

Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Síntese de fenazinas e derivados lactônicos e
halogenados a partir de naftoquinonas naturais
com atividade contra *M. tuberculosis***

Raphael Salles Ferreira Silva

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Síntese de fenazinas e derivados lactônicos e halogenados a partir de naftoquinonas naturais com atividade contra *M. tuberculosis*

Raphael Salles Ferreira Silva

Tese de doutorado apresentada junto ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como um dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Antonio Ventura Pinto

Rio de Janeiro
Maio 2009

Silva, Raphael Salles Ferreira Silva

Síntese de fenazinas e derivados lactônicos e halogenados a partir de naftoquinonas naturais com atividade contra *M. tuberculosis*/ Raphael Salles Ferreira Silva.-Rio de Janeiro: UFRJ/NPPN, 2009

xviii, 178 f:il; 2,5cm

Orientador: Antonio Ventura Pinto

Tese Doutorado-UFRJ/NPPN/Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais 2009

Referências Bibliográficas: f.148-152

1.Fenazinas 2.Macrolactonas. 3. Tuberculose I.Pinto, Antonio Ventura.IIUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais III Síntese de fenazinas e seus derivados lactônicos e halogenados com atividade antituberculose

Dedico este trabalho aos meus pais e familiares

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Antônio Ventura Pinto pela orientação deste trabalho.

À amiga e companheira de laboratório Maria do Carmo pela imprescindível ajuda em todos os momentos

Aos companheiros de laboratório, Natalino Germano, Tiago Teixeira Guimarães e Kelly Cristina Gallan de Moura pela amizade.

À Prof^a.Dr^a. Gilda Guimarães Leitão pelo incentivo e companheirismo em todos os momentos.

À Prof^a.Dr^a. Suzana Guimarães Leitão (FF/UFRJ) por prestimosa ajuda em vários momentos deste trabalho.

Ao Prof.Dr. Pedro Eduardo Almeida da Silva (FURG/RS) e à prof. Maria Cristina da Silveira Lourenço (FIOCRUZ/RJ) pelos testes biológicos de atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*.

À Central Analítica do NPPN nas pessoas do Prof. Dr. Antonio Jorge Ribeiro da Silva e dos funcionários Francisco de Assis Vieira dos Santos e Maria Cristina de Holanda Pereira Lima.

À Prof^a.Dr^a. Marilia Oliveira Fonseca Goulart (IQ/UFAL) pela ajuda em vários momentos.

Aos Profs.Drs. Carlos Alberto de Simone e Valéria Rodrigues dos Santos Malta (IQ/UFAL) pelo trabalho de Cristalografia de Raios-X.

À central analítica do IQ/USP pelos espectros de massas.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida.

A toda a comunidade do NPPN.

Resumo

Este trabalho relata a preparação, reatividade química e atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*, de fenazinas derivadas das naftoquinonas naturais β -lapachona e lausona. As fenazinas foram convertidas em compostos macrolactônicos por meio de reações com ácido peracético, ácido *m*-cloro-*per*-benzóico e ozônio. Foram realizadas reações com ácido tricloro-isocianúrico onde duas fenazinas foram convertidas em α -cloro-acetais e a fenazina derivada da β -lapachona foi convertida em outra fenazina pela ação da *N*-bromo-succinimida. Ao todo foram sintetizados nove compostos inéditos na literatura e outros três, já descritos, foram preparados por outros métodos em maior rendimento. Doze compostos preparados neste trabalho entre inéditos e não inéditos foram testados contra *Mycobacterium tuberculosis* dos quais três se mostram potenciais compostos para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para a tuberculose.

Abstract

It is related in this work the preparation, chemical reactivity and antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* of phenazines from natural naphthoquinones lapachol and lausona. Phenazines were converted to macrolactonic compounds by reactions with peracetic acid, *m*-chloro-perbenzoic acid and ozone. Two phenazines were converted to α -chloro-acetals by reaction with trichloro-isocyanuric acid. The phenazine from β -lapachone was converted to another phenazine by reaction with *N*-bromo-succinimide. Nine new compounds were prepared and another three already described in the literature were prepared by other methods with higher yield. All compounds prepared in this work were evaluated against *Mycobacterium tuberculosis*, these compounds showed potential to become new therapeutical alternatives for TB.

LISTA DE ABREVIATURAS

AMCPB- Ácido meta-cloro perbenzóico

ATCI- Ácido tricloro-isocianúrico

C.C.D.- Cromatografia em Camada Delgada

C.C.G.S.-Cromatografia em coluna de gel de sílica.

¹³C-RMN- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

E.M/BR.- Espectrometia de Massas em baixa resolução

δ- Deslocamento Químico

¹H-RMN- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

J- Constante de acoplamento

REMA- Rezasurine Microplate Assay (Ensaio em microplaca com Rezasurina)

ppm- Parte por milhão

TB-Tuberculose

THF- Tetraidrofurano

U.V.- Ultra-Violeta.

Índice

1-INTRODUÇÃO

1.1-Aspectos Químicos

1.1a- Fenazinas derivadas de β -lapachonas	19
1.1b-Oxidação de 3 pelo AMCPB	20
1.1c-Síntese de macrolactonas a partir de fenazinas	23
1.1d- Síntese de macrolactonas a partir de quinoxalinas	24
1.1e- Um exemplo de quimiossetividade	25

1.2- Tuberculose

1.2a- Histórico da TB	28
1.2b- O tratamento	29
1.2c- Panorama atual no Mundo e no Brasil.	31

2-Objetivos e metas 33

3- Resultados e Discussão

3.1- Oxidação de fenazinas pelo ácido peracético	35
3.1a- Oxidação da fenazina 3	35
3.1b- Oxidação da fenazina 8	36
3.1c- Oxidação da fenazina 9	36
3.1d- Oxidação da fenazina 11	36
3.1e- Discussão dos resultados	37
3.2- Reações com Ácido Tricloro Isocianúrico (ATCI)	39
3.2a- Reação da fenazina 3 com 40	39
3.2b- Reação da fenazina 8 com 40	40
3.2c- Reação da fenazina 9 e 11 com 40	40
3.2d- Discussão dos resultados	40
3.3- Reações com <i>N</i> -Bromo-Succinimida (NBS)	44

3.3a-Reação das fenazinas 3 e 8 com NBS	46
3.3b- Reação das fenazinas 3 e 8 com NBS na presença de peróxido	47
3.3c-Discussão dos resultados	48
3.4- Síntese de fenazinas a partir da 3-alil-lausona	49
3.4a- Síntese das quinonas 57 e 59	51
3.4b- Síntese da quinona 58	51
3.4c- Síntese da Fenazina derivada de 58	52
3.4d- Reações de oxidação da fenazina 61	52
3.4e- Discussão dos resultados	53
3.5- Síntese da fenazina derivada de 42 e sua conversão a macrolactona	
3.5a- Síntese da quinona 42	56
3.5b- Síntese da fenazina 68	57
3.5c-Oxidação da fenazina 68	58
3.5d- Discussão dos resultados	59
3.6-Oxidação da fenazina derivada da Alil-β-lapachona (43)	63
3.6a- Síntese Alil-β-lapachona 42	63
3.6b-Síntese da fenazina 43	65
3.6c-Reações de oxidação da fenazina 43	65
3.6d-Discusão dos resultados	65
3.7-Avaliação dos compostos como possíveis agentes antimicrobianos	66
3.7a-Atividade frente ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	67
3.7b-Discussão dos resultados	68
4-Conclusões	71

5-Experimental

5.1- Materiais e métodos	72
5.2-Reações	72
5.2a- Reação da fenazina 3 com ácido peracético	74
5.2b- Reação da fenazina 9 com ácido peracético.	74
5.2c- Reação da fenazina 10 com ácido peracético	75
5.2d- Reação da fenazina 8 com ácido peracético.	75
5.2e- Reação da fenazina 3 com ácido tricloro isocianúrico.	76
5.2f- Reação da fenazina 8 com ácido tricloro isocianúrico.	77
5.2g- Reação da fenazina 3 com NBS	78
5.2h- Síntese das quinonas 58 e 60	78
5.2i- Síntese da fenazina 61	80
5.2j- Síntese da quinonas 42, 66 e 67	80
5.2k- Síntese seletiva da quinona 42	81
5.2l- Síntese da fenazina 68	81
5.2m- Síntese da macrolactona 69 com AMCPB	82
5.2n- Síntese da macrolactona 69 com ácido per acético	83
5.2o- Síntese da macrolactona 69 com ozônio	83
5.2p- Síntese do sal de prata do lapachol (72)	83
5.2q- Síntese da alil- β -lapachona (70)	84
6-Espectros	85
7-Referências	148
Anexo Íntegra das referências 9, 10, 11, 22, 24 e 36	153

Índice de Esquemas:

Esquema 1: Síntese da fenazina a partir da β -lapachona (3).	19
Esquema 2: Reação de 3 com AMCPB.	21
Esquema 3: Quebra oxidativa de tetrahydro-cromanos.	22
Esquema 4: Síntese da macrolactona 21 .	23
Esquema 5: Síntese da macrolactona 22 .	23
Esquema 6: Síntese seletiva da macrolactona 13 .	24
Esquema 7: Quebra oxidativa da quinoxalina 25 .	25
Esquema 8: Síntese do N-óxido 28 .	25
Esquema 9: Síntese da fenazina 29	27
Esquema 10: Reação de 21 com AMCPB.	28
Esquema 11: Reação de 3 com o ácido peracético.	35
Esquema 12: Síntese da macrolactona 44 .	36
Esquema 13: Síntese da macrolactona 21 .	36
Esquema 14: Síntese da macrolactona 22 .	36
Esquema 15: Síntese do composto 46 .	40
Esquema 16: Síntese do compostos 47 .	40
Esquema 17: Tentativa de síntese dos α -bromo-acetais 48 e 49 .	47
Esquema 18: Reação da β -lapachona (1) e da nor- β -lapachona. (4) com NBS na presença de peróxido de benzoíla.	47
Esquema 19: Síntese da fenazina 52 .	48
Esquema 20: Síntese original de 31 .	49
Esquema 21: Síntese de 31 em meio aquoso.	49
Esquema 22: Reação de 31 com Bromo.	51
Esquema 23: Reação de 31 com AMCPB.	51
Esquema 24: Síntese das quinonas 58 e 60 .	51
Esquema 25: Síntese da fenazina 61 .	52
Esquema 26: Síntese original das quinonas 42 , 66 e 67 .	56

Esquema 27: Síntese alternativa para as quinonas 42, 66 e 67.	57
Esquema 28: Síntese seletiva da quinona 42.	57
Esquema 29: Síntese da fenazina 68.	57
Esquema 30: Síntese de 69.	58
Esquema 31: Primeira síntese da quinona 70.	63
Esquema 32: Síntese da quinona 70.	64
Esquema 33: Síntese da fenazina 43.	65

Índice de Figuras:

Figura 1: Quinonas análogas da β -lapachona (1) e suas respectivas fenazinas.	20
Figura 2: Mecanismo proposto para reação de 3 com AMCPB.	21
Figura 3: Estrutura da eritromicina.	22
Figura 4: Semelhança estrutural entre quinoxalinas e fenazinas.	24
Figura 5: Estruturas tridimensional das fenazinas 3 e 8 .	26
Figura 6: Estados de transição <i>espiro</i> e <i>planar</i> para epoxidação de ligações duplas por perácidos.	26
Figura 7: Aproximação Espiro do AMCPB a ligação dupla de 8 .	27
Figura 8: Fármacos utilizados contra a tuberculose.	30
Figura 9: Estruturas do ácido tri-cloro-isocianúrico (ATCI) (27) e da <i>N</i> -bromo-succinimida (NBS) (28).	33
Figura 10: Estrutura da quinona 42 .	34
Figura 11: Estrutura da fenazina 43 .	34
Figura 12: Parâmetro para determinação de macrolactona <i>N</i> -oxidada.	37
Figura 13: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para o composto 44 .	38
Figura 14: Estruturas de ressonância para o ácido tricloro-isocianúrico.	39
Figura 15: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para o composto 46 .	42
Figura 16: Mecanismo proposto para formação de 46 .	43
Figura 17: Quimiosseletividade na reação de 3 com (ATCI).	44
Figura 18: Estruturas de α -bromo-acetais propostos.	46
Figura 19: Estruturas de 31 e do lapachol (56).	50
Figura 20: Quinonas derivadas de 31 .	50
Figura 21: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para as quinona 58 e 60 .	53

Figura 22: Mecanismo para reação de síntese das quinonas 58 e 60 .	54
Figura 23: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para o composto 68 .	60
Figura 24: Estrutura dos compostos testados contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	66
Figura 25: Teste de Alamar para avaliação da atividade tuberculostática.	67

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Métodos para a síntese de 69 .	58
Tabela 2: Comparação dos métodos para síntese do composto 69 .	61
Tabela 3: Atividade tuberculostática do compostos sintetizados.	68
Tabela 4: Comparação dos compostos com atividade tuberculostática.	69

Índice de espectros:

