



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MARCELA SAMPAIO DE ARAÚJO

**SÍNTESE DE UMA NOVA SÉRIE DE 2-*N*-ALQUILARIL-3-(*E*)-ALQUENIL-1,4-
NAFTOQUINONAS COMO PROTÓTIPOS LEISHMANICIDAS**

Recife

2023

MARCELA SAMPAIO DE ARAÚJO

**SÍNTESE DE UMA NOVA SÉRIE DE 2-*N*-ALQUILARIL-3-(*E*)-ALQUENIL-1,4-
NAFTOQUINONAS COMO PROTÓTIPOS LEISHMANICIDAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Celso de Amorim Camara

Coorientadora: Dra. Ingrid Trajano de Lima Ramos

Recife

2023

A663s	Araújo, Marcela Sampaio de Síntese de uma nova série de 2-N-alquilaryl-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas como protótipos leishmanicidas / Marcela Sampaio de Araújo. – 2023. 126 f.: il., fig., tab. Orientador: Celso de Amorim Camara. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Química, Recife, 2023. Inclui referências e anexo. 1. Química orgânica. 2. Leishmaniose. 3. Knoevenagel. 4. Quinonas e 1,4-naftoquinonas. I. Camara, Celso de Amorim (orientador). II. Título. 547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2023 - 135
-------	--

MARCELA SAMPAIO DE ARAÚJO

**SÍNTESE DE UMA NOVA SÉRIE DE 2-N-ALQUILARIL-3-(E)-ALQUENIL-1,4-
NAFTOQUINONAS COMO PROTÓTIPOS *LEISHMANICIDAS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovado em __19__ / __04__ / __2023__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Celso de Amorim Camara (UFRPE) **Orientador**

Prof. Dra. Janaína Versiani dos Anjos (UFPE) **Examinadora Interna**

Prof. Dr. Mauro Gomes da Silva (IFAL) **Examinador Externo**

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira (UFRPE) **Suplente Interno**

Dra. Bruna Martins Guimarães (UFRPE) **Suplente Externo**

Ao meu esposo, Rafael Barros, e aos meus pais, José Marcelo e Maria Aparecida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado privilégios que me permitiram chegar até aqui.

Agradeço a minha família, principalmente aos meus pais José Marcelo de Araújo Florentino e Maria Aparecida Sampaio de Araújo, por nunca medirem esforços sobre a minha educação. Estendo os agradecimentos aos meus irmãos Marcílio e Marina.

Agradeço ao meu esposo, Rafael, por ser meu principal incentivador e me encorajar sempre.

Agradeço ao meu orientador Celso Amorim Camara, pela oportunidade de trabalhar com síntese, por toda paciência e ensinamentos.

Agradeço a minha coorientadora Ingrid Trajano, que desde o nosso primeiro encontro dividiu de maneira muito nobre seus conhecimentos, sempre se dispôs a ajudar e se tornou uma amiga querida.

Agradeço a todos os amigos que fiz na UFRPE, especialmente os do LSCB – Bruna, Carla, Rerison, Arthur, Pedro e Ivan. Que sempre se dispuseram a me ajudar e tornaram o ambiente de pesquisa agradável.

Agradeço aos amigos que fiz na UFPE – Larissa, Flávio e Maria, pela amizade e parceria nas disciplinas.

Agradeço a todos que fazem parte do Programa de Pós Graduação em Química da UFPE, sejam técnicos, professores ou colaboradores, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse projeto.

“Faça o teu melhor, na condição que você tem, enquanto você não tem condições melhores, para fazer melhor ainda”

(CORTELLA, 2019)

RESUMO

A síntese de novos derivados com atividade leishmanicida é o principal objetivo deste trabalho, o qual foi obtido a partir do uso da reação de condensação de Knoevenagel modificada, com ácido acético e beta-alanina como catalisadores. Foi utilizada a lausona (**1**) como matéria-prima para se obter uma série de 2-hidroxi-3-(*E*)alquenil-1,4-naftoquinonas (**28a**) e (**28b**). Para tanto, utilizou-se os aldeídos aromáticos fenilacetaldeído e 2-fenilpropanaldeído, que forneceram o 2-hidroxi-3-(*E*)alquenil-1,4-naftoquinona (**28a**) com rendimento de 77% por cristalização e 81% por coluna cromatográfica sílica gel e o 2-hidroxi-3-(*E*)-2-fenil-propenil-1,4-naftoquinona (**28b**) com rendimento de 81% por coluna cromatográfica sílica gel. Em seguida, os produtos de Knoevenagel foram submetidos a reação de metilação, na qual se obteve os compostos 2-metoxinaftoquinonas (**29a**) e (**29b**) que reagiram com as aminas primárias: 2-aminoetanol, benzilamina, 2-feniletilamina e *n*-butilamina, resultando em oito compostos inéditos (**30a-h**) que tiveram bons rendimentos, variando entre 50% e 99%. Todos os compostos foram caracterizados por espectroscopia de IV, RMN ^1H , ^{13}C , e espectrometria de massas para a confirmação das estruturas.

Palavras-chave: leishmaniose; knoevenagel; quinonas e 1,4-naftoquinonas.

ABSTRACT

The synthesis of new derivatives with leishmanicidal activity is the main objective of this work, from the use of a modified Knoevenagel condensation reaction, with acetic acid and beta-alanine as catalysts. Lausone (**1**) was used as the raw material to obtain a series of 2-hydroxy-3-(*E*)-alkenyl-1,4-naphthoquinones (**28a**) e (**28b**). To do this, the aromatic aldehydes phenylacetaldehyde and 2-phenylpropanaldehyde were used, which provided 2-hydroxy-3-(*E*)-styryl-1,4-naphthoquinone (**28a**) with a yield of 77% by crystallization and 81% by silica gel chromatographic column and 2-hydroxy-3-(*E*)-2-phenyl-propenyl-1,4-naphthoquinone (**28b**) with a yield of 81% by silica gel chromatographic column. Then, the Knoevenagel products were subjected to methylation reaction, in which the 2-methoxynaphthoquinones (**29a**) e (**29b**) were obtained and underwent nucleophilic attack by the following primary amines: 2-aminoethanol, benzyl amine, 2-phenylethyl-amine and *n*-butyl-amine, resulting in eight new compounds (**30a-h**) with good yields ranging from 50% to 99%. All the compounds were characterized by UV spectroscopy, ¹H, ¹³C NMR, and mass spectrometry to confirm the structures.

Keywords: leishmaniasis; knoevenagel; quinones and 1,4-naphthoquinones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação das espécies causadoras das leishmanioses em mamíferos.	16
Figura 2 - Dados epidemiológicos de LT e LV no Brasil.	17
Figura 3 - Porcentagem de notificações de LT e LV em Pernambuco, segundo escolaridade, no período de 2016 a 2020.	18
Figura 4 - Ciclo evolutivo de parasitos do gênero <i>Leishmania</i>	19
Figura 5 - Gráfico de artigos publicados por ano com as palavras-chave “natural products” e “leishmaniasis”.	22
Figura 6 - Lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) (1)	25
Figura 7 - Tingimento de cabelo e pele através da henna.	25
Figura 8 - (S)-alkanina (2)	26
Figura 9 - Pterocarpan (6) e LQB-118 (7)	29
Figura 10 - LQB-166 (8)	30
Figura 11 - Derivados da 2-hidroxi-3-fenilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas (9)	31
Figura 12 - Epóxi- α -lapachona (10)	31
Figura 13 - Moléculas sintetizadas a partir da reação de Knoevenagel modificada (28a) e (28b) e da síntese de 2- <i>N</i> -alquilaril-3-(<i>E</i>)-alquenil-1,4-naftoquinonas (30a-h)	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais medicamentos utilizados no tratamento de Leishmaniose.	21
Tabela 2 - Classificação das quinonas mais comuns quanto ao sistema cíclico.	23
Tabela 3 - Derivados de quinonas com propriedades farmacológicas.	24
Tabela 4 - Derivados da 2-N,N'-dialquilamino-1,4-naftoquinona (11a-j) com atividade leishmanicida.	32
Tabela 5 - Rendimentos de (28a) e (28b)	40
Tabela 6 - Dados de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (28a) e (28b)	41
Tabela 7 - Dados de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-[(E)-2-feniletetil]naftaleno-1,4-diona (30d)	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR	Reflexão total atenuada
CCDA	Cromatografia em camada delgada analítica
EROS	Espécies reativas de oxigênio
HPA	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos
IC ₅₀	Concentração inibitória média
IV	Infravermelho
J	Constantes de acoplamento
Ka	Constante de acidez
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LC ₅₀	Concentração letal média
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
pKa	Logarítmo negativo de Ka
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
δ	Deslocamento químico

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese do lapachol (3) por Fieser.	27
Esquema 2 - Síntese do lapachol (3) por Sun et al (1988) (i) DMSO, LiH, -78°C seguido de $\text{BrCH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$	27
Esquema 3 - Proposta mecanística para a síntese do lapachol (3) por Ferreira et al., (2011).	28
Esquema 4 - Síntese dos isômeros α -lapachona (4) e β -lapachona (5)	28
Esquema 5 - Bis-aduto (12) formado a partir da reação de Knoevenagel.	33
Esquema 6 - Formação de bis-aduto (~25°C) e olefina (0°C) partir da reação de Knoevenagel.	33
Esquema 7 - Mecanismo geral da reação de Knoevenagel.	34
Esquema 8 - Modificação de Doebner de Condensação Knoevenagel.	35
Esquema 9 - Condensação de Knoevenagel utilizada para síntese da lumefantrina.	36
Esquema 10 - Síntese da atorvastatina (22) por meio da condensação de Knoevenagel.	37
Esquema 11 - Compostos 2-hidroxi-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas (28a) e (28b)	39
Esquema 12 - Tautomerismo ceto-enólico, lausona na forma de enol (1a) , lausona na forma cetônica (1b)	40
Esquema 13 - Mecanismo proposto para formação de compostos (E) alquenil naftoquinonas (28a) e (28b) a partir do método de Knoevenagel modificado.	41
Esquema 14 - Formação do derivado metoxilado.	46
Esquema 15 - Mecanismo de obtenção de 2-metoxi-naftoquinonas.	47
Esquema 16 : Síntese dos derivados aminados.	47
Esquema 17 - Mecanismo de obtenção da N-alkilamino-1,4-naftoquinonas.	48
Esquema 18 - Síntese de N-alkilamino-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas (30a-h)	56
Esquema 19 - Derivados 2-hidroxi-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas (28a) e (28b)	62
Esquema 20 - Derivados 2-metoxi-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas (29a) e (29b)	63
Esquema 21 - Derivados aminados (30a-h)	64

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (28a) .	42
Espectro 2 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (28a) .	43
Espectro 3 - IV (ATR, cm^{-1}) de (28a) .	44
Espectro 4 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30d) .	50
Espectro 5 - RMN de ^1H RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30d) .	51
Espectro 6 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30d) .	52
Espectro 7 - COSY 2D em CDCl_3 de (30d) .	53
Espectro 8 - HSQC em CDCl_3 2D de (30d) .	54
Espectro 9 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (28b) .	78
Espectro 10 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (28b) .	79
Espectro 11 - IV (ATR, cm^{-1}) de (28b) .	80
Espectro 12 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30a) .	81
Espectro 13 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30a) .	82
Espectro 14 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30a) .	83
Espectro 15 - COSY 2D em CDCl_3 de (30a) .	84
Espectro 16 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30a) .	85
Espectro 17 - Espectro de massas de alta resolução de (30a) .	86
Espectro 18 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30b) .	87
Espectro 19 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30b) .	88
Espectro 20 - COSY 2D em CDCl_3 de (30b) .	89
Espectro 21 - Espectro de massas de alta resolução de (30b) .	90
Espectro 22 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30c) .	91
Espectro 23 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30c) .	92
Espectro 24 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30c) .	93
Espectro 25 - COSY 2D em CDCl_3 de (30c) .	94
Espectro 26 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30c) .	95
Espectro 27 - Espectro de massas de alta resolução de (30c) .	96
Espectro 28 - Espectro de massas de alta resolução de (30d) .	102
Espectro 29 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30e) .	103
Espectro 30 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30e) .	104
Espectro 31 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30e) .	105
Espectro 32 - COSY 2D em CDCl_3 de (30e) .	106
Espectro 33 - HSQC 2D de em CDCl_3 de (30e) .	107
Espectro 34 - Espectro de massas de alta resolução de (30e) .	108
Espectro 35 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30f) .	109
Espectro 36 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30f) .	110
Espectro 37 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30f) .	111
Espectro 38 - COSY 2D em CDCl_3 de (30f) .	112
Espectro 39 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30f) .	113
Espectro 40 - Espectro de massas de alta resolução de (30f) .	114
Espectro 41 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30g) .	115
Espectro 42 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30g) .	116
Espectro 43 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30g) .	117
Espectro 44 - COSY 2D em CDCl_3 de (30g) .	118
Espectro 45 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30g) .	119

Espectro 46 - Espectro de massas de alta resolução de (30g)	120
Espectro 47 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30h)	121
Espectro 48 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30h)	122
Espectro 49 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30h)	123
Espectro 50 - COSY 2D em CDCl_3 de (30h)	124
Espectro 51 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30h)	125
Espectro 52 - Espectro de massas de alta resolução de (30h)	126

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Leishmaniose.....	16
1.2	Quinonas.....	22
1.2.1	<i>Naftoquinonas.....</i>	24
1.2.2	<i>Lapachol.....</i>	26
1.2.3	<i>Naftoquinonas com atividade leishmanicida.....</i>	29
1.3	Reação de Condensação de Knoevenagel.....	32
2	OBJETIVOS.....	38
2.1	Geral.....	38
2.2	Específicos.....	38
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
3.1	Síntese de derivados 2-hidroxi-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas (28a) e (28b) por reação de Knoevenagel modificada.....	39
3.1.1	<i>Obtenção dos derivados (E)-alquenil naftoquinonas (28a) e (29b)..</i>	41
3.2	Síntese de derivados 2-metoxi-1,4-naftoquinonas (29a) e (29b).....	46
3.3	Síntese de <i>N</i> -alquilamino-1,4-naftoquinonas (30a-h).....	47
4	CONCLUSÃO.....	58
5	EXPERIMENTAL.....	61
5.1	Geral.....	61
5.2	Síntese de derivados 2-hidroxi-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas.....	62
5.3	Síntese de derivados 2-metoxi-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinonas.....	63
5.4	Síntese dos 2- <i>N</i> -alquilaril-3-(E)-alquenil-1,4-naftoquinona.....	64
	REFERÊNCIAS.....	67
	ANEXO.....	75

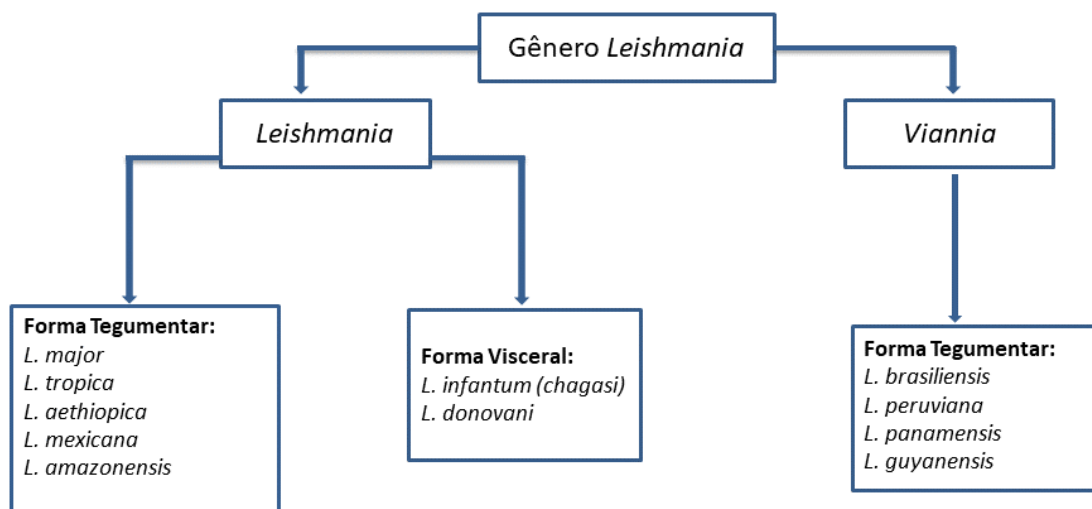
1 INTRODUÇÃO

1.1 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecciosa, não contagiosa, sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Sua transmissão ocorre através da picada do mosquito da subfamília dos flebotomíneos, sendo em nosso país transmitida exclusivamente pela fêmea do gênero *Lutzomyia*, que popularmente é conhecida como mosquito palha (CLABORN, 2010).

A leishmaniose pode ser causada por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que atualmente é representada por mais de 20 espécies, sendo algumas de interesse médico devido a existência de doenças associadas (BATES, 2007) (Figura 1).

Figura 1 - Classificação das espécies causadoras das leishmanioses em mamíferos.

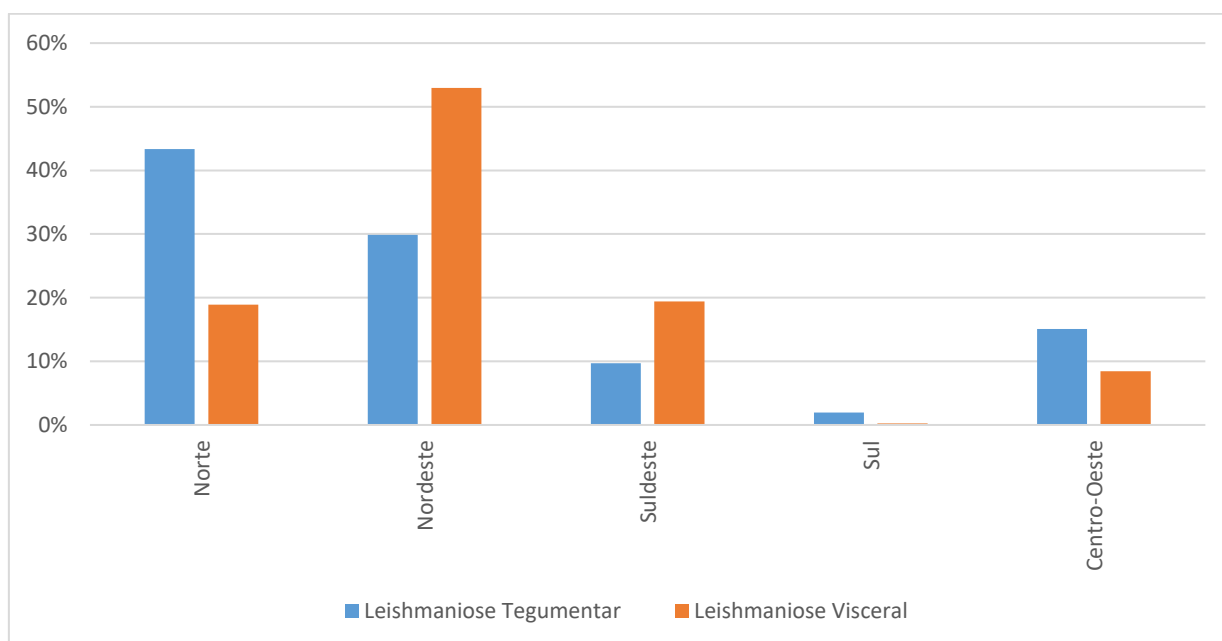


Fonte: adaptado de (BATES, 2007).

Como observado, a leishmaniose pode ser dividida em Leishmaniose tegumentar (LT) que ataca pele e mucosas, ou Leishmaniose visceral (LV) responsável por atacar órgãos internos. Sendo esta a forma mais mortal e aquela a forma mais comum (SANGSHETTI *et al.*, 2015).

Essa zoonose é frequente em países tropicais e subtropicais (CARLSEN *et al.*, 2015), sendo considerada uma doença negligenciada, ou seja, endêmica em populações de baixa renda e com baixos recursos para investimento em pesquisas, como por exemplo, Bangladesh, Índia, Etiópia, Quênia e Sudão (OMS, 2017). Na América Latina o Brasil é responsável por 90% dos casos, sendo as regiões Norte e Nordeste as mais afetadas (SINAN – PE/SES/SEVS/CPZ, 2021) (Figura 2).

Figura 2 - Dados epidemiológicos de LT e LV no Brasil.

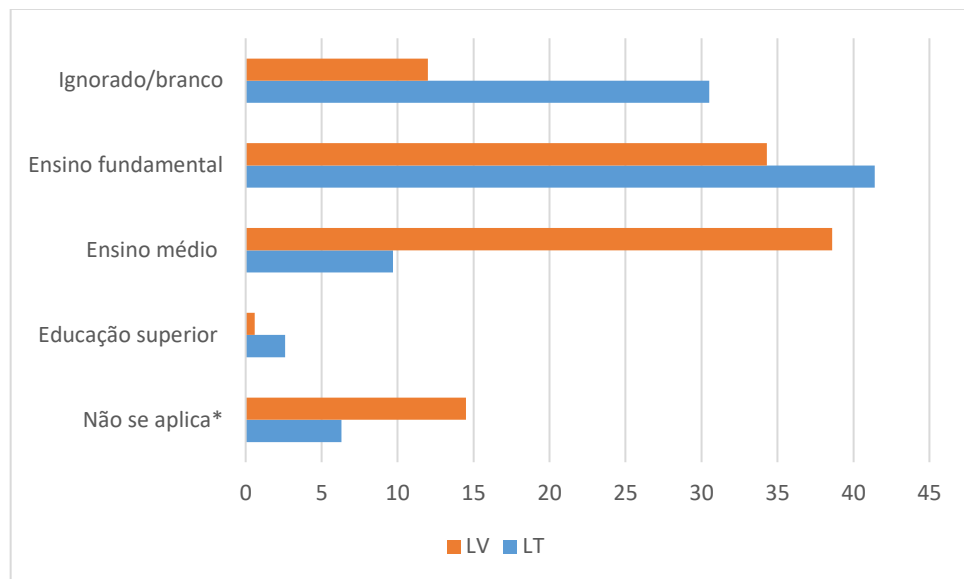


Fonte: (SINAN – PE/SES/SEVS/CPZ, 2021.)

A leishmaniose é descrita na lista nacional de notificação compulsória do Ministério da Saúde na portaria N° 204, de 17 de fevereiro de 2016. O diagnóstico é feito primariamente por meio de exames clínicos para em seguida serem submetidos a métodos parasitológicos, com confirmação laboratorial. Uma vez confirmado, é feita a comunicação as autoridades de saúde para que elas possam fazer o monitoramento e antever possíveis surtos.

Em Pernambuco, a leishmaniose é endêmica principalmente na população com menor escolaridade, comprovando a tendência de infecções nas populações mais carentes (SINAN – PE/SES/SEVS/CPZ, 2021) (Figura 3).

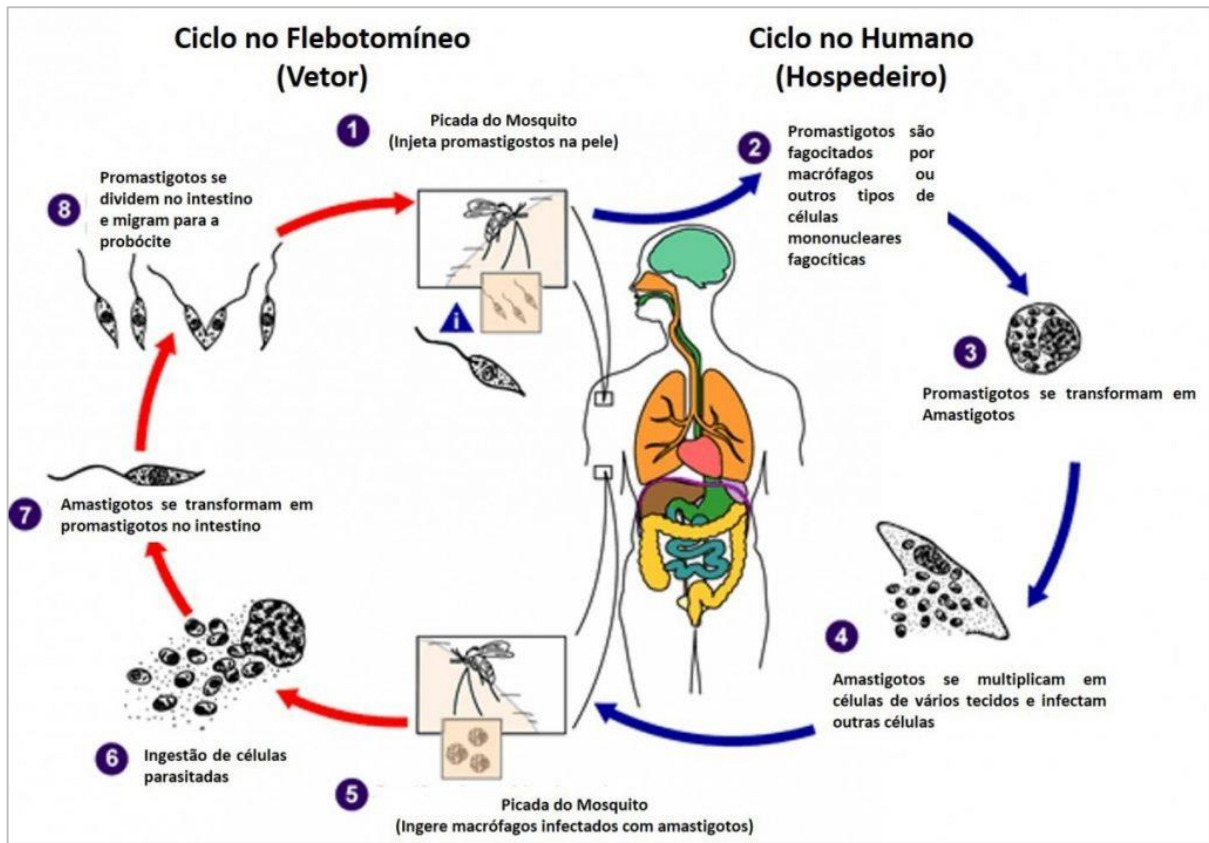
Figura 3 - Porcentagem de notificações de LT e LV em Pernambuco, segundo escolaridade, no período de 2016 a 2020.



*Pessoas que marcaram a opção “não se aplica” nos questionários
 Fonte: (SINAN – PE/SES/SEVS/CPZ, 2021.)

Com relação ao seu ciclo de vida, a leishmaniose é heteroxênica, pois o protozoário precisa de dois hospedeiros para se desenvolver, um vertebrado e outro invertebrado (SUNTER; GULL, 2017). O início do ciclo evolutivo da doença começa com a infecção do hospedeiro invertebrado (flebotomíneos) por formas amastigotas, forma contagiosa, durante o repasto sanguíneo de um vertebrado infectado. No intestino médio das flebotomíneas as amastigotas se transformam em promastigotas, forma infectante, para posteriormente serem injetadas através das probóscides do mosquito no hospedeiro vertebrado. Uma vez dentro do hospedeiro, as promastigotas são fagocitadas pelos macrófagos e dentro dessas células se transformam em amastigotas, que se multiplicam por divisão simples, rompendo o macrófago e infectando células vizinhas, sendo esse o estágio de transmissão e manifestação da doença (Figura 4) (CORRALES; SERENO; MATHIEU-DAUDÉ, 2010).

Figura 4 - Ciclo evolutivo de parasitos do gênero *Leishmania*.



Fonte: Sanarmed.com, acesso em 19 de novembro de 2022.
< <https://www.sanarmed.com/resumo-sobre-leishmaniose-sanarflix> >

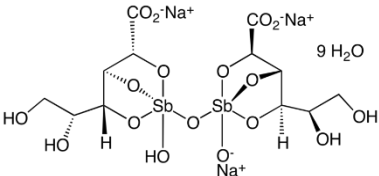
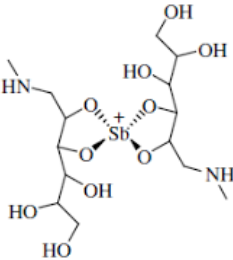
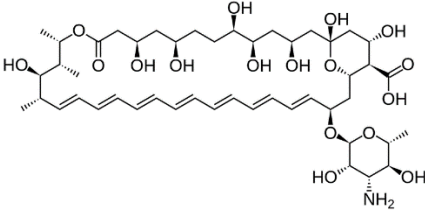
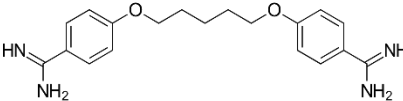
Atualmente os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença envolve antifúngicos, antibióticos e antimoniais pentavalentes, que foram reposicionados para esse fim e apresentam alta toxicidade, além de alto custo e difícil administração (TIWAR *et al.*, 2018).

Os antimoniais pentavalentes são a classe de medicamentos mais antigas utilizadas no tratamento de leishmaniose (FIOCRUZ, 2013). Introduzida no início do século passado por Gaspar Vianna, que relatou a eficácia do tártaro emético, antimonial trivalente, no tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa. Entretanto, em razão de seus graves efeitos colaterais e elevada toxicidade, os complexos de antimônio trivalente (Sb^{III}) foram rapidamente substituídos por complexos de antimônio pentavalente (Sb^V). O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes ainda não é bem elucidado, mas foi proposto que o Sb^V se comportaria como uma pró-droga, sendo reduzido por tióis a Sb^{III} no organismo do hospedeiro. Segundo essa hipótese, Sb^{III} seria a forma ativa e tóxica para as formas amastigotas de *Leishmania spp.*, causando a inibição de enzimas como a tripanotona redutase, o que interfere

no processo de glicólise e β -oxidação, causando depleção de ATP, aumento do estresse oxidativo e morte dos parasitos por apoptose (ZULFIQAR; SHELPER; AVERY, 2017). Para Frézard *et al* (2001), a biomolécula glutatona (GSH), que contém o grupo sulfidríla e é o tiol predominante no meio intracelular, seria um forte candidato a redutor de Sb^V a Sb^{III} . Os principais representantes dessa classe de medicamento são o estibogluconato de sódio (Pentostam®) e antimoniato de meglumina (Glucantime®) que são utilizados até hoje como a primeira escolha no tratamento de diferentes formas de leishmaniose, a exceção de casos com coinfeção de HIV, na qual recomenda-se o uso da anfotericina B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Os antimoniais são administrados por via intramuscular ou intravenosa (KIP, *et al.* 2018), sendo necessário a internação hospitalar; a dose medicamentosa é calculada pelo médico, com base no peso do paciente (20 mg/kg/dia) e o tipo de leishmaniose, podendo o tratamento variar de 20 a 30 dias consecutivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Apesar da sua efetividade, os antimoniais apresentam efeitos adversos significativos como dor abdominal, vômito, diarreia, náusea, dor de cabeça, fadiga, febre, tosse, erupção cutânea, pancreatite, pneumonia, insuficiência hepática, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade (HENDRICKX, CALJON, MAES, 2019).

Nos casos em que não há resposta satisfatória ao tratamento com os antimoniais pentavalentes, utiliza-se as drogas de segunda escolha anfotericina B e pentamidina. A anfotericina B é um antifúngico da classe dos polienos que atua interagindo com o ergosterol presente na membrana plasmática do parasito, causando desequilíbrio iônico e consequentemente a sua morte (SAMPAIO, 2003; KIP, *et al.* 2018; TIWARI, *et al.* 2018). Já a pentamidina é um antifúngico utilizado para o tratamento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, seu mecanismo de ação ainda não está elucidado, mas acredita-se que o seu principal alvo é a mitocôndria (COELHO, *et al.* 2007). A tabela a seguir sintetiza as principais características de cada medicamento (Tabela 1).

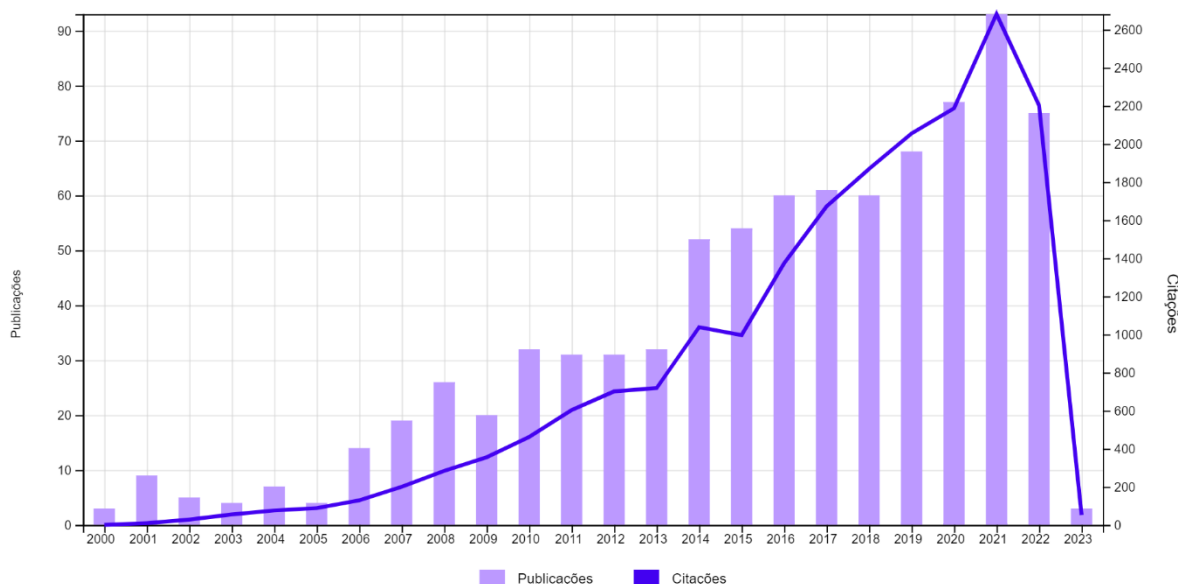
Tabela 1 – Principais medicamentos utilizados no tratamento de Leishmaniose.

	Estrutura	Posologia	Efeitos adversos
Pentostam®		Infusão intravenosa lenta, com monitoramento cardíaco na dose de 20 mg/kg/dia durante 10 a 21 dias	Batimentos cardíacos irregulares e/ou pancreatite
Glucantime®		Por via parenteral de 10 a 20 mg de Sb ⁺⁵ /Kg/dia de 20 a 30 dias	Pode afetar coração, fígado e rins
Anfotericina B		3 mg/kg/dia, durante sete dias, ou 4 mg/kg/dia, durante cinco dias em infusão venosa, em uma dose diária	Insuficiência renal grave
Isotionato de pentamidina		Via parenteral, quando por via endovenosa o tempo de infusão deve ser de 60 – 120 min. Doses diárias ou dias alternados de 4 mg/kg/peso	Súbita baixa da pressão sanguínea em administrações endovenosas rápidas que podem acarretar apneia, taquicardia, tontura, cefaleia e desmaio. Além de taquicardia ventricular

Fonte: Adaptado de (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE 2017); (ORYAN; AKBARI 2016); (CARVALHO, 2000).

Diante do exposto, é notória as dificuldades encontradas pelos pacientes no tratamento da leishmaniose. Seja pela toxicidade dos medicamentos, ou pela posologia que eles apresentam. À vista disso, pesquisas que buscam alternativas terapêuticas com base em produtos naturais vêm crescendo a cada ano. Fato que pode ser comprovado através de uma pesquisa na plataforma da Web of Science® que mostra uma crescente no número de publicações entre os anos 2000-2022, quando se utiliza as palavras-chaves: “natural products” e “leishmaniasis” (Figura 5).

Figura 5 – Gráfico de artigos publicados por ano com as palavras-chave “natural products” e “leishmaniasis”.



Fonte: Web of Science®, Acesso em 10 de março de 2023

Disponível em: <https://www-webofscience.ez16.periodicos.capes.gov.br/wos/woscc/citation-report/dfb56b29-9d54-48e4-b79b-39e605991511-77ac0585>.

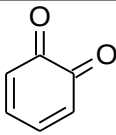
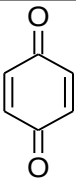
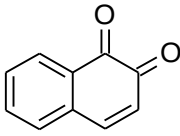
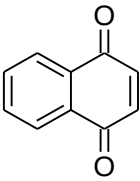
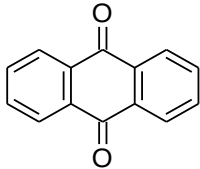
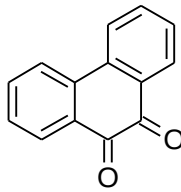
Nesse contexto, destacam-se as quinonas, que são substâncias orgânicas encontradas na natureza, sendo as quinonas nitrogenadas, furânicas e pirânicas objeto de constante investigação, devido às suas propriedades farmacológicas em especial àquelas relacionadas à citotoxicidade seletiva (Esteves-Souza et al, 2007; Esteves-Souza et al, 2008).

1.2 Quinonas

As quinonas são um grupo de substâncias orgânicas amplamente distribuídas na natureza, que possuem a característica de serem semivoláteis e possuírem cores intensas, podendo ser obtidas naturalmente de três formas: através do metabolismo secundário de plantas e fungos, através da combustão incompleta de matéria orgânica ou a partir da foto-oxidação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) (LOPES et al., 2008; VASCONCELLOS et al., 1998).

A estrutura básica das quinonas é formada por dois grupamentos carbonilas em um anel insaturado de seis carbonos, na posição *orto* (1,2) ou *para* (1,4). Dessa forma, são consideradas moléculas cíclicas dicetônicas conjugadas que, a depender do número de anéis, podem ser classificadas em benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantraquinona (Tabela 2) (THOMSON, 1971).

Tabela 2 – Classificação das quinonas mais comuns quanto ao sistema cíclico.

	Estrutura em <i>orto</i> (1,2)	Estrutura em <i>para</i> (1,4)
Benzoquinonas		
Naftoquinonas		
9,10-antraquinonas		
9,10-fenantraquinona		

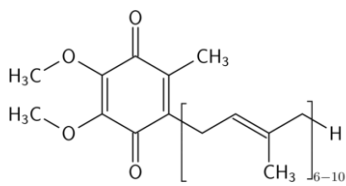
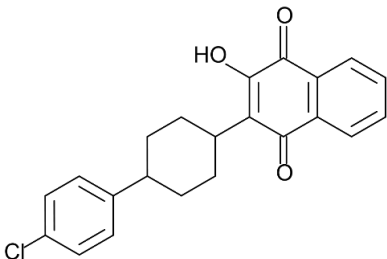
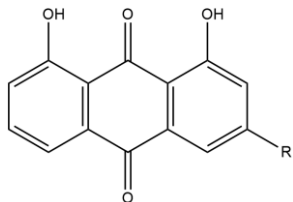
Fonte: A autora, 2022.

As quinonas são neutras, oxidantes e eletrofílicas (MONKS *et al.* 1992). Devido à sua característica oxidante elas podem participar do ciclo redox, sendo tal característica diretamente influenciada pelo pH do meio e pela presença de substituintes. Ao final do ciclo redox será formado uma semiquinona, responsável pelo estresse oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) que são danosas para as células (BENITES *et al.*, 2008). Sob outra perspectiva, derivados das quinonas estão sendo constantemente desenvolvidos devido as suas propriedades farmacológicas; este antagonismo se deve ao ciclo redox ser muito complexo e possuir etapas ainda desconhecidos (SOUSA *et al.*, 2016).

Como dito anteriormente, as quinonas possuem propriedades de interesse farmacológico, tanto em seu consumo *in natura*, por meio de infusões de plantas medicinais que as contenham; ou através do uso de derivados comercializados

industrialmente (SILVA *et al.*, 2003). A tabela 3 mostra um pequeno resumo das ações farmacológicas dos derivados das quinonas.

Tabela 3 – Derivados de quinonas com propriedades farmacológicas.

Nome	Derivado	Estrutura	Ação farmacológica
Coenzima Q10	Benzoquinona		Reduz a sensação de fadiga e aumenta o desempenho físico durante exercícios.
Atovaquona	Naftoquinona		Utilizada no tratamento ou prevenção de casos moderados de pneumocistose, toxoplasmose e malária.
Laxantes fitoterápicos a base de cáscara-sagrada, senne e ruibarbo.	Antraquinona		A ação laxativa está atribuída a presença das hidroxilas nos carbonos C-1 e C-8.

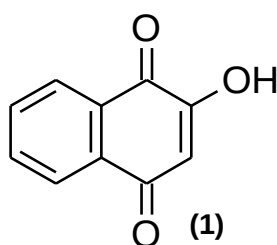
Fonte: adaptado de (MOURA, 2006) e (CHEN, 2019).

1.2.1. NAFTOQUINONAS

Dentre as quinonas anteriormente apresentadas, as naftoquinonas vem ganhando destaque para a síntese de novos compostos bioativos de interesse farmacêutico. Estas moléculas podem ser encontradas naturalmente nas famílias *Bignoniaceae*, *Droseraceae*, *Lythraceae*, *Junglandaceae*, *Plumbaginaceae*, *Boraginaceae*, *Ebanaceae*, entre outras (BABULA *et al.* 2009).

O derivado da naftoquinona natural mais conhecido é a lausona **(1)** (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), que é caracterizada pela presença da hidroxila no carbono 2 (C-2) do anel (Figura 6). A lausona **(1)** é encontrada nas folhas da *Lawsonia inermis*, popularmente conhecida como a árvore da henna; tal popularidade deve-se ao fato de suas folhas servirem para o preparo de um corante natural amarelo-avermelhado muito utilizada nas pinturas corporais e tinturas de cabelo temporárias. A henna é usada desde o Egito antigo para tingir pele, cabelo e unhas (Figura 7), do mesmo modo que também servia para pintura de tecidos como seda, lã e couro (KUMAR; SINGH; SINGH, 2005).

Figura 6 – Lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) **(1)**.



Fonte: A autora (2022)

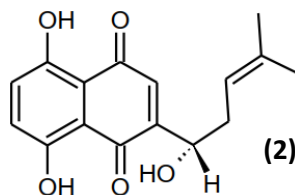
Figura 7 – Tingimento de cabelo e pele através da henna.



Fonte: Montagem a partir de imagens coletadas do autor Adam Jones (2014) e do site nl.dreamstime.com.

Outra naftoquinona de origem natural é a (S)-alkanina **(2)** (Figura 8), encontrada nas raízes da planta *Alkanna tinctoria*, bastante utilizada no tratamento de úlceras, feridas, ferimentos de guerra e picadas de cobra (PAPAGEORGIOU *et al.* 1999).

Figura 8 – (S)-alkanina (2).



Fonte: A autora (2022).

1.2.2. LAPACHOL

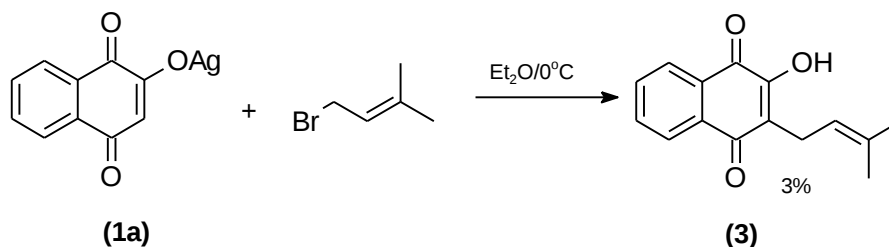
Entre as naftoquinonas de origem natural a que vem despertando o interesse dos cientistas ao longo dos anos é o lapachol **(3)**, devido as possibilidades em sintetizar derivados com interesses farmacológicos, já estando inclusive comprovadas suas ações antifúngicas (FERREIRA *et al.* 2014), antibacteriana (SCHLIEVERT *et al.* 2013), tripanocida (SILVA *et al.* 2014), leishmanicida (SOUZA-SILVA *et al.* 2014) esquistossomicida (AIRES *et al.* 2014), inibidoras da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1 (STAGLIANO *et al.* 2006) e entre outras. Os pioneiros na pesquisa dessa naftoquinona são os cientistas brasileiros Oswaldo Gonçalves de Lima (1908 – 1989) e Antônio Ventura Pinto (1945 – 2010) que dedicaram as suas pesquisas nas investigações farmacológicas e nos aspectos sintéticos, respectivamente (FERREIRA *et al.* 2010).

O lapachol **(3)** (2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) é conhecido desde 1858, sendo extraído principalmente da árvore da família *Bignoniaceae*, do gênero *Tabebuia sp.*, popularmente conhecida como ipê (LINARDI; DE OLIVEIRA; SAMPAIO, 1975). O seu isolamento foi feito primariamente por Ernst. Paternò e a sua química foi bem explorada por Samuel C. Hooker, que teve seus artigos publicados postumamente por Louis F. Fieser (HOOKER, 1936).

