



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

FELIPE REVOREDO BENATTI

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE UM HÍBRIDO E
DÍMEROS C FELIPE REVOREDO BENATTI OBTENDO
LINKER DE SILÍCIO COMO POTENCIAIS
ANTIMALÁRICOS**

Londrina
2018

FELIPE REVOREDO BENATTI

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE UM HÍBRIDO E
DÍMEROS C FELIPE REVOREDO BENATTI OBTENDO
LINKER DE SILÍCIO COMO POTENCIAIS
ANTIMALÁRICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Mestrado em Química da Universidade Estadual de Londrina para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Cristina Perez
Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Orsato

Londrina
2018

Benatti, Felipe Revoredo.

Estudo visando a síntese de um híbrido e dímeros contendo linker de silício como potenciais antimaláricos / Felipe Revoredo Benatti. – Londrina, 2018.

93 p.

Orientadora: Carla Cristina Perez.

Coorientador: Alexandre Orsato.

Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2018.

Inclui bibliografia.

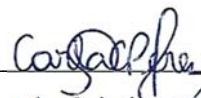
1. Malária – Tese. 2. Espaçador de silício – Tese. 3. Lapachol – Tese. 4. Quinazolina – Tese. I. Perez, Carla Cristina. II. Orsato, Alexandre. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. IV Título.

FELIPE REVOREDO BENATTI

**ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE UM HÍBRIDO E DÍMEROS
CONTENDO LINKER DE SILÍCIO COMO POTENCIAIS
ANTIMALÁRICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Mestrado em Química da Universidade Estadual de Londrina para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

BANCA EXAMINADORA



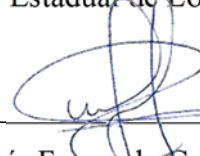
Prof^a. Dr^a. Carla Cristina Perez

Universidade Estadual de Londrina



Prof^a. Dr^a. Anna Paola Butera

Universidade Estadual de Londrina



Prof. Dr. Luís Fernando Cabeça

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Londrina, 05 de dezembro de 2018.

Dedico este trabalho aos meus pais, Bernadete e Oswaldo, que sempre acreditaram em mim e me ajudaram a chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Carla Cristina Perez, por seu empenho dedicado à elaboração deste trabalho e pela confiança em mim depositada. Sempre disposta a ajudar, compartilhando sua sabedoria e incentivando, é um exemplo de profissional que nos estimula a querer ser sempre melhor. Agradeço não só pela orientação neste trabalho, mas sobretudo pela atenção, paciência, competência, profissionalismo e amizade construída durante esta jornada.

Ao meu coorientador, Prof. Alexandre Orsato, pelos ensinamentos e contribuição na revisão e correção deste trabalho.

Aos professores que aceitaram fazer parte da avaliação deste trabalho e fizeram grandes contribuições, Prof. Luís Fernando Cabeça, Prof^a. Marcelle de Lima Ferreira Bispo e Prof^a. Anna Paola Butera.

Aos amigos do Laboratório de Síntese de Moléculas Mediciniais (LaSMMed/UEL), em especial, Bruce Sacchelli, Cleiton Silvério, Daniel Martins Jr., Douglas Damico, Ingrid Barbosa, Isabelly Henrique, José Lopes, Marciéli Fabris e Michel Batista.

Aos integrantes do Laboratório de Propriedades e Síntese de Substâncias Orgânicas (LAPSSO/UEL), que disponibilizaram parte dos recursos necessários para realização deste trabalho.

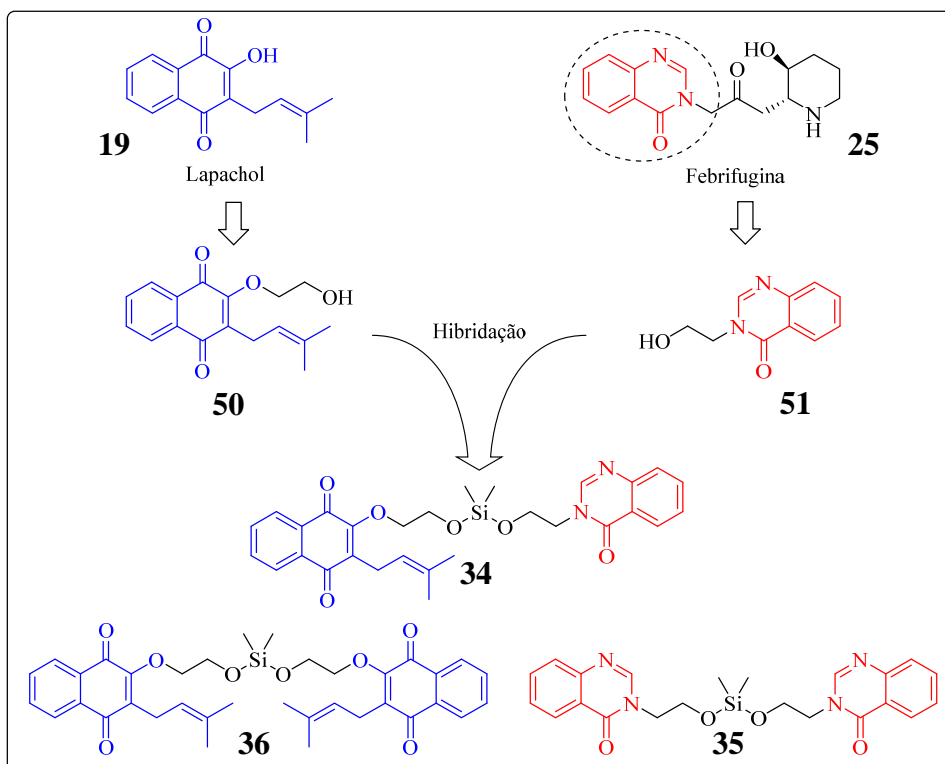
Ao Laboratório de Espectroscopia (ESPEC/UEL), pelos dados espectroscópicos.

Às pessoas que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho.

BENATTI, Felipe Revoredo. **Estudo visando a síntese de um híbrido e dímeros contendo linker de silício como potenciais antimaláricos**. 2018. 93 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

A malária é uma doença, que apesar de antiga, ainda assola muitos países de clima tropical. Em 2017, cerca de 219 milhões de casos foram registrados com 435 mil mortes em todo mundo. A doença é transmitida para o homem a partir da picada de um mosquito *Anopheles* contaminado com o protozoário do gênero *Plasmodium*. A resistência contra os antimaláricos vem crescendo, já sendo descrito, inclusive, para terapias de combinação baseadas em artemisinina, tratamento de primeira linha contra malária. Torna-se, portanto, importante a busca por novos agentes antimaláricos. O lapachol (**19**) e a febrifugina (**25**) são substâncias com atividade antimalárica com potencial para desenvolvimento de novos antimaláricos. Neste trabalho, propõe-se a síntese da molécula híbrida **34** e dímeros **35** e **36**, formados pelo lapachol e pela 4-quinazolinona, um grupo farmacofórico da febrifugina, os quais são unidos por meio de um espaçador de silício. Foi possível realizar a preparação dos precursores **50** e **51** com 11 e 27% de rendimento para duas etapas, respectivamente, sendo o composto **50**, inédito. A tentativa de síntese do híbrido **34** e dímero **35**, analisados pelos espectros de RMN de ^1H , indicou a entrada de apenas um dos intermediários **50** ou **51** ao reagente de silício, não sendo possível obter produto suficientemente puro para permitir melhor conclusão. A síntese do dímero **36** foi impossibilitada em virtude de dificuldades na síntese do intermediário **50**.

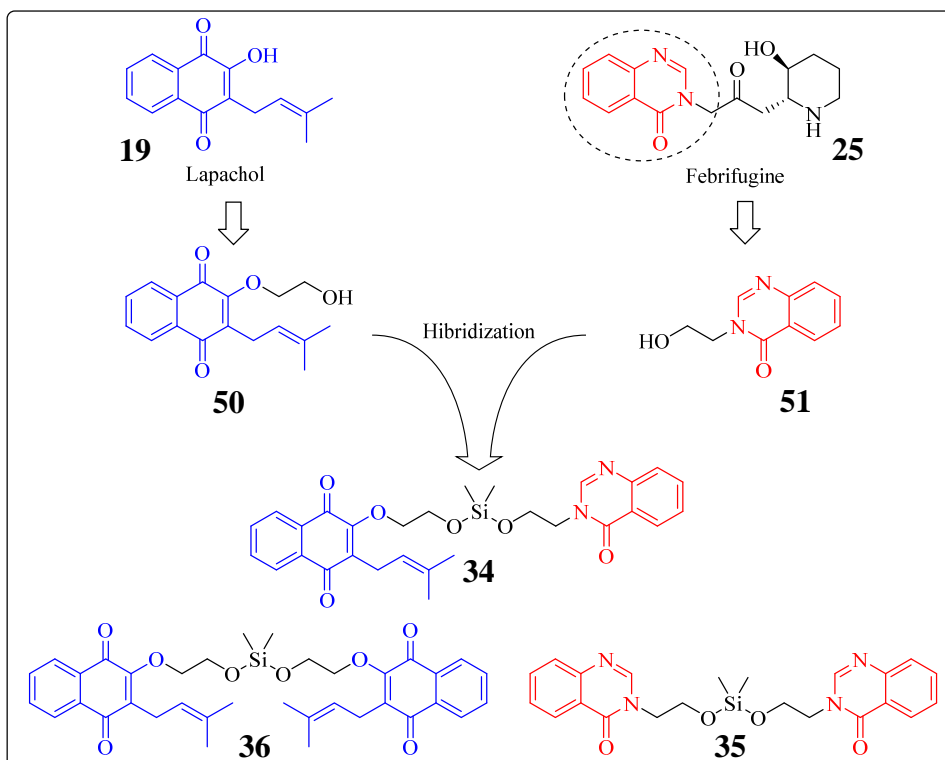


Palavras-chave: Malária. Espaçador de silício. Lapachol. Quinazolinona. Híbrido molecular. Antimaláricos.

BENATTI, Felipe Revoredo. **Study for the synthesis of a hybrid and dimers containing silicon tether as potential antimalarials**. 2018. 93 p. Dissertation (Master in Chemistry) – State University of Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Malaria is a disease that although old still plagues many tropical countries. In 2016, about 219 million cases were registered with 435 thousand deaths worldwide. The disease is transmitted to man during the bite of an *Anopheles* mosquito contaminated with the protozoan of the genus *Plasmodium*. Resistance against antimalarials have been increasing and have been reported for artemisinin-based combination therapies, first-line treatment for malaria. The search for new antimalarial agents is therefore important. Lapachol (**19**) and febrifugine (**25**) are substances with antimalarial activity with potential for the development of new antimalarials. In this work, we propose the synthesis of the hybrid **34** and dimers **35** and **36**, formed by lapachol and 4-hydroxyquinazoline, a pharmacophoric group of febrifugine, that will be connected by a silicon tether. Precursors **50** and **51** were obtained in 11 and 27% yield for two steps, respectively, compound **50** being unpublished. The attempt to synthesize the hybrid **34** and dimer **36** followed by ^1H NMR analysis spectra indicated the entry of one of precursors **50** or **51** into the silicon reagent, but the lack of a pure product did not allow a better conclusion. The attempt to synthesize the dimer **36** failed due to difficulties in the synthesis of intermediate **50**.



Keywords: Malaria. Silicon tether. Lapachol. Quinazoline. Molecular hybrid. Antimalarials.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Ciclo de vida do <i>Plasmodium</i>	18
Figura 2 –	Estratégias de hibridação molecular	19
Figura 3 –	Exemplo de um derivado de silício com propriedade aprimorada	20
Figura 4 –	Base dos fármacos híbridos preparados por Manohar et al. (2010).....	21
Figura 5 –	Híbridos preparados por Manohar et al. (2010).....	21
Figura 6 –	Estrutura geral dos híbridos preparados por Manohar et al. (2013)	22
Figura 7 –	Moléculas obtidas por Manohar et al. (2013) com melhores perfis para se tornar um medicamento	23
Figura 8 –	Híbrido baseado na primaquina (12) e cloroquina (3).....	23
Figura 9 –	Híbridos preparados por Kumawat et al. (2016) que apresentaram significativa atividade antimalárica	25
Figura 10 –	Lapachol (19), extraído do lenho da <i>Tabebuia avellanedae</i> , conhecido popularmente pelo nome “ipê roxo” no Brasil	27
Figura 11 –	Estrutura química dos isômeros α -lapachona (20) e β -lapachona (21).....	28
Figura 12 –	Fármacos que compõem o Malarone [®]	30
Figura 13 –	A e B – cristais de hemozoína no vacúolo digestivo do <i>P. falciparum</i> . C e D – ausência de cristais de hemozoína.....	31
Figura 14 –	Análogo 28 possui maior atividade e menor toxicidade que a febrifugina (25).....	33
Figura 15 –	Análogos da febrifugina com IC ₅₀ abaixo de 0,50 nM preparados por Zhu et al. (2010).....	33
Figura 16 –	Compostos com melhor atividade avaliados por Birhan et al. (2015) na concentração de 48,46 $\mu\text{mol kg}^{-1}$	34
Figura 17 –	Planejamento estrutural do híbrido 34 e dímeros 35 e 36	35
Figura 18 –	Estruturas das moléculas propostas	37
Figura 19 –	Espectros de RMN de ¹ H do produto 48 e do subproduto 39 , onde pode-se comparar a integral na região de 0,04 ppm, evidenciando a obtenção dos mesmos.....	42
Figura 20 –	Possível formação do produto indesejado 43 , a partir do tautômero (19') do lapachol	46

Figura 21 – A) Diferença no deslocamento de ^{13}C das carbonilas do lapachol (19 , uma quinona 1,4) e do produto (50) (quinona 1,4) obtidos neste trabalho e B), dados de deslocamento de uma quinona 1,2 (44) reportado na literatura (HUESO-FALCÓN et al., 2014).....	47
Figura 22 – Correlação entre H-16 e C-2 observada no espectro de HMBC	47
Figura 23 – Representação das diferentes formas tautoméricas da 4-quinazolinona (37)	48
Figura 24 – Correlações entre H-11, C-2 e C-4 no espectro de HMBC que permitiram confirmar a posição de entrada do grupo.....	49
Figura 25 – Possível produto de substituição parcial formado na tentativa de síntese do híbrido 34	50
Figura 26 – Possível produto de substituição parcial 46 formado na tentativa de síntese do dímero 35	51

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	– Equilíbrio da febrifugina em solução	32
Esquema 2	– Análise retrossintética para preparação do híbrido 34 e dímeros 35 e 36	39
Esquema 3	– Síntese do <i>p</i> -metilbenzenosulfonato de 2-hidroxieta (47)	40
Esquema 4	– Síntese do ((dimetilsilanodiil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbenzenosulfonato) (48)	41
Esquema 5	– Alternativa adotada à análise retrossintética inicial para preparação do híbrido 34 e dímeros 35 e 36	43
Esquema 6	– Síntese da 2-(2-hidroxiatoxi)-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona (50)	44
Esquema 7	– Pigmentos naftoquinônicos formados a partir de lapachol (19) em meio básico.....	45
Esquema 8	– Síntese da 3-(2-hidroxieta)quinazolin-4(3H)-ona (51).....	48
Esquema 9	– Tentativa de síntese da molécula híbrida 34 , composta pelo lapachol e pela 4-quinazolinona	50
Esquema 10	– Tentativa de síntese do dímero 35 , composto pela 4-quinazolinona.....	51

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, os quais são transmitidos para o homem pelos mosquitos do gênero *Anopheles*, ocorrendo exclusivamente através da picada da fêmea contaminada. Das 400 espécies de *Anopheles*, cerca de 25 são bons vetores de transmissão da malária e apenas quatro espécies de protozoários, de cerca de 100 espécies de *Plasmodium*, são capazes de infectar seres humanos: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. ovale* e *P. malariae*. Alguns são mais perigosos por possuir longa vida e serem resistentes a mudanças ambientais, aparecendo principalmente em climas tropicais. Na América do Sul as transmissões são sazonais, sendo predominante as espécies *P. falciparum* e *P. vivax*. A malária causada pelo *P. falciparum* é considerada a forma mais grave, pois é responsável pelo maior número de óbitos (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; WHITE et al., 2014).

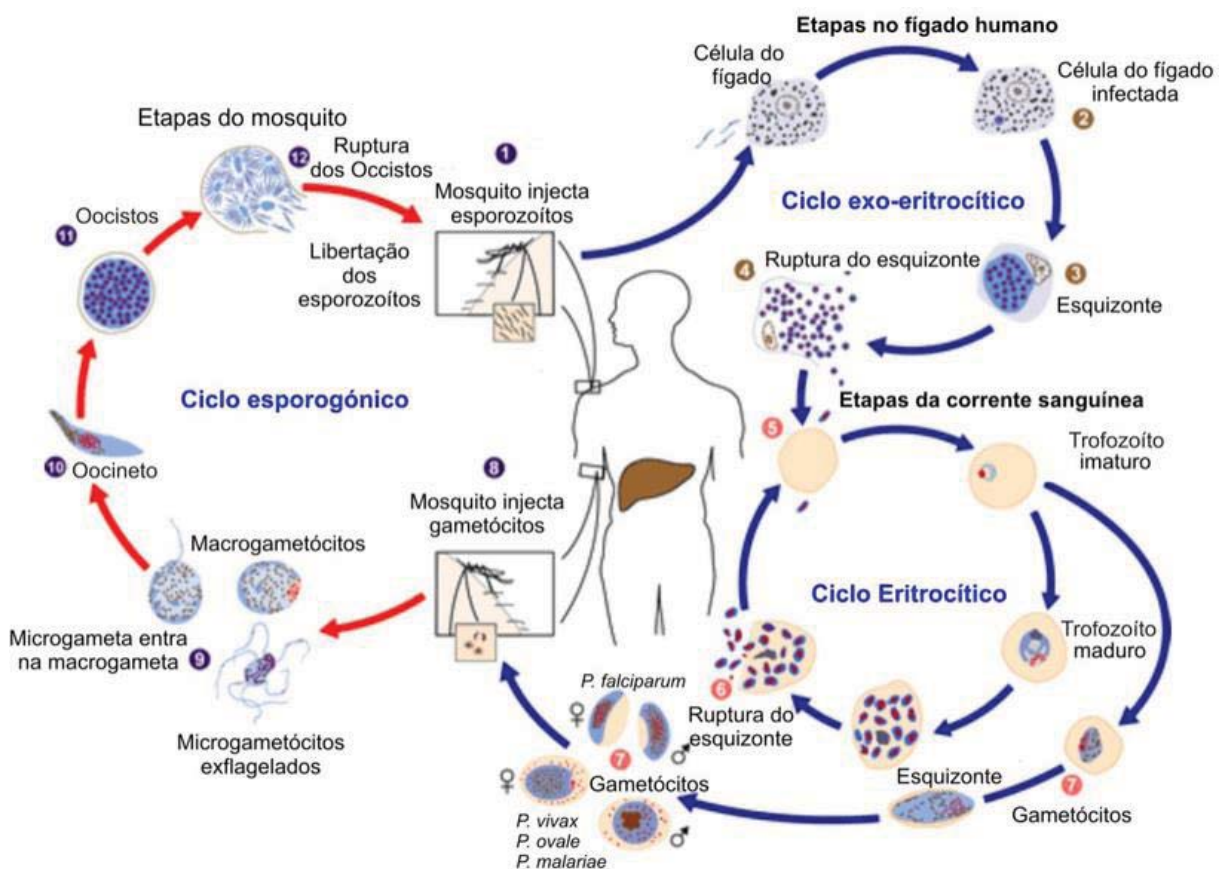
Em 2017, o número de casos de malária no mundo foi estimado em 219 milhões, sendo menor com relação ao ano de 2010, em que se registrou 237 milhões. A região africana concentra 90% desses números, seguido do sudoeste asiático, com 7%, e do mediterrâneo oriental com 2%. O número de mortes por malária estimado para o ano de 2017 foi de 435 mil, menor quando comparado aos 591 mil óbitos estimados em 2010 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Em 2015, o Ministério da Saúde iniciou o Plano de Eliminação da Malária no Brasil, que são medidas que visam aprimorar as formas de diagnóstico, tratamento, controle vetorial, entre outras estratégias com o objetivo de diminuir 90% dos casos até 2030. Houve melhora no ano de 2016, onde contabilizou-se 129 mil casos, enquanto que em 2014, um ano antes do início destas medidas, foram registrados 143 mil casos. Porém, em 2017 o número de casos voltou a aumentar, atingindo 194 mil casos. A situação mais alarmante é a região amazônica, onde a infecção é considerada uma endemia e é responsável por 99% dos casos de malária (MENDES; PENIDO, 2016; PENIDO, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Este aumento no número de casos ocorre devido ao surgimento e aumento de resistência do parasita frente a quase todos os antimaláricos existentes. A facilidade em adquirir resistência é decorrente do complexo ciclo de vida do parasita, ilustrado na Figura 1. Durante sua alimentação, o mosquito injeta o parasita na forma esporozoíta na corrente sanguínea do humano e, cerca de 30 minutos após a infecção, todos os esporozoítos passam para as células do fígado. Nos próximos 15 dias o parasita passa por um período de reprodução assexuada, formando

dezenas de milhares de merozoítos. Em dado momento, não suportando mais o volume de merozoítos formados, os hepatócitos sofrem ruptura e os merozoítos são liberados para corrente sanguínea. Na corrente sanguínea, cada um dos merozoítos formados invade um eritrócito, ocorrendo mais uma fase de reprodução assexuada, em que de 12 a 16 merozoítos são formados por eritrócito. Chamado de estágio eritrocítico, a duração deste estágio varia de acordo com a espécie do parasita, sendo de 48 h para o *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e de 72 h para o *P. malariae*. A duração deste estágio dá nome ao tipo de febre causada pela infecção, sendo denominada de terçã para o ciclo de 48 h, e quartã para o de 72 h. A forma merozoíta não é a única formada durante o estágio sanguíneo, os eritrócitos infectados também podem dar origem a duas formas sexuadas do parasita, os microgametócitos e macrogametócitos, forma masculina e feminina, respectivamente. Estes permanecem na corrente sanguínea do hospedeiro até o momento em que um novo mosquito os ingere durante sua alimentação, dando início à reprodução sexuada do parasita no mosquito, que levará a formação de novos esporozoítos (FRANÇA et al., 2008).

Figura 1 – Ciclo de vida do *Plasmodium*

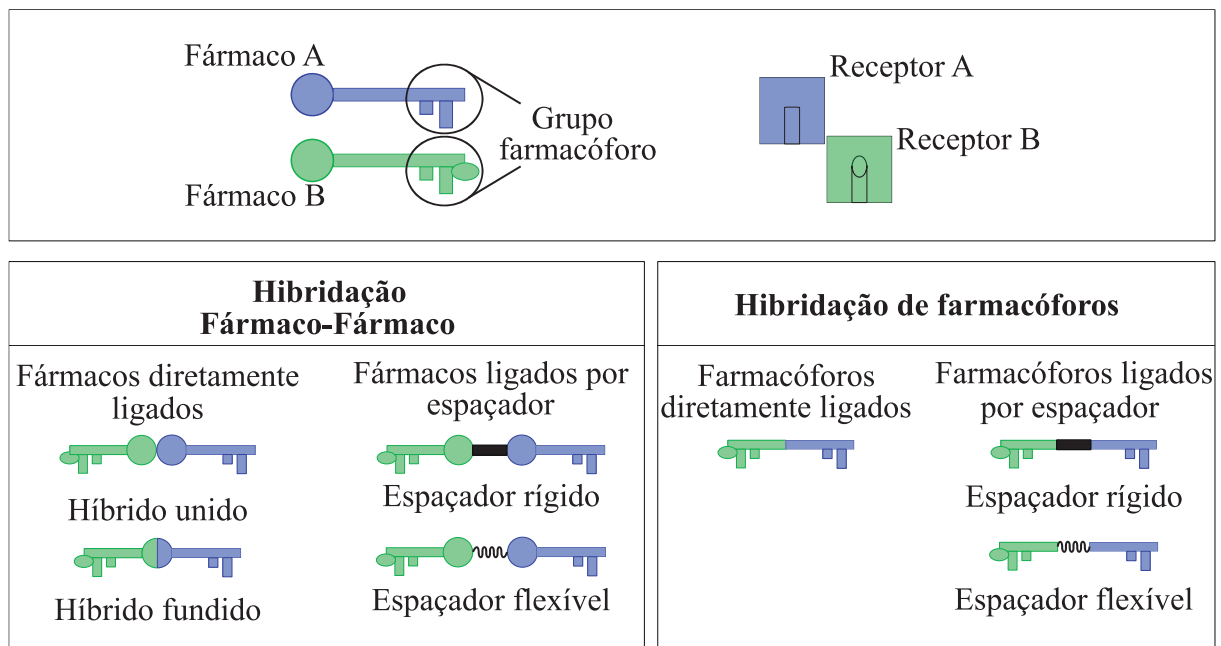


Fonte: adaptado de (FRANÇA et al., 2008).

O tratamento recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 2006, consiste na utilização de terapias de combinação, onde utiliza-se dois ou mais antimaláricos simultaneamente. Contudo, este meio de tratamento enfrenta problemas com o surgimento de resistência e, portanto, a descoberta de novos fármacos para o tratamento da malária é essencial (OLIVEIRA et al., 2015).

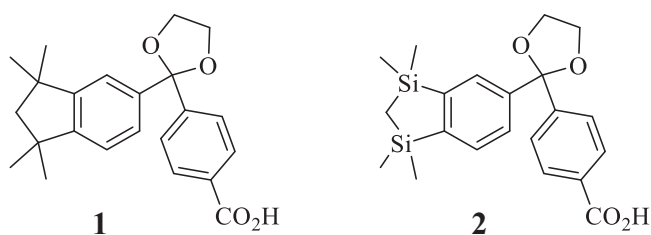
Uma alternativa que pode aumentar a probabilidade de acerto na descoberta de uma nova substância com atividade antimalárica, é o uso de fármacos híbridos, que unem dois ou mais compostos com atividades biológicas conhecidas em um único fármaco. A hibridação molecular pode ser realizada pela hibridação fármaco-fármaco ou pela hibridação de grupos farmacofóricos, podendo ser classificada de 7 formas de acordo com Nepali et al. (2014) (Figura 2).

Figura 2 – Estratégias de hibridação molecular



Fonte: adaptado de Bosquesi et al. (2011).

A utilização de silício como espaçador pode ser um meio de se preparar um fármaco híbrido. O silício pode ser empregado como substituinte bioisostérico no planejamento de um fármaco, pois seus derivados podem alterar a atividade biológica e perfil farmacológico. A molécula **1** (Figura 3), análoga contendo silício da molécula **2**, que é um ativador do receptor do retinóide X, é considerada o primeiro exemplo de um análogo de silício mais potente, pois ela é um ativador do receptor do retinóide X dez vezes mais potente que **2** (MEANWELL, 2011).

Figura 3 – Exemplo de um derivado de silício com propriedade aprimorada

Fonte: (MEANWELL, 2011).

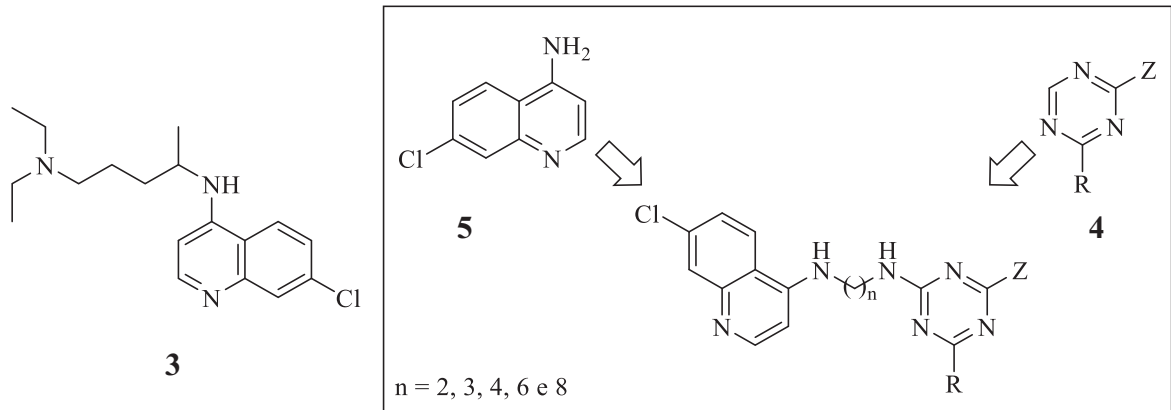
Com este conhecimento e sabendo-se que o silício tem alta afinidade pelo oxigênio, dada a energia de ligação Si-O ser de 452 kJ mol^{-1} , enquanto a ligação C-O é de 386 kJ mol^{-1} , pode-se utilizá-lo com o propósito de formar um híbrido estável através das ligações Si-O (RÖSCH; JOHN; REITMEIER, 2003; LAZAREVA; LAZAREV, 2015).

A escolha das estruturas que vão compor o fármaco híbrido normalmente é baseada na busca por sinergismo, consequência da interação com múltiplos alvos biológicos. Eles também podem ser projetados visando contrabalancear o efeito colateral de alguma das partes, alterar propriedades como a solubilidade, diminuir o risco de interação entre fármacos, entre outras possibilidades (NEPALI et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015).

