

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO
RIO DE JANEIRO**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
QUÍMICA ORGÂNICA**

ALGUNS DERIVADOS DA β -LAPACHONA

BAUER DE OLIVEIRA BERNARDES

2001

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

ALGUNS DERIVADOS DA β -LAPACHONA

BAUER DE OLIVEIRA BERNARDES

Sob a orientação do professor

Aurélio Baird Buarque Ferreira

Dissertação submetida como requisito
parcial para
obtenção do grau de Mestre em Química
Área de Concentração em Química
Orgânica

Seropédica, Rio de Janeiro
Setembro 2001

547-6

B422

Bernardes, Bauer de Oliveira, 1974-

Alguns derivados da β -lapachona/

Bauer de Oliveira Bernardes.-2001.XXIII, 92 f.: il., graf.

Orietador: Aurélio Baird Buarque Ferreira, 1945-

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro,
Programa de Pós-graduação em Química Orgânica.

Bibliografia: f.81-114

1. Naftoquinonas – Teses. 2. Química – Teses. 3. Química Orgânica –
Teses.


I. Ferreira, Aurélio Baird Buarque, 1945-. II. Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro --Programa de Pós-graduação em Química
Orgânica. III. Título.

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


BAUER DE OLIVEIRA BERNARDES

Tese submetida a UFRRJ como requisito parcial para obtenção do grau de Magister Scientiae em Química, Área de Concentração em Química Orgânica.


APROVADA EM 06 / 09 / 01



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



Prof. Dr. Marco Edilson Freire de Lima (DEQUIM-ICE-UFRRJ)



Dra. Maria das Dores Dutra Behrens (Farmanguinhos - FIOCRUZ)



Prof. Dr. Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna (DEQUIM-ICE-UFRRJ)

*À Aline por me prometer o paraíso e esperar
com carinho e incentivo que este trabalho
terminasse antes de cumprir sua promessa.*

“ Não acredite nos que dizem saber tudo; os que muito sabem, sabem que tem muito a aprender. O conhecimento é do tamanho da vida: não tem início e nem fim, apenas travessia”.

(Rubem Alves)

“ ... é mais importante iluminar do que apenas brilhar”
(Aquino)

AGRADECIMENTOS

A Deus...

Aos meus pais pelos maiores ensinamentos da vida.

À amada Aline que permite que meus sonhos não adormeçam.

À querida irmã Carina e sua filha Vitória que faz manha para eu rir.

Ao amigo, professor e orientador Aurélio, pela grande paciência, incentivo e perspicácia não só desse trabalho mas da vida.

Ao corpo docente do programa de pós-graduação: Prof^o Mário Geraldo, Anselmo, Áurea, Marco Edilson, Rosane, Carlos Maurício, Vítor, João e Silas pela competência na minha valiosa formação acadêmica.

Ao amigo Ari Miranda pela grande ajuda e apoio neste trabalho, além de rir das minhas piadas.

Ao grupo de fotoquímica, Darí, Frances, Andreza e Mônica e Prof^o Francisco e José Carlos, pela luz que jamais deixou meus conhecimentos caírem nas trevas do apagão.

Aos grandes amigos que fazem do curso uma família: Ildomar, José Luiz (Didi), Mário Sérgio, Marcelo (pit), Tânia & Celso, Heloísa, Janaína, Viviane, Cássia, Luiz Eduardo, Andressa, Patrícia, Ana Cristina, Marco (Profeta), Miguel, Cristina, Cássio (bitoca), Edson (Caçapa) e Paulo (Bolinha); e aqueles que jamais deveriam ter se afastado: Margareth Rose, Samir, Márcia e Ana Belatriz. Todos têm a gentileza de rir de minhas piadas sem graça.

Aos funcionários técnico-administrativos: Eli, Carlos (Carlão), Maurício, Fábio, Renato, Áurea, Osmar (1), Osmar (2), Reginaldo (Zão), Pedro, Arlete, Conceição e Eugênes pela atenção, apoio e amizade durante esses anos.

Aos membros da Banca de Avaliação pela paciência da correção recontribuir para o enriquecimento deste trabalho.

À UFRuralRJ pelo ensino de qualidade e gratuito que conheço desde a graduação.

Ao CNPq pela oportunidade concedida.

Quisera eu com apenas essas 257 palavras e 1647 toques, excluído este parágrafo, expressar o quanto sou grato a essas pessoas.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	QUINONAS NATURAIS: OCORRÊNCIA E USOS.	1
1.2	BIOSSÍNTESE DE NAFTOQUINONAS-	5
1.3	LAPACHOLE SEUS DERIVADOS	7
1.3.1	<i>Pontes naturais.</i>	7
1.3.2	<i>Atividades biológicas.</i>	10
1.3.3	<i>Sínteses de Lapachol e alguns derivados-</i>	16
1.3.4	<i>Reações de adição a lapachonas e análogos.</i>	23
2	OBJETIVOS	27
3	PARTE EXPERIMENTAL	29
3.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	29
3.2	SÍTESES DE REAGENTES	31
3.2.1	<i>Derivados do estilbeno.</i>	31
3.2.2	<i>Síntese da morfolina-1-cicloexeno e da piperidina-1-cicloexeno</i>	36
3.2.3	<i>Síntese de diazo-compostos-</i>	37
3.2.4	<i>Síntese do 5,6 diammo-uracila</i>	39
3.2.5	<i>Síntese da β-lapachona-</i>	40
3.3	REAÇÕES COM β -LAPACHONA.	42
3.3.1	<i>Cicloadições com derivados" de estilbeno.</i>	42
3.3.2	<i>Reação de β-lapachona com 1-piperidino-1-cicloexeno.</i>	46
3.3.3	<i>Reação de β-lapachona e diazocompostos</i>	48
3.3.4	<i>Síntese de fenazinas a partir de β-lapachona e diaminas</i>	50
3.3.5	<i>Acetilação da β-lapachona</i>	52
3.4	CÁLCULOS DE MODELAGEM MOLECULAR-	52
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
4.1	CÁLCULOS DE MODELAGEM MOLECULAR PARA β -LAPACHONA E SEUS CONGÊNERES	54
4.2	IRRADIAÇÕES	56
4.3	REAÇÃO COM ENAMINAS	62
4.4	DIAZOCOMPOSTOS.	66

4.5	FENAZINAS	69
4.6	ACETILAÇÃO	73
4.7	CÁLCULOS DE MODELAGEM DE DERIVADOS DA β -LAPACHONA	75
5	PERSPECTIVAS	79
6	CONCLUSÕES	80
7	BIBLIOGRAFIA	81
	APÊNDICE	92
	TABELAS DE MODELAGEM MOLECULAR	92
	ESPECTROS	94

Lista de Símbolos

δ - deslocamento químico em ppm

ΔH_f - Variação de entalpia de formação

2ME - 2-mercapto-etanol

9DDF - 9-diazo-4,5-diazafluoreno

9DF - 9-diazofluoreno

CCF - cromatografia em camada fina

CG-EM - Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa

d- Dubleto

dd - Duplo dubleto

DDFM - diazo-difenil-metano

DFDX - 2,3-Difenil- 1,4-dioxeno

DL₅₀ (LD₅₀, em inglês) - Concentração requerida para atingir 50% de efeito letal.

DMSO-d₆ - Dimetilsulfóxido deuterado

dt - duplo triplete

HDB - hidrazona da benzofenona

HDDF - hidazona da 4,5-diaza-fluorenona

HDF - Hidrazona da fluorenona

HOMO - Orbital molecular ocupado de mais alta energia

CI₅₀ (IC₅₀, em inglês) - Concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo.

IV - Espectroscopia no infravermelho

LUMO - Orbital molecular desocupado de menor energia

m - meta

MCH - 1-morfolino-1-cicloexeno

o - orto

p - para

p.f. - ponto de fusão

PPCH- 1-piperidino-1-cicloexeno

ppm - parte por milhão

Rf- Fator de retenção

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.

s- Singlete

t- triplete

t.a. - temperatura ambiente

UV - Espectroscopia no ultravioleta

Índice de Figuras

Figura 1 - Principais tipos de quinonas encontradas na natureza	2
Figura 2 - A hidroquinona na revelação de fotografias	2
Figura 3 - Quinonas importantes em processos biológicos	3
Figura 4 - Antraquinonas de usos farmacológicos e industrial	3
Figura 5 - Naftoquinonas naturais de uso industrial	4
Figura 6 - Naftoquinonas enantioméricas usadas como pigmentos	5
Figura 7 - Nafioquinonas: lapachol e lapachonas	5
Figura 8 - Rota biossintética do lapachol e outras quinonas	6
Figura 9 - Metabolismo do lapachol	7
Figura 10 - Quinonas naturais análogas ao lapachol	9
Figura 11 - Formação de enamina a partir do lapachol com aumento de atividade anticancerígena	11
Figura 12 - Drogas usadas na inibição de <i>T. cruzi</i> e derivados da β -lapachona	13
Figura 13- Adição de Michael de tiol à β -lapachona	16
Figura 14 - Síntese do lapachol pelo método de Fieser	16
Figura 15 - Isomerização de lapachol α e β -lapachona e interconversão das mesmas	17
Figura 16 - Rearranjo de Hooker	17
Figura 17- Síntese de β -lapachona e derivados a partir de lawsona	18
Figura 18 - Síntese por processo fotoquímico da β -lapachona	19
Figura 19 - Síntese da β -lapachona a partir de naftol-1	20
Figura 20 - Modificações por Alves e col..na síntese de Amaral e Barnes a partir do 1-naftol	20
Figura 21- Síntese da β -lapachona a partir da 8-valerolactona	21
Figura 22 - Síntese de derivados da α e β -lapachona a partir da 6-metil-tetralona	22
Figura 23 - Preparação de derivados de lawsona a partir de indanonas	23
Figura 24 - Síntese de derivados análogos ao lapachol a partir da lawsona	23
Figura 25 - Reação de β -lapachona e aminas primárias e glicina formando oxazóis e fenazinas simétricas	24
Figura 26 - Eterificação do oxazol tornando-o ativo na atividade tripanomicida	25

Figura 27 - Oxazóis e imidazóis preparados por reação de β -lapachona e benzaldeídos substituídos	25
Figura 28 - Reação de β -lapachona com acetil-acetona e com acetil-acetato de etila	26
Figura 29 - Adições a alcenos, enaminas e diazocompostos: reagentes	27
Figura 30 - Formação de fenazinas (com diaminas usadas) e acilação redutiva	28
Figura 31 - Retrossíntese de derivados do estilbeno	31
Figura 32 - Preparação do 4,4'-dinitro-estilbeno	31
Figura 33 - Preparação de 4,4'-dimetóxi-estilbeno	33
Figura 34 - Preparação do 2,3-difenil-1,4-dioxeno	35
Figura 35 - Preparação de enaminas (1-piperidino-1-cicloexeno e 1-morfolino-1-cicloexeno)	36
Figura 36 - Retrossíntese de diazo-compostos	37
Figura 37 - Preparação das hidrazonas de fluorenona, 4,5-diaza-fluorenona e benzofenona.	37
Figura 38 - Preparação de 1,1-difenil-diazo-metano, 9-diazo-fluorenona e 9-diazo-4,5-diaza-fluorenona	38
Figura 39 - Retrossíntese e síntese do 5,6-diamino-uracila	39
Figura 40 - Síntese da β -lapachona	40
Figura 41 - Irradiações de β -lapachona com estilbeno e derivados	42
Figura 42 - Reação de β -lapachona com DFDX formando dioxolano	45
Figura 43 - Reação de β -lapachona com enamina	46
Figura 44 - Adição de difenil-diazometano e outros diazo-compostos a β -lapachona	48
Figura 45 - Reações de β -lapachona com β -diaminas	50
Figura 46 - Reação de acetilação de β -lapachona	52
Figura 47 - Cicloadições de olefinas a o-quinonas	56
Figura 48 - Interação entre o-quinona excitada e olefina	59
Figura 49 - Reação de Diels-Alder com p-quinona (dienófila)	62
Figura 50 - Mecanismo proposto para a cicloadição de enaminas com β -lapachona	64
Figura 51 - Sistema aromático de diazo-compostos derivados da fluorenona (x= CH ou N).	66

- Figura 52** - Mecanismo proposto para a formação da 1,3-dioxolana a partir da β -lapachona e do diazocomposto 67
- Figura 53** - Mecanismo proposto para formação da fenazina a partir de β -lapachona e etilenodiamina 70
- Figura 54** - Produto da reação entre β -lapachona e 5,6 diamino-uracila 72
- Figura 55** - Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (1H), em ppm, da β -lapachona acetilada. 74

índice de Tabelas

Tabela 1 - Energias de orbitais de fronteira de β -lapachona e isômeros.	54
Tabela 2 - Coeficientes de HOMO e LUMO e densidades eletrônicas de átomos da β -lapachona.	55
Tabela 3 - Deslocamentos químicos e multiplicidade dos carbonos do composto obtido da irradiação de β -lapachona e DFDX.	60
Tabela 4 - Deslocamentos de ^{13}C e ^1H do composto obtido de DFDX + β -lapachona	62
Tabela 5 - Cálculos teóricos de orbitais de fronteiras e ΔHr entre β -lapachona e enaminas.	63
Tabela 6 - Cálculos de coeficiente de HOMO, coeficiente de LUMO e densidade eletrônica de átomos das enaminas.	64
Tabela 7 - Deslocamentos químicos e multiplicidade do composto obtido de β -lapachona e DFDM.	68
Tabela 8 - Deslocamentos químicos e multiplicidade dos carbonos do produto obtido de β -lapachona e etilenodiamina.	71
Tabela 9 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C e correlações do produto de reação entre β -lapachona e etilenodiamina.	72
Tabela 10 - Dados calculados de HOMO, LUMO, diferença de energia entre HOMO do 2-mercapto-etanol e LUMO de β -lapachona e derivados (ΔE), calor de formação(ΔHr) e gradiente.	89
Tabela 11 - Valores de HOMO, LUMO e calor de formação de alguns compostos estudados.	90
Tabela 12 - Densidade eletrônica e coeficientes de HOMO dos carbonos do anel aromático da β -lapachona e derivados.	90

Índice de Espectros

Espectro 1 - IV de b-lapachona (KBr).	94
Espectro 2 - RMN ^1H de b-lapachona em CDCl_3 .	95
Espectro 3 - RMN ^{13}C de b-lapachona em CDCl_3 .	96
Espectro 4 - UV da b-lapachona em benzeno.	97
Espectro 5 - EM. (70 eV) de b-lapachona	98
Espectro 6 - UV da solução aquosa de NaNO_2 (10% p/v)	99
Espectro 7 - CG de trans-estilbeno e β -lapachona, antes (a) e após 7 dias (b) de irradiação	100
Espectro 8 - E.M. (70 eV) das substâncias esperadas da irradiação de <i>trans</i> estilbeno e β -lapachona.	101
Espectro 9 - IV da reação entre DFDX e β -lapachona (KBr).	102
Espectro 10 - EM. (70 eV) do aduto de difenildioxeno com β -lapachona	103
Espectro 11 - RMN ^1H da reação de difenildioxeno com β -lapachona em CDCl_3 .	104
Espectro 12 - RMN ^{13}C da reação de difenildioxeno com β -lapachona em CDCl_3 .	105
Espectro 13 - Correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{Hx}^1\text{H}$ -COSY) do composto obtido da reação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .	106
Espectro 14 - Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação ($^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -COSY- ^1JcH) do composto obtido da reação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .	107

Espectro 15 - Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-i 3 através de duas e três ligações [$^1\text{Hx}^{13}\text{C-COSY-nJcH}$ ($n=2$ e 3)] do composto obtido da reação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .	108
Espectro 16 - RMN ^{13}C e RMN $^{13}\text{C-DEPT}$ com $\phi=90^\circ$ e $\phi=135^\circ$ do composto obtido da irradiação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .	109
Espectro 17 - Cromatograma de clae do composto obtido da irradiação de dfdx com β -lapachona, usando coluna c8 supelcosil, detector uv-visível, fluxo de acetonitrila de 1,5 ml/min.	110
Espectro 18 - RMN ^1H da reação entre β -lapachona e 1-piperidina-cicloexeno, em CDCl_3 .	111
Espectro 19 - RMN ^{13}C da reação entre β -lapachona e 1-piperidina-cicloexeno, em CDCl_3 .	112
Espectro 20 - IV do composto obtido da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano (KBr).	113
Espectro 21 - EM (70 eV) do composto obtido da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano	114
Espectro 22 - RMN ^1H da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano, em CDCl_3 .	115
Espectro 23 - RMN ^{13}C da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano, em CDCl_3 .	116
Espectro 24 - RMN ^{13}C e RMN $^{13}\text{C-DEPT}$ com $\phi=90^\circ$ e $\phi=135^\circ$ do composto obtido da reação de difenil-diazometano com β -lapachona, em CDCl_3 .	117
Espectro 25 - IV da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e etileno-diamina (KBr).	118
Espectro 26 -E.M. (70 eV) da reação entre etileno-diamino e β -lapachona.	119

Espectro 27 - RMN ^1H da reação entre etileno-diamino e β -lapachona, em CDCl_3 .	120
Espectro 28 - RMN ^{13}C da reação entre etileno-diamina e β -lapachona, em CDCl_3 .	121
Espectro 29 - Correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{Hx}^1\text{H-COSY}$) do composto obtido da reação de etileno-diamina com β -lapachona, em CDCl_3 .	122
Espectro 30 - RMN ^{13}C desacoplado e RMN $^{13}\text{C-DEPT}$ com $\phi=90^\circ$ e $\phi=135^\circ$ do composto obtido da reação entre etileno-diamina e β -lapachona em CDCl_3 .	123
Espectro 31 - Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação ($^1\text{Hx}^{13}\text{C-COSY-}^1\text{J}_{\text{CH}}$) do composto obtido da reação de etileno-diamina com β -lapachona em CDCl_3 .	124
Espectro 32 - Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de duas e três ligações [$^1\text{Hx}^{13}\text{H-COSY-}^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3)] do composto obtido da reação de etileno-diamina com β -lapachona, em CDCl_3 .	125
Espectro 33 - IV da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil (KBr).	126
Espectro 34 -E.M. (70eV) da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil	127
Espectro 35 -RMN ^1H da fenazina da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil em $\text{DMSO-}d_6$	128
Espectro 36 - RMN ^{13}C da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil, em $\text{DMSO-}d_6$.	129
Espectro 37 - IV da mistura da reação entre β -lapachona e 9-diazo-flurenona após 24h à t.a.	130

Espectro 38 - Infravermelho da mistura da reação entre β -lapachona e 9-diazo-4,5-diazaflurenona após 24h à t.a.	131
Espectro 39 -IV da β -lapachona acetilada (KBr).	132
Espectro 40 - RMN ^1H da β -lapachona acetilada, em CDCl_3 .	133
Espectro 41 -RMN ^{13}C da β -lapachona acetilada, em CDCl_3 .	134
Espectro 42 - E.M. (70 eV) da reação de tentativa inicial de nitração com HNO_3/AcOH da β -lapachona acetilada.	135
Espectro 43 - E.M. (70 eV) da tentativa inicial da reação de nitração da β -lapachona acetilada com CuNO_3 suportado em bentonita.	136

Resumo

Lapachol, α -lapachona e β -lapachona são naftoquinonas naturais encontradas principalmente em árvores do gênero *Tabebuia*. O estudo destas substâncias tem sido motivado principalmente pela diversidade de suas atividades biológicas, que incluem ação tripanomicida, virucida, inibição de enzimas topoisomerasas entre outras.

Neste trabalho estudamos a reatividade das carbonilas da quinona β -lapachona com variados reagentes na formação de: anéis dioxano com derivados do estilbeno via processo fotoquímico e também com enaminas, fenazinas a partir de diaminas; 1,3-dioxal com uso de diazocompostos e ainda acetilação redutiva com anidrido acético e zinco.

Trans-estilbeno, 4,4'-dinitro ou 4,4'-dimetóxi-estilbeno não tiveram sucesso nas irradiações com a β -lapachona, entretanto 2,3-difenil-dioxeno forneceu um produto de ciclização (aduto de Schönberg) com 86% de rendimento. O composto formado com as enaminas 1-piperidino ou 1-morfolino-cicloexeno não foram estáveis. Dentre os diazocompostos testados apenas difenil-diazo-metano forneceu produto. As fenazinas preparadas com etileno-diamina e 5,6-diamino-uracil deram rendimentos razoáveis.

A elucidação estrutural dos produtos e intermediários foi realizada por espectroscopia de IV, E.M., RMN de ^1H e de ^{13}C . As técnicas de DEPT, correlação homonuclear $^1\text{Hx}^1\text{H}$, heteronuclear $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ foram utilizadas para auxiliar a elucidação de alguns compostos obtidos.

Cálculos de modelagem molecular (AM1) foram realizados para corroborar os resultados obtidos e sugerir a síntese racional de novos compostos a partir da β -lapachona.

Abstracts

Lapachol, α - and β -lapachone are natural naphthoquinones found mainly in trees of the genus *Tabebuia*. The study of these substances has been stimulated mainly by the diversity of their biological activities such as: trypanocidal, virucidal and inhibition of topoisomerase enzymes, among others.

In this work we studied the reactivity of the carbonyls of the quinone β -lapachone with various reagents in the formation of: dioxane rings, with stilbenes derivatives through a photochemical process and, thermally, with enamines; phenazines from 1,2-diamines; 1,3-dioxals from diazocompounds; and also reductive acylation with acetic anhydride and zinc.

Trans-stilbene, 4,4'-dinitro- and 4,4'-dimethoxy-stilbene did not cyclize successfully by irradiation with β -lapachone, however, 2,3-di-phenyl-dioxene supplied a cyclization product (Schönberg adduct) with 86% yield. The compounds formed with enamines 1-piperidine- and 1-morpholine-cyclohexene were partially characterized, but were not stable. Among the diazocompounds tested diphenyl-diazo-methane was the only one to give a 1,3-dioxolone product. From ethylene-diamine and 5,6-diamino-uracil phenazines were prepared in reasonable yields.

The structural elucidation of the products and intermediates was accomplished by IR, MS, NMR ^1H and of ^{13}C spectroscopies. The techniques of DEPT, homonuclear $^1\text{Hx}^1\text{H}$ and heteronuclear $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ correlation were used to aid the determination of some structures.

Molecular modelling calculations (AM1) were performed to corroborate the obtained results and to suggest rational synthesis of new compounds from β -lapachone.

1 INTRODUÇÃO

1.1 QUINONAS NATURAIS: OCORRÊNCIA E USOS.

Compostos do tipo *dienonas cíclicas* conjugadas são geralmente chamados de quinonas. De acordo com o sistema aromático ao qual se relacionam, podem ser classificadas como benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas, entre outras. As 1,2 e 1,4-dicetonas quinônicas são conhecidas como *orto-* e *para-quinonas*, respectivamente. Compostos *meta-quinonóides* são instáveis e conhecidos apenas sob as formas radicalares¹.

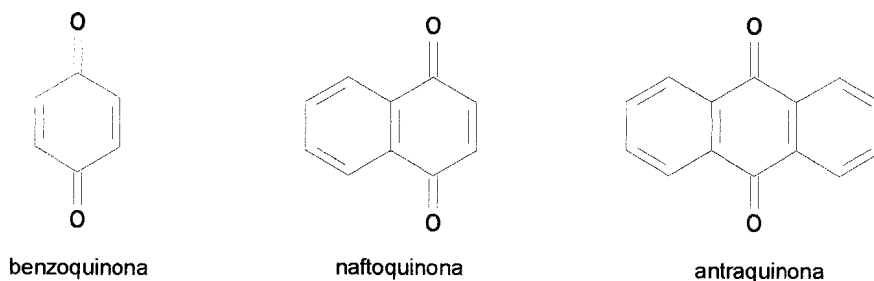


Figura 1 - Principais tipos de quinonas encontradas na natureza.

As quinonas estão largamente distribuídas na natureza, sendo conhecidos mais de 1500 compostos pertencentes a esta classe, encontrados em bactérias, líquens, fungos e em animais, como ouriços-do-mar e alguns artrópodes. Em plantas superiores as antraquinonas estão presentes principalmente nas famílias das rubiáceas, cesalpináceas, ramnáceas, poligonáceas, liliáceas e verbenáceas.

Naftoquinonas ocorrem em bignoniáceas, juglandáceas, plumbagináceas, boragináceas, litráceas, ebenáceas e droseráceas, entre outras famílias. Benzoquinonas aparecem com mais frequência em mirsináceas, boragináceas, iridáceas e primuláceas²,

além de serem encontradas em aracnídeos, miriápodes, besouros, cupins e, como parte do mecanismo de defesa, em alguns artrópodes.

A redução de quinonas a quinóis e a oxidação destes a quinonas são processos bastante comuns e, em alguns casos, de importância biológica e industrial.

A *hidroquinona* é amplamente empregada como agente redutor de haleto de prata no processo de revelação de fotografias. Apesar de complexo em detalhe - inclusive devido à presença de outros reagentes na solução reveladora, à formação de intermediários como o ânion radical semiquinona, etc. - este processo pode ser resumido pela reação abaixo (Figura 2), que é catalisada pela presença de átomos de prata, previamente formados pela ação direta da luz.

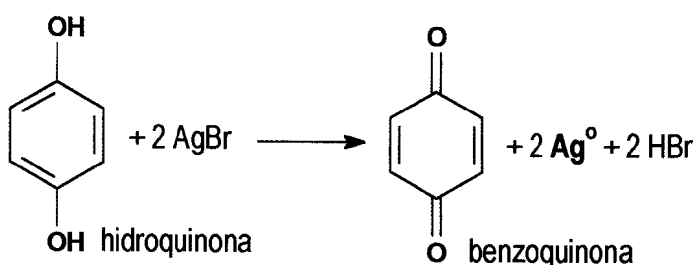


Figura 2 - A hidroquinona na revelação de fotografias.

Plastoquinonas e a *filoquinona* (vitamina k_1), estão presentes em quase todos tecidos que realizam fotossíntese, enquanto *ubiquinonas*, e.g., *coezima Q10* ($n = 10$), participam como transferidores de elétrons em complexos multienzimáticos da cadeia respiratória, responsáveis pela formação de fosfatos de alta energia^{1,2e3} (Figura 3).

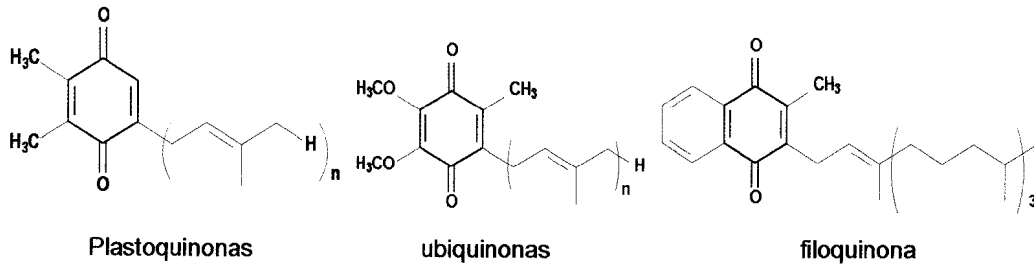


Figura 3 - Quinonas importantes em processos biológicos.

A maior parte das quinonas naturais são antraquinonas.

A *alizarina*, obtida das raízes de *Rubia tinctorum* L. (rubiáceas), é utilizada pela humanidade desde tempos remotos: antigos egípcios, persas, gregos, romanos e índios^{2,3}. Esta planta foi um dos primeiros corantes a ser usado pelo homem, que também a usufruiu para sua dieta e como alimento para animais. Os ossos destes animais adquiriam coloração vermelho-púrpura, pela ligação do composto com o tecido em calcificação. Este composto ainda é usado como matéria-prima de outros corantes, como indicador ácido-base e em testes de alumínio, mercúrio, zinco e zircônio (Figura 4).

Várias antraquinonas, por exemplo, a emodina, tem propriedades laxativas e eram utilizadas por árabes já no século IX, em extratos de espécies vegetais conhecidas como cáscara-sagrada (*Rhamnus purshianus*, ramnáceas), babosa (*Aloe ferox* Miller, asfodeláceas) e sene (*Sena alexandrina* Miller). A *aloe-emodina* é utilizada como matéria-prima para a síntese de antibióticos do grupo das antraciclina² (Figura 4).

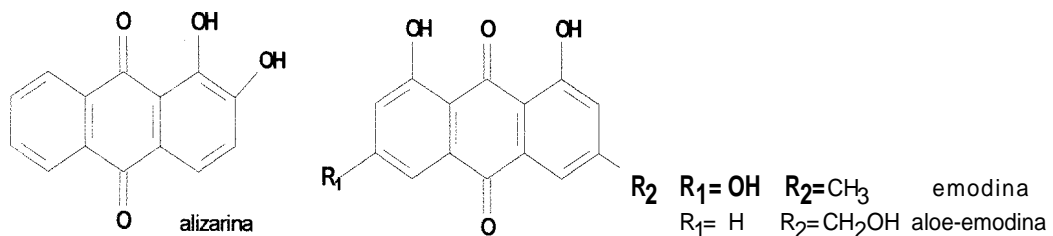


Figura 4 - Antraquinonas de usos farmacológicos e industrial.

A *lawsone* é uma das naftoquinonas mais simples encontradas em produtos naturais, sendo extraída sem muitas dificuldades, com carbonato de sódio aquoso, das folhas de hena (*Lawsonia mermi*, litráceas). Há registros da múmia de uma princesa egípcia que teria vívido em cerca de 1400 a.C2, já com os cabelos tingidos por esta planta³. A *juglona*, isômero da *lawsone*, obtida de *Juglans regia* L. (juglandáceas), tem sido utilizada industrialmente como corante (*Natural Brown 7*) e também como indicadora de pH e, além disso, possui propriedades alelopáticas: é produzida e excretada para o ambiente pela planta a fim de inibir a germinação de outras plantas competidoras (Figura 5).

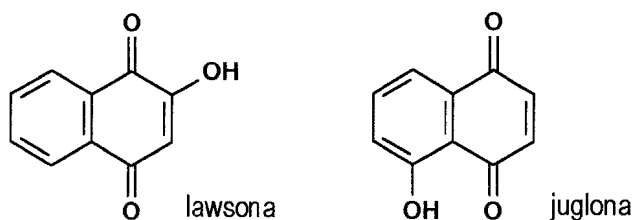


Figura 5 - Naftoquinonas naturais de uso industrial.

A *chiconina*, um pigmento vermelho, foi extraída inicialmente das raízes de *Alkanna tinctoria* Tausch (boragináceas) e foi a primeira substância obtida comercialmente por cultura de células vegetais - a produção em larga escala foi obtida a partir de outra planta da mesma família, *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. Comparada com as demais quinonas esta naftoquinona é a de maior valor comercial como pigmento. A molécula enantiomérica, levógira, da *chiconina* é conhecida como *alcanina* e é utilizada como corante para cosméticos e alimentos (*Natural Red 20*) e também na microdeterminação espectrofotométrica do berílio² (Figura 6).

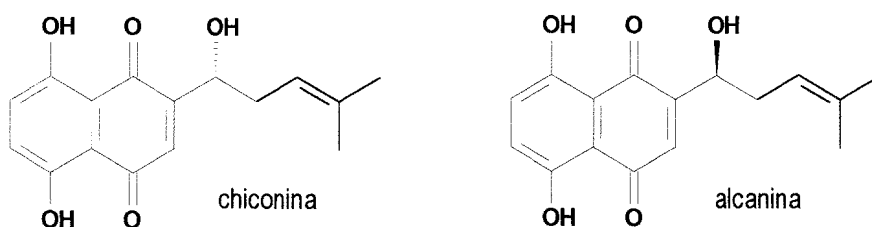


Figura 6 - Naftoquinonas enantioméricas usadas como pigmentos.

O *lapachol* e seus isômeros α -*lapachona* e β -*lapachona* (Figura 7) são naftoquinonas que estão presentes em diversas plantas, principalmente na família das bignoniáceas, destacando-se o gênero *Tabebuia* (Tecoma)⁴. Estes compostos apresentam atividades biológicas interessantes, tais como, tripanomicida, antimalárica⁵, antibacteriana e fungicida⁶, inibição de HIV-1⁴⁹ e anti-tumora¹⁷.

O presente trabalho se dirige para essas naftoquinonas e mais especificamente para a β -*lapachona*.

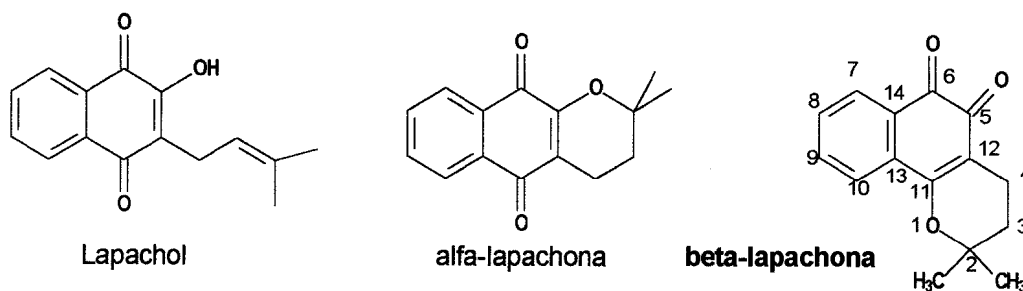


Figura 7 - Naftoquinonas: Lapachol e lapachonas.

1.2 BIOSÍNTESE DE NAFTOQUINONAS

As quinonas em geral podem se formar por oxidação de compostos fenólicos resultantes das rotas do chiquimato ou do acetato, e as porções terpênicas (isoprênicas) contidas em várias quinonas vêm pela rota do mevalonato. No caso do *lapachol*, a combinação de isocorismato (rota do chiquimato) e ácido 2-oxoglutárico leva a

o-succinilbenzoato que, após ciclização, sofre isoprenilação (que é a adição de fragmento proveniente da rota do mevalonato)^{1,8,9} (Figura 8).

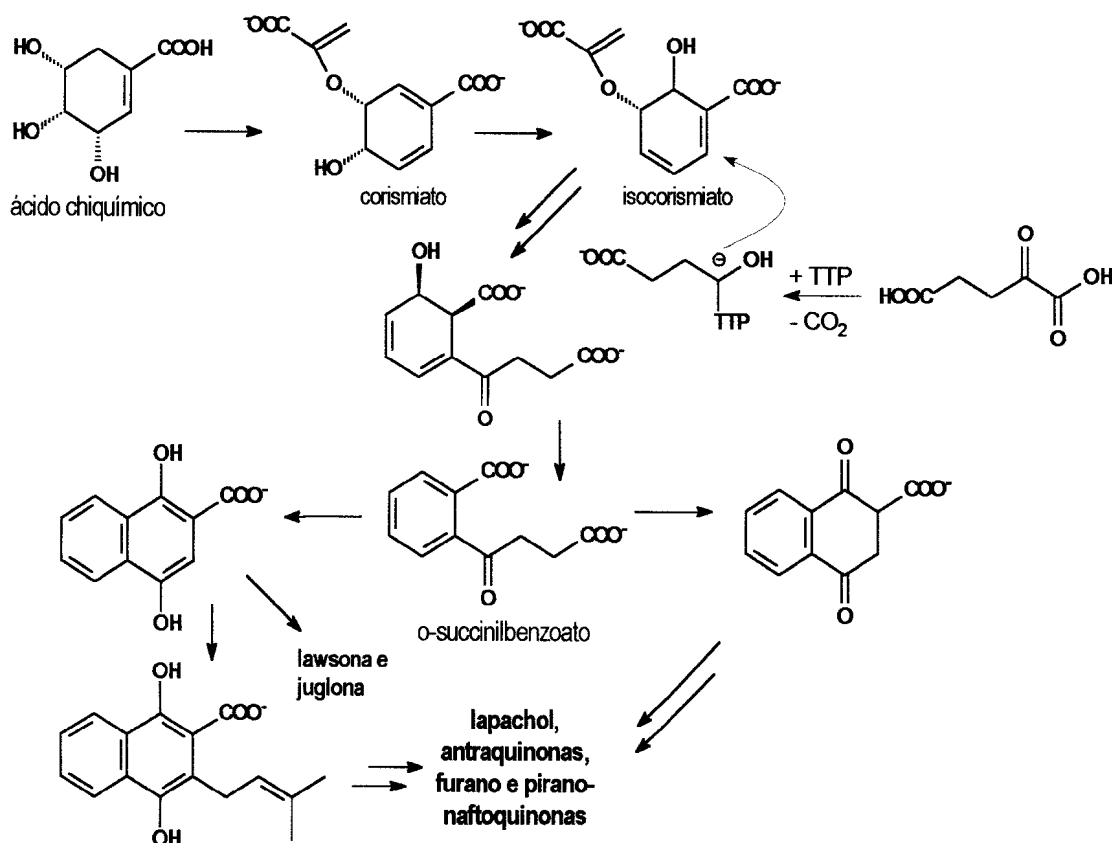


Figura 8 - Rota biossintética do lapachol e outras quinonas.

Na figura 9 mostra-se o metabolismo do lapachol por *Penicillium notatum*, que produz um epóxido na cadeia cíclica, seguindo-se a abertura desse ciclo e formação de carboxilato. Em contraposição, observou-se a oxidação da cadeia lateral com *Beauveria sulfurescens* e *Streptomyces albus*, formando-se o lomatotato, lomatiol e o acetato do lomatiol¹.

Interessantemente, outras referências indicam que o lapachol pode ser biotransformado para a desidro- α -lapachona (xiloidona) com o uso de *Penicillium notatum*¹⁰ e *Curvularia lunata*¹¹. Posteriormente verificou-se que a enzima deguelina

ciclase, obtida de *Tephrosia vogellii* possuía a mesma habilidade de transformação, sugerindo-se que esses microorganismos continham enzimas semelhantes¹²

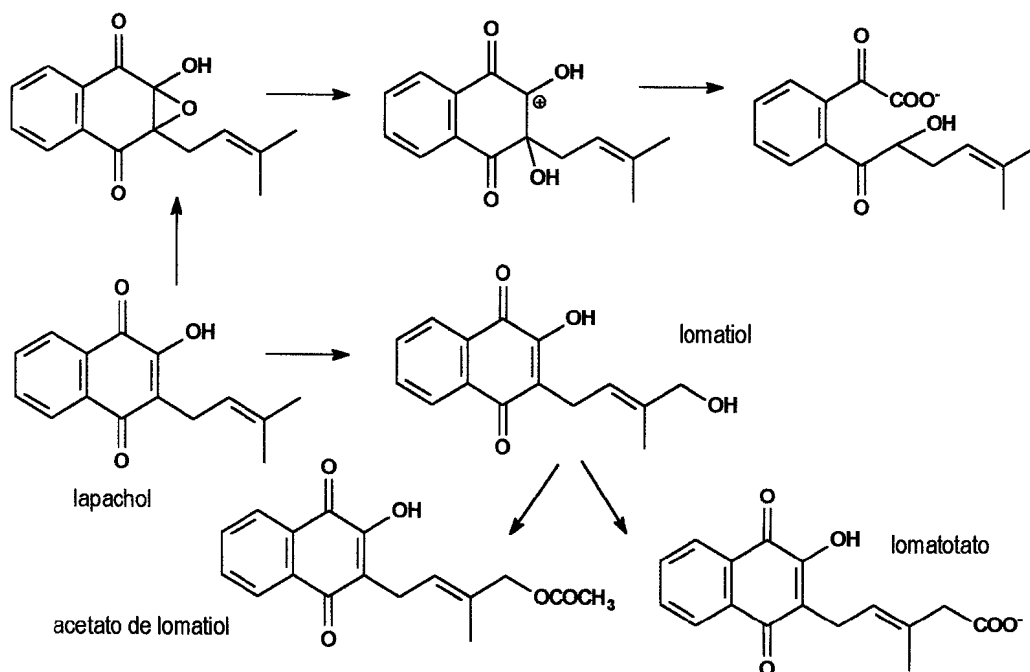


Figura 9 -Metabolismo do lapachol.

1.3 LAPACHOL E SEUS DERIVADOS

O lapachol é conhecido desde 1858 mas só foi isolado em 1882, por Paternó³. A química desta quinona foi muito estudada por Hooker entre 1896 e 1935. Grande parte do trabalho de Hooker tornou-se público pelas mãos de Fieser, em nome do autor original¹³, após a sua morte.

1.3.1 Fontes naturais

Na família das bignoniáceas encontram-se cerca de 700-800 espécies distribuídas por mais de 100 gêneros, ocorrendo em regiões tropicais e subtropicais. Várias naftoquinonas foram isoladas dessa família, embora nem todas as espécies apresentem essa

classe de compostos, como exemplo, *Tecoma stans*, *Tynnanthus chumanianum*, *Memora parviflora*, *Memora flavida* e *Pachyptera herere*⁷

O lapachol foi isolado originalmente na espécie *Tabebuia avellandae* onde é encontrado em grandes quantidades⁷ - no cerne foram encontrados entre 3 e 4%¹⁴.

Esta árvore é conhecida popularmente como ipê-roxo, ipê-preto, ipê-rosa, ipê-roxo-do-mato, ipê-cavatã, pau-d'arco ou lapacho. Floresce com espetacular beleza entre os meses de junho a agosto e seus frutos amadurecem entre agosto e novembro. Ocorre, no Brasil, do Maranhão ao RS, sendo mais freqüente no MS e de SP até RS. Quando adulta pode atingir de 20 a 35 m de altura com 60 a 80 cm de diâmetro. Em sua madeira (densidade= 1,03 g/cm³), pode-se ver cristais de lapachol, ao qual se atribui papel na defesa ao ataque de agentes que tendem a deteriorar outras madeiras; devido a essa resistência o ipê-roxo é usado em construções pesadas, como postes, pontes, eixos de rodas, além de ser uma das espécies de ipê mais utilizada no paisagismo na região sul do Brasil¹⁵. Dessa espécie foram obtidas ainda β -lapachona, α -lapachona e desidro- α -lapachona (xiloidona), além de oito furano-naftoquinonas, nove antraquinonas e outras substâncias.⁷,
14 16.

O ipê-amarelo é considerada a flor nacional do Brasil. Uma das árvores com este nome é a *Tabebuia ochracea*, também conhecida como piúva-cacuda, ipê-pardo ou pau-d'arco-do-campo, cujas folhas são usadas como chá para doenças venéreas e fins. Do seu tronco foi isolado o lapachol (0,001%) e treze furanonaftoquinonas¹⁵. Outro ipê-amarelo muito conhecido da região de Belo Horizonte (MG) é *Tabebuia serratifolia*, rica em iapachol (5% na madeira) além de tecomaquinona I (raro exemplo de pigmento verde além de clorofila), desidro- α -lapachona e desidro-iso- α -lapachona. A *Tabebuia incana* é

também conhecida como ipê-amarelo e é encontrada na Amazônia; em seu tronco foram encontrados a desidro-iso- α -lapachona e alguns derivados, além de lapachenol e tecomaquinona I¹⁷ (Figura 10).

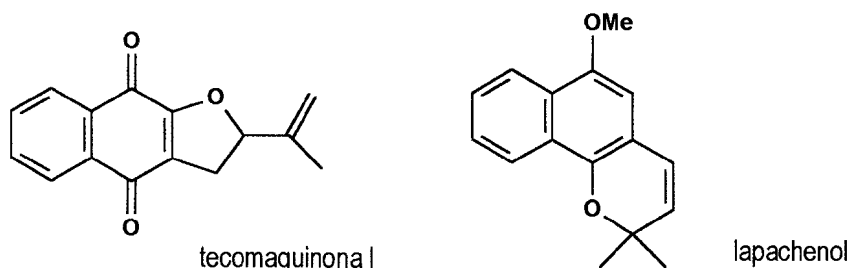


Figura 10 - Quinonas naturais análogas ao lapachol.

Lapachol, lapachonas e outros derivados (com grupos hidroxila, metila e metoxila como substítuintes) encontram-se em diversas outras espécies, como *Mansoa alliacea*¹⁸, *Markhamia platycalyx*, *Bignonia Unguiscati*¹⁹, *Newbouldia laevis*^{20, 21, 22}, *Catalpa Ovata*²³, *Ekmanianthe longiflora*²⁴, *Tectona grandis* (verbenáceas)²⁵, *Lundia densiflora*, *Zehyheria montana* e *Zehyheria tuberculosa*⁷; distribuídas em diversas regiões do mundo: Índia, Japão, China, Cuba, oeste da África, além do Brasil. Muitas dessas espécies têm sido utilizadas na medicina popular para doenças de pele, afecções urinárias e contra tumores e infecções bacterianas.

Fungos são os principais causadores do decaimento da qualidade de madeiras gerando sérios problemas nos seus produtos manufaturados e nas carpintarias. Estudos, realizados na Malásia, de árvores usadas para esses fins comerciais, com extratos em diclorometano das espécies *Tabebuia chrysantha*, *Oroxylum indicum*, *Fernandoa adenophylla* e *Jacarandaficifolia*, demonstraram atividade anti-fúngica, com exceção da *Jacaranda filicifolia*, única das espécies na qual não estavam presentes o lapachol e a β -lapachona; isto permitiu a suposição de que estes compostos são os principais responsáveis

pela atividade apresentada. Estudos microscópicos comprovaram a inibição do desenvolvimento de filamentos de fungos com o uso dessas substâncias.²⁶

Em contrapartida, *Fomes annosus* é um fungo que causa a morte de células das árvores em que se hospeda, provavelmente devido a produção de lapachol e da incomum 8-metil- α -lapachona.²⁷

1.3.2 Atividades biológicas

Como já dito, o lapachol e seus isômeros α -lapachona e β -lapachona têm sido alvo de interesse farmacológico.

O lapachol possui atividade anti-inflamatória em animais de laboratório mais eficaz que a fenilbutazona em casos agudos induzidos pela carragenina. Conseguiu-se 100% de êxito em pacientes portadores de bursite e tendinite e nos casos de otites e sinusites agudas e crônicas, os resultados foram muito satisfatórios, com 95,2 e 92% de eficiência, respectivamente⁷.

Estudos recentes mostraram que o lapachol e alguns derivados obtidos da lawsona são agentes com grande toxidez para moluscos. Pesquisas com o caracol *Biophalaria glabrata* apresentaram DL₉₀<10 ppm para o animal e a massa de seus ovos teve DL₉₀<0,2 ppm para seus ovos^{28,29}. Atividade moluscicida é interessante pelo fato de caramujos serem os reservatórios de seres que produzem doenças como a esquistossomose.

A observação de atividade antimalárica do lapachol e hidrolapachol (derivado com a cadeia isoprênica hidrogenada) levou Fieser a desenvolver a síntese de uma enorme série de 2-alkil-3-hidróxi-1,4-naftoquinonas, geralmente a partir da lawsona, durante a Segunda Grande Guerra³⁰.

Em outro estudo, tanto o lapachol quanto a β -lapachona apresentaram atividades bactericida e fungicida³¹, sendo que a segunda é mais eficaz nos dois casos. Ambos os compostos, de forma geral, foram superiores ao tradicional cetoconazol usado como referência⁶.

Devido à sua ação citostática, o lapachol foi empregado em ensaios clínicos contra tumores. Houve regressão definitiva em 30% dos casos de pacientes portadores de neoplasias, pesquisados pelo grupo do Instituto de Antibióticos, Recife, PB. Por outro lado, embora já tenha sido usado clinicamente³², pesquisas realizadas nos Estados Unidos da América demonstraram problemas gastrointestinais, anemias e aumento no tempo de coagulação, quando utilizado o çapachol em doses necessárias para atingir níveis plasmáticos eficazes⁷.

Estudos com ratos mostraram que o lapachol é tóxico para embriões - 100% de mortalidade - em doses atóxicas para as o grupo maternal (0,025 g/kg), enquanto a DL₅₀ foi de 1,6 g/kg de massa corporal dos ratos³³.

A substituição da hidroxila do lapachol por aminas heterocíclicas foi feita pela simples adição, à t.a., com bons rendimentos³⁴ (Figura 11). Um desses derivados teve atividade anticancerígena até dez vezes superior ao lapachol³⁵.

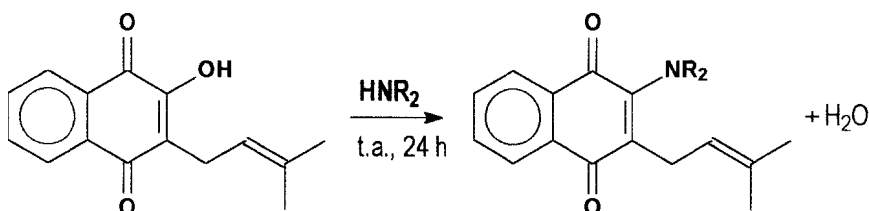


Figura 11 - Formação de enamina a partir do lapachol com aumento de atividade anticancerígena.

Liu e col. consideraram a β -lapachona uma promissora droga anti-inflamatória.³⁶

O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente etiológico da *doença de Chagas*, que incide principalmente em países tropicais e subtropicais da América Latina, com poucos casos descritos na América do Norte. Estima-se que 24 milhões de habitantes estejam contaminados e 65 milhões vivem em áreas de risco³⁷. A β -lapachona estimula a produção de água oxigenada (H_2O_2) e superóxido (O_2^-) que danificam em diferentes níveis as células das bactérias *Bacillus stearothermophilus* e *Bacillus subtilis*³⁸, e inibe a síntese de proteínas, de ADN e ARN, dos espimastigotos de *T. cruzi*; a α -lapachona não apresentou atividade. Utilizando concentração 4 μ M de β -lapachona ocorreu a máxima velocidade de liberação de H_2O_2 , levando a um aumento de produção de peróxido e superóxido de 2,5 e 4,5 vezes, respectivamente - usando NADH como substrato^{39, 40, 41, 42, 43, 44}. O estudo com outras naftoquinonas análogas demonstrou maiores atividades de inibição que as drogas clássicas nifurtimox e benznidazol^{37,45}; além disso a 3-alil- β -lapachona 3 demonstrou capacidade de esterilizar o sangue chagásico (em bancos de sangue), um importante alvo na profilaxia da doença.

