



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DA LAUSONA
(2-HIDROXI-1,4-NAFTOQUINONA) E DERIVADOS DA
1,4-NAFTOQUINONA COM ATIVIDADE
MOLUSCICIDA**

THIAGO MATHEUS GUIMARÃES SELVA

RECIFE – PE

JULHO/2010

THIAGO MATHEUS GUIMARÃES SELVA*

**ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DA LAUSONA
(2-HIDROXI-1,4-NAFTOQUINONA) E DERIVADOS DA 1,4-
NAFTOQUINONA COM ATIVIDADE MOLUSCÍCIDA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Valberes Bernardo do Nascimento

CO-ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a Fabiane Caxico de Abreu Galdino

***Bolsista FACEPE**

RECIFE – PE

JULHO/2010

Ficha catalográfica

S469e Selva, Thiago Matheus Guimarães
Estudos eletroquímicos da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona)
e derivados de 1,4 – naftoquinona com
atividade moluscicida / Thiago Matheus Guimarães Selva -
2010.
92 f. : il.

Orientador: Valberes Bernardo do Nascimento
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade
Federal Rural de Pernambuco. Departamento de Química,
Recife, 2010.

Inclui referências e anexos.

1. 1,4-naftoquinona 2. Voltametria cíclica 3. Atividade
moluscicida I. Nascimento, Valberes Bernardo do, orientador
II. Título

CDD 541.37

THIAGO MATHEUS GUIMARÃES SELVA

ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DA LAUSONA (2-HIDROXI-1,4-NAFTOQUINONA)
E DERIVADOS DA 1,4-NAFTOQUINONA COM ATIVIDADE MOLUSCICIDA

Dissertação aprovada pela banca examinadora em:

15/07/2010



Prof. Dr. Valberes Bernardo do Nascimento
Orientador/Presidente

(DQ-UFRPE)



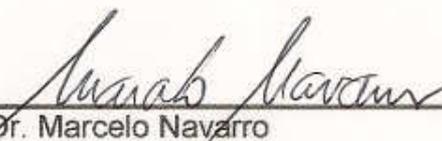
Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara
Examinador/Interno

(DQ-UFRPE)



Prof.ª Dr.ª Marília Oliveira Fonseca Goulart
Examinadora/Externo

(IQB-UFAL)



Prof. Dr. Marcelo Navarro
Examinador/Externo

(DQF-UFPE)



Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira
Suplente

(DQ-UFRPE)

***“that which does not kill us
make us stronger”***

(Friedrich Nietzsche)

***À minha mãe, à minha avó (In Memoriam), à
minha namorada, Natália, a todos os meus
familiares e amigos, que sempre me apoiaram
nessa jornada. A todos vocês,***

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A **DEUS** por tudo.

A **minha Mãe**, que foi decisiva por eu estar onde estou, por todos os ensinamentos, exemplos e incentivo na minha educação formal.

Aos **meus Familiares**, que me incentivaram e apoiaram.

Ao meu Orientador **Prof. Valberes Bernardo do Nascimento**, por sua valiosa orientação na realização deste trabalho e sua enorme contribuição em minha formação acadêmica e científica.

A minha co-orientadora **Prof.^a Fabiane Caxico de Abreu**, por sua enorme contribuição neste trabalho que, mesmo à distância, sempre esteve à disposição. Além disso, em conjunto com a UFAL, disponibilizou as instalações e equipamentos do Laboratório de Eletroquímica para execução de parte dos experimentos.

Aos Professores **Celso de Amorim Câmara** (UFRPE) e **Hélcio José Batista** (UFRPE), pelo apoio, incentivo e contribuição neste trabalho.

Ao Prof. **Sherlan Guimarães Lemos** (UFPB), por sua valiosa contribuição no exame de qualificação.

A doutoranda **Kenira Monteiro de Carvalho** do **Laboratório de Atividade Moluscicida do CCEN-UFAL**, pela contribuição na realização dos ensaios de atividade moluscicida.

A minha Namorada **Natália Silva Martins Ramos**, por seu incentivo e companheirismo ao longo da realização deste trabalho.

Ao meu primo **José Cândido Selva de Oliveira** e sua esposa **Lourinalda Dantas**, professores da **UAST-UFRPE**, pelo contínuo apoio.

Aos **amigos do LAQIS**, em especial a **Rômulo Campos**, **Jadielson Lucas**, **José Ricardo**, **Raphael Fonseca**, **Aline Andrade**, **Elaine Barbosa**, **Ana Gabriela** e **Wagner Eduardo**, e aos Professores

André Lavorante e Mônica Belian pela sempre valiosa ajuda e contribuição.

Aos **amigos do LSCB-UFRPE**, em especial a **José Adonias, Wilson Nascimento, Edálcio e Mauro Gomes**.

Ao **grande amigo do LAQA-UFPB, Willame Ribeiro**, que mesmo de longe sempre esteve presente me apoiando e ajudando.

Aos **amigos Márcio Vilar e Ronny Francisco do DQF-UFPE**, pelo apoio e discussões sobre eletroquímica.

Aos amigos que estiveram presentes e torceram pela realização deste trabalho, em especial: **Ailton Brito, Bruno Bezerra, Roberto Wagner, Iverson Souza, Nélio Almeida, Anderson Oliveira, Andesson Carlos, Edson Júnior, Sandoval, Jeferson Vladimir e Inaldo Lima**.

Ao **CENAPESQ-UFRPE** por ceder suas instalações para que fossem feitas as medições eletroquímicas.

A **FACEPE** pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	i
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE ESPECTROS	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Epidemiologia da Esquistossomose	20
1.2 Quinonas e Sua Importância Farmacológica	21
1.2.1 USO DA 1,4-NAFTOQUINONA E DERIVADOS COMO AGENTES MOLUSCICIDAS	22
1.3 Estudos Eletroquímicos de Quinonas e Derivados	23
1.3.1 VOLTAMETRIA CÍCLICA	23
1.3.2 ELETROQUÍMICA DAS QUINONAS	25
1.4 Objetivos	27
1.4.1 OBJETIVO GERAL	27
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
2 PARTE EXPERIMENTAL	28
2.1 Substâncias Estudadas	28
2.1.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS 17 E 18	31
2.1.1.1 Análises Espectroscópicas para Confirmação Estrutural	31
2.1.1.2 Síntese da 2,3-Dicloro-1,4-Naftoquinona (17)	31
2.1.1.3 Síntese da 2-Cloro-3-Metoxi-1,4-Naftoquinona (18)	32
2.2 Solventes, Soluções e Eletrólitos de Suporte	33
2.3 Análises Espectroscópicas de Estabilidade Fotoquímica	34
2.4 Experimentos Eletroquímicos	34
2.4.1 VOLTAMETRIA CÍCLICA	34
2.5 Ensaio Biológico de Atividade Moluscicida	35

3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
3.1	Estudos da Estabilidade Fotoquímica dos Compostos	37
3.2	Estudos Eletroquímicos	37
3.2.1	ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DOS COMPOSTOS QUE APRESENTARAM ATIVIDADE MOLUSCICIDA (SÉRIE 1)	38
3.2.1.1	Estudo Eletroquímico do 2-azido-1,4-naftoquinona (Composto 5)	45
3.2.1.2	Tabelas dos Parâmetros Eletroquímicos dos Compostos da Série 1	50
3.2.2	ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DOS COMPOSTOS QUE NÃO APRESENTARAM ATIVIDADE MOLUSCICIDA (SÉRIE 2)	54
3.2.2.1	Tabelas dos Parâmetros Eletroquímicos dos Compostos da Série 2	59
3.2.3	RACIONALIZAÇÃO DOS RESULTADOS	61
3.2.4	PROPRIEDADES ELETROQUÍMICAS, SUBSTITUINTES E ATIVIDADE BIOLÓGICA	63
3.3	Proposta de Síntese, Estudo Eletroquímico e Atividade Biológica	67
4	CONCLUSÕES	74
5	PERSPECTIVAS	75
	REFERÊNCIAS	76
	ANEXOS	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Mapa da esquistossomose no mundo.	20
Figura 2.	Ciclo evolutivo do <i>Schistosoma mansoni</i> .	21
Figura 3.	Estrutura básica de <i>p</i> -quinonas.	22
Figura 4.	Niclosamida.	23
Figura 5.	Sinais de excitação e de resposta da VC.	24
Figura 6.	Estrutura das substâncias com atividade moluscicida: série 1.	28
Figura 7.	Estrutura das substâncias sem atividade moluscicida: série 2.	29
Figura 8.	(A) Microcomputador; (B) Potenciostato; (C) Sistema de eletrodos.	34
Figura 9.	Espectros de absorção UV-Vís dos compostos 3 e 5 em relação ao tempo de exposição à luz visível de lâmpadas fluorescentes.	37
Figura 10.	Voltamogramas cíclicos dos compostos 1, 2, 3 e 4. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.	39
Figura 11.	Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para as ondas de redução dos compostos 1, 2, 3 e 4.	40
Figura 12.	Gráficos da análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos 1, 2, 3 e 4.	41
Figura 13.	Voltamogramas cíclicos dos compostos 6, 8, 10 e 11. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.	43
Figura 14.	Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para as ondas de redução dos compostos 6, 8, 10 e 11.	44
Figura 15.	Gráficos da análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos 6, 8, 10 e 11.	45
Figura 16.	Voltamograma cíclico do composto 5. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$	

- ¹. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos. 46
- Figura 17.** Voltamograma cíclico do composto 5 (a) mostrando a 1^a e 2^a varredura. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$ e (b) em diferentes velocidades de varredura. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. 47
- Figura 18.** Voltamogramas cíclicos do composto 5 em eletrodo de carbono vítreo, ouro, platina e mercúrio. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. 48
- Figura 19.** Gráficos da (a) intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) e da (b) análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução do composto 5. 49
- Figura 20.** Sobreposição dos voltamogramas cíclicos dos compostos 5 e 6. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. 50
- Figura 21.** Voltamogramas cíclicos dos compostos 7, 9, 12, 13, 14 e 15. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos. 55
- Figura 22.** Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para as ondas de redução dos compostos da série 2. 57
- Figura 23.** Gráficos da análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos da série 2. 58
- Figura 24.** Gráficos da relação entre o potencial de pico catódico da primeira onda (E_{p1c}) vs. (a) DL₅₀, (b) DL₁₀ e (c) DL₉₀ referente à atividade moluscicida. 67
- Figura 25.** Voltamogramas cíclicos dos compostos 17 e 18. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos. 69
- Figura 26.** Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) e dos potenciais de pico ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos da série 17 e 18. 70
- Figura 27.** Voltamogramas cíclicos dos compostos (a) 4 e 17 e (b) 3 e 18. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. 71
- Figura 28.** Gráficos da relação entre o potencial de pico catódico da primeira

onda (E_{pic}) vs. (a) DL_{50} , (b) DL_{10} e (c) DL_{90} referente à atividade moluscicida incluindo os compostos 17 e 18.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Testes diagnósticos em voltametria cíclica (SOUTHAMPTON ELECTROCHEMISTRY GROUP, 2001)	25
Tabela 2.	Algumas características dos compostos estudados	30
Tabela 3.	Parâmetros eletroquímicos do composto 1 (lausona)	50
Tabela 4.	Parâmetros eletroquímicos do composto 2	51
Tabela 5.	Parâmetros eletroquímicos do composto 3	51
Tabela 6.	Parâmetros eletroquímicos do composto 4	51
Tabela 7.	Parâmetros eletroquímicos do composto 5	52
Tabela 8.	Parâmetros eletroquímicos do composto 5 (continuação)	52
Tabela 9.	Parâmetros eletroquímicos do composto 6	52
Tabela 10.	Parâmetros eletroquímicos do composto 8	53
Tabela 11.	Parâmetros eletroquímicos do composto 10	53
Tabela 12.	Parâmetros eletroquímicos do composto 11	53
Tabela 13.	Parâmetros eletroquímicos do composto 7	59
Tabela 14.	Parâmetros eletroquímicos do composto 9	59
Tabela 15.	Parâmetros eletroquímicos do composto 12	60
Tabela 16.	Parâmetros eletroquímicos do composto 13	60
Tabela 17.	Parâmetros eletroquímicos do composto 14	60
Tabela 18.	Parâmetros eletroquímicos do composto 15	61
Tabela 19.	ΔE_p da primeira e segunda onda de redução com suas anódicas correlacionadas	62
Tabela 20.	Potenciais de redução da primeira e segunda onda de redução (E_{plc} e E_{pllc}) dos compostos estudados e seus respectivos substituintes	64
Tabela 21.	Atividade moluscicida da lausona e derivados contra <i>Biomphalaria glabrata</i> e toxicidade contra <i>Artemia salina</i> (CAMARA <i>et al.</i> , 2008)	66
Tabela 22.	Parâmetros eletroquímicos obtidos da primeira e segunda onda de redução em função da velocidade de varredura para o composto 17. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$	71
Tabela 23.	Parâmetros eletroquímicos obtidos da primeira e segunda onda de redução em função da velocidade de varredura para o composto	

18. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$	72
Tabela 24. Atividade moluscicida dos compostos 17 e 18 contra <i>Biomphalaria glabrata</i>	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

α	Coeficiente de transferência de carga
ΔE_p	Diferença entre o potencial de pico anódico e catódico
v	Velocidade de varredura
$v^{1/2}$	Raiz quadrada da velocidade de varredura
A	Área do eletrodo
c	Concentração
CCD	Cromatografia em camada delgada
CV	Carbono vítreo
D	Coeficiente de difusão
DMSO	Dimetilsulfóxido
DL₁₀	Dose letal para 10% da população
DL₅₀	Dose letal para 50% da população
DL₉₀	Dose letal para 90% da população
E	Potencial
E_{1/2}	Potencial de meia-onda
E_{p/2}	Potencial de pico de meia altura
E_p	Potencial de pico
E_{p,a}	Potencial de pico anódico
E_{p,c}	Potencial de pico catódico
E_{plc}	Potencial de 1º pico catódico
E_{plc/2}	Potencial de 1º pico de meia altura
E_{pIIc}	Potencial de 2º pico catódico
E_{pIIc/2}	Potencial de 2º pico de meia altura
E_{pIIIc}	Potencial de 3º pico catódico
E_{pIIIc/2}	Potencial de 3º pico de meia altura
ECS	Eletrodo de calomelano saturado
HPLC	High performance liquid chromatography
I	Corrente elétrica
I_{p,c}	Corrente de pico catódico
I_{p,a}	Corrente de pico anódico
I_{plc}	Corrente de 1º pico catódico