Uma classe química muito estudada no desenvolvimento de antimaláricos são as aminoquinolinas, classe da qual originou-se a cloroquina, substância muito eficaz aprovada como antimalárico em 1949. Existem muitas publicações que relatam aminoquinolinas na preparação de fármacos híbridos. Na seção 1.1 alguns destes trabalhos são abordados.

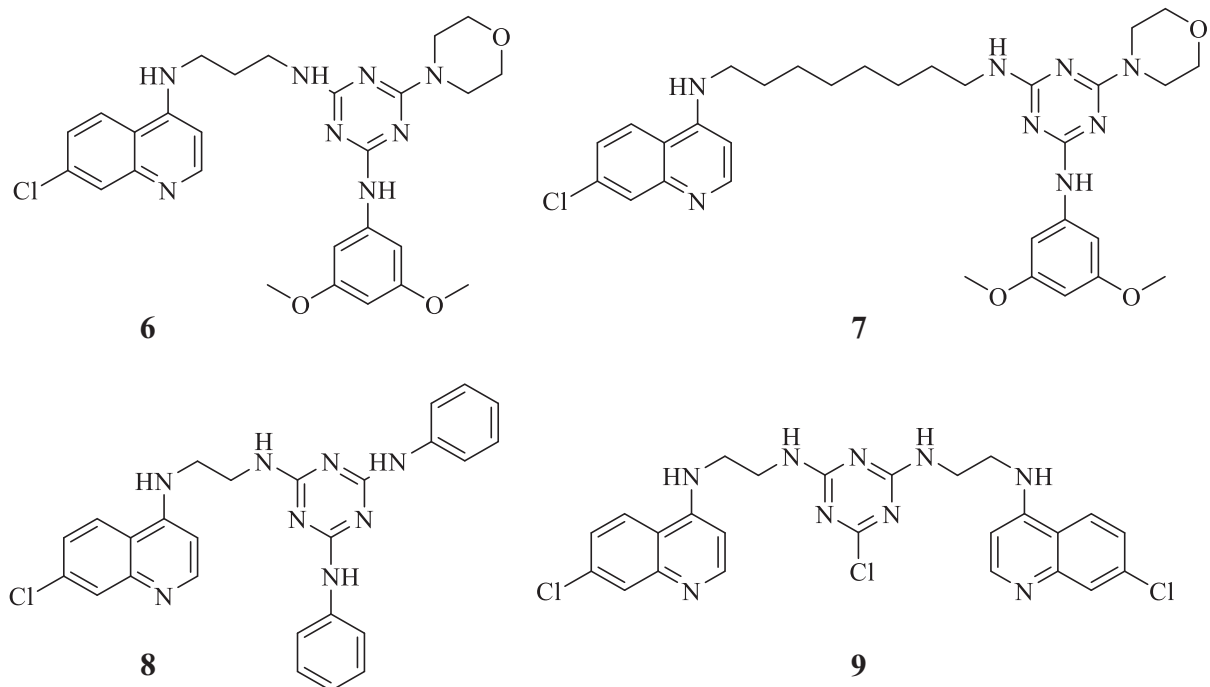
1.1 AMINOQUINOLINAS ANTIMALÁRICAS E SEUS ANÁLOGOS HÍBRIDOS

Conhecendo o grupo farmacofórico da cloroquina (**3**, Figura 4) e baseando-se em outros estudos que utilizaram triazina (**4**), Manohar et al. (2010) prepararam híbridos entre a 7-cloro-4-aminoquinolina (**5**) e diferentes triazinas (**4**), onde esta última também recebeu outros grupos farmacofóricos nas posições Z e R para avaliação da atividade contra as cepas do *P. falciparum* sensíveis (D6) e resistentes (W2) à cloroquina (**3**). A estrutura geral dos híbridos é apresentada na Figura 4. O espaçador utilizado na união da 7-cloro-4-aminoquinolina (**5**) e a triazina (**4**), são diaminas com dois a oito átomos de carbono.

Figura 4 – Base dos fármacos híbridos preparados por Manohar et al. (2010)

Fonte: (MANOHAR et al., 2010).

Dos 22 compostos preparados, quatro apresentaram resultados promissores contra ambas as cepas. Estes compostos são apresentados na Figura 5, com os resultados da atividade e índice de seletividade (IS) apresentados na Tabela 1.

Figura 5 – Híbridos preparados por Manohar et al. (2010)

Fonte: (MANOHAR et al., 2010).

A citotoxicidade foi avaliada contra as linhagens de células HepG2, LLC-PK₁₁ e Vero, sendo esta última utilizada para o cálculo do índice de seletividade. O autor também destaca que o efeito citotóxico da maioria dos compostos só foi constatado em concentrações muito maiores do que a necessária para o efeito antimalárico (MANOHAR et al., 2010).

Tabela 1 – Atividade dos híbridos preparados por Manohar et al. (2010) contra as cepas sensível (D6) e resistente (W2), índice de seletividade e atividade citotóxica contra células de mamíferos (LLC-PK₁₁, HepG2 e Vero)

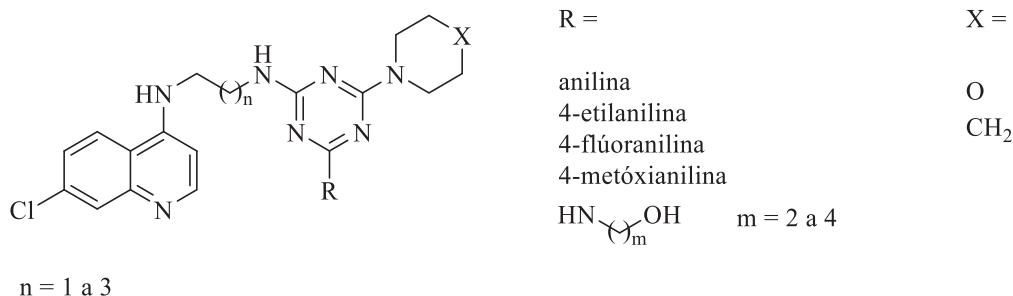
	<i>P. falciparum</i> (D6)		<i>P. falciparum</i> (W2)		IC ₅₀ (μM)		
	IC ₅₀ (μM)	IS	IC ₅₀ (μM)	IS	LLC-PK ₁₁	HepG2	Vero
6	0,25	130,8	0,22	148,6	8,3	25,4	32,7
7	0,48	>100	0,35	>137,1	N.C.	N.C.	N.C.
8	0,21	49,5	0,25	41,6	11,2	3,9	10,4
9	0,31	>154,8	0,38	>126,3	28,8	2,0	N.C.
CQ	0,042	>300	0,42	>30	-	-	-

N.C. – não citotóxico. IS – índice de seletividade com relação às células Vero. IC₅₀ – concentração inibitória para 50%. CQ – Cloroquina.

Fonte: (MANOHAR et al., 2010).

Em 2013, Manohar et al. (2013) relatou a síntese de uma nova série de híbridos entre a 7-cloro-4-aminoquinolina (**5**) e triazina (**4**), desta vez mantendo o espaçador com dois a quatro átomos de carbono e variando um dos substituintes da triazina (**4**) entre piperidina e morfolina, realizando grandes mudanças apenas no grupo R (Figura 6). Comparando-se com a cloroquina (**3**), dentre o total de 28 compostos sintetizados pelo grupo, 10 apresentaram melhor atividade contra as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina (W2) e 4 contra as cepas sensíveis (D6). O autor observa que a maioria dos compostos que possuem um grupo aromático em R, comparado a amino álcoois com hidroxilas terminais, apresentam melhor atividade que a cloroquina (0,43 μM) contra a cepa W2, atribuindo que esta melhora pode ser devido ao maior caráter lipofílico dos grupos aromáticos avaliados.

Figura 6 – Estrutura geral dos híbridos preparados por Manohar et al. (2013)

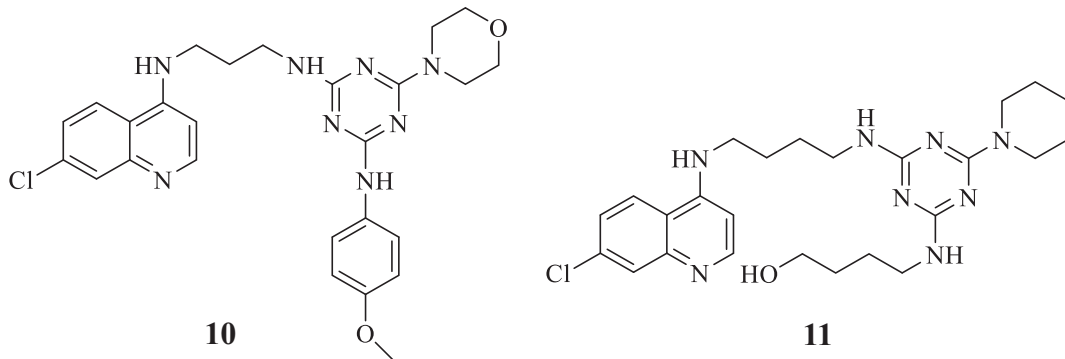


Fonte: (MANOHAR et al., 2013).

A maioria dos compostos apresentou comportamento não citotóxico na maior concentração testada (25 μM) contra três linhagens de células: Vero, LLC-PK₁₁ e HepG2. Dentre as substâncias avaliadas o autor destacou a **10** e **11** (Figura 7), que apresentaram Concentração

Inibitória Mínima para 50% (IC₅₀) de 0,16 e 0,15 µM e IS (com relação às células Vero) >156,2 e >166,6 contra a cepa D6 e IC₅₀ de 0,10 e 0,28 µM e IS (com relação às células Vero) >250,0 e >89,2 contra a cepa W2, respectivamente (MANOHAR et al., 2013).

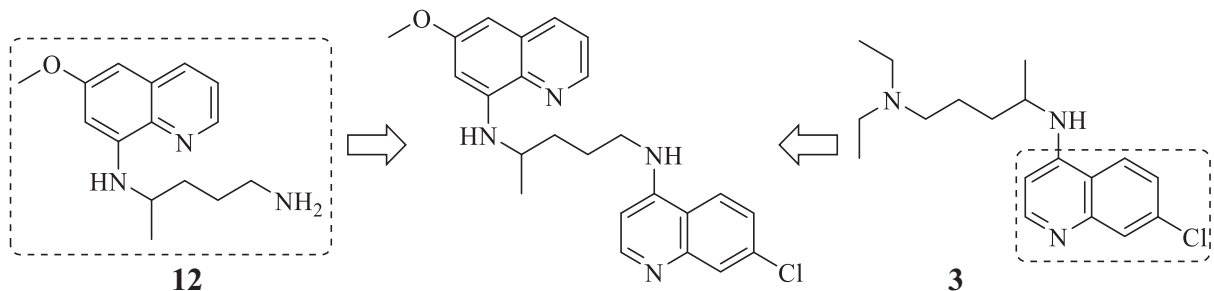
Figura 7 – Moléculas obtidas por Manohar et al. (2013) com melhores perfis para se tornar um medicamento



Fonte: (MANOHAR et al., 2013).

Lödige et al. (2013), utilizando como base primaquina (**12**) e cloroquina (**3**) (Figura 8), planejou preparar um híbrido com ação em diferentes estágios do parasita e com melhor perfil farmacocinético, pois a primaquina (**12**) é um fármaco de rápido metabolismo, enquanto a cloroquina (**3**) possui um tempo de meia vida muito longo, de 30 a 60 dias. Neste intuito o autor avaliou os efeitos do híbrido em diferentes estágios *in vitro* e *in vivo* do *Plasmodium*.

Figura 8 – Híbrido baseado na primaquina (**12**) e cloroquina (**3**)



Fonte: (LÖDIGE et al., 2013).

Utilizando microscopia de imunofluorescência para determinar o efeito inibitório no estágio do fígado *in vitro* na concentração de 1 µM, o autor observou uma diminuição em 46% no tamanho do parasita após 48 h da infecção, que é o equivalente ao observado pela primaquina (**12**) a 10 µM.

A atividade para a forma sanguínea foi avaliada para duas cepas do *P. falciparum* resistentes à cloroquina (**3**), K1 e Dd2, e uma cepa sensível, 3D7. Para as cepas 3D7 e Dd2, o híbrido

sintetizado não apresentou melhor resultado do que a mistura equimolar entre primaquina (**12**) e cloroquina (**3**), porém, contra a cepa K1, o híbrido se mostrou seis vezes mais ativo ($IC_{50} = 0,08 \pm 0,0048 \mu\text{M}$) que a primaquina (**12**) ($IC_{50} = 0,46 \pm 0,08 \mu\text{M}$), e aproximadamente duas vezes mais ativo que a cloroquina (**3**) ($IC_{50} = 0,146 \pm 0,02 \mu\text{M}$).

O híbrido também se mostrou ativo contra a forma hepática no modelo *in vivo* de *P. berghei* ANKA. Na concentração de 90 mg kg^{-1} , 66% dos camundongos não desenvolveram a forma sanguínea, sendo que o restante desenvolveu após o 12º dia da infecção, demonstrando o possível uso profilático do híbrido.

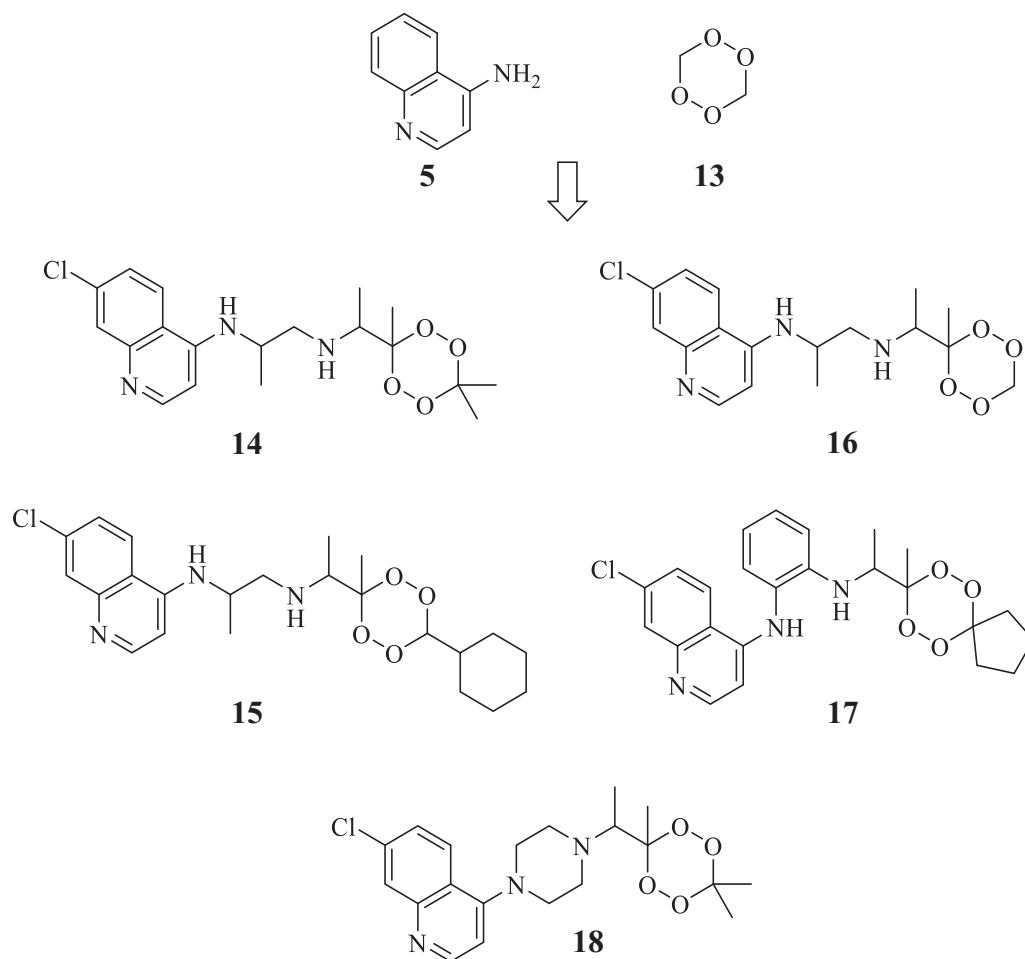
Para avaliar se o híbrido era ativo contra a forma sanguínea *in vivo*, eritrócitos infectados foram aplicados em camundongos e então, após a parasitemia atingir o nível de 1,5%, o híbrido foi administrado por 3 dias na dose de 60 mg kg^{-1} . O resultado obtido foi o mesmo que o esperado para o tratamento com cloroquina (**3**), apresentando uma redução imediata e desaparecimento da parasitemia no sexto dia de tratamento.

O autor também relata outros testes, dentre eles um pequeno efeito inibitório na forma sexuada do *Plasmodium*, ao testar o híbrido em uma cultura de gametócitos (LÖDIGE et al., 2013).

Kumawat et al. (2016) preparou diversas tetraoxaquininas, híbridos formados pela união de um tetraoxano (**13**) a uma 4-aminoquinolina (**5**). O objetivo do autor consistia em combinar o efeito dos fármacos baseados em quinolinas, que agem no metabolismo do parasita impedindo que o mesmo polimerize o ferro para uma forma insolúvel (o que torna o ferro atóxico para o parasita), com o efeito dos tetraoxanos, que reagem com o ferro para formar radicais citotóxicos.

Os 11 compostos sintetizados por Kumawat et al. (2016) tiveram sua atividade *in vitro* avaliada contra a cepa resistente à cloroquina (**3**) RKL-9, do *P. falciparum*. Os híbridos **14**, **15**, **16**, **17** e **18** (Figura 9) apresentaram atividade contra a cepa testada.

Figura 9 – Híbridos preparados por Kumawat et al. (2016) que apresentaram significativa atividade antimalárica



Fonte: (KUMAWAT et al., 2016).

Os resultados da concentração inibitória mínima (CIM) e IC_{50} são apresentados na Tabela 2, podendo-se observar que nenhum híbrido superou o padrão de cloroquina (3).

Tabela 2 – Concentração inibitória mínima e IC_{50} dos híbridos preparados por Kumawat et al. (2016)

Composto	CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	IC_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
14	31,25	3,906
15	31,25	3,942
16	62,5	4,272
17	31,25	3,906
18	62,5	4,814
Cloroquina (3)	25	0,393

Fonte: (KUMAWAT et al., 2016).

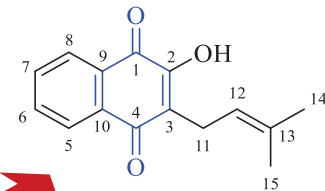
O autor observa que os compostos que possuem o substituinte espiro-cicloheptano ligado ao tetraoxano (**13**) apresentam menor atividade comparado aos substituintes dimetil, espiro-ciclohexano e espiro-ciclopentano. Também constata que os híbridos possuindo 1,2-diaminopropano e orto-fenildiamina como espaçadores possuem maior atividade do que aqueles que possuem piperazina (KUMAWAT et al., 2016).

1.2 LAPACHOL

Além das aminoquinolinas, as substâncias que possuem o núcleo quinona (destacado em azul na Figura 10), sistema cíclico planar de 6 membros com duas carbonilas e duas ligações duplas, são de grande interesse para área farmacêutica, pois estão associadas as mais diversas atividades biológicas (GARCÍA-BARRANTES et al., 2013). Esta classe de compostos é amplamente encontrada em plantas, pois elas são responsáveis por fornecer proteção contra artrópodes e micro-organismos, tais como fungos, líquens, bactérias, vírus e algas (ALMEIDA, 2009).

O lapachol (**19**, Figura 10) é um exemplo desta classe. É um cristal amarelo de baixa solubilidade em água, porém altamente solúvel em solução alcalina. Comporta-se como ácido, apresentando pKa de 6,15, e possui atividade antiabscesso, antiúlcera, antileishmania, anticarcinômica, antiedêmica, anti-inflamatória, antimalárica, antisséptica, antitumoral, antiviral, antimetastática, bactericida, fungicida, inseticida, pesticida, protisticida, antidepressiva, esquistossomicida, termiticida, virucida e moluscicida (HUSSAIN et al., 2007; OSSOWSKI et al., 2008; SADANANDA et al., 2011; TABOSA et al., 2015). Foi isolado pela primeira vez em 1882 por Paternò da *Tabebuia avellanadae* (Figura 10), mas a sua estrutura química foi resolvida apenas em 1896 através da síntese total (PATERNÒ, 1882; ARAÚJO; ALENCAR; ROLIM NETO, 2002; BORGATI et al., 2017).

Figura 10 – Lapachol (**19**), extraído do lenho da *Tabebuia avellanedae*, conhecido popularmente pelo nome “ipê roxo” no Brasil



19

Fonte: adaptado de Hussain et al. (2007).

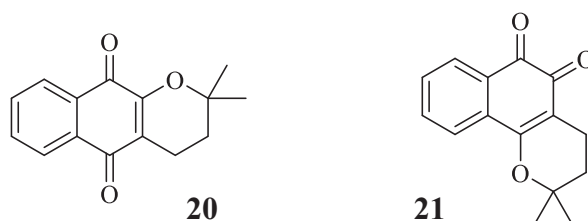
O lapachol (**19**) não é encontrado apenas em espécies de *Tabebuia*. Conhecidas no Brasil como ipês, diversas árvores da família Bignoniaceae são fontes naturais de lapachol (**19**), podendo ser extraído facilmente através de extração ácido-base do seu lenho (DE CASTRO; EMERY; DA SILVA JÚNIOR, 2013). A Tabela 3 apresenta uma relação de espécies em que o lapachol (**19**) já foi encontrado.

Tabela 3 – Relação de famílias e espécies que contêm lapachol (**19**)

Família	Espécie
Bignoniaceae	<i>Tabebuia flavescens</i> Benth - & Hook. F. ex. Griseb. <i>T. guayacan</i> Hemsl. <i>T. avellanedae</i> Lor. ex Griseb. <i>T. serratifolia</i> (Vahl.) Nichols <i>T. rosa</i> <i>T. pentaphylla</i> (Linn) Hemsl. <i>Paratecoma peroba</i> (Record) Kuhlmann <i>Tecoma araliaceae</i> DC <i>Stereospermum suaveolens</i> DC. <i>Stereospermum Kunthianum</i> <i>Millingtonia hortensis</i> Linn <i>Stereospermum tetragonum</i> DC. <i>Catalpa longissima</i> <i>Macfadyena unguis-cati</i> <i>Tabebuia bata</i> (E. Mey) Sandw
Verbenaceae	<i>Tectona grandis</i> L. fil <i>Avicennia tomentosa</i> Jacq <i>Avicennia officinalis</i>
Proteaceae	<i>Conospermum teretifolium</i> R. Br.
Leguminosae	<i>Diphysa robinoide</i> Bent
Sapotaceae	<i>Bassia latifolia</i>
Outras famílias	<i>Sterocarpus salignus</i> , <i>Haplophragma adenopphyllum</i> , <i>Kigelia pinnata</i> , <i>Markhamia stipulata</i> wall, <i>Phyllarthon conorense</i> <i>Radermachera xylocarpa</i> <i>Avicennia alba</i>

Fonte: (DA CRUZ FONSECA; BRAGA; DE SANTANA, 2003).

O lapachol (**19**) não é a única naftoquinona presente nessas espécies, durante sua extração, o lapachol (**19**) normalmente é acompanhado por outras naftoquinonas, tais como dois de seus isômeros, a α -lapachona (**20**) e β -lapachona (**21**) (Figura 11), porém em proporções muito menores com relação ao lapachol (**19**). A extração do lapachol (**19**) pode ter rendimento de até 7%, dependendo da espécie e região do lenho (LIMA et al., 2013).

Figura 11 – Estrutura química dos isômeros α -lapachona (**20**) e β -lapachona (**21**)

Fonte: produção do próprio autor.

A parte interna da casca da *Tabebuia avellanedae* é empregada na medicina popular americana como anti-inflamatório, analgésico, diurético, como também no tratamento de câncer, lúpus e outras doenças (HUSSAIN et al., 2007). O lapachol (**19**) também era utilizado por povos indígenas para tratar diversas infecções parasitárias, incluindo a malária (CARNEIRO et al., 2016). Já foi comercializado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEP) como coadjuvante no tratamento de alguns tipos de câncer e, atualmente, é encontrado na forma de extrato hidroalcoólico e extrato seco (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003; LIMA et al., 2013).

Apesar de ser considerado um agente antimalárico, o lapachol (**19**) apresenta baixa atividade contra *P. berghei* em camundongos (apresenta 20% de inibição de esquizogonia) e *P. falciparum in vitro* (CARVALHO et al., 1988; DE ANDRADE-NETO et al., 2004). A Tabela 4 apresenta valores de IC₅₀ do lapachol (**19**) descritos na literatura.

Tabela 4 – Valores de IC₅₀ descritos na literatura do lapachol (**19**) e cepa utilizada no teste

IC ₅₀ (µM)	Cepa	Referência
206,38 ± 3,64	<i>P. falciparum</i> (W2)	(BORGATI et al., 2017)
80,4 ± 20		(MOREIRA et al., 2015)
93 ± 20,5		(SOUZA et al., 2014)
42,12		(KAPADIA et al., 2001)
34,41	<i>P. falciparum</i> (D6)	
24,4 ± 4,58	<i>P. falciparum</i> (F32)	(PÉREZ-SACAU et al., 2005)

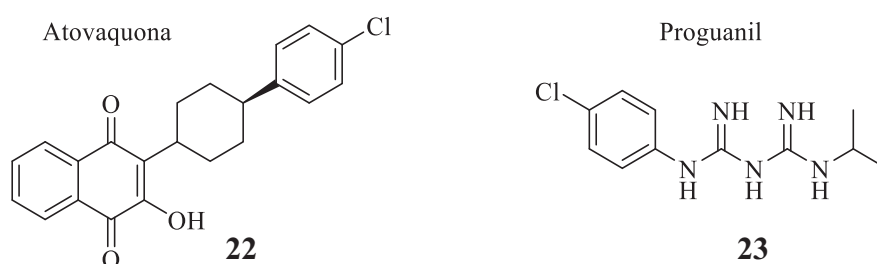
Fonte: vide tabela.

Algumas naftoquinonas também enfrentam problemas de biodisponibilidade e falta de seletividade. Nos ensaios de atividade antimalárica, o lapachol (**19**) apresenta índice de seletividade abaixo de 20 para células HepG2 e BGM. Ensaios clínicos que foram realizados pelo Instituto Nacional do Câncer nos anos 1970, utilizando lapachol (**19**) para tratamento de câncer, tiveram de ser encerrados devido à sua alta toxicidade (IOSET, 2008; SOUZA et al., 2014).

Modificações estruturais das quinonas são, portanto, necessárias para se alcançar maior atividade e diminuição de sua citotoxicidade. Modificações na cadeia lateral prenílica ligada ao carbono 3 do lapachol (**19**), realizadas por Kopa et al. (2014) e Pérez-Sacau et al. (2005), sugerem que a presença da mesma é essencial para a atividade antimalárica, uma vez que sua ausência ou modificações resultam em uma drástica redução na atividade. Pérez-Sacau et al. (2005) ainda relataram que o tamanho da cadeia lateral é crucial para a atividade. Apesar destes relatos, o conhecimento de que o substituinte no carbono 3 pode alterar drasticamente a atividade, fez com que ele sempre fosse alvo de modificações na busca por análogos com melhores

propriedades. E desta busca deve-se destacar a atovaquona (**22**), presente em combinação com proguanil (**23**) no medicamento Malarone[®]. Introduzido pela Glaxo em 2000, permanece sendo um medicamento utilizado no tratamento e prevenção contra cepas resistentes à cloroquina (**3**), mefloquina, amodiaquina e halofantrina. Apesar de eficaz e ainda permanecer no mercado, a atovaquona (**22**) tem alto custo de produção, apresenta baixa absorção e alta afinidade com proteínas plasmáticas, além de já existirem relatos de resistência (FÄRNERT et al., 2003; GARCÍA-BARRANTES et al., 2013; SCHUCK et al., 2013).