Verificou-se que a α -lapachona e seu derivado 3-alílico possuem similar potencial de redução similares, enquanto que o da α -lapachona é menor. Uma breve comparação entre esta propriedade⁴⁶ das quinonas e a atividade tripanomicida³⁷ sugere que quanto maior a facilidade de redução, maior também a atividade biológica; as quinonas CG, derivadas da α -lapachona, têm praticamente a mesma capacidade de produção de peróxido e superóxido⁴⁷ (Figura 12).

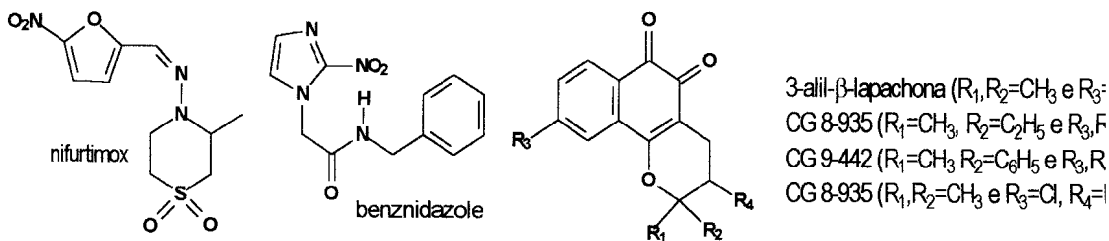


Figura 12 - Drogas usadas na inibição de *T. cruzi* e derivados da β -lapachona.

Nos últimos vinte anos morreram mais de 98.000 pessoas de AIDS no Brasil. Atualmente são 530 mil soropositivos e 196 mil já desenvolveram a doença. Cerca de 100 mil são tratados com coquetel gratuito - o preço de cada frasco, suficiente para 28 dias, pode atingir 1500 reais⁴⁸. De acordo com Li e colaboradores, tanto a 3-allyl- β -lapachona como a β -lapachona ($\text{CI}_{50} = 0,3 \mu\text{M}$) inibiram a replicação do HIV-1, sem diminuir a sobrevivência da célula hospedeira⁴⁹.

Os crescimentos anormais de células são chamados de tumores, podendo ser benignos - geralmente permanecem em seu local de origem e são bem diferenciados, crescendo como massa coesiva - ou malignos, quando ocorre falta de diferenciação (anaplasia), seguida de infiltração progressiva em tecidos vizinhos, podendo haver disseminação por metástases - células malignas passam aos vasos sanguíneos, após ruptura da membrana basal, e se disseminam pelo organismo. Os tumores malignos são normalmente chamados de câncer^{50, 52}.

Apoptose e necrose são as duas principais formas de morte celular. Quando uma célula é afetada por fatores externos, por exemplo radiação ou microorganismos, os danos podem ser irreparáveis e ocorrer o rompimento da membrana plasmática liberando seu conteúdo para o fluido extracelular, produzindo um efeito irritante

nas células vizinhas desencadeando um processo inflamatório - também conhecido como necrose.

Como fora professado... "para tudo há seu tempo". Assim, independente da necrose, as células tendem a morrer dando lugar a outras mais novas, que são geradas pelo organismo; esta morte celular programada é muitas vezes chamada de *apoptose*. Defeitos ou reparos incompletos provocados ao ADN podem se tornar carcinogênicos; e a geração de novas células, sem a devida morte das antigas (apoptose), gera um crescimento anormal da população celular formando os tumores⁵².

As *topoisomerases* são enzimas importantes presentes em, desde bactérias até o homem, que desempenham papéis vitais em vários processos no metabolismo celular, como transcrição, replicação, recombinação e segregação durante a divisão celular⁵¹. A topoisomerase-I catalisa uma quebra transitória em uma das fitas da hélice dupla do ADN, passando uma fita intacta do ADN através da fita quebrada, e depois refazendo a ligação, sem que haja consumo global de energia. Já a topoisomerase-II catalisa uma quebra transitória nas duas fitas de um segmento do ADN e depois refaz as ligações, após alterar o espiralamento da dupla hélice. Cânceres de ovário, de cólon e leucemia linfótica mostram altas concentrações de topoisomerase-I e II⁵². A inibição dessas enzimas induz a célula à apoptose⁵³. De acordo com a literatura, a β -lapachona não age diretamente sobre o ADN⁵⁴, mas exerce, sim inibição de enzimas ativas, tais como ADN-polimerase⁵⁵, poli(ADP-ribose) sintetase⁵⁶ e topoisomerase-I,^{57, 58, 51} induzindo a apoptose em células cancerosas, em casos de leucemia⁶², câncer de mama⁵⁹ e de próstata⁶⁰. Sua atividade supera a de outras substâncias clássicas na indução de apoptose, como os alcalóides camptotecina⁶¹, e topotecan⁶². Além disso a β -lapachona apresenta um sinergismo com irradiações de raios-

X⁶³, 64, 65, 66 e UV⁶⁷ ao inibir a topoisomerase-I, uma vez que esta participa do reparo da lesão causada no ADN (lapachol e ot-lapachona não apresentaram tal propriedade⁶⁸).

A β -lapachona mostra-se sobre células KB, usadas em testes preliminares para quimioterapia do câncer³².

O tempo de vida de galinhas infectadas com o vírus S-R (sarcoma de Rous) foi prolongado com doses bem toleradas de 31,3 ou 15,6 mg/kg, em doze doses diárias; da mesma forma ratos infectados com vírus da leucemia de Rauscher também aumentaram seu tempo de vida com doses de 125mg/kg; observou-se que 62,5mg/kg foram inativos, enquanto 250 mg/kg encurtaram o tempo de sobrevivência⁸⁸.

A inibição da transcriptase reversa de oncornavírus pela β -lapachona foi também relatada^{69, 70}.

A investigação do mecanismo de ação da β -lapachona sobre células tumorais mostrou que esta não atua diretamente sobre o ADN. Acredita-se que o mecanismo está relacionado com a geração de peróxidos e superóxidos⁷¹, através de oxidação cíclica da -lapachona^{72, 73, 74}. Alguns autores que defendiam esse mecanismo publicaram recentemente um trabalho sugerindo que a indução de apoptose em células humanas de câncer é independente do *stress* oxidativo⁷⁵. Outros autores admitem que a β -lapachona age sobre a enzima topoisomerase-II^{76, 77}, provavelmente pela interação com grupos sulfidrílicos de cisteína contidos nesta enzima - a humana possui cerca de 50 resíduos desse aminoácido⁷⁸. A afinidade da β -lapachona por grupos tióis já foi descrita anteriormente⁷⁹. Investigando este mecanismo, Neder⁷⁸ e col. utilizaram o 2-mercapto-etanol como modelo em substituição à enzima topoisomerase-II e verificaram que o

produto principal da reação com a β -lapachona se forma por uma adição de Michael ao carbono C-11 (Figura 13; ver numeração na Figura 7).

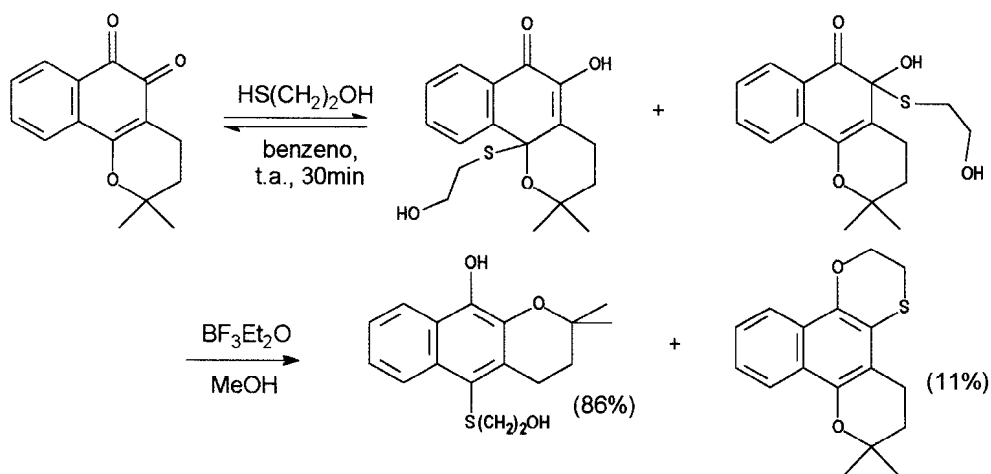


Figura 13 - Adição de Michael de tiol à β -lapachona.

1.3.3 Sínteses de Lapachol e alguns derivados

A primeira síntese do lapachol foi realizada por Fieser, em 1927 (Figura 14)⁸⁰.

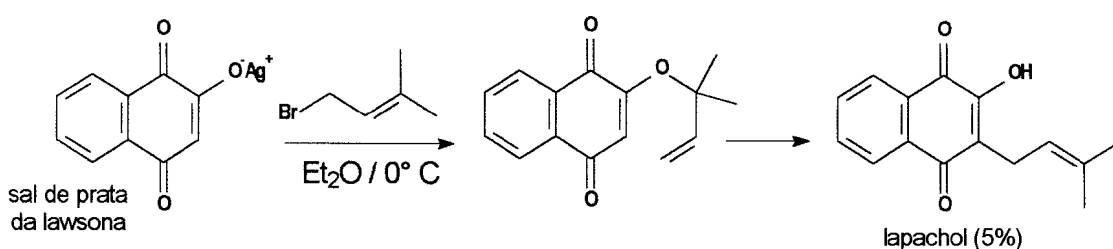


Figura 14 - Síntese do lapachol pelo método de Fieser.

As congêneres α - e β -lapachona são menos abundantes que o lapachol na natureza, porém podem ser obtidas de forma fácil a partir deste, pela ciclização ácida com ácido clorídrico concentrado a quente ou com ácido sulfúrico concentrado a frio,

respectivamente; além disso, essas lapachonas podem ser interconvertidas com esses mesmos ácidos⁸¹ (Figura 15).

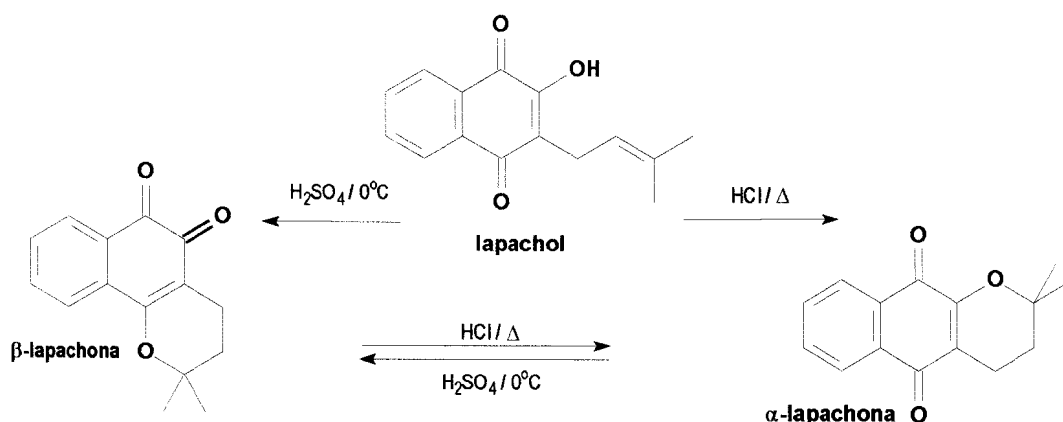


Figura 15 - Isomerização de lapachol α -e β -lapachona e interconversão das mesmas.

As furanonaftoquinonas α - e β -nor-lapachona foram sintetizadas durante o trabalho pioneiro de Hooker para elucidação estrutural do lapachol. Outras furanonaftoquinonas derivadas foram, posteriormente, sintetizadas^{82, 83, 84}. Essas quinonas podem ser obtidas pela mesma ciclização usando-se nor-lapachol e os ácidos mencionados. O nor-lapachol pode ser obtido, a partir de lapachol, pela degradação de Hooker utilizando permanganato de potássio em meio básico⁸⁵, porém Fieser descreveu que o rendimento é maior (87%) com o uso de H_2O_2 , carbonato de sódio e sulfato de cobre II^{86, 81} (Figura 16).

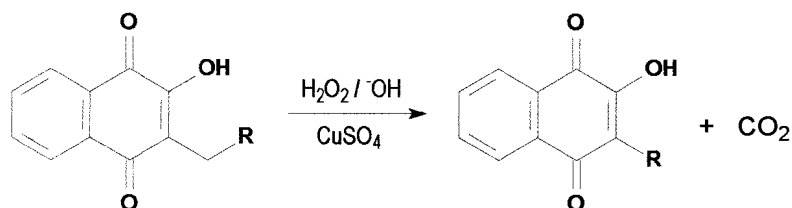


Figura 16 - Rearranjo de Hooker.

Condensando isopreno (2-metil-butadieno-1,3) com leucoisonaftarazina (1,2,3,4-tetra-hidroxi-naftaleno), Gates e Moesta obtiveram lapachol e outro isômero em baixos rendimentos (3%)⁸⁷.

O método de Fieser para a síntese do lapachol continuou sendo usado com modificações, na reação de sal da lawsona, preparado com hidróxido de potássio⁸⁸ ou hidreto de lítio a -78°C em DMSO⁸⁹, com 1-bromo-3-metil-buteno-2, obtendo-se rendimentos de 48% e 40%, respectivamente.

Aldeídos α,β -insaturados substituídos na posição β (citrал, farnesal e fital) produziram vários análogos da α -xiloidona, numa única etapa com rendimentos de 33% de produto puro. Estes compostos são facilmente hidrogenados com Pd/C para os correspondentes análogos da β -lapachona (93%) e posteriormente isomerizados com H_2SO_4 para a forma beta (90%) 90 (Figura 17). Ferreira e col. observaram que a hidrogenação da α -xiloidona depende fortemente do meio: substituindo THF por ácido acético o anel aromático é hidrogenado, formando-se a p-benzoquinona correspondente com rendimento quantitativo⁹¹.

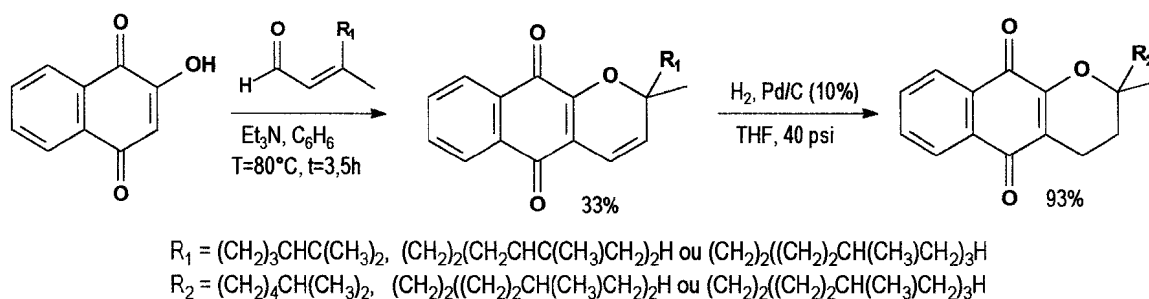


Figura 17 - Síntese de et-lapachona e derivados a partir de lawsona.

Reagindo 3-metil-butanal com a lawsona em meio de HCl/AcOH, pode-se obter iso-lapachol - isômero de posição da insaturação da cadeia isoprênica que fica conjugada com a quinona - com rendimentos de 45-50% 92 e 93.

Quando o lapachol reage com cloreto de benzo-selenil ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$) a -78°C , por 1h, seguido de água oxigenada a 30%, produz-se a α -xiloidona com 45% de rendimento⁹⁴.

Segundo a literatura, a reação fotoquímica de 1,4-nafloquinona com aldeídos α,β -insaturados leva a 1,4-naflodióis ligados à carbonila α,β -insaturada correspondente ao aldeído. O precursor da β -lapachona, obtido com 43% de rendimento, após o tratamento conveniente, forneceu exclusivamente a β -lapachona - o rendimento deste composto não foi dado, porém análogos obtidos pelo mesmo caminho, após a etapa fotoquímica, responderam às mesmas reações quase quantitativamente, de acordo com o autor⁹⁵ (Figura 18).

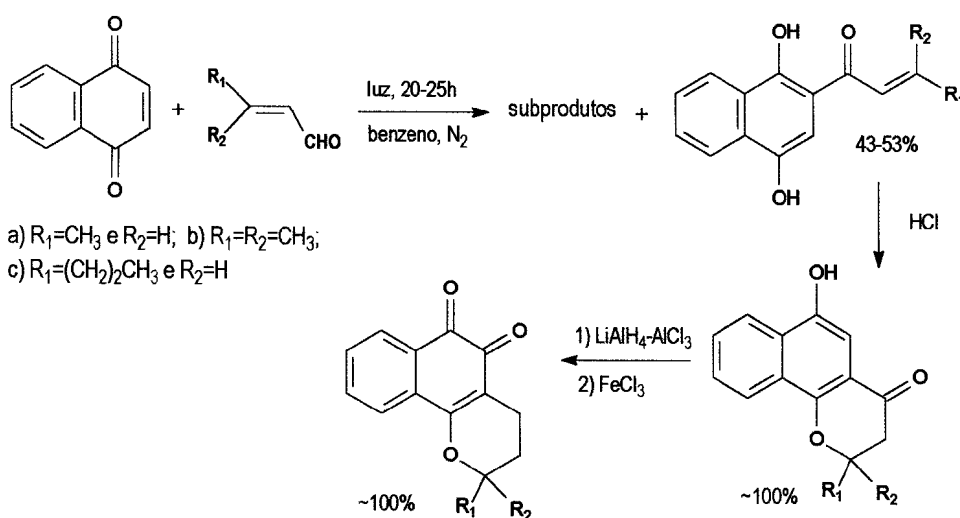


Figura 18 - Síntese por processo fotoquímico da β -lapachona.

Uma forma elegante e extensa, com 12 etapas, para a síntese da β -lapachona, a partir do 1-naftol e cloreto de 3-metil-but-3-enoíla, foi desenvolvida por Amaral e Barnes⁹⁶, com rendimento total, apreciável, de 23%. Como sugerido pelos autores, esse é um processo interessante para a preparação de novos derivados da β -lapachona, inclusive com o anel substituído (Figura 19).

De forma semelhante à de Amaral e Barnes, porém mais simples, foi feita a síntese da β -lapachona por Alves e colaboradores⁹⁷. Os rendimentos totais são 61% e 55%, respectivamente (Figura 20).

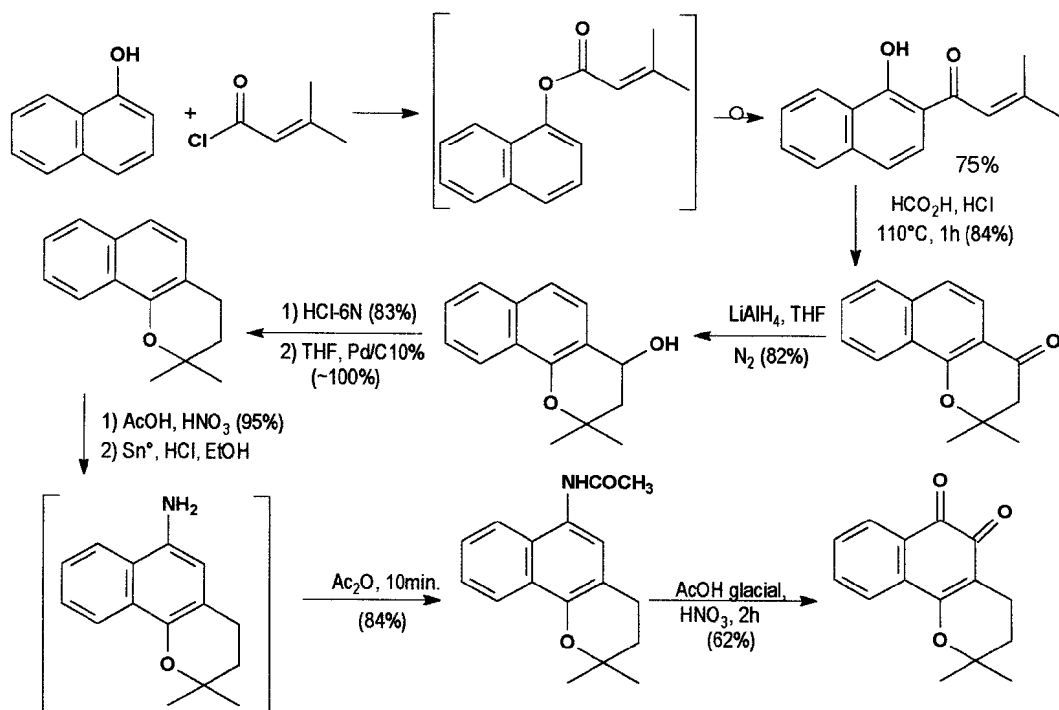


Figura 19 - Síntese da β -lapachona a partir de naftol-1.

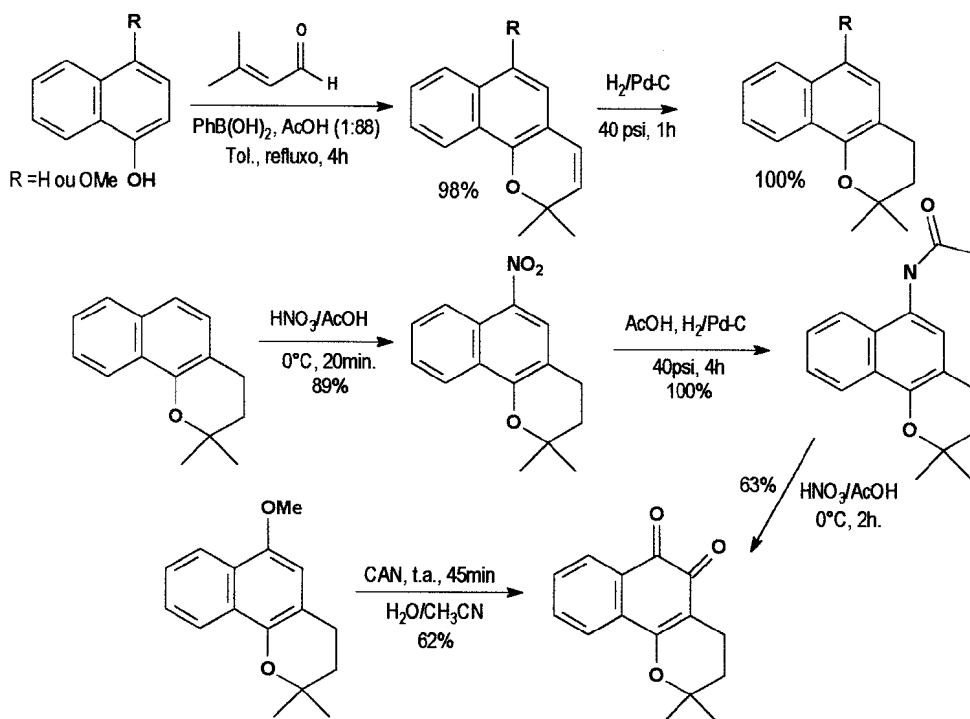


Figura 20 - Modificações por Alves e col. na síntese de Amaral e Barnes a partir do 1-naftol.

A partir da 8-valerolactona Brandão e colaboradores⁹⁸ sintetizaram β -lapachona (Figura 21).

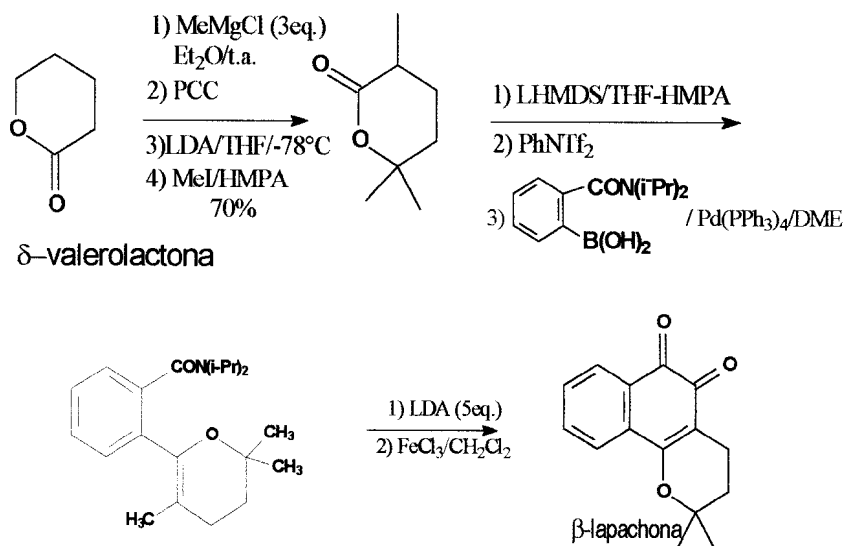


Figura 21 - Síntese da β -lapachona a partir da 8-valerolactona.

Derivados das lapachonas, modificados no anel pirano são geralmente preparados, a partir de lawsonas, como descrito anteriormente.

A preparação de 4-hidroxi- α -lapachona também foi feita pela redução da 4-oxo- α -lapachona por *Mortierella isabellina*⁹⁹. Já foram obtidas diversas substituições na posição 3 (ver Figura 3 para numeração) da β -lapachona, entre elas com os grupos sulfônico 5, bromo 100 e hidroxila. Pinto e col. obtiveram a 3-hidroxi- β -lapachona (29%), além de duas furanonaftoquinonas, com o uso de ácido peracético⁸²; Sun e col. obtiveram o mesmo produto (67%) com ácido m-cloro-perbenzóico seguido de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e fizeram derivados através de acilações na hidroxila⁸⁹.

Com o uso de N-bromo-succinimida obteve-se, a partir de β -lapachona, a 3-bromo-desidro- β -lapachona, junto com 3-bromo-4-hidróxi- β -lapachona e 3-bromo-desidro- α -lapachona; o mesmo reagente aplicado em α -lapachona, produziu unicamente 4-

bromo- α -lapachona¹⁰¹. Este último composto é um intermediário para a síntese de 4-hidróxi- α -lapachona, realizada por cromatografia em coluna de sílica desativada (15% de água), com rendimentos muito bons - 76% a partir do lapachol¹⁰².

A grande desativação do anel aromático pela quinona impede que ocorram substituições eletrofílicas aromáticas através de ataque direto dos eletrófilos clássicos nesse tipo de substituição. Não foi encontrada na literatura referência a, por exemplo, nitração, sulfonação ou reação de Friedel-Crafts a partir de lapachol ou com as α e β -lapachonas. Entretanto esses compostos com substituição - metila, hidroxila e metoxila - no anel aromático são encontrados na natureza. A 9-metil e a 8-metil-desidro- α -lapachona, essa encontrada em *Fomes annosus*, foram sintetizadas a partir da 7-metil e 6-metil-tetralona²⁷, respectivamente (Figura 22).

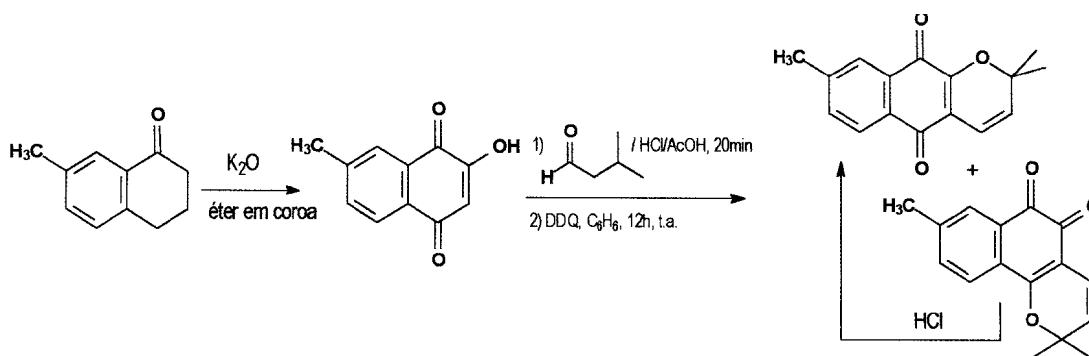


Figura 22 - Síntese de derivados da α e β -lapachona a partir da 6-metil-tetralona.

Em busca de análogos de lapachol com substituição no anel aromático Schaffner-Sabba⁸⁸ e col. prepararam "lawsonas" substituídas a partir de 1-indanonas (Figura 23). As "lawsonas" assim obtidas foram transformadas em derivados do lapachol, e também ciclizadas com ácido sulfúrico para as formas isoméricas análogas à β -lapachona, com rendimentos, nesta última etapa, entre 68 a 97%.

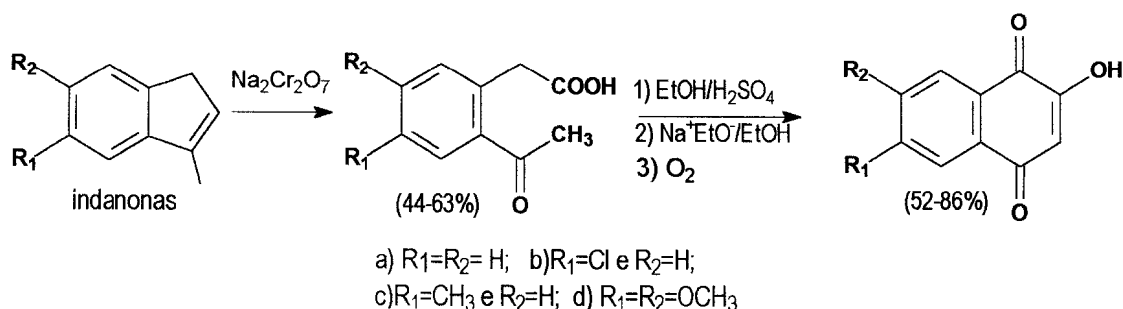


Figura 23 - Preparação de derivados de lawson a partir de indanonas.

Além disso, foram feitos outros derivados usando diferentes brometos de alila γ,γ' -dissubstituídos⁸⁸ (Figura 24), os compostos obtidos também foram ciclizados para formas análogas da 13-lapachona.

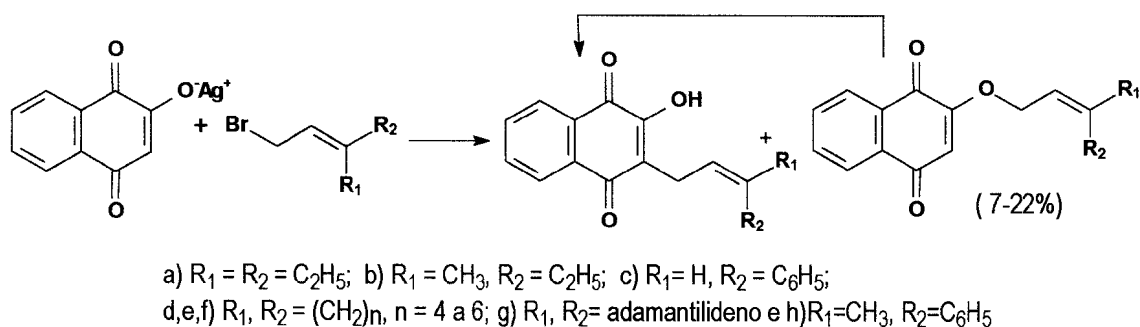


Figura 24 - Síntese de derivados análogos ao lapachol a partir da lawsona.

1.3.4 Reações de adição a lapachonas e análogos.

A bibliografia sobre quinonas, registra muitas reações de adição às carbonilas¹. No caso da β -lapachona, Hooker já menciona a formação de uma fenazina com *o*-diaminobenzeno¹⁰⁰; recentemente preparou-se outra benzofenazina com 4-cloro-*o*-diaminobenzeno¹⁰³ - estas são as únicas fenazinas que conhecemos com esta quinona.

Sabe-se que derivados de benzofenazina são eficientes ligantes de intercalação de ADN, apresentando atividade antitumoral para leucemia *in vitro* e *in vivo*¹⁰³.

Vários tipos de heterocíclicos foram feitos a partir de lapachol e lapachonas, empregando aminas primárias, aldeídos e cetonas (em presença de amônia) e compostos β -dicarbonílicos, formando assim oxazóis, naflazóis e fenazinas, entre outros^{104, 105}.

Aminas primárias reagem com quinonas formando oxazóis. Essas reações foram exploradas com o lapachol e a β -lapachona 105. Glicina também forneceu essa classe de compostos além de fenazinas simétricas, dependendo do meio usado^{3, 104, 106} (Figura 25).

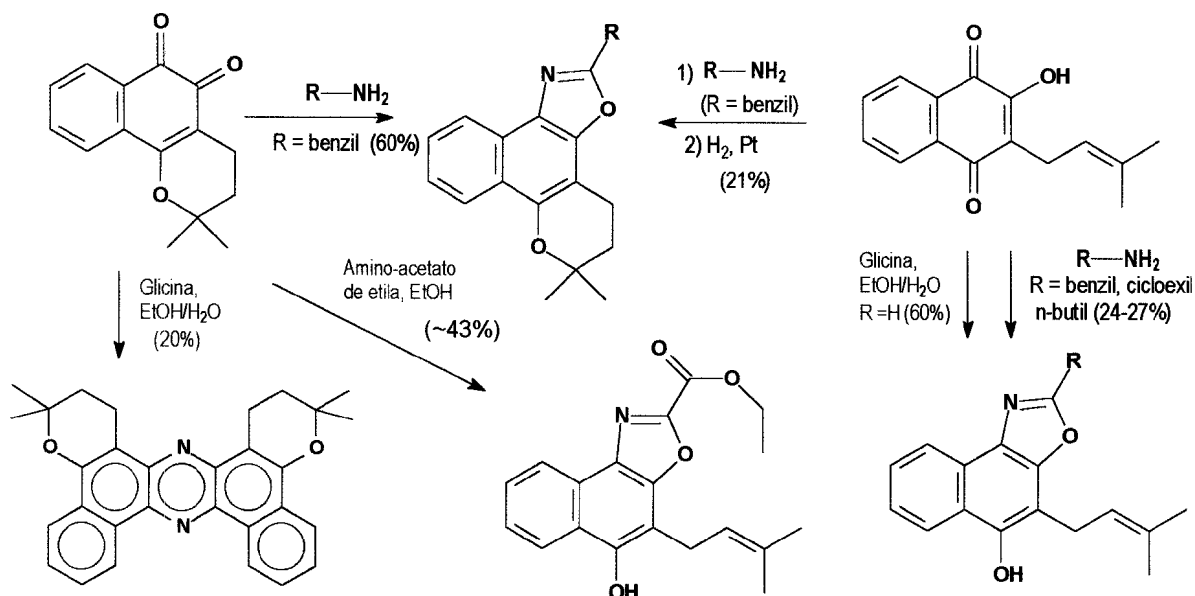


Figura 25 - Reação de β -lapachona e aminas primárias e glicina formando oxazóis e fenazinas simétricas.

Curiosamente esses oxazóis apresentam ótima atividade tripanomicida. (Sob nosso pomo de vista, isso era inesperado, uma vez que o mecanismo descrito anteriormente para essa atividade é a geração de peróxido e superóxido pela quinona.) Alguns desses oxazóis mostraram valores de DI_{50} menores que a β -lapachona ($DI_{50} = 391 \mu\text{mol/L}$), e um deles teve seu potencial de DI_{50} muito acrescido com a eterificação de

uma hidroxila, passando de inativo para ativo (Figura 26), usando-se cristal violeta como padrão (DI₅₀ = 536 μmol/L). Esses dados foram recentemente revistos¹⁰⁷.

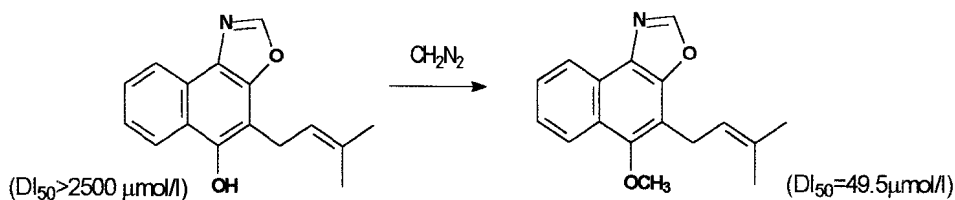


Figura 26 - Eterificação do oxazol tomando-o ativo na atividade tripanomicida.

Quando se dispôs aldeídos aromáticos e acetato de amônia com β lapachona, obteve-se imidazóis e, em alguns casos como subprodutos, oxazóis (12-16%). Benzaldeídos nitrados mostraram altos rendimentos (96-100%), enquanto grupos doadores de elétrons como hidroxila e metoxila diminuíram os rendimentos e forneceram os oxazóis correspondentes (Figura 27)^{3,108}

O imidazol formado com benzaldeído (Figura 27, R = H) teve valores de DI₅₀ = 37 μmol/l, nos mesmos testes realizados com oxazóis para atividade tripanomicida¹⁰⁴.

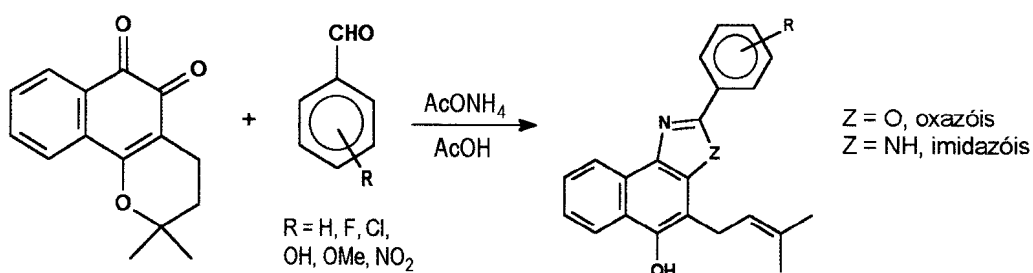


Figura 27 - Oxazóis e imidazóis preparados por reação de β-lapachona e benzaldeídos substituídos.

Tanto acetil-acetona como acetil-acetato de etila deram bons rendimentos em condensação com a β-lapachona - 96 e 85%, respectivamente. Esses compostos foram confirmados pela desidratação com ácido *p*-tolueno-sulfônico e acetilação com anidrido e ácido acético^{3, 109} (Figura 28).

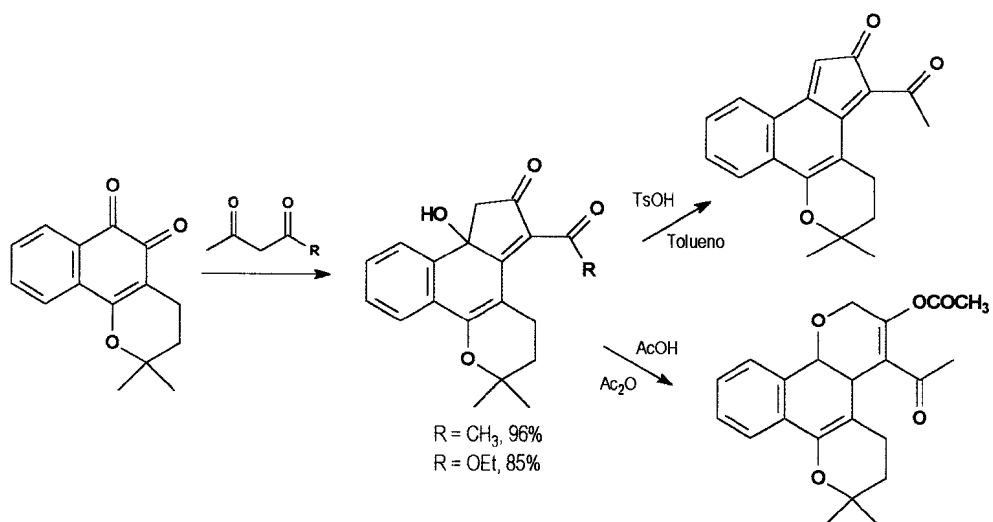


Figura 28 - Reação de β -lapachona com acetil-acetona e com acetil-acetato de etila.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi fazer o levantamento bibliográfico das reações de adição a *orto-quinonas* e testar aquelas reações que ainda não foram aplicadas à β -lapachona, ou que não o foram extensamente.

As reações (Figura 29) escolhidas foram:

1. Cicloadição fotoquímica do tipo [4+2], não concertada, com alcenos^{129, 131-133}.
2. Adição a enaminas¹²².
3. Cicloadição com derivados do diazometano¹²³.

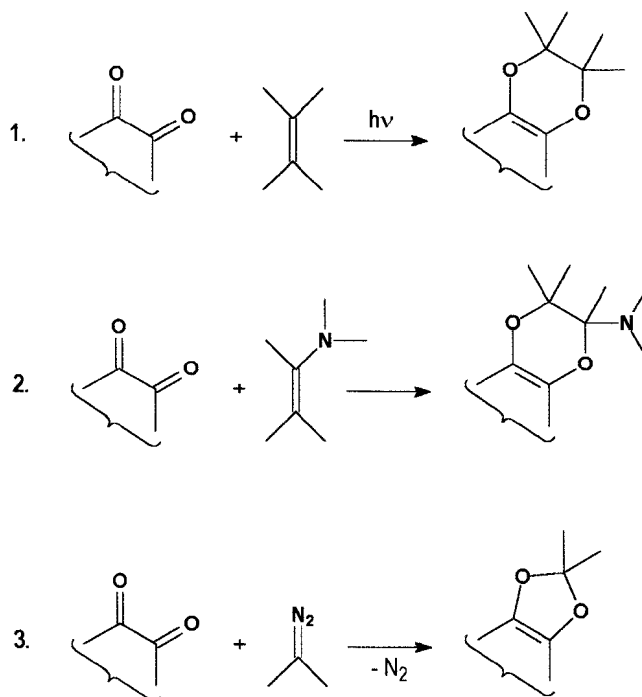


Figura 29 - Adições a alcenos, enaminas e diazocompostos: reagentes.

Além destas, foram também estudadas (Figura 30) reações de:

4. Formação de fenazinas com compostos diaminais vicinais.
5. Acilação redutiva com Zn^0 e anidrido acético.

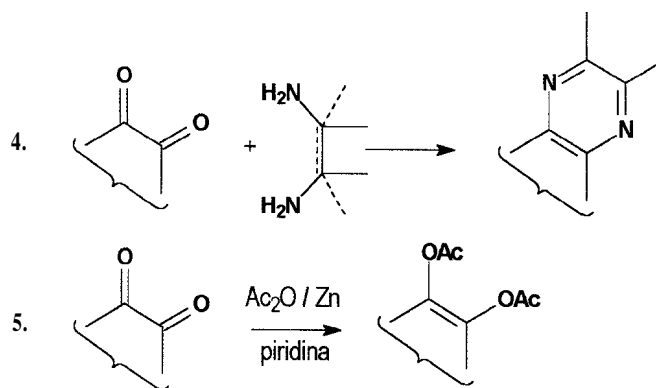


Figura 30 - Formação de fenazinas (com diaminas usadas) e acilação redutiva.

Cálculos teóricos, usando o método AM1, serão realizados para a determinação da energia dos orbitais de fronteira, coeficientes de orbitais atômicos e densidades eletrônicas da β -lapachona, de alguns de seus derivados e de reagentes, para auxiliar na compreensão de dados experimentais obtidos e prever novas reações. Além disso, esses cálculos também serão para avaliar a atividade de derivados de β -lapachona sobre a enzima topoisomerase, baseando-se em estudo que usa, como modelo para esta enzima o 2-mercapto-etanol⁷⁸.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), carbono 13 (RMN ^{13}C) e Correlação Homonuclear e Heteronuclear (HOMOCOSY e HETECOSY) foram realizados em espectrômetro Bruker modelo AC 200 (200 M Hz, ^1H e 50,3 MHz, ^{13}C). Como referência interna foi usado tetrametilsilano, conforme indicado, com os deslocamentos químicos dados em ppm (δ) e as constantes de acoplamento (J) dadas em hertz (Hz).

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

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

Cromatografia gasosa foi feita em aparelhos Finnigan modelo 9001 e Varian modelo 3300.

Os espectros de massas (EM) foram obtidos através do acoplamento da cromatografia de gás-espectrometria de massas computadorizada (CG-EM) em um aparelho Hewlett-Packard, coluna modelo HP-5 de 30 m x 0,25mm e 0,25 μm de espessura do filme.

Análise por cromatografia líquida de alta eficiência foi realizada em cromatógrafo Shimadzu modelo LC-10 AS, com coluna C8 supelcosil, detector UV-visível modelo SPD-10 A, fluxo de acetonitrila de 1,5 mL/min..

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

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

Na técnica de cromatografia em coluna utilizou-se como adsorvente sílica gel 60, Merck, com tamanho de partícula de 35-70 mesh.

A remoção dos solventes foi feita em evaporador rotatório Fisatom, modelo 820.

Todos os solventes utilizados nas reações, procedência VETEC, foram previamente destilados e, quando necessário, tratados e secos de acordo com os métodos usuais descritos na literatura^{110 e 111}.

A procedência dos principais reagentes foram Aldrich ® (fluorenona, p-nitro-benzaldeído, anisalaldeído, cicloexanona, hidrazina, trans-estilbeno), Carlo-Erba® (benzoína, uréia, ciano-acetato de etila, e nitrito de sódio) Merck® (bromo, ácido *p*-tolueno-sulfônico, peneira molecular, benzofenona) M&T Chemicals INC.® (trifenil-fosfina) e Vetec-® (morfolina, piperidina, óxido mercúrico amarelo). A diazafluorenona foi preparada pelo professor Aurélio B.B. Ferreira.

3.2 SÍNTESES DE REAGENTES

3.2.1 Derivados do estilbeno.

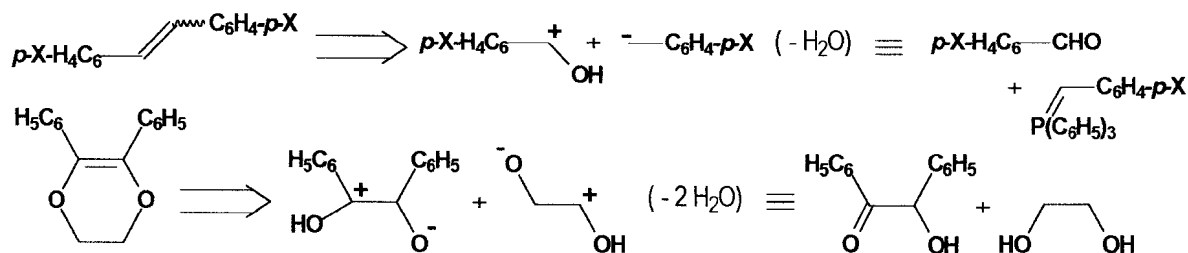


Figura 31 - Retrossíntese de derivados do estilbeno.

3.2.1.1 Síntese do 4,4'-dinitro-estilbeno.

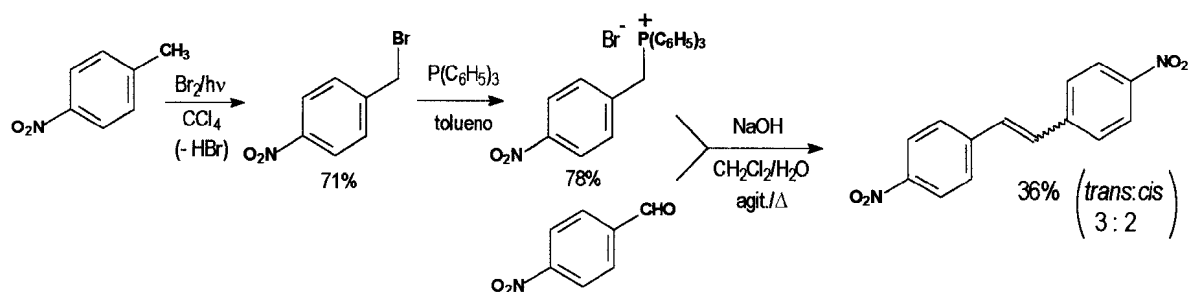


Figura 32 - Preparação do 4,4'-dinitro-estilbeno.

Em um balão de duas bocas colocou-se 25 mL de tetracloreto de carbono destilado, juntamente com 6,85 g (49 mmol) de *p*-nitro-tolueno (preparado em aulas práticas no DEQUIM-UFRRJ). Irradiou-se essa solução com lâmpada de 150 W, no visível, com lenta adição de bromo. Cada vez que a coloração castanha desaparecia uma porção a mais de bromo era adicionada: ao todo 8,12 g (51 mmol), conforme descrito na literatura¹¹². Este composto, amarelado, (brometo de *p*-nitrobenzila) não foi purificado e seu rendimento bruto foi de 7,72 g (35,7 mmol, 71%).

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

Em 15 mL de diclorometano colocou-se 4,78 g do sal de fosfônio bruto e 1,51 g de *p*-nitro-benzaldeído. A solução foi aquecida até a ebulição e então adicionou-se 5 mL de água destilada seguido de 5,0 g de NaOH_{aq.}(50%), agitando-se vigorosamente por 3 h, ocorrendo a formação do produto por transferência de fase; adicionou-se ainda mais 5 mL de CH₂Cl₂ durante a reação.

A fase orgânica foi lavada com água, em funil de separação, e depois com solução saturada de NaHSO₃. Após seguidas tentativas de recristalização foi feita uma separação por coluna cromatográfica, usando como eluente clorofórmio/acetona em relação de 100/0 a 0/100%. Na primeira fração obteve-se 1,12 g de *trans*-4,4'-*p*-nitro-estilbeno em forma de pó amarelo claro muito fino, insolúvel em metanol, clorofórmio, hexano, acetato de etila ou éter etílico, mas solúvel em dimetilsulfóxido e a quente em nitrobenzeno e pouco solúvel em benzeno, com rendimento final de 21,4%. P.f.= 300-301(lit. 113 303)°C, IV: 1593, 1503, 1337, 958, 852 cm⁻¹; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 8,2 ppm (d, J=8,8 Hz, 4H), 7,9 ppm (d, J=8,8 Hz, 4H), 7,7 (s, 2H) ppm.

