

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQ

SÍNTESE DE NOVOS ADUTOS DE LAPACHOL COM AMINAS ALIFÁTICAS

JOSÉ TORRES LITIVACK JÚNIOR

Recife, 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQ

SÍNTESE DE NOVOS ADUTOS DE LAPACHOL COM AMINAS ALIFÁTICAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, em cumprimento às exigências para a obtenção do Título de Mestre em Química.

JOSÉ TORRES LITIVACK JÚNIOR

ORIENTADOR:

Prof^o Dr. Celso de Amorim Câmara

CO-ORIENTADOR:

Prof^o Dr. Roberto de Vasconcelos Antunes

Recife, 2009

JOSÉ TORRES LITIVACK JUNIOR

SÍNTESE DE NOVOS ADUTOS DO LAPACHOL COM AMINAS ALIFÁTICAS

DISSERTAÇÃO APROVADA EM:

____/____/____

Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara (DQ-UFRPE)

Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira (LTF-UFPB)

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento Oliveira (DQ-UFRPE)

Prof. Dr. Roberto de Vasconcelos Antunes (DQ-UFRPE)

DEDICATÓRIA

Para minha mãe Célia e ao meu filho Iago
(*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

À Deus, pai de toda criação.

Aos meus pais Méle e Célia por toda uma vida dedicada a amar e educar seus filhos.

Ao meu irmão Bruno pela amizade e companheirismo por todos estes anos.

A minha tia Edna, que apesar da distância física está sempre em meu coração.

Ao meu professor e amigo Celso de Amorim Câmara pela oportunidade a mim concedida e principalmente pelo amor e dedicação ao trabalho.

À todos os professores da pós-graduação, em especial os professores Roberto Vasconcelos, Ronaldo Nascimento, Cláudio Câmara e Hécio José pelos exemplos e conhecimentos transmitidos.

À todos os amigos do laboratório Wilson, Adonias, Edmilson, Thiago, Augusto e Rogério pela amizade e total apoio ao longo deste trabalho.

Às alunas de iniciação científica Thamíres, Patrícia, Fernanda e Meire.

À CAPES pela bolsa concedida.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica LTF-UFPB.

À todos aqueles que fizeram ou fazem parte da minha vida e que de alguma maneira contribuíram para o término deste trabalho.

À minha esposa Jacqueline, uma pessoa incrível que despreziosamente mudou completamente a minha vida.

*“A diferença do possível e o impossível está
na vontade humana”.*

Louis Pasteur

RESUMO

Neste trabalho foi sintetizada uma série de novos adutos do lapachol com aminas alifáticas primárias. Entre as aminas estão o 2-amino etanol, o 3-amino-1-propanol, a 2-metoxi-etilamina, o 3-metoxi-propilamina, a n-butilamina e a glicina.

Todas as reações foram realizadas sob temperatura ambiente e sem solvente. Os novos produtos de estrutura inédita foram caracterizados por infravermelho, espectroscopia UV, RMN ^1H e ^{13}C , incluindo técnicas bidimensionais. Um possível mecanismo foi proposto baseado na capacidade das quinonas reagirem como espécies radicalares, onde a imina inicialmente formada atua como nucleófilo com uma segunda molécula de lapachol, resultando em um aduto primário que se converte nos produtos observados nas condições oxidantes utilizadas na reação. Para testar essa hipótese, a reação foi conduzida em atmosfera inerte ou na presença de um antioxidante (BHT), onde a mistura reagente se comportou de forma diferente, como esperado.

ABSTRACT

In this work a series of novel lapachol adducts with aliphatic primary amines were synthesized. These amines included 2-aminoethanol, 3-amino-1-propanol, 2-methoxy-ethylamine, 3-methoxy-propylamine, n-butylamine and glycine. All reactions were performed under ambient temperature and without solvents. The newly products with unique structures were characterized by IR and UV spectroscopy and ^1H and ^{13}C NMR with bi-dimensional techniques. A possible mechanism was proposed based on the ability of the quinones to react as radical species, where a initially formed imine act as a nucleophile with a second molecule of lapachol, and this primary adduct results in observed products under the oxidant conditions used in reaction. To test this hypothesis the reaction was conducted in inert atmosphere or in the presence of an antioxidant (BHT), and the reaction mixture behaves differently, as expected.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

APT	Attached Proton Test
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido hexa-deuterado
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento (em Hertz)
m	Multipleteo
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo-P
RMN¹H	Ressonância nuclear magnética de hidrogênio - 1
RMN¹³C	Ressonância nuclear magnética de carbono -13
s	Singleto
t	Tripleto
COLOC	Correlation spectroscopy for long-range couplings
HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
BHT	2,6-Di-terc-butil-meti-fenol

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Formação de lapachonas a partir do lapachol.	6
Esquema 2: Síntese do lapachol e alguns isômeros descrita por Fieser	7
Esquema 3: Síntese do lapachol descrita recentemente por Frydmam e colaboradores	7
Esquema 4: Ciclo redox induzido por quinonas	11
Esquema 5: Reação de Fenton e Haber-Weiss	11
Esquema 6: Reação de aminas com 2-metoxi-lapachol	12
Esquema 7: Formação de enamina	12
Esquema 8: Reações do lapachol com aminas primárias	13
Esquema 9: Reatividade do lapachol	15
Esquema 10: Formação de iminas ou bases de Schiff	15
Esquema 11: Acomplamento da monoetanolamina com o lapachol	17
Esquema 12: Proposta mecanística para a formação de 30a	23
Esquema 13: produto de reação da lausona com aminoácido primário	24
Esquema 14: Acomplamento do 3-amino-1-propanol com o lapachol	24
Esquema 15: Acomplamento da 2-metoxi-etilamina com o lapachol	27
Esquema 16: Acomplamento da 3-metoxi-propilamina com o lapachol	29
Esquema 17: Acomplamento da butilamina com o lapachol	31
Esquema 18: Acomplamento da glicina com o lapachol	33
Esquema 19: Formação do sal do lapachol	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esqueletos básicos dos núcleos das quinonas	1
Figura 2: Lapachol	1
Figura 3: Classificação e formas isoméricas para-quinonoídica e orto-quinonoídica	3
Figura 4: Emodina	3
Figura 5: Lausona	4
Figura 6: Adição de amina primária a carbonila	14
Figura 7: Espectro de infravermelho de 30a	17
Figura 8: Prováveis estruturas de ressonância para a estrutura 30a	19
Figura 9: Espectro de correlação bidimensional (HMQC) de 30a	20
Figura 10: Principais correlações do espectro de COLOC (J^3 e J^2) de 30a	21
Figura 11: Espectro de correlação a longa distância (COLOC) de 30a	21
Figura 12: Espectro de U.V do composto 30a	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição da ocorrência de lapachol por famílias e espécies	9
---	---

Tabela 2: Deslocamentos atribuídos à estrutura 30a	20
Tabela 3: Deslocamentos atribuídos à estrutura 30b	26
Tabela 4: Deslocamentos atribuídos à estrutura 30c	28
Tabela 5: Deslocamentos atribuídos à estrutura 30d	30
Tabela 6: Deslocamentos atribuídos à estrutura 30e	32
Tabela 7: Novos adutos derivado do lapachol	34

LISTA DE ESPECTROS

ESPECTRO (7.1a) Espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 30a	44
--	----

ESPECTRO (7.1a.1) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 2,7 a 4,0 ppm de 30a	45
ESPECTRO (7.1b) Espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 30a	46
ESPECTRO (7.1b.1) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 17 a 60 ppm de 30a	47
ESPECTRO (7.1c) Espectro de correlação bidimensional (HMQC) de 30a	48
ESPECTRO (7.1d) Espectro de correlação à longa distância (COLOC) de 30a	49
ESPECTRO (7.1e) Espectro de infravermelho de 30a	50
ESPECTRO (7.1f) Espectro de ultravioleta de 30a	51
ESPECTRO (7.2a) Espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 30b	52
ESPECTRO (7.2a.1) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 1,0 a 5,5 ppm de 30b	53
ESPECTRO (7.2a.2) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 5,5 a 9,0 ppm de 30b	54
ESPECTRO (7.2b) Espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 30b	55
ESPECTRO (7.2b.1) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 12 a 65 ppm de 30b	56
ESPECTRO (7.2b.2) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 110 a 180 ppm de 30b	57
ESPECTRO (7.2c) Espectro de infravermelho (KBr, cm ⁻¹) de 30b	58
ESPECTRO (7.2d) Espectro de ultravioleta de 30b	59
ESPECTRO (7.3a) Espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 30c	60
ESPECTRO (7.3a.1) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 1,2 a 4,0 ppm de 30c	61
ESPECTRO (7.3a.2) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 4,0 a 8,0 ppm de 30c	62
ESPECTRO (7.3b) Espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 30c.	63

ESPECTRO (7.3b.1) Expansão do espectro de RMN ¹³ C (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 10 a 70 ppm de 30c	64
ESPECTRO (7.3b.2) Expansão do espectro de RMN ¹³ C (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 110 a 135 ppm de 30c	65
ESPECTRO (7.3b.3) Expansão do espectro de RMN ¹³ C (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 130 a 180 ppm de 30c	66
ESPECTRO (7.3c) Espectro de infravermelho de 30c	67
ESPECTRO (7.3d) Espectro de ultravioleta de 30c	68
ESPECTRO (7.4a) Espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 30d	69
ESPECTRO (7.4a.1) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 1,0 a 5,5 ppm de 30d	70
ESPECTRO (7.4a.2) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 2,0 a 5,5 a 9,0 ppm de 30d	71
ESPECTRO (7.4b) Espectro de RMN ¹³ C – APT (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 30d	72
ESPECTRO (7.4b.1) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 10 a 75 ppm de 30d	73
ESPECTRO (7.4b.2) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 110 a 180 ppm de 30d	74
ESPECTRO (7.4c) Espectro de infravermelho (KBr, cm ⁻¹) de 30d	75
ESPECTRO (7.4d) Espectro de ultravioleta de 30d	76
ESPECTRO (7.5a) Espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 30e	77
ESPECTRO (7.5a.1) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 0,6 a 2,0 ppm de 30e	78
ESPECTRO (7.5a.2) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 2,0 a 6,0 ppm de 30e	79
ESPECTRO (7.5a.3) Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ, DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 6,0 a 9,0 ppm de 30e	80

ESPECTRO (7.5b) Espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 30e	81
ESPECTRO (7.5b.1) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 12 a 30 ppm de 30e	82
ESPECTRO (7.5b.2) Expansão do espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 110 a 180 ppm de 30e	83
ESPECTRO (7.5c) Espectro de infravermelho (KBr, cm ⁻¹) de 30e	84
ESPECTRO (7.5d) Espectro de ultravioleta de 30e	85
ESPECTRO (7.6a) Espectro de RMN ¹ H (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 200 MHz) de 30f	86
ESPECTRO (7.6b) Espectro de RMN ¹³ C – APT (δ , DMSO- <i>d</i> ₆ , 50 MHz) de 30f	87
ESPECTRO (7.6c) Espectro de infravermelho (KBr, cm ⁻¹) de 30f	88
ESPECTRO (7.6d) Espectro de ultravioleta de 30f	89

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 QUINONAS NATURAIS	1
1.2 NAFTOQUINONAS	3
1.3 LAPACHOL	5
2. OBJETIVOS	14

2.1 OBJETIVO	14
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	14
3. METODOLOGIA	15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4.1 ACOPLAMENTO DE AMINAS PRIMÁRIAS COM O LAPACHOL	16
4.1.1 Acoplamento da monoetanolamina com o lapachol	16
4.1.2 Acoplamento do 3-amino-1-propanol com o lapachol	24
4.1.3 Acoplamento da 2-metoxi-etilamina com o lapachol	27
4.1.4 Acoplamento da 3-metoxi-propilamina com o lapachol	29
4.1.5 Acoplamento da butilamina com o lapachol	31
4.1.6 Acoplamento da glicina com o lapachol	32
4.1.7 Obtenção dos derivados nitrogenados	34
5. CONCLUSÃO	35
6. PARTE EXPERIMENTAL	36
6.1 MATERIAL E MÉTODOS	36
6.1.2 EXTRAÇÃO DO LAPACHOL	37
6.1.3 DETALHES EXPERIMENTAIS	37
6.2 Acoplamento da monoetanolamina com o lapachol 30a	38
6.2.1 Acoplamento do 3-amino-1-propanol com o lapachol 30b	39
6.2.2 Acoplamento da 2-metoxi-etilamina com o lapachol 30c	40
6.2.3 Acoplamento da 3-metoxi-propilamina com o lapachol 30d	41
6.2.4 Acoplamento da butilamina com o lapachol 30e	42
6.2.5 Acoplamento da glicina com o lapachol 30f	43
7. ESPECTROS	44
8. REFERÊNCIAS	90

1. INTRODUÇÃO

1.1 QUINONAS NATURAIS

A classe de produtos naturais conhecida como quinonas apresenta-se como dienonas cíclicas conjugadas que, de acordo com a derivação do sistema aromático, podem ser classificadas como benzoquinonas **1**, naftoquinonas **2** e antraquinonas **3** (Fig. 1).

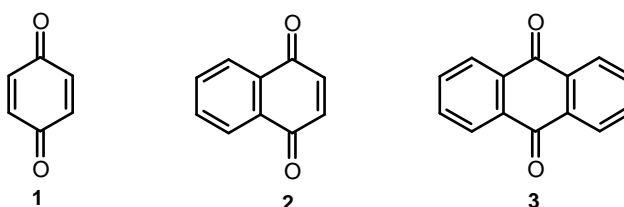


Figura 1: Esqueletos básicos dos núcleos das Quinonas.

O núcleo quinona possui grande potencial para agir como antimicrobacteriano. Podemos comprovar essa atividade, pois o próprio lapachol **4**, (Fig. 2), tem atividade micobactericida e fungicida (MCKINNEY, 2000).

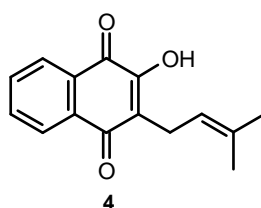


Figura 2: Lapachol

De um modo geral, as quinonas naturais mais representativas são de vital importância para vegetais superiores, fungos, líquens, bactérias, algas, equinodermos, vírus e alguns artrópodes. A distribuição dessas substâncias nos variados organismos implica, possivelmente, em funções biológicas múltiplas, agindo em seus diversos ciclos bioquímicos (THOMSON, 1971).

Nos últimos anos intensificou-se o interesse nestas substâncias, não só devido à sua importância nos processos bioquímicos vitais, como também ao destaque cada vez maior que apresentam em variados estudos farmacológicos. Na natureza estão envolvidas em etapas importantes do ciclo de vida de seres vivos, principalmente nos níveis da cadeia respiratória, onde atuam como componentes móveis no transporte de elétrons da respiração e da fotossíntese, como por exemplo as ubiquinonas **5a** e as plastoquinonas **5b** (MURRAY *et al.* 2003). As naftoquinonas, por exemplo, as vitaminas do tipo K **6**, de irrestrita necessidade aos seres vivos (NELSON, 2004), possuem ação controladora da coagulação sanguínea.

