



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

TESE

Obtenção de derivados do lapachol e de compostos relacionados.

ANDREA ROSANE DA SILVA

Sob a Orientação do Professor
Aurélio Baird Buarque Ferreira

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

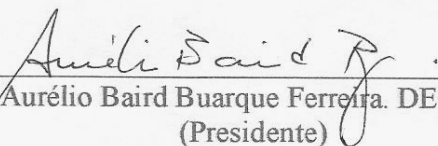
Seropédica, RJ
UFRRJ – Agosto 2009

UFRRJ - 2009
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

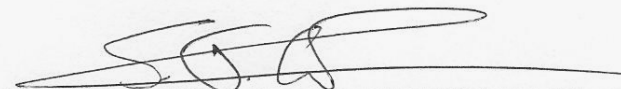
ANDREA ROSANE DA SILVA

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

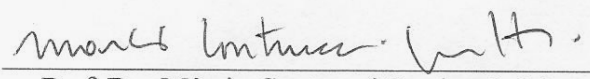
TESE APROVADA EM 07/08/09



Prof. Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira. DEQUIM-UFRRJ
(Presidente)



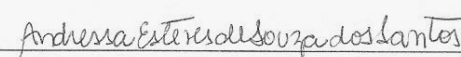
Prof. Dr. Simon John Garden. IQ-UFRJ



Prof. Dr. Márcio Contrucci Saraiva de Mattos. IQ-UFRJ



Prof. Dr. Francisco de Assis da Silva. DEQUIM - UFRRJ



Prof. Dra. Andressa Esteves de Souza dos Santos DEQUIM - UFRRJ

547
S586o
T

Silva, Andrea Rosane da, 1975-
Obtenção de derivados do
lapachol e de compostos
relacionados / Andrea Rosane da
Silva - 2009.
300 f. : il.

Orientador: Aurélio Baird
Buarque Ferreira.

Tese (doutorado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro,
Programa de Pós-Graduação em
Química.

Bibliografia: f. 129-135.

1. Química orgânica - Teses. 2.
Compostos organometálicos - Teses.
3. Compostos orgânicos - Teses. I.
Ferreira, Aurélio Baird Buarque,
1945-. II. Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Programa
de Pós-Graduação em Química. III.
Título.

Dedico este trabalho
aos meus familiares,
e a todos os amigos
que me ajudaram.

Agradecimentos

A toda minha família, por todo suporte e encorajamento necessários para este trabalho.

Ao Professor Aurélio, pela amizade e confiança.

A todos os amigos da pós-graduação em química da UFRRJ. Em especial aos grandes companheiros de laboratório Ari Miranda da Silva e Bauer de oliveira Bernardes.

Aos todos os funcionários ICE/DeQuim, por suas colaborações e pelo convívio cordial ao longo dos anos.

A todos os Professores do ICE/DeQuim, que participaram e têm acompanhado o meu processo de formação.

A Central Analítica de Farmanguinhos-FIOcruz/RJ, pelos e espectros de RMN e massas, inclusive espectros de massas de alta resolução. Em especial ao Drs. Leonardo Coutada, Erika Martins e Carlos B. Bizarri e a Msc. Eliane G. Carvalho.

A FioCruz-BA e a FioCruz-RJ pelas colaborações.

A CAPES pela bolsa concedida.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela oportunidade.

A Deus por tudo.

RESUMO

Da Silva, Andrea Rosane. **Obtenção de derivados do lapachol e de compostos relacionados.** UFRRJ, 2009. (Tese de doutorado em química).

O lapachol (**3**) é extraído da madeira do ipê-roxo (*Tabebuia impetiginosa*). Outras naftoquinonas são obtidas a partir dele, como α e β -lapachonas (**4**), (**5**) e também o 2-metóxi-lapachol (**6**). Ultimamente tem ocorrido um grande interesse pela química das quinonas principalmente devido a suas atividades biológicas. Este trabalho teve como objetivo obter derivados destas naftoquinonas através de reações com organometálicos gerados *in situ*. Os quinóis obtidos (álcoois terciários) foram sempre produtos de monoadição. Estudou-se a possibilidade de desidratação destes álcoois com aquecimento em meio ácido e também utilizando-se o sistema trifenilfosfina-iodo; para este último foram analisadas também reações com álcoois terciários obtidos a partir da fenantrenoquinona e difenil-dicetona. Investigou-se a reatividade de **6** e do **3** frente a compostos nitrogenados em meio básico (base em excesso) e em ausência de base. Observou-se que nas reações com **6** em ausência de base obteve-se em todos os casos adição à carbonila C1 gerando produtos com estereoquímica *Z*, pois foi observado, em cada caso, um sinal bem característico no espectro de RMN ^1H , de ligação de hidrogênio intramolecular. Nas reações feitas em meio básico (base em excesso) obteve-se em um caso substituição da metoxila gerando provavelmente α -xiloidona, e esta reagiu com a semicarbazida gerando produto de adição à carbonila não-conjugada à alcoxila. Em outro caso obteve-se a formação de um composto cíclico com substituição da metoxila pelo átomo de nitrogênio do reagente nitrogenado; para este produto observou-se no espectro de RMN ^{13}C dois sinais referentes a carbonilas de cetona. Nas reações feitas com **3** nenhum produto de substituição foi obtido, apenas confirmando-se adição à carbonila C1. Foram obtidas a oxima da β -lapachona (com estereoquímica *Z*), e a oxima da α -lapachona, que em solvente orgânico (CDCl_3) apresentou estereoquímica *Z*, mas após a recristalização em etanol apresentou estereoquímica *E*, formando dímeros com ligações de hidrogênio intermoleculares, o que foi confirmado através de análise de difração de raios-X em fase sólida – também nestes casos a adição ocorreu à carbonila não-conjugada à alcoxila. Por fim foi avaliada a toxicidade dos compostos obtidos frente ao agente causador da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*, e ao da malária, o *Plasmodium falciparum*, o composto **55** foi o mais ativo em ambos os casos.

Palavras chave: lapachol, naftoquinona, organometálico.

ABSTRACT

Da Silva, Andrea Rosane. **Obtenção de derivados do lapachol e de compostos relacionados.** UFRRJ, 2009. (Ph.D. Thesis, Chemistry).

Lapachol (**3**) is extracted from *ipê-roxo* (*Tabebuia impetiginosa*) wood. Other naphthoquinones are obtained from it, such as α and β -lapachones (**4**), (**5**), and also 2-methoxy-lapachol (**6**). Lately there has been a great interest in quinone chemistry, mainly due to their biological activity. The objective of the present work was the preparation of compounds derived from these naphthoquinones through reaction with *in situ* generated organometallics. The quinols (tertiary alcohols) which were obtained were mono-addition products in all cases. The possibility of dehydration of these alcohols was studied, both by heating in acidic media and by the use of the iodine/triphenylphosphine system (which was also used in reactions with tertiary alcohols obtained from phenanthrenequinone and from 1,2-diphenyl-ethane-dione). Investigated was the reactivity of **3** and **6** towards nucleophilic nitrogen reagents, without or with base (in excess). It was observed that in all cases of reactions with **6** in the absence of base there was addition to the carbonyl at C1 and products with *Z* stereochemistry, indicated by the characteristic signal at low field in the ^1H NMR spectra, due to intramolecular hydrogen bond. Reactions with excess base resulted, in one case, in substitution of the methoxyl, with intermediate formation of α -xyloidone, which then reacted with semicarbazide to generate the carbonyl addition product (at the carbonyl not conjugated with the alkoxy group). In another case, substitution of the methoxyl resulted in replacement by nitrogen and formation of a cyclic product with two ketone carbonyl absorptions in the ^{13}C NMR spectrum. Reactions performed with **3** resulted only in addition to carbonyl (C1), no substitution products being observed. Obtained were the oximes from β -lapachone (*Z* stereochemistry) and from α -lapachone, which also had *Z* stereochemistry in CDCl_3 solution but in the solid state, after recrystallization from ethanol, showed *E* configuration and dimers, united by two intramolecular hydrogen bonds, as determined by analysis of X-ray diffraction spectra – in these cases addition also occurred exclusively at the carbonyl not conjugated with the alkoxy group. The toxicity of the synthesized compounds was evaluated for the Chagas disease and malaria agents, *Trypanosoma cruzi* and *Plasmodium falciparum*, respectively, compound **55** was the most active in both cases.

Key words: lapachol, naphthoquinone, organometallic.

LISTA DE ABREVIATURAS

δ – Deslocamento químico em ppm
c.c.f- Cromatografia em camada fina
IV – infravermelho
E.M. – espectro de massas
CG-EM – Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono-13
t.a.- temperatura ambiente
s – singlete
d – dublete
dd – duplo dublete
ddd – duplo duplo dublete
t – triplete
m – multiplete
td – triplo dublete
J – constante de acoplamento
p.f. – ponto de fusão
TMS – trimetilsilano
 CDCl_3 – clorofórmio deuterado
DMSO – dimetilsulfóxido
LUMO – Lowest unoccupied molecular orbital
CCF – cromatografia em camada fina
DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Rf – fator de retenção

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ocorrência do lapachol em algumas espécies.....	2
Tabela 2: Uso do chá da casca do ipê-roxo em alguns países.....	7
Tabela 3: Valores de IC ₅₀ para ensaios de Ehrlich e K562.....	15
Tabela 4: Hidrazonas da α -lapachona.....	17
Tabela 5: Potencial de ionização de alguns metais.....	19
Tabela 6: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100MHz), do lapachol (3) em clorofórmio deuterado.....	67
Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), da β -lapachona (4) em clorofórmio deuterado.....	69
Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), do 2-metóxi-lapachol (6) em CDCl ₃	70
Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), do composto 55 em CDCl ₃	72
Tabela 10: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), do composto 56 em CDCl ₃	73
Tabela 11: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), do composto 57 em CDCl ₃	75
Tabela 12: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do composto 58 em CDCl ₃	76
Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100MHz), do composto 59 em CDCl ₃	78
Tabela 14. Resultados obtidos por modelagem.....	79
Tabela 15: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100MHz), do composto 61 em CDCl ₃	80
Tabela 16: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), do produto 63 em clorofórmio deuterado.....	81
Tabela 17: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) e ¹³ C (50,3 MHz), do produto 64 em clorofórmio deuterado.....	82
Tabela 18: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do produto 66 em clorofórmio deuterado.....	83
Tabela 19: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (200 MHz) composto 68 em CDCl ₃	85
Tabela 20: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100MHz), do composto 5 em CDCl ₃	88
Tabela 21: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100MHz), do composto 71 em CDCl ₃	90
Tabela 22: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do produto 73 em clorofórmio deuterado.....	92
Tabela 23: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do produto 74 em clorofórmio deuterado.....	93
Tabela 24: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do produto 76 em clorofórmio deuterado.....	95
Tabela 25: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do produto 75 em clorofórmio deuterado.....	95
Tabela 26: Deslocamentos químicos de RMN ¹ H (400 MHz) e ¹³ C (100 MHz), do produto 77 em clorofórmio deuterado.....	97

Tabela 27: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto 78 em CDCl_3	99
Tabela 28: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do composto 79 em CDCl_3	100
Tabela 29: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto 80Z em CDCl_3	102
Tabela 30: Ângulos formados entre os átomos.....	104
Tabela 31: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto 81 em acetona-deuterada.....	107
Tabela 32: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto 82 em piridina deuterada.....	109
Tabela 33: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto 83 em DMSO.....	111
Tabela 34: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do composto 84 em CDCl_3	113
Tabela 35: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do composto 85 em CDCl_3	114
Tabela 36: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto 86 em piridina deuterada.....	116
Tabela 37: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto 87 em piridina deuterada.....	119
Tabela 38: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto 88 em DMSO.....	121
Tabela 39: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto 89 em DMSO.....	122
Tabela 40: Valores de IC_{50}	123

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Percentagem de inibição para os compostos 60, 79 e 55.....	125
Gráfico 2: Percentagem de inibição para os compostos 68 e 90.....	126
Gráfico 3: Percentagem de inibição para os compostos 83, 69, 84, 88 80,67, 81, 87,57 e 58.....	126
Gráfico 4: Percentagem de inibição em diferentes concentrações para os compostos 90, 79, 60	127
Gráfico 5: Percentagem de inibição em diferentes concentrações para os compostos 68 e 55.....	127

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de quinonas.....	1
Figura 2: Lausona e alizarina.....	1
Figura 3: Lapachol.....	2
Figura 4: Benzoquinonas e naftoquinonas naturais.....	2
Figura 5: Mitomicinas.....	3
Figura 6: Salvicina.....	3
Figura 7: Naftoquinonas extraídas da <i>Capraria biflora</i>	3
Figura 8: Avicenona	4
Figura 9: Naftoquinonas, β -lapachona e α -lapachona.....	4
Figura 10: Flor de ipê-amarelo (<i>Tabebuia chrysotricha</i>).....	5
Figura 11: Flor do ipê-branco (<i>Tabebuia roseo-alba</i>).....	6
Figura 12: Flor do ipê-roxo (<i>Tabebuia avellanadae</i>).....	6
Figura 13: Outras naftoquinonas encontradas no ipê-roxo	7
Figura 14: Inter-conversão dos isômeros lapachol, α -lapachona e β -lapachona	8
Figura 15: Naftoquinonas com atividade tripanocida.....	8
Figura 16: Derivados da alil-lausona e <i>nor</i> -lapachol.....	9
Figura 17: Imidazol da β -lapachona.....	9
Figura 18: Imidazóis mais ativos em formas tripomastigotas de <i>T. Cruzi</i>	10
Figura 19: Modificações na morfologia do <i>T. cruzi</i>	10
Figura 20: Estruturas dos compostos cloroquina e primaquina.....	11
Figura 21: Naftoquinonas derivadas da lausona.....	11
Figura 22: Fenazinas sintetizadas.....	12
Figura 23: Equilíbrio do lapachol	12
Figura 24: Formação da enamina.	12
Figura 25: Formação da oxima derivada do lapachol.....	13
Figura 26: Exemplos de algumas reações do lapachol com aminas primárias.....	13
Figura 27: Mecanismo proposto para as reações do 2-metóxi-lapachol com aminas primárias.....	14
Figura 28: Produtos das reações do 2-metóxi-lapachol (6) com aminas primárias.....	14
Figura 29: Iminas da β -lapachona.....	15
Figura 30: Oxima de estereoquímica <i>E</i> da β -lapachona.....	15
Figura 31: Oximas do lapachol.....	16
Figura 32: Hidrazonas derivadas da β -lapachona	16
Figura 33: Adição de tiossemicarbazidas a lausona	17
Figura 34: Mecanismo de formação do alil-estanho.....	18
Figura 35: Reação de alil-índio com composto carbonílico.....	19
Figura 36: Adição de alil-índio a <i>p</i> -quinonas.....	20
Figura 37: Alilações e benzilações.....	21
Figura 38: Exemplos de desidratação com trifenilfosfina e iodo.....	22
Figura 39: Iodação de álcois com trifenilfosfina e iodo feita em microondas.....	22
Figura 40: Proposta mecanística para a formação do derivado halogenado.....	23
Figura 41: formação do alceno.....	23
Figura 42: Mecanismo via carbocátion	23
Figura 43: Alcenos de ésteres terciários.....	24
Figura 44: Álcool terciário com dupla ligação na posição β e trifenilfosfina-iodo.....	24
Figura 45: Material particulado.....	27
Figura 46: Extração do lapachol.....	27
Figura 47: Filtração da fase aquosa.....	28

Figura 48: Neutralização da fase aquosa.....	28
Figura 49: Recristalização do lapachol.....	29
Figura 50: Síntese da β -lapachona (4).....	29 e 68
Figura 51: Síntese do 2-metóxi-lapachol (6).....	30 e 69
Figura 52: Reação da β -lapachona (4) com brometo de benzila e estanho.....	31 e 71
Figura 53: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio.....	32 e 73
Figura 54: Reação da α -lapachona (5) com brometo de benzila e índio.....	33 e 74
Figura 55: Reação do lapachol (3) com brometo de benzila e índio.....	34 e 76
Figura 56: Reação do lapachol (3) com brometo de alila e índio.....	35 e 77
Figura 57: Reação da <i>nor</i> - β -lapachona (60) com brometo de alila e índio.....	35 e 79
Figura 58: Reação da fenantrenoquinona com brometo de alila e estanho.....	36 e 81
Figura 59: Reação 1,2-difenil-etanodiona (65) com brometo de alila e índio.....	37 e 83
Figura 60: Tentativa de reação do composto 67 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico...38 e 84	
Figura 61: Tentativa de desidratação do composto 59 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	39 e 85
Figura 62: Tentativa de desidratação do composto 69 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	39 e 86
Figura 63: Tentativa de desidratação do composto 68 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	40 e 86
Figura 64: Tentativa de reação do composto 55 com trifetilfosfina e iodo.....	40 e 87
Figura 65: Reação do composto 67 com trifetilfosfina e iodo.....	41 e 88
Figura 66: Reação do composto 57 com trifetilfosfina e iodo.....	42
Figura 67: Reação do composto 70 com trifetilfosfina e iodo.....	42
Figura 68: Reação do composto 68 com trifetilfosfina e iodo.....	43 e 89
Figura 69: Reação do composto 72 com trifetilfosfina e iodo.....	44
Figura 70: Reação do composto 59 com trifetilfosfina e iodo.....	44
Figura 71: Reação do composto 63 com trifetilfosfina e iodo.....	45 e 91
Figura 72: Reação do composto 64 com trifetilfosfina e iodo.....	46 e 93
Figura 73: Reação do composto 66 com trifetilfosfina e iodo.....	47 e 96
Figura 74: Reação do composto 71 com DBU.....	48 e 98
Figura 75: Reação da β -lapachona (4) com hidroxilamina.....	49 e 99
Figura 76: Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina.....	50 e 101
Figura 77: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina em presença de hidróxido de sódio.....	50
Figura 78: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.....	51 e 106
Figura 79: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de hidroxilamina e metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).....	52 e 106
Figura 80: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico.....	53 e 108
Figura 81: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).....	54 e 110
Figura 82: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina.....	55 e 111
Figura 83: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina em meio básico.....	56
Figura 84: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiossemicarbazida.....	56 e 113
Figura 85: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.....	57 e 115
Figura 86: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo- hidrazida em meio básico.....	58 e 117
Figura 87: Reação do lapachol (3) com cloridrato de semicarbazida.....	59 e 120

Figura 88: Reação do lapachol (3) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.....	60 e 121
Figura 89: Reações com organometálicos.....	61
Figura 90: Reações com trifetilfosfina e iodo.....	62
Figura 91: Reações da β -lapachona e α -lapachona com cloridrato de Hidroxilamina.....	63
Figura 92: Reações do 2-metóxi-lapachol com compostos nitrogenados.....	63
Figura 93: Reações do lapachol e compostos nitrogenados com excesso de base e sem base.....	64
Figura 94: Compostos testados em <i>T. cruzi</i>	64 e 123
Figura 95: Compostos testados em <i>Plasmodium falciparum</i>	65 e 125
Figura 96: lapachol (3) e o seu ânion.....	66
Figura 97: Valores calculados para os calores de formação.....	80
Figura 98: Tentativa de reação dos compostos 70 e 72 com trifetilfosfina e iodo.....	87
Figura 99: Mecanismo proposto para a formação do composto 5 a partir do composto 67.....	88
Figura 100: Mecanismo proposto para a formação do composto 71.....	89
Figura 101: Mecanismo proposto para a formação dos compostos 73 e 74.....	91
Figura 102: Estruturas em 3D do composto 75.....	94
Figura 103: Estruturas em 3D do composto 76.....	94
Figura 104: Proposta mecanística para a formação do composto 76.....	94
Figura 105: Reações com DBU.....	98
Figura 106: Barreira de energia para isomerização.....	102
Figura 107: Isomerização envolvendo espécies com cargas.....	103
Figura 108: Um mecanismo proposto para a formação de 80.....	103
Figura 109: Outro mecanismo proposto para a formação de 80.....	103
Figura 110: Oxima com estereoquímica <i>E</i>	104
Figura 111: Representação das interações intra e intermoleculares via ligações de hidrogênio não-clássica(C9-H9...O1 _{intra}) e clássica(O1-H1O...O3 _{inter} ⁱ e O1-H1O...N1 _{inter} ⁱ). Código de simetria (i) = 1-x, 2-y, 1-z.....	105
Figura 112: Vista do dímero formado por duas moléculas no mesmo plano.....	105
Figura 113: Mecanismo proposto para a formação de composto 81.....	107
Figura 114: Proposta mecanística para a formação do composto 82.....	109
Figura 115: Deslocamentos químicos dos carbonos do 2-metóxi-lapachol (6), da α -lapachona (5) e do composto 87.....	118
Figura 116: Equilíbrio do 2-metóxi-lapachol (6) em meio básico.....	118

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1: IV do lapachol (3)	139
Espectro 2: EM do lapachol (3)	140
Espectro 3: RMN de ¹ H do lapachol (3).....	141
Espectro 4: RMN de ¹³ C do lapachol (3).....	142
Espectro 5: IV da β -lapachona (4)	143
Espectro 6: E.M. da β -lapachona (4).....	144
Espectro 7: RMN de ¹ H da β -lapachona (4)	145
Espectro 8: RMN de ¹³ C da β -lapachona (4).....	146
Espectro 9:IV do 2-metóxi-lapachol (6).....	147
Espectro 10: E.M. do 2-metóxi-lapachol (6).....	148

Espectro 11:RMN de ^1H do 2-metóxi-lapachol (6).....	149
Espectro 12: RMN de ^{13}C do 2-metóxi-lapachol (6).....	150
Espectro 13: IV do composto 55.....	151
Espectro 14: E. M. do composto 55.....	152
Espectro 15: RMN de ^1H do composto 55.....	153
Espectro 16: RMN de ^{13}C do composto 55.....	154
Espectro 17: IV do composto 56.....	155
Espectro 18: E.M. do composto 56.....	156
Espectro 19: RMN de ^1H do composto 56.....	157
Espectro 20: RMN de ^{13}C do composto 56.....	158
Espectro 21: IV do composto 57.....	159
Espectro 22: E.M. do composto 57.....	160
Espectro 23: RMN de ^1H do composto 57.....	161
Espectro 24: RMN de ^{13}C do composto 57.....	162
Espectro 25: IV do composto 58.....	163
Espectro 26: E.M. do composto 58.....	164
Espectro 27: RMN de ^1H do composto 58.....	165
Espectro 28: RMN de ^{13}C do composto 58.....	166
Espectro 29: IV do composto 59.....	167
Espectro 30: E.M. do composto 59.....	168
Espectro 31: RMN de ^1H do composto 59.....	169
Espectro 32: RMN de ^{13}C do composto 59.....	170
Espectro 33: RMN de H x H COSY do composto 59.....	171
Espectro 34: RMN de HET-COSY (J^2 e J^3) do composto 59.....	172
Espectro 35: IV do composto 61.....	173
Espectro 36: E.M. do composto 61.....	174
Espectro 37: RMN de ^1H do composto 61.....	175
Espectro 38: RMN de ^{13}C do composto 61.....	176
Espectro 39: IV do composto 63.....	177
Espectro 40: E.M. do composto 63.....	178
Espectro 41: RMN ^1H do composto 63.....	179
Espectro 42: RMN ^{13}C do composto 63.....	180
Espectro 43: IV do composto 64.....	181
Espectro 44: E.M. do composto 64.....	182
Espectro 45: RMN ^1H do composto 64.....	183
Espectro 46: RMN ^{13}C do composto 64.....	184
Espectro 47: IV do composto 66.....	185
Espectro 48: E.M. do composto 66.....	186
Espectro 49: RMN ^1H do composto 66.....	187
Espectro 50: RMN ^{13}C do composto 66.....	188
Espectro 51: E.M do composto 68.....	189
Espectro 52: RMN de ^1H do composto 68.....	190
Espectro 53: RMN de ^1H do composto 5.....	191
Espectro 54: RMN de ^{13}C do composto 5.....	192
Espectro 55: IV do composto 71.....	193
Espectro 56: E.M do composto 71.....	194
Espectro 57: RMN de ^1H do composto 71.....	195
Espectro 58: RMN de ^{13}C do composto 71.....	196
Espectro 59: RMN de H x H COSY do composto 71.....	197
Espectro 60: RMN HET-COSY (J^1) do composto 71.....	198

Espectro 61: RMN HET-COSY (J^2 e J^3) do composto 71.....	199
Espectro 62: IV do composto 73.....	200
Espectro 63: E.M do composto 73.....	201
Espectro 64: RMN ^1H do composto 73.....	202
Espectro 65: RMN ^{13}C do composto 73.....	203
Espectro 66: IV do composto 74.....	204
Espectro 67: E.M. do composto 74.....	205
Espectro 68: RMN ^1H do composto 74.....	206
Espectro 69: RMN ^{13}C do composto 74.....	207
Espectro 70: IV do composto 75.....	208
Espectro 71: E.M. do composto 75.....	209
Espectro 72: RMN ^1H do composto 75.....	210
Espectro 73: RMN H x H COSY do composto 75.....	211
Espectro 74: RMN ^{13}C do composto 75.....	212
Espectro 75: IV do composto 76.....	213
Espectro 76: E.M. do composto 76.....	214
Espectro 77: RMN ^1H do composto 76.....	215
Espectro 78: RMN H x H COSY do composto 76.....	216
Espectro 79: RMN ^{13}C do composto 76.....	217
Espectro 80: IV do composto 77.....	218
Espectro 81: E.M. do composto 77.....	219
Espectro 82: RMN ^1H do composto 77.....	220
Espectro 83: RMN ^{13}C do composto 77.....	221
Espectro 84: IV do composto 78.....	222
Espectro 85: E.M. do composto 78.....	222
Espectro 86: RMN de ^1H do composto 78.....	223
Espectro 87: RMN de ^{13}C do composto 78.....	224
Espectro 88: IV do composto 79.....	225
Espectro 89: E.M. do composto 79.....	226
Espectro 90: RMN de ^1H do composto 79.....	227
Espectro 91: RMN de ^{13}C do composto 79.....	228
Espectro 92: IV do composto 80.....	229
Espectro 93: E.M do composto 80.....	230
Espectro 94: RMN de ^1H do composto 80.....	231
Espectro 95: RMN de ^{13}C do composto 80.....	232
Espectro 96: IV do composto 81.....	233
Espectro 97: E.M. do composto 81.....	234
Espectro 98: RMN de ^1H do composto 81.....	235
Espectro 99: RMN de ^{13}C do composto 81.....	236
Espectro 100: RMN H x H COSY do composto 81.....	237
Espectro 101: RMN HET-COSY (J^1) do composto 81.....	238
Espectro 102: RMN HET-COSY (J^2 e J^3) do composto 81.....	239
Espectro 103: IV do composto 82.....	240
Espectro 104: E.M. do composto 82.....	241
Espectro 105: RMN de ^1H do composto 82.....	242
Espectro 106: RMN de ^{13}C do composto 82.....	243
Espectro 107 RMN HET-COSY (J^2 e J^3) composto 82.....	244
Espectro 108: IV do composto 83.....	245
Espectro 109: E.M do composto 83.....	246
Espectro 110: RMN de ^1H do composto 83.....	247

Espectro 111: RMN de ^{13}C do composto 83.....	248
Espectro 112: IV do composto 84.....	249
Espectro 113: E.M do composto 84.....	250
Espectro 114: RMN de ^1H do composto 84.....	251
Espectro 115: RMN de ^{13}C do composto 84.....	252
Espectro 116: IV do composto 85.....	253
Espectro 117: E.M. do composto 85.....	254
Espectro 118: RMN de ^1H do composto 85.....	255
Espectro 119: RMN de ^{13}C do composto 85.....	256
Espectro 120: IV do composto 86.....	257
Espectro 121: E.M. do composto 86.....	258
Espectro 122: RMN de ^1H do composto 86.....	259
Espectro 123: RMN de ^{13}C do composto 86.....	260
Espectro 124: RMN HET-COSY (J^1) do composto 86.....	261
Espectro 125: RMN HET-COSY (J^2 e J^3) do composto 86.....	262
Espectro 126: IV do composto 87.....	263
Espectro 127: E.M. do composto 87.....	264
Espectro 128: EM-ES íons negativos do composto 87.....	265
Espectro 129: RMN de ^1H do composto 87.....	266
Espectro 130: RMN de ^{13}C do composto 87.....	267
Espectro 131: RMN H x H COSY do composto 87.....	268
Espectro 132: RMN HET-COSY (J^1) do composto 87.....	269
Espectro 133: RMN HET-COSY (J^2 e J^3) do composto 87.....	270
Espectro 134: IV do composto 88.....	271
Espectro 135: E.M. do composto 81.....	272
Espectro 136: EM-ES íons negativos do composto 88.....	273
Espectro 137: RMN ^1H do composto 88 em DMSO.....	274
Espectro 138: RMN ^1H do composto 88 em acetona deuterada.....	275
Espectro 139: RMN ^{13}C do composto 88 em DMSO.....	276
Espectro 140: IV do composto 89.....	277
Espectro 141: E.M do composto 89.....	278
Espectro 142: RMN ^1H do composto 89 em DMSO.....	279
Espectro 143: RMN ^{13}C do composto 89 em DMSO.....	280
Espectro 144: RMN ^{13}C do composto 89 em piridina deuterada.....	281

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Quinonas.....	1
1.2. Quinonas naturais de importância biológica.....	2
1.3. Naftoquinonas.....	4
1.4. Tipos de ipês existentes no Brasil.....	5
1.4.1 Ipê-amarelo.....	5
1.4.2. Ipê-Branco.....	6
1.4.3. Ipê-roxo.....	6
1.5. O lapachol e seus isômeros.....	7
1.6. Naftoquinonas e derivados com atividade tripanocida.....	8
1.7. Naftoquinonas e derivados, relacionados com a malária.....	10
1.8. Reações do lapachol e derivados, com compostos nitrogenados.....	12
1.9. Adição de compostos nitrogenados a carbonila de naftoquinonas.....	15
1.10. Organometálicos alílicos.....	18
1.11. Alilação e benzilação de quinonas e dicetonas.....	19
1.12. Sistema trifenilfosfina-iodo.....	21
2.OBJETIVOS.....	25
3. EXPERIMENTAL.....	26
3.1. Considerações gerais.....	26
3.2. Extração do lapachol (3).....	27
3.3. Síntese da β -lapachona (4).....	29
3.4. Síntese do 2-metóxi-lapachol (6).....	30
3.5. Reações com organometálicos.....	31
3.5.1. Reação da β -Lapachona (4) com brometo de benzila e estanho.....	31
3.5.2. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio.....	32
3.5.3. Reação da α -Lapachona com (5) com brometo de benzila e índio.....	33
3.5.4. Reação do Lapachol (3) com brometo de benzila e índio.....	34
3.5.5. Reação do Lapachol (3) com brometo de alila e índio.....	35
3.5.6. Reação da <i>nor</i> - β -lapachona (60) com brometo de alila e índio.....	35
3.5.7. Reação da fenantrenoquinona 62 com brometo de alila e estanho.....	36
3.5.8. Reação da 1,2-difenil-etanodiona (65) com brometo de alila e índio.....	37
3.6. Reações com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	38
3.6.1. Desidratação do composto 55 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	38
3.6.2. Tentativa de reação do composto 67 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	38
3.6.3. Tentativa de desidratação do composto 59 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	39
3.6.4. Tentativa de desidratação do composto 69 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	39
3.6.5. Tentativa de desidratação do composto 68 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico e etileno glicol.....	40
3.7. Reações com trifenilfosfina.....	40
3.7.1. Tentativa de desidratação do composto 55 com trifenilfosfina e iodo.....	40
3.7.2. Reação do composto 67 com trifenilfosfina e iodo.....	41
3.7.3. Reação do composto 57 com trifenilfosfina e iodo.....	42
3.7.4. Reação do composto 70 com trifenilfosfina e iodo.....	42
3.7.5. Reação do composto 68 com trifenilfosfina e iodo.....	43
3.7.6. Reação do composto 72 com trifenilfosfina e iodo.....	44
3.7.7. Reação do composto 59 com trifenilfosfina e iodo.....	44
3.7.8. Reação do composto 63 com trifenilfosfina e iodo.....	45
3.7.9. Reação do composto 64 com trifenilfosfina e iodo.....	46

3.7.10. Reação do composto 66 com trifenilfosfina e iodo.....	47
3.8. Reações com DBU.....	48
3.8.1. Reação do composto 71 com DBU (somente agitação).....	48
3.8.2. Reação do composto 71 com DBU, em refluxo.....	48
3.9. Reações com naftoquinonas e compostos nitrogenados.....	49
3.9.1 Reação da β -lapachona (4) com hidroxilamina.....	49
3.9.2. Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina.....	50
3.9.3. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina em presença de hidróxido de sódio.....	50
3.9.4. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina com carbonato de sódio 5%.....	51
3.9.5. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.....	51
3.9.6. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio em quantidade estequiométrica.....	52
3.9.7. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico.....	53
3.9.8. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).....	54
3.9.9. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) e 2,4-dinitro-fenil-hidrazina.....	55
3.9.10. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina em meio básico.....	56
3.9.11. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiossemicarbazida.....	56
3.9.12. Teantativa de reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiosemicarbazida em meio básico.....	57
3.9.13. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.....	57
3.9.14. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida em meio básico.....	58
3.9.15. Reação do lapachol (3) com cloridrato de semicarbazida.....	59
3.9.16. Reação do lapachol (3) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.....	60
3.10. Resumo das reações.....	61
3.10.1. Reações com organometálicos.....	61
3.10.2. Reações com trifenilfosfina e iodo.....	62
3.10.3. Reações da β -lapachona e α -lapachona com cloridrato de hidroxilamina.....	63
3.10.4. Reações do 2-metóxi-lapachol com compostos nitrogenados.....	63
3.10.5. Reações do lapachol e compostos nitrogenados com excesso de base e sem base.....	64
3.11. Parte biológica.....	64
3.11.1. Testes em <i>Trypanosoma cruzi</i>	65
3.11.2. Testes em <i>Plasmodium falciparum</i>	65
4.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	66
4.1. Obtenção e caracterização do lapachol (3), β -lapachona (4) e 2-metoxi-lapachol (6).....	66
4.1.1 Extração do lapachol (3) (2-hidroxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)- 1,4-naftoquinona).....	66
4.1.2. β -Lapachona (4) (2,2-dimetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona).....	68
4.1.3. 2-Metóxi-lapachol (2-metóxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona).....	69
4.2. Reações com nucleófilos de carbono.....	71
4.2.1. Reação da β -lapachona com brometo de benzila e estanho: produto 55 (6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona).....	71

4.2.2. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio: produto 56 (4-benzil-4-hidroxi-3-metóxi-2-(3-metil-but-2-en-1-il)naftalen-1(4 <i>H</i>)-ona).....	73
4.2.3. Reação da α -lapachona (5) com brometo de benzila e índio: Produto 57 (10-benzil-10-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromen-5-ona).....	74
4.2.4. Lapachol (3) com brometo de benzila e índio: produto 58 (4-benzil-3,4-diidroxi-2-(3-metil-but-2-en-1-il)-naftalen-1(4 <i>H</i>)-ona).....	76
4.2.5. Reação do lapachol (3) com brometo de alila e índio: produto 59 (4-allil-3,4-diidroxi-2-(3-metil-but-2-en-1-il)naftalen-1(4 <i>H</i>)-ona).....	77
4.2.6. Reação da <i>Nor</i> - β -lapachona (60) com brometo de alila e índio: produto 61 (5-allil-5-hidroxi-2,2-dimetil-3,5-diidronafto[1,2- <i>b</i>]furan-4(2 <i>H</i>)-ona).....	79
4.2.7. Reação da fenantrenoquinona (62) com brometo de alila e estanho: produto 63 (10-allil-10-hidroxifenantren-9(10 <i>H</i>)-ona), produto 64 (9,10-dialil- 9,10-diidrofenantreno-9,10-diol).....	81
4.2.8. Reação da 1,2-difenil-etanodiona com brometo de alila e índio: produto 66 (2-hidroxi-1,2-difenilpent-4-en-1-ona).....	83
4.3. Tentativa de desidratação dos álcoois terciários.....	84
4.3.1. Tentativa de desidratação do composto 55 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	84
4.3.2. Tentativa de desidratação do composto 67 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	84
4.3.3. Tentativa de desidratação do composto 59 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico e trifenilfosfina: produto 68 (6-alil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona).....	85
4.3.4. Tentativa de desidratação do composto 69 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico.....	86
4.3.5. Tentativa de desidratação do composto 68 com ácido <i>p</i> -toluenossulfônico e etileno glicol.....	86
4.3.6. Tentativa de desidratação do composto 55 com trifenilfosfina e iodo.....	87
4.3.7. Reação do composto 67 com trifenilfosfina e iodo: produto 5 (α -lapachona, 2,2-dimetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromeno-5,10-diona).....	88
4.3.8. Reação do composto 68 com trifenilfosfina e iodo.....	89
4.3.9. Reação do composto 63 com trifenilfosfina e iodo Produto 73: 2-metilfenantro[9,10- <i>b</i>]furano e produto 74: 2-metil-2,3- diidrofenantro [9,10- <i>b</i>]furano.....	91
4.3.10. Reação do composto 64 com trifenilfosfina e iodo.....	93
4.3.11. Reação do composto 66 com trifenilfosfina e iodo, produto 77: 5-metil-2,3-difenilfurano.....	96
4.4. Reações do composto 71 com DBU.....	98
4.4.1. Reação do composto 71 com DBU com e sem aquecimento.....	98
4.5. Reações de heteroátomo nucleofílicos.....	99
4.5.1. Reação da β -lapachona (4) com cloridrato de hidroxilamina: produto 79 ((6 <i>Z</i>)-2,2-dimetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona 6-oxima).....	99

4.5.2. Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina: produto 80 (2,2-dimetil-3,4- diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromeno-5,10-diona 10-oxima).....	101
4.5.3. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina com carbonato de sódio 5%. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.....	106
4.5.4. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.....	106
4.5.5. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio em quantidade estequiométrica: produto 81 (oxima da 3- (3-metil-2-but-2-en-1-il)naftaleno-1,2,4(3 <i>H</i>)-triona).....	106
4.5.6. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico: produto 82 ((1 <i>Z</i>) 1-semicarbazida do 2-metóxi-lapachol).....	108
4.5.7. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base): produto 83.....	110
((1 <i>Z</i>)-2-metóxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)naftoquinona 1-semicarbazona)	
4.5.8. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) e 2,4-dinitro-fenil-hidrazina: produto 84 ((1 <i>Z</i>)-2-metóxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)naftoquinona 1-[(2,4- dinitrofenil)hidrazona).....	111
4.5.9. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina em meio básico.....	113
4.5.10. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiossemicarbazida: produto 85 ((1 <i>Z</i>)-2-metóxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)naftoquinona 1-tiossemicarbazona).....	113
4.5.11. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida 4-hidróxi- <i>N'</i> -[(1 <i>Z</i>)-2-metóxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxonaftalen- 1(4 <i>H</i>)-ilideno] benzo-hidrazida.....	115
4.5.12. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidroxi-benzo-hidrazida em meio básico. Produto 87: <i>N</i> -(2,2-dimetil-5,10-dioxo-5,10-di- hidrobenzo[<i>g</i>] quinolina-1(2 <i>H</i>)-il)-4-hidróxi-benzamida.....	117
4.5.13. Reação do lapachol (3) com ácido cloridrato de semicarbazida; produto 88: (1 <i>Z</i>)-2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-em-1-il)naftoquinina 1- semicarbazona.....	120
4.5.14. Reação do lapachol (3) com 4-hidroxi-benzo-hidrazida: produto 89 4-hidroxi- <i>N'</i> -[(1 <i>Z</i>)-2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-em-il)-4-oxanaftaleno- 1(4- <i>H</i>)-ilideno]benzohidrazida.....	121
4.6. Parte biológica.....	123
4.6.1. Testes em <i>Trypanosoma cruzi</i>	123
4.6.2. Testes em <i>Plasmodium falciparum</i>	124
5.0. CONCLUSÕES.....	128
6.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	129
7.0. ANEXO.....	136
7.1. Produção científica.....	137
7.2. Compostos.....	138
7.3. Espectros.....	139

1. INTRODUÇÃO

1.1. Quinonas.

As quinonas são amplamente encontradas em plantas, fungos, bactérias. Elas são classificadas como benzoquinonas quando apresentam um anel aromático, 1,2 e 1,4 ou *orto* e *para* naftoquinonas quando possuem um anel naftalênico, antraquinonas aquelas que tem um anel antracênico; a **Figura 1**, exemplifica estes compostos (SILVA *et al.*, 2003).

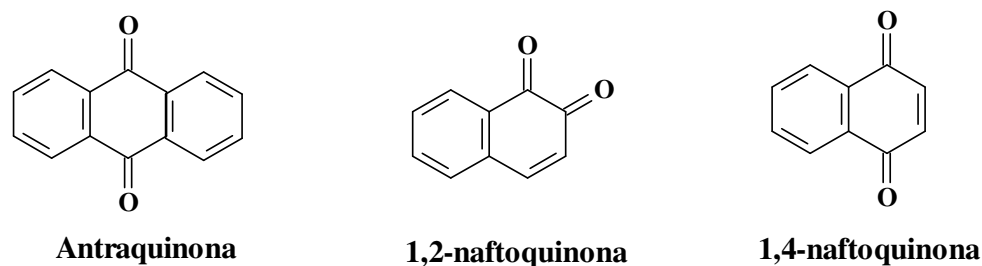


Figura 1: Exemplos de quinonas.

As quinonas já eram usadas popularmente pelas civilizações egípcias como pigmento natural, como exemplo pode-se citar a lausona (**1**) ou 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**Figura 2**), que é um pigmento natural extraído Henna (*Lawsonia inermis*) (LEMOS, *et al.*, 2007), e alizarina (**2**) que também é um corante e é extraída da *Rubia tictorum* (NOVOTNÁ *et al.*, 1999).

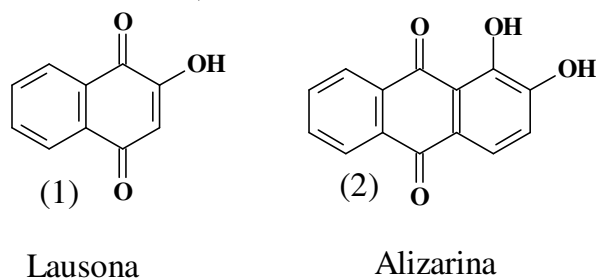


Figura 2: Lausona e alizarina.

As quinonas são comercialmente usadas como corantes naturais, e amplamente empregadas na indústria farmacêutica (LEMOS *et al.*, 2007).

Nas plantas da família bignoniácea encontram-se uma grande diversidade de classes de constituintes químicos, dentre as quais lignanas, flavonóides, monoterpenos, triterpenos, ácidos cinâmicos e benzóicos, sendo as naftoquinonas a classe das substâncias mais encontradas. Estas plantas ocorrem nas regiões tropicais, contando com 100 gêneros (De OLIVEIRA *et al.*, 1990). Em bignoniáceas o lapachol (**3**) (**Figura 3**) (que é uma naftoquinona) é abundantemente encontrado no gênero *Tabebuia*, onde as espécies mais comuns são, *T. avellanae*, *T. serratifolia*, *T. heptaphyla* entre outros. Ele também é encontrado em plantas de outras famílias (porém em menor quantidade) como, verbenáceas, leguminosas, malvaceáceas, etc. (**Tabela 1**) (HUSSAIN, *et al.*, 2007 e FONSECA *et al.*, 2003).

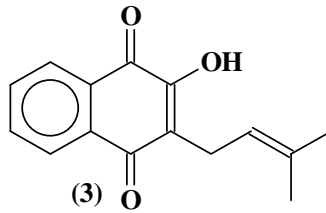


Figura 3: Lapachol.

Tabela 1: Ocorrência do lapachol em algumas espécies.

Família	Espécies
Bignoniáceas	<i>Tabebuia avellanedae</i> <i>Tabebuia serratifolia</i> <i>Tabebuia heptaphyla</i> <i>Zeyhera digitalis</i> <i>Zeyhera tuberculosa</i> , etc.
Verbenáceas	<i>Tectona grandis</i> <i>Avicennia tomentosa</i> <i>Avicennia officinalis</i>
Leguminosas	<i>Diphysa robinoide</i>
Malvaceáceas	<i>Hibiscus tiliaceus</i>

1.2. Quinonas naturais de importância biológica.

Atualmente sabe-se que muitas quinonas desempenham funções importantes em diversas áreas; dentre alguns exemplos pode-se citar as benzoquinonas, ubiquinonas e plastoquinonas na **Figura 4**, envolvidas na cadeia respiratória e na fotossíntese de plantas. As naftoquinonas filoquinona (k_1), menaquinona (k_2) e menadiona (k_3) possuem ação controladora na coagulação sanguínea. (SILVA *et al.*, 2003 e Das DÓRES *et al.*, 2001).

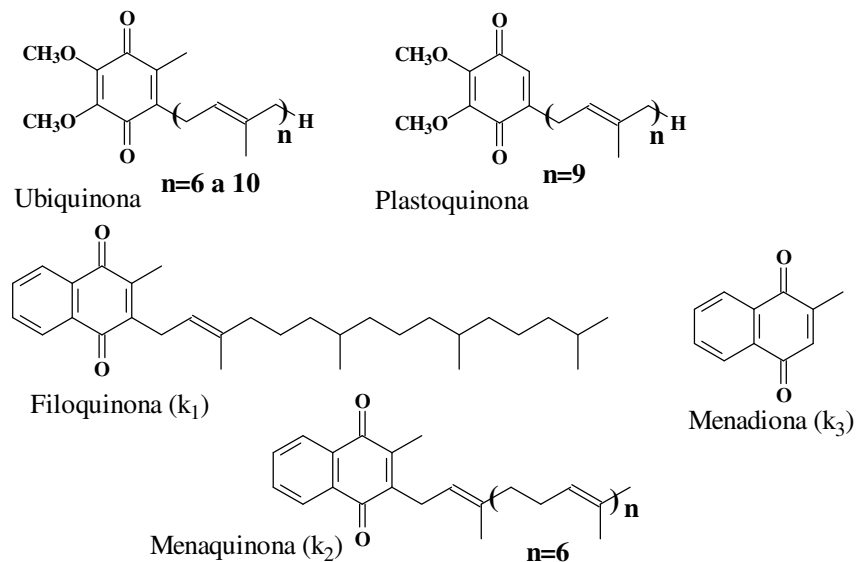


Figura 4: Benzoquinonas e naftoquinonas naturais.

As mitomicinas mostradas na **Figura 5** possuem atividade antibiótica frente a bactérias Gram (+) e (-), a mitomicina C, que pode ser isolada de culturas de fungos *Streptomyces caespitosus*, e a porfirinomicina possuem atividade antitumoral (De OLIVEIRA & ALVES, 2002).

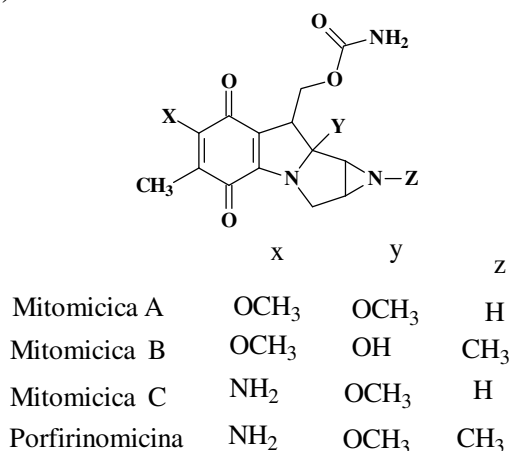


Figura 5: Mitomicinas.

A salvicina mostrada na **Figura 6**, é isolada de uma planta chinesa, *Salvia prionitis*, e apresenta atividade anticancerígena frente a tumores sólidos e também leucemia (SILVA *et al.*, 2003).

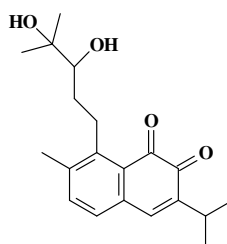


Figura 6: Salvicina.

Recentemente estudos fitoquímicos realizados nas raízes da *Capraria biflora* (escrofulariáceas) uma planta popularmente conhecida como “chá-de-calçada”, “chá-bravo”, etc, coletada em Fortaleza (CE), indicou a presença da naftoquinona biflorina (**Figura 7**), já conhecida na literatura com atividade antiinflamatória e antimicrobiana, e de uma nova *orto*-quinona (um dímero), a bis-biflorina (LEMOS *et al.*, 2007).

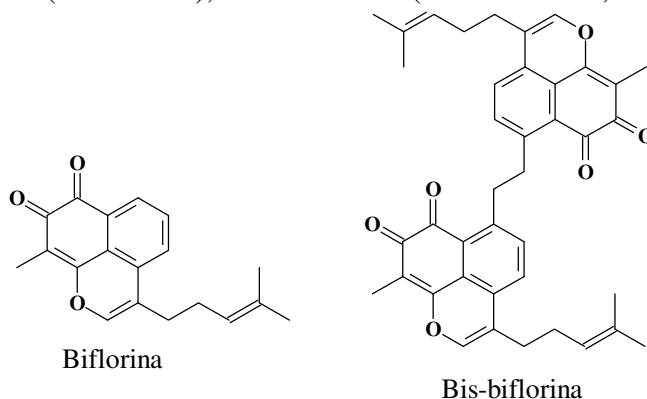
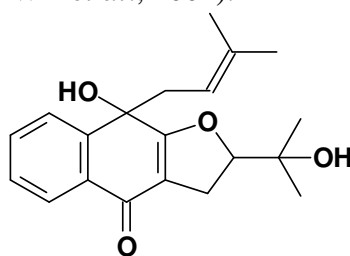


Figura 7: Naftoquinonas extraídas da *Capraria biflora*.

Derivados de naftoquinonas como os quinóis tem sido explorados ultimamente principalmente devido às suas propriedades bioativas (como por exemplo atividade anticancerígena), como é o caso da avicenona (mostrada na **Figura 8**), que é um quinol de ocorrência natural (ITOIGAWA *et al.*, 2001).



avicenona

Figura 8: Avicenona.

1.3. Naftoquinonas.

Foram comprovadas diversas atividades biológicas das naftoquinonas: antitumoral (ARAÚJO *et al.*, 2002), bactericida (GUIRAUD *et al.*, 1994), antimalárica (FIESER *et al.*, 1948), inibidora do HIV-1 (LI *et al.*, 1993), moluscicida (Lima *et al.*, 2002) entre outras. Isto fez com que ocorresse um grande interesse pela química das bignoniáceas nas últimas décadas (MÜLLER *et al.*, 1999). Recentemente De Souza e colaboradores mostraram que o lapachol (**3**), β -lapachona (**4**) e α -lapachona (**5**), mostradas na **Figura 9**, têm atividade contra o fungo *Fusarium oxysporum* (De SOUZA *et al.*, 2008).

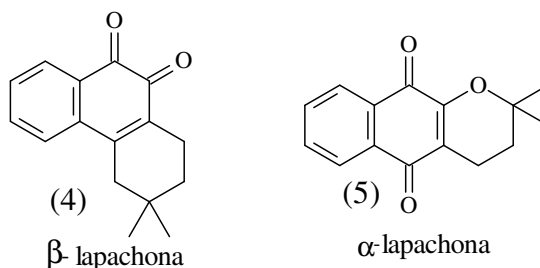


Figura 9: Naftoquinonas, β -lapachona e α -lapachona.

Estudos realizados demonstraram que o lapachol (**3**) também possui atividade contra larvas do *Aedes aegypti* (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Provavelmente estas atividades estão relacionadas com o ciclo redox das quinonas no sistema biológico, onde pode ocorrer a formação de semiquinonas, intermediários instáveis que reagem rapidamente com oxigênio molecular (gerando espécies reativas como peróxidos e superóxidos) (PÉREZ-SACAU *et al.*, 2003; De MOURA *et al.*, 2001).

O lapachol (**3**) é considerado de toxidez moderada em relação a outros reagentes aneoplásticos: ele apresentou bom índice terapêutico quando comparado a outras drogas. Os principais sinais observados com doses altas (1600 mg/Kg) de lapachol em animais são: depressão do SNC, exaustão física, dificuldades respiratórias e anemia. Quando utilizado em humanos em doses acima de 1,5 g/dia provoca náuseas e vômitos. O lapachol (**3**) foi avaliado clinicamente no tratamento do carcinoma de Walker-256, propiciando regressão definitiva de neoplasias em aproximadamente 30% dos portadores (ARAÚJO *et al.*, 2002).

Atualmente a sua comercialização é feita pelo LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco) através de cápsulas na dosagem de 250 mg (www.lafepe.pe.gov.br).

Algumas propriedades da β -lapachona (4), chamaram a atenção, principalmente pela sua capacidade de inibir o crescimento de tumores *in vivo*, e o de bactérias (DUBIN *et al.*, 2001 e SILVA *et al.*, 2003).

A β -lapachona (4) é bem tolerada em cachorros, ratos e galinhas, mas altas doses causam úlcera gástrica. Ela é uma forte candidata para o tratamento quimioterápico do câncer, porque ela induz a *apoptose* (morte celular) (LI *et al.*, 1995). Ela atua como inibidora das enzimas topoisomerase I e II α . Estas enzimas são críticas para o funcionamento de todas as células (Da SILVA *et al.*, 2002).

Atualmente o LAFEPE está desenvolvendo um medicamento à base de β -lapachona (4) na forma de cápsula gelatinosa com ação em alguns tipos de câncer (ALVES *et al.*, 2008).

1.4. Tipos de ipês existentes no Brasil.

Ipê em tupi-guarani, significa "árvore de casca grossa" e tabebuia é "pau" ou "madeira que flutua". É apreciado pela qualidade de sua madeira, além de servir para fins ornamentais e decorativos. A árvore do ipê é alta, podendo chegar até 30 m; na época de floração perde totalmente as folhas para dar lugar às flores, das mais variadas cores (brancas, amarelas, roxas ou rosa) (<http://pt.wikipedia.org/wiki/Ip%C3%AA-amarelo>).

O lapachol (3) pode ser facilmente extraído da serragem de ipê, contudo ele é encontrado em maior quantidade no ipê-roxo podendo chegar até 5% de rendimento (THOMSON & BURNETT, 1967 e DE OLIVEIRA *et al.*, 1990).

No Brasil existem aproximadamente 46 tipos de madeiras com a denominação de ipê (SILVA *et al.*, 2003).

1.4.1 Ipê-amarelo.

O ipê-amarelo é uma das árvores brasileiras mais conhecidas, e sem dúvida uma das mais bonitas. A floração começa no final de agosto, contudo ela é muito influenciada pela temperatura: quanto mais frio e seco maior será a intensidade da florada (<http://www.ipef.br/identificacao/tabebuia.alba.asp>).

Dentre as espécies conhecidas como ipê-amarelo pode-se citar:

- *Tabebuia alba*, da Mata Atlântica, considerada a árvore símbolo do Brasil.
- *T. chrysotricha* (**Figura 10**), da Mata Atlântica.
- *T. ochracea* do cerrado.
- *T. vellosi*, da Mata Atlântica (<http://pt.wikipedia.org/wiki/Ip%C3%AA-amarelo>).



Figura 10: Flor de ipê-amarelo (*Tabebuia chrysotricha*).

1.4.2. Ipê-Branco.

O ipê-branco (**Figura 11**) ou *Tabebuia roseo-alba*, também é uma árvore nativa do Brasil, de grande beleza, porém o seu período de floração é muito curto, dura somente dois dias, geralmente em agosto, podendo voltar a florir em setembro com menor intensidade

(STOCKMAN *et al.* 2007 e <http://www.arvores.brasil.nom.br/florin/ipebr.htm>).



Figura 11: Flor do ipê-branco (*Tabebuia roseo-alba*).

1.4.3. Ipê-roxo.

É o ipê que floresce mais cedo, geralmente de junho a agosto; tem muitos nomes populares como: ipê-preto, pau d`arco ou lapacho (De OLIVEIRA *et al.*, 1990 e <http://www.arvores.brasil.nom.br/florin/iperexo.htm>). Dentre as espécies atribuídas ao ipê-roxo pode-se citar:

- *Tabebuia heptaphylla*
- *T. avellaneda*
- *T. impetiginosa*

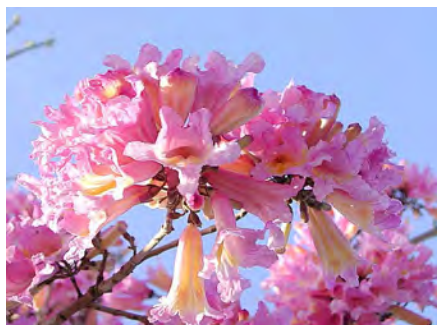


Figura 12: Flor do ipê-roxo (*Tabebuia avellaneda*).