Numa segunda fração foi obtido o *cis*-4,4'-*p*-nitro-estilbeno, sólido amarelo escuro (0,74 g) solúvel em clorofórmio, com rendimento final de 14,4%; p.f.= 185-187 (lit. 113 186) °C; IV: 1593, 1503, 1337, 958, 852 cm⁻¹.

3.2.1.2 Síntese do 4,4'-di-metóxi-estilbeno

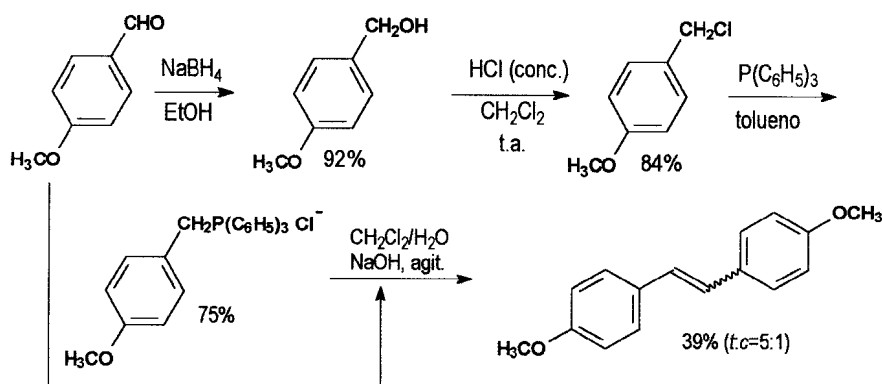


Figura 33 -Preparação de 4,4'-dimetóxi-estilbeno.

8,16 g de anisaldeído (60 mmol) previamente lavado com solução aquosa 1 N de NaHCO₃, seguido de água destilada e extraído com CH₂Cl₂ foram dissolvidos em 80 mL de etanol absoluto, em banho de gelo e sob agitação. Adicionou-se vagarosamente uma solução alcohólica com 2,28 g de NaBH₄ (60 mmol) de tal modo que fosse controlada a evolução de gases. A adição foi completada em 20 min. e a agitação permaneceu por mais 1,5 h. Adicionou-se, então, lentamente 40 mL de solução saturada de cloreto de amônio e, em seguida, extraiu-se o álcool formado com diclorometano em um funil de separação. A solução foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório; o álcool *p*-metóxi-benzílico foi seco em bomba de vácuo. Análise apresentou as seguintes bandas de absorção IV (NaCl) : 3346 (O-H), 3003 (C-H aromático), 2938 (C-H alifático), 1612, 1513 (C=C), 1248 (C-O-C), 1032 (C-O do álcool), 820 (2H adjacentes aromáticos). O rendimento foi de 92%.¹¹⁴

Numa tentativa frustrada de preparação do **brometo de *p*-metoxi-benzila**, colocou-se, num balão de 25 mL, 12 mL de HBr (48%) e 4,5 g de peneira molecular 5Å, com agitação constante, adicionou-se lentamente 2 g do álcool para-metoxi-benzílico,

originando uma coloração roxa que desaparecia produzindo um amarelo pardo. O tempo total para a adição do ácido foi de 15 min. e a reação permaneceu em agitação por mais 8 h. A mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio e o produto extraído com diclorometano num funil de separação até o desaparecimento da coloração amarela na fase orgânica. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto foi submetido a uma coluna cromatográfica com sílica gel, obtendo-se 3 frações. Os espectros de IV e também de RMN ^1H eram muito parecidos e não foi possível interpretá-los. Possivelmente houve degradação do produto devido à presença de luz, uma vez que compostos bromados são de fácil excitação fotoquímica¹²⁷.

Foi decidido repetir a reação usando HCl ao invés de HBr: a 2 g do álcool *p*-metóxi-benzílico, dissolvidos em 10 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se 4 mL de HCl (conc.) à temperatura ambiente. O balão foi coberto com papel alumínio para evitar a incidência de luz e a solução foi agitada durante 3 h. Em seguida foi feita a extração com adição CH_2Cl_2 e solução 1 N de NaHCO_3 , em 5 porções de 5 mL. O produto, cloreto de *p*-metoxibenzila, líquido esverdeado com odor de uréia, foi seco em evaporador rotatório e então guardado no freezer. Rendimento de 84%. Análise por IV: 3017(C-H aromático), 2961, 2910, 2839 (C-H), 1611, 1513 (C=C, aromático), 1249 (C-O-C), 1217 (C-Cl), 832 cm^{-1} e RMN- ^1H (CDCl₃): 7,35 (d, 2H, J= 9 Hz), 6,9 (d, 2H, J= 9 Hz); 4,6 (s, 2H); 3,8 (s, 3H) ppm

1,4 g (8,9mmol) do cloreto de *p*-metóxi-benzila foi colocado em 15 mL de tolueno com acréscimo de 2,36 g (9,1mmol) de trifetilfosfina, num balão protegido com papel de alumínio. Após 30 h de refluxo, a mistura reacional foi filtrada a vácuo e lavada com hexano a quente. Obteve-se 2,8 g de um sólido branco-neve, o cloreto de *p*-metóxi-benzil-trifenil-fosfônio, que foi analisado por IV: 3293, 3208, 3043, 2988, 2865, 1604,

1582, 1504, 1437, 1303, 1246, 1176, 1109, 1025, 844 cm^{-1} ; RMN- ^1H (D_2O) δ = 7,8 (3H, m), 7,58 (12H, m); 6,88 (2H, d); 6,68 (2H, d), 4,60 (2H, d, J 13,98 Hz), 3,65 (3H, s) ppm. O sinal em 4,60 ppm corresponde ao metileno benzílico, desdobrado em dublete pelo acoplamento geminal com o P. Rendimento de 75%.

1,5 g do cloreto de *p*-metóxi-benzil-trifenil-fosfônio foi dissolvido em 20 mL de CH_2Cl_2 , onde verteu-se 15 mL de uma solução aquosa a 50% de NaOH e 0,5 g de anisaldeído, permanecendo em agitação por 20 h. A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório, o sólido obtido recristalizado em etanol. Foi obtida uma mistura com duas substâncias, com rendimento de 39%. Analisando essa mistura observou-se por integração dos sinais no espectro de RMN ^1H os diastereoisômeros do 4,4'-dimetóxi-estilbeno numa proporção de 1:5 de *cis:trans*. IV (KBr): 3007 (CH aromático), 2953, 2836 (CH de CH_3), 1605 (C=C), 1576, 1510 (C=C aromático), 1250, 1028 (C-O-C), 831 (aromático 1,4 dissubstituído) cm^{-1} ; RMN- ^1H , (DMSO-d_6) δ : 8,3 (4H, d, J=8,76 Hz), 7,8 (2H, s), 7,7 (4H, d, J=8,76 Hz), 4,56 (6H, s) ppm para *cis*; e 7,95 (4H, d, J=8,76 Hz), 7,65 (4H, d, J=8,76 Hz), 7,24 (2H, s), 4,52 (6H, s) para *trans*.

3.2.1.3 Síntese do 2,3-difenil-1,4-dioxeno 115.

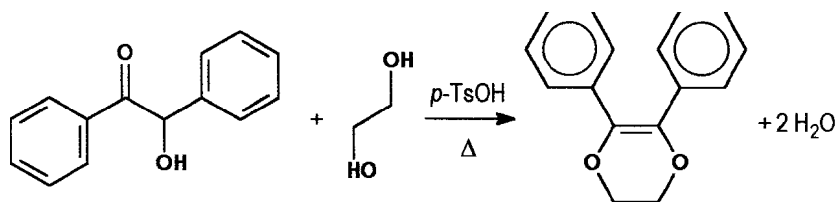


Figura 34 - Preparação do 2,3-difenil-1,4-dioxeno.

10,6 g (0,05mol) de benzoína e 0,2 g de ácido *p*-toluenossulfônico foram aquecidos, em refluxo, com 125 mL de etilenoglicol durante 20 h, com tubo protetor de cloreto de cálcio. A solução foi resfriada, filtrada e lavada com o próprio etileno glicol e

água e posteriormente seca a vácuo. Obteve-se cristais levemente amarelos que analisados por cromatografia em camada fina demonstraram distinção do substrato e somente uma mancha. A massa bruta do produto obtido (2,3-difenil-1,4-dioxeno) foi de 6,82 g, ou seja, 58% (lit. 113 31%) 115. P.f. = 94-5°C. IV: 3078, 3052 (C-H aromático), 2981, 2925, 2878 (C-H), 1634 (C=C), 1598 (C=C aromático), 1287, 1258 (C-O-C=), 759 e 693 cm^{-1} (aromático monosubstituído). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,33 (m, 10H), 4,4 (s, 4H) ppm.

3.2.2 Síntese da cicloexeno-1-morfolina e da cicloexeno-1-piperidina¹¹⁶

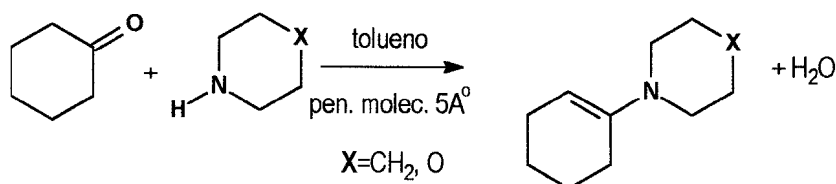


Figura 35 - Preparação de enaminas (1-piperidino-1-cicloexeno e 1-morfolino-1-cicloexeno).

Colocou-se 4,9 g de cicloexanona (0,05 mol) com 5,1 g (0,06 mol) de morfolina em 15 mL de tolueno, adicionou-se 12 g de peneira molecular (5Å), lavada com acetona e seca em mufla a 200 °C por 2 h. A reação foi agitada por 12 h. Foi feita uma filtração, e retirado o solvente, em evaporador rotatório. O produto (1-morfolino-1-cicloexeno) foi destilado a pressão reduzida. Rendimento de 43%.

Análise de IV : 3056 (C-H de olefina), 2927, 2852 (C-H) 1646 (C=C), 1204 (C-N) e 1122 cm^{-1} (C-O); comparando aos valores da literatura¹¹⁷ observou-se a formação da enamina, apesar de haver uma banda de absorção com fraca intensidade em 1718 cm^{-1} característica de cetona, provavelmente devido à hidrólise da enamina pelo tempo de espera da análise.

Da mesma forma, preparou-se a enamina com a piperidina, deixando em agitação à t.a. por 4 h. Rendimento de 1-piperidino-1-cicloexeno: 32%. IV (NACl):

3056(H-C=), 2928, 2854, 2794 (HC alifático), 1643(C=C), 1203 (C-N) cm^{-1} ; RMN-H (CDC13) δ : 4,4 (1H, t, J=3 Hz), 2,5 (4H, t, J=5 Hz), 1,9 (4H, m), 1,5 (10H, m) ppm.

3.2.3 Síntese de diazo-compostos

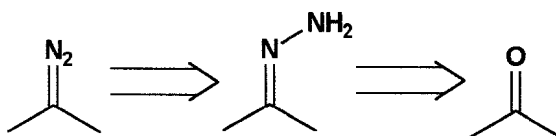


Figura 36 - Retrossíntese de diazo-compostos.

3.2.3.1 Preparação de hidrazonas

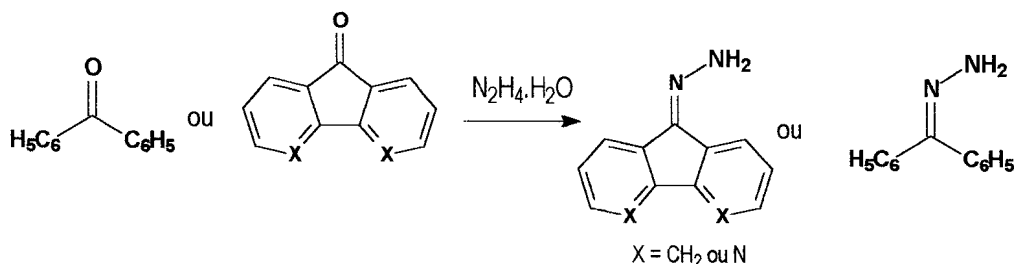


Figura 37 - Preparação das hidrazonas de fluorenona, 4,5-diaza-fluorenona e benzofenona.

Colocou-se 118 0,83 g (4,6 mmol) de fluorenona em 15 mL de etanol seco, acrescentando 1 g (20 mmol) de hidrazina 100% ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). A mistura foi então refluxada por 10h, depois resfriada em banho de gelo, filtrada e lavada com etanol. Formaram-se cristais em agulhas muito finas, de amarelo pálido, da hidrazona da fluorenona (HDF, ou 9,9-(1',1'-diazanodiiil)-fluoreno), com massa de 0,59 g, rendimento de 66%, quando analisadas por CCF, apareceu uma única mancha.

Através de outra metodologia¹¹⁹, colocou-se 2 g de fluorenona com 0,6 mL de ácido acético glacial em 8 mL de metanol e 2,5 mL de hidrazina (100%) em refluxo por 1,5 h. Em seguida a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, filtrada em funil de Bücher, lavada com água e seca em bomba de vácuo. Obteve-se hidrazona da fluorenona, com 90% de rendimento.

P.f. -- 207-210 °C; IV (KBr) em cm^{-1} : 3385, 3311, 3199 (NH_2), 3060 (CH aromático), 1607, 1575($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$), 1194, 864, 728 (aromático); RMN-1H (CDCl_3) δ : 7,88 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,37 (4H, m), 6,33 (2H, s) ppm.

As hidrazonas da benzofenona (HDB) e da 4,5-diaza-fluorenona (HDDF) foram preparadas pela mesma metodologia descrita acima, com rendimentos de 83% e 78%, respectivamente. Para a HDB obtivemos um sólido branco com análise de IV (KBr) em cm^{-1} : 3419, 3268 e 3197 (NH_2), 3054 (CH aromático), 1612, 1560 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$), 1439, 1166, 914, 769, 696 (aromático); para a HDDF observamos a formação de um sólido marrom com p.f.= 202-5°C, IV (KBr) em cm^{-1} : 3376, 3313 e 3196 (NH_2), 3044 (CH aromático), 1653($\text{C}=\text{N}$), 1559($\text{C}=\text{C}$), 1400, 1202, 805, 747 (aromático).

3.2.3.2 Preparação dos diazo-compostos.

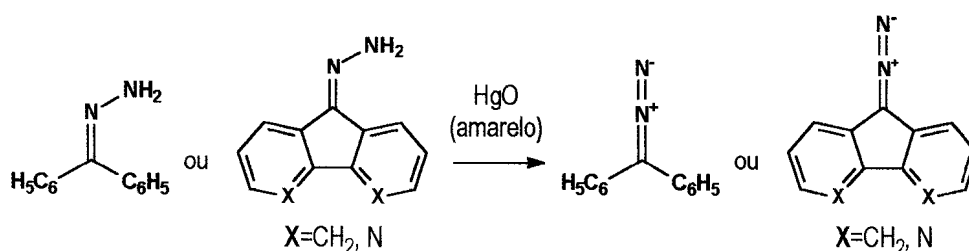


Figura 38 - Preparação de 1, 1-difenil-diazo-metano, 9-diazo-fluorenona e 9-diazo-4,5-diaza-fluorenona.

Para a obtenção do difenil-diazometano 119 (DFDM), colocou-se 1 g da hidrazona da benzofenona em 15 mL de benzeno, adicionou-se 2,5 g de HgO (amarelo), cobriu-se o balão com folha de alumínio para proteção da luz e usou-se tubo de CaCl_2 . Depois de 20 h, em agitação à t.a., foi feita a filtração onde se obteve a solução benzênica do diazo-composto.

Com a mesma metodologia, usou-se 1 g de hidrazona da fluorenona com 2,5 g de HgO amarelo e 0,30 g de hidrazona da 4,5-diazafluorenona com 1,5 g de HgO amarelo, para obter o 9-diazofluoreno (9DF) e 9-diazo-4,5-diazafluoreno (9DDF).

Em nenhum dos três casos o produto foi isolado, sendo guardado em congelador quando não usado imediatamente.

3.2.4 Síntese do 5,6-diamino-uracila

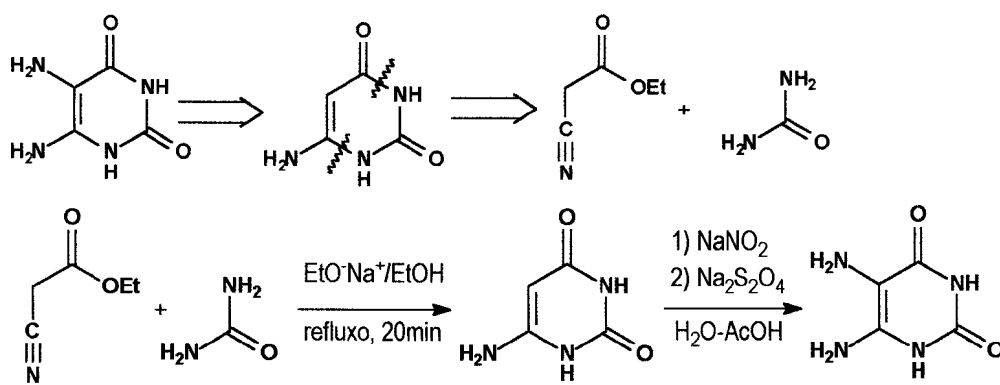


Figura 39 - Retrossíntese e síntese do 5,6-diamino-uracila.

Num balão de 400 mL contendo 180 mL de etanol seco, adicionou-se 6,33 g (275 mmol) de sódio metálico com agitação até o completo desaparecimento do sódio (20min.). Adicionou-se 15,8 g (263 mmol) de uréia e 28,65 g (253 mmol) de cianoacetato de etila, e levou-se a refluxo. Após 25 min o sólido formado impediu a agitação magnética, a pressão subiu e projetou parte da mistura. Por medida de segurança interrompeu-se a reação. A solução foi resfriada, diluída com 400 mL de água, neutralizada pela adição de ácido acético glacial, filtrada e concentrada, cristalizando-se mais produto; ao todo, 7,95g de produto seco (6-amino-uracila), 24,7% de rendimento. IV (KBr) em cm^{-1} : 3403, 3172 (NH_2), 1742, 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 1631 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{N}-\text{H}$), 1394 ($\text{C}-\text{N}$); RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,4 (1H, s), 6,15 (2H, s), 10 (2H, s) ppm.

Em um béquer, contendo 3 g do 6-amino-uracila, adicionou-se 15 mL de água destilada e 1,7 mL de ácido acético glacial. Noutro béquer diluiu-se 1,5 g de NaNO_2 com 40 mL de água, verteu-se vagarosamente esta solução sobre a outra., aparecendo uma coloração rosada. Adicionou-se lentamente hidrossulfito de sódio (ditionito de sódio - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) até a obtenção de uma cor laranja. Aqueceu-se a 60°C por 50 min.. Em seguida foi feita uma filtração obtendo-se 2,08 g do composto seco (5,6-diamino-uracila). IV (KBr) em cm^{-1} : 3353, 3191, 3016 (NH_2 , NH_3^+), 1727, 1632 ($\text{C}=\text{O}$), 1603 ($\text{C}=\text{C}$), 1454 ($\text{C}-\text{N}$), 1389 (NH_3^+), 1076 ($\text{C}-\text{N}$).

3.2.5 Síntese da β -lapachona

O lapachol foi extraído e purificado pelo professor Aurélio B. B. Ferreira, a partir de serragem de ipê proveniente de uma madeira. P.f. = $140\text{-}2(\text{lit. } 25\ 141\text{-}2)^\circ\text{C}$. IV: em 3354 (O-H), 2970, 2911, 2853 (C-H), 1640 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{O}$ bandas sobrepostas), 1589 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1452, 1368 (C-C), 1182 (C-O), 723 (aromático orto-substituído), $671\ \text{cm}^{-1}$ (C-O-H).

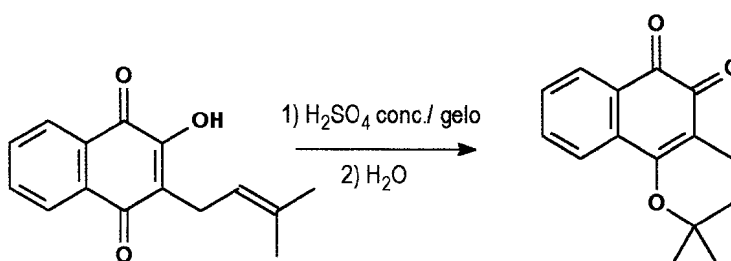


Figura 40 - Síntese da β -lapachona.

A 4 g de lapachol em um bécher imerso em banho de gelo, acrescentou-se de uma só vez 12 mL de ácido sulfúrico concentrado, gelado, com agitação vigorosa, em cerca de 1 min.; imediatamente depois despejou-se a solução em 400 mL de água destilada com gelo picado, para a precipitação da β -lapachona (Figura 40). O composto obtido foi

filtrado a vácuo e então recristalizado em etanol. Em todas tentativas de recristalização observava-se, analisando por CCF com clorofórmio como eluente, a contaminação com a-lapachona e ainda, perda de material devido a sucessivas filtrações. Dessa forma recorreu-se a uma coluna de cromatografia com sílica gel, usando tolueno/clorofórmio como eluente (100:0 a 0:100) obtendo-se 2,45 g de β -lapachona, cuja pureza ficou a 96%, analisada por CG. O composto foi analisado: p.f.=139 (140, lit.96) $^{\circ}$ C; IV (KBr) em cm^{-1} : 2975, 2930 (C-H alifático), 1694, 1638 (C=O), 1595, 1565(C=C), 1092(C-O), 895 (C-O-C=C); RMN ^1H (CDCl_3) 7,98 (1H, dd, J=7,5 e 1,5), 7,75 (1H, dd, J=7,7 e 1,1), 7,58 (1H, dt, J=7,56 e 1,5), 7,44 (1H, dt, J=7,51 e 1,2), 2,50 (2H, t, J=6,68), 1,79 (2H, t, J=6,68); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 179,76, 178,44 (C=O), 161,95, 112,60(C=C), 134,71, 130,55, 128,39, 123,99 (CH aromático), 132,51 130,00 (C aromático), 79,21(C-O), 31,48, 16,05 (CH_2) e 26,65 (CH_3); MS m/z (%): 242 (12), 227 (10), 214 (34), 199 (14), 171 (10), 159 (100), 130 (22), 102 (53), 76 (57). Estes dados estão coerentes com os descritos na literatura¹²⁰.

A β -lapachona foi guardada por todo o tempo ao abrigo da luz. Uma parte remanescente de β -lapachona impura foi dissolvida em tolueno e guardada de tal maneira que houvesse evaporação lenta de tolueno, obtendo-se cristais vermelhos longos e translúcidos, com massa de 1,09 g; analisada por CCF mostrou uma única mancha, sendo o eluente clorofórmio. Rendimento (total) 87,5%.

3.3 REAÇÕES COM β -LAPACHONA.

3.3.1 Cicloadições com derivados de estilbeno.

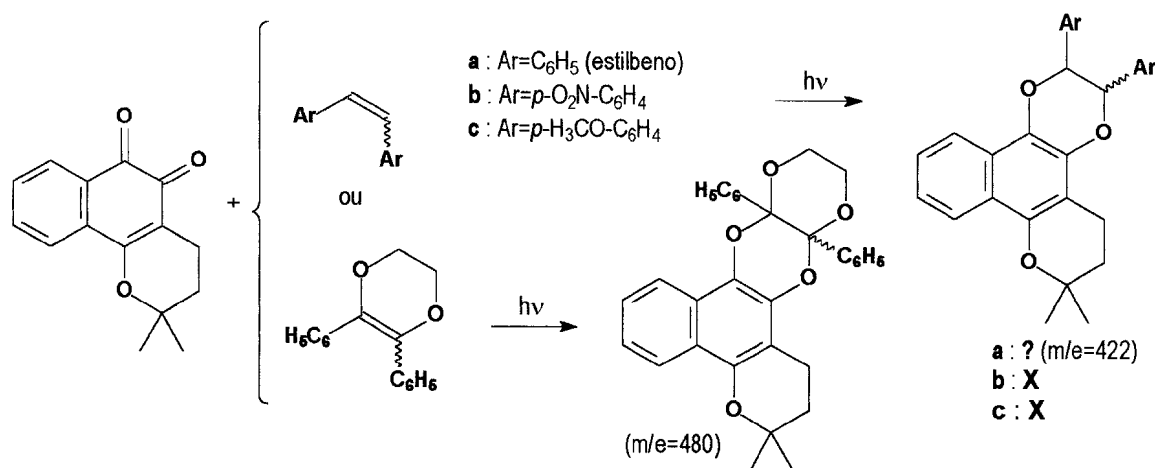


Figura 41 - Irradiações de β -lapachona com estilbeno e derivados.

3.3.1.1 Irradiação do *trans*-estilbeno e β -lapachona

0,270g (1,5 mmol) de *trans*-estilbeno e 0,142g (0,6mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 50 mL de benzeno espectroscópico, e a solução desaerada com argônio. Foi feita a irradiação desta mistura, à t.a., em tubo de pirex® vedado com septo de borracha, utilizando uma lâmpada de mercúrio de 500 W. Para a refrigeração da lâmpada e filtração da radiação de comprimento de onda abaixo de 400 nm utilizou-se uma solução aquosa de NaNO₂ a 10%. Após 67 h, o benzeno foi evaporado a pressão reduzida e o produto isolado por cromatografia em placa preparativa (SiO₂) com hexano/acetato de etila (95:5). Observou-se duas manchas com alto valor de R_f (0,84 e 0,75), correspondente aos diastereoisômeros do estilbeno; uma segunda mancha foi isolada em pequena quantidade (cerca de 2mg) e, quando analisada por CG-EM, mostrou íons com valores m/z de 348, 311 e 259, além de íons característicos da β -lapachona; a terceira mancha era graxa; a quarta mancha era amarela mas com tom diferente de β -lapachona, não sendo

isolada; a quinta mancha pouco se deslocou da origem e era uma mistura em que estava inclusa a quinona original. Uma análise por CG-EM da mistura bruta mostrou um pico com área relativa de 0,54% (cromatograma de íons totais) com íons em $m/z = 420(10\%)$, $405(2\%)$, 343 , 329 , 313 , 302 , 289 , 269 e 253 em baixa abundância, $240(18\%)$, $225(26\%)$, $212(15\%)$, $197(38\%)$, $180(100\%)$, $165(50\%)$, $152(20\%)$, $115(24\%)$, $104(18\%)$, $77(30\%)$, $51(10\%)$; com área relativa de 0,17% encontrou-se um pico com íon molecular $422(6\%)$, além dos íons $331, 243, 180$ e 165 .

Repetiu-se a irradiação com 0,062 g de β -lapachona (0,25 mmol) e 0,136 g de estilbeno (0,75 mmol) em 13 mL de benzeno, desareado com nitrogênio. A solução foi irradiada por 81 h, quando apareceu uma coloração verde-musgo, que após a suspensão da irradiação desapareceu, com retorno à cor original - laranja - em cerca de 20 h. Devido à restauração da cor original, colocou-se essa solução para irradiar por mais 24 h e pôde-se observar que a coloração permaneceu laranja. Através da análise por CG-EM da mistura irradiada, foi observado um componente com picos a $m/z = 422, 331, 244, 227, 214, 219, 180, 165, 115, 77$ e 51 , com área relativa de 0,84% e também foi detectado o íon $m/z = 420$ em outro componente do cromatograma.

Uma nova irradiação foi realizada com 0,060g de β -lapachona (0,25 nmol) e 0,132 g de estilbeno em 10 mL de benzeno espectroscópico. A temperatura da solução 10% de NaNO_2 foi mantida entre 10 e 20°C. Retirou-se alíquotas da irradiação a 24, 48 e 72 h.

Analisando a alíquota retirada após 24 h de irradiação por CG-EM, observou-se um pico com área relativa de 0,69% e íons com $m/z = 420(9\%)$, $335(0,5\%)$, $240(15\%)$, $225(20\%)$, $212(13\%)$, $197(30\%)$, $180(100\%)$, $165(46\%)$, $152(18\%)$, $105(25\%)$,

77(25%), 51(12%), além dos picos 335, 274 e 259 de abundância muito baixa; com área relativa de 0,24% encontramos íon molecular de 422 (3%). Este dados sugerem a formação do produto de cicloadição, mas a quantidade isolada foi muito pequena e não permitiu a confirmação da estrutura.

3.3.1.2 Irradiações no estado sólido

Em um tubo de ensaio, fundiu-se 0,060 g (0,25 mmol) de β -lapachona misturada com 0,24 g (1,33 mmol) de *trans*-estilbeno. Após o resfriamento a mistura foi então macerada até formar um pó fino, e transferida para um pequeno tubo de pirex®, então desaerada com N₂ e o tubo selado. O mesmo procedimento foi feito substituindo-se o *trans* estilbeno por 1,5 mmol de 1,4-difenilbutadieno-1,3 e também por 1,5 mmol de 1,1,4,4-tetrafenilbutadieno-1,3. Nos três casos foram feitas irradiações com filtro de solução de NaNO₂ (10%), durante uma semana; a cada 24h, as misturas eram agitadas para garantir homogeneidade. A análise por CCF (CH₂Cl₂) das misturas mostrou apenas β -lapachona e as correspondentes olefinas; a irradiação do *trans*-estilbeno foi analisada ainda por CG-EM e como não se detectou produtos, maiores investigações não foram realizadas.

3.3.1.3 Irradiação do 4,4'-dimetóxi-estilbeno e 4,4'-dinitro estilbeno com a β -lapachona

Em tubo de ensaio foram dissolvidos 0,060 g (0,25 mmol) de β -lapachona em 15 mL de benzeno e adicionou-se 0,135 g (0,5mmol) de *trans*-4,4'-dinitro-estilbeno que foi pouco solúvel mesmo após aquecimento. A mistura foi desaerada com N₂ e irradiada com uma lâmpada de tungstênio de 150 W de potência. Em substituição ao filtro

com solução de NaNO_2 (10%) utilizamos um filtro de vidro Corning 3.73 que transmite somente acima de 420 nm^{121} , fazendo com que apenas a quinona seja excitada.

Da mesma forma, foi preparada e irradiada uma solução com 0,120 g (0,5 mmol) de 4,4'-dimetóxi-estilbeno, em lugar do 4,4'-dinitro-estilbeno.

Ambas soluções, após 3 dias de irradiação, não indicaram a formação de produtos quando analisadas por CCF (clorofórmio como eluente).

3.3.1.4 Irradiação de 2,3-difenil-1,4-dioxeno (DFDX) com β -lapachona

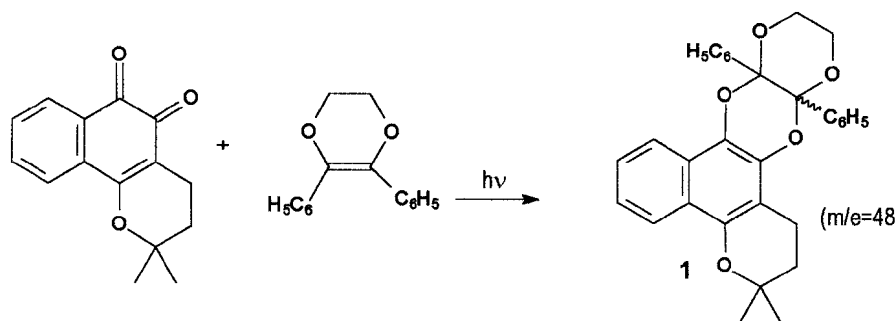


Figura 42 - Reação de β -lapachona com DFDX formando dioxolano.

0,242 g (1mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 20 mL de benzeno com 0,476 g (2 mmol) de DFDX. A solução foi desaerada com N_2 e irradiada através de um filtro de vidro neutro com uma lâmpada de Hg de iluminação pública (500 W) por 15 h, passando da coloração laranja para levemente amarela. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório; à massa sólida foi adicionado metanol e a mistura submetida a ultrassom e filtrada a vácuo. Obteve-se um sólido branco com p.f. = $209-11^\circ\text{C}$, em rendimento de 69% correspondente ao composto **1**.

A reação foi repetida com 1,5 mmol da quinona e 2 mmol de DFDX em balão de vidro pirex desareado com N₂, e então irradiado com luz solar, por 6 h, obtendo-se 87% de rendimento do composto **1**.

Análise para caracterização desse composto foi realizada, obtendo-se os seguintes dados: IV (KBr) : 3065, 2972, 2935, 1646, 1586, 1413, 1326, 1160, 1105, 1068, 765 e 694 cm⁻¹; RMN-H¹ (CDCl₃) δ: 8,17 (1H, m), 8,13 (1H, m), 7,78-7,67 (4H, m), 7,45 (1H, dt, J = 7,02 e 1,36 Hz), 7,33 (1H, dt, J = 6,20 e 1,36 Hz), 7,25-7,19 (6H, m), 4,33-4,13 (2H, m), 3,96 (2H, m), 2,99 (2H, m), 1,87 (2H, dt, J = 6,48 e 1,62 Hz), 1,43 (3H, s) e 1,38 (3H, s) ppm. RMN-Cl₃ (CDCl₃) δ: 17,39, 26,63, 26,82, 32,09, 61,41, 61,78, 74,03, 94,43, 95,10, 106,6, 119,75, 121,54, 123,27, 123,99, 125,57, 127,27, 127,67, 128,52, 134,46, 137,46, 137,79, 144,10 ppm. E.M. = 480 (~0,1%, íon molecular), 331(0,1%), 275(0,1%), 259 (0,1%), 238 (11%), 214 (1%), 199 (1%), 181 (1%), 159 (6%), 144(0,5%), 130 (1%), 105 (100%), 77 (17%) e 51 (2%).

3.3.2 Reação de β-lapachona com 1-piperidino-1-cicloexeno.

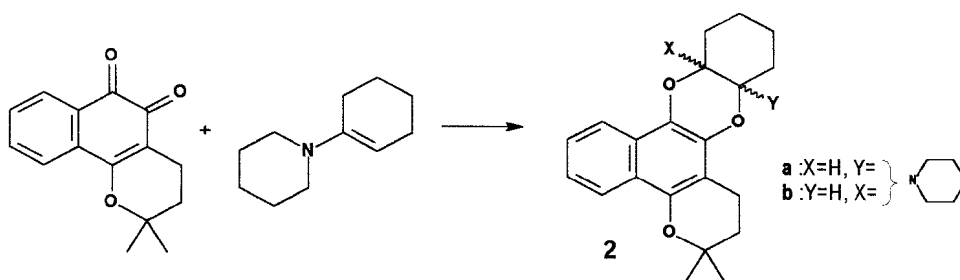


Figura 43 - Reação de β-lapachona com enamina.

Seguindo a metodologia desenvolvida por Ried e Torok¹²², colocou-se, num balão de 50 mL, 0,083 g (0,5 mmol) de 1-piperidino-1-cicloexeno (PPCH) com 0,125 g de β-lapachona (0,5 mmol) e 15 mL de éter etílico anidro e deixou-se em agitação,

protegido com tubo de cloreto de cálcio durante 24 h; devido à permanência da coloração laranja característica da quinona, adicionou-se mais 0,032 g (0,2 mmol) da enamina, e a agitação continuou por mais 24 h. Em seguida a mistura foi concentrada com evaporador rotatório e cromatografada com sílica-gel e CH₂Cl₂/acetato de etila (de 100:0 a 50:50). Nas primeiras frações foram encontradas β-lapachona e uma substância menos polar. Fez-se a nova cromatografia dessas frações em sílica-gel com tolueno e isolou-se, além de β-lapachona, uma substância incolor, que foi guardada a baixas temperaturas dissolvida em tolueno e lacrada. Quando analisada em CCF, com CH₂Cl₂, essa substância vagorosamente se tornava laranja e quando eluída, após a decomposição, mostrava o mesmo R_f da β-lapachona; o mesmo processo de decomposição acontecia com menor velocidade se deixássemos a solução sobre a bancada. Assim, possivelmente, o aduto formado retornava à forma de quinona original. A solução guardada a baixa temperatura permaneceu incolor não se decompondo e após evaporação do solvente por corrente de N₂, pôde ser analisada por RMN ¹H e ¹³C.

Numa tentativa de medir o rendimento e aumentar a quantidade a ser analisada para melhor elucidação do composto, antes que o produto se degradasse, a reação foi repetida com 0,180 g (0,75 mmol) de β-lapachona em 20 mL de benzeno seco com banho de gelo a 0°C, adicionando-se 0,165 g de PPCH (1 mmol). Após 1 h de agitação nenhum sinal de produto foi notado por CCF, (CH₂Cl₂); retirou-se o banho de gelo e a reação prosseguiu à t.a, surgindo uma mancha em CCF, que condizia com o produto formado após 1 hora. Como a β-lapachona ainda era visualizada nas análises por CCF, a reação permaneceu por mais 20 h quando se adicionou mais 0,10 g de PPCH, agitando-se por mais 6 h; nas análises por CCF ainda era visualizada a β-lapachona. O composto foi

purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, usando hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. A tentativa de evaporação do solvente em evaporador rotatório decompunha o produto, mesmo sem aquecimento. Com auxílio de uma potente bomba de vácuo foi possível obter um pó fino e branco que, ao ser dissolvido em CH_2Cl_2 , se tornava alaranjado, porém a adição de etanol permitiu a cristalização de uma pequena parte.

O **composto 2** isolado da reação entre β -lapachona e PPCH foi analisado por: RMN- ^1H (CDCl_3) em ppm: 8,11 (1H, d, $J=8$ Hz), 8,0 (1H, d, $J=8,5$), 7,40 (1H, t, $J=6,9$), 7,30 (1H, t, $J=6,9$), 3,8 (1H, dd, $J=1$ 1,3 e 4,7), 2,75 (2H, m), 2,27(2H, m) e entre 2,0 e 1,3 (20H, m). RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 144,01, 135,58, 134,73, 130,64, 125,48, 123,15, 121,42, 119,57, 107,41 94,40, 76,76, 75,54, 73,77, 34,21 32,18, 28,15, 27,51, 26,91, 26,67, 23,72, 22,39, 22,18, 17,42.

3.3.3 Reação de β -lapachona e diazocompostos

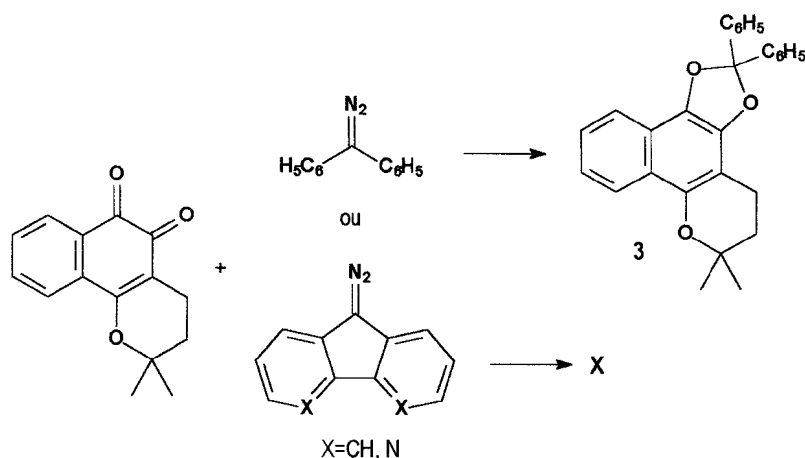


Figura 44 - Adição de difenil-diazometano e outros diazo-compostos a β -lapachona.

Adicionou-se 0,180 g de β -lapachona à solução benzênica de difenil-diazometano¹¹⁹ (ver item 3.2.3.2) em 15mL de benzeno, seguindo a literatura¹²³, e deixou-

se em agitação por 45 h. A solução foi concentrada a pressão reduzida, cristalizada com 5 mL de metanol com auxílio de ultra-som e, então, filtrada produzindo 0,173 g de um sólido em pó branco, correspondente ao **composto 3**, cujo p.f. foi de 130-3°C. Rendimento de 42%, a partir da β -lapachona.

Na análise do composto 3 encontrou-se: IV (KBr) em cm^{-1} : 3057, 2971, 2928, 2846, 1659, 1568, 1491, 1447, 1161, 1119, 1052, 965, 760, 697 e 639; CG-EM em m/z (abundância relativa): 408(100%), 393(4%), 352(10%), 334(8%), 227(7%), 165(30%), 105(20%), 77(10%), 51(8%); RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 8,09 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,82 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,65 (4H, m), 7,37-7,34 (8H, m), 2,89 (2H, t, $J=6,75$ Hz), 1,87 (2H, t, $J=6,74$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ em ppm: 17,5, 26,7, 31,8, 74,3, 102,8, 118,8, 119,1, 120,6, 122,3, 122,4, 125,7, 126,5, 128,1, 128,6, 128,9, 140,9 e 144,6.

Pela mesma metodologia, 0,180 g de β -lapachona foram adicionados ao produto da reação de 1 g de hidrazona da fluorenona com 2,58 de HgO amarelo e deixado em agitação por 24 h. Uma CCF (CH_2Cl_2) exibiu a presença β -lapachona; retirou-se uma alíquota da mistura que foi seca por vácuo e analisada em IV demonstrando uma forte absorção em 2060 cm^{-1} , característico do grupo $\text{C}=\text{N}_2$, além das bandas em 1698 e 1646 ($\text{C}=\text{O}$), demonstrando a presença do diazocomposto e da quinona, respectivamente.

A mesma marcha foi seguida com 0,30g de hidrazona da 4,5-diazafluorenona com 1,5 g de HgO, adicionando-se em seguida 0,60 g de β -lapachona ao diazocomposto formado: após um dia de reação as absorções em 2070 e também em 1695 e 1637 cm^{-1} não sofreram alteração perceptível. As duas últimas reações foram guardadas a baixa temperatura.

3.3.4 Síntese de fenazinas a partir de β -lapachona e diaminas

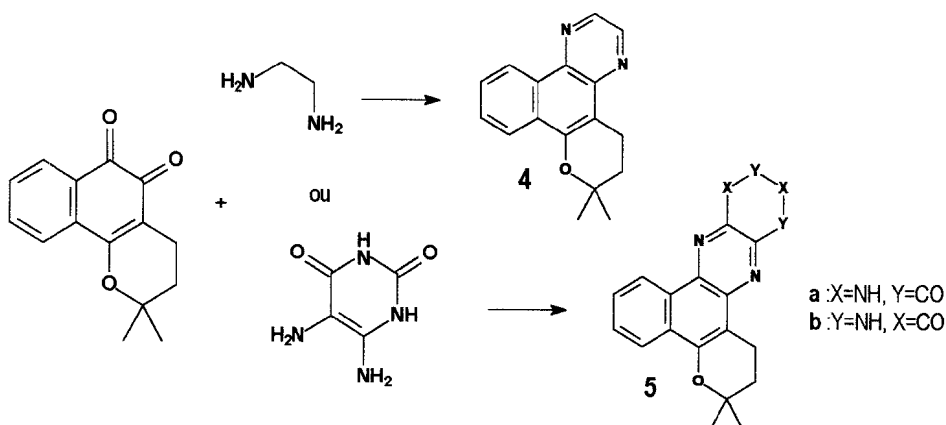


Figura 45 - Reações de β -lapachona com β -diaminas.

3.3.4.1 Reação com etilenodiamina.

Em 4 mL de benzeno dissolveu-se 0,485 g (2mmol) de β -lapachona e resfriou-se em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se 0,18 g de etilenodiamina (3 mmol) e manteve-se em agitação durante 52 h, à t.a. Análise por CCF (CHCl_3) mostrou vários produtos.

A solução foi concentrada em evaporador rotatório e então submetida a coluna cromatográfica com sílica gel, aumentando o gradiente de polaridade do eluente na ordem hexano, CH_2Cl_2 e acetato de etila.

0,343 g da fenazina esperada (5) pode ser isolada da mistura reacional; rendimento 65%. A substância foi analisada EM em m/z: 264 (5%), 249 (2%), 236 (2%), 221(100%), 181 (2%), 126 (3%), 102 (1%), 75 (2%), 51 (1%), 41 (7%). IV (KBr): 3068, 3036 (C-H aromático), 2968, 2934, 2848, 1594, 1512, 1367, 1114 cm^{-1} . RMN- ^1H (CDCl_3), δ em ppm: 1,50 (6H, s), 2,04 (2H, t, J= 6,5), 3,23 (2H, t, J= 6,5), 7,70-7,75 (2H, m), 8,34 (1H, m), 8,72 (1H, d, J=2,28), 8,81 (1H, d, J=2,28), 9,12 (1H, m); RMN- ^{13}C (CDCl_3), δ em

ppm: 17,96, 26,51, 32,06, 75,36, 109,66, 121,61, 123,94, 127,0, 127,82, 128,37, 129,98, 137,68, 139,62, 143,14 e 150,42.

3.3.4.2 Reação de β -lapachona e 5, 6-diamino-uracila

0,360 g (2,5 mmol) do 5,6-diamino-uracila foram dissolvidos em 10 mL de água, adicionou-se uma solução de etanol (20 mL) com 0,485 g de β -lapachona (2 mmol), acrescentando 1,5 mL de NH_4OH . A reação permaneceu em agitação à t.a., por 1 dia; como ainda havia β -lapachona, (CCF, eluente hexano/acetato de etila (85:15)), adicionou-se mais 0,142 g do composto diaminado. Obteve-se 0,360 g de um produto sólido marrom; no processo de secagem do material houve um erro com perda de boa parte do produto, restando apenas 0,160 g do material que foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, separando-se principalmente 0,026 g de um sólido amarelo fluorescente correspondente a fenazina, **composto 5**. Esta se mostrou insolúvel em clorofórmio, mas solúvel em dimetilsulfóxido. IV (KBr), em cm^{-1} : 3242, 3074, 2974, 2923, 2852, 1723, 1686, 1554, 1516, 1423 e 1116; RMN- ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,46 (6H, s), 2,0 (2H, t), 3,05 (2H, t), 7,76-7,84 (2H, m), 8,20 (1H, dd, $J=7,1$ e $3,56$), 8,94 (1H, dd, $J=6,5$ e $2,4$); RMN- ^{13}C (DMSO-d_6) δ : 17,87, 26,50, 31,35, 76,93, 109,61, 122,23, 126,61, 128,78, 129,94, 133,68, 144,78, 147,69, 150,26, 153,60, 161,16; E.M. m/z (abundância relativa): 348 (32%, íon molecular), 305 (33%), 293(100%), 232(16%), 221 (41%), 194 (26%), 179 (21%), 166 (25%), 151 (18%), 140 (30%), 102 (18%), 77 (31%).

3.3.5 Acetilação da β -lapachona

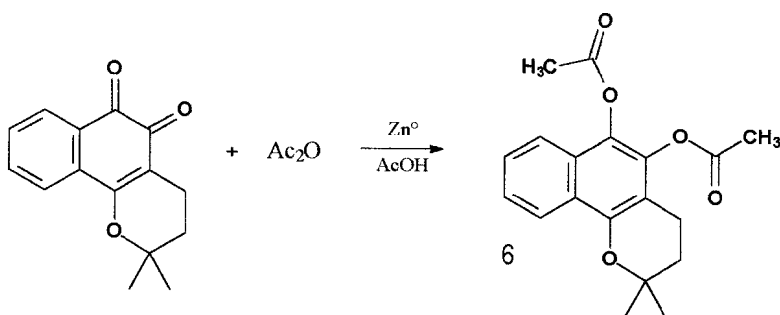


Figura 46 - Reação de acetilação de β -lapachona.

0,363 g (1,5 mmol) de β -lapachona foram dissolvidos em 15 mL de anidrido acético em banho de gelo com agitação, adicionou-se 2 gotas de piridina e 0,250 g de Zn (em pó). A solução escureceu e passou a azul escuro, lentamente a verde e clareando a cinza com tom esverdeado, num período de 15 min.. Aqueceu-se até a ebulição e filtrou-se, lavando com água e ácido acético; fez-se a extração com éter e água, em seguida a fase orgânica foi concentrada e seca. 0,432 g (89% de rendimento) da β -lapachona acetilada, **composto 6**, foi isolado como um sólido branco com p.f. = 167-8°C. O produto foi analisado por IV (KBr): 3069,0, 3028,7, 2976,5, 2939,2, 2862,1, 1770,6, 1578,6, 1506,2, 1372,5, 1169,7, 1115,1, 765,4 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3) δ em ppm: 1,41 (6H, s), 1,86(2H, t), 2,34 (3H, s), 2,41(3H, s), 2,68 (2H, t), 7,41 (2H, m), 7,65 (1H, dm), 8,18(1H, d) e RMN- ^{13}C (CDCl_3) 17,92, 20,37, 26,70, 31,84, 74,8, 109,4, 120,63, 122,1, 124,25, 125,11, 126,68, 129,99, 138,48, 147,88.

3.4 CÁLCULOS DE MODELAGEM MOLECULAR

Utilizou-se método semi-empírico (AM1) para as moléculas estudadas.

Os programas *pH4* e *pcwin* foram usados para desenhar e minimizar previamente a energia de todos os compostos que foram salvos para o MOPAC 6.0/Windows 95. O MOPAC foi usado para otimizar a estrutura e calcular os valores de energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, bem como calor de formação, e ainda localizar os carbonos com os maiores coeficientes de orbitais atômicos LUMO. As palavras-chaves usadas no MOPAC foram: PRECISE, AM1, XYZ, GRAD, VECTORS e GNORM=.2; quando necessário substituiu-se a palavra-chave GNORM=.2 por EF para alcançar um gradiente satisfatório. Essas palavras-chave têm as seguintes finalidades:

AM1 define os parâmetros do Hamiltoniano a ser usado.

PRECISE torna mais estritos os critérios de otimização de geometria por um fator de 100.

GRAD - mostra o valor de norma de gradiente.

XYZ - converte a geometria da molécula em coordenadas cartesianas.

VECTORS - imprime os coeficientes dos orbitais

GNORM= n - define o critério de terminação da otimização da geometria.

