstituted oxazole: Synthesis, characterization and DFT modelling. **Journal of Molecular Structure**, v. 1114, p. 181–188, 2016.

KHRISTICH, B. I. Tautomerism in a number of asymmetrical imidazole systems. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 6, n. 12, p. 1572–1575, 1970.

KROPF, S. P.; SÁ, M. R. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908–1909): tropical medicine in Brazil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 16, p. 13–34, 2009.

LI, D.; YANG, D.; WANG, L.; LIU, X.; WANG, K.; WANG, J.; WANG, P.; LIU, Y.; ZHU, H.; WANG, R. An Efficient Nickel-Catalyzed Asymmetric Oxazole-Forming Ugi-Type Reaction for the Synthesis of Chiral Aryl-Substituted THIQ Rings. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, n. 29, p. 6974–6978, 2017.

MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; STREEK, J. Van de. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, 2006.

MAUGERI, D. A.; CANNATA, J. J. B.; CAZZULO, J.-J. Glucose metabolism in *Trypanosoma cruzi*. **Essays in Biochemistry**, v. 51, p. 15–30, 2011.

MENNA-BARRETO, R. F. S.; BEGHINI, D. G.; FERREIRA, A. T. S.; PINTO, A. V.; DE CASTRO, S. L.; PERALES, J. A proteomic analysis of the mechanism of action of naphthoimidazoles in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes in vitro. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 12, p. 2306–2315, 2010.

MENNA-BARRETO, R. F. S.; CORRÊA, J. R.; CASCABULHO, C. M.; FERNANDES, M. C.; PINTO, A. V.; SOARES, M. J.; CASTRO, S. L. D. Naphthoimidazoles promote different death phenotypes in *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology**, v. 136, n. 5, p. 499–510, 2009.

MENNA-BARRETO, R. F. S.; CORRÊA, J. R.; PINTO, A. V.; SOARES, M. J.; DE CASTRO, S. L. Mitochondrial disruption and DNA fragmentation in *Trypanosoma cruzi* induced by naphthoimidazoles synthesized from  $\beta$ -lapachone. **Parasitology Research**, v. 101, n. 4, p. 895–905, 2007.

MENNA-BARRETO, R. F. S.; HENRIQUES-PONS, A.; PINTO, A. V.; MORGADO-DIAZ, J. A.; SOARES, M. J.; DE CASTRO, S. L. Effect of a  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazole on *Trypanosoma cruzi*: identification of target organelles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 1034–1041, 2005.

MITSCHE, N.; ERUÇAR, G.; FSADNI, M. H.; ROBERTS, A. R.; SADEGHI, M. M.; GOLDING, B. T.; CHRISTOFFERS, J.; WILKES, H. Enantiopure 2,9-Dideuterodecane – Preparation and Proof of Enantiopurity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2021, n. 27, p. 3854–3863, 2021.

MORTIER, J. **Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds**. John Wiley & Sons, 2015. Google-Books-ID: oE11CAAQBAJ.

MOURA, K. C. G.; CARNEIRO, P. F.; PINTO, M. do C. F. R.; DA SILVA, J. A.; MALTA, V. R. S.; DE SIMONE, C. A.; DIAS, G. G.; JARDIM, G. A. M.; CANTOS, J.; COELHO, T. S.; DA SILVA, P. E. A.; DA SILVA, E. N. 1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: Synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against *Mycobacterium tuberculosis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 21, p. 6482–6488, 2012.

MURPHY, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **The Biochemical Journal**, v. 417, n. 1, p. 1–13, 2009.

**Neglected tropical diseases**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>>. Acesso em: 18 abr. 2021.

NICOLETTI, C. D.; FARIA, A. F. M.; DE SÁ HADDAD QUEIROZ, M.; DOS SANTOS GALVÃO, R. M.; SOUZA, A. L. A.; FUTURO, D. O.; FARIA, R. X.; FERREIRA, V. F. Synthesis and biological evaluation of  $\beta$ -lapachone and nor- $\beta$ -lapachone complexes

with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin as trypanocidal agents. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 52, n. 3, p. 185–197, 2020.

OHTA, S.; MATSUKAWA, M.; OHASHI, N.; NAGAYAMA, K. Facile Syntheses of 2-Ethenyl-1H-imidazoles. **Synthesis**, v. 01, n. 1, p. 78–81, 1990.

ONO, A.; MARUYAMA, T.; SUZUKI, N. Hydrogenation of Diaryl and Arylalkyl Ketones by Sodium Borohydride and Aluminum Chloride. **Synthetic Communications**, v. 17, n. 8, p. 1001–1005, 1987.

ORTIZ, S.; ZULANTAY, I.; SOLARI, A.; BISIO, M.; SCHIJMAN, A.; CARLIER, Y.; APT, W. Presence of *Trypanosoma cruzi* in pregnant women and typing of lineages in congenital cases. **Acta Tropica**, v. 124, n. 3, p. 243–246, 2012.

PASSOS, L. A. C.; GUARALDO, A. M. A.; BARBOSA, R. L.; DIAS, V. L.; PEREIRA, K. S.; SCHMIDT, F. L.; FRANCO, R. M. B.; ALVES, D. P. Sobrevivência e infectividade do *Trypanosoma cruzi* na polpa de açaí: estudo in vitro e in vivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 2, p. 223–232, 2012.

PATTERSON, J. S.; GUHL, F. 5 - Geographical Distribution of Chagas Disease. Em: TELLERIA, J.; TIBAYRENC, M. (Eds.). **American Trypanosomiasis**. London: Elsevier, 2010. p. 83–114.

PEPIN, J.; MILORD, F.; MPIA, B.; MEURICE, F.; ETHIER, L.; DEGROOF, D.; BRUNEEL, H. An open clinical trial of nifurtimox for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in central Zaire. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 4, p. 514–517, 1989.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; PÉREZ-AYALA, A.; MORENO, S.; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, M. C.; ZAMORA, J.; LÓPEZ-VELEZ, R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 6, p. 1139–1147, 2009.

PETERS, J. W.; BERATAN, D. N.; BOTHNER, B.; DYER, R. B.; HARWOOD, C. S.; HEIDEN, Z. M.; HILLE, R.; JONES, A. K.; KING, P. W.; LU, Y.; LUBNER, C. E.; MINTEER, S. D.; MULDER, D. W.; RAUGEI, S.; SCHUT, G. J.; SEEFELDT, L. C.; TOKMINA-LUKASZEWSKA, M.; ZADVORNY, O. A.; ZHANG, P.; ADAMS, M. W. A new era for electron bifurcation. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 47, p. 32–38, 2018.

PINHEIRO, M. P.; EMERY, F. da S.; NONATO, M. C. Target Sites for the Design of Anti-trypanosomatid Drugs Based on the Structure of Dihydroorotate Dehydrogenase. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 14, p. 2615–2627, 2013.

PINTO, A. V.; PINTO, C. N.; PINTO, M. do C.; RITA, R. S.; PEZZELLA, C. A.; DE CASTRO, S. L. Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *Tabebuia* sp. **Arzneimittel-Forschung**, v. 47, n. 1, p. 74–79, 1997.

PINTO, C. N.; DANTAS, A. P.; DE MOURA, K. C.; EMERY, F. S.; POLEQUEVITCH, P. F.; PINTO, M. C.; DE CASTRO, S. L.; PINTO, A. V. Chemical reactivity studies with naphthoquinones from *Tabebuia* with anti-trypanosomal efficacy. **Arzneimittel-Forschung**, v. 50, n. 12, p. 1120–1128, 2000.

RAISSI, H.; YOOSEFIAN, M.; MOLLANIA, F. Hydrogen bond studies in substituted imino-acetaldehyde oxime. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 996, p. 68–75, 2012.

RAO, K. V.; MCBRIDE, T. J.; OLESON, J. J. Recognition and Evaluation of Lapachol as an Antitumor Agent<sup>1,2</sup>. **Cancer Research**, v. 28, n. 10, p. 1952–1954, 1968.

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet (London, England)**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010.

RODRÍGUEZ-BECERRA, J.; OLEA-AZAR, C.; ZAPATA-TORRES, G.; MENDIZABAL, F.; GONZÁLES, M.; CERECETTO, H. Theoretical EPR study of Nitroindazoles: 3-alkoxy, 3-hydroxy and 3-oxo derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 1944–2010, 2010.

**SADABS**. Madison, WI, USA Bruker AXS Inc., , 2001.

**SAINT**. Madison, WI, USA Bruker AXS Inc., , 2007.

SALAS, C.; TAPIA, R. A.; CIUDAD, K.; ARMSTRONG, V.; ORELLANA, M.; KEMMERLING, U.; FERREIRA, J.; MAYA, J. D.; MORELLO, A. Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and alpha- and beta-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 2, p. 668–674, 2008.

SÁNCHEZ-VIESCA, F.; BERROS, M.; GÓMEZ, R. A Complete and Sustained Clemmensen Reduction Mechanism. **American Journal of Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 8–12, 2018.

SANTOS, F. da S. Dos; RAMOS, K. da S.; BRUM, G. G. G.; GAIA, I. A.; PEREIRA, S. S. P. De; VIEIRA, A. da L. Doença de chagas e sua transmissão pelo açaí: Uma revisão bibliográfica. v. 2, p. 2128–2144, 2019.

SANTOS, S. R. Dos. A atual classificação do antigo gênero *Tabebuia* (Bignoniaceae), sob o ponto de vista da anatomia da madeira. **Balduinia**, n. 58, p. 10–24, 2017.

SANTOS, V.; MORAES, M.; PESSOA, C.; COSTA, M.; GONSALVES, A.; ARAÚJO, C. Cytotoxicity Activity of Semisynthetic Naphthoquinone-1-oximes against Cancer Cell Lines. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, p. 202, 2016.

SARKAR, S.; DEVI, N.; PORASHAR, B.; RUIDAS, S.; SAIKIA, A. K. Stereoselective Synthesis of 4-O-Tosyltetrahydropyrans via Prins Cyclization Reaction of Enol Ethers. **SynOpen**, v. 03, n. 1, p. 36–45, 2019.

SHAO, Y.; MOLNAR, L. F.; JUNG, Y.; KUSSMANN, J.; OCHSENFELD, C.; BROWN, S. T.; GILBERT, A. T. B.; SLIPCHENKO, L. V.; LEVCHENKO, S. V.; O'NEILL, D. P.; DISTASIO JR, R. A.; LOCHAN, R. C.; WANG, T.; BERAN, G. J. O.; BESLEY, N. A.; HERBERT, J. M.; LIN, C. Y.; VOORHIS, T. V.; CHIEN, S. H.; SODT, A.; STEELE, R. P.; RASSOLOV, V. A.; MASLEN, P. E.; KORAMBATH, P. P.; ADAMSON, R. D.; AUSTIN, B.; BAKER, J.; BYRD, E. F. C.; DACHSEL, H.; DOERKSEN, R. J.; DREUW, A.; DUNIETZ, B. D.; DUTOI, A. D.; FURLANI, T. R.; GWALTNEY, S. R.; HEYDEN, A.; HIRATA, S.; CHAO-PING, H.; KEDZIORA, G.;

KHALLIULIN, R. Z.; KLUNZINGER, P.; LEE, A. M.; LEE, M. S.; LIANG, W.; LOTAN, I.; NAIR, N.; PETERS, B.; PROYNOV, E. I.; PIENIAZEK, P. A.; RHEE, Y. M.; RITCHIE, J.; ROSTA, E.; SHERRILL, C. D.; SIMMONETT, A. C.; SUBOTNIK, J. E.; WOODCOCK III, H. L.; ZHANG, W.; BELL, A. T.; CHAKRABORTY, A. K.; CHIPMAN, D. M.; KEIL, F. J.; WARSHEL, A.; HEHRE, W. J.; SCHAEFER III, H. F.; KONG, J.; KRYLOV, A. I.; GILL, P. M. W. ; HEAD-GORDON, M. Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, n. 27, p. 3172–3191, 2006.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 3–8, 2015.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; CARVALHO, N. B. Oral transmission of Chagas disease. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54, n. 6, p. 845–852, 2012.

SILVA, A. M. Da; ARAÚJO-SILVA, L.; BOMBAÇA, A. C. S.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; RODRIGUES-SANTOS, C. E.; FERREIRA, A. B. B.; CASTRO, S. L. De. Synthesis and biological evaluation of *N*-alkyl naphthoimidazoles derived from  $\beta$ -lapachone against *Trypanosoma cruzi* bloodstream trypomastigotes. **Medicinal Chemistry Communications**, v. 8, n. 5, p. 952–959, 2017.

SILVA, A. R. Da; SILVA, A. M. Da; FERREIRA, A. B. B.; BERNARDES, B. de O.; COSTA, R. L. Da. Synthesis of imidazole derivatives from  $\beta$ -lapachone and related compounds using microwave and supported reagents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, p. 1230–1233, 2008.

SILVA, L. A. Síntese de naftoimidazóis derivados de  $\beta$ -lapachona com potenciais atividades biológicas. 2016. Disponível em: <<https://tede.ufrj.br/handle/jspui/1713>>.

SILVA, L.; HOTTES, E.; DA SILVA, A.; FREIRE, L.; GUEDES, G.; FERREIRA, A. New Pair of 2-Amino-naphthoxazoles Derived from  $\beta$ -Lapachone: Synthesis, Spectral Evaluation and Crystal Structure. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 5, p. 1009–1016, 2021.

SILVERS, M. A.; DEJA, S.; SINGH, N.; EGNATCHIK, R. A.; SUDDERTH, J.; LUO, X.; BEG, M. S.; BURGESS, S. C.; DEBERARDINIS, R. J.; BOOTHMAN, D. A.; MERRITT, M. E. The NQO1 bioactivatable drug,  $\beta$ -lapachone, alters the redox state of NQO1+ pancreatic cancer cells, causing perturbation in central carbon metabolism. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 44, p. 18203–18216, 2017.

SOUZA, W. De. **Doenças negligenciadas**. [s.l: s.n.]. ISBN: 978-85-85761-30-1. Disponível em: <<http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-199.pdf>>

SUETH-SANTIAGO, V.; DECOTE-RICARDO, D.; MORROT, A.; FREIRE-DE-LIMA, C. G.; LIMA, M. E. F. Challenges in the chemotherapy of Chagas disease: Looking for possibilities related to the differences and similarities between the parasite and host. **World Journal of Biological Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 57–80, 2017.

TAKASHIMA, E.; INAOKA, D. K.; OSANAI, A.; NARA, T.; ODAKA, M.; AOKI, T.; INAKA, K.; HARADA, S.; KITA, K. Characterization of the dihydroorotate dehydrogenase as a soluble fumarate reductase in *Trypanosoma cruzi*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 122, n. 2, p. 189–200, 2002.

VERCESI, A. E.; BERNARDES, C. F.; HOFFMANN, M. E.; GADELHA, F. R.; DOCAMPO, R. Digitonin permeabilization does not affect mitochondrial function and allows the determination of the mitochondrial membrane potential of *Trypanosoma cruzi* in situ. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 22, p. 14431–14434, 1991.

VERMA, G.; MARELLA, A.; SHAQUIQUZZAMAN, M.; AKHTAR, M.; ALI, M. R.; ALAM, M. M. A review exploring biological activities of hydrazones. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 6, n. 2, p. 69–80, 2014.

VESSECCHI, R.; EMERY, F. S.; LOPES, N. P.; GALEMBECK, S. E. Electronic structure and gas-phase chemistry of protonated  $\alpha$ - and  $\beta$ -quinonoid compounds: a mass spectrometry and computational study. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 27, n. 7, p. 816–824, 2013.

WANG, Z. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**. [s.l: s.n.]. ISBN: 9780470638859. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470638859>>.

**World Chagas Disease Day 2021**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/campaigns/world-chagas-disease-day/2021>>. Acesso em: 1 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. World Health Organization, 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>>. Acesso em: 15 jul. 2022.

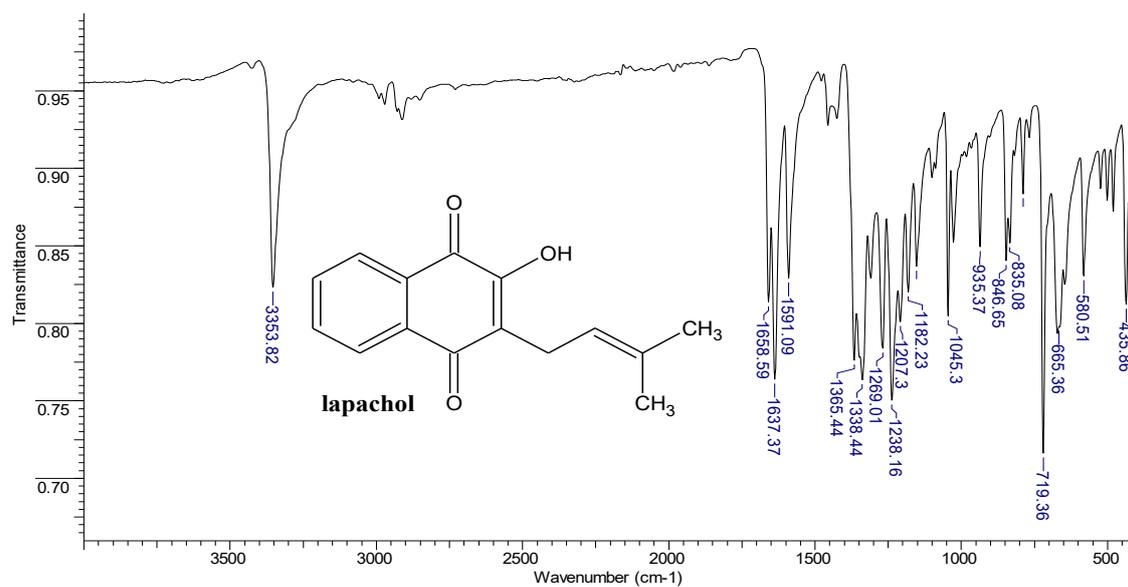
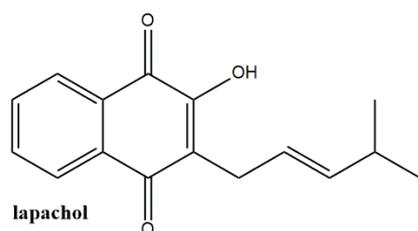
ZAIDEL, E. J.; FORSYTH, C. J.; NOVICK, G.; MARCUS, R.; RIBEIRO, A. L. P.; PINAZO, M.-J.; MORILLO, C. A.; ECHEVERRÍA, L. E.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; BUEKENS, P.; PEREL, P.; MEYMANDI, S. K.; RALSTON, K.; PINTO, F.; SOSA-ESTANI, S. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease. **Global Heart**, v. 15, n. 1, p. 69, 2020.

## 7. Anexos

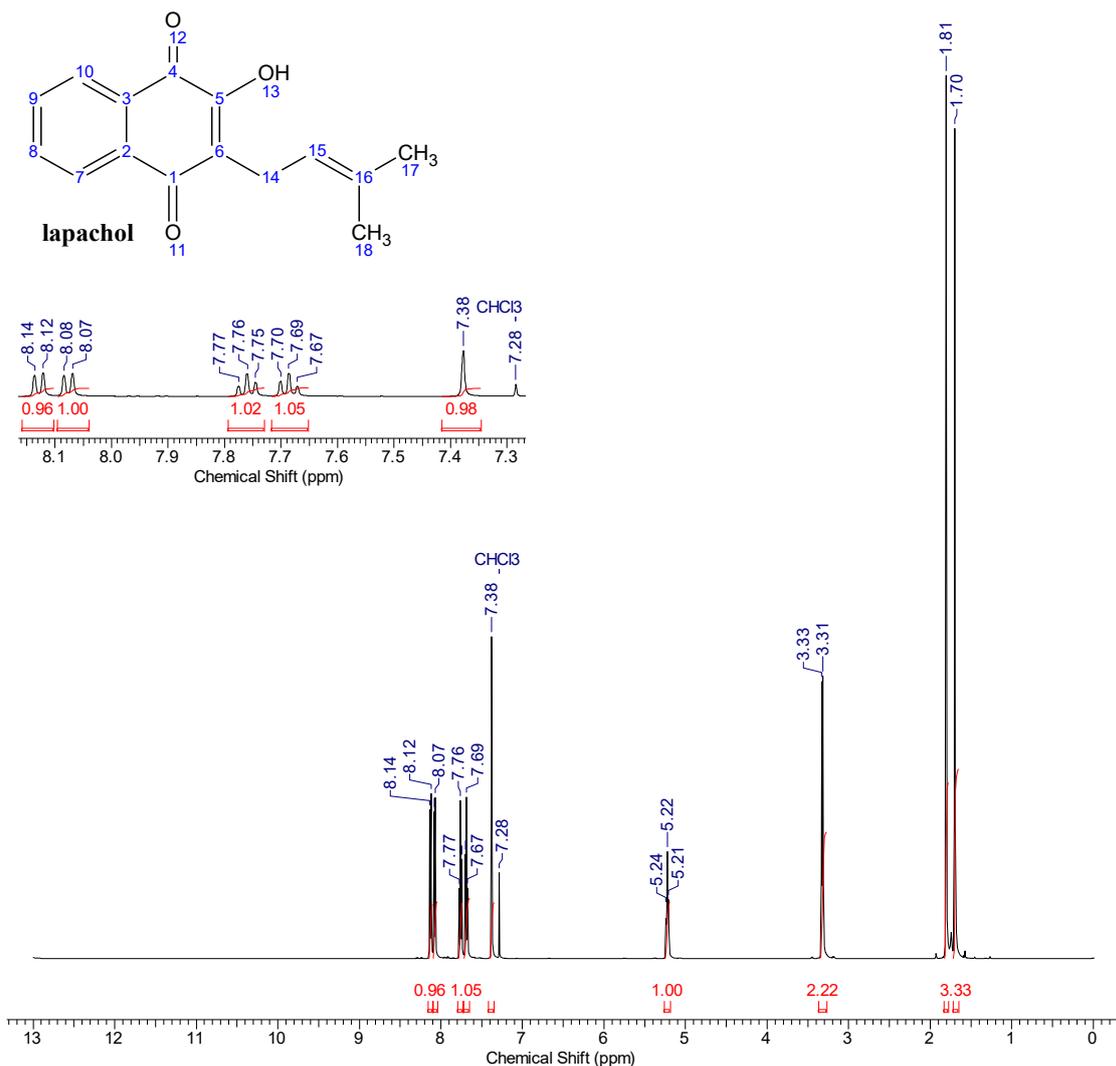
Nesta área do documento encontram-se os espectros e cromatograma utilizados para a caracterização dos compostos. Também podem ser encontradas aqui, nos tópicos finais, as publicações científicas realizadas pelo nosso grupo, em decorrência dos resultados obtidos neste trabalho.

As numerações dos átomos das moléculas apresentadas neste tópico foram atribuídas através do programa ACD/ChemSketch 6.0.

### 7.1. Lapachol



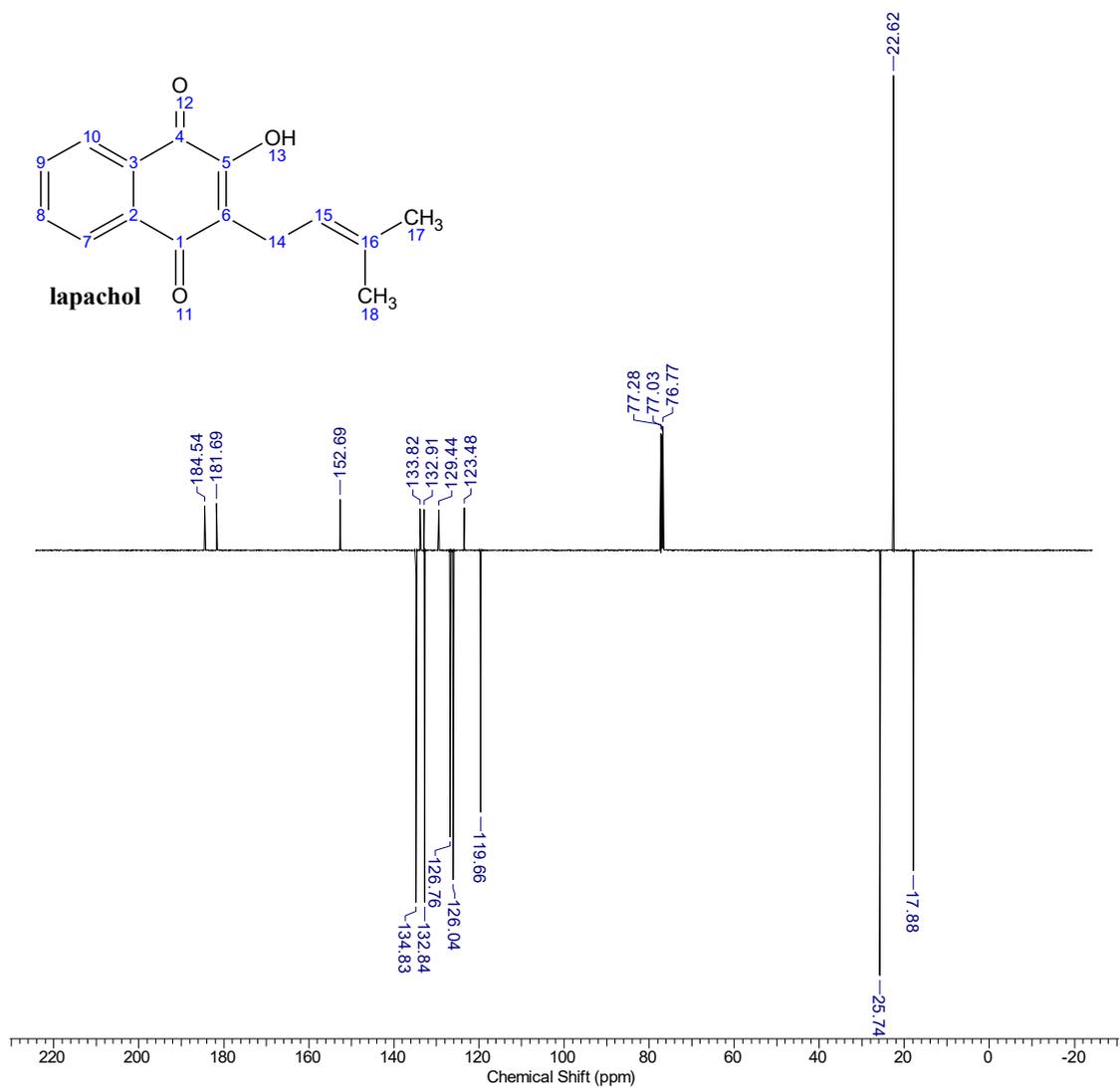
**Figura 96.** Espectro de FTIR-ATR do lapachol.



**Figura 97.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do lapachol.

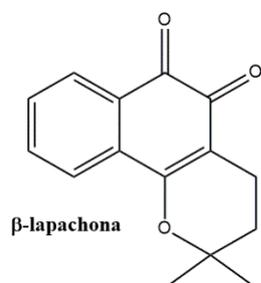
**Tabela 5.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do lapachol.

C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
1	---	184,54
2	---	133,82
3	---	132,91
4	---	181,69
5	---	152,69
6	---	123,48
7	8,07 ( <i>d</i> )	132,84
8	7,69 ( <i>t</i> )	126,04
9	7,76 ( <i>t</i> )	126,76
10	8,13 ( <i>d</i> )	134,83
14	3,32 ( <i>d</i> )	22,62
15	5,22 ( <i>t</i> )	119,66
16	---	129,44
17	1,81( <i>s</i> )	25,74
18	1,70 ( <i>s</i> )	17,88



**Figura 98.** DEPTQ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do lapachol.

### 7.2. $\beta$ -lapachona



Line#:2 R.Time:10.9(Scan#:1011)

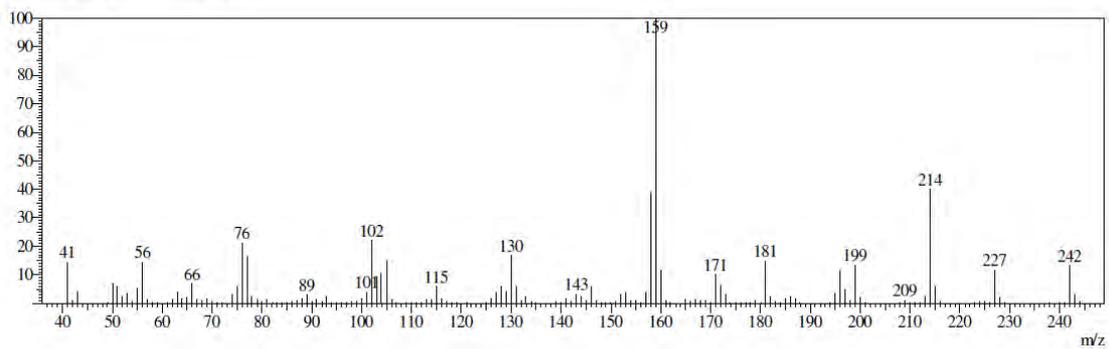


Figura 99. EM da  $\beta$ -lapachona.

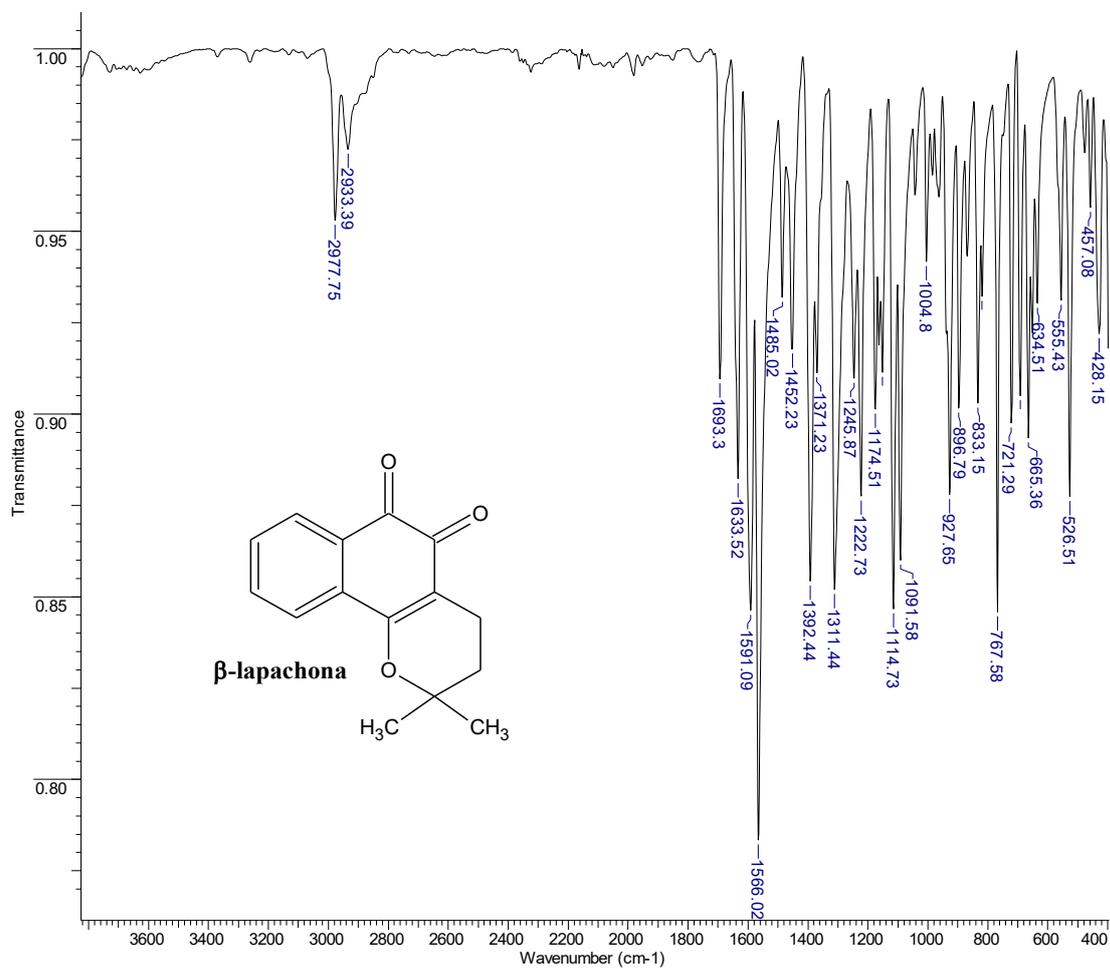
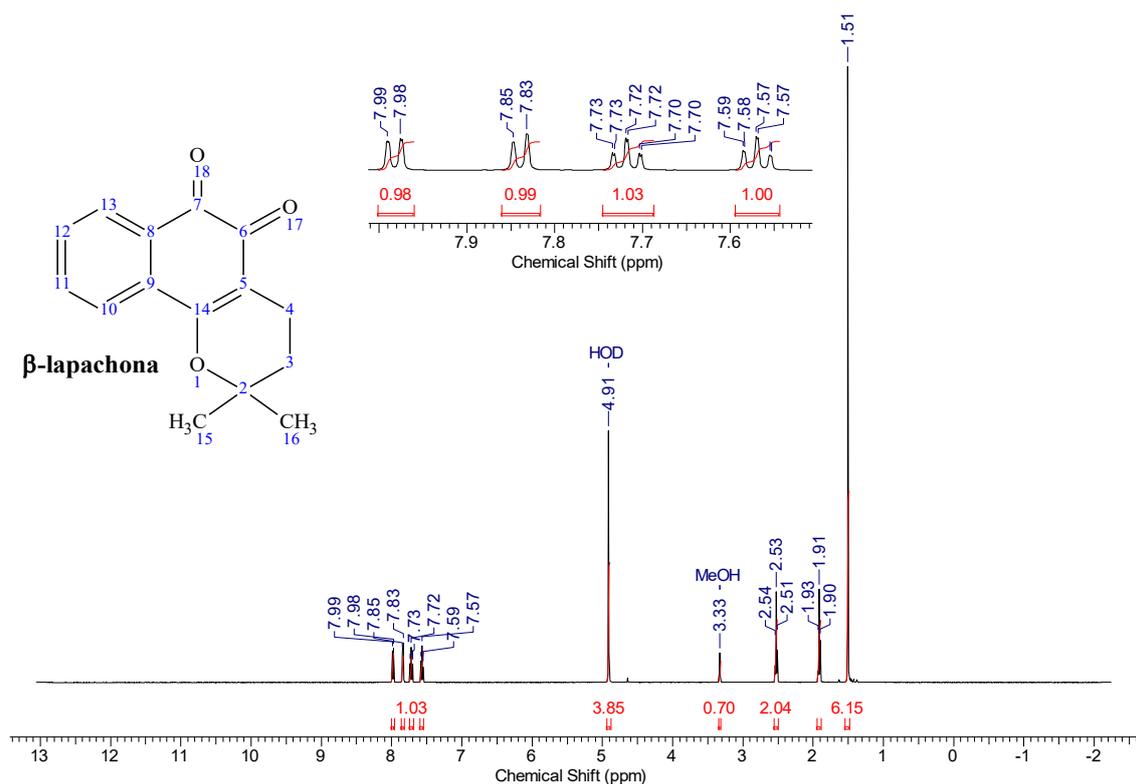


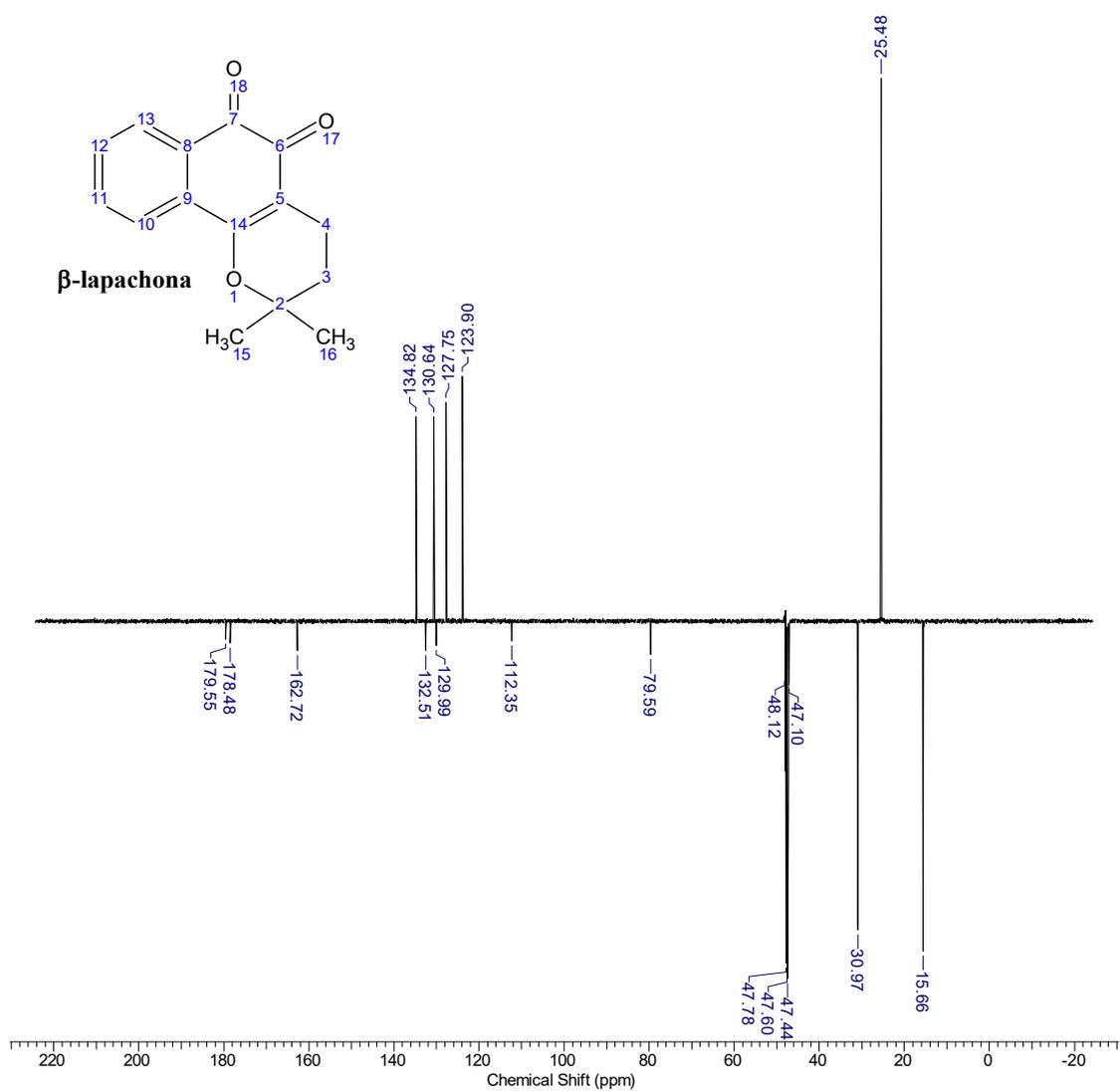
Figura 100. Espectro de FTIR-ATR da  $\beta$ -lapachona.



**Figura 101.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, MeOH) da β-lapachona.

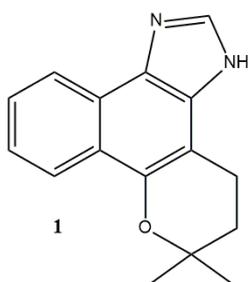
**Tabela 6.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos da β-lapachona.

C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	79,59
3	1,91 ( <i>t</i> )	30,97
4	2,53 ( <i>t</i> )	15,66
5	---	112,35
6	---	178,48
7	---	179,55
8	---	132,51
9	---	129,99
10	7,84 ( <i>d</i> )	123,90
11	7,72 ( <i>t</i> )	134,82
12	7,57 ( <i>t</i> )	130,64
13	7,98 ( <i>d</i> )	127,75
14	---	162,72
15 e 16	1,51 ( <i>s</i> )	25,48



**Figura 102.** DEPTQ (125 MHz, MeOH) da  $\beta$ -lapachona.

### 7.3. Composto **1**



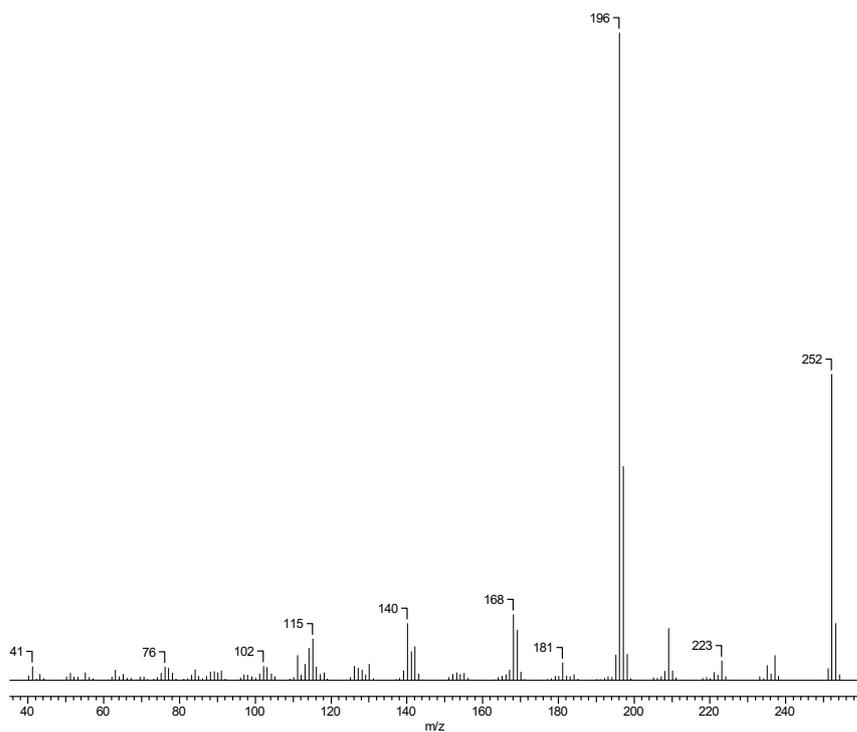


Figura 103. EM do composto 1.

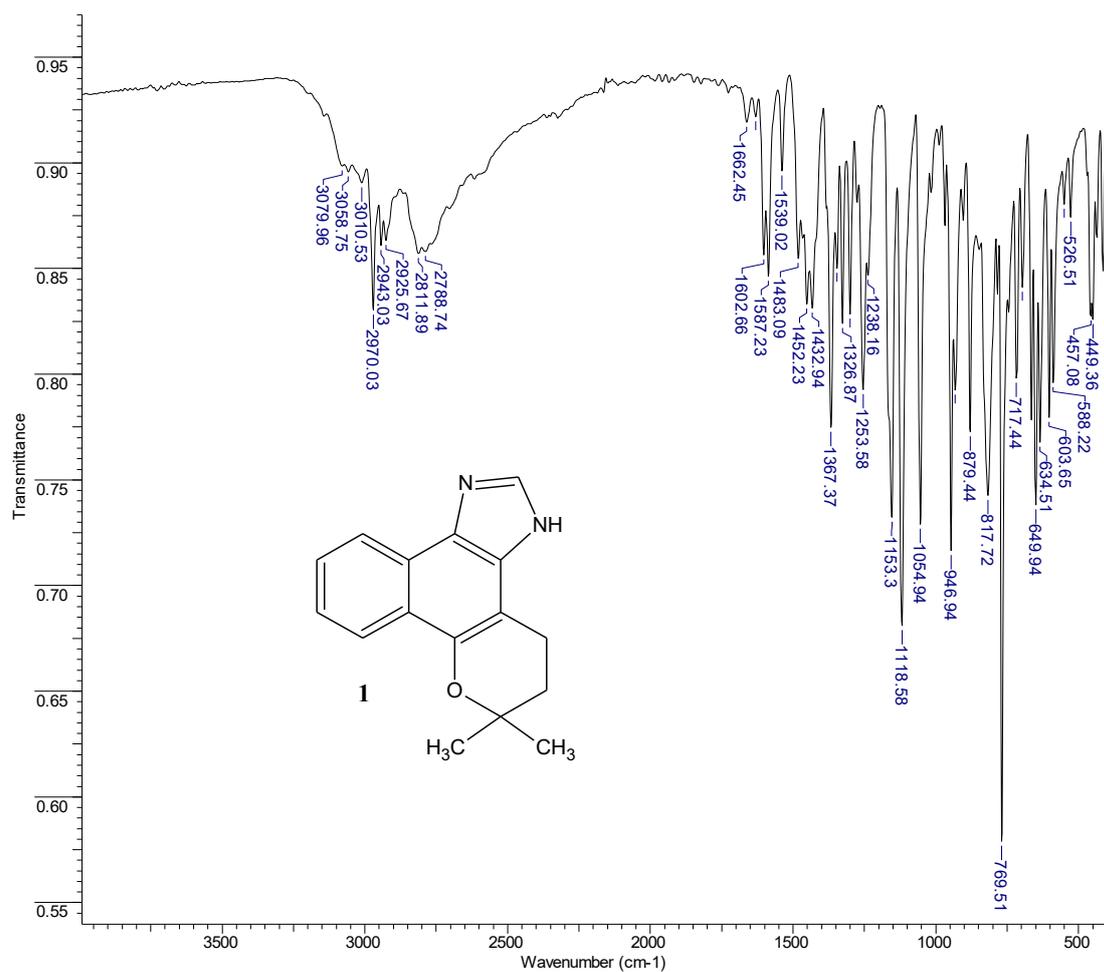
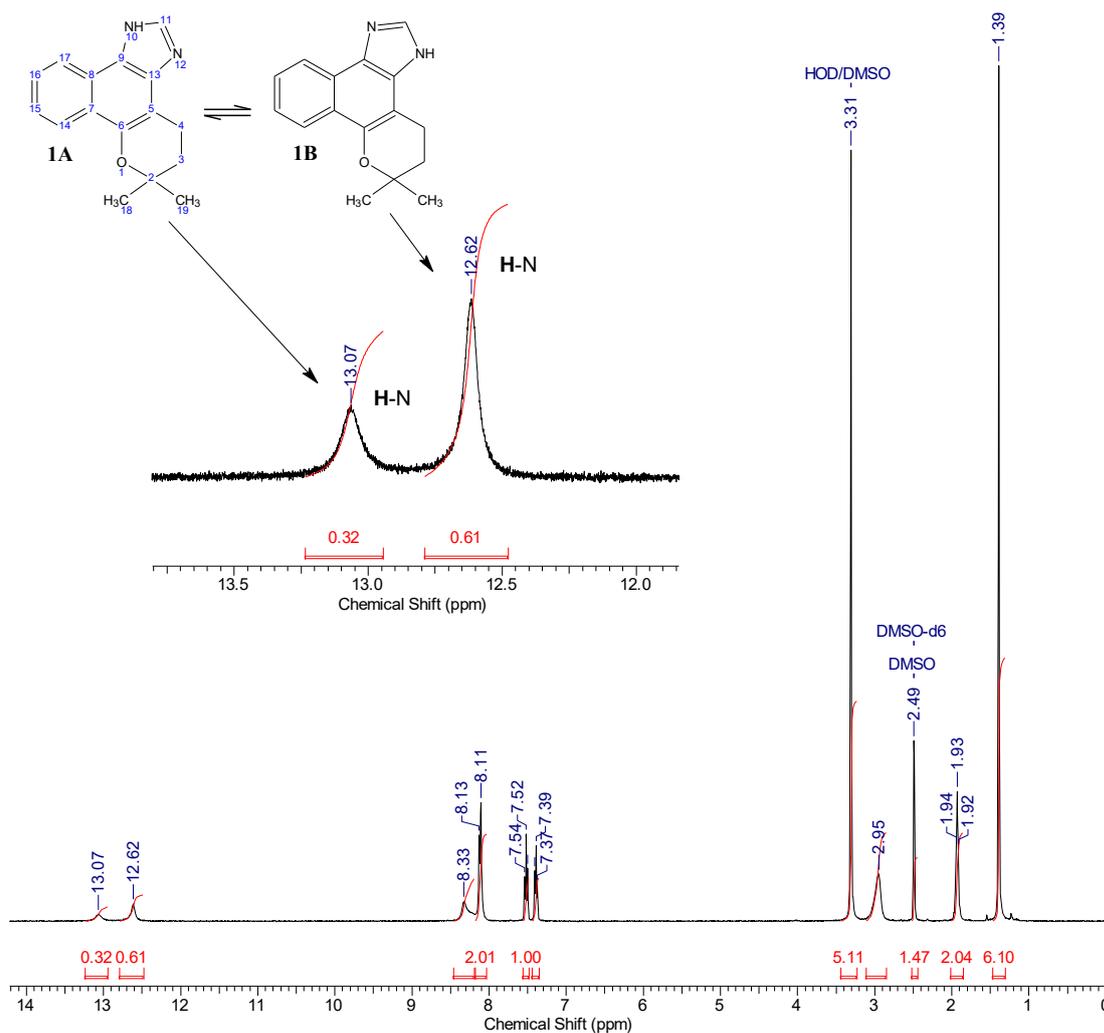


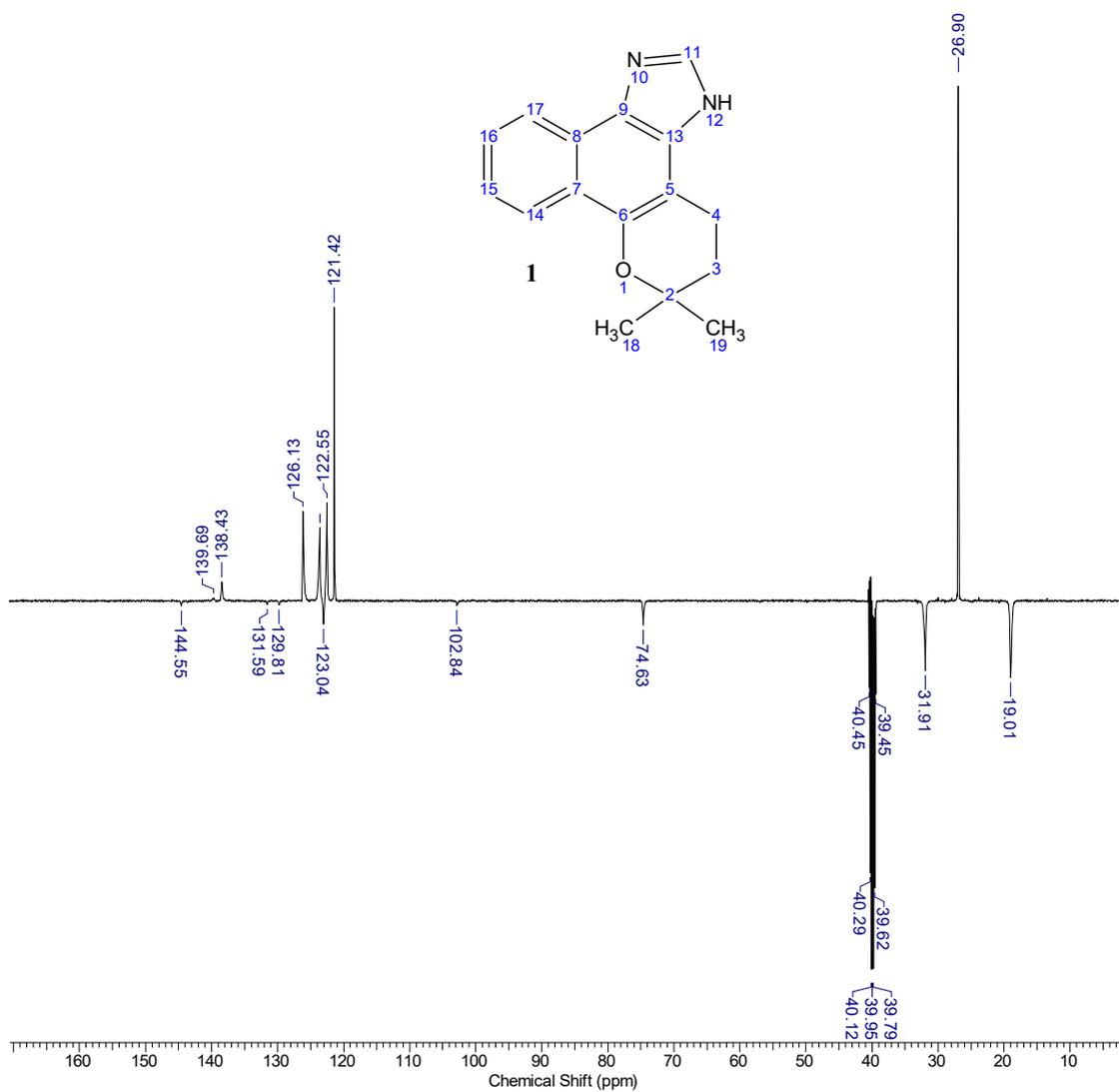
Figura 104. Espectro de FTIR-ATR do composto 1.



**Figura 105.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **1**.

**Tabela 7.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **1**.

C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	74,63	18 e 19	1.39 (s)	26,90
3	1.93	31,91	---	---	---
4	2.95	19,01	---	---	---
5	---	102,84	---	---	---
6	---	144,55	---	---	---
7	---	123,04	---	---	---
8	---	123,04	---	---	---
9	---	129,81	---	---	---
11	8,11	138,43	---	---	---
12	12,62	---	---	---	---
13	---	131,59	---	---	---
14	8,12	122,55	---	---	---
15	7,39	123,62	---	---	---
16	7,52	126,13	---	---	---
17	8,33	121,42	---	---	---



**Figura 106.** DEPTQ (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 1.

## 7.4. Composto 2

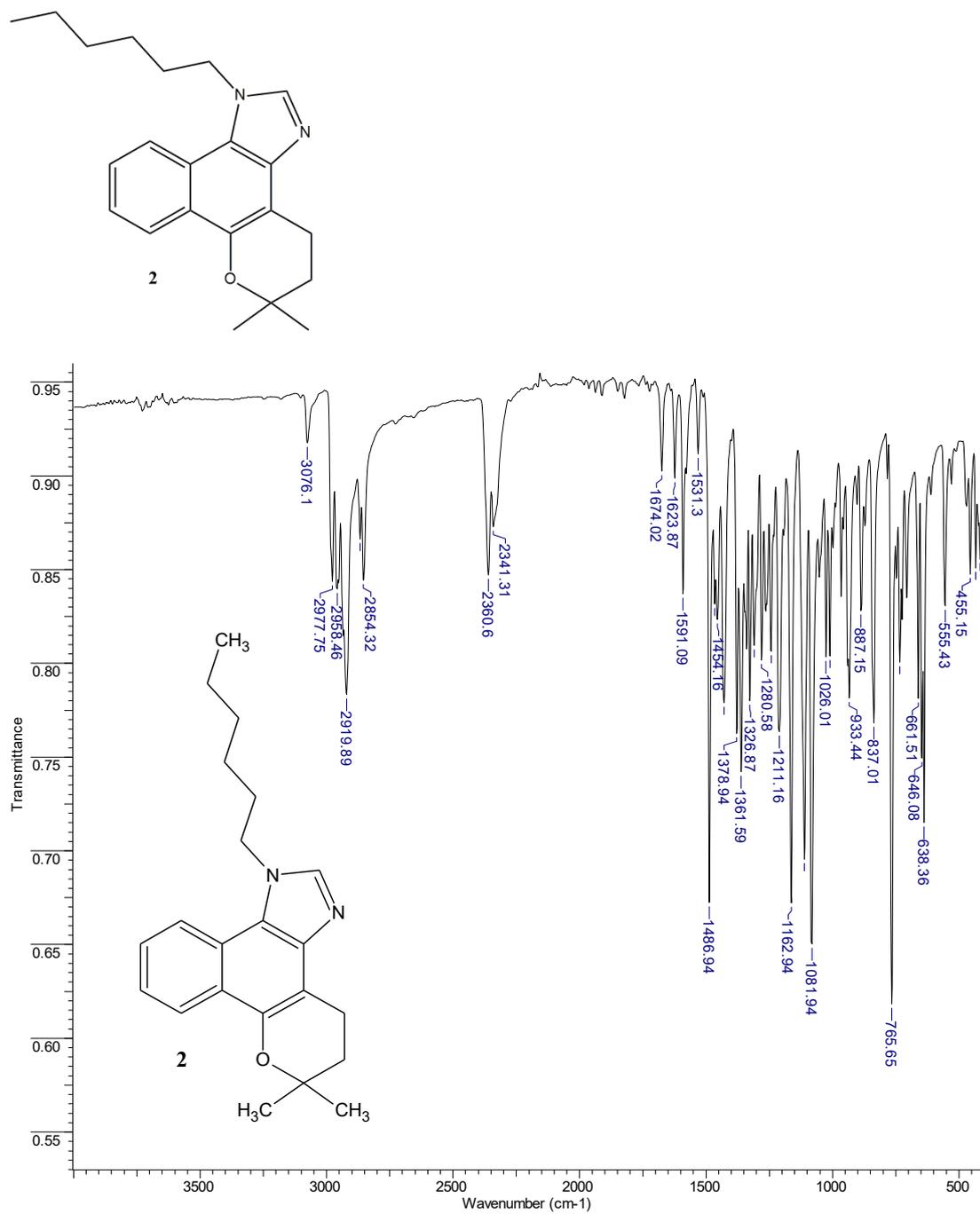
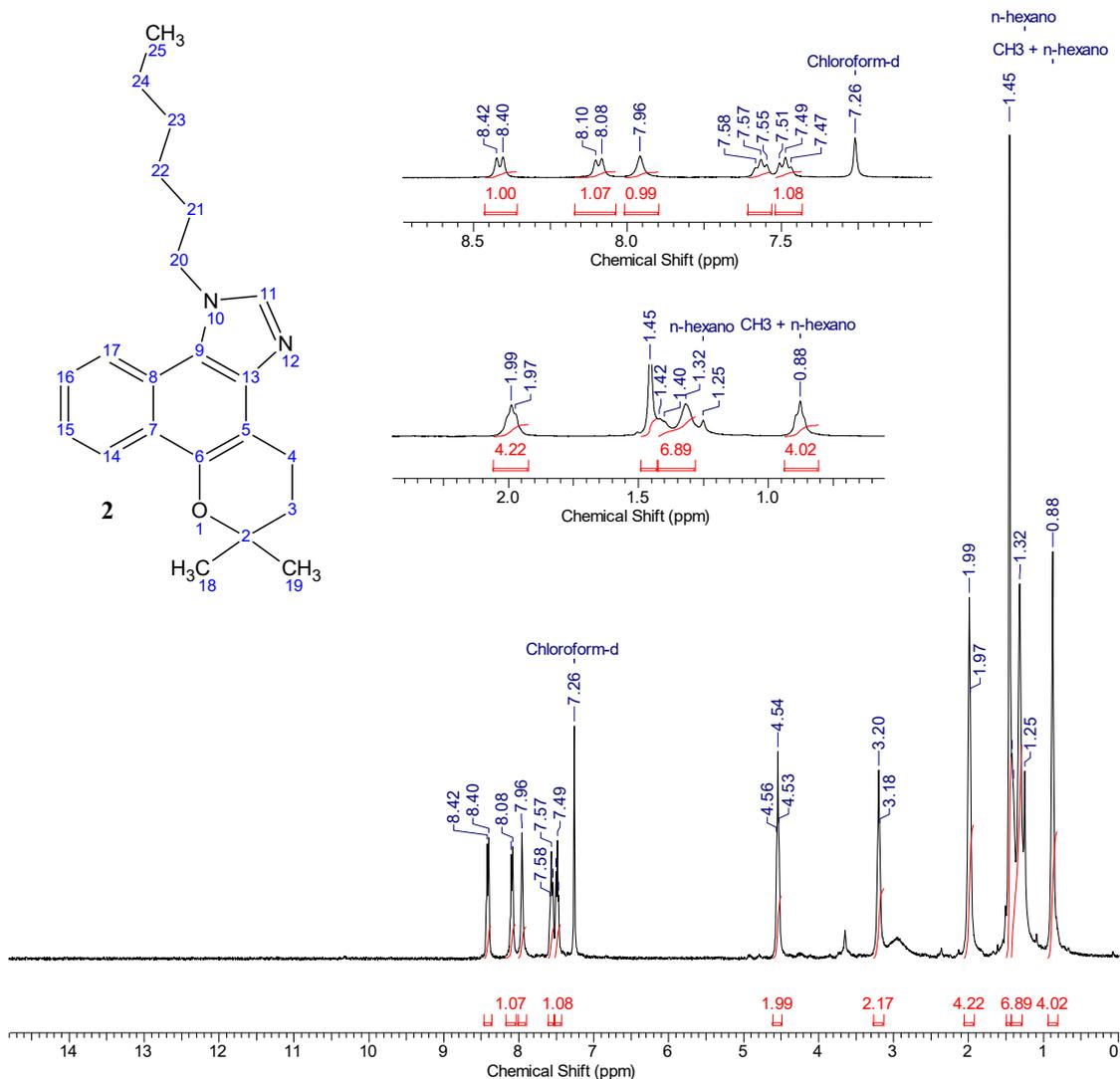


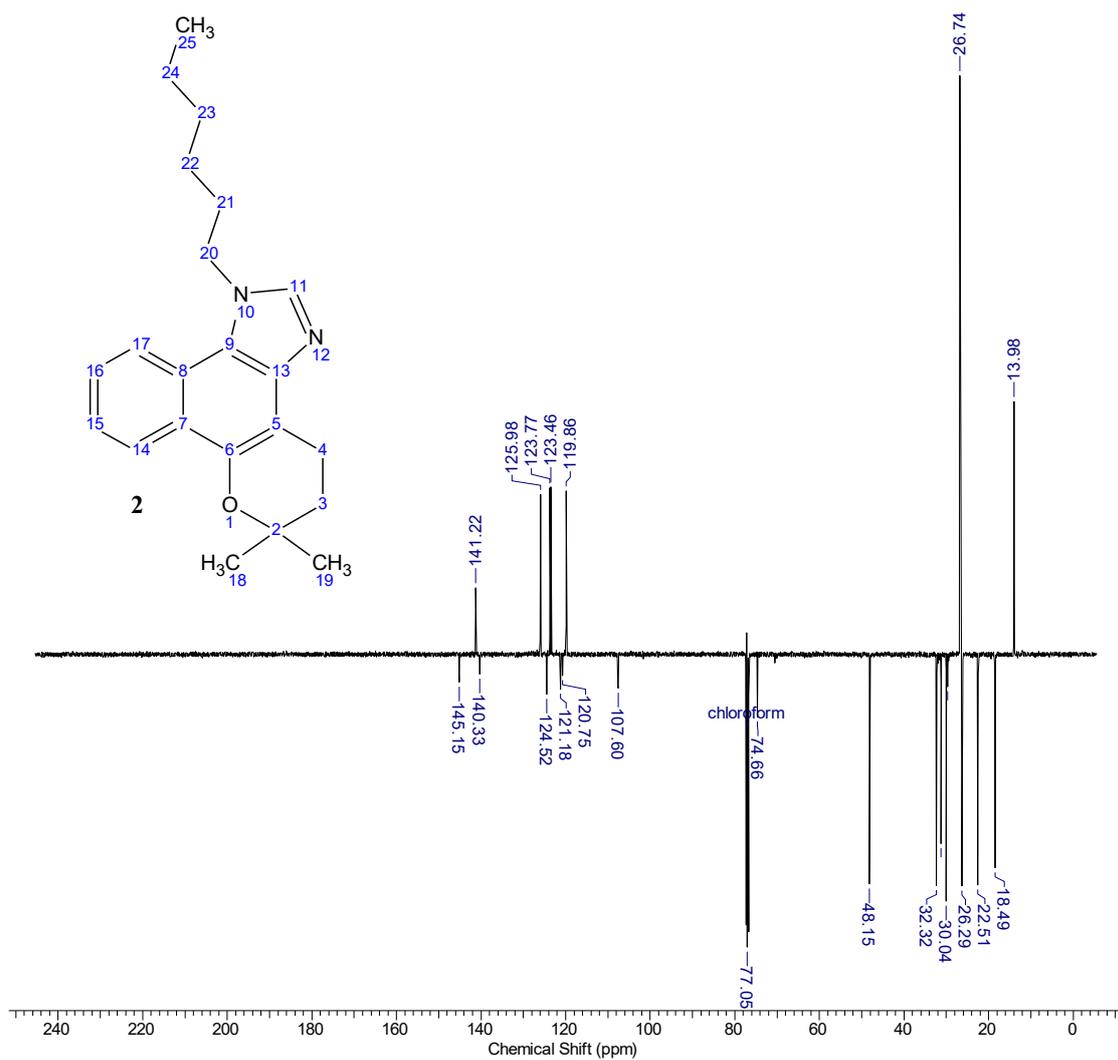
Figura 107. Espectro de FTIR-ATR do composto 2.



**Figura 108.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2**.

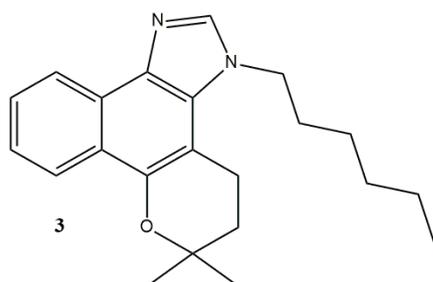
**Tabela 8.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **2**.

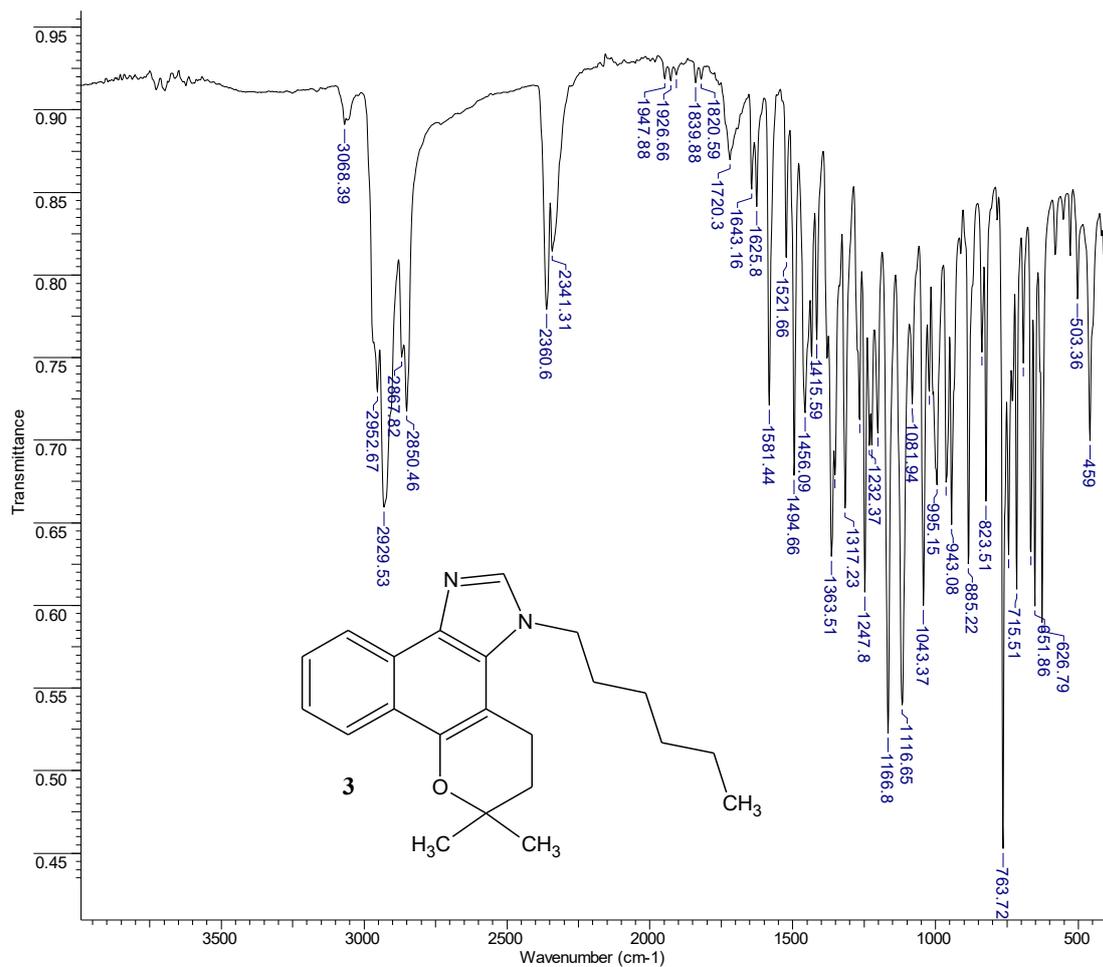
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	74,66	20	4,54 (t)	48,15
3	1,99 (t)	32,32	21	1,99 (t)	30,04
4	3,20 (t)	18,49	22	1,45 (m)	26,29
5	---	107,60	23	1,32 (m)	31,28
6	---	145,15	24	1,25 (m)	22,51
7	---	121,18	25	0,88 (t)	13,98
8	---	124,52	---	---	---
9	---	120,75	---	---	---
11	7,96 (s)	141,22	---	---	---
13	---	140,33	---	---	---
14	8,40 (d)	123,46	---	---	---
15	7,49 (t)	123,77	---	---	---
16	7,57 (t)	125,98	---	---	---
17	8,08 (d)	119,86	---	---	---
18 e 19	1,45 (s)	26,74	---	---	---



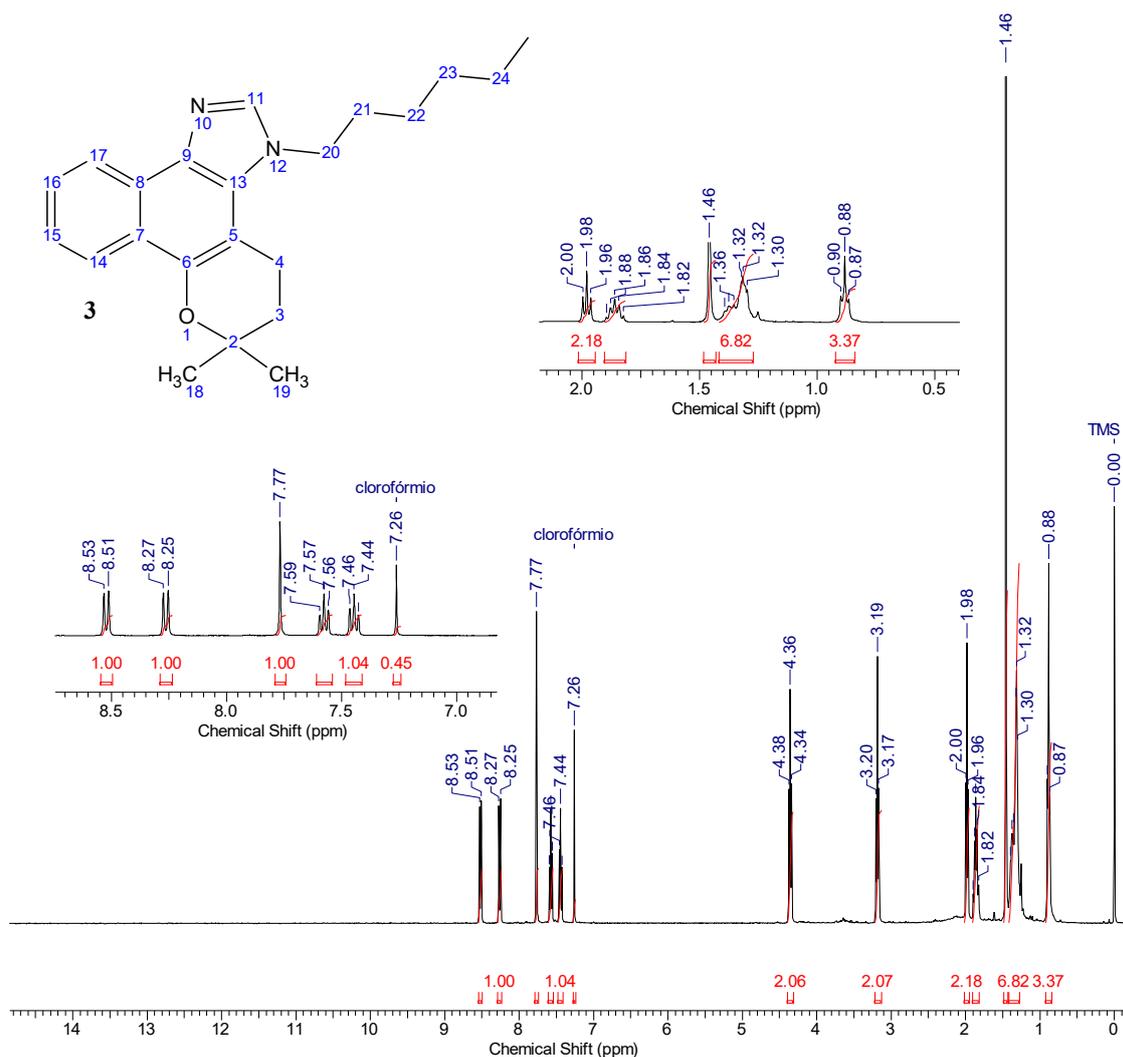
**Figura 109.** DEPTQ (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **2**.