Espectro 1: Espectro de ^1H RMN do composto 13	85
Espectro 2: Espectro de ^1H RMN do composto 15	86
Espectro 3: Espectro de ^1H RMN do composto 21	87
Espectro 4: Espectro de ^{13}C RMN do composto 21	88
Espectro 5: Espectro de ^1H RMN do composto 22	89
Espectro 6: Espectro de ^{13}C RMN do composto 22	90
Espectro 7: Espectro de ^1H RMN do composto 44	91
Espectro 8: Espectro de ^{13}C RMN do composto 44	95
Espectro 9: Espectro de ^{13}C RMN DEPT-135 do composto 44	100
Espectro 10: Espectro de ^1H RMN do composto 46	101
Espectro 11: Espectro de ^{13}C RMN do composto 46	102
Espectro 12: Espectro de ^{13}C RMN APT do composto 46	103
Espectro 13: Espectro de ^1H RMN do composto 47	105
Espectro 14: Espectro de ^{13}C RMN do composto 47	111
Espectro 15: Espectro de ^{13}C RMN APT do composto 47	112
Espectro 16: Espectro de ^1H RMN do composto 52	114
Espectro 17: Espectro de ^{13}C RMN APT do composto 52	115
Espectro 18: Espectro de massas de baixa resolução do composto 52	120
Espectro 19: Espectro de ^1H RMN do composto 58	121
Espectro 20: Espectro de ^{13}C RMN do composto 58	122
Espectro 21: Espectro de ^{13}C RMN APT do composto 58	123
Espectro 22: Espectro de massas de baixa resolução do composto 58	124
Espectro 23: Espectro de ^1H RMN do composto 60	125
Espectro 24: Espectro de ^{13}C RMN do composto 60	126
Espectro 25: Espectro de ^{13}C RMN APT do composto 60	127
Espectro 26: Espectro de massas de baixa resolução do composto 60	130

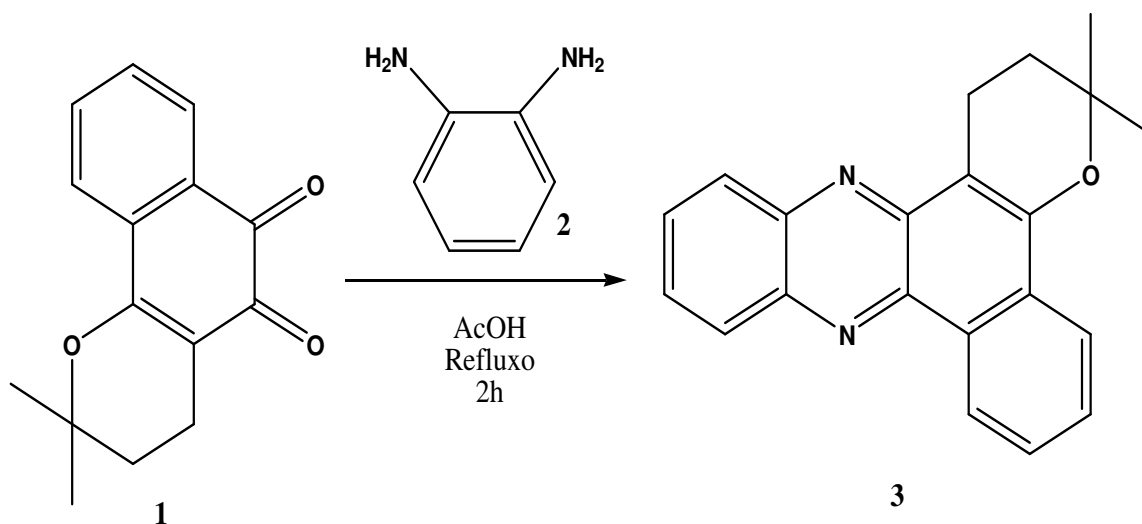
Espectro 27: Espectro de ^1H RMN do composto 61	131
Espectro 28: Espectro de ^{13}C RMN do composto 61	133
Espectro 29: Espectro de ^1H RMN do composto 42	134
Espectro 30: Espectro de ^1H RMN do composto 68	138
Espectro 31: Espectro de ^{13}C RMN do composto 68	139
Espectro 32: Espectro de ^{13}C RMN APT do composto 68	141
Espectro 33: Espectro de ^1H RMN do composto 69	142
Espectro 34: Espectro de ^{13}C RMN do composto 69	143
Espectro 35: Espectro de massas de baixa resolução do composto 69	145
Espectro 36: Espectro de ^1H RMN do composto 70	146
Espectro 37: Espectro de ^1H RMN do composto 43	147

INTRODUÇÃO

1.1-Aspectos Químicos

1.1a- Fenazinas derivadas de β -lapachonas

A β -lapachona (**1**) foi isolada pela primeira vez no século XIX de espécies do gênero *Tabebuia* (Bignoniaceae). A reação desta quinona com *o*-fenilenodiamina (**2**), fornece a fenazina **3**. Esta reação foi realizada por Samuel Hooker no final do século XIX¹, **Esquema 1**.



Esquema 1: Síntese da fenazina a partir da β -lapachona (**3**).

Apesar do longo tempo de sua preparação, só recentemente **3** teve algumas de suas características físicas descritas como o assinalamento dos sinais de ^1H e ^{13}C -RMN² e fluorescência/UV/Vis³.

Em relação ao seu potencial biológico pouco foi estudado, além de uma avaliação contra diversos tipos de tumores⁴.

Diversas quinonas correlatas à β -lapachona (**1**), como a *nor*- β -lapachona (**4**), 3-bromo- β -lapachona (**5**), 3-iodo- β -lapachona (**6**) e 3-hidróxi- β -lapachona (**7**), também reagem com *o*-fenilenodiamina, fornecendo suas respectivas fenazinas⁵ (**8-11**), conforme ilustrado na **Figura 1**.

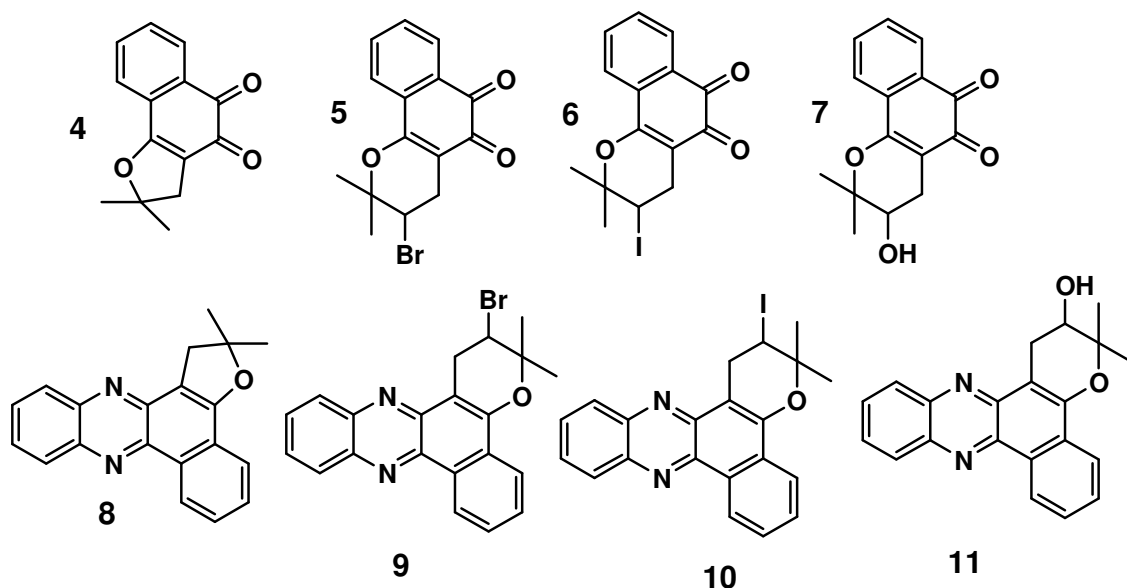


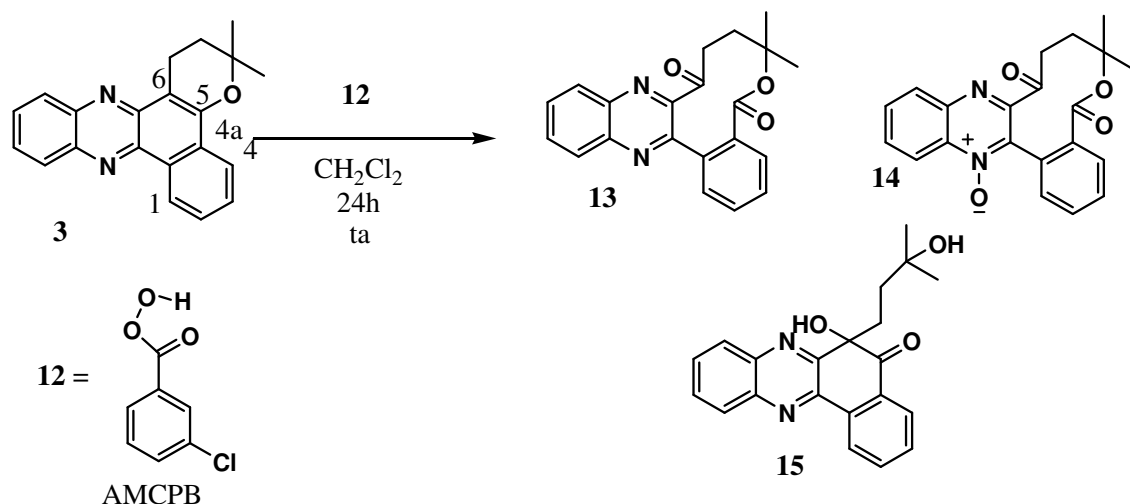
Figura 1: Quinonas análogas da β -lapachona (**1**) e suas respectivas fenazinas.

A síntese destas fenazinas apresenta como características, o elevado rendimento (acima de 95% em todos os casos) e a precipitação do produto no meio reacional, o que permite o isolamento das fenazinas por filtração em alto grau de pureza, dispensando técnicas cromatográficas para purificação. Uma outra vantagem é que as reações de síntese destas fenazinas possuem confiável reprodutibilidade inclusive em escalas superiores a dez gramas. As características descritas para a síntese destas fenazinas as tornam ótimos materiais de partida para síntese de derivados, permitindo assim o advento de novas substâncias.

A primeira série de derivados proposta pelo laboratório foi a conversão das fenazinas em *N*-óxidos para estudos fotoquímicos, entretanto, ao se reagir a fenazina **3** com ácido *m*-cloro-perbenzóico (AMCPB), uma inesperada reatividade foi observada.

1.1b-Oxidação de **3** pelo AMCPB

Como dito anteriormente, **3** reagiu de modo imprevisto com AMCPB (**12**). Ao invés da formação de um esperado derivado *N*-óxido, ocorreu um processo de quebra oxidativa de uma ligação dupla aromática fornecendo como produto duas macrolactonas de dez membros (**13** e **14**) e uma α -hidróxi-cetona (**15**) como mostra o **Esquema 2**⁶.



Esquema 2. Reação de **3** com AMCPB.

O mecanismo proposto para esta reação⁶ envolve a epoxidação da ligação dupla 5-6, com posterior decomposição deste epóxido pelo ácido metaclorobenzóico, AMCB (**16**), formado a partir do AMCPB, levando um α -hidroxi-hemiacetal, que em meio ácido converte-se em **15**. Por outra via a reação do mesmo epóxido com o AMCPB, levando a formação de um hidróxi-peréster que origina a macrolactona **13**, que por sua vez por ação do AMCPB, fornece **14** por *N*-oxidação, **Figura 2**.

