



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

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DO LAPACHOL, α - E β -
LAPACHONA, EXPLORANDO O SISTEMA QUINÔNICO.**

BAUER DE OLIVEIRA BERNARDES

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 Orgânica, Área de Concentração em Síntese Orgânica

Seropédica, RJ
Novembro de 2012

547
B522s
T

Bernardes, Bauer de Oliveira, 1974-
Síntese de novos derivados do Lapachol,
 α - e β -lapachona, explorando o sistema
quinônico / Bauer de Oliveira Bernardes -
2012.

348 f.: il.

Orientador: Aurélio Baird Buarque
Ferreira.

Tese (doutorado) - Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-
Graduação em Química, 2012.

Bibliografia: f. 153-175.

1. Química orgânica - Teses. 2. Quinona
- Síntese - Teses. 3. Lapachol - Síntese -
Teses. 4. Naftoquinona - Teses. 5. Reações
químicas - Teses. I. Ferreira, Aurélio
Baird Buarque, 1945-. II. Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de
Pós-Graduação em Química. III. Título.

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

BAUER DE OLIVEIRA BERNARDES

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

TESE APROVADA EM ___/___/_____

Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira. DEQUIM-UFRRJ
(Orientador)

Dr. Francisco de Assis da Silva (UFRRJ)
Titular

Dra. Heloísa de Mello (UFS)
Titular

Dr. José Carlos Netto Ferreira (UFRRJ)
Titular

Dr. Simon John Garden (UFRJ)
Titular

Dr. Darí Cesarin Sobrinho (UFRRJ)
Suplente

Dr. Cléber Bomfim Barreto Júnior (IFRJ)
Suplente

Resumo

BERNARDES, Bauer de Oliveira. **Síntese de derivados das quinonas lapachol, α - e β -lapachona. Explorando o sistema quinônico.** 2012. 222p Tese (Doutorado em Ciências, Química Orgânica). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2012.

Neste trabalho exploramos a síntese de dioxolanos, dioxinas, ésteres, éteres e fenazinas a partir das quinonas lapachol, α -lapachona, 2-metóxi-lapachol e, principalmente, β -lapachona. Verificamos que a β -lapachona pode formar dioxolano a partir de diazocompostos ou nitroalcanos. Estudamos reações fotoquímicas entre *o*-quinonas e diferentes sistemas olefínicos, onde observamos cicloadições do tipo [4+2], formação de um aldeído inédito na reação com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina, e a característica da β -lapachona em transferir energia através da dimerização do acenaftileno. Além disso, fotólise por pulso de laser das quinonas α -, β -, nor- β - e 3-sulfo- β -lapachona foi usada para caracterizar e estudar a reatividade e propriedades do estado excitado triplete destas quinonas. Reações de redução seguidas de acetilação ou alquilação foram realizadas com lapachol, α -, β -lapachona e 2-metóxi-lapachol, e o uso de piridina nesta última quinona forneceu principalmente a α -xiloidona. A β -lapachona submetida ao NaBH₄ ou LiAlH₄ seguido de brometo de benzila forneceu um álcool terciário, só obtido anteriormente por nosso grupo, através de reação de Grignard. Novas fenazinas e quinoxalinas foram formadas por reações com diaminas vicinais. Aplicamos metodologias distintas na tentativa de nitração dos ésteres, éteres, dioxina ou dioxolano formados a partir das quinonas, mas em quase todos os casos houve retorno a forma quinônica; Nas condições de Laszlo uma dioxina formou um acetal inédito. Os compostos obtidos foram analisados por espectrometria de massa, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13 e hidrogênio-1, infravermelho e/ou difração de raio-X.

Palavras-chave: β -lapachona, naftoquinonas, cicloadições.

Abstract

BERNARDES, Bauer de Oliveira. **Synthesis of quinone derivatives of lapachol, α - and β -lapachone. Exploring the system quinone.** 2012. 222p Thesis (Doctorate in Science, Organic Chemistry). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011

In this work we investigated the reactivity of the quinones lapachol, α -lapachone, 2-methoxy-lapachol and mainly β -lapachone. It was found that diazocompounds react with β -lapachone with formation of dioxolanes, but with diazomethane an oxirane and an aldehyde were also formed, depending on the reaction conditions. Dioxolanes were also made from nitroalkanes by reaction with β -lapachone, but nitromethane was unreactive. We have made theoretical calculations to compare the reactivity of different nitroalkanes and Grignard compounds with this quinone. Reactions with vicinal diamines led to different phenazines and quinoxalines, some unpublished. Photochemical reactions with different systems olefinic were observed in type cycloaddition [4 +2], notably the reaction with 5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,4-dioxin product which provided a yield of 96% and we not isolate products by cycloaddition [2 +2]. We observed the characteristic of β -lapachone in transferring energy through the dimerization of acenaphthylene and also isolated a novel aldehyde in the reaction with 2,3-dihydro-1,4-dioxin. Laser flash photolysis of quinones α -, β -, nor- β - and 3-sulfo- β -lapachone was used to characterize and study the properties and reactivity of the triplet excited state of these quinones. Different vicinal diamines reacted with β -lapachone to form new quinoxalines and phenazines. Reduction reactions followed by acetylation or alkylation were performed with lapachol, α -, β -lapachone and 2-methoxy-lapachol, and the use of pyridine latter quinone provided mainly α -xiloidona. The β -lapachone subjected to LiAlH_4 or NaBH_4 followed by benzoyl bromide gave a tertiary alcohol, previously only obtained via Grignard reaction by our group. Distinct methodologies were used in attempting the nitration products obtained, such as esters, ethers or dioxin or dioxolane ring, but in almost all cases there was a return to quinone form. Under the conditions of Laszlo dioxin DXBL formed a novel acetal. The compounds obtained were analyzed by mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy of carbon-13 and hydrogen-1, infrared and / or X-ray diffraction.

Keywords: β -lapachone, naphthoquinones, cycloaddition.

“O nascimento de uma alma é coisa demorada, não é partido ou jazz em que se improvise, não é casa moldada, laje que suba fácil, a natureza da gente não tem disse me disse ...”

Papo de surdo e mudo, O Rappa

“Não te dou a eternidade, mas te dou meu amor, não viveremos eternamente, mais sim intensamente”

-Théo Rubber 8 anos para Ashley 7 anos.

"Amanhã fico triste,
Amanhã.
Hoje não.
Hoje fico alegre.
E todos os dias,
por mais amargos que sejam,
Eu digo:
Amanhã fico triste,
Hoje não.

Para Hoje e todos os outros dias!!"

*Relatado por Dr. Marie Syrkin, publicado na Gazeta Zydowska, um jornal do gueto,
tendo como autor Motele, um garoto de 8 anos
(<http://www.jewishpostopinion.com/3.19/mystery.html>, acessado em 27/11/2012).*

“Benditas as coisas que não sei, os lugares onde não fui, os gostos que não provei, meus verdes ainda não maduros, os espaços que ainda procuro, os amores que eu nunca encontrei...”

Benditas, Zélia Duncan

"Criar o que nunca iremos ver: isso é a poesia"
(*Gerardo Diego*)

Per ardua ad astra.

Sempre pensei dedicar aos que foram sem deixar de existir em pensamentos e orações, e em especial à minha avó Nair por acreditar mais do que eu em tudo que poderia ser.

Agora dedico também aos que virão para fazer um mundo melhor, em especial a Sofia;

“eles aprenderão muito mais do que eu poderia saber”.

Ars longa, vita brevis.

Agradecimentos

A Deus.

Aos meus queridos pais por todo carinho, superação e maiores conhecimentos da vida.

Ao orientador Aurelio, professor, amigo e tantos outros adjetivos que ultrapassou os ensinamentos de química para ser exemplo de ética, sabedoria e inspiração.

A amada esposa Aline pela paciência, carinho, apoio em todas as horas e o presente Sofia.

A minha tia Delila Magalhães de Oliveira, os cunhados Anderson C. da Silva e Angélica C da Silva (Jeca) por todo carinho e incentivo em superar adversidades.

Aos professores que contribuíram por toda minha formação química Mário Geraldo de Carvalho, Carlos Maurício R. de Sant'Anna, Rosane Nora Castro, Marco Edilson, Maria Aparecida Cayoco, Vítor Rumjanek, João Batista Neves da Costa a todos devoto grande admiração. Em especial aos professores Francisco de Assis da Silva pelo apoio moral e José Carlos Netto Ferreira pela dedicação, simplicidade, conhecimentos e grande colaboração.

Aos amigos que fizeram nesse trajeto uma grande família Ari Miranda da Silva, Andréa Rosane (Rose boneca), Mário Sérgio da Rocha Gomes, Ildomar Alves do Nascimento (o A-normal), Christian M.P. Checci, Luciano Suzart (o baiano), Júlio Senna Maia e Darí Cesarim.

A todos outros amigos e amigas que compartilharam sorrisos, ideias e fizeram a trajetória mais fácil: Letícia Zampirolli, Andrea Janaina (Anja), Breno Almeida Soares (Breno), Cláudio Eduardo Rodrigues dos Santos (Gabeira), Welisson, Rodney, Jorge Fábio, Luis Roberto Marques deAlbuquerque (Pilha), Virgínia Cláudia, Adriana Bosso, Sheilla Montagni, Tatiana S. Ribeiro, Regina, Tânia M. Sarmiento Silva, Celso Amorim Camara, Margareth Rose, Marcia Cristina Oliveira, Janaína Rodrigues, Cássia Cristina Fernandes Alves, Viviane M.R. Santos, Andressa Esteves, Tatiana Santana, Ricardo Figueira, Juliana Feijó, Silvana Amadeu, Grazielle Lopes, Cleber Bomfim, Kenia Pissinate, Leila Quintero, Ana Cristina, Welisson S. Ferreira, Marli Terezinha, Maritza.

Aos amigos do departamento de bioquímica da UERJ pelo apoio moral e conversas sobre ciência e outras bobagens, Carlos Roberto M. Gayer (Beto), Paulo Roberto Marques (Paulinho), Maria Cristina C. e Silva (Cris), Gustavo A. T. Laranja. Aos professores Sérgio Ranto Dalmau (Pardal, *in memória*), Kátia Costa de Carvalho Sabino e a Marsen Garcia Pinto Coelho a quem agradeço muito pela ajuda.

Ao grupo de técnicos administrativos, Maurício, Carlão, Eli, Áurea (em memória), Frances, Rui, Fábio, Aldir, Gilson e Osmar.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado, a CAPES e a FAPERJ, por demais fomentos.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pelo agradável ambiente familiar por toda trajetória.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
1.1 O Mundo das Quinonas	1
1.2 Histórico do Lapachol e Lapachonas	6
1.3 Ocorrência das Quinonas Lapachol, α - e β -Lapachona e Análogos na Natureza.	11
1.4 Atividades Biológicas das Quinonas	13
1.4.1 Atividade antiviral do lapachol	13
1.4.2 Atividade anti-metástase do lapachol.	13
1.4.3 Atividade antimicrobial, larvicida e antifúngica	14
1.4.4 Atividades biológicas das outras quinonas análogas.	15
1.5 Propriedades Físico-Químicas	20
1.6 Sínteses Das Quinonas	24
1.6.1 Síntese do lapachol	24
1.6.2 Síntese de α -lapachona, β -lapachona e xiloidona	25
1.6.3 Síntese de análogos as quinonas lapachol, α -lapachona e β -lapachona por modificações no sistema cicloalifático.	29
1.6.4 Derivados das quinonas	32
1.6.5 Substituições no anel aromático das naftoquinonas	37
1.6.6 Reações no sistema quinônico e derivados nitrogenados	40
OBJETIVOS.....	53
PARTE EXPERIMENTAL.....	55
1.7 Considerações Gerais	55
1.8 Síntese, Isolamento e Purificação de Reagentes	55
1.8.1 Extração do lapachol (2-hidróxi-3-(3-metilbut-2-enil)naftaleno-1,4-diona)	56
1.8.2 Síntese da β -lapachona (2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona)	58
1.8.3 Síntese da α -lapachona (2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona).	59
1.8.4 Síntese do nor-lapachol (2-hidróxi-3-(2-metilprop-1-enil)naftaleno-1,4-diona).	59
1.8.5 Síntese da nor- β -lapachona (2,2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-b]furano-4,5-diona)	60
1.8.6 Síntese do 2-metóxi-lapachol (2-(3-metilbut-2-enil)-3-(metóxi)naftaleno-1,4-diona).	61
1.8.7 Síntese da α -xiloidona (2,2-dimetil-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona).	62
1.8.8 Síntese do ácido β -lapachona-3-sulfônico.	62
1.8.9 Síntese de 4,4'-dinitro-estilbeno.	63
1.8.10 Síntese de 4,4'-di-metóxi-estilbeno	64
1.8.11 Síntese da 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX).	65
1.8.12 Síntese do 2,3-di-hidro-1,4-dioxina.	65
1.9 Síntese de diazocompostos	66
1.9.1 Preparação de hidrazonas de benzofenona e acetofenona	66
1.9.2 Preparação do difenildiazometano e do fenilmetildiazometano.	66
1.9.3 Preparação do diazometano.	67
1.9.4 Preparação de Claycop	68
1.10 Reações de β -Lapachona e Outras Quinonas.	68
1.10.1 Síntese do epóxido, do DBL e do ALVI.	68
1.10.2 Síntese do fenilmetildioxolano (FMDBL) (2,6,6-trimetil-2-fenil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)	69
1.10.3 Síntese do difenildioxolano (DFDBL) (6,6-dimetil-2,2-difenil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)	70
1.10.4 Síntese do metildioxolano (MDBL) (2,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h] [1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)	71

1.10.5 Síntese do etildioxolano (EDBL) (6,6-dimetil-2-etil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h] [1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)	71
1.10.6 Síntese do dimetildioxolano (DMDBL) (2,2,6,6-tetrametil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno).	72
1.10.7 Reações de β -lapachona com sais de fosfônio.	73
1.10.8 Irradiação entre β -lapachona e indol.	73
1.10.9 Irradiação entre β -lapachona e imidazol.	73
1.10.10 Irradiação entre β -lapachona e 1,1-difeniletano.	73
1.10.11 Irradiação entre β -lapachona e 1-metil-ciclopenteno (MCP).	73
1.10.12 Irradiação entre β -lapachona e éter vinil-isobutílico (EVI).	74
1.10.13 Irradiação entre β -lapachona e éter vinil-n-butílico ou n-butóxi-eteno (EVN).	74
1.10.14 Dimerização do acenaftileno (AC) através de irradiação no visível na presença de β -lapachona	74
1.10.15 Irradiação entre β -lapachona e éter etil-1-propenílico ou 1-etóxi-propeno (EP).	74
1.10.16 Irradiação de β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX), formação de DXBL (3,3-dimetil-9a,13a-difenil-2,3,9a,11,12,13a-hexa-hidro-1H-benzo[h][1,4]dioxino [3',2':5,6][1,4]dioxino[2,3-f]cromeno).	76
1.10.17 Irradiação de β -lapachona com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina	77
1.10.18 Irradiação de nor- β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX)	78
1.11 Fenazinas	78
1.11.1 Síntese das quinoxalinas de β -lapachona com 1,2-diaminopropano: 2,7,7-trimetil- e 3,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5H-benzo[f]pirano[2,3-h]quinoxalinas (DPBLQ)	78
1.11.2 Síntese da quinoxalina de β -lapachona com 1,2-diaminocicloexano: 3,3-dimetil-2,3,10,11,12,13-hexa-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3c]fenazina (BLDC)	79
1.11.3 Síntese das fenazinas de β -lapachona com 3,4-diaminotolueno: 3,3,11,-trimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (BLDT).	80
1.11.4 Síntese das fenazinas da reação de β -lapachona com 3,4-diaminobenzofenona: 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazin-11-il-fenilmetanona e 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazin-12-il-fenilmetanona (BLDB)	81
1.11.5 Síntese das fenazinas BLACD pela reação de β -lapachona com ácido 3,4-diaminobenzóico, (ácidos 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina-11-carboxílico e 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c] fenazina 12-carboxílico).	82
1.11.6 Síntese da fenazina FENO2 (3,3-dimetil-11-nitro-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina e 3,3-dimetil-11-nitro-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina) pela reação entre β -lapachona com 3,4-diamino-nitrobenzeno.	83
1.11.7 Síntese da fenazina de β -lapachona com 2,3-diamino-5-bromo-piridina: 11-bromo- e 12-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[f]pirano[2,3-h]pirido[3,2-b]quinoxalina (BLDBP).	84
1.11.8 Reação de β -lapachona com NaBH_4 e brometo de benzila, formação de 6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetra-hidro-5H-benzo[h] cromen-5-ona (BALE).	85
1.11.9 Redução e acetilação das quinonas: β -lapachona, lapachol, α -lapachona e 2-metóxi-lapachol	86
1.11.10 Preparação do éter dibenzílico da β -lapachona: 5,6-bis(benziloxi)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[h]cromeno (BLNaH)	88
1.11.11 Tentativas de nitração de α -lapachona acetilada, β -lapachona acetilada e do difenildioxolano DFDBL com nitrato de cobre II suportado em bentonita	88
1.11.12 Tentativas de nitração com tetrafluoroborato de nitrônio (OLAH et al, 1989).	89
1.11.13 Rearranjo com oxidação de DXBL com uso de nitrato de cobre II suportado em bentonita: formação de RDXBL (2,2-dimetil-3a',7a'-di-fenil-3,3a',4,5',6',7a'-hexa-hidro-2H,5H-espiro[benzo[h]cromeno-6,2'-[1,3]dioxolo[4,5-b][1,4]dioxin]-5-ona).	89
RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
1.12 Dioxolanos Obtidos de Diazocompostos	91
1.12.1 Reação entre β -lapachona e diazometano	92
1.12.2 Reação entre β -lapachona e diazocomposto contendo anel aromático.	99
1.13 Reações Entre β -Lapachona e Nitroalcanos e Pequeno Estudo Teórico	101
1.13.1 Estudo teórico das reações entre β -lapachona com nitroalcanos e com compostos de Grignard.	109

1.14	Reações Fotoquímicas das <i>o</i> -Quinonas e Olefinas.	111
1.14.1	Síntese do DXBL (3,3-dimetil-9a,13a-difenil-2,3,9a,11,12,13a-hexa-hidro-1H-benzo[h][1,4]dioxino[3',2':5,6][1,4]dioxino[2,3-f]cromeno).	114
1.14.2	Reações fotoquímicas da β -lapachona com hidrocarbonetos olefínicos.	115
1.14.3	Reações fotoquímicas de β -lapachona com sistemas olefínicos de aminas.	115
1.14.4	Reações fotoquímicas de β -lapachona com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina e éteres alifáticos.	116
1.15	Reduções das quinonas	125
1.15.1	Redução e acetilação das quinonas lapachol, 2-metóxilapachol, β -lapachona e α -lapachona.	125
1.15.2	Redução de β -lapachona com NaBH ₄ , seguida de alquilação.	128
1.16	Fenazinas, Quinoxalinas e Pteridinas	133
1.16.1	Reação de β -lapachona com 3,4-diaminotolueno	137
1.16.2	Reação de β -lapachona com 3,4-diaminobenzofenona	139
1.16.3	Reação de β -lapachona com ácido 3,4-diaminobenzóico	140
1.16.4	Reação de β -lapachona com 3,4-diaminonitrobenzeno para formar (FENO2)	142
1.16.5	Reação de β -lapachona com 2,3-diamino-5-bromopiridina.	145
1.17	Tentativas de Nitração	147
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS		151
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		153
ANEXOS		177
Anexo A - Tabela de Substâncias (com códigos)		177
Anexo B – Caderno de Espectros		181

INTRODUÇÃO

1.1 O Mundo das Quinonas

Quinonas são substâncias do tipo dionas cíclicas conjugadas, podendo ser classificadas como benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e outras menos comuns, de acordo com o sistema aromático ao qual se relacionam (**Figura 1**). As 1,2 e 1,4-dicetonas quinônicas são conhecidas como *orto*- e *para*-quinonas, respectivamente. Compostos *meta*-quinonóides são instáveis e conhecidos apenas sob as formas radicalares (PATAI e RAPPOPORT, 1988).

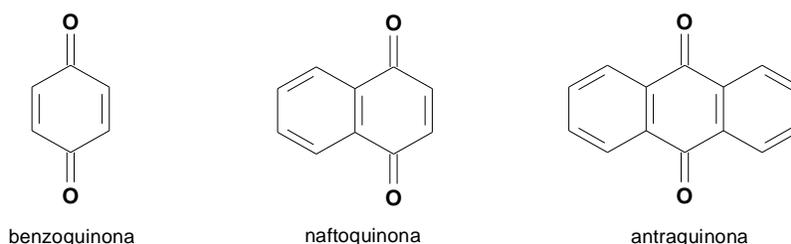


Figura 1 – Principais formas de quinonas isoladas como produto natural.

As quinonas estão largamente distribuídas na natureza: além daquelas presentes no metabolismo primário (plastoquinonas e ubiquinonas, certas vitaminas, etc. – ver abaixo), são conhecidos mais de 1500 compostos, do metabolismo secundário, pertencentes a esta classe, encontrados em bactérias, líquens, fungos e em animais, como ouriços-do-mar e alguns artrópodes. Em plantas superiores as antraquinonas, em particular, estão presentes principalmente nas famílias das rubiáceas, cesalpináceas, ramnáceas, poligonáceas, liliáceas e verbenáceas. Naftoquinonas ocorrem em bignoniáceas, juglandáceas, plumbagináceas, boragináceas, litráceas, ebenáceas e droseráceas, entre outras famílias. Benzoquinonas aparecem com mais freqüência em plantas das famílias mirsináceas, boragináceas, iridáceas e primuláceas (FALKENBERG, 1999), além de serem encontradas em aracnídeos, miriápodes, besouros, cupins e, como parte do mecanismo de defesa, em alguns artrópodes.

Através de oxi-redução, quinonas e *orto*- ou *para*-di-hidróxibenzeno se interconvertem facilmente e, devido a este fato, são úteis desde processos industriais até processos biológicos essenciais. A hidroquinona, por exemplo, é amplamente empregada como agente redutor de brometo de prata no processo de revelação de fotografias. Apesar de complexo em detalhe – este processo pode ser resumido pela reação abaixo (**Figura 2**), que é catalisada pela presença de átomos de prata, previamente formados pela ação direta da luz.

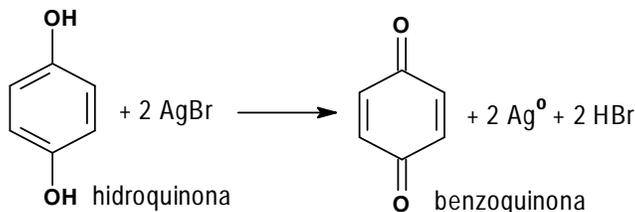


Figura 2 - A hidroquinona na revelação de fotografias.

O mecanismo de defesa do “besouro bombardeiro” (*Stenaptinus insignis*), da família dos carabídeos é fantástico. Esse inseto possui compartimentos glandulares de dois tipos: um contendo peróxido de hidrogênio com hidroquinona, e outro contendo enzimas; ao pressentir perigo, ocorre a mistura dos componentes dos dois compartimentos e a reação exotérmica de oxidação da hidroquinona pelo peróxido de hidrogênio produz um forte jato a alta temperatura, de até 100°C (**Figura 3**), que é lançado contra o agressor (EISNER e ANESHANSLEY, 1999).



Figura 3 - Defesa do besouro bombardeiro. (<http://truthaboutdinosaurs.org/Creation-HTML/Bombardier-Beetle.htm>).

Um processo industrial interessante é a fabricação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que, resumidamente, pode ser descrito como resultando de um ciclo de oxirredução da 2-metil-9,10-antraquinona usando gás hidrogênio e oxigênio do ar (SOLVAY PORTUGAL, <http://www.solvay.pt>) (**Figura 4**). De maneira similar e notável, algumas quinonas agem no interior celular para gerar H_2O_2 e outras espécies reativas de oxigênio (EROs) que participam de diversos processos biológicos.

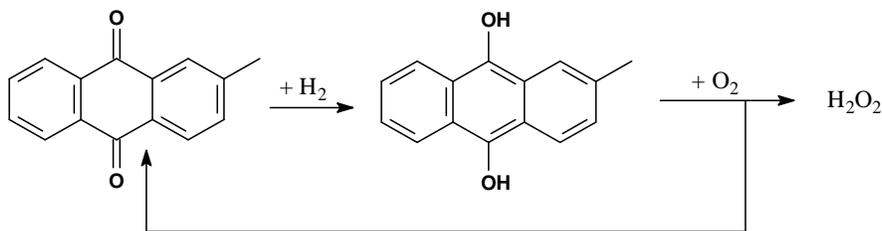


Figura 4 – Geração de peróxido de hidrogênio através de oxirredução de uma quinona, em alguns organismos o mesmo pode ocorrer empregando outras fontes de redutor.

Quando a hidroquinona é exposta ao ar ocorre uma oxidação parcial, com formação da semiquinona (quinidrona: complexo unido por ligações de hidrogênio e por transferência de carga), que tem coloração escura, devido a banda de transferência de elétron (**Figura 5**).

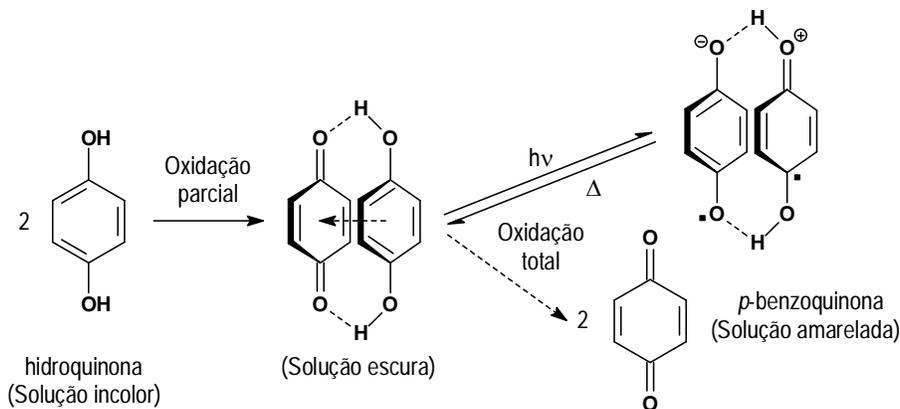


Figura 5 – Oxidação parcial hidroquinona produz um escurecimento devido à formação de ligações de hidrogênio entre moléculas na forma oxidada e reduzida.

Na natureza as quinonas estão presentes em diversas etapas do ciclo da vida, principalmente nas cadeias respiratórias e, opostamente, na fotossíntese. *Plastoquinonas* e a *filoquinona* (vitamina K₁), por exemplo, estão presentes em quase todos tecidos que realizam fotossíntese, enquanto *ubiquinonas*, como a coenzima Q10 (n=10), participam como transferidores de elétrons em complexos multienzimáticos da cadeia respiratória, sendo responsáveis pela formação de fosfatos de alta energia (PINTO, 1998) (Figura 6).

A idebenona, uma benzoquinona antioxidante análoga à coenzima Q10, foi inicialmente desenvolvida em forma de medicamento para o tratamento de doença de Alzheimer, mal de Parkinson e autismo. Anos mais tarde, passou a ser utilizada na conservação de órgãos para transplantes, hoje é usada como cosmético pelo seu poder despigmentante e no combate à formação de rugas. (SATO, 2006), (Figura 6).

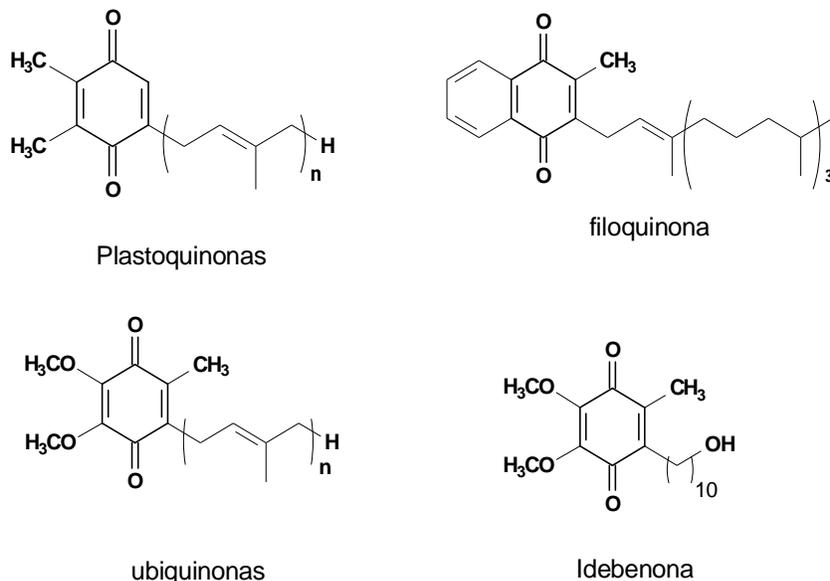


Figura 6 - Quinonas importantes em processos biológicos.

As mitomicinas são produzidas por culturas de alguns fungos, apresentam atividades antibióticas e antitumorais com comprovado uso clínico. A mitomicina C (Figura 7) é isolada de cultura de *Streptomyces caespitosus* e é utilizada na quimioterapia de certos tumores sólidos (SILVA, FERREIRA, e SOUZA, 2003).

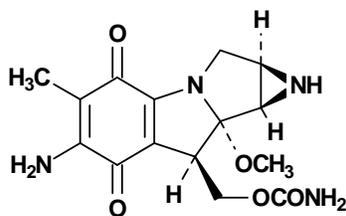


Figura 7– Mitomicina C, quimioterápico antitumoral.

Quinonas também são usadas como auxiliares em reações químicas: por exemplo, o DDQ (2,3-diciano-5,6-diclorobenzoquinona), muito útil em reações de desidrogenação, como na aromatização de vários compostos, enquanto o cloranil (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona) e derivados podem servir como auxiliares para a síntese enantiosseletiva de ácidos alfa-hidroxicarboxílicos (BEKELE *et al.*, 2006).

Antraquinonas são os produtos naturais quinônicos mais abundantes. A alizarina, obtida das raízes de *Rubia tinctorum* L. (rubiáceas), conhecida como garança, é utilizada pela humanidade desde tempos remotos por antigos egípcios, persas, gregos, romanos e indianos (FALKENBERG, 1999; PINTO, 1998). Dependendo do íon metálico complexado com a alizarina, é possível obter diferentes colorações, com destaque para o vermelho quando é usado alumínio ou cálcio. Isso fez da garança um dos primeiros corantes usados pelo homem; que também a usufruiu para sua dieta e como alimento para animais. Os ossos destes animais adquiriam coloração vermelho-púrpura, pela ligação do composto com o tecido em calcificação. Acredita-se que Alexandre Magno em 320 a.C. ordenou alguns de seus soldados a tingirem-se com compostos de alizarina vermelho-sangue para ludibriar o inimigo. O exército persa presumindo estar atacando sobreviventes inimigos, esperava pouca resistência, mas foi derrotado mesmo estando em maior contingente (LE COUTEUR e BURRESON, 2003). Este composto foi o primeiro corante natural sintetizado e ainda é usado como matéria-prima de outras substâncias com o mesmo propósito, e ainda como indicador ácido-base e em testes analíticos de alumínio, mercúrio, zinco e zircônio (Figura 8).

Outra antraquinona usada como corante vermelho desde a antiguidade é o ácido carmínico, principal componente do carmim, obtido dos corpos esmagados do besouro cochonilha-do-carmim (*Dactylopius coccus*) pelos astecas. Eram necessários 70 mil corpos para produzir meio quilo do corante. Em 2011, o Peru, que responde por 80% da produção, exportou cerca de 2500 toneladas de cochonila no valor de 210 milhões de dólares (ROSSI, 2011). Por outro lado, este besouro de 5 mm tem causado prejuízos ao redor de 500 milhões de reais a agricultores que cultivam a palma nos estados de Alagoas, Pernambuco e Paraíba (PITOMBEIRA, 2011).

Várias antraquinonas, entre elas a emodina, têm propriedades laxativas e já eram utilizadas pelos árabes no século IX, em extratos de espécies vegetais conhecidas como cáscara-sagrada (*Rhamnus purshianus*, ramnáceas), babosa (*Aloe ferox* Miller, asfodeláceas) e sene (*Sena alexandrina* Miller). A *aloe-emodina* é utilizada como matéria-prima para a síntese de antibióticos do grupo das antraciclinas (FALKENBERG, 1999). De acordo com Silva e col. (SILVA, FERREIRA, e SOUZA, 2003) a adriamicina e a daunorubicina (Figura 8), isoladas de cultura de fungos, são as antraquinonas anti-cancerígenas mais conhecidas, sendo esta efetiva em uso terapêutico contra a leucemia humana e também possui ação inibidora do protozoário *Trypanosoma rhodiens*. Estudos sobre o mecanismo antimicrobiano indicam que estão envolvidas na formação de um complexo com as bases purínicas e pirimidínicas, provocando a inibição da síntese do DNA.

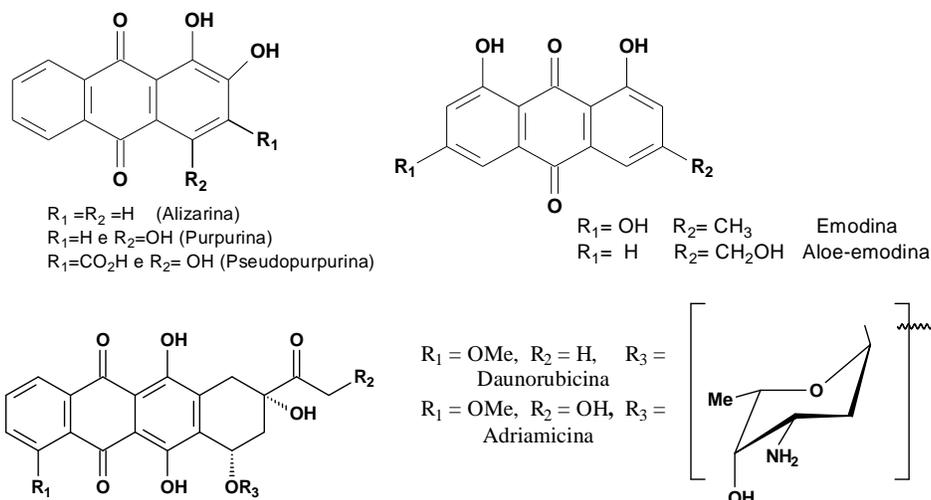


Figura 8 - Antraquinonas de usos farmacológicos e industriais.

A *lawsona* é uma das naftoquinonas mais simples encontradas em produtos naturais; sendo extraída sem muitas dificuldades, com carbonato de sódio aquoso, das folhas de hena indiana (*Lawsonia inermis*, litráceas). Há registros da múmia de uma princesa egípcia que teria vivido em cerca de 1400 a.C, já com os cabelos tingidos por esta planta (PINTO, 1998 e FALKENBERG, 1999). A *juglona*, isômero da lawsona, obtida de *Juglans regia* L. (juglandáceas), tem sido utilizada industrialmente como corante (*Natural Brown 7*) e também como indicadora de pH e, além disso, possui propriedades alelopáticas: é produzida e excretada para o ambiente pela planta a fim de inibir a germinação de outras plantas competidoras (PINTO, 1998) (**Figura 9**).

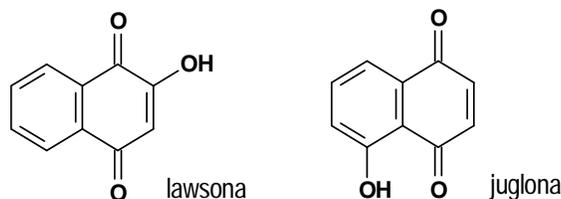


Figura 9 - Naftoquinonas naturais de uso industrial.

A *chiconina*, um pigmento vermelho de alto valor comercial, foi extraída inicialmente das raízes de *Alkanna tinctoria* Tausch (boragináceas) e foi a primeira substância obtida comercialmente por cultura de células vegetais; a produção em larga escala foi obtida a partir de outra planta da mesma família, *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. A molécula enantiomérica, levógira, da chiconina é conhecida como alcanina e é utilizada como corante para cosméticos e alimentos (*Natural Red 20*), e também na microdeterminação espectrofotométrica do berílio (FALKENBERG, 1999) (**Figura 10**).

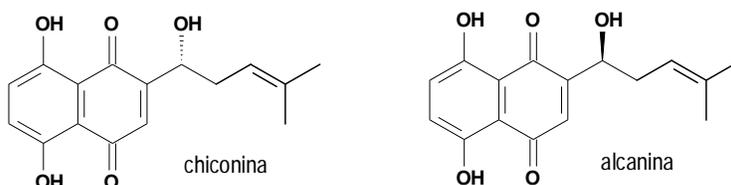


Figura 10 - Naftoquinonas enantioméricas usadas como pigmentos.

Grande destaque tem sido dado para a naftoquinona *lapachol* e seus isômeros α -*lapachona* e β -*lapachona* (**Figura 11**) encontrados como produtos naturais em diversas plantas (DE OLIVEIRA *et al*, 1990b). Estes compostos apresentam atividades biológicas interessantes, tais como, tripanomicida, antimalárica (FIESER *et al*, 1948h), antibacteriana e fungicida (GUIRAUD *et al*, 1994), inibição de HIV-1 (Li, *et al.*, 1993a) e anti-tumoral (DE OLIVEIRA *et al*, 1990b). Neste trabalho investigamos reações com essas naftoquinonas, com destaque para a β -lapachona.

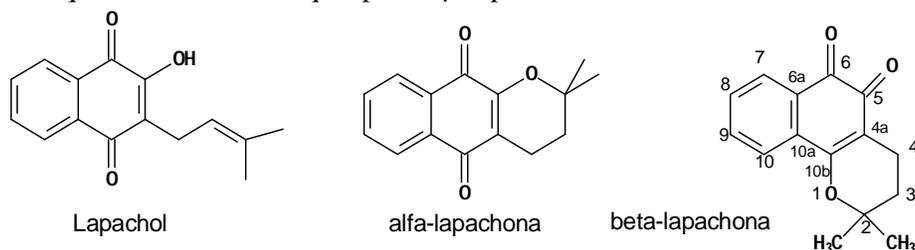


Figura 11 - Naftoquinonas: Lapachol e lapachonas.

1.2 Histórico do Lapachol e Lapachonas

No Brasil, na segunda metade do século XIX, o médico botânico Von Martius já relatava o uso do ipê contra a sarna. Ele afirma em seu livro, "Systema de Matéria Médica Vegetal Brasileira", que a casca da árvore é adstringente, mucilaginoso e tem sabor amargo. Acrescenta ainda, "... No Piauí, usam-se o cozimento em lavagens, banhos e injeções contra as impigens, inflamações artríticas por debilidade, leucorréia e catarro da uretra".

O físico Joaquim Almeida Pinto, em 1873, descrevera algumas propriedades terapêuticas do "lapacho vermelho" contra febre, úlcera, desordens reumáticas, venéreas, de pele e outras (CASTELLANOS *et al*, 2009). Num trabalho apresentado pelo governo argentino na Exposição de Filadélfia, em 1876, estava presente um corante vegetal descoberto pelo fitoquímico argentino Max Siewert, o qual escreveu sobre sua descoberta: "Um novo extrato ácido de uma árvore da família bignoniáceas, da espécie *Tabebuia*, chamada vulgarmente de "lapacho". A este ácido denominei ácido lapácico". No momento da exposição, o fitoquímico argentino achava que este ácido era um glicosídeo e que adicionado ao ácido sulfúrico formava o ácido lapacônico.

Em 1877, esta comunicação chegou às mãos do fitoquímico italiano Emanuele Paternò, que trocava informações com o professor Arata da Faculdade de Buenos Aires. Além destas informações, o fitoquímico italiano recebeu do professor argentino 200 kg de lenho de "lapacho" do qual retirou uma considerável quantidade do ácido.

Em setembro de 1879, Paternò faz a primeira publicação do resultado de suas pesquisas preliminares e afirmou:

"O ácido lapácico não é um glicosídeo, e também não se transforma em ácido lapacônico por ação do ácido sulfúrico. O ácido chamado por Siewert de lapacônico, inalterado e aparece purificado. O ácido lapácico corresponde à fórmula $C_{15}H_{14}O_3$ e do seu sal de bário, $(C_{15}H_{13}O_3)_2Ba$. Destilado com naftalato de zinco é insolúvel" (<http://www.redetec.org.br/inventabrasil/iperexo.htm>).

Após o trabalho de Paternò, a química do lapachol foi bem explorada por Samuel C. Hooker, com 11 artigos entre 1889 e 1896, dedicados principalmente à determinação estrutural desta quinona. A vida profissional de Hooker como diretor na indústria de açúcar fez adormecer seus relatos sobre o lapachol. Hooker havia acumulado uma enorme quantidade de anotações sobre a química desta quinona e seus

derivados, mas faleceu antes de publicá-las. Seu trabalho só se tornou público pelas mãos do seu grande admirador, Louis F. Fieser, que em nome do autor original publicou 11 artigos no “The Journal of the American Chemical Society” (HOOKER, 1936a). Curiosamente há relatos de que Hooker usou 797 kg do tronco da “Surinam Greenheart” (*T. serratifolia*) para a extração do lapachol.

Fieser fez sua tese de doutorado em 1924, sobre estudos de potencial de oxidação-redução de quinonas e poucos anos depois relatou a primeira síntese do lapachol, em 1927, a partir do sal de prata da lawsona (**Figura 12**) (FIESER, 1927). Fieser não só publicou o trabalho de Hooker, como também uma série de outros sobre quinonas análogas que foram testadas como drogas, principalmente contra malária (FIESER *et al.*, 1948).

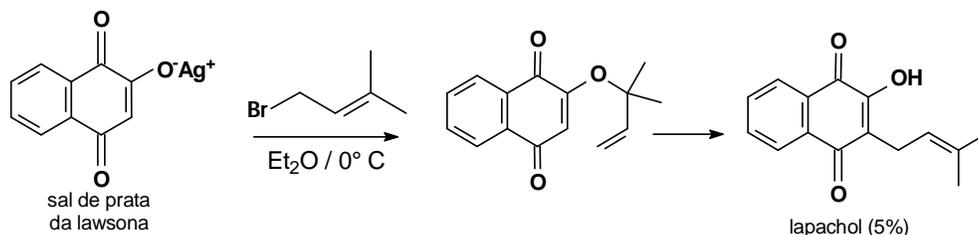
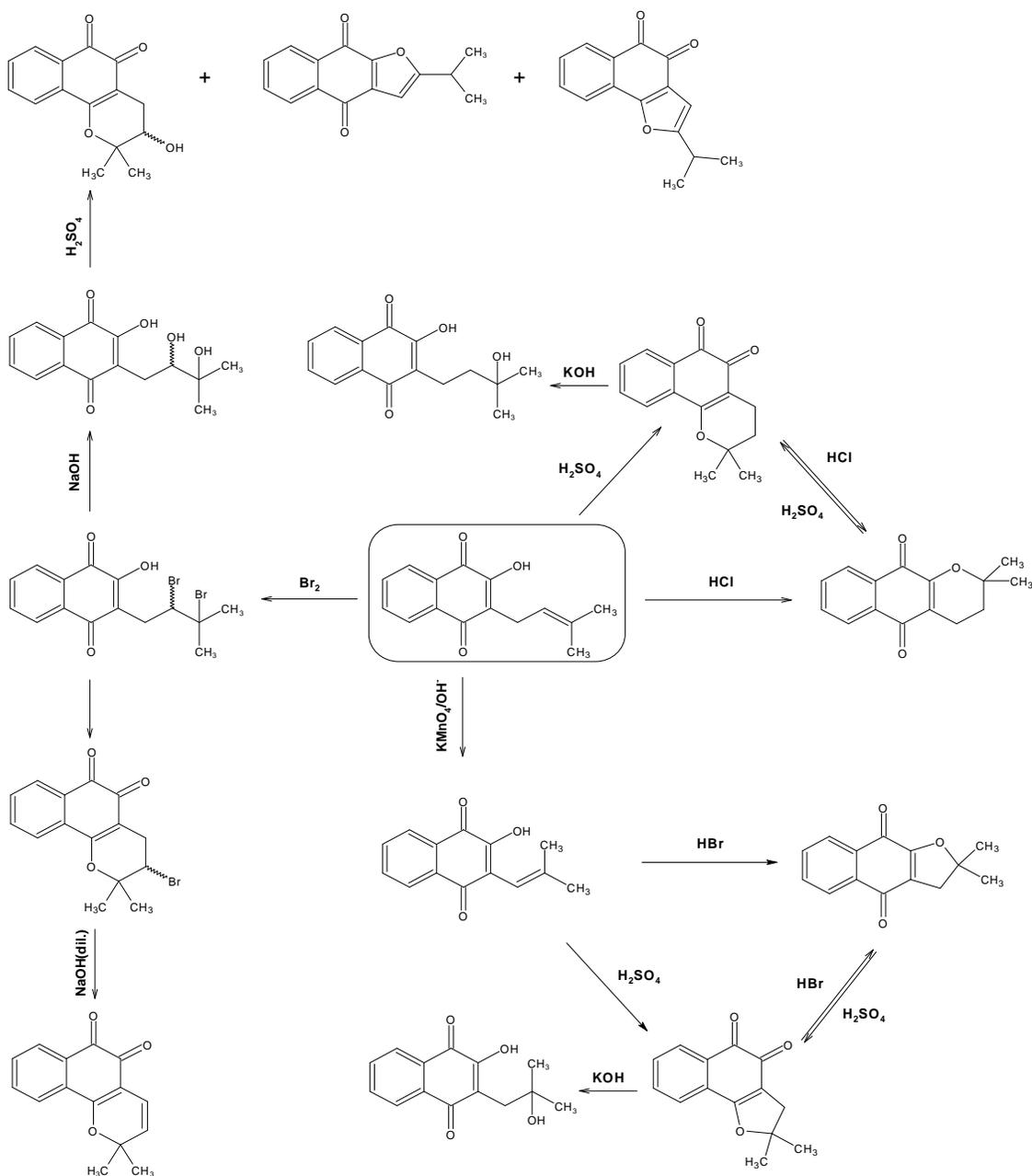


Figura 12 - Síntese do lapachol pelo método de Fieser.

Os trabalhos de Hooker foram uma importante contribuição aos estudos de reações de derivados do lapachol e outras quinonas. Parte desses trabalhos foi resumidamente ilustrada por SILVA (2008) (**Esquema 1**).



Esquema 1 - Alguns derivados quinônicos obtidos por Hooker a partir do lapachol. (reproduzido com permissão do autor: Silva, 2008).

Em uma de suas pesquisas, Hooker (1936) observou que a reação do lapachol com PbO_2/AcOH fornecia um composto neutro, amarelo-alaranjado e com fórmula $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_6$ no qual acreditou ser o peróxido do lapachol. Ettlinger fez a reação da substância obtida por Hooker com *o*-diaminobenzeno e obteve a relação 1:1, e propôs outra estrutura. Essa contradição levou da Silva Júnior e col. (2009a) a revisitar a reação e através de técnicas mais modernas de análise, incluindo cristalografia, observaram que a estrutura era diferente das duas propostas anteriores (**Figura 13**). Esse composto abandonado por algum tempo está sendo submetido a testes biológicos contra o plasmódio do *T. cruzi*, tendo IC_{50} de 233,3 $\mu\text{mol/L}$ (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2010a).

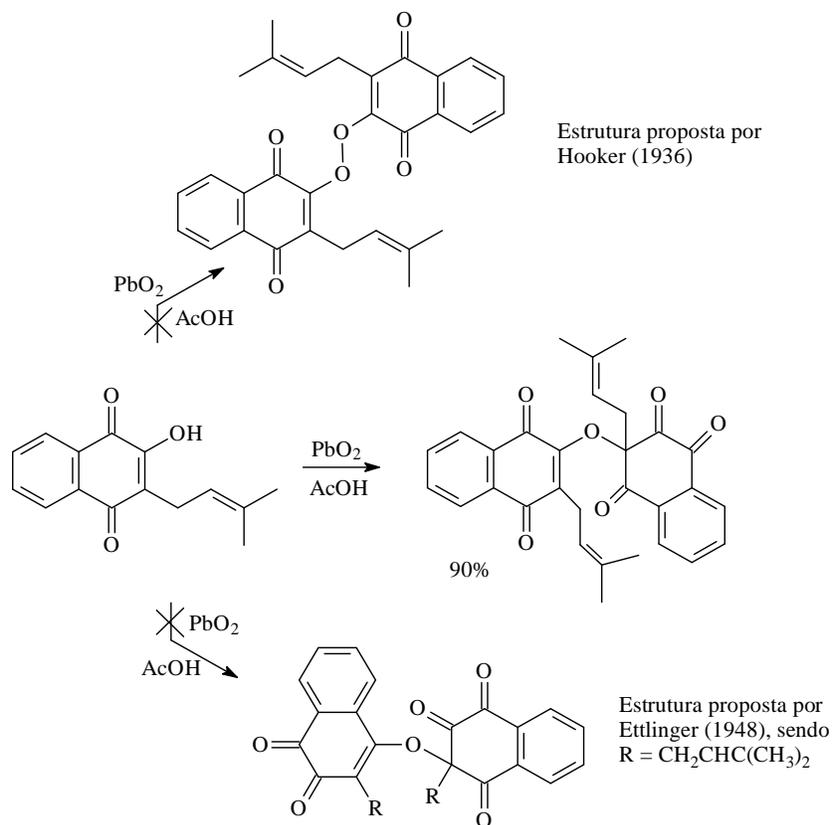


Figura 13 – Oxidação de lapachol com óxido de chumbo (IV) e ácido acético, embora não seja um peróxido é conhecido como peróxido de Hooker. Estrutura recentemente elucidada.

Conta-se que os índios *callawaya*, descendentes dos incas, são bem admirados pelo seu conhecimento de cura pelas ervas, tanto que na construção do Canal do Panamá foram chamados para curar dezenas de operários vitimados pela febre amarela. Os curandeiros da tribo, chamados de “Senhores do Saco de Remédios”, ensinaram o botânico Theodoro Meyer, da Universidade de Tucuman, na Argentina, que o ipê-roxo é considerado uma das principais “plantas mestras”, indicada para câncer, leucemia, diabetes e reumatismo. Embora Meyer tenha se dedicado por anos aos experimentos com o ipê-roxo, acabou morrendo frustrado, em 1972, pela falta de aceitação de seu trabalho por parte da medicina ortodoxa (Plantas medicinais, 2010).

No Brasil, os Anais da Sociedade de Biologia de Pernambuco, em 1956, publicaram: “*As primeiras observações sobre a ação antimicrobiana do lapachol*”, obtido dos extratos etanólicos e acetônicos de ipê-roxo. O grupo de pesquisa da Universidade do Recife (atual UFPE), que era liderado pelo professor Oswaldo Gonçalves de Lima, nem sequer é citado por Castellanos e col. (2009). Este trabalho é considerado o pioneiro na investigação de atividade biológica desta quinona no nosso país, e embora Gonçalves de Lima tenha se resguardado ao dizer que os resultados da atividade antitumoral eram inconclusivos, ele abriu as expectativas desta propriedade que é extensamente explorada hoje. Alguns descrevem que os primeiros trabalhos sobre a atividade do lapachol contra o câncer foram os da revista “O Cruzeiro” (18 e 25 de março de 1967), através de entrevista com o prof. Walter R. Accorsi. Conta-se que o Dr. Orlando dei Santi, ao visitar o Rio de Janeiro ouviu a história de uma garota que sobreviveu ao câncer devido o tratamento com a casca do ipê por aconselhamento de um índio à família dela. Ao retornar a São Paulo, o Dr. Dei Santi tratou seu irmão que

estava com câncer com extrato de ipê por vinho branco e suco de laranja; após um mês seu irmão deixou o hospital sem traços da doença. O Dr. Accorsi também ouviu a história da garota e tratava cerca de 2000 pessoas, descobrindo que o lapachol diminui a dor (CASTELLANOS *et al*, 2009).

Em 1968, tanto o grupo de pesquisa do prof Oswaldo Gonçalves de Lima (FERREIRA *et al*, 2010) como o grupo de Rao (RAO *et al*, 1968) demonstraram que o lapachol é ativo contra células tumorais de carcinoma 256 de Walker em ratos, porém em 1974, os testes posteriores o invalidaram como agente terapêutico clínico por apresentar vários efeitos colaterais como problemas gastrointestinais, anemia e aumento no tempo de coagulação. Em 1975, Linardi fez um derivado glicosilado e em seguida acetilação deste (**Figura 14**), e embora não tenha sido ativo contra carcinoma 256 de Walker, o composto tetra-acetilado aumentou o tempo de vida em 80 % de camundongos inoculados com células leucêmicas P-388 (LINARDI *et al*, 1975).

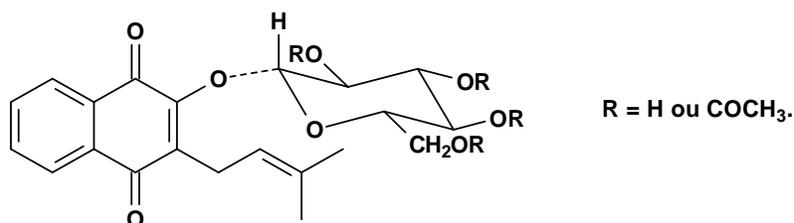


Figura 14 – Lapachol glicosilado e glicosilado e tetra-acetilado.

A ação anti-inflamatória do lapachol foi testada inicialmente por Warnick, em 1970, usando tampões vaginais em portadores de cervicites e cervaginites, sendo tão eficaz quanto o controle, porém com menor custo e sem efeitos colaterais nesses estudos. Também apresentou cura em 90% dos casos em sinusites, otites, bursites e tendinites (ARAÚJO *et al*, 2002; FONSECA *et al*, 2003).

Um breve estudo em 1980, usando lapachol puro com 9 pacientes tendo diferentes tipos de câncer (fígado, rim, próstata e mama) indicaram redução dos tumores, diminuindo a dor causada por eles e completa remissão em 3 pacientes (HUSSAIN *et al*, 2007; DE OLIVEIRA *et al*, 1990). Isto demonstra que embora o lapachol não seja a droga perfeita contra células tumorais, devido a seus efeitos colaterais, ele serve como alternativa de tratamento e modelo para derivados que possam apresentar melhores resultados e menor toxicidade. Vários análogos foram preparados com esta finalidade, como por exemplo, o acréscimo de uma cadeia isoprênica (o único ativo num conjunto de 68 compostos) para formar a 2-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-3-hidróxi-1,4-naftoquinona e a substituição dos grupos metilas por bromo: 2-(3,3-dibromo-2-propenil)-3-hidróxi-1,4-naftoquinona (**Figura 15**); ambos foram ativos contra carcinoma 256 de Walker (HUSSAIN *et al*, 2007).

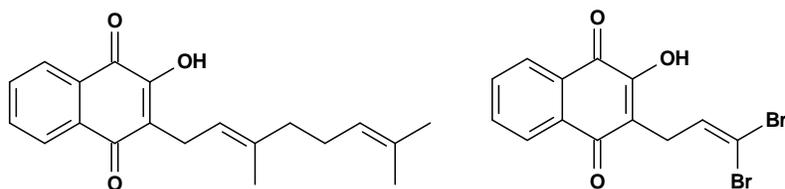


Figura 15 – Análogos do lapachol com atividade contra células de carcinoma 256 de Walker.

De acordo com a base de dados “Scirus – for scientific information only” (www.scirus.com, acessado em 09/04/2012), há mais de 1000 citações com a palavra “lapachone” (de α - e β -lapachona), dentre as quais 862 no formato “pdf”, e ainda 765 pedidos de patente. Com a palavra “lapachol” encontramos mais de 700 citações em jornais científicos e 599 em pedidos de patentes. Apenas em 2006 aparecem 59 pedidos

de patentes para “lapachone”, em sua maioria como tratamento de câncer (www.scirus.com, acessado em 25/03/2008).

A empresa Sigma-Aldrich comercializa a β -lapachona em quantidades de 5 mg por mm R\$ 566,00 (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/SIGMA/L2037>, acessado em 09/04/2012) e o lapachol em 250 mg (R\$ 339,00). O Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE) também comercializa na forma de medicamento antineoplásico caixas com 10 cápsulas de 250 mg de lapachol (<http://www.lafepe.pe.gov.br>, acessado em 09/04/2012).

1.3 Ocorrência das Quinonas Lapachol, α - e β -Lapachona e Análogos na Natureza.

O lapachol pode ser extraído facilmente, com até 5% (massa/massa) de rendimento (DE OLIVEIRA *et al*, 1993), via reações de ácido-base da serragem da madeira de várias espécies de ipê, embora ainda sejam elaboradas novas técnicas de extração, como com o uso de dióxido de carbono supercrítico (VIANA *et al*, 2003), e estudos matemáticos de extrações alcoólicas tenham sido feitos (JUNIOR, 2005). Só no Brasil há 46 espécies comerciais de ipê conhecidas. O mais difícil é moer a madeira, extremamente dura. As espécies mais populares são ipê-roxo e ipês-amarelos; desde 1961, por decreto de Jânio Quadros, então Presidente da República, a flor do ipê amarelo, sem distinção da espécie, é a flor nacional do nosso país (apesar da árvore nacional ser o pau Brasil). Árvores de exaltada beleza, os ipês, que florescem, entre julho e setembro, já foram muito usadas no Brasil para paisagismo, e também em construções pesadas, como postes, pontes, eixos de rodas e ainda serviram de inspiração de romances de nossa literatura (BERNARDES, 2001 e LORENZI, 1992). A distribuição geográfica dos ipês e o isolamento de quinonas nestas e outras espécies de planta são encontradas na literatura, e para revisão sugerimos DE OLIVEIRA *et al* (1990), SOUSA *et al* (1991) e HILDERBERT, KREHER e Lotter (1989).

Para selecionar a madeira para a extração do lapachol é possível verificar ao corte uma maior ou menor quantidade de veios e poeira dourada da quinona. Embora grande parte dos ipês pertença ao gênero *Tabebuia*, e muitos trabalhos indiquem espécies pertencentes a este gênero para extração, verificamos que a madeira vendida comercialmente como ipê-tabaco possui a melhor quantidade de lapachol. Em geral, cascas de ipê vendidas em comércio de plantas medicinais não contém lapachol.

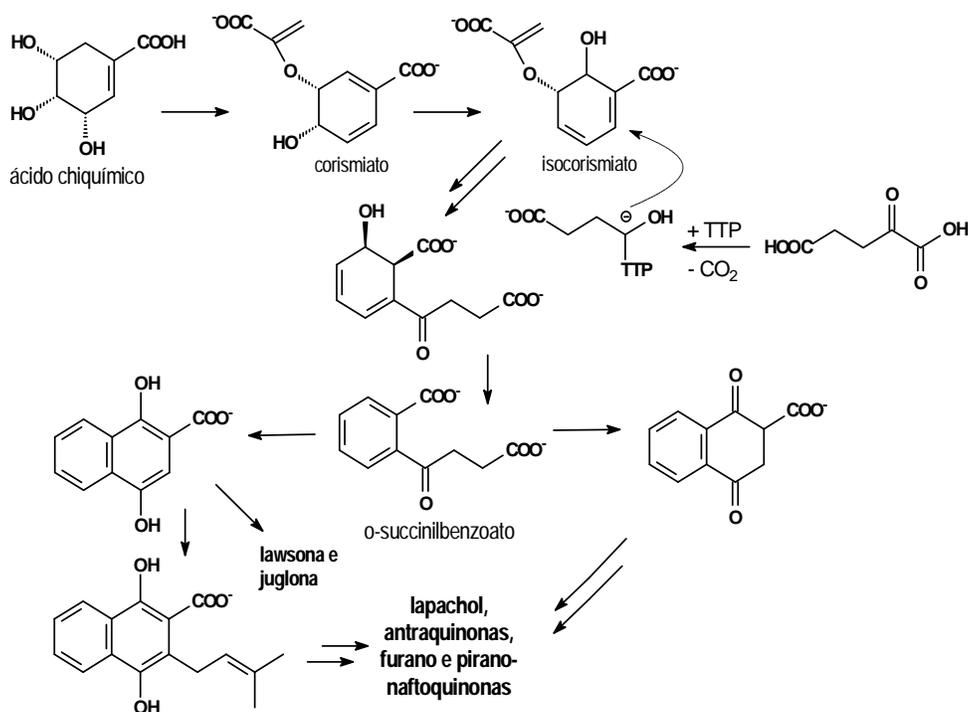
Na família das bignoneáceas encontramos o lapachol nas espécies: *Tabebuia flavescens* Benth - & Hook F. ex. Griseb, *T. guaycan* Hemsl., *T. avellanadae* Lor. ex. Griseb, *T. serratifolia* (Vahl.) Nichols, *T. rosa*, *T. bata* (E. Mey) Sandw, *T. pentaphylla* (Linn) Hemsl., *T. heptaphylla*, *Haplophragma adenophyllum*, *Heterophragma adenophyllum*, *Kigelia pinnata*, *Phyllarthron comorense*, *Radermachera sinica*, *Paratecoma peroba* (Record) Kuhlm, *Tecoma araliaceae* DC, *T. undulata*, *Stereospermum suaveolens* DC, *S. kunthianum*, *Zeyhera digitalis*, *Z. tuberculosa*, *Millingtonia hortensis* Linn, *S. tetragonum* DC, *S. personatum*, *Catalpa longissima*, *Cybistax antisiphilitica*, *Maofadyena ungis-cati*, *Melloa quadrivalvis* e *Newbouldia laevis* (HOUGHTON, PANDEY e HAWKES, 1994; HUSSAIN *et al.*, 2007; GAFNER *et al*, 1996; 1998; GORMANN *et al* 2006).

Lapachol, lapachonas e outros derivados (com grupos hidroxila, metila e metoxila como substituintes) encontram-se em diversas outras espécies, como *Mansoa alliacea* (ITOKAWA *et al*, 1992), *Markhamia platycalyx*, *Bignonia Unguis-cati* (JOSHI, SINGH e SHARMA, 1985), *Catalpa Ovata* (FUJIWARA *et al*, 1998), *Ekmanianthe longiflora* (PERAZA-SÁNCHEZ *et al*, 2000), *Tectona grandis*

(verbenáceas) (KHAN e MLUNGWANA, 1999), *Lundia densiflora*, *Zehyheria montana* e *Zehyheria tuberculosa* (DE OLIVEIRA *et al*, 1990 e LISIEUX *et al*, 1999), *Paulownia kawakamii* (PING *et al*, 2004), *Austroplenckia populnea* (SOUSA *et al* 2006); Estas espécies estão distribuídas em diversas regiões do mundo: Índia, Japão, China, Cuba, oeste da África, além do Brasil. Muitas dessas espécies têm sido utilizadas na medicina popular para doenças de pele, afecções urinárias e contra tumores e infecções bacterianas.

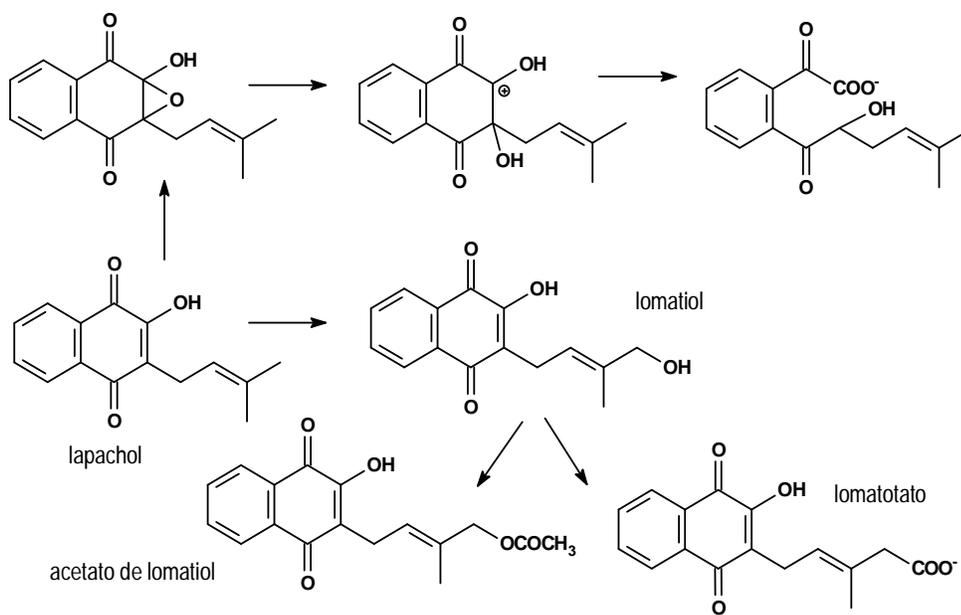
Se, por um lado, árvores que produzem lapachol fornecem madeira com resistência fungicida atribuída principalmente à presença desta quinona (ALI, HOUGHTON e HOO, 1998), em contraposição, existe uma espécie de fungo, o *Fomes annosus*, que produz lapachol e a incomum 8-metil- α -lapachona. Este fungo ao se hospedar em árvores pode ocasionar a morte das células destas, possivelmente pela ação do lapachol (DONNELLY e O'REILLY, 1980).

A biossíntese de naftoquinonas a partir do ácido chiquímico, inclusive o lapachol, está bem descrita na literatura (PATAI e RAPPOPORT, 1988; TORSSSEL, 1983; BRUNETON, 1995). (**Esquema 2**).



Esquema 2 – Biossíntese de naftoquinonas.

O metabolismo do lapachol em micro-organismos como *Beauveria sulfurescens* e *Streptomyces album* (PATAI e RAPPOPORT, 1988), *Penicillium notatum* (OTTEN e ROSAZZA, 1978) e *Curvularia lunata* (OTTEN e ROSAZZA, 1979 e 1983; CROMBIE *et al*, 1992) também está descrito na literatura e pode ser visto, simplificado, no **Esquema 3**.



Esquema 3 – Metabolismo do lapachol em micro-organismos.

1.4 Atividades Biológicas das Quinonas

Como descrito anteriormente, diversas quinonas possuem atividades biológicas e entre aquelas que estudamos, o lapachol foi o primeiro em que pesquisadores detectaram atividade biológica (antimicrobiana). Fieser desenvolveu uma série de naftoquinonas similares ao lapachol em busca de uma droga eficaz no combate à malária.

1.4.1 Atividade antiviral do lapachol

O lapachol mostrou efeito inibitório satisfatório contra o vírus de Epstein-Barr (EBV) em células Raji. Este vírus tem sido associado a algumas neoplasias humanas (ITOIGAWA *et al*, 2001). Diversos derivados estão sendo desenvolvidos e testados contra esse vírus (PÉREZ-SACAU *et al*, 2003, YAMASHITA *et al*, 2009).

Estudos envolvendo ratas da raça Wistar, grávidas, mostraram que uma dieta contendo lapachol não as afetou letalmente, mas foi muito embriotóxico, pois ocorreram 99,2 % de mortes fetais (FELÍCIO *et al*, 2002 e Guerra *et al*, 2001).

1.4.2 Atividade anti-metástase do lapachol.

É interessante não só encontrar drogas que combatam um determinado tipo de câncer como também possam impedir a proliferação de células tumorais invasivas em novos tecidos. Este fenômeno é conhecido como metástase e é a principal causa de morte em pacientes com câncer, chegando à responsabilidade de 90% destas. Balassiano e colaboradores (2005) estudaram células HeLa¹ com lapachol. Os resultados indicaram

¹ O nome destas células é em homenagem a Henrietta Lacks que nasceu em 1920 e morreu de câncer do colo uterino em 1951. A partir de seu tumor, George Gey isolou a primeira linhagem imortal de células humanas, as chamadas células HeLa. Gey não tinha a permissão de Henrietta para utilizar seu tumor e sua

que a concentração máxima não tóxica para estas células é de 400 µg/mL, suficiente para inibir a invasão celular, representando assim uma importante atividade anti-metástase.

Maeda e col. (2008) estudaram os efeitos de metástase em células murinas de melanoma de pulmão (B16BL6). Observaram que alta concentração de lapachol promove metástase por induzir um estado hipercoagulante ao inibir a ação da vitamina K, que possui estrutura similar ao lapachol. Em contrapartida, doses sequenciais, em baixa concentração desta quinona (5-20 mg kg⁻¹) podem suprimir a metástase.

1.4.3 Atividade antimicrobial, larvicida e antifúngica

Na década de 1940, foi observado que o lapachol inibe a captação de oxigênio pelo *Plasmodium Knowles*, deduzindo-se que o mesmo poderia ocorrer com o *Plasmodium lapohuræ*, no combate à malária ou paludismo, inspirando Fieser a desenvolver uma série de quinonas com o objetivo de combater esta doença (FIESER *et al*, 1948). Atualmente, segundo a OMS (<http://www.rbm.who.int/cmc>, acessado em 19/05/2008), a malária atinge entre 300 a 500 milhões de pessoas no mundo, levando à morte cerca de 1 milhão por ano, das quais 75% são crianças abaixo de 5 anos, principalmente em países pobres. Vários derivados de lapachol têm sido preparados, ainda hoje, para combater a malária (ANDRADE-NETO *et al*, 2004), que descreveremos posteriormente.

A leishmaniose é outra doença negligenciada e preocupante, levando à morte de 59000 pessoas em 2001 e contaminando cerca de 2,4 milhões de pessoas (dados de 2004). Ela é transmitida pelo mosquito palha e atinge não só humanos, mas também animais domésticos como cães. Estudos com lapachol, isolapachol e seus sais apresentaram atividade significativa contra o protozoário *L. amazonensis* e *L. braziliensis* (LIMA *et al*, 2004).

O vírus da dengue está endêmico não só no Brasil como em mais de 100 países. Ele é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, também responsável pela transmissão da febre amarela, embora para esta já exista vacina. A incidência de dengue tem crescido exuberantemente nas últimas décadas, em 2007 mais de 890 mil casos foram registrados nas Américas, dos quais 26 mil foram de dengue hemorrágica. A OMS estima em 50 milhões de casos por ano ao redor do mundo, onde dois quintos da população vivem em áreas de risco (RIBEIRO *et al*, 2009). Rodrigues e col. usaram lapachol isolado de *Cydistax antisiphilitica* e verificaram que este apresentou LC₅₀ na concentração de 26,3 µg/mL contra larvas deste mosquito (RODRIGUES *et al*, 2005). Ribeiro e col. (2009) observaram que o sal de lítio de isolapachol é mais eficiente (LC₅₀ = 3,78 µg/mL) assim como outras naftoquinonas.

Quanto às propriedades antibacterianas e fungicidas, o lapachol não inibiu eficientemente o crescimento das bactérias *C. paraputrificum*, *C. perfringens*, *E. coli*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum* e *L. acidophilus* (BINUTU *et al*, 1996 e PARK *et al*, 2005), mas apresentou atividade contra *Helicobacter pylori*; uma bactéria presente em metade da população podendo causar gastrite e ulcerações duodenais e possível neoplasia (PARK *et al*, 2006). Twardowschy e col. (2008) mostraram que o extrato etanólico da *T. avellanedae* apresenta proteção contra úlcera gástrica. Testes com o lapachol, lapachonas e derivados sobre atividade antibacteriana e fungicida, realizados por Antunes e col. (ANTUNES *et al*, 2006), demonstraram que o lapachol apresentou atividade contra *S. aureus* e nenhum resultado significativo contra *Candida albicans*;

verdadeira identidade foi escondida durante décadas sob o pseudônimo de Helen Lane. (Reinach, F. – *J. da Ciência*, SPBC, 16 de fevereiro de 2005).

porém testes com *S. aureus* feitos por Machado e col. (2003) já haviam mostrado a inatividade para essa bactéria. Contra a *Mycobacterium avium*, micobactéria que ataca muitos portadores do vírus HIV, o lapachol apresentou boa atividade bacteriostática (TRAN *et al*, 2004 e OLIVEIRA *et al*, 2008).

As atividades fungicidas atribuídas ao lapachol por Lima em 1956, contra os gêneros *Candida* e *Cryptococcus*, não foram completamente confirmadas por Campos-Takaki e col., que observaram a ação desta quinona apenas em *Candida tropicalis* e *Cryptococcus neoformans*, porém este composto foi ativo contra alguns dermatófitos (CAMPOS-TAKAKI *et al*, 1992); além disso a β -lapachona sempre foi mais ativa que o lapachol (GUIRAUD *et al*, 1994).

Outro problema encontrado pelo homem é a esquistossomose, uma doença parasitária causada por *Schistosoma mansoni*, que no Brasil usa principalmente como hospedeiro intermediário o caracol aquático *Biomphalaria glabata*. Estima-se que há 20 milhões de pessoas infectadas, sendo que entre 500 a 600 milhões vivem em áreas de risco de 74 países (SILVA, 2005). Sais de lapachol e *iso*-lapachol, solúveis em meio aquoso, foram bastante tóxicos para caracóis adultos ($LC_{90} < 7$ ppm) e ovos ($LC_{90} < 3$ ppm), sendo promissores no controle desta doença, apesar do lapachol apresentar atividade piscicida (LIMA *et al*, 2002).

1.4.4 Atividades biológicas das outras quinonas análogas.

Para a α -lapachona, existem menos trabalhos explorando a sua atividade biológica que para seus isômeros, lapachol e β -lapachona. Entretanto contra a bactéria *S. aureus* foi mais eficaz que o lapachol (MACHADO *et al*, 2003), mas contra uma série de células tumorais foi menos ativa, principalmente quando comparada ao taxol (Mi *et al*, 2002).

Das quinonas lapachol, α -lapachona e β -lapachona, esta é a mais estudada quanto às atividades biológicas, provavelmente por proporcionar resultados mais relevantes. Algumas revisões com ênfase nas suas propriedades biológicas surgiram na literatura (DUBIN *et al*, 2001; SILVA *et al*, 2003; BEY *et al*, 2006; BENTLE *et al*, 2006a; FERREIRA *et al*, 2010).

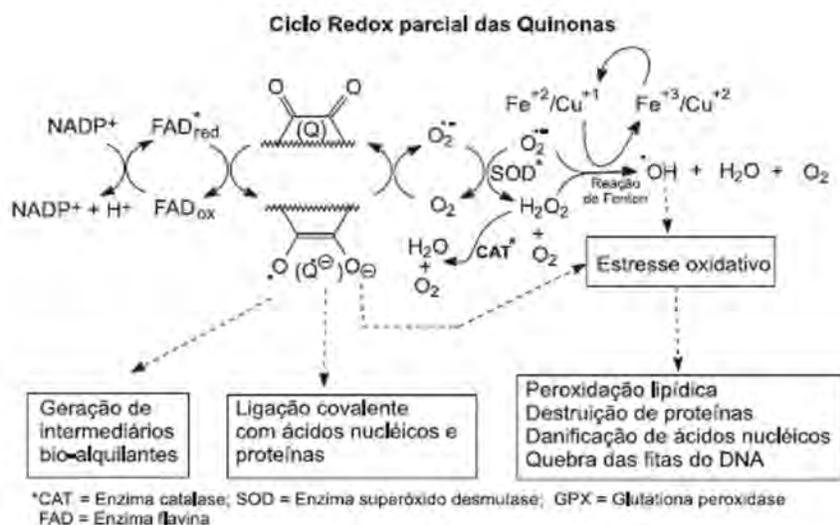
Estudo de efeito da β -lapachona sobre a *Giardia lamblia*, um protozoário que parasita o intestino e causa diarreia em milhões de pessoas ao redor do mundo, mostrou que 89% das células foram inibidas em 22 h, usando concentração de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ (CÔRREA *et al*, 2009).

O protozoário *Trypanosoma cruzi*, responsável pela doença de Chagas, afeta cerca de 16-18 milhões de pessoas e deixa 100 milhões em áreas de risco. Sendo descoberta em 1909, esta doença ainda não dispõe de um tratamento eficiente para todas as formas clínicas. Atualmente apenas o benznidazol demonstra uma eficácia de 56% em casos agudos, mas é bastante tóxico (MOLFETTA *et al*, 2005). O nirfutimox era usado como tratamento alternativo, mas foi retirado do mercado. Desde a década de 70, a β -lapachona é investigada como tripanomicida pelo trabalho pioneiro de Roberto Docampo (DOCAMPO *et al*, 1977). A atividade tripanocida de naftoquinonas está associada a disfunções da mitocôndria (MENNA-BARRETO *et al*, 2009a). Em epimastigotos a β -lapachona, além de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs), inibe proteínas com grupos sulfídricos ricas em cisteína, como a cruzaina, enquanto a α -lapachona afeta proteínas ricas em serina. Por outro lado *nor*- β -lapachona e α -lapachona não apresentam inibição significativa (BOURGUIGNON *et al*, 2008).

Os trabalhos iniciais na investigação da ação da β -lapachona sobre as bactérias *Bacillus stearothermophilus* e *Bacillus subtilis* já indicavam o estímulo da produção de

EROs - a água oxigenada (H_2O_2) e superóxido ($O_2^{\cdot-}$) - que danificam em diferentes níveis as células destas bactérias (CRUZ *et al*, 1978), e ainda aumentam com a adição de NADH. Foi observado que para iniciar a reação é preciso um doador de elétrons (como o NADPH) e um catalisador que pode ser NADPH-citocromo P450 redutase (STOPPANI, 1999). Esta geração de EROs é atualmente o mecanismo mais aceito para explicar a atividade desta quinona contra o câncer, e tripanocida do *T. cruzi* (BOVERIS *et al*, 1978; DOCAMPO *et al*, 1978 e 1979; TURRENS, 1979; PORTELA e STOPPANI, 1996; PORTELA *et al*, 1996). A β -lapachona, como o nirfutimox, produz EROs que danificam o ADN, proteínas e em menor intensidade o ARN (GOIJMAN e STOPPANI, 1983, 1985). Heterocíclicos sintéticos análogos, com anel de piridina, similares a α -lapachona foram bem ativos contra a forma epimastigota do *T. cruzi* (SALAS *et al*, 2008). Silva, Ferreira e Souza (2003) apresentaram um esquema resumindo as etapas bioquímicas de geração de EROs pela quinona, tendo como base trabalhos anteriores (**Esquema 4**). É interessante notar que 1% a 2% do oxigênio consumido pelos mamíferos são transformados em $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 devido a falhas biológicas da mitocôndria.

Neste processo, as enzimas flavina NADPH citocromo P-450 redutase, NADPH citocromo b5 redutase ou NADPH ubiquinona oxidoreductase catalisam a redução da quinona para a forma de semiquinona ($Q^{\cdot-}$). Esta espécie reduz o oxigênio molecular ao ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) que, pela participação da enzima superóxido dismutase (SOD), é transformado em H_2O_2 . Há dois caminhos básicos para o surgimento de radicais hidroxila (HO^{\cdot}) no interior da célula: redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) por catálise com metais de transição (reação de Fenton), ou por reação do H_2O_2 com o ânion-radical $O_2^{\cdot-}$ (reação de Haber-Weiss). Esta última substância é bastante reativa, podendo promover também a oxidação de algumas biomoléculas (SILVA, FERREIRA e SOUZA, 2003).



Esquema 4 – Geração de EROs por quinonas (SILVA, FERREIRA e SOUZA, 2003).

A atividade tripanocida da β -lapachona levou ao estudo de naftoquinonas similares ou derivadas que pudessem apresentar atividades iguais ou superiores, melhor biodisponibilidade e menor toxicidade (RIBEIRO-RODRIGUES *et al*, 1995;

PORTELA *et al*, 1996; Moura *et al*, 2001; FERREIRA *et al*, 2006; JORGUEIRA *et al*, 2006; SILVA *et al.*, 2006, DA SILVA JÚNIOR *et al*, 2010). Pesquisas para atividade tripanocida buscando a correlação entre estrutura e reatividade aplicando métodos de quimiometria (MOLFETTA *et al*, 2005; MALTA *et al*, 2003), computacionais (PAULINO *et al*, 2008; SANTOS *et al*, 2004) e eletroquímicos (GOULART *et al*, 1997) também foram desenvolvidos. O *Trypanosoma brucei*, responsável pela doença do sono foi outro alvo do efeito biológico da β -lapachona, porém com menor eficiência (DETERDING *et al*, 2005). Uma revisão sobre o uso de naftoquinonas com atividade tripanomicida foi feita por Pinto, A.V. e De Castro, S.L. (2009).

Como atividade antiviral, a β -lapachona inibe a replicação do vírus HIV-1 atuando sobre a enzima LTR (LI *et al*, 1993). Também atua na inibição da enzima transcriptase reversa dos vírus mieloblastose aviária (AMV) e leucemia murina de Rauscher (RLV) (SCHUERCH e WEHRLI, 1978; SILVA *et al*, 2003).

É sobre células tumorais que a ação da β -lapachona mais se destaca. Foi notado que esta quinona atua sobre fibroblastos (BOORSTEIN e PARDEE, 1984; BOOTHMAN *et al*, 1989) e diversas células tumorais como melanoma, carcinoma de laringe humana (HEp-2) (BOOTHMAN *et al*, 1989; FRYDMAN *et al*, 1997), células humana de hepatocarcinomas (KIM *et al*, 2007), do cólon (LI *et al*, 1995; CHAU *et al*, 1998; LI *et al*, 2003a), miomas e gliomas (MANNA *et al*, 1999), câncer de ovário (DEGRASSI *et al*, 1993; VANNI *et al*, 1998), de mama (LI *et al*, 1993a; PLANCHON *et al*, 1995; LI *et al*, 1995; FRYDMAN *et al*, 1997; VANNI *et al*, 1998; WUERZBERGER *et al*, 1998; PINK *et al*, 2000b), de pulmão e de próstata (PLANCHON *et al*, 1995; LI *et al*, 1995; PLANCHON *et al*, 2001; LEE *et al*, 2005; BEY *et al*, 2007), leucemia humana (PLANCHON *et al.*, 1995; LI *et al*, 1995; Chau *et al*, 1998; PLANCHON *et al*, 1999; SHIAH *et al*, 1999), mieloma múltiplo (GUPTA *et al*, 2002; LI *et al*, 2003), câncer de pâncreas (LI *et al*, 2003; OUGH *et al*, 2005), de bexiga (LEE *et al.*, 2006) e de ossos (LIU *et al.*, 2002).

A β -lapachona apresentou sinergismo com o produto natural anti-cancerígeno taxol (Figura 16) em estudos *in vitro* e *in vivo* (LI *et al*, 1999), o que resulta em quantidades menores de taxol para o tratamento de câncer (GUO *et al*, 2006).

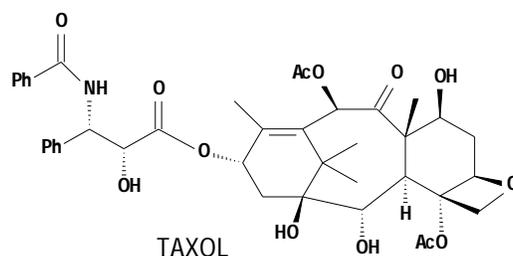


Figura 16 – Taxol, substância usada no tratamento do câncer.

Outro sinergismo da β -lapachona contra células tumorais é a aplicação desta quinona após irradiação com raios-X (BOOTHMAN *et al.*, 1987; BOOTHMAN e PARDEE, 1989; BOOTHMAN, 1994; BOOTHMAN *et al*, 1994). Acredita-se que a irradiação causa o aumento de duração da enzima NQO1, que atuaria mais sobre a β -lapachona tornando mais sensíveis as células FSaII, um fibrosarcoma de camundongo (PARK *et al*, 2005), células tumorais de próstata (SUZUKI *et al*, 2006) e de pulmão (CHOI *et al*, 2007). Park e col. também observaram que um aquecimento brando - a 42 °C- aumenta a atividade da β -lapachona *in vitro* e *in vivo* (PARK *et al*, 2005).