### 7.5. Composto 3





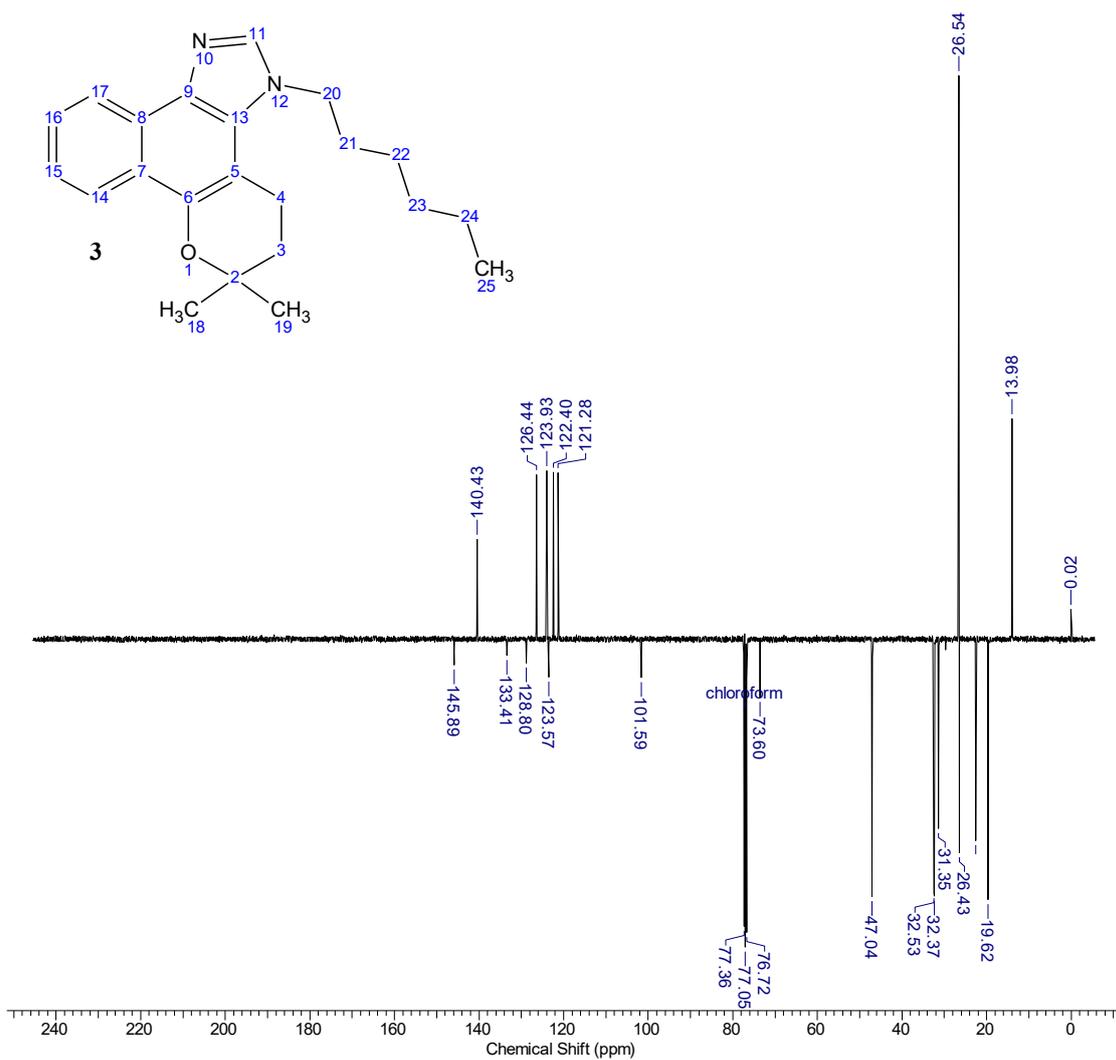
**Figura 110.** Espectro de FTIR-ATR do composto **3**.



**Figura 111.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3**.

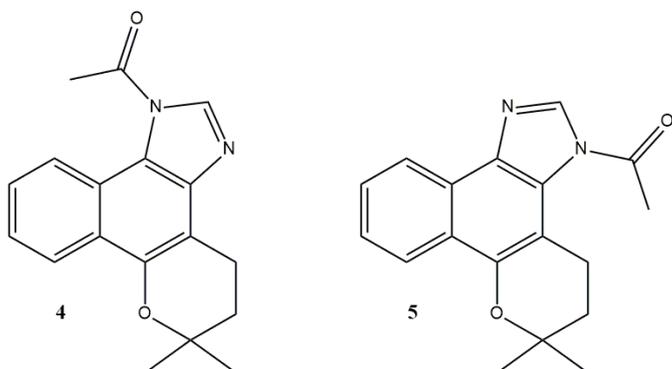
**Tabela 9.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **3**.

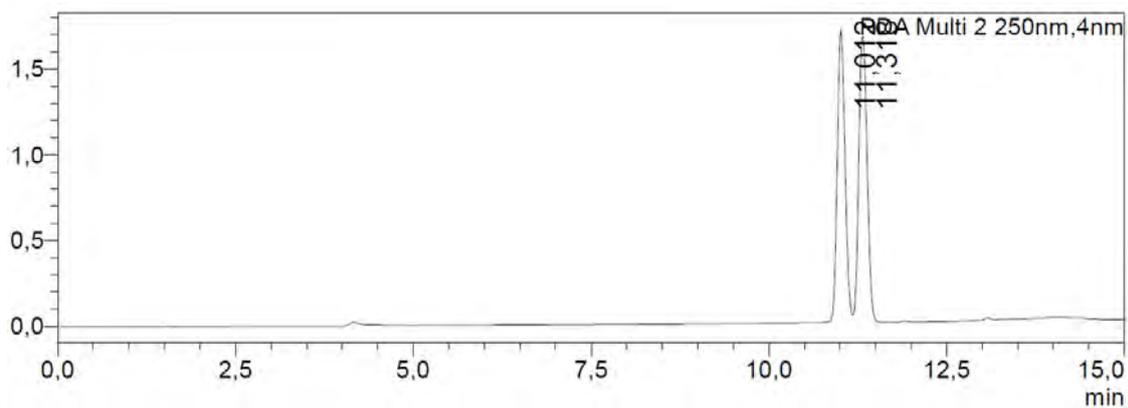
C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	73,60	20	4,36 (t)	47,04
3	2,01 (t)	32,37	21	1,88 (m)	32,53
4	3,20 (t)	19,62	22	1,36 (m)	26,43
5	---	101,59	23	1,32 (m)	31,35
6	---	145,89	24	1,30 (m)	22,53
7	---	123,57	25	0,88 (t)	13,98
8	---	123,57	---	---	---
9	---	133,41	---	---	---
11	7,77 (s)	140,43	---	---	---
13	---	128,80	---	---	---
14	8,26 (d)	122,40	---	---	---
15	7,44 (t)	123,93	---	---	---
16	8,52 (d)	121,28	---	---	---
18 e 19	1,46 (s)	26,54	---	---	---



**Figura 112.** DEPTQ (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3**.

### 7.6. Compostos **4** e **5**

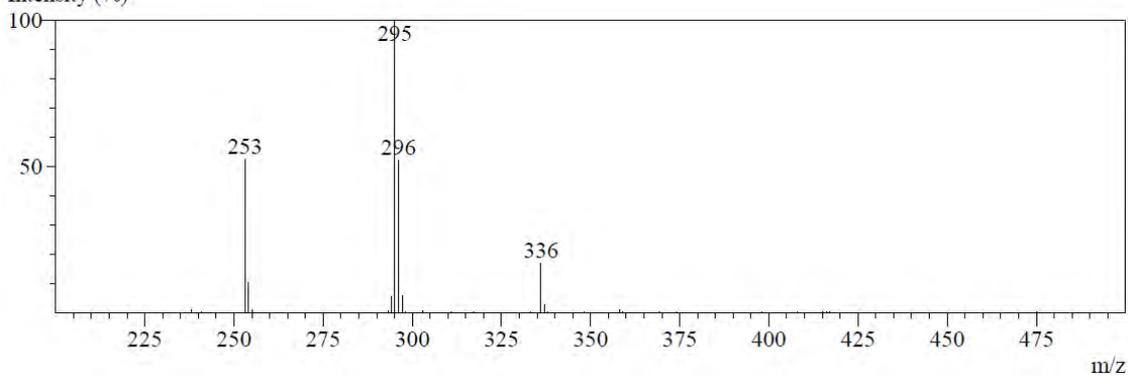




**Figura 113.** Cromatograma de uma amostra contendo o par de isômeros **4** e **5**.

Spectrum Mode:Averaged 10,850-11,183(652-672)

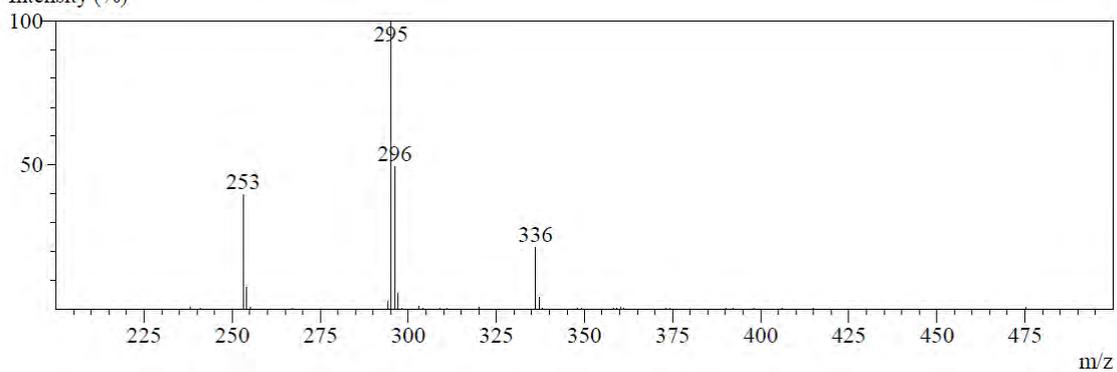
Intensity (%)



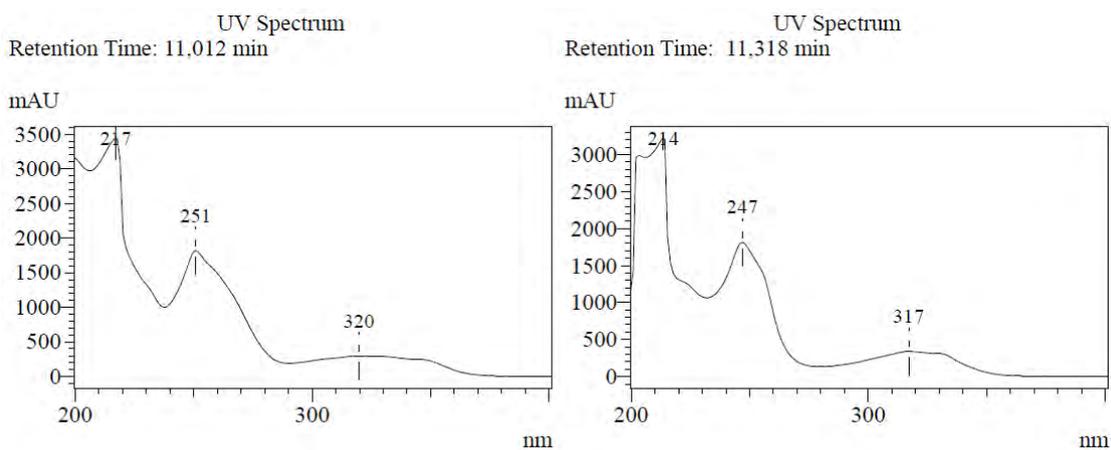
**Figura 114.** EM do pico com tempo de retenção de 11,018 minutos.

Spectrum Mode:Averaged 11,217-11,533(674-693)

Intensity (%)

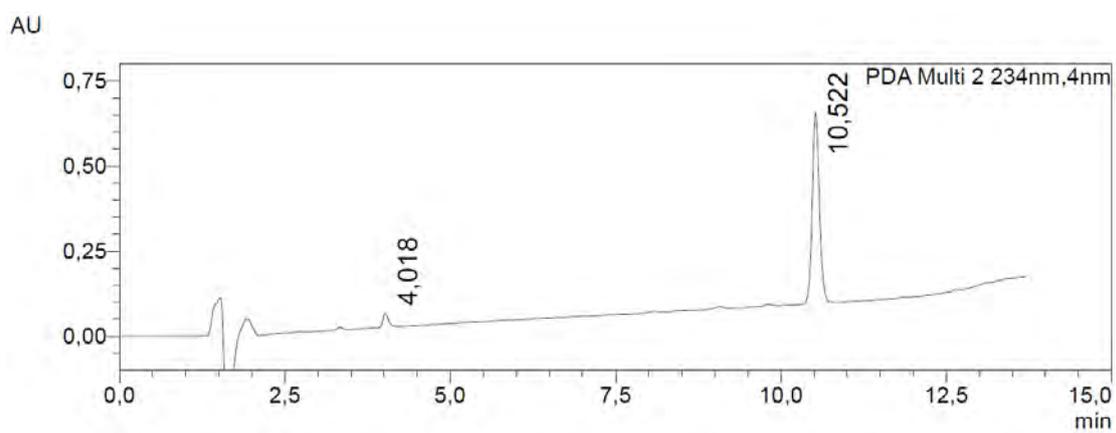
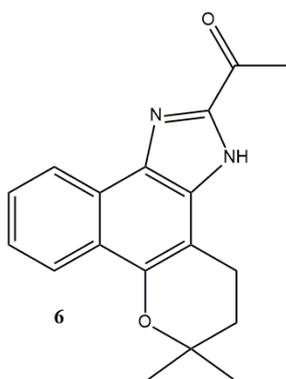


**Figura 115.** EM do pico com retenção de 11,318 minutos.



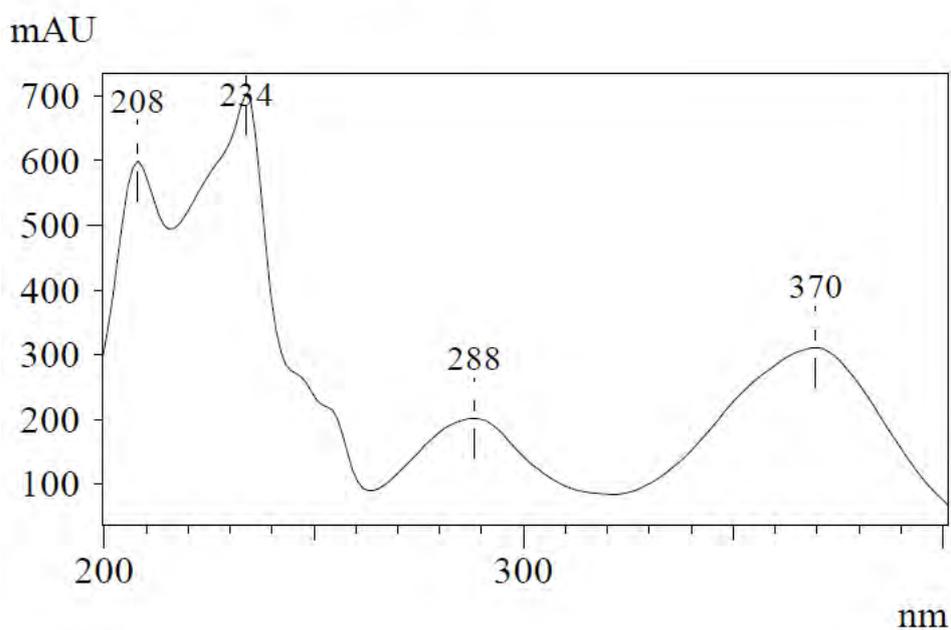
**Figura 116.** Espectros de absorção de UV dos picos com tempos de retenção de 11,012 e 11,318 minutos.

### 7.7. Composto 6



**Figura 117.** Cromatograma do composto 6.

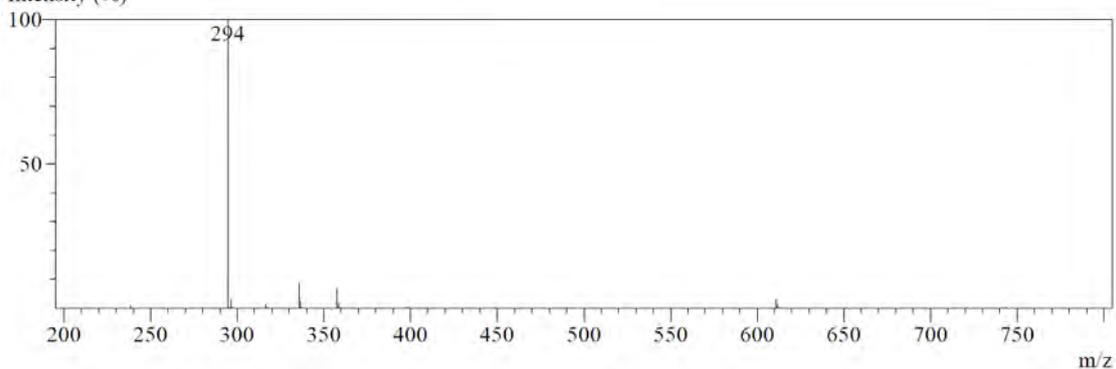
UV Spectrum  
Retention Time: 10,522 min



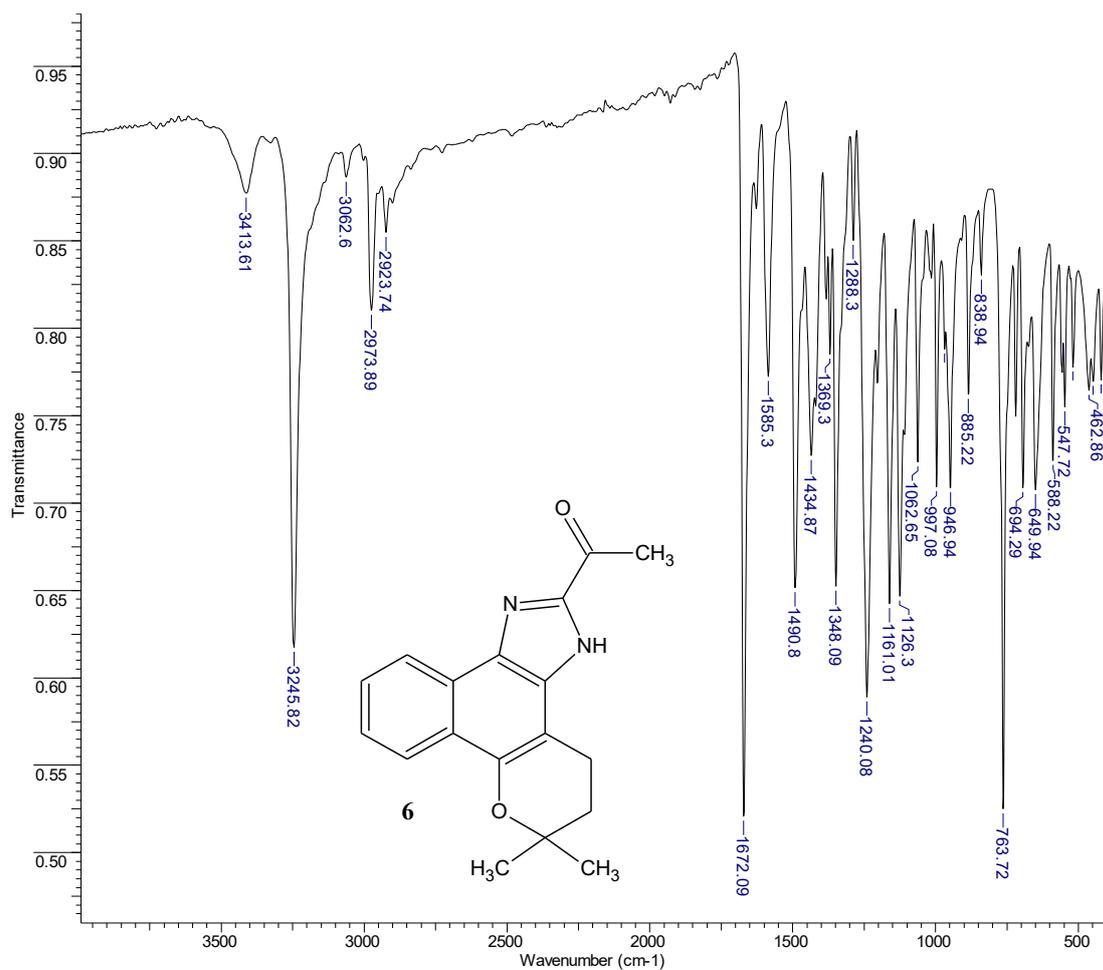
**Figura 118.** Espectro de absorção de UV do composto 6.

Spectrum Mode: Averaged 10,433-10,667(627-641)

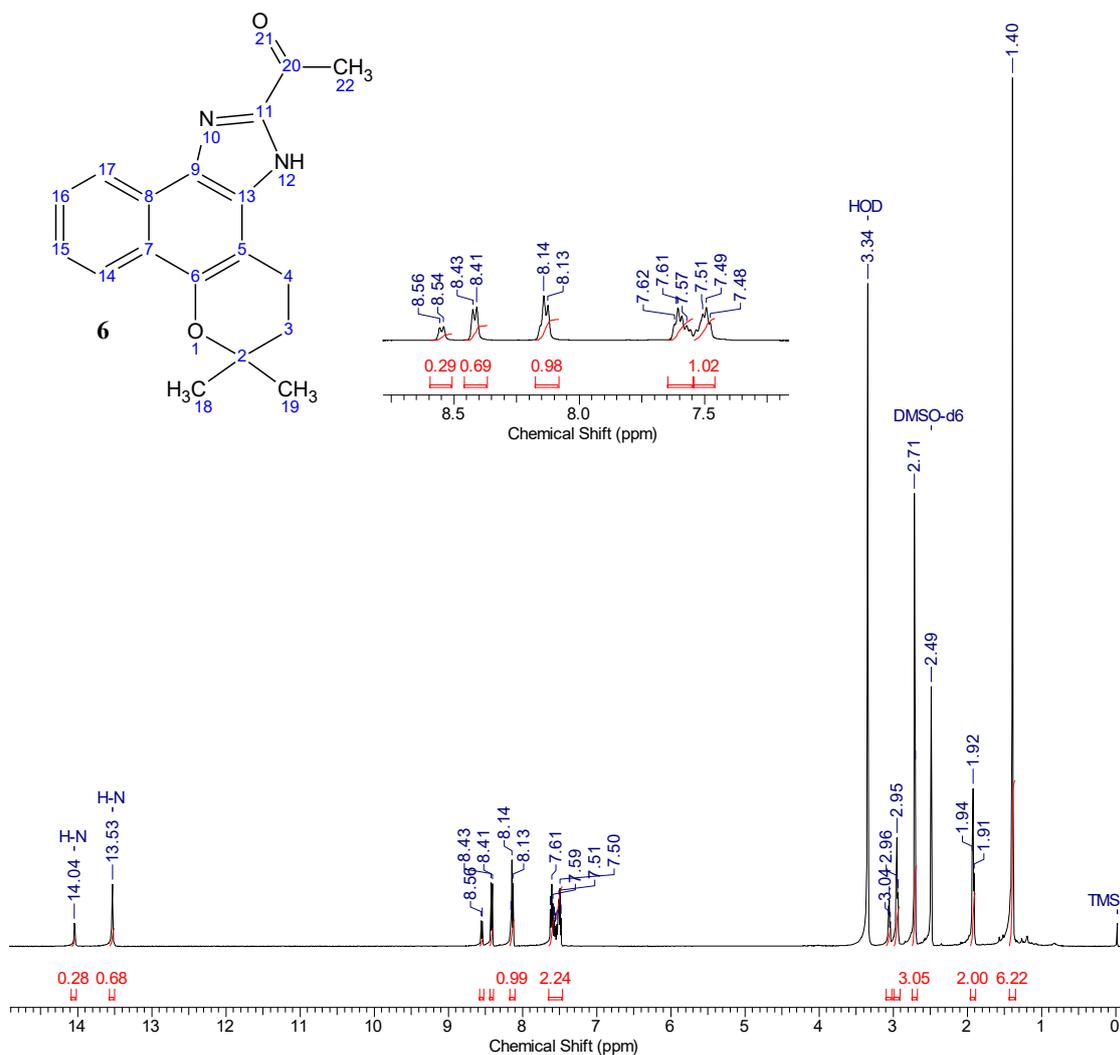
Intensity (%)



**Figura 119.** EM do composto 6.



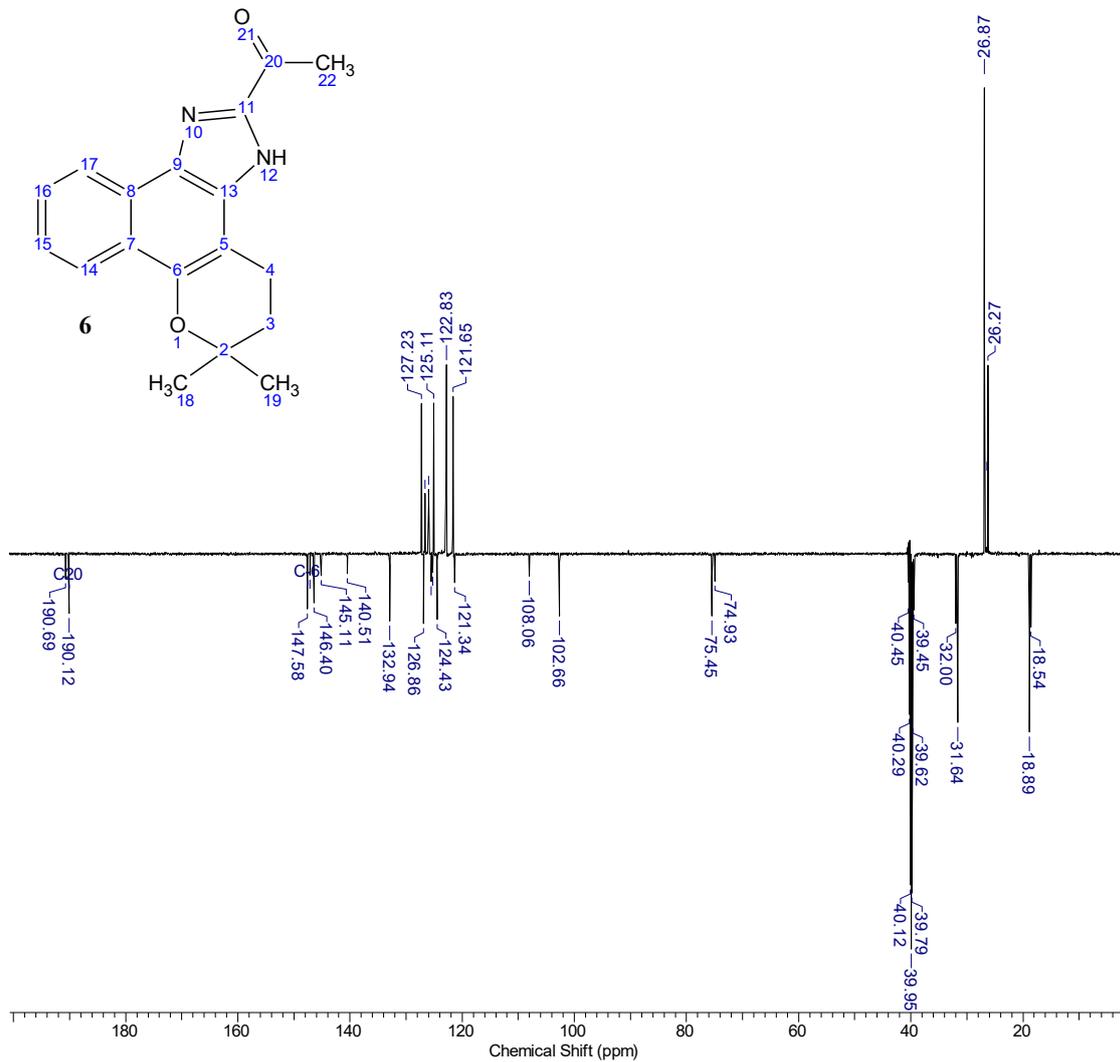
**Figura 120.** Espectro de FTIR-ATR do composto **6**.



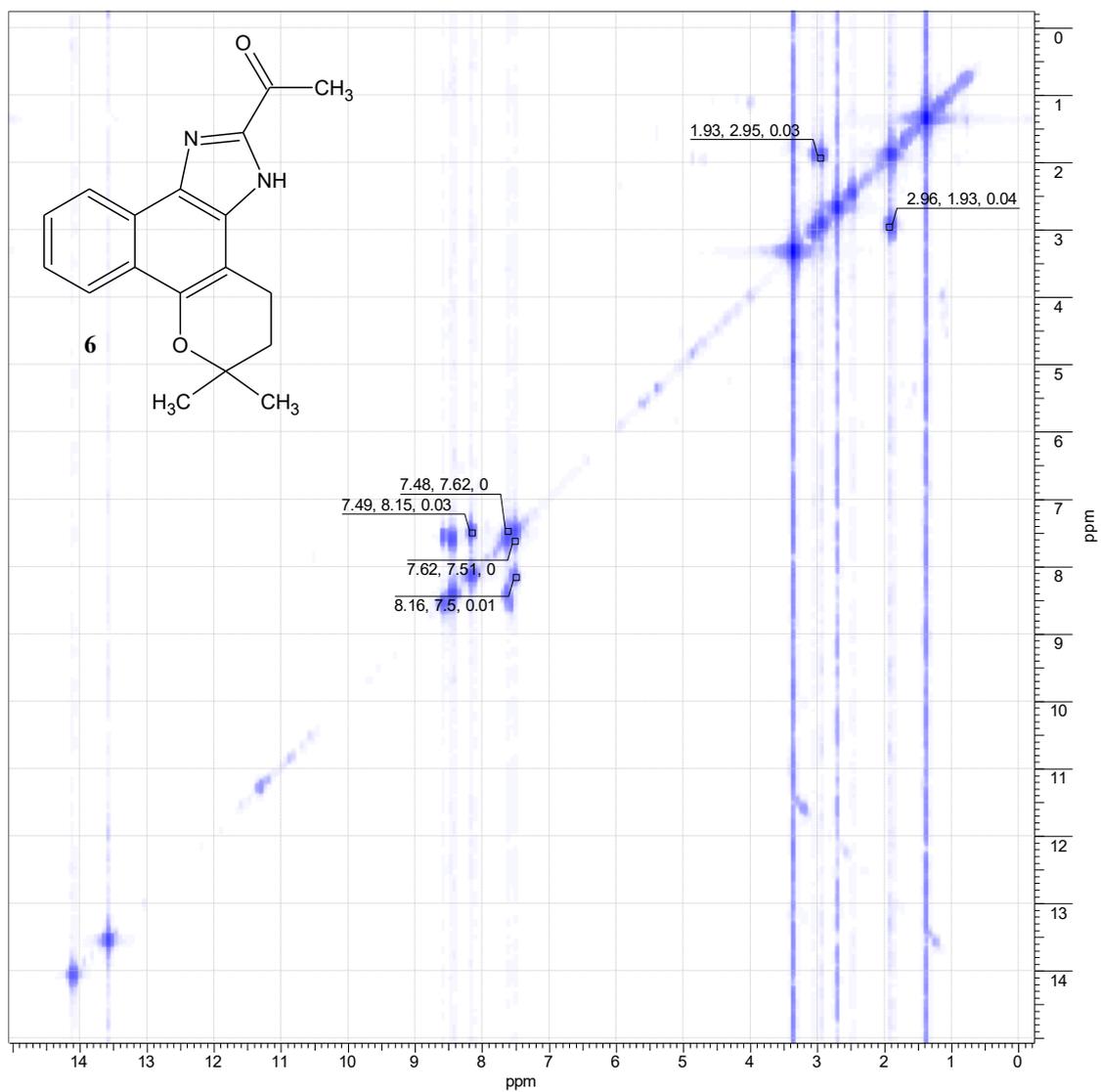
**Figura 121.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **6**.

**Tabela 10.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **6**.

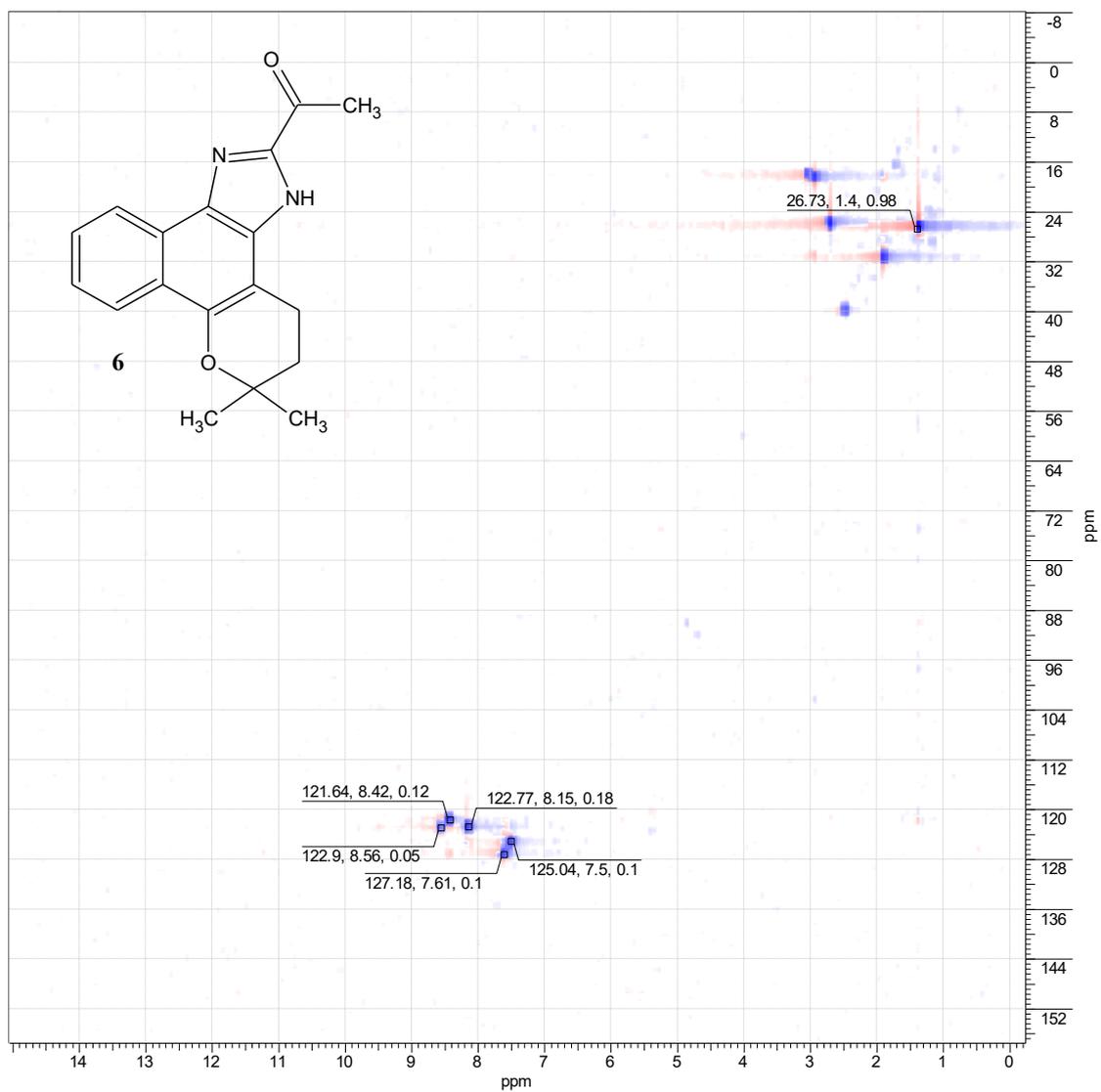
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	75.45	18 e 19	1.40 ( <i>s</i> )	26.87
3	1.92 ( <i>m</i> )	31.64	20	---	190.12
4	2.95 ( <i>m</i> )	18.89	22	2.71 ( <i>s</i> )	26.27
5	---	102,66			
6	---	147.58			
7	---	121,34			
8	---	125,58			
9	---	140,51			
11	---	146.40			
12	13,53 ( <i>s</i> )	---			
13	---	132,94			
14	8.14 ( <i>d</i> )	122.83			
15	7.49 ( <i>m</i> )	125,11			
16	7,61 ( <i>m</i> )	127,23			
17	8,42 ( <i>d</i> )	121,65			



**Figura 122.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **6**.



**Figura 123.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **6**.



**Figura 124.** HSQC (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6.

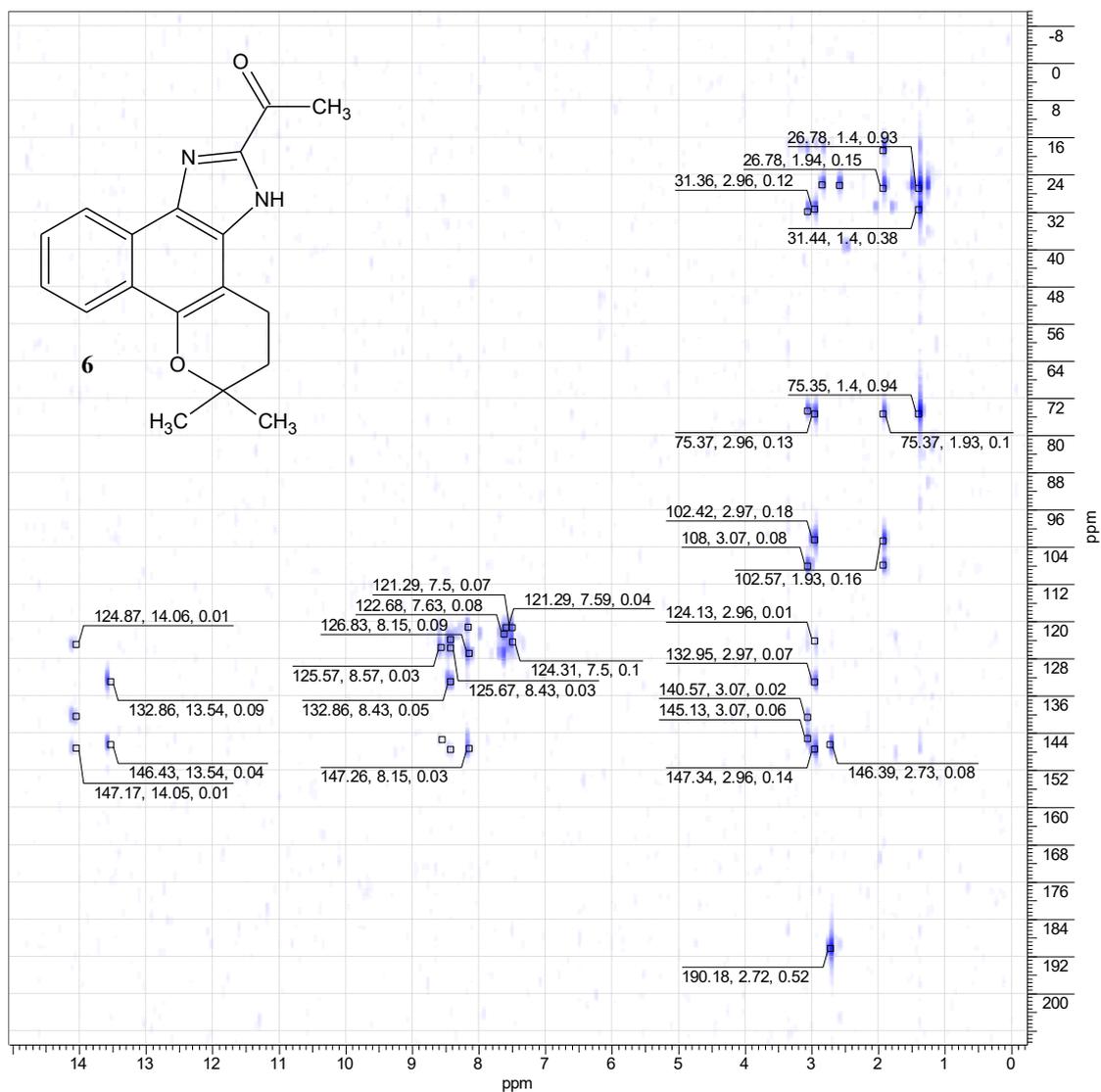
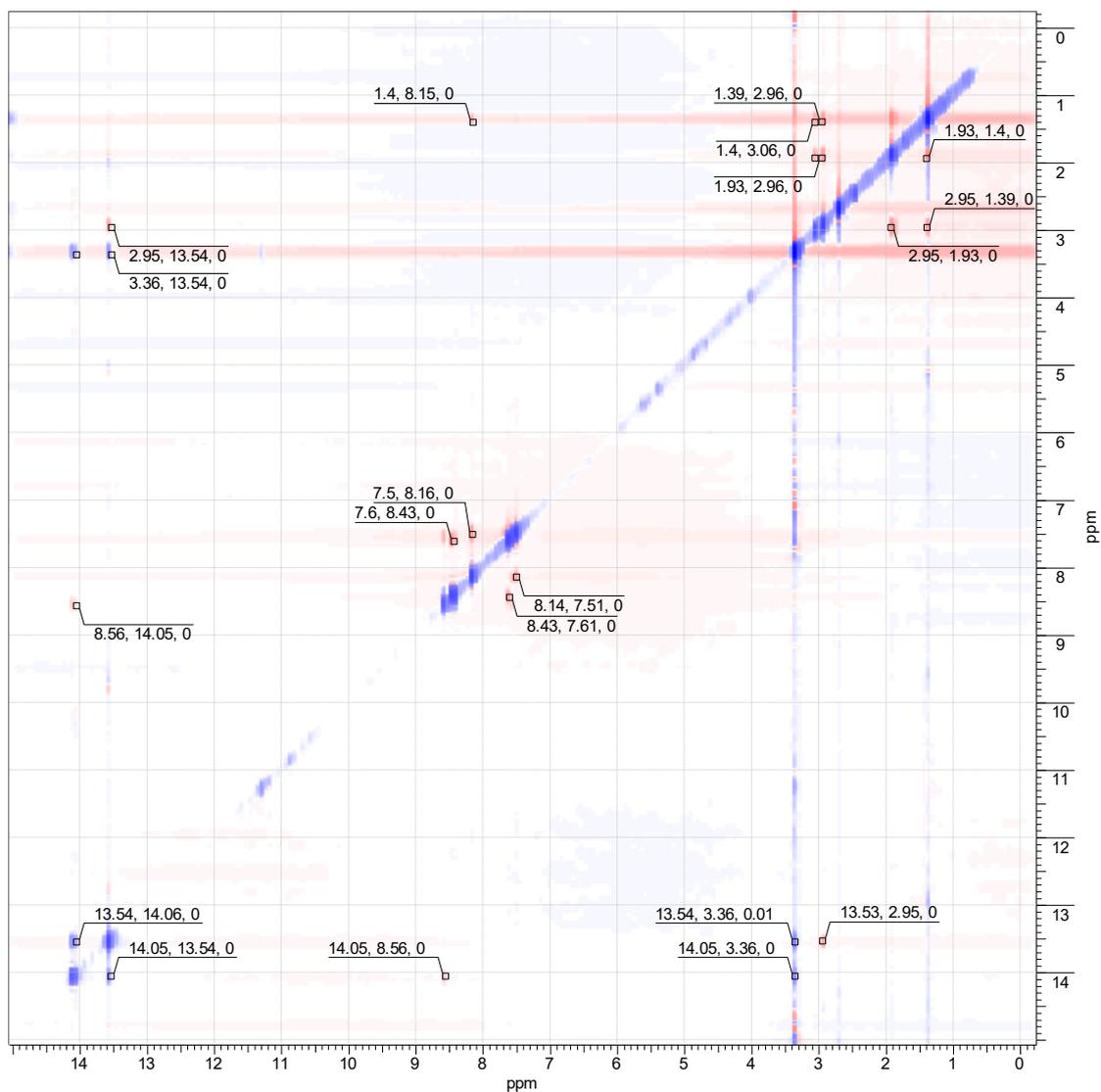
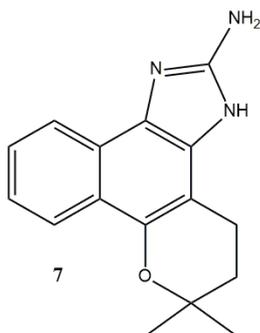


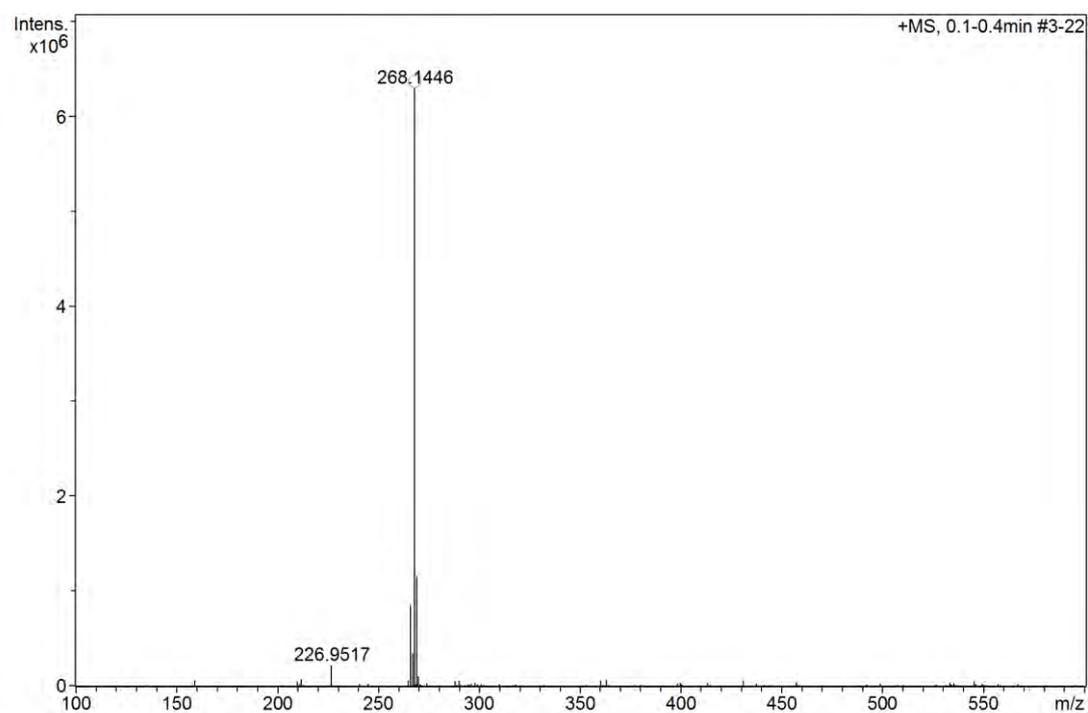
Figura 125. HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 6.



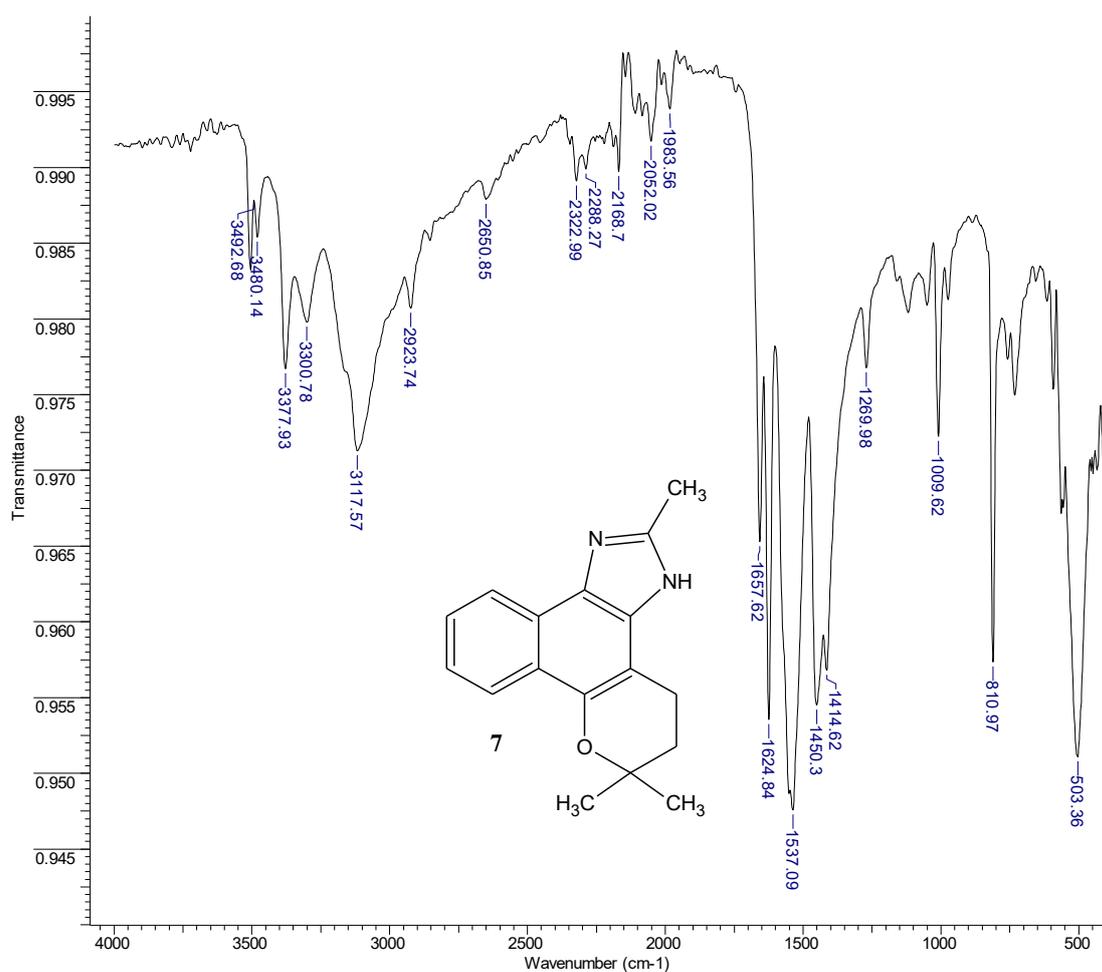
**Figura 126.** NOESY (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **6**.

### 7.8. Composto 7

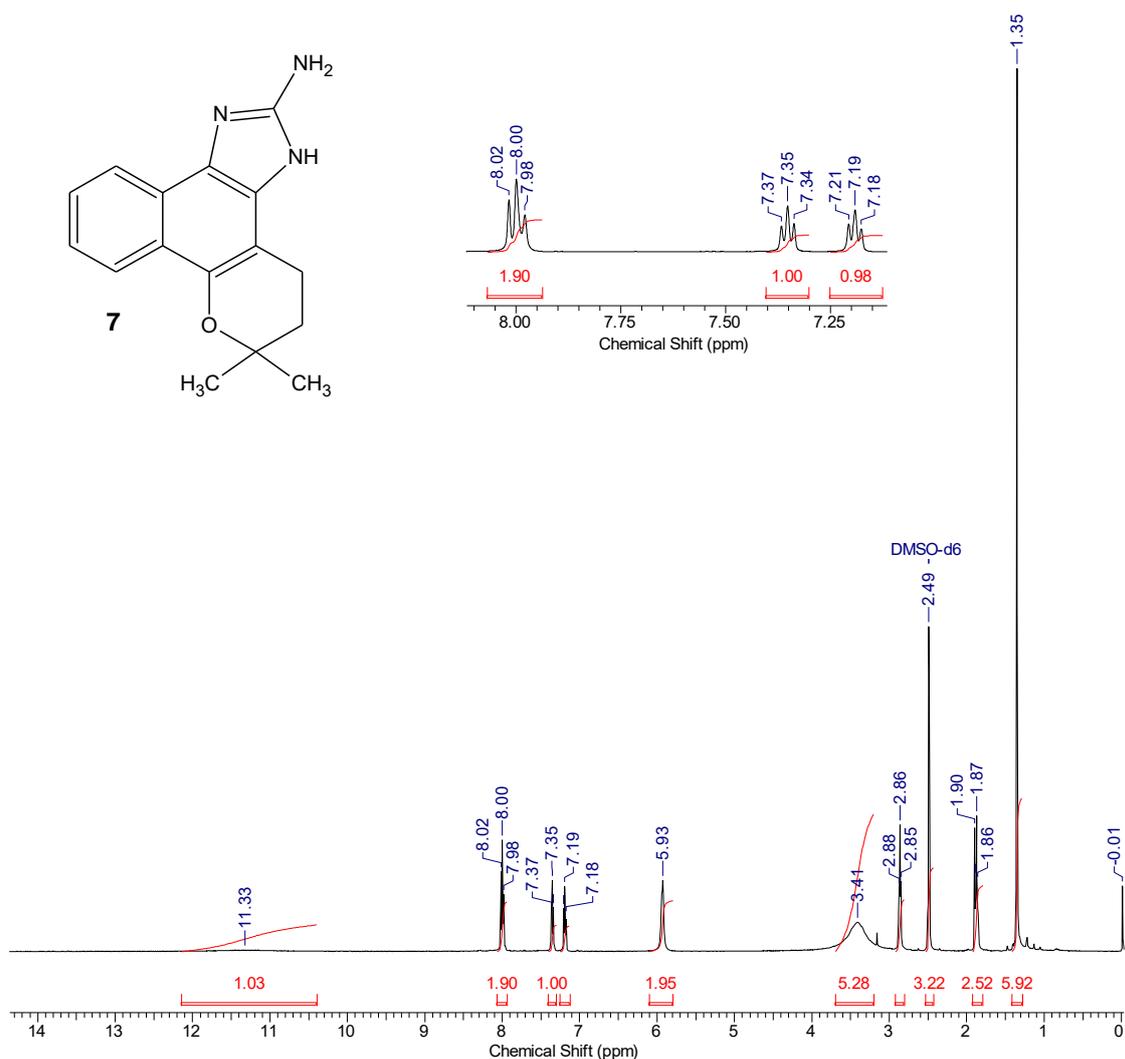




**Figura 127.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **7**.



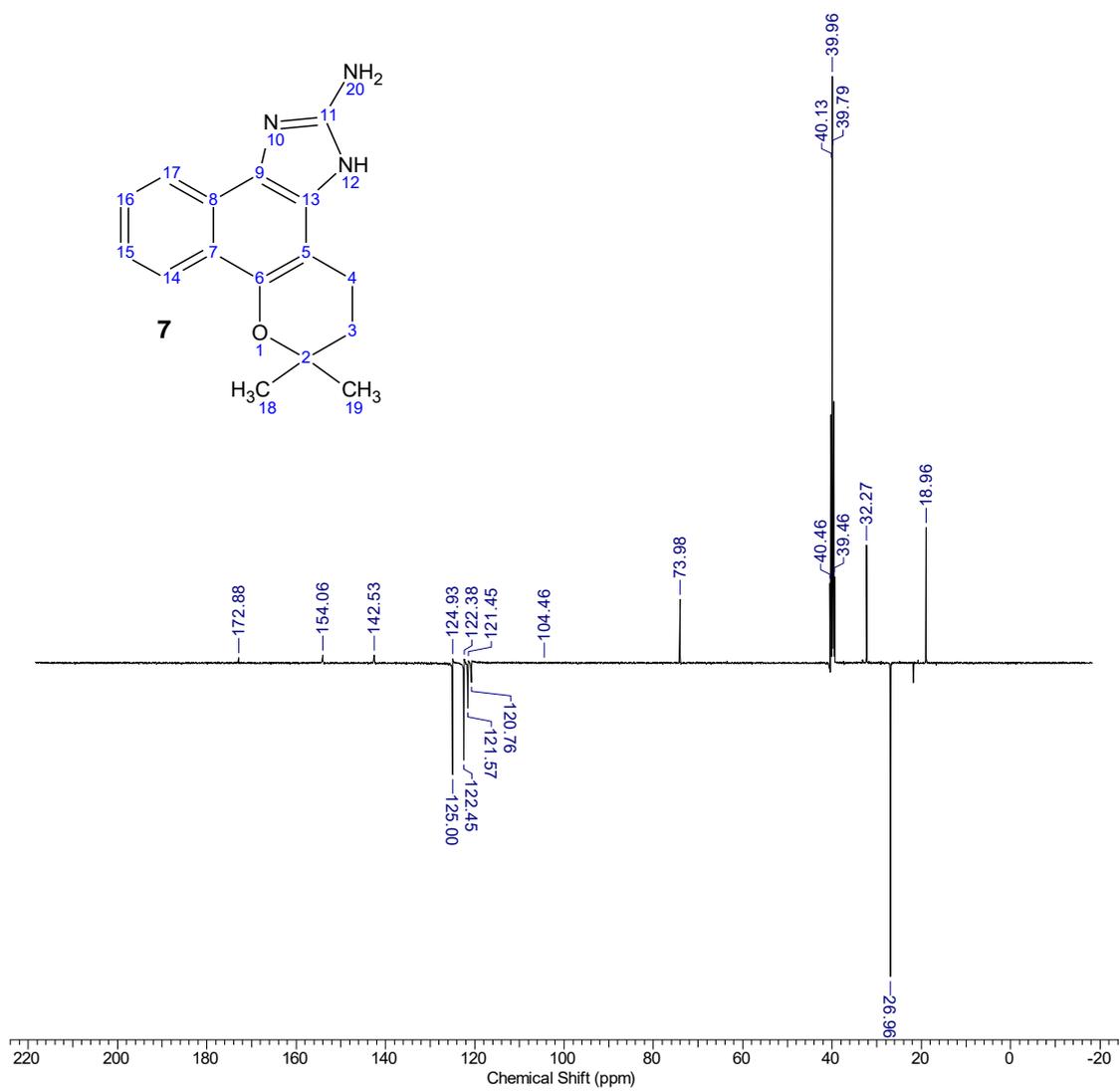
**Figura 128.** Espectro de FTIR-ATR do composto **7**.



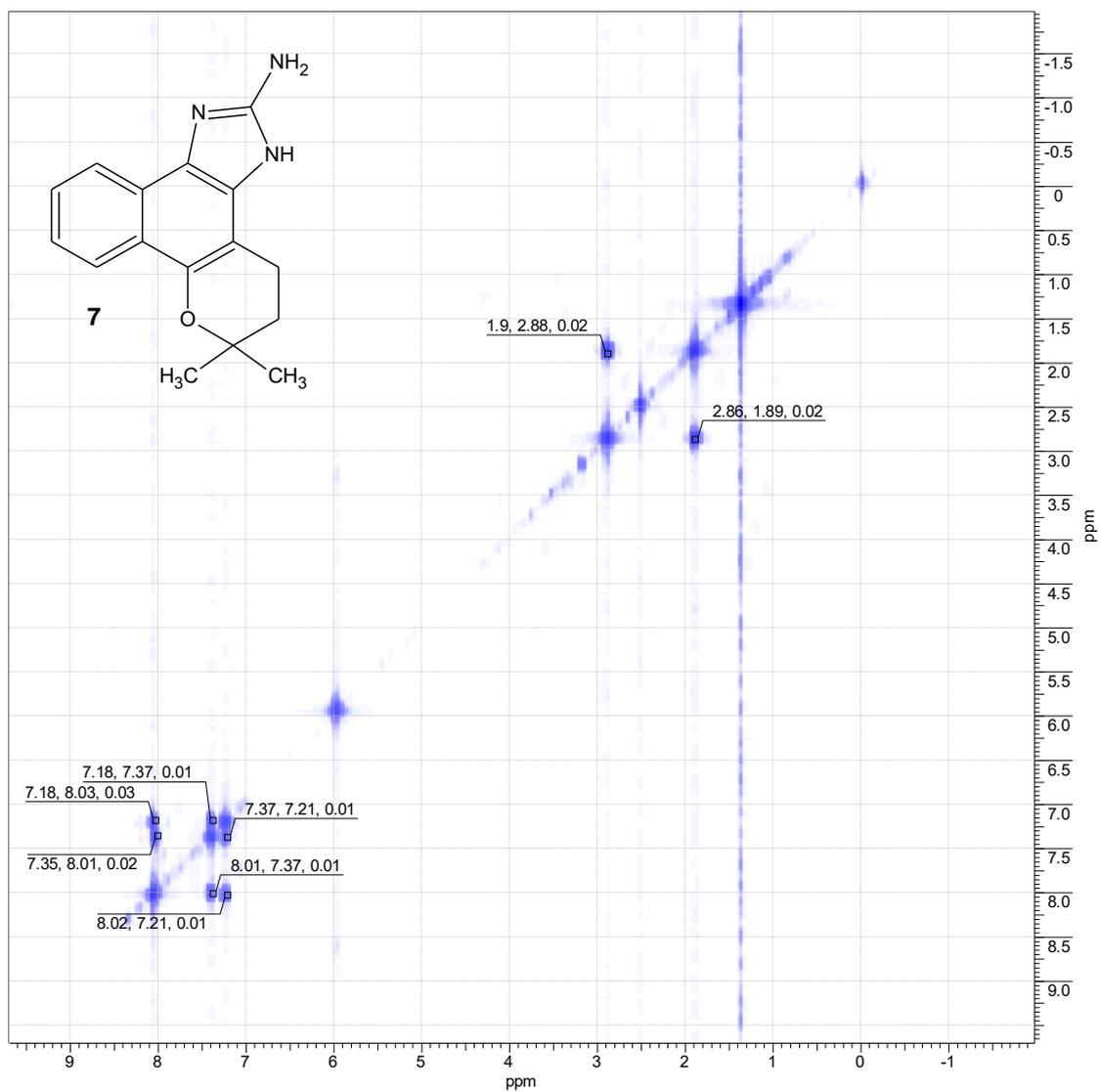
**Figura 129.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **7** e ampliação da região de  $\delta$  7,1 a 8,2 ppm.

**Tabela 11.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **7**.

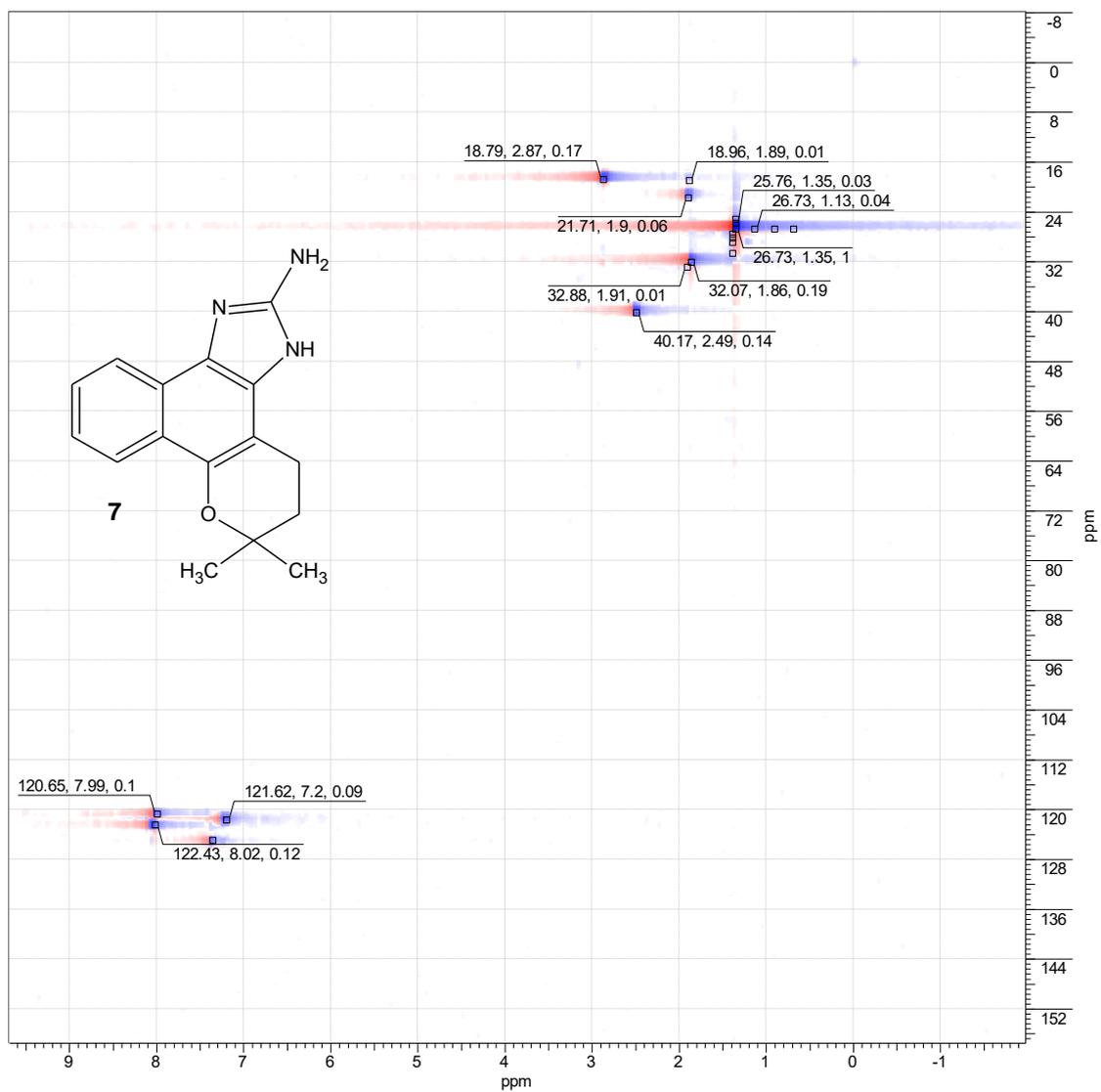
C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	73,98	16	7,19 ( <i>t</i> )	121,57
3	1,87 ( <i>t</i> )	32,27	17	8,0 ( <i>d</i> )	122,45
4	2,86 ( <i>t</i> )	18,96	18 e 19	1,35 ( <i>s</i> )	26,96
5	---	104,46	20	5,93 ( <i>s</i> )	---
6	---	142,53	---	---	---
7	---	122,38	---	---	---
8	---	121,45	---	---	---
9	---	154,06	---	---	---
11	---	172,88	---	---	---
12	---	---	---	---	---
13	---	124,93	---	---	---
14	8,0 ( <i>d</i> )	120,76	---	---	---
15	7,35 ( <i>t</i> )	125,00	---	---	---



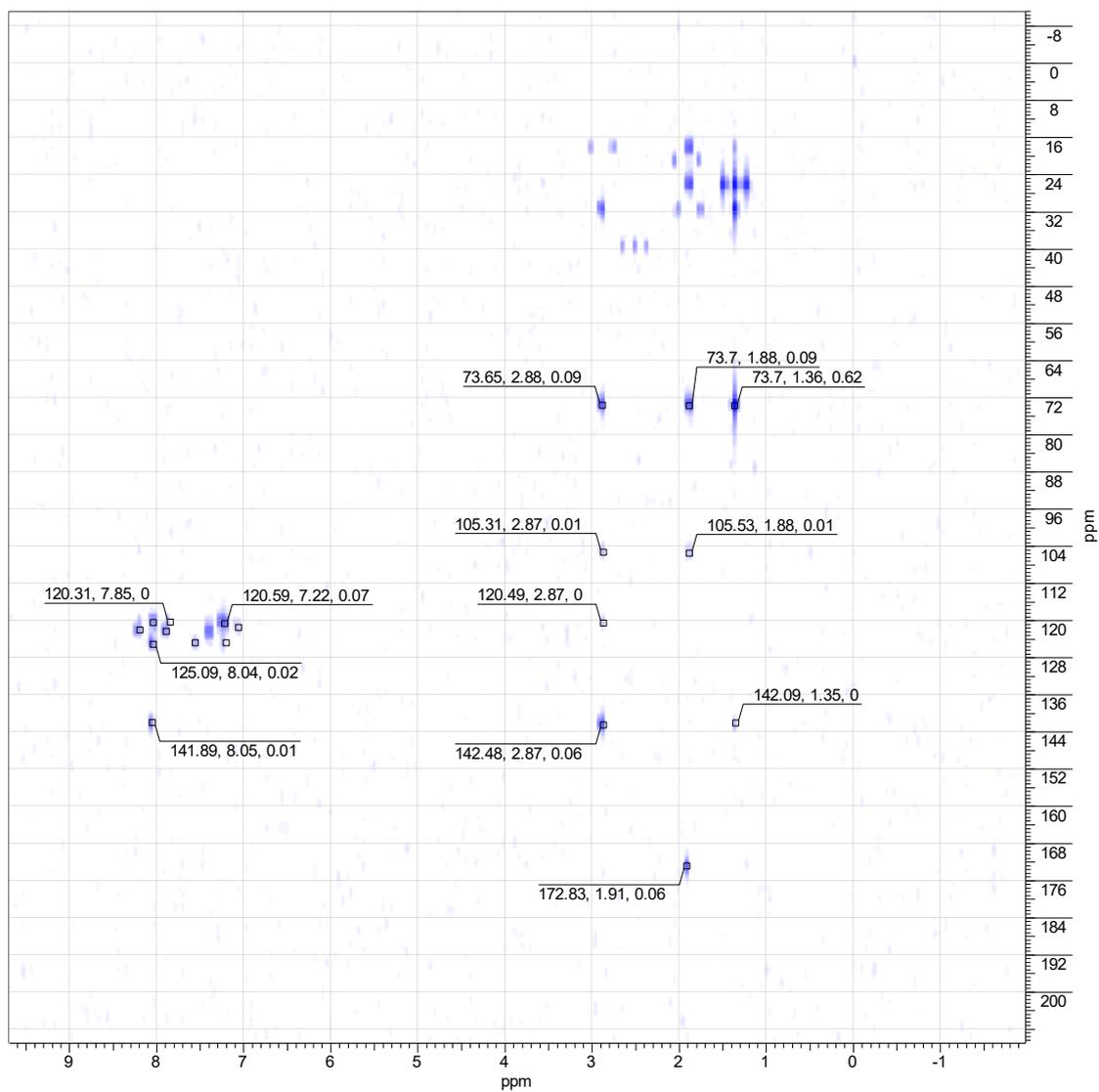
**Figura 130.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 7.