I_{pIIc}	Corrente de 2º pico catódico
I_{pIIIc}	Corrente de 3º pico catódico
I_{pIVc}	Corrente de 4º pico catódico
IV	Infravermelho
n	Número de elétrons
Q	Quinona
QH₂	Hidroquinona
RMN ¹H	Ressonância magnética de hidrogênio-1
RMN ¹³C	Ressonância magnética de carbono-13
TBAP	Perclorato de tetrabutilamônio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
UV-Vís	Ultravioleta-visível
VC	Voltametria cíclica

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Oxirredução de quinonas em vários meios.	26
Esquema 2.	Síntese da 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (17).	31
Esquema 3.	Síntese da 2-cloro-3-metoxi-1,4-naftoquinona (18).	32
Esquema 4.	Redução de grupo azida.	49
Esquema 5	Mecanismo de redução da lausona	63

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1.	Espectro no Infravermelho de 17 (KBr, cm^{-1}).	83
Espectro 2.	Espectro de massas de 17 (70 eV).	84
Espectro 3.	Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 17 .	85
Espectro 4.	Expansão do Espectro 3.	86
Espectro 5.	Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 17 .	87
Espectro 6.	Espectro no Infravermelho de 18 (KBr, cm^{-1}).	88
Espectro 7.	Espectro de massas de 18 (70 eV).	89
Espectro 8.	Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 18 .	90
Espectro 9.	Expansão do Espectro 7.	91
Espectro 10.	Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 18 .	92

RESUMO

Estudos Eletroquímicos da Lausona (2-Hidroxi-1,4-Naftoquinona) e Derivados da 1,4-Naftoquinona com Atividade Moluscicida

No presente trabalho, um estudo eletroquímico comparativo de 15 compostos derivados da 1,4-naftoquinona, incluindo a lausona, utilizando voltametria cíclica e outras técnicas, foi realizado em busca da compreensão dos mecanismos envolvidos nos processos bioativos e do design de novos derivados potencialmente mais eficientes contra o molusco *Biomphalaria glabrata*, o principal intermediário do *Schistosoma mansoni*, o transmissor da esquistossomose. Os estudos foram realizados em meio aprótico utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente e perclorato de tetrabutilamônio (TBAP) como eletrólito suporte. Todos os compostos mostraram-se eletroativos, apresentando pelo menos dois pares de ondas, cujos potenciais de pico foram diretamente dependentes dos grupos substituintes. O voltamograma de um dos compostos apresentou maior e particular complexidade, portanto, um estudo mais detalhado em outros eletrodos foi realizado a fim de tentar elucidar seu comportamento eletroquímico. Para todos os compostos estudados, nenhuma relação biunívoca foi observada entre os dados eletroquímicos e a atividade biológica dos compostos, porém, os compostos com maior atividade biológica apresentaram altos potenciais de redução, corroborando a literatura. Um derivado proposto com base na tendência observada neste estudo comparativo apresentou propriedades eletroquímicas esperadas e mostrou atividade moluscicida promissora.

Palavras-chave: 1,4-naftoquinona, voltametria cíclica, atividade moluscicida

ABSTRACT

Electrochemical Studies of Lawsone (2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone) and 1,4-Naphthoquinone Derivatives with Molluscicidal Activity

In this work, a comparative electrochemical study of 15 compounds derived from 1,4-naphthoquinone, including lawsone, using cyclic voltammetry and others techniques, was performed on searching for an understanding of the mechanisms involved in the bioactive processes and on designing new potentially more efficient derivatives against the snail *Biomphalaria glabrata*, the main intermediary of *Schistosoma mansoni*, the schistosomiasis' vector. The studies were carried out in aprotic medium using dimethylsulfoxide (DMSO) as solvent and tetrabutylammonium perchlorate (TBAP) as supporting electrolyte. All compounds showed to be electroactive, with at least two pairs of waves, which underwent electrochemical potential displacement from one-another in accordance to the chemical characteristics of the substituent group. The voltammogram of one of the studied compounds showed a particular greater complexity, therefore, a more detailed study in others electrodes was carried out for investigating its electrochemical behavior. For all the studied compounds, no direct two-way relationship was observed between the electrochemical properties and biological activity, but, the compounds with higher biological activity also presented higher reduction potentials, in good agreement to the literature. A derivative compound proposed on the basis of the overall tendency observed presented the expected electrochemical properties and showed good molluscicidal activity.

Key words: 1,4-naphthoquinone, cyclic voltammetry, molluscicidal activity

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária endêmica que possui como agente etiológico mais comum o helminto *Schistosoma mansoni* (SILVA *et al.*, 2006, MORGAN, *et al.*, 2005, WHO, 2005), representando um grave e complexo problema de saúde pública, até mesmo por não haver nenhuma vacina capaz de combatê-la (CAVALCANTI *et al.*, 2009). Além disso, apesar de está presente em mais de 50 países e infectar mais de 83 milhões de pessoas, é uma das doenças mais negligenciadas no mundo (CROMPTON *et al.*, 1999, CHITSULO *et al.*, 2000).

Na Figura 1, que apresenta um mapa da esquistossomose no mundo, é possível verificar que tal infecção é tipicamente encontrada em países subdesenvolvidos, principalmente no continente africano e litoral brasileiro.

Figura 1. Mapa da esquistossomose no mundo.
Fonte: WHO, 2009.

No Brasil, a doença encontra-se em 19 estados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005) e estima-se que cerca de 8 milhões de pessoas estejam infectadas. Em Pernambuco, estima-se que 15% da população estão infectadas pela esquistossomose (QUININO *et al.*, 2009).

O principal intermediário hospedeiro do *Schistosoma mansoni* é a espécie de caramujo *Biomphalaria glabrata*. A transmissão ocorre quando os ovos do *S. mansoni* são eliminados através das fezes do hospedeiro infectado (homem) que, ao entrarem em contato com a água, eclodem liberando larvas ciliadas chamadas miracídeos, as quais infectam o hospedeiro intermediário. Entre quatro e seis semanas abandonam o caramujo na forma de cercarias e ficam livres nas águas naturais. Assim, o contato humano com as águas contaminadas pelas cercarias faz com que o mesmo adquira a esquistossomose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). A Figura 2 mostra o ciclo evolutivo do *S. mansoni*.

Figura 2. Ciclo evolutivo do *Schistosoma mansoni*.

Fonte: DIÁRIO DE PERNAMBUCO, 2009.

1.2 Quinonas e sua Importância Farmacológica

As quinonas são dienonas cíclicas conjugadas, sendo classificadas de acordo com o tipo de sistema aromático em benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas. A Figura 3 apresenta a estrutura dos esqueletos básicos das quinonas.

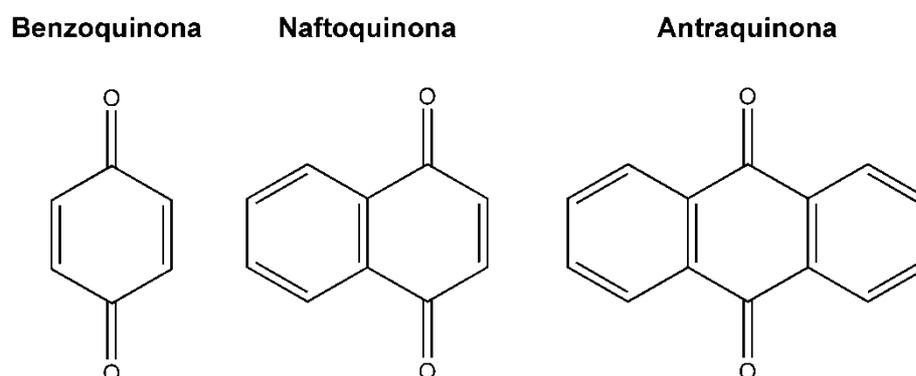


Figura 3. Estrutura básica de *p*-quinonas.

Várias quinonas possuem ou já possuíram grande importância na área econômica, como corantes, na síntese orgânica, na área farmacológica, etc. Dentre as quinonas mais importantes figuram o Lapachol (2-hidroxi-3-[3-metil-2-butenil]-1,4-naftoquinona), a Lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) e a β -lapachona (3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-nafto [1,2-*b*] pirano-5,6-diona).

Nos últimos anos o interesse nessa classe de substâncias é crescente, devido ao seu potencial uso para fins medicinais, por possuírem várias importantes atividades biológicas comprovadas, tais como antitumoral (CRAWFORD *et al.*, 1996), antiprotozoária (PINTO *et al.*, 1987, RIBEIRO-RODRIGUES *et al.*, 1995), leishmanicida (TEIXEIRA *et al.*, 2001), antiinflamatória (DE ALMEIDA *et al.*, 1990), moluscicida (DOS SANTOS *et al.*, 2000, DOS SANTOS *et al.*, 2001, CAMARA *et al.*, 2008), etc.

1.2.1 USO DA 1,4-NAFTOQUINONA E DERIVADOS COMO AGENTES MOLUSCICIDAS

Uma das formas de erradicar a esquistossomose seria a restrição ao contato humano com água poluída e prevenção de contaminação ambiental (CHITSULO *et*

al., 2000). Outra maneira seria romper o ciclo evolutivo do *Schistosoma mansoni* através da utilização de agentes moluscidas que, aliás, se apresenta como um dos principais métodos de erradicação da doença (LARDANS e DISSOUS, 1998), o que envolve a destruição do seu hospedeiro intermediário (PERRET e WHITFIELD, 1996, BEZERRA *et al.*, 2002).

No momento, apenas uma substância sintética, a niclosamida, cuja estrutura é apresentada na Figura 4, é recomendada pela organização mundial de saúde como moluscida no combate à esquistossomose (D'ARCY e HARRON, 1983). No entanto, o uso de moluscidas sintéticos em países do terceiro mundo tem encontrado problemas com toxicidade, contaminação do meio ambiente e resistência dos caramujos transmissores da doença. Assim, torna-se necessária uma investigação direcionada à análise de novas substâncias, sintéticas ou naturais, que sejam eficazes no combate a tais caramujos. Vale ressaltar ainda, que uma substância moluscida além ser eficaz deve apresentar estabilidade, baixo custo e boa usabilidade, além de mostrar alta seletividade. Desta forma, as quinonas tornaram-se alvo de pesquisas devido ao seu potencial como agente moluscida (DOS SANTOS *et al.*, 2000, CAMARA *et al.*, 2008, MARTINEZ e BENITO, 2005, PINTO *et al.*, 1977, RIBEIRO *et al.*, 2009, SILVA *et al.*, 2004, LIMA *et al.*, 2002, GAFNER e RODRIGUEZ, 1989, GAFNER *et al.*, 1987, MARSTON *et al.*, 1984).

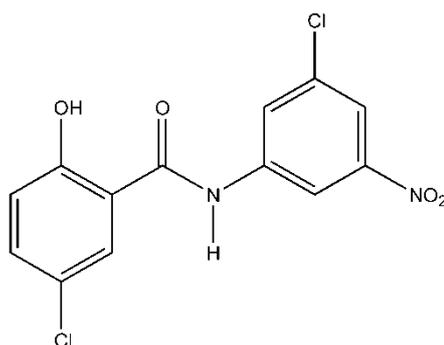


Figura 4. Niclosamida.

1.3 Estudos Eletroquímicos de Quinonas e Derivados

1.3.1 VOLTAMETRIA CÍCLICA

A voltametria compreende um conjunto de técnicas que permitem investigar processos eletroquímicos através da observação de relações entre a corrente

elétrica (I) e potencial (E) aplicado entre dois eletrodos imersos numa solução eletrolítica (HARRIS, 2001). Dentre as técnicas voltamétricas, a voltametria cíclica (VC) é a mais utilizada na investigação de processos eletródicos, seja devido a sua relativa simplicidade, seja por fornecer rapidamente uma gama de informações sobre uma reação redox (BARD e FAULKNER, 1990). Na VC, uma varredura triangular de potencial com velocidade conhecida e constante é aplicada a um eletrodo de trabalho estacionário e com a solução mantida em repouso, onde, quando se alcança o potencial final desejado, a direção da varredura é invertida em direção ao potencial inicial, obtendo-se como resposta a tal perturbação um gráfico de corrente vs. potencial (SKOOG *et al.*, 2008, WANG, 2006). A Figura 5 apresenta gráficos do sinal de excitação e de sinais de resposta para a voltametria cíclica de um sistema reversível, quando há onda direta e reversa, e outro irreversível, quando não há onda reversa. Contudo, a ausência de onda reversa não indica necessariamente que se trata de um sistema irreversível, tendo em vista que um sistema reversível pode estar acoplado a uma reação química com alguma espécie do meio.

Figura 5. Sinais de excitação e de resposta da VC.

É importante destacar que, devido à área do eletrodo de trabalho ser relativamente pequena (da ordem de 10^{-9} a 10^{-3} m²), durante os experimentos voltamétricos, a quantidade de material consumida (oxidada ou reduzida) no processo é desprezível, ou seja, a concentração da solução permanece “constante” mesmo se o processo for irreversível.