Figura 12 – Fármacos que compõem o Malarone[®]



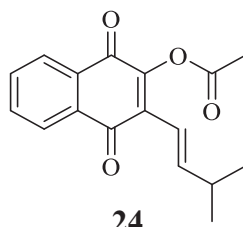
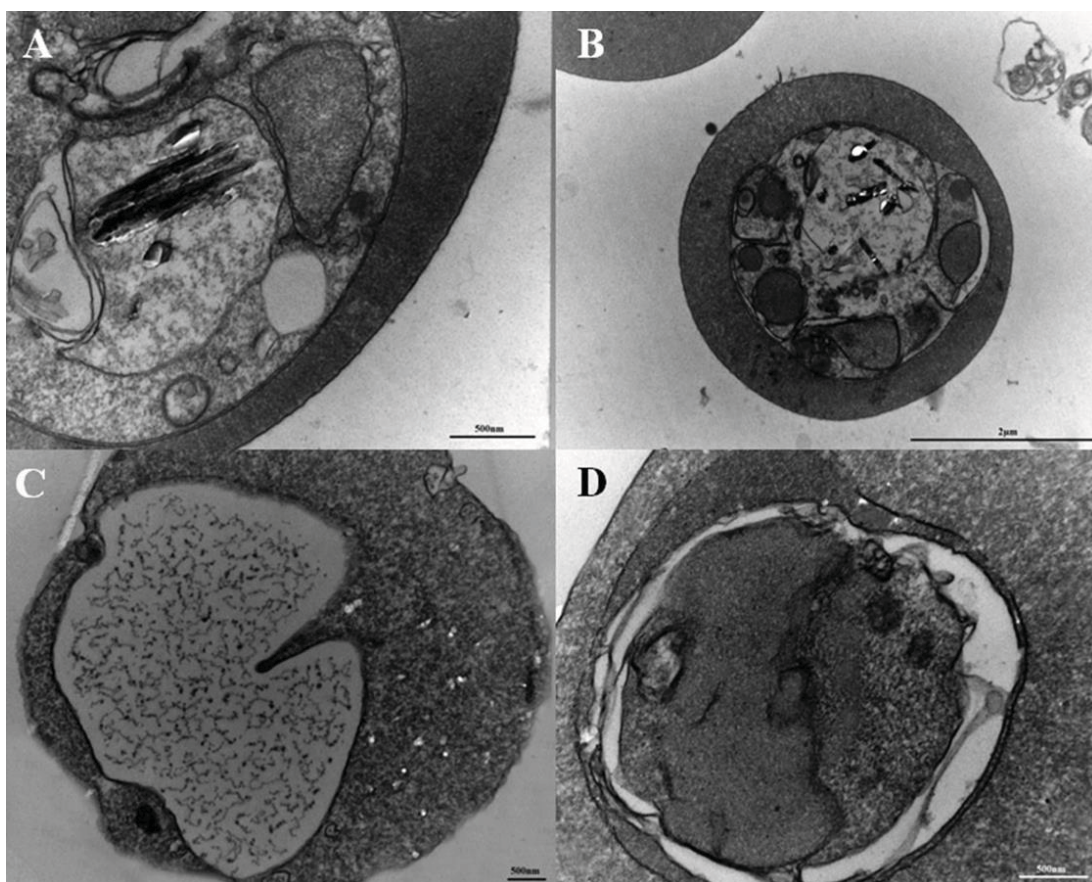
Fonte: produção do próprio autor.

O efeito citotóxico das quinonas pode estar associado principalmente a danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) por alquilação e/ou intercalação e dano celular causado por estresse oxidativo, uma vez que as quinonas têm capacidade de sofrer redução e formar radical semi-quinona e espécies reativas de oxigênio. Este último possui certa importância para as quinonas, pois as espécies reativas de oxigênio também afetam células malignas e alguns microorganismos patogênicos, e normalmente ambos são mais sensíveis ao estresse oxidativo do que as células do hospedeiro (SILVA et al., 2003; DOS SANTOS; CARNEIRO; FERREIRA, 2004; DE CASTRO et al., 2013).

O principal mecanismo de ação responsável pela atividade antimalárica do lapachol (**19**), atovaquona (**22**) e outras naftoquinonas, é a inibição do processo respiratório celular (HUSSAIN et al., 2007). A atovaquona (**22**) age no complexo do citocromo bc1, mais especificamente na inibição da subunidade b (SRIVASTAVA et al., 1999). Uma série de eventos ocorrem com a inibição da cadeia respiratória mitocondrial: começando com a despolarização do potencial da membrana mitocondrial, o metabolismo mitocondrial para de funcionar com consequentemente bloqueio da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH), o que inibe a síntese de ácido nucléico e adenosina trifosfato (ATP), resultando na morte celular (BORGATI et al., 2017; MISHRA et al., 2017). As naftoquinonas também são capazes de interferir nas enzimas conhecidas por topoisomerases (essenciais na replicação do DNA) e inibir a formação da

hemozoína, forma não tóxica do ferro para o parasita (SADANANDA et al., 2011; CORONADO; NADOVICH; SPADAFORA, 2014). A Figura 13 apresenta em **A** e **B** o cristal de hemozoína formado no interior do vacúolo digestivo do *P. falciparum* isento de tratamento, enquanto que em **C** e **D**, sob a ação do análogo **24**, é possível observar a ausência da hemozoína e alterações na morfologia do parasita (MOREIRA et al., 2015).

Figura 13 – **A** e **B** – cristais de hemozoína no vacúolo digestivo do *P. falciparum*. **C** e **D** – ausência de cristais de hemozoína

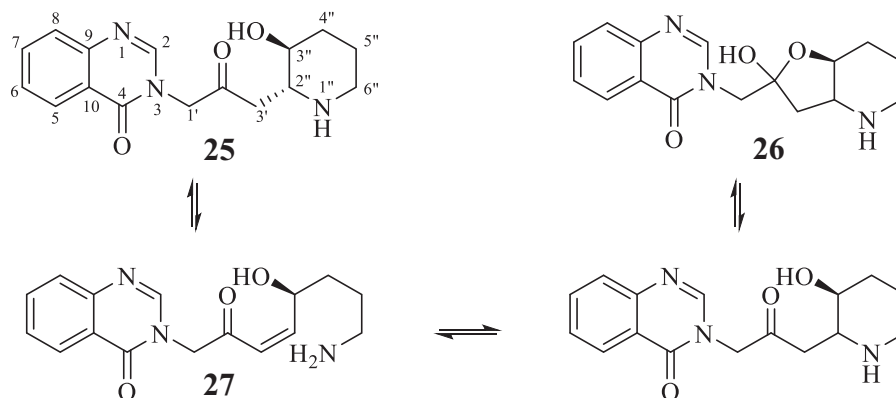


Fonte: (MOREIRA et al., 2015).

1.3 FEBRIFUGINA

Outra planta que teve destaque no tratamento da malária foram as raízes da erva Chinesa *Dichoa febrifuga* Lour. Estas eram utilizadas pelos moradores locais desde o passado para combater a febre causada pela malária, mesmo sendo uma planta classificada como venenosa pelo livro Chinês das ervas (JANG et al., 1946). Somente em 1942 a planta começou a ser alvo de estudos científicos, quando Jang et al. (1946) preparou extratos da erva e realizou testes em animais e em 13 casos clínicos. Os resultados foram similares aos obtidos com a utilização da quinina no controle da febre, e um pouco mais demorado no efeito antiparasitário, porém alguns efeitos colaterais também foram observados, como náuseas e vômito. O princípio ativo isolado foi um alcalóide chamado de “Dicroína B”, posteriormente, chamada de febrifugina (**25**). Descobriu-se que parte do efeito tóxico não era proveniente da mesma, mas sim de seu isômero, a isofebrifugina (**26**), e do intermediário **27**, que se formam com facilidade a partir do equilíbrio apresentado no Esquema 1.

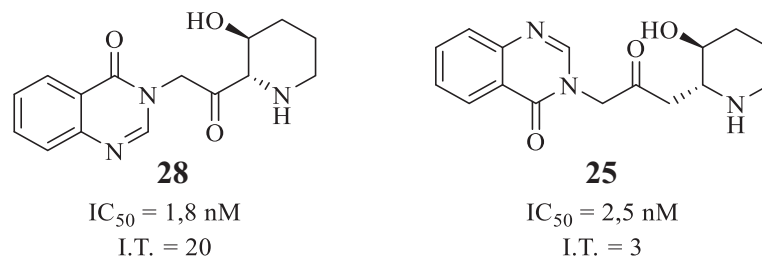
Esquema 1 – Equilíbrio da febrifugina em solução



Fonte: adaptado de (ZHU et al., 2010).

O intermediário **27** é altamente eletrofílico, e caso seu tempo de meia vida seja longo, pode-se observar os efeitos de toxicidade quando o mesmo realiza alquilação em biomoléculas como proteínas, peptídeos, DNA e Ácido ribonucleico (RNA). A partir de então, muitos grupos de pesquisa focaram no objetivo de aumentar sua eficiência e reduzir a toxicidade, através de modificações em sua estrutura. Uma das estratégias tomadas se baseou em impedir a formação do isômero através da remoção do carbono metilênico C-3' e mantendo o grupo 1"-amino ao carbono alfa da carbonila, resultando no análogo **28**, com menor IC₅₀ e maior índice terapêutico (IT) (Figura 14) (ZHU et al., 2010).

Figura 14 – Análogo **28** possui maior atividade e menor toxicidade que a febrifugina (**25**)



Fonte: (ZHU et al., 2010).

Além do composto **28**, Zhu et al. (2010) também relatam a síntese e avaliação de 12 análogos contendo o grupo 4-quinazolinona e os compara com a febrifugina (**25**). Os compostos **29**, **30** e **31** sintetizados pelo grupo apresentaram ótimos resultados contra as cepas do *P. falciparum* resistentes à cloroquina (W2) em testes *in vitro*, com IC_{50} abaixo de 0,50 nM, e índice terapêutico (IT) superiores aos da febrifugina (**25**) (Figura 15).

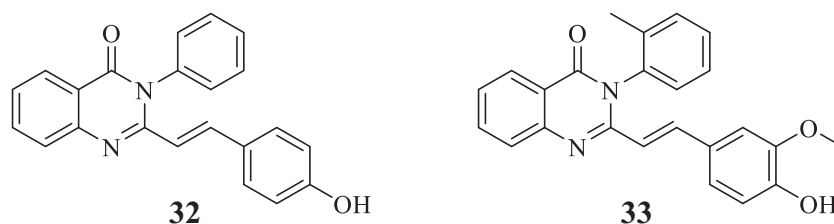
Figura 15 – Análogos da febrifugina com IC_{50} abaixo de 0,50 nM preparados por Zhu et al. (2010)

Composto	IC_{50} (nM)	IT
29	0,43	>61
30	0,49	>74
31	0,39	65
Febrifugina (25)	2,5	3

Fonte: (ZHU et al., 2010).

Birhan et al. (2015) também avaliou análogos contendo o grupo 4-quinazolinona. Ao sintetizar derivados dissustituídos no carbono 2 e nitrogênio 3, o grupo avaliou sete compostos em testes *in vivo* utilizando *P. berghei* ANKA. Relatando os resultados em porcentagem de parasitemia e porcentagem de supressão, avaliados após 4 dias depois da infecção, o grupo destaca as moléculas **32** e **33**, com porcentagem de supressão superiores à 60% (Figura 16).

Figura 16 – Compostos com melhor atividade avaliados por Birhan et al. (2015) na concentração de 48,46 $\mu\text{mol kg}^{-1}$

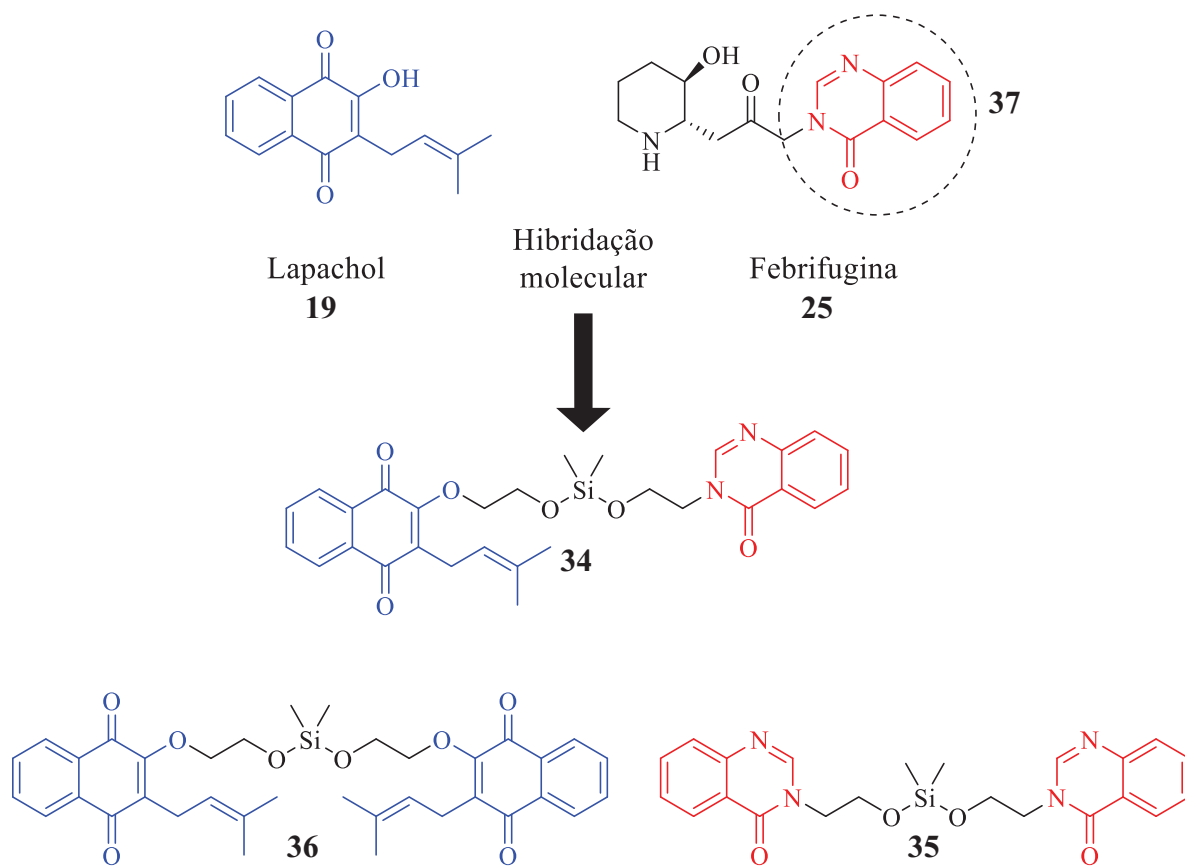


Composto	Porcentagem de parasitemia (%)	Porcentagem de supressão (%)
32	21,14	67,60
33	17,71	72,86
Controle negativo	65,25	0,0
Cloroquina	0,0	100

Fonte: (BIRHAN et al., 2015).

A literatura relata que a febrifugina e seus análogos agem na sintetase prolil-tRNA no citoplasma do parasita *P. falciparum* (FERNÁNDEZ-ÁLVARO et al., 2016).

Baseando-se, portanto, nos precedentes de que naftoquinonas e quinazolinonas são compostos que possuem atividade antimalárica, possuindo diferentes mecanismos de ação, vemos uma oportunidade para criar derivados desses compostos, e, para isso, aproveitar as propriedades do silício citadas anteriormente, empregando-o no espaçador que fará a união de tais compostos. O objetivo deste trabalho é realizar a síntese da molécula híbrida **34**, e dos dímeros **35** e **36**, contendo um espaçador de silício entre o lapachol (**19**) e a 4-quinazolinona (**37**), dando origem à compostos com potencial atividade antimalárica (Figura 17).

Figura 17 – Planejamento estrutural do híbrido **34** e dímeros **35** e **36**

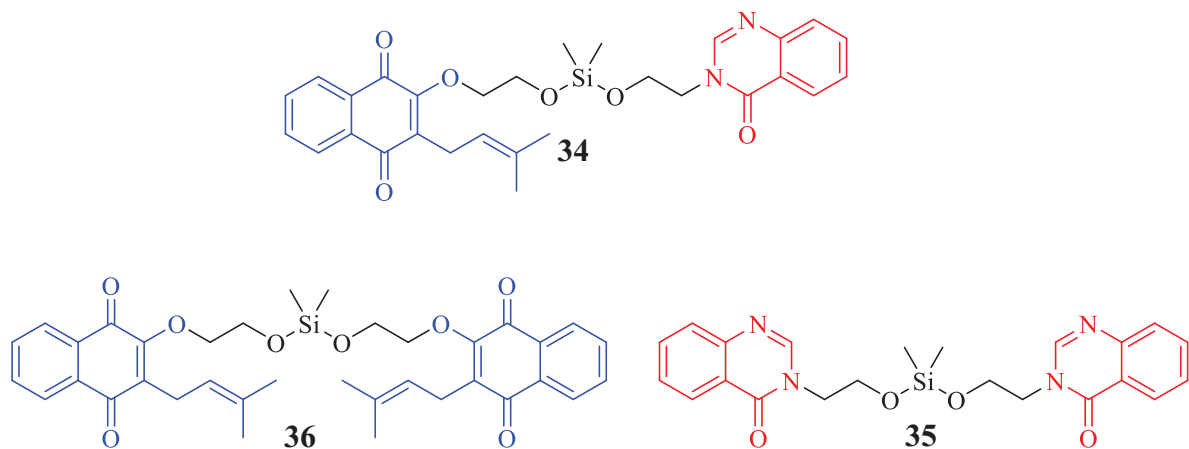
Fonte: produção do próprio autor.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Empregando-se um espaçador de silício, pretende-se sintetizar a molécula híbrida **34**, contendo o lapachol e um grupo farmacofórico da febrifugina, e as moléculas diméricas **35** e **36**, compostas por um grupo farmacofórico da febrifugina e pelo lapachol, respectivamente (Figura 18).

Figura 18 – Estruturas das moléculas propostas



Fonte: produção do próprio autor.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

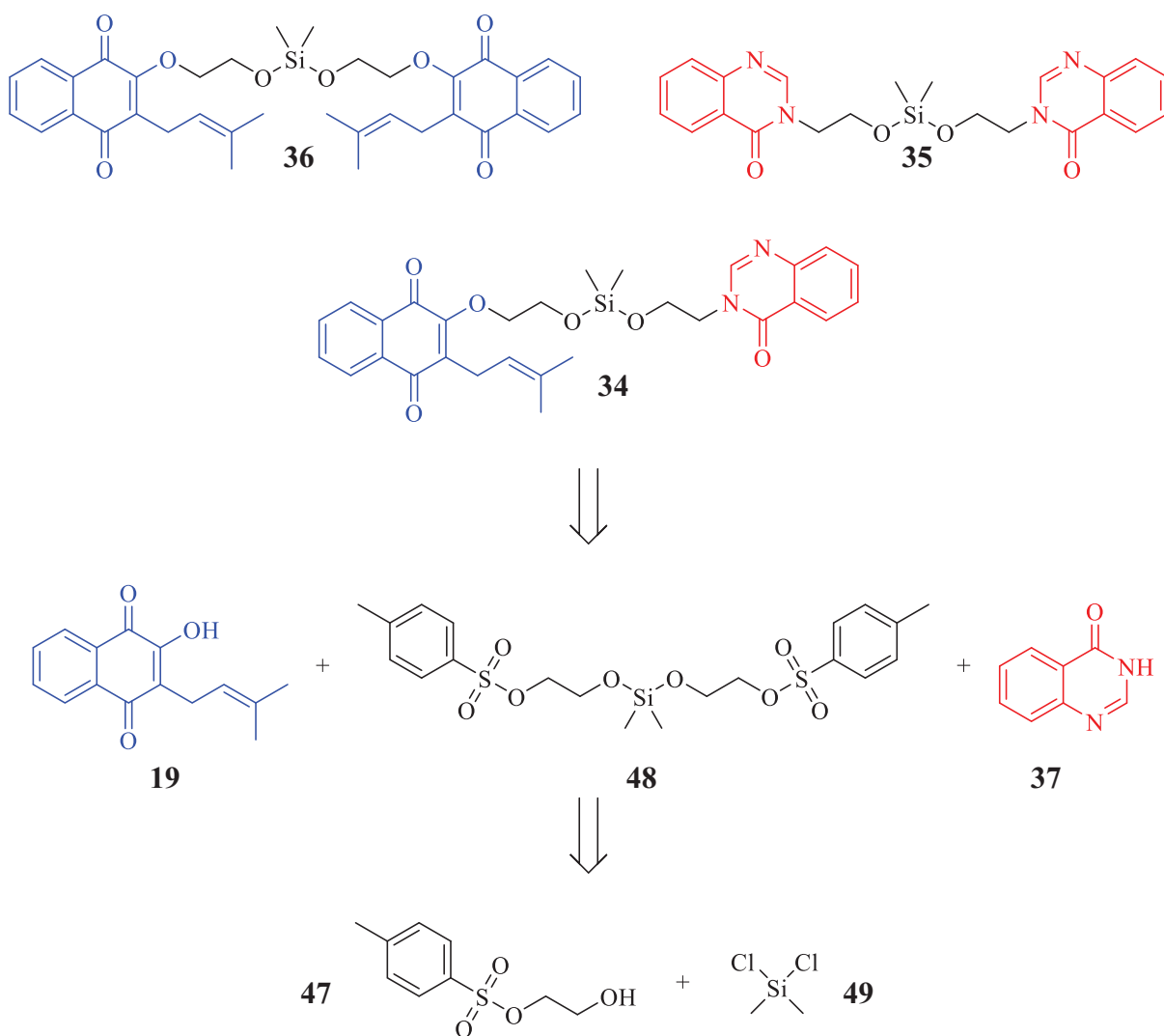
- Estudar sistematicamente a reação de sililação avaliando alguns parâmetros reacionais como: tipo de reagente, número de equivalentes e tempo reacional.
- Preparar o híbrido **34** e dímeros **35** e **36** em poucas etapas reacionais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética traçada para preparação do híbrido **34**, formado pelo lapachol (**19**) e pela 4-quinazolinona (**37**), é composta por duas etapas, de acordo como apresentado na análise retróssintética do Esquema 2. O híbrido **34** poderia ser sintetizado através das reações de substituição nucleofílica dos grupos *p*-toluenossulfonato da molécula **48**, pelo lapachol (**19**) e pela 4-quinazolinona (**37**). O composto **48**, por sua vez, pode ser preparado pela reação de substituição dos átomos de cloro do diclorodimetilsilano (**49**) pelo composto **47**.

Os dímeros **35** e **36** podem ser preparados de forma similar, sendo necessário utilizar apenas a 4-quinazolinona (**37**) ou apenas o lapachol (**19**) na segunda etapa do Esquema 2, respectivamente.

Esquema 2 – Análise retróssintética para preparação do híbrido **34** e dímeros **35** e **36**

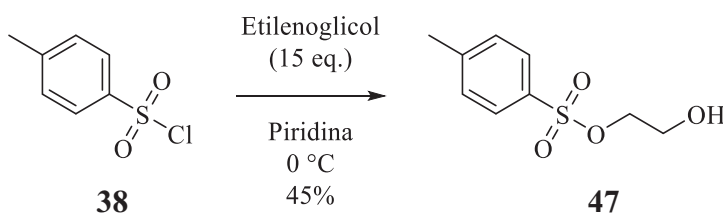


Fonte: produção do próprio autor.

3.1 SÍNTESE DO PRODUTO 47

Primeiramente, preparou-se o composto **47** através da reação de substituição entre o etilenoglicol e o cloreto de *p*-toluenossulfonila (**38**) (Esquema 3), em rendimentos moderadamente menores que o relatado na literatura. O maior rendimento obtido para reação foi 45%, enquanto Davis e Bull (2014) relatam 72%.

Esquema 3 – Síntese do *p*-metilbenzenosulfonato de 2-hidroxieta (47)



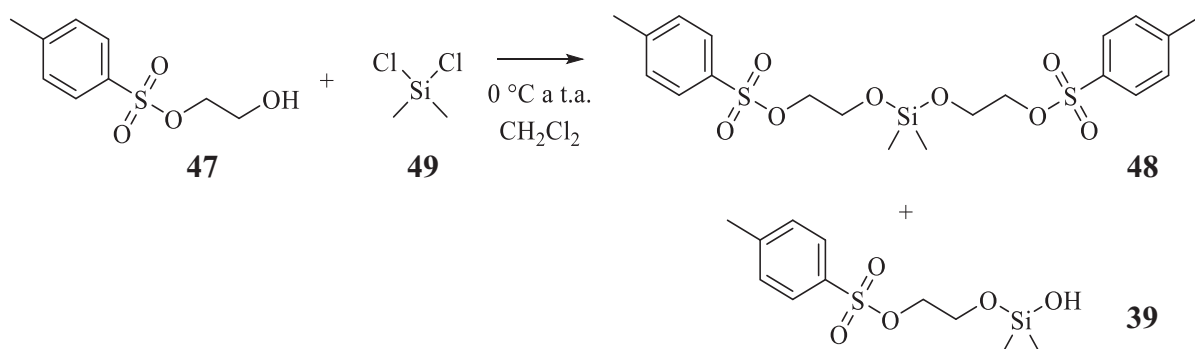
Fonte: produção do próprio autor.

A estrutura do produto **47** foi confirmada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , podendo-se observar os sinais de hidrogênios aromáticos como dois dubletos em δ 7,81 e δ 7,36, dois tripletos em δ 4,14 e δ 8,28 característicos dos hidrogênios metilênicos, e o singlete em δ 2,45, correspondente aos hidrogênios da metila, estando de acordo com os dados relatados na literatura (DAVIS; BULL, 2014).

3.2 SÍNTESE DO PRODUTO 48

Com o reagente **47** e o diclorodimetilsilano (**49**) (comercial, Fluka[®]), deu-se sequência para preparação do composto **48** (Esquema 4). Nas primeiras tentativas de sua síntese, foi utilizado imidazol como base (entrada 1, Tabela 5). Foi possível observar por cromatografia em camada delgada (CCD) sinais da formação do produto **48** 15 min após início da reação, porém, horas depois, a mancha referente ao produto não era mais observada e mantinham-se ainda os materiais de partida.

Esquema 4 – Síntese do ((dimetilsilanodiil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbenzenosulfonato) (**48**)



Fonte: produção do próprio autor.

Ao utilizar trietilamina como base (entrada 2), pôde-se observar a formação de duas manchas com R_f muito próximos na CCD. Após purificação em cromatografia por coluna, constatou-se a formação do produto **48** (espectro de RMN de ^1H no APÊNDICE B, p. 71), e também do subproduto **39** (espectros de RMN de ^1H e ^{13}C encontram-se no APÊNDICE F, p. 86).

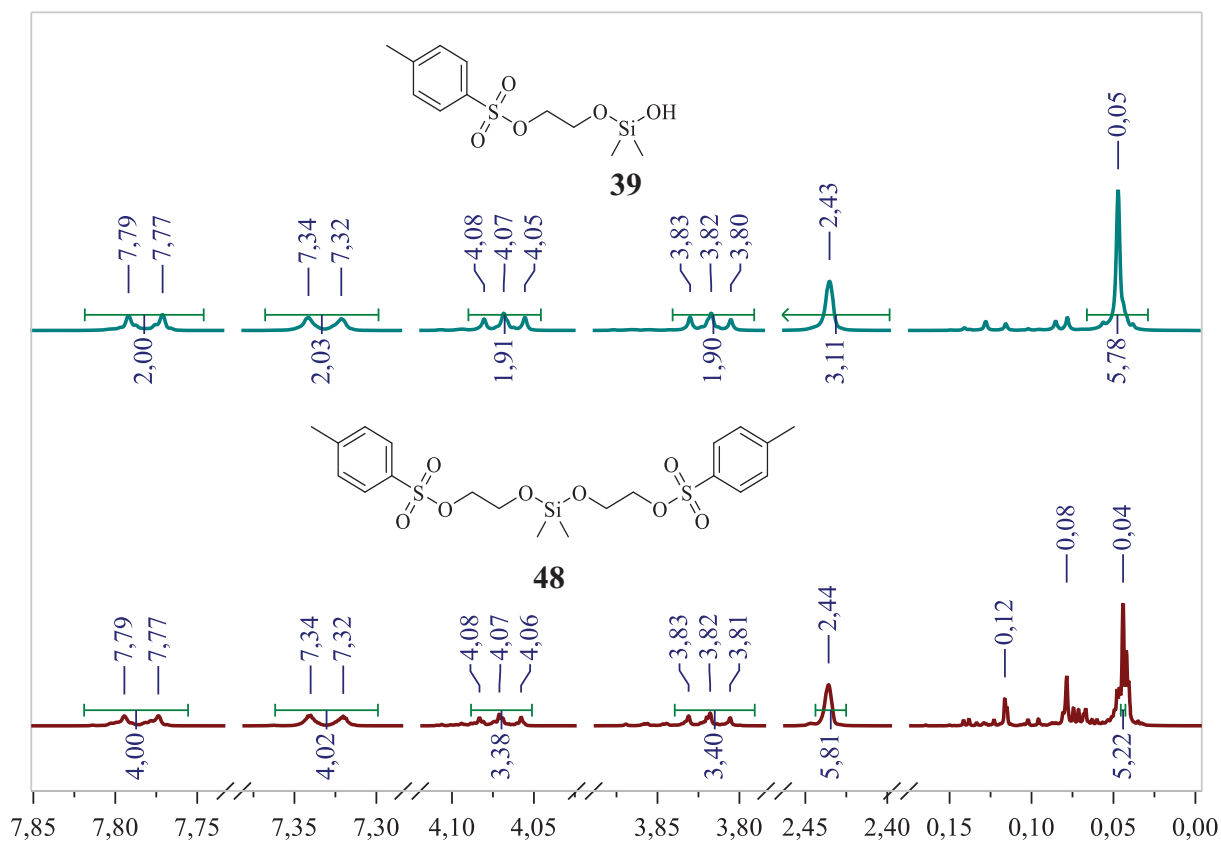
Tabela 5 – Condições estudadas na síntese do produto **48**

Entrada	Base (nº eq.)		Tempo (h)	Rendimento (%)	
				39	48
<u>1</u>	Imidazol	2	22	-	-
<u>2</u>	Trietilamina	2	5	19	3,5
<u>3</u>		2	40	-	-
<u>4</u>		6	40	-	-

Fonte: produção do próprio autor.

Através do RMN de ^1H , pôde-se observar em ambos os espectros os dubletos na região de hidrogênios aromáticos (δ 7,78 e δ 7,33), os tripletos referentes aos sinais de hidrogênios de carbonos metilênicos (δ 4,07 e δ 3,82), e o singlete referente aos hidrogênios das metilas ligadas ao silício (δ 0,04). A distinção entre os produtos **48** e **39** só é possível de ser feita através da integral na região das metilas ligadas ao silício, com relação aos demais sinais (Figura 19).