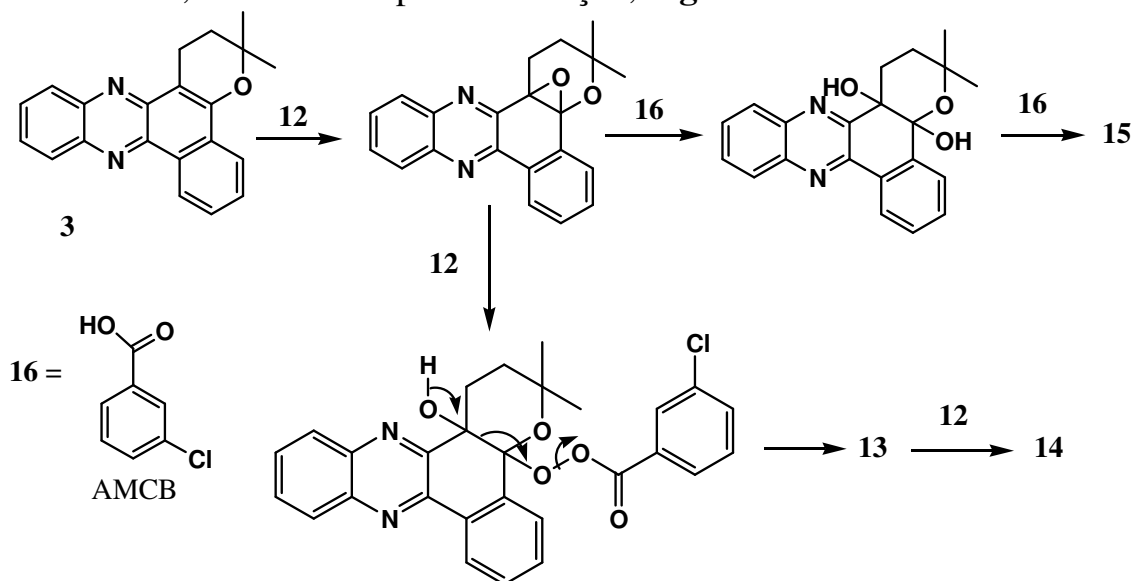
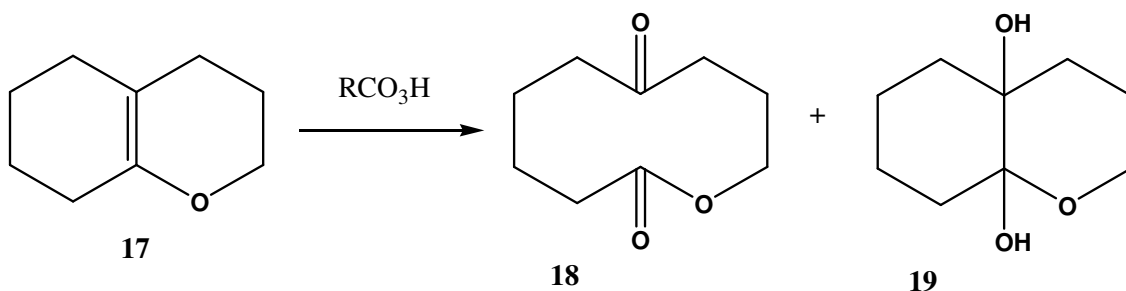


Figura 2: Mecanismo proposto para reação de **3** com AMCPB.

Em se tratando de sistemas aromáticos heterocíclicos, este rompimento de um núcleo fenazínico pelo AMCPB foi um exemplo sem precedentes na química de heterociclos. Reações semelhantes já foram descritas para compostos do tipo tetrahydro-cromeno^{7,8}, onde o composto

17 teve a ligação dupla quebrada por ação de perácidos dando origem a ceto-lactona **18** e ao α -hidroxi-hemiacetal **19**, **Esquema 3**.



Esquema 3: Quebra oxidativa de tetrahydro-cromenos.

A conversão de outras fenazinas análogas de **3**, representadas na **Figura 1**, em macrolactonas foi então implementada como um linha de pesquisa no laboratório, iniciando assim um estudo para a aplicação desta reação como um método de síntese de macrolactonas com anéis de nove ou dez átomos para triagem antimicrobiana uma vez que a eritromicina(**20**) **Figura 3**, é um agente antimicrobiano macrolactônico, embora não tenha relação estrutural com as macrolactonas descritas até agora.

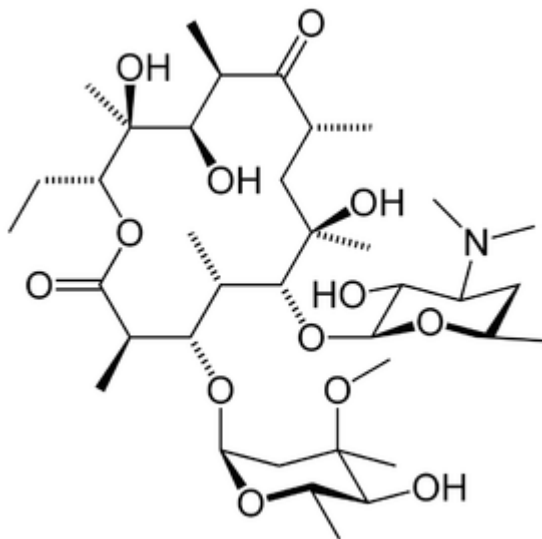
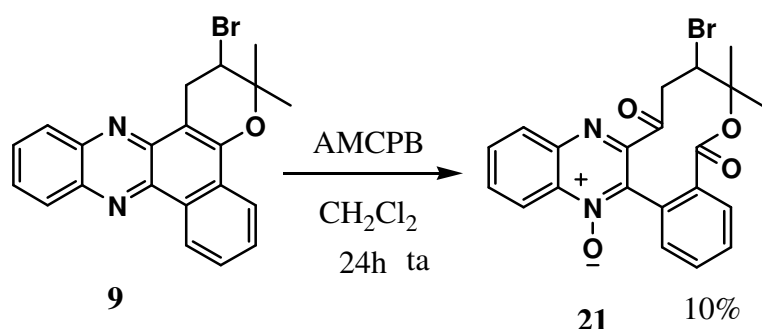


Figura 3: Estrutura da eritromicina.

1.1c-Síntese de macrolactonas a partir de fenazinas

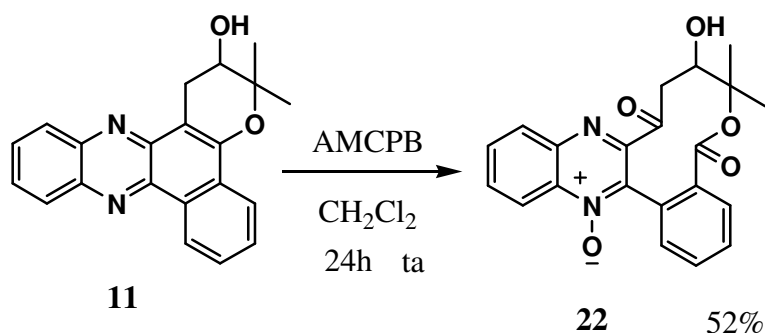
As fenazinas **9**, **10** e **11** foram submetidas à oxidação por AMCPB para a preparação de novas macrolactonas.

A reação da fenazina bromada **9** forneceu uma complexa mistura de produtos de onde foi possível o isolamento da macrolactona *N*-óxido **21** em baixo rendimento⁹, **Esquema 4**.



Esquema 4: Síntese da macrolactona **21**.

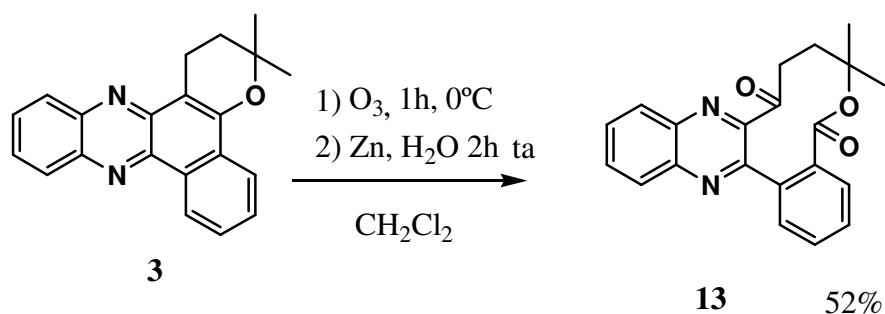
A reação da fenazina iodada **10** a exemplo de sua congênera bromada, forneceu uma mistura complexa de produtos, entretanto nesse caso nenhum produto estável pode ser isolado⁹. Melhor resultado foi obtido pela oxidação da fenazina hidroxilada **11** que forneceu a macrolactona **22** em moderado rendimento⁹, **Esquema 5**. Inicialmente **22** foi descrito como sendo um composto não *N*-oxidado, Embora os espectros de ¹H e ¹³C RMN indicassem *N*-oxidação, a análise elementar foi compatível com a substância não *N*-oxidada, mas após várias repetições da reação e a realização de análises bidimensionais por RMN concluímos que o produto *N*-oxidado é a estrutura correta. A correção da estrutura foi feita numa publicação subsequente¹⁰.



Esquema 5: Síntese da macrolactona **22**.

Como as reações com AMCPB podem fornecer vários produtos (macrolactonas, macrolactonas *N*-oxidadas ou α -hidroxi-cetonas) e dado o interesse específico nas macrolactonas, era necessário o desenvolvimento de um método seletivo de síntese para elas. Como se trata de uma quebra oxidativa de ligação dupla carbono-carbono fornecendo duas carbonilas, a

reação de ozonólise foi vista como uma solução apropriada. A reação de ozonólise de **3** que forneceu seletivamente a macrolactona **13** em rendimento moderado⁹, **Esquema 6**.



Esquema 6: Síntese seletiva da macrolactona **13**.

O resultado conseguido com a ozonólise de **3** foi muito importante, pois forneceu o produto de interesse de forma seletiva, sendo assim a ozonólise foi escolhida como o método de escolha para a síntese das substâncias **21** e **22** obtidas por meio da oxidação com AMCPB, bem como de novas macrolactonas a partir de outras fenazinas. Contudo, os resultados obtidos não foram satisfatórios. As fenazinas **8**, **9**, **10** e **11** (**Figura 1**) foram submetidas à ozonólise mas as reações forneciam como produto uma mistura complexa de produtos após a etapa de redução do ozonídeo, de onde não foi possível o isolamento de nenhuma substância.

1.1d- Síntese de macrolactonas a partir de quinoxalinas

Quinoxalinas e fenazinas guardam similaridades estruturais entre si como pode ser visto na **Figura 4** com as estruturas das duas substâncias fundamentais de cada classe, a quinoxalina (**23**) e a fenazina (**24**).

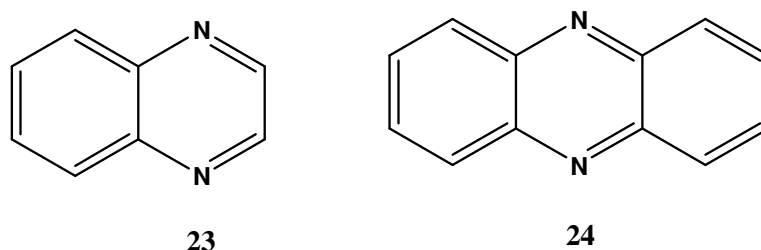
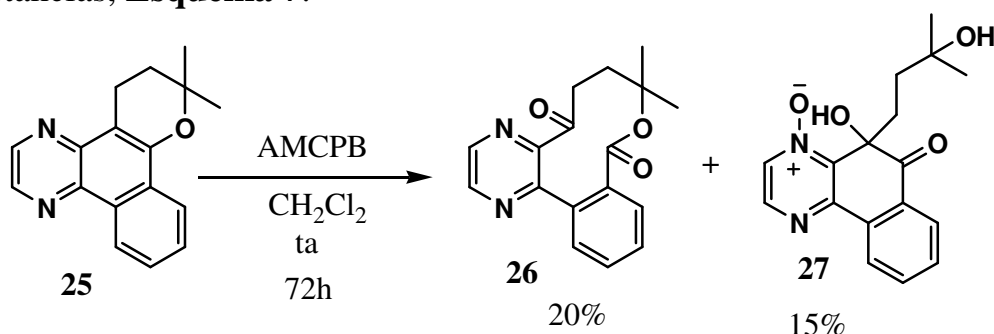


Figura 4: Semelhança estrutural entre quinoxalinas e fenazinas.

Não raro, semelhança estrutural sugere semelhança de reatividade química, sendo assim a quinoxalina da β -lapachona (**25**) foi submetida à reação de oxidação pelo AMCPB.

A reatividade exibida por **25** frente o AMCPB foi semelhante à de **3**, ou seja, forneceu como produto uma macrolactona **26** e uma α -hidroxi-cetona N-oxidada¹¹ **27**, porém em baixo rendimento para ambas as substâncias, **Esquema 7**.

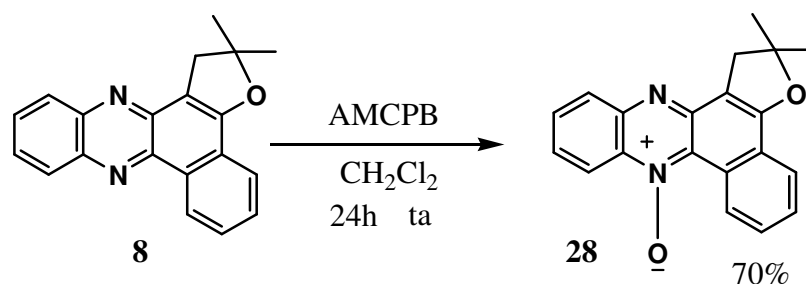


Esquema 7: Quebra oxidativa da quinoxalina **25**.

A reatividade de **25** frente ao ozônio também foi semelhante à de **3** pois ao ser submetida a ozonólise forneceu **26** seletivamente, entretanto ao contrário das fenazinas **8-11**, a ozonólise de várias outras quinoxalinas derivadas de β -lapachonas já foi conseguida com sucesso¹².

1.1e- Um exemplo de quimiossetividade

Tão logo se observou a conversão de **3** em macrolactonas sua homóloga furânica **8**, derivada da *nor*- β -lapachona **Figura 1**, foi submetida à oxidação por AMCPB. O resultado, no entanto foi a síntese do derivado N-óxido **28**¹⁰, nenhum produto vindo de quebra oxidativa foi observado, **Esquema 8**.