**Figura 131.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 7.

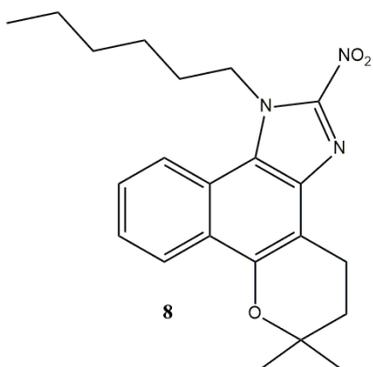


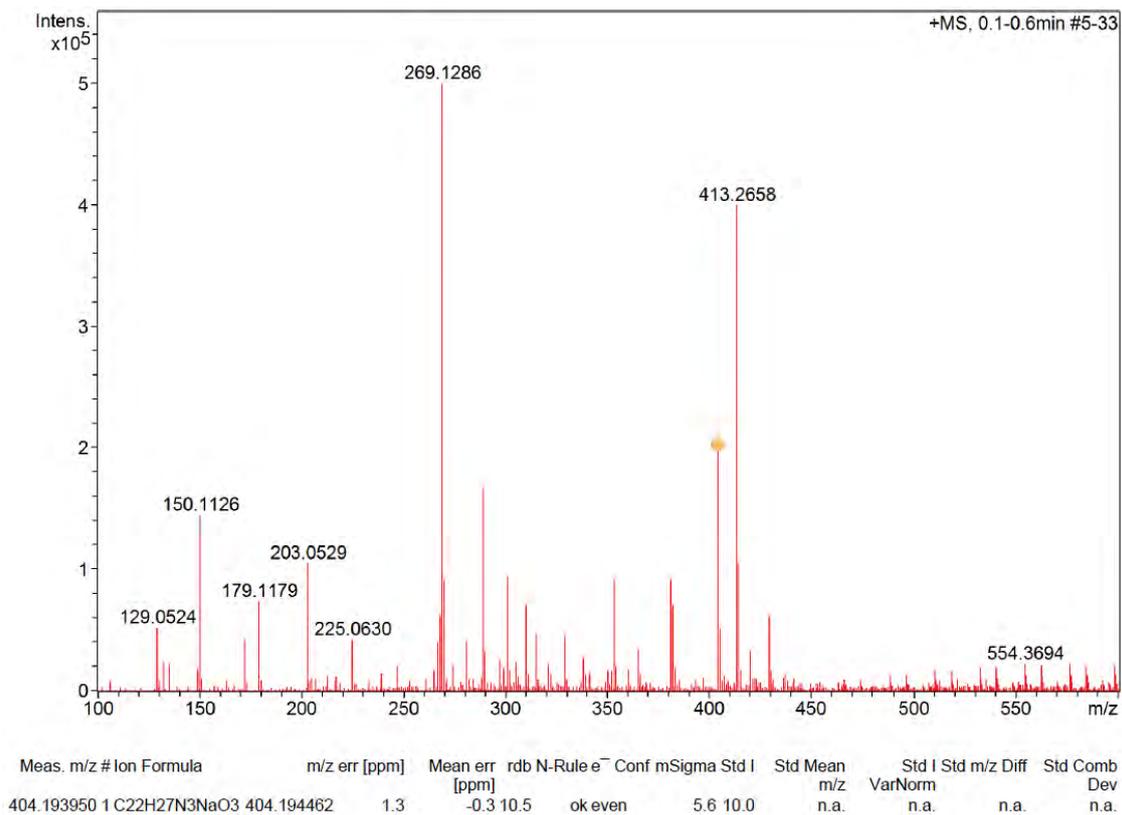
**Figura 132.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 7.



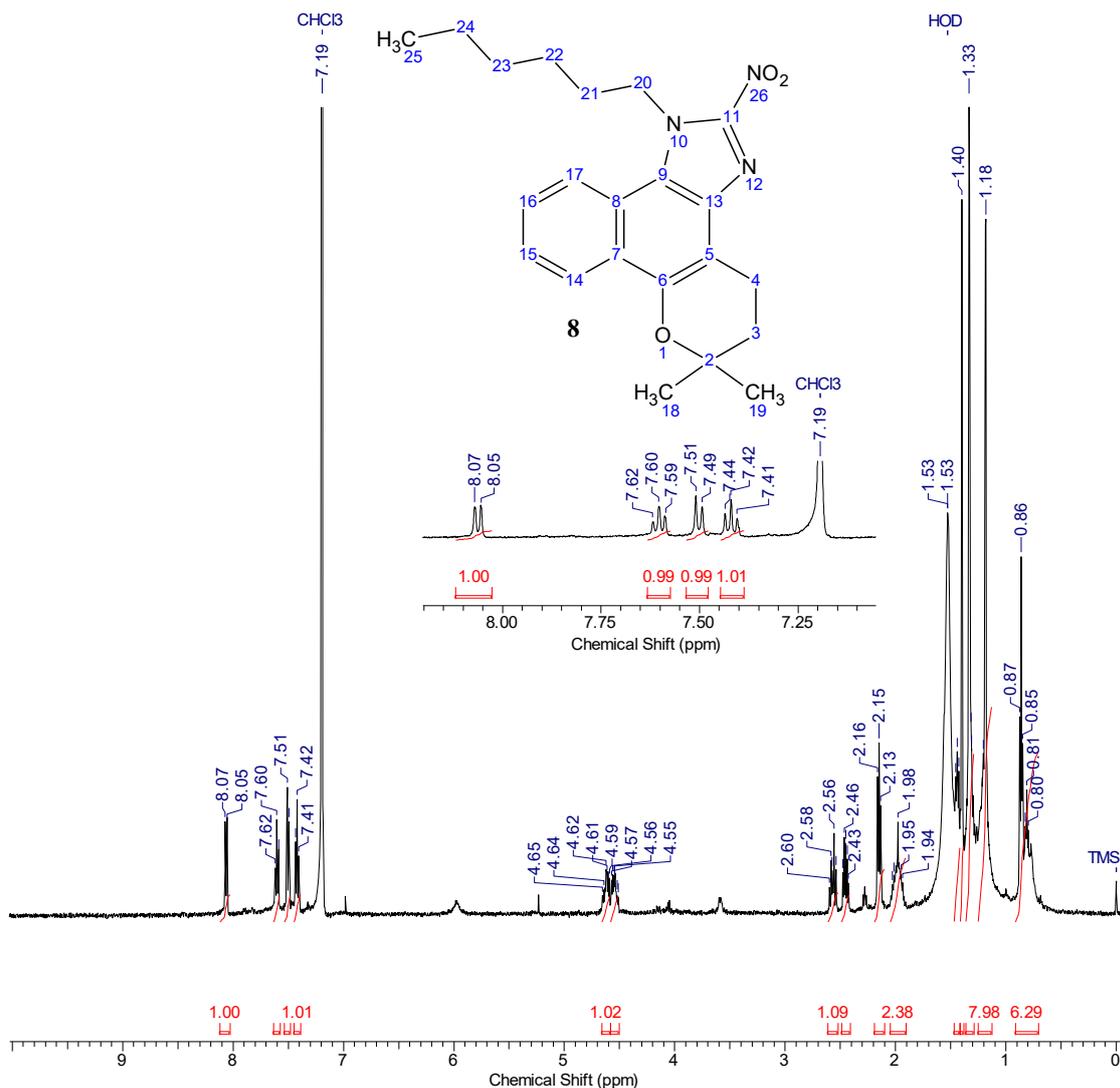
**Figura 133.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **7**.

### 7.9. Composto **8**





**Figura 134.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto **8**.

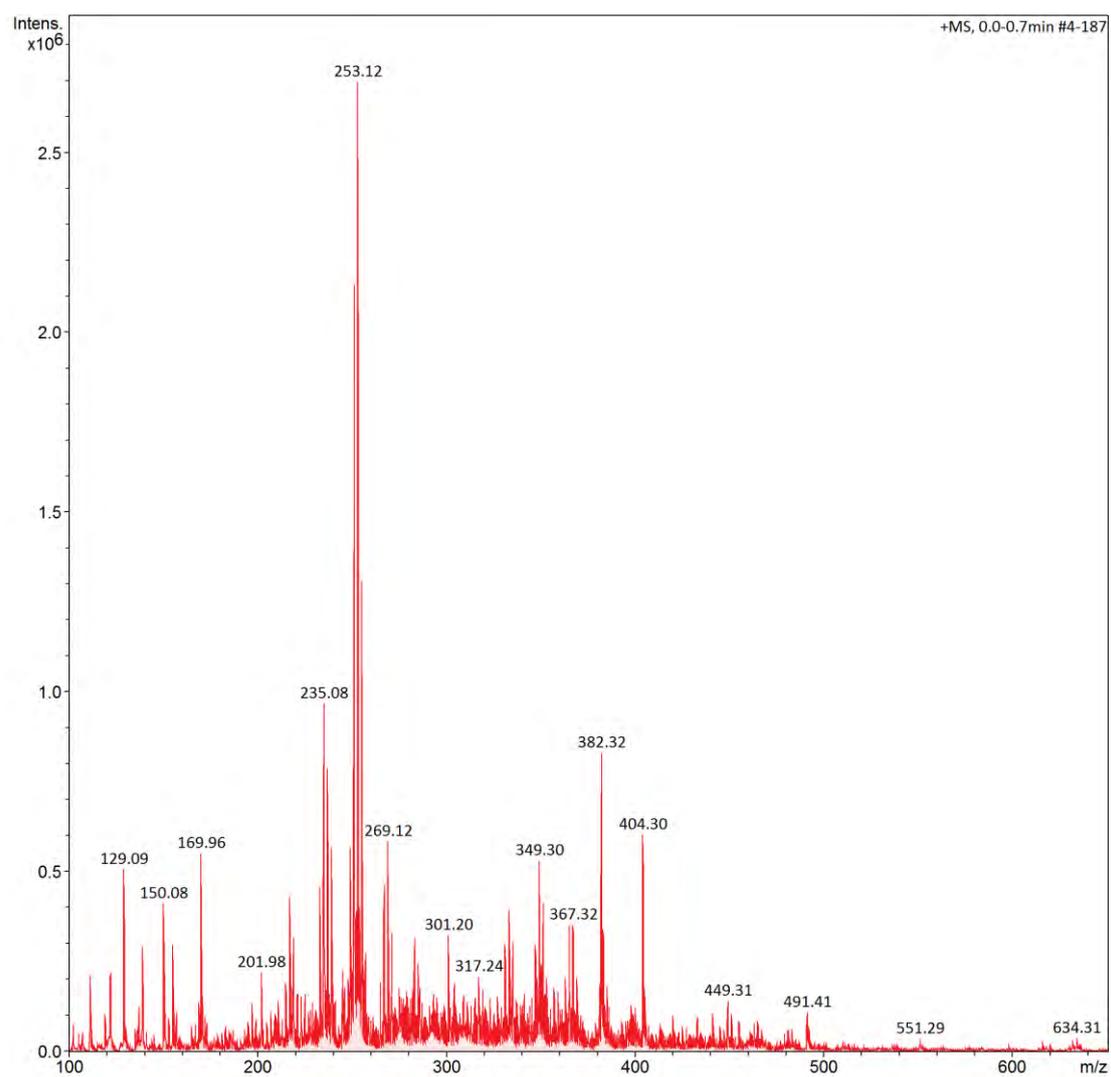
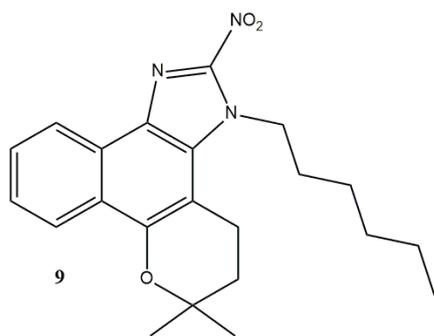


**Figura 135.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8**.

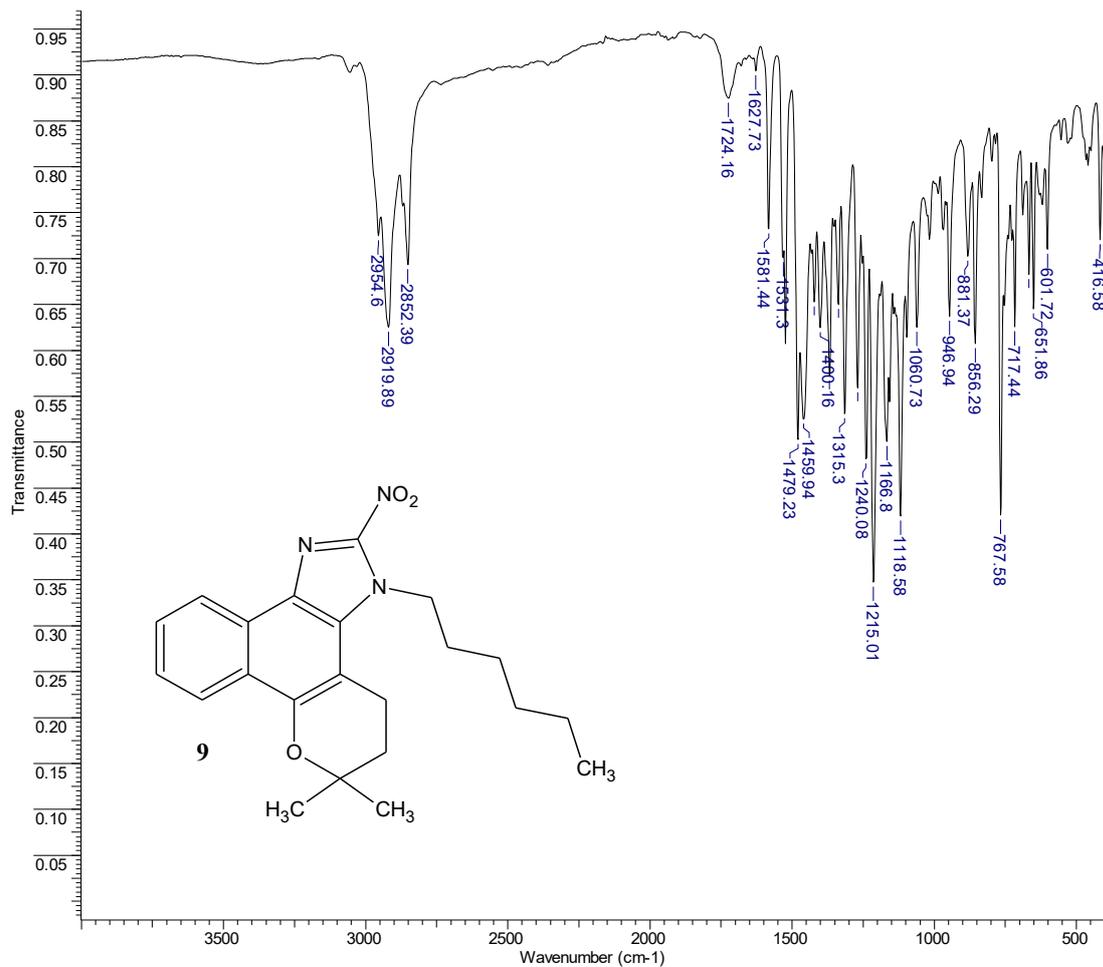
**Tabela 12.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **8**.

C	δH (ppm)	C	δH (ppm)
2	---	20	4,55/4,62
3	2,15	21	1,98
4	2,45/2,56	22	1,44
5	---	23	1,40
6	---	24	1,18
7	---	25	0,86
8	---	---	---
9	---	---	---
11	---	---	---
13	---	---	---
14	7,50	---	---
15	7,60	---	---
16	7,42	---	---
17	8,06	---	---
18 e 19	1,33	---	---

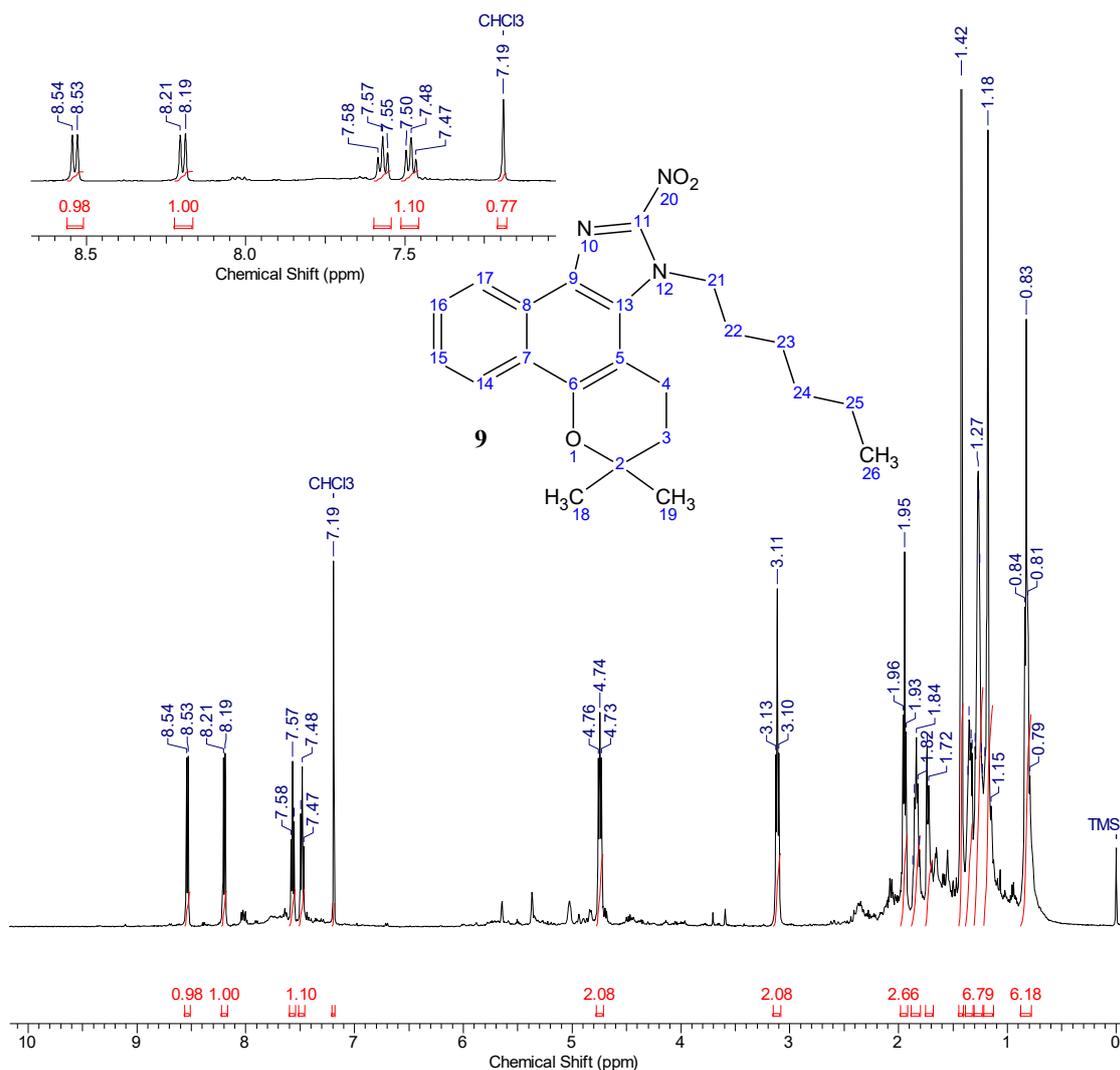
### 7.10. Composto 9



**Figura 136.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto 9.



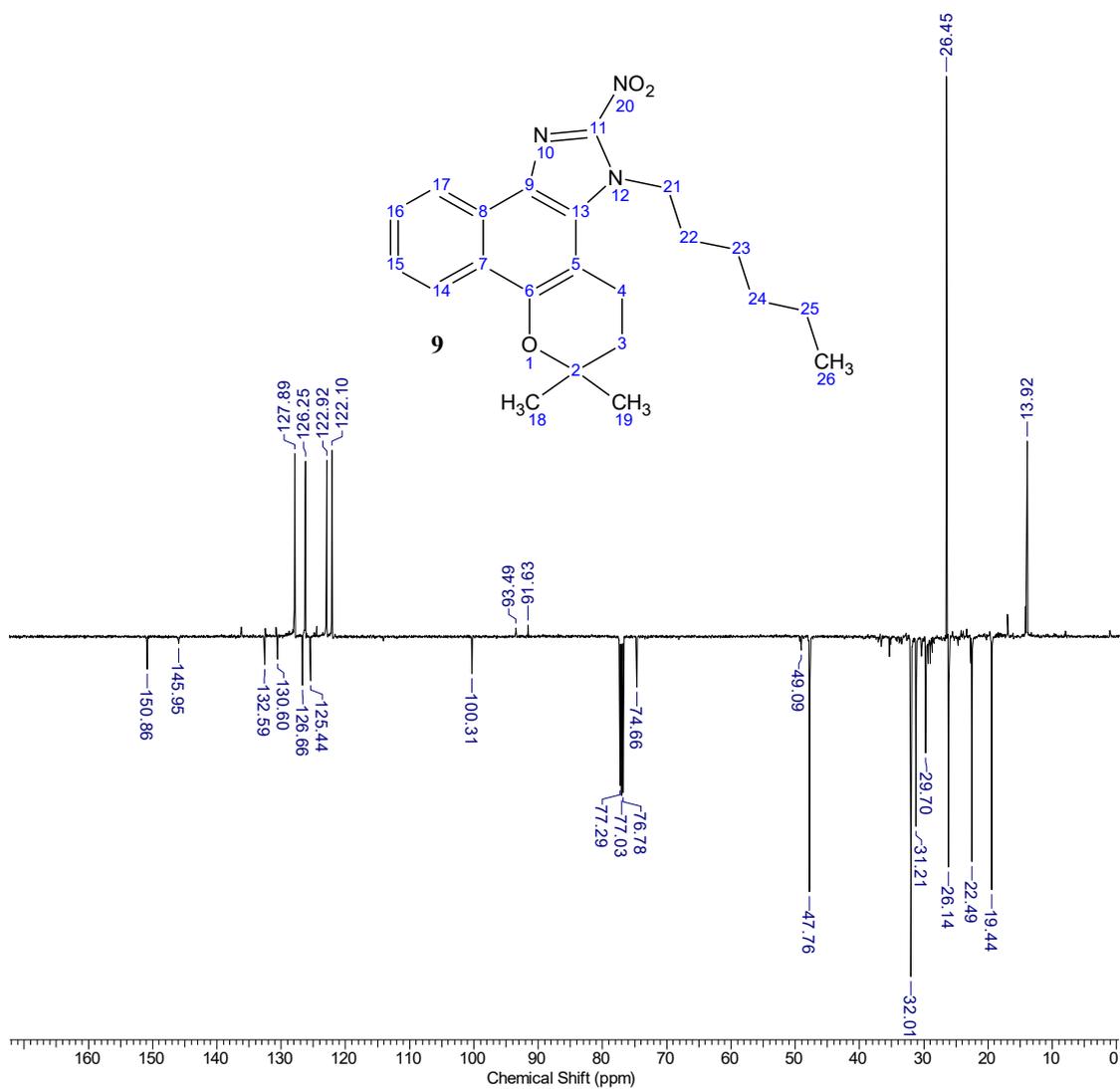
**Figura 137.** Espectro de FTIR-ATR do composto **9**.



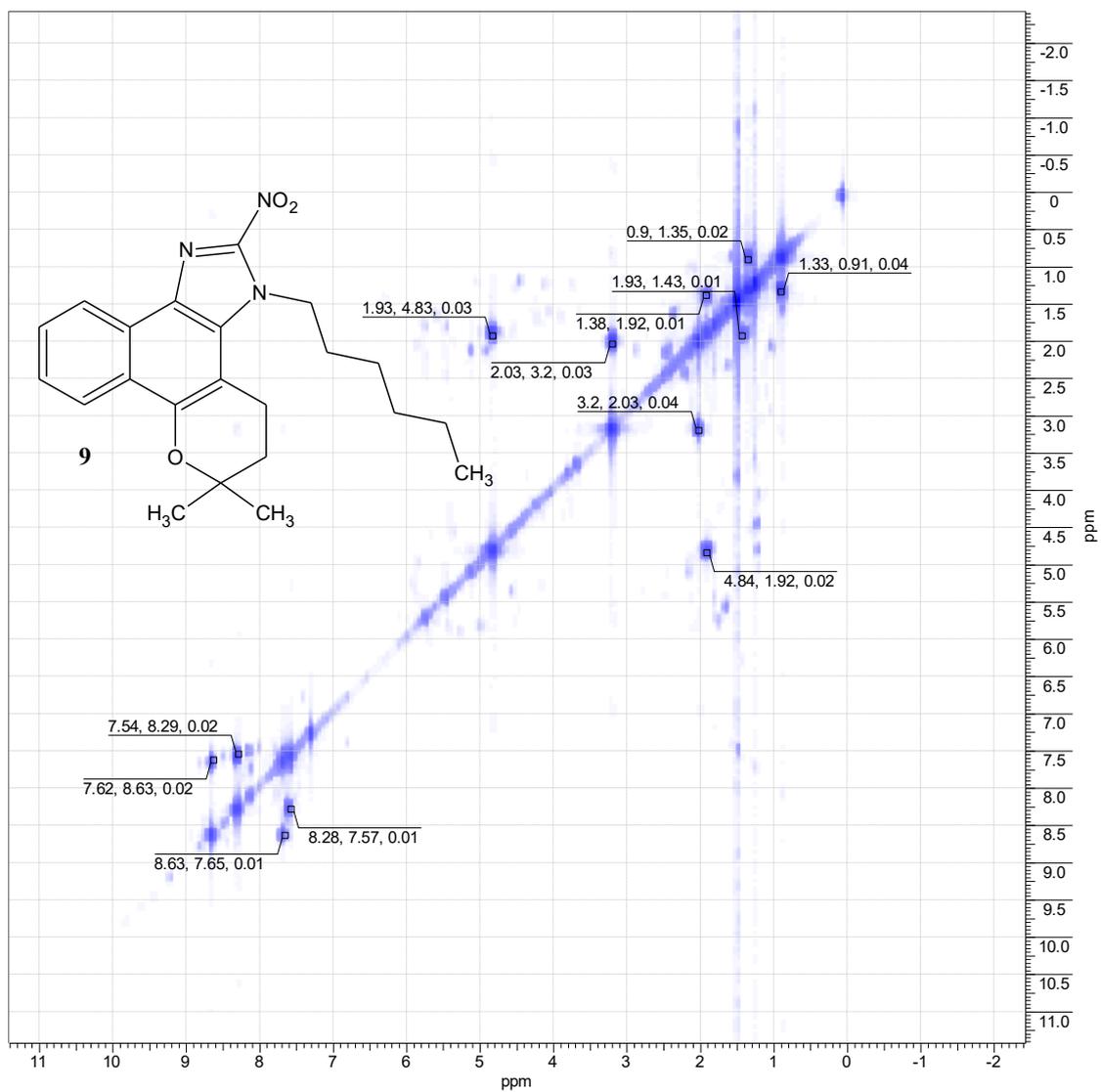
**Figura 138.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **9**.

**Tabela 13.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **9**.

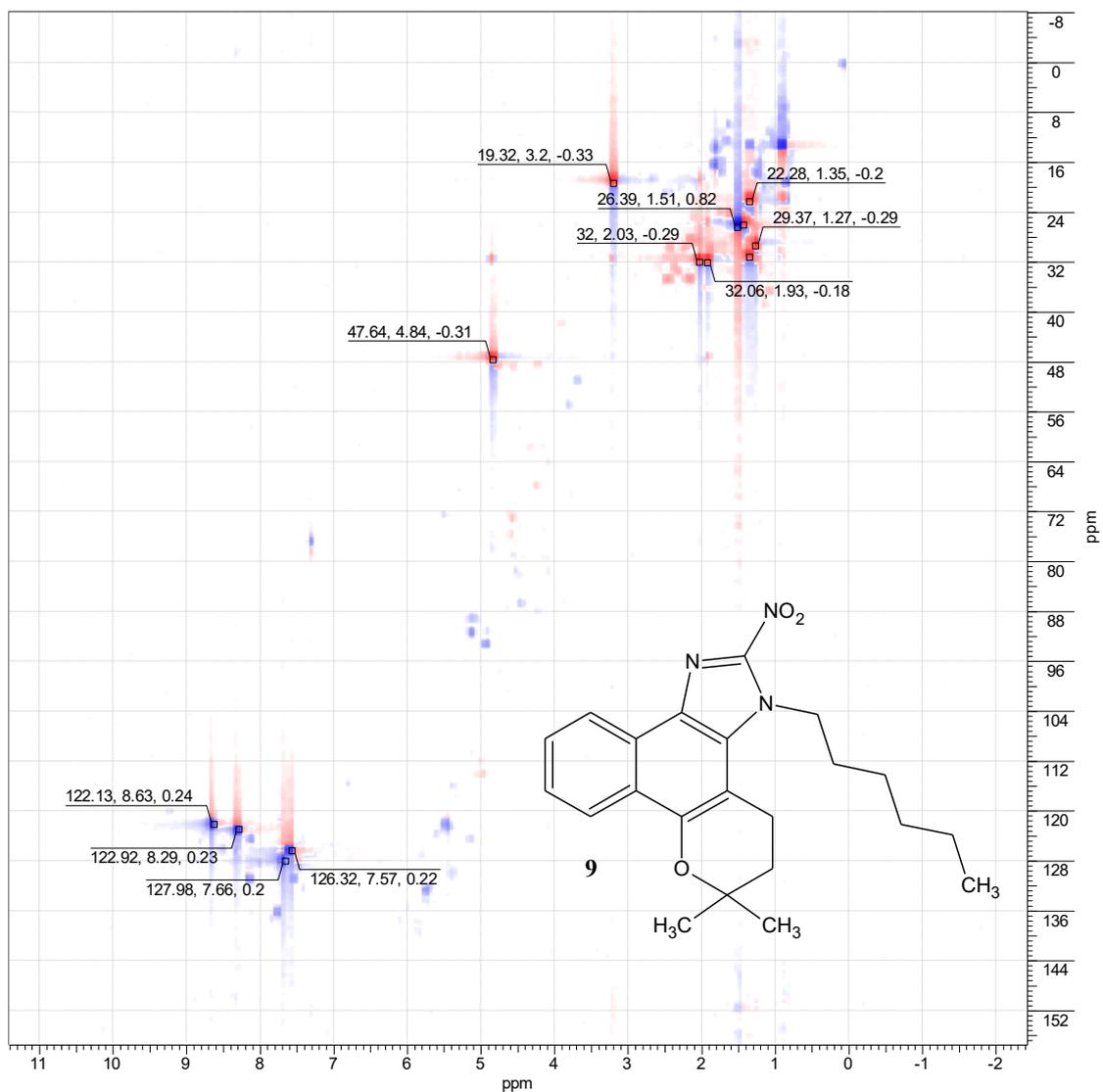
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	74,66	20	4,74 ( <i>t</i> )	47,76
3	1,95	32,03	21	1,84 ( <i>qui</i> )	32,01
4	3,11	19,44	22	1,26 ( <i>m</i> )	31,21
5	---	100,31	23	1,35 ( <i>m</i> )	26,14
6	---	150,86	24	1,26 ( <i>m</i> )	29,70
7	---	125,44	25	1,18 ( <i>m</i> )	22,49
8	---	126,66	26	0,83 ( <i>t</i> )	13,92
9	---	130,60	---	---	---
11	---	145,95	---	---	---
13	---	132,64	---	---	---
14	8,20 ( <i>d</i> )	122,92	---	---	---
15	7,48 ( <i>t</i> )	126,25	---	---	---
16	7,57 ( <i>t</i> )	127,89	---	---	---
17	8,53 ( <i>d</i> )	122,10	---	---	---
18 e 19	1,42 ( <i>s</i> )	26,45	---	---	---



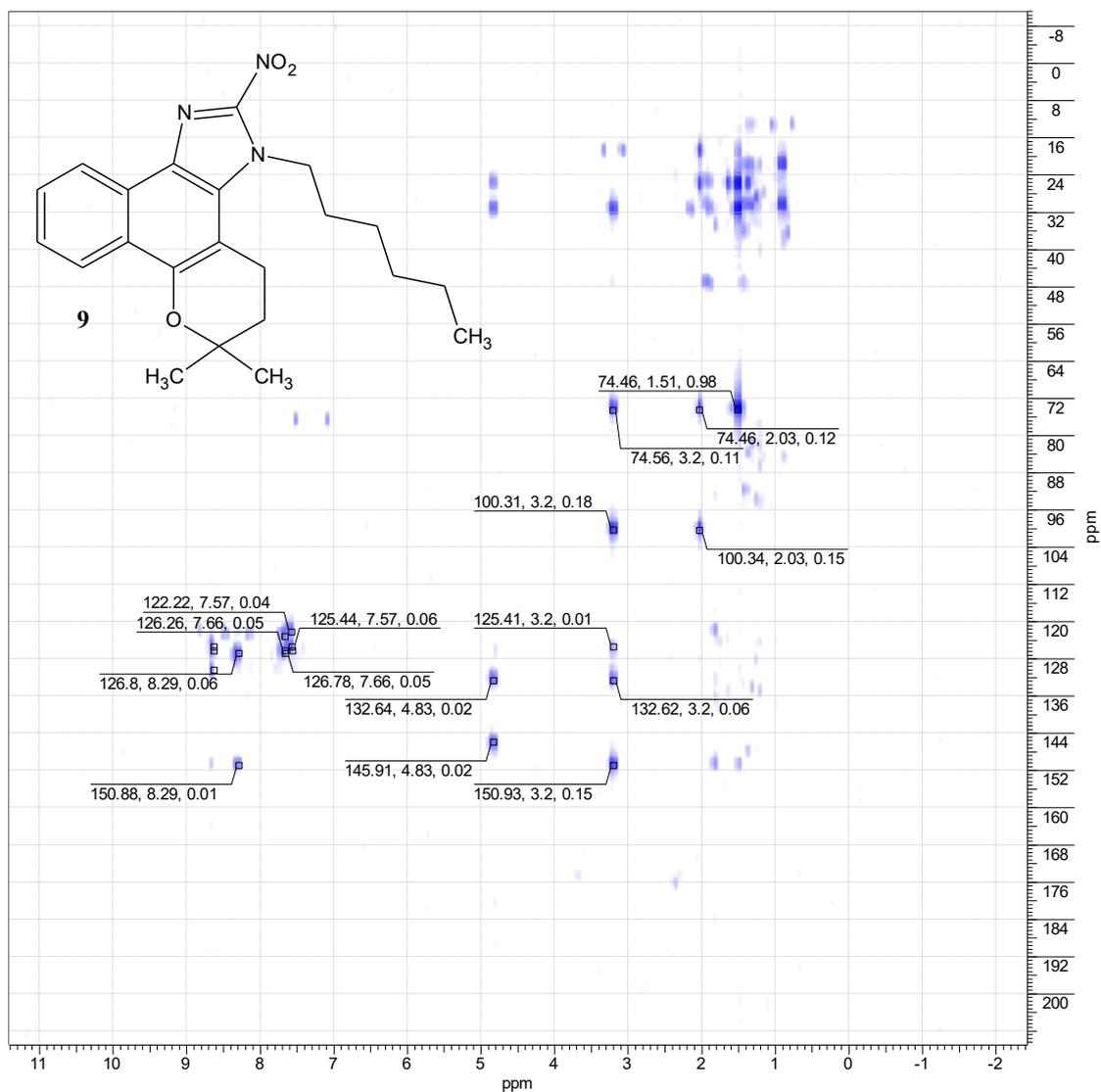
**Figura 139.** DEPTQ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **9**.



**Figura 140.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9**.

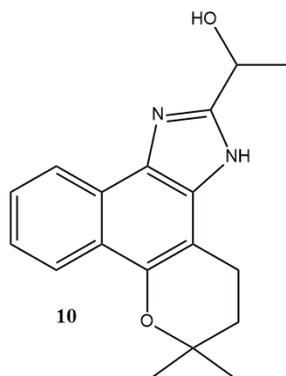


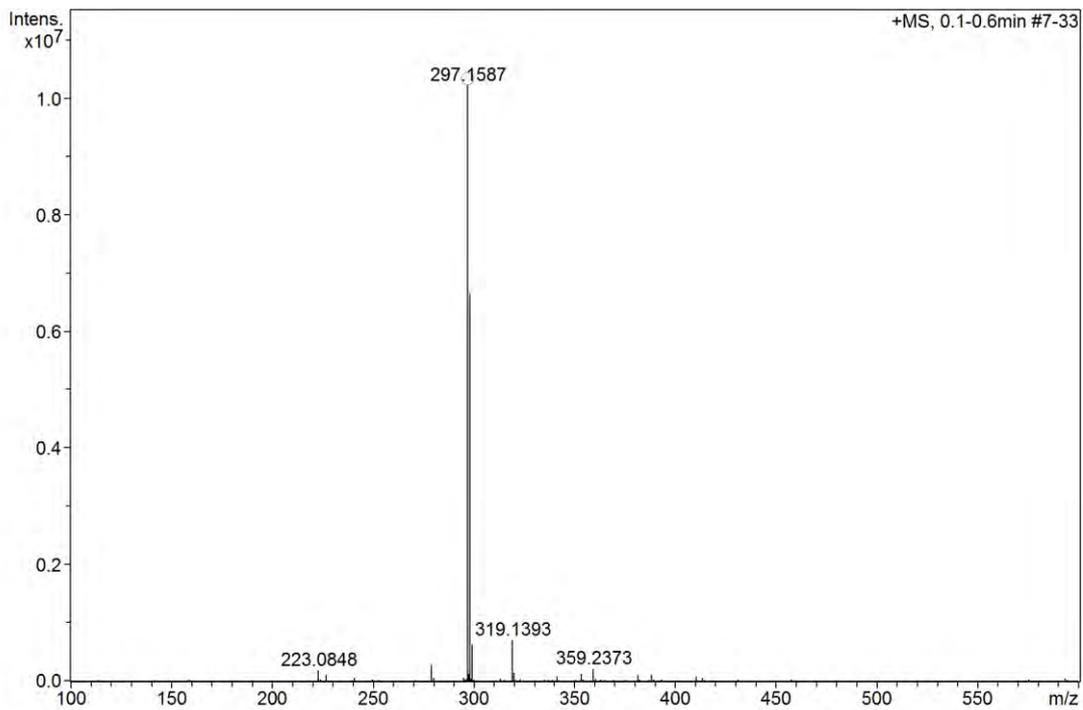
**Figura 141.** HSQC (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **9**.



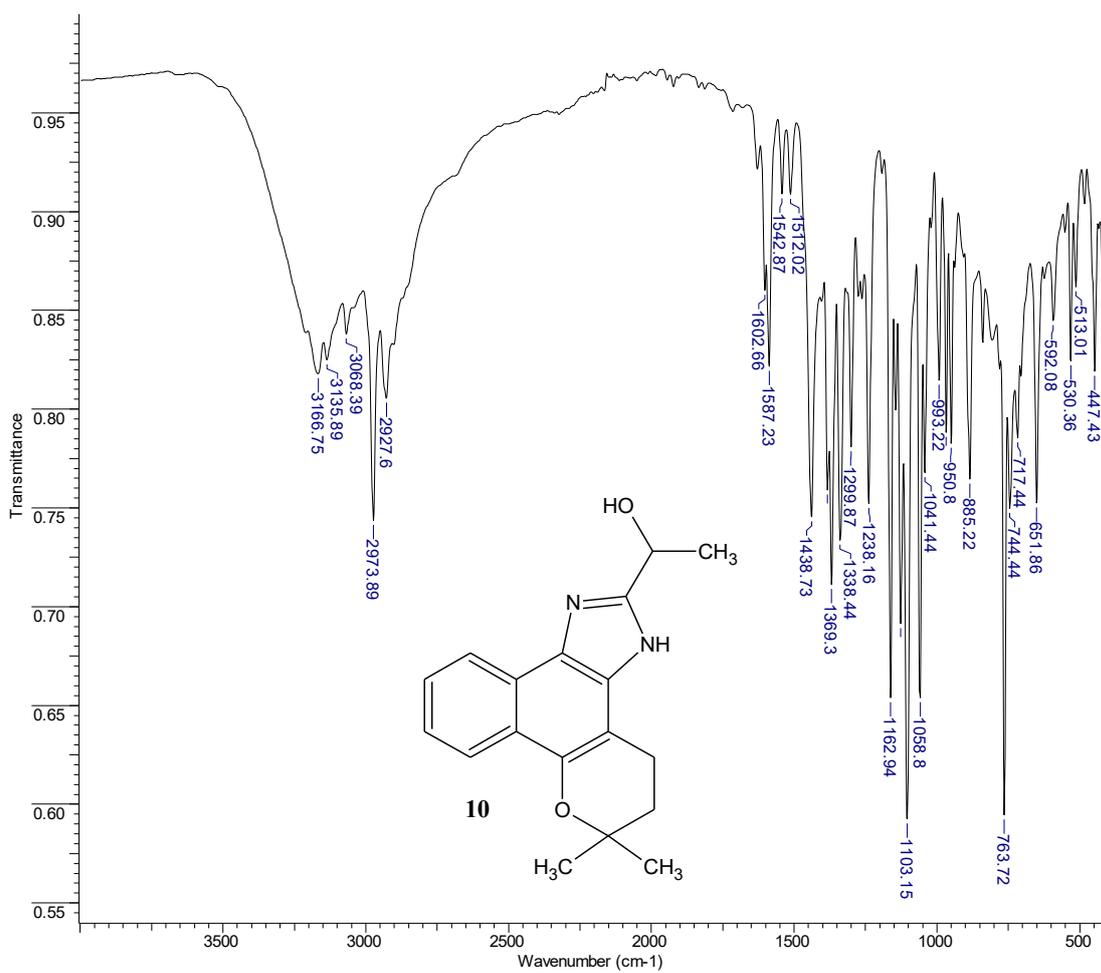
**Figura 142.** HMBC (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **9**.

### 7.11. Composto **10**

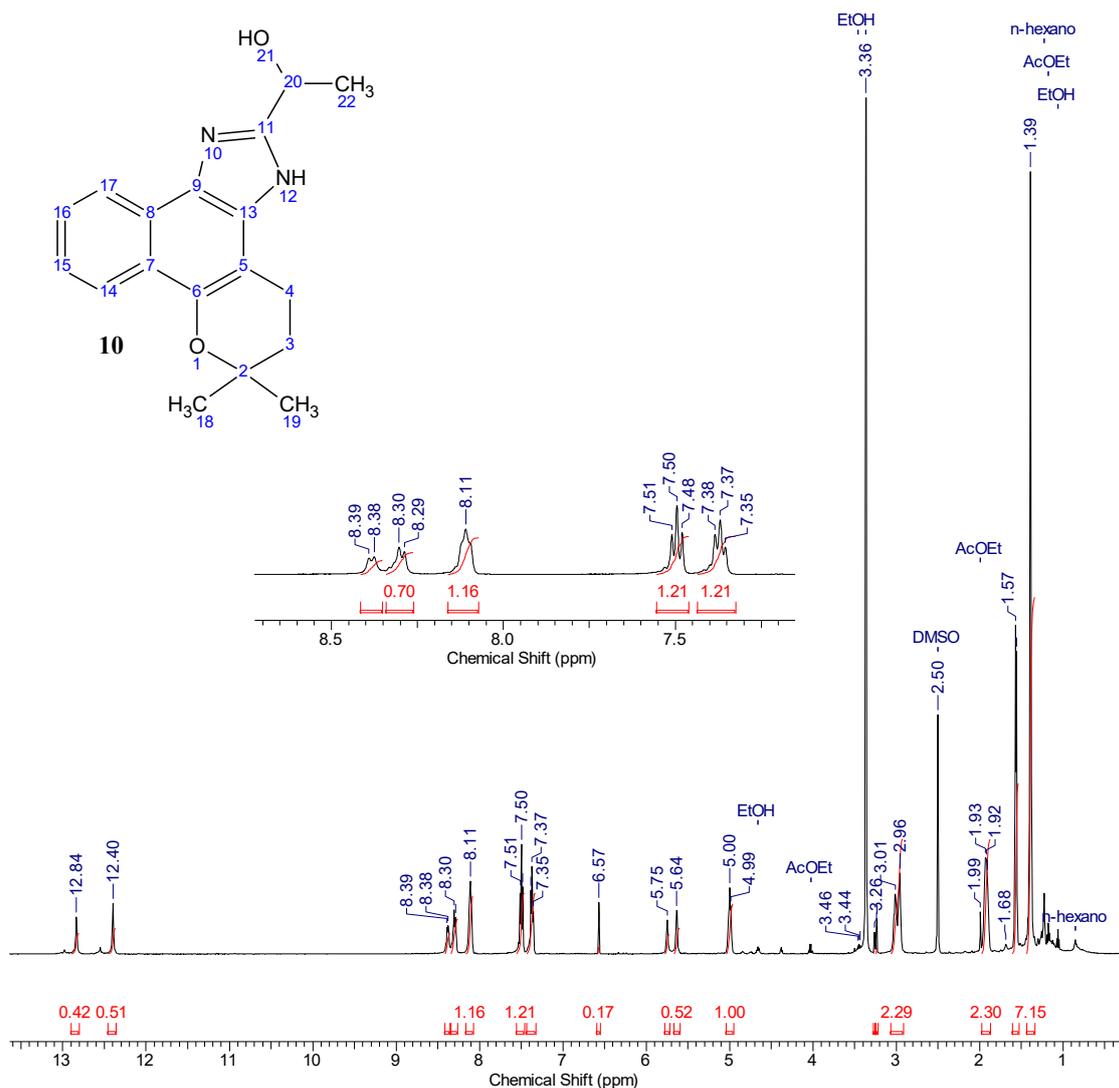




**Figura 143.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **10**.



**Figura 144.** Espectro de FTIR-ATR do composto **10**.



**Figura 145.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **10**.

**Tabela 14.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **10**.

C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	74.05	15	7.37 ( <i>t</i> )	122.79
3	1.92 ( <i>m</i> )	31.50	16	7.50 ( <i>t</i> )	125.50
4	2,96 ( <i>m</i> )	18.73	17	8.30 ( <i>d</i> )	120.92
5	---	102.06	18 e 19	1.39 ( <i>s</i> )	26.43
6	---	143.72	20	5,00 ( <i>m</i> )	63.80
7	---	120.7	21	5.63 ( <i>d</i> )	---
8	---	122.27	22	1.57 ( <i>d</i> )	23.05
9	---	129,95	---	---	---
11	---	154.65	---	---	---
12	12.84 ( <i>s</i> )	---	---	---	---
13	---	138.9	---	---	---
14	8.11 ( <i>m</i> )	121.99	---	---	---

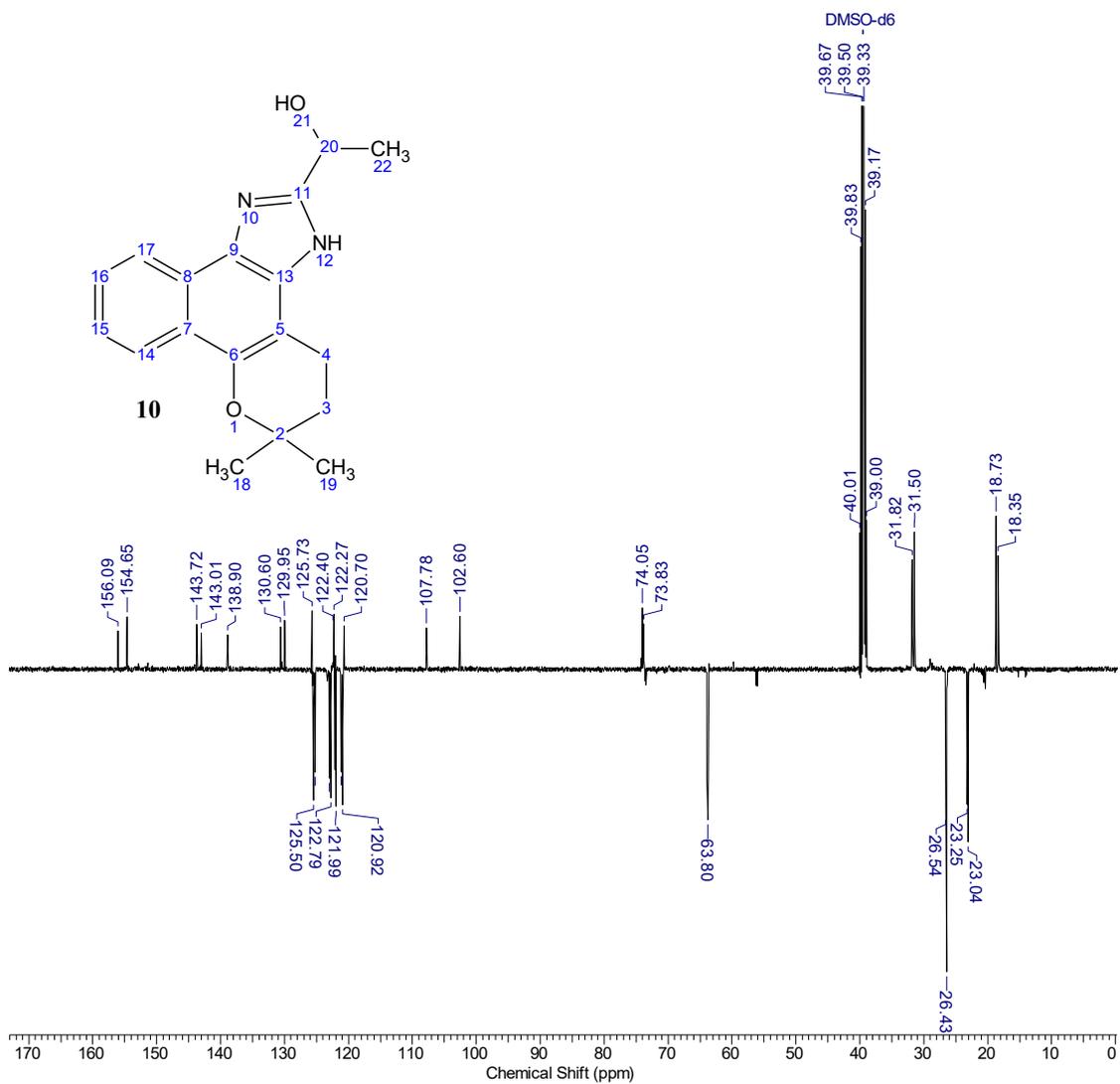
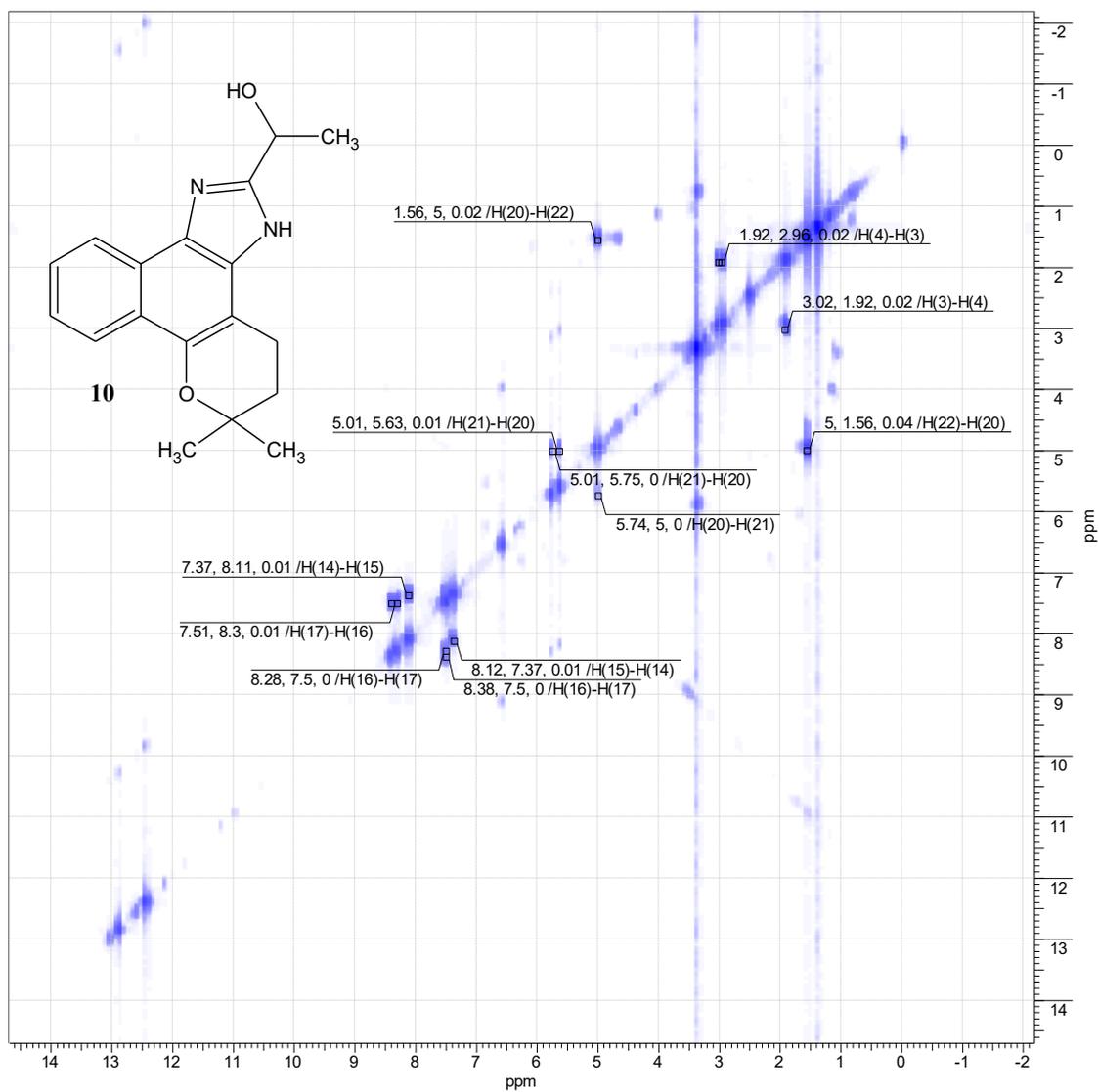
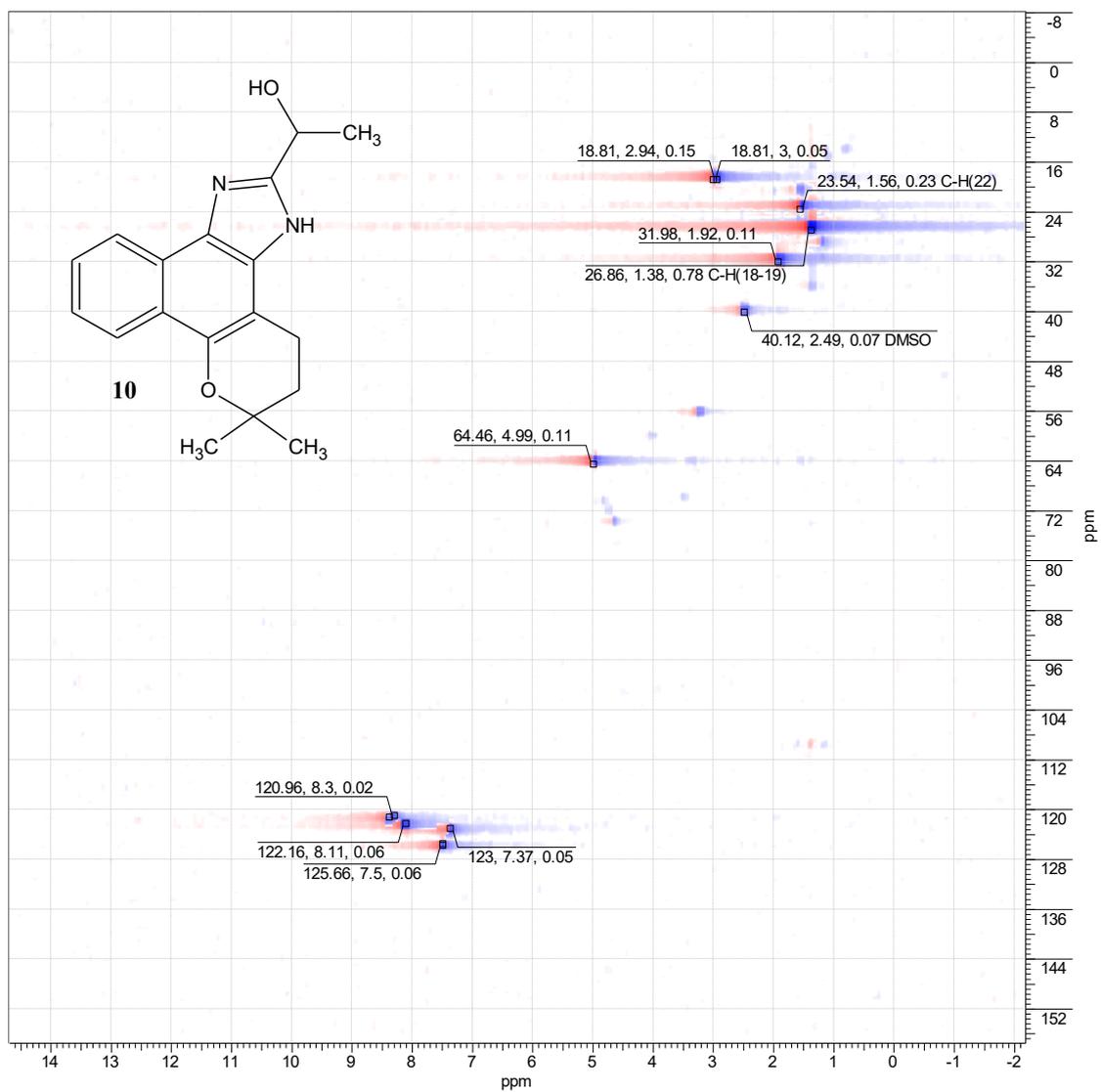


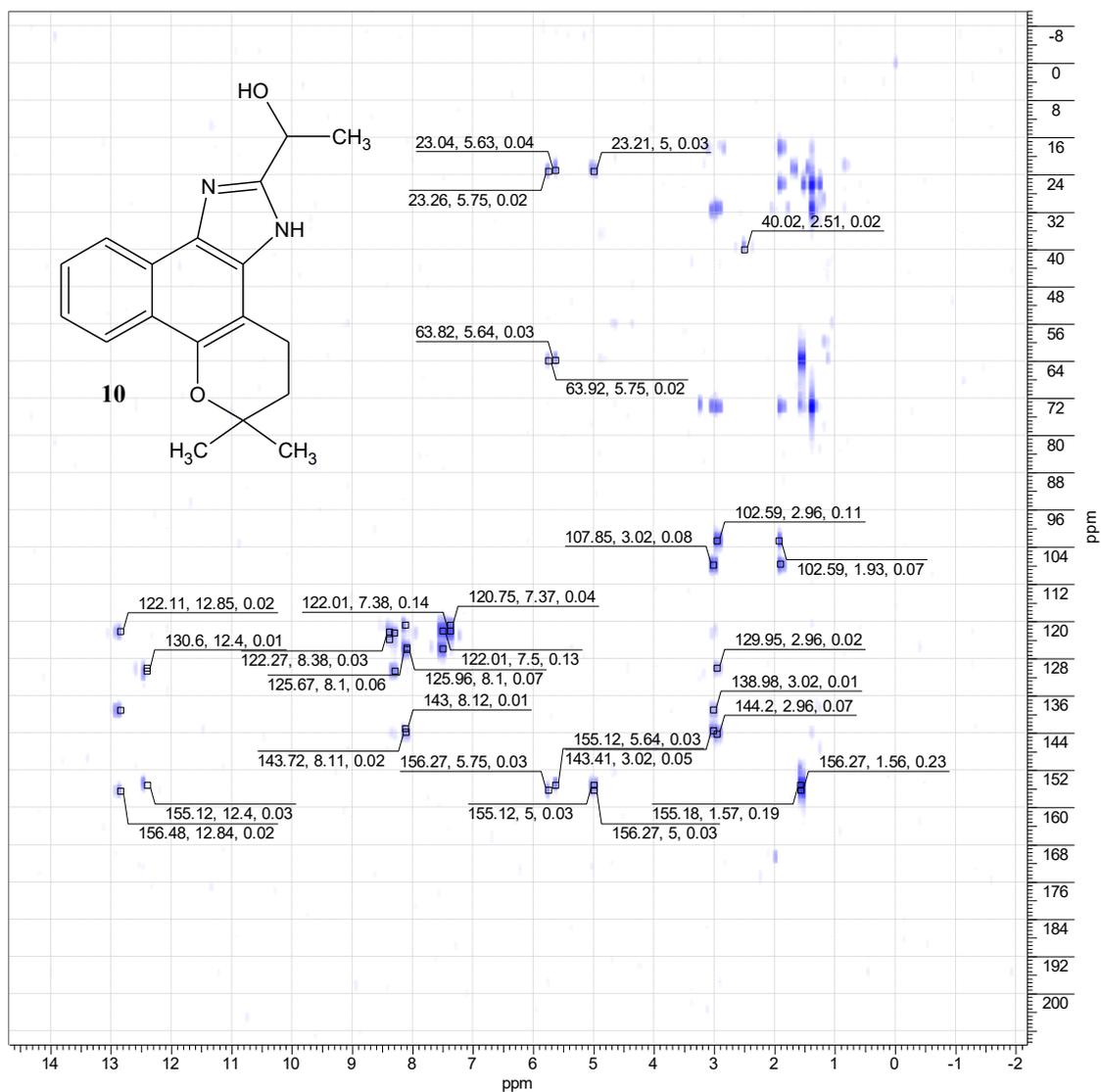
Figura 146. DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 10.



**Figura 147.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **10**.

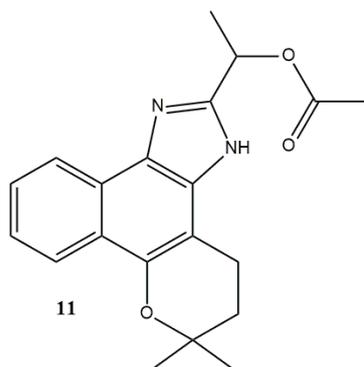


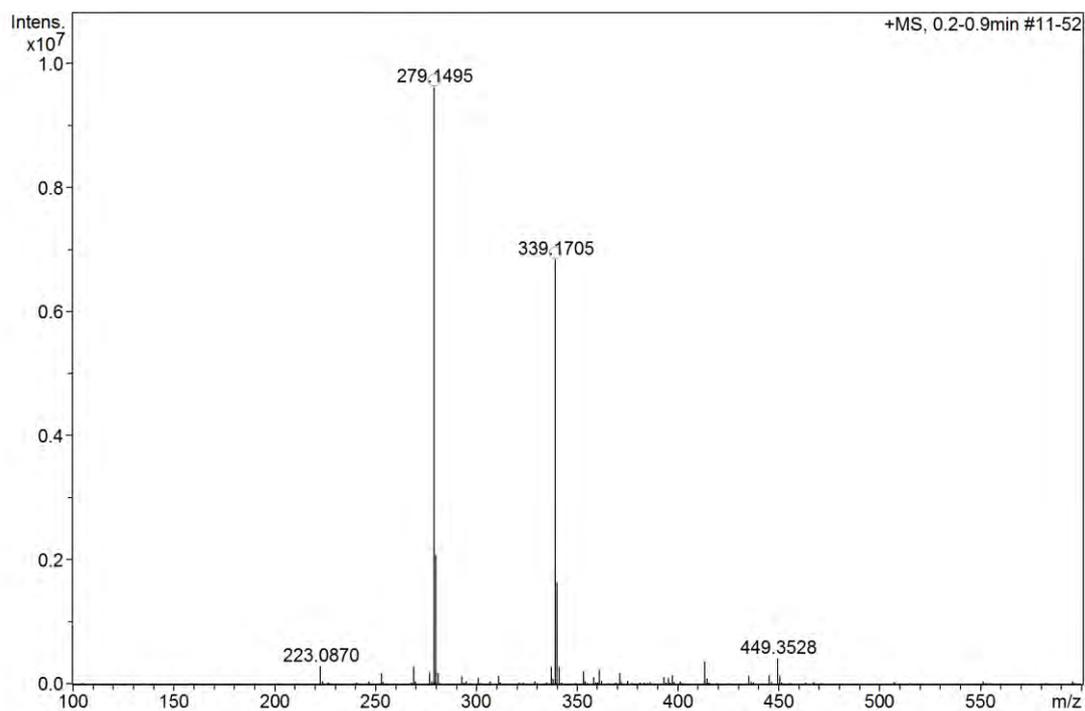
**Figura 148.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **10**.



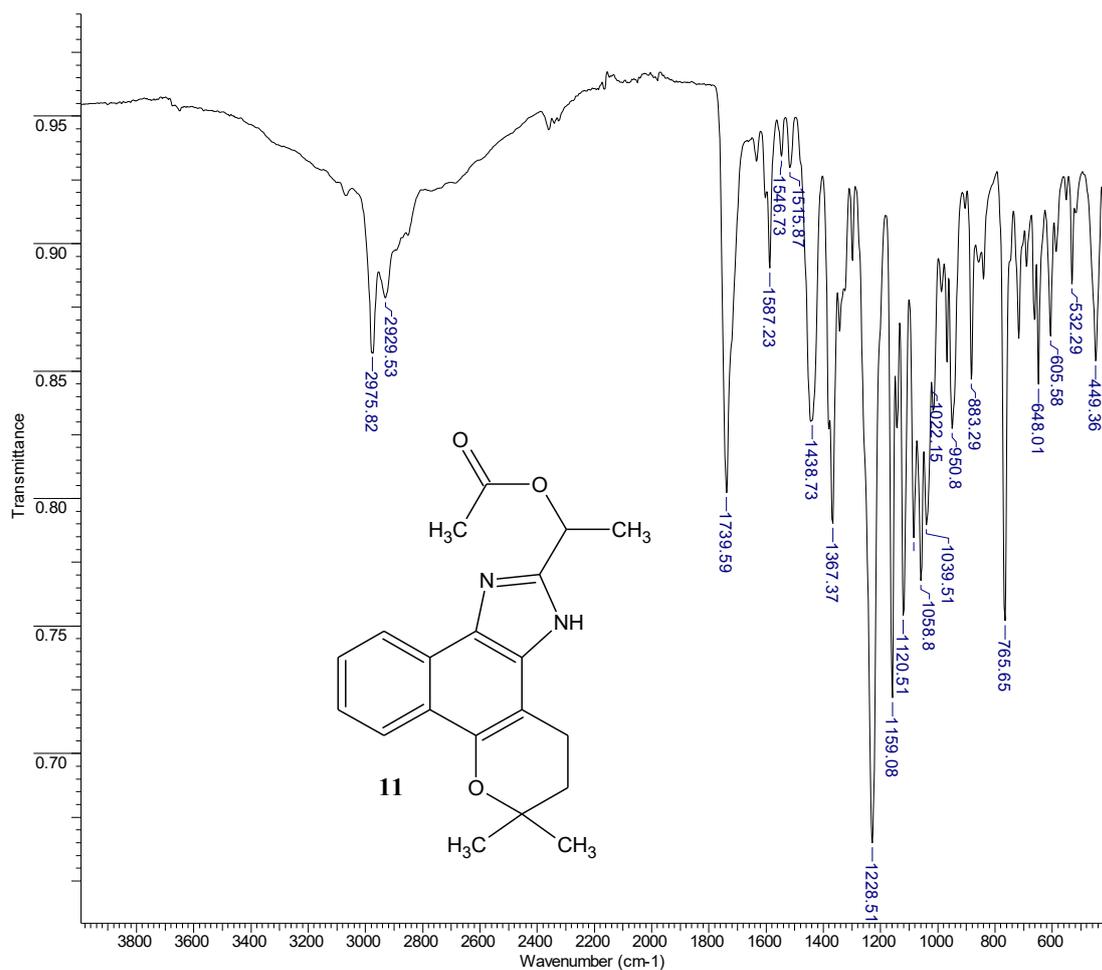
**Figura 149.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **10**.

### 7.12. Composto **11**

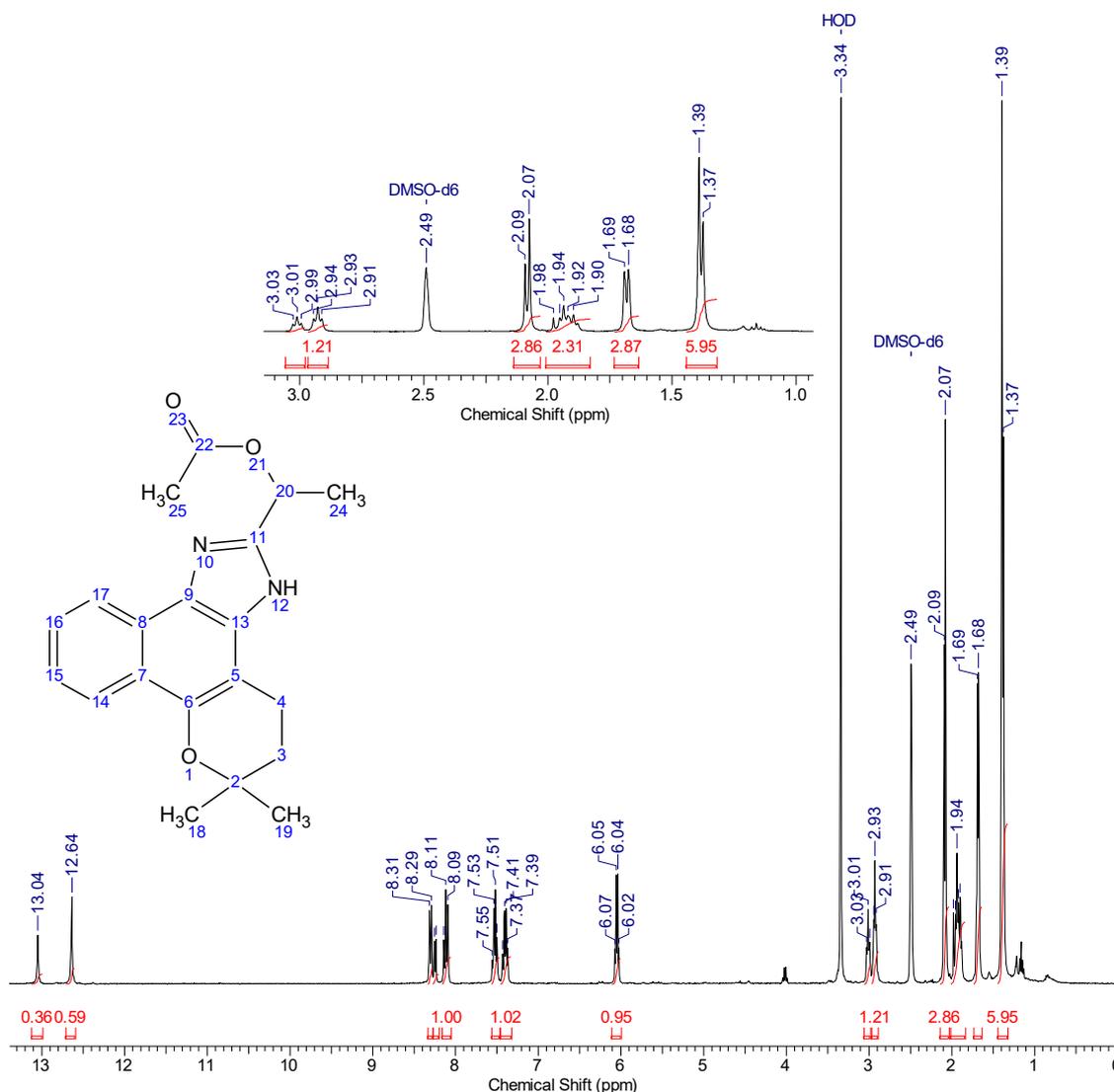




**Figura 150.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **11**.



**Figura 151.** Espectro de FTIR-ATR do composto **11**.



**Figura 152.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **11** e ampliação da região de  $\delta$  1,25 a 3,00 ppm.