Os parâmetros eletroquímicos mais importantes em voltametria cíclica são os potenciais de pico catódico e anódico ($E_{p,c}$ e $E_{p,a}$); as correntes de pico catódica e anódica ($I_{p,c}$ e $I_{p,a}$); os potenciais de meia-onda ($E_{1/2}$) e de pico a meia altura ($E_{p/2}$). Testes diagnósticos realizados a partir da observação da dependência da intensidade de corrente com o potencial aplicado em relação à velocidade de varredura (ν) permitem obter informações relevantes sobre reversibilidade ou irreversibilidade do processo de transferência de elétrons, ocorrência de reações químicas acopladas, fenômenos catalíticos e adsorção (GREEF, 1985). Testes para cada tipo de processo estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Testes diagnósticos em voltametria cíclica (SOUTHAMPTON ELECTROCHEMISTRY GROUP, 2001)

REVERSÍVEIS	IRREVERSÍVEIS	QUASE-REVERSÍVEIS
1. $\Delta E_p (E_{p,a} - E_{p,c}) = 59/n$ (mV)	1. Ausência de pico reverso	1. $I_{p,c}$ aumenta com o aumento de ν
2. $ E_p - E_{p/2} = 59/n$ (mV)	2. $ E_p - E_{p/2} = 48\alpha n$ (mV)	2. $ I_{p,a}/I_{p,c} = 1$ se $\alpha = 0,5$
3. $ I_{p,a}/I_{p,c} = 1$	3. $E_{p,c}$ desloca $-30/\alpha n$ por década de aumento de ν	3. $\Delta E_p = 58/n$ (mV) e aumenta com ν
4. E_p independe de ν		4. $E_{p,c}$ desloca negativamente com o aumento de ν
5. $I_{p,c} \propto \nu^{1/2}$	4. $I_{p,c} \propto \nu^{1/2}$	

1.3.2 ELETROQUÍMICA DAS QUINONAS

A eletroquímica das quinonas já vem sendo estudada há algum tempo devido a algumas características intrínsecas dessa classe de substâncias (CHAMBERS, 1988). As principais técnicas utilizadas nesses estudos são a voltametria de varredura linear e a voltametria cíclica. A principal característica eletroquímica das quinonas é a redução dos dois grupos quinônicos que podem ocorrer através do mecanismo geral pela transferência de dois elétrons e captura de dois prótons em uma única etapa, quando em meio aquoso, onde a quinona (Q) é reduzida originando a hidroquinona (QH₂) ou em duas etapas monoelétrônicas, em meio aprótico, onde na primeira ocorre a redução da quinona (Q) dando origem ao radical ânion (Q^{•-}) e a segunda a formação do diânion (Q²⁻), como apresentado no Esquema 1. Além disso, as duas ondas de redução das quinonas são frequentemente quase-reversíveis (CHAMBERS, 1988).

Esquema 1. Oxirredução de quinonas em vários meios.
Fonte: JEFTIC e MANNING, 1970.

Outra característica importante da eletroquímica das quinonas diz respeito ao deslocamento dos potenciais de pico catódicos, que é atribuído aos radicais ligados ao esqueleto básico das quinonas. Assim, é possível generalizar que a redução

ocorrerá em potenciais menos negativos quanto maior a deficiência eletrônica nos grupos quinônicos. Em contrapartida, quanto maior a densidade eletrônica nos grupos quinônicos, a redução ocorrerá em potenciais mais negativos (ZUMAN, 1967).

Estudos eletroquímicos de classes de compostos orgânicos como as quinonas ganharam ainda mais força devido as suas propriedades biológicas.

Tonholo *et al* (1998) realizaram estudos eletroquímicos com uma série de naftoquinonas heterocíclicas, algumas delas com atividades anti-plasmódio e tripanosomicida comprovadas, utilizando a técnica VC em eletrodo de mercúrio como eletrodo de trabalho em meio aprótico, onde verificaram que os dados eletroquímicos de potenciais de redução não possuíam correlação com as atividades anti-plasmódio, contudo, houve correlação com as atividades tripanossomicidas.

Abreu *et al* (2005) estudaram a eletroquímica da β -lapachona, que possui atividade antimicrobiana significativa, e seu diazoderivado, através de VC utilizando eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho em meio aprótico, onde verificaram que a β -lapachona se reduzia em potenciais menos negativos do que seu diazoderivado, o qual apresentava atividade antimicrobiana bem inferior.

Lima *et al* (2002) realizaram estudos eletroquímicos com várias hidroxinaftoquinonas e derivados que apresentaram atividades moluscidas. Utilizando VC, tanto em eletrodo de mercúrio quanto de carbono vítreo em meio aprótico, verificaram que o potencial de primeiro pico de redução dos compostos é um parâmetro importante com relação à atividade biológica. Além disso, observaram que o comportamento eletroquímico de quinonas hidroxiladas difere das não hidroxiladas, essas últimas apresentando duas ondas monoeletrônicas reversíveis de redução, enquanto as primeiras, além de apresentarem voltamogramas mais complexos, possuem grande dependência da força ácida do grupo hidroxila.

O grupo do professor Celso de Amorim Câmara da UFRPE avaliou a atividade moluscida de 17 compostos derivados da 1,4-naftoquinona, sendo um deles a lausona. Das 17 substâncias, nove apresentaram atividade biológica contra o molusco *Biomphalaria glabrata*. Dentre os compostos avaliados, dois eram inéditos, dos quais um apresentou atividade (CAMARA *et al.*, 2008). Contudo, vários desses compostos não apresentam estudo eletroquímico e, além disso, não há estudo comparativo entre o comportamento eletroquímico e suas atividades

biológicas. Desta forma, este trabalho visa investigar a eletroquímica de vários destes compostos na busca de derivados com maior atividade biológica.

1.4 Objetivos

1.4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o comportamento eletroquímico da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) e de derivados da 1,4-naftoquinona candidatos a agentes moluscicidas.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar e comparar as propriedades eletroquímicas dos compostos;
- Buscar correlações entre as características estruturais e eletroquímicas dos derivados;
- Buscar correlações entre estrutura, características eletroquímicas e atividade biológica, com vistas a propor a síntese de novos derivados mais eficientes.

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Substâncias Estudadas

Dos 17 compostos avaliados quanto à atividade moluscicida, foram escolhidos 15 para um estudo eletroquímico comparativo. Dentre esses compostos se inclui a lausona. Os compostos foram divididos em duas séries: os que apresentaram atividade, Figura 6, e os que não apresentaram atividade, Figura 7. Na série 1 também encontram-se outros dois derivados (**17** e **18**) que foram sintetizados durante este trabalho.

Figura 6. Estrutura das substâncias com atividade moluscicida: série 1.

Figura 7. Estrutura das substâncias sem atividade moluscicida: série 2.

Os compostos 2 ao 15 foram sintetizados (CAMARA *et al.*, 2008) e cedidos pelo Prof. Celso de Amorim Câmara. A lausona (1) foi obtida da Sigma-Aldrich, e usada sem nenhum tratamento prévio. Os compostos 17 e 18 foram sintetizados durante a realização deste trabalho, cujo procedimento está descrito na próxima seção.

Alguns dos compostos aqui estudados (compostos 1, 2, 4, 6, 7, 14 e 17) já possuem algum tipo de estudo eletroquímico (KLOPMAN e DODDAPANENI, 1974, DRIEBERGEN *et al.*, 1990a, DRIEBERGEN *et al.*, 1990b, DRIEBERGEN *et al.*, 1992, GOULART *et al.*, 1997, MACÍAS-RUVALCABA *et al.*, 2002, MANISANKAR *et al.*, 2004, FRONTANA e GONZÁLEZ, 2007, FRONTANA e GONZÁLEZ, 2005, BAO *et al.*, 2010).

A Tabela 2 apresenta os nomes sistemáticos de acordo com a IUPAC dos compostos estudados, bem como suas fórmulas moleculares e massas molares.

Tabela 2. Algumas características dos compostos estudados

Composto	Nome sistemático (IUPAC)	Fórmula molecular e massa molar
SÉRIE 1		
1	2-Hidroxi-1,4-naftoquinona	C ₁₀ H ₆ O ₃ 174,153 g mol ⁻¹
2	2-Metoxi-1,4-naftoquinona	C ₁₁ H ₈ O ₃ 188,179 g mol ⁻¹
3	2-Bromo-3-metoxi-1,4-naftoquinona	C ₁₁ H ₇ O ₃ Br 267,075 g mol ⁻¹
4	2,3-Dibromo-1,4-naftoquinona	C ₁₀ H ₄ O ₂ Br ₂ 315,946 g mol ⁻¹
5	2-Azido-1,4-naftoquinona	C ₁₀ H ₅ O ₂ N ₃ 199,166 g mol ⁻¹
6	2-Amino-1,4-naftoquinona	C ₁₀ H ₇ O ₂ N 173,168 g mol ⁻¹
8	2- <i>N</i> -Benzilamino-1,4-naftoquinona	C ₁₇ H ₁₃ O ₂ N 263,291 g mol ⁻¹
10	2- <i>N</i> -[2- <i>N'</i> -(Benzilamino)-etilamino]-1,4-	C ₁₉ H ₁₈ O ₂ N ₂

	naftoquinona	306,358 g mol ⁻¹
11	2- <i>N</i> -Alilamino-1,4-naftoquinona	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N 213,232 g mol ⁻¹
17	2,3-Dicloro-1,4-Naftoquinona	C ₁₀ H ₄ O ₂ Cl ₂ 227,044 g mol ⁻¹
18	2-Cloro-3-metoxi-1,4-Naftoquinona	C ₁₀ H ₇ O ₃ Cl 222,624 g mol ⁻¹
SÉRIE 2		
7	2- <i>N</i> -Fenilamino-1,4-naftoquinona	C ₁₆ H ₁₁ O ₂ N 249,264 g mol ⁻¹
9	2- <i>N</i> -Fenetilamino-1,4-naftoquinona	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N 277,317 g mol ⁻¹
12	2- <i>N</i> -Butilamino-1,4-naftoquinona	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N 229,274 g mol ⁻¹
13	2- <i>N</i> -[2,2'-Dimetoxi-etilamino]-1,4-naftoquinona	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N 261,273 g mol ⁻¹
14	2- <i>N</i> -[2-Hidroxi-etilamino]-1,4-naftoquinona	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N 217,221 g mol ⁻¹
15	2-[4-Metil-piperazin-1-il]-1,4-naftoquinona	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂ 256,300 g mol ⁻¹

2.1.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS 17 E 18

2.1.1.1 Análises Espectroscópicas para Confirmação Estrutural

Para a confirmação das estruturas dos compostos sintetizados foram obtidos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13 (RMN ¹H e ¹³C), Infravermelho (IV) e espectros de massa, na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (DQF) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Um espectrômetro de ressonância magnética nuclear, Varian Unity Plus 400 MHz foi utilizado na obtenção dos espectros de RMN ¹H e ¹³C. Os espectros de infravermelho com Transformada de Fourier foram realizados em um espectrofotômetro Bruker IFS66, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr). Os espectros de massa foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massa (CGEM) Shimadzu GCMS QP5050. A análise elementar dos compostos foi realizada em um equipamento Carlo Erba EA 1110.

2.1.1.2 Síntese da 2,3-Dicloro-1,4-Naftoquinona (17)

A síntese da 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**17**) foi realizada de acordo com a literatura (SHI *et al.*, 1994) e está resumida no Esquema 2.

Esquema 2. Síntese da 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**17**).

A metodologia original utilizava benzeno como solvente, o qual foi substituído por tolueno, devido a sua alta toxicidade. Em resumo, partiu-se de 1,26 mmol (200 mg) de 1,4-naftoquinona (**16**), 17,5 mmol (1,25 mL) de cloreto de tionila e 31,25 mmol (2,5 mL) de piridina em 30 mL de tolueno. A reação foi mantida em refluxo por 3,5 horas. Ao fim da reação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi então isolado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM - Merck) como fase estacionária e CH₂Cl₂/hexano (1:1) como eluente. A reação foi monitorada através de placa de cromatografia em camada delgada (CCD) e luz ultravioleta (UV) foi utilizada para visualização das substâncias.

Caracterização: Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3096; 3040; 1680; 1586; 1558; 1274; 1138; 881; 821; 708; 638 cm⁻¹. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 176,0; 143,5; 134,6; 130,9; 127,8 ppm. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,18 (m, 2H); 7,80 (m, 2H) PPM. Espectrometria de massas (70 eV) (*m/z*) 226 (M⁺); 228 (M+2); 230 (M+4); 191 (M-Cl); 163 (M-COCl, 100). Análise elementar (%) C, H calculado (encontrado): 52,9 (53,1); 1,78 (2,14).

2.1.1.3 Síntese da 2-Cloro-3-Metoxi-1,4-Naftoquinona (18)

A síntese da 2-cloro-3-metoxi-1,4-naftoquinona (**18**) foi realizada de acordo com a literatura (LIEN *et al.*, 1996) e encontra-se resumida no esquema 3.

Esquema 3. Síntese da 2-cloro-3-metoxi-1,4-naftoquinona (**18**).

Em resumo, 0,44 mmol (24,2 mg) de metóxido de sódio foi adicionado em um balão de fundo redondo de 12 mL contendo uma suspensão de 0,44 mmol (100 mg) de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**17**) em 1 mL de tetrahidrofurano (THF) anidro sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação por cinco minutos em temperatura ambiente. Ao término da reação, adicionou-se água destilada gelada e o produto foi extraído em funil de separação utilizando-se clorofórmio, o qual foi evaporado e o composto isolado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM - Merck) como fase estacionária e CH₂Cl₂/hexano (1:1) como eluente. A reação foi monitorada através de placa de CCD e luz UV foi utilizada para visualização das substâncias.