No ipê-roxo além do lapachol (3), β -lapachona (4) e α -lapachona (5), também são encontradas as naftoquinonas 2-metóxi-lapachol (6) e α -xiloidona mostradas na **Figura 13**, e também outras antraquinonas, contudo o lapachol é a naftoquinona presente em maior quantidade (THOMSON & BURNETT, 1967).

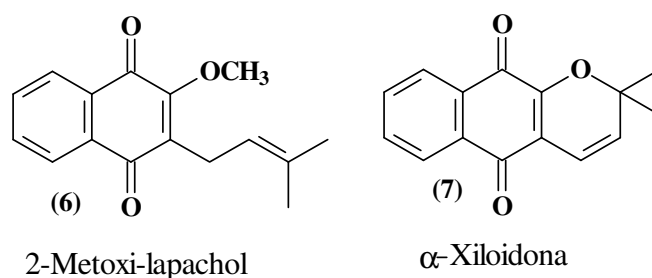


Figura 13: Outras naftoquinonas encontradas no ipê-roxo.

De acordo com a cultura popular o chá da casca do ipê-roxo tomado por via oral duas a quatro vezes ao dia tem várias aplicações, como as que são mostradas na **Tabela 2** (<http://www.rain-tree.com/paudarco.htm>)

Tabela 2: Uso do chá da casca do ipê-roxo em alguns países.

Local	Utilização
Argentina	Diarréia, infecções respiratórias, infecções do trato urinário.
México	Anemia, febre
Estados Unidos	Alergias, anti-inflamatórios, artrite, infecções bacterianas, cândida, gripe, infecções fúngicas, leucemia, doenças hepáticas, parasitas, ulcerações cutâneas, antioxidantes.
Brasil	Artrite, asma, colite, cistite, infecções fúngicas, gastrite, gengivite, leishmaniose, problemas de pele, infecções do trato urinário, feridas, etc.

1.5. O lapachol e seus isômeros.

A química do lapachol (3) vem sendo estudada desde o século passado e sua primeira síntese foi descrita por Fieser em 1927 (FIESER, 1927; HOOKER, 1936). Hooker foi o primeiro a estudar a conversão do lapachol nos seus isômeros α -lapachona e β -lapachona (**Figura 14**), e a interconversão entre as lapachonas (PINTO *et al.*, 1982).

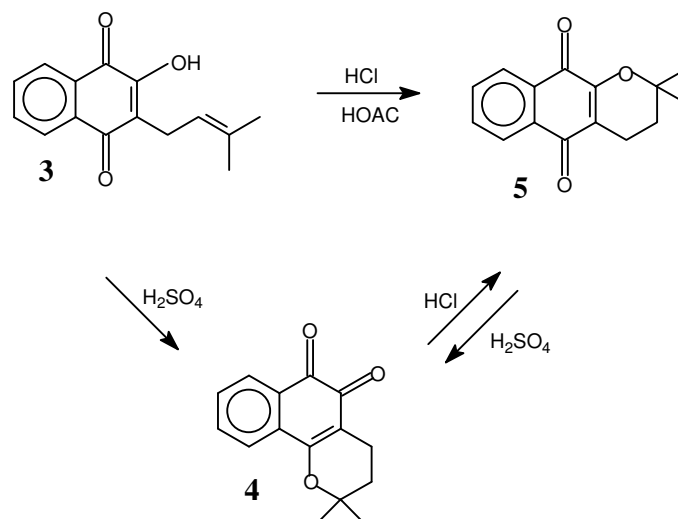


Figura 14: Inter-conversão dos isômeros lapachol, α -lapachona e β -lapachona.

1.6. Naftoquinonas e derivados com atividade tripanocida.

A doença de Chagas, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e afeta aproximadamente 18 milhões de pessoas na América latina. O benzinidazol é o fármaco utilizado para o seu combate, porém este não é totalmente eficaz, devido à baixa eficiência na fase crônica da doença, e resistência do parasita, principalmente na fase aguda. Até o momento não existe nenhum fármaco capaz de curar a Doença de Chagas (De MOURA *et al.*, 2004).

A literatura mostra que naftoquinonas possuem atividade frente a formas tripomastigostas do *T. cruzi*. Na **Figura 15**, encontram-se algumas naftoquinonas com os seus respectivos valores de IC₅₀ expressos em μM (é importante ressaltar que a droga de referência é o cristal violeta que tem um valor de IC₅₀ de $536 \pm 1 \mu\text{M}$). Dentre estes compostos pode-se notar que o 2-metóxi-lapachol foi o que se mostrou mais ativo, e lausona, α -lapachona, nor- β -lapachona não são tóxicas o suficiente para se constatar atividade (De MOURA *et al.*, 2001).

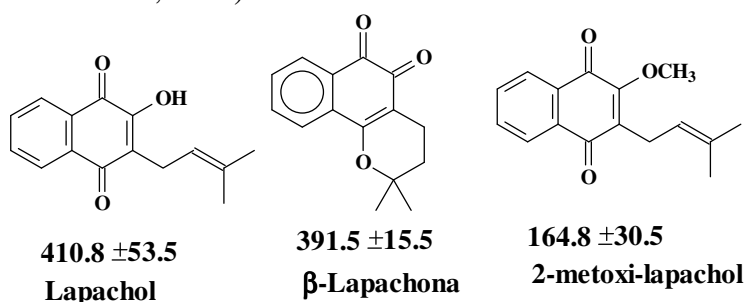


Figura 15: Naftoquinonas com atividade tripanocida.

Os autores atribuem a atividade das quinonas a formação de espécies reativas do oxigênio, que induzem o estresse oxidativo, levando as células do parasito à apoptose (SALAS *et al.*, 2008).

De posse destas informações, e de muitas outras, atualmente muitos pesquisadores utilizam quinonas como reagentes de partida em sínteses, com intuito de aumentar a atividade biológica. Este é o caso dos compostos derivados da alil-lausona e *nor*-lapachol mostrados na **Figura 16**; o composto **8** possui um IC_{50} de $158 \pm 9 \mu M$, e o composto **9** um IC_{50} de $199 \pm 19 \mu M$, ambos mais ativos que o seus reagentes de partida (SILVA *et al.*, 2006 e De MOURA *et al.*, 2001).

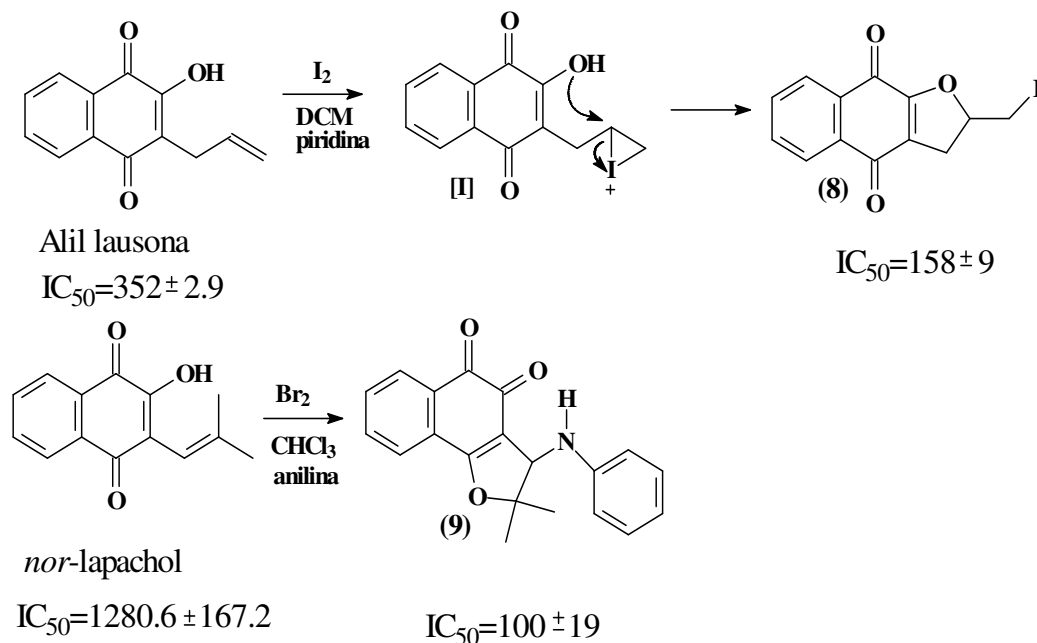


Figura 16: Derivados da alil-lausona e *nor*-lapachol.

Uma classe de compostos muito importante é a dos imidazóis, recentemente Da Silva e colabores demonstraram que é possível obter imidazóis derivados da β -lapachona (**4**) através de reações em microondas (Da SILVA *et al.* 2008). Dentre os compostos sintetizados, o mostrado na **Figura 17** apresentou uma atividade bem promissora frente a formas tripomastigotas do *T. cruzi* ($IC_{50}=89,5 \pm 5,1 \mu M$) (Da SILVA, 2008).

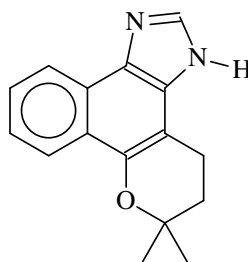


Figura 17: Imidazol da β -lapachona.

Outros imidazóis também apresentam grande toxicidade em relação ao *T. Cruzi*, como é o caso dos compostos da **Figura 18**, onde os valores de IC_{50} variam de $15,4$ a $37 \mu M$ frente a formas tripomastigotas (De MOURA *et al.*, 2004)

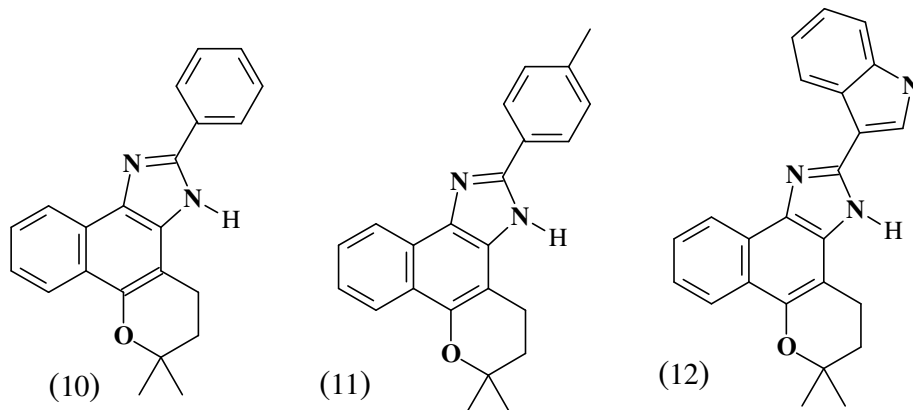


Figura 18: Imidazóis mais ativos em formas tripomastigotas de *T. Cruzi*.

Para o imidazol **10** foram feitos também testes em formas epimastigotas. Na **Figura 19**, a e b mostram que o parasito possui forma alongada, após um período de 24 horas uma concentração de 20 μM o imidazol provoca inchaço na mitocôndria visto em c, e com 40 μM ocorrem alterações na morfologia do parasito (d) o que impede a sua reprodução (MENNA-BARRETO *et al.*, 2005).

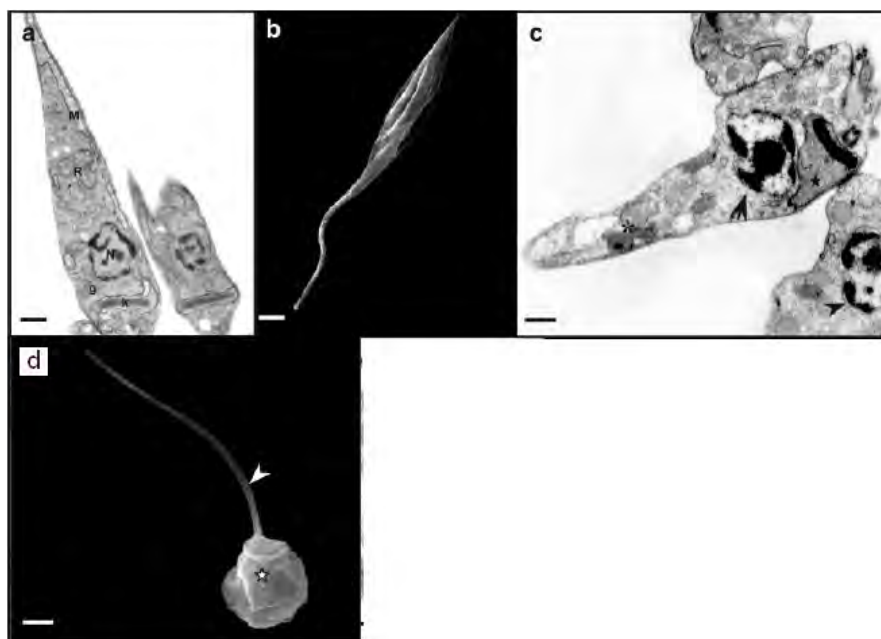


Figura 19: Modificações na morfologia do *T. cruzi*.

1.7. Naftoquinonas e derivados, relacionados com a malária.

A malária é uma doença causada por várias espécies do gênero *Plasmodium* e dentre elas pode-se destacar, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malarial*, que infectam células do sangue humano. A cada ano 300 milhões de pessoas aproximadamente são infectadas, e 1 a 2 milhões chegam a morrer, sendo as crianças as mais afetadas. Ela é transmitida pela picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*, e é mais comum em regiões rurais. Os fármacos utilizados atualmente para o tratamento desta endemia são: quinacrina, cloroquina, e primaquina, mostradas na

Figura 20, mas estes não são totalmente eficazes (TURRENS 2004; Dos Santos *et al.* 2004 e <http://pt.wikipedia.org/wiki/Mal%C3%A1ria>).

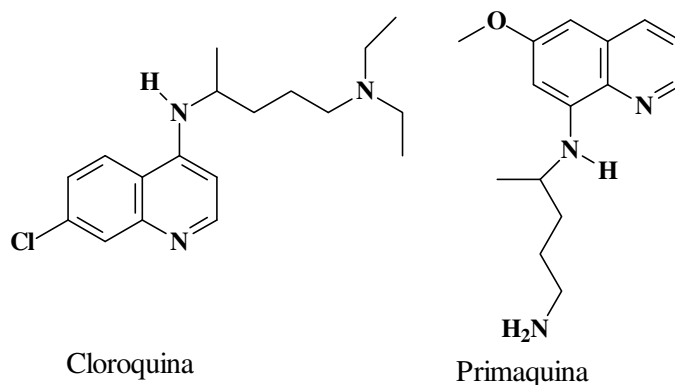


Figura 20: Estruturas dos compostos cloroquina e primaquina.

Loius F. Fieser foi um dos grandes pioneiros na pesquisa de naftoquinonas com atividade anti-malária, e também na síntese de naftoquinonas em geral. Desde de 1948 ele já descreve atividade do lapachol entre outros, *P. lophurae* (FIESER *et al.*, 1948). Neste mesmo ano outros autores sintetizaram uma série de quinonas derivadas da lausona, através de reações de Mannich utilizando formaldeído e aminas secundárias, mostradas na **Figura 21**. Sendo o composto 2-hidróxi-3-piperidinometil-1,4-naftoquinona (**19**) o mais ativo contra o mesmo parasito mencionado acima (LEFFLER & HATHAWAY, 1948).

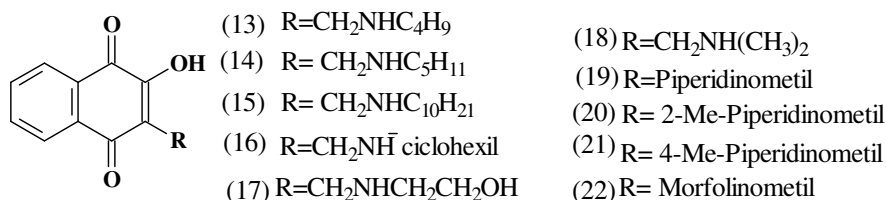


Figura 21: Naftoquinonas derivadas da lausona.

Embora muito tempo tenha se passado, a busca de fármaco eficiente para a malária ainda é uma necessidade no Brasil.

Atualmente sabe-se que o lapachol tem atividade contra *P. falciparum* apenas *in vitro*; contudo, lapachol e seus isômeros são muito utilizados como reagentes de partida na síntese de diversos compostos. Dentre os quais pode-se mencionar a classe das fenazinas, derivadas do lapachol e da β-lapachona através de reações com *o*-fenilenodiamina. Na figura a seguir encontram-se os compostos obtidos, as fenazinas **23** (IC₅₀=3.14 μM), **24** (IC₅₀=1,9 μM), **25** (IC₅₀=1,74 μM) e **26** (IC₅₀=2,3 μM) (**Figura 22**), foram ativas contra *P. falciparum* *in vitro* e embora estes valores de IC₅₀ sejam mais altos que o padrão que é a cloroquina (IC₅₀=0,2 μM) são considerados bons porque foram ativos em formas de *P. falciparum* resistentes ao padrão. As demais fenazinas foram consideradas inativas, pois a concentração para inibição do parasito foi superior a 20 μM.

As fenazinas mais ativas **24** e **25**, também foram avaliadas *in vivo* em ratos infectados com *P. berghei* e os resultados mostraram que a fenazina **24** foi inativa e a **25** considerada anti-malarial (De ANDRADE-NETO *et al.*, 2004).

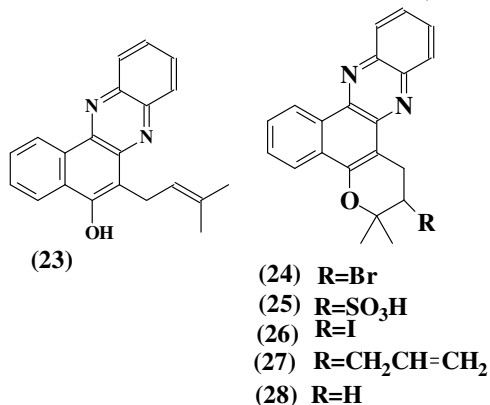


Figura 22: Fenazinas sintetizadas.

1.8. Reações do lapachol e derivados, com compostos nitrogenados.

O lapachol possui, além de duas carbonilas, uma hidroxila fenólica que, devido ao fato de estar conjugada, pode ser considerada também um sítio ativo; isto é possível através do equilíbrio mostrado na **Figura 23**. Contudo ainda é de se esperar uma reatividade diferenciada em relação às carbonilas.

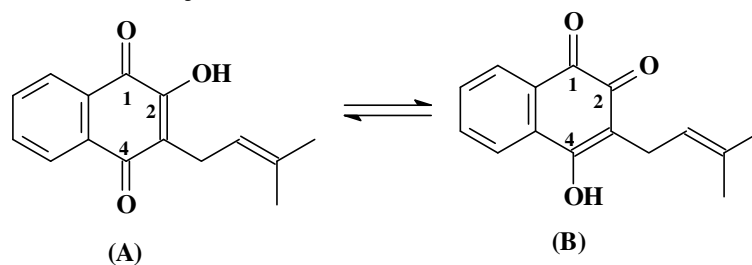


Figura 23: Equilíbrio do lapachol.

Inicialmente pode-se imaginar que em reações do lapachol com aminas secundárias como morfolina, piperidina e pirrolidina, o produto formado deva ser o de adição na carbonila 1, ou adição seguido de substituição na posição 2, ou até mesmo que ocorra uma mistura de produtos. Contudo, os dados da literatura mostram que somente a enamina é formada (**Figura 24**), com rendimentos que variam de 77 a 94%, (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

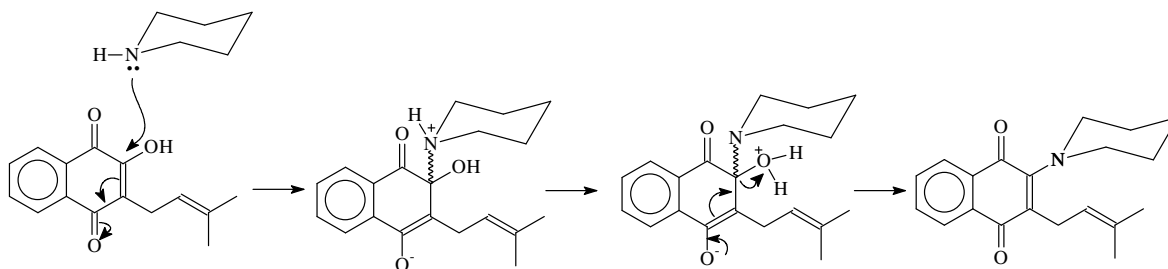


Figura 24: Formação da enamina.

Quando o composto nitrogenado a ser adicionado é a hidroxilamina (em meio básico) ocorre a formação da oxima esperada mostrada na **Figura 25**, com 91% de rendimento e não é observada a formação de outro composto (PÉREZ-SACAU *et al.*, 2003).

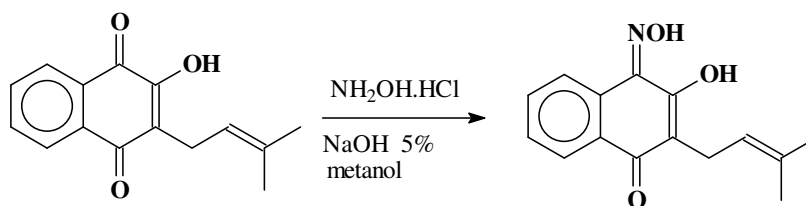


Figura 25: Formação da oxima derivada do lapachol.

Chaves e colaboradores demonstraram a possibilidade da formação de oxazóis substituídos a partir do lapachol com algumas aminas primárias (**Figura 26**), com os rendimentos variando de 24 a 90%. Provavelmente ocorre adição à carbonila, perda de água, seguida de isomerização, os pares de elétrons do oxigênio da atacam o carbono SP^2 formando um anel de cinco membros, para a obtenção do oxazol deve ocorrer um processo de oxidação. Estas reações foram feitas com aquecimento (CHAVÉS *et al.*, 1990).

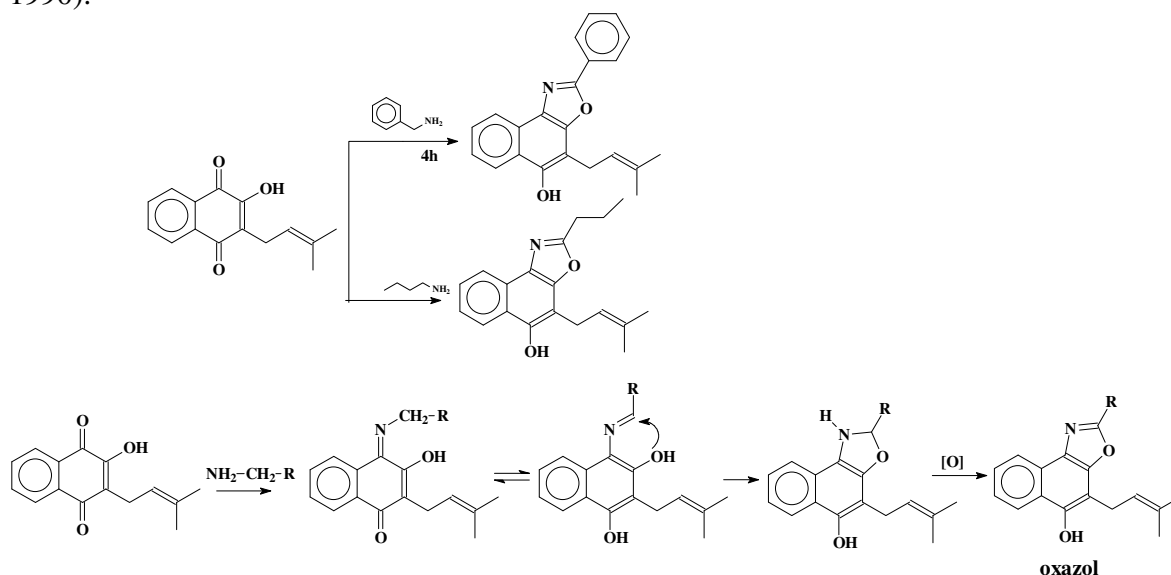


Figura 26: Exemplos de algumas reações do lapachol com aminas primárias.

O 2-metóxi-lapachol (**6**) é obtido através da metilação do lapachol com sulfato de metila em meio básico. Quando este derivado reage com aminas primárias em excesso ocorre algo parecido com as reações do lapachol e aminas secundárias, e também uma ciclização. Um mecanismo proposto é mostrado na **Figura 27**, onde é possível observar inicialmente uma adição do tipo Michael na dupla ligação da cadeia lateral do 2-metóxi-lapachol (**6**), seguido de oxidação para a regeneração da naftoquinona. Posteriormente, ocorre o ataque do nitrogênio ao carbono que contém o grupo metoxila e a substituição do mesmo. É observado também o produto de substituição direta sem passar pela etapa da adição de Michael, contudo não é mencionado produto de adição a carbonila.

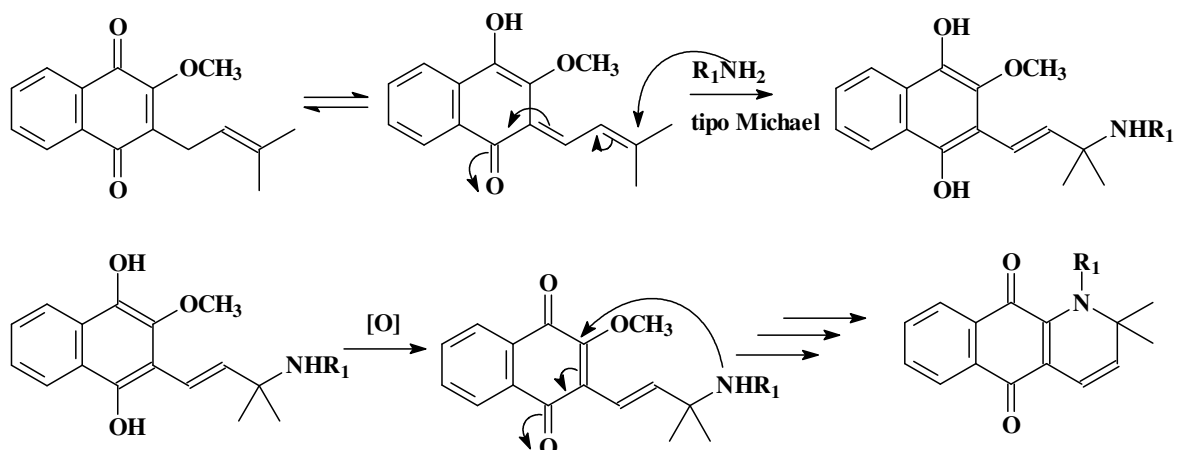


Figura 27: Mecanismo proposto para as reações do 2-metóxi-lapachol com aminas primárias.

O produto de substituição direta (**Figura 28**) em quase todas as reações é sempre majoritário, exceto quando as aminas utilizadas são fenil-aminas (simples e *para*-substituídas); nestes casos só é obtido o composto cíclico. Estas reações foram feitas tanto em refluxo quanto a temperatura ambiente (CAMARA *et al.*, 2001).

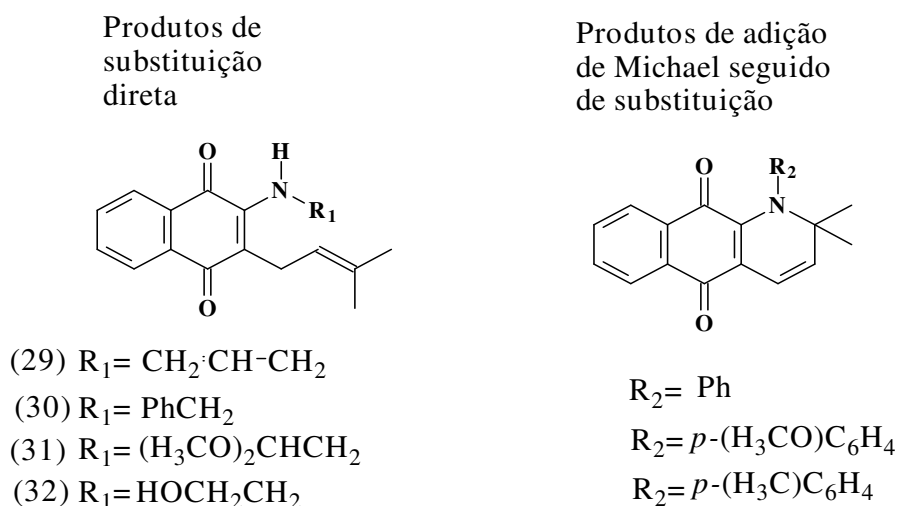


Figura 28: Produtos das reações do 2-metóxi-lapachol (**6**) com aminas primárias.

Os aminoderivados **29**, **30**, **31** e **32** vistos na **Figura 28**, foram avaliadas em testes anticancerígenos com células de carcinoma de Ehrlich e células de leucemia (K562), todos foram mais ativos do que o lapachol e o 2-metóxi-lapachol, para as células de Ehrlich. Nos ensaios com células K562 o controle teve atividade anti-proliferativa melhor que os compostos testados, os controles utilizados foram: quercetina (para Ehrlich) $IC_{50} = 44 \mu M$ e vincristina (para leucemia) $IC_{50} = 0,06 \mu M$ (ESTEVESS-SOUZA *et al.*, 2007). Os resultados são mostrados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Valores de IC₅₀ para ensaios de Ehrlich e K562.

Compostos	Valores de IC ₅₀ (Ehrlich)	Valores de IC ₅₀ (K562)
29	16,94 ± 1.25	14,11 ± 1.39
30	23,70 ± 1.80	18,95 ± 1.80
31	25,28 ± 1.73	17,8 ± 1.77
32	17,47 ± 1.06	23,51 ± 0.816
Quercetina	44	-
Vincristina	-	0,06

1.9. Adição de compostos nitrogenados a carbonila de naftoquinonas.

Reações de anilina com β-lapachona geram as iminas mostradas na **Figura 29**, com estereoquímica bem definida e bons rendimentos, dentre estes os compostos **33** e **34** foram avaliados como anticancerígenas (Di CHENNA *et al.* 2001).

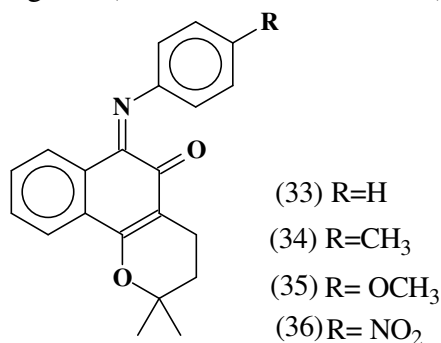


Figura 29: Iminas da β-lapachona.

PÉREZ-SACAU e colaboradores obtiveram a oxima com estereoquímica *E* da β-lapachona (**Figura 30**) com 12% de rendimento, através da reação com cloridrato de hidroxilamina em meio básico, esta apresenta atividade moderada em linhagens de células de leucemia humana (HL-60) (PÉREZ-SACAU *et al.*, 2007).

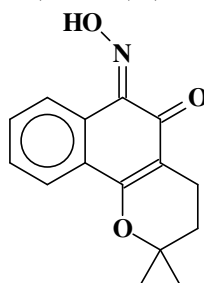


Figura 30: Oxima de estereoquímica *E* da β-lapachona.

Outras oximas de estereoquímica *Z* *cis* mostradas na **Figura 31**, foram obtidas a partir do lapachol com cloridrato de hidroxilamina, devido ao equilíbrio existente na

molécula do lapachol obteve-se dois produtos, não foi mencionado a adição de base nesta reação (LEMOS *et al.* 2007).

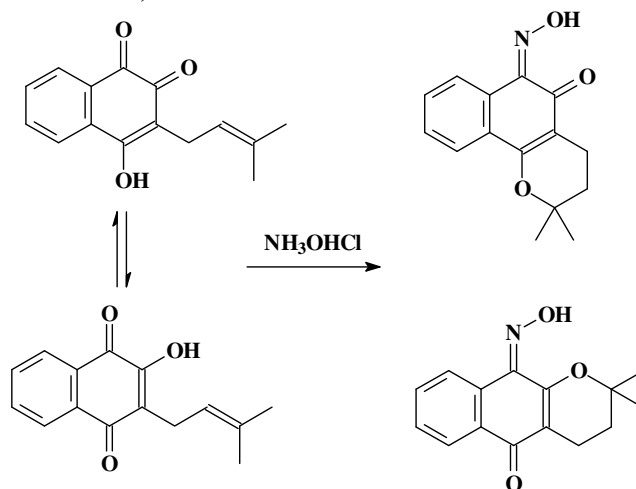


Figura 31: Oximas do lapachol.

Cloridrato de fenil-hidrazina reage com β -lapachona em metanol com agitação por 27 horas. Os produtos formados são duas hidrazonas (**Figura 32**) uma com rendimento de 75% (hidrazona formada na carbonila mais reativa) e outra com 3% (CAVALHO *et al.*, 2002). Segundo a estrutura proposta em ambos os casos, observou-se a formação de dois compostos com estereoquímica *Z*, provavelmente pela possibilidade da existência de ligação de hidrogênio intra-molecular.

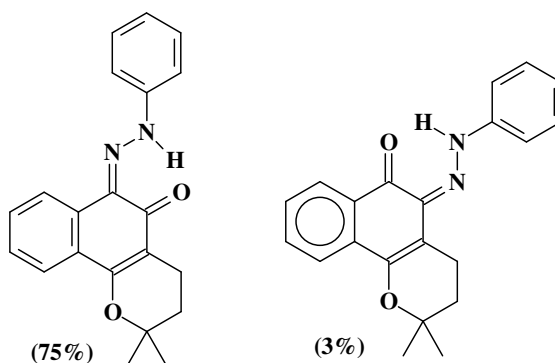
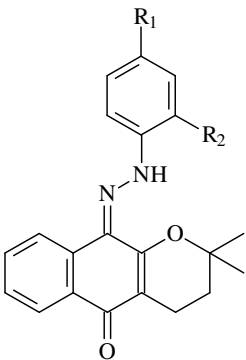


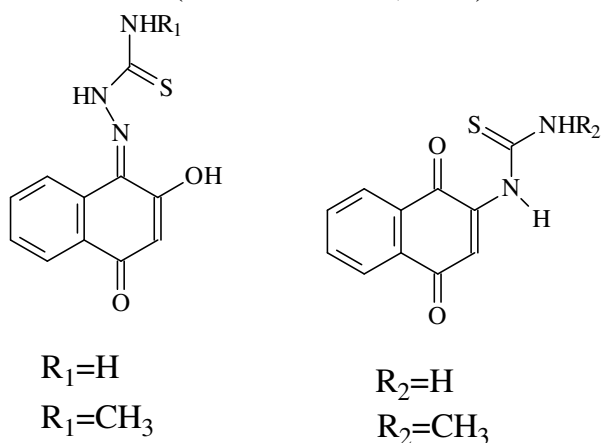
Figura 32: Hidrazonas derivadas da β -lapachona.

De acordo com a literatura outros autores descrevem as sínteses de uma série de aril-hidrazonas derivadas da α -lapachona mostradas na **Tabela 4**. Os compostos **38** e **39** foram testados *in vitro*, em células de 6 tipos de câncer e apresentaram atividade anti-proliferativa (RENOU *et al.*, 2003).

Tabela 4: Hidrazonas da α -lapachona.

Estrutura	Composto	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
	37	-Cl	-H	74
	38	-OCH ₃	-H	89
	39	-SO ₂ NH ₂	-H	57
	40	-CF ₃	-H	77
	41	-CH ₃	-H	84
	42	-COOH	-H	67
	43	-F	-H	64
	44	-NO ₂	-H	76
	45	-NO ₂	-NO ₂	78
	46	-OCH ₃	-NO ₂	75
	47	-H	-Cl	80
	48	-H	-CF ₃	77
	49	-H	-CH ₃	69
	50	-H	-F	71
51	-H	-H	78	
52	-H	-NO ₂	78	

Chikate e colaboradores mostraram ser possível a adição de tiossemicarbazidas a lausona de duas maneiras, mostradas na **Figura 33**, uma delas em meio básico e solução aquosa de metanol (50%), onde ocorre adição a carbonila e outra em meio levemente ácido pH=4,5 na mesma mistura metanol-água, provavelmente porque em meio ácido pode ocorrer a protonação da hidroxila, favorecendo saída de água. Neste caso ocorre a adição e substituição da hidroxila (CHIKATE *et al.*, 2005).

**Figura 33:** Adição de tiossemicarbazidas a lausona.

1.10. Organometálicos alílicos.

A alilação de compostos carbonilados gerando álcool homoalílico, consiste em um importante método para formação de ligação C-C. Os metais mais usados para a formação destes organometálicos são: lítio, magnésio, zinco, estanho, alumínio, cobre, índio e manganês, entres outros (CHAN & YANG, 1999; LUCHE & EINHORN, 1987). Em 1983, “Nokami e colaboradores”, observaram a aceleração na velocidade da reação de alilação de compostos carbonilados com o alil-estanho em éter, quando água foi adicionada ao meio. Utilizando uma mistura 1:1 de éter:água, eles conseguiram a adição no benzaldeído com 75% de rendimento em uma hora e meia, em temperatura ambiente, enquanto a mesma reação produz 50% de rendimento em solventes orgânicos como éter, benzeno, ou acetato de etila, em 10 horas de reação.

O uso do meio aquoso apresenta uma série de vantagens, pois descarta-se a necessidade de secagem do solvente, muitos grupos funcionais como (OH) não precisam ser protegidos, e compostos que são solúveis em água como carboidratos não necessitam do uso de um co-solvente.

Algumas reações precisam de uma quantidade catalítica de ácido bromídrico, ou até mesmo da adição de alumínio em pó ou em lâmina para aumentar a velocidade de formação do produto. Temperaturas mais altas podem ser usadas em vez de alumínio. Um outro artifício muito empregado é o uso do ultra-som, que promove a ativação do metal (LI, 1996). O uso do alumínio é mais comum em reações sem água, nas quais os solventes mais empregados são THF e DMF (TANAKA *et al.*, 1999).

Vários mecanismos têm sido propostos para as reações do tipo *Barbier*, dentre eles o exposto a seguir (**Figura 34**), estudado por Tak Chan e seus colaboradores, onde ambas as espécies, brometo de alil-estanho **53** e dibrometo de dialil-estanho **54** são formados como intermediários. Cada uma dessas espécies pode reagir com o composto carbonilado formando o álcool alílico (CHAN *et al.*, 1999).

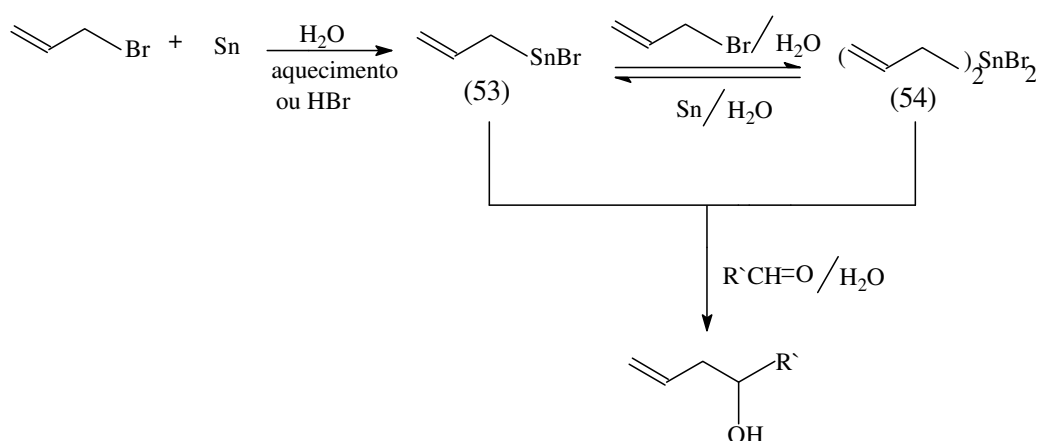


Figura 34: Mecanismo de formação do alil-estanho.

Na tentativa de provar que a espécie **54** é predominante “Andrews e colaboradores”, reagiram estanho em pó com brometo de alila, água e ultra-som; em seguida foi feita extração do material resultante com éter, e o mesmo foi analisado por CG-EM. Deste modo foi constatado que o composto **54** ($m/z=359$ (100%)) apresenta-se

em maior proporção; isto indica que este intermediário é mais estável (ANDREWS *et al.*, 2002).

Alil-índio tem sido muito utilizado em reações em meio aquoso, com uma grande variedade de grupos funcionais como aldeídos, cetonas, anidridos, ácidos orgânicos, etc. (NAIR *et al.*, 2001). O uso do índio em reações do tipo *Barbier*, foi primeiramente discutido em 1991 (LI & CHAN, 1991). Na **Tabela 5** é possível observar que o primeiro potencial de ionização do índio é menor e mais baixo em comparação com outros metais, por isso acredita-se que ele consiga reagir com mais facilidade, que os outros (LI & CHAN, 1999).

Tabela 5: Potencial de ionização de alguns metais.

Metal	Índio	Magnésio	Zinco	Estanho	Lítio	Sódio
1° potencial de ionização (ev)	5,79	7,65	9,39	7,43	3,39	5,12

Uma outra vantagem deste metal, está em não formar óxido rapidamente com o ar. Assim estas propriedades especiais do índio indicam que ele deve ser, como de fato é, um excelente metal para reações de *Barbier*.

Quando reações de alilação se dão por meio de índio, geralmente elas são feitas em temperatura ambiente e dispensam o uso de catálise ou ultra-som.

A reação da cetona mostrada na **Figura 35**, em presença de índio ocorre tranqüilamente com um rendimento de 70%; a mesma reação feita com zinco ou estanho não é bem sucedida nas condições triviais (ultra-som ou catálise): com zinco ocorre a destruição do material de partida, e com estanho consegue-se somente 10% de rendimento (LI & CHAN, 1999).

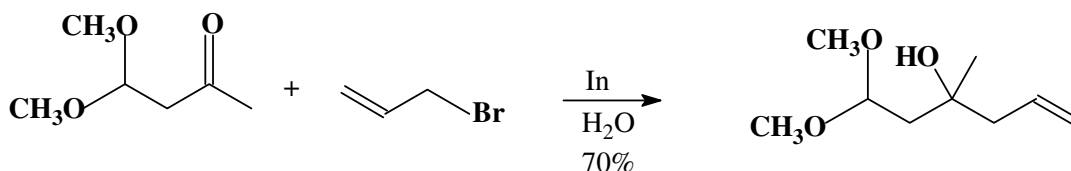


Figura 35: Reação de alil-índio com composto carbonílico.

1.11. Alilação e benzilação de quinonas e dicetonas.

Quinonas assimétricas como, por exemplo, trimetil-benzoquinona (**Figura 36**), reagem com alil-índio gerando mistura de produtos, onde o majoritário está sempre relacionado à carbonila menos impedida (ARAKI *et al.*, 1991). Porém quando há a presença de heteroátomo próximo a carbonila, a adição se dá preferencialmente próxima ao heteroátomo (independente de impedimento estérico) muito provavelmente por causa da coordenação do metal com o heteroátomo, alguns exemplos são mostrados na Figura abaixo (PAN *et al.*, 2002).

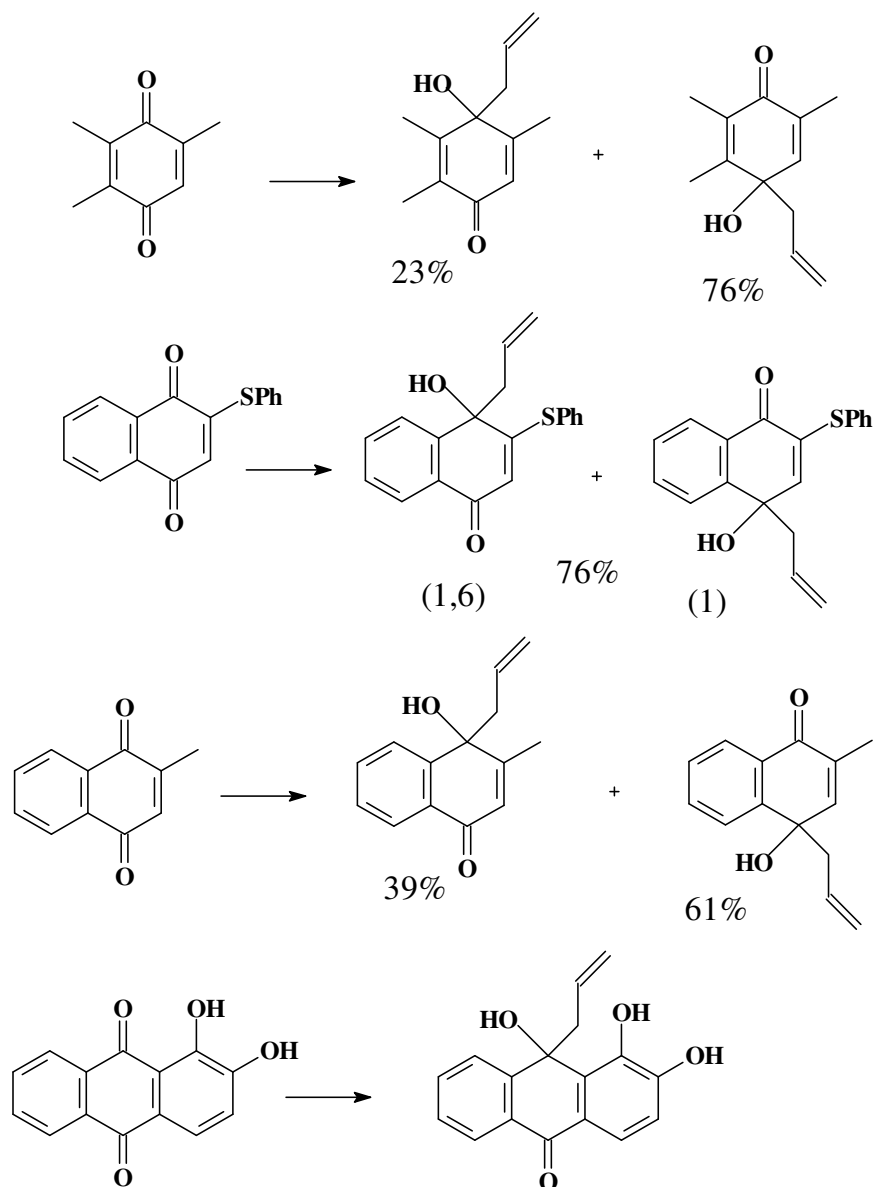


Figura 36: Adição de alil-índio a *p*-quinonas.

Nair e colaboradores realizaram várias reações de alilação, benzilação e propargilação do tipo *Barbier* em quinonas e di-cetonas, utilizando índio como metal, e brometo de alila e benzila. Eles observaram que quando ocorre a adição de NaI (iodeto de sódio) a reação torna-se extremamente rápida. Em todos os casos obtêm-se sempre a monoadição com rendimentos extremamente elevados. As sínteses são feitas utilizando-se DMF (em meio anidro) como solvente e não há necessidade de aquecimento, os compostos obtidos são mostrados na **Figura 37** (NAIR *et al.*, 2001).

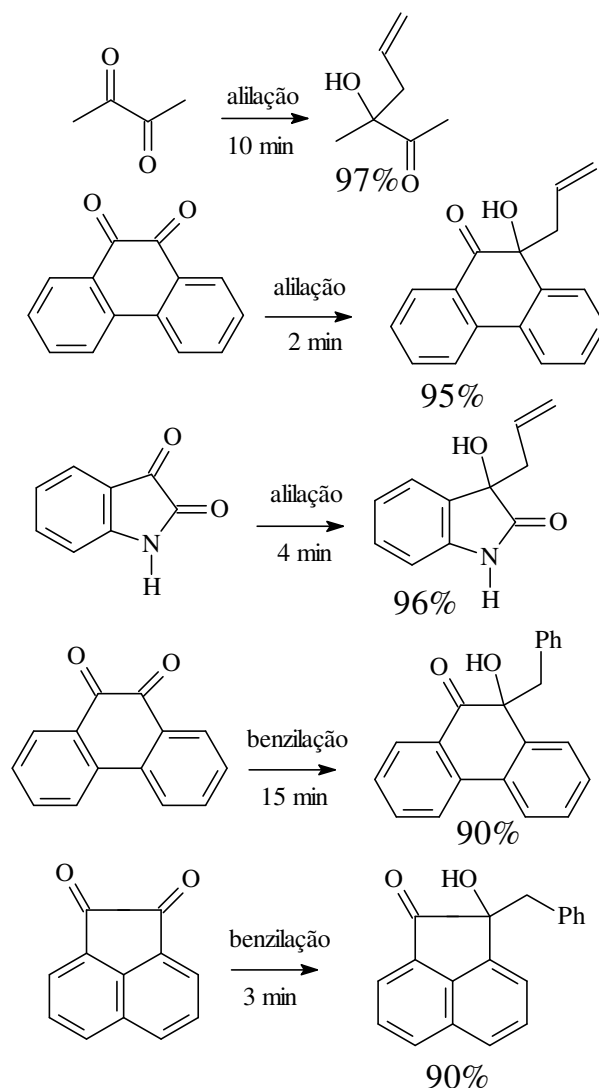


Figura 37: Alilações e benzilações.

1.12. Sistema trifenilfosfina-iodo.

Iodo tem sido utilizado para a desidratação de álcoois terciários, contudo este oferece baixa reprodutibilidade e pobres rendimentos. O sistema trifenilfosfina-iodo tem sido usado para este fim, e apresenta bons resultados quando comparado aos métodos convencionais de desidratação, principalmente em relação aos rendimentos. Na **Figura 38** são mostrados dois exemplos de desidratação de álcoois terciários gerando o alceno mais substituído em cada caso. (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004).

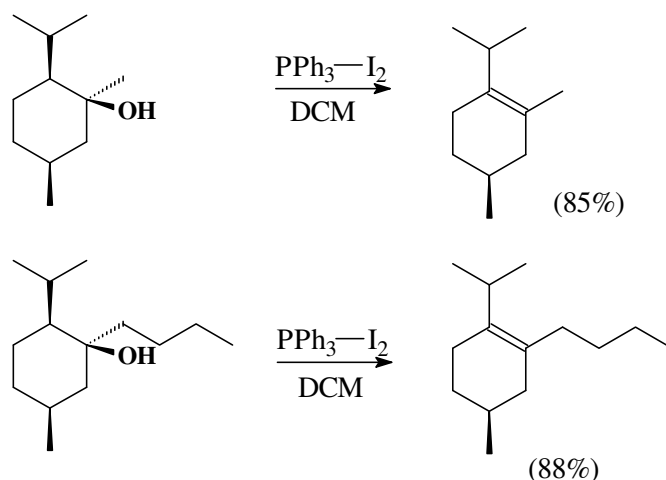


Figura 38: Exemplos de desidratação com trifenilfosfina e iodo.

Quando o substrato apresenta uma hidroxila ligada a carbono primário ou secundário, ocorre a substituição do OH pelo iodo em vez da desidratação. Recentemente foi mostrado que isso pode ocorrer tanto em reações com solvente orgânico (o mais comum é o diclorometano) como também em microondas (livre de solvente). Alguns exemplos são mostrados na **Figura 39** (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004 e HAJIPOUR, *et al.*, 2006).

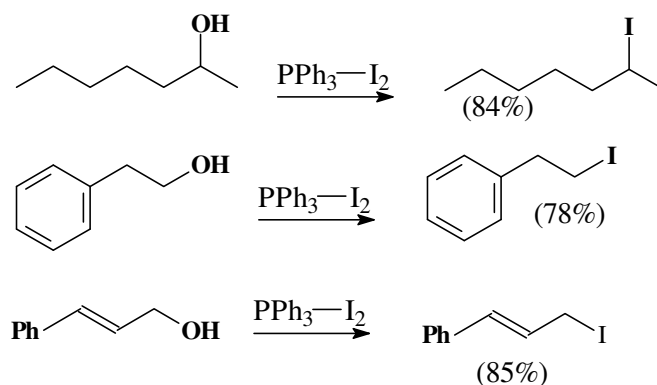


Figura 39: Iodação de álcoois com trifenilfosfina e iodo feita em microondas.

Uma proposta mecanística para estas reações é mostrada na **Figura 40**, onde inicialmente (etapa I) a trifenilfosfina ataca o iodo formando uma espécie reativa dotada de uma carga positiva e iodeto, posteriormente o par de elétrons do oxigênio (proveniente do álcool) ataca o átomo de fósforo seguido de eliminação de ácido iodídrico (HI), como ainda resta iodeto no meio, este ataca o grupo R formando o derivado halogenado, e conseqüentemente o óxido de trifenilfosfina (ROY *et al.*, 2006).

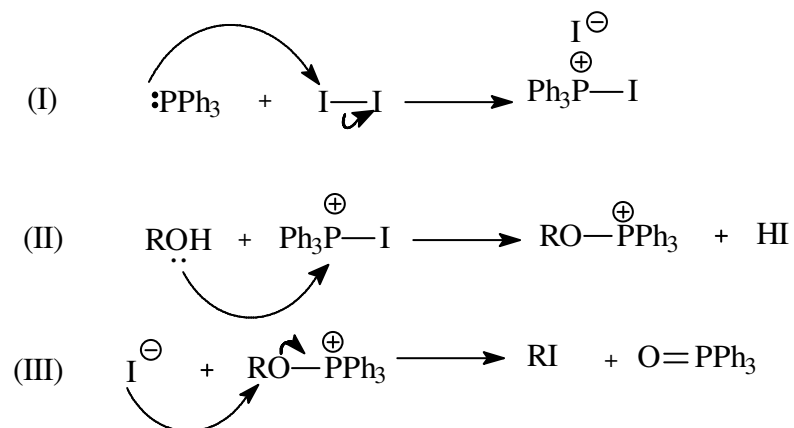


Figura 40: Proposta mecanística para a formação do derivado halogenado.

Para a desidratação deve ocorrer algo parecido sendo que neste caso, na etapa (III) o iodeto deve retirar somente hidrogênio (como mostrado na **Figura 41**), favorecendo a eliminação de óxido de trifenilfosfina para dar origem ao alceno.

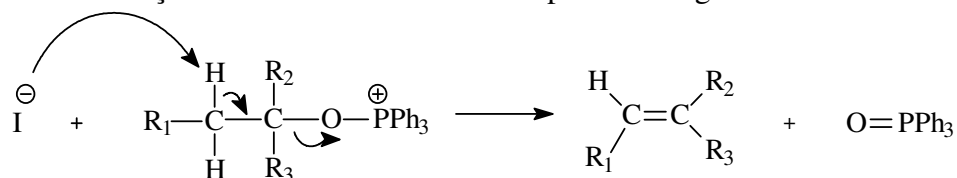


Figura 41: formação do alceno.

Alvarez-Manzaneda e colaboradores, mostram também, que possivelmente o mecanismo para a formação da olefina ocorra via carbocátion (que seria uma forma de explicar, porque a desidratação não ocorre com álcoois primários e secundários, sabendo que os carbocátions primários e secundários são menos estáveis que o terciário) A **Figura 42** exemplifica o proposto pelos autores (ALVAREZ-MANZANEDA, *et al.*, 2005).

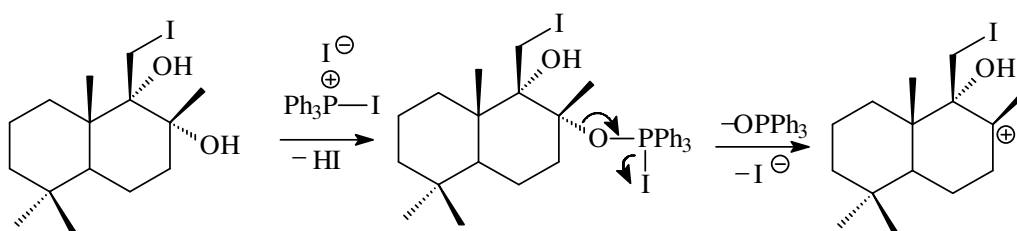


Figura 42: Mecanismo via carbocátion.

Ésteres terciários que possuem hidrogênio β , quando tratados com trifenilfosfina e iodo também dão origem a alcenos (**Figura 43**), pela eliminação de acetatos e formiatos. Ésteres primários não reagem.

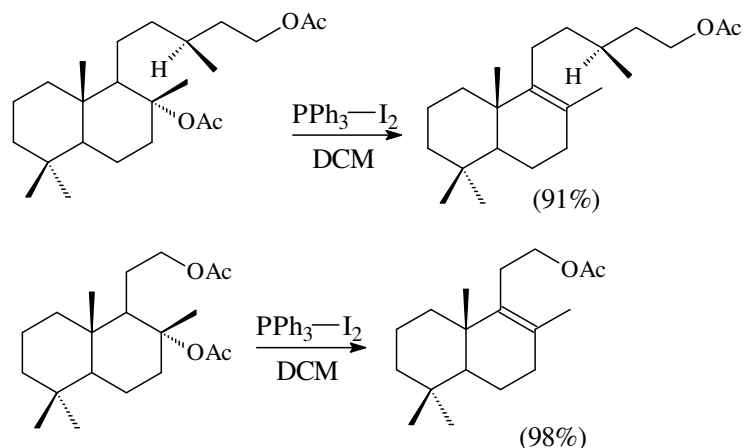


Figura 43: Alcenos de ésteres terciários.