Os valores de densidade eletrônica têm como valores de referência o número de elétrons de valência de cada elemento, a saber: C=4,0; H=1,0; O=6,0 e N=5,0; valores de densidade eletrônica maiores que estes números correspondem a carga negativa (e valores menores, a carga positiva). A energia de HOMO é aproximadamente de mesmo valor, em módulo, que o potencial de ionização da composto em questão, isto é conhecido como teorema de Koopman¹²⁴

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse trabalho investigamos as reações de adição em ambas as carbonilas da β -lapachona, através da formação de fenazinas, com compostos diaminais vicinais; anéis dioxanos, por ação de enaminas e processos fotoquímicos com olefinas; 1,3-dioxolanas, com uso de diazocompostos e, ainda, a acetilação com zinco e anidrido acético.

4.1 CÁLCULOS DE MODELAGEM MOLECULAR PARA A β -LAPACHONA E SEUS CONGÊNERES

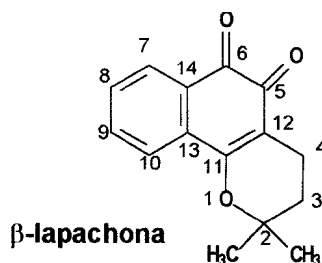
A β -lapachona e seus isômeros foram estudados por AM1, obtendo-se os seguintes dados:

Quinona	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔH_f (kcal/mol)	Gradiente
Lapachol	-9,62069	-1,44935	-64,59931	0,00987
α -lapachona	-9,60762	I	-68,14205	0,00952
β -lapachona	-9.21998	-1.31086	-66.30200	0,00913

Tabela 1- Energias de orbitais de fronteira de β -lapachona e isômeros.

A entalpia de formação observada mostra que as isomerizações do lapachol para suas formas cíclicas são favoráveis e a forma α é mais estável que a forma β , possivelmente devido à repulsão das carbonilas na *o*-quinona. Como ambas as formas são obtidas pela ação de ácidos, é possível haver uma competição entre controle termodinâmico X cinético.

Os átomos relevantes da β -lapachona com maiores valores de coeficiente no HOMO e no LUMO estão mostrados na Tabela 2.



Átomo	Coefficiente no HOMO	coeficiente no LUMO	Densidade Eletrônica
C5	-0,02699	0,23981	3,7558
C6	-0,03141	0,20781	3,7773
C7	-0,10597	-0,08128	4,0774
C8	-0,22947	-0,21447	4,1263
C9	-0,06614	0,20151	4,1100
C10	0,17715	0,10586	4,0995
C11	-0,30157	-0,28698	3,8382
C12	-0,50902	0,22227	4,2761
C13	0,22026	-0,27158	4,0238
C14	0,14363	0,25360	4,1292
O5	0,19115	-0,26114	6,2472
O6	0,04749	-0,23172	6,2338

Tabela 2 - Coeficientes de HOMO e LUMO e densidades eletrônicas de átomos da β -lapachona.

Os carbonos mais positivos são os das carbonilas e o C11 - que pode sofrer adição de Michael. Estes valores concordam com os experimentos de Neder⁷⁸ (Figura 13) que utilizam um grupo tiol que tem características de base mole, por ser de fácil polarizabilidade, e por isso tende a interagir com o carbono com maior valor de coeficiente no LUMO, no caso o C11. Embora o C13 também tenha alto valor relativo de coeficiente no LUMO, o mecanismo da reação proíbe o ataque a este carbono, pois haveria perda da aromaticidade do anel. O nitrogênio, que é pouco polarizável, constituindo uma base mais dura, tende a preferir centros de menor densidade eletrônica. Os cálculos indicam que o C5 possui densidade eletrônica ainda mais baixa que o C6, devendo ser mais susceptível ao ataque de aminas; entretanto, a diferença é muito pequena e o oxigênio do

anel pirânico faz ressonância com o C5, o que poderia levar a expulsão da amina ainda protonada, e isto levaria o ataque ser preferencial ao C6, como foi observado por Pinto e col..na reação com aminas primárias^{3,104-106}, e mais recentemente, por Di Chenna e colaboradores¹²⁵, com anilinas substituídas.

Dessa forma os cálculos estão coerentes com os dados experimentais: a interação de duro-duro é predominantemente controlada por cargas, resultando em ataque ao C6, enquanto que a interação mole-mole tende a ser controlada pela diferença de energia entre orbitais de fronteira HOMO e LUMO¹²⁶, resultando no ataque ao carbono com maior valor do coeficiente no LUMO, no caso o C11.

4.2 IRRADIAÇÕES

Reações fotoquímicas de quinonas em presença de olefinas tem sido relatadas na literatura. Dois caminhos são normalmente encontrados: a cicloadição [2+2], produzindo oxetanas (reação de Paterno-Büchi) e cicloadição não concertada [4+2], produzindo derivados de dioxeno (aduto de Schönberg)¹²⁷ (Figura 45).

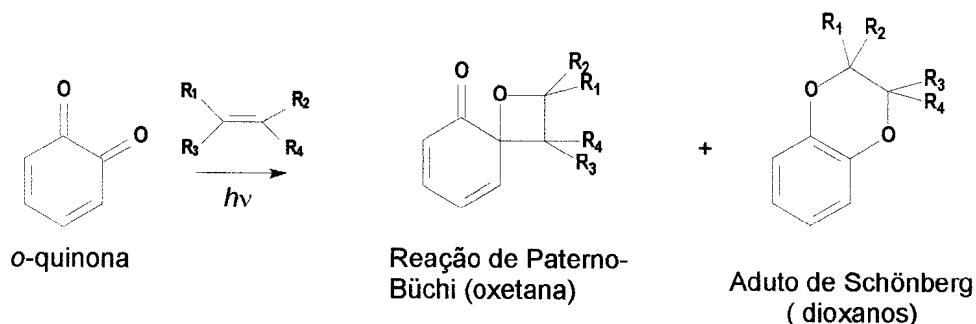
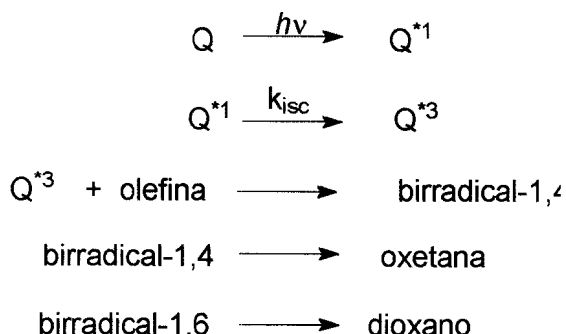


Figura 47 - Cicloadições de olefinas a *o*-quinonas.

Os mecanismos destas reações já foram bastante estudados com quinonas^{128, 129, 130}. Admite-se que a quinona é excitada ao estado singlete e decai ao estado

tripleto. O estado tripleto pode retomar ao estado fundamental ou interagir com a olefina formando o birradical 1,4, que normalmente cicliza formando oxetana, ou o birradical 1,6, que produz dioxano¹³¹.



Takuwa e col.¹³² estudando fenatreno e naftoquinonas, descreveram ainda que oxetanos são fotossensíveis e podem se decompor aos dioxanos ou aldeídos correspondentes, quando irradiados em $\lambda > 300\text{nm}$.

Reações fotoquímicas de o-nafloquinona com *cis*- e *trans*-estilbeno fornecem anéis do tipo dioxanos com rendimentos de 49 e 62%, respectivamente 133. Quando irradiamos β -lapachona com *trans*-estilbeno encontramos, em análise de CG-EM, um pico com íon molecular (m/z) 422 correspondente ao aduto destes compostos, além de outro com íon molecular 420 que seria este aduto desidrogenado. Entretanto, esses picos cromatográficos correspondem a apenas cerca de 1% do cromatograma de íons totais (Espectro 7). Parte dos compostos formados pode ter sido decompostas durante a análise, devido à alta temperatura do forno (entre 70 e 300 °C). Um fato a se considerar é que os dados de espectrometria de massa para a β -lapachona pura não mostram o íon 165, que ocorre apenas para o estilbeno; quando se encontram íons picos com m/z 242 (ou 244 ou 240) e 165 juntos é possível que tenha ocorrido formação do aduto, sem que o íon

molecular tenha sido registrado (Espectro 8). Essa ocorrência aumentaria a área relativa atribuível ao aduto para cerca de 2%.

O fato de haver isomerização do *trans*-estilbeno para a forma *cis* sugere que houve interação da quinona com a olefina, pois a radiação aplicada foi filtrada por solução de NaNO₂ (10% p/v), que permite a transmissão apenas da luz acima de 380 nm (Espectro 6), excitando somente a β -lapachona (λ 430 nm), de forma que o *trans*-estilbeno, cuja absorção máxima está em comprimentos de onda de 228 e 296 nm, não absorveria tal irradiação. Embora a β -lapachona seja utilizada como sensibilizadora¹³⁴, para a formação do estado triplete de algumas olefinas ($E_T = 192$ kJ/mol)¹³⁵, não é possível haver transferência de energia desta quinona para o estilbeno devido à maior energia do triplete desta olefina ($E_T = 206$ kJ/mol para o isômero E e 227 kJ/mol para o isômero Z)¹²¹. É possível que a quinona excitada interaja com a olefina gerando um birradical que, por rotação livre das fenilas, dissipa energia, e ao invés da ciclização esperada, a maior parte das moléculas retorna para a β -lapachona no estado fundamental e o estilbeno na forma do seu diastereoisômero, passando do *trans* para *cis* (Figura 46). O mesmo mecanismo se aplicaria ao 4,4'-dimetóxiestilbeno pelo fato de também possuir maior energia de triplete ($E_{T,r} = 203$ kJ/mol). Já o 4,4'-dinitro-estilbeno possui energia de triplete ($E_T = 189$ kJ/mol)¹²¹ próxima à da β -lapachona, sendo possível que neste caso haja transferência de energia e consequente isomerização.

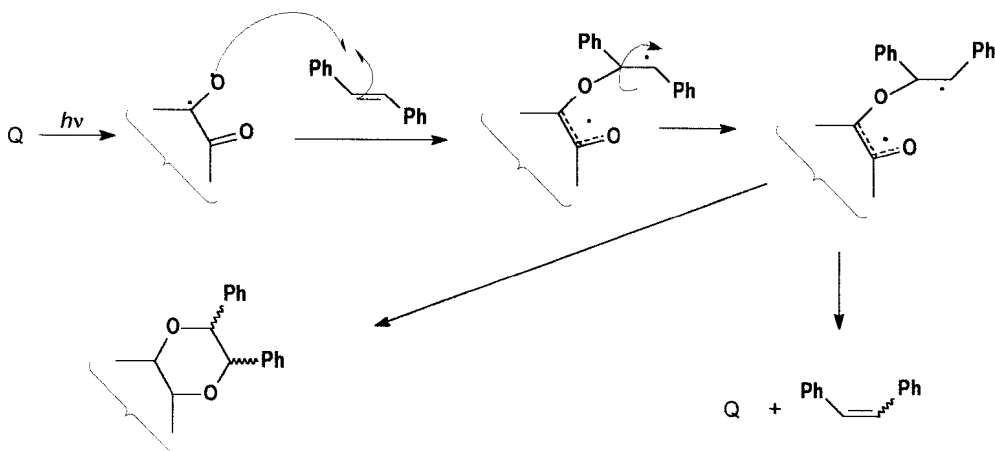


Figura 48 - Interação entre *o*-quinona excitada e olefina.

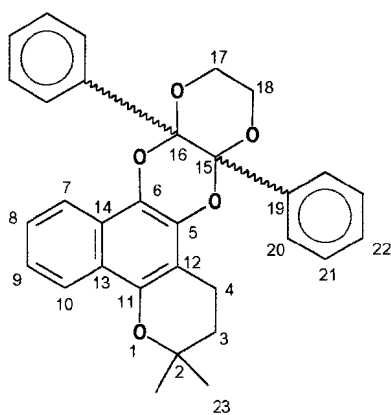
Os resultados obtidos, apesar dos com baixos rendimentos, nos motivaram a experimentar estilbenos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons e para isso foram realizadas as sínteses de 4,4'-dimetóxi-estilbeno e 4,4'-dinitro-estilbeno, respectivamente, que também não resultaram em produtos quando irradiados com a β -lapachona. O mesmo aconteceu quando utilizamos os dienos *trans,trans*-1,4-difenil-1,3-butadieno e 1,1,4,4-tetrafenil-1,3-butadieno. No entanto obtivemos a referida cicloadição com o 2,3-difenil-1,4-dioxeno (DFDX), em 87% de rendimento. Para verificar se a reação era realmente fotoquímica fizemos a contraprova com a mistura dos reagentes no escuro e mesmo após uma semana não foi observado nenhum produto.

De acordo com Silva, o DFDX reage preferencialmente por fotocicloadição para formar anel com 6 átomos, geralmente como único caminho, devido ao efeito estérico impedir a ciclização pelo birradical-1,4. Nas reações com outras olefinas menos impedidas, geralmente, o produto majoritário se forma por fotocicloadição [2+2]¹³¹.

O anel do DFDX impede a rotação livre entre os carbonos, na forma radicalar, provenientes da ligação dupla; dessa forma, não há energia dissipada como ocorria com o *trans*-estilbeno. Além disso, a olefina é cercada de grupos doadores de

elétrons que estabilizam a forma radicalar, permitindo a formação do produto com melhores rendimentos.

Na determinação da estrutura do aduto formado entre DFDX e β -lapachona observou-se, por CG-EM, o pico do íon molecular em m/z 480 (muito pequeno), os picos 199(1%), 181(1%) e 159 (5%) característicos das fragmentações da β -lapachona, além dos picos 105 (100%) de $C_6H_5-CO^+$, 77 (17%), 51(20%) (Espectro 10).



Composto 1
 β -lapachona com DFDX

Através de RMN ^{13}C -DEPT pode-se atribuir as seguintes multiplicidades aos carbonos (Espectro 16):

Tipos de Carbono	Deslocamentos Químicos (ppm)
C	74,3; 94,7; 95,3; 106,8; 124,2; 134; 137,7; 138,2 e 144,33.
CH	119,78; 121,6; 123,3; 125,6; 127,7 e 128,6
CH ₂	17,6; 32,3; 61,4 e 61,8
CH ₃	26,7 e 26,9

Tabela 3 - Deslocamentos químicos e multiplicidade dos carbonos do composto obtido da irradiação de β -lapachona e DFDX.

Analisando o espectro de RMN 1H (Espectro 11) observa-se na região de campo mais alto a presença do anel pirânico com as duas metilas - ao todo 6H - desdobradas em dois singletes próximos com valores de 1.38 e 1.43 ppm, devido ao efeito

anisotrópico da fenilas ligadas aos carbonos dos cetais. Além disso, aparece o grupo metileno (dt, 1,88 ppm) do C3 e o grupo metileno com deslocamento em 2,89 ppm do C4. Uma observação mais detalhada das constantes de acoplamento dos hidrogênios do C4 junto a simulações (programa ACD/HNMR 1.0) indicaram que este sinal é um sistema AA', BB', de segunda ordem com constantes de acoplamento aproximadamente: J= 17,5 e 7,0 Hz para um hidrogênio e J=17,5 e 6,2 Hz para o outro.

Analisando ainda o espectro de RMN ^1H , observa-se na região de aromáticos sinais de multipletos em 8,17 e 8,13 ppm (H7 e H10) que estão acoplando com outros sinais em 7,45 e 7,33 ppm (H8 e H9). O sinal entre 7,78 e 7,67 ppm corresponde aos 4 hidrogênios *orto* das fenilas, que estão acoplando com o sinal entre 7,25 e 7,19 ppm dos hidrogênios *meta* e *para*, também das fenilas, conforme o espectro de HOMOCOSY (Espectro 13). Os sinais em 4,20 e 3,96 ppm são correspondentes aos H17 e H18; dados de HETCOSY (Espectro 14 e 15) mostram que esses hidrogênios estão ligados aos carbonos carbinólicos com sinais em 61,41 e 61,78 ppm.

Nº do C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$^1\text{H} \times ^1\text{H-COSY}$	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C-COSY}$	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	74,03	-	-	H-3	H-4 e H-23
3	32,09	1,88	H-4	H-4	H-23
4	17,39	2,89	H-3		
5	137,46	-	-	-	
6	138,21	-	-		H-8
7	121,77	8,13	H-8	H-8	H-9
8	123,50	7,35	H-7 e H-9	H-7 e H-9	H-10
9	125,80	7,45	H-8 e H-10	H-10	
10	119,98	8,18	H-9		H-10
11	144,33	-	-	H-10	H-4
12	106,82	-	-	H-4	H-3
13	134,46	-	-		H-4
14	124,23	-	-	H-7	
15	94,66	-	-		
16	95,33	-	-		

17	61,41	4,20	H-18
18	61,78	3,96	H-17
19		-	-
20	127,50	7,72	H-21
21	127,89		
22	128,75	7,22	H-20
23	27,05	1,38	
	26,87	1,43	-

Tabela 4 - Deslocamentos de ^{13}C e ^1H do composto obtido de DFDX + β -lapachona

4.3 REAÇÃO COM ENAMINAS

Reações de cicloadição do tipo [4+2] são descritas na literatura como a interação de um dieno (4 elétrons) e um dienófilo (2 elétrons), e são geralmente conhecidas como reação de Diels-Alder, favorecida quando o dieno possui baixa densidade eletrônica - com grupos retiradores de elétrons - e o dienófilo possui alta densidade eletrônica - grupos doadores de elétrons. Assim, quinonas reagem muito bem como dienófilos, podendo ser precursoras de outras quinonas maiores, algumas vezes com rendimentos quantitativos (Figura 47).

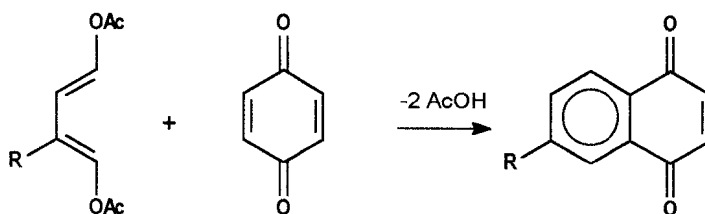


Figura 49 - Reação de Diels-Alder com p-quinona (dienófila).

Entretanto, Ried e Torok¹²² demonstraram que *o*-quinonas podem reagir no papel de dieno com enaminas, formando anéis do tipo dioxano, com rendimentos entre 3 e 99%. Wanner e Koomen¹³⁶ observaram que a estereoquímica do produto principal obtido consistia numa adição do tipo *sin*, sugerindo que esta adição seja concertada.

Na reação de β -lapachona com 1-piperidino-1-cicloexeno (PPCH) a 0°C não houve formação de produto, no período de 1 h, analisados por CCF, no entanto quando elevamos a temperatura à t.a.foi possível visualizar uma mancha com elevado valor de Rf; correspondente ao produto. Mesmo após a adição de um excesso da enamina e 40 h de agitação a presença da quinona ainda era perceptível. O produto não se degradava na purificação por coluna cromatográfica, mas se decompunha ao tentar-se evaporar o solvente em evaporador rotatório. Estes fatos sugerem que a reação se passa por um equilíbrio. Cálculos de modelagem molecular demonstraram que o produto de cicloadição possui maior valor de entalpia de formação que os correspondentes reagentes - como era esperado devido a aromatização do anel da quinona e a formação de ligações σ em lugar das ligações π . Com os dados obtidos por cálculos teóricos foram estimadas as entalpias da reação.

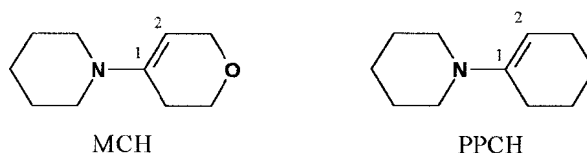
Compostos	HOMO	LUMO	ΔH_f (kcal/mol)	ΔH_r com β -lapachona (kcal/mol)
MCH	-8,53963	1,14293	-43,47040	-5,72788
PPCH	-8,53963	1,34035	-15,58346	-5,35597
β -lapachona	-9,21998	-1,31086	-66,30200	-
Produto da reação de β -lapachona + MCH	-7,86256	-0,05690	-115,50028	-
Produto da reação de β -lapachona + PPCH	-7,91453	-0,11794	-87,24143	-

Tabela 5 - Cálculos teóricos de orbitais de fronteiras e ΔH_r entre β -lapachona e enaminas.

Embora a entalpia da reação seja favorável ao produto formado, a entropia do sistema diminui bastante na formação de um só composto.

Utilizando ainda cálculos teóricos foi possível determinar o carbono olefínico com maior coeficiente no HOMO, responsável pelo ataque à carbonila, e também o de maior coeficiente, em módulo, no LUMO que sofre ataque da outra carbonila, além das densidades eletrônica desses carbonos. Assim é possível sugerir a regioquímica do

produto formado, notando-se que apesar do O5 da carbonila possuir maior coeficiente de LUMO que o O6 (diferença de de cerca de 0,03), ele contem maior densidade eletrônica e muito maior coeficiente de HOMO (diferença de cerca de 0,15) - Tabela 1. Isto pode ser explicado pela conjugação do oxigênio do anel pirânico com a quinona influenciando diretamente sobre o oxigênio O5. Dessa forma, é provável que o oxigênio O6 receba os elétrons do dieno enquanto o oxigênio O5 doe os elétrons, na ciclização. Analisando as enaminas, em ambos os casos, PPCH e MCH, observa-se que o C2 possui o maior valor de coeficiente de HOMO e também densidade eletrônicas e o C1 maior valor de coeficiente de LUMO.



Compostos	Coefficiente de HOMO	Coefficiente de LUMO	Densidade Eletrônica
MCH (C1)	0,34600	-0,62744	4,0057
MCH (C2)	0,49989	-0,60830	4,2340
PPCH (C1)	0,36254	-0,64107	3,9976
PPCH (C2)	0,53117	-0,61523	4,2408

Tabela 6 - Cálculos de coeficiente de HOMO, coeficiente de LUMO e densidade eletrônica de átomos das enaminas.

A partir destes cálculos e dados da literatura propomos o mecanismo (Figura 50).

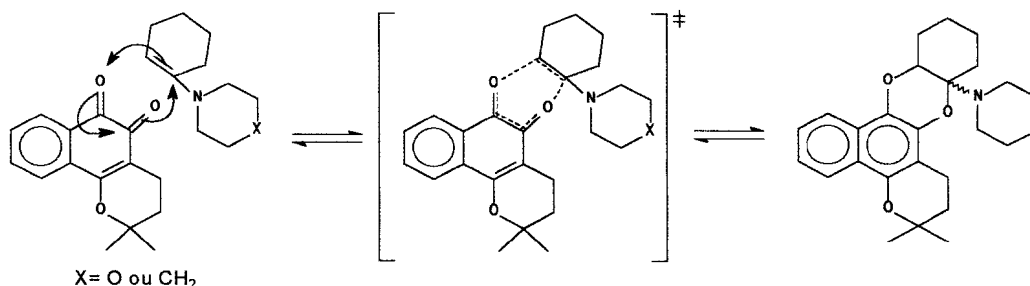
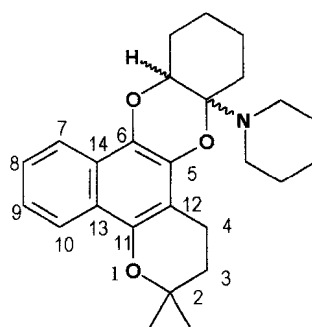


Figura 50 - Mecanismo proposto para a cicloadição de enaminas com β -lapachona.

Devido a fácil decomposição do composto 2, produto da reação entre-lapachona e PPCH, não conseguimos obter um espectro de massa, que seria útil para uma análise estrutural mais completa. Entretanto, a análise de RMN ^1H (Espectro 18) mostrou os sinais de hidrogênios aromáticos referentes aos H7 e H10 na forma de dois dubletes em deslocamento 8,12 e 8,0 ppm e também os H8 e H9 em 7,40 (1H, t, $J=6,9$ Hz) e 7,30 ppm (1H, t, $J=6,9$). Na região de campo mais baixo há um sinal em 3,80 ppm (1H, dd, $J=1,3$ e 4,7) referente ao hidrogênio ligado a um carbono assimétrico. Além disso, aparecem sinais do H4 em 2,8 ppm, do H3 em 2,3 ppm e vários sinais, um total de 20 hidrogênios, se sobrepondo entre 2,0 e 1,3 ppm Com esses dados junto ao de espectroscopia de RMN ^{13}C propomos a seguinte estrutura para o composto obtido:



Composto 2
β-lapachona com PPCH

Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 19) encontra-se deslocamentos químicos em 144,0, 135,6 e 134,7 ppm, referentes aos carbonos aromáticos ligados ao oxigênio. Os sinais em 119,6, 121,4, 123,1 e 125,5 podem ser atribuídos esses valores aos carbonos metínicos (CH) do anel aromático. O sinal em 107,4 ppm é típico do C12 quando o anel da quinona se torna aromático. O carbono ligado simultaneamente ao oxigênio e ao nitrogênio está em 94,6 ppm, enquanto C2 aparece em 75,8 ppm e o carbono assimétrico (CH) em 74,2 ppm. Os metilenos ligados ao nitrogênio aparecem em 76,8 ppm Na região dos alifáticos os sinais 17,6 (C4), 26,9 (CH₃) e 32,5 (C3) são

característicos do anel pirânico da quinona; ao lado desses sinais observa-se outros sinais relacionados aos demais carbonos metilênicos (do anel piperidínico).

4.4 DIAZOCOMPOSTOS

Reações entre *o*-quinonas e diazocompostos são conhecidas e exploradas¹³⁷. Há um antigo pedido de patente¹³⁸ descrevendo a reação de β -lapachona com diazocompostos sem qualquer detalhamento do procedimento utilizado ou comprovação de produtos formados.

Com a metodologia de Fieser foi possível obter a estrutura de 1,3-dioxolana a partir de β -lapachona e difenil-diazometano (DFDM) em rendimentos razoáveis. 9-Diazo-fluorenona e 9-diazo-4,5-diazofluorenona não apresentaram produto em análise por CCF. Na análise por IV aparece banda de absorção forte caracterizando tanto o grupo diazo (N=N) a 2059 e 2070 cm^{-1} , respectivamente, quanto a quinona, a 1694 e 1637 cm^{-1} (C=O); isto confirma que não houve reação.

Uma explicação para o fato de não ocorrer a reação, nas condições impostas, com estes últimos diazocompostos, é a estabilidade obtida na conjugação do anel de 5 carbonos com 6 elétrons deslocalizados, caracterizando aromaticidade e, conseqüente pouca reatividade (Figura 51).

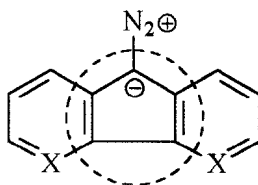


Figura 51 - Sistema aromático de diazo-compostos derivados da fluorenona (X= CH ou N).

Embora o objetivo deste trabalho não seja de estudos mecanísticos, propomos, de acordo com a literatura¹³⁷, que inicialmente ocorra adição 1,3-dipolar do diazocomposto, formando um intermediário, que mediante uma eliminação intramolecular se converteria no produto desejado, embora também seja possível a eliminação direta de N₂ (Figura 52).

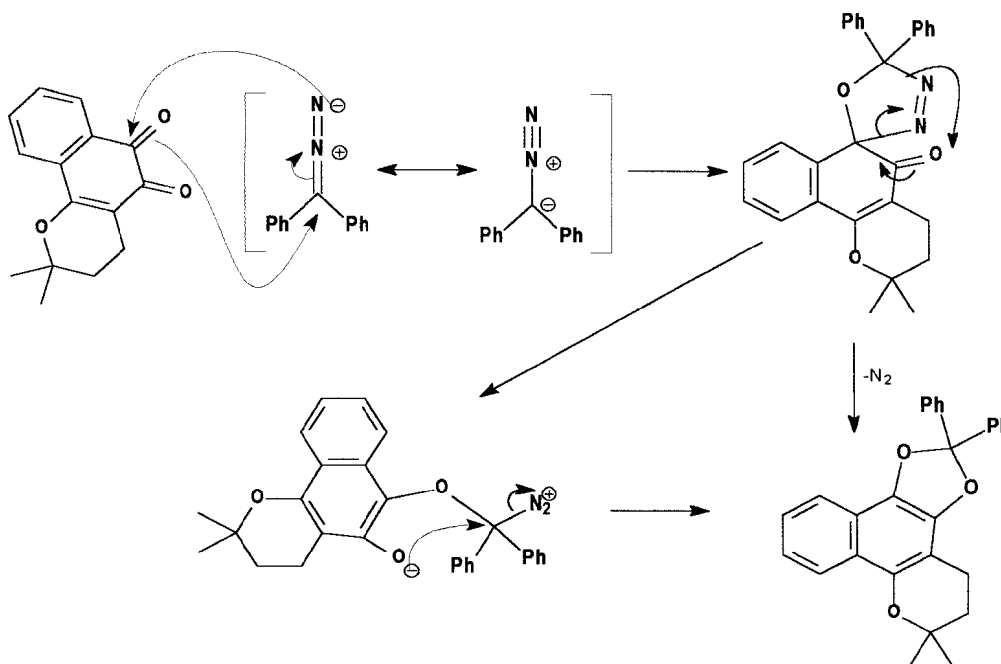
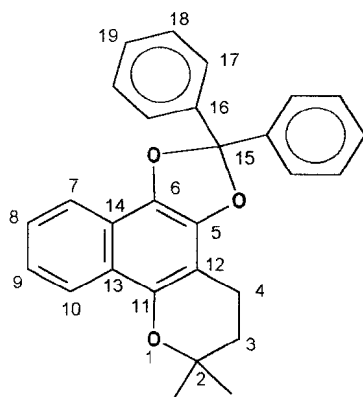


Figura 52 - Mecanismo proposto para a formação da 1,3-dioxolana a partir da β -lapachona e do diazocomposto.

O produto obtido com DFDM (composto 3) não demonstrou banda de absorção de carbonila ou de grupo diazo no espectro de IV (Espectro 20). A análise desse composto apresentou banda de absorção de aromático a 3057 (C-H), 1613 e 1568 cm^{-1} (esqueleto C=C) e padrões de 5H e 4H aromáticos, vizinhos, a 697 e 760 cm^{-1} , além da deformação axial simétrica de forte intensidade de C-O-C, em 1052 cm^{-1} .

**Composto 3** β -lapachona com difenil-diazometar

No CG-EM encontramos apenas um pico no cromatograma, indicação de pureza, que forneceu o íon molecular a m/z 408 (100%) com fragmentações indicando perda de metila (m/z 393), isobutileno (m/z 352), além dos típicos íons a m/z 105, 91, 77 e 51, entre outros (Espectro 21).

Com a análise de RMN ^{13}C -DEPT (Espectro 24) determinou-se a multiplicidade dos carbonos (Tabela 7).

Tipos de Carbono	Deslocamentos Químicos (ppm)
C	74,33; 102,83; 118,8; 120,57; 128,61,140,90; 144,62
CH	119,12; 122,27, 122,42; 125,73; 126,47; 128,12 e 128,90
CH ₂	17,47 e 31,75
CH ₃	26,69

Tabela 7 - Deslocamentos químicos e multiplicidade do composto obtido de β -lapachona e DFDM.

Analisando os espectros de RMN para til e ^{13}C , encontramos sinais correspondentes ao anel pirânico, com os tripletes em δ 1,87 (2H) e 2,89 (2H)ppm, correspondentes aos carbonos com deslocamentos em 31,75(C3) e 17,47(C4), respectivamente, além dos sinais das metilas (δ 1,39 (6H) e 26,72 ppm) e do C2 74,3 ppm).

Na região de aromáticos, observa-se um dublete em δ 8.09 ppm (1H), no espectro de RMN ^1H , correspondente ao δ 119.12 ppm do C10 no espectro de RMN ^{13}C , e outro dublete (δ 7.82 (1H) e 125.73 ppm) do C7. Há um sinal em δ 7.79 ppm (m, 4H) correspondente aos hidrogênios em posição *orto*- das fenilas (δ 128.90 ppm). Os demais hidrogênios (8H) estão em δ 7.35 ppm, ligados aos C8 e C9 (δ 122.27 e 122.42 ppm), ao C18 (δ 128.11 ppm) e ao C19 (δ 126.47 ppm).

No espectro de RMN ^{13}C não se encontram as carbonilas da quinona; em contrapartida há sinais de carbonos aromáticos ligados a oxigênio C11 (δ 144.62 ppm) e C5 (δ 140,90 ppm) e C6 e (141,17 ppm), além da presença do carbono do cetal, C15 (δ 102,87 ppm).

Os cálculos teóricos indicaram que tanto a densidade dos carbonos aromáticos quanto os seus coeficiente no HOMO, relativos à β -lapachona, tiveram um considerável aumento. A energia de HOMO da quinona passou de (-) 9, 21998 para (-) 7,94356; esse aumento sugere que a substituição eletrofílica ao anel aromático é muito mais viável no composto formado, comparado à quinona.

4.5 FENAZINAS

Derivados de benzo-fenazinas têm mostrado atividades antitumorais que despertam o interesse na síntese de novos compostos dessa classe¹⁰³. Estudamos a reação de β -lapachona com os compostos diamina viciniais etilenodiamina e 5,6-diaminouracila.

A reação com etilenodiamina forneceu a fenazina esperada com bom rendimento (69%), o qual é superior a outros análogos descritos na literatura, como 4-(etil)-

amino-1,2-naftoquinona¹. Somente dois exemplos de reação de diaminas com β -lapachona foram encontradas na literatura, ambas aromáticas: *o*-diamino-benzeno¹⁰⁰ e 4-cloro-1,2-diamino-benzeno¹⁰³. O estudo da adição com aminas primárias foi explorado por Chavés e col., que descreveram a formação de oxazóis com estes compostos, entretanto para ocorrer a reação é necessário um excesso da amina, mesmo assim fornecendo produtos com baixo rendimento^{105,107}.

Quando comparamos os resultados obtidos com os de Chavés¹⁰⁵ sugerimos que o primeiro ataque à carbonila consiste na etapa lenta da reação, e que a ciclização e a oxidação são etapas rápidas do mecanismo (Figura 53).

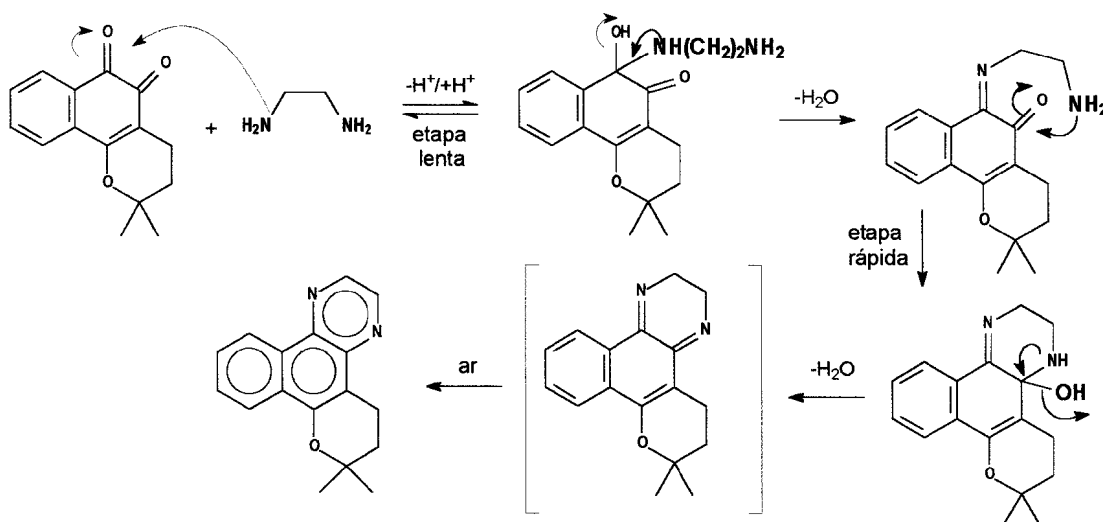


Figura 53 - Mecanismo proposto para formação da fenazina a partir de β -lapachona e etilenodiamina.

Esta fenazina apresentou o íon molecular em m/z 264 e os fragmentos 249 (perda de metila),²³⁶ (perda de etileno),²²¹ (perda de propila), entre outros.

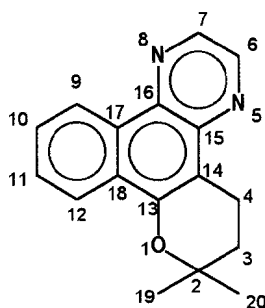
O anel pirânico foi identificado por espectroscopia de RMN ¹H com os deslocamentos semelhantes aos da quinona original, com o mesmo padrão de integração e acoplamento: δ 1,43 ppm (6H, s, metila), 1,93 ppm (2H, t, $J = 6,5$ Hz, C3) e 3.13 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, C4). A região de campo mais baixo mostrou ao todo 6 hidrogênios. Análise do

espectro de correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{H} \times ^1\text{H-COSY}$) indica que há acoplamento entre os hidrogênios com deslocamento químico a δ 1,93 ppm com 3,13 ppm; 7,65 ppm com 8,26 e 9,03 ppm; 8,61 ppm com 8,68 ppm. Isto permite identificar os hidrogênios dos carbonos 6 e 7, correspondentes aos sinais em 8,61 e 8,68 ppm, os hidrogênios em 8,26 e 9,03 ppm que estão ligados a C9 e C12, e os hidrogênios em 7,65 (2H) que são de C10 e C11. Análise de RMN $^{13}\text{C-DEPT}$ está listada na tabela abaixo

Tipos de Carbono	Deslocamentos Químicos (ppm)
C	75.4, 109.7, 127.8, 129.9, 137.7, 150.4
CH	121.6, 123.9, 127.0, 128.3, 139.6, 143.1
CH ₂	17.9, 32.1
CH ₃	26.5

Tabela 8 - Deslocamentos químicos e multiplicidade dos carbonos do produto obtido de β -lapachona e etilenodiamina.

Os valores apresentados juntamente com os dados de HETERO-COSY e COLOC, estão resumidos na tabela abaixo e foram determinantes para o assinalamento dos deslocamentos químicos de cada carbono. Esses valores foram comparados com modelos similares descritos na literatura¹⁰³.



Nº do C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{1}\text{H}$	$^1\text{H} \times ^1\text{H-COSY}$	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C-COSY}$	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	75,36	-	-	H-3 e CH ₃	H-4
3	32,06	2,03	H-4	H-4	CH ₃
4	17,96	3,23	H-3	H-3	-
6	143,14	8,81	H-7	H-7	
7	140,06	8,72	H-6		

9	123,94	9,12	H-10 e H-11		
10	127,0	7,70-7,75	H-9 e H-12		H-9 e H-12
11	128,37				
12	123,94	8,34	H-10 e H-11		
13	150,42	-	-	H-4	
14	109,66	-	-	H-4	H-3
16	137,68	-	-	H-7	
17	129,98	-	-	H-10	
18	127,82	-	-	H-12	
CH ₃	26,51	1,50	-	-	H-3 e CH ₃

Tabela 9 - Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C e correlações do produto de reação entre β-lapachona e etilenodiamina.

A outra fenazina foi obtida com um composto diaminado de anel pirimidínico, a 5,6-diamino-uracila.

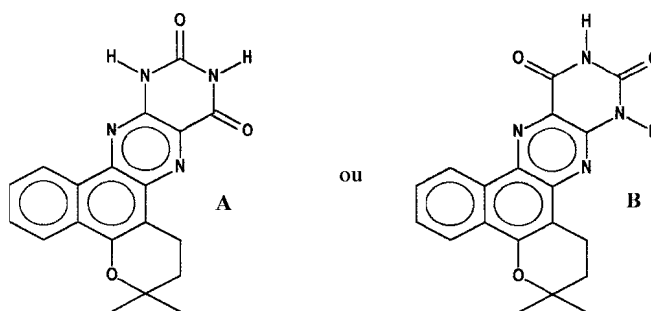


Figura 54 - Produto da reação entre β-lapachona e 5,6 diamino-uracila.

Esta classe tem sido importante na bioquímica e na química de substâncias para fins farmacológicos: vitaminas (tiamina), bases nitrogenadas do ADN (uracila), estimulantes (cafeína), depressores (derivados do ácido barbitúrico), entre outros. A 5,6-diamino-uracila reagiu com β-lapachona produzindo, principalmente um composto de cor amarela fluorescente, típica de outras fenazinas (tiamina).

O produto foi analisado por CG-EM e apresentou o pico do íon molecular em m/z 348, além das fragmentações características com picos em m/z 305 (perda de CONH) e 293 (perda de isobutil, após rearranjo 1,4). Na análise de espectroscopia de IV observa-se banda de absorção em 3422 e 3242 cm⁻¹ (N-H), além de 1723 e 1686 cm⁻¹ das

carbonilas das amidas. O espectro de RMN ^1H permitiu observar a presença do anel pirânico apesar dos dois tripletes, referentes a C3 e C4, estarem muito mal resolvidos em 2,0 e 3,05 ppm, além da presença das metilas em 1,46 ppm. Na região dos aromáticos há sinais em 8,94 e 8,2 ppm, ambos duplo-dubletes com integração de ^1H cada, além de um multiplete em 7,7 ppm com 2H. Também observa-se os hidrogênios amídicos em 11,69 e 11,9 ppm. O espectro de RMN ^{13}C confirma o anel pirânico com os sinais em 17,87 e 31,34 ppm dos C4 e C3, respectivamente, 26,50 (metilas) e 76,93 do C-2. Os deslocamentos químicos típicos das carbonilas da quinona não estão presentes; por outro lado, os do anel pirimidínico aparecem com valores de 161,16 e 153,60 ppm. Os carbonos aromáticos ligados a oxigênio aparecem com deslocamentos de 150,26, 147,69 e 144,78 ppm.

Embora não tenha sido possível determinar qual o isômero correspondente à molécula, cálculos de modelagem molecular demonstram que o N5 da 5,6-diamino-uracila apresenta maior valor de coeficiente de HOMO e maior densidade eletrônica. Como o ataque de amins se dá preferencialmente na carbonila C6 da quinona, é provável que a estrutura seja a B (Figura 52).

4.6 ACETILAÇÃO

A acetilação redutiva de β -lapachona já havia sido descrita na literatura por Paterno e Minunni (1889)⁹², que buscavam a elucidação da estrutura dessa, mas não encontramos nenhum estudo da química ou atividade biológica de tal composto. A determinação estrutural desse composto por análise de IV apresentou as bandas de absorção de deformações axiais do éster em 1770 (carbonila), 1202.0 (C -CO -C) e 1169.7 (CO -O -C_{arom.}) cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C apresentaram na região de campo alto a presença do anel pirânico com deslocamentos químicos a 1,42 ppm (s, 6H, metilas), 2,68 ppm (t, 2H, $J=6,0$ Hz, C3) e 1,86 ppm (t, 2H, $J=6,0$ Hz, C4), com os respectivos sinais de ^{13}C a 26,93, 32,07 e 18,16; além disso aparecem dois sinais simples com 3H cada, correspondentes às metilas do grupo acetil. Na região dos aromáticos estão os sinais dos H7, H8, H9 e H10; além disso aparecem os 10 carbonos aromáticos, sendo 4 mais intensos, sugerindo serem metinos (CH). Na região de alifáticos também aparece outro sinal, correspondente às metilas dos grupos acetila; as carbonilas destes grupos apresentam sinais em 169,03 e 168,35 ppm.

Comparando os dados obtidos com outros análogos da literatura¹³⁹, podemos atribuir os valores dados na Figura 55.

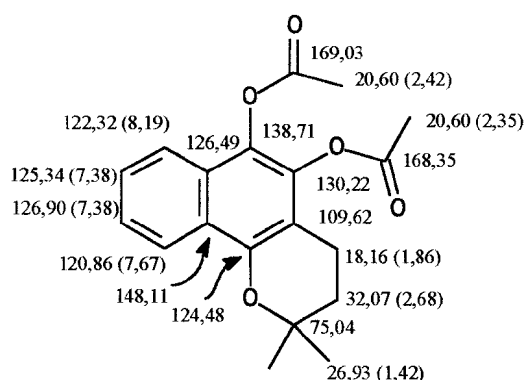


Figura 55 - Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C (^1H), em ppm, da -lapachona acetilada.

Com os cálculos teóricos (AM1) pode-se notar que os carbonos do anel aromático da β -lapachona tiveram as densidades eletrônicas aumentadas e maior participação na energia de HOMO indicando ser mais provável ocorrer uma substituição eletrofílica.

As tentativas iniciais de nitração demonstraram que as condições devem ser melhor ajustadas, pois mesmo em condições brandas, à t.a., ocorreu desacetilação e

oxidação do anel pirânico como pôde ser observado por CG-EM que forneceu picos de íon molecular em m/z 240, tanto com uso da mistura HNO_3/AcOH como o de nitrato de cobre II e Ac_2O suportado em bentonita. Embora não tenha sido observado nenhum pico de íon molecular correspondente à nitração, há sinais no cromatograma de picos superiores à massa da β -lapachona, indicando a possibilidade de ter ocorrido a nitração, mas o produto parece ser instável nas condições de análise em CG-EM. Contudo, ficamos motivados a buscar reagentes que pudessem proteger a quinona, invertendo também o quadro da densidade eletrônica do anel aromático.

Além disso, a acetilação, bem como outras reações de proteção da quinona, pode promover a latenciação da β -lapachona, uma vez que a alta toxicidade desta é um dos fatores apontados que dificultam seu uso clínico. De acordo com Chin e Ferreira¹⁴⁰ as características anatômicas e fisiológicas dos tecidos tumorais e dos normais são diferentes: os primeiros possuem maior espaço intersticial que permitem a maior permeabilidade de moléculas maiores, e além disso estes possuem alta pressão intersticial que pode retardar o extravasamento do composto, causando um acúmulo deste no interior dos referidos tecidos. Isto sugere que a acetilação da β -lapachona pode fazer com que ela seja mais facilmente inserida em células tumorais, de forma a diminuir sua toxicidade.

4.7 CÁLCULOS DE MODELAGEM DE DERIVADOS DA β -LAPACHONA

Neder e col⁷⁸ propuseram que a β -lapachona interage com grupos tiol da enzima topoisomerase-II através de adição tipo Michael ao C11; para tanto foi utilizado o 2-mercapto-etanol para simular a enzima. Nossos cálculos teóricos de fato demonstraram que o C11 é o de maior coeficiente de LUMO, excluindo C12 e C13. Baseando-se neste

trabalho foram feitos os cálculos de HOMO para o 2-mercapto-etanol (2ME) e o de LUMO para uma série de derivados da β -lapachona com monosubstituições na posições 7, 8, 9 e 10 com grupos -Me (metila), -NO₂ (nitro), -OH (hidroxila), -Ac (acetila), -COOH (carboxila), -CN (ciano); e também foram feitos cálculos para alila nas posições 3 e 8 e cloro em C9. Quanto menor for a diferença dos valores das energias dos orbitais - HOMO do 2ME e LUMO da quinona - maior deve ser a interação covalente (mole-mole) entre esses compostos e, teoricamente, maior a atividade sobre a enzima topoisomerase-II. As diferenças de energia entre esses compostos e o 2ME está representada nos gráficos abaixo.