Ao depender da espécie e das condições externas, como estímulos mecânicos e ataque de patógenos, o rendimento do lapachol **(3)** obtido de maneira natural pode variar entre 1 a 7% em massa (BURNETT; THOMSON, 1967). Como observado, o rendimento torna inviável a produção de derivados em grande escala, sendo, dessa forma, a síntese do lapachol **(3)** uma solução para aumentar o rendimento dessa molécula. O primeiro relato de síntese do lapachol **(3)** data de 1927, na qual o pesquisador Louis F. Fieser descreve a síntese partindo do sal de prata da lausona

(1^a), em éter etílico, a 0 °C, com 1-bromo-3-metil-but-2-eno, na qual obteve lapachol (3) com rendimento irrisório de 3% (Esquema 1) (FIESER, 1927).

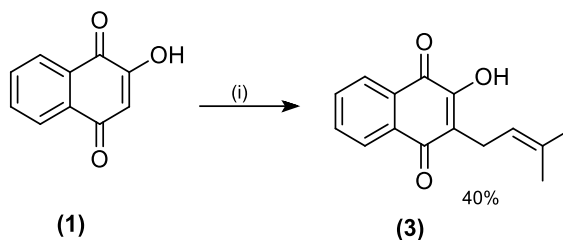
Esquema 1 – Síntese do lapachol (3) por Fieser.



Fonte: Adaptado de (FIESER, 1927).

Em 1988 Sun e colaboradores desenvolveram outro método, adicionando hidreto de lítio (LiH) a uma solução congelada de dimetilsulfóxido (DMSO) com lausona (1) em -78 °C. À medida que a solução descongelava foi adicionado 1-bromo-3-metil-but-2-eno gerando uma alquilação gradativa que resultou no lapachol (3) com 40% de rendimento (Esquema 2) (SUN; GEISER; FRYDMAN, 1998).

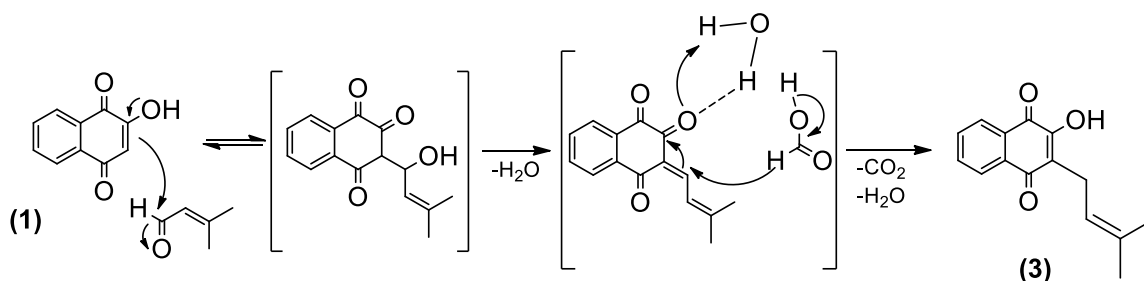
Esquema 2 – Síntese do lapachol (3) por Sun et al (1988) (i) DMSO, LiH, -78°C seguido de BrCH₂CHC(CH₃)₂.



Fonte: Adaptado de (SUN; GEISER; FRYDMAN, 1998).

Recentemente a síntese do lapachol (3) foi proposta por Ferreira *et al.*, (2011), através de uma reação aldólica partindo de (1) e da 3-metil-but-2-enal em etanol – água (1:1) em elevadas temperaturas, seguido por uma redução com ácido fórmico, na qual obteve-se um rendimento de 78% (FERREIRA *et al.*, 2011) (Esquema 3).

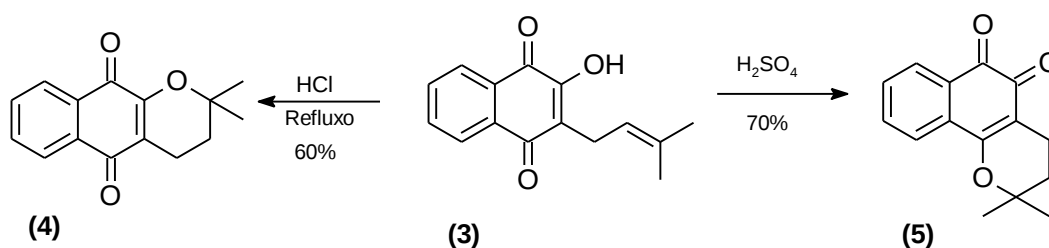
Esquema 3 – Proposta mecanística para a síntese do lapachol (**3**) por Ferreira *et al.*, (2011).



Fonte: Adaptado de (FERREIRA *et al* 2011).

O lapachol (**3**) também possui derivados cíclicos de grande interesse biológico. São eles: α -lapachona (**4**) e β -lapachona (**5**), ambas possuidoras de anéis cromanos e que podem ser obtidas através de ciclização regioseletiva do lapachol em meio contendo ácido clorídrico e ácido sulfúrico, respectivamente (THOMSON, 1971) (Esquema 4).

Esquema 4 – Síntese dos isômeros α -lapachona (**4**) e β -lapachona (**5**).



Fonte: adaptado de (BARBOSA; NETO, 2013).

A β -lapachona (**5**) é uma molécula de grande relevância na pesquisa científica, tendo propriedades antibacteriana e antifúngica (MEDEIROS *et al.*, 2010), esquistossomicida (RAVICHANDIRAN *et al.*, 2019), anti-inflamatória (SITÔNIO *et al.*, 2013), tripanocida (FERREIRA *et al.*, 2006; CARNEIRO *et al.*, 2012), e também inibindo o vírus da dengue (DA COSTA *et al.*, 2013). No entanto, o seu destaque é devido a sua atuação no combate a certas células cancerígenas. Não obstante, devido a sua citotoxicidade, o lapachol deixou de ser comercializado para esse fim, pois não apresentava seletividade, atingindo também células saudáveis (HUSSAIN *et al.*, 2007). Apesar disso, a sua estrutura tem servido de inspiração para síntese de novos

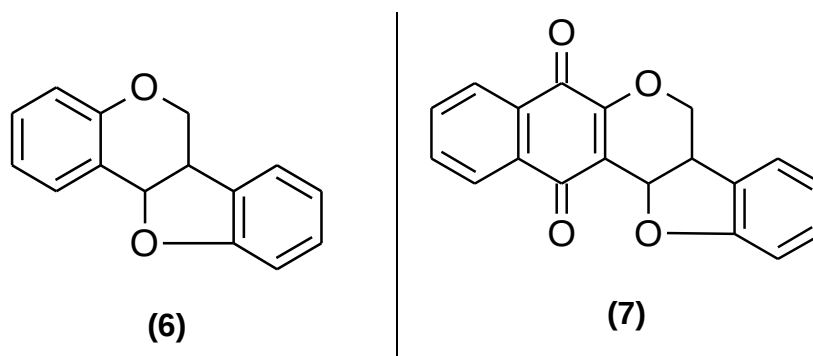
compostos cada vez mais seletivos no combate de células malignas (ARAÚJO *et al.*, 2019).

1.2.3. NAFTOQUINONAS COM ATIVIDADE LEISHMANICIDA

O lapachol **(3)** também vem se destacando, juntamente com outras naftoquinonas, na sua atividade leishmanicida. Araújo *et al* (2019), através de estudos em *in vitro* e *in vivo*, relatou atividade contra *Leishmania infantum* e *L. mazonenses*, agentes causadores de doenças viscerais e cutâneas, respectivamente. Esses pesquisadores apontaram uma eficácia moderada *in vitro*, sendo o efeito leishmanicida confirmado *in vivo* através de modelos de murinos infectados com *L. infantum* e *L. amazonenses*, na qual o lapachol **(3)** foi capaz de reduzir significativamente a carga parasitária nas lesões de pele, fígado e baço de camundongos tratados, semelhante ao medicamento de referência anfotericina B (ARAÚJO *et al.* 2019).

Cunha-Júnior *et al* (2011) sugeriu que uma hibridização entre a naftoquinona e o pterocarpan **(6)**, derivado de isoflavonoide, formaria um híbrido com propriedades seletivas para a leishmaniose, ao híbrido foi dado o nome de LQB-118 **(7)** que demonstrou ser oralmente ativa contra infecções cutâneas de camundongos causadas pela *Leishmania amazonenses* (Figura 9) (CUNHA-JÚNIOR *et al.* 2011)

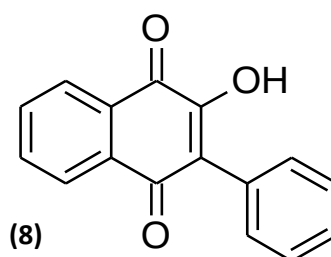
Figura 9 – Pterocarpan **(6)** e LQB-118 **(7)**.



Fonte: (CUNHA-JÚNIOR *et al* 2011).

Em sua dissertação, intitulada de “Atividade da naftoquinona sintética LQB-166 em *Leishmania (Viannia) braziliensis*”, Meira (2014) avaliou o efeito da naftoquinona sintética 2-hidroxi-3-fenil-1,4-naftoquinona (LQB-166) **(8)** (Figura 10) *in vitro* e *in vivo* e concluiu que a molécula apresenta propriedades leishmanicida e imunomoduladora sobre a *L. (Viannia) braziliensis*. Em seu estudo, a pesquisadora observou que a LQB-166 era ativa *in vitro* sobre promastigotas ($IC_{50} = 598 \pm 70 \mu M$) e amastigotas intracelulares ($IC_{50} = 193 \pm 19 \mu M$), com baixa toxicidade para macrófagos ($LC_{50} = 3200 \mu M$). Já nos testes *in vivo* a LQB-166 controlou o tamanho das lesões e diminuiu a carga parasitária em camundongos BALB/c (MEIRA, 2014).

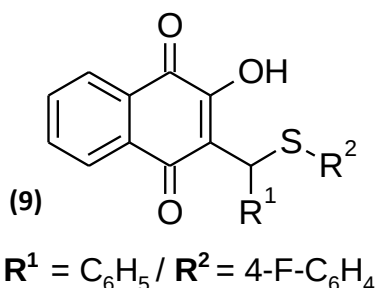
Figura 10 – LQB-166 (8).



Fonte: (MEIRA, 2014).

Pinto *et al.*, 2014, propuseram a síntese de 36 derivados da 2-hidroxi-3-fenilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas (Figura 11), para posterior análise da atividade leishmanicida *in vitro*. Os compostos foram obtidos através da reação de condensação de Knoevenagel partindo da lausona **(1)** com aldeídos e tióis substituídos. As análises foram feitas a partir da atividade contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania (Leishmania) infantum* e suas citotoxicidades foram verificadas em células de mamíferos. Nas análises *in vitro* ficou evidenciado que os compostos contendo o grupo fenil em R¹ e R² e com o 4-flúor no anel fenil em R² **(9)** são os mais promissores (PINTO *et al.* 2014)

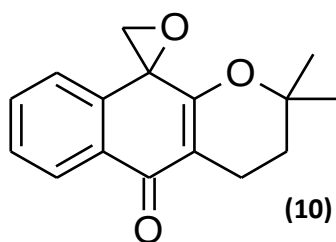
Figura 11 – Derivados da 2-hidroxi-3-fenilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas **(9)**.



Fonte: adaptado de (PINTO *et al* 2014).

Souza-Silva *et al* (2014) avaliaram o efeito leishmanicida da epóxi- α -lapachona **(10)** (Figura 12) sobre *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *Leishmania (Leishmania) mazonenses*. Células amastigotas e promastigotas de ambos os parasitas foram incubadas com a epóxi- α -lapachona **(10)**, o que levou a uma diminuição dose-dependente e tempo-dependente no número de ambas as células presentes nas culturas. Tais resultados indicaram que **(10)** tem efeito antiparasitário sobre *Leishmania sp.* Em ambos os estágios morfológicos e pode afetar potencialmente uma gama de espécies em dois subgêneros distintos deste parasita (SOUZA-SILVA *et al.* 2014).

Figura 12 – Epóxi- α -lapachona **(10)**.

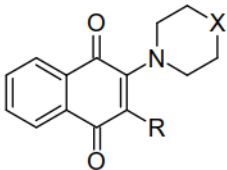
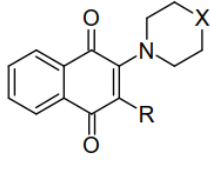
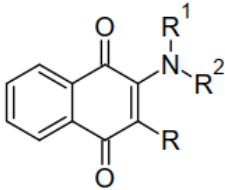
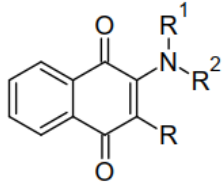


Fonte: Adaptado de (SOUZA-SILVA *et al* 2014).

Nosso grupo de pesquisa também vem contribuindo na descoberta de moléculas com potencial leishmanicida. Araújo *et al* (2017) avaliou a atividade leishmanicida *in vitro* de derivados da 2-*N,N'*-dialquilamino-1,4-naftoquinona **(11)**, na qual 4 derivados **(11^a, 11^b, 11^c, e 11^d)** apresentaram atividades contra amastigotas de *L. chagasi*, sem efeitos deletérios ao hospedeiro, e 6 derivados **(11^e, 11^f, 11^g, 11^h, 11ⁱ, 11^j)** apresentaram atividade contra promastigotas de *L. chagasi* (Tabela 4). Devido aos resultados promissores dessa pesquisa, pretendemos dar continuidade

aos estudos que busquem o desenvolvimento de novas moléculas de derivados aminados de 1,4-naftoquinonas (ARAÚJO *et al.* 2017).

Tabela 4 – Derivados da 2-*N,N'*-dialquilamino-1,4-naftoquinona (**11^{a-j}**) com atividade leishmanicida.

Atividade contra amastigotas de <i>L. chagasi</i>	Atividade contra promastigota de <i>L. chagasi</i>
 (11^a) R: CH=C(CH₃)₂, X: O (11^b) R: CH=C(CH₃)₂, X: S (11^c) R: CH=C(CH₃)₂, X: CH₂	 (11^e) R: CH=C(CH₃)₂, X=NCH₃ (11^f) R: H, X=O (11^g) R: H, X=S (11^h) R: H, X=NCH₃
 (11^d) R: CH=C(CH₃)₂, R¹=H, R²=CH₃	 (11ⁱ) R=H, R¹=R²= CH₂CH=CH₂ (11^j) R= H, R¹=H, R²=CH₃

Fonte: (ARAÚJO *et al.* 2017)

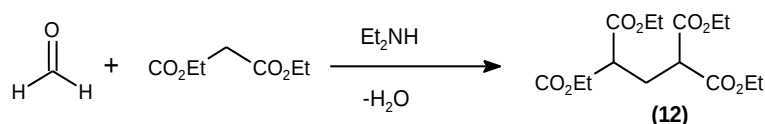
1.3 Reação de Condensação de Knoevenagel

A reação de condensação de Knoevenagel faz parte do grupo das reações aldólicas, diferenciando dessas pela elevada acidez do grupo metileno ativo (Z-CH₂-Z' ou Z-CHR-Z'; Z e Z' = grupos eletroatratores) (pK_a < 15) frente aos hidrogênios α das cetonas e aldeídos (pK_a 19 -22) (MARCH, 1992).

Os primeiros relatos dessa reação datam de 1894, quando o alemão Emil Knoevenagel (1865 – 1921) publicou seu trabalho sobre a condensação entre formaldeído e malonato de dietila, na presença da dietilamina como catalisador, no

Journal Chemische Berichte. A partir dessa reação foi possível obter um bis-aduto **(12)** (Esquema 5) (TIETZE; BEIFUSS, 1991).

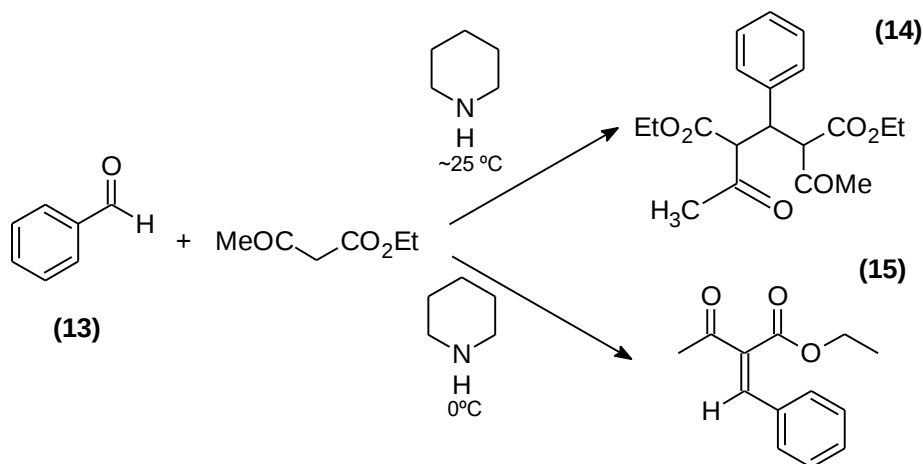
Esquema 5 - Bis-aduto **(12)** formado a partir da reação de Knoevenagel.



Fonte: (TIETZE; BEIFUSS, 1991).

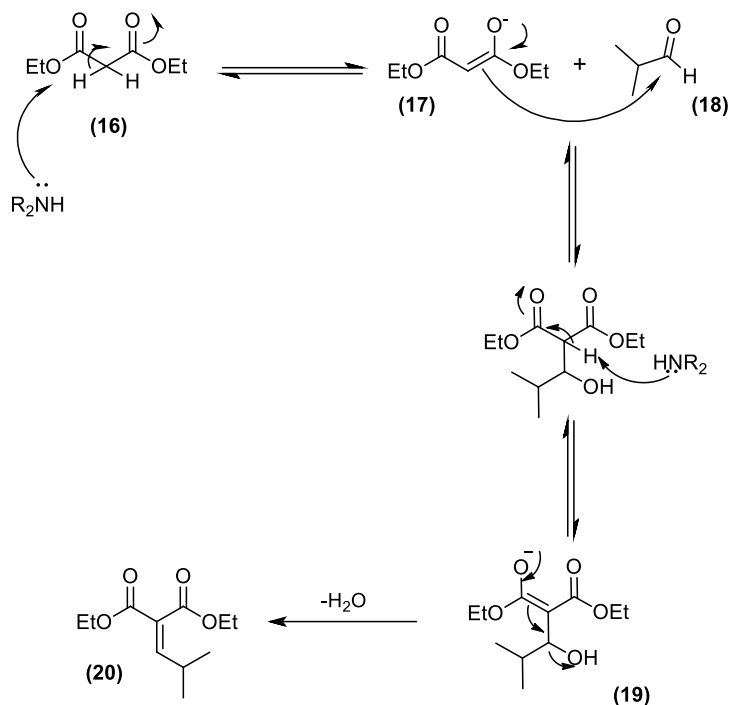
Dois anos mais tarde, o mesmo pesquisador mostrou que utilizando aldeídos aromáticos **(13)**, juntamente com acetoacetato de etila, na presença de piperidina como catalisador, resultaria na formação de compostos que variavam de acordo com a temperatura da reação, podendo ser um bis-aduto **(14)** a temperatura ambiente ($\sim 25^{\circ}\text{C}$), ou uma olefina substituída **(15)** a 0°C (Esquema 6) (TIETZE; BEIFUSS, 1991).

Esquema 6 - Formação de bis-aduto ($\sim 25^{\circ}\text{C}$) e olefina (0°C) partir da reação de Knoevenagel.



Fonte: adaptado de (TIETZE; BEIFUSS, 1991)

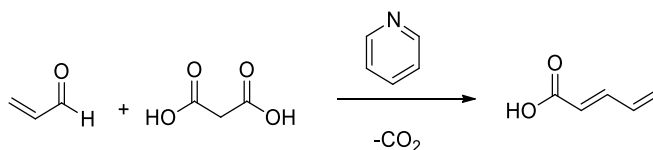
O mecanismo geral da reação de Knoevenagel acontece inicialmente pela desprotonação do composto metilênico ativo **(16)** pelo catalizador básico, resultando na formação de um enolato **(17)**, que em seguida atacará nucleofílicamente o grupo carbonila **(18)**, gerando um intermediário **(19)**, que, ao eliminar uma molécula de água, (condensação) resultará no aduto Knoevenagel funcionalizado **(20)** (Esquema 7) (ZANIN *et al.* 2018).

Esquema 7 - Mecanismo geral da reação de Knoevenagel.

Fonte: adaptado de (CLAYDEN, 2012).

Outra contribuição de Emil Knoevenagel foi perceber que as aminas usadas na reação eram catalíticas, conseguindo inclusive isolá-las ao final da reação. Ao caracterizar esses intermediários catalíticos, proporcionou os primeiros fundamentos da organocatálise, que abririam portas para a chamada química verde.

Após a sua descoberta vários pesquisadores realizaram modificações na reação de Knoevenagel, afim de otimizar o produto das suas reações. Sendo uma delas a modificação de Doebner, na qual utiliza-se ácido malônico e aldeído em piridina, para formar o ácido trans-2,4-pentadienóico. A modificação mais significativa na reação de Doebner envolve a substituição do malonato de dietila por um diácido orgânico, o ácido malônico, que será descarboxilado liberando dióxido de carbono (Esquema 8) (RUPAINWAR *et al.*, 2018).

Esquema 8 - Modificação de Doebner de Condensação Knoevenagel.

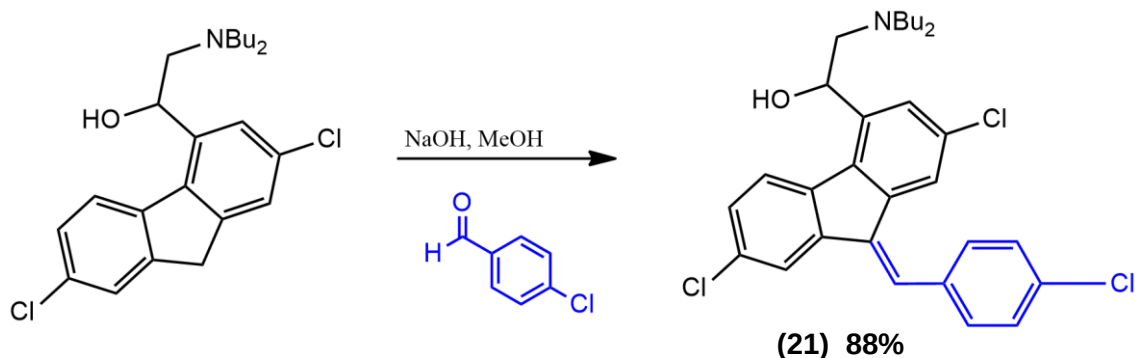
Fonte: (RUPAINWAR *et al* 2018)

Partindo da modificação de Doebner, Albert Verley desenvolveu a sua modificação da reação de Knoevenagel ficando conhecida como modificação de Verley-Doebner. Nessa reação o pesquisador introduziu a β -alanina como uma alternativa a piperidina. No entanto, foi visto que não seria possível a descontinuidade da piridina, pois a mesma além do papel catalítico também participa como solvente; posteriormente, Verley também mostrou que a piridina participaria da etapa da descarboxilação (KOLB *et al.* 1990; SCHIJNDEL *et al.* 2019).

Com relação a sua aplicabilidade, os adutos de Knoevenagel tem grande relevância na síntese de compostos bioativos e de interesse industrial; além de poder produzir intermediários para a formação de diversas moléculas. Na indústria farmacêutica podemos citar dois grandes exemplos de sucesso da condensação de Knoevenagel que resultaram na comercialização do medicamento antimalárico lumefantrina (**21**) (BEUTLER *et al.*, 2007) e o antilipêmico, atorvastatina (**22**). (HONG *et al.*, 2008).

A lumenfantrina foi desenvolvida na China em 1977, atualmente é comercializada em combinação com outra droga, arteméter, tendo o nome comercial de Coartem®. A combinação é usada no tratamento da malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. Uma das etapas da produção da Lumefantrina (**21**) envolve a condensação de Knoevenagel, que fornece um produto com 88% de rendimento (**21**), como pode ser mostrado no Esquema 9 (BEUTLER *et al.*, 2007).

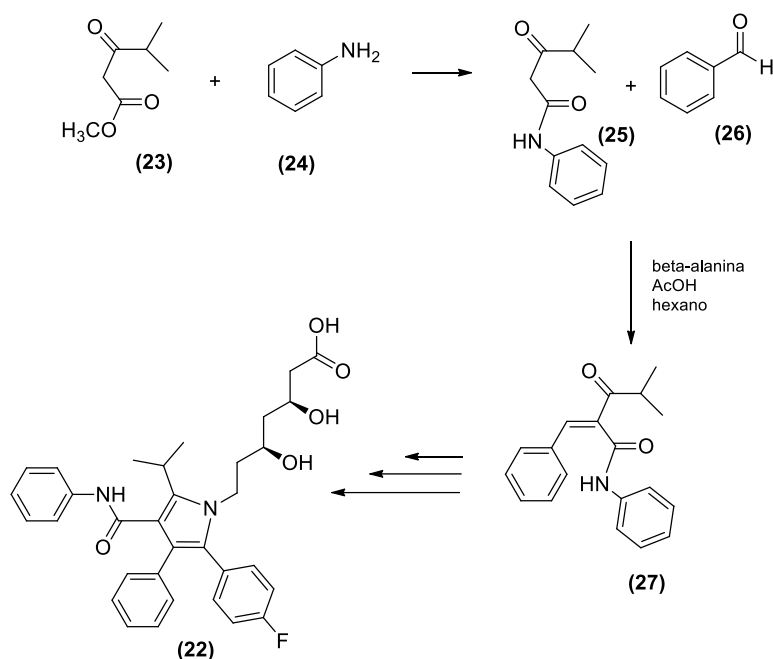
Esquema 9 - Condensação de Knoevenagel utilizada para síntese da lumefantrina.



Fonte: adaptado de (BEUTLER *et al.*, 2007)

Já a atorvastatina (**22**) teve sua primeira síntese descrita por Butler *et. al* (1989) na qual o pesquisador a descreve em 6 etapas. A primeira consiste na formação da 4-metil-3-oxo-*N*-fenilpentanamida (**25**) a partir do aquecimento do ácido 4-metil-3-oxopentanoico (**23**) com a anilina (**24**). Em seguida (**25**) é submetido a condensação de Knoevenagel com benzaldeído (**26**), usando β -alanina e ácido acético glacial como catalizadores e o hexano como solvente; após 20 horas de reação é possível a formação do aduto de Knoevenagel (**27**) que é submetido as etapas subsequentes para posteriormente formar a atorvastatina (**22**) (BUTLER *et al.*, 1989) (Esquema 10).

Esquema 10 - Síntese da atorvastatina (**22**) por meio da condensação de Knoevenagel.



Fonte: adaptado de (HONG *et al.*, 2008)

Diante do exposto, é notória a importância da condensação de Knoevenagel para a síntese de novos compostos em química orgânica. Dessa forma, o presente trabalho utiliza deste método para sintetizar novos compostos com potencial biológico leishmanicida.

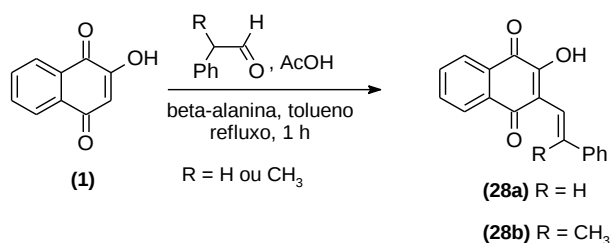
2 OBJETIVOS

2.1 Geral

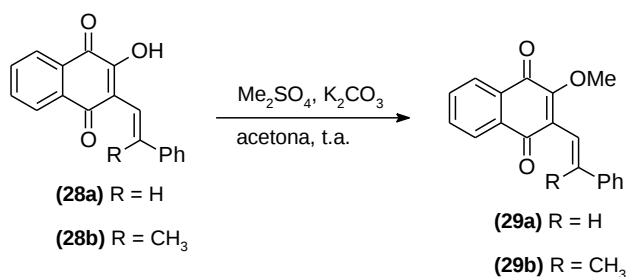
- Obter uma nova série de 2-*N*-alquilaril-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas (**30a-h**) substituídas como protótipos em diversificação estrutural do substituinte 2-aminoalquila para modular a atividade citotóxica e seletiva contra os parasitos.

2.2 Específicos

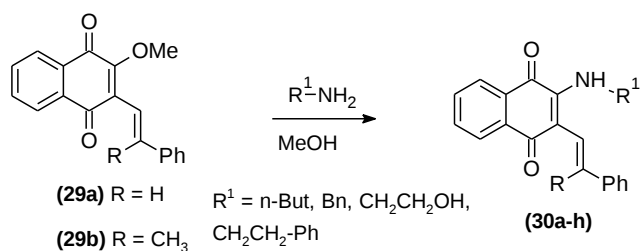
- Sintetizar os derivados (**28a**) e (**28b**), partindo da lausona (**1**), por meio da reação de Knoevenagel.



- Realizar metilação das naftoquinonas (**28a**) e (**28b**), por meio de sulfato de dimetila, para obtenção dos derivados (**29a**) e (**29b**).



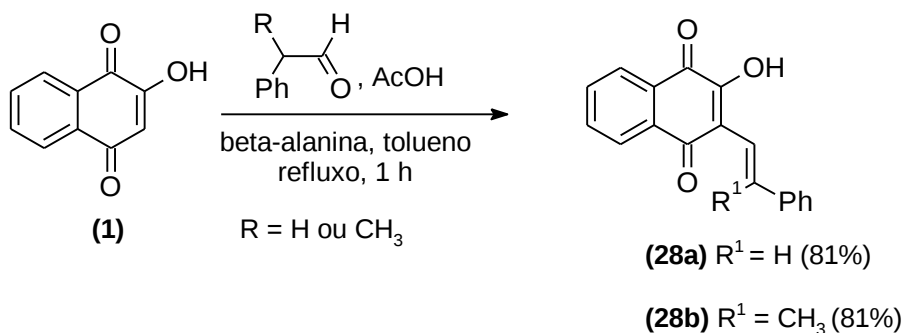
- Estudar a reação entre derivados 2-metoxi de naftoquinonas (**29a**) e (**29b**) e aminas primárias, obtendo uma série de 8 compostos inéditos (**30a-h**).



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese de derivados 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas (**28a**) e (**28b**) por reação de Knoevenagel modificada.

Esquema 11 - Compostos 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas (**28a**) e (**28b**).



Como dito anteriormente, as reações de Knoevenagel sofreram diversas modificações ao longo dos anos. Em 2019 nosso grupo de pesquisa sob autoria de David *et al*, publicou no Journal of the Brazilian Chemical Society uma rota sintética melhorada para a produção de derivados da 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas através da reação de condensação de Knoevenagel modificada, partindo-se da lausona (**1**), em condições de catálise com beta-alanina e ácido acético (DAVID *et al.*, 2015).

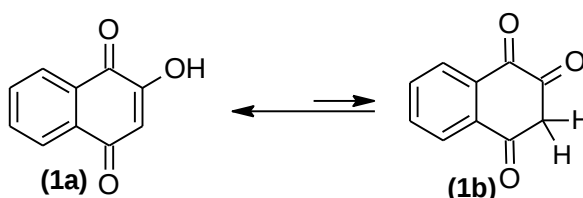
Os aldeídos utilizados em nosso trabalho foram o fenilacetaldeído e o 2-fenilpropanaldeído, que são aldeídos aromáticos que proporcionam uma diversificação estrutural inédita em nossa molécula. Como resultado da síntese, obtivemos o 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinona (**28a**) e o 2-hidroxi-3-(*E*)-2-fenilpropenil-1,4-naftoquinona (**28b**), respectivamente. Os rendimentos podem ser vistos conforme a tabela 5.

Tabela 5 - Rendimentos de **(28a)** e **(28b)**.

	Rendimento	Literatura
2-hidroxi-3-(<i>E</i>)-alquenil-1,4-naftoquinona (28a)	77% cristalização (Etanol:H ₂ O) e 81% por coluna cromatográfica sílica gel	83% cristalização (Etanol:H ₂ O) e 95% por coluna cromatográfica sílica gel (David, <i>et al.</i> 2019)
2-hidroxi-3-(<i>E</i>)-2-fenil-propenil-1,4-naftoquinona (28b)	81% por coluna cromatográfica sílica gel	84% por coluna cromatográfica sílica gel (David, <i>et al.</i> 2019)

Fonte: A autora (2023)

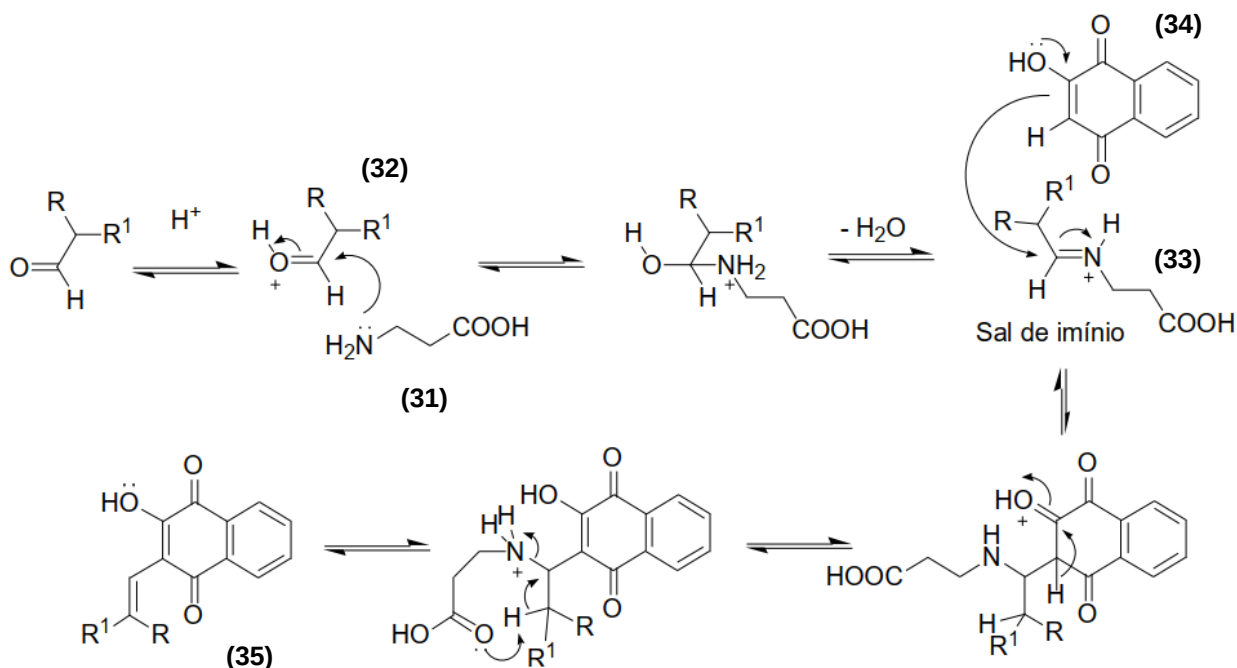
As condições favoráveis para a reação de Knoevenagel envolvem reagentes com características específicas, sendo um deles um aldeído ou cetona, e o outro um composto com metileno ativo. Os reagentes utilizados nesta pesquisa envolvem a lausona (**1**), um enol que apresenta tautomerismo ceto-enólico (esquema 12), com aldeídos correspondentes.

Esquema 12 – Tautomerismo ceto-enólico, lausona na forma de enol (**1^a**), lausona na forma cetônica (**1b**).

Fonte: A autora (2023)

Observando o mecanismo da reação, percebemos que, primariamente, acontece o ataque nucleofílico da amina primária (**31**) à carbonila do aldeído correspondente (**32**), formando como intermediário da reação o sal de imínio (**33**), que, em seguida, sofre ataque nucleofílico do enolato (**34**), ocorrendo a eliminação da amina, formando os derivados alquenil-1,4-naftoquinona (**35**). (Esquema 13).

Esquema 13 - Mecanismo proposto para formação de compostos (*E*) alquenil naftoquinonas (**28a**) e (**28b**) a partir do método de Knoevenagel modificado.



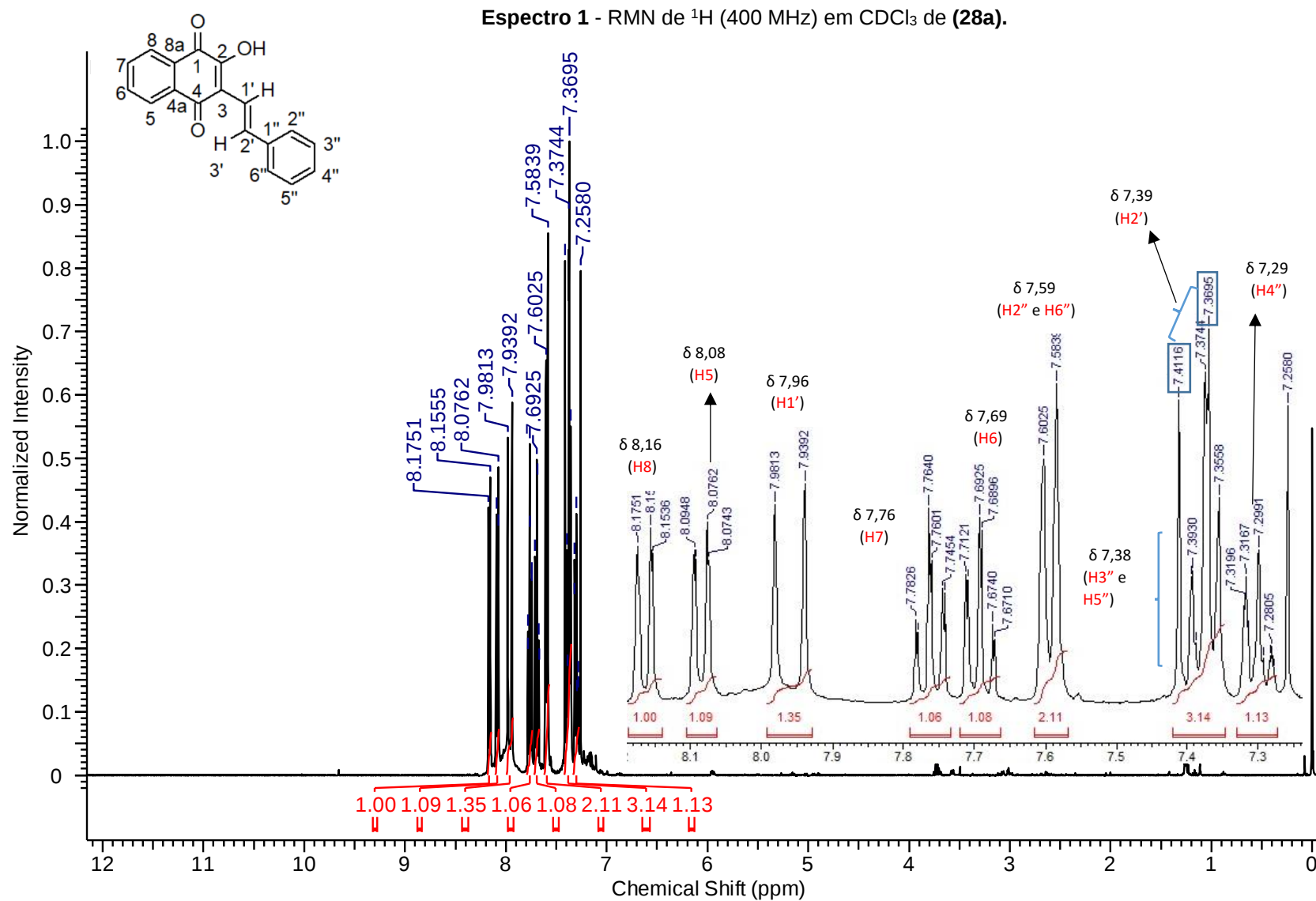
Fonte: (DAVID *et al*, 2019)

3.1.1 Obtenção dos derivados (*E*)-alquenil naftoquinonas (**28a**) e (**29b**).

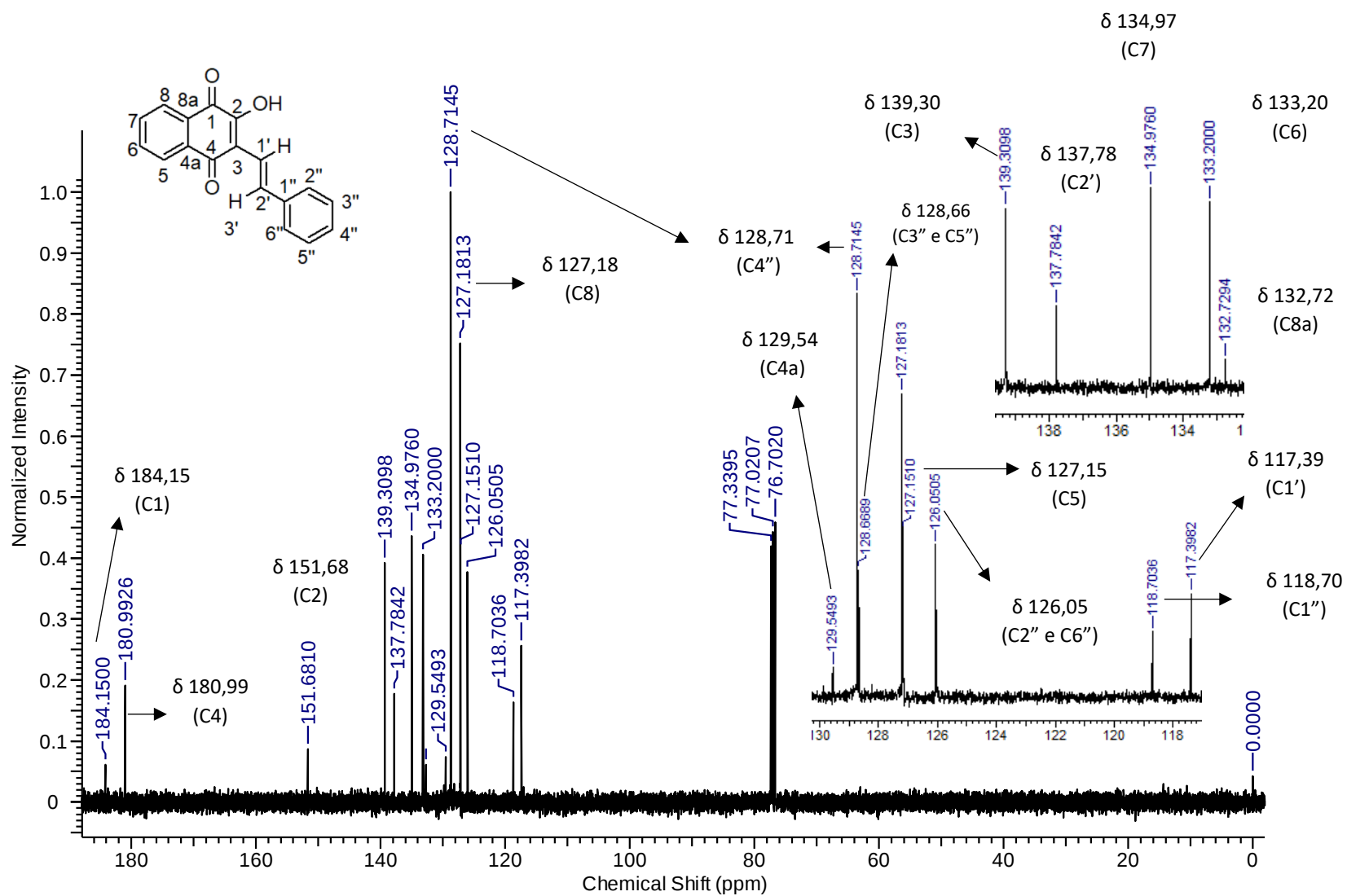
Tabela 6 – Dados de RMN 1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em $CDCl_3$ de (**28a**) e (**28b**).