Caracterização: Infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2958; 2924; 2853; 1677; 1593; 1571; 1456; 1257; 1215; 1045; 871; 716 cm⁻¹. RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 179,6; 178,5; 156,7; 134,3; 133,8; 131,0; 130,7; 126,9; 126,8; 61,8 ppm. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 8,12 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,73 (m, 2H); 4,30 (s, 3H) ppm. Espectrometria de massas (70 eV) (*m/z*) 222 (M⁺); 224 (M+2); 157 (100). Análise elementar (%) C, H calculado (encontrado): 59,35 (60,00); 3,17 (3,49)

2.2 Solventes, Soluções e Eletrólitos de Suporte

Dimetilsulfóxido (DMSO) grau HPLC, obtido da Vetec, foi utilizado como solvente nos experimentos eletroquímicos por ser um solvente largamente utilizado para compostos orgânicos, além de possuir elevada polaridade, ser aprótico e apresentar amplo domínio eletroquímico (BARD e FAULKNER, 1990). Contudo, não foi realizada a destilação de tal solvente.

Perclorato de tetrabutilamônio (TBAP), obtido da Sigma-Aldrich, foi utilizado como eletrólito de suporte, o qual foi dissolvido adequadamente em DMSO para fornecer uma solução de concentração 0,1 mol L⁻¹. Soluções de concentração 2 mmol L⁻¹ de cada composto estudado foram preparados pouco tempo antes da realização dos experimentos ciclovoltagemétricos por dissolução direta na solução do eletrólito de suporte.

Soluções de concentração 1.10⁻⁴ mol L⁻¹ de cada um dos compostos foram preparadas por dissolução direta em DMSO pouco tempo antes da realização dos experimentos de estabilidade fotoquímica.

2.3 Análises Espectroscópicas de Estabilidade Fotoquímica

Análises espectroscópicas das substâncias foram realizadas durante a noite, para que não houvesse interferência da radiação ultravioleta, a fim de verificar a estabilidade fotoquímica pelo tempo de exposição à luz visível de lâmpadas fluorescentes.

Os experimentos foram realizados em um espectrofotômetro ultravioleta-visível (UV-Vís) Agilent 8453. A faixa de comprimento de onda utilizada foi de 250 a 800 nm. Em uma cubeta de quartzo foram adicionados cerca de 3 mL de solução ($1 \cdot 10^{-4}$ mol L⁻¹). A absorvância foi medida a cada 20 minutos durante duas horas, ficando a mesma exposta à luz durante todo o experimento.

2.4 Experimentos Eletroquímicos

2.4.1 VOLTAMETRIA CÍCLICA

Os experimentos ciclovolamétricos foram realizados em um Potenciostato/Galvanostato Eco Chemie (μ Autolab Type III) equipado com um Sistema de Eletrodos da Metrohm (663 VA Stand) com célula eletroquímica convencional de compartimento único de 10 mL, acoplado a um microcomputador com software GPES 4.9. Eletrodo de disco de carbono vítreo (CV), com área geométrica de 3,14 mm², foi utilizado como eletrodo de trabalho. Os eletrodos de referência e auxiliar utilizados foram de Ag|AgCl_(Sat.)|KCl_(3 mol L⁻¹) e bastão de carbono, respectivamente. A Figura 8 apresenta uma fotografia do potenciostato bem como do módulo de análise utilizado.

Figura 8. (A) Microcomputador; (B) Potenciostato; (C) Sistema de eletrodos.

Antes dos experimentos, o eletrodo de carbono vítreo foi polido em feltro contendo suspensão aquosa de alumina 0,3 μ m e 0,05 μ m, respectivamente. Após o polimento, o eletrodo foi lavado com água destilada em abundância e levado ao ultrassom, também, em água destilada por cinco minutos para total remoção de

partículas em sua superfície. O oxigênio dissolvido foi eliminado das soluções de trabalho borbulhando-se nitrogênio seco durante 15 minutos.

Os voltamogramas da solução do eletrólito de suporte (brancos) foram obtidos em velocidades de varredura (v) que variaram desde 0,025 a 1 V.s⁻¹. Em seguida, os voltamogramas das substâncias foram obtidos com as mesmas velocidades de varredura.

Devido ao comportamento eletroquímico e a atividade moluscicida, o composto 5 foi escolhido para estudos eletroquímicos mais detalhados em outros eletrodos: mercúrio, ouro e platina.

2.5 Ensaio Biológicos de Atividade Moluscicida

Os ensaios para avaliação da atividade moluscicida foram realizados no Laboratório de Atividade Moluscicida do IQB-UFAL, pela MSc. Cenira Monteiro de Carvalho, e envolveu basicamente a imersão do caramujo *Biomphalaria glabrata* em uma solução aquosa da amostra sob investigação a 0,1% de DMSO, nas concentrações apropriadas (SANTOS e SANT'ANA, 1999), e então se seguiram os seguintes passos:

- A solução teste para cada amostra foi preparada a 20 µg mL⁻¹ para o teste preliminar com o caramujo. Na etapa preliminar foram utilizados 5 caramujos, medindo de 12 a 23 mm de diâmetro, para cada nível concentração estudado.
- Dois conjuntos de controle foram usados visando verificar a susceptibilidade dos caramujos, um positivo, com niclosamida a 3 µg mL⁻¹, e um negativo - somente com água desclorada. O tempo de exposição destes organismos foi de 24 horas e o de observação 72 horas, com leitura e troca de água a cada 24 horas, além da remoção dos exemplares mortos. Durante o período de observação foi fornecido alface para os caramujos. Os testes foram realizados em triplicata.
- A morte dos caramujos foi indicada pela descoloração, ausência de contrações musculares, hemorragia e deterioração dos tecidos do corpo.
- Apenas amostras que promoveram em torno de 30% de mortalidade a 20 µg mL⁻¹ foram submetidas ao teste apurado, que consiste em baixar as concentrações das amostras e aumentar o número de caramujos.

- Os valores de dose letal (DL_{90} , DL_{50} e DL_{10}) foram estatisticamente calculados, pelo PROBIT do programa estatístico SAEG.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Estudo da Estabilidade Fotoquímica dos Compostos

As quinonas geralmente apresentam sensibilidade à luz. Desta maneira, estudos espectroscópicos com a finalidade de avaliar a estabilidade fotoquímica dos compostos naftoquinônicos foram realizados. Esses experimentos evidenciaram que os derivados 3 e 5 sofrem degradação fotoquímica. O composto 3 apresentou queda de 3% de absorvância para o pico mais intenso durante o experimento, enquanto para o composto 5 a queda foi de 17 % para o pico mais intenso. Não se verificou degradação fotoquímica significativa para os demais derivados. Desta forma, os experimentos eletroquímicos para os compostos 3 e 5 foram sempre realizados ao abrigo da luz.

A Figura 9 apresenta os espectros de absorção UV-Vís dos compostos que sofreram degradação fotoquímica. Verifica-se que os compostos 3 e 5 apresentam uma banda de absorção estreita com máximos em 331 e 291 nm, respectivamente.

Figura 9. Espectros de absorção UV-Vís dos compostos 3 e 5 em relação ao tempo de exposição à luz visível de lâmpadas fluorescentes.

3.2 Estudos Eletroquímicos

A voltametria cíclica evidenciou que quase todos os derivados naftoquinônicos estudados apresentam comportamento típico de quinonas em meio aprótico. Assim, os voltamogramas apresentaram em geral duas ondas de redução quase-reversíveis, exceto para o composto 1, o qual apresenta hidrogênio com significativa acidez que influencia significativamente seu comportamento eletroquímico, refletindo numa maior complexidade do seu voltamograma. Além disso, todos os compostos apresentaram ondas anódicas relacionadas às catódicas, exceto para o composto 5. Estudos dos parâmetros eletroquímicos em função da velocidade de varredura foram também realizados.

3.2.1 ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DOS COMPOSTOS QUE APRESENTARAM ATIVIDADE MOLUSCICIDA (SÉRIE 1)

Nesta seção não se encontram os estudos eletroquímicos dos compostos 17 e 18 que estão discutidos separadamente numa seção mais adiante, pois os mesmos não fazem parte da série original aqui estudada (CAMARA *et al.*, 2008).

Na Figura 10 encontram-se os voltamogramas cíclicos dos compostos 1, 2, 3 e 4 em velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$ e eletrodo de trabalho de carbono vítreo, juntamente com a correlação de picos através dos cortes nos voltamogramas (linhas tracejadas, pontilhadas, etc.). Como ressaltado antes, o voltamograma da lausona (1) mostra que a sua primeira onda de redução (I_c) possui características de sistema irreversível devido à grande separação em relação a sua onda anódica relacionada (I_a), o que se deve ao fato do grupo hidroxila encontrar-se ligado diretamente ao esqueleto naftoquinônico, o que faz com que o seu oxigênio participe da ressonância, deixando-o com carga formal positiva e então libere o próton, formando a semiquinona, o que aumenta a sua acidez e facilita a primeira redução da quinona (LIMA *et al.*, 2002, FERRAZ *et al.*, 2001). Um ombro (II_c) também é observado, que de acordo com a literatura deve-se à formação de ligação de hidrogênio (LIMA *et al.*, 2002) além de outros processos tais como tautomerização e dimerização (FERRAZ *et al.*, 2001). Além disso, o último par de picos (III_c e III_a) se deve à redução do ânion da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, que é formado através de uma reação em solução após a primeira redução, através da transferência de dois elétrons, apresentando um mecanismo do tipo Eletroquímico-Químico-Eletroquímico (FERRAZ *et al.*, 2001). Isto pode ser visualizado através do próprio voltamograma cíclico da lausona, onde a onda I_c possui aproximadamente a metade do tamanho da onda III_c .

No voltamograma do composto 3 é possível observar, além dos dois pares de picos principais, um ombro (II_c) que pode estar relacionado ao produto formado pela eliminação do bromo, tendo em vista que o mesmo é um bom grupo de saída.

Figura 10. Voltamogramas cíclicos dos compostos 1, 2, 3 e 4. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $v = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.

Na Figura 11 estão apresentados os gráficos da relação entre os valores de intensidade de corrente em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($-I_{p,c}$ vs. $v^{1/2}$) para a primeira e segunda ondas de redução dos compostos 1, 2, 3 e 4. A Figura 12 apresenta os gráficos da análise do potencial de redução para a primeira e segunda onda em função do logaritmo da velocidade de varredura ($E_{p,c}$ vs. $\log v$) de tais compostos.

Figura 11. Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$) para as ondas de redução dos compostos 1, 2, 3 e 4.

Figura 12. Gráficos da análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log v$) para as ondas de redução dos compostos 1, 2, 3 e 4.

De acordo com a equação de Randles-Sevcik, apresentada a seguir, a corrente de pico (I_p) é proporcional à raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$) para sistemas em que o transporte de massa é controlado por difusão, seja para sistemas reversíveis, quase-reversíveis ou irreversíveis (BARD e FAULKNER, 1990, WANG, 2006),

$$I_p = (2,69 \times 10^5) n^{3/2} A C D^{1/2} v^{1/2} \text{ (Sistemas reversíveis)}$$

$$I_p = (2,99 \times 10^5) n(\alpha n_a)^{1/2} A C D^{1/2} v^{1/2} \text{ (Sistemas quase-reversíveis ou irreversíveis)}$$

onde n é o número de elétrons, A é a área do eletrodo, C é a concentração da espécie de interesse, D é o coeficiente de difusão, α é o coeficiente de transferência de carga e n_a é o número de elétrons envolvido no passo de transferência de carga. Desta forma, observando os gráficos da Figura 11 é possível afirmar que o processo de redução tanto da primeira quanto da segunda onda é governado por difusão.

Os gráficos apresentados na Figura 12 não são paralelos ao eixo "log v ", o que seria indicativo de processo reversível. A leve inclinação observada nas curvas $E_{p,c}$ vs. $\log v$ demonstra que o potencial depende da velocidade de varredura, o que é uma indicação de sistemas quase-reversíveis.

A Figura 13 apresenta os voltamogramas cíclicos dos compostos 6, 8, 10 e 11 em velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$. Dentre estes voltamogramas, o do composto 10 merece destaque devido à presença de uma onda anódica irreversível (III_a) em torno de $0,9 \text{ V}$, que, como pode ser observado claramente pelo corte do pico III_a , é atribuída inequivocamente ao substituinte. Tal onda está relacionada à oxidação do nitrogênio alílico presente no substituinte.

Figura 13. Voltamogramas cíclicos dos compostos 6, 8, 10 e 11. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.

Os gráficos da relação entre os valores de intensidade de corrente em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($-I_{p,c}$ vs. $\nu^{1/2}$) para a primeira e segunda ondas de redução e da análise do potencial de redução para a primeira e segunda onda em função do logaritmo da velocidade de varredura ($E_{p,c}$ vs. $\log \nu$) dos compostos 6, 8, 10 e 11 estão apresentados nas Figuras 14 e 15, respectivamente.

Figura 14. Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para as ondas de redução dos compostos 6, 8, 10 e 11.

Figura 15. Gráficos da análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos 6, 8, 10 e 11.

Da mesma maneira que os outros compostos desta série, os gráficos da Figura 14 se mostraram lineares para todas as ondas de redução de cada composto, sendo, portanto, o processo de transferência de massa governado por difusão. Os gráficos da Figura 15 também demonstram características de que os processos são de natureza quase-reversível.

3.2.1.1 Estudo Eletroquímico do 2-azido-1,4-naftoquinona (Composto 5)

A Figura 16 apresenta o voltamograma cíclico do composto 5 em velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$ e eletrodo de trabalho de carbono vítreo. Observam-se três ondas catódicas (I_c , II_c , IV_c), além de um ombro (III_c), sendo que a primeira (I_c) é irreversível. Em contrapartida, as ondas II_c e IV_c apresentam as suas respectivas ondas anódicas. Os cortes no voltamograma parecem mostrar que o ombro III_c também possui a sua respectiva onda anódica (III_a).

Figura 16. Voltamograma cíclico do composto 5. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.