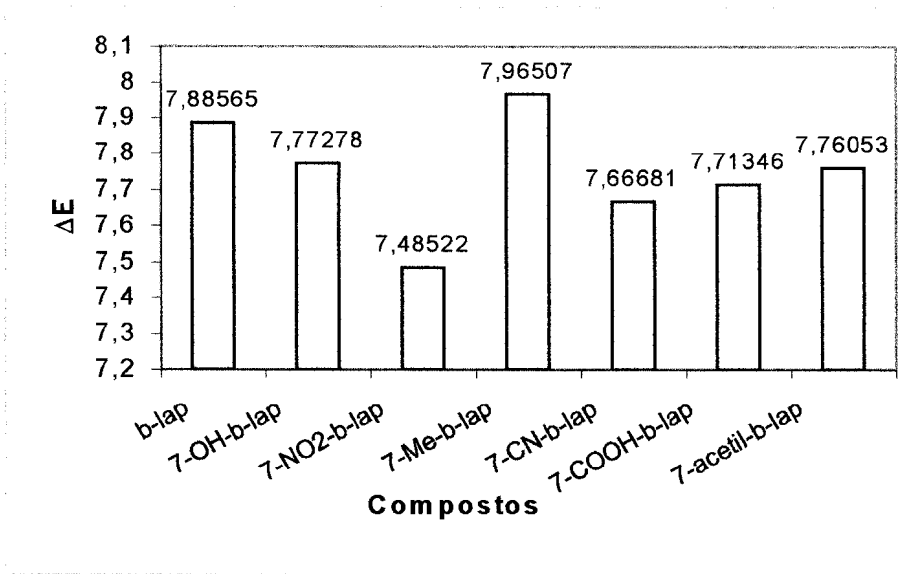


Gráfico 1- Diferença entre HOMO de 2ME e LUMO de derivados 7-X- β -lapachona

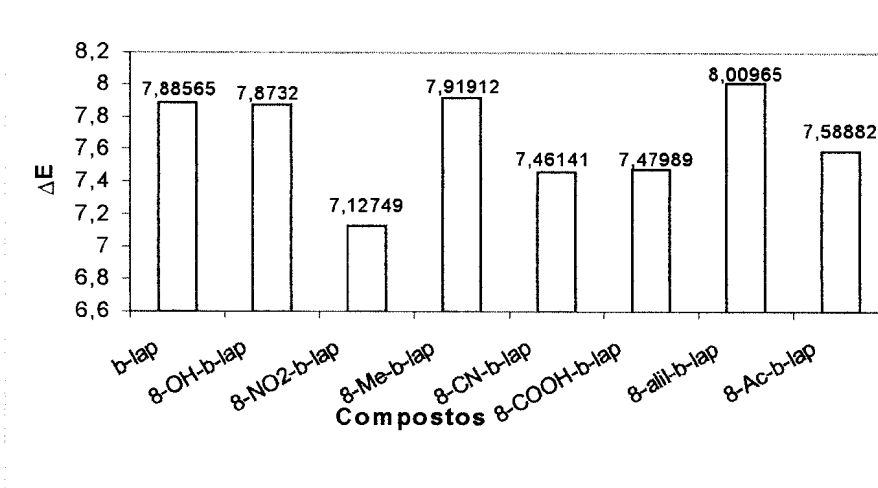


Gráfico 2- Diferença entre HOMO de 2ME e LUMO de derivados 8-X-β-lapachona

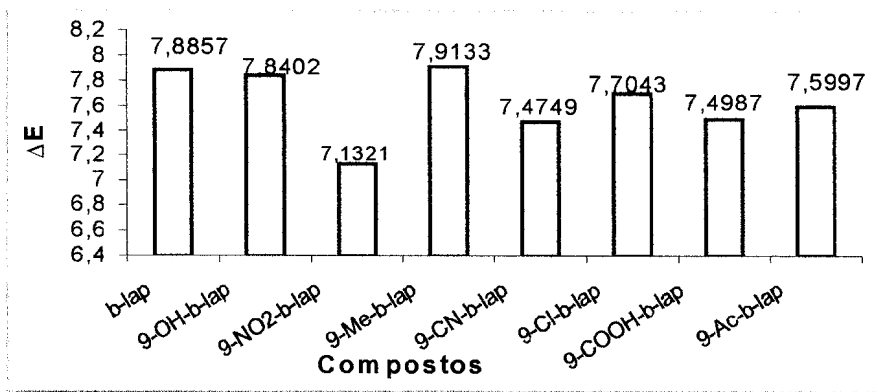


Gráfico 3 - Diferença entre HOMO de 2ME e LUMO de derivados 9-X-β-lapachona

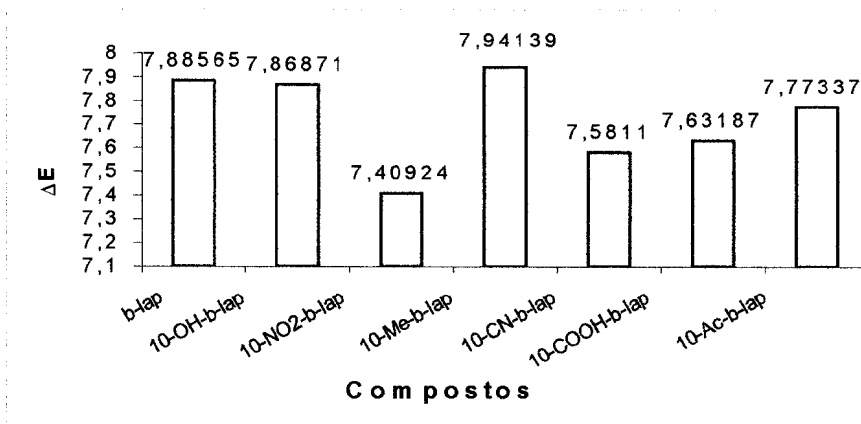


Gráfico 4 - Diferença entre HOMO de 2ME e LUMO de derivados 10-X-β-lapachona

O grupo metila em todos casos demonstrou maior valor na diferença entre a energia dos orbitais, enquanto o grupo hidróxi, com exceção para C7, teve uma pequena diminuição. Aparentemente grupos doadores de elétrons no anel aromático da quinona, seja por ressonância ou por indução, terão menor interação com o 2-mercapto-etanol.

Quando os grupos são retiradores de elétrons, em quaisquer das posições do aromático, temos uma diminuição na diferença de energia entre os orbitais, sendo $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{COOH} > \text{acetila}$.

Na maior parte das vezes os valores mais interessantes das quinonas estão na ordem das posições $\text{C8} > \text{C9} > \text{C10} > \text{C7}$: dessa forma a posição C8 é a que mais interfere no valor de energia do LUMO.

Outros fatores ainda devem ser considerados como a possibilidade de ponte de hidrogênio dos grupos hidroxila e carboxila nas posições C7 (com o oxigênio da carbonila em C6 da quinona) e C10 (com o oxigênio do anel pirânico), além disso, substituições na posição C10 comprometem o ataque nucleofílico ao C11, devido a fatores estéricos, o que deveria diminuir a possível interação do grupo tiol da enzima com a β -lapachona.

Estas observações poderão contribuir para a síntese racional de compostos desta família, promissores em atividades anti-tumorais.

5 Perspectivas

Na posse dos compostos obtidos, pretendemos realizar estudos de atividades biológicas para tais substâncias e investigar algumas reações de forma mais aprofundada, variando reagentes e metodologia de síntese.

Espera-se formar diferentes fenazinas com reagentes já consagrados como exemplo 2,3-diamino-maleonitrila¹⁴¹. Esse reagente é comercializado e o produto esperado pode, por conter grupos cianetos, ser convertido em derivados com funções aminas, amidas, ácidos carboxílicos, ésteres entre outros.

A formação dos anéis dioxanos pode ser testada com outras enaminas, as quais tornem o produto mais estável. Além disso, outro meio de estabilização do produto deve ser a metilação do nitrogênio seguida de eliminação em sal de amônio quaternário.

Há um grande interesse em se obter substituições no anel aromático da β -lapachona, principalmente com grupos nitro. Todos os compostos obtidos enriquecem a densidade eletrônica do anel e foram preparados, em parte, para permitir substituições eletrofilicas aromáticas (com exceção das fenazinas), e posteriormente serem restituídos à forma da quinona. É de nosso interesse investigar tais reações em condições suaves, incluindo os compostos acetilados do lapachol e da β -lapachona.

6 CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos iniciais deste trabalho podemos concluir que:

1 - Cicloadições fotoquímicas do tipo [4+2], não concertada, de β -lapachona com derivados de estilbeno só ocorreram com 2,3-difenildioxeno, que possui anel rígido e é uma olefina rica em elétrons.

2 - Cicloadições de enaminas com β -lapachona formam produtos instáveis.

3 - Diazo-difenil-metano reagiu, termicamente, com β -lapachona para formar 1,3-dioxolana com rendimento razoável, mas 9-diazo-fluorenona e 9-diazo-4,5-diazafluorenona não reagem.

4 - β -lapachona é uma precursora eficaz de fenazinas na reação com diaminas vicinais.

5 - A β -lapachona pode ser acetilada com bons rendimentos, mas a reação é facilmente reversível em condições oxidantes, como na tentativa de nitração com HNO_3 /ácido acético ou com $\text{CuNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ /bentonita

6 - Os dados das análises espectroscópicas e espectrométricas foram coerentes com os produtos esperados.

7 - Cálculos teóricos indicaram que o C11 é o mais susceptível ao ataque de bases moles, enquanto que as carbonilas tendem a reagir com bases duras.

7 BIBLIOGRAFIA

-
- 1 Patai, S. e Rappoport, Z., eds. – “The Chemistry of the Quinonoid Compounds”, vol. I e II, John Wiley & Sons, **1988**.
 - 2 Falkenberg, M. B. – “Farmacognosia da planta ao medicamento”, p 545-570
Organizadores: Simões, C. M. O., Mello, J.C.P., Schenkel, E.P., Gosmann, G., Mentz, L.A. e Petrovick, P.R., Ed. Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1ª ed., **1999**.
 - 3 Pinto, C. N. – Tese de doutorado – “Quinonas bioativas de *Tabebuia*: Reatividade química e pontencial na síntese de heterocíclicos”, UFRJ, NPPN, **1998**.
 - 4 Zani, C. L.; De Oliveira, A. B. e Starling, S. M. – *Quím. Nova*, 17 (1) pág. 43, **1994**.
 - 5 Fieser, L. F. *et al* – *J. Am. Chem. Soc.*, 70, pág. 3151 e trabalhos seguintes até pág. 3237, **1948**.
 - 6 Guiraud, P., Steiman, R., Campos-Takaki, G. M., Seigle-Murandi, F., Buochberg, M. S. – *Planta Med.*, 60, pág. 373, **1994**.
 - 7 De Oliveira, A. B. Raslan, D. S., Miraglia, C. M., Mesquita, A. A. L., Zani, C. L., Ferreira, C. T. e Maia, J. G.S. – *Quím. Nova* 13 (4) pág. 302-7, **1990**.
 - 8 Torssel, K. B. G. – “Natural Product Chemistry, a mechanism and biosynthetic approach to secondary metabolism”, **1983**.
 - 9 Bruneton, J. – Pharmacognosy, phytocehmistry and medicinal plants, Ed. Tecnique & Documentation – Lavoisier, **1995**.
 - 10 Otten, S., e Rosazza, J. P. – *Appl. Environ. Microbiol.*, 35, págs. 554-7, **1978**.

-
- 11 Otten, S., e Rosazza, J. P. – *Appl. Environ. Microbiol.*, 38 (2), págs. 311-3, **1979**.
- 12 Crombie, L., Rossiter, J. T., Bruggen, V. e Whiting, D. A. – *Phytochemistry*, 31 (2), págs 451-61, **1992**.
- 13 Hooker, S.C. – *J. Am. Chem. Soc.*, 58, pág. 1163, **1936**.
- 14 Sousa, M. P., Matos, M. E. O., Matos, F. J. A., Machado, M. I. L. e Craveiro, A. A. – “Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras” – págs.363-7, Fortaleza: ed. UFC / Laboratório de produtos naturais, **1991**.
- 15 Lorenzi, Harri – *Árvores Brasileiras* – “Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil” – Ed. Plantarum, **1992**.
- 16 Hildebert, W., Kreher, B. e Lotter, H. – *Helv. Chim. Acta*, 72, págs. 659-67, **1989**.
- 17 De Oliveira, A. B., Raslan, D. S., de Oliveira, G. e Maia, J. G. S. – *Phytochemistry*, 34 (5), págs. 1409-12, **1993**.
- 18 Itokawa, H., Matsumoto, K., Morita, H. e Takeia, K. – *Phytochemistry*, 31 (3), págs. 1061-2, **1992**.
- 19 Joshi, K. C., Singh, P. e Sharma, M. C. – *J. Nat. Prod.*, 48(1), pág.145, **1985**.
- 20 Houghon, P. J., Pandey, R. e Hawkes – *Phytochemistry*, 35 (6), págs.. 1602-3, **1994**.
- 21 Gafner, S., Wolfender, J. L., Nianga, M., Stoeckli-Evans, H. e Hostettmann, K. – *Phytochemistry*, 42 (5), págs. 1315-20, **1996**.
- 22 Gafner, S., Wolfender, J. L., Nianga, M. e Hostettmann, K. – *Phytochemistry*, 48 (1), págs. 215-6, **1998**.
- 23 Fujiwara, A. Mori, T., Iida, A., Ueda, S., Hano, Y., Nomura, T., Tokuda, H. e Nishino, H. – *J. Nat. Prod.*, 61(5), págs. 629-32, **1998**.

-
- 24 Peraza-Sánchez, S. R., Chávez, D., Chai, H.B., Shin, Y. G., García, R., Mejía, M., Fairchild, C. R., Lane, K. E., Menendez, A. T., Farnsworth, N. R., Cordell, G. A., Pezzuto, J. M. e Kinghorn, A. D. – *J. Nat. Prod.*, 63(4), págs. 492-5, **2000**.
- 25 Khan, R. M. e Mlungwana, S. M. – *Phytochemistry*, 50, págs. 439-42, **1999**.
- 26 Ali, R. M. , Houghton, P. J. e Hoo, T. S. – *Phytother. Res.*, 12(5), págs. 331-4, **1998**.
- 27 Donnelly, D M. e O'Reilly, – *Phytochemistry*, 19 (2), págs. 277-9, **1980**.
- 28 Dos Santos, A.F., Ferraz, P.A.L., Pinto, A.V., Pinto, M.C.F.R., Goulart, M.O.F. e Sant'ana, A.E.G. – *International Journal for Parasitology*, 30, págs. 1199-202, **2000**.
- 29 Dos Santos, A.F., Ferraz, P.A.L., de Abreu F.C., Chiari E, Goulart, M.O.F. e Sant'ana, A.E.G. – *Planta Med.*, 67 (1), págs. 92-93, **2001**.
- 30 Fieser, L. F. *et al* – *J. Am. Chem. Soc.*, 70 (10), págs 3151-244, **1948**.
- 31 Campos-Takaki, G. M., Steiman, R., Seigile-Murandi, F., Silva, A.A. e Bieber, L. – *Rev. Microbiol.*, 23(2), págs. 106-11, **1992**.
- 32 Fávaro, O. C. N., de Oliveira, M. M., Rossini, M. A. A., Kamarura, C. R., Pinto, A. V. e Pinto, M. C. F. R. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 62 (3), págs. 217-24, **1990**.
- 33 Guerra, M.O., Mazoni, A.S.B., Brandão, M.A.F. e Peters, V.M. – *Contraception*, 60, págs. 305-7, **1999**.
- 34 De Oliveira, ,M.F., de Lemos, T.L.G., Mattos, M.C. e Segundo, T.A. – *Resumos da 22^a R.A. da S.B.Q.*, vol.2 (QO-041), **1999**.
- 35 De Oliveira, ,M.F., de Lemos, T.L.G., Mattos, M.C. e Braz-Filho, R. – *Resumos da 23^a R.A. da S.B.Q.*, vol.2 (QO-041), **2000**.

-
- 36 Liu, S.H., Tzeng, H.P., Kuo, M.L. e Lin-Shiau, S.Y. – *Brit. J. Pharmacol.*, 126, págs. 746-50, **1999**.
- 37 Ribeiro-Rodrigues, R., dos Santos, W.G., de Oliveira, A.B., Snieckus, V., Zani, C. L. e Romanha, A.J. – *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5 (14), págs. 1509-12, **1995**.
- 38 Cruz, F. S., Docampo, R. e Boveris, A. – *Antimicrob. Agents Chemother.*, 14(4), págs. 630-3, **1978**.
- 39 Goijman, S. G. e Stoppani, O. M. – *Arch. Biochem. Biophys.*, 240(1), págs. 273-80, **1985**.
- 40 Docampo, R., Lopes, J. N., Cruz, F.S. e Souza, W. – *Exp. Parasitol.*, págs. 142-9, **1977**.
- 41 Boveris, A., Docampo, R., Turrens, J.F. e Stoppani, O.M. – *Biochem. J.*, 175(2), págs. 431-9, **1978**.
- 42 Cruz, F. S., Docampo, R. e de Souza, W. – *Acta Trop.*, 35(1), págs. 35-40, **1978**.
- 43 Docampo, R., Cruz, F.S., Boveris, A., Muniz, R.P.A. e Esquivel, D.M.S. – *Arch. Biochem. Biophys.*, 186(2), págs. 292-7, **1978**.
- 44 Turrens, J. F., Boveris, A., Docampo, R. e Stoppani, A.O.M. – *Acta Physiol. Latinoamer.*, 29 (2-3), pág. 162, **1979**.
- 45 Goijman, S. G. e Stoppani, O. M. – *Rev. Arg. Microbiol.*, 15 (4), págs 193-204(1), **1983**.
- 46 Tonholo, J., Freitas, L.R., Abreu, F.C., Azevedo, D.C., Zani, C.L., de Oliveira, A.B. e Goulart, M.O.F. – *J. Braz. Chem. Soc.*, 9 (2), págs. 163-9, **1998**.
- 47 Portela, M. P. M., Villamil, F., Perissinotti, L.J. e Stoppani, A.O.M. – *Biochem. Pharmacol.*, 52, págs. 1875-82, **1996**.
- 48 Ribeiro, D. – *O Globo*, 24.636, p9, **2001**.

-
- 49 Li, C.J., Zhang, L. J., Dezube, B. J., Crumpacker, C. S. e Pardee, A. B. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, págs. 1839-42, **1993**.
- 50 Matthews, H. R., Freedland, R. e Miesfeld, R. L. – “Biochemistry, a short course”, Ed. John Wiley & Sons Inc., **1997**.
- 51 Li, C.J., Averboukh, L. e Pardee, A.B. – *J. Biol. Chem.*, 268 (30), págs. 22463-8, **1993**.
- 52 Grynberg, N.F. – Tese de Doutorado – “Mecanismo de ação e atividade antitumoral de flavonóides, diterpenos e derivados mesoiônicos em tumores experimentais”, UFRuralRJ, **1999**.
- 53 Adjei, P.N., Kaufmann, S.H., Leung, W.Y., Mao, F. e Gores, G.J. – *J. Clin. Invest.*, 98 (11), págs 2588-2596, **1996**.
- 54 Boothman, D. Trask, D.K. e Pardee, A.B. – *Cancer Res.*, 49, págs 605-12, **1989**.
- 55 Badaraco, G. Capucci, L. e Plevani, P. – *J. Biol. Chem.*, 258, 17, págs. 10720-6, **1983**.
- 56 Vanni, A., Fiore, M. de Salvia, R., Cundari, E., Ricordy, R., Ceccarelli, R. e Degrossi, F. – *Mutation Res.*, 401, págs 55-63, **1998**.
- 57 Boothman, D.A. e Pardee, A.B. – *Biol. Zent. Bl*, 108 (5), págs. 415-21, **1989**.
- 58 Mi, L.J., Chiu, L. N., Mahl, E., Boorstein, R.J. – *Mutation Res., DNA Repair*, 336, (3), págs. 293-305, **1995**.
- 59 Wuerzberger, S.M., Pink, J.J., Planchon, S.M., Byers, K.L., Bornmann, W.G. e Boothman, D.A. – *Cancer Res.*, 58 (9), págs. 1876-85, **1998**.
- 60 Li, C.J., Wang, C. e Pardee, A.B. – *Cancer Res.*, 55, págs. 3712-15, **1995**.
- 61 Weller, M., Winter, S., Schmidt, C., Esser, P. e Fontana, A., Dichgans, J. e Groscurth, P. – *Int. J. Cancer*, 73, págs. 707-14, **1997**.

-
- 62 Planchon, S.M., Wuerzberger, S., Frydman, B., Witiak, D.T., Huston, P., Church, D.R., Wilding, G. e Boothman, D.A. – *Cancer Res.*, 55, págs. 3706-11, **1995**.
- 63 Boorstein, R.J. e Pardee, A.B. – *Biochem. Bioph. Res. Comm.*, 118 (3), 828-34, **1984**.
- 64 Boothman, D.A., Greer, S. e Pardee, A.B. – *Cancer Res.*, 47 (20), págs. 5361-6, **1987**.
- 65 Boothman, D.A. e Pardee, A.B. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 86, págs. 4963-7, **1989**.
- 66 Kowalska-Loth, B., Staron, K., Buraczewska, I., Szumiel, I., Kapiszewska, M. e Lange, C. S. – *Biochim. Biophys. Acta*, 1172 (1-2), págs. 117-23, **1993**.
- 67 Jones, J.C., Stevnsner, T., Mattern, M.R. e Bohr, V.A. – *Mutation Res., DNA repair*, 255, págs 155-62, **1991**.
- 68 Boothman, D.A., Trask, D.T. e Pardee, A.B. – *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.*, 29, pág. 2, **1988**.
- 69 Schuerch, A.R. e Wehrli, W. – *Experientia*, 33 (6), pág. 830, **1977**.
- 70 Schuerch, A.R. e Wehrli, W. – *Eur. J. Biochem.*, 84, págs. 197-205, **1978**.
- 71 Docampo, R., Cruz, F.S., Boveris, A., Muniz, R.P.A. e Esquivel, D.M.S. – *Biochem. Pharmacol.*, 28 (6), págs. 723-8, **1979**.
- 72 Shiah, S.G., Chuang, S.E., Chau, Y.P., Shen, S.C. e Kuo, M.L. – *Cancer Res.*, 59, págs. 391-8, **1999**.
- 73 Chau, Y.P., Shiah, S.G., Don, M.J. e Kuo, M.L. – *Free Radical Biol. Med.*, 24 (4), págs. 660-70, **1998**.
- 74 Pink, J.J., Planchon, S.M., Tagliarino, C., Varnes, M.E., Siegel, D. e Boothman, D.A. – *J. Biol. Chem.*, 275 (8), págs. 5416-24, **2000**.
- 75 Don, M.J., Chang, Y.H., Chen, K.K., Ho, L.K. e Chau, Y.P. – *Mol. Pharmacol.*, 59 (4), págs. 784-94, **2001**.

-
- 76 Frydman, B., Marton, L.J., Sun, J.S., Neder, K., Witiak, D.T., Liu, A.A., Wang, H.M., Mao, Y., Wu, H.Y., Sanders, M.M. e Liu, L.F. – *Cancer Res.*, 57 (4), págs. 620-7, **1997**.
- 77 Krishnan, P. e Bastow, K.F. – *Biochem. Pharmacol.*, 60, págs. 1367-79, **2000**.
- 78 Neder, K., Marton, L.J., Liu, L.F. e Frydman, B. – *Cell. Mol. Biol.*, 44(3), págs 465-74, **1998**.
- 79 Schmidt, T.J., Miller-Diener, A. e Litwack, G. – *J. Biol. Chem.*, 259 (15), págs. 9536-43, **1984**.
- 80 Fieser, L. F. – *J. Am. Chem. Soc.*, 49, pág. 857, **1927**.
- 81 Pinto, A. V., Pinto, M. C. F. R. e de Oliveira, C. G. T. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 54 (1), págs. 107-14, **1982**.
- 82 Pinto, A.V., Pinto, M.C.F.R. e Aguiar, M.A., Capella, R.S. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 54 (1), págs 115-20, **1982**.
- 83 Zani, C.L., de Oliveira, A.B. e Starling, S.M. – *Quím. Nova*, 17 (1), págs. 43-52, **1994**.
- 84 Kobayashi, K., Mori, M., Uneda, T., Morikawa, O. e Konishi, H. – *Chemistry Letters*, págs. 451-2, **1996**.
- 85 Hooker, S.C. – *J. Am. Chem. Soc.*, 59, págs. 1174-81, **1936**.
- 86 Fieser, L.F. e Fieser, M. – *J. Am. Chem. Soc.*, 70, págs.3215-22, **1948**.
- 87 Gates, M. e Moesta, D. L. – *J. Am. Chem. Soc.*, 70, págs. 614-6, **1948**.
- 88 Schaffner-Sabba, K., Schmidt-Ruppin, K.H., Wehrli, W. Schuerch, A.R. e Wasley, W.F. – *J. Med. Chem.*, 27 (8), págs 990-4, **1984**.
- 89 Sun, J. S., Geiser, A. H. e Frydman, B. – *Tetrahedron Lett.*, 39 (45), págs. 8221-24, **1998**.

-
- 90 Pinto, A. V., Ferreira, V. F. e Coutada, L. C. M. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 52 (3), págs. 477-9, **1980**.
- 91 Ferreira, V.F., Pinto, A.V., Pinto, M.C.F.R. e Silva, M.M. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 59 (4), págs. 329-33, **1987**.
- 92 Hooker, S.C. – *J. Am. Chem. Soc.*, 59, págs. 1190-95, **1936**.
- 93 Cardoso, S.R.F., de Moura, K.C.G., Emery, F.S., Santana, L.A., Pinto, C.N., Pinto, M.C.F.R. e Pinto, A.V. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 69 (1), págs. 15-8, **1997**.
- 94 de Oliveira, A. B., Raslan, D. S., Khuong-Huu, F. – *Tetrahedron Lett.*, 31 (47), págs. 6873-6, **1990**.
- 95 Maruyama, K. e Naruta, Y. – *Chemistry Letters*, págs. 847-50, **1977**.
- 96 Amaral, A.C.F. e Barnes, R.A. – *J. Heterocyclic. Chem.*, 29 (6), págs. 1457-60, **1992**.
- 97 Alves, G.B., Lopes, R.S.C., Lopes, C.C. e Snieckus, V. – *Synthesis (Stuttgart)*, 11, págs. 1875-7, **1999**.
- 98 Brandão, M.A.F., de Oliveira, A.B. e Snieckus, V. – *Tetrahedron Lett.*, 34(15), págs. 2437-2440, **1993**.
- 99 Holland, H.L., Qi, J. e Manoharam, T.S. – *Can. J. Chem.*, 73, págs. 1399-405, **1995**.
- 100 Hooker, S.C. – *J. Chem. Soc.*, 61, pág. 611-50, **1892**.
- 101 Cruz, F.S., Gilbert, B., Lopes, J.N., Pichin, R. e Pinto, A.V. – *Rev. Latin. Quím.*, 8, págs. 138-40, **1977**.
- 102 Pinto, M.C.R., Pinto, A.V. e de Oliveira, C.G.T. – *An. Acad. Bras. Ci.*, 52 (3), págs. 481-2, **1980**.
- 103 Benedetti-Doctorovich, V., Escola, N. e Burton, G. – *Magn. Reson. Chem.*, 36 (7), 529-32, **1998**.

-
- 104 Pinto, A.V., Pinto, C.N., Pinto, M.C.F.R., Rita, R.S., Pezzella, C.A.C. e Castro, S.L. – *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 47 (1), págs. 74-9, **1997**.
- 105 Chavés, J.P., Pinto, M.C.F.R. e Pinto, A.V. – *J. Braz. Chem. Soc.*, 1 (1), págs. 22-7, **1990**.
- 106 Pinto, A.V., Pinto, C.N., Pinto, M.C.F.R., Emery, F.S., de Moura, K.C.G., Carvalho, C.E.M. e Brinn, I.M. – *Heterocycles*, 45 (2), págs.2431-6, **1997**.
- 107 De Moura, K.C.G., Emery, F.S., Pinto, C.V., Pinto, M.C.F.R., Dantas, A.P., Salomão, K. Castro, S.L. e Pinto, A.V. – *J. Braz.Chem. Soc.*, 12 (3), págs. 325-38, **2001**.
- 108 De Moura, K.C.G., Pinto, C.N., Pinto, M.C.F.R., Pinto, A.V., Emery, F.S. e da Silva, L.F.J.S. – *Resumos da 23^aR.A. da S.B.Q.*, vol.2 (QO-193), **2000**.
- 109 Pinto, C.N., Pinto, M.C.F.R., Pinto, A.V., Emery, F.S., de Moura, K.C.G. e da Silva, L.F.J.S. – *Resumos da 23^aR.A. da S.B.Q.*, vol.2 (QO-190), **2000**.
- 110 Vogel, A.I. – “Vogel’s – Textbook of Pratical Organic Chemistry”, revisada por Furniss, B.S., Hannaford, A.J. e Smith, P.W.G., 5^a ed., Longman, Londres, R.U., **1989**.
- 111 Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. e Perrin, D.R. – “Purification of Laboratory Chemicals”, 2^a ed., Pergamon Press, Oxford, R.U., **1980**.
- 112 Becker, H. G. O. *et al* – ORGANIKUM – “Química Orgânica Experimental”, 2^a ed., *Fundação Calouste Gulbenkian*, **1997**.
- 113 Weast, R.C. (ed.) – “Handbook of ghemistry and Physics”, 53^a ed., The Chemical Rubber Company, Ohio, E.U.A., **1973**.
- 114 Lin, C.H., Aristoff, P.A., Johnson, P.D., McGrath, J.P., Tiniko, J.M. e Robert, A. – *J. Org. Chem.*, 52 (25), 5594-5601, **1987**.
- 115 Summerbell, R.K. e Berger, D. R. – *J. Am. Chem. Soc.*, 81, p633-9, **1959**.

-
- 116 Taguchi, K. e Westheimer, F.H. – *J. Org. Chem.* – 36 (11), 1570-2, **1971**.
- 117 Pouchert, C. J., (ed.) – “The Aldrich Library of Infrared Red”, 3^a ed.
- 118 Horning, E.C. (ed.) – “Organic Syntheses” - *Coll. III*, John Wiley & Sons, **1955**
- 119 Mattay, J. e Griesbeck, A. (eds.) – “Photochemical key steps in Organic Synthesis”, VHC, **1994**.
- 120 Dawson, B.A., Girard, M., Kindack, Fillion, J. e Awang, D.V.C. – *Magn. Reson. Chem.*, 27 (12), págs. 1176-83, **1989**; Ferreira, C.A., Ferreira, V.F., Pinto, A.V., Lopes, R.S.C., Pinto, M.C.R. e da Silva, A.J.R. – *Ac. Acad. Bras. Ci.*, 59 (1/2), págs.5-8, **1987**; Ribeiro, F.W., Pinto, M.C.F.R. e Pinto, A.V. – *J. Braz. Chem. Soc.*, 1 (1), págs. 55-7, **1990**.
- 121 Murov, S.L. – “Handbook of photochemistry”, págs. 100, **1973**.
- 122 Ried, W. e Torok, E. – *Justus Liebig Annalen Chemie*, 687, págs. 187-90, **1965**.
- 123 Fieser, L.F. e Hartwell, J.L. – *J. Am. Chem. Soc.*, 57, págs.1479-84, **1935**.
- 124 Turro, N.J. – “Modern Molecular Photochemistry”, Benjamin, Menlo Park, Califónia, E.U.A., 1978, pág 35.
- 125 Di Chenna, P.H., Benedetti-Doctorovich, V., Baggio, R.F., Garland, M.T., e Burton, G. – *J. Med. Chem.*, 44 (15), págs. 2486-9, **2001**.
- 126 Brenelli, E.C.S. e Moran, P.J.S – *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, págs. 1219-22, **1989**.
- 127 Kopecký, J. – “Organic Photochemistry: A visual approach”, Ed. VHC, **1992**.
- 128 Horspool, W.M. e Khandelwal, G.D. – *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, págs1203-4, **1967**.
- 129 Farid, S. – *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, págs1268-9, **1967**.
- 130 Chow, Y.L. e Joseph, T.C. – *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, pág 604, **1968**.

-
- 131 Silva, da M. T. – Tese de Doutorado – “Fotoquímica de compostos di- e tricarbonilados vicinais cíclicos em presença de olefinas”, UFRuralRJ, **1999**.
- 132 Takuwa, A., Nishigaichi, Y., Iwamoto, H. e Sejiri, T. – *Chemistry Express*, 7(11), págs. 877-80, **1992**.
- 133 Takuwa, A. – *Chemistry Letters*, págs 5-8, **1989**.
- 134 Cocquet, G., Rool, P. e Ferroud, C – *Tetrahedron Lett.*, 42 (5), págs. 839-41, **2001**.
- 135 Ci, X., da Sival, R.S., Nicodem, D.E. Whitten, D.G. – *J. Am. Chem. Soc.*, 111, págs. 1337-43, **1989**.
- 136 Wanner, M.J. e Koomen, G.J. – *J. Org. Chem.*, 61 (16), págs. 5581-6, **1996**.
- 137 Padwa, A. (ed.) – “1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry”, vol. 1, Ed. John Wiley & Sons, **1984**.
- 138 Zimmermann, M. Wehrli, W. e Schmidtrupp, K.H – *Eur. Pat. Appl. Ep. 184,990*.
- 139 Silverstein, R.M., Bassler, G.C. e Morrill, T.C. – “Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos”, 5ª ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, © **1994**.
- 140 Chin, C.M. e Ferreira, E.I. – *Quím. Nova*, 22 (1), págs. 75-83, **1999**.
- 141 Ohtsuka, Y. – *J. Org. Chem.*, págs. 4871, 44 (5), **1979**.

Apêndice A

Tabela de modelagem

Composto	HOMO	LUMO	ΔE	ΔH_f (Kcal)	gradiente
2-mercapto-etanol	-9,19651	0,55795	-	-56,82890	0,209
β -lap	-9,21998	-1,31086	7,88565	-66,30200	0,213
10-OH- β -lap	-9,12632	-1,32780	7,86871	-109,59477	0,234
10-NO ₂ - β -lap	-9,59862	-1,78727	7,40924	-53,84527	0,218
10-Me- β -lap	-9,11585	-1,25512	7,94139	-70,67560	0,009
10-CN- β -lap	-9,44383	-1,61541	7,5811	-29,55017	0,210
10-COOH- β -lap	-9,45315	-1,56464	7,63187	-148,43745	0,227
10-Ac- β -lap	-9,35066	-1,42314	7,77337	-97,46849	0,009
9-OH- β -lap	-9,27793	-1,35629	7,84022	-110,68177	0,219
9-NO ₂ - β -lap	-9,69633	-2,06446	7,13205	-59,84968	0,202
9-Me- β -lap	-9,18793	-1,28323	7,91328	-74,11151	0,207
9-CN- β -lap	-9,49729	-1,72166	7,47485	-33,21325	0,229
9-Cl- β -lap	-9,36368	-1,49220	7,70431	-72,58180	0,329
9-COOH- β -lap	-9,44009	-1,69779	7,49872	-154,36691	0,009
9-Ac- β -lap	-9,39613	-1,59677	7,59974	-102,14077	0,008
8-OH- β -lap	-9,02517	-1,32331	7,8732	-110,01117	0,205
8-NO ₂ - β -lap	-9,77931	-2,06902	7,12749	-59,94585	0,007
8-Me- β -lap	-9,10354	-1,27739	7,91912	-74,12235	0,259
8-CN- β -lap	-9,50045	-1,73510	7,46141	-33,26584	0,212
8-COOH- β -lap	-9,51016	-1,71662	7,47989	-151,16101	0,735
8-alil- β -lap	-9,19960	-1,18686	8,00965	-60,58340	0,010
8-Ac- β -lap	-9,40462	-1,60769	7,58882	-101,83756	0,212
7-OH- β -lap	-9,19961	-1,42373	7,77278	-111,76103	0,009
7-NO ₂ - β -lap	-9,64550	-1,71129	7,48522	-53,93980	0,007
7-Me- β -lap	-9,15695	-1,23144	7,96507	-72,09934	0,008
7-CN- β -lap	-9,46036	-1,52970	7,66681	-29,65090	0,243
7-COOH- β -lap	-9,42049	-1,48305	7,71346	-148,98623	0,205
7-acetil- β -lap	-9,36529	-1,43598	7,76053	-97,82237	0,007
3-alil- β -lap	-9,22057	-1,31594	7,88057	-50,93304	0,242

Tabela 10 – Dados calculados de HOMO, LUMO, diferença de energia entre HOMO do 2-mercapto-etanol e LUMO de β -lapachona e derivados (ΔE), calor de formação (ΔH_f) e gradiente.

Compostos	HOMO	LUMO	Entalpia de formação (kcal)	Gradiente
β -lapachona	-9,21998	-1,31086	-66,30200	0,02130
t-estilbeno	-8,57334	-0,38760	60,654585	0,00767
p-NO ₂ -estilbeno	-9,77494	-1,88467	68,41368	0,00847
p-MeO-estilbeno	-8,17501	-0,31773	-15,32903	0,00498
DFDX	-8,31916	-0,18875	-3,53496	0,00870
β -lap acetilada	-8,46079	-0,62048	-158,31980	0,00777
Enam-1	-8,53963	1,14293	-43,4704	0,00945
Enam-2	-8,36320	1,34035	-15,58346	0,00926
5,6-DAU	-7,82102	0,20306	-44,92719	0,00929
Alap	-9,60762	-1,35991	-68,14405	0,00952
DFDX + β -lap	-8,01073	-0,16486	-67,57549	0,00979
DDFM + β -lap	-7,94356	-0,26763	0,09336	0,00987
β -lap + Enam1	-7,86256	-0,05690	-115,50028	0,00967
β -lap + Enam2	-7,91453	-0,11794	-87,24143	0,00975

Tabela 11 – Valores de HOMO, LUMO e calor de formação de alguns compostos.

Composto	Densidade eletrônica				Coeficiente de HOMO			
	C7	C8	C9	C10	C7	C8	C9	C10
β -lapachona	4,0774	4,1263	4,1100	4,0997	-0,1425	-0,2987	-0,0878	-0,2388
β -lap + Enam1	4,1143	4,1232	4,1427	4,0940	-0,2357	-0,1359	0,19257	0,3705
β -lap + Enam2	4,1137	4,1243	4,1434	4,0057	-0,2336	-0,1359	0,1917	0,2147
β -lap + DFDX	4,1137	4,1209	4,1406	4,0937	-0,3084	-0,1789	0,2461	0,2866
β -lap acetilada	4,1213	4,1130	4,1355	4,0939	-0,3264	-0,1952	0,2448	0,3106
β -lap + DDFM	4,1183	4,1154	4,1443	4,0892	-0,3019	-0,1627	0,2616	0,2688

Tabela 12 – Densidade eletrônica e Coeficiente de HOMO dos carbonos do anel aromático de β -lapachona e derivados.

Apêndice

Tabela de modelagem

Composto	HOMO	LUMO	ΔE	ΔH_f (Kcal)	gradiente
2-mercapto-etanol	-9,19651	0,55795	-	-56,82890	0,209
β -lap	-9,21998	-1,31086	7,88565	-66,30200	0,213
10-OH- β -lap	-9,12632	-1,32780	7,86871	-109,59477	0,234
10-NO ₂ - β -lap	-9,59862	-1,78727	7,40924	-53,84527	0,218
10-Me- β -lap	-9,11585	-1,25512	7,94139	-70,67560	0,009
10-CN- β -lap	-9,44383	-1,61541	7,5811	-29,55017	0,210
10-COOH- β -lap	-9,45315	-1,56464	7,63187	-148,43745	0,227
10-Ac- β -lap	-9,35066	-1,42314	7,77337	-97,46849	0,009
9-OH- β -lap	-9,27793	-1,35629	7,84022	-110,68177	0,219
9-NO ₂ - β -lap	-9,69633	-2,06446	7,13205	-59,84968	0,202
9-Me- β -lap	-9,18793	-1,28323	7,91328	-74,11151	0,207
9-CN- β -lap	-9,49729	-1,72166	7,47485	-33,21325	0,229
9-Cl- β -lap	-9,36368	-1,49220	7,70431	-72,58180	0,329
9-COOH- β -lap	-9,44009	-1,69779	7,49872	-154,36691	0,009
9-Ac- β -lap	-9,39613	-1,59677	7,59974	-102,14077	0,008
8-OH- β -lap	-9,02517	-1,32331	7,8732	-110,01117	0,205
8-NO ₂ - β -lap	-9,77931	-2,06902	7,12749	-59,94585	0,007
8-Me- β -lap	-9,10354	-1,27739	7,91912	-74,12235	0,259
8-CN- β -lap	-9,50045	-1,73510	7,46141	-33,26584	0,212
8-COOH- β -lap	-9,51016	-1,71662	7,47989	-151,16101	0,735
8-alil- β -lap	-9,19960	-1,18686	8,00965	-60,58340	0,010
8-Ac- β -lap	-9,40462	-1,60769	7,58882	-101,83756	0,212
7-OH- β -lap	-9,19961	-1,42373	7,77278	-111,76103	0,009
7-NO ₂ - β -lap	-9,64550	-1,71129	7,48522	-53,93980	0,007
7-Me- β -lap	-9,15695	-1,23144	7,96507	-72,09934	0,008
7-CN- β -lap	-9,46036	-1,52970	7,66681	-29,65090	0,243
7-COOH- β -lap	-9,42049	-1,48305	7,71346	-148,98623	0,205
7-acetil- β -lap	-9,36529	-1,43598	7,76053	-97,82237	0,007
3-alil- β -lap	-9,22057	-1,31594	7,88057	-50,93304	0,242

Tabela 10 – Dados calculados de HOMO, LUMO, diferença de energia entre HOMO do 2-mercapto-etanol e LUMO de β -lapachona e derivados (ΔE), calor de formação (ΔH_f) e gradiente.

Compostos	HOMO	LUMO	Entalpia de formação (kcal)	Gradiente
β -lapachona	-9,21998	-1,31086	-66,30200	0,02130
t-estilbeno	-8,57334	-0,38760	60,654585	0,00767
p-NO ₂ -estilbeno	-9,77494	-1,88467	68,41368	0,00847
p-MeO-estilbeno	-8,17501	-0,31773	-15,32903	0,00498
DFDX	-8,31916	-0,18875	-3,53496	0,00870
β -lap acetilada	-8,46079	-0,62048	-158,31980	0,00777
MCH	-8,53963	1,14293	-43,4704	0,00945
PPCH	-8,36320	1,34035	-15,58346	0,00926
5,6-DAU	-7,82102	0,20306	-44,92719	0,00929
α -lapachona	-9,60762	-1,35991	-68,14405	0,00952
DFDX + β -lap	-8,01073	-0,16486	-67,57549	0,00979
DDFM + β -lap	-7,94356	-0,26763	0,09336	0,00987
β -lap + MCH	-7,86256	-0,05690	-115,50028	0,00967
β -lap + PPCH	-7,91453	-0,11794	-87,24143	0,00975

Tabela 11 – Valores de HOMO, LUMO e calor de formação de alguns compostos.

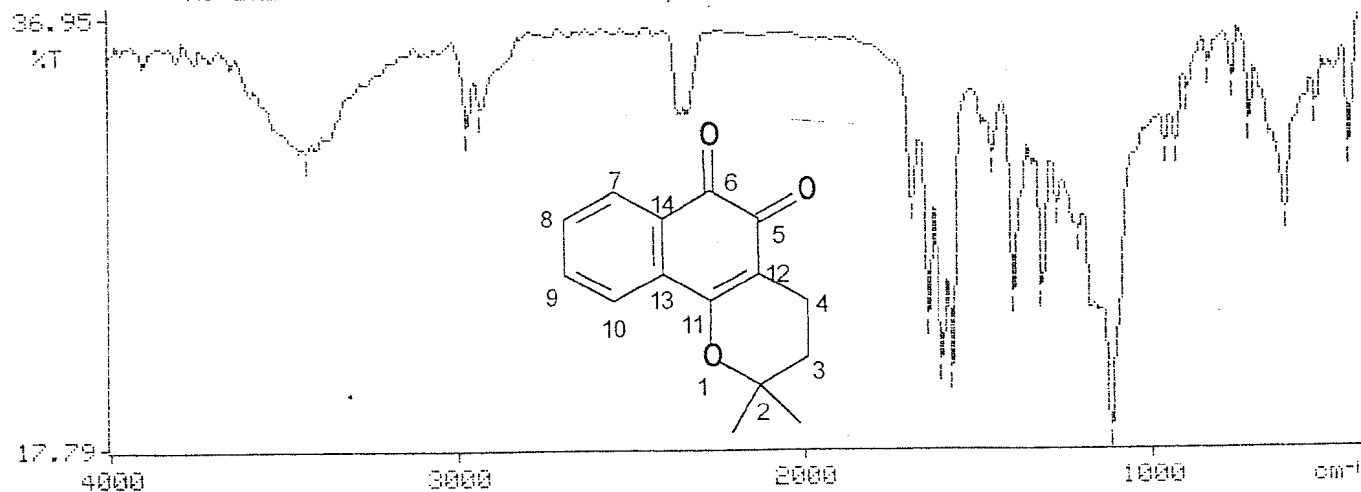
Composto	Densidade eletrônica				Coeficiente de HOMO			
	C7	C8	C9	C10	C7	C8	C9	C10
β -lapachona	4,0774	4,1263	4,1100	4,0997	-0,1425	-0,2987	-0,0878	-0,2388
β -lap + Enam1	4,1143	4,1232	4,1427	4,0940	-0,2357	-0,1359	0,19257	0,3705
β -lap + Enam2	4,1137	4,1243	4,1434	4,0057	-0,2336	-0,1359	0,1917	0,2147
β -lap + DFDX	4,1137	4,1209	4,1406	4,0937	-0,3084	-0,1789	0,2461	0,2866
β -lap acetilada	4,1213	4,1130	4,1355	4,0939	-0,3264	-0,1952	0,2448	0,3106
β -lap + DDFM	4,1183	4,1154	4,1443	4,0892	-0,3019	-0,1627	0,2616	0,2688

Tabela 12 – Densidade eletrônica e Coeficiente de HOMO dos carbonos do anel aromático de β -lapachona e derivados.

3430.8, 2975.8, 2935.3, 1688.4, 1638.9=
1598.9, 1569.1, 1456.0, 1393.8, 1312.3=
1271.7, 1208.2, 1118.3, 964.1=
933.3, 897.3, 837.5, 771.5, 721.2, 618.2, 527.0, 431.0=

X: B.LAP Aurelio KBr No:4633 Op Carlos UFRRJ

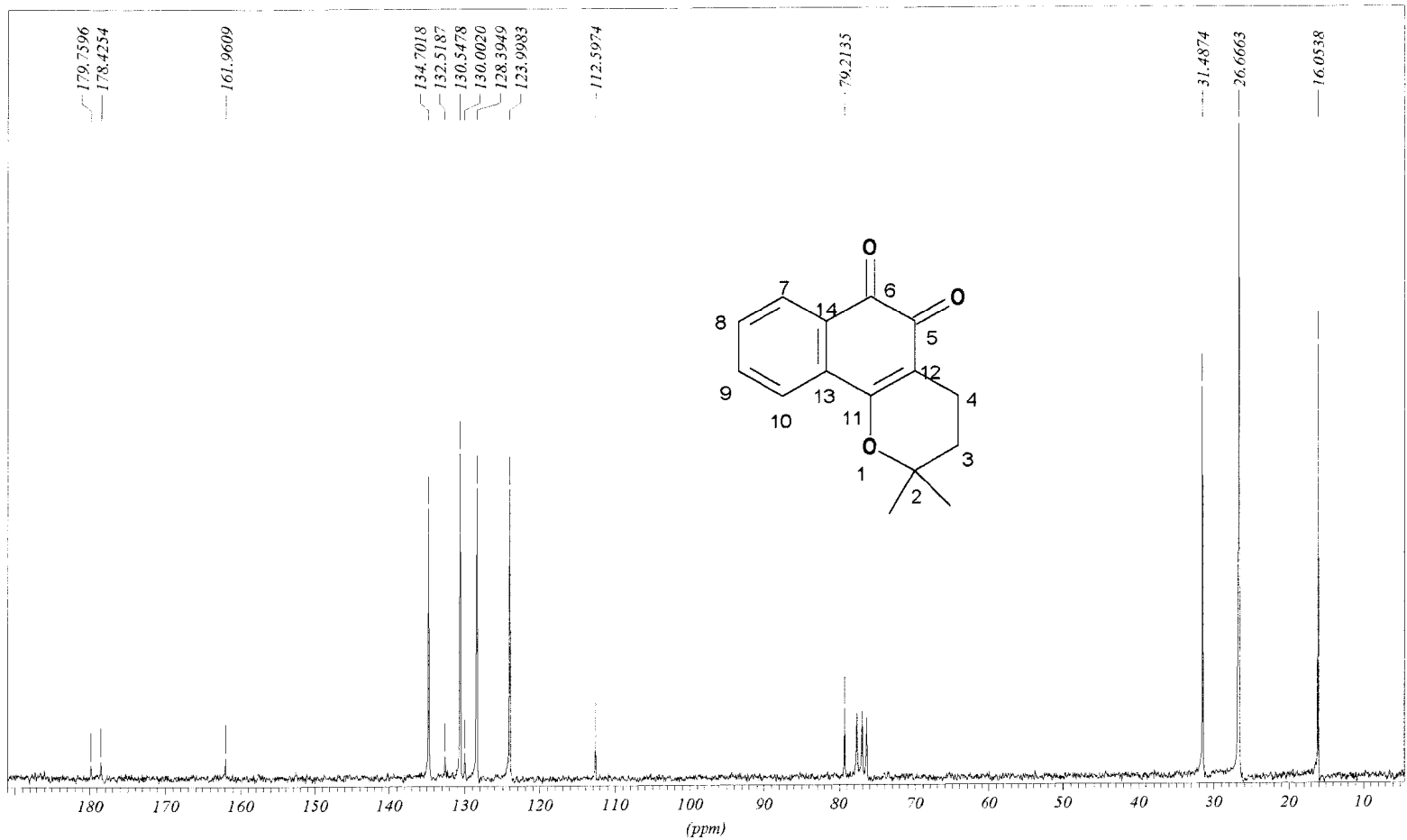
15:26



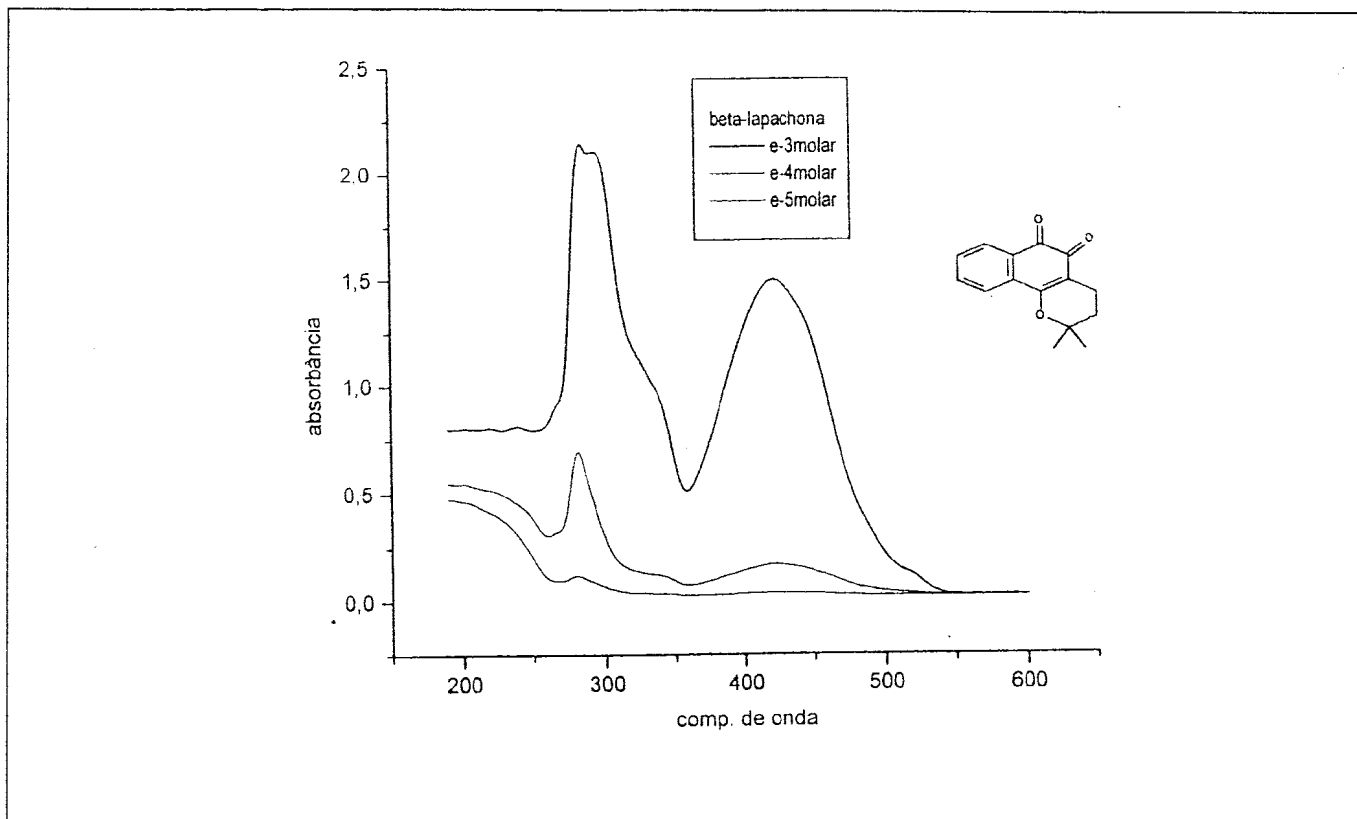
Espectro 1 - Infravermelho de β -lapachona (KBr).