Com base na sua estrutura molecular, as quinonas são divididas em diferentes grupos, utilizando-se como critério o tipo de sistema aromático relacionado com o anel quinonoídico: benzoquinonas – um anel benzênico; naftoquinonas - um anel naftalênico; antraquinonas - um anel antracênico linear ou angular (fig. 1). De modo muito peculiar, em decorrência de diferentes arranjos quinonoídicos (isomeria), com um mesmo tipo de anel pode-se ter, dependendo das disposições relativas das carbonilas, diferentes quinonas. Por exemplo, no arranjo de base naftalênica tem-se a forma isomérica 1,2 ou *orto*-quinonoídica, quando as carbonilas são vizinhas **8a**, (Fig. 3), ou a 1,4, *para*-quinonoídica, com as carbonilas tendo entre si dois carbonos isoméricos **8b**; outras misturas são conhecidas, principalmente em sistemas policíclicos, nos quais os distanciamentos entre as carbonilas podem ser maiores. Estas formas isoméricas diferem muito quanto à sua atuação biológica. Um exemplo típico é a *orto*-naftoquinona, β -lapachona **8a**, do grupo das Tabebuias, que é muito mais ativa contra o *Trypanosoma cruzi* que o seu isômero natural **8b**, α -lapachona.

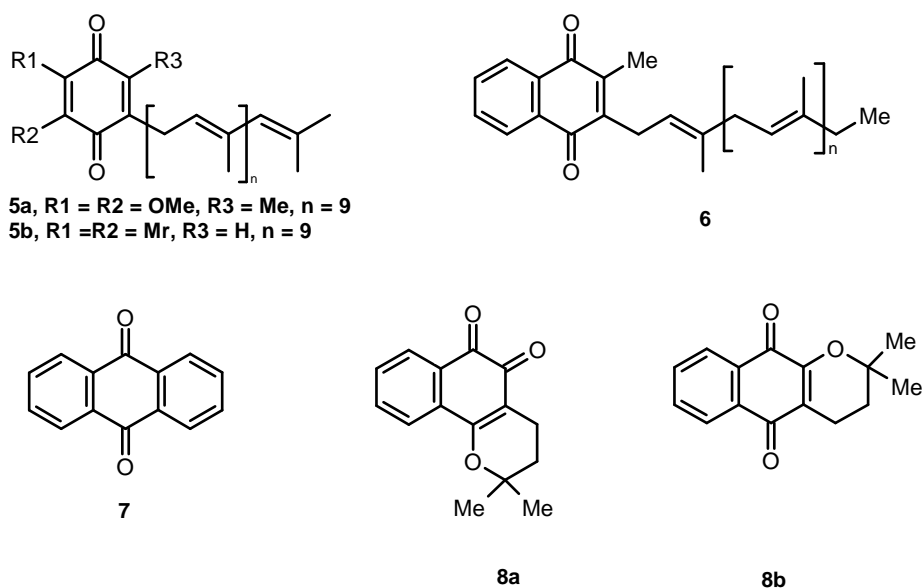


Figura 3: Classificação e formas isoméricas para-quinonoídica e orto-quinonoídica

As antraquinonas estão concentradas principalmente em plantas das famílias Rubiaceae, Polygonaceae, Verbanaceae, Rhamnaceae, entre outras. A emodina **9** é talvez a mais comum antraquinona natural, ocorrendo em várias famílias de vegetais superiores, fungos e líquens (Fig. 4). A cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana*), planta de onde se pode isolar a emodina é muito usada devido às propriedades laxativas deste produto natural assim como de outras antraquinonas (THOMSON,1971).

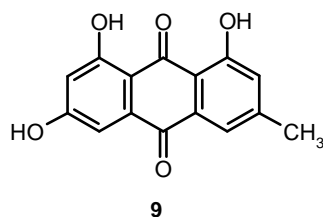


Figura 4: Emodina

1.2 NAFTOQUINONAS

A química das quinonas, já há muito vem sendo descrita em vários livros publicados (ARNON, 1965), em inúmeras e excelentes revisões, estando assim bem

documentada sua evolução ao longo do tempo. Em nosso trabalho abordaremos o estudo químico de naftoquinonas, com maior enfoque na classe de produtos naturais, retratando ocorrência, atividades biológicas e preparação de derivados sintéticos pertencentes ao grupo das naftoquinonas.

Um das naftoquinonas de estrutura mais simples é a lausona **11** (Fig. 5), um produto natural extraído das folhas da tão conhecida hena (*Lawsonia alba*, *Lythraceae*). A extração se faz de maneira simples, empregando-se uma solução aquosa de carbonato de sódio (THOMSON, 1971). O extrato de hena utilizado como cosmético para fins de tintura é conhecido desde a antiguidade, uma vez que as rainhas do antigo Egito tingiam cabelos, pele e unhas com o mesmo, às vezes misturado com extrato de *Acácia catechu*, no intuito de adquirir outras tonalidades de cor (FIESER *et al*, 1948).

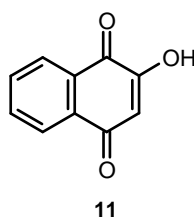


Figura 5: Lausona

Em trabalhos publicados por Fieser, algumas 2-amino-1,4-naftoquinonas foram sintetizadas com o intuito de se descobrir um novo agente antimalárico durante o período da segunda grande guerra (FIESER, 1948). Recentemente, derivados 2-amino-1,4-naftoquinonas derivados da lausona demonstraram atividade antifúngica e antibacteriana (TANDON *et al*, 2005). Atualmente, a busca por alternativas no combate a esquistossomose vem se intensificando, e o uso de naftoquinonas para tal tem sido descrito na literatura (SILVA *et al*, 2005).

1.3 LAPACHOL

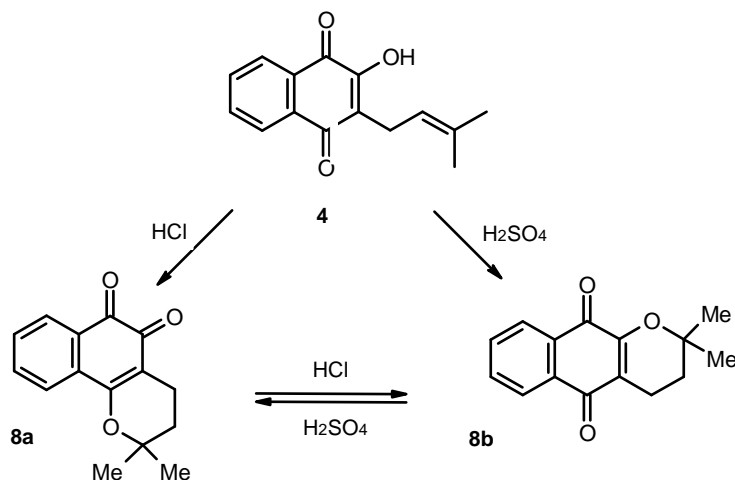
Historicamente, no Brasil, as naftoquinonas naturais que possuem maior destaque são o lapachol **4**, a α -lapachona **8b**, e a β -lapachona **8a**. Esses três isômeros constitucionais estão presentes nas plantas da família *Bignoniaceae*, principalmente nas que pertencem ao gênero *Tabebuia* (SILVA, 2003) sendo o lapachol, a naftoquinona mais abundante entre as três. O lapachol é quimicamente, a 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona e é obtido em até 5% em peso a partir da madeira seca extraída do cerne do tronco de plantas da família das Bignoniáceas, em particular do gênero *Tabebuia* ao qual pertencem os ipês (OLIVEIRA *et al*, 1990).

Entre os índios brasileiros, os ipês foram usados no tratamento das seguintes doenças: inflamação intestinal, desintéria, febre, dor de garganta, inflamação das juntas, cistites, problemas do trato respiratório, doenças respiratórias, doenças relacionadas à circulação sanguínea, picada de cobra e diferentes tipos de carcinoma (OSWALD, 1993).

O lapachol **4** é conhecido desde 1858 (ARNAUDON, 1858), tendo recebido muitos nomes como: ácido lapáchico, ácido taiguico, “greenhartin” e tecomina, desde então, através dos séculos (PATERNÓ, 1882), tem sido encontrado como constituinte de várias plantas das famílias *Bignoniaceae*, *Verbenaceae* e *Proteaceae*. Entretanto, sua ocorrência é maior na família *Bignoniaceae*, particularmente no gênero *Tabebuia* (*Tecoma*), juntamente com outras quinonas heterocíclicas não menos importantes do grupo (GIBS, 1974).

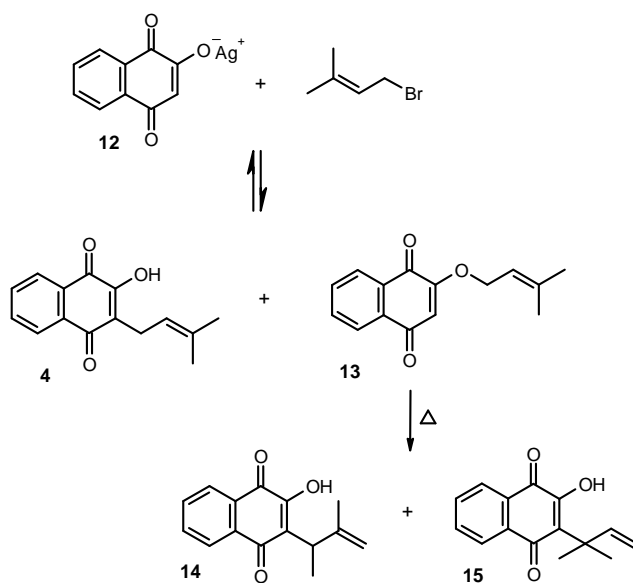
Foi isolado pela primeira vez por Ernst Paternò e seu estudo químico possui notório volume de publicações devido aos estudos de Samuel C. Hooker, onde tais artigos tornaram-se de domínio público através de Louis F. Fieser, que os publicou postumamente (HOOKER, 1936). Em 1882 Paternò obteve sinteticamente pela

primeira vez α -lapachona **8b** e a β -lapachona **8a** através de um tratamento ácido do lapachol **4**, e subsequente Hooker determinou suas estruturas e condições para a formação das mesmas, de acordo com o esquema 1.



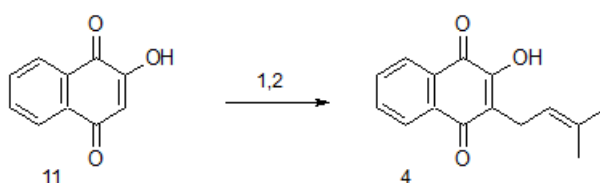
Esquema 1: Formação das lapachonas a partir do lapachol

Em seus estudos a respeito do equilíbrio tautomérico de orto e para-quinonas, Fieser mostrou que muitos haletos de alquila reagem com sais de prata de 2-hidroxi-1,4-naftoquinonas para produzir os derivados alquilados correspondentes. A alquilação do oxigênio também acontece na maioria dos casos, e éteres podem ser obtidos. Um exemplo destas reações envolvem a síntese do lapachol **4**. (FIESER, 1927) O tratamento de uma suspensão de sal de prata da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, em éter etílico, a 0° C, com brometo de dimetilalila, produz o lapachol, em 30% de rendimento, e alguns de seus isômeros mostrados no esquema 2.



Esquema 2: Síntese do lapachol e alguns isômeros, descrita por Fieser (FIESER, L. F; 1927).

Posteriormente, outra síntese do lapachol foi descrita, baseada na alquilação do sal de lítio da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, lausona, com brometo de dimetila-alila em DMSO, na qual o lapachol foi obtido em 40% de rendimento (SUN, 1998).



- 1) i) DMSO, -78°C , LiH; ii) LiI, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$, 25°C ; iii) 45°C , 5 h, H^+
 2) i) AcOEt, NaHCO_3 5%, HCl; ii) evap. AcOEt, Et_2O , NaOH 2N, HCl.

Esquema 3: Síntese do lapachol descrita recentemente por Sun e colaboradores

Tanto o lapachol **4** como as lapachonas têm sido alvo de constante interesse farmacológico devido à variedade de atividades biológicas que essas naftoquinonas apresentam. No estudo de quinonas obtidas de *Tabebuia spp*, é importante mencionar o pioneirismo dos estudos farmacológicos realizados no Brasil por Oswaldo Gonçalves de Lima (UFPE) na década de 60 e o do Prof. Benjamim Gilbert

(UFRJ), a partir da década de 70, do século passado. Desde então, vários outros pesquisadores, como o Prof. Antonio Ventura Pinto, do NPPN-UFRJ, desenvolvem pesquisas com este grupo de naftoquinonas e seus derivados semi-sintéticos, em estudos farmacológicos e químicos de diversos tipos (DE MOURA, 2001).

. O lapachol chegou a ser comercializado no Brasil como coadjuvante no tratamento de certos tipos de câncer, com a produção do medicamento sendo realizada pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), não sendo mais disponível no mercado (DA SILVA, 2003).

O lapachol **4** foi avaliado clinicamente nos tratamentos de carcinoma (SUBRAMANIAN & FERREIRA, 1998), de Walker-256 e do sarcoma de Yoshida (RAO, MCBRIDE & OLESON, 1968). Embora promova a regressão definitiva de neoplasias em aproximadamente 30% dos portadores destas patologias, além de agir como analgésico, os ensaios clínicos o desaprovam em decorrência de efeitos colaterais que, em muito, agravam o quadro clínico de pacientes com câncer: anemia, aumento do tempo de coagulação e problemas gastrintestinais (OLIVEIRA *et al*, 1990).

Muitas outras atividades farmacológicas foram atribuídas ao lapachol **4** e a seus derivados semi-sintéticos, tais como atividade antimicrobiana e antifúngica (GARNIER *et al*, 1996); atividade cercaricida (prevenção da penetração de cercárias *Schistosoma mansoni* na pele) (AUSTIN, 1974); ação moluscicida [atividade contra caramujos *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni* (SANTOS *et al*, 2001)]; leishmanicida [ação intracelular nas formas amastigotas de *Leishmania (viannia) braziliensis*] (TEIXEIRA *et al*, 2001; KAYSERT *et al*, 2002); tripanossomicida (GOULART *et al*, 1997); (atividade contra o *Trypanosoma cruzi*, que é o agente causador da doença de Chagas em sua fase tripomastigota); antimalárico [atividade contra eritrócitos parasitados por *Plasmodium falciparum* (CARVALHO *et al*, 1998)]; uso contra enterovirose (PINTO

et al, 1987); antiinflamatória (ALMEIDA, 1990); antineoplásica (SANTANA *et al*, 1968) e antiulcerantes (GOEL *et al*, 1987).