Esquema 8: Síntese do N-óxido **28**.

A fim de justificar a diferença de reatividade frente ao AMCPB, exibida pelas fenazinas **3** e **8**, um estudo teórico-experimental foi iniciado. Como primeiro passo, cálculos de modelagem molecular foram realizados pelo Prof. Dr. Mauro Barbosa de Amorim (NPPN/UFRJ). Esses cálculos

tinham como objetivo aferir as energias de HOMO e LUMO, as densidades de cargas elétricas dos átomos vizinhos a ligação dupla reativa e a otimização estrutural das fenazinas estudadas.

Os resultados mostraram não haver diferenças significativas, em termos de energia de orbitais e de densidades de cargas, que justificassem a diferença de reatividade química observada para **3** e **8** frente ao AMCPB¹⁰.

O otimização das estruturas revelou que **3** possuía as duas metilas na posição 2 do anel pirânico, uma em posição pseudo-axial e a outra em posição pseudo-equatorial, o que deixa uma face livre para a aproximação do AMCPB, ao passo que **8** mostrou estrutura planar o que deixa as duas metilas do anel funânico próximas da ligação dupla reativa, a **Figura 5** ilustra o que foi dito neste parágrafo¹⁰.

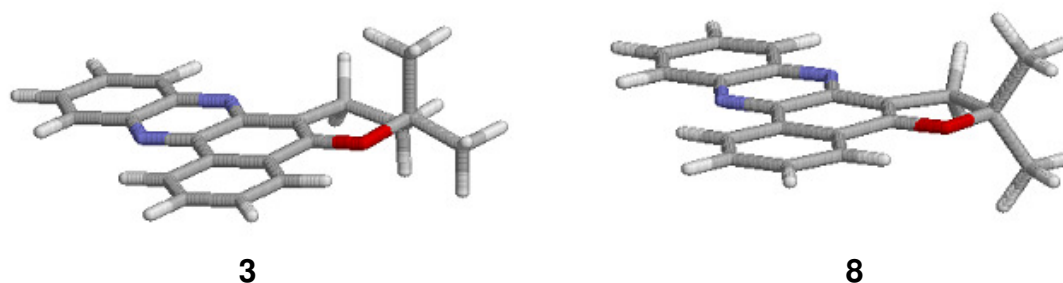


Figura 5: Estruturas tridimensional das fenazinas **3** e **8**.

Uma pesquisa na literatura mostrou trabalhos¹³⁻¹⁵ que sugeriam, com base em estudos bem estruturados, que a oxidação de ligações duplas por perácidos se dá por um mecanismo de aproximação *espiro* e não *planar* como mostra a **Figura 6**.

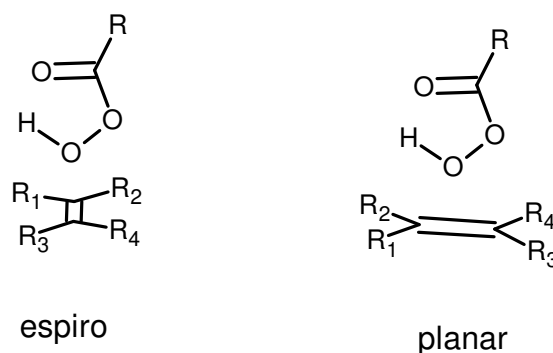


Figura 6: Estados de transição *espiro* e *planar* para epoxidação de ligações duplas por perácidos.

Com base nos cálculos teóricos, na otimização estrutural e nos trabalhos que sugerem o estado de transição *espiro*, foi formulada a hipótese de que a diferença de reatividade entre **3** e **8** está calcada em um

impedimento estérico exercido pelas metilas do anel furânico de **8** quando da aproximação do AMCPB em posição *espiro* como mostra a **Figura 7**.

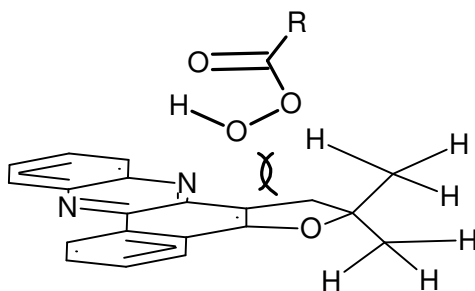
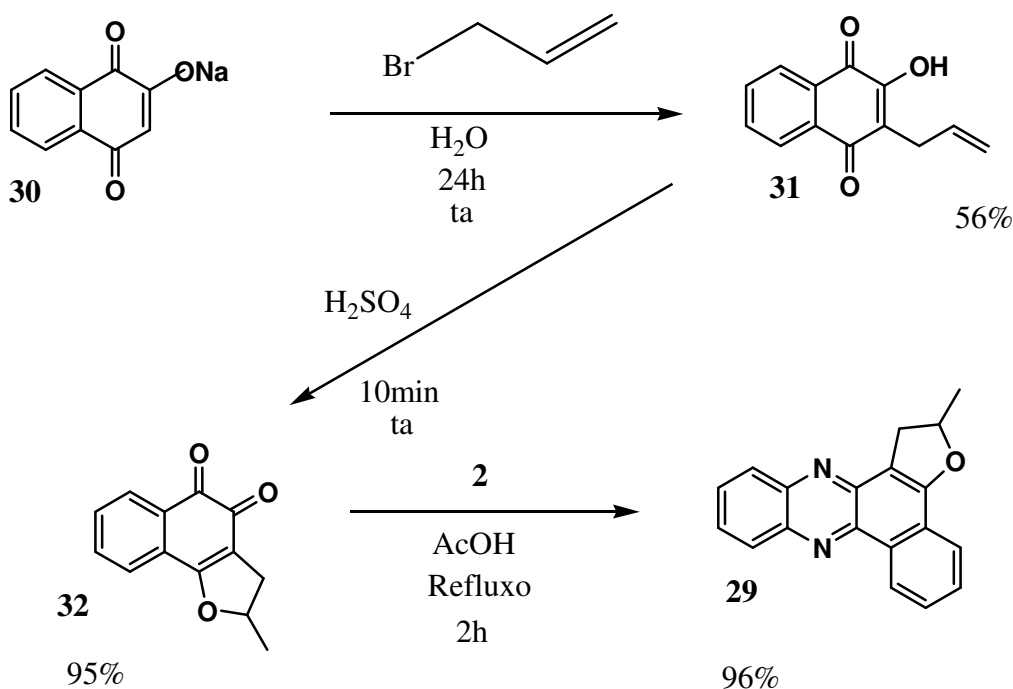


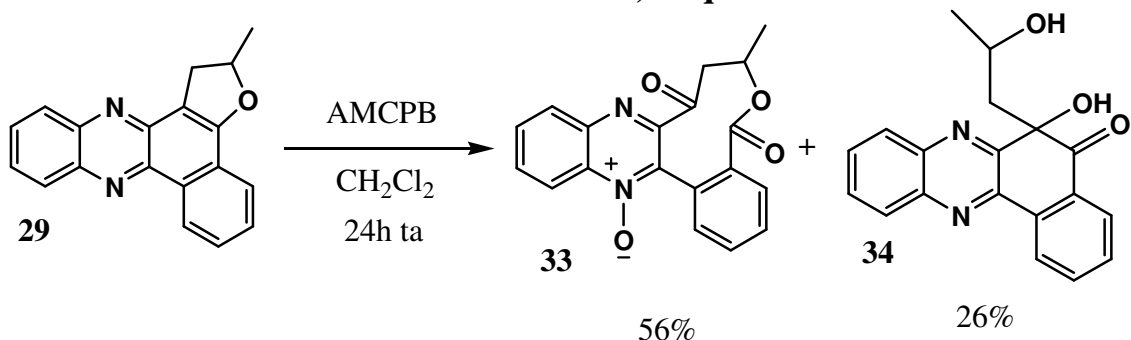
Figura 7: Aproximação espiro do AMCPB a ligação dupla de **8**.

Após a formulação da hipótese foi proposta a síntese de uma fenazina que correspondesse a estrutura de **8** sem uma das metilas, pois tendo a hipótese fundamento, a não existência de uma das metilas ofereceria uma face desimpedida estericamente para a aproximação do AMCPB. Esta fenazina, até então inédita na literatura representada pela estrutura **29**, foi sintetizada, a partir sal sódico da lausona (**30**)¹⁰, conforme mostra o **Esquema 9**.



Esquema 9: Síntese da fenazina **29**

A reação de **29** com AMCPB corroborou com a hipótese do impedimento estérico, pois forneceu produtos vindos de quebra oxidativa¹⁰, a macrolactona **33** e a α -hidróxi-cetona **34**, Esquema 10.



Esquema 10: Reação de **21** com AMCPB.

Embora bem fundamentada, a hipótese do impedimento estérico, para justificar a diferença de reatividade das fenazinas **3** e **8** frente ao AMCPB, carece de cálculos teóricos em nível de modelagem de estado de transição e de reações com variadas fenazinas furânicas para uma maior validade ou abandono da hipótese.

O intuito até o momento desta introdução foi o de esclarecer as origens e o que já foi feito até hoje em termos químicos sobre o trabalho que será apresentado adiante. Das referências citadas, as de número 9, 10 e 11 encontram-se na íntegra no ANEXO e relacionam-se com o que foi exposto na introdução nos itens **1.1c**, **1.1d** e **1.1e** respectivamente.

Como será relatado na parte de objetivos, alguns compostos preparados neste trabalho foram avaliados como agentes antimicrobianos.

Abaixo será apresentada uma breve introdução sobre a tuberculose.

1.2- Tuberculose

1.2a- Histórico da TB

A tuberculose, comumente abreviada por TB, causada pela micobactéria *Mycobacterium tuberculosis*, foi um verdadeiro flagelo do século XIX até meados do século XX, uma doença terrível que causou a morte de inúmeras pessoas bem como encerrou precocemente a produção de grandes expoentes das artes brasileiras como os poetas Castro Alves e Casimiro de Abreu e o compositor Noel Rosa.

Por certo, o *Mycobacterium tuberculosis* existe há muito, visto que há relatos de enfermidades com sintomas muito semelhantes aos da tuberculose desde a Grécia antiga, evidentemente não com este nome, mas foi só no século XIX, que a tuberculose encontrou condições de se propagar e atingir grandes massas.

A revolução industrial no século XVIII possibilitou produção de artigos manufaturados em grandes quantidades, o que o fez o preço cair e

assim o consumo destes produtos foi disseminado por todo o mundo, gerando altos lucros para os donos das fábricas. Com o tempo, mais trabalhadores eram exigidos nas fábricas para atender a demanda e assim ocorreu um processo de êxodo rural e as cidades receberam um grande número de pessoas fazendo suas populações aumentarem rapidamente. A alta densidade demográfica gerada por este êxodo rural obrigou pessoas a viverem aglomeradas em pequenos espaços, essa aglomeração somada as péssimas condições de higiene e alimentação, criaram as condições favoráveis para a transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*.

A tuberculose é transmitida por partículas aerossóis suspensas no ar que são expelidas pelos seus portadores quando falam ou tosem, essas partículas podem ficar suspensas no ar por até duas horas podendo neste período ser inaladas por outras pessoas ocorrendo a transmissão. Assim em ambientes fechados com pouca ventilação e aglomeração de pessoas a transmissão da tuberculose é incrivelmente favorecida. Essas foram, no século XIX, as condições encontradas pelo *Mycobacterium tuberculosis* nas cidades devido à estrutura sócio-econômica resultante da revolução industrial, como descrito no parágrafo anterior. Como nessa época quase todo comércio e transporte de passageiros internacionais era feito por mar, em viagens que demoravam meses em navios com condições de higiene precárias, um passageiro ou marinheiro infectado poderia contaminar o resto da tripulação e assim a tuberculose disseminou-se pelo mundo.

Após dizimar grandes massas, a TB consistia num inimigo implacável até 1882 quando o bacteriologista alemão Robert Koch isolou e identificou o *Mycobacterium tuberculosis* como o agente causador da doença e assim pode-se dar início ao combate a tuberculose¹⁶.

1.2b- O tratamento.

A história do tratamento da TB tem seu primeiro ato quando Koch¹⁷, após seu grande feito de descobrir o agente etiológico da TB que lhe valeu o Prêmio Nobel de medicina em 1905, apresentou um extrato de glicerina que continha o próprio *Mycobacterium tuberculosis* inativado, este remédio batizado de Tuberculina pelo próprio Koch, teve pouca eficácia terapêutica, apesar de mais tarde ter se consolidado como um importante método de diagnóstico para a tuberculose.

A primeira grande vitória veio quando Albert Calmette e Camille Guerin desenvolveram uma vacina a partir de linhagens atenuadas de micobactérias causadoras de tuberculose bovina. Era a vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guerin) que salvou a vida de milhares de pessoas impedindo que contraíssem a tuberculose.

Entretanto, para aqueles que por infelicidade contraíssem tuberculose, a morte precoce ou uma vida cheia de limitações e preconceito era o que estava reservado ao.