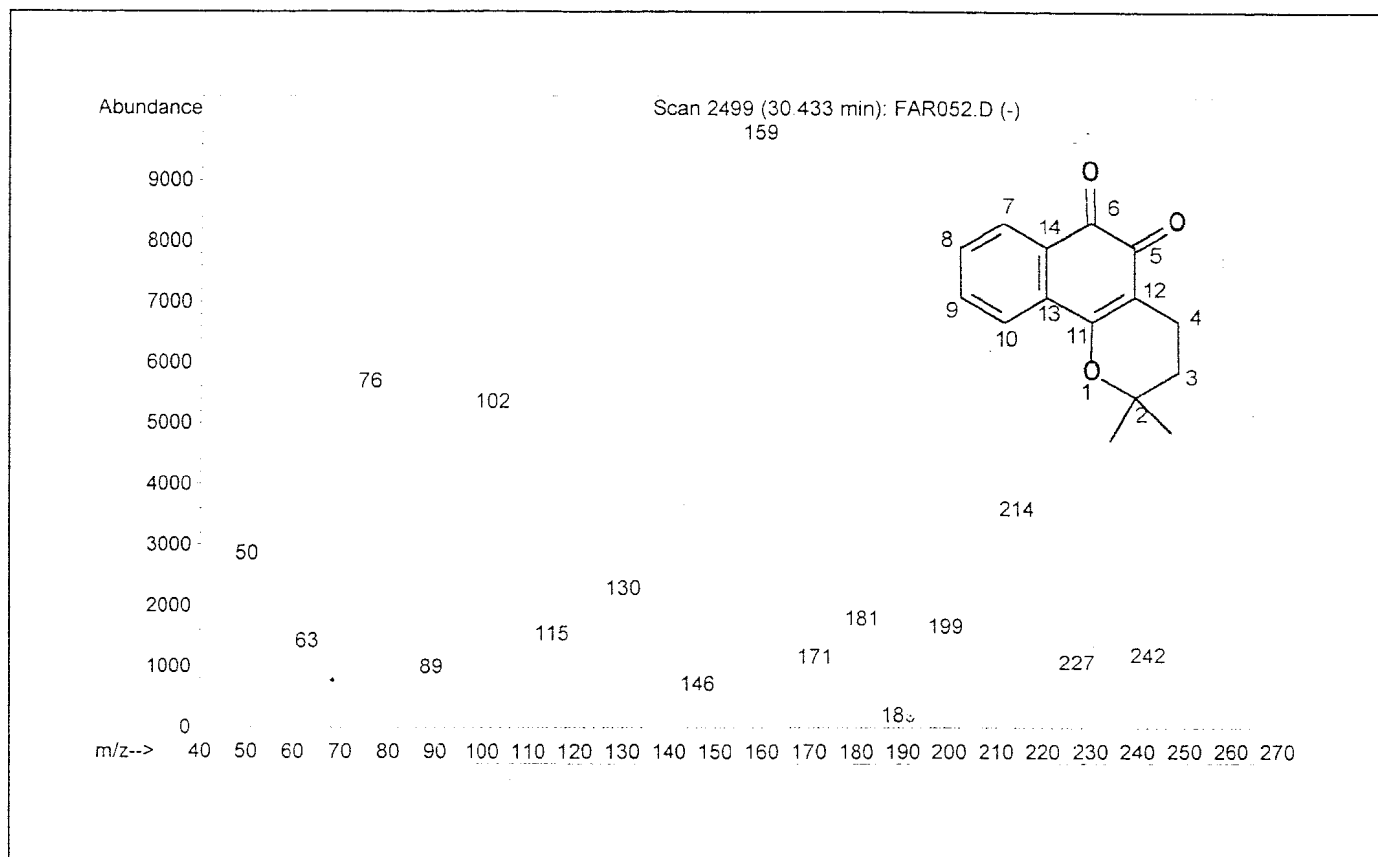
Espectro 2 – RMN ^1H de β -lapachona em CDCl_3 .



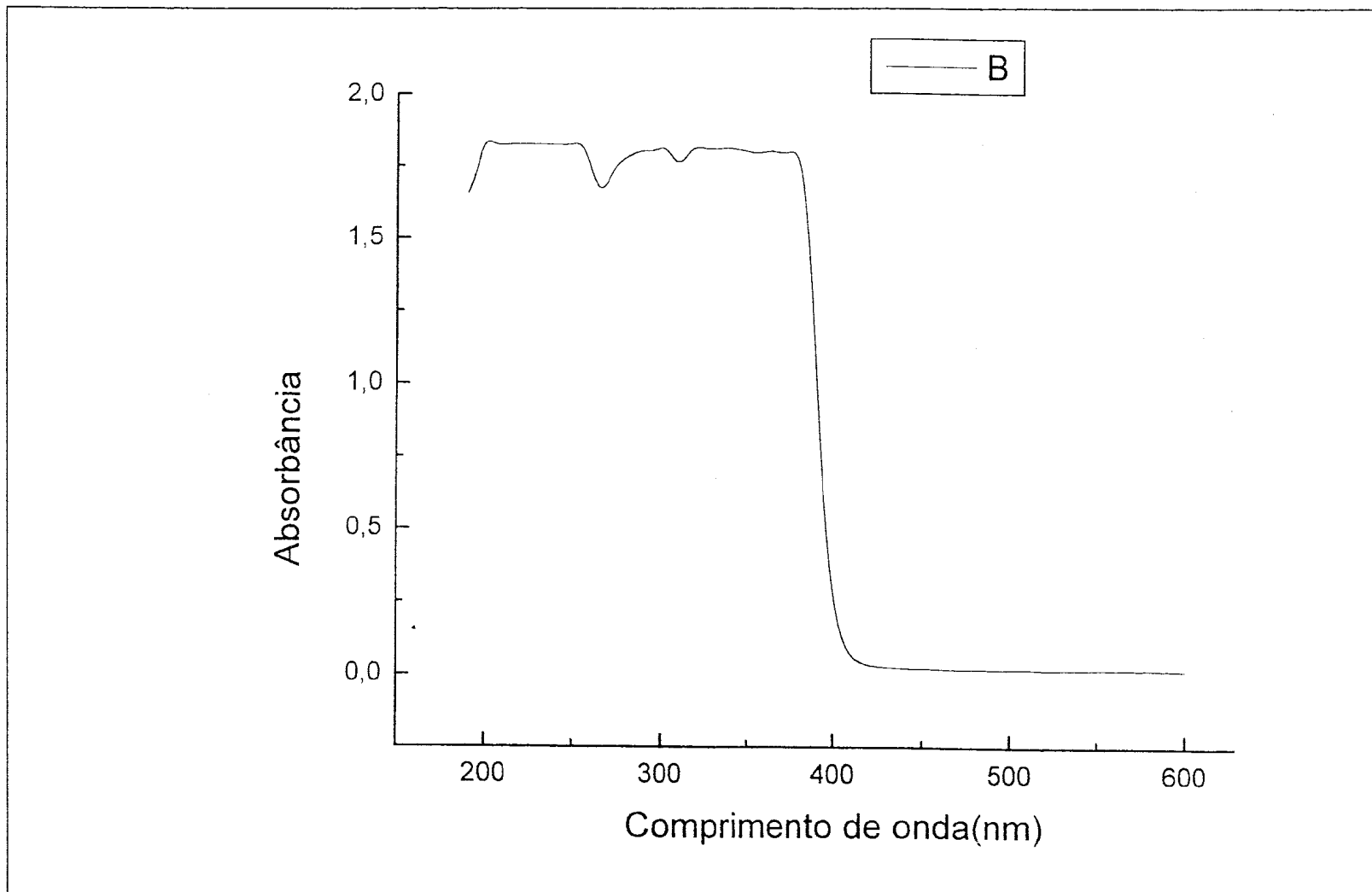
Espectro 3 - RMN ^{13}C de β -lapachona em CDCl_3 .



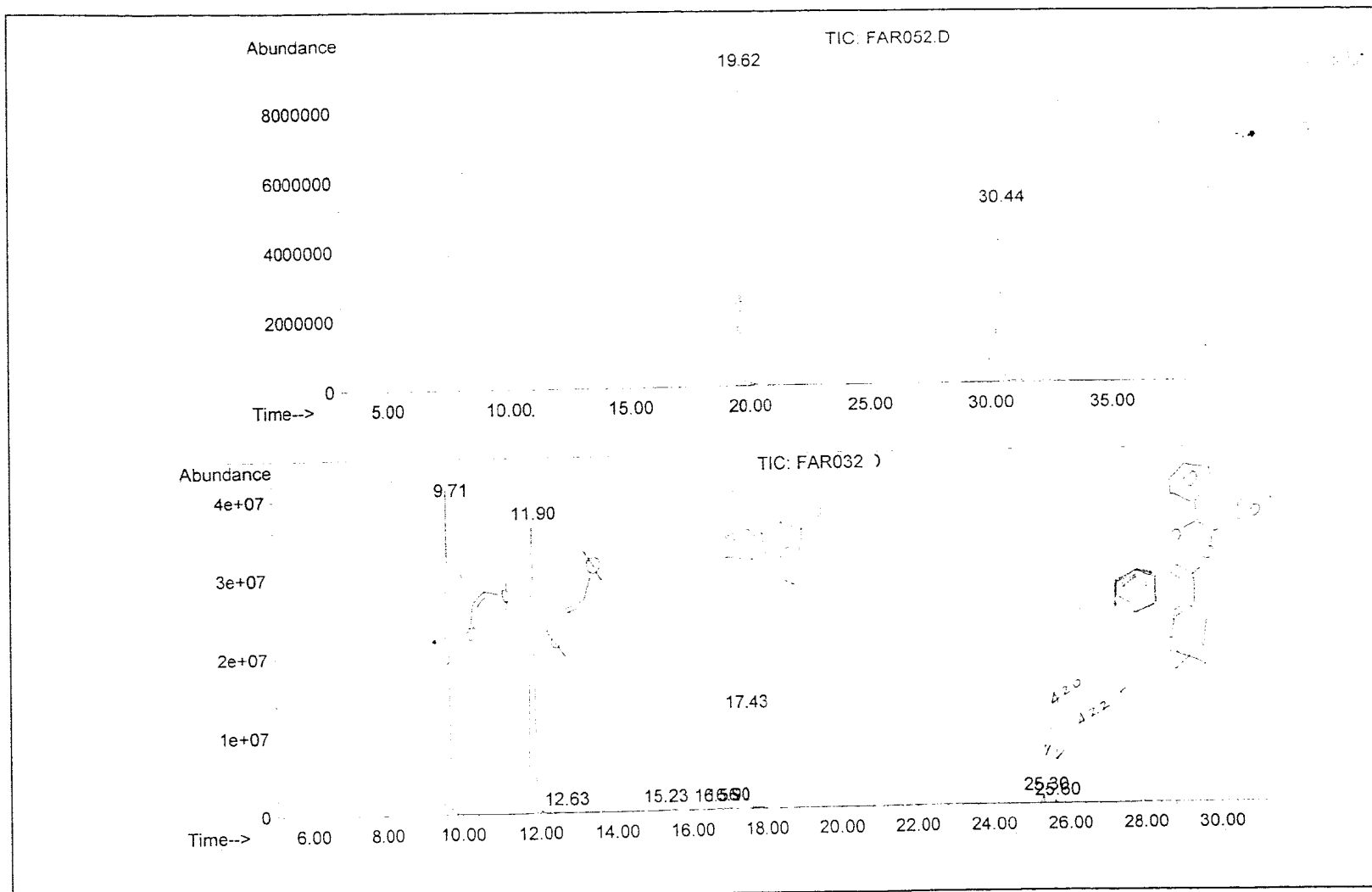
Espectro 4 – UV da β -lapachona em benzeno.



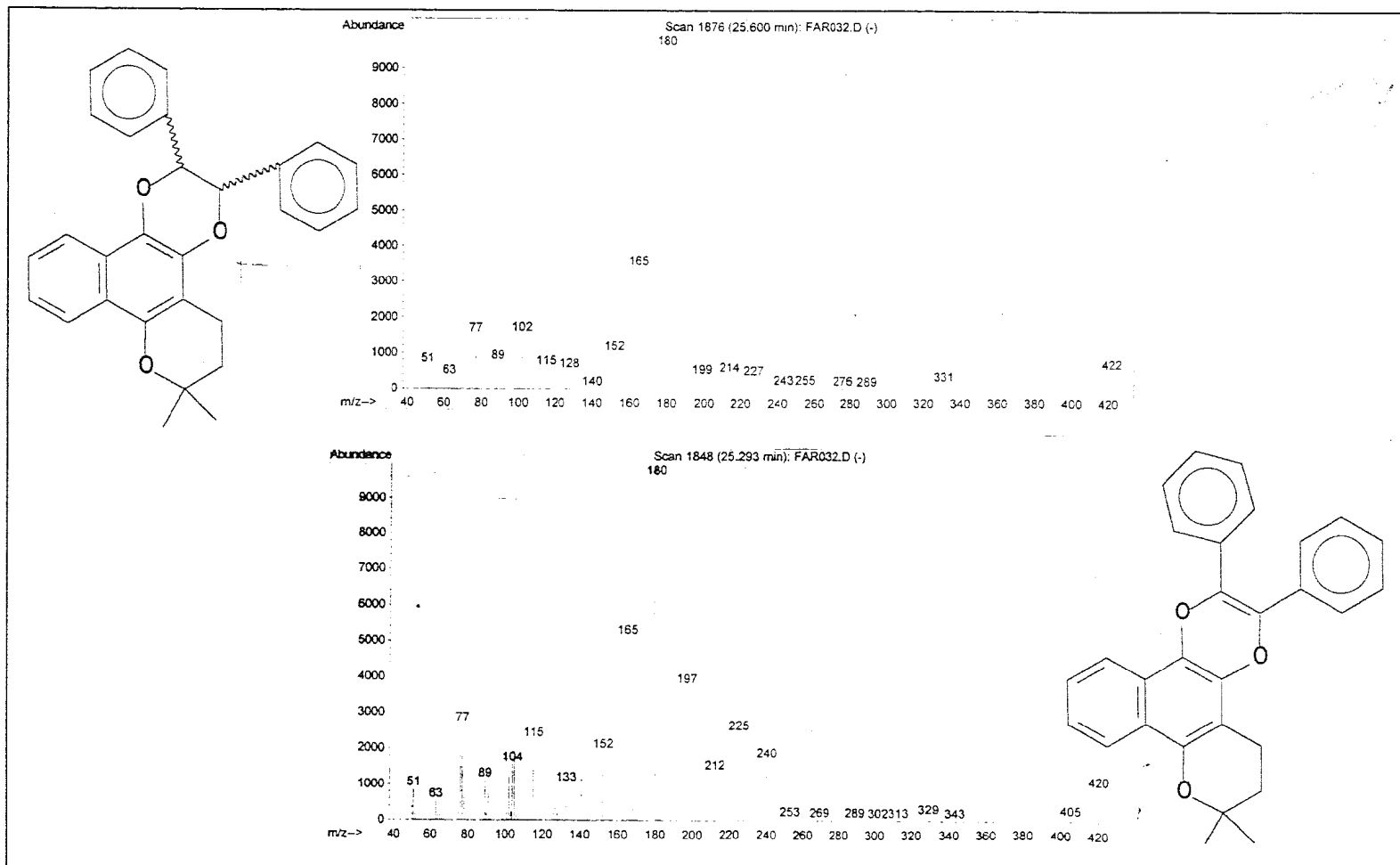
Espectro 5 – E.M. (70 eV) de β -lapachona



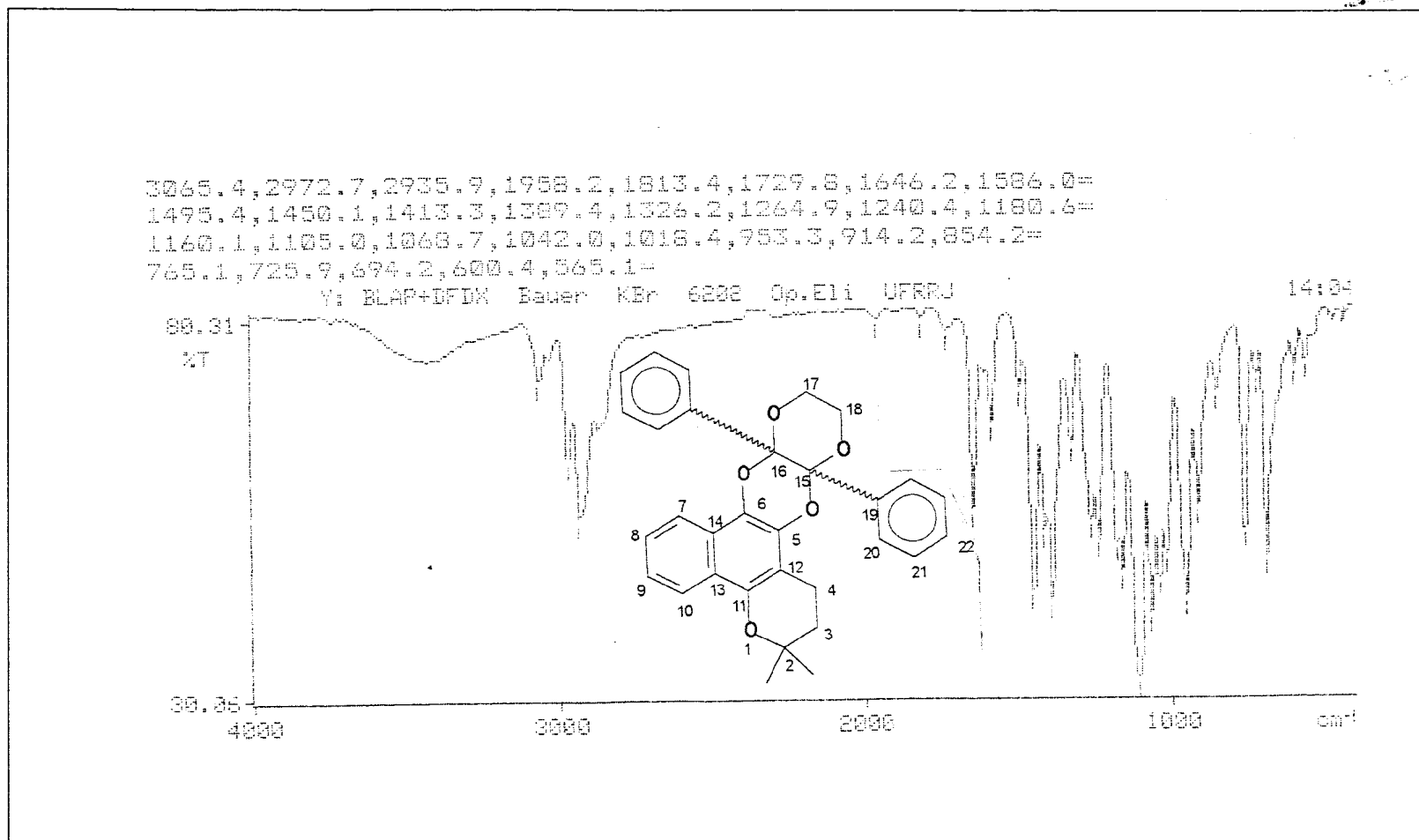
Espectro 6 – UV da solução aquosa de NaNO₂ (10% p/v)



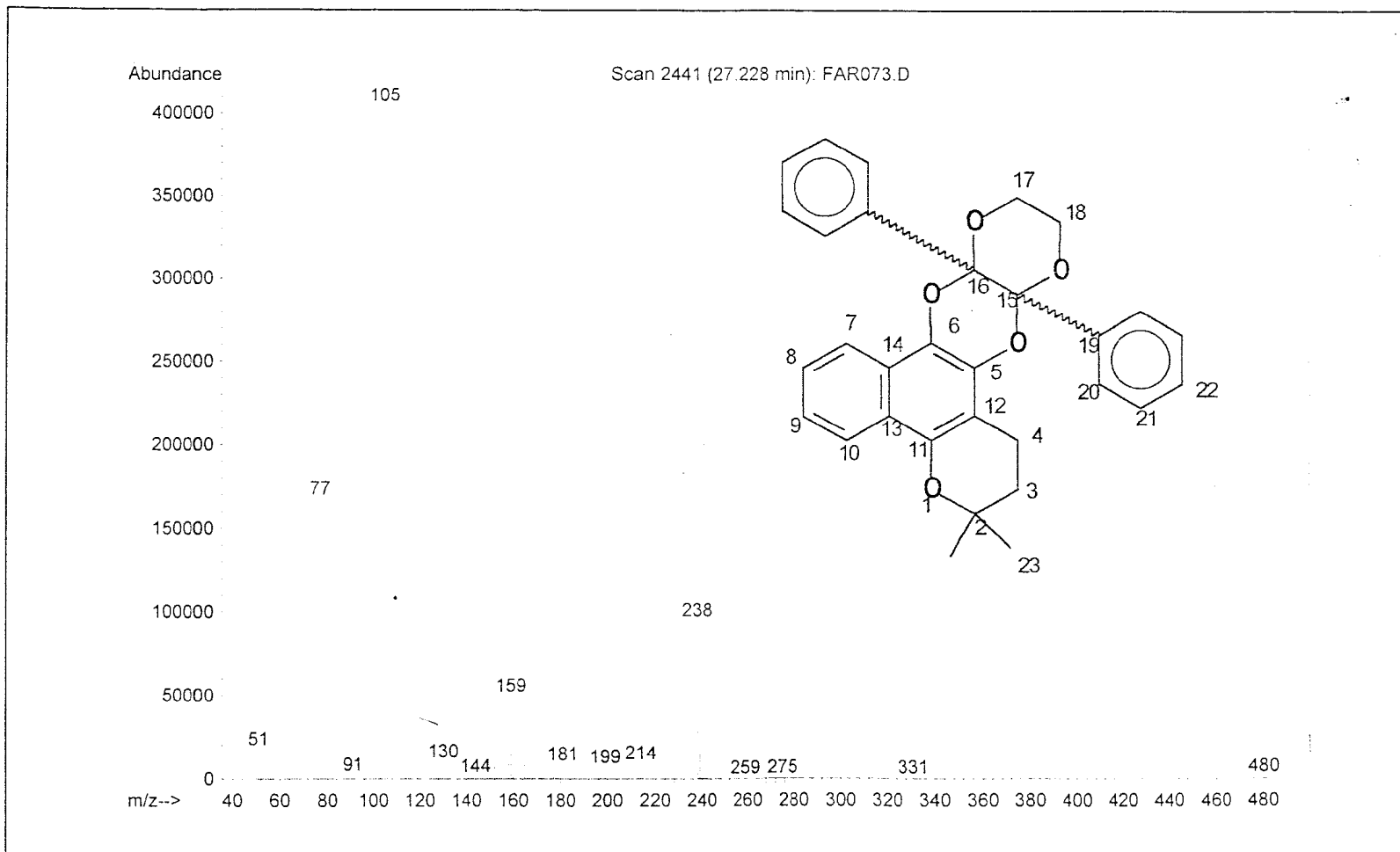
Espectro 7 – CG de *trans*-estilbeno e β -lapachona, antes(a) e após 7 dias (b) de irradiação



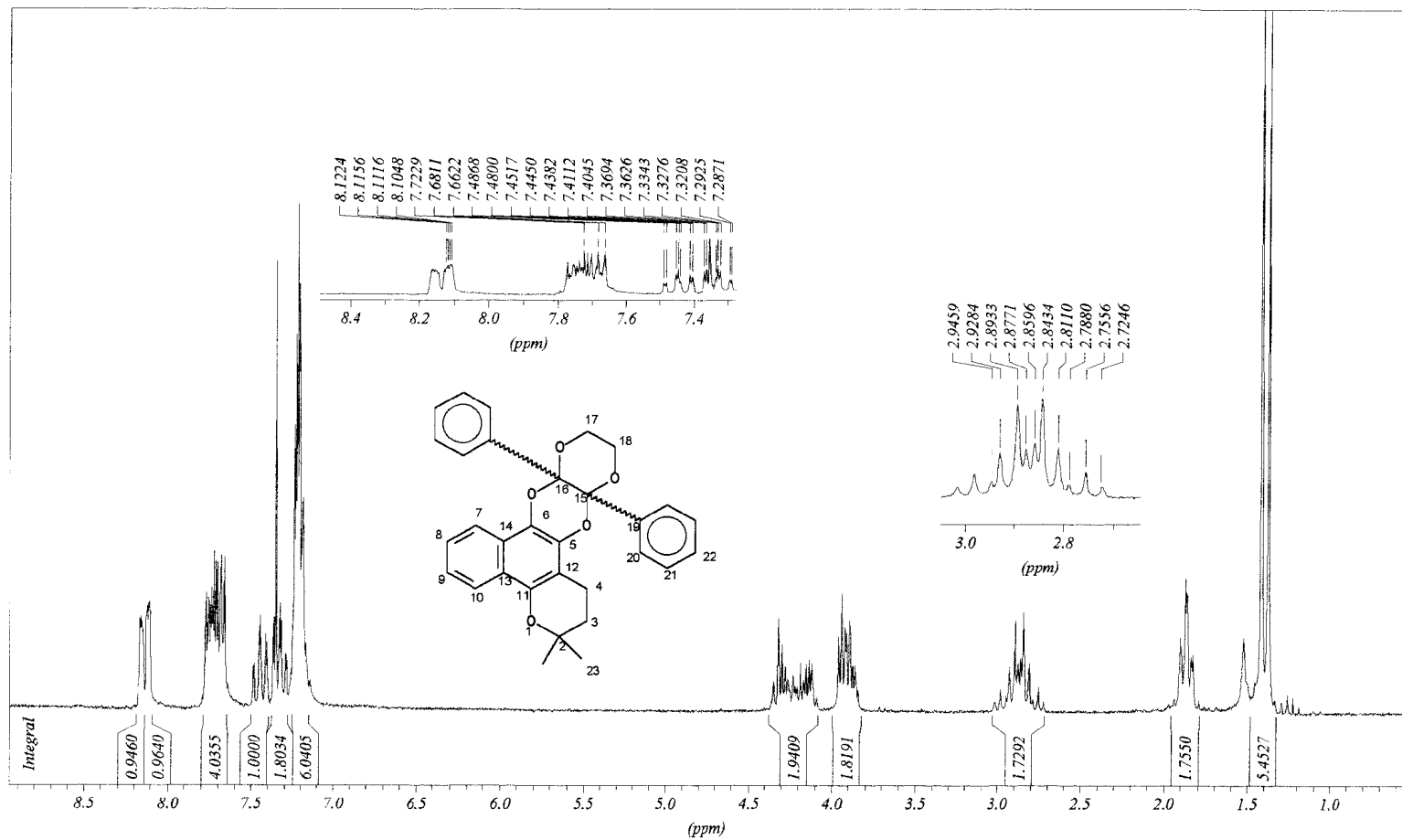
Espectro 8 – E.M (70 eV) das substâncias esperadas da irradiação de *trans* estilbeno e β -lapachona.



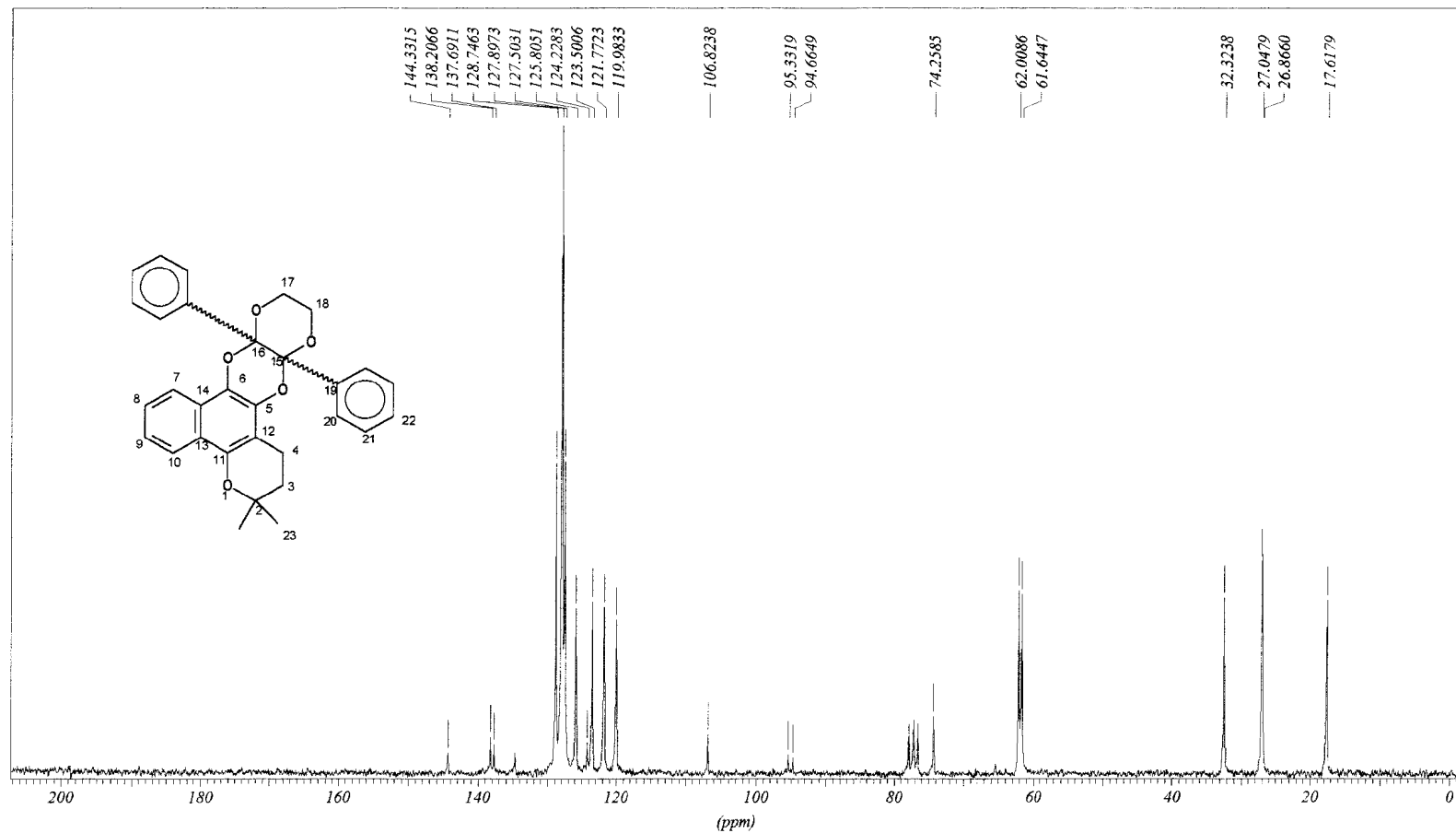
Espectro 9 - Infravermelho da reação entre DFDX e β -lapachona (KBr).



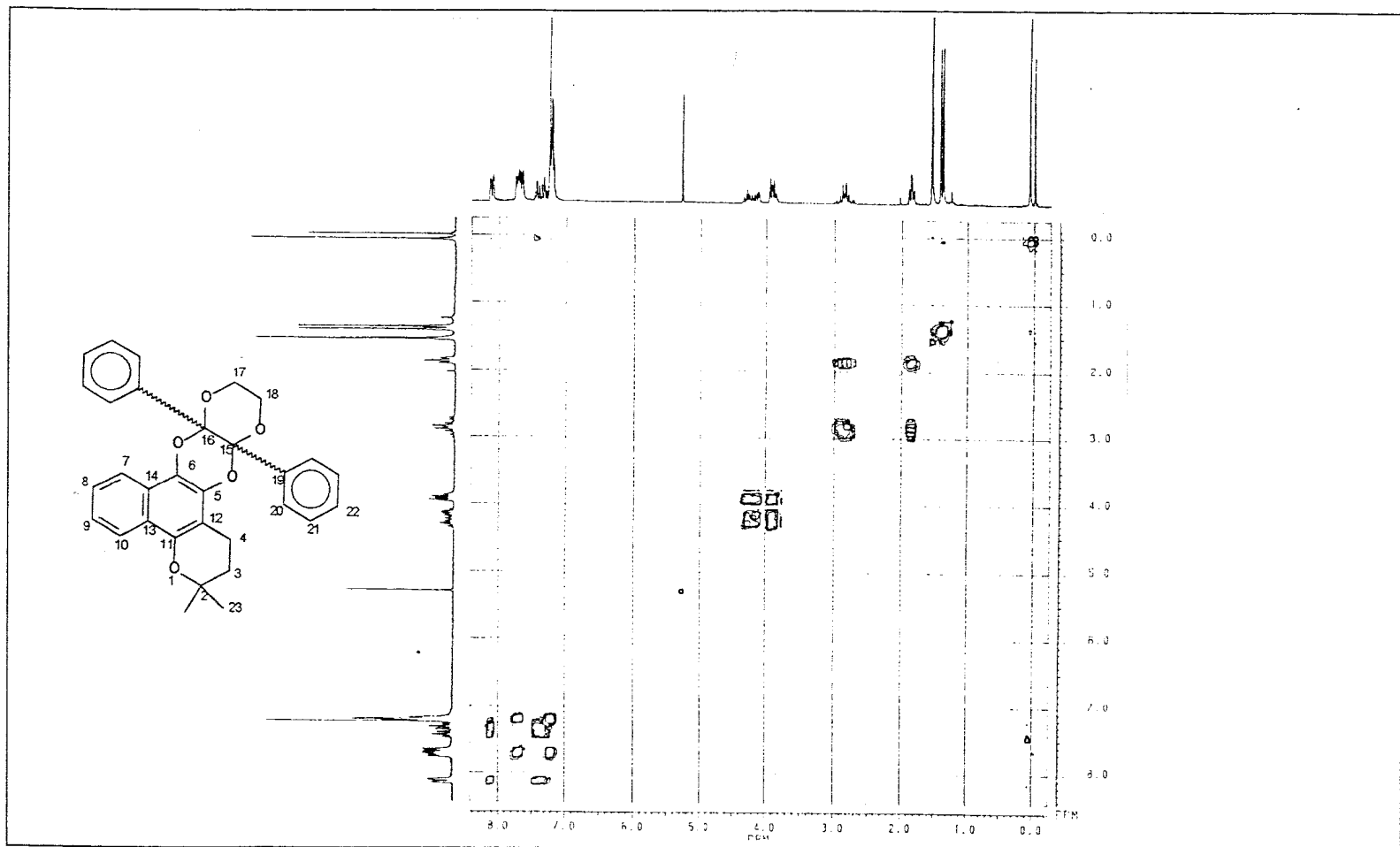
Espectro 10 – E.M. (70 eV)do aduto de difenildioxeno com β -lapachona



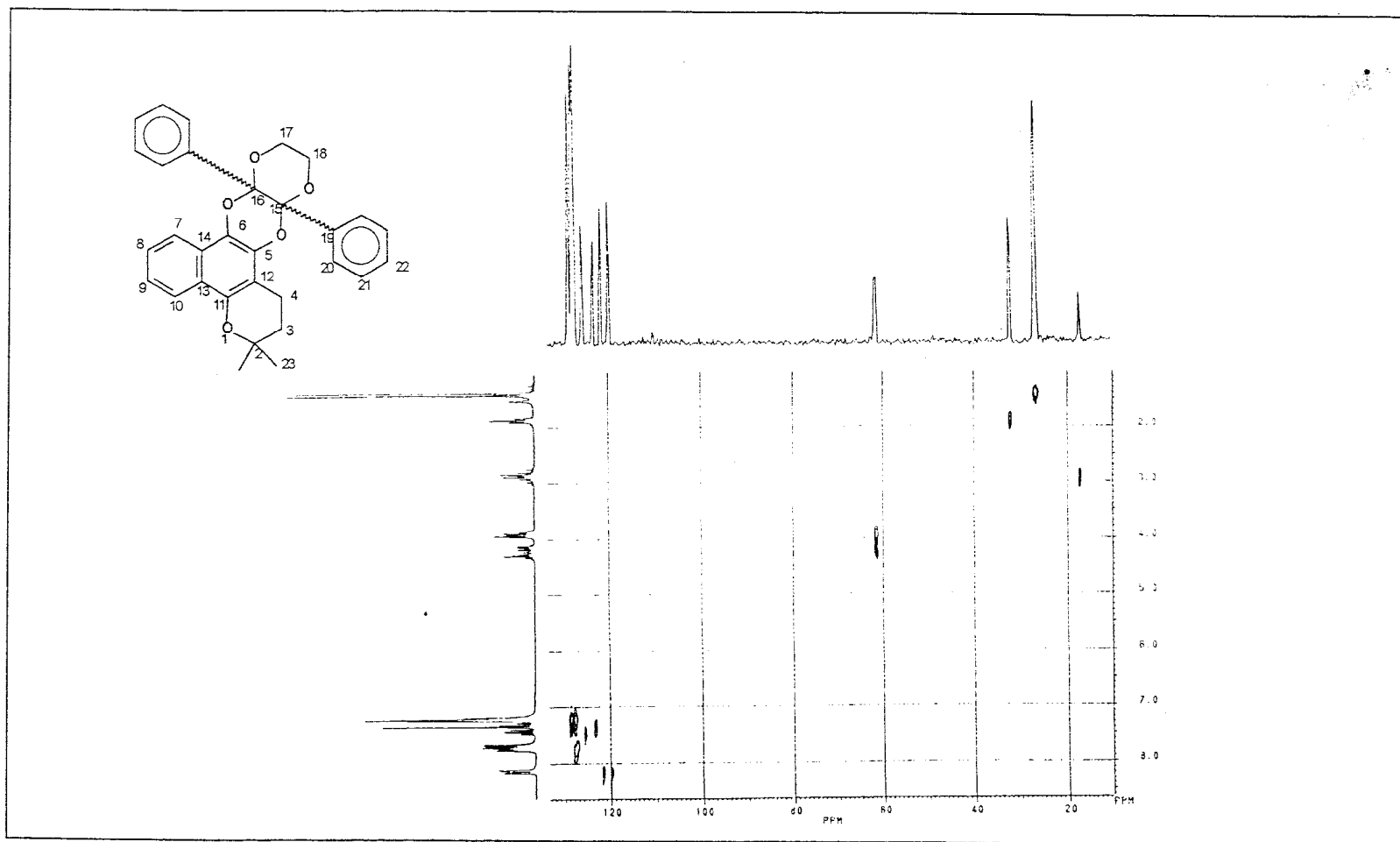
Espectro 11 – RMN ^1H da reação de difenildioxeno com β -lapachona em CDCl_3 .



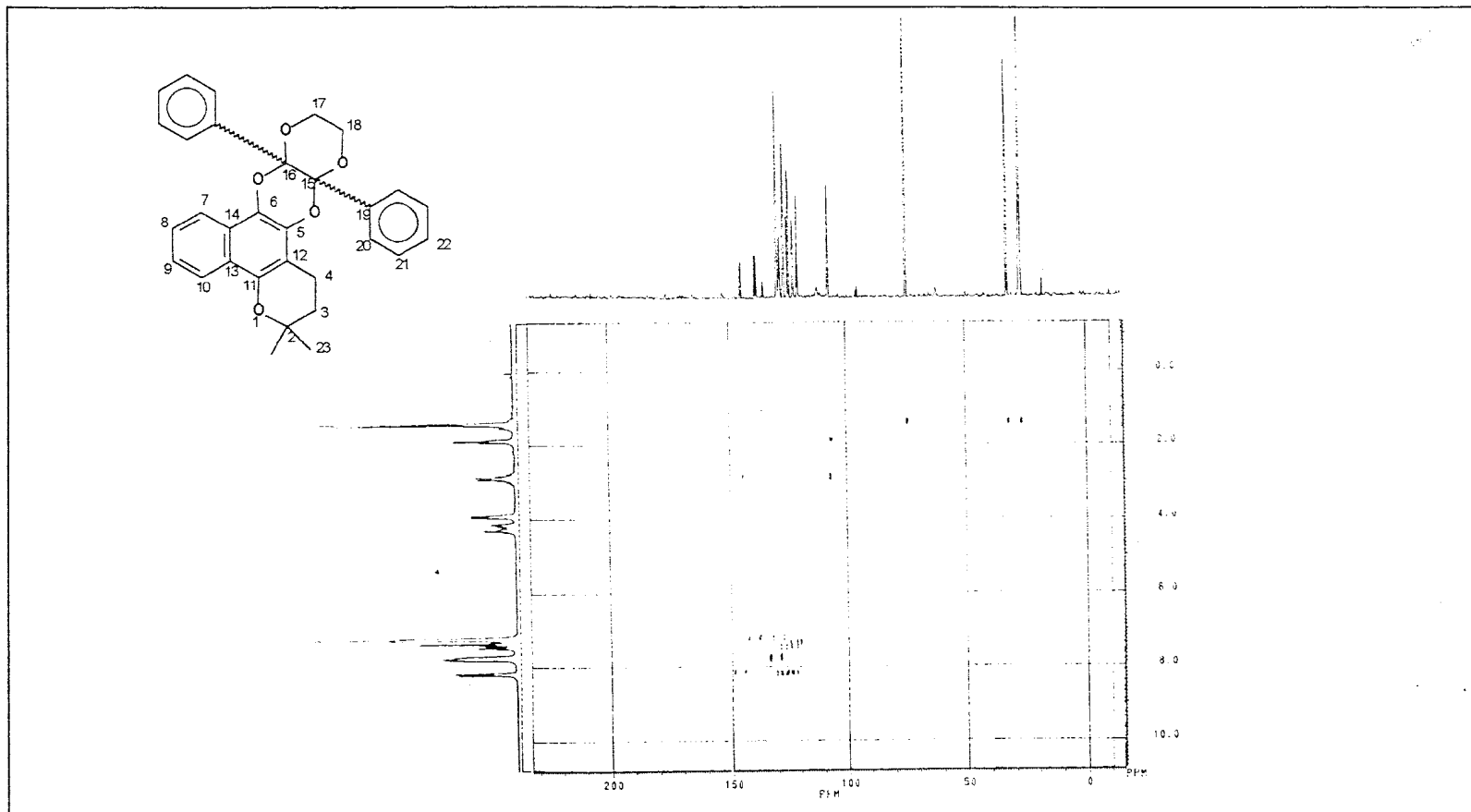
Espectro 12 – RMN ^{13}C da reação de difenildioxeno com β -lapachona em CDCl_3 .



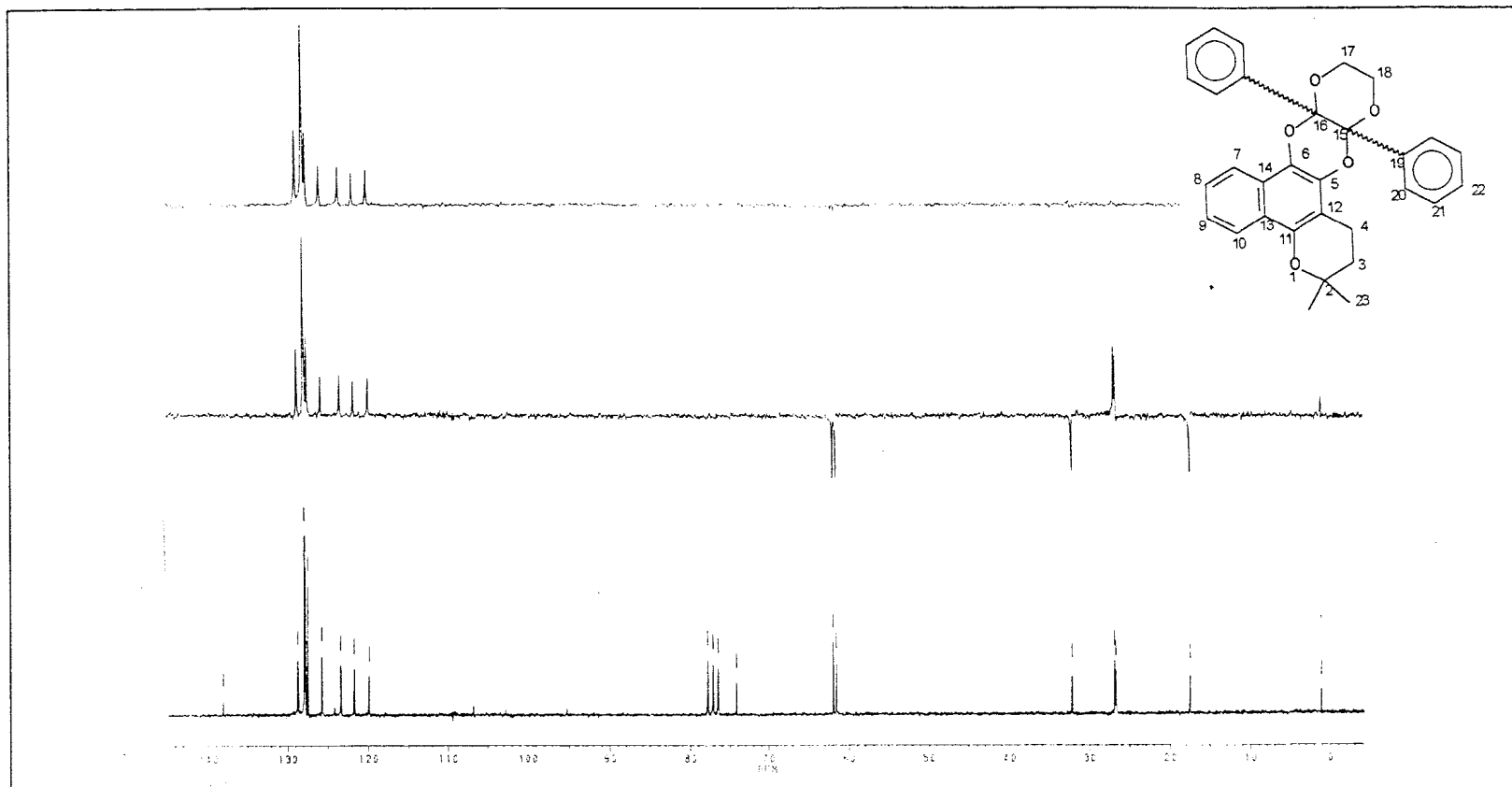
Espectro 13 – Correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{H}\times^1\text{H}$ -COSY) do composto obtido da reação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .



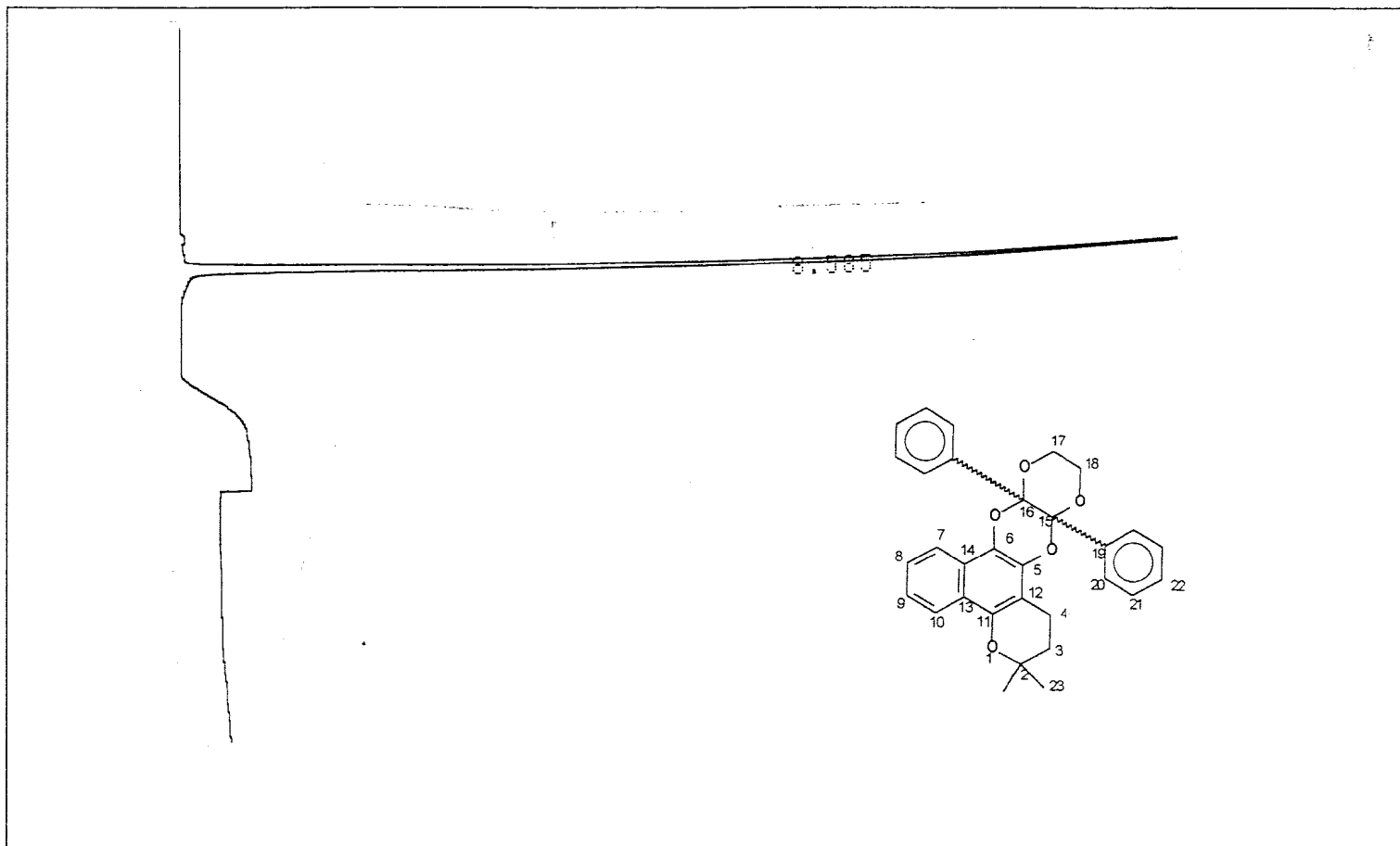
Espectro 14– Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação ($^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -COSY- $^1J_{\text{CH}}$) do composto obtido da reação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .



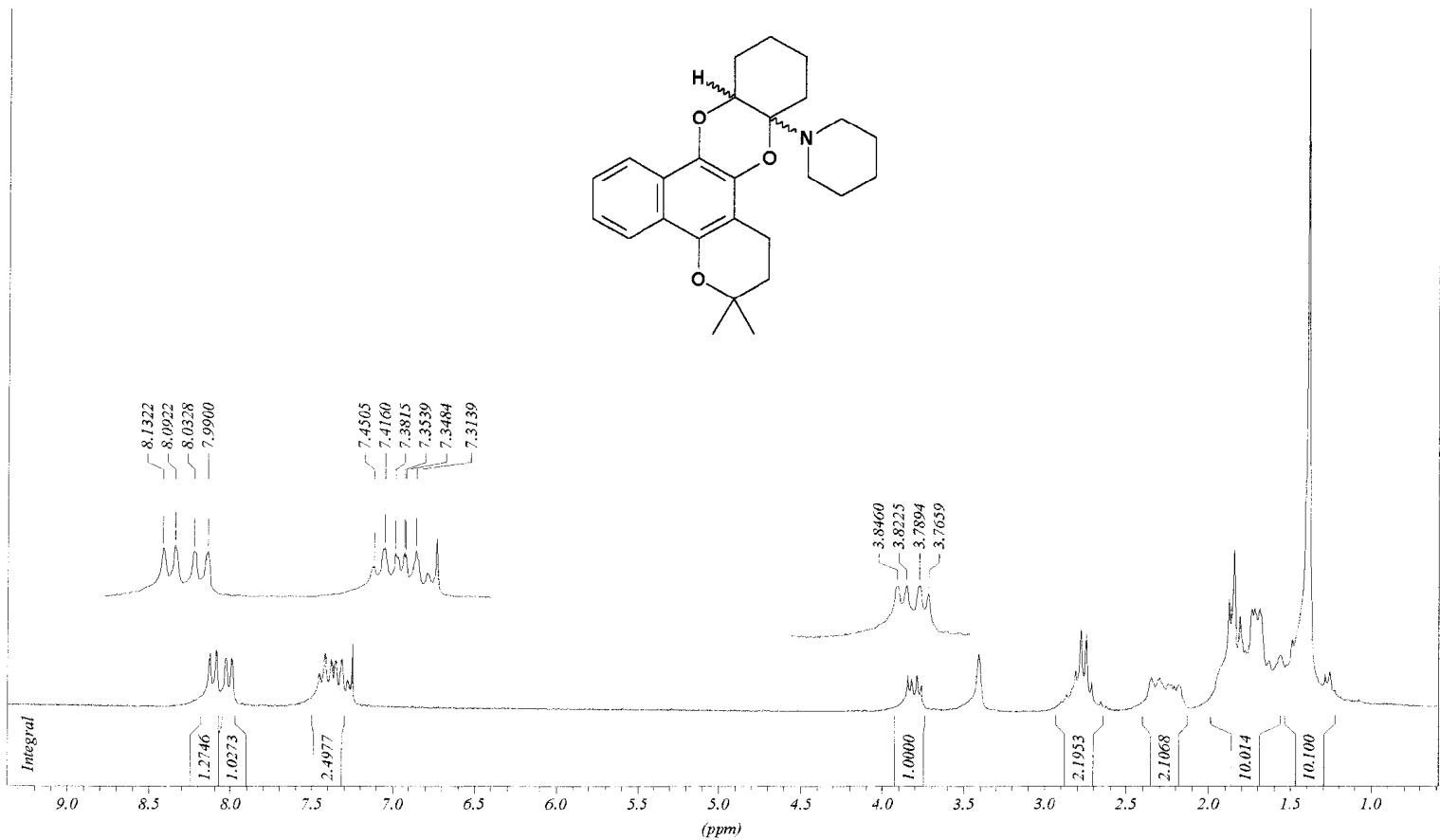
Espectro 15- Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de duas e três ligações [$^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3)] do composto obtido da reação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .



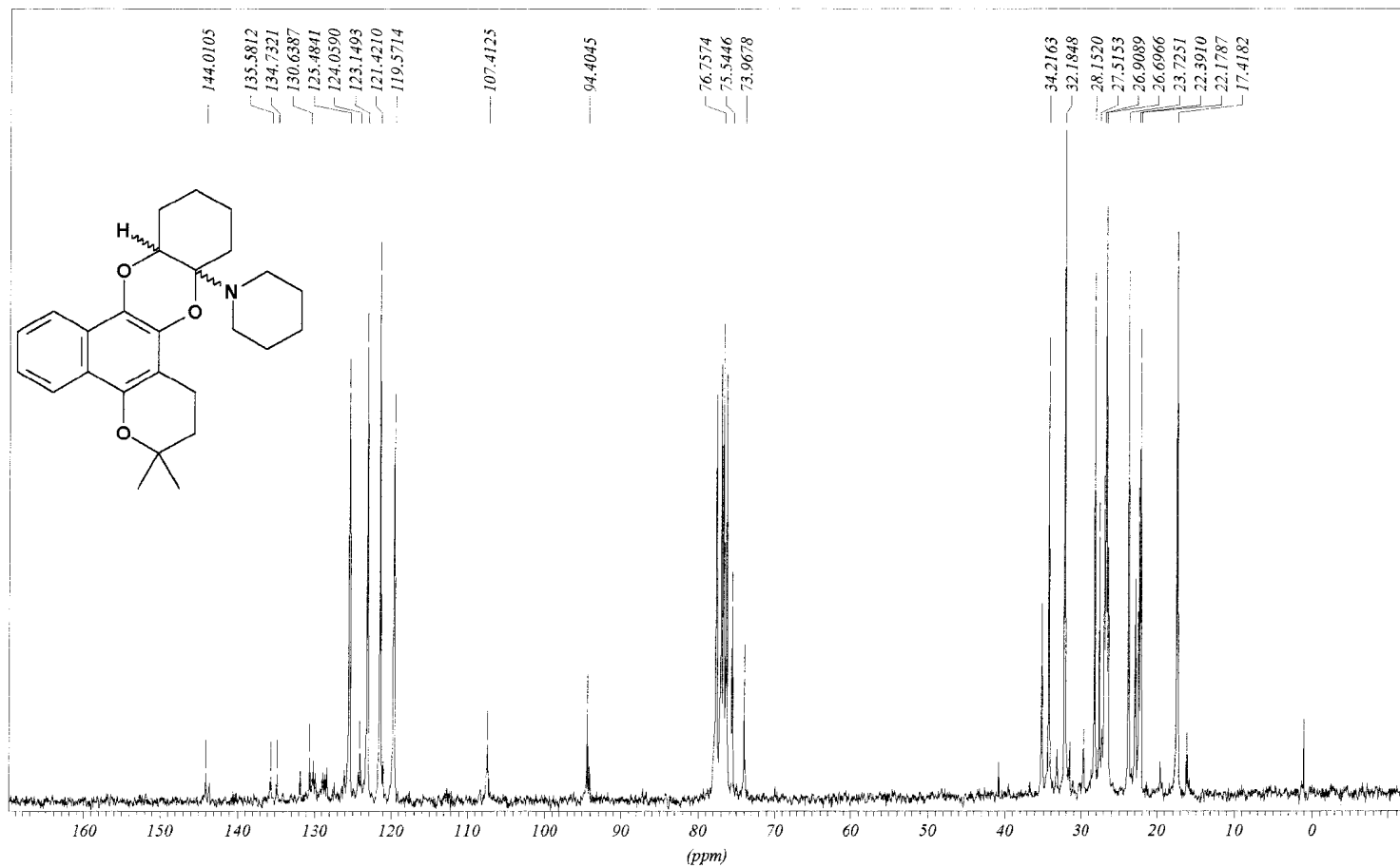
Espectro 16 – RMN ^{13}C e RMN ^{13}C -DEPT com $\phi=90^\circ$ e $\phi=135^\circ$ do composto obtido da irradiação de DFDX com β -lapachona em CDCl_3 .



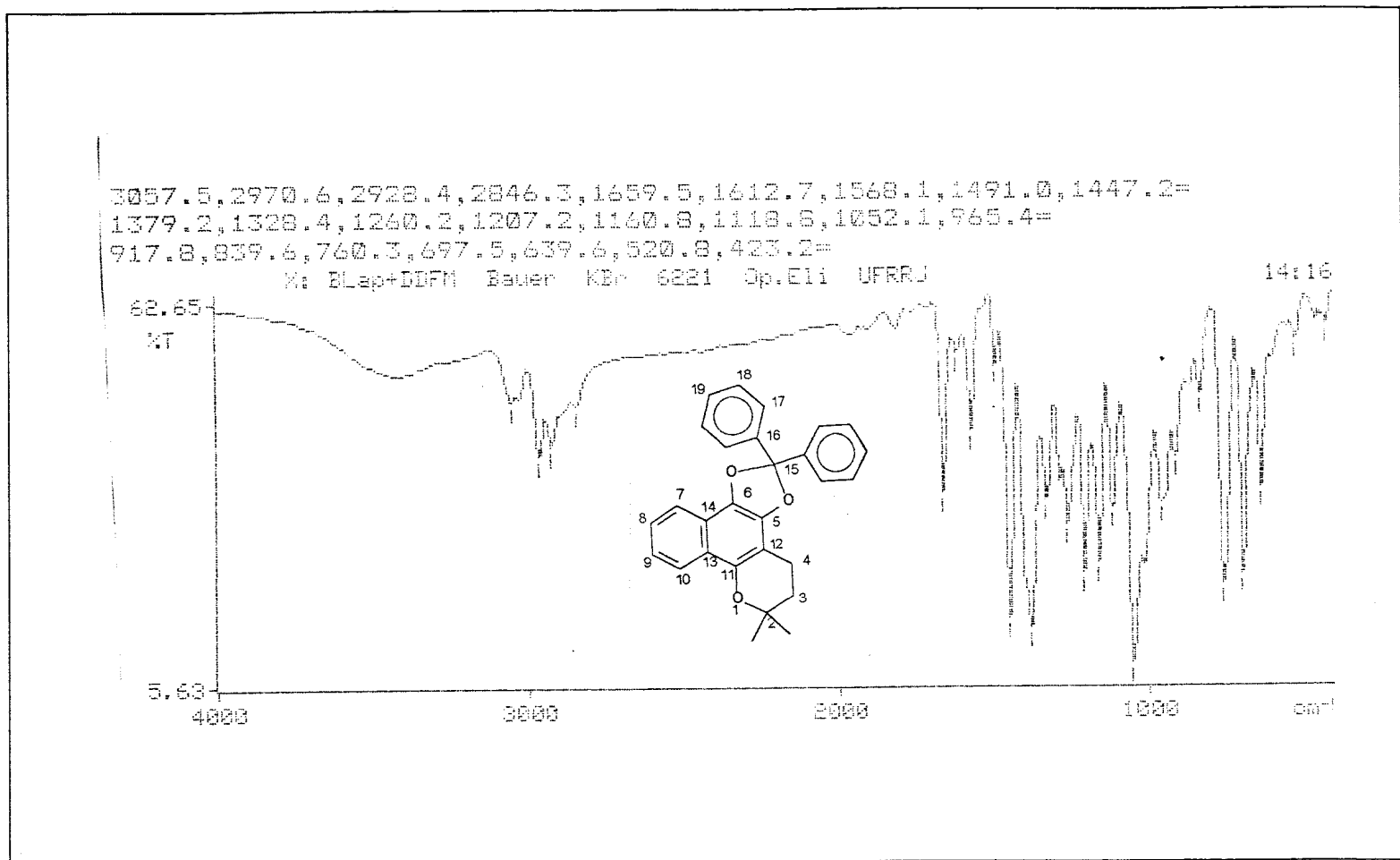
Espectro 17 – Cromatograma de CLAE do composto obtido da irradiação de DFDX com β -lapachona, usando coluna C8 supelcosil, detector UV-visível, fluxo de acetonitrila de 1,5 mL/min.



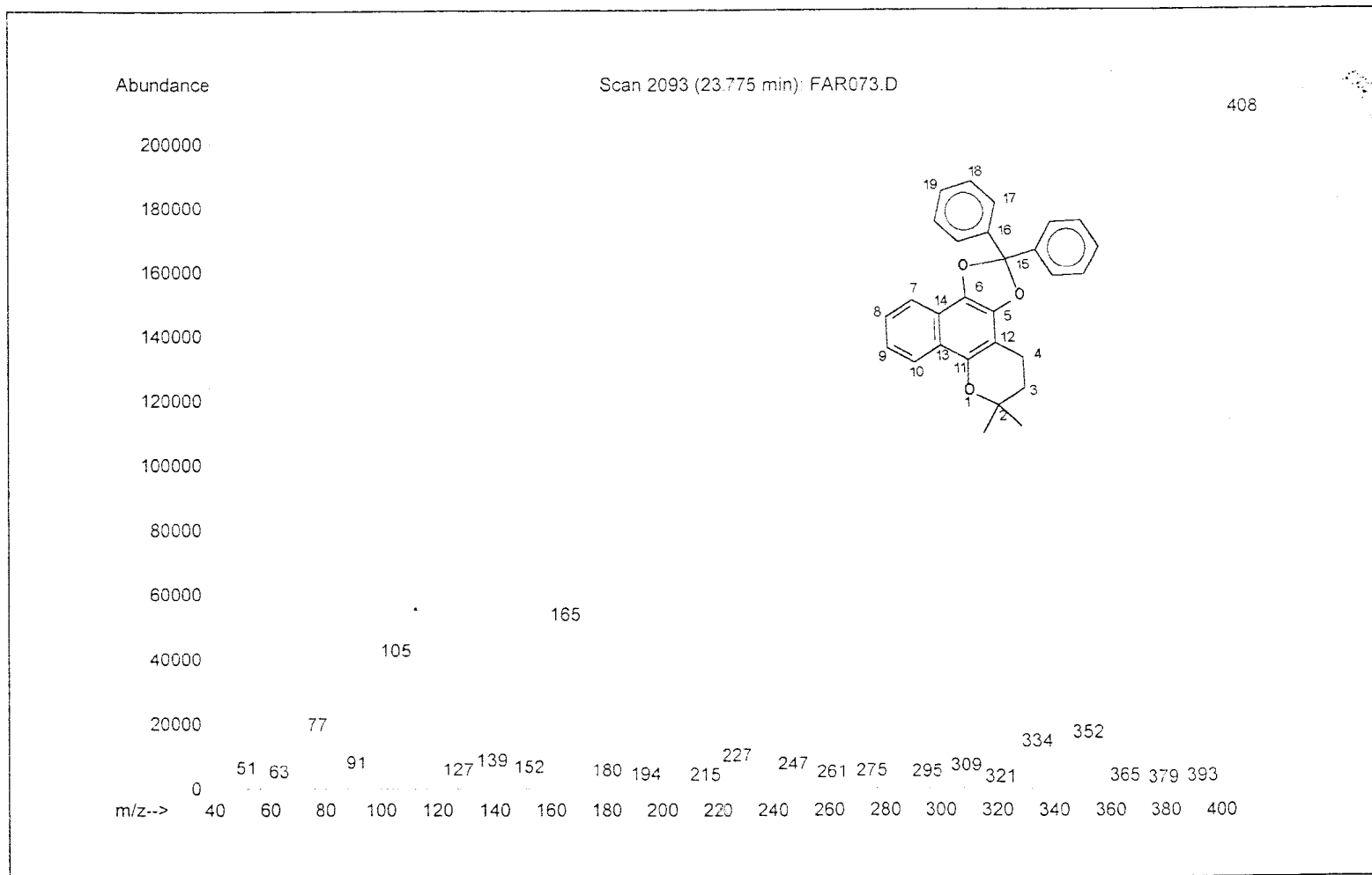
Espectro 18 – RMN ¹H da reação entre β-lapachona e 1-piperidina-cicloexeno, em CDCl₃.



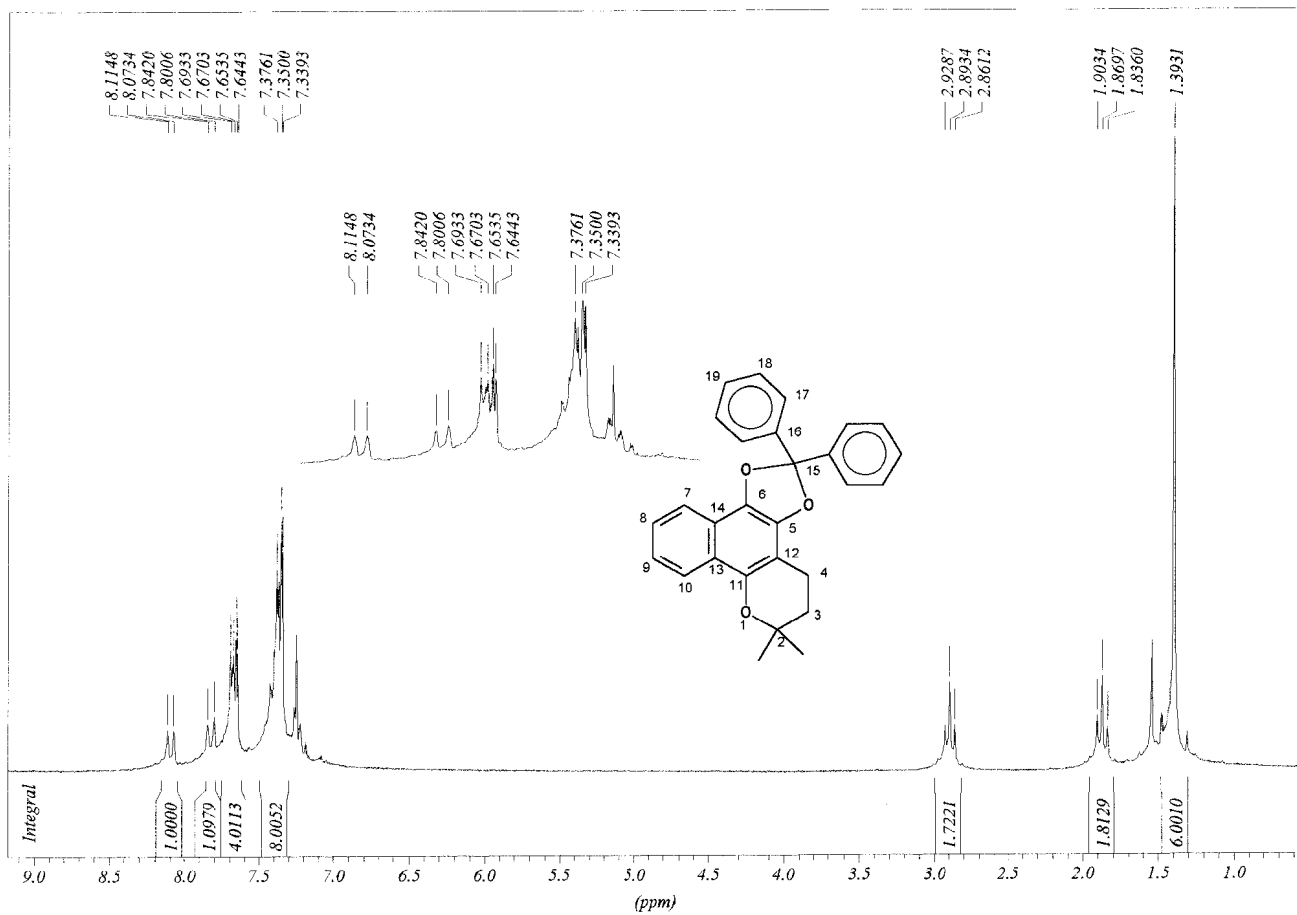
Espectro 19 – RMN ^{13}C da reação entre β -lapachona e 1-piperidina-cicloexeno, em CDCl_3 .



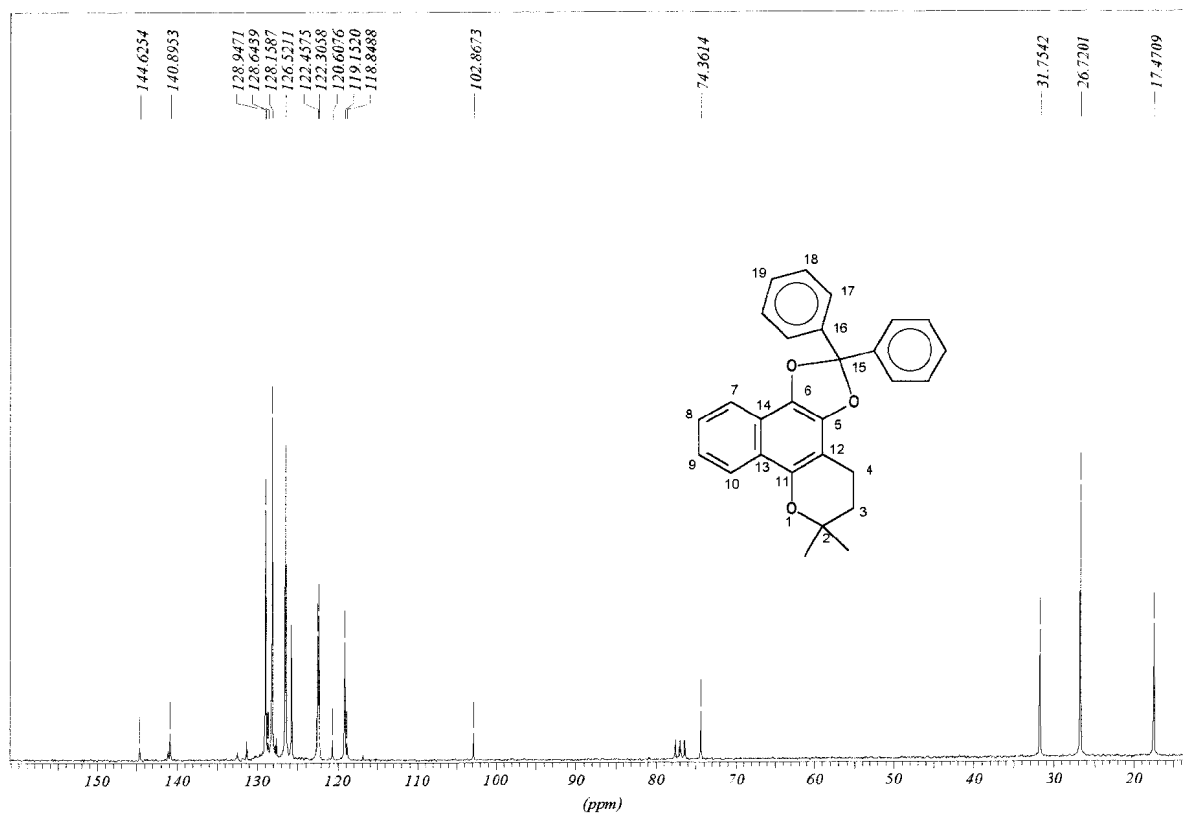
Espectro 20 – IV do composto obtido da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano (KBr).



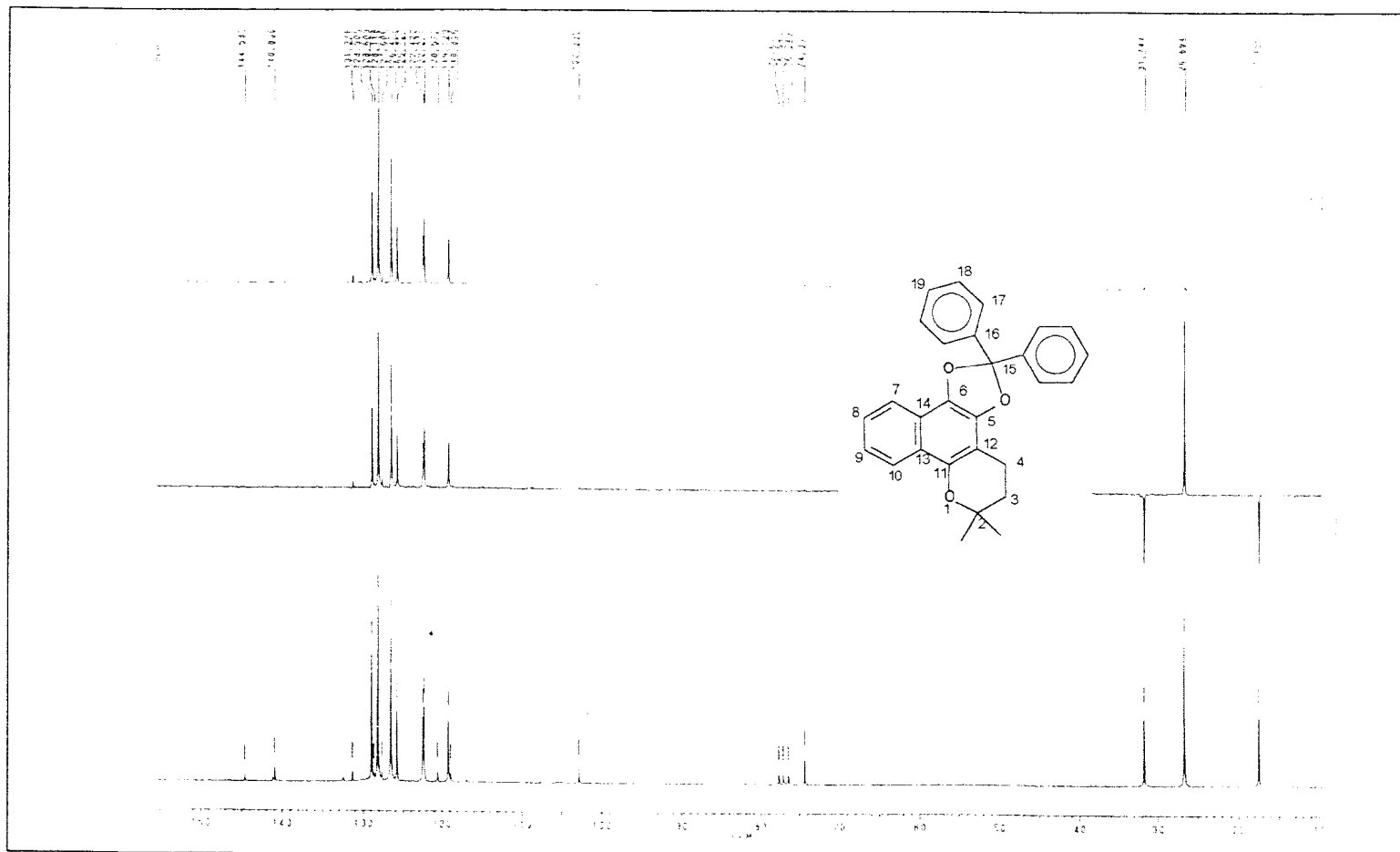
Espectro 21 – E.M. (70 eV) do composto obtido da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano



Espectro 22 – RMN ¹H da reação entre β-lapachona e diazo-difenilmetano, em CDCl₃.

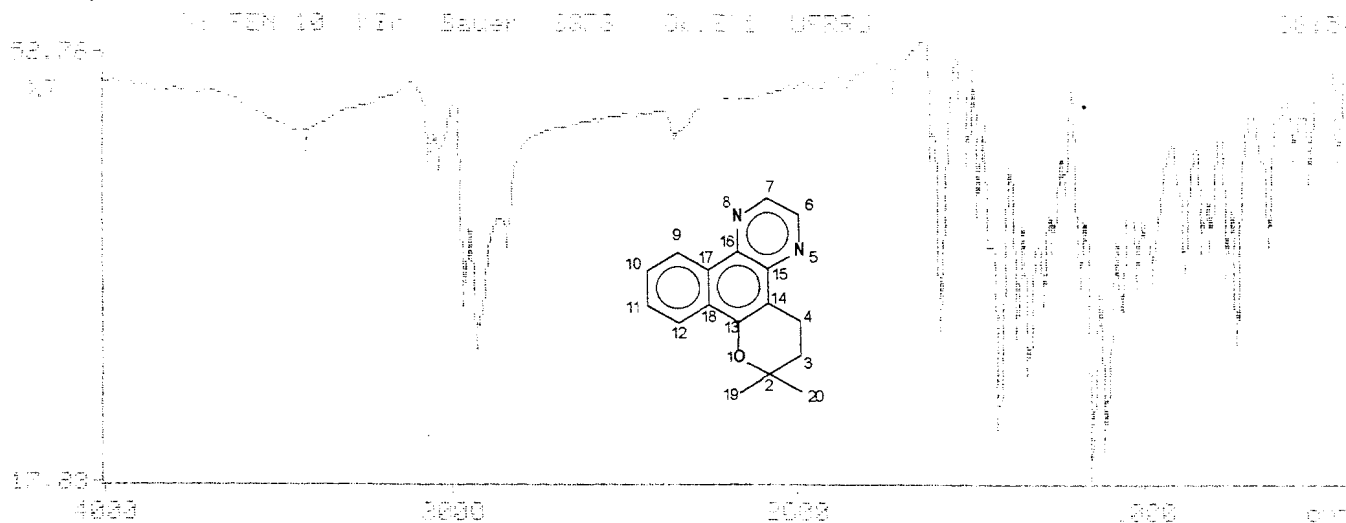


Espectro 23 – RMN ^{13}C da reação entre β -lapachona e diazo-difenilmetano, em CDCl_3 .

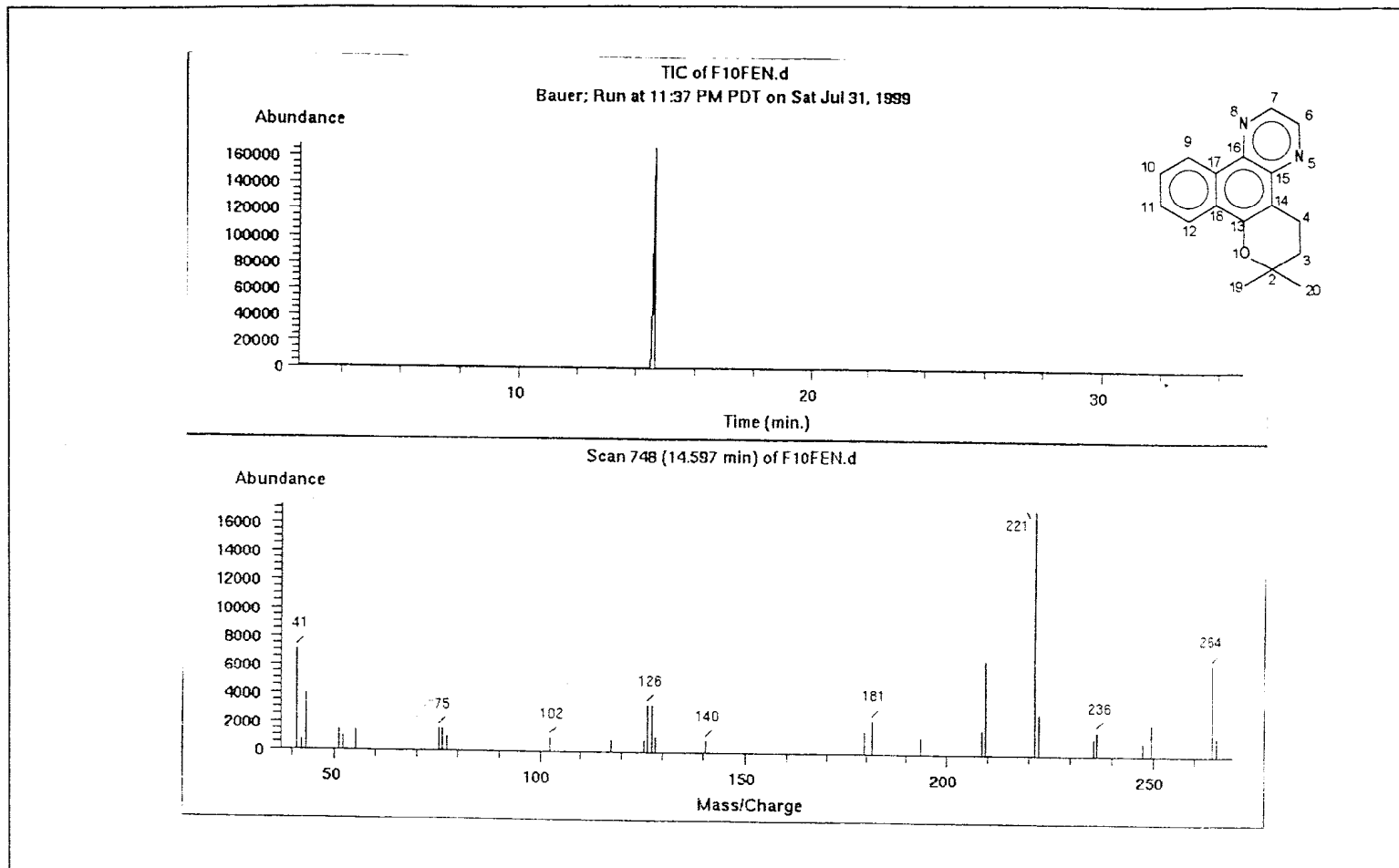


Espectro 24 - RMN ^{13}C e RMN ^{13}C -DEPT com $\phi=90^\circ$ e $\phi=135^\circ$ do composto obtido da reação de difenil-diazometano com β -lapachona, em CDCl_3 .

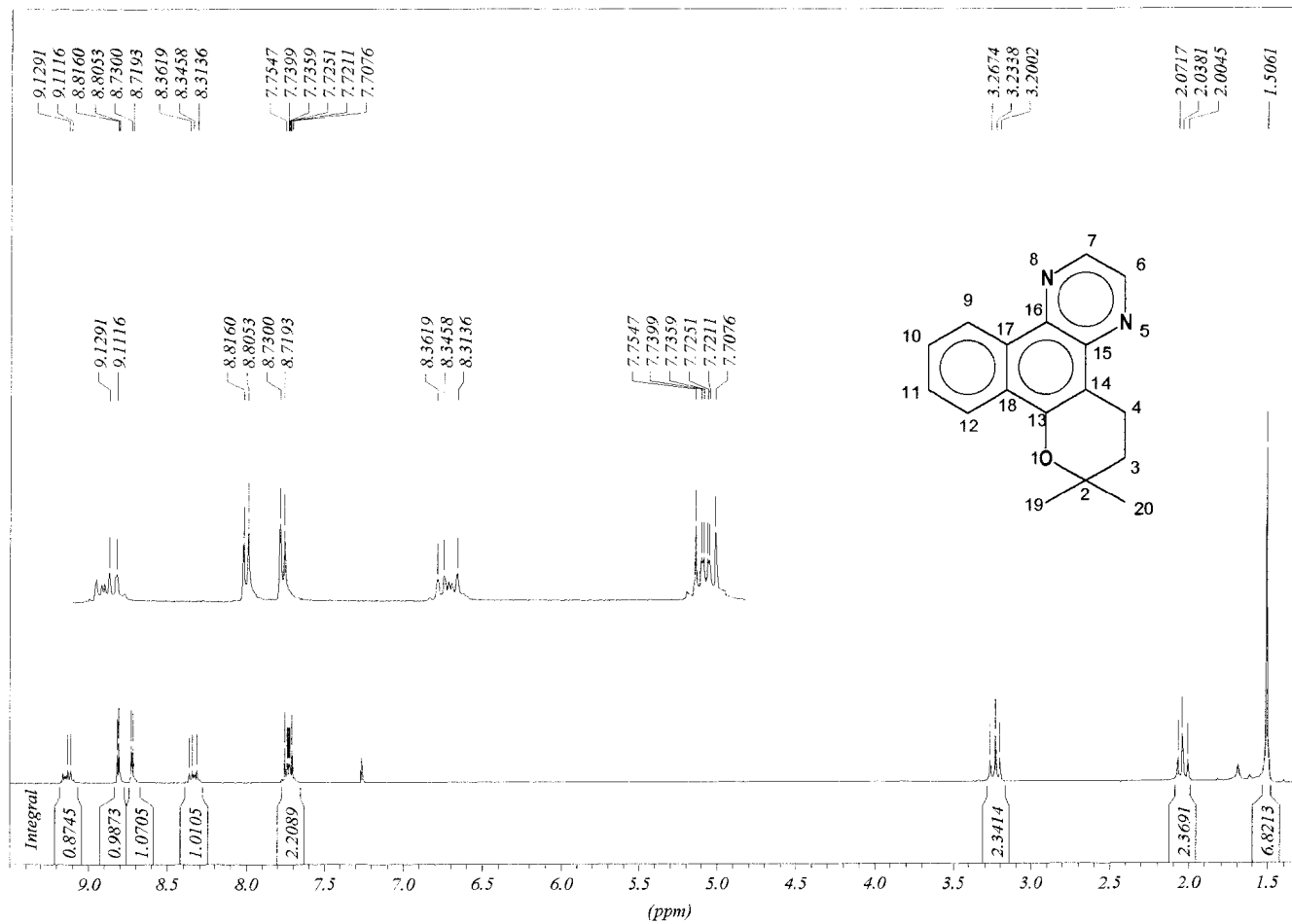
3416.3, 3068.9, 3036.5, 2968.7, 2933.7, 2848.5, 1871.7, 1727.7=
1620.3, 1594.6, 1535.7, 1512.1, 1483.1, 1419.6, 1367.6, 1335.2=
1295.1, 1268.4, 1234.5, 1187.8, 1153.4, 1114.6, 1070.8, 1023.7=
979.7, 888.3, 836.3, 813.3, 766.9, 741.4, 648.9, 577.0, 531.5=
449.4, 413.7=



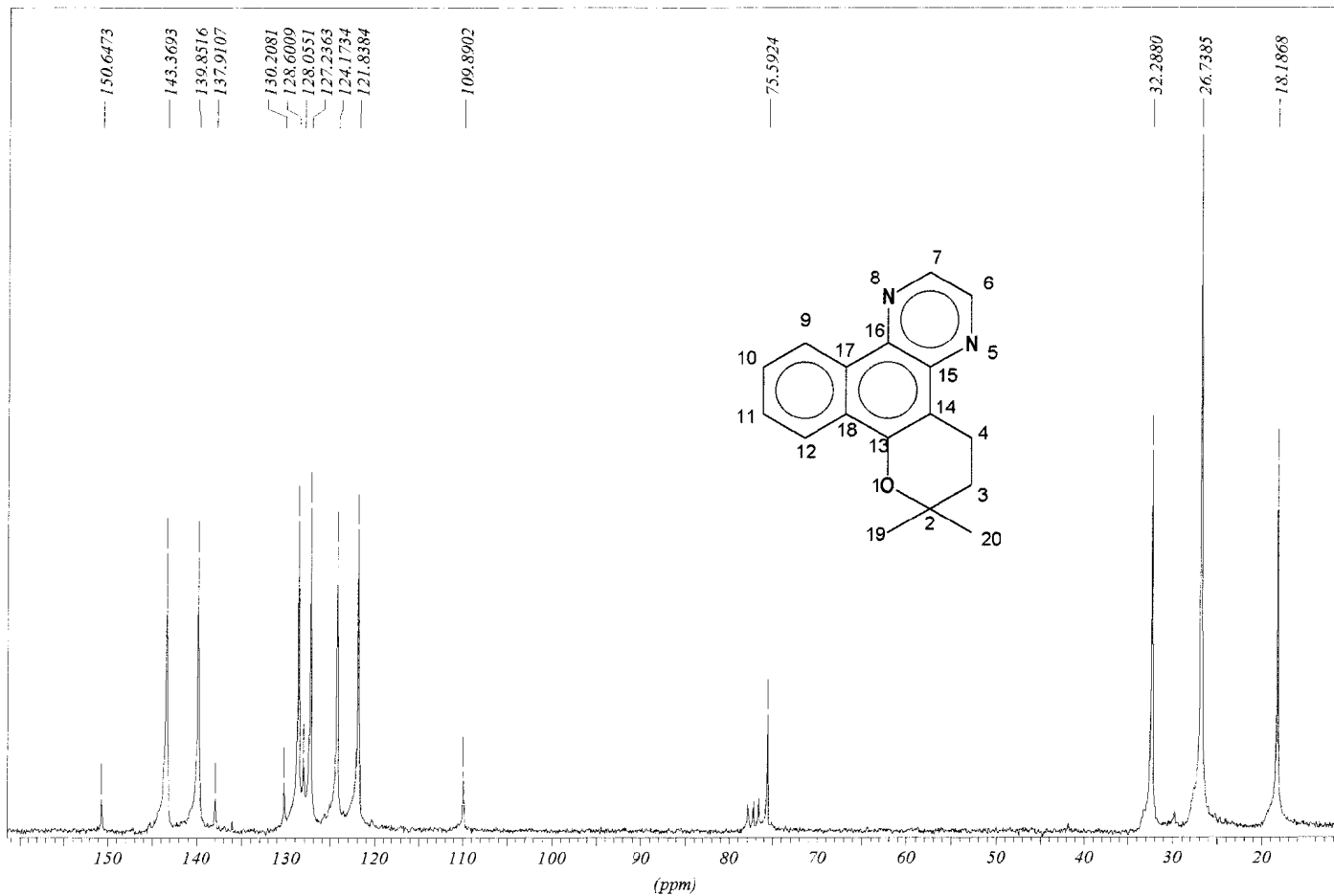
Espectro 25 – infravermelho da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e etileno-diamina (KBr).



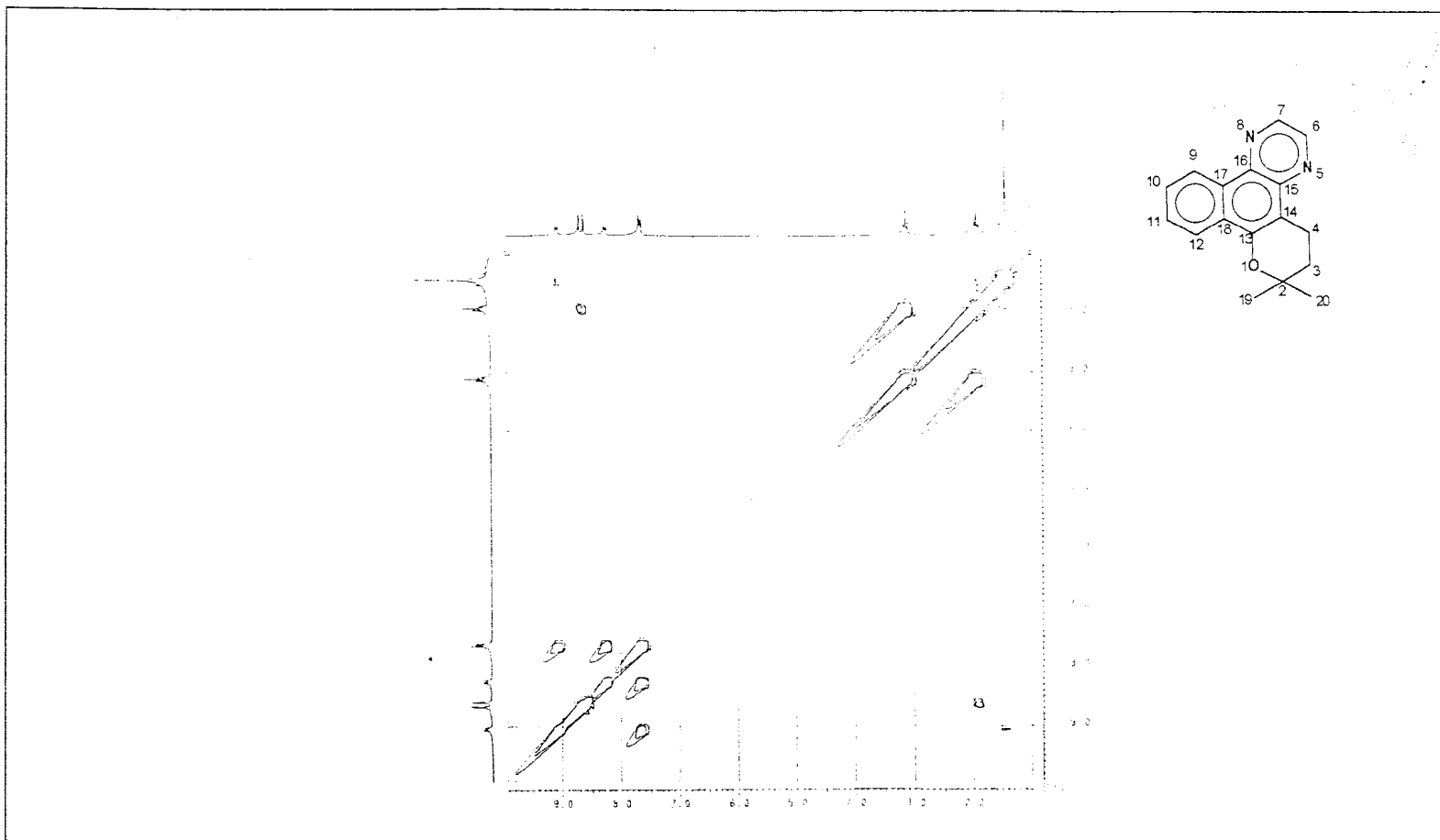
Espectro 26 –E.M (70 eV) da reação entre etileno-diamino e β -lapachona.



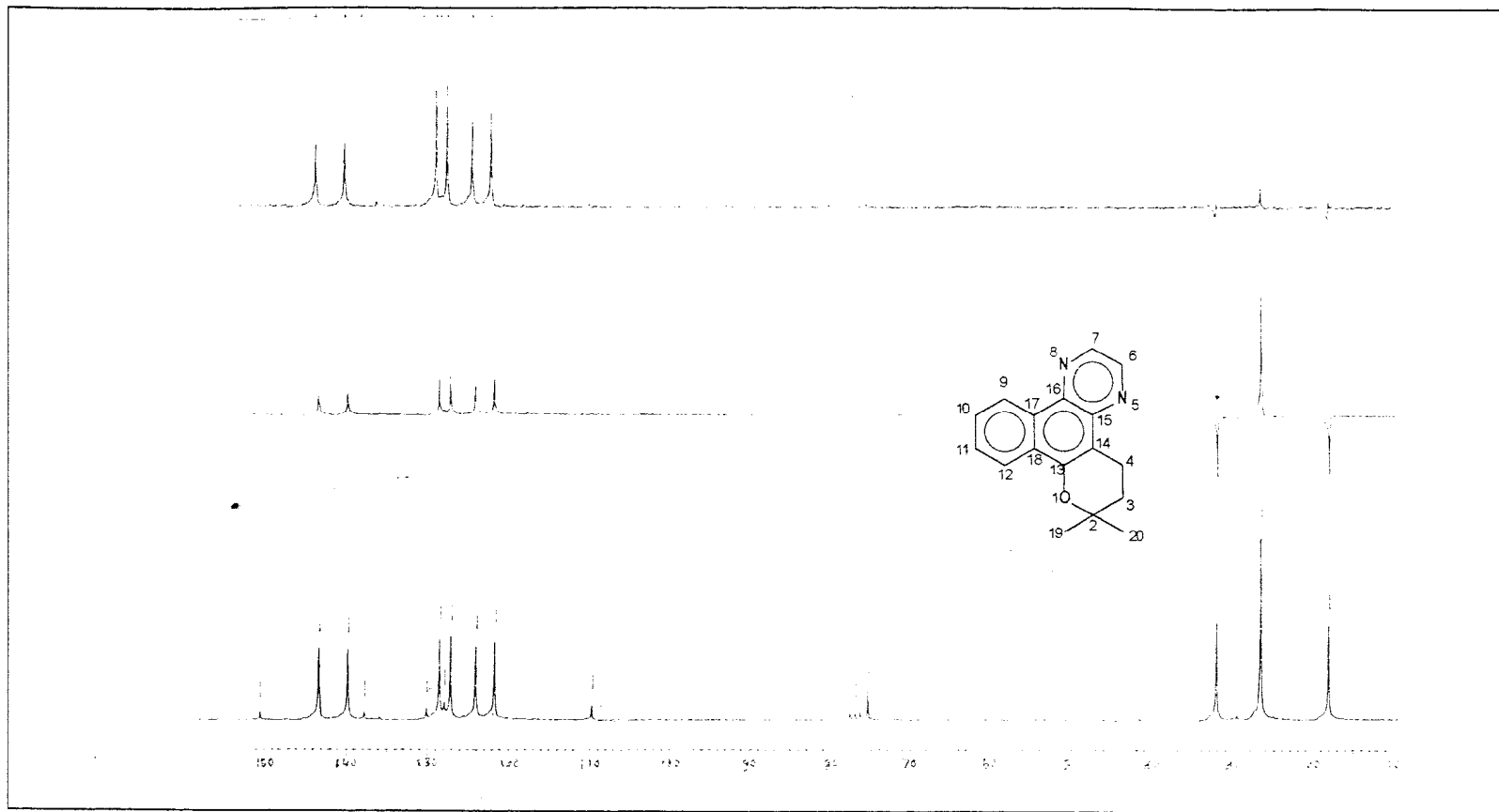
Espectro 27 - RMN ^1H da reação entre etileno-diamino e β -lapachona, em CDCl_3 .