**Tabela 15.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **11**.

C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	74,75	14	8,10 ( <i>d</i> )	122,52
3	1,94 ( <i>m</i> )	31,86	15	7,40 ( <i>m</i> )	123,67
4	2,93 ( <i>t</i> )	19,12	16	7,52 ( <i>m</i> )	126,26
5	---	102,77	17	8,30 ( <i>d</i> )	121,44
6	---	144,82	18 e 19	1,39	26,93
7	---	123,01	20	6,04	66,80
8	---	120,99	22	---	170,19
9	---	131,10	24	1,68 ( <i>d</i> )	19,67
11	---	149,37	---	---	---
12	12,64	---	---	---	---
13	---	130,72	---	---	---

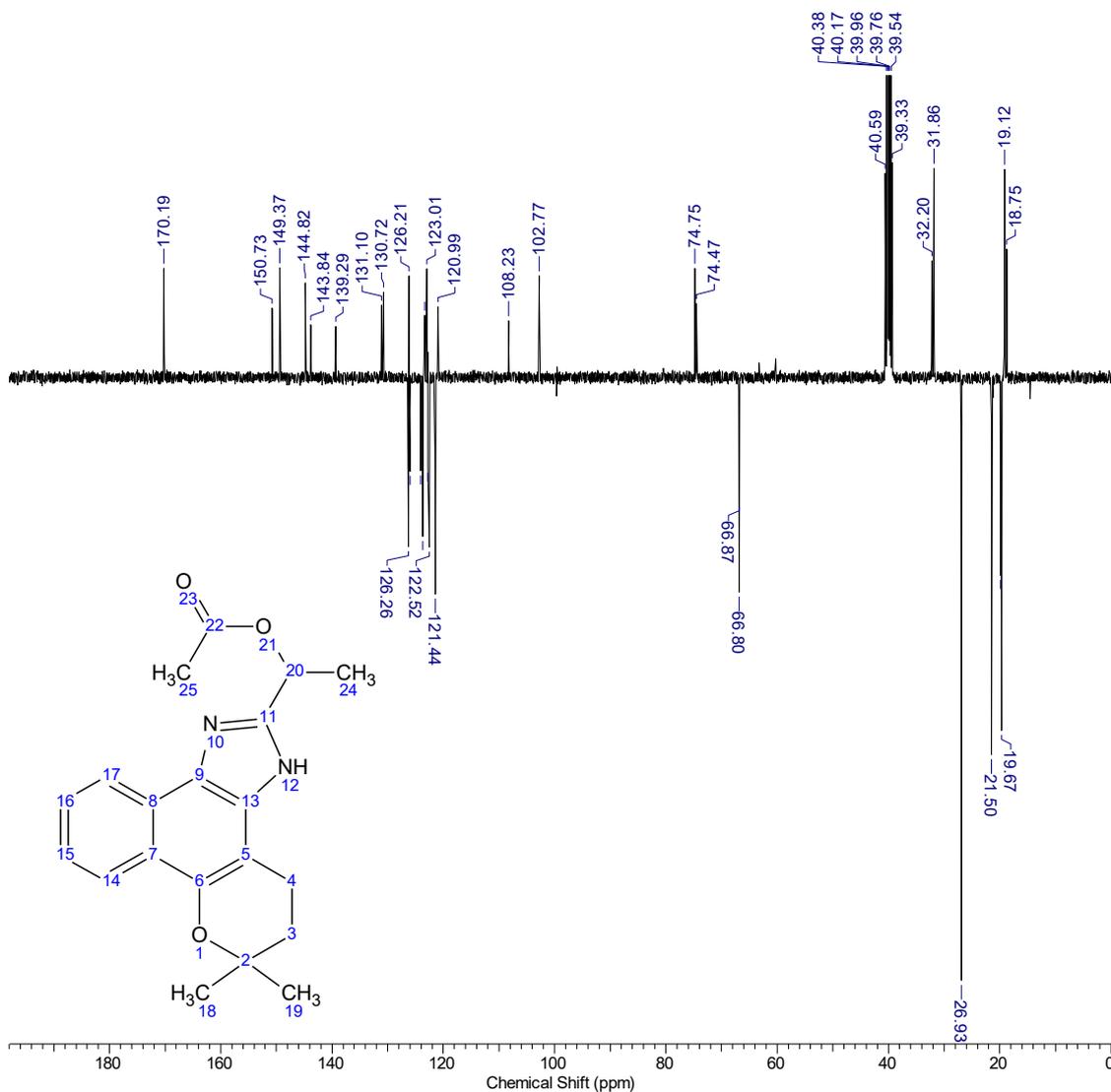
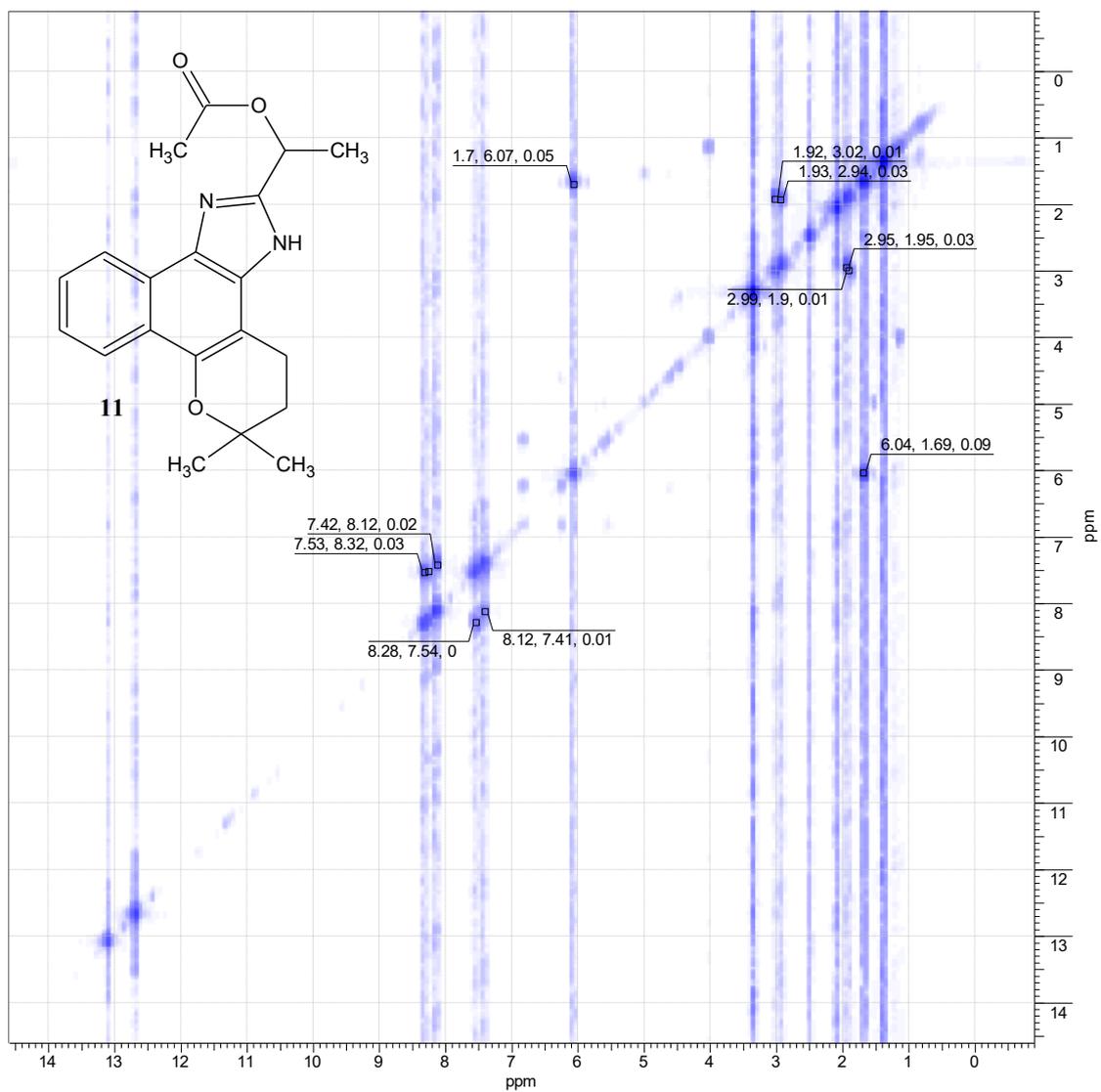
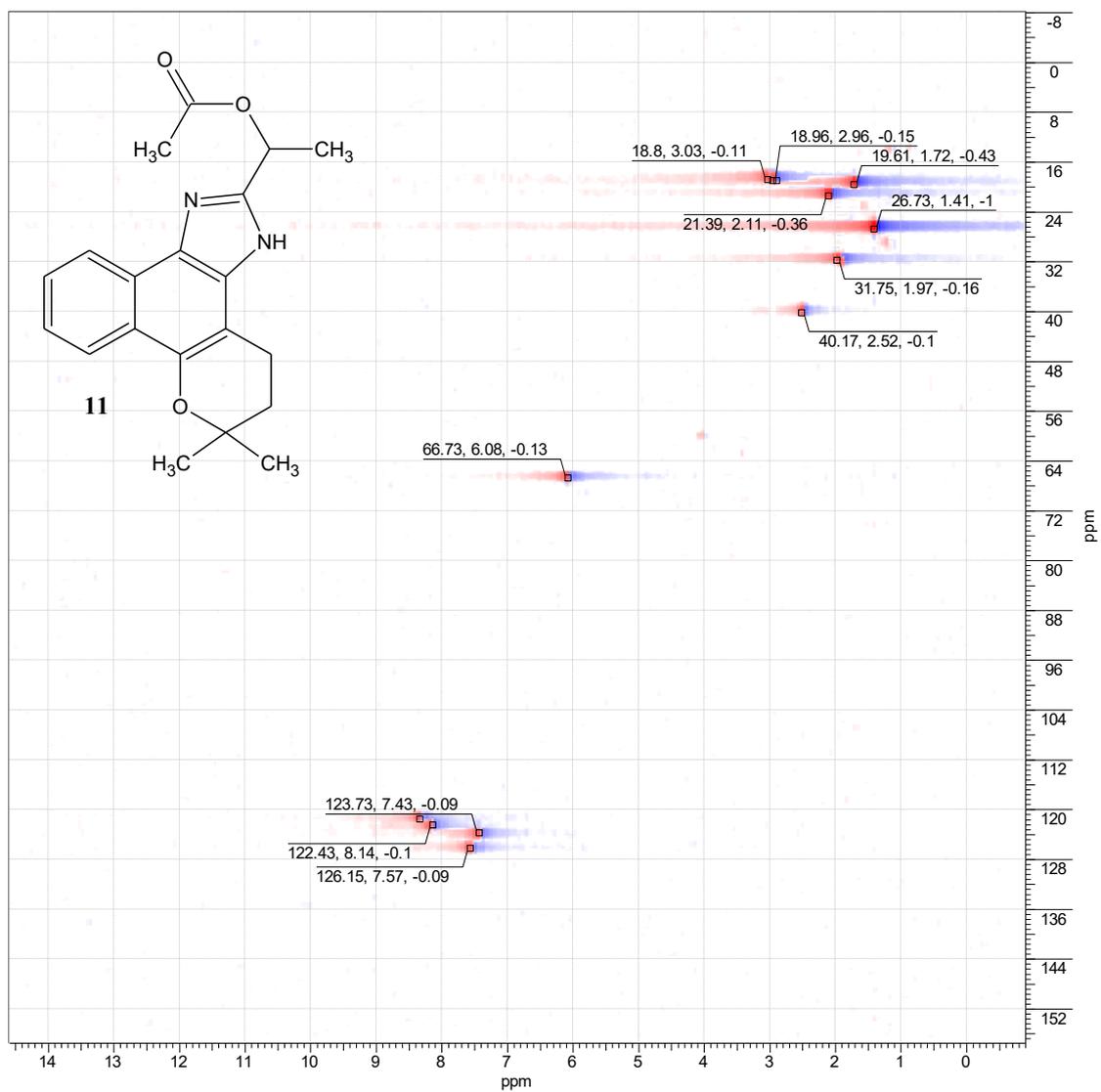


Figura 153. DEPTQ-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 11.



**Figura 154.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **11**.



**Figura 155.** HSQC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **11**.

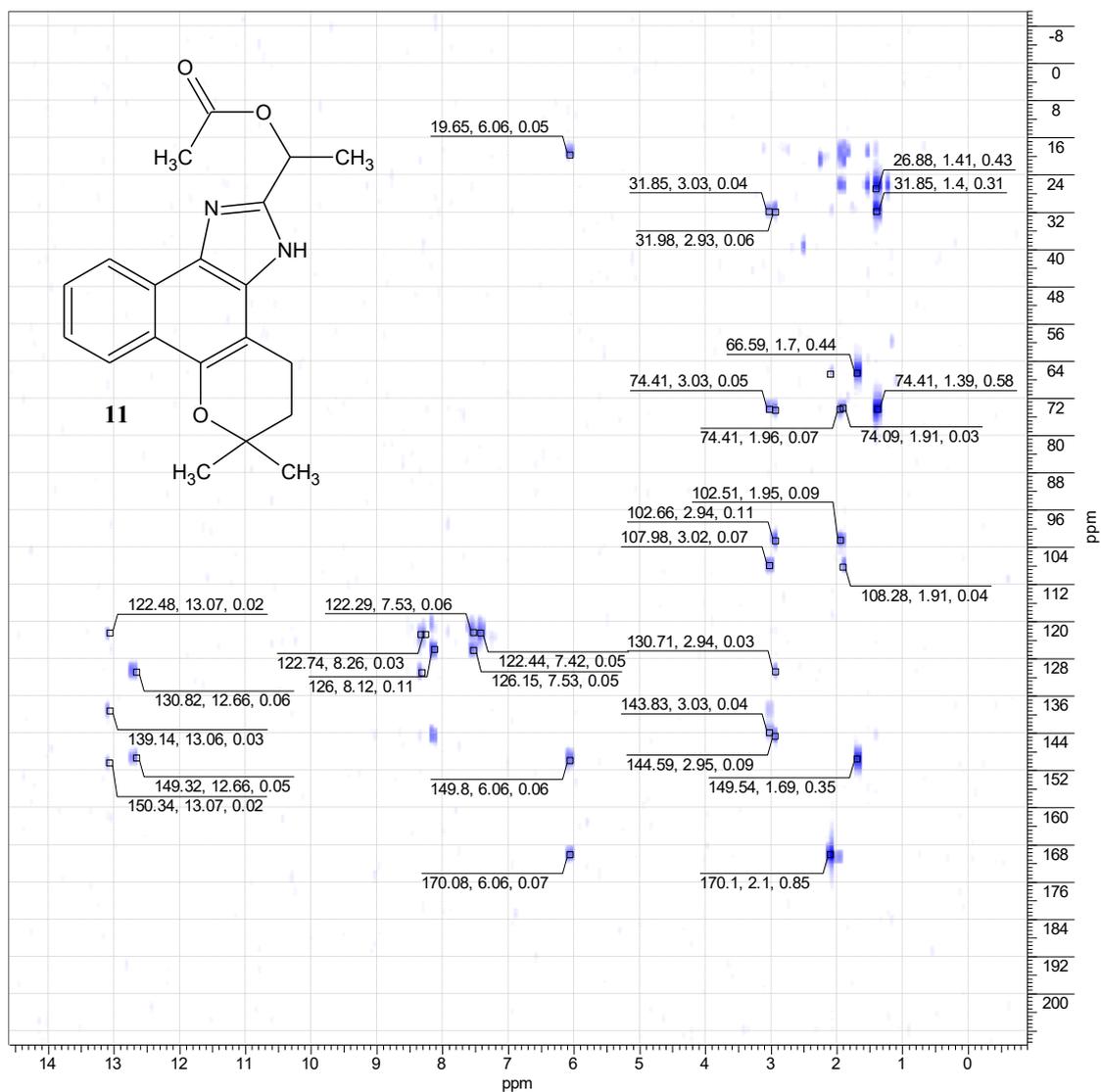
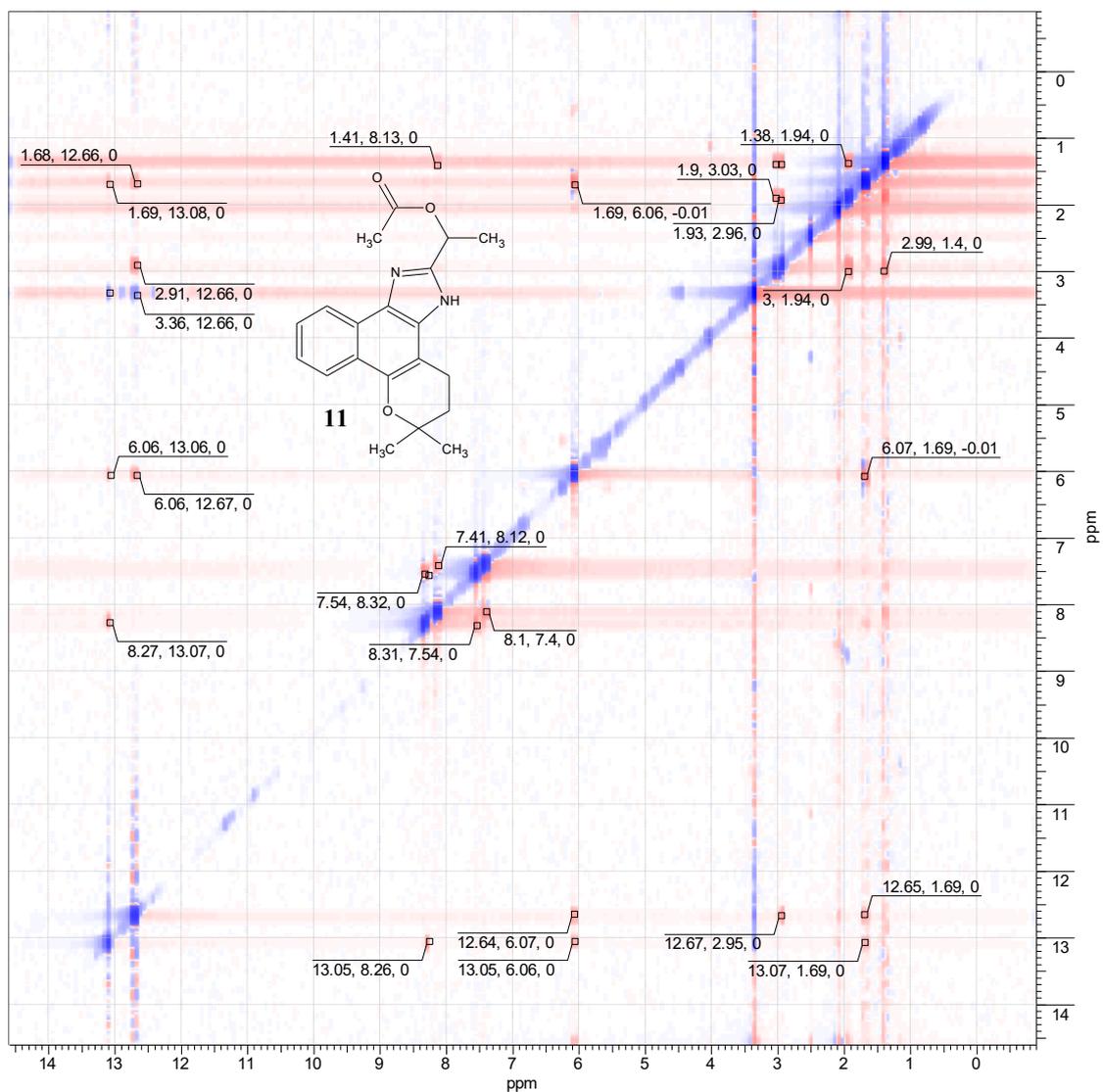
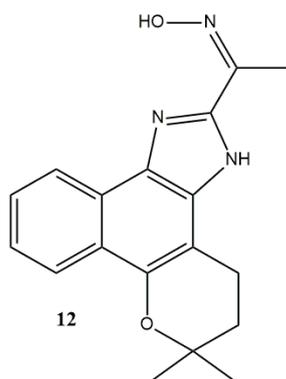


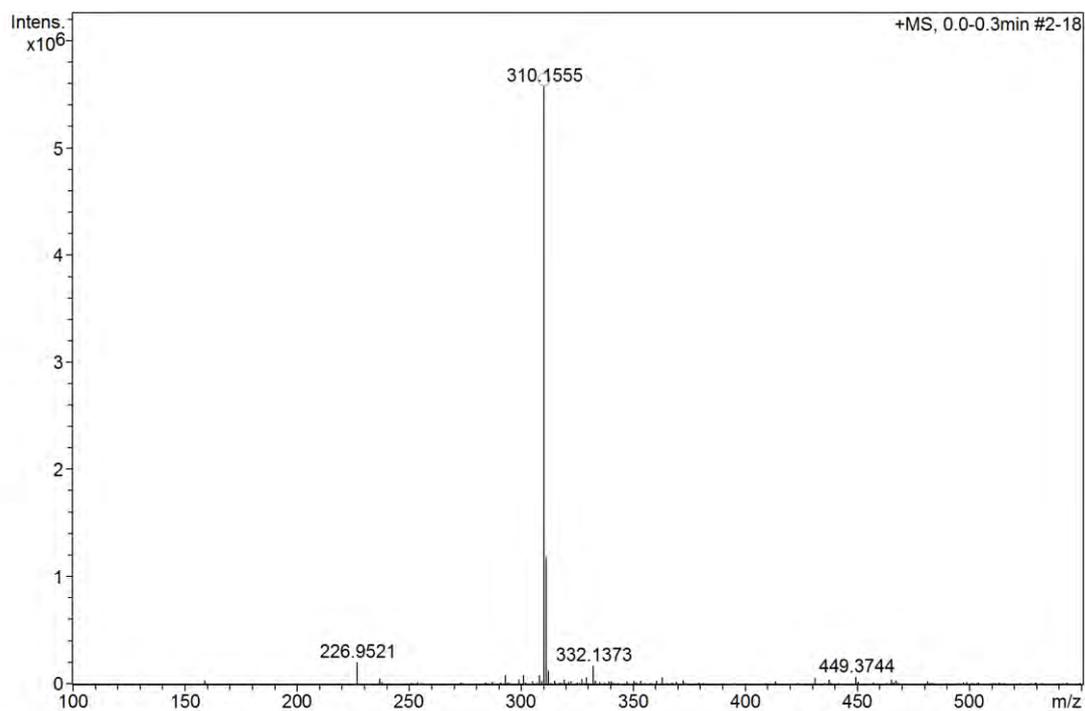
Figura 156. HMBC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **11**.



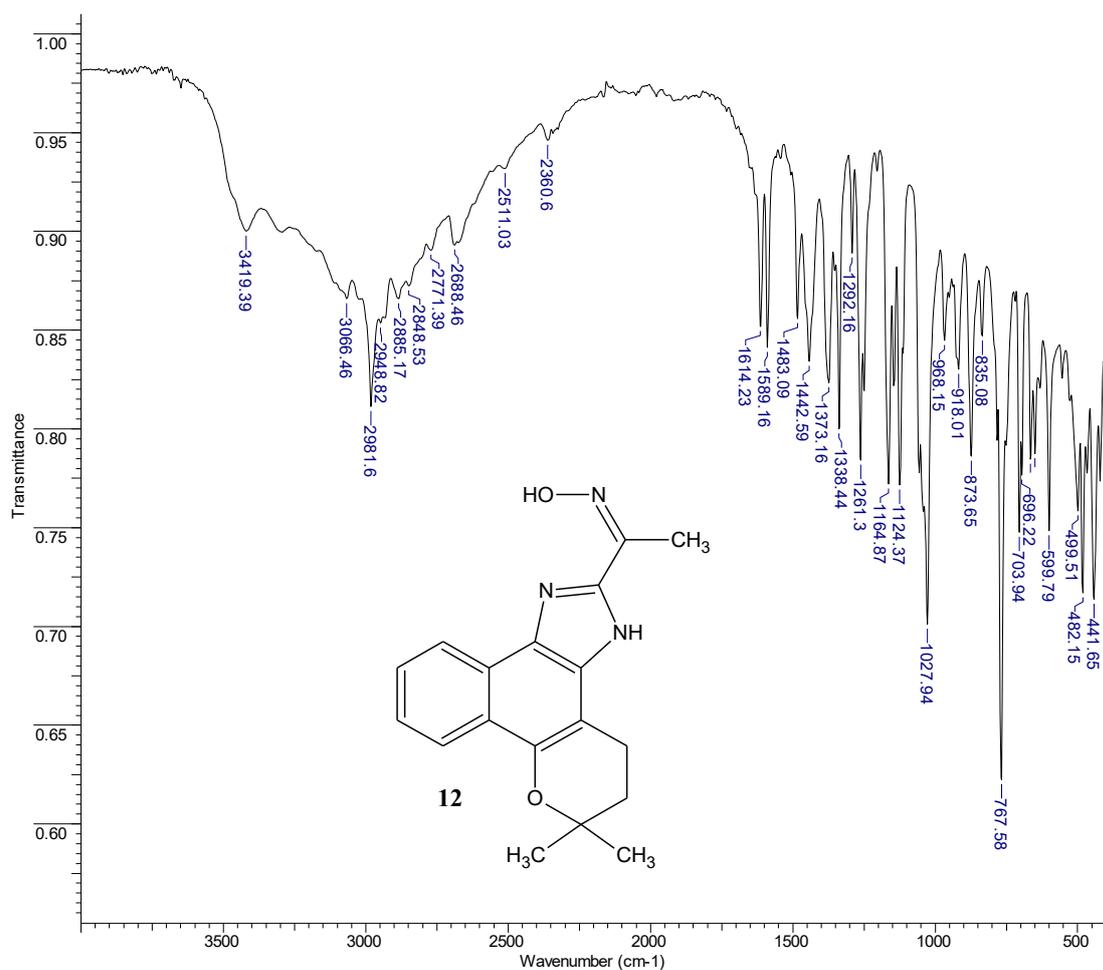
**Figura 157.** NOESY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **11**.

### 7.13. Composto **12**

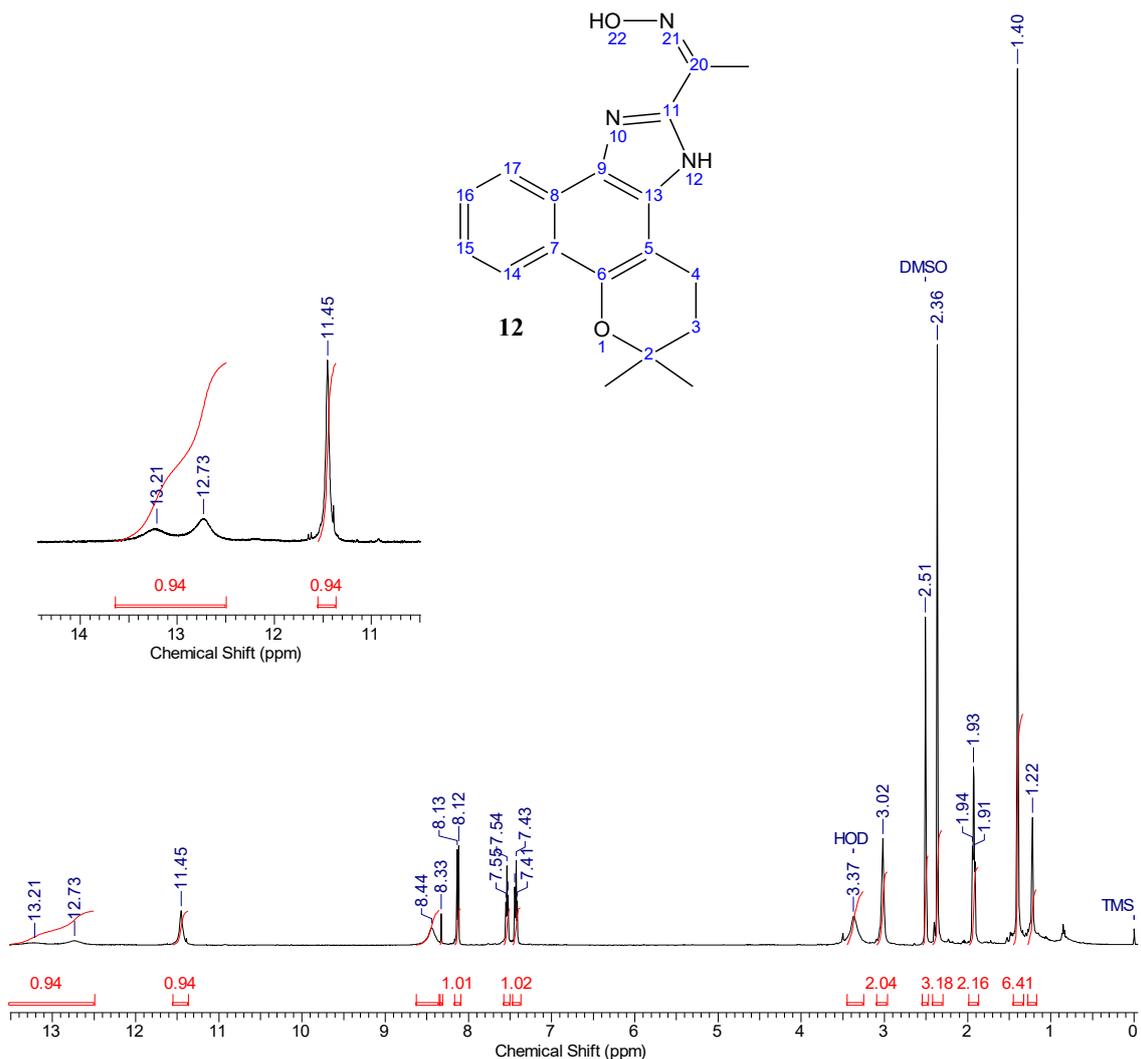




**Figura 158.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **12**.



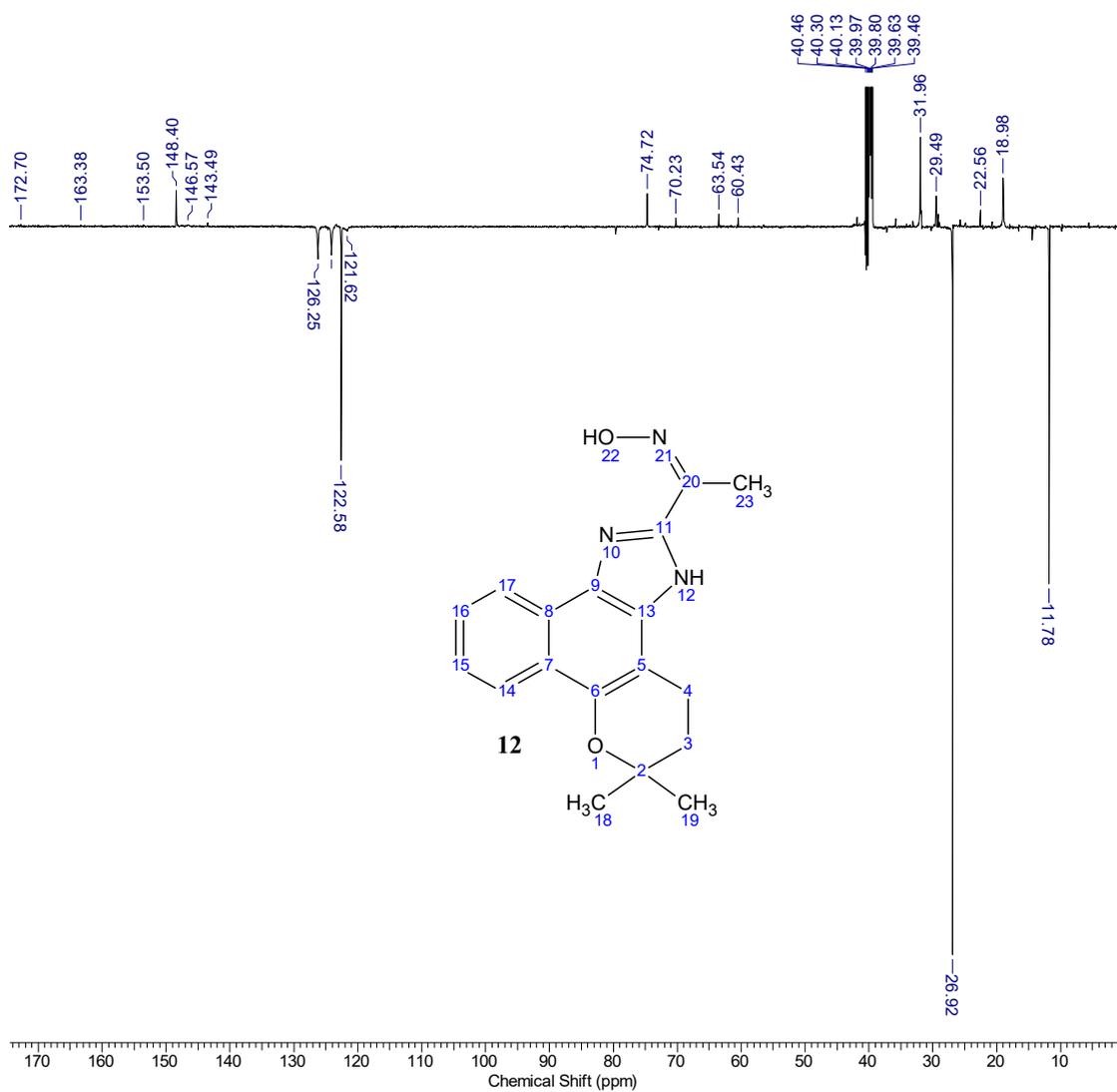
**Figura 159.** Espectro de FTIR-ATR do composto **12**.



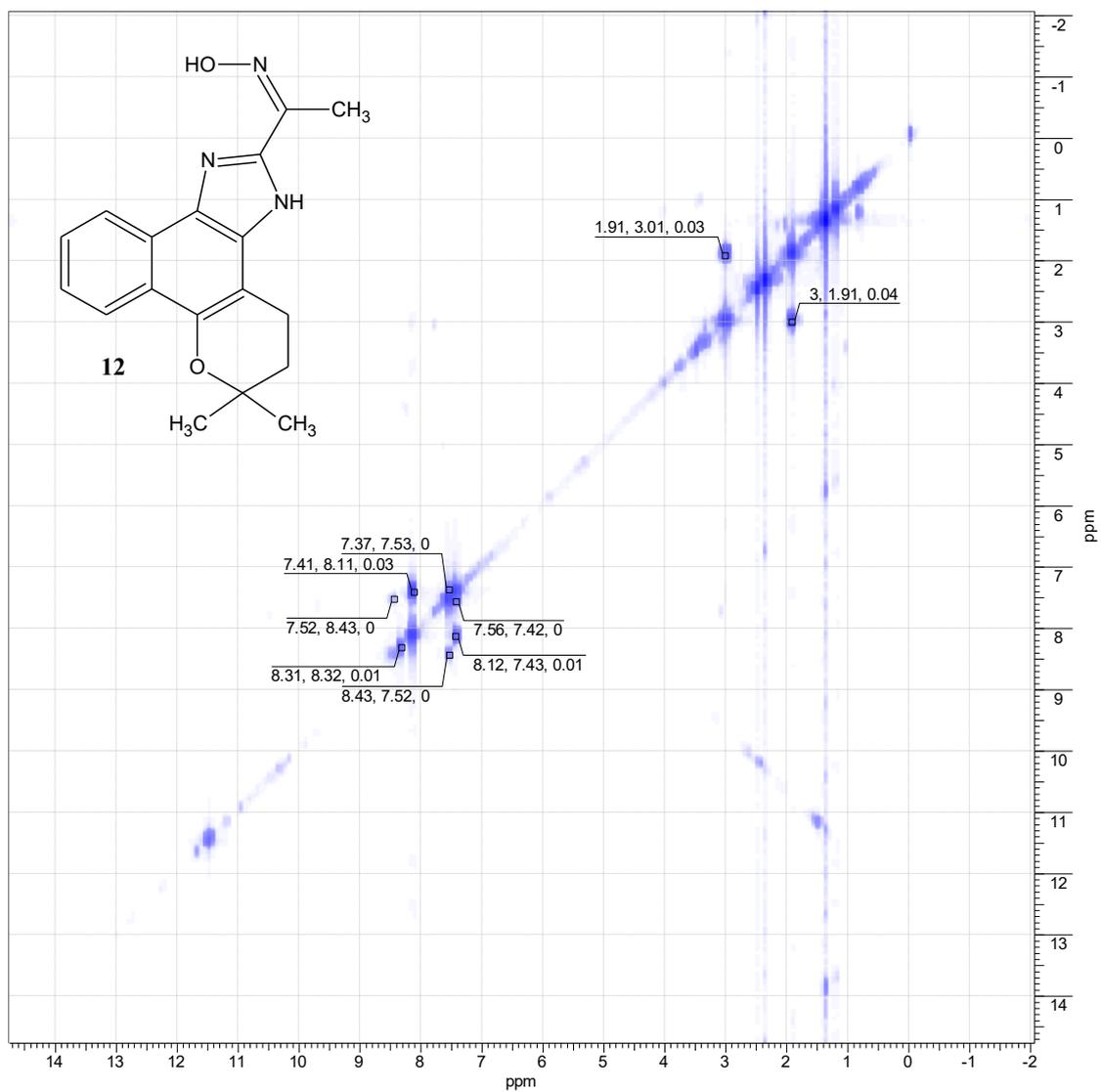
**Figura 160.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **12** e ampliação da região de  $\delta$  10,5 a 14,5 ppm.

**Tabela 16.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **12**.

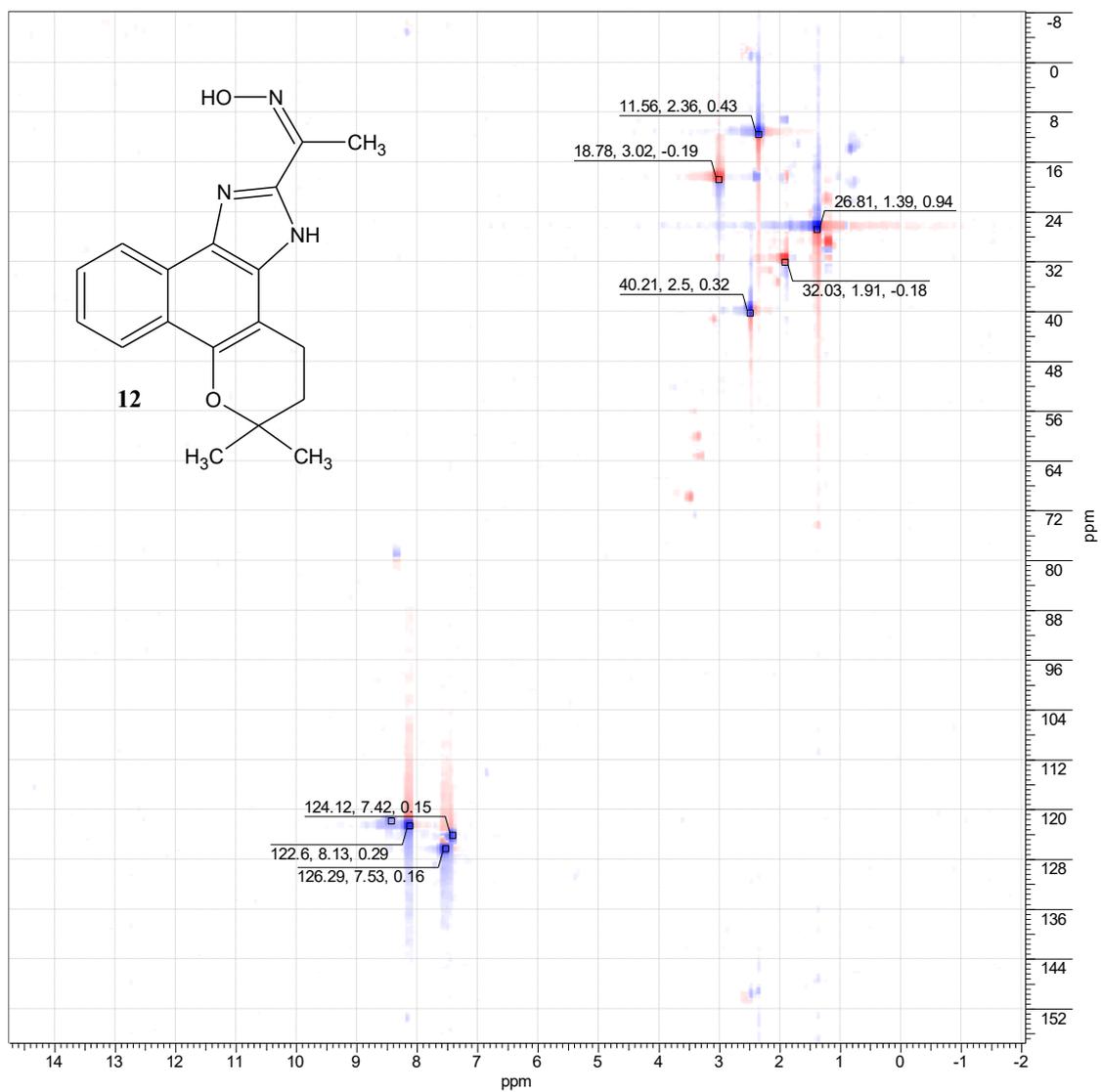
C	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	C	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)
2	---	74.72	17	8,44	121,62
3	1.92 (t)	31.96	18 e 19	1.40	26.92
4	3.02 (m)	18.97	20	---	153,50
5	---	n.d.	22	11,45	---
6	---	146,57	23	2.36	11.78
7	---	n.d.	---	---	---
8	---	n.d.	---	---	---
9	---	n.d.	---	---	---
11	---	148,40	---	---	---
12	12,73	---	---	---	---
13	---	n.d.	---	---	---
14	8,12	122,58	---	---	---
15	7,43	124,12	---	---	---
16	7,54	126,25	---	---	---



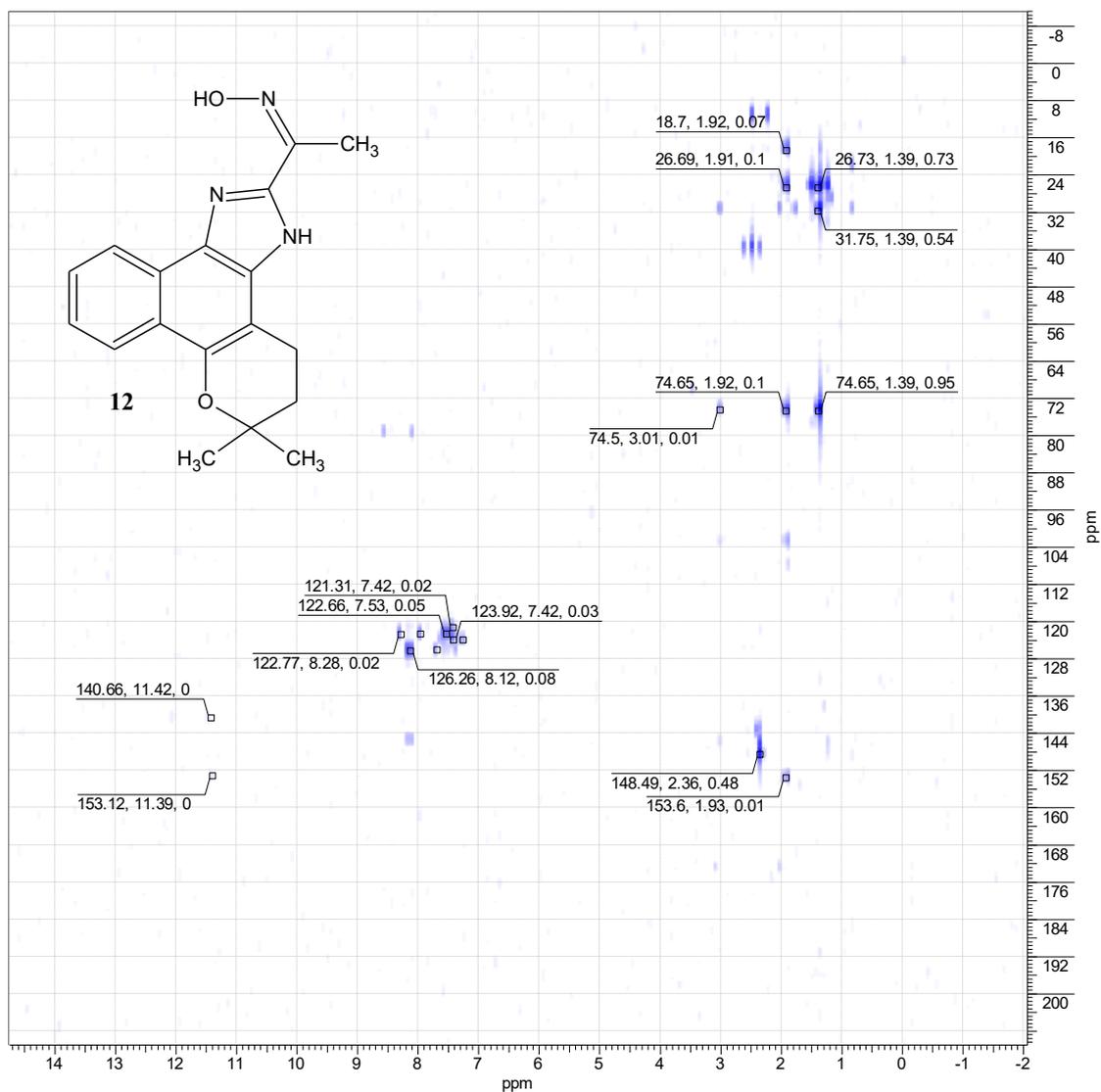
**Figura 161.** DEPTQ (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **12**.



**Figura 162.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **12**.

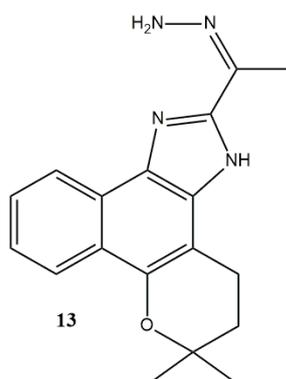


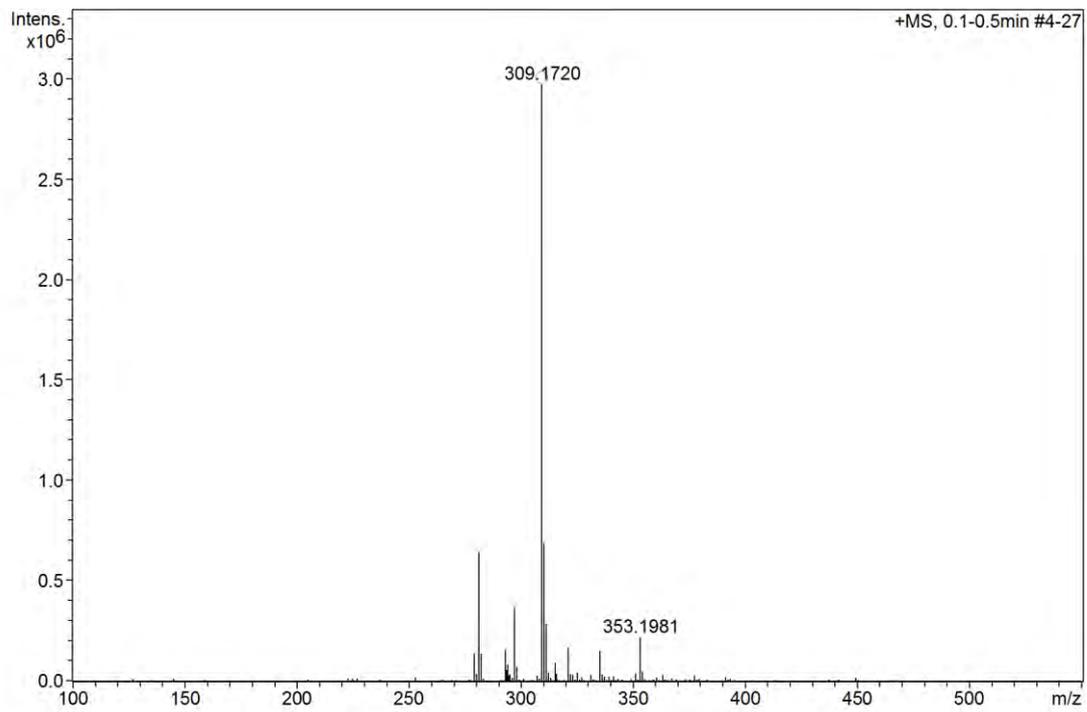
**Figura 163.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **12**.



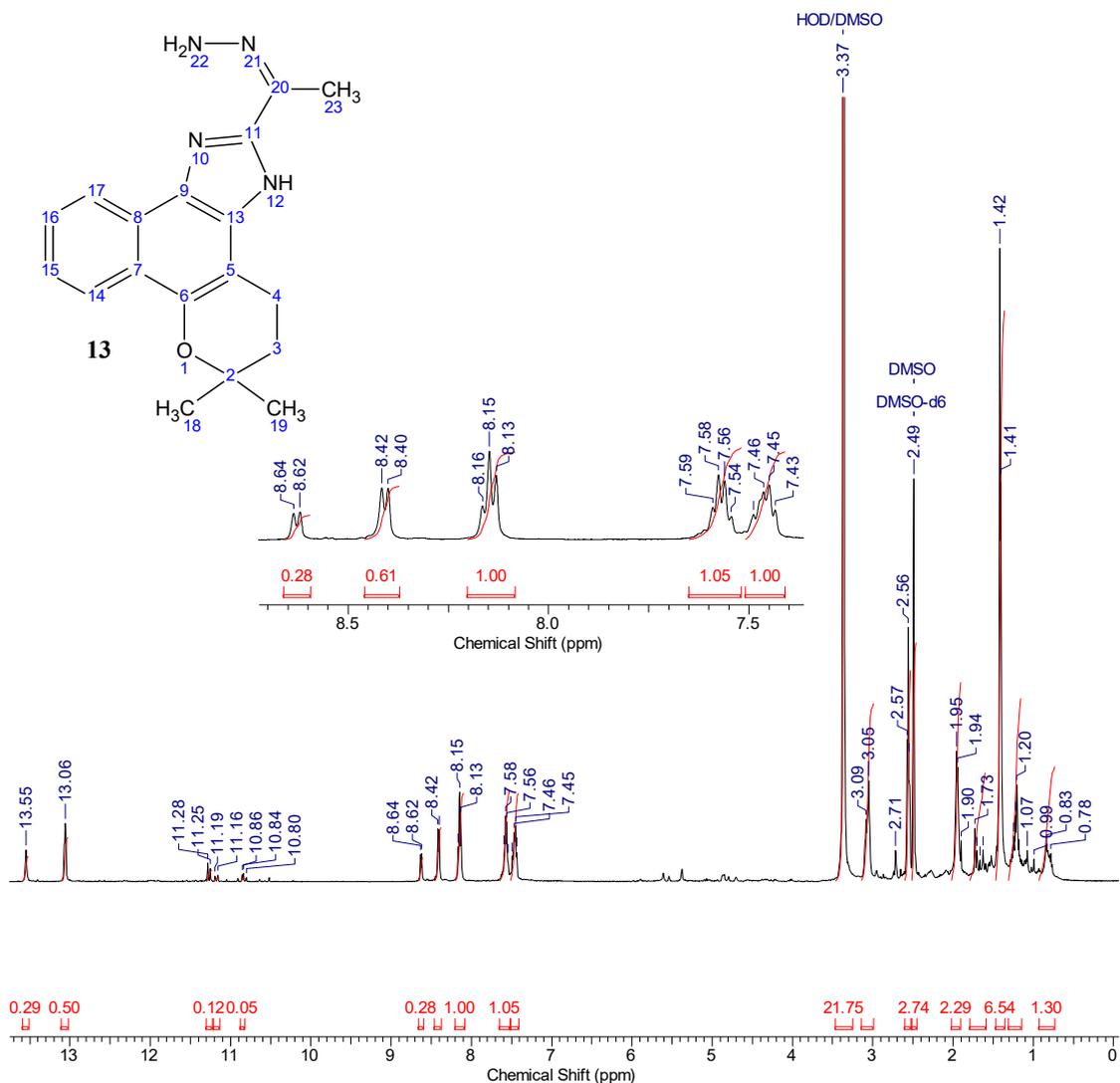
**Figura 164.** HMBC (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **12**.

#### 7.14. Composto **13**





**Figura 165.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **13**.



**Figura 166.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **13**.

**Tabela 17.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **13**.

C	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm)	$\delta$ <sup>13</sup> C (ppm)	C	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm)	$\delta$ <sup>13</sup> C (ppm)
2	---	75,06	18 e 19	1,42	26,92
3	1,95 (m)	31,82	20	---	151,55
4	3,05 (m)	19,23	22	n.d.	---
5	---	102,91	23	2,56	15,10
6	---	146,26	---	---	---
7	---	123,50	---	---	---
8	---	126,33	---	---	---
9	---	132,28	---	---	---
11	---	147,28	---	---	---
12	13,06	---	---	---	---
13	---	132,61	---	---	---
14	8,15 (m)	122,69	---	---	---
15	7,45 (m)	124,27	---	---	---
16	7,57 (m)	126,72	---	---	---
17	8,41 (d)	121,50	---	---	---

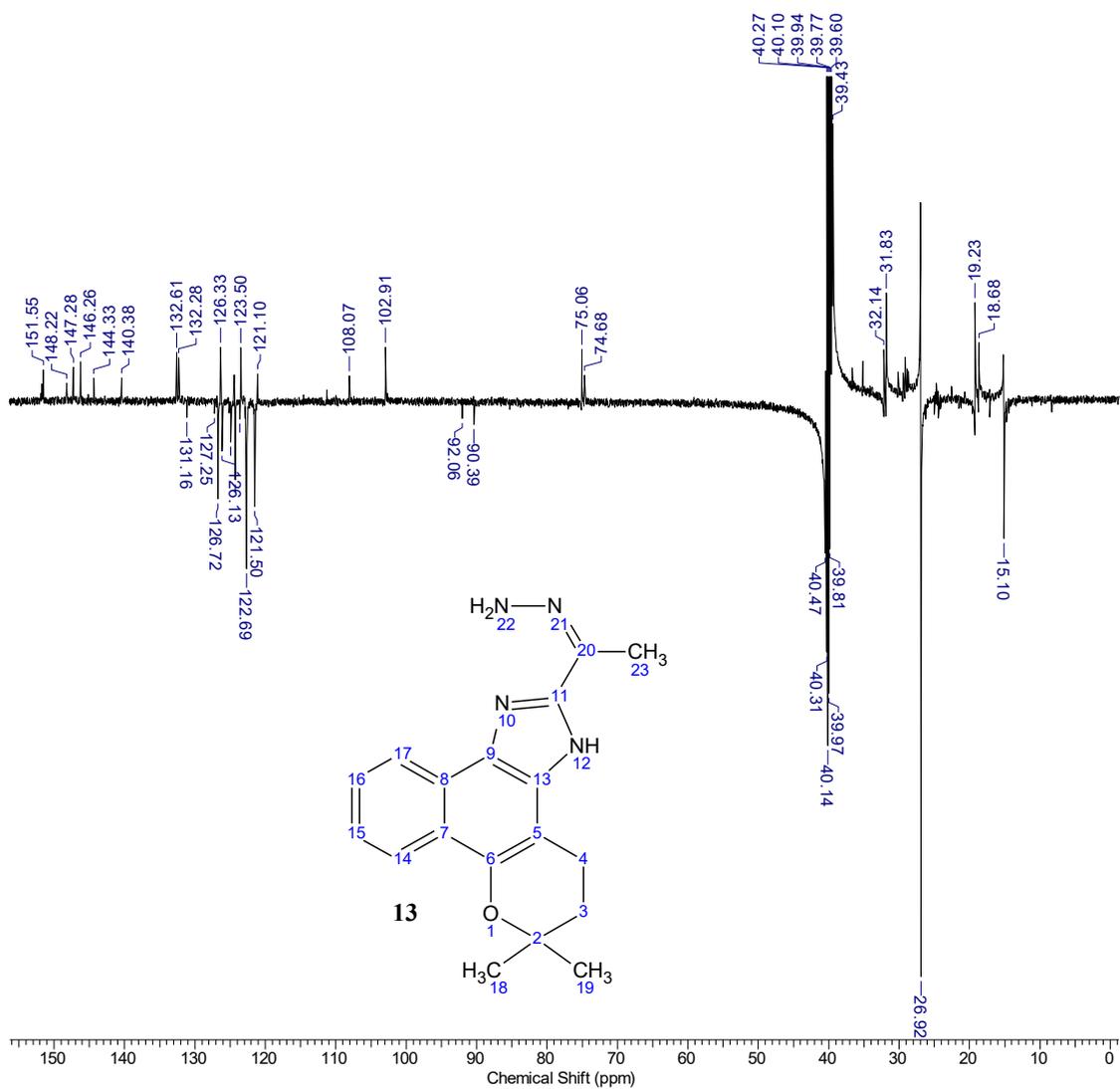
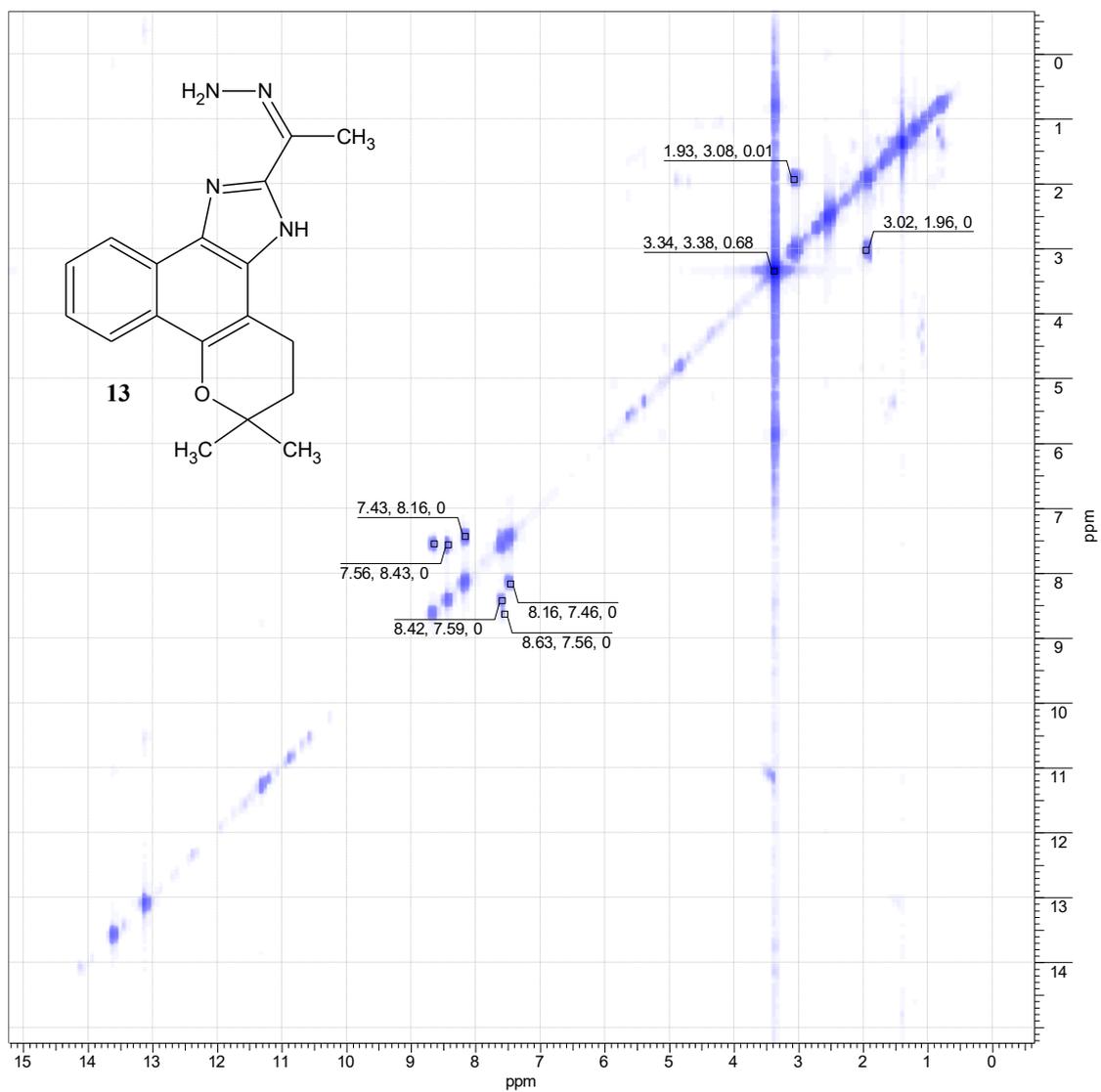
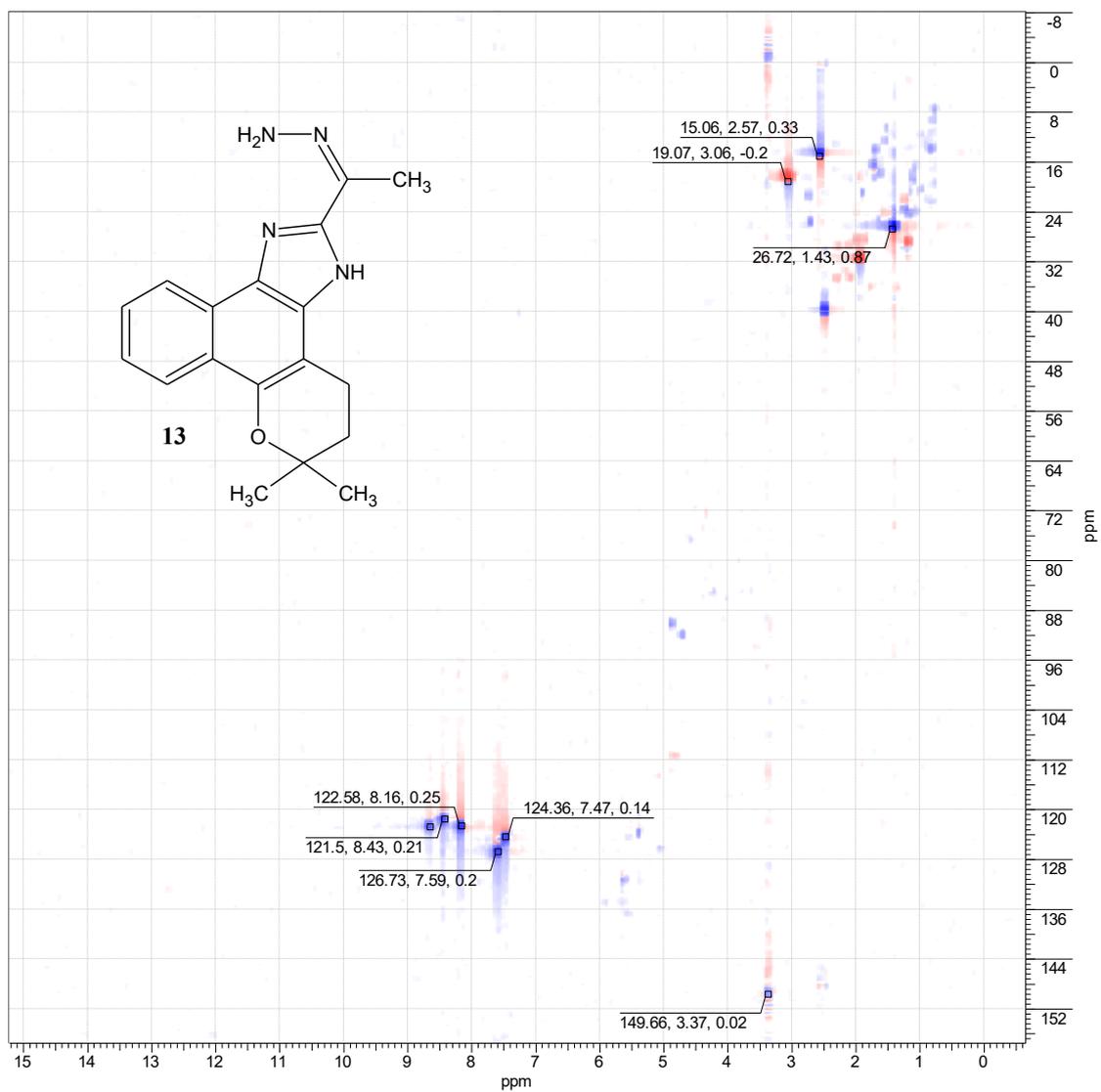


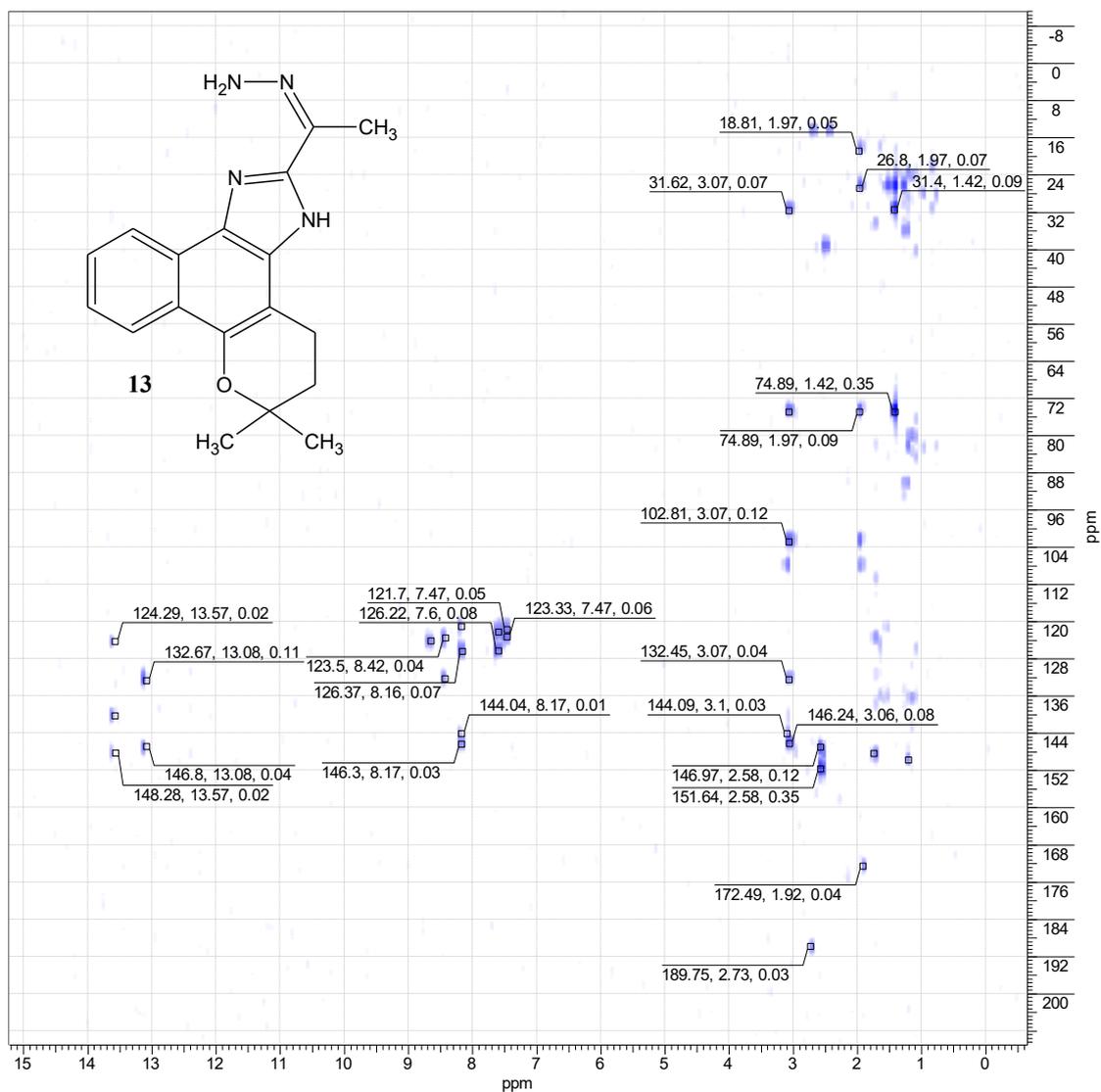
Figura 167. DEPTQ (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **13**.



**Figura 168.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **13**.

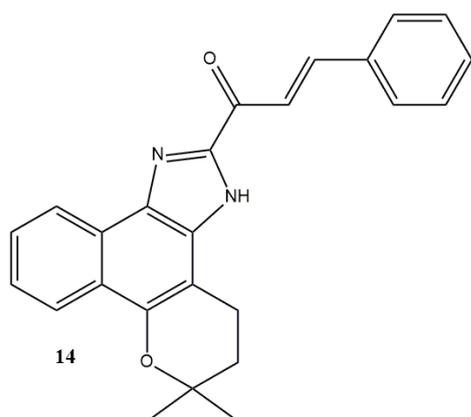


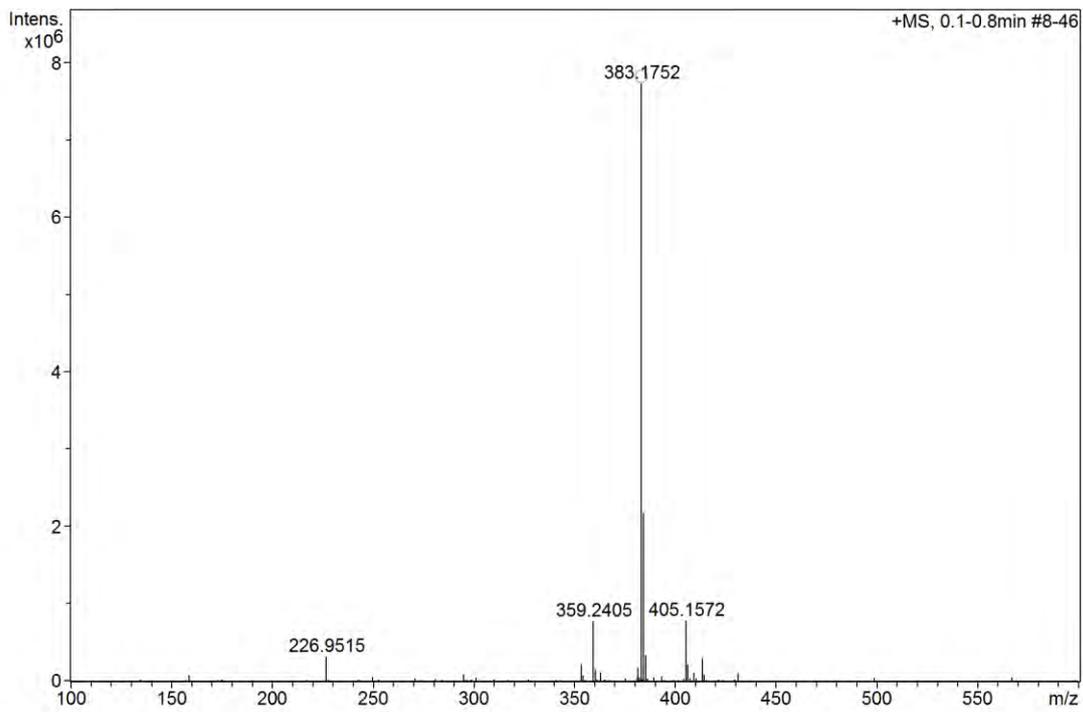
**Figura 169.** HSQC (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **13**.