A presença do Lapachol foi constatada posteriormente em várias outras espécies e diferentes famílias como demonstrado na Tabela 1 (DA SILVA, 2003).

Tabela1: Distribuição da ocorrência de lapachol por famílias e espécies (Adaptado de DA SILVA, 2003).

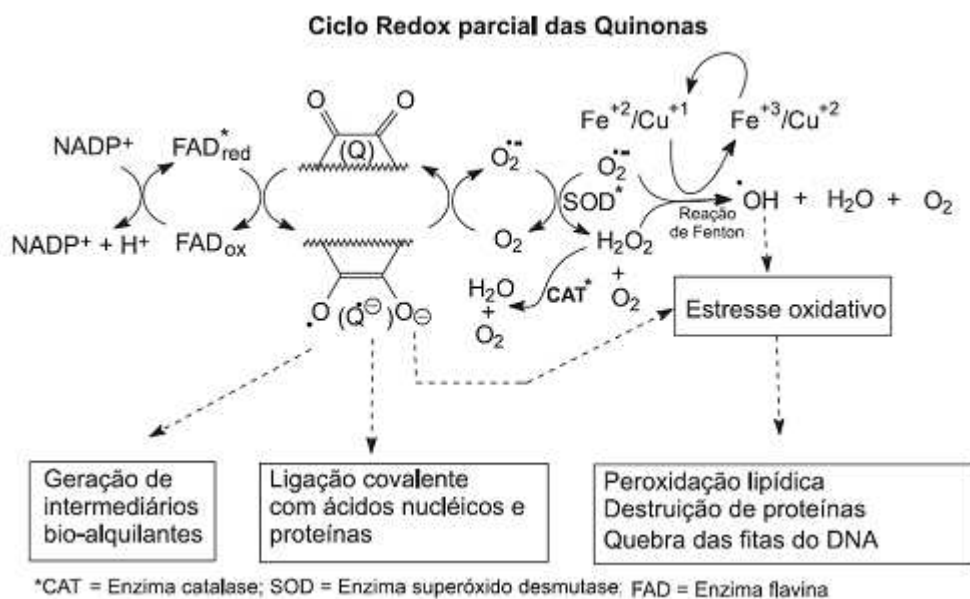
Família	Espécie
Bignoniaceae	<i>Tabebuia flavescens</i> Benth - & Hook F. ex. Griseb. <i>T. guayacan</i> Hemsl. <i>T. avellanedae</i> Lor. Ex. Griseb <i>T. serratifolia</i> (Vahl.) Nichols <i>T. rosa</i> <i>T. pentaphylla</i> (Linn) Helms. <i>Paratecoma peroba</i> (Record) Kuhlm
Verbenaceae	<i>Tecno grandis</i> L. Fill <i>Avicennia tomentosa</i> Jacq <i>Avicenia officinallis</i>
Proteaceae	<i>Conospermum teretifolium</i> R. Br.
Sapotaceae	<i>Bassia latifolia</i>
Outras famílias	<i>Sterocarpus salignus</i> , <i>Haplophragma adenophyllum</i> , <i>Kigelia pinnata</i> , <i>Markhamia stipulada</i> wall, <i>Phyllarthon coronense</i>

O principal interesse no lapachol reside em sua capacidade de induzir o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas do oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), o ânion-radical superóxido (O₂^{•-}) e o radical hidroxila (HO[•]). Estas espécies podem danificar alguns componentes celulares importantes, tanto de células normais como de malignas. Esta interferência xenobiótica altera o balanço natural de sinais que interferem na divisão celular em pontos específicos da evolução morfogênica natural ("checkpoint" ou ponto de checagem). Estima-se que 1 a 2% do oxigênio consumido pelos mamíferos sejam convertidos a O₂^{•-} e H₂O₂, devido à falhas fisiológicas na

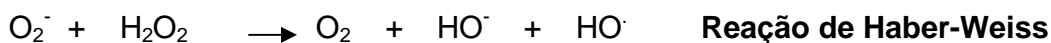
mitocôndria permitindo que elétrons escapem sem que sejam transferidos pelo oxigênio (DA SILVA, 2003).

Estudos realizados indicam que o estresse oxidativo induzido pelo lapachol ocorre no nível da enzima citocromo p450 redutase. Neste processo as espécies reativas do oxigênio promovem a cisão do DNA. Este tipo de mecanismo de ação é importante, pois alguns microorganismos patogênicos são muito mais sensíveis ao estresse oxidativo que os humanos hospedeiros (MARR, 1986).

Estudos exploraram a capacidade das quinonas induzirem o estresse oxidativo conforme esboçado no esquema 4, que apresenta resumidamente as etapas bioquímicas deste processo, descritas por diversos autores nos últimos 30 anos (KAPPUS, 1986). A representação do ciclo redox em que um substrato quinonoídico reduz-se com um elétron para formar o ânion semiquinona ($Q^{\bullet-}$), com reações catalisadas pelas enzimas flavinas NADPH redutases. A cinética da redução é dependente de vários fatores, incluindo o potencial de redução da quinona. Após a formação da semiquinona $Q^{\bullet-}$, esta reduz o oxigênio molecular ao ânion-radical superóxido $O_2^{\bullet-}$ que na presença da enzima superóxido dismutase (SOD) é transformado em peróxido de hidrogênio. O ânion-radical superóxido $O_2^{\bullet-}$ gera HO^{\bullet} no interior da célula, seja por catálise com metais de transição (reação de Fenton, esq. 5) ou por reação com peróxido de hidrogênio (reação de Harber-Weiss, esq. 5). Sendo o radical hidroxila (HO^{\bullet}) a principal espécie responsável pelo estresse oxidativo celular.



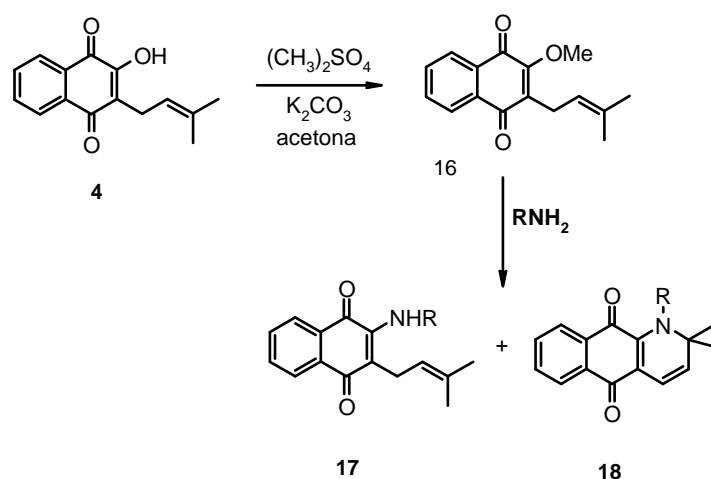
Esquema 4: ciclo redox induzido por quinonas (Adaptado de DA SILVA, 2003).



Esquema 5: Reação de Fenton e Haber-Weiss (Adaptado de DA SILVA, 2003).

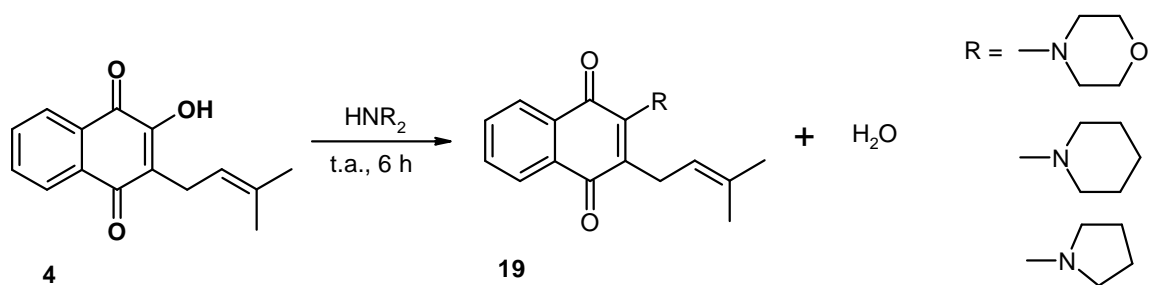
1.4 DERIVADOS NITROGENADOS DO LAPACHOL: UMA RECENTE ABORDAGEM

Em recentes publicações, a molécula do lapachol **4** teve seu estudo químico ampliado com novas reações na cadeia prenilica utilizada como nucleófila, resultando em anéis heterocíclicos nitrogenados inéditos na literatura, bem como derivados nitrogenados de cadeia aberta, de acordo com o esquema 6, (CAMARA *et al*, 2001).



Esquema 6: Reação de aminas com 2-metoxi-lapachol

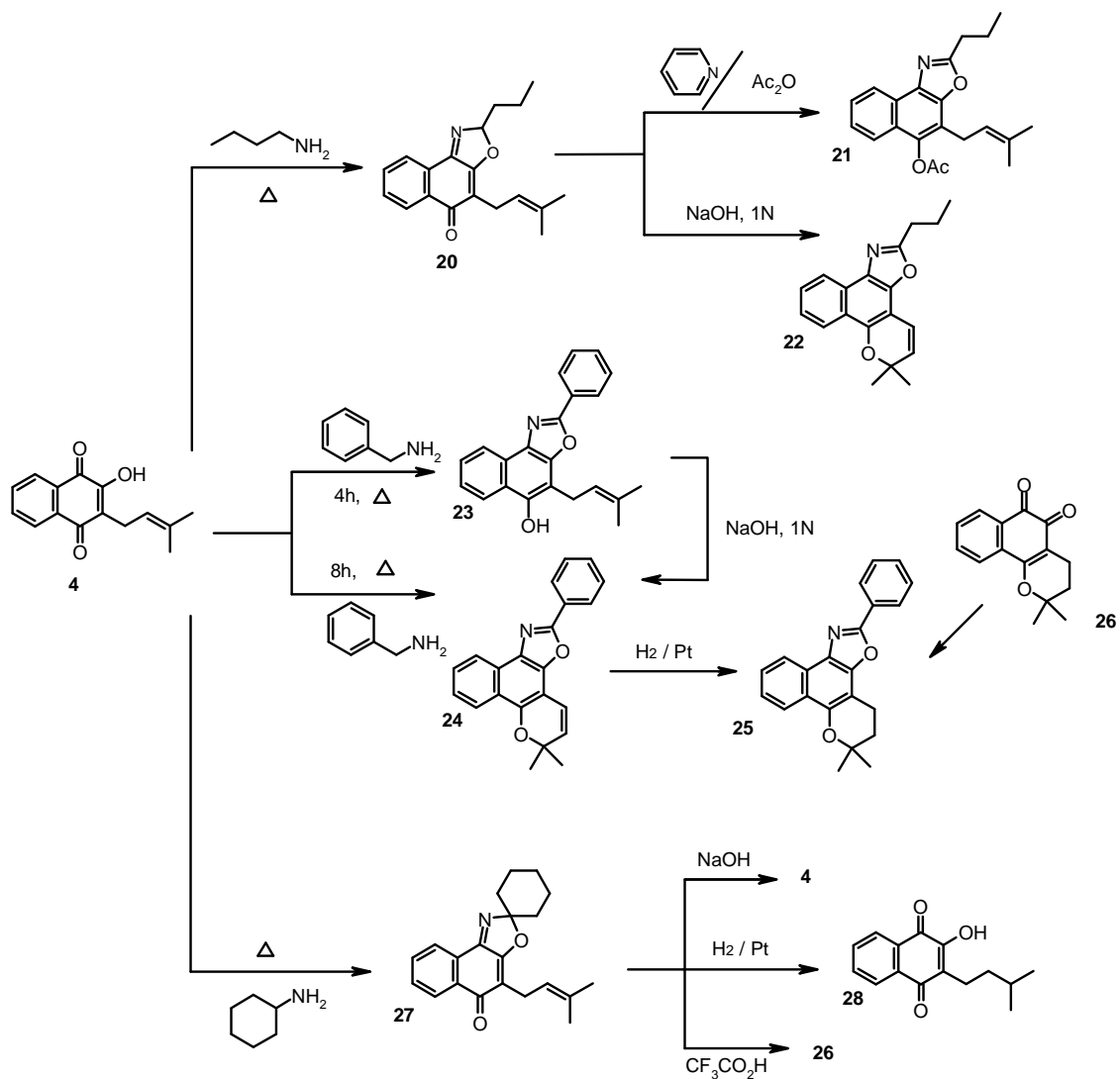
A substituição da hidroxila do lapachol por aminas vem sendo um dos alvos de interesse dos pesquisadores. As substituições diretas, feitas com simples adição de aminas secundárias apropriadas à temperatura ambiente e em bons rendimentos, resultaram em um aumento da atividade citotóxica em relação ao lapachol (OLIVEIRA, M. F.; *et al* 2002).



Esquema 7: Formação de enamina a partir do lapachol (Adaptado de OLIVEIRA, M. F. *et al* 2002)

O professor Antônio Ventura Pinto e colaboradores descrevem reações de lapachol **4** com aminas primárias produzindo compostos heterocíclicos do tipo oxazolas, como ilustrado no esquema 8. Estes autores fizeram várias tentativas de reagir o lapachol **4** com alquilaminas primárias em etanol, etanol/HCl, ácido acético e tolueno, sob refluxo, recuperando sempre o material de partida. Somente quando a

amina foi usada como solvente, sob refluxo, ocorreu a reação (CHAVES, J. P.; *et al* 1990). Em todos os casos foram obtidas misturas muito complexas, cujas composições foram dependentes da temperatura e do tempo de reação



Esquema 8: Reações de lapachol com aminas primárias (CHAVES, J. P.; *et al* 1990)

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO

Dentro de um programa de pesquisas que visa a transformação química de matérias-primas naturais abundantes, este trabalho tem como objetivo investigar a reatividade química do lapachol **4** frente à aminas funcionalizadas, para estudar a atividade biológica de novos derivados naftoquinônicos.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Sintetizar novos derivados nitrogenados a partir do lapachol com aminas alifáticas apropriadas (Fig. 6), investigando a reatividade química e o potencial farmacológico das quinonas resultantes da reação de condensação.