Figura 19 – Espectros de RMN de ^1H do produto **48** e do subproduto **39**, onde pode-se comparar a integral na região de 0,04 ppm, evidenciando a obtenção dos mesmos

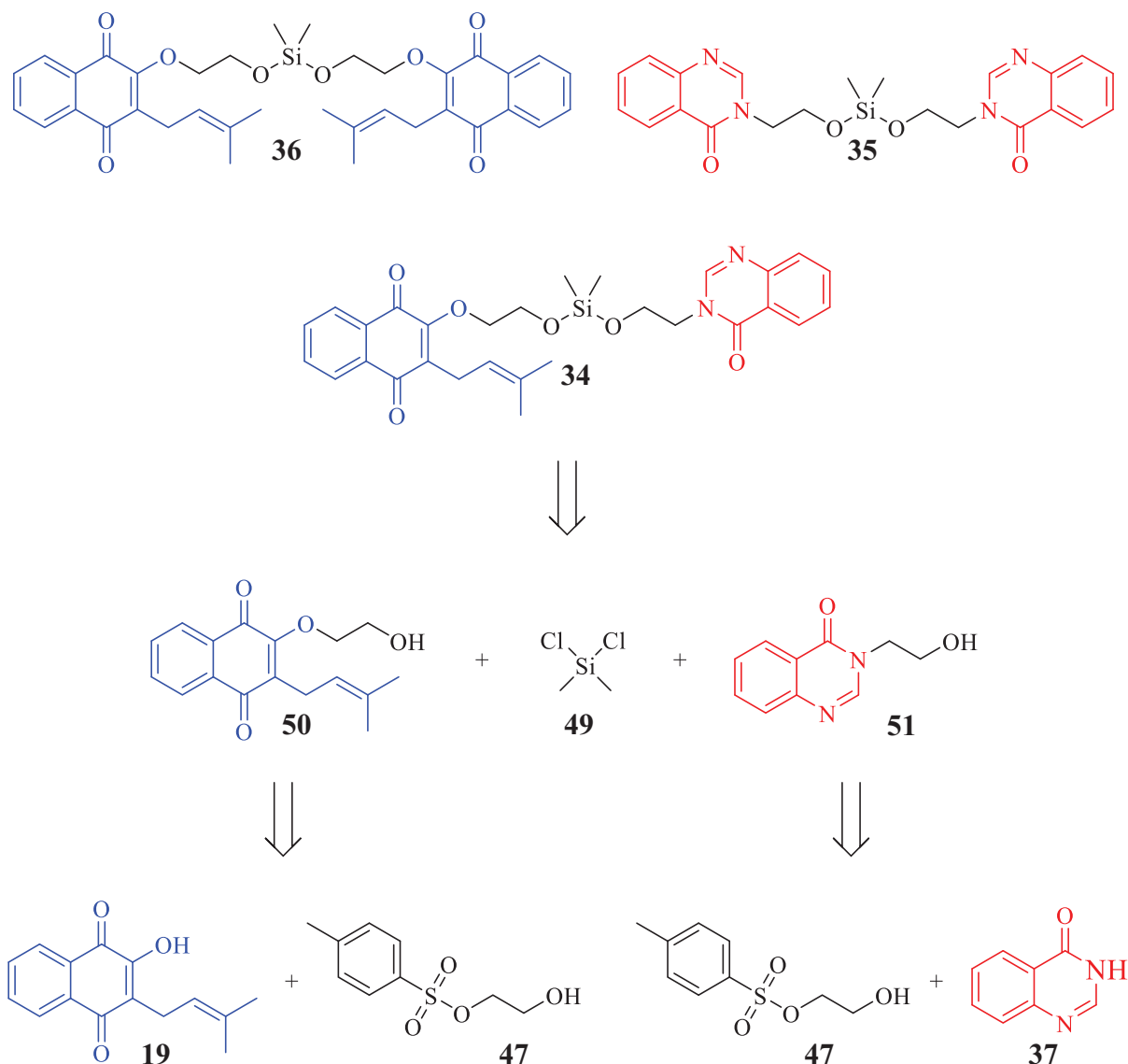


Fonte: produção do próprio autor.

Na entrada 3 da Tabela 5, a mesma reação foi realizada com o objetivo de se reproduzir o resultado da entrada 2. No início da reação, a CCD apresentava as manchas do dímero **48** e do monômero **39**, porém, após algumas horas de reação as mesmas não eram mais observadas. Avaliou-se o aumento para seis equivalentes de base (entrada 4) e, apesar de se observar manchas com R_f próximos ao produto, as mesmas não coincidem com **48** ou **39**.

Dada a falta de reprodutibilidade na preparação do composto **48**, foi necessário alterar a rota sintética utilizada para obtenção dos produtos desejados. A nova análise retrossintética apresentada no Esquema 5 propõe que o híbrido **34** seja sintetizado através da reação de substituição dos grupos cloretos do diclorodimetilsilano (**49**) pelos compostos **50** e **51**, os quais podem ser preparados pela reação de substituição do grupo *p*-toluenossulfonato do composto **47** pelo lapachol (**19**) e pela 4-quinazolinona (**37**). Os dímeros podem ser preparados de forma análoga, utilizando-se apenas o material **50** na síntese do dímero **36**, e o material de partida **51** na síntese do dímero **35**.

Esquema 5 – Alternativa adotada à análise retrossintética inicial para preparação do híbrido **34** e dímeros **35** e **36**



Fonte: produção do próprio autor.

3.3 EXTRAÇÃO DO LAPACHOL (**19**)

O lapachol, que será utilizado como material de partida na preparação do produto **50**, foi obtido através da extração da serragem de ipê. O rendimento de 0,08% obtido na extração é menor que os rendimentos descritos na literatura, que podem chegar a 7% (LIMA et al., 2013), pois o rendimento de isolamento de metabólitos secundários depende de vários fatores, como sazonais, regionais ou circadianos. Quando extraído da casca da árvore, o rendimento descrito na literatura normalmente é menor que 1% (BRANDÃO et al., 2018). A extração ácido-base é

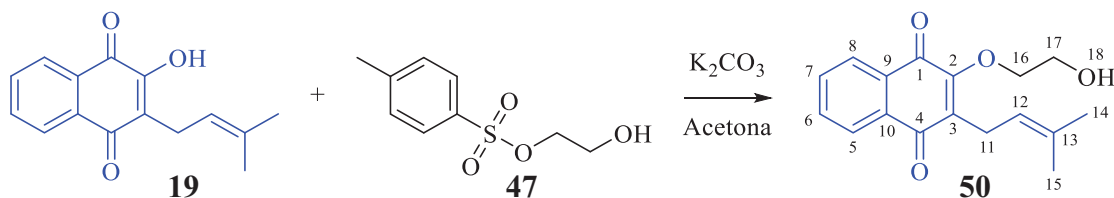
realizada empregando-se solução saturada de Na_2CO_3 , para formação do sal de sódio do lapachol, e posterior neutralização com solução de HCl 1 M.

Depois do material sólido formado na neutralização ser seco e extraído com CH_2Cl_2 em Soxhlet, o material resultante foi purificado por cromatografia em coluna. Ao contrário de outras metodologias que utilizam diclorometano e hexano para purificação, optou-se por realizar duas colunas cromatográficas com poucos pratos teóricos, e mistura de acetato de etila/hexano como eluente. Na primeira, realizava-se a separação de uma fração rica em lapachol (**19**) e α -lapachona (**20**) do restante do extrato, e na segunda, realizava-se a purificação do lapachol (**19**). O espectro de RMN de ^1H do material isolado apresentou todos os sinais do lapachol (**19**), como os duplos dupletos correspondentes aos hidrogênios aromáticos em δ 8,11, δ 8,06, os tripletos em δ 7,74 e δ 7,67, o singlete em δ 7,33 referente ao hidrogênio da hidroxila, o multiplete em δ 5,20 referente ao hidrogênio metínico, o duplete em δ 3,30 dos hidrogênios ligados ao único carbono metilênico da estrutura, e os sinais correspondentes aos hidrogênios das duas metilas em δ 1,79 e δ 1,68. Todos os sinais estavam de acordo com a literatura consultada (SINGH et al., 2008).

3.4 SÍNTESE DO PRODUTO **50**

Após o isolamento do lapachol (**19**), a próxima etapa proposta foi a substituição nucleofílica do lapachol (**19**), agindo como nucleófilo ao atacar o eletrófilo **47**. Essa etapa foi realizada conforme procedimento descrito por Fiorito et al. (2014), que utiliza um eletrófilo diferente. No procedimento descrito por Fiorito et al. (2014), o lapachol (**19**) e o 1-iodopropano são submetidos ao tratamento com carbonato de potássio, utilizando acetona como solvente, sob refluxo (Esquema 6).

Esquema 6 – Síntese da 2-(2-hidroxietoxi)-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona (**50**)

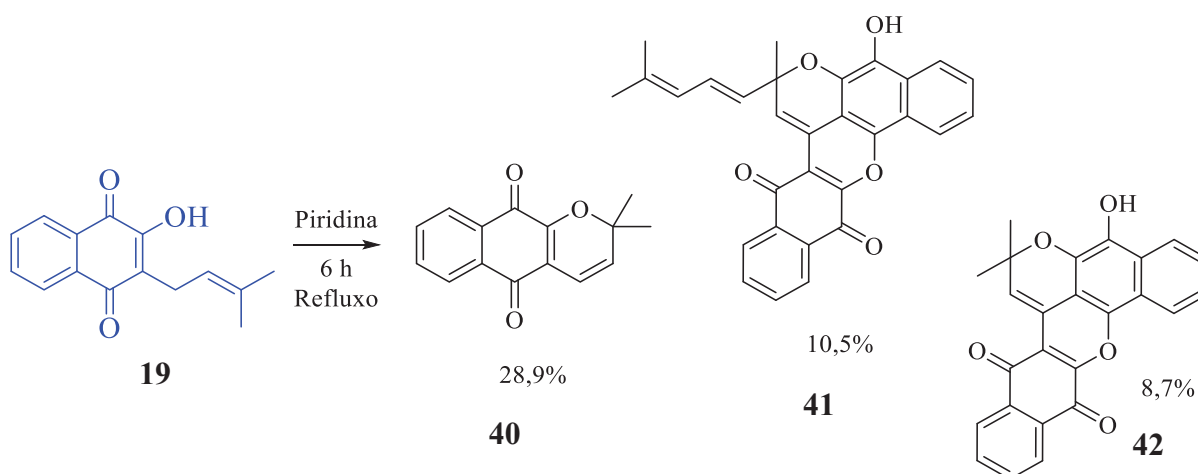


Fonte: produção do próprio autor.

Esta condição não se mostrou reprodutível, pois o produto formou-se apenas em algumas tentativas realizadas. Além deste fato, sempre que a temperatura de refluxo foi utilizada, observou-se por CCD a formação de outras substâncias além do produto, e a perda de lapachol

chegou a 72%. Acredita-se que esta quantidade de material de partida possa ter participado na formação de subprodutos com base no trabalho realizado por Jassbi et al. (2006), que, ao manter o lapachol (**19**) em piridina na temperatura de refluxo durante 6 h, observou a formação dos pigmentos **40**, **41** e **42**, conforme o Esquema 7.

Esquema 7 – Pigmentos naftoquinônicos formados a partir de lapachol (**19**) em meio básico



Fonte: (JASSBI et al., 2006).

O autor relata que a coloração do composto **42** é roxo-acinzentado, cor esta já observada durante a purificação por cromatografia em coluna de algumas reações realizadas em refluxo.

Com base nesta observação, as reações passaram a ser realizadas à menor temperatura, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 – Condições avaliadas na preparação do produto **50**

Entrada	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)	Perda de Lapachol (%)
<u>1</u>	50	40	7	13
<u>2</u>	164	40	11	44
<u>3</u>	331	t.a. a 45	25	35

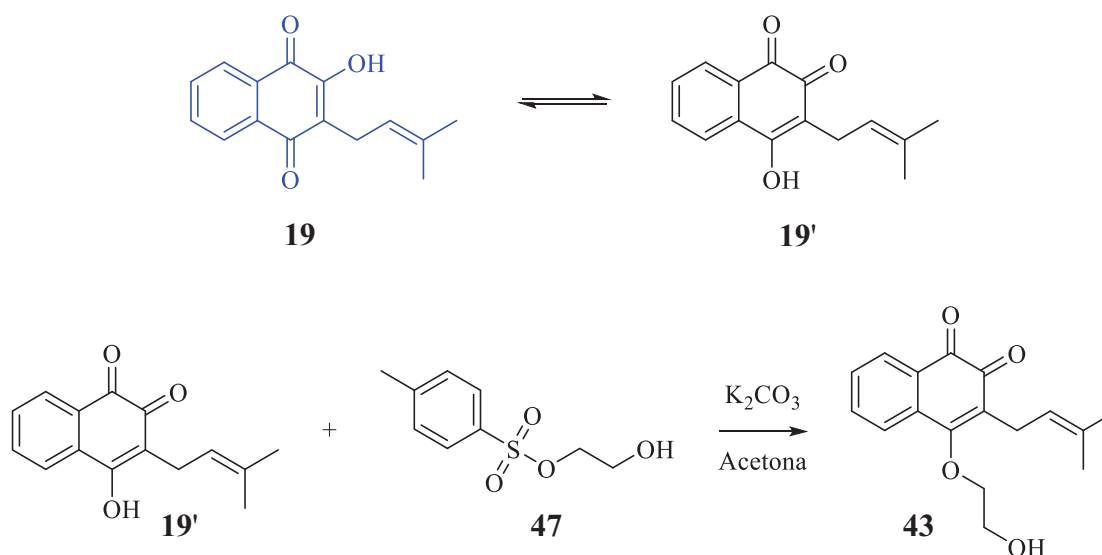
Fonte: produção do próprio autor.

Ao acompanhar as reações em temperaturas menores (Tabela 6), observou-se, por CCD, apenas a formação do produto desejado, e a perda de lapachol (**19**) manteve-se abaixo de 45%. Com base nos resultados observados (Tabela 6), pode-se concluir que trata-se de uma reação lenta, e que o material de partida **19** e/ou o produto **50** devem ser instáveis, dada as porcentagens de perda do material de partida **19**.

Após isolamento e caracterização do produto, deve-se confirmar que o mesmo trata-se do composto **50**, e não do composto **43**, que poderia ser formado a partir do tautômero **19'** do

lapachol, e terá espectro de RMN de ^1H similar ao do produto **50** (Figura 20) (DE ANDRADE-NETO et al., 2004).

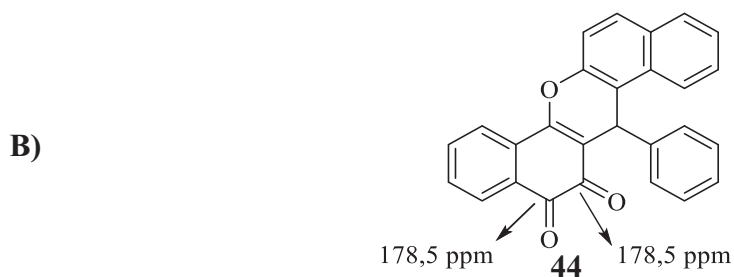
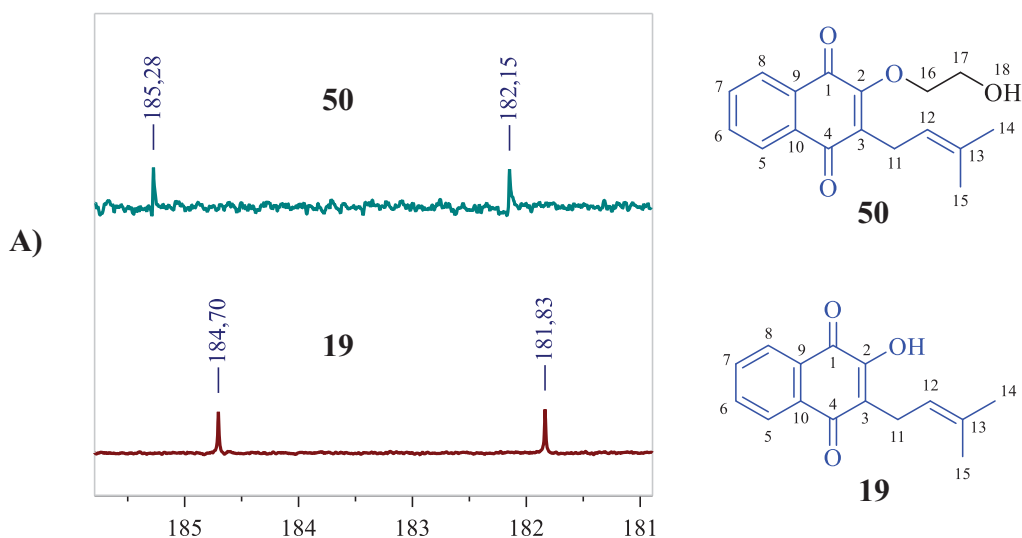
Figura 20 – Possível formação do produto indesejado **43**, a partir do tautômero (**19'**) do lapachol



Fonte: produção do próprio autor.

O espectro de RMN de ^1H do material isolado apresentou todos os sinais semelhantes aos da estrutura do lapachol (**19**), observando sobreposição dos sinais dos hidrogênios aromáticos em δ 8,06 e δ 7,70, e mais dois tripletos em δ 4,40 e δ 3,91, referentes aos hidrogênios metilênicos acrescentados à estrutura do lapachol (**19**). É possível observar no espectro de RMN de ^{13}C do produto **50** (APÊNDICE D, p. 75), que existe uma separação de 3 ppm entre os sinais das carbonilas, diferença também presente nas carbonilas do lapachol (**19**) (Figura 21). A permanência desta diferença no deslocamento das carbonilas é um indício de que a substituição ocorreu no oxigênio ligado ao carbono 2, pois as quinonas 1,2 não apresentam diferença no deslocamento das carbonilas, como exemplo a molécula **44**, apresentada na Figura 21 (HUESO-FALCÓN et al., 2014).

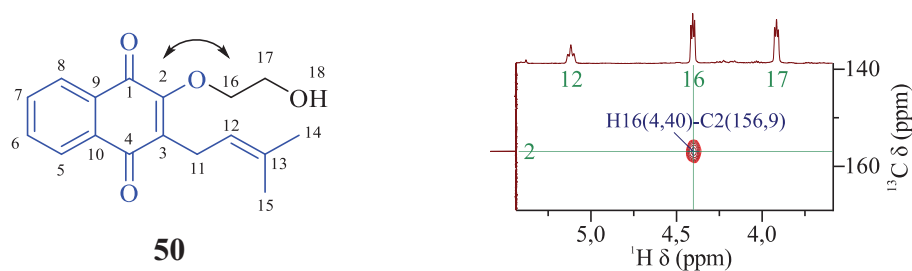
Figura 21 – A) Diferença no deslocamento de ^{13}C das carbonilas do lapachol (**19**, uma quinona 1,4) e do produto (**50**) (quinona 1,4) obtidos neste trabalho e **B)**, dados de deslocamento de uma quinona 1,2 (**44**) reportado na literatura (HUESO-FALCÓN et al., 2014)



Fonte: produção do próprio autor.

A elucidação inequívoca da estrutura foi concluída com o auxílio das técnicas de RMN bidimensionais HSQC e HMBC, onde neste último (p. 78) pôde-se observar, dentre outras, a correlação entre H-16 em 4,41 ppm e C-2 em 156,9 ppm (Figura 22), confirmando a posição de entrada do grupo e permitindo a caracterização do produto **50**, inédito na literatura e obtido com rendimento de 11% para duas etapas reacionais.

Figura 22 – Correlação entre H-16 e C-2 observada no espectro de HMBC



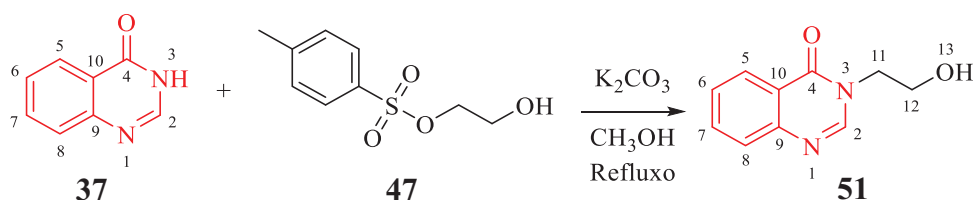
Fonte: produção do próprio autor.

Na tentativa de obter o produto **50** com maior rendimento, tentou-se realizar a síntese do mesmo através da reação com 2-iodoetano, como alternativa ao *p*-metilbenzenosulfonato de 2-hidroxieta (47), porém, ao acompanhar a reação por 133 h com aumento gradual da temperatura ambiente até refluxo, não foi observado a formação de **50**.

3.5 SÍNTESE DO PRODUTO **51**

Para preparação do composto **51**, partindo-se da 4-quinazolinona (**37**) (Sigma-Aldrich®), realizou-se a reação de substituição nucleofílica na presença de carbonato de potássio, sob refluxo em metanol, conforme o Esquema 8.

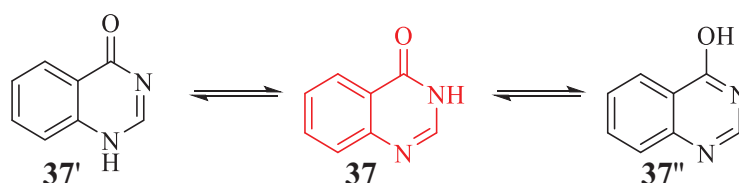
Esquema 8 – Síntese da 3-(2-hidroxieta)quinazolin-4(3H)-ona (**51**)



Fonte: produção do próprio autor.

A 4-quinazolinona possui três tautômeros possíveis (4(3H)-quinazolinona (**37**), 4(1H)-quinazolinona (**37'**) e 4-hidroxiquinazolina (**37''**), Figura 23) e três átomos com capacidade de realizar reação de substituição nucleofílica, o N-1, N-3 e o oxigênio. Špulák et al. (2013) relatam que a literatura descreve diversos procedimentos para alquilação preferencial de um centro nucleofílico a outro, porém, constata que há muitas informações contraditórias ao analisar trabalhos que utilizam o mesmo substrato em condições similares, mas que produzem produtos em proporções distintas. Além disso, Špulák et al. (2013) indicam uma falta de coerência nos dados encontrados na literatura, provavelmente advindos da atribuição errônea das estruturas.

Figura 23 – Representação das diferentes formas tautoméricas da 4-quinazolinona (**37**)



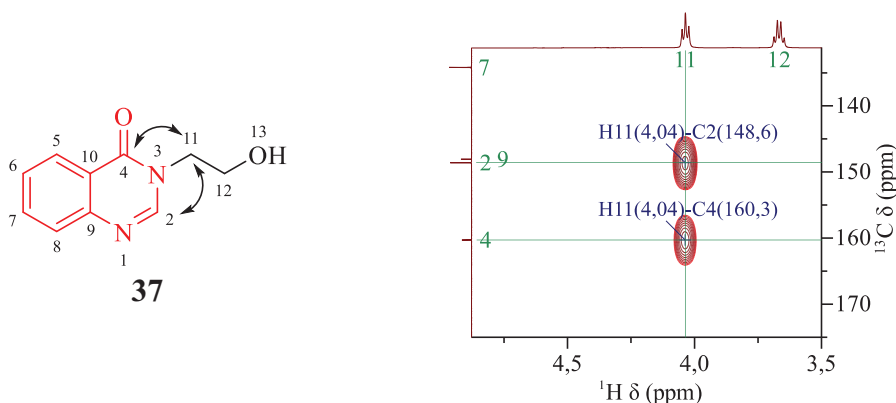
Fonte: (SIM et al., 2013).

A formação de produtos por qualquer um dos sítios nucleofílicos pode levar à formação de regioisômeros com espectros de RMN de 1H 1D muito similares, impossibilitando a diferen-

ciação dos mesmos apenas por esta técnica. Isto levou a caracterização incorreta de muitas estruturas e sua replicação pela literatura (ŠPULÁK et al., 2013). Špulák et al. (2013) enfatizam que um indicador confiável de que a reação de alquilação tenha ocorrido no N-3, é a observação, no RMN de ^{13}C , de um sinal na faixa de 45-55 ppm.

No RMN de ^1H do produto **51**, foi possível observar os sinais dos hidrogênios aromáticos em 8,14, 7,67, 7,57 e 7,41 ppm, todos como duplo duplo duplete, o sinal do hidrogênio metínico em δ 8,10 como um singleto, e dois tripletos dos hidrogênios metilênicos em δ 3,85 e δ 7,07. A estrutura química do produto **51** estava de acordo com os dados de RMN de ^1H da literatura (OKUDA et al., 2009), e também foi consistente com a observação feita por Špulák et al. (2013), uma vez que foi observado um sinal de carbono com deslocamento em 49,51 ppm. Contudo, devido à falta de coerência de dados disponíveis na literatura citado por Špulák et al. (2013), optou-se por fazer experimentos de RMN bidimensionais para confirmação da estrutura. Através das técnicas de RMN bidimensionais HSQC e HMBC, confirmou-se a posição de entrada do espaçador pelas correlações entre H-11, em δ 4,04, e os carbonos C-2, em δ 148,60 e C-4 em δ 160,28 (Figura 24).

Figura 24 – Correlações entre H-11, C-2 e C-4 no espectro de HMBC que permitiram confirmar a posição de entrada do grupo



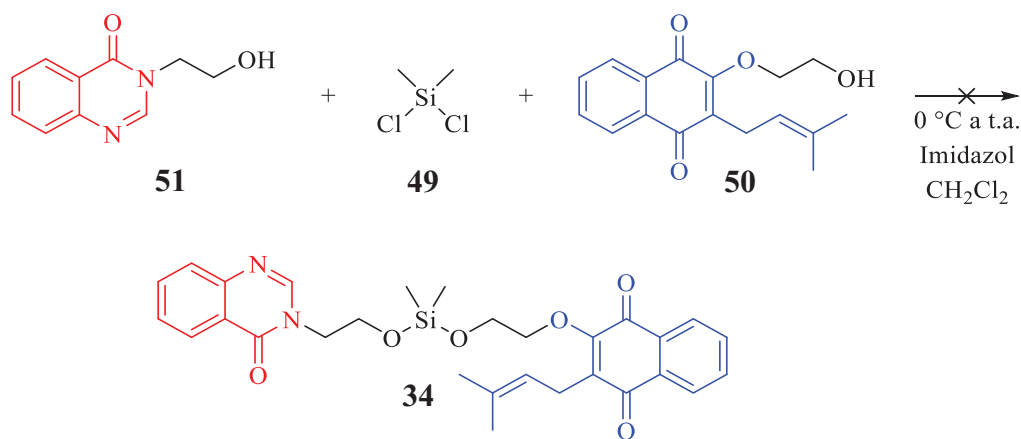
Fonte: produção do próprio autor.

A formação exclusiva do produto pelo nitrogênio 3 pode ser explicada em parte pela proporção dos tautômeros. Hearn et al. (1951) estimaram que a proporção de **37'**, **37** e **37''**, em meio neutro (etanol 95%), deve ser próxima a 1:7:2. Por estudos computacionais Špulák et al. (2013) ainda relatam que a preferência entre os três sítios nucleofílicos em uma reação de substituição com brometo de metila, é a substituição no N-3, pois esta apresenta a menor energia de ativação dos estados de transição ($9,34 \text{ kcal mol}^{-1}$), enquanto N-1 e O apresentam $13,34$ e $11,53 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente.

3.6 TENTATIVA DE SÍNTESE DO HÍBRIDO **34** E DÍMERO **35**

Na tentativa de síntese da molécula híbrida **34**, realizou-se a reação conforme o Esquema 9. Ao acompanhar a reação por CCD, pôde-se observar nas primeiras horas a formação de duas manchas com R_f muito próximos, e acima dos materiais de partida, algo semelhante ao observado na reação análoga empregada na preparação de **48** (Esquema 4).

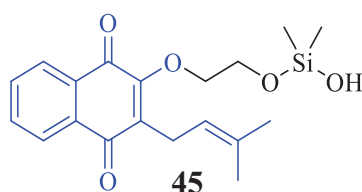
Esquema 9 – Tentativa de síntese da molécula híbrida **34**, composta pelo lapachol e pela 4-quinazolinona



Fonte: produção do próprio autor.

Ao fim de 22 h, a CCD apresentava duas manchas ($R_f = 0,75$ e $0,67$, acetato de etila/hexano 1:1) com a mesma coloração do material de partida **50**, porém, ao realizar a cromatografia em coluna e analisar as frações por RMN de ^1H , constatou-se que o produto desejado não havia sido formado. A primeira fração avaliada ($R_f = 0,75$) aparenta ser o produto da substituição de apenas um grupo cloro do diclorodimetilsilano (**45**, Figura 25), pois seu espectro de RMN de ^1H (APÊNDICE G) possui os sinais característicos de **50**, e também sinais próximos a $\delta 0$, que seriam provenientes das metilas do silício.

Figura 25 – Possível produto de substituição parcial formado na tentativa de síntese do híbrido **34**



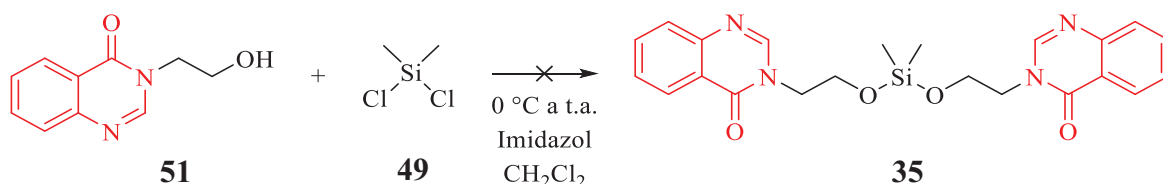
Fonte: produção do próprio autor.