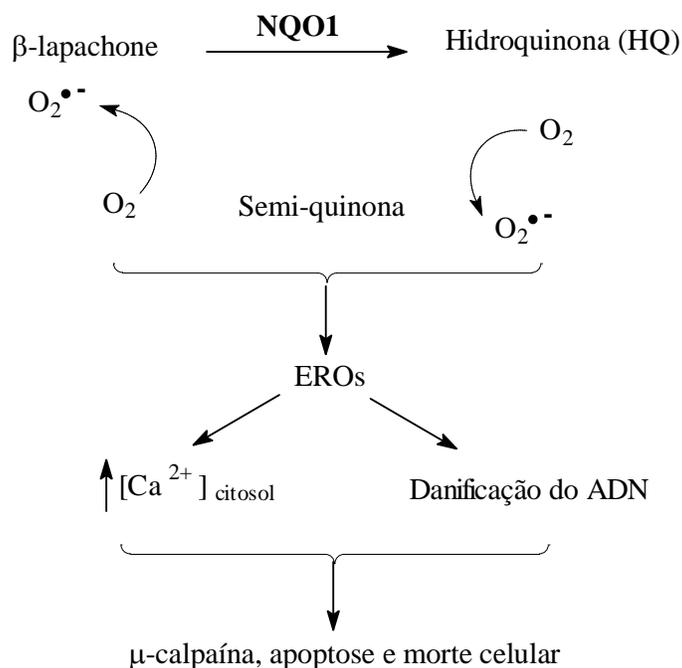
Na maior parte dos estudos se valorizou a citotoxicidade pela capacidade de inibir a proliferação celular *in vitro*, medida pela contagem de células, por citometria de

fluxo ou produção de colônias. Esses estudos mostraram efeitos citotóxicos reproduzíveis com concentrações de β -lapachona entre 1,0 e 10,0 $\mu\text{Mol L}^{-1}$; em geral, concentrações menores que 5,0 $\mu\text{Mol L}^{-1}$ produziram efeitos notáveis, incluindo morte de células tumorais (Dubin *et al*, 2001).

O mecanismo de ação da β -lapachona tem sido investigado, mas ainda não foi elucidado. Esta quinona não atua diretamente sobre o ADN, mas segundo alguns autores, leva à morte celular por necrose a partir da danificação deste ácido nucléico ADN (SUN *et al*, 2006). Em 1979, Docampo e col. já acreditavam que o mecanismo estava relacionado com a geração de peróxidos e superóxidos (DOCAMPO *et al*, 1979), sendo aventada em publicações posteriores a possibilidade de haver oxi-redução cíclica da β -lapachona (SHIAH *et al*, 1999; CHAU *et al*, 1998 e PINK *et al*, 2000a). Não temos como objetivo aprofundar a discussão sobre estes mecanismos, e assim apenas descreveremos superficialmente alguns relatos na literatura.

O mecanismo de geração de EROs também em células tumorais é bastante discutido, argumentando-se que a β -lapachona forma as espécies reativas de oxigênio, induzida pela NAD(P)H: quinona oxirredutase (NQO1), ou DT-diaforase. Esta é uma enzima envolvida na biorredução de drogas contendo quinonas, sendo a mais abundante desta classe em células de mamíferos. A quantidade desta enzima em vários tumores humanos é bem maior que em tecidos normais, e ela age através da redução da quinona por dois elétrons. Sendo assim, drogas ativadas especificamente pela NQO-1, como a β -lapachona, podem ser bastante tóxicas para células tumorais. (CHOI *et al*, 2007).

Em células com altos níveis de NQO1 a β -lapachona é metabolizada num simples ciclo gerando altas concentrações de EROs. Estas causam ao mesmo tempo danos no ADN e liberação de cálcio (TAGLIARINO *et al*, 2001), ocasionando perdas de ATP e NAD^+ . Estas perdas de ATP e NAD^+ parecem explicar diversos efeitos biológicos desta droga. Para cada mol que entra na reação com NQO1, cerca de 60 mols de NAD(P)H podem ser usados em dez minutos (BEY *et al*, 2006; BENTLE *et al*, 2006). A perda da homeostase é resultado de alta concentração intracelular de cálcio proveniente do retículo endoplasmático, seguido por influxo do meio externo, da perda de ATP, causada pela danificação do ADN, e hiperativação da enzima poli(ADP-ribose) polimerase, conhecida como PARP, que leva à apoptose (BENTLE *et al*, 2006a). Normalmente quando o ADN não consegue ser reparado por PARP, as proteases caspases são ativadas. As caspases-3 e -7 clivam a PARP especificamente após ácido aspártico fragmentando-a em 90 kDa e 23 kDa, mas a β -lapachona a fragmenta em outro ponto produzindo 60 kDa. Essa alteração ocorre pela ativação da protease μ -calpaína (PINK *et al*, 2000b) e foi observada semelhante fragmentação em terapia fotodinâmica para células MCF-7, de câncer de mama (VITTAR *et al*, 2010). Villamil e col.(2001) mostraram que a enzima PARP pode ser inibida pela β -lapachona, mas usando meios antioxidantes, como L-ascorbato, o efeito é reduzido (**Esquema 5**).

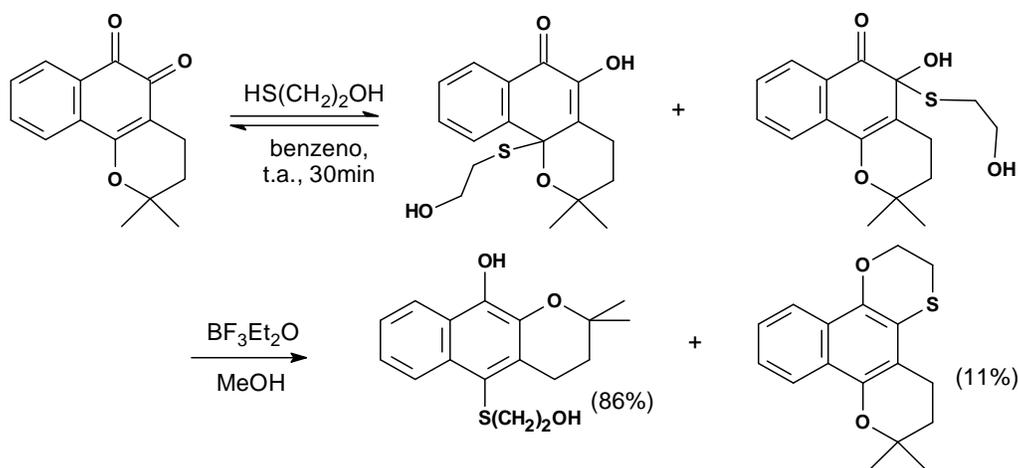


Esquema 5 – Morte celular por apoptose causada por β -lapachona .

Hwang e col. (2009) usaram a β -lapachona para estimular a oxidação de NADH, através da NQO1. A relação NAD^+/NADH quando desregulada implica na síndrome metabólica sendo relacionada a doenças cardiovasculares e diabetes tipo II. O uso da β -lapachona aumentou a relação NAD^+/NADH de aproximadamente 10 para 115 com solução $20 \mu\text{mol L}^{-1}$, enquanto a ação da α -lapachona foi muito menor. Usando camundongos obesos (ob/ob), o experimento mostrou grande oxidação de ácidos graxos, diminuição dos níveis de triglicerídeos, colesterol, glicose, além de supressão de acetil-coenzima A, diminuição de tecido adiposo e do tamanho das células adiposas. A dose de β -lapachona de $50 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dia}^{-1}$, durante 8 semanas, fez a massa corporal cair bastante, embora a quantidade de alimento ingerida fosse mantida. Todos esses resultados indicam que um aumento da oxidação de NADH induzido por β -lapachona poderia melhorar as componentes chaves da síndrome metabólica em modelos de roedores com obesidade e diabetes.

Alguns autores admitem que a β -lapachona age sobre a enzima topoisomerase II (FRYDMAN *et al*, 1997; KRISHNAN e BASTOW, 2000), provavelmente pela interação com grupos sulfidrílicos de cisteína contidos nesta enzima – a humana possui cerca de 50 resíduos desse aminoácido (NEDER *et al*, 1998). Existem três tipos de enzimas topoisomerase: I, II- α e II- β , e estas atuam sobre a topologia do DNA para que haja desdobramentos e cortes nas fitas possibilitando as funções de transcrição, reparação, replicação e estruturação nos cromossomos. Alterações no balanço destas enzimas levam a célula a apoptose (mais detalhes em Silva e colaboradores, 2003).

A afinidade da β -lapachona por grupos tiol já foi descrita anteriormente (SCHMIDT *et al*, 1984). Investigando este mecanismo, Neder e col. (1998) utilizaram o 2-mercapto-etanol como modelo em substituição à enzima topoisomerase-II e verificaram que o produto principal da reação com a β -lapachona se forma por uma adição de Michael ao carbono C-10b (**Esquema 6**).



Esquema 6 - Adição de Michael por grupo tiol à β -lapachona.

Com base nesses argumentos apresentados por Neder sobre a ação da β -lapachona inibindo a topo-II, realizamos anteriormente (BERNARDES, 2001) estudos de modelagem molecular através de cálculos teóricos (AM1) para avaliar a energia do orbital ocupado de mais alta energia (HOMO) do 2-mercaptoetanol (2-ME) e a energia do orbital vazio de mais baixa energia (LUMO) da β -lapachona. Incluímos possíveis derivados para direcionar sínteses de forma objetiva e racional de compostos que pudessem potencializar a atividade sobre esta enzima.

O programa pcMODEL foi usado para desenhar e minimizar previamente a energia de todos os compostos. O programa MOPAC 6.0 foi usado para otimizar a estrutura e calcular os valores de energia de HOMO, LUMO e calor de formação, e ainda localizar os carbonos com os maiores coeficientes de LUMO da β -lapachona e derivados.

Os derivados da β -lapachona (R- β -lap) estudados foram os monossustituídos nas posições 7, 8, 9 ou 10 por $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, e $-\text{CN}$; e também alila em 3 ou 8 e cloro em 9.

O grupo $-\text{NO}_2$, em qualquer posição, foi o que forneceu menor diferença de energia entre $\text{HOMO}_{2\text{-ME}}$ e $\text{LUMO}_{\text{R-}\beta\text{-lap}}$, sendo o derivado mais promissor na ativação da enzima e, possivelmente, na ação anti-tumoral. Outros grupos retiradores de elétrons ($-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ e $-\text{COCH}_3$) também mostraram pequenas diferenças de energia (BERNARDES, 2001).

Entretanto as carbonilas das naftoquinonas exercem poder retirador de elétrons, diminuindo a densidade eletrônica do anel e impedindo substituições eletrofílicas aromáticas. Sugerimos reações sobre as carbonilas da quinona para reverter a polarização do anel e permitir tais substituições.

1.5 Propriedades Físico-Químicas

Características físico-químicas são importantes para identificação, modificação molecular e aplicações dos compostos químicos. A identificação e padronização de métodos para análises do lapachol e suas quinonas têm sido explorados. Por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência), foi validado um método de detecção do lapachol na faixa de concentração de 0,05 a 100 $\mu\text{g/mL}$, usando lâmpada UV como detector a 278 nm (FONSECA *et al*, 2004). Pela mesma técnica, a α -lapachona e β -lapachona puderam ser separadas e identificadas numa mistura de 14 compostos

quinônicos (STEINERT, KHALAF e RIMPLER, 1996); a β -lapachona foi ainda analisada também em amostras de plasma (SAVAGE *et al*, 2008; Glen *et al*, 1997). Todos estes métodos usaram fase reversa. A estabilidade dos cristais, purificação e caracterização farmacocinética da β -lapachona foram estudadas por Alves e col. (2008). Dados de RMN ^{13}C de lapachol e outras quinonas relacionadas (RIBEIRO, PINTO e Pinto, 1990; DAWSON *et al*, 1989) e de U.V. do lapachol (PORTUGAL, HERRERA e BRINN, 1997), estão bem descritos na literatura. É embora já em 1992 (Larsen *et al*, 1992) a cristalografia de raio-X tenha mostrado duas formas de cristalização para o lapachol (monoclínico e triclínico), somente em 2006 a β -lapachona teve sua estrutura discutida por essa técnica na literatura (Cunha-Filho *et al*, 2006).

Cunha-Filho e col. (2011) estudaram a fotoestabilidade de soluções aquosas da β -lapachona – 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, preparadas de soluções estoque de etanol 20 mg/mL . Foi observado que a decomposição desta quinona se passa por um mecanismo de pseudo-primeira ordem. A decomposição em presença de luz é mais rápida e foi possível identificar diferentes produtos formados. Nas condições de análise, após 320 dias cerca de 50% da β -lapachona se decompõe, mas irradiada com lâmpadas de 370 nm o tempo é de apenas 3-4 dias (**Figura 17**).

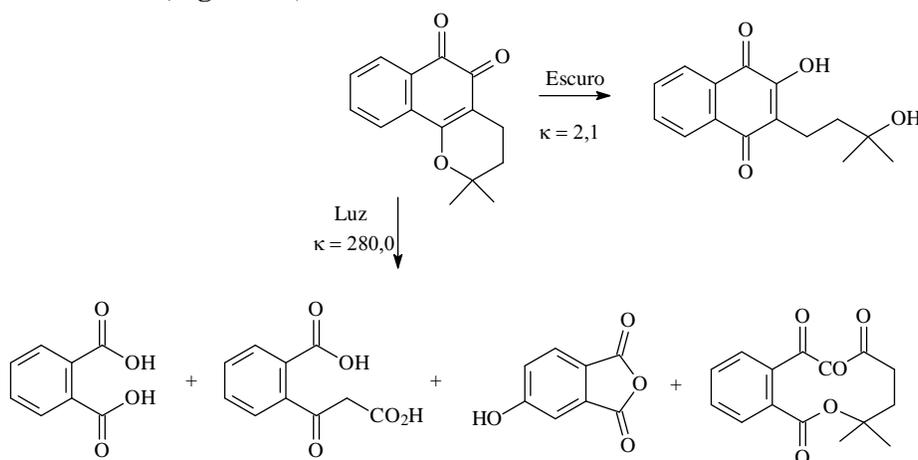


Figura 17 – Compostos formados pela decomposição da β -lapachona em solução aquosa, com diferentes condições de luz (valores de constante κ em 10^{-3} dia^{-1}).

Além disso, a β -lapachona é estável em plasma, mas estudos *in vitro* demonstram que desaparece rapidamente em sangue (MIAO *et al*, 2008). Os metabólitos gerados em amostras de sangue com a quinona tiveram suas massas determinadas por espectrometria de massa de alta resolução, e as estruturas foram propostas e mais tarde sintetizadas (**Figura 18**) (YANG *et al*, 2008).

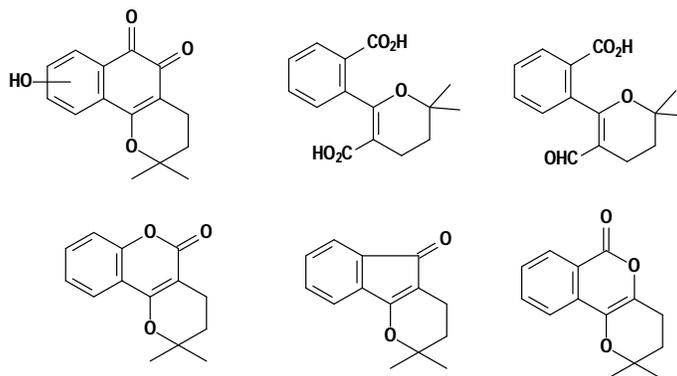


Figura 18 – Metabólitos de β -lapachona após 3 horas em incubação em sangue. Os compostos foram sintetizados, para comprovar as estruturas propostas (YANG *et al*, 2008).

A baixa solubilidade da β -lapachona em meio aquoso, e mesmo em soluções-tampão nas faixas de pH 1,2 a 2,2, 4,5 a 5,5, 6,0 a 8,0 e 8,2 a 10,0; é um estorvo para sua aplicação tópica. Observaram-se tentativas de tornar esta quinona injetável, a insolubilidade da β -lapachona, ainda que aquecida, nos solventes óleos de amendoim, óleo de girassol e óleo de soja. Uma solução preparada com aquecimento em propilenoglicol apresentou formação de cristais após resfriamento. Foi obtida uma concentração máxima de 2% nos óleos de semente de algodão e gergelim. A melhor forma de solubilizar a β -lapachona foi usando ciclodextrina (HAUN, 2007). Técnicas de precipitação de pequenos cristais foram obtidas usando o polímero hidroxipropilmetilcelulose para melhorar a solubilidade (CUNHA-FILHO *et al*, 2008).

Recentemente, ciclodextrinas e micelas poliméricas têm recebido atenção como promissoras plataformas da nanotecnologia para transportar e direcionar substâncias com propósitos farmacêuticos. A β -lapachona mesmo sendo muito promissora sob o ponto de vista farmacodinâmico, possui alguns fatores que impedem a administração intravenosa, dificultando a evolução da fase pré-clínica para clínica. Um dos motivos é a distribuição não específica, o que ocasiona uma baixa concentração na região tumoral, e conseqüentemente alta toxicidade sistêmica para que se consiga alcançar o efeito clínico desejável. Além disso, a solubilidade da β -lapachona em meio aquoso é de apenas 0,04 mg/mL o que implica menor biodisponibilidade (BLANCO *et al*, 2007).

Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos com cavidade interna lipofílica e face externa hidrofílica, sendo capazes de interagir com uma variedade de drogas pela inclusão nesta cavidade, sem a formação de ligações covalentes (**Figura 19**).

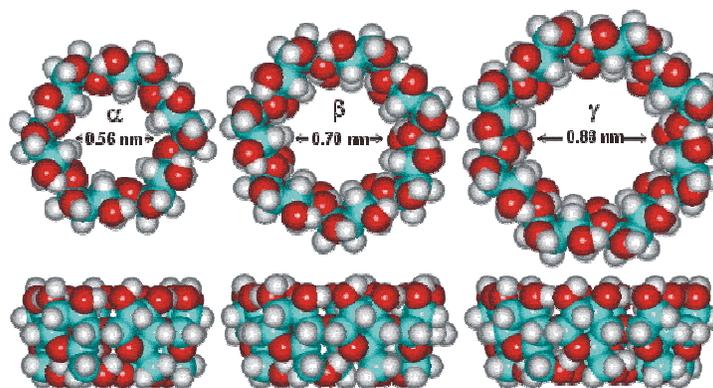


Figura 19 – Ciclodextrinas, oligossacarídeos formados por glicose, utilizado como veículo para transporte de substâncias pouco solúveis em meio aquoso. (Figura de www.isbu.ac.uk, acessado em 24/04/08).

Em 2003, Nasongkla e col. começaram a pesquisar o aumento de solubilidade da β -lapachona usando hidroxipropil- β -ciclodextrina. Entretanto a rápida dissociação da quinona com a ciclodextrina fez a droga susceptível à agregação propiciando a busca por novos veículos que possam solubilizar a droga eficientemente e direcioná-la aos tumores sólidos (BLANCO *et al*, 2007). Outros derivados de ciclodextrinas foram estudados e caracterizados, onde foi observado que substituintes metila e sulfo-butil-éter aumentam a solubilidade da quinona (CUNHA-FILHO *et al*, 2007). Além dos estudos eletroquímicos já feitos com as quinonas (TONHOLO *et al*, 1998; FERRAZ *et al*, 2001), também se aplicaram estudos desta natureza ao complexo ciclodextrina- β -lapachona, analisados por Abreu e col. (2007).

Wang e col. (2007) aplicaram um modelo matemático para verificar a viabilidade da β -lapachona com as ciclodextrinas inseridas em excipientes de micéltubos compostos de poli(D,L-lactose-co-glicose), conhecida como PLGA. Este polímero, de 1,6 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento, tem sido desenvolvido como um dispositivo para implantar drogas anticâncer dentro de tumores sólidos.

Técnicas de calorimetria exploratória (ou de varredura) diferencial (“DSC” “*differential scanning calorimetry*”, em inglês), acompanhadas de estudos por análises de infravermelho (IV) e microscopia óptica são utilizadas para avaliar a compatibilidade de β -lapachona com diferentes veículos. Entre dezessete excipientes estudados, seis (estearato de magnésio, estarilfumarato de sódio, fosfato de dicálcio di-hidratado, manitol, metil-beta-ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina) apresentaram interações térmicas com β -lapachona, embora estudos por IV e microscopia óptica tenham indicado incompatibilidade da quinona com estearato de magnésio e fosfato de dicálcio di-hidratado (CUNHA-FILHO, MARTINEZ-PACHECO e LANDÍN, 2007). Estudos termoquímicos de excipientes contendo lapachol para desenvolvimento de fórmulas tópicas também têm sido realizados (LIRA *et al*, 2007).

Polímeros organizados por partes hidrofóbicas e hidrofílicas, que podem envolver a β -lapachona na forma de micelas têm sido explorados. Estas micelas foram feitas dos copolímeros de poli(etileno-glicol) com poli(D,L lactina), conhecidos como PEG-*b*-PLA, e possuem estrutura “casca-carço”, resultado da automontagem dos blocos anfifílicos em meio aquoso. Aqui o termo copolímero designa, na verdade, a união de dois homopolímeros. O núcleo lipofílico (hidrofóbico) atua como uma região solubilizante de drogas insolúveis em água, como a β -lapachona, protegendo de alguma degradação enzimática ou outra forma de desativação. A “casca” hidrofílica cria uma camada hidratada que impede adsorção de proteínas plasmáticas e assim permite uma rápida fagocitose pelo sistema retículoendotelial (BLANCO *et al*, 2007). Em substituição ao PLA, também foi testada a poli(ϵ -caprolactona), conhecida então como PEG-*b*-PCL. Enquanto o PLA é completamente amorfo com transição vítrea de 50°C, a PCL é um polímero semicristalino com ponto de fusão ao redor de 55°C. Ambos os copolímeros em blocos, PEG-*b*-PLA e PEG-*b*-PCL, são considerados não-tóxicos, biodegradáveis e contem a mesma “casca”, mas o coeficiente de difusão para a liberação de β -lapachona foi 1,6 vezes menor no PEG-*b*-PCL do que no PEG-*b*-PLA (Sutton *et al*, 2007) (**Figura 20**). Jeong e col. (2009) usaram injeções com nanopartículas de ouro e PEG contendo β -lapachona em camundongos e verificaram grande melhora na eficácia de radioterapias. O uso de nanopartículas de ouro com esta quinona é interessante devido a baixa toxicidade e facilidade no controle de tamanho e superfície (RANA *et al*, 2012).

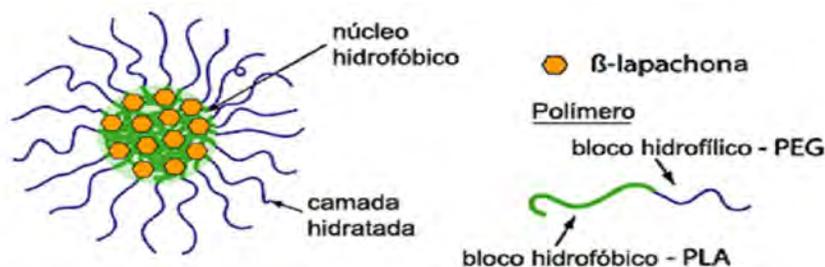


Figura 20 – Copolímeros PEG-*b*-PLA usados na formação de micelas com a β -lapachona, adaptado de Blanco, E. *et al*, 2007.

1.6 Sínteses Das Quinonas

1.6.1 Síntese do lapachol

Após a primeira síntese do lapachol realizada por Fieser, que serviu de ponto chave para concluir a estrutura desta quinona (ver página 7, figura 12), outros pesquisadores buscaram novas alternativas ou técnicas de aperfeiçoar o parco rendimento de 5%. Todavia, o processo apresentado por Gates e Moesta em 1948, no qual o lapachol foi preparado pela condensação da leucoisonaftarazina com isopreno teve um resultado de apenas 3% no rendimento (GATES e MOESTA, 1948) (**Figura 21**).

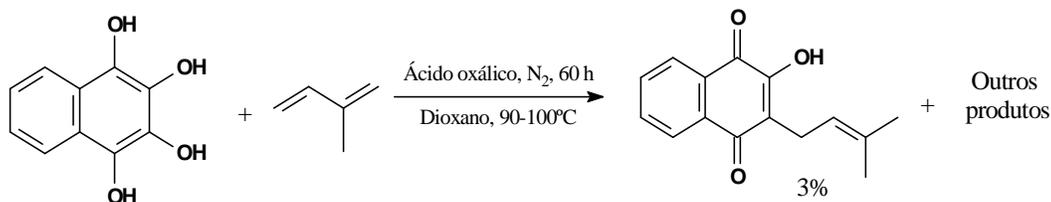


Figura 21 – Síntese do lapachol a partir da leucoisonaftarazina.

Posteriormente Pettit e Houghton (**1968**) (HUSSAIN *et al*, 2007) obtiveram o lapachol com rendimento global de 35% numa síntese elaborada a partir da lawsona e anidrido succínico (**Figura 22**).

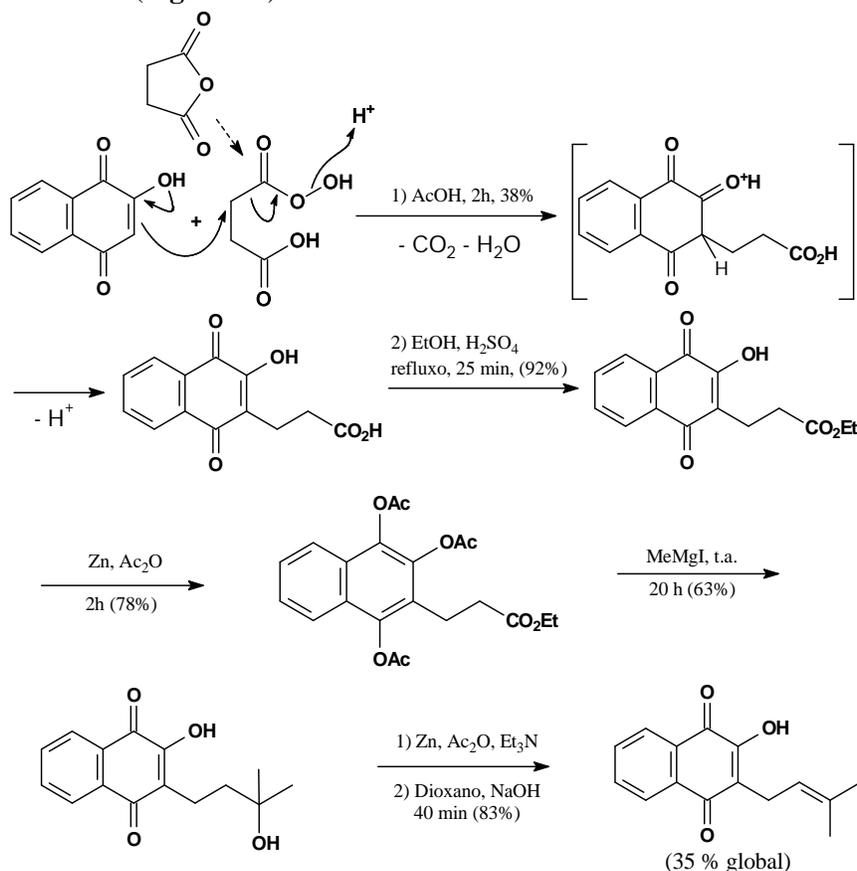


Figura 22 – Síntese do lapachol a partir da lawsona e anidrido succínico.

Sun e col. (1998), após tentativas frustradas com baixos rendimentos para obter a β -lapachona por alquilação da lawsona, seguindo o trabalho de Schaffner-Sabba e col. (1984), desenvolveram o método de resfriar a lawsona em DMSO até -78°C , e adicionar LiH, deixando a temperatura subir lentamente, quando, então, se adiciona o 1-bromo-3-metil-buteno-2. Esta alquilação gradativa permitiu preparar o lapachol com rendimento de até 40%, após os procedimentos de purificação. (**Figura 23, a**). Na tentativa de melhorar o rendimento, uma variação foi realizada por Kazantzi *et al.* (citado por HUSSAIN *et al.*, 2007), através da preparação do lapachol reagindo a lawsona com 3-metil-but-2-en-1-ol e como catalisadores o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e ácido 1-adamantano-carboxílico (**Figura 23, b**).

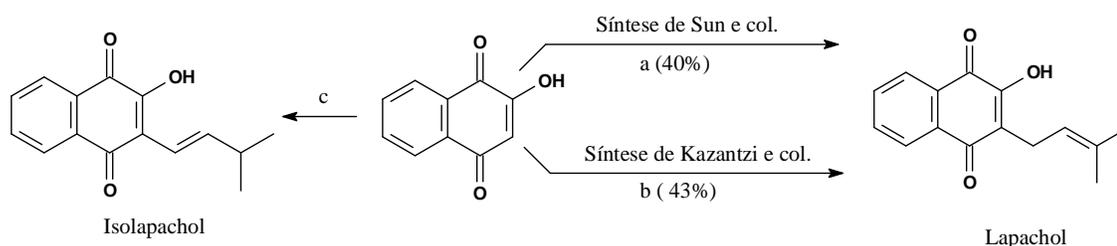
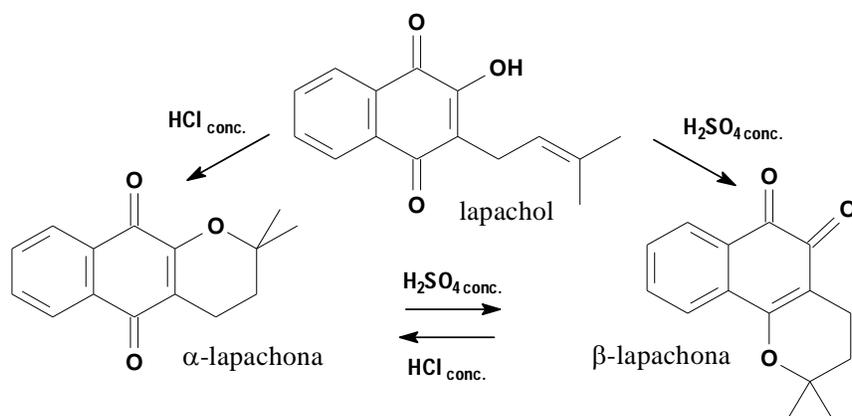


Figura 23 – a) DMSO, LiH, -78°C seguido de $\text{BrCH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$; b) Catalisadores $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e ácido 1-adamantano-carboxílico, seguido de $\text{HOCH}_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$; c) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCHO}$, HCl, ácido acético, com 45% de rendimento.

A lawsona foi ainda utilizada por Hooker para preparar o isolapachol, com 45-50% de rendimento, através da condensação com 3-metil-butanal em meio de HCl/AcOH (HOOKER, 1936f; **Figura 23, c**). Mais tarde, Cardoso e col. produziram este composto por meio deste procedimento e obtiveram furanonaftoquinonas e xiloidona, através de oxidação com SeO_2 , DDQ, MnO_2 ou *o*-cloronil e mostraram que a xiloidona pode ser transformada em α -lapachona e β -lapachona (CARDOSO *et al.*, 1997).

1.6.2 Síntese de α -lapachona, β -lapachona e xiloidona

Certamente que a forma mais simples e eficaz de preparação de α -lapachona e β -lapachona atualmente é através da ciclização do lapachol com HCl conc. ou H_2SO_4 conc., respectivamente, pois este é muito mais abundante como produto natural. Este mesmo procedimento é usado na preparação de nor- α - e nor- β -lapachona originadas de nor-lapachol (PINTO, PINTO e DE OLIVEIRA, 1982) (**Esquema 7**). Em substituição aos ácidos, Fu e col. (2002) têm usado brometo de índio III, em CH_2Cl_2 e observado rendimento total de 87% de uma mistura com relação 1:5 entre α/β . Dessa forma, qualquer proposta de síntese de lapachol também é uma conveniente rota para a preparação de α -lapachona e β -lapachona.



Esquema 7 - Preparação da α -lapachona e β -lapachona a partir do lapachol.

Poucas propostas foram feitas para a síntese da α -lapachona por outros métodos, provavelmente por esta apresentar, de modo geral, menor atividade biológica em relação aos seus isômeros. Em alguns casos a α -lapachona é obtida a partir da redução da α -xiloidona, que pode ser oriunda da reação do lapachol com piridina, ou de oxidação do lapachol como citado anteriormente (CARDOSO *et al*, 1997), ou com triacetato de tálcio (ALMEIDA, VILLEGAS e RIBEIRO, 2001). Este último reagente pode gerar, além da xiloidona, a 3-hidróxi- α -lapachona e 2-(2-propenil)-furano-*p*-naftoquinona em rendimentos variáveis dependendo do solvente usado (RIBEIRO *et al*, 2008). De Oliveira e col. mostraram ainda que o lapachol reage com cloreto de benzo-selenila (C_6H_5SeCl) a $-78^\circ C$, por 1h, seguido de água oxigenada a 30%, e pode produzir a α -xiloidona com 45% de rendimento (DE OLIVEIRA *et al*, 1990a) (**Figura 24**).

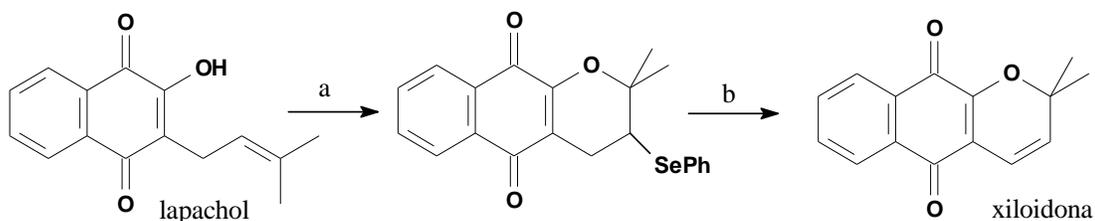


Figura 24 – Síntese de xiloidona, precursora de α -lapachona, a partir de lapachol e reagente de selênio – a) 1 eq. de C_6H_5SeCl , 1:1 de CH_2Cl_2 , 1 h, $-78^\circ C$. b) 1 eq. CH_2Cl_2 , 1 eq. H_2O_2 30%, t.a., 2 h, 60%.

Várias sínteses já foram propostas para a β -lapachona, talvez por esta ser bastante pesquisada quanto a uma variedade de atividades biológicas e o lapachol não estar diretamente disponível como matéria-prima em muitos países, exceto como reagente de química fina, a altos preços.

Maruyama e Naruta mostraram que a reação fotoquímica de 1,4-naftoquinona com aldeídos α,β -insaturados leva a 1,4-naftodióis ligados à carbonila α,β -insaturada correspondente ao aldeído (MARUYAMA e NARUTA, 1977). Um desses produtos, obtido com 43% de rendimento, após o tratamento conveniente, forneceu exclusivamente a β -lapachona – o rendimento deste composto não foi dado, porém análogos obtidos pelo mesmo caminho, após a etapa fotoquímica, responderam às mesmas reações quase quantitativamente, de acordo com os autores (**Figura 25**).

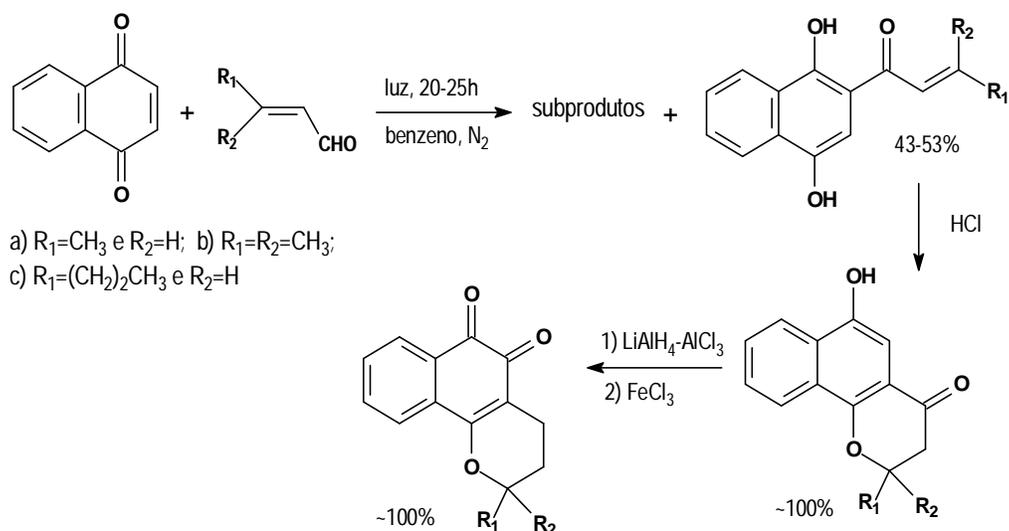


Figura 25 - Síntese da β -lapachona por processo fotoquímico.

Em 1984, Schaffner-Sabba e *col.* (1984) apresentaram métodos de obtenção de derivados de lawsona que visaram a síntese de β -lapachona e outras quinonas que detalharemos posteriormente.

Uma forma elegante e extensa, com 12 etapas, para a síntese da β -lapachona, a partir do 1-naftol e cloreto de 3-metil-but-3-enoíla, foi desenvolvida por Amaral e Barnes, com rendimento total, apreciável, de 23% (AMARAL e BARNES, 1992). Como sugerido pelos autores, esse é um processo interessante para a preparação de novos derivados da β -lapachona, inclusive com o anel substituído (**Figura 26**).

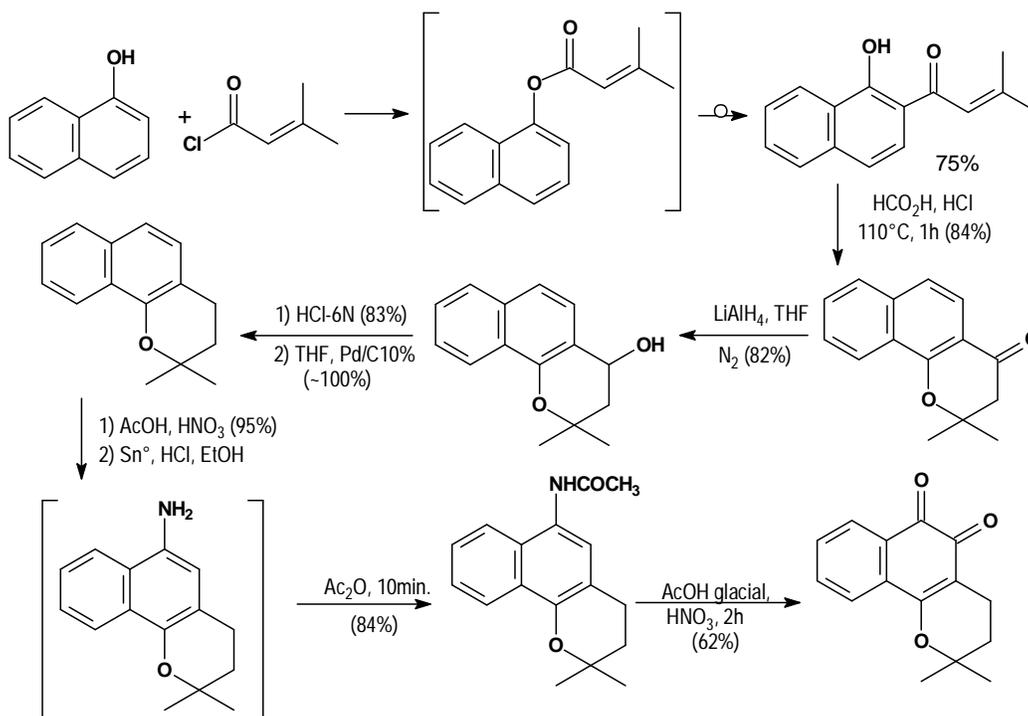


Figura 26 - Síntese da β -lapachona a partir de naftol-1.

De forma semelhante à de Amaral e Barnes, porém mais simples, foi feita a síntese da β -lapachona por Alves e col. (1999). Utilizaram como material de partida 1-naftol (ou 4-metóxi-1-naftol) para condensação com 3-metil-but-2-enal, por condições brandas com o ácido fenil-borônico e conseguiram o cromeno com 98%. O cromeno obtido de 1-naftol sofreu nitração com ácidos nítrico e acético, e em seguida foi reduzido e acetilado para a formação de uma amida que pôde ser oxidada a β -lapachona com rendimento total de 55%. Enquanto o di-idro-benzocromeno (6-metóxi-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[*h*]chromeno) proveniente do 4-metóxi-1-naftol foi diretamente oxidado a esta quinona, com nitrato de cério amônio (CAN), com rendimento de 62% (**Figura 27**).

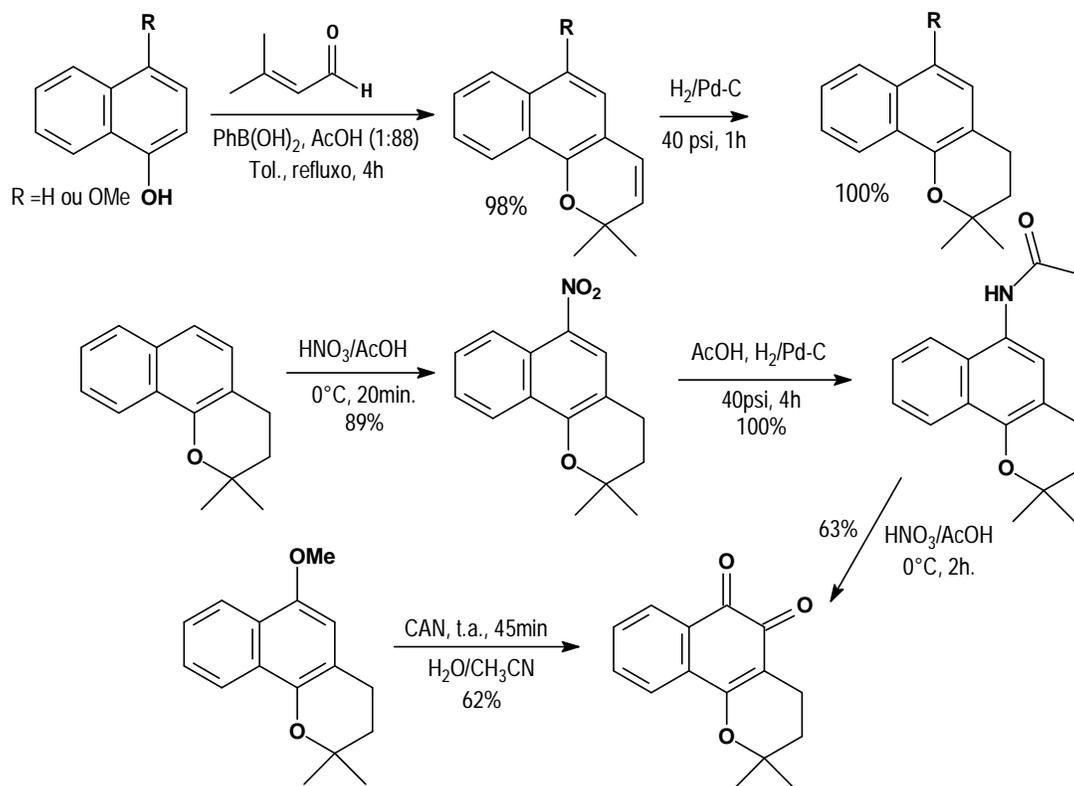


Figura 27 - Modificações por Alves e col. (1999) na síntese de Amaral e Barnes a partir do 1-naftol e 6-metóxi-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[*h*]chromeno.

Ao investigar uma metodologia para construção regioespecífica de heteroáneos fundidos a um sistema quinônico, Brandão e col. (1993) realizaram a síntese da β -lapachona a partir da δ -valerolactona (**Figura 28**).

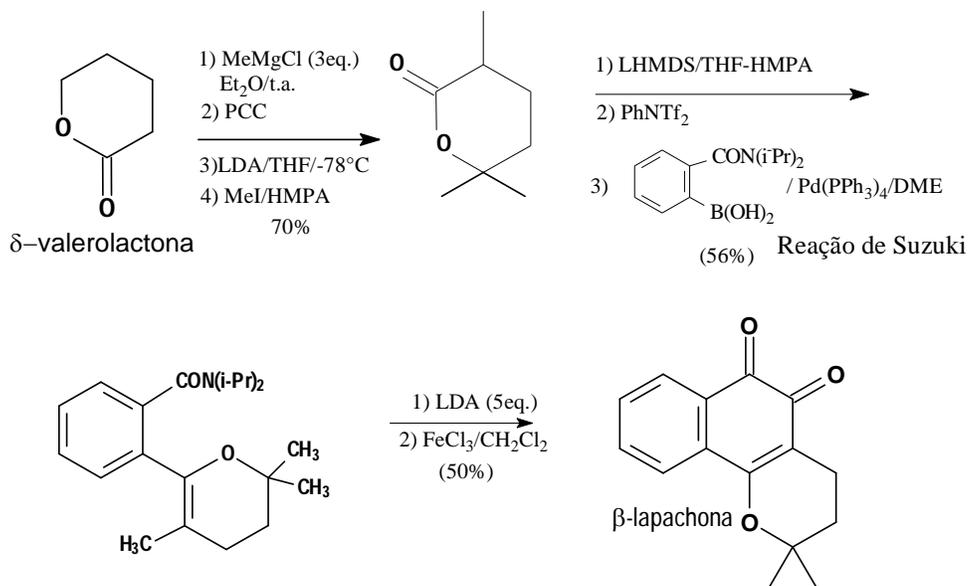
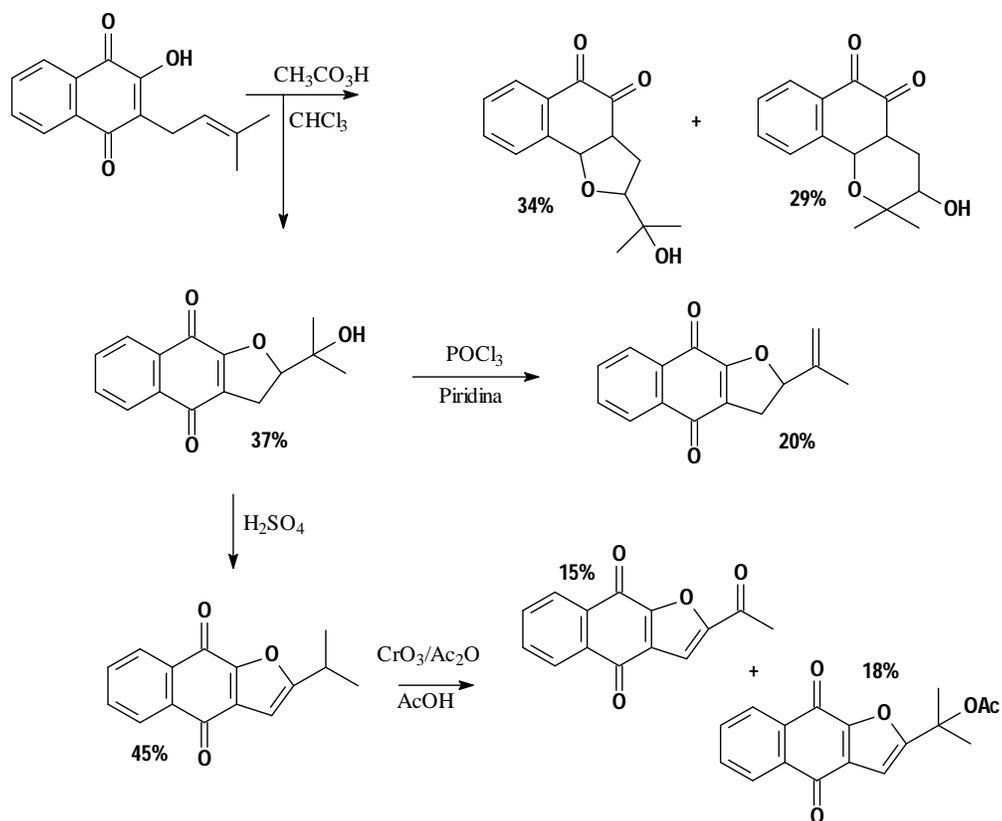


Figura 28 - Síntese da β -lapachona a partir da δ -valerolactona.

1.6.3 Síntese de análogos as quinonas lapachol, α -lapachona e β -lapachona por modificações no sistema cicloalifático.

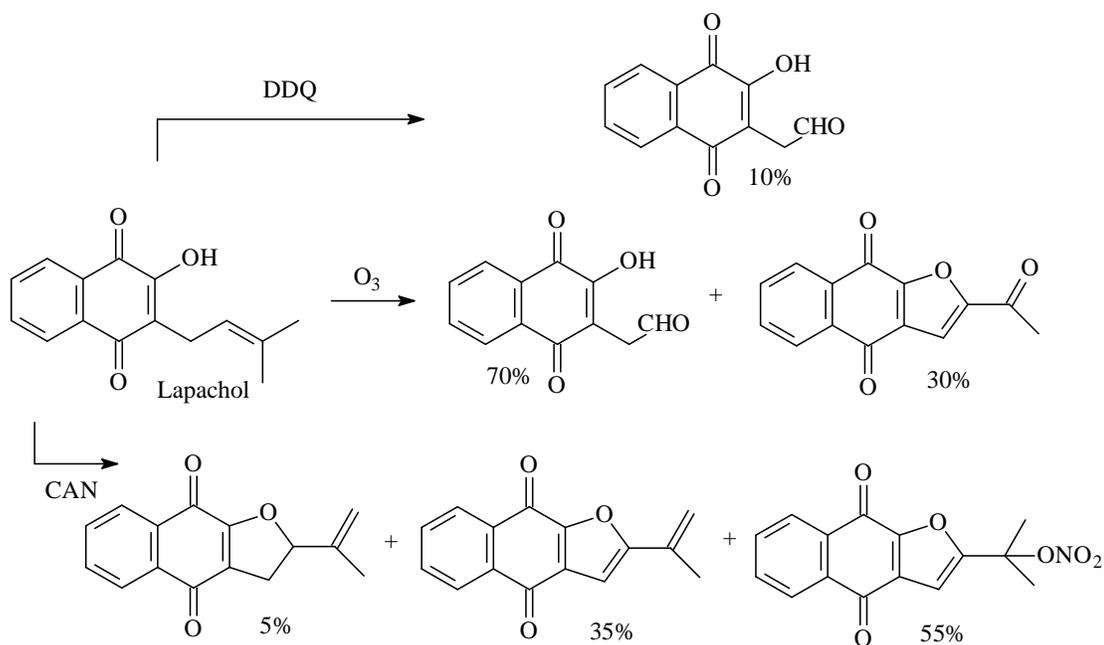
Vários compostos foram sintetizados com similaridades com as quinonas estudadas por nós. Em 1967, Dudley e Miller já haviam mostrado que o isolapachol quando submetido a reação com acetato de mercúrio (II) pode fornecer β -isopropilfuran-naftoquinonas, podendo ser *p*- ou *o*-quinonas, dependendo da concentração do ácido usado, catalítico ou concentrado, respectivamente (DUDLEY e MILLER, 1967).

O lapachol, sob ação do ácido peracético, produz β -(1-hidróxi-1-metil)-etil-furanonaftoquinonas, na forma α (37%) e β (34%), além da 3-hidróxi- β -lapachona (29%). A substância de maior rendimento foi desidratada e oxidada, originando-se assim variadas furanonaftoquinonas (PINTO *et al*, 1982) (**Esquema 8**).



Esquema 8 – Reação de lapachol com perácido produzindo furanonaftoquinonas e 3-hidróxi- β -lapachona.

O derivado 2-acetilfuranonaftoquinona, também foi preparado pela reação de ozonólise do lapachol. Esta naftoquinona com diferentes agentes oxidantes, como CAN, DDQ ou ozônio, fornece furanonaftoquinonas potencialmente antitumorais, como exemplo a própria 2-acetilfuranonaftoquinona ($\text{IC}_{50} = 5,53 \mu\text{g L}^{-1}$) e a 2-(1-metil)vinilfuranonaftoquinona ($\text{IC}_{50} = 2,80 \mu\text{g L}^{-1}$) em células de câncer de próstata (**Esquema 9**)(EYONG *et al*, 2008).



Esquema 9 – Oxidação do lapachol com dicianodichloroquinona (DDQ), ozônio e nitrato de cério amônio (CAN).

Algumas quinonas com grupos fenólicos, que também podem ser isoladas de *Tabebuia avellanedae* em menor quantidade que lapachol e β -lapachona foram sintetizadas por Yamashita e col. (2009). O interessante é que não só essas quinonas como seus intermediários de reação apresentam atividades biológicas melhores que o lapachol e β -lapachona. Esse fato foi avaliado em células tumorais de próstata (PC-3), pulmão (A549) e mama (MCF-7) e também em células normais (**Figura 29**).

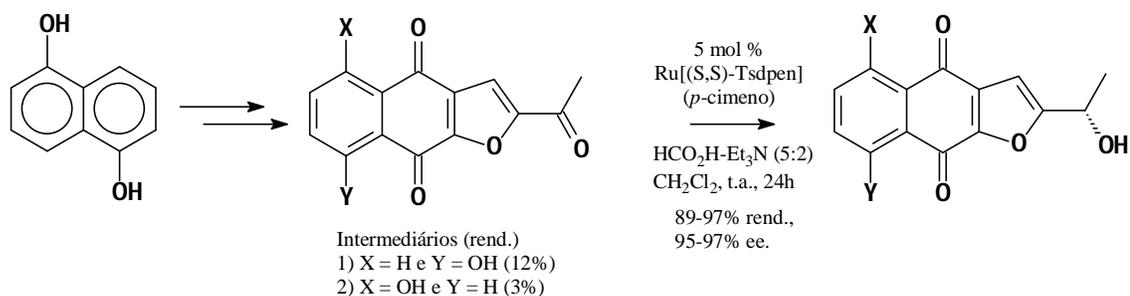
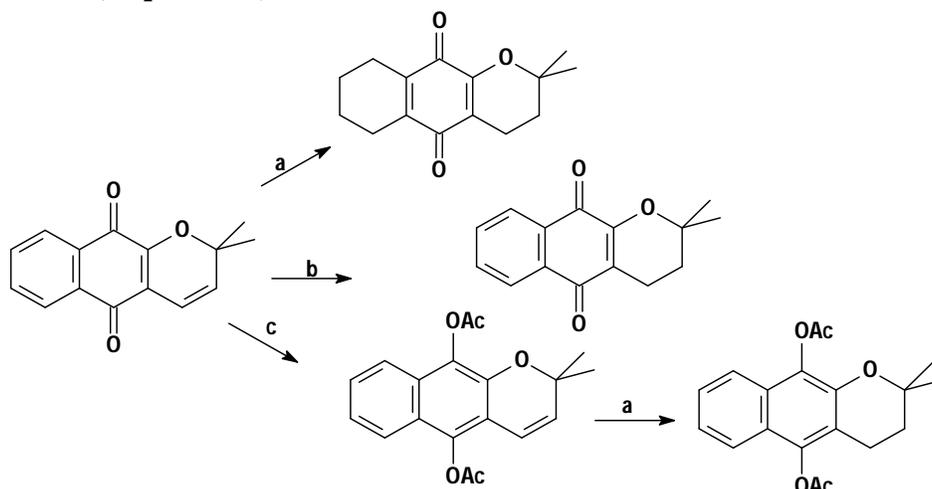


Figura 29 – Síntese de quinonas, também isoladas de *T. avellanedae*. Assim como os intermediários, possuem efeito antiproliferativo maior que lapachol e β -lapachona para células tumorais de próstata, mama e pulmão.

Por analogia ao lapachol, as furanonaftoquinonas *nor*- α - e *nor*- β -lapachona podem ser preparadas a partir do *nor*-lapachol, usando os mesmos ácidos da isomerização daquele (PINTO, PINTO e DE OLIVEIRA, 1982). De Oliveira e col. fizeram uma revisão da síntese de furanonaftoquinonas (ZANI, DE OLIVEIRA e STARLING, 1994) que inclui estratégias e sínteses totais.

Alterando ainda a cadeia alifática, Pinto (1998) observou que a reação de lapachol ou *nor*- β -lapachona com cobre metálico transforma essas quinonas em espirolactonas (DA SILVA JÚNIOR, 2009c), mas por enquanto não descrição sobre testes de atividade biológica, estudos sobre a reação ou outra aplicação. Enquanto

Ferreira e *col.* (1987) observaram que a hidrogenação da α -xiloidona depende fortemente do meio: substituindo THF por ácido acético o anel aromático é hidrogenado, formando-se a *p*-benzoquinona correspondente com rendimento quantitativo (**Esquema 10**).



Esquema 10 – Hidrogenação da xiloidona em diferentes condições. a) H₂ (Pd/C), 55 psi, AcOH, 4 hs; b) H₂ (Pd/C), 55 psi, THF, 4 hs; c) Zn/Ac₂O, AcOH.

Vargas fez um pedido de patente, descrevendo a hidrogenação do lapachol parcialmente ou até a perda da aromaticidade. Os compostos obtidos foram ativos contra câncer em pulmão, mama, melanoma, ovário, próstata e rins, observadas as dosagens apropriadas, por meios de administração oral e venosa a humanos e outros seres vivos (VARGAS *et al.*, 2007) (**Figura 30**).

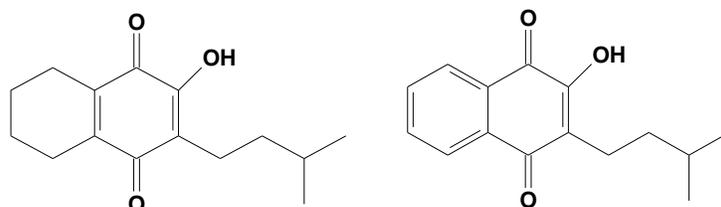


Figura 30 – Produtos de hidrogenação do lapachol ativos contra diversos tipos de tumores.

1.6.4 Derivados das quinonas

Trabalhos com alterações na cadeia isoprênica e consequentes substituintes no anel pirânico foram divulgados por Hooker e Fieser (**Esquema 1**).

Aldeídos α,β -insaturados substituídos na posição β (como citral, farnesal e fital) produziram vários análogos da α -xiloidona, numa única etapa com rendimentos de 33% de produto puro. Estes compostos são facilmente hidrogenados com Pd/C para os correspondentes símiles da α -lapachona (93%) e posteriormente isomerizados com H₂SO₄ para a forma β (90%) (PINTO, FERREIRA e COUTADA, 1980) (**Figura 31**).

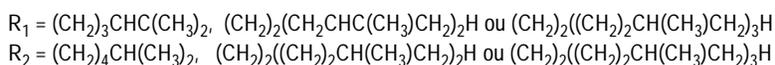
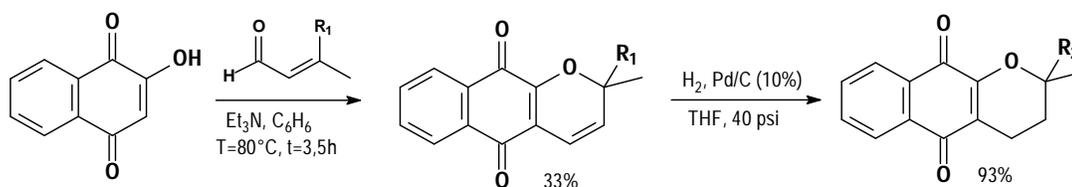


Figura 31 – Síntese de análogos da α -lapachona a partir da lawsona e aldeídos.

Além disso, foram feitos outros derivados usando brometos de alila γ,γ' -dissubstituídos diferentes (**Figura 32**) e os compostos obtidos também foram ciclizados para formas análogas da β -lapachona (Schaffner-Sabba, K. *et al.*, 1984).

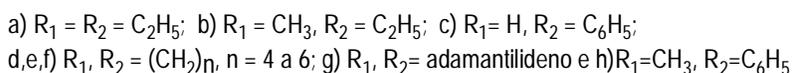
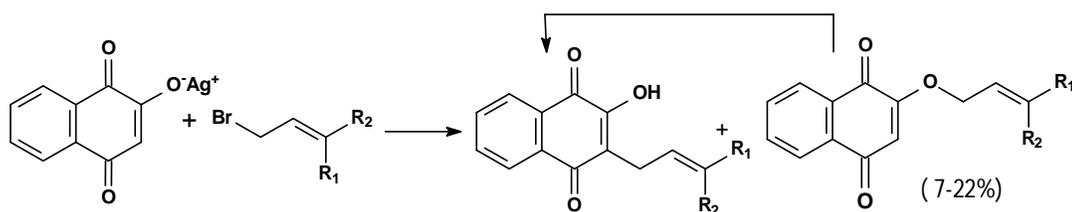


Figura 32 – Síntese de lapachol e análogos a partir de sais de prata da lawsona e brometos de alila.

Glinis e col. (2010) também usaram a lawsona para obter análogos de lapachol, a partir de iodo polivalente na forma de diacetoxi-iodobenzeno. Em seguida diversos aromáticos (antraceno, 9-metil-antraceno, metoxibenzeno, dimetóxi-benzeno, dimetóxi-benzeno, *p*-metóxitolueno) reagiram com o ilídio formado, com catálise de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, fornecendo produtos com rendimentos entre 3% e 65%. Mantendo as condições e usando aldeídos aromáticos (derivados do benzaldeído, 2- e 3-tiofenocarbaldeído, 9-antracenocarbaldeído e indolcarbaldeído) os rendimentos ficaram entre 5 a 99% (**Figura 33**).

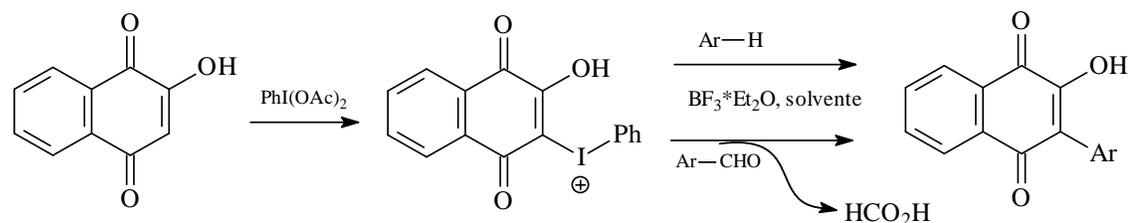
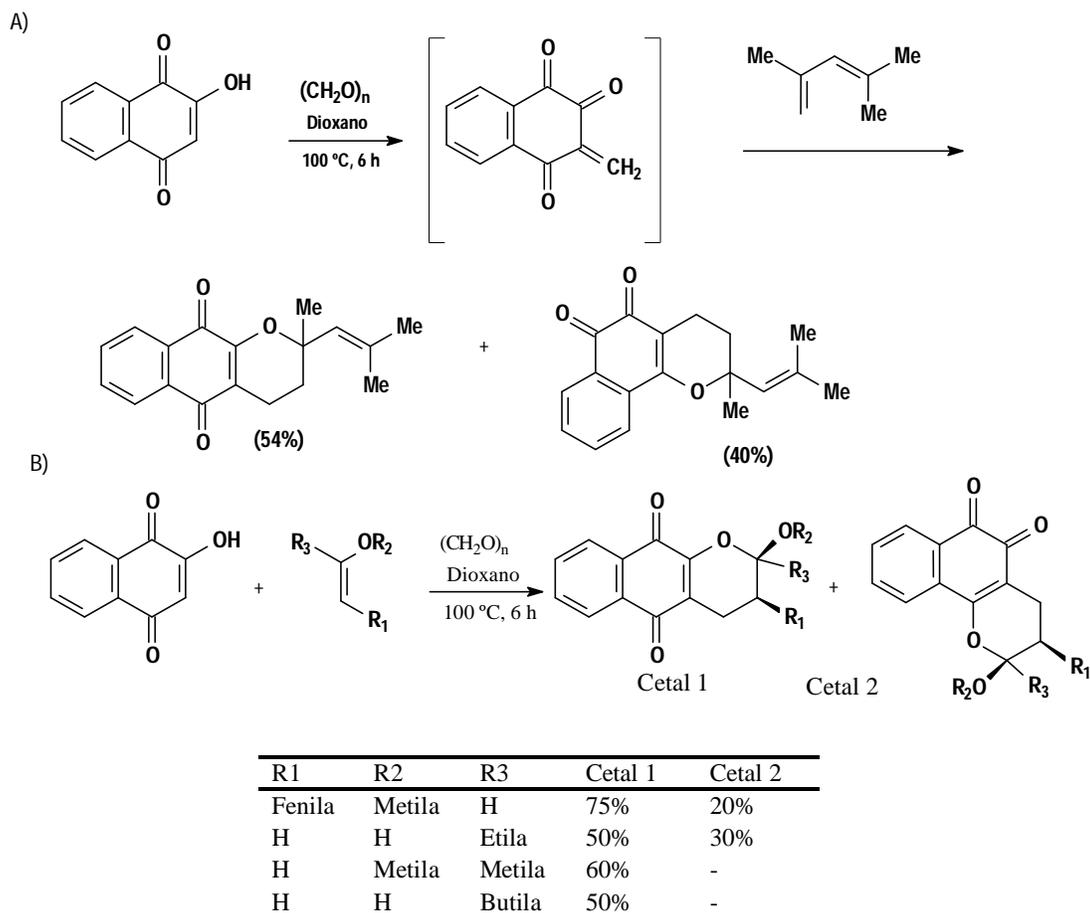


Figura 33 – Preparação de análogos do lapachol.

Através de condensação de Knoevenagel entre a lawsona e o formaldeído pôde ser obtida uma tricetona cíclica α,β -insaturada. Este intermediário age como dieno, em diversas reações de Diels-Alder. Utilizaram-se vários dienos, que funcionaram na verdade como dienófilos, para formar anéis pirânicos com transposição das metilas, semelhantes aos das quinonas, e também foram empregados enóis-éteres originando cetais cíclicos (NAIR e TREESA, 2001) (**Esquema 11**). Da Silva, F.C. e col. (2009) usaram essa metodologia para desenvolver quinonas análogas, modificando os

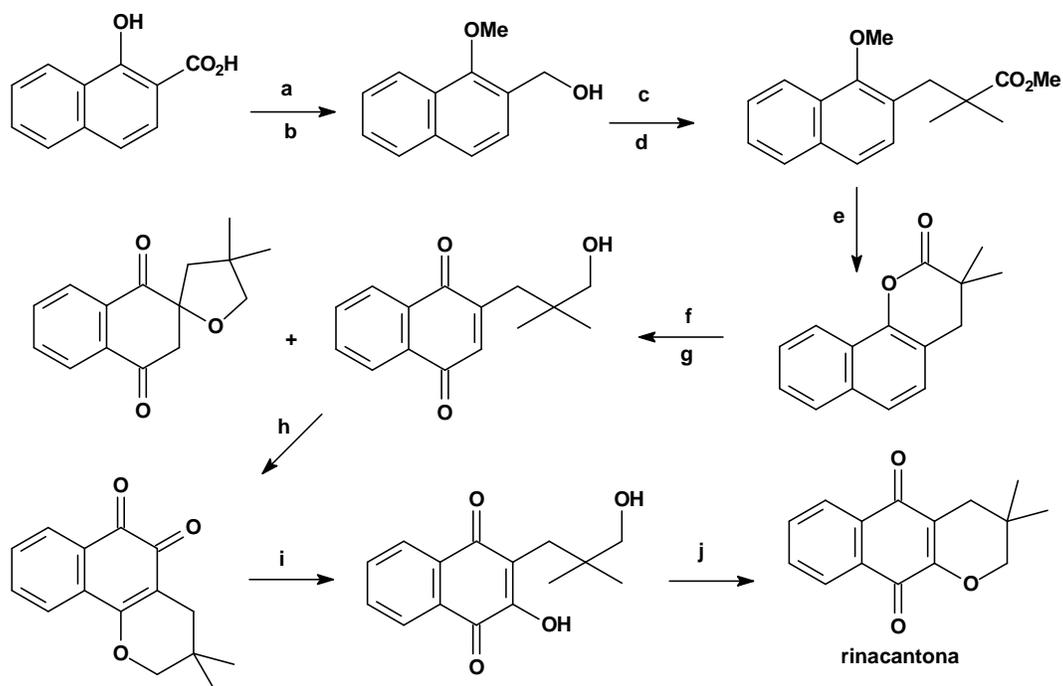
dienófilos, enquanto Ferreira e col. (2010) usaram 2-metilpropeno para obter β -lapachona com 60% de rendimento a baixo custo.



Esquema 11 – Análogos de α -lapachona e β -lapachona obtidos a partir de, formaldeído e: A) dienófilo, um exemplo; B) enol-éter, para formar cetais.

Usando metodologia semelhante Ferreira e col. (2011) reagiram a lawsona com aldeídos e estirenos ou ciclenos e obtiveram produtos com maior potencialidade que o benzimidazol, através da análise de IC_{50} , contra o plasmódio *T. cruzi*.

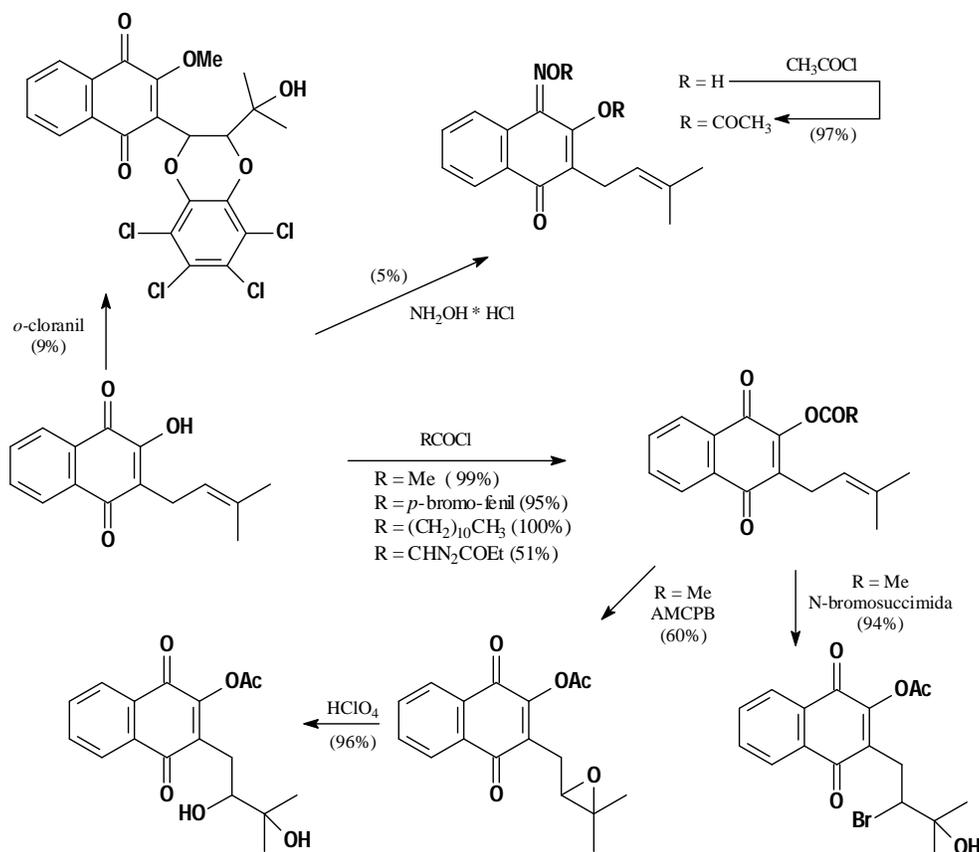
Mudando a posição (de 2 para posição 3) das metilas do anel pirânico da α -lapachona temos um produto natural conhecido como rinacantona. Essa quinona foi isolada primeiramente de *Rhinacanthus nasutus*, e é usada na medicina popular contra câncer, hepatite e algumas doenças de pele. A síntese desta quinona (KONGKATHIP *et al*, 2003) foi feita a partir do ácido 1-hidróxi-naftóico, com altos rendimentos em cada etapa (**Esquema 12**).



Esquema 12 – Síntese da rinacantona, isômera de α -lapachona e β -lapachona. a) MeI, K_2CO_3 , refluxo, 12 h (84%); b) $LiAlH_4$, éter, t.a., 1,5 h (91%); c) PBr_3 , hexano- CH_2Cl_2 (1:1), t.a., 6h (100%); d) LDA, isobutilato de metila, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h (88%); e) $AlCl_3$, clorobenzeno, refluxo, 4 h (83%); f) $LiAlH_4$, éter, t.a., 2 h (98%); g) Sal de Fremy, MeOH-DMF, AcONa, t.a., 12 h; h) DDQ, *p*-TsOH, benzeno, 20 min (92%); i) 1% $NaOH_{aq.}$, refluxo, 2 h (86%); j) 20 % H_2SO_4 , refluxo, 5 h (86%).

Além das mudanças de posição de metilas por grupos alquilas e alcóxidos, aparecem na literatura substituições dos hidrogênios pirânicos por outros grupos. Já foram obtidas diversas substituições na posição 3 da β -lapachona, entre elas com os grupos sulfônico, bromo (HOOKER, 1892) e hidroxila, tendo o lapachol como ponto de partida. Pinto e col. obtiveram a 3-hidroxi- β -lapachona (29%), além de duas furanonaftoquinonas, com o uso de ácido peracético (Pinto *et al*, 1982b); Sun e col. (1998), obtiveram o mesmo produto (67%) com ácido *m*-cloro-perbenzóico seguido de $BF_3 \cdot OEt_2$ e fizeram derivados através de acilações na hidroxila.

Pérez-Sacau e col. (2003) prepararam derivados do lapachol por diversas reações (**Esquema 13**), sendo, de acordo com eles, dez compostos inéditos. Submeteram estes compostos a estudos sobre efeitos de inibição da ativação do vírus Epstein-Barr, um herpesvírus humano conhecido por causar a mononucleose infecciosa e também por sua provável participação na etiologia de alguns carcinomas, linfomas (linfoma de Burkitt) e desordens linfoproliferativas em pacientes imunossuprimidos. O composto com maior inibição foi o lapachol acetilado apenas na hidroxila.



Esquema 13 – Derivados de lapachol com efeitos inibidores sobre ativação de vírus Epstein-Barr.

Com o uso de *N*-bromo-succinimida obteve-se, a partir de β -lapachona, a 3-bromo-desidro- β -lapachona, junto com 3-bromo-4-hidróxi- β -lapachona e 3-bromo-desidro- α -lapachona; o mesmo reagente aplicado a α -lapachona, produziu unicamente 4-bromo- α -lapachona (CRUZ *et al*, 1977). Este último composto é um intermediário para a síntese de 4-hidróxi- α -lapachona, realizada por cromatografia em coluna de sílica desativada (15% de água), eluída com hexano/acetato de etila em ordem crescente de polaridade. O rendimento chega a 76% a partir do lapachol (PINTO, PINTO, e DE OLIVEIRA, 1980) (**Figura 34**).

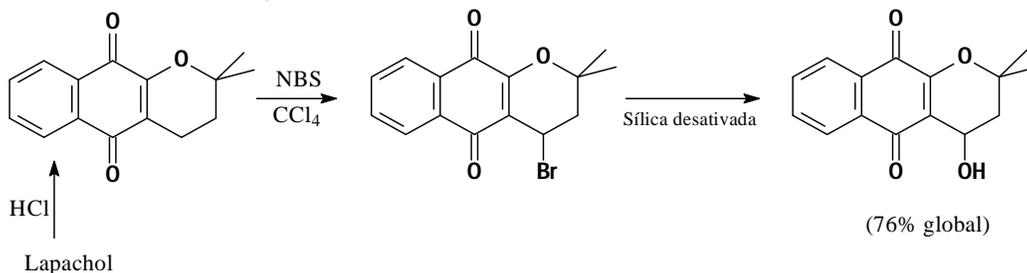


Figura 34 – Síntese da 4-hidróxi- α -lapachona a partir da 4-bromo- α -lapachona, obtida por bromação *N*-bromosuccinimida (NBS).

A preparação enantiosseletiva de (4*S*)-4-hidroxi- α -lapachona também foi feita pela redução, via biotransformação, da 4-oxo- α -lapachona por *Mortierella isabellina* (HOLLAND, QI e MANOHARAM, 1995). Interessante é que o método escolhido para

preparar a 4-oxo- α -lapachona, a partir do 1-metóxi-2-naftol, é uma rota atraente para a síntese da quinona α -lapachona e derivados (**Figura 35**).

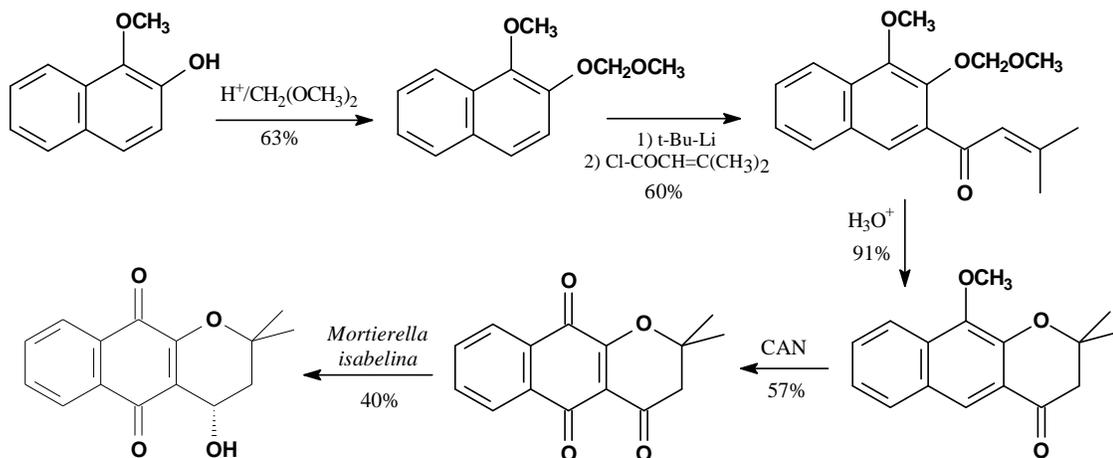


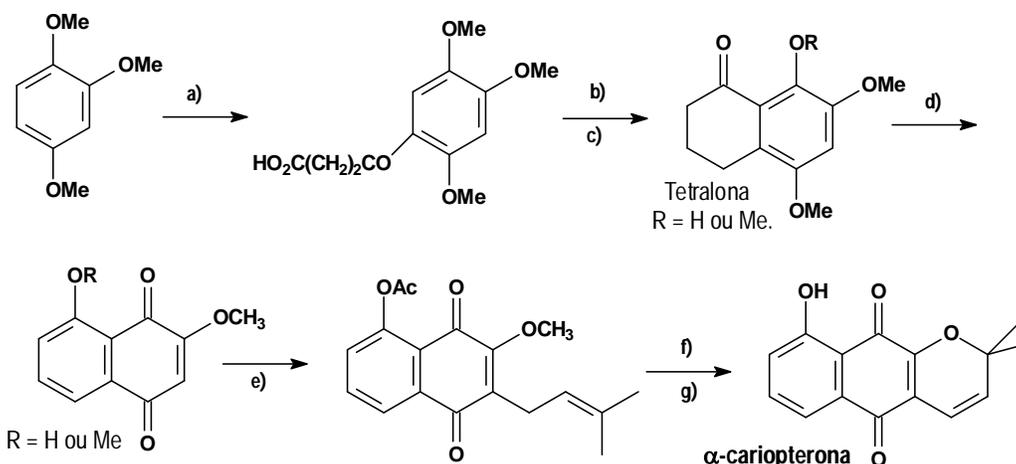
Figura 35 – Síntese da (4S)-4-hidroxi- α -lapachona a partir do 1-metóxi-2-naftol.

1.6.5 Substituições no anel aromático das naftoquinonas

Até o momento não há descrição de reações de substituições aromáticas a partir do lapachol, α -lapachona ou β -lapachona. A presença das carbonilas desativa o anel aromático deixando sua densidade eletrônica baixa o suficiente para impedir, ou pelo menos dificultar, tais reações. Lapachol e quinonas análogas com grupos substituintes no anel aromático foram encontrados como produtos naturais ou sintetizados a partir de outros compostos. Recentemente uma quinona similar a β -lapachona, com um grupo metoxila na posição 10 e grupo hidroxila nas posições 4 e 7, foi isolada de *Distictella elongata* e testada sem sucesso na inibição de células tumorais de melanoma e carcinoma de ovário (BEDIR *et al*, 2009).

A α -cariopterona (9-hidróxi-desidro- α -lapachona), foi isolada de *Caryopteris x clandonensis* e apresentou forte atividade moluscicida (HANNEDOUCHE *et al*, 2002); posteriormente ela foi sintetizada a partir de derivado da lawsona via condensação com isovaleraldeído, bem como os análogos 9-hidroxi- e 9-metóxi- α -lapachona. A tentativa de realizar bromação alílica com NBS na 9-hidroxi- α -lapachona produziu ainda a 4,9-di-idróxi- α -lapachona (KAPOOR, GUPTA e KHANNA, 1983).

Para sintetizar a α -cariopterona Matsumoto e *col.* (1985) propuseram duas rotas. Em uma delas iniciaram com 1,2,4-trimetóxi-benzeno, fizeram a tetralona derivada e em seguida a lawsona, sua prenilação e, por fim, a desejada quinona, com rendimento global de 21% (**Esquema 14**).



a) anidrido succínico/ CS_2 / AlCl_3 ; b) Zn/HCl ; c) ácido polifosfórico, refluxo; d) DDQ, refluxo; e) Brometo de [1,3- η -(1,1-dimetil-alil) níquel/ THF/-15 °C; f) Na_2CO_3 , refluxo; g) DDQ, t.a.

Esquema 14 – Síntese da α -cariopteron com 21% de rendimento global.

Bonifazi e col. (2010) conseguiram preparar pela primeira vez o 5-hidroxilapachol e outros análogos utilizando como ponto de partida derivados da juglona e o 1-bromo-3-metilbut-2-eno. As condições variaram entre uso de iodeto de sódio com trietilamina em DMSO ou DMF ou uso de carbonato de sódio em DMF. Dentre as 28 quinonas preparadas e testadas no crescimento de várias linhas de células tumorais, destacamos aqui as 5 com as melhores inibições de crescimento (**Tabela 1**), entre elas a β -lapachona. Embora os rendimentos sejam baixos, algumas quinonas mostraram excelente atividade biológica, logo são interessantes novas formas de obtê-las (**Figura 36**).

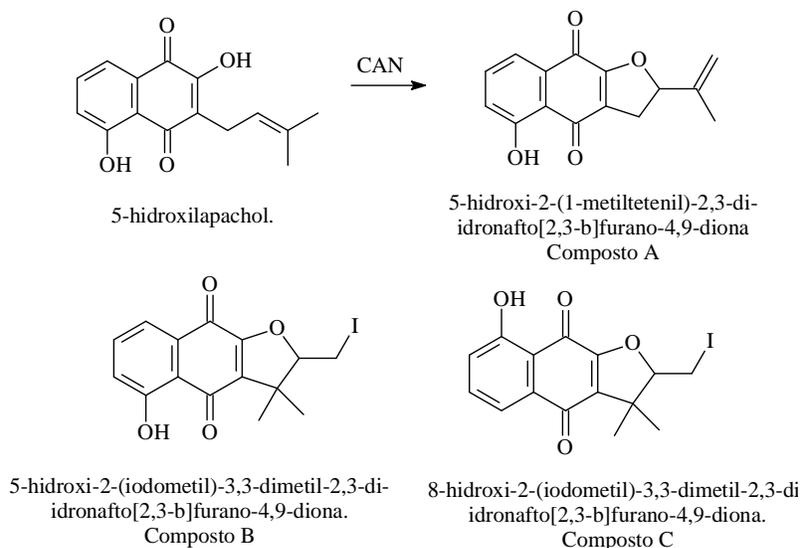
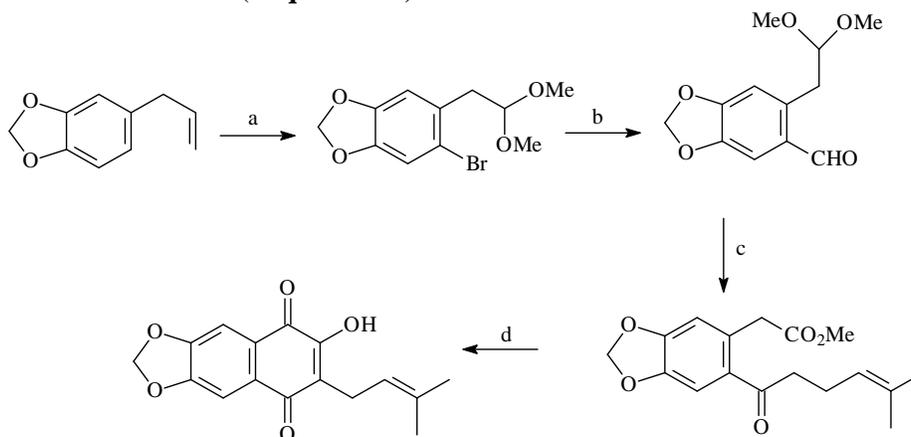


Figura 36 – Quinonas sintetizadas a partir da 2- e 3-juglona.

Tabela 1 – Valores de IC₅₀ em μmol/L em triagem *in vitro* contra células de tumores humanos sólidos. Os rendimentos de β-lapachona não foram informados. O rendimento (rend.) do composto A é referente a partir do 5-hidroxiapachol.