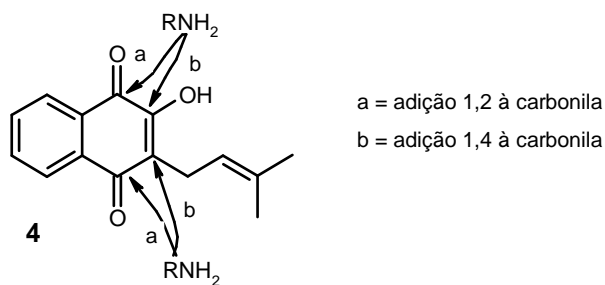
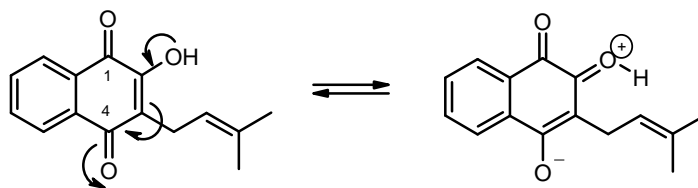


Figura 6: Adição de amina primária à carbonila

3. METODOLOGIA

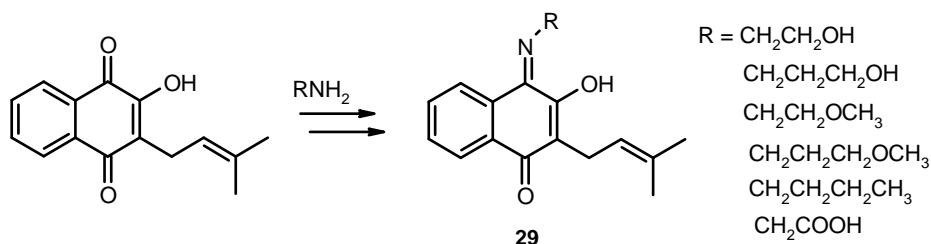
Pretende-se utilizar metodologias de síntese orgânica e de transformações químicas orgânicas que possam ser executadas sem a necessidade da aquisição de reagentes, equipamentos e/ou vidraria demasiado especializada, não exigindo um aparelhamento técnico-científico dos laboratórios.

No presente estudo, espera-se que os novos derivados obtidos sejam o resultado da reação de condensação entre aminas alifáticas com a carbonila em C-1 do lapachol, uma vez que a carbonila em C-4 encontra-se conjugada, comportando-se assim como um grupo ácido carboxílico vinílico, e com baixa reatividade (esquema 9).



Esquema 9: Reatividade do lapachol

Consequentemente em virtude de a hidroxila em C-2 do lapachol **4** não ser um bom grupo de saída, a exemplo da metoxila nos derivados metoxilados, resulta que o único centro reativo do lapachol frente às aminas é a carbonila em C-1, o que resultaria na formação de produtos de condensação conhecidos como iminas ou bases de Schiff **29** (esquema 10).



Esquema 10: Formação de iminas ou bases de Schiff

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ACOPLAMENTO DAS AMINAS PRIMÁRIAS COM O LAPACHOL

4.1.1 Acoplamento da monoetanolamina com o lapachol

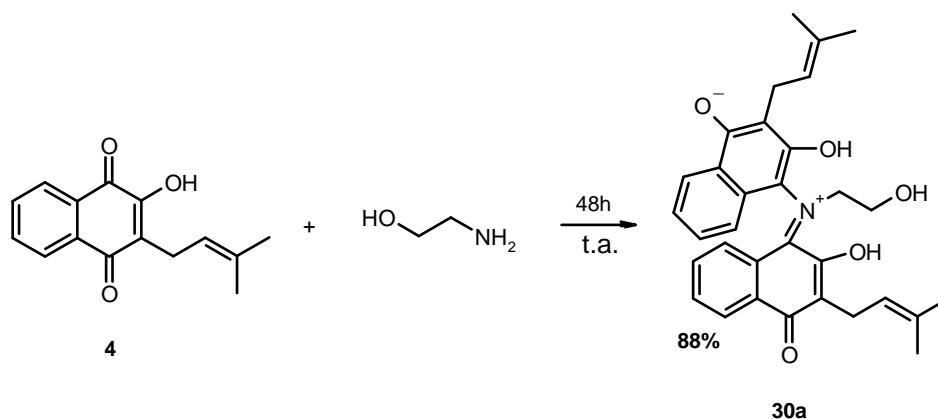
Nas primeiras tentativas de reação entre o lapachol **4** e monoetanolamina, utilizou-se como solvente o metanol. O lapachol tornou-se avermelhado após a adição da amina, e durante o tempo que a reação ocorreu, foi possível observar a mudança de coloração da solução de vermelho para esverdeado, e após inspecionar com CCD confirmou-se o término da reação pelo consumo do lapachol após 48h. Ainda analisando-se a CCD (eluente diclorometano/metanol 95:5), foi observado vários subprodutos não caracterizados, porém uma mancha de coloração rósea foi identificada como majoritária. Esta mancha na CCD apresentava um comportamento de coloração dependente do pH. Exposta a vapores de amônia adquiria coloração fortemente azulada, e exposta a vapores de ácido clorídrico apresentava coloração rósea. O metanol foi removido no rota- evaporador e o resíduo foi transferido para uma coluna sílica gel, que foi eluída com diclorometano e a polaridade do sistema eluente foi aumentada gradativamente com adição de metanol, porém não resultou no isolamento do produto desejado, pois o mesmo se mostrou muito polar.

A reação foi repetida com o uso de amina como solvente com o intuito de melhorar o rendimento, onde foi verificado o mesmo comportamento por CCD. O produto da reação foi submetido à filtração a vácuo, que em seguida foi lavado com água destilada em abundância, este procedimento resultou na extração das impurezas e o material desejado permaneceu aderido ao frasco da reação. Este tratamento também removeu a amina em excesso.

O material azulado resultante era solúvel em metanol. Desta forma, foi possível isolar o material que, após a remoção do metanol por rota-evaporação à

pressão reduzida, resultou em cristais esverdeados com ponto de fusão 281-283° C e com 88% de rendimento de acordo com o esquema 11.

Esta amostra denominada **30a** foi então submetida à espectroscopia de RMN¹H (200 MHz) e ¹³C (50 MHz) em DMSO-d₆.



Esquema 11: acoplamento da monoetanolamina com o lapachol

Na análise do espectro de infravermelho foi possível observar uma absorção característica de deformação axial da ligação (O-H) em ligação de hidrogênio em 3059 cm⁻¹, uma absorção em 2962 e 2910 cm⁻¹ característica de deformação axial (C-H) de grupo alquila. Foi observada uma absorção de 1606 cm⁻¹ e 1570 cm⁻¹ característico da deformação axial (C=C) e a absorção de 1126 cm⁻¹ foi atribuída a deformação axial (C-N) (espectro 7.1e, pg. 50).

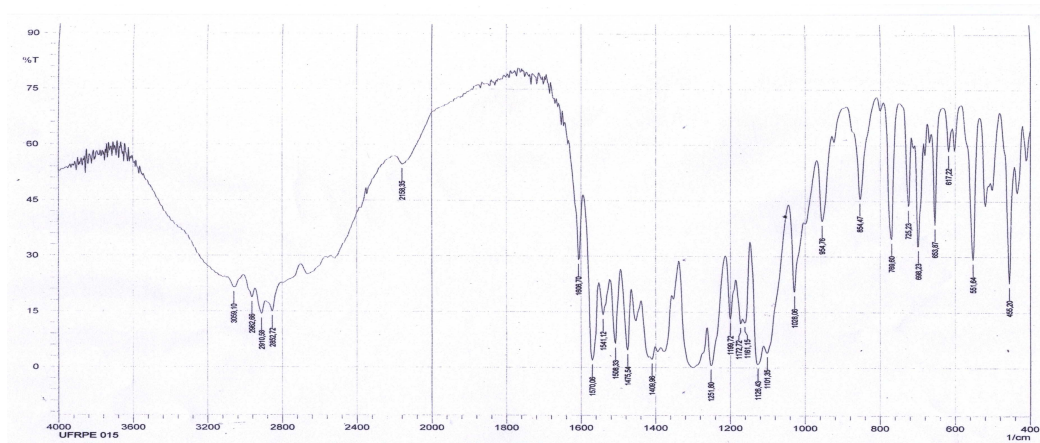


Figura 7: Espectro de infravermelho de 30a

O espectro de RMN¹H de **30a** (espectro 7.1a, pg. 44) apresentou um singlete em 1,79 ppm (s, 6H) e um singlete em 1,62 ppm (d, 6H). Estes sinais comprovam as metilas da cadeia prenílica. Observou-se um tripleto em 2,8 ppm (t, 1H, $J = 5,5$ Hz) atribuído a um metileno vizinho a um nitrogênio (N-CH₂). Este sinal encontra-se acoplado a um tripleto localizado em 3,56 ppm (t, 1H, $J = 5,5$ Hz) atribuído ao CH₂OH. A integração mostra que a porção quinona de **30a** encontra-se duplicada com relação a porção amina que foi incorporada. Este fato pode ser confirmado com a integração do sinal de um duplete em 3,47 ppm (d, 2H, $J = 7$ Hz) correspondente ao metileno alílico da cadeia prenílica. A integração do sinal olefínico da cadeia prenílica em 5,30 ppm (m, 2H, $J = 1,5/7$ Hz) confirma esta hipótese, assim como as integrações dos sinais de hidrogênios aromáticos do anel naftoquinônico. Estes apresentam-se como dois conjuntos de diferentes acoplamentos. Os hidrogênios orto às carbonilas das quinonas apresentaram-se como dois dupletos em 8,69 ppm (d, 2H, $J = 8$ Hz) e 8,16 ppm (d, 2H, $J = 8$ Hz). Os hidrogênios meta às carbonilas das quinonas apresentaram-se como dois tripletos em 7,60 ppm (t, 2H, $J = 7/7$ Hz) e 7,40 ppm (t, 2H, $J = 7/7$ Hz). A integração e os valores de deslocamento dos sinais são compatíveis com a estrutura proposta. Os sinais de RMN¹³C (espectro 7.1b, pg. 46) mostram-se surpreendentemente mais simplificados. Não se observa os sinais correspondentes à dois núcleos naftoquinona. Uma possível explicação para este fenômeno reside na intensa coloração de **30a**, sugerindo uma forte conjugação devido à existência de estruturas de ressonância que tornariam os dois anéis equivalentes (fig. 8).

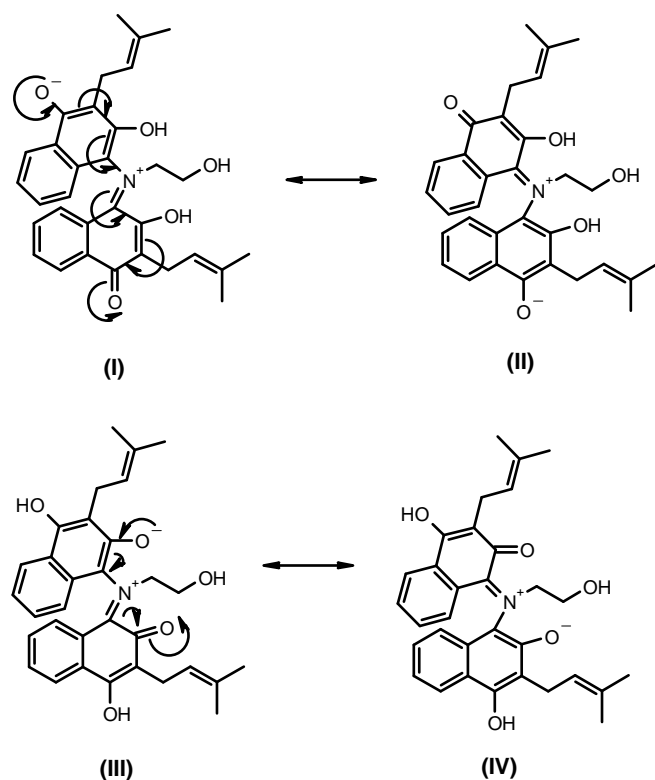


Figura 8: Prováveis estruturas de ressonância para a estrutura de **30a**

Os sinais correspondentes às metilas no espectro de APT (espectro 7.1b, pg. 46) apresentam-se respectivamente em 17,8 ppm e 25,54 ppm. Em 21,88 ppm observou-se o metileno alílico da cadeia prenilica. Em 41,27 ppm o metileno ligado ao nitrogênio da porção amina, e em 57,59 ppm o metileno carbinólico. O espectro de HMQC (Fig. 9), mostra a relação entre os CH_s aromáticos e os sinais correspondentes aos hidrogênios, e se observa que o sinal em cerca de 124,97 ppm corresponde a dois hidrogênios no RMN¹H, em 8,17 ppm e 7,42 ppm.

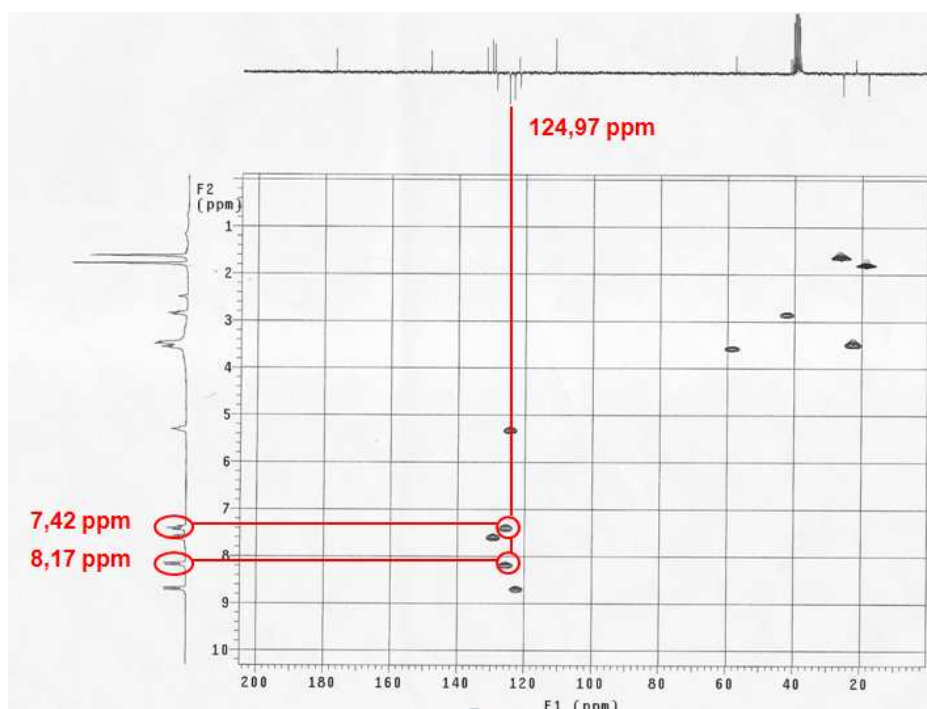
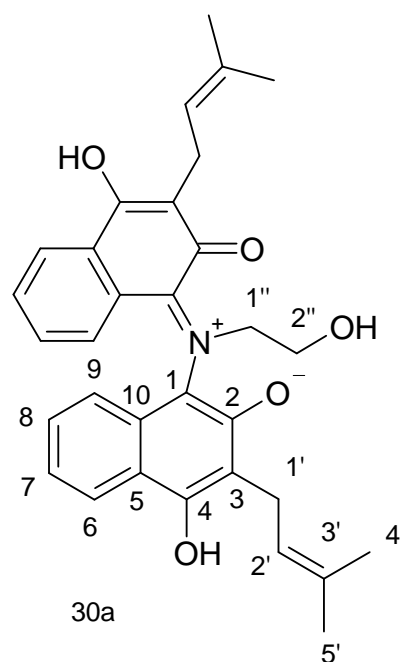


Figura 9: Espectro de correlação bidimensional (HMQC) de **30a**

A tabela 2 resume as atribuições de RMN¹H e RMN¹³C (APT) obtidas para estrutura de **30a**.

tabela 2 : Deslocamentos atribuídos à estrutura **30a** (DMSO-*d*₆, δ = ppm).