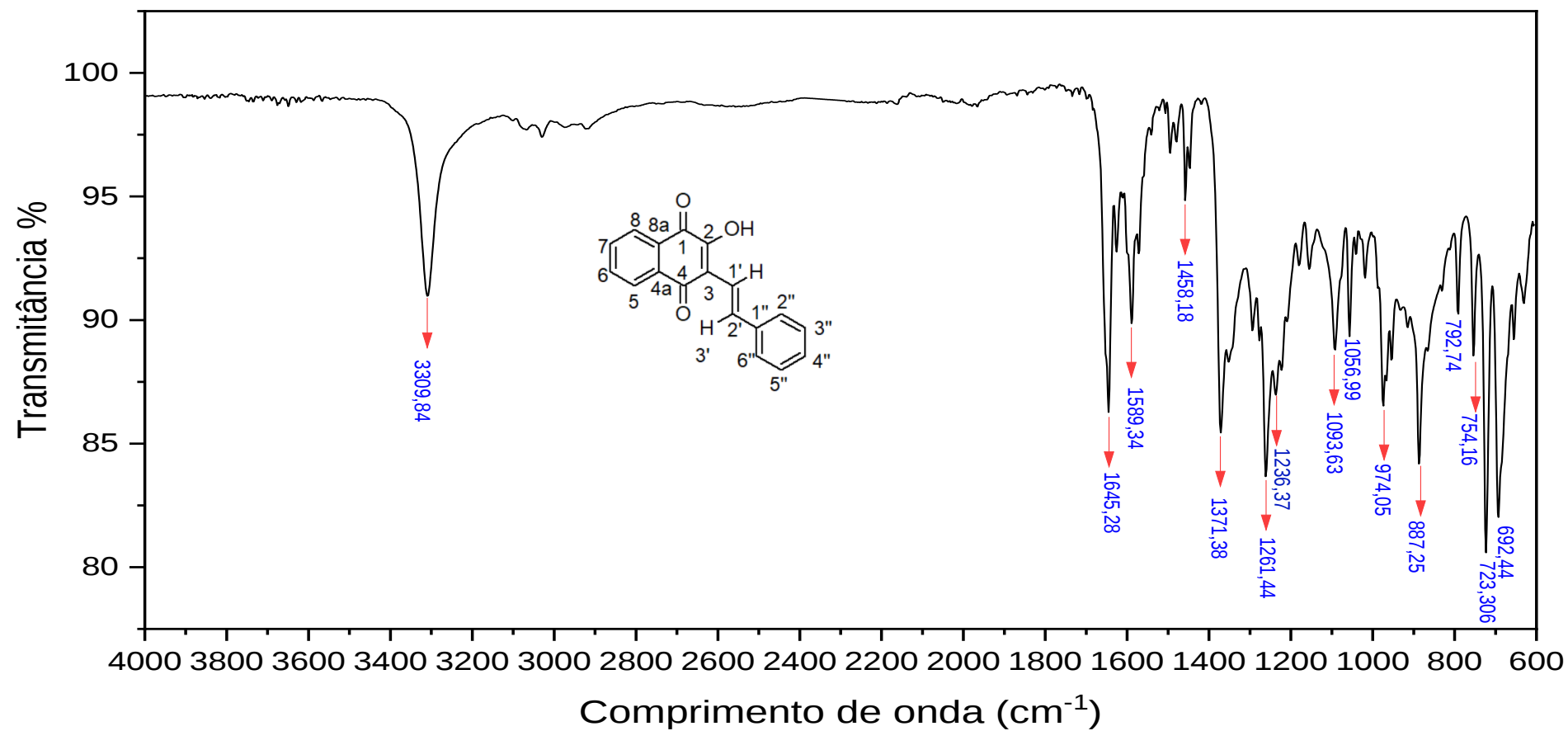
		RMN de 1H (δ , ppm)		RMN de ^{13}C (δ , ppm)	
		(28a)	(28b)	(28a)	(28b)
	1	-	-	184,15	184,5
	2	-	-	151,68	151,2
	3	-	-	139,30	144,0
	4	-	-	180,99	181,4
	4 ^a	-	-	129,54	129,5
	5	8,08 (1H, dd, 7,4; 0,76)	8,12 (1H, dd, 7,6; 1,4)	127,15	126,18
	6	7,69 (1H, td, 7,4; 1,4)	7,77 (1H, td, 7,4; 1,4)	133,20	133,09
	7	7,76 (1H, td, 7,4; 1,4)	7,71 (1H, td, 7,4; 1,4)	134,97	135,03
	8	8,16 (1H, dd, 7,8; 0,76)	8,16 (1H, dd, 7,8; 1,2)	127,18	126,22
	8 ^a	-	-	132,72	132,9
	1'	7,96 (1H, d, 16,8)	6,62 (1H, d, 1,6)	117,39	115,9
	2'	7,39 (1H, d, 16,8)	-	137,78	142,4
	3'	-	2,08 (3H, d, 1,6)	-	19,5
	1''	-	-	118,70	120,8
(28a) R = H					
	2'' e 6''	7,59 (2H, d, 7,4)	7,58 (2H, m)	126,05	126,9
	3'' e 5''	7,38 (2H, m)		128,66	128,2
	4''	7,29 (1H, m)	7,34 (3H, m)	128,71	127,8
(28b) R = CH₃					

Fonte: A autora (2022)



Espectro 2 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (28a).



Espectro 3 - IV (ATR, cm^{-1}) de (28a).

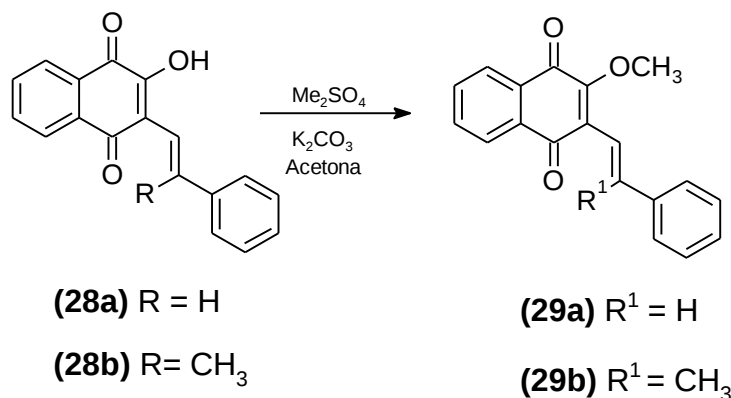
No espectro de RMN de ^1H de **(28a)**, foram observados sinais característicos (Tabela 6). Em campo baixo, foi observado sinais em δ_{H} 8,08 (1H, dd, 7,4; 0,76 Hz) e 8,16 (1H, dd, 7,8; 0,76 Hz), os quais foram atribuídos aos hidrogênios *orto* **H5** e **H8**, respectivamente, desblindados pelo efeito anisotrópico dos elétrons π da ligação C=O. Os hidrogênios *meta* **H6** e **H7** apresentaram-se, nessa ordem, como um tripleto de dubleto δ_{H} 7,69 e 7,76, com as mesmas constantes de acoplamento 7,4 e 1,4 Hz. Foram observados sinais dos hidrogênios vinílicos **H1'** e **H2'** em δ_{H} 7,96 e 7,39 (1H, d, 16,8 Hz), a constante de acoplamento permite atribuir, na estrutura, a configuração (*E*). Os hidrogênios do anel aromático aparecem em campo baixo, **H2''** e **H6''** em δ_{H} 7,59 (2H, d, 7,4), **H3''** e **H5''** δ_{H} 7,38 (2H, m) e o **H4''** δ_{H} 7,29 (1H, m).

Já no espectro de RMN de ^{13}C de **(28a)** (Tabela 6), foram observados dezesseis sinais, sendo dois de campo baixo, atribuídos as carbonilas **C1** e **C4** em δ_{C} 184,15 e 180,99, respectivamente. Os carbonos quaternários **C4a** e **C8a** apareceram em δ_{C} 129,54 e 132,72, cada; enquanto **C3** e **C1''** aparecem em δ_{C} 139,30 e 118,70. O carbono ligado a hidroxila **C2** aparece desblindado em 151,58, já **C1'** e **C2'** aparecem em δ_{C} 117,39 e 137,78 respectivamente. Aos carbonos do anel naftalênico **C5**, **C6**, **C7** e **C8** foram atribuídos picos, nessa ordem, δ_{C} 127,15; 133,20; 134,97 e 127,18. Já os aromáticos **C2''** e **C6''** aparecem em δ_{C} 126,05; **C3''** e **C5''** δ_{C} 128,66 e **C4''** δ_{C} 128,71.

O espectro de infravermelho de **(28a)** mostrou pico agudo do estiramento da ligação **O-H** livre de ligação de hidrogênio em 3309 cm^{-1} , bem como dobramento da ligação **C-O-H** e estiramento da ligação **C-O** em 1261 e 1236 cm^{-1} , respectivamente. A conjugação da carbonila com a dupla ligação **C=C** resultou na diminuição da frequência da ligação **C=O** para 1645 cm^{-1} (faixa típica de C=O de cetona - 1715 cm^{-1}) bem como da ligação **C=C** de anel aromático em 1589 cm^{-1} . A ligação C-H de aromático apresenta uma banda em 723 cm^{-1} , resultante de vibrações de deformação para fora do plano da ligação **C-H**.

3.2 Síntese de derivados 2-metoxi-1,4-naftoquinonas (29a) e (29b).

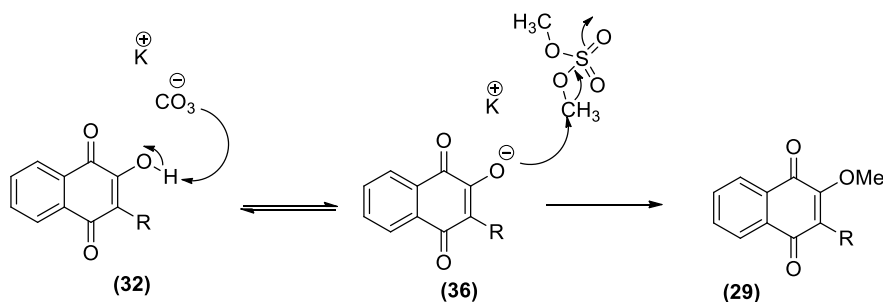
Esquema 14 - Formação do derivado metoxilado.



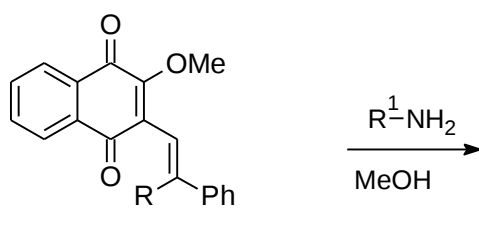
Não há precedentes na literatura sobre a substituição direta de hidroxilas ligadas a um núcleo de quinona por meio de aminas. Dessa forma, optou-se pela formação de um derivado metoxilado, que formaria um excelente grupo de saída (MeOH) e facilitaria o ataque nucleofílico de aminas primárias por S_N2 (DAVID *et al.*, 2015).

A partir das reações de metilação das naftoquinonas, obtivemos os compostos 2-metoxinaftoquinonas **(29a)** e **(29b)** que apresentaram ótimos rendimentos (88 a 95%). Uma vez que os compostos obtidos degradam-se rapidamente, eles foram utilizados imediatamente nas reações de substituição nucleofílicas para a formação dos derivados aminados.

A primeira etapa da reação de metilação envolve a formação do alcóxido por meio da reação da 3-alquenil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas **(32)** com o carbonato de potássio (K₂CO₃). Nessa reação, inicialmente, ocorre a desprotonação da naftoquinona pela base, formando um sal de coloração púrpura **(36)**. Este, por sua vez, age como nucleófilo, reagindo com o sulfato de dimetila (Me₂SO₄), gerando os produtos da reação que se apresentam na forma de cristais amarelados **(29)** (Esquema 15).

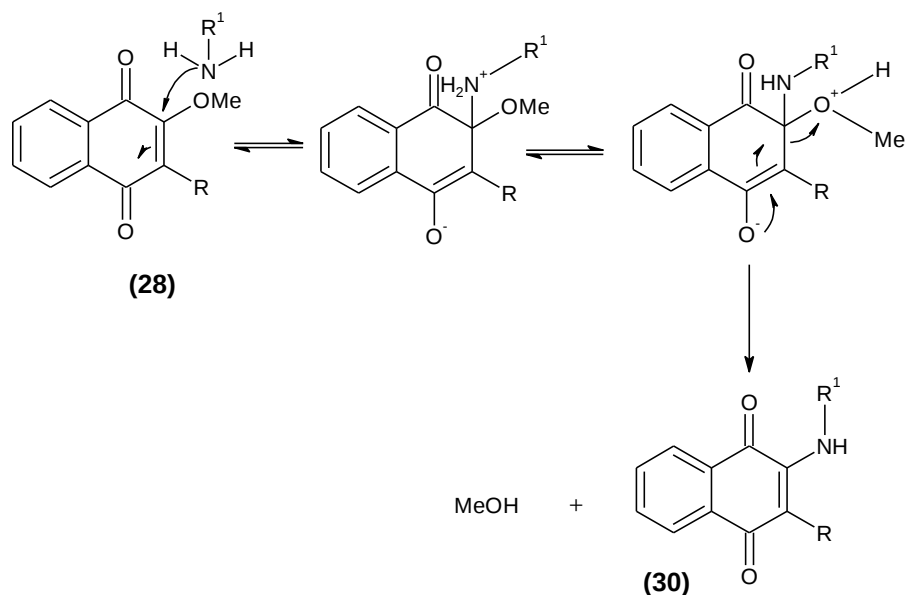
Esquema 15 - Mecanismo de obtenção de 2-metoxi-naftoquinonas.

3.3 Síntese de *N*-alquilamino-1,4-naftoquinonas (30a-h).

Esquema 16: Síntese dos derivados aminados.R= H (**29a**)CH₃ (**29b**)R¹ = n-but, Bn, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂-Ph.

	R	R ¹	Rendimento
(30a)	H	Bn	83%
(30b)	H	n-but	67%
(30c)	H	(CH ₂) ₂ Ph	54%
(30d)	H	(CH ₂) ₂ OH	65%
(30e)	CH ₃	Bn	98%
(30f)	CH ₃	n-but	57%
(30g)	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	49%
(30h)	CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	70%

Para a realização das reações de acoplamento das aminas primárias com as 2-metoxi-1,4-naftoquinonas foi empregada a metodologia descrita por David (2015). De uma maneira geral, o método empregado consiste em reagir a 2-metoxi-1,4-naftoquinona (**29a**) e (**29b**) com as aminas desejadas, sob agitação, a temperatura ambiente, e utilizando o metanol como solvente. A reação ocorre por meio de uma substituição nucleofílica do tipo adição-eliminação, que formará um intermediário tetraédrico, que terá a ligação π conjugada deslocada em direção à carbonila. O grupo metoxi protonado após restauração da conjugação anelar, saíra como metanol, com a formação do derivado *N*-alquilamino de naftoquinona (Esquema 17).

Esquema 17 - Mecanismo de obtenção da *N*-alquilamino-1,4-naftoquinonas.

Fonte: A autora (2023).

O espectro de RMN ^1H do composto **(30d)** (Tabela 7) apresentou sinais em campo baixo, tendo duplo dubleto em δ_{H} 7,98 e 8,07, correspondentes aos hidrogênios *orto* **H5** e **H8**, respectivamente. Os hidrogênios *meta* do anel naftalênico **H6** e **H7** apresentaram-se como um tripleto de dubleto em δ_{H} 7,57 e 7,68, cada, com integração para um hidrogênio e apresentando a mesma constante de acoplamento 7,4 e 1,2 Hz. Os hidrogênios vinílicos **H1'** (dubleto, δ_{H} 7,13, $J = 16,44$) e **H2'** (dubleto, δ_{H} 7,00, $J = 16,44$), com acoplamento característico de dupla ligação tipo (*E*). Os hidrogênios aromáticos apresentam-se em **H4'** e **H8'** δ_{H} 7,49; **H5'** e **H7'** δ_{H} 7,34 e **H6'** δ_{H} 7,25. O sinal referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio **H1''** teve um deslocamento químico de δ_{H} 6,4. Enquanto **H2''** e **H3''** aparecem em δ_{H} = 3,55 e 3,81, nessa ordem.

Os deslocamentos dos carbonos foram atribuídos conforme correlações $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ do HSQC de **(30d)** (Espectro 8). No espectro de RMN de ^{13}C do composto **(30d)** (Tabela 7) foram observados 18 sinais. Os sinais mais deslocados do espectro δ_{C} 183,11 e 182,44 correspondem as carbonilas **C1** e **C4**. Por ser mais eletronegativo, o nitrogênio exerceu um efeito eletroretirador sobre **C2**, deixando-o mais desblindado, aparecendo em 145,76. Os carbonos **C1'** e **C2'** aparecem em δ_{C} 120,68 e 134,80 cada; enquanto os carbonos **C2''** e **C3''** em δ_{C} 48,45 e 61,37, respectivamente. Os carbonos do anel naftalênico apareceram em **C3** δ_{C} 137,51, **C4a** δ_{C} 130,25, **C5** δ_{C} 126,02, **C6** δ_{C}

132,22, **C7** δ_c 134,60, **C8** δ_c 126,37 e **C8a** δ_c 133,42; ao tempo em que os carbonos simétricos do anel aromático **C4'** e **C8'** apareceram em δ_c 126,41 e **C5'** e **C7'** δ_c 128,70. Enquanto **C6'** aparecem em 127,81. O carbono quaternário **C3'** aparece em 113,49.

No espectro de COSY 2D (1H – 1H) de (**30d**), foram observados acoplamentos entre os hidrogênios do anel naftalênico **H5/H6**; **H6/H7** e **H7/H8**. Observou-se também que os hidrogênios aromáticos **H4'/H8'** acopla com **H5'/H7'**. Ao tempo em que **H5'/H7'** acopla com **H6'**. Em relação ao radical alquilamino foi observado acoplamento entre **H2''** com **H3''**, bem como entre **H1''** e **H2''**.

A análise do espectro de Infravermelho de **30d** revelou uma absorção característica de deformação axial da ligação **N-H** em 3331 cm^{-1} , uma absorção em 1346 e 1280 cm^{-1} , características de deformações axiais das ligações **=C-N** e **C-N** respectivamente. Foi possível observar absorção em 3458 cm^{-1} que foi atribuída a uma deformação axial da ligação **O-H**, uma vez que a banda foi deslocada para uma menor frequência, além de uma absorção em 1072 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação **C - O** de álcool primário. A banda característica da carbonila da quinona foi atribuída a uma absorção em 1662 cm^{-1} .

Tabela 7 - Dados de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-[(*E*)-2-feniletetil]naftaleno-1,4-diona (**30d**).

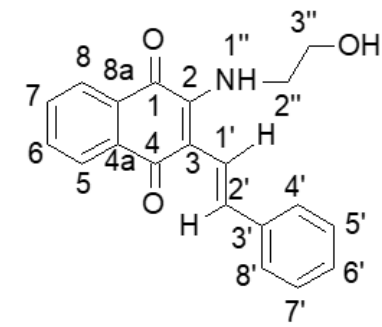
	RMN de ^1H (δ , ppm)	RMN de ^{13}C (δ , ppm)
	1	-
	2	-
	3	-
	4	-
	4a	-
	5	7,98 (1H, dd, 7,6; 1)
	6	7,57 (1H, td, 7,4; 1,2)
	7	7,68 (1H, td, 7,4; 1,2)
	8	8,07 (1H, dd, 7,8; 0,8)
	8a	-
	1'	7,13 (1H, d, 16,44)
	2'	7 (1H, d, 16,44)
	3'	-
	4' e 8'	7,49 (2H, d, 7)
	5' e 7'	7,34 (2H, t, 7,6)
	6'	7,25 (1H, m)
	1''	6,4 (1H, t, 5,3)
	2''	3,55 (2H, q, 5,5)
	3''	3,81 (2H, t, 4,7)
		183,11
		145,76
		137,51
		182,44
		130,25
		126,02
		132,22
		134,60
		126,37
		133,42
		120,68
		134,80
		113,49
		126,41
		128,70
		127,81
		-
		48,45
		61,37

Fonte: A autora (2022)

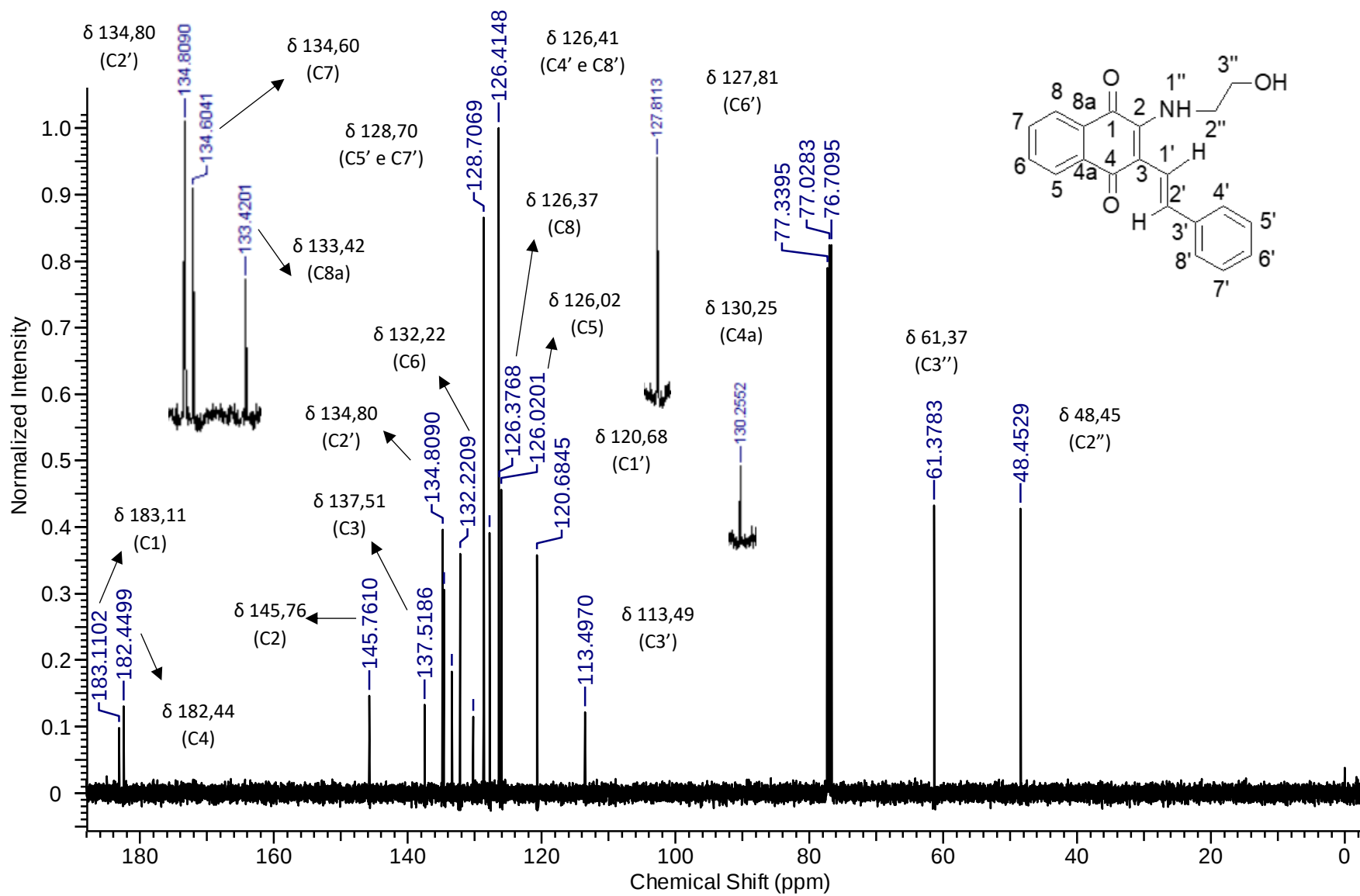
Chemical Structure of Compound 1: OCCNC(=O)c1ccc2c(c1)c(=O)c3ccccc3c2=O

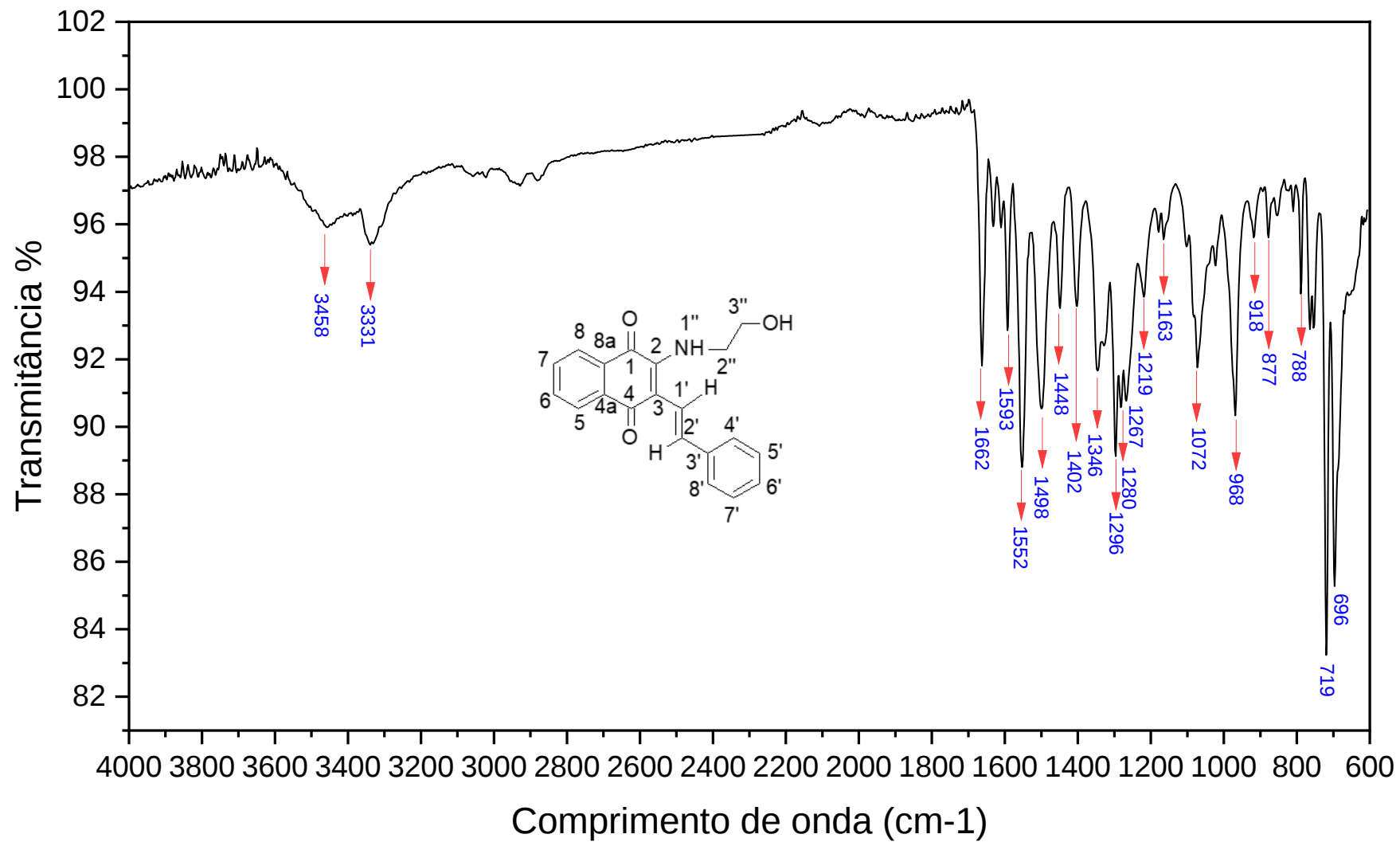
¹H NMR Spectrum (CDCl₃):

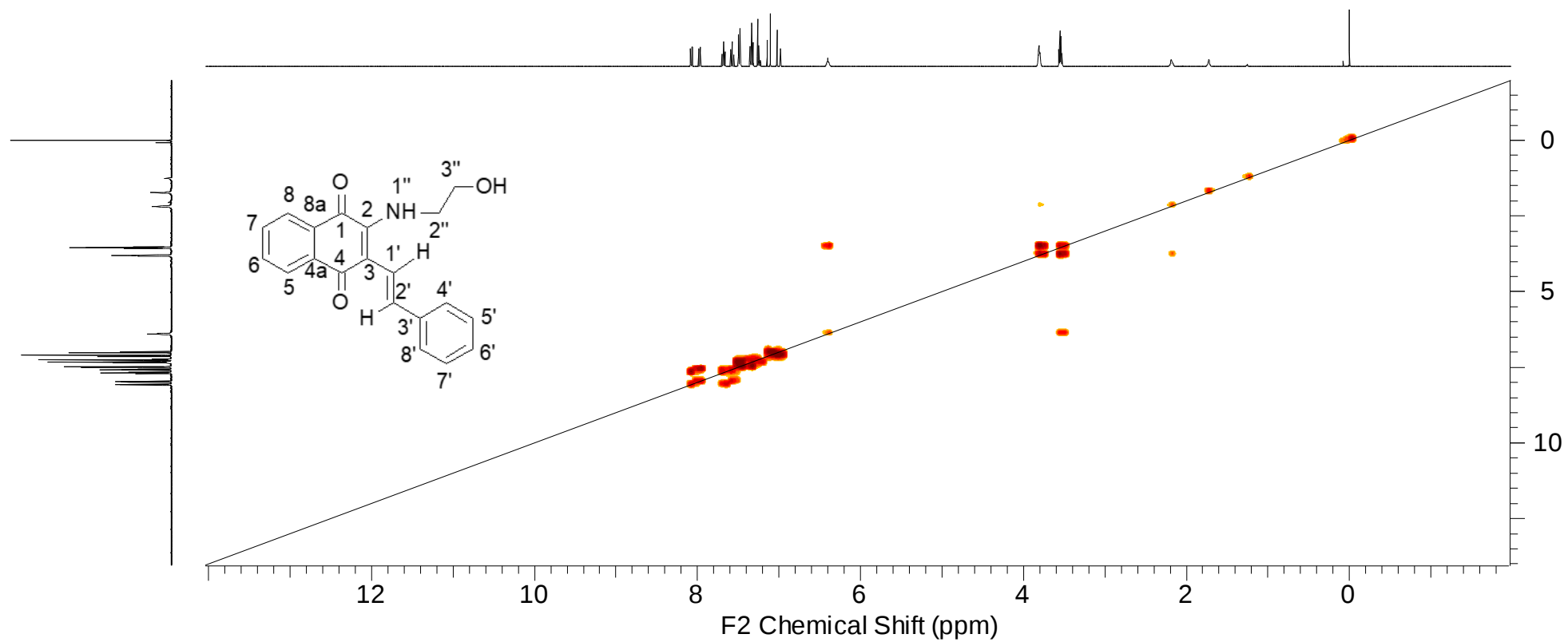
Chemical Shift (ppm)	Integration	Assignment
8.0851, 8.0655, 8.0635	1.01	H8 (H8)
7.9647, 7.6828, 7.6788	1.01	H5 (H5)
7.7014, 7.5761, 7.4958, 7.4782, 7.3363	1.10, 1.09, 2.21	H7 (H7), H6 (H6), H4' e H8' (H4' e H8')
7.2609, 7.1062	2.21	H2'' (H2'')
6.9839	2.14	H1'' (H1'')
6.4132, 6.4005, 6.3868	1.37	H3'' (H3'')
7.3549, 7.3167, 7.2658, 7.2472, 7.2423, 7.2286	2.19	H5' e H7' (H5' e H7'), H6' (H6')
3.8203, 3.7968, 3.5267	2.15	H2' (H2')
3.5531, 3.5404	2.22	H1' (H1')
7.1473, 7.1062	2.19	H2' (H2')
7.0250, 6.9839	2.19	H2' (H2')

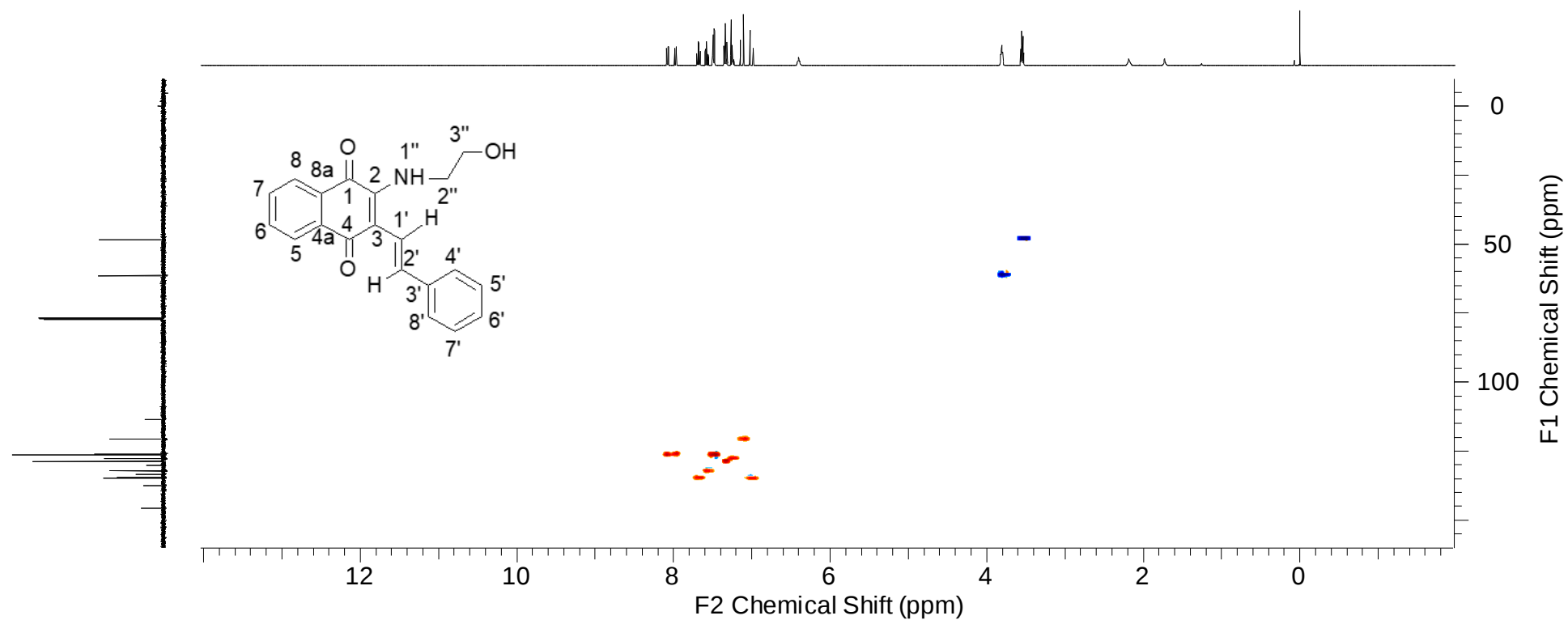


Espectro 5 - RMN de ^1H RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30d).



Espectro 6 - IV (ATR, cm⁻¹) de (30d).

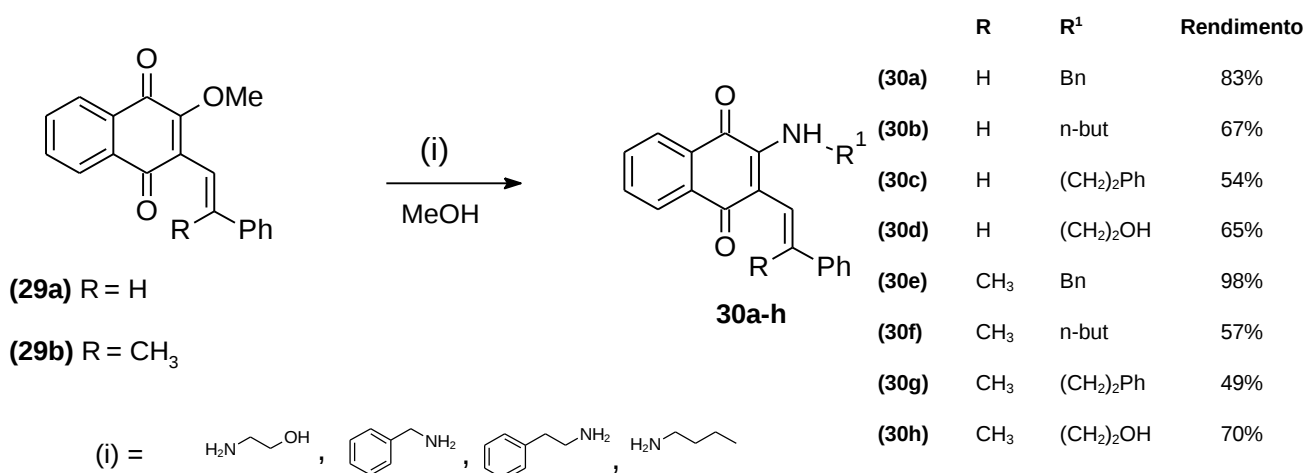
Espectro 7 - COSY 2D em CDCl_3 de **(30d)**.

Espectro 8 - HSQC em CDCl₃ 2D de **(30d)**.

Como observado, os produtos das nossas sínteses renderam moléculas com grande diversificação estrutural e bons rendimentos. Os produtos de Knoevenagel **(28a)** e **(28b)**, tiveram rendimentos bem próximos aos da literatura (Tabela 5), e a mudança estrutural, caracterizada pela presença ou ausência do radical metil na posição **3'** de **(28a)** e **(28b)** implica em grandes mudanças na farmacocinética e farmacodinâmica. Essa diferença aparentemente sutil é muito importante no reconhecimento molecular de compostos orgânicos, levando a diversos efeitos biológicos, incluindo seletividade entre os biorreceptores, aumento da potência e proteção contra o metabolismo enzimático, fatos que podem contribuir na duração e natureza dos efeitos farmacológicos (BARREIRO; KÜMMERLE; FRAGA, 2011). Dessa forma, a reação de Knoevenagel se mostra como uma ferramenta útil na obtenção de protótipos diversificados, com potenciais atividades farmacológicas e excelentes rendimentos.

Os derivados metoxilados **(29a)** e **(29b)**, também apresentaram bons rendimentos, variando entre 88 a 95%. Durante a síntese desses compostos observou-se uma mudança drástica na coloração, que variava entre violeta escuro, devido adição de carbonato de potássio na solução, levando a formação do sal das 2-hidroxi-1,4-naftoquinonas, até a formação de cristais laranjas aptos para a reação de aminação.

Além da 2-aminoetanol, outras aminas primárias foram utilizadas na síntese dos compostos *N*-alquilamino-1,4-naftoquinonas, sendo elas: benzilamina, 2-feniletilamina e *n*-butilamina. A diversificação estrutural das aminas utilizadas em nosso trabalho, permitiu a síntese de compostos que diferem em relação a aromaticidade, tamanho da cadeia alquílica, bem como quanto à ausência ou presença de grupos polares. (Esquema 18).

Esquema 18 - Síntese de *N*-alquilamino-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas (**30a-h**).

Podemos observar uma variação significativa no rendimento das moléculas que apresentam anel aromático na porção alquilamino. As moléculas derivadas da benzilamina foram as que tiveram melhores rendimentos (**30a**) e (**30e**). Enquanto, as derivadas do 2-feniletilamina, tiveram os menores rendimentos da série (**30c**) e (**30g**).

Todas as aminas foram submetidas as mesmas condições reacionais. Entretanto, ao final da reação com 2-feniletilamina, que resultou nos produtos (**30c**) e (**30g**), a placa CCDA mostrava um padrão diferente, com muitos subprodutos mais polares, cuja purificação por coluna cromatografia com sílica gel foi prejudicada devido à forte interação desses produtos à fase estacionária, reduzindo drasticamente seus rendimentos. Além do mais, a mistura reacional de tais produtos, apresentou viscosa, dando indícios de que haveria a presença de amina residual. Dessa forma, tratou-se a mistura reacional com ácido acético 1%, afim de neutralizá-la, o que garantiu a remoção de 2-feniletilamina.

Diante do exposto, nosso trabalho realizou a síntese de 10 moléculas com ótimos rendimentos e variadas estruturas. Dessas, 8 são inéditas na literatura (Figura 13).

Figura 13 - Moléculas sintetizadas a partir da reação de Knoevenagel modificada **(28a)** e **(28b)** e da síntese de 2-*N*-alquilaril-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas **(30a-h)**.

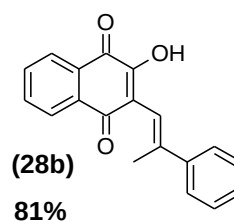
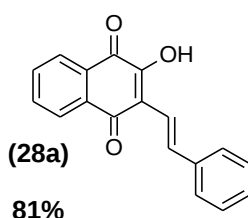


Fonte: A autora (2022).

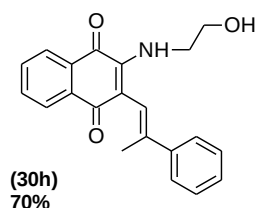
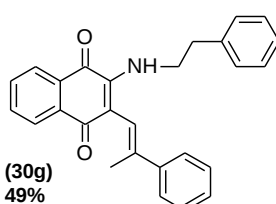
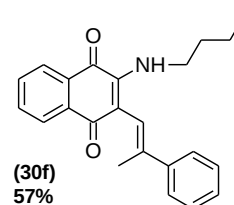
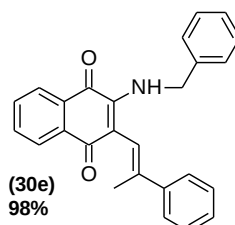
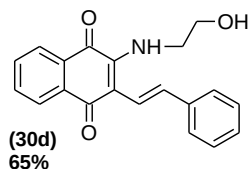
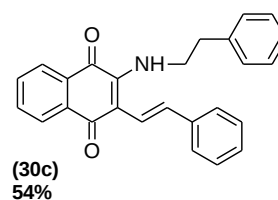
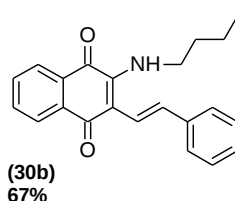
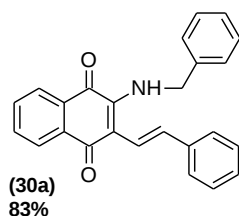
4 CONCLUSÃO

A partir da reação de Knoevenagel modificada, utilizando a lausona com fenilacetaldéido e 2-fenilpropanaldeído, sintetizou-se 2 compostos derivados do 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas **(28a)** e **(28b)**, o qual obtiveram rendimentos similares aos da literatura. A partir desses derivados e utilizando aminas primárias (benzilamina, *n*-butilamina, 2-aminoetanol e 2-feniletilamina), foi possível a síntese de 8 compostos 2-aminoalquil lausona **(30a-h)**, que até o momento são inéditos na literatura e obtiveram rendimentos variados de 50 a 98%.

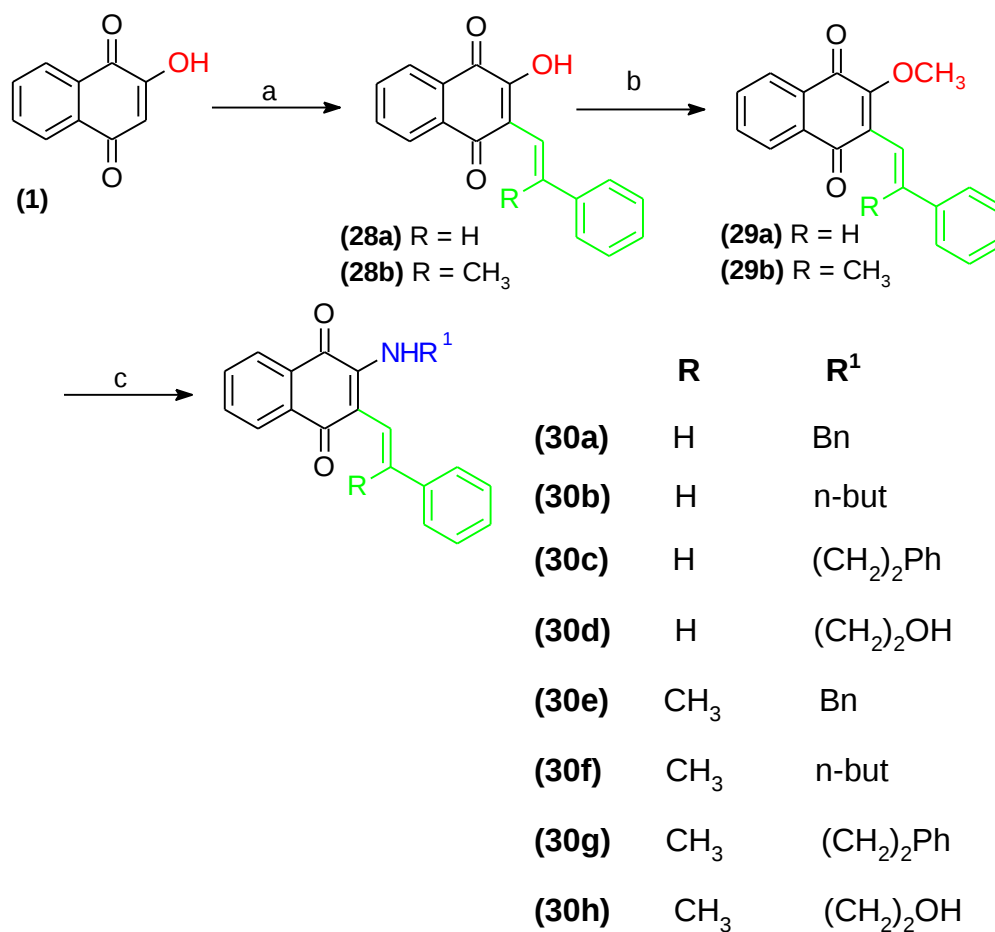
- **Derivados 3-alquenil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas:**



- **Derivados 2-aminoalquil lausona:**



RESUMO GRÁFICO



Reagentes e condições: a) PhCHRCHO, beta-alanina, AcOH, tol., refluxo. b) Me₂SO₄, K₂CO₃, acetona;

c) R¹NH₂, MeOH

Quanto a atividade biológica, não foi possível a realização dos testes até a finalização da dissertação. No entanto, como perspectivas futuras estaremos realizando o *screening* para verificar a atividade leishmanicida dos nossos compostos, os quais serão feitos no laboratório da Prof. Dra Magna Suzana Alexandre Moreira da UFAL. Paralelamente, também estaremos verificando a atividade antimalárica *in vitro* das nossas moléculas no laboratório do professor Brijesh Rathi, Universidade de Nova Delhi, Índia.