Devido à complexidade do voltamograma do composto 5, aliado a sua considerável atividade biológica, e, considerando-se que sua eletroquímica é desconhecida da literatura, o mesmo foi eleito para estudos mais detalhados, a fim de tentar desvendar o seu mecanismo de reação redox. Na Figura 17a é possível verificar uma intensa diminuição da altura de pico I_c na segunda varredura, além disso o desaparecimento do ombro III_c indica uma possível relação com o pico I_c . Na Figura 17b são apresentados voltamogramas normalizados em distintas velocidades de varredura, onde se pode observar um esmaecimento dos picos menos intensos com o aumento da velocidade de varredura, enquanto que os mais intensos, além de permanecerem, são deslocados para potenciais mais negativos.

Figura 17. Voltamograma cíclico do composto 5 (a) mostrando a 1ª e 2ª varredura. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$ e (b) em diferentes velocidades de varredura. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$.

A Figura 18 apresenta voltamogramas cíclicos do composto 5 em eletrodo de carbono vítreo, ouro, platina e mercúrio em velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$. Os voltamogramas nos quatro diferentes eletrodos apresentam essencialmente as mesmas características, especialmente carbono vítreo (Figura 18a), platina (Figura 18c) e mercúrio (Figura 18d), onde, além dos principais picos de redução aparecerem claramente em todos os voltamogramas, as ondas de oxidação são

também muito parecidas. Contudo, observa-se um pico bastante agudo logo após a primeira onda de redução em mercúrio, provavelmente devido à adsorção, tendo em vista a grande afinidade do mercúrio por compostos orgânicos. O voltamograma em ouro apresenta a primeira e segunda onda de redução, da mesma forma que os demais, entretanto observa-se que a terceira onda é bem menos intensa em comparação aos outros e há um nítido deslocamento de aproximadamente 100 mV da primeira onda de redução para potenciais mais negativos.

Figura 18. Voltamogramas cíclicos do composto 5 em eletrodo de carbono vítreo, ouro, platina e mercúrio. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$.

Os gráficos da relação entre a intensidade de corrente do primeiro, segundo e terceiro pico de redução função da raiz quadrada da velocidade de varredura e a análise do potencial de redução em função do logaritmo da velocidade de varredura, realizadas em eletrodo de carbono vítreo, estão apresentadas na Figura 19. A linearidade observada na Figura 19a permite afirmar que o processo de transferência de massa é difusional. Além disso, as inclinações observadas nas curvas de $E_{p,c}$ vs. $\log \nu$ para as ondas II_c e IV_c (2º e 3º pico) apresentam características de que os processos são de natureza quase-reversível.

Figura 19. Gráficos da (a) intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) e da (b) análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução do composto 5.

De acordo com a literatura (LUND, 2001) o grupo azida pode sofrer reação de eliminação redutiva através da transferência de dois elétrons seguida de eliminação de nitrogênio gasoso e captura de dois prótons formando amina conforme a equação apresentada no Esquema 4.

Esquema 4. Redução de grupo azida.

A Figura 20 apresenta a sobreposição dos voltamogramas cíclicos dos compostos 5 e 6. Observa-se que as ondas II_c e IV_c do composto 5 possuem potenciais de pico semelhantes as ondas I_c e II_c do composto 6, respectivamente, o que faz supor que o composto 5, após a primeira onda de redução (I_c) e captura de dois prótons do eletrólito de suporte (TBAP), origina o composto 6. No entanto, estudos mais aprofundados precisam ser realizados a fim de se confirmar tal mecanismo.

Figura 20. Sobreposição dos voltamogramas cíclicos dos compostos 5 e 6. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$.

3.2.1.2 Tabelas dos Parâmetros Eletroquímicos dos Compostos da Série 1

A seguir serão apresentados os parâmetros eletroquímicos determinados utilizando concentrações de 2 mmol L^{-1} em eletrodo de carbono vítreo em DMSO/TBAP $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, para a primeira e segunda onda de redução em função da velocidade de varredura. Para o composto 5, também são apresentados os parâmetros para a terceira onda de redução.

Tabela 3. Parâmetros eletroquímicos do composto 1 (lausona)

ν (V s^{-1})	$-E_{\text{plc}}$ (V)	$-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$E_{\text{plc}}-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$-I_{\text{plc}}$ (μA)	$-E_{\text{pIIc}}$ (V)	$-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$E_{\text{pIIc}}-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$-I_{\text{pIIc}}$ (μA)
0,025	0,488	0,390	0,098	3,610	1,349	1,297	0,052	4,701
0,050	0,500	0,401	0,099	5,112	1,358	1,304	0,054	6,624
0,100	0,513	0,418	0,095	7,291	1,367	1,308	0,059	9,197
0,200	0,537	0,435	0,102	10,29	1,379	1,309	0,070	12,85
0,300	0,546	0,446	0,100	12,62	1,392	1,304	0,088	15,56
0,400	0,555	0,455	0,100	14,56	1,398	1,306	0,092	17,52
1,000	0,586	0,476	0,110	22,77	1,428	0,438	0,099	25,01

Tabela 4. Parâmetros eletroquímicos do composto 2

ν (V s^{-1})	$-E_{\text{plc}}$ (V)	$-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$E_{\text{plc}}-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$-I_{\text{plc}}$ (μA)	$-E_{\text{pIIc}}$ (V)	$-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$E_{\text{pIIc}}-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$-I_{\text{pIIc}}$ (μA)
--------------------------------	--------------------------	----------------------------	--	--	---------------------------	-----------------------------	--	---

0,025	0,708	0,652	0,056	6,392	1,318	1,263	0,055	3,731
0,050	0,720	0,655	0,065	9,104	1,328	1,267	0,061	5,324
0,100	0,723	0,660	0,063	12,42	1,331	1,271	0,060	7,232
0,200	0,732	0,666	0,066	17,45	1,343	1,279	0,064	9,633
0,300	0,742	0,670	0,072	20,08	1,355	1,285	0,070	11,58
0,400	0,745	0,673	0,072	23,17	1,358	1,286	0,072	13,13
1,000	0,769	0,687	0,082	33,28	1,392	1,313	0,079	20,37

Tabela 5. Parâmetros eletroquímicos do composto 3

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pllc}$ (V)	$-E_{pllc/2}$ (V)	$E_{pllc}-E_{pllc/2}$ (V)	$-I_{pllc}$ (μ A)
0,025	0,488	0,433	0,055	5,641	1,172	1,110	0,062	3,442
0,050	0,494	0,435	0,059	7,752	1,172	1,112	0,060	4,943
0,100	0,500	0,439	0,061	11,32	1,184	1,126	0,058	7,029
0,200	0,507	0,445	0,062	15,75	1,190	1,124	0,066	9,507
0,300	0,513	0,448	0,065	18,36	1,196	1,129	0,067	11,71
0,400	0,519	0,451	0,068	21,07	1,202	1,134	0,068	13,41
1,000	0,537	0,463	0,074	31,53	1,227	1,157	0,070	20,78

Tabela 6. Parâmetros eletroquímicos do composto 4

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pllc}$ (V)	$-E_{pllc/2}$ (V)	$E_{pllc}-E_{pllc/2}$ (V)	$-I_{pllc}$ (μ A)
0,025	0,317	0,255	0,062	6,240	0,977	0,922	0,055	3,733
0,050	0,323	0,259	0,064	8,900	0,977	0,926	0,051	5,226
0,100	0,330	0,264	0,066	12,04	0,989	0,927	0,062	7,470
0,200	0,342	0,269	0,073	16,27	1,001	0,933	0,068	10,43
0,300	0,348	0,273	0,075	19,64	1,007	0,937	0,070	12,58
0,400	0,351	0,276	0,075	22,09	1,013	0,941	0,072	14,40
1,000	0,372	0,289	0,083	33,26	1,044	0,962	0,082	22,18

Tabela 7. Parâmetros eletroquímicos do composto 5

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pllc}$ (V)	$-E_{pllc/2}$ (V)	$E_{pllc}-E_{pllc/2}$ (V)	$-I_{pllc}$ (μ A)
-------------------------------	-------------------	---------------------	----------------------------	--------------------------	--------------------	----------------------	------------------------------	---------------------------

0,025	0,342	0,295	0,047	4,516	0,818	0,760	0,058	1,154
0,050	0,357	0,309	0,048	6,529	0,830	0,764	0,066	1,836
0,100	0,375	0,323	0,052	9,514	0,830	0,769	0,061	2,647
0,200	0,397	0,340	0,057	13,92	0,842	0,777	0,065	3,905
0,300	0,409	0,349	0,060	17,13	0,854	0,784	0,070	4,534
0,400	0,421	0,357	0,064	20,03	0,854	0,789	0,065	5,149
1,000	0,458	0,384	0,074	32,10	0,879	0,811	0,068	5,988

Tabela 8. Parâmetros eletroquímicos do composto 5 (continuação)

ν (V s ⁻¹)	$-E_{pIIIc}$ (V)	$-E_{pIIIc/2}$ (V)	$E_{pIIIc}-E_{pIIIc/2}$ (V)	$-I_{pIIIc}$ (μ A)
0,025	1,392	1,327	0,065	2,226
0,050	1,404	1,342	0,062	3,303
0,100	1,428	1,364	0,064	4,415
0,200	1,465	1,389	0,076	5,405
0,300	1,477	1,404	0,073	6,073
0,400	1,489	1,415	0,074	6,515
1,000	1,544	1,452	0,092	9,763

Tabela 9. Parâmetros eletroquímicos do composto 6

ν (V s ⁻¹)	$-E_{pIc}$ (V)	$-E_{pIc/2}$ (V)	$E_{pIc}-E_{pIc/2}$ (V)	$-I_{pIc}$ (μ A)	$-E_{pIIc}$ (V)	$-E_{pIIc/2}$ (V)	$E_{pIIc}-E_{pIIc/2}$ (V)	$-I_{pIIc}$ (μ A)
0,025	0,836	0,780	0,056	3,992	1,416	1,361	0,055	2,287
0,050	0,842	0,778	0,064	5,914	1,422	1,361	0,061	3,473
0,100	0,854	0,781	0,073	8,605	1,428	1,364	0,064	4,932
0,200	0,861	0,789	0,072	11,87	1,440	1,371	0,069	6,773
0,300	0,867	0,794	0,073	14,42	1,447	1,376	0,071	8,049
0,400	0,870	0,796	0,074	16,15	1,453	1,380	0,073	9,459
1,000	0,891	0,807	0,084	24,10	1,483	1,401	0,082	14,62

Tabela 10. Parâmetros eletroquímicos do composto 8

ν (V s ⁻¹)	$-E_{pIc}$ (V)	$-E_{pIc/2}$ (V)	$E_{pIc}-E_{pIc/2}$ (V)	$-I_{pIc}$ (μ A)	$-E_{pIIc}$ (V)	$-E_{pIIc/2}$ (V)	$E_{pIIc}-E_{pIIc/2}$ (V)	$-I_{pIIc}$ (μ A)
-------------------------------	-------------------	---------------------	----------------------------	--------------------------	--------------------	----------------------	------------------------------	---------------------------

0,025	0,830	0,775	0,055	4,254	1,428	1,375	0,053	1,442
0,050	0,836	0,771	0,065	6,272	1,434	1,376	0,058	3,639
0,100	0,842	0,776	0,066	9,304	1,440	1,380	0,060	4,836
0,200	0,854	0,782	0,072	13,23	1,447	1,386	0,061	6,88
0,300	0,861	0,789	0,072	15,83	1,453	1,390	0,063	8,142
0,400	0,861	0,794	0,067	18,10	1,459	1,394	0,065	9,135
1,000	0,879	0,808	0,071	26,18	1,483	1,404	0,079	13,83

Tabela 11. Parâmetros eletroquímicos do composto 10

ν (V s ⁻¹)	$-E_{p1c}$ (V)	$-E_{p1c/2}$ (V)	$E_{p1c}-E_{p1c/2}$ (V)	$-I_{p1c}$ (μ A)	$-E_{p11c}$ (V)	$-E_{p11c/2}$ (V)	$E_{p11c}-E_{p11c/2}$ (V)	$-I_{p11c}$ (μ A)
0,025	0,848	0,792	0,056	4,766	1,465	1,410	0,055	2,648
0,050	0,854	0,790	0,064	6,939	1,477	1,414	0,063	3,751
0,100	0,861	0,793	0,068	10,15	1,483	1,419	0,064	5,295
0,200	0,879	0,799	0,080	14,55	1,489	1,425	0,064	7,594
0,300	0,879	0,804	0,075	17,71	1,501	1,431	0,070	9,267
0,400	0,885	0,807	0,078	20,41	1,505	1,438	0,067	10,75
1,000	0,909	0,824	0,085	30,91	1,538	1,462	0,076	15,66

Tabela 12. Parâmetros eletroquímicos do composto 11

ν (V s ⁻¹)	$-E_{p1c}$ (V)	$-E_{p1c/2}$ (V)	$E_{p1c}-E_{p1c/2}$ (V)	$-I_{p1c}$ (μ A)	$-E_{p11c}$ (V)	$-E_{p11c/2}$ (V)	$E_{p11c}-E_{p11c/2}$ (V)	$-I_{p11c}$ (μ A)
0,025	0,836	0,780	0,056	4,986	1,404	1,349	0,055	2,956
0,050	0,842	0,781	0,061	7,252	1,407	1,353	0,054	4,189
0,100	0,848	0,785	0,063	10,39	1,416	1,358	0,058	5,792
0,200	0,861	0,792	0,069	14,42	1,425	1,365	0,060	8,300
0,300	0,867	0,796	0,071	16,88	1,434	1,371	0,063	9,929
0,400	0,870	0,800	0,070	19,46	1,440	1,375	0,065	11,32
1,000	0,891	0,812	0,079	28,53	1,465	1,388	0,077	17,55

3.2.2 ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DOS COMPOSTOS QUE NÃO APRESENTARAM ATIVIDADE MOLUSCÍCIDA (SÉRIE 2)

Os voltamogramas cíclicos dos compostos 7, 9, 12, 13, 14 e 15 da série 2, em velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$ e eletrodo de trabalho de carbono vítreo, estão apresentados na Figura 21 juntamente com a correlação de picos através dos cortes nos voltamogramas (linhas tracejadas, pontilhadas, etc.). Dentre estes voltamogramas, destaca-se o do composto 15, pois apresenta uma onda de oxidação (III_a) irreversível em torno de $0,9 \text{ V}$ que, de forma semelhante ao composto 10 da série 1, não apresenta relação com o esqueleto quinônico do composto, sendo portanto, atribuída inequivocamente ao grupo substituinte que é, também, devido à oxidação do nitrogênio alílico.