A qualidade do espectro não é suficientemente boa para confirmar a formação do produto de substituição parcial **45**, pois a região próxima a δ 0 apresenta muitos sinais de impurezas. Apesar de uma nova tentativa de purificação ter sido realizada, não houve melhora na pureza e conseqüentemente no espectro desta fração.

A segunda fração analisada, com $R_f = 0,67$, apresentava alguns sinais provenientes do material de partida **50**, porém, não apresentou sinais na região de δ 0 (APÊNDICE H). Acredita-se que esta fração se trata de algum produto de degradação do material de partida **50**, pois pode-se observar a mudança de deslocamento de um grupo metileno do espaçador.

Na tentativa de síntese do dímero **35**, realizou-se a reação conforme o Esquema 10. Semelhante ao ocorrido na síntese do produto **48** e tentativa do híbrido **34**, nesta reação também foi observada a formação de duas manchas com R_f elevado ($R_f = 0,66$ e $0,54$, acetato de etila).

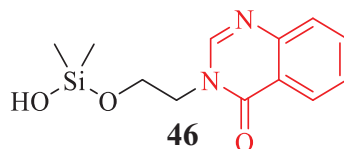
Esquema 10 – Tentativa de síntese do dímero **35**, composto pela 4-quinazolinona



Fonte: produção do próprio autor.

Após 51 h de reação, as duas manchas observadas por CCD foram purificadas por cromatografia em coluna e analisadas por RMN de ^1H . Apenas a fração com $R_f = 0,54$ apresentou sinais provenientes do material de partida **51**, e sinais próximos a δ 0, porém, esta fração também aparenta ser um produto de substituição parcial de um grupo cloro do diclorodimetilsilano (**46**) (APÊNDICE I).

Figura 26 – Possível produto de substituição parcial **46** formado na tentativa de síntese do dímero **35**



Fonte: produção do próprio autor.

Se a formação de **45** e **46** de fato ocorreu, acredita-se que as reações não se completaram até a formação dos produtos desejados porque, provavelmente, ao ocorrer o primeiro ataque do nucleófilo ao silício, o intermediário formado se torna menos reativo, devido, principalmente, ao impedimento estérico aumentado em torno do silício, pois, apesar dos materiais de partida

50 e **51** serem álcoois primários, os substituintes volumosos podem ter dificultando a substituição do segundo átomo de cloro, e a formação dos produtos desejados. Um maior tempo reacional, temperatura, ou a troca do grupo abandonador do silício deveriam ser avaliados para melhor conclusão dos resultados. Além disso, uma possível degradação do reagente de silício não deve ser descartada.

Não houve tentativa de síntese do dímero **36** devido às dificuldades na obtenção do material **50**.

4 CONCLUSÕES

Esse trabalho visou a síntese da molécula híbrida **34** e dímeros **35** e **36**, contendo espaçadores amarrados por um átomo de silício, para posterior avaliação de uma potencial atividade antimalárica. Apesar destes compostos não terem sido obtidos, devido principalmente à falta de reprodutibilidade das reações e possível degradação de reagentes e/ou produtos, os resultados contribuíram para um estudo inicial dessas reações com silício, indicando que ajustes importantes nas condições reacionais existentes na literatura devem ser efetuados.

No decorrer deste trabalho, mudanças de estratégia se fizeram necessárias, estando sempre voltadas à procura de rotas sintéticas curtas e eficientes.

A primeira proposta sintética foi descartada devido a uma falta de reprodutibilidade, que, ao final, observou-se ser devido a um possível impedimento estérico no átomo de silício, o que aconteceu também na nova rota. Porém, com a segunda proposta adotada, realizou-se com sucesso a síntese dos compostos **50** e **51**, que devem ser avaliados quanto ao seu potencial antimalárico. O composto **51** foi preparado com rendimento de 27% para duas etapas. Já o composto **50**, inédito, apresentou instabilidade quando a reação foi realizada a 56 °C, ocorrendo em alguns casos perda de 72% do material de partida **19**. Ao limitar a temperatura da reação a 45 °C, encontrou-se uma melhor condição para síntese do mesmo, com rendimento de 11% para duas etapas. O composto **50**, inédito na literatura, teve sua caracterização inequívoca realizada por técnicas de RMN: ^1H , ^{13}C , DEPT-135, HSQC e HMBC. Acreditamos que ajustes nas condições reacionais podem levar à obtenção dos produtos desejados e, assim, novos estudos devem ser efetuados pelo nosso grupo de pesquisa.

5 METODOLOGIA

5.1 PROCEDIMENTOS GERAIS

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD, Merck[®], sílica gel 60) e reveladas com luz ultravioleta (UV, 254 nm) e/ou solução de ácido fosfomolibdico (10% p/v).

O procedimento de purificação dos produtos foi realizado por recristalização ou cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel (0,060-0,200 mm Acros Organics[®] ou 0,040-0,063 mm Merck[®]) como fase estacionária e misturas de acetato de etila/hexano como fase móvel.

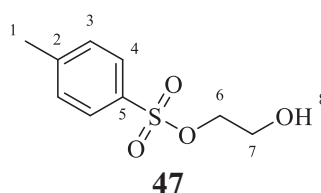
Os produtos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H a 400 MHz) e carbono-13 (RMN de ¹³C a 100 MHz) em espectrômetro Bruker modelo Ascend III equipado com sondas multinucleares de 5 mm do laboratório multiusuários de Espectroscopia (Lab. ESPEC) da Universidade Estadual de Londrina. Os espectros foram calibrados com relação ao sinal do tetrametilsilano (δ H, 0,00 ppm), clorofórmio deuterado (δ H, 7,26 ppm; δ C, 77,16 ppm) ou dimetilsulfóxido (DMSO) deuterado (δ H, 2,50 ppm).

A multiplicidade dos sinais de RMN de ¹H foram denotados como singlete (s), duplete (d), duplo duplete (dd), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (qui), sexteto (sex), septeto (sep) e multiplete (m). Quando necessário acrescentou-se a indicação de largo (l) seguido da multiplicidade. As constantes de acoplamento (*J*) são descritas em hertz (Hz). Todos os espectros foram processados no software MestReNova[®] versão 12 (2018).

Quando necessário os reagentes e solventes foram purificados segundo procedimentos descritos por Armarego e Chai (2003).

5.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

5.2.1 Síntese do *p*-metilbenzenosulfonato de 2-hidroxieta (47)



Procedimento similar ao realizado por Davis e Bull (2014). Em um balão de fundo redondo, uma solução de cloreto de *p*-toluenossulfonila (6,0 g; 31,6 mmol) em piridina (30 mL;

372,9 mmol; 11,8 eq.) foi adicionada, gota a gota, sobre etilenoglicol (26,7 mL; 474,2 mmol; 15 eq.) a 0 °C. A reação foi mantida sob agitação a 0 °C por 2 h. Após consumo do cloreto de *p*-toluenossulfonila, acompanhado por CCD, a mistura foi transferida para um funil de separação com 25 mL de CH₂Cl₂ e lavada com três porções de 25 mL de solução aquosa de NH₄Cl saturada. A fase orgânica foi lavada com 25 mL de solução aquosa de NaCl saturada, seca com MgSO₄ anidro e evaporada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash) utilizando acetato de etila/hexano 6:4 como eluente, fornecendo um óleo amarelo claro (3,0 g; 13,9 mmol; 45%). $R_f = 0,51$ (7:3 acetato de etila/hexano). Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do produto **47** encontram-se no APÊNDICE A.

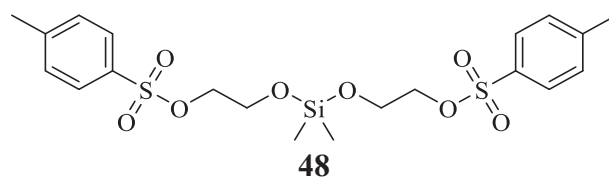
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-4); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3); 4,14 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H, H-6); 3,82 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H, H-7); 2,45 (s, 3H, H-1); 2,08 (s, 1H, H-8).

RMN de ¹H ((DAVIS; BULL, 2014), 400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,86-7,80 (m, 2H); 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 4,18-4,13 (m, 2H); 3,86-3,80 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 1,93 (s, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,24 (C-5); 132,80 (C-2); 130,09 (C-3 ou C-4); 128,11 (C-3 ou C-4); 71,76 (C-6); 60,90 (C-7); 21,80 (C-1).

RMN de ¹³C ((DAVIS; BULL, 2014), 101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145,1; 132,6; 129,9; 127,9; 71,6; 60,6; 21,6.

5.2.2 Síntese do bis(4-metilbenzenosulfonato) ((dimetilsilanodiil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil) (**48**)

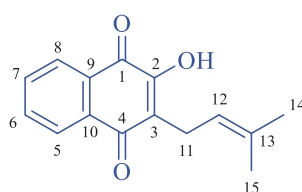


Procedimento similar ao realizado por Kotsuki et al. (1989). Em um balão de fundo redondo contendo *p*-metilbenzenosulfonato de 2-hidroxietila (**47**) (226,9 mg; 1,0 mmol; 2 eq.) em CH₂Cl₂ (10,5 mL), adicionou-se trietilamina a -5 °C sob atmosfera inerte (0,19 mL; 1,3 mmol; 2,6 eq.) e diclorodimetilsilano (**49**) (0,065 mL; 0,5 mmol). A reação foi mantida por 4 h a 0 °C seguida de 1 h a temperatura ambiente (t.a.). A mistura foi diluída em 10 mL de CH₂Cl₂ e vertida em funil de separação carregado com 20 mL de solução aquosa de NH₄Cl saturada. A fase aquosa foi lavada com 3 porções de 20 mL de CH₂Cl₂, e as fases orgânicas foram reunidas, para posteriormente ser lavada com 20 mL de solução aquosa de NaCl saturada,

seca com MgSO_4 anidro e evaporada à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etila/hexano 6:4 como eluente, fornecendo um óleo amarelo claro (9,0 mg; 3,5%). $R_f = 0,70$ (1:1 acetato de etila/hexano). O espectro de RMN de ^1H produto **48** encontra-se no APÊNDICE B.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 sem tetrametilsilano (TMS)) δ (ppm): 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H); 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 4,07 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H); 3,82 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H); 2,44 (s; 6H); 0,04 (s; 6H).

5.2.3 Extração do lapachol (**19**) da serragem de ipê



19

O procedimento de extração realizado foi similar ao descrito por Brandão et al. (2018). 250 g de serragem de ipê foram mantidos por uma semana em 1 L de solução aquosa de Na_2CO_3 1%. A suspensão de coloração escura foi filtrada em algodão e acidificada com solução de HCl 1 M, até a coloração escura tornar-se amarelo claro. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e seco em estufa a 45 °C. O material sólido foi extraído com 110 mL de CH_2Cl_2 em extrator Soxhlet, por 6 h, e purificado por cromatografia em coluna (1:9 acetato de etila/hexano), obtendo-se cristais amarelos de lapachol (193,1 mg; 0,08%). $R_f = 0,55$ (3:7 acetato de etila/hexano). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do lapachol (**19**) encontram-se no APÊNDICE C.

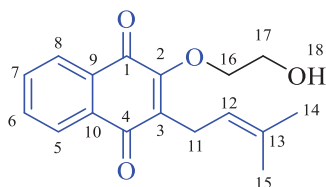
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,11 (dd, $J = 7,7$ 1,0 Hz, 1H, H-8); 8,06 (dd, $J = 7,6$ 1,1 Hz, 1H, H-5); 7,74 (td, $J = 7,6$ 1,4 Hz, 1H, H-7); 7,67 (td, $J = 7,5$ 1,3 Hz, 1H, H-6); 7,33 (s, 1H, OH); 5,20 (m, 1H, H-12); 3,30 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-11); 1,79 (s, 3H, H-15); 1,68 (s, 3H, H-14).

RMN de ^1H ((SINGH et al., 2008; SOUZA et al., 2013), 500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,12 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,07 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,35 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,33 (s, 1H, OH); 5,20 (tq, $J = 7,1$ Hz, 1H); 3,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,78 (s, 3H); 1,68 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 184,70 (C-4); 181,83 (C-1); 152,82 (C-2); 134,98 (C-6); 133,98 (C-13); 133,04 (C-10); 133,00 (C-7); 129,57 (C-9); 126,91 (C-5); 126,19 (C-8); 123,61 (C-3); 119,77 (C-12); 25,90 (C-14); 22,76 (C-11); 18,04 (C-15).

RMN de ^{13}C ((DAWSON et al., 1989), CDCl_3) δ (ppm): 184,50; 181,61; 152,67; 134,75; 133,73; 132,80; 132,77; 129,37; 126,68; 125,97; 123,41; 119,61; 25,69; 22,55; 17,83.

5.2.4 Síntese da 2-(2-hidroxietoxi)-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona (**50**)



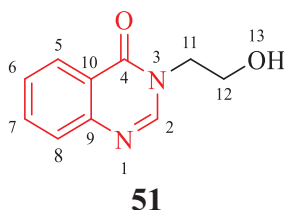
50

Procedimento similar ao realizado por Fiorito et al. (2014)¹. Em um balão de fundo redondo contendo solução de lapachol (**19**) (96,5 mg; 0,398 mmol) em acetona (3,6 mL), adicionou-se K_2CO_3 (110,1 mg; 0,7970 mmol; 2 eq.). Após 5 min, adicionou-se lentamente solução de **47** (258,5 mg; 1,195 mmol; 3 eq.) dissolvido em acetona (6,8 mL), e manteve-se a reação a 45 °C por 331 h. A mistura reacional foi vertida em 10 mL de água destilada, transferida para um funil de separação e extraída com 3 porções de 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl saturada, seca com MgSO_4 anidro e evaporada à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etila/hexano 2:8 como eluente, fornecendo um óleo amarelo (29,2 mg; 25,6%). $R_f = 0,34$ (3:7 acetato de etila/hexano). O espectro de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, HSQC e HMBC do produto **50** encontram-se no APÊNDICE D.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,11 – 8,01 (m, 2H, H-5,8); 7,76 – 7,65 (m, 2H, H-6,7); 5,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-12); 4,40 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H, H-16); 3,91 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H, H-17); 3,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-11); 1,79 (s, 3H, H-15); 1,69 (s, 3H, H-14).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 185,33 (C-4); 182,21 (C-1); 156,94 (C-2); 135,75 (C-3,13); 134,29 (C-3,13); 134,15 (C-6,7); 133,52 (C-6,7); 132,19 (C-9,10); 131,49 (C-9,10); 126,52 (C-5,8); 126,42 (C-5,8); 120,22 (C-12); 75,51, 62,50 (C-17); 25,86 (C-14); 23,31 (C-11); 18,13 (C-15).

¹ Fiorito et al. (2014) utiliza $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ com 1 h de reação e obtém rendimento de 67%.

5.2.5 Síntese da 3-(2-hidroxiethyl)quinazolin-4(3H)-ona (**51**)

Procedimento similar ao realizado por Okuda et al. (2011)². Em um balão de fundo redondo contendo 4-quinazolinona (500,0 mg; 3,4 mmol) dissolvido em metanol (8,6 mL), adicionou-se K_2CO_3 (1,8913 g; 13,6 mmol; 4 eq.) e, após 5 min, adicionou-se **47** lentamente (2,5894 g; 11,9 mmol; 3,5 eq.). A reação foi mantida sob refluxo por 40 h. Após evaporar o solvente à pressão reduzida, a mistura reacional foi diluída com 10 mL de água destilada e extraída com 3 porções de 10 mL de $CHCl_3$ em funil de separação. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução aquosa de NaCl saturada, seca com $MgSO_4$ anidro e evaporada à pressão reduzida. O produto da reação foi purificado por recristalização com acetato de etila, resultando em um sólido branco (398,0 mg; 61%). $R_f = 0,19$ (acetato de etila). Os espectros de RMN de 1H e ^{13}C em $CDCl_3$ e RMN de 1H , ^{13}C , DEPT-135, HSQC e HMBC em DMSO do produto **51** encontram-se no APÊNDICE E.

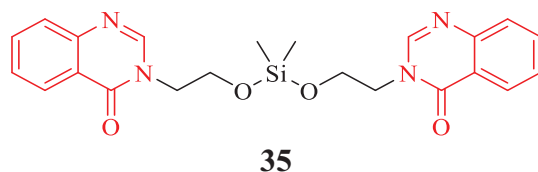
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$ e CD_3OD) δ (ppm): 8,14 (ddd, $J = 8,0$ 1,5 0,5 Hz, 1H, H-5); 8,10 (s, 1H, H-2); 7,67 (ddd, $J = 8,3$ 7,1 1,5 Hz, 1H, H-7); 7,57 (ddd, $J = 8,2$ 1,1 0,5 Hz, 1H, H-8); 7,41 (ddd, $J = 8,2$ 7,2 1,2 Hz, 1H, H-6); 4,07 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-11); 3,85 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H, H-13).

RMN de 1H ((OKUDA et al., 2009), 200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,15 (dd, $J = 7,8$ 1,4, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,72 (td, $J = 7,6$ 1,4 Hz, 1H); 7,59 (dd, $J = 7,6$ 1,5 Hz, 1H); 7,43 (td, $J = 7,6$ 1,5 Hz, 1H); 4,16 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,01 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H, H-12); 3,28 (s, 1H).

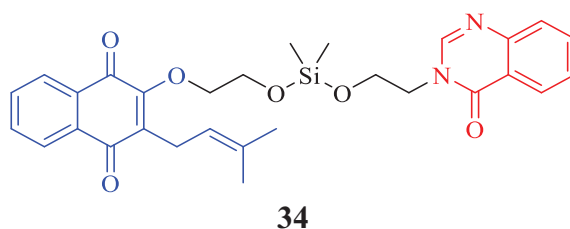
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$ e CD_3OD) δ (ppm): 161,39; 147,79; 147,38; 134,54; 127,43; 126,73; 126,53; 121,69; 59,72; 49,51.

RMN de ^{13}C ((PUNTHASEE; VANITCHA; WACHARASINDHU, 2010), 100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 160,2; 148,6; 148,0; 134,2; 127,1; 126,8; 126,0; 121,6; 58,2; 48,6.

² Okuda et al. (2011) utiliza $ClCH_2CH_2OH$ com 15 h de reação e obtém rendimento de 68%.

5.2.6 Tentativa de síntese do dímero **35**

Procedimento similar ao realizado por Lee et al. (2011). Em um balão de fundo redondo, diclorodimetilsilano (0,07 mL; 0,57 mmol) foi lentamente adicionado a imidazol (118,1 mg; 1,73 mmol; 3 eq.) em CH₂Cl₂ (0,7 mL) a -5 °C, e a solução permaneceu em agitação durante 5 min. Então, uma solução de **51** (220,0 mg; 1,15 mmol; 2 eq.) em CH₂Cl₂ (36 mL) foi adicionada, gota a gota, a -5 °C. Após a adição de **51**, deixou-se a mistura reacional atingir a t.a. Após 51 h, a mistura foi filtrada à vácuo, e o filtrado foi transferido para um funil de extração com 30 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com mais duas porções de 30 mL de CHCl₃ e a fase orgânica reunida foi lavada com 30 mL de solução aquosa de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e evaporada à pressão reduzida. O material foi fracionado por cromatografia em coluna.

5.2.7 Tentativa de síntese do híbrido **34**

Procedimento similar ao realizado por Lee et al. (2011). Em um balão de fundo redondo, diclorodimetilsilano (0,05 mL; 0,42 mmol) foi lentamente adicionado a imidazol (86,9 mg; 1,28 mmol; 3 eq.) em CH₂Cl₂ (0,5 mL) a -5 °C, e a solução permaneceu em agitação durante 5 min. Então, uma solução de **51** (80,9 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) em CH₂Cl₂ (14 mL) foi adicionada, gota a gota, a -5 °C. Após a mistura permanecer em agitação por 10 min a -5 °C, adicionou-se uma solução de **50** (121,8 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) em 4 mL de CH₂Cl₂. Após a adição dos reagentes, deixou-se a mistura reacional atingir a t.a. Após 22 h, a mistura foi filtrada à vácuo, e o filtrado foi transferido para um funil de extração com 20 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com mais duas porções de 20 mL de CHCl₃, e a fase orgânica reunida foi lavada com 20 mL de solução aquosa de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e evaporada à pressão reduzida. O material foi fracionado por cromatografia em coluna.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E. R. D. Preclinical and Clinical Studies of Lapachol and Beta-Lapachone. **The Open Natural Products Journal**, v. 2, p. 42-47, 2009.
- ARAÚJO, E. L.; ALENCAR, J. R. B.; ROLIM NETO, P. J. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 57-59, 2002.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5. ed. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2003. 609 p.
- BIRHAN, Y. S.; BEKHIT, A. A.; HYMETE, A. In vivo antimalarial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives. **BMC Res. Notes**, v. 8, n. 1, p. 589, 2015.
- BORGATI, T. F. et al. Synthesis, SAR, and Docking Studies Disclose 2-Arylfuran-1,4-naphthoquinones as In Vitro Antiplasmodial Hits. **J. Trop. Med.**, v. 2017, p. 7496934, 2017.
- BOSQUESI, P. L. et al. Anti-Inflammatory Drug Design Using a Molecular Hybridization Approach. **Pharmaceuticals**, v. 4, n. 11, p. 1450-1474, 2011.
- BRANDÃO, G. C. et al. Antimalarial naphthoquinones. Synthesis via click chemistry, in vitro activity, docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 145, p. 191-205, 2018.
- CARNEIRO, P. F. et al. Synthesis and antimalarial activity of quinones and structurally-related oxirane derivatives. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 108, p. 134-140, 2016.
- CARVALHO, L. H. et al. In vitro activity of natural and synthetic naphthoquinones against erythrocytic stages of Plasmodium falciparum. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 21, n. 3, p. 485-487, 1988.
- CORONADO, L. M.; NADOVICH, C. T.; SPADAFORA, C. Malarial Hemozoin: From target to tool. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1840, n. 6, p. 2032-2041, 2014.
- DA CRUZ FONSECA, S. G.; BRAGA, R. M. C.; DE SANTANA, D. P. Lapachol—química, farmacologia e métodos de dosagem. **Rev. Bras. Farm.**, v. 84, n. 1, p. 9-16, 2003.
- DAVIS, O. A.; BULL, J. A. Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Oxetanes by Rhodium-Catalyzed O-H Insertion and C-C Bond-Forming Cyclization. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 53, n. 51, p. 14230-14234, 2014.
- DAWSON, B. A. et al. ¹³C NMR of lapachol and some related naphthoquinones. **Magn. Reson. Chem.**, v. 27, n. 12, p. 1176-1177, 1989.
- DE ANDRADE-NETO, V. F. et al. Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β-lapachone and its derivatives against Plasmodium falciparum in vitro and Plasmodium berghei in vivo. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 14, n. 5, p. 1145-1149, 2004.

DE CASTRO, S. L.; EMERY, F. S.; DA SILVA JÚNIOR, E. N. Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 69, p. 678-700, 2013.

DOS SANTOS, E. V. M.; CARNEIRO, J. W. D. M.; FERREIRA, V. F. Quantitative structure–activity relationship in aziridiny-1,4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 12, n. 1, p. 87-93, 2004.

FÄRNERT, A. et al. Evidence of Plasmodium falciparum malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride: case reports. **BMJ**, v. 326, n. 7390, p. 628, 2003.

FERNÁNDEZ-ÁLVARO, E. et al. Antimalarial Chemotherapy: Natural Product Inspired Development of Preclinical and Clinical Candidates with Diverse Mechanisms of Action. **J. Med. Chem.**, v. 59, n. 12, p. 5587-5603, 2016.

FIORITO, S. et al. Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 24, n. 2, p. 454-457, 2014.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G. D.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: Aspectos Históricos E Quimioterapia. **Quim. Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

GARCÍA-BARRANTES, P. M. et al. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocene–naphthoquinones as antiplasmodial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 70, p. 548-557, 2013.

HEARN, J. M.; MORTON, R. A.; SIMPSON, J. C. E. Ultra-violet absorption spectra of some derivatives of quinoline, quinazoline, and cinnoline. **J. Chem. Soc.**, p. 3318-3329, 1951.

HUESO-FALCÓN, I. et al. Indium catalyzed solvent-free multicomponent synthesis of cytotoxic dibenzo[a,h]anthracenes from aldehydes, 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, and 2-naphthol. **Tetrahedron**, v. 70, n. 45, p. 8480-8487, 2014.

HUSSAIN, H. et al. Lapachol: an overview. **ARKIVOC**, v. 2, p. 145-171, 2007.

IOSET, J.-R. Natural Products for Neglected Diseases: A Review. **Curr. Org. Chem.**, v. 12, n. 8, p. 643-666, 2008.

JANG, C. S. et al. Ch'ang Shan, a Chinese Antimalarial Herb. **Science**, v. 103, n. 2663, p. 59, 1946.

JASSBI, A. R. et al. Transformation of Lapachol to a Novel Naphthoquinone and Related Compounds. **znb**, v. 61, n. 1, p. 73, 2006.

KAPADIA, G. J. et al. Aminonaphthoquinones—a novel class of compounds with potent antimalarial activity against plasmodium falciparum. **Pharmacol. Res.**, v. 43, n. 4, p. 363-367, 2001.

KOPA, T. K. et al. Antiplasmodial anthraquinones and hemisynthetic derivatives from the leaves of Tectona grandis (Verbenaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 8, p. 41-45, 2014.

- KOTSUKI, H. et al. Stereoselective reduction of bicyclic ketals. A new, enantioselective synthesis of isolaurepinnacin and lauthisan skeletons. **J. Org. Chem.**, v. 54, n. 21, p. 5153-5161, 1989.
- KUMAWAT, M. K.; PARIDA, P.; CHETIA, D. Synthesis, antimalarial activity evaluation and docking studies of some novel tetraoxaquinones. **Med. Chem. Res.**, v. 25, n. 9, p. 1993-2004, 2016.
- LAZAREVA, N. F.; LAZAREV, I. M. Drug design based on the carbon/silicon switch strategy. **Russ. Chem. Bull.**, v. 64, n. 6, p. 1221-1232, 2015.
- LEE, S. et al. Enantioselective Total Synthesis of a Natural Iridoid. **Org. Lett.**, v. 13, n. 13, p. 3344-3347, 2011.
- LIMA, J. L. X. et al. Improved quantum dots fluorescence quenching using organized medium: A study of the effect of naphthoquinones aiming the analysis of plant extracts. **Microchem. J.**, v. 110, p. 775-782, 2013.
- LÖDIGE, M. et al. A primaquine–chloroquine hybrid with dual activity against Plasmodium liver and blood stages. **Int. J. Med. Microbiol.**, v. 303, n. 8, p. 539-547, 2013.
- MANOHAR, S.; KHAN, S. I.; RAWAT, D. S. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of 4-aminoquinoline–triazine conjugates. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 20, n. 1, p. 322-325, 2010.
- _____. 4-Aminoquinoline-Triazine-Based Hybrids with Improved In Vitro Antimalarial Activity Against CQ-Sensitive and CQ-Resistant Strains of Plasmodium falciparum. **Chem. Biol. Drug Des.**, v. 81, n. 5, p. 625-630, 2013.
- MEANWELL, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. **J. Med. Chem.**, v. 54, n. 8, p. 2529-2591, 2011.
- MENDES, A.; PENIDO, A. Brasil reduz em 29% casos de malária na região Amazônica. 2016. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/23696-brasil-reduz-em-29-casos-de-malaria-na-regiao-amazonica> >. Acesso em: 18 de maio de 2016.
- MISHRA, M. et al. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 125, p. 1300-1320, 2017.
- MOREIRA, D. R. M. et al. Evaluation of naphthoquinones identified the acetylated isolapachol as a potent and selective antiplasmodium agent. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, v. 30, n. 4, p. 615-621, 2015.
- NEPALI, K. et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 77, p. 422-487, 2014.
- OKUDA, K. et al. Polycyclic N-Heterocyclic Compounds, Part 68: Reactions of 3-(2-Bromoethyl)quinazolin-4(3H)-one and 3-(2-Bromoethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-

one with Primary Alkylamines via a Dimroth-Type Rearrangement. **Synth. Commun.**, v. 41, n. 6, p. 812-819, 2011.

OKUDA, K. et al. Polycyclic N-heterocyclic compounds. Part 60: reactions of 3-(2-cyanophenyl)quinazolin-4(3H)-ones with primary amines. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 57, n. 11, p. 1296-1299, 2009.

OLIVEIRA, R. et al. From hybrid compounds to targeted drug delivery in antimalarial therapy. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 23, n. 16, p. 5120-5130, 2015.

OSSOWSKI, T. et al. Determination of the pKa values of some biologically active and inactive hydroxyquinones. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 19, p. 175-183, 2008.

PATERNÒ, E. Ricerche sull'acido lapacico. **Gazz. Chim. Ital**, v. 12, p. 337-392, 1882.

PENIDO, A. Brasil registra menor número de casos de malária nos últimos 35 anos. 2016. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/23370-brasil-registra-menor-numero-de-casos-de-malaria-nos-ultimos-35-anos#> >. Acesso em: 18 de maio de 2016.