5 EXPERIMENTAL

5.1 Geral

A obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram realizadas em aparelho Varian Mercury – 400 MHz, localizado na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental, na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Os valores de deslocamento químico (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Foi utilizado solvente deuterado CDCl_3 , com tetrametilsilano (TMS) como referencial interno.

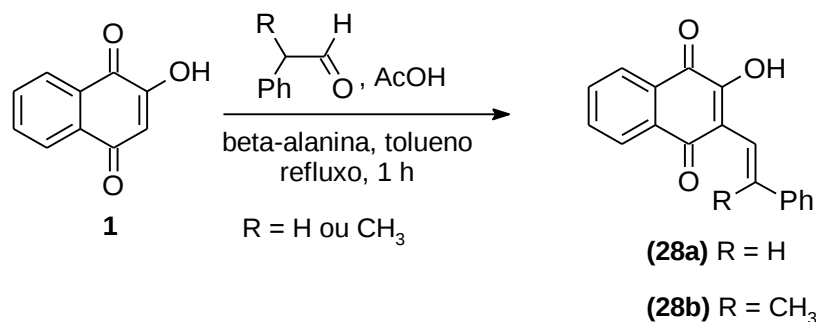
Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Varian Mercury, utilizando ATR. localizado no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas do Departamento de Química, na Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos utilizando o espectrômetro de massas MAXIS 3G – Bruker Daltonics, localizado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP).

Os solventes e reagentes utilizados foram obtidos por fornecedores comerciais, tais como Sigma-Aldrich, Vetec, Dinâmica, sem purificação prévia. Os produtos foram purificados por cromatografia de adsorção em coluna, empregando sílica gel 60 (70-230 Mesh ASTM – Merck) como fase estacionária. Nas análises de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram utilizadas placas 0,2 mm (F254 – Merck) visualizadas com lâmpada de luz UV.

5.2 Síntese de derivados 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas.

Esquema 19 - Derivados 2-hidroxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas (**28a**) e (**28b**).



Em um balão de 100 mL adicionou-se os reagentes na seguinte ordem: lausona (0,2 g; 1,2 mmol), β -alanina (0,06 g; 0,67 mmol) e tolueno (40 mL), seguido de ácido acético glacial (0,034 g; 0,57 mmol) e o aldeído correspondente (2,3 mmol). Quando adicionado o aldeído, percebeu-se uma mudança na coloração que passou de amarelo para violeta/avermelhado. O sistema reacional foi mantido sob refluxo, com Dean Stark. Após 1 hora de reação verificou-se a sua finalização por meio de CCDA, sendo o solvente removido por rotaevaporação e o composto purificado por meio de cristalização com EtOH/H₂O ou por cromatografia com sílica gel e hexano: acetato de etila 9:1.

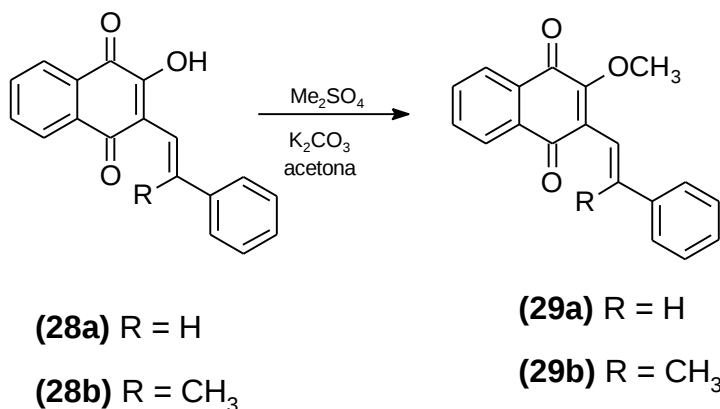
2-Hidroxi-3-[(*E*)-2-feniletên]naftaleno-1,4-diona (C₁₈H₁₂O₃) (28a): Cristal roxo; PF 163 – 168 °C (lit. 167 - 168°C, David, *et al.* 2019); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (1H, dd, 7,84; 0,76); 8,08 (1H, dd, 7,4; 0,76); 7,96 (1H, d, 16,8); 7,76 (1H, td, 7,6; 1,5); 7,69 (1H, td, 7,6; 1,5); 7,59 (2H, d, 7,4); 7,39 (1H, d, 16,8); 7,38 (2H, m); 7,29 (1H, m). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 180,99; 184,15; 151,68; 139,3; 137,78; 134,97; 133,2; 132,72; 129,54; 128,71; 128,66; 127,18; 127,15; 126,05; 118,7; 117,39. IV (ATR, cm⁻¹) ν_{max} : 3309; 1645; 1589; 1261; 1236; 723.

2-Hidroxi-3-[(*E*)-2-fenilprop-1-en-1-il]naftaleno-1,4-diona (C₁₉H₁₄O₃) (28b): Cristal laranja; PF 148 – 150 °C (lit. 141.2-143.6 °C, David, *et al.* 2019); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (1H, dd, 7,8; 1,2); 8,12 (1H, dd, 7,6; 1,4); 7,77 (1H, td, 7,4; 1,46); 7,71 (1H, td, 7,4; 1,46); 7,58 (2H, m); 7,34 (3H, m); 6,62 (1H, d, 1,2); 2,08 (3H, d, 1,6). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 184,5; 181,4; 151,2; 144,07; 142,4; 135,03; 133,09; 132,9;

129,5; 128,2; 127,8; 126,9; 126,2; 126,1; 120,8; 115,9; 19,5. IV (ATR, cm^{-1}) ν_{max} : 3375; 1662; 1635; 1593; 1458; 1323; 1274; 1251; 794.

5.3 Síntese de derivados 2-metoxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas

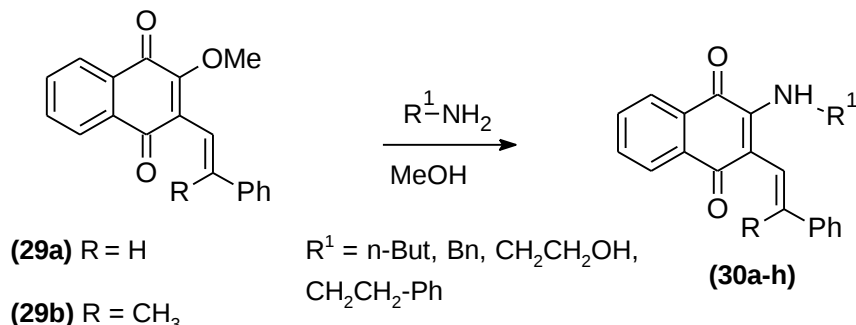
Esquema 20 - Derivados 2-metoxi-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinonas **(29a)** e **(29b)**.



Em um balão, colocou-se carbonato de potássio (0,828 g; 6 mmol) seguido de acetona 10 mL e deixou-se sob agitação magnética. Em seguida, a naftoquinona (2 mmol) foi adicionada ao meio reacional seguido de sulfato de dimetila em excesso, lentamente. Após adição da naftoquinona observou-se uma mudança na coloração que passou de violeta/avermelhada para roxa. A reação foi devidamente monitorada e observou-se, através de CCDA, que o material de partida havia sido completamente consumido após mudança de coloração da reação que mudou de roxa para amarelada, tendo a reação durado em média 2 horas e em temperatura ambiente. Em seguida, promoveu-se com gelo a precipitação as quais renderam sólidos amarelados **(29a)** e **(29b)**, sendo utilizados de imediato em reações de substituição nucleofílica seguinte.

5.4 Síntese dos 2-*N*-alquilaril-3-(*E*)-alquenil-1,4-naftoquinona

Esquema 21 - Derivados aminados (30a-h)



	R	R ¹	Rendimento
(30a)	H	Bn	83%
(30b)	H	n-but	67%
(30c)	H	(CH ₂) ₂ Ph	54%
(30d)	H	(CH ₂) ₂ OH	65%
(30e)	CH ₃	Bn	98%
(30f)	CH ₃	n-but	57%
(30g)	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	49%
(30h)	CH ₃	(CH ₂) ₂ OH	70%

Em um balão de 100 mL, colocou-se a amina primária apropriada (3 mmol) sob agitação magnética e em metanol (1 mL) seguido de 2-metóxi-naftoquinona (242 mg, 1 mmol), à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCDA e, após cerca de 18 horas, verificou-se o seu término. Os produtos foram submetidos à precipitação com gelo, seguido de filtração à vácuo, para em seguida serem purificados por cromatografia utilizando-se sílica gel como fase estacionária e acetato/hexano como sistema de eluição (9:1).

2-(Benzilamino)-3-[(*E*)-2-feniletên]naftaleno-1,4-diona (30a): Cristal Roxo; PF 136 - 140 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (1H, dd, 7,8; 0,8); 8,05 (1H, dd, 7,6; 1); 7,72 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,62 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,29 (10H, m); 7,14 (1H, d, 16,44); 7,05 (1H, d, 16,44); 6,37 (1H, t, 5,88); 4,6 (2H, d, 6,3). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 183,55; 182,85; 145,7; 138,49; 137,92; 135,27; 135,02; 133,9; 132,63; 129,32; 128,96; 128,22; 128,22; 128,06; 128,06; 127,72; 126,84; 126,43; 120,99; 114,15; 50,91. IV

(ATR, cm^{-1}). ν_{max} : 3305; 3055; 3025; 2964; 1669; 1626 e 1261. EMAR (calculada): 366,1488; EMAR (encontrada): 366,1488.

2-(1-Butilamino)-3-[(E)-2-feniletetil]naftaleno-1,4-diona ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) (30b): Cristal roxo; PF 72 - 73 ° C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (1H, d, 7,8); 8,03 (1H, d, 7,4); 7,71 (1H, t, 7,6); 7,61 (1H, t, 7,4); 7,5 (2H, d, 7,4); 7,36 (2H, t, 7,6); 7,17 (1H, d, 16,44); 7,04 (1H, d, 16,44); 6,04 (1H, s); 3,4 (2H, m); 1,61 (2H, m); 1,36 (2H, m); 0,9 (3H, t, 7,4). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 183,06; 182,66; 145,57; 137,82; 134,63; 134,39; 133,7; 132,1; 130,29; 128,66; 127,62; 126,43; 126,37; 125,98; 120,82; 112,9; 46,62; 32,3; 19,9; 13,67. EMAR (calculada): 332,1645; EMAR (encontrada): 332,1650.

2-(Feniletetilamino)-3-[(E)-2-feniletetil]naftaleno-1,4-diona ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) (30c): Cristal roxo; PF 106-107 ° C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,1 (1H, dd, 7,8; 0,8); 8 (1H, dd, 7,6; 1); 7,69 (1H, m); 7,59 (1H, m); 7,36 (2H, m); 7,23 (8H, m); 6,08 (1H, t, 5,1); 3,68 (2H, q, 6,5); 2,87 (2H, t, 6,8). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 182,98; 182,46; 145,31; 137,75; 137,6; 134,78; 134,57; 133,5; 132,16; 130,24; 128,76; 128,68; 127,81; 126,81; 126,45; 126,39; 125,96; 125,9; 120,63; 113,47; 47,5; 36,35. IV (ATR, cm^{-1}) ν_{max} : 3304; 3057; 3023; 2928; 2864; 1663; 1634; 1334 e 1293. EMAR (calculada): 380,1645; EMAR (encontrada): 380,1644.

2-[(2-Hidroxietil)amino]-3-[(E)-2-feniletetil]naftaleno-1,4-diona ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$) (30d): Cristal roxo; PF 140-141 ° C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (1H, dd, 7,08; 0,8); 7,98 (1H, dd, 7,6; 1); 7,68 (1H, td, 7,4; 1,2); 7,57 (1H, td, 7,4; 1,2); 7,49 (2H, m); 7,34 (2H, t, 7,6); 7,25 (1H, m); 7,13 (1H, d, 16,44); 7 (1H, d, 16,44); 6,4 (1H, t, 5,3); 3,81 (2H, t, 4,7); 3,55 (2H, q, 5,5). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 183,11; 182,44; 145,76; 137,51; 134,8; 134,6; 132,22; 130,25; 128,7; 127,81; 126,41; 126,37; 126,02; 120,68; 113,49; 61,37; 48,45. IV (ATR, cm^{-1}) ν_{max} : 3458; 3331; 1662; 1346; 1280 e 1072. EMAR (calculada): 320,1292; EMAR (encontrada): 320,1287.

2-(Benzilamino)-3-[(E)-2-fenilprop-1-en-1-il]naftaleno-1,4-diona ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) (30e): Cristal roxo; PF 136 – 138 ° C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (1H, m); 8,06 (1H, dd, 8; 1); 7,71 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,62 (1H, td, 7,44; 1,2); 7,52 (2H, m); 7,31 (6H, m); 7,17 (2H, m); 6,77 (1H, s); 6,34 (1H, t, 5,7); 4,36 (2H, d, 5,9); 1,96 (3H, d, 1,2). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 183,3; 182,57; 144,35; 142,04; 140,03; 137,88; 134,62;

133,51; 132,16; 130,41; 128,85; 128,33; 127,86; 127,56; 127,48; 126,38; 126,15; 126,01; 120,49; 114,01; 48,8; 17,94. IV (ATR, cm^{-1}). ν_{max} : 3346; 3057; 2972; 2920; 1656; 1629 e 1274. EMAR (calculada): 380,1645; EMAR (encontrada): 380,1649.

2-(1-Butilamino)-3-[(E)-2-fenilprop-1-en-1-il]naftaleno-1,4-diona (C₂₃H₂₃NO₂)

(30f): Cristal Roxo; PF 69-70 ° C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (1H, dd, 7,6; 1,4); 7,98 (1H, dd, 7,4; 1,2); 7,63 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,53 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,46 (3H, m); 7,29 (2H, m); 7,21 (1H, m); 6,74 (1H, d, 1,2); 3,1 (2H, t, 6,8); 1,84 (3H, d, 1,2); 1,45 (2H, m); 1,24 (2H, m); 0,8 (3H, t, 7,2). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 182,22; 181,72; 143,64; 141,35; 138,62; 133,57; 132,61; 130,97; 129,38; 127,28; 126,34; 125,29; 125,05; 124,98; 119,64; 112,02; 43,49; 30,93; 18,95; 16,87; 12,69. IV (ATR, cm^{-1}) ν_{max} : 3328; 3021; 2956; 2929; 2862; 1665; 1625; 1296 e 728. EMAR (calculada): 346,1801; EMAR (encontrada): 346,1806.

2-[2-Feniletetil]-3-[(E)-2-fenilprop-1-en-1-il]naftaleno-1,4-diona (C₂₇H₂₃NO₂)

(30g): Cristal roxo; PF 74– 75 ° C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (1H, dd, 7,6; 1); 8,03 (1H, dd, 7,4; 1,2); 7,7 (1H, td, 7,44; 1,33); 7,6 (1H, td, 7,44; 1,33); 7,54 (2H, m); 7,37 (2H, m); 7,31 (1H, m); 7,22 (3H, m); 7,08 (2H, m); 6,83 (1H, s); 6,12 (1H, s); 3,5 (2H, q, 7); 2,8 (2H, t, 7); 1,9 (3H, d, 1,2). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 183,14; 182,49; 144,39; 142,14; 140,17; 137,87; 134,54; 133,47; 132,03; 130,35; 128,67; 128,62; 128,3; 127,45; 126,69; 126,28; 126,06; 126,02; 120,36; 113,45; 45,44; 36,1; 17,91. IV (ATR, cm^{-1}) ν_{max} : 3303; 3057; 2949; 2852; 1676; 1597; 757; 724 e 697. EMAR (calculada): 394,1801; EMAR (encontrada): 394,1807

2-[(2-Hidroxietil)amino]-3-[(E)-2-fenilprop-1-en-1-il]naftaleno-1,4-diona

(C₂₁H₁₉NO₂) (30h): Cristal Roxo; PF 115- 117 ° C; ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (1H, dd, 7,8; 0,8); 7,99 (1H, dd, 7,8; 1,2); 7,68 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,57 (1H, td, 7,5; 1,4); 7,53 (2H, m); 7,36 (2H, m); 7,29 (1H, m); 6,79 (1H, s); 6,44 (1H, t, 5,3); 3,73 (2H, d, 4,3); 3,36 (2H, q, 5,5); 1,91 (3H, d, 1,2). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 183,31; 182,4; 144,85; 142,02; 139,95; 134,54; 133,37; 132,06; 130,32; 128,33; 127,48; 126,22; 126,08; 125,93; 120,39; 113,37; 61,07; 46,43; 17,87. IV (ATR, cm^{-1}). ν_{max} : 3571; 3351; 3061; 2935; 2870; 1665; 1349; 1289 e 1052. EMAR (calculada): 334,1437; EMAR (encontrada): 334,1442

REFERÊNCIAS

AIRES, A. L.; XIMENES, E. C. P. A.; BARBOSA, V. X.; GÓES, A. J. S.; SOUZA, V. M. O.; ALBUQUERQUE, M. C. P. A Lapachone: A naphthoquinone with promising antischistosomal properties in mice. **Phytomedicine** **2014**, 21, 261. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.08.012.

ARAÚJO, C. A. I.; PAULA, C. R.; FARIA, F. K.; OLIVEIRA, M. M.; MENDES, G. G.; DIAS, A. F. M. E.; RIBEIRO, R. R.; OLIVEIRA, B. A.; SILVA, M. S. Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis **Experimental Parasitology** **199 (2019)** 67–73. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.02.013.

ARAÚJO, M. V., DAVID, C. C., NETO, J. C., DE OLIVEIRA, L. A., DA SILVA, K. C., DOS SANTOS, J. M., DA SILVA, J. K., DE A BRANDÃO, V. B., SILVA, T. M., CÂMARA, C. A., ALEXANDRE-MOREIRA, M. S. Avaliação da atividade leishmanicida do 2-N, Derivados de N'-dialquilamino-1,4 naftoquinona. **Experimental Parasitology**. **2017**;176:46–51. -.DOI: 10.1016/j.exppara.2017.02.004

BABULA, P.; ADAM, V.; HAVEL, L.; KIZEK, R. Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones – their Occurrence, Pharmacological Properties and Analysis. **Current Pharmaceutical Analysis**, **2009**, 5, 47-68. DOI: 10.2174/157341209787314936.

BARBOSA, P. T.; NETO, D. H; Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de química orgânica experimental. **Química Nova**, Vol. **36**, No. 2, 331-334, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000200021.

BARREIRO, E. J., KÜMMERLE, A. E., & FRAGA, C. A. M. (2011). The Methylation Effect in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, 111(9), 5215–5246. DOI:10.1021/cr200060g

BATES, P. A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **International Journal Parasitology**. v 37(10), 2007 DOI: 10.1016/j.ijpara.2007.04.003.

BENITES, J.; VALDERRAMA, J. A.; RIVERA, F.; ROJO, L.; CAMPOS, N.; PEDRO, M.; NASCIMENTO, M. S. J. Studies on quinones. Part 42: Synthesis of furylquinone and hydroquinones with antiproliferative activity against human tumor cell lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2008. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.10.028.

BEUTLER, U.; PETER, C.; FUENFSCHILLING; STEINKEMPER, A.; An Improved Manufacturing Process for the Antimalaria Drug Coartem. **Organic Process Research & Development**. **2007**; 11(3) pp 341 - 345; DOI:10.1021/op060244p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de

Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmanios_e_viscerai_1edicao.pdf

BURNETT, A. R.; THOMSON, R. H.; J. Naturally occurring quinones. Part X. The quinonoid constituents of *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae) **Journal of the Chemical Society C: Organic** **1967**, 2100. DOI: 10.1039/J39670002100.

BUTLER, D. E., DEERING, C. F., MILLAR, A., NANNINGA, T. N., and ROTH, B. D. (1989). Improved process for trans-6-[2-(substituted- pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis. W.O. **Patent 89/07598**. <
<https://patentimages.storage.googleapis.com/f7/8d/bb/a566907a5229a5/WO1989007598A2.pdf>>

CARLSEN, E. D.; LIANG, Y.; SHELITE, T. R.; WALKER, P. C.; SOONG, L. Permissive and protective roles for neutrophils in leishmaniasis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 182, (2), p. 109-118, 2015, DOI: 10.1111/cei.12674.

CARNEIRO, P. F.; NASCIMENTO, B. S.; PINTO, V. A.; PINTO, F. R. C. M.; LEGUCHA, C.G.; SANTOS, O. D.; SANTOS-JÚNIOR, M. H.; RESENDE, C. L. A. J.; BOURGUIGNON, C. A.; FERREIRA, F. F. New oxirane derivatives of 1,4-naphthoquinones and their evaluation against *T. cruzi* epimastigote forms. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 16, p. 4995–5000, 2012. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.06.027.

CARVALHO, S. F. G. Utilização de baixas doses de desoxicolato de anfotericina B no tratamento da Leishmaniose Visceral em crianças e adolescentes. Montes Claros: **Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais**, 2000. 107 p.

CHEN, H. C. , HUANG, C. C., TIEN-JEN, L., MEI-CHICH, H., YI-JU HSU. Ubiquinol Supplementation Alters Exercise Induced Fatigue by Increasing Lipid Utilization in Mice. **Nutrients**, **2019**. DOI: 10.3390/nu11112550.

CLABORN, DAVID M. "The biology and control of leishmaniasis vectors." **Journal of Global Infectious Diseases**, (2010). DOI: 10.4103/0974-777X.62866.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; STUART, W. **Organic Chemistry**. Oxford University Press, USA; 2nd Revised ed., 2012. ISBN 978-0199270293.

COELHO, A. C., MESSIER, N., OUELLETTE, M., & COTRIM, P. C. (2007). Role of the ABC transporter PRP1 (ABCC7) in pentamidine resistance in *Leishmania* amastigotes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 51, p.3030–2. DOI: 10.1128/AAC.00404-07.

CORRALES, R.M.; SERENO, D.; MATHIEU-DAUDÉ, F. Deciphering the *Leishmania* exoproteome: what we know and what we can learn. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 58, (1), p. 27-38, 2010, DOI 10.1111/j.1574-695X.2009.00608.x
CUNHA-JÚNIOR, C. F. E.; LIMA, P. W.; RIBEIRO, A. G.; NETTO, D. C.; CAVALHEIRO, C. M. M.; SILVA, M. J. A.; COSTA, R. R. P.; BERGMANN, R. B.; SANTOS, T. C. E. Effectiveness of the local or oral delivery of the novel

naphthopterocarpanquinone LQB-118 against cutaneous leishmaniasis **Journal Antimicrobial Chemotherapy** **2011**; 66: 1555–1559. DOI: 10.1093/jac/dkr158

CORTELLA, M. S. < <https://www.youtube.com/watch?v=dd1bsHYYqjg> > Acesso em 27/11/2022.

DA COSTA, E. C. B.; AMORIM, R.; DA SILVA, F. C.; ROCHA, D.R.; PAPA, M. P. Synthetic 1,4-pyran naphthoquinones are potent inhibitors of dengue virus replication. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1–11, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0082504.

DAVID, C.C. Diversidade estrutural em naftoquinonas semi-sintéticas visando à síntese de novas moléculas bioativas com atividade citotóxica e leishmanicida. **Tese de Doutorado em Desenvolvimento Inovação Tecnológica Medicamentos** - Universidade Federal Rural de Pernambuco. 2015.

DAVID, C. C.; CAMPOS, J. F.; SILVA, T. M. S.; CAMARA, C. A. Synthesis of New 2-N,N'-dialkylamino-1,4-naphthoquinone Derivatives: Concerning the Reactivity of Lapachol with Secondary Amines. **Revista Virtual Química**, **2015**, **7** (2), 752-764. DOI: 10.5935/1984-6835.20150035.

ESTEVEZ-SOUZA, A.; LUCIO, K.A.; CUNHA, A.S.; PINTO, A.C.; LIMA, E.S.; CAMARA, C.A.; VARGAS, M.D.; GATTASS, C.R. Antitumoral Activity of New Polyaminenaphthoquinone Conjugates. **Oncology reports**, 2008. DOI:10.3892/or.20.1.225.

ESTEVEZ-SOUZA, A.; FIGUEIREDO, D.V.; CAMARA, C.A.; VARGAS, M.D.; PINTO, A.C.; ECHEVARRIA, A. Cytotoxic and DNA-Topoisomerase Effects of Lapachol Amine Derivatives and Interactions With DNA. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 2007. DOI: 10.1590/S0100-879X2006005000159.

FERREIRA, M. P. S. B. C.; CARDOSO, M. F. C.; SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F.; LIMA, E. S.; SOUZA, J. V. B. Antifungal activity of synthetic naphthoquinones against dermatophytes and opportunistic fungi: Preliminary mechanism-of-action tests. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials** **2014**. DOI: 10.1186/1476-0711-13-2.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T. G.; SANTOS, W. C.; ARAÚJO, K. G. L.; FERREIRA, V. F. β -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. **Revista Virtual de Química**, **2010**, **2**, 140-160. DOI: 10.5935/1984-6835.20100013.

FERREIRA, S. B.; ROCHA, D. R.; CARNEIRO, J. W. M.; SANTOS, W. C.; FERREIRA, V. F. A new method to prepare 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone: Synthesis of lapachol and phthiocol. **Synlett** **2011**, 11, 1551. DOI: 10.1055/s-0030-1260771.

FERREIRA, V. F., JORQUEIRA, A., SOUZA, A. M. T., DA SILVA, M. N., DE SOUZA, M. C. B. V., GOUVÊA, R. M., BOURGUIGNON, S. C. Trypanocidal agents with low cytotoxicity to mammalian cell line: A comparison of the theoretical and biological features of lapachone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2006. DOI:10.1016/j.bmc.2006.04.046.

FIESER, L. F. The alkylation of hydroxynaphthoquinone. III. A synthesis of lapachol – **Journal of the American Chemical Society**, 49 (3) p857-64, 1927. DOI: 10.1021/ja01402a030

FIOCRUCZ, 2013. Acesso em: 27 de junho de 2022. Disponível em <http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/tratamento.htm>,

FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; FERREIRA, S. C.; COSTA, P. A. M.; Glutathione-Induced Conversion of Pentavalent Antimony to Trivalent Antimony in Meglumine Antimoniate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 2001 Mar; 45(3): 913–916. DOI: 10.1128/AAC.45.3.913-916.2001.

HENDRICKX, S., CALJON, G., & MAES, L. Need for sustainable approaches in antileishmanial drug Discovery. **Parasitology Research**, 2019. DOI: 10.1007/s00436-019-06443-2.

HOOKE SC 1936a. Lomatiol. Part II. Its occurrence, constitution, relation to and conversion into lapachol. Also a synthesis of lapachol. **Journal of the American Chemical Society** 59: 1181-1190.

HONG, W. L.; YOUNG, M. K.; CHOONH, L. Y.; SOON, K. A. An Efficient Method for the Large-Scale Synthesis of Atorvastatin Calcium. **Biomolecules & Therapeutics**, 16, 28-33(2008). DOI:10.4062/biomolther.2008.16.1.028

HUSSAIN, H.; KROHN, K.; AHMAD, V. U.; MIANA, G. A.; GREEN, I. R. Lapachol: an overview. **Arkivoc**, v. 2, p.145-171, 2007. DOI:10.3998/ark.5550190.0008.204.

JONES, G. The Knoevenagel condensation. **Organic reactions**, 1967. DOI:10.1002/0471264180.or015.02.

KIP, A. E., SCHELLENS, J. H. M., BEIJNEN, J. H., & DORLO, T. P. C. Clinical Pharmacokinetics of Systemically Administered Antileishmanial Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, 2018 v.57, p.151–176. DOI: 10.1007/s40262-017-0570-0

KNOEVENAGEL, E. Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**. 1898, 31, 2596–2619. DOI:10.1002/cber.18980310308

KOLB, K.E.; FIELD, K.W.; SCHATZ, P.F. A One-Step Synthesis of Cinnamic Acids Using Malonic Acid: The Verley-Doebner Modification of the Knoevenagel Condensation. **Journal of Chemical Education**. 1990, 67, A304. DOI:10.1021/ed067pA304

KUMAR S.; SINGH YV & SINGH, M. "Agro-História, Usos, Ecologia e Distribuição de Henna (*Lawsonia inermis* L. syn. *Alba* Lam)". Henna: Cultivo, Melhoramento e Comércio. Jodhpur: **Instituto de Pesquisa da Zona Árida Central**, 2005. págs. 11–12. OCLC 124036118.

LINARDI M. C. F.; DE OLIVEIRA, M. M.; SAMPAIO M. R. P. A Lapachol derivative active against mouse lymphocytic leukemia P-388. **Journal of Medicinal Chemistry**, **1975**, 18, 1159-1161. DOI: 10.1021/jm00245a027

LOPES, W. A.; ROCHA, G. O. DA; PEREIRA, P. A. DE P.; OLIVEIRA, F.; CARVALHO, L. S.; BAHIA, N. DE C.; CONCEIÇÃO, L. S.; DE ANDRADE, J. B.; **Journal of Separation Science** **2008**, 31, 1787.

MARCH, J. Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure; **Wiley-Interscience publication**, 4^a ed., New York, 1992.

McMURRY, J. E.; **Fundamentals of Organic Chemistry**. Cengage Learning; 9th ed. 2015. ISBN-13 : 978-8522125869.

MEDEIROS, C. S.; PONTES-FILHO, T. N.; CAMARA, A. C.; LIMA-FILHO, J. V.; OLIVEIRA, C. P.; LEMOS, A. S.; LEAL, G. F. A.; BRANDÃO, C. O. J.; NEVES, P. R. Antifungal activity of the naphthoquinone betalapachone against disseminated infection with *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in dexamethasone-immunosuppressed Swiss mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 4, p. 345–349, 2010. DOI: 10.1590/S0100-879X2010007500012.

MEIRA, R. M. V. **Atividade da naftoquinona sintética LQB-166 em Leishmania (Viannia) braziliensis**. 2014. 63 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica Humana) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014. <<https://www.bdttd.uerj.br:8443/bitstream/1/18688/2/Tese%20-%20Rafaela%20de%20Miranda%20Villarim%20Meira%20-%202019%20-%20Completa.pdf>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE CONSULTORIA JURÍDICA/ADVOCACIA GERAL DA UNIÃO. **Glucantime®**. 2015. Disponível em: <<https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/12/Antimoniato-de-meglumina--Atualizada-em-04-12-2015-.pdf>>. Acesso em 20 de julho de 2022.

MONKS, T. J.; HANZLIK, R. P.; COHEN, G. M.; ROSS, D.; GRAHAM, D. G.; **Toxicology and Applied Pharmacology** 1992, 112, 2. DOI: doi.org/10.1016/0041-008X(92)90273-U.

MOURA, José Gilberto. Nutrientes e Terapêutica: como usá-los, quando usá-los, como avaliar suas carências, radicais livres na saúde. **Visão Artes: Rio Grande do Sul**, 2006. Disponível em <http://sistema.boticamagistral.com.br/app/webroot/img/files/VITAMINA%20B2_Nova%20Literatura.pdf>.

Organização Mundial da Saúde (2017). Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR (eds.). **Formulário Modelo da OMS**. <<https://www.who.int/pt>>.

ORYAN, A; AKBARI, M. **Revista Ásia-Pacífico de Medicina Tropical**. (2016):925932. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.06.021.

PAPAGEORGIOU, V. P.; ASSIMOPOLOU, A. N.; COULADOURS, E. A.; HEPWORTH, D.; NICOLAOU, K. C. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products. **Angewandte Chemie International Edition**, **1999**, 38, 270-300. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990201)38:3<270::AID-ANIE270>3.0.CO;2-0.

PINTO, G. E.; SANTOS, O. I.; SCHMIDT, J. T.; BORBOREMA, T. E. S.; FERREIRA, F. V.; ROCHA, R. D.; TEMPONE, A. G. Potential of 2-Hydroxy-3-Phenylsulfanylmethyl-[1,4]-Naphthoquinones Against *Leishmania (L.) infantum*: Biological Activity and Structure-Activity Relationships. (2014) **PLoS ONE** 9(8): e105127. doi:10.1371/journal.pone.0105127.

RAVICHANDIRAN, P., SHEET, S., PREMNATH, D., KIM, AR e YOO, DJ (2019). Análogos de 1,4-naftoquinona: agentes antibacterianos potentes e avaliação do modo de ação. **Molecules**, **24(7)**, 1437. DOI:10.3390/molecules24071437 .

RUPAINWAR, R.; PANDEY, J.; SMRITI and RUCHI. The Importance and Applications of Knoevenagel Reaction. **Oriental Journal of Chemistry**, v. 35, n.1, p. 423-429, 2018. DOI: 10.13005/ojc/350154.

SAMPAIO R. N. R., TAKANO G. H., MALACARNE A. C., PEREIRA T. R., & DE MAGALHAES A. V. In vivo Terbinafine inefficacy on cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL/6 mice. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, 2003. DOI: 10.1590/s0037-86822003000400018.

SANAR, **Resumo sobre Leishmaniose (completo) – Sanarflix**. Disponível em < <https://www.sanarmed.com/resumo-sobre-leishmaniose-sanarflix>>. Acesso em: 19 de novembro de 2022.

SANGSHETTI, J. N.; KHAN, F. A. K. ; KULKARNI, A. A.; AROTE, R.; PATIL, R. H. Antileishmanial drug discovery: comprehensive review of the last 10 years. **The Royal Society of Chemistry**, v. 5, p. 32376–32415, 2015. DOI:10.1039/C5RA02669E.

SCHIJNDEL, J.; MOLENDIJK, D.; SPAKMAN, H.; KNAVEN, E.; CANALLE, L.A.; MEULDIJK, J. Mechanistic Considerations and Characterization of Ammonia-Based Catalytic Active Intermediates of the Green Knoevenagel Reaction of Various Benzaldehydes. **Green Chemistry Letters and Reviews** 2019, 12, 323–331. DOI:10.1080/17518253.2019.1643931.

SCHLIEVERT, PM, MERRIMAN, JA, SALGADO-PABÓN, W., MUELLER, EA, SPAULDING, AR, Vu, BG, KIRBY, JR. Análogos de menaquinona inibem o crescimento de patógenos bacterianos. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2013 57. DOI:10.1128/aac.01279-13 .

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

SILVA JÚNIOR, E. N.; JARDIM, G. A. M.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; CASTRO, S. L. AntiTrypanosoma cruzi compounds: our contribution for the evaluation and insights on the mode of action of naphthoquinones and derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society** **2014**, 25, 1780. DOI: 10.5935/0103-5053.20140180.

SINAM, **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvPE.def>; acesso em 06/07/2022.

SITÔNIO, M. M., CARVALHO JÚNIOR, C. H. R., CAMPOS, I. A., SILVA, J. B. N. F., DE LIMA, M. do C. A., GÓES, A. J. S., SILVA, T. G. Anti-inflammatory and anti-arthritis activities of 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-naphthol[1,2-b]pyran-5,6-dione (β -lapachone). **Inflammation Research**, 2012. DOI:10.1007/s00011-012-0557-0.

SOUSA, E. T.; LOPES, W. A.; DE ANDRADE, J. B. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. **Química Nova**, v. 39, n. 4, p. 486–495, 2016. DOI:10.5935/0100-4042.20160034

SOUZA-SILVA, F.; NASCIMENTO, S. B.; BOURGUINGNON, S. C.; PEREIRA, B. A. S.; CARNEIRO, P.F.; SILVA, W. S.; ALVES, C. R.; PINHO, R. T. Evidences for leishmanicidal activity of the naphthoquinone. derivative epoxy- α -lapachone **Experimental Parasitology** **2014**, 147, 81. DOI: 10.1016/j.exppara.2014.10.002.

STAGLIANO, K. W.; EMADI, A.; LU, Z.; MALINAKOVA, H. C.; TWENTER, B.; YU, M.; HOLLAND, L. E.; ROM, A. M.; HARWOOD, J. S.; AMIN, R.; JOHNSON, A.; YVES, P. Regiocontrolled synthesis and HIV inhibitory activity of unsymmetrical binaphthoquinone and trimeric naphthoquinone derivatives of conocurvone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 14, p. 5651–5665, 2006.

SUN, J.S., GEISER, A.H. e FRYDMAN, B. – A preparative synthesis of lapachol and related naphthoquinones – **Tetrahedron Letters**, 39, p8221, 1998. DOI:10.1016/S0040-4039(98)01880-2.

SUNTER, J. and GULL, K. Shape, form, function and Leishmania pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. **Open biology**, 2017. DOI:10.1098/rsob.170165.

THOMSON, R. H. Naturally Occurring Quinones. 2a ed. **Academic Press, New YorkUSA**, **1971**. ISBN 0-12-689650-X.

TIETZE, L.F. AND BEIFUSS, U. The Knoevenagel Reaction. In: Trost, B.M., Ed., **Comprehensive Organic Synthesis**, Pergamon Press, Oxford, 341-394. DOI:10.1016/B978-0-08-052349-1.00033-0.

TIWARI, N., GEDDA, M. R., TIWARI, V. K., SINGH, S. P., & SINGH, R. K. Limitations of Current Therapeutic Options, Possible Drug Targets and Scope of Natural Products in Control of Leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. 2018. v. 18, n. 1. DOI: 10.2174/1389557517666170425105129.

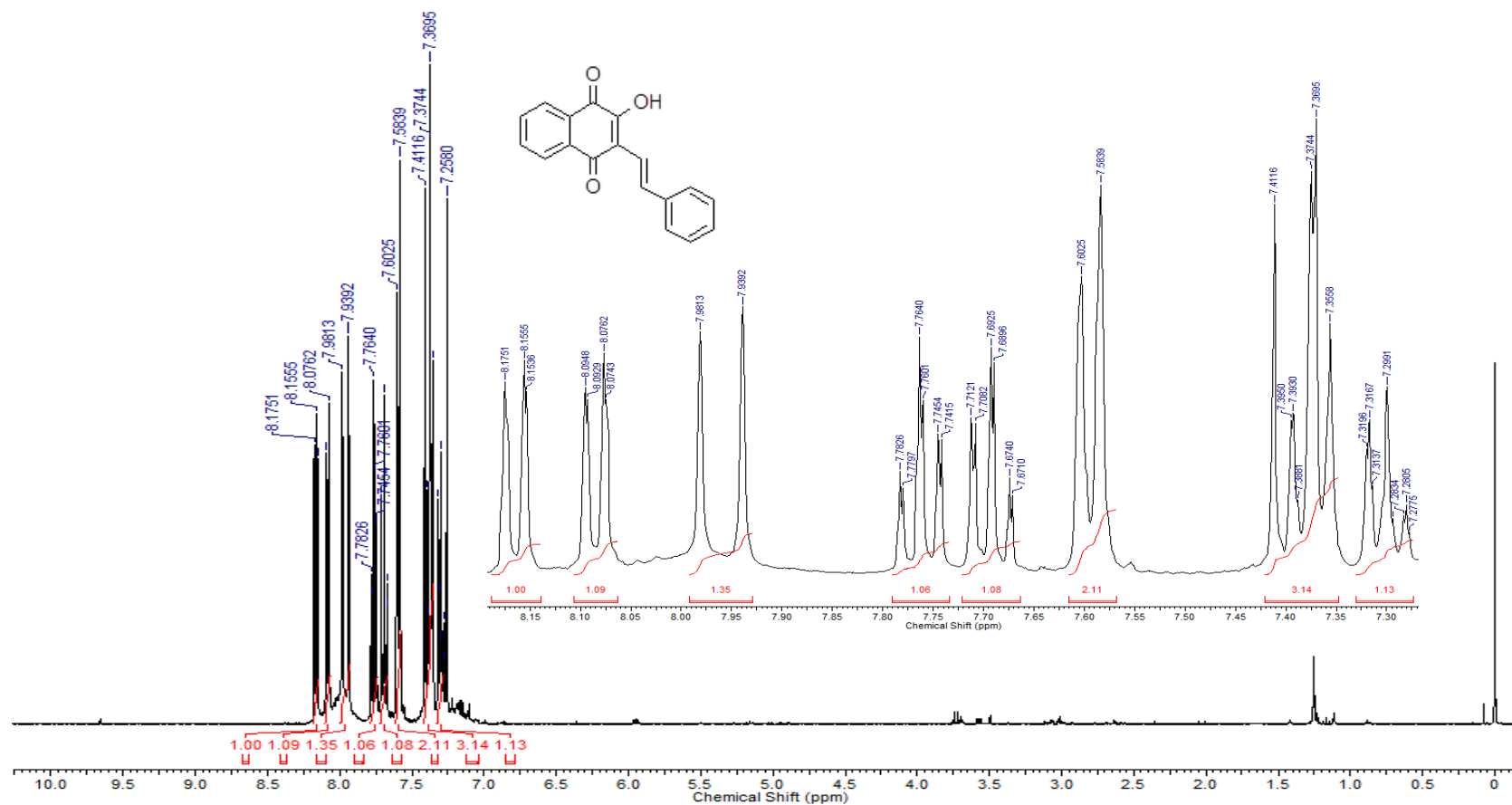
VASCONCELLOS, P. DE C.; ARTAXO, P. E.; CICCIOI, P.; CECINATO, A.; BRANCALEONI, E.; E FRATTONI, M. Determinação dos Hidrocarbonetos Saturados e Policíclicos Aromáticos Presentes no Material Particulado da Atmosfera Amazônica. **Química Nova** **1998**, 21, 4 DOI:10.1590/S0100-40421998000400002.

ZANIN, L. L.; JIMENEZ, D. E. Q.; PORTO, A. L. M.; FONSECA, L. P. Knoevenagel condensation reactions of cyano malononitrile-derivatives under microwave radiation. **Current Organic Chemistry**, 2018. v. 22, p. 519-532. DOI: 10.2174/1385272822666180123145819.

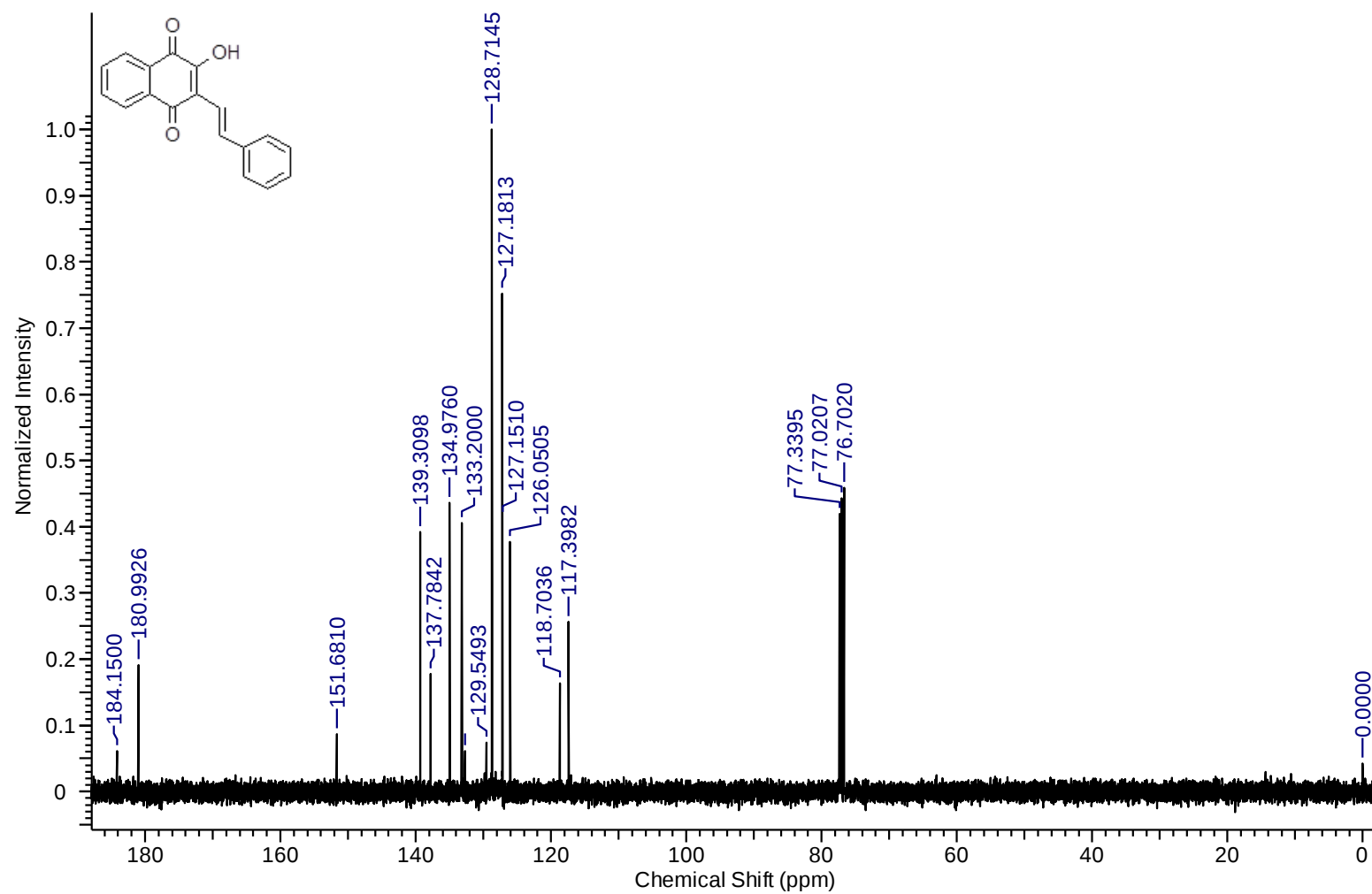
ZULFIQAR, B.; SHELPER, T. B.; AVERY, V. M. Leishmaniasis drug discovery: recente progress and challenges in assay development. **Drug Discoverv Today**. v. 22(10). 2017. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.06.004.