Substância	Rend.	A2780 (Ovário)	HBL-100 (Mama)	HeLa (cérvix)	SW1573 (pulmão)	T-47D (mama)	WiDr (cólon)
5-hidroxiapachol	6-56 %	0,57	0,60	0,42	0,70	8,1	6,3
Composto A	7 %	0,82	0,94	0,80	0,83	2,2	2,0
Composto B	0-2%	1,7	1,9	1,7	1,3	1,8	2,0
Composto C	0-0,9%	1,6	0,41	1,3	0,40	2,5	2,0
β-lapachona	-	1,1	0,69	0,81	0,76	2,3	2,0

Outro exemplo de substituição no anel aromático é a utilização do composto natural safrol. Costa (2000) descreve a síntese do metilenodioxilapachol, com rendimento total de 36% (**Esquema 15**).



Esquema 15 – Síntese do metilenodioxilapachol. a) O₃, AcOH, Zn; MeOH, DMP, >90%, b) n-BuLi, THF, -78 °C; DMF, 95%, c) Me₂C=CH(CH₂)₂MgBr, THF, (88%); oxidação de Jones, H⁺/H₂O, CH₂N₂, éter (60%), d) MeONa, MeOH, refluxo, 1h; O₂, t.a., 12h, 81%.

Contendo grupos alquila, especificamente metila, a tetralona foi usada por Donnelly e O'Reilly (1980), através de condensação com isovaleraldeído, com éter em coroa, para preparar a 7-metil-desidro-α-lapachona (**Figura 37**).

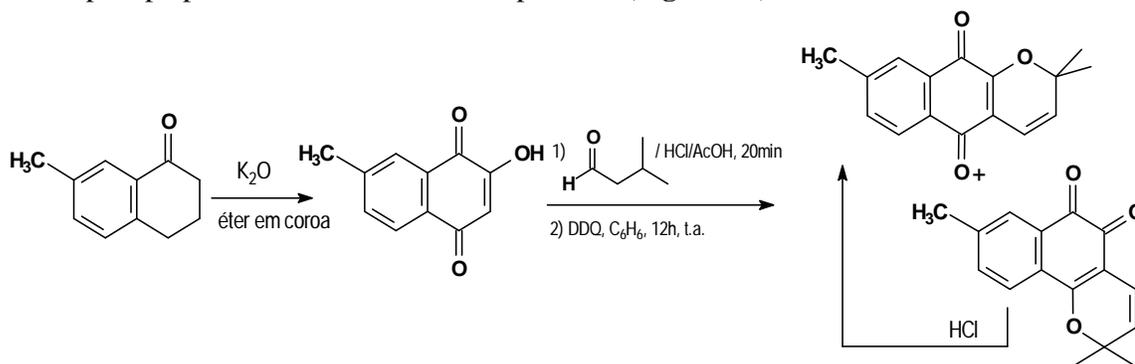


Figura 37 – Síntese da 7-metil-dei-idro-α-lapachona a partir da tetralona.

Em busca de análogos de lapachol com substituição no anel aromático, Schaffner-Sabba e *col.* (1984) prepararam lawsonas substituídas a partir de 1-indanonas (**Figura 38**). As lawsonas assim obtidas reagiram com 1-bromo-3-metil-but-2-eno e formaram derivados do lapachol, em seguida foram ciclizadas com ácido sulfúrico para

obter as formas isoméricas do esqueleto correspondente à β -lapachona. Desta maneira, foram obtidas a 9-cloro-, a 9-metil- e a 9-metóxi- β -lapachona, com rendimento global de 3% e 6% e 4,5%², respectivamente.

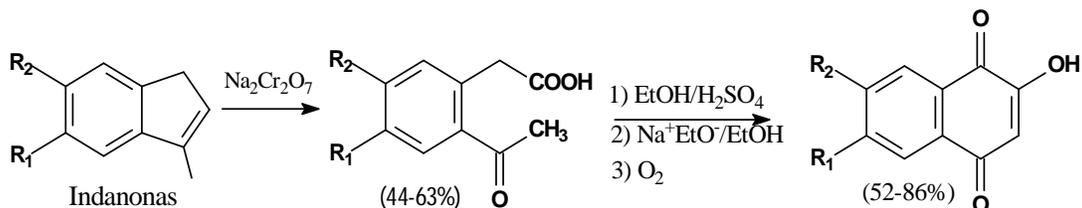


Figura 38 - Preparação de derivados de lawsona a partir de indanonas, estes compostos foram usados para obter derivados da β -lapachona, com substituições no anel aromático: 9-cloro (3%), 9-metil (6%) e 9-metóxi (4,5%).

1.6.6 Reações no sistema quinônico e derivados nitrogenados

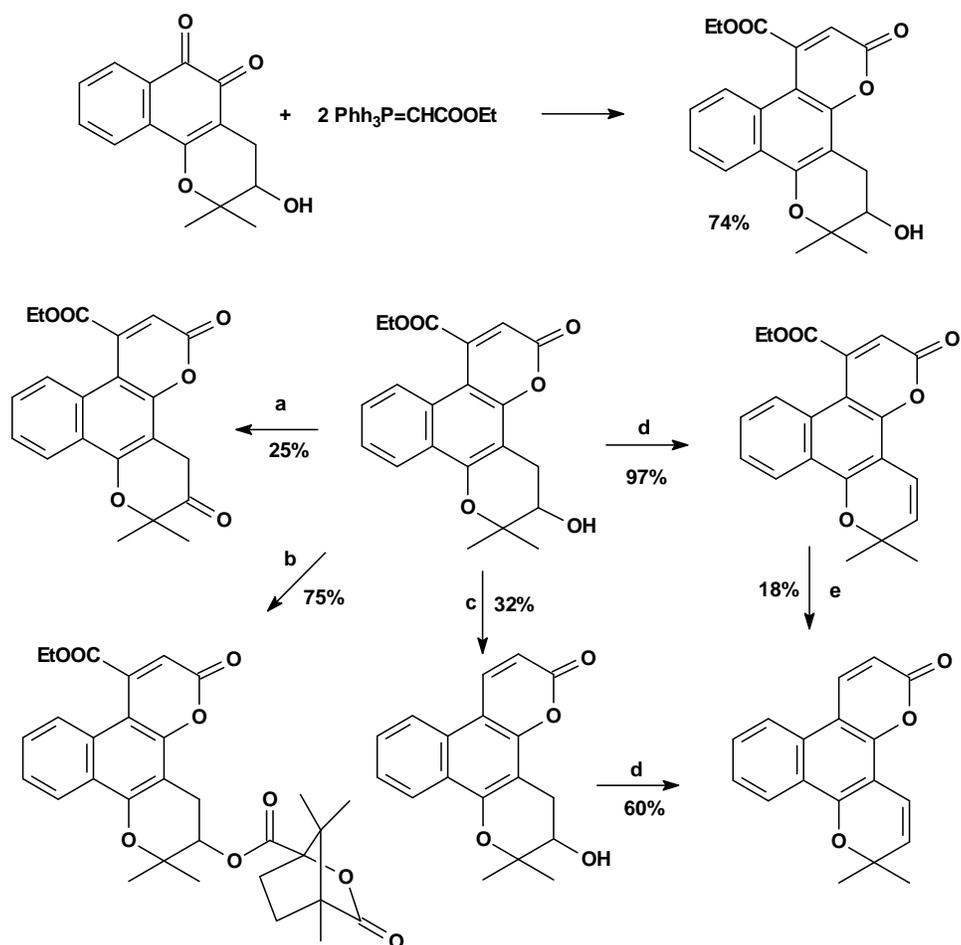
O sistema quinônico é de grande importância para as atividades biológicas das quinonas mencionadas, entretanto têm sido cada vez mais exploradas reações sobre as carbonilas. Já se prepararam oxiranas, ciclopentenos, α -hidróxi-cetonas, aldeídos, ésteres, complexos com metais, quinonas metídios, dioxenos, dioxolanos, iminas, oximas, oxazóis, imidazóis, diazocompostos, quinoxalinas e fenazinas; e substituindo a hidroxila do lapachol, obtiveram-se enaminas, azepinas e aza-antraquinonas. Muitos desses compostos apresentaram atividade biológica, por exemplo, tripanocida.

Verificou-se que o lapachol e seu ânion podem formar complexos com elementos de transição, como cobalto (II) e (III), e níquel (II) (HERNÁNDEZ-MOLINA *et al.*, 2007). Quelatos de lapachol com níquel aumentaram a sensibilização de células tumorais tratadas com raios-X (SKOV *et al.*, 1993). O complexo com cobalto (II) apresentou inibição de crescimento *in vitro* de *Acanthamoeba castellanii*, uma ameba que pode causar encefalite amebiana ou infecção ocular conhecida como ceratite (Matín-Navarro *et al.*, 2010). Oliveira e col. (1997) também analisaram complexos formados pela redução do lapachol com os metais zinco, cobalto e cobre. Martínez e col. (2005) estudaram estrutura de complexos de lapachol dissolvidos em DMF com zinco ou cobalto (II), e água ou metanol. Já Alegría e col. (2004) observaram que a β -lapachona pode formar quelatos com metais alcalinos terrosos.

Reações do tipo Wittig seguidas de adição de Michael, foram realizadas com a 3-hidróxi- β -lapachona usando excesso do íldio trifenilfosforano-acetato de etila, para formar δ -lactona. Nessa lactona foram feitas modificações e os produtos apresentaram atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (NICOLAIDES, 2004) (**Esquema 16**). Usando outro ílideo, Silva e col. (2007) sintetizaram cromenos a partir de 3-bromo- β -lapachona, os quais foram analisados por raios-X.

Reações da β -lapachona com enolatos de cetonas, dicetonas ou ceto-ésteres, em meio de NaOHaq 1%, catalisada por iodo, forneceram quinometídeos e ciclopentanonas, pela adição nucleofílica à carbonila (JORGUEIRA *et al.*, 2004). Curiosamente, apesar do preceito de enolato mais estável, parece que não é este que interage com a carbonila mais reativa (C6) (PINTO, 1998). A seguir (**Figura 39**) colocamos algumas estruturas cíclicas obtidas a partir de enolatos e das quinonas β -lapachona e nor- β -lapachona (Moura *et al.*, 2001).

² Rendimento calculado a partir da 9-metil-lawsona.



Esquema 16 – Reação de 3-hidróxi- β -lapachona com ilídeo, na formação de δ -lactona e posteriormente modificações sobre a lactona. Onde: a) NBS, CCl_4 , peróxido de benzoíla, refluxo, 6h; b) cloreto de (1S)-(-)-canfânico, py, 0-24 °C; c) Cu, quinolina, 170-5 °C, 18 h, N_2 ; d) Ph_3P , CCl_4 , MeCN, refluxo, 3-8 h.

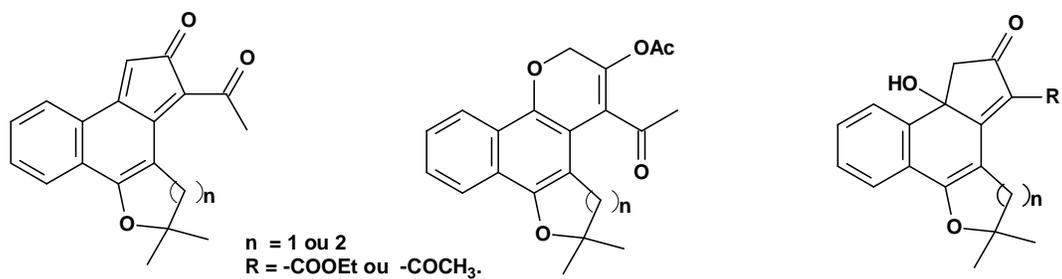
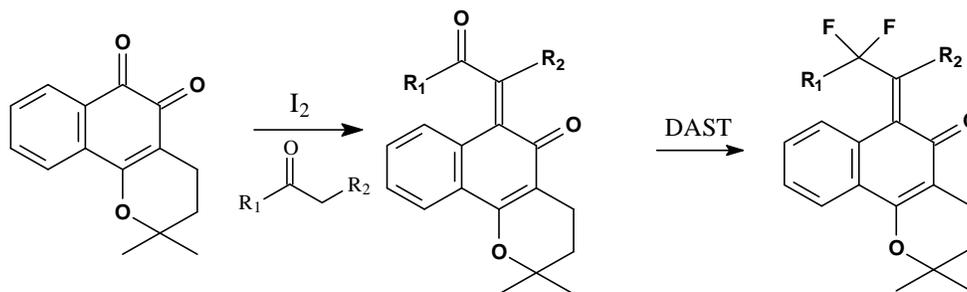


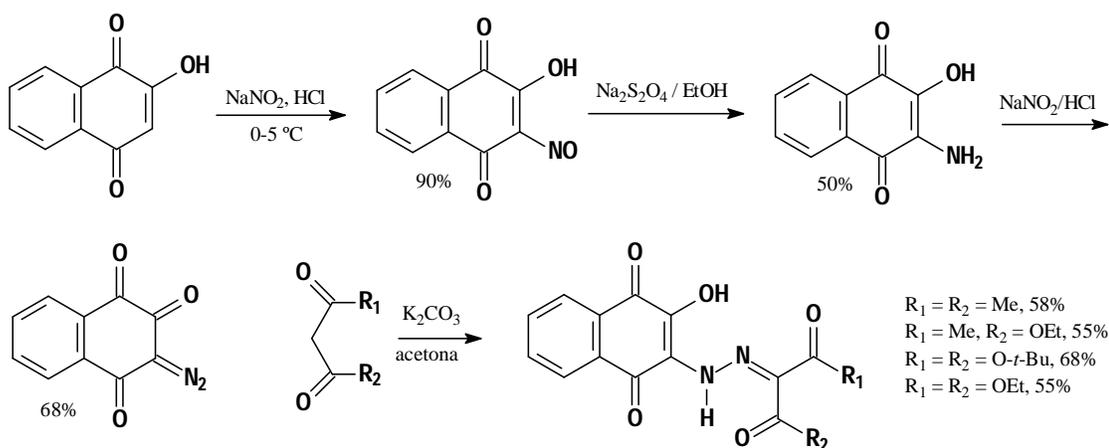
Figura 39 – Produtos obtidos da reação de β -lapachona com enolatos de cetonas, dicetonas ou ceto-ésteres.

Silva e col. (2007) usaram quinometideos obtidos de β -lapachona e prepararam flúor-alkuil-quinonas (**Esquema 17**).



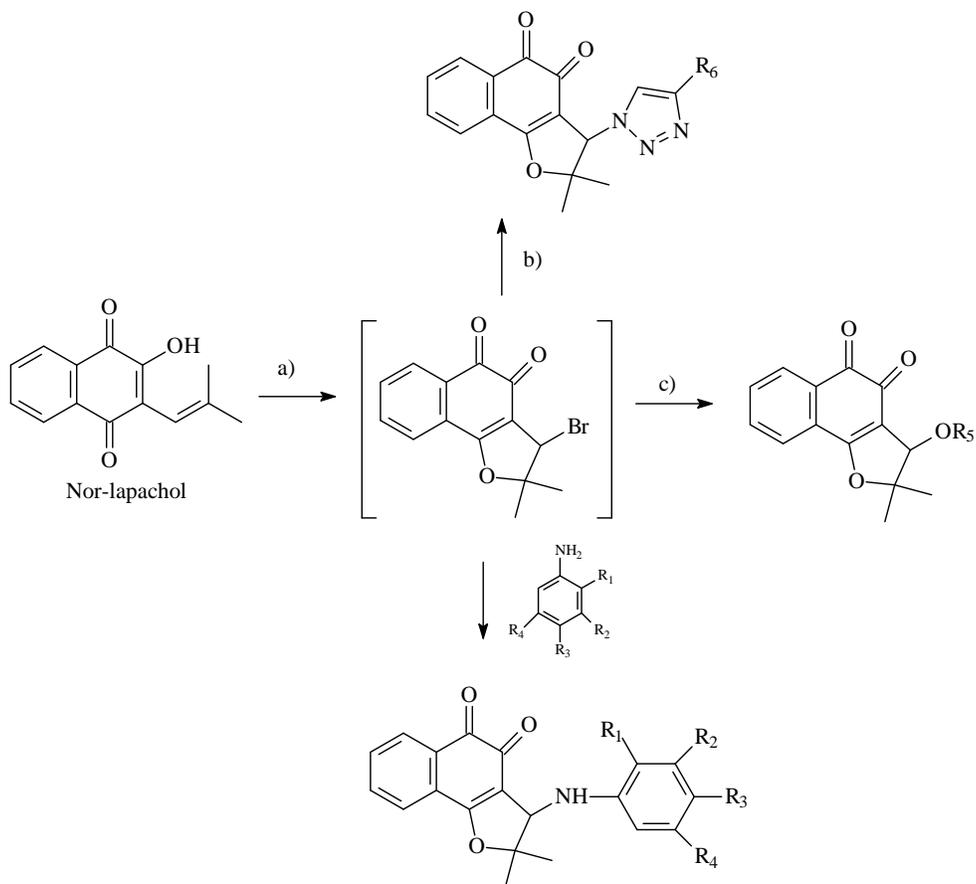
Esquema 17 – Flúor-alkuil *o*-quinometídeos formados a partir de β -lapachona com cetonas e depois com dietilamonio trifluoreto de enxofre, onde $R_1 = \text{Me}$ e $R_2 = \text{Me}$ ou H .

Oliveira e col. (2001) sintetizaram 3-hidrazino-naftoquinonas análogas ao lapachol que apresentaram maior atividade antibacteriana do que este, em teste preliminar em disco (**Esquema 18**).



Esquema 18 – Síntese de hidrazino-naftoquinonas análogos do lapachol.

Derivados 3-amilaminos de *nor- α* - e de *nor- β* -lapachona foram preparados, e testados contra células tumorais, por substituição do bromo no anel furano destas quinonas (DA SILVA JÚNIOR *et al*, 2007). A *nor- α* -lapachona teve apenas um derivado formado e os valores de IC_{50} para as células tumorais são menos importantes que os dos derivados da *nor- β* -lapachona, principalmente quando estas possuíam substituintes no anel aromático. Posteriormente foi ampliado o número de derivados pela mesma metodologia incluindo alcóxidos (DA SILVA JÚNIOR *et al*, 2008b, 2010 a, 2010b); e similarmente substituição por azidas que foram transformadas em 1,2,3-triazóis (DA SILVA JÚNIOR *et al*, 2008a e 2009b) testados contra *T. cruzi* e células tumorais (**Esquema 19** e **Tabela 2**).



Esquema 19 – Compostos preparados a partir do *nor*-lapachol. a) Br₂/CHCl₃, *in situ*; b) NaN₃, CH₂Cl₂ seguido de H-C≡C-R, CuSO₄·5H₂O, AscorbatoNa, CH₂Cl₂/H₂O; c) R-OH.

Os resultados encontrados sobre as atividades biológicas destes compostos contra células tumorais e *T. cruzi* estão resumidos na Tabela 2:

Tabela 2 – Rendimentos e atividades biológicas encontradas para os compostos obtidos no Esquema 19 (anterior). Artigos publicados por Da Silva Júnior *et al.* Rendimento a partir do *nor*-lapachol. PBMC = células mononucleares do sangue periférico. R_n = H quando não mencionado.

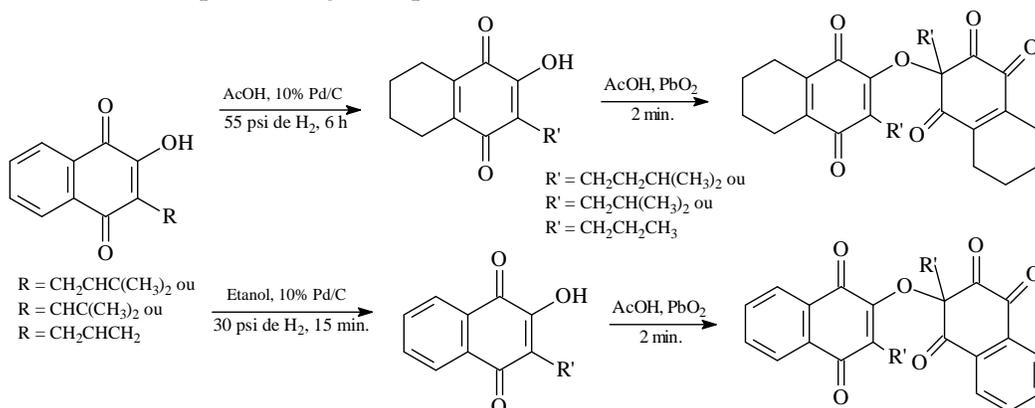
R _n	Rend.	Atividade citotóxica expressada por IC ₅₀ em μ•mol ⁻¹								T. <i>cruzi</i>	Ref.
		HL-60	HCT-8	MDA-MB-435	SF295	B16	PC-3	L-929	PBMC		
R ₁ =R ₄ =Me	50%	3,66	4,58	0,78	5,99	8,72	0,92	>14		1756,1	2007, 2008b
R ₃ =F	75%	0,95	1,51	0,36	1,75	1,24	0,92	1,54		2517,9	2007, 2008b
R ₂ =Cl	60%	1,10	1,44	0,48	1,02	1,58	1,38	3,28		332,8	2007, 2008b
R ₂ =Br	70%	1,26	1,76	0,50	2,34	1,21	1,15	2,57		140,8	2007, 2008b
R ₂ =NO ₂	90%	0,91	1,76	0,63	1,37	1,18	1,12	1,15		86,3	2007
R ₁ =H	95%	2,07	3,10	0,94	2,79	1,47	1,19	8,52			2007
R ₂ =F	75%									>4000	2008b
R ₃ =Cl	90%	1,24	1,13	0,31	1,32				3,90	384,4	2008b, 2010b
R ₃ =Br	67%	3,76	1,48	0,45	1,83				3,16	952,5	2008b,

R ₃ =NO ₂	70%	0,96	0,76	0,19	0,82				5,02	857,3	2010b, 2008b, 2010b
R ₃ =OMe	60%	1,97	1,74	0,48	1,11				4,06	88,2	2010b, 2008b, 2010b
R ₁ =R ₃ =Br		0,67	1,06	0,67	1,82				2,45	24,9	2010b, 2010a
R ₂ =R ₃ =Cl		0,54	3,42	1,28	4,89				2,49	43,8	2010b, 2010a
R ₁ =NO ₂ , R ₃ =OMe		1,34	1,57	0,78	1,77				3,06	59,6	2010b, 2010a
R ₁ =Me, R ₄ =NO ₂	>13,21	>13,21	>13,21	2,85	>13,21				>13,2	284,9	2010b, 2010a
R ₂ =NO ₂ , R ₃ =F		0,28	1,56	0,39	1,04				2,11	526,2	2010b, 2010a
R ₁ =NO ₂		1,18	1,59	0,74	1,78				12,02	55,6	2010b, 2010a
R ₁ =Me, R ₃ =NO ₂		1,87	1,32	0,52	1,85				10,65	156,2	2010b, 2010a
R ₁ =R ₄ =OMe		0,28	0,15	0,39	0,39				>13,2		2010b
R ₆ =COH(Me) ₂	90%	4,58	5,97	3,63	4,75	2,80	7,84	9,48		151,9	2008a, 2009b
R ₆ =CH ₂ OH	92%	3,90	8,11	4,24	5,53	3,38	8,88	3,38		348,1	2008a, 2009b
R ₆ = fenil	100%	2,10	3,18	1,21	2,53	1,56	2,58	2,42		17,3	2008a, 2009b
R ₆ = 	90%	1,17	1,52	0,43	1,27	1,60	1,83	2,85		57,8	2008a, 2009b
R ₆ = 	92%	1,62	3,17	1,25	2,83	2,35	4,96	-		-	2009b
R ₅ = <i>iso</i> -propil		2,51	2,61	0,59	4,33				4,33		2010b
R ₅ = <i>iso</i> -butil		1,66	4,39	0,49	3,39				5,19		2010b
R ₅ =cicloexil		1,04	2,02	0,27	2,29				4,65		2010b
R ₅ =H		4,62	4,74	1,26	4,62				Nd		2010b
3-azida- <i>nor</i> -β-lapachona	100%	3,08	2,78	1,19	3,23	2,48	4,79	3,30		50,2	2008a, 2009b
lapachol										410,8	2008b
β-lapachona		1,65	0,83	0,25	0,91	Nd	nd	Nd	>20,6		2007, 2010b
<i>nor</i> -lapachol										1281	2008b
<i>nor</i> -β-lapachona		1,75	1,36	0,31	1,58	Nd	nd	Nd	>21,9		2007, 2010b
doxorubicina	-	0,04	0,07	0,86	0,42	0,05	0,44	Nd		-	2007
crystal violeta	-	-	-	-	-	-	-	-		536,0	2008a
benznidazol	-	-	-	-	-	-	-	-		103,8	2008a

A 3-bromo-*nor*-β-lapachona não reagiu com o álcool benzílico, mas com outros alcoóis como metanol, propan-2-ol, 2-metil-propan-1-ol e cicloexanol. O produto de reação do metanol (R₅=Me) se degrada em poucos dias por isso não foi analisado em células tumorais. Também substituiu-se a hidroxila do lapachol e do *nor*-lapachol por grupo amina, mas esses compostos foram considerados inativos (DA SILVA JÚNIOR *et al*, 2010b). Os valores de IC₅₀ para células mononucleares do sangue periférico (PBMC) são importantes por mostrar a relação de toxicidade em células saudáveis.

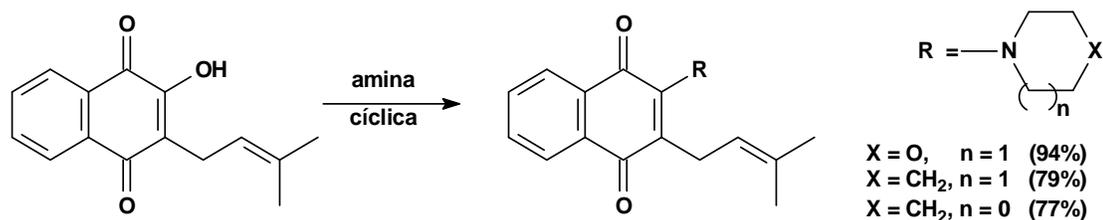
Empregando a metodologia de unir duas moléculas de lapachol com PbO₂ da Silva Júnior e col. (2011), prepararam derivados obtidos pela redução da cadeia alifática e também pela redução do anel aromático hidrogenado desta naftoquinona, *nor*-lapachol e 3-alillawsona (**Esquema 20**). As atividades citotóxicas dos produtos obtidos também

foram testadas em células PBMC, HL-60, MDA-MB435, HCT-8 e SF295, porém nenhum desses apresentou grande potencial citotóxico.



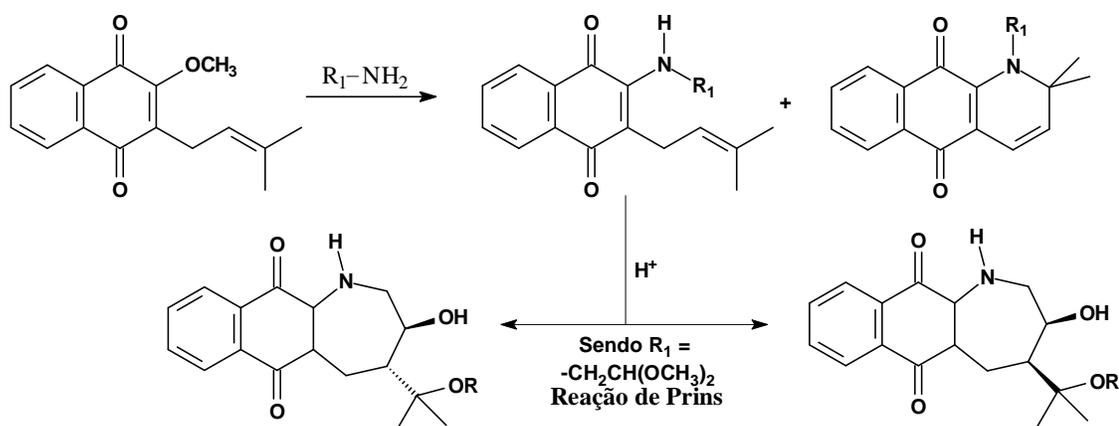
Esquema 20 – União de quinonas pela reação com PbO_2 . Os produtos obtidos demonstraram IC_{50} maior que $10 \mu\text{Mol L}^{-1}$, para as células PBMC, HL-60, MDA-MB435, HCT-8 e SF295.

Reações de aminas cíclicas (morfolina, piperidina e pirrolidina) com lapachol foram específicas em substituir a hidroxila e formar novas enaminas; testadas contra larvas de *Aedes aegypti*; o lapachol foi mais ativo que seus derivados, mas a enamina formada a partir da morfolina foi mais ativa contra células tumorais de mama (OLIVEIRA *et al*, 2002) (**Esquema 21**).



Esquema 21 – Enaminas obtidas a partir do lapachol.

É interessante não ter ocorrido reação do tipo ácido-base entre o lapachol e a amina, ao ponto de inibir a ação da amina. Atencioso a este fato, Camara e *col.* (2001) protegeram inicialmente a hidroxila com um grupo metila, obtendo 2-metóxilapachol e então reagiram com aminas primárias. Curiosamente os produtos obtidos não eram pela interação da carbonila com as aminas, mas por substituição da metoxila. Segundo os autores, o mecanismo para a formação do aza-pirano deve ser através do ataque nucleofílico da amina ao sistema conjugado da cadeia isoprênica, seguido da substituição da metoxila. Um dos produtos obtidos (usando 2,2-dimetóxi-etilamina) quando submetido ao aquecimento, cicliza com sete átomos na cadeia, um deles o nitrogênio, na reação intramolecular de Prins (CAMARA *et al*, 2002) (**Esquema 22**). Esta reação foi repetida para o derivado 2-metóxi-nor-lapachol e de forma semelhante ofereceu o análogo com cadeia tendo 6 átomos (BARBOSA *et al*, 2005). A atividade moluscicida destes compostos foi estudada contra *Biomphalaria glabrata*, apresentando bons resultados (SILVA *et al*, 2005). Alguns apresentaram efeitos citotóxico em culturas *in vitro* para carcinoma de Erlich e leucemia K562 (ESTEVEZ-SOUZA *et al*, 2007). A utilização de 11 derivados de anilina produziu apenas substituição do grupo metoxila com rendimentos entre 71% e 84% (FRANCISCO *et al*, 2010).



Esquema 22 – Reação de 2-metóxilapachol com aminas primárias em excesso; sendo R₁: alila, benzila, 2,2'-dimetóxi-etila, 2-hidróxi-etila, fenila, *p*-metóxi-fenila, *p*-toluúla, com rendimentos entre 60 a 100%. Ciclização com HCl ou H₂SO₄ 10%, em MeOH/THF/H₂O, refluxo, rendimento de 42% para R = H e 8% para R = Me.

Estes trabalhos motivaram Cunha (2005), a substituir a hidroxila de lapachol, *nor*-lapachol e lawsona por grupo metoxila e submeter os produtos a reações com derivado de espermidinas, em tubos selados com aquecimento. O acoplamento ocorreu com rendimentos de 77%, 62% e 83% respectivamente àquelas quinonas e ensaios preliminares indicaram que os produtos são promissores inibidores da enzima topoisomerase-II (**Figura 40**).

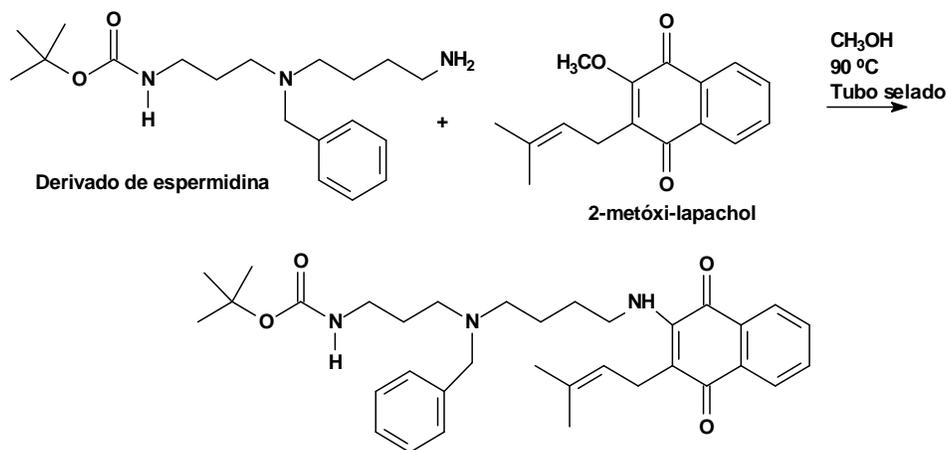
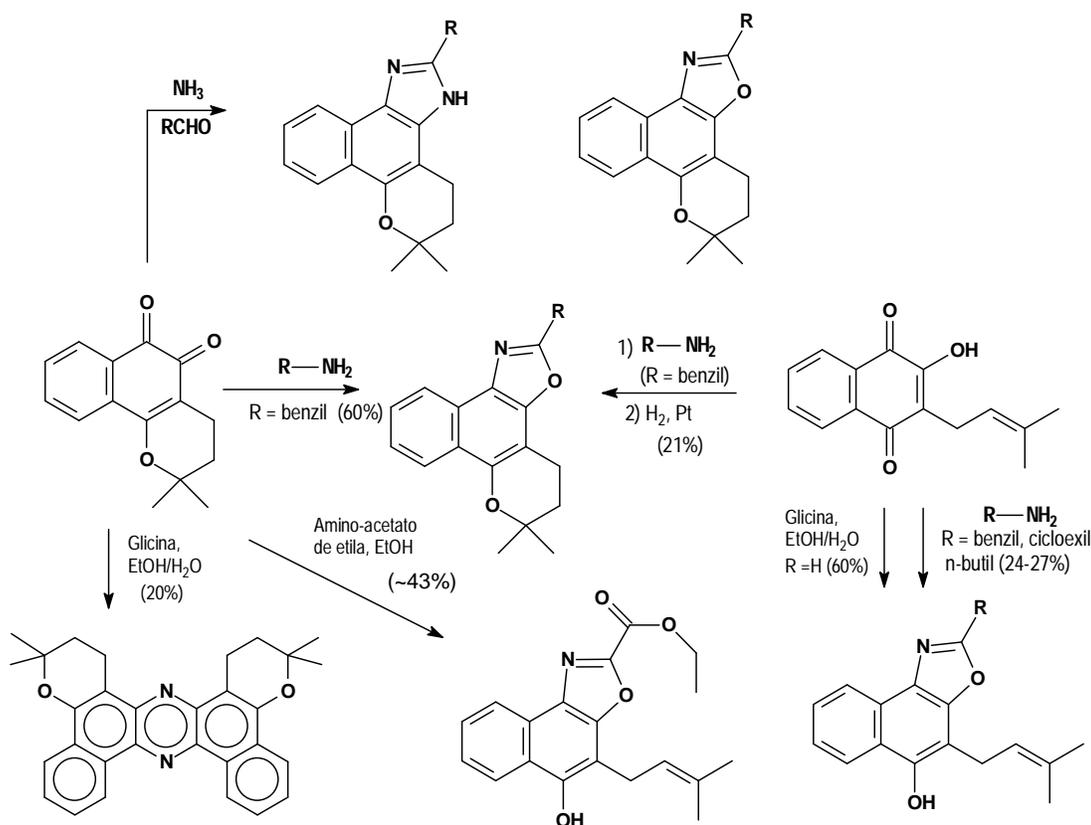


Figura 40 - Acoplamento derivado da espermidina com 2-metóxi-lapachol.

Franco e col. (2011) também substituíram a metoxila do 2-metóxilapachol com 3 diferentes amino-açúcares, usando meio de metanol com ultrassom em t.a., e obtiveram rendimentos entre 20 a 37%. Nenhum teste biológico foi descrito por estes, mas foi um importante passo para aumentar a solubilidade das quinonas.

Chavés e col. (1990) observaram a formação de oxazóis usando aminas primárias com lapachol. Os produtos obtidos podem ser acetilados, bem como ciclizados a derivados da β -xiloidona (desidro- β -lapachona) sob condições básicas. Estes últimos também são obtidos quando se aumenta o tempo de reação entre o lapachol e o composto nitrogenado; a hidrogenação catalítica dos produtos obtidos, por sua vez, os converte em oxazóis derivados da β -lapachona. Posteriormente Pinto e col.

obtiveram novos oxazóis, usando glicina e piridina, onde o anel oxazólico contém apenas hidrogênio, e amino-acetato de etila para lograr o correspondente éster. Estes oxazóis obtidos exprimiram atividades tripanocidas (PINTO *et al.*, 1997a). Em seguida, Pinto (1998) obteve, além dos oxazóis, imidazóis usando aldeídos em meio amoniacal, os quais novamente exibiram atividades tripanocidas, alguns mais ativos que o padrão violeta cristal (MOURA *et al.*, 2001, 2004). Pinto e *col.* (1997a) observaram também que o uso de glicina em meio alcalino-etanólico pode produzir fenazinas simétricas, tanto a partir da β -lapachona, como da *nor*- β -lapachona, em rendimentos de 3 a 20%, as quais são fluorescentes. Uma das possíveis aplicações é o uso destas fenazinas como sonda (CARVALHO *et al.*, 2004). Estas reações estão resumidamente ilustradas no esquema abaixo (**Esquema 23**).

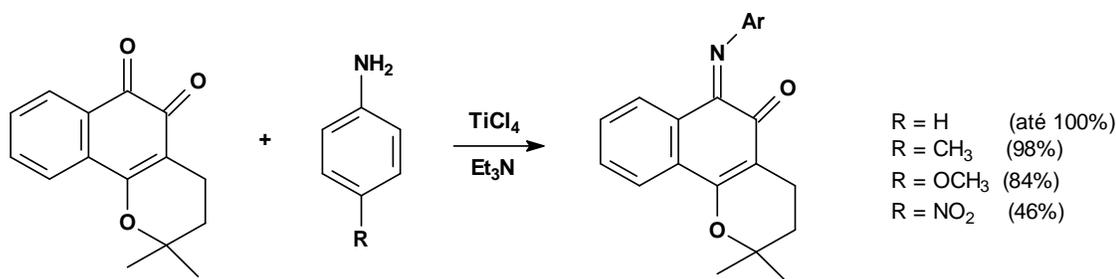


Esquema 23 – Síntese de fenazinas simétricas, naftoimidazóis e oxazóis a partir da β -lapachona

É interessante observar que o naftoimidazol obtido do benzaldeído foi um dos mais ativos num conjunto de 45 derivados semi-sintéticos contra *T. cruzi*. Isto motivou pesquisas sobre síntese de novos naftoimidazóis, a identificação de organelas alvos desta classe de substância, e aos estudos do seu mecanismo de ação (MENNA-BARRETO *et al.*, 2005, 2009b, 2009c) sendo reconhecido que mitocôndria, complexo de Golgi e outras organelas (na forma tripanastigotas) são susceptíveis a estes compostos. Somado a isso foi realizada uma análise proteômica em que foram observadas significativas alterações na expressão de várias proteínas de *T. cruzi* (MENNA-BARRETO *et al.*, 2010). Além disso, sua estrutura planar pode interagir com o ADN resultando na fragmentação desta macromolécula (MENNA-BARRETO *et al.*, 2007), diferente das naftoquinonas que possuem o mecanismo de geração de EROs desencadeando diferentes alterações da ultraestrutura do *T. cruzi* (MENNA-BARRETO

et al., 2009b), apesar da β -lapachona também afetar diretamente a cruzaina (BOURGUIGNON *et al.*, 2008).

Com a β -lapachona, diversas reações indicam maior regioseletividade da carbonila (C6), mais próxima ao anel aromático, do que à outra carbonila (C5) e reações com aminas primárias fornecem, em geral, iminas. Em 2001, Burton e *col.* (DI CHENNA *et al.*, 2001), prepararam iminoquinonas especificamente pela interação com a carbonila C6, reagindo β -lapachona com derivados da anilina, em presença de tetracloreto de titânio. Eles observaram que o rendimento da reação era melhor quando se colocava excesso da amina e, ao usar trietilamina, há formação de complexo desta com o $TiCl_4$ ao final da reação, tornando fácil a purificação do produto (**Esquema 24**). Os produtos obtidos foram testados *in vitro* em verificação de citotoxicidade de 55 culturas de células tumorais humanas. O derivado nitrado apresentou perda substancial da atividade, enquanto os demais apresentaram atividade melhor ou comparável, quando comparados à β -lapachona. Em 2005, Reinicke e *col.* (2005) observaram que essas iminoquinonas possuem potencial como pró-drogas, pois são relativamente não tóxicas e inativas com NQO1 quando diluídas em água, mas podem ser convertidas em β -lapachona por hidrólise, sendo a velocidade dependente do grupo ligado ao anel aromático do derivado da anilina usada. A hidrólise de monoaril-imino provenientes de β -lapachona já havia sido estudada por voltametria cíclica, sendo os grupos *p*-nitro e *p*-bromofenilenoimino os mais estáveis (MISICO e FORZANI, 2003).



Esquema 24 – Formação de iminoquinonas a partir de β -lapachona e derivados de anilina.

Pinto e *col.* (2002), ao reagir β -lapachona com anilina, usada como solvente obtiveram uma nova fenazina com 25% de rendimento (**Figura 41**), mas 9 vezes mais ativa contra forma tripamastigota de *T. cruzi* que o cristal violeta.

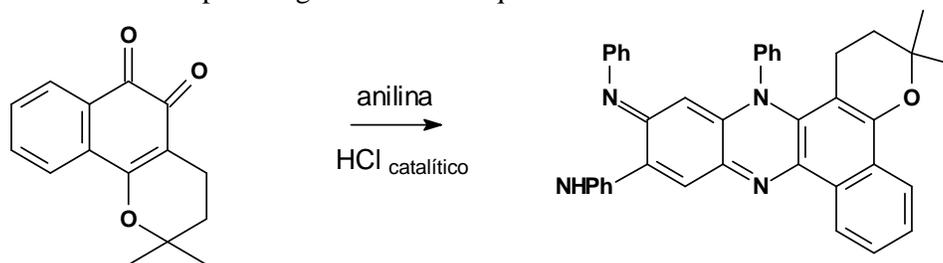


Figura 41 – Fenazina nove vezes mais ativa que o cristal violeta contra *T. cruzi*, obtida por refluxo de β -lapachona com anilina.

Recentemente observou-se que reações de lapachol com aminas primárias realizadas sem o uso de solvente forneceram anéis de fenazinas com bons rendimentos para *n*-butilamina, etanolamina, 3-propanolamina, 2-metoxietilamina, 3-metoxipropilamina e 2-feniletilamina (SANTOS *et al.*, 2011) (**Figura 42**).

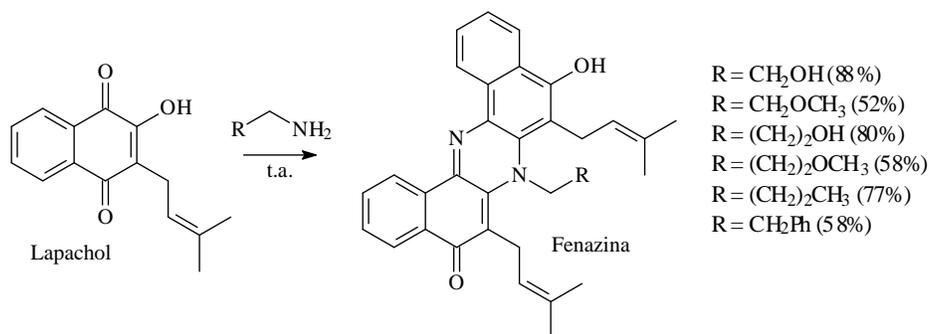


Figura 42 - Reação de lapachol com aminas primárias sem solvente.

Fenazinas provenientes de quinonas têm sido encontradas na literatura, formadas através da reação com diaminas vicinais, sendo a *o*-fenileno-diamina, (1,2-diamino-benzeno), um reagente típico para identificar *o*-quinonas, embora também seja observada a reação com *p*-quinonas (PATAI e RAPPOPORT, 1988).

A primeira fenazina obtida a partir da β -lapachona (HOOKER, 1936) tinha como objetivo a determinação estrutural desta quinona, e levou um grande tempo para que novas fenazinas a partir de tal substância fossem abordadas.

Fenazinas podem ser ligantes eficientes na intercalação com ADN. Em 1998, Doctorovich e *col.* (1998) prepararam e caracterizaram por técnicas de RMN fenazinas obtidas de β -lapachona e 4-cloro-1,2-diamino-benzeno.

Andrade-Neto e *col.* (2004) usando derivados de β -lapachona substituídos na posição 3 do anel pirânico por bromo, iodo, alila ou grupo sulfônico, prepararam diferentes fenazinas, que foram testadas contra *P. falciparum in vitro* e *P. berghei in vivo*, agentes responsáveis pela malária. Observou-se que a fenazina não substituída foi inativa, assim como a β -lapachona e lapachol foram muito menos ativos que as fenazinas substituídas, com destaque para o grupo sulfônico que mostrou até 98% de inibição de crescimento parasitário, e diminuição da mortalidade de camundongos do grupo controle (**Figura 43**).

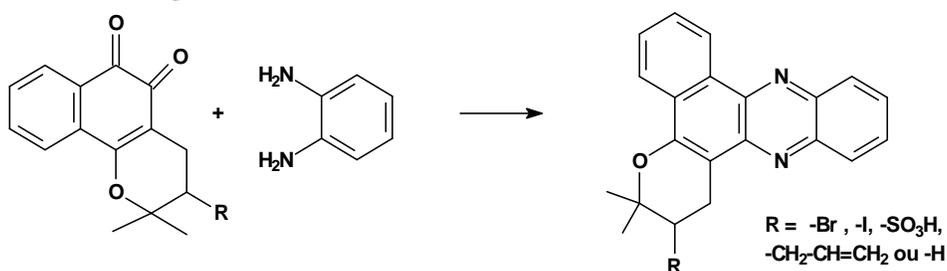
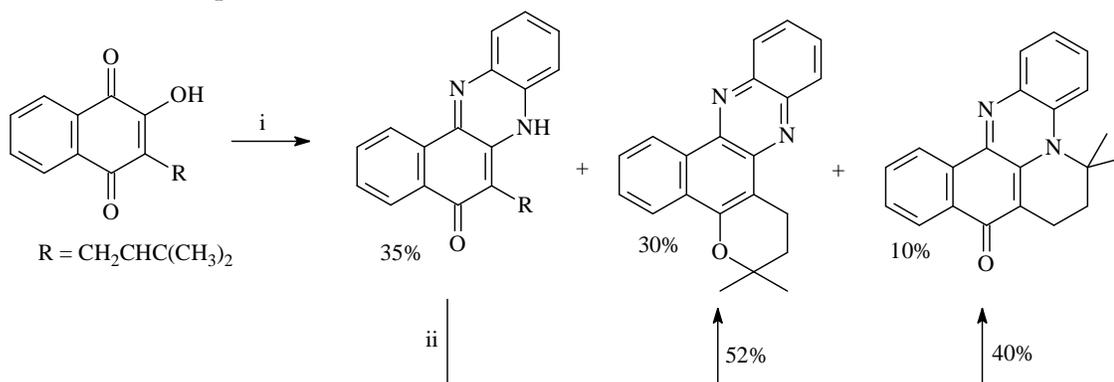


Figura 43 – Fenazinas obtidas por derivados da β -lapachona substituída na posição 3.

Imidazóis feitos a partir de β -lapachona com derivados de benzaldeído, e também, fenazinas preparadas a partir de análogos desta quinona com *o*-fenilendiamina foram testados contra as cepas da bactéria *M. tuberculosis* tanto sensível H₃₇Rv quanto a cepa resistente (ATCC35338). A fenazina da 3-alil β -lapachona foi a mais ativa com concentração mínima inibitória de 2,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$, sendo a única, para a linhagem resistente, ligeiramente mais ativa que a rifampicina (2,4 $\mu\text{mol L}^{-1}$) que é usada como medicamento hoje (COELHO *et al.*, 2010).

Lapachol e análogos reagiram com *o*-fenilendiamina para formar fenazinas que foram testadas contra a bactéria *M. tuberculosis*, mas não tiveram grandes destaques (CARNEIRO *et al.*, 2011). Recentemente foi observado que a reação de lapachol com *o*-

fenileno diamina pode fornecer 3 fenazinas diferentes (**Esquema 25**), sendo que o uso de sulfato ferroso pentaidratado favorece as formas cíclicas (DA SILVA *et al*, 2011).



Esquema 25 – Reação de lapachol com *o*-fenilenediamina. Onde i) *o*-fenilenediamina, AcOH / , AcONa, refluxo; ii) $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, AcOH, refluxo.

Almejando a síntese de N-óxidos a partir da fenazina obtida de *o*-fenilenediamina e β -lapachona, Goulart e col. (2003) usaram ácido *m*-cloro-perbenzóico (AMCPB). Houve formação de dois outros compostos além do produto desejado (13%), entre eles uma interessante e inesperada macrolactona (GOULART *et al.*, 2003) (**Figura 44**). Um melhor rendimento da macrolactona foi obtido por ozonólise (SILVA, R.S.F. *et al*, 2005). Estudos da atividade biológica destes compostos contra *M. tuberculosis* mostraram que a concentração mínima inibitória da macrolactona obtida (0,62 $\mu\text{g}/\text{mL}$) é melhor que rifampicina (1,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (SILVA, R.S.F. *et al*, 2009).

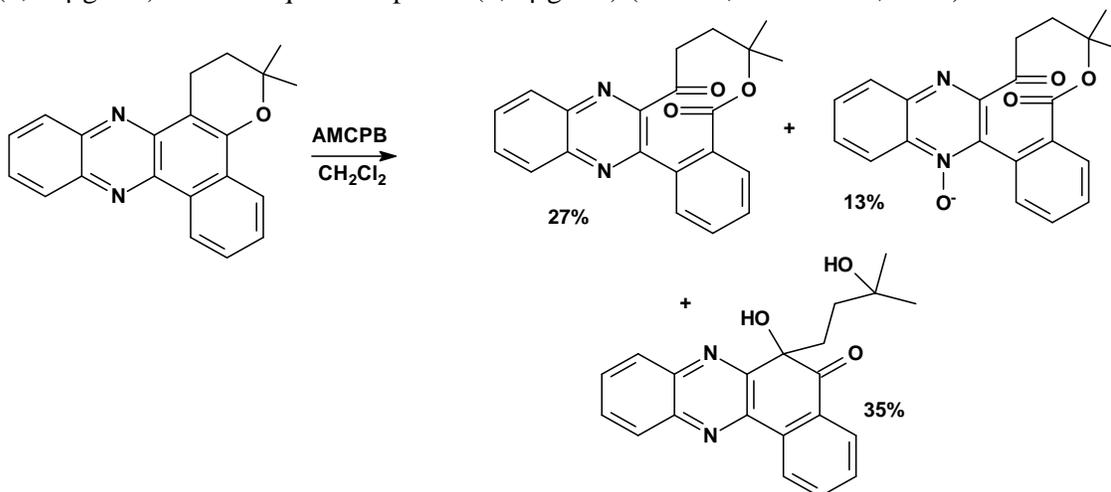
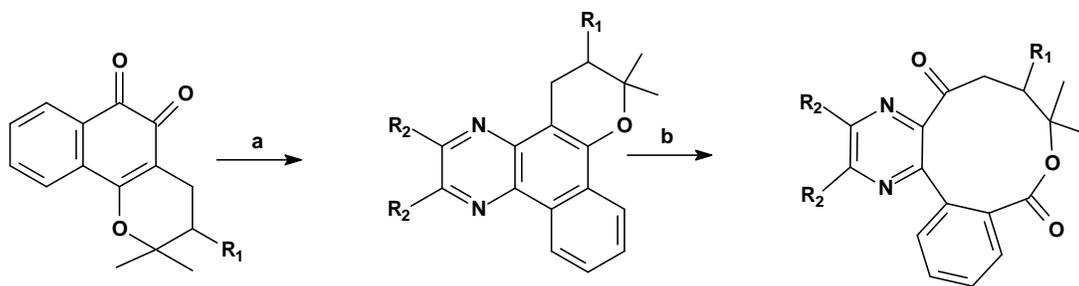


Figura 44 – Síntese de N-óxidos e macrolactonas a partir das fenazinas oriundas de β -lapachona.

Mais tarde, Pérez-Sacau e col. (2005) utilizaram β -lapachona e análogos provenientes de lawsona para preparar quinoxalinas com etilenediamina e 1,2-diaminocicloexano. Submeteram estas à ozonólise para obter novas macrolactonas sem formar N-óxidos, cuja atividade biológica está em estudo, segundo os autores (**Esquema 26**).



R1	Usando etilenodiamina		Usando 1,2-diamino-cicloexano	
	Quinoxalina	Macrolactona	Quinoxalina	Macrolactona
H	68 %	61 %	71 %	68 %
OH	89 %	68 %	47 %	47 %
Br	80 %	37 %	51 %	46 %

Esquema 26 – Síntese de quinoxalinas e macrolactonas a partir de derivados da β -lapachona, com seus respectivos rendimentos. Sendo (a) etilenodiamina ou 1,2-diamino-cicloexano, peneira molecular 4 Å em tolueno, refluxo, 24 h-2 dias. (b) i) O_3 , $-78^\circ C$, CH_2Cl_2 , 10-20 min. ii) $(CH_3)_2S$.

Nosso grupo já havia sintetizado a quinoxalina usando etilenodiamino e β -lapachona, e em adição uma nova pteridina a partir da 5,6-diaminouracil. E embora os dados de RMN, IV, EM do produto obtido pudessem ser coerentes com a reação entre a quinona e a pirimidina, não distiguimos através destes dados a forma A ou B, e a baixa solubilidade em diversos solventes nos impediu de recrystalizá-lo para análise por raios-X (**Figura 45**). Entretanto recorrendo a cálculos de energias HOMO e LUMO com o programa Mopac 6.0 (métodos semiempíricos AM-1 e PM-3), sugerimos que o produto provável é o A (BERNARDES, 2001). Nesse trabalho buscamos a síntese de novas fenazinas e quinoxalinas.

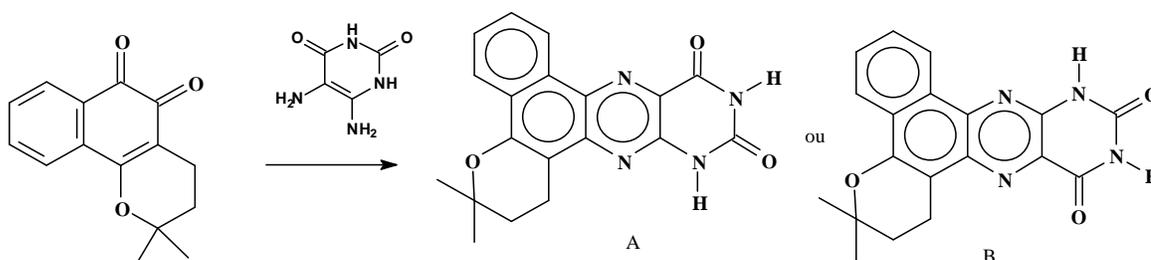
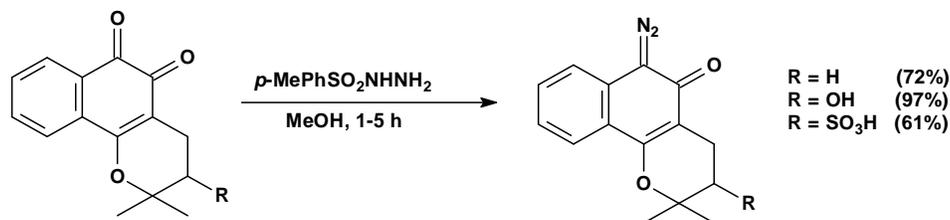


Figura 45 – Pteridina obtida a partir da β -lapachona.

A reação da β -lapachona, derivados e *nor*- β -lapachona com toluenossulfonil-hidrazida forneceu em uma só etapa diazonoftoquinonas (SILVA, 2003), permitindo o pedido de uma patente (FERREIRA *et al*, 2002) (**Esquema 27**). Estudos eletroquímicos sobre as propriedades redox e avaliação de concentração mínima de inibição com *S. aureus* foram realizados com estes diazocompostos (ABREU *et al*, 2005).



Esquema 27 – Preparação de diazonaftoquinonas a partir de derivados de β -lapachona.

Por outro lado, a reação de β -lapachona com diazometano em éter produziu oxirano (e dioxano), que pode ser transformado em aldeído; os resultados serão discutidos melhor posteriormente (SILVA, 2003). O oxirano, que apresentou atividade tripanocida (FERREIRA *et al*, 2006), teve seu anel epóxido aberto pelo uso do ácido de Lewis cloreto de alumínio, mas infelizmente Silva não obteve os desejados *o*-quinometídeos a partir das halodrininas formadas. Jorgueira e col. (2006) fizeram diversos oxiranos a partir da β -lapachona, *nor*- β -lapachona e α -lapachona e verificaram que o derivado desta última apresentou potente inibição de crescimento do *T. cruzi* na forma epimastigota, comparável a β -lapachona, enquanto os demais oxiranos foram menos ativos que suas correspondentes naftoquinonas. Silva e col. (SILVA, M.N. *et al*, 2007) usaram oxiranos da β -lapachona para fazer derivados halogenados (**Figura 46**).

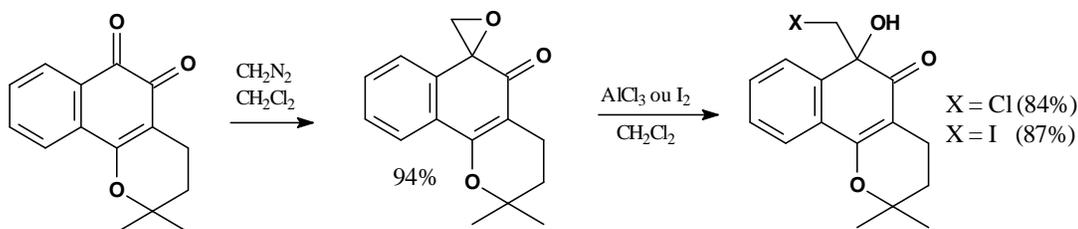


Figura 46 – Oxirano obtido pela reação de diazometano com β -lapachona, seguido da síntese de halodrininas.

Apesar do sistema quinônico ser de grande importância, diversos benzopiranos possuem variadas atividades biológicas (NICOLAOU *et al*, 2000), podendo incluir pteridinas, quinoxalinas e fenazinas, obtidas por reações com diaminas vicinais. Estas últimas são passíveis de formação de N-óxidos, classe de drogas promissoras para o tratamento de câncer e tuberculose (ZARRANZ *et al*, 2003).

OBJETIVOS

Nosso objetivo nesse trabalho é fazer modificações estruturais na β -lapachona e alguns derivados, com ênfase no sistema quinônico, visando a exploração da reatividade deste frente a uma variedade de nucleófilos, o que pode levar a substâncias potencialmente bioativas e, também, obter derivados que possuam inversão de polarização na região aromática, de modo que sejam susceptíveis a substituições eletrofílicas e passíveis de retornar ao sistema quinônico original.

Dentre os nossos objetivos está a confecção de dioxolanos via diazocompostos ou nitroalcanos; dioxenos via processo de fotocicloadição [4+2] com olefinas; preparação de fenazinas, quinoxalinas com derivados de diaminas vicinais; produtos de alquilação e acetilação sobre o sistema quinônico proveniente de redução (**Figura 47**).

De um modo geral desejamos conseguir a síntese dos seguintes compostos:

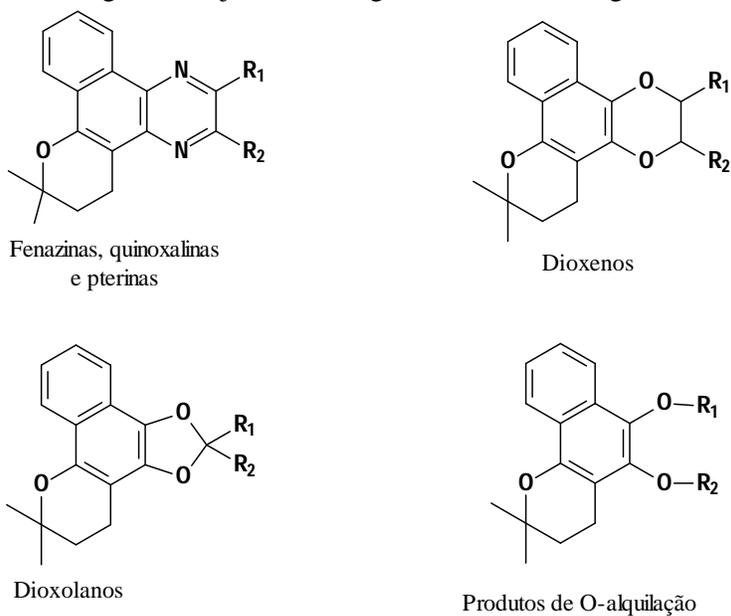


Figura 47 – Principais classes de compostos almejadas nesse trabalho a partir de quinonas.

PARTE EXPERIMENTAL

1.7 Considerações Gerais

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), carbono 13 (RMN ^{13}C) e correlação homonuclear e heteronuclear (HOMOCOSY e HETECOSY, ^1J e $^{2,3}\text{J}$) e NOESY foram realizados em espectrômetro Bruker modelo AC 200 (UFRRJ) e Bruker AC 400 (FIOCRUZ-RJ). Como referência interna usou-se tetrametilsilano (TMS), com os deslocamentos químicos dados em ppm (δ) e as constantes de acoplamento (J) dadas em hertz (Hz); os solventes utilizados foram CD_3OD e CDCl_3 .

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1605, série FTIR-1600, utilizando pastilhas de KBr ou NaCl, conforme indicado. Os valores das bandas de absorção foram medidos em unidades de número de ondas (cm^{-1}).

Espectros na região do ultravioleta (UV) foram obtidos em um espectrofotômetro Varian-Cary modelo 3E.

Os espectros de massas (EM) foram obtidos através do acoplamento da cromatografia de gás-espectrometria de massas computadorizada (CG-EM), operado por impacto de elétrons a 70 eV, em um aparelho Hewlett-Packard, coluna modelo HP-5 de 30 m x 0,25mm e 0,25 μm de espessura do filme. Também foi usado espectrômetro Waters-Micromass ZQ com ionização por *electrospray*, acoplado ou não a cromatógrafo de líquido a alta pressão Shimadzu Nexera. Espectros de alta resolução foram feitos em aparelho Micromass QTof.

Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados em aparelho Buchi 510.

A cromatografia em camada fina (CCD) foi feita utilizando-se placas de alumínio Riedel-de Haën, Kiessel gel 60 F 254, com 0,2 mm de espessura, com indicador de fluorescência sendo visualizada sob lâmpada ultravioleta com comprimento de onda em 254 nm e também 356 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.

A fonte de microondas empregada foi um aparelho de uso doméstico, Panasonic Piccolo, modelo: NN-S42BH, frequência 2,45GHz e potência máxima 800W.

A remoção dos solventes foi feita em evaporador rotatório Fisatom, modelo 820 ou IKA-WERK modelo RV0593.

Todos os solventes utilizados nas reações, procedência VETEC, foram previamente destilados e, quando necessário, tratados e secos de acordo com os métodos usuais descritos na literatura (VOGEL, 1989; PERRIN, ARMAREGO e PERRIN, 1980).

1.8 Síntese, Isolamento e Purificação de Reagentes

Os reagentes quando não sintetizados foram comprados comercialmente ou já estavam dispostos no laboratório e sua procedência está resumida abaixo:

1.8.1 Extração do lapachol (2-hidróxi-3-(3-metilbut-2-enil)naftaleno-1,4-diona)

O lapachol foi extraído da madeira de ipê, obtida do comércio. A madeira foi selecionada pela observação da quantidade de pó cristalino amarelo, correspondente ao próprio lapachol, presente em veios desta madeira de alta dureza, que foi serrada, picada em cavacas e finalmente moída até a pulverização. Após essa etapa, o pó da madeira foi imerso em um balde de 20 L com solução aquosa de bicarbonato de sódio a cerca de 2,5% p/v. Dessa maneira, o lapachol foi extraído na forma de sal solúvel com intensa cor vermelha. Em seguida foi filtrada a suspensão do balde, e então neutralizada com ácido clorídrico, de forma a controlar a espuma rica em cristais de lapachol. Foi feita uma nova filtração em funil de Büchner, e a parte sólida recristalizada em etanol/acetato de etila. De 4,5 kg de ipê foram isolados 96 g de lapachol, com rendimento de 2,1% (p/p) (**Figura 48**).



Figura 48 – Extração e reação ácido-base do lapachol.

Dados do lapachol obtido:

P.f. = 140-2(lit. 141-2)°C.

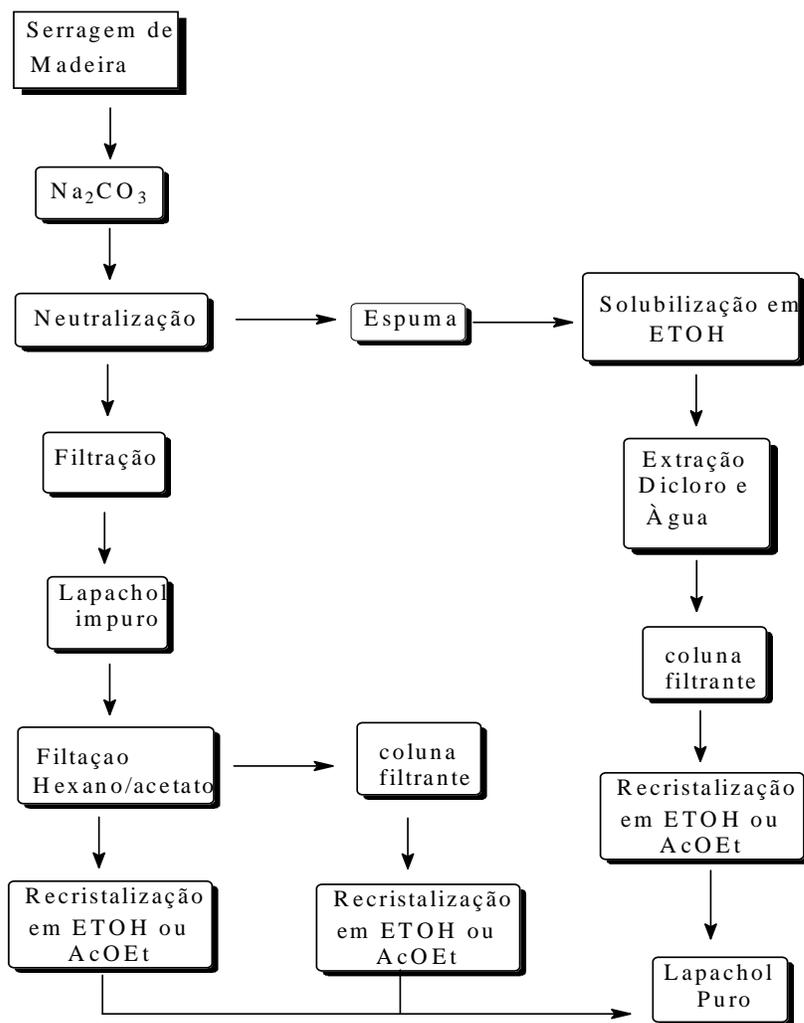
IV em KBr (cm^{-1}) 3351,6; 2967,3; 2914,4; 2853,7; 1642,1; 1589,4; 1450,8; 1368,5; 1272,4; 1238,5; 1150,5; 1045,3; 934,6; 844,6; 791,0; 724,4. (**Espectro 1**).

CG-EM (m/z): 243 (M+1, 15%); 227 (100%), 199 (10%), 209 (5%), 214 (5%), 159 (10%), 181 (10%), 171 (10%). (**Espectro 2**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm) δ : 1,67 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 3,29 (d, 2H, $J=7,3$ Hz), 5,19 (t, 1H, $J=7,3$ Hz), 7,65 (td, 1H, $J=1,4$ e 7,3 Hz), 7,73 (td, 1H, $J=1,4$ e 6,2 Hz), 8,05 (dd, 1H, $J=1,4$ e 7,6 Hz) e 8,10 (dd, 1H, $J=1,4$ e 6,2 Hz). (**Espectro 3**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm) δ : 17,8; 22,5; 25,7; 119,6; 123,4; 126,0; 126,7; 129,3; 132,8; 133,8; 134,7; 152,7; 181,6; 184,5. (**Espectro 4**).

Fluxograma de extração do lapachol



1.8.2 Síntese da β -lapachona (2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona)

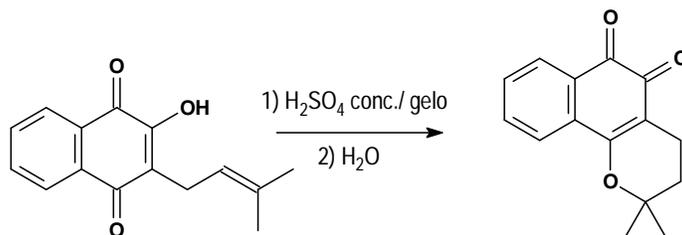


Figura 49 - Síntese da β -lapachona.

A 4 g de lapachol (PINTO, 1998) num bécher imerso em banho de gelo, acrescentou-se de uma só vez 12 mL de ácido sulfúrico concentrado, gelado, com agitação vigorosa, em cerca de 1 min.; imediatamente depois, despejou-se a solução em 400 mL de água destilada com gelo picado, para a precipitação da β -lapachona (Figura 49). O composto obtido foi filtrado a vácuo e então recristalizado de etanol. Em todas as tentativas de recristalização observava-se, analisando por CCD com clorofórmio como eluente, a contaminação com α -lapachona e ainda, perda de material devido às sucessivas filtrações. Por isso, recorreu-se a uma coluna de cromatografia com sílica gel, usando tolueno/clorofórmio como eluente (100:0 a 0:100) obtendo-se 2,45 g de β -lapachona, cuja pureza ficou em 96%, analisada por CG.

Posteriormente, verificamos que, se após a adição de ácido sulfúrico, a reação permanecer sobre agitação por 30 min, a temperatura ambiente, a β -lapachona é formada como único produto, bastando uma recristalização. Belos cristais vermelhos longos e translúcidos de β -lapachona foram obtidos por recristalização lenta de tolueno, guardados por todo o tempo ao abrigo da luz.

Ponto de fusão: 154-156°C.

IV em KBr (cm^{-1}): 2975; 2928, 1694; 1639; 1596; 1565; 1485; 1454; 1394; 1312; 1224; 1174; 1116; 1093; 1004; 930; 895; 831; 769; 721. (Espectro 5).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm) δ : 8,0 (1H, dd, $J=7,5$ e 1,5 Hz), 7,8 (1H, dd, $J=8$ e 1 Hz), 7,65 (1H, dt, $J=7,5$ e 1,5 Hz), 7,5 (1H, dt, $J=7,5$ e 1 Hz), 2,6 (2H, t, $J=7$ Hz), 1,9 (2H, t, $J=6,7$) e 1,5 (6H, s). (Espectro 6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm) δ : 179,8; 178,4 (C=O); 161,9; 134,7; 130,6, 128,4, 124,0 (CH aromático), 132,5; 130,0 (C aromático), 112,6 (C=C), 79,2 (C-O), 31,5, 16,0 (CH_2) e 26,6 (CH_3). (Espectro 7).

EM (m/z): 243 (M+1) (12), 227 (15), 214 (75), 199 (14), 171 (10), 159 (64), 130 (22), 102 (20), 76 (23). (Espectro 9).

Estes dados estão coerentes com os descritos na literatura (DAWSON *et al*, 1989; FERRREIRA *et al*, 1987; RIBEIRO, PINTO e PINTO, 1990).

1.8.3 Síntese da α -lapachona (2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona).

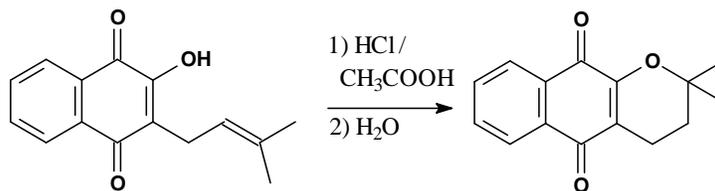


Figura 50- Síntese da α -lapachona.

Em um balão de 500 mL (PINTO, 1998), dissolveu-se 5 g (20 mmol) de lapachol em uma mistura de 5 mL de ácido acético glacial e 13 mL de ácido clorídrico (HCl) conc. Após cerca de 1,5 h de agitação magnética e aquecimento em banho maria, adicionou-se água destilada aos poucos, até completar a precipitação da α -lapachona (**Figura 50**). Em seguida o produto foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada gelada. Depois foi recristalizado de etanol. Obteve-se 3,43 g de α -lapachona pura, o que indica um rendimento de 67%.

Ponto de fusão: 119-120 °C.

IV em KBr (cm^{-1}) : 3072; 2972, 2938; 1682; 1609; 1574; 1454; 1385; 1339; 1309; 1268; 1204; 1172; 1116; 959; 886; 791; 718; 682. (**Espectro 10**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm) δ : 8,1-8,0 (2H, m), 7,7-7,6 (2H, m), 2,6 (2H, t, $J=7$ Hz), 1,8 (2H, t, $J=7$ Hz) e 1,4 (6H, s). (**Espectro 11**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm) δ : 184,2; 179,9; 154,5; 133,8; 132,8; 126,2; 125,8; 131,9; 131,0, 120,0, 78,0; 31,3, 26,4e 16,6. (**Espectro 12**).

1.8.4 Síntese do nor-lapachol (2-hidróxi-3-(2-metilprop-1-enil)naftaleno-1,4-diona).

O nor-lapachol foi feito de acordo como o método da literatura (FIESER e FIESER, 1948). 4,82 g (0,02 mmol) de lapachol foram dissolvidos em 20 mL de dioxano e adicionados 20 mL de uma solução aquosa com 1,2 gramas de carbonato de sódio. A solução vermelha resultante foi aquecida em banho-maria até 70 °C, e então desaerada com pequena corrente de gás N_2 (AP). Através de uma seringa introduzimos 5 mL de solução aquosa de peróxido de hidrogênio a 30%. Mantivemos o aquecimento a 70 °C até a descoloração da solução. Em seguida resfriamos a solução e gotejamos lentamente solução de HCl conc. até alcançar pH ácido (**Figura 51**). Deixamos a solução na geladeira durante a noite e, em seguida, em banho de gelo por cerca de 1 hora. Os 2,98 g de cristais foram separados por filtração em funil de Büchner, e caracterizados como o cetol intermediário (ácido [2-(2-hidroxi-5-metil-hex-4-enil)fenil](oxo)acético), em rendimento de 55%.

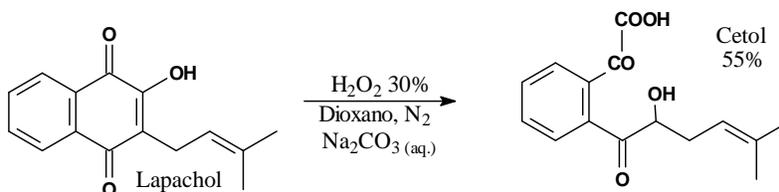


Figura 51 – Oxidação do lapachol pela ação do peróxido de hidrogênio.

Os dados de análise para o cetol formado foram:

RMN ¹H (DMSO, em ppm): 7,8-7,5 (m); 5,0 (t, J = 8 Hz, -CH=C), 4,9 (s, CH-OH), 3,30 (m, -OH), 2,3-2,1 (dd, J= 7,5 e 15 Hz, -CH₂), 1,5 e 1,4 (s, CH₃). (**Espectro 13**)

RMN ¹³C (DMSO, em ppm): 203,9 (-CO-); 174,4 (-CO-); 151,0 (-COOH); 136,5; 136,1; 135,5; 130,6; 124,6; 123,8; 118,9; 84,7; 35,5; 26,0 e 17,8. (**Espectro 14**).

Em seguida usamos 2,76 g (0,01 mmol) do cetol dissolvidos em 20 mL de THF e 20 mL de solução aquosa contendo 1,2 g de carbonato de sódio, e adicionamos 20 mL de NaOH (aq.) a 25% (p/v) e, por fim, 50 mL de água contendo 10 g de sulfato de cobre II. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 10 min e, em seguida, foi aquecida até 80 °C por mais 20 minutos, quando tomou uma coloração avermelhada (**Figura 52**). Decantada e filtrada em funil de Büchner com celite, a solução foi neutralizada com HCl conc. até pH ácido, resultando na precipitação de cristais alaranjados. Após nova filtração, o material foi seco em dessecador; foram isolados 970 mg de nor-lapachol, com rendimento de 36%.



Figura 52 – Formação do nor-lapachol.

Os dados de análise para o nor-lapachol formado foram:

RMN ¹H (CDCl₃, em ppm): 8,2-8,1 (2H, m); 7,8-7,7 (2H, m), 6,0 (1H, s), 2,0 (3H, d, J= 1 Hz) e 1,7 (3H, d, J= 1 Hz). (**Espectro 15**)

RMN ¹³C (CDCl₃, em ppm): 151,5; 143,6; 134,9; 132,9; 130,0; 126,9; 126,1; 113,6; 26,5 e 21,7. (**Espectro 16**)

Em outra oportunidade repetimos o experimento com 2,42 g (0,01 mmol) de lapachol em 25 ml de dioxano e 25 ml de água contendo 1,2 g de Na₂CO₃, onde foram adicionados 3 mL de H₂O₂ a 30 %, com fluxo contínuo de gás N₂, em temperatura de 60-70°C. Após a descoloração, a solução foi resfriada em banho de gelo, adicionaram-se 10 mL de solução saturada de NaHSO₃ e 2 mL de HCl conc., gota a gota. Após o desaparecimento do cheiro característico de SO₂, foram colocados 20 ml de solução aquosa de NaOH a 25%, acrescidos de 50 mL de água contendo 10 g de CuSO₄ pentaidratado e, então, deixou-se sob agitação por 4 horas. A solução foi então filtrada a vácuo com celite e cristalizada na geladeira. Obteve-se 870 mg de nor-lapachol; 38% de rendimento.

1.8.5 Síntese da nor-β-lapachona (2,2-dimetil-2,3-di-hidronafto[1,2-*b*]furano-4,5-diona)

Para o anelamento do nor-lapachol em nor-β-lapachona usamos a mesma metodologia para a preparação da β-lapachona (PINTO, 1998) Em um balão de fundo redondo, colocou-se 3 g de nor-lapachol e se acrescentou de uma só vez 9 mL de ácido sulfúrico concentrado, gelado e manteve-se sob agitação constante até atingir a t.a.. Após 20 min. a solução foi vertida sobre 400 mL de água destilada com gelo picado, para a precipitação da nor-β-lapachona (**Figura 53**). O composto obtido foi filtrado a vácuo e então recristalizado em etanol, com rendimento de 88%.

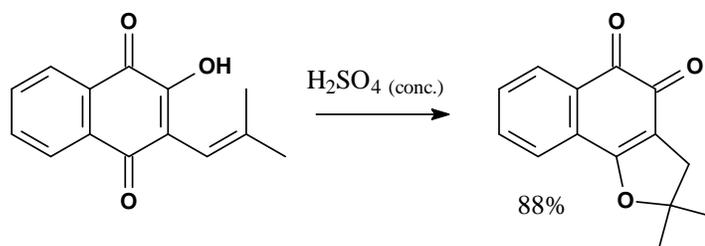


Figura 53 – Síntese da nor- β -lapachona a partir do nor-lapachol.

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): 8,1 (1H, d, $J = 7$ Hz); 7,7-7,6 (3H, m), 3,0 (2H, s) e 1,6 (6H, s). (**Espectro 17**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 181,3; 175,6; 134,4; 131,6; 131,0; 129,3; 124,6; 113,2; 93,7; 39,2 e 28,4. (**Espectro 18**)

1.8.6 Síntese do 2-metóxi-lapachol (2-(3-metilbut-2-enil)-3-(metóxi)naftaleno-1,4-diona).

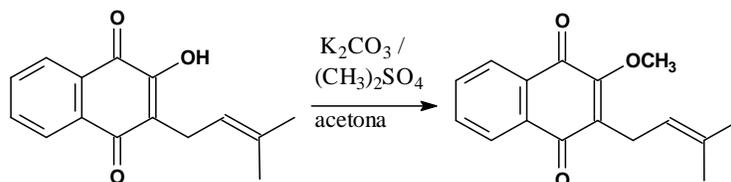


Figura 54 - Síntese do 2-metóxi-lapachol.

Em um balão de 250 mL (VARGAS *et al.*, 2001) adicionou-se 2 g (8 mmol) de lapachol a uma solução de 5,52 g (0,04 mol) de carbonato de potássio em 90 mL de acetona P.A.. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação magnética, e aos poucos adicionou-se 2,6 mL de sulfato de metila (**Figura 54**). Após cinco horas a reação foi concluída, o solvente foi evaporado e o sólido foi lavado com solução 10% de NaCl em água; fez-se então extração com diclorometano. Adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) à fase orgânica, filtrou-se o produto em funil simples e o solvente foi evaporado. Após recristalização de hexano e diclorometano, obteve-se 0,63 g do produto puro. O que restou da recristalização foi concentrado e purificado em coluna de sílica gel com hexano e acetato de etila (1%). O rendimento final total foi de 84%.

Ponto de fusão: 47-9 °C.

EM (m/z): 257 (M+1, 100%), 242 (10%), 226 (10%), 213 (20%), 185 (10%), 167 (5%), 129 (5%) e 105 (4%). (**Espectro 19**)

IV (KBr, em cm^{-1}): 2937; 2914; 2848; 1671; 1608; 1442; 1383; 1332; 1304; 1262; 1242; 1212; 1057; 1005; 956, 914; 851; 794; 722 (**Espectro 20**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): 8,0 (2x 1H, m); 7,6 (2x 1H, m); 5,1 (1H, m); 4,1 (3H, s); 3,2 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,7 (3H, s) e 1,6 (3H, s) (**Espectro 21**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 185,2; 181,7; 157,4; 134,6; 133,7; 133,1; 131,9; 131,4; 126,1; 126,0; 120,0; 61,1; 25,7; 23,0; 17,8 (**Espectro 22**).

1.8.7 Síntese da α -xiloidona (2,2-dimetil-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona).

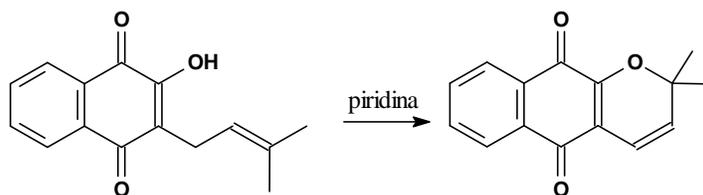


Figura 55 – Síntese da xiloidona.

1. A partir do lapachol (OTTEN e ROSAZZA, 1979).

Em um balão de 100 mL adicionou-se 1 g (4,1 mmol) de lapachol e 25 mL de piridina. Imediatamente observou-se o aparecimento de uma coloração castanha na solução. A reação foi mantida em refluxo e agitação magnética por cinco horas, após o que a mesma foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com 25 mL de éter de petróleo (p.e. 35-60°C) e extraída com água destilada (**Figura 55**). A fase aquosa foi extraída exaustivamente com benzeno, e a fase orgânica foi re-extraída com água e benzeno. As fases orgânicas (benzeno) foram lavadas com igual quantidade de HCl 1N e extraídas em funil de separação. As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4); em seguida fez-se filtração em funil simples com auxílio de papel de filtro. Posteriormente, o solvente foi evaporado e o produto foi recristalizado de etanol. Obteve-se 0,36 g de α -xiloidona pura; o que restou da recristalização foi concentrado e purificado em coluna de sílica gel com hexano e acetato de etila (5%). O rendimento final foi de 56%.

2. A partir de 2-metoxilapachol (a partir de: WILSON *et al*, 1982).

256 mg de 2-metoxilapachol foram dissolvidos em 15 mL de piridina destilada, e então refluxado por 3 horas acompanhando por CCD. A solução foi ao evaporador rotatório para retirada da piridina. Em seguida, uma pastilha em gel de sílica foi preparada, e então a mistura foi submetida a cromatografia em coluna, usando eluente hexano:acetato de etila (19:1). Foram isolados 123 mg de xiloidona.

Ponto de fusão: 144 °C.

IV (KBr, em cm^{-1}): 3077; 2969; 2921; 2852; 1675; 1645; 1593; 1569; 1453; 1414; 1334; 1274; 1190; 1134; 968; 794; 717 (Espectro 144).