Só a partir da segunda metade do século XX, com o advento dos antibióticos é que o tratamento da doença passou a ser possível. O primeiro fármaco utilizado foi a estreptomicina **35**, depois vieram rifampicina **36**, isoniazida **37**, etambutol **38** e pirazinamida **39** que tiveram excelentes resultados o que fez com que a tuberculose fosse controlada até o início da década de oitenta do século XX. Na **Figura 8** estão rerepresentadas as estruturas químicas dos fármacos utilizados contra a tuberculose.

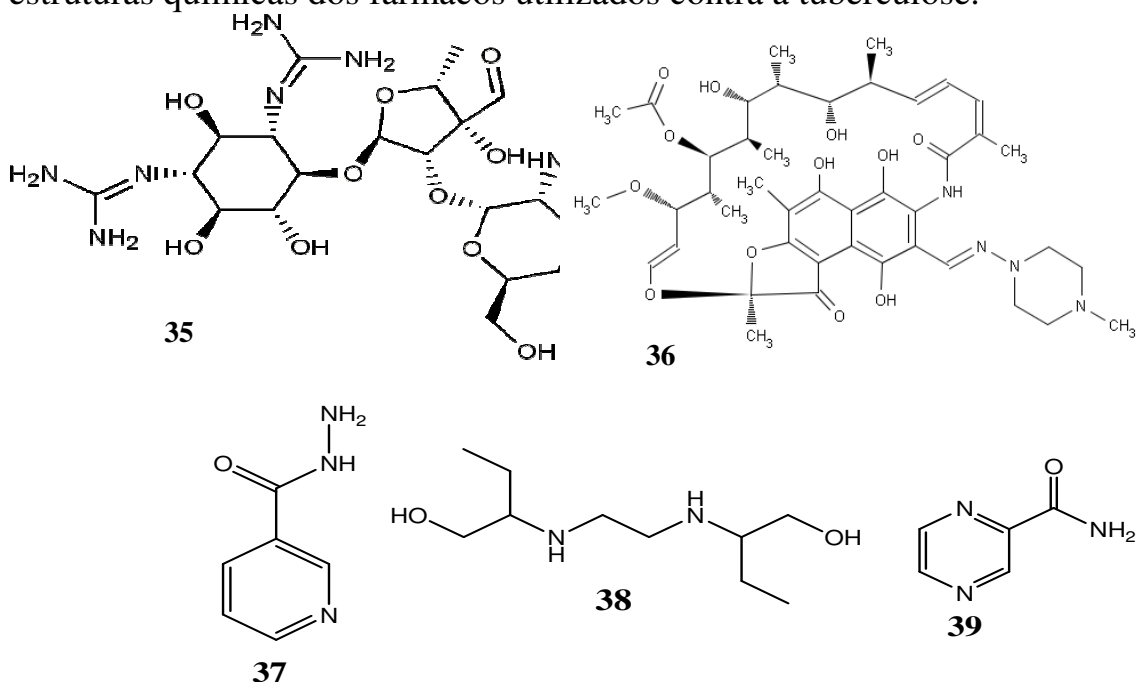


Figura 8: Fármacos utilizados contra a tuberculose.

O hoje em dia o tratamento da tuberculose faz uso de todos estes fármacos, dura seis meses seguidos e é muito eficaz se seguido à risca. O tratamento é estruturado conforme descrito abaixo:

1ª Fase: Duração de dois meses, com doses diárias de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

2ª Fase: Duração de quatro meses, com doses diárias de rifampicina e isoniazida.

A Estreptomicina é um fármaco de reserva caso o paciente apresente reação a qualquer uma das outras fármacos usadas no tratamento.

Apesar de eficaz, a longa duração do tratamento favorece seu abandono, pois logo após a 1ª fase os sintomas desaparecem e o paciente

sente-se curado. O abandono ou a adesão irregular do tratamento além de um risco para o próprio paciente, favorece o surgimento de cepas resistentes aos fármacos, o que acabou por gerar a Tuberculose Multiresistente a Drogas (TB-MRD), extremamente difícil de ser controlada¹⁸.

1.2c- Panorama atual no Mundo e no Brasil.

No final do século XX testemunhamos o ressurgimento da tuberculose como uma séria ameaça à saúde pública.

Esse ressurgimento foi resultante basicamente de três fatores, advento da AIDS, a disseminação da quimioterapia do câncer e aumento do consumo de drogas de abuso, ou seja, três fatores que resultam em depressão do sistema imunológico. Sabe-se que pessoas saudáveis, com sistema imunológico normal, ainda que sejam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, dificilmente evoluem para o quadro de doença, são assintomáticos e não expõem a micobactéria. O problema foi agravado pelo surgimento de cepas resistentes como descrito anteriormente, e assim a tuberculose em pouco tempo, voltou a ser um pesadelo de saúde pública, até mesmo em países do primeiro mundo.

A OMS (Organização Mundial de Saúde), estima que, cerca de dois bilhões de pessoas, 1/3 da população mundial, está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, quatorze milhões de pessoas desenvolvem a doença a cada ano e que do ano de 2006 até 2020 a tuberculose cause de três a seis milhões de mortes por ano, o que corresponderá a mais de 50 milhões de mortes num período de 16 anos. Sem dúvida são dados alarmantes¹⁹.

Ainda segundo OMS a África sub-saariana, sudeste asiático e o grupo dos países em desenvolvimento conhecido pela sigla BRINC (Brasil, Rússia, Índia, e China) concentram 80% dos casos de tuberculose.

No Brasil a situação é preocupante, nosso país responde por 50% dos casos da América latina, segundo o ministério da saúde são 120 mil pessoas doentes a cada ano com 6 mil mortes anuais.

Os problemas sociais do país agravam o caso, o Brasil possui uma enorme população carcerária, a superlotação nos presídios é imensa, uma cela projetada para 10 presos não raro possui 30 ou 40 detentos, prisões são obviamente, por natureza e necessidade, lugares fechados, escuros e sem ventilação, ou seja, possuem as condições ideais para a propagação da tuberculose. Infelizmente, o Brasil ainda possui 120.000 pessoas abaixo da linha de pobreza, pessoas mal alimentadas que vivem em condições precárias de higiene, que se contraem tuberculose, muitas não terão acesso ao tratamento²⁰.

Por conta do imenso risco representado pela tuberculose e do reduzido arsenal terapêutico contra ela, contra o qual o agente etiológico já apresenta resistência, urge o descobrimento de novos fármacos para o tratamento da tuberculose.

O trabalho descrito nesta tese visa dar contribuição ao descobrimento de novos pontos de partida para novas alternativas terapêuticas para o combate a tuberculose.

2-Objetivos e metas

Os objetivos principais deste trabalho foram os de aprofundar o estudo da reação de conversão da fenazinas derivadas da β -lapachonas a macrolactonas, estudar a reatividade destas fenazinas frente a outros agentes oxidantes, sintetizar novas fenazinas a partir da lausona (**30**), e encaminhar para avaliação da atividade antimicrobiana os compostos sintetizados neste trabalho.

Estes objetivos foram estruturados a partir das seguintes metas:

2.1- Reagir as fenazinas **3**, **8**, **9** e **11** com o ácido peracético afim de se obter um novo método para a conversão destas fenazinas em macrolactonas.

2.2- Reagir as fenazinas **3**, **8**, **9** e **11**, com reagentes que possuem átomos de halogênios deficientes em elétrons, sendo estes reagentes o ácido tricloro-isocianúrico (ATCI) (**40**) e a *N*-bromo-succinimida (NBS) (**41**) **Figura 9**.

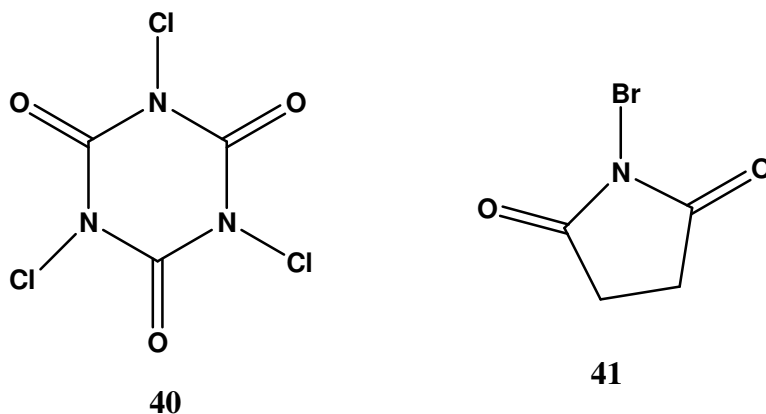


Figura 9: Estruturas do ácido tri-cloro isocianúrico (ATCI) (**27**) e da *N*-bromo-succinimida (NBS) (**28**).

2.3- Sintetizar novas *orto*-quinonas a partir da 3- alil- lausona (**31**, **Esquema 9**) para posterior conversão a fenazinas e macrolactonas.

2.4- Sintetizar a partir da quinona **42**, **Figura 10**, sua fenazina e derivados macrolactônicos.

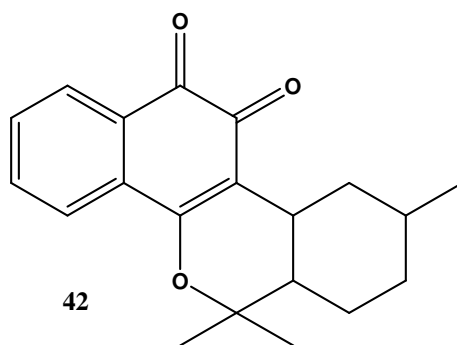


Figura 10: Estrutura da quinona **42**.

2.5- Preparar novas macrolactonas a partir da fenazina da 3- β -alil- lapachona (**43**), **Figura 11**.

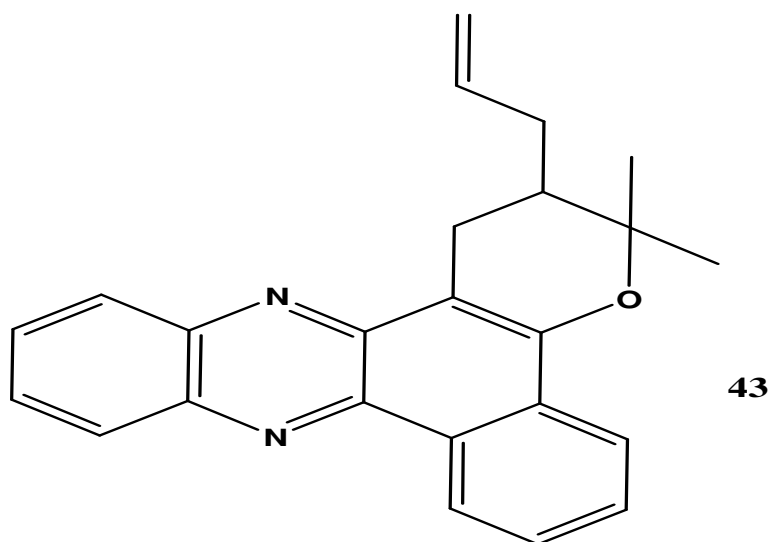


Figura 11: Estrutura da fenazina **43**.

2.6- Encaminhar os compostos sintetizados para testes de atividade antimicrobiana nos laboratórios chefiados pela Profa. Maria Cristina da Silveira Lourenço (FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ) e pelo Prof. Dr. Pedro Eduardo Almeida da Silva (FURG, Rio Grande, RS).

3- Resultados e Discussão.

3.1- Oxidação de fenazinas pelo ácido peracético.

Nas oxidações de fenazinas pelo AMCPB sempre se observou a formação de misturas complexas de produtos, provavelmente devido ação do forte ácido *m*-cloro-benzóico, originado do próprio AMCPB após a transferência de um átomo de oxigênio para a substância a ser oxidada.

A fim de minimizar este problema se iniciou o estudo do ácido peracético como alternativo ao AMCPB, pois forma como derivado o ácido acético mais fraco que o ácido *m*-cloro-benzóico.

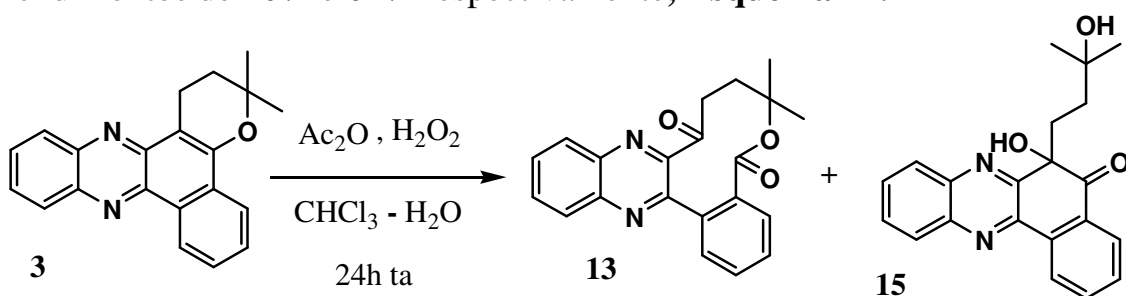
Para estas reações o ácido peracético foi gerado através de uma mistura de anidrido acético, peróxido de hidrogênio e clorofórmio que era agitada a temperatura ambiente por 24h e então a fase orgânica era separada e vertida sobre o substrato para mais 24h de agitação a temperatura ambiente.