Nas reações com trifetilfosfina-iodo e álcoois terciários contendo uma ligação dupla na posição β (em relação a posição da hidroxila), existe a possibilidade da formação de um intermediário de seis membros, como visto na figura abaixo, que dará origem a composto iodado com liberação de trifetilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2005). Contudo não foram encontrados dados na literatura que mencionem reações de álcoois terciários que possuam dupla ligação no carbono γ e o sistema trifetilfosfina-iodo: este é um dos objetivos deste trabalho.

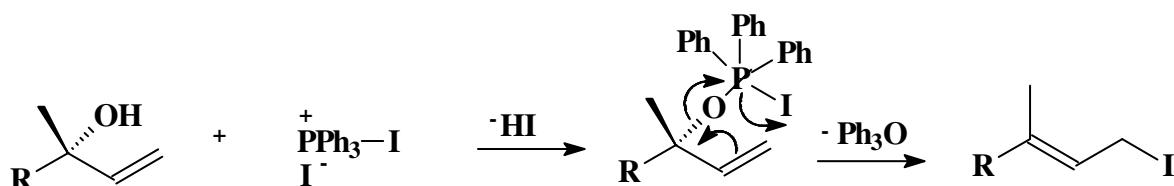
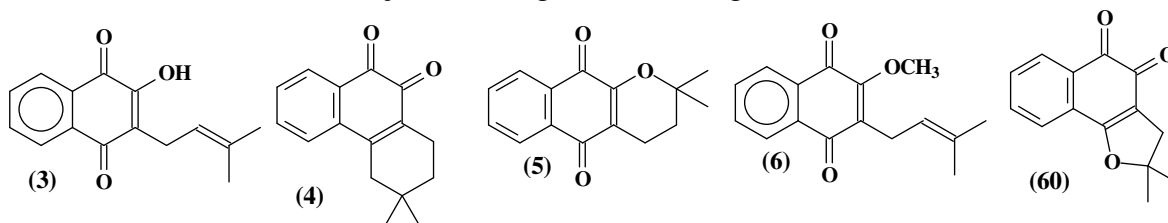


Figura 44: Álcool terciário com dupla ligação na posição β e trifetilfosfina-iodo.

2.OBJETIVOS

- Sintetizar álcoois terciários (quinóis) a partir de naftoquinonas (como as vistas abaixo) através de reações com organometálicos gerados *in situ*.



- Investigar a reatividade destes álcoois e de outros (obtidos anteriormente (Silva, A. R., 2004)) com trifenilfosfina- iodo, e também em reações de desidratação em meio ácido.
- Investigar a reatividade de naftoquinonas como 2-metóxi-lapachol (6) e lapachol (3) frente a alguns compostos nitrogenados.
- Sintetizar oximas de algumas naftoquinonas.
- Testar a atividades dos compostos obtidos em cepas do *Plasmodium falciparum* e em formas tripomastigotas do *T. cruzi*.

3. EXPERIMENTAL

3.1. Considerações gerais.

- Os solventes utilizados, de procedência de vários fornecedores, foram previamente destilados quando necessário.
- Para a remoção do solvente foi utilizado um evaporador rotatório IKA-WERK modelo RV0593.
- Na cromatografia em camada fina (c.c.f.) 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 ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 366 nm. Na cromatografia em coluna utilizou-se como adsorvente gel sílica 60, com partículas de 35-70 mesh (Vetec). A cromatografia preparativa em camada fina foi preparada em placas de vidro com 2 mm de espessura com sílica Vetec para cromatografia preparativa com indicador de fluorescência.
- Espectros de massa foram obtidos nos aparelhos Varian Saturn 2000 ou Agilent 6890N/5973, e Micromass ZQ.
- Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , e ^{13}C , correlações homonuclear (HOMOCOSY) e heteronuclear foram obtidos em espectrômetros Bruker AC200 e Bruker AC400 (UFRRJ), Bruker Advance400 (FIOCRUZ-RJ), como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS), com os deslocamentos químicos dados em ppm(δ) e as constantes de acoplamento (J) dadas em hertz (Hz).
- Pontos de fusão foram obtidos no aparelho Büchi 510.
- Espectros na região do infra-vermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer 1605 ou Nicolet STIR-740. As amostras foram analisadas sob a forma de pastilhas de KBr.

3.2. Extração do lapachol (3).

Foram triturados (no Instituto de Engenharia Florestal-UFRJ) aproximadamente 24 kg de madeira (conhecido comercialmente como ipê), deste material triturado foi recolhido à parte o pó da madeira que ficou suspenso no ar durante o processo de moagem (recolhido em sacos plásticos que foram colocados ao redor do equipamento que triturou a madeira). Obteve-se 415 g (**Figura 45**) deste material.

Este foi solubilizado em 4 L de etanol a quente, fez-se filtração em funil de Büchner e a fase sólida foi descartada. Em seguida a fase orgânica foi concentrada, e recristalizada várias vezes em etanol. Obteve-se 88,9 g de lapachol puro, com p.f. de 141-143 °C.



Figura 45: Material particulado.

O restante da madeira foi dividido em duas partes para que fosse feita a extração. Metade do pó do ipê, foi colocado em um balde 40 L (que tinha furos no fundo e uma flanela para que o pó da madeira não fosse perdido). Este balde foi imerso em um outro balde que tinha uma solução 2,5% de carbonato de sódio em água; permanecendo por duas horas, como mostrado na **Figura 46**. Em seguida o balde com o pó da madeira foi removido desta solução (ver **Figura 46**). O mesmo processo foi repetido para a outra parte da madeira. Fez-se a filtração da fase aquosa como visto na **Figura 47**, para eliminar pedaços de madeira.

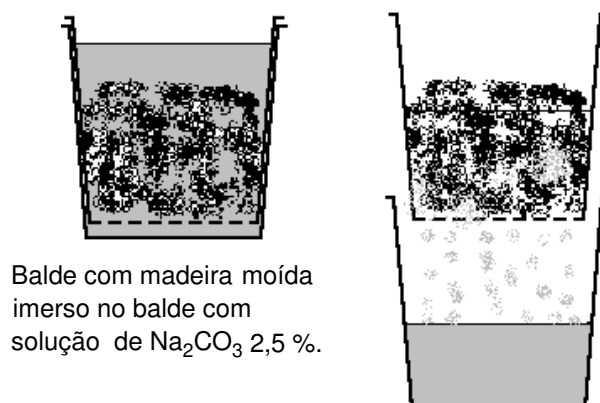


Figura 46: Extração do lapachol.

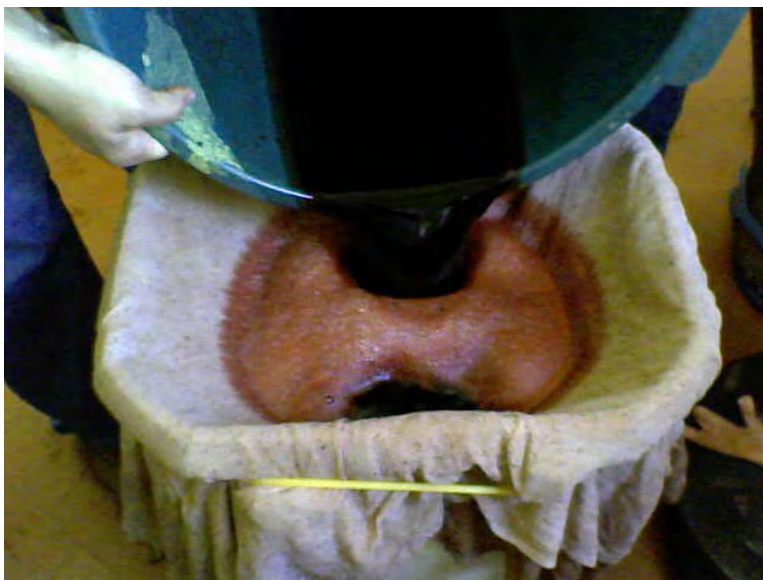


Figura 47: Filtração da fase aquosa.

A fase aquosa foi neutralizada com ácido sulfúrico diluído em água até a mudança da coloração vinho para amarelo (**Figura 48**). Foi feita filtração à vácuo em funil de Büchner da suspensão neutralizada, para a separação da fase sólida, sendo a fase líquida descartada. A fase sólida foi solubilizada em acetato de etila e filtrada á quente à pressão reduzida, o material que ficou retido no papel de filtro foi descartado (pó de madeira). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o lapachol foi recristalizado (**Figura 49**) várias vezes em etanol, chegando-se ao final do processo com 128,0 g de lapachol; somando-se todas as extrações, 216,9 g.



Figura 48: Neutralização da fase aquosa.



Figura 49: Recristalização do lapachol.

Caracterização:

p.f.= 141-143 °C.

IV: 3351-2967 (OH), 2914-2853 (CH₂ e CH₃), 1642 (C=O), 1589 (C=C aromático), 791-724 (CH de aromático).

Massas: 243 (15%) M+1, 227 (100%), 199 (10%), 214 (5%), 159 (10%), 171 (10%), 227 (100%), 209 (5%), 181 (10%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,6 (3H, s), 1,7 (3H, s), 3,2 (1H, d, *J*= 7,3), 5,1 (1H, m), 7,3 (s, OH), 7,6 (1H, td, *J*=7,4; 1,1), 7,7 (1H, td, *J*=7,4; 1,3), 8,0 (1H, dd, *J*=7,7; 1,1), 8,1 (1H, dd, *J*=7,4; 1,4). **RMN ¹³C (CDCl₃):** δ 17,8 (CH₃), 22,5 (CH), 25,7 (CH₃), 119,6 (CH), 123,4 (C), 126,6 (CH), 129,3 (C), 132,7 (CH), 134,7 (CH), 132,7 (C), 133,7 (C), 152,6 (C), 159,9 (CH), 181,6 (C=O), 184,5 (C=O).

3.3. Síntese da β-lapachona (4).

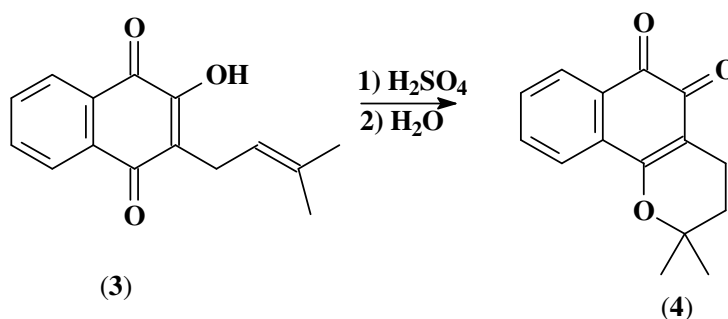


Figura 50: Síntese da β-lapachona (4).

Num bécher de 100 mL adicionou-se 5 g (20 mmol) de lapachol (3) e 15 mL de ácido sulfúrico concentrado de uma só vez. Essa mistura foi resfriada em banho de gelo e agitada por aproximadamente 20 minutos. Logo após, verteu-se essa solução em 500

mL de água destilada gelada, para a precipitação da β -lapachona (**4**). Em seguida fez-se filtração à vácuo em funil de Büchner e a fase líquida foi descartada. O produto foi recristalizado em etanol. Após secagem obteve-se um sólido laranja com 3,85 g. O rendimento da reação foi de 77%.

Caracterização:

p.f.= 155-157 °C.

IV: 2975-2928 (CH₂ e CH₃), 1639 e 1596 (C=O), 1565 (C=C aromático), 1224 (C-O), 895 (CH de aromático).

Massas: 242 (100%), 227 (10%), 214 (40%), 199 (20%), 158 (40%), 159 (100%), 181 (20%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,4 (6H, s), 1,8 (2H, t, $J=6,7$), 2,5 (2H, t, $J=6,7$), 7,5 (1H, td, $J=7,4; 1,1$), 7,6 (1H, td, $J=7,4; 1,3$), 7,8 (1H, dd, $J=7,7; 1,1$), 8,0 (1H, dd, $J=7,4; 1,4$),

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 16,0 (CH₂), 26,6 (CH₃), 31,4 (CH₂), 79,1 (C), 112,5 (C), 123,9 (CH), 128,4 (CH), 129,9 (C), 130,5 (CH), 132,4 (C), 134,7 (CH), 161,9 (C), 178,4 (C=O), 179,7 (C=O).

3.4. Síntese do 2-metóxi-lapachol (6).

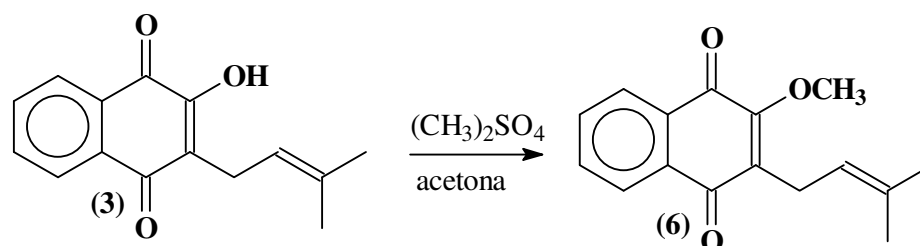


Figura 51: Síntese do 2-metóxi-lapachol (**6**).

Num balão de 500 mL adicionou-se 5,12 g (20 mmol) de lapachol (**3**) a uma solução de 14,1 g (0,1 mol) de carbonato de potássio em 120 mL de acetona. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação magnética, e aos poucos adicionou-se 6,6 mL de sulfato de metila. Após seis horas a reação foi concluída, o solvente foi eliminado à pressão reduzida e o sólido foi lavado com solução 10% de NaCl em água destilada, fez-se então extração com diclorometano e água destilada. Adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) à fase orgânica, filtrou-se o produto em funil simples e o solvente foi evaporado à vácuo (CAMARA et al, 2001). A purificação foi feita em coluna de sílica gel hexano e acetato de etila (5%). Obteve-se 4,6 g (89%), de um sólido amarelo.

Caracterização:

p.f.= 54-56 °C.

IV: 2937-2913 (CH₂ e CH₃), 1670 e 1607 (C=O), 1262 (C-O), 850 (CH de aromático).

Massas: 257 (100%) M+1, 241 (10%), 226 (10%), 213 (20%), 185 (10%), 157 (5%), 129 (5%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,6 (3H, s), 1,7 (3H, s), 3,2 (2H, d, *J*=7,3), 4,1 (3H, s), 5,1 (1H, m) 7,6 (2H, m), 8,0 (2H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 17,8 (CH₃), 22,9 (CH₃), 25,7 (CH₂), 61,1 (CH₃), 120,0 (CH), 126,0 (CH), 126,1 (CH), 131,4 (C), 131,9 (C), 133,1 (CH), 133,6 (C), 133,6 (CH), 134,5 (C), 157,3 (C), 181,7 (C=O), 185,2 (C=O).

3.5. Reações com organometálicos.

3.5.1. Reação da β-Lapachona (4) com brometo de benzila e estanho.

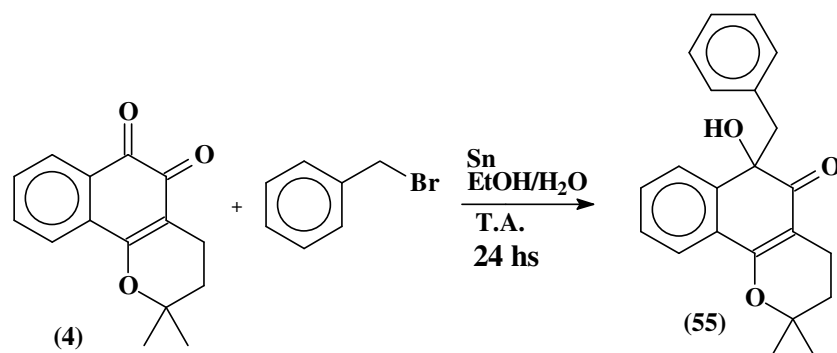


Figura 52: Reação da β-lapachona (4) com brometo de benzila e estanho.

Num balão de 100 mL adicionou-se, 500 mg (2 mmol) de β-lapachona (4), 8mL de etanol, 6mL de água, 0,6 g (5 mmol) de estanho em pó, e 0,4 mL (3,3 mmol) de brometo de benzila. O balão permaneceu sob ultra-som por 20 minutos e depois agitação por 24 horas. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, fez-se filtração em funil simples e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica-gel com hexano-acetato de etila (15%). O rendimento da reação foi de 66% (sólido laranja claro).

Caracterização:

p.f.= 102-105 °C.

IV: 3390-3070 (OH), 2974-2843 (CH₂ e CH₃), 1606 (C=O), 1568 (C=C aromático), 1238 (C-O), 886 (CH de aromático).

Massas: 316 (10%), 301 (5%), 273 (10%), 243 (100%), 187 (70%), 159 (50%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,1 (3H, s), 1,4 (3H, s), 1,6 (2H, m), 2,1 (1H, dt, *J*=7,4; 16,8), 2,5 (1H, dt, *J*=6,1; 16,8), 3,0 (2H, s), 3,9 (OH), 6,6 (2H, dd, *J*=1,9; 7,0), 7,0 (3H, m), 7,3 (1H, td, *J*=2,0; 7,0), 7,4 (1H, td, *J*=2,0; 7,0), 7,6 (2H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,6 (CH₂), 24,8 (CH₃), 26,5 (CH₃), 30,6 (CH₂), 53,4 (CH₂), 76,1 (C), 75,5 (C), 105,9 (C), 121,9 (CH), 124,7 (CH), 125,8 (CH), 126,0 (C), 126,5 (CH), 126,6 (CH), 128,7 (CH), 129,1 (CH), 134,1 (C), 140,5 (C), 161,2 (C), 199,5 (C=O).

3.5.2. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio.

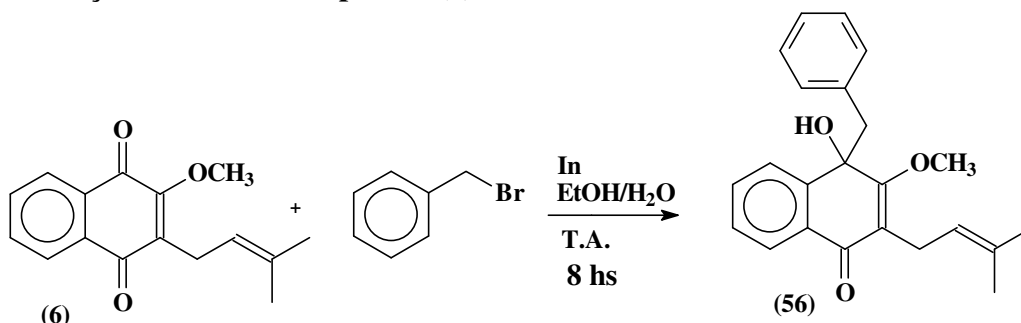


Figura 53: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio.

Num balão de 100 mL adicionou-se, 512 mg (2 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 8 mL de etanol, 6 mL de água, 228 mg (2 mmol) de índio em pó, e 0,4 mL (3,3 mmol) de brometo de benzila. O balão permaneceu sob agitação magnética por 8 horas, em seguida adicionou-se água ao meio e fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, posteriormente fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica-gel com hexano-acetato de etila (15 a 20 %), o rendimento da reação foi de 52% (óleo amarelo claro).

Caracterização:

IV: 3396 (OH), 2993-2854 (CH₂ e CH₃), 1630 (C=O), 1596 (C=C aromático), 1294 (C-O), 835 (CH de aromático).

Massas: 256(60%), 241 (100%), 213 (60%), 157 (25%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,6 (3H, d), 1,7 (3H, d), 2,8 (OH), 3,0 (2H, m), 3,1 (1H), d, *J*=12,0), 3,3 (1H), d, *J*= 12,0), 4,1 (3H, s), 4,9 (1H, m), 6,4 (1H, dd, *J*=2,0; 8,0), 6,5 (1H, dd, *J*= 8,0), 6,9 (1H, m), 7,0 (2H, m), 7,3 (1H, td, *J*=2,0; 8,0), 7,6 (1H, td, *J*=2,0; 8,0), 7,7 (1H, dd, *J*=8,0), 7,8 (1H, dd, *J*=2,0; 6,0).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 17,9 (CH₃), 22,8 (CH), 25,5 (CH₃), 50,1 (CH₂), 61,9 (CH₃), 75,4 (C), 121,9 (CH), 123,5 (C), 125,4 (CH), 125,7 (CH), 126,7 (CH), 127,4 (CH), 127,9 (CH), 129,8 (CH), 130,4 (C), 131,7 (C), 132,2 (CH), 134,3 (C), 142,7 (C), 169,2 (C), 185,0 (C=O),

3.5.3. Reação da α -Lapachona com (5) com brometo de benzila e índio.

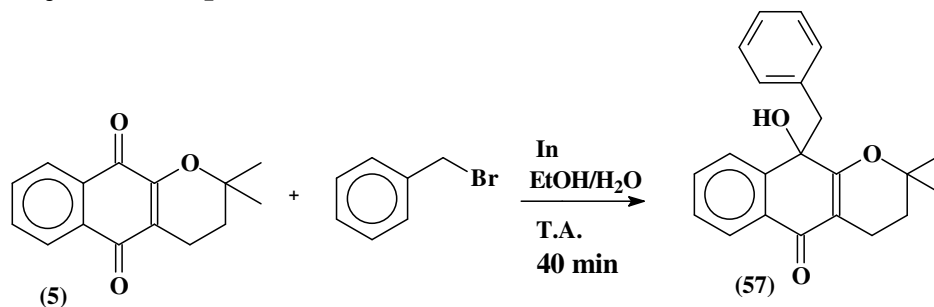


Figura 54: Reação da α -lapachona (5) com brometo de benzila e índio.

OBS: A α -lapachona (5) não precisou ser sintetizada, pois dispúnhamos da mesma no laboratório.

Num balão de 50 mL adicionou-se, 242 mg (1 mmol) de α -lapachona (5), 4 mL de etanol, 3 mL de água, 114 mg (1 mmol) de índio em pó, e 0,2 mL (1,65 mmol) de brometo benzila. O balão permaneceu sob agitação magnética por 40 minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica-gel com hexano-acetato de etila (10% a 20%), o rendimento da reação foi de 71% (óleo amarelado).

Caracterização:

IV: 3412-3064 (OH), 2977-2933 (CH₂ e CH₃), 1632 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1271 (C-O), 831 (CH de aromático).

Massas: 334 (5%), 316 (5%), 301 (5%), 273 (5%), 243 (100%), 187 (85%), 159 (45%), 91 (55%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,2 (3H, s), 1,4 (3H, s), 1,6 (2H, m), 2,1 (1H, m), 2,4 (2H, m), 3,0 (1H, s), 3,1 (1H, d, $J=12,0$), 3,2 (1H, d, $J=12,0$), 6,5 (2H, d, $J=6,0$), 7,0 (3H, m), 7,3 (1H, td, $J=2,0; 8,0$), 7,5 (1H, td, $J=2,0; 6,0$), 7,7 (1H, dd, $J=2,0; 6,0$), 7,9 (1H, dd, $J=2,0; 8,0$).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 15,5 (CH₂), 24,7 (CH₃), 28,5 (CH₃), 31,7 (CH₂), 50,9 (CH₂), 72,8 (C), 78,2 (C), 109,9 (C), 125,5 (CH), 125,6 (CH), 126,9 (CH), 127,5 (CH), 127,9 (CH), 129,6 (CH), 129,6 (CH), 129,9 (CH), 130,3 (C), 131,8 (CH), 134,8 (C), 142,3 (C), 166,1 (C), 183,3 (C=O).

3.5.4. Reação do Lapachol (3) com brometo de benzila e índio.

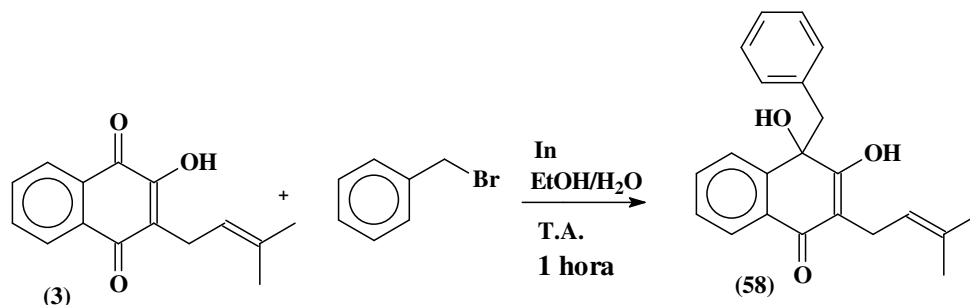


Figura 55: Reação do lapachol (3) com brometo de benzila e índio.

Num balão de 100 mL adicionou-se, 484 mg (2 mmol) de lapachol (3), 8 mL de etanol, 6 mL de água, 228 mg (2 mmol) de índio em pó, e 0,4 mL (3,3 mmol) de brometo de benzila. O balão permaneceu sob agitação magnética por uma hora. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e a purificação feita em coluna de sílica-gel com hexano-acetato de etila (10% a 20%), o rendimento da reação foi de 77% (sólido branco).

Caracterização:

p.f.= 144-146 °C.

IV: 34249 (OH), 2964-2915 (CH₂ e CH₃), 1618 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1224 (C-O), 844 (CH de aromático).

Massas: 335 (M+1) (50%), 316 (100%), 289 (10%), 266 (20%), 243 (60%), 215 (100%), 243 (100%), 197 (25%), 159 (75%)

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,7 (6H, s), 3,0 (2H, s), 3,1 (2H, d, J=7,0), 5,1 (1H, m), 6,6 (2H, dd, J=1,9; 7,8), 7,1 (3H, m), 7,3 (OH), 7,3 (1H, m), 7,4 (1H, m), 7,5 (1H, dd, J=1,8; 7,2), 7,7 (1H, dd, J=1,8; 7,7).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 19,9 (CH₃), 22,2 (CH₂), 25,8 (CH₃), 53,7 (CH₂), 78,4 (C), 109,6 (C), 120,6 (CH), 123,2 (CH), 125,7 (CH), 126,8 (C), 127,5 (CH), 128,3 (CH), 129,1 (CH), 130,1 (CH), 130,2 (C), 134,7 (CH), 138,3 (C), 141,7 (C), 163,9 (C), 201,1 (C=O).

3.5.5. Reação do Lapachol (3) com brometo de alila e índio.

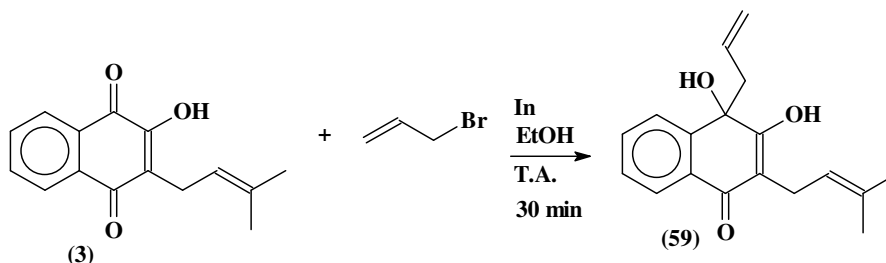


Figura 56: Reação do lapachol (3) com brometo de alila e índio.

Num balão de 50 mL adicionou-se, 242 mg (1 mmol) de lapachol (3), 4 mL de etanol, 3 mL de água, 114 mg (1 mmol) de índio em pó, e 0,15 mL (1,73 mmol) de brometo de alila. O balão permaneceu sob agitação magnética por 30 minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação feita em coluna de sílica-gel com hexano-acetato de etila (15%), o rendimento da reação foi de 87% (sólido branco).

Caracterização:

p.f.= 117-120 °C.

IV: 3257 (OH), 2973-2958 (CH₂ e CH₃), 1639 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1241 (C-O).

Massas: 285 (M+1=10%), 266 (25%), 215 (100%), 159 (75%), 175 (40%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,8 (6H, s), 2,4 (2H, d, J=7,2), 3,2 (2H, d, J=7,6), 3,9 (OH), 4,8 (1H, d, J=10,0), 4,9 (1H, d), 5,3 (1H, m), 5,5 (1H, m), 7,2 (OH), 7,3 (1H, td, J=7,6), 7,4 (1H, d, J=7,2), 7,6 (1H, td, J= 7,6), 7,7 (1H, d, J=8,0).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 18,1 (CH₃), 22,5 (CH₂), 25,9 (CH₃), 51,3 (CH₂), 78,0 (C), 109,6 (C), 119,3 (CH₂), 120,8 (CH), 123,7 (CH), 125,7 (CH), 126,4 (C), 127,7 (CH), 130,5 (CH), 131,8 (CH), 138,5 (C), 142,4 (C), 163,9 (C), 201,6 (C).

3.5.6. Reação da *Nor*-β-lapachona (60) com brometo de alila e índio.

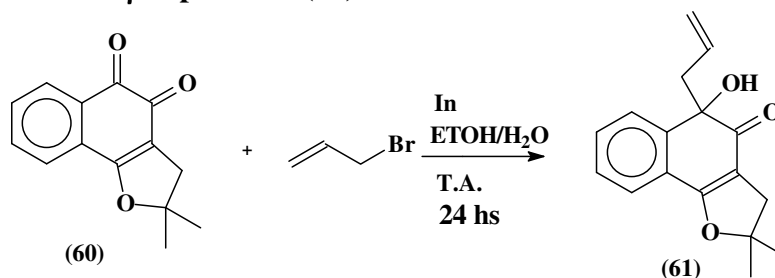


Figura 57: Reação da *nor*-β-lapachona (60) com brometo de alila e índio.

OBS: A *nor*- β -lapachona não precisou ser sintetizada, pois dispúnhamos da mesma no laboratório.

Num balão de 50 mL adicionou-se, 40 mg (0,18 mmol) de *nor*- β -lapachona (**60**), 4 mL de etanol, 3 mL de água, 41 mg (0,36 mmol) de índio em pó, e 0,1 mL (1,5 mmol) de brometo de alila. O balão permaneceu sob agitação magnética por 24 horas. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O rendimento da reação foi de 90% (óleo laranja).

OBS: Nesta reação foi utilizada uma quantidade maior de índio, porque foi verificado que após todo índio ter se dissolvido ainda restava muita quinona sem reagir.

Caracterização:

IV: 3436 (OH), 2971-2931 (CH₂ e CH₃), 1727 (C=O), 1253 (C-O).

Massas: 270 íon molecular (10%), 253 (10%), 229 (100%), 211 (40%), 187 (20%), 159 (10%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,5 (6H, s), 2,5 (2H, d, $J=7,5$), 2,7 (1H, d, $J=7,5$), 2,8 (1H, d, $J=7,2$), 4,8 (1H, dd, $J=17,0$), 4,9 (1H, dd, $J=10,5$), 5,4 (1H, m), 7,3 (1H, t, $J=7,5$), 7,5 (1H, t, $J=7,5$), 7,6 (2H, d, $J=8,0$).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 28,2 (CH₃), 28,3 (CH₃), 38,9 (CH₂), 51,2 (CH₂), 92,3 (C), 108,7(C), 118,8 (CH₂), 123,1 (C), 123,7 (CH), 126,2 (CH), 127,4 (CH), 131,4 (CH), 145,0 (C), 169,0 (C), 197,3 (C).

3.5.7. Reação da fenantrenoquinona **62** com brometo de alila e estanho.

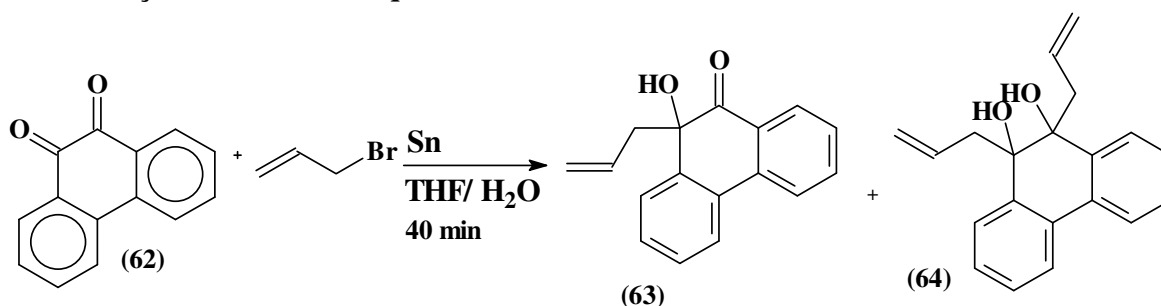


Figura 58: Reação da fenantrenoquinona com brometo de alila e estanho.

Num balão de 50 mL adicionou-se, 208 mg (1mmol) de fenantrenoquinona (**62**), 12 mL de THF, 5 mL de água, 150 mg (1 mmol) de estanho em pó, 0,2 mL (2mmol) de brometo de alila. O balão foi levado ao banho de ultra-som por 40 minutos, em seguida o mesmo permaneceu sob agitação magnética por 3 horas. Em seguida fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados através de cromatografia em coluna com hexano/ acetato de etila 5% a 10%, obteve-se 48 mg (19 % de rendimento) do composto

63 (óleo amarelado) e 62 mg (21 % de rendimento) do composto **64** (sólido amarelo claro). Esta reação foi repetida três vezes.

Caracterização do composto **63**:

IV: 3442 (OH), 2977-2848 (CH₂), 1639 (C=C alceno), 1448 (C=C aromático), 767-742 (C-H aromático).

Massas: 233 (50%), 209 (100%), 181 (50%), 152 (30%), 126 (5%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,3 (2H, m), 3,9 (OH), 4,8 (2H, m), 5,4 (1H, m), 7,2 (2H, m), 7,4 (2H, m), 7,5 (2H, m), 7,7 (2H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 41,6 (CH₂), 77,4 (C), 119,5 (CH₂), 123,1 (CH), 123,9 (CH), 126,0 (CH), 127,2 (CH), 128,1 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (C), 128,9 (CH), 129,1 (CH), 131,2 (CH), 135,0 (C), 137,4 (C), 140,0 (C), 202,9 (C).

Caracterização do composto **64**:

p.f.= 61-63 °C.

IV: 3417 (OH), 2975-2848 (CH₂), 1639 (C=C alceno), 1479 (C=C aromático), 740 (C-H aromático).

Massas: 291, 275 (50%), 233 (100%), 210 (15%), 181 (5%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,0 (OH), 2,2 (2H, m), 2,6 (2H, m), 5,0 (4H, m), 5,5 (2H, m), 7,3 (4H, m), 7,7 (2H, dd, *J*=2,0; 6,0), 7,5 (2H, dd, *J*=2,0; 6,0).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 39,9 (CH₂), 78,0 (C), 119,2 (CH₂), 123,6 (CH), 125,3 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 131,9 (C), 133,8 (CH), 139,6 (C).

3.5.8. Reação da 1,2-difenil-etanodiona (**65**) com brometo de alila e índio.

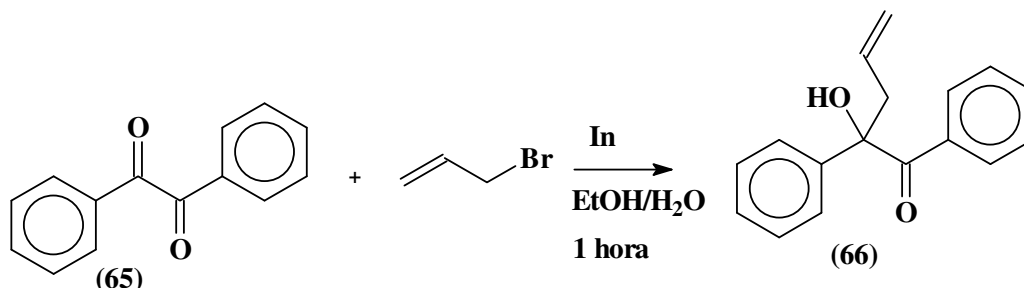


Figura 59: Reação 1,2-difenil-etanodiona (**65**) com brometo de alila e índio.

Num balão de 100 mL adicionou-se, 210 mg (1 mmol) de difenil-dicetona **65**, 6 mL de etanol, 4 mL de água, 114 mg (1 mmol) de índio em pó, e 0,15 mL (1,73 mmol)

de brometo de alila. O balão permaneceu sob agitação magnética por uma hora. Em seguida fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação feita em coluna de sílica-gel, com hexano-acetato de etila (5 a 10 %), obteve-se 209 mg (80 % de rendimento) de um sólido branco. Esta reação foi feita inicialmente com estanho, contudo o produto obtido não correspondeu ao esperado.

Caracterização:

p.f.= 86-88 °C

IV: 3461 (OH), 3072-3058 (=CH), 2981, 2921 (CH₂), 1672 (C=O), 1594 (C=C aromático), 700 (C-H aromático).

Massas: 235 (100%), 157 (5%), 105 (60%), 77 (20%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,9 (1H, ddt, J=1,2; 2,5; 7,0), 3,1 (1H, ddt, J=1,1; 2,4; 7,6), 4,1 (OH), 5,0 (1H, dd, J=12,5; 15,8), 5,1 (1H, m), 5,7 (1H, m, J=6,9; 10,3), 7,2 (1H, m), 7,3 (3H, m), 7,5 (2H, m), 7,7 (2H, m), 7,40 (1H, dt, J=1,0; 7,0), 7,43 (1H, dt, J=1,5; 7,8).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 43,8 (CH₂), 81,3 (C), 120,2 (CH₂), 125,5 CH), 127,9 CH), 128,0 (CH), 128,8 (CH), 130,0 (C), 132,2 (CH), 132,7 (CH), 134,4 (CH), 141,6 (CH), 202,7 (C).

3.6. Reações com ácido *p*-toluenossulfônico.

3.6.1. Desidratação do composto **55** com ácido *p*-toluenossulfônico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 10 mL de benzeno, 100 mg (0,3 mmol) do reagente **55** e ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica. A reação permaneceu em refluxo por 48 horas (verificou-se por c.c.f a formação de um produto aparentemente majoritário e outros com manchas bem menores de coloração laranja). Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica-gel com hexano/acetato de etila (5%), contudo após a purificação ocorreu degradação do produto.

3.6.2. Tentativa de reação do composto **67** com ácido *p*-toluenossulfônico.

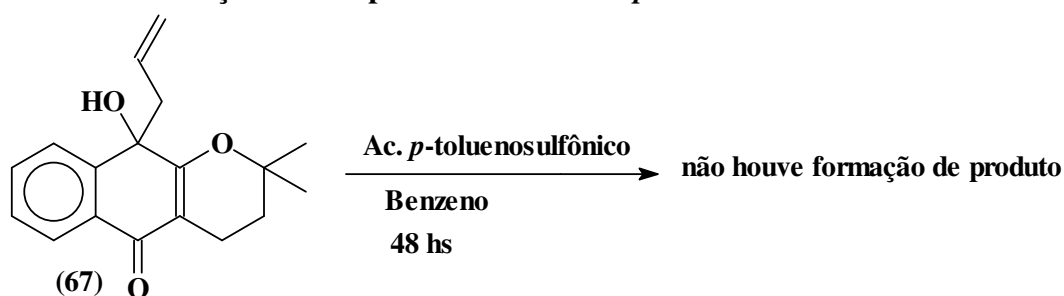


Figura 60: Tentativa de reação do composto **67** com ácido *p*-toluenossulfônico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg (0,3 mmol) do composto **67** (SILVA A. R., 2004), 10 mL de benzeno, e ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica. A reação permaneceu em refluxo por 48 horas (verificou-se por CCF. que nenhum produto havia se formado), adicionou-se mais um pouco de ácido *p*-toluenossulfônico, mas não houve formação de produto.

3.6.3. Tentativa de desidratação do composto **59** com ácido *p*-toluenossulfônico.

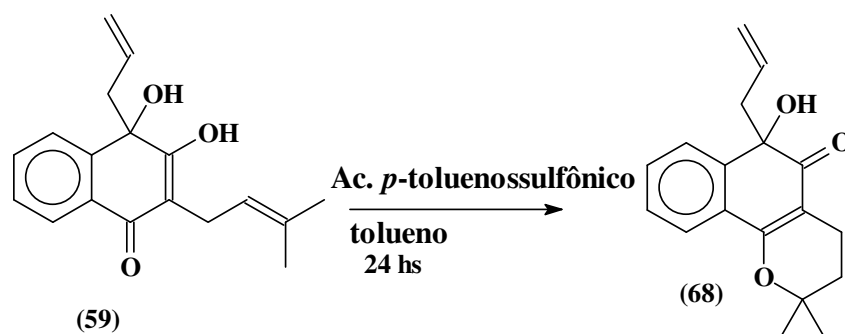


Figura 61: Tentativa de desidratação do composto **59** com ácido *p*-toluenossulfônico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg do composto **59** (0,35 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica e 20 mL de tolueno. A reação permaneceu em refluxo por 24 horas. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel tendo como eluente hexano/acetato de etila 10%. Dois compostos foram isolados o majoritário com rendimento de 64% (óleo laranja) e outro produto apresentou um rendimento muito baixo e observou-se a degradação do mesmo em ausência de solvente.

Caracterização:

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,8 (2H, m), 2,3 (1H, ddd, *J*=6,6; 8,4; 17,6), 2,4 (2H, d, *J*=7,3), 2,6 (1H, dt, *J*=6,1; 17,5), 3,9 (OH), 4,8 (1H, m), 5,5 (1H, m), 7,3 (1H, td, *J*=1,4; 7,5), 7,4 (1H, td, *J*=1,5; 7,5), 7,6 (1H, dd, *J*=1,5; 7,5), 7,7 (1H, dd, *J*=1,5; 7,5).

3.6.4. Tentativa de desidratação do composto **69** com ácido *p*-toluenossulfônico.

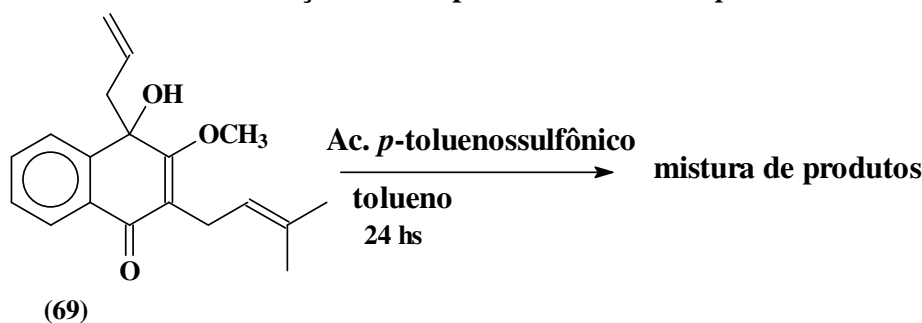


Figura 62: Tentativa de desidratação do composto **69** com ácido *p*-toluenossulfônico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg do composto **69** (0,3 mmol) (SILVA A. R. 2004), ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica e 20 mL de tolueno. A reação permaneceu em refluxo por 24 horas. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em placa preparativa tendo como eluente hexano/acetato 5%. Foram recolhidas três frações, contudo nenhum dos produtos correspondia ao esperado, pois foi verificado a degradação dos mesmos.

3.6.5. Tentativa de desidratação do composto **68** com ácido *p*-toluenossulfônico e etileno glicol.

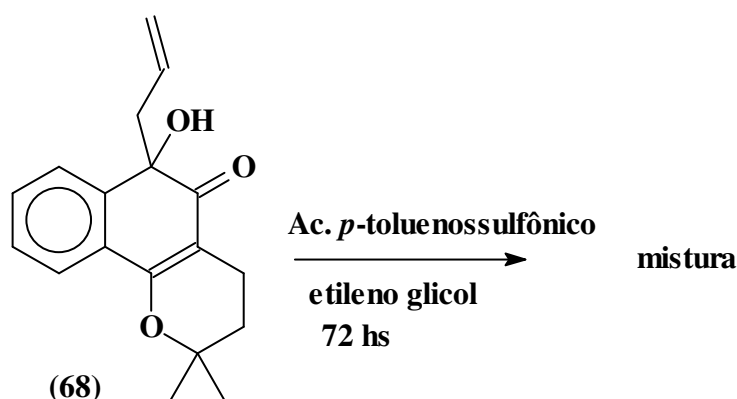


Figura 63: Tentativa de desidratação do composto **68** com ácido *p*-toluenossulfônico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 200 mg do composto **68** (0,7 mmol) (SILVA A. R. 204) 0,1 mL (1,6 mmol) de etileno glicol, 15 mL de benzeno, e ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica. A reação permaneceu em aquecimento brando por 72 horas. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em placa preparativa tendo como eluente hexano/acetato 10%. Foram recolhidas três frações, contudo também foi verificado a degradação dos produtos.

3.7. Reações com trifetilfosfina.

3.7.1. Tentativa de desidratação do composto **55** com trifetilfosfina e iodo.

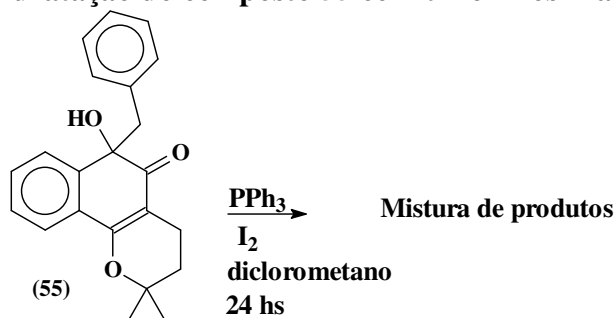


Figura 64: Tentativa de reação do composto **55** com trifetilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 20 mL de diclorometano, 31 mg (0,02 mmol) de I₂, 32 mg (0,02 mmol) de trifetilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004) e 40 mg (0,1 mmol) do composto **55**. A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio (NaHSO₃) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Esta reação foi repetida algumas vezes em quantidades maiores, mas sempre após a evaporação do solvente e purificação em sílica, observava-se a degradação dos produtos formados.

3.7.2. Reação do composto **67** com trifetilfosfina e iodo.

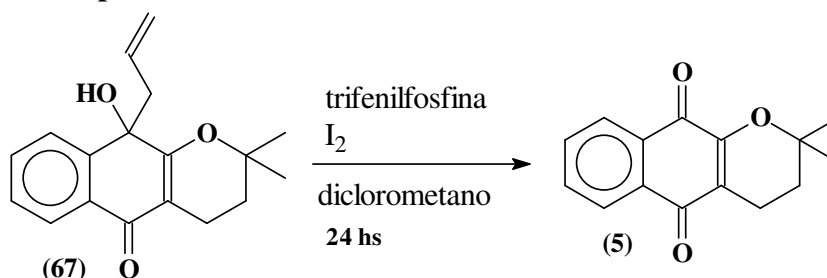


Figura 65: Reação do composto **67** com trifetilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg (0,35 mmol) do composto **67** (SILVA A. R., 2004), 20 mL de diclorometano, 100 mg (0,39 mmol) de I₂, 100 mg (0,38 mmol) de trifetilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004). A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio (NaHSO₃) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Formaram-se dois produtos, mas um deles degradou após a purificação, que foi feita em coluna de sílica-gel com hexano/acetato de etila 15%, o outro produto formado foi a α -lapachona (**5**) com um rendimento de 40%.

Caracterização:

p.f.= 112-114 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,4 (6H, s), 1,8 (2H, t, 6,8), 2,6 (2H, 6,8), 7,6 (2H, m), 8,0 (2H, m),

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 16,7 (CH₂), 26,5 (CH₃), 26,5 (CH₃), 78,2 (C), 120,1 (C), 126,0 (CH), 126,3 (CH), 131,2 (C), 132,1 (C), 132,9 (CH), 133,8 (CH), 154,6 (C), 179,9 (C=O), 184,3 (C=O).

3.7.3. Reação do composto 57 com trifenilfosfina e iodo.

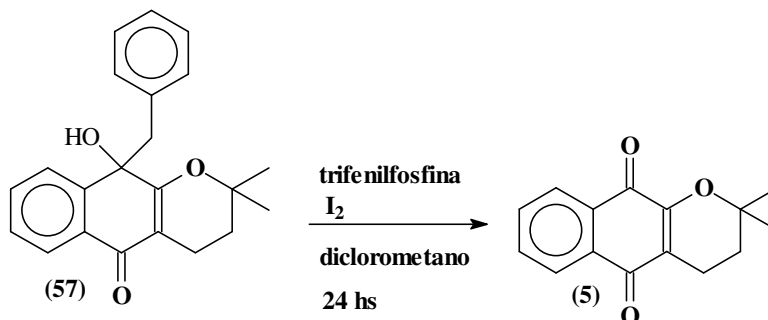


Figura 66: Reação do composto **57** com trifenilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 20 mL de diclorometano, 110 mg (0,39 mmol) de I_2 , 110 mg (0,38 mmol) de trifenilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004), e 100 mg (0,3 mmol) do composto **57**. A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio ($NaHSO_3$) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna com hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um produto com rendimento de 45% e outro em pouquíssima quantidade que degradou na ausência de solvente.

Obs: Nesta reação obteve-se o mesmo produto da reação anterior (**item 3.7.2**).

3.7.4. Reação do composto 70 com trifenilfosfina e iodo.

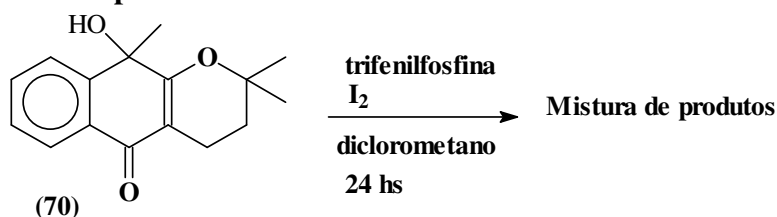


Figura 67: Reação do composto **70** com trifenilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg (0,38 mmol) do composto **70** (SILVA A. R., 2004), 20 mL de diclorometano, 100 mg (0,43 mmol) de I_2 , 100 mg (0,42 mmol) de trifenilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004). A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio ($NaHSO_3$) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Esta gerou mistura de produtos e nenhum deles foi caracterizado com sucesso.

3.7.5. Reação do composto 68 com trifetilfosfina e iodo.

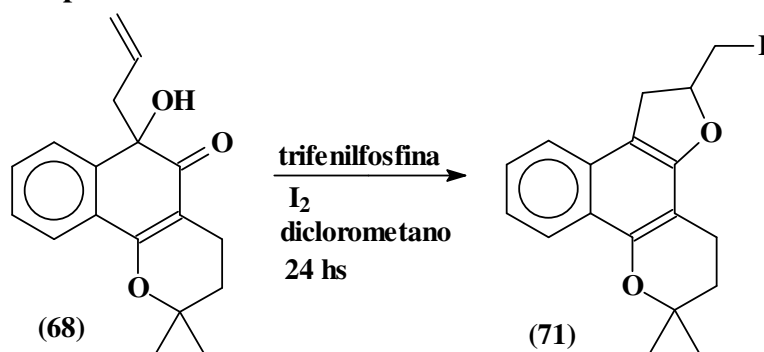


Figura 68: Reação do composto **68** com trifetilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 200 mg (0,7 mmol) do composto **68** (SILVA A. R., 2004), 25 mL de diclorometano, 228 mg (0,9 mmol) de I₂, 235 mg (0,9 mmol) de trifetilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004). A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio (NaHSO₃) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e a purificação foi feita em coluna de sílica gel tendo como eluente hexano/acetato de etila 10%. O rendimento foi de 60 %.

Caracterização:

p.f.= 116-118 °C

IV: 2973-2840 (CH₂ e CH₃) 1515 (C=C aromático), 1245-1178 (C-O), 836-771 (CH aromático), 611-443 (C-I).

Massas: 394 íon molecular (100%), 338 (80%), 267 (10%), 211 (30%), 193 (10%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,6 (3H, s), 1,8 (2H, t, *J*=6,8), 2,7 (2H, t, *J*=6,8), 3,0 (1H, dd, *J*=6,4; 16,0), 3,3 (1H, dd, *J*=8,6; 10,0), 3,4 (1H, dd, *J*=9,4; 16,0), 3,5 (1H, dd, *J*=4,6; 10,0), 5,0 (1H, m), 7,3 (2H, m), 7,8 (1H, dd, *J*=2,8; 6,4), 8,1 (1H, dd, *J*=2,4; 7,2),

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 9,5 (CH₂), 20,8 (CH₂), 26,6 (CH₃), 26,7 (CH₃), 32,5 (CH₂), 36,0 (CH₂), 73,2 (C), 81,9 (CH), 111,7 (C), 117,8 (C), 119,6 (C), 120,8 (CH), 122,0 (CH), 124,7 (CH), 125,1 (CH), 125,3 (C), 143,1 (C), 146,7 (C).

3.7.6. Reação do composto 72 com trifetilfosfina e iodo.

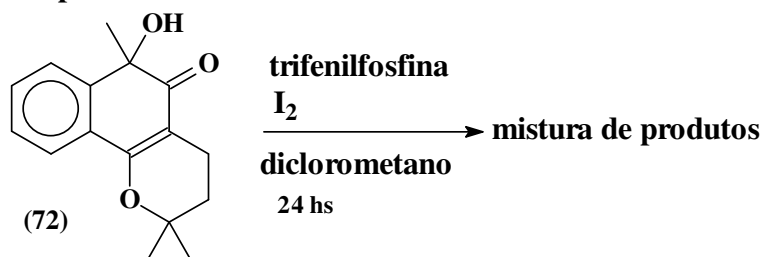


Figura 69: Reação do composto 72 com trifetilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg (0,38 mmol) do composto 72 (SILVA A. R., 2004), 15 mL de diclorometano, 149 mg (0,58 mmol) de I_2 , 154 mg (0,58 mmol) de trifetilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004). A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio ($NaHSO_3$) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e a purificação foi feita em coluna de sílica gel tendo como eluente hexano/acetato de etila 10%, foram recolhidas três frações, mas não a caracterização não indicou o produto esperado.

3.7.7. Reação do composto 59 com trifetilfosfina e iodo.

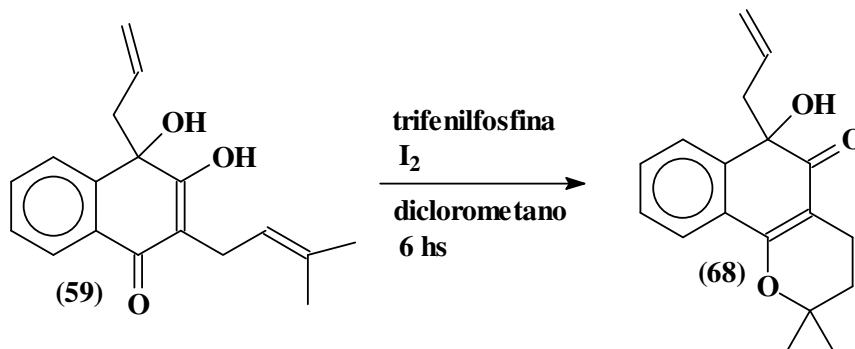


Figura 70: Reação do composto 59 com trifetilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 100 mg (0,35 mmol) do composto 59 (SILVA A. R., 2004), 15 mL de diclorometano, 140 mg (0,55 mmol) de I_2 , 145 mg (0,55 mmol) de trifetilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004). A reação permaneceu sob agitação magnética por 6 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio ($NaHSO_3$) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e a purificação foi feita em coluna de sílica gel tendo como eluente hexano/acetato de etila (10% a 20%), foram recolhidas duas frações.

Obs: Nesta reação obteve-se o mesmo produto da reação do item 3.6.3.

Caracterização:

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,8 (2H, m), 2,3 (1H, ddd, *J*=6,6; 8,4; 17,6), 2,4 (2H, d, *J*=7,3), 2,6 (1H, dt, *J*=6,1; 17,5), 3,9 (OH), 4,8 (1H, m), 5,5 (1H, m), 7,3 (1H, td, *J*=1,4; 7,5), 7,4 (1H, td, *J*=1,5; 7,5), 7,6 (1H, dd, *J*=1,5; 7,5), 7,7 (1H, dd, *J*=1,5; 7,5).

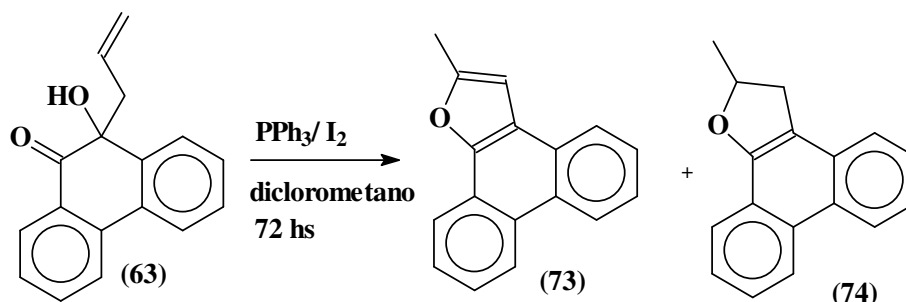
3.7.8. Reação do composto 63 com trifenilfosfina e iodo.