EM (m/z): 241 (M+1, 10%), 225 (100%), 211 (5%), 197 (23%), 183 (4%), 169 (5%), 155 (5%), 141 (8%), 115 (8%), 105 (10%), 76 (10%), 50 (8%) (**Espectro 145**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): 1,6 (s, 6H); 5,7 (d, 1H, J = 10 Hz); 6,6 (d, 1H, J=10 Hz); 7,7 (dd, 1H, J= 2 e 5 Hz); 7,7 (dd, 1H, J= 2 e 5 Hz); 8,0 (m , 2x 1H) (**Espectro 146**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 28,1; 80,2; 115,2; 117,5; 125,9; 130,7; 131,1; 131,2; 133,0; 133,7; 152,1; 179,5 e 181,5 (**Espectro 147**).

1.8.8 Síntese do ácido β -lapachona-3-sulfônico.

O ácido β -lapachona 3-sulfônico foi preparado como descreve a literatura (FIESER, 1948). Uma suspensão de 2,42 g (0,01 mmol) de lapachol em anidrido acético foi agitada e mantida entre 20-30 °C, usando banho de gelo para controlar a temperatura. Adicionamos gota a gota 0,6 mL de ácido sulfúrico concentrado, sem permitir a elevação da temperatura (**Figura 56**). O produto, vermelho, precipitou e quando analisado por CCD (hexano:acetato de etila (9:1)), fica retido na origem. A reação termina com o desaparecimento da mancha de lapachol, em CCD. O produto é obtido pela filtração a vácuo e lavado com éter seco e gelado, com rendimento de 88%.

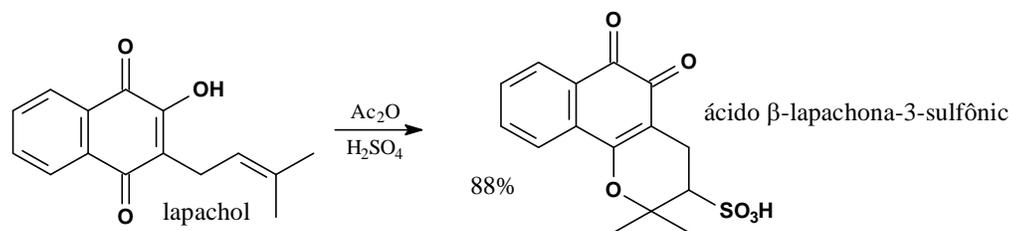


Figura 56 – Síntese do ácido β -lapachona 3-sulfônico.

Os dados de análise para o ácido β -lapachona-3-sulfônico formado foram:

RMN ^1H (D_2O , em ppm): 7,7-7,6 (3H, m); 7,4-7,4 (1H, m); 3,1 (1H, dd, $J = 6$ e 12 Hz); 2,6 (2H, m); 1,7 (3H, s) e 1,4 (3H,s). (**Espectro 23**)

1.8.9 Síntese de 4,4'-dinitro-estilbeno.

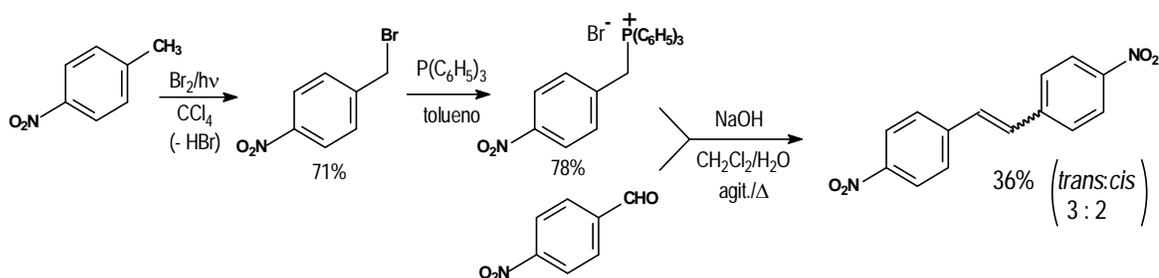


Figura 57 - Síntese do 4,4'-dinitro-estilbeno.

Em um balão de duas bocas colocou-se 25 mL de tetracloreto de carbono destilado, juntamente com 6,85 g (49 mmol) de *p*-nitro-tolueno (preparado em aulas práticas no DEQUIM-UFRRJ). Irradiou-se essa solução com lâmpada de 150 W, no visível, com lenta adição de bromo. Cada vez que a coloração castanha desaparecia uma porção a mais de bromo era adicionada: ao todo 8,12 g (51 mmol), conforme descrito na literatura (BECKER *et al*, 1997). Este composto, amarelado, (brometo de *p*-nitrobenzila) não foi purificado e seu rendimento bruto foi de 7,72 g (35,7 mmol, 71%).

Dissolveu-se 8,52 g de trifetilfosfina (32,5 mmol) em 50 mL de tolueno e adicionou-se todo o produto bruto obtido anteriormente. A solução foi aquecida em refluxo e agitada por toda a noite (14 h). O produto bruto obtido (brometo de *p*-nitrobenziltripetilfosfônio) foi lavado com éter de petróleo, e pesou 12,11 g (25,3 mmol, 78%).

Em 15 mL de diclorometano colocou-se 4,78 g do sal de fosfônio bruto e 1,51 g de *p*-nitro-benzaldeído. A solução foi aquecida até a ebulição e então adicionou-se 5 mL de água destilada seguido de 5,0 g de NaOH aq.(50%), agitando-se vigorosamente por 3 h, ocorrendo a formação de produto por transferência de fase; adicionou-se ainda mais 5 mL de CH_2Cl_2 durante a reação (**Figura 57**).

A fase orgânica foi lavada com água, em funil de separação, e depois com solução saturada de NaHSO_3 . Após seguidas tentativas de recristalização, foi feita uma separação por coluna cromatográfica, usando como eluente clorofórmio/acetona em relação de 100/0 a 0/100%. Na primeira fração obteve-se 1,12 g de *trans*-4,4'-*p*-nitro-estilbeno em forma de pó amarelo claro muito fino, insolúvel em metanol, clorofórmio, hexano, acetato de etila ou éter etílico, mas solúvel em dimetilsulfóxido e a quente em nitrobenzeno e pouco solúvel em benzeno, com rendimento final de 21,4%.

P.f.= 300-301°C (lit. 303 - WEAST, 1973)

IV: 1593, 1503, 1337, 958, 852 cm^{-1}

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,2 ppm (d, $J=9$ Hz, 4H), 7,9 ppm (d, $J=9$ Hz, 4H), 7,7 (s, 2H) ppm.

De uma segunda fração foi obtido o *cis*-4,4'-*p*-nitro-estilbeno, sólido amarelo escuro (0,74 g) solúvel em clorofórmio, com rendimento final de 14,4%; p.f.= 185-187 (lit. 186 °C - Becker, H. G. O., 1997);

1.8.10 Síntese de 4,4'-di-metóxi-estilbeno

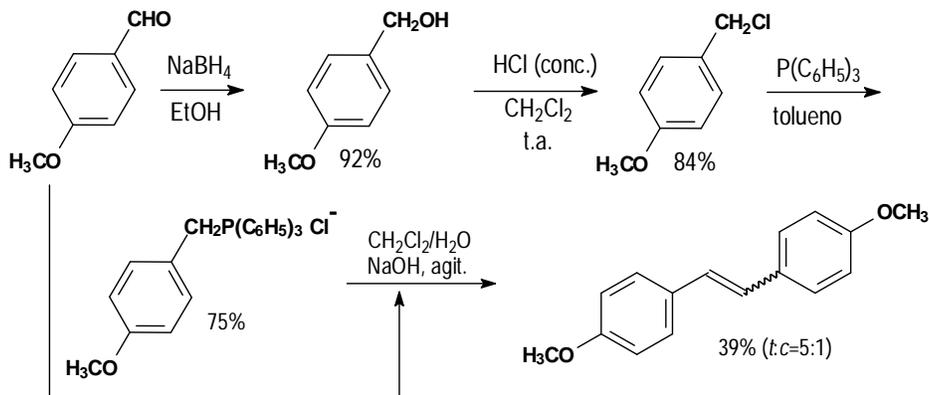


Figura 58 -Preparação de 4,4'-dimetóxi-estilbeno.

8,16 g de anisaldeído (60 mmol) previamente lavado com solução aquosa 1 N de NaHCO_3 , seguido de água destilada e extraído com CH_2Cl_2 , foram dissolvidos em 80 mL de etanol absoluto, em banho de gelo e sob agitação. Adicionou-se vagarosamente uma solução alcóolica com 2,28 g de NaBH_4 (60 mmol) de tal modo que fosse controlada a evolução de gases. A adição foi completada em 20 min. e a agitação permaneceu por mais 1,5 h. Adicionou-se, então, lentamente, 40 mL de solução saturada de cloreto de amônio e, em seguida, extraiu-se o álcool formado com diclorometano em um funil de separação. A solução foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório; o álcool *p*-metóxi-benzílico foi seco em bomba de vácuo (Figura 58). Análise apresentou as seguintes bandas de absorção IV (NaCl): 3346 (O-H), 3003 (C-H aromático), 2938 (C-H alifático), 1612, 1513 (C=C), 1248 (C-O-C), 1032 (C-O do álcool), 820 (2H adjacentes aromáticos). O rendimento foi de 92%. (LIN, 1987).

Colocamos 2 g do álcool *p*-metóxi-benzílico num balão de 50 mL, dissolvidos em 10 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se 4 mL de HCl (conc.) à temperatura ambiente. O balão foi coberto com papel alumínio para evitar a incidência de luz e a solução foi agitada durante 3 h. Em seguida foi feita a extração com adição de CH_2Cl_2 e solução 1 N de NaHCO_3 , em 5 porções de 5 mL. O produto, cloreto de *p*-metoxibenzila, líquido esverdeado, foi seco em evaporador rotatório e então guardado no freezer. Rendimento de 84%.

Análise por IV: 3017(C-H aromático), 2961, 2910, 2839 (C-H), 1611, 1513 (C=C, aromático), 1249 (C-O-C), 1217 (C-Cl), 832 cm^{-1} e RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7,35 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6,9 (d, 2H, $J=9$ Hz); 4,6 (s, 2H); 3,8 (s, 3H) ppm.

1,4 g (8,9mmol) do cloreto de *p*-metóxi-benzila foram colocados em 15 mL de tolueno com acréscimo de 2,36 g (9,1mmol) de trifetilfosfina, num balão protegido com papel de alumínio. Após 30 h de refluxo, a mistura reacional foi filtrada a vácuo e lavada com hexano a quente. Obteve-se 2,8 g de um sólido branco-neve, o cloreto de *p*-metóxi-benzil-trifenil-fosfônio, que foi analisado por IV: 3293, 3208, 3043, 2988, 2865,

1604, 1582, 1504, 1437, 1303, 1246, 1176, 1109, 1025, 844 cm^{-1} ; RMN- ^1H , em ppm (D_2O) $\delta = 7,8$ (3H, m), 7,6 (12H, m); 6,9 (2H, d); 6,7 (2H, d), 4,6 (2H, d, J 14 Hz), 3,65 (3H, s). O sinal em 4,6 ppm corresponde ao metileno benzílico, desdobrado em duplete pelo acoplamento geminal com o fósforo. Rendimento de 75%.

1,5 g do cloreto de *p*-metóxi-benzil-trifenil-fosfônio foi dissolvido em 20 mL de CH_2Cl_2 , sobre a qual verteu-se 15 mL de uma solução aquosa a 50% de NaOH e 0,5 g de anisaldeído, permanecendo em agitação por 20 h. A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório, o sólido obtido recristalizado em etanol. Foi obtida uma mistura com duas substâncias, com rendimento de 39%. Analisando essa mistura observou-se, por integração dos sinais no espectro de RMN ^1H , os diastereoisômeros do 4,4'-dimetóxi-estilbeno, numa proporção de 1:5 de *cis:trans*.

IV (KBr): 3007 (CH aromático), 2953, 2836 (CH de CH_3), 1605 (C=C), 1576, 1510 (C=C aromático), 1250, 1028 (C-O-C), 831 (aromático 1,4 dissustituído) cm^{-1} ;

RMN- ^1H , (DMSO-d_6) δ : 8,3 (4H, d, J= 9 Hz), 7,8 (2H, s), 7,7 (4H, d, J= 9 Hz), 4,56 (6H, s) ppm para *cis*; e 8,0 (4H, d, J= 9 Hz), 7,6 (4H, d, J= 9 Hz), 7,2 (2H, s), 4,5 (6H, s) para *trans*.

1.8.11 Síntese da 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX).

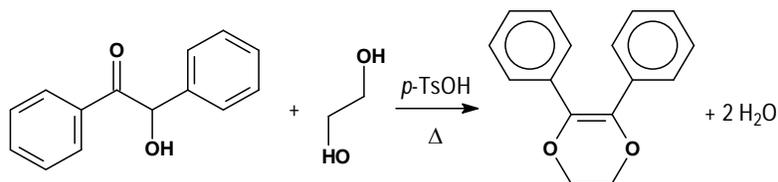


Figura 59 - Síntese do 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina.

Seguindo a literatura (SUMMERBELL e BERGER, 1959), 10,6 g (0,05mol) de benzoína e 0,2 g de ácido *p*-toluenossulfônico foram aquecidos, em refluxo, com 125 mL de etilenoglicol durante 20 h, com tubo protetor de cloreto de cálcio. A solução foi resfriada, filtrada e lavada com o próprio etileno glicol e água e posteriormente seca a vácuo (**Figura 59**). Obtiveram-se cristais levemente amarelados, que analisados por CCD demonstraram distinção do substrato e somente uma mancha. A massa bruta do produto obtido (5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina) foi de 6,82 g, ou seja, 28% (lit. 31%).

P.f. = 94-5°C.

IV: 3078, 3052 (C-H aromático), 2981, 2925, 2878 (C-H), 1634 (C=C), 1598 (C=C aromático), 1287, 1258 (C-O-C=), 759 e 693 cm^{-1} (aromático monosustituído). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,3 (m, 10H), 4,4 (s, 4H) ppm.

1.8.12 Síntese do 2,3-di-hidro-1,4-dioxina.

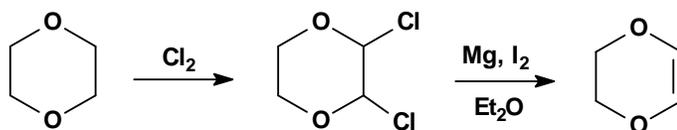


Figura 60 - Preparação da 2,3-di-hidro-1,4-dioxina.

Seguindo a metodologia de Meltzer e col. (1959) (**Figura 60**), dentro de um frasco contendo vidro sinterizado e uma saída lateral conectada na parte de baixo do

frasco, foram colocados 500 mL de dioxano, contendo cerca de 4 g de iodo. Gás cloro, previamente seco, foi borbulhado em ascensão lenta através do líquido até a boca do frasco onde se encontrava um condensador de refluxo com saída para uma solução 5% de NaOH.

Após 2 horas, foi cessado o borbulhamento de Cl₂ e a solução foi transferida para um balão de fundo redondo, no qual borbulhou-se ar atmosférico para retirar o ácido clorídrico formado. A solução foi destilada, retirando-se inicialmente o dioxano que não reagiu, e em seguida recolheu-se uma fração com 47,83 g, contendo 90% do 2,3-dicloro-1,4-dioxano, analisada por CG-EM.

Na segunda etapa, em atmosfera de nitrogênio, colocou-se num balão de três bocas, 4 g de magnésio metálico em 40 mL de éter anidro, sob banho de gelo. Adicionou-se lentamente outra solução, contendo 20 mL de éter anidro com 4,7 g de I₂, de forma a manter a temperatura baixa. Em seguida, gotejou-se 10 mL de éter anidro contendo 15g da fração obtida anteriormente. Evitando a formação de I₂, a adição é controlada pela coloração da solução que não deve passar de levemente marrom.

Após toda adição, a mistura reacional foi vertida em água com gelo, isolada a fração orgânica com funil de separação e concentrada em evaporador rotatório, resultando em cerca de 1-2 mL de mistura contendo o 2,3-di-hidro-1,4-dioxina. Esta solução foi destilada e o produto foi recolhido (0,6 mL) em temperatura próxima a 90 °C.

1.9 Síntese de diazocompostos

1.9.1 Preparação de hidrazonas de benzofenona e acetofenona

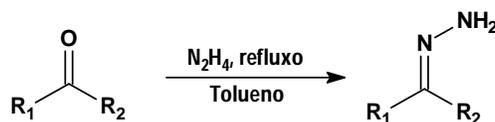


Figura 61 - Preparação das hidrazonas de benzofenona e acetofenona.

Verificamos que a metodologia apresentada por Horning (1955) apresentava rendimentos inferiores ao de Mattay e Griesbeck (1994) logo escolhemos esta (**Figura 61**). Colocou-se 2 g de cetona com 0,6 mL de ácido acético glacial em 8 mL de metanol e 2,5 mL de hidrazina (100%), em refluxo por 1,5 h. Em seguida a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, filtrada em funil de Büchner, lavada com água e seca em bomba de vácuo.

Obteve-se a hidrazona da benzofenona, com 83% de rendimento, na forma de um sólido branco com análise de IV (KBr) em cm⁻¹: 3419, 3268 e 3197 (N-H), 3054 (C-H aromático), 1612, 1560 (C=N, C=C), 1439, 1166, 914, 769, 696 (aromático).

O mesmo procedimento foi repetido para preparar a hidrazona da acetofenona com 76% de rendimento.

1.9.2 Preparação do difenildiazometano e do fenilmetildiazometano.

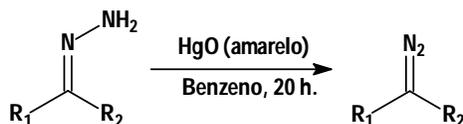


Figura 62 - Preparação de diazocompostos por oxidação de hidrazonas.

Para a obtenção do difenil- e do fenilmetildiazometano, colocou-se 1 g da hidrazona proveniente do composto carbonilado num balão contendo 15 mL de benzeno, adicionou-se 2,5 g de HgO (amarelo), cobriu-se o balão com folha de alumínio para proteção da luz, e usou-se tubo de CaCl₂. Depois de 20 h, em agitação a t.a., foi feita a filtração onde se obteve a solução benzênica do diazo-composto (**Figura 62**). As soluções eram usadas imediatamente ou então guardadas em ambiente de baixa temperatura, no máximo por três dias.

1.9.3 Preparação do diazometano.

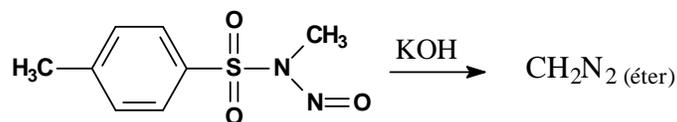


Figura 63 – Preparação do diazometano.

O diazometano foi preparado a partir da decomposição, em meio básico, da N-metil-N-nitroso-*p*-toluenosulfonamida (ou Diazald[®]) (**Figura 63**). Usando equipamento apropriado, com conexões sem juntas esmerilhadas, 2,14 de Diazald foram dissolvidos em 30 mL de éter etílico, num balão imerso em banho de gelo (**Figura 64**). Separadamente foi preparada uma solução contendo 0,4 g de hidróxido de potássio (KOH) avolumados a 10 mL com etanol, transferida para um funil de adição. O balão foi acoplado ao condensador e lentamente era adicionada a solução de KOH, mantendo a homogeneidade da solução. O balão de coleta foi imerso em gelo. Após adição da solução de KOH, o gelo foi retirado e iniciou-se aquecimento com banho-maria. Conectado a uma unha ligada ao final do condensador, há um erlenmeyer contendo éter, de forma a controlar a evolução dos gases, o mínimo possível. Quando o destilado perde a coloração, levemente amarela, cessamos a reação. O diazometano obtido em solução de éter foi usado imediatamente ou no máximo após 3 dias, sendo guardada a baixa temperatura. (Ver Figura ???, abaixo.)

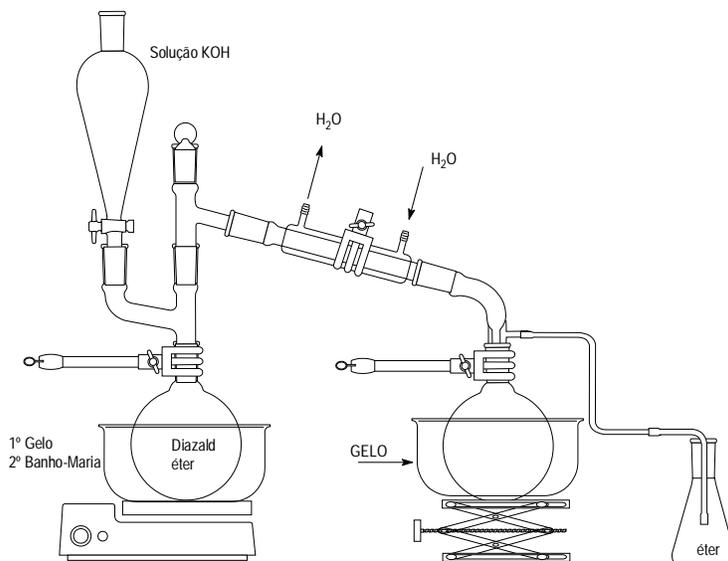


Figura 64 – Equipamento usado para a preparação do diazometano.

1.9.4 Preparação de Claycop

Num balão de 500 mL de fundo redondo (CORNÉLIS *et al*, 1988), foram misturados 30 g de montmorilonita k-10, previamente seca ao forno a 250 °C por 6 h, com 350 mL de acetona destilada e 20 g de CuNO₃. A mistura foi ao evaporador rotatório, a 50 °C, por 30 minutos. O sólido foi raspado da parede do balão e retornou ao evaporador rotatório por mais 30 minutos. O sólido foi armazenado em vidro fechado e guardado num dessecador.

1.10 Reações de β-Lapachona e Outras Quinonas.

1.10.1 Síntese do epóxido, do DBL e do ALVI.

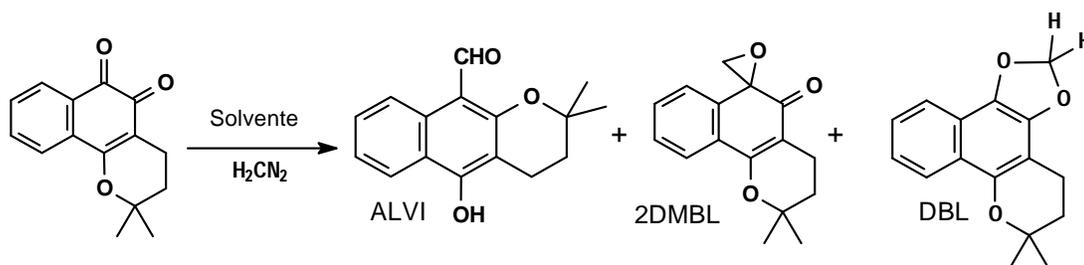


Figura 65 – Reação de β-lapachona com diazometano.

Diferentes condições foram usadas na reação entre β-lapachona e diazometano. De forma geral, a quinona foi dissolvida em 10 mL de solvente, e solução de éter contendo diazometano em excesso era adicionado (cerca de 3 a 5 mL). A mistura reacional foi analisada com/sem luz, temperaturas ambiente ou refrigerada em *frezzer* doméstico, e utilizamos como solvente diclorometano, benzeno, éter, metanol, THF e amostra sem solvente. Os resultados estão resumidos na discussão. Os produtos obtidos (Figura 65) foram DBL (dioxolano), 2DMBL (epóxido) e ALVI (aldeído), cujos dados estão apresentados abaixo.

- **Epóxido (2DMBL)** (2,2-dimetil-espiro[3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[h]cromeno-6,2'-(di-hidro-oxirana)]-5-ona)

IV em KBr (cm⁻¹) : 3510; 3284; 3071; 2977; 2934; 2857; 2276; 1936; 1844; 1715; 1650; 1611; 1570; 1493; 1454; 1392; 1343; 1311; 1282; 1240; 1218; 1162; 1114; 1042; 974; 946; 895; 829; 803; 757; 672 e 618. (**Espectro 26**).

RMN ¹H (CDCl₃, em ppm) δ: 1,4 (6H, s); 1,8 (3H, t, J= 6 Hz), 2,5 (2H, m) 3,1 (1H, d, J=8 Hz), 3,4 (1H, d, J= 8 Hz) 7,2 (1H, m), 2 X 7,4 (2 X 1H, d, J= 4 Hz) e 7,9 (1H, m). (**Espectro 27**)

RMN ¹³C (CDCl₃, em ppm) δ: 16,0; 26,1; 26,7; 61,6; 31,3; 54,6; 77,8; 109,8; 122,5; 123,5; 127,7; 129,5; 129,8; 135,9; 161,5 e 190,7. (**Espectro 28**)

CG-EM (m/z) : 256 (100%), 241 (27%), 229 (5%), 213 (3%), 200 (3%), 185 (1%), 172 (1%), 155 (1%), 144 (2%), 128 (2%), 115 (5%), 102 (1%), 89 (2%), 77 (1%), 63 (2%) e 51(2%). (**Espectro 29**)

- **DBL** (6,6-dimetil-4,5,6,11b-tetra-hidro-3aH-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)

Ponto de fusão: 84-85° (literatura).

IV em KBr (cm^{-1}) : 3049; 2973; 2925; 1725; 1657; 1612; 1570; 1452; 1416; 1371; 1329; 1280; 1238; 1162; 1118; 1975; 958; 920; 872; 832; 756. (**Espectro 34**).

CG-EM (m/z): 256 (100%), 241 (1%), 225 (1%), 212 (1%), 200 (48%), 183 (1%), 172 (5%), 157 (1%), 144 (5%), 127 (2%), 115 (8%), 104 (3%), 89 (2%), 76 (3%), 63 (2%) e 50(2%). (**Espectro 35**)

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm) δ : 1,4 (6H, s); 1,9 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,8 (2H, t, $J = 7$ Hz), 6,1 (2H, s), 7,2 (1H, dd, $J = 7$ e 1 Hz), 7,4 (1H, dd, $J = 7$ e 1 Hz), 7,7 (dd, 1H, $J = 7$ e 1 Hz) e 8,1 (1H, d, $J = 8$ Hz). (**Espectro 36**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm) δ : 17,4; 26,7; 31,8; 74,4; 101,2; 102,8; 119,0; 122,5; 124,0; 125,9; 128,6; 130,6; 134,7. (**Espectro 37**)

- **ALVI** (5-hidróxi-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[g]cromeno-10-carbaldeído)

CG-EM (m/z): 257 (M+1, 100%), 238 (1%), 223 (1%), 213 (1%), 199 (1%), 184 (1%), 169 (1%), 155 (1%), 143 (1%), 127 (1%), 115 (1%), 103 (1%), 89 (1%), 77 (1%). (**Espectro 30**)

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm) δ : 1,4 (s, 6H); 1,9 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,8 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 7,4 (ddd, 1H, $J = 7$; 6,5 e 1 Hz); 7,5 (ddd, 1H, $J = 7$; 6,5 e 2); 8,2 (m, 1H); 10,5 (s, 1H) e 14,2 (1H, s). (**Espectro 31**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm) δ : 16,2; 26,7; 31,5; 76,8; 105,6; 106,2; 118,0; 120,8; 122,9; 123,5; 128,7; 132,4; 157,8; 166,6; 190,3. (**Espectro 32**)

1.10.2 Síntese do fenilmetildioxolano (FMDBL) (2,6,6-trimetil-2-fenil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[*h*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]cromeno)

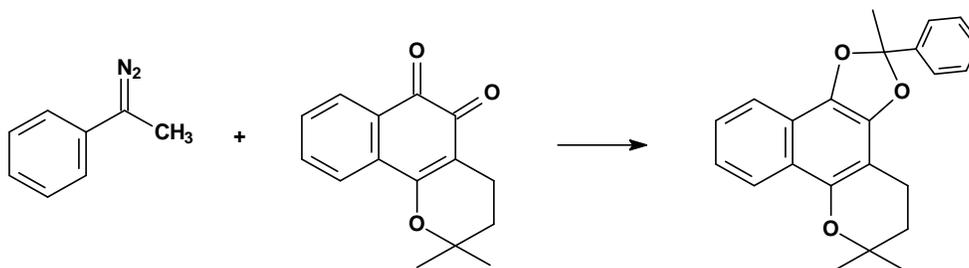


Figura 66 – Reação de β -lapachona com fenilmetildiazometano.

Adicionou-se 0,484 g de β -lapachona à solução benzênica de fenilmetildiazometano, cerca de 30 mL de benzeno, num balão de fundo redondo, seguindo a literatura (FIESER e HARTWELL, 1935), e deixou-se em agitação por 45 h (**Figura 66**). O solvente foi retirado por pressão reduzida com aquecimento, no evaporador rotatório. Adicionou-se 10 mL de metanol e o balão foi submetido a ação de ultra-som. Após filtração, foram obtidos 0,330 g de um pó branco, correspondente ao composto FMDBL. Rendimento de 51 %, a partir da β -lapachona .

Os dados obtidos foram:

Ponto de Fusão: 96-7 °C.

IV (KBr) em cm^{-1} : 3067; 2972; 2925, 2854; 1656; 1612; 1568; 1450; 1376; 1336; 1282; 1156; 1118; 1047; 1009; 945; 843; 755; 703; 639; 583; 518 e 440 (**Espectro 52**).

RMN ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,1 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,8 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,2 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 2,8 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (s, 3H) e 1,4 (s, 3H) (**Espectro 53**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 144,7; 142,0; 141,2; 132,5; 128,7; 128,2; 125,7; 125,0; 122,4; 122,1; 120,4; 119,0; 118,9; 117,2; 102,9; 74,3; 31,9; 27,1; 26,9; 26,5; 17,4 (**Espectro 56**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 346 (100%), 331 (2%), 290 (70%), 244 (12%), 227(5%), 207 (10%), 188 (32%), 159 (8%), 133 (2%), 105 (10%), 103 (27%), 91 (3%), 77 (20%) e 51 (8%) (**Espectro 58**).

1.10.3 Síntese do difenildioxolano (DFDBL) (6,6-dimetil-2,2-difenil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)

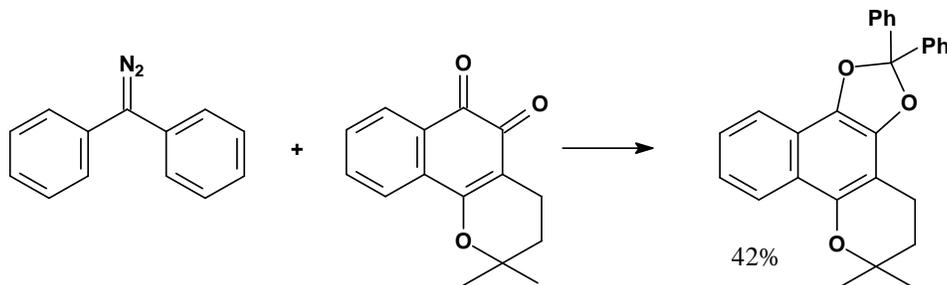


Figura 67 - Reação de β -lapachona com difenildiazometano.

0,180 g de β -lapachona foram colocados num balão contendo cerca de 15 mL de solução benzênica de difenil-diazometano, e deixou-se em agitação por 45 h (FIESER e HARTWELL, 1935). A solução foi concentrada a pressão reduzida com aquecimento, cristalizada com 5 mL de metanol com auxílio de ultra-som e, então, filtrada produzindo 0,173 g de um sólido em pó branco, correspondente ao DFDBL, cujo p.f. foi de 130-3 °C. Rendimento de 42%, a partir da β -lapachona (**Figura 67**).

Ponto de fusão: 155-7 °C.

IV (KBr) em cm^{-1} : 3058; 2971; 2928; 2846; 1660; 1568; 1491; 1447; 1161; 1119; 1052; 965; 760; 698 e 640 (**Espectro 59**).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,1 (1H, d, J=8 Hz), 8,8 (1H, d, J=8 Hz), 7,6 (4H, m), 7,4-7,3 (8H, m), 2,9 (2H, t, J= 7 Hz), 1,9 (2H, t, J= 7 Hz), 1,4 (s, 6H). (**Espectro 60**).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 17,5; 26,7; 31,8; 74,4; 102,9; 118,8; 119,2; 120,6; 122,3; 122,4; 125,7; 126,5; 128,2; 128,6; 128,9; 140,9 e 144,6 (**Espectro 61**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 408(100%), 393(4%), 352(10%), 334(8%), 227(7%), 165(30%), 105(20%), 77(10%), 51(8%). (**Espectro 62**).

1.10.4 Síntese do metildioxolano (MDBL) (2,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[*h*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]cromeno)

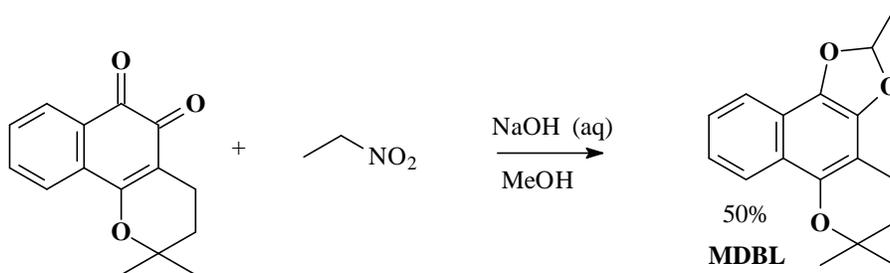


Figura 68 – Reação de β -lapachona com nitroetano, com NaOH em metanol.

Num balão, 242 mg (1 mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 10 mL de metanol. Com agitação, adicionou-se 10 mL de solução aquosa com 1% NaOH, contendo 1,5 mL de nitroetano. A solução permaneceu em agitação sobre aquecimento brando, entre 40 e 70 °C, monitorada por CCD, com eluente hexano:acetato de etila (9:1). Após 5 horas, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório a baixa temperatura e extraída repetidas vezes com CH_2Cl_2 . O produto foi purificado por coluna de gel de sílica, usando eluente hexano:acetato de etila (9:1). O produto foi isolado com 50% de rendimento, embora a partir do meio reacional por CG, tenha sido obtido 78% (**Figura 68**).

Na análise de espectrometria na região do IV encontramos os dados:

IV (KBr) em cm^{-1} : 3073; 3048 (C-H aromático); 2978; 2930 e 2898 (deformação axial C-H alifático) 1937; 1799; 1706; 1656; 1611; 1570; 1454; 1389; 1278; 1237; 1161; 1104; 1047; 939; 884; 840; 750; 677; 640. (**Espectro 38**).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,1 (d, 1H, $J = 8$); 7,7 (d, 1H, $J = 8$); 7,4 (dt, 1H, $J = 7$ e 1 Hz); 7,2 (dt, 1H, $J = 7$ e 1); 6,4 (q, 1H, $J = 5$); 2,8 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,1 (d, 3H, $J = 5$ Hz); 1,9 (t, 2H, $J = 7$ Hz) e 1,4 (s, 6H). (**Espectro 39**).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 144,3; 141,8; 133; 125,7; 122,4; 122,2; 120,4; 119,0; 109,7; 102,8; 74,3; 31,8; 29,7; 26,7; 17,4. (**Espectro 40**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 270 (100%), 255 (1%), 214 (20%), 196 (2%), 186 (2%), 172(4%), 158 (3%), 143 (2%), 129 (2%), 115 (4%); 77 (2%) (**Espectro 41**).

1.10.5 Síntese do etildioxolano (EDBL) (6,6-dimetil-2-etil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[*h*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]cromeno)

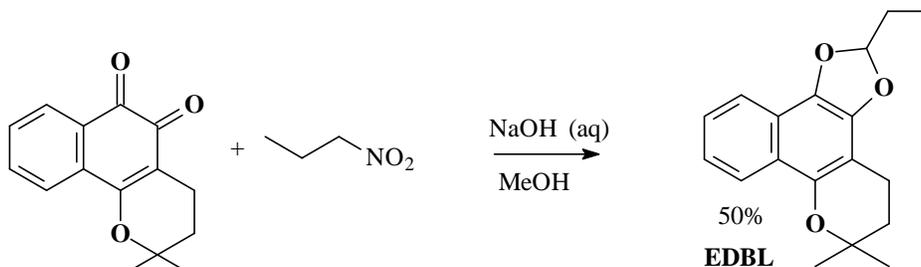


Figura 69 - Reação de β -lapachona com 1-nitropropano, com NaOH em metanol.

Dissolveu-se 400 mg (1,65 mmol) de β -lapachona em 15 mL de metanol e 1 mL de 1-nitropropano, contendo NaOH (1%). A mistura foi desaerada com nitrogênio gasoso, aquecida ao redor de 60 °C, sob agitação. Após 8 horas, o evaporador rotatório foi usado sem aquecimento para concentração, em seguida o produto foi extraído por repetidas vezes com CH_2Cl_2 . A purificação foi realizada por coluna com sílica, usando eluente hexano:acetato de etila (9:1), onde se obteve 45% de rendimento, embora a partir do meio reacional, por CG, tenha sido indicado 72% (**Figura 69**).

IV (KBr) em cm^{-1} : 3070; 2974; 2932; 2881; 1917; 1799; 1704; 1656; 1612; 1570; 1525; 1456; 1376; 1278; 1237; 1160; 1116; 1092; 1041; 1010; 951; 885; 864; 752; 685; 640; 595 (**Espectro 42**).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,1 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,7 (d, 1H, J = 6 Hz); 7,4 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,2 (m, 1H); 2,8 (t, 2H, J = 7 Hz); 2,1 (dq, 2H, J = 4 e 7,5 Hz); 1,9 (t, 2H, J = 7 Hz); 1,4 (s, 6H) e 1,1 (t, 3H, J = 7,5 Hz) (**Espectro 43**).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 144,2; 141,9; 133,1; 125,6; 122,4; 122,1; 120,3; 119,0; 118,6; 113,2; 102,7; 74,2; 31,8; 29,7; 26,6; 17,3; 7,2 (**Espectro 44**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 284 (100%), 269 (1%), 258 (1%), 243 (1%), 228 (13%), 213 (10%), 199 (5%), 185 (2%), 172 (3%), 157 (2%), 143 (2%), 115 (3%), 105 (2%), 77 (2%), 63 (1%), 50 (1%) (**Espectro 45**).

1.10.6 Síntese do dimetildioxolano (DMDBL) (2,2,6,6-tetrametil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno).

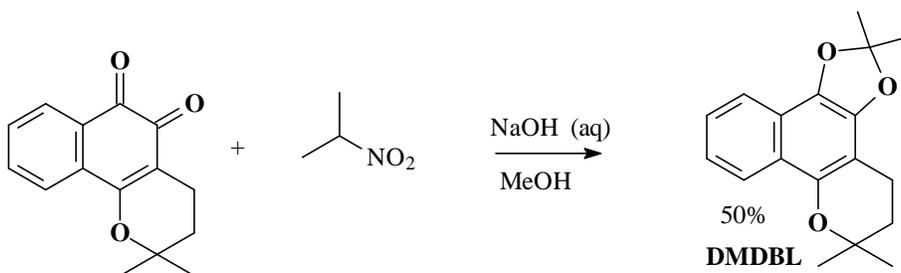


Figura 70 - Reação de β -lapachona com 2-nitropropano, com NaOH em metanol.

10 mL de solução aquosa de NaOH (1%) contendo 2 mL de 2-nitropropano foi adicionada a outra solução contendo 482 mg de β -lapachona em 10 mL de metanol. A mistura foi desaerada com nitrogênio gasoso, aquecida ao redor de 60 °C, sob agitação. Após 6 horas, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório sem aquecimento. O produto precipitou, para então ser filtrado e lavado com água gelada; rendimento de 50% (**Figura 70**).

Ponto de fusão: 99-102 °C.

IV (KBr) em cm^{-1} : 3072; 2987; 2933; 1657; 1610; 1572; 1456; 1404; 1371; 1288; 1265; 1163; 1120; 1061; 1047; 1010; 943; 822; 754; 640. (**Espectro 46**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 284 (70%), 269 (2%), 255 (2%), 244 (5%), 228 (100%), 213 (37%), 199 (10%), 185 (7%), 172 (11%), 159 (6%), 143 (4%), 115 (7%), 105 (6%), 91 (3%), 77 (6%), 55 (7%). (**Espectro 47**).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,1 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,6 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,4 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,2 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,8 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,9 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,8 (s, 6H) e 1,4 (s, 6H). (**Espectro 48**).

RMN-¹³C (CDCl₃) δ em ppm: 144,2; 141,4; 132,7; 125,8; 122,6; 122,2; 120,4; 119,2; 119,1; 118,4; 103,2; 74,5; 32,2; 27,0; 26,2 e 17,6. (**Espectro 49**).

1.10.7 Reações de β-lapachona com sais de fosfônio.

Usando a mesma metodologia da reação entre β-lapachona e nitroalcanos, substituímos estes por sais de fosfônio. Testamos 4 sais de fosfônio: cloreto de *p*-nitrobenziltrifenilfosfônio, iodeto de metiltrifenilfosfônio e brometo de butiltrifenilfosfônio e benziltrifenilfosfônio. Em um balão colocou-se 15 mL metanol com 1% de NaOH, adicionando-se 1,5 mmol do sal de fosfônio e 1 mmol de β-lapachona. A solução foi aquecida em refluxo por 1h.

Os sais de butiltrifenilfosfônio e benziltrifenilfosfônio não reagiram. Enquanto o sal de fosfônio do cloreto de *p*-nitrobenzila consome rapidamente a quinona, mas é formada uma mistura complexa de produtos que não foi possível isolar. O iodeto de metiltrifenilfosfônio forneceu um produto que foi isolado com 37% de rendimento, cujos dados espectroscópicos indicaram ser o ALVI.

1.10.8 Irradiação entre β-lapachona e indol.

Num tubo de ensaio de vidro *pyrex*® colocou-se 95 mg de indol (1,25 mmol) com 30 mg (0,125 mmol) de β-lapachona; ocorreu deliquescência e intensa coloração avermelhada, quando foram adicionados 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada com nitrogênio e irradiada com lâmpada halógena de 150 W, por um tempo total de 14 h seguido e 1 h de irradiação solar. Análise por CG/EM indicou apenas 2 sinais no cromatograma, sendo um do indol (m/z 117) e outro da β-lapachona (m/z 242).

1.10.9 Irradiação entre β-lapachona e imidazol.

Num tubo de ensaio de vidro *pyrex*® colocou-se 140 mg de imidazol (2,1 mmol) com 45 mg (0,18 mmol) de β-lapachona, dissolvidos com 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada com nitrogênio e irradiada com lâmpada halógena de 150 W, por um tempo total de 15 h seguido e 1 h de irradiação solar. Um óleo escuro foi formado, mas nenhum produto pôde ser observado por CCD.

1.10.10 Irradiação entre β-lapachona e 1,1-difeniletano.

Num tubo de ensaio de vidro neutro colocou-se 180 mg de 1,1-difeniletano (10 mol) com 30 mg (0,125 mmol) de β-lapachona, dissolvidos em 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada com nitrogênio e irradiada com lâmpada halógena de 500 W, por um tempo total de 5 dias, com vidro *pyrex*. Análise por CCD apresentaram apenas β-lapachona e a olefina usada.

1.10.11 Irradiação entre β-lapachona e 1-metil-ciclopenteno (MCP).

Num tubo de ensaio de vidro neutro colocou-se 60 mg (0,125 mmol) de β-lapachona, dissolvida com 8 mL de benzeno. A solução foi desaerada e em seguida adicionou-se 0,25 mL de MCP e novamente deaerou-se com nitrogênio. Irradiada com lâmpada halógena de 150 W, por um tempo total de 14 h seguido e 1 h de irradiação solar. Análises por CCD usando eluente hexano:AcOEt (9:1) e CG/EM indicaram que a β-lapachona não reagiu.

1.10.12 Irradiação entre β -lapachona e éter vinil-isobutílico (EVI).

Num tubo de ensaio de vidro neutro colocou-se 60 mg (0,25 mmol) de β -lapachona, dissolvida com 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada e em seguida adicionou-se 0,4 mL (3,072 mmol) de EVI e novamente deaerou-se com nitrogênio. Irradiada com lâmpada halógena de 150 W, por um tempo total de 14 h seguido e 1 h de irradiação solar. Análises por CCD usando eluente hexano:AcOEt (9:1) e CG/EM indicaram que a β -lapachona não reagiu.

1.10.13 Irradiação entre β -lapachona e éter vinil-n-butílico ou n-butóxi-eteno (EVN).

Num tubo de ensaio de vidro neutro colocou-se 60 mg (0,25 mmol) de β -lapachona, dissolvida com 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada e em seguida adicionou-se 0,4 mL (3,096 mmol) de EVN e novamente deaerou-se com nitrogênio. Irradiada com lâmpada halógena de 150 W, por um tempo total de 14 h seguido e 1 h de irradiação solar. Análises por CCD usando eluente hexano:AcOEt (9:1) e CG/EM indicaram que a β -lapachona não reagiu.

1.10.14 Dimerização do acenaftileno (AC) através de irradiação no visível na presença de β -lapachona

Num tubo de ensaio de vidro neutro colocou-se 152 mg de AC³ com 60 mg (0,25 mmol) de β -lapachona, dissolvidos com 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada com nitrogênio e irradiada com lâmpada halógena de 150 W, por um tempo total de 35 h seguido de ainda 1 h de irradiação solar. Alguns cristais foram precipitados mas a coloração típica da β -lapachona permanecia. A solução foi filtrada e lavada com acetona. Os cristais obtidos não solubilizaram em acetona, benzeno ou CH₂Cl₂. O ponto de fusão foi encontrado na literatura (SIGMAN *et al*, 1996) correspondendo ao isômero *anti* do dímero do acenaftileno.

Ponto de fusão: 303-5°C

IV – 3029; 2940; 1596; 1488; 1416; 1360; 1180; 1150; 1098; 1009; 965; 901; 854; 818; 775 FF; 540 f; 411f (**Espectro 69**).

CG/EM – 303 (5%), 152 (100%), 126 (2%), 100 (2%), 74 (2%), 62 (2%), 50 (2%) (**Espectro 70**).

1.10.15 Irradiação entre β -lapachona e éter etil-1-propenílico ou 1-etóxi-propeno (EP).

Num tubo de ensaio de vidro neutro colocou-se 180 mg (0,75 mmol) de β -lapachona, dissolvida com 10 mL de benzeno. A solução foi desaerada e em seguida adicionou-se 0,7 mL (3,096 mmol) de EP e novamente deaerou-se com nitrogênio. Irradiada com lâmpada halógena de 150 W, usando filtro de vidro pyrex, por um tempo total de 7 dias (**Figura 71**). Formou-se uma mistura de isômeros *cis* e *trans* do 11-etoxi-3,3,12-trimetil-2,3,9a,11,12,13a-hexaidro-1H-benzo[h][1,4]dioxina[2',3':5,6][1,4]dioxina[2,3-f]cromeno (11-BLEP) e *cis* e *trans* do 12-etoxi-3,3,11-trimetil-2,3,9a,11,12,13a-hexaidro-1H-benzo[h][1,4]dioxina [2',3':5,6][1,4]dioxina[2,3-f]cromeno (12-BLEP), com relação entre os isômeros *cis* e *trans* de 9:2.

³ O acenaftileno continha 20% de acenafteno.

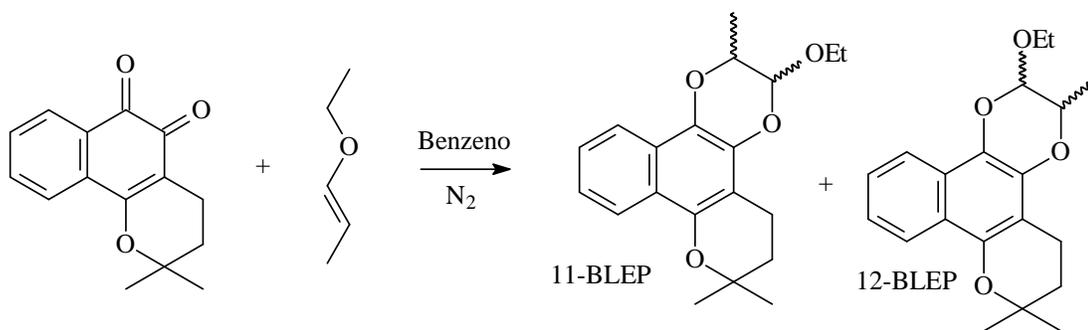


Figura 71 – Reação entre β -lapachona e 1-etóxiopropano, com formação de BLEP em 4 isômeros na proporção *cis:trans* de 9:2.

Os dados relativos aos quatro isômeros obtidos são:

IV (KBr) em cm^{-1} : 3071; 2976; 2933; 1640; 1603; 1510; 1449; 1399; 1372; 1344; 1321; 1273; 1235; 1164; 1118; 1049; 1018; 968; 890; 762 e 647 (**Espectro 77**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): apresentados na tabela abaixo (**Espectro 78**).

Tabela 3 – Fragmentações de massa de dioxinas obtidas por irradiação de β -lapachona e 2-etóxiopropano.

Isômeros m/z	Abundância			
	A	B	C	D
328	100	68	100	100
314	1			
299	3	4	1	1
283	5	3	3	4
272	5	6	20	23
257	3	2	2	
243	90	100	47	62
227	8	8	6	6
225		11	8	8
213	5	7	2	3
199	6	7	5	9
187	9	13	8	10
159	13	15	12	16
143	2	2	2	3
130	3			2
131		2	1	2
105	5	4	4	5
86	15	18	48	54
58			18	22
57	3	13	16	18

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 1,25; 1,26; 1,30; 1,34; 1,355; 1,362; 1,368; 1,374; 1,392; 1,405; 1,415; 1,428; 1,447; 1,460; 1,779; 1,782; 1,795; 1,809; 1,814; 1,828; 1,841; 2,736; 2,749; 2,760; 2,767; 2,783; 3,662; 3,665; 3,676; 3,681; 3,696; 3,851; 3,858; 3,865; 3,872; 3,878; 3,886; 4,120; 4,122; 4,133; 4,147; 4,161; 5,069; 5,071; 5,097; 5,098; 7,272; 7,276; 7,285; 7,300; 7,349; 7,364; 7,367; 7,385; 7,965; 7,981; 8,014; 8,031; 8,085; 8,104; 8,121. (**Espectro 71**)

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 15,104; 15,124; 15,671; 15,797; 16,322; 17,386; 17,454; 17,540; 26,422; 26,592; 26,700; 26,726; 26,904; 27,006; 32,288; 64,275; 64,391; 64,857; 70,606; 71,209; 73,805; 73,877; 76,982; 77,234; 77,492; 95,694; 96,527; 107,123; 107,222; 119,526; 120,079; 121,202; 121,247; 121,306; 121,564; 122,923; 123,138; 124,277; 124,540; 125,241; 125,346; 125,371; 125,924; 134,071 e 143,341. (**Espectro 72**)

1.10.16 Irradiação de β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX), formação de DXBL (3,3-dimetil-9a,13a-difenil-2,3,9a,11,12,13a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*h*][1,4]dioxino [3',2':5,6][1,4]dioxino[2,3-*f*]cromeno).

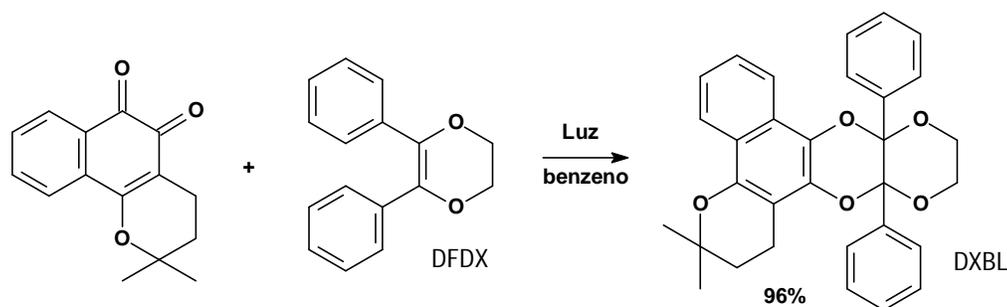


Figura 72 – Síntese de DXBL a partir de reação fotoquímica entre β -lapachona e DFDX.

0,242 g (1mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 20 mL de benzeno com 0,476 g (2 mmol) de DFDX. A solução foi desaerada com N_2 e irradiada através de um filtro de vidro neutro com uma lâmpada de Hg de iluminação pública (500 W) por 15 h, passando da coloração laranja para levemente amarela. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório; à massa sólida foi adicionado metanol e a mistura submetida a ultra-som e filtrada a vácuo. Obteve-se um sólido branco, rendimento de 69% correspondente ao DXBL (3,3-dimetil-9a,13a-difenil-2,3,9a,11,12,13a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*h*][1,4]dioxino[3',2':5,6][1,4]dioxino[2,3-*f*]cromeno).

A reação foi repetida com 1,5 mmol da quinona e 2 mmol de DFDX em balão de vidro *pyrex*® desareado com N_2 , e então irradiado com luz solar, por 10 h, obtendo-se 96% de rendimento do DXBL (**Figuras 72 e 73**).

Análises para caracterização deste composto são:

Ponto de fusão = 209-11°C

IV (KBr) em cm^{-1} : 3065; 2973; 2936; 1646; 1586; 1495; 1450; 1413; 1389; 1326; 1265, 1240; 1181; 1160; 1105; 1069; 1042; 1018; 953, 914; 854; 765; 726 (**Espectro 63**).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,2 (1H, m); 8,1 (1H, m); 7,8-7,7 (4H, m); 7,4 (1H, dt, $J = 7$ e 1 Hz); 7,3 (1H, dt, $J = 6$ e 1 Hz); 7,2 (6H, m); 4,3-4,1 (2H, m); 4,0-3,9 (2H, m); 3,0-2,8 (2H, m), 1,9 (2H, $J = 6$ e 1 Hz); 1,4 (3H, s) e 1,4 (3H, s) (**Espectro 64**).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 17,4; 26,6; 26,8; 32,1; 61,4; 61,8; 74,0; 94,4; 95,1; 106,6; 119,8; 121,5; 123,3; 124,0, 125,6; 127,3; 127,7; 128,5; 134,5, 137,5; 137,8 e 144,1 (**Espectro 65**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 480 (<1%), 238 (11%), 214 (1%), 199 (1%), 181 (1%), 159 (1%), 130 (1%), 105 (100%), 77 (17%) e 51 (2%) (**Espectro 66**).

Difração de Raio-X: (ver em anexo, para dados de ângulos e comprimentos de ligação Tabelas 1 e 2).

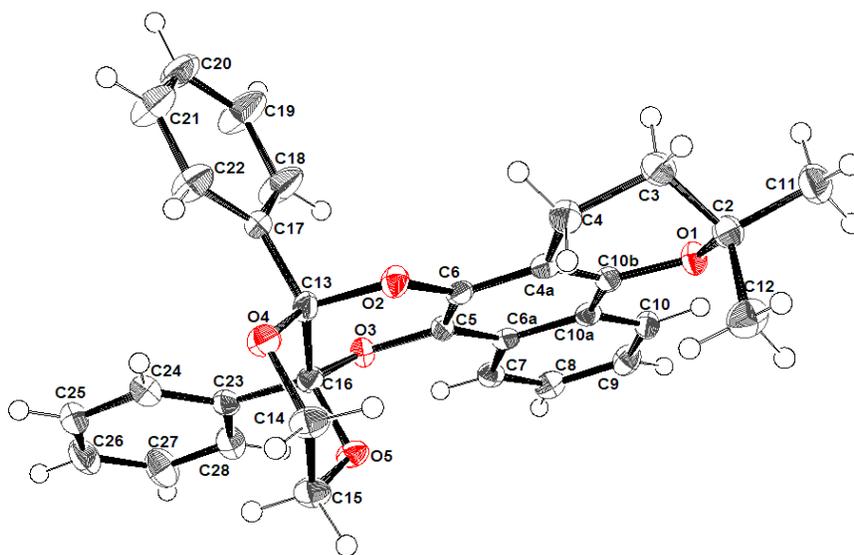


Figura 73 – Representação ORTEP (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*) do DXBL.

1.10.17 Irradiação de β -lapachona com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina

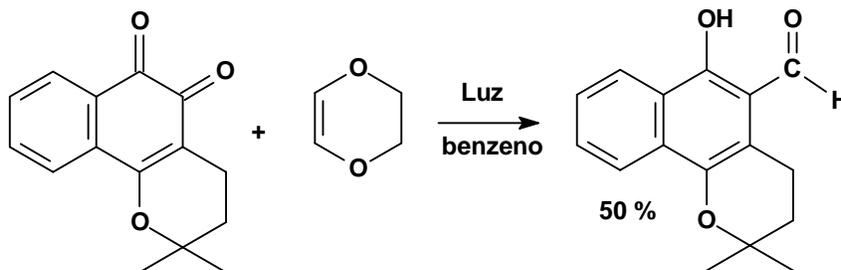


Figura 74 – Preparação do BLDO (10-hidroxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetraidrofenantreno-9-carbaldeído) pela irradiação de β -lapachona com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina.

Num tubo de ensaio, 30 mg de β -lapachona foram dissolvidos em 10 mL de benzeno, desaerado com N_2 , adicionado 0,5 mL de 2,3-di-hidro-1,4-dioxina, e novamente deaerado com N_2 . Uma lâmpada halógena de 500 W foi usada para irradiar a solução por três dias, usando filtro de vidro.

Em seguida, a solução foi concentrada em evaporador rotatório e analisada por CCD. Utilizou-se cromatografia preparativa para isolar uma faixa amarela extraída com diclorometano, filtrada e seca em evaporador rotatório, sem aquecimento.

Isolou-se 16 mg de um sólido amarelo, que após análise físicas indicou ser um aldeído, com 50 % de rendimento (**Figura 74**), o 10-hidroxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetraidrofenantreno-9-carbaldeído (BLDO). Os dados de análise são:

CG-EM em m/z (abundância relativa): 256 (100%), 238(12%), 223 (62%), 213 (13%), 200 (38%), 185 (3%), 172 (50%), 157 (3%), 144(6%), 128 (8%), 115 (30%), 105 (18%), 77 (10%) (**Espectro 82**).

IV (KBr) em cm^{-1} : 3423; 3076; 2974; 2929; 1628; 1597; 1576; 1498; 1446; 1383; 1369; 1329; 1304; 1236; 1169; 1126; 1041; 1026; 997 e 766 (**Espectro 83**).

RMN ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 13,4 (1H, s); 10,2 (1H, s); 8,4 (1H, d, $J = 8,16$ Hz); 8,1 (1H, d, $J = 8$ Hz); 7,6 (1H, t, $J = 8$ Hz); 7,5 (1H, m); 3,0 (2H, t, $J = 7$ Hz); 1,9 (2H, t, $J = 7$ Hz) e 1,4 (6H, s) (**Espectro 84**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 194,1; 158,2; 140,7, 130,4; 125,9; 124,2; 121,8; 116,4; 114,4; 110,3; 73,6; 32,4; 26,4 e 19,2 (**Espectro 85**).

1.10.18 Irradiação de nor- β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX)

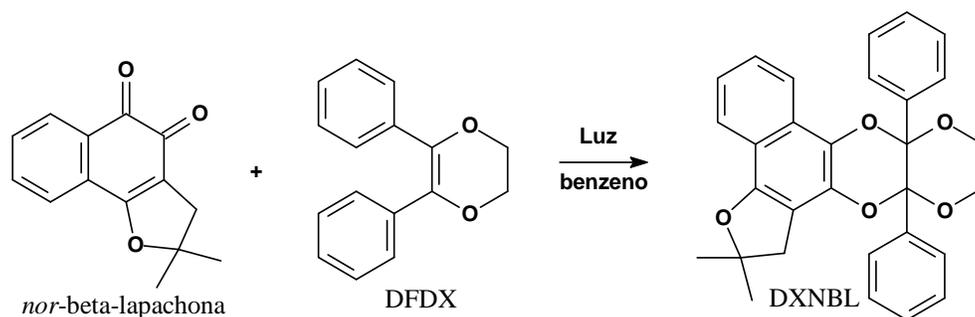


Figura 75 – Síntese do DXNBL, pela reação fotoquímica de nor- β -lapachona e DFDX.

Para a preparação de DXNBL (2,2-dimetil-8a,12a-difenil-1,2,8a,10,11,12a-hexahidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]furo[3',2':3,4]nafto[1,2-*e*][1,4]dioxina), colocamos 1 mmol (228 mg) de nor- β -lapachona dissolvido em 15 mL de benzeno e se adicionou 2,5 mmols de DFDX. A solução foi desaerada por 10 minutos com N_2 (g). Uma lâmpada halógena de 150 W foi usada para irradiar a solução por três dias, usando filtro de vidro contendo água.

Em seguida, a solução foi refrigerada em congelador e após a formação de cristais foi feita uma filtração e o material sólido encaminhado para análise de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C (**Figura 75**). Rendimento de 60%. Os dados obtidos foram:

Ponto de fusão: 93-5 °C.

RMN ^1H (CDCl_3), δ em ppm: 8,2 (1H, d, $J = 9$ Hz); 7,9 (1H, d, $J = 9$ Hz); 7,8 (2H, m); 7,8-7,7 (2H, m); 7,5 (1H, t, $J = 7,0$ Hz); 7,4 (1H, t, $J = 7$ Hz); 7,3-7,2 (6H, m); 4,4 (1H, m); 4,2 (1H, m); 4,0 (2H, m); 3,3 (1H, d, $J = 15$ Hz); 3,2 (1H, d, $J = 15$ Hz); 1,65 (3H, s) e 1,6 (3H, s) (**Espectro 79**).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ em ppm: 149,9; 137,9; 137,2; 135,2; 134,6; 134,3; 128,9; 128,6; 128,5; 127,8; 127,6; 127,4; 127,1; 126,4; 125,5; 124,9; 123,3; 121,6; 120,5; 116,5; 109,7; 95,2; 94,6; 87,9; 61,9; 61,2; 41,1; 28,7; 28,6 (**Espectro 80**).

1.11 Fenazinas

1.11.1 Síntese das quinoxalinas de β -lapachona com 1,2-diaminopropano: 2,7,7-trimetil- e 3,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5*H*-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]quinoxalinas (DPBLQ)

968 mg (4 mmol) de β -lapachona foram dissolvidas em 30 mL de etanol. Adicionou-se 2 mL de 1,2-diaminopropano, sob agitação magnética e t.a.. Após 12 h, o etanol foi evaporado e o sólido obtido foi purificado em coluna de sílica gel 60, usando hexano:acetato de etila (9:1). As frações obtidas continham, após análise por IV, CG-EM e RMN, 2 produtos isômeros (2,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5*H*-benzo[*f*]pirano[2,3-

h]quinoxalina e 3,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5*H*-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]quinoxalina) (Figura 76).

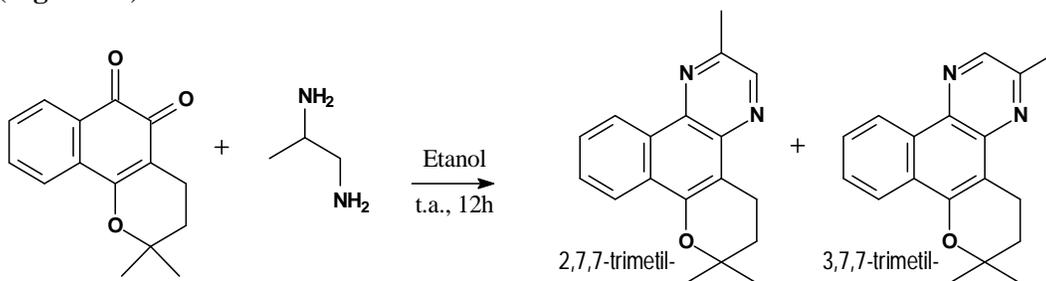


Figura 76 – Quinoxalinas (2,7,7-trimetil- e 3,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5*H*-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]quinoxalina) obtidas pela reação de β -lapachona com 1,2-diaminopropano.

Por RMN ^1H , foi possível observar a proporção de 7:1 para estes isômeros isolados, com 77% de rendimento na soma de ambos compostos, destacamos os dados condizentes para o produto majoritário esperado. Os dados físicos observados foram:

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): isômero majoritário 9,1 (m, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,3 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 3,2 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$); 2,8 (s, 3H); 2,0 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$); 1,5 (s, 6H) (**Espectro 88**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 18,5; 22,6; 27,0; 32,7; 75,8; 110,2; 122,0; 124,0; 127,3; 127,8; 128,2; 130,6; 135,6; 140,4; 142,7; 150,8; 152,6 (**Espectro 89**).

CG-EM (m/z), por EI: 278 (100%), 264(10%), 250 (8%), 236 (75%), 207 (2,5%), 195 (10%), 181 (2%), 166 (5%), 153 (4%), 139 (4%), 127 (8%), 113 (3%), 88 (2%), 75 (3%), 62 (2%) e 50 (3%) (**Espectro 90**).

1.11.2 Síntese da quinoxalina de β -lapachona com 1,2-diaminocicloexano: 3,3-dimetil-2,3,10,11,12,13-hexa-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3*c*]fenazina (BLDC)

Num balão de 50 mL foi dissolvido 1 mL (cerca de 8 mmols) de 1,2-diaminocicloexano em 10 mL de metanol. Preparou-se outra solução contendo 20 mL de metanol contendo 300 mg (1,25 mmol) de β -lapachona. Ambas soluções foram adicionadas a um outro balão de 50 mL, sob agitação magnética a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, com eluente hexano:acetato de etila (9:1). Após 10 h, a solução foi concentrada em evaporador rotatório, tendo sido usada cromatografia em coluna com sílica gel 60 e o mesmo eluente da CCD para isolamento e purificação do produto. Após evaporação, obtivemos 375 mg de produto com alto grau de pureza, por CG-EM, correspondente a 95% de rendimento (**Figura 77**).

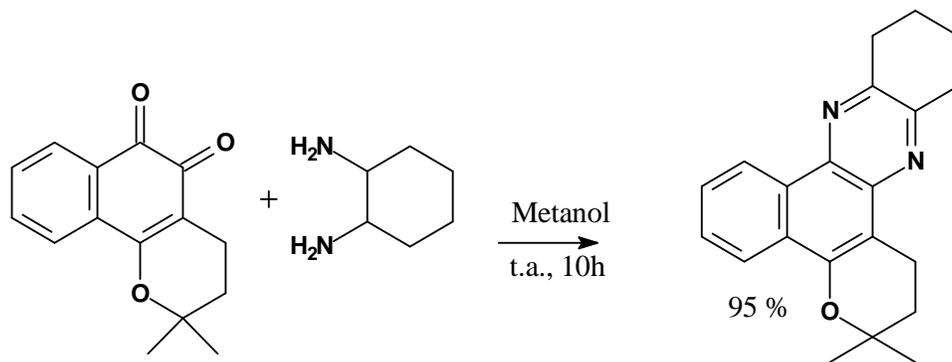


Figura 77 – Quinoxalina BLDC (3,3-dimetil-2,3,10,11,12,13-hexa-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina) obtida da reação de β -lapachona com 1,2-diaminocicloexano.

Os dados físicos de análise foram:

IV (cm^{-1}): 3065; 2974; 2940; 2861; 1621; 1596; 1510; 1450; 1413; 1366; 1334; 1302; 1260; 1234; 1196; 1158; 1118; 1050; 1016, 981; 925; 873; 838; 770; 744; 650 (**Espectro 91**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): 1,5 (s, 6H); 2,0 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,0 (m, 4H); 3,2 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,2-3,1 (m, 4H); 7,7 (m, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,3 (m, 1H) e 9,1 (m, 1H) (**Espectro 92**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 18,3; 23,1; 26,7; 32,5; 32,6; 33,0; 75,2; 109,8; 121,6; 123,8; 126,8; 127,8; 130,2; 135,4; 141,0; 148,4; 149,5; 152,0 (**Espectro 93**).

CG-EM (m/z), por ES+ : 319 (M+1, 100%), 192 (3%), 170 (8%), 160 (14%), 156 (13%), 128 (12%), 101 (6%) (**Espectro 96**).

1.11.3 Síntese das fenazinas de β -lapachona com 3,4-diaminotolueno: 3,3,11,-trimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (BLDT).

Em 50 mL de etanol P.A. foram dissolvidos 448 mg (2 mmol) de β -lapachona e 365 mg (3 mmol) de 3,4-diamino-tolueno. A mistura reacional foi refluxada sob agitação num balão de 100 mL por 3,5 h, sendo então resfriada e filtrada à vácuo, lavando com etanol gelado. Análise por CCD, usando eluente hexano:acetato de etila 20% indicaram que o sólido obtido estava puro, mas a solução ainda continha produto, concluindo-se que o produto é parcialmente solúvel em etanol. A solução foi concentrada e purificada por coluna usando sílica gel e o mesmo eluente de análise, isolando 252 mg que ao todo resultaram em 688 mg (97% de rendimento) (**Figura 78**).

As estruturas e nomes sistemáticos dos dois produtos possíveis são:

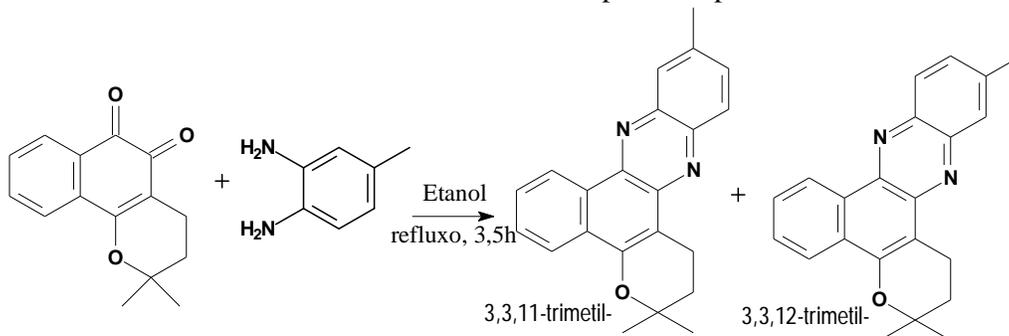


Figura 78 – Fenazinas BLDT (3,3,11,-trimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina e 3,3,12,-trimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina).

Acreditamos que o produto formado é o 3,3,11- trimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a] pirano[2,3-c]fenazina, como mostrado na discussão. Os dados de análise são:

IV (cm^{-1}): 3448; 3064; 2976; 1626; 1598; 1528; 1482; 1413; 1346; 1261; 1235; 1210; 1158; 1119; 1053; 1014; 962; 884; 826; 804; 768; 718; 654; 584; 550 (**Espectro 97**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): 2 x 1,5 (s, 3H); 2,0 (t, 2H, $J = 6$ Hz); 2,6 (s, 3H); 3,3 (t, 2H, $J = 6$ Hz); 7,6 (dt, 1H, $J = 9$ e 2 Hz); 7,7 (m, 1H); 8,0 (m, 1H); 8,1 (d, 1H, $J = 9$); 8,3 (m, 1H); 9,3 (dd, 1H, $J = 2$ e 9 Hz) (**Espectro 98**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 18,2; 21,8; 26,7; 32,4; 75,8; 109,5; 122,0; 124,7; 124,9; 127,4; 128,0; 128,1; 129,1; 129,2; 130,5; 131,9; 138,2; 139,8; 140,9; 141,0; 151,0 (**Espectro 99**)

CG-EM (m/z) : 328 (100%), 314 (35%), 299 (10%), 285 (70%), 274 (40%), 258 (8%), 243 (20%), 229 (7%), 217 (5%), 191 (3%), 165(3%), 128 (5%), 113 (4%), 102 (6%), 89 (18%), 77 (8%), 63 (13%) e 50 (11%) (**Espectro 101**).

1.11.4 Síntese das fenazinas da reação de β -lapachona com 3,4-diaminobenzofenona: 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazin-11-il-fenilmetanona e 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazin-12-il-fenilmetanona (BLDB)

Num balão de 100 mL colocou-se 484 mg (2 mmol) de β -lapachona, foram acrescentados 60 mL de etanol P.A. e 600 mg de cloridrato de 3,4-diaminobenzofenona. A mistura, em refluxo com agitação magnética, foi acompanhada por CCD até o desaparecimento da mancha de β -lapachona. Após 1,5 h a mistura foi resfriada, filtrada em Büchner e lavada com etanol gelado. Obteve-se 692 mg (89 % de rendimento) de um pó amarelo intenso que a análise por RMN ^1H indicou ser uma mistura de dois isômeros. (**Figura 79**).

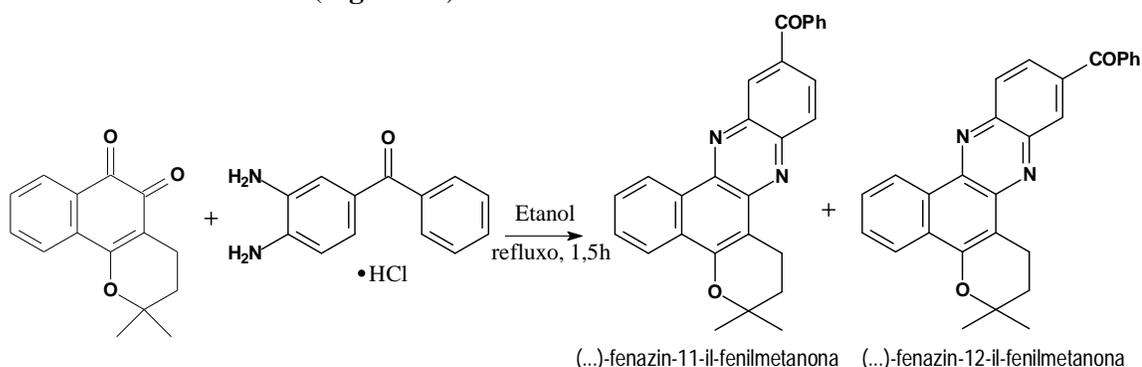


Figura 79 – Fenazina BLDB (3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazin-11-il-fenilmetanona e 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazin-12-il-fenilmetanona).

Rf = 0,41 e Rf = 0,34 (hexano:acetato de etila; 9:1)

IV (cm^{-1}) 3060; 2971; 2931; 2854; 1655; 1592; 1526; 1488; 1454; 1414; 1348; 1318; 1262; 1208; 1158; 1118; 1053; 1016; 969; 896; 842; 772 e 705 (**Espectro 102**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm) para 11-benzoila 1,54 (s, 6H); 2,08 (t, 2H, J=6,4 Hz); 3,28 (t, 2H, J=6,4 Hz); 7,54-7,68 (m, 3 x 1H); 7,76 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 2 x 7,96 (m, 1H); 8,23 (dd, 1H, J=8,9 e 1,9 Hz); 8,31 (m, 1H); 8,40 (dd, 1H, J=8,9 e 0,59 Hz); 8,57 (dd, 1H, J=1,9 e 0,59 Hz); 9,27 (m, 1H) e para 12-benzoila: 1,52 (s, 6H); 2,05 (t, 2H, J=6,7 Hz); 3,34 (t, 2H, J=6,7 Hz); 7,54-7,68 (m, 3 x 1H); 7,76 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 2 x 7,93 (m, 1H); 2 x 8,30-8,35 (m, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,67 (m, 1H); 9,36 (m, 1H) (**Espectro 103**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm) para 11-benzoila e 12-benzoila os sinais são coincidentes em: 18,14; 2 x 26,75; 32,27; 76,48; 109,63; 122,25; 125,07; 125,40; 127,55; 2 x 128,43; 129,13; 129,92; 2 x 130,10; 132,31; 132,53; 133,47; 136,10; 137,62; 138,74; 141,02; 141,38; 145,75; 152,97; 196,06 (**Espectro 105**).

ES(positivo): 441 (M+23), 420 (M+2) e 419 (M+1) (**Espectro 106**).

1.11.5 Síntese das fenazinas BLACD pela reação de β -lapachona com ácido 3,4-diaminobenzóico, (ácidos 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina-11-carboxílico e 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina 12-carboxílico).

968 mg de β -lapachona (4 mmols) foram dissolvidas em 20 mL de etanol e então adicionou-se 1000 mg (5,56 mmols) de ácido 3,4 diaminobenzóico. A solução permaneceu em refluxo por 1,5 h, formando um sólido amarelo. A solução foi resfriada, filtrada e lavada com etanol gelado, ao redor de 10 °C. Cromatografia em camada delgada não apresentou presença da quinona ou de diamina, obtendo-se 1232 mg, cerca 86% de rendimento considerando o extrato bruto. O sólido possui baixa solubilidade em etanol, diclorometano e éter etílico. Tentativas de recrystalizar de água foram frustradas devido a pequena granulação do pó, repetidas vezes. O fino sólido obtido foi analisado por RMN ¹H indicando haver 2 produtos isômeros (**Figura 80**).

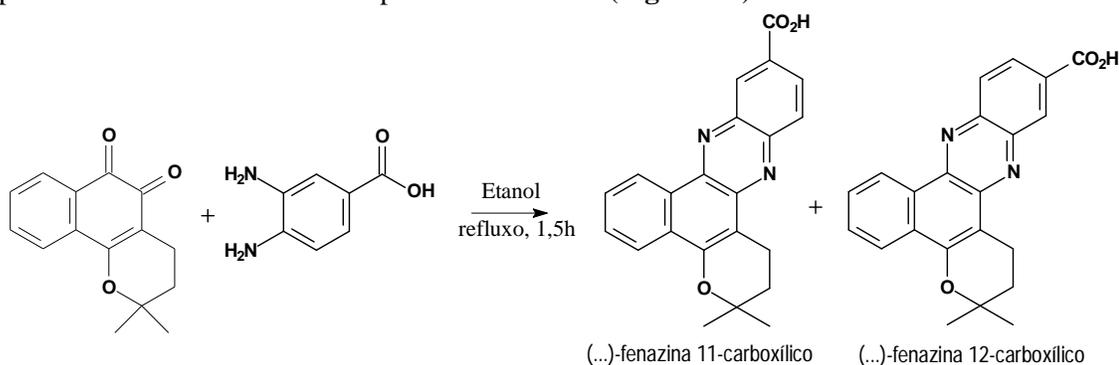


Figura 80 – Fenazinas BLACD (ácidos 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina-11-carboxílico e 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina 12-carboxílico).

ES(negativo): 359 (M+1), 358 (M) e 357 (M-1) (**Espectro 124**).

RMN ¹H (CD₃OD, em ppm) para o 11-carbóxi: 2 x 1,53 (s, 3H); 3,26 (m, 2H); 2,08 (t, 2H, J=6,8 Hz); 2 x 7,76 (m, 1H); 8,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 8,25 (m, 1H); 8,34 (dd, 1H, J=1,8 e 8,8 Hz); 8,85 (d, 1H, J=1,8 Hz); 9,25 (m, 1H) e para o 12-carbóxi: 2 x 1,53 (s, 3H); 3,26 (m, 2H); 2,08 (t, 2H, J=6,8 Hz); 2 x 7,76 (m, 1H); 8,15 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 8,25 (m, 1H); 8,39 (dd, 1H, J=1,8 e 8,8 Hz); 8,78 (d, 1H, J=1,8 Hz); 9,28 (m, 1H) (**Espectro 125**).

RMN ¹H (DMSO-d₆, em ppm) para o 11-carbóxi: 2 x 1,49 (s, 3H); 2,08 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2 x 7,86-7,82 (m, 1H); 8,14 (d, 1H, J = 8,52 Hz); 8,23 (m, 1H); 8,35 (dd, 1H, J=1,58 e 8,52 Hz); 8,60 (d, 1H, J= 5,99 Hz); 9,21-9,25 (m, 1H) e para o 12-carbóxi: 2 x 1,49 (s, 3H); 2,04 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2 x 7,86-7,82 (m, 1H); 8,16 (d, 1H, J = 8,52 Hz); 8,22 (m, 1H); 8,39 (dd, 1H, J=1,58 e 8,51 Hz); 8,68 (d, 1H, J= 6,31 Hz); 9,21-9,25 (m, 1H) (**Espectro 127**).

DEPT Q (DMSO-d₆, em ppm): para o 11-carbóxi: 17,93; 26,47; 31,64; 76,15; 121,89; 124,62; 126,73; 128,02; 128,24; 129,84; 129,92; 131,83; 141,94; 142,59; 143,76; 150,71; 168,38 e para o 12-carbóxi: 17,98; 26,47; 31,64; 76,18; 121,89; 124,62; 127,41; 127,95; 128,94; 129,84; 129,89; 130,43; 141,94; 142,59; 143,74; 150,52; 168,36 (**Espectro 129**).

1.11.6 Síntese da fenazina FENO2 (3,3-dimetil-11-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina e 3,3-dimetil-11-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina) pela reação entre β -lapachona com 3,4-diaminonitrobenzeno.

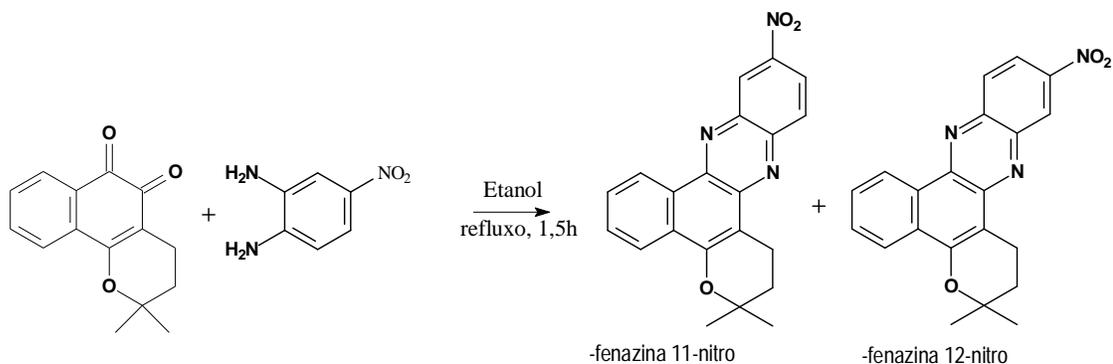


Figura 81 – Reação entre β -lapachona e 3,4-diaminonitrobenzeno.

484 mg (2 mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 50 mL de etanol e se adicionou 459 mg (3 mmol) de 3,4-diaminonitrobenzeno. A solução foi refluxada por 2 horas. Em seguida, o solvente foi retirado num evaporador rotatório e o sólido obtido submetido a cromatografia em coluna com gel de sílica 60. Usou-se uma solução de hexano:AcOEt: CH_2Cl_2 (85:10:5). Foi obtido mistura com os 2 isômeros (**Figura 81**), submetida a análise por CG-EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C . Outra cromatografia com hexano:acetato de etila (47:3) permitiu isolar a fenazina menos polar em pequena quantidade, porém suficiente para o experimento de RMN ^1H .

Rf=0,78 e Rf=0,73 (hexano:acetato de etila; 9:1)

CG-EM, para ambos isômeros: 359 (45%), 344 (8%), 342 (12%), 330 (7%), 316 (100%), 270 (13%). (**Espectro 113**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): para o menos polar (provável 12-nitro): 1,54 (s, 6H), 2,08 (t, 2H, J= 6,62 Hz), 3,30 (t, 2H, J= 6,62 Hz), 7,79 (t, 1H, J= 7,88 Hz), 7,83 (t, 1H, J= 7,88 Hz), 8,32 (d, 1H, J= 7,88 Hz), 8,39 (d, 1H, J= 9,14 Hz), 8,48 (dd, 1H, J=2,21 Hz e 9,14 Hz), 9,13 (d, 1H, J= 2,21 Hz) e 9,32 (d, 1H, J= 9,14 Hz). Da mistura de compostos temos para o 11-nitro: 1,54 (s, 6H); 2,07 (t, 2H, J=6,62 Hz); 3,24-3,26 (m, 2H); 7,75-7,79 (m, 2x 1H); 8,20-8,30 (m, 2x 1H); 8,46 (dd, 1H, J=2,52 Hz e 9,14 Hz); 9,10 (d, 1H, J= 2,21 Hz) e 9,20-9,23 (m, 1H); para o 12-nitro: 1,54 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 3,24-3,26 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 2x 1H), 8,20-8,30 (m, 2x 1H), 8,40 (dd, 1H, J=2,52 Hz e 9,46 Hz), 9,02 (d, 1H, J= 2,21 Hz) e 9,20-9,23 (m, 1H) (**Espectro 114**).