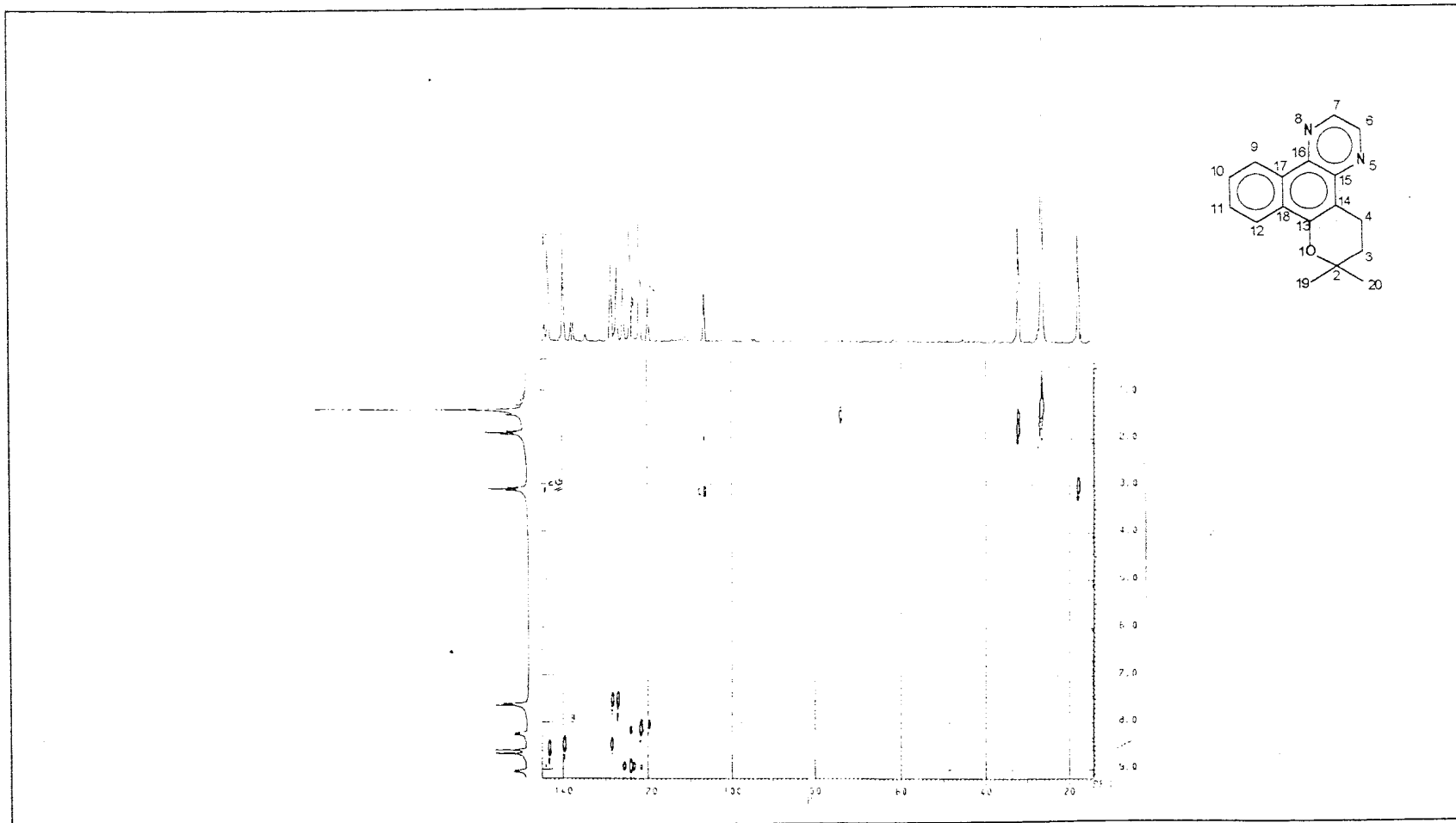
Espectro 28 - RMN ^{13}C da reação entre etileno-diamino e β -lapachona, em CDCl_3 .



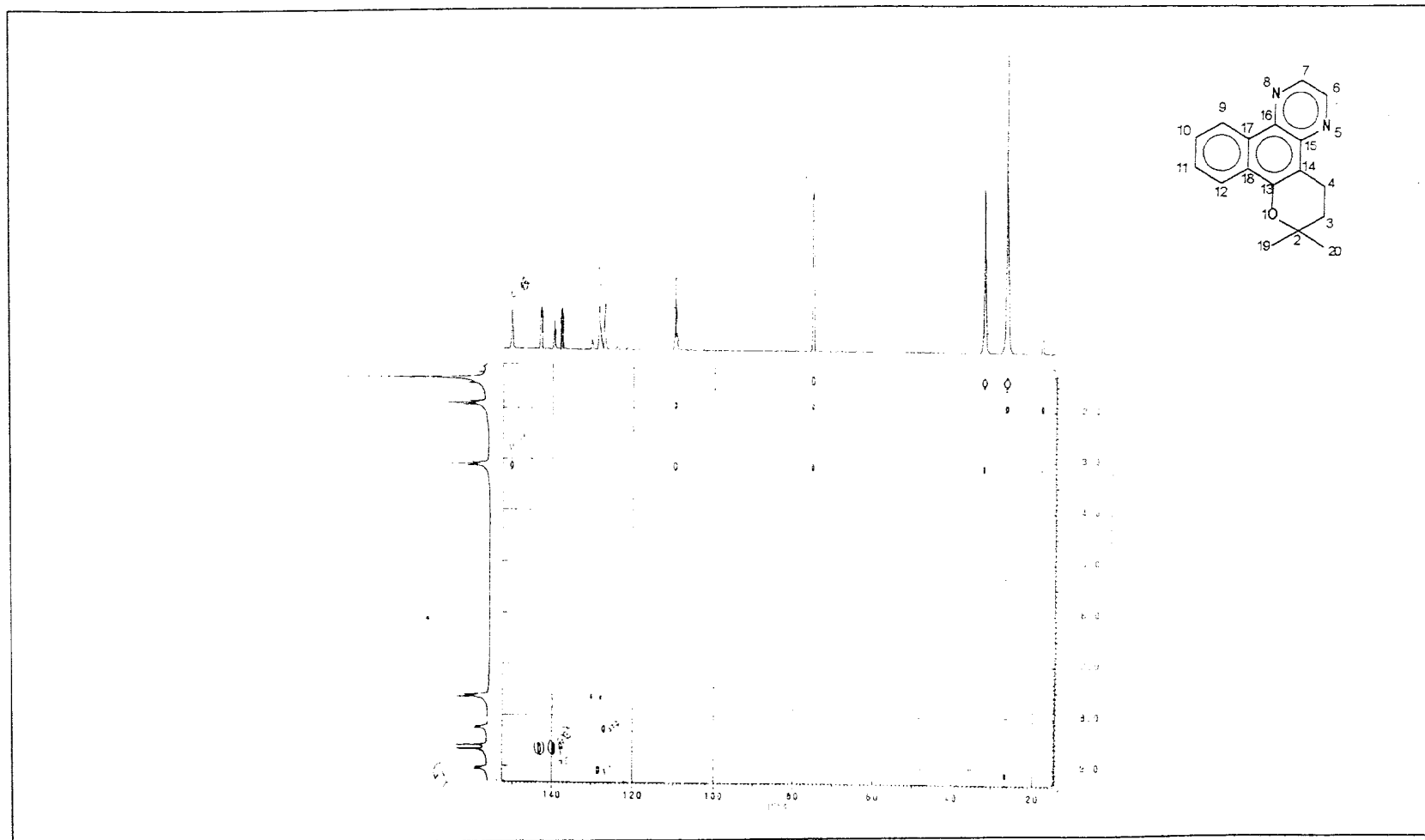
Espectro 29 - Correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{H}\times^1\text{H}$ -COSY) do composto obtido da reação de etileno-diamina com β -lapachona, em CDCl_3 .



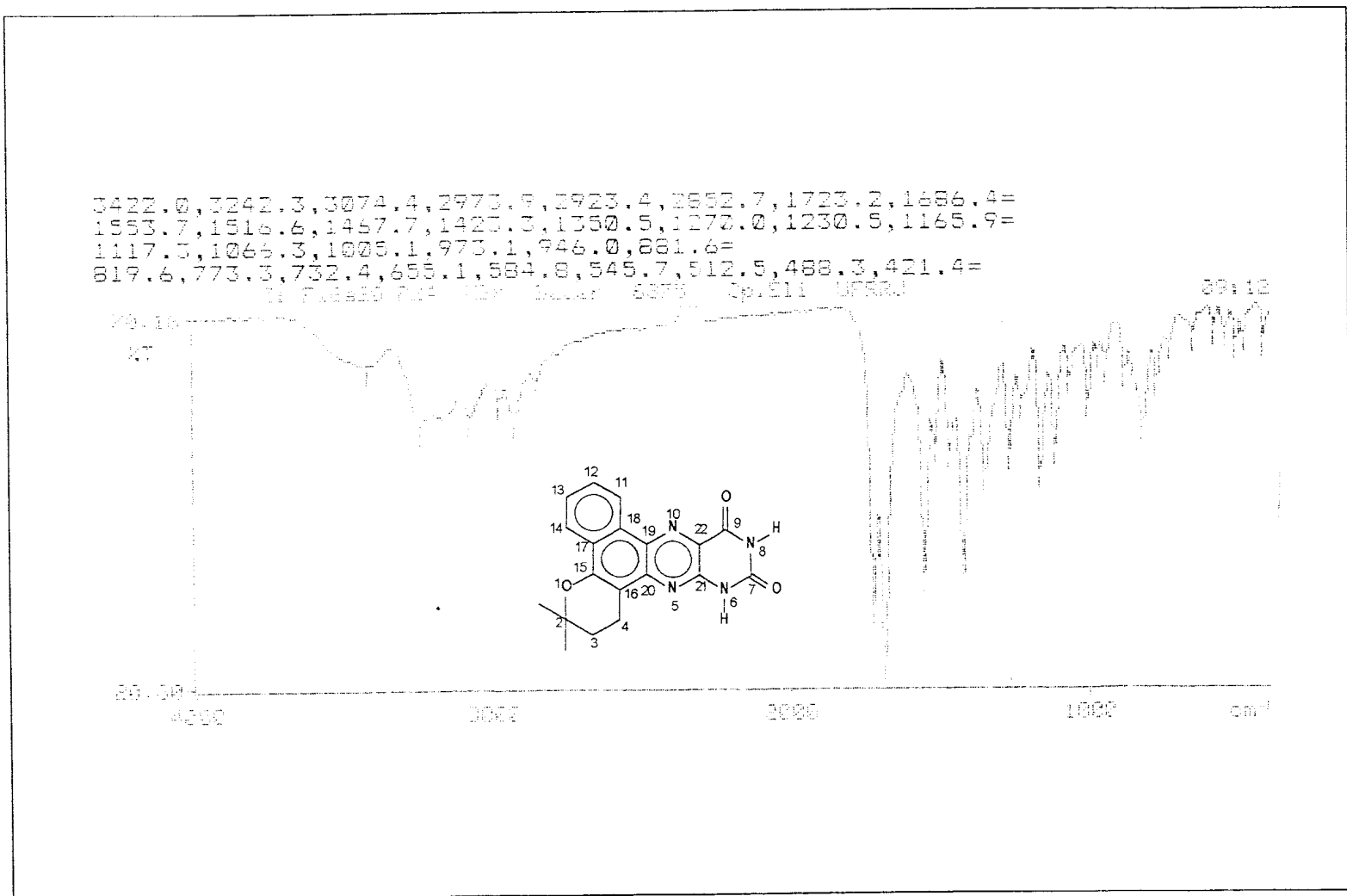
Espectro 30 - RMN ¹³C desacoplado e RMN ¹³C-DEPT com $\phi=90^\circ$ e $\phi=135^\circ$ do composto obtido da reação entre etileno-diamino e β -lapachona em CDCl_3 .



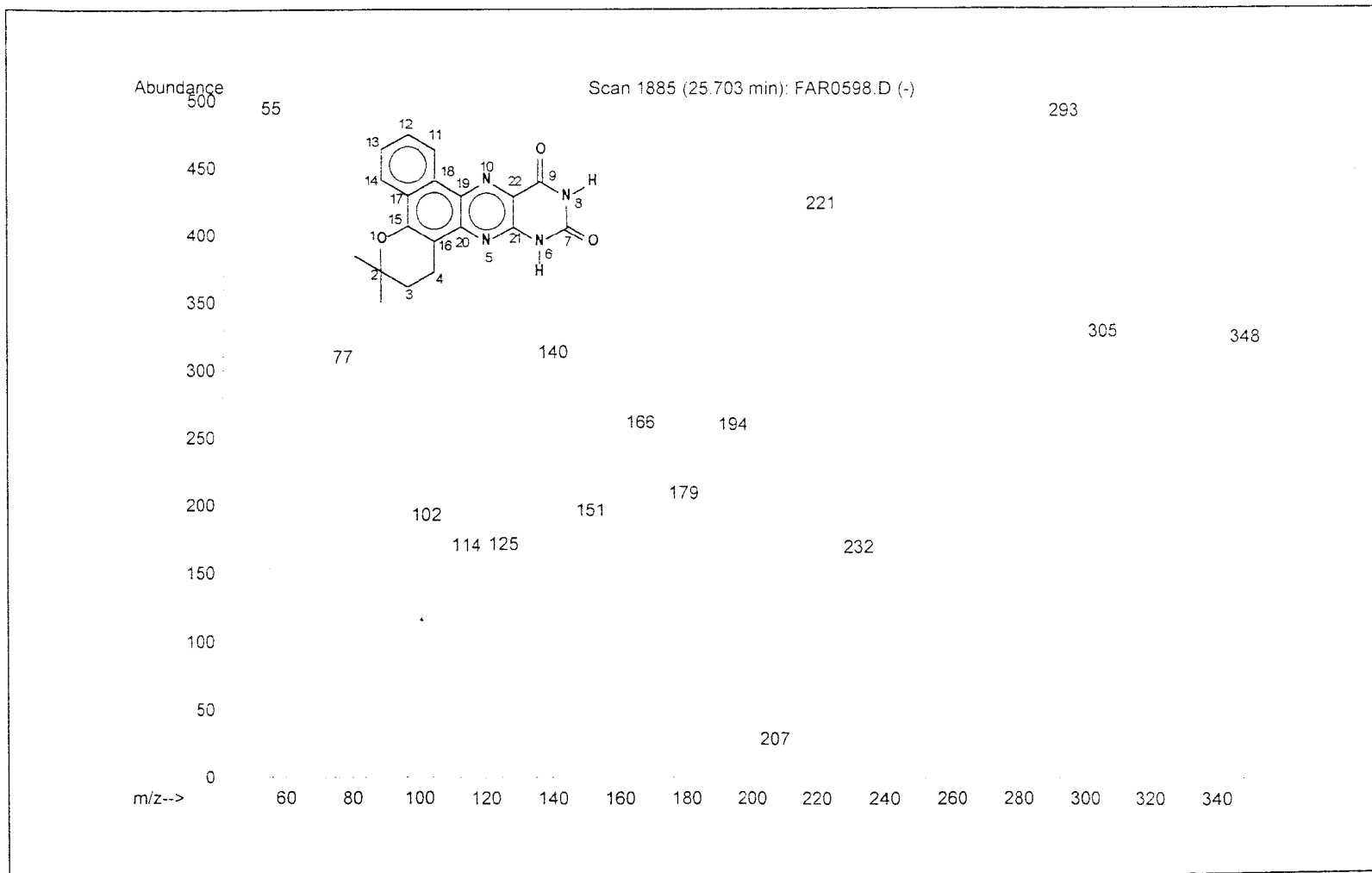
Espectro 31 - Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação ($^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$) do composto obtido da reação de etileno-diamina com β -lapachona em CDCl_3 .



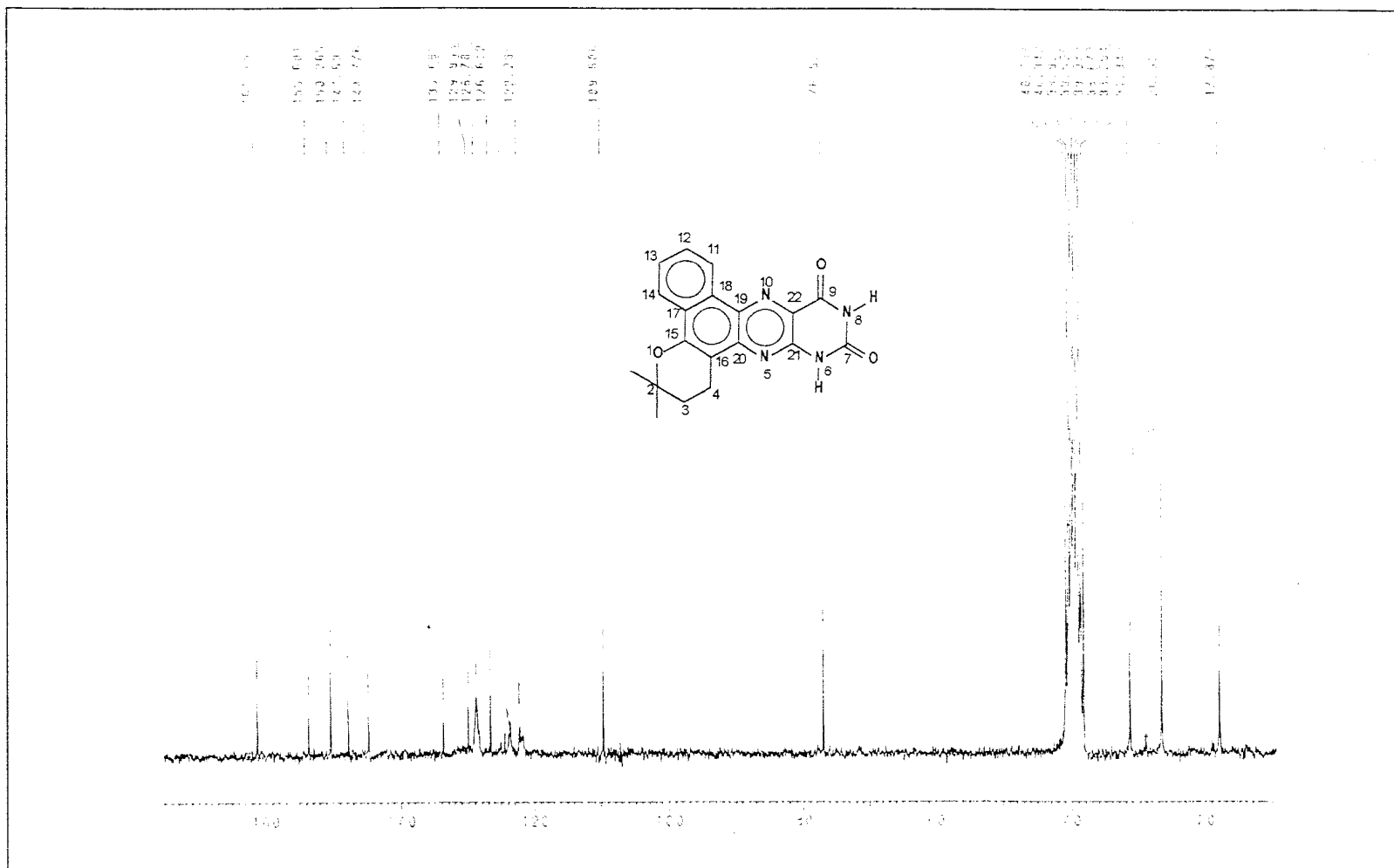
Espectro 32 - Correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de duas e três ligações [$^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3)] do composto obtido da reação de etileno-diamina com β -lapachona, em CDCl_3 .



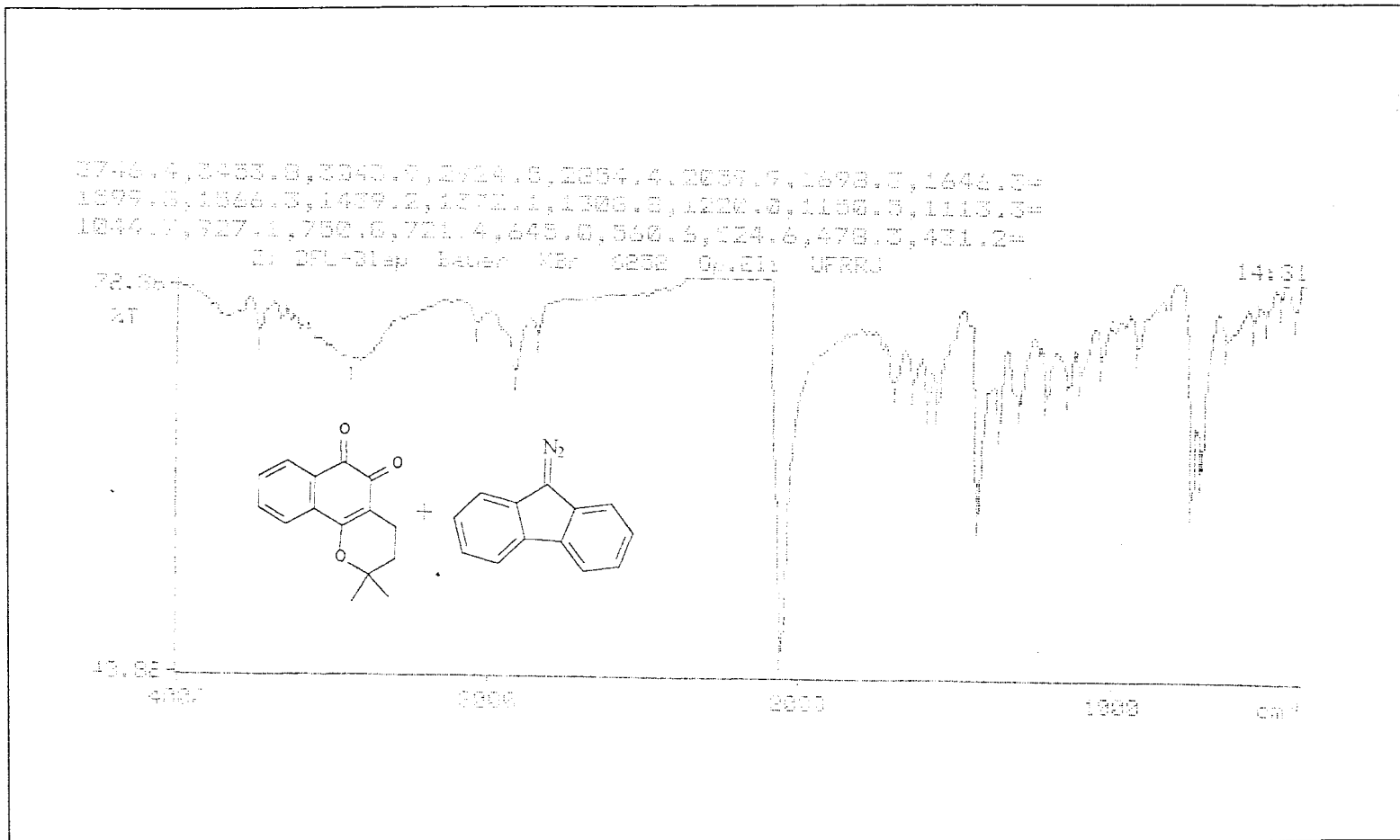
Espectro 33 – IV da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil (KBr).



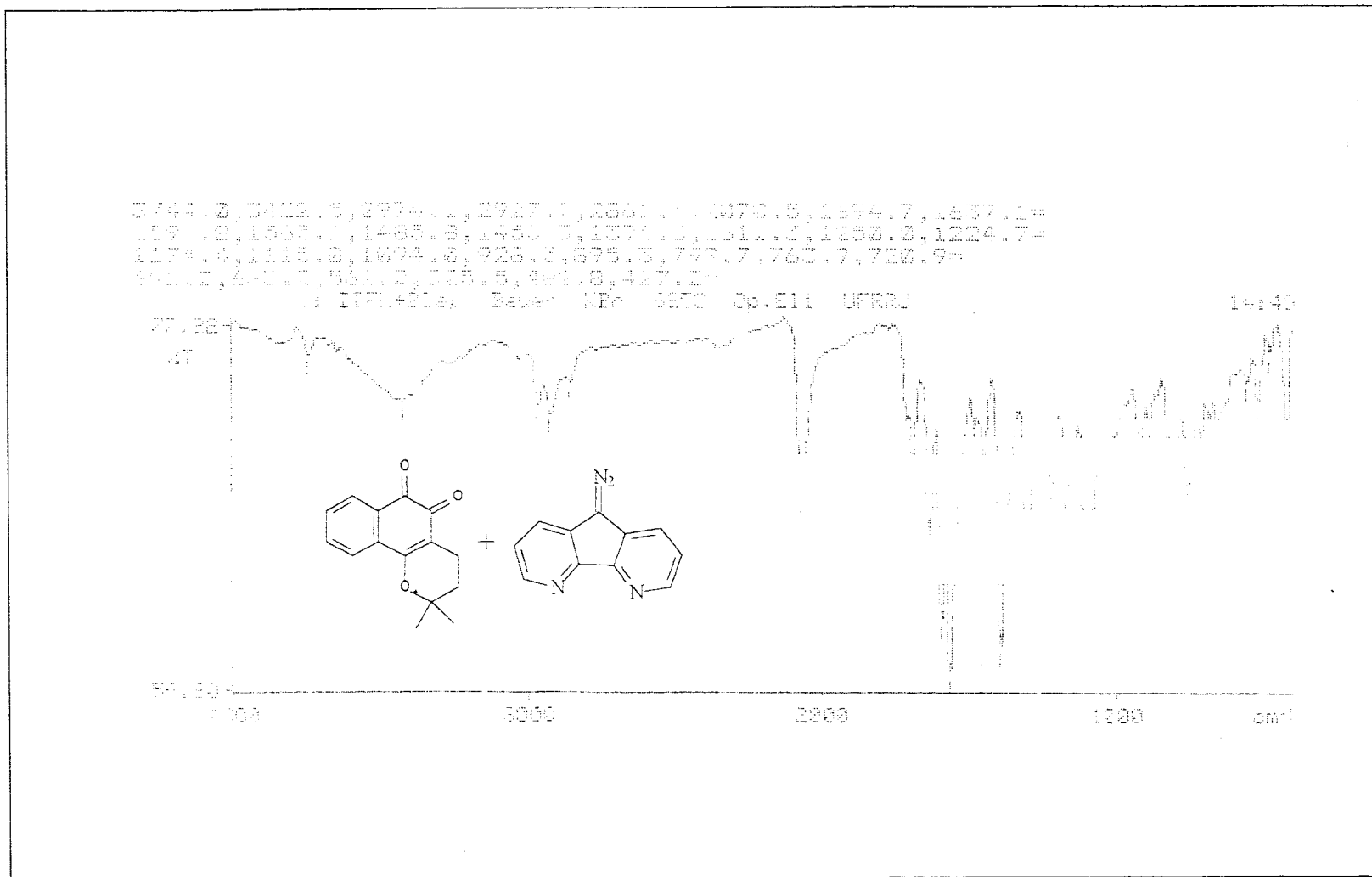
Espectro 34 –E.M. (70eV) da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil



Espectro 36 - RMN ^{13}C da fenazina obtida da reação entre β -lapachona e 5,6-diamino-uracil, em DMSO- d_6 .



Espectro 37 – infravermelho da mistura da reação entre β -lapachona e 9-diazo-fluorenona após 24h à t.a.

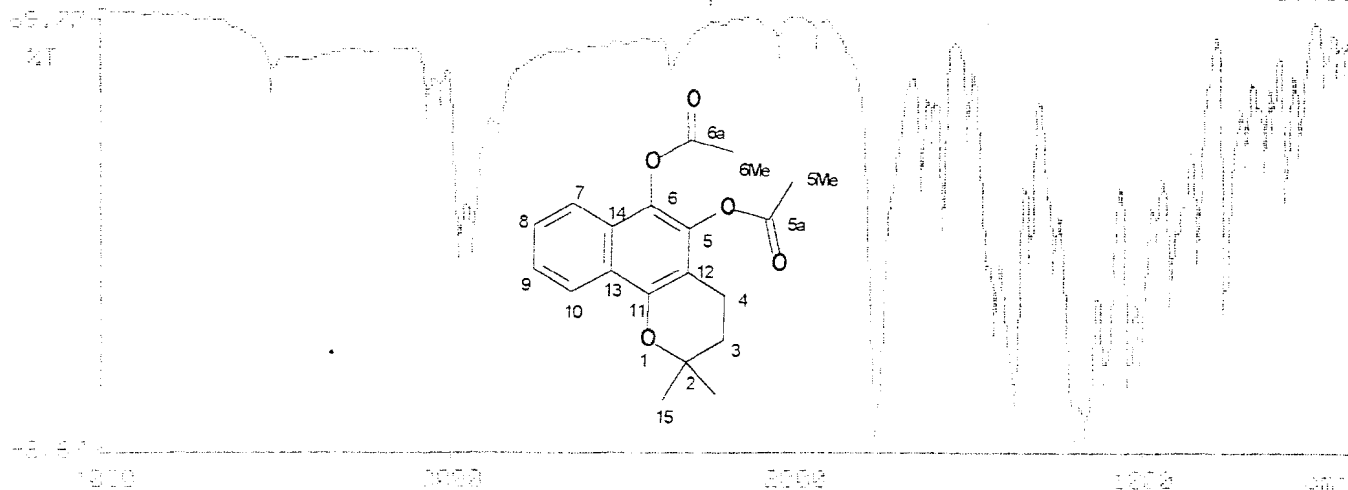


Espectro 38 - infravermelho da mistura da reação entre β -lapachona e 9-diazo-4,5-diazafluorenona após 24h à t. a.

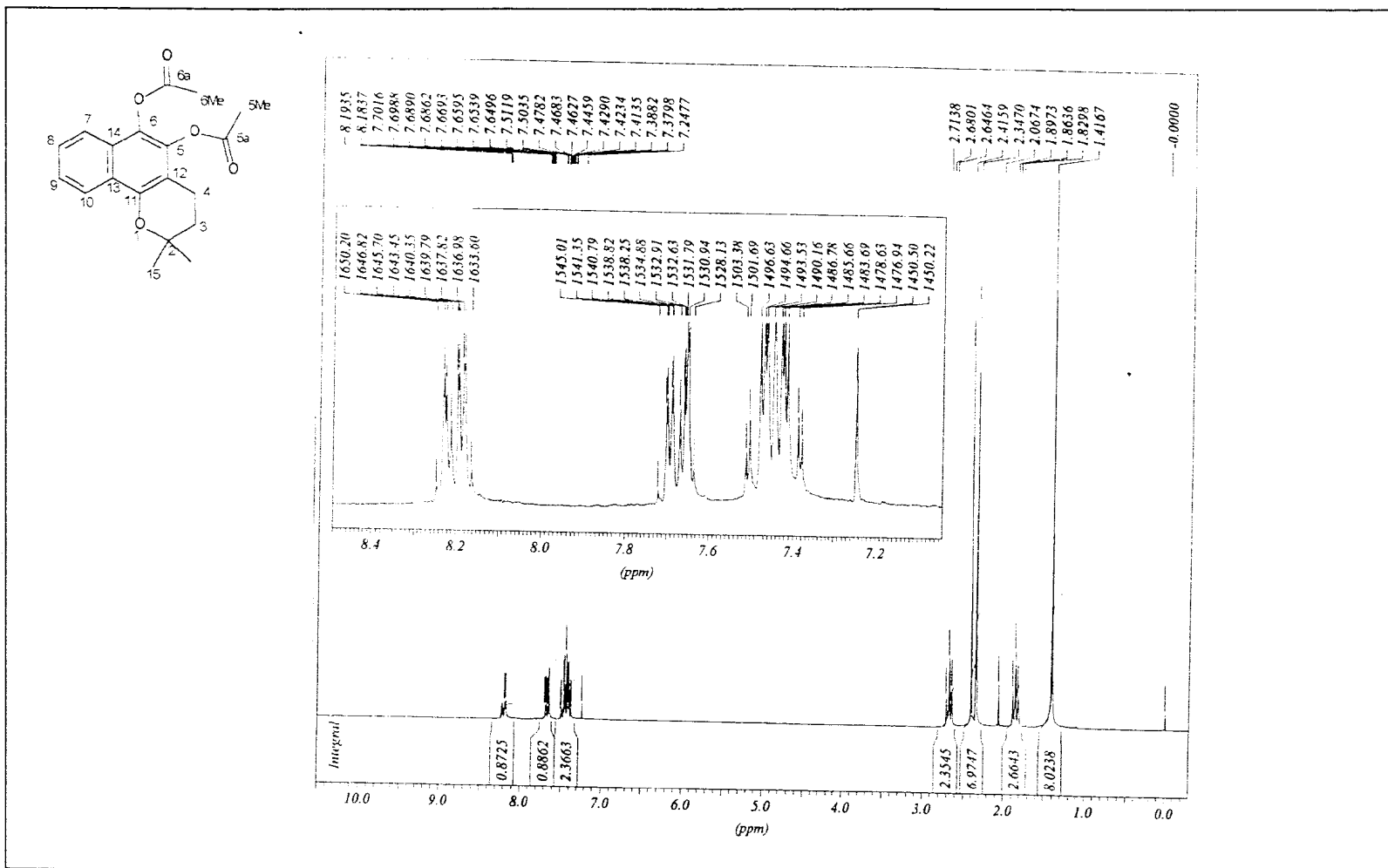
3513.3,3069.0,3028.7,2976.5,2939.2,2862.1,2048.4,1939.6=
1770.6,1638.0,1608.0,1576.6,1506.2,1429.5,1372.5,1327.1=
1261.0,1202.0,1169.7,1115.1,1042.7,1010.6,963.9,921.9=
845.7,765.8,707.7,654.4,627.9,591.2,552.4,482.1,444.1,421.2=

Dr. Ac. B. CAP. NBr. Bower. 607. Op. III. USAFJ

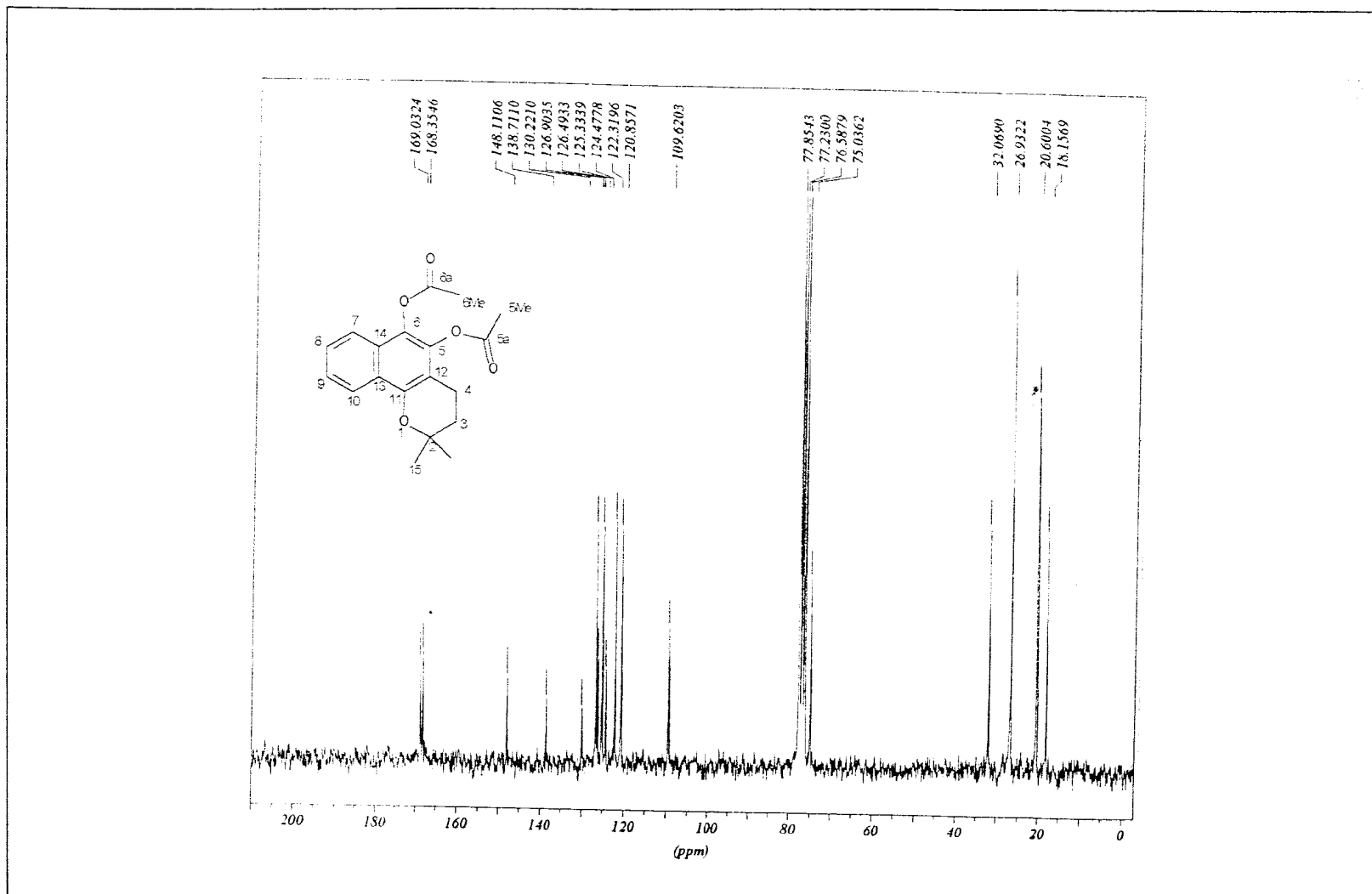
03:00



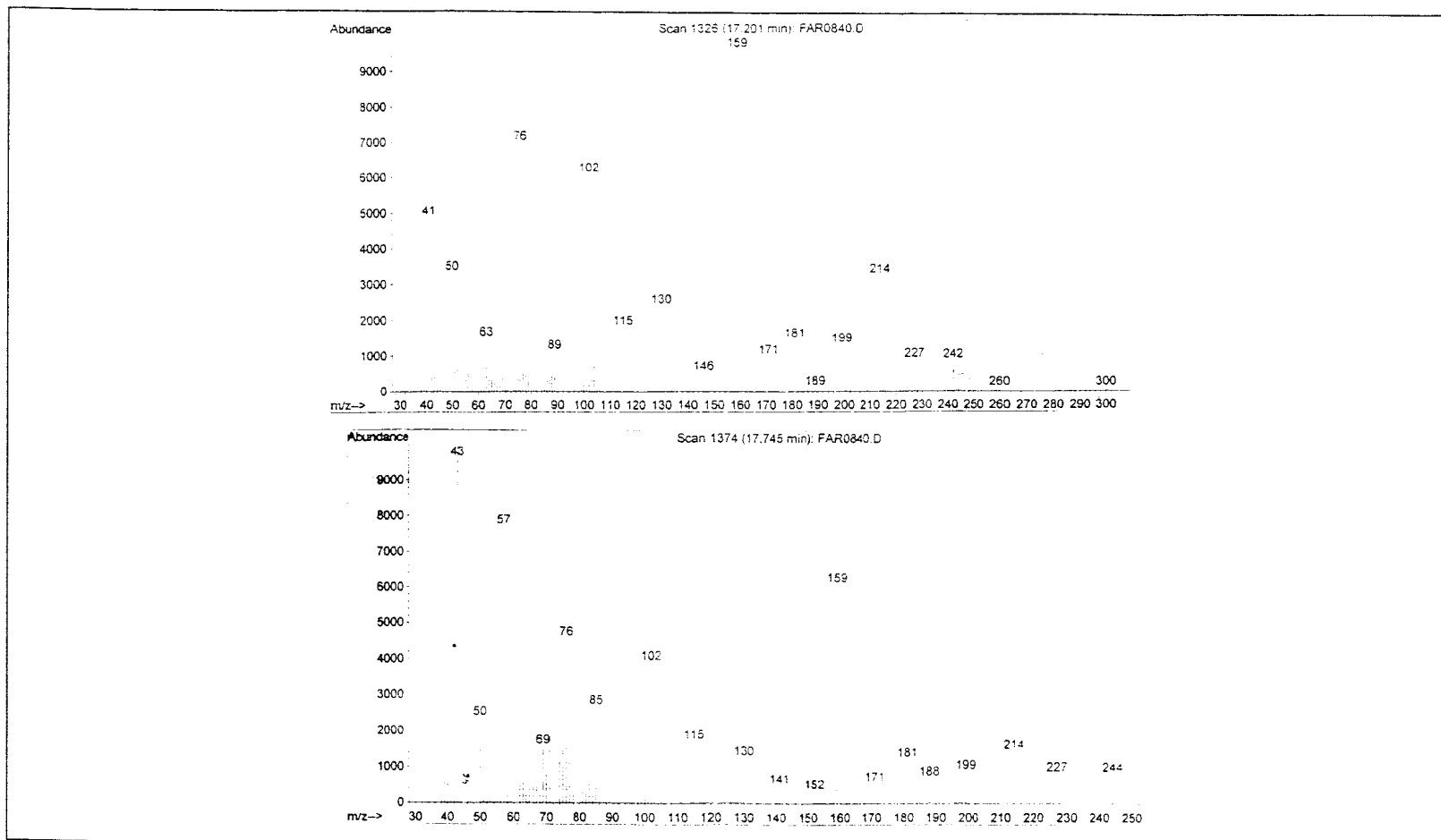
Espectro 39 – infravermelho da β -lapachona acetilada (KBr).



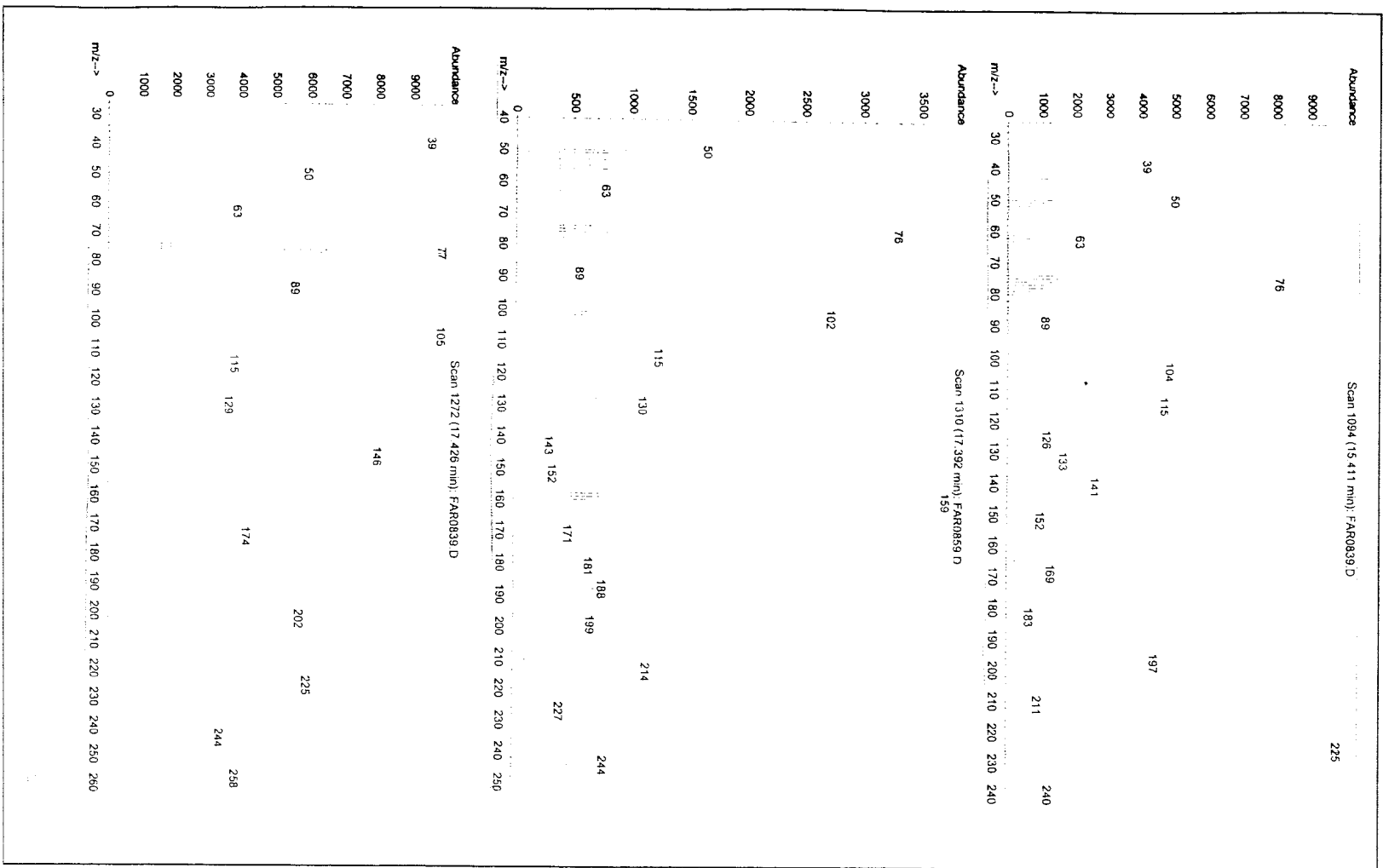
Espectro 40 - RMN ¹H da β-lapachona acetilada, em CDCl₃.



Espectro 41 – RMN ^{13}C da β -lapachona acetilada, em CDCl_3 .

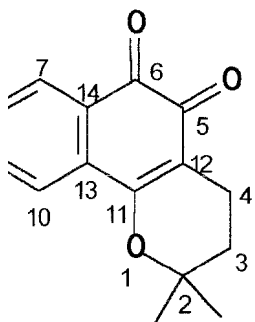


Espectro 42 – E.M. (70 eV) da reação de tentativa inicial de nitração com HNO₃/AcOH da β-lapachona acetilada.

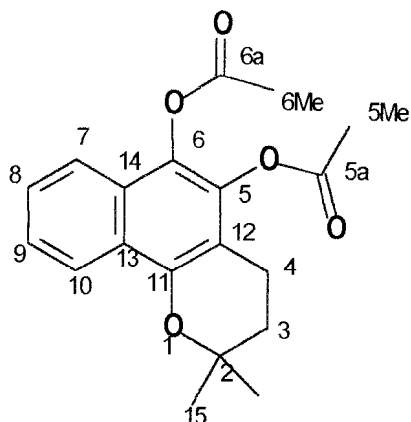


Espectro 43— E.M. (70 eV) da reação de tentativa inicial de nitração com CuNO_3 suportado em bentonita da β -lapachona acetilada.

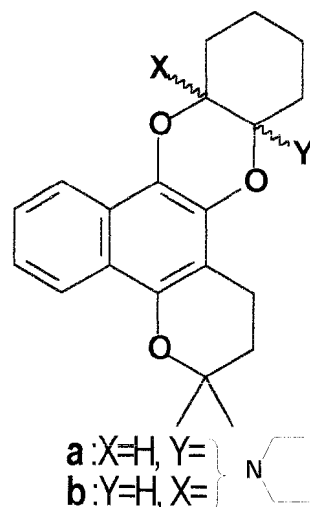
Lista de Substâncias



β -lapachona

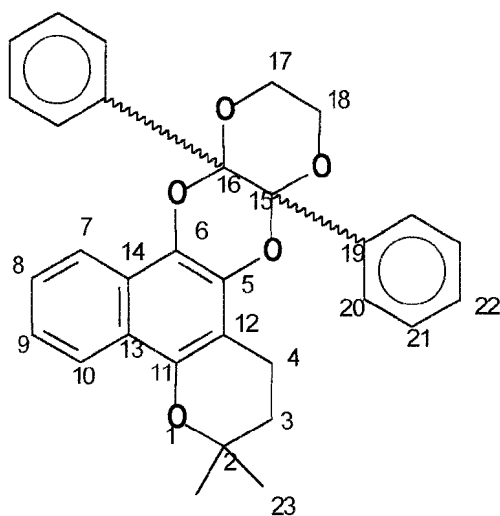


β -lapachona acetilada (6)

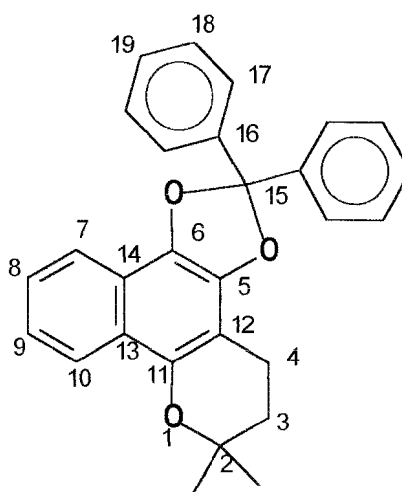


a: X=H, Y= }
 b: Y=H, X= }

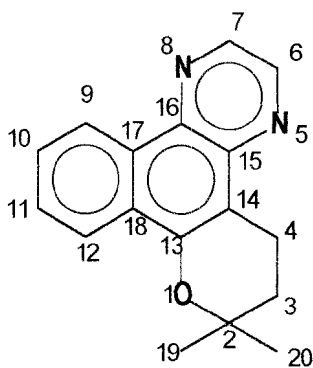
β -lapachona com PPCH (2)



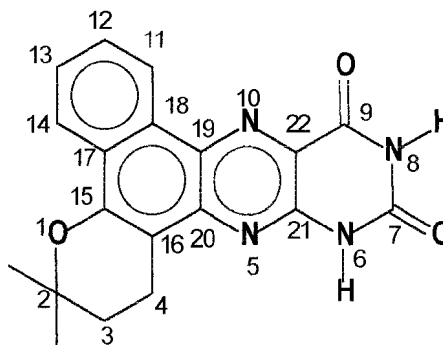
β -lapachona com DFDX (1)



β -lapachona com difenil-diazometano (3)



β -lapachona com etileno-diamina (4)



β -lapachona com 5,6-diamino-uracil (5)