Figura 71: Reação do composto **63** com trifenilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 15 mL de diclorometano, 150 mg (0,59 mmol) de I_2 , 154 mg (0,59 mmol) de trifenilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al*, 2004) e 140 mg (0,56 mmol) do composto **63**. A reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio (NaHSO_3) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Em seguida fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 15%, foram isolados dois produtos, o composto **73** com 10 mg, e o compostos **74** com 28 mg, ambos com aspecto de óleo amarelo claro.

Caracterização do produto 73:

IV: 2929, 2888 (CH_3), 1589 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1284-1236, ($\text{C}-\text{O}$), 750-730 ($\text{C}-\text{H}$ aromático).

Massas: 232 (25%), 231 (100%), 202 (90%),

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,6 (3H, d, 1,0), 6,8 (1H, d, 1,0), 7,6 (4H, m), 8,0 (1H, m), 8,2 (1H, m), 8,6 (2H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,2 (CH_3), 102,4 (CH), 120,1 (CH), 121,3 (C), 122,4 (C), 123,4 (CH), 123,5 (CH), 123,9 (CH), 124,8 (CH), 125,2 (CH), 126,7 (CH), 126,9 (CH), 127,4 (C), 127,9 (C), 128,3 (C), 148,1 (C), 154,3 (C).

Caracterização do produto 74:

IV: 2956-2925 (CH_3 e CH_2), 1606 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1257-1220, ($\text{C}-\text{O}$), 752-725 ($\text{C}-\text{H}$ aromático)

Massas: 234 (100%), 220 (5%)

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,6 (3H, d, $J=6,3$), 3,1 (1H, dd, $J=7,2; 15,1$), 3,7 (1H, dd, $J=9,6; 15,1$), 5,2 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,6 (4H, m), 8,1 (1H, dd, $J=1,3; 7,5$), 8,6 (2H, dd, $J=1,6; 8,6$).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 22,4 (CH_3), 36,8 (CH_2), 80,2 (CH), 113,6 (C), 122,0 (CH), 122,3 (CH), 122,4 (C), 122,9 (CH), 123,0 (CH), 123,2 (CH), 126,3 (CH), 126,6 (CH), 126,7 (C), 126,9 (CH), 130,3 (C), 131,1 (C), 152,7 (C).

3.7.9. Reação do composto **64** com trifenilfosfina e iodo.

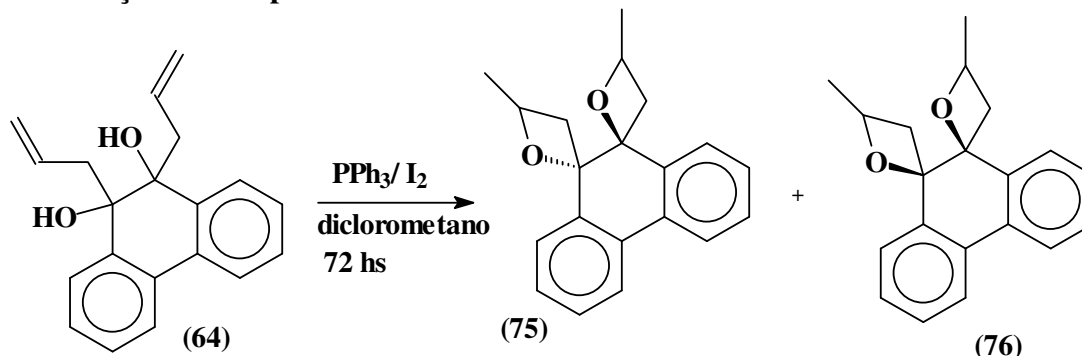


Figura 72: Reação do composto **64** com trifenilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 15 mL de diclorometano, 122 mg (0,48 mmol) de I_2 , 126 mg (0,48 mmol) de trifenilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004) e 130 mg (0,56 mmol) do composto **64**. A reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio (NaHSO_3) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Em seguida fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 5% a 10%. Obteve-se 50 mg (17 % de rendimento) do composto **76** e 20 mg do composto **75**, ambos sólidos amarelo claro.

Caracterização do composto **75**:

p.f.= 120-122 °C.

IV: 2983-2867 (CH_3 e CH_2), 1486($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1268-1230, (C-O), 840-760 (C-H aromático).

Massas: 292 (20%), 248 (100%), 249 (20%), 234 (5%), 205 (5%).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,1 (6H, d, $J=6,3$), 1,6 (2H, dd, $J=3,0; 13,0$), 2,4 (2H, dd, $J=4,9; 12,8$), 4,4 (2H, m), 7,3 (4H, m), 7,7 (2H, m), 7,8 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 21,5 (CH_3), 48,7 (CH_2), 48,7 (CH_2), 75,7 (CH), 75,7 (CH), 90,7 (C), 90,7 (C), 122,7 (CH), 122,7 (CH), 127,5 (CH), 127,5 (CH), 127,8 (CH), 127,8 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 129,0 (C), 129,0 (C), 138,4 (C), 138,4 (C).

Caracterização do composto 76:

p.f.= 116-118 °C.

IV: 3066-2888 (CH₃ e CH₂), 1484(C=C aromático), 1297-1226, (C-O), 879-759 (C-H aromático).

Massas: 293 (M+1), 292 (50%), 248 (100%), 249 (25%), 233 (10%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,1 (3H, d, J=6,0), 1,3 (3H, d, J=6,1), 1,5 (1H, dd, J=3,3; 10,0), 2,1 (2H, dd, J=3,7; 9,5), 2,4 (1H, dd, J=5,5; 13,3), 4,3 (1H, m), 4,5 (1H, m), 7,3 (4H, m), 7,7 (2H, m), 7,8 (2H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 21,1 (CH₃), 21,6 (CH₃), 47,3 (CH₂), 48,3 (CH₂), 73,4 (CH₂), 73,9 (CH), 90,9 (C), 91,9 (C), 122,7 (CH), 122,9 (CH), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 128,16 (CH), 128,17 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (C), 130,8 (C), 136,6 (C), 139,6 (C), 162,2 (CH).

3.7.10. Reação do composto 66 com trifenilfosfina e iodo.

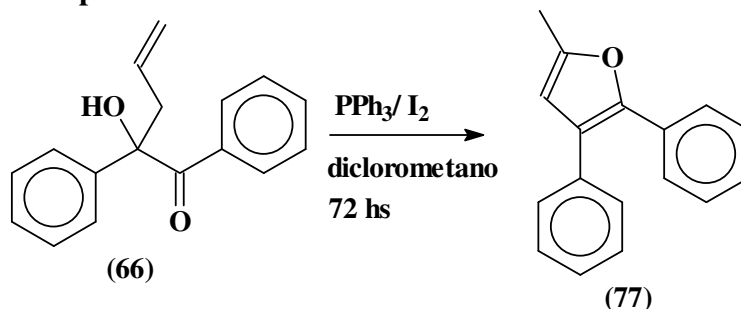


Figura 73: Reação do composto 66 com trifenilfosfina e iodo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 15 mL de diclorometano, 209 mg (0,82 mmol) de I₂, 214 mg (0,82 mmol) de trifenilfosfina (ALVAREZ-MANZANEDA *et al.*, 2004) e 204 mg (0,8 mmol) do composto 66. A reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas, em seguida foi adicionado ao meio solução 5% de bissulfito de sódio (NaHSO₃) mantendo-se a agitação por mais dez minutos. Em seguida fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 5% a 10%. Obteve-se 64 mg (34 % de rendimento) de um óleo incolor.

Caracterização:

IV: 2925-2854 (CH₃), 1594 (C=C aromático), 1270-1218, (C-O), 856-765 (C-H aromático).

Massas: 235 (M+1), 234 (100 %), 191 (10%), 77 (5%), 51 (5%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,3 (3H, d, J=0,7), 6,1 (1H, d, J=1,0), 7,1 (1H, m), 7,2(3H, m), 7,3 (2H, m), 7,4 (2H, m), 7,5 (2H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 13,5 (CH_3), 110,1 (CH), 123,1 (C), 125,8 (CH), 125,8 (CH), 126,9 (CH), 127,0 (CH), 128,2 (CH), 128,2 (CH), 128,2 (CH), 128,54 (CH), 128,54 (CH), 128,52 (CH), 131,4 (C), 134,3 (C), 146,7 (C), 151,2 (C).

3.8. Reações com DBU.

3.8.1. Reação do composto 71 com DBU (somente agitação).

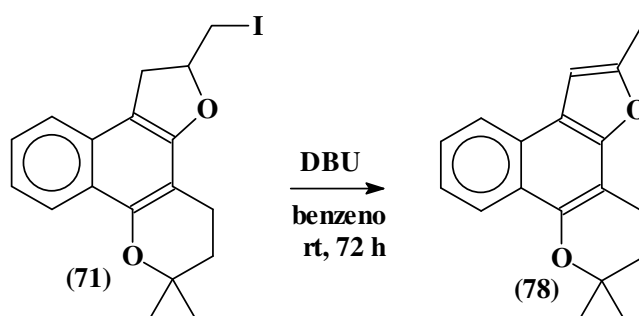


Figura 74: Reação do composto 71 com DBU.

Num balão de 50 mL adicionou-se 0,1 mL (0,75 mmol) de DBU, 5 mL de benzeno (LEE & SUK, 2002) e 100 mg (0,25 mmol) do composto 71 a reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas. Em seguida adicionou-se água destilada ao meio reacional, e fez-se a extração com acetato de etila, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl em seguida adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a purificação foi feita em placa preparativa com hexano/acetato de etila 5%, obteve-se um óleo amarelo claro com rendimento de 26%, após purificação observou-se que restou muito reagente de partida.

Caracterização:

IV: 2973-2850 (CH_3 e CH_2), 1581 ($\text{C}=\text{C}$), 1251-1238 ($\text{C}-\text{O}$), 879-792 ($\text{C}-\text{H}$ de aromático).

Massas: 266 íon molecular (40%), 210 (100%), 181 (5%).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,4 (6H, s), 1,9 (2H, t, $J=6,7$), 2,5 (3H, s), 2,8 (2H, t, $J=6,7$), 6,4 (1H, s), 7,3 (1H, t, $J=7,6$), 7,4 (1H, t, $J=7,4$), 8,1 (1H, d, $J=8,3$), 8,2 (1H, d, $J=8,3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 14,2 (CH_3), 20,3 (CH_2), 26,6 (CH_3), 26,6 (CH_3), 32,4 (CH_2), 72,0 (C), 101,8 (CH), 107,2 (C), 119,2 (C), 122,5 (CH), 123,4 (CH), 123,5 (C), 123,5 (C), 124,3 (CH), 125,6 (CH), 143,7 (C), 144,2 (C), 154,3 (C).

3.8.2. Reação do composto 71 com DBU, em refluxo.

Num balão de 50 mL adicionou-se 0,1 mL (0,75 mmol) de DBU, 5 mL de tolueno (LEE & SUK, 2002) e 100 mg (0,25 mmol) do reagente 71 a reação permaneceu

sob refluxo por 2 horas. Em seguida adicionou-se água destilada ao meio reacional, e fez-se a extração com acetato de etila, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl em seguida adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a purificação foi feita em coluna em de sílica gel com hexano/acetato 5%. Obteve-se o mesmo óleo amarelo claro, composto **71** da reação anterior, com rendimento de 74%.

3.9. Reações com naftoquinonas e compostos nitrogenados.

3.9.1 Reação da β -lapachona (**4**) com hidroxilamina.

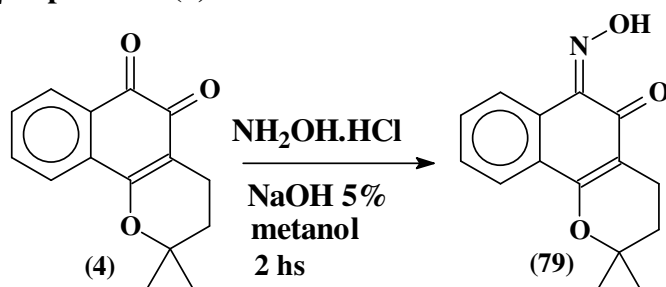


Figura 75: Reação da β -lapachona (**4**) com hidroxilamina.

Num balão de 50 mL adicionou-se 10 mL de solução 5% de NaOH em metanol (0,5 g de hidróxido de sódio em 10 mL de metanol) (PÉREZ-SACAU *et al.*, 2003), 242 mg (1mmol) de β -lapachona, 75 mg (1,086 mmol) de cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH.HCl}$). A reação permaneceu sob agitação magnética por aproximadamente 2 horas. Em seguida fez-se a neutralização com ácido acético, o solvente foi removido á vácuo. Adicionou-se água e diclorometano e fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita com recristalização em etanol. Obteve-se um sólido laranja com rendimento de 77%.

Caracterização:

p.f.= 173-176 °C.

IV: 3430 (OH), 2971-2856 (CH_3 e CH_2), 1614-1591 ($\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{N}$), 1527 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1257-1236 ($\text{C}-\text{O}$), 838-732 ($\text{C}-\text{H}$ aromático).

Massas: 257 íon molecular (100%), 240 (50%), 226 (40%), 201 (40%), 130 (60%).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,4 (6H, s), 1,8 (2H, t, $J=6,6$), 2,6 (2H, t, $J=6,6$), 7,4 (2H, m), 7,9 (1H, dd, $J=1,8; 6,9$), 8,2 (1H, dd, $J=1,8; 7,0$), 17,9 (H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 15,3 (CH_2), 26,7 (CH_3), 26,7 (CH_3), 31,3 (CH_2), 79,3 (C), 162,0 (C), 109,0 (C), 122,3 (CH), 123,3 (CH), 125,5 (C), 128,9 (CH), 130,0 (C), 130,5 (CH), 143,0 ($\text{C}=\text{N}$), 180,6 ($\text{C}=\text{O}$).

3.9.2. Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina.

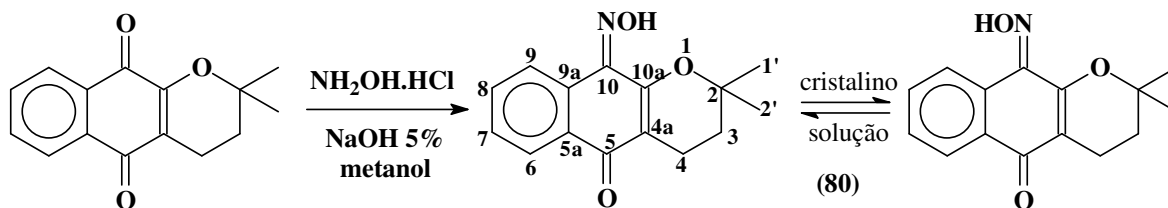


Figura 76: Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina.

Num balão de 50 mL adicionou-se 10 mL de solução 5% de NaOH em metanol (0,5 g de hidróxido de sódio em 10 mL de metanol) (PÉREZ-SACAU *et al.*, 2003), 242 mg (1, mmol) de α -lapachona (5), 75 mg (1,0 mmol) de cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$). A reação permaneceu sob agitação magnética por aproximadamente 2 horas. Em seguida fez-se a neutralização com ácido acético, o solvente foi removido á vácuo. Adicionou-se água e diclorometano e fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita com recristalização em etanol. Obteve-se 96,2 mg de um sólido amarelo, o rendimento foi de 37%.

Caracterização:

p.f.= 172-174 °C.

IV: 3160 (OH), 2975-2937 (CH_2 e CH_2), 1639 ($\text{C}=\text{N}$ ou $\text{C}=\text{O}$), 1565 ($\text{C}=\text{C}$), 1272-1197 ($\text{C}-\text{O}$), 819-765 ($\text{C}-\text{H}$).

Massas: 257 (80%), 240 (50%), 201 (25%), 158 (20%), 130 (60%).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.4 (6H, s), 1.8 (2H, t, $J=6,6$), 2.6 (2H, t, $J=6,6$), 7,5 (1H, td, $J=1,2, 7,7$), 7.6 (1H, td, $J=1,4; 7,6$), 8.2 (1H, dd, $J=1,2; 7,6$), 9.0 (1H, d, $J=7,8$), 12.2 (H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 16.9 (CH_2), 26.8 (CH_3), 26.8 (CH_3), 31.8 (CH_2), 78.4 (C), 113.6 (C), 126.8 (CH), 126.9 (C), 129.8 (CH), 130.7 (C), 130.7 (CH), 132.6 (CH), 139.7 ($\text{C}=\text{N}$), 156.6 (C), 184.0 ($\text{C}=\text{O}$).

3.9.3. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina em presença de hidróxido de sódio.

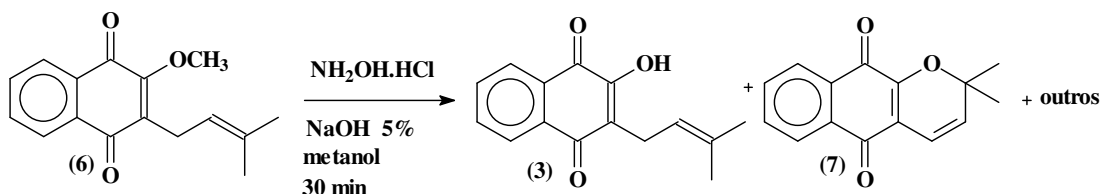


Figura 77: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina em presença de hidróxido de sódio.

Num balão de 50 mL adicionou-se 20 mL de solução 5% de NaOH em metanol metanol (0,5 g de hidróxido de sódio em 10 mL de metanol) (PÉREZ-SACAU *et al.*, 2003), 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (**6**), 75 mg (1 mmol) de cloridrato de hidroxilamina (NH₂OH.HCl). A reação permaneceu sob agitação magnética por aproximadamente 30 minutos. Em seguida fez-se a neutralização com ácido acético, o solvente foi removido á vácuo. Adicionou-se água e diclorometano e fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Observou-se a formação de lapachol (**3**), α -xiloidona (**7**) e uma grande mistura de outros produtos.

3.9.4. Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com hidroxilamina com carbonato de sódio 5%.

Num balão de 50 mL adicionou-se 20 mL de uma solução 5% de carbonato de sódio em metanol (0,5 g de carbonato de sódio em 10 mL de metanol), 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (**6**) e 139 mg (2 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. A reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas. Em seguida o solvente foi eliminado à pressão reduzida, e fez-se extração com diclorometano e água, adicionou-se sulfato de sódio anidro a fase orgânica, fez-se filtração em funil simples. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se novamente traços de lapachol (**3**), α -xiloidona (**7**) e outros sub-produtos.

3.9.5. Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.

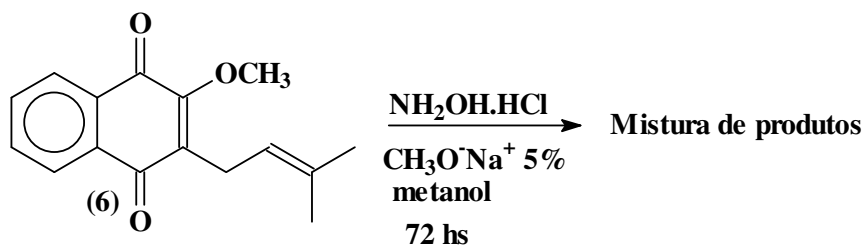


Figura 78: Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.

Num balão de 50 mL adicionou-se 20 mL de uma solução 5% metóxido de sódio em metanol (0,5 g de metóxido de sódio em 10 mL de metanol), 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (**6**) e 139 mg (2 mmol) de cloridrato de hidroxilamina. A reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas. Em seguida o solvente foi removido à pressão reduzida, adicionou-se diclorometano e água destilada e fez-se extração em funil de sepração, adicionou-se sulfato de sódio anidro a fase orgânica e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em cromatografia em coluna com hexano/ acetato 10 a 30%.

3.9.6. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio em quantidade estequiométrica.

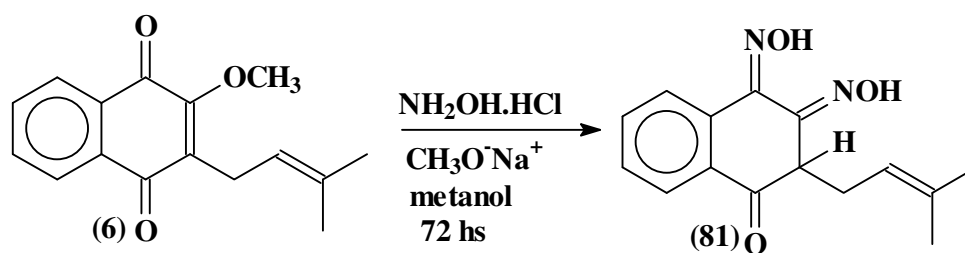


Figura 79: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de hidroxilamina e metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).

Num balão de 50 mL adicionou-se 20 mL de metanol, 108 mg (2 mmol) de metóxido de sódio, 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6) e 139 mg (2 mmol) de hidroxilamina. A reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas. Em seguida o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano e água destilada e fez-se extração em funil de separação. À fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação foi feita em cromatografia em coluna com hexano/ acetato 10 a 30% %. Obteve-se 65 mg de um sólido amarelo (23 % de rendimento). Não foi possível obter o ponto de fusão deste composto, pois ele carboniza antes de fundir. Esta reação foi repetida com 1mmol de metóxido de sódio, 1 mmol de hidroxilamina e 1mmol de 2-metóxi-lapachol (6), e foi verificado novamente a formação do produto 81, sendo que o rendimento foi bem menor (15%).

Caracterização:

IV: 3396-3253 (OH), 2967-2923 (CH₂ e CH₃), 1681 (C=N), 1589 (C=O), 890 (CH de aromático).

Massas: (5%) íon molecular, 255 (10%), 239 (100%), 212 (70%), 130 (50%).

RMN ¹H (acetona-deuterada): δ 1,3 (3H, s), 1,4 (3H, s), 2,6 (2H, m), 4,9 (1H, m), 5,5 (1H, t, *J*=5,7), 7,5 (1H, td, *J*=1,1; 8,0), 7,6 (1H, td, *J*=1,3; 8,3), 8,04 (1H, d, *J*=7,9), 8,09 (1H, dd, *J*=0,9; 7,8), 11,0 (H), 11,8 (H).

RMN ¹³C (acetona-deuterada): δ 17,7 (CH₃), 25,6 (CH₃), 29,9 (CH₂), 35,1 (CH), 121,2 (CH), 125,0 (CH), 127,7 (CH), 130,6 (CH), 133,5 (C), 134,8 (CH), 135,6 (C), 136,8 (C), 152,2 (C=N), 153,7 (C=N), 182,0 (C=O).

3.9.7. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico.

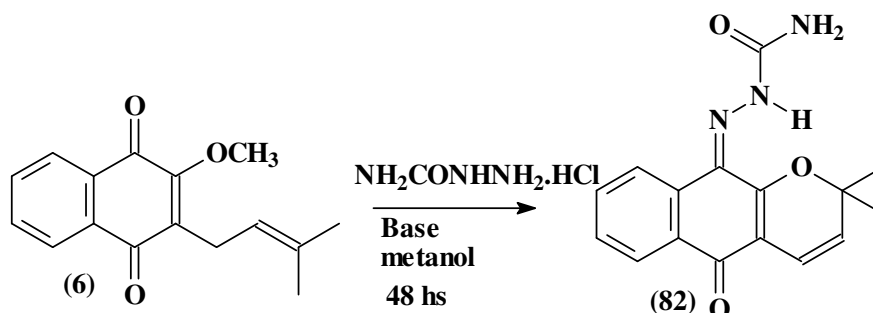


Figura 80: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 223 mg (2 mmol) de cloridrato de semicarbazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO_4 , e 10 mL de uma solução 5% de metóxido de sódio em metanol (5g de metóxido de sódio em 10 mL de metanol), a reação permaneceu sob agitação magnética por 48 horas. Em seguida o solvente foi removido à pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano e água destilada e fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Em seguida o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 10-40% e em placa preparativa, obteve-se 15 mg (5 % de rendimento) de um sólido vermelho. Esta reação também foi repetida em refluxo, contudo o rendimento também foi baixo. Outra reação foi feita utilizando-se as mesmas quantidades mencionados acima substituindo a base por 5 mL de piridina, neste caso obteve-se após purificação 63 mg (21% de rendimento) do mesmo produto da reação com metóxido de sódio.

Caracterização:

p.f.= 195-197°.

IV: 3477-3446 (NH_2), 3286 (NH), 2971 (CH_3), 1579 (C=O), 1656 (C=O), 1621 (C=N), 779 (C=H aromático).

Massas: 281, 252 (100%), 237 (25%), 224 (15%), 168 (5%), 154 (10%).

RMN ^1H (piridina-deuterada): δ 1,4 (6H, s), 5,6 (1H, d, $J=9,8$), 7,0 (1H, d, $J=9,8$), 7,4 (1H, td, $J=7,9$), 7,6 (1H, td, $J=1,1; 7,9$), 7,9 (1H, d, $J=7,8$), 8,3 (1H, d, $J=7,8$), 14,1 (1H, s).

RMN ^{13}C (piridina-deuterada): δ 27,5 (CH_3), 27,5 (CH_3), 77,7 (C), 110,4 (C), 117,7 (CH), 122,8 (CH), 128,0 (CH), 128,4 (CH), 130,2 (C), 130,7 (C), 133,4 (CH), 134,6 (CH), 135,5 (C), 145,13 (C=N), 157,0 (C=O), 181,1 (C=O).

3.9.8. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).

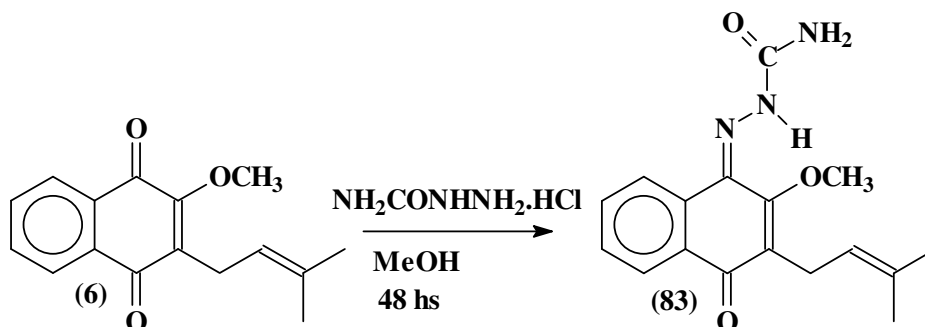


Figura 81: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 223 mg (2 mmol) de cloridrato de semicarbazida, 108 mg (2 mmol) de metóxido de sódio, 240 mg (2 mmol) de MgSO_4 e 10 mL de metanol, a reação permaneceu sob agitação magnética por 48 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Em seguida o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 20-40%. Obteve-se 60 mg (19% de rendimento) de um sólido laranja.

Caracterização:

p.f.= 130-132 ° C.

IV: 3556-3465 (NH_2), 3280 (NH), 2963-2931 (CH_3 e CH_2), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1645 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1531 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 780 ($\text{C}=\text{H}$ aromático).

Massas: 314 (M+1), 271 (60%), 255 (100%), 242 (75%), 226 (25%), 186 (60%).

RMN ^1H (DMSO): δ 1,6 (3H, s), 1,7 (3H, s), 3,2 (2H, d, $J=7,0$), 3,8 (3H, s), 5,0 (1H, m), 7,1 (2H, s), 7,5 (1H, td, $J=1,0$; 7,8), 7,6 (1H, td, $J=1,5$; 7,2), 7,9 (1H, dd, $J=1,0$; 7,8), 8,5 (1H, d, $J=7,5$), 10,6 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO): δ 17,8 (CH_3), 22,3 (CH_2), 25,4 (CH_3), 61,4 (CH_3), 121,2 (C), 124,3 (CH), 125,1 (CH), 128,6 ($\text{C}=\text{N}$), 128,7 (CH), 129,2 (C), 130,5 (CH), 131,1 (C), 132,3 (C), 134,0 (CH), 155,1 (C), 157,7 ($\text{C}=\text{O}$), 184,0 ($\text{C}=\text{O}$).

3.9.9. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) e 2,4-dinitro-fenil-hidrazina.

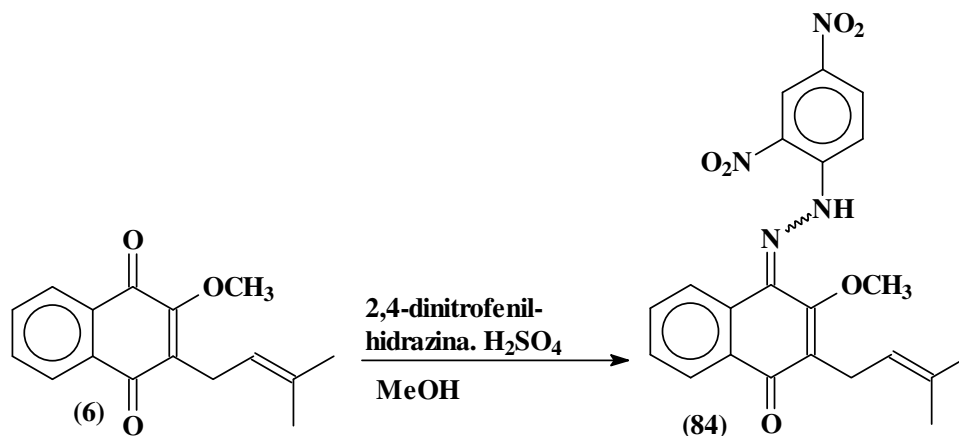


Figura 82: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 594 mg (2 mmol) de 2,4-dinitro-fenil-hidrazina.H₂SO₄, 240 mg (2 mmol) de MgSO₄ e 20 mL metanol, a reação permaneceu sob agitação magnética por 48 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 20-50%. Obteve-se 85 mg (18% de rendimento) de um sólido vermelho.

Caracterização:

p.f.= 198-200 °C.

IV: 3239 (N-H), 2964-2856 (CH₃ e CH₂), 1635 (C=O), 1616 (C-N), 1589 (NO₂), 1500 (C=C aromático), 835-779 (C-H aromático).

Massas: 268, 183 (100%), 167 (10%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,6 (3H, s), 1,8 (3H, s), 3,3 (2H, d, J=5,5), 3,9 (3H, s), 5,1 (1H, m), 7,5 (1H, t, J=6,8), 7,6 (1H, t, J=7,5), 8,1 (1H, d, J=7,4), 8,3 (1H, m), 8,4 (1H, m), 8,5 (1H, m), 9,1 (1H, s), 13,9 (H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 18,0 (CH₃), 20,6 (CH), 25,6 (CH₃), 62,1 (CH₃), 116,7 (C), 120,3 (CH), 122,8 (CH), 123,6 (CH), 126,3 (CH), 129,6 (CH), 129,9 (CH), 129,9 (C), 131,3 (C=N), 132,4 (C), 132,9 (CH₂), 133,5 (C), 133,6 (C), 135,1 (CH), 139,6 (C), 144,0 (C), 157,0 (C), 184,5 (C=O).

3.9.10. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina em meio básico.

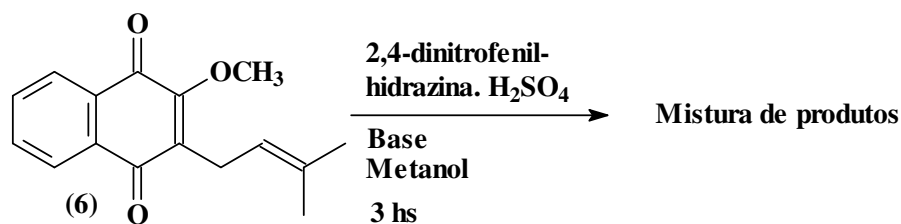


Figura 83: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina em meio básico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1, mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 594 mg (2 mmol) de 2,4-dinitro-fenil-hidrazina. H_2SO_4 , 240 mg (2 mmol) de MgSO_4 e 20 mL de uma solução 5% de metóxido de sódio em metanol (1 g de metóxido de sódio em 20 mL de metanol), a reação permaneceu sob agitação magnética por 3 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 5-50%, contudo após purificação nenhuma das frações isoladas confirmou a presença dos produtos esperados. Esta reação foi repetida utilizando-se as mesmas quantidades mencionadas acima trocando-se o metóxido de sódio por piridina, contudo o resultado também não foi positivo.

3.9.11. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiossemicarbazida.

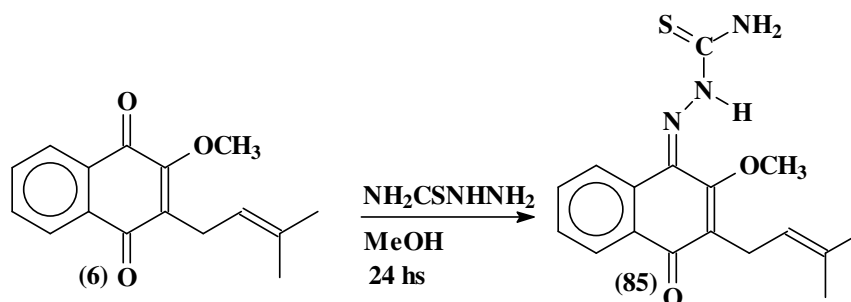


Figura 84: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiossemicarbazida.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 219 mg (2 mmol) de tiossemicarbazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO_4 e 10 mL metanol, a reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 20-40%, obteve-se 72 mg (21 % de rendimento) de um sólido laranja.

Caracterização:

p.f.= 136-138 °C.

IV: 3423-3299 (NH₂), 3156 (NH), 2964-2923 (CH₃ e CH₂), 1639 (C=O), 1639 (C=N), 1521 (C=C aromático), 1108 (C=S), 777 (C=H aromático).

Massas: 288 (5%), 268 (40%), 254 (20%), 225 (20%), 197 (5%)

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,6 (3H, d, 1,0), 1,7 (3H, s), 3,3 (2H, d, 7,0), 3,8 (3H, s), 5,1 (1H, m), 7,5 (2H, m), 8,0 (1H, m), 8,1 (1H, m), 11,7 (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 17,8 (CH₃), 20,6 (CH₂), 25,6 (CH₃), 61,7 (CH₃), 120,1 (C), 123,1 (CH), 126,4 (CH), 129,5 (CH₂), 130,1 (C), 131,5 (C), 132,4 (C), 133,1 (C), 133,3 (CH), 133,6 (CH), 157,3 (C), 179,5 (C=S), 184,5 (C=O).

3.9.12. Teantativa de reação do 2-metóxi-lapachol (6) com tiosemicarbazida em meio básico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 219 mg (2 mmol) de tiosemicarbazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO₄ e 10 mL de uma solução 5% de metóxido de sódio em metanol (0,5 g de metóxido de sódio em 10 mL de metanol), a reação permaneceu sob agitação magnética por 24 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A reação apresentou um escurecimento e após a purificação nenhuma fração foi caracterizada com sucesso.

3.9.13. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.

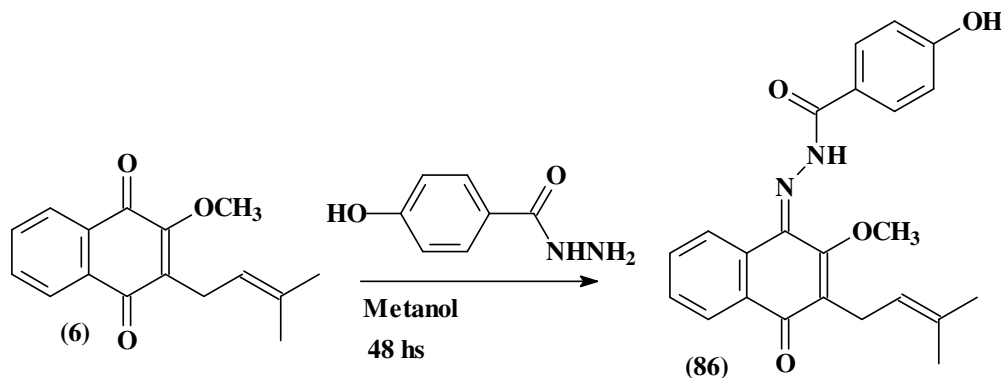
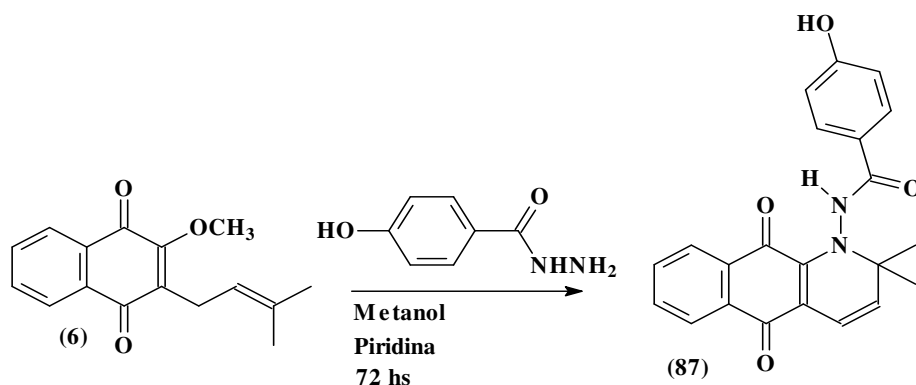


Figura 85: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 304 mg (2 mmol) de 4-hidróxi-benzo-hidrazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO₄ e 30 mL metanol, a reação permaneceu sob agitação magnética por 48 horas. Em seguida fez-se filtração em funil de büchner para retirar o excesso de hidrazida que não reagiu, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano e água e fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 30-40%, obteve-se 17 mg (4% de rendimento) de um sólido laranja.

Caracterização:**p.f.**= 215-218 °C.**IV:** 3430 (NH, OH), 2971-2929 (CH₃ e CH₂), 1639 (C=N), 1606 (C=O), 1517 (C=C aromático), 760 (C=H aromático).**Massas:** 281, 255 (100%), 240 (90%), 225 (50%), 195 (20%).**RMN ¹H (piridina-deuterada):** δ 1,6 (3H, s), 1,7 (3H, s), 3,4 (2H, d, *J*=6,7), 3,8 (3H, s), 5,3 (1H, m), 7,3 (2H, d, *J*=8,6), 7,4 (1H, td, *J*=1,0; 8,1), 7,5 (1H, td, *J*=1,4; 8,1), 8,3 (1H, d, *J*=7,8), 8,3 (2H, d, *J*=8,6), 8,7 (1H, d, *J*=7,6), 12,7 (1H, s).**RMN ¹³C (piridina-deuterada):** δ 18,4 (CH₃), 23,7 (CH₂), 26,1 (CH₃), 62,2 (CH₃), 117,1 (C), 117,1 (CH), 117,1 (CH), 122,1 (CH), 124,4 (C), 125,2 (CH), 126,6 (CH), 129,8 (CH), 131,0 (C), 131,2 (CH), 131,2 (CH), 132,9 (C), 133,1 (CH), 133,4 (C), 135,5 (C=N), 158,3 (C), 163,8 (C=O), 163,8 (C), 185,3 (C=O).**3.9.14. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida em meio básico.****Figura 86:** Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida em meio básico.

Num balão de 50 mL adicionou-se 256 mg (1 mmol) de 2-metóxi-lapachol (6), 304 mg (2 mmol) de 4-hidróxi-benzo-hidrazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO₄, 30 mL metanol e 5 mL de piridina, a reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Observou-se por c.c.f. a formação de dois produtos. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 30-50%, e cromatografia em camada delgada tendo como eluente acetona/hexano 30%. Obteve-se 68 mg (18 de rendimento %) do produto majoritário (sólido roxo) e 10 mg de um outro sólido violeta, sendo que este último embora tivesse aparência de um produto puro não foi bem caracterizado.

Caracterização:**p.f.**= 210-212 °C.

IV: 3344-3197 (NH, OH), 2994 (CH₃), 1679 (C=N), 1654 (C=O), 1540 (C=C aromático), 779 (C=H aromático).

Massas: 281, 252, 237 (100%), 208 (10%).

RMN ¹H (piridina-deuterada): δ 1,4 (3H, s), 1,5 (3H, s), 5,6 (1H, d, J=9,8), 7,0 (1H, d, J=9,7), 7,2 (2H, d, J=8,4), 7,4 (1H, t, J=7,4), 7,5 (1H, t, J=7,3), 7,9 (1H, d, J=7,4), 8,1 (1H, d, J=7,5), 8,3 (2H, d, J=8,4), 12,1 (1H, s).

RMN ¹³C (piridina-deuterada): δ 28,7 (CH₃), 27,1 (CH₃), 62,5 (C), 115,1 (C), 116,2 (CH), 116,2 (CH), 124,7 (C), 125,6 (CH), 126,2 (CH), 130,7 (CH), 130,8 (CH), 130,8 (CH), 132,5 (CH), 132,6 (C), 133,4 (C), 133,7 (CH), 145,7 (C), 162,7 (C), 169,0 (C=O), 177,6 (CH), 179,9 (C=O), 181,3 (C=O).

3.9.15. Reação do lapachol (3) com cloridrato de semicarbazida.

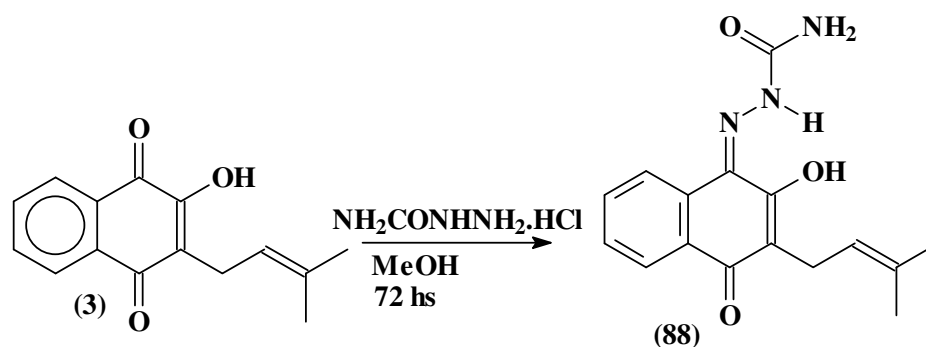


Figura 87: Reação do lapachol (3) com cloridrato de semicarbazida.

Num balão de 50 mL adicionou-se 242 mg (1 mmol) de lapachol (3), 223 mg (2 mmol) de cloridrato de semicarbazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO₄ e 10 mL de uma solução 5% de metóxido de sódio em metanol (0,5 g de metóxido de sódio em 10 mL de metanol), a reação permaneceu sob agitação magnética por 72 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 10-50%. Obteve-se 127 mg (42 % de rendimento) de um sólido laranja. Esta reação foi repetida nas mesmas condições mencionadas acima com exceção do metóxido de sódio, foi confirmado que o produto formado era o mesmo da reação em meio básico.

Caracterização:
p.f.= 192-194 °C.

IV: 3479-3124 (NH, OH), 2948-2856 (CH₃ e CH₂), 1689-1594 (C=N e C=O), 1575 (C=C aromático), 773 (C=H aromático).

Massas: 283 (15%), 282 (50%), 267 (10%), 239 (100%), 211 (15%), 196 (15%).

RMN ¹H (DMSO): δ 1,6 (3H, s), 1,7 (3H, s), 3,2 (2H, d, *J*=6,5), 5,0 (1H, m), 7,2 (OH), 7,4 (2H, m), 7,9 (1H, d, *J*=6,8), 8,4 (1H, d, *J*= 6,8), 14,3 (1H, s).

RMN ¹³C (DMSO): δ 17,9 (CH₃), 21,2 (CH₂), 25,6 (CH₃), 117,3 (C), 122,1 (CH), 123,5 (CH), 123,6 (CH), 126,3 (CH), 128,2 (C), 129,2 (C), 129,8 (C), 131,2 (CH), 131,6 (C=N), 155,6 (C), 162,8 (C=O), 180,9 (C=O).

3.9.16. Reação do lapachol (3) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.

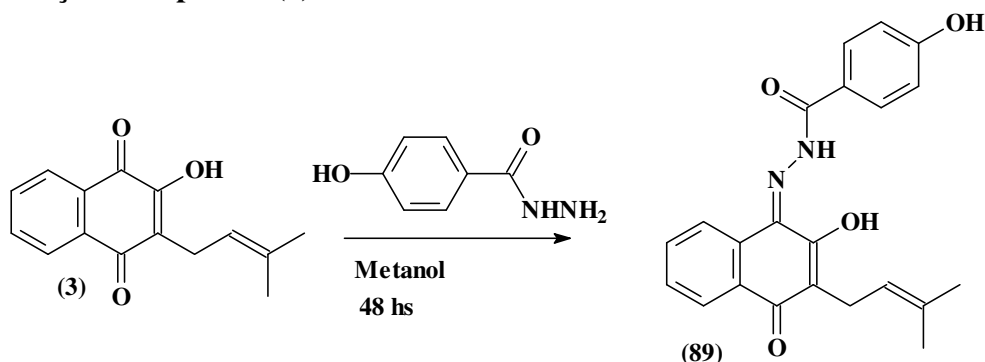


Figura 88: Reação do lapachol (3) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.

Num balão de 50 mL adicionou-se 242 mg (1 mmol) de lapachol (3), 304 mg (2 mmol) de 4-hidróxi-benzo-hidrazida, 240 mg (2 mmol) de MgSO₄ e 30 mL metanol, a reação permaneceu sob agitação magnética por 48 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e fez-se extração com diclorometano e água, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e fez-se filtração em funil simples. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi feita em coluna de sílica gel com hexano/acetato 40-70%. Obteve-se 54 mg (14 % de rendimento) de um sólido amarelo-alanjado. Esta foi repetida utilizando-se solução 5% de metóxido de sódio em metanol, foi confirmado através da caracterização que o produto obtido foi o mesmo da reação anterior.

Caracterização:

p.f.= 160 e 162 °C.

IV: 3403-3257 (NH, OH), 2925-2852 (CH₃ e CH₂), 1664-1604 (C=N e C=O), 1596 (C=C aromático), 846-773 (C=H aromático).

Massas: 309, 283, 267, 227 (100%), 209 (10%), 199 (10%), 181 (10%).

RMN ¹H (DMSO): δ 1,6 (3H, s), 1,7 (3H, s), 3,2 (2H, d, *J*=6,2), 5,0 (1H, m), 6,9 (2H, d, *J*=8,8), 7,5 (2H, m), 7,8 (2H, d, *J*=8,7), 8,0 (1H, dd, *J*=1,0; 7,7), 8,2 (1H, dd, *J*=1,0; 7,6), 10,4 (OH), 16,1 (1H, s).

RMN ^{13}C (DMSO): δ 18,4 (CH_3), 21,6 (CH_2), 25,9 (CH_3), 116,3 (C), 117,9 (CH), 122,7 (CH), 123,0 (C), 123,6 (CH), 124,5 (CH), 127,6 (CH), 129,4 (CH), 130,5 (C), 130,7 (C), 131,6 (CH), 131,6 (CH), 132,1 (C), 134,4 (C=N), 162,4 (C), 164,2 (C), 165,0 (C=O), 181,1 (C=O).

3.10. Resumo das reações.

3.10.1. Reações com organometálicos.

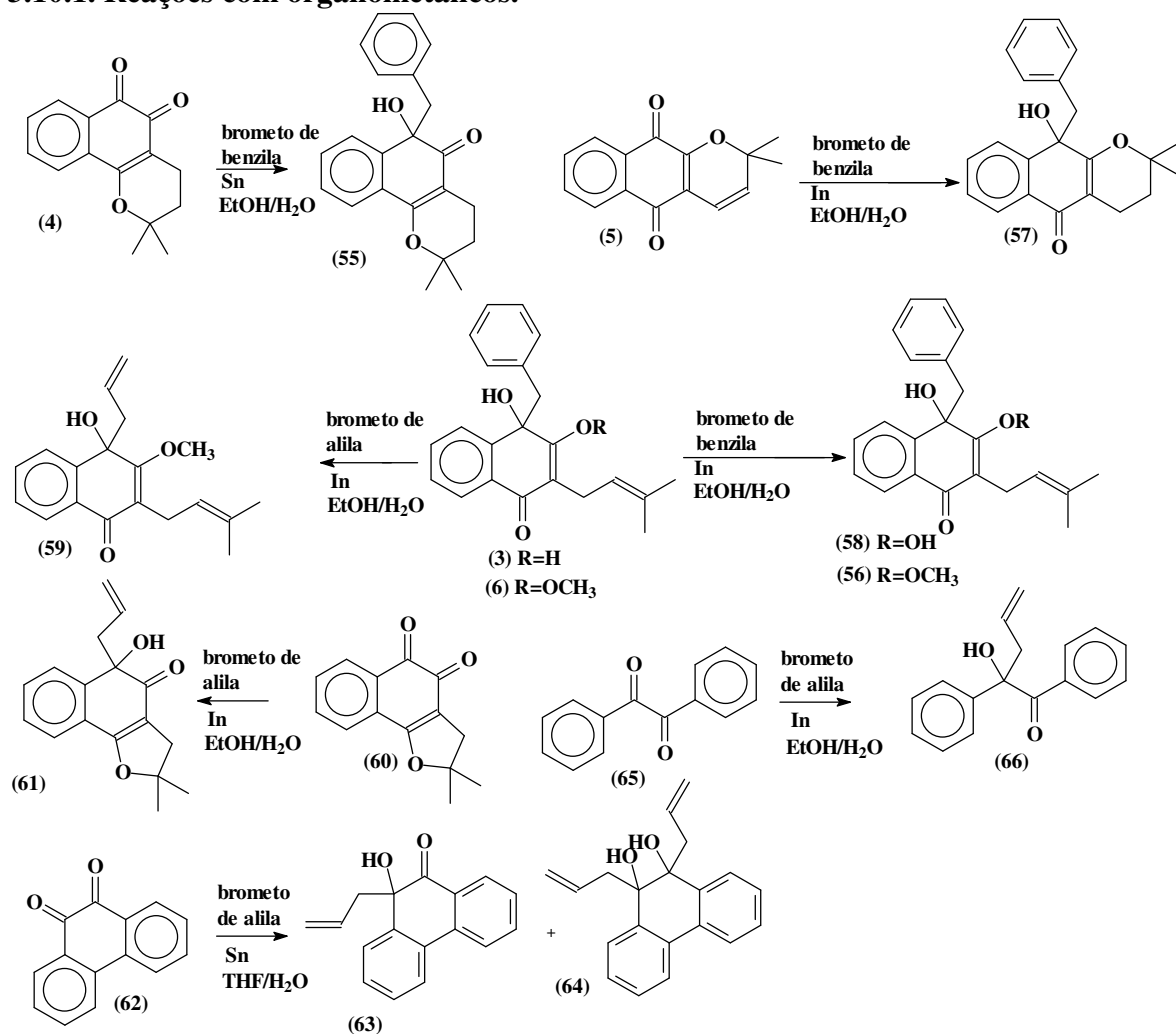


Figura 89: Reações com organometálicos.

3.10.2. Reações com trifenilfosfina e iodo.

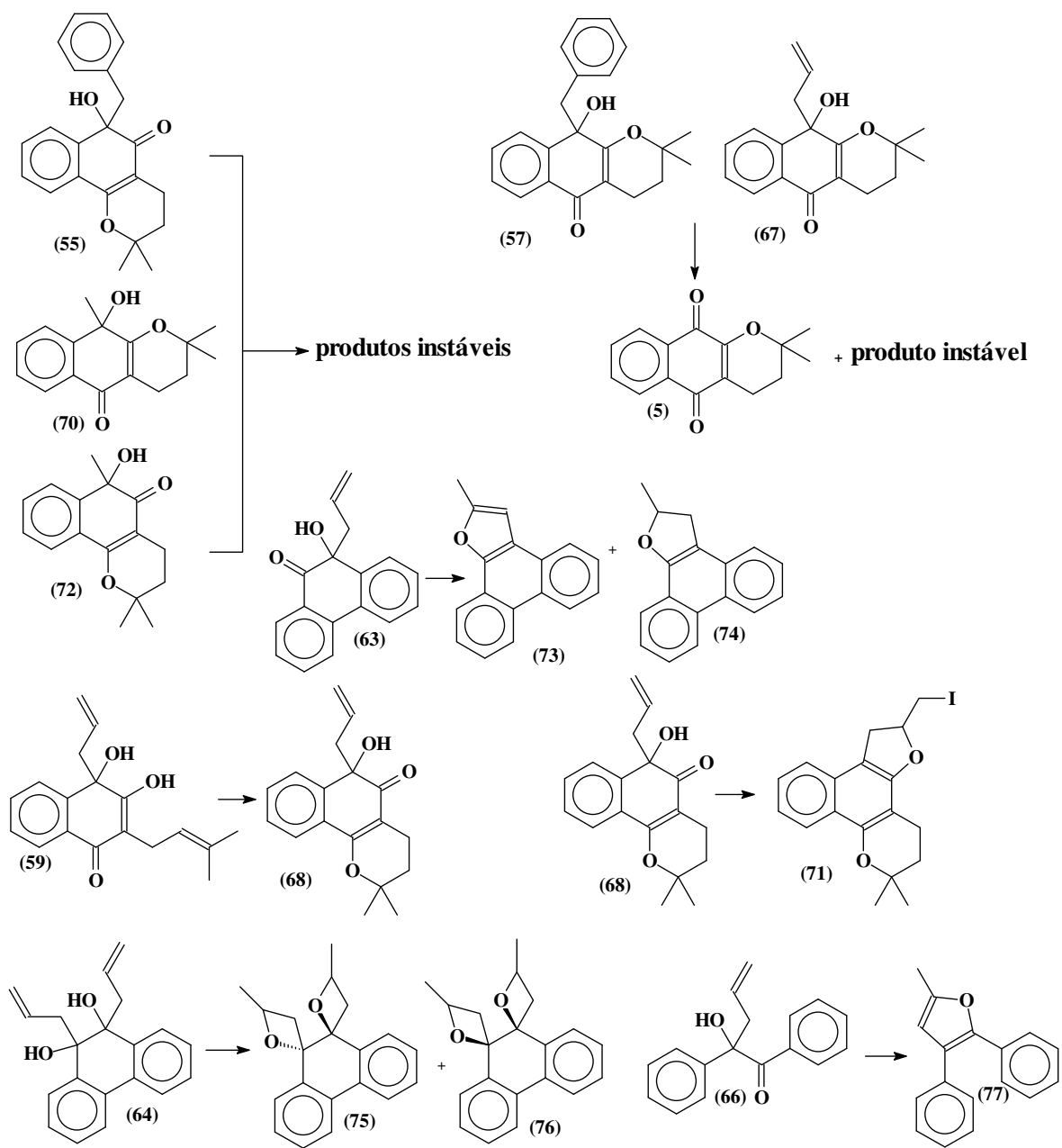


Figura 90: Reações com trifenilfosfina e iodo.

3.10.3. Reações da β -lapachona e α -lapachona com cloridrato de hidroxilamina.

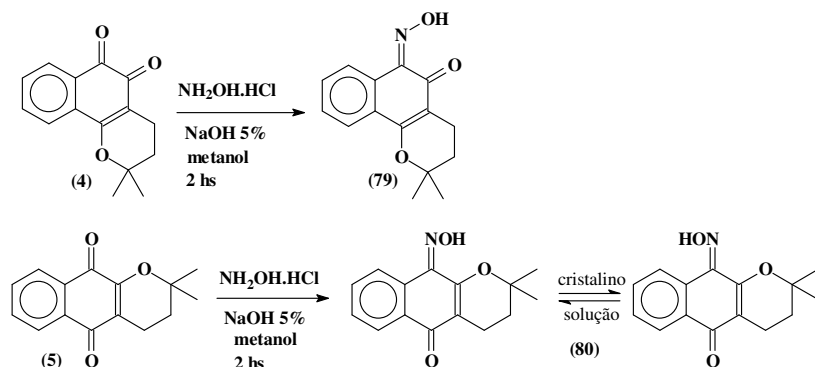


Figura 91: Reações da β -lapachona e α -lapachona com cloridrato de hidroxilamina.