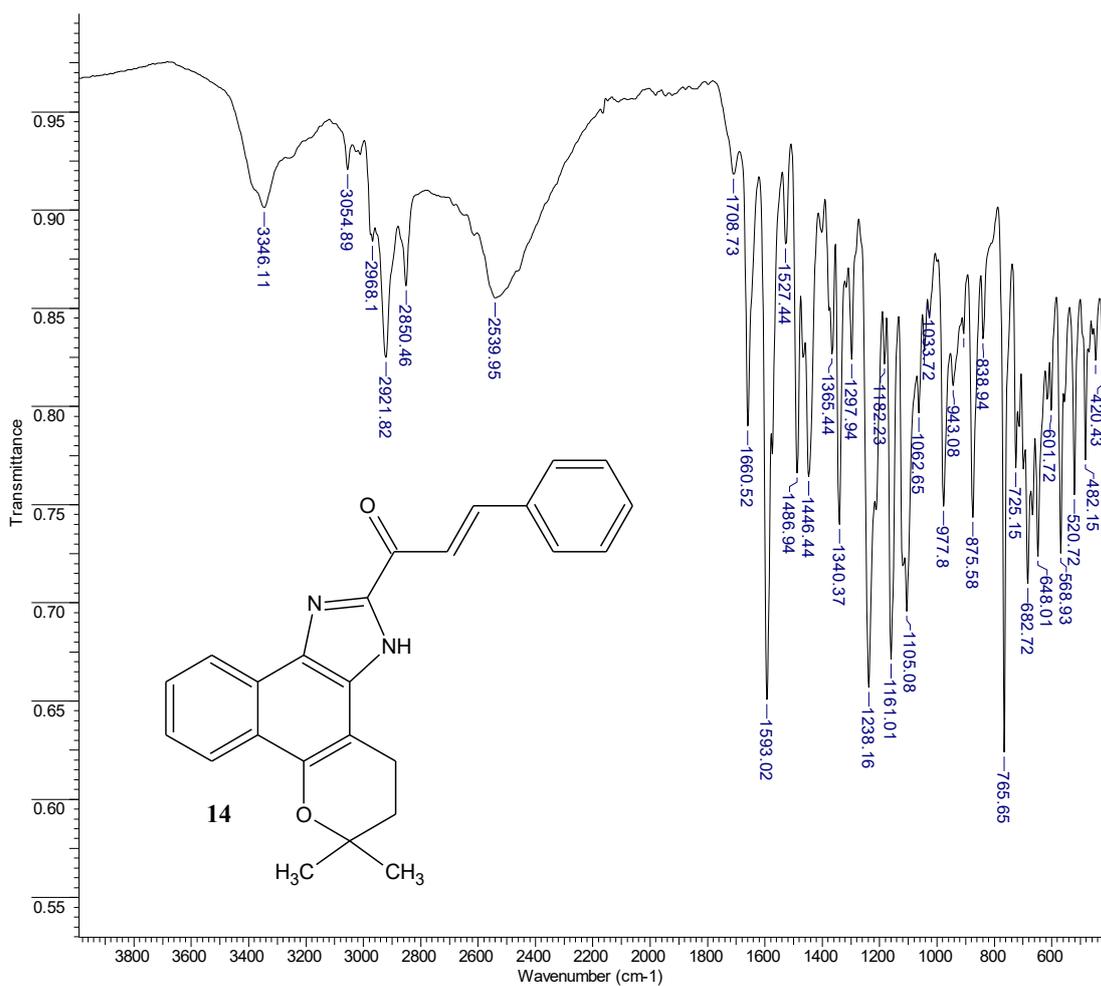
**Figura 170.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **13**.

### 7.15. Composto **14**

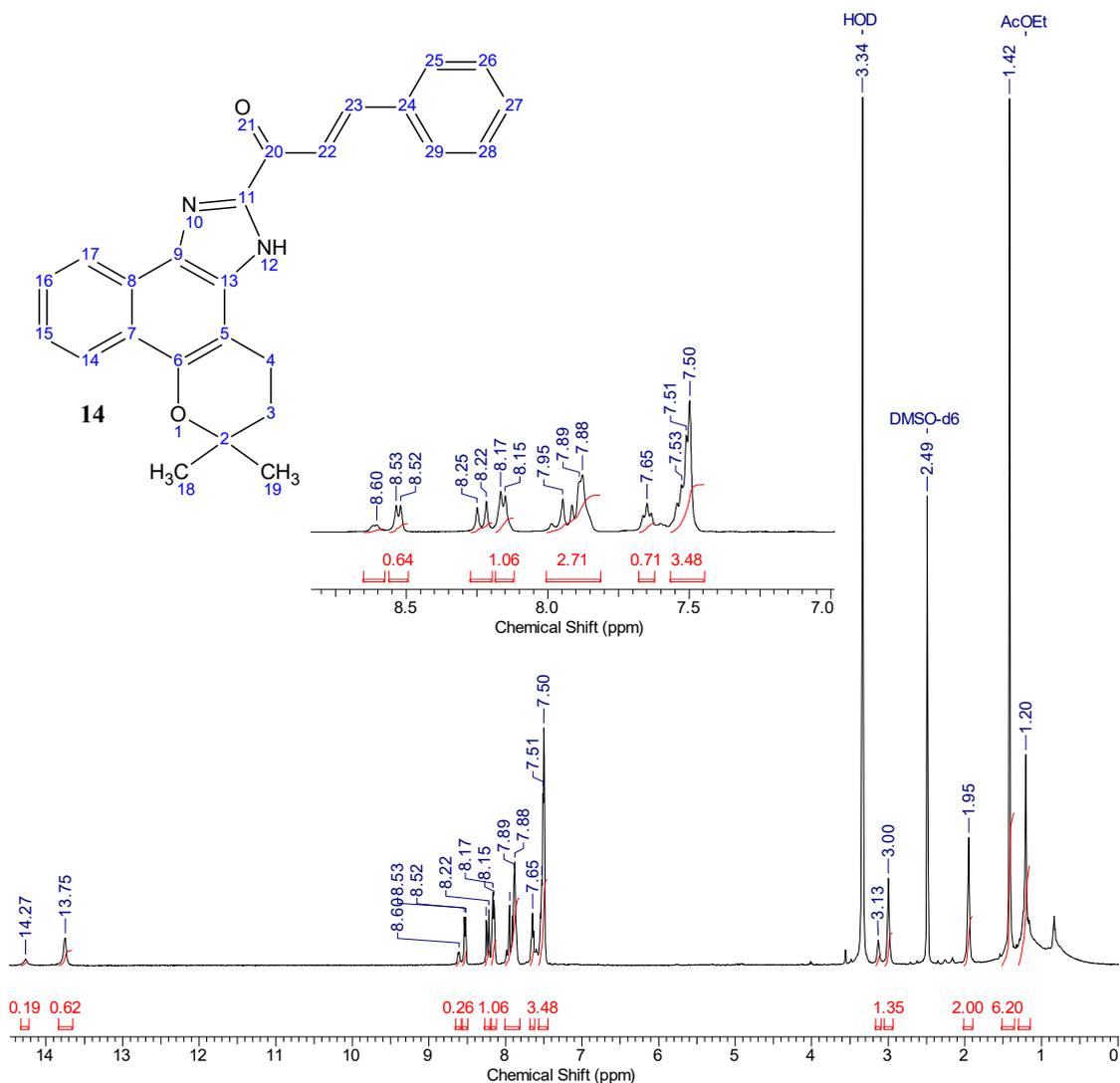




**Figura 171.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **14**.



**Figura 172.** Espectro de FTIR-ATR do composto **14**.



**Figura 173.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **14**.

**Tabela 18.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **14**.

C	δH (ppm)	C	δH (ppm)
2	---	18 e 19	1,42 ( <i>s</i> )
3	1,95 ( <i>t</i> )	20	---
4	3,00 ( <i>t</i> )	22	7,93 ( <i>d</i> )
5	---	23	8,23 ( <i>d</i> )
6	---	24	---
7	---	25 e 29	7,89 ( <i>d</i> )
8	---	26 e 28	7,50 ( <i>d</i> )
9	---	27	---
11	---	---	---
12	13,75 ( <i>s</i> )	---	---
13	---	---	---
14	8,16 ( <i>d</i> )	---	---
15	7,53 ( <i>t</i> )	---	---
16	7,65 ( <i>t</i> )	---	---
17	8,52 ( <i>d</i> )	---	---

7.16. Composto 15

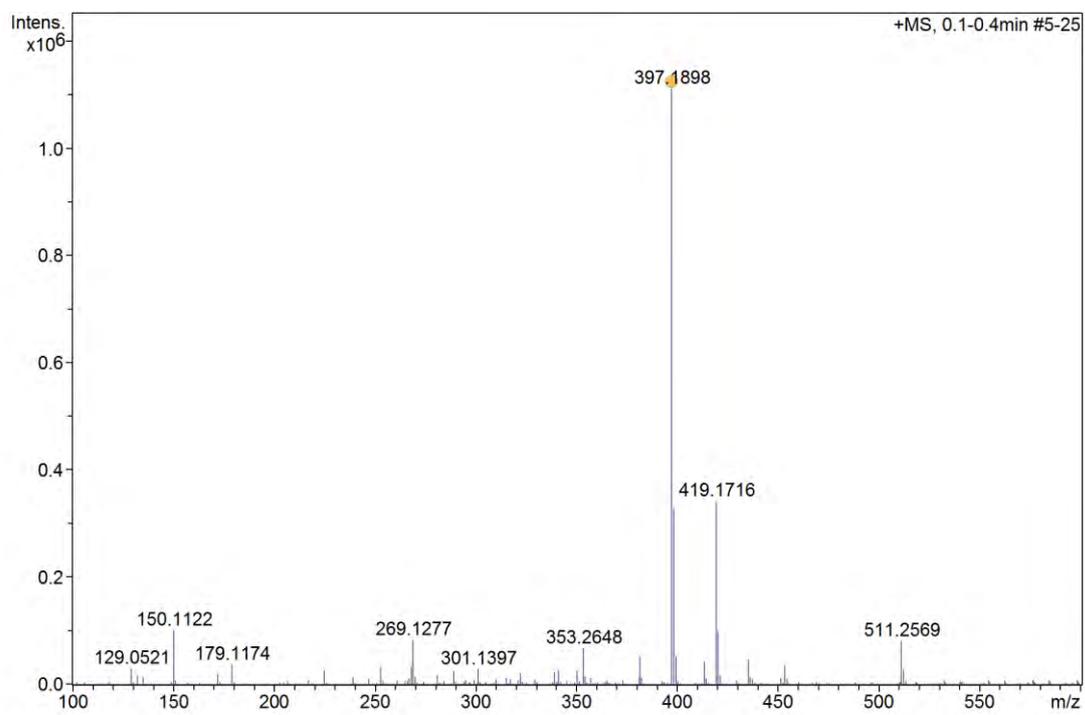
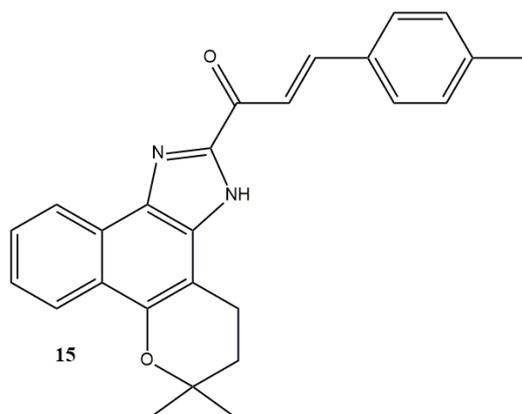
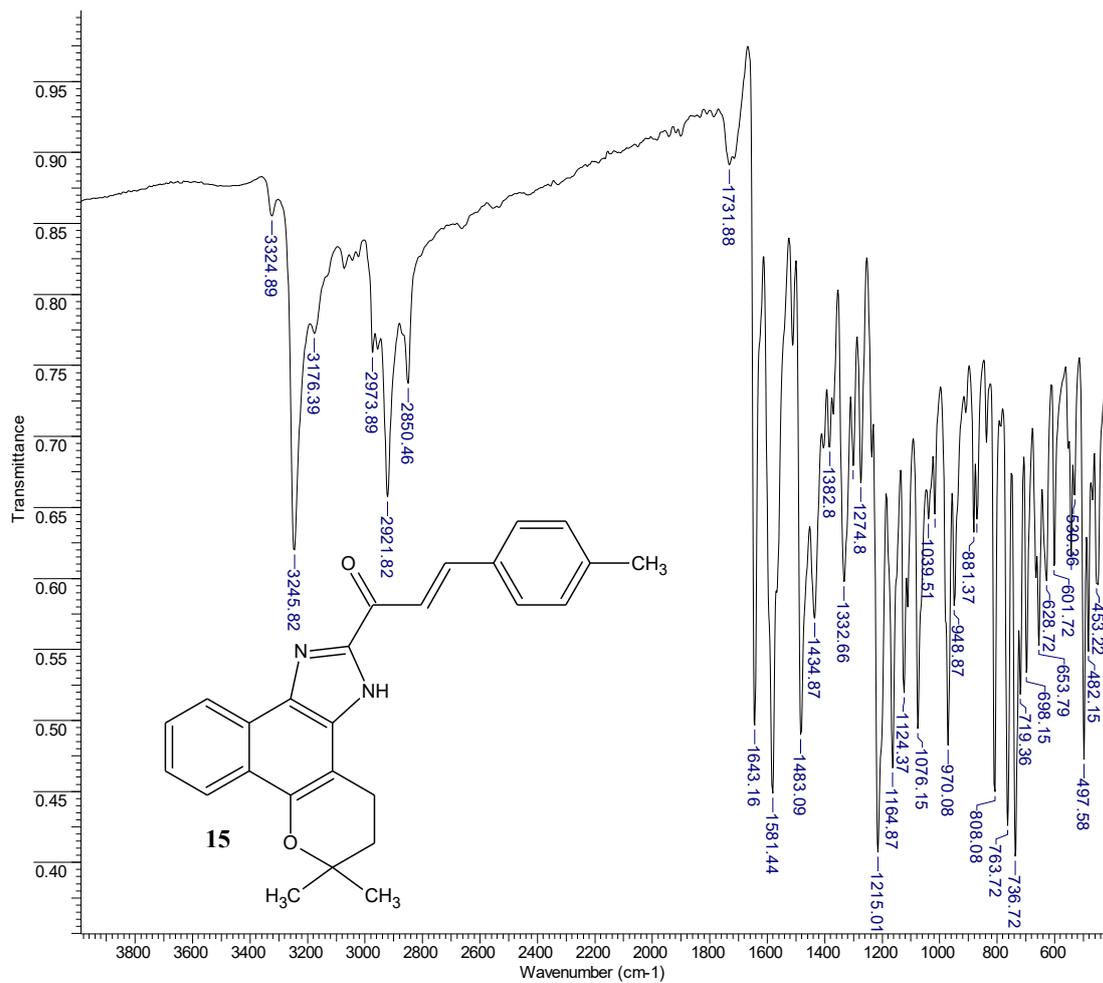


Figura 174. EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto 15.



**Figura 175.** Espectro de FTIR-ATR do composto **15**.

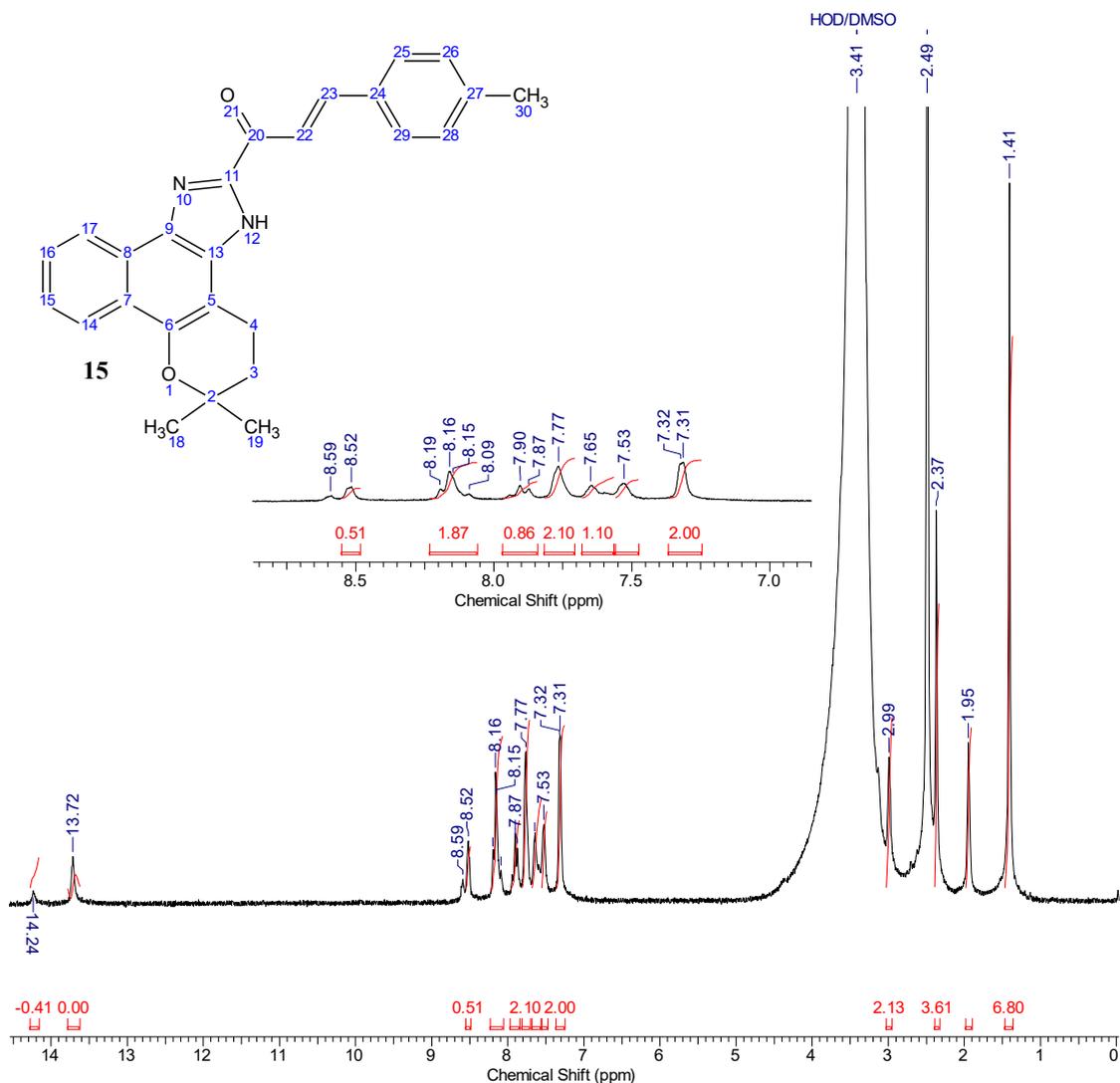
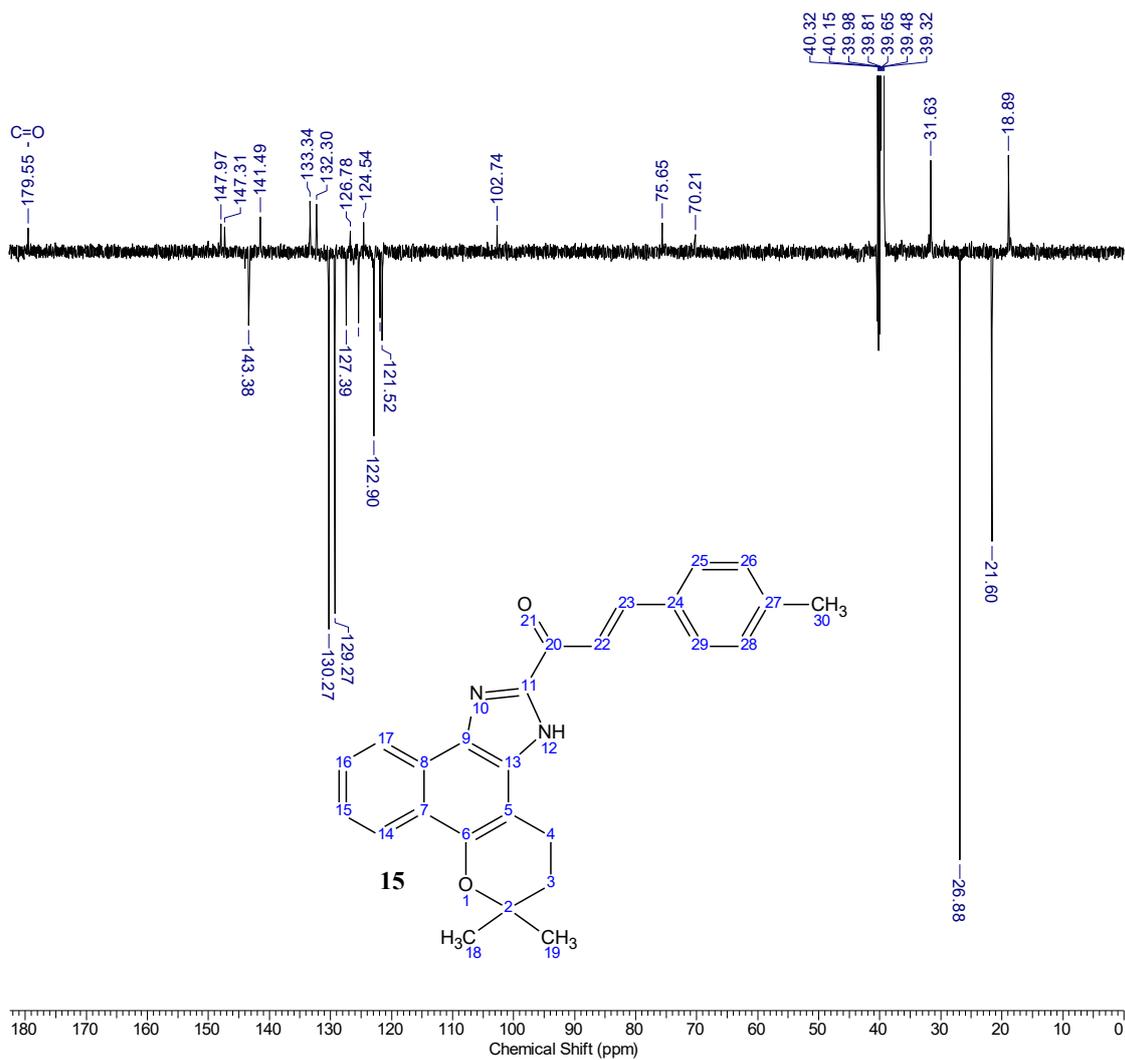


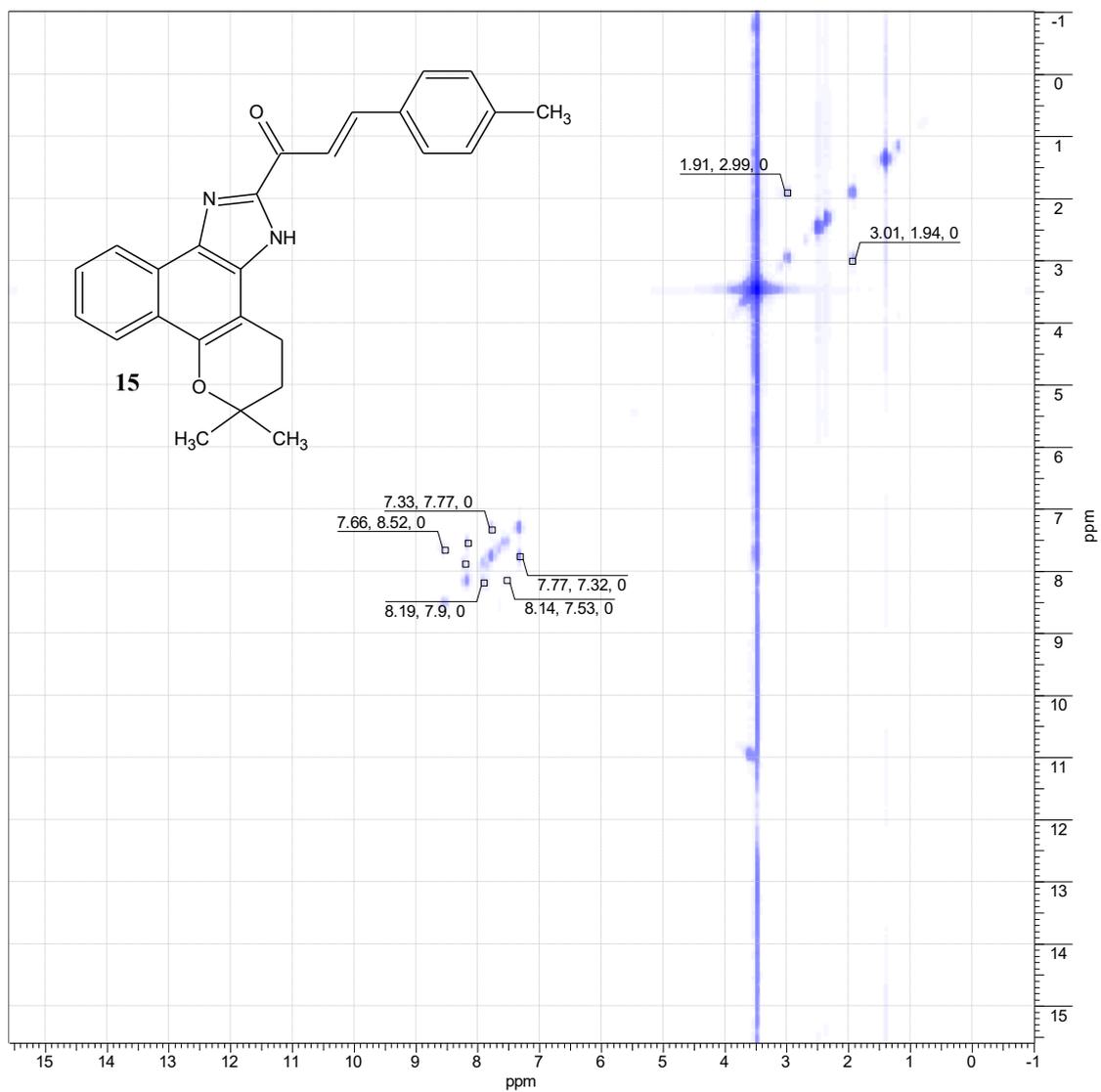
Figura 176. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 15.

Tabela 19. Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto 15.

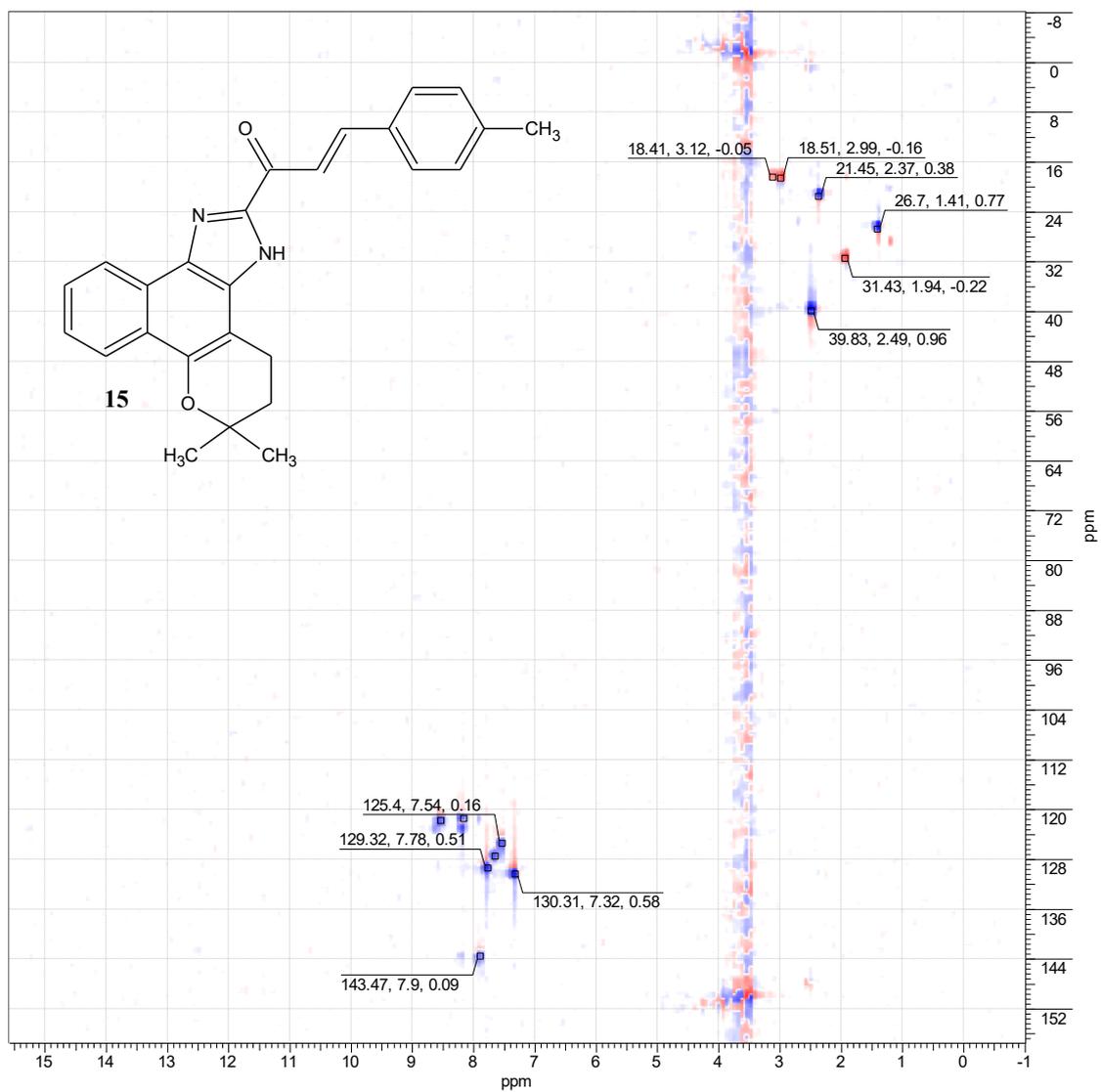
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	75,65	18 e 19	1,41 ( <i>s</i> )	26,88
3	1,95 ( <i>m</i> )	31,63	20	---	179,55
4	2,99 ( <i>m</i> )	18,89	22	8,16 ( <i>m</i> )	122,90
5	---	102,74	23	7,89 ( <i>d</i> )	143,38
6	---	147,97	24	---	n.d.
7	---	124,54	25 e 29	7,78	129,27
8	---	126,78	26 e 28	7,33	130,27
9	---	132,30	27	---	141,49
11	---	147,31	30	2,37	21,60
12	13,72	---	---	---	---
13	---	133,34	---	---	---
14	8,18 ( <i>m</i> )	121,52	---	---	---
15	7,53 ( <i>m</i> )	125,38	---	---	---
16	7,65 ( <i>m</i> )	127,39	---	---	---
17	8,52 ( <i>d</i> )	121,87	---	---	---



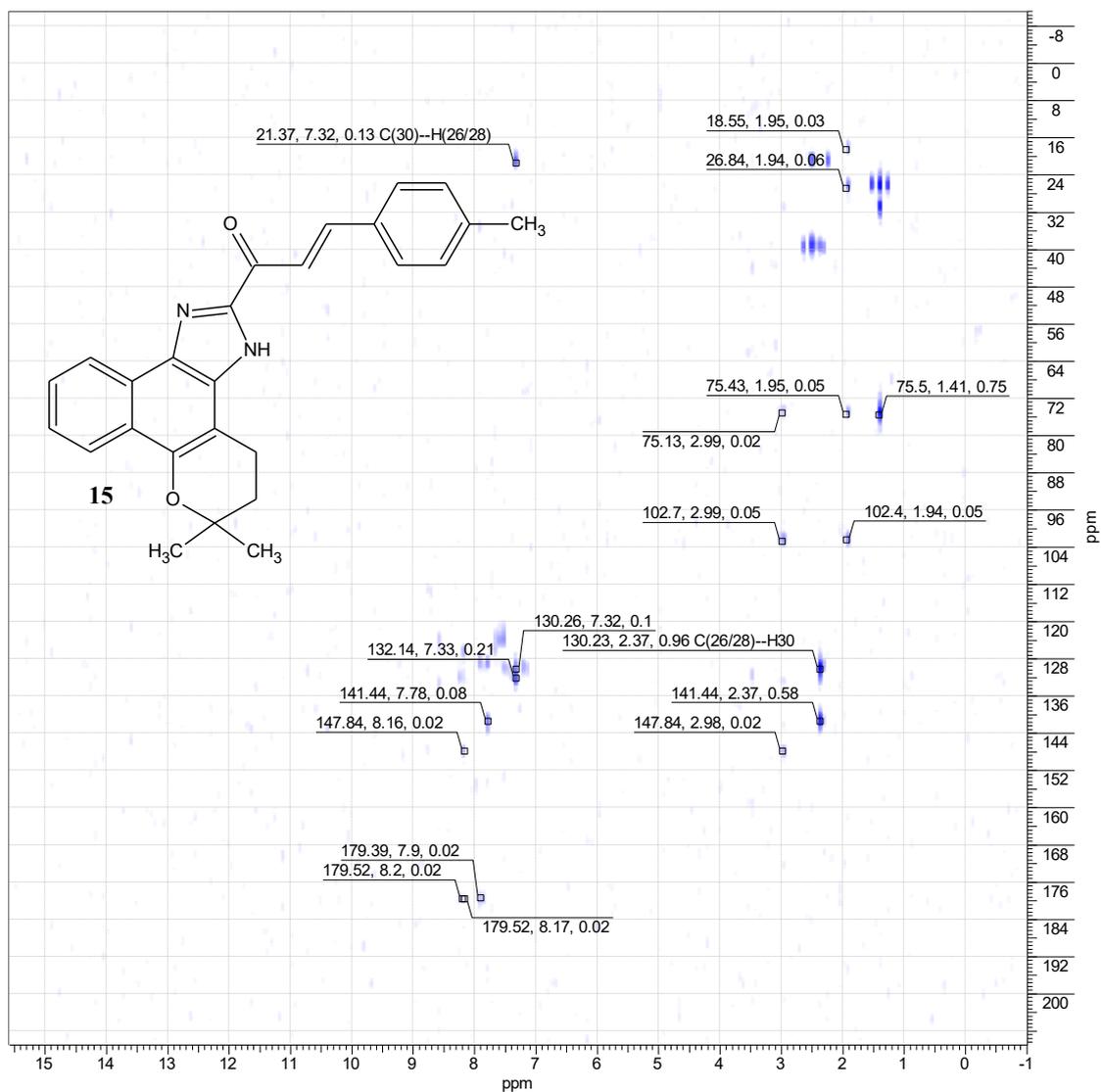
**Figura 177.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **15**.



**Figura 178.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **15**.

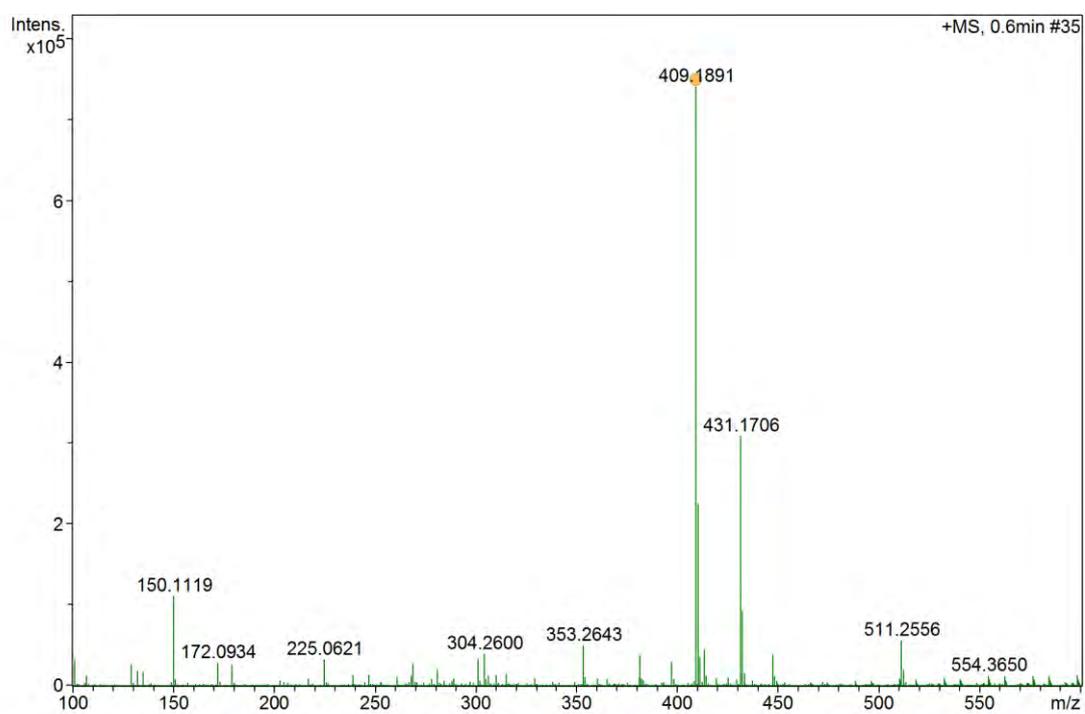
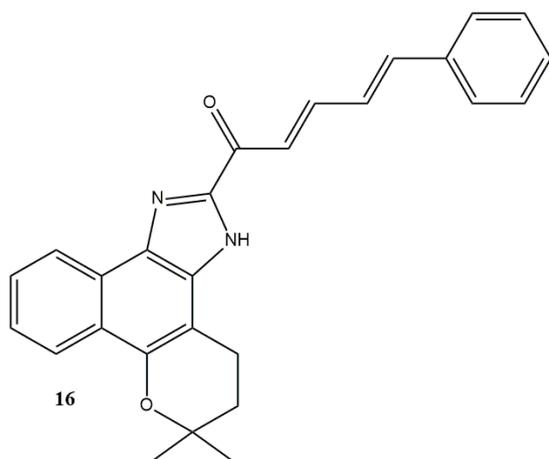


**Figura 179.** HSQC (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **15**.

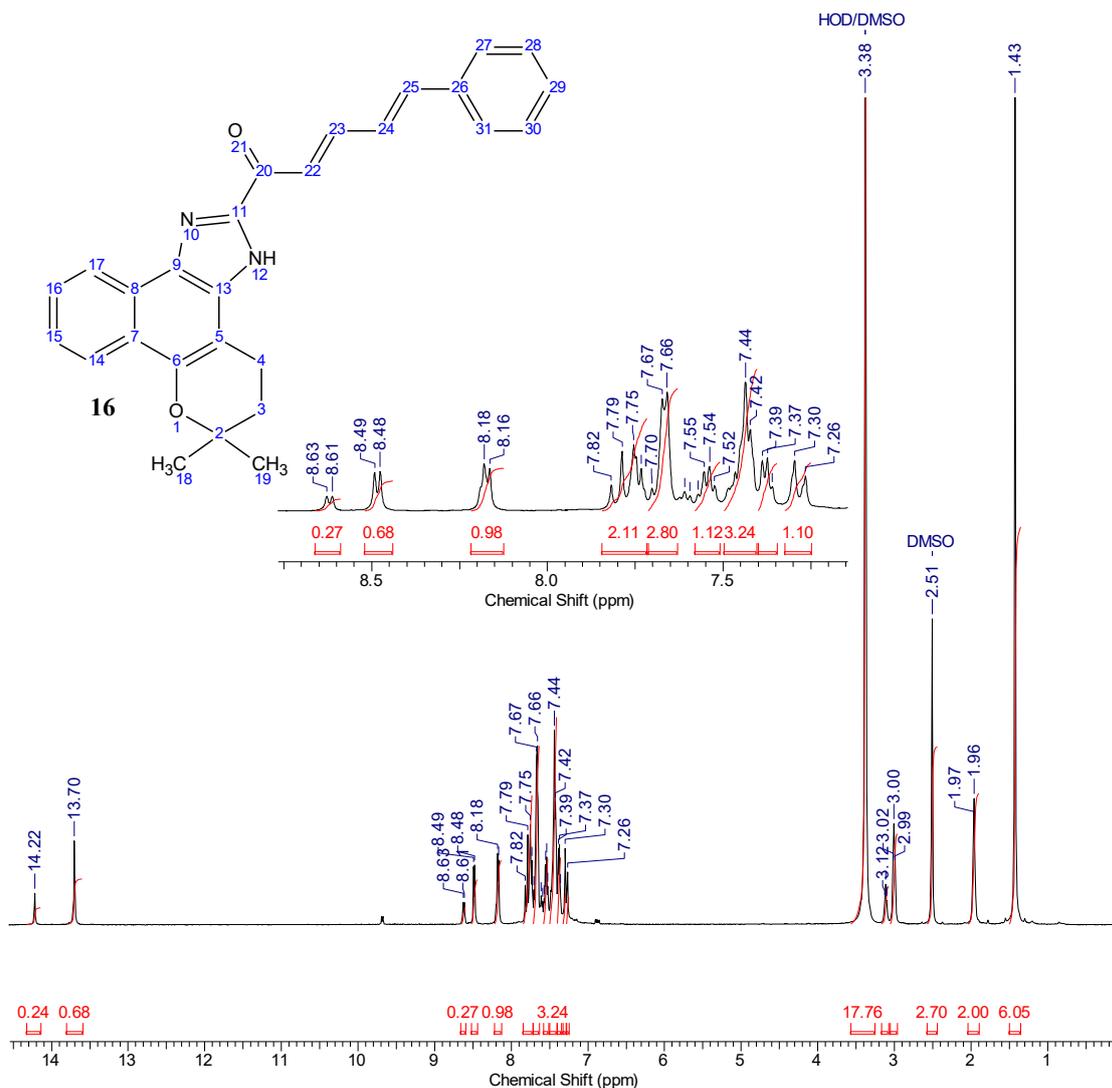


**Figura 180.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **15**.

7.17. Composto **16**



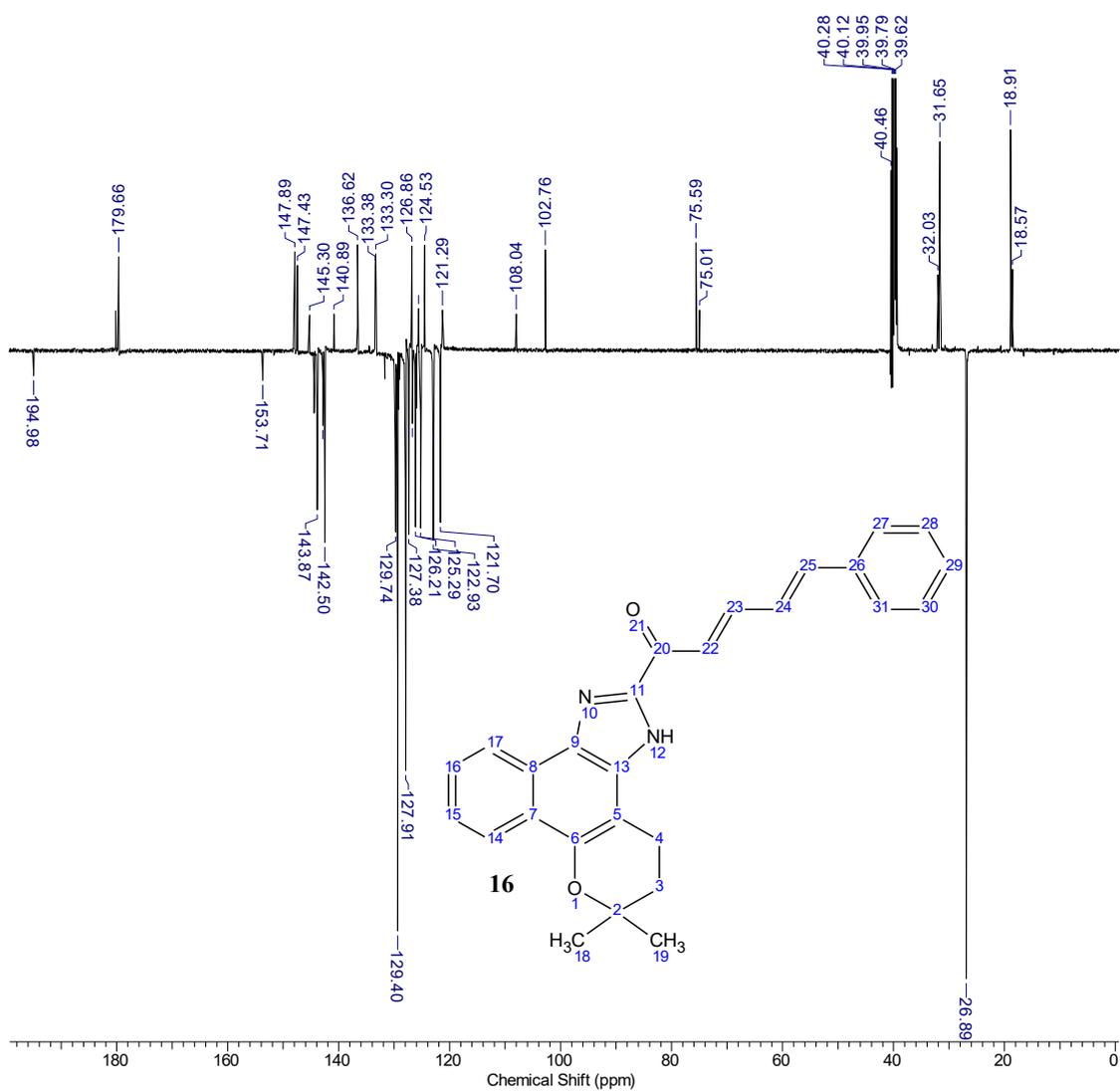
**Figura 181.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **16**.



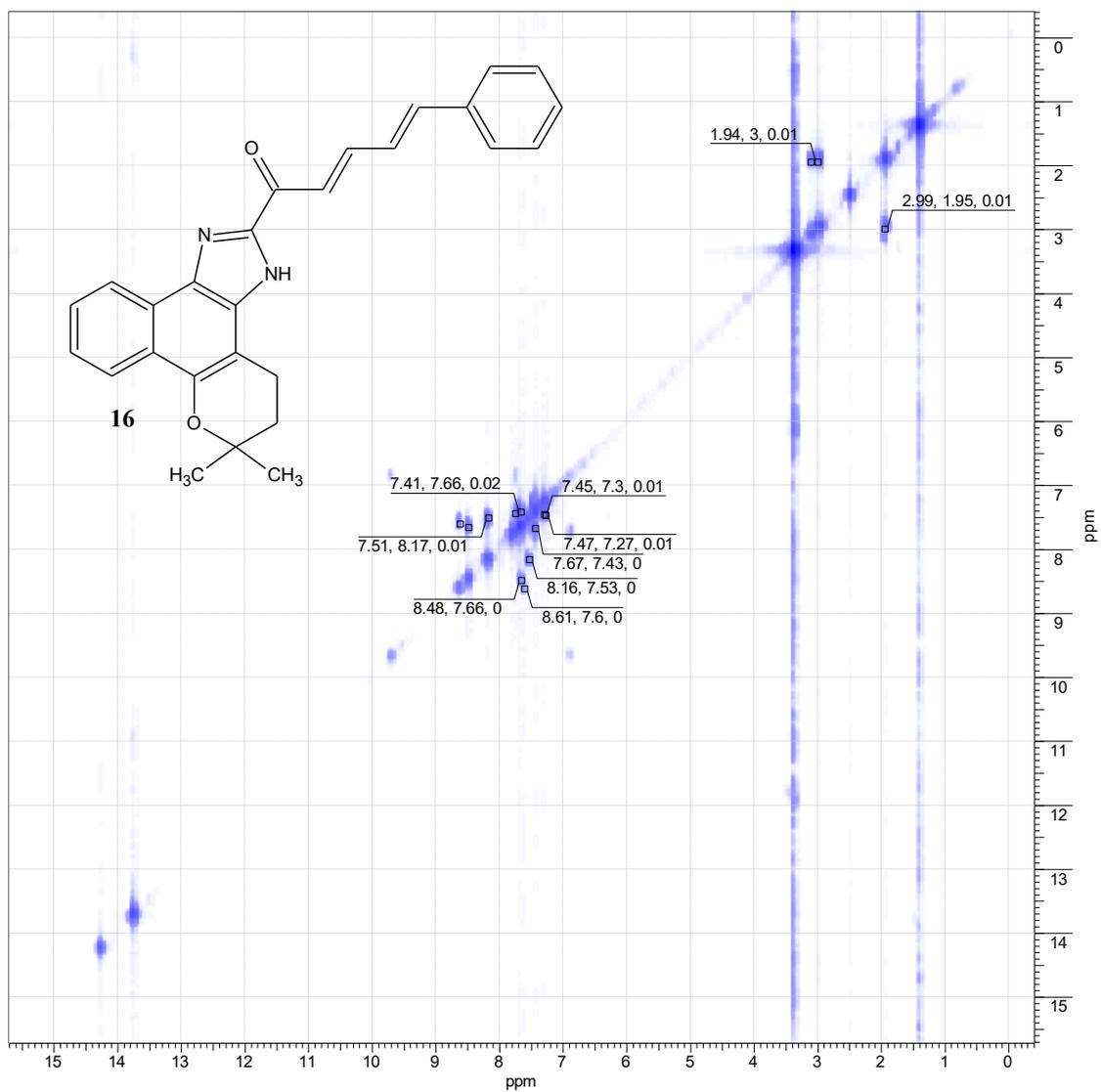
**Figura 182.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **16**.

**Tabela 20.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **16**.

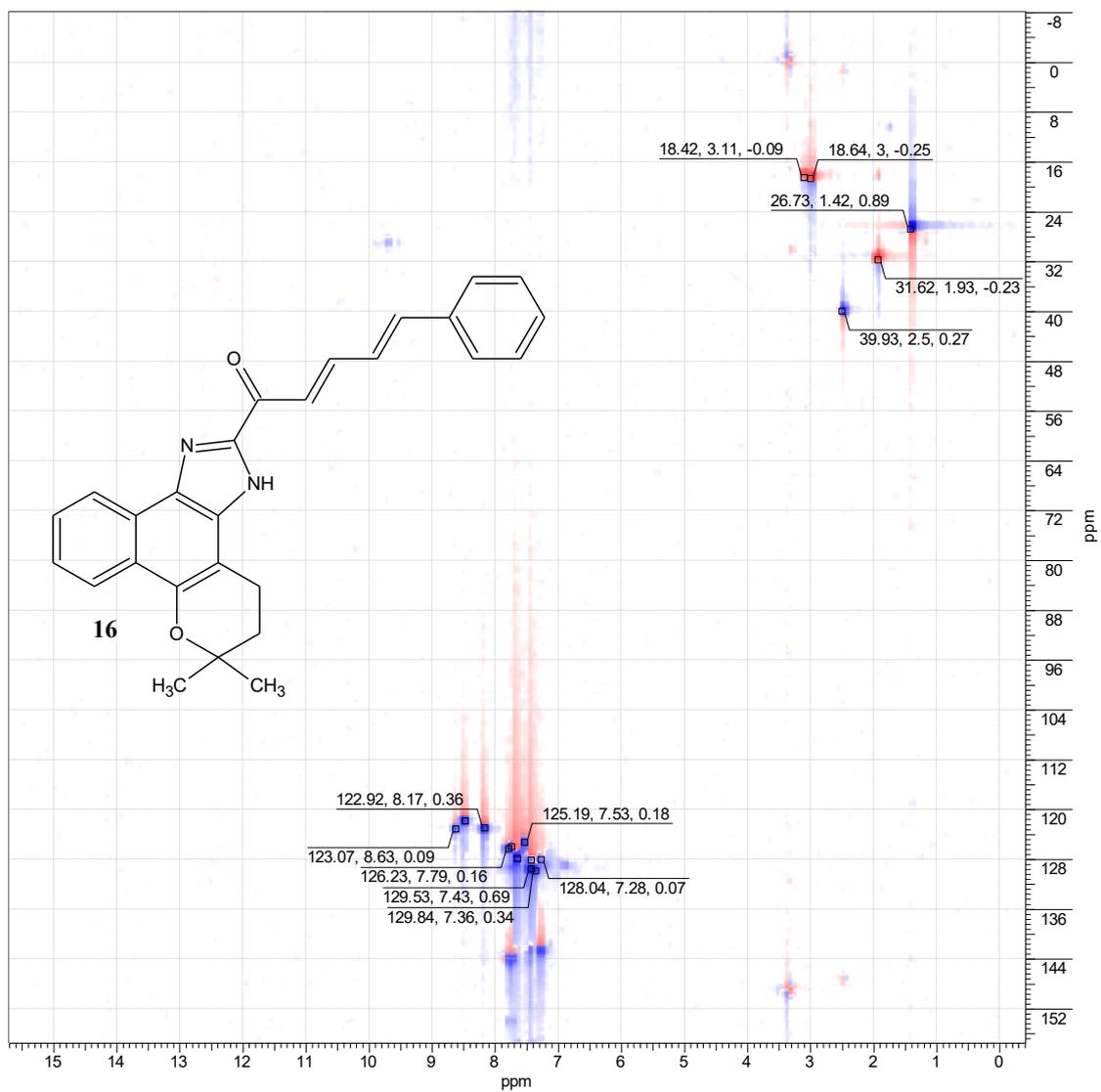
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	75,59	18 e 19	1,43 ( <i>s</i> )	26,89
3	1,96 ( <i>t</i> )	31,65	20	---	179,66
4	3,00 ( <i>t</i> )	18,91	22	7,74 ( <i>m</i> )	143,87
5	---	102,76	23	7,80 ( <i>d</i> )	126,21
6	---	147,89	24	7,37 ( <i>t</i> )	129,74
7	---	124,53	25	7,28 ( <i>d</i> )	142,50
8	---	126,86	26	---	125,62
9	---	133,30	27 e 31	7,44 ( <i>m</i> )	129,40
11	---	147,43	28 e 30	7,66 ( <i>d</i> )	127,91
12	13,70	---	29	7,44 ( <i>m</i> )	129,40
13	---	133,38	---	---	---
14	8,18 ( <i>d</i> )	122,93	---	---	---
15	7,54 ( <i>m</i> )	125,29	---	---	---
16	7,66 ( <i>m</i> )	128,03	---	---	---
17	8,48 ( <i>d</i> )	121,70	---	---	---



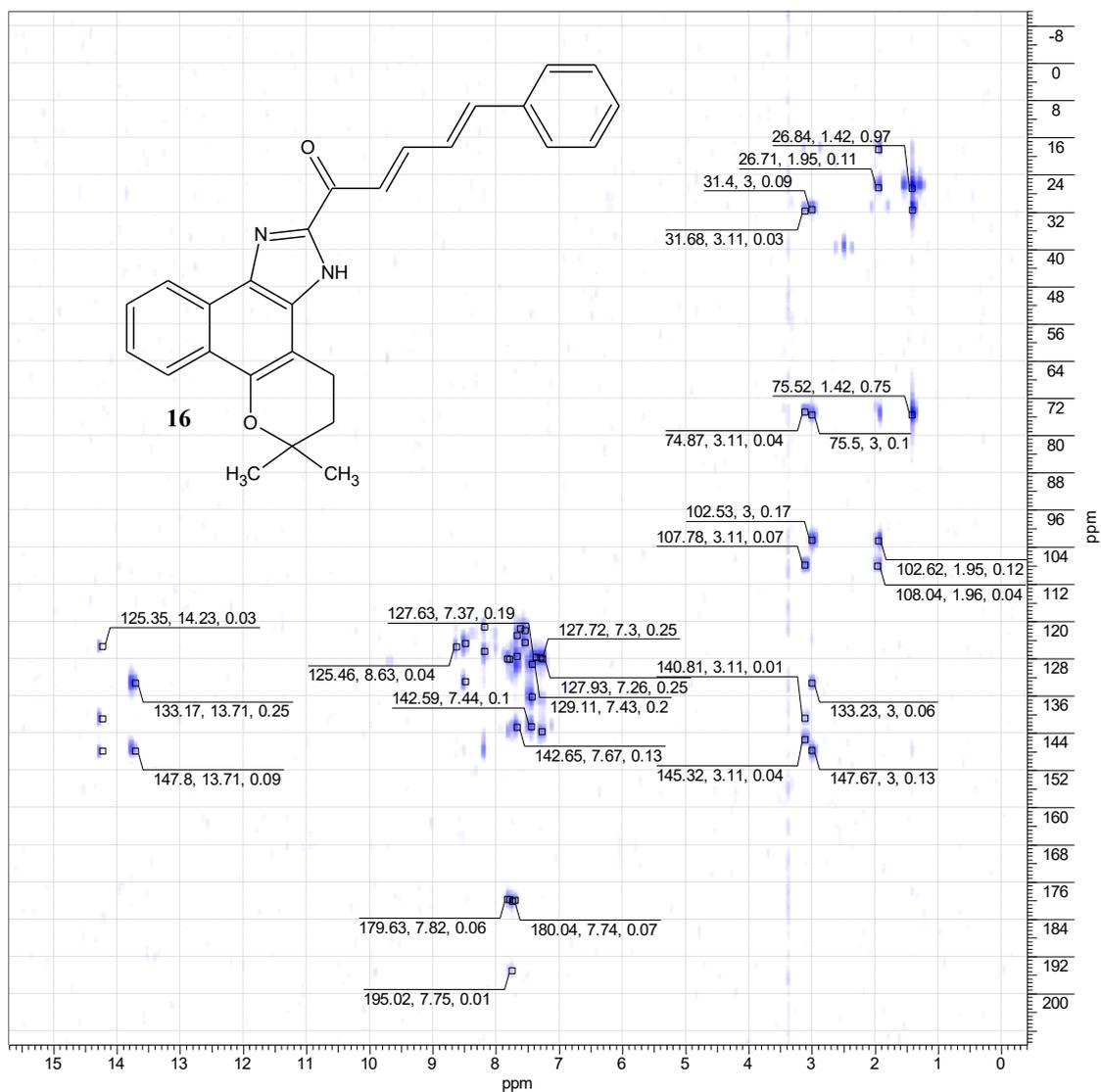
**Figura 183.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **16**.



**Figura 184.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **16**.

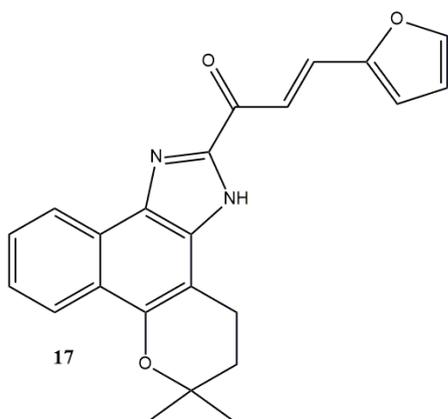


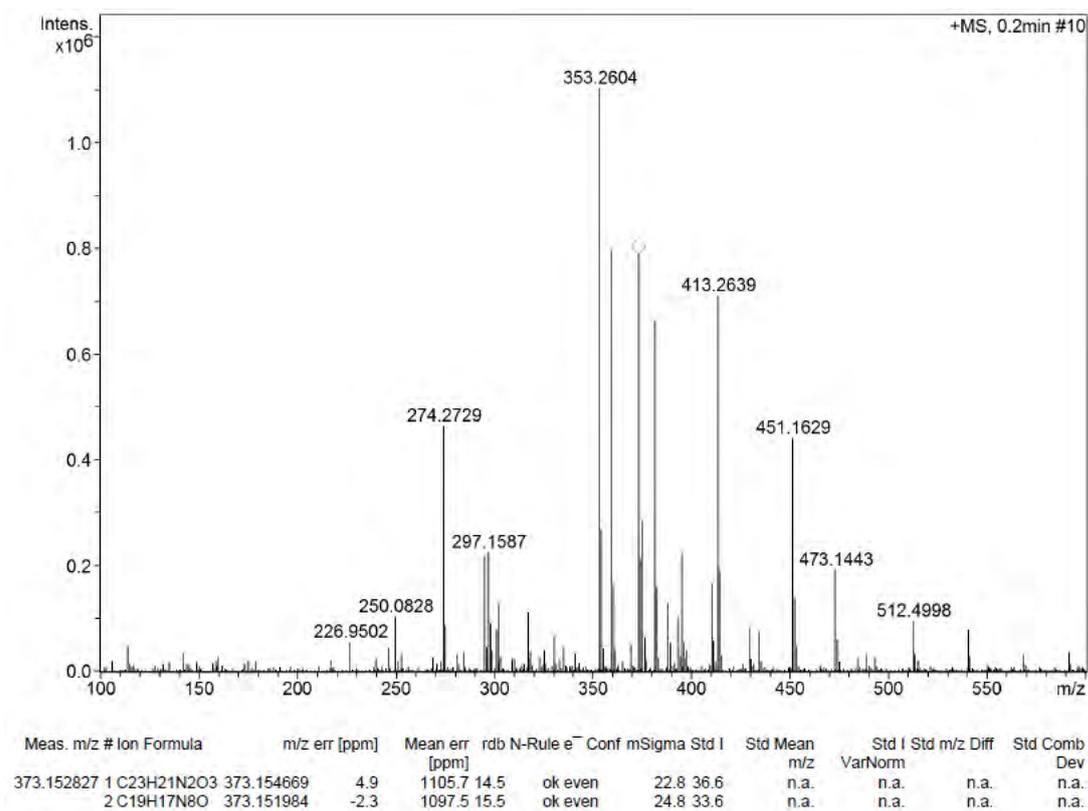
**Figura 185.** HSQC (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **16**.



**Figura 186.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **16**.

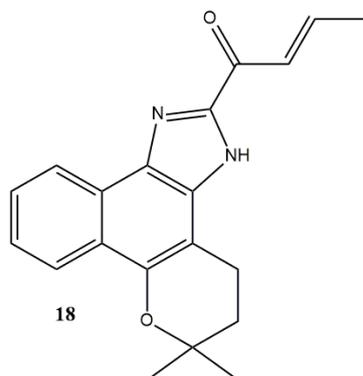
7.18. *Composto 17*

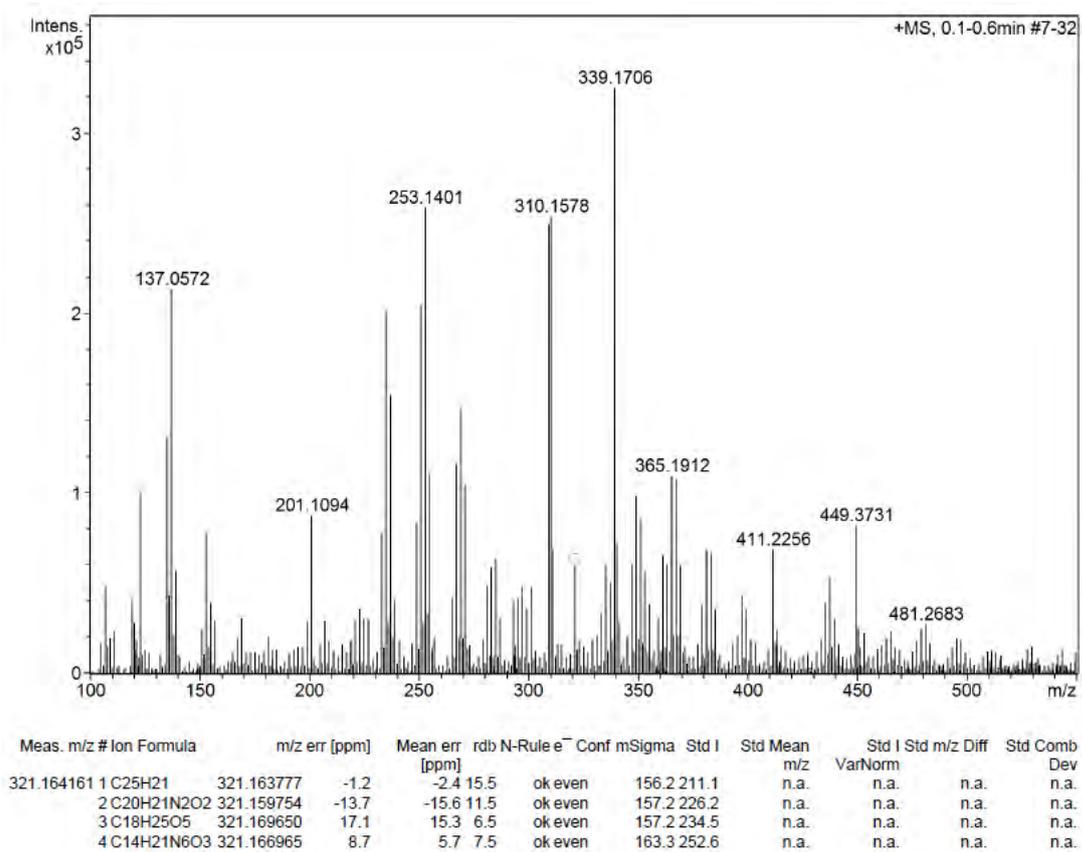




**Figura 187.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto **17**.

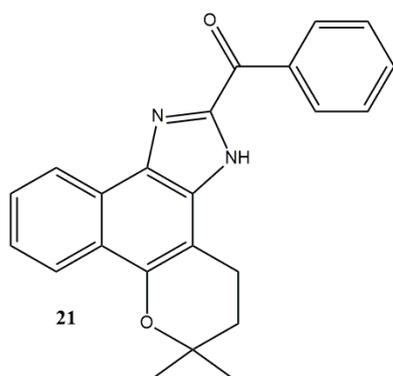
### 7.19. Composto **18**





**Figura 188.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) da mistura contendo o composto **18**.

### 7.20. Composto **21**



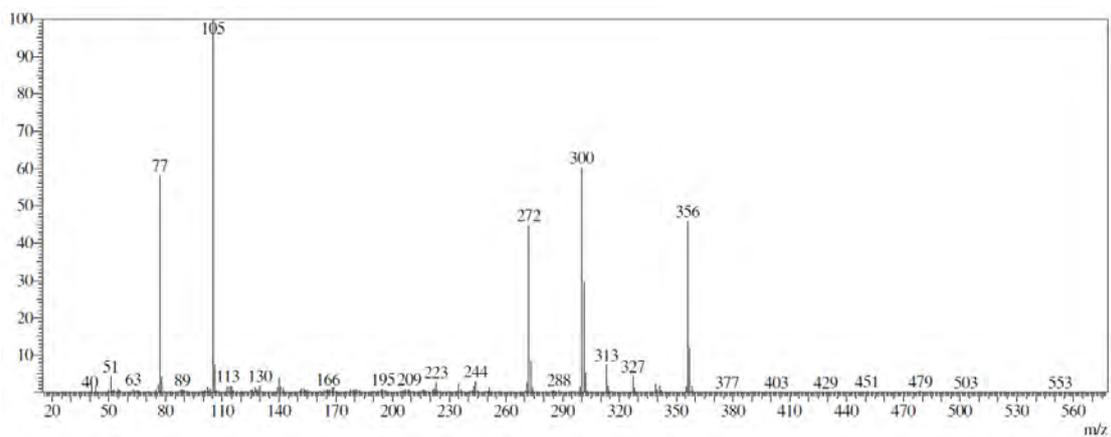


Figura 189. EM do composto 21.