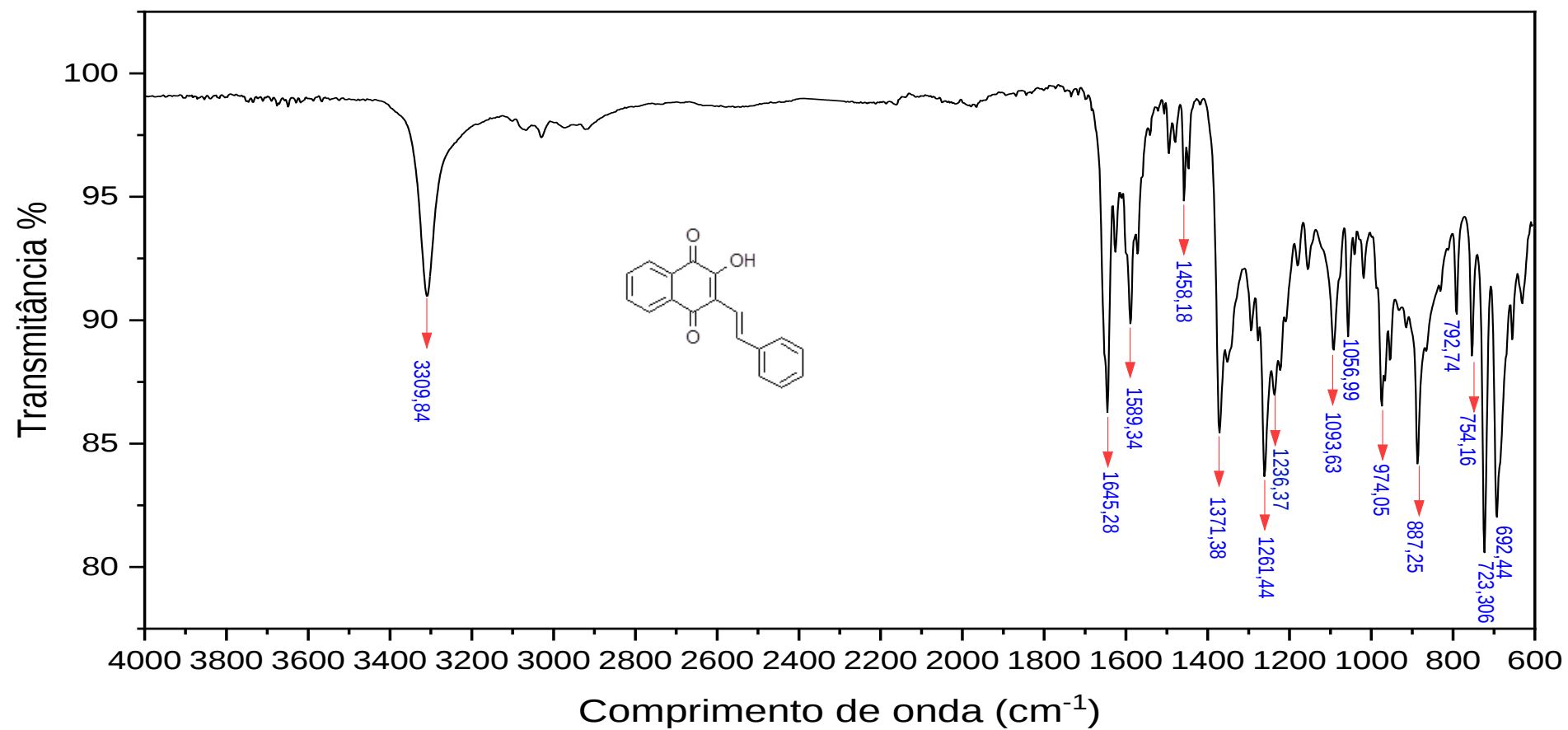
.

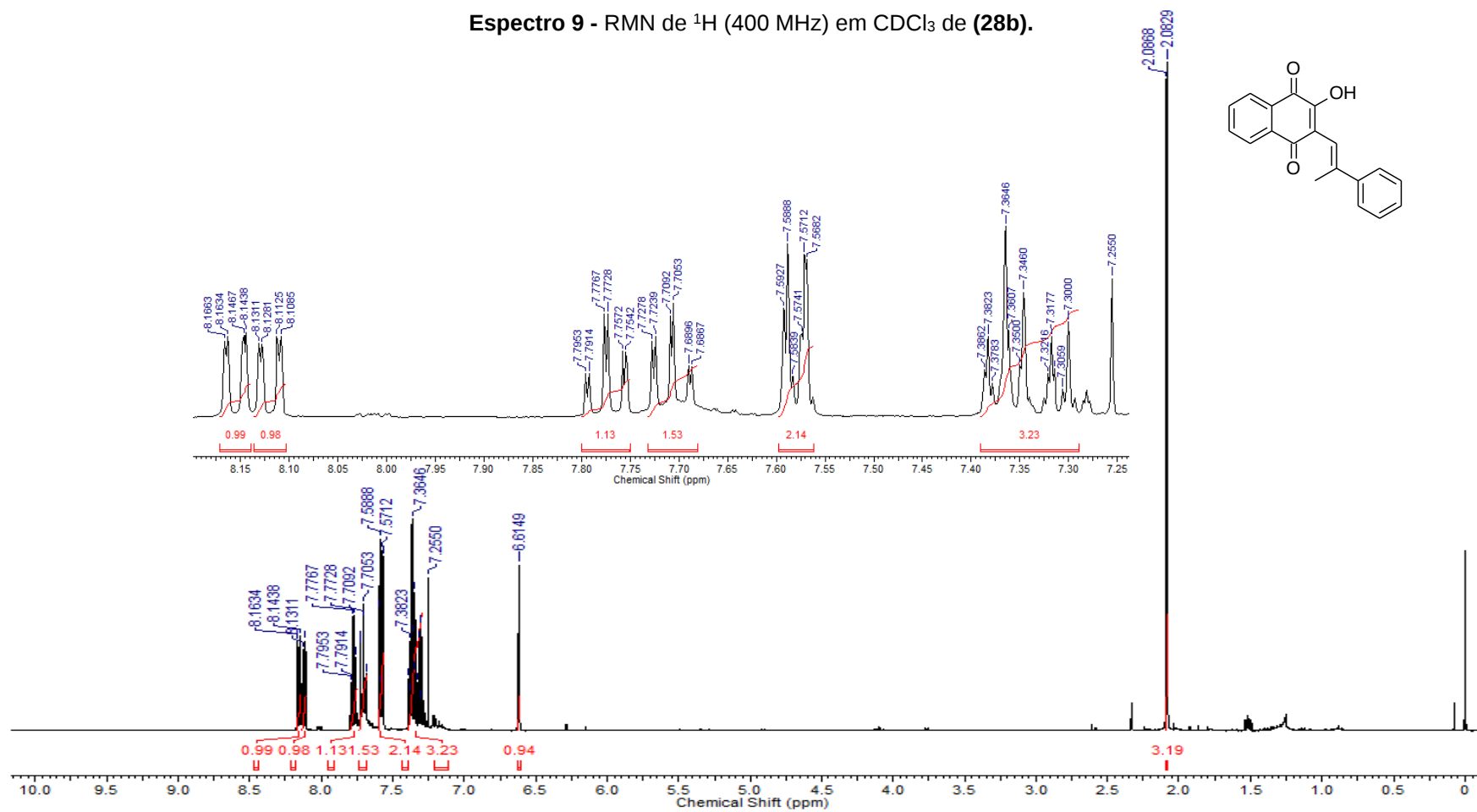
ANEXO

Espectro 1 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (28a).

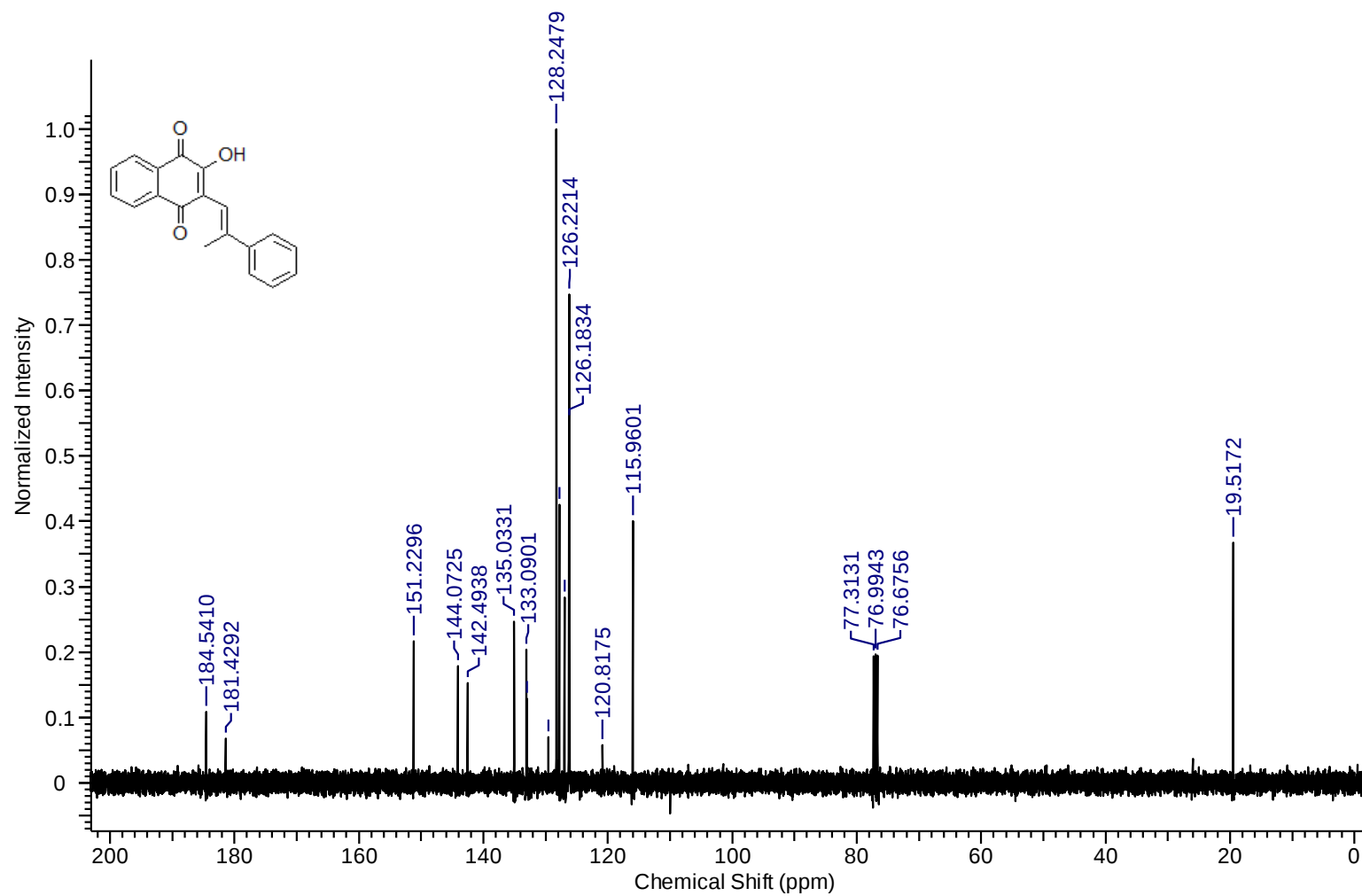
Espectro 2 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(28a)**.

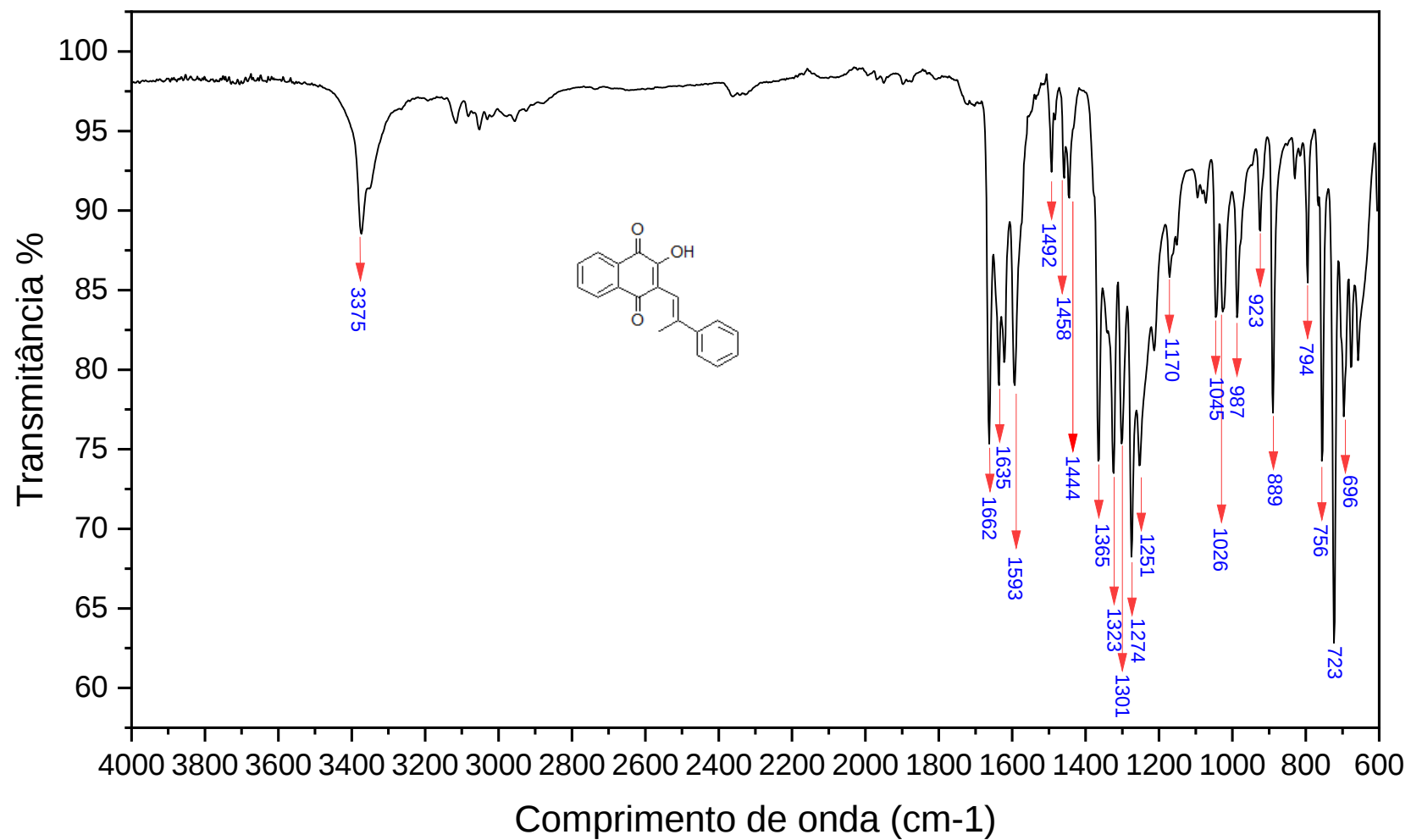


Espectro 3 - IV (ATR, cm^{-1}) de (28a).

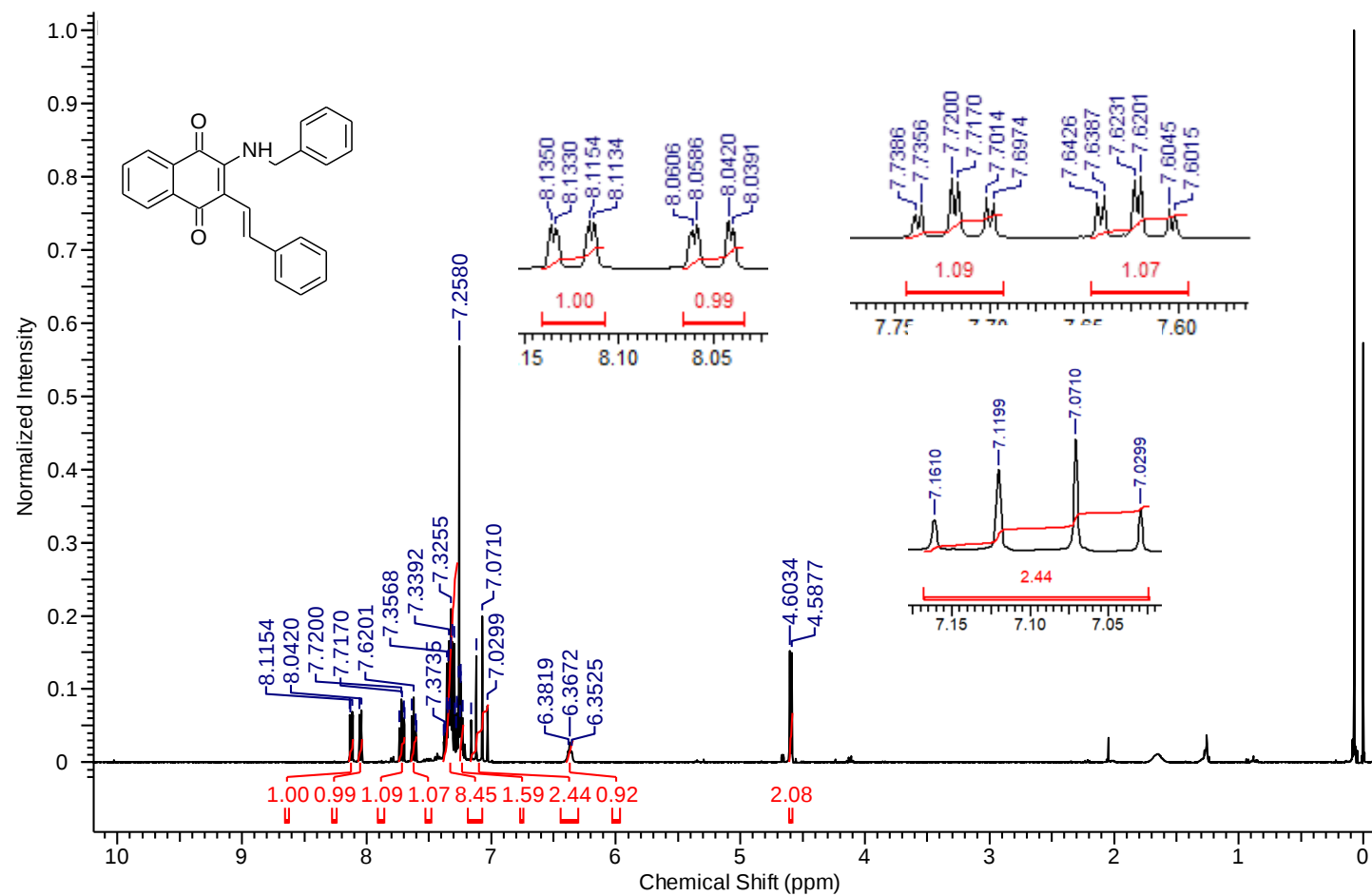
Espectro 9 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (28b).

Espectro 10 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(28b)**.

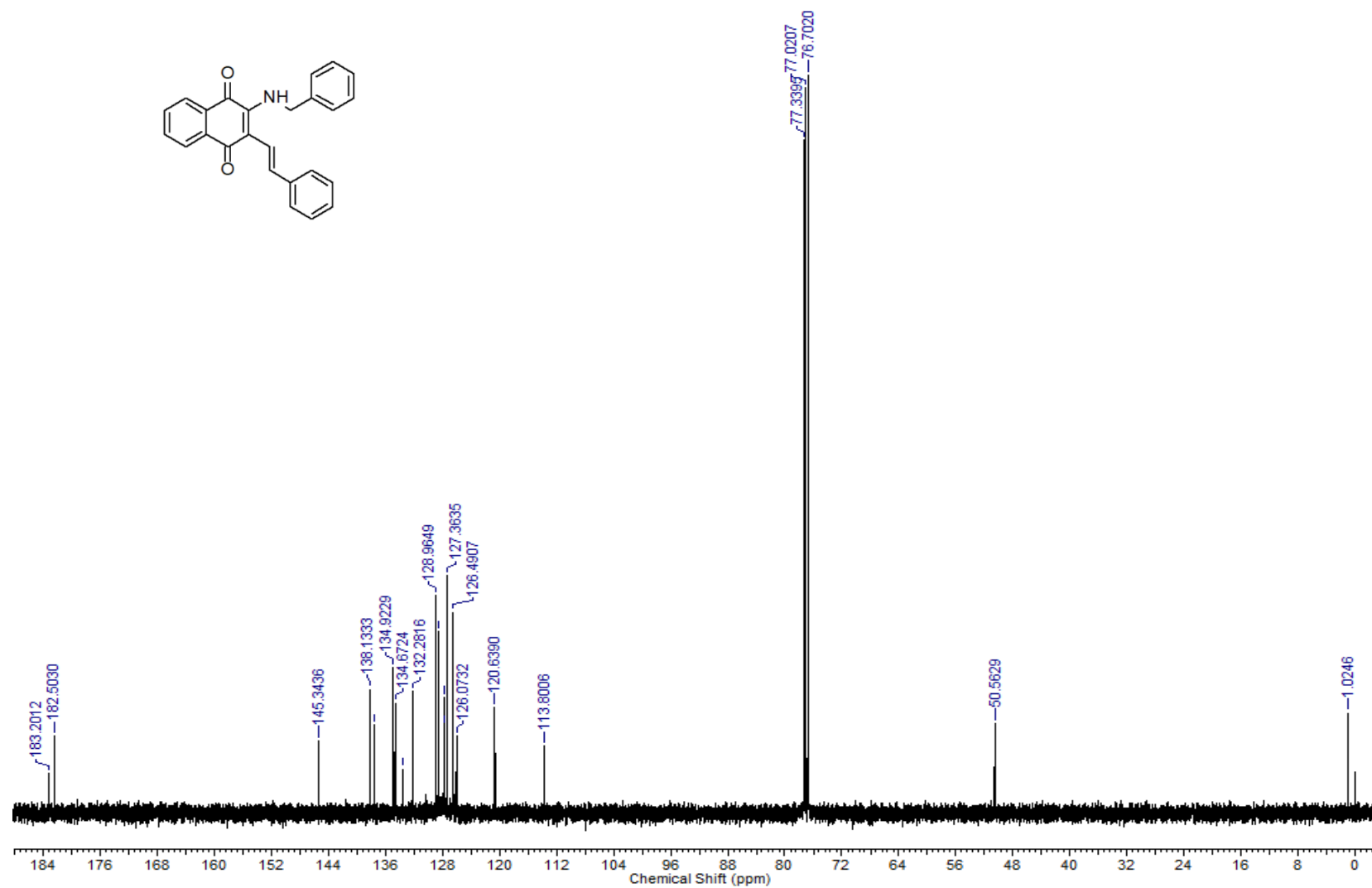


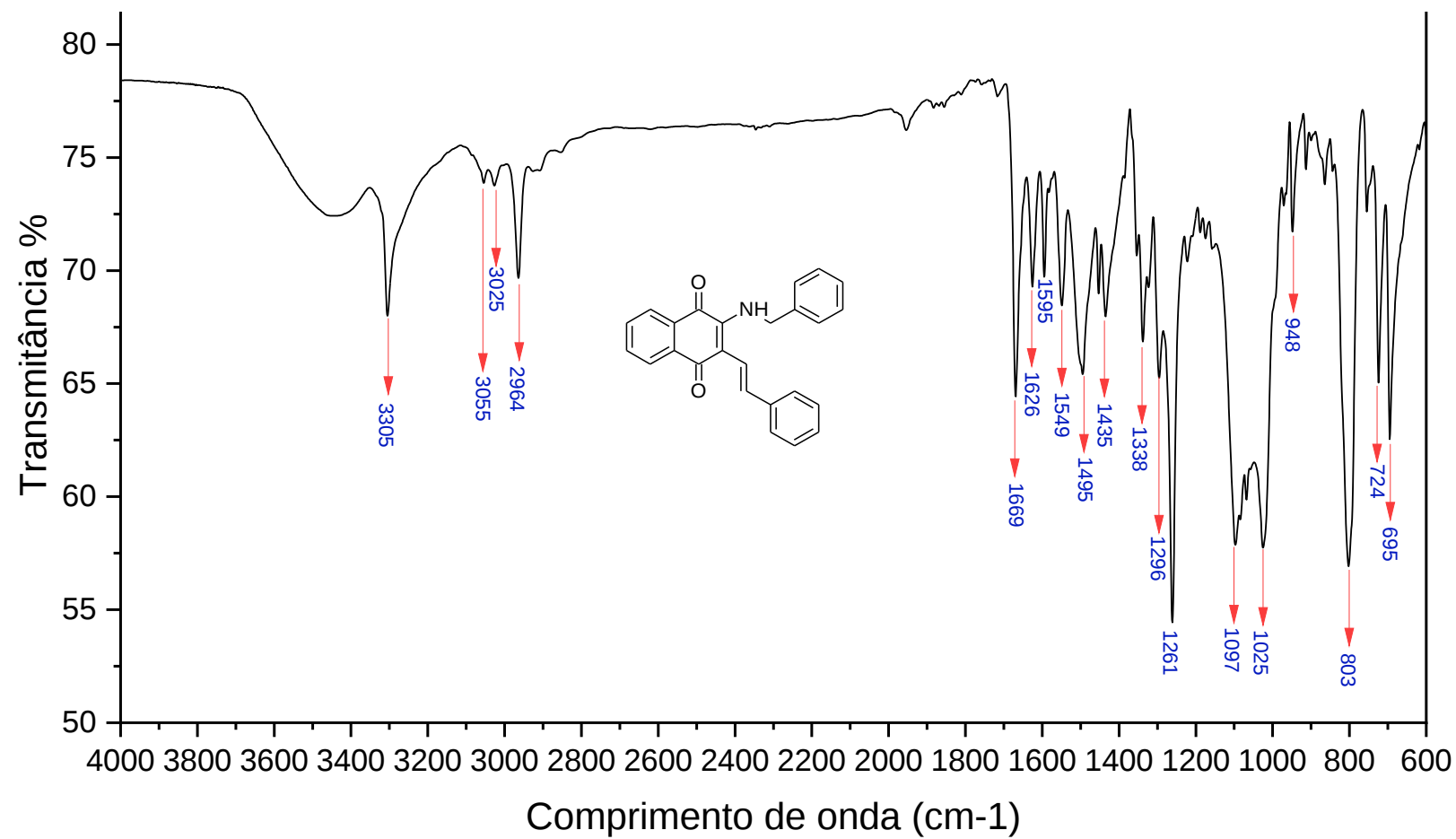
Espectro 11 - IV (ATR, cm^{-1}) de (28b).

Espectro 12 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de **(30a)**.

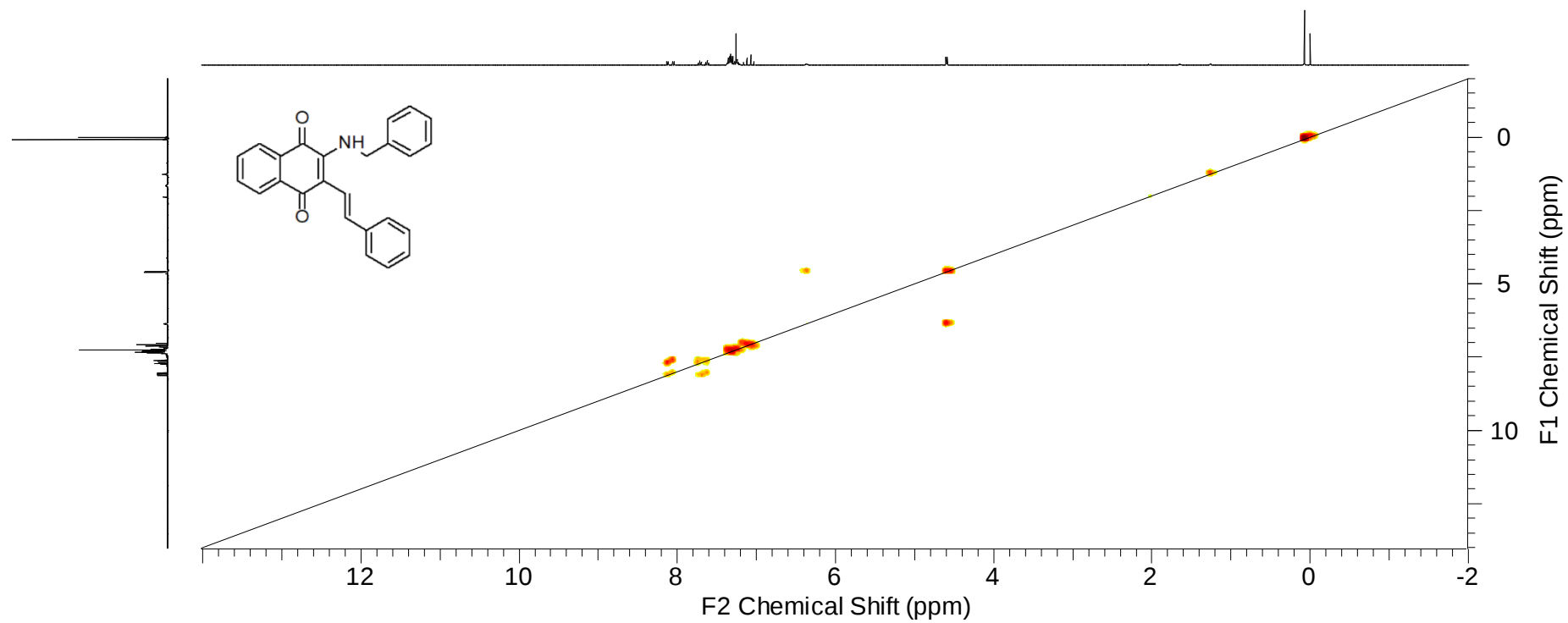


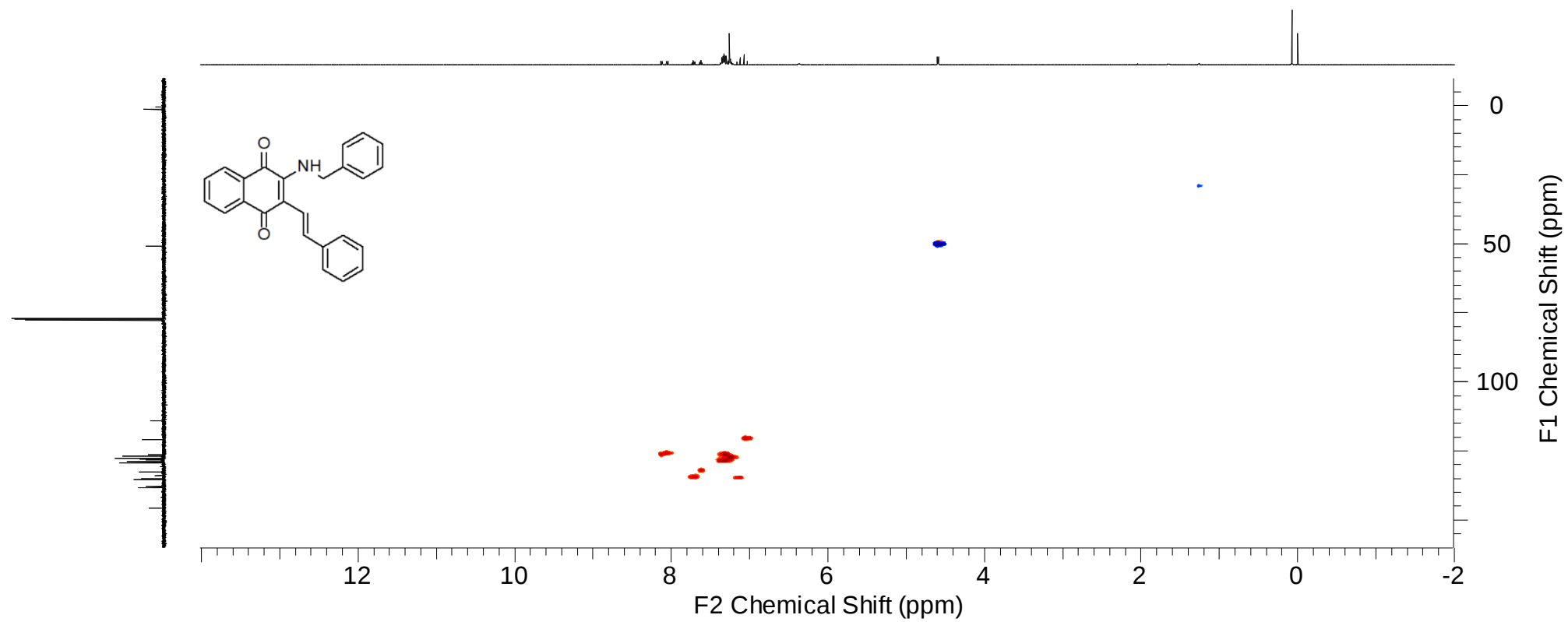
Espectro 13 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(30a)**.

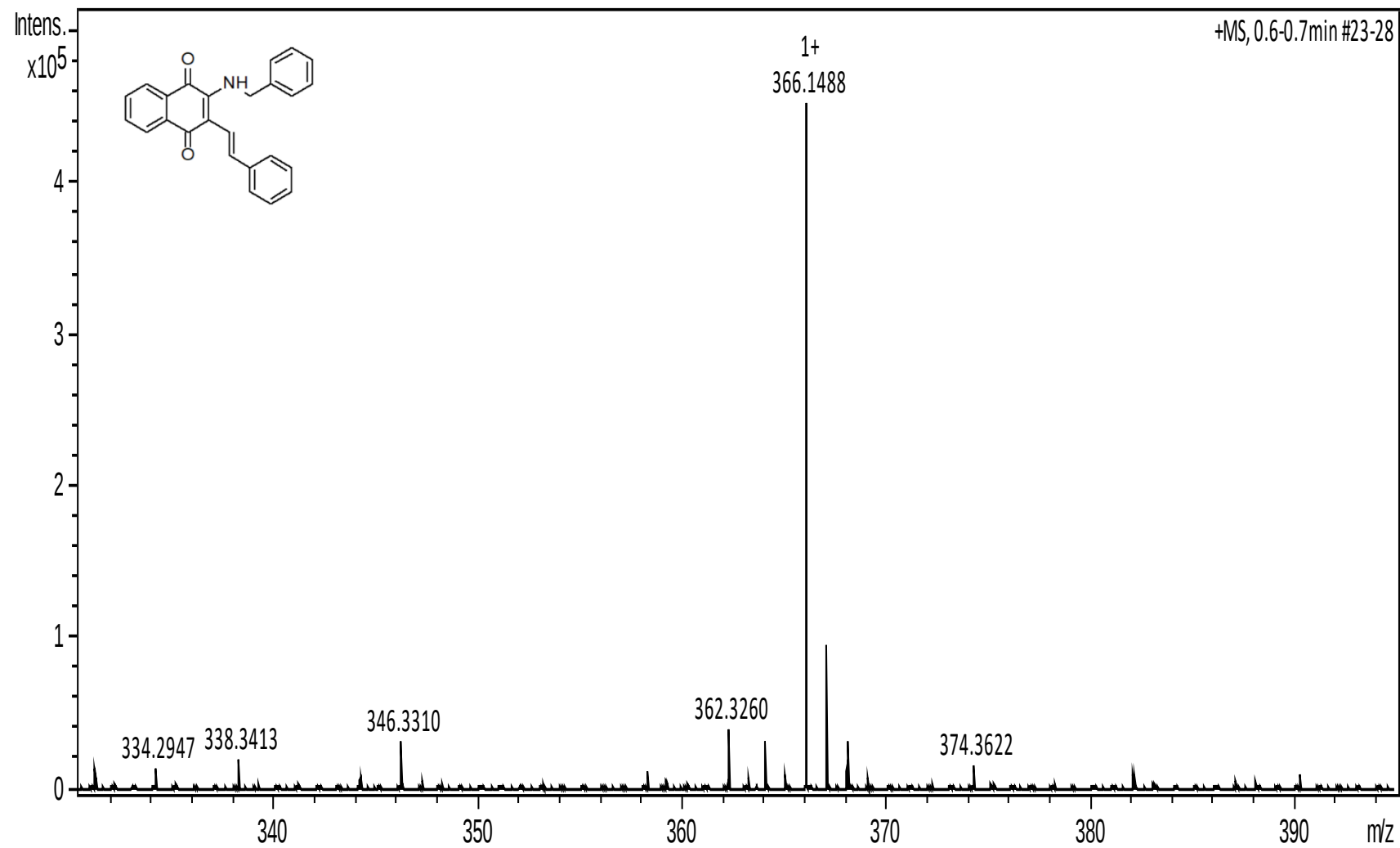


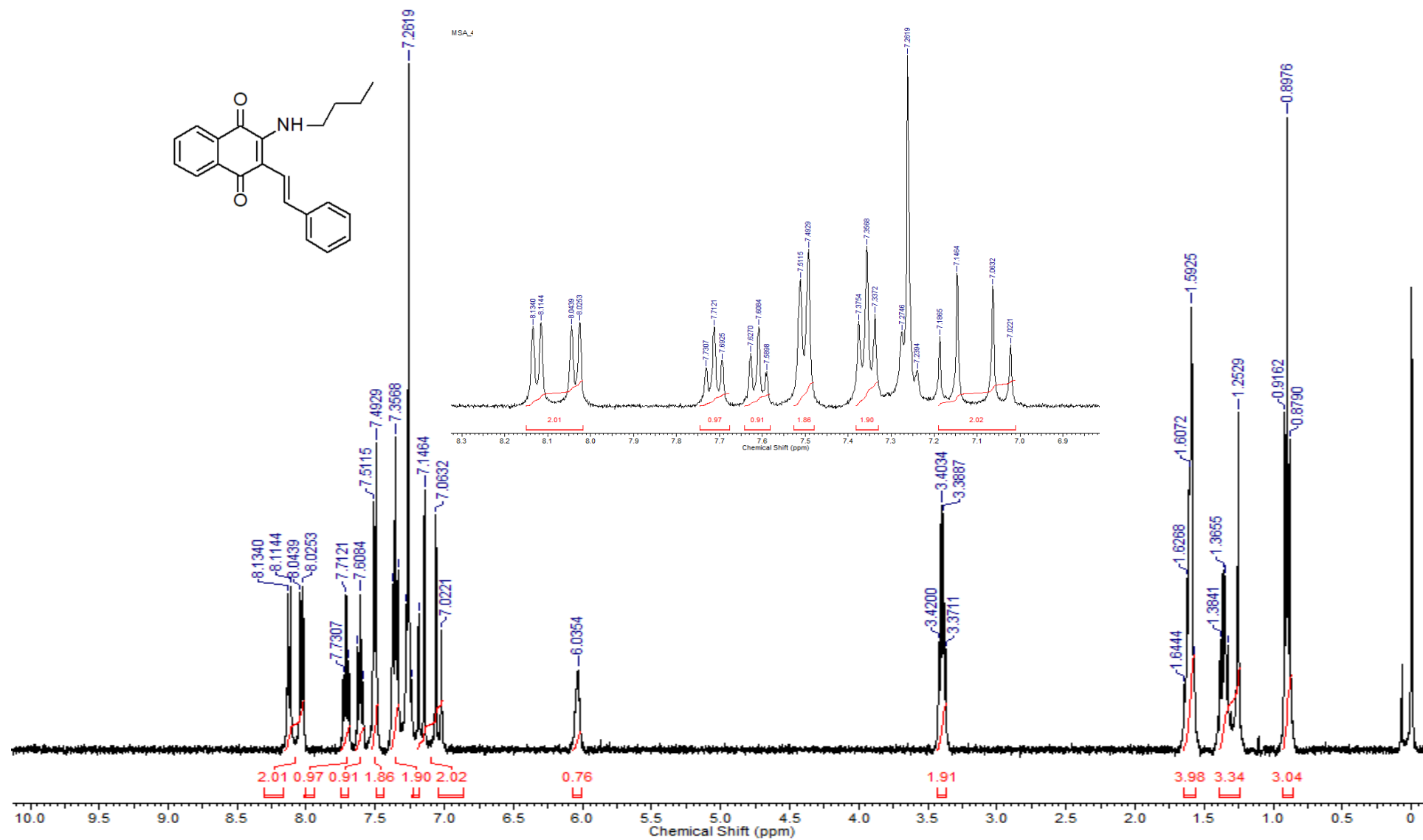
Espectro 14 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30a).

Espectro 15 - COSY 2D em CDCl_3 de **(30a)**.