3.10.4. Reações do 2-metóxi-lapachol com compostos nitrogenados.

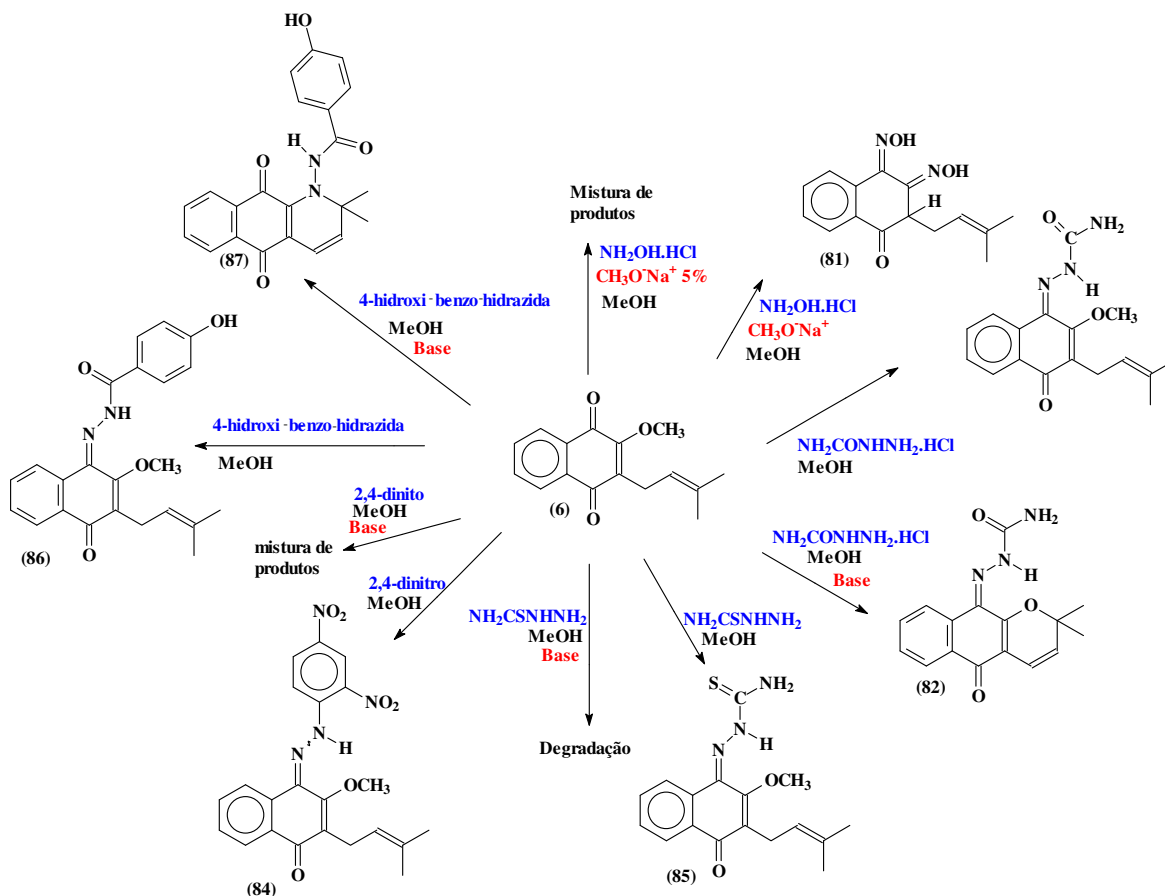


Figura 92: Reações do 2-metóxi-lapachol com compostos nitrogenados.

3.10.5. Reações do lapachol e compostos nitrogenados com excesso de base e sem base.

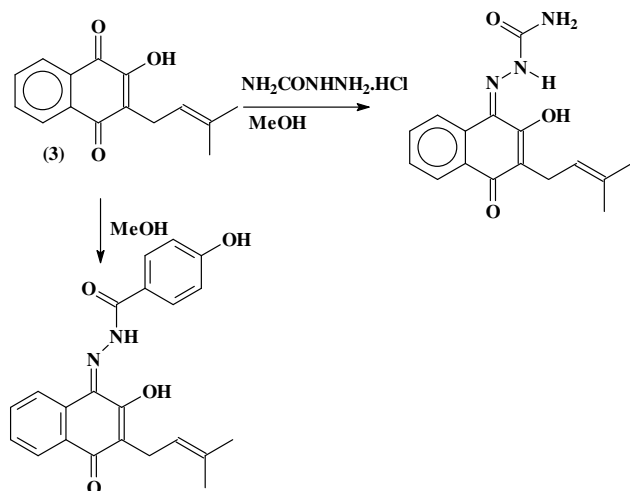


Figura 93: Reações do lapachol e compostos nitrogenados com excesso de base e sem base.

3.11. Parte biológica.

Os compostos mostrados na **Figura 94**, foram testados em formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* e os compostos da **Figura 95** foram testados em cepas de *Plasmodium falciparum*.

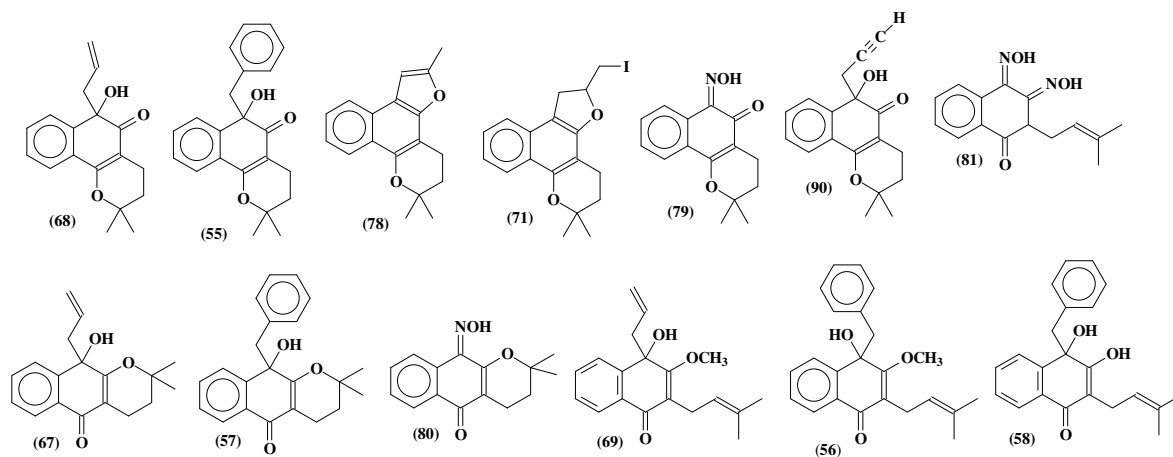


Figura 94: Compostos testados em *T. cruzi*.

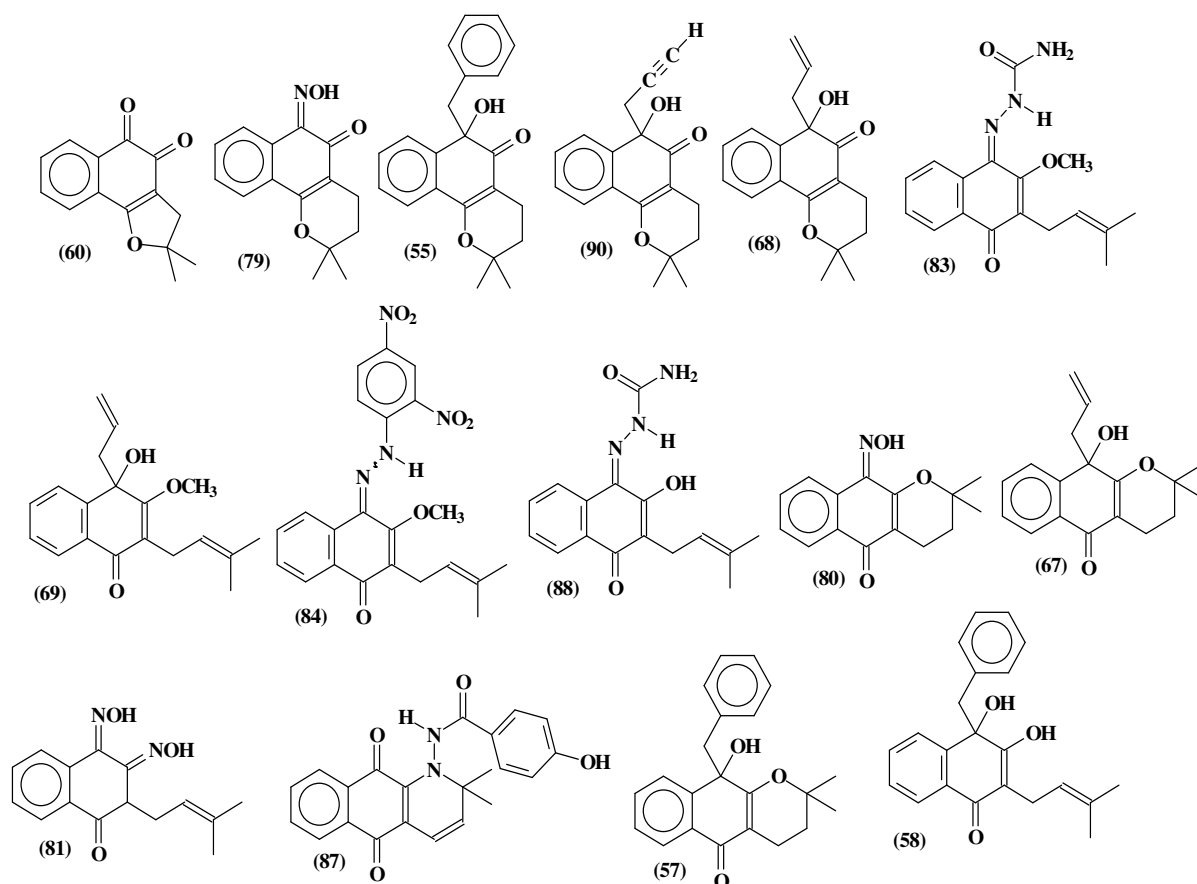


Figura 95: Compostos testados em *Plasmodium falciparum*.

3.11.1. Testes em *Trypanosoma cruzi*.

Os ensaios foram realizados tratando-se a forma tripomastigota sanguínea (5% do parasita) por 24 h à temperatura de 4°C. As amostras foram solubilizadas em DMSO.

3.11.2. Testes em *Plasmodium falciparum*.

Os testes de proliferação foram realizados utilizando-se a cepa de *Plasmodium falciparum* clone W2 (cloroquina-resistente, mefloquina-sensível) após 24 horas de incubação parasitodrogas foram adicionados ao meio de cultura 25 µL/ poço de [3H]-hipoxantina a [0,5 µCi/poço], e incubados por um período de 24 horas a 37 °C. As placas foram congeladas por 6-18 horas e após este período descongeladas e as células foram colhidas em capilares de vidro, onde as amostras foram colocadas em bolsas e emergidas em cintilação de fluxo, por emissão radioativa de 1205 betaplate. As amostras foram solubilizadas em DMSO, e a concentração deste no meio foi feita por diluições: 15µL da amostra em DMSO puro para 750µL de meio. Os ensaios foram feitos em células sanguíneas infectadas com 5% do parasito.

4.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Obtenção e caracterização do lapachol (3), β -lapachona (4) e 2-metoxi-lapachol (6).

4.1.1 Extração do lapachol (3) (2-hidroxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)-1,4-naftoquinona).

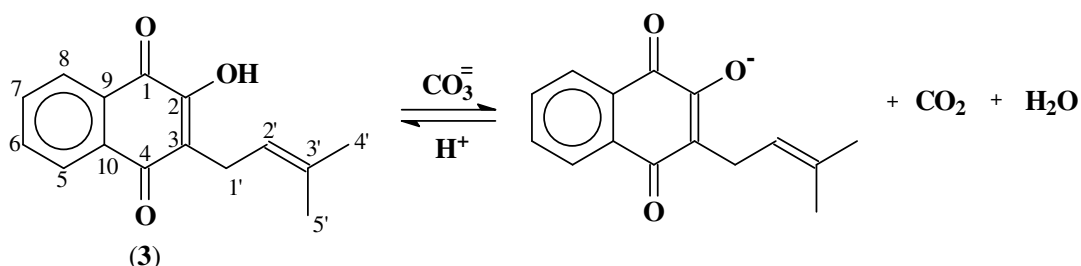


Figura 96: lapachol (3) e o seu ânion.

A extração baseia-se na considerável acidez do lapachol ($pK_a \approx 6,2$). (OSSOWSKI *et al.*, 2008). Quando a solução de carbonato foi adicionada sobre a madeira moída, imediatamente observou-se o aparecimento de uma coloração roxa. O hidrogênio ácido (do grupo OH) do lapachol (3) é facilmente perdido em presença de base, formando um ânion deslocalizado. Em seguida, quando se adiciona o ácido sulfúrico diluído, ocorre a neutralização do ânion, dando origem a um precipitado de coloração amarela na solução (formação do lapachol) e ao aparecimento de espuma devido à liberação de CO_2 .

Após a filtração, toda a fase aquosa foi descartada. O material sólido foi solubilizado a quente em acetato de etila e filtrado a vácuo, sendo a fase sólida (impurezas escuras) descartada. Em seguida a solução filtrada foi resfriada em banho de gelo e submetida a uma nova filtração a vácuo: grande quantidade de lapachol (3) ficou retida no papel de filtro. Este processo foi repetido várias vezes; posteriormente fez-se a recristalização do material de etanol, quando foi possível obter o lapachol (3) puro (cristais amarelos, p.f. 141-143 °C).

OBS: Usou-se carbonato em vez de hidróxido de sódio, porque com esta última ocorre a extração de outros constituintes do pó da madeira, como por exemplo taninos.

Dados espectroscópicos do lapachol (3):

IV: 3351-2967 (OH), 2914-2853 (CH_2 e CH_3), 1642 (C=O), 1589 (C=C aromático), 791-724 (CH de aromático), **pág. 139 – anexo.**

Massas: 243 (15%) M+1, 227 (100%), 199 (10%), 214 (5%), 159 (10%), 171 (10%), 227 (100%), 209 (5%), 181 (10%), **pág. 140 – anexo.**

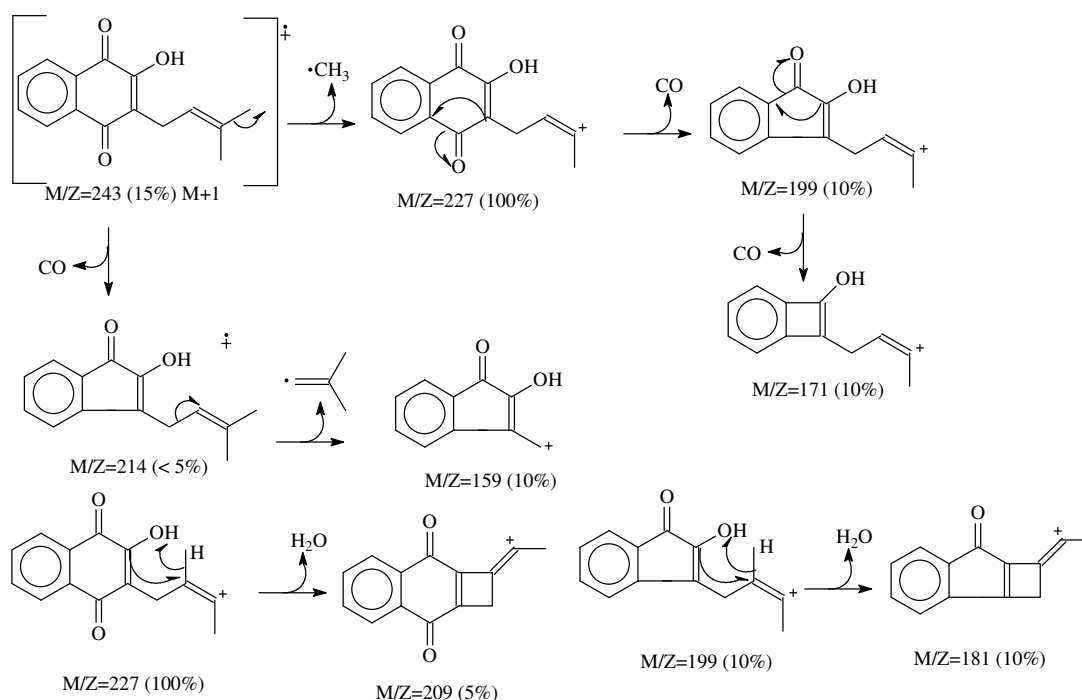


Tabela 6: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do lapachol (**3**) em clorofórmio deuterado, **pág. 141 e 142 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	181,6	-
2	152,6	-
3	123,4	-
4	184,5	-
5	126,6	8,1 (1H) / dd / 7,4; 1,4
6	134,7	7,6 (1H) / td / 7,4; 1,1
7	132,7	7,7 (1H) / td / 7,4; 1,3
8	159,9	8,0 (1H) / dd / 7,7; 1,1
9	129,3	-
10	132,7	-
1'	22,5	3,2 (1H) / d / 7,3
2'	119,6	5,1 (1H) / m /
3'	133,7	-
4'	25,7	1,6 (3H) / s /
5'	17,8	1,7 (3H) / s /
OH	-	7,3 / s /

Obs: As figuras seguintes, tem numeração inferior a última (96), porque elas já estão presentes na parte experimental, elas aparecem novamente na discussão dos resultados afim de facilitar a visualização de cada reação.

4.1.2. β -Lapachona (4) (2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona).

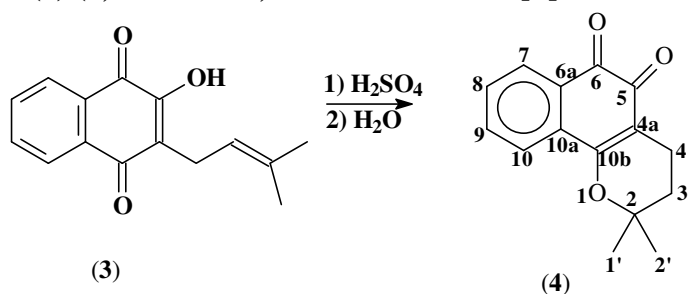


Figura 50: Síntese da β -lapachona (4).

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

Na síntese da β -lapachona (4), quando adiciona-se o ácido sulfúrico ao lapachol (3), imediatamente observa-se o aparecimento de uma coloração vermelha intensa, que indica que a β -lapachona está sendo formada.

Dados espectroscópicos:

IV: 2975-2928 (CH_2 e CH_3), 1639 e 1596 ($\text{C}=\text{O}$), 1565 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1224 ($\text{C}-\text{O}$), 895 (CH de aromático), **pág. 143 – anexo.**

Massas: 242 (100%), 227 (10%), 214 (40%), 199 (20%), 158 (40%), 159 (100%), 181 (20%), **pág. 144 – anexo.**

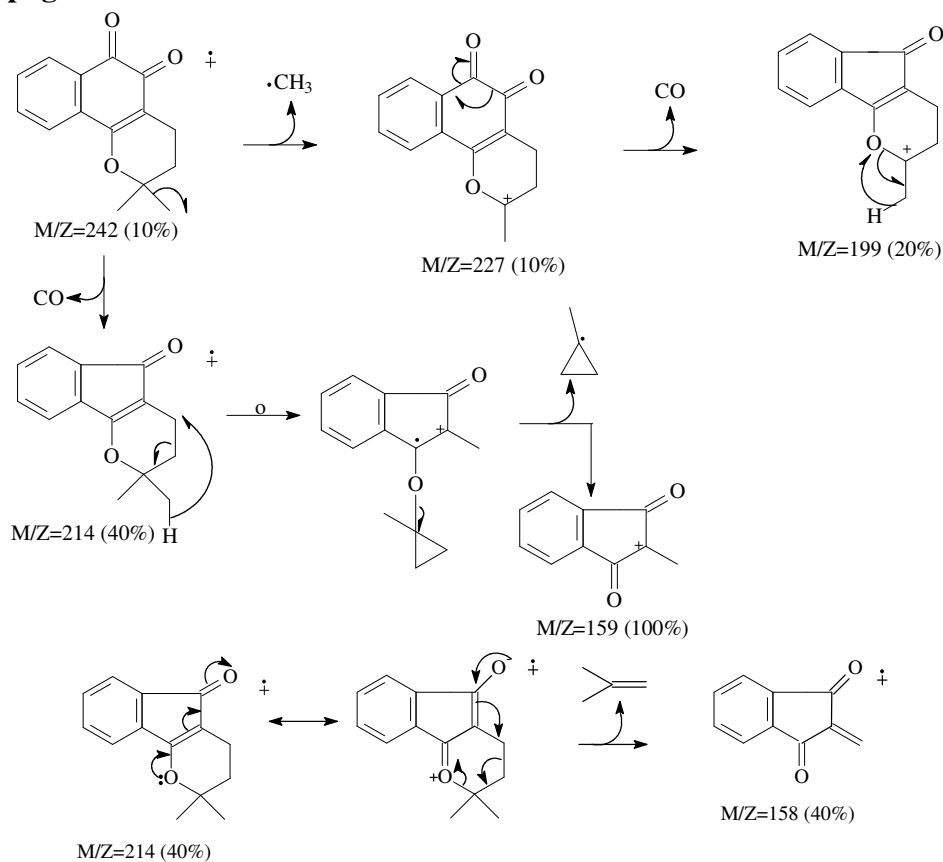


Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da β -lapachona (**4**) em clorofórmio deuterado, **pág. 145 e 146 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	79,1	-
3	31,4	1,8 (2H) / t / 6,7
4	16,0	2,5 (2H) / t / 6,7
4a	112,5	-
5	178,4	-
6	179,7	-
6a	132,4	-
7	134,7	8,0 (1H) / dd / 7,4; 1,4
8	130,5	7,5 (1H) / td / 7,4; 1,1
9	128,4	7,6 (1H) / td / 7,4; 1,3
10	123,9	7,8 (1H) / dd / 7,7; 1,1
10a	129,9	-
10b	161,9	-
1'	26,6	1,4 (3H) / s /
2'	26,6	1,4 (3H) / s /

4.1.3. 2-Metóxi-lapachol (2-metóxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona).

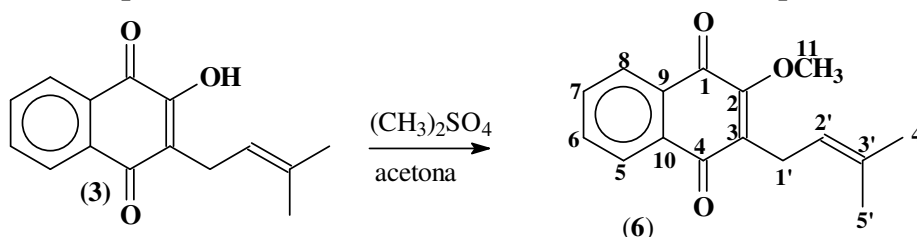


Figura 51: Síntese do 2-metóxi-lapachol (**6**).

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

A reação de síntese do 2-metóxi-lapachol (**6**) apresentou um excelente rendimento e poucas impurezas estavam presentes ao final do processo. Através do espectro de IV, foi confirmado que a banda de OH, havia desaparecido, o que indica que a metilação foi obtida com sucesso. O ponto de fusão deste composto foi de 47-49° C. (Obs.: a rigor, o nome derivado de *lapachol* para **6** deve ser 2-*O*-metil-lapachol e não 2-*metóxi*-lapachol que, entretanto, é usado na literatura (CÂMARA *et al.*, 2001), além de ser mais evocativo.

Dados espectroscópicos do 2-metóxi-lapachol (**6**):

IV: 2937-2913 (CH_2 e CH_3), 1670 e 1607 ($\text{C}=\text{O}$), 1262 ($\text{C}-\text{O}$), 850 (CH de aromático), **pág. 147 – anexo.**

Massas: 257 (100%) $\text{M}+1$, 241 (10%), 226 (10%), 213 (20%), 185 (10%), 157 (5%), 129 (5%), **pág. 148 – anexo.**

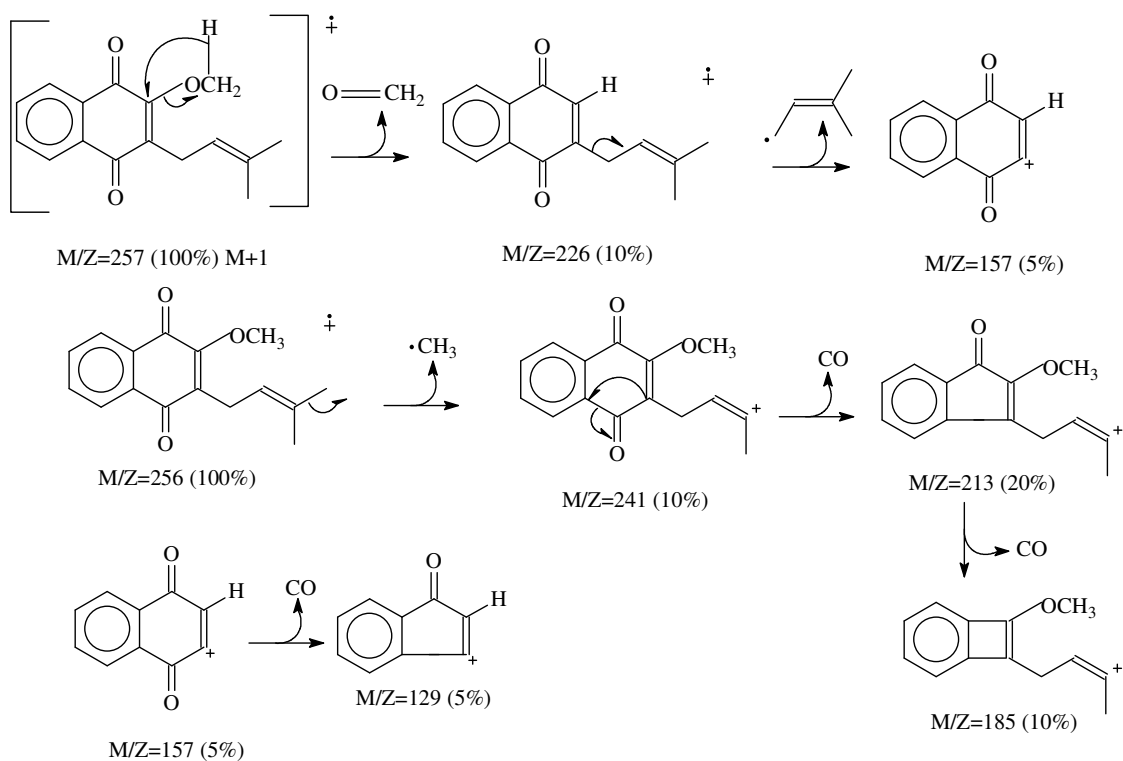


Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do 2-metóxi-lapachol (**6**) em CDCl_3 , **pág. 149 e 150 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	181,7	-
2	157,3	-
3	133,6	-
4	185,2	-
5	126,1	8,0 (1H) / m /
6	133,6	7,6 (1H) / m /
7	133,1	7,6 (1H) / m /
8	126,0	8,0 (1H) / m /
9	131,9	-
10	131,4	-
11	61,1	4,1 (3H) / s /
1'	25,7	3,2 (2H) / d / 7,3
2'	120,0	5,1 (1H) / m /
3'	134,5	-
4'	22,9	1,6 (3H) / s /
5'	17,8	1,7 (3H) / s /

4.2. Reações com nucleófilos de carbono.

4.2.1. Reação da β -lapachona com brometo de benzila e estanho: produto 55 (6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona).

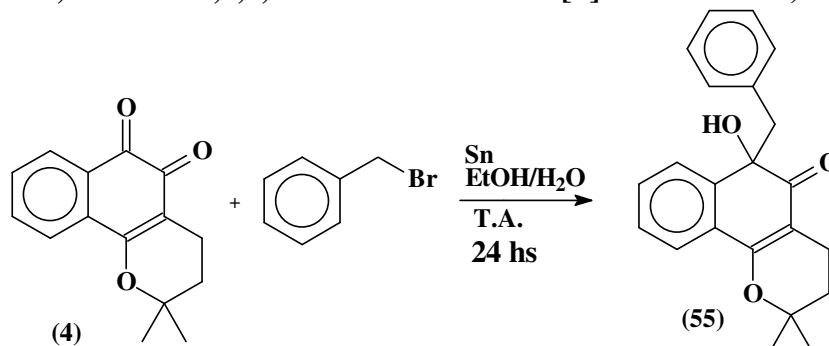


Figura 52: Reação da β -lapachona (4) com brometo de benzila e estanho.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

Este composto havia sido sintetizado por nós anteriormente através de reação de Grignard, bem como os compostos 56 e 57 (SILVA A. R., 2004), porém com rendimento muito baixo, apenas 34%, e muitos subprodutos presentes na reação, que dificultavam a purificação, e também não foi possível caracterizá-los pois estavam todos com contaminantes. Por isso resolveu-se fazer a síntese do mesmo através de reação em meio aquoso que é menos demorada e, praticamente, ocorreu a formação de apenas um produto majoritário, com rendimento de 66%; um sólido laranja claro com ponto de fusão 102-105 °C. Os outros produtos não chegaram a ser caracterizados por haviam apenas traços dos mesmos. Durante o curso da reação observou que a coloração laranja da β -lapachona (4) foi aos poucos desaparecendo, ao final da reação a mesma apresentou um aspecto branco leitoso.

Esta reação também poderia ter sido feita utilizando o metal índio.

Dados espectroscópicos do composto 55:

IV: 3390-3070 (OH), 2974-2843 (CH₂ e CH₃), 1606 (C=O), 1568 (C=C aromático), 1238 (C-O), 886 (CH de aromático), **pág. 151 – anexo.**

Massas: 316 (10%), 301 (5%), 273 (10%), 243 (100%), 187 (70%), 159 (50%), **pág. 152 – anexo.**

O pico do íon molecular que seria $m/z = 334$, não apareceu no espectro, porém o fragmento presente $m/z = 316$ indica a perda de água através da desidratação do íon molecular.

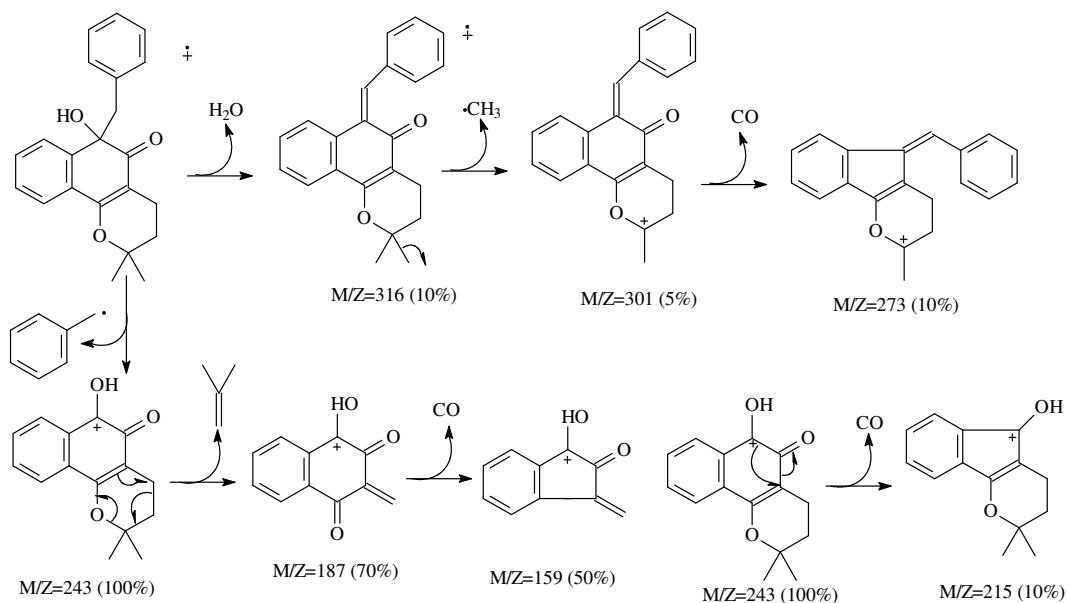


Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do composto **55** em CDCl_3 , **pág. 153 a 154 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	76,1	-
3	30,6	1,6 (2H) / m /
4	14,6	2,5 (1H) / dt / 6,1; 16,8 2,1 (1H) / dt / 7,4; 16,8
4a	105,9	-
5	199,5	-
6	75,5	-
6a	134,1	-
7	124,7	7,6 (1H), m
8	129,1	7,4 (1H) / td / 2,0; 7,0
9	126,5	7,3 (1H) / td / 2,0; 7,0
10	121,9	7,6 (1H) /m /
10a	140,5	-
10b	161,2	-
11	-	3,9 (OH)
12	53,4	3,0 (2H) / s /
12a	126,0	1,7 / s /
13	126,6	6,6 (1H) / dd / 1,9; 7,0
14	128,7	7,0 (1H) / m /
15	126,6	7,0 (1H) / m /
16	128,7	7,0(1H) / m /
17	125,8	6,6 (1H) / dd / 1,9; 7,2
1'	26,5	1,4 (3H) / s /
2'	24,8	1,1 (3H) / s /

4.2.2. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio: produto 56 (4-benzil-4-hidroxi-3-metóxi-2-(3-metil-but-2-en-1-il)naftalen-1(4H)-ona).

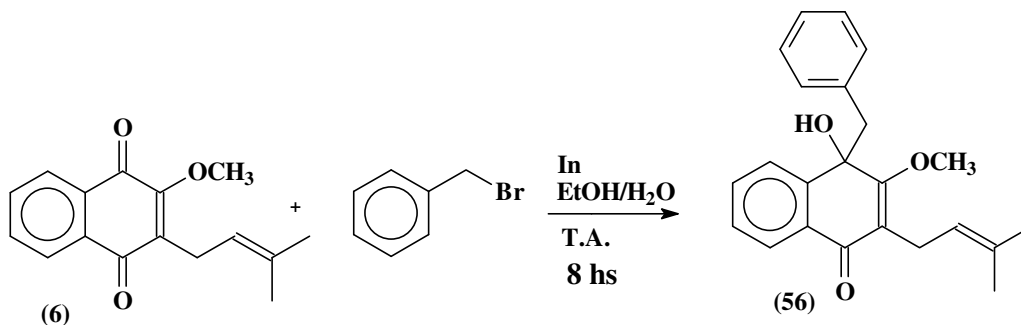


Figura 53: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com brometo de benzila e índio.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se o composto **56**, que só foi obtido quando o metal utilizado foi o índio; com estanho praticamente não houve formação de produto, não ocorreu nada durante a reação. No espectro de massas não foi possível observar o íon molecular.

Dados espectroscópicos do composto 56:

IV: 3396 (OH), 2993-2854 (CH₂ e CH₃), 1630 (C=O), 1596 (C=C aromático), 1294 (C-O), 835 (CH de aromático), **pág. 155 – anexo.**

Massas: 256(60%), 241 (100%), 213 (60%), 157 (25%), **pág. 156 – anexo.**

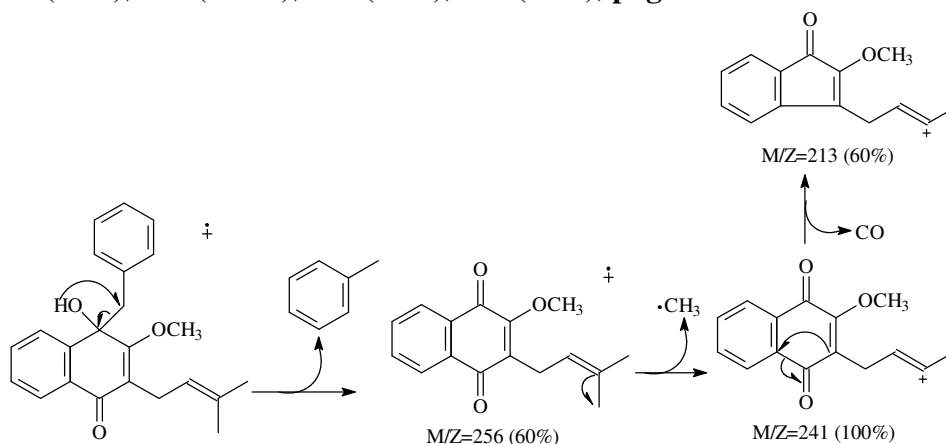


Tabela 10: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz), do composto **56** em CDCl₃, **pág. 157 a 158 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	185,0	-
2	123,5	-
3	169,2	-
4	75,4	-
5	126,7	7,7 (1H) / dd / 8,0

6	132,2	7,6 (1H) / td / 2,0; 8,0)
7	127,9	7,3 (1H) / td / 2,0; 8,0)
8	125,4	7,8 (1H) / dd / 2,0; 6,0)
9	134,3	-
10	142,7	-
11	61,9	4,1 (3H) / s /
12	50,1	3,1 (1H) / d / 12,0 3,3 (1H) / d / 12,0
13	130,4	-
14	129,8	6,4 (1H) / dd / 2,0 ; 8,0
15	127,4	6,9 (1H) / m /
16'	125,7	7,0 (1H) / m /
17	127,4	7,0 (1H) / m /
18	129,8	6,5 (1H) / dd / 8,0
1'	22,8	3,0 (2H) / m /
2'	121,9	4,9 (1H) / m /
3'	131,7	-
4'	25,5	1,6 (3H) / d /
5'	17,9	1,7 (3H) / d /
OH	-	2,8

4.2.3. Reação da α -lapachona (5) com brometo de benzila e índio: Produto 57 (10-benzil-10-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona).

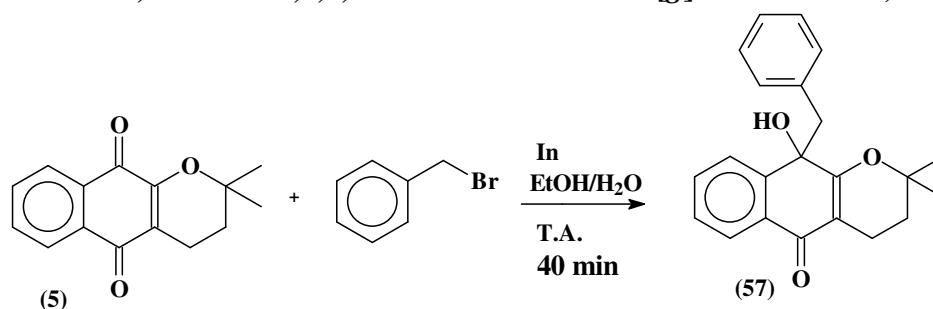


Figura 54: Reação da α -lapachona (5) com brometo de benzila e índio.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

Esta reação foi bem rápida e gerou o produto de adição à carbonila 10 com um rendimento de 71 %; ela também foi bem limpa, sem a formação de sub-produtos.

Dados espectroscópicos do composto 57:

IV: 3412-3064 (OH), 2977-2933 (CH₂ e CH₃), 1632 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1271 (C-O), 831 (CH de aromático), **pág. 159 – anexo.**

Massas: 334 (5%), 316 (5%), 301 (5%), 273 (5%), 243 (100%), 187 (85%), 159 (45%), 91 (55%), **pág. 160 – anexo.**

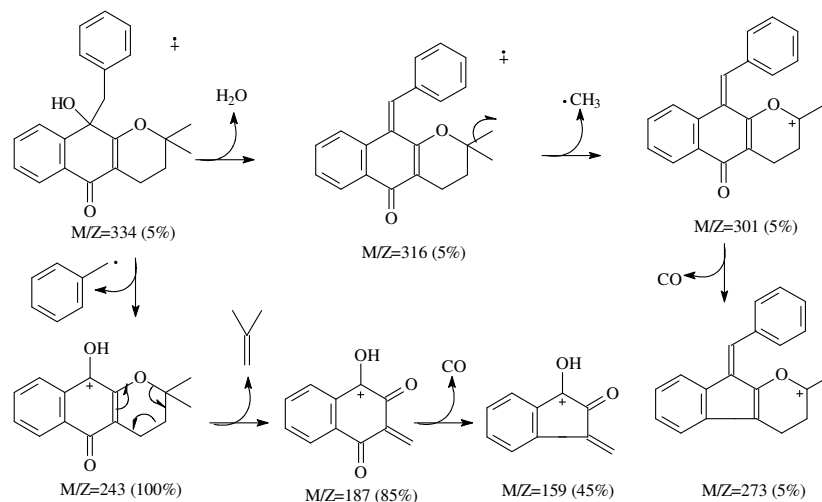


Tabela 11: Deslocamentos químicos de RMN 1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do composto **57** em $CDCl_3$, **pág. 161 a 162 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}C$ (ppm)	δ^1H (ppm) / mult. / J (Hz)
2	78,2	-
3	31,7	1,6 (2H) / m /
4	15,5	2,1 (1H) / m / 2,4 (2H) / m /
4a	109,9	-
5	183,3	-
5a	134,8	-
6	126,9	7,9 (1H) / dd / 2,0; 8,0
7	129,9	7,3 (1H) / td / 2,0; 8,0
8	131,8	7,5 (1H) / td / 2,0; 6,0
9	125,6	7,7 (1H) / dd / 2,0; 6,0
9a	142,3	-
10	72,8	-
10a	166,1	-
11	-	3,0 (1H) / s /
12	50,9	-
12a	130,3	-
13	129,6	6,5 (1H) / d / 6,0
14	127,5	7,0 (1H) / m /
15	125,5	7,0 (1H) / m /
16	127,9	7,0 (1H) / m /
17	129,6	6,5 / d / 6,0
1'	28,5	1,2 (3H) / s /
2'	24,7	1,4 (3H) / s /

4.2.4. Lapachol (3) com brometo de benzila e índio: produto 58 (4-benzil-3,4-diidroxi-2-(3-metil-but-2-en-1-il)-naftalen-1(4H)-ona).

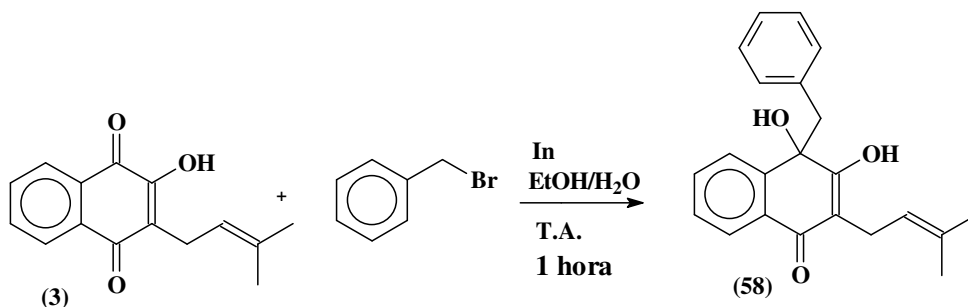


Figura 55: Reação do lapachol (3) com brometo de benzila e índio.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se um sólido branco com um rendimento de 77%, o ponto de fusão foi de 144-146 °C. Este composto é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos do composto 58:

IV: 34249 (OH), 2964-2915 (CH₂ e CH₃), 1618 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1224 (C-O), 844 (CH de aromático), **pág. 163 – anexo.**

Massas: 335 (M+1) (50%), 316 (100%), 289 (10%), 266 (20%), 243 (60%), 215 (100%), 243 (100%), 197 (25%), 159 (75%) **pág. 164 – anexo.**

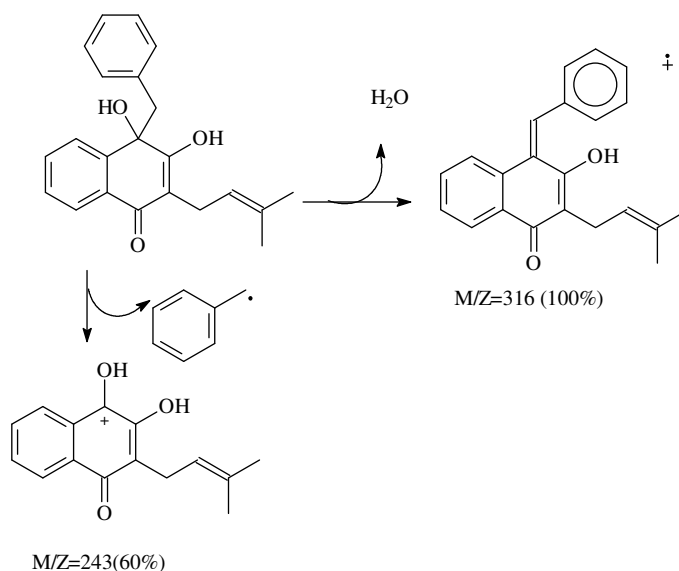


Tabela 12: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz), do composto 58 em CDCl₃, **pág. 165 a 166 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	201,1	-
2	109,6	-

3	163,9	-
4	78,4	-
5	128,3	7,5 (1H) / dd / 1,8; 7,2
6	129,1	7,3 (1H) / m /
7	134,7	7,4 (1H) / m
8	123,2	7,7 (1H) / dd / 1,8; 7,7
9	138,3	-
10	141,7	-
11	53,7	3,0 (2H) / s /
12	130,2	-
13	130,1	6,6 (1H) / dd / 1,9; 7,8
14	125,7	7,1 (1H) / m /
15	127,5	7,1 (1H) / m
16	125,7	7,1 (1H) / m
17	130,1	6,6 (1H) / dd / 1,9; 7,8
18	-	7,3 (OH)
1'	22,2	3,1 (1H) / d / 7,0
2'	120,6	5,1 (1H) / m /
3'	126,8	-
4'	25,8	1,7 (3H) / s /
5'	19,9	1,7 (3H) / s /

4.2.5. Reação do lapachol (**3**) com brometo de alila e índio: produto **59** (4-allil-3,4-diidroxil-2-(3-metil-but-2-en-1-il)naftalen-1(4H)-ona).

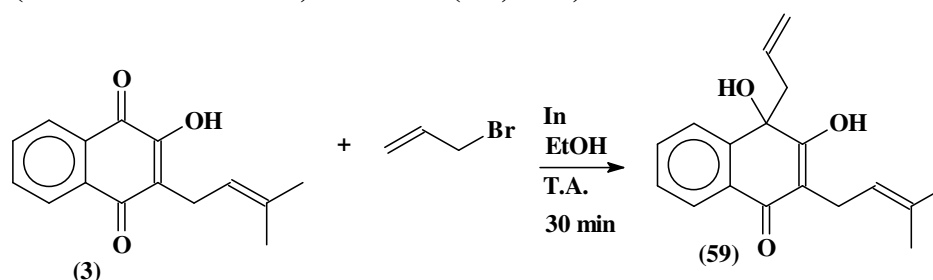


Figura 56: Reação do lapachol (**3**) com brometo de alila e índio.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação, tal como nas anteriores, ocorreu a adição em apenas uma carbonila com rendimento de 87%, acredita-se que a espécie organometálica possa estar coordenada com o oxigênio da hidroxila no caso do lapachol (**3**) e 2-metoxilapachol (**4**), ou com o oxigênio do anel pirânico nas outras quinonas como na α -lapachona (**5**), o que favorece a adição na carbonila da parte superior da molécula. O ponto de fusão do composto **59** foi 117-120 °C. Este composto é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos do composto **59**:

IV: 3257 (OH), 2973-2958 (CH₂ e CH₃), 1639 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1241 (C-O), **pág. 167 – anexo.**

Massas: 285 (M+1=10%), 266 (25%), 215 (100%), 159 (75%), 175 (40%), **pág. 168 – anexo.**

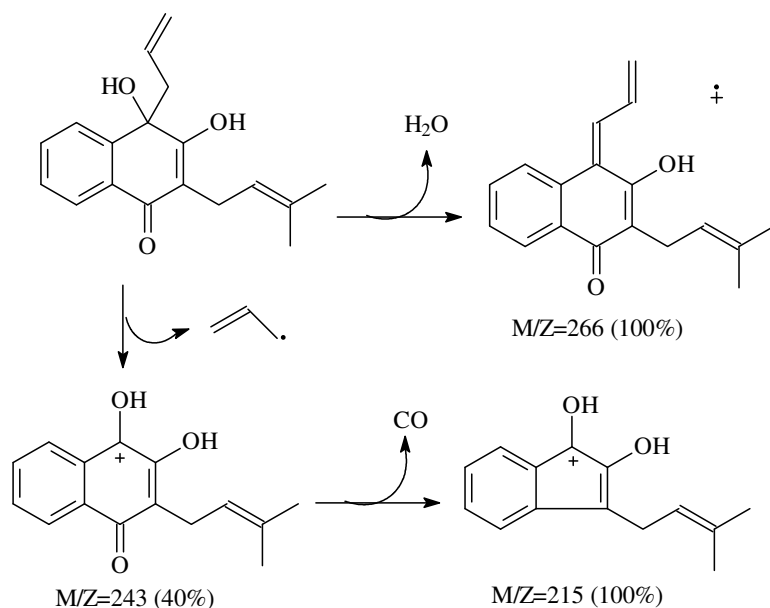


Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto **59** em CDCl_3 , **pág. 169 a 172 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY
				$^1J_{\text{CH}}$
1	201,6	-	-	-
2	109,6	-	-	-
3	163,9	-	-	-
4	78,0	-	-	-
5	125,7	7,6 (1H) / td / 7,6	H8 x H7	H8 x C8
6	127,7	7,3 (1H) / td / 7,6	H7 x H5	H7 x C7
7	130,5	7,4 (1H) / d / 7,2	H6 x H7	H6 x H6
8	123,7	7,7 (1H) / d / 8,0	H5 x H6	H5 x C5
9	138,5	-	-	-
10	142,4	-	-	-
11	51,3	2,4 (2H) / d / 7,2	H11 x H12	H11 x C11
12	131,8	5,5 (1H) / m /	H12 x H13	H12 x C12
13	119,3	4,8 (1H) / d / 10,0 4,9 (1H) / d /	-	H13 x C13
14	-	7,2	-	-
15	-	3,9	-	-
1'	22,5	3,2 (2H) / d / 7,6	H1' x H2'	H1' x C1'
2'	120,8	5,3 (1H) / m /	-	H2' x C2'
3'	126,4	-	-	-
4'	25,9	1,8 (3H) / s /	-	H4' x C4'
5'	18,1	1,8 (3H) / s /	H5' x H1'	H5' x C5'

4.2.6. Reação da *Nor*- β -lapachona (60) com brometo de alila e índio: produto 61 (5-allil-5-hidroxi-2,2-dimetil-3,5-diidronafto[1,2-*b*]furan-4(2*H*)-ona).

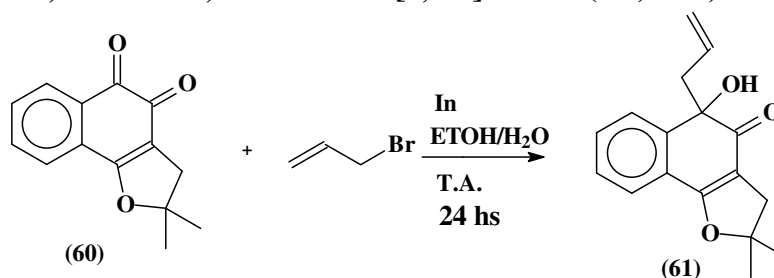


Figura 57: Reação da *nor*- β -lapachona (60) com brometo de alila e índio.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 96, porque ela já está presente na parte experimental.

A *nor*- β -lapachona (60) se diferencia da β -lapachona (4) por um CH_2 a menos no anel lateral, por este motivo imaginávamos que a adição pudesse ocorrer em C-4 também, pois o impedimento estérico proveniente deste anel seria menor, mas isso não ocorreu: a adição continua ocorrendo exclusivamente na carbonila não conjugada à alcoxila (1). Esta reação foi mais demorada que as demais e mesmo com excesso do organometálico, a adição foi exclusivamente em C-5, gerando o composto **61**, este é inédito na literatura.

Alguns cálculos de modelagem foram feitos (os resultados são mostrados na tabela abaixo) considerando-se a adição tanto em C_α como em C_β (ver figura abaixo). As moléculas foram desenhadas no programa de mecânica molecular PH4, e os cálculos semi-empíricos (PM3) feitos com o MOPAC 6.0.

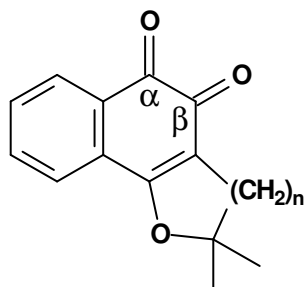
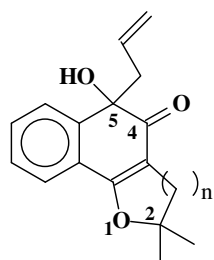


Tabela 14. Resultados obtidos por modelagem.

Quinona	Átomo	Coef. LUMO	Densidade
β -lapachona (n=2)	C_β	-0,22185 (Pz)	3,6945
	C_α	-0,25745 (Pz)	3,7199
<i>nor</i> - β -lapachona (n=1)	C_β	0,25101 (Pz)	3,6812
	C_α	0,26094 (Pz)	3,7263

Observa-se que os carbonos com maiores coeficientes de LUMO são os C_α (onde ocorre a adição) na β -lapachona e na *nor*- β -lapachona, e embora a densidade eletrônica nestes átomos seja maior, verificou-se que a adição (nucleofílica) ocorre exclusivamente neles. Isto parece indicar que a seletividade é dominada pela interação entre os orbitais de fronteira, e não por atração de cargas opostas. Os calores de formação calculados (**Figura 97**) dos possíveis produtos (reação com *nor*- β -lapachona), são praticamente iguais, o que justificaria a adição em qualquer uma das carbonilas. Já para a β -lapachona o produto formado tem energia menor.

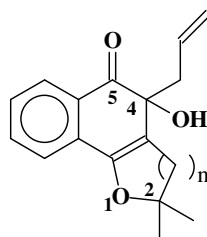


alilação em C-5

Produtos obtidos

n=1; $\Delta H_f = -69,559383$ Kcal

n=2; $\Delta H_f = -76,600000$ Kcal



alilação em C-6

Compostos que não se formam

n=1; $\Delta H_f = -69,573715$ Kcal

n=2; $\Delta H_f = -73,11000$ Kcal

Figura 97: Valores calculados para os calores de formação.

Dados espectroscópicos do composto 61:

IV: 3436 (OH), 2971-2931 (CH₂ e CH₃), 1727 (C=O), 1253 (C-O), **pág. 173 – anexo.**

Massas: 270 íon molecular (10%), 253 (10%), 229 (100%), 211 (40%), 187 (20%), 159 (10%), **pág. 174 – anexo.**

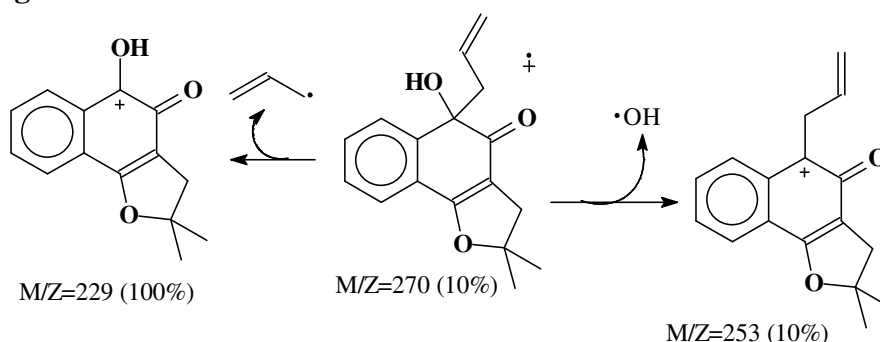


Tabela 15: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100MHz), do composto 61 em CDCl₃, **pág. 175 a 176 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	92,3	-
3	51,2	2,7 (1H) / d / 7,5 2,8 (1H) / d / 7,2
3a	108,7	-
4	197,3	-
5	123,1	-
5a	123,1	-
6	123,7	7,6 (1H) / d / 8,0
7	127,4	7,3 (1H) / t / 7,5
8	131,4	7,5 (1H) / t / 7,5
9	126,2	7,6 (1H) / d / 7,5
9a	145,0	-
9b	169,0	-
10	38,9	2,5 (2H) / d / J=7,5

11	131,4	5,4 (1H) / m /
12	118,8	4,8 (1H) / dd / 17,0 4,9 (1H) / dd / 10,5
1'	28,3	1,5 (3H) / s /
2'	28,2	1,5 (3H) / s /

4.2.7. Reação da fenantrenoquinona (62) com brometo de alila e estanho: produto 63 (10-allil-10-hidroxfenantren-9(10H)-ona), produto 64 (9,10-dialil-9,10-diidrofenantreno-9,10-diol).

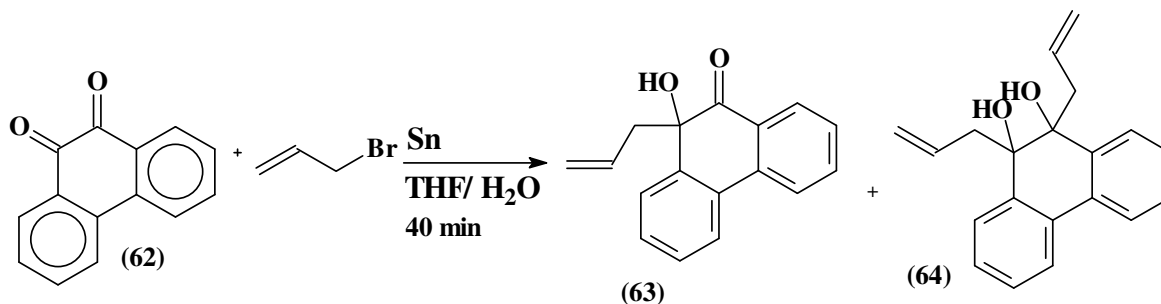


Figura 58: Reação da fenantrenoquinona com brometo de alila e estanho.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 97, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se dois produtos (**63** e **64**), sendo o produto de adição das duas carbonilas o majoritário, o que nos faz acreditar que a reatividade das duas carbonilas é bem semelhante, mesmo antes de toda a fenantrenoquinona (**62**) acabar de reagir, já observa-se a formação do produto **64**. No espectro de CG-EM não foi possível observar o pico $m/z = 250$ (íon molecular), o último sinal do espectro é o $m/z = 233$ (referente a perda de OH). Para o composto **64** foi verificado o pico $m/z = 291$ (M-1).