PÉREZ-SACAU, E. et al. Antiplasmodial Activity of Naphthoquinones Related to Lapachol and β -Lapachone. **Chem. Biodiversity**, v. 2, n. 2, p. 264-274, 2005.

PUNTHASEE, P.; VANITCHA, A.; WACHARASINDHU, S. Mukaiyama's reagent promoted C–N bond formation: a new method to synthesize 3-alkylquinazolin-4-ones. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, n. 13, p. 1713-1716, 2010.

RÖSCH, L.; JOHN, P.; REITMEIER, R. Silicon Compounds, Organic. In: (Ed.). **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. 6. ed. Weinheim: John Wiley & Sons, v. 32, 2003. p. 637-674.

SADANANDA, T. S. et al. Antimicrobial and antioxidant activities of endophytes from *Tabebuia argentea* and identification of anticancer agent (lapachol). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 16, p. 3643-3652, 2011.

SCHUCK, D. C. et al. Biological evaluation of hydroxynaphthoquinones as anti-malarials. **Malar. J.**, v. 12, n. 1, p. 234, 2013.

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

SIM, Y.-L. et al. Ultraviolet–visible study on acid–base equilibria of 2-substituted-4(3H)-quinazolinones. **Tetrahedron**, v. 69, n. 12, p. 2524-2533, 2013.

SINGH, P. et al. Radermachol and naphthoquinone derivatives from *Tecomella undulata*: Complete ^1H and ^{13}C NMR assignments of radermachol with the aid of computational ^{13}C shift prediction. **Indian J. Chem.**, v. 47B, p. 1865-1870, 2008.

SOUZA, M. A. et al. The antimicrobial activity of lapachol and its thiosemicarbazone and semicarbazone derivatives. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, p. 342-351, 2013.

SOUZA, N. B. D. et al. Blood schizonticidal activities of phenazines and naphthoquinoidal compounds against *Plasmodium falciparum* in vitro and in mice malaria studies. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 546-552, 2014.

ŠPULÁK, M. et al. The unambiguous synthesis and NMR assignment of 4-alkoxy and 3-alkylquinazolines. **Tetrahedron**, v. 69, n. 6, p. 1705-1711, 2013.

SRIVASTAVA, I. K. et al. Resistance mutations reveal the atovaquone-binding domain of cytochrome b in malaria parasites. **Mol. Microbiol.**, v. 33, n. 4, p. 704-711, 1999.

TABOSA, M. A. M. et al. Physicochemical characterization of lapachol. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 5, p. 131-138, 2015.

WHITE, N. J. et al. Malaria. **The Lancet**, v. 383, n. 9918, p. 723-735, 2014.

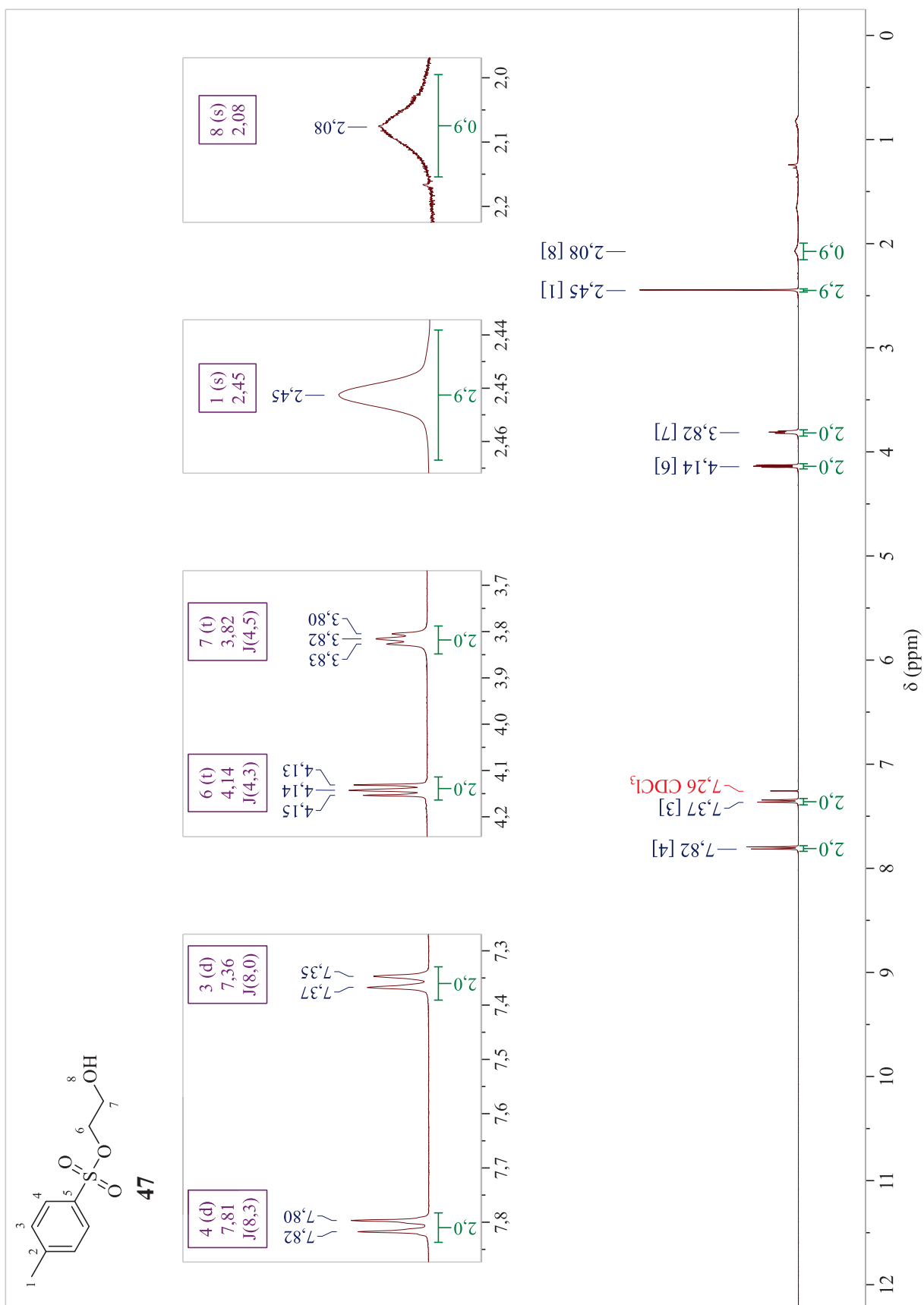
WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report 2018. 2018. Disponível em: < <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> >. Acesso em: 23 de novembro de 2018.

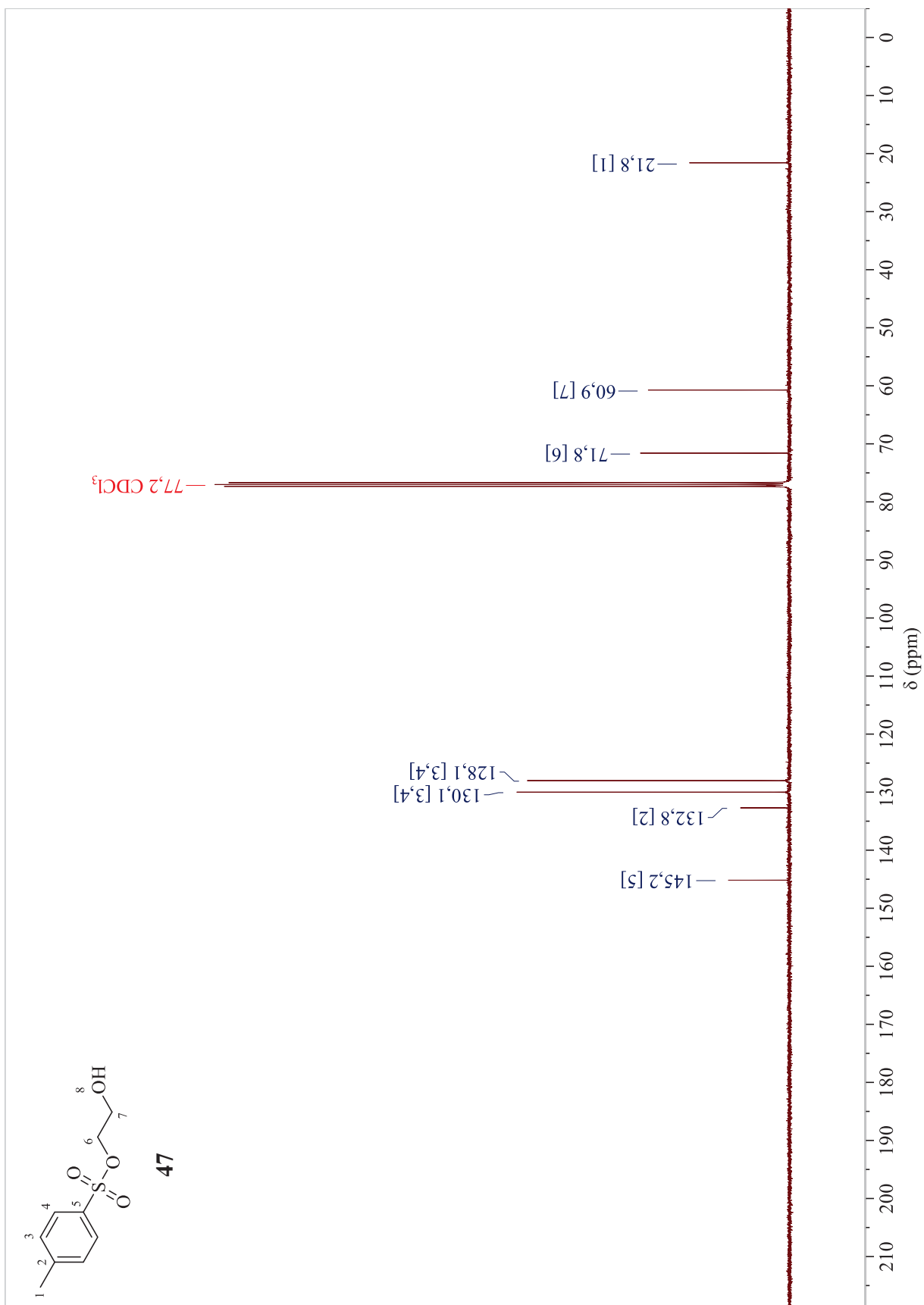
ZHU, S. et al. Synthesis and Evaluation of 4-Quinazolinone Compounds as Potential Antimalarial Agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, n. 9, p. 3864-3869, 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Espectros de RMN do *p*-metilbenzenosulfonato de 2-hidroxieta (47)

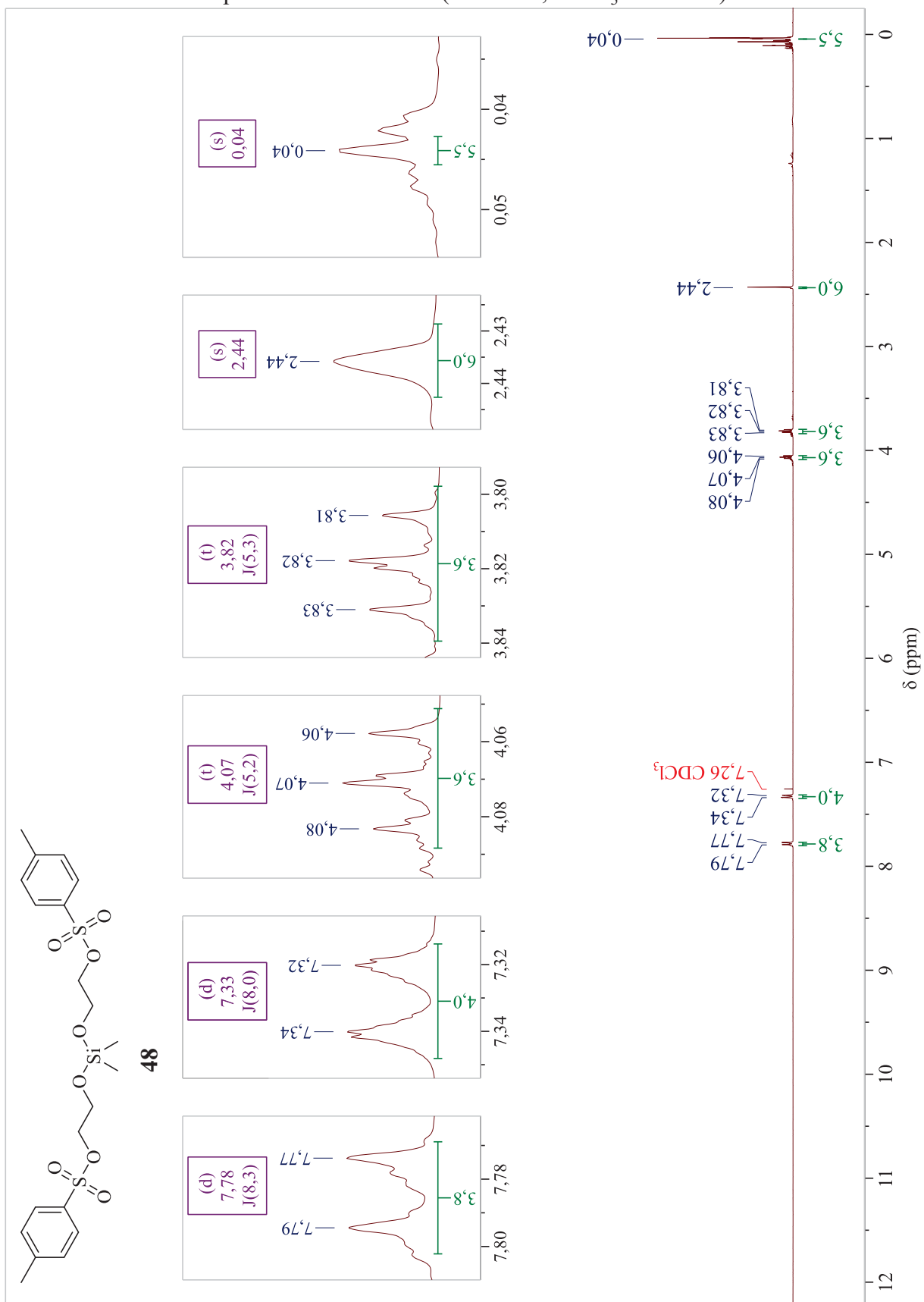
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

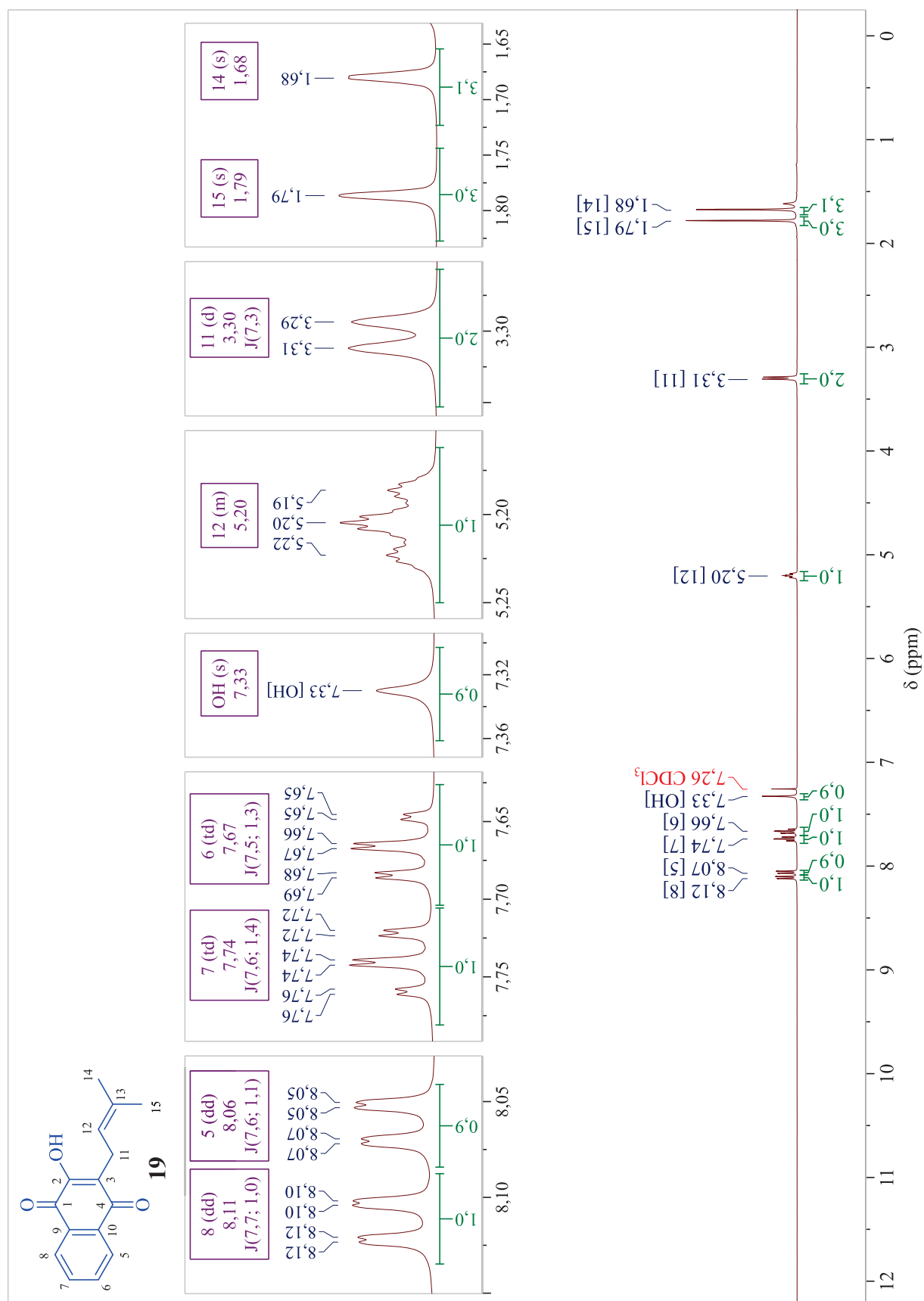
APÊNDICE B – Espectros de RMN do ((dimetilsilanodil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil)bis(4-metilbenzenosulfonato) (**48**)

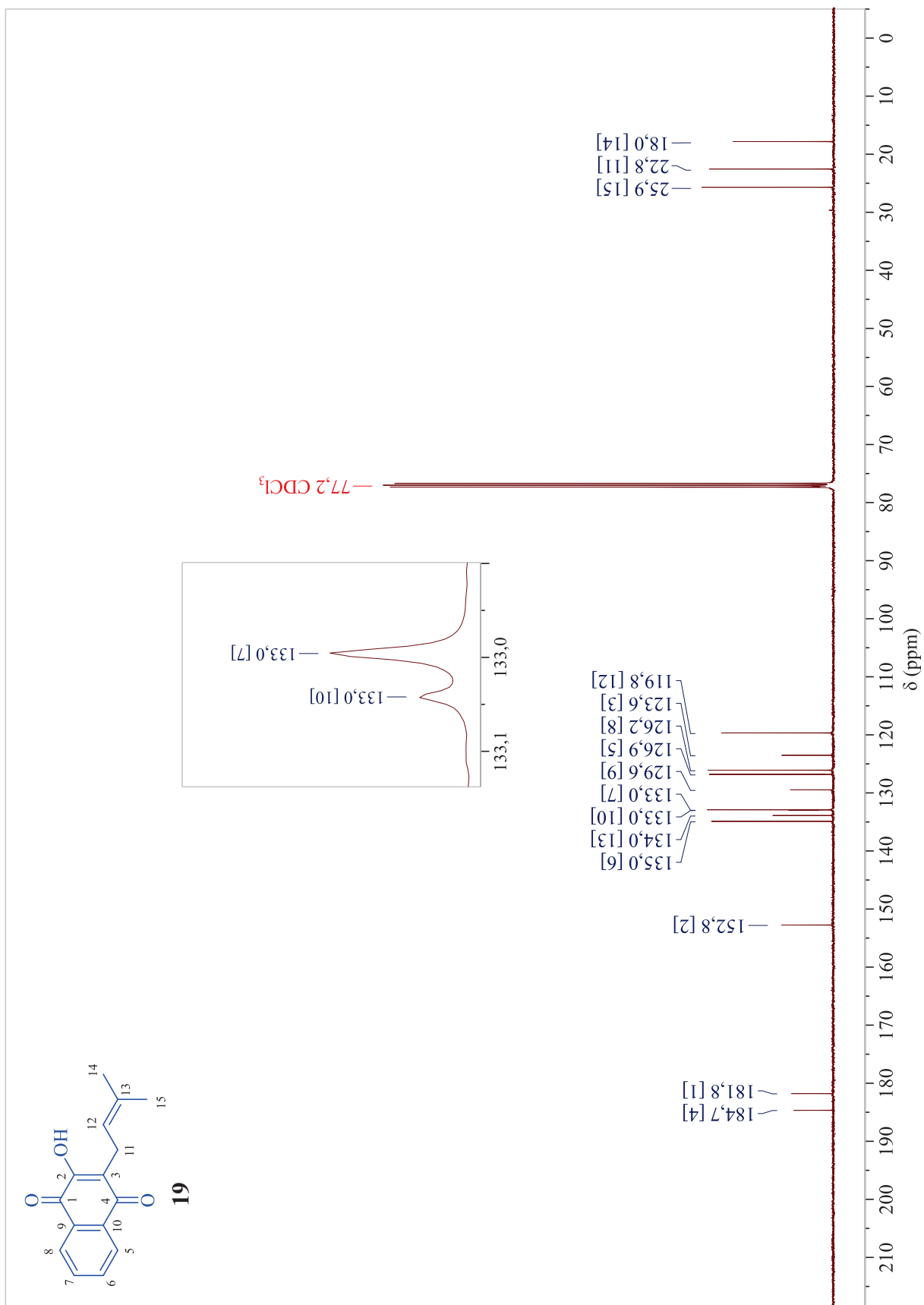
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 sem TMS)



APÊNDICE C – Espectros de RMN do lapachol (**19**)

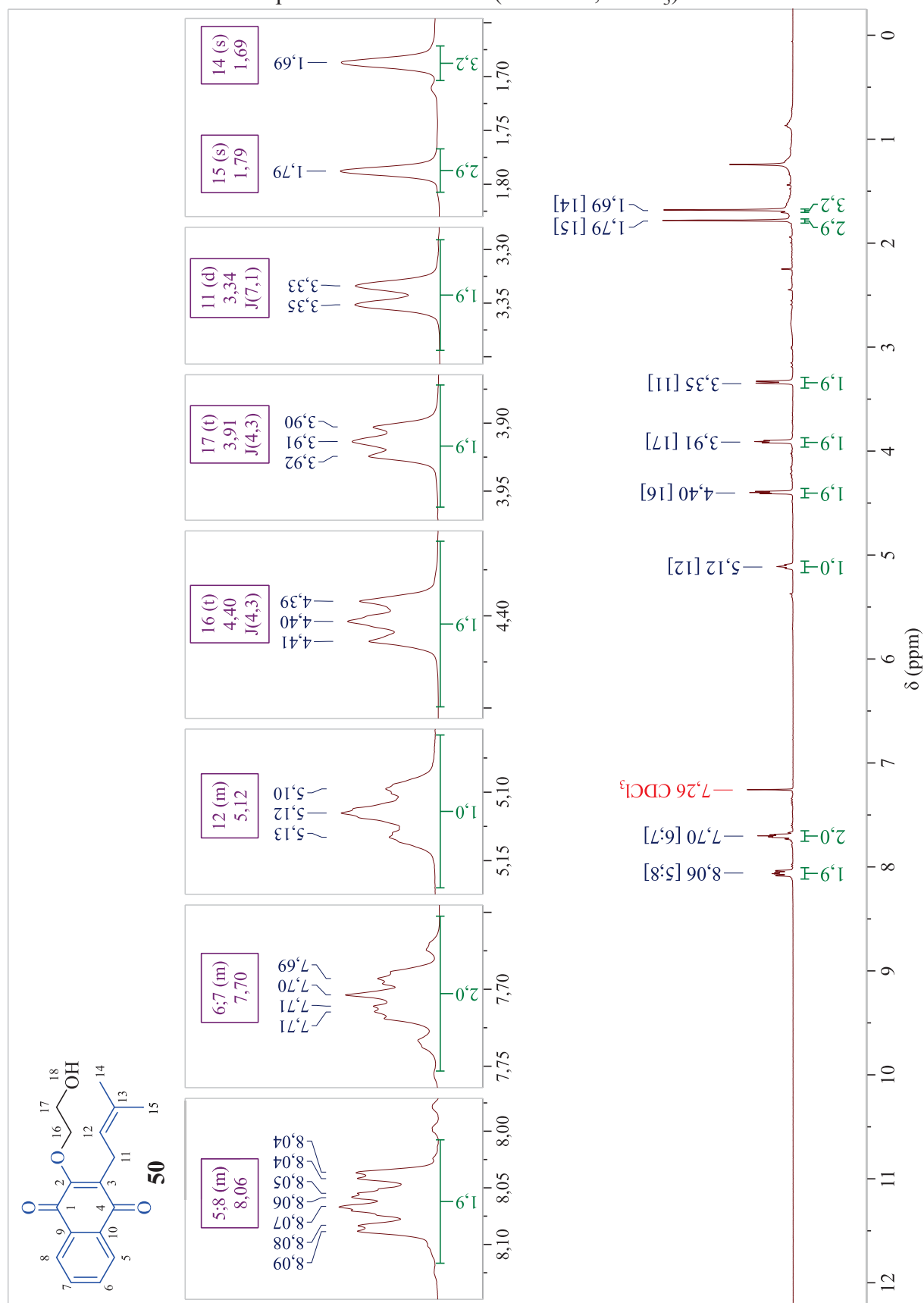
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