	RMN ¹³ C (50 MHz)	J' (HMQC)
1	122,11	
4	148,48	
3	111,30	
2	176,87	
6	124,97	8,17, d, J=8 Hz, 2H
7	124,97	7,42, t, J=7/7 Hz, 2H
8	128,76	7,61, t, J=7/7 Hz, 2H
9	121,76	8,69, d, J=8 Hz, 2H
1'	21,80	3,47, d, J=7 Hz, 4H
2'	123,53	5,30, m, 2H
3'	130,12	
4'	25,55	1,62, s, 6H
5'	17,97	1,79, s, 6H
1''	41,27	2,84, t, J=6 Hz, 2H
2''	57,59	3,56, t, J=6 Hz, 2H
5	131,78	
10	129,37	
OH		



As correlações à longa distância (COLOC) J² e J³ (Fig. 11) permitiram a atribuição dos carbonos quaternários (Fig. 10).

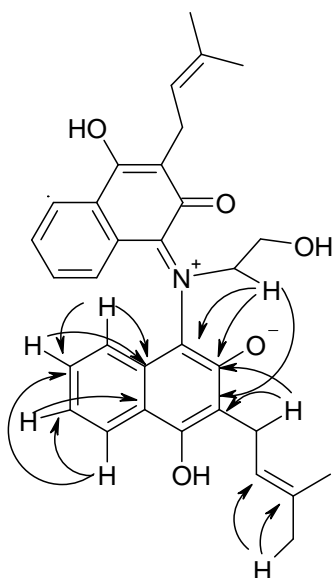


Figura 10: Principais correlações do espectro de COLOC (J^3 e J^2) de **30a**

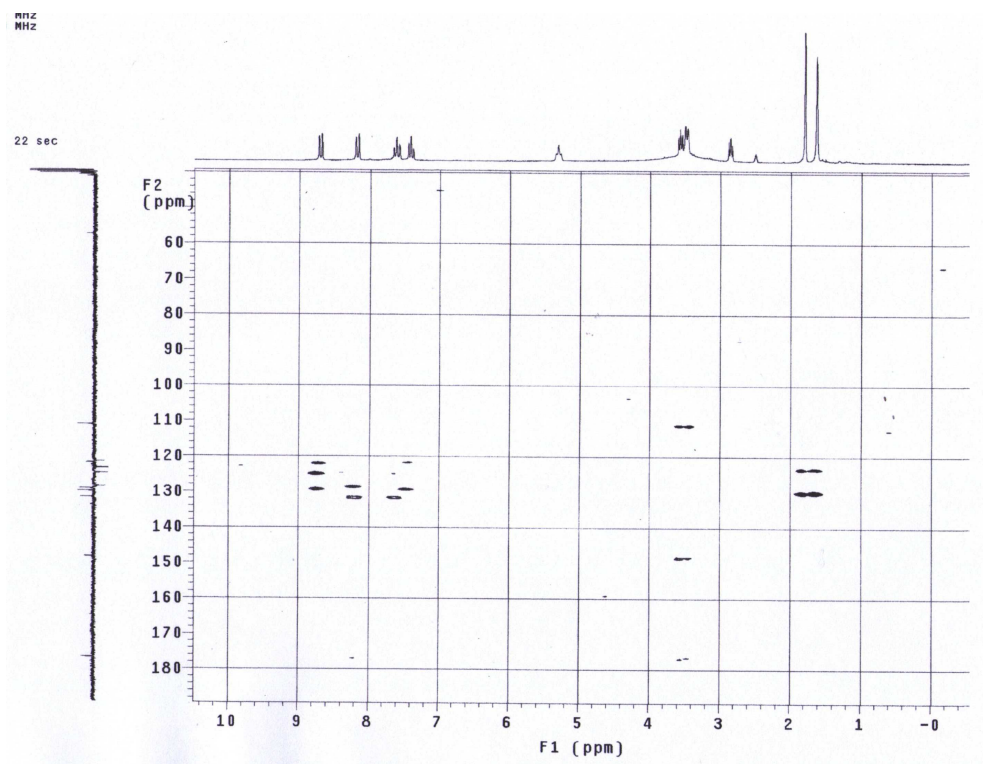


Figura 11: Espectro de correlação à longa distância (COLOC) de **30a**

O espectro de U.V de **30a** (espectro 7.1f, pg. 51) em etanol apresentou absorções máximas em 202 (maior no UV); 250; 287; 277; 528; 627; 650 nm (maior no visível). Pode-se observar pelo comportamento do composto **30a**, que a

coloração azul é o resultado de uma forte capacidade de absorção da substância nos comprimentos de ondas nas regiões do amarelo, laranja e no vermelho pelo composto **30a**.

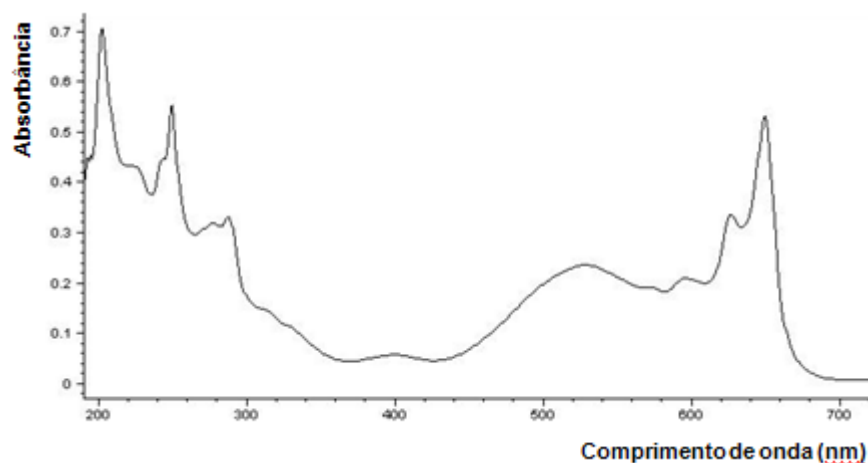
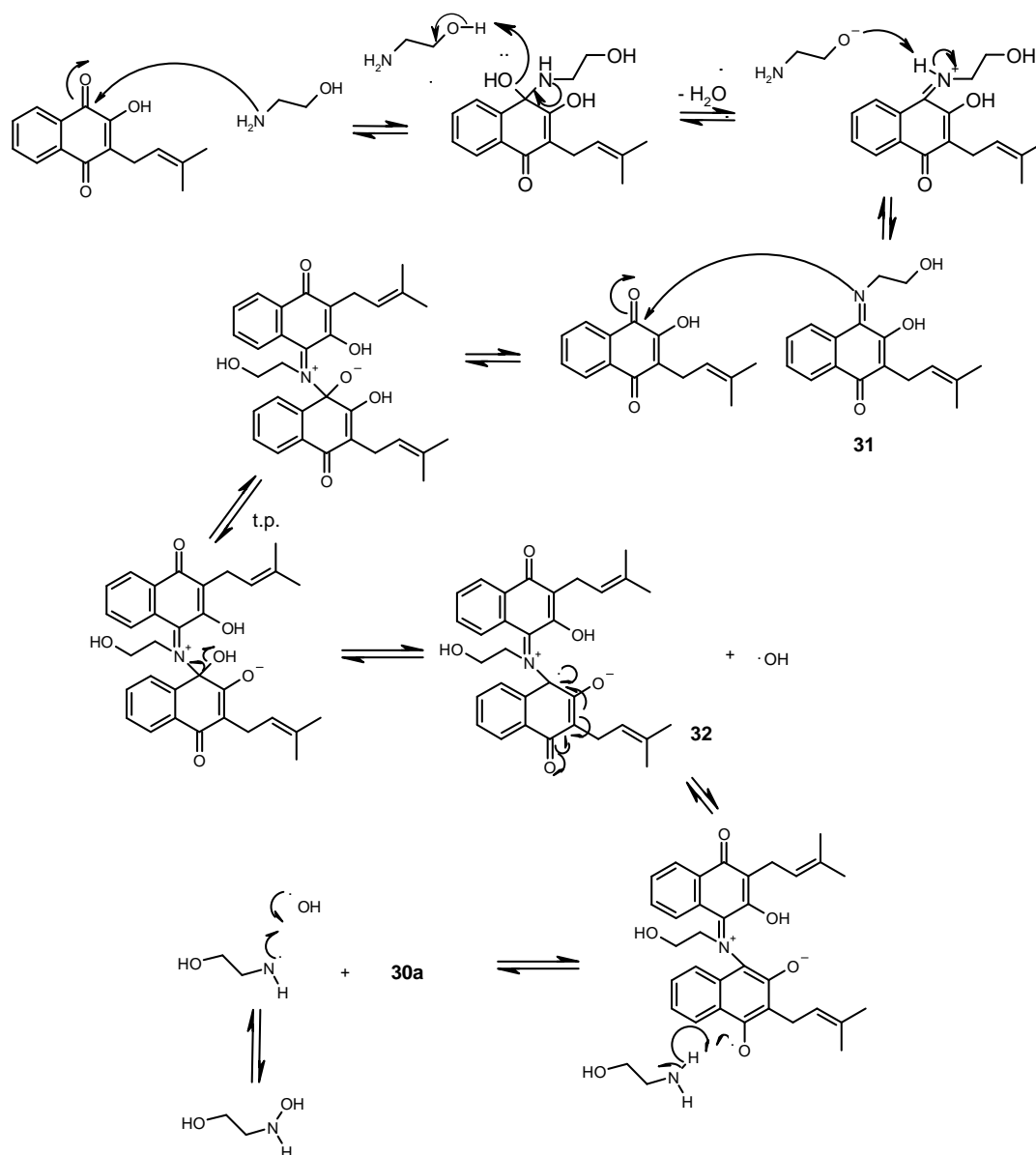


Figura 12: Espectro de U.V do composto **30a**

4. 1. 2 PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DOS ADUTOS (30a-f)

Uma proposta mecanística para formação do composto **30a**, foi baseada na capacidade das quinonas reagirem como espécies radicalares. Este fato foi observado quando efetuamos a reação de formação de **30a** em atmosfera de gás inerte, bem como o uso de um antioxidante (BHT). Verificou-se que no mesmo período de 48h, as reações realizadas em atmosfera de nitrogênio e com o uso de BHT, houve apenas uma mudança de coloração na reação, apresentando aparentemente a formação do composto **30a**. Porém, ao abrimos o recipiente, foi verificado uma imediata mudança de coloração, passando assim de azul para esverdeada, com precipitação da reação instantaneamente. Não foi possível confirmar se o oxigênio desempenha ou não um papel importante nesta reação. Propomos então o mecanismo a seguir para a formação de **30a**. As reações da lausona com algumas aminas (etanolamina, propanolamina e butilamina) foram

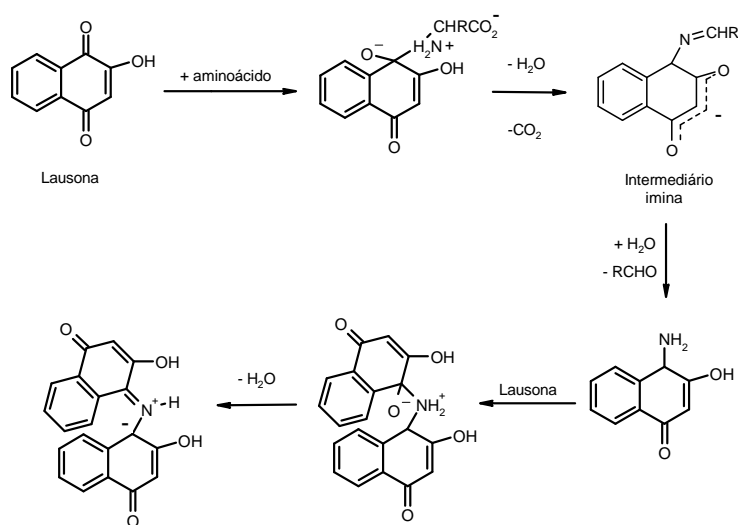
realizadas nas mesmas condições. Os produtos formados apresentaram características bastante similares aos da reação com o lapachol, se apresentavam como misturas complexas muito polares.



Esquema 12: Proposta mecanística para a formação de **30a**

Neste mecanismo, a imina **31** pretendida no objetivo deste trabalho reage como nucleófilo com uma segunda molécula de lapachol no carbono 1, resultando em um aduto primário que, em condições oxidantes, resulta na molécula **30a**. Esta estrutura é inédita na literatura química, entretanto, em 2008, os autores (RENEE *et al*, 2008), ao utilizarem a lausona como revelador de impressões digitais propuseram uma provável estrutura para os produtos coloridos formados de acordo

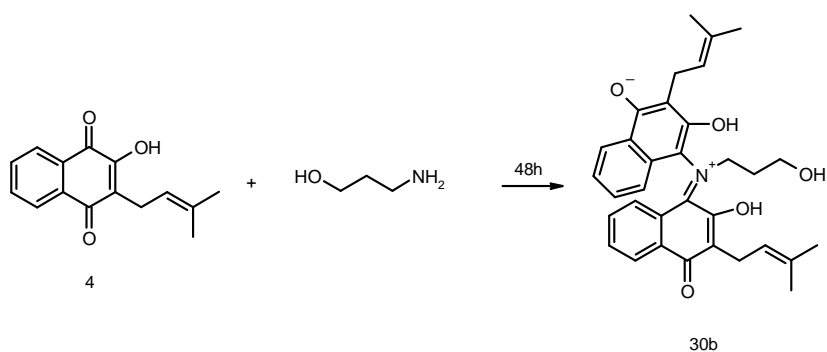
com o esquema 13. Entretanto os autores não isolaram ou caracterizaram tais produtos.



Esquema 13: Produto de reação da lausona com aminoácido primário. (RENEE *et al*, 2008)

4.1.3 Acoplamento do 3-amino-1-propanol com o lapachol

Utilizando as mesmas condições para a obtenção de **30a**, o produto **30b** foi obtido como cristais esverdeados com ponto de fusão 206-208° C e com 84% de rendimento.



Esquema 14: Acoplamento do 3-amino-1-propanol com o lapachol

Na análise do espectro de infravermelho foi possível observar uma absorção característica de deformação axial da ligação (O-H) em ligação de hidrogênio em 3414 cm⁻¹, uma absorção em 2924 cm⁻¹ característico de deformação axial (C-H) de

grupo alquila. Foi observado uma absorção em 1620 e 1570 cm^{-1} característico da deformação axial (C=C) e a absorção em cerca de 1160 cm^{-1} foi atribuída a deformação axial (C-N) (espectro 7.2c, pg. 58).