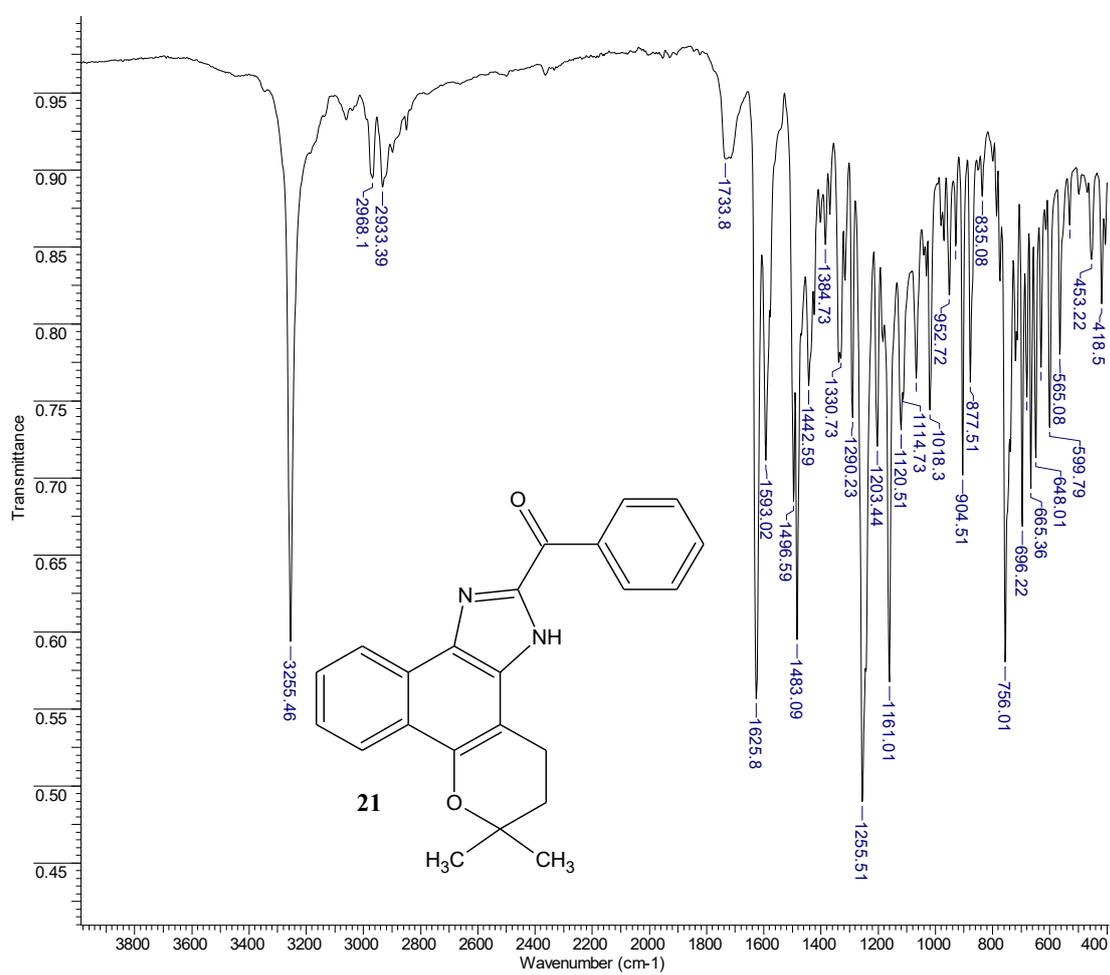
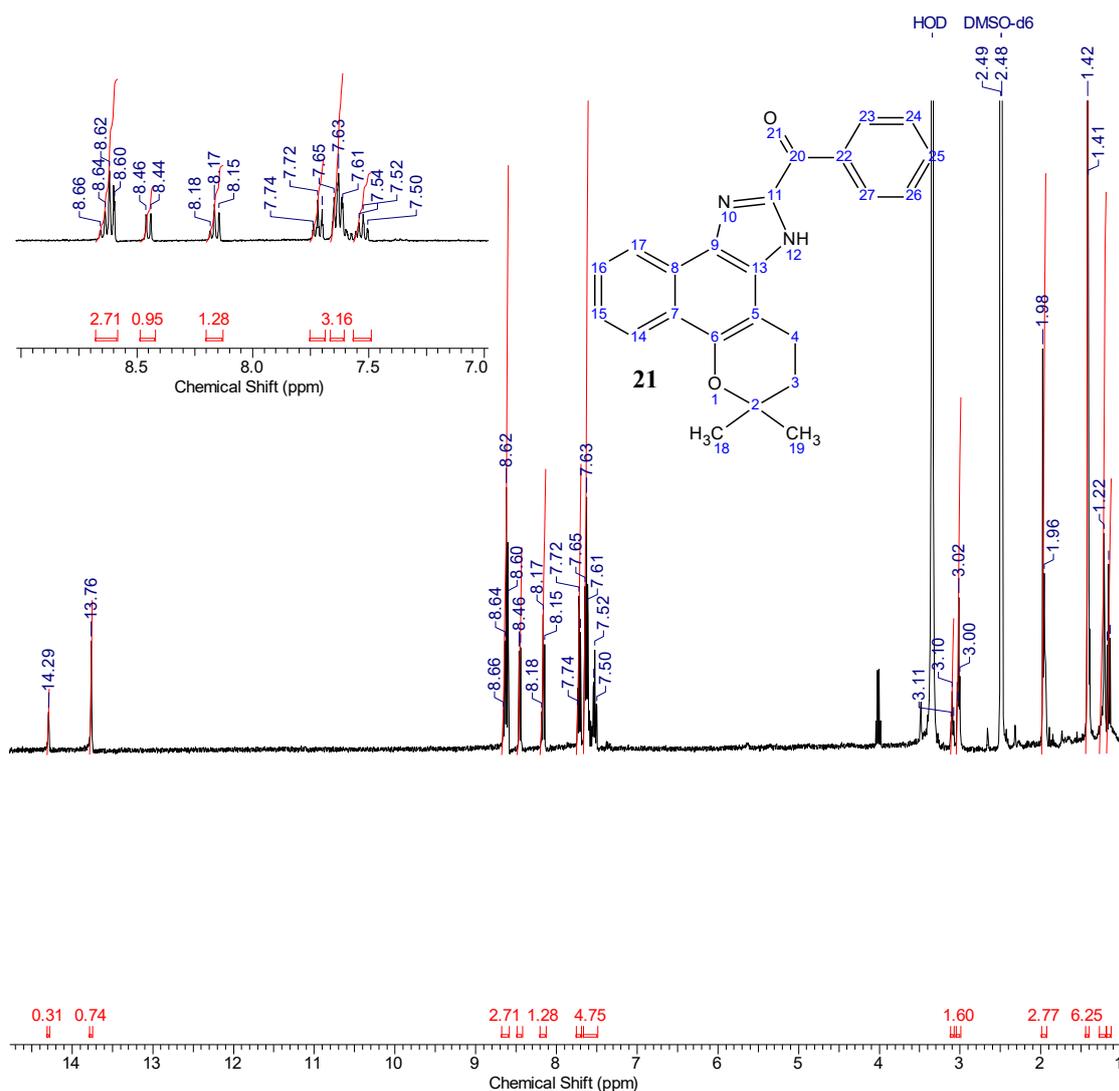


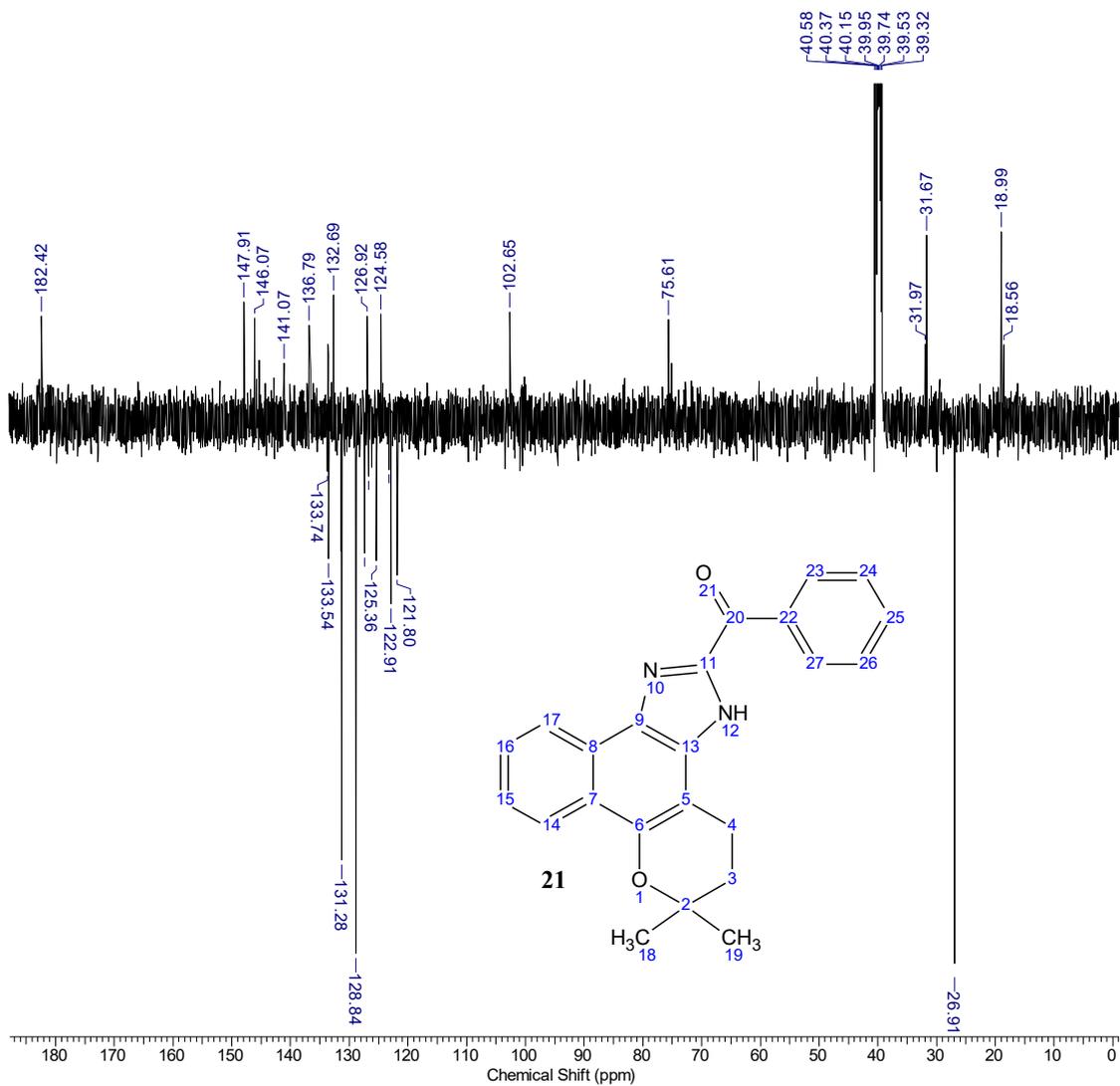
Figura 190. Espectro de FTIR-ATR do composto 21.



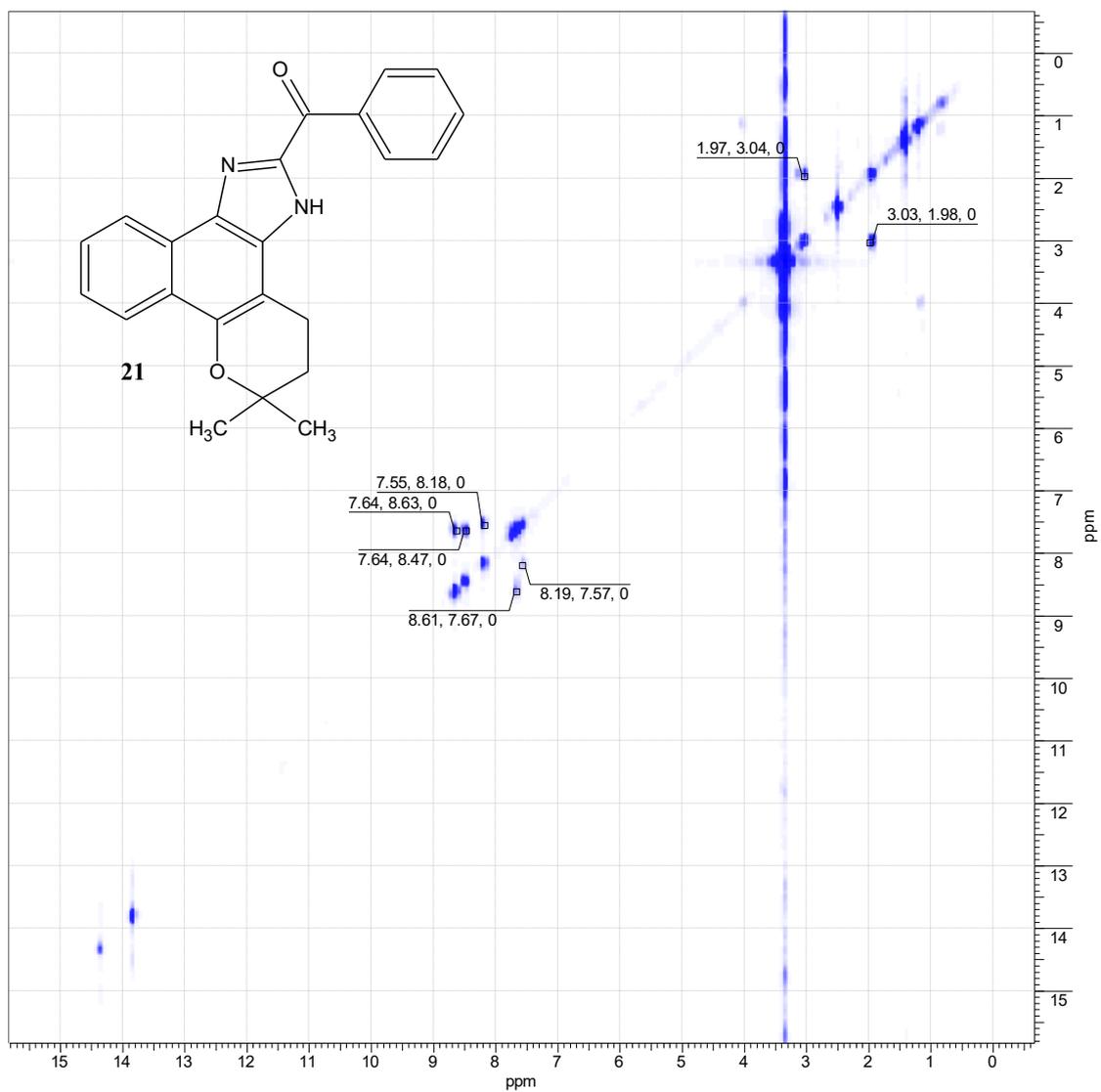
**Figura 191.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **21** e ampliação da região de  $\delta$ 7,0 a 9,0 ppm.

**Tabela 21.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **21**.

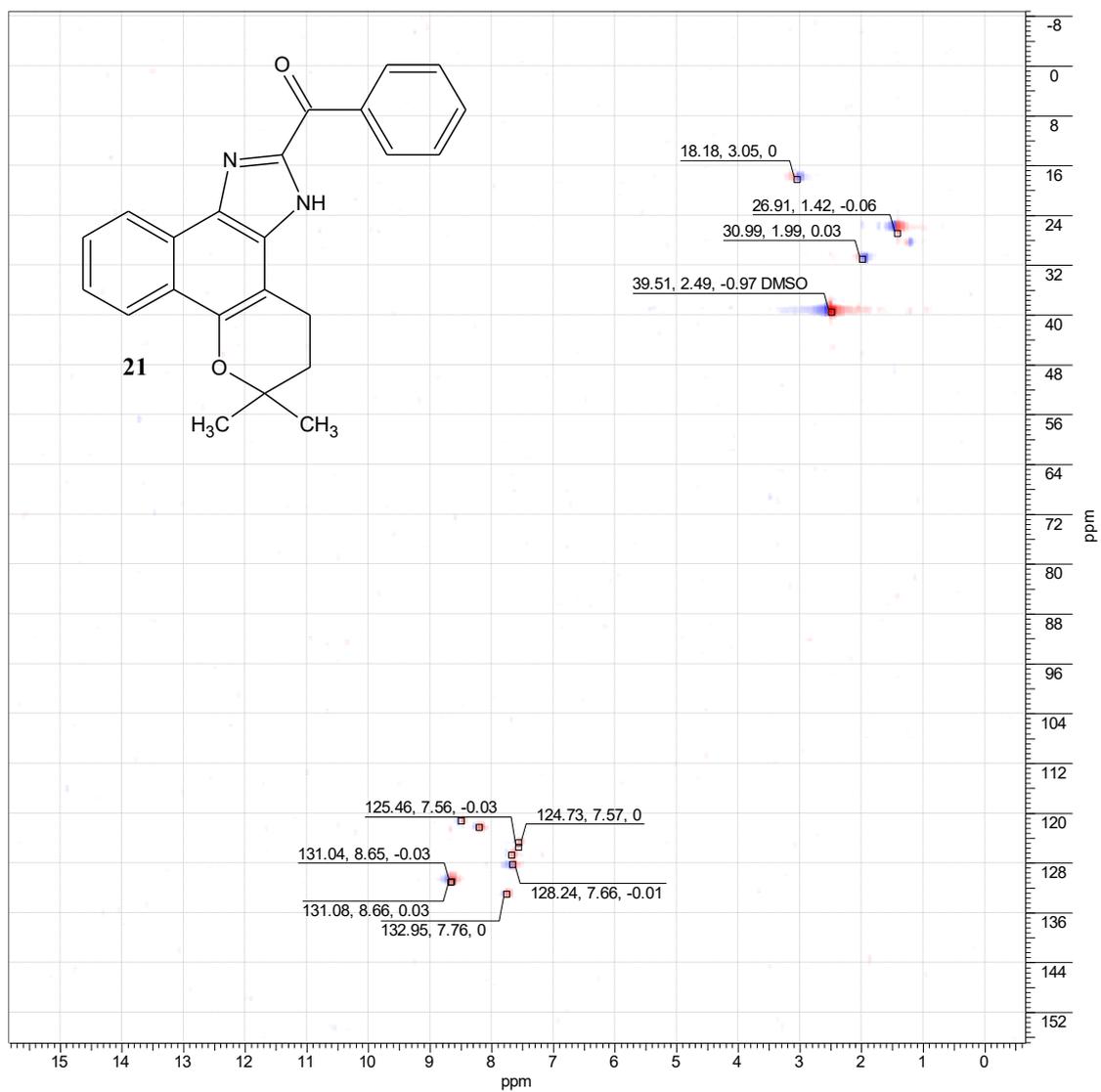
C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	75,61	17	8,45 ( <i>d</i> )	121,80
3	1,96 ( <i>m</i> )	31,67	18 e 19	1,42 ( <i>s</i> )	26,91
4	3,02 ( <i>t</i> )	18,99	20	---	182,42
5	---	102,65	22	---	136,79
6	---	147,91	23 e 27	8,61 ( <i>d</i> )	131,28
7	---	124,58	24 e 26	7,63 ( <i>m</i> )	128,84
8	---	126,92	25	7,72 ( <i>t</i> )	133,54
9	---	132,69	---	---	---
11	---	146,07	---	---	---
12	13,76 ( <i>s</i> )	---	---	---	---
13	---	133,59	---	---	---
14	8,17 ( <i>d</i> )	122,91	---	---	---
15	7,52 ( <i>t</i> )	125,36	---	---	---
16	7,63 ( <i>m</i> )	127,37	---	---	---



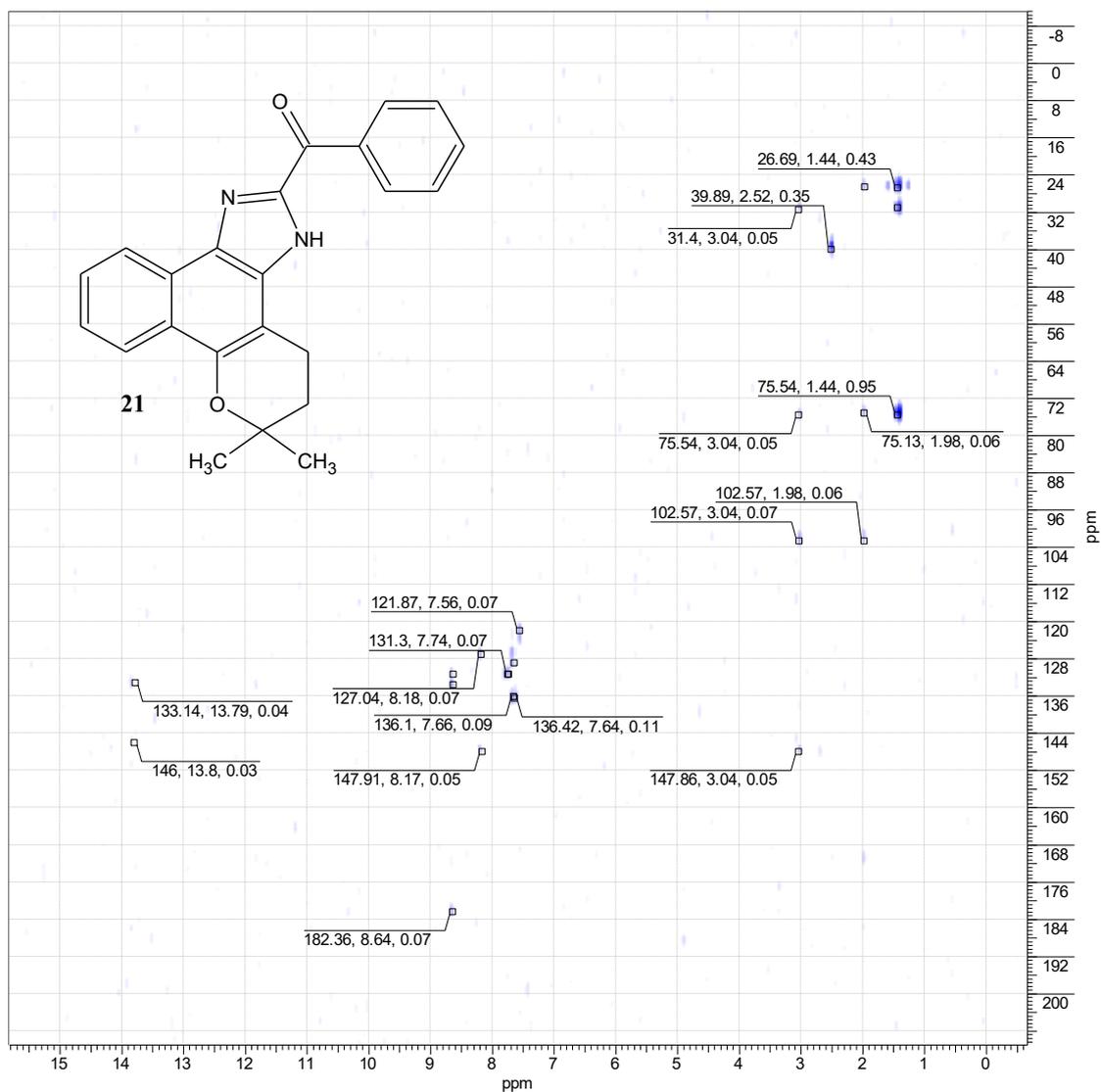
**Figura 192.** DEPTQ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **21**.



**Figura 193.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **21**.

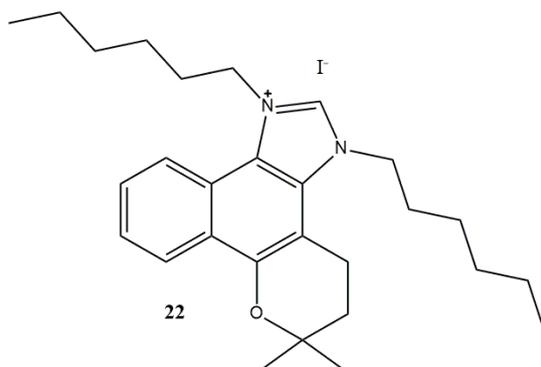


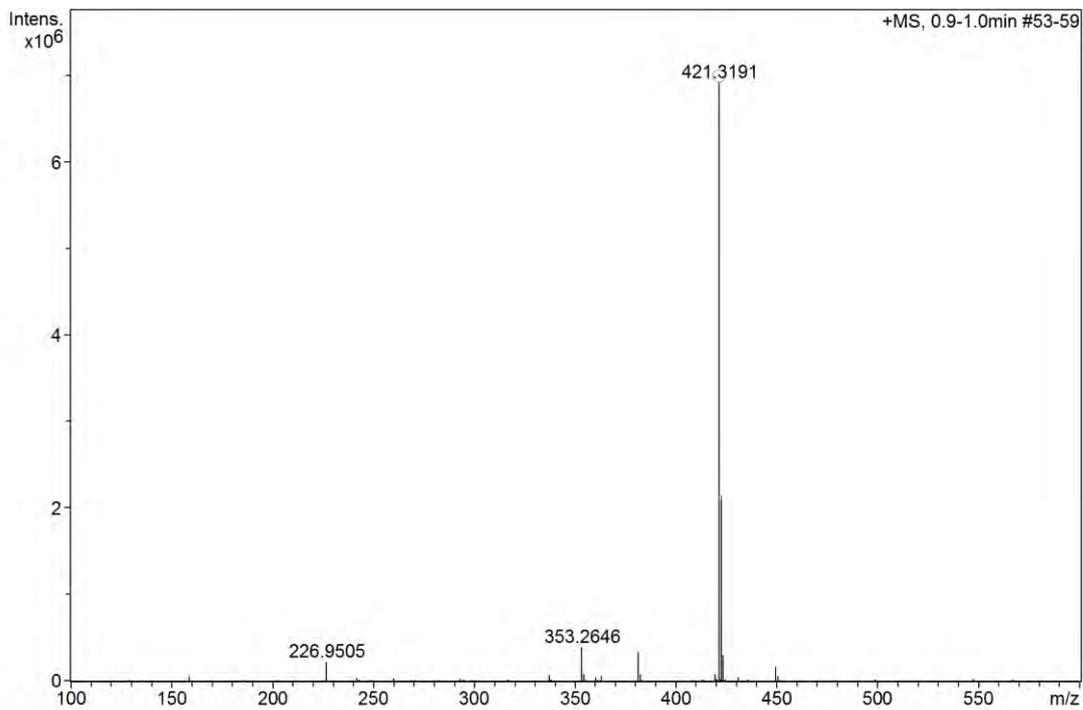
**Figura 194.** HSQC (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **21**.



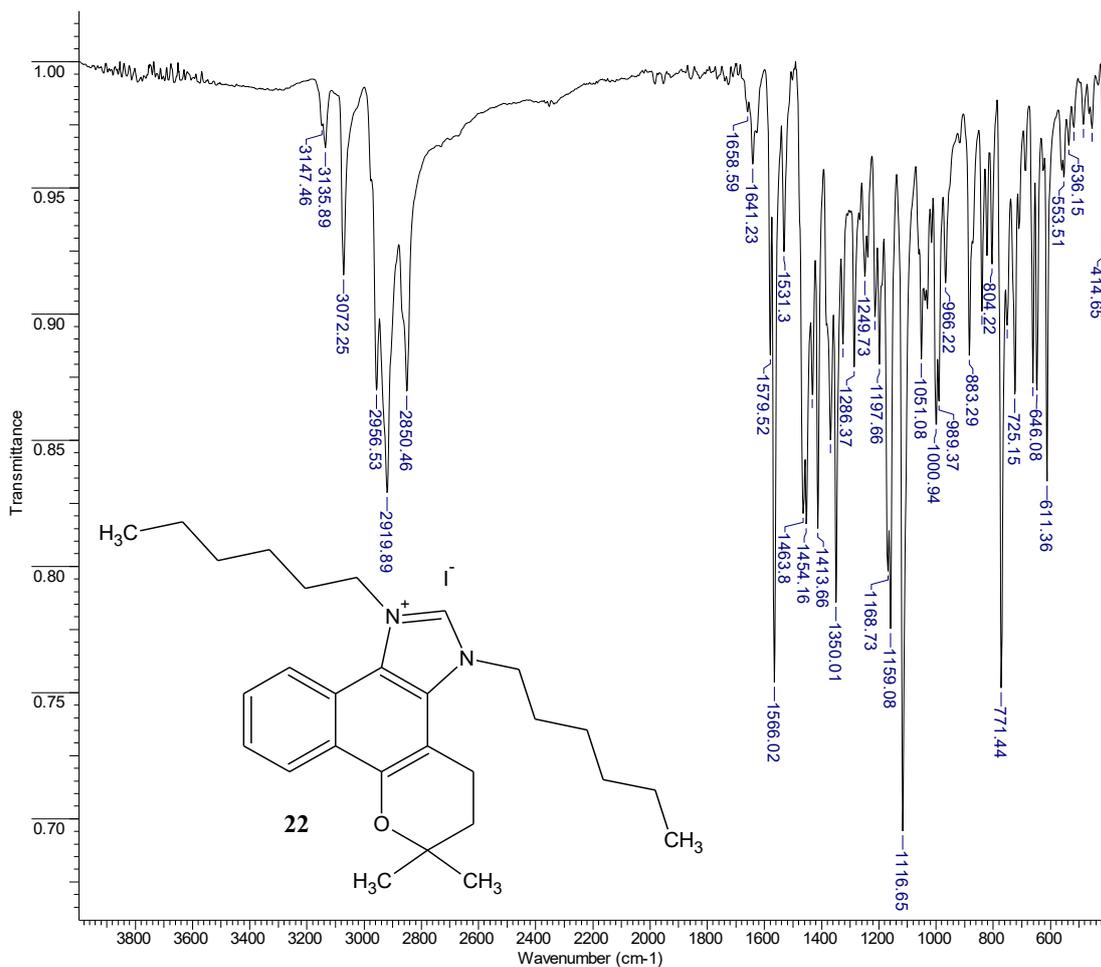
**Figura 195.** HMBC (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **21**.

### 7.21. Composto 22

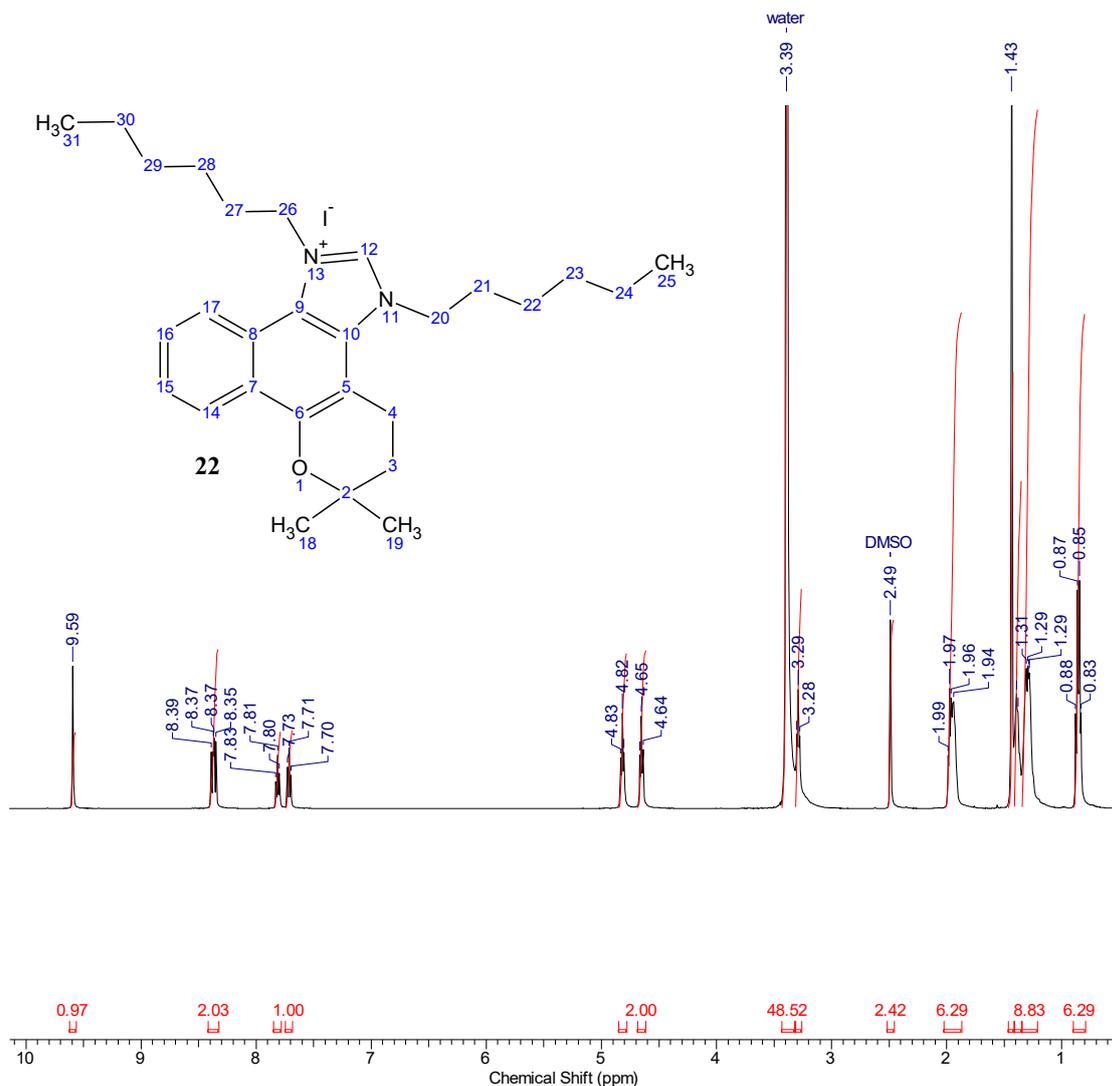




**Figura 196.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%) do composto **22**.



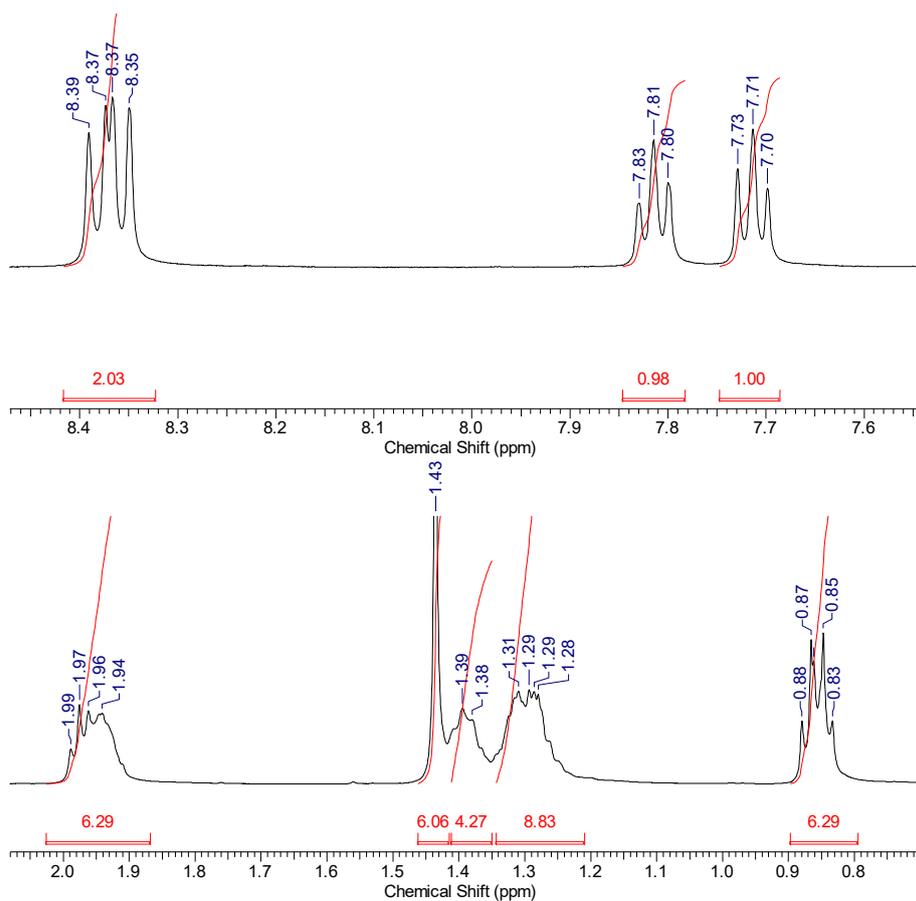
**Figura 197.** Espectro de FTIR-ATR do composto **22**.



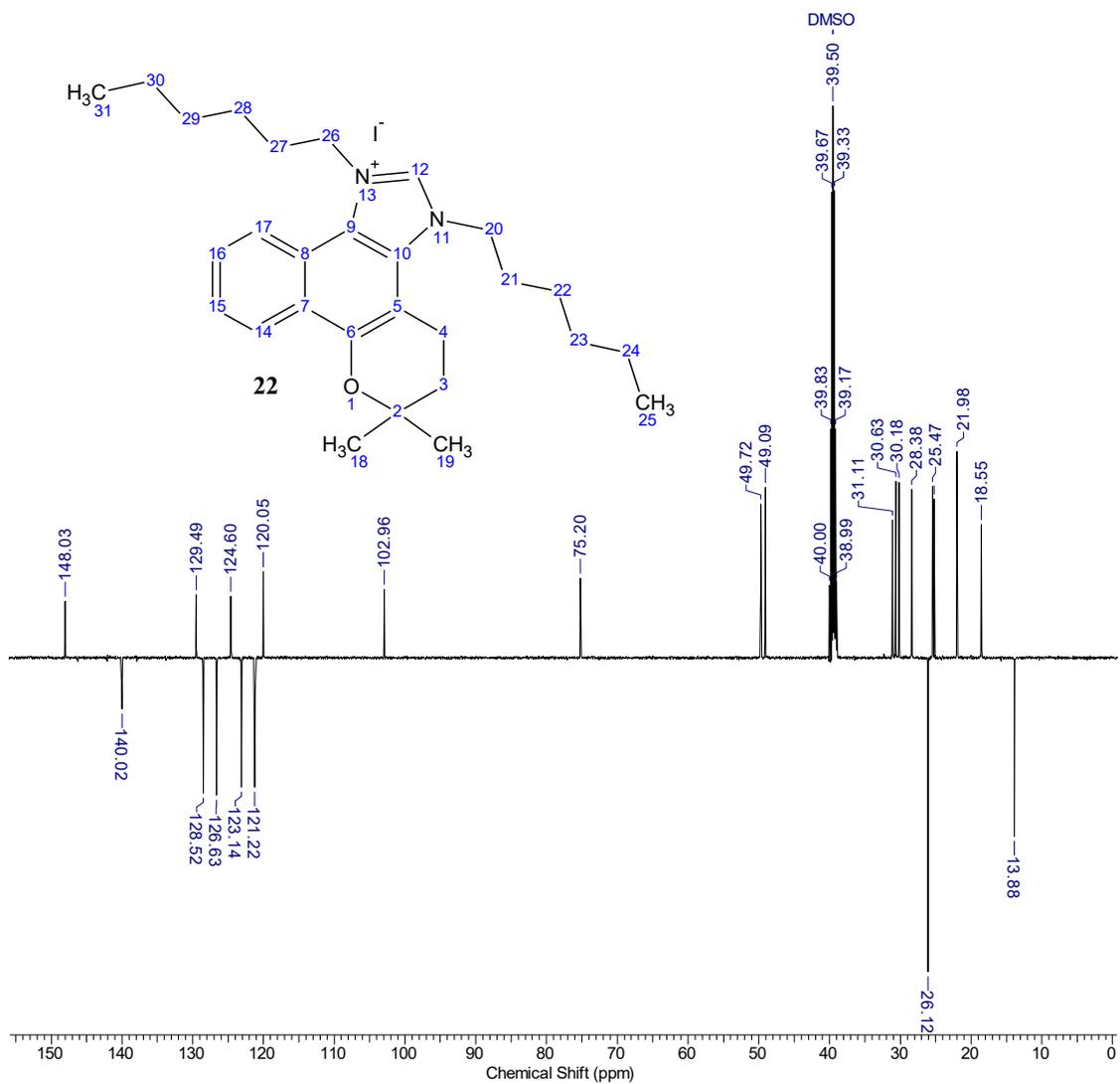
**Figura 198.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **22**.

**Tabela 22.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **22**.

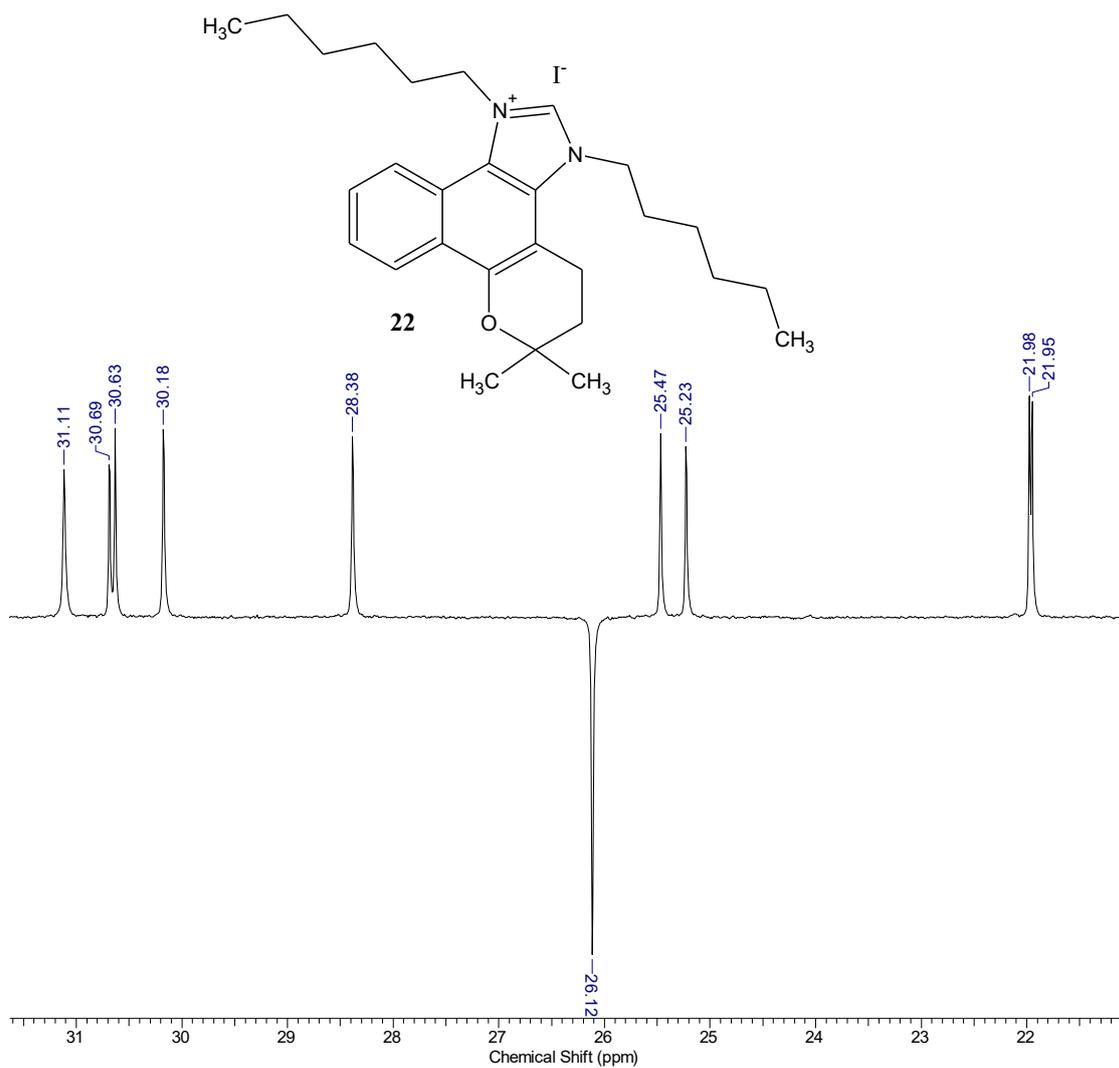
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	75,20	20	4,65 (t)	49,09
3	1,96 (m)	31,11	21	1,96 (m)	28,38
4	3,29 (t)	18,55	22	1,39 (m)	30,18
5	---	102,96	23	1,29 (m)	25,23
6	---	148,03	24	1,29 (m)	21,98
7	---	120,05	25	0,86 (t)	13,8
8	---	124,60	26	4,82 (t)	49,72
9	---	120,05	27	1,96 (m)	30,63
10	---	129,49	28	1,39 (m)	25,47
12	9,59 (s)	140,02	29	1,29 (m)	30,69
14	8,39 (d)	121,22	30	1,29 (m)	21,95
15	7,81 (t)	128,52	31	0,86 (m)	13,8
16	7,71 (t)	126,63	---	---	---
17	8,37 (d)	124,60	---	---	---
18 e 19	1,43 (s)	26,12	---	---	---



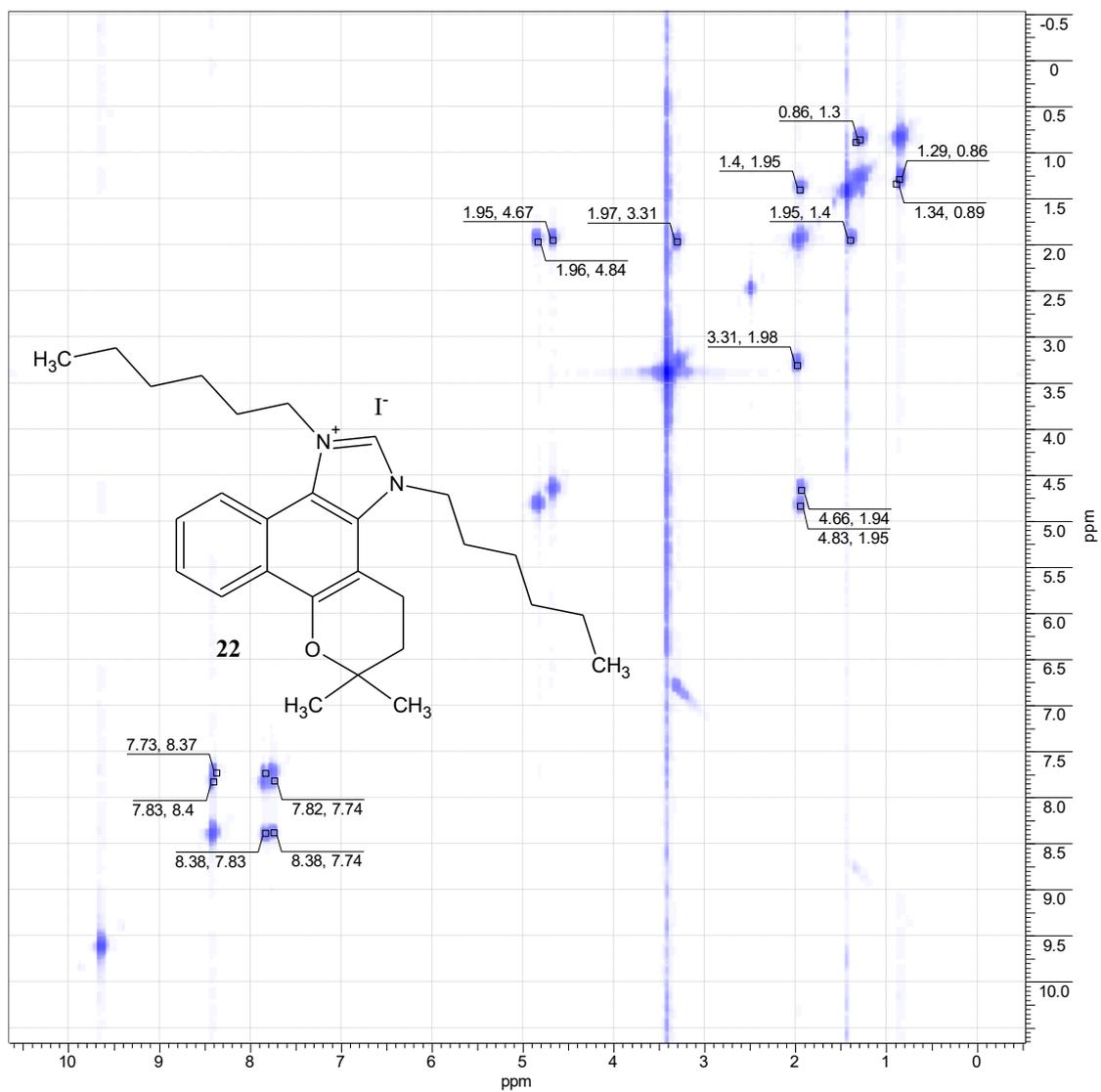
**Figura 199.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **22**. Ampliações das regiões de hidrogênios aromáticos (> δ 7,6 ppm) e hidrogênios alifáticos (< δ 2 ppm).



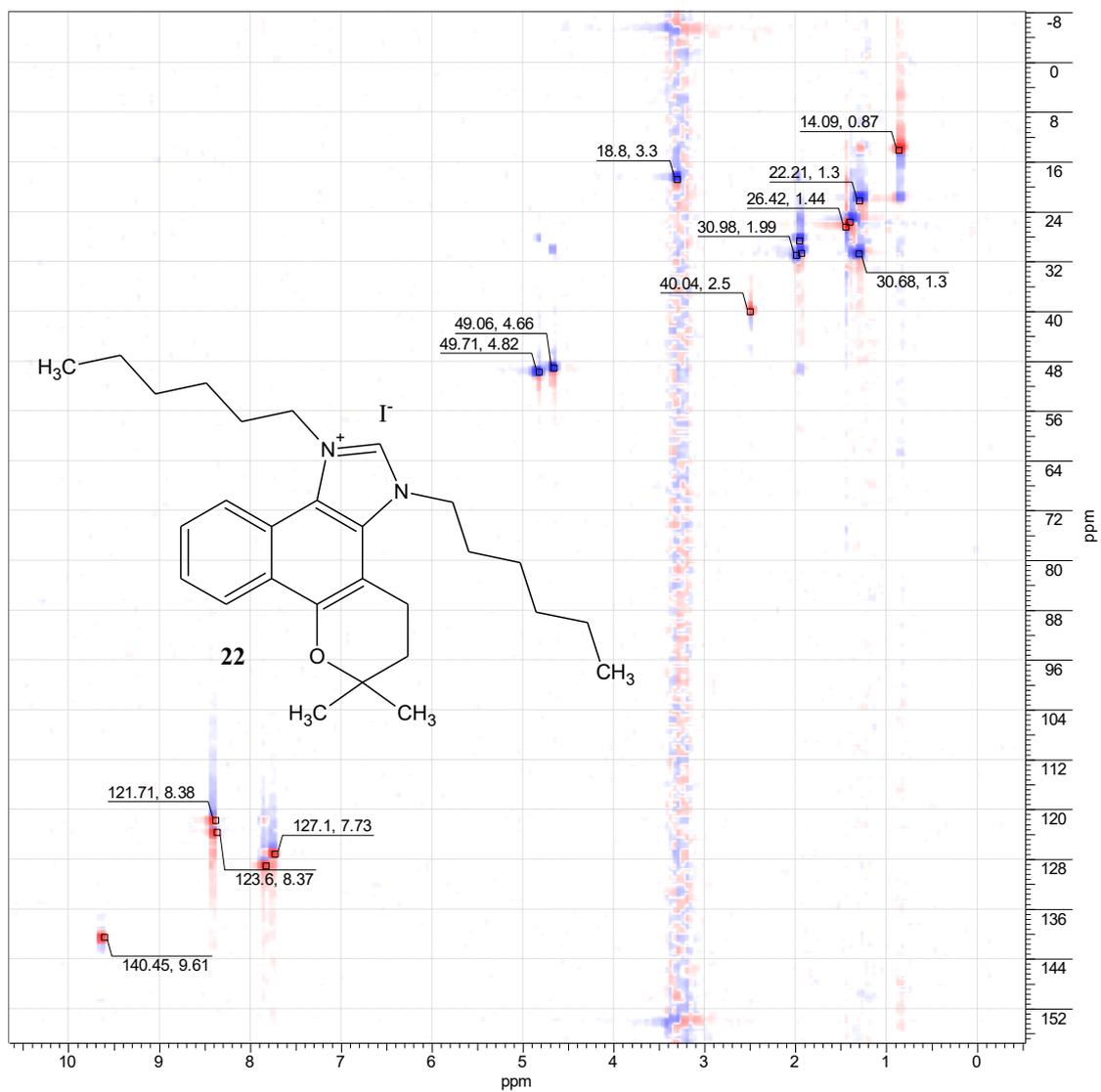
**Figura 200.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **22**.



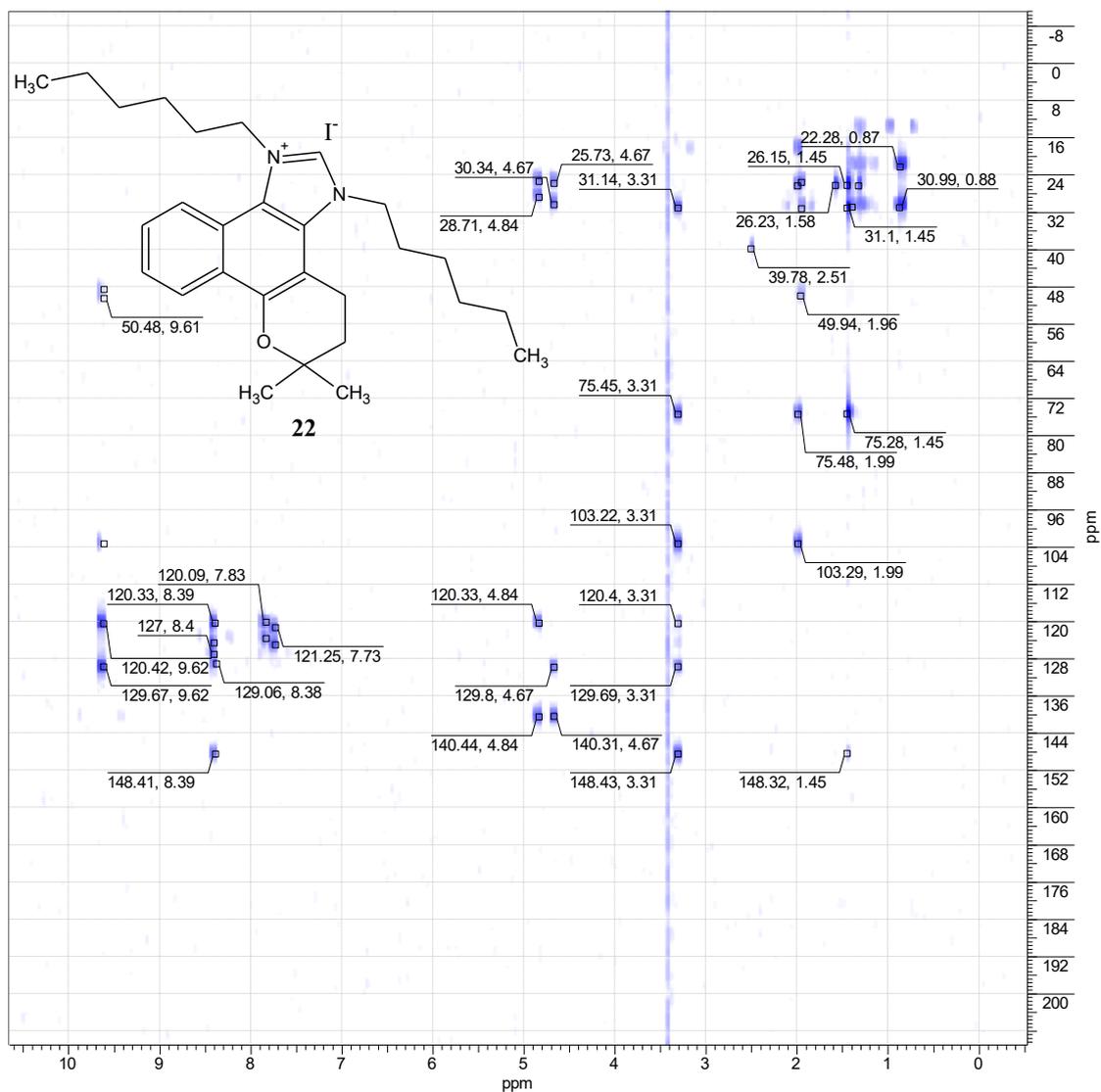
**Figura 201.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **22**; expansão da região entre  $\delta$  21,0 e 31,6 ppm.



**Figura 202.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **22**.

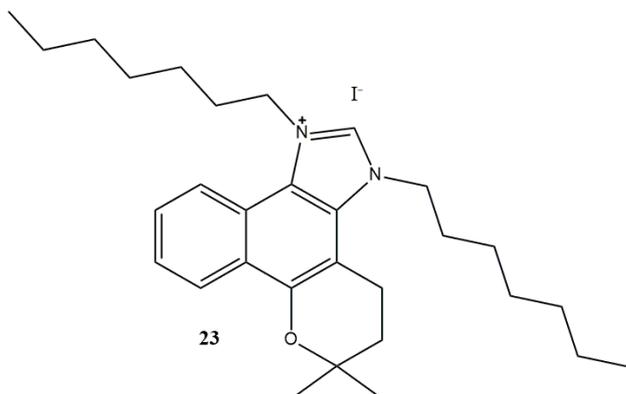


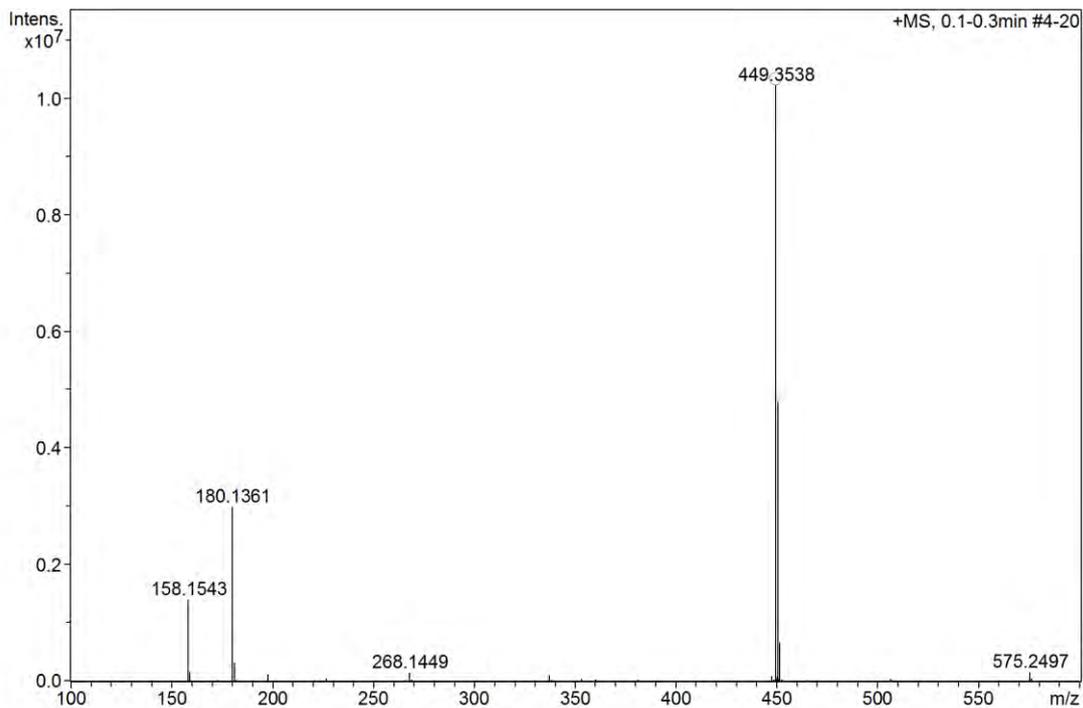
**Figura 203.** HSQC (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **22**.



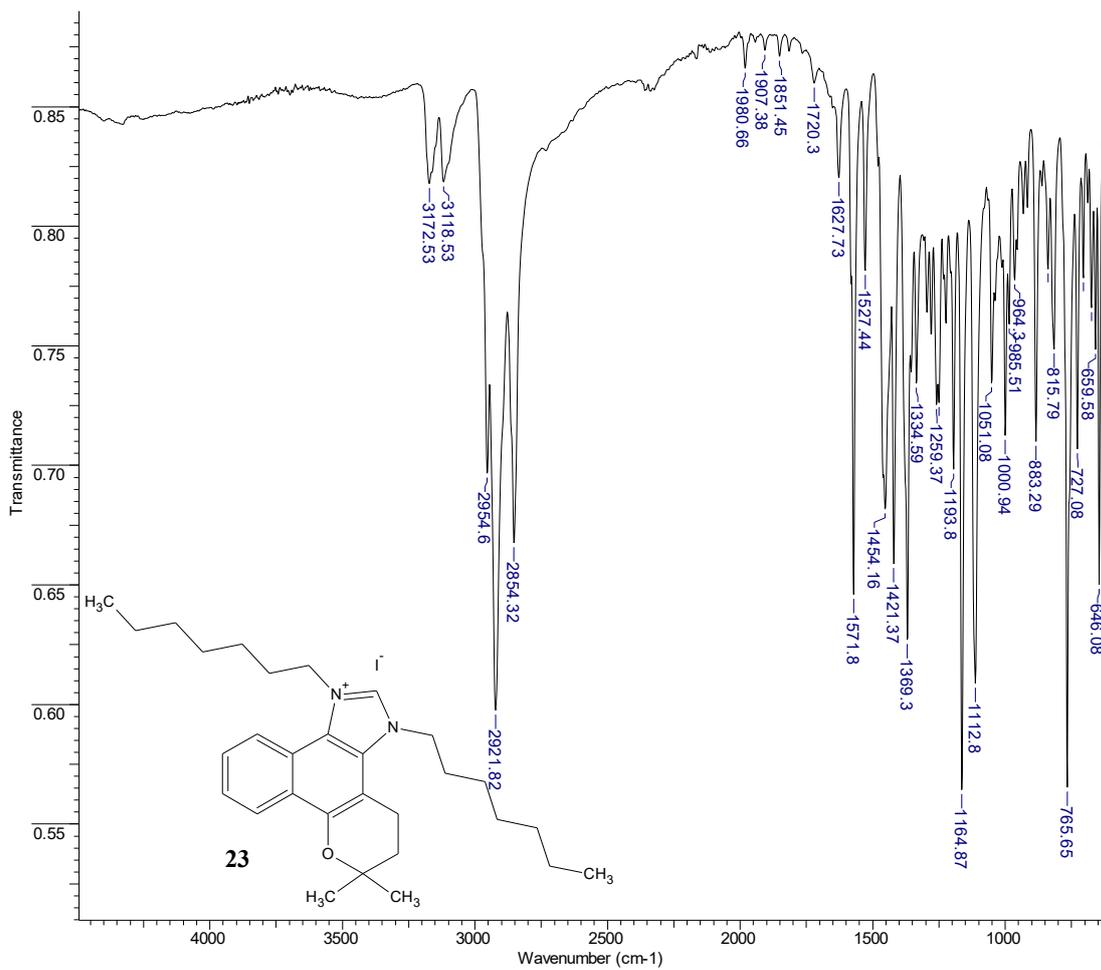
**Figura 204.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **22**.

### 7.22. Composto **23**

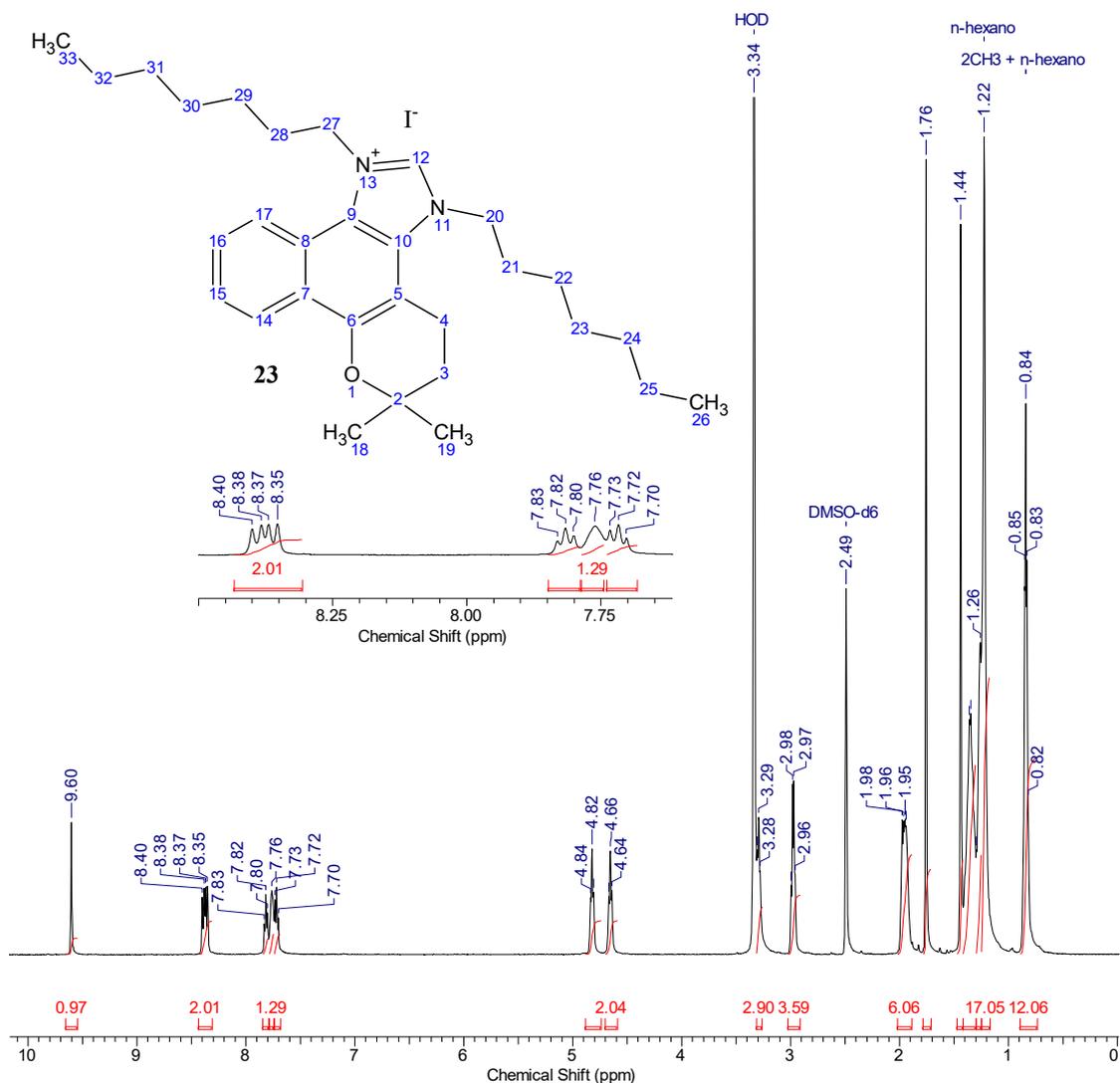




**Figura 205.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **23**.



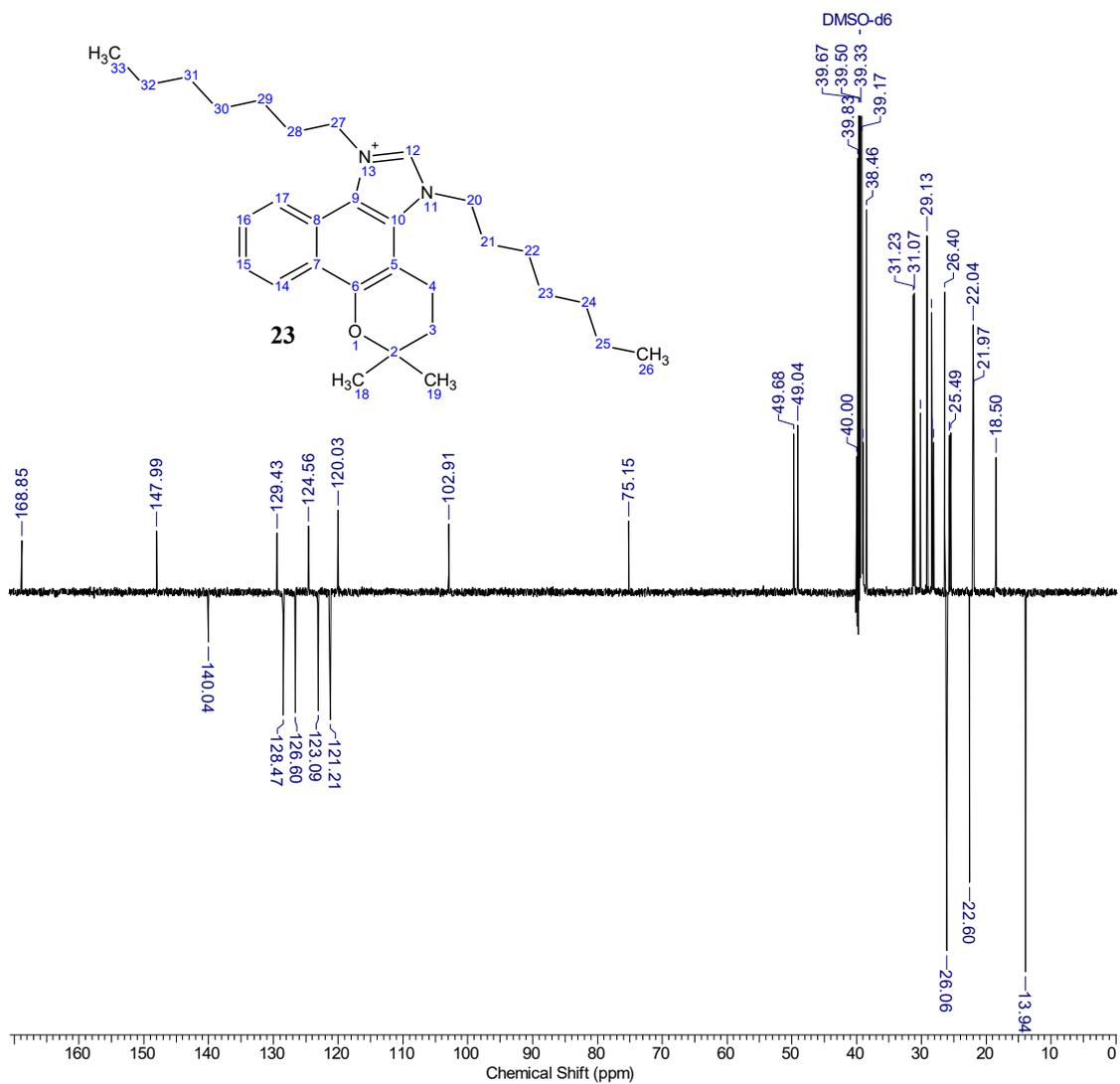
**Figura 206.** Espectro experimental de FTIR-ATR do composto **23**.