DEPT Q (CDCl_3 , em ppm): 17,95 (17,92); 26,72; (29,62); 32,05 (32,08); 76,66 (76,93); 109,06 (109,24); (120,64); 122,29; 124,93; 125,18; 125,48; 125,96; 128,01; 128,27; 129,17; 129,56; 129,59; 129,67; 130,41; 130,63; 130,67; 137,70; 140,47; 141,54; 141,68; 141,82; 144,18; 145,69; 145,82; 145,97; 147,06; 152,92 e (154,06) (**Espectro 117**).

1.11.7 Síntese da fenazina de β -lapachona com 2,3-diamino-5-bromo-piridina: 11-bromo- e 12-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[f]pirano[2,3-h]pirido[3,2-b]quinoxalina (BLDBP).

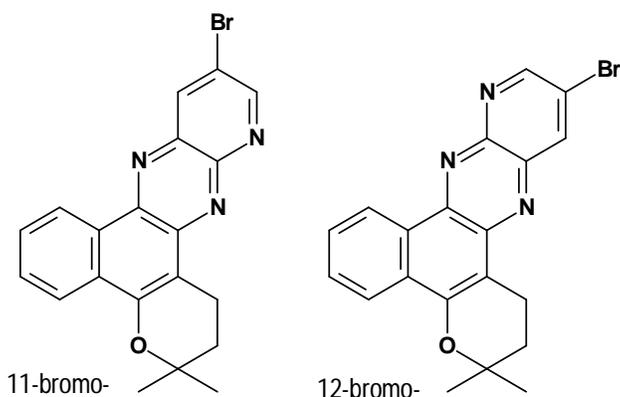


Figura 82 – Fenazinas BLDBP (11-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[f]pirano[2,3-h]pirido[2,3-b]quinoxalina e 12-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-benzo[f]pirano[2,3-h]pirido[3,2-b]quinoxalina).

242 mg (1 mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 30 mL de etanol e acrescentou-se 376 mg (2 mmol) de DBP, levando a mistura reacional a refluxo por 3 horas. Em seguida a solução foi filtrada, em funil de Büchner; o sólido obtido contém dois isômeros e parte da β -lapachona não reagiu, quando analisada por CCD, tendo como eluente hexano:acetato de etila (9:1). O produto menos polar ($R_f = 0,25$) pode ser isolado da mistura, entretanto o mais polar ($R_f = 0,11$) estava sempre misturado ao primeiro, em cromatografia em placa preparativa.

Um método alternativo foi realizado repetindo a reação em micro-ondas, suportando os reagentes em alumina. As mesmas quantidades de quinona e diamina foram dissolvidas em 20 mL DCM misturada com 2 g de alumina neutra. Usou-se evaporador rotatório para retirar o DCM e a mistura foi levada a irradiação por micro-ondas doméstico, em potência de 80%, por três minutos. Em seguida, adicionou-se 30 mL de DCM, levando ao ultrassom, por 5 min. O sólido foi filtrado e obtivemos a mistura dos dois isômeros com 40% de rendimento (**Figura 82**). Tentativa de separação com alumina não foi satisfatória.

$R_f = 0,25$ e $R_f = 0,11$ (hexano:acetato de etila; 9:1)

Os dados de análise são:

IV (cm^{-1}): 3072; 2968; 2931; 1682; 1637; 1578; 1491; 1456; 1313; 1263; 1207; 1157; 1057; 931; 883; 808; 781 e 771 (**Espectro 107**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): Menos polar: 2 x 1,5 (s, 3H); 2,0 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,2 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2 x 7,8 (m, 1H); 8,3 (m, 1H); 8,7 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 9,14 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 9,4 (m, 1H) (**Espectro 108**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm), menos polar: 18,0; 26,7; 32,1; 76,6; 109,1; 120,2; 122,2; 126,0; 128,1; 129,5; 129,8; 130,5; 137,7; 138,6; 142,3; 145,7; 146,3; 153,4 (**Espectro 109**)

ES(positivo): 394 ($M+1$, isótopo ^{79}Br) e 396 ($M+1$, isótopo ^{81}Br) (**Espectro 112**).

1.11.8 Reação de β -lapachona com NaBH_4 e brometo de benzila, formação de 6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetra-hidro-5H-benzo[h] cromen-5-ona (BALE).

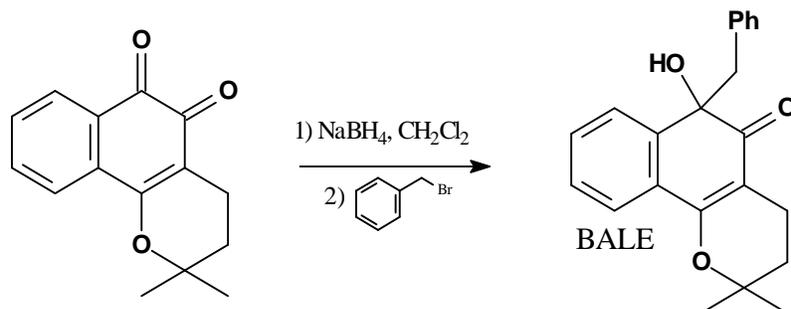


Figura 83 – Síntese de BALE (6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetra-hidro-5H-benzo[h] cromen-5-ona) pela reação de β -lapachona com NaBH_4 e brometo de benzila.

Um balão de três bocas contendo 40 mL de DCM e 170 mg (5 mmol) de NaBH_4 em suspensão, deaerado continuamente com nitrogênio. Através de uma seringa, adicionamos lentamente 15 mL de DCM com 482 mg (2 mmol) de β -lapachona. Após a total adição da quinona, se retirou a deaeração contínua. A solução passou lentamente de laranja para vermelha, então para verde escuro e após 7 horas adquiriu uma coloração branca leitosa. Adicionamos 2 mL de brometo de benzila e deixamos sob agitação magnética durante a noite. O DCM foi retirado em evaporador rotatório, e a amostra submetida a uma cromatografia de coluna com gel de sílica 60, tendo eluente de hexano:acetato de etila 9:1.

O produto isolado apresentou rendimento de 48%, e substituindo o NaBH_4 por LiAlH_4 não houve alteração significativa no rendimento (**Figura 83**). Análises indicaram que o produto era um álcool que apresentou os seguintes dados:

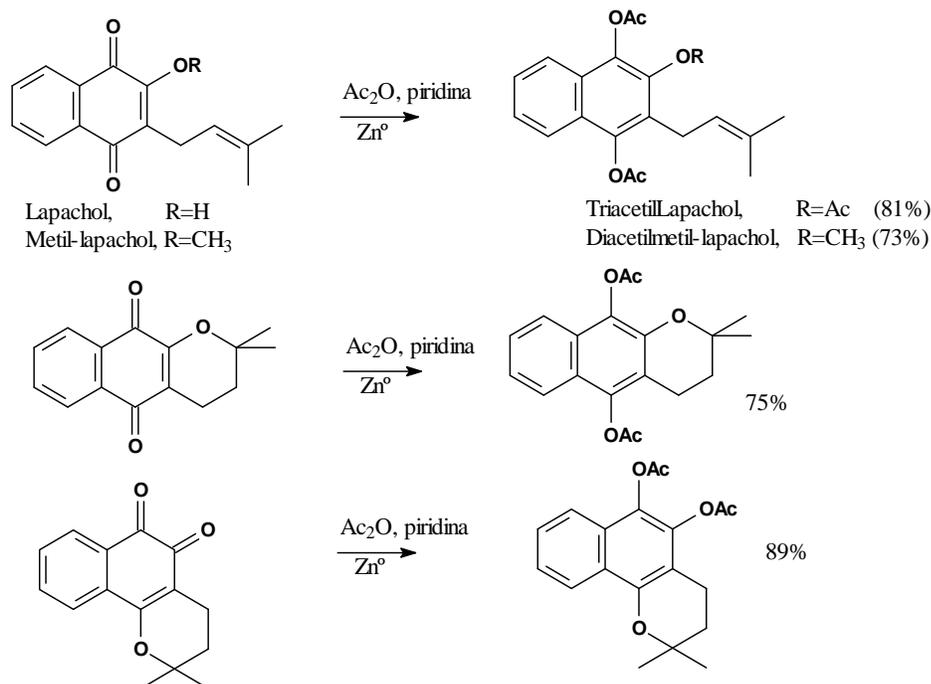
Ponto de fusão: 102-105° C.

IV (cm^{-1}): 3390; 3070; 3029; 2975; 2931; 2896; 2844; 1607; 1568; 1495; 1452; 1394; 1317; 1287; 1239; 1157; 1114; 1076; 1035; 978; 926; 886; 836; 771 e 747 (**Espectro 148**).

RMN ^1H (CDCl_3 , em ppm): 1,1 (s, 3H), 1,3 (s, 3H), 1,6 (dd, 2H, $J=7$ e 6 Hz); 2,1 (dt, 1H, $J=17$ e 7 Hz); 2,5 (dt, 1H, $J=17$ e 6 Hz); 3,1 (s, 2H), 4,0 (s, 1H, OH); 2 x 6,6 (dd, 1H, $J=2$ e 7 Hz); 3 x 7,1 (m, 1H); 7,3 (dt, 1H, $J=2$ e 7,5 Hz); 7,4 (dt, 1H, $J=2$ e 7,5 Hz); 7,6 (dd, 1H, $J=1$ e 6 Hz); 7,7 (m, 1H) (**Espectro 149**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , em ppm): 15,5; 25,7; 27,4; 31,5; 54,3; 77,8; 78,0; 106,5; 122,8; 125,6; 126,7; 2 x 127,4; 127,5; 128,0; 2 x 129,5; 135,0; 129,9; 141,4; 162,0; 200,4 (**Espectro 150**).

1.11.9 Redução e acetilação das quinonas: β -lapachona, lapachol, α -lapachona e 2-metóxi-lapachol



Esquema 28 – Acetilação do sistema quinônico das quinonas lapachol, 2-metóxilapachol, α - e β -lapachona por redução com zinco metálico em meio de na ídrido acético.

O procedimento para a redução seguida de acetilação das quinonas β -lapachona, lapachol, α -lapachona e 2-metoxilapachol foi o mesmo: A quinona é dissolvida em anidrido acético em banho de gelo com agitação, adicionam-se 2 gotas de piridina e zinco em pó (**Esquema 28**). A solução escurece e passa por diversas tonalidades até a coloração branca ou levemente amarelada, num período entre 15-30 min. Aquece-se até a ebulição e filtra-se, lavando com água e ácido acético; faz-se a extração com éter e água, em seguida a fase orgânica é concentrada e seca. Em todos casos usamos cromatografia em coluna com gel de sílica 60 e eluente de hexano:acetato de etila (9:1). As quantidades, tempo de reação e rendimento estão resumidas a seguir (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Condições gerais de redução e acetilação de: lapachol, 2-metóxilapachol e α - e β -lapachona .

Quinona	Anidrido Acético	Tempo	Zn ⁰ em pó	Rendimento
Lapachol (968 mg)	10 mL	30 min	750 mg	81%
α -lapachona (242 mg)	15 mL	30 min	200 mg	75%
β -lapachona(363 mg)	15 mL	15 min	250 mg	89%
2-metóxi-lapachol (328 mg)	5 mL	20 min	250 mg	73%

Os dados físicos dos produtos obtidos foram:

Para lapachol triacetilado (acetato de [1,4-bis(acetoxi)-3-(3-metilbut-2-enil)] 2-naftila).

Ponto de fusão: 122-3 °C

IV (KBr): 3070; 2972; 2920; 1770; 1766; 1762; 1604; 1506; 1450; 1433; 1369; 1167; 1095; 1041; 1033; 956; 897; 878; 773; 748; 712 e 638 (**Espectro 131**).

E.M. (abundância): 370(5%), 328(10%), 286(40%), 244(100%), 188(70%), 43(95%) (**Espectro 132**).

RMN ¹H (CDCl₃) δ em ppm: 1,7 (s, 3H); 1,7 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 3,3 (d, 2H, J=6,3 Hz); 5,1 (m, 1H); 2 x 7,5 (m, 1H); 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H) (**Espectro 133**).

DEPT Q (CDCl₃) δ em ppm: 17,9; 20,3; 20,4; 20,6; 25,1; 25,6; 120,8; 121,4; 121,6; 126,0; 126,3; 126,8; 126,8; 132,5; 136,1; 138,7; 143,0; 167,8; 168,1 e 168,8. (**Espectro 134**).

Para o 2-metoxilapachol diacetilado (acetato de 4-acetoxi-2-metóxi-3-(3--metilbut-2-enil)-1-naftila).

EM: 343 (M+1, 3%); 326 (2%); 301 (30%), 299 (10%), 259 (100%); 241 (25%); 225 (3%); 202 (2%); 43 (5%) (**Espectro 141**).

RMN-¹H (CDCl₃) δ em ppm: 1,7 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 2,5 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 3,4 (d, 2H, J= 6 Hz); 3,9 (s, 3H); 5,2 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,8 (m, 1H) (**Espectro 142**).

RMN-¹³C (CDCl₃): 17,9; 20,6; 2 x 24,6; 25,6; 61,4; 110,7; 120,8; 121,3; 121,6; 124,6; 125,9; 126,6; 127,1; 132,3; 142,9; 147,7; 151,0; 168,7; 169,2 (**Espectro 143**).

Para o produto de acetilação da α-lapachona (acetato de 10-(acetoxi)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo[g]cromen-5-ila).

EM: 328 (10%); 286 (20%), 244(100%), 188 (90%), 43 (60%). (**Espectro 138**).

RMN-¹H (CDCl₃) δ em ppm: 2 x 1,4 (s, 2x 3H); 1,9 (t, 2H, J=7 Hz); 2,4 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 2,8 (m, 2H); 7,3 (t, 1H, J=7,5 Hz); 7,42 (t, 1H, J=7,5 Hz); 7,6 (d, 1H, J=8 Hz); 7,7 (d, 1H, J= 8,5 Hz) (**Espectro 139**).

DEPT Q (CDCl₃) em ppm: 18,2; 20,5, 26,6, 31,7 75,3; 116,1, 120,0; 120,8; 121,3; 124,2; 126,4; 126,8; 130,5; 142,0; 143,2; 168,9 e 168,8 (**Espectro 140**).

Para o produto de acetilação da β-lapachona (acetato de 5-(acetoxi)-2,2-dimethyl-3,4-di-hidro-2H-benzo[h]cromen-6-ila).

Ponto de fusão = 167-8 °C.

IV (KBr): 3069; 3029; 2976; 2939; 2862; 1771; 1579; 1506; 1372; 1170; 1115; 765 cm⁻¹.

E.M. (abundância): 328(10%), 286(30%), 244(100%), 188(85%), 43(60%). (**Espectro 135**).

RMN-¹H (CDCl₃) δ em ppm: 1,4 (6H, s), 1,9 (2H, t), 2,3 (3H, s), 2,4 (3H, s), 2,7 (2H, t), 7,4 (2H, m), 7,6 (1H, dm), 8,2 (1H, d) (**Espectro 136**).

RMN-¹³C (CDCl₃): 18,2; 20,6; 26,9; 32,1; 75,0; 109,6; 120,9; 122,3; 124,5; 125,3; 126,5; 126,9; 130,2; 138,7; 148,1; 168,4; 169,0 (**Espectro 137**).

1.11.10 Preparação do éter dibenzílico da β -lapachona: 5,6-bis(benziloxi)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno (BLNaH)

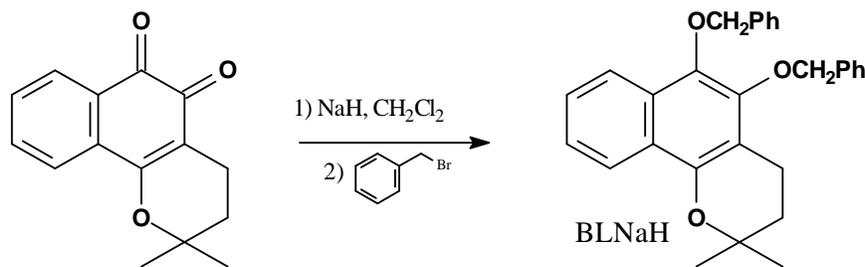


Figura 84 – Redução e alquilação da β -lapachona.

Separadamente foi preparada uma suspensão contendo 50 mg de NaH (1,67 mmol, 20% de parafina) em 10 mL de CH_2Cl_2 e uma solução de β -lapachona com 242 mg (1 mmol) em 20 mL do mesmo solvente. Ambos foram desaerados com N_2 , a t.a., e em seguida usamos uma seringa para gotejar a suspensão de NaH dentro da solução de β -lapachona. A solução passou de laranja para vermelho escuro, e então adicionamos 0,5 mL de brometo de benzila (4,24 mmol) mantendo a reação entre 23 a 30 °C e agitação constante. Após 3 horas a solução foi levada a um funil de separação para extração com água e CH_2Cl_2 , acompanhada por CCD em sílica, com eluente hexano:acetato de etila (9:1). A solução foi concentrada em evaporador rotatório, e submetida a cromatografia em coluna com o mesmo eluente. Separou-se 113,6 mg de um óleo levemente amarelo que por análises espectroscópicas indicaram ser o éter dibenzílico, com 26% de rendimento (Figura 84).

IV (KBr): 3066; 3028; 2926; 2852; 1730; 1718; 1635; 1608; 1495; 1396; 1315; 1286; 1226; 1153; 1074; 1034; 928; 885; 773 e 746 (Espectro 153).

LCMS (*electrospray*): 424,5(30%), 423,5 (100%), 391,6 (4%), 385,5 (11%), 354,6 (15%), 280,5 (3%), 279,5 (13%), 265,6 (18%) e 209,5 (8%) (Espectro 154).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 1,3 (s, 6H); 1,6 (t, 2H, $J=7$ Hz); 2,4 (t, 2H, $J=7$ Hz); 4,8 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (m, 2 X 1H); 7,2 (m, 4 X 1H); 7,3 (m, 6 X 1H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (dd, 1H, $J=1$ e 8 Hz) (Espectro 155).

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 19,6; 26,5; 31,9; 65,5; 66,6; 100,9; 127,4; 127,6; 127,8; 128,0; 128,2; 128,4; 128,5; 129,2; 129,9; 130,1; 131,7; 136,0; 136,3; 139,2; 163,0; 166,1 e 168,0 (Espectro 156).

1.11.11 Tentativas de nitração de α -lapachona acetilada, β -lapachona acetilada e do difenildioxolano DFDBL com nitrato de cobre II suportado em bentonita

Num balão de 10 mL colocou-se 125 mg de “*claycop*” (ver página ??), 5 mL de CCl_4 e 0,3 mL de anidrido acético glacial. Após 30 minutos, sob agitação, a t.a., adicionou-se 82 mg (0,25 mmol) de β -lapachona acetilada. Após 18 h a solução foi filtrada em coluna com gel de sílica 60 e CH_2Cl_2 como eluente. A solução foi concentrada em evaporador rotatório e análise por CCF, indicou como único produto a β -lapachona.

O mesmo ocorreu quando substituímos a β -lapachona acetilada por DFDBL; e com α -lapachona acetilada obtivemos a α -lapachona.

1.11.12 Tentativas de nitração com tetrafluoroborato de nitrônio (OLAH *et al*, 1989).

Num balão de 25 mL, colocamos 10 mL de CH₂Cl₂, seco pela destilação com uso de hidreto de cálcio, desaeramos com nitrogênio seco e solubilizamos o composto aromático. Em banho de gelo, gotejamos solução de NO₂BF₄ em sulfolano (0,5 mol L⁻¹). Após 3-5 horas, os substratos já haviam reagido e todos retornaram a forma quinônica original (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Condições gerais de uso de NO₂BF₄ para nitração de derivados de quinonas.

Composto	Quantidade	Volume de NO ₂ BF ₄	Produto
DXBL	100 mg (~0,2 mmol)	0,8 mL	β-lapachona
Lapachol triacetilado	75 mg (~0,2 mmol)	0,6 mL	Lapachol
β-lapachona diacetilada	65 mg (~0,2 mmol)	0,8 mL	β-lapachona
α-lapachona diacetilada	27 mg (~0,09 mmol)	0,4 mL	α-lapachona
β-lapachona	76 mg (~0,3 mmol)	0,8 mL	Nada

1.11.13 Rearranjo com oxidação de DXBL com uso de nitrato de cobre II suportado em bentonita: formação de RDXBL (2,2-dimetil-3a',7a'-di-fenil-3,3a',4,5',6',7a'-hexa-hidro-2*H*,5*H*-espiro[benzo[*h*]cromeno-6,2'-[1,3]dioxolo[4,5-*b*][1,4]dioxin]-5-ona).

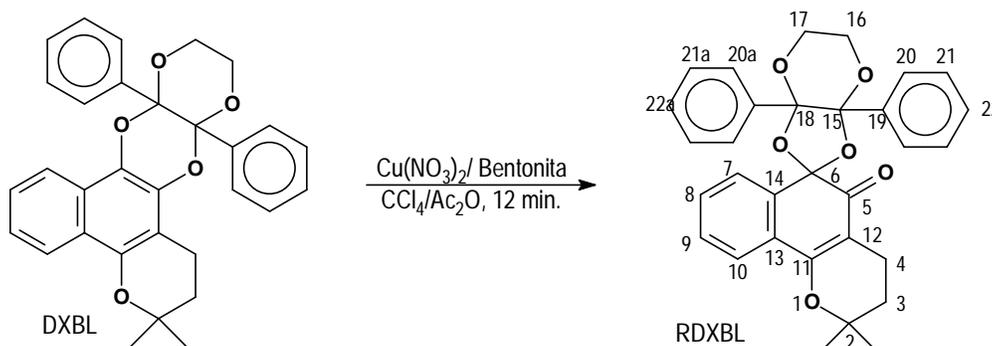


Figura 85 – Reação de DXBL com *claycop* (nitrato de cobre II, suportado em bentonita), formando RDXBL.

Num balão de 50 mL colocamos 30 mL de CCl₄ previamente destilado, com 0,5 g de *claycop* (CORNÉLIS *et al*, 1988, ver preparação na página ??) e 1 mL de Ac₂O. O sistema foi degasado com N₂ por 15 min e então ligamos a agitação magnética por 1 hora para ativação. Em seguida, adicionamos 480 mg (1 mmol) de DXBL sob agitação constante a temperatura ambiente. Depois de 12 minutos a solução foi vertida num funil de separação contendo 20 mL de NaHCO₃ (aq., a 5%) e 20 mL CH₂Cl₂, para extração. Em seguida usamos mais 60 mL de água (3 x 20 mL) para concluir o processo de separação por extração.

A parte orgânica foi evaporada sobre pressão reduzida e foi preparada uma pastilha com alumina sem aquecimento e então preparada uma coluna para cromatografia com eluente hexano:acetato de etila (23:2). Isolamos 285 mg de um sólido amarelo claro que após análises deduzimos ser um rearranjo, o RDXBL com 58% de rendimento (**Figura 85**).

IV (KBr) em cm⁻¹: 3064; 3032; 2975; 2945; 2862; 1691; 1619; 1573; 1490; 1451; 1376; 1310; 1256; 1165; 1134; 1012; 956; 918; 893 e 764 (**Espectro 158**).

LCMS positivo: 519 (M+Na) (**Espectro159**).

CG-EM em m/z (abundância relativa): 495 (8%), 475 (5%), 457 (12%), 437 (5%), 420 (10%), 391 (6%), 347 (5%), 331 (80%), 305 (5%), 287 (18%), 275 (100%), 255 (20%) (**Espectro 160**).

RMN ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 1,5 (s, 6H); 1,8 (t, 2H, J= 7 Hz); 2,6 (t, 2H, J = 7 Hz); 3,9 (s, 2H); 4,6 (s, 2H); 6,8 (d, 1H, J= 8 Hz); 7,0 (ddd, 1H, J=8; 7 e 1 Hz); 7,1 (t, 4H, J= 8 Hz); 7,1 t(t, 2H, J= 8 Hz); 7,3 (ddd, 1H, J= 8, 8 e 1 Hz); 7,4 (d, 4H, J= 8 Hz) e 7,7 (d, 1H, J= 8 Hz) (**Espectro 161**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 16,4; 26,6; 32,0; 60,3; 77,3; 102,7, 103,3; 107,5; 123,2; 131,5; 135,3; 137,8; 157,5; 197,6; 126,6; 126,8, 127,4; 127,9; 128,1; 129,4 e 197,6 (**Espectro 162**).

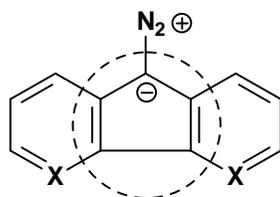


Figura 88 - Sistema aromático de diazocompostos derivados da fluorenona (X= CH ou N).

1.12.1 Reação entre β -lapachona e diazometano

Buscando dioxolanos que pudessem sofrer substituições no anel aromático da β -lapachona, testamos o procedimento de Zimmermann e col. (1998). Adicionamos o diazometano, recém preparado, sobre uma solução etérea da quinona, mas conseguimos isolar apenas 9% do dioxolano e 70% de um produto, até então desconhecido para nós, com fator de retenção, em CCD, bem próximo ao da quinona, usando como eluente hexano/AcOEt 9:1.

Na mesma época, Silva (2003) havia isolado e caracterizado o mesmo produto, diferente do dioxolano, descrevendo a estrutura de um epóxido. Esta substância já fora sintetizada e se encontrava na literatura em 1977, pelo trabalho de Pinto e col. (1977), mas a investigação por análises espectroscópicas de sua estrutura química, bem como as condições experimentais de sua preparação e sua reatividade foram relatadas por Silva (2003). Opostamente ao pedido da patente por Zimmermann, os autores relatam a obtenção exclusiva do epóxido, entretanto mencionam que a mistura reacional fica guardada a baixa temperatura, em geladeira, durante 48 horas (**Figura 89**). Estes resultados nos despertaram um estudo adicional de tal reação.

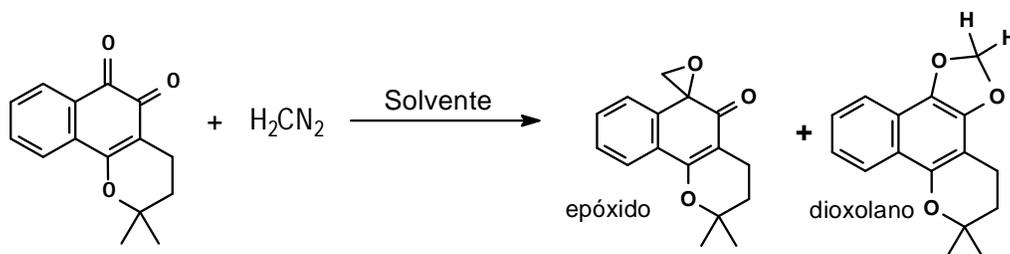
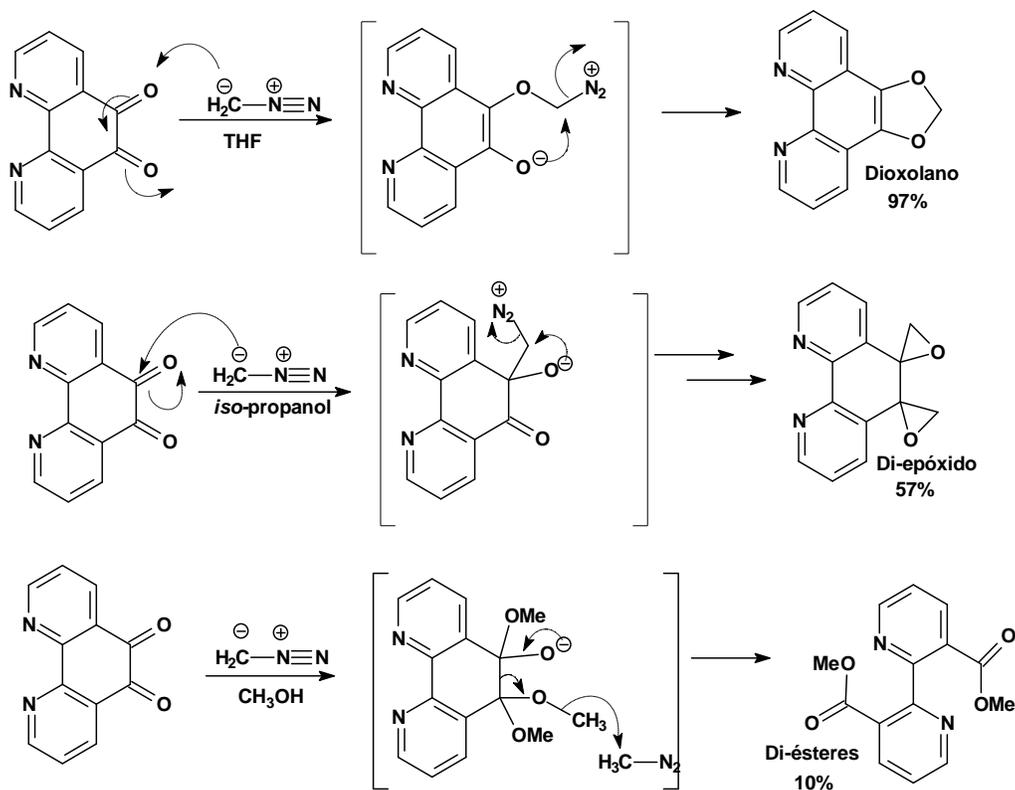


Figura 89 – Reação entre β -lapachona e diazometano, diferentes produtos podem ser formados mudando o solvente.

Outro estudo mostrou que a influência do solvente pode alterar a proporção dos produtos formados entre *o*-quinonas e diazometano. De acordo com Antkowiak e Sobczak (2001) três produtos diferentes podem ser isolados na reação de diazometano e 1,10-fenantrolina-5,6-diona, com a alteração de solvente. Com THF ocorreu a formação do dioxolano em 97%, enquanto com *iso*-propanol a adição ocorreu em ambas as carbonilas e foi formado um di-epóxido (57%). O uso de metanol produziu uma mistura complexa e só foi possível separar um produto (10%), onde os autores sugerem a formação de acetal com a posterior quebra de ligação C-C entre as carbonilas da *o*-quinona resultando em bis-ésteres (**Esquema 29**).

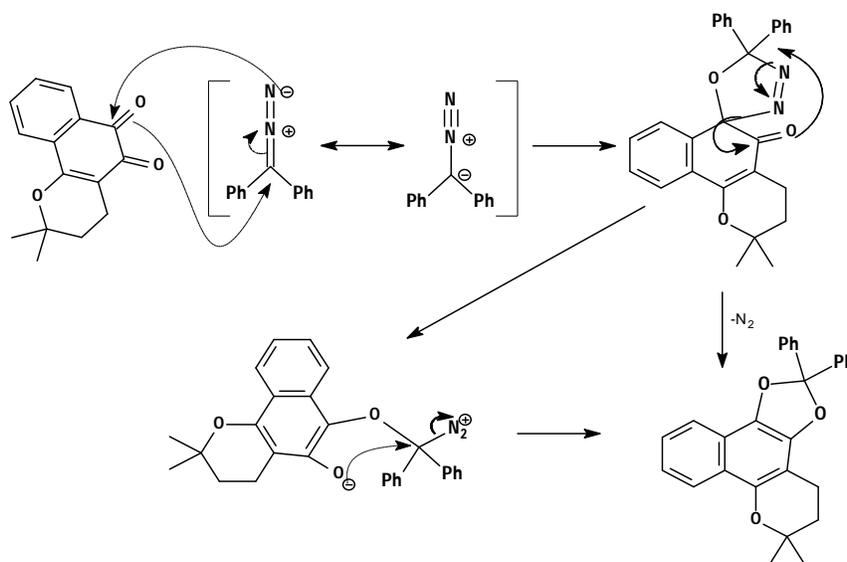


Esquema 29 – Influência de solvente na reação de diazometano com 1,10-fenantrolina-5,6- diona.

Analogamente, Oshima e Nagai (1985) observaram que, em benzeno, a reação entre 1-fenil-diazometano e a tetracloro-*p*-benzoquinona reduz a quinona formando um éter olefínico e fenol. Entretanto em presença de metanol ambas carbonilas são reduzidas a fenóis, e é formado acetal da acetofenona. Ao utilizar a tetracloro-*o*-quinona não ocorre a redução de ambas carbonilas, e o produto principal, seja em benzeno ou em metanol, é o dioxolano. Em nenhum caso eles descrevem a formação de epóxido.

Silva (2003) propôs o mesmo mecanismo que Antkowiak e Sobczak (2001), e investigou o uso de diferentes solventes na reação de β -lapachona e diazometano, tais como éter, acetonitrila, THF, dioxana, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , hexano e tolueno. Em todos os solventes o produto exclusivo foi o epóxido. Entretanto a reação sempre fora realizada em baixa temperatura e deixada por 48 horas na geladeira, sem agitação.

Propusemos outro mecanismo de ação dos diazocompostos (BERNARDES, 2001), com base na literatura (PADWA, 1984). Em nosso argumento o ataque é dado pela forma mesomérica do ânion do nitrogênio ocorrendo inicialmente adição 1,3-dipolar, através de um intermediário, que mediante uma eliminação intramolecular se converteria no produto desejado, além de ser possível a eliminação direta de N_2 (**Esquema 30**). Embora possamos acreditar que este é um caminho mais lógico, não devemos descartar outras possíveis propostas, haja vista que o mecanismo apresentado por Antkowiak e Sobczak (**Esquema 29**) é muito similar ao modo de ação de nitroalcanos que discutiremos posteriormente.



Esquema 30 - Mecanismo proposto para a formação do 1,3-dioxolano a partir da β -lapachona e do difenil-diazometano.

Almejamos obter proteção de ambas as carbonilas, de forma que nos interessava obter o dioxolano e não o epóxido; embora estejamos convencidos da promissora versatilidade química que pode ser explorada para esse composto.

Realizamos vários testes, alterando temperatura, presença de luz e solvente, buscando o aumento da produção de dioxolano, e observamos que aparecia um terceiro produto com mesma massa molecular em algumas reações. Especulamos que poderia ser o epóxido na carbonila C5 (afastada do anel aromático) ou o ciclopropano na insaturação do anel quinônico através da adição via carbeno. Quando isolamos o produto e o analisamos acreditávamos ter encontrado uma nova substância, talvez um aldeído derivado da forma *beta*, porém nessa mesma época Silva e col. (2003) mostraram que esse composto podia ser obtido pela ação de ácidos de Lewis, como o $(Et)_2O \cdot BF_3$, a partir do epóxido (**Figura 90**).

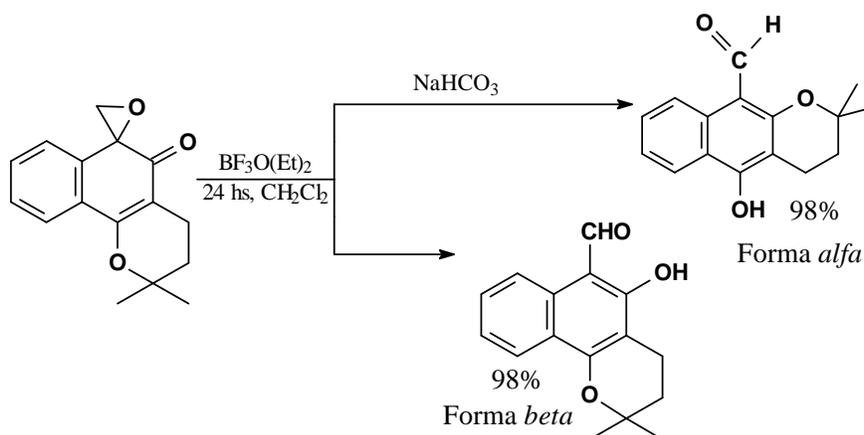


Figura 90 – Formação de aldeídos a partir do epóxido (2DMBL) da β -lapachona. (SILVA, 2003 e SILVA *et al*, 2003).

Os dados de análise por RMN de 1H e ^{13}C do aldeído, obtido por nós, são condizentes com aquele isolado na forma *alfa*, no trabalho de Silva (2003). O diazometano era preparado pela decomposição térmica de Diazald[®], em meio alcalino.

Resultados de nossas tentativas de aumentar o rendimento do dioxolano, modificando solvente, presença de luz e temperatura, estão resumidas na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Reações entre β -lapachona e diazometano em diferentes condições. * Os rendimentos são dados por análise em CG, e entre parênteses estão os isolados.

Entrada	Quantidade de β -lapachona	Solvente	Condições	Epóxido (%)	Dioxolano (%)	Aldeído (%)
				2DMBL	DBL	ALVI
1	242 mg	Éter etílico	Sem luz, t.a.	76 (50*)	11 (9 isol.)	11
2	120 mg	Éter etílico	Freezer	65,7	19,6	14,7
3	30 mg	Éter etílico	Lâmpada 150 W	31,8	18,2	50
4	30 mg	Éter etílico	Gotas de MeOH, t.a.	76	4	15
5	30 mg	Metanol	Sem luz, t.a.	21	-	23
6	30 mg	DCM	Sem luz, t.a.	78	13	-
7	30 mg	-	Substância sólida	93	-	-
8	30 mg	THF	Sem luz, t.a.	62,4	15,8	21,8
9	30 mg	Benzeno	Sem luz, t.a.	82	3	-

Em nenhum caso conseguimos isolar o dioxolano com rendimento superior a 9%, e muitas vezes o epóxido era isolado como produto principal, quando não o único.

Os dados de IV, RMN ^1H e ^{13}C , assim como constantes de acoplamentos de todos compostos serão apresentados com os números significativos originais dos dados obtidos pelos equipamentos ou programas de leitura desses. Nenhum arredondamento foi feito nessa parte do trabalho para melhor discutir a elucidação dos compostos analisados.

Após as reações de β -lapachona com diazometano em diferentes condições, realizamos purificações a fim de isolar e identificar as estruturas de cada um dos compostos obtidos. O DBL (o dioxolano, 6,6-dimetil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno) teve sua estrutura elucidada pelas análises espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C , IV e CG-EM. O espectro na região do IV (**Espectro 34**) apresenta como principais vibrações, em cm^{-1} : 3048,8 (deformação axial de C-H aromático); 2972,8; 2924,8 (deformação axial C-H alifático) e banda de absorção com forte intensidade em $1075,4 \text{ cm}^{-1}$, característica de cetais.

Os assinalamentos de hidrogênios da molécula, através de RMN ^1H (**Espectro 36**), são destacados com um sinal simpleto, integração de 2H e sinal em δ característico de acetal em 6,06 ppm. Os hidrogênios das metilas (6H) em δ de 1,40 ppm, juntamente aos 2 sinais metilênicos com integração de 2H cada, no formato de triplete, e deslocamentos químicos em 1,87 e 2,81 ppm ($J = 6,72 \text{ Hz}$) caracterizam o anel pirânico. Os hidrogênios aromáticos também foram confirmados por δ em 7,23; 7,38; 7,68 e 8,11 ppm, cada um com integração de 1H.

Os deslocamentos químicos de RMN ^{13}C do DBL contribuíram para confirmar a estrutura (**Espectro 37**). Sinais com δ em 17,36; 26,67 e 31,79 ppm correspondem aos carbonos do anel pirânico do metileno ligado ao anel aromático, das metilas e do metileno ligado ao C terciário, respectivamente, além do δ em 74,45 ppm do carbono oxigenado deste anel. O sinal característico de acetal com δ em 101,23 ppm indica a formação do dioxolano. E os sinais dos carbonos aromáticos hidrogenados aparecem com deslocamento 122,5; 123,5; 129,8 e 135,92 ppm. Somos os primeiros a divulgar os dados de RMN ^1H e ^{13}C para esta substância, resumidos na **Tabela 7**.

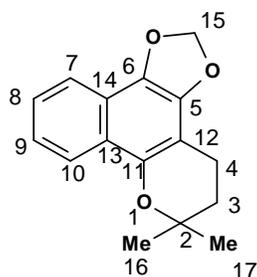


Tabela 7 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C para o dioxolano (DBL, ou sistematicamente, 6,6-dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[*h*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]cromeno).

Dioxolano (DBL)		
Posição	δ RMN ^1H	δ RMN ^{13}C
2	-	74,45
3	1,87 (t, 2H, J=6,72)	31,79
4	2,81(t, 2H, J=6,72)	17,36
5	-	128,55
6	-	130,61
7	7,68 (dd, 1H, J=7,02 e 1	125,91
8	7,38 (dd, 1H, J=6,72 e 1,22)	122,48
9	7,23 (dd, 1H, J=6,72 e 1,22)	122,48
10	8,11 (d, 1H, J=8,24),22)	118,96
11	-	134,73
12	-	102,84
13	-	118,96
14	-	124,03
15	6,06 (s, 2H)	101,23
16	1,40 (s, 6H)	26,67
17		

Dados de EM (**Espectro 35**), por impacto de elétrons, fornecem o pico do íon molecular ($m/z = 256$) correspondente à massa molar do dioxolano. As fragmentações com valores de m/z em 241 da perda de uma metila e 200 da perda de isobuteno são bem características (**Figura 91**).

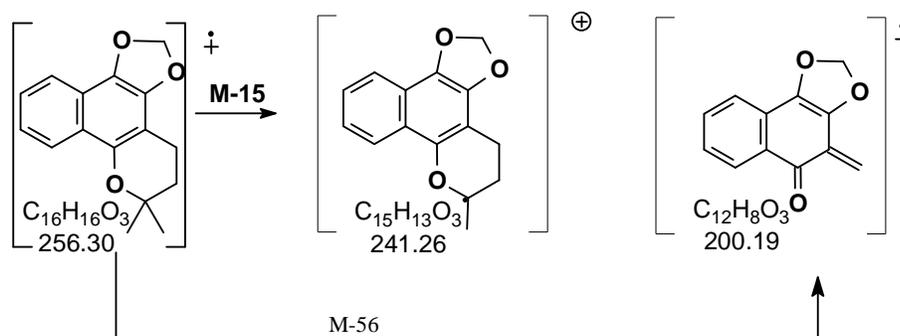


Figura 91 – Fragmentações obtidas por CG-EM do DBL.

Em análises do epóxido (2DMBL, ou 2,2-dimetil-espiro[3,4,5,6-tetraidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-6,2'-(di-hidro-oxiran)]-5-ona) foram observadas por infravermelho (IV) bandas de absorção (em cm^{-1}) de 3070,7 (deformação axial de C-H aromático); 2976,9; 2934,4 e 2856,8 (deformação axial C-H alifático), 1649,5 (deformação axial de carbonila conjugada) (**Espectro 26**).

Os sinais dos deslocamentos químicos por RMN ^1H e ^{13}C do epóxido foram usados na elucidação da estrutura e comparados ao da literatura. No espectro de RMN

^1H (**Espectro 27**) pudemos observar a presença das metilas pelo simpleto, integração de 6H, com δ de 1,45 ppm; os hidrogênios dos carbonos metilênicos do anel pirânico possuem multiplicidade diferentes, os do carbono 3, que aparece com δ de 1,83 ppm, apresenta um formato de tripleto, enquanto os hidrogênios do carbono 4 se desdobram em ddd. É possível que a diferença entre o formato do sinal do carbono 3, que é tripleto para o dioxolano e ddd para o epóxido seja decorrente da maior planaridade do anel pirânico na dioxalana, por este estar unido a um anel aromático. Devido a fatores anisotrópicos, os sinais dos hidrogênios metilênicos do epóxido (C17) são distintos e aparecem em δ de 3,44 ppm ($J = 8,0$ Hz) e 3,10 ppm ($J = 8,0$ Hz), com integração de 1H cada, na forma de dupletos. Os hidrogênios aromáticos aparecem em δ de 7,24, 7,41 (2H) e 7,89 ppm referentes aos carbonos C7, C8, C9 e C10, respectivamente.

Para ratificar os dados, simulamos o espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 28**), no programa *ACD/Specmanager* (versão 4.09), e comparamos com os obtidos por nós. As metilas aparecem em 26,08 e 26,72 ppm, o C3 em 31,33 ppm e o C4 em 15,99 ppm. Os sinais dos δ em 54,65; 61,56 e 77,82 ppm são relativos aos carbonos oxigenados com hibridização sp^3 : C6, C17 e C2, respectivamente. Os carbonos aromáticos hidrogenados estão em δ 122,49 (C7); 123,46 (C8); 127,73 (C9) e 129,77 (C10) ppm, enquanto os outros aromáticos estão em 135,92 (C6a) e 129,49 (C10a) ppm. A carbonila aparece a 190,69 ppm, e o C10b por estar conjugado com esta e sendo oxigenado apresenta deslocamento químico de 161,52 ppm. O sinal a 109,75 ppm é do C4a que compartilha a ressonância com o oxigênio 1 (**Tabela 8**).

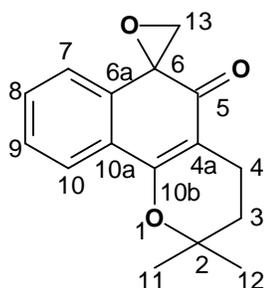


Tabela 8 - Deslocamentos químicos de ^1H (200,00 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz) do epóxido obtido pela reação entre β -lapachona e diazometano.

Epóxido (2DMBL)			
Posição	δ ^1H (em ppm e J em Hz)	δ ^{13}C (em ppm)	Simulação δ ^{13}C (em ppm)
2	-	77,8	78,2
3	1,83 (t, 2H, J=6,2)	31,3	32,1
4	2,52 (m, 2H)	16,0	20,8
5	-	190,7	187,1
6	-	54,6	65,2
7	7,24 (m, 1H)	122,5	119,9
8	7,41 (t, 1H, J= 4,0)	123,5	125,3
9	7,41 (t, 1H, J=4,0)	127,7	127,8
10	7,89 (m, 1H)	129,8	131,5
10b	-	161,5	161,1
4a	-	109,8	111,7
6a	-	129,5	129,9
10a	-	135,9	135,9
11	1,45 (s)	26,1	25,9
12	1,45 (s)	26,7	27,9
13	3,10 (d, 1H, J=8,0)	61,6	65,2
	3,44 (d, 1H, J=8,0)		

O aldeído obtido nesta reação foi identificado por IV, CG-EM, RMN ^1H e ^{13}C .

Os dados apresentados por RMN ^1H (**Espectro 31**) indicam em destaque a presença do hidrogênio referente a função aldeído em δ 10,5 ppm na forma de simpleto; foram conservados os quatro hidrogênios na região de aromáticos, com δ entre 7,36 e 8,19 ppm e, embora tenha ocorrido a variação para a forma análoga da alfa-lapachona, os hidrogênios típicos do anel pirânico se mantiveram no formato de tripleto (1,91 e 2,79 ppm), assim como os sinais simpletos indicativos das metilas (1,44 ppm). O hidrogênio da hidroxila se destaca como simpleto a 14,20 ppm. Todos esses dados são coerentes com o encontrado na literatura (SILVA, 2003). Ao irradiar o C9 (**Espectro 33**), em experimento de NOE-diff, observamos o efeito no hidrogênio ligado na carbonila e, ao irradiar este hidrogênio, o mesmo efeito ocorreu naquele.

O espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 32**) apresenta os sinais característicos em δ 190,27 ppm da carbonila do aldeído, os carbonos aromáticos oxigenados 166,60 e 157,82 ppm. E os demais sinais do anel pirânico e aromático estão presentes como está resumido na **Tabela 9**.

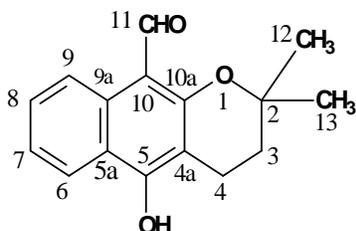


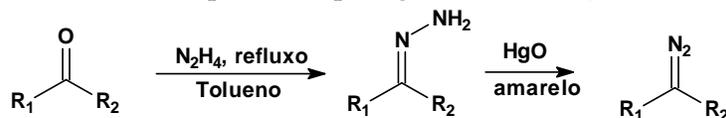
Tabela 9 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C para o aldeído ALVI.

ALVI		
Posição	δ ^1H (J em Hz)	δ ^{13}C
2	-	76,84
3	1,91 (t, 2H, J = 6,69)	31,52
4	2,79 (t, 2H, J = 6,69)	16,19
4a	-	106,24
5	-	166,60
5a	-	120,76
6	8,19 (m, 1H)	123,52
7	7,36 (ddd, 1H, J = 7,10; 6,69 e 1,25)	122,86
8	7,54 (ddd, 1H, J = 7,11; 6,69 e 1,67)	128,69
9	8,19 (m, 1H)	118,00
9a	-	132,44
10	-	105,55
10a	-	157,82
11	10,53 (s, 1H)	190,27
12	1,45 (s, 6H)	26,71
13		
Ar-OH	14,20	-

Curiosamente pretendíamos investigar reações da β -lapachona com sais de fosfônio, mas quando submetemos esta quinona à reação com o sal iodeto de trifenilmetilfosfônio, obtivemos este mesmo aldeído com 37% de rendimento. Entretanto sais de fosfônio tendo 1-butila ou benzila não reagiram, e a β -lapachona reage com brometo *p*-nitrobenzilfosfônio quase que imediatamente – 2 a 3 minutos – mas não conseguimos isolar e identificar o produto, apenas observamos o desaparecimento desta quinona na análise por CCD.

1.12.2 Reação entre β -lapachona e diazocomposto contendo anel aromático.

Para preparar diazocompostos de maior massa molar utilizamos a reação entre cetonas e hidrato de hidrazina 100%, sob refluxo em tolueno, seguida de oxidação com óxido de mercúrio II amarelo, em benzeno. O produto, normalmente uma solução vermelho-roxa, era usado imediatamente com a β -lapachona ou então guardado no máximo por 3 dias a baixa temperatura e protegido da luz (**Esquema 31**).



Esquema 31 – Preparação de diazocompostos via reação de hidrazina com cetonas seguida de oxidação.

Após verificarmos que diazocompostos derivados da fluorenona e benzofenona podiam ser preparados por esse método, testamos as cetonas: acetofenona, antrona, xantona e tioxantona (**Figura 92**). Infelizmente, destes 4 compostos, fomos capazes de preparar apenas o fenilmetildiazometano, da acetofenona.

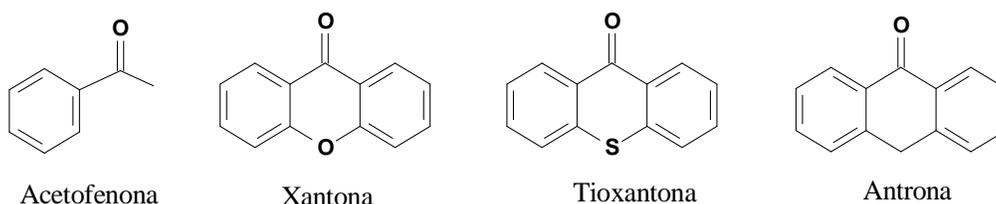


Figura 92 – Cetonas testadas para formar diazocompostos.

O composto FMDBL (o dioxolano com substituições fenila e metila: 2,6,6-trimetil-2-fenil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[*h*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]cromeno) foi sintetizado pela reação do diazocomposto preparado a partir da acetofenona (**Figura 93**) seguido pela adição da quinona em solução benzênica.

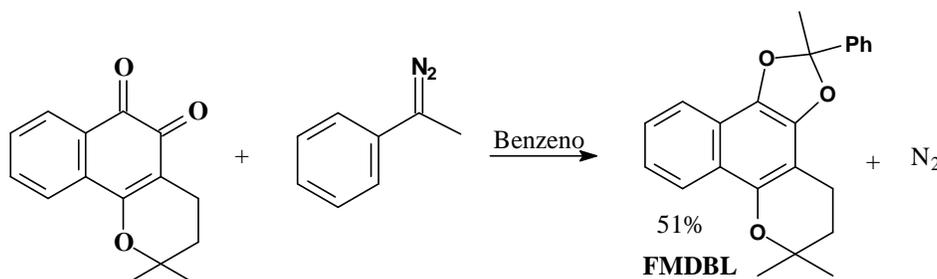


Figura 93 – Reação entre β -lapachona e fenilmetildiazometano.

Analisando por espectroscopia na região do IV (**Espectro 52**), é possível observar os dados, em cm^{-1} , de 3067,0 (deformação axial de C-H aromático); 2972,4, 2925,3 e 2854,0 (deformação axial C-H alifático); 1568,0 e 1450,1 (deformação axial das ligações C=C do anel aromático); 1155,8, 1118,1 e 1047,2 (deformações do acetal).

Na espectroscopia de RMN ^1H (**Espectro 53**), usando aparelho de 400 MHz, observamos os sinais na forma de simpletos em 1,37 e 1,39 ppm, com integração relativa de 3 hidrogênios, correspondentes às metilas ligadas ao anel pirânico, enquanto a metila ligada ao carbono do cetal possui δ de 2,06 ppm, com integração de 3H, também na forma de simpleto. Os hidrogênios metilênicos do anel pirânico se desdobraram em multipletos, com integração de 2H cada um deles, e se encontram em δ

de 1,85 e 2,83 ppm. Os hidrogênios na região típica de aromáticos se apresentaram com integração relativa de 1:1:2:4:1. Na forma de duplete encontramos sinais em 8,09 e 7,75 ppm, ambos com constante de acoplamento de 8 Hz e integração de 1H, vindos do anel aromático da β -lapachona. O hidrogênio H-8 aparece como multiplete na mesma região que os outros hidrogênios aromáticos provenientes do anel da acetofenona, entre 7,30-7,39 ppm, enquanto H-9 aparece como triplete com $J = 8$ Hz, destacado em δ de 7,21 ppm. Além disso, o sinal do H-9 parece ser desdobrado em duplo triplete por acoplamento em *meta* com H-10, porém com constante de acoplamento suficientemente pequena para não podermos calcular. Por simulação no programa ACD 4.0 o H-9 possui δ menor que o H-8. Correlações homonucleares $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (**Espectros 54 e 55**), confirmaram os hidrogênios descritos pela correspondência dos H-3 com H-4, e do H-9 com H-10.

No anel aromático da parte oriunda da acetofenona, observamos os hidrogênios em posição *orto*, com integração de 2H na forma de multiplete, em δ de 7,68 ppm e os outros 3 hidrogênios aparecem em multipletos, juntamente com um hidrogênio do anel aromático originário da β -lapachona, em δ entre 7,30-7,39 ppm.

Através da espectrometria de ^{13}C (**Espectro 56**) foi possível identificar os sinais dos carbonos metílicos em 26,52; 26,94 e 27,07 ppm. Correlações heteronucleares e simulação pelo programa ACD 4.0 indicaram que o grupo metila ligado ao carbono do acetal deve ser o de valor 26,94 ppm. O grupo metilênico do anel pirânico próximo ao anel está em δ de 17,44 ppm e o distante em 31,7 ppm. O δ em 102,9 ppm caracteriza o carbono do acetal. Os hidrogênios H-9 (7,2 ppm) e H-10 (8,1 ppm) são os que apresentam correlações heteronucleares ^{13}C versus ^1H com os deslocamentos químicos 122,14 e 122,43 ppm de carbono, no experimento de HMQC (**Espectro 57**), permitindo observar as ligações diretas entre os carbonos e os hidrogênios. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C estão resumidos na **Tabela 10**.

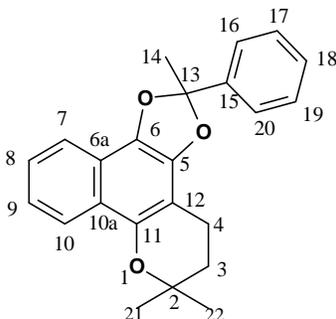


Tabela 10 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do dioxolano obtido a partir da acetofenona.

FMDBL (2,6,6-trimetil-2-fenil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno)		
Posição	δ ^1H (J em Hz)	δ ^{13}C
2	-	74,30
3	1,85 (m, 2H)	31,87
4	2,83 (m, 2H)	17,44
5	-	142,05
6	-	141,19
6a	-	120, 40
7	7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz)	119,05
8	7,30-7,39 (m, 1H)	125,66
9	7,21 (t, 1H, $J = 8$ Hz)	122,14
10	8,09 (d, 1H, $J = 8$ Hz)	122,43

10a	-	118,87
11	-	144,36
12	-	102,93
13	-	117,16
14	2,06 (s, 3H)	26,94
15	-	132,53
16 e 20	7,67-7,70 (m, 2H)	125,03
17 e 19	7,30-7,39 (m, 3H)	128,22
18		128,67
21	1,37 (s, 3H)	26,52
22	1,39 (s, 3H)	27,07

Preparamos, pela mesma metodologia descrita anteriormente, maior quantidade de difenildiazometano que, ao reagir com β -lapachona, produziu o esperado dioxolano. Os dados de análise de espectroscopias na região do IV, RMN ^1H , ^{13}C e CG-EM concordam com os da literatura, obtidos por nosso grupo (BERNARDES, 2001).

Encontramos na literatura uma forma alternativa de obtenção de dioxolanos a partir de *o*-quinonas e nitroalcanos.

Para compreender melhor as interações entre os diazocompostos estudados e a β -lapachona, recorreremos a cálculos teóricos que serão convenientemente discutidos após a apreciação dos resultados e discussões das reações de β -lapachona e nitroalcanos.

1.13 Reações Entre β -Lapachona e Nitroalcanos e Pequeno Estudo Teórico

Nitroalcanos são interessantes intermediários para síntese orgânica, podendo ser transformados em aminas por redução, ou em carbonilas de aldeído ou cetona, sendo, neste caso, a transformação conhecida como reação de Nef (SMITH, 1994). O forte poder indutivo de retirar elétron do grupo nitro proporciona uma elevada acidez ao carbono alfa, e isto têm servido em condensações do tipo Knoevenagel e nas cicloadições com *o*-quinonas.

A reação de nitroalcanos com *o*-quinonas envolve um mecanismo curioso, já que o carbânion formado pela abstração de hidrogênio por uma base não ataca o carbono da carbonila, mas forma um complexo por transferência de carga com a quinona (**Figura 94**). Em seguida, o oxigênio na forma de fenóxido realiza uma substituição nucleofílica expulsando o íon nitrito, que é um bom grupo de saída (ITOH *et al*, 1987 e 1996).

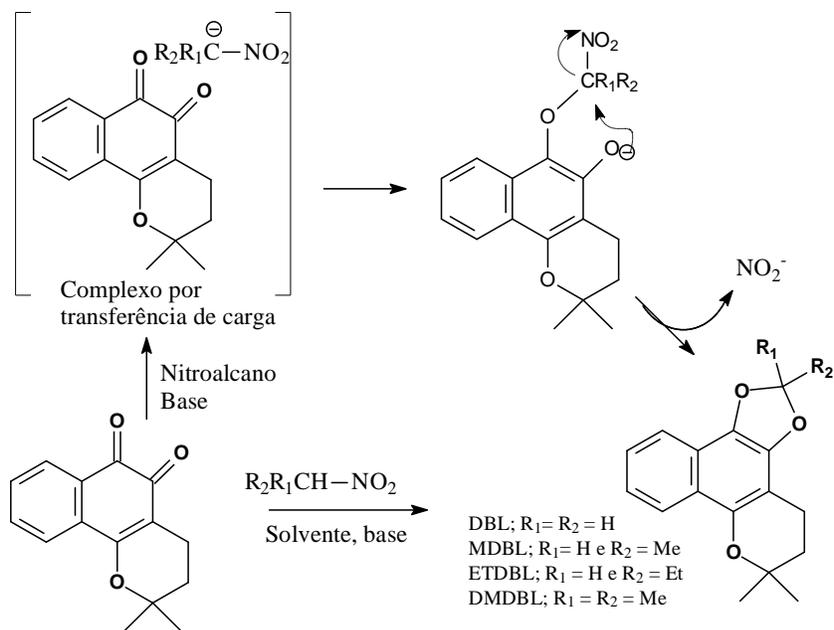
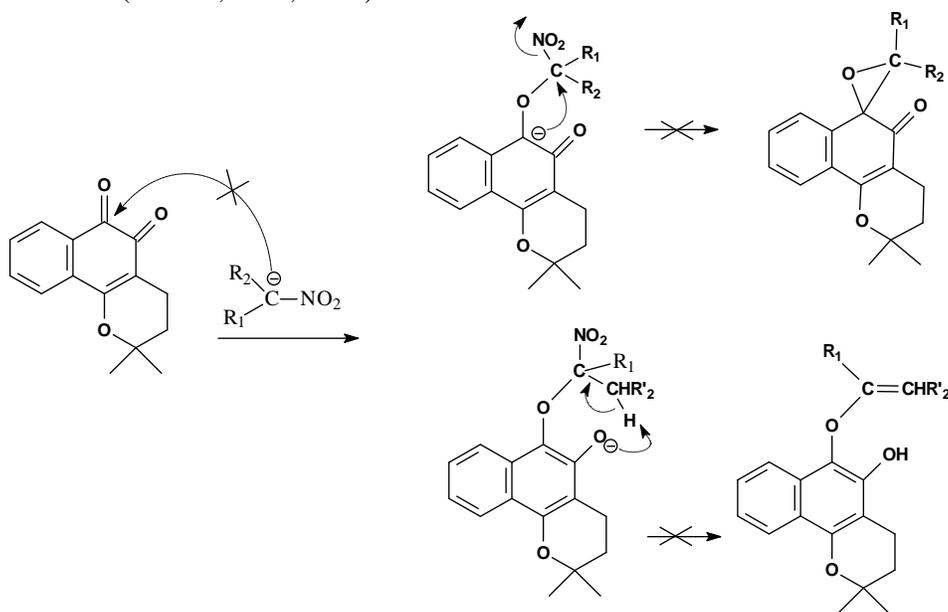


Figura 94 – Reação da cicloadição de nitroalcanos com β -lapachona.

É interessante o fato de não encontrarmos na literatura e também não termos observado em nossos experimentos a formação de epóxidos nas reações entre nitroalcanos e *orto*-quinonas via substituição nucleofílica promovida pelo ataque do enolato formado, tal como é comum no caso em que se usa diazometano. Também não detectamos compostos obtidos por eliminação, via abstração de hidrogênio *beta* ao grupo nitro, ou qualquer produto que evidencie o ataque do carbânion ao carbono da carbonila (**Esquema 32**). Este último caso, torna-se mais interessante quando observamos reações de β -lapachona com outros tipos de carbânions, como por exemplo, aqueles provenientes de compostos de Grignard, onde o ataque é realizado no carbono da carbonila. (SILVA, A.R., 2004).



Esquema 32 – Reações que não ocorrem com os intermediários da reação entre nitroalcanos com β -lapachona.

Almejando dioxolanos de cadeias menores ligadas ao grupo metileno-dióxi, seguimos os passos dados pela metodologia da literatura (ITOH *et al*, 1987) usando proporções 50 % solução aquosa 0,1 molar de carbonato de sódio (Na₂CO₃) e 50 % acetonitrila como solvente orgânico em ambiente inerte, com N₂; entretanto nossos rendimentos foram muito baixos, e no caso em que usamos 2-nitro-propano só foi observável por CCD, não sendo possível isolar produto. Além disso, a reação era lenta, de forma que prolongamos o tempo de reação até 2 a 3 dias, acompanhando por CCD para observar formação de produtos.

Repetimos a reação substituindo acetonitrila por metanol e carbonato de sódio por solução aquosa de NaOH a 1%, acompanhando por CCD. Condições semelhantes foram realizadas por Pinto (1998) na condensação de β-lapachona com derivados β-dicarbonílicos como acetil-acetona e aceto-acetato de etila.

Observamos que na nossa modificação os rendimentos são melhores e a reação consome a β-lapachona mais rapidamente. É fundamental a temperatura da reação a 70° C, pois a temperaturas inferiores a 45°C a reação se torna lenta. Não observamos alteração em ambientes inertes, exceto com 2-nitropropano onde o produto se decompõe facilmente no solvente, e em qualquer caso há um escurecimento da solução. Os resultados estão resumidos na **Tabela 11**.

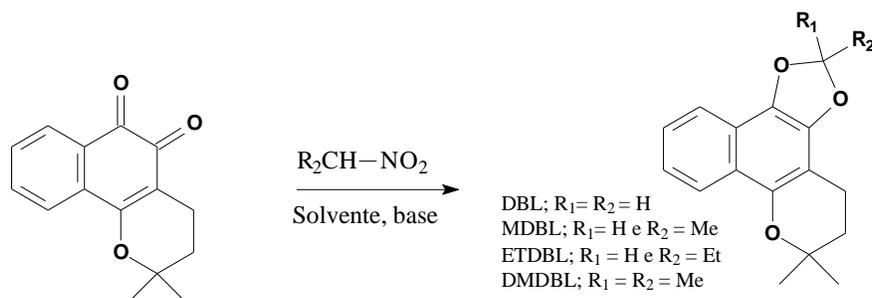


Figura 95 – Dioxolanos formados de β-lapachona com nitroalcanos, em meio básico.

Tabela 11 – Comparação entre os rendimentos obtidos na formação de dioxolanos a partir de nitroalcanos, usando carbonato de sódio e acetonitrila (método A) ou metanol e NaOH (método B).

* Rendimento dado por análise do extrato bruto, em CG.

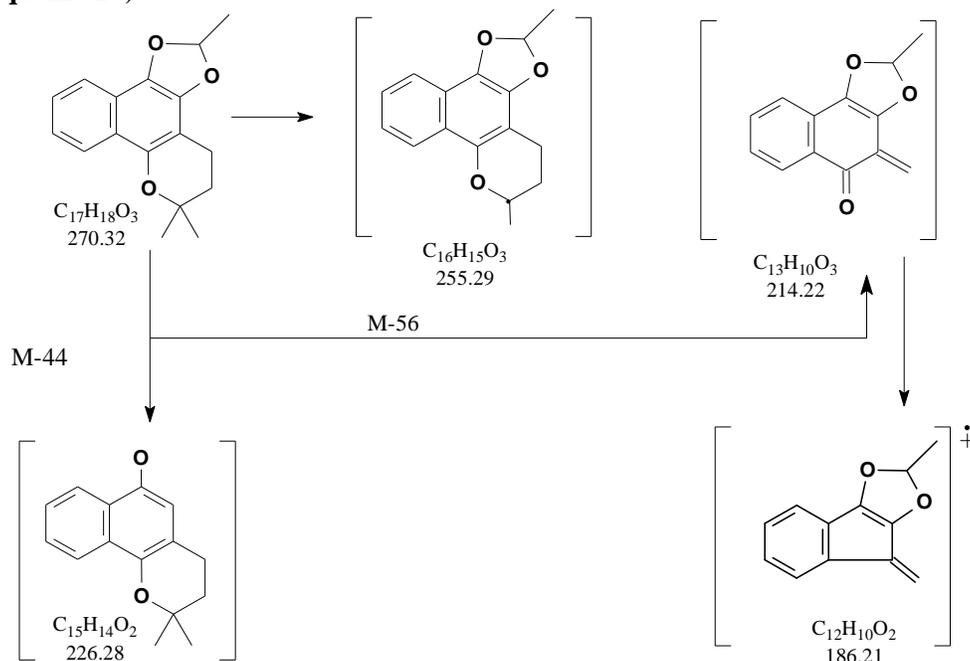
Reagente	pKa, 25°C (Hine, J., 1981)	Método A		Método B		Produto
		Rend.	Tempo	Rend.	Tempo	
CH ₃ NO ₂	10,2	-	72 h	-	72 h	DBL
Nitroetano	8,6	35 %	28 h	50 % (78%*)	5 h	MDBL
1-Nitropropano	8,98	-	18 h	45% (72%)	8 h	EDBL
2-Nitropropano	7,75	-	32 h	48 % (69%)	6 h	DMDBL

Embora estes rendimentos sejam modestos, quando comparamos o uso de nitroalcanos com o de diazoalcanos para a preparação de dioxolanos observamos superioridade nos nitroalcanos por serem menos tóxicos, mais versáteis e apresentarem maior facilidade de manipulação.

A elucidação das estruturas foi feita por técnicas espectrométricas de IV, RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas.

A análise espectroscópica na região do infravermelho (IV) para o composto MDBL (o dioxolano com substituição metila, 2-metil-5,6-di-hidro-4H-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno), apresentou bandas de absorção em (cm⁻¹) 3073,4 e 3048,1 (deformação axial de C-H aromático), 2978,1, 2929,6 e 2898,3 (deformação axial C-H alifático), 1610,8-1453,9 (deformação axial das ligações C=C do anel aromático) e 1161,4-1046,7 (deformações do acetal) (**Espectro 38**).

Na análise por CG-EM (Espectro 41), observamos o pico do íon molecular m/z 270, e as fragmentações com m/z 255, 214, 226 e 186, entre outros fragmentos (**Esquema 28**).



Esquema 33 – Fragmentações do MDBL, por impacto de elétrons.

Na análise por RMN de 1H (**Espectro 39**) observamos o sinal das metilas do anel pirânico em 1,42 ppm na forma de simpleto, enquanto a metila ligada ao anel dioxolano aparece em 2,06 ppm em duplete devido ao acoplamento com o hidrogênio do carbono 13, o qual está em $\delta = 6,37$ ppm na forma de quarteto (**Tabela 12**). Observamos a preservação do anel pirânico pelos sinais dos grupos metilênicos em 2,80 (H-3) e 1,88 ppm (H-4). Na região típica de hidrogênios aromáticos encontramos sinais em 7,23, 7,37, 7,66 e 8,11 ppm, cada um deles com integração relativa de 1 hidrogênio.

Por análise de RMN de ^{13}C (**Espectro 40**) é possível identificar os sinais relacionados ao anel pirânico em 26,72 ppm das metilas, em 74,33 ppm do carbono 2 oxigenado, e os metilenos C-3 e C-4 em 31,82 e 17,35 ppm, respectivamente. O carbono acetálico do dioxolano aparece em 118,97 ppm (**Tabela 12**).

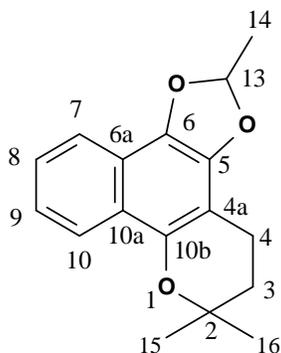
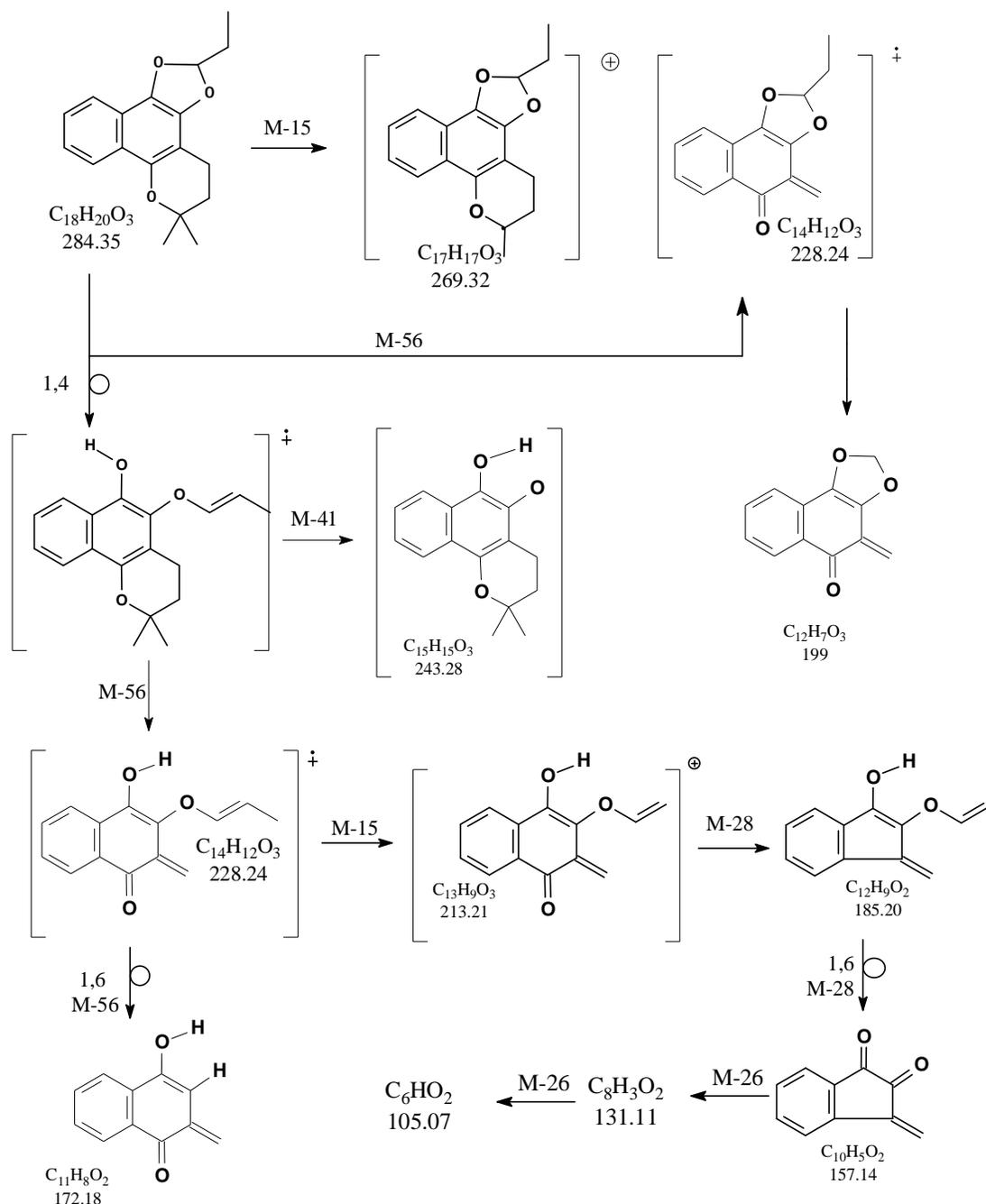


Tabela 12 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do MDBL.

MDBL		
Posição	δ ^1H (J em Hz)	δ ^{13}C
2	-	74,33
3	2,80 (t, 2H, J=6,8)	31,82
4	1,88 (t, 2H, J=6,8)	17,35
5	-	141,81
6	-	132,98
6a	-	Não vejo
7	7,66 (d, 1H, J = 8,3)	109,69
8	7,37 (dt, 1H, J = 6,8 e 1,3)	122,22
9	7,23 (dt, 1H, J= 6,8 e 1,3)	122,40
10	8,11 (d, 1H, J = 8,3)	125,73
10a	-	120,37
10b	-	144,32
4a	-	102,81
13	6,37 (q, 1H, J = 4,9)	118,97
14	2,06 (d, 3H, J=4,9)	29,69
15	1,41 (s, 6H)	26,72
16	-	26,72

O composto obtido da reação entre β -lapachona e 1-nitropropano, EDBL (o dioxolano com substituição etila, 2-etil-5,6-di-hidro-4*H*-benzo[*h*][1,3]dioxolo[4,5-*f*]cromeno) também foi analisado pelas técnicas acima descritas. Espectroscopia na região do IV mostrou bandas de absorção, em cm^{-1} , a: 3070,8 (C-H, aromático), 2974,1, 2931,9 e 2881,3, referentes às deformações axiais de C-H alifáticos. Deformações axiais C=C do anel aromático aparecem em 1570,3 e 1525,1 cm^{-1} e as do acetal em 1160,0, 1116,2 e 1041,4 cm^{-1} (**Espectro 42**).

Na espectrometria de massas (CG-EM) (**Espectro 45**), vemos o íon molecular 284 (100%) e as fragmentações por perda de metila para gerar o fragmento com m/z 269, perda de butileno formando m/z 228, ou através de rearranjo 1,4, a formação do íon com massa molecular m/z 284. Algumas das fragmentações dos íons ou íons-radicaís formados estão propostas a seguir (**Esquema 34**).



Esquema 34 – Fragmentações do espectro de massas de EDBL.

Na RMN de 1H (**Espectro 43**) encontramos os sinais característicos da região aromática em 8,10; 7,67; 7,38 e 7,22 ppm totalizando 4 hidrogênios na integração relativa. O sinal do hidrogênio do carbono acetálico (H13) em 6,23 ppm, aparece com formato largo e integração de 1 H. Os hidrogênios metilênicos do anel pirânico estão a 2,80 ppm (H4) e 1,87 ppm (H3), ambos com $J = 6,8$ Hz, enquanto as metilas ligadas a esse anel estão em δ a 1,41 ppm com integração total de 6H. O metileno da parte alifática se apresenta desdobrado na forma de duplo-quarteto com $J = 4,46$ e 7,52 Hz, tendo δ de 2,08 ppm, enquanto o grupo metila ligado a ele está a 1,13 ppm ($J = 7,52$ Hz e 3H).

Na análise por RMN ^{13}C (**Espectro 44**), apreciamos no anel pirânico a presença do carbono quaternário oxigenado em δ a 74,24 ppm e as metilas ligadas a ele em δ a 26,63 ppm; em seguida temos os carbonos metilênicos em 17,32 e 31,78 ppm, correspondentes aos C4 e C3, respectivamente. O C13 está em dq a 118,97 ppm e a parte alifática ligada a ele aparece em δ a 29,69 (C14) e 7,22 (C15). O carbono 7 está em δ de 113,18 ppm, e o carbono 10 aparece em 125,64 ppm, enquanto os carbonos 8 e 9 ficam em 122,12 e 122,40 ppm. Os carbonos aromáticos oxigenados possuem maiores deslocamentos químicos, tendo o carbono 10b em 144,17 ppm seguido do C5 em δ a 141,90 ppm e o C6 em 133,10 ppm. Devido à presença dos oxigênios em posição *orto*, capazes de exercer ressonância com o anel, o δ do C4a aparece em 102,72 ppm. Por fim, o C6a e o C10a aparecem em 120,27 e 118,64 ppm, respectivamente. Os dados estão resumidos na **Tabela 13**.

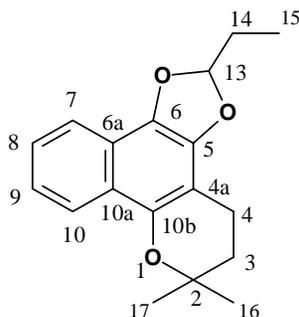


Tabela 13 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do EDBL.

EDBL		
Posição	δ ^1H (J em Hz)	δ ^{13}C
2	-	74,24
3	1,87 (t, 2H, J=6,8)	31,78
4	2,80 (t, 2H, J=6,8)	17,32
5	-	141,90
6	-	133,10
6 ^a	-	120,27
7	7,67 (d, 1H, J = 5,87)	113,18
8	7,37 (m, 1H)	122,12
9	7,23 (m, 1H)	122,40
10	8,11 (d, 1H, J = 8,7)	125,64
10a	-	118,64
10b	-	144,17
4a	-	102,72
13	6,23 (m, 1H)	118,97
14	2,08 (dq, 2H, J = 4,46 e 7,52)	29,69
15	1,13 (t, 3H, J = 7,52)	7,22
16	1,41 (s, 6H)	26,63
17	-	26,63

O composto obtido da reação entre β -lapachona e 2-nitropropano (DMDBL), o 2,2,6,6-tetrametil-4,5,6,11b-tetraidro-3aH-benzo[h][1,3]dioxolo[4,5-f]cromeno, submetido a análise por espectroscopia na região do infravermelho (**Espectro 46**) forneceu bandas de absorção, em cm^{-1} : 3072,1 (C-H aromático), 2987,2, 2933,2 referentes às deformações axiais de C-H alifáticos. Deformações axiais C=C do anel aromático aparecem em 1571,7 e as do acetal em 1162,9 e 1120,2.

Na espectrometria de massas (CG-EM) (**Espectro 47**), encontramos o íon molecular 284 (70%) e observamos com destaque as fragmentações por perda de metila

gerando m/z 269 (2%) e perda do butileno com m/z 228 (100%). As demais fragmentações são similares àquelas apresentadas no esquema referente ao EDBL (**Esquema 34**).

Na RMN de ^1H (**Espectro 48**) encontramos sinais com deslocamentos químicos referentes às metilas ligadas ao anel pirânico em 1,41 ppm e às metilas ligadas ao heterociclo dioxolano em 1,75 ppm, ambos sinais com integração relativa de 6 hidrogênios. Os hidrogênios dos carbonos C3 e C4 aparecem em sinais δ a 1,87 e 2,78 ppm, respectivamente, ambos na forma de tripleto com constante de acoplamento de 6,72 Hz. Os hidrogênios aromáticos H7 e H10 aparecem como dupletos enquanto H8 e H9 estão no formato de tripleto, como esperado.

Na análise por RMN ^{13}C (**Espectro 49**), observamos os deslocamentos das metilas em 26,18 ppm ligadas ao anel dioxolano e 26,95 ppm daquelas conectadas ao anel pirânico. Correlação heteronuclear simples-quântica $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) (**Espectro 50**) foi usada para corroborar as atribuições, sendo assinalados os carbonos C7 (119,21 ppm), C8 (125,75 ppm), C9 (122,19 ppm) e C10 (122,61 ppm). Da mesma forma, assinalamos os C3 (32,16 ppm) e C4 (17,61 ppm), carbonos metilênicos do anel pirânico. Os deslocamentos químicos dos demais carbonos distinguiram-se pelo uso da técnica de HMBC (**Espectro 51**), como o carbono oxigenado do anel pirânico em 74,46 ppm, o carbono cetálico da dioxolano em 118,44 ppm e os sinais, em ppm: 141,36 (C5), 132,67 (C6), 120,36 (C6a), 119,08 (10a), 144,23 (10b) e 103,22 (C4a) (**Tabela 14**).

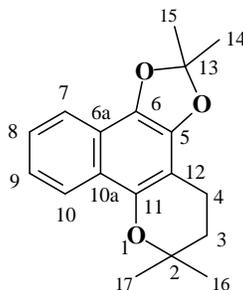


Tabela 14 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do DMDBL ou DMDBL.

Posição	DMDBL		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY	
	δ ^1H (J em Hz)	δ ^{13}C	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	-	74,46	H3, H16, H17	H4
3	1,87 (t, 2H, J=6,72)	32,16	H4	H16, H17
4	2,78 (t, 2H, J=6,72)	17,61	H3	
5	-	141,36		H4
6	-	132,67		
6a	-	120,36	H7	
7	7,64 (d, 1H, J=8,44)	119,21	H8	H9
8	7,35 (t, 1H, J=7,10)	125,75		H10
9	7,21 (t, 1H, J=8,16)	122,19	H8	
10	8,10 (d, 1H, J=8,56)	122,61		
10a	-	119,08	H10	
10b	-	144,23		H4
4a	-	103,22	H4	H3
13	-	118,44	H14, H15	
14	-	26,18		H15
15	1,75 (s, 6H)	26,18		H14
16	-	26,95		H3
17	1,41 (s, 6H)	26,95		H3

Os 1,3-dioxolanos com substituintes metila, etila, dimetila, fenil-metila, juntamente com a não substituída, o epóxido e o aldeído, oriundos da reação entre β -lapachona com diazocompostos ou nitroalcanos em meio básico foram, dessa forma, elucidados.

1.13.1 Estudo teórico das reações entre β -lapachona com nitroalcanos e com compostos de Grignard.

Para contribuir para a análise do mecanismo proposto e dos resultados obtidos, recorreremos a cálculos teóricos com o método semiempírico PM-3, da β -lapachona, dos nitroalcanos na forma de ânions de sódio, dos produtos formados e também de possíveis intermediários que regem a reação (**Figura 96**). O primeiro passo foi calcular e comparar a variação de entalpia da reação para os possíveis produtos e as diferenças de energia dos HOMOs dos ânions dos nitroalcanos e do LUMO da β -lapachona. O calor de formação do NaNO_2 também foi calculado com as mesmas palavras chaves, onde encontramos o valor de -114,915 kcal (**Tabela 15**).