Figura 21. Voltamogramas cíclicos dos compostos 7, 9, 12, 13, 14 e 15. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.

Na Figura 22 encontram-se os gráficos da relação entre a intensidade de corrente de pico ($I_{p,c}$) em função da raiz da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para a primeira e segunda ondas de redução dos compostos da série 2. Os gráficos dos potenciais de pico de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) estão apresentados na Figura 23. Observa-se que, da mesma maneira que ocorreu com os compostos da série 1, a intensidade de corrente é linear em relação a raiz quadrada da velocidade de varredura, o que permite afirmar, de acordo com a equação de Randles-Sevcik, que o transporte de massa nas reações de redução destes compostos é de natureza difusional. Além disso, as leves inclinações dos gráficos de $E_{p,c}$ vs. $\log \nu$ indicam que os sistemas são de natureza quase-reversível.

Figura 22. Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para as ondas de redução dos compostos da série 2.

Figura 23. Gráficos da análise do potencial de redução ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos da série 2.

3.2.2.1 Tabelas dos Parâmetros Eletroquímicos dos Compostos da Série 2

A seguir serão apresentados os parâmetros eletroquímicos determinados utilizando concentrações de 2 mmol L⁻¹ em eletrodo de carbono vítreo em DMSO/TBAP 0,1 mol L⁻¹, para a primeira e segunda ondas de redução em função da velocidade de varredura.

Tabela 13. Parâmetros eletroquímicos do composto 7

ν (V s ⁻¹)	$-E_{p1c}$ (V)	$-E_{p1c/2}$ (V)	$E_{p1c}-E_{p1c/2}$ (V)	$-I_{p1c}$ (μ A)	$-E_{p11c}$ (V)	$-E_{p11c/2}$ (V)	$E_{p11c}-E_{p11c/2}$ (V)	$-I_{p11c}$ (μ A)
0,025	0,732	0,673	0,059	4,784	1,306	1,249	0,057	3,011
0,050	0,742	0,677	0,065	6,896	1,306	1,253	0,053	4,311
0,100	0,745	0,682	0,063	9,848	1,318	1,254	0,064	6,232
0,200	0,757	0,688	0,069	13,66	1,328	1,259	0,069	8,973
0,300	0,757	0,691	0,066	16,13	1,331	1,263	0,068	11,18
0,400	0,763	0,694	0,069	18,78	1,343	1,267	0,076	12,88
1,000	0,781	0,706	0,075	27,47	1,373	1,289	0,084	19,85

Tabela 14. Parâmetros eletroquímicos do composto 9

ν (V s ⁻¹)	$-E_{p1c}$ (V)	$-E_{p1c/2}$ (V)	$E_{p1c}-E_{p1c/2}$ (V)	$-I_{p1c}$ (μ A)	$-E_{p11c}$ (V)	$-E_{p11c/2}$ (V)	$E_{p11c}-E_{p11c/2}$ (V)	$-I_{p11c}$ (μ A)
0,025	0,842	0,783	0,059	5,402	1,447	1,392	0,055	3,203
0,050	0,848	0,783	0,065	7,613	1,453	1,395	0,058	4,832
0,100	0,854	0,785	0,069	10,70	1,465	1,400	0,065	6,950
0,200	0,867	0,791	0,076	14,92	1,471	1,403	0,068	9,752
0,300	0,870	0,795	0,075	17,83	1,483	1,407	0,076	11,65
0,400	0,879	0,798	0,081	19,82	1,489	1,412	0,077	13,35
1,000	0,891	0,810	0,081	29,89	1,520	1,435	0,085	19,58

Tabela 15. Parâmetros eletroquímicos do composto 12

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pIIc}$ (V)	$-E_{pIIc/2}$ (V)	$E_{pIIc}-E_{pIIc/2}$ (V)	$-I_{pIIc}$ (μ A)
0,025	0,861	0,802	0,059	7,377	1,465	1,412	0,053	4,588
0,050	0,867	0,804	0,063	10,33	1,477	1,415	0,062	6,478
0,100	0,879	0,808	0,071	14,42	1,483	1,421	0,062	9,010
0,200	0,885	0,814	0,071	19,37	1,495	1,428	0,067	12,55
0,300	0,891	0,817	0,074	22,66	1,501	1,433	0,068	15,01
0,400	0,897	0,821	0,076	26,48	1,514	1,437	0,077	17,38
1,000	0,919	0,835	0,084	38,27	1,544	1,460	0,084	24,49

Tabela 16. Parâmetros eletroquímicos do composto 13

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pIIc}$ (V)	$-E_{pIIc/2}$ (V)	$E_{pIIc}-E_{pIIc/2}$ (V)	$-I_{pIIc}$ (μ A)
0,025	0,824	0,760	0,064	5,259	1,440	1,386	0,054	3,250
0,050	0,830	0,756	0,074	7,414	1,447	1,390	0,057	4,771
0,100	0,836	0,757	0,079	10,33	1,459	1,393	0,066	6,905
0,200	0,842	0,762	0,080	14,27	1,465	1,400	0,065	9,625
0,300	0,848	0,768	0,080	17,15	1,477	1,405	0,072	11,53
0,400	0,854	0,772	0,082	19,62	1,483	1,410	0,073	13,27
1,000	0,873	0,786	0,087	29,05	1,520	1,435	0,085	19,31

Tabela 17. Parâmetros eletroquímicos do composto 14

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pIIc}$ (V)	$-E_{pIIc/2}$ (V)	$E_{pIIc}-E_{pIIc/2}$ (V)	$-I_{pIIc}$ (μ A)
0,025	0,854	0,805	0,049	4,644	1,416	1,356	0,060	3,500
0,050	0,854	0,806	0,048	6,565	1,422	1,359	0,063	4,795
0,100	0,867	0,811	0,056	9,459	1,428	1,364	0,064	6,503
0,200	0,873	0,814	0,059	13,23	1,440	1,372	0,068	8,848
0,300	0,879	0,817	0,062	15,90	1,453	1,377	0,076	10,53

0,400	0,879	0,803	0,076	18,11	1,459	1,382	0,077	11,77
1,000	0,897	0,811	0,086	26,77	1,489	1,407	0,082	17,02

Tabela 18. Parâmetros eletroquímicos do composto 15

ν (V s ⁻¹)	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{plc/2}$ (V)	$E_{plc}-E_{plc/2}$ (V)	$-I_{plc}$ (μ A)	$-E_{pllc}$ (V)	$-E_{pllc/2}$ (V)	$E_{pllc}-E_{pllc/2}$ (V)	$-I_{pllc}$ (μ A)
0,025	0,781	0,716	0,065	6,208	1,392	1,335	0,057	0,416
0,050	0,781	0,719	0,062	8,532	1,398	1,335	0,063	4,781
0,100	0,790	0,723	0,067	11,94	1,404	1,338	0,066	6,693
0,200	0,800	0,730	0,070	16,53	1,416	1,345	0,071	9,121
0,300	0,806	0,734	0,072	19,59	1,416	1,350	0,066	10,52
0,400	0,812	0,737	0,075	22,25	1,425	1,355	0,070	11,53
1,000	0,830	0,751	0,079	32,41	1,453	1,376	0,077	17,22

3.2.3 RACIONALIZAÇÃO DOS RESULTADOS

A Tabela 19 apresenta os dados de ΔE_{pl} ($E_{plc}-E_{pla}$) e ΔE_{pll} ($E_{pllc}-E_{plla}$) para os compostos estudados a uma velocidade de varredura de 0,100 V s⁻¹. Contudo, como o primeiro pico de redução (E_{plc}) do composto 5 não apresenta reversibilidade então, não há valor de ΔE_{pl} . Contudo, a diferença entre o potencial de pico e o potencial a meia altura ($E_p - E_{p/2}$) é igual a 52 mV a uma velocidade de varredura de 0,100 V s⁻¹.

Considerando-se que para um processo reversível a distância entre os potenciais de pico da onda catódica e da sua correspondente anódica deve se situar em torno de 59/n mV e que os potenciais de pico devem independer da velocidade de varredura, além do que a relação I_{pla}/I_{plc} deveria ser aproximadamente igual a unidade, os resultados apresentados na Tabela 19, juntamente com os demais parâmetros eletroquímicos apresentados anteriormente, corroboram a indicação de que todos os sistemas estudados correspondem a processos quase-reversíveis.

Tabela 19. ΔE_p da primeira e segunda onda de redução com suas anódicas correlacionadas

COMPOSTO	$\Delta E_{pl} (E_{pla}-E_{pic}) (V)$	$\Delta E_{pII} (E_{pIIa}-E_{pIIc}) (V)$
1	0,504	0,125
2	0,094	0,095
3	0,088	0,088
4	0,092	0,083
5	-	0,067
6	0,088	0,085
7	0,089	0,091
8	0,082	0,088
9	0,094	0,095
10	0,089	0,094
11	0,088	0,092
12	0,104	0,101
13	0,091	0,092
14	0,092	0,098
15	0,085	0,083

Os voltamogramas evidenciam que a maioria dos compostos segue o mecanismo geral de redução de quinonas, como já citado na introdução, sobretudo os que ainda não apresentavam estudos eletroquímicos reportados na literatura (compostos 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 15). No caso dos compostos 10 e 13, os quais são inéditos, o primeiro apresentou um pico de oxidação em torno de 0,9 V da mesma forma que o composto 15, de caráter irreversível, devido à oxidação do nitrogênio alílico do substituinte, além dos dois picos de redução convencionais e seus respectivos picos de oxidação. Entretanto, o composto 13 apresentou comportamento típico, ou seja, observam-se apenas os picos convencionais. Outro voltamograma que apresentou comportamento diferenciado em relação aos demais foi o da lausona, devido à força ácida do hidrogênio da hidroxila. Assim, o possível

mecanismo de redução da lausona pode ser descrito como uma sequência de reações onde envolve autoprotocação e desprotonação (FRONTANA e GONZÁLEZ, 2007) como apresentado no Esquema 5.

Esquema 5. Mecanismo de redução da lausona.
Fonte: FRONTANA e GONZÁLEZ, 2007.

O composto 5 apresentou comportamento voltamétrico atípico. A presença de diversas ondas e ombros em seu voltamograma é um forte indicativo de que seu mecanismo de reação difere dos demais compostos e apresenta maior complexidade.

3.2.4 PROPRIEDADES ELETROQUÍMICAS, SUBSTITUINTES E ATIVIDADE BIOLÓGICA

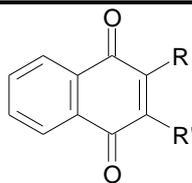
O potencial de redução de 1,4-naftoquinonas 2,3-substituídas está intimamente relacionado aos substituintes. De forma geral, doadores de elétrons dificultam o processo de redução, enquanto que grupos retiradores facilitam tal processo (ZUMAN, 1967). Como será discutida mais adiante, a atividade biológica moluscicida parece também estar intimamente relacionada à capacidade oxidante da quinona, mas guarda também uma íntima relação com outras propriedades físico-químicas dos compostos.

Para o conjunto das substâncias estudadas neste trabalho, a ordem de facilidade de redução em meio aprótico, tomando como base os valores da 1ª onda de redução (E_{plc}), é apresentada a seguir:

$$4 > 3 > 1 > 5 > 2 > 7 > 15 > 13 > 8 > 11 > 6 = 9 > 14 > 10 > 12.$$

A Tabela 20 apresenta os potenciais de redução para a primeira e segunda onda de redução (E_{plc} e E_{pIIc}) dos compostos estudados a uma velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$.

Tabela 20. Potenciais de redução da primeira e segunda onda de redução (E_{plc} e E_{pIIc}) dos compostos estudados e seus respectivos substituintes



COMPOSTO	SUBSTITUINTE ^a	$-E_{plc}$ (V)	$-E_{pllc}$ (V)
1	R = OH	0,519	1,367
2	R = OCH ₃	0,723	1,331
3	R = OCH ₃ ; R' = Br	0,500	1,190
4	R = R' = Br	0,330	0,989
5	R = N ₃	0,375	0,830
6	R = NH ₂	0,854	1,425
7	R = NHPh	0,745	1,318
8	R = NHCH ₂ Ph	0,842	1,440
9	R = NHCH ₂ CH ₂ Ph	0,854	1,459
10	R = NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ Ph	0,867	1,483
11	R = NHCH ₂ CH=CH ₂	0,848	1,416
12	R = NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0,873	1,483
13	R = NHCH ₂ CH(OCH ₃) ₂	0,836	1,453
14	R = NHCH ₂ CH ₂ OH	0,861	1,422
15	R = N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	0,790	1,398

^aQuando o substituinte R' não for citado considere que é hidrogênio (H).