**Figura 207.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **23**.

**Tabela 23.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **23**.

C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	75,15	20	4,66 ( <i>t</i> )	49,04
3	1,96 ( <i>m</i> )	31,23	21	1,95 ( <i>m</i> )	28,42
4	3,29 ( <i>t</i> )	18,50	22	1,36 ( <i>m</i> )	29,13
5	---	102,91	23	1,36 ( <i>m</i> )	28,35
6	---	147,99	24	1,26 ( <i>m</i> )	31,07
7	---	120,03	25	1,22 ( <i>m</i> )	26,40
8	---	124,56	26	0,84 ( <i>t</i> )	13,91
9	---	120,03	27	4,82 ( <i>t</i> )	49,68
10	---	129,43	28	1,95 ( <i>m</i> )	30,16
12	9,60 ( <i>s</i> )	140,04	29	1,36 ( <i>m</i> )	29,13
14	8,36 ( <i>d</i> )	123,09	30	1,36 ( <i>m</i> )	28,42
15	7,72 ( <i>t</i> )	126,60	31	1,26 ( <i>m</i> )	31,07
16	7,82 ( <i>t</i> )	128,47	32	1,22 ( <i>m</i> )	31,23
17	8,39 ( <i>d</i> )	121,21	33	0,84 ( <i>t</i> )	13,94
18 e 19	1,44 ( <i>s</i> )	26,06	---	---	---



**Figura 208.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 23.

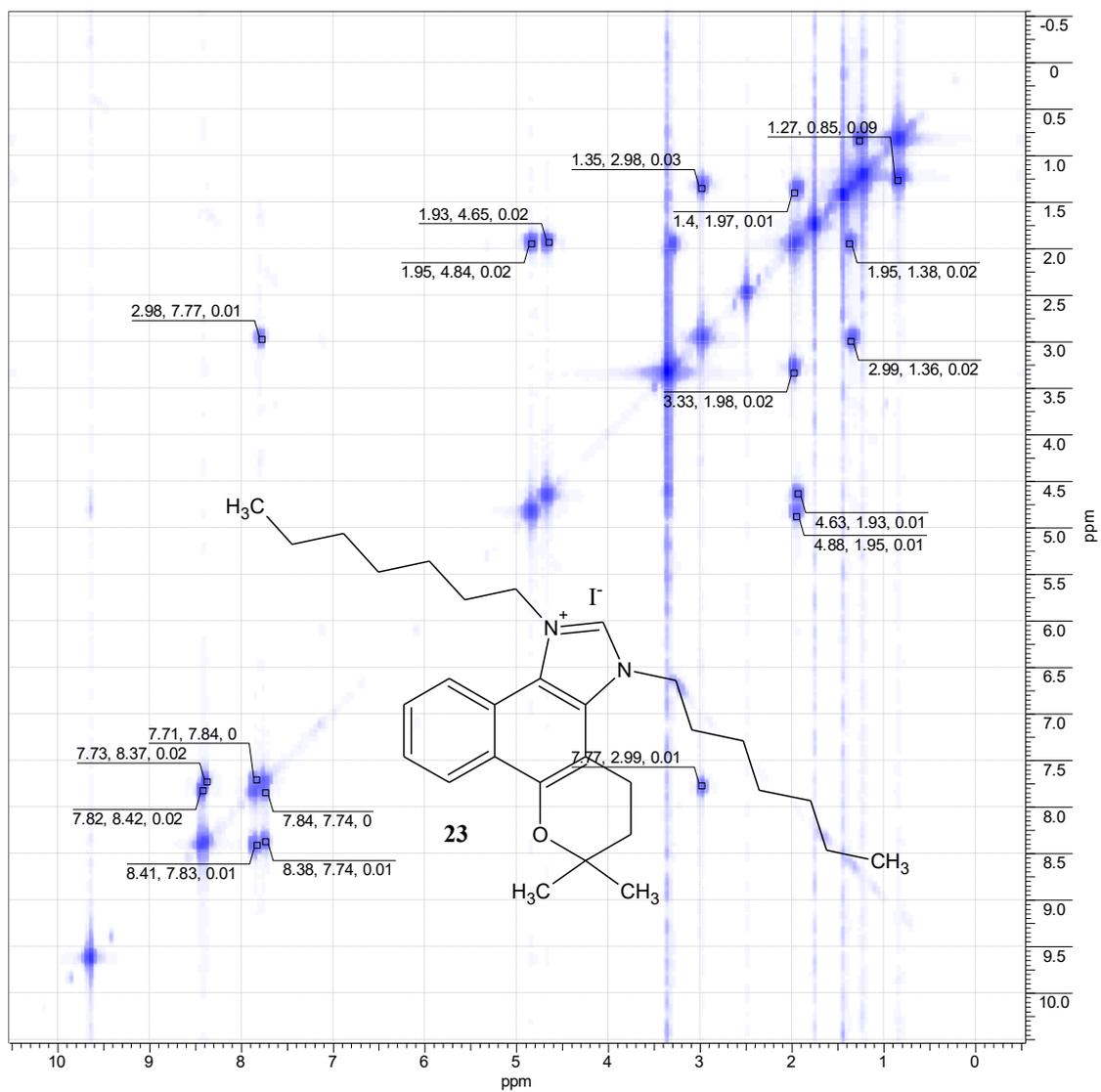
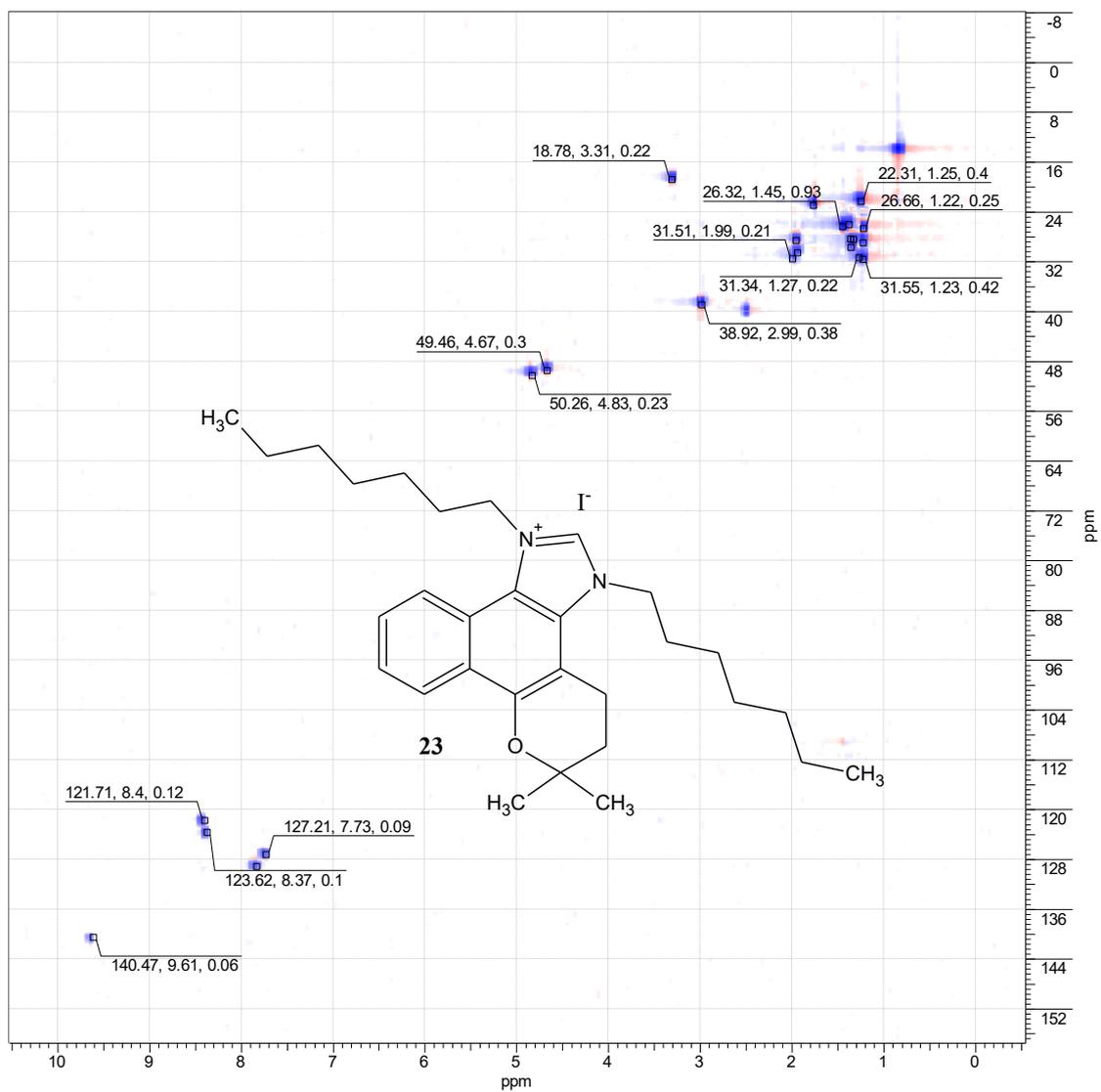
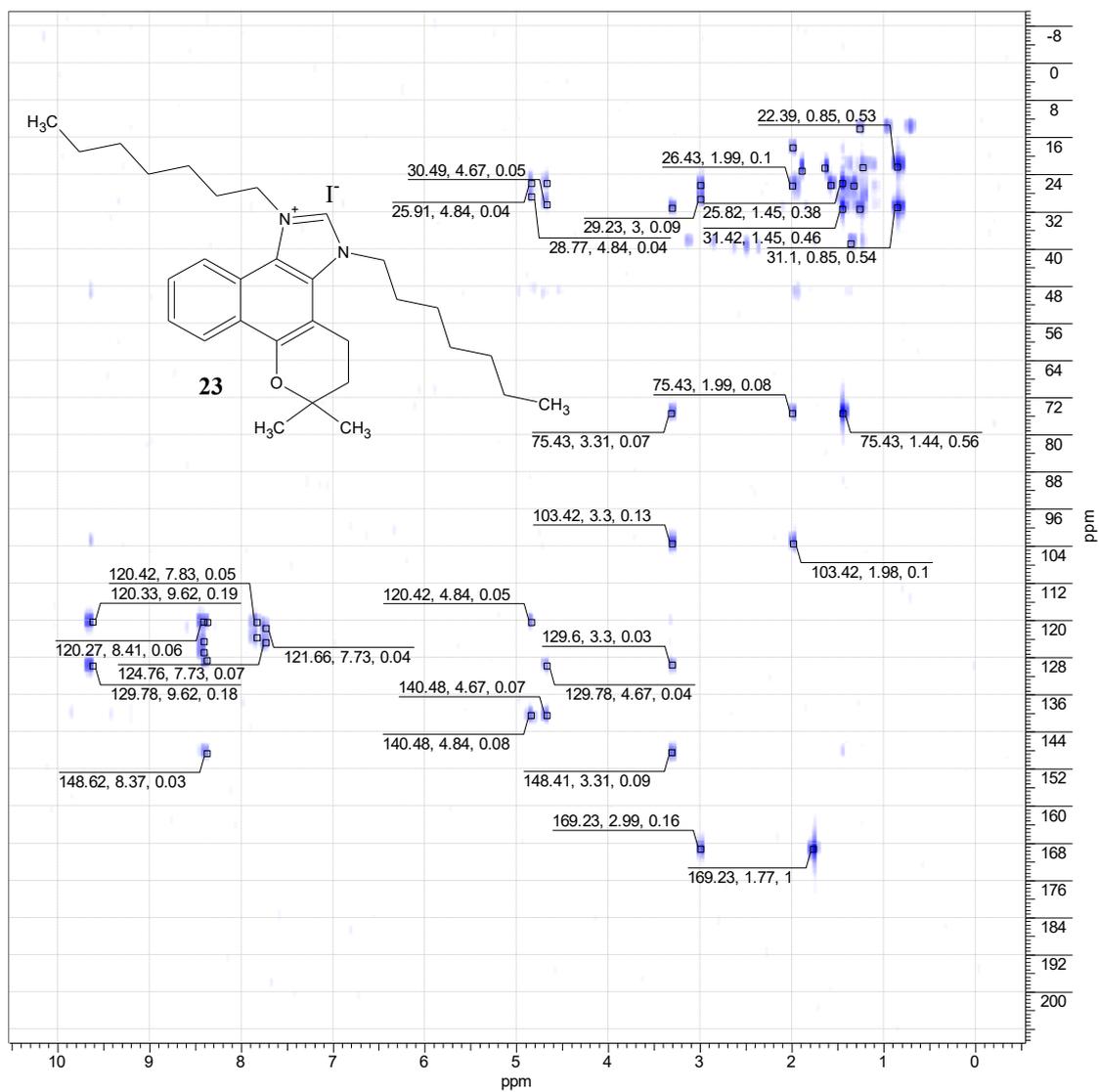


Figura 209.  $^1H$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) do composto **23**.

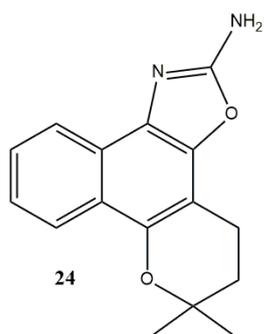


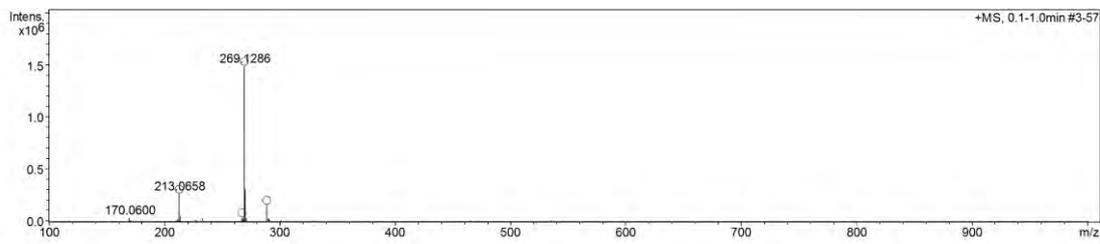
**Figura 210.** HSQC (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **23**.



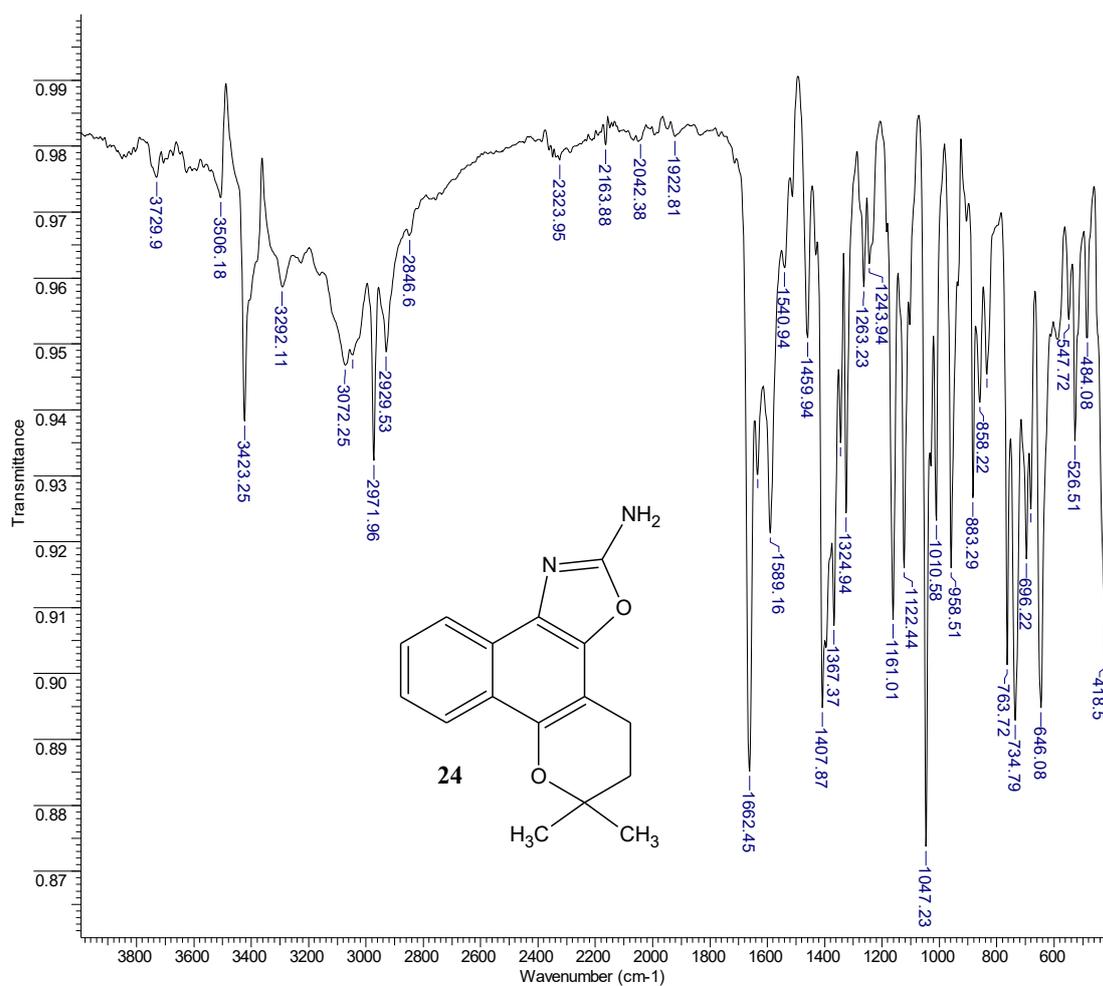
**Figura 211.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **23**.

### 7.23. Composto **24**

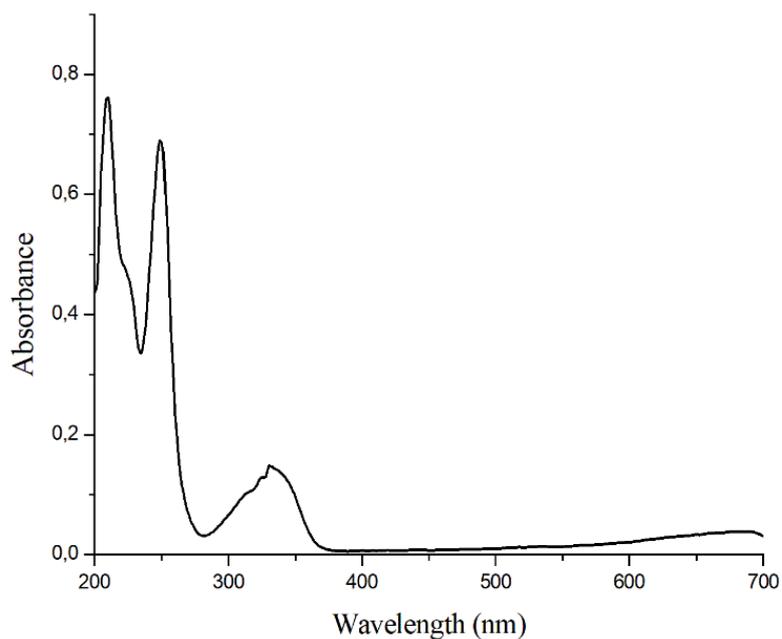




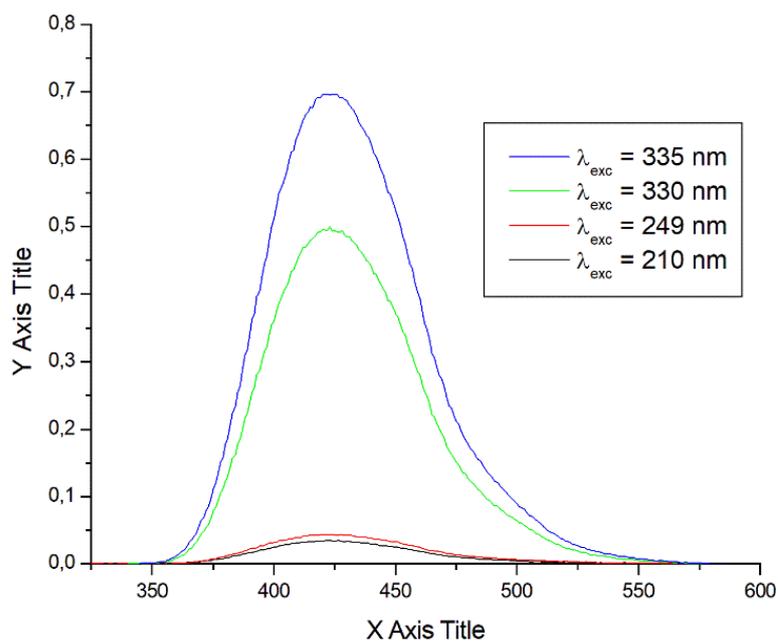
**Figura 212.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **24**.



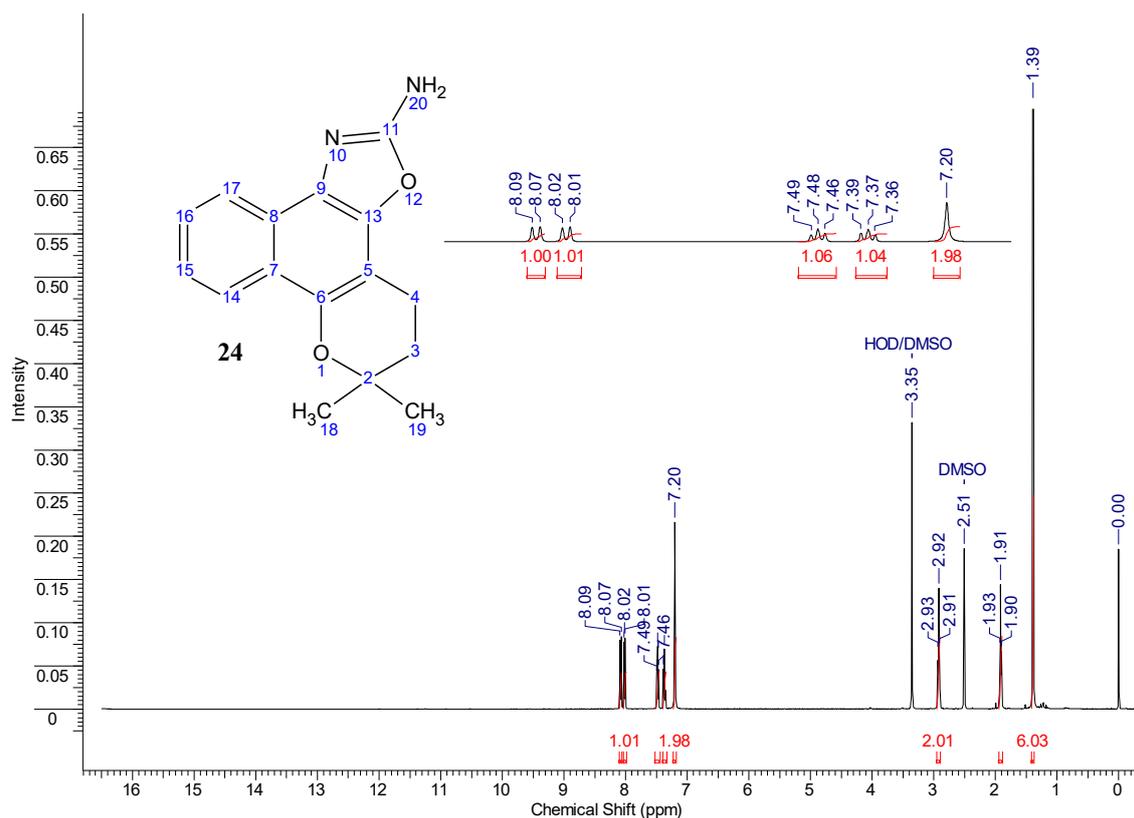
**Figura 213.** Espectro experimental de FTIR-ATR do composto **24**.



**Figura 214.** Espectro de absorção UV-Vis do composto **24** ( $1.948 \times 10^{-5}$  M) em metanol.



**Figura 215.** Espectro de emissão de luz do composto **24** ( $1.948 \times 10^{-5}$  M), em metanol. Os gráficos representam a emissão decorrida de excitação em 335 nm.



**Figura 216.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **24** e expansões das regiões de hidrogênios alifáticos e aromáticos.

**Tabela 24.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **24**.

C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	74,29
3	1.91 (t)	31,04
4	2.92 (t)	16,94
5	---	102,06
6	---	142,84
7	---	122,96
8	---	122,96
9	---	129,25
11	---	161,50
13	---	142,62
14	8.08 (d)	121,92
15	7.37 (t)	123,16
16	7.47 (t)	125,35
17	8.01 (d)	121,20
18/19	1.39 (s)	26,29
20	7.20 (s)	---

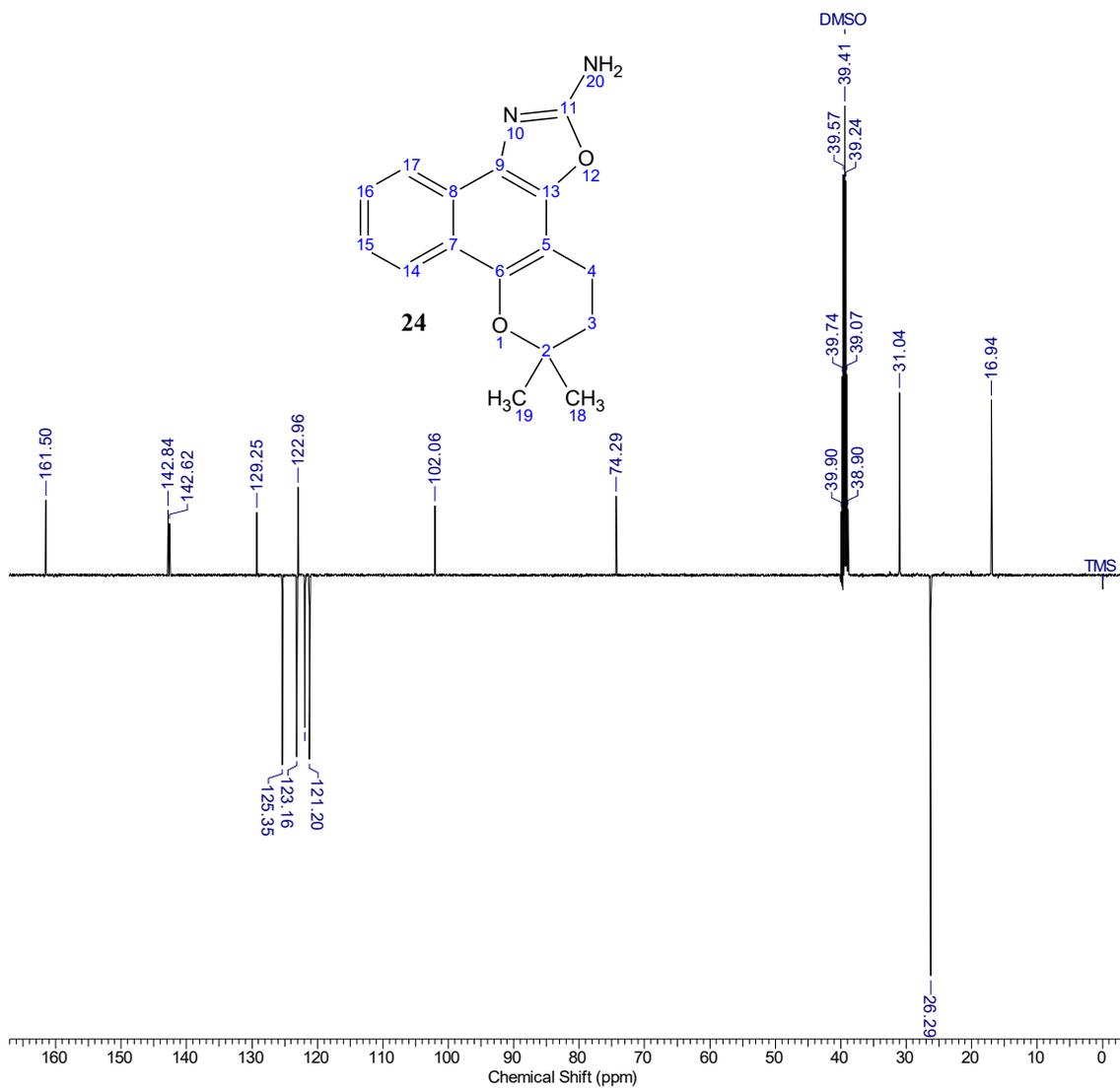
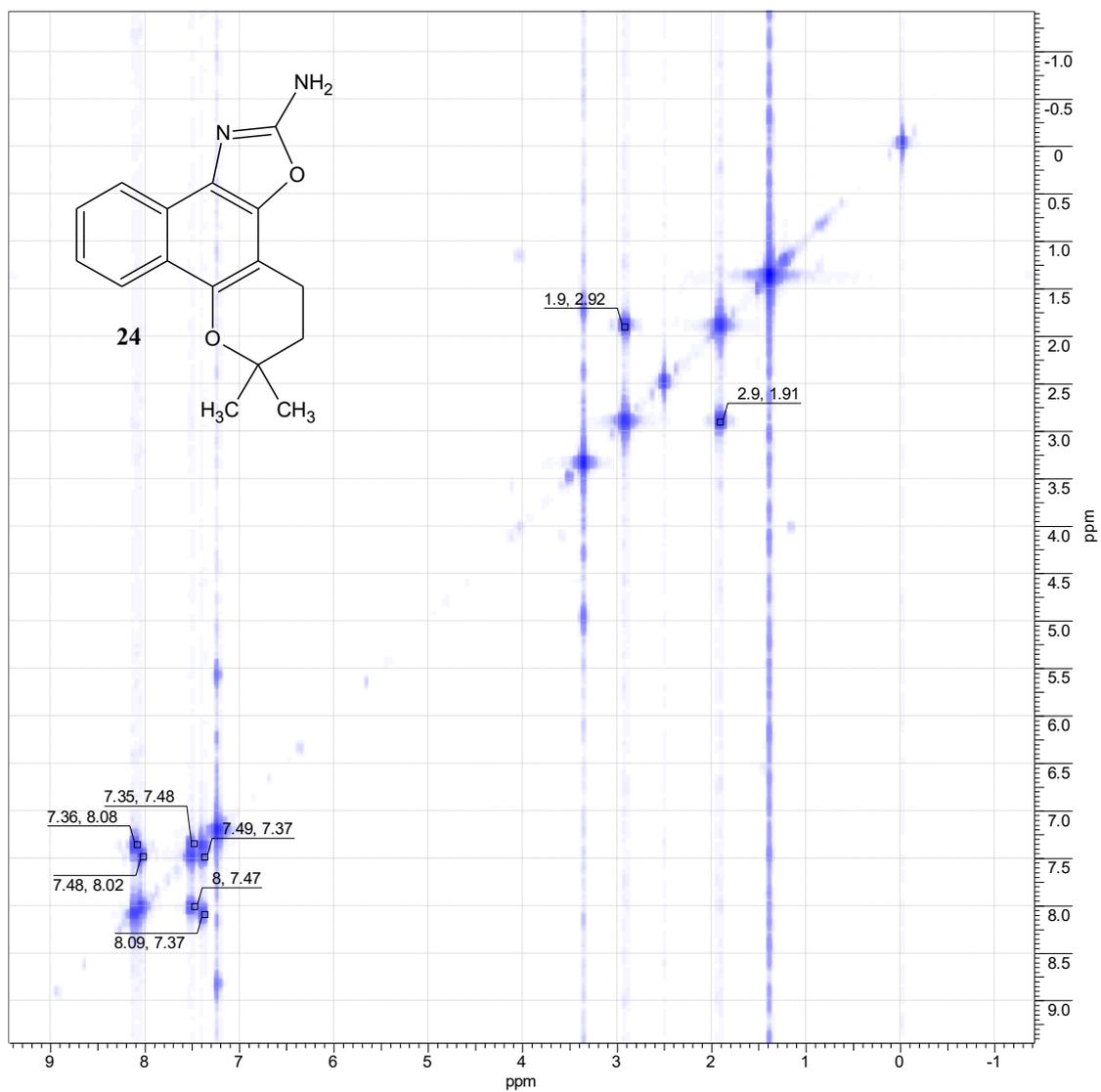
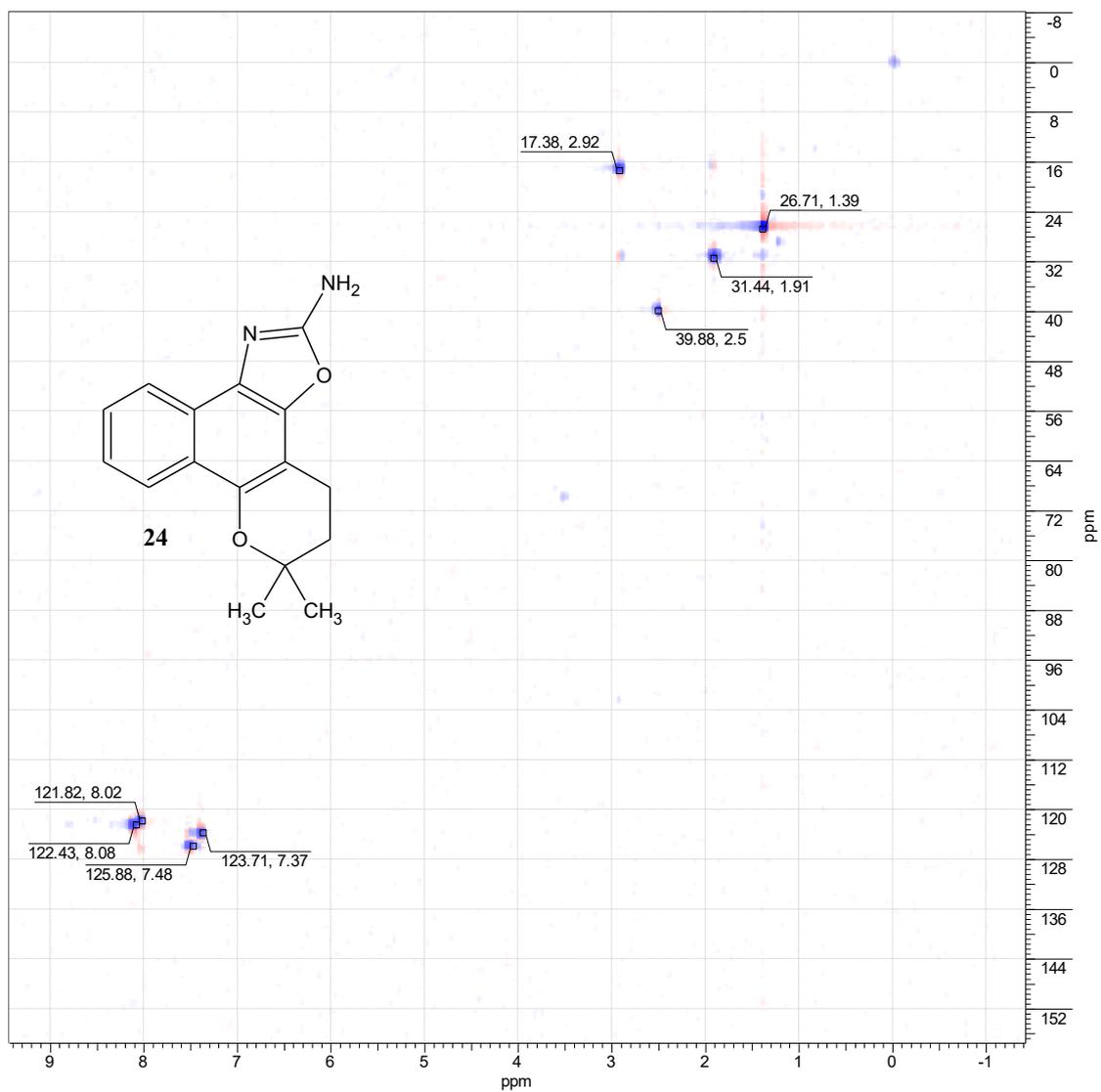


Figura 217. DEPTQ (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 24.



**Figura 218.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **24**.



**Figura 219.** HSQC (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **24**.

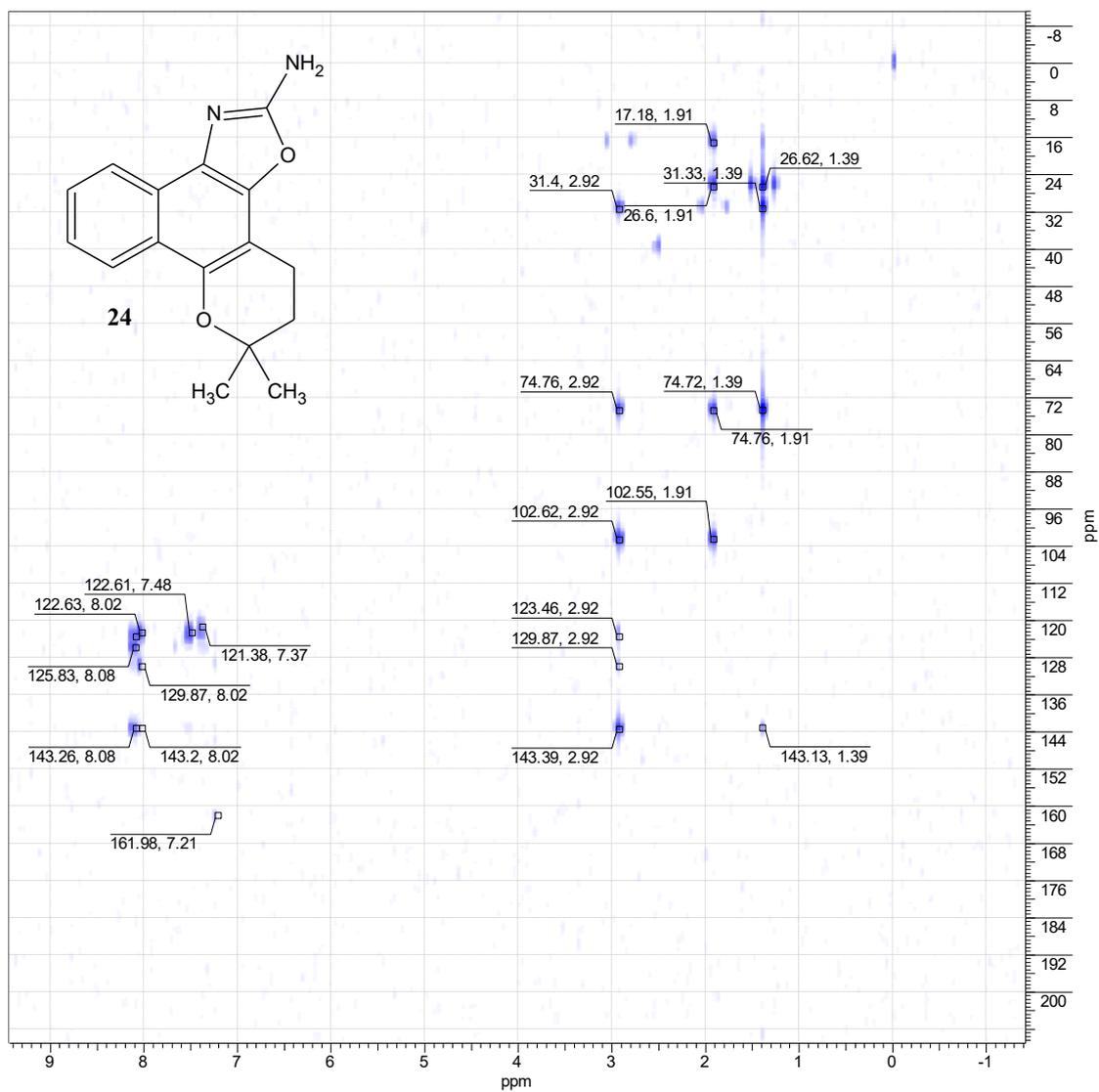
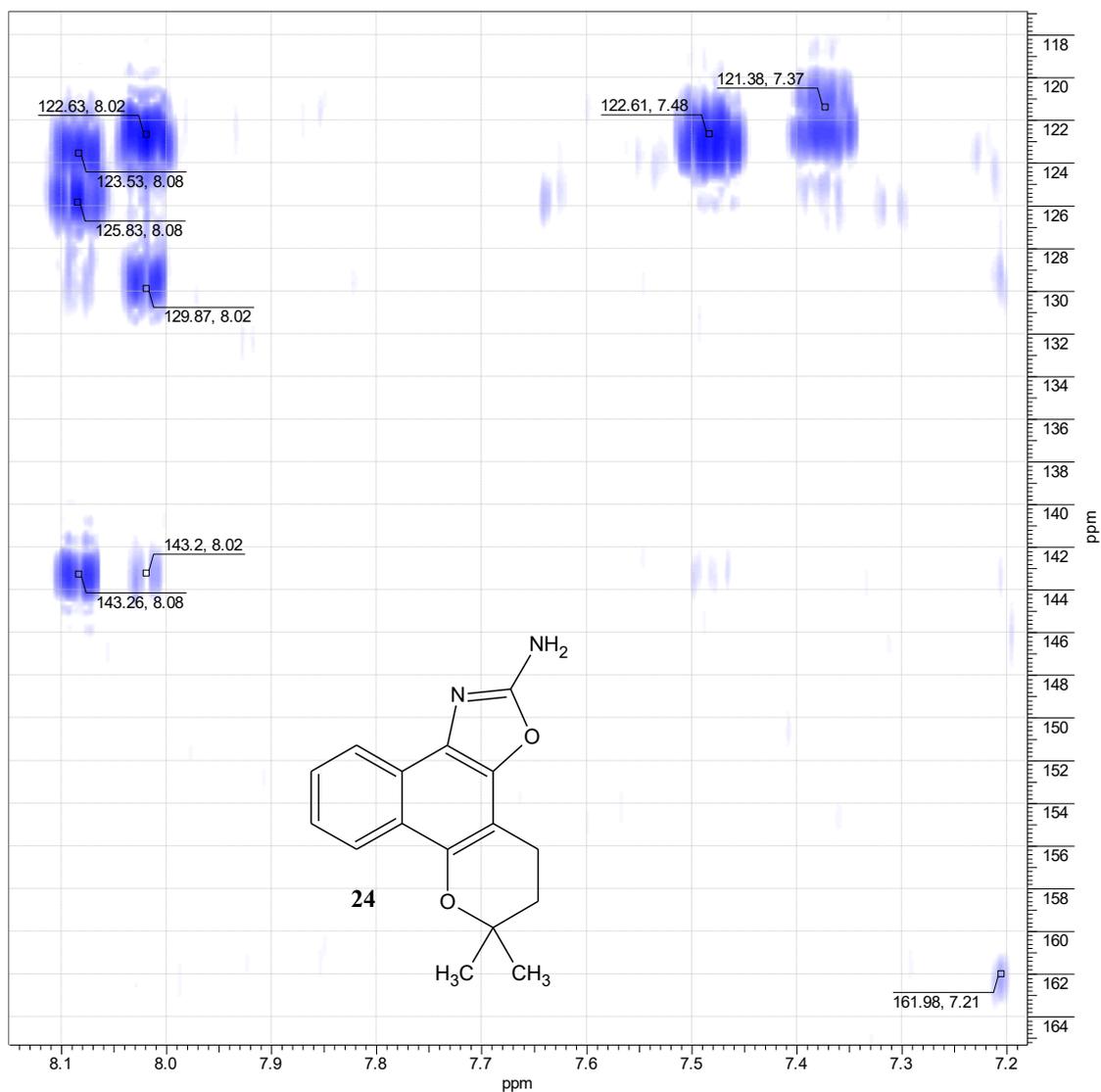
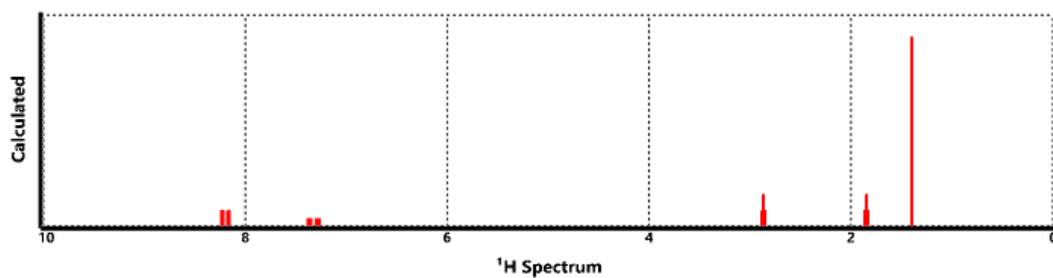


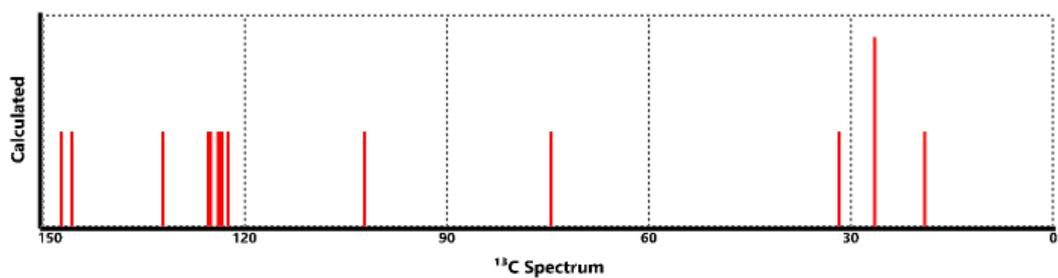
Figura 220. HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 24.



**Figura 221.** HMBC (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **24** – expansão da região de aromáticos.

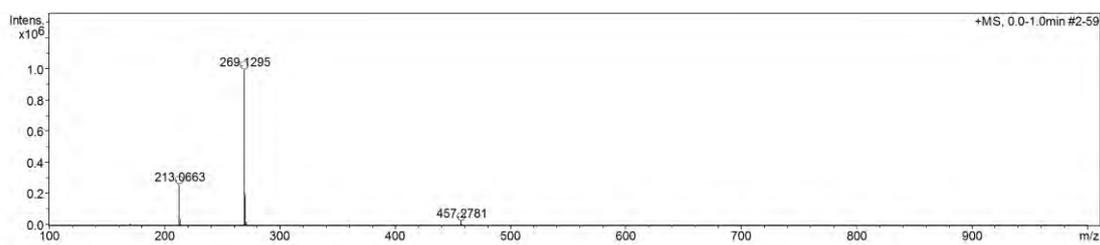
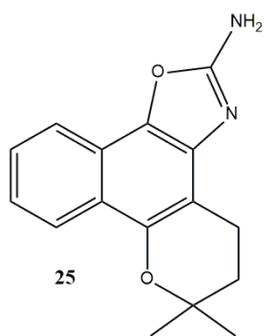


**Figura 222.** RMN- $^1\text{H}$  teórico do composto **24**.

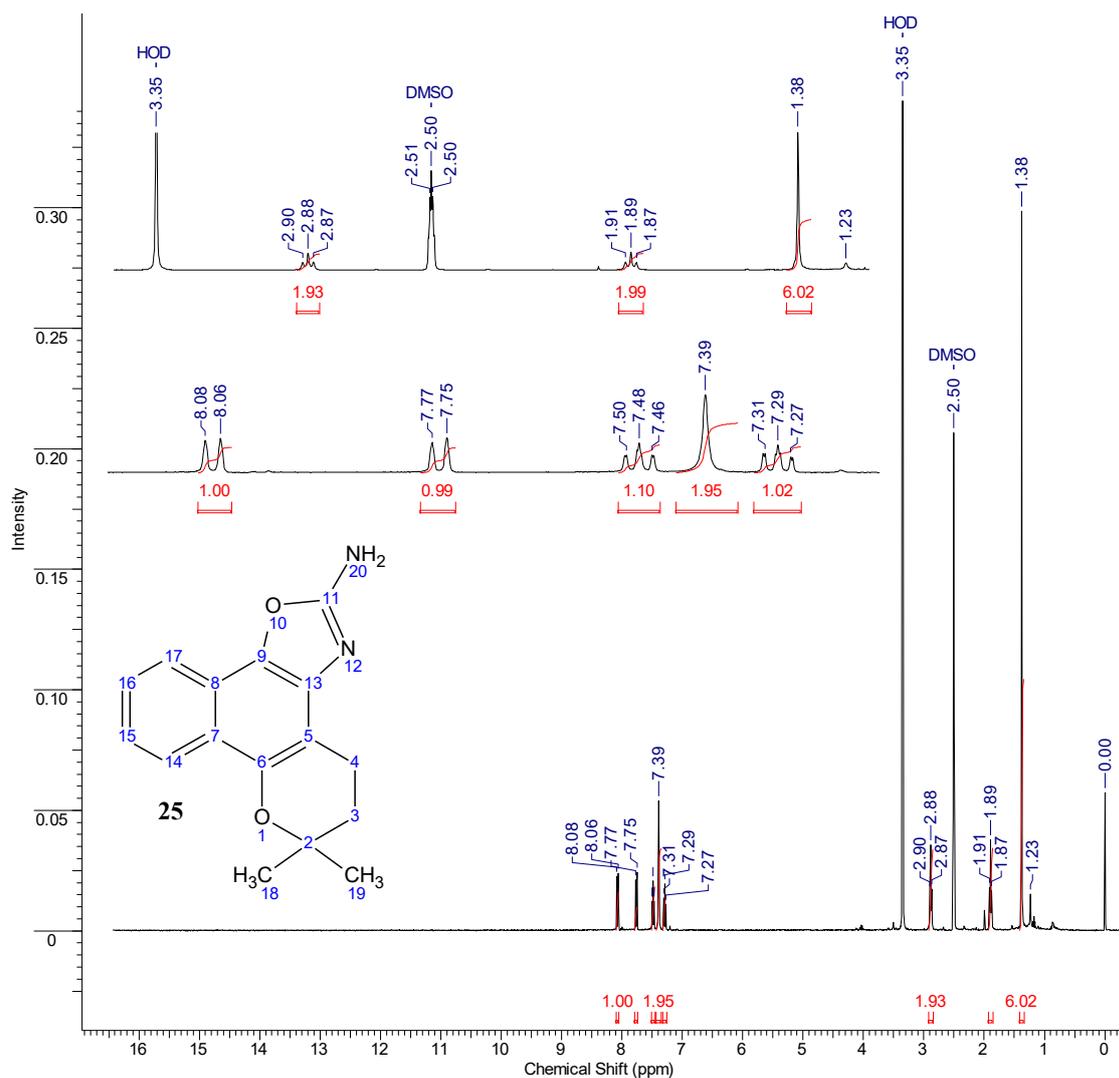


**Figura 223.** RMN-<sup>13</sup>C teórico do composto **24**.

7.24. *Composto 25*



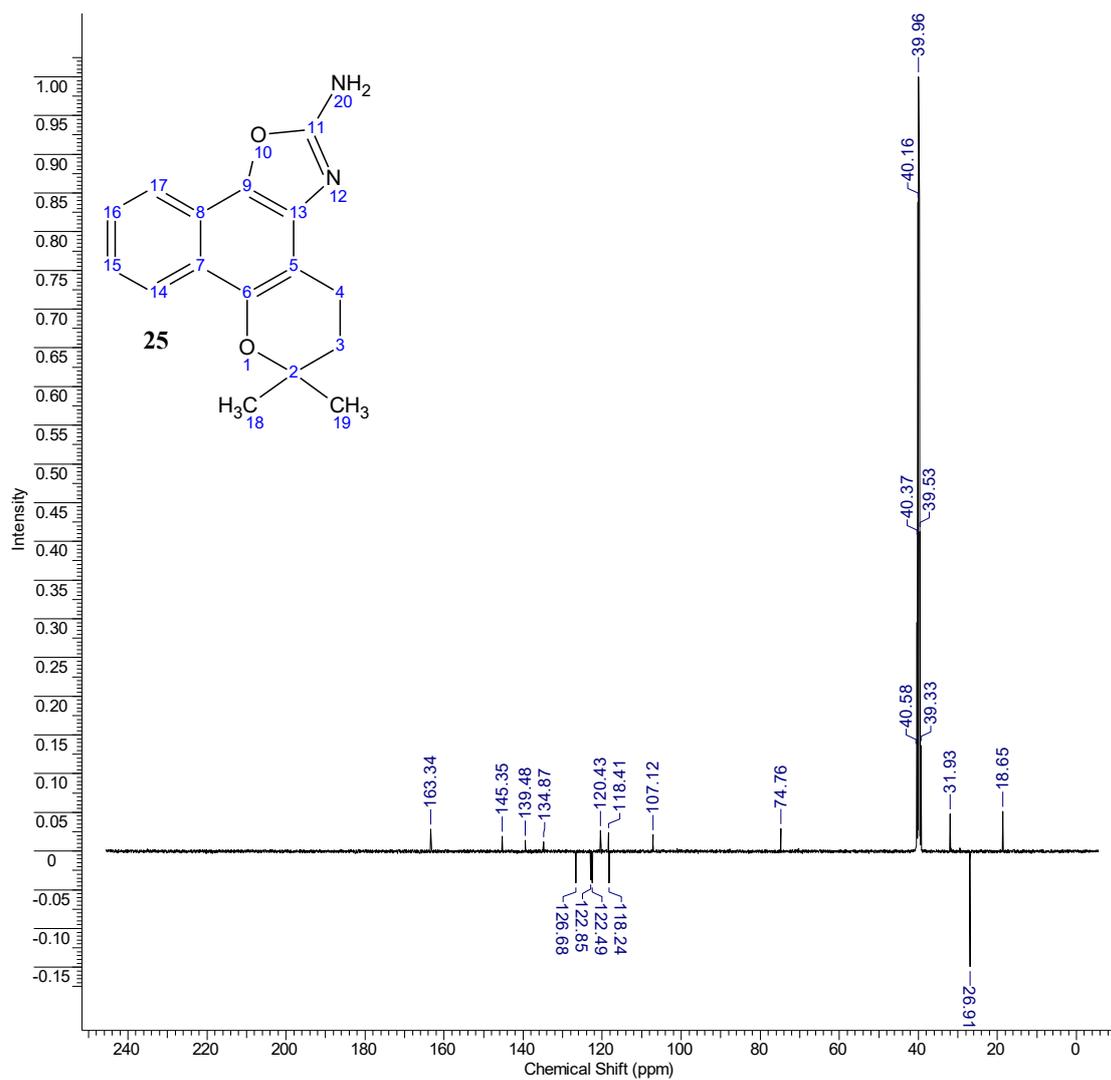
**Figura 224.** EMAR (TOF EM IES+ / MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **25**.



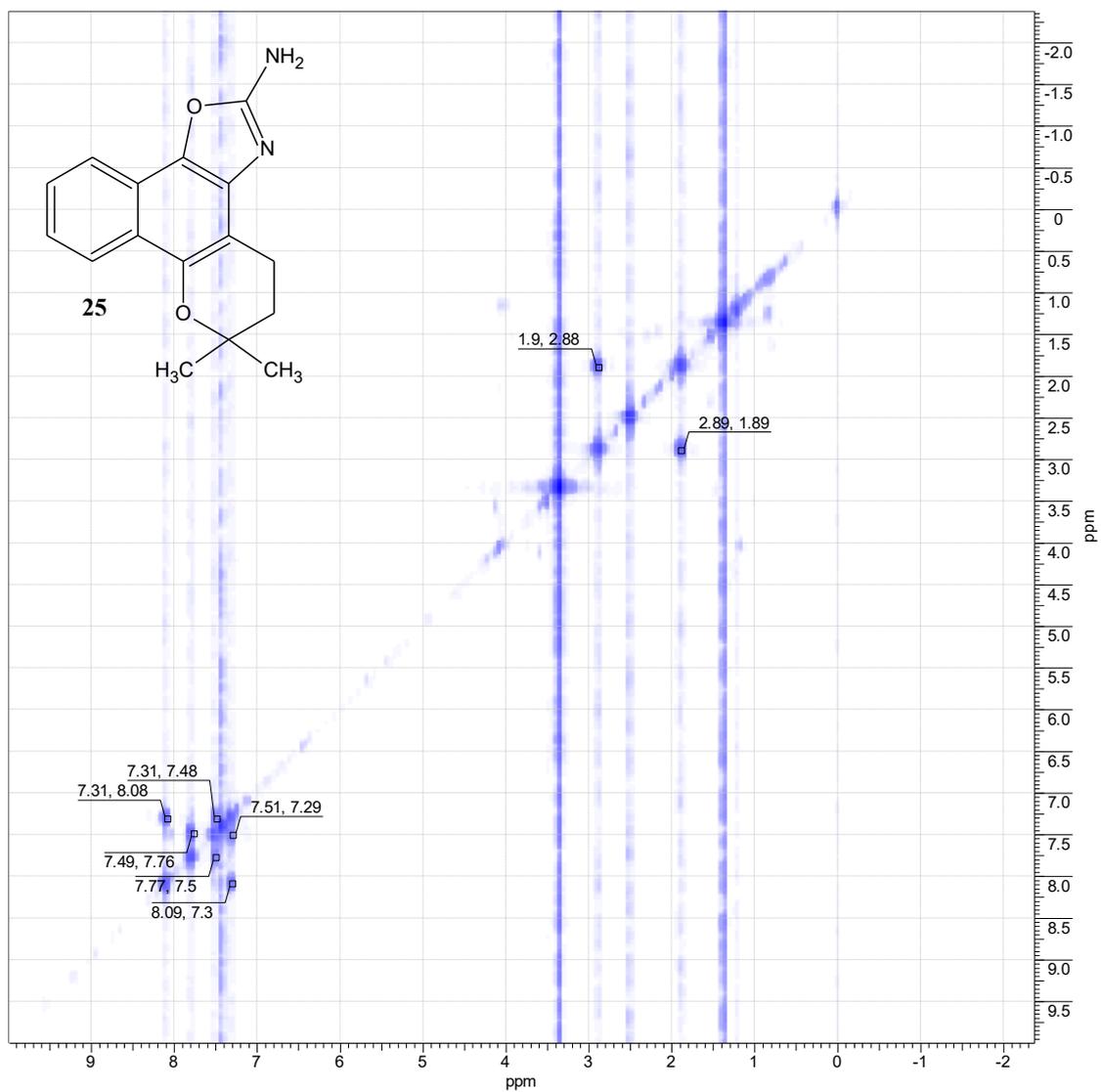
**Figura 225.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **25** e expansões das regiões de hidrogênios alifáticos e aromáticos.

**Tabela 25.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **25**.

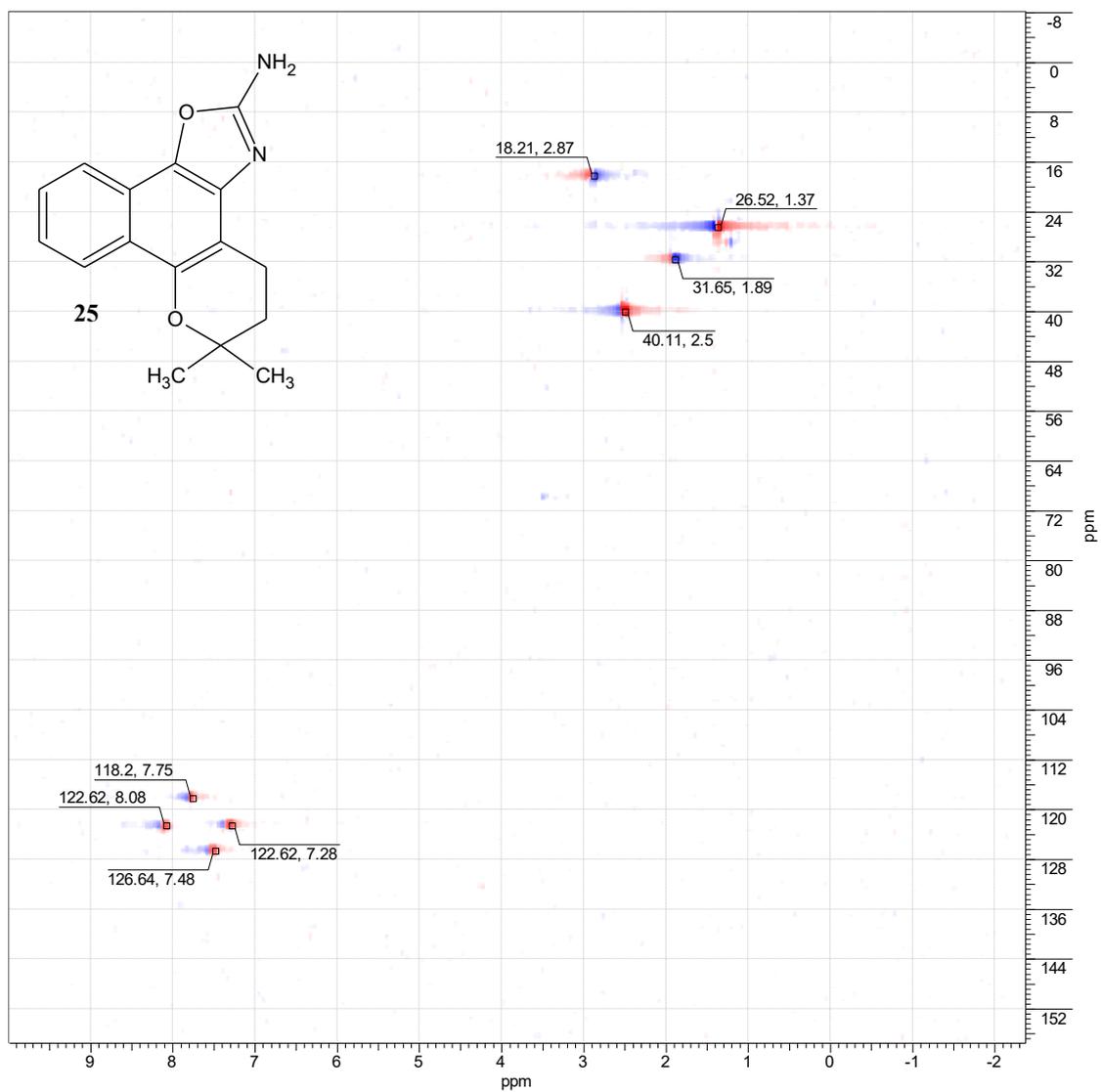
C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	74,76	18 e 19	1,38 (s)	26,91
3	1,89 (t)	31,93	20	7,39 (s)	---
4	2,88 (t)	18,65	---	---	---
5	---	107,12	---	---	---
6	---	145,35	---	---	---
7	---	118,41	---	---	---
8	---	120,43	---	---	---
9	---	134,87	---	---	---
11	---	163,34	---	---	---
13	---	139,48	---	---	---
14	8,07 (d)	122,85	---	---	---
15	7,29 (t)	122,49	---	---	---
16	7,48 (t)	126,68	---	---	---
17	7,76 (d)	118,24	---	---	---



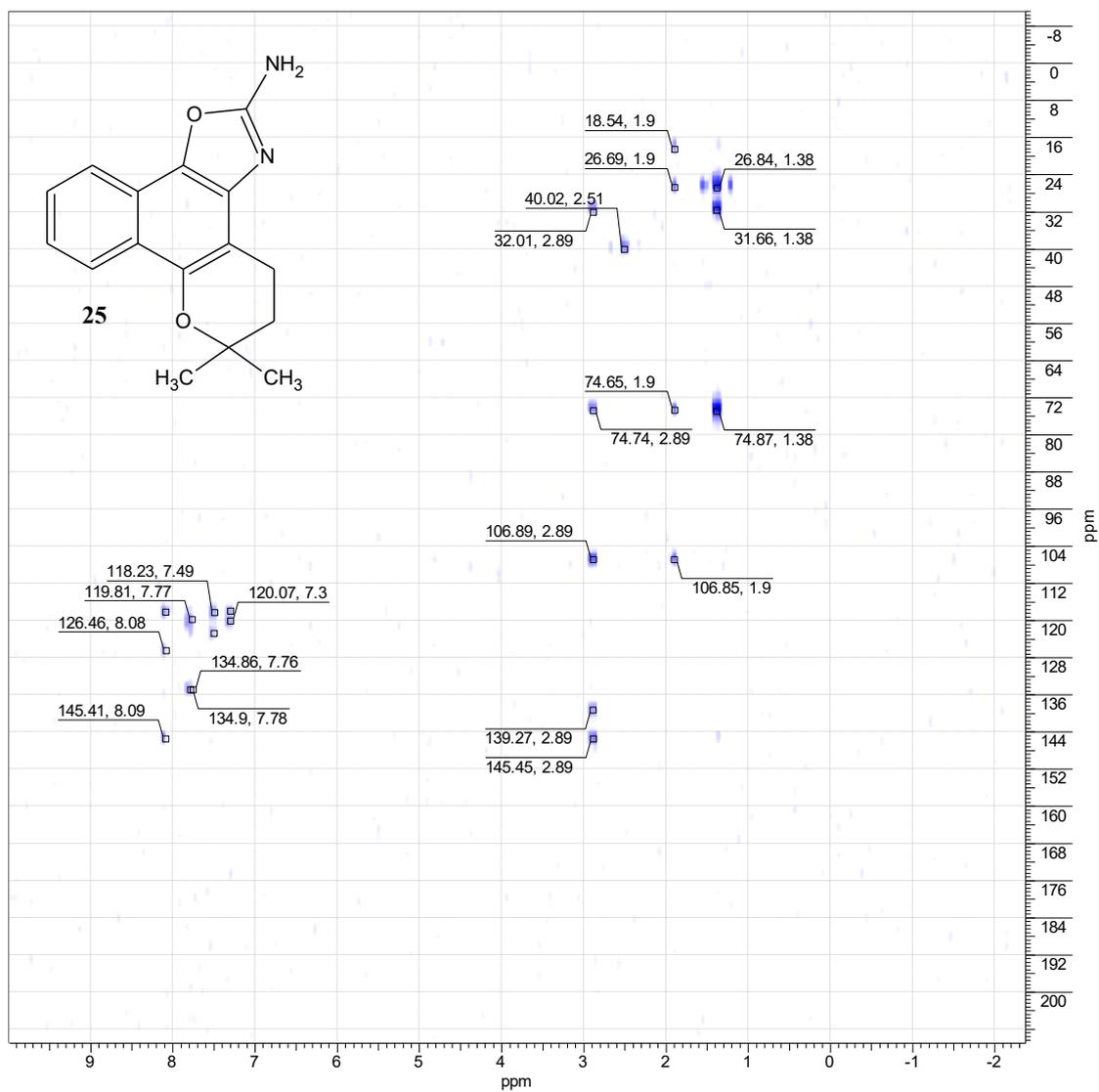
**Figura 226.** DEPTQ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **25**.



**Figura 227.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **25**.

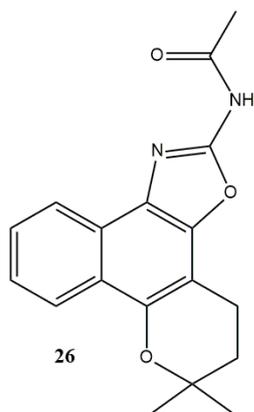


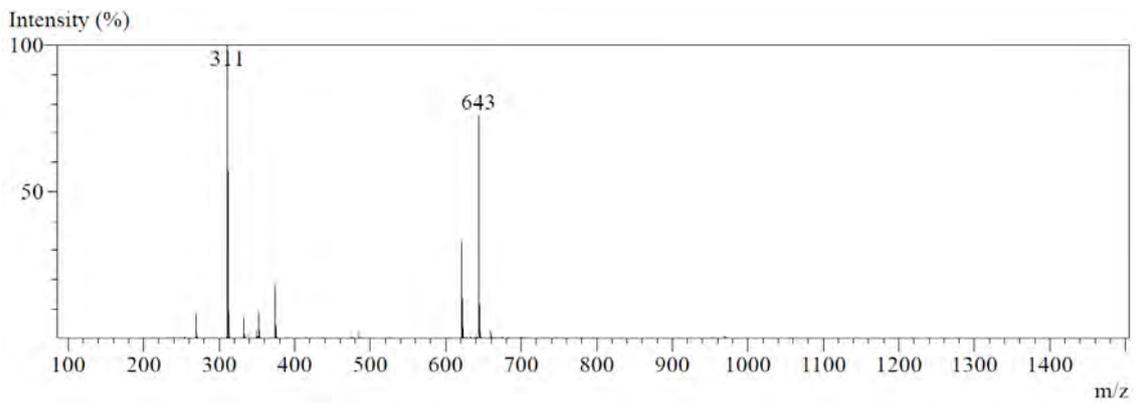
**Figura 228.** HSQC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **25**.



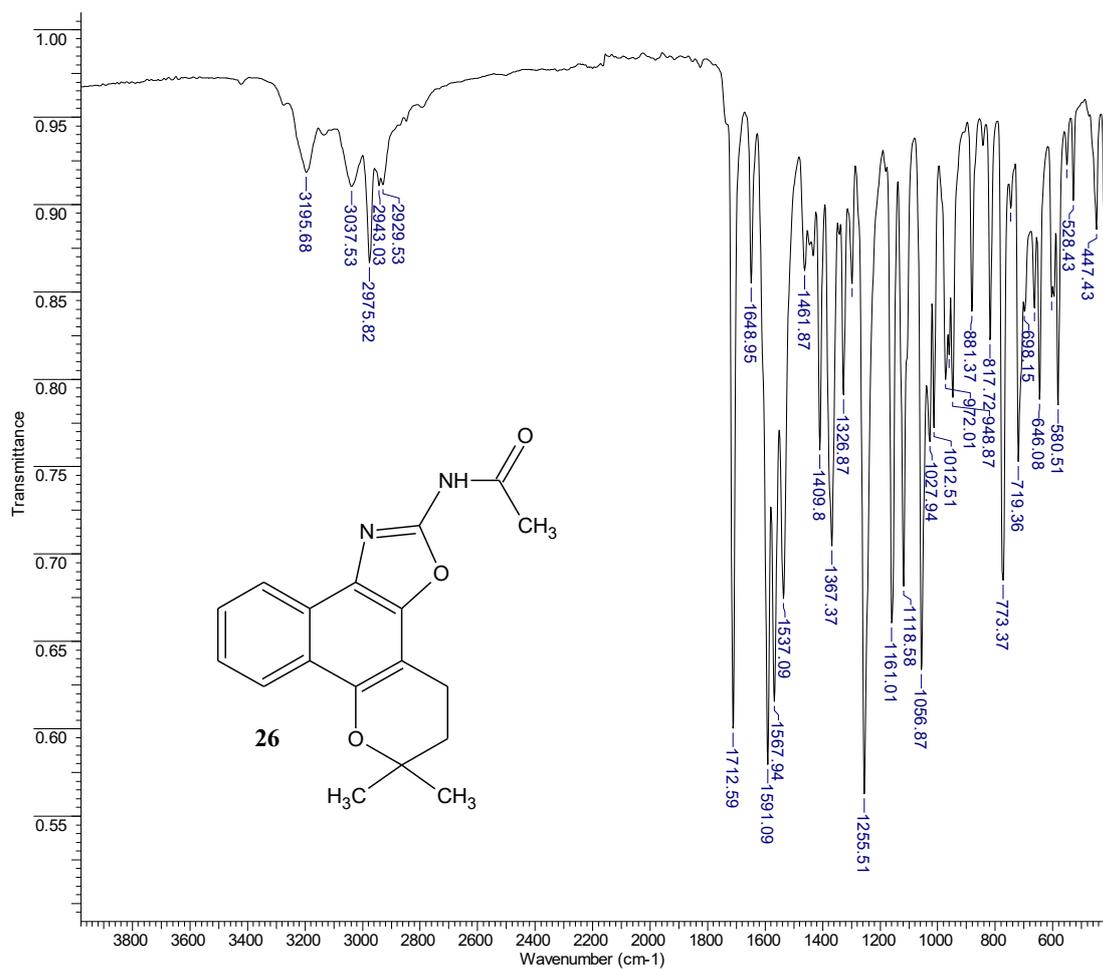
**Figura 229.** HMBC (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **25**.

### 7.25. Composto 26

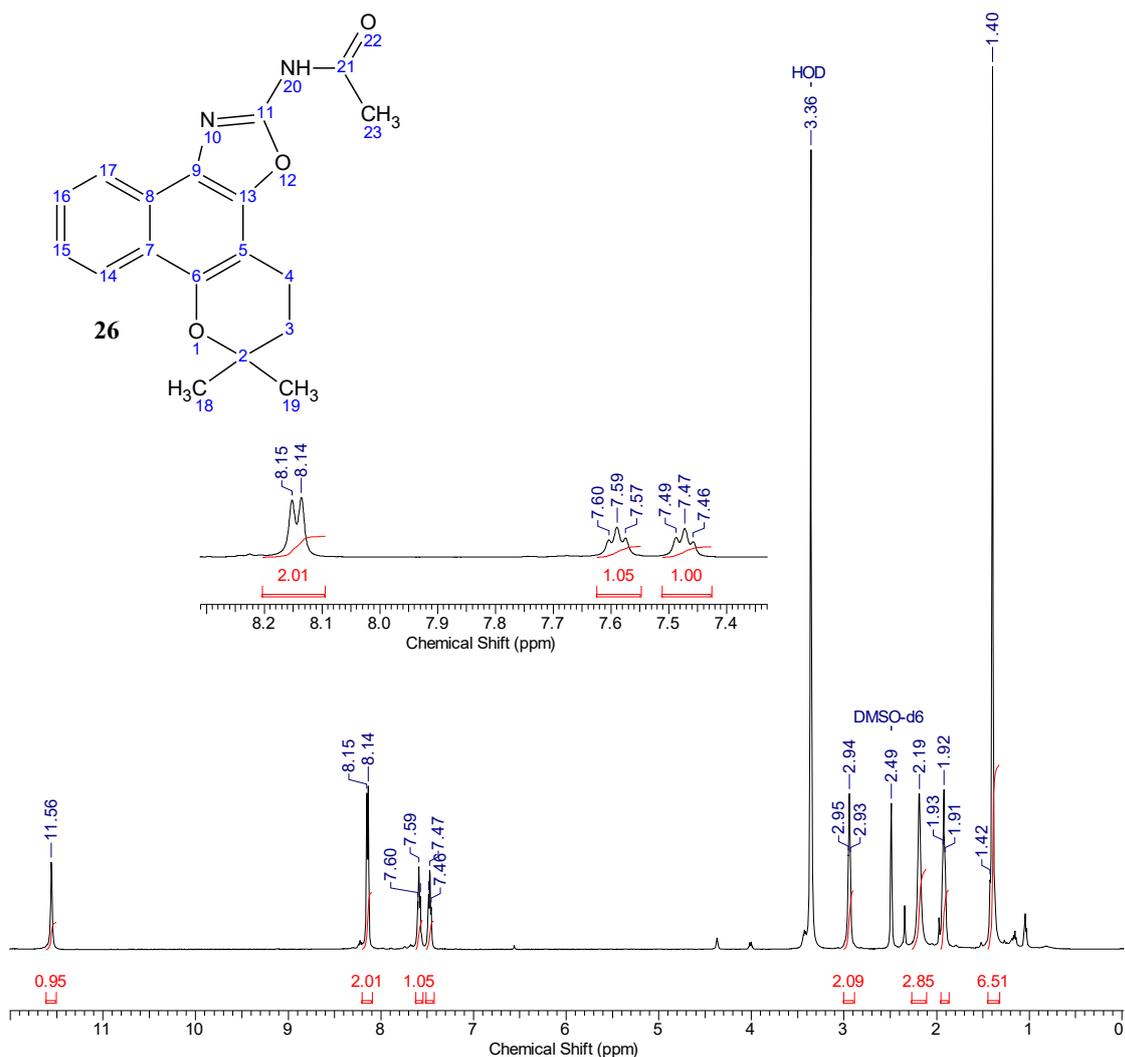




**Figura 230.** EM (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **26**.



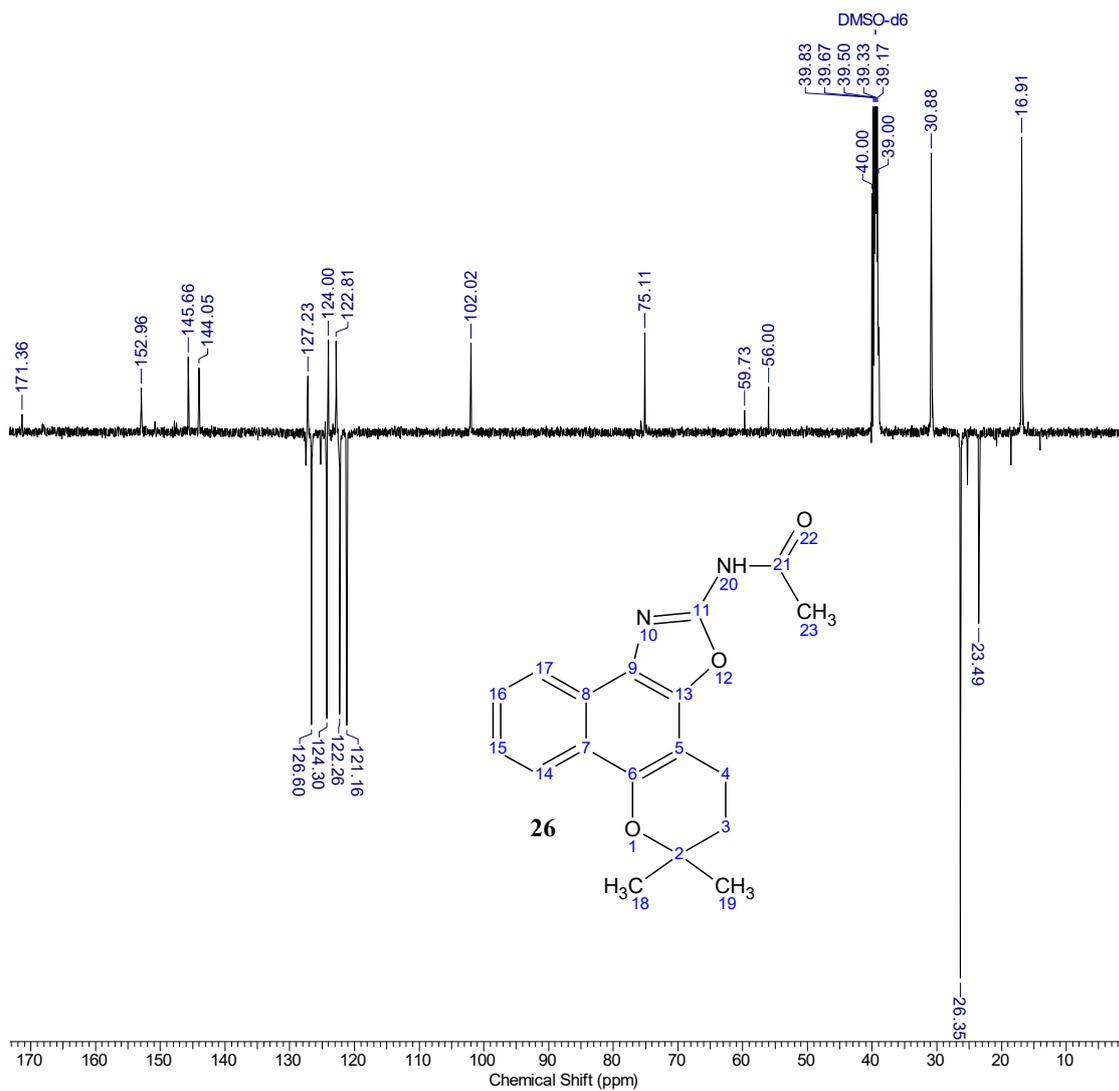
**Figura 231.** Espectro de FTIR-ATR do composto **26**.