Dados espectroscópicos para o composto 63:

IV: 3442 (OH), 2977-2848 (CH₂), 1639 (C=C alceno), 1448 (C=C aromático), 767-742 (C-H aromático), **pág. 177 – anexo.**

Massas: 233 (50%), 209 (100%), 181 (50%), 152 (30%), 126 (5%), **pág. 178 – anexo.**

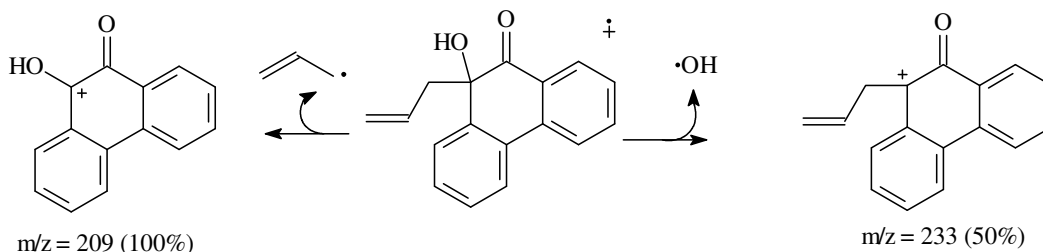


Tabela 16: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz), do produto **63** em clorofórmio deuterado, **pág. 179 a 180 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	123,1	7,7 (1H) / m /
2	128,3	7,5 (1H) / m /

3	127,2	7,4 (1H) / m /
4	123,9	7,2 (1H) / m /
5	126,0	7,2 (1H) / m /
6	129,1	7,4 (1H) / m /
7	128,9	7,5 (1H) / m /
8	128,1	7,7 (1H) / m /
9	202,9	-
10	77,4	-
11	140,0	-
12	137,4	-
13	135,0	-
14	128,4	-
15	41,6	2,3 (2H) / m /
16	131,2	5,4 (1H) / m /
17	119,5	4,8 (2H) / m /
OH	-	3,9

Como o composto **64** é simétrico no espectro de RMN ^{13}C observa-se apenas sinais para 10 átomos de carbono, o que mostra que não houve formação de diastereo isômeros, ou pelos menos não foi detectado nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , para a mostra que foi analisada.

Dados espectroscópicos para o composto **64**:

IV: 3417 (OH), 2975-2848 (CH_2), 1639 (C=C alceno), 1479 (C=C aromático), 740 (C-H aromático), **pág. 181 – anexo.**

Massas: 291, 275 (50%), 233 (100%), 210 (15%), 181 (5%), **pág. 182 – anexo.**

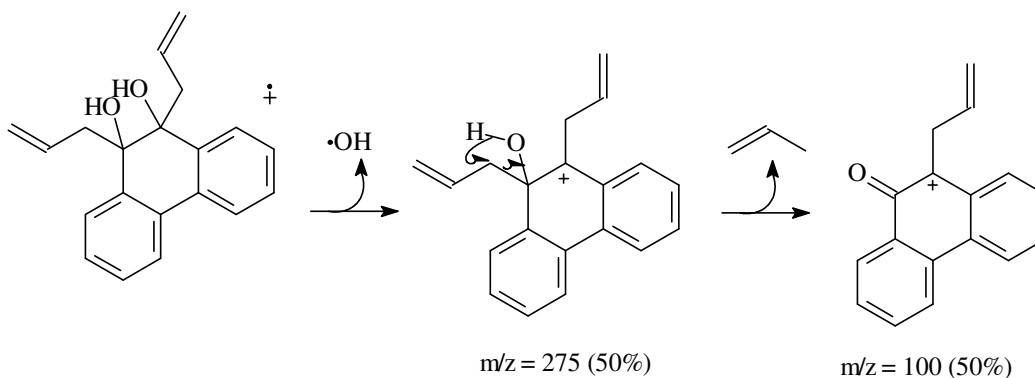


Tabela 17: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **64** em clorofórmio deuterado, **pág. 183 a 184 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1, 8	123,6	7,7 (2H) / dd / 2,0; 6,0
2,7	127,7	7,3 (2H) / m /
3, 6	127,6	7,3 (2H) / m /
4,5	125,3	7,5 (2H) / dd / 2,0; 6,0
12, 14	131,9	-
13, 11	139,6	-

9, 10	78,0	-
15, 18	39,9	2,2 (2H) / m / 2,6 (2H) / m /
16, 19	133,8	5,5 (2H) / m /
17, 20	119,2	5,0 (4H) / m /
OH	-	2,0

4.2.8. Reação da 1,2-difenil-etanodiona com brometo de alila e índio: produto 66 (2-hidroxi-1,2-difenilpent-4-en-1-ona).

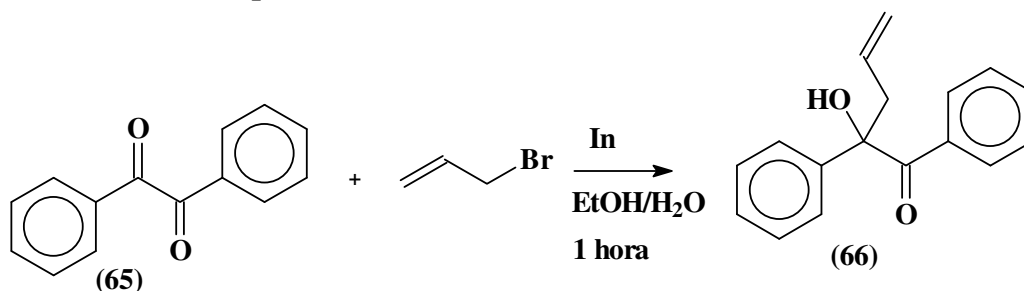


Figura 59: Reação da 1,2-difenil-etanodiona (**65**) com brometo de alila e índio.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 97, porque ela já está presente na parte experimental.

Esta reação foi feita com brometo de alila e estanho e com brometo de alila e índio, na primeira o produto não correspondia ao esperado no espectro de ^1H estavam presentes muitos sinais (espectro confuso), já na reação com brometo de alila e índio obteve-se o composto **66** com um bom rendimento (80%) e não houve formação de subprodutos. O ponto de fusão de **66** foi de 86-88 °C. No espectro de CG-EM não foi observado o íon molecular, contudo o pico $m/z = 235$ indicou a perda de OH.

Dados espectroscópicos para o composto 66:

IV: 3461 (OH), 3072-3058 (=CH), 2981, 2921 (CH_2), 1672 (C=O), 1594 (C=C aromático), 700 (C-H aromático). **pág. 185 – anexo.**

Massas: 235 (100%), 157 (5%), 105 (60%), 77 (20%) **pág. 186 – anexo.**

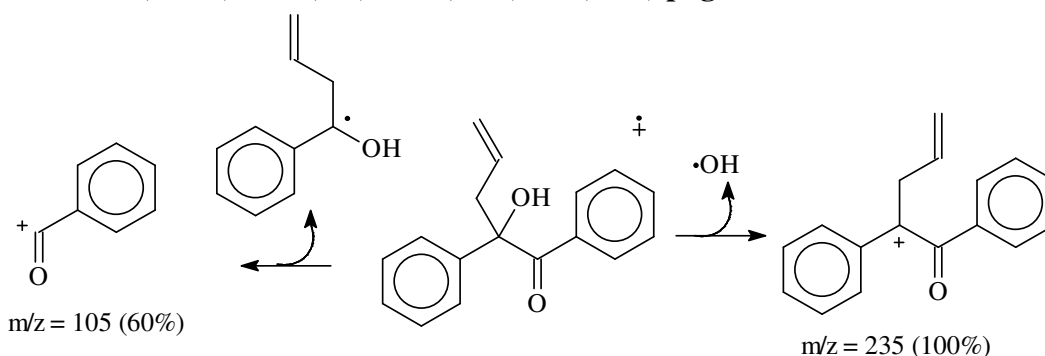


Tabela 18: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto **66** em clorofórmio deuterado, **pág. 187 a 188 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	202,7	-

2	81,3	-
3	43,8	3,1 (1H) / ddt / 1,1; 2,4; 7,6 2,9 (1H) / ddt / 1,2; 2,5; 7,0
4	134,4	5,7 (1H) / m / 6,9; 10,3
5	120,2	5,1 (1H) / m / 5,0 (1H) / dd / 12,5; 15,8
6	141,6	7,5 (1H) / m /
7	125,5	7,33 (1H) / m /
8	128,0	7,2 (1H) / m /
9	127,9	7,3 (1H) / m /
10	128,0	7,5 (1H) / m /
11	125,5	-
12	130,0	-
13	128,8	7,7 (1H) / m /
14	132,2	7,40 (1H) / dt / 1,0; 7,0
15	128,8	7,36 (1H) / m /
16	130,0	7,43 (1H) / dt / 1,5; 7,8
17	132,7	7,7 (1H) / m /
OH		4,1

4.3. Tentativa de desidratação dos álcoois terciários.

Uma das finalidades previstas para os compostos benzilados e alilados obtidos nos itens anteriores seria a preparação dos respectivos produtos de desidratação (naftoquinonametídeos). Foram testadas duas metodologias, uma foi a desidratação clássica para álcoois terciários utilizando-se ácido-*p*-tolueno-sulfônico e aquecimento, e uma outra, utilizando-se trifetilfosfina e iodo a temperatura ambiente.

4.3.1. Tentativa de desidratação do composto 55 com ácido *p*-toluenossulfônico.

Nesta reação também não foi possível caracterizar o produto, pois verificou-se a degradação do mesmo.

4.3.2. Tentativa de desidratação do composto 67 com ácido *p*-toluenossulfônico.

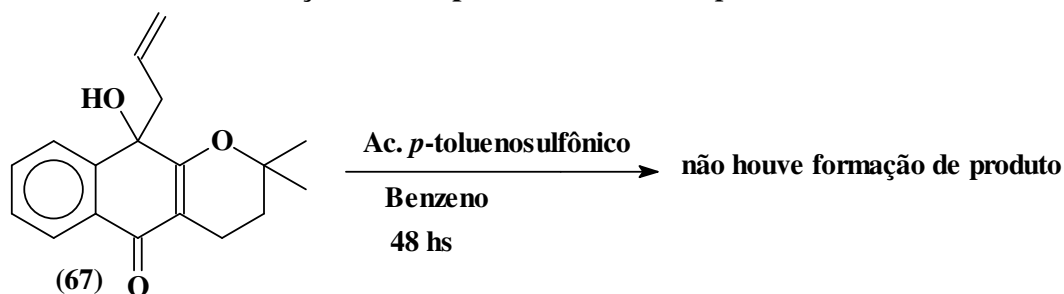


Figura 60: Tentativa de reação do composto **67** com ácido *p*-toluenossulfônico.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 97, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação não foi verificado formação de produto.

4.3.3. Tentativa de desidratação do composto 59 com ácido *p*-tolueno-sulfônico e com trifetilfosfina: produto 68 (6-alil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[*h*]cromen-5-ona).

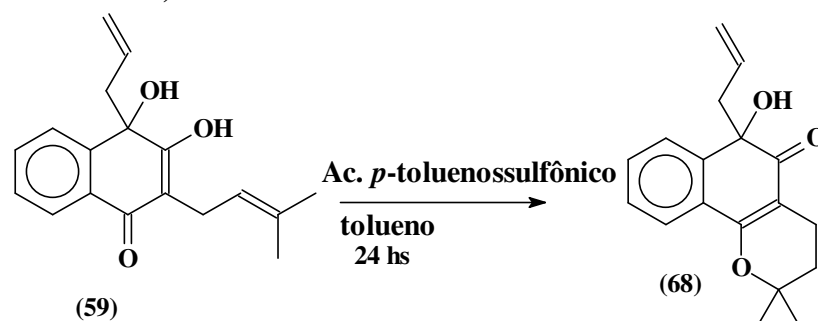


Figura 61: Tentativa de desidratação do composto **59** com ácido *p*-toluenossulfônico. **OBS:** Esta Figura tem numeração inferior a 97, porque ela já está presente na parte experimental.

Nestas reações observou-se que utilizando-se tanto o ácido *p*-toluenossulfônico em quantidade catalítica quanto trifetilfosfina e iodo, ocorre a ciclização análoga à que normalmente acontece com o lapachol em meio de ácido sulfúrico, sendo que neste caso o ácido precisa estar em quantidade estequiométrica.

Não foi observada nenhuma mudança no grupo alil. Comparando-se o espectro de ^1H , observou-se que este corresponde ao mesmo composto obtido anteriormente (SILVA, A. R., 2004), pois encontram-se os mesmos deslocamentos químicos e as mesmas multiplicidades para os espectros de ^1H . Este composto também poderia ser obtido através da reação da β -lapachona (**4**) com brometo de alila e índio ou estanho.

Dados espectroscópicos do composto 68:

Massas: 284 íon molecular (5%), 243 (100%), 225 (10%), **pág. 189 – anexo**

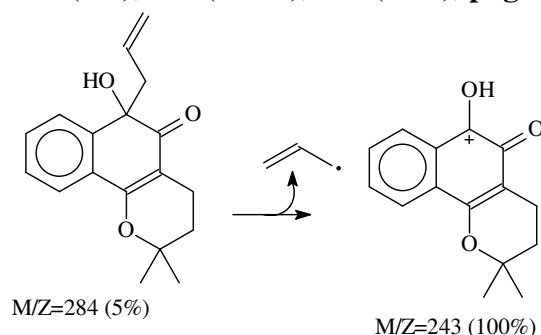


Tabela 19: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) composto **68** em CDCl_3 , **pág. 190 – anexo.**

Posição	δ ^1H (ppm) / mult. / J (Hz)
2	-
3	1,8 (2H) / m /

4	2,3 (1H) / ddd / 6,6; 8,4; 17,6 2,6 (1H) / dt / 6,1; 17,5
4a	-
5	-
6	-
6a	-
7	7,7 (1H) / dd / 1,5; 7,5
8	7,3 (1H) / td / 1,4; 7,5
9	7,4 (1H) / td / 1,5; 7,5
10	7,6 (1H) / dd / 1,5; 7,5
10a	-
10b	-
11	3,9
12	2,4 (2H) / d / 7,3
13	5,5 (1H) / m /
14	4,8 (1H) / m / 4,9 (1H) / m /

4.3.4. Tentativa de desidratação do composto **69** com ácido *p*-toluenossulfônico.

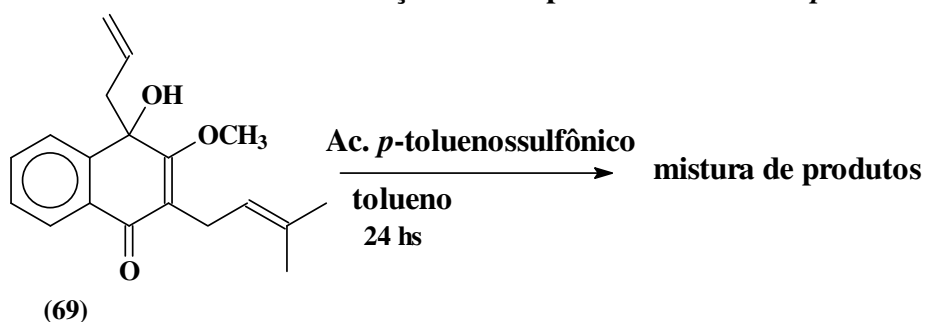


Figura 62: Tentativa de desidratação do composto **69** com ácido *p*-toluenossulfônico.
OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 97, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação ocorreu a formação de muitos subprodutos, contudo nenhum destes foi caracterizado com sucesso.

4.3.5. Tentativa de desidratação do composto **68** com ácido *p*-toluenossulfônico e etileno glicol.

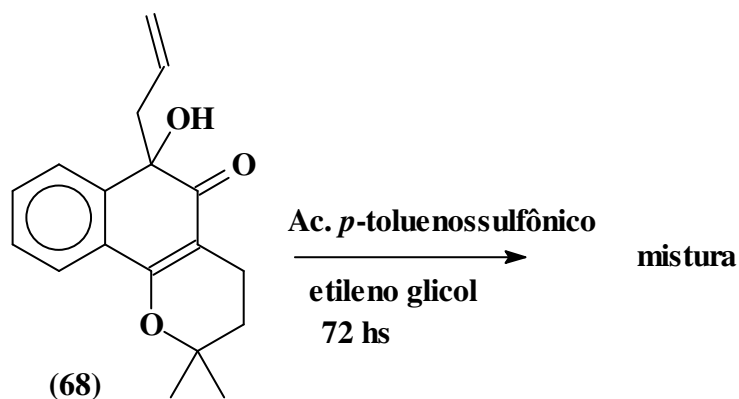


Figura 63: Tentativa de desidratação do composto **68** com ácido *p*-toluenossulfônico.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 97, porque ela já está presente na parte experimental.

Como foi observada nas reações anteriores uma persistente degradação dos produtos, resolveu-se tentar a desidratação em presença de etilenoglicol, para tentar proteger a carbonila e diminuir a instabilidade do produto. Para esta reação foram recolhidas três frações após purificação, mas estas também não eram estáveis. O mesmo foi observado na reação com trifetilfosfina e os compostos **70** e **72** mostrados na **Figura 98**.

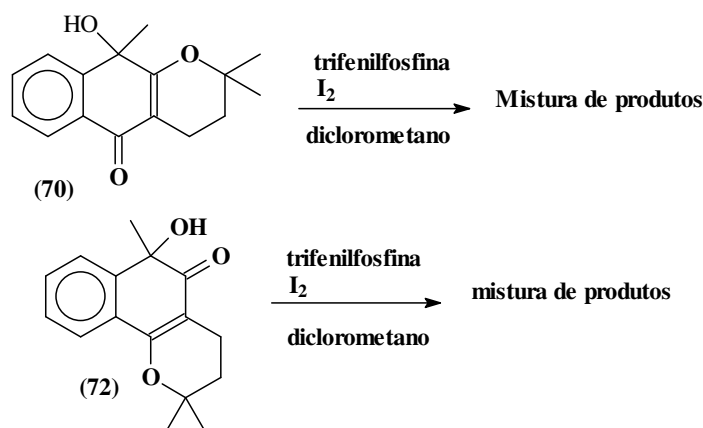


Figura 98: Tentativa de reação dos compostos **70** e **72** com trifetilfosfina e iodo.

4.3.6. Tentativa de desidratação do composto **55** com trifetilfosfina e iodo.

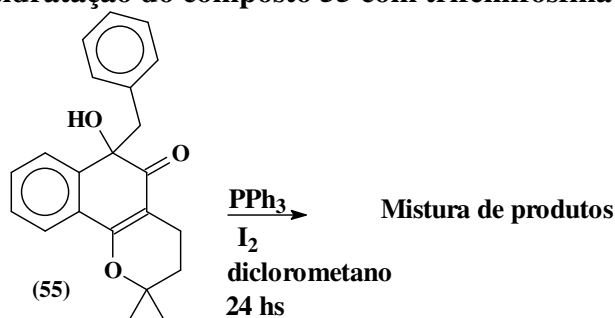


Figura 64: Tentativa de reação do composto **55** com trifetilfosfina e iodo.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 98, porque ela já está presente na parte experimental.

Esta reação foi repetida várias vezes, pois verificou-se por CCF a formação de pelo menos dois produtos com valores de R_f bem distintos. Mas quando retirava-se o solvente do meio, observava-se na CCF o aparecimento de várias manchas e, principalmente, duas manchas laranja (com valores de R_f muito semelhantes) com eluição em mistura de hexano/acetato 10%. Foram feitos espectros de ressonância magnética de carbono e hidrogênio, porém estes não serviram para a caracterização dos compostos.

4.3.7. Reação do composto 67 com trifetilfosfina e iodo: produto 5 (α -lapachona, 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona).

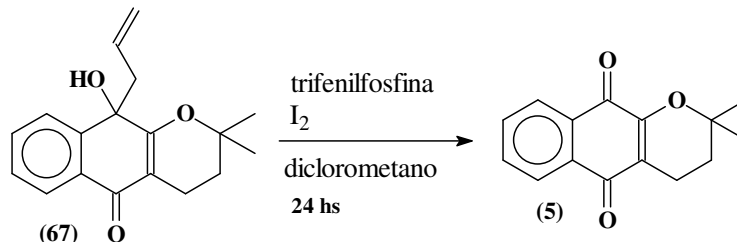


Figura 65: Reação do composto 67 com trifetilfosfina e iodo. **OBS:** Esta Figura tem numeração inferior a 98, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação verificou-se que o sistema trifetilfosfina-iodo, não promoveu a desidratação e sim a eliminação do grupo alil, regenerando a α -lapachona (5), um produto incolor também foi formado, contudo durante a purificação observou-se que o solvente onde este se encontrava (hexano/acetato) passou a apresentar uma coloração esverdeada, e após a evaporação do solvente observou-se um escurecimento do composto, foi verificado por CCF que várias outras manchas haviam aparecido. O ponto de fusão para o composto 5 foi 112-114 °C. Na Figura 99 um mecanismo é proposto pra esta reação.

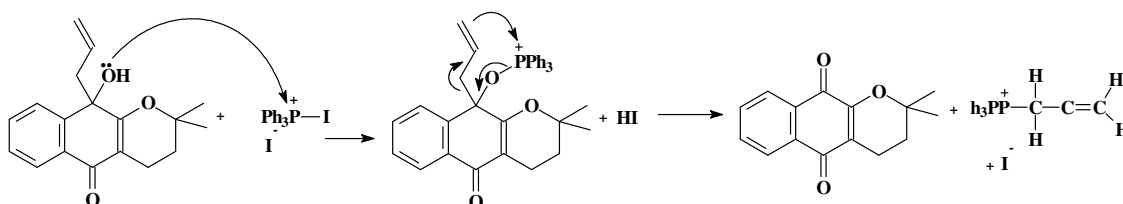


Figura 99: Mecanismo proposto para a formação do composto 5 a partir do composto 67.

Tabela 20: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto 5 em CDCl_3 , pág. 191 a 192 – anexo.

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	78,2	-
3	31,5	1,8 (2H) / t / 6,8
4	167,4	2,6 (2H) / 6,8
4a	120,1	-
5	184,3	-
5a	131,2	-
6	126,0	8,0 (1H) / m /
7	133,8	7,6 (1H) / m /
8	132,9	7,6 (1H) / m /
9	126,3	8,0 (1H) / m /
9a	132,1	-
10	179,9	-

10a	154,6	-
1'	26,5	1,4 (3H) / s /
2'	26,5	1,4 (3H) / s /

A reação do composto **57** com trifenilfosfina e iodo teve o mesmo comportamento mencionado acima.

4.3.8. Reação do composto **68** com trifenilfosfina e iodo.

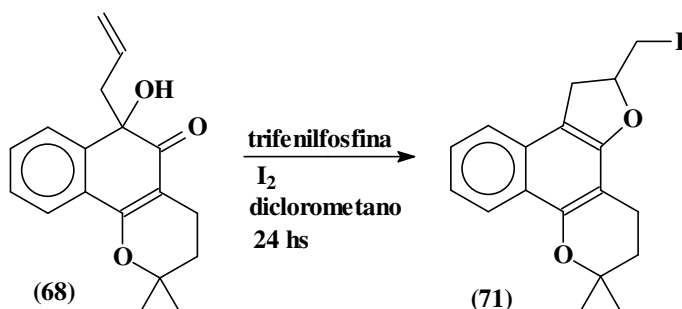


Figura 68: Reação do composto **68** com trifenilfosfina e iodo.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a **99**, porque ela já está presente na parte experimental.

Esta reação foi bem limpa, e após a purificação da mesma constatou-se que a degradação do produto não ocorreu, e não foi verificado a presença de β -lapachona. Observou-se tanto no espectro de infra-vermelho quanto no espectro de RMN de ^1H que não havia sinal de hidroxila (o que era esperado) e os sinais dos hidrogênios alílicos também não, porém para nossa surpresa, o sinal referente à carbonila não existia mais no espectro de ^{13}C , o que indicou a possibilidade de uma ciclização. O ponto de fusão para este composto foi 116-118 °C.

A análise por CG-EM indicou a presença de apenas uma substância, com pico $m/z = 394$ referente ao íon molecular.

O mecanismo mostrado na **Figura 100** foi proposto para tentar explicar o que correu.

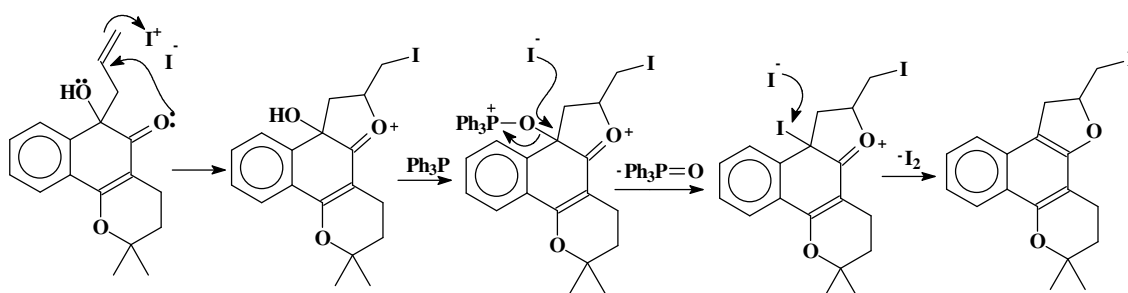


Figura 100: Mecanismo proposto para a formação do composto **71**.

Dados espectroscópicos para o compostos **71**.

IV:2973-2840 (CH_2 e CH_3) 1515 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1245-1178 ($\text{C}-\text{O}$), 836-771 (CH aromático), 611-443 ($\text{C}-\text{I}$), **pág. 193 – anexo.**

Massas: 394 íon molecular (100%), 338 (80%), 267 (10%), 211 (30%), 193 (10%),
pág. 194 – anexo.

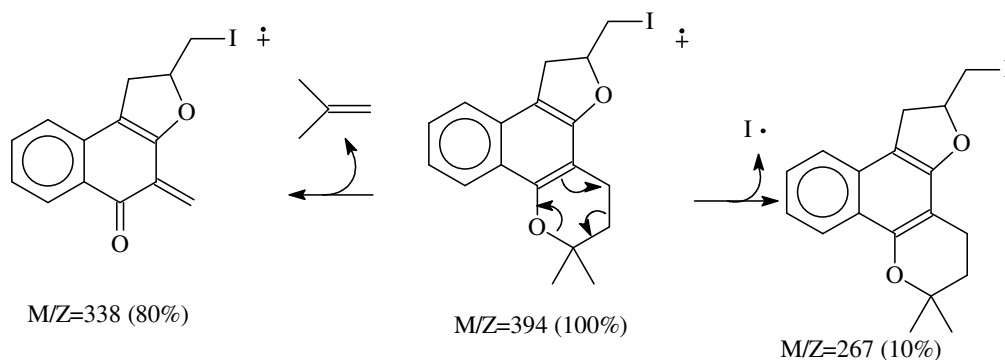


Tabela 21: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto **71** em CDCl_3 , pág. 195 a 199 – anexo.

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	73,2	-	-	H3, H1', H2'	H4
3	32,5	1,8 (2H) / t / 6,8	H3 x H4	H4	
4	20,8	2,7 (2H) / t / 6,8	-	H3	
4a	111,7	-	-		
5	143,1	-	-		
6	119,6	-	-	H11a, H11b	H7
6a	125,3	-	-	H7	H8
7	122,0	8,1 (1H) / dd / 2,4; 7,2	H7 x H8		
8	125,1	7,3 (1H) / m /	H8 x H9	H9	
9	124,7	7,3 (1H) / m /	H9 x H10	H8, H10	
10	120,8	7,8 (1H) / dd / 2,8; 6,4	-	H9	H8
10a	117,8	-	-		
10b	146,7	-	-		H10
11	36,0	3,0 (1H) / dd / 6,4; 16,0 3,4 (1H) / dd / 9,4; 16,0	H11a x H11b		H13a, H13b
12	81,9	5,0 (1H) / m /	H12 x H13 H12 x H11a x H11b	H11a, H11b, H13a, H13b	
13	9,5	3,5 (1H) / dd / 4,6; 10,0 3,3 (1H) / dd / 8,6; 10,0	H13a x H13b		H11a, H11b
1'	26,6	1,3 (3H) / s /	-	H3, H2'	
2'	26,7	1,3 (3H) / s /	-	H3, H1'	

4.3.9. Reação do composto **63** com trifenilfosfina e iodo Produto **73**: 2-metilfenantro[9,10-*b*]furano e produto **74**: 2-metil-2,3-diidrofenantro[9,10-*b*]furano.

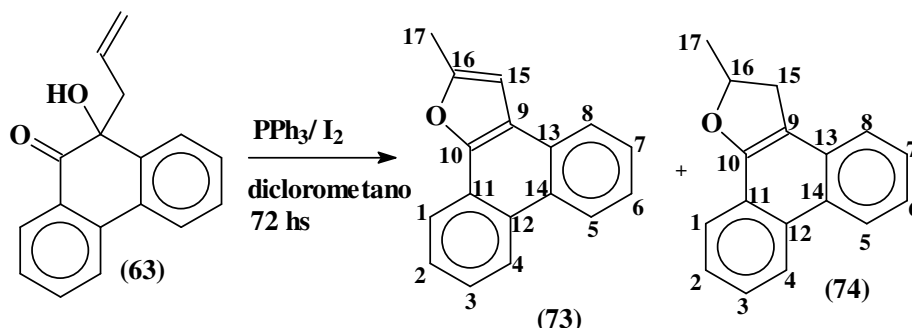


Figura 71: Reação do composto **63** com trifenilfosfina e iodo. (nesta figura foi mantida a numeração do fenantreno, usada em **63**, nos produtos, **73** e **74**, para facilitar comparações nos espectros).

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 100, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação também não foi isolado o produto desidratado, contudo ocorreu ciclização do grupo alil com o oxigênio da carbonila gerando compostos com anel de cinco membros e insaturações, o composto **73** foi obtido em menor quantidade. No espectro de ^1H para **73**, aparecem apenas sinais para os hidrogênios aromáticos, um dublete em 6,8 ppm com integração para 2 hidrogênios e outro dublete com integração para três hidrogênios em 2,6 ppm, o acoplamento entre eles é a longa distância e o valor da constante é de 1,0 Hz. Na **Figura 101** observa-se um mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **73** e **74**, acredita-se que para a formação de **73** o composto tenha sofrido oxidação, pois isso torna o anel furânico aromático.

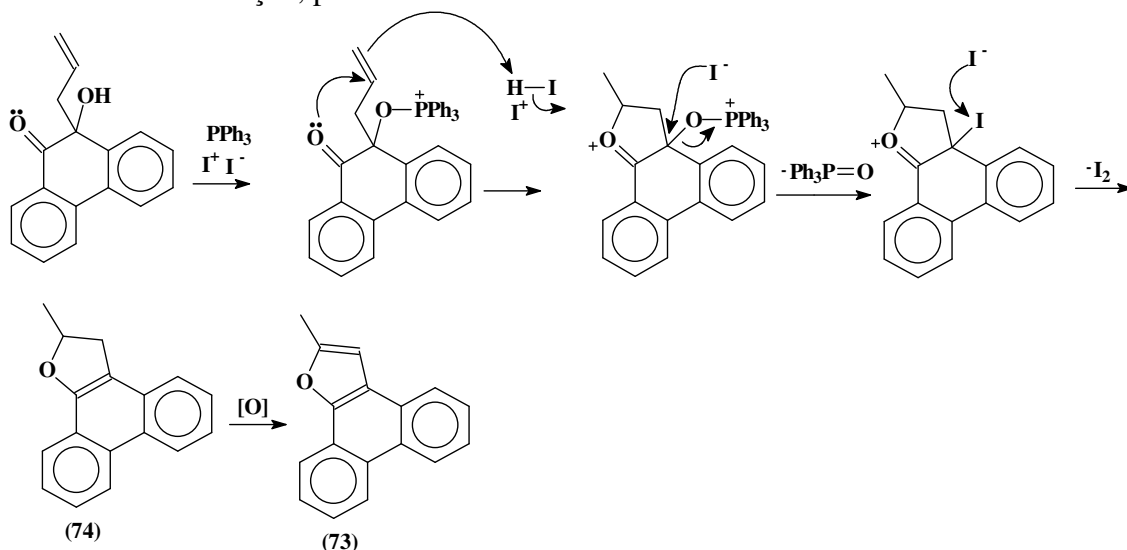


Figura 101: Mecanismo proposto para a formação dos compostos **73** e **74**.

Para o composto **74** observa-se no espectro de ^1H um multipletto em 5,2 ppm do hidrogênio H11 acoplado com H9 e H11, e em 3,1 e 3,7 ppm dois duplos dupletes dos hidrogênios ligados carbono 9, estes hidrogênios desdobram o sinal por estarem

próximos a um centro assimétrico. O espectro de CG-EM indicou o pico $m/z = 234$, referente ao íon molecular.

Dados espectroscópicos para o composto 73:

IV: 2929, 2888 (CH₃), 1589 (C=C aromático), 1284-1236, (C-O), 750-730 (C-H aromático). **pág. 200 – anexo.**

Massas: 232 (25%), 231 (100%), 202 (90%), **pág. 201 – anexo.**

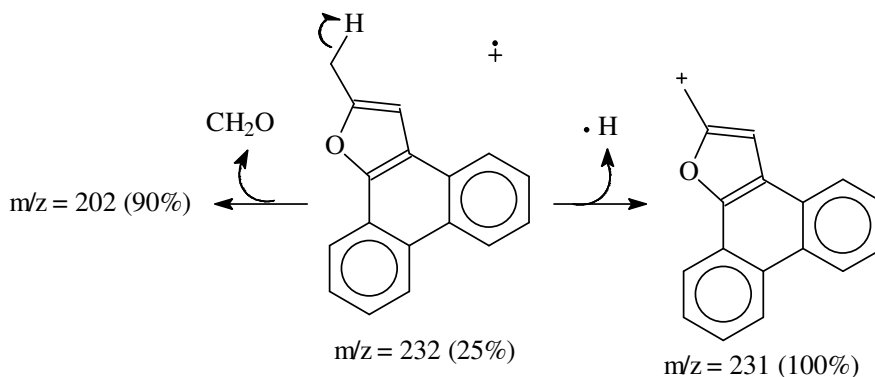


Tabela 22: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz), do produto 73 em clorofórmio deuterado, **pág. 202 a 203 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	123,9	8,2 (1H) / m /
2	123,5	7,6 (1H) / m /
3	123,4	7,6 (1H) / m /
4	120,1	8,6 (1H) / m /
5	126,9	8,0 (1H) / m /
6	126,7	7,6 (1H) / m /
7	125,2	7,6 (1H) / m /
8	124,8	8,6 (1H) / m /
9	148,1	-
10	127,4	-
11	122,4	-
12	128,3	-
13	121,3	-
14	127,9	-
15	102,4	6,8 (1H) / d / 1,0
16	154,3	-
17	14,2	2,6 (3H) / d / 1,0

Dados espectroscópicos para o composto 74:

IV: 2956-2925 (CH₃ e CH₂), 1606 (C=C aromático), 1257-1220, (C-O), 752-725 (C-H aromático) **pág. 204 – anexo.**

Massas: 234 (100%), 220 (5%) **pág. 205 – anexo.**

Tabela 23: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto **74** em clorofórmio deuterado, **pág. 206 a 207 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	122,9	7,6 (1H) / m /
2	126,6	7,5 (1H) / m /
3	126,3	7,6 (1H) / m /
4	122,3	8,6 (1H) / dd / 1,6; 8,6
5	122,0	8,6 (1H) / dd / 1,6; 8,6
6	126,9	7,6 (1H) / m /
7	123,2	7,6 (1H) / m /
8	123,0	8,1 (1H) / dd / 1,3; 7,5
9	152,7	-
10	113,6	-
11	126,7	-
12	131,1	-
13	122,4	-
14	130,3	-
15	36,8	3,7 (1H) / dd / 9,6; 15,1 3,1 (1H) / dd / 7,2; 15,1
16	80,2	5,2 (1H) / m /
17	22,4	1,6 (3H) / d / 6,3

4.3.10. Reação do composto **64** com trifenilfosfina e iodo.

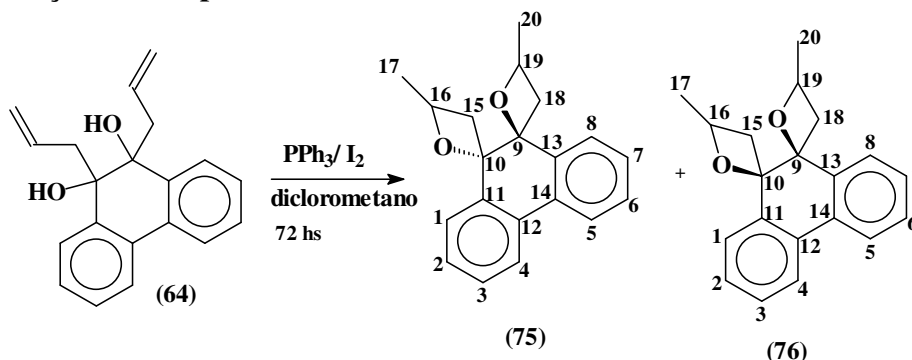


Figura 72: Reação do composto **64** com trifenilfosfina e iodo. (Também nesta figura foi usada nos produtos numeração que facilita comparações dos espectros).

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 101, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação também foram obtidos dois produtos, onde observando-se que em ambos, o sistema trifenilfosfina-iodo favoreceu a ciclização nos dois grupos alil, sendo que neste caso como não havia a presença da carbonila, obteve-se dois anéis de quatro membros em cada molécula. O composto **75** foi minoritário e nos espectros de ^1H e ^{13}C observou-se que este apresenta simetria, embora não tendo plano de simetria ele apresenta eixo de simetria. A estrutura em 3D de **75** é mostrada na **Figura 102**, bem como duas conformações possíveis (endo-endo e exo-exo), cálculos feitos em AM1 mostram que a estrutura exo-exo tem calor de formação menor.

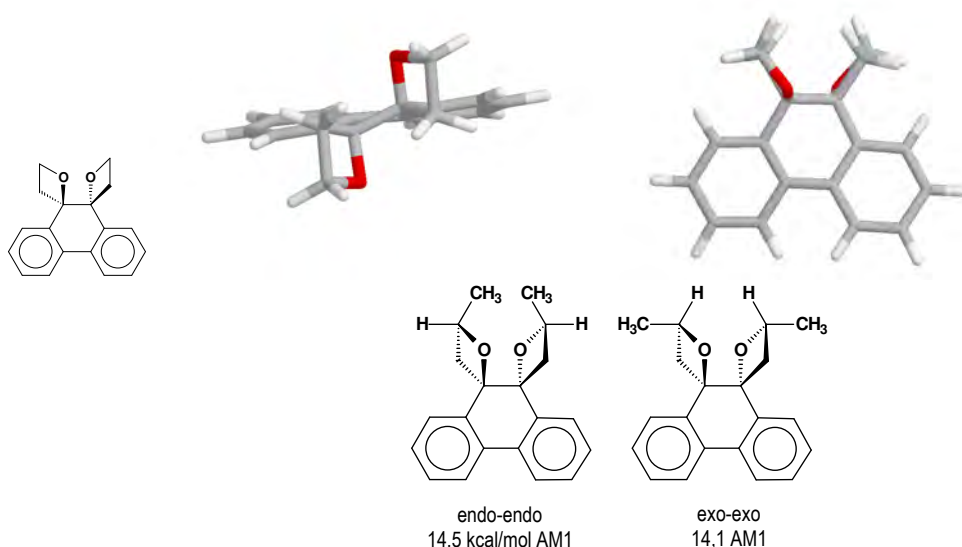


Figura 102: Estruturas em 3D do composto **75**.

Já o composto **76** formou-se em maior quantidade e não é simétrico, ele apresenta o dobro de sinais tanto para o espectro de ^1H quanto para o de ^{13}C em relação ao composto **75**. Nos espectro de CG-EM para cada produto foi observado o pico $m/z = 292$, referente ao íon molecular. Na **Figura 103** é mostrada a estrutura em 3D do composto **76**. Os produtos **75** e **76** são inéditos na literatura.



Figura 103: Estruturas em 3D do composto **76**.

Na **Figura 104** é mostrado um mecanismo proposto para a esta reação.

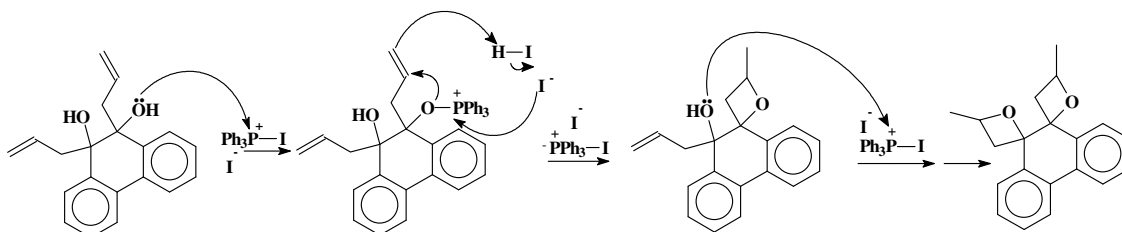


Figura 104: Proposta mecanística para a formação do composto **76**.

Dados espectroscópicos para o composto **76**:

IV: 3066-2888 (CH_3 e CH_2), 1484 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1297-1226, ($\text{C}-\text{O}$), 879-759 ($\text{C}-\text{H}$ aromático). **pág. 213 – anexo.**

Massas: 293 (M+1), 292 (50%), 248 (100%), 249 (25%), 233 (10%), **pág. 214 – anexo.**

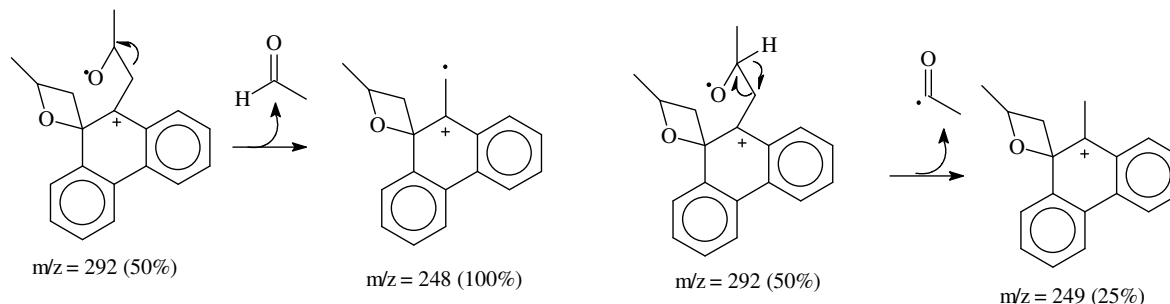


Tabela 24: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto **76** em clorofórmio deuterado, **pág. 215 a 217 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
1	122,9	7,7 (1H) / m /	H1 x H2
2	128,2	7,3 (1H) / m /	H3 x H2
3	128,17	7,3(1H) / m /	-
4	127,5	7,8 (1H) / m /	H4 x H3
5	162,2	7,8 (1H) / m /	H4' x H3'
6	127,7	7,3 (1H) / m /	-
7	128,16	7,3 (1H) / m /	H2' x H3'
8	122,7	7,7 (1H) / m /	H1' x H2'
9	90,9	-	-
10	91,9	-	-
11	139,6	-	-
12	130,8	-	-
13	136,6	-	-
14	128,8	-	-
15	48,3	1,5 (1H) / dd / 3,3; 10,0 2,4 (1H) / dd / 5,5; 13,3	H9a x H9b
16	73,9	4,5 (1H) / m /	H10 x H9
17	21,6	1,1 (3H) / d / 6,0	H11 x H10
18	47,3	2,1 (2H) / dd / 3,7; 9,5	H9' x H10'
19	73,4	4,3 (1H) / m /	
20	21,1	1,3 (3H) / d / 6,1	H11' x H10'

Dados espectroscópicos para o composto 75:

IV: 2983-2867 (CH_3 e CH_2), 1486(C=C aromático), 1268-1230, (C-O), 840-760 (C-H aromático). **pág. 208 – anexo.**

Massas: 292 (20%), 248 (100%), 249 (20%), 234 (5%), 205 (5%), **pág. 209 – anexo.**

Tabela 25: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto **75** em clorofórmio deuterado, **pág. 210 a 212 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
1	122,7	7,7 (1H) / m /	H1 x H2

2	128,0	7,3 (1H) / m /	-
3	127,8	7,3 (1H) / m /	-
4	127,5	7,8 (1H) / m /	H4 x H3
5	127,5	7,8 (1H) / m /	H4' x H3'
6	127,8	7,3 (1H) / m /	-
7	128,0	7,3 (1H) / m /	-
8	122,7	7,7 (1H) / m /	H1' x H2'
9	90,7	-	-
10	90,7	-	-
11	138,4	-	-
12	129,0	-	-
13	138,4	-	-
14	129,0	-	-
15	48,7	1,6 (1H) / dd / 3,0; 13,0 2,4 (1H) / dd / 4,9; 12,8	H9a x H9b
16	75,7	4,4 (1H) / m /	H10 x H9a x H9b H10 x H11
17	21,5	1,1 (3H) / d / 6,3	-
18	48,7	1,6 (1H) / dd / 3,0; 13,0 2,4 (1H) / dd / 4,9; 12,8	H9a' x H9b'
19	75,7	4,4 (1H) / m /	H10' x H9'a x H9b' H10' x H11'
20	21,5	1,1 (3H) / d / 6,3	-

4.3.11. Reação do composto 66 com trifenilfosfina e iodo, produto 77: 5-metil-2,3-difenilfurano.

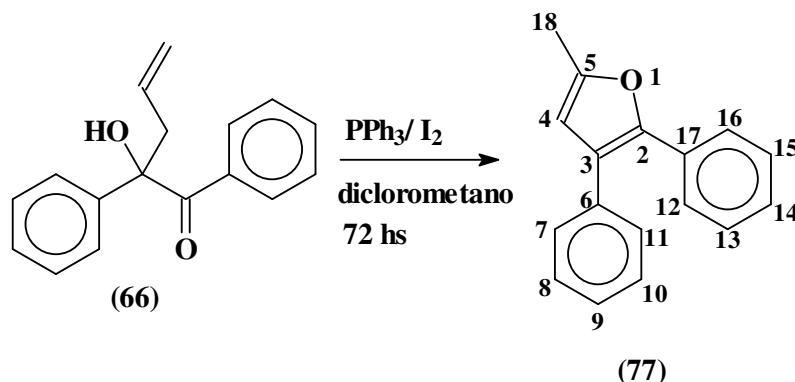


Figura 73: Reação do composto 66 com trifenilfosfina e iodo.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 104, porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação também foi verificado a ciclização do grupo alil com a carbonila gerando um anel de cinco membros. No espectro de CG-EM observou-se o pico $m/z = 234$, correspondente ao íon molecular.

Em relação a álcoois aromáticos terciários alílicos vizinhos a uma carbonila o sistema trifenilfosfina-iodo promoveu ciclização em todas as reações estudadas, sendo que para o composto 68 foi observado também adição de um átomo de iodo.

Dados espectroscópicos para o composto 77:

IV: 2925-2854 (CH₃), 1594 (C=C aromático), 1270-1218, (C-O), 856-765 (C-H aromático) **pág. 218 – anexo.**

Massas: 235 (M+1), 234 (100 %), 191 (10%), 77 (5%), 51 (5%), **pág. 219 – anexo.**

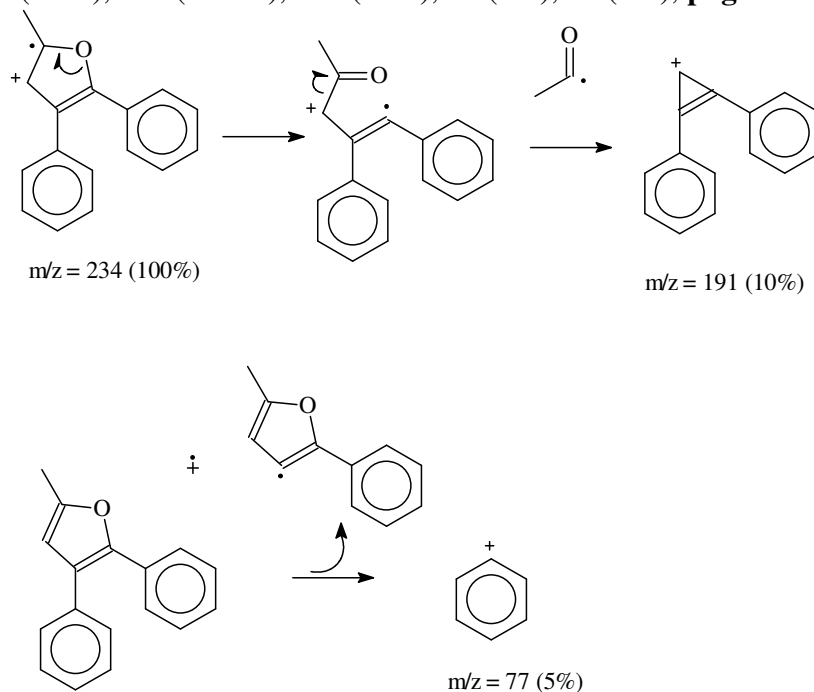


Tabela 26: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz), do produto 77 em clorofórmio deuterado, **pág. 220 a 221 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	123,1	-
3	146,7	-
4	110,1	6,1 (1H) / d / 1,0
5	151,2	-
6	134,3	-
7	128,2	7,4 (1H) / m /
8	128,2	7,3(1H) / m /
9	126,9	7,2 (1H) / m /
10	128,2	7,3 (1H) / m /
11	128,54	7,4 (1H) / m /
12	125,8	7,5 (1H) / m /
13	128,52	7,2 (1H) / m /
14	127,0	7,1 (1H) / m /
15	128,54	7,2(1H) / m /
16	125,8	7,5 (1H) / m /
17	131,4	-
18	13,5	2,3 (3H) / d / 0,7

4.4. Reações do composto 71 com DBU.

4.4.1. Reação do composto 71 com DBU com e sem aquecimento.

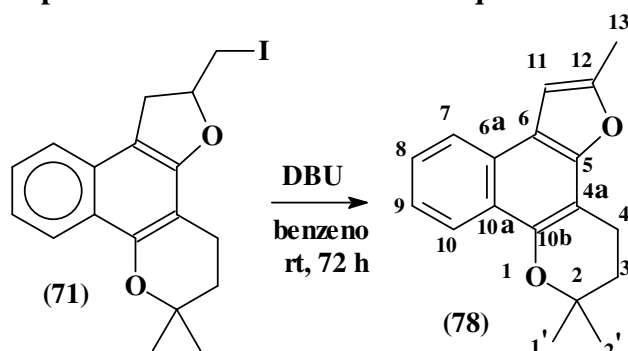


Figura 74 Reação do composto 71 com DBU.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 104, porque ela já está presente na parte experimental.

Devido ao fato do composto 71 ser insolúvel em DMSO (solvente utilizado nos testes biológicos), resolveu-se tentar uma modificação na sua estrutura retirando o átomo de iodo, com o intuito de torná-lo. Segundo dados da literatura (LEE & SUK, 2002) compostos iodados tratados com DBU em temperatura ambiente geram olefinas com dupla ligação exocíclica através da eliminação de um átomo de hidrogênio e um átomo de iodo (como visto na **Figura 105**). Quando a mesma reação ocorre em refluxo forma-se o alceno mais substituído.

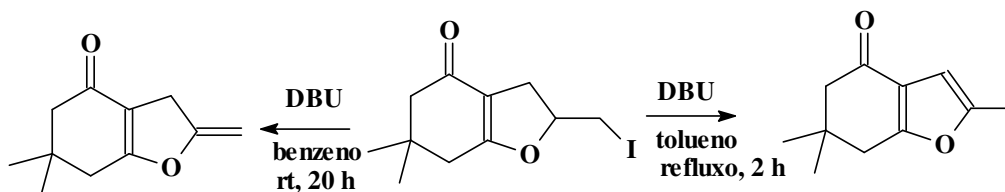


Figura 105: Reações com DBU.

Em ambas as reações feitas com o composto 71 e DBU (com aquecimento e sem aquecimento) obteve-se a olefina mais substituída (composto 78), não sendo observado o composto com dupla exocíclica, provavelmente devido ao fato 78 ter o anel pirânico aromático. A reação feita sem aquecimento permaneceu sob agitação por 24 horas, contudo após a purificação observou-se que havia muito reagente de partida. Já na reação feita sob refluxo o produto teve um rendimento bem superior (74%) e apenas 2 horas de reação. No espectro de CG-EM foi encontrado o pico $m/z = 266$, referente ao íon molecular.

Dados espectroscópicos do composto 78:

IV: 2973-2850 (CH_3 e CH_2), 1581 ($\text{C}=\text{C}$), 1251-1238 ($\text{C}-\text{O}$), 879-792 ($\text{C}-\text{H}$ de aromático), **pág. 222 – anexo.**

Massas: 266 íon molecular (40%), 210 (100%), 181 (5%), **pág. 222– anexo.**

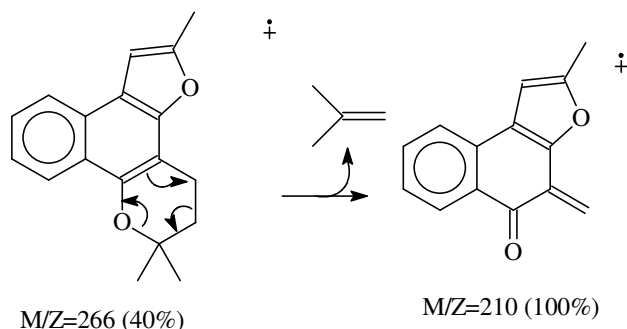


Tabela 27: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto **78** em CDCl_3 , **pág. 223 e 224 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	72,0	-
3	32,4	1,9 (2H) / t / 6,7
4	20,3	2,8 (2H) / t / 6,7
4a	107,2	-
5	143,7	-
6	123,5	-
6a	123,5	-
7	122,5	8,1 (1H) / d / 8,3
8	125,6	7,4 (1H) / t / 7,4
9	124,3	7,3 (1H) / t / 7,6
10	123,4	8,2 (1H) / d / 8,3
10a	119,2	-
10b	154,3	-
11	101,8	6,4 (1H) / s /
12	144,2	-
13	14,2	2,5 (3H) / s /
1'	26,6	1,4 (3H) / s /
2'	26,6	1,4 (3H) / s /

4.5. Reações de heteroátomo nucleofílicas

4.5.1. Reação da β -lapachona (**4**) com cloridrato de hidroxilamina: produto **79** ((*6Z*)-2,2-dimetil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 6-oxima).

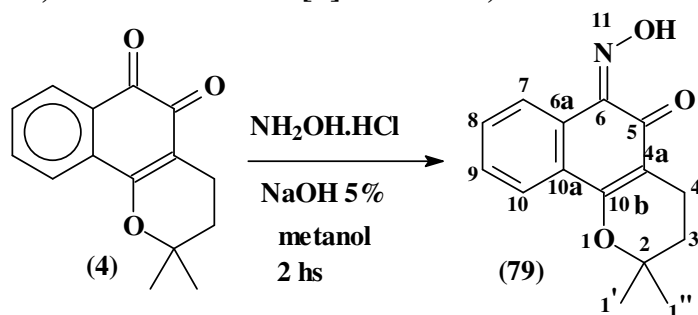


Figura 75 Reação da β -lapachona (**4**) com hidroxilamina.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 105 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se a oxima **79** de estereoquímica *Z*; este composto foi recristalizado em etanol, obtendo-se agulhas laranjas bem definidas, com p.f. de 173-176 °C. O sinal em 17,9 ppm no espectro de RMN ¹H indica a presença de ligação de hidrogênio intramolecular, correspondente à estereoquímica *Z*. Quando ocorre este tipo de ligação intramolecular o átomo de hidrogênio fica “preso” e isto faz com que o seu deslocamento químico seja maior. Neste caso (composto **79**) o deslocamento foi bem maior (17,9 ppm) que nos demais compostos que serão vistos a seguir, devido a presença de uma carbonila (oxigênio com hibridação sp²) que pode formar uma anel de seis membros com o átomo de hidrogênio da hidroxila e o átomo de oxigênio (da carbonila), esta ligação é a mais forte possível.

Para os outros casos onde existe ligação de hidrogênio com heteroátomo de hibridação sp³, esta ligação de hidrogênio é menos intensa e por isso o deslocamento do sinal é menor, mas ainda assim é possível comprovar a existência da ligação de hidrogênio pois o sinal geralmente cai um pouco acima de 10 ppm. Quando não existe ligação de hidrogênio intramolecular o sinal do átomo de hidrogênio pode variar (em relação a sua localização) no espectro de RMN ¹H, sendo que o deslocamento químico é sempre menor que 10 ppm.