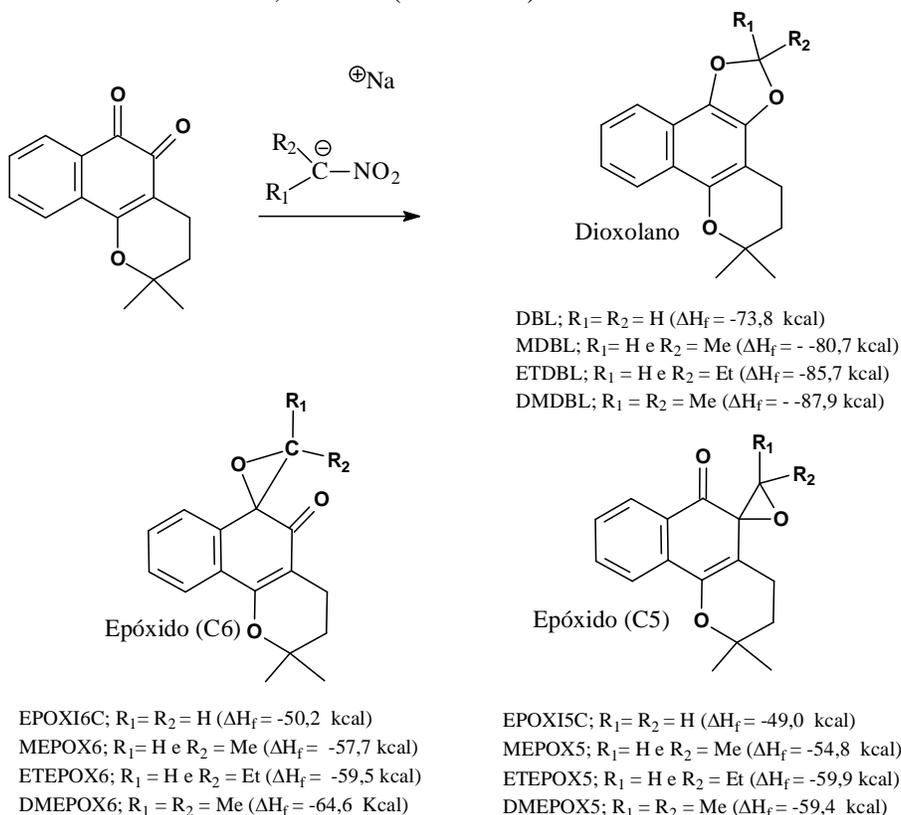


Figura 96 - Cálculo teórico de entalpias de formação de produtos conjecturados (oxiranos e dioxolanos) da reação de β -lapachona e nitroalcanos.

Tabela 15 – Entalpia de formação, HOMO e LUMO dos reagentes da reação entre a quinona β -lapachona e nitroalcanos; *DHrLb Diferença entre a energia de HOMO dos ânions de nitroalcanos e de LUMO da β -lapachona; e ΔH_R da reação entre a quinona e os nitroalcanos, em kcal mol⁻¹.

REAGENTES	$\Delta H_{\text{formação}}$ (kcal/mol)	HOMO	LUMO	DHrLb*	ΔH_R para formação de dioxolano	ΔH_R para formação de epoxido 6	ΔH_R para formação de epoxido 5
β -lapachona	-77,3	-9,2734	-1,2152	-	-	-	-
Nitrometano	-106,1	-8,63459	2,44862	7,41939	-5,4	18,2	19,5
Nitroetano	-112,7	-8,14489	2,3881	6,93239	-5,5	17,4	20,3
1-Nitropropano	-117,6	-8,18603	2,38368	6,97353	-5,8	20,5	20,1
2-Nitropropano	-118,4	-7,85987	2,35202	6,64737	-7,1	16,3	21,5

Podemos perceber que a formação do dioxolano é termodinamicamente favorecida em relação aos epóxidos e a reação é mais exotérmica com o aumento da cadeia carbônica, embora a diferença seja pequena o suficiente para não ser considerada. Além disso, os valores das diferenças entre a energia de LUMO da β -lapachona e os HOMOs dos ânions dos nitroalcanos analisados sugerem uma maior dificuldade de interação com o nitrometano. Todos esses fatos, a variação de entalpia da reação, a diferença de energia entre os orbitais e a menor acidez do nitrometano, corroboram a ausência de produtos oxiranos com esse nitrocomposto.

O insólito mecanismo proposto para os nitroalcanos em que há transferência de carga do carbânion e depois acoplamento das moléculas não é uma regra para agentes nucleofílicos. Na verdade está mais para uma exceção, pois reagentes de acetil-acetato, diaminos e os reagentes de Grignard apresentam produtos provenientes de interações nucleofílicas em direção ao carbono da carbonila 6. Em busca de elucidar os fatos, calculamos a energia de formação de intermediários, usando os nitroalcanos estudados. Analisamos também a densidade eletrônica e os coeficientes de LUMO destes átomos na β -lapachona (**Tabela 16**).

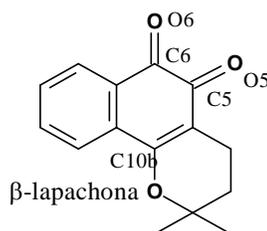


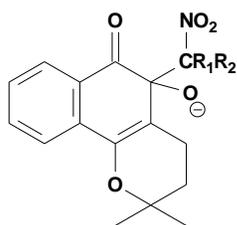
Tabela 16 – Coeficientes de HOMO e LUMO, densidade eletrônica e carga teórica para átomos da β -lapachona.

Átomo	Coef de LUMO	Coef de HOMO	Densidade Eletrônica
C5	-0,22185 (pz)	-0,00337 (px)	3,6945
C6	-0,25745 (pz)	0,04484 (py)	3,7199
O5	0,20733 (pz)	0,15280 (px)	6,2737
O6	0,25079 (pz)	-0,06727 (py)	6,2603
C10b	0,33773 (pz)	-0,36331 (pz)	3,8271

As densidades eletrônicas dos carbonos C5 e C6 são bastante parecidas, e a pequena diferença induz a expectativa de ataques nucleofílicos ao C5, todavia o coeficiente de LUMO do C6 é maior que o do C5; outrossim, observamos a conjugação que pode ocorrer com o oxigênio ligado ao C10b, implicando em dificultar reações de nucleófilos no C5. Aspecto muito interessante também é o alto valor de LUMO do

oxigênio O6, muito similar ao valor do carbono C6; isto indica que O6 seria tão susceptível a interações com bases moles quanto o carbono C6, se desconsiderarmos os valores de densidade eletrônica.

Os valores de variação de entalpia de formação para os supostos intermediários resultantes da transferência de elétrons dos carbânion dos nitroalcano para a quinona seguido de acoplamentos entre as moléculas, no carbono da carbonila 5 e 6 e nos oxigênios correspondentes, estão resumidos na **Figura 97**.

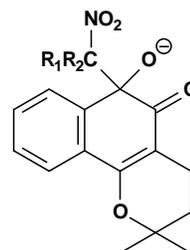


IN21; $R_1 = R_2 = H$ ($\Delta H_f = -181,7$ kcal)

IN22; $R_1 = H$ e $R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -183,4$ kcal)

IN24; $R_1 = H$ e $R_2 = Et$ ($\Delta H_f = -187,5$ kcal)

IN23; $R_1 = R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -185,2$ kcal)

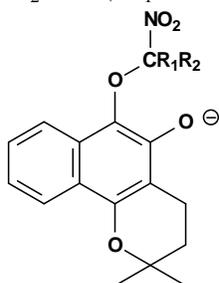


IN17; $R_1 = R_2 = H$ ($\Delta H_f = -191,4$ kcal)

IN18; $R_1 = H$ e $R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -185,5$ kcal)

IN20; $R_1 = H$ e $R_2 = Et$ ($\Delta H_f = -186,1$ kcal)

IN19; $R_1 = R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -186,5$ kcal)

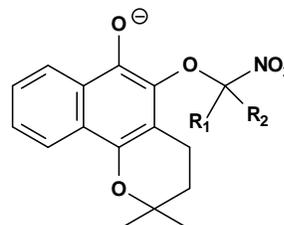


IN9; $R_1 = R_2 = H$ ($\Delta H_f = -196,1$ kcal)

IN10; $R_1 = H$ e $R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -201,5$ kcal)

IN12; $R_1 = H$ e $R_2 = Et$ ($\Delta H_f = -206,7$ kcal)

IN11; $R_1 = R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -205,3$ kcal)



IN8; $R_1 = R_2 = H$ ($\Delta H_f = -194,2$ kcal)

IN7; $R_1 = H$ e $R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -199,8$ kcal)

IN5; $R_1 = H$ e $R_2 = Et$ ($\Delta H_f = -203,6$ kcal)

IN6; $R_1 = R_2 = Me$ ($\Delta H_f = -204,1$ kcal)

Figura 97 – Entalpia de formação teórica para possíveis intermediários da reação entre β -lapachona e ânions de nitroalcanos.

Pelos cálculos da entalpia de formação observa-se que a reação deve ser mais exotérmica na formação de fenóxidos. Se a transferência de elétrons ocorre no oxigênio O5 ou O6 é difícil de se decidir, uma vez que a diferença de energia entre eles é muito próxima; independentemente, há expulsão do nitrito pelo fenóxido obtido, o que leva ao mesmo produto: o dioxolano.

Os mesmos cálculos foram realizados com os reagentes de Grignard e observamos que a entalpia da reação favorecia a formação do álcool proveniente da interação típica do carbânion do reagente de Grignard com o carbono da carbonila da β -lapachona (BERNARDES *et al*, 2006).

1.14 Reações Fotoquímicas das *o*-Quinonas e Olefinas.

Existe uma variedade de exemplos de reações fotoquímicas entre *o*-quinonas e olefinas na literatura (HERNDON e GILES, 1969; HORSPOOL e KHANDELWAL, 1967; FARID, 1967; FARID e SCHOLZ, 1968; CHOW e JOSEPH, 1968; FARID *et*

al, 1968), onde têm sido observados dioxenos (TAKUWA, 1989) e oxetanas (TAKUWA *et al*, 1992), sendo aqueles o produto majoritário, quando não o único.

Ci e col. estudaram a β -lapachona sobre o olhar da fotoquímica, medindo o rendimento quântico e a sua característica de aceptora de elétrons ao usar trietilamina, amino-álcool e álcool (CI *et al*, 1988; CI *et al*, 1989), formando uma semiquinona estável na ausência de oxigênio. Também foi observado que a quinona é útil como sensibilizadora em reações de fotofragmentação (CI e WHITTEN, 1989; COCQUET, ROOL e FERROUD, 2001) e fotoxidação (GOMEZ *et al*, 2001), mas nenhum trabalho descrevia pesquisas de fotocicloadições desta quinona com olefinas.

Ambicionando novas substâncias químicas, iniciamos a irradiação de β -lapachona com sistemas olefínicos onde foi possível notar a fotocicloadição do tipo [4+2] em alguns compostos, a formação de um aldeído inédito e o apanágio desta quinona em transferir energia (**Figura 98**).

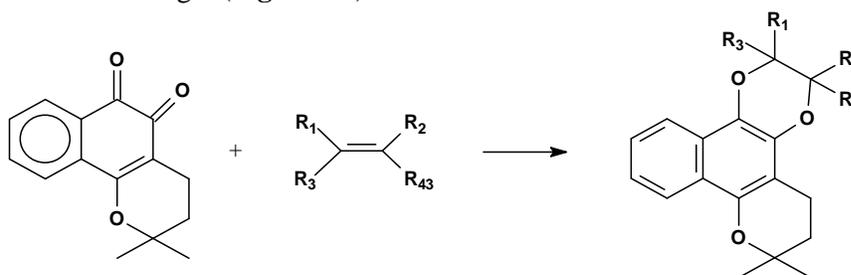


Figura 98 – Cicloadição fotoquímica do tipo [4+2] com β -lapachona, aduto de Schönberg.

A quinona β -lapachona foi anteriormente irradiada por nós juntamente com as olefinas *trans*-estilbeno, 4,4'-dinitro- e 4,4'-dimetóxi-*trans*-estilbeno, 1,1-difenil-1,3-butadieno, 1,1,4,4-tetrafenil-butadieno e o 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina (DFDX). Com exceção deste último nenhum produto foi isolado ou observado nesses experimentos por análises de CCD e CG.

Neste trabalho, outras olefinas de hidrocarbonetos foram investigadas como acenaftileno, difenil-acetileno, ciclohexeno, limoneno, 1-metil-ciclopenteno, 1-fenilcicloexeno; éteres conjugados como *iso*-butóxi-eteno, *n*-butóxi-eteno, 1-etóxi-propreno e di-hidropirano; além do imidazol e indol (**Figura 99**). Estas olefinas foram usadas como encontradas no laboratório ou então obtidas comercialmente, enquanto os demais reagentes foram sintetizados.

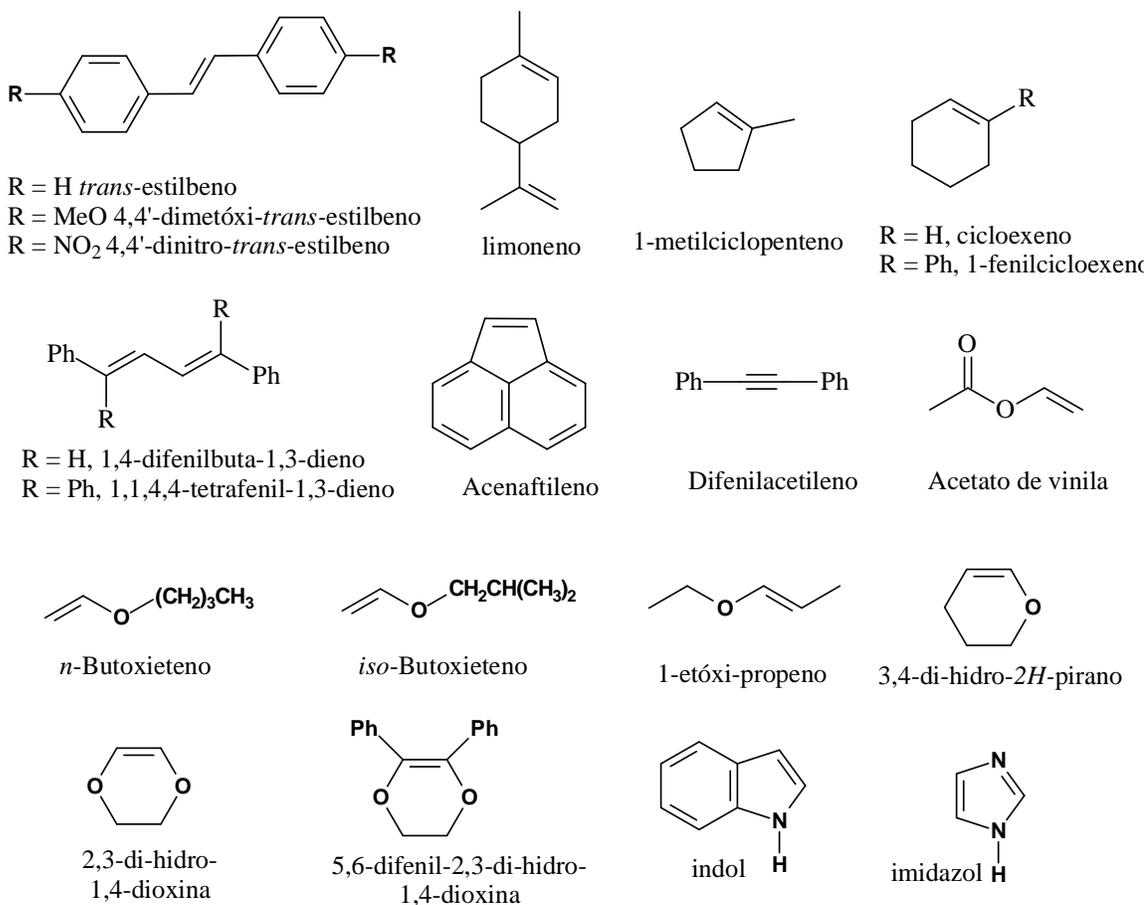


Figura 99 – Olefinas usadas na irradiação com β -lapachona.

A 5,6-difenil-2,3-di-hidrodióxina foi obtida pela condensação de benzoína e etileno glicol em refluxo (SUMMERBELL e BERGER, 1959), seguido de purificação por filtração e lavagem com água gelada, e identificado por IV, RMN ¹H e ponto de fusão (**Figura 100**).

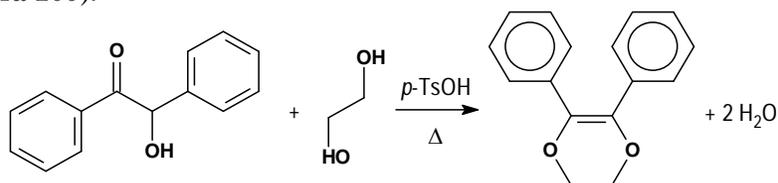


Figura 100 – Preparação do 5,6-difenil-2,3-di-hidrodióxina.

A 2,3-di-hidro-1,4-dioxina foi preparado através da reação de cloração do 1,4-dioxano, seguida de desalogenação com magnésio e iodo em éter seco (**Figura 101**).

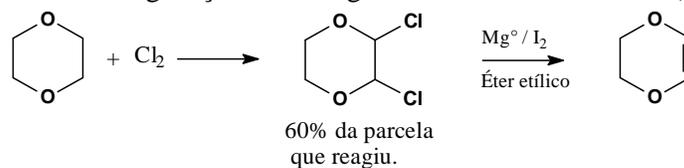


Figura 101 – Preparação do 2,3-di-hidro-1,4-dioxina.

1.14.1 Síntese do DXBL (3,3-dimetil-9a,13a-difenil-2,3,9a,11,12,13a-hexa-hidro-1H-benzo[h][1,4]dioxino[3',2':5,6][1,4]dioxino[2,3-f]cromeno).

O produto de adição obtido por nós anteriormente, via processo fotoquímico, entre β -lapachona e 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina foi produzido em maior quantidade com finalidade de pesquisar substituições no anel aromático original da β -lapachona (**Figura 102**).

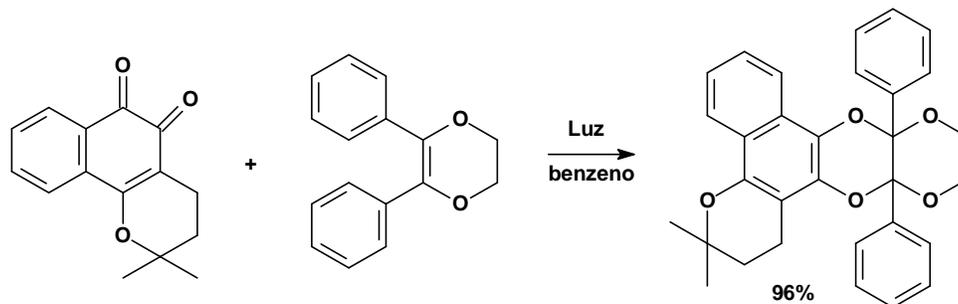


Figura 102 – Reação fotoquímica de β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-dioxina.

Análises por espectroscopia de IV, RMN ^1H e ^{13}C e CG-EM (**Espectros 63-66**) foram coerentes com a estrutura proposta, assim como os dados da literatura (BERNARDES, 2001). A substância foi recristalizada várias vezes, com tentativas de diversos solventes; o último foi uma mistura 1:9 de diclorometano e acetonitrila, onde obtivemos um pequeno cristal passível de análise por raio-X (**Figura 103**).

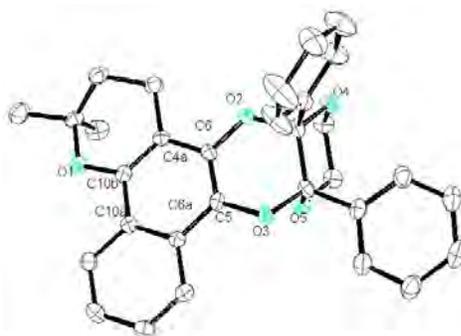


Figura 103 – Tetra-hidro-dioxino-dioxina (DXBL) obtida da reação fotoquímica, tipo [2+4], de β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina.

Nesta análise, pela qual agradecemos à Dr^a Solange Wardell (Farmanguinhos, Fiocruz - à época da realização - e ao *X-Ray Diffraction Laboratory*, EPSRC, Engineering and Physical Sciences Research Council, Reino Unido), encontramos ambas fenilas em estereoquímica *cis*, indicando provavelmente um tempo de vida muito curto para o birradical formado (**Figura 104**), uma vez que o isômero *trans* deve ser o mais estável termodinamicamente, o que justificaria predominância de fatores cinéticos. Não se deve excluir a possível formação de um sistema exciplexo, na qual ocorreria a transferência de um elétron da dioxina para a quinona resultando na associação entre um cátion radicalar (a dioxina) com um ânion radicalar (a quinona); também de tempo de vida curto.

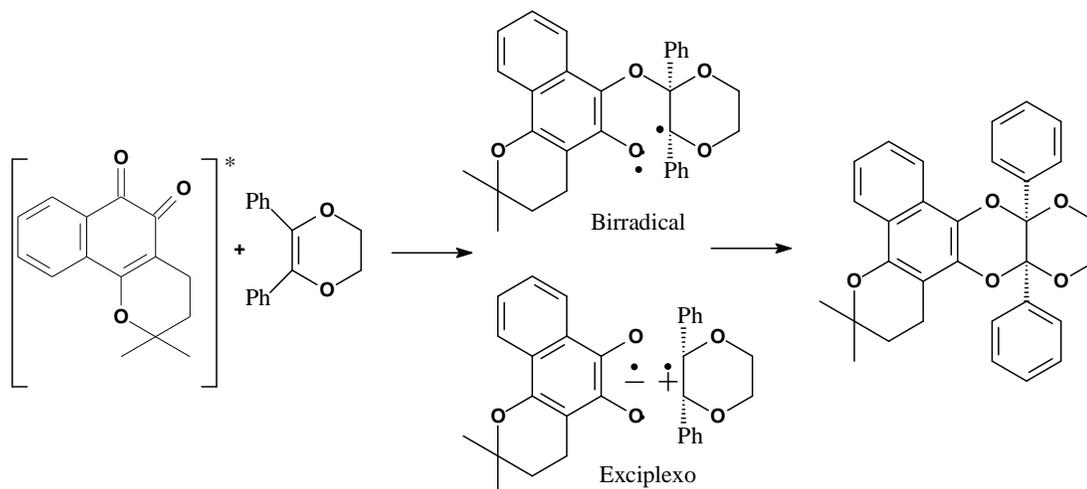


Figura 104 – Mecanismo proposto para a formação do DXBL.

A mesma metodologia foi usada quando substituímos a quinona β -lapachona pela furanoquinona *nor*- β -lapachona. Tal qual a primeira quinona, obtivemos o produto correspondente à adição [4+2], levando-nos à certeza de que esta é uma excelente olefina para a proteção de *o*-quinonas via processo fotoquímico. Além do desaparecimento da coloração alaranjada da solução, os dados físicos corroboraram para elucidação estrutural, após o isolamento do produto.

1.14.2 Reações fotoquímicas da β -lapachona com hidrocarbonetos olefínicos.

Entre sistemas olefínicos de hidrocarbonetos, com a exceção do acenaftileno, nenhum mostrou indício de formação de produtos através de análise por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-EM).

A reação com acenaftileno forneceu cristais insolúveis, em benzeno, e análise por CCD confirmou a formação de produto por uma mancha com maior fator de retenção que os reagentes. Através de análise por espectrometria de massa e ponto de fusão observou-se que o produto era resultado da dimerização da olefina (**Figura 105**). É possível que ocorra uma transferência de energia da β -lapachona para supressão da olefina via estado triplete, uma vez que esta quinona possui a habilidade de ser sensibilizadora como mostrado em trabalhos anteriores da literatura. (COCQUET, ROOL e FERROUD, 2001).

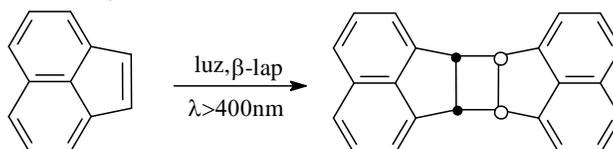


Figura 105 – Dimerização do acenaftileno por sensibilização pela β -lapachona.

1.14.3 Reações fotoquímicas de β -lapachona com sistemas olefínicos de aminas.

Em irradiações da β -lapachona com as aminas imidazol e indol não foi possível isolar ou detectar qualquer produto, por CCD. Com o imidazol, após 1 hora de irradiação solar, um óleo escuro e mais denso que o benzeno se depositou no fundo do balão e uma análise por CG-EM indicou um sinal cujo pico base (100%) possui $m/z=68$

referente a massa molar do imidazol; outros picos com maiores valores de m/z aparecem com abundância muito baixa. Com indol mesmo após irradiação por 1 h ao Sol e 14 h com lâmpada de tungstênio (500 W), nenhum produto foi observado tanto por CCD como por CG-EM. Como descrito anteriormente (CI *et al.*, 1988; CI *et al.*, 1989), deve ter prevalecido a reação da amina como redutora da quinona, ao invés de fotocicloadição.

1.14.4 Reações fotoquímicas de β -lapachona com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina e éteres alifáticos.

Poucos éteres vínilicos reagiram com a quinona β -lapachona. Os *n*-butóxi e *iso*-butóxi-teno não reagiram. O 2,3-di-hidro-2*H*-pirano forneceu várias manchas em análise por CCD, e a complexidade da mistura não permitiu purificação e identificação dos compostos.

Por outro lado, a β -lapachona e o 1-etóxi-propeno parecem reagir satisfatoriamente. Após concentração da solução em evaporador rotatório foi realizada uma purificação por cromatografia preparativa onde foi isolado o produto com maior fator de retenção. O produto obtido era um óleo levemente amarelo com rendimento de 32% contendo, na verdade, 4 compostos isômeros com massa do íon molecular de m/z 328, analisados por CG-EM (**Espectro 78**) e posteriormente por RMN ^1H e ^{13}C . Tanto as integrações dos sinais obtidos nos cromatogramas da análise de CG-EM quanto os deslocamentos químicos típicos de hidrogênios na RMN ^1H (**Espectro 71**) de acetais indicam as proporções destes 4 isômeros com aproximadamente 54% (5,09 ppm), 28% (5,06 ppm), 11% (4,87 ppm) e 7% (4,91 ppm).

Corroboram para mistura de quatro isômeros a análise do espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 72**), onde é possível observar os quatro sinais característicos de acetais na região entre 95 e 99 ppm, e também o aparecimento de oito sinais entre 26,42 e 27,01 ppm em região típica das metilas ligadas ao anel pirânico (**Espectro 73**). Além disso, os quatro sinais para o hidrogênio do acetal na RMN ^1H são dois em campo mais baixo (δ em 5,09 e 5,06 ppm) aparecem como simpletos devido, provavelmente, a geometria *cis*, enquanto os sinais em 4,87 e 4,91 ppm na forma de dupletos presumem a geometria *trans*, de acordo com a regra de Karplus (**Figura 106**).

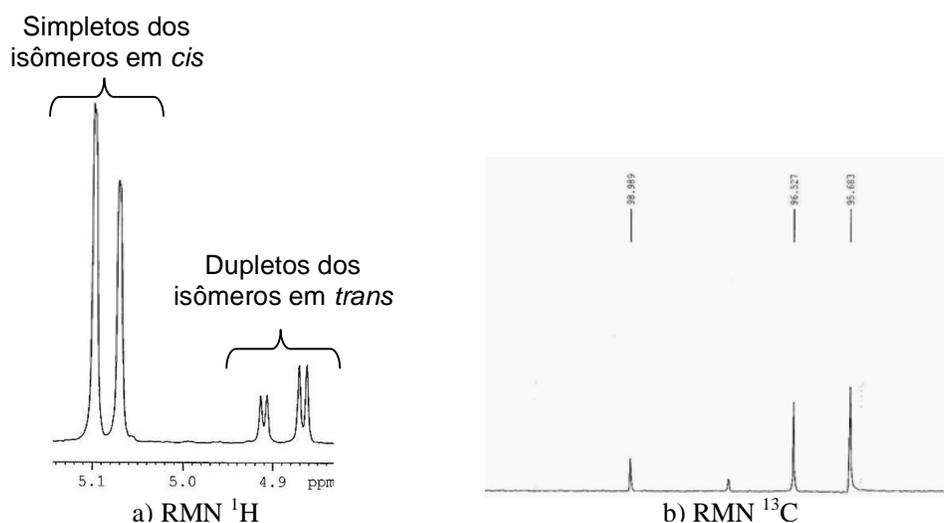


Figura 106 – Ampliação dos espectros de RMN ^1H (esquerda) referente ao carbono do acetal para os quatro isômeros obtidos da irradiação da β -lapachona com o éter 1-etóxi-propeno, onde se observa dois simpletos e dois dupletos, correspondentes a isomeria *cis* e *trans*, respectivamente. A

direita, ampliação do espectro de RMN¹³C, na região entre 95 e 99 ppm, confirmando a presença de quatro acetais.

Considerando que todos os 4 isômeros são resultados de adição do tipo [4+2] postulado pelo alto valor de fatores de retenção na CCD, comparados com sistemas semelhantes obtidos por nós, submetemos à apreciação as possibilidades a seguir (**Figura 107**).

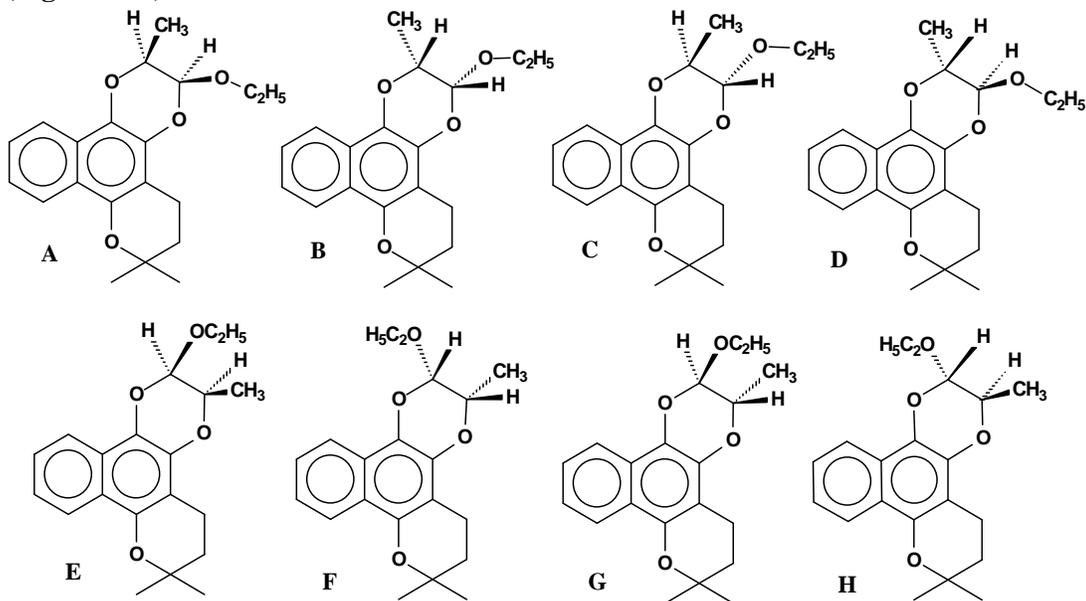


Figura 107 – Isômeros possíveis para adição fotoquímica [4+2], da reação entre β -lapachona e éter etilpropênico.

Os pares A-B, C-D, E-F e G-H são enantiômeros e a RMN ¹H só poderia especificá-los se o ambiente anisotrópico fosse bem distinto (o que não é o caso) ou recorrendo a experimentos mais elaborados. Uma vez que a discriminação do tipo de composto formado e até sua geometria espacial satisfaz em nosso objetivo não buscamos minuciar a estereoquímica absoluta de cada um destes compostos.

Técnicas de DEPT-135 (**Espectro 74**) também serviram como alicerce para confirmarmos a presença dos quatro isômeros: entre 70 a 72 ppm aparecem quatro sinais positivos correspondentes ao metino oxigenado do anel da dioxina, e entre 64 a 65 ppm sinais negativos indicativos do metileno oxigenado do grupamento etoxila (**Figura 108**). Correlação homonuclear de ¹H x ¹H (**Espectro 75**) mostrou a vizinhança entre os hidrogênios aromáticos 7,96-8,12 ppm com 7,27-7,38 ppm; entre os metilenos do anel pirânico 2,73-2,78 ppm com 1,78-1,84 ppm e dos grupos metilenos da etoxila 3,66-4,16 ppm com os grupos metila 1,41-1,46 ppm.

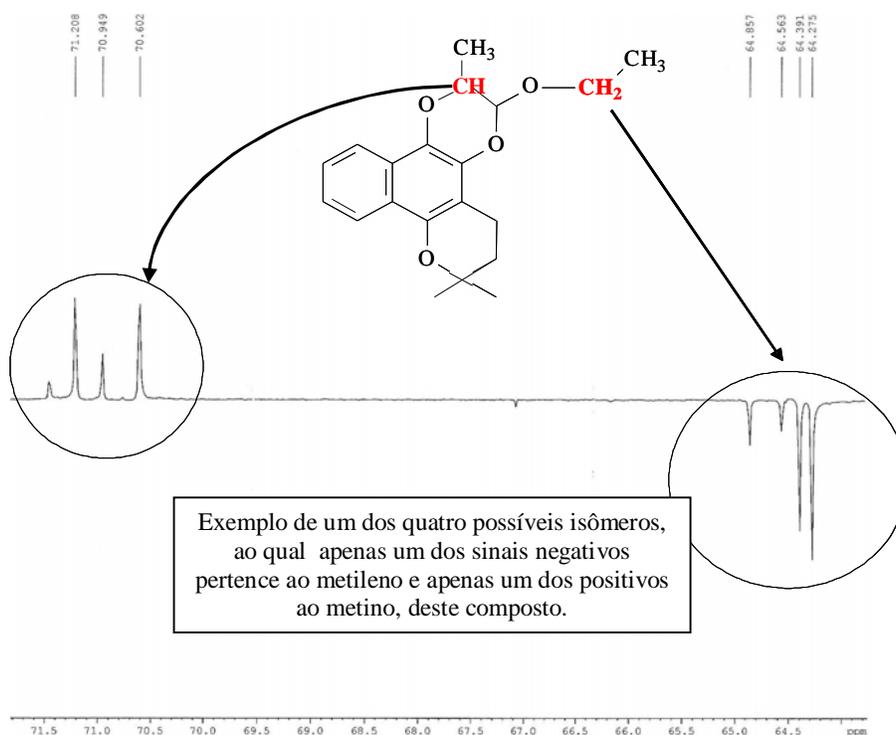


Figura 108 – Ampliação do espectro de DEPT-135, onde aparecem deslocamentos químicos referentes aos carbonos metino e metileno alifáticos, ambos oxigenados, dos 4 isômeros.

Uma vez que houve sucesso com a 5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4-dioxina, decidimos testar a 2,3-di-hidro-1,4-dioxina. Dessa forma temos uma olefina rica em elétrons pela ressonância de ambos os oxigênios e sem hidrogênios alílicos que pudessem ser abstraídos pela quinona excitada, e sem as fenilas. Pela quantidade de dioxina obtida na síntese pudemos reagir apenas 30 mg de β -lapachona, que foi dissolvida em benzeno e desaerada com nitrogênio AP, em lâmpada de 150 W por 3 dias. Após concentração e purificação por cromatografia preparativa usando eluente de hexano:acetato de etila (9:1), extraída com diclorometano, isolamos 16 mg de um produto com R_f de 0,47, correspondente a rendimento de 50 %.

O produto foi analisado por CG-EM, IV, RMN ^1H e ^{13}C , acompanhado de técnicas de NOE, e deduzimos que o composto formado era um aldeído ainda inédito. Curiosamente o grupamento formila estava na posição 5 da β -lapachona. Algo parecido havia acontecido nas reações com diazometano e até na reação de Wittig com iodeto de metil trifenilfosfina, mas o produto era um aldeído isômero na forma de α -lapachona, onde o grupo formila havia precedido a posição 6, carbonila mais reativa em diversos tipos de reações (**Figura 109**).

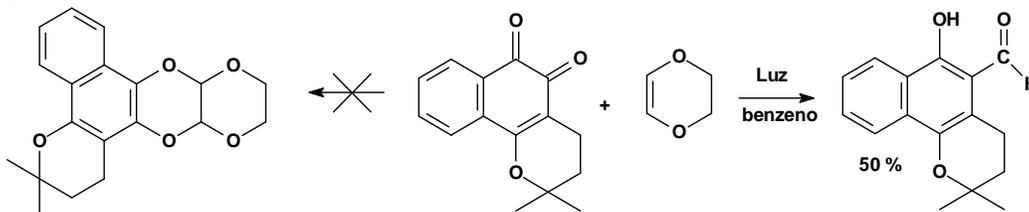
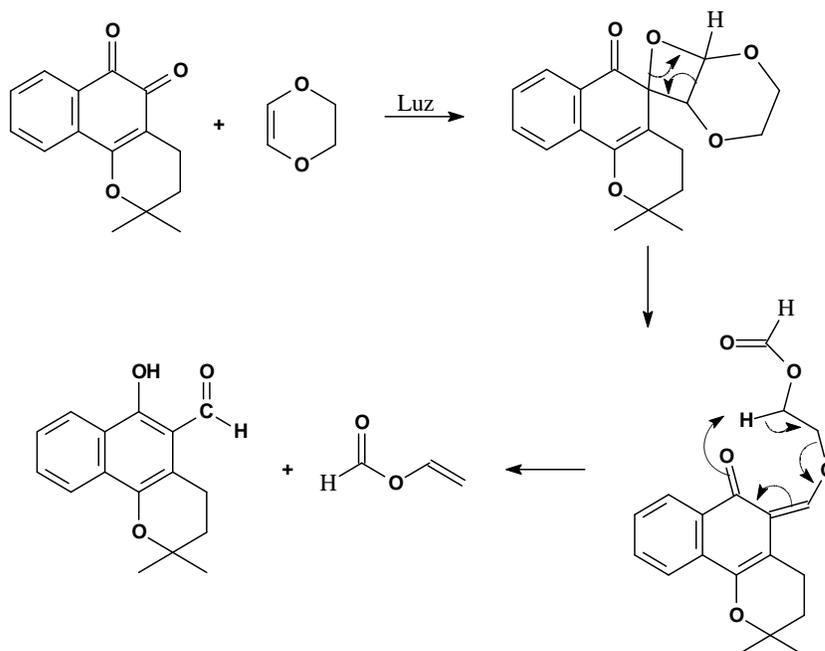


Figura 109 – Reação de β -lapachona com 2,3-di-hidro-1,4-dioxina, na formação de um novo aldeído.

Oxetanas ou dioxenos esperados para a reação de cicloadição não foram isolados ou observados, embora acreditemos que esse seja o caminho intermediário que forma o aldeído, como apresentado no mecanismo proposto (**Esquema 35**).



Esquema 35 - Mecanismo proposto para formação do BLDO (10-hidroxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetraidrofenantreno-9-carbaldeído).

Por espectroscopia na região do infravermelho (**Espectro 83**) encontramos as bandas de absorção em $3423,1\text{ cm}^{-1}$ da deformação axial de O-H do grupo fenol e $3075,9\text{ cm}^{-1}$ pela deformação axial C-H aromática, confirmadas para deformação em $765,6\text{ cm}^{-1}$ característica de aromáticos com 4 hidrogênios adjacentes. Deformações axiais da C-H alifáticos aparecem em $2973,7$ e $2929,4\text{ cm}^{-1}$. A banda de absorção da deformação axial da carbonila do aldeído aparece em $1627,6\text{ cm}^{-1}$, devido aos efeitos de ressonância do oxigênio ligado ao aromático e pela ligação de hidrogênio intramolecular e confirma-se ainda pela deformação angular deste grupo funcional em $1382,7\text{ cm}^{-1}$.

No espectro de RMN ^1H (**Espectro 84**) encontram-se os sinais correspondentes ao anel pirânico com 2 tripletos, um em $\delta = 3,05\text{ ppm}$ e outro em $\delta = 1,92\text{ ppm}$, com integração de 2H para cada um deles, além do sinal simpleto com 6H para as metilas em $\delta = 1,23\text{ ppm}$. Na região típica dos hidrogênios aromáticos encontramos 4 sinais em $\delta = 7,48\text{ ppm}$ (m, 1H); $7,61\text{ ppm}$ (m, 1H); $8,13$ (d, 1 H, $J = 8,68\text{ Hz}$) e $8,35$ (d, 1 H, $J = 8,12\text{ Hz}$). Os sinais mais significativos para a elucidação da estrutura foram um simpleto em $\delta = 10,21\text{ ppm}$, com integração de 1 hidrogênio, correspondente ao grupamento do aldeído e também o $\delta = 13,40\text{ ppm}$, relativo à hidroxila em ponte com o oxigênio da carbonila do aldeído.

Também foram feitas análises por correlação homonuclear de hidrogênio (HOMO-COSY) (**Espectro 87**) e dupla irradiação na região do hidrogênio com subtração do espectro original (NOEdiff) (**Espectro 86**). Observou-se no primeiro caso o acoplamento entre os hidrogênios referentes aos metilenos pirânicos ($\delta=3,05\text{ ppm}$ com $\delta=1,92\text{ ppm}$). Os hidrogênios aromáticos apresentaram acoplamentos entre o de $\delta=7,48\text{ ppm}$ com os de $\delta=7,61\text{ ppm}$ e $\delta=8,35\text{ ppm}$ e o hidrogênio de $\delta=7,61\text{ ppm}$, além da correlação com o hidrogênio de $\delta=7,48$, que também apresentou acoplamento com o de

$\delta=8,13$ ppm. Esses dados foram confirmados pela técnica de NOEdiff, onde ao irradiar H-4 (**Figura 110**) observamos NOE no H-3 e no hidrogênio H-17 do grupo aldeído; enquanto que ao irradiar H-17 aparece NOE em H-4 e no hidrogênio da hidroxila. De forma interessante ao irradiar H-7 não observamos NOE no hidrogênio da hidroxila, indicando que há uma ponte de hidrogênio intramolecular, o que também justifica o baixo valor do deslocamento químico da carbonila na RMN ^{13}C , 194,3 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 85**) os sinais do anel pirânico aparecem em δ (ppm) 19,15, 26,39 e 32,37; o carbono do anel pirânico oxigenado em 73,60; o carbono oxigenado do fenol em 158,20 e o carbono do aldeído em 194,13. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C estão resumidos na **Tabela 17**.

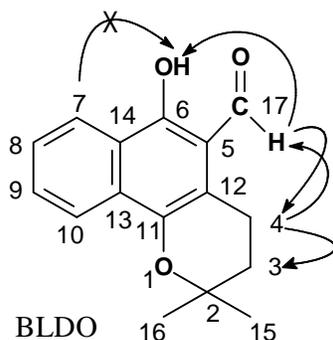
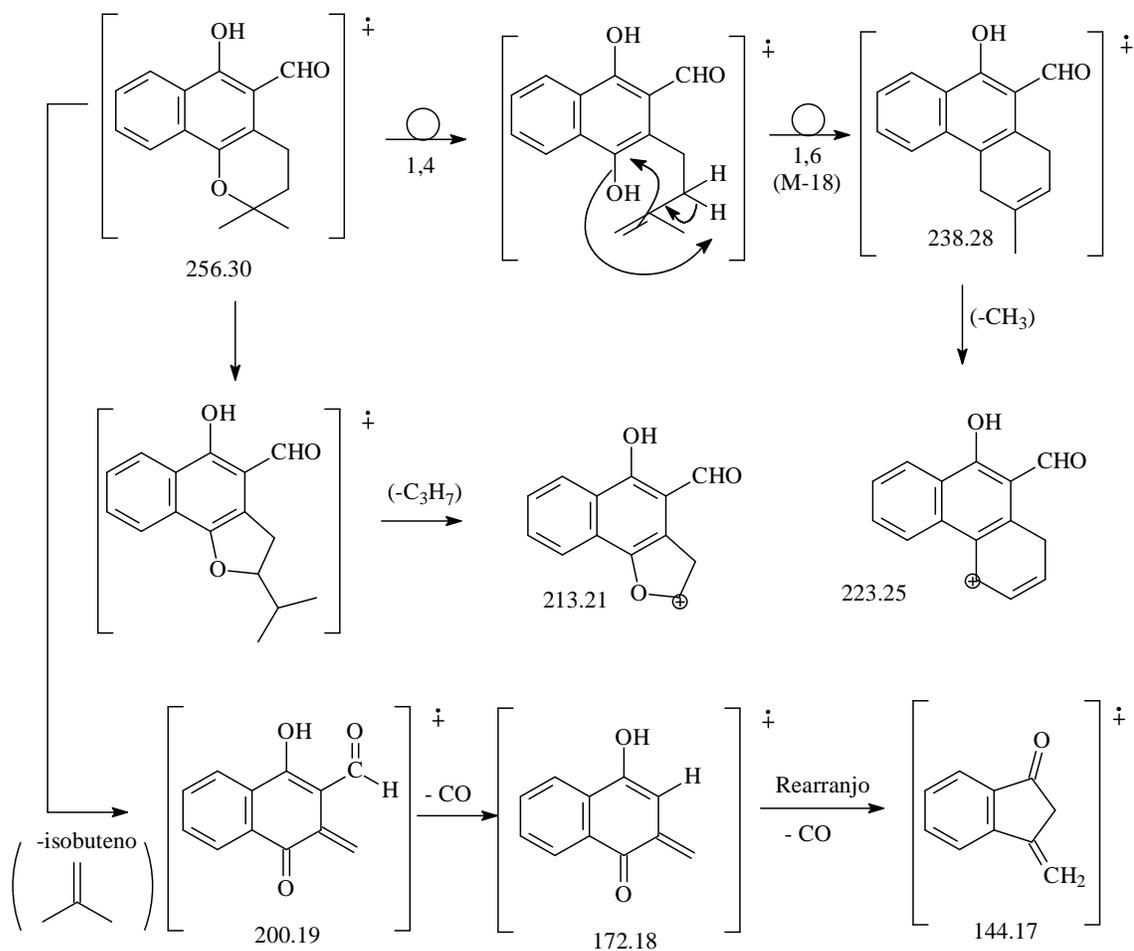


Figura 110 - Estrutura e NOE do BLDO.

Tabela 17 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do BLDO.

BLDO (10-hidroxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetraidrofenantreno-9-carbaldeído)		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C
2	-	73,60
3	1,92 (2H, t, J = 6,7 Hz)	32,37
4	3,05 (2H, t, J = 6,7 Hz)	19,15
5	-	110,26
6	13,4 (-OH)	158,20
7	8,13 (1H, d, J = 8,28)	121,78
8	7,61 (1H, t, J = 8,28)	125,94
9	7,48 (1H, m)	124,24
10	8,35 (1H, d, J = 8,16 Hz)	134,16
11	-	140,73
12	-	114,36
13	-	134,15
14	-	116,36
15	1,39 (6H, s)	26,39
16	1,39 (6H, s)	26,39
17	10,21 (1H, s)	194,13

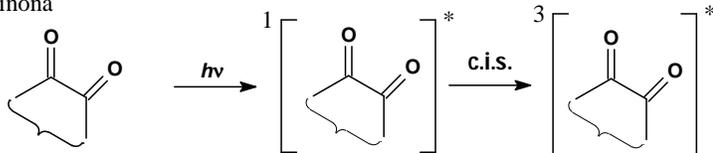
Na espectrometria de massas (CG-EM) (**Espectro 82**), além do pico do íon molecular m/z 256, foram observados os fragmentos de m/z 238 (M-18) relativo à perda de uma molécula de água; seguido pela perda de uma metila m/z 223; rearranjo do anel pirânico para um anel furânico seguido de perda de isopropila m/z 213; perda de isobuteno ($m/z = 200$) *via* retro-Diels-Alder, também no anel pirânico, seguido de duas perdas de monóxido de carbono (m/z 172 e 144) (**Esquema 36**).



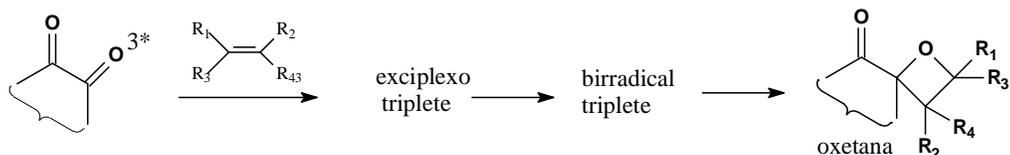
Esquema 36 – Fragmentações do espectro de massas de BLDO.

Não isolamos e nem observamos compostos normalmente descritos na literatura (HORSPOOL, 1995) como oxetanas, formadas pela fotocicloadição [2+2], conhecida como reação de Paternò-Büchi, ou do tipo ceto-álcool, originados da abstração fotoinduzida de hidrogênio alílico finalizada pela união do par de radicais (**Esquema 37**).

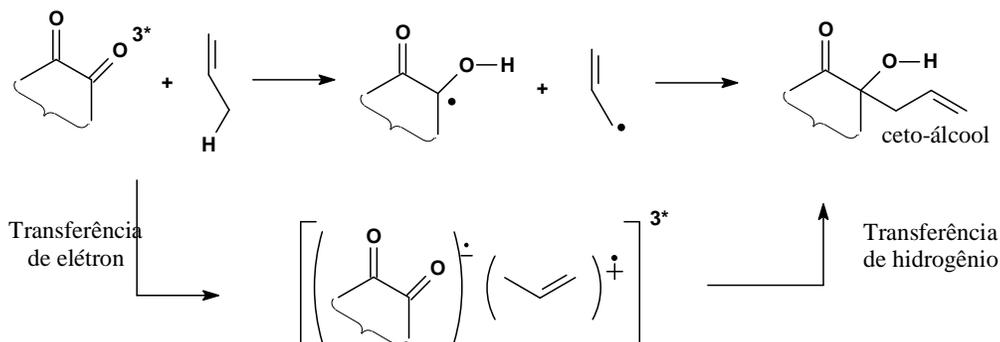
★ Excitação da quinona



★ Fotocicloadição [2+2], reação de Paternò-Büchi



★ Abstração fotoquímica de hidrogênio alílico



Esquema 37 – Mecanismo de formação de oxetanas e de ceto-álcool a partir de *o*-quinonas e olefinas.

Os experimentos realizados estão resumidos abaixo (**Tabela 18**).

Tabela 18 – Reação de β -lapachona com olefinas: condições gerais e resumo de resultados.

Substrato	Quantidade de olefinas	β -lapachona	Lâmpada (tempo)	Produto
<i>trans</i> -Estilbeno	Variado	Variado	Luz solar (até 6 d) 150 W (3 d)	Não observado
4,4'-dimetóxi- <i>trans</i> -estilbeno	120 mg (0,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	150 W (3 dias)	Não observado
4,4'-dinitro- <i>trans</i> -estilbeno	135 mg (0,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	150 W (3 dias)	Não observado
1,4-difenilbuta-1,2-dieno	103 mg (0,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	150 W (2 dias)	Não observado
1,1,4,4-tetrafenilbuta-1,2-dieno	179 mg (0,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	150 W (2 dias)	Não observado
Indol	95 mg (1,25 mmol)	30 mg (0,125 mmol)	Luz solar (1 h) e 150 W (14 h)	Não observado
Imidazol	140 mg (2,1 mmol)	45 mg (0,18 mmol)	Luz solar (1 h) e 150 W (22 h)	Não observado
1,1-difenileteno	18 mg (0,1 mmol)	30 mg (0,125 mmol)	500 W (5 dias)	Não observado
Acenaftileno ⁴	152 mg	60 mg	150 W (20 h)	Dímero do

⁴ Contendo 20% de acenafteno

	(1 mmol)	(0,25 mmol)		acenaftileno
1-metil-ciclopenteno	0,262 mL (2,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	Luz solar (1 h) e 150 W (14 h)	Mistura
1-Fenilcicloexeno	0,3 mL	60 mg (0,25 mmol)	500 W (12 h)	Não observado
Limonoeno	0,5 mL	60 mg (0,25 mmol)	150 W (40 h)	Não observado
Di-hidropirano	1 mL	180 mg (0,75 mmol)	150 W (10 dias)	Mistura
Éter <i>isobutilvinílico</i>	250 mg (2,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	Luz solar (1 h) e 150 W (14 h)	Não observado
Éter <i>n</i> -butilvinílico	250 mg (2,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	Luz solar (1 h) e 150 W (14 h)	Não observado
Etóxi-propeno	0,3 mL (2,5 mmol)	60 mg (0,25 mmol)	Luz solar (1 h) e 150 W (7 d)	4 Dioxolanos isômeras
2,3-di-hidro-1,4-dioxina	0,5 mL	30 mg	500 W (3 d)	Aldeído
5,6-difenil-2,3-di-hidro-1,4dioxeno	476 mg (2 mmols)	363 mg (1,5 mmol)	Luz solar (1 h)	1 Dioxolano

Comparativamente ao DXBL, testamos a *nor*- β -lapachona e observamos que esta substância também não reage com *trans*-estilbeno, 4,4'-dinitro- ou 4,4'-dimetóxi-*trans*-estilbeno. Entretanto a reação com DFDX produziu novamente o dioxolano esperado com bom rendimento, DXNBL, sistematicamente, 2,2-dimetil-8a,12a-difenil-1,2,8a,10,11,12a-hexaidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]furo[3',2':3,4]nafto[1,2-*e*][1,4]dioxina.

O DXNBL, que é homólogo do DXBL, também é um composto inédito (**Figura 111**).

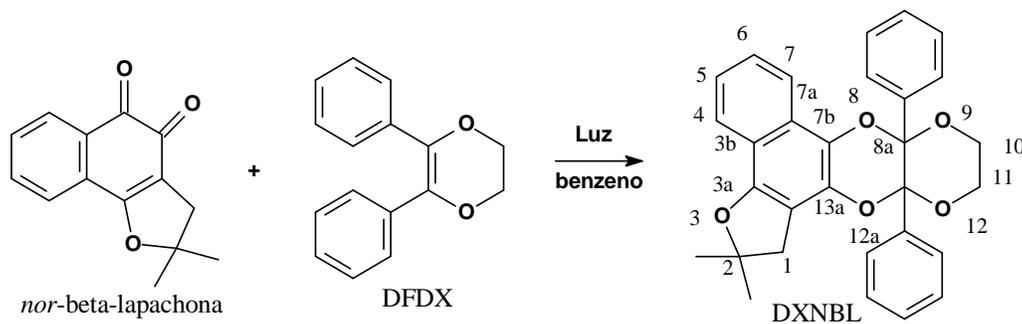


Figura 111 – Preparação do DXNBL, a partir da reação fotoquímica de *nor*- β -lapachona e DFDX.

Análise de RMN ^1H do composto DXNBL (**Espectro 79**) apresentou deslocamentos químicos referentes às metilas do anel furânico em 1,65 e 1,59 ppm, ambas com 3H; os hidrogênios metilênicos, deste anel, em 3,22 ppm, foram desdobrados em duplete com $J = 15$ Hz, característico de acoplamento geminal. Os hidrogênios do anel da dioxina estão na região 4,00-3,94 ppm (2H), 4,19-4,16 ppm (1H) e 4,43-4,37 ppm (1H). Na região aromática vemos dois dubletes em 8,24 e 7,92 ppm, ambos com $J = 8,8$ Hz (1H), que podemos atribuir aos hidrogênios em posição alfa do anel naftalênico. O Espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 80**) apresentou dados das metilas em 28,6 e 28,7 ppm, o metileno do anel furânico em 41,1 ppm. Ocorre o desaparecimento dos sinais referentes as carbonilas da quinona, e aparecem sinais de

carbonos aromáticos ligados ao oxigênio em 149,9, 137,2 e 134,3 ppm. As atribuições foram auxiliadas por comparação com dados do produto DXBL e uso do programa ACD 4.0, e estão resumidas na **Tabela 19**.

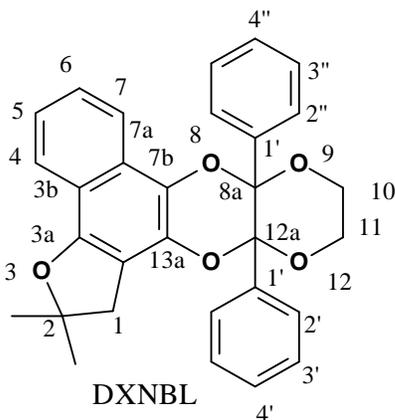


Tabela 19 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do DXNBL.

DXNBL		
Posição	δ ^1H	δ ^{13}C
1	3,32 (1H, d, J=15 Hz)	41,1
2	-	87,9
3a	-	149,9
3b	-	134,3
4	8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz)	116,5
5	7,50 (1H, t, J = 7,0 Hz)	123,3
6	7,38 (1H, t, J = 7,0 Hz)	121,6
7	7,92 (1H, d, J = 8,8 Hz)	120,5
7a	-	124,9
7b	-	137,9
8a	-	95,2
10	4,41 (1H, m); 4,18 (1H, m);	61,2
11	3,97 (2H, m)	61,9
12a	-	94,2
13a	-	137,2
13b	-	109,7
CH ₃	1,65 (3H, s)	28,7
	1,59 (3H, s)	28,6
1' e 1''	-	135,2 e 134,6
2', 6', 2'' e 6''	7,85-7,83 (2H, m)	128,9; 128,6;
	7,76-7,73 (2H, m)	128,5; 127,8;
		127,6; 127,4;
3', 5', 3'' e 5''	7,32-7,24 (6H, m);	127,1; 126,4;
4' e 4''		125,5;

Nosso grupo realizou estudos sobre o estado triplete da β -lapachona e seus derivados: ácido β -lapachona-3-sulfônico e *nor*- β -lapachona por fotólise de pulso de *laser*, com excitação a 266 nm. Para caracterização do estado excitado triplete das quinonas fez-se supressão com o β -caroteno que é um ótimo supressor (NETTO-FERREIRA *et al*, 2008a). Este polieno possui energia triplete de 19 kcal mol⁻¹ e rendimento quântico de cruzamento entre sistema nulo, sendo assim, seu estado triplete só pode ser formado por processos de transferência de energia a partir de doadores triplete. O processo de supressão pode ser monitorado facilmente seguindo o

decaimento exponencial dos tripletes das quinonas em 300, 380 ou 650 nm, ou então pelo crescimento monoexponencial da banda característica do estado triplete do β -caroteno, em 520 nm.

Observou-se que solventes com grupos doadores de hidrogênio como propan-2-ol e cicloexa-1,4-dieno possuem menores constante de velocidade que doadores de elétron como a trietilamina, nos levando a conclusão que o estado triplete é do tipo $\pi\pi^*$ (NETTO-FERREIRA *et al*, 2008a). Também foi feito um estudo similar com α -lapachona, a qual apresentou o mesmo tipo de estado excitado, $\pi\pi^*$ (NETTO-FERREIRA *et al*, 2008b).

1.15 Reduções das quinonas

O processo de oxirredução é de suma importância para a reatividade das quinonas, fazendo parte de suas atividades biológicas. Buscamos realizar a redução das quinonas e introdução de grupos de proteção na forma de éteres e/ou ésteres que inverteriam a polarização do anel aromático, tornando este mais reativo a substituições eletofílicas.

Reduções das quinonas lapachol, α - e β -lapachona estão descritas na literatura, como apresentamos na introdução deste trabalho, seja através de hidrogenação (VARGAS *et al*, 2007; FERREIRA *et al*, 1987) ou por acetilação redutiva com zinco em meio de anidrido acético (PETTIT e HOUGHTON, 1968; Hooker, 1936).

1.15.1 Redução e acetilação das quinonas lapachol, 2-metóxilapachol, β -lapachona e α -lapachona.

A metodologia, solubilização da quinona em anidrido acético e então adição de zinco metálico em pó, foi usada para a acetilação redutiva do lapachol, suas congêneres α - e β -lapachona e do 2-metóxi-lapachol. Os rendimentos dos produtos esperados foram 81%, 75%, 89% e 73%, respectivamente.

Estes compostos são interessantes intermediários para diversas modificações, tanto no anel pirânico, como no anel aromático das quinonas. Além disso, estudos de reações posteriores e atividades biológicas têm sido pouco relatados na literatura, como o trabalho de Eyong e col. (2008) o qual relata que o diacetato da di-hidro- β -lapachona é um potente agente contra células de câncer de próstata.

Dados de espectrometria de massa foram coerentes com as estruturas. O lapachol triacetilado apresentou a massa do íon molar de m/z 370 (**Espectro 132**), e fragmentações com m/z 328, 286 e 244, correspondente a migração 1,4 de hidrogênio e perda sucessivas de ceteno (C_2H_2O). O valor de m/z 188 referente à perda de isobutileno por migração 1,6 de hidrogênio e ainda m/z de 43 do íon acílio (**Figura 112**). A α - e a β -lapachona acetiladas possuem íon molar de m/z 328 (**Espectro 138 e 135**, respectivamente) e as principais fragmentações são de m/z 286, 244, 188 e 43, assim como o lapachol triacetilado.

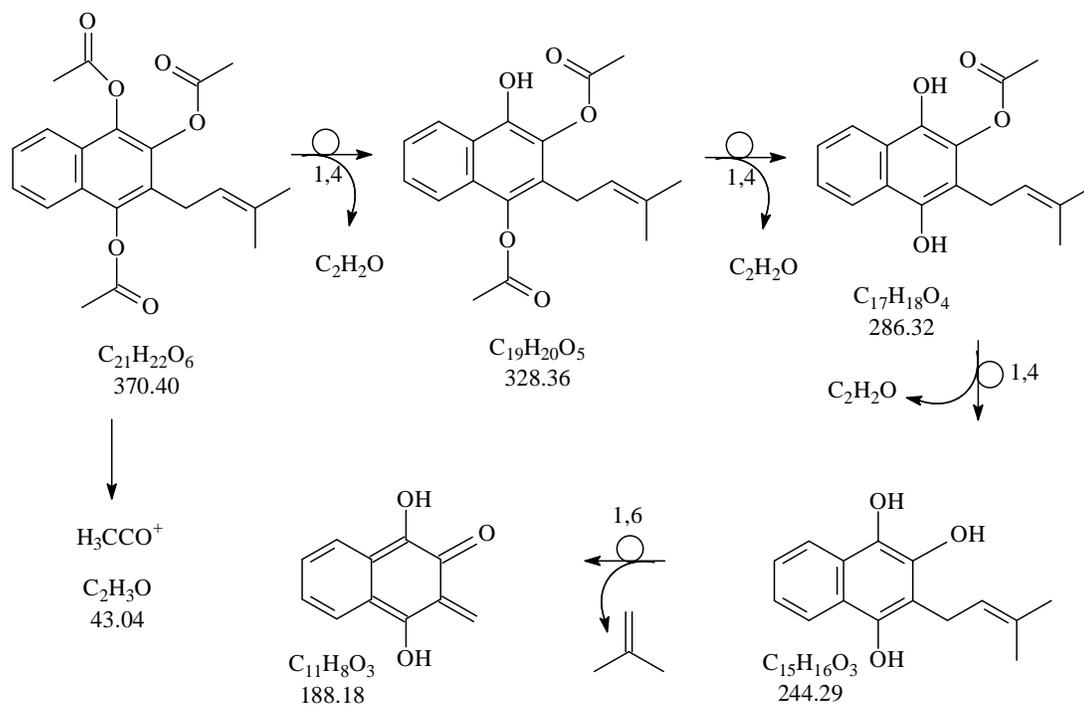


Figura 112 – Fragmentações por E.M. do lapachol triacetilado.

Os dados de análise de RMN 1H e ^{13}C para os produtos obtidos pela redução com zinco em pó em solução de anidrido acético, estão resumidos na **Tabela 20** (para acetilação do lapachol e do 2-metóxilapachol) e na **Tabela 21** (para acetilação redutiva de α -lapachona e β -lapachona) (**Espectros 133, 142, 139 e 136**, respectivamente).

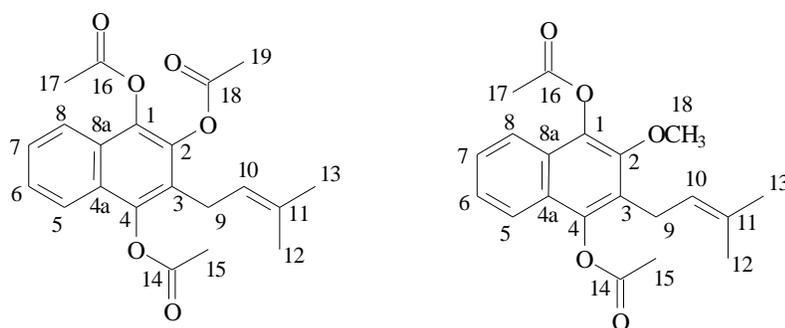


Figura 113 – Compostos acetilados lapachol (TriAcLap) e 2-metóxi-lapachol (Ac2meolap).

Tabela 20 – Deslocamentos químicos de RMN 1H e ^{13}C , para os derivados acetilados de lapachol e 2-metóxilapachol.

	TriAcLap		Ac2meolap	
	δ 1H	δ ^{13}C	δ 1H	δ ^{13}C
1	-	136,09	-	142,93
2	-	138,70	-	151,02
3	-	125,59	-	110,69
4	-	142,95	-	147,66
4a	-	125,96	-	124,61

5	7,69 (m, 1H)	126,78	7,62 (m, 1H)	126,55
6	7,51 (m, 1H)	121,55	7,46 (m, 1H)	121,64
7	7,51 (m, 1H)	126,85	7,41 (m, 1H)	125,88
8	7,76 (m, 1H)	121,45	7,75 (m, 1H)	121,33
8a	-	126,26	-	132,28
9	3,34 (d, 2H, J=6,0 hz)	25,07	3,42 (d, 2H, J=6,3 Hz)	20,62
10	5,08 (m, 1H)	120,85	5,15 (m, 1H)	120,79
11	-	132,51	-	127,13
12	1,68 (s, 3H)	17,91	1,68 (s, 3H)	17,89
13	1,75 (s, 3H)	25,55	1,77 (s, 3H)	25,59
14	-	168,80	-	169,22
15	2,43 (s, 3H)	20,56	2,44 (s, 3H)	24,57
16	-	168,10	-	168,73
17	2,45 (s, 3H)	20,44	2,47 (s, 3H)	24,57
18	-	167,82	3,86 (s, 3H)	61,41
19	2,31 (s, 3H)	20,32	-	-

As quinonas α -lapachona e β -lapachona quando acetiladas apresentaram os deslocamentos químicos resumidos na **Tabela 21**:

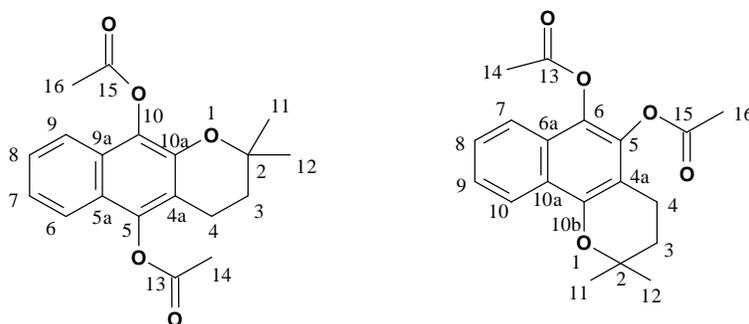


Figura 114 – Compostos acetilados α -lapachona (Acalap) e β -lapachona (Acblap).

Tabela 21 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C , para os derivados acetilados de α -lapachona (Acalap) e β -lapachona (Acblap).

Acalap		Acblap	
δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
2	-	75,27	-
3	1,88 (t, 2H, J=6,8 Hz)	31,66	1,86 (t, 2H, J=6,7 Hz)
4	2,80 (m, 2H)	18,24	2,68 (t, 2H, J=6,7 Hz)
4a	-	116,14	-
5	-	143,17	-
5a	-	121,26	-
6	7,64 (d, 1H, J=8,20 Hz)	126,42	-
6a	-	-	126,49
7	7,42 (t, 1H, J=7,57 Hz)	120,79	8,19 (m, 1H)
8	7,32 (t, 1H, J=7,52 Hz)	124,16	7,51-7,38 (m, 1H)
9	7,74 (d, 1H, J=8,52 Hz)	120,04	7,51-7,38 (m, 1H)
9a	-	126,81	-
10	-	130,50	7,67 (m, 1H)
10a	-	141,96	-
10b	-	-	148,11
11	1,36 (s, 3H)	26,61	1,41 (s, 3H)
12	1,36 (s, 3H)	26,61	1,41 (s, 3H)

13	-	168,78	-	168,35
14	2,46 (s, 3H)	20,52	2,41 (s, 3H)	20,60
15	-	168,88	-	169,03
16	2,43 (s, 3H)	20,56	2,35 (s, 3H)	20,60

1.15.2 Redução de β -lapachona com NaBH_4 , seguida de alquilação.

Uma vez que éteres são menos reativos à hidrólise que ésteres, buscamos metodologias análogas para preparar tal grupo funcional através de tentativas de redução e posterior alquilação da β -lapachona, sempre em ambiente inerte, com zinco, alumínio pulverizado, estanho e até sódio, em solventes benzeno ou dioxano, cujas constantes dielétricas são $2,274^{25^\circ\text{C}}$ e $2,209^{25^\circ\text{C}}$, respectivamente. Em nenhum dos casos houve o desaparecimento da cor característica da β -lapachona, todavia a descoloração ocorria com Pd/carbono (10%) e gás hidrogênio em acetato de etila, a qual é revertida rapidamente quando a mistura reacional é exposta ao ar. Comparando as reações que ocorrem com $\text{Zn}/\text{Ac}_2\text{O}$, vimos que a constante dielétrica do Ac_2O é $20,7^{25^\circ\text{C}}$.

Testamos suspensão dos agentes redutores NaBH_4 e LiAlH_4 , em CH_2Cl_2 deaerado com N_2 , onde era gotejada solução de β -lapachona também desaerada e diluída no mesmo solvente. Desse modo, é possível observar a transformação da coloração laranja para a verde escura, que finaliza em branca. Observamos que em contato com o ar ela retorna à forma original de quinona, sendo analisada por CCD (hexano:AcOEt, 9:1). Adicionamos brometo de benzila com a finalidade de obter a esperada proteção de ambas carbonilas via O-alquilação, mas encontramos outro composto, BALE, descrito somente pelo nosso grupo pouco tempo antes: um álcool terciário proveniente da C-alquilação na carbonila 6, com nome sistemático de 6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona (**Figura 115**).

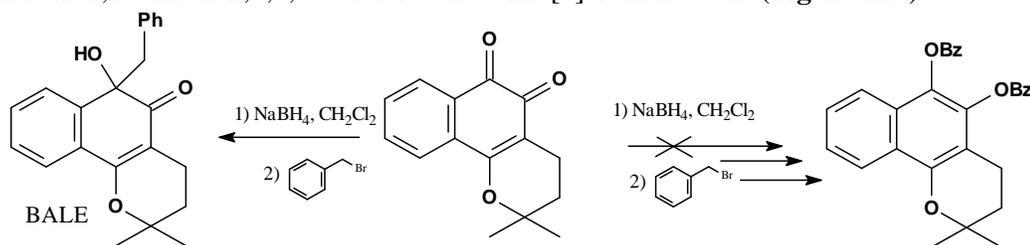
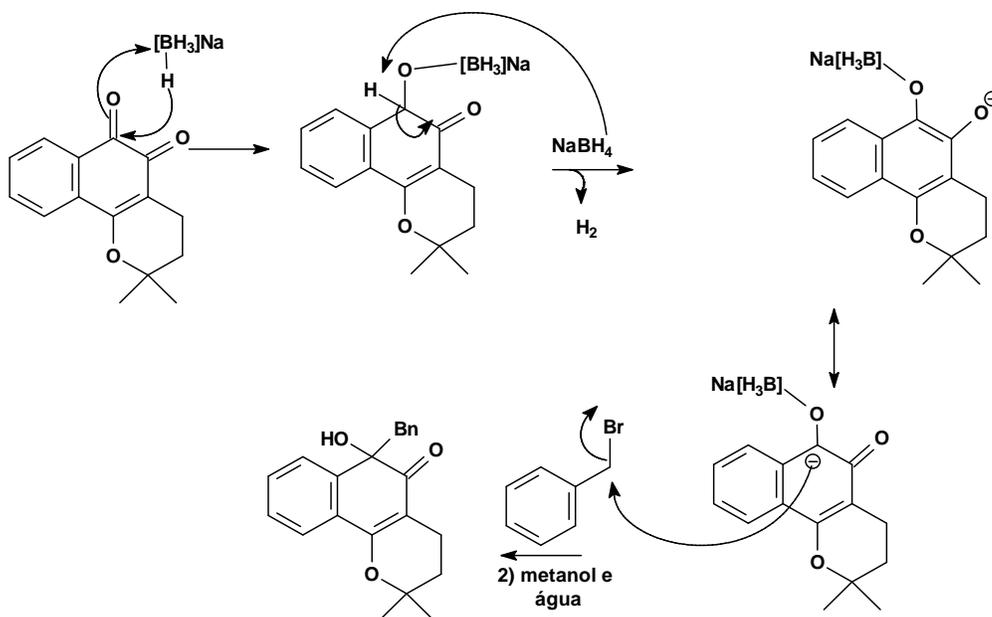


Figura 115 – Reação de β -lapachona com NaBH_4 e brometo de benzila. O composto formado é o BALE (6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona).

Esse álcool (BALE) foi obtido anteriormente por reações de Grignard com cloreto de benzil magnésio com rendimento de 34% (SILVA, A.R., 2004). Comparando os valores obtidos por nós na reação com NaBH_4 seguido de cloreto de benzila (48%), temos um método interessante e alternativo para a preparação do álcool, sem a necessidade de usar ambientes extremamente secos, comum nas reações de Grignard.

Empregando raciocínio trivial da química orgânica propomos que o mecanismo da reação deva ocorrer através da redução inicial da carbonila 6 pelo hidreto, formando um complexo do O6 com o elemento químico do grupo 13, boro ou alumínio, que impede a O-alquilação. Em seguida outro hidreto abstrai o hidrogênio formando o enolato responsável pelo ataque nucleofílico ao brometo de benzila, resultando na C-alquilação do álcool terciário (**Esquema 38**).



Esquema 38 – Mecanismo proposto para a redução de β -lapachona pelo uso de NaBH_4 .

Análises por IV (**Espectro 148**) mostram as deformações: axial da hidroxila em $3390,1 \text{ cm}^{-1}$, axial de C-H aromático em $3070,0$ e $3029,1 \text{ cm}^{-1}$, axial C-H de metileno $2843,9$ - $2974,6 \text{ cm}^{-1}$, axial de C=O conjugada em $1606,9 \text{ cm}^{-1}$.

Na RMN de ^1H (**Espectros 149**) a metilas se separam em 1,08 e 1,34 ppm. O metileno benzílico está em 3,07 ppm e a hidroxila em 3,99 ppm. Através de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (**Espectros 151**) observa-se os hidrogênios aromáticos do grupo benzílico em 6,58 ppm (2H) em posição *orto* e os demais hidrogênios deste anel em 7,08 ppm. Na RMN de ^{13}C (**Espectros 150**) há apenas um sinal de carbonila em 200,38 ppm, o sinal do carbono oxigenado do álcool está em 77,82 ppm e o metileno benzílico em 54,31 ppm. Os dados estão resumidos na **Tabela 22**.

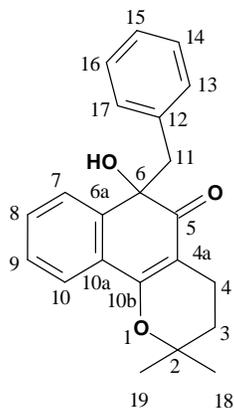


Tabela 22 – Deslocamentos químicos do álcool terciário obtido da reação entre β -lapachona e NaBH_4 , seguido da adição de brometo de benzila.

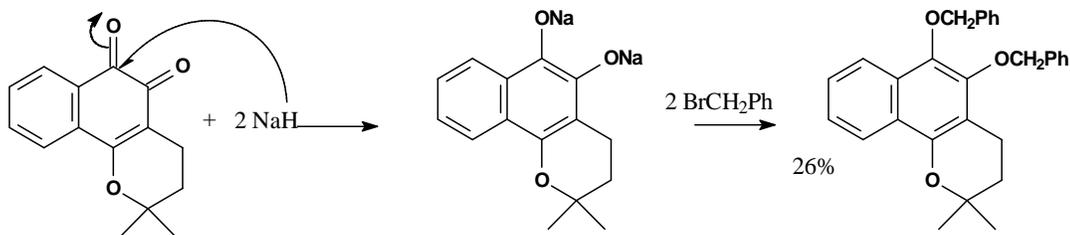
BALE (6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona).			
	$\delta \text{ } ^1\text{H}$	$\delta \text{ } ^{13}\text{C}$	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ Cosy
2	-	78,03	
3	1,62 (dd, 2H, J= 7,2 e 5,9 Hz)	31,52	H4
4	2,13 (dt, 1H, J=17,46 e 7,2 Hz)	15,51	H3

	2,53 (dt, 1H, J=17,46 e 5,9 Hz)		
4a	-	106,54	
5	-	200,38	
6	-	77,82	
6a	-	134,97	
7	7,60 (dd, 1H, J=0,9 e 6,1 Hz)	125,63	H8 e H9
8	7,45 (dt, 1H, J=1,6 e 7,5 Hz)	129,94	H7, H9 e H10
9	7,33 (dt, 1H, J=1,6 e 7,5 Hz)	127,48	H8, H9 e H10
10	7,67 (m, 1H)	122,81	H8 e H9
10a	-	141,40	
10b	-	162,02	
OH	3,99 (s, 1H)	-	-
11	3,07 (s, 2H)	54,31	-
12	-	128,0	
13	6,58 (dd, 1H, J=1,6 e 7,3 Hz)	129,54	H14 e H15
14	7,08 (m, 1H)	127,39	H13 e H15
15	7,08 (m, 1H)	126,67	
16	7,08 (m, 1H)	127,39	
17	6,58 (dd, 1H, J=1,6 e 7,3 Hz)	129,54	
18	1,34 (s, 3H)	27,42	-
19	1,08 (s, 3H)	25,66	-

Insistimos na obtenção dos éteres escolhendo o hidreto de sódio (NaH) como agente redutor, em suspensão de CH_2Cl_2 , a qual desaeramos com N_2 . Em seguida, gotejamos solução de CH_2Cl_2 contendo β -lapachona, onde se desenvolveu mudança característica de cor laranja para vermelho; após 3 horas, com o clareamento da solução, adicionamos, via seringa, o brometo de benzila.

Análises por CCD indicaram que parte do reagente, provavelmente sob forma de alcóxido, retornou à forma original da quinona, mas parte continha um produto diferente, que não foi isolado. A mistura reacional ficou exposta ao ar cerca de 10 dias.

O produto foi purificado por cromatografia delgada em sílica gel, com eluente de hexano:acetato de etila (9:1), quando foi isolado um óleo levemente amarelo, caracterizado por análises físicas como o diéter da β -lapachona com rendimento de 26 %. Esse método permitiu a obtenção do inédito éter proveniente desta quinona. O mecanismo proposto para esta reação consiste inicialmente pela redução pela transferência de elétrons do hidreto de sódio para as carbonilas formando alcóxidos que, em seguida, realiza ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ no brometo de benzila para formar o éter (**Esquema 39**).



Esquema 39 – Mecanismo proposto para a síntese do éter obtido na reação de β -lapachona com brometo de benzila.

Embora o rendimento não seja excelente, este é o primeiro caminho encontrado para converter as carbonilas da *o*-quinona β -lapachona em éteres. Contemplamos uma forma conveniente de inversão de polaridade no anel aromático, antes pobre em densidade eletrônica, resultante do efeito negativo de indução e conjugação das

carbonilas, e agora com incremento por grupos doadores de elétrons, pelo efeito de ressonância atribuído aos três oxigênios ligados diretamente sobre o anel naftalênico.

Na análise do BLNaH (5,6-bis(benziloxi)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*h*]-cromeno), o espectro de RMN ¹H (**Espectro 155**), apresentou para o anel pirânico sinais em 1,27 ppm (s, 6H) das metilas, 1,59 ppm (t, 2H, J=6,7 Hz) e 2,40 ppm (t, 2H, J=6,7 Hz). Os hidrogênios dos metilenos dos éteres aparecem como simpletos em 4,84 ppm e 5,24 ppm, ambos com integração de 2H; um possível isômero na forma análoga a α -lapachona apresentaria estes sinais bem mais próximos, como observado por simulação com programa ACD 4.0, descartando esta hipótese. Os sinais aromáticos estão muito próximos, de forma a impedir assinalações mais precisas, podemos apenas destacar o sinal em 7,90 ppm (dd, 1H, J=7,7 e 1,4 Hz) (**Tabela 23**).

Na análise por RMN ¹³C (**Espectro 156**), observamos o aparecimento dos sinais em 66,64 e 65,52 ppm do metileno do éter benzílico. Ocorre o desaparecimento de sinais da carbonila. Todos os sinais característicos do anel pirânico foram preservados em 31,92 ppm (CH₂), 19,58 ppm (CH₂) e 26,53 (2x CH₃). Os sinais dos carbonos aromáticos oxigenados aparecem em 163,02, 166,06 e 167,50 ppm.

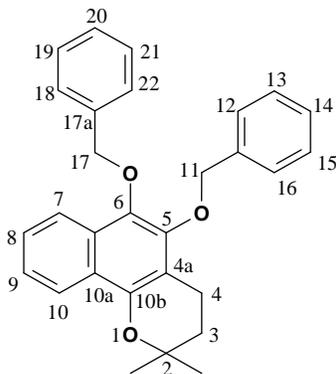


Tabela 23 – Deslocamentos químicos de RMN ¹H para o BLNaH.

BLNaH		
	δ ¹ H	δ ¹³ C
2	-	
3	1,59 (t, 2H, J= 6,7 Hz)	31,92
4	2,40 (t, 2H, J= 6,7 Hz)	19,58
4a	-	100,90
5	-	167,50
6	-	163,02
6a	-	129,88
7	7,90 (dd, 1H, J=1,4 e 7,7 Hz)	127,65
8	6,99 (m, 1H)	127,98
9	6,98 (m, 1H)	128,43
10	7,44 (m, 1H)	127,37
10a	-	139,17
10b	-	166,06
11	4,84 (s, 2H)	66,64
11a	-	135,99
12	7,22 (m, 1H)	127,81
13	7,33 (m,1H)	128,17
14	7,33 (m,1H)	130,14
15	7,33 (m,1H)	128,17
16	7,22 (m, 1H)	127,81

17	5,24 (s, 2H)	65,52
17a	-	136,26
18	7,22 (m, 1H)	128,51
19	7,33 (m, 1H)	128,17
20	7,33 (m, 1H)	129,15
21	7,33 (m, 1H)	128,17
22	7,22 (m, 1H)	128,51
Me	1,26 (s, 6H)	26,53

A reação não ocorreu quando substituimos o brometo de benzila por iodeto de metila ou sulfato de metila, e assim não obtivemos o mesmo sucesso para formação de éteres de metila.

Na revisão da literatura encontramos um artigo indicando a obtenção do 5-metóxi-desidro- β -lapachona através da reação do 2-metóxi-lapachol com piridina (WILSON, R. M. *et al*, 1982), entretanto não há descrição dos dados do produto obtido, assim como detalhes da reação desta quinona. Por outro lado, no mesmo trabalho, o autor faz a reação com a menaquinona (vitamina k2), uma *para*-quinona análoga ao 2-metóxi-lapachol e, neste caso, os dados físicos e espectroscópicos foram bem descritos. Repetimos a reação com o 2 metóxi-lapachol como descrito no trabalho e, ao invés do composto fenólico esperado, isolamos α -xiloidona como produto principal. Este composto foi confirmado usando um padrão em CCD, com sílica gel e eluente de hexano:acetato de etila (9:1), sendo 51 % o rendimento (**Figura 116**).

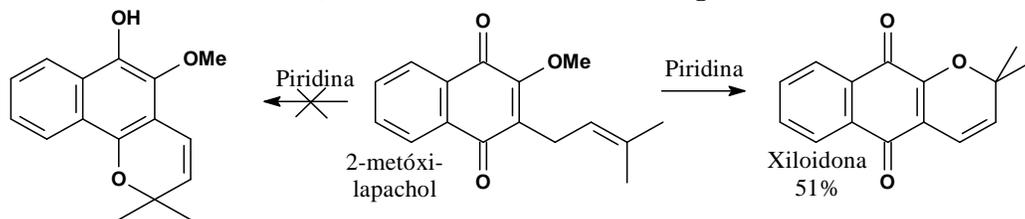


Figura 116 – Síntese da xiloidona a partir do 2-metóxi-lapachol.

A α -xiloidona pode ser identificada via análises por RMN de ^1H (**Espectro 146**). Encontramos sinal a 1,56 ppm referente às metilas, na forma de simpleto com integração de 6 hidrogênios. Um duplete em 5,73 ppm (1H, $J=9,84$ Hz) e outro em 6,65 ppm (1H, $J=9,84$ Hz) são características do sistema olefínico, e os sinais na forma de multipletos entre 7,67-7,72 (2H) e 8,07-8,10 (2H) assinalam os quatro hidrogênios aromáticos.