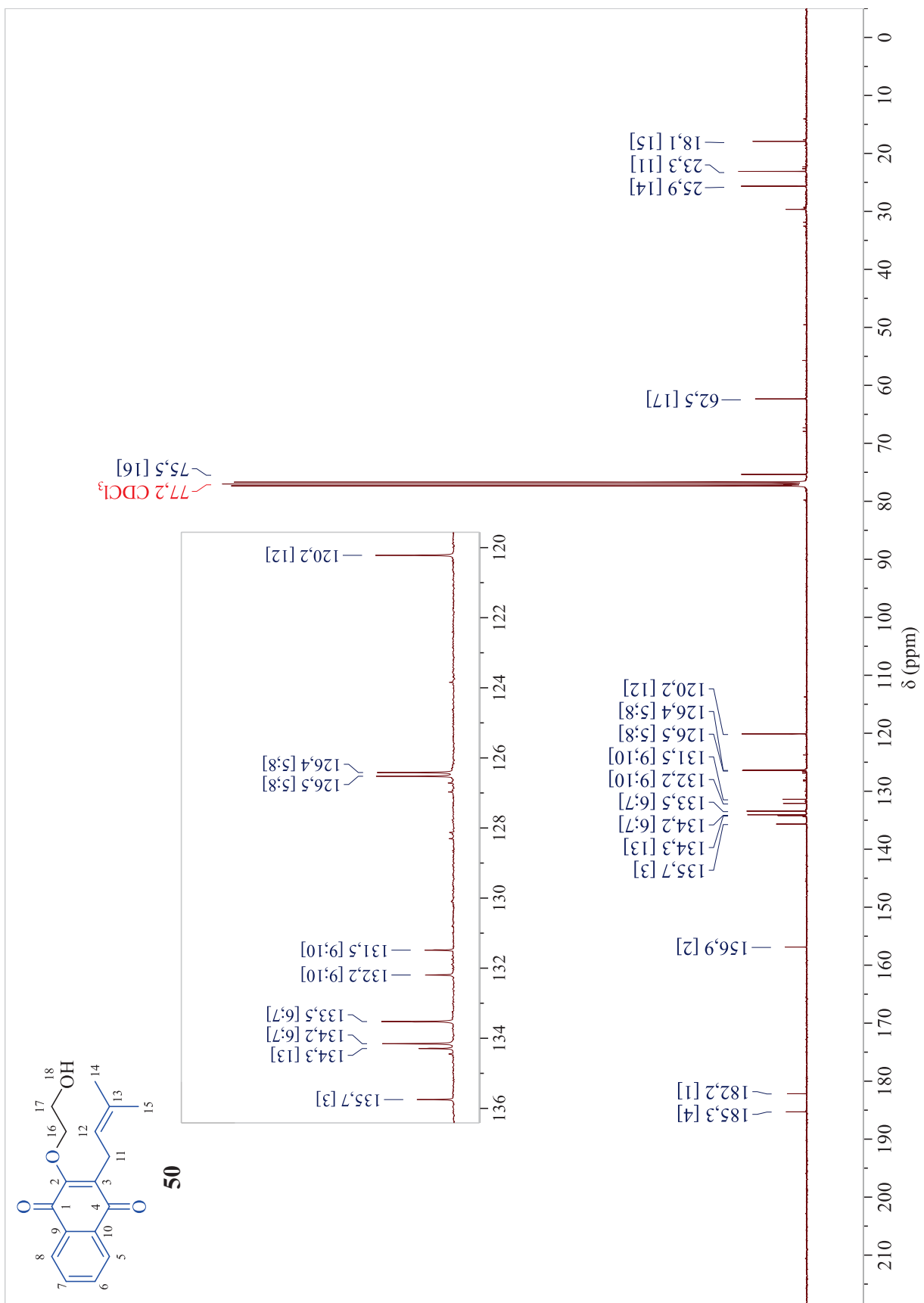


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

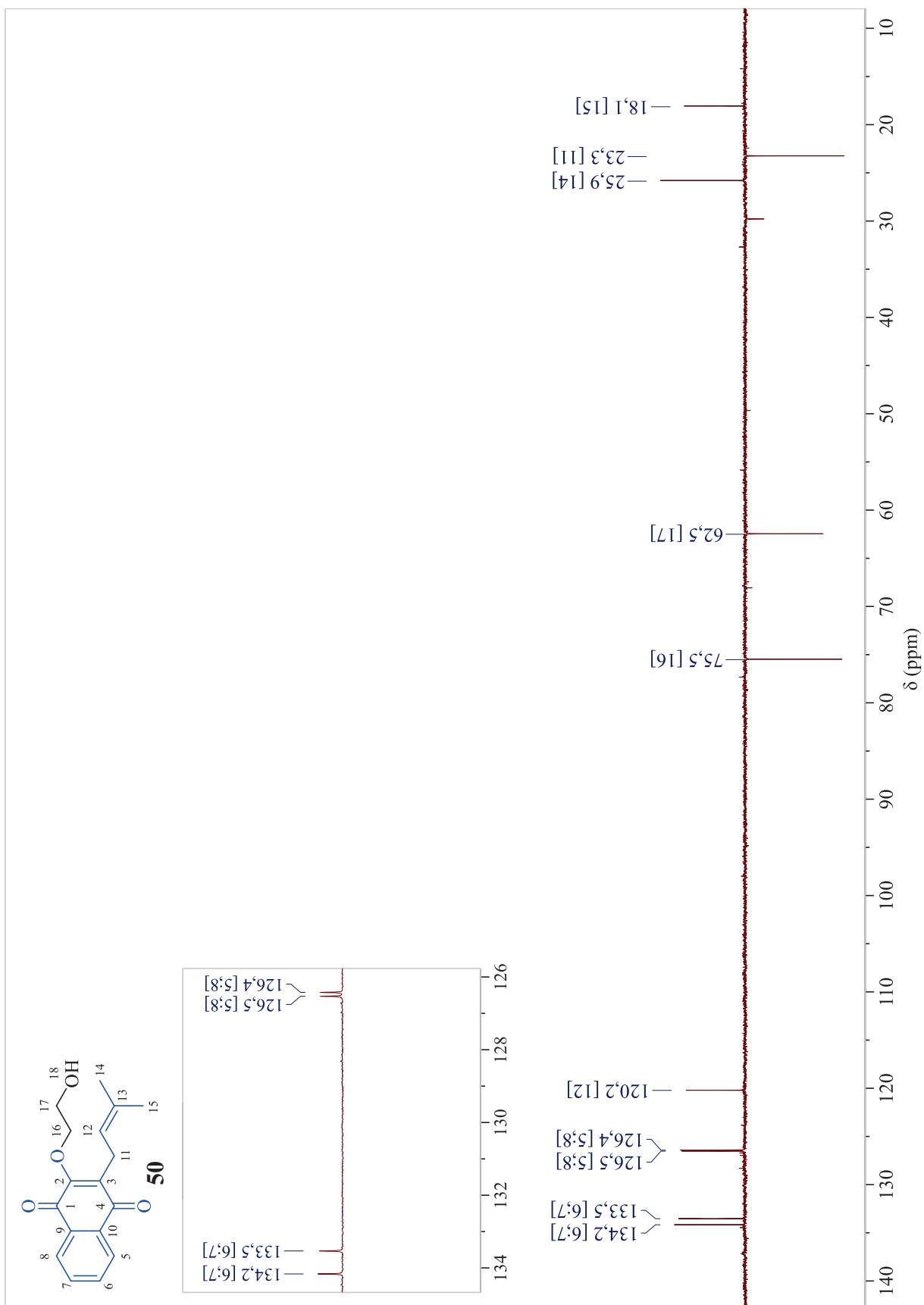
APÊNDICE D – Espectros de RMN do 2-(2-hidroxietoxi)-3-(3-metilbut-2-em-1-il)naftaleno-1,4-diona (**50**)

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

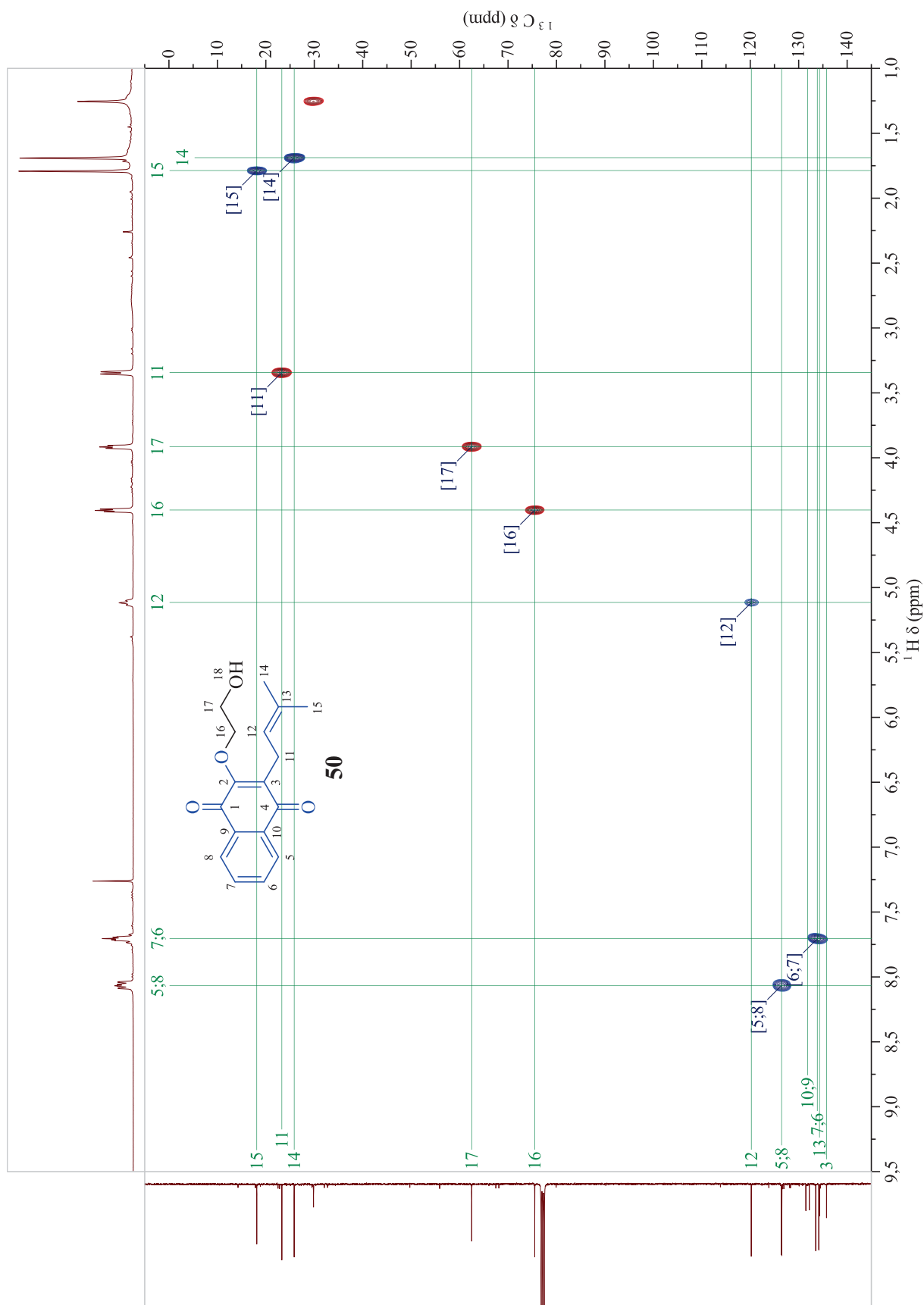


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

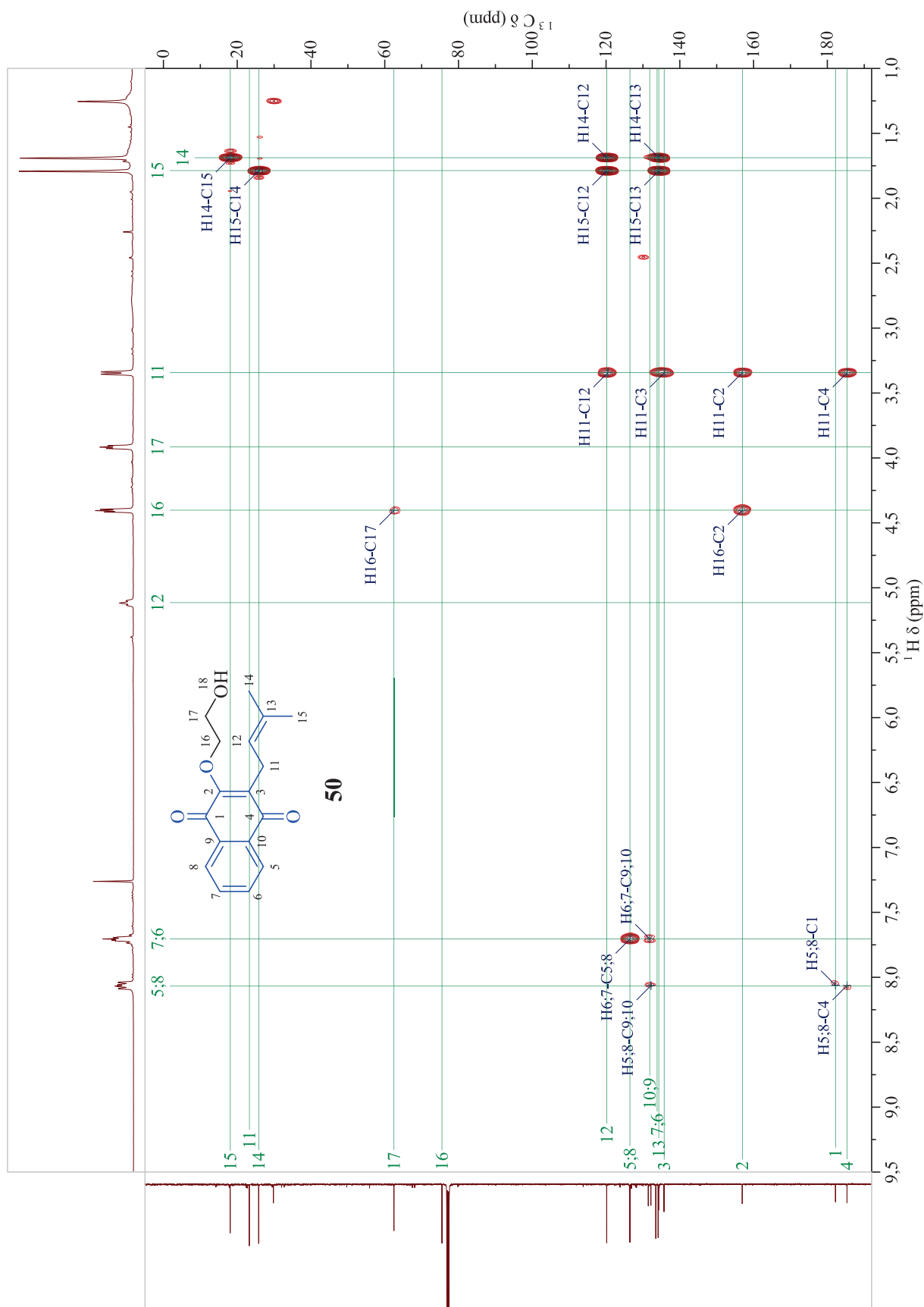
Espectro de RMN DEPT-135



Espectro de RMN HSQC

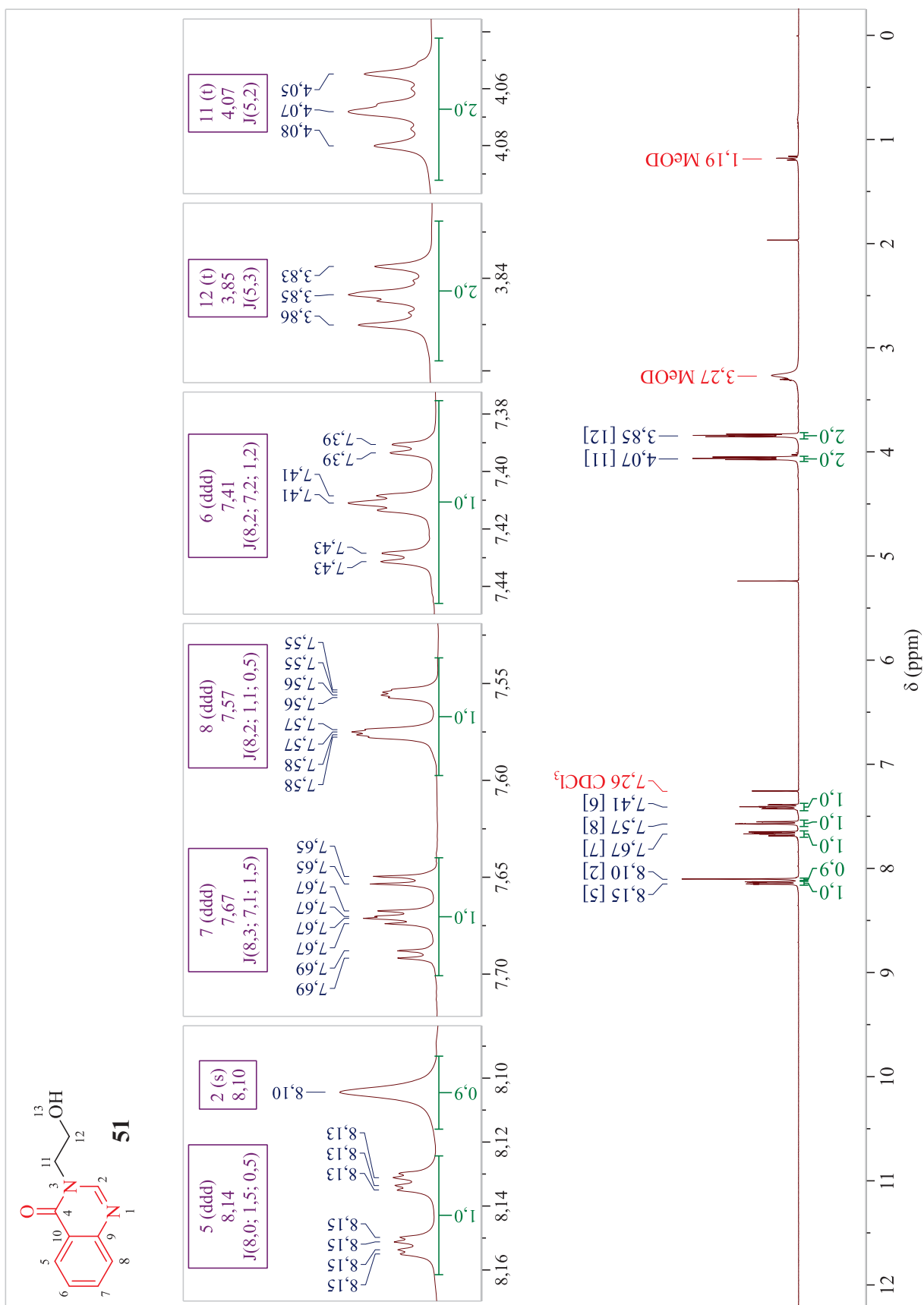


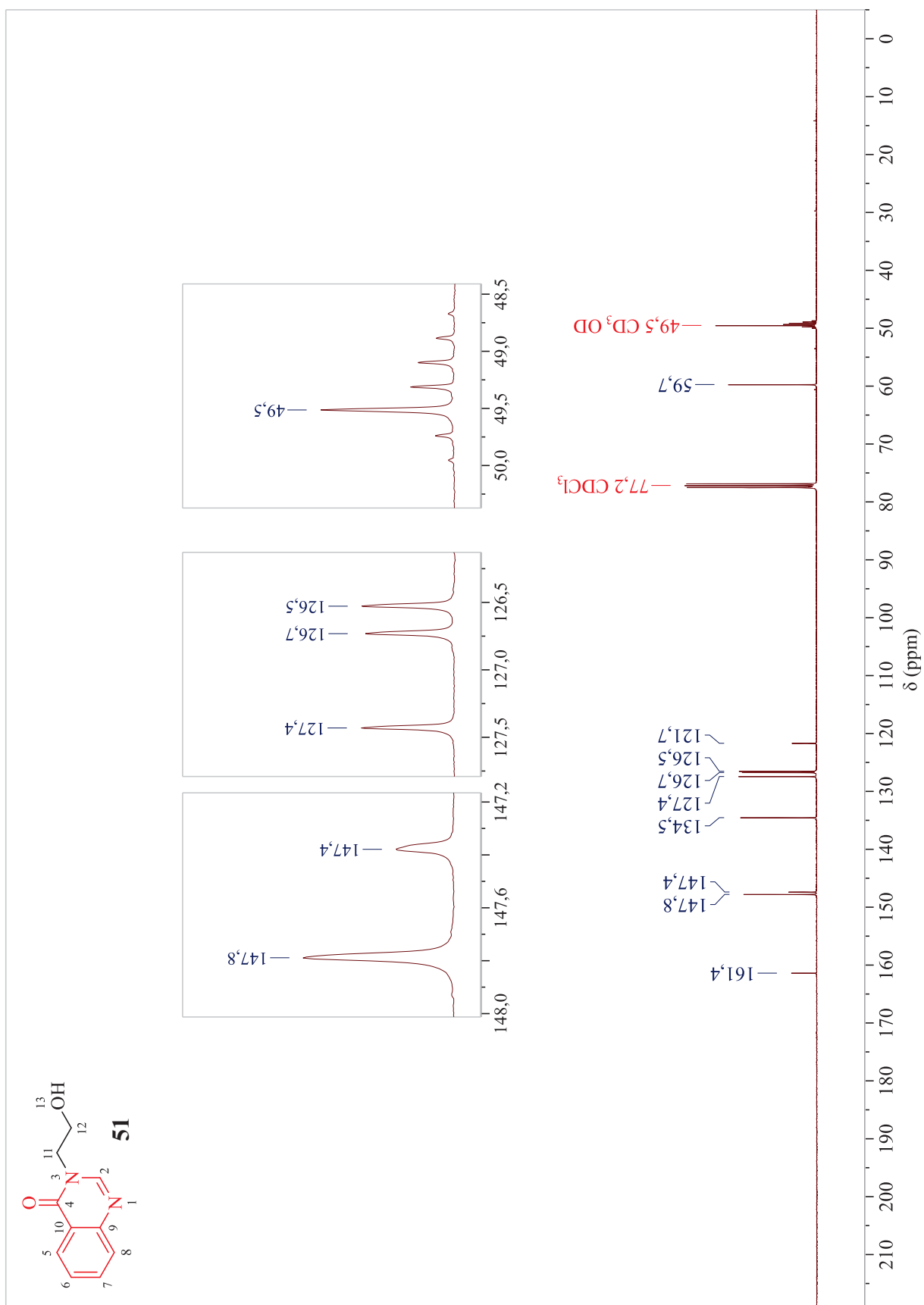
Espectro de RMN HMBC

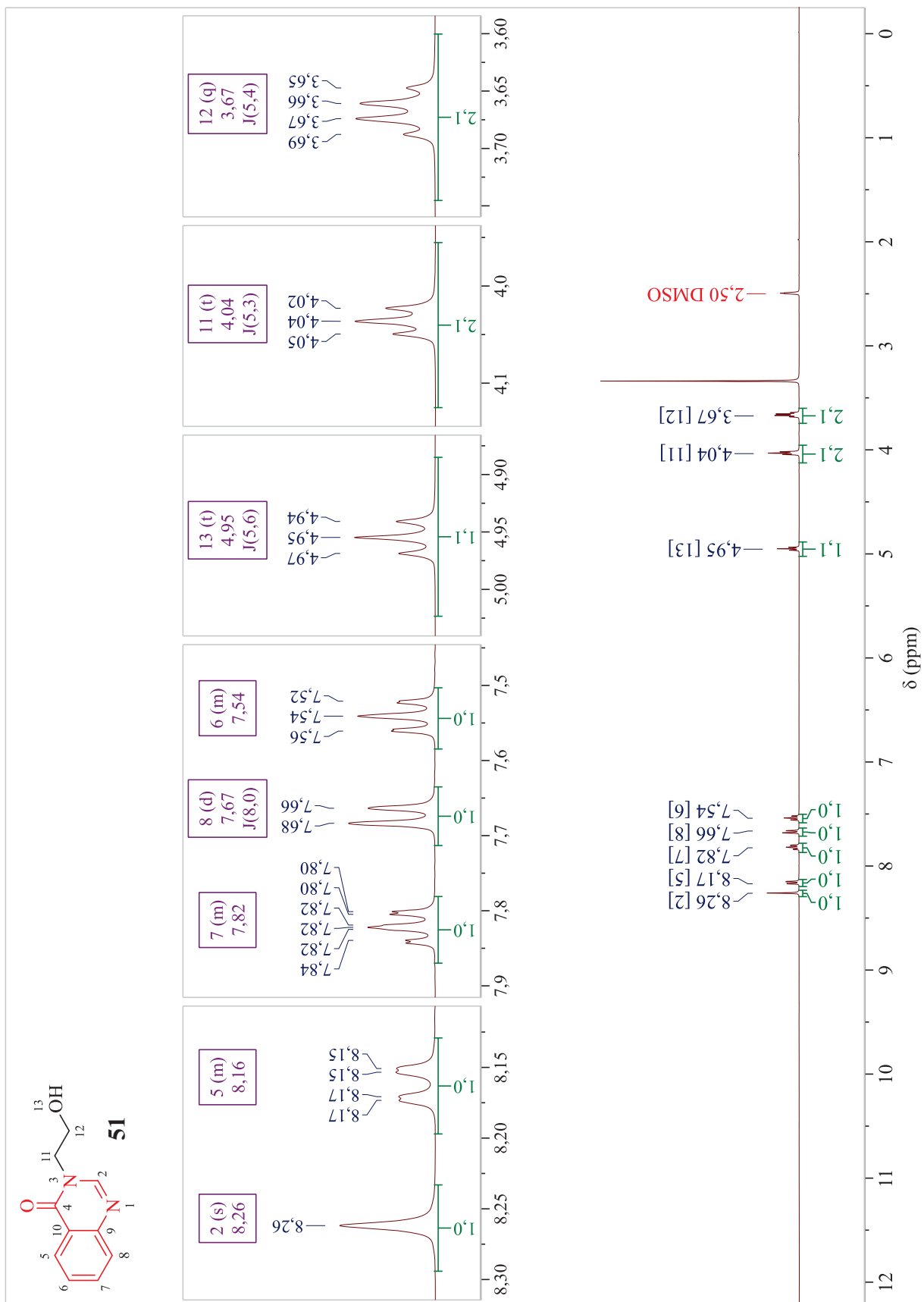


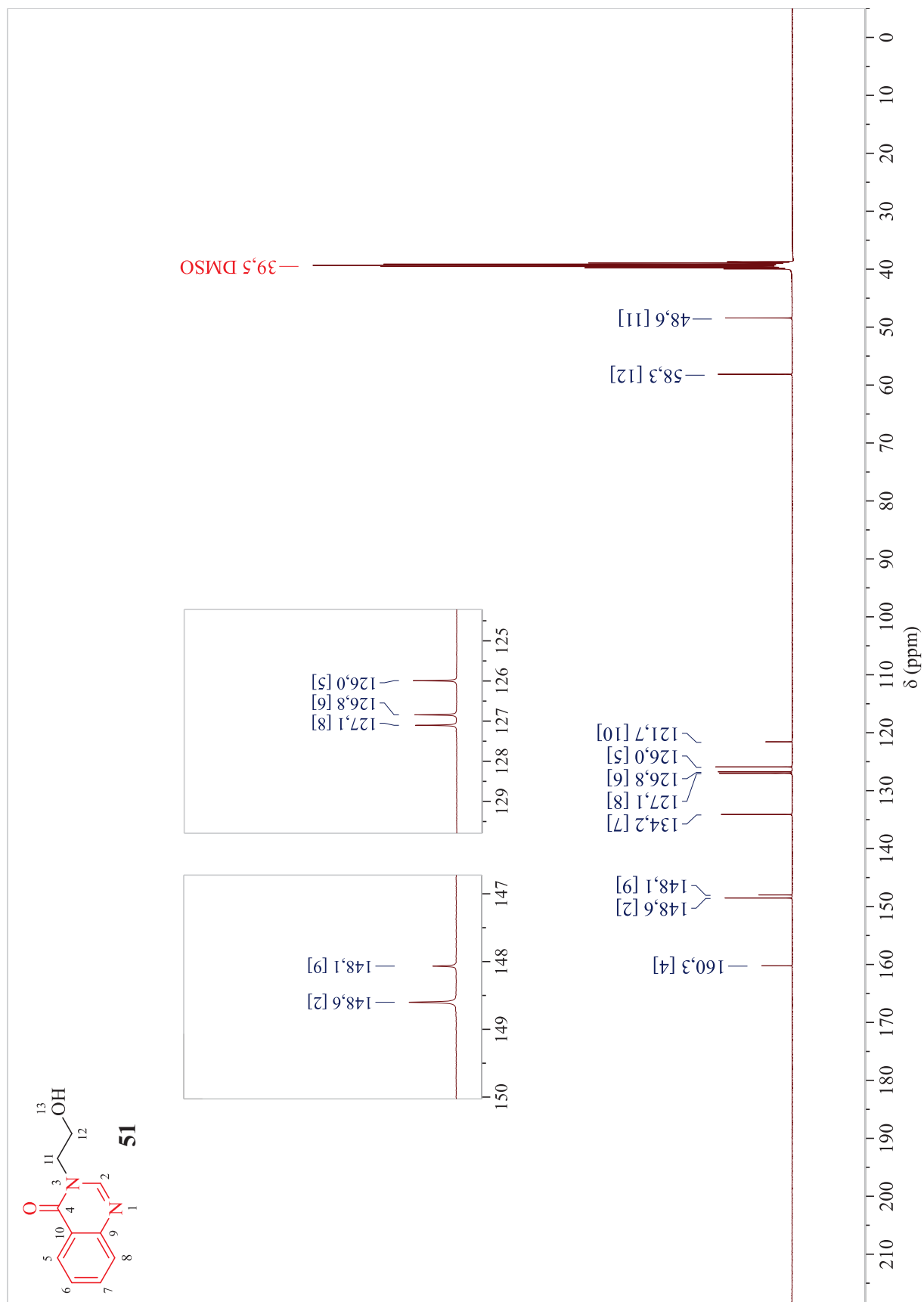
APÊNDICE E – Espectros de RMN da 3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3H)-ona (**51**)