Posteriormente o substrato passou a ser dissolvido diretamente no clorofórmio e então eram adicionados o anidrido acético e o peróxido de hidrogênio e então se seguia a agitação por 24h. Esta alteração reduziu o processo em 24h sem alteração nos resultados.

A seguir serão apresentados os resultados das reações das fenazinas **3**, **8**, **9** e **11** pelo ácido peracético.

3.1a- Oxidação da fenazina **3**

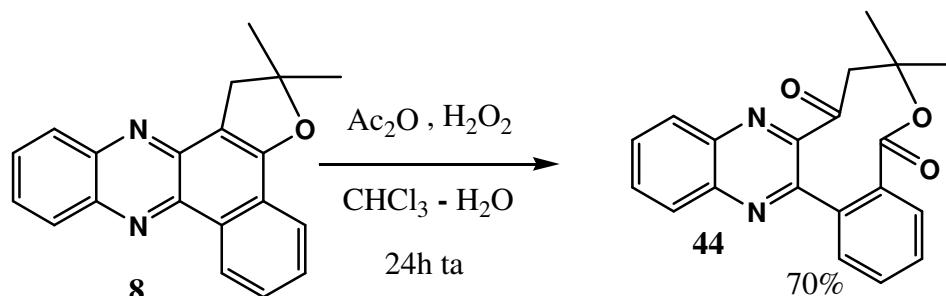
A reação da fenazina **3** com o ácido peracético forneceu produtos esperados e já conhecidos, a macrolactona **13** e a α -hidroxi-cetona **15** em rendimentos de 10% e 62% respectivamente, **Esquema 11**.



Esquema 11: Reação de **3** com o ácido peracético.

3.1b- Oxidação da fenazina **8**

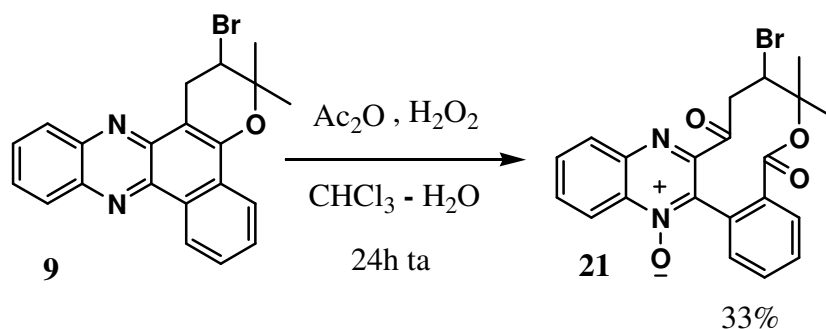
Com o objetivo de se converter **8** em uma macrolactona, foi realizada sua oxidação pelo ácido peracético que logrou êxito, levando a síntese da macrolactona **44**, inédita na literatura, **Esquema 12**.



Esquema 12: Síntese da macrolactona **44**.

3.1c- Oxidação da fenazina **9**

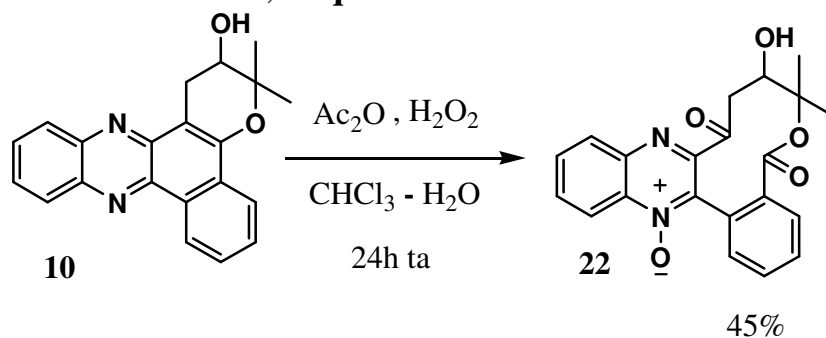
A reação da fenazina **9** forneceu como produto a macrolactona **15** já descrita na literatura⁹, **Esquema 13**.



Esquema 13: Síntese da macrolactona **21**.

3.1d- Oxidação da fenazina **11**

A reação da fenazina **11** forneceu como produto a macrolactona **16** já descrita na literatura^{9, 10}, **Esquema 14**.



Esquema 14: Síntese da macrolactona **22**.

3.1e- Discussão dos resultados

Em comparação com o AMCPB para a oxidação da fenazina **3**, o ácido peracético forneceu um produto de reação mais limpo, a análise por CCD indicou a presença de apenas dois produtos formados e do substrato não reagido. Em termos de aplicabilidade sintética o resultado não foi satisfatório, pois o objetivo de se obter a macrolactona em alto rendimento não foi alcançado. A macrolactona **13** foi obtida com apenas 10% de rendimento, muito inferior ao obtido por ozonólise (52%)⁹ ou por AMCPB(27%)⁶.

O resultado mais expressivo das reações com ácido peracético foi a conversão da fenazina **8** em sua respectiva macrolactona (**44**) o que não foi possível com AMCPB¹⁰ nem com ozônio. A síntese de **44** pela reação com ácido peracético, corroborou com a proposta do impedimento estérico como sendo a razão da quimiosseletividade observada para as fenazinas **3** e **8** na oxidação por AMCPB (item **1.1e**), uma vez que o ácido peracético é menos volumoso que o AMCPB.

A elucidação estrutural do produto **44** foi baseada nos seguintes dados:

-O espectro de ¹³C RMN apresentou dois sinais de carbonila um em 200ppm e outro em 176ppm característicos de carbonila de cetona e de éster respectivamente o que confirma o produto por quebra oxidativa.

-A ausência de um sinal de C-H aromático em torno de 119ppm indica não oxidação do nitrogênio na posição 15, conforme um detalhado estudo de RMN realizado para os produtos **13**, **14** e **15**²¹, **Figura 12**.

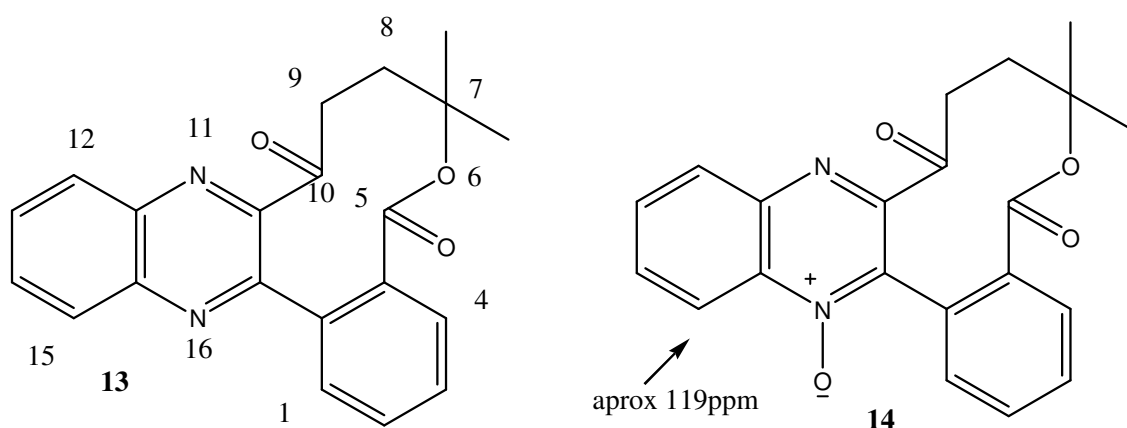


Figura 12: Parâmetro para determinação de macrolactona *N*-oxidada.

-A estrutura foi confirmada por cristalografia de raios-X, **Figura 13**

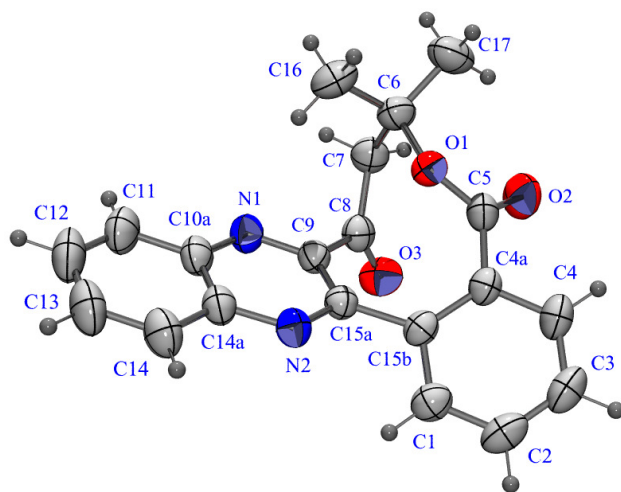


Figura 13: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para o composto **44**.

O ácido peracético se mostrou um método melhor para a preparação da macrolactona **21**, pois o rendimento foi triplicado de 10 para 33%.

Para a síntese da macrolactona **22** o resultado não foi melhor que com AMCPB, **22** foi obtida com o rendimento de 45%, um pouco inferior ao conseguido com AMCPB (52%)⁹.

Um traço comum a todas estas reações foi a pouca formação de subprodutos, as reações foram limpas e em todos os casos permitiram a recuperação do material de partida. Isto foi especialmente importante no caso da reação da fenazina **9**, uma vez que na reação com AMCPB **9** foi completamente consumida mas uma grande quantidade de subprodutos foi formada, juntamente com a macrolactona **21**.

A determinação estrutural dos produtos **13**, **15**, **21** e **22** foi realizada pela comparação dos dados de espectroscopia de H^1 RMN dos produtos obtidos com os descritos na literatura^{6,9,21} para estas substâncias.

Uma parte desta fase do trabalho foi publicada na literatura juntamente com os resultados das atividades tuberculostáticas²², resultados estes que serão apresentados e discutidos futuramente.

3.2- Reações com Ácido Tricloro-Isocianúrico (ATCI)

O Ácido tricloro-isocianúrico **40** (**Figura 7**, pág. 14) é um produto barato e de fácil aquisição uma vez que é bastante utilizado para a desinfecção de piscinas, é comercializado sob os nomes de Simclosene® e Cloreal® entre outros. Métodos para a sua preparação e sua versátil reatividade estão descritos em um completo artigo de revisão em língua portuguesa²³.

Devido ao fenômeno de ressonância **40** pode existir sob a forma representada pela estrutura **45**, **Figura 14**, a qual deixa os átomos de cloro deficientes em elétrons, portanto capazes de realizar ataques eletrofílicos.

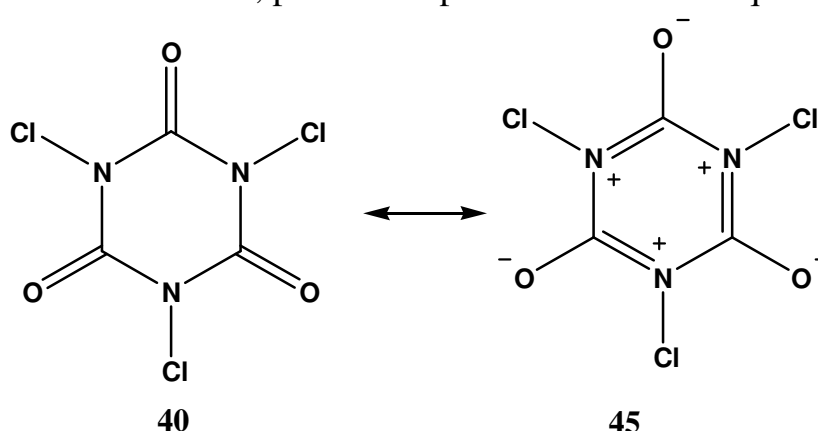
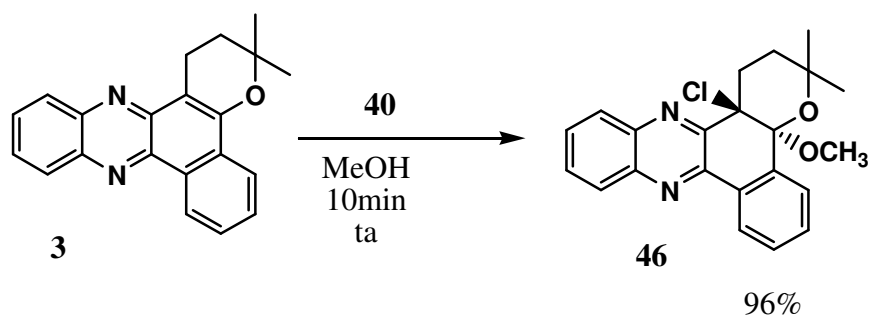


Figura 14: Estruturas de ressonância para o ácido tricloro-isocianúrico.

As fenazinas selecionadas para as reações com **27** foram as mesmas utilizadas para as reações com o ácido peracético descritas no item **3.1**. Serão apresentados a seguir os resultados para cada uma das fenazinas estudadas.