Dados espectroscópicos do composto **79**:

IV:3430 (OH), 2971-2856 (CH₃ e CH₂), 1614-1591 (C=O e C=N), 1527 (C=C aromático), 1257-1236 (C-O), 838-732 (C-H aromático), **pág. 225 – anexo.**

Massas: 257 íon molecular (100%), 240 (50%), 226 (40%), 201 (40%), 130 (60%), **pág. 226 – anexo.**

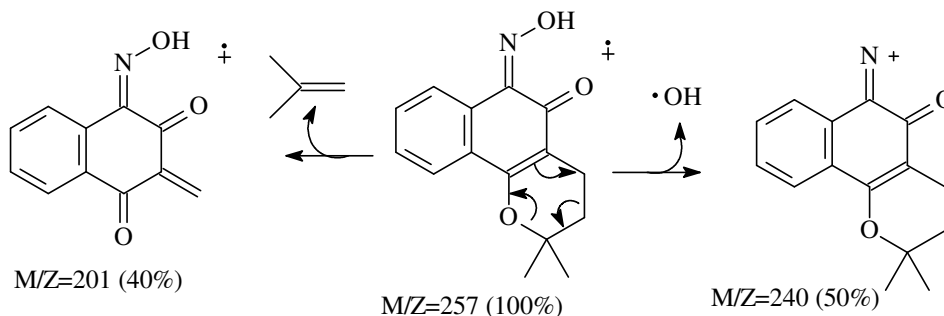


Tabela 28: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz), do composto **79** em CDCl₃, **pág. 227 a 228 – anexo.**

Posição	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm) / mult. / J (Hz)
2	79,3	-
3	31,3	1,8 (2H) / t / 6,6
4	15,3	2,6 (2H) / t / 6,6
4a	109,0	-
5	180,6	-
6	143,0	-
6a	130,0	-
7	122,3	8,2 (1H) / dd / 1,8; 7,0
8	130,5	7,4 (1H) / m /
9	128,9	7,4 (1H) / m /
10	123,3	7,9 (1H) / dd / 1,8; 6,9

10a	125,5	-
10b	162,0	-
1'	26,7	1,4 (3H) / s /
2'	26,7	1,4 (3H) / s /
OH	-	17,9

4.5.2. Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina: produto 80 (2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona 10-oxima).

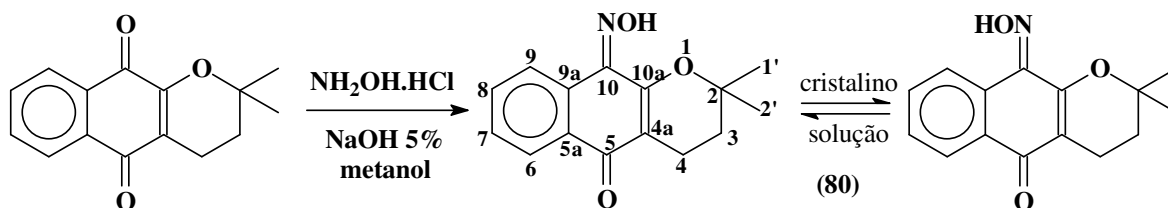


Figura 76: Reação da α -lapachona (5) com hidroxilamina.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 105 porque ela já está presente na parte experimental.

Esta reação produziu um sólido amarelo claro com cristais bem definidos em forma de losango e p.f. de 172-174 °C, após a recristalização em etanol, obteve-se cristais bem definidos em forma de losango. Analisando-se os dados espectroscópicos de RMN ^1H do composto **80** observou-se que em fase líquida (solvente CDCl_3) a oxima tem estereoquímica *Z* (como descrito no item 4.5.1), pois verificou-se a presença de um sinal em 12.2 ppm, no espectro de RMN ^1H , referente ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila da oxima e o oxigênio do anel pirânico.

No espectro de IV a banda de OH está mais larga do que o deveria para a existência de ligação de hidrogênio, mas isto é devido a umidade da amostra ou umidade do KBr. No espectro de CG-EM o pico $m/z = 257$ corresponde ao íon molecular. Este mesmo composto foi obtido anteriormente (como mostrado na página 16 da introdução) através de outra metodologia, contudo a estereoquímica também foi *Z* (LEMOS, *et al.* 2007).

Dados espectroscópicos do composto 80.

IV: 3160 (OH), 2975-2937 (CH_2 e CH_2), 1639 ($\text{C}=\text{N}$ ou $\text{C}=\text{O}$), 1565 ($\text{C}=\text{C}$), 1272-1197 ($\text{C}-\text{O}$), 819-765 ($\text{C}-\text{H}$), **pág. 229 – anexo**

Massas: 257 (80%), 240 (50%), 201 (25%), 158 (20%), 130 (60%), **pág. 230 – anexo.**

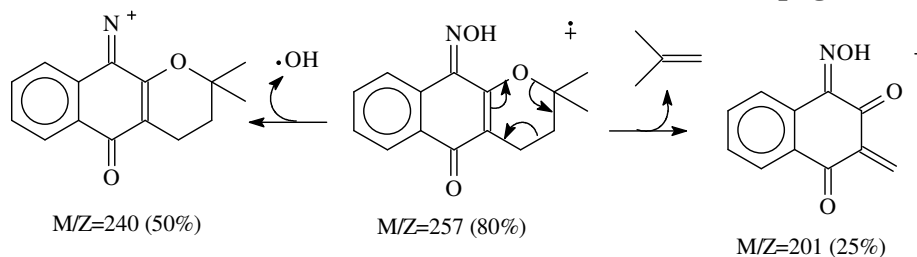


Tabela 29: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto **80Z** em CDCl_3 , **pág. 231 a 232 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
2	78.4	-
3	31.8	1.8 (2H) / t / 6,6
4	16.9	2.6 (2H) / t / 6,6
4a	113.6	-
5	184.0	-
5a	130.7	-
6	126.8	8.2 (1H) / dd / 1,2; 7,6
7	130.7	7,5 (1H) / td / 1,2, 7,7
8	132.6	7.6 (1H) / td / 1,4; 7,6
9	129.8	9.0 (1H) / d / 7,8
9a	126.9	-
10	139.7	-
10a	156.6	-
1'	26.8	1.4 (3H) / s /
2'	26.8	1.4 (3H) / s /
OH	-	12.2

Contudo a análise por difração de raios-X mostrou que em fase sólida esta oxima apresenta estereoquímica *E* (mostrada na **Figura 110**), a estrutura molecular da oxima favorece a formação de interações secundárias. Foram observadas ligações intra- e intermoleculares. Estas interações influenciam o arranjo formado, orientando a posição das moléculas no interior da cela; também são observados efeitos sobre a planaridade total da molécula. Acredita-se que a barreira rotacional para a conversão entre estes isômeros seja relativamente pequena.

Valores teóricos calculados para a barreira de energia que separa isômeros *Z* e *E* de oximas, correspondendo ao deslocamento lateral do grupo OH e levando a um estado de transição plano, com ângulo CNO = 180° (ver **Figura 106**), são de 62 kcal/mol para o processo *E* \rightarrow *Z* em acetiloxima (ANDRZEJEWSKA *et al.*, 2002), e de 56,8 kcal/mol para formaldoxima (NAGY *et al.*, 2003). Estes valores se referem à fase gasosa, mas a presença de solventes, em fase líquida, não os alteram substancialmente.

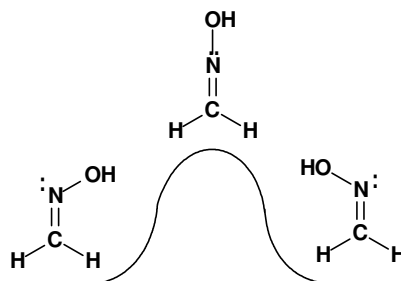


Figura 106: Barreira de energia para isomerização.

Os resultados calculados de barreiras de ativação altas para isomerização *E* \rightleftharpoons *Z* via inversão do grupo C=NOH, explicam porque geralmente é possível separar e purificar (por recristalização, por exemplo) os isômeros quando oximas são usadas como derivados, na identificação de aldeídos e cetonas (apesar do predomínio de uma

dos isômeros também contribuir para essa possibilidade). Recentemente foi constatada experimentalmente a inexistência de interconversão entre os isômeros E/Z de acetaldoxima em fase vapor a temperatura ambiente (ANDRZEJEWSKA *et al.*, 2002).

Para os casos frequentes em que se observa isomerização E-Z de oximas a temperaturas brandas, existe a possibilidade de envolvimento espécies com carga (Figura 107), esq.) (GLASER & STREITWIESER, 1989) o que parece ser restrito a casos especiais, na presença de bases fortes (como em metalações). Ou, ao contrário, em presença de ácidos e água, a isomerização poderia ocorrer através de um intermediário catiônico (Figura 108, dir.), que seria comum à hidrólise ou a síntese de oximas (O'FERRALL & O'BRIEN, 2004).

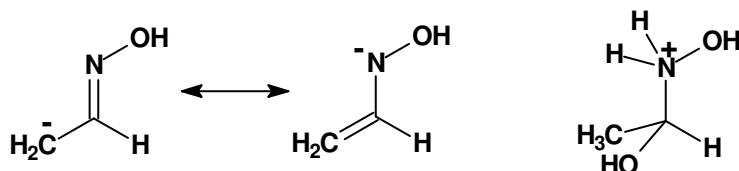


Figura 107: Isomerização envolvendo espécies com cargas.

Dois outros mecanismos foram propostos para explicar os casos de isomerização de oximas em condições brandas: intervenção do equilíbrio oxima \rightleftharpoons nitroso-composto (LONG *et al.*, 2001), e catálise por água (NSIKABAKA *et al.*, 2006). Aplicados à isomerização de **80** ficaria (ver Figura 108 e 109):

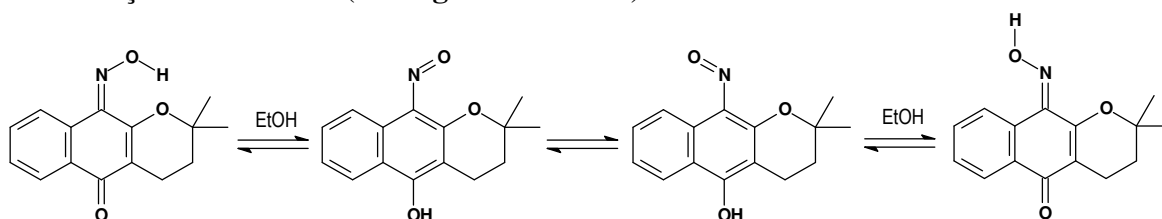


Figura 108: Um mecanismo proposto para a formação de **80**.

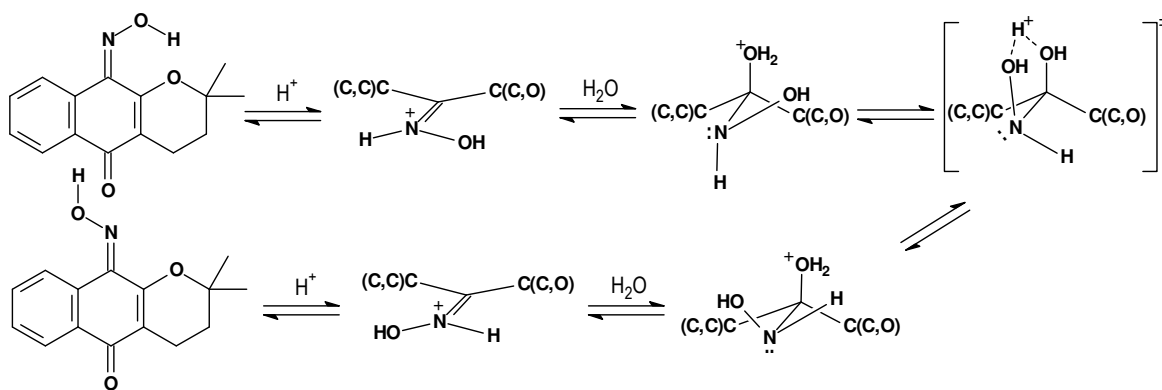


Figura 109: Outro mecanismo proposto para a formação de **80**.

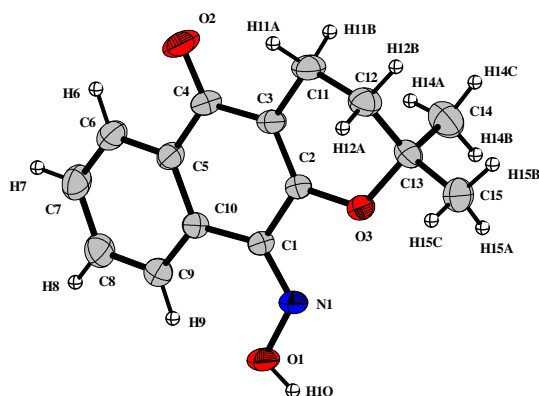


Figura 110: Oxima com estereoquímica *E*.

Esta oxima com estereoquímica *E* é inédita na literatura.

Na **Tabela 30**, então os valores dos ângulos formados entre os átomos.

Tabela 30: Ângulos formados entre os átomos.

Átomos	Ângulos (°)
C(11)-C(12)-C(13)	111.59(14)
O(3)-C(13)-C(15)	103.65(13)
O(3)-C(13)-C(14)	107.83(14)
C(15)-C(13)-C(14)	112.00(16)
O(3)-C(13)-C(12)	108.49(12)
C(15)-C(13)-C(12)	111.81(15)
C(14)-C(13)-C(12)	112.53(15)

Os ângulos entre os átomos dos fragmentos O(3)-C(13)-C(12) e C(11)-C(12)-C(13) são mais abertos que o ângulo ideal de 104,9°, possivelmente esta distorção é efeito da compressão do anel C2/O3/C13/C12/C11/C3.

As interações intermoleculares observadas proporcionaram a formação de dímeros. Estas ligações de hidrogênio clássicas formam anéis de 5 e 6 membros bem planos, como mostrado na **Figura 111**.

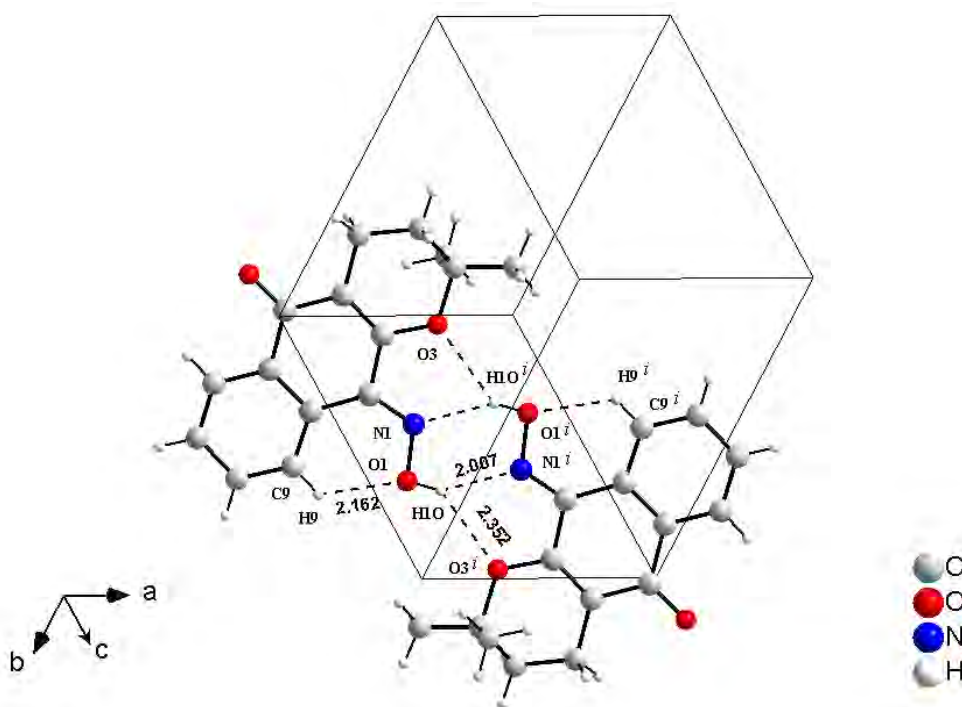


Figura 111: Representação das interações intra e intermoleculares *via ligações de hidrogênio não-clássica*($C9-H9...O1_{intra}$) e *clássica*($O1-H1O...O3^i_{inter}$ e $O1-H1O...N1^i_{inter}$). Código de simetria (i) = 1-x, 2-y, 1-z

O ângulo entre os planos formados pelos átomos $N1/O1/H1O/ N1^i/O1^i/H1O^i$ e $N1/C1/C2/O3/H1O^i$ é $1.2(1)^\circ$. Este ângulo confirma que as duas moléculas que formam o dímero estão praticamente no mesmo plano, como mostrado na **Figura 112**.

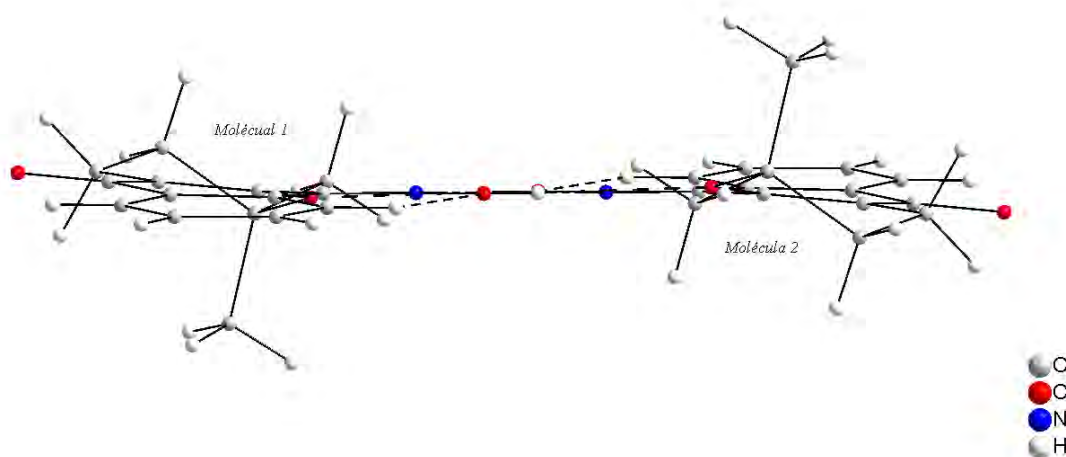


Figura 112: Vista do dímero formado por duas moléculas no mesmo plano.

4.5.3. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina com carbonato de sódio 5%. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.

Para estas reações verificou-se que a presença da base interfere na formação dos produtos, pois observou-se por CCF duas manchas com os mesmos fatores de retenção que o lapachol (3) e α -xiloidona (7) e a mesma coloração também, além de outras manchas não identificadas.

4.5.4. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.

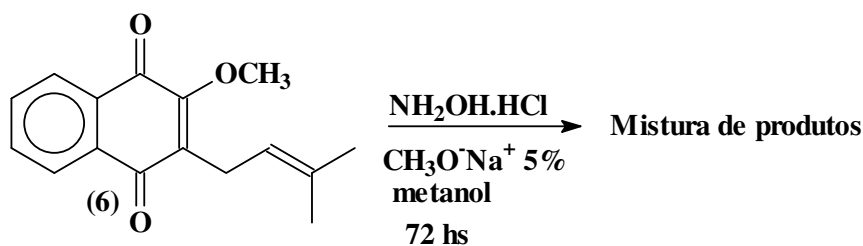


Figura 78: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio 5%.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 112 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação verificou-se a formação de vários subprodutos, contudo estes não se assemelhavam aos obtidos nas duas reações mencionadas acima (item 4.22), por isso decidiu-se repetir a reação com quantidades estequiométricas de base e cloridrato de hidroxilamina; a base escolhida foi o metóxido de sódio.

4.5.5. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com hidroxilamina e metóxido de sódio em quantidade estequiométrica: produto 81 (oxima da 3-(3-metil-2-but-2-en-1-il)naftaleno-1,2,4(3H)-triona).

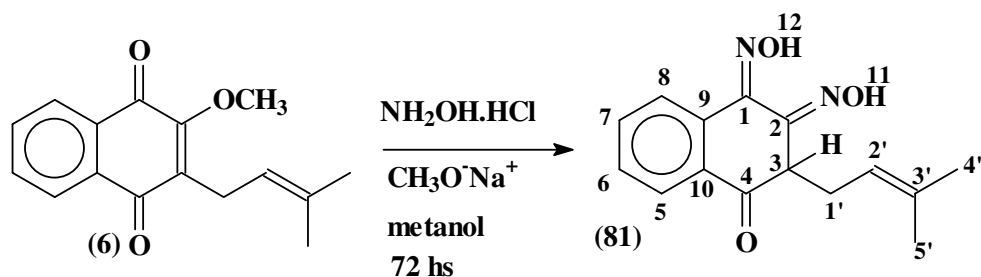


Figura 79: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de hidroxilamina e metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 112 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação como em todas as outras feitas com 2-metóxi-lapachol (6) sempre sobra reagente de partida que não reage. Obteve-se adição à carbonila C₁ e também

substituição da metoxila através da eliminação de metanol; após esta etapa provavelmente ocorreu uma isomerização devido à migração do hidrogênio ligado ao nitrogênio, como mostrado na **Figura 113**. Em relação aos sinais que caem 11,0 e 11,8 ppm são dos hidrogênio da oxima 11 e 12, os espectros de 2D não mostram relação suficiente para distinguir os sinais, portanto H11 pode ser referente ao sinal em 11,0 ou 11,8 ppm, ou então H12 pode ser referente ao sinal em 11,0 ou 11,8 ppm. Não foi possível determinar o ponto de fusão para o composto **81**, pois verificou-se que o mesmo carbonizou antes de fundir.

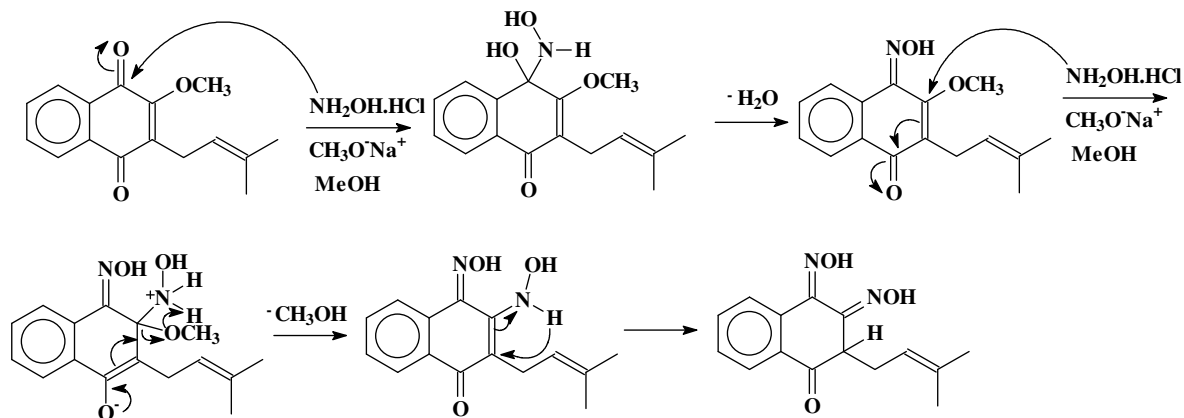


Figura 113: Mecanismo proposto para a formação de composto **81**.

Analisando os espectros de ^1H observa-se um tripleto em 5,5 ppm do hidrogênio H3 acoplado com os dois hidrogênios H1', têm-se também um singlete bem definido em 11,0 ppm característico de hidroxila em ligação de hidrogênio. A longa distância observa-se o carbono C2' acoplado com H3. No espectro de CG-EM o pico $m/z = 272$, representa o íon molecular. O produto **81** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos do composto **81**:

IV: 3396-3253 (OH), 2967-2923 (CH_2 e CH_3), 1681 ($\text{C}=\text{N}$), 1589 ($\text{C}=\text{O}$), 890 (CH de aromático), **pág. 233 – anexo.**

Massas: 272 (5%) íon molecular, 255 (10%), 239 (100%), 212 (70%), 130 (50%), **pág. 234 – anexo.**

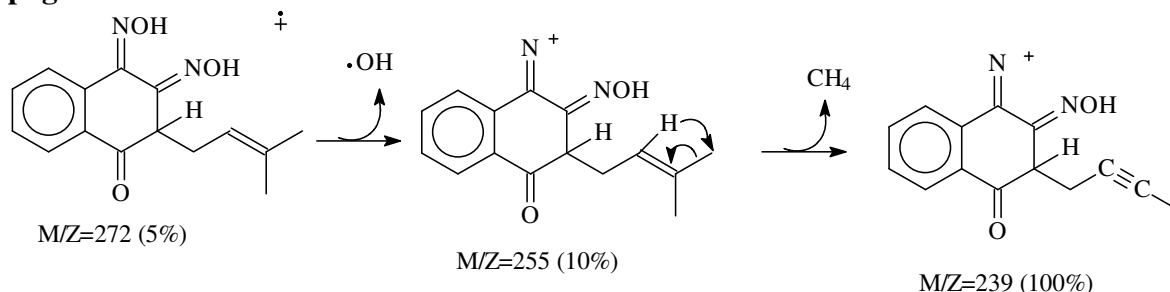


Tabela 31: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do composto **81** em acetona-deuterada, **pág. 235 e 239 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
1	152,2	-	-		H8
2	153,7	-	-	H3	H1'

3	35,1	5,5 (1H) / t / 5,7	H3 x H1'	H1'	-
4	182,0	-	-	H3	H5
5	125,0	8,09 (1H) / dd / 0,9; 7,8	H5 x H6	-	H7
6	134,8	7,6 (1H) / td / 1,3; 8,3	H6 x H7	H7	-
7	130,6	7,5 (1H) / td / 1,1; 8,0	H7 x H8	H8	-
8	127,7	8,04 (1H) / d / 7,9	-	-	H6
9	133,5	-	-	H8	-
10	136,8	-	-	H5	H6
11	-	11,8 (1H) / s /	-	-	-
12	-	11,0 (1H) / s /	-	-	-
1'	29,9	2,6 (2H) / m /	-	H3	-
2'	121,2	4,9 (1H) / m /	H2' x H1'	H1'	H3, H4', H5'
3'	135,6	-	-	-	-
4'	25,6	1,3 (3H) / s /	-	-	H5'
5'	17,7	1,4 (3H) / s /	-	-	H4'

4.5.6. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico: produto 82 ((1Z) 1-semicarbazida do 2-metóxi-lapachol).

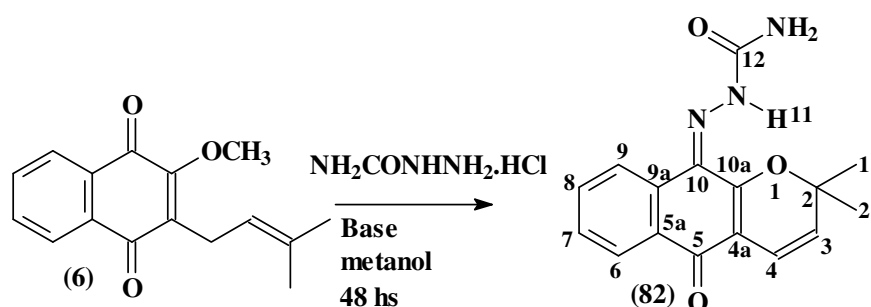


Figura 80: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em meio básico.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 113 porque ela já está presente na parte experimental.

Foram feitas duas reações com excesso de base, tendo metanol como solvente e sem aquecimento.

Uma com piridina e outra com metóxido de sódio, para ambas as reações o produto obtido foi o mesmo produto, (o composto **82**) um sólido de coloração vinho e ponto de fusão 195-197° C. Analisando-se os espectros de ¹³C observou-se a presença de uma carbonila de cetona em 181 ppm e um sinal em 77,7 ppm característico de oxigênio ligado a carbono saturado, já no espectro de ¹H foi confirmado a presença de dois hidrogênios olefínicos e a ausência do sinal da metoxila. Os espectros foram feitos em piridina deuterada, que solubilizou bem o composto. Na **Figura 114**, propôs-se um mecanismo para a formação deste composto, onde pode ter ocorrido a formação de α -xiloidona e depois adição da semicarbazida. No espectro de CG-EM não foi possível observar o íon molecular, contudo o pico $m/z = 281$, indicou a perda de NH₂. A hipótese de formação do lapachol (**3**) nesta reação foi descartada, pois no item 4.5.13, fez-se reação do lapachol nas mesmas condições que nesta reação e não observado a formação do composto **82**. O composto **82** é inédito na literatura.

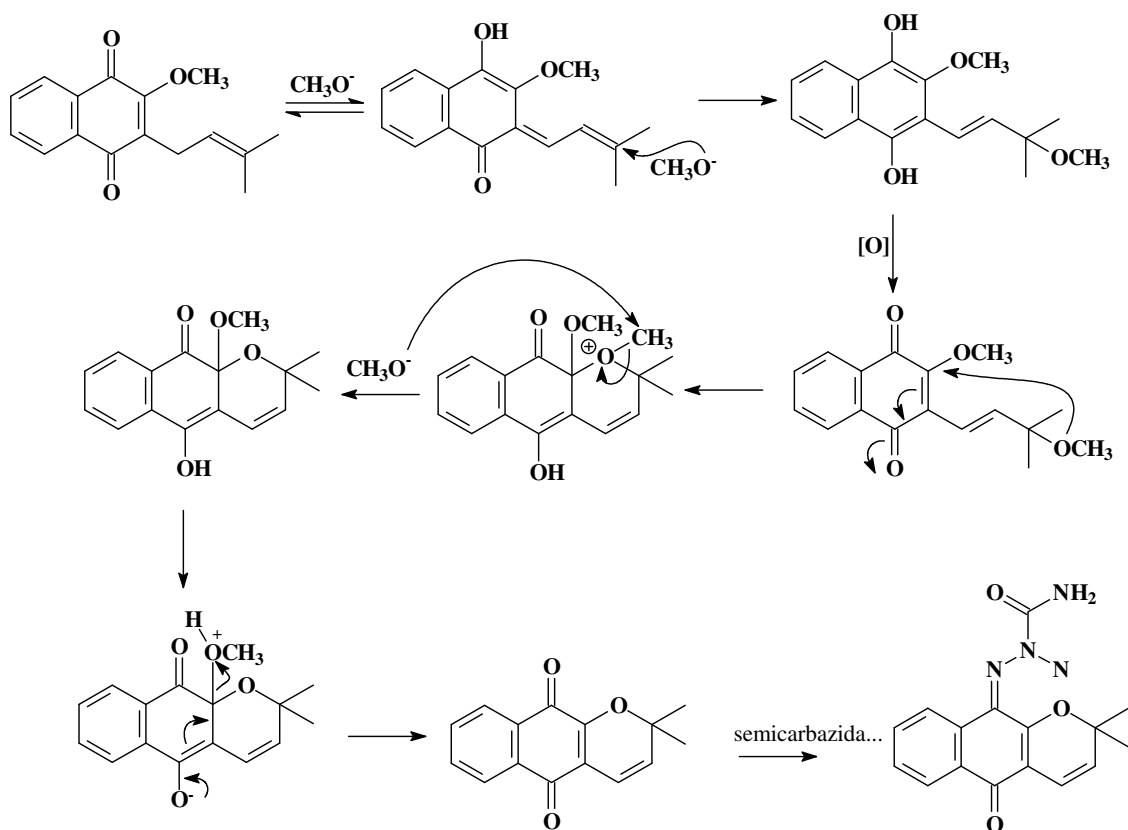


Figura 114: Proposta mecanística para a formação do composto **82**.

Dados espectroscópicos do composto 82:

IV: 3477-3446 (NH₂), 3286 (NH), 2971 (CH₃), 1579 (C=O), 1656 (C=O), 1621 (C=N), 779 (C=H aromático), **pág. 240 – anexo.**

Massas: 281, 252 (100%), 237 (25%), 224 (15%), 168 (5%), 154 (10%), **pág. 241 – anexo.**

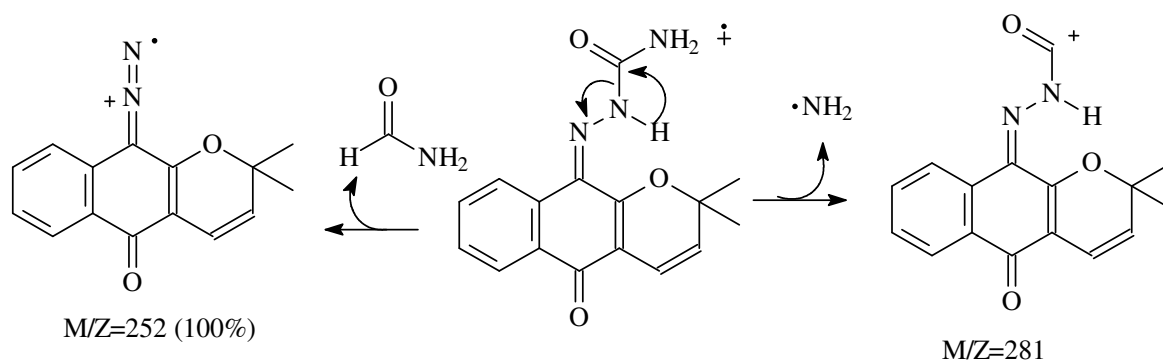


Tabela 32: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz), do composto **82** em piridina deuterada, **pág. 242 a 244 – anexo.**

Posição	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm) / mult. / J (Hz)	¹ H x ¹³ C COSY	
			² J _{CH}	³ J _{CH}
2	77,7	-	H3, H2'	H4
3	122,8	5,6 (1H) / d / 9,8	-	H1', H2'

4	117,7	7,0 (1H) / d / 9,8	-	-
4a	110,4	-	-	H3
5	181,1	-	-	-
5a	130,7	-	-	H7, H9
6	128,4	8,3 (1H) / d / 7,8	-	-
7	133,4	7,6 (1H) / td / 1,1; 7,9	H8	H9
8	134,6	7,4 (1H) / td / 7,9	H7	-
9	128,0	7,9 (1H) / d / 7,8	H8	-
9a	135,5	-	-	H6
10	130,2	-	-	-
10a	145,13	-	-	H4
11	-	14,1 (1H) / s /	-	-
12	157,0	-	-	-
1'	27,5	1,4 (3H) / s /	-	H2'
2'	27,5	1,4 (3H) / s /	-	H1'

4.5.7. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base): produto 83 ((1Z)-2-metóxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)naftoquinona 1-semicarbazona).

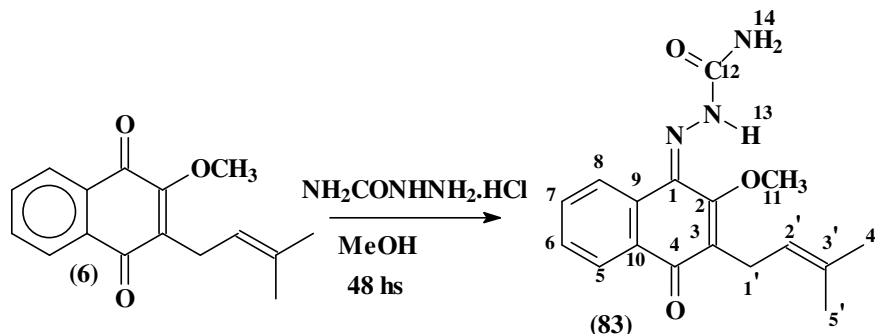


Figura 81: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com cloridrato de semicarbazida em metóxido de sódio (quantidade estequiométrica de base).

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 114 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação observou-se que utilizando-se quantidade estequiométrica de base (apenas para desprotonar o cloridrato de semicarbazida) ocorreu adição à carbonila e eliminação de água, o produto formado tem estereoquímica Z, pois no espectro de ^1H observa-se um sinal em 10,6 ppm referente a ligação de hidrogênio, conforme descrito no item 4.5.1. Não foi observado a ciclização nesta reação. O ponto de fusão deste composto foi de 130-132 ° C. O composto **83** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos para o composto 83:

IV: 3556-3465 (NH_2), 3280 (NH), 2963-2931 (CH_3 e CH_2), 1685 (C=O), 1645 (C=O), 1600 (C=N), 1531 (C=C aromático), 780 (C=H aromático), **pág. 245 – anexo.**

Massas: 314 (M+1), 271 (60%), 255 (100%), 242 (75%), 226 (25%), 186 (60%), **pág. 246 – anexo.**

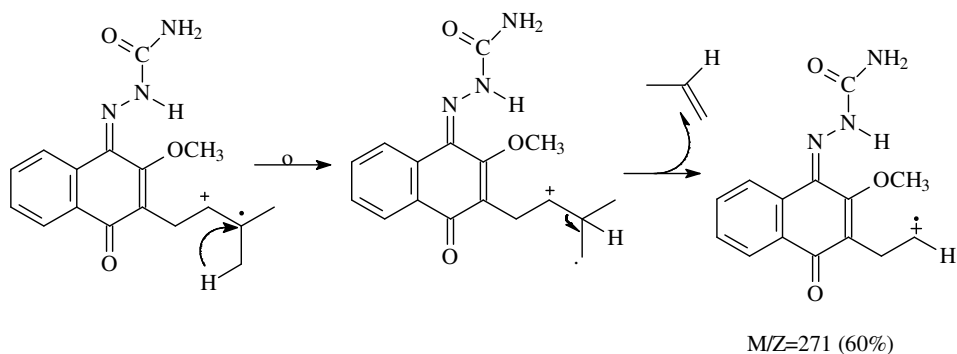


Tabela 33: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto **83** em DMSO, **pág. 247 a 248 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	128,6	-
2	155,1	-
3	121,2	-
4	184,0	-
5	125,1	8,5 (1H) / d / 7,5
6	128,7	7,6 (1H) / td / 1,5; 7,2
7	134,0	7,5 (1H) / td / 1,0; 7,8
8	124,3	7,9 (1H) / dd / 1,0; 7,8
9	129,2	-
10	132,3	-
11	61,4	3,8 (3H) / s /
12	157,7	-
13	-	10,6 (1H) / s /
14	-	7,1 (2H) / s /
1'	22,3	3,2 (2H) / d / 7,0
2'	130,5	5,0 (1H) / m /
3'	131,1	-
4'	25,4	1,6 (3H) / s /
5'	17,8	1,7 (3H) / s /

4.5.8. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) e 2,4-dinitro-fenil-hidrazina: produto 84 ((1Z)-2-metóxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)naftoquinona 1-[(2,4-dinitrofenil)hidrazona]).

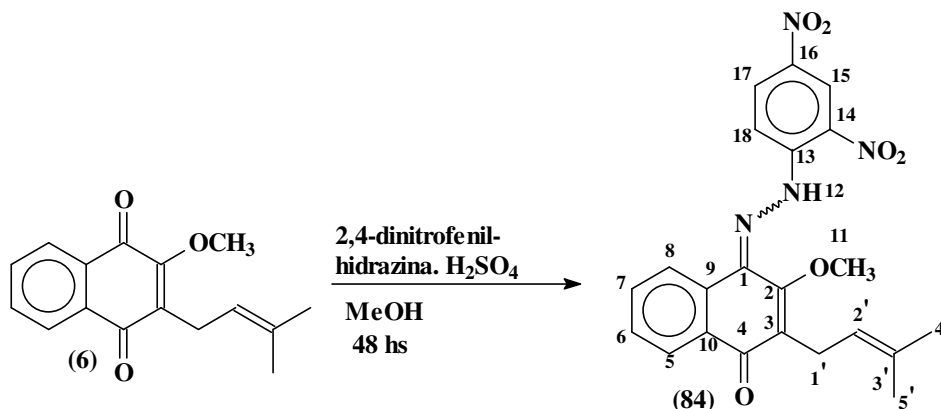


Figura 82: Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina.
OBS: A Figura 82 tem numeração inferior a 114 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se a hidrazona **84**, com p.f.=198-200 °C. Em realação espectro de RMN ¹H, H12 esta fazendo ligação de hidrogênio com o grupo nitro, pois seu deslocamento é maior (13,9 ppm) que no composto anterior **83** (10,6 ppm), portando não pode-se afirmar que a estereoquímica de **84** é Z. Não foram observados subprodutos na reação. No espectro de CG-EM não foi possível observar o íon molecular. O composto **84** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos do composto 84.

IV: 3239 (N-H), 2964-2856 (CH₃ e CH₂), 1635 (C=O), 1616 (C-N), 1589 (NO₂), 1500 (C=C aromático), 835-779 (C-H aromático), **pág. 249 – anexo.**

Massas: 268, 183 (100%), 167 (10%), **pág. 250 – anexo.**

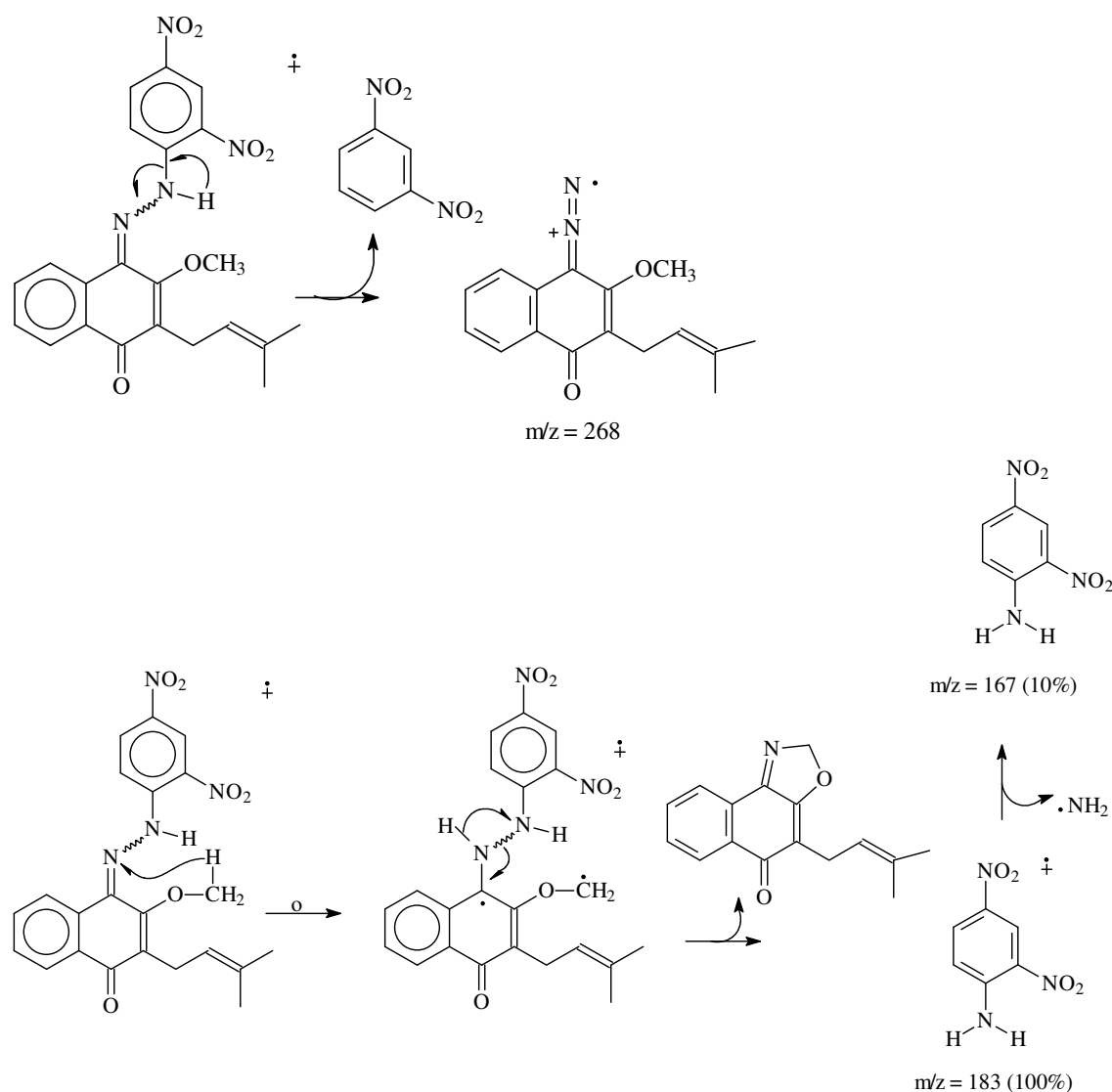


Tabela 34: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do composto **84** em CDCl_3 , **pág. 251 a 252 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	131,3	-
2	157,0	-
3	116,7	-
4	184,5	-
5	123,6	8,4 (1H) / m /
6	129,6	8,5 (1H) / m /
7	135,1	8,3 (1H) / m /
8	126,3	8,1 (1H) / d / 7,4
9	133,5	-
10	133,6	-
11	62,1	3,9 (3H) / s /
12	-	13,9 (1H) / s /
13	144,0	-
14	120,3	7,5 (1H) / t / 6,8
15	129,9	7,6 (1H) / t / 7,5
16	139,6	-
17	122,8	9,1 (1H) / s /
18	129,9	-
1'	20,6	5,1 (1H) / m /
2'	132,9	3,3 (2H) / d / 5,5
3'	132,4	-
4'	25,6	1,6 (3H) / s /
5'	18,0	1,8 (3H) / s /

4.5.9. Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com 2,4-dinitro-fenil-hidrazina em meio básico.

Nesta reação ocorreu a formação de muitos sub-produtos, mesmo após várias tentativas não foi possível caracterizar nenhum composto.

4.5.10. Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com tiossemicarbazida: produto **85** ((1Z)-2-metóxi-3-(3-metil-but-2-en-1-il)naftoquinona 1-tiossemicarbazona).

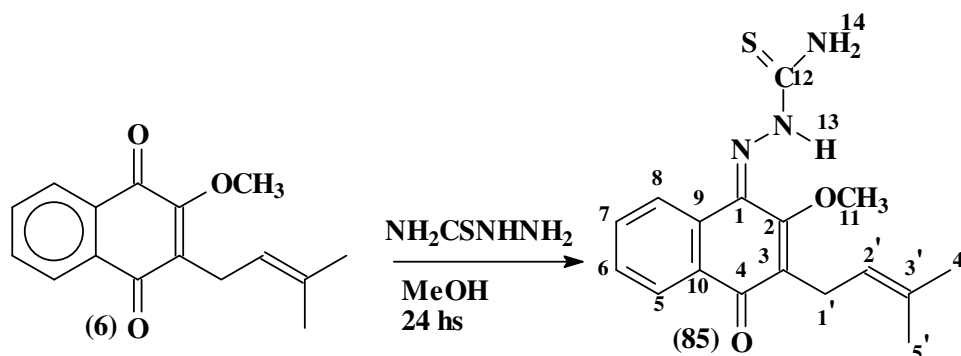


Figura 84: Reação do 2-metóxi-lapachol (**6**) com tiossemicarbazida.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 114 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se um sólido laranja com p.f.= 136-138 °C, a hidrazona **85** obtida também tem estereoquímica *Z*; pois observou um sinal em 11,7 ppm referente a ligação de hidrogênio intramolecular conforme descrito no **item 4.5.1**, contudo no espectro de CG-EM, não foi possível observar o íon molecular. O composto **85** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos do composto **85**.

IV: 3423-3299 (NH₂), 3156 (NH), 2964-2923 (CH₃ e CH₂), 1639 (C=O), 1639 (C=N), 1521 (C=C aromático), 1108 (C=S), 777 (C=H aromático), **pág. 253 – anexo.**

Massas: 288 (5%), 268 (40%), 254 (20%), 225 (20%), 197 (5%), **pág. 254 – anexo.**

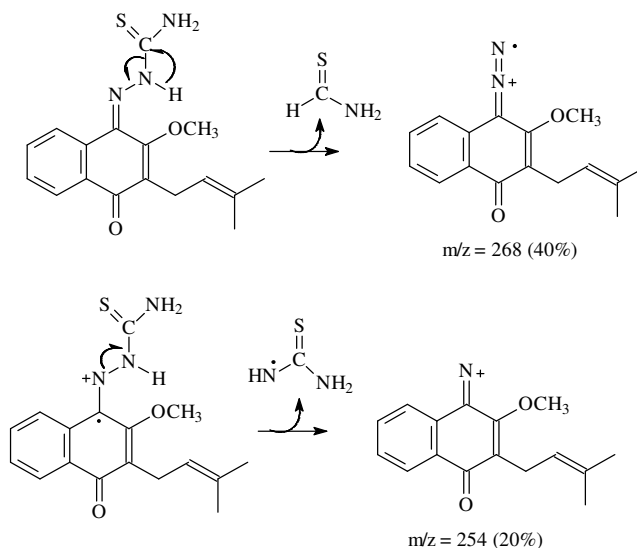


Tabela 35: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz), do composto **85** em CDCl₃, **pág. 255 a 256 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	131,5	-
2	157,3	-
3	120,1	-
4	184,5	-
5	123,1	8,1 (1H) / m /
6	133,6	7,5 (1H) / m /
7	133,3	7,5 (1H) / m /
8	126,4	8,0 (1H) / m /
9	132,4	-
10	133,1	-
11	61,7	3,8 (3H) / s /
12	179,5	-
13	-	11,7 (1H) / s /
1'	20,6	3,3 (2H) / d / 7,0
2'	129,5	5,1 (1H) / m /

3'	130,1	-
4'	25,6	1,6 (3H) / d / 1,0
5'	17,8	1,7 (3H) / s /

Esta reação feita em presença de metóxido de sódio não teve um bom resultado.

4.5.11. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida. 4-hidróxi-N'-[(1Z)-2-metóxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxonaftalen-1(4H)-ilideno]benzo-hidrazida.

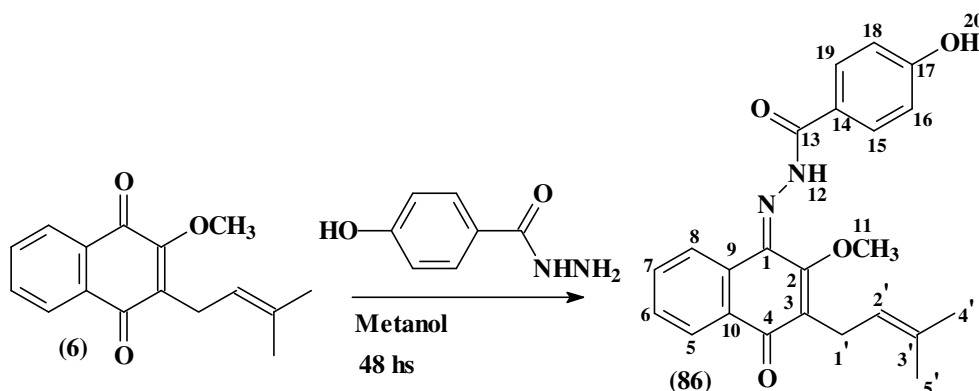


Figura 85: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.

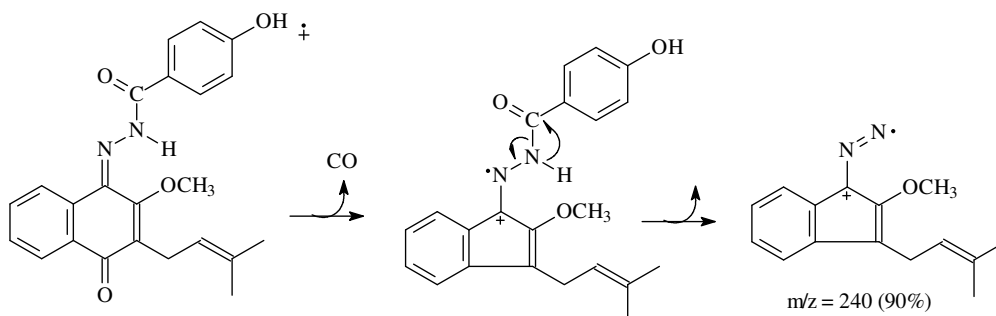
OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 114 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se o composto **86** com estereoquímica Z (conforme descrito no **item 4.5.1.**) com um sinal para ligação de hidrogênio em 12,7 pmm e P.F.= 215-218 °C, a adição ocorreu na carbonila 1, pois no espectro de ¹³C só aparece um sinal para carbonila cetônica. O rendimento desta reação foi baixo devido a pouca solubilidade do 4-hidróxi-benzo-hidrazida em metanol. No espectro de CG-EM não foi possível observar o íon molecular. O produto **86** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos para o composto 86:

IV: 3430 (NH, OH), 2971-2929 (CH₃ e CH₂), 1639 (C=N), 1606 (C=O), 1517 (C=C aromático), 760 (C=H aromático), **pág. 257 – anexo.**

Massas: 281, 255 (100%), 240 (90%), 225 (50%), 195 (20%), **pág. 258 – anexo.**



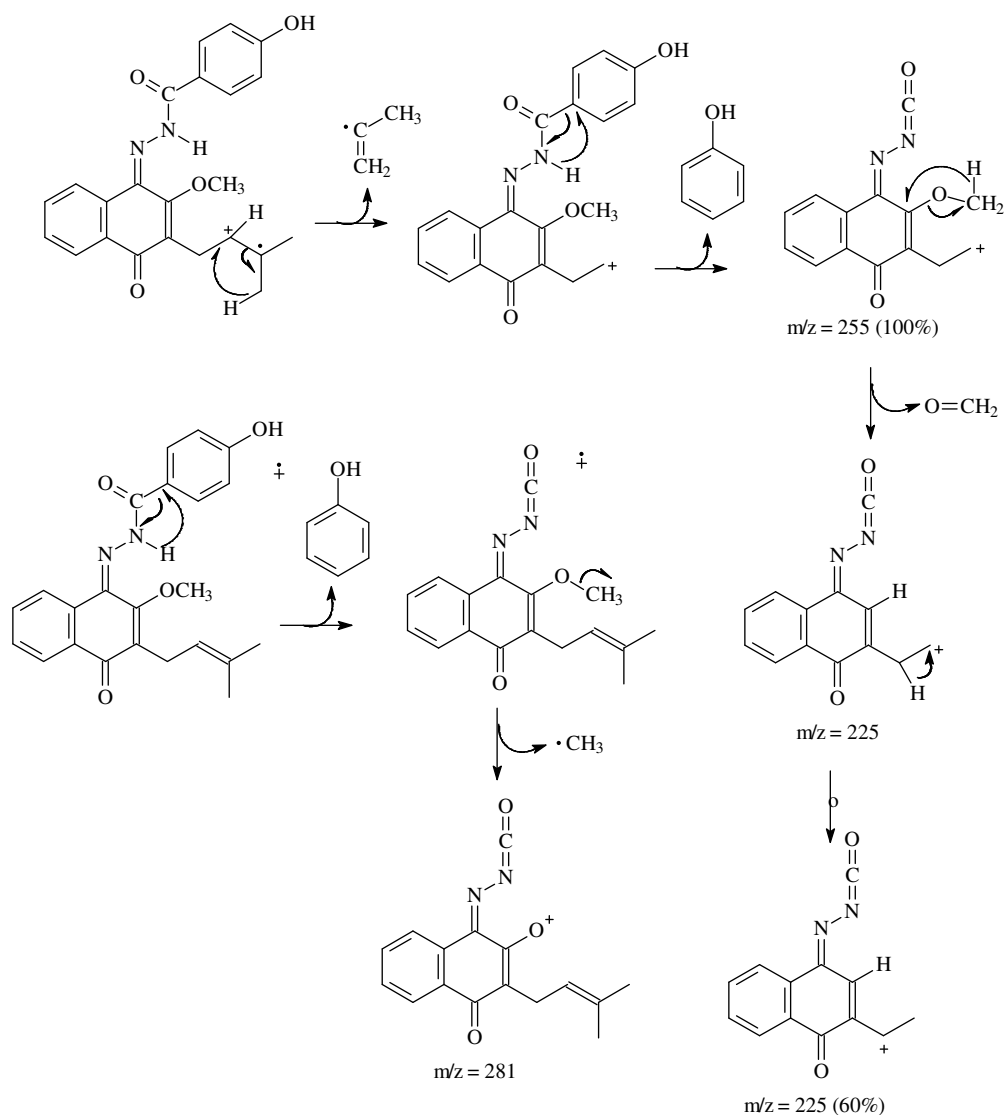


Tabela 36: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto **86** em piridina deuterada, **pág. 259 a 262 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
			$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
1	135,5	-	-	-
2	158,3	-	-	H1' H11
3	117,1	-	-	-
4	185,3	-	-	H1' H5
5	126,6	8,3 (1H) / d / 7,8	H6	H7
6	133,1	7,5 (1H) / td / 1,4; 8,1	H7	-
7	129,8	7,4 (1H) / td / 1,0; 8,1	-	-
8	125,2	8,7 (1H) / d / 7,6	-	-
9	132,9	-	-	-
10	131,0	-	-	-
11	62,2	3,8 (3H) / s /	-	-
12	-	12,7 (1H) / s /	-	-
13	163,8	-	-	-
14	124,4	-	-	-

15	131,2	8,3 (1H) / d / 8,6	-	-
16	117,1	7,3 (1H) / d / 8,6	-	H18
17	163,8	-	-	-
18	117,1	7,3 (1H) / d / 8,6	-	H16
19	131,2	8,3 (1H) / d / 8,6	-	-
1'	23,7	3,4 (1H) / d / 6,7	-	-
2'	122,1	5,3 (1H) / m /	H1'	H4' H5'
3'	133,4	-	-	H1'
4'	26,1	1,6 (3H) / s /	-	H5'
5'	18,4	1,7 (3H) / s /	-	H4'

4.5.12. Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidroxi-benzo-hidrazida em meio básico. Produto 87: N-(2,2-dimetil-5,10-dioxo-5,10-di-hidrobenzo[g]quinolina-1(2H)-il)-4-hidróxi-benzamida.