Verifica-se que não há diferenças acentuadas nos potenciais de pico catódicos para os compostos que possuem como substituinte o grupo amina (6 ao 15). No entanto, o composto 7 merece destaque por possuir o maior potencial dentre esses compostos. Isto acontece, provavelmente, devido ao par eletrônico livre do nitrogênio encontrar-se em ressonância cruzada, o que deixa o esqueleto quinônico com maior deficiência eletrônica em relação às demais, facilitando o processo de redução. Por outro lado, o composto 4 foi o que sofreu redução mais facilmente em relação a todos os demais, pois os dois átomos de bromo atraem elétrons fortemente por efeito indutivo, deixando o esqueleto quinônico com deficiência eletrônica, facilitando, assim, sua redução. O composto 2, que possui como substituinte um grupo metoxila, grupo eletrodoador, porém, menos eletrodoador que o grupo amina, dificulta o processo de redução. No caso do composto 3, ocorre uma

espécie de competição entre o grupo metoxila (eletrodoador) e o bromo (atrai elétrons por efeito indutivo), resultando um potencial redox situado, quase que exatamente, entre os dos compostos 2 e 4. O composto 5 apresenta um grupo azida (N_3) como substituinte, que apresenta característica eletrorretiradora, contudo, tal grupo pode sofrer reação de redução com transferência de dois elétrons (LUND, 2001), fato que facilita ainda mais o processo de redução. Porém, um estudo mais aprofundado deste composto é necessário para desvendar seu mecanismo de reação.

A Tabela 21 apresenta as atividades moluscidas dos 15 compostos estudados contra *Biomphalaria glabrata* bem como de toxicidade contra a *Artemia salina* que, devido à sua boa correlação com ensaios de citotoxicidade em linhagens de células humanas (MACLAUGHLIN, 1991), é recomendado como teste preliminar padrão (CAVALCANTE *et al.*, 2000).

Tabela 21. Atividade moluscida da lausona e derivados contra *Biomphalaria glabrata* e toxicidade contra *Artemia salina* (CAMARA *et al.*, 2008)

COMPOSTOS	<i>Biomphalaria glabrata</i>			<i>A. salina</i>	Índice de seletividade (DL ₅₀ <i>A. Salina</i> / DL ₅₀ <i>B. glabrata</i>)
	DL ₁₀ (µg mL ⁻¹)	DL ₅₀ (µg mL ⁻¹)	DL ₉₀ (µg mL ⁻¹)	DL ₅₀ (µg mL ⁻¹)	
1	14,4	28,3	41,9	97,3	3,44
2	3,3	10,2	17,0	14,6	1,43
3	0,1	2,1	4,2	10,2	4,86
4	4,9	16,7	28,4	3,1	0,19
5	1,7	7,4	13,1	26,1	3,53
6	9,8	20,0	29,9	14,4	0,72
7	-	-	Inativo ^a	10,1	-
8	3,5	23,8	44,1	83,1	3,49
9	-	-	Inativo ^a	61,9	-
10	35,8	64,3	92,7	69,2	1,08
11	15,0	32,9	50,8	27,2	0,83
12	-	-	Inativo ^a	163,5	-
13	-	-	Inativo ^a	21,7	-
14	-	-	Inativo ^a	89,3	-
15	-	-	Inativo ^a	10,1	-

^aInatividade corresponde a um valor de DL₉₀ > 100 µg mL⁻¹.

^bSem toxicidade corresponde a um valor de DL₅₀ > 1000 µg mL⁻¹.

Goulart *et al* (1997), ao pesquisarem correlações entre potencial de redução e atividade biológica, afirmou que compostos com potencial de redução mais positivo que -0,75 V vs. ECS estão dentro da faixa ótima de facilidade de redução requerida em se tratando de atividade biológica relevante. Desta forma, embora não tendo sido encontrada relação biunívoca entre o potencial de pico catódico relativo à primeira onda de redução (E_{plc}) e os valores de DL₅₀ para cada um dos compostos aqui estudados, as substâncias que apresentaram as melhores atividades biológicas (compostos 2, 3, 4 e 5) também apresentaram potencial de redução mais positivo que -0,75 V, como pode ser verificado na Figura 24, que apresenta gráficos da relação entre os potenciais da primeira onda de redução (E_{plc}) e os valores de dose letal média (DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀) normalizados em mol L⁻¹. Entretanto, foi encontrado uma exceção, o composto 1 que, apesar de seu potencial de pico de redução se

localizar dentro da faixa ótima, sua atividade não se mostra tão significativa, o que vem a corroborar com o previsto na literatura, indicando que outros fatores, tais como difusão, solubilidade, metabolismo, permeabilidade da membrana, biodisponibilidade e coeficiente de partição, devem também exercer forte influência quando se trata de interações com um sistema biológico (LIMA *et al.*, 2002).

Figura 24. Gráficos da relação entre o potencial de pico catódico da primeira onda (E_{pic}) vs. (a) DL_{50} , (b) DL_{10} e (c) DL_{90} referente à atividade moluscicida.

3.3 Proposta de Síntese, Estudo Eletroquímico e Atividade Biológica

Os estudos eletroquímicos demonstraram que os compostos que possuem atividade moluscicida mais intensa são também os que sofrem redução mais facilmente. Dentre estes compostos, o 3 é o que tem atividade mais pronunciada e apresenta uma metoxila e um bromo como substituintes. Já o composto 4 possui dois bromos como substituintes, enquanto que o composto 2 possui apenas uma metoxila. Tendo em vista tais observações, é de se concluir que tanto o grupo metoxi quanto o halogênio parecem conferir a molécula um efeito sinérgico, aumentando a sua atividade biológica. Desta forma, substituindo-se na molécula 3 o bromo pelo cloro, seria de se esperar que a atividade biológica aumentasse devido à maior afinidade eletrônica do cloro, esperando-se uma maior facilidade de redução. Assim, o composto 2-cloro-3-metoxi-1,4-naftoquinona (**18**) foi sintetizado conforme procedimento descrito na literatura (LIEN *et al.*, 1996) e sua estrutura confirmada por RMN 1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas, além de análise elementar, os quais podem ser vistos no apêndice. O rendimento obtido foi de 86%. Contudo, antes de obter o composto 18 fez-se necessário sintetizar o composto 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (**17**), o qual foi preparado de acordo com procedimento descrito na literatura (SHI *et al.*, 1994) obtendo-se rendimento de 89% e sua estrutura confirmada por RMN 1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas, além de análise elementar, os quais podem ser visualizados no apêndice.

Estudos eletroquímicos e de atividade moluscicida foram realizados, tanto para o composto 17 quanto para o 18, embora o último tenha sido o de principal interesse. Assim, a Figura 25 apresenta os voltamogramas cíclicos destes

compostos sintetizados juntamente com a correlação de picos através dos cortes nos voltamogramas em velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$. Verificou-se que os voltamogramas apresentam comportamento típico da maioria dos compostos estudados acima apresentados. Os ombros (II_c) nos voltamogramas podem estar relacionados com cisão da ligação carbono-cloro, tendo em vista que o halogênio é um bom grupo de saída.

Figura 25. Voltamogramas cíclicos dos compostos 17 e 18. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. As linhas tracejadas, pontilhadas, etc. representam os cortes no voltamograma demonstrando a correlação de picos.

Os gráficos da relação entre a intensidade de corrente de pico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura e da análise dos potenciais de redução em função do logaritmo da velocidade de varredura para a primeira e segunda onda de redução encontram-se na Figura 26, onde se verifica que o processo de transporte de massa para ambos os compostos é de origem difusional.

Figura 26. Gráficos da intensidade de corrente ($-I_{p,c}$) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) e dos potenciais de pico ($E_{p,c}$) em função do logaritmo da velocidade de varredura ($\log \nu$) para as ondas de redução dos compostos 17 e 18.

A Figura 27 apresenta uma comparação entre os voltamogramas dos compostos 17 e 18, bem como para os seus análogos, 4 e 3, respectivamente, para fins de comparação. É possível observar que há uma enorme similaridade entre os voltamogramas comparados. Era de se esperar que os compostos contendo cloro no lugar do bromo apresentassem potenciais de pico de redução menos negativos, mais facilmente redutíveis, no entanto, como uma análise estatística de teste-t a um nível de 95% de confiança demonstrou que apenas os potenciais de redução relativos à segunda onda dos voltamogramas da Figura 26a apresentam diferença significativa e com tendência ao comportamento inverso do esperado.

Figura 27. Voltamogramas cíclicos dos compostos (a) 4 e 17 e (b) 3 e 18. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$. Eletrodo de trabalho de carbono vítreo. $\nu = 0,100 \text{ V s}^{-1}$.

As Tabelas 22 e 23 contêm os valores dos parâmetros eletroquímicos obtidos em função da velocidade de varredura para os compostos 17 e 18. De forma semelhante aos outros compostos (série 1 e 2), os parâmetros eletroquímicos indicam que os processos de redução são também de natureza quase-reversível.

Tabela 22. Parâmetros eletroquímicos obtidos da primeira e segunda onda de redução em função da velocidade de varredura para o composto 17. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$

ν (V s^{-1})	$-E_{\text{plc}}$ (V)	$-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$E_{\text{plc}}-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$-I_{\text{plc}}$ (μA)	$-E_{\text{pIIc}}$ (V)	$-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$E_{\text{pIIc}}-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$-I_{\text{pIIc}}$ (μA)
0,025	0,317	0,244	0,058	5,758	1,013	0,961	0,052	3,410
0,050	0,323	0,249	0,062	8,289	1,017	0,965	0,051	4,925
0,100	0,330	0,254	0,063	11,19	1,029	0,969	0,056	7,158
0,200	0,342	0,258	0,065	14,44	1,036	0,975	0,060	9,960
0,300	0,348	0,264	0,069	19,16	1,042	0,982	0,062	12,08
0,400	0,351	0,267	0,072	21,26	1,048	0,987	0,063	13,64
1,000	0,372	0,278	0,079	32,07	1,079	1,006	0,068	20,59

Tabela 23. Parâmetros eletroquímicos obtidos da primeira e segunda onda de redução em função da velocidade de varredura para o composto 18. $c = 2 \text{ mmol L}^{-1}$

ν (V s^{-1})	$-E_{\text{plc}}$ (V)	$-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$E_{\text{plc}}-E_{\text{plc}/2}$ (V)	$-I_{\text{plc}}$ (μA)	$-E_{\text{pIIc}}$ (V)	$-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$E_{\text{pIIc}}-E_{\text{pIIc}/2}$ (V)	$-I_{\text{pIIc}}$ (μA)
0,025	0,485	0,427	0,055	4,819	1,165	1,104	0,056	3,213
0,050	0,491	0,431	0,057	7,241	1,165	1,108	0,058	4,596
0,100	0,504	0,436	0,061	10,17	1,178	1,113	0,059	6,434
0,200	0,510	0,441	0,066	13,73	1,184	1,121	0,063	8,877

0,300	0,516	0,444	0,063	16,15	1,190	1,127	0,063	10,66
0,400	0,516	0,447	0,066	18,31	1,196	1,131	0,065	11,97
1,000	0,535	0,457	0,074	27,10	1,221	1,153	0,068	18,04

Os testes biológicos de atividade moluscicida dos compostos 17 e 18 estão apresentados na Tabela 24. A Figura 28 apresenta novamente gráficos da relação entre os potenciais da primeira onda de redução e os valores de dose letal média incluindo as dos compostos propostos, os quais demonstram atividade comparável ao do composto 3, o qual apresentou o maior potencial moluscicida de acordo com CAMARA *et al* (2008). Contudo, o composto 17 apresentou atividade um pouco maior que a do composto 18, demonstrando que apenas uma propriedade não é suficiente para justificar a atividade biológica de um composto.

Tabela 24. Atividade moluscicida dos compostos 17 e 18 contra *Biomphalaria glabrata*

COMPOSTOS	Concentração ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		
	DL ₁₀	DL ₅₀	DL ₉₀
17	1,76	7,53	32,3
18	3,23	12,1	44,9

Figura 28. Gráficos da relação entre o potencial de pico catódico da primeira onda (E_{pic}) vs. (a) DL₅₀, (b) DL₁₀ e (c) DL₉₀ referente à atividade moluscicida incluindo os compostos 17 e 18.

4 CONCLUSÕES

Os estudos de estabilidade fotoquímica dos derivados naftoquinônicos evidenciaram que apenas os compostos 3 e 5, ao ficarem expostos a luz visível, sofrem degradação fotoquímica.

Os estudos eletroquímicos das quinonas em meio aprótico demonstraram que os derivados apresentaram comportamento eletroquímico típico, com magnitudes de potenciais redox facilmente explicados pela presença dos grupamentos substituintes. Além disso, os voltamogramas cíclicos das quinonas apresentaram características de sistemas quase-reversíveis, o que está em pleno acordo com a literatura. A sobreposição dos voltamogramas dos compostos 5 e 6 indica que, provavelmente, o segundo é formado após a primeira onda de redução do primeiro junto com eliminação de nitrogênio gasoso. Além disso, os voltamogramas do composto 5 em diferentes eletrodos (carbono vítreo, platina, ouro e mercúrio) se mostraram semelhantes.

Os potenciais de pico catódicos relativos à primeira onda de redução (E_{plc}) dos compostos estudados não apresentaram relação biunívoca com as suas atividades biológicas. Contudo, as quinonas que apresentaram as melhores bioatividades (compostos 2, 3, 4 e 5) sofreram redução em potenciais maiores que -0,75 V, faixa ótima de redução esperada para substâncias com atividades biológicas relevantes.

A validade da tendência geral entre estrutura, propriedades eletroquímicas e atividade biológica observada neste estudo, foi reforçada com os resultados apresentados pelos compostos propostos (17 e 18), que apresentaram perfil voltamétrico semelhante aos seus análogos (4 e 3, respectivamente) e atividades biológicas comparáveis a do composto 3, o mais ativo da série.

5 PERSPECTIVAS

Estudos eletroquímicos mais completos, bem como a utilização de outras técnicas, tais como ressonância de spin de elétron, poderão conduzir a um entendimento mais completo do mecanismo de redução do composto 5.

Realização de eletrólise dos compostos 10 e 15 na região do pico de oxidação irreversível serão de grande valia na elucidação dos produtos formados.

Modelagem de estrutura molecular e eletrônica dos compostos estudados por métodos de química quântica está em andamento.

Cálculos de propriedades físico-químicas tais como potencial de redução, momento de dipolo e densidade eletrônica, bem como o cálculo de parâmetros químico-quânticos tais como *gap* de energia HOMO-LUMO, cargas parciais, poderão ser úteis na construção de modelos QSAR juntamente com as propriedades eletroquímicas para previsão da atividade moluscicida.