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

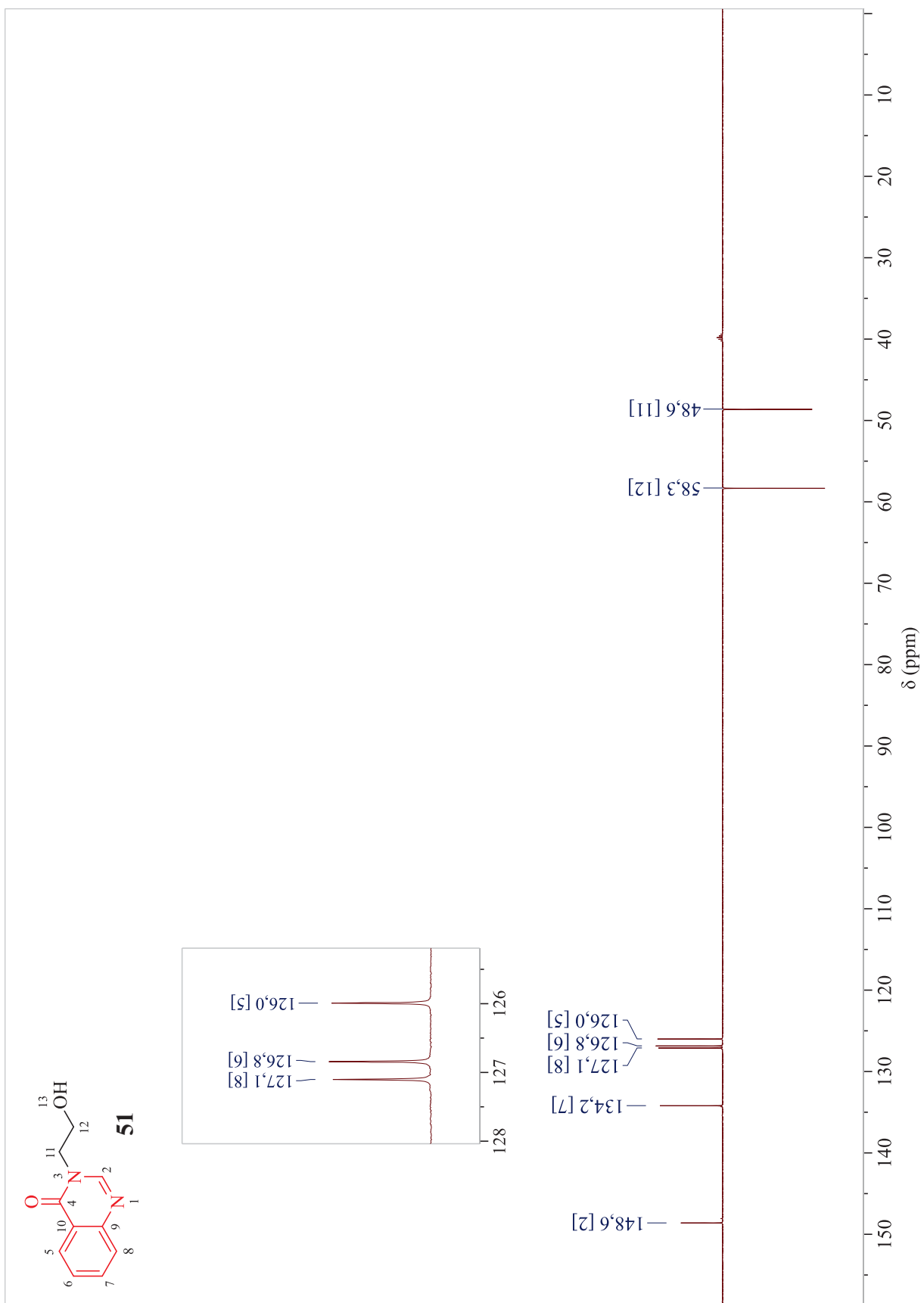


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

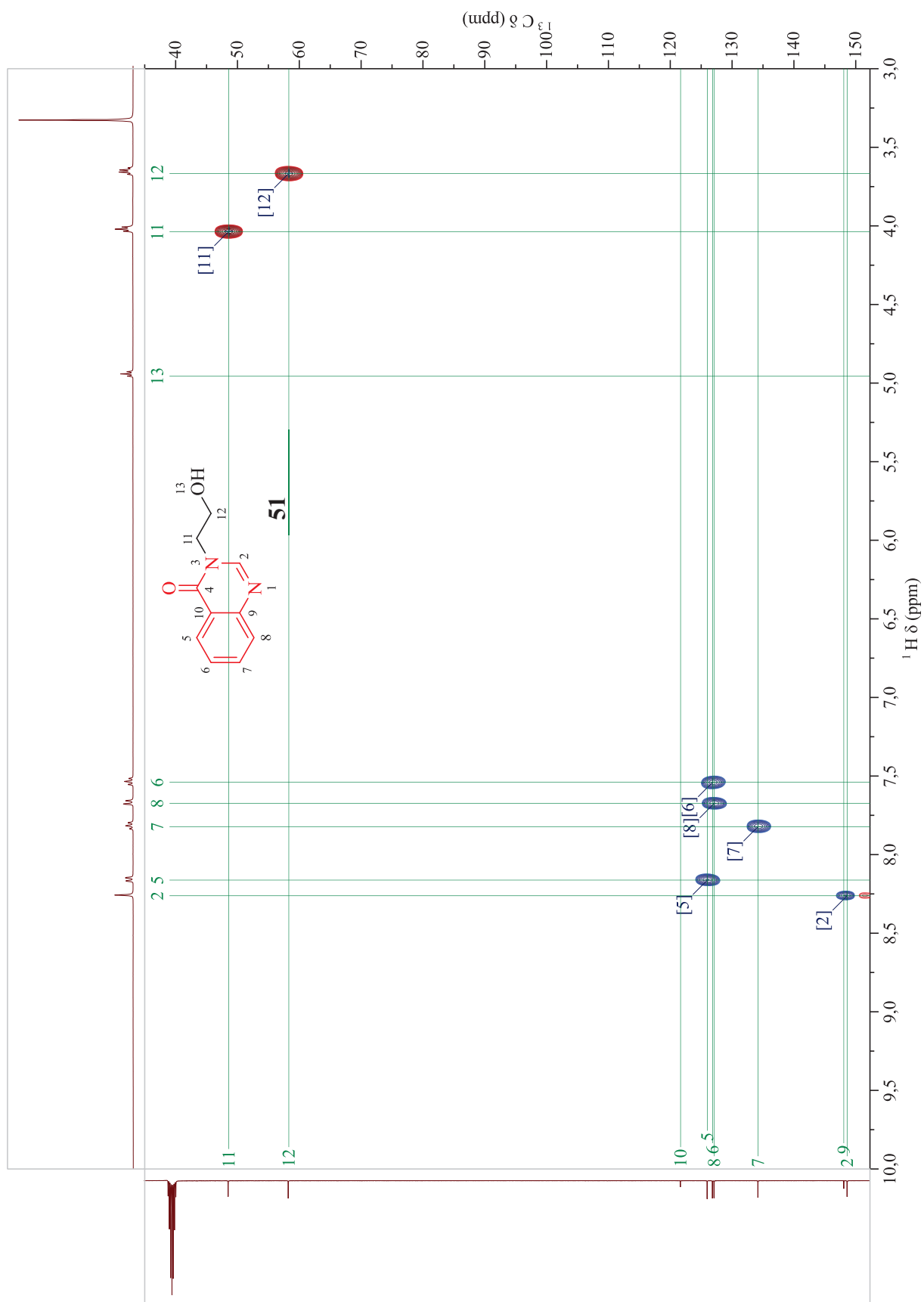
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO)

Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO)

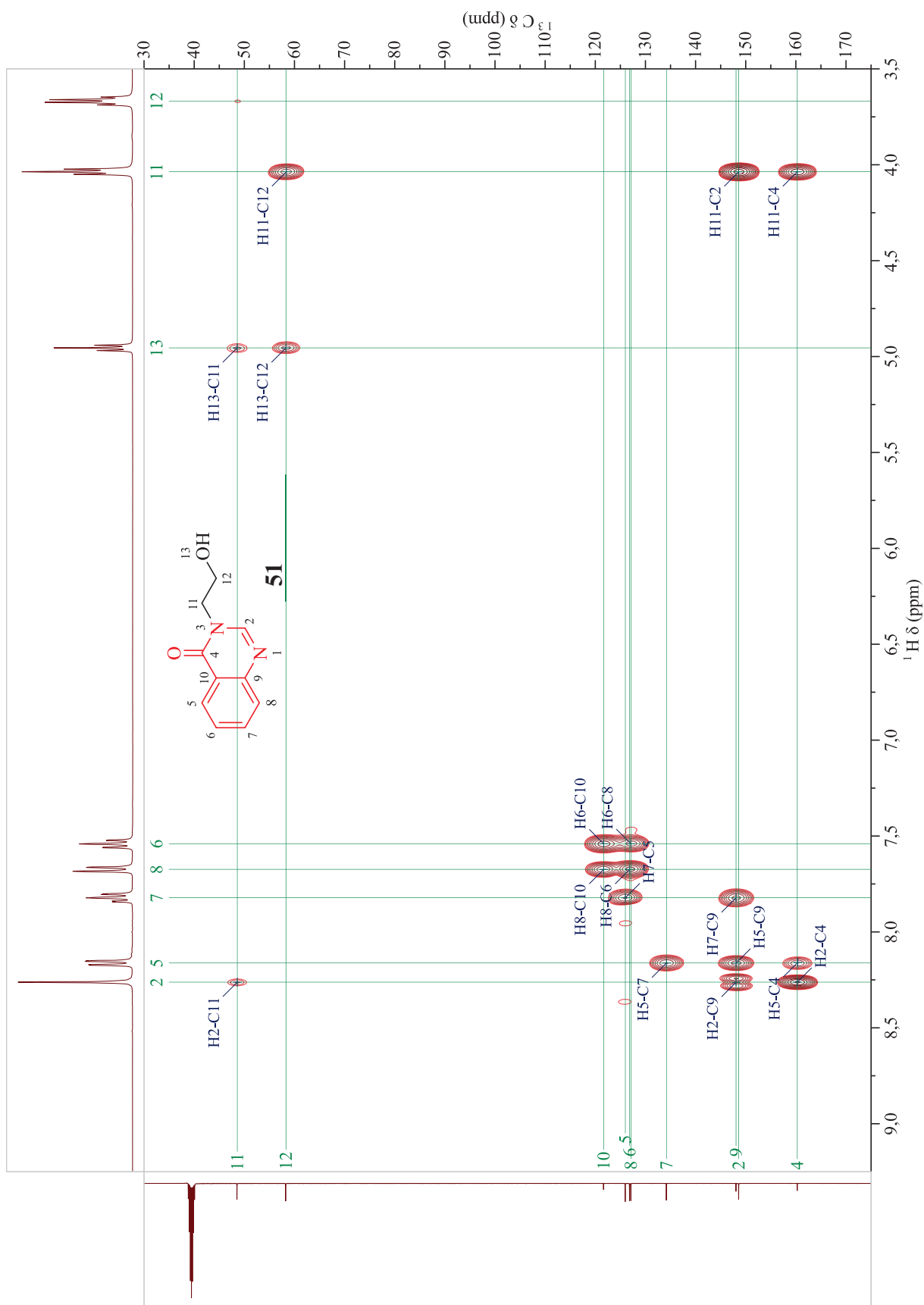
Espectro de RMN DEPT-135



Espectro de RMN HSQC

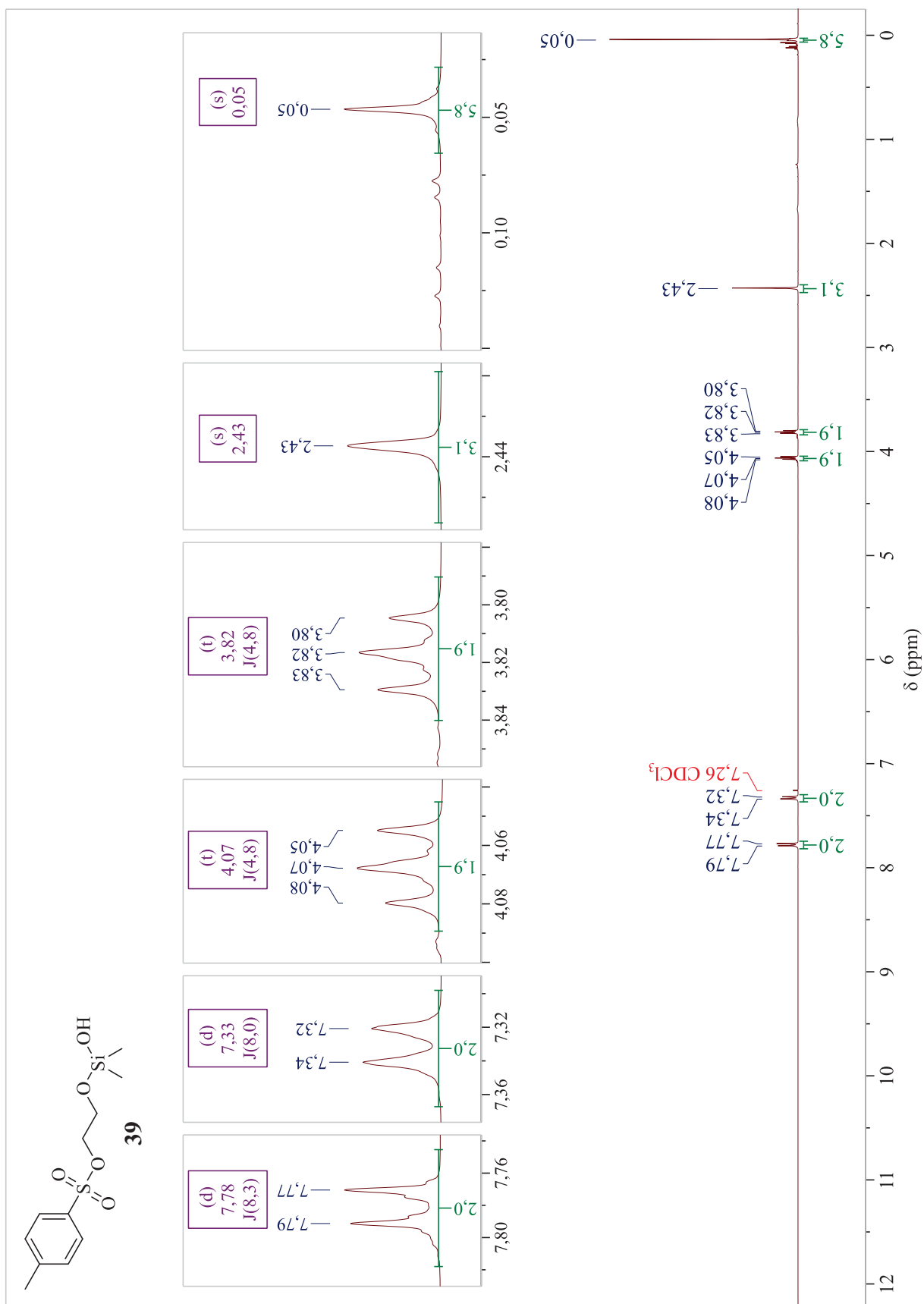


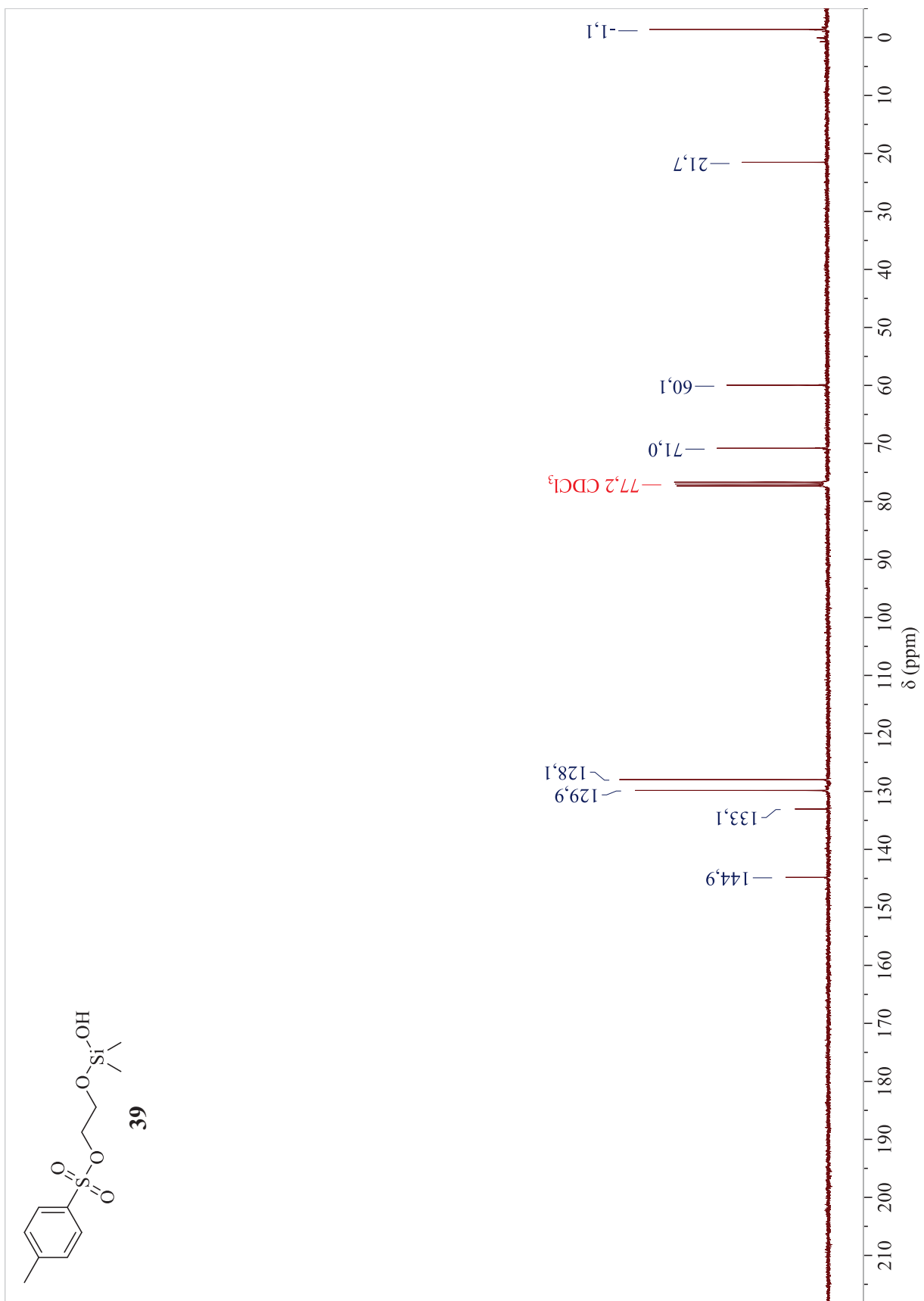
Espectro de RMN HMBC



APÊNDICE F – Espectros de RMN do subproduto 39

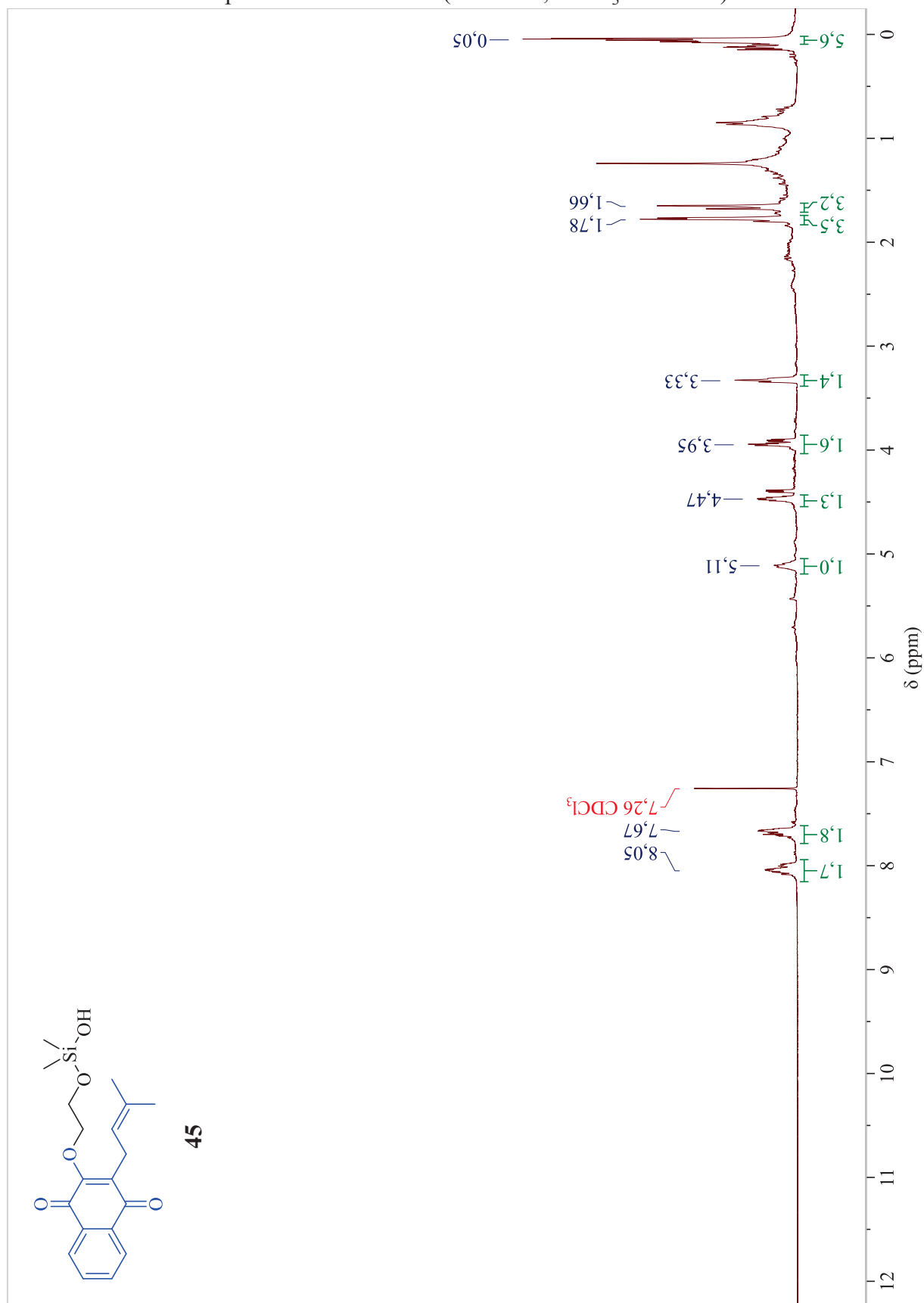
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 sem TMS)



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 sem TMS)

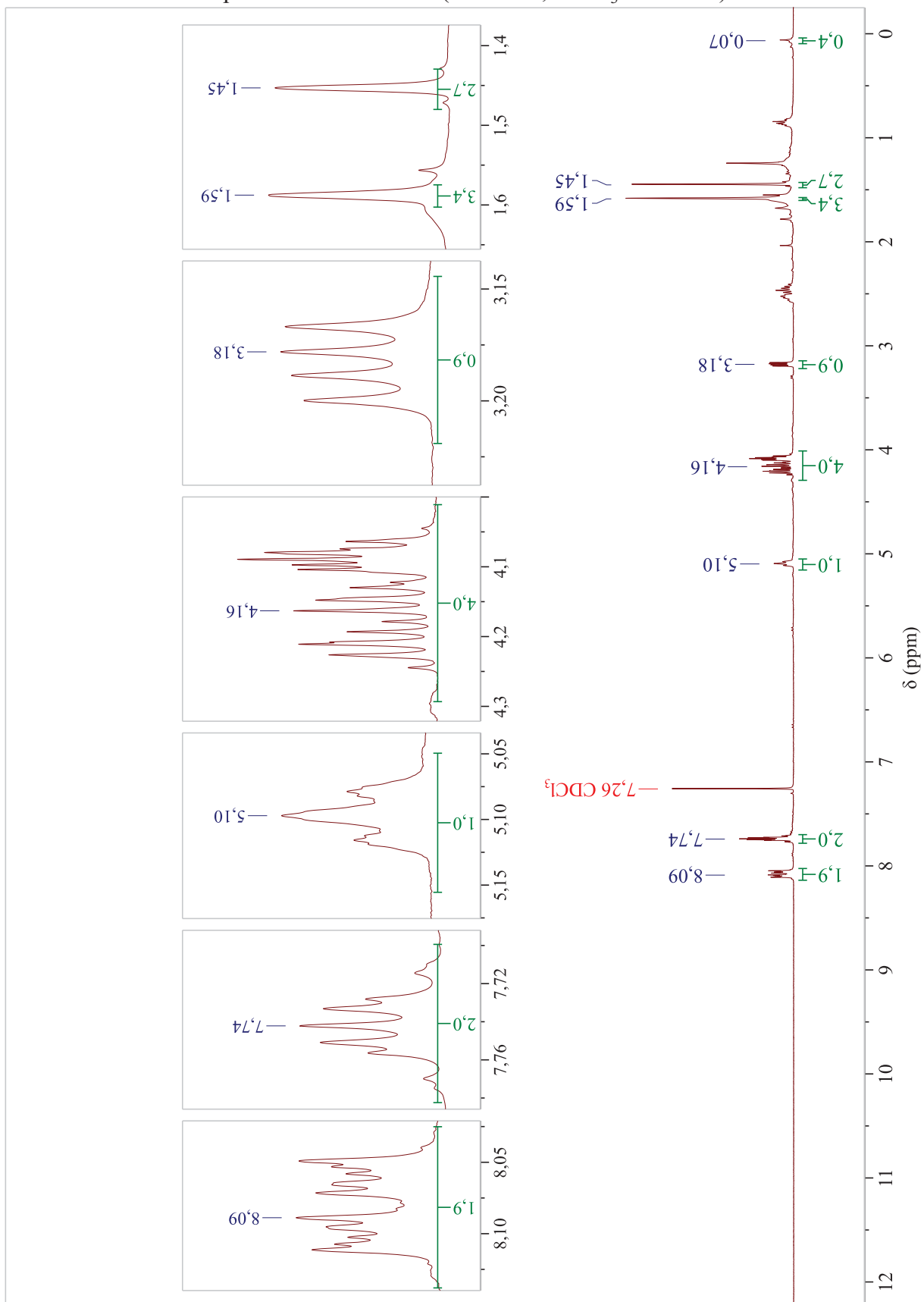
APÊNDICE G – Espectro de RMN da primeira fração ($R_f = 0,75$) avaliada na síntese do híbrido **34**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 sem TMS)



APÊNDICE H – Espectro de RMN da segunda fração ($R_f = 0,67$) analisada na síntese do híbrido 34

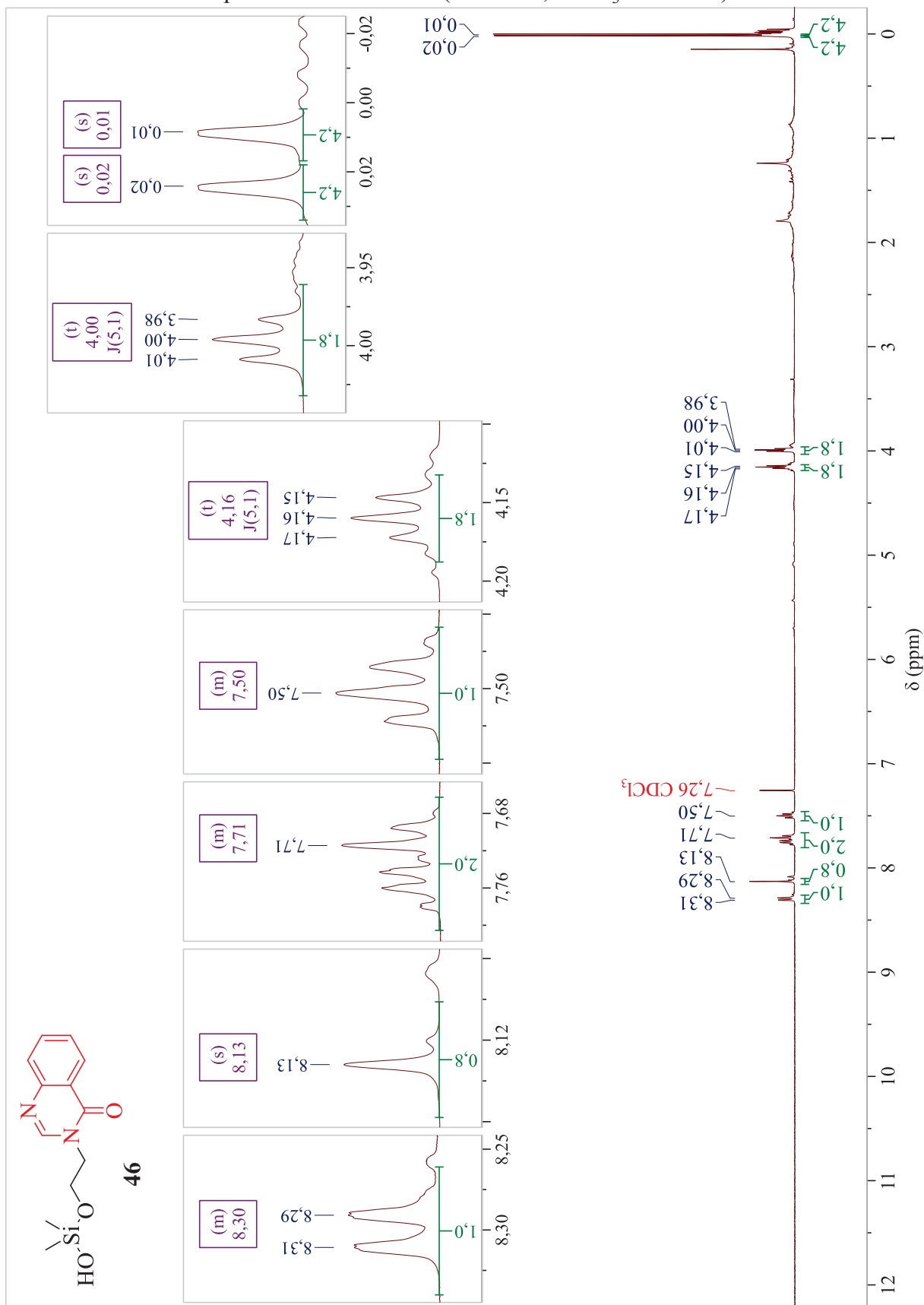
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 sem TMS)



APÊNDICE I – Produto de substituição parcial **46** formado na tentativa de síntese do dímero

35

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 sem TMS)



ANEXOS

ANEXO A – Permissões para reprodução de Figuras

Figura 2 e Figura 10: Estas figuras estão sob a licença Creative Commons BY-NC 3.0.

Figura 13:

The screenshot displays the RightsLink interface for a publication. At the top left, the Copyright Clearance Center logo is visible next to the RightsLink® logo. Navigation buttons for Home, Account Info, and Help are located at the top right, along with a chat icon. The main content area features the Informa Healthcare logo on the left and a metadata table on the right. The metadata includes the title, author, publication, publisher, and date. A 'Logged in as' box shows the user's name and affiliation, with a Logout button. Below the metadata, a 'Thesis/Dissertation Reuse Request' section provides information about the reuse policy. At the bottom, there are 'BACK' and 'CLOSE WINDOW' buttons, and a copyright notice.

Title:	Evaluation of naphthoquinones identified the acetylated isolapachol as a potent and selective antiplasmodium agent	Logged in as: Felipe Benatti Universidade Estadual de Londrina LOGOUT
Author:	Diogo R. M. Moreira, , Matheus S. de Sá, et al	
Publication:	Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry	
Publisher:	Taylor & Francis	
Date:	Jul 4, 2015	

Rights managed by Taylor & Francis

Thesis/Dissertation Reuse Request

Taylor & Francis is pleased to offer reuses of its content for a thesis or dissertation free of charge contingent on resubmission of permission request if work is published.

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2019 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).
 Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com