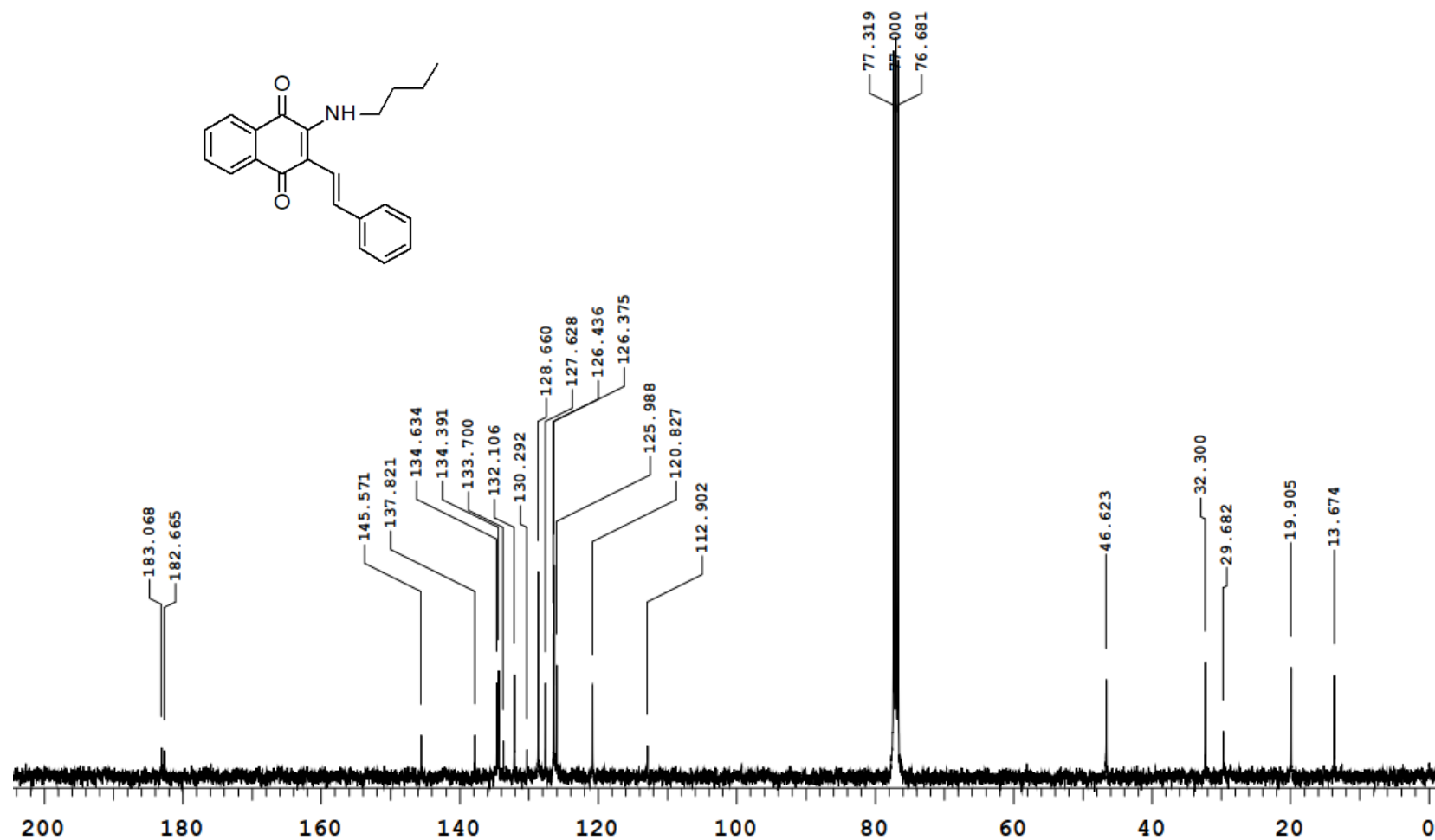


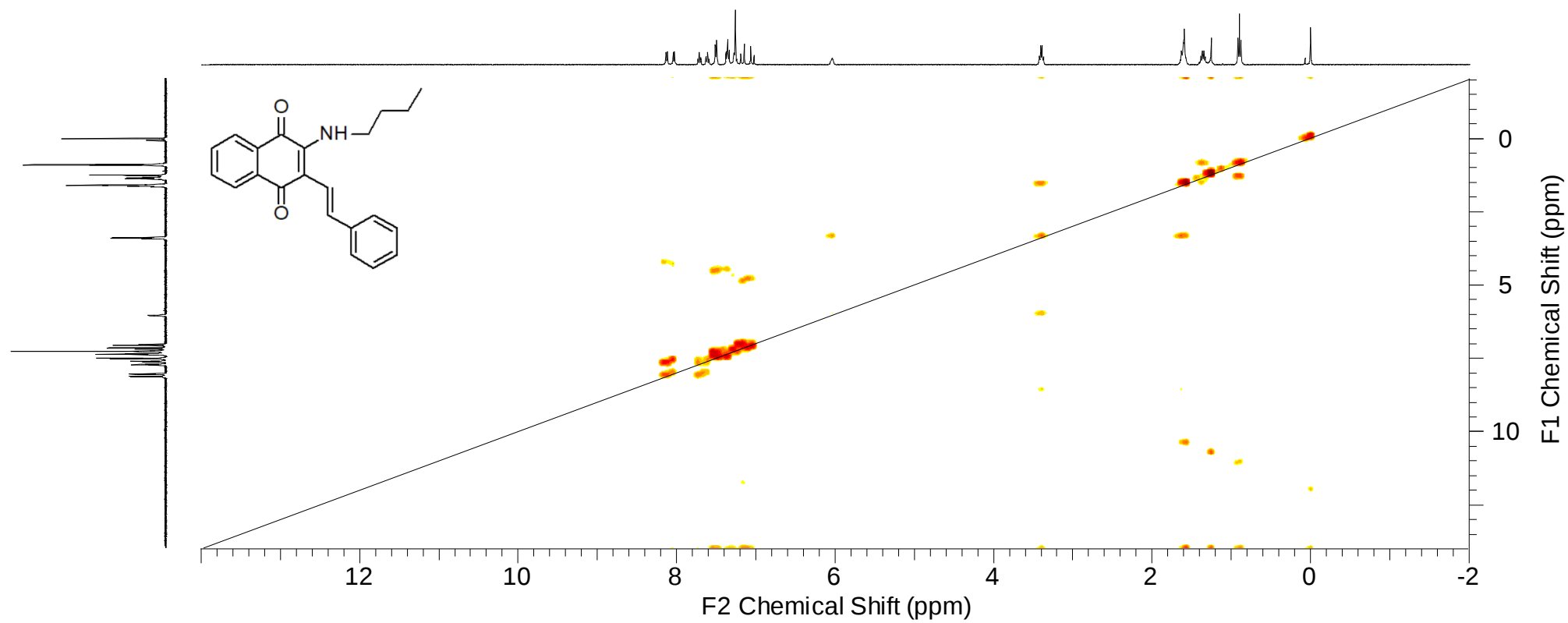
Espectro 16 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30a).

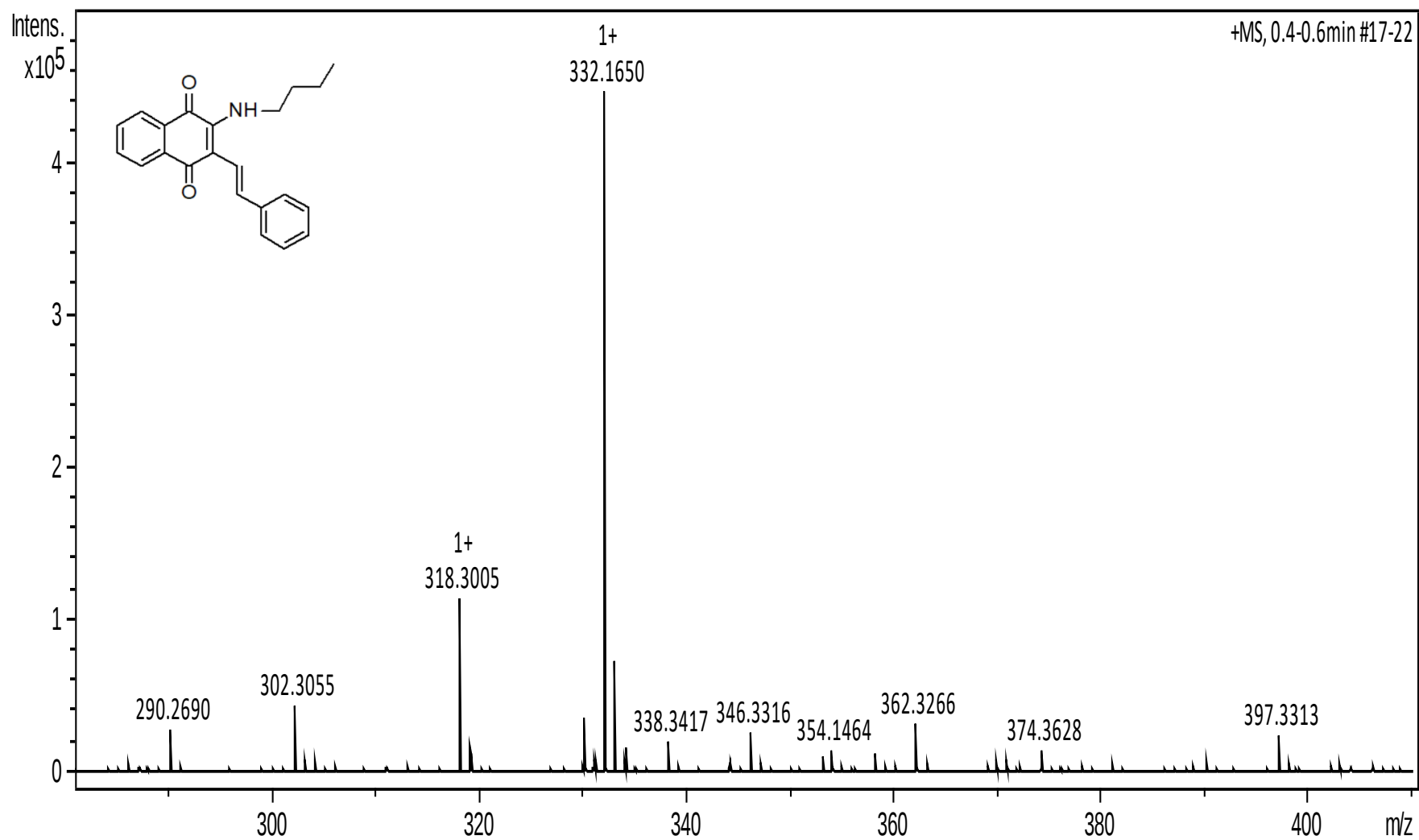
Espectro 17 - Espectro de massas de alta resolução de **(30a)**.

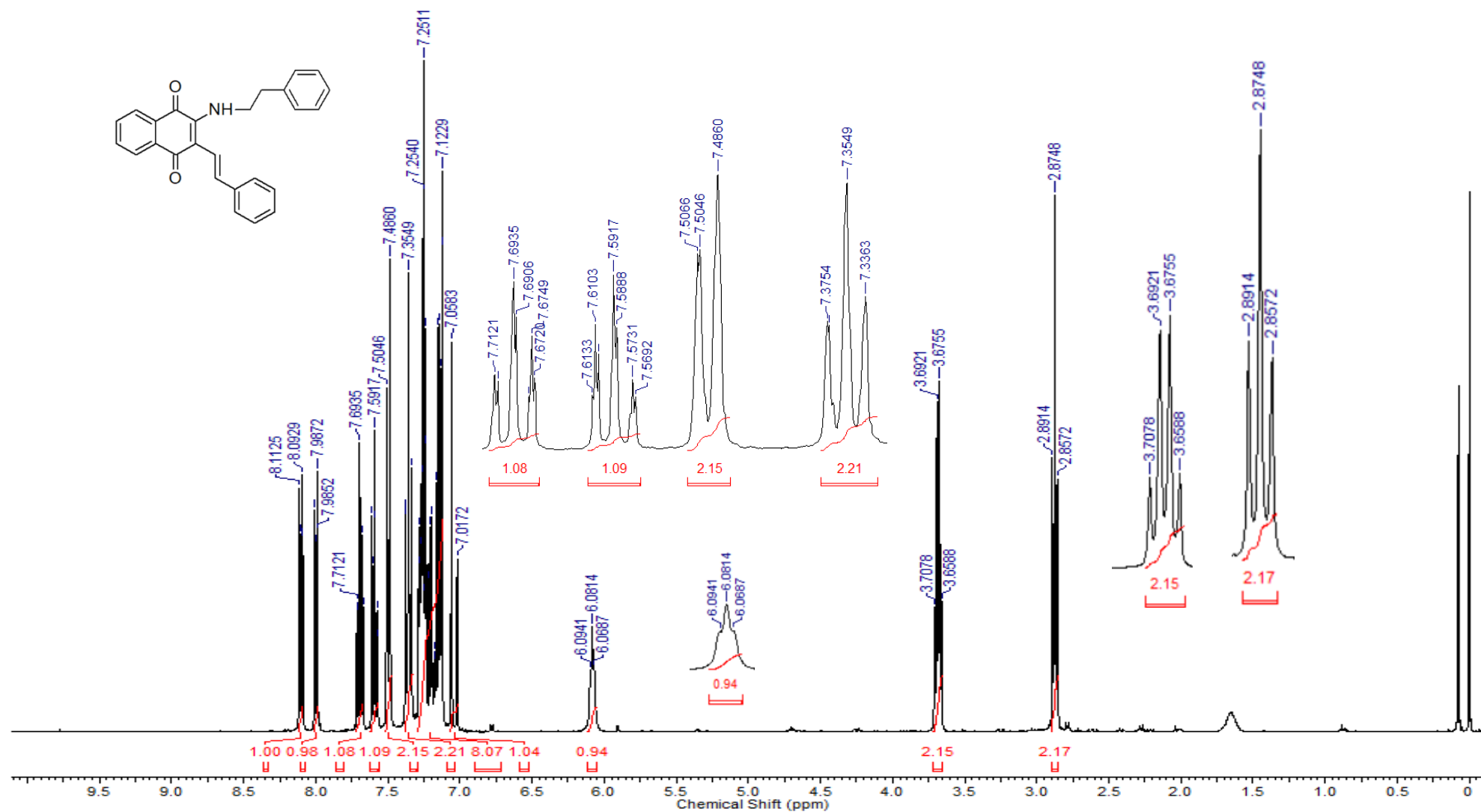
Espectro 18 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30b).

Espectro 19 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30b).

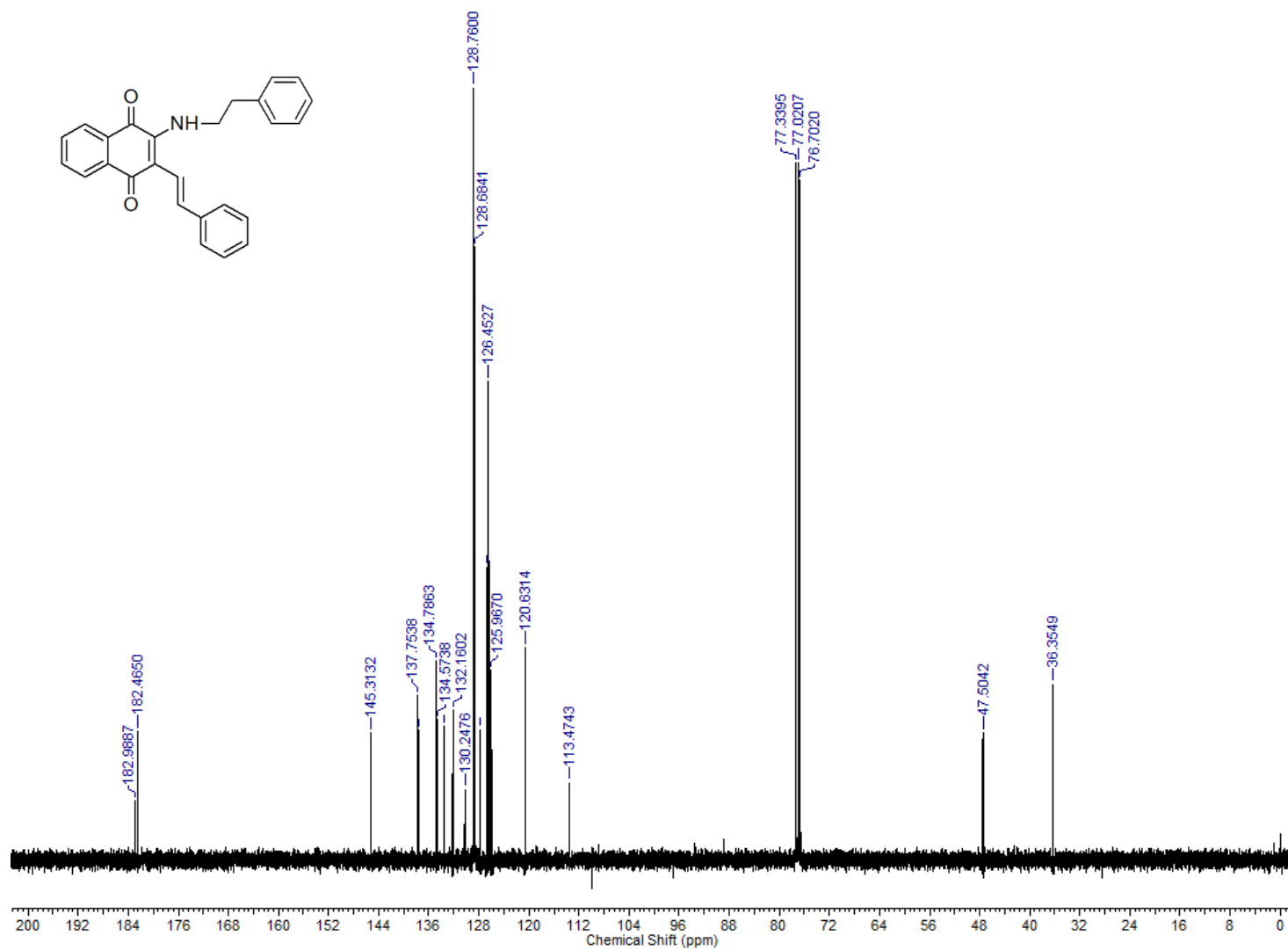


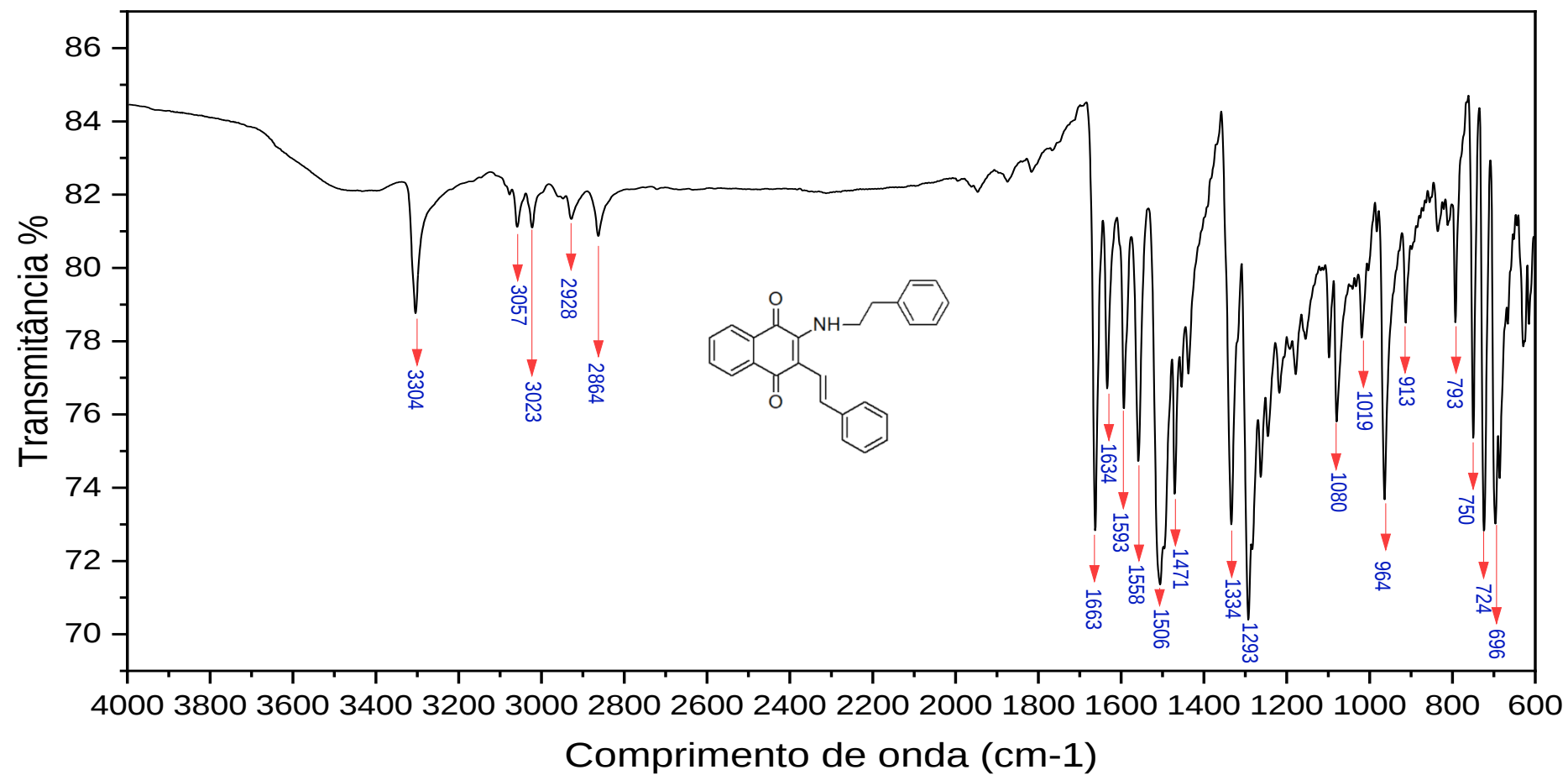
Espectro 20 - COSY 2D em CDCl_3 de (30b).

Espectro 21 - Espectro de massas de alta resolução de **(30b)**.

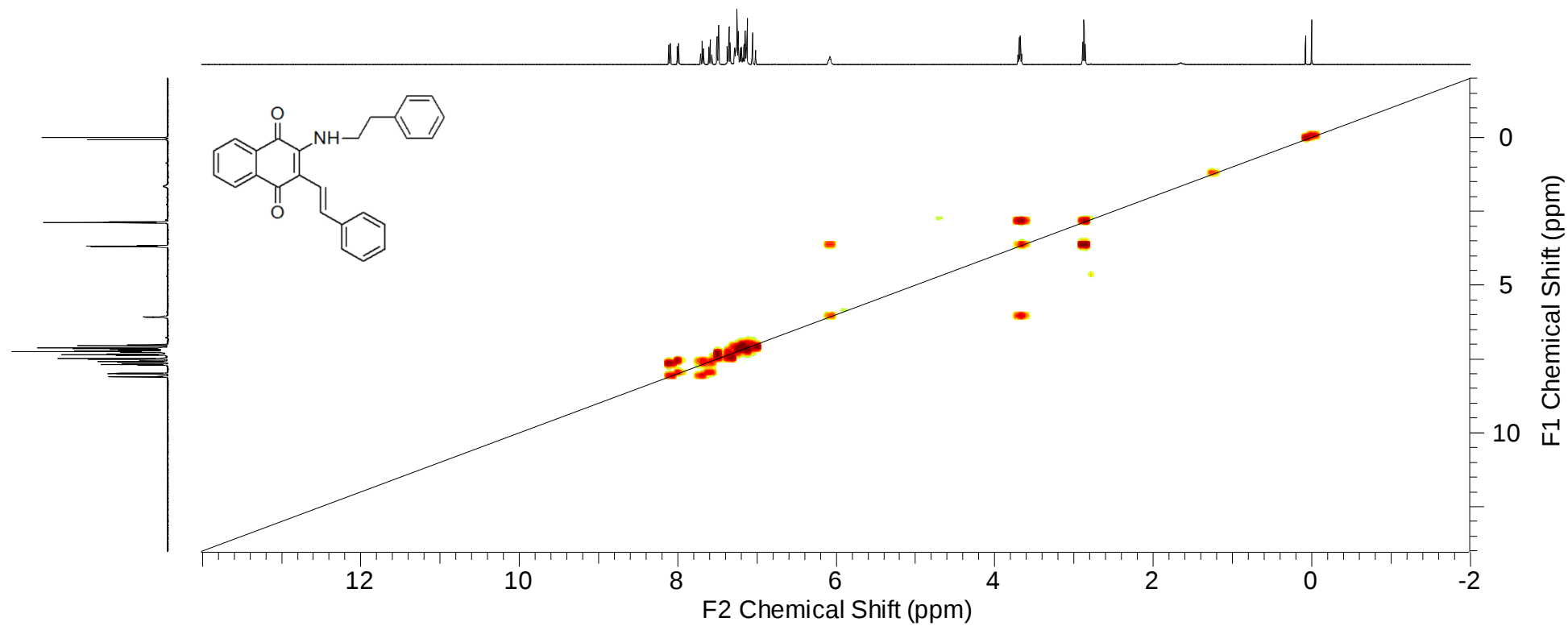
Espectro 22 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30c).

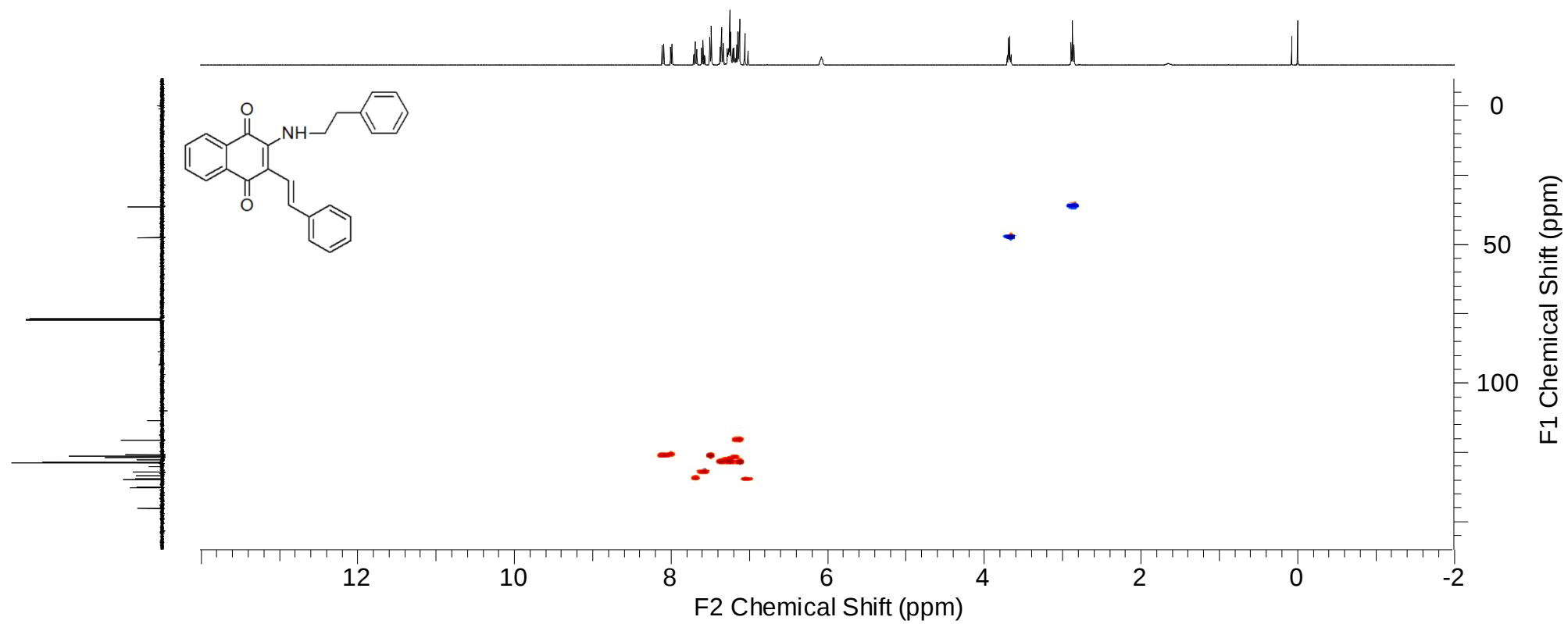
Espectro 23 - RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(30c)**.

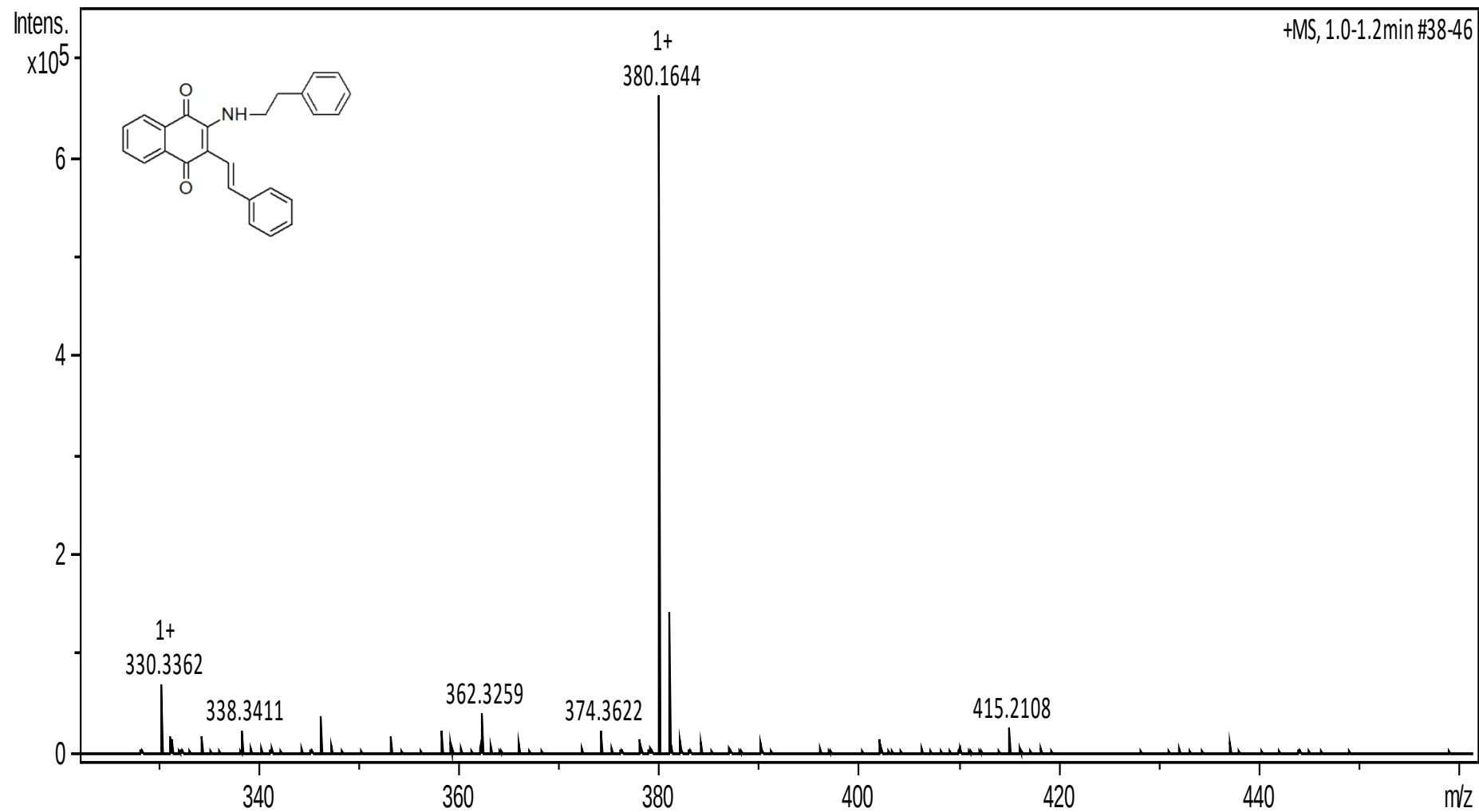


Espectro 24 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30c).

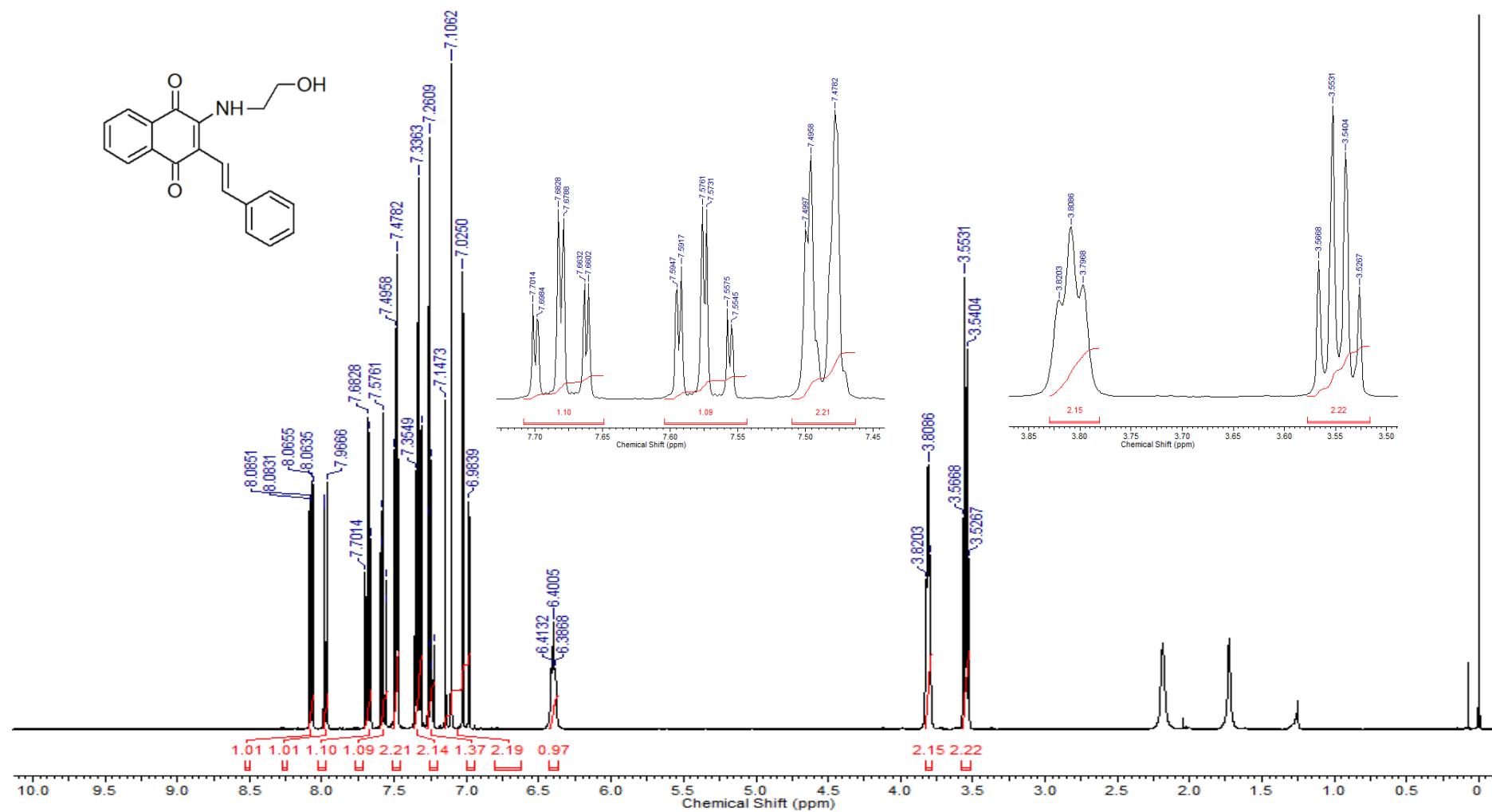
Espectro 25 - COSY 2D em CDCl_3 de (30c).



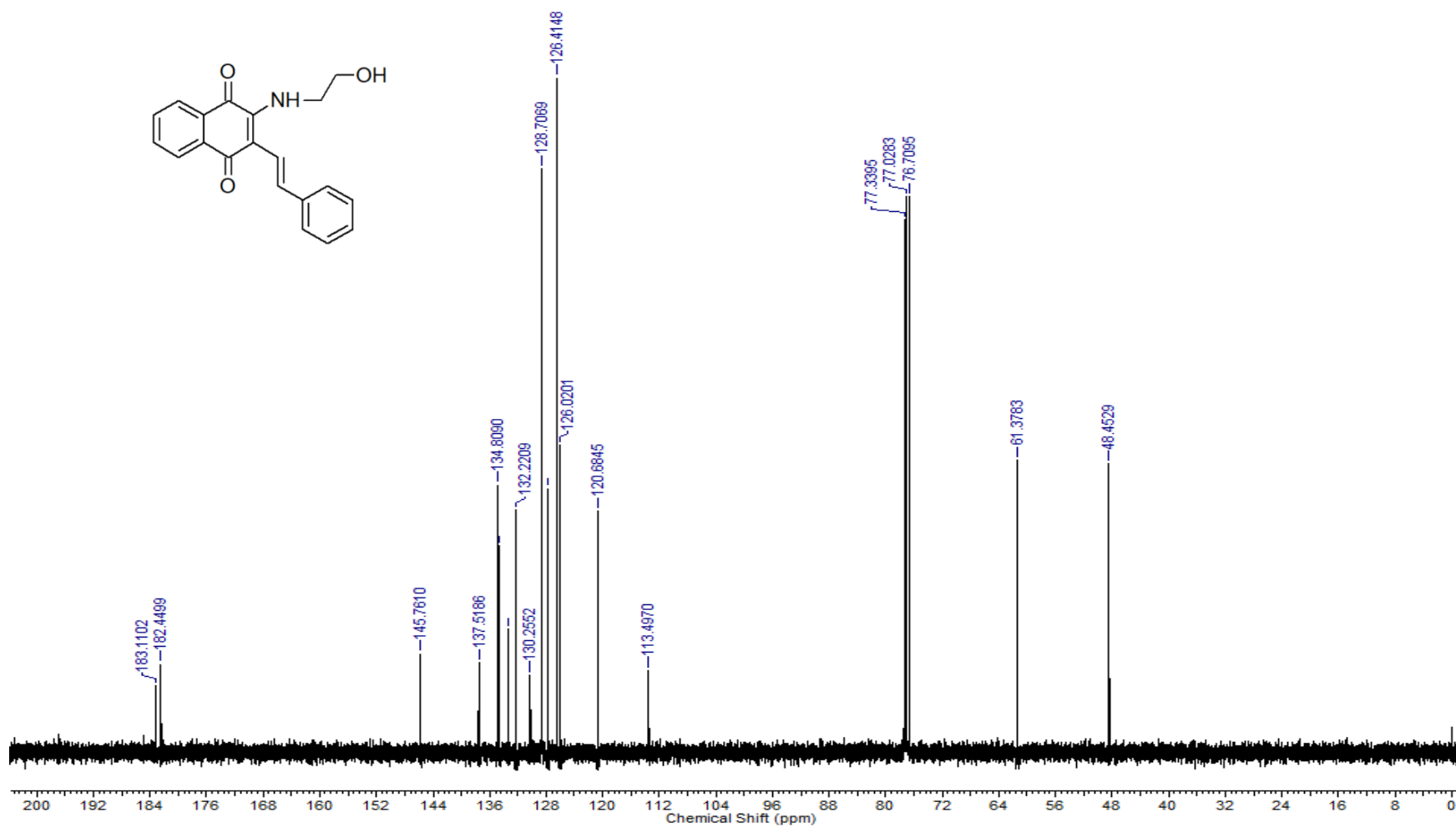
Espectro 26 - HSQC 2D em CDCl₃ de (30c).

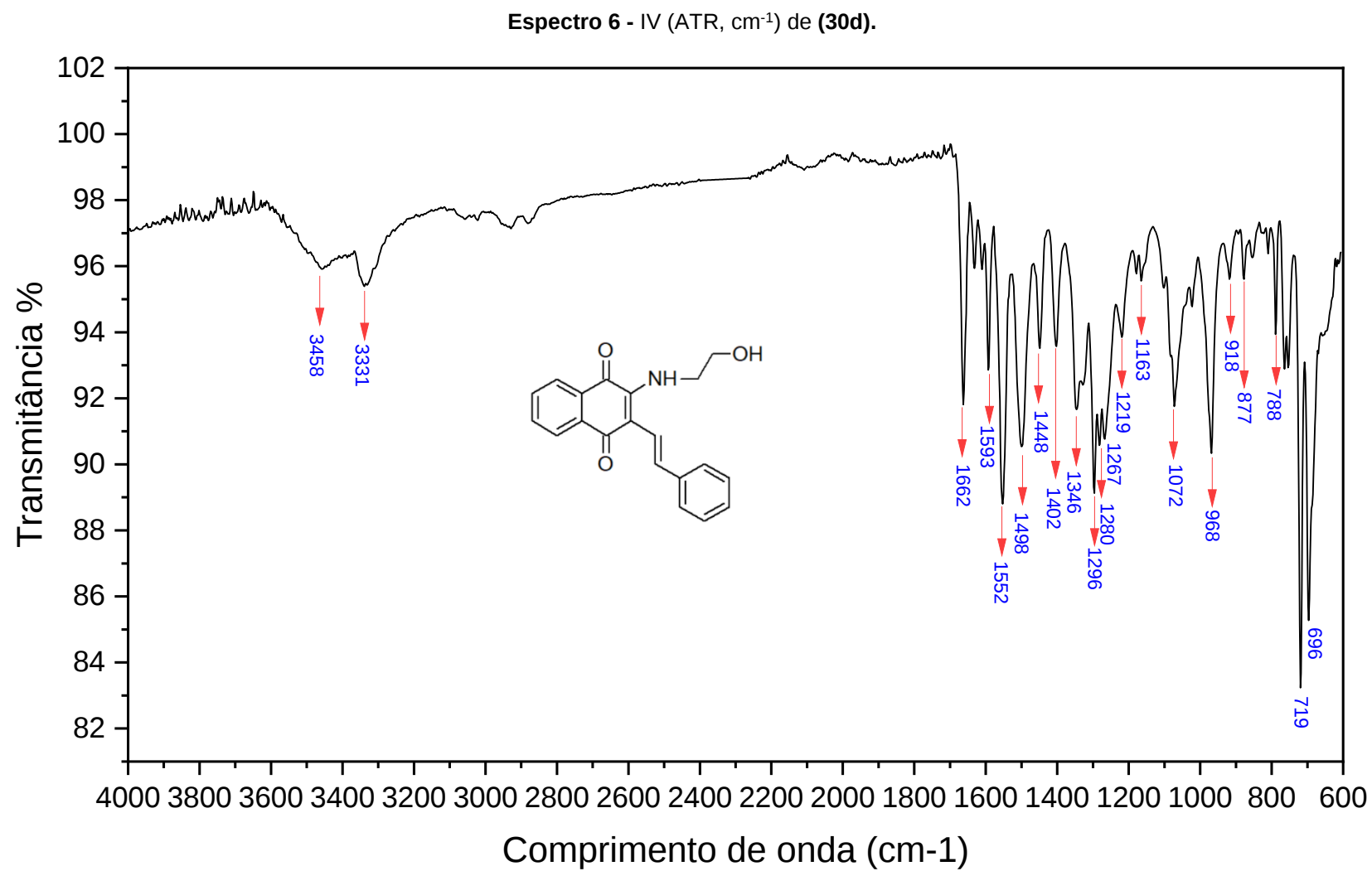
Espectro 27 - Espectro de massas de alta resolução de **(30c)**.

Espectro 4 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30d).

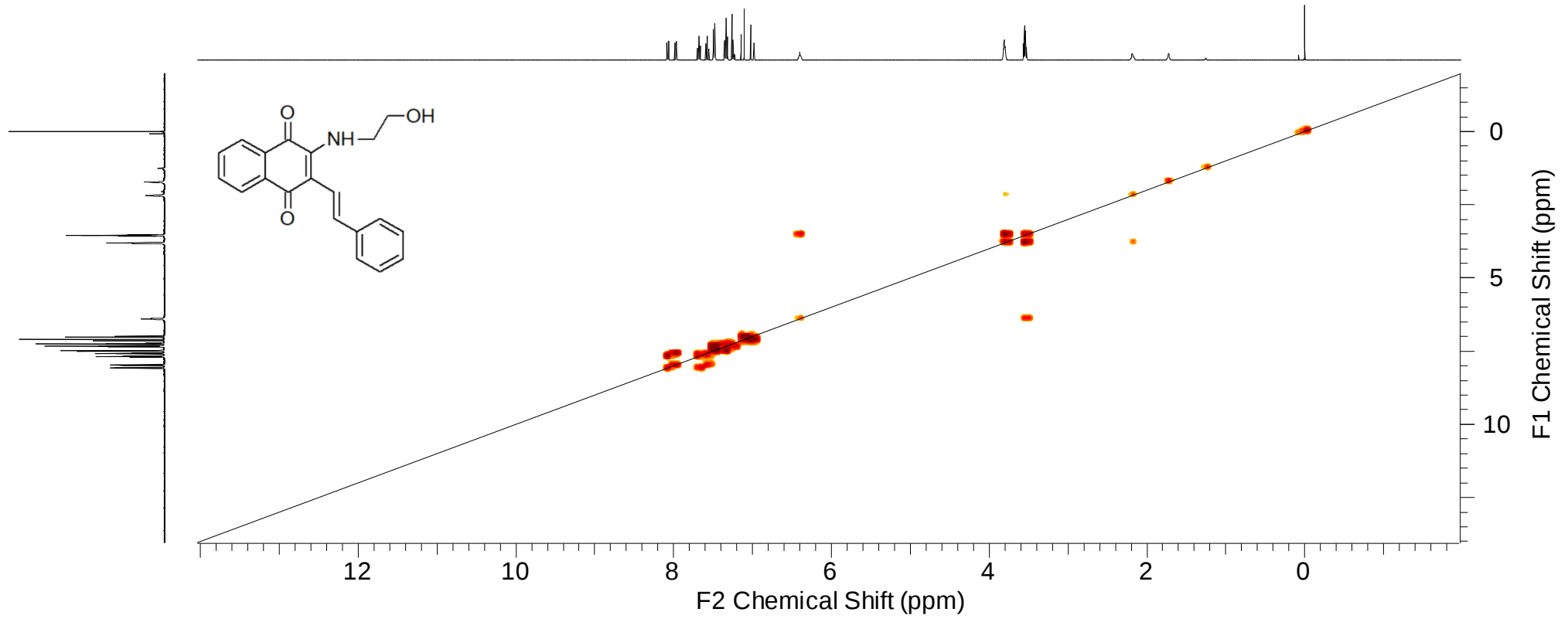


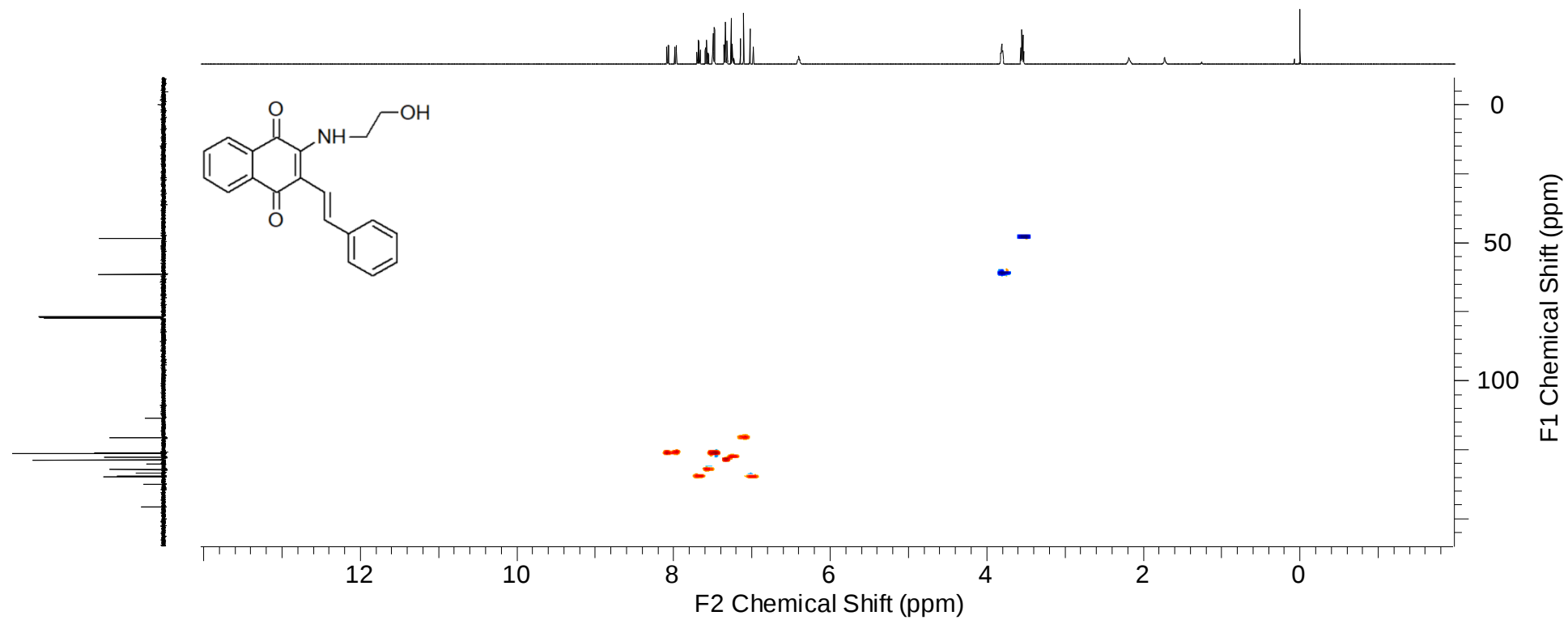
Espectro 5 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(30d)**.