3.2a- Reação da fenazina **3** com **40**.

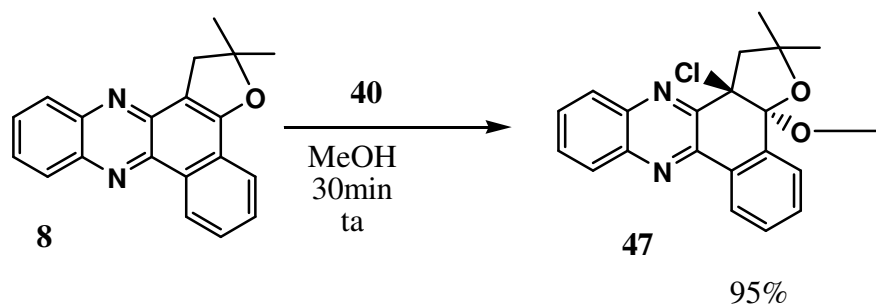
A reação de **3** com **40** foi rápida, em pouco mais de dez minutos toda fenazina foi consumida fornecendo o α -cloro-acetal **46** em rendimento de 96 % **Esquema 15**.



Esquema 15: Síntese do composto **46**.

3.2b- Reação da fenazina **8** com **40**

A reação de **8** com **40** durou cerca de 30 minutos para que toda fenazina fosse consumida, fornecendo o α -cloro-acetal **47** em rendimento de 95 % **Esquema 16**.



Esquema 16: Síntese do compostos **47**.

3.2c- Reação da fenazina **9** e **11** com **40**.

A reação das fenazinas **9** e **11** com **40** forneceram uma mistura de vários produtos, de onde não foi possível o isolamento de nenhuma substância.

3.2d- Discussão dos resultados

O ATCI (**40**) tem se mostrado um eficiente agente de cloração de sistemas aromáticos quando na presença de ácido sulfúrico ou ácidos de Lewis²³. Ao iniciar este estudo, o objetivo foi o de investigar se a ligação dupla aromática 5-6, que se mostra muito reativa a reagentes contendo átomos de oxigênio eletrofílicos, também susceptível a halogênios com a mesma característica, para tanto, as reações foram realizadas em meio neutro para se reduzir a possibilidade de clorações no sistema aromático.

A reação da fenazina da β -lapachona (**3**) em que em apenas dez minutos, a solução em metanol de cor amarela estava incolor, isto indicou

que a ligação uma dupla aromática foi atacada, pois descoloramento indica quebra da conjugações e rompimento da estrutura benzo-fenazínica.

A análise por CCD revelou um único produto e o consumo completo da fenazina, após a remoção de metanol e a dissolução do resíduo sólido em acetato de etila a solução foi lavada com água para a remoção dos produtos derivados do ATCI (**40**), após o todo processo de lavagem e secagem a fase orgânica foi evaporada e um produto sólido e incolor foi obtido, uma análise por CCD mostrou que o produto estava puro dispensando o uso da cromatografia em coluna para sua purificação.

A elucidação estrutural se deu por espectros de H^1 e C^{13} RMN sendo que o espectro de carbono foi altamente conclusivo o que nos permitiu atribuir a estrutura **46** para o produto baseada nos dados abaixo:

- Um singleto em 98 ppm compatível com carbono acetálico;
- Um singleto em 74 ppm compatível com carbono ligado a cloro;
- Um quarteto em 51 ppm compatível com metoxila;
- A presença de oito sinais de C-H aromáticos indicou que não houve cloração no anel aromático;

A confirmação estrutural foi feita por uma análise de cristalografia de raios-X a qual mostrou estar correta a estrutura proposta para o produto bem como a confirmação da configuração *trans* entre o grupo metoxila e o átomo de cloro, a **Figura 15** mostra o resultado da análise cristalográfica. A confirmação da estrutura por cristalografia de raios-X permitiu um proposta de mecanismo para esta reação, **Figura 16**.

Este mecanismo foi proposto segundo o que é aceito para a halogenação de ligações duplas, quando ocorrem em ligações duplas situadas em junções de anéis fornecem produtos com configuração *trans*.

O produto formado possui dois estereocentros e é quiral e foi obtido como um par de enantiômeros uma vez que o meio reacional foi aquiral. Também houve um processo de regioseletividade na reação já que o ataque do metanol ocorreu no carbono ligado ao oxigênio, como ilustrado na **Figura 17**.

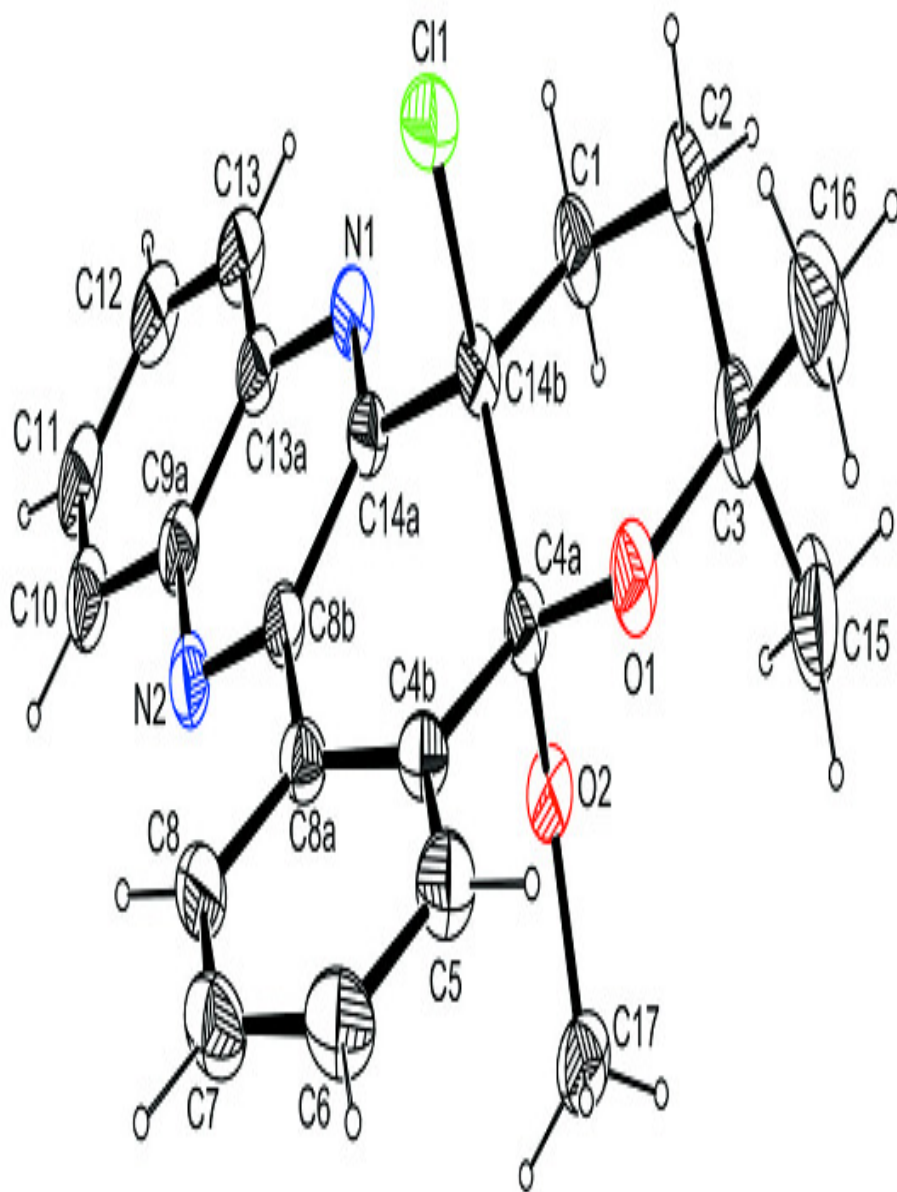


Figura 15: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para o composto **46**.

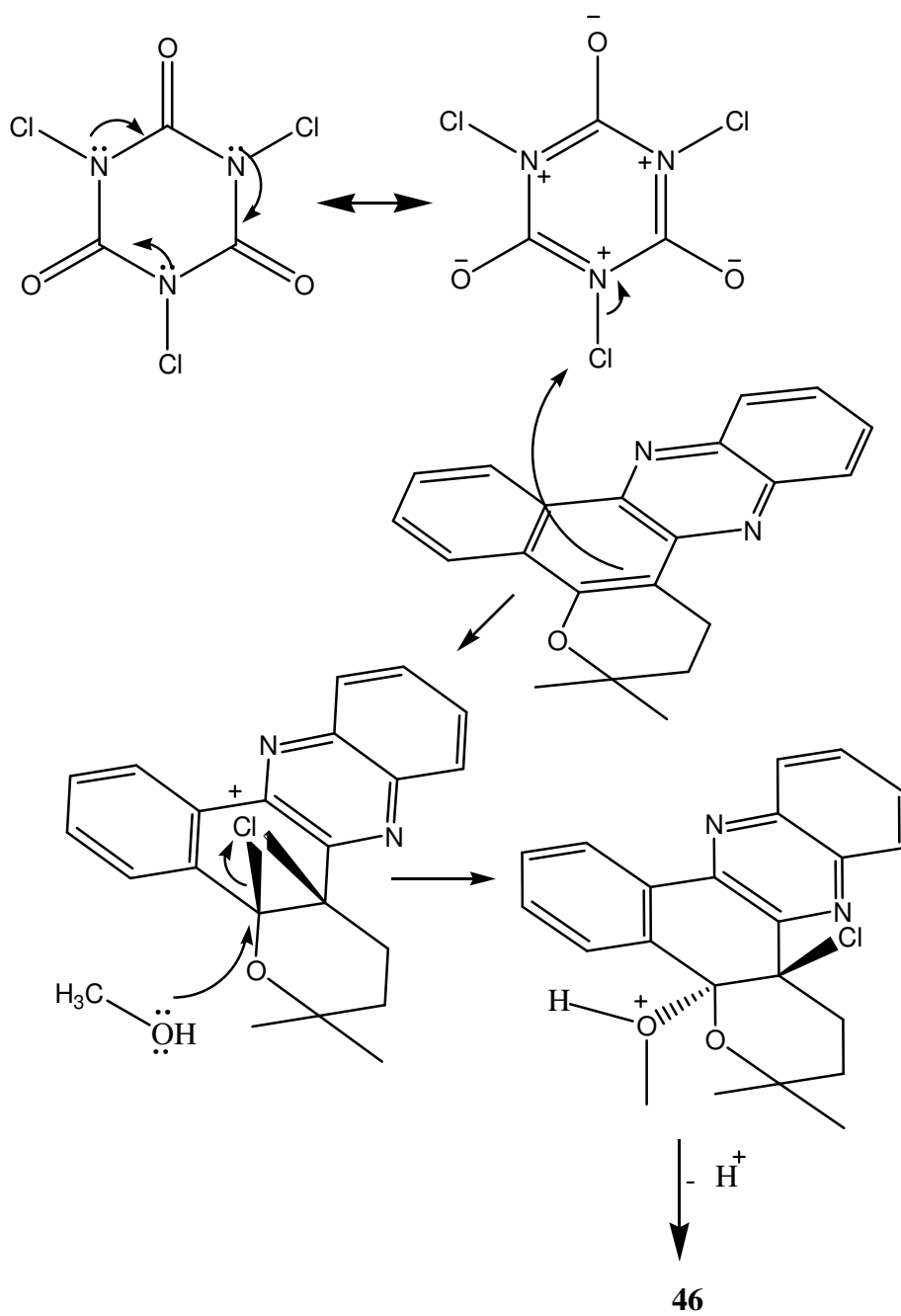


Figura 16: Mecanismo proposto para formação de **46**.