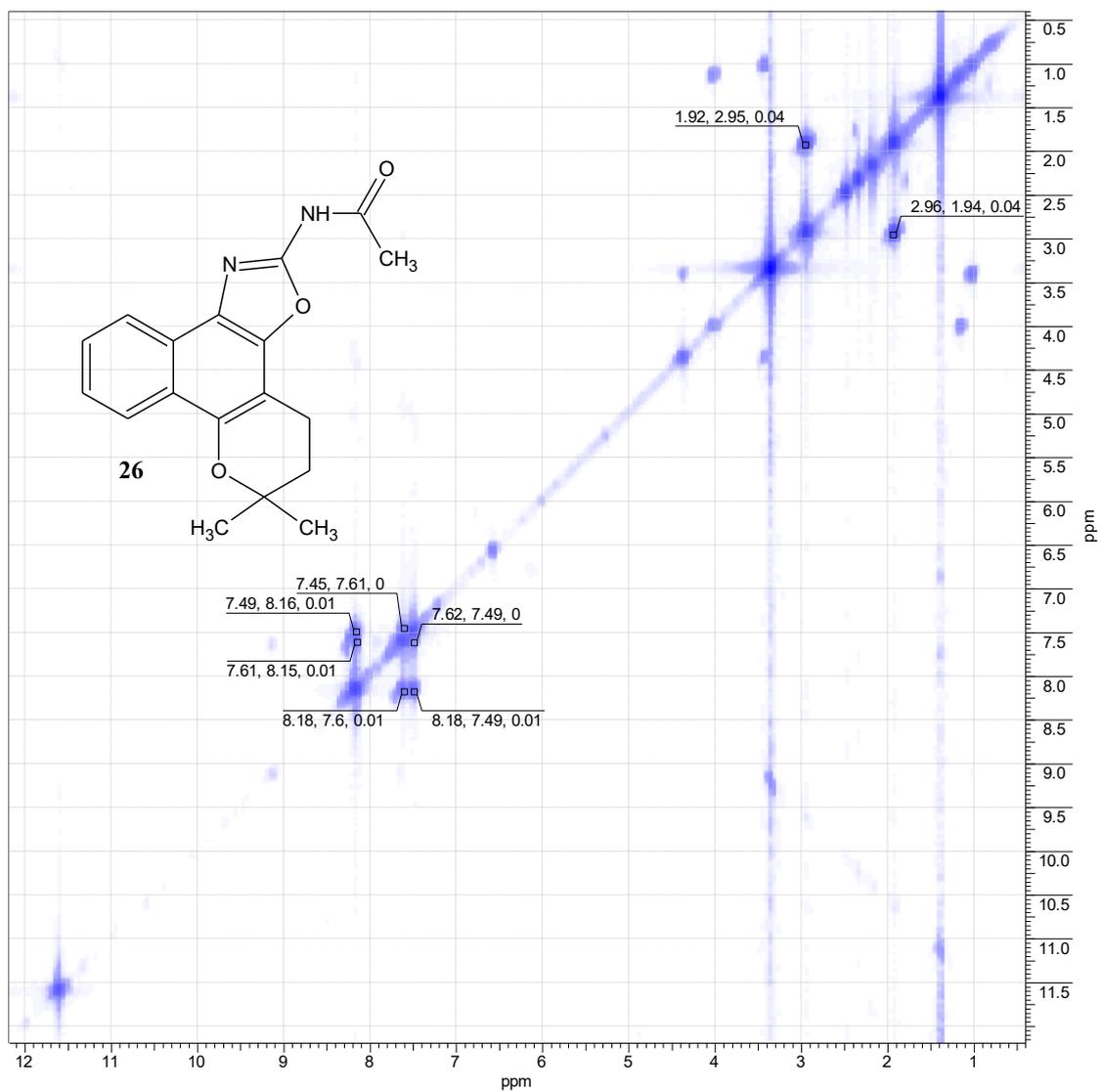
**Figura 232.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **26**.

**Tabela 26.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **26**.

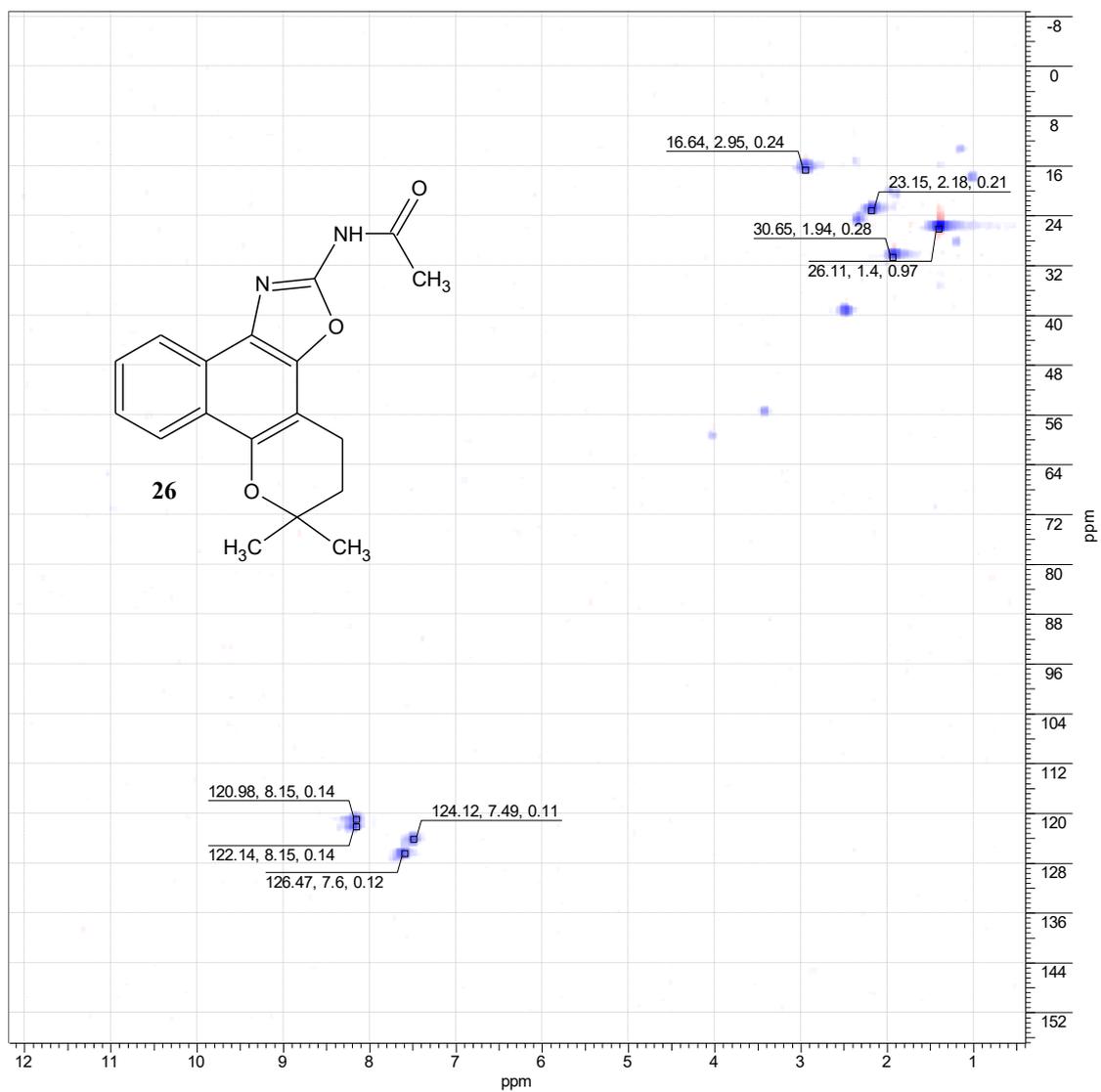
C	δH (ppm)	δC (ppm)	C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	75,11	20	11,56 (s)	---
3	1,92 (t)	30,88	21	---	171,36
4	2,94 (t)	16,91	23	2,19 (s)	23,49
5	---	102,02	---	---	---
6	---	145,66	---	---	---
7	---	122,81	---	---	---
8	---	124,00	---	---	---
9	---	127,23	---	---	---
11	---	152,96	---	---	---
13	---	144,05	---	---	---
14	8,14 (d)	122,26	---	---	---
15	7,47 (t)	124,30	---	---	---
16	7,59 (t)	126,60	---	---	---
17	8,14 (d)	121,16	---	---	---
18 e 19	1,40 (s)	26,35	---	---	---



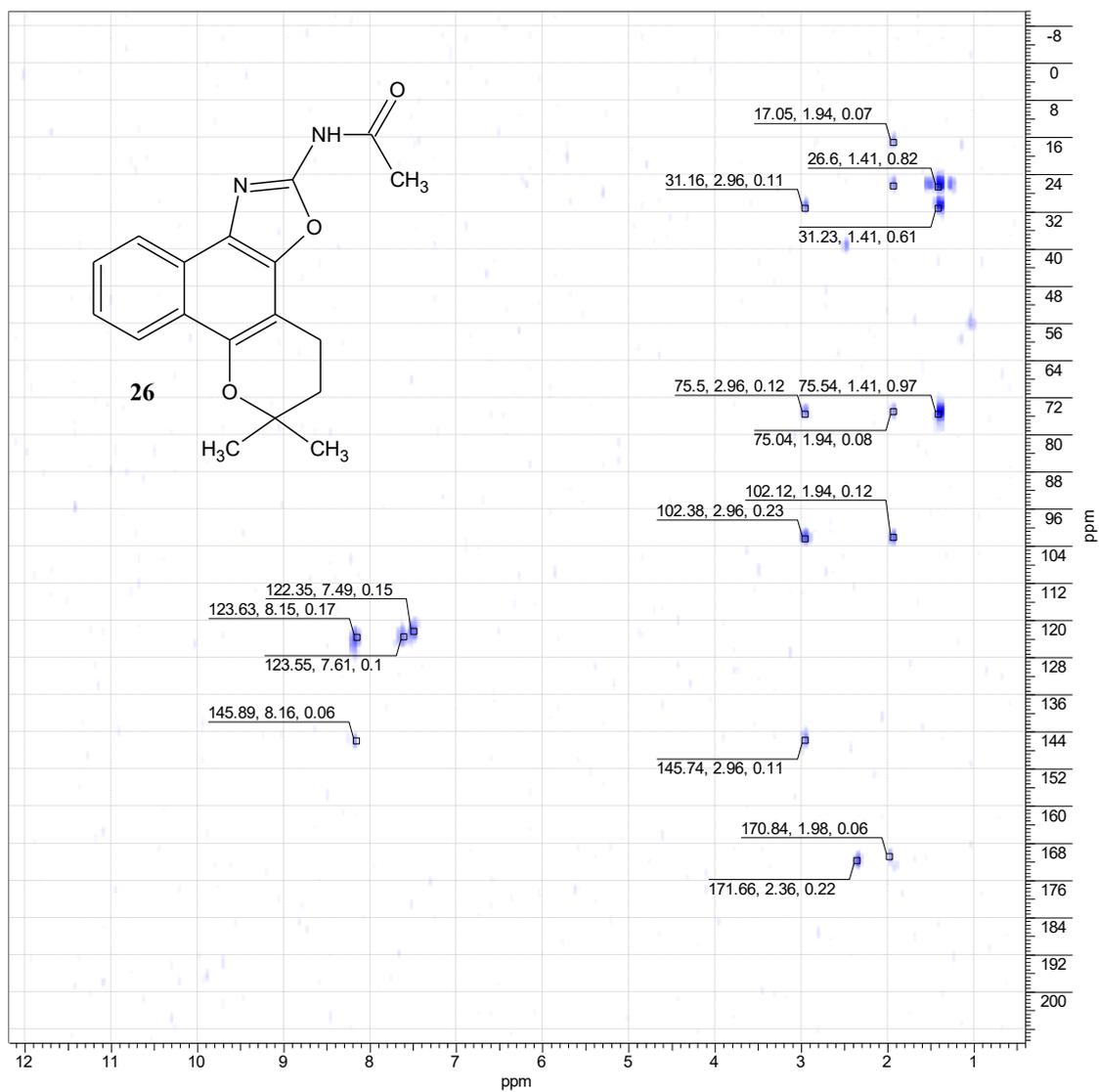
**Figura 233.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **26**.



**Figura 234.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **26**.

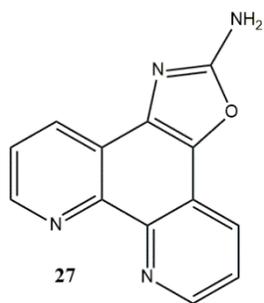


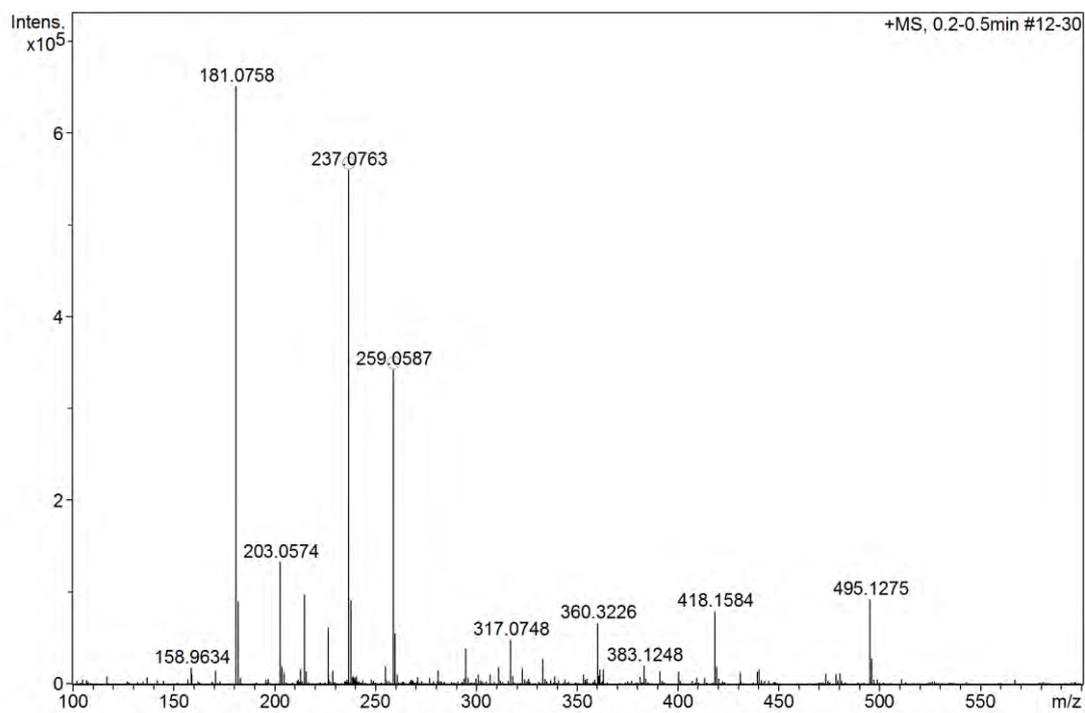
**Figura 235.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **26**.



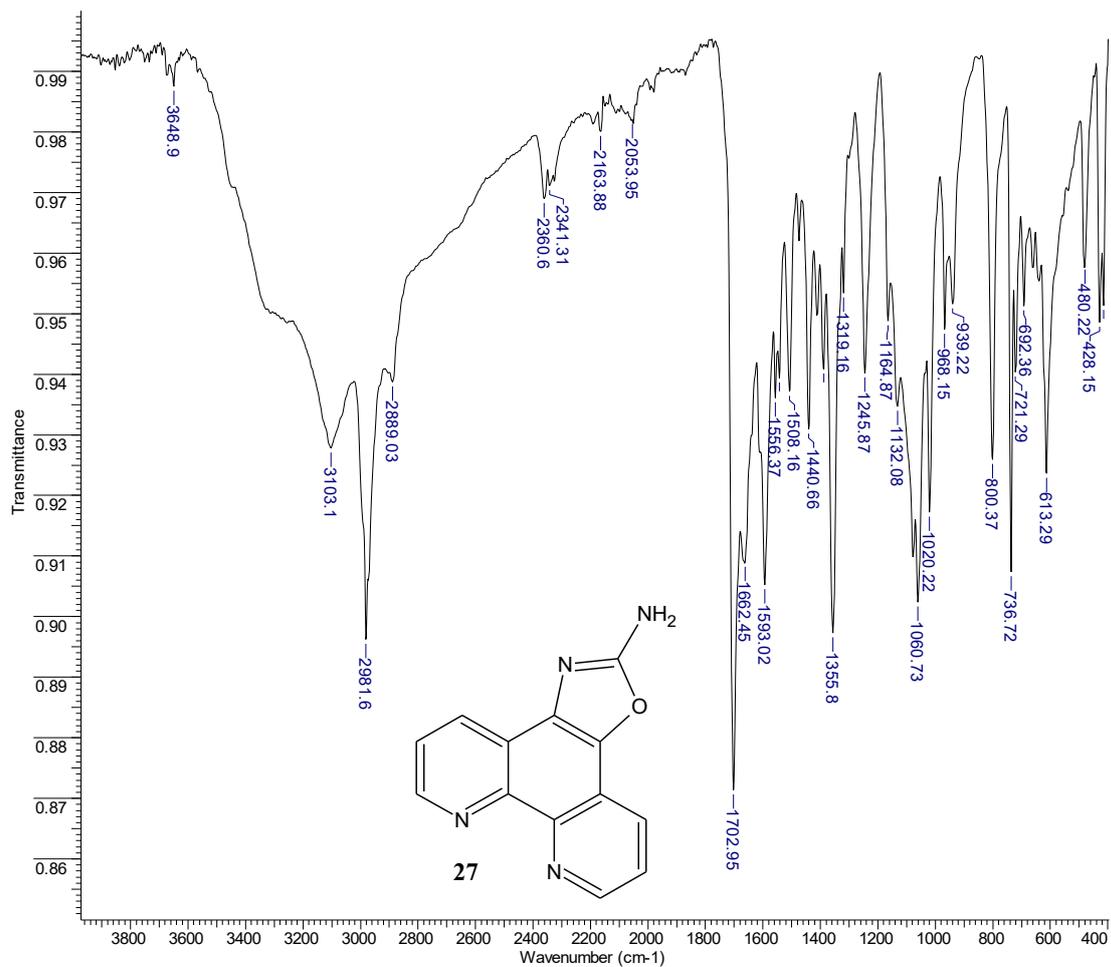
**Figura 236.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **26**.

### 7.26. Composto 27

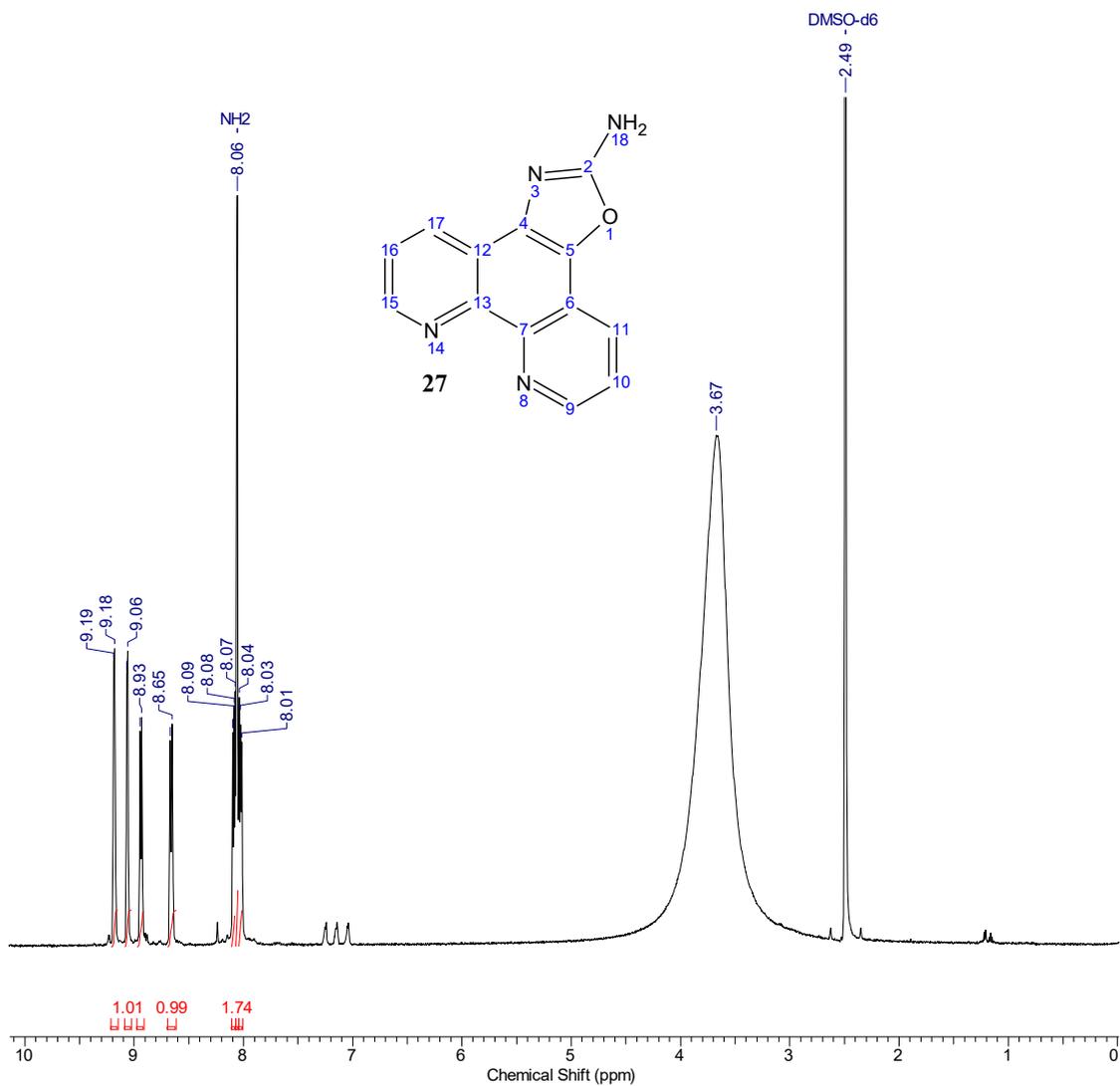




**Figura 237.** EMAR (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **27**.



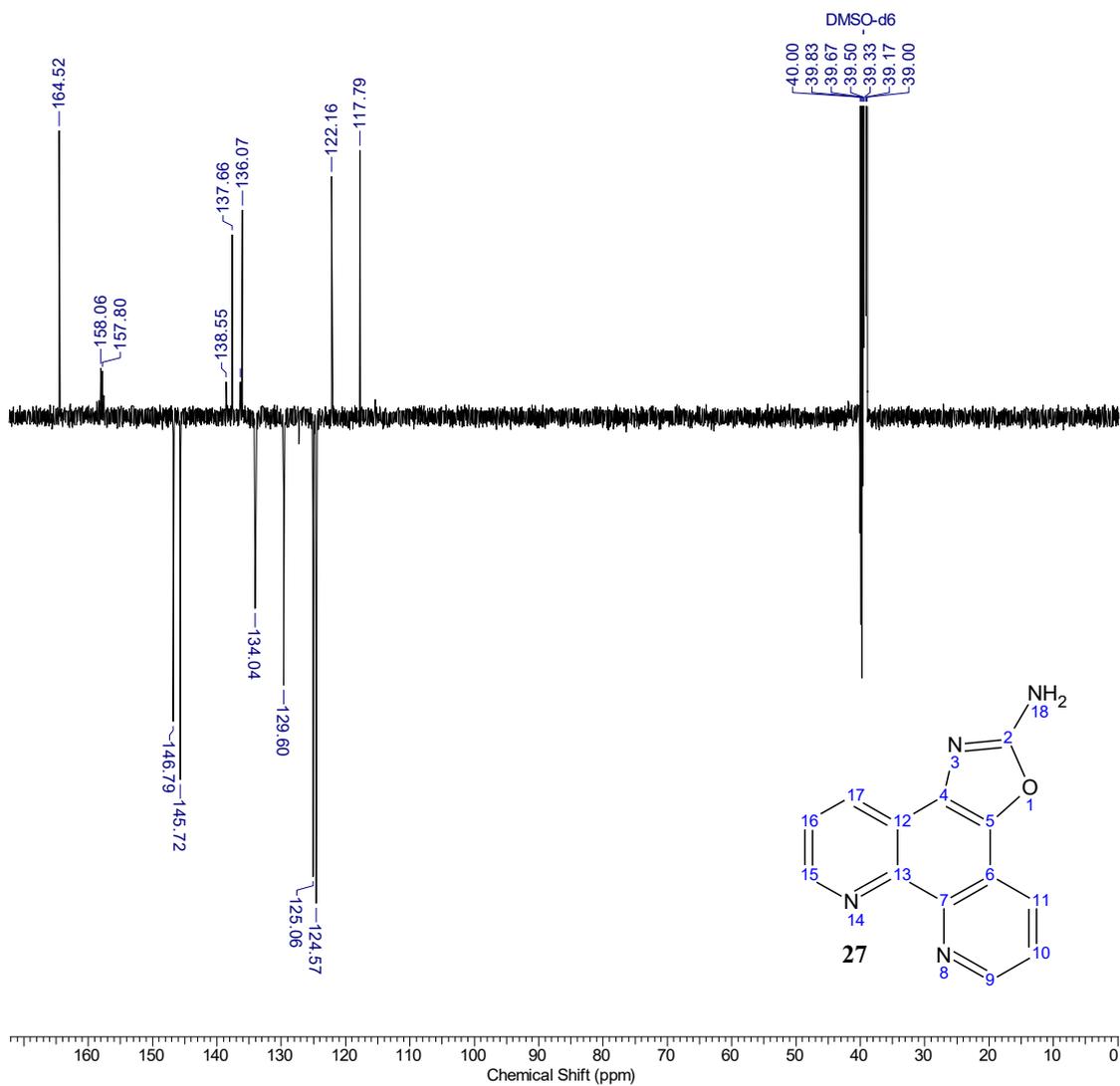
**Figura 238.** Espectro de FTIR-ATR do composto 27.



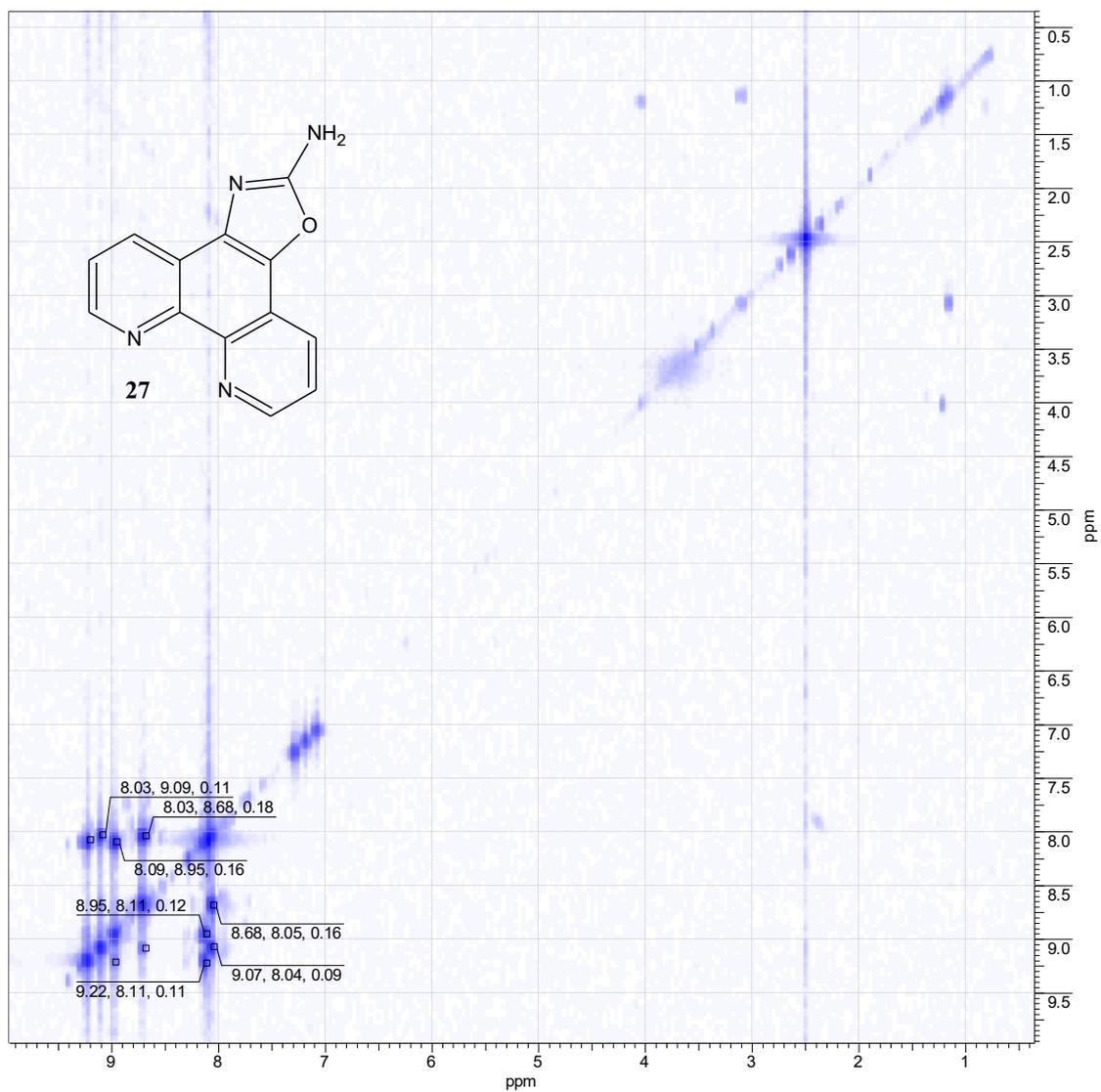
**Figura 239.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **27**.

**Tabela 27.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **27**.

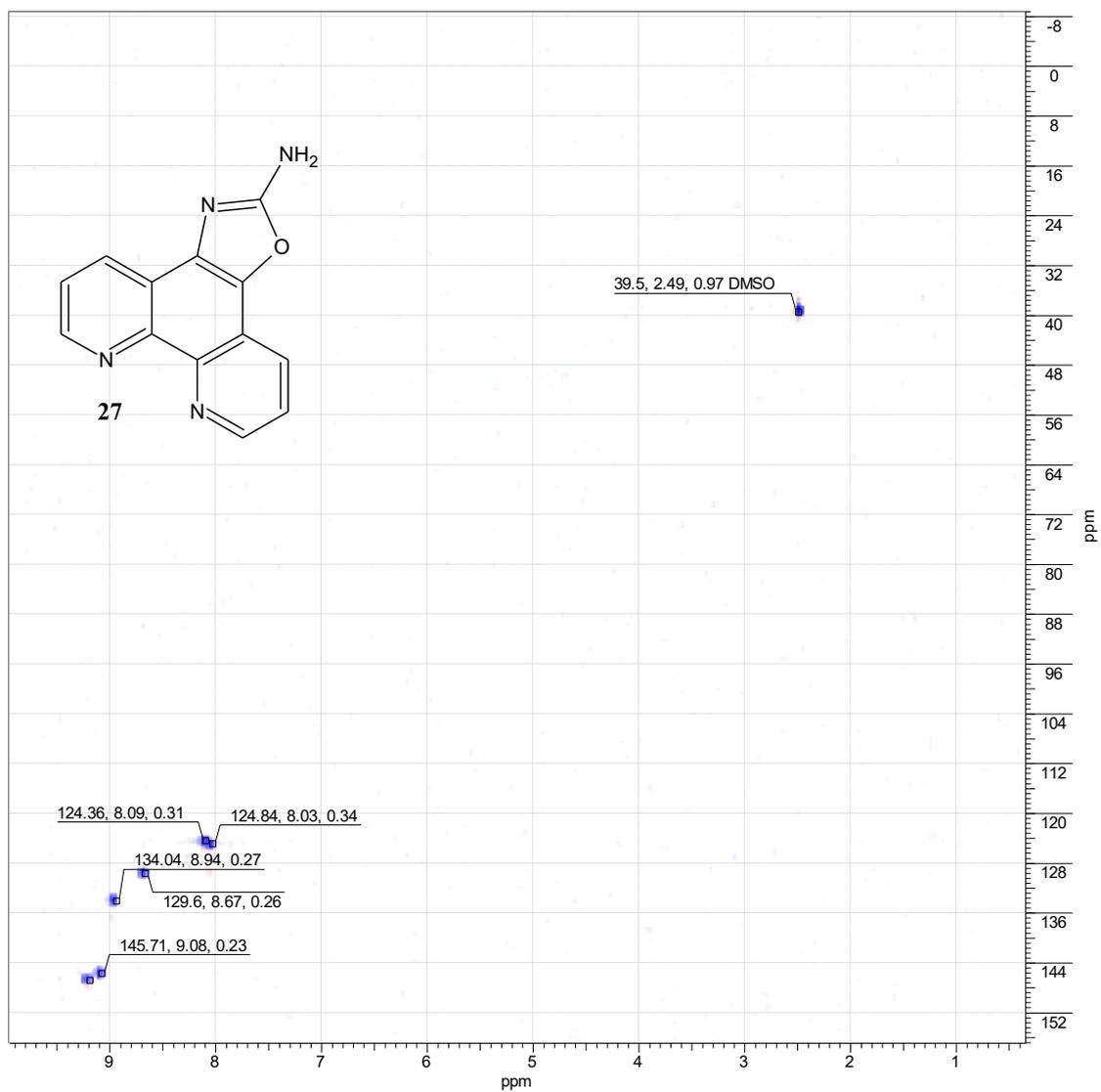
C	δH (ppm)	δC (ppm)
2	---	164,52
4	---	157,80
5	---	158,06
6	---	111,79
7	---	136,07
9	9,06 ( <i>d</i> )	145,72
10	8,02 ( <i>dd</i> )	124,57
11	8,66 ( <i>d</i> )	129,60
12	---	122,16
13	---	137,66
15	9,18 ( <i>d</i> )	146,79
16	8,08 ( <i>dd</i> )	125,06
17	8,94 ( <i>d</i> )	134,04
18	8,06 ( <i>s</i> )	---



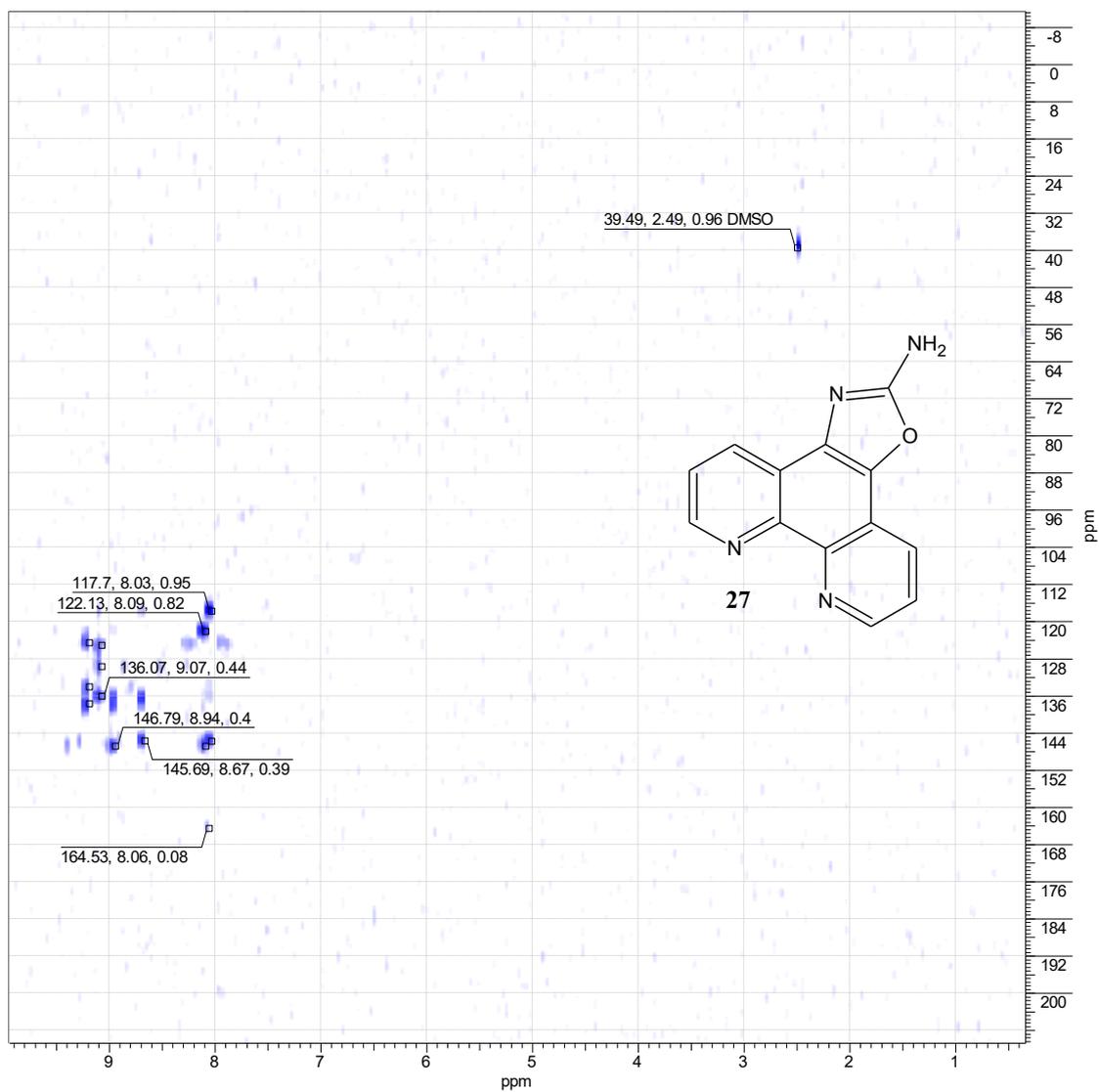
**Figura 240.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **27**.



**Figura 241.**  $^1\text{H}$ -HOMOCOSY (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **27**.

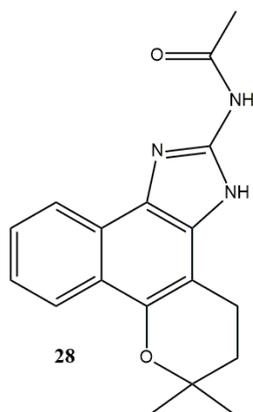


**Figura 242.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **27**.



**Figura 243.** HMBC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **27**.

### 7.27. Composto **28C**



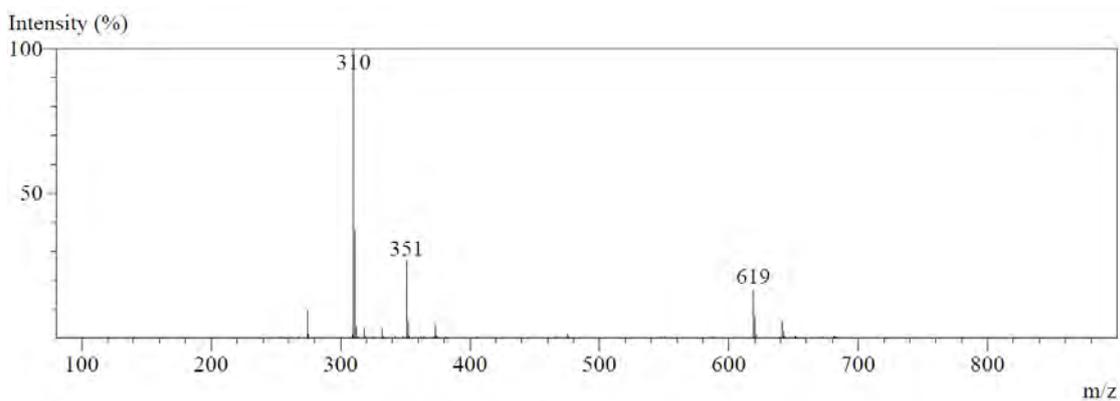


Figura 244. EM (TOF EM IES+/MeOH-H<sub>2</sub>O-0.1%-AcOH) do composto **28C**.

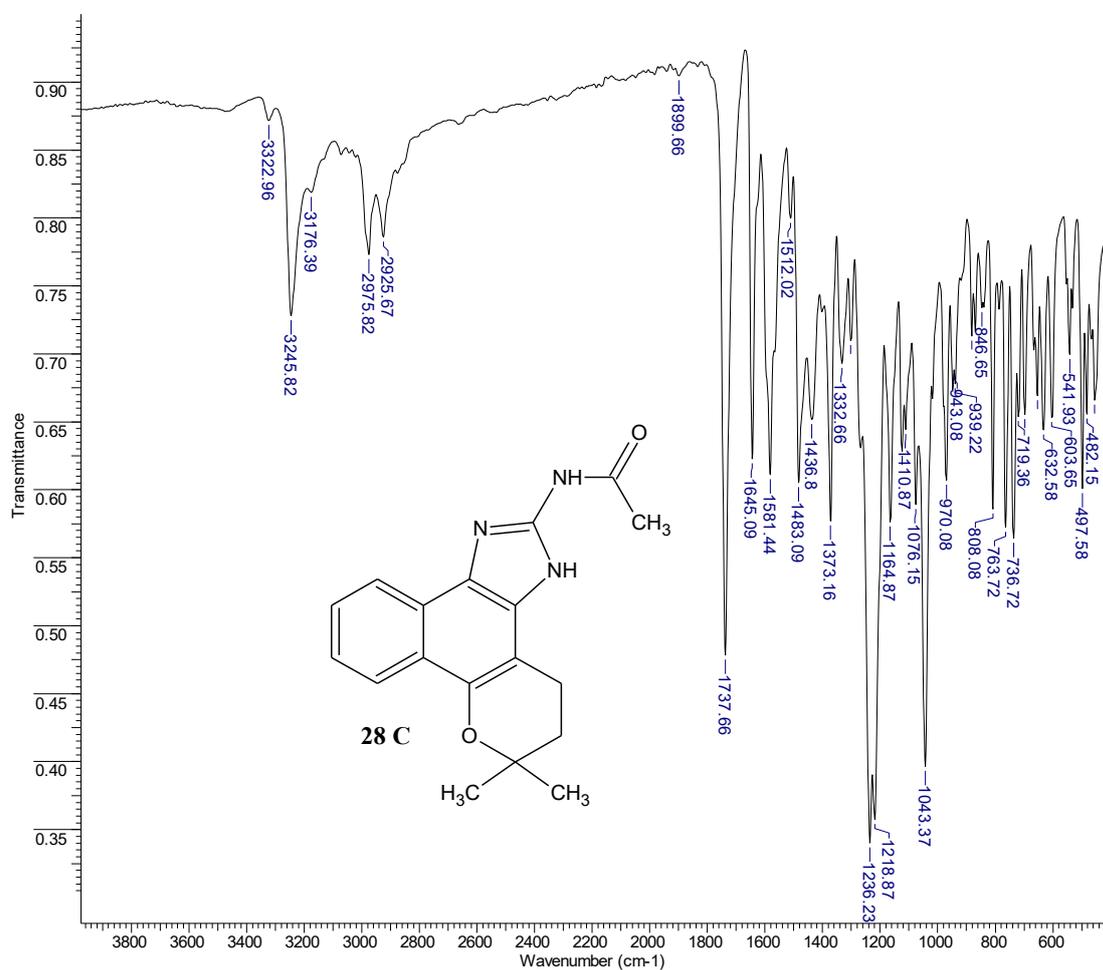
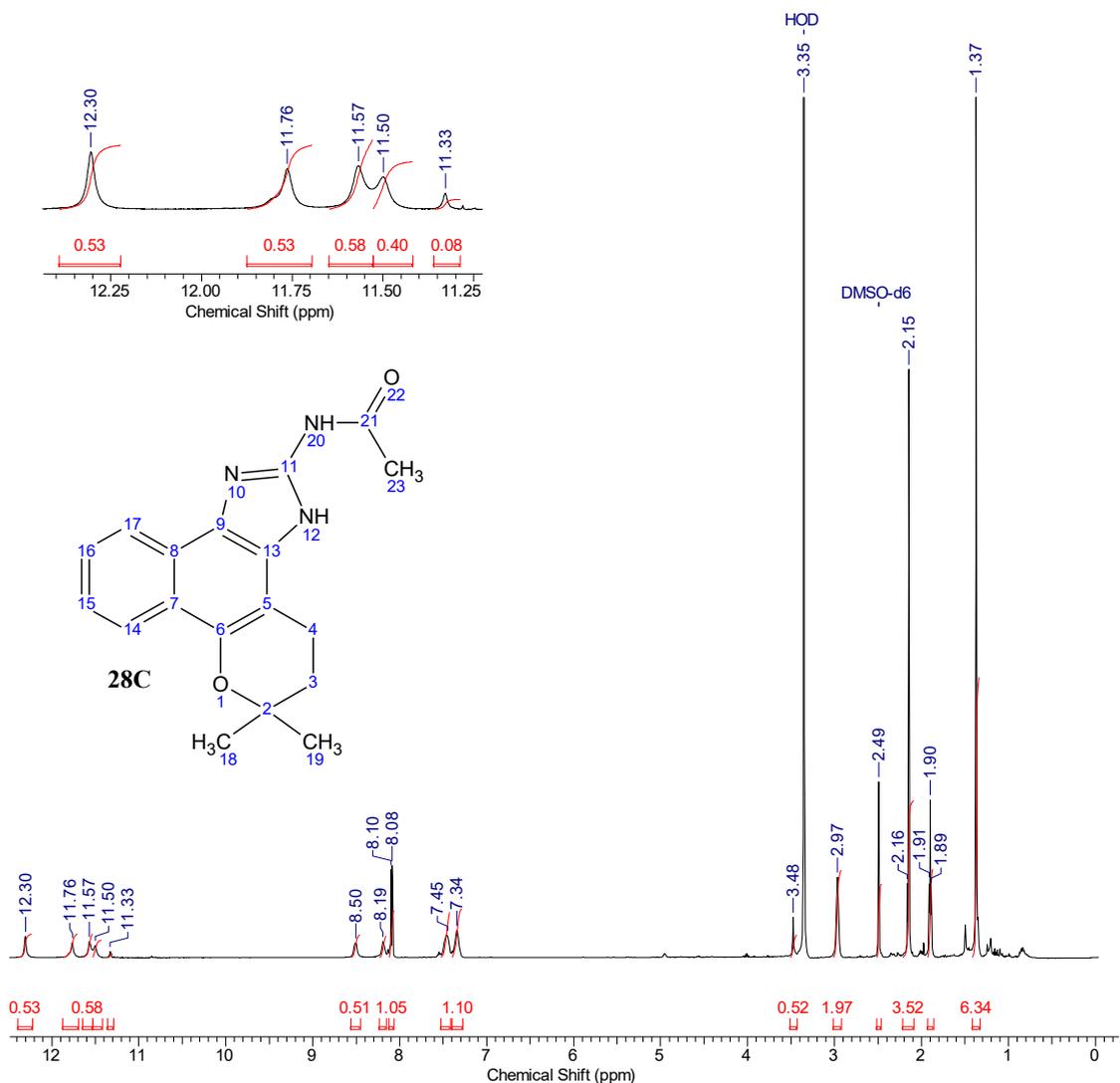


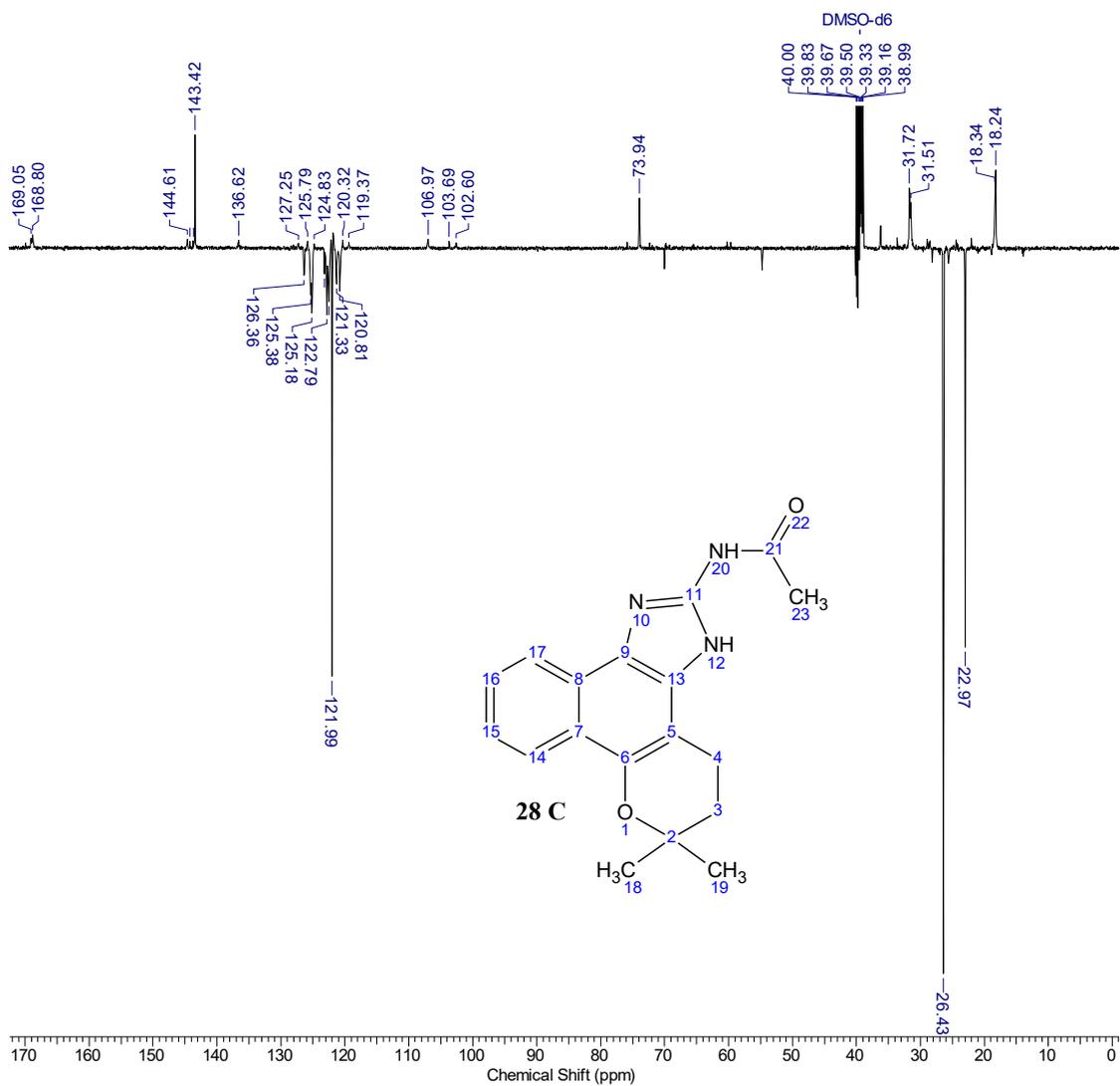
Figura 245. Espectro de FTIR-ATR do composto **28C**.



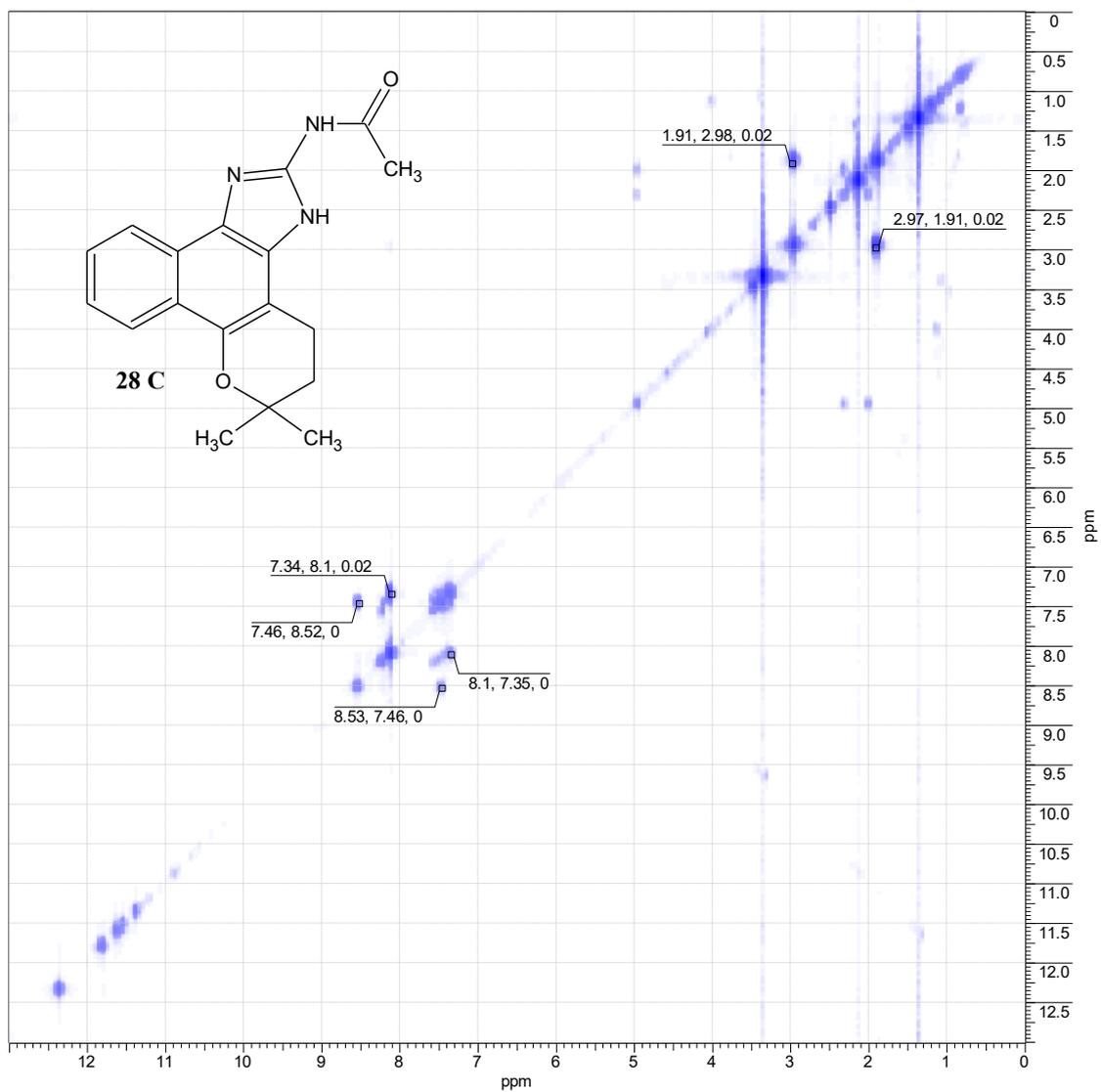
**Figura 246.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **28C**, e ampliação da região acima de  $\delta$  11,25 ppm.

**Tabela 28.** Atribuições propostas para os deslocamentos químicos do composto **28C**.

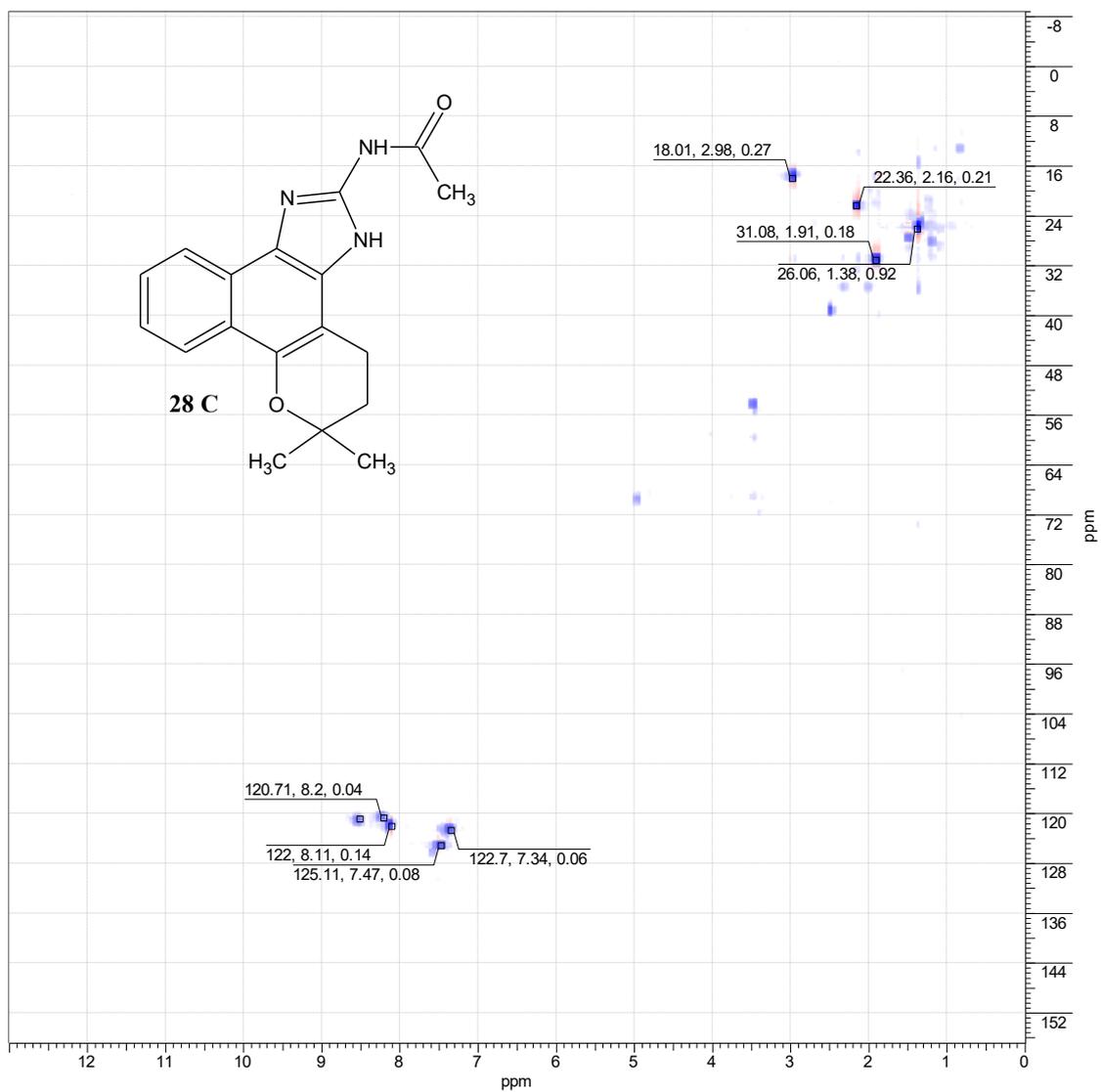
C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)	C	$\delta\text{H}$ (ppm)	$\delta\text{C}$ (ppm)
2	---	73,94	17	8,19 ( <i>m</i> )	120,81
3	1,90 ( <i>t</i> )	31,72	18 e 19	1,37 ( <i>s</i> )	26,43
4	2,97 ( <i>m</i> )	18,94	20	11,57	---
5	---	102,60	21	---	168,80
6	---	143,42	23	2,15 ( <i>s</i> )	22,97
7	---	119,38	---	---	---
8	---	125,79	---	---	---
9	---	127,25	---	---	---
11	---	144,61	---	---	---
12	11,76	---	---	---	---
13	---	136,62	---	---	---
14	8,09 ( <i>d</i> )	121,99	---	---	---
15	7,34 ( <i>m</i> )	122,79	---	---	---
16	7,45 ( <i>m</i> )	125,38	---	---	---



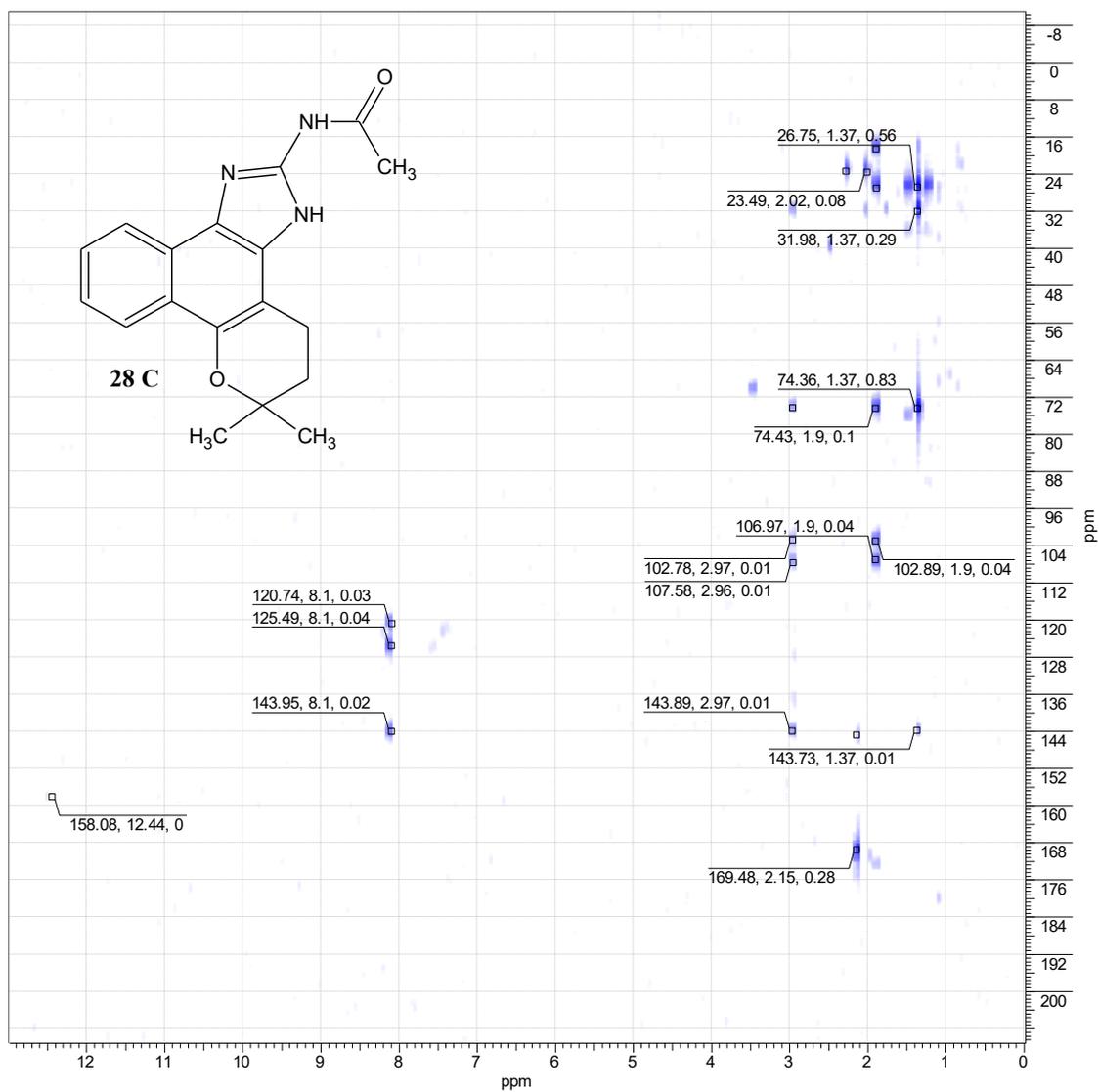
**Figura 247.** DEPTQ (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **28C**.



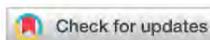
**Figura 248.** <sup>1</sup>H-HOMOCOSY (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **28C**.



**Figura 249.** HSQC (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **28C**.



**Figura 250.** HMBC (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **28C**.

Cite this: *Med. Chem. Commun.*, 2017, 8, 952

## Synthesis and biological evaluation of *N*-alkyl naphthoimidazoles derived from $\beta$ -lapachone against *Trypanosoma cruzi* bloodstream trypomastigotes†‡

Ari Miranda da Silva,<sup>ab</sup> Leonardo Araújo-Silva,<sup>a</sup> Ana Cristina S. Bombaça,<sup>c</sup> Rubem F. S. Menna-Barreto,<sup>c</sup> Claudio Eduardo Rodrigues-Santos,<sup>a</sup> Aurélio B. Buarque Ferreira<sup>a</sup> and Solange L. de Castro<sup>\*c</sup>

Received 8th February 2017,  
Accepted 20th February 2017

DOI: 10.1039/c7md00069c

rsc.li/medchemcomm

The QSAR study of 34 2-aryl-naphthoimidazoles screened so far revealed that  $\sigma_1$  is the most important factor for their lytic activity on the bloodstream trypomastigote forms of *T. cruzi*, the etiologic agent of Chagas disease. Based on this result, 16 new *N*-alkyl-naphthoimidazoles derived from 6,6-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[7,8]chromene[5,6-*d*]imidazole (the product of the reaction of  $\beta$ -lapachone with paraformaldehyde) by its reaction with halo-alkanes were prepared and evaluated against the parasite and peritoneal macrophages. The *N*1-*n*-hexyl and *N*3-*n*-hexyl naphthoimidazoles were 2.2 and 3.2 times more active than the standard drug benznidazole with selectivity indices of 2.7 and 13.4, respectively.

**Publicação 1.** Artigo publicado ao longo desta pesquisa, sobre a síntese e avaliação da atividade tripanocida de *N*-aquilimidazóis. DOI: 10.1039/c7md00069c

Sociedade Brasileira de Química

ORG 052

Nº de inscrição: 00620

Joinville-2019



### Síntese de derivados imidazólicos 2-substituídos da $\beta$ -lapachona.

Leonardo A. Silva<sup>1,2</sup> (FM)\*, Lorrainy S. da Silva<sup>2</sup> (IC), Ari M. da Silva<sup>3</sup> (TC), Aurélio B.B. Ferreira<sup>2</sup> (PQ)

1. Colégio Estadual Missionário Mário Way, Rio de Janeiro/RJ.
2. Instituto de Química, UFRRJ, Seropédica/RJ.
3. Instituto de Pesquisa em Produtos Naturais, UFRJ, Rio de Janeiro/RJ.

Palavras Chave: *N*afthoimidazóis, Foto-Fries  $\beta$ -lapachona, Chagas

**Publicação 2.** Pôster apresentado na 42ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, em 2019, sobre a síntese de derivados imidazólicos 2-substituídos da  $\beta$ -lapachona.



## Novel *N,N*-di-alkylnaphthoimidazolium derivative of $\beta$ -lapachone impaired *Trypanosoma cruzi* mitochondrial electron transport system

Ana Cristina S. Bombaça<sup>a,1</sup>, Leonardo A. Silva<sup>b,1</sup>, Otávio Augusto Chaves<sup>b</sup>,  
Lorrainy S. da Silva<sup>b</sup>, Juliana M.C. Barbosa<sup>a</sup>, Ari M. da Silva<sup>c</sup>, Aurélio B.B. Ferreira<sup>b,2</sup>,  
Rubem F.S. Menna-Barreto<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>b</sup> Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>c</sup> Instituto de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

### ARTICLE INFO

This work is dedicated to the memory of the honorable Brazilian scientist, teacher, friend and human being Dr. Aurelio Ferreira (1945–2020)

#### Keywords:

*Trypanosoma cruzi*  
Chemotherapy  
Naphthoimidazoles  
Mitochondria  
Oxidative stress  
Succinate dehydrogenase

### ABSTRACT

*Trypanosoma cruzi* is a protozoan parasite that causes Chagas disease, a neglected tropical disease that is endemic in Latin America and spreading worldwide due to globalization. The current treatments are based on benznidazole and nifurtimox; however, these drugs have important limitations and limited efficacy during the chronic phase, reinforcing the necessity of an alternative chemotherapy. For the last 30 years, our group has been evaluating the biological activity of naphthoquinones and derivatives on *T. cruzi*, and of the compounds tested, N1, N2 and N3 were found to be the most active *in vitro*. Here, we show the synthesis of a novel  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazolium named N4 and assess its activity on *T. cruzi* stages and the mechanism of action. The new compound was very active on all parasite stages (IC<sub>50</sub>/24 h in the range of 0.8–7.9  $\mu$ M) and had a selectivity index of 5.4. Mechanistic analyses reveal that mitochondrial ROS production begins after short treatment starts and primarily affects the activity of complexes II-III. After 24 h treatment, a partial restoration of mitochondrial physiology (normal complexes II-III and IV activities and controlled H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release) was observed; however, an extensive injury in its morphology was still detected. During treatment with N4, we also observed that trypanothione reductase activity increased in a time-dependent manner and concomitant with increased oxidative stress. Molecular docking calculations indicated the ubiquinone binding site of succinate dehydrogenase as an important interaction point with N4, as with the FMN binding site of dihydroorotate dehydrogenase. The results presented here may be a good starting point for the development of alternative treatments for Chagas disease and for understanding the mechanism of naphthoimidazoles in *T. cruzi*.

**Publicação 3.** Artigo publicado ao longo desta pesquisa, sobre a síntese e avaliação da atividade tripanocida do composto 22. DOI: 10.1016/j.bioph.2020.111186

## New Pair of 2-Amino-naphthoxazoles Derived from $\beta$ -Lapachone: Synthesis, Spectral Evaluation and Crystal Structure

Leonardo A. Silva,<sup>✉</sup>\*<sup>a</sup> Emanuel Hottes,<sup>a</sup> Ari M. da Silva,<sup>b</sup> Luan M. S. Freire,<sup>a</sup> Guilherme P. Guedes<sup>✉</sup><sup>c</sup> and Aurélio B. B. Ferreira<sup>†</sup><sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23890-000 Seropédica-RJ, Brazil*

<sup>b</sup>*Instituto de Pesquisas em Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21944-970 Rio de Janeiro-RJ, Brazil*

<sup>c</sup>*Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, 24020-141 Niterói-RJ, Brazil*

This work describes a novel synthetic route for obtaining 2-amino-naphthoxazoles derived from  $\beta$ -lapachone, which consists of a condensation reaction between  $\beta$ -lapachone and thiourea in a basic medium. This synthetic approach can be seen as a potential route for obtaining 2-amino-oxazoles from quinones. The obtained amino-naphthoxazoles were characterized by spectroscopic techniques and the crystal structure of one of them was resolved by X-ray diffraction. The experimental results were compared to that obtained through density functional theory (DFT) calculations, revealing high correlation coefficients.

**Publicação 4.** Artigo publicado ao longo desta pesquisa, sobre a síntese e caracterização estrutural do composto 24. DOI: 10.21577/0103-5053.20210003