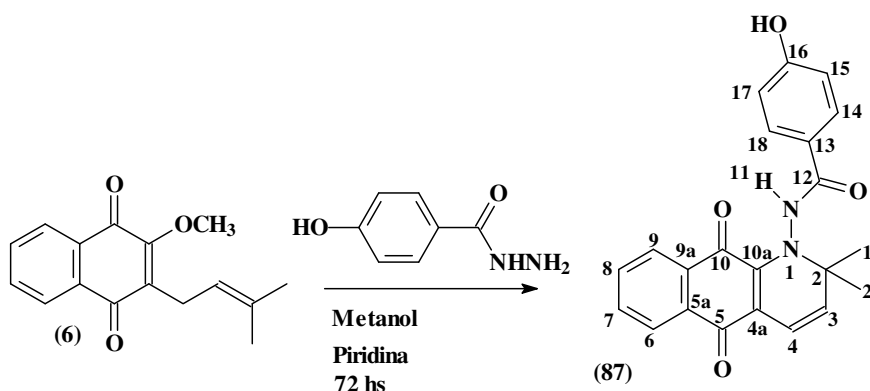


Figura 86: Reação do 2-metóxi-lapachol (6) com 4-hidroxi-benzo-hidrazida em meio básico.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 114 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação foi verificado que realmente a substituição da metoxila pode ocorrer, pois não foi verificado no espectro de ^1H o sinal referente ao CH_3 ligado ao oxigênio, contudo observa-se um singlete em 12,1 ppm do átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio. Têm-se também dois dubletes, um em 5,6 ppm e outro em 7,0 ppm do hidrogênios H3 e H4. No espectro de ^{13}C têm-se dois sinais em acima 179 ppm das carbonilas C5 e C10, e um 169 ppm (**Figura 115**) da carbonila C12. Se o carbono C10a estivesse ligado a um átomo de oxigênio o seu deslocamento deveria estar entre 150-160 ppm, como é visto por exemplo no 2-metóxi-lapachol (6) e na α -lapachona (5), contudo quando este encontra-se ligado a um átomo de nitrogênio o valor cai para 145,7 ppm, como mostrado na figura seguinte. O ponto de fusão do composto 87 foi de 210-212 °C e o rendimento foi de 18%. O composto 87 é inédito na literatura.

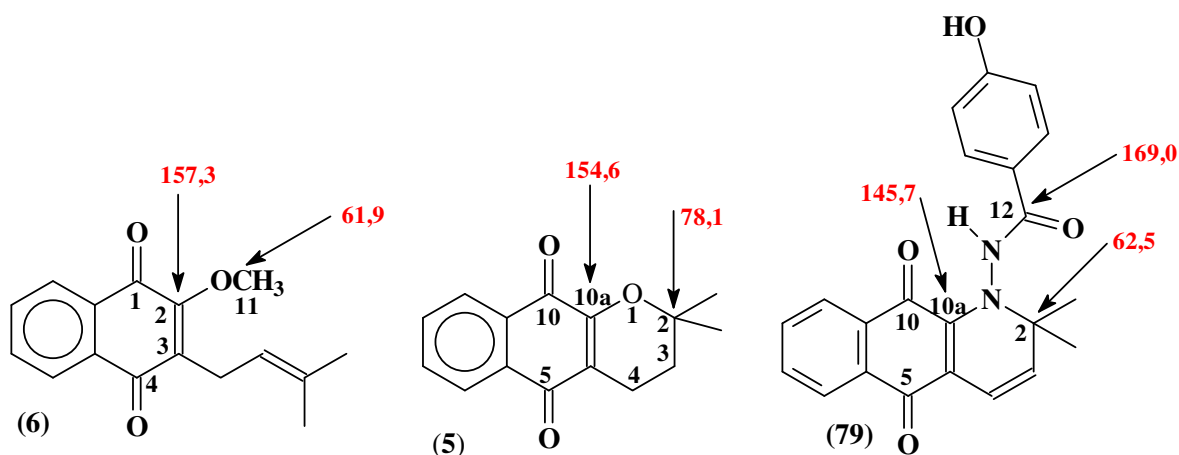


Figura 115: Deslocamentos químicos dos carbonos do 2-metóxi-lapachol (6), da α-lapachona (5) e do composto 87.

Acredita-se que o mecanismo para a formação do composto (79) seja semelhante ao proposto por “Câmara e colaboradores” (CAMARA *et al.*, 2001) mostrado na página 19 (**Figura 27**-introdução) para reações de aminas primárias com o 2-metóxi-lapachol (6). Concluiu-se que o equilíbrio no 2-metóxi-lapachol deve ser influenciado pelo meio básico e pode estar deslocado para a direita (**Figura 116**), visto que não foi observada a adição à carbonila.

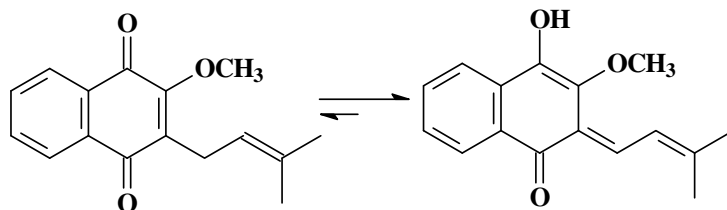


Figura 116: Equilíbrio do 2-metóxi-lapachol (6) em meio básico.

No espectro de massas por impacto de elétrons não foi observado o íon molecular, contudo no espectro obtido por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com *electron spray* (modo íons negativos) (LC-MS-ES) obteve-se o pico 373,1 com intensidade de 100% e o peso molecular deste composto é de 374 g/mol.

Dados espectroscópicos para o composto 87:

IV: 3344-3197 (NH, OH), 2994 (CH₃), 1679 (C=N), 1654 (C=O), 1540 (C=C aromático), 779 (C=H aromático), **pág. 263 – anexo.**

Massas: 281, 252, 237 (100%), 208 (10%). **pág. 264 – anexo.**

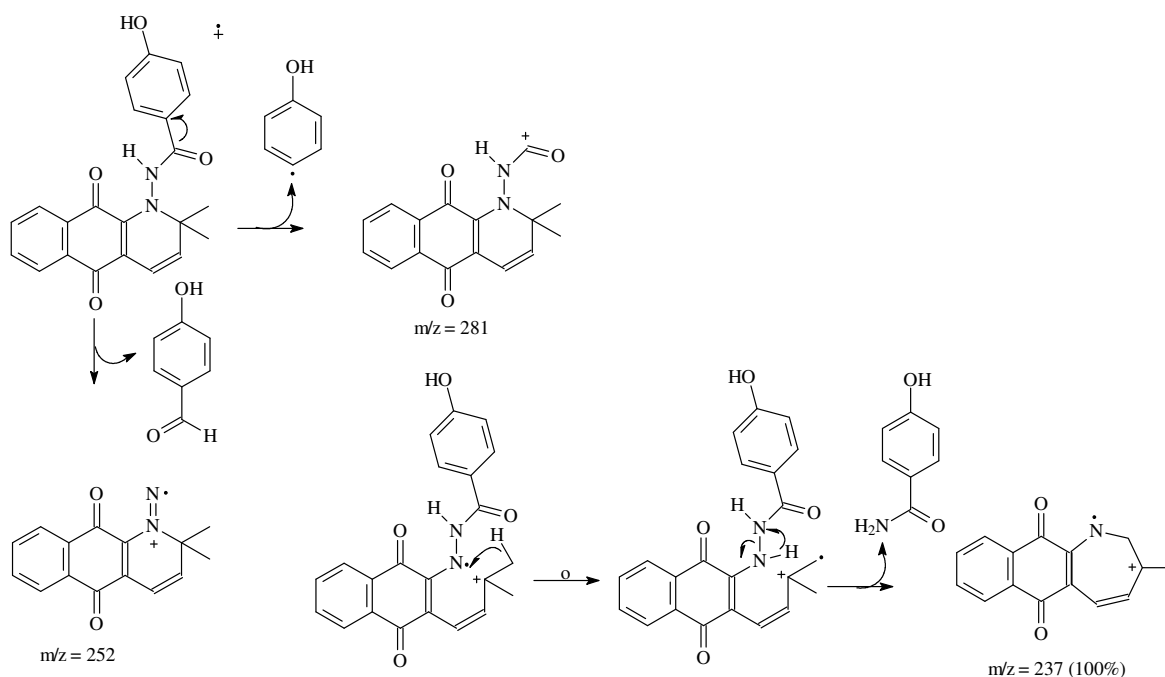


Tabela 37: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto **87** em piridina deuterada, **pág. 266 a 270 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	62,5	-	-	H3, H1', H2'	H4
3	130,7	5,6 (1H) / d / 9,8	H3 x H4	-	H1', H2'
4	177,6	7,0 (1H) / d / 9,7	-	-	-
4a	115,1	-	-	-	-
5	181,3	-	-	-	H6
5a	132,6	-	-	-	-
6	126,2	7,9 (1H) / d / 7,4	H6 x H7	H7	H8
7	132,5	7,4 (1H) / t / 7,4	H7 x H8	H6	-
8	133,7	7,5 (1H) / t / 7,3	H8 x H9	H9	-
9	125,6	8,1 (1H) / d / 7,5	-	H8	H7
9a	133,4	-	-	-	-
10	179,9	-	-	-	-
10a	145,7	-	-	-	-
11	-	12,1 (1H) / s /	-	-	-
12	169,0	-	-	H11	H18, H14
13	124,7	-	-	-	H15, H17
14	130,8	8,3 (1H) / d / 8,4	H14 x H15	-	H18
15	116,2	7,2 (1H) / d / 8,4	-	-	H17
16	162,7	-	-	H15, H17	H18, H14
17	116,2	7,2 (1H) / d / 8,4	H17 x H18	-	H15
18	130,8	8,3 (1H) / d / 8,4	-	-	H14
1'	28,7	1,4 (3H) / s /	-	-	H2'
2'	27,1	1,5 (3H) / s /	-	-	H1'

4.5.13. Reação do lapachol (3) com ácido cloridrato de semicarbazida; produto 88: (1Z)-2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-em-1-il)naftoquinina 1-semicarbazona.

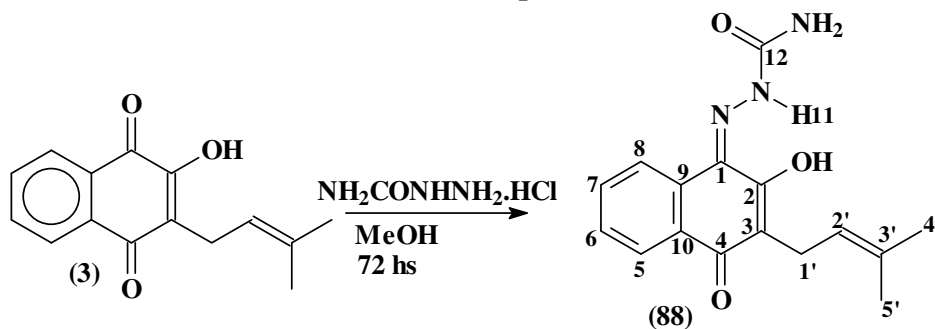


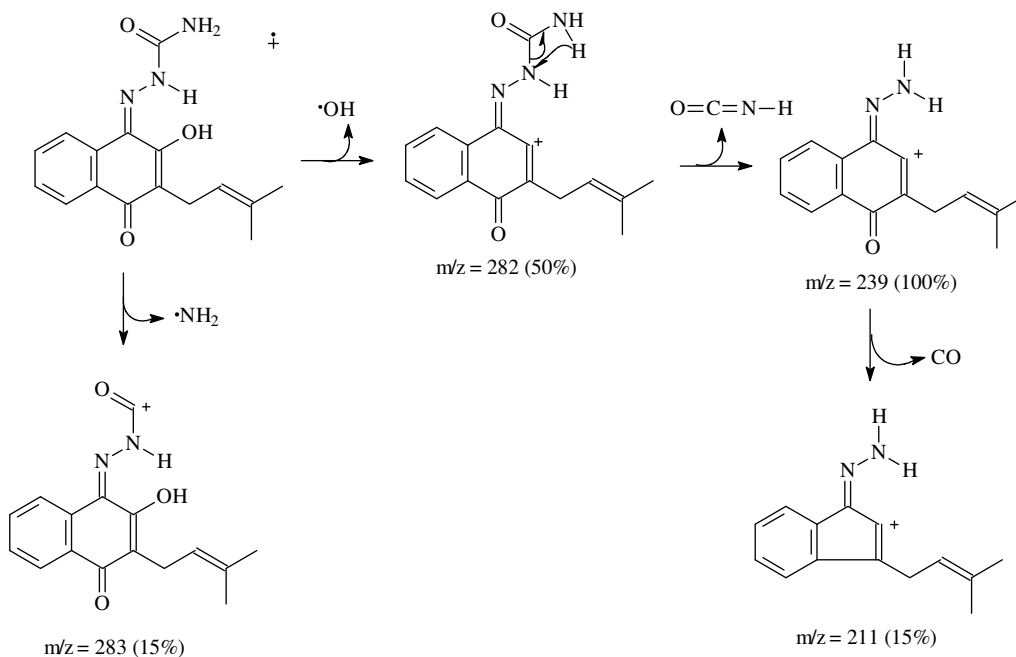
Figura 87: Reação do lapachol (3) com cloridrato de semicarbazida.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 116 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação tanto em meio básico, quanto em ausência de base obteve-se produto de adição a carbonila C1, o composto **88** tem estereoquímica Z (conforme descrito no **item 4.5.1.**), no espectro de RMN de ^1H observa-se o sinal de ligação de hidrogênio intramolecular em 14,3 ppm. Na região próxima a 180 ppm no espectro de RMN ^{13}C observou-se apenas um sinal de C=O, o que caracteriza adição uma carbonila. Não foi verificado a formação subprodutos e o ponto de fusão de (81) foi de 192-194 °C. No espectro de CG-EM não foi possível detectar o íon molecular $m/z = 299$, contudo no espectro de LC-MS/íons negativos têm-se um pico $m/z = 298$ com intensidade de 100% e um $m/z=299$ com intensidade de 30%. O rendimento da reação foi de 42%. O produto **88** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos para o composto 88:

IV: 3479-3124 (NH, OH), 2948-2856 (CH_3 e CH_2), 1689-1594 (C=N e C=O), 1575 (C=C aromático), 773 (C=H aromático), **pág. 271 – anexo.**



Massas: 283 (15%), 282 (50%), 267 (10%), 239 (100%), 211 (15%), 196 (15%), **pág. 272 – anexo.**

Tabela 38: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do composto **88** em DMSO, **pág. 274 a 276 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	131,6	-
2	155,6	-
3	117,3	-
4	180,9	-
5	123,6	8,4 (1H) / d / 6,8
6	126,3	7,4 (1H) / m /
7	131,2	7,4 (1H) / m /
8	123,5	7,9 (1H) / d / 6,8
9	129,2	-
10	129,8	-
11	-	14,3 (1H) / s /
12	162,8	-
1'	21,2	3,2 (1H) / d / 6,5
2'	122,1	5,0 (1H) / m /
3'	128,2	-
4'	25,6	1,6 (3H) / s /
5'	17,9	1,7 (3H) / s /
OH	-	7,2 (1H) / s /

4.5.14. Reação do lapachol (3) com 4-hidroxi-benzo-hidrazida: produto 89 4-hidroxi-N'-[(1Z)-2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-em-il)-4-oxanaftaleno-1(4-H)-ilideno]benzohidrazida.

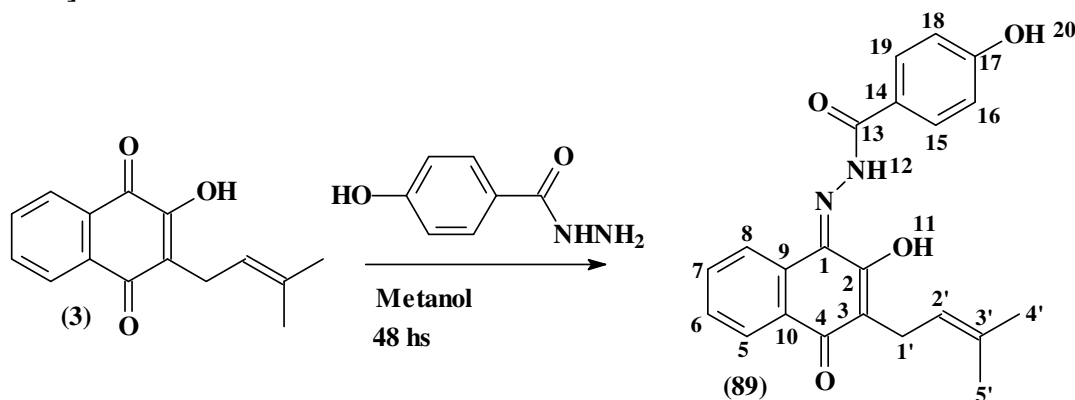


Figura 88: Reação do lapachol (**3**) com 4-hidróxi-benzo-hidrazida.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 116 porque ela já está presente na parte experimental.

Nesta reação obteve-se produto de adição a carbonila, o mesmo teve ponto de fusão variado entre 160 e 162 °C. No espectro de massas não foi possível observar o íon molecular, contudo obteve-se o pico $m/z = 283$ referente a perda de um anel aromático e de um OH. No espectro de ^{13}C observa-se apenas um sinal de carbonila cetônica em 181

ppm. Foram feitos dois espectros de ^{13}C um em DMSO e outro em piridina deuterada, para este último os sinais apresentaram-se mais intensos e mais claros (pág. 281 do anexo), contudo os deslocamentos dos sinais do solvente se sobrepujaram aos sinais do composto, pois isso fez-se também o espectro em DMSO (pág. 280 do anexo). Esta reação foi repetida em meio básico e o produto obtido foi o mesmo. O composto **89** é inédito na literatura.

Dados espectroscópicos para o composto **89**:

IV: 3403-3257 (NH, OH), 2925-2852 (CH_3 e CH_2), 1664-1604 (C=N e C=O), 1596 (C=C aromático), 846-773 (C=H aromático), **pág. 277 – anexo.**

Massas: 309, 283, 267, 227 (100%), 209 (10%), 199 (10%), 181 (10%). **pág. 278 – anexo.**

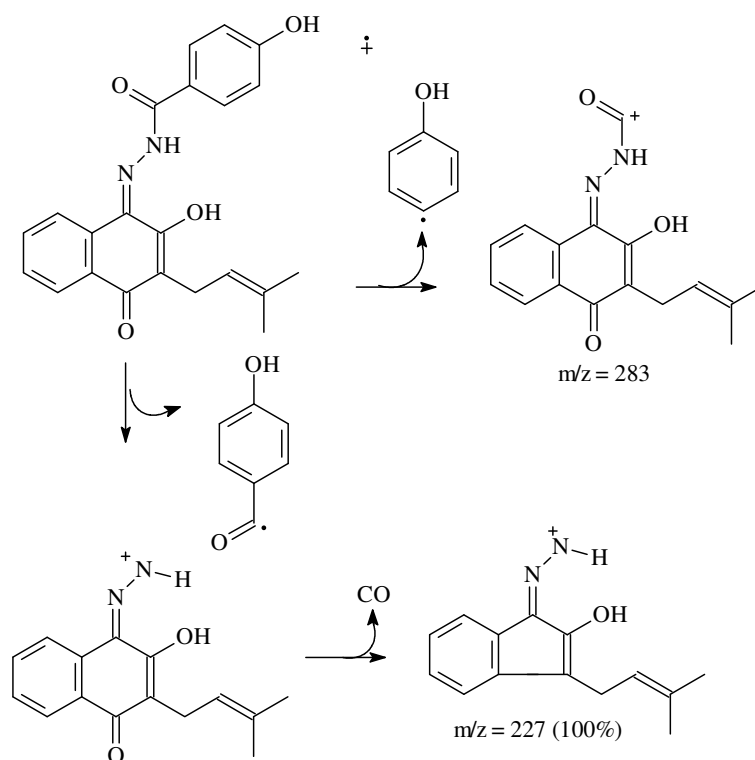


Tabela 39: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz), do produto **89** em DMSO, **pág. 279 a 281 – anexo.**

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / mult. / J (Hz)
1	134,4	-
2	162,4	-
3	116,3	-
4	181,1	-
5	122,7	8,0 (1H) / dd / 1,0; 7,7
6	129,4	7,5 (1H) / m /
7	127,6	7,5 (1H) / m /
8	123,6	8,2 (1H) / dd / 1,0; 7,6

9	130,7	-
10	130,5	-
12	-	16,1
13	165,0	-
14	123,0	-
15	131,6	7,8 (1H) / d / 8,7
16	117,9	6,9 (1H) / d / 8,8
17	164,2	-
18	117,9	6,9 (1H) / d / 8,8
19	131,6	7,8 (1H) / d / 8,7
20	-	10,4
1'	21,6	3,2 (1H) / d / 6,2
2'	124,5	5,0 (1H) / m /
3'	132,1	-
4'	25,9	1,6 (3H) / s /
5'	18,4	1,7 (3H) / s /

4.6. Parte biológica.

4.6.1. Testes em *Trypanosoma cruzi*.

Os compostos vistos na **Figura 94** foram testados contra formas tripomastigotas do *T. cruzi*. Os produtos **67**, **69** e **90**, foram obtidos por nós anteriormente (SILVA A. R., 2004).

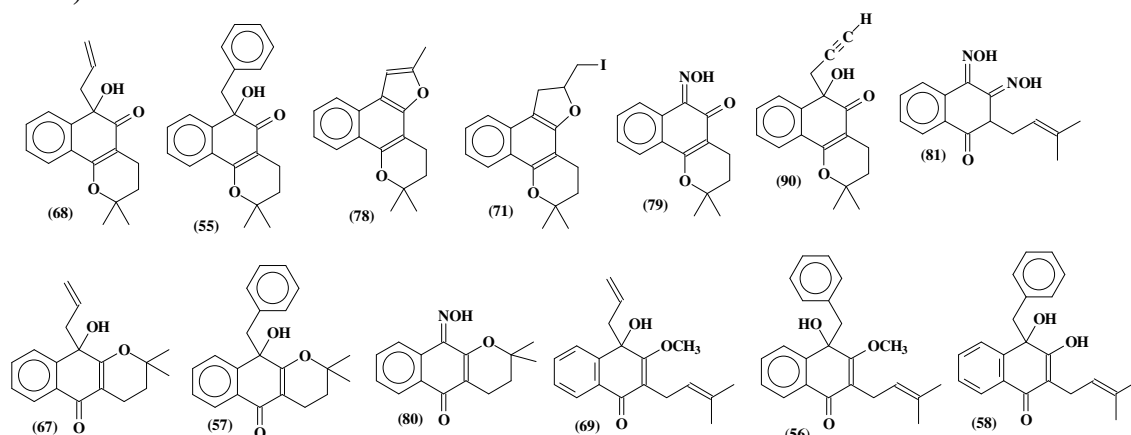


Figura 94: Compostos testados em *T. cruzi*.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 116 porque ela já está presente na parte experimental.

Na **Tabela 40**, estão expressos os valores de IC₅₀ em μM (solução estoque), dos compostos testados e das drogas de referência.

Tabela 40: Valores de IC₅₀.

Compostos	IC ₅₀ /1d 4°C 5% sangue
55	86,9 ±7,3 μM
56	224,9 ±31,7 μM
57	140,4 ±21,9 μM
58	427,9 ±42,7 μM

68	458,7 ±54,6 µM
67	1033,4 ±185,6 µM
71	insolúvel
78	275,9 ±18,8 µM
79	> 4000 µM
80	> 4000 µM
81	243,5 ±28,7 µM
90	428,2 ±29,4 µM
69	249,0 ±21,7 µM
Benzinidazol	107,1 ± 6,1 µM
Cristal violeta	536 ± 1 µM

Obs: 1d indica um dia.

Analisando os dados da **Tabela 40** observa-se que os compostos **79** e **80** tiveram valores de IC₅₀ muito maiores que as drogas de referência, o que mostra que a presença do grupo NOH, da oxima desfavorece a atividade biológica. Em relação aos compostos que possuem grupo alil, **67**, **68** e **69**, constatou-se que **69** teve a melhor atividade, este foi mais ativo que cristal violeta. Os compostos **67** e **68** são isômeros, mas possuem atividade totalmente distinta, isso é devido ao arranjo estrutural. O composto **71** foi insolúvel em DMSO, provavelmente porque iodetos de alquila reagem com DMSO formando sais insolúveis, pois isso não foi possível determinar sua atividade. Em relação aos derivados da α -lapachona **67** e **57**, observa-se que o grupo benzil favorece o aumento da atividade, pois **57** tem um valor de IC₅₀ de 140,4 ±21,9 µM enquanto que para **67** este valor é de 1033,4 ±185,6 µM. Isto também foi comprovado comparando-se os valores de IC₅₀ dos derivados da β -lapachona. O composto **55** foi mais ativo que as duas drogas de referência, este é o derivado benzilado da β -lapachona, o resultado confirma que o arranjo estrutural e a presença do grupo benzil aumentam atividade biológica.

4.6.2. Testes em *Plasmodium falciparum*

Os ensaios foram feitos em células sangüíneas infectadas com 5% do parasito. As amostras foram solubilizadas em DMSO. Na **Figura 113** estão representados os compostos que foram testados.

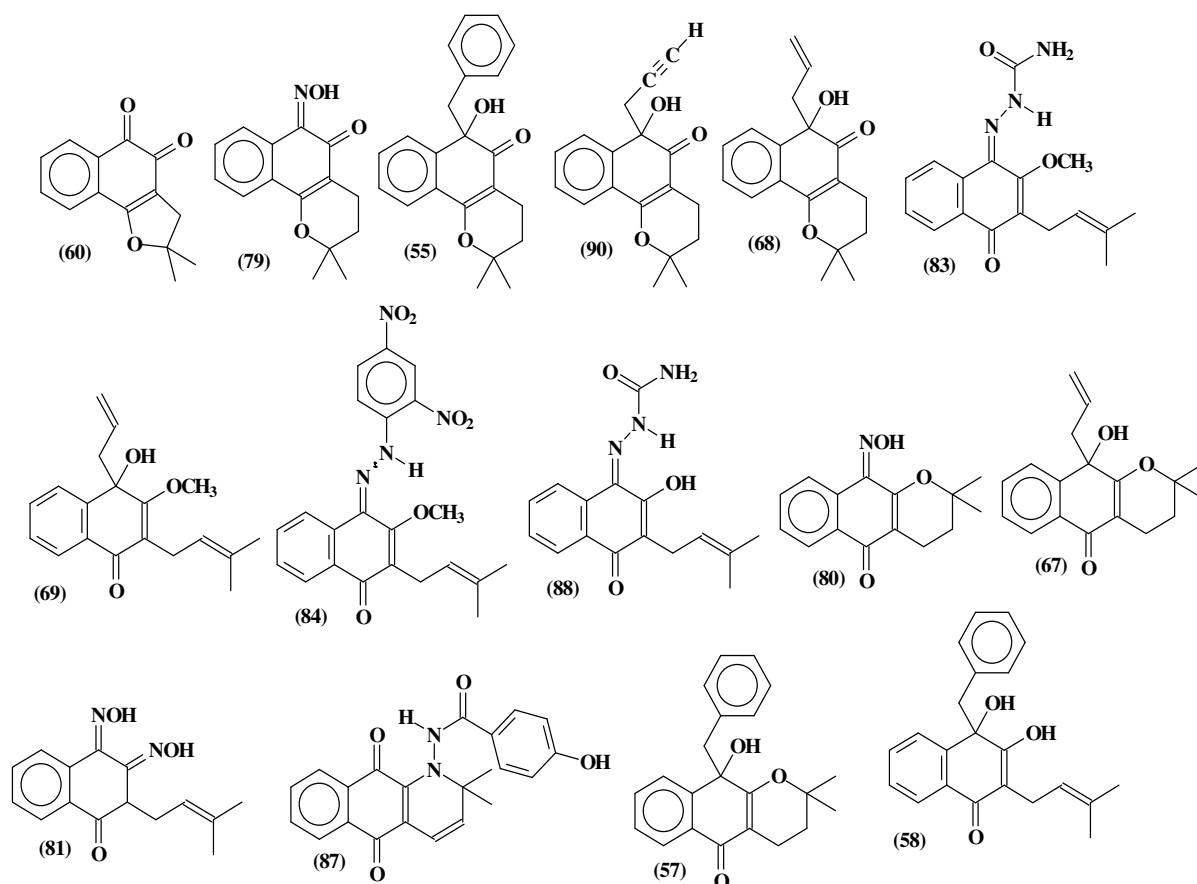


Figura 95: Compostos testados em *Plasmodium falciparum*.

OBS: Esta Figura tem numeração inferior a 116 porque ela já está presente na parte experimental.

Inicialmente foi testado a percentagem de inibição para todos os compostos a uma concentração de 1mM, os resultados são mostrados no gráficos 1, 2 e 3. Nesta concentração praticamente todos os compostos foram ativos, sendo o composto **83** o menos ativo, é importante lembrar que estas cepas de *Plasmodium falciparum* são resistentes a droga de referência que é a cloroquina. No eixo x dos gráficos encontram-se os números dos compostos e no eixo y a % de inibição.

Gráfico 1: Percentagem de inibição para os compostos **60, 79 e 55**.

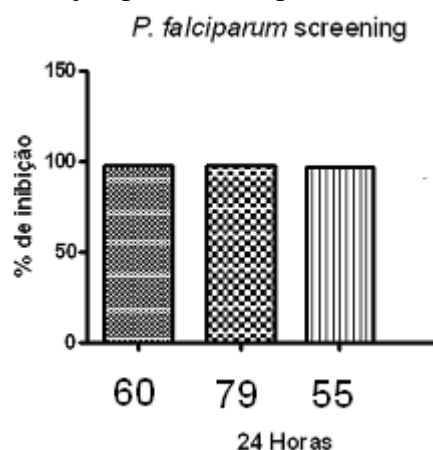


Gráfico 2: Percentagem de inibição para os compostos **68** e **90**.

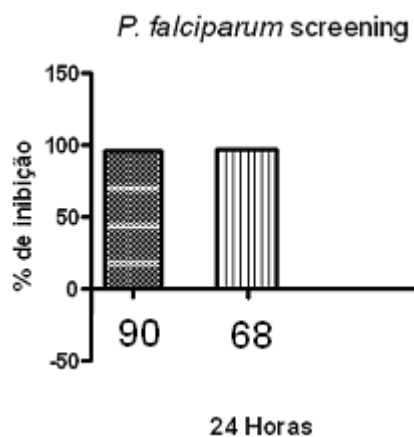
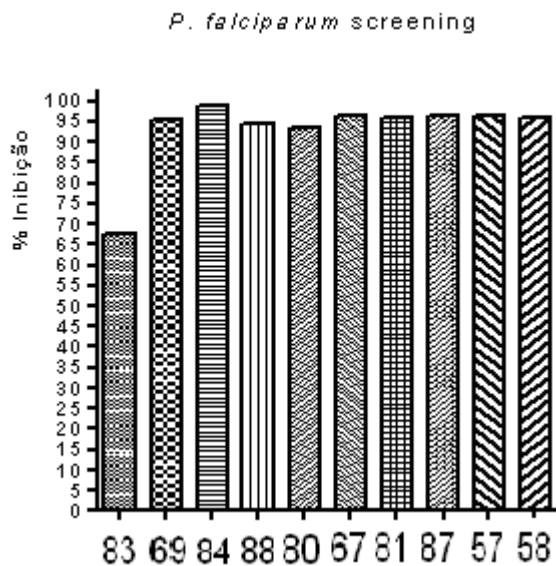


Gráfico 3: Percentagem de inibição para os compostos **83, 69, 84, 88, 80, 67, 81, 87, 57** e **58**.



No gráfico 4, observa-se que a uma concentração de 0,33 mM todos os compostos apresentam 100% de inibição, em concentrações menores o composto **90** apresentou baixa atividade. No gráfico 5 nota-se que o composto **55** apresentou percentagem de inibição próximo a 100% na concentração de 0,011 mM, sendo este o compostos mais ativo da série, estes resultados foram considerados bem promissores. Para os demais compostos os testes estão sendo feitos.

Gráfico 4: Percentagem de inibição em diferentes concentrações para os compostos **90**, **79**, **60**.

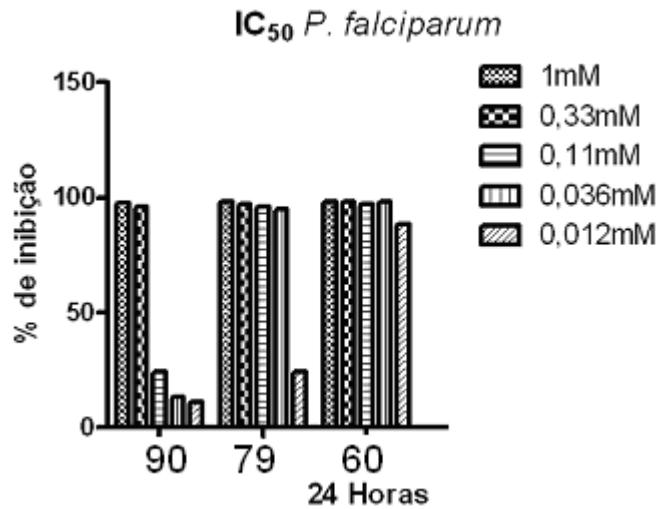
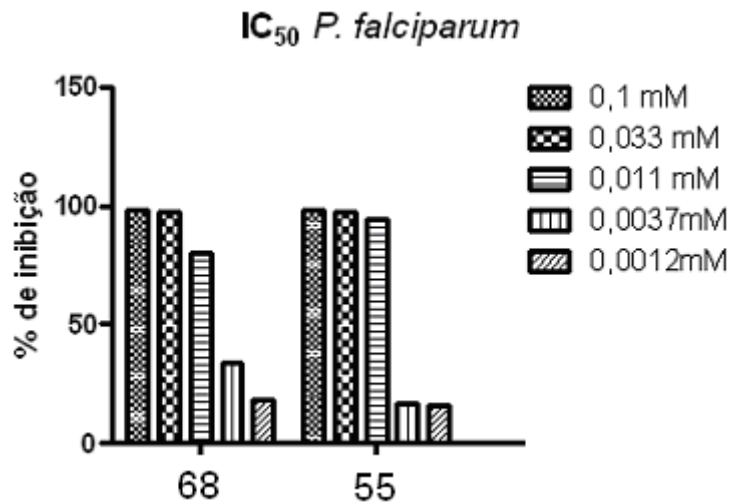


Gráfico 5: Percentagem de inibição em diferentes concentrações para os compostos **68** e **55**.



O composto **55** foi o mais ativo em ambos os testes, sendo este promissor para futuros testes em outras formas do *T. cruzi*, cálculos de modelagem molecular estão sendo feitos para ajudar a interpretar melhor estes resultados.

5.0. CONCLUSÕES

Nas reações com organometálicos e naftoquinonas, observou que em todos os casos ocorreu monoadição, bem como na reação com 1,2-difenil-etanodiona. Na reação com fenantrenoquinona obteve-se o produto de monoadição e também o de adição nas duas carbonilas, o que mostra que a reatividade das carbonilas é semelhante.

Nas reações feitas com ácido *p*-toluenossulfônico, observou-se que quando ocorria formação de produtos, estes eram instáveis, o que inviabilizou a caracterização dos mesmos, e a constatação de que a desidratação ocorreu.

Em relação as reações feitas com trifetilfosfina, iodo e álcoois alílicos obteve-se sempre produtos cíclicos, com sendo que para o álcool derivado da β -lapachona composto **68** além da ciclização ocorreu também a adição de um átomo de iodo. Não foi observado em nenhuma reação produto de desidratação. Nas reações feitas com os compostos **57** e **67**, obteve-se a regeneração da α -lapachona.

Foi constatado que a oxima da α -lapachona, composto **80** em solução(CDCI₃) apresenta estereoquímica *Z* e em fase sólida a mesma encontra-se sob forma de dímeros com estereoquímica *E*. A oxima da β -lapachona, também apresenta estereoquímica *Z* em solução (CDCl₃), pois foi confirmado no espectro de RMN ¹H o sinal referente a ligação de hidrogênio intramolecular.

Para as reações feitas com DBU obteve-se nos dois casos o mesmo produto, o composto **78**, sendo que na reação feita sob refluxo o rendimento foi maior.

Nas reações com 2-metóxi-lapachol com quantidade estequiométrica de base ou na ausência da mesma, a adição ocorre sempre na carbonila gerando na maioria dos produtos com estereoquímica *Z*. Tendo como exceção a reação com cloridrato de hidroxilamina, que além da adição ocorre substituição da metoxila, produzindo uma bis-oxima.

Nas reações do 2-metóxi-lapachol e compostos nitrogenados em meio básico em dois casos ocorreu a substituição da metoxila e também ciclização, onde foi possível obter os compostos **82** e **87**.

Nas reações feitas com lapachol e compostos nitrogenados foi observado somente monoadição a carbonila.

Dentre os compostos testados em formas tripomastigostas *T.cruzi* e em cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina, o derivado benzilado da β -lapachona, composto **55** foi o mais ativo, o que mostra que o grupo benzil e o arranjo espacial deste composto favorecem o aumento da atividade biológica.

6.0. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ANDREWS, P. C.; PEATT, A. C.; RASTON, C. L. Efficient solvent-free in situ tin-mediated homoallylation reactions. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 43, p. 7541-7543, 2002.
- ANDRZEJEWSKA, A.; LAPINSKI, L.; REVA, I.; FAUSTO, R. Matrix isolation FTIR and molecular orbital study of E and Z acetaldoxime monomers. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [s.l.], v. 4, 3289-3296, 2002.
- ALVAREZ-MANZANEDA, E. J.; CHAHBOUN, R.; TORRES, E. C.; ALVAREZ, E.; ALVAREZ-MANZANEDA, R.; HAIDOUR, A.; RAMOS, J. Triphenylphosphine-iodine: an efficient reagent for the regioselective dehydration of tertiary alcohols. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 45, p. 4453-4455, 2004.
- ALVAREZ-MANZANEDA, E. J.; CHAHBOUN, R.; TORRES, E. C.; ALVAREZ, E.; ALVAREZ-MANZANEDA, R. First enantioselective synthesis of marine nor-sesquiterpene (+)-austrodoral from (-)-sclareol. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, p. 5321-5324, 2005.
- ALVAREZ-MANZANEDA, E. J.; CHAHBOUN, R.; TORRES, E. C.; ALVAREZ, E.; ALVAREZ-MANZANEDA, R.; HAIDOUR, A.; RAMOS, J. Synthesis of alkenes from tertiary esters using the triphenylphosphine-iodine system. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, p. 1075-1077, 2005.
- ALVES, G. M. C.; ROLIM, L. A.; LEITE, A. C. L.; BRONDANI, D. J.; DE MEDEIROS, F. P. M.; BIEBER, L. W.; JUNIOR, F. J. B. M. purificação e caracterização da β -lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. **Química Nova**, [s.l.], v. 31, n. 2, p. 413-416, 2008.
- ARAKI, S.; BUTSUGAN, Y.; KATSUMURA, N. Allylation of quinones by allylic indium reagents. **Journal of Organometallic Chemistry**, [s.l.], v. 415, n. 1, p. 7-24, 1991.
- ARAÚJO, E.L.; ALENCAR, J. R. B.; NETO, P. J .R. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 12, p. 57-59, 2002.
- CAMARA, C. A.; PINTO, A. C.; ROSA, M. A.; VARGAS, M. D. Secondary amines and unexpected 1-aza-anthaquinones from 2-methoxylapachol, **Tetrahedron**, [s.l.], v. 57, p. 9569-9574, 2001
- CARVALHO, C. E. M.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; HARRISON, w. Heterocyclic derivatives from natural occurring naphthoquinones: synthesis, characterization and X-ray structure of beta-lapachone hydrazo compounds. **Dyes and Pigments**, [s.l.], v. 52, p. 209-214, 2002.
- CHAN, T. H.; YANG, Y. Organometallic reactions in aqueous media. allylation of aldehydes with diallylmercury or allylmercury bromide. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 40, p. 3863-3866, 1999.

CHAN, T. H., YANG, Y. & LI, C. J. Organometallic reactions in aqueous media. The nature of the organotin intermediate in the tin-mediated allylation of carbonyl compounds. **Journal of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 64, p. 4452-4454, 1999.

CHAVÉS, J. P.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V. Heterocycles from Quinones. I – The reactions of lapachol with primary alkyl amines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 22-27, 1990.

CHIKATE, R. C.; BELAPURE, A. R.; PADHYE, S. B.; WEST, X. D. Transition metal quinone–thiosemicarbazone complexes 1: Evaluation of EPR covalency parameters and redox properties of pseudo-square-planar copper(II)–naphthoquinone thiosemicarbazones. **Polyhedron**, [s.l.], v. 24, p. 889-899, 2005.

DAS DÔRES, S. M.C; DE PAIVA, S. A. R.; CAMPANA, A. O. VITAMIN K: METABOLISM AND NUTRITION. **Revista de Nutrição**, [s.l.] v.14, n.3, p. 207-218, 2001.

DA SILVA, A. J. M.; BUARQUE, C. D.; BRITO, F. V.; AURELIAN, L.; MACEDO, L. F.; MALKAS, L. H.; HICKEY, R. J.; LOPES, D. V. S.; NOËL, F.; MURAKAMI, Y. L. B.; SILVA, N. M. V.; MELO, P. A.; CARUSO, R. R. B.; CASTRO, N. G.; COSTA, P. R. R. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of new (\pm) 1,4-Naphthoquinones structurally related to lapachol. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 10, p. 2731-2738, 2002.

DA SILVA, M. N.; DA SOUZA, M. C. B. V; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. R. F.; WARDELL, S. M. S. V.; WARDELL, J. L. Synthesis of new aldehyde derivatives from β -lapachone and nor- β -lapachone. **Aktivoc**, [s.l.], v (1551), p. 156-168, 2003.

DA SILVA, A. M.; DA SILVA, A. R.; FERREIRA, A. B. B; BERNARDES, B. O.; DA COSTA, R. L. Synthesis of Imidazole Derivatives from β -Lapachone and Related Compounds using Microwave and Supported Reagents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 19, n. 6, p. 1230-1233, 2008.

DA SILVA, A. M. Síntese de novos naftoimidazóis derivados de β -lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses. TESE (DOUTORADO EM QUÍMICA ORGÂNICA) – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO, SEROPÉDICA, 2008.

DE ANDRADE-NETO, V. F.; GOULART, M. O. F.; FILHO, J. F. S.; DA SILVA, M. J.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V.; ZALIS, M. G.; CARVALHO, L. H.; KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 14, p. 1145-1149, 2004.

DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; PINTO, C. N.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; DE CASTRO, S. L.; 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**, [s.l.], v. 12, n.3, p. 325-338, 2001

DE MOURA, K. C. G.; SALOMAO, K.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; EMERY, F. S.; PINTO, M. 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 b-lapachone. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 39, n. 7, p. 639-645. 2004.

DE OLIVEIRA, A. B.; RASLAN, D. S.; MIRAGLIA, M. C. M.; MESQUITA, A. A. L.; ZANI, C. L.; FERREIRA, D. T.; MAIA, J. G. S. Estrutura química e atividade biológica de naftoquinonas. **Química Nova**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 302-307, 1990.

DE OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química Nova**, [s.l.], v. 25, n. 6, p. 976-984, 2002.

DE SOUZA, M. A. A.; DA SILVA, A. R.; FERREIRA, M. A.; DE LEMOS, M. J.; RAMOS, R. G.; FERREIRA, A. B. B.; DE SOUZA, S. R. Atividade biológica do lapachol e de Alguns derivados sobre o desenvolvimento fúngico e em germinação de sementes. **Química Nova**, [s.l.], v. 31, n. 7, p. 1670-1671, 2008.

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 β -Lapachone. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 44, p. 2586-2489, 2001.

DOS SANTOS, E. V. M.; CARNEIRO, J. W. M.; FERREIRA, V.F. Quantitative structure-activity relationship in aziridiny-1,4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. **Biorganic & medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 12, p. 87-93, 2004.

DUBIN, M.; VILLAMIL, S. H. F.; STOPPANI, A. O. M. Citotoxicidad de la β -lapachona: una o-naftoquinona con posibles usos terapeuticos. **Medicina**, [s.l.], v. 61, n. 3, p. 343-350, 2001.

ENCHEV, V.; IVANOVA, G.; UGRINOV, A.; NEYKOV, G. D. Tautomeric and conformational equilibrium of acenaphthenequinonemonooxime. **Journal of Molecular Structure**, v. 508, p. 149-161, 1999.

ESTEVEZ-SOUZA, A.; FIGUEIREDO, D. V.; ESTEVES, A.; CÂMARA C. A.; VARGAS, M. D.; PINTO, A. C.; ECHEVARRIA, A. Citotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapachol amine derivatives and interactions with DNA. **Brazilian Journal of Medicinal and Biological Research**, [s.l.], v. 40, p. 1399-1402, 2007.

FIESER, L. F. the alkylation of hydroxynaphthoquinone. III. A synthesis of lapachol. **Journal of the American Chemical Society**, [s.l.], v. 49, p. 857-864, 1927.

FIESER, L. F.; BERLINER, E.; BONDHUS, F. J.; CHANG, F. C.; DAUBEN, W. G.; ETTLINGER, M. G.; FAWAZ, G.; FIELDS, M.; FIESER, M.; HEIDELBERGER, C.;

HEYMANN, H.; SELIGMAN, A. M.; VAUGHAN, W. R.; WILSON, A. C.; WILSON, E.; WU, M. I.; LEFFLER, M. T.; HAMLIN, K. E.; HATHAWAY, R. J.; MATSON, E. J.; MOORE, E. E.; MOORE, M. B.; RAPALA, R. T.; ZAUGG, H. E. Naphthoquinone antimalarials. I. General survey. **Journal of The American Chemical Society**, [s.l.], v. 70, p. 3151-3155, 1948.

FONSECA, S. G. C.; BRAGA, R. M. C.; DE SANTANA, D. P. Lapachol – química, farmacologia e métodos de dosagem. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 84, n. 1, p. 9-16, 2003.

GLASER, R.; STREITWIESER, A. Configurational and conformational preferences in oximes and oxime carbanions. Ab initio study of the syn effect in reactions of oxyimine enolate equivalents. **Journal of the American Chemical Society**, [s.l.], v. 111, p. 7340-7348, 1989.

GUIRAUD, P.; STEIMAN, R.; CAMPOS-TAKAKI, G. M.; SEIGLE-MURANDI, F.; SIMEON DE BUOCHBERG, M. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and beta-lapachone. **Planta Medica**, [s.l.], v. 60, n. 4, p. 373-374, 1994.

HAJIPOUR, A. R.; FALAHATI, A. L.; RUOHO, A. E. Iodination of alcohols using triphenylphosphine/iodine under solvent-free conditions using microwave irradiation. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 47, p. 4191-4196, 2006.

HOOVER, S. C. The constitution of lapachol and its derivatives. Part IV. Oxidation with potassium permanganate. **Journal of the American Chemical Society**, [s.l.], v. 58, p. 1168-1173, 1936.

HUSSAIN, H.; KROHN, K.; AHMAD, V.G.; MIANA, G.A.; GREEN, I. R. Lapachol: an overview. **Arkivoc**, (ii), [s.l.], p. 145-171, 2007.

ITOIGAWA, M.; ITO, C.; TAN, H. T. W.; OKUDA, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FURUKAWA, H. Cancer chemopreventive activity of naphthoquinones and their analogs from Avicennia plants. **Cancer Letters**, [s.l.], v. 174, p. 135-139, 2001.

IVANOVA, G.; ENCHEV, V. Does tautomeric equilibrium exist in ortho-nitrosonaphthols?. **Chemical Physics**, [s.l.], v. 264, p. 235-244, 2001.

LEFFLER, M. T.; HATHAWAY, R. J. Naphthoquinone Antimalarial. XIII. 2-Hydroxy-3-substituted-aminomethyl Derivatives by the Mannich Reaction. **Journal of The American Chemical Society**, [s.l.], v. 70, p. 3222-3223, 1948.

LEMOES, T. L. G.; MONTE, F.J. Q.; SANTOS, A.K. L.; FONSECA, A. M.; SANTOS, H. S.; OLIVEIRA, M. F.; COSTA, S. M. O.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R. Quinones from plants of northeastern Brazil: structural diversity, chemical transformations, NMR data and biological activities, **Natural Product Research**, [s.l.], v. 21, n. 6, p. 529-550, 2007.

LI, C. J.; ZHANG, L. J.; DEZUBE, B. J.; CRUMPACKER, C. S.; PARDEE, A. B. Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed

gene expression and virus replication. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 1839-1842, 1993.

Li, C. J.; Wang, C.; Pardee, A. B. Induction of apoptosis by β -lapachone in human prostate cancer cells. **Cancer Research**, [s.l.], v. 55, n. 17, p. 3712-3715, 1995.

Li, C. J. Aqueous Barbier-Grignard type reaction: scope, mechanism, and synthetic applications. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 52, n. 16, p. 5643-5688, 1996.

Li, C. J.; Chan, T. H. Organic syntheses using indium-mediated and catalyzed reactions in aqueous media. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 55, p. 11149-11176, 1999.

LIMA, N.M.F.; CORREIA, C.S.; FERRAZ, P.A.L.; PINTO, A.V.; PINTO, M. C. R. F.; SANTANA, A.E.G. ; GOULART, M.O.F. Molluscicidal Hydroxynaphthoquinones and Derivatives: Correlation Between their Redox Potential and Activity Against *Biomphalaria glabrata*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 13, n. 6, p. 822-829, 2002.

LONG, J. A.; HARRIS, N. J.; LAMMERTSMA, K. Formaldehyde Oxime-Nitrosomethane Tautomerism. **The Journal of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 66, p. 6762-6767, 2001.

LUCHE, J. L.; EINHORN C. Selective allylation of carbonyl compounds in media aqueous. **Journal of Organometallic Chemistry**, [s.l.], v. 322, p. 177-183, 1987.

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 β -lapachone-derived naphthoimidazole on *Trypanosoma cruzi*: Identification of target organelles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. [s.l.], v. 56, n. 6, p. 1034-1041. 2005.

MULLER, K.; SELLMER, A.; WIEGREBE, W. Potential antipsoriatic agents: lapachol compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. **Journal of Natural Products**, [s.l.] v. 62, n. 8, p. 1134-1136, 1999.

NAIR, V.; JAYAN, C. N.; ROS, S. Novel reactions of indium reagents with 1,2-diones: a facile synthesis of α -hydroxy ketones. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 57, p. 9453-9459, 2001.

NAGY, P. I.; KÖKÖSI, J.; GERGELY, A.; RÁCZ, A. Theoretical Conformational Analysis for Codeinone-6-oximes in Gas Phase and in Solution. **The Journal of Physical Chemistry A**, [s.l.], v. 107, p. 7861-7868.

NOVOTNÁ, P.; RA PACÁKOVÁ, V.; BOSÁKOVÁ, Z.; STULIK, K. High-performance liquid chromatographic determination of some anthraquinone and naphthoquinone dyes occurring in historical textiles. **Journal of Chromatography A**, [s.l.], v. 863, n. 2, p. 235-241, 1999.

NSIKABAKA, S. ; HARB, W.; RUIZ-LÓPEZ, M.F. The role of water on the acid-promoted E/Z isomerization of oximes in aqueous solution; **J. Mol. Struct. THEOCHEM**, [s.l.], v. 764, p. 161-166, 2006.

O'FERRALL, R. A. M.; O'BRIEN, D. Rate and equilibrium constants for hydrolysis and isomerization of (E)- and (Z)-p-methoxybenzaldehyde oximes. **Journal of Physical. Organic Chemistry**, [s.l.], v. 17, p. 631-640, 2004.

OLIVEIRA, M.F.; LEMOS, T. L.G.; DE MATTOS, M. C.; SEGUNDO, T. A.; SANTIAGO G. M. P.; BRAZ-FILHO, R. New enamine derivatives of lapachol and biological activity. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 74, n. 2, p. 211-221, 2002.

OSSOWSKI, T.; GOULART, M. O. F.; ABREU, F. C. ; SANTANA, A. E. G.; MIRANDA, P. R. B.; COSTA, C. O. ; LIWO, A. ; FALKOWSKI, P.; ZARZECZANSKA, D. Determination of the pKa Values of some Biologically Active and Inactive Hydroxyquinones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 19, p. 175-183, 2008.

PAN, D.; RAY, J. K.; MAL. S. K.; KAR. G. K. Chemosselective method for the synthesis of 4-allyl-4-hydroxycyclohexa-2,5-dienone derivatives from 1,4-quinones by an indium-mediated allylation protocol. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 58, n. 14, p.2847-2852, 2002.

PÉREZ-SACAU, E.; ESTÉVEZ-BRAUM, A.; RAVELO, A. G.; FERRO, E. A.; TOKUDA, H.; MUKAINAKA, T.; NISHINO, H. Inhibitory effects of lapachol derivatives on Epstein-Barr virus activation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.] v. 11, p. 483-488, 2003.

PÉREZ-SACAU, E.; DIAZ-PENÑATE, R. G.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, A. G.; GARCÍA-CASTELLANO, J. M.; PARDO, L.; CAMPILLO. M. Synthesis and Pharmacophore Modeling of Naphthoquinone Derivatives with Cytotoxic Activity in Human Promyelocytic Leukemia HL-60 Cell Line. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 50, p. 696-706, 2007.

PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; OLIVEIRA C. G. T. Síntese das α - e β -nor-lapachonas em meio ácido e reações com N-bromosuccinimida. **Anais da Academia Brasileira Ciências**, [s.l.], v. 54, n. 1, p. 107-114, 1982.

RENOU, S. G.; ASÍS, S. E.; ABASOLO, M. I.; BEKERMAN; BRUNO, A. M. Monoarylhydrazones of α -lapachone: synthesis, chemical properties and antineoplastic activity. **Pharmazie**, [s.l.], v. 10, p. 690-695, 2003.

ROY, B.G; ROY, A.; ACHARI, B.; MANDAL, S.B. A simple one-pot entry to cyclic ethers of varied ring sizes from diols via phosphonium ion induced iodination and base catalyzed Williamson etherification. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 457, p. 7783-7787, 2006.

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 a- and b-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 16, p. 668–674, 2008.

SILVA, A. R. Adição de organometálicos a orto e para-naftoquinonas. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2004.

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V. Um Panorama Atual da Química e da Farmacologia de Naftoquinonas, com Ênfase na β -lapachona e Derivados. **Química Nova**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 407-416, 2003.

SILVA, R. S. F.; COSTA, E. M.; TRINDADE, U. L. T.; TEIXEIRA, D. V.; PINTO, M. C. F. R.; SANTOS, G. L.; MALTA, V. R. S.; De SIMONE, C. A.; PINTO, A. V.; De CASTRO, S. L. Synthesis of naphthoquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 41, p. 526-530, 2006.

STOCKMAN, A. N.; BRANCALION, P. H. S.; NOVEMBRE, A. D. L. C.; CHAMMA, H. M. C. P. Sementes de ipê-branco (*Tabebuia roseo-alba* (Ridl.) Sand. – bignoniaceae): temperatura e substrato para o teste de germinação. **Revista Brasileira de Sementes**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 139-143, 2007.

TANAKA, H.; NAKAHATA, S.; WATANABE, H.; ZHAO, J.; KUROBOSHI, M.; TORII, S. Barbier-type allylation of carbonyl derivatives by use of aluminum as an electron pool. Double allylation of carboxylic esters. **Inorganica Chimica Acta**, [s.l.], v. 296, n.1, p. 204-207, 1999.

THOMSON, R. H. & BURNETT, A. R. Naturally occurring quinone. Part x. The quinonoid constituents of *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae). **Journal of Chemical Society (C)**, [s.l.], p. 2100-2104, 1967.

TURRENS, J. F. oxidative stress and antioxidant defenses: a target for the treatment of diseases caused by parasitic protozoa. **Molecular Aspects of Medicine**, [s.l.], v. 25, p. 211-220, 2004.

www.lafepe.pe.gov.br acesso 23/03/2008.

<http://pt.wikipedia.org/wiki/Ip%C3%AA-amarelo> (acesso 17/01/2009)

<http://www.ipef.br/identificacao/tabebuia.alba.asp> (acesso 15/01/2009)

<http://www.arvores.brasil.nom.br/florin/ipebr.htm> (acesso 15/01/2009)

<http://www.arvores.brasil.nom.br/florin/iperovo.htm> (acesso 15/01/2009)

<http://www.rain-tree.com/paudarco.htm> (acesso 19/03/08)

<http://pt.wikipedia.org/wiki/Mal%C3%A1ria> (acesso em 19/01/2009).