Na RMN ^{13}C (**Espectro 147**) podemos observar no anel pirânico as metilas em 28,11 ppm, o carbono oxigenado em 80,18 ppm, os carbonos olefínicos hidrogenados em 115,15 ppm e 130,67 ppm, os carbonos da olefina do sistema quinônico aparecem em 117,54 ppm e 152,08 ppm, sendo este último do carbono oxigenado. As carbonilas estão com sinais em 181,47 ppm e 179,50 ppm. Os carbonos aromáticos hidrogenados apresentam sinais em 133,71; 132,95 e 125,88 ppm (2 x CH) e os não oxigenados em 131,13 e 131,19 ppm.

Na análise CG-EM (**Espectro 145**) há os picos 241 (M+1) e as fragmentações por perda de metila (m/z 225), perda de monóxido de carbono (m/z 212) que seguidas uma da outra fornece o fragmento com m/z 197.

1.16 Fenazinas, Quinoxalinas e Pteridinas

Fenazinas, pteridinas e quinoxalinas são heterocíclicos nitrogenados, abundantes na natureza (**Figura 117**).

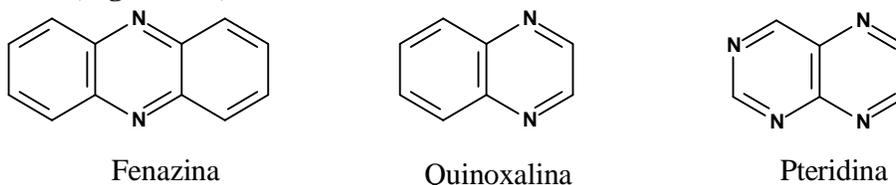


Figura 117 – Estruturas de fenazina, quinoxalina e pteridina.

Wang e col. (2002) mostraram que benzofenazinas podem exercer atividades biológicas antitumorais sobre ambas enzimas topoisomerase I e II, inibindo a replicação e transcrição do DNA, um ponto importante no combate a células tumorais.

Mais de seis mil compostos contendo o grupo fenazínico foram descritos no último século. Entre eles, vale destacar a clofazimina usada no tratamento de hanseníase em caso de resistência a dapsona e o ácido fenazina-1-carboxílico (*Tubermycia B*) que mostra atividade antibiótica contra *M. tuberculosis* (COELHO *et al*, 2010)(**Figura 118**).

Pterinas são encontradas como belíssimos pigmentos de insetos, como a xantopterina e a leucopterina, encontradas nas asas de borboleta amarela e branca, respectivamente. Essa classe de substâncias possui também importante função biológica como por exemplo, o ácido fólico (**Figura 118**), crucial para o desenvolvimento do sistema nervoso do feto durante a gravidez e também participante de alguns processos de divisão celular; o metotrexato, que por ser derivado do ácido fólico tem sido útil na quimioterapia do câncer (VOLLHARD e SCHORE, 2004).

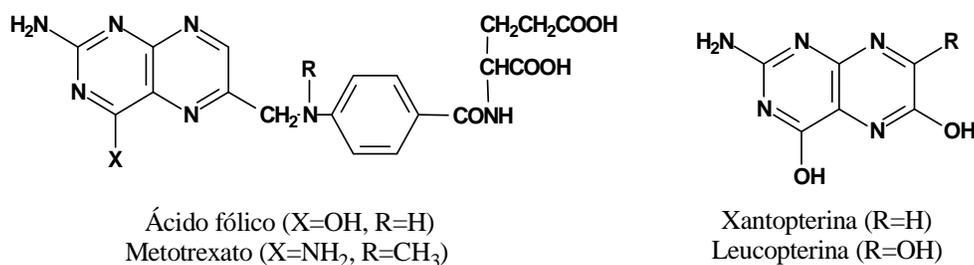
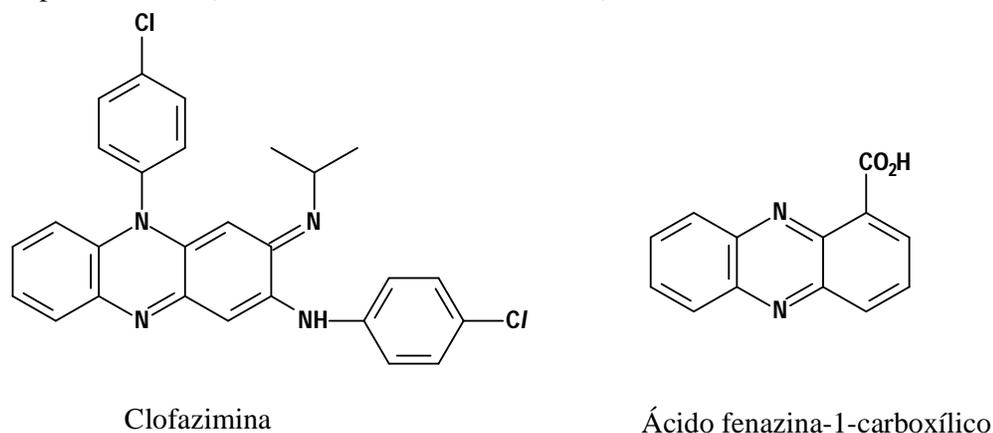


Figura 118 – Pteridinas como pigmentos e com ação biológica.

Em 2000 (BERNARDES *et al*, 2000) apresentamos uma nova quinoxalina e uma pteridina obtida por reações entre β -lapachona e duas diaminas vicinais, etilenodiamina e 5,6-diamino-uracila. Pouco antes, sem o nosso conhecimento, foi publicado um trabalho relatando fenazinas obtidas da condensação entre β -lapachona e 5-cloro-1,2-diamino-benzeno, com interesse voltado para estudos de RMN (DOCTOROVICH, ESCOLA e BURTON, 1998). Esta publicação nos desestimulou a prosseguir pesquisas de novas fenazinas, preferimos evitar trabalhos semelhantes. Porém com a estagnação de publicações desta classe de substâncias e a possibilidade de usar tais fenazinas como intermediários de N-óxidos, decidimos retomar as sínteses.

Novamente outras divulgações apareceram no panorama científico com trabalhos do Prof. Antonio V. Pinto (ANDRADE-NETO *et al*, 2004) relatando novas fenazinas, testadas em protozoários de malária, obtidas da reação entre derivados do lapachol e da β -lapachona, com substituições na posição 3 da quinona, e a *o*-fenileno-diamina. Este autor e colaboradores haviam apresentado reações de oxidação com ácido *m*-cloroperbenzóico da fenazina proveniente de *o*-fenileno-diamina e β -lapachona que resultaram em mono-N-óxido em baixo rendimento, mas também frutificou na descoberta inesperada de uma nova macrolatona como produto principal. Posteriormente, Pérez-Sacau e col. (2005) usaram o método e prepararam novas quinoxalinas, reagindo etilenodiamina ou 1,2-diaminociclohexano com β -lapachona e derivados; e também desenvolveram a oxidação, com ozônio, para obter macrolactonas análogas as descritas por Pinto. Duas quinoxalinas, apresentadas por Pérez-Sacau, foram originalmente apresentadas por nós em trabalho de congresso (BERNARDES, FERREIRA e SILVA, 2004).

As quinoxalinas e fenazinas estudadas por nós foram preparadas somente a partir da quinona β -lapachona, e foram exploradas diversas diaminas vicinais: etilenodiamina (ED), 1,2-diaminopropano, diaminomaleonitrila (DAMN), 1,2-diamino-cicloexano, 3,4-diamino-tolueno, 3,4-diamino-nitrobenzeno, ácido 3,4-diamino-benzóico, 3,4-diamino-benzofenona, 2,3-diamino-5-bromo-piridina e 2,3,4,6-tetraminopirimidina (**Figura 119**).

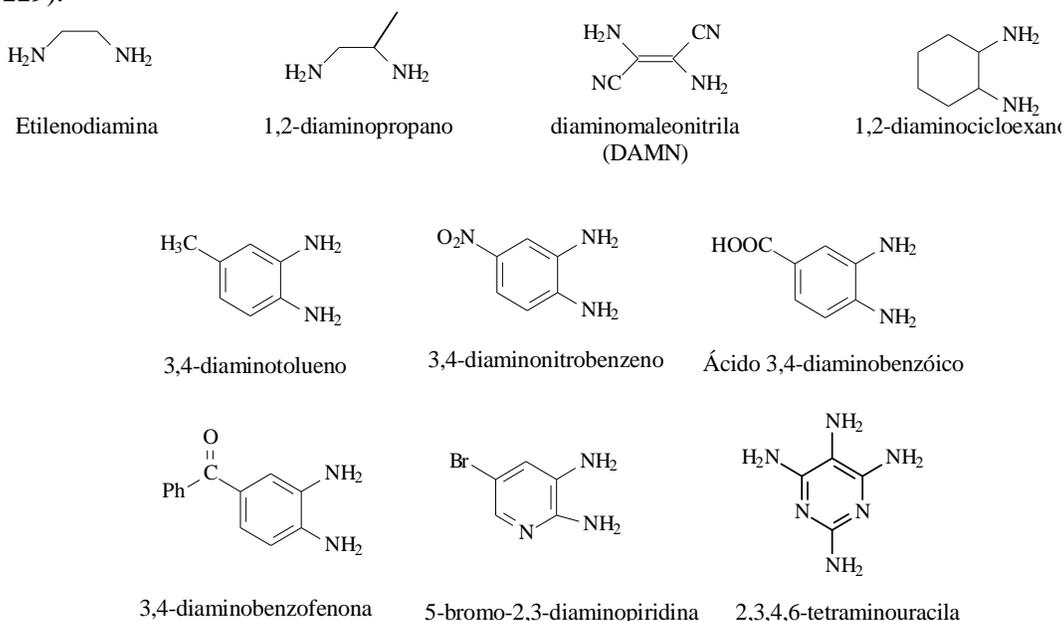


Figura 119 – Diaminas usadas no acoplamento com a *o*-quinona β -lapachona.

O promissor reagente DAMN (diaminomaleonitrila), de uso freqüente na síntese de ciano-quinoxalinas e um versátil intermediário para uma variedade de outras quinoxalinas (AL-AZMI *et al*, 2003), não formou qualquer quinoxalina que pudesse ser isolada.

Etilenodiamina, 1,2-diaminopropano e diaminocicloexano formaram as esperadas quinoxalinas, BLED (7,7-dimetil-6,7-di-hidro-5H-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]quinoxalina), DPBLQ (3,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5H-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]quinoxalina) e BLDC (3,3-dimetil-2,3,10,11,12,13-hexaidro-1H-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina) com rendimentos de 65%, 77 % e 95%, respectivamente (**Figura 120**).

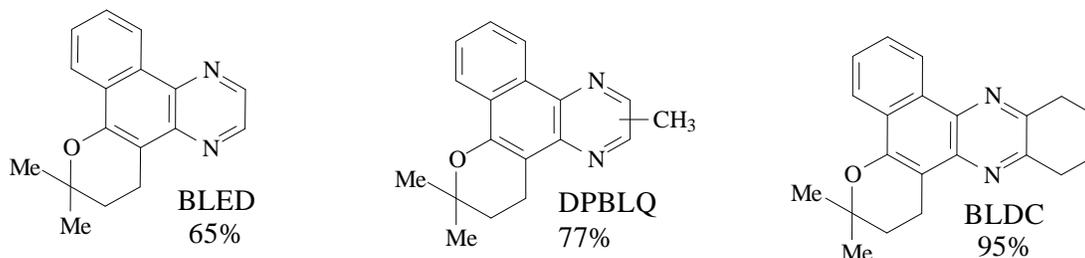


Figura 120 – Quinoxalinas sintetizadas.

Para as quinoxalinas estudadas, análises dos espectros na região de infravermelho mostram bandas de absorção semelhantes, com as devidas características funcionais. O BLDC apresentou as bandas de absorção (**Espectro 91**), em cm^{-1} , de C-H aromático (3064,8); C-H de cadeias alifáticas entre 2973,5 e 2860,8, deformações axiais das ligações C=C do anel aromático, entre 1595,9 a 1510 (C-C e C=N, aromático) e ausência de carbonilas das quinonas entre 1650 e 1720. Análises para elucidação da BLED foram realizadas por nós anteriormente (BERNARDES, 2001).

Na CG-EM, observamos para o DPBLQ o íon molecular ($m/z = 278$) e fragmentações por perda de C_2H_4 ($m/z = 250$), perda de $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}$ ou C_3H_6 ($m/z = 236$) e outras (**Espectro 90**). Para análise do BLDC foi utilizada a técnica “*electrospray*”, tendo sido observado o íon de m/z 319 (M+1) (**Espectro 96**).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C das quinoxalinas foram comparados com análogos da literatura (DOCTOROVICH, ESCOLA, e BURTON, 1998). e simulações no *software* ACD 4.0 para melhor elucidação das estruturas propostas. Embora o cromatograma de análise por CG-EM indicasse apenas um isômero para o DPBLQ, observamos na RMN ^1H (**Espectro 88**) sinais de baixa intensidade que indicaram a presença de seu isômero, na região entre 2,75 e 2,78 ppm, em proporção aproximada de 1:7. Como mostrado na **Figura 121**, um breve e simples cálculo de HOMO, LUMO e coeficiente de HOMO, pelo método AM1, usando Mopac, indicou que o nitrogênio do carbono 1 do 1,2-diaminopropano possui maior valor de HOMO, e como a carbonila mais susceptível a ataque nucleofílico é a C6 (**Tabela 15**), consideramos que a quinoxalina majoritária deve ser a resultante da interação entres estes orbitais, ou seja, a 3,7,7-trimetil-6,7-di-hidro-5H-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]quinoxalina. Dessa forma, vamos discutir os dados de análise para este composto e da quinoxalina obtida a partir do 1,2-diaminociclo-hexano.

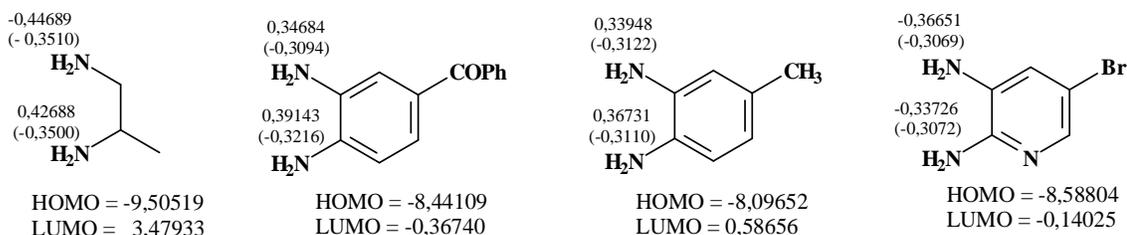


Figura 121 – Dados de modelagem molecular para algumas diaminas, usando o método AM1, gerados pelo MOPAC. Foram obtidos os valores de HOMO, LUMO e os maiores coeficientes de HOMO (carga) para os átomos de nitrogênios das moléculas apresentadas.

Podemos destacar nos deslocamentos químicos da RMN ^1H para o DPBLQ (**Espectro 88**), a presença da metila em 2,75 ppm (s, 3H) e um hidrogênio aromático em 8,58 ppm (s, 1H) ligados ao anel pirazínico. Enquanto para o BLDC (**Espectro 92**) aparecem os metilenos entre 3,23-3,13 ppm (m, 4H) e entre 2,05-1,95 ppm (m, 4H) que coincidem com os sinais dos metilenos do anel pirânico; os metilenos ligados ao anel aromático (entre 3,23-3,13 ppm) apresentam correlações com os demais vicinais (2,05-1,95 ppm) na análise de HOMO-COSY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (**Espectro 94**). Esta última técnica permitiu ainda a diferenciação dos hidrogênios alfa e beta do anel aromático.

Na RMN ^{13}C , ambos compostos não apresentam sinais das carbonilas, destruídas pelas reações de condensação com os nitrogênios. O DPBLQ apresenta a metila ligada ao anel pirazínico em 22,59 ppm e o carbono oxigenado (8 a), agora aromático, apresenta δ de 152,64 ppm (**Espectro 89**). No BLDC, há sinal em 32,60 ppm relativos aos carbonos 13 e 16 (ver **Figura 122**) e em 23,11 ppm dos carbonos 14 e 15, oriundos do cicloexano. E o carbono 8a passou para 152,05 ppm (**Espectro 93**). Carbonos característicos do esqueleto pirânico original da quinona também são observados. Os deslocamentos químicos observados estão resumidos na **Tabela 24**.

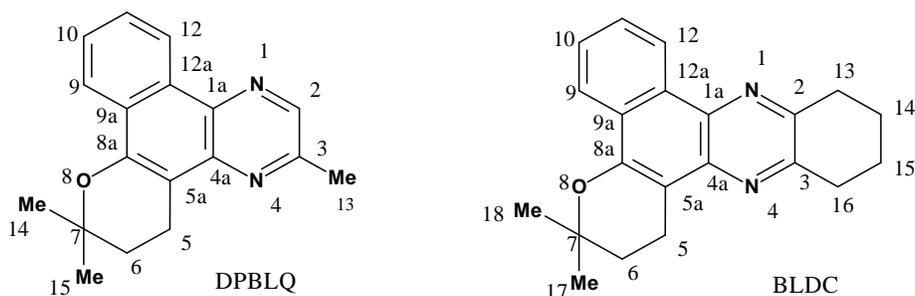


Figura 122 – Quinoxalinas obtidas da reação de β -lapachona com 1,2-diaminopropano (DPBLQ) e 1,2-diaminocicloexano (BLDC).

Tabela 24 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C , para as quinoxalinas formadas pela reação entre β -lapachona e 1,2-diaminopropano ou 1,2-diaminocicloexano.

Carbono	DPBLQ	DPBLQ	BLDC	BLDC
	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1a	-	135,64	-	135,44
2	8,58 (s, 1H)	140,45	-	149,48
3	-	150,78	-	148,39
4a	-	142,67	-	141,02
5	3,23 (t, 2H, J = 6,68 Hz)	18,47	3,19 (t, 2H, J=6,74)	18,32
5a	-	110,22	-	109,78
6	2,01 (t, 2H, J = 6,68 Hz)	32,67	1,98 (t, 2H, J=6,74)	32,97

7	-	75,75	-	75,21
8a	-	152,64	-	152,05
9	8,31 (m, 1H)	122,02	8,28 (m, 1H)	121,64
9a	-	127,85	-	-
10	7,69-7,67 (m, 1H)	128,20	7,66 (m, 1H)	127,76
11	7,69-7,67 (m, 1H)	127,33	7,62 (m, 1H)	126,76
12	9,07 (m, 1H)	124,02	9,08 (m, 1H)	123,85
12a	-	130,57	-	130,16
13	2,75 (s, 3H)	22,59	3,23-3,13 (m,2H)	32,45
14	-	-	-	-
15	1,49 (s, 6H)	26,97	2,05-1,95 (m, 4H)	23,11
16	-	-	3,23-3,13 (m,2H)	32,60
17	-	-	-	-
18	-	-	1,46 (s, 6H)	26,72

1.16.1 Reação de β -lapachona com 3,4-diaminotolueno

Diaminas aromáticas forneceram as fenazinas esperadas a partir da β -lapachona. A reação com 3,4-diaminotolueno, obtendo o BLDT (3,3,12-trimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*] pirano[2,3-*c*]fenazina) foi realizada através de refluxo em etanol com a β -lapachona (**Figura 123**). A baixa solubilidade das fenazinas preparadas, em etanol, permitiu separação do produto por filtração a vácuo, sendo lavado com o mesmo solvente, a frio. Quando necessário, o filtrado líquido era evaporado e cromatografado em coluna de sílica para isolamento das fenazinas.

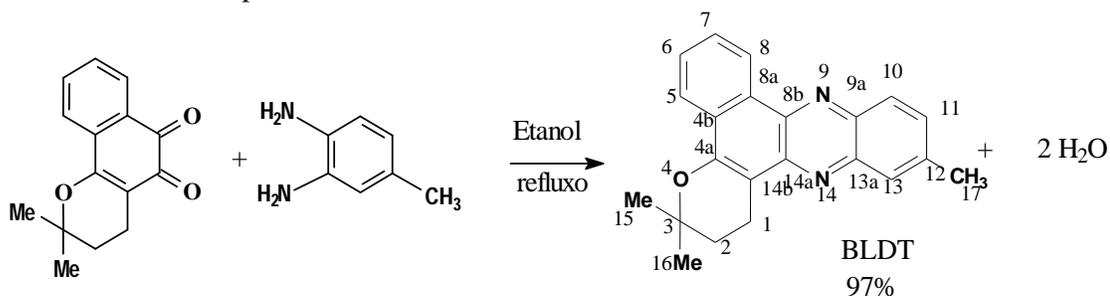


Figura 123 – Obtenção de 3,3,12-trimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*] pirano[2,3-*c*]fenazina (BLDT), pela reação entre 3,4-diaminotolueno e β -lapachona.

Curiosamente, a partir do 3,4-diaminotolueno e β -lapachona isolamos somente um produto, com 97% de rendimento, através de análises por CG-EM e RMN ^1H . Cálculos com o programa AM1 (MOPAC) indicaram maior coeficiente de HOMO no nitrogênio na posição *para* no 3,4-diaminotolueno, o que nos leva sugerir o ataque nucleofílico deste à carbonila mais reativa da β -lapachona (C6), próxima ao anel aromático. Sendo assim, propusemos que o produto formado apresente a metila ligada no carbono 12 e não no carbono 11.

Através da CG-EM (**Espectro 101**) observamos que o BLDT apresentou o pico do íon molecular (m/z 328), e fragmentações que resultaram em picos com m/z de 314 (perda de N), 297 (N+CH₃) e 272 (perda de isobutileno). No espectro de IV (**Espectro 97**) há em destaque as bandas de absorção, em cm^{-1} : 3064,1 (C-H aromático), 2975,5 (C-H alifático); 1626,5; 1598,3; 1528,3 (C-C e C=N, aromático), 1157,9 (do grupo C-O-C), além da ausência de carbonilas entre 1750 e 1650.

Na análise por RMN ^1H (**Espectro 98**), avultamos os sinais de três hidrogênios aromáticos adicionais em 7,60, 8,02 e 8,13 ppm, juntamente com a metila a 2,63 ppm,

provindos da estrutura da diamina. Os hidrogênios do anel pirânico continuam conservados, com suas metilas ($\delta=1,51$ ppm). Correlações homonucleares $H^1 \times H^1$ (**Espectro 100**) indicaram acoplamentos entre os metilenos do anel pirânico, e nenhum carbono hidrogenado vizinho à metila em 2,63 ppm. Na região dos hidrogênios aromáticos, observamos acoplamentos entre os sinais em 7,60 e 8,13 ppm; os hidrogênios originários do anel da β -lapachona apresentam acoplamento entre os sinais em 9,30 (1H) e 8,28 ppm (1H) e aquele em 7,74 ppm (2 H).

Na RMN ^{13}C (**Espectro 99**) ocorre o desaparecimento dos sinais das carbonilas entre 190 e 200 ppm e, em seu lugar, aparecem os sinais do anel fenazínico em 139,8 e 141,2 ppm. O sinal da metila aparece em 21,8 ppm. Os dados foram comparados aos da literatura e resumidos na **Tabela 25**.

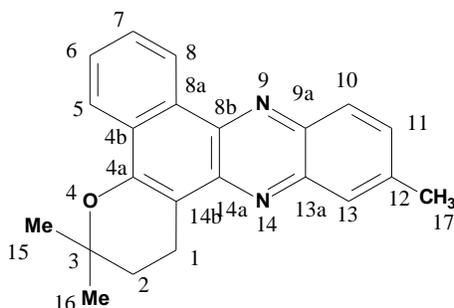


Tabela 25 – Sinais de RMN 1H e ^{13}C de BLDT. *Dados comparativos da literatura para fenazina produzida pela reação da β -lapachona com 4-cloro-1,2-diaminobenzeno (Doctorovich, V.B., Escola, N. e Burton, G., 1998).

BLDT			Dados comparativos	
	δ^1H	$\delta^{13}C$	δ^1H	$\delta^{13}C$
1	3,31 (t, 2H, J=6,4 Hz)	18,23	3,30 (t, J = 6,7 Hz)	18,1
2	2,05 (t, 2H, J=6,4 Hz)	32,36	2,07 (t, J = 6,7 Hz)	32,3
3	-	75,82	-	76,1
4a	-	150,96	-	151,7
4b	-	124,73	-	129,3
5	8,28 (m, 1H)	121,97	8,32 (m, 1H)	122
6	7,74 (m, 1H)	129,10	7,78 (m, 1H)	129,7
7	7,74 (m, 1H)	127,37	7,75 (m, 1H)	127,6
8	9,30 (dd, 1H, J=2,14 e 9,16 Hz)	124,88	9,29 (m, 1H)	125,1
8a	-	128,01	-	130,2
8b	-	139,80	-	140,3
9a	-	140,88	-	140,8
10	8,13 (d, 1H, J=8,85 Hz)	128,13	8,14 (d, J = 9 Hz)	129,8
11	7,60 (dt, 1H, J=8,85 e 2,14 Hz)	129,25	7,72 (dd, J=2,3 e 9 Hz)	130,2
12	-	130,52	-	133,3
13	8,02 (m, 1H)	131,92	8,29 (d, J = 2,3 Hz)	128
13a	-	138,20	-	140
14a	-	141,02	-	144,3
14b	-	109,54	-	109,4
15	1,51 (s, 3H)	26,72	1,53	26,7
16	1,51 (s, 3H)	26,72	1,53	26,7
17	2,63 (s, 3H)	21,81	-	-

1.16.2 Reação de β -lapachona com 3,4-diaminobenzofenona

Na reação de 3,4-diaminobenzofenona com β -lapachona, usando a mesma metodologia da reação com o 3,4-diaminotolueno, foi possível observar através de RMN ^1H , na proporção de 1:1, dois isômeros com rendimento total de 89%, cujos valores de Rf eram tão próximos que não os separamos (**Figura 124**).

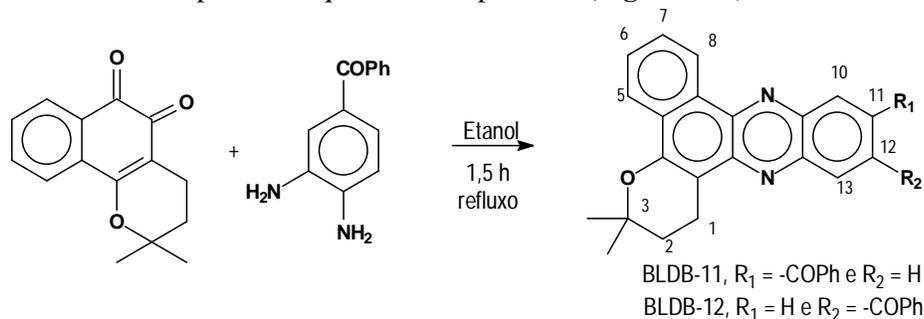


Figura 124 – Reação de β -lapachona com 3,4-diaminobenzofenona.

O espectro de IV (**Espectro 102**) possui bandas de absorção em 3060,0 cm^{-1} de deformação axial de C-H aromático, em 1655,1 cm^{-1} da carbonila entre os anéis aromáticos e 1347,5 cm^{-1} . Não há bandas de absorção relativas a N-H acima de 3000 cm^{-1} . Análise de massa molecular (**Espectro 106**) por técnica de *electrospray* mostrou picos com massa de 441 do íon molecular com sódio e 419 (M+1).

Os dados de RMN ^1H (**Espectro 103**) são referentes à mistura dos isômeros, e muitos sinais são coincidentes. Os sinais de H-8 para cada isômero (ver figura anexa à **Tabela 26**) estão bem distintos a 9,27 ppm e 9,36 ppm, embora os demais hidrogênios deste anel sejam coincidentes. Os demais hidrogênios aromáticos (**Espectro 104**) possuem deslocamentos químicos próximos e suas atribuições foram estabelecidas por comparação com análogos da literatura e com auxílio do *software* ACD 4.0.

No espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 105**) os deslocamentos químicos são tão semelhantes que não conseguimos distinguir os isômeros BLDB 11 (3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pyrano[2,3-*c*]fenazin-11-il)(fenil)metanona) e BLDB 12 (3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pyrano[2,3-*c*]fenazin-12-il)(fenil)metanona). Tanto a parte alifática do anel pirânico com deslocamentos químicos de 32,1 e 18,1 ppm, quanto a carbonila, procedente da 3,4-diaminobenzofenona, em $\delta=196,1$ ppm, são coincidentes, como ocorre com os demais carbonos. No entanto, os deslocamentos químicos observados são coerentes para as estruturas propostas como pode ser observado na **Tabela 26**.

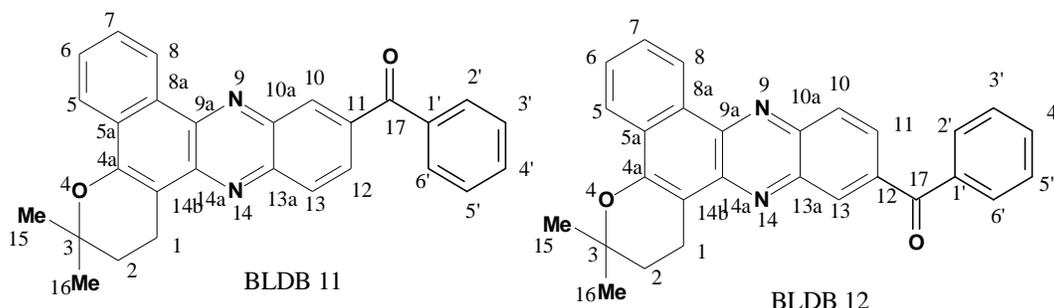


Tabela 26 – Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C da mistura de isômeros de fenazinas provenientes da reação entre β -lapachona e 3,4-diaminobenzofenona.

BLDB 11		BLDB 12		
	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^{13}C	
1	3,28 (t, 2H, J=6,4 Hz)	18,14	3,34 (t, 2H, J=6,7 Hz)	18,14
2	2,08 (t, 2H, J=6,4 Hz)	32,27	2,05 (t, 2H, J=6,7 Hz)	32,27
3	-	76,48	-	76,48
4a	-	152,97	-	152,97
4b	-	125,40	-	125,40
5	8,31 (m, 1H)	122,25	8,31 (m, 1H)	122,25
6	7,80 (m, 1H)	129,13	7,80 (m, 1H)	129,13
7	7,76 (m, 1H)	127,55	7,76 (m, 1H)	127,55
8	9,27 (m, 1H)	125,07	9,36 (m, 1H)	125,07
8a	-	-	-	-
8b	-	136,10	-	136,10
9a	-	145,75	-	145,75
10	8,67 (m, 1H)	133,47	8,40 (dd, 1H, J=8,9 e 0,58 Hz)	129,92
11	-	137,62	8,23 (dd, 1H, J=8,9 e 1,9 Hz)	132,31
12	8,30-8,35 (m, 1H)	132,31	-	137,62
13	8,30-8,35 (m, 1H)	129,92	8,57 (dd, 1H, J=1,9 e 0,58 Hz)	133,47
13a	-	138,74	-	138,74
14a	-	141,02	-	141,02
14b	-	109,63	-	109,63
15	1,54 (s, 3H)	26,75	1,52 (s, 3H)	26,75
16	1,54 (s, 3H)	26,75	1,52 (s, 3H)	26,75
17	-	196,06	-	196,06
1'	-	141,38	-	141,02
2'	7,96 (m, 1H)	130,10	7,93 (m, 1H)	130,10
3'	-	128,43	-	128,43
4'	7,54-7,68 (m, 3 x 1H)	132,53	7,54-7,68 (m, 3 x 1H)	132,53
5'	-	128,43	-	128,43
6'	7,96 (m, 1H)	130,10	7,93 (m, 1H)	130,10

1.16.3 Reação de β -lapachona com ácido 3,4-diaminobenzóico

A reação com ácido 3,4-diaminobenzóico forneceu dois produtos de baixa solubilidade em diclorometano ou clorofórmio. A solubilidade é melhor em metanol. Embora a fenazina pudesse ser recristalizada de água a quente, o precipitado formado é um pó muito fino, de difícil filtração. Análise por CCD não separou os dois isômeros de posição com hexano:acetato de etila em proporções 1:9, 2:8, 4:6 ou 1:1 (**Figura 125**).

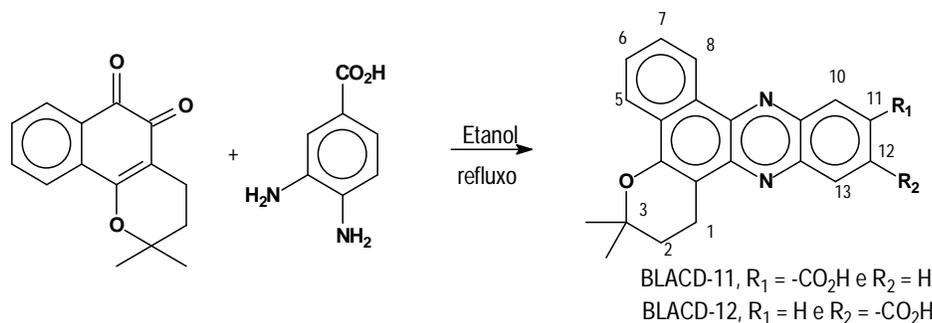


Figura 125 - Reação de β -lapachona com ácido 3,4-diaminobenzóico

Espectrometria de massa por ionização “*electrospray*” (**Espectro 124**) negativa forneceu o íon molecular de m/z 358, correspondente à massa molar do produto esperado.

Deduziu-se que há 2 isômeros o BLACD 11 (ácido 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina-11-carboxílico) e o BLACD 12 (ácido 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina-12-carboxílico). Apreciando dados de espectroscopia por RMN ¹H (**Espectro 125**), em MeOD, é possível observar a presença dos isômeros na proporção de 2:3 pela comparação da integração do sinal em 8,85 ppm de BLACD 11 e 8,78 ppm de BLACD 12. Devido à coincidência do sinal do metanol em 3,30 ppm e alta intensidade em 5,0 ppm, repetimos o experimento de RMN ¹H em DMSO deuterado. Também escolhemos o isômero de maior proporção para atribuir a integração de 1H ao sinal em 8,60 ppm (BLACD-11, H8), de forma que no espectro há o sinal de 8,68 ppm do isômero análogo (BLACD-12, H8) com integração 0,7 vezes deste. Além dos sinais típicos do anel pirânico, observamos os valores de entre 9,21-9,25 ppm dos hidrogênios isolados em posição *orto* ao grupo carboxílico (H-10 do BLACD 11 e H-13 do BLACD 12), no mesmo anel aromático encontramos os valores desdobrados em duplo-duplete em 8,34 ppm (H-12 do BLACD 11) e 8,40 ppm (H-11 do BLACD 12) do outro hidrogênio em posição *orto*. Os sinais na forma de duplete em 8,06 ppm (H-10 do BLACD 12) e 8,14 (H-13 do BLACD-11) são referentes ao hidrogênio em posição *meta* em relação ao grupo carboxílico. Os sinais de H-8, distinguem os compostos BLACD 11 e 12, uma vez que o grupo carboxílico na posição 12 (BLACD 12) desblinda mais esse hidrogênio por ressonância, aparecendo em 8,68 ppm (d, J= 6,31 Hz) enquanto o sinal do hidrogênio (H-8) do composto BLACD-11 aparece em 8,60 ppm (d, J= 5,99 Hz). O deslocamento químico em 8,14 ppm (d, J=9 Hz) é do H-13 do BLACD-11, que possui maior integração que seu análogo H-10 do BLACD-12 em 8,06 ppm (d, J= 9 Hz). Comparando a integração dos sinais de BLACD-11 com BLACD-12 é notado a proporção de 2:3, isto é coerente pela observação que grupo amino em posição *meta* do ácido 3,4-diaminobenzóico ser mais reativo e assim interagir com a carbonila mais reativa da β -lapachona. Os sinais entre 7,82-7,86 são referentes aos hidrogênios H6 e H7 de ambos compostos.

Dados obtidos pela técnica de DEPT Q (**Espectro 129 e 130**) foram comparados com análogos da literatura e com auxílio do *software* ACD 4.0 e suas atribuições estão resumidas na **Tabela 27**.

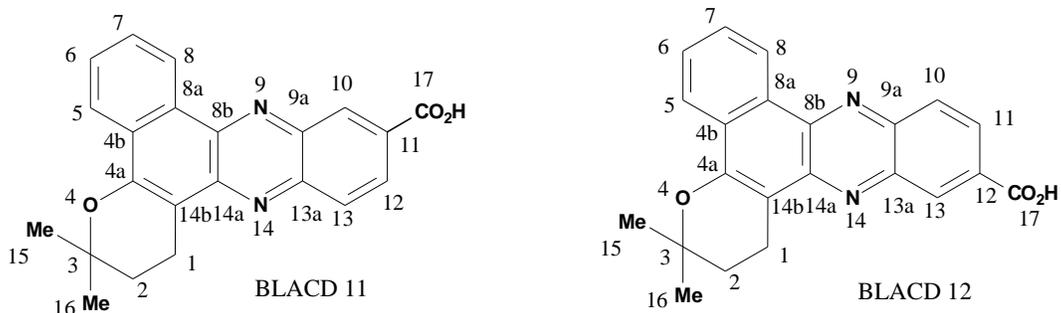


Tabela 27 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C , em DMSO- d_6 , para a fenazina obtida da reação entre β -lapachona e ácido 3,4-diaminobenzóico.

BLACD 11		BLACD 12		
	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C
1	3,23 (m, 2H)	17,93	3,23 (m, 2H)	17,98
2	2,04 (m, 2H)	31,64	2,04 (m, 2H)	31,64
3	-	76,15	-	76,18
4a	-	150,71	-	150,52
4b	-	129,84	-	129,84
5	8,22-8,23 (m, 1H)	121,89	8,22-8,23 (m, 1H)	121,89
6	7,82-7,86 (m, 1H)	126,73	7,82-7,86 (m, 1H)	127,41
7	7,82-7,86 (m, 1H)	128,02	7,82-7,86 (m, 1H)	127,95
8	8,60 (d, 1H, J=5,99 Hz)	124,62	8,68 (d, 1H, J=6,31)	124,62
8a	-	-	-	-
8b	-	-	-	-
9a	-	142,59	-	143,74
10	9,21-9,25 (m, 1H)	131,83	8,06 (d, 1H, J= 8,52 Hz)	128,94
11	-	-	8,40 (dd, 1H, J=1,58 e 8,83 Hz)	129,89
12	8,35 (dd, 1H, J=1,26 e 8,52 Hz)	129,92	-	-
13	8,14 (d, 1H, J = 8,52 Hz)	128,24	9,21-9,25 (m, 1H)	130,43
13a	-	143,76	-	141,94
14a	-	141,94	-	142,59
14b	-	-	-	-
15	1,53 (s, 3H)	26,47	1,53 (s, 3H)	26,47
16	1,53 (s, 3H)	26,47	1,53 (s, 3H)	26,47
17	-	168,38	-	168,36

1.16.4 Reação de β -lapachona com 3,4-diaminonitrobenzeno para formar (FENO2)

A preparação da fenazina FENO2 foi realizada através de refluxo em etanol por 1,5 h da mistura de 3,4-diaminonitrobenzeno e a quinona β -lapachona, o qual forneceu duas manchas distintas em CCD usando hexano:acetato de etila (9:1) (**Figura 126**). Após filtrarmos e lavarmos com etanol, os produtos foram sujeitos a uma cromatografia em coluna de gel de sílica 60, e isolamos a mistura dos isômeros com 71% de rendimento.

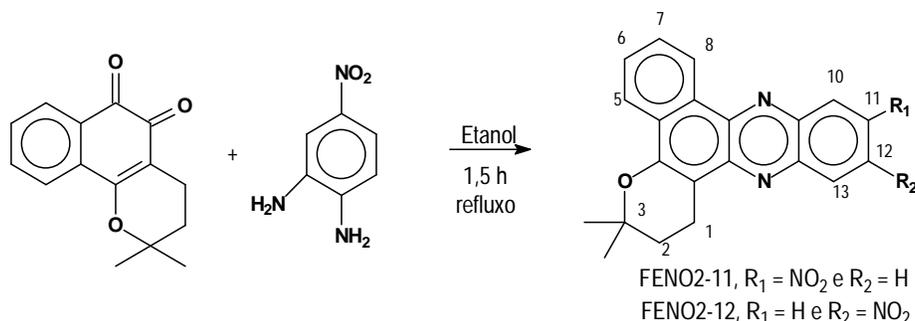
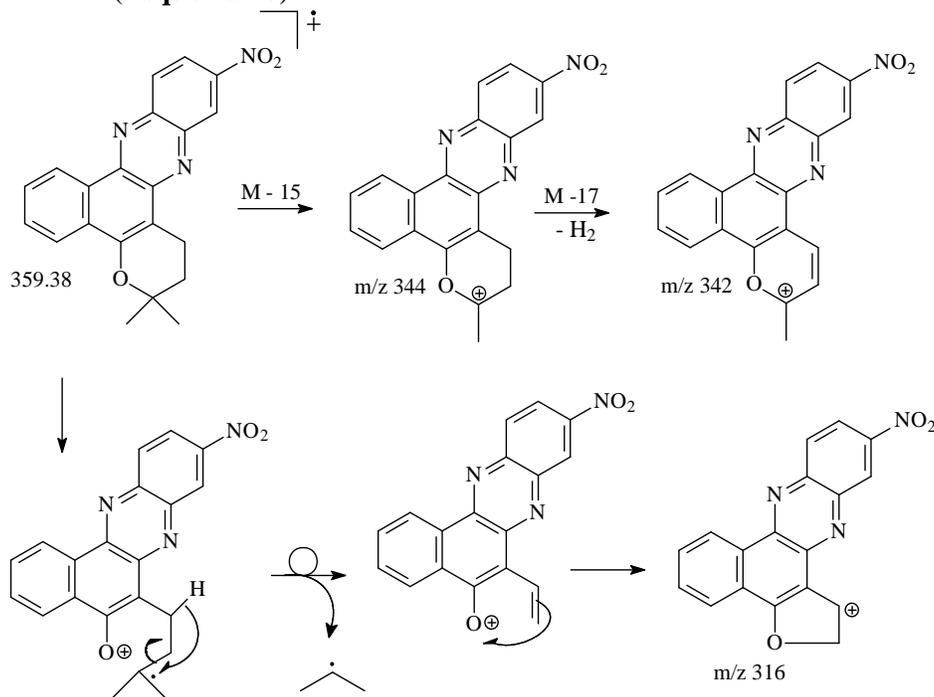


Figura 126 – Reação de β -lapachona com 3,4-diaminonitrobenzeno, formando FENO2-11 (3,3-dimetil-11-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina) e FENO2-12 (3,3-dimetil-12-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina).

Análise por CG-EM mostrou um cromatograma com dois picos com fragmentações muito parecidas. Além do íon molecular esperado em m/z 359, aparece a perda de metila em m/z 344, seguida por desidrogenação do anel pirânico em m/z 342 (**Espectro 113**). A eliminação de radical isopropila levando ao pico de maior intensidade em m/z 316 pode ocorrer pela migração 1,4 do hidrogênio formando um anel furânico (**Esquema 40**).



Esquema 40 – Propostas de fragmentação do FENO2 na CG-EM.

Analisamos a mistura de isômeros por RMN ¹H (**Espectro 114**) e verificamos que os hidrogênios alifáticos similares coincidiam nos deslocamentos químicos: as metilas, em simpleto, estão em 1,54 ppm, os grupos metilenos em tripleto em 2,07 ppm (H-3) e entre 3,24-3,26 ppm os metilenos do H-4. Na região aromática, os hidrogênios do anel originalmente da β -lapachona estão no intervalo de 9,20-9,23 ppm (H-8), 8,20-8,30 (H-5) e 7,74-7,81 (H-6 e H-7), corroborados pela correlação homonuclear (**Espectro 116**). As multiplicidades dos sinais dos hidrogênios do anel onde está o grupo nitro são distintas: o hidrogênio isolado em posição *orto*- ao grupo nitro aparece na forma de duplete com pequena constante de acoplamento, com sinais em 9,10 ppm

($J = 2,21$ Hz) para um dos isômeros e em $9,02$ ppm ($J = 2,21$ Hz) para o outro. O outro hidrogênio em posição *orto*- aparece na forma de duplo-duplete em $8,46$ ppm ($J = 9,14$ e $2,52$ Hz) para um dos isômeros e $8,40$ ppm ($J = 9,14$ e $2,21$ Hz) para o outro isômero. Os hidrogênios em posição *meta*- em relação ao grupo nitro devem aparecer na forma de duplete, mas estão em deslocamento químico muito próximo entre $8,25$ - $8,30$ ppm. Integrando os sinais dos hidrogênios observamos a proporção esperada, desde que consideremos a soma dos sinais dos isômeros. Na ampliação da região aromática (**Espectro 115**) podemos verificar ainda a proporção aproximada dos isômeros de 2:1, pela comparação dos sinais em $9,10$ ppm com $9,02$ ppm e dos sinais $8,46$ ppm com $8,40$ ppm. Na análise do experimento DEPT-Q (**Espectro 117**), observamos o desaparecimento dos deslocamentos químicos das carbonilas da β -lapachona e a permanência dos carbonos alifáticos com sinais em $26,80$ ppm (+) das metilas, $18,05$ e $18,09$ ppm (C-1) e $32,16$ e $32,19$ ppm (C-2) dos metilenos (**Espectro 121**). O carbono C-3 está em $77,04$ e $76,75$ ppm (+). Dos carbonos aromáticos observamos os deslocamentos químicos em $109,41$ e $109,26$ ppm (-) do C-14b, em $154,26$ e $153,09$ ppm referente ao carbono oxigenado (C-4a) (**Espectro 118 e 120**). Os sinais dos carbonos aromáticos metínicos em posição *orto* em relação ao grupo nitro e próximos ao anel fenazínico estão em $120,88$ e $120,90$ ppm (C-10 para o 11-nitro e C-13 para o 12-nitro) e $122,46$ e $122,54$ ppm (C-12 para o 11-nitro e C-11 para o 12-nitro). O carbono (CH) em posição *meta* ao grupo nitro aparece em $130,81$ e $130,87$ ppm (C-10 para o 12-nitro e C-13 para o 11-nitro). Os carbonos (CH) provenientes do anel da quinona estão em deslocamento químico de $125,18$, $125,37$, $125,65$, $126,19$, $128,16$, $128,44$, $129,80$ e $130,56$ ppm (**Espectro 119**) (**Figura 127**). Os sinais foram comparados com espectros simulados no programa ACD 4.0.

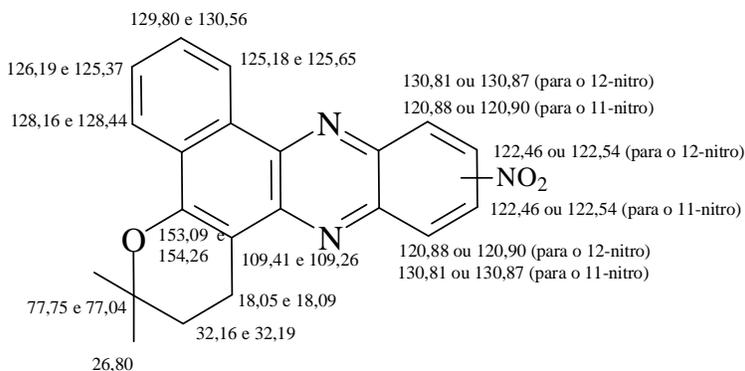


Figura 127 – Deslocamentos químicos, em ppm, de RMN ^{13}C para o FENO2.

Através de CCD, foi possível isolar pequena quantidade do composto menos polar, o qual foi analisado por RMN ^1H (**Espectro 122**). Além do sinal das metilas em $1,54$ ppm (s, 6H), os hidrogênios do metileno em $2,08$ ppm (H-2, t, 2H) e $3,30$ ppm (H-1, t, 2H) possuem a mesma constante de acoplamento ($J = 6,62$ Hz). No anel aromático em que há o grupo nitro há o sinal em $9,13$ ppm (d, 1H, $J = 2,21$ Hz) do hidrogênio isolado em posição *orto* (H-10 para o 11-nitro ou H-13 para o 12-nitro), o sinal em $8,48$ ppm (dd, 1H, $J = 2,21$ Hz e $9,14$ Hz) do outro hidrogênio em posição *orto* (H-12 para o 11-nitro ou H-11 para o 12-nitro) e o sinal em $8,39$ ppm (d, 1H, $J = 9,14$ Hz) do hidrogênio em posição *meta*. Atribui-se o valor de $9,32$ ppm (d, 1H, $J = 9,14$ Hz) para o H-8, $8,32$ ppm (d, 1H, $J = 7,88$ Hz) para o H-5, $7,83$ ppm (t, 1H, $J = 7,88$ Hz) para o H-6 e $7,79$ ppm (t, 1H, $J = 7,88$ Hz) para o H-7.

Esperamos que o composto menos polar, que foi isolado, seja o 12-nitro baseados nos fatos: nas estruturas de ressonância o oxigênio não conjuga com o grupo nitro nesta posição, existindo menos cargas deslocalizadas em comparação ao 11-nitro. Observa-se, tanto trabalho da Doctorovich (1998) como pelas estruturas de ressonância do oxigênio no qual há maior densidade eletrônica nos carbonos C-11 e C-13, que a distinção esperada seja 9,10 ppm para o H-10 do 11-nitro e 9,02 ppm (9,13 ppm quando isolado) H-13 do 12-nitro, e é possível verificar que o composto isolado é aquele de menor deslocamento químico, o isômero 12-nitro. Pela integração desses mesmos hidrogênios o 12-nitro seria o produto minoritário, o que estaria de acordo com a reatividade esperada, pois o grupo 4-amino no 3,4-diaminonitrobenzeno, por ser menos nucleofílico, atacaria menos a carbonila C6 da β -lapachona.

1.16.5 Reação de β -lapachona com 2,3-diamino-5-bromopiridina.

A reação da β -lapachona com 2,3-diamino-5-bromopiridina não foi tão eficaz quanto com outros diamino-compostos. Em etanol, sem refluxo, observamos que mesmo após 12 h não havia formação de produtos, diferentemente das demais diaminas. Iniciando refluxo em etanol, foi observada após 1 h a formação de duas manchas amarelas, por CCD, mas após 60 h ainda havia β -lapachona. Acréscimo do diamino-composto não melhorou o rendimento, permanecendo uma parcela de β -lapachona sem reagir. Retiramos a mistura do refluxo e, após resfriamento, filtramos, lavando-o com o mesmo solvente, isolando assim um pó amarelo que apresentou 2 manchas, em análise por CCD, e uma solução contendo a quinona que não reagiu. Considerando-os como a mistura dos dois isômeros esperados, temos 52% de rendimento. Como recuperamos 25% de β -lapachona, podemos assumir rendimento de 69% relativo à parte de β -lapachona consumida.

Alternativamente, usamos forno de micro-ondas doméstico em substituição ao refluxo: as mesmas quantidades de reagentes foram dissolvidas em etanol e misturadas com alumina, o etanol foi retirado em evaporador rotatório, e a mistura levada ao micro-ondas, em 80% da potência, por três minutos. Toda a quinona foi consumida e após isolamento, obtivemos a mistura de isômeros, com 60% de rendimento.

A purificação destas fenazinas, codificadas como BLDBP 11 (11-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]pirido[2,3-*b*]quinoxalina) e BLDBP 12 (12-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-benzo[*f*]pirano[2,3-*h*]pirido[3,2-*b*]quinoxalina) – foi complicada, e usando técnicas de cromatografia por coluna ou em placas preparativas, tendo como eluente hexano:acetato de etila 9:1, somente o composto de maior fator de retenção foi purificado e analisado por técnicas de IV, EM e RMN ^1H e ^{13}C , o outro sempre saía contaminado com este.

Análise por IV da fenazina de maior fator de retenção (**Espectro 107**) apresentou as bandas de absorção em (cm^{-1}): 3072,1 de C-H aromático, 2967,9; 2931,3 de C-H alifático; e ausência das carbonilas da quinona. Embora não tenha sido possível a cromatografia gasosa seguida da análise de espectrometria de massa (**Espectro 112**), fez-se ionização por *electrospray* positivo; onde observamos a massa molar de 394 ($M+1$, isótopo ^{79}Br) e 396 ($M+1$, isótopo ^{81}Br).

Através da RMN ^1H (**Espectro 108**), encontramos os sinais dos metilenos do anel pirânico em 3,23 ppm (2H), 2,05 ppm (2H) e das metilas em 1,52 ppm (6H). Os hidrogênios aromáticos de anéis distintos puderam ser diferenciados pela correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$, onde ambos sinais em 8,28 ppm (1H) e 9,39 ppm (1H) referentes aos hidrogênios *alfa* (H5 e H8) estão acoplados aos sinais em 7,78 ppm (2 x 1H) dos

hidrogênios *beta* (H6 e H7), do anel não nitrogenado. Os outros dois hidrogênios aromáticos também aparecem acoplados no espectro de correlação homonuclear (**Espectro 110**), corroborado pelo valor da constante de acoplamento em 2,5 Hz.

Na espectroscopia de RMN ^{13}C (**Espectro 109**), destacamos os seis carbonos aromáticos hidrogenados pela intensidade dos sinais, os quais podem ser identificados pela correlação heteronuclear de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HMQC) (**Espectro 111**). Os carbonos do anel pirânico estão claramente presentes, embora haja impureza em $\delta=29,63$ ppm. Os dados estão resumidos na **Tabela 28**.

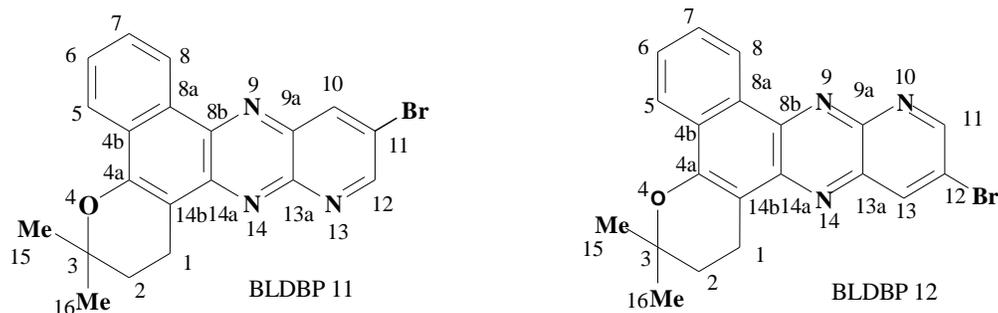


Tabela 28 – Deslocamentos químicos da fenazina obtida pela reação entre β -lapachona e 2,3-diamino-5-bromopiridina.

	BLDBP A ou B	BLDBP A ou B
	δ ^1H (ppm)	δ ^{13}C
1	3,23 (t, 2H, J=6,8 Hz)	18,05
2	2,05 (t, 2H, J=6,8 Hz)	32,12
3	-	76,60
4a	-	153,36
4b	-	129,85
5	8,28 (m, 1H)	122,24
6	7,78 (m, 1H)	128,09
7	7,78 (m, 1H)	130,52
8	9,39 (m, 1H)	126,04
8a	-	129,52
8b	-	145,68
9a	-	137,68
10	8,69 (d, 1H, J=2,5 Hz)	138,62
11	-	120,18
12	9,14 (d, 1H, J=2,5 Hz)	153,36
13	-	-
13a	-	146,29
14a	-	142,26
14b	-	109,08
15	1,52 (s, 3H)	26,72
16	1,52 (s, 3H)	26,72

Nosso grupo também desenvolveu reações das quinonas com outros compostos nitrogenados na síntese de imidazóis (SILVA, A. R. *et al*, 2008). Naftimidazóis inéditos foram obtidos, usando energia de microondas, a partir de formaldeído, β -lapachona (ou *o*-quinonas correlatas) e acetato de amônio suportado em montmorilonita k-10, ou em alumina básica. O uso do suporte básico forneceu os melhores rendimentos, superiores a 80%. Esse trabalho foi apresentado na tese de Ari Miranda da Silva (SILVA, 2008).

1.17 Tentativas de Nitração

A nitração no anel aromático das quinonas lapachol, α -lapachona e principalmente da β -lapachona, seria um promissor caminho por aumento da atividade biológica. Não só pela variação de potencial redox - um dos mecanismos propostos de sua ação através de geração de espécies reativas de oxigênio - como pela possibilidade de maior interação entre essas quinonas e enzimas, como as topoisomerases I e II. Um estudo de modelagem molecular foi desenvolvido por nosso grupo usando o 2-mercaptoetanol como modelo de enzima, tal qual o trabalho apresentado por Frydman e col. (1997). Nesse trabalho (BERNARDES, 2001), mostramos que a presença de grupos retiradores de elétrons diminui a diferença de energia entre HOMO e LUMO dos derivados da β -lapachona e o 2-mercaptoetanol, resultando teoricamente em maior interação das quinonas derivadas e grupos sulfídricos. Para isso, usamos substituições dos hidrogênios do anel aromático por grupos nitrila, hidroxila, nitro, metila, carbóxi e acetila, como mostrado na (Tabela 29).

Tabela 29 - Dados calculados de HOMO, LUMO, diferença de energia entre HOMO do 2-mercapto-etanol e LUMO de β -lapachona e derivados (ΔE), calor de formação (ΔH_f) e gradiente.

Composto	HOMO	LUMO	ΔE	ΔH_f (Kcal)	Gradiente
2-mercapto-etanol	-9,19651	0,55795	-	-56,82890	0,209
β -lap	-9,21998	-1,31086	7,88565	-66,30200	0,213
10-OH- β -lap	-9,12632	-1,32780	7,86871	-109,59477	0,234
10-NO ₂ - β -lap	-9,59862	-1,78727	7,40924	-53,84527	0,218
10-Me- β -lap	-9,11585	-1,25512	7,94139	-70,67560	0,009
10-CN- β -lap	-9,44383	-1,61541	7,58110	-29,55017	0,210
10-COOH- β -lap	-9,45315	-1,56464	7,63187	-148,43745	0,227
10-Ac- β -lap	-9,35066	-1,42314	7,77337	-97,46849	0,009
9-OH- β -lap	-9,27793	-1,35629	7,84022	-110,68177	0,219
9-NO ₂ - β -lap	-9,69633	-2,06446	7,13205	-59,84968	0,202
9-Me- β -lap	-9,18793	-1,28323	7,91328	-74,11151	0,207
9-CN- β -lap	-9,49729	-1,72166	7,47485	-33,21325	0,229
9-Cl- β -lap	-9,36368	-1,49220	7,70431	-72,58180	0,329
9-COOH- β -lap	-9,44009	-1,69779	7,49872	-154,36691	0,009
9-Ac- β -lap	-9,39613	-1,59677	7,59974	-102,14077	0,008
8-OH- β -lap	-9,02517	-1,32331	7,87320	-110,01117	0,205
8-NO ₂ - β -lap	-9,77931	-2,06902	7,12749	-59,94585	0,007
8-Me- β -lap	-9,10354	-1,27739	7,91912	-74,12235	0,259
8-CN- β -lap	-9,50045	-1,73510	7,46141	-33,26584	0,212
8-COOH- β -lap	-9,51016	-1,71662	7,47989	-151,16101	0,735
8-alil- β -lap	-9,19960	-1,18686	8,00965	-60,58340	0,010
8-Ac- β -lap	-9,40462	-1,60769	7,58882	-101,83756	0,212
7-OH- β -lap	-9,19961	-1,42373	7,77278	-111,76103	0,009
7-NO ₂ - β -lap	-9,64550	-1,71129	7,48522	-53,93980	0,007
7-Me- β -lap	-9,15695	-1,23144	7,96507	-72,09934	0,008
7-CN- β -lap	-9,46036	-1,52970	7,66681	-29,65090	0,243
7-COOH- β -lap	-9,42049	-1,48305	7,71346	-148,98623	0,205
7-acetil- β -lap	-9,36529	-1,43598	7,76053	-97,82237	0,007
3-alil- β -lap	-9,22057	-1,31594	7,88057	-50,93304	0,242

Além da variação de potencial redox, os nitroaromáticos são intermediários de outros grupos funcionais no anel aromático por reações de Sandmeyer, após a devida redução e diazotação.

Para obter a nitração das quinonas testamos diversos métodos com os derivados obtidos. Enquanto as carbonilas proporcionam efeito retirante de elétrons e assim diminuem a densidade eletrônica no anel aromático e interferem na dificuldade de efetuar substituições eletrofílicas no anel aromático, os éteres e ésteres produzem efeito inverso na polarização do anel aromático, tornando-o susceptível às referidas reações.

O método trivial de nitração por soluções sulfo-nítricas ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) não era indicado, pois as condições são drásticas, o meio fortemente oxidante e comprometem a estabilidade dos reagentes usados. Sendo assim, testamos a nitração pelo método considerado suave de ácido acético/ácido nítrico, mas os compostos dioxolanos, dioxinas e acetilados não resisitiram e retornaram a forma quinônica. O íon nitronium é um poderoso oxidante ($E^\circ_{\text{red}} = 1,51 \text{ V}$) e é provável que ele tenha agido dessa forma para reverter o composto em quinona (TODRES, 2009), como ilustrado abaixo (**Figura 128**).

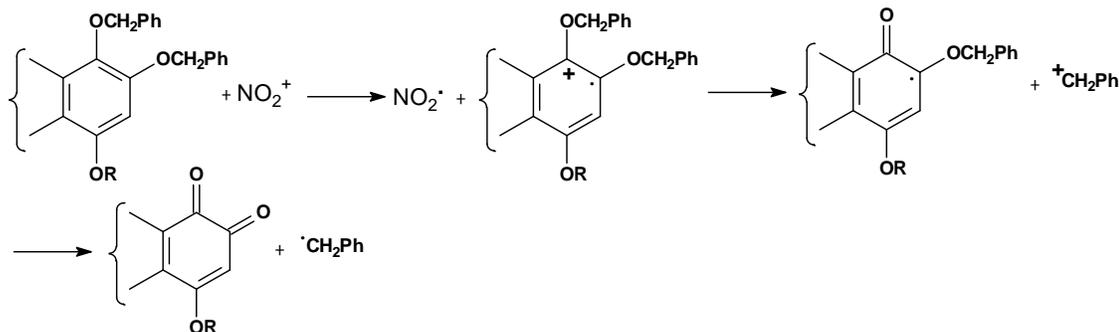


Figura 128 – Oxidação do éter aromático pelo íon nitronium.

A utilização de nitrato de bismuto III suportado em montmorilonita em suspensão de THF também foi testada (SAMAJDAR *et al*, 2001). Inicialmente usamos o naftaleno para avaliar a reatividade e verificamos o completo consumo deste substrato, por CCD. Em seguida, testamos os compostos acetilados de lapachol, a α - e a β -lapachona e também o dioxolano (DFDBL), todos foram desprotegidos e retornaram à quinona inicial.

Outro reagente indicado, o tetrafluoroboreto de nitronium (NO_2BF_4) em solução de sulfolano, foi adicionado lentamente em solução de diclorometano contendo um dos compostos: β -lapachona, β -lapachona acetilada, α -lapachona acetilada, lapachol triacetilado ou DXBL. Entre 3-5 horas todos os compostos haviam reagido e o produto era apenas a quinona correspondente, analisados por CCD..

O método desenvolvido por Laszlo (CORNÉLIS, e LASZLO, 1985; CORNÉLIS, *et al*, 1988; GIGANTE, 1995) utiliza $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ suportado em bentonita e permite nitrações brandas e seletivas. Entretanto lapachol, a α - e a β -lapachona acetiladas quando submetidas a esse método, infelizmente foram desacetiladas retornando à quinona original sem qualquer indício de nitração quando analisadas por CG-EM.

O composto com anel dioxolano formado a partir do difenil-diazometano (DFDBL), quando submetido ao método de Laszlo, retornou à quinona original, β -

lapachona, em cerca de 2 minutos de reação, a qual foi acompanhada por análise de CCD.

Usando as condições de Laszlo, a tetra-hidro-dioxino-dioxina (DXBL ou 3,3-dimetil-9a,13a-difenil-2,3,9a,11,12,13a-hexa-hidro-1H-benzo[h][1,4]dioxino[3',2':5,6][1,4]dioxino[2,3-f]cromeno) proveniente da irradiação da β -lapachona com 5,6-difenil-2,3-di-hidro-dioxina (DFDX) forneceu produto em cerca de 10-12 minutos acompanhados por CCD. Observamos que a utilização de uma pequena coluna com sílica para a filtração decompunha o produto formado. Após várias repetições e tentativas de purificação concluímos que o melhor método de isolamento do produto era uma extração com água e CH_2Cl_2 e posterior cromatografia em placas preparativas com alumina. O principal produto obtido com rendimento de 58% foi analisado por IV, CG-EM e RMN ^1H e ^{13}C , técnicas de correlação HOMOCOSY, HMBC e HMQC. Os dados obtidos indicam que não houve nitração, mas um rearranjo oxidativo, o qual forneceu a RDXBL (2,2-dimetil-3a',7a'-difenilespiro[3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[h]cromeno-6,2'-per-hidro[1,3]dioxolo[4,5-b][1,4]dioxina]-5-ona) (**Figura 129**).

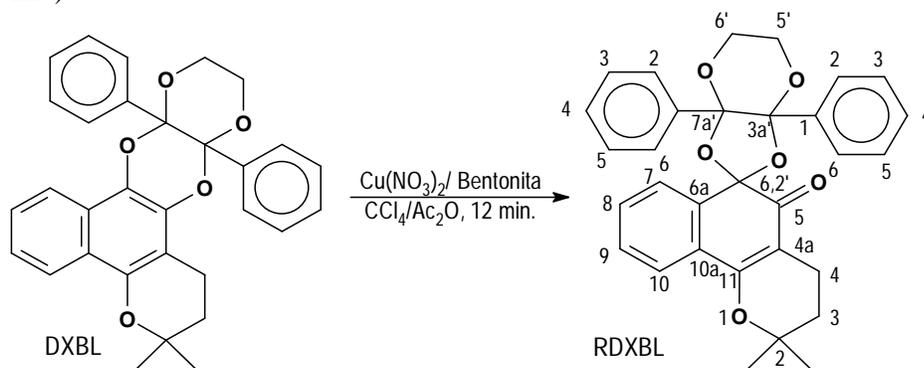


Figura 129 – Reação de formação do RDXBL a partir do DXBL.

O espectro de IV (**Espectro 158**) mostrou bandas de absorção em 3064 e 3032 cm^{-1} de C-H aromático, 2975,2-2862,4 cm^{-1} deformações de C-H alifáticos, 1691,2 cm^{-1} de deformação de carbonila conjugada (C=O), 1619,1 cm^{-1} deformação axial da olefinas conjugada a carbonila, 1572 cm^{-1} deformações 1572,6-1451,0 cm^{-1} deformações axiais de C=C aromático.

Análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa com ionização por “*electrospray*” apresentou o pico m/z de 519 ($M+23$) da massa do íon molecular com sódio (**Espectro 158**).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C foram realizados e teve auxílio dos pesquisadores professor Raimundo Braz-Filho e professor Jan Schripsema na elucidação da estrutura. Utilizamos numeração diferente da nomenclatura para ser mais conveniente ao correlacionar os deslocamentos químicos com os carbonos e hidrogênios de referência.

Na RMN ^1H (**Espectro 161**), observa-se a presença do anel pirânico pelas metilas com simpleto em δ de 1,49 ppm (6H, s) e os metilenos com δ de 1,82 ppm e 2,55 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz. Os metilenos do anel da dioxina possuem δ de 3,93 e 4,60 ppm, ambos na forma de simpleto. Técnicas de correlações HMQC (**Espectro 163**), usadas para discriminar os hidrogênios ligados diretamente aos carbonos, e HMBC corroboraram para elucidar e atribuir os devidos deslocamentos químicos observados (**Espectro 164**).

Na RMN ^{13}C (**Espectro 162**), observa-se o δ do carbono da carbonila em 197,57 ppm, e os carbonos de acetais em 103,26 (C6), 102,74 (C15 e C18) ppm. As

metilas do anel pirânico em 26,56 ppm, os metilenos em 32,03 ppm (C3) e 16,37 ppm (C4) e ainda o carbono oxigenado em 77,32 ppm (C2) apresentam os sinais típicos desse anel. O carbono 11 tem alto δ em 157,48 ppm devido a conjugação com a carbonila. Os metilenos oxigenados (C16 e C17) tem δ de 60,27 ppm. Para elucidar o tipo de carbono utilizou-se o experimento APT, onde aparecem os carbonos quaternários e metilênicos com sinal para baixo (-) e os carbonos de metino e de metila para cima (+). Dados estão resumidos na **Tabela 30**.

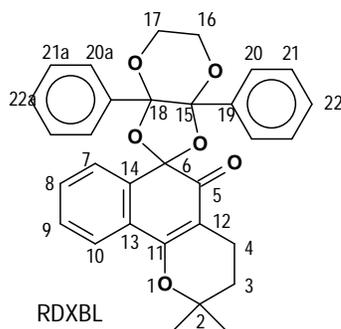


Tabela 30 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C , com técnicas de HMBC e HMQC de RDXBL.

Nº	δ ^1H	δ ^{13}C	HMQC	HMBC
2	-	77,32 -	-	4, 3, Me
3	1,82 (t, 2H, J= 6,6 Hz)	32,03 -	3	4, Me
4	2,55 (t, 2H, J = 6,6 Hz)	16,37 -	4	3
5	-	197,57 -	-	4
6	-	103,26 -	-	10, 7
7	6,82 (d, 1H, J=7,7 Hz)	126,63 +	7	-
8	6,96 (ddd, 1H, J=7,7; 7,4 e 1,1 Hz)	127,93 +	8	10
9	7,29 (ddd, 1H, J= 7,7; 7,7 e 1.1 Hz)	129,42 +	9	10
10	7,66 (d, 1H, J= 7,7 Hz)	123,16 +	10	8
11	-	157,48 -	-	10, 7, 4
12	-	107,46 -	-	4, 3
13	-	131,52 -	-	9, 7, 4
14	-	135,30 -	-	10, 8
15	-	102,74 -	-	20, (21), 16, 17
16	3,93 (s, 2H)	60,27 -	16/17	—————
17	4,60 (s, 2H)			
18	-	102,74 -	-	20, (21), 16, 17
19	-	137,79 -	-	21
20	7,36 (d, 4H, J= 8,4 Hz)	126,84 [4C] +	20	-
21	7,09 (t, 4H, J= 8 Hz)	127,36 [4C] +	21	-
22	7,14 t(t, 2H, J= 8 Hz)	128,09 [2C] +	22	-
Me	1,49 (s, 6H)	26,56 [2C] +	Me	Me, 3

Os dados obtidos são coerentes com a estrutura proposta para o RDXBL. Esta é mais uma substância inédita que apresenta proteção da carbonila mais reativa da β -lapachona.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As naftoquinonas estudadas, com ênfase na β -lapachona, foram transformadas em grupos com características de doadores de elétrons como dioxolanos, dioxanos e ésteres, o que pode alterar a reatividade do anel aromático original, além de terem sido preparadas fenazinas.

Dois métodos foram apresentados para obtenção dos dioxolanos, por diazocompostos e nitroalcanos, onde obtivemos substâncias inéditas para a literatura. Por nossos experimentos a reação com diazometano e β -lapachona pode produzir três compostos diferentes dependendo do solvente, da temperatura e luz, com destaque para o oxirano como produto principal o que se opõe ao pedido de patente realizado por Zimmermann e col. (1985) e sustenta os dados de Silva (2003). Além disso, a reação desta quinona com nitrometano foi ineficaz, de forma que não encontramos um método adequado para a síntese do dioxolano sem substituintes alquilas ou arilas.

Nitroalcanos, com exceção do nitrometano, reagem bem com o sistema quinônico da β -lapachona para formar dioxolanos. Estudos de modelagem molecular corroboram o mecanismo em que há transferência de elétrons do carbânion formado seguido de acoplamento com o oxigênio da carbonila; de maneira diferente, carbânions de compostos de Grignard atacam o carbono da carbonila.

Estudos fotoquímicos puderam mostrar que o estado tripleto das quinonas β -lapachona, 3SBL, NBLAP e α -lapachona são de natureza $\pi\pi^*$. A β -lapachona pode funcionar como sensibilizadora de determinados olefinas como acenaftileno, mas em geral não reage bem com hidrocarbonetos. Reações do tipo Paterno-Büchi são raras entre esta quinona e olefinas cíclicas. Para ocorrer reação de adição das olefinas com a β -lapachona é necessária, dentro dos modelos que investigamos, a presença de oxigênio diretamente ligado a olefina, embora isso não seja suficiente para garantirmos a ocorrência da reação. Estudos com análogos como NBLAP e 3-bromo- β -lapachona podem verificar a influência do anel pirânico na reatividade do sistema quinônico por tensão do anel e por efeito do íon pesado.

Diversas fenazinas e quinoxalinas foram sintetizadas - algumas inéditas - pela fácil condensação da *o*-quinona β -lapachona com diferentes diaminas vicinais. A atividade biológica destas fenazinas pode ser explorada e elas servem como intermediária de macrolactonas como aquelas obtidas por Goulart e col. (2003).

Em reações de redução, com zinco em anidrido acético, as reações de acetilação são bastante eficazes para as quinonas β -lapachona, α -lapachona, LAP e 2ML como previsto anteriormente. Tentativas de formação de éteres com doadores de hidrogênios como hidreto de lítio-alumínio ou de sódio boro seguido da reação com brometo de benzila levou a formação de um novo álcool na literatura, provavelmente pela complexação do alumínio (ou boro) com o alcóxido formado.

Os métodos escolhidos para a nitração dos compostos obtidos (dioxenos, dioxolanos e acetilados) a partir de quinonas não foram eficazes. Entretanto observamos a formação de uma substância inédita usando *claycop* com o dioxeno formado pela irradiação de β -lapachona com DFDX.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, F.C., FERREIRA, D.C.M., GOULART, M.O.F., BURIEZ, O. e AMATORE, C.. Electrochemical activation of β -lapachone in β -cyclodextrin inclusion complexes and reactivity of its reduced form towards oxygen in aqueous solutions – **J. Electroanal. Chem.**, 608, p125-132, 2007.
- ABREU, F.C., FERREIRA, D.C.M., WADHAWAN, J., AMATORE, C., FERREIRA, V.F., SILVA, M.N., SOUZA, M.C.B.V., GOMES, T.S., XIMENES, E.A. e GOULART, M.O.F.. Electrochemistry of β -lapachone and its diazoderivative: Relevance to their compared antimicrobial activities – **Electrochem. Commun.**, 7, p767-72, 2005.
- AL-AZMI, A., ELASSAR, A.Z.A. e BOOTH, B. L.. The chemistry of diaminomaleonitrile and its utility in heterocyclic synthesis. **Tetrahedron**, 59, p2749-63, 2003.
- ALEGRÍA, A.E., SANCHEZ-CRUZ, P. e RIVAS, L.. Alkaline-earth cations enhance *ortho*-quinone-catalyzed ascorbate oxidation. **Free Radical Biol. Med.**, 37, p1631-9, 2004.
- ALI, R. M. , HOUGHTON, P. J. e HOO, T. S.. Antifungal activity of some bignoniacea found in Malaysia. **Phytother. Res.**, 12(5), p331-4, 1998.
- ALMEIDA, L.S., VILLEGAS, R.A.S. e RIBEIRO, C.M.. Estudo da ciclofuncionalização do lapachol com triacetato de tálio. In: 24^a RA-SBQ, Poços de Caldas, 2001.
- ALVES, G.B.C., LOPES, R.S.C., LOPES, C.C. E SNIECKUS, V. – Two expedient syntheses of β -lapachone. **Synthesis-Stuttgart**, 11, p1875-7, 1999.
- ALVES, G.B., ROLIM, L.A., ROLIM NETO, P.J., LEITE, A.C.L., BRONDANI, D.J., DE MEDEIROS, F.P.M., BIEBER, L.W. e MENDONÇA JÚNIOR, F.J.B. – Purificação e caracterização da β -lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento, **Quim. Nova**, 31 (2), p413-6, 2008.
- AMARAL, A.C.F. e BARNES, R.A.. The total synthesis of β -lapachone. **J. Heterocycl. Chem.**, 29 (6), p1457-60, 1992.
- ANDRADE-NETO, V.F., GOULART, M.O.F., FILHO, J.F.S., SILVA, M.J., PINTO, M.C.F.R., PINTO, A.V., ZALIS, M.G., CARVALHO, L.H. e KRETLIA, A.U.. Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* “in vivo”. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 14, p1145-9, 2004.
- ANTKOWIAK, W.Z. e SOBCZAK, A.. Solvent effect on the reactivity of 1,10-phenanthroline-5,6-dione towards diazomethane. **Tetrahedron**, 57, p2799-805, 2001.
- ANTUNES, R.M.P., LIMA, E.O., PEREIRA, M.S.V., CÂMARA, C.A., ARRUDA, T.A., CATÃO, R.M.R., BARBOSA, T.P., NUNES, X.P., DIAS, C.S. e SILVA, T.M.S.. Atividade antimicrobiana “in vitro” e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. **Rev. Bras. Farmacogn.**, 16(4), p517-23, 2006.
- ARAÚJO, E.V., ALENCAR, J.R.B. e NETO, P.J.R.. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. **Rev. Bras. Farmacogn.**, 12 (supl.), p57-9, 2002.
- BALASSIANO, I.T., DE PAULO, S.A., SILVA, N.H., CABRAL, M.C. e CARVALHO, M.G.C.. Demonstration of the lapachol as a potencial drug for reducing cancer metastasis. **Oncol. Rep.**, 13, p329-33, 2005.

- BARBOSA, T.C., CAMARA, C.A., SILVA, T.M.S., MARTINS, R.M., PINTO, A.C. e VARGAS, M.D.. New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-anthraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. **Bioorg. Med. Chem.**, 13, p6464-9, 2005.
- BARREIRO, E.J. e FRAGA, C.A.M.. **Química Medicinal** – As bases moleculares da ação dos fármacos. 1ª ed., Ed. Artmed, São Paulo, 2001.
- BECKER, H. G. O., BERGER, W., DOMSCHKE, G., FANGHÄNEL, E. e FAUST, J., ORGANIKUM – **Química Orgânica Experimental**. 2ª ed., Lisboa, *Fundação Calouste Gulbenkian*, 1997.
- BEDIR, E., PEREIRA, A.M.S., KHAN, S.I., CHITTIBOYINA, A., MORAES, R.M. e KHAN, I.A. – “A new β -lapachone derivative from *Distictella elongata* (Vahl) Urb., **J. Braz. Chem. Soc.**, 20 (2), p383-6, 2009.
- BENTLE, M.S., BEY, E.A., DONG, Y., REINICKE, K.E. e BOOTHMAN, D.A.. New tricks for old drugs: the anti carcinogenic potencial of DNA repair inhibitors, **J. Mol. Histol.**, 37, p203-18, 2006a.
- BENTLE, M.S., REINICKE, K.E., BEY, E.A., SPITZ, D.R. e BOOTHMAN, D.A.. Calcium-dependent modulation of poly(ADP-ribose) polymerase-1 alters cellular metabolism and DNA repair, **J. Biol. Chem.**, 281 (44), p33684-96, 2006b.
- BEKELE, T., SHAH, M.H., WOLFER, J., ABRAHAM, C.J., WEATHERWAX, A. e LECTKA, T.- Catalytic, enantioselective [4 + 2]-cycloadditions of ketene enolates and *o*-quinones: Efficient entry to chiral, α -oxygenated carboxylic acid derivatives, **J. Am. Chem. Soc.**, 128, p1810, 2006.
- BERNARDES, BAUER DE OLIVEIRA. **Alguns derivados da β -lapachona**. Dissertação (Mestrado em Ciências) Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. 2001. 91f. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2001.
- BERNARDES, B.O., FERREIRA, A.B.B. e SILVA, A.R.. Estudos sobre β -lapachona e alguns derivados. In: 23ª RA-SBQ, 2000, Poços de Caldas.
- BERNARDES, B.O., FERREIRA, A.B.B.. Novas fenazinas obtidas de β -lapachona. In: 27ª RA-SBQ, Salvador, 2004.
- BERNARDES, B.O., SILVA, A.R., FERREIRA, A.B.B. e SANT'ANNA, C. M. R. . Estudo de reações de adição por nitroalcanos e reagentes de Grignard à *o*-naftoquinona beta-lapachona, utilizando método semi-empírico PM3. In: 29ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia-SP.
- BEY, E.A., BENTLE, M.S., REINICKE, K.E., DONG, Y., YANG, C-R., GIRARD, L., MINNA, J.D., BORNMANN, W.G., GAO, J. e BOOTHMAN, D.A.. An NQO1- and PARP-1-mediated cell death pathway induced in non-small-cell lung cancer cells by β -lapachone, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 104 (28), p11832-7, 2007.
- BEY, E.A., WUERZBERGER-DAVIS, S.W., PINK, J.J., YANG, C.R., ARAKI, S., REINICKE, K.E., BENTLE, M.S., DONG, Y., CATALDO, E., CRISWELL, T.L., WAGNER, M.W., LI, L., GAO, J. e BOOTHMAN, D.A.. Morning with art, lessons learned: Feedback regulation, restriction threshold biology, and redundancy govern molecular stress responses, **J. Cell. Physiol.**, 209, p604-10, 2006.
- BINUTU, O.A., ADESOGAN, K.E. e OKOGUN, J.I.. Antibacterial and antifungal compounds from *Kigelia pinnata*, **Planta Med.**, 62, p352-3, 1996.
- BLANCO, E., BEY, E.A., DONG, Y., WEINBERG, B.D., SUTTON, D.M., BOOTHMAN, D.A. e GAO, J.- β -lapachone-containing PEG-PLA polymer micelles as novel nanotherapeutics against NQO1-overexpressing tumor cells. **J. Controlled Release**, 122, p365-74, 2007.