REFERÊNCIAS

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.; GOULART, M. O. F. Electrochemistry of β -lapachone and its diazoderivative: Relevance to their compared antimicrobial activities. **Electrochemistry Communications**, v. 7, n. 7, p. 767-772, 2005.

BAO, D.; RAMU, S.; CONTERAS, A.; UPADHYAYULA, S.; VASQUEZ, J. M.; BERAN, G.; VULLEV, V. I. Electrochemical reduction of quinones: Interfacing experiment and theory for defining effective radii of redox moieties. **Journal of Physical Chemistry B**, 2010. No prelo.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical methods: Fundamentals and applications**. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons Ltd., 1990.

BEZERRA, J. C. B.; SILVA I. A.; FERREIRA H. D.; FERRI P. H.; SANTOS S. C. Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of Brazilian Cerrado medicinal plants. **Fitoterapia**, Holanda, v. 73, n. 5 p. 428-430, 2002.

CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; SILVA, T. G.; MARTINS, R. M.; BARBOSA, T. P.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]naphthoquinone and derivatives. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 80, n. 2, p. 329-334, 2008.

CAVALCANTE, M. F.; OLIVEIRA, M. C. C.; VELANDIA, J. R.; ECHEVARRIA, A. Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a *Artemia salina* Leach. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 20-22, 2000.

CAVALCANTI, M. G. S.; ARAÚJO, H. R. C.; PAIVA, M. H. S.; SILVA, G. M.; BARBOSA, C. C. G. S.; SILVA, L. F.; BRAYNER, F. A.; ALVES, L. C. Ultrastructural and cytochemical aspects of *Schistosoma mansoni* cercaria. **Micron**, v. 40, p. 394-400, 2009.

CHAMBERS, J. Q. Electrochemistry of quinones. In: PATAI, S.; RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Quinonoid Compounds**; New York: John Wiley & Sons Ltd., 1988. p. 719-724.

CHITSULO, L.; ENGELS, D.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Tropica**, v. 77, n. 1, p. 41-51, 2000.

CRAWFORD, P. W.; CARLOS, E.; ELLEGOOD, J. C.; CHENG, C. C.; DONG, Q.; LIU, D. F.; LUO, Y. L. The electrochemistry of antineoplastic furanquinones: electrochemical properties of benzo[*b*]naphtha[2,3-*d*]furan-6,11-dione derivatives. **Electrochimica Acta**, v. 41, n. 15, p. 2300-2403, 1996.

CROMPTON, D. W. T. How much helminthiasis is there in the world? **Journal of Parasitology**, v. 85, n. 3, p. 397-403, 1999.

D'ARCY, P. F.; HARRON, D. W. G. Helminth Infestation. **Pharmacy International**, v. 4, n. 7, p. 162-168, 1983.

DE ALMEIDA, E. R., DA SILVA FILHO, A. A., DOS SANTOS, E. R., LOPES, C. A. Antiinflammatory action of lapachol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 239-241, 1990.

DIÁRIO DE PERNAMBUCO 2009. Praia, sol e o risco da esquistossomose, disponível em: <http://www.diariodepernambuco.com.br/2009/12/27/urbana4_0.asp> (acessado em 17 de junho de 2010)

DOS SANTOS, A. F.; FERRAZ, P. A. L.; DE ABREU, F. C.; CHIARI, É. GOULART, M. O. F.; SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal and trypanocidal activities of lapachol derivatives. **Planta Medica**, v. 67, n. 1, p. 92-93, 2001.

DOS SANTOS, A. F.; FERRAZ, P. A. L.; PINTO, A. V. PINTO, M. C. F. R.; GOULART, M. O. F. SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones and derivatives. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n. 11, p. 1199-1202, 2000.

DRIEBERGEN, R. J.; HARTIGH, J. D.; HOLTHUIS, J. J. M.; HULSHOF, A.; OORT, W. J. V.; KELDER, S. J. P.; VERBOOM, W.; REINHOUDT, D. N.; BOS, M.; LINDEN, W. E. V. D. Electrochemistry of potentially bioreductive alkylating quinones: Part 1. Electrochemical properties of relatively simple quinines, as model compounds of mitomycin-and aziridinyquinone-type antitumor agents. **Analytica Chimica Acta**, v. 233, p. 251-268, 1990a.

DRIEBERGEN, R. J.; HOLTHUIS, J. J. M.; BLAUW, J. S.; KELDER, S. J. P.; VERBOOM, W.; REINHOUDT, D. N.; BOS, M.; LINDEN, W. E. V. D. Electrochemistry of potential bioreductive alkylating quinones: Part 2. Electrochemical properties of 2,5-bis(1-aziridiny)-3,6-bis(ethoxycarbonylamino)-1,4-benzoquinone and some model compounds. **Analytica Chimica Acta**, v. 234, p. 285-307, 1990b.

DRIEBERGEN, R. J.; MORET, E. E.; JANSEN, L. H. M.; BLAUW, J. S.; HOLTHUIS, J. J. M.; KELDER, S. J. P.; VERBOOM, W.; REINHOUDT, D. N.; BOS, M.; LINDEN, W. E. V. D. Electrochemistry of potentially bioreductive alkylating quinones: Part 3. Quantitative structure-electrochemistry relationships of aziridinyquinones. **Analytica Chimica Acta**, v. 257, p. 257-373, 1992.

FERRAZ, P. A. L.; ABREU, F. C.; PINTO, A. V.; GLEZER, V.; TONHOLO, J.; GOULART, M. O. F. Electrochemical aspects of the reduction of biologically active 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 507, p. 275-286, 2001.

FRONTANA, C.; GONZÁLEZ, I. Effects of the molecular structure on the electrochemical properties of naturally occurring α -hydroxyquinones. An electrochemical and ESR study. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 603, p. 155-165, 2007.

FRONTANA, C.; GONZÁLEZ, I. The role of intramolecular hydrogen bonding in the electrochemical behavior of hydroxy-quinones and in semiquinone stability. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 3A, p. 299-307, 2005.

GAFNER, F.; CHAPUIS, J. C.; MSONTHI, J. D.; HOSTETTMANN, K. Cytotoxic naphthoquinones, molluscicidal saponins and flavonols from *Diospyros zombensis*. **Phytochemistry**, v. 26, n. 9, p. 2501-2503, 1987.

GAFNER, F.; RODRIGUEZ, E. Biological chemistry of molluscicidal and cytotoxic plants constituents. **Revista Latinoamericana de Quimica**, v. 20, n.1, p. 30-31, 1989.

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 potencial of heterocyclic and 2-hydroxy-naphthoquinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 7, n. 15, p. 2043-2048, 1997.

GREEF R. *et al.* **Instrumental methods in electrochemistry**. John Wiley and Sons Ltd., 1985

HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa**. Tradução de Carlos Alberto da Silva Riehl e Alcides Wagner Serpa Guarino. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001.

JEFTIC, L.; MANNING, G. A survey on the electrochemical reduction of quinines. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 26, p. 195-200, 1970.

KLOPMAN, G.; DODDAPANENI, N. Electrochemical behavior of substituted polycyclic aromatic quinones. **Journal of Physical Chemistry**, v. 78, n. 18, p. 1820-1825, 1974.

LARDANS, V.; DISSOUS, C. Snail control strategies for reduction of schistosomiasis transmission. **Parasitology Today**, v. 14, n. 10, p. 413-417, 1998.

LIEN, J. C.; HUANG, L. J.; WANG, J. P.; TENG, C. M.; LEE, K. H.; KUO, S. C. Synthesis and antiplatelet, anti-inflammatory and antiallergic activities of 2,3-disubstituted 1,4-naphthoquinones. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 6, p. 1181-1187, 1996.

LIMA, N. M. F.; CORREIA, C. S.; FERRAZ, P. A. L.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. R. F.; SANT'ANA, A. E. G.; GOULART, M. O. F. Molluscicidal hydroxynaphthoquinones and derivatives: Correlation between their redox potentials and activity against *Biomphalaria glabrata*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, n. 6, p. 822-829, 2002.

LUND, H. Cathodic reduction of nitro and related compounds. In: LUND, H.; HAMMERICH, O. **Organic Electrochemistry**; 4th ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001. p. 403.

MACÍAS-RUVALCABA, N.; CUEVAS, G.; GONZÁLEZ, I.; AGUILAR-MARTÍNEZ, M. Relationship between molecular structure and electron targets in the electroreduction of benzocarbazolediones and anilinenaphthoquinones. Experimental and theoretical study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 11, p. 3673-3681, 2002.

MANISANKAR, P.; PUSHPALATHA, A. M.; VASANTHKUMAR, S.; GOMATHI, A.; VISWANATHAN, S. Riboflavin as an electron mediator catalyzing the electrochemical reduction of dioxygen with 1,4-naphthoquinones. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 571, p. 43-50, 2004.

MARSTON, A.; MSONTHI, J. D.; HOSTETTMANN, K. Phytochemistry of African medicinal plants. Part 1. Naphthoquinones of *Diospyros usambarensis*: their molluscicidal and fungicidal activities. **Planta Medica**, v. 50, n. 3, p. 279-280, 1984.

MARTINEZ, M. J. A.; BENITO, P. B. Biological activity of quinones. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 30, p. 303-366, 2005.

MCLAUGHLIN, J. L. Crown gall tumors on potato discs and brine shrimp lethality: two simple bioassays for higher plant screening and ractionation. In: HOSTETTMANN, K. **Methods in Plant Biochemistry**. London: Academic Press, 1991. v. 6, p. 1-36.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6 ed. Brasília: Secretaria de vigilância em saúde, 2005.

MORGAN, J. A. T.; *et al.* Origin and diversification of the human parasite *Schistosoma mansoni*. **Molecular Ecology**, v. 14, p. 3889-3902, 2005.

PERRETT, S.; WHITFIELD, P.J. Currently available molluscicides. **Parasitology Today**, v. 12, n. 4, p. 156-159, 1996.

PINTO, A. V.; FERREIRA, V. F.; CAPELLA, R. S.; GILBERT, B.; PINTO, M. C.; DA SILVA, J. S. Activity of some naphthoquinones on blood stream forms of *Trypanosoma cruzi*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 4, p. 609-610, 1987.

PINTO, A. V.; PINTO, M. D.; GILBERT, B.; PELLEGRINO, J.; MELLO, R. T. *Schistosomiasis mansoni*: blockage of cercarial skin penetration by chemical agents: i. naphthoquinones and derivatives. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.71, n. 2, p. 133-135, 1977.

QUININO, L. R. M.; COSTA, J. M. B. S.; AGUIAR, L. R.; WANDERLEY, T. N. G.; BARBOSA, C. S. Avaliação das atividades de rotina do Programa de Controle da Esquistossomose em municípios da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, entre 2003 e 2005. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 4, p. 335-343, 2009.

RIBEIRO, K. A. L.; CARVALHO, C. M.; MOLINA, M. T.; LIMA, E. P.; LÓPEZ-MONTERO, E.; REYS, J. R. M; OLIVEIRA, M. B. F.; PINTO, A. V.; SANT'ANA, A. E. G.; 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 Tropica**, v. 111, n. 1, p. 44-50, 2009.

RIBEIRO-RODRIGUES, R.; DOS SANTOS, W. G.; OLIVEIRA, A. B.; SNIECKUS, V.; ZANI, C. L.; ROMANHA, A. J. Growth inhibitory effect of naphthofuran and naphthofuranquinone derivatives on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 5, n 14, p. 1509-1512, 1995.

SANTOS A. F.; SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal activity of the diterpenoids jatrophone and jatropholones A and B isolated from *Jatropha elliptica* (Pohl) Muell. Arg. **Phytotherapy Research**, v. 13, p. 660-664, 1999.

SHI, S.; KATZ, T. J.; YANG, B. V.; LIU, L. Use of thiazyl chlorides, alkyl carbamates, and thionyl chloride to fuse 1,2,5-thiadiazoles to quinones and to oxidize, chlorinate, and aminate them. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p. 1285-1297, 1994.

SILVA, P. B.; BARBOSA, C. S.; PIERI, O.; TRAVASSOS, A.; FLORENCIO, L. Aspectos físico-químicos e biológicos relacionados à ocorrência de *Biomphalaria glabrata* em focos litorâneos da esquistossomose em Pernambuco. **Química Nova**, v. 29, n. 5, p. 901-906, 2006.

SILVA, T. M. S.; CAMARA, C. A.; BARBOSA, T. P.; SOARES, A. Z.; CUNHA, L. C.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 193-196, 2004.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos de química analítica**, Tradução de Marco Tadeu Grassi. 8. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008.

SOUTHAMPTON ELECTROCHEMISTRY GROUP. **Instrumental methods in electrochemistry**. Edited by Southampton Electrochemistry Group. 2001.

TEIXEIRA, M. J.; ALMEIDA, Y. M.; VIANA, J. R.; HOLANDA FILHA, J. G.; RODRIGUES, T. P.; PRATA Jr., J. R. C.; COELHO, 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. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 1, p. 44-48, 2001.

TONHOLO, J.; FREITAS, L. R.; ABREU, F. C.; AZEVEDO, D. C.; ZANI, C. L.; OLIVEIRA, A. B.; GOULART, M. O. F. Electrochemical Properties of Biologically Active Heterocyclic naphthoquinones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 9, n. 2, p. 163-169, 1998.

WANG, J. **Analytical electrochemistry**. 3rd ed. New Jersey: John Wiley and Sons Ltd., 2006.

WHO-World Health Organization 2005. Schistosomiasis, disponível em: <http://www.wpro.who.int/health_topics/schistosomiasis/> (acessado em 13 de Novembro de 2009).

ZUMAM, P. **Substituent effects in organic polarography**. Plenum Press: New York, p. 46-48, 273, 1967.