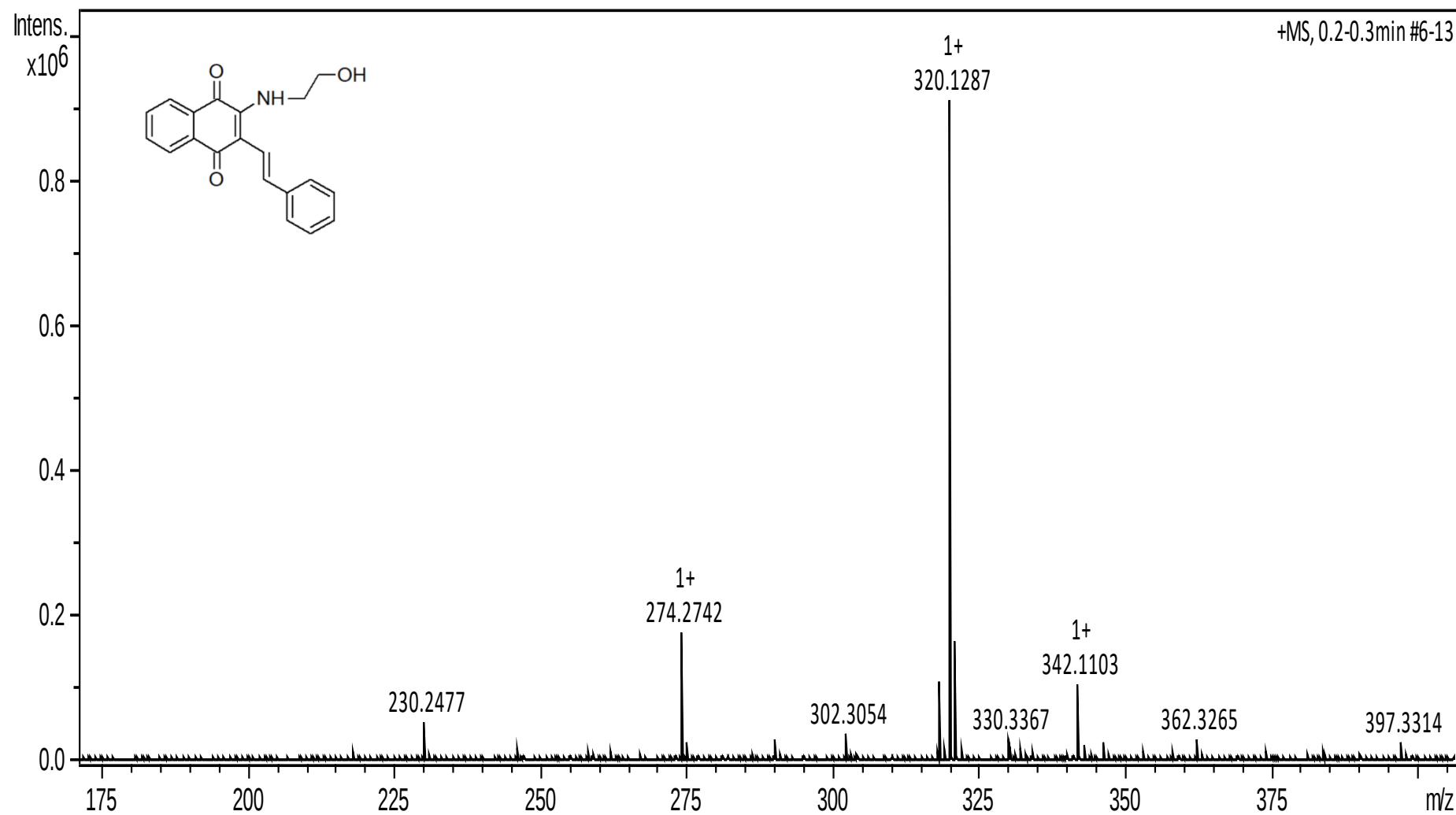


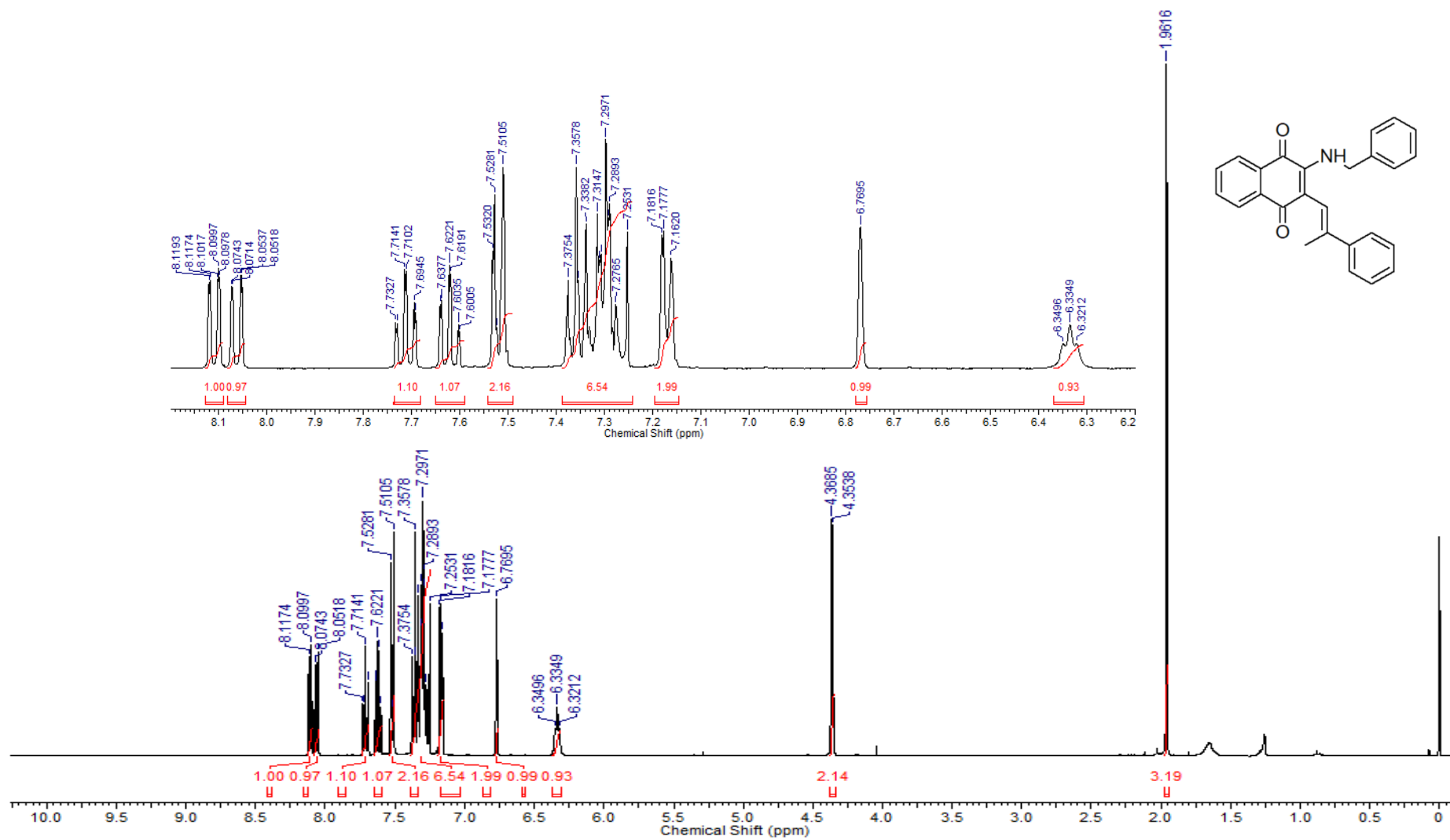


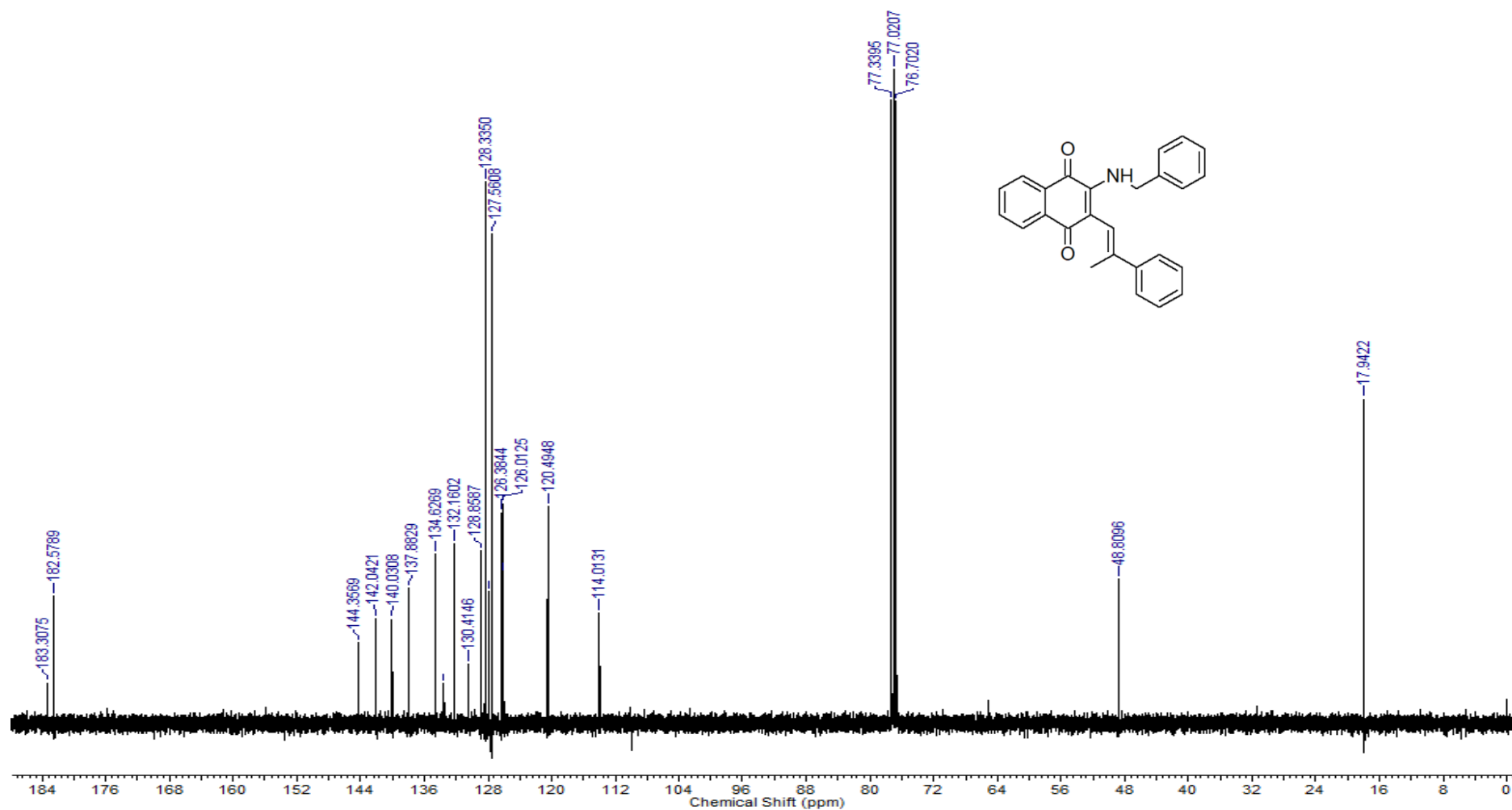
Espectro 7 - COSY 2D em CDCl₃ de (30d).

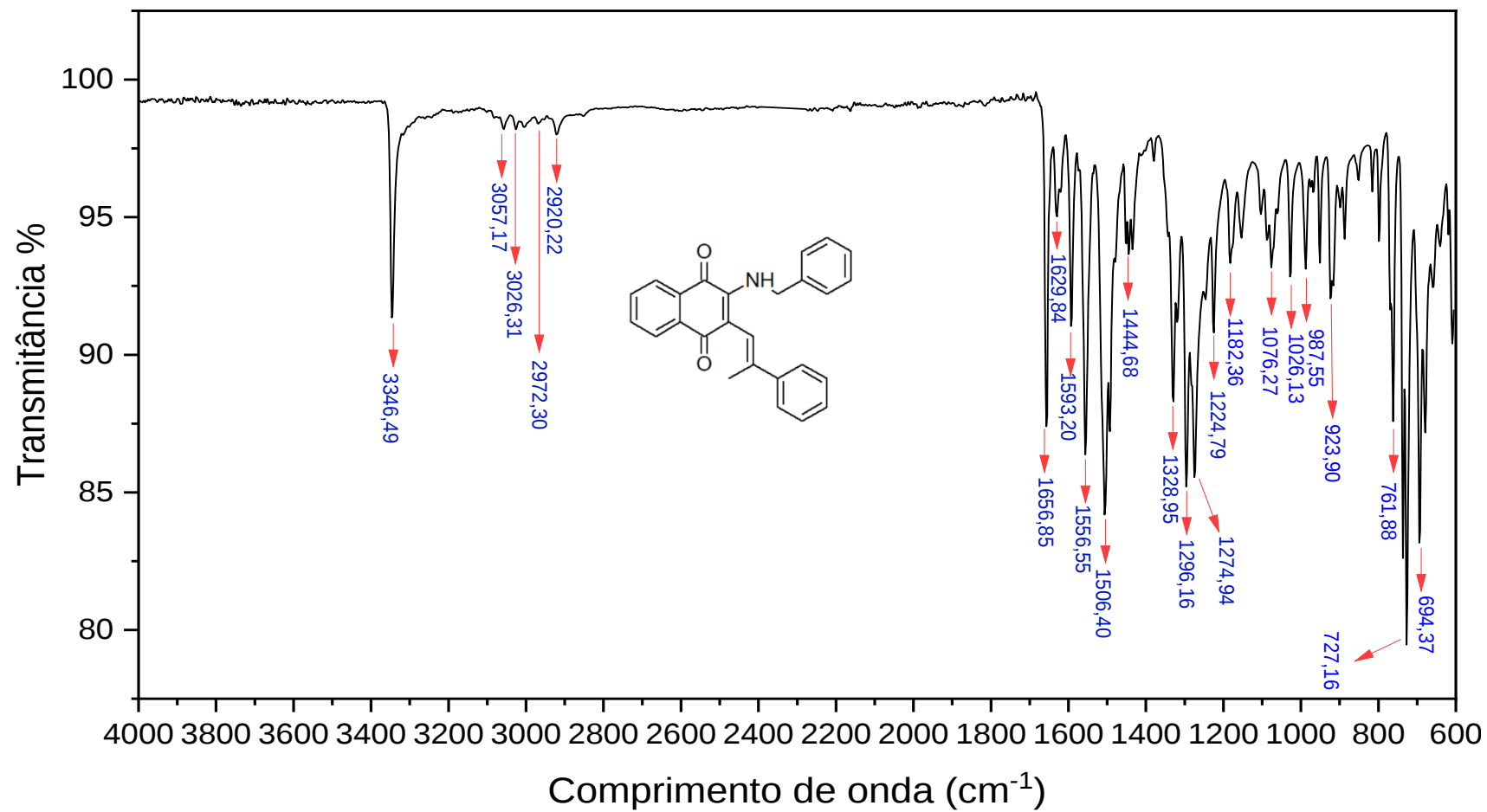


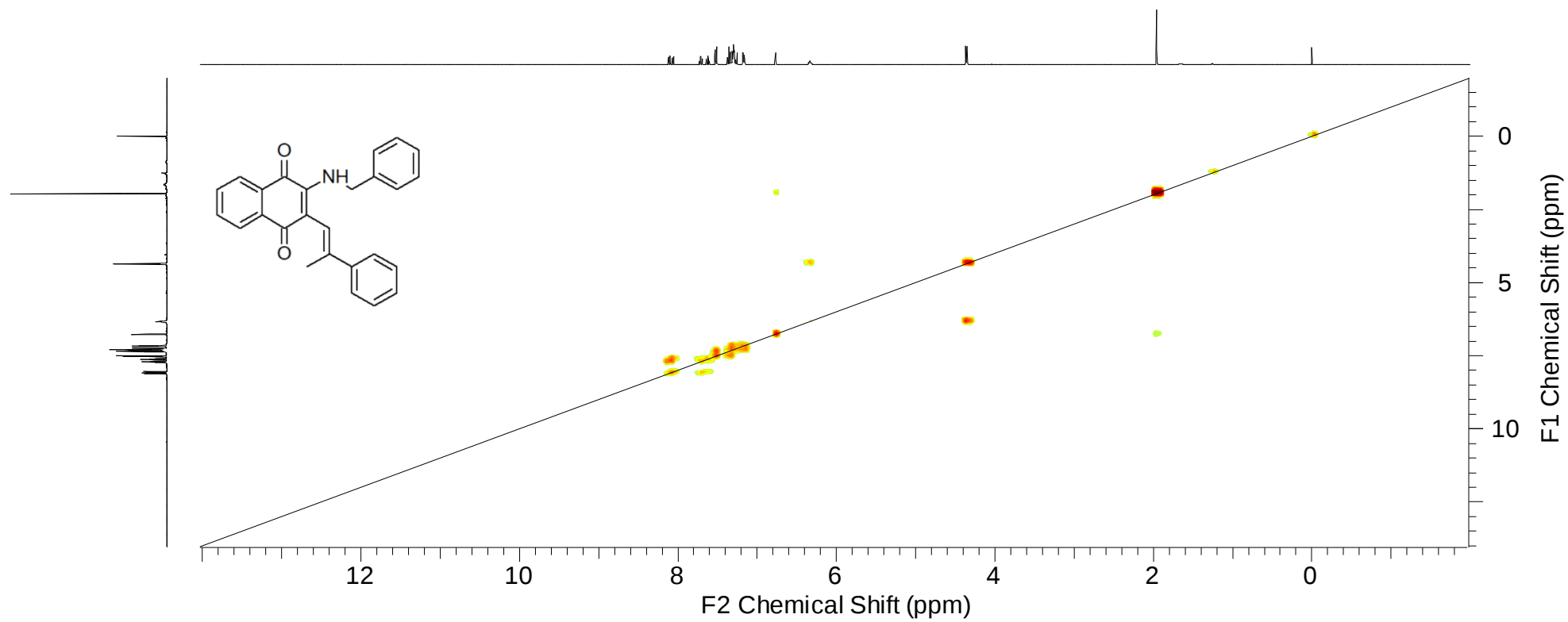
Espectro 8 - HSQC 2D em CDCl₃ de (30D).

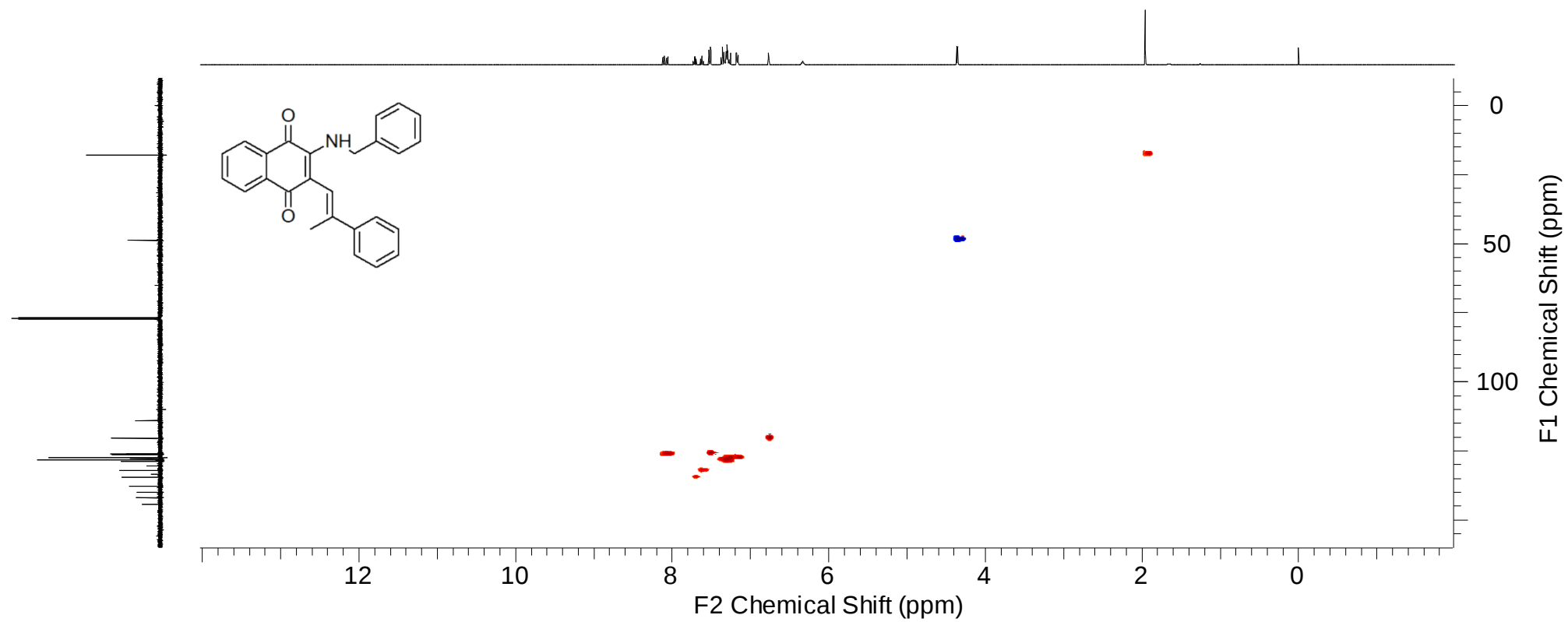
Espectro 28 - Espectro de massas de alta resolução de **(30d)**.

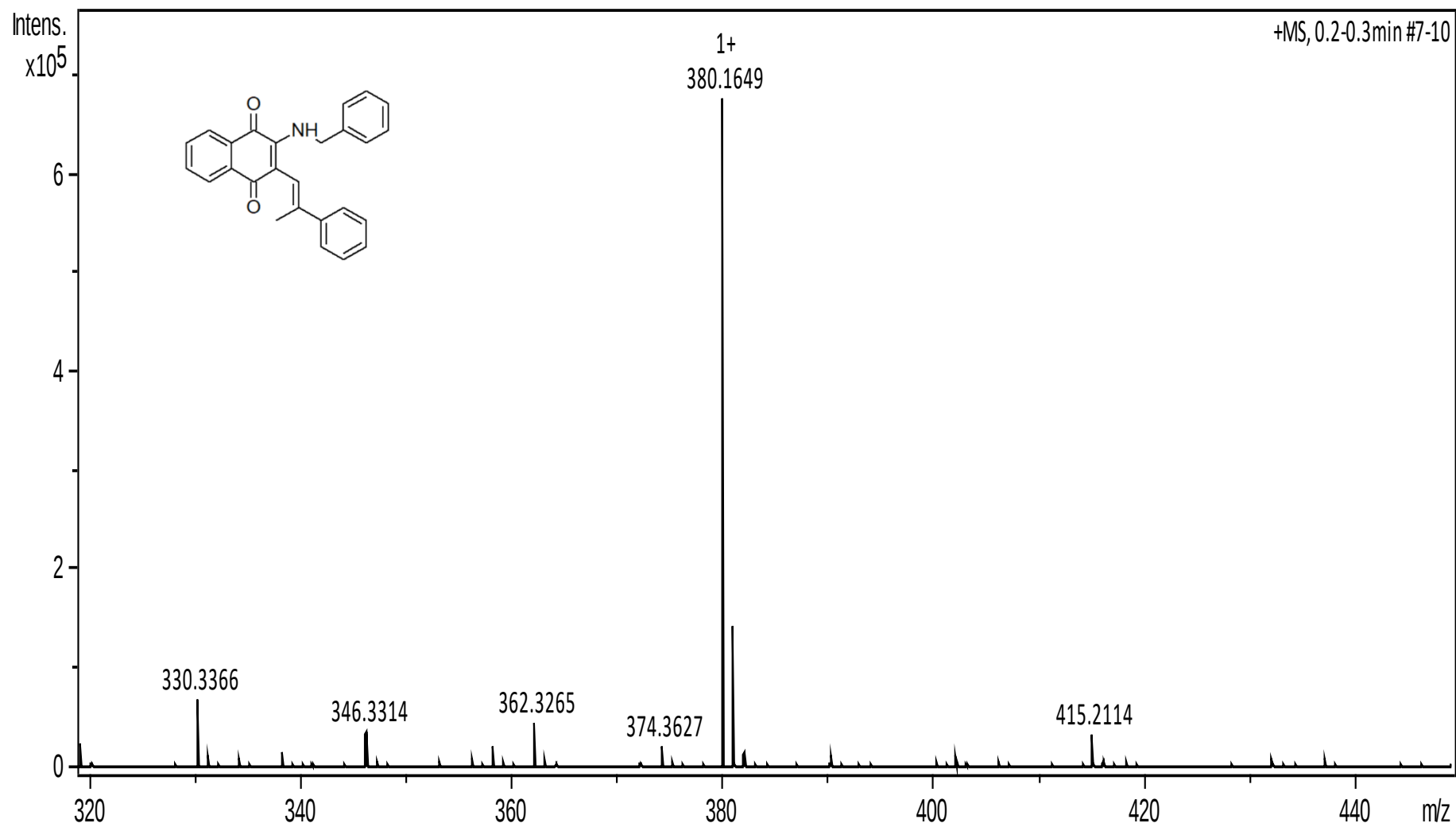
Espectro 29 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de **(30e)**.

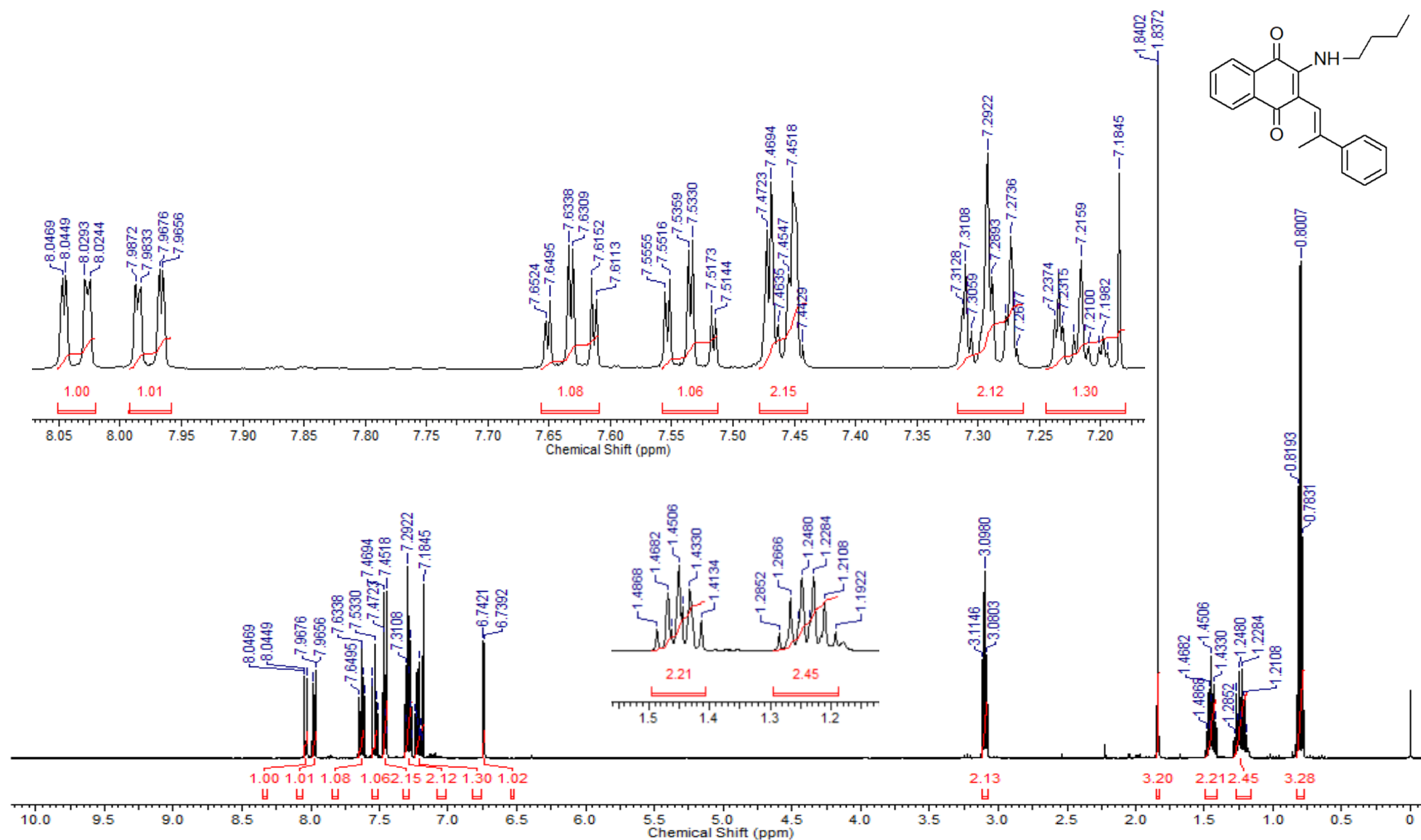
Espectro 30 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30e).

Espectro 31 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30e).

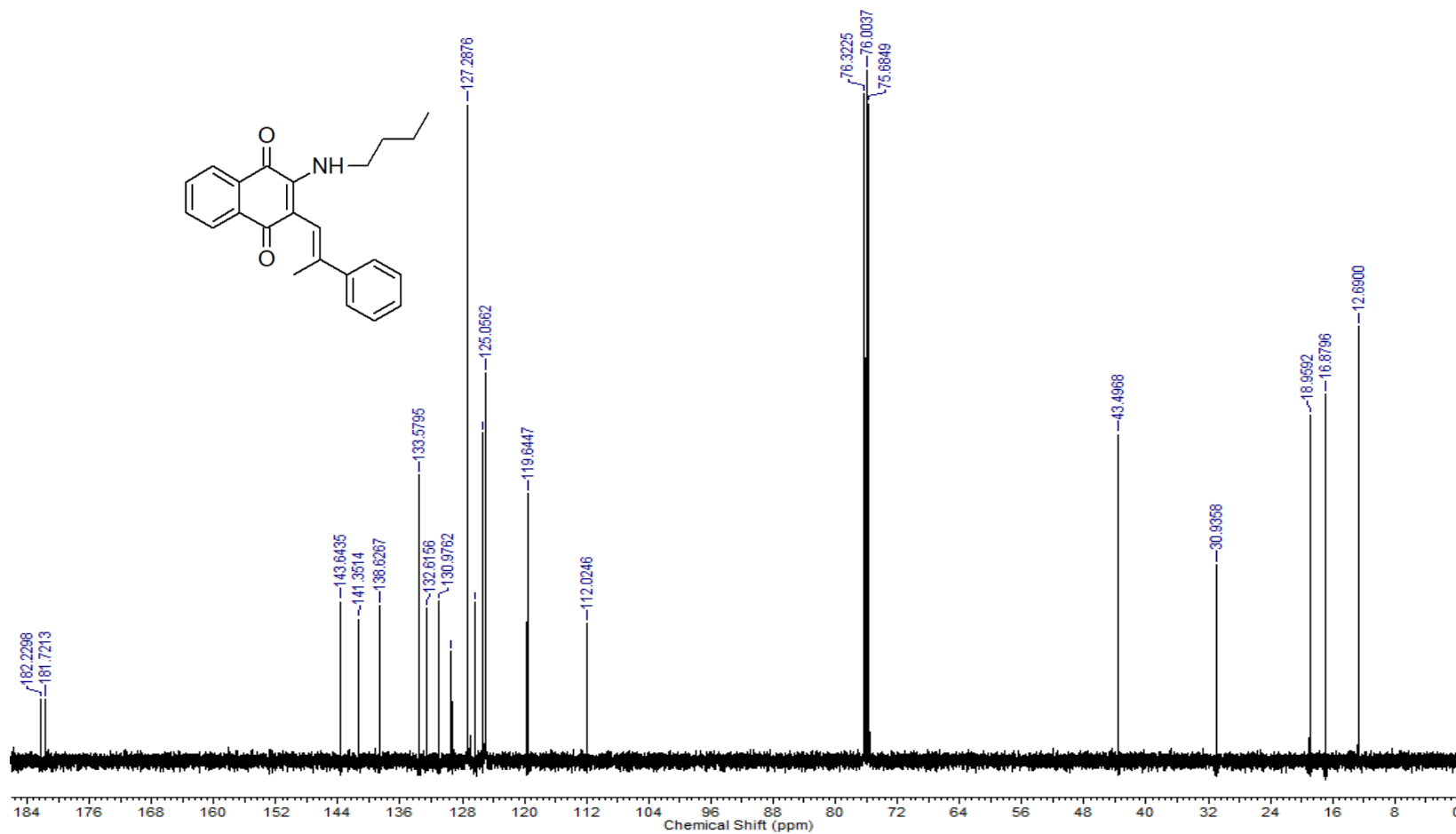
Espectro 32 - COSY 2D em CDCl_3 de (30e).

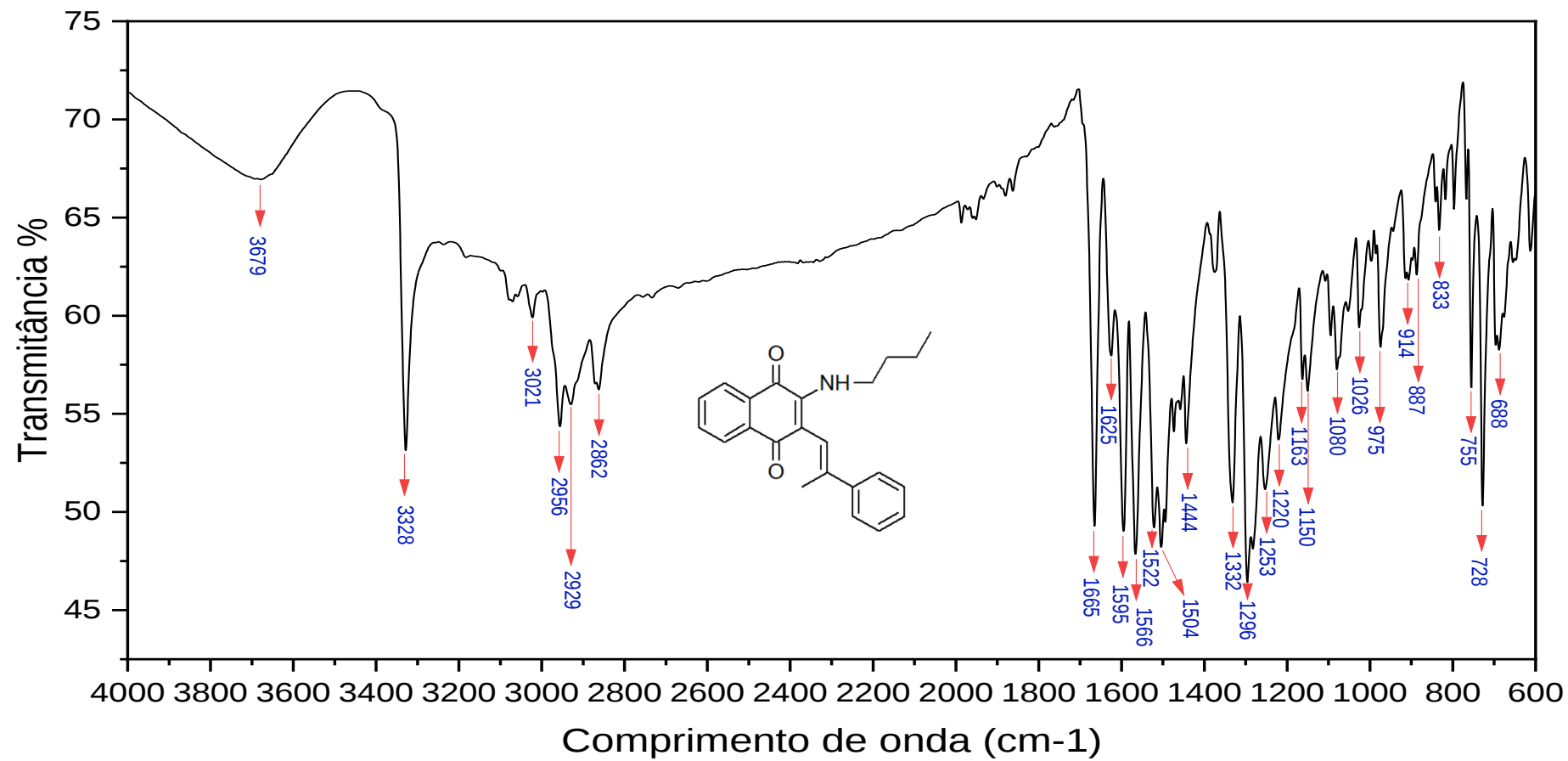
Espectro 33 - HSQC 2D de em CDCl_3 de (30e).

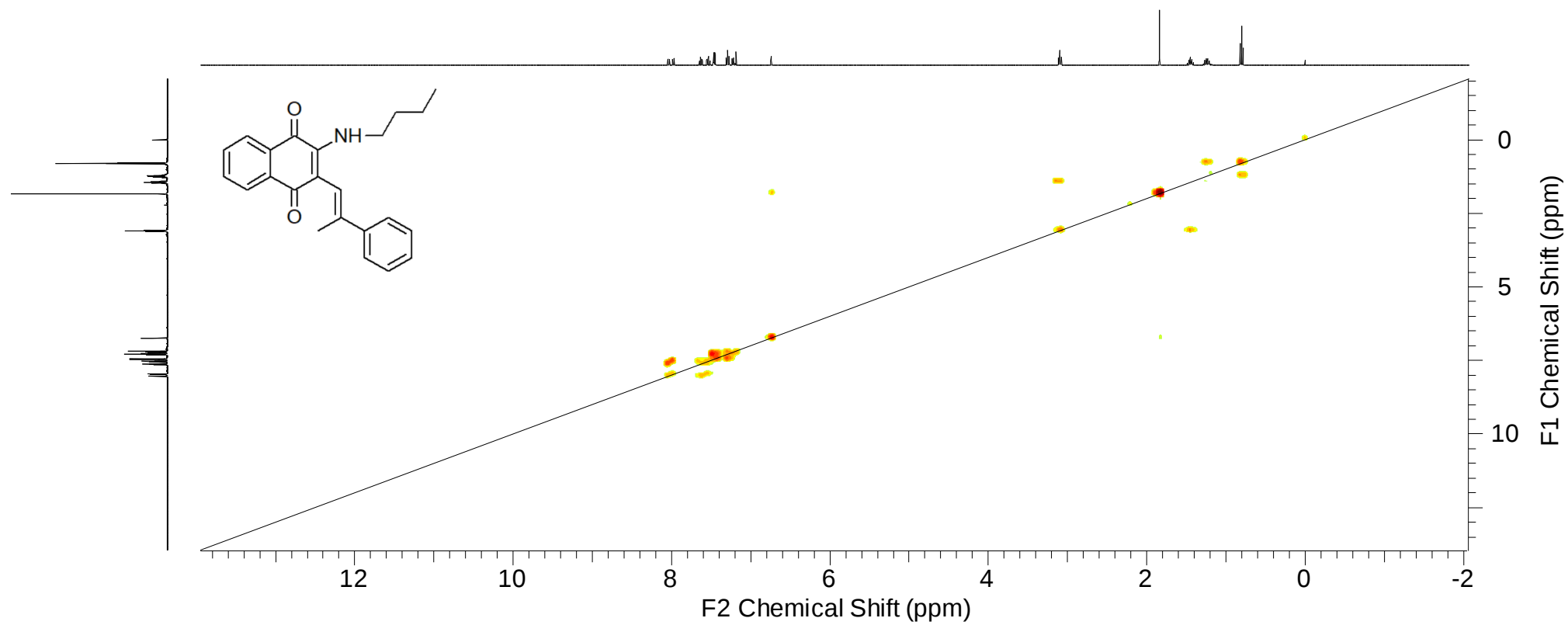
Espectro 34 - Espectro de massas de alta resolução de **(30e)**.

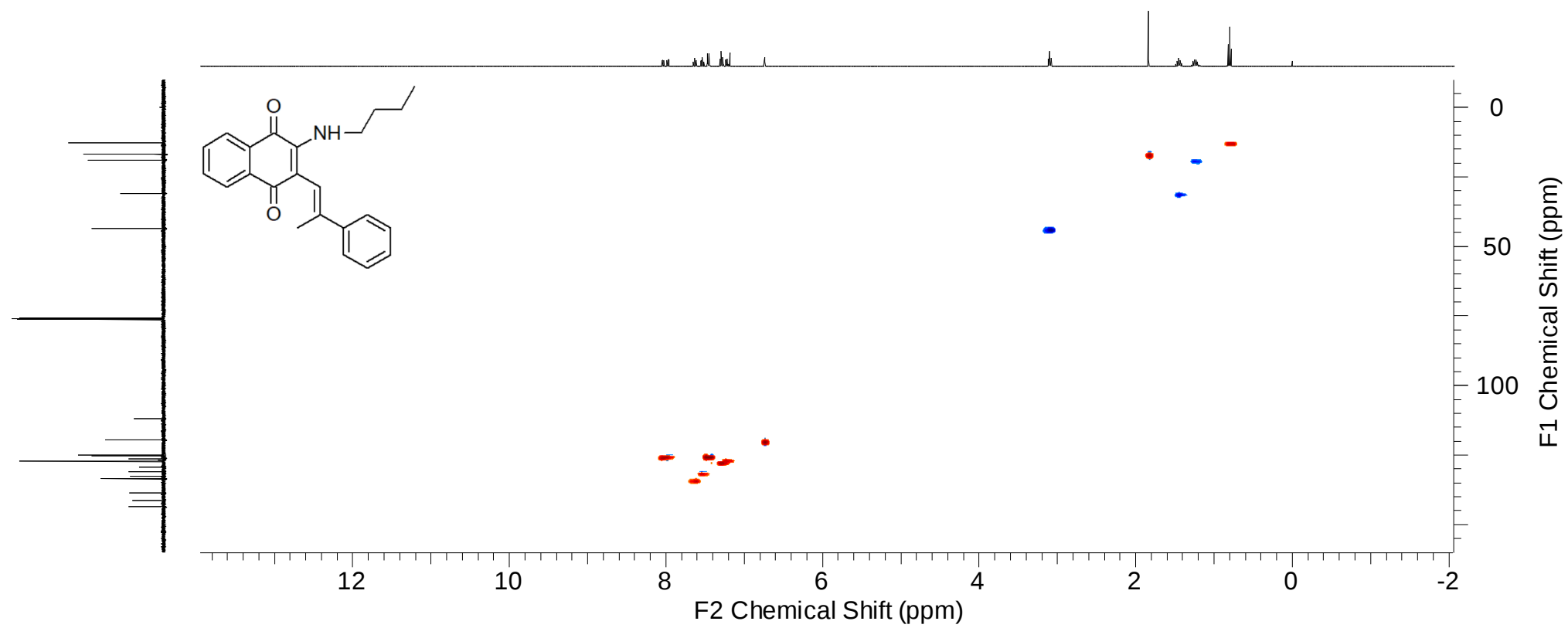
Espectro 35 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30f).