- BONIFAZI, E.F., RÍOS-LUCI, C., LEÓN, L.G., BURTON, G., PADRÓN, J.M., MISICO, R.I. - Antiproliferative activity of synthetic naphthoquinones related to lapachol. First synthesis of 5-hydroxylapachol, **Bioorg. Med. Chem.**, 18, p2621-30, 2010.
- BOORSTEIN, R.J. e PARDEE, A.B.. β -lapachone greatly enhances mms lethality to human fibroblasts, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 118, p828-34, 1984.
- BOOTHMAN, D.A.. Enhanced malignant transformation is accompanied by increased survival recovery after ionizing radiation in Chinese hamster embryo fibroblasts, **Radiat. Res.**, 138, S121-5, 1994.
- BOOTHMAN, D.A., FUKUNAGA, N. E WANG, M.. Down-regulation of topoisomerase I in mammalian cells following ionizing radiation, **Cancer Res.**, 54, p4618-26, 1994.
- BOOTHMAN, D.A., GREER, S. E PARDEE, A.B.. Potentiation of halogenated pyrimidine radiosensitizers in human carcinoma cells by β -lapachone (3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-5,6-dione), a novel DNA repair inhibitor, **Cancer Res.**, 47, p5361-6, 1987.
- BOOTHMAN, D.A. e PARDEE, A.B.. Inhibition of radiation-induced neoplastic transformation by β -lapachone, **Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 86, p4963-7, 1989.
- BOOTHMAN, D.A., TRASK, D.K. E PARDEE, A.B.- Inhibition of potentially lethal DNA damage repair in human tumor cells by β -lapachone, an activator of topoisomerase I, **Cancer Res.**, 49, p605-12, 1989.
- BOVERIS, A., DOCAMPO, R., TURRENS, J.F. e STOPPANI, O.M.. Effect of β -lapachone on superoxide anion and hydrogen peroxide production in *Trypanosoma cruzi*, **Biochem. J.**, 175(2), p431-9, 1978.
- BRANDÃO, M.A.F., DE OLIVEIRA, A.B. e SNIECKUS, V.. Combined directed metalation. cross coupling strategies. A regiospecific route to heteroring-annulated *ortho*-naphthoquinones and a short synthesis of β -lapachona - **Tetrahedron Lett.**, 34(15), p2437-40, 1993.
- BRUNETON, J.. Pharmacognosy, phytochemistry and medicinal plants, Ed. Technique & Documentation. Lavoisier, 1995.
- CAMARA, C.A., PINTO, A.C., ROSA, M.A. e VARGAS, M.D.. Secondary amines and unexpected 1-aza-anthraquinones from 2-methoxylapachol, **Tetrahedron**, 57, p9569-74, 2001.
- CAMARA, C.A., PINTO, A.C., VARGAS, M.D. e ZUKERMAN-SCHCEPTOR, J.. Azepines from intramolecular Prins cyclization of an aminodrivative of lapachol, **Tetrahedron**, 58, p6135-40, 2002.
- CAMPOS-TAKAKI, G.M., STEIMAN, R., SEIGILE-MURANDI, F., SILVA, A.A. e BIEBER, L.. Effect of médium composition on the antifungal susceptibility tests to lapachol, β -lapachone, phthiocol and its synthetic analogues, **Rev. Microbiol.**, 23(2), p106-11, 1992.
- CASTELLANOS, J.R.G, PRIETO, J.M. E HEINRICH, M. - Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*) - A global ethnopharmacological commodity?, **J. Ethnopharmacol.**, 121, p1-13, 2009.
- CARDOSO, S.R.F., de MOURA, K.C.G., EMERY, F.S., SANTANA, L.A., PINTO, C.N., PINTO, M.C.F.R. e PINTO, A.V.. Synthesis of some naturally occurring naphthoquinones from *Paracetoma* and *Tabebuia* species - **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 69 (1), p15-8, 1997.
- CARNEIRO, P.F., PINTO, M.C.F.R., COELHO, T.S., CAVALCANTI, B.C., PESSOA, C., DE SIMONE, C.A., NUNES, I.K.C., DE OLIVEIRA, N.M., DE ALMEIDA, R.G., PINTO, A.V., DE MOURA, K.C.G., DA SILVA, P.A. E DA

- SILVA JÚNIOR, E.N. - Quinonoid and phenazine compounds: Synthesis and evaluation against H₃₇Rv, rifampicin and isoniazid-resistance strains of *Mycobacterium tuberculosis*, **Eur. J. Med. Chem.**, 46, p4521-9, 2001.
- CARVALHO, C.E.M., LUCAS, N.C., HERRERA, J.O.M., PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R., BRINN, I.M.. Fluorescent symmetric phenazines from naphthoquinones 4. Solvent effect on time-resolved fluorescence **J. Photochem. Photobiol., A**, 167, p1-9, 2004.
- CHAU, Y.P., SHIAH, S.G., DON, M.J. e KUO, M.L.. Involvement of hydrogen peroxide in topoisomerase inhibitor β -Lapachone-induced apoptosis and differentiation in human leukemia cells - **Free Radical Biol. Med.**, 24 (4), p660-70, 1998.
- CHAVÉS, J.P., PINTO, M.C.F.R. e PINTO, A.V.. Heterocyclics from quinones, I – The reaction with primary alkyl amines. **J. Braz. Chem. Soc.**, 1 (1), p22-7, 1990.
- CHOI, E.K, TERAJ, K., JI, I.M., KOOK, Y.H., PARK, K.H., OH, E.T., GRIFFIN, R.J., LIM, B.U., KIM, J.S., LEE, D.S., BOOTHMAN, D.A., LOREN, M., SONG, C.W. e PARK, H.J.. Upregulation of NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase By Radiation Potentiates the Effect of Bioreductive β -Lapachone on C ancer Cells. **Neoplasia**, 9 (8), p634-42, 2007.
- CI, X., SILVA, R.S., GOODMAN, J.L., NICODEM, D.E. e WHITTEN, D.G.. A reversible photoredox reaction: Electron-transfer photoreduction of β -Lapachone by triethylamine, **J. Am. Chem. Soc.**, 110, p8548-50, 1988.
- CI, X., SILVA, R.S., NICODEM, D., WHITTEN, D.G.. Electron and hydrogen atom transfer mechanism for the photoreduction of *o*-quinones. Visible light induced photoreactions of β -lapachone with amines, alcohols, and amino alcohols, **J. Am. Chem. Soc.**, 111 (4), p1337-43, 1989.
- CI, X. e WHITTEN, D.G.. Photofragmentation via Single-Electron Transfer: Selective Labilization of C-C Bonds in Amino Alcohols with Several Bonds between Heteroatom Substituents - **J. Am. Chem. Soc.**, 111, p3459-61, 1989.
- COCQUET, G., ROOL, P e FERROUD, C.- A catalytic versus stoichiometric photoinduced electron transfer promoted selective C16_C21 bond cleavage of catharanthine - **Tetrahedron Lett.**, 42, p839–841, 2001.
- COELHO T.S., SILVA, R.S.F., PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R., SCAINI, C.J., MOURA, K.C.G e SILVA, P.A. - Activity of β -lapachone derivatives against rifampicin-susceptible and –resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **Tuberculosis**, 90, p293-7, 2010.
- CORN ELIS, A. e LASZLO, P., - Clay-Supported Copper(II) and Iron(III) Nitrates: Novel Multi-Purpose Reagents for Organic Synthesis, **Synthesis**, 10, p909-18, 1985.
- CORN ELIS, A., DELAUDE, L., GERSTMANS, A. e LASZLO, P. - A procedure for quantitative regioselective nitration of aromatic hydrocarbons in the laboratory **Tetrahedron Lett.**, 29, p5657-60, 1988.
- C ORREA, G., VILELA, R., MENNA-BARRETO, R.F.S, MIDDLEJ, V. e BENCHIMOL, M. – Cell death induction in *Giardia lamblia*: Effect of beta-lapachone and starvation, **Parasitol. Int.**, 58, p424-37, 2009.
- COSTA, P.R.R. - safrol e eugenol: Estudo da reatividade qu mica e uso em s ntese de produtos naturais biologicamente ativos e seus derivados, **Qu m. Nova**, 23 (3), p357-69, 2000.
- CROMBIE, L., ROSSITER, J. T., BRUGGEN, V. e WHITING, D. A.. Deguelin cyclase a prenyl to chrome transforming enzyme from *Tephrosia vogelli* **Phytochemistry**, 31 (2), p451-61, 1992.

- CRUZ, F.S., DOCMAPO, R. e BOVERIS, A.. Generation of superoxides anions and hydrogen peroxide from β -lapachone in bacteria, **Antimicrob. Agents Chemother.**, 14(4), p630-3, 1978.
- CRUZ, F.S., GILBERT, B., LOPES, J.N., PICHIN, R. e PINTO, A.V.. The reaction of α - and β -lapachone with N-bromosuccinimide - **Rev. Latin. Quím.**, 8, p138-40, 1977.
- CUNHA, A.S.. Dissertação de mestrado. Espermidinas acopladas com 1,4-naftoquinonas. uma nova classe de substâncias com possível atividade anti-Tumoral. UFRJ, 2005.
- CUNHA-FILHO, M.S.S., DACUNHA-MARINHO, B., TORRES-LABANDEIRA, J.J., MARTÍNEZ-PACHECO, R. e LANDÍN, M.. Characterization of β -lapachone and methylated β -cyclodextrin solid-state systems. **AAPS PharmSciTech**, 8 (3), artigo 60, 2007. Acessado por <http://www.aapspharmsciotech.org/articles/pt0803/pt0803060/pt0803060.pdf> em 16/11/2010.
- CUNHA-FILHO, M.S.S., ÉSTEVEZ-BRAUN, A., PÈREZ-SACAU, E., ECHEZARRETA-LÓPEZ, M.M., MARTINEZ-PACHECO, R. e LANDIN, M.. Light effect on the stability of β -lapachone in solution: pathways and kinetics of degradation – **J. Pharmacy and Pharmacology**, 63, p1156-60, 2011.
- CUNHA-FILHO, M.S.S., LANDIN, M., MARTINEZ-PACHECO, R. e DACUNHA-MARINHO, B.. β -lapachone - **Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.**, C62, p.o473-5, 2006.
- CUNHA-FILHO, M.S.S., MARTINEZ-PACHECO, R. e LANDÍN, M.. Compatibility of the antitumoral β -lapachone with different solid dosage forms excipients. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 45, p590-8, 2007.
- CUNHA-FILHO, M.S.S., MARTINEZ-PACHECO, R. e LANDÍN, M.. – Dissolution rate enhancement of the novel antitumora β -lapachone by solvent change precipitation of microparticles, **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 69, p871-7, 2008.
- DA SILVA, F.C., FERREIRA, S.B., KAISER, C.R., PINTO, A.C. e FERREIRA, V.F. – Synthesis of α - and β -Lapachone Derivatives from Hetero Diels-Alder Trapping of Alkyl and Aryl o-Quinone Methides, **J. Braz. Chem. Soc.**, 20 (8), p1478-82, 2009.
- DA SILVA, M.J., PINTO, M.C.F.R., DE SIMONE, C.A., SOARES, J.G., REYS, J.R.M., DE SOUZA FILHO, J.D., HARRISON, W.T.A., CARVALHO, C.E.M., GOULART, M.O.F., DA SILVA JÚNIOR e PINTO, A.V. - Synthesis and characterisation of a new polycyclic phenazine from 1,4-naphthoquinone, **Tetrahedron Lett.**, 52, p2415-8, 2011.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., CAVALCANTI, B.C., GUIMARÃES, T.T., PINTO, M.C.F.R., CABRAL, I.O., PESSOA, C., COSTA-LOTUFO, L.V., DE MORAES, M.O., DE ANDRADE, C.K.Z., DOS SANTOS, M.R., DE SIMONE, C.A., GOULART, M.O.F. E PINTO, A.V. - Synthesis and evaluation of quinonoid compounds against tumor cell lines – **Eur. J. Med. Chem.**, 46, p399-410, 2011.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., DE DEUS, C., CAVALCANTI, B.C., PESSOA, C., COSTA-LOTUFO, L.V., MONTENEGRO, R.C., DE MORAES, M.O., PINTO, M.C.F.R., SIMONE, C.A., FERREIRA, V.F., GOULART, M.O.F., ANDRADE, C.K.Z., e PINTO, A.V., 3-Arylamino and 3-Alkoxy-nor- β -lapachone Derivatives: Synthesis and Cytotoxicity against Cancer Cell Lines - **J. Med. Chem.**, 53, p504–508, 2010b.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., DE MOURA, M.A.B.F., PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R., DE SOUZA, M.C.B.V., ARAÚJO, A.J., PESSOA, C., COSTA-LOTUFO, L.V., MONTENEGRO, R.C., DE MORAES, M.O., FERREIRA, V.F. e GOULART, M.O.F., Cytotoxic, Trypanocidal Activities and Physicochemical Parameters of *nor*- β -Lapachone-based 1,2,3-Triazoles, **J. Braz. Chem. Soc.**, 20 (4), p635-43, 2009b.

- DA SILVA JÚNIOR, E.N., DE SIMONE, C.A., DE SOUZA, A.C.B., PINTO, C.N., GUIMARÃES, T.T., PINTO, M.C.F.R., e PINTO, A.V. – Unexpected transformation of quinones to spirolactones and to naturally occurring naphthalenic compounds, **Tetrahedron Lett.**, 50, p1550-3, 2009c.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., DE SOUZA, M.C.B.V., FERNANDES, M.C., MENNA-BARRETO, R.F.S., PINTO, M.C.F.R., LOPES, F.A., SIMONE, C.A., ANDRADE, C.K.Z., PINTO, A.V., SILVA, R.S.F., FERREIRA, V.F. e DE CASTRO, S.L., Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of derivatives from nor-lapachones and lapachones – **Bioorg. Med. Chem.**, 16, p5030–8, 2008b.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., DE SOUZA, M.C.B.V., PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R., GOULART, M.O.F., BARROS, F.W.A., PESSOA, C., COSTA-LOTUFO, L.V. MONTENEGRO, R.C., DE MORAES, M.O. e FERREIRA, V.F., Synthesis and potent antitumor activity of new arylamino derivatives of nor-b-lapachone and nor-a-lapachone – **Bioorg. Med. Chem.**, 15, p7035-41, 2007.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., GUIMARÃES, T.T., MENNA-BARRETO, R.F.S., PINTO, M.C.F.R., SIMONE, C.A., PESSOA, C., CAVALCANTI, B.C., SABINO, J.R., ANDRADE, C.K.Z., GOULART, M.O.F., CASTRO, S.L. e PINTO, A.V., The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: Synthesis of imidazolic anthraquinones, nor- β -lapachone derivatives and β -lapachone-based 1,2,3-triazoles **Bioorg. Med. Chem.**, 18, p3224-30, 2010a.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., MENNA-BARRETO, R.F.S., PINTO, M.C.F.R., SILVA, R.S.F., TEIXEIRA, D.V., DE SOUZA, M.C.B.V., DE SIMONE, C.A., DE CASTRO, S.L., FERREIRA, V.F. e PINTO, A.V., Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi* – **Eur. J. Med. Chem.**, p1774-80, 2008a.
- DA SILVA JÚNIOR, E.N., PINTO, M.C.F.R., MOURA, K.C.G., SIMONE, C.A., NASCIMENTO, C.J., ANDRADE, C.K.Z. E PINTO, A.V., Hooker's 'lapachol peroxide' revisited - **Tetrahedron Lett.**, 50, p1575–7, 2009a.
- DAWSON, B.A., GIRARD, M., KINDACK, FILLION, J. e AWANG, D.V.C.. ¹³C NMR of lapachol and some Related naphthoquinones - **Magn. Reson. Chem.**, 27 (12), p1176-83, 1989;
- DE OLIVEIRA, A. B., RASLAN, D. S., DE OLIVEIRA, G. e MAIA, J. G. S.. Lignans and naphthoquinones from *Tabebuia incana*, **Phytochemistry**, 34 (5), p1409-12, 1993.
- DE OLIVEIRA, A. B., RASLAN, D. S., KHUONG-HUU, F.. Selenium reagent in the synthesis of naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones - **Tetrahedron Lett.**, 31 (47), p6873-6, 1990a.
- DE OLIVEIRA, A. B., RASLAN, D. S., MIRAGLIA, C. M., MESQUITA, A. A. L., ZANI, C. L., FERREIRA, C. T. e MAIA, J. G.S.. Estrutura química e atividade biológica de naftoquinonas de bignoniáceas brasileiras - **Quím. Nova** 13 (4) p302-7, 1990b.
- DEGRASSI, F., SALVIA, R. e BERGHELLA, L.. The production of chromosomal alterations by β -lapachone an activator of topoisomerase I, **Mutat. Res.**, 288, p263-7, 1993.
- DETERDING, A., DUNGEY, F.A., THOMPSON, K.A. e STEVERDING, D.. Anti-trypanosomal activities of DNA topoisomerase inhibitors, **Acta Trop.**, 93, p311-6, 2005.
- DI CHENNA, P.H., BENEDETTI-DOCTOROVICH, V., BAGGIO, R.F., GARLAND, M.T. E BURTON, G.. Preparation and citotoxicity toward cancer cells mono(arylimino) derivatives of β -lapachone, **J. Med. Chem.**, 44, p2486-9, 2002.

- DOCAMPO, R., CRUZ, F.S., BOVERIS, A., MUNIZ, R.P.A. e ESQUIVEL, D.M.S.. Lipid peroxidation and the generation of free radicals, superoxide anion, and hydrogen peroxide in β -lapachone-treated *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. **Arch. Biochem. Biophys.**, 186(2), p292-7, 1978.
- DOCAMPO, R., CRUZ, F.S., BOVERIS, A., MUNIZ, R.P.A. e ESQUIVEL, D.M.S.. β -lapachone enhancement of lipid peroxidation and superoxide anion and hydrogen peroxide formation by sarcoma 180 ascites tumor cells - **Biochem. Pharmacol.**, 28 (6), p723-8, 1979.
- DOCAMPO, R., LOPES, J.N., CRUZ, F.S. e SOUZA, W.. *Trypanosoma cruzi*: Ultrastructural and metabolic alterations of epimastigotes by β -lapachone - **Exp. Parasitol**, 42, p142-9, 1977.
- DOCTOROVICH, V.B., ESCOLA, N. e BURTON, G.. Preparation and NMR characterization of new substituted benzo[a]phenazines. **Magn. Reson. Chem.**, 36 (7), p529, 1998.
- DON, M.J., CHANG, Y.H., CHEN, K.K., HO, L.K. e CHAU, Y.P.. Induction of CDK Inhibitors (p21^{WAF1} and p27^{Kip1}) and Bak in the β -Lapachone-Induced Apoptosis of Human Prostate Cancer Cells. **Mol. Pharmacol.**, 59 (4), p784-94, 2001.
- DONNELLY, D M. e O'REILLY, J. 6-methyldehydro- α -lapachone from *Fomes annosus*, **Phytochemistry**, 19 (2), p277-9, 1980.
- DUBIN, M., VILLAMIL, S.H.F. e STOPPANI. Citotoxicidad de la β -lapachona: una o-naftoquinona con posibles usos terapéuticos, **Medicina-Buenos Aire**, 61, p343-50, 2001.
- DUDLEY, K.H. e MILLER, H.W.. The mercuric acetate oxidation of isolapachol. **J. Am. Chem. Soc.**, 32, p241-4, 1967.
- EISNER, T. e ANESHANSLEY, D.J.. Spray aiming in the bombardier beetle: Photographic evidence - **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 96, p9705-9, 1999.
- ESTEVEZ-SOUZA, A., FIGUEIREDO, D.V., ESTEVES, CAMARA, C.A., VARGAS, M.D., PINTO, A.C., e ECHEVARRIA, A.. Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapachol amine derivatives and interactions with DNA - **Braz. J. Med. Biol. Res**, 40(10), p1399-1402, 2007.
- EYONG, K.O., KUMAR, P.S., KUETE, V., FOLEFOG, G.N., NKENGFAK, E.A. e BASKARAN, S. - Semisynthesis and antitumor activity of 2-acetylfuranonaphthoquinone and other naphthoquinone derivatives from lapachol, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 18, p5387-90, 2008.
- FALKENBERG, M. B.. **Farmacognosia da planta ao medicamento**, p545-570 Organizadores: SIMÕES, C. M. O., MELLO, J.C.P., SCHENKEL, E.P., GOSMANN, G., MENTZ, L.A. e PETROVICK, P.R., Ed. Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1ª ed., 1999.
- FELÍCIO, A.C., CHANG, C.V., BRANDÃO, M.A., PETERS, V.M. e GUERRA, M.O.. Fetal growth in rats treated with lapachol - **Contraception**, 66, p289-93, 2002.
- FERRAZ, P.A.L., ABREU, F.C., PINTO, A.V., GLEZER, V., TONHOLO, J. e GOULART, M.O.F.. Eletrochemical aspects of the reduction of biologically active 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones - **J. Electroanal. Chem.**, 507, p275-86, 2001.
- FERREIRA, C.A., FERREIRA, V.F., PINTO, A.V., LOPES, R.S.C., PINTO, M.C.R. e da SILVA, A.J.R.. 13-C NMR spectra of natural products V. Naphthopyran and naphthofurandiones - **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 59 (1/2), págs.5-8, 1987.
- FERREIRA, S.B., GONZAGA, D.T.G., SANTOS, W.C., ARAÚJO, K.G.L., FERREIRA, V.F. - β -lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. **Rev. Virtual Quim.**, 2 (2), p140-60, 2010.

- FERREIRA, S.P., SALOMÃO, K., DA SILVA, F.C., PINTO, A.V., KAISER, C.R., PINTO, A.C., FERREIRA, V.F. e DE CASTRO, S.L. – Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of β -lapachona analogues, **Eur. J. Med. Chem.**, 46, p3071-7, 2011.
- FERREIRA, V.F., JORGUEIRA, A., SOUZA, A.M.T., SILVA, M.N., SOUZA, M.C.B.V., GOUVÊA, R.M., RODRIGUES, C.R., PINTO, A.V., CASTRO, H.C., SANTOS, D.O., ARAÚJO, H.P. E BOURGUIGNON, S.C.. Trypanocidal agents with low cytotoxicity to mammalian cell line: A comparison of the theoretical and biological features of lapachone derivatives, **Bioorg. Med. Chem.**, 14, p5459-66, 2006.
- FERREIRA, V.F., PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R. e SILVA, M.M.. Catalytic reduction in pyranonaphthoquinones systems - **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 59 (4), p329-33, 1987.
- FERREIRA, V.F., SOUZA, M.C.B.V., SILVA, M.M. e PINTO, A.V.. Processos de preparação de 6-diazo- β -lapachona, 5-diazo- β -nor-lapachona e outras 5 e 6- diazo- β -lapachonas substituídas nas posições 3,4, e 3 respectivamente. **Pedido de Privilégio de Patente, INPI-PI 0200273-6**, depósito 31/01/2002.
- FIESER, L.F. e HARTWELL, J.L.. The Action of Diazomethane Derivatives and of Azides on Alpha and Beta Naphthoquinones– **J. Am. Chem. Soc.**, 57 (8), págs.1479-84, 1935.
- 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.G., WILSON, E., WU, M. E LEFFLER, M.T., HAMLINR, K.E., HATHAWAY, R.J., MATSON, E.J., MOORE, E.E., MOORE, M.B., RAPALA, R.T. e ZAUGG, H.E. - Naphthoquinone Antimalarials. I General survey - p3151-5; **b)** FIESER, L.F. e RICHARDSON, A.P.. Naphthoquinone Antimalarials. II. Correlation of Structure and Activity Against *P. lophurae* in Ducks. p3156-65; **c)** FIESER, L.F.. Naphthoquinone Antimalarials. III. Diene Synthesis of 1,4-Naphthoquinones. p3165-74; **d)** FIESER, L.F., BERLINER, E., BONDHUS, F.J., CHANG, F.C., DAUBEN, W.G., ETTLINGER, M.G., FAWAZ, G., FIELDS, M., HEIDELBERGER, C., HEYMANN, H., VAUGHAN, W.R., WILSON, A.G., WILSON, E., WU, M., LEFFLER, M.T., HAMLIN, K.E., MATSON, E. J., MOORE, E.E., MOORE, M.B., ZAUGG, H.E.. Naphthoquinone Antimalarials. IV-XI. Synthesis. p3174-215; **e)** FIESER, L.F. e FIESER, M. Naphthoquinone Antimalarials. XII. The Hooker Oxidation Reaction. p3215-22; **f)** FIESER, L.F., ETTLINGER, M.G. e FAWAZ, G.. Naphthoquinone Antimalarials. XV. Distribution between Organic Solvents and Aqueous Buffers p3228-32; **g)** FIESER, L.F.. Naphthoquinone Antimalarials. XVI. Water-Soluble Derivatives of Alcoholic and Unsaturated Compounds. p3232-7; **h)** FIESER, L.F.. Naphthoquinone Antimalarials. XVII. Chromic Anhydride Oxidation. p3237-44, **J. Am. Chem. Soc.**, 70, 1948.
- FIESER, L. F.. The alkylation of hydroxynaphthoquinone. III. A synthesis of lapachol - **J. Am. Chem. Soc.**, 49 (3) p857-64, 1927.
- FONSECA, S.G.C., BRAGA, R.M.C. e SANTANA, D.P. Lapachol – química, farmacologia e métodos de dosagem, **Rev. Bras. Farmacogn.**, 84(1), p9-16, 2003.
- FONSECA, S.G.C., SILVA, L.B.L., CASTRO, R.F. e SANTANA, D.P. - Validação de metodologia analítica para doseamento de soluções de lapachol por CLAE. **Quím. Nova**, 27 (1), p157-9, 2004.
- FRANCISCO, A. I., CASELLATO, A., NEVES, A.P., CARNEIRO, J.W.M., VARGAS, M.D., VISENTIN, L.C., MAGALHÃES, A., CÂMARA, C.A., PESSOA, C., COSTA-LOTUFO, L.V., FILHO, J.D.B. E MORAES, M.O. - Novel

- 2-(R-phenyl)amino-3-(2-methylpropenyl)-[1,4]-naphthoquinones: Synthesis, Characterization, Electrochemical Behavior and Antitumor Activity, **J. Braz. Chem. Soc.**, 21 (1), p169-78, 2010.
- FRANCO, C.F.J., JORDÃO, A.K., FERREIRA, V.F., PINTO, A.C., SOUZA, M.C.B.V. E RESENDE, J.A.I. E CUNHA, A.C.. Synthesis of New 2-Aminocarbohydrate-1,4-Naphthoquinone Derivatives Promoted by Ultrasonic Irradiation – **J. Braz. Chem. Soc.**, 22 (1), p1-7, 2011.
- FRYDMAN, B., MARTON, L.J., SUN, J.S., NEDER, K., WITIAK, D.T., LIU, A.A., WANG, H.M., MAO, Y., WU, H.Y., SANDERS, M.M. e LIU, L.F.. Induction of DNA topoisomerase II-mediated DNA cleavage by β -lapachone and related naphthoquinones, **Cancer Res.**, 57 (4), p620-7, 1997.
- FU, N.Y., YUAN, Y.F., CAO, Z., WANG, S.W., WANG, J.T. e PEPPE, C.. Indium (III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. **Tetrahedron Lett.**, 58, p4801-7, 2002.
- FUJIWARA, A. MORI, T., IIDA, A., UEDA, S., HANO, Y., NOMURA, T., TOKUDA, H. e NISHINO, H.. Antitumor promoting naphthoquinones from *Catalpa ovata*, **J. Nat. Prod.**, 61(5), p629-32, 1998.
- GAFNER, S., WOLFENDER, J. L., NIANGA, M. e HOSTETTMANN, K.. A naphthoquinone from *Newbouldia laevis* roots, **Phytochemistry**, 48 (1), p215-6, 1998.
- GAFNER, S., WOLFENDER, J. L., NIANGA, M., STOECKLI-EVANS, H. e HOSTETTMANN, K.. Antifungal and antibacterial naphthoquinones from *Newbouldia laevis* roots, **Phytochemistry**, 42 (5), p1315-20, 1996.
- GIGANTE, B., PRAZERES, A.O., MARCELO-CURTO, M.J., CORNÉLIS, A. e LASZLO, P.,- Mild and Selective Nitration by Claycop **J. Org. Chem.**, 60 (11), p3445-7, 1995.
- GLEN, V.L., HUTSON, P.R., KEHRLI, N.J., BOOTHMAN, D.A. e WILDING, G.. Quantitation of β -lapachone and 3-hydroxy- β -lapachone in human plasma samples by reversed-phase high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.**, 692, p181-6, 1997.
- GLINIS, E., MALAMIDOU-XENIKAKI, E., SKOUROS, H. SPYROUDIS, S. e TSANAKOPOULOU, M.. Arylation of lawsone through BF_3 -mediated coupling of its phenyliodonium ylide with activated and aromatic aldehydes. – **Tetrahedron**, 66, p5786-92, 2010.
- GOIJMAN, S. G. e STOPANNI, O. M.. Efectos del nifurtimox, benzimidazol y β -lapachona sobre el metabolismo del AND, ARN y proteínas en *Trypanosoma cruzi*, **Rev. Argent. Microbiol.**, 15 (4), p193-204(1), 1983.
- GOIJMAN, S. G. e STOPANNI, O. M.. Effects of β -lapachone, a peroxide-generating quinone, on macromolecule synthesis and degradation in *Trypanosoma cruzi*, **Arch. Biochem. Biophys.**, 240(1), p273-80, 1985.
- GORMANN, R., KALOGA, M., FERREIRA, D., MARAIS, J.P.J. e KOLODZIEJ, H. – Newbouldiosides A–C, phenylethanoid glycosides from the stem bark of *Newbouldia laevis* - **Phytochemistry**, 67, p805-11, 2006.
- GOMEZ, J.M., GIL, L., FERROUD, C., GATEAU-OLESKER, A., MARTIN, M.T. e MARAZANO, C.. Selective Oxidation of a Keramaphidin B Model - **J. Org. Chem.**, 66, p4898-903, 2001.
- GOULART, M.O.F., CIOLETTI, A.G., FILHO, J.D.S., SIMONE, C.A., CASTELLANO, E.E., EMERY, F.S., MOURA, K.C.G., PINTO, M.C.F.R. e PINTO, A.V.. Unexpected oxidation of a substituted benzo[a]phenazine: oxidative

- cleavage of a double bond and formation of a macrolactone, **Tetrahedron Lett.**, 44, p3581-5, 2003.
- GOULART, M.O.F., ZANI, C.L., TONHOLO, J., FREITAS, L.R., ABREU, F.C., OLIVEIRA, A.B., RASLAN, D.S., STARLING, S. e CHIARI, E.. Trypanocidal activity and redox potencial of heterocyclic- and 2-hydroxy-naphthoquinones, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 15, p2043-8, 1997.
- GUERRA, M.O., MAZONI, A.S.B., BRANDÃO, M.A.F. e PETERS, V.M.. Toxicology of lapachol in rats: embryoletality, **Rev. Bras. Biol.**, 61, p171-4, 2001.
- GUIRAUD, P., STEIMAN, R., CAMPOS-TAKAKI, G. M., SEIGLE-MURANDI, F., BUOCHBERG, M. S.. Comparison of antibacterial and antifungal of lapachol and β -lapachone **Planta Med.**, 60, p373-4, 1994.
- GUO, B.H., KAI, G.Y., JIN, H.B. e TANG, K.X.. Taxol synthesis, **Afr. J. Biotechnol.**, 5 (1), p15-20, 2006.
- GUPTA, D., PODAR, K., TAI, T-Y., LIN, B., HIDESHIMA, T., AKIYAMA, M., LEBLANC, R., CATLEY, L., MITSIADES, N., MITSIADES, C., CHAUHAN, D., MUNSHI, N.C. e ANDERSON, K.C.. β -lapachone, a novel plant product, overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells, **Exp. Hematol.**, 30, p711-20, 2002.
- HANNEDOUCHE, S., SOUCHARD, J.P., JACQUEMOND-COLLET, I. e MOULIS, C.. Molluscicidal and radical scavenging activity of quinines from the root bark of *Caryopteris x clandonensis*, **Fitoterapia**, 73, p520-2, 2002.
- HAUN, Y.C.. Desenvolvimento da forma farmacêutica injetável a partir da β -lapachona e ensaios preliminares *in vivo* - dissertação de mestrado, Recife, UFPE, 2006.
- HERNÁNDEZ-MOLINA, R., KALININA, I., ESPARZA, P., SOKOLOV, M., GONZALEZ-PLATAS, J., ESTEVEZ-BRAUN, A. e PÉREZ-SACAU, E.. Complexes of Co (II), Ni(II) and Cu (II) with lapachol, **Polyhedron**, 26, p4860-4, 2007.
- HERNDON, W.C. e GILES, W.B.. Perturbational molecular orbital method applied to [2+4] cycloadditions: olefins plus *o*-quinones. **Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)**, p497, 1969. b) HORSPOOL, W.M. e KHANDELWAL, G.D.. Photochemical addition of 1,2-naphthoquinones to *p*-dioxen - **Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)**, p1203, 1967; c) FARID, S.. Photoreactions of *o*-quinones with olefins: Mechanism of the 1,4-cycloaddition, **Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)**, p1268, 1967; d) FARID, S. e SCHOLZ, K.-H.. Photoreactions of *o*-quinones with olefins: Competition between cyclo- and R-H-addition - **Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)**, p412, 1968; e) CHOW, Y.L. E JOSEPH, T.C. - Mechanism of phenanthrenequinone photocycloaddition to olefins - **Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)**, p604, 1968, f) FARID, S., HESS, D., PFUNDT, G., SCHOLZ, K.-H. e STEFFAN, G.. Photoreactions of *o*-quinones with olefins: a new type of reaction leading to dioxole derivates. - **Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)**, p638, 1968.
- HILDEBERT, W., KREHER, B. e LOTTER, H.. Structure Determination of New Isomeric Naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones from *Tabebuia avellanadae* by the selective-INEPT technique - **Helv. Chim. Acta**, 72 (4), p659-67, 1989.
- HOLLAND, H.L., QI, J. e MANOHARAM, T.S.. Synthesis of (S)-4-hydroxy- α -lapachone and biotransformation of some 4-chromanones by *Mortierella isabellina* ATCC 42613 - **Can. J. Chem.**, 73, p1399-405, 1995.
- HOOKER, S.C.. The Constitution of Lapachic Acid (Lapachol) and Derivatives **J. Chem. Soc.**, 61, p611-50, 1892.

- HOOKER, S.C.. Condensation of aldehydes with beta-hydroxy-alfa-naftoquinone. Synthesis of hydrolapachol - **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1163-7, 1936a.
- HOOKER, S.C.. The Constitution of Lapachol and its Derivatives. Part IV. Oxidation with Potassium Permanganate. **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1168-73, 1936b.
- HOOKER, S.C.. On the oxidation of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives with alkaline potassium permanganate. **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1174-9, 1936c.
- HOOKER, S.C.. On the oxidation of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives with alkaline potassium permanganate. Part II. Compounds with unsaturated side chains. **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1179-81, 1936d.
- HOOKER, S.C.. Lomatiol. Part II Its occurrence, constitution, relation to and conversion into lapachol. Also a synthesis of lapachol. **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1181-90, 1936e.
- HOOKER, S.C.. The constitution of lapachol and its derivatives. Part V, the structure of Paternò's Isolapachone, **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1190-7, 1936f.
- HOOKER, S.C.. Lomatiol. Part III. Oxidation with Alkaline Potassium Permanganate 1,2., **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1198-201, 1936g.
- HOOKER, S.C.. The action of light on β -hydroxy- β -naphthoquinone 1,2. - **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1212-16, 1936h.
- HOOKER, S.C. e STEYERMARK, A.. Conversation of ortho into para, and para into ortho quinone derivatives. Part IV. Synthesis of furan derivatives of α - and β -naphthoquinones., **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1202-7, 1936a.
- HOOKER, S.C. e STEYERMARK, A.. Lomatiol. Part IV. A violet quinone from the oxidation product - **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1207-11, 1936b.
- HOOKER, S.C. e FIESER, L.F.. Concerning Wichelhaus' di- β -naphthoquinone oxide. **J. Am. Chem. Soc.**, 58, p1216-1223, 1936.
- HORNING, E.C. (ed.). **Organic Syntheses - Coll. III**, Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1955. 902p.
- HORSPOOL, W.M. (ed.). **CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology**, 1^a ed., Nova Iorque: CRC Press, 1995. 1613p.
- HOUGHTON, P. J., PANDEY, R. e HAWKES. Naphthoquinones and alkaloid from roots of *Newbouldia laevis*, **Phytochemistry**, 35 (6), p1602-3, 1994.
- HUSSAIN, H., KROHN, K., AHMAD, V.U., MIANA, G. A. e GREEN, I. R.. Lapachol: an overview. **Arkivoc (Gainesville, FL, U. S.)**, Special Issue Reviews and Accounts, p145-71, 2007.
- HWANG, J.H., KIM, D.W., JO, E.J., KIM, Y.K., JO, Y.S., PARK, J.H., YOO, S.K., PARK, M.K., KWAK, T.H., KHO, Y.L., HAN, J., CHOI, H.-S., LEE, S.-H., KIM, J.M., LEE, I.K., KYUNG, T., JANG, C., CHUNG, J., KWEON, G.R. e SHONG, M. - Pharmacological stimulation of NADH oxidation ameliorates obesity and related phenotypes in mice, **Diabetes**, 58, p965-74.
- Ipê roxo**. Disponível em: <<http://www.redetec.org.br/inventabrasil/iperoxo.htm>>. Acesso em 15 de março de 2010.
- ITOH, S., MARUTA, J. e FUUZUMI, S.. Addition-cyclization reactions of nitroalkane anions with *o*-quinone derivatives *via* electron transfer in the charge-transfer complexes. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, 7, p1429-33, 1996.
- ITOH, S., NII, K., MURE, M. e OHSHIRO, Y. Novel addition of nitroalkanes to *o*-quinones. **Tetrahedron Lett.**, 28 (34), p3975-8, 1987.
- ITOIGAWA, M., ITO, C., TAN, C. T.-W., OKUDA, M., TOKUDA, H., NISHINO, H. e FURUKAWA, H.. Cancer chemopreventive activity of naphthoquinones and their analogs from *Avicennia* plants, **Cancer Lett. (N. Y., NY, U. S.)**, 174, p135-9, 2001.

- ITOKAWA, H., MATSUMOTO, K., MORITA, H. e TAKEIA, K.. Cytotoxic naphthoquinones from *Mansoa alliacea*, **Phytochemistry**, 31 (3), p1061-2, 1992.
- JEONG, S.Y., PARK, S.J., YOON, S.M., JUNG, J. WOO, H.N., YI, S.L., SONG, S.Y., PARK, H.J., KIM, C., LEE, JIN S., LEE, JUNG S., CHOI, E.K. - Systemic delivery and preclinical evaluation of Au nanoparticle containing β -lapachone for radiosensitization, **J. Controlled Release**, 139, p239-45, 2009.
- JORGUEIRA, A., GOMES, T.S., SILVA, M.N., SOUZA, M.C.B.V. e FERREIRA, V.F.. Síntese de novas quinonas metídios derivados da β -lapachona catalisada por iodo, **27^a RA-SBQ e XXVI Congresso Latinoamericano de química**, Salvador-BA, 2004.
- JORGUEIRA, A., GOUVÊA, R.M., FERREIRA, V.F., SILVA, M.N. SOUZA, M.C.B.V., ZUMA, A.A., CAVALCANTI, D.F.B., ARAÚJO, H.P., SANTOS, D.O. e BOURGUIGNON, S.C.. Oxirane derivative of α -lapachone is potent growth inhibitor of *Trypanosoma cruzi* epimastigote forms, **Parasitol Res.**, 99, p429-33, 2006.
- JOSHI, K. C., SINGH, P. e SHARMA, M. C.. Quinones and other constituents of *Markhamia platycalyx* and *Bignonia unguiscati*, **J. Nat. Prod.**, 48(1), pág.145, 1985.
- JUNIOR, A.G.B.. **Projetos de sistemas cromatográficos para a extração do lapachol**. 2005. Tese (doutorado). UFRJ, 150p, 2005.
- KAUFMAN, G.M., SMITH, J.A., STOUW, G.G.V. e SHECHTER, H. – Pyrolysis of Salts of p-Tosylhydrazones. Simple Methods for Preparing Diazo Compounds and Effecting Their Carbenic Decomposition. – **J. Am. Chem. Soc.** 87(4), p935-7, 1965.
- KHAN, R. M. e MLUNGWANA, S. M. – 5-Hydroxilapachol: a cytotoxic agent from *Tectona grandis* **Phytochemistry**, 50, p439-42, 1999.
- KIM, S.O., KWON, J.I., JEONG, Y.K., KIM, G.Y., KIM, N.D. e CHOI, Y.H. – Induction of Egr-1 is associated with anti-metastatic and anti-invasive ability of β -lapachone in human hepatocarcinoma cells, **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 71 (9), p2169-76, 2007.
- KONGKATHIP, N., KONGKATHIP, B., SIRIPONG, P., SANGMA, C., LUANGKAMIN, S., NIYOMDECHA, M., PATTANAPA, S., PIYAVIRIYAGUL, S. e KONGSAEREE – Potent antitumor of synthetic 1,2-naphthoquinones and 1,4-naphthoquinones – **Bioorg. Med. Chem.**, 11, p3179-91, 2003.
- KRISHNAN, P. e BASTOW, K.F. – Novel mechanisms of DNA topoisomerase II inhibition by pyranonaphthoquinone derivatives – eleutherin, α lapachone and β -lapachone, **Biochem. Pharmacol.**, 60, p1367-79, 2000.
- LARSEN, I.K., ANDERSEN, A. e PEDERSEN, B.E. – Structures of two crystalline modifications of lapachol **Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.**, C48, p2009-13, 1992.
- LE COUTEUR, P. e BURRESON, J. – **Os botões de Napoleão** – as 17 moléculas que mudaram a história, 1^a edição, Rio de Janeiro: Ed. Jorge Zahar, 2003. 344p.
- LEE, J.I., CHOI, D.Y., CHUNG, H.S., SEO, H.G., WOO, H.J., CHOI, B.T. e CHOI, Y.H. – β -lapachone induces growth inhibition and apoptosis in bladder cancer cells by modulation of Bcl-2 family and activation of caspases, **Exp. Oncol.**, 28, p30-5, 2006.
- LI, C.J., AVERBOUKH, L. e PARDEE, A.B. – β -lapachone, a novel DNA topoisomerase I inhibitor with a mode of action different from camptothecin, **J. Biol. Chem.**, 268 (30), p22463-8, 1993b.
- LI, C.J., LI, Y-Z., PINTO, A.B. e PARDEE, A.B. – Potent inhibition of tumor survival *in vivo* by β -lapachone plus taxol: Combining drugs amposes different artificial checkpoints, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 96, p13369-74, 1999.

- LI, C.J., WANG, C. e PARDEE, A. – Induction of apoptosis by β -lapachone in human prostate cancer cells, **Cancer Res.**, 55, p3712-5, 1995.
- LI, C.J., ZHANG, L. J., DEZUBE, B. J., CRUMPACKER, C. S. e PARDEE, A. B. – Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 90, p1839-42, 1993a.
- LIMA, N.M.F., CORREIA, C.S., LEON, L.L., MACHADO, G.M.C., MADEIRA, M.F., SANT'ANA, A.E.G. e GOULART, M.O.F. – Antileishmanial activity of lapachol analogues, **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 99(7), p757-61, 2004.
- LIMA, N.M.F., SANTOS, A.F., PORFÍRIO, Z., GOULART, M.O.F. e SANT'ANA, A.E.G. – Toxicity of lapachol and isolapachol and their potassium salts against *Biomphalaria glabata*, *Schistosoma mansoni* cercariae, *Artemia salina* and *Tilapia nilótica*, **Acta Trop.**, 83, p43-7, 2002.
- LIN, C.H., ARISTOFF, P.A., JOHNSON, P.D., MCGRATH, J.P., TINIKO, J.M. e ROBERT, A. – Benzindene prostaglandins. Synthesis of optically pure 15-deoxy-U-68,215 and its enantiomer via a modified intramolecular Wadsworth-Emmons-Wittig reaction **J. Org. Chem.**, 52 (25), p5594-601, 1987.
- LINARDI, M.C.F., OLIVEIRA, M.M. e SAMPAIO, M.R.P. – A lapachol derivative active against mouse lymphocytic leukemia P-388 – **J. Med. Chem.**, 18(11), p1159, 1975.
- LIRA, A.M., ARAÚJO, A.A.S., BASÍLIO, I.D.J., SANTOS, B.L.L., SANTANA, D.P. e MACEDO, R.O. – Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the of topical formulations – **Thermochim. Acta**, 457, p1-6, 2007.
- LISIEUX, R., JÁCOME, R.P., OLIVEIRA, A.B., RASLAN, D., MULLER, A. e WAGNER, H. – Análise de naftoquinonas em extratos brutos de raízes de *Zeyheria montana* M. (bolsa-de pastor), **Quím. Nova**, 22 (2), p175-7, 1999.
- LIU, T-J., LIN, S-Y. e CHAU, Y-P. – Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase activation attenuates β -lapachone-induced necrotic cell death in human osteosarcoma cells, **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 182, p116-25, 2002.
- LORENZI, Harri – **Árvores Brasileiras** – Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil – São Paulo: Ed. Plantarum, 1992. 382p.
- MACHADO, T.B., PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R., LEAL, I.C.R., SILVA, M.G., AMARAL, A.C.F., KUSTER, R.M., SANTOS, K.R.N. – In vitro activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, **Int. J. Antimicrob. Agents**, 21, p279-84, 2003.
- MAEDA, M., MURAKAMI, M., TAKEGAMI, T., OTA, T. – Promotion or suppression of experimental metastasis of B16 melanoma cells after oral administration of lapachol, **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 229, p232-8, 2008.
- MALTA, V.R.S., PINTO, A.V., MOLFETTA, F.A., HONÓRIO, K.M., SIMONE, C.A., PEREIRA, M.A., SANTOS, R.H.A. e SILVA, A.B.F. – The influence of electronic and steric effects in the structure-activity relationship (SAR) study of quinines compounds with biological activity against *Trypanosoma cruzi*, **J. Mol. Struct.**, 634, p271-80, 2003.
- MANNA, S.K., GAD, Y.P., MUKHOPADHYAY, A. e AGGARWAL, B.B. – Suppression of tumor necrosis factor-activated nuclear transcription factor-kB, activator protein-1, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis by β -lapachone – **Bioch. Pharmacol.**, 57, p763-74, 1999.
- MARTÍN-NAVARRO, C.M., LÓPEZ-ARENCEBIA, A., LORENZO-MORALES, J, ORAMAS-ROYO, S., HERNÁNDEZ-MOLINA, R. ESTÉVEZ-BRAUN, A.,

- RAVELO, Á.G., VALLADARES, B. e PIÑERO, J.E. – *Acanthamoeba castellanii* Neff: In vitro activity against the trophozoite stage of a natural sesquiterpene and a synthetic cobalt(II)–lapachol complex, **Experimental Parasitol.**, 126, p106-8, 2010.
- MARTÍNEZ, M. A., DE JIMÉNEZ, M. C. L., CASTELLANO, E. E., PIRO, O. E. e AYMÓNINO, P. J. - Two isostructural complexes of co(ii) and zn(ii) With lapacholate, imethylformamide and water, $[M(lap)_2(DMF)(H_2O)]$, **J. Argent. Chem. Soc.**, 93, p183-93, 2005.
- MARUYAMA, K. e NARUTA, Y. – Syntheses of α - and β -lapachones and their homologues by way of photochemical side chain introduction to quinine, **Chem. Lett.**, p847-50, 1977.
- MATSUMOTO, T., ICHIARA, A., YANAGLYA, M., YUZAWA, T., SANNAL, A., OIKAWA, H., SAKAMURA, S. e EUGSTER, C.H. – Two new syntheses of the pyranoujuglone pigment α -caryopterone, **Helv. Chim. Acta**, 68, p2324-31, 1985.
- MATTAY, J. e GRIESBECK, A. (eds.) – **Photochemical key steps in Organic Synthesis**, Nova Iorque, E.U.A: Ed. VHC, 1994. 350p.
- MELTZER, R.I., LEWIS, A.D. e FISCHMAN, A., **J. Org. Chem.**, 1959, 24, p1763-66, cit. por Kaupp, G., em **Photochemical Key Steps in Organic Synthesis**, Mattay, J. e Griesbeck, A., eds., Nova Iorque, E.U.A., Ed. VCH, , 1994, p224.
- MENNA-BARRETO, R.F.S., BEGHINI, D.G., FERREIRA, A.T.S., PINTO, A.V., CASTRO, S.L., PERALES, J. – A proteomic analysis of the mechanism of naphthoimidazoles in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes *in vitro*, **J. Proteomics**, 73, p2306-15, 2010.
- MENNA-BARRETO, R.F.S., CÔRREA, J.R., CASCABULHO, C.M., FERNANDES, M.C., PINTO, A.V., SOARES, M.J. e CASTRO, S.L. – Naphthoimidazoles promote different death phenotypes in *Trypanosoma cruzi*, **Parasitology**, 136, p499-510, 2009c.
- MENNA-BARRETO, R.F.S., CÔRREA, J.R., PINTO, A.V., SOARES, M.J. e CASTRO, S.L. – Mitochondrial disruption and DNA fragmentation in *Trypanosoma cruzi* induced by naphthoimidazoles synthesized from β -lapachone, **Parasitol Res.**, 101, p895-905, 2007.
- MENNA-BARRETO, R.F.S., GONCALVES, R.L.S., COSTA, E.M., SILVA, R.S.F., PINTO, A.V. , OLIVEIRA, M.F. e CASTRO, S.L.- The effects on *Trypanosoma cruzi* of novel synthetic naphthoquinones are mediated by mitochondrial dysfunction, **Free Radical Bio. Med.**, 47, p644-53, 2009a.
- MENNA-BARRETO, R.F.S., HENRIQUE-PONS, A., PINTO, A.V., MORGADO-DIAZ, J.A., SOARES, M.J. e CASTRO, S.L. – Effect of a β -lapachone-derived naphthoimidazole on *Trypanosoma cruzi*: identification of target organelles, **J. Antimicrob. Chemother.**, 56, p1034, 2005.
- MENNA-BARRETO, R.F.S., SALOMÃO, K., DANTAS, A.P., SANTA-RITA, R.M., SOARES, M.J., BARBOSA, H.S. e CASTRO, S. - Different cell death pathways induced by drugs in *Trypanosoma cruzi*: An ultrastructural study, **Micron**, 40, p157-68, 2009b.
- MI, Q., LANTVIT, D., REYES-LIM, E., CHAI, H., ZHAO, W., LEE, I-S., PERAZA-SA'NCHEZ, S., NGASSAPA, O., KARDONO, L.B.S., RISWAN, S., HOLLINGSHEAD, M.G., MAYO, J.G., FARNSWORTH, N.R. e CORDELL, G.A. – Evaluation of the Potential Cancer Chemotherapeutic Efficacy of Natural Product Isolates Employing in Vivo Hollow Fiber Tests, **J. Nat. Prod.**, 65, p842-50, 2002.
- MIAO, X.-S., SONG, P., SAVAGE, R.E., ZHONG, C., YANG, R.-Y., KIZER, D., WU, H., VOLCKOVA, E., ASHWELL, M.A., SUPKO, J.G., HE, X. e CHAN, T.C.K. – Identification of the *in vitro* metabolites of 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-

- naphtho[1,2-b]pyran-5,6-dione (ARQ 501; β -lapachone) in whole blood, **Drug Metab. Dispos.**, 36, p641-8, 2008.
- MISICO, R.I. e FORZANI, E.S. – Measurement of hydrolysis decay time constants of monoarylimino derivatives of β -lapachone through cyclic voltametry, **Electrochem. Commun.**, 5, p449-54, 2003.
- MOLFETTA, F.A., BRUNI, A.T., HONÓRIO, K.M. e SILVA, A.B.F. – A structure-activity relationship of quinone compounds with trypanocidal activity, **Eur. J. Med. Chem.**, 40, p329-38, 2005.
- MOURA, K.C.G., EMERY, F.S., NEVES-PINTO, C., PINTO, M.C.F.R., DANTAS, A.P., SALOMÃO, K., CASTRO, S.L., PINTO, A.V. – Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study, **J. Braz. Chem. Soc.**, 12 (3), p325-38, 2001.
- MOURA, K.C.G., SALOMÃO, K., MENNA-BARRETO, R.F.S., EMERY, F.S., PINTO, M.C.F.R., PINTO, A.V. e CASTRO, S.L.– Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[*b*-4,3]naphtha[1,2-*d*]imidazoles from β -lapachone, **Eur. J. Med. Chem.**, 39, p639-45, 2004.
- NAIR, V. e TREESA, P.M. – Hetero Diels–Alder trapping of 3-methylene-1,2,4-[3H]naphthalenetrione: an efficient protocol for the synthesis of β - and α -lapachone derivatives, **Tetrahedron Lett.**, 42, p4549-51, 2001.
- NEDER, K., MARTON, L.J., LIU, L.F. e FRYDMAN, B. – Reaction of β -lapachone and naphthoquinones with 2-mercaptoethanol: A biomimetic model of topoisomerase II Poisoning by quinones, **Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand, France)**, 44(3), p465-74, 1998.
- NETTO-FERREIRA, J.C., BERNARDES, B.O., FERREIRA, A.B.B. e MIRANDA, M.A. – Laser flash photolysis study of the triplet reactivity of β -lapachones, **Photochem. Photobiol. Sci.**, 7, p467-73, 2008a.
- NETTO-FERREIRA, J.C., LHIAUBET-VALLET, V., BERNARDES, B.O., FERREIRA, A.B.B. e MIRANDA, M.A. – Characterization, reactivity and photosensitizing properties of the triplet excited state of α -lapachone, **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 10, p6645-52, 2008b.
- NETTO-FERREIRA, J.C., LHIAUBET-VALLET, V., BERNARDES, B.O., FERREIRA, A.B.B. e MIRANDA, M.A. – Photosensitizing Properties of Triplet beta-Lapachones in Acetonitrile Solution. **Photochem. Photobiol.**, 85, p153-9, 2009.
- NICOLAIDES, D.M., GAUTAM, D.R., LITINAS, K.E., HADJIPAVLOU-LITINA, D.J. e FYLAKTAKIDOU, K.C.- Synthesis and evaluation of the antioxidant and anti-inflammatory activities of some benzo[1]kellactone derivatives and analogues, **Eur. J. Chem.**, 39, p323-32, 2004.
- NICOLAOU, K.C., PFEFFERKORN, J.A., ROECKER, A.J., CAO, G.-Q. BARLUENGA, S. E MITCHELL, H.J. – Natural Product-like Combinatorial Libraries Based on Privileged Structures. 1. General Principles and Solid-Phase Synthesis of Benzopyrans – **J. Am. Chem. Soc.**, 122, p9939-53, 2000.
- NICOLAOU, K.C., PFEFFERKORN, J.A., SCHULER, F, ROECKER, AJ, CAO, G-Q E CASIDA, JE – Combinatorial synthesis of novel and potent inhibitors of NADH:ubiquinone oxidoreductase – **Chem. Biol. (Oxford, U.K.)**, 7, p979, 2000.
- OLAH, G.A., MALHOTRA, R., NARANG, S.C. – **Nitration – Methods and Mechanisms**, Nova Iorque, E.U.A: Wiley, 1989, p61.
- OLIVEIRA, C.G.T., MIRANDA, F.F., FERREIRA, V.F., FREITAS, C.C., RABELLO, R.F., CARBALLIDO, J.M. e CORRÊA, L.C.D. – Synthesis and antimicrobial

- evaluation of 3-hydrazino-naphthoquinones as analogs of lapachol – **J. Braz. Chem. Soc.**, 12 (3), p339-45, 2001.
- OLIVEIRA, E.H., MEDEIROS, G.E.A., PEPPE, C., BROWN, M.A e TUCK, D.G. – The direct electrochemical synthesis of some metal derivatives of lapachol, **Can. J. Chem.**, 75, p499-506, 1997.
- OLIVEIRA, M.F. , LEMOS, T.L.G., MATTOS, M.C., SEGUNDO, T.A., SANTIAGO, G.M.P. e BRAZ-FILHO, R. – New enamine derivatives of lapachol and biological activity, **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 74 (2), p211-21, 2002.
- OLIVEIRA, R.A.S., AZEVEDO-XIMENES, E., LUZZATI, R. e GARCIA, R.C. – The hydroxy-naphthoquinone lapachol arrest mycobacterial growth and immunomodulates host macrophages, **Int. Immunopharmacol.**, 10, p1463-73, 2008.
- OSHIMA, T e NAGAI, T – Reaction of 1-Phenyldiazoethane With Tetrachloro-*p*- and *o*-Benzoquinones - **Tetrahedron Lett.**, 26 (43), p5317-8, 1985.
- OTTEN, S., e ROSAZZA, J. P. Microbial transformations of natural antitumor agents: oxidation of lapachol by *Penicillium notatum* – **Appl. Environ. Microbiol.**, 35, p554-7, 1978.
- OTTEN, S., e ROSAZZA, J. P. – Microbial transformation of natural antitumor agents: Conversion of lapachol to dehydro-*o*-lapachone por *Curvularia lunata*, **Appl. Environ. Microbiol.**, 38 (2), p311-3, 1979.
- OTTEN, S., e ROSAZZA, J. P. – Oxidative ring fission of the naphthoquinones lapachol and dichloroallyl lawsone by *Penicillium notatum*, **J. Biol. Chem.**, 258 (3), p1610-13, 1983.
- OUGH, M., LEWIS, A., BEY, E.A., GAO, J., RITCHIE, J.M., BORNMAN, W., BOOTHMAN, D.A., OBERLEY, L.W. e CULLEN, J.J. – Efficacy of β -lapachone in pancreatic cancer treatment – exploiting the novel, therapeutic target NQO1, **Cancer Biol. Ther.**, 4, p95-102, 2005.
- PADWA, A. (ed.) – **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**, Nova Iorque, E.U.A., vol. 1, Ed. John Wiley & Sons, 1984. 1521p.
- PARK, B.S., KIM, J.R., LEE, S.E., KIM, K.S., TAKEOKA, G.R., AHN, Y.J. e KIM, J.H. – Selective Growth-Inhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark on human intestinal bacteria – **J. Agric. Food Chem.**, 53, p1152-7, 2005.
- PARK B.S., LEE, H.K., LEE, S.E., PIAO, X.L., TAREOKA, G.R., WONG, R.Y., AHN, Y.J. e KIM, J.H. – Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC (Tahebo) against *Helicobacter pylori* – **J. Ethnopharmacol.**, 105, p255-62, 2006.
- PARK, H.J., AHN, K-J., AHN, S-D., CHOI, E., LEE, S.W., WILLIAMS, B., KIM, E.J., GRIFFIN, R., BEY, E.A., BORNMAN, W.G., GAO, J., PARK, H.J., BOOTHMAN, D.A. e SONG, C.W. – Susceptibility of cancer cells to β -lapachone is enhanced by ionizing radiation, **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, 61 (1), p212-9, 2005.
- PARK, H.J., CHOI, E., CHOI, J., AHN, K-J., KIM, E.J., JI, I-M., KOOK, Y.H., AHN, S-D., WILLIAMS, B., GRIFFIN, R., BOOTHMAN, D.A., LEE, C.K. e SONG, C.W. – Heat-induced up-regulation of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase potentiates anticancer effects of β -lapachone, **Clin. Cancer Res.**, 11 (24), p8866-71, 2005.
- PATAI, S. E RAPPOPORT, Z., eds. – **Supplement F2: The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups.**, John Wiley & Sons, Baffins Lane, Chichester, West Sussex PO19 1UD, England, 1996.

- PATAI, S. E RAPPOPORT, Z., eds. – **The Chemistry of the Quinonoid Compounds**, vol. I e II, Bath, Avon: John Wiley & Sons, 1988.
- PAULINO, M., ALVAREDA, E.M., DENIS, P.A., BARREIRO, E.J., SPERANDIO DA SILVA, G.M., DUBIN, M., GASTELLÚ, C., AGUILERA, S. E TAPIA, O. - Studies of trypanocidal (inhibitory) power of naphthoquinones: Evaluation of quantum chemical molecular descriptors for structure-activity relationships, **Eur. J. Med. Chem.**, 43, p2238-46, 2008.
- PERAZA-SÁNCHEZ, S. R., CHÁVEZ, D., CHAI, H.B., SHIN, Y. G., GARCÍA, R., MEJÍA, M., FAIRCHILD, C. R., LANE, K. E., MENENDEZ, A. T., FARNSWORTH, N. R., CORDELL, G. A., PEZZUTO, J. M. e KINGHORN, A. D. – Cytotoxic constituents of the roots of *Ekmanianthe longiflora*, **J. Nat. Prod.**, 63(4), p492-5, 2000.
- PÉREZ-SACAU, E., ESTÉVEZ-BRAUN, A., RAVELO, A.G., FERRO, E.A., TOKUDA, H., MUKAINAKA, T. e NISHINO, H. – Inhibitory effects of lapachol derivatives on Epstein-Barr virus activation – **Bioorg. Med. Chem.**, 11, p483-8, 2003.
- PÉREZ-SACAU, E., SOTO-DELGADO, J., ESTÉVEZ-BRAUN, A., e RAVELO, A.G. – Synthesis of 9- and 10-membered macrolactones by selective ozonolysis of 1,4-diazaphenanthrene derivatives – **Tetrahedron**, 61, p437–45, 2005.
- PERRIN, D.D., ARMAREGO, W.L.F. e PERRIN, D.R. – **Purification of Laboratory Chemicals**, 2ª ed., Pergamon Press, Oxford, R.U., 1980.
- PETTIT, G. R. E HOUGHTON, L.E. – Lapachol, **Can. J. Chem.**, 46, p2471-2, 1968.
- PING, H., KARAGIANIS, G., SHANXIN, W. e WATERMAN, P.G. – α -lapachone and other naphthoquinones from heartwood of *Paulownia kawakamii*, **Biochem. Syst. Ecol.**, 32, p1047-9, 2004.
- PINK, J.J., PLANCHON, S.M., TAGLIARINO, C., VARNES, M.E., SIEGEL, D. e BOOTHMAN, D.A. – NAD(P)H:Quinone oxidoreductase activity is the principal determinant of β -lapachone cytotoxicity, **J. Biol. Chem.**, 275 (8), p5416-24, 2000a.
- PINK, J.J., WUERZBERGER-DAVIS, S., TAGLIARINO, C., PLANCHON, S.M., YANG, X.H., FROELICH, C.J. e BOOTHMAN, D.A. – Activation of a cysteine protease in MCF-7 and T47D breast cancer cells during β -lapachone-mediated apoptosis, **Exp. Cell Res.**, 255, p144-55, 2000b.
- PINTO, A.V. e CASTRO, S.L. – The trypanocidal activity of naphthoquinones: A review, **Molecules**, 14, p4570-90, 2009.
- PINTO, A. V., FERREIRA, V. F. e COUTADA, L. C. M. – Síntese de análogos de xiloidonas e lapachonas - **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 52 (3), p477-9, 1980.
- PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R. e AGUIAR, M.A., CAPELLA, R.S. – Transformações do lapachol em nafto-[1,2-b]-furaquinonas naturais - **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 54 (1), p115-20, 1982b.
- PINTO, A.V., PINTO, M.C.F.R. e DE OLIVEIRA, C.G.T. – Síntese das alfa- e β -nor-lapachonas, propriedades em meio ácido e reações com N-bromosuccinimida **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 54 (1), págs. 107-14, 1982a.
- PINTO, A.V., PINTO, C.N., PINTO, M.C.F.R., EMERY, F.S., MOURA, K.C.G., CARVALHO, C.E.M. e BRIN, I.M. – Fluorescent symmetric phenazines from naphthoquinones, **Heterocycles**, 45 (12), p2431-6, 1997b.
- PINTO, A.V., PINTO, C.N., PINTO, M.C.F.R., RITA, R.S., PEZZELLA, C.A.C. e CASTRO, S.L. – Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *Tabebuia* sp., **Arzneim. Forsh.**, 47 (1), p74-9, 1997a.
- PINTO, A.V.; PINTO, M.C.R.F.; GILBERT, B.; PELLEGRINO, J.; MELLO, R.T.; Schistosomiasis Mansoni: Blockage of cercarial skin Penetration by chemical agents:

- I. Naphthoquinones and derivatives; **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, 71, p133-5, 1977.
- PINTO, C.N., MALTA, V.R.S., PINTO, M.C.F.R., SANTOS, R.H., CASTRO, S.L. e PINTO, A.V. – A trypanocidal phenazine derived from β -lapachone, **J. Med. Chem.**, 45, p2112-15, 2002.
- PINTO, CLEVERSON NEVES. **Quinonas bioativas de *Tabebuia*: Reatividade química e pontencial na síntese de heterocíclicos**. 1998. Tese (Doutorado em Química Orgânica). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998.
- PINTO, M.C.R., PINTO, A.V. e DE OLIVEIRA, C.G.T. – Síntese de naftoquinonas naturais a partir do lapachol - **An. Acad. Bras. Ciênc.**, 52 (3), págs. 481-2, 1980.
- PITOMBEIRA, K. – **Forrageiras: cochonilha do carmim provocam perdas de 100%**, acessado em 30 de junho de 2012, disponível em <http://portaldogronegocio.com.br/conteudo.php?tit=forrageiras_cochonilha_do_carmim_provoca_perdas_de_100&id=67265>.
- PLANCHON, S.M., PINK, J.J., TAGLIARINO, C., BORNMANN, W.G., VARNES, M.E., BOOTHMAN, D.A. – β -lapachone-induced apoptosis in human prostate cancer cells: involvement of NQO1/xip3, **Exp. Cell Res.**, 267, p95-106, 2001.
- PLANCHON, S.M., WUERZBERGER, S., FRYDMAN, B., WITIAK, D.T., HUSTON, P., CHURCH, D.R., WILDING, G. e BOOTHMAN, D.A. – β -lapachone-mediated apoptosis in human promyelocytic leukemia (HL-60) and human prostate cancer cells: A p53-independent response, **Cancer Res.**, 55, p3706-11, 1995.
- PLANCHON, S.M., WUERZBERGER-DAVIS, S.M., PINK, J.J., ROBERTSON, K.A., BORNMANN, W.G. e BOOTHMAN, D.A. – Bcl-2 protects against β -lapachone-mediated caspase 3 activation and apoptosis in human myeloid leukemia (HL-60) cells, **Oncol. Rep.**, 6, p485-92, 1999.
- Plantas medicinais**. Disponível em: <http://www.amazonialegal.com.br/textos/Plantas_Medicinais.htm>. Acesso em: 22 de novembro de 2010.
- PORTELA, M. P. M. e STOPPANI, A.O.M. – Redox cycling of β -lapachone and related *o*-naphthoquinones in the presence of dihydrolipoamide and oxygen, **Biochem. Pharmacol.**, 51, p275-83, 1996.
- PORTELA, M. P. M., VILLAMIL, F., PERISSINOTTI, L.J. e STOPPANI, A.O.M. – Redox cycling of *o*-naphthoquinones in trypanosomatids **Biochem. Pharmacol.**, 52, p1875-82, 1996.
- PORTUGAL, S.M., HERRERA, J.O.M., BRINN, I.M. – Anomalous electronic absorption lapachol-solutions – **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, 70 (9), p2071-6, 1997.
- RANA, S., BAJAJ, A., MOUT, R. e ROTELLO, V.M. – Monolayer coated gold nanoparticles for delivery applications, **Adv. Drugs Delivery Rev.**, 64(2), p200-16, 2012.
- RAO, K.V., McBRIDE, T.J. e OLESON, J.J. – Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor agent, **Cancer Res.**, 28, p1952-4, 1968.
- REINICKE, K.E., BEY, E.A., BENTLE, M.S., PINK, J.J., INGALLS, S.T., HOPPEL, C.L., MISICO, R.I., ARZAC, G.M., BURTON, G., BORNMANN, W.G., SUTTON, D., GAO, J. e BOOTHMAN, D.A. – Development of β -lapachone prodrugs for therapy against human cancer cells with elevated NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 levels, **Clin. Cancer Res.**, 11(8), p3055-64, 2005.
- RIBEIRO, C.M.R., SOUZA, P.P., FERREIRA, L.L.M.D., PINTO, L.A., ALMEIDA, L.S., e Jesus, J.G. – Ciclização do lapachol induzida por sais de tálio III, **Quím. Nova**, 31(4), p759-62, 2008.

- RIBEIRO, F.W., PINTO, M.C.F.R. e PINTO, A.V. – ^{13}C -Nuclear magnetic resonance study of 1,2- and 1,4-naphthoquinones and their derivatives – **J. Braz. Chem. Soc.**, 1 (1), p55-7, 1990.
- RIBEIRO, K.A.L., DE CARVALHO, C.M., MOLINA, M.T., LIMA, E.P., LÓPEZ-MONTERO, E., REYS, J.R.M., DE OLIVEIRA, M.B.F., PINTO, A.V., SANTANA, A.E.G e GOULART, M.O.F. – Activities of naphthoquinones against *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae), vector of dengue and *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), intermediate host of *Schistosoma mansoni* – **Acta Trop.**, 111, p44-50, 2009.
- RIBEIRO-RODRIGUES, R., DOS SANTOS, W.G., DE OLIVEIRA, A.B., SNIECKUS, V., ZANI, C. L. e ROMANHA, A.J. – Growth inhibitory effect of naphthoquinone derivative on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 5 (14), p1509-12, 1995.
- RODRIGUES, A.M.S., PAULA, J.E., ROBLLOT, F., FOURNET, A. e ESPÍNDOLA, L.S. – Larvicidal activity of *Cybstax antisiphilitica* against *Aedes aegypti* larvae – **Fitoterapia**, 76, p755-7, 2005.
- ROSSI, T. – Peru, líder em exportação de corantes naturais de cochonilha, acessado em 30 de junho de 2012, disponível em < <http://www.epochtimes.com.br/mundo/68-mundo-01/961-peru-lider-em-exportacao-de-corantes-naturais-de-cochonilha.html>>.
- SALAS, C., TAPIA, R.A., CIUDAD, K., ARMSTRONG, V., ORELLANA, M., KEMMERLING, U., FERREIRA, J., MAYA, J.D. e MORELLO, A., *Trypanosoma cruzi*: Activities of lapachol and α - e β -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms, **Bioorg. Med. Chem.**, 16, p688-74, 2008.
- SAMAJDAR, S., BECKER, F.F. e BANIK, B.K. – Montmorillonite impregnated with bismuth nitrate: A versatile reagent for the synthesis of nitro compounds of biological significance – **Arkivoc (Gainesville, FL, U. S.)**,viii, p22-33, 2001.
- SANTOS, E.V.M., CARNEIRO, J.W.M. e FERREIRA, V.F. – Quantitative structure-activity relationship in aziridinyl-1,4-naphthoquinone antimalarial: study of theoretical correlations by the PM3 method – **Bioorg. Med. Chem.**, 12, p87-93, 2004.
- SANTOS, M.D.F., LITIVACK-JUNIOR, J.T., ANTUNES, R.V., SILVA, T.M.S. E CAMARA, C.A.. New Adducts of Lapachol with Primary Amines, **J. Braz. Chem. Soc.**, 22 (4), p796-800, 2011.
- SAVAGE, R.E., HALL, T., BRESCIANO, K., BAILEY, J., STARACE, M. e CHAN, T.C.K. - Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of ARQ 501 (β -lapachone) in plasma and tumors from nu/nu mouse xenografts, **J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.**, 872, p148-153, 2008.
- SATO, V. - Arma desenvolvida em laboratório combate o envelhecimento. **Revista paradoxo**. Disponível em: < <http://www.revistaparadoxo.com/materia.php?ido=3841> >. Acesso em: 22 de novembro 2010.
- SCHAFFNER-SABBA, K., SCHMIDT-RUPPIN, K.H., WEHRLI, W. SCHUERCH, A.R. e WASLEY, W.F. – β -lapachone: Synthesis of derivatives and activities in tumor models - **J. Med. Chem.**, 27 (8), p990-4, 1984.
- SCHMIDT, T.J., MILLER-DIENER, A. e LITWACK, G.. β -lapachone, a specific competitive inhibitor of ligand binding to the glucocorticoid receptor **J. Biol. Chem.**, 259 (15), p9536-43, 1984.
- SCHUERCH, A.R. e WEHRLI, W. – β -lapachone, an inhibitor of oncornavirus reverse transcriptase and eukaryotic DNA polymerase- α . Inhibitory effect, thiol dependency and specificity, **Eur. J. Biochem.**, 84, p197-205, 1978.

- SHIAH, S.G., CHUANG, S.E., CHAU, Y.P., SHEN, S.C. e KUO, M.L. – Activation of c-Jun NH₂-terminal and subsequent CPP32/Yama during topoisomerase inhibitor β -lapachone-induced apoptosis through an oxidation-dependent pathway, **Cancer Res.**, 59, p391-8, 1999.
- SIGMAN, M.E. CHEVIS, E.A., BROWN, A., BARBAS, J.T., DABESTANI, R. e BURCH, E.L. – Enhanced photoreactivity of acenaphthylene in water: a product and mechanism study - **J. Photochem. Photobiol., A**, chemistry, 94, p149-55, 1996.
- SILVA, ANDREA ROSANE. **Adição de organometálicos a orto- e para-naftoquinonas**. 2004, 203f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2004.
- SILVA, ARI MIRANDA.. **Síntese de novos naftoimidazóis derivados de beta-lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses**. 2008, 154f. Tese (Doutorado em Ciências) Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2008.
- SILVA, A. R., SILVA, A. M., FERREIRA, A. B. B., BERNARDES, B.O. e COSTA, R. L. S.. Synthesis of imidazole derivatives from β -lapachone and related compounds using microwave and supported reagents. **J. Braz. Chem. Soc.**, 19 (6), p1230-3, 2008.
- SILVA, F.C., WARDELL, J.L., WARDELL, S.M.S.V., FERREIRA, V.F., LOW, J.N. e GLIDEWELL, C. – π -Stacked dimers in 6-methoxy-3,3-dimethyl-3H-benzo[*f*]chromene, and centrosymmetric dimers containing C-H $\cdots\pi$ (arene) hydrogen bonds in racemic 3-bromo-2,2,6,6-tetramethyl-3,4-dihydro-2H,6H-1,5-dioxatriphenylene, **Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.**, C63, p568-71, 2007.
- SILVA, MILTON NETO. **Estudo de sínteses de orto-quinonas metídios e ortodiazonaftoquinonas**. 2003. 383f. Tese (Doutorado em Química Orgânica). Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2003.
- SILVA, M.N., FERREIRA, S.B., JORGUEIRA, A., SOUZA, M.C.B.V., PINTO, A.V., KAISER, C.R. e FERREIRA, V.F. – Synthesis of new carbonyl and fluoroalkyl *o*-quinone methides from β -lapachone, **Tetrahedron Lett.**, 48, p6171-3, 2007.
- SILVA, M.N., FERREIRA, V.F. e SOUZA, M.C.B.V. – Um panorama atual da química e a farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados – **Quím. Nova**, 26 (3), p407, 2003.
- SILVA, M.N., SOUZA, M.C.B.V., FERRERIA, V.F., PINTO, A.V., PINTO, M.C.R.F., WARDELL, S.M.S.V. e WARDELL, J.L. – Synthesis of new aldehyde derivatives from β -lapachone and nor- β -lapachone, **Arkivoc (Gainesville, FL, U. S.)**, p156-68, 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., SIMONE, C.A., PINTO, A.V., Castro, S.L. – Synthesis of naphthoquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*, **Eur. J. Med. Chem.**, 41, p526-30, 2006.
- SILVA, R.S.F., GUIMARÃES, T.T., TEIXEIRA, D.V., LOBATO, A.P.G., PINTO, M.C.F.R., DE SIMONE, C.A., SOARES, J.G., CIOLETTI, A.G., GOULART, M.O.F. E PINTO, A.V. - The preparation of a 10-membered ring macrolactone by selective ozonolysis and the role of the dihydropyran-substituent on the MCPBA-oxidation reaction profile of β -lapachone phenazines, **J. Braz. Chem. Soc.**, 16 (5), p1074-7, 2005.

- SILVA, R.S.F., PINTO, M.C.F.R., GOULART, M.O.F., DE SOUZA FILHO, J.D., NEVES JR., I., LOURENÇO, M.C.S. e PINTO, A.V. - A macrolactone from benzo[a]phenazine with potent activity against *Mycobacterium tuberculosis*, **Eur. J. Med. Chem.**, 44, p2334-7, 2009.
- SILVA, T.M.S., CAMARA, C.A., BARBOSA, T.C., SOARES, A.Z., CUNHA, L.C., PINTO, A.C. e VARGAS, M.D. – Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives, **Bioorg. Med. Chem.**, 13, p193-6, 2005.
- SKOV, K.A., ADOMAT, H., FARRELL, N.P. – Radiosensitization by nickel lapachol, **Int. J. Radiat. Biol.**, 64 (6), p707-13, 1993.
- SMITH, MICHAEL B. **Organic Synthesis**. Nova Iorque: Ed. McGraw-Hill International Editons. 1994.
- SOLVAY PORTUGAL. **Peróxido de hidrogênio**. Disponível em: < <http://www.solvay.pt/solvayinportugal/plantofpovoa/productline/processodefabricacaoperoxido/0,,1666-5-0,00.htm> >. Acesso em: 01 de fevereiro de 2008.
- SOUSA, J.R., SILVA, G.D.F., MIYAKOSHI, T. E CHEN, C.-L. - Constituents of the Root Wood of *Austroplenckia populnea* var. *ovate* – **J. Nat. Prod.**, 69, p1225-7, 2006.
- SOUSA, M. P., MATOS, M. E. O., MATOS, F. J. A., MACHADO, M. I. L. e CRAVEIRO, A. A. – **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras** – p363-7, Fortaleza: ed. UFC / Laboratório de produtos naturais, 1991.
- STEINERT, J., KHALAF, H. E RIMPLER, M. – High-performance liquid separation of some naturally occurring naphthoquinones and anthraquinones – **J. Chromatogr., A**, 723, p206-9, 1996.
- STOPPANI, A.O.M. – Quimioterapia de la enfermedad de Chagas – **Medicina-Buenos Aire**, 59 (supl. II), p147-65, 1999.
- SUMMERBELL, R.K. e BERGER, D. R. – Rearrangements of α -halogenated ethers II. The preparation and some reactions of 2,3-diphenyl-p-dioxene - **J. Am. Chem. Soc.**, 81, p633-9, 1959.
- SUN, J.S., GEISER, A.H. e FRYDMAN, B. – A preparative synthesis of lapachol and related naphthoquinones – **Tetrahedron Lett.**, 39, p8221, 1998.
- SUN, X., LI, Y., LI, W., ZHANG, B., WANG, A.J., SUN, J., MIKULE, K., JIANG, Z. e LI, C.J. – Selective induction of necrotic cell death in cancer cells by β -lapachone through activation of DNA damage response pathway, **Cell Cycle**, 5, p2029-35, 2006.
- SUTTON, D., WANG, S., NASONGKLA, N., GAO, J. e DORMIDONTOVA, E.E.- Doxorubicin and β -lapachone release and interaction with micellar core materials: Experiment and Modeling – **Exp. Biol. Med. (London, U.K.)**, 232, p1090-9, 2007.
- SUZUKI, M., AMANO, M., CHOI, J., PARK, H.J., WILLIAMS, B.W., ONO, K. e SONG, C.W. – Synergistic effects of radiation and β -lapachone in DU-145 human prostate cancer cells *in vitro*, **Radiat. Res.**, 165, p525-31, 2006.
- TAGLIARINO, C., PINK, J.J., DUBYAK, G.R., NIEMINEN, A-L. e BOOTHMAN, D.A. – Calcium is a key signaling molecule in β -lapachone-mediated cell death, **J. Biol. Chem.**, 276 (22), p19150-9, 2001.
- TAKUWA, A. – An evidence for remarkable difference of the electrophilicity between two carbonyl groups in the photoexcited 1,2-naphthoquinone. Photocycloaddition reaction of 1,2-naphthoquinones with olefins. **Chem. Express**, p5, 1989.
- TAKUWA, A., NISHIGAICHI, Y., IWAMOTO, H. e SEJIRI, T. – Photocycloaddition of 1,2-naphthoquinone with 2,3-dihydro-1,4-dioxin. Formation and photocleavage of ketooxetanes. – **Chem. Express**, 7 (11), p877, 1992.

- TODRE, Z.V. – **Ion-radical organic chemistry: principles and applications** – 2^a Ed., Boca Raton, Ed. CRC press - Taylor & Francis group, 2009. 496p.
- TONHOLO, J., FREITAS, L.R., ABREU, F.C., AZEVEDO, D.C., ZANI, C.L., OLIVEIRA, A.B. e GOULART, M.O.F. – Electrochemical properties of biologically active heterocyclic naphthoquinones, **J. Braz. Chem. Soc.**, 9 (2), p163-9, 1998.
- TORSSEL, K. B. G. – **Natural Product Chemistry, a mechanism and biosynthetic approach to secondary metabolism**, Univ. Michigan, Ed. John Wiley & Sons, 1983, 414p.
- TRAN, T., SAHEBA, E., ARCERIO, A.V., CHAVEZ, V., LI, Q., MARTINEZ, L.E., PRIMM, T.P. – Quinones as antimycobacterial agents, **Bioorg. Med. Chem.**, 12, p4809-13, 2004.
- TURRENS, J. F., BOVERIS, A., DOCAMPO, R. e STOPPANI, A.O.M. – Acción de β -lapachona sobre la producción de anión superóxido y peróxido de hidrógeno en *T. cruzi*, **Acta Physiol. Latinoam.**, 29 (2-3), p162, 1979.
- TWARDOWSCHY, A., FREITAS, C.S., BAGGIO, C.H. MAYER, B., DOS SANTOS, A.C., PIZZOLATI, M.G., ZACARIAS, A.A., DOS SANTOS, E.P., OTUKI, M.F., MARQUES, M.C.A. – Antiulcerogenic activity of bark extract of *Tabebuia avellanedae*, Lorentz ex Griseb, **J. Ethnopharmacol.**, 118, p455-9, 2008.
- VANNI, A., FIORE, M., SALVIA, R., CUNDARI, E., RICORDY, R., CECCARELLI, R. e DEGRASSI, F. – DNA damage and cytotoxicity induced by β -lapachone: relation to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition, **Mutat. Res.**, 401, p55-63, 1998.
- VARGAS, M.D., CÂMARA, C.A., PINTO, A.C. & ROSA, M.A. – Secondary amines and unexpected 1-aza-anthraquinones from 2-methoxylapachol - **Tetrahedron**, 57: p9569-74, 2001.
- VARGAS, M.D.(BR/RJ), PINTO, A.C.(BR/RJ), CÂMARA, C.A.(BR/PB), CARVALHO, J.E. (BR/SP) e KOHN, L.K. (BR/SP). **Naftoquinonas naturais e semi-sintéticas parcialmente hidrogenadas derivadas do lapachol com atividade citotóxica e antitumoral**. Int CI⁷, PI 0502766-7 A. 20 jun. 2005, 21 fev. 2007. Revista de Propriedade Industrial, 1885.
- VIANA, L.M., FREITAS, M.R., RODRIGUES, S.V. e BAUMANN, W. – Extraction of lapachol from *Tabebuia avellanedae* wood with supercritical CO₂: an alternative of soxhlet extraction **Braz. J. Chem. Eng.**, 20 (3), p317-25, 2003.
- VILLAMIL, S.F., PODESTÁ, D., PORTELA, M.D.P.M. e STOPPPANI, A. – Characterization of poly(ADP-ribose)polymerase from *Crithidia fasciculata*: enzyme inhibition by β -lapachone, **Mol. Biochem. Parasitol.**, 115, p249-56, 2001.
- VITTAR, N.B.R., AWRUCH, J., AZIZUDDIN, K., RIVAROLA, V. - Caspase-independent apoptosis, in human MCF-7c3 breast cancer cells, following photodynamic therapy, with a novel water-soluble phthalocyanine, **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, 42, p1123-31, 2010.
- VOGEL, A.I. – Vogel's – **Textbook of Practical Organic Chemistry**, revisada por Furniss, B.S., Hannaford, A.J. e Smith, P.W.G., 5^a ed., Londres: Longman, R.U., 1989.
- VOLLHARDT, K.C. e SCHORE, N.E. – **Química Orgânica – Estrutura e Função** – 4^a ed., Porto Alegre: Bookman, 2004.
- WANG, F. SAIDEL, G.M. e GAO, J. – A mechanistic model of controlled drug release from polymer millirods Effects of excipients and complex binding – **J. Controlled Release**, 119, p111-20, 2007.
- WANG, S., MILLER, W., MILTON, J., VICKER, N., STEWART, A., CHARLTON, P. MISTRY, P., HARDICK, D. e DENNY, W.A. – Structure-Activity Relationships

- for Analogues of the Phenazine-Based Dual Topoisomerase I/II Inhibitor XR11576 – **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 12, p415, 2002.
- WEAST, R.C. (ed.) – **Handbook of chemistry and Physics**, 53^a ed., Ohio, E.U.A.: The Chemical Rubber Company, 1973.
- WILSON, R. M., WALSH, T.F. e WHITTLE, R. – Photooxidation of vitamin K chromenol derivatives - **J. Am. Chem. Soc.**, 104, p4162-6, 1982.
- WUERZBERGER, S.M., PINK, J.J., PLANCHON, S.M., BYERS, K.L., BORNMANN, W.G. e BOOTHMAN, D.A. – Induction of apoptosis in MCF-7:WS8 breast cancer cells by β -lapachone, **Cancer Res.**, 58 (9), p1876-85, 1998.
- YAMASHITA, M., KANEKO, M., TOKUDA, H., NISHIMURA, K., KUMEDA, Y. E IIDA, A. - Synthesis and evaluation of bioactive naphthoquinones from the Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae*, **Bioorg. Med. Chem.**, 17, p6286-91, 2009.
- YANG, R.-Y., KIZER, D., WU, H., VOLCKOVA, E., MIAO, X.-S., ALI, S.M., TANDOM, M., SAVAGE, R.E., CHAN, T.C.K. e ASHWELL, M.A. - Synthetic methods for the preparation of ARQ 501 (β -lapachone) human blood metabolites, **Bioorg. Med. Chem.**, 16, p5635-43, 2008.
- ZANI, C. L.; DE OLIVEIRA, A. B. e STARLING, S. M. – Síntese de *para*-furanonaftoquinonas. Uma revisão. - **Quím. Nova**, 17 (1), p43-52, 1994.
- ZARRANZ, B., JASO, A., ALDANA, I. e MONGE, A. – Synthesis and Antimycobacterial Activity of New Quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N -Oxide Derivatives – **Bioorg. Med. Chem.**, 11, p2149-56, 2003. Artigo repetido em MORENO, E., ANCIZU, S., PÉREZ-SILANES, S., TORRES, E., ALDANA, I e MONGE, A. – **Eur. J. Med. Chem.**, 45(10), p4418-26, 2010.
- ZIMMERMANN, M, WEHRLI, W e SCHMIDTRUPPIN, KH – Alkylidenedioxy compounds, Pedido de patente *EP 0,184,990,A1*, 1985.