O espectro de RMN¹H de **30b** (espectro 7.2a, pg. 52), de modo similar a **30a**, apresentou um singlete em 1,72 ppm (s, 6H) e um singlete em 1,55 ppm (s, 6H). Estes sinais comprovam as metilas da cadeia prenílica. Observou-se um tripleto em 2,79 ppm (t, 1H, $J = 7$ Hz) atribuído a um metileno vizinho a um nitrogênio (CH₂-N). Este sinal encontra-se acoplado a um multiplete localizado em 3,42 ppm (m, 6H) atribuído ao CH₂OH, e que se encontra sobreposto nos metilenos alílicos da cadeia prenílica (ver tabela 3, pg. 26).

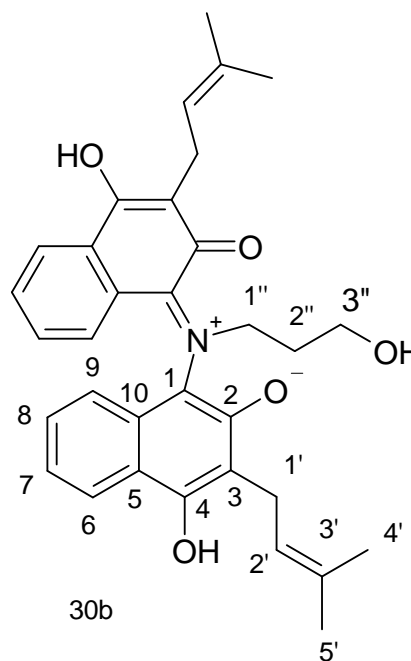
A integração mostra que a porção quinona de **30b** encontra-se duplicada com relação a porção amina que foi incorporada, assim como observado para **30a**. O aparecimento de um multiplete parcialmente encoberto em 1,62 ppm (2H, m), correspondendo ao metileno extra (CH₂CH₂OH) da cadeia da 3-hidroxiopropanolamina. A integração e os valores de deslocamento dos sinais aromáticos (ver tabela 3) são compatíveis com a estrutura proposta para 30b. Os sinais de RMN¹³C para 30b (espectro 7.2b, pg. 55) mostram-se surpreendentemente mais simplificados, pelos motivos expostos anteriormente, como em **30a**.

A tabela 3 resume as atribuições de RMN¹H e RMN¹³C (APT) obtidas para estrutura de **30b**.

tabela 3 : Deslocamentos atribuídos à estrutura **30b** (DMSO-*d*₆, δ=ppm)

	RMN ¹³ C (50 MHz)	RMN ¹ H (200 MHz)
1	122,48	
4	148,43	
3	111,45	
2	176,69	
6	125,10	8,11, d, J=8 Hz, 2H
7	124,95	7,35, dt, J=1/8/8 Hz, 2H
8	128,79	7,54, dt, J=1/8/8 Hz, 2H
9	121,82	8,63, d, J=8 Hz, 2H
1'	21,85	3,42, m (*)
2'	123,51	5,24, m, 2H
3'	130,17	
4'	25,56	1,55, s, 6H
5'	17,98	1,72, s, 6H
1''	36,96	2,79, t, J=7 Hz, 2H
2''	30,14	1,62, m
3''	58,03	3,42, m (*)
5	131,73	
10	129,34	
OH		

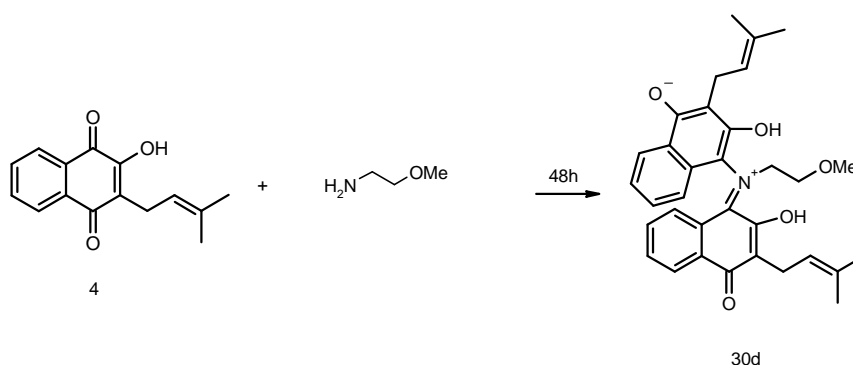
(*) integração de ambos corresponde a 6H



O espectro de U.V de **30b** (espectro 7.2d, pg. 59) em etanol apresentou absorções máximas em 204 (maior no UV); 250; 277; 287; 528; 622; 650 nm (maior no visível).

4.1.4 Acoplamento da 2-metoxi-etilamina com o lapachol

Para o isolamento do produto **30c**, a reação foi submetida à filtração a vácuo, sendo lavado com água destilada em abundância e em seguida com diclorometano, pois o produto apresenta um caráter mais apolar que os anteriores, este produto foi obtido como um sólido esverdeado com ponto de fusão 251-253 °C e com 52% de rendimento.



Esquema 15: Acoplamento do 2-metoxi-etilamina com o lapachol

Na análise do espectro de infravermelho foi possível observar uma absorção característica de deformação axial da ligação (O-H) em ligação de hidrogênio em cerca de 3360 cm^{-1} , uma absorção em 2920 cm^{-1} característico de deformação axial (C-H) de grupo alquila. Foram observados absorções em 1654 cm^{-1} e 1570 cm^{-1} característica da deformação axial (C=C) e a absorção de 1118 cm^{-1} foi atribuída a deformação axial (C-N) (espectro 7.3c, pg. 67)

O espectro de RMN¹H de **30c** (espectro 7.3a, pg. 60) apresentou um singlete em 1,79 ppm (s, 6H) e um singlete em 1,62 ppm (s, 6H). Estes sinais comprovam as metilas da cadeia prenilica. Observou-se um multipletto em 2,96 ppm (m, 2H) atribuído a um metileno vizinho a um nitrogênio ($\text{CH}_2\text{-N}$). Este sinal encontra-se acoplado a um multipletto localizado em 3,48 ppm (m, 2H) atribuído ao CH_2OMe . A presença do grupo metoxila pode ser confirmada pelo sinal em 3,25 ppm (s, 3H). A integração e os valores de deslocamento dos sinais são compatíveis com a estrutura

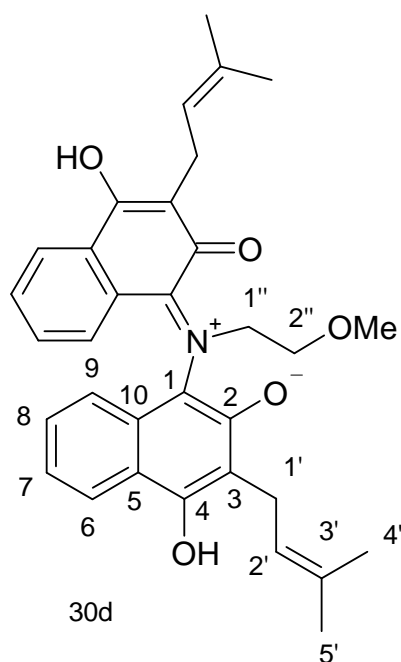
proposta (ver tabela 4). Os sinais de RMN¹³C (espectro 7.3b, pg. 63) não apresentam o sinal do metileno correspondente porção CH₂N. Este sinal pode estar encoberto pelos sinais do solvente, pois absorvem nesta região. Em 68,21 ppm observou-se o metileno CH₂OCH₃, e a metoxila em 58,10 ppm.

A tabela 5 resume as atribuições de RMN¹H e RMN¹³C (APT) obtidas para estrutura de **30c**.

tabela 4 : Deslocamentos atribuídos à estrutura **30c** (DMSO-*d*₆, δ=ppm)

	RMN ¹³ C	J' (HMQC)
1	122,29	
4	148,42	
3	111,36	
2	176,68	
6	125,01	8,18, d, J=8 Hz, 2H
7	125,01	7,42, t, J=7/7 Hz, 2H
8	128,76	7,61,t, J=7/7 Hz, 2H
9	121,78	8,70, d, J=8 Hz, 2H
1'	21,81	3,48, m, 4H (*)
2'	123,50	5,31, m, 2H
3'	130,11	
4'	25,54	1,62, s, 6H
5'	17,95	1,79, s, 6H
1''	(**)	2,96, m, 2H
2''	68,21	3,48, m, 2H
5	131,74	
10	129,33	
OCH ₃	58,10	3,25, s, 3H

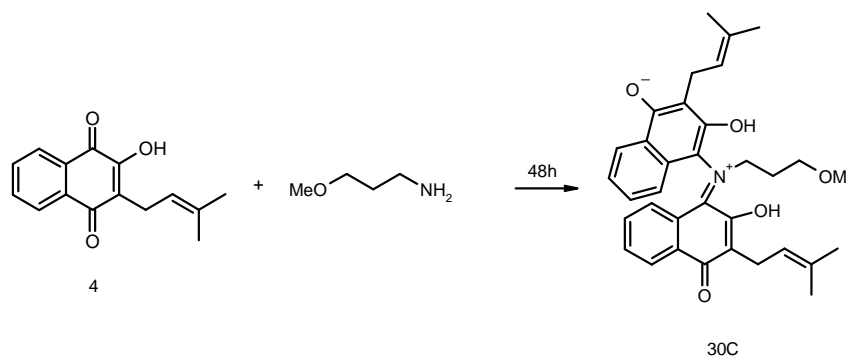
(*) multiplete com integração total para 6H
(**) provavelmente encoberto pelo solvente



O espectro de U.V de **30c** (espectro 7.3d, pg. 68) em etanol apresentou absorções máximas em 204 (maior no UV); 238; 245; 280; 522; 622; 648 nm (maior no visível).

4.1.5 Acoplamento do 3-metoxi-propilamina com o lapachol

Para isolamento do produto **30d**, a reação foi submetida à filtração a vácuo, lavada com água destilada em abundância e em seguida com diclorometano, pois o produto apresenta um caráter mais apolar que os anteriores. Este produto foi obtido como um sólido esverdeado com ponto de fusão 242-244 °C e com 58% de rendimento.



Esquema 16: Acoplamento do 3-metoxi-propilamina com o lapachol

Na análise do espectro de infravermelho foi possível observar uma absorção característica de deformação axial da ligação (O-H) em ligação de hidrogênio em cerca de 3300 cm⁻¹, absorções em 2958 e 2920 cm⁻¹ característico de deformação axial (C-H) de grupo alquila. Foram observadas absorções em 1620 cm⁻¹ e 1570 cm⁻¹ característica da deformação axial (C=C) e a absorção de 1130 cm⁻¹ foi atribuída a deformação axial (C-N) (espectro 7.4c, pg. 75).

O espectro de RMN¹H de **30d** (espectro 7.4a, pg. 69) apresenta o sinal característico da presença de metoxila alifática em 3,19 ppm (s, 3H). O sinal do metileno contendo a metoxila (CH₂OCH₃) absorve como um multiplete em 3,35 (m, 2H). O sinal do metileno 2'' (ver tabela 4) encontra-se sobreposto à uma das metilas 1,78 ppm (sl, 8H), cuja integração relativamente à outra metila (1,62 ppm, 6H), mostra um excesso de 2H provavelmente devidos ao sinal deste metileno. O sinal de RMN¹³C (espectro 7.4b, pg. 72) confirma o aparecimento do metileno em C2'' em

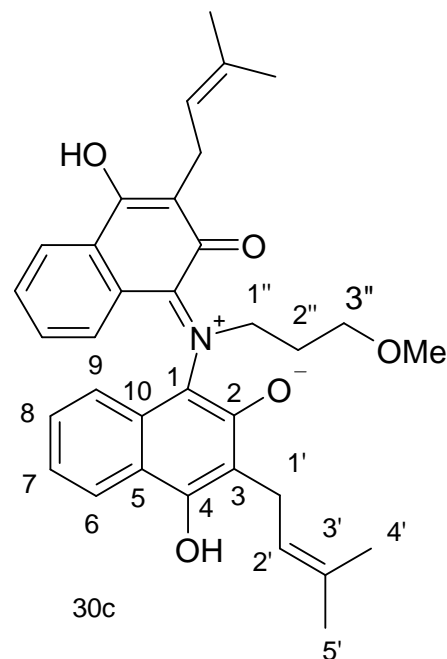
26,5 ppm, e o sinal da metoxila absorve em 58,01 ppm, e em 68,97 ppm o metileno ligado ao grupo metoxilado. Em 58,01 ppm observou-se a metoxila.

A tabela 5 resume as atribuições de RMN¹H e RMN¹³C (APT) obtidas para estrutura de **30d**.

tabela 5 : Deslocamentos atribuídos à estrutura **30d** (DMSO-*d*₆, δ=ppm)

	RMN ¹³ C (50 MHz)	RMN ¹ H (200 MHz)
1	122,19	
4	148,54	
3	111,36	
2	176,95	
6	125,05	8,17, d, J=8 Hz, 2H
7	125,05	7,41, t, J=8/8 Hz, 2H
8	128,83	7,61, t, J=8/8 Hz, 2H
9	121,79	8,70, d, J=8 Hz, 2H
1'	21,86	3,48, d, 6,6 Hz, 4H
2'	123,54	5,30, m, 2H
3'	130,18	
4'	25,59	1,62, s, 6H
5'	18,00	1,78, s, (*)
1''	37,0	2,81, m, 2H
2''	26,5	1,78, m
3''	68,97	3,35, m, 2H
5	131,80	
10	129,42	
OCH ₃	58,01	3,19, s, 3H

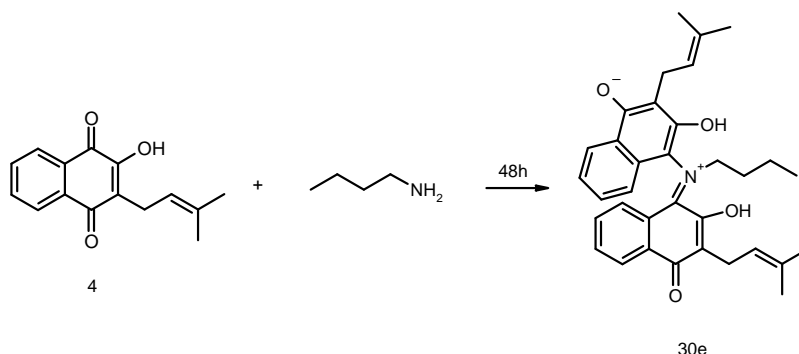
(*) sinais sobrepostos com integração de 8H



O espectro de U.V de **30d** (espectro 7.4d, pg. 76) em etanol apresentou absorções máximas em 204 (maior no UV); 245; 278; 290; 528; 622; 650 nm (maior no visível).

4.1.6 Acoplamento da butilamina com o lapachol

Utilizando as mesmas condições anteriores, o produto **30e** foi obtido como um sólido esverdeado com ponto de fusão 276-279 °C e com 80% de rendimento.