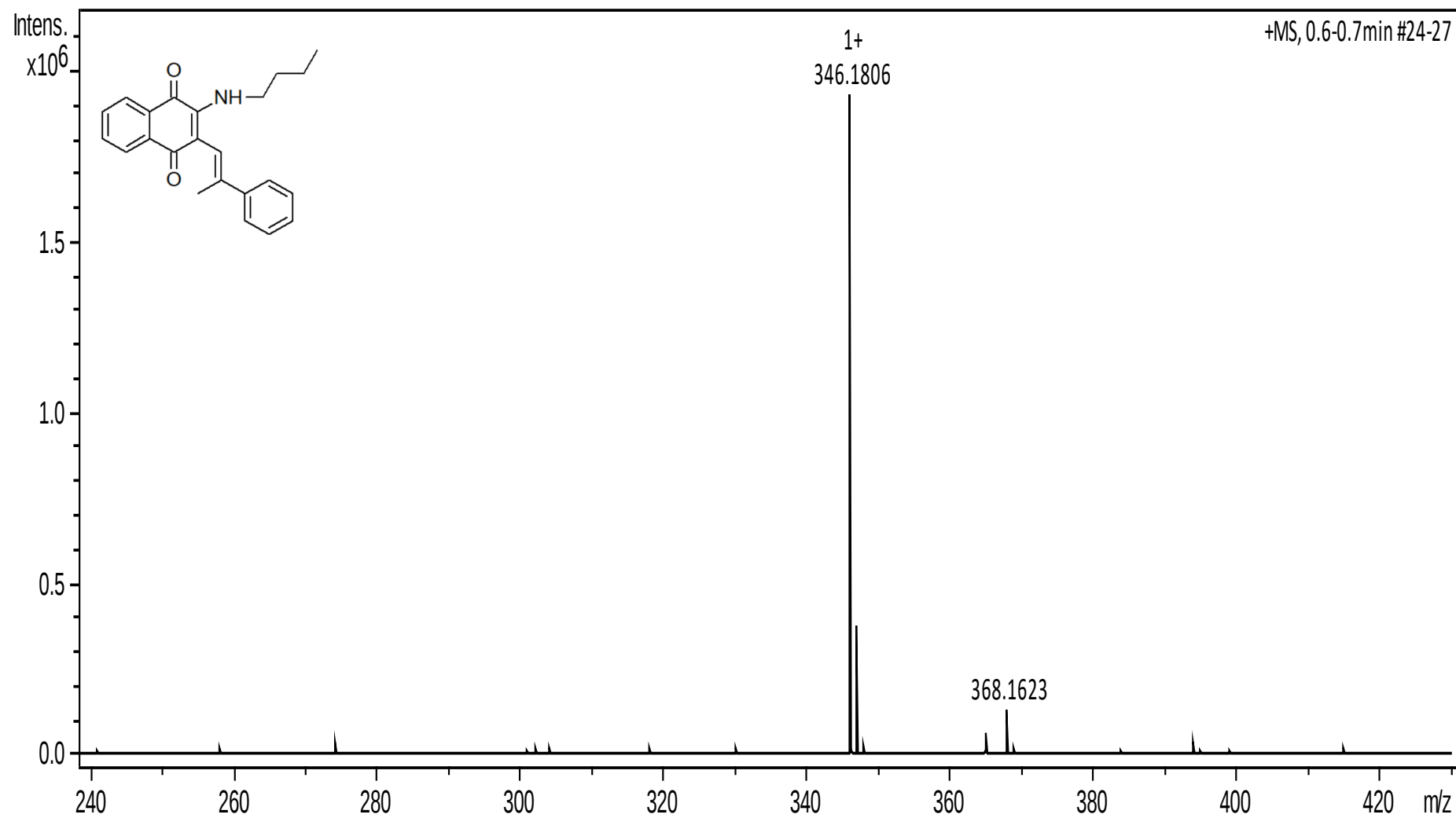
Espectro 36 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de (30f).

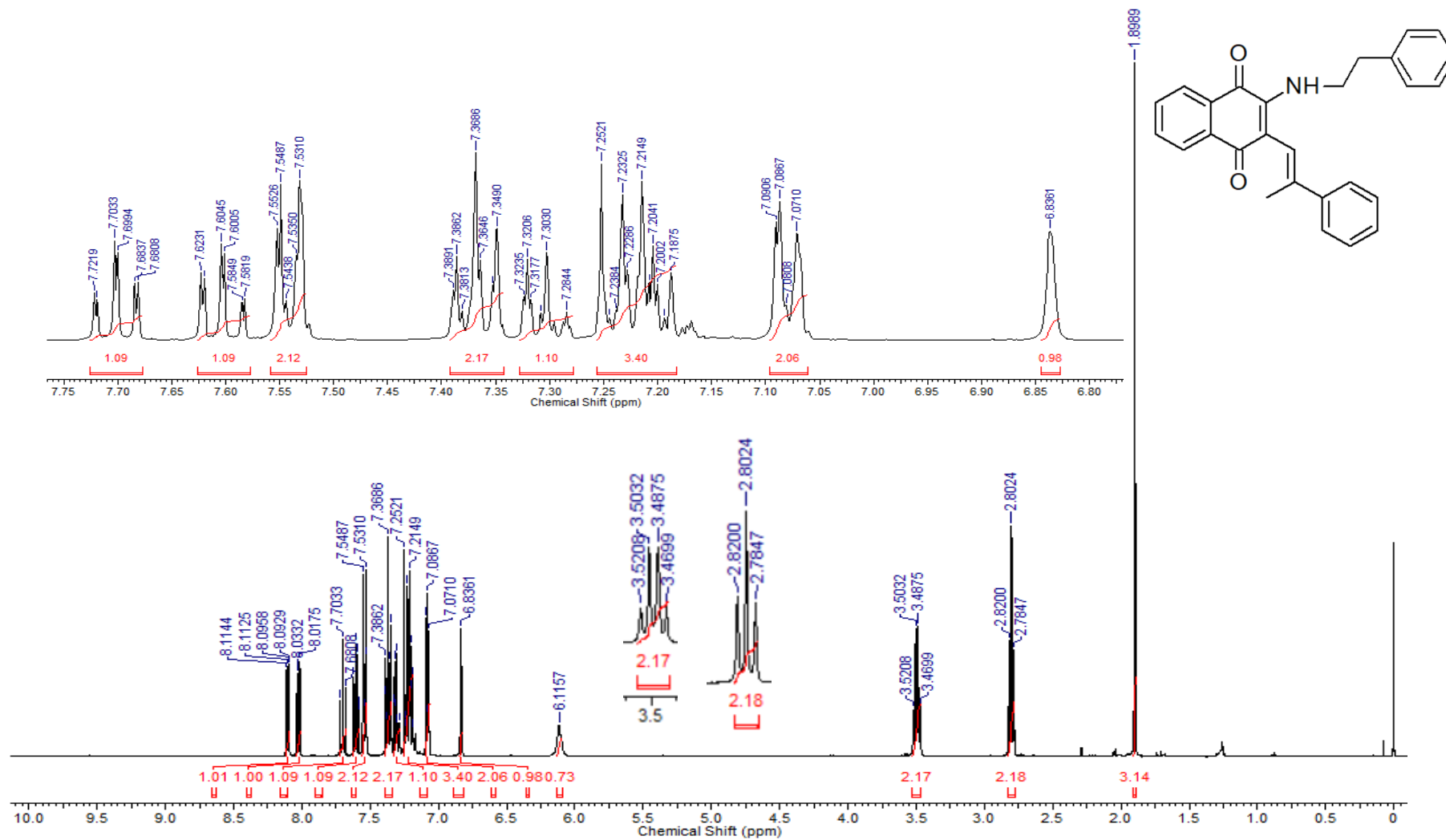


Espectro 37 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30f).

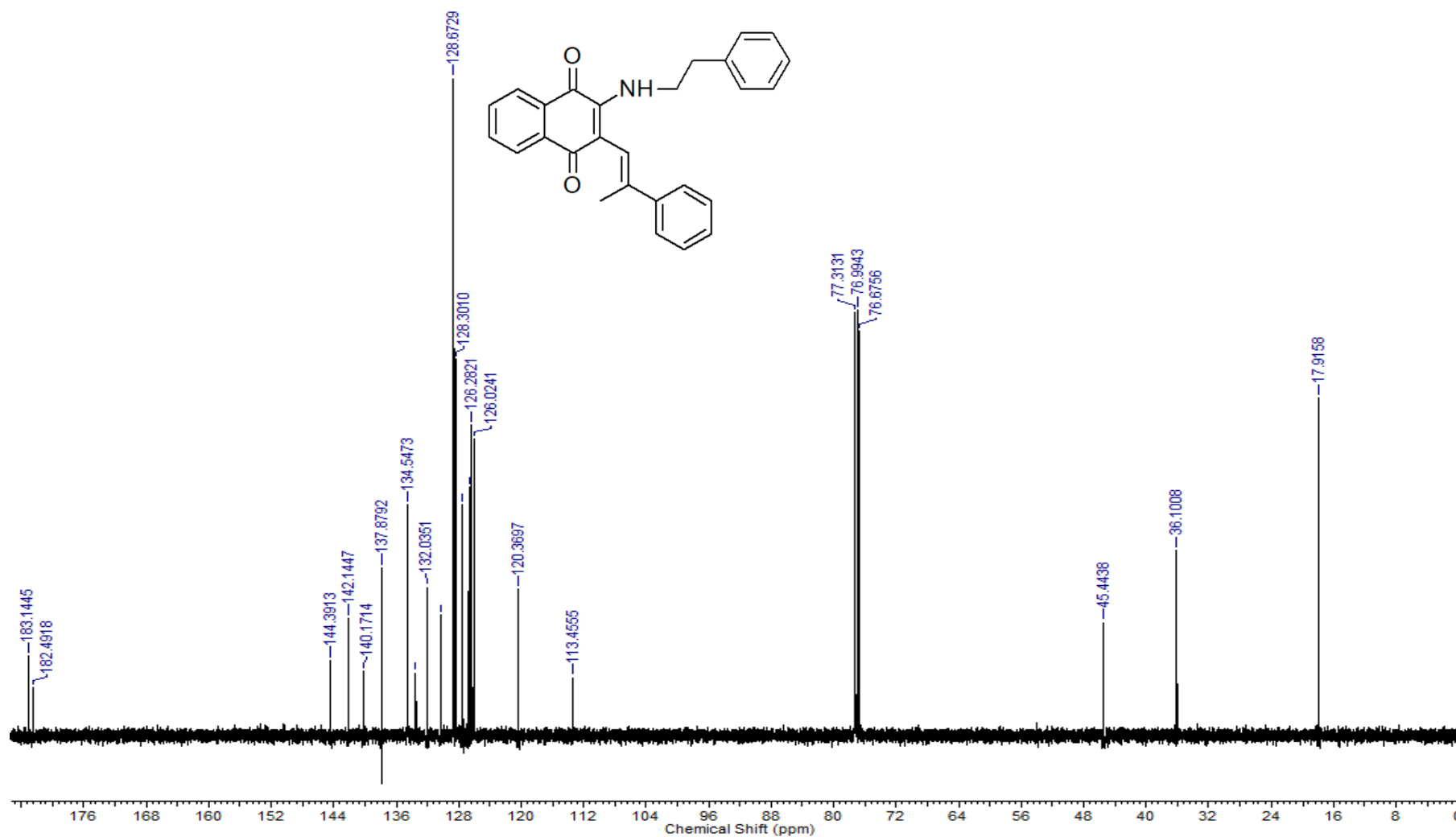
Espectro 38 - COSY 2D em CDCl_3 de (30f).

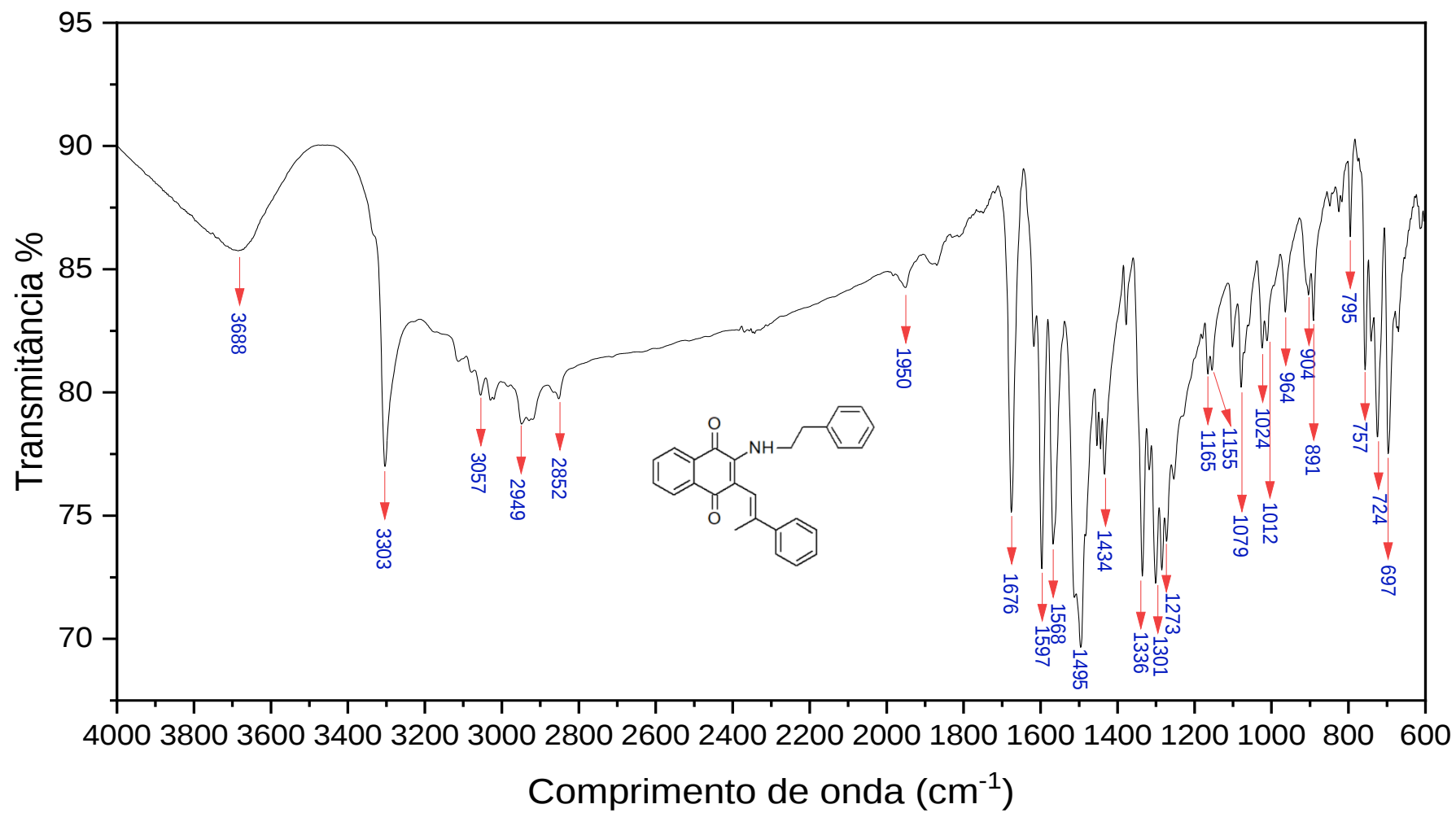
Espectro 39 - HSQC 2D em CDCl₃ de (30f)

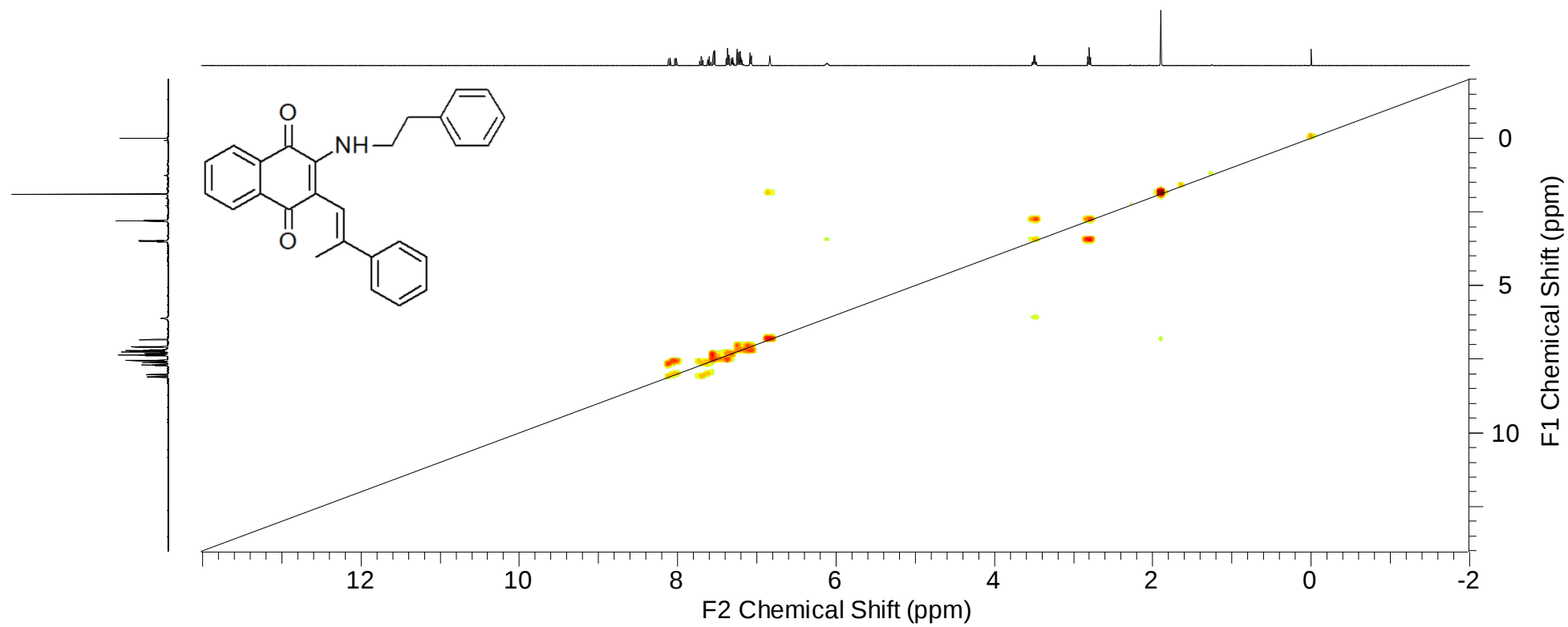
Espectro 40 - Espectro de massas de alta resolução de **(30f)**.

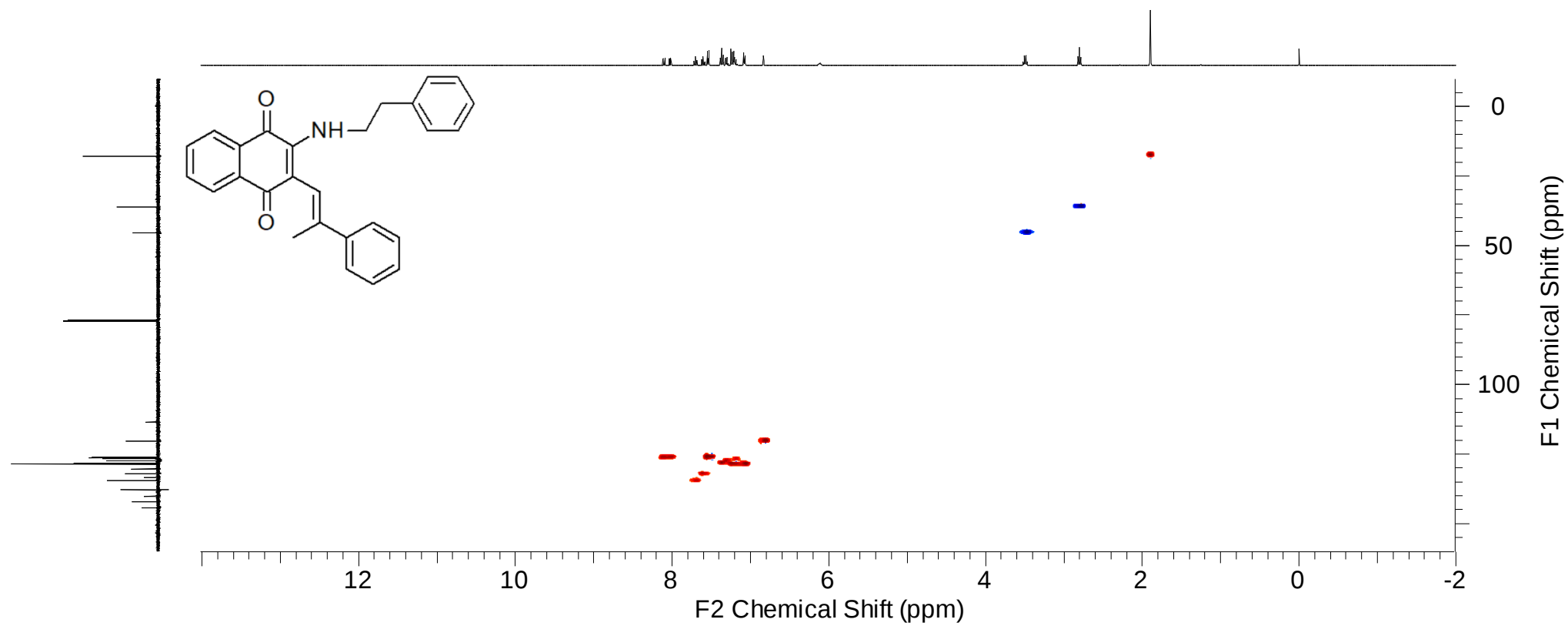
Espectro 41 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30g).

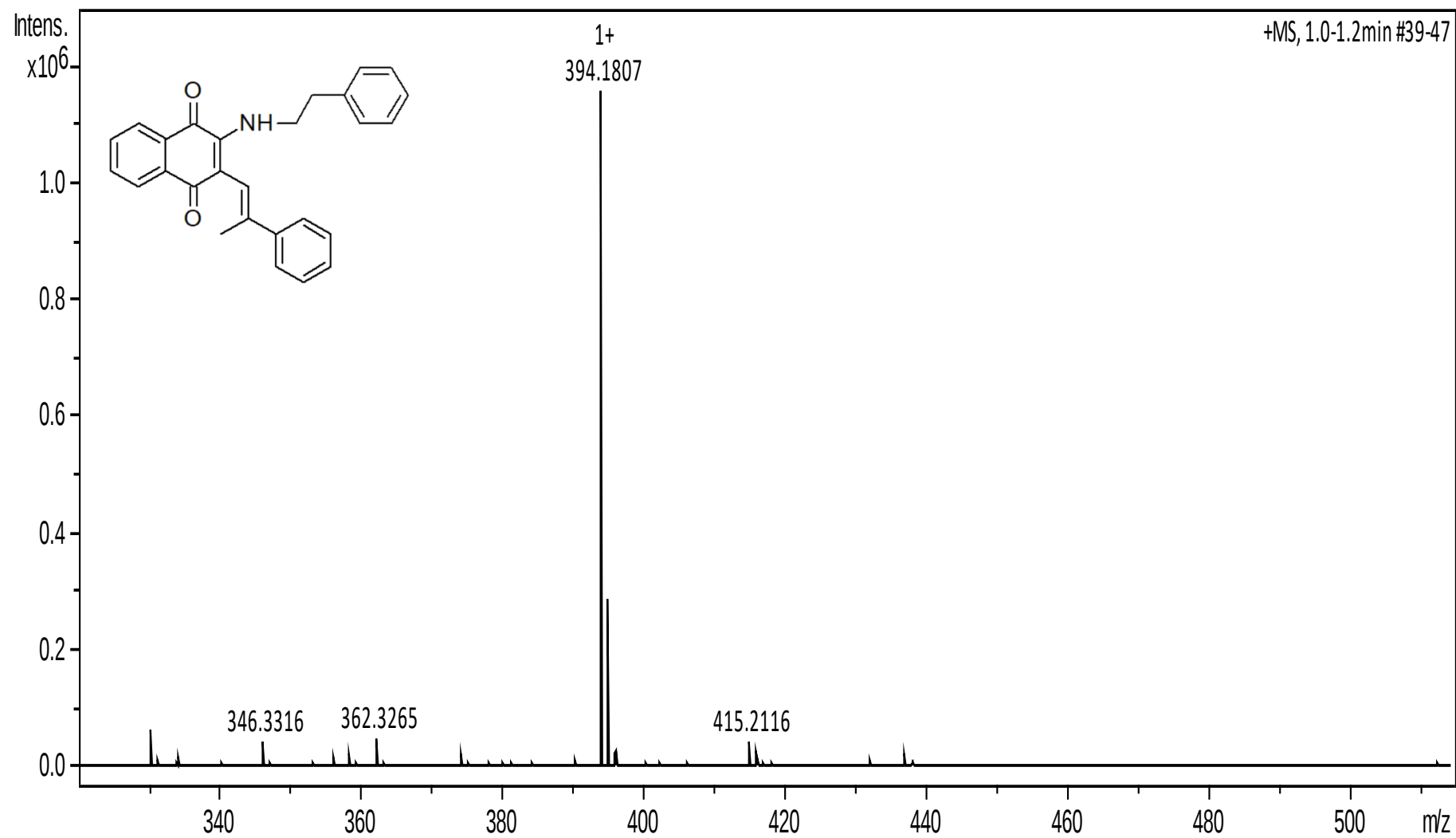
Espectro 42 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(30g)**.

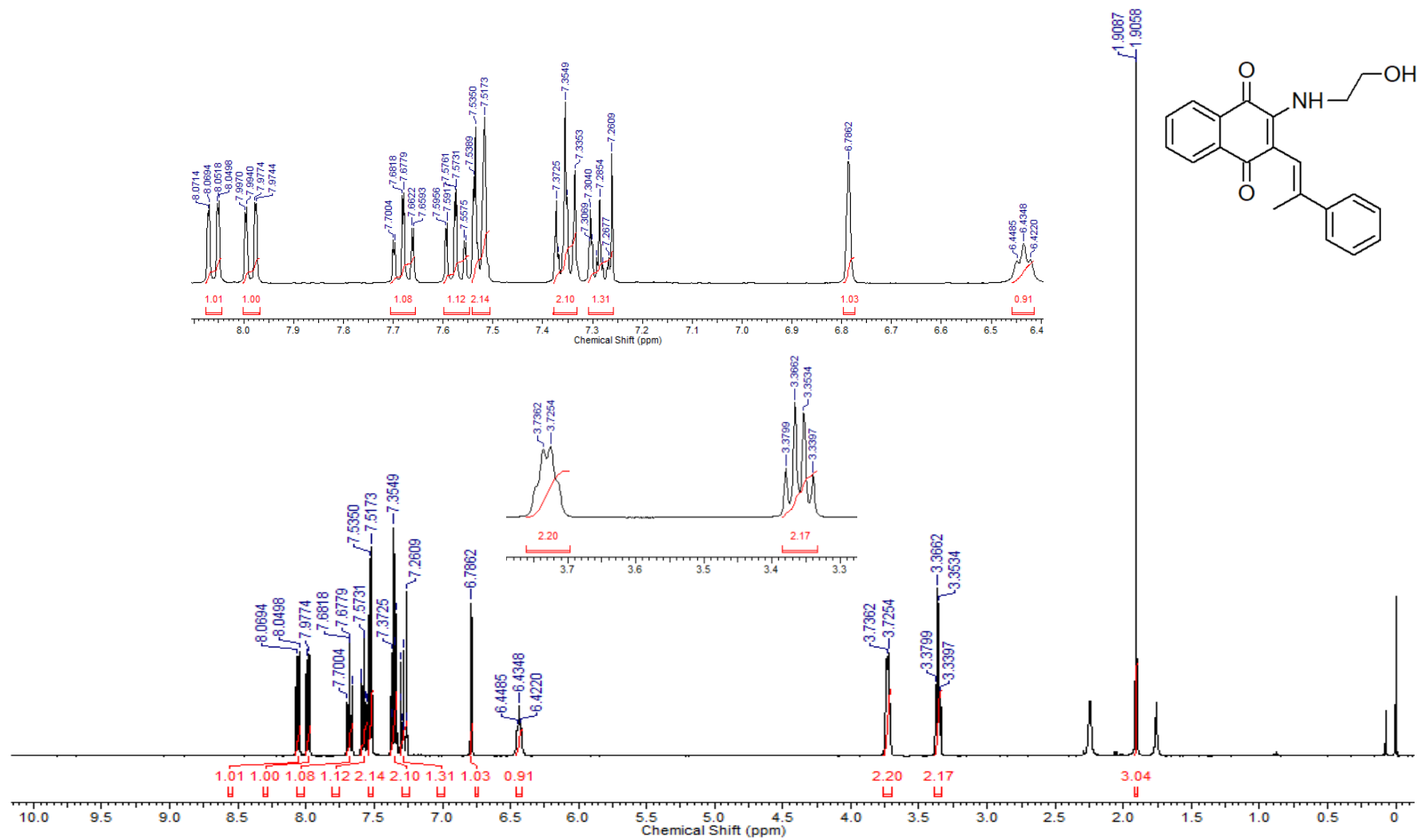


Espectro 43 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30g).

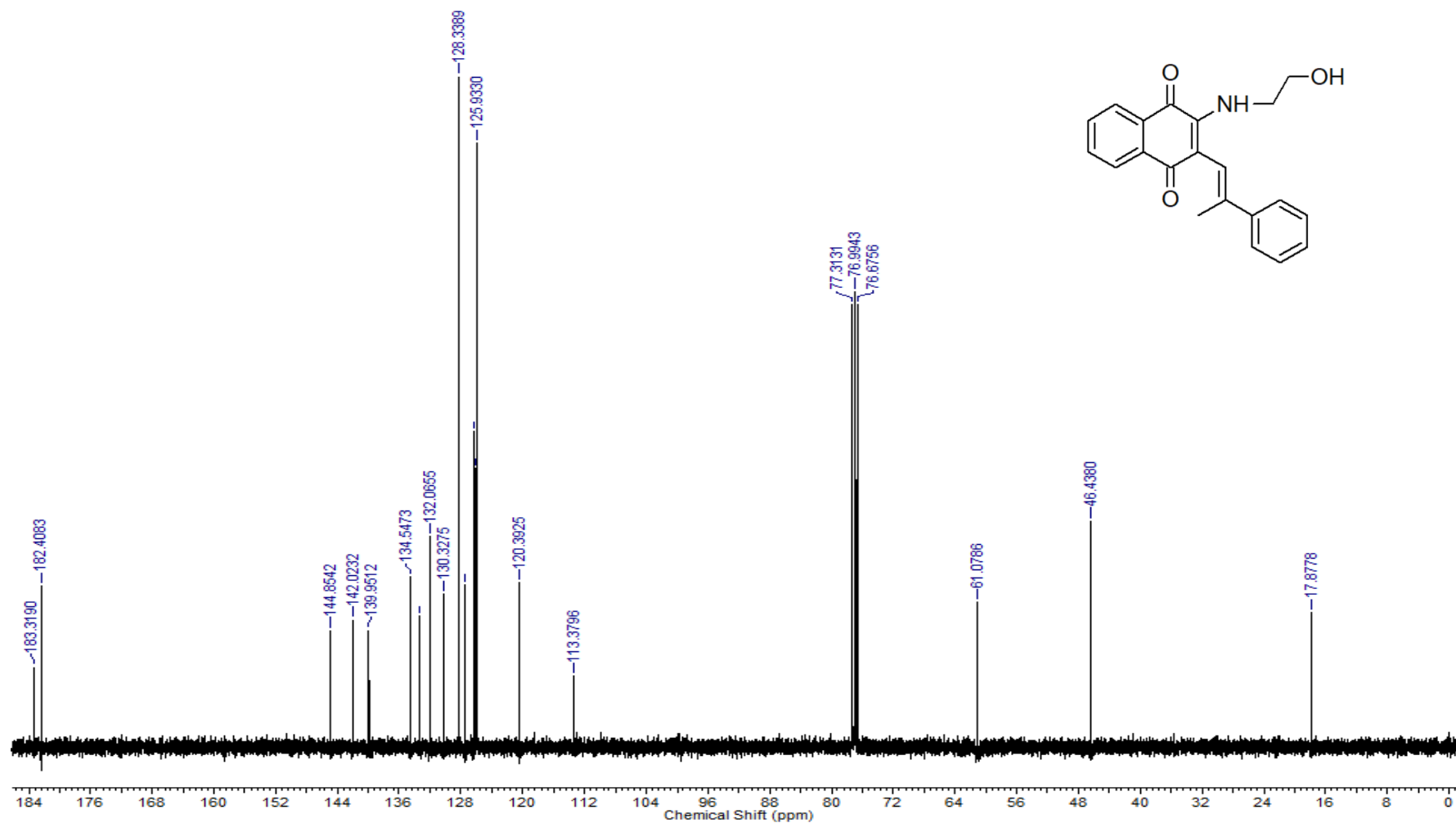
Espectro 44 - COSY 2D em CDCl_3 de (30g).

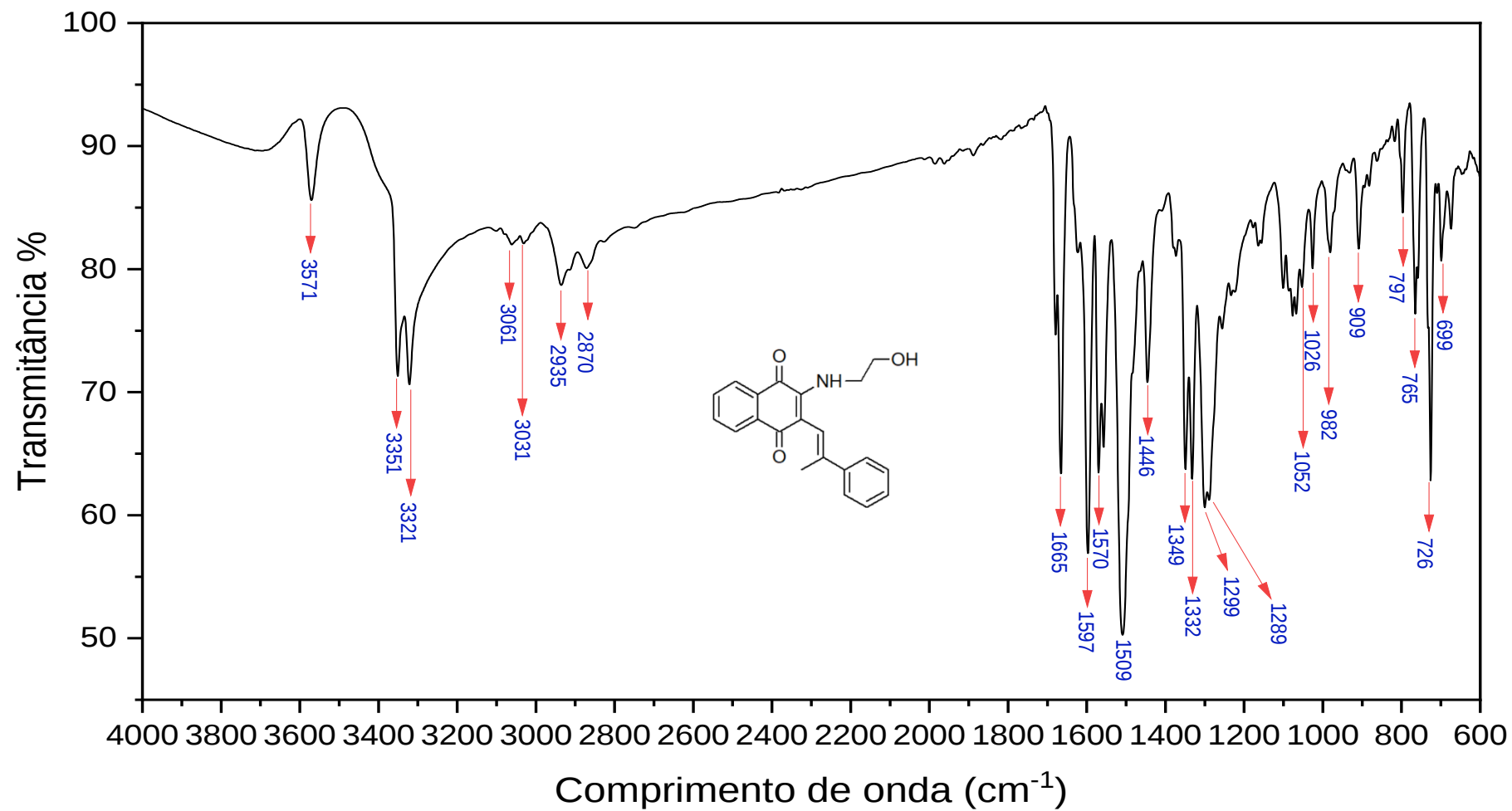
Espectro 45 - HSQC 2D em CDCl_3 de (30g).

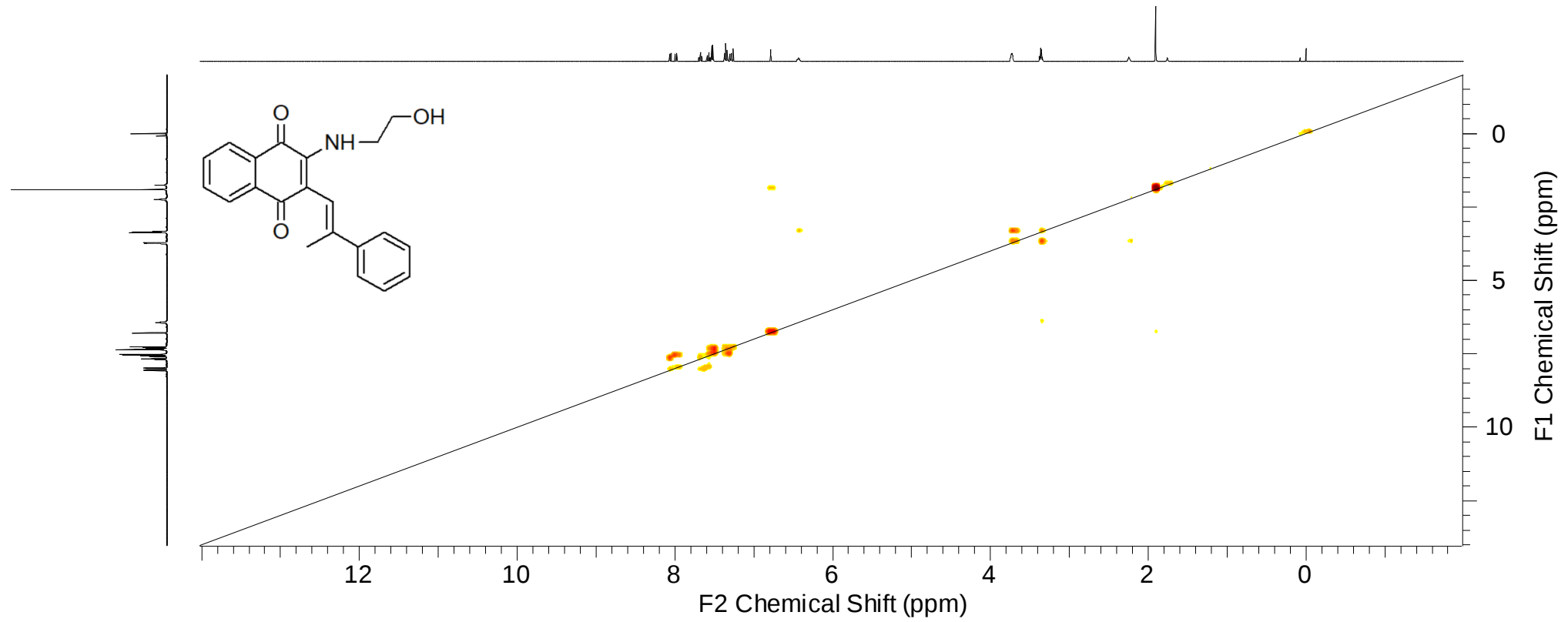
Espectro 46 - Espectro de massas de alta resolução de **(30g)**.

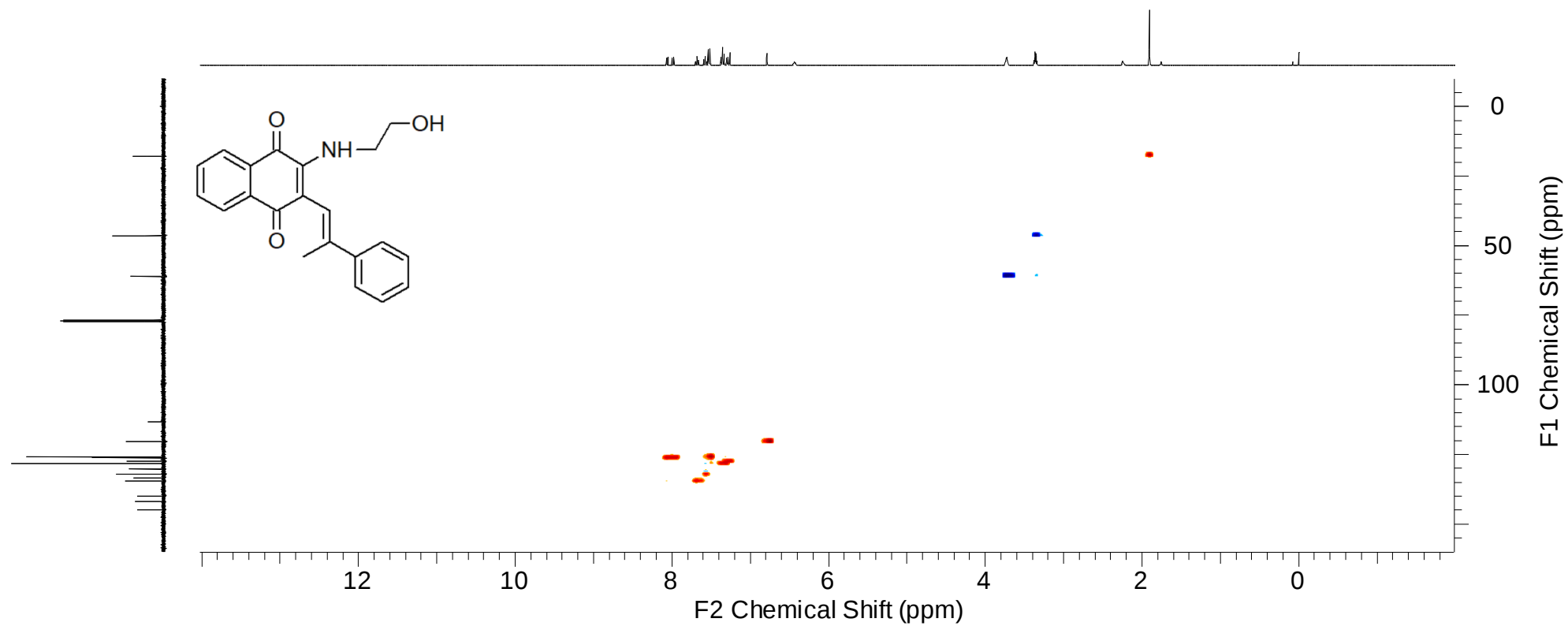
Espectro 47 - RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 de (30h).

Espectro 48 - RMN de ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 de **(30h)**.



Espectro 49 - IV (ATR, cm^{-1}) de (30h).

Espectro 50 - COSY 2D em CDCl_3 de (30h).

Espectro 51 - HSQC 2D em CDCl₃ de (30h).

Espectro 52 - Espectro de massas de alta resolução de **(30h)**.