Esquema 17: acoplamento da butilamina com o lapachol

Na análise do espectro de infravermelho foi possível observar uma absorção característica de deformação axial da ligação (O-H) em ligação de hidrogênio em cerca de 3400 cm^{-1} , uma absorção em 2920 cm^{-1} característico de deformação axial (C-H) de grupo alquila. Foi observada uma absorção de 1566 cm^{-1} característico da deformação axial (C=C) e a absorção de 1118 cm^{-1} foi atribuída a deformação axial (C-N) (espectro 7.5c, pg. 84).

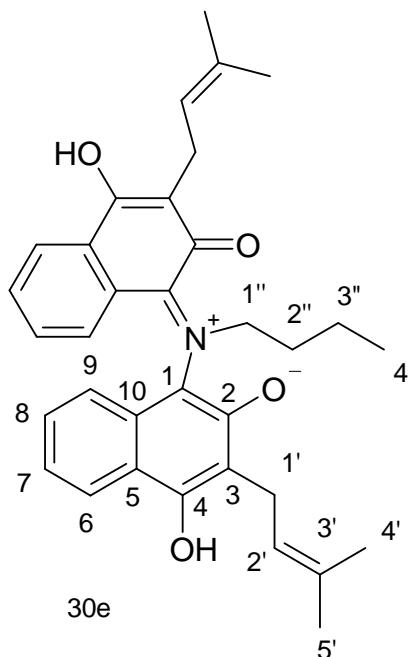
O espectro de RMN¹H de **30e** (espectro 7.5a, pg. 77) apresentou um tripleto em 2,76 ppm (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$) atribuído a um metileno vizinho ao nitrogênio (CH₂-N). O espectro também evidencia o tripleto correspondente à metila terminal da cadeia butílica, característico em 0,84 ppm (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$). Este sinal encontra-se acoplado aos metilenos visíveis como multipletos em 1,48 ppm (m, 2H) e 1,30 ppm (m, 2H), confirmando a estrutura proposta. Os sinais de RMN¹³C (espectro 7.5b, pg. 81) apresentam-se respectivamente (ver tabela 6) em 13,47 ppm (CH₃ terminal), 19,10 ppm (CH₂CH₃) e 29,15 ppm (CH₂CH₂CH₃), além do sinal em 38,66 ppm, visivelmente aumentado em um dos sinais do hepteto do solvente DMSO, sugerindo sua sobreposição.

A tabela 6 resume as atribuições de RMN¹H e RMN¹³C (APT) obtidas para estrutura de **30e**.

tabela 6 : Deslocamentos atribuídos à estrutura **30e** (DMSO-*d*₆, δ=ppm)

	RMN ¹³ C	J' (HMQC)
1	122,13	
4	148,46	
3	111,29	
2	176,84	
6	124,94	8,18, d, J=8 Hz, 2H
7	124,94	7,41, t, J=7/7 Hz, 2H
8	128,72	7,61, t, J=7/7 Hz, 2H
9	121,74	8,70, d, J=8 Hz, 2H
1'	21,80	3,48, m, 4H
2'	123,52	5,31, m, 2H
3'	130,07	
4'	25,53	1,63, s, 6H
5'	17,93	1,79, s, 6H
1''	38,66(*)	2,76, t, J=7Hz, 2H
2''	29,15	1,48, m, 2H
3''	19,10	1,30, m, 2H
4''	13,47	0,84, t, J=7Hz, 3H
5	131,76	
10	129,36	
OH		

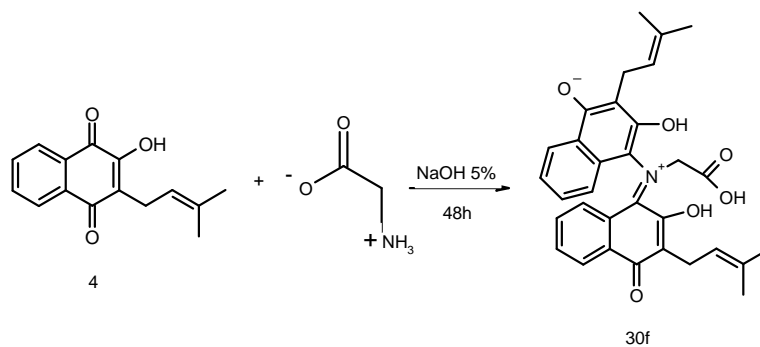
(*) provavelmente encoberto pelo solvente



O espectro de U.V de **30e** (espectro 7.5d, pg. 85) em etanol apresentou absorções máximas em 210 (maior no UV); 250; 245; 284; 524; 622; 650 nm (maior no visível)

4.1.7 Acoplamento da glicina com o lapachol

O procedimento empregado para esta reação difere das demais, pois a glicina é um aminoácido e se encontra no estado zwitteriônico. A glicina foi dissolvida em 5 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5% promovendo assim a desprotonação do nitrogênio do grupo amina do aminoácido, de modo a aumentar a nucleofilicidade do mesmo. Após a reação, a solução foi neutralizada com HCl até o aparecimento de um precipitado, que foi submetido a uma filtração à vácuo, obtendo-se o produto **30f** na forma de um sólido avermelhado em 16% de rendimento, tendo seu ponto de fusão superior a 300°C



Esquema 18: acoplamento da glicina com o lapachol

O espectro de RMN ^1H e ^{13}C mostraram que o produto apresentou-se bastante impuro, necessitando de purificação. Face ao baixo rendimento apresentado, esta não foi efetuada. (espectros 7.6a e 7.6b, pg. 86 e 87)

4.1.8 OBTENÇÃO DOS DERIVADOS NITROGENADOS:

Tabela 7: Novos adutos derivados do lapachol.

Composto	Grupo (R)	Ponto Fusão	Rendimento (%)
30a*	CH ₂ CH ₂ OH	281-283	54,5
30a	CH ₂ CH ₂ OH	281-283	88
30b	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	206-208	84
30c	CH ₂ CH ₂ OMe	251-253	52
30d	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	242-244	58
30e	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	276-279	80

* Com purificação em coluna de sílica gel.

5. CONCLUSÃO

Considerando os objetivos deste trabalho, e que o estudo da reatividade química do lapachol frente a aminas primárias é um assunto pouco explorado na literatura, pode-se dizer que eles foram alcançados ao se obter os novos derivados nitrogenados do lapachol, utilizando uma metodologia simplificada.

O lapachol **4**, mostrou-se um bom material de partida para síntese de uma nova série de derivados, obtidos em bons rendimentos, e caracterizados adequadamente, por espectroscopia no IV e UV e RMN ^1H e ^{13}C e duas dimensões.

Concluimos neste trabalho até o momento que a reação do lapachol com algumas aminas alifáticas forma produtos em condições de temperatura ambiente e sem a necessidade de solventes. Foram sintetizados 6 novos produtos de coloração esverdeada, sendo possível caracterizar-se 5 deles de maneira inequívoca, e um deles, derivado da glicina, mostrou-se bastante impuro, não sendo possível sua caracterização. Os novos derivados apresentam estrutura inédita até então na literatura, e são propostos como adutos na proporção 2:1 de lapachol e as aminas alifáticas estudadas.

Foi proposto um mecanismo para formação dos novos adutos baseado na capacidade das quinonas reagirem como espécies radiculares. Este fato foi observado quando comparamos a reação de formação dos novos adutos em duas condições, uma em atmosfera de gás inerte, e outra com o uso de um antioxidante (BHT).

Os produtos estão sendo avaliados como inibidores da enzima Topoisomerase II humana no departamento de Biologia Molecular da UFPB, em colaboração com as professoras Creusoni F. Santos e Tânia M. Sarmiento da Silva.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MATERIAL E MÉTODOS

Na extração e purificação do lapachol, e em todas as reações com aminas, foram utilizados os seguintes reagentes e solventes sem tratamento prévio: lapachol (extraído e purificado no próprio laboratório), monoetanolamina (VETEC PS), 2-metoxi-etilamina (FLUKA $\geq 98\%$), 3-amino-1-propanol (ALDRICH 99%), 3-metoxi-propilamina (FLUKA $\geq 98\%$), etanol absoluto (CINÉTICA), metanol (CINÉTICA), clorofórmio (DINÂMICA), diclorometano (DINÂMICA), n-hexano (CINÉTICA) e glicina (ALDRICH). As reações do lapachol com aminas foram realizadas à temperatura ambiente. As medidas do ponto de fusão foram efetuadas no aparelho BIO SAM-PFM II (de marca Biosanlab) e não foram corrigidas.

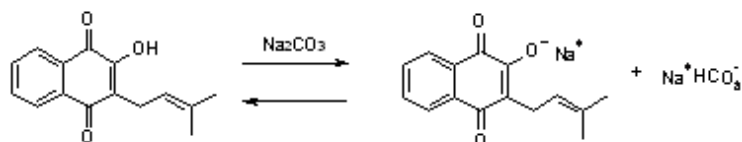
As reações foram monitoradas por CCD em placas de espessura de 0,20 mm. A visualização das substâncias em CCD foi feita através de luz UV.

Para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN¹H e RMN¹³C) utilizou o aparelho Varian Mercury-200 MHz, como referencial interno foi utilizado o tetrametisilano (TMS) e frequências de 200 MHz e 50 MHz. Todos os espectros foram obtidos no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) localizado na UFPB. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR BOMEM MB-Series 100 (LTF), utilizando pastilhas de brometo de potássio. Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

6.1.2 EXTRAÇÃO DO LAPACHOL

O lapachol é muito pouco solúvel em água. Sendo uma substância ácida (ácido fraco), ele pode reagir, por exemplo, com a base carbonato de sódio, formando um sal.



Esquema 19: Formação do sal do lapachol

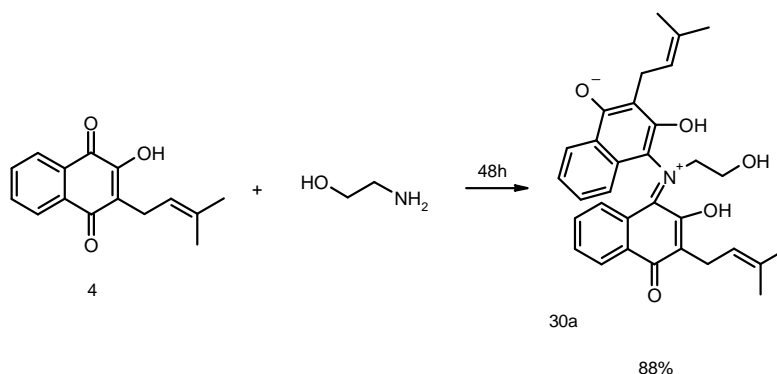
O fato do sal de sódio do lapachol ser solúvel em água permite que ele seja separado por filtração simples do restante da serragem. O lapachol pode ser regenerado a partir do seu sal de sódio pela reação com ácido, havendo assim precipitação do sólido de cor amarela, insolúvel em água. O lapachol bruto pode ser purificado por cristalização a quente (banho-maria) em etanol, produzindo cristais amarelos brilhantes (temperatura de fusão = $140\text{ }^\circ\text{C}$). (literatura $139,5 - 140,2^\circ\text{C}$, FONSECA, 2003)

6.1.3 DETALHES EXPERIMENTAIS

Foram retiradas lascas do tronco de madeira do ipê manualmente, em seguida foram colocadas em um béquer de vidro de 2 L cerca de 1000 g de serragem do ipê e adicionados 800 mL de solução aquosa saturada de carbonato de sódio. Manteve-se a solução vermelho intenso do sal sódico do lapachol em constante agitação com um bastão de vidro por cerca de 30 min. Os resíduos insolúveis foram removidos por filtração em papel de filtro e em seguida foi adicionado lentamente ao filtrado uma solução de ácido clorídrico. À medida que o ácido clorídrico vai sendo adicionado, a cor vermelha da solução, vai desaparecendo e começa a surgir na superfície o lapachol de cor amarelo-opaca.

Quando toda cor vermelha desapareceu filtrou-se novamente a mistura, deixando o material sólido secar ao sol e cristalizar em bquer.

6.2 Acoplamento da monoetanolamina com o lapachol (obtenção de 30a)



Primeiramente dissolvemos em um bquer de 25 ml, 500 mg de lapachol (2,06 mmol) em 2 mL de metanol, e em seguida foi adicionado 1 mL (16,5 mmol) de monoetanolamina onde de imediato a mistura tornou-se de coloração avermelhada com aspecto pastoso. O produto da reação foi inspecionado com auxilio de CCD utilizando uma mistura de clorofrmio/etanol 9:1 como eluente no instante inicial da reação, onde verificou-se grande quantidade de material de partida e uma pequena quantidade de produto. Repetindo-se o procedimento em 30 minutos foi verificado uma placa cromatográfica igual a inicial. A mistura foi mantida em repouso após um período de 48h onde após inspecionado com auxilio de CCD verificou-se um aumento na quantidade de produto formado .

Os compostos foram separados por cromatografia de adsorção em coluna, usando-se sílica-gel, e as reações foram monitoradas por CCD, onde a visualização das substâncias foram realizadas com luz UV.

Na cromatografia em coluna foi utilizado diclorometano como eluente, com aumento gradativo de polaridade utilizando metanol, mas não resultou no isolamento do produto, pois o mesmo se mostrou muito polar. A reação foi repetida com o uso de amina como solvente. No instante inicial da reação, verificou-se uma pequena

quantidade de produto formado. Sendo assim repetiu-se o procedimento em 30 minutos, sendo verificado uma placa cromatográfica igual a inicial. A mistura foi mantida em repouso após um período de 48h onde após inspecionado com auxílio de CCD verificou-se consumo total do produto de partida.

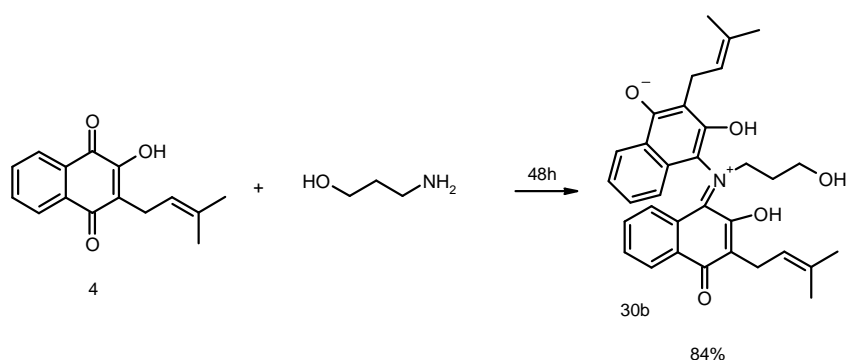
O produto **30a** foi submetido à filtração a vácuo e lavado com água destilada em abundância, obtendo-se 464 mg de produto majoritário com 88% de rendimento na forma de um sólido esverdeado com ponto de fusão 281-283 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3059 (O-H), 2962 (C-H), 1606 e 1570 (C=C), 1126 cm^{-1} (C-N).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz, ppm) 17,97; 21,80; 25,55; 41,27; 57,59; 111,30; 121,76; 122,11; 123,53; 124,97; 128,76; 129,37; 130,12; 131,78; 148,48; 176,87.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 200 MHz, ppm) 1,62 (d, 6H); 1,79 (s, 6H); 2,84 (t, 2H, *J*=6 Hz); 3,47 (d, 4H, *J*=7 Hz); 3,56 (t, 2H, *J*=6 Hz); 5,30 (m, 2H); 7,42 (t, 2H, *J*=7/7 Hz); 7,61 (t, 2H, *J*=7/7 Hz); 8,17 (d, 2H, *J*=8 Hz); 8,69 (d, 2H, *J*=8 Hz).

6.2.1 Acoplamento do 3-amino-1-propanol com o lapachol (obtenção de 30b)



As mesmas condições foram utilizadas (500 mg de lapachol e 1 ml de amina), e a reação bruta após verificado o seu término por ccd (48h), foi submetida a um tratamento com diclorometano, tendo o material resultante, sido colocado no rota evaporador para retirada do metanol, obtendo-se 420 mg de produto majoritário com

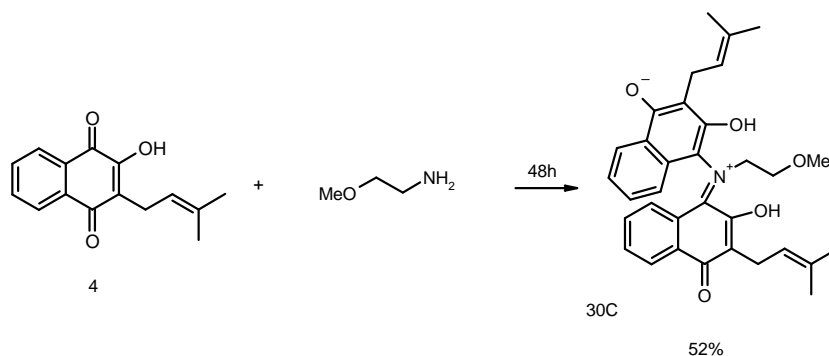
84% de rendimento na forma de um sólido esverdeado com ponto de fusão 206-208 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3414 (O-H), 2924 (C-H), 1620 e 1570 (C=C), 1160 cm^{-1} (C-N).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz, ppm) 17,98; 21,85; 25,56; 30,14; 36,96; 58,03; 111,45; 121,82; 122,48; 123,51; 124,95; 128,77; 125,10; 128,79; 129,34; 130,17; 131,73; 148,43; 176,69.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 200 MHz, ppm) 1,55 (s, 6H); 1,62 (m); 1,72 (s, 6H); 2,79 (t, 2H, $J=7$ Hz); 3,42 (m); 5,24 (m, 2H); 7,35 (dt, 2H, $J=1/8/8$ Hz); 7,54 (dt, 2H, $J=1/8/8$ Hz); 8,11 (d, 2H, $J=8$ Hz); 8,63 (d, 2H, $J=8$ Hz).

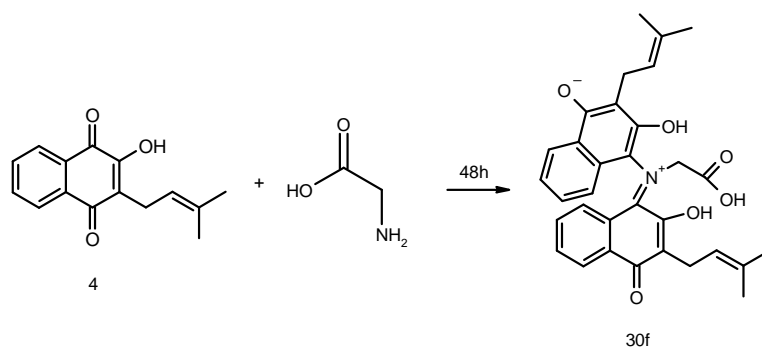
6.2.2 Acoplamento do 2-metoxi-etilamina com o lapachol (obtenção de 30c)



Colocou-se em um béquer de 25 ml, 500 mg de lapachol (2,06 mmol) e em seguida foi adicionado 1mL de 2-metoxi-etilamina (17,4 mmol) onde de imediato a mistura tornou-se de coloração avermelhada. A mistura foi mantida em repouso após um período de 48h onde, após inspecionado com auxílio de CCD, verificou-se consumo total do produto de partida. O produto **30c** foi submetida à filtração a vácuo e lavado com água destilada em abundância e em seguida com diclorometano, obtendo-se 286 mg (52% de rendimento) de um produto na forma de um sólido esverdeado com ponto de fusão 251-253 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3360 (O-H), 2920 (C-H), 1654 e 1570 (C=C), 1118 cm^{-1} (C-N).

6.2.5 Acoplamento da glicina com o lapachol (obtenção de 30f)



Primeiramente colocou-se 2g de glicina em um béquer onde foi adicionado 5 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5%, de modo a aumentar a nucleofilicidade do mesmo. Colocou-se em um béquer de 25 ml, 500 mg de lapachol (2,06 mmol) e em seguida foi adicionado 1ml da solução aquosa de glicina e hidróxido de sódio. Após 48h a reação foi inspecionada utilizando CCD, observando o término da reação. Em seguida, foi adicionado HCl (diluído) até a formação de um precipitado na mistura reacional que foi submetido a uma filtração à vácuo com água destilada abundância, obtendo-se 82 mg de produto majoritário com 16% de rendimento na forma de um sólido avermelhado com ponto de fusão superior a 300°C

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3375 (O-H), 2920 (C-H), 1700 (C=O), 1616 (C=C), 1130 cm^{-1} (C-N).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz, ppm) IMPURO, não foi possível descrever.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 200 MHz, ppm) IMPURO, não foi possível descrever.

7. ESPECTROS

8. REFERÊNCIAS

- ✓ ALMEIDA, E. R.; SILVA FILHO, A. A.; SANTOS, E. R.; LOPES, C. A. C.;
Antiinflammatory action of lapachol. *J. Ethnopharm.* 29: 239-241, 1990.
- ✓ AMAROWICZ, R.; SYNOWIECKI, J.; SHAHIDI, F.; separation pigments
from shells of red sea-Urchin (*strongylocentrotus franciscanus*). *Food
Chemistry.* 51: 227-229, 1994.
- ✓ ARNON, D. I., and CRANE, F. L., in *Biochemistry of Quinones* (edit. by
Morton, R. A.), 433 (Academic Press, London, 1965).
- ✓ PINTO, M. DO C. R.; PINTO, A. V.; OLIVEIRA, C G. T.; Síntese das α e β
nor-lapachonas, propriedades em meio ácido e reações com N-
bromosuccinimida. *An. Acad. Bras. Cien.* 54, 107-114, 1982
- ✓ AUSTIN, F. G.; Schistossoma mansoni chemoprophylaxis with dietary
lapachol. *Am. J. Med. Hyg.* 23: 412-419, 1974.
- ✓ CÂMARA, C.A.; ROSA, M.A.; PINTO, A.C.; VARGAS, M.D.; Molluscicidal
and median lethal activity in brine shrimp bioassay of lawsone and
derivatives. *Tetrahedron.* 57: 9569-9574, 2001.
- ✓ CARVALHO, L. H.; ROCHA, E. M.; RASLAN, D. S.; OLIVEIRA, A. B.;
KRETTLI, A. U.; *In vitro* activity of natural and synthetic naphthoquinones
against erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. *Braz. J. Med. Biol.
Res.* 21: 485-487, 1998.

- ✓ CHAVES, J. P.; PINTO, M. C. R. F.; PINTO, A. V.; Heterocyclies from quinones. I – The reaction of lapachol with primary alkyl amines. *J. Braz. Chem. Soc.* 1: 22, 1990

- ✓ DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M.; Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quim. Nova.* 26: 407-416, 2003.

- ✓ DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; DE CASTRO, S. L.; PINTO, A. V.; Synthesis and trypanocidal activity of naphthoquinones isolated from *Tabebuia* and heterocyclic derivatives. A review from an interdisciplinary study. *J. Braz. Chem. Soc.* 12: 325-338, 2001.

- ✓ DOS SANTOS A. F.; FERRAZ, P. A. L.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; GOULART, M. O. F.; SANTANA, A. E. G.; Molluscicidal activity of 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones and derivatives. *Int. J. Parasitol.* 30: 1199-1202, 2001.

- ✓ FIESER, L. F.; The alkylation of hydroxynaphthoquinones. III. A synthesis of lapachol. *J. Am. Chem. Soc.* 49: 857-864 (1927).

- ✓ FIESER, L. F.; BERLINGER, E.; BONDHUS, F. J. *et al.* Naphthoquinone antimalarials. *J. Am. Chem. Soc.*, 70: 3151-3165, 1948.

- ✓ GARNIER, S.; WOLFENDER, J. L.; NIANGA, M.; STOECKILI-EVANS, H.; HOSTETTMANN, K.; Antifungal and antibacterial naphthoquinones from *Newbouldia laevis* roots. *Phytochemistry.* 42: 1315-1320, 1996.

- ✓ GIBS, R. D.; *Chemotaxonomy of Flowering Plants*; McGill-Queens University Press; Montreal, 1974.

- ✓ GOEL, R. K.; PATHAK, N. K. R.; BISWAS, M.; PANDEY, V. B.; SANYAL, A. K.; Effect of lapachol, a naphthaquinone isoled from tectona grandis, on experimental peptic ulcer and gastric secretion. *J. Pharm. Pharmacol.* 39: 138-40, 1987.
- ✓ GOULART, M. O. F.; ZANI, C. L.; TONHOLO, J.; FREITAS, L. R.; ABREU, F. C.; OLIVEIRA, A. B.; RASLAN, D. S.; STARLING, S.; CHIARI, E.; Trypanocidal activity and redox potential of heterocyclic- and 2-hydroxy-naphthoquinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7: 2043-2048, 1997.
- ✓ HOOKER, S. C.; Condensation of Aldehydes with β -hidroxy- α -naphthoquinone. Synthesis of Hydrolapachol. *J. Am. Chem. Soc.* 58: 1163-1167, 1936.
- ✓ KAPPUS, H.; Overview of enzyme systems involved in bio-reduction of drugs and in redox cycling. *Biochem. Pharmacol.* 35: 1-6, 1986.
- ✓ KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F.; LAATSCH, H.; CROFT, S. L.; *In vitro* leishmanicidal activity of monomeric and dimeric naphthoquinones. *Acta Tropica.* 77: 307-314, 2002.
- ✓ MAHLER R. H.; LORDES H. E.; Biological Chemistry, 2nd ed.; Herper International Edition: London, 1971.
- ✓ MARR, J. J.; DO CAMPO, R.; Chemotherapy for Chagas disease: a perspective of current therapy and considerations for future research. *Rev. Infectious Dis.* 8: 884-903, 1986.
- ✓ MCKINNEY, J.D.; *In vivo* veritas: the search for TB drug targets goes live. *Nat. Medicine*, 6:1330–1333, 2000.
- ✓ MURRAY, K. R.; GRANNER, D.K., MAYES, P.A.; RODWELL, V. W. *Harper's Illustrated Biochemistry.* 26^a ed. Mcgraw-Hill. 2003.
- ✓ NELSON, D. L.; COX, M. M. *Leningher Principles of Biochemistry.* 4^a ed. W. H. Freeman. 2004.

- ✓ OLIVEIRA, M. F.; LEMOS, T. L. G.; DE MATTOS, M. C.; SEGUNDO, T. A.; SANTIAGO, G. M. P.; BRAZ, R.; New enamine derivatives of lapachol and biological activity. *An. Acad. Bras. Cienc.* 74: 211-221, 2002.
- ✓ OLIVEIRA, A. B.; RASLAN, D. S.; MIRAGLIA, M. C. M.; MESQUITA, A. A. L.; ZANI, C. L.; FERREIRA, D. T.; MAIA, J. G. S.; Chemical structures and biological activities of naphthoquinones from Brazilian Bignoniaceae. *Quim. Nova.* 13: 302-307, 1990.
- ✓ OSWALD, E.H.; Review of lapachol (pau d'arco). *Br. J. Phytother.* 3: 112-117, 1993.
- ✓ PATERNÓ, E.; Ricerche sull'acido lapico. *Gazz. Chim. Ital.* 12: 337-662, 1882.
- ✓ PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; LAGROTA, M. H. C.; WIGG, M. D.; AGUIAR, A. N. S.; Antiviral activity of naphthoquinones. I. Lapachol derivatives against enteroviruses. *Rev. Lat. Amer. Microbiol.* 29: 15-20, 1987.
- ✓ RAO, K. V.; MCBRIDE, T. J.; OLESON, J. J.; Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor agent. *Cancer Res.* 28: 1952-1954, 1968.
- ✓ RENEE, J.; LEWIS, W. S.; LENNARD, C.; LIM, K. F.; ALMOG, J.; Lawsone: a novel reagent for the detection of latent fingerprints on paper surfaces. *Chem. Comm.* 30: 3513-3515, 2008.
- ✓ SANTANA, C. F.; DE LIMA O. G.; D'ALBUQUERQUE I. L.; LACERDA, A. L.; MARTINS, D. G.; Observações sobre as propriedades antitumorais e toxicológicas do extrato do líber e de alguns componentes do cerne do pau-d'arco (*Tabebuia avellanedae*). *Rev. Inst. Antibiot. (Recife)*, 8: 89-94, 1968.
- ✓ SILVA, T. M.; CAMARA, C. A.; BARBOSA, T. P.; SOARES, A. Z.; DA CUNHA, L. C.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D.; Molluscicidal activity of

- synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 13: 193-196, 2005.
- ✓ SUBRAMANIAN, S.; FERREIA, M. M. C.; TRSIC, M.; Structure-activity relationship study of lapachol and some derivatives of 1,4-naphthoquinones against carcinosarcoma Walker 256. *Struct. Chem.* 9: 47-57, 1998.
 - ✓ SUN, J. S.; GEISER, A. H.; FRYDMAN, B. A preparative synthesis of lapachol and related naphthoquinones. *Tetrahedron Lett.* 39: 8221-8224, 1998.
 - ✓ TANDON, V. K.; YADAV, D. B.; SINGH, R. V.; CHATURVEDI, A. K.; SHUKLA, P. K.; Synthesis and activity of oleanolic acid derivatives, a novel class of inhibitors of osteoclast formation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 5324-5328, 2005.
 - ✓ TEIXEIRA, M. J.; DE ALMEIDA, Y, M.; VIANA, J. R.; HOLANDA FILHA, J. G.; RODRIGRES, T. P.; PRATA. J. R. C. Jr.; VOELHO, I. C. B.; RAO, V. S.; POMPEU, M. M. L.; *In vitro* and *in vivo* leishmanicidal activity of 2-hydroxy-3- (3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone (lapachol). *Phytother. Res.* 15: 44-48, 2001.
 - ✓ THOMSON, R. H. em *Naturally Occurring Quinones*; Academic Press, London: New York, 585, 1971.