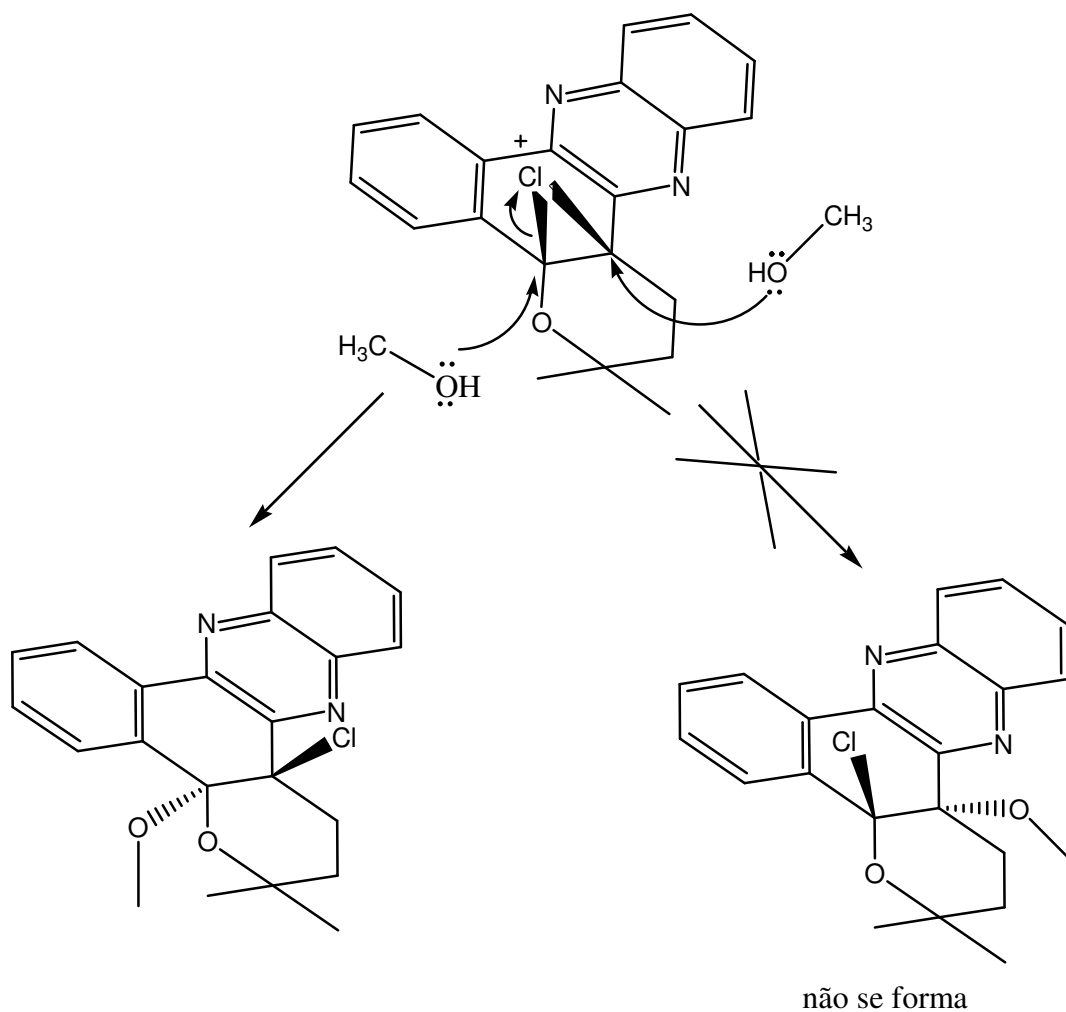


Figura 17: Quimiosseletividade na reação de **3** com (ATCI).

A reação da fenazina da nor- β -lapachona (**8**) com **40** foi rápida, em torno de 30 minutos a solução reacional foi completamente descorada, indicando que o ataque à ligação dupla ocorreu. Como na reação de síntese de **46** o produto formado foi isolado em forma pura em rendimento de 95% sem a necessidade de cromatografia em coluna de gel de sílica.

A elucidação estrutural foi feita por espectros de H^1 e C^{13} RMN com base nos dados abaixo:

- Um singlete em 108 ppm compatível com carbono acetálico;
- Um sinal de singlete em 77 ppm compatível com carbono ligado a cloro;
- Um quarteto em 50 ppm compatível com metoxila;
- A presença de oito sinais de C-H aromáticos indicou que não houve cloração no anel aromático.

A grande similaridade com os espectros de RMN do produto **46** intuiu a atribuição da estrutura **47** para o produto.

Infelizmente não foi possível a obtenção de um monocristal que permitisse uma análise por cristalografia de raios-X, mas com base na já citada similaridade ente os espectros de RMN de **46** e **47** foi atribuída a configuração *trans* para o produto **47**.

Do insucesso com as reações das fenazinas substituídas **9** e **11** concluiu-se que substituintes no anel pirânico interferem com a estabilidade dos produtos formados e não com o ataque do ATCI à ligação dupla, pois foi observado um rápido descolorimento da solução amarelada das fenazinas entretanto com a formação de vários produtos.

Os produtos **46** e **47** foram submetidos a avaliação antimicobacteriana. A síntese, estrutura cristalina e atividade antimicobacteriana do produto **46** foram publicadas²⁴.

3.3- Reações com *N*-Bromo-Succinimida (NBS)

A *N*-bromo-succinimida (**41**) normalmente abreviada NBS, da mesma forma que o ATCI, apresenta um átomo de halogênio eletropositivo ligado a nitrogênio o que torna **41** um reagente muito usado para halogenação²⁵. Com os resultados obtidos com o ATCI **41** foi utilizada para a síntese dos α -bromo-acetais **48** e **49**, análogos de **46** e **47**, **Figura 18**.

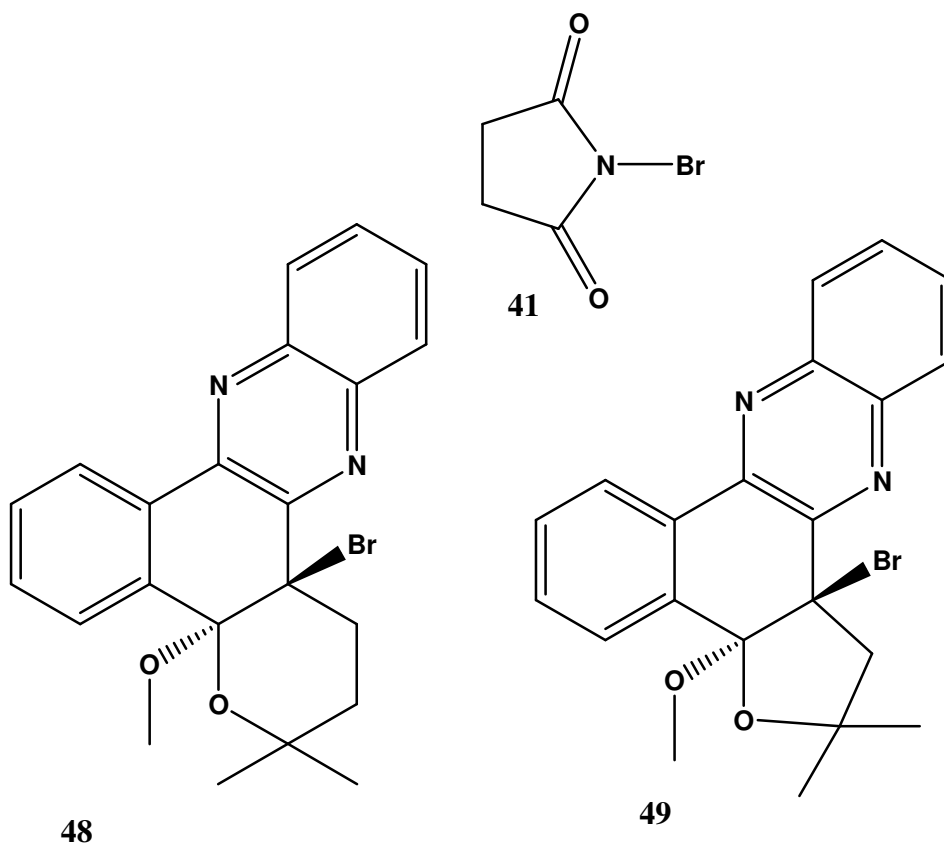
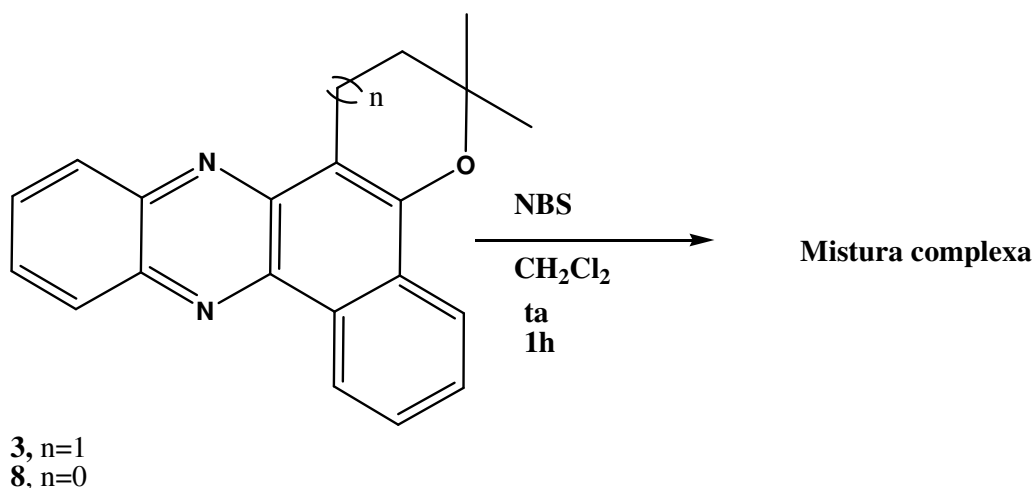


Figura 18: Estruturas de α -bromo-acetais propostos.

3.3a-Reação das fenazinas **3** e **8** com NBS

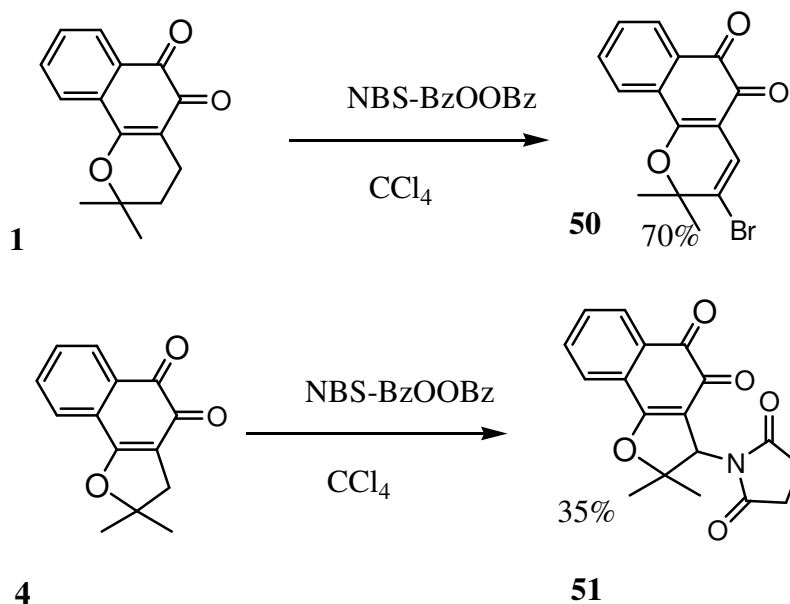
O **Esquema 17** mostra a reação das fenazinas **3** e **8** com NBS onde os resultados não foram satisfatórios uma vez que foi formada uma mistura de produtos de onde não foi possível o isolamento de nenhum produto.



Esquema 17: Tentativa de síntese dos α -bromo-acetais **48** e **49**.

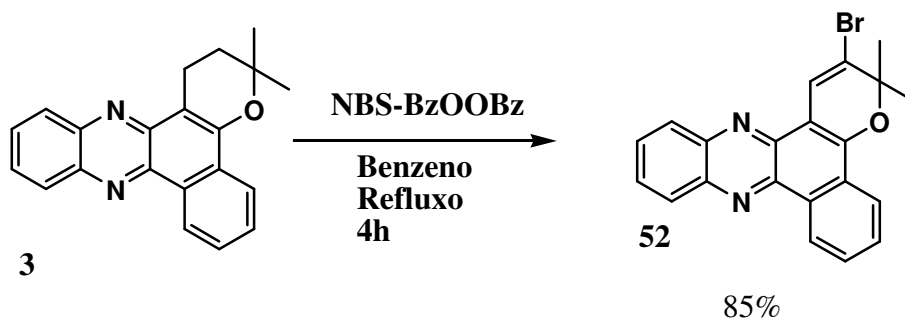
3.3b- Reação das fenazinas **3** e **8** com NBS na presença de peróxido

A literatura mostra que ^{26,27} a β -lapachona (**1**) e a nor- β -lapachona (**4**) reagem com NBS na presença de peróxido de benzoíla para formar os produtos **50** e **51** respectivamente, **Esquema 18**.



Esquema 18: Reação da β -lapachona (**1**) e da nor- β -lapachona (**4**) com NBS na presença de peróxido de benzoíla.

Com base neste trabalho, as fenazinas **3** e **8** foram reagidas com NBS porém o solvente utilizado foi o benzeno ao invés do CCl_4 . A reação da fenazina **3** forneceu o produto **52** em 85% de rendimento, **Esquema 19**. Já a reação da fenazina **8** forneceu misturas de produtos.



Esquema 19: Síntese da fenazina **52**.

3.3c-Discussão dos resultados

A síntese de α -bromo-acetais fracassou provavelmente em função da instabilidade dos produtos pois observou-se nas duas reações um rápido descolorimento da solução amarelada da fenazina, indicativo de ataque eletrofílico a ligação dupla 5-6, porém os produtos formados devem ser instáveis e degradam-se em pouco tempo. Na reação da fenazina **8** com NBS na presença de peróxido de benzoíla, formou-se mais uma vez uma mistura de produtos.

Já reação da fenazina **3** forneceu o produto **52** em bom rendimento (85%) e o produto seguiu o observado para a β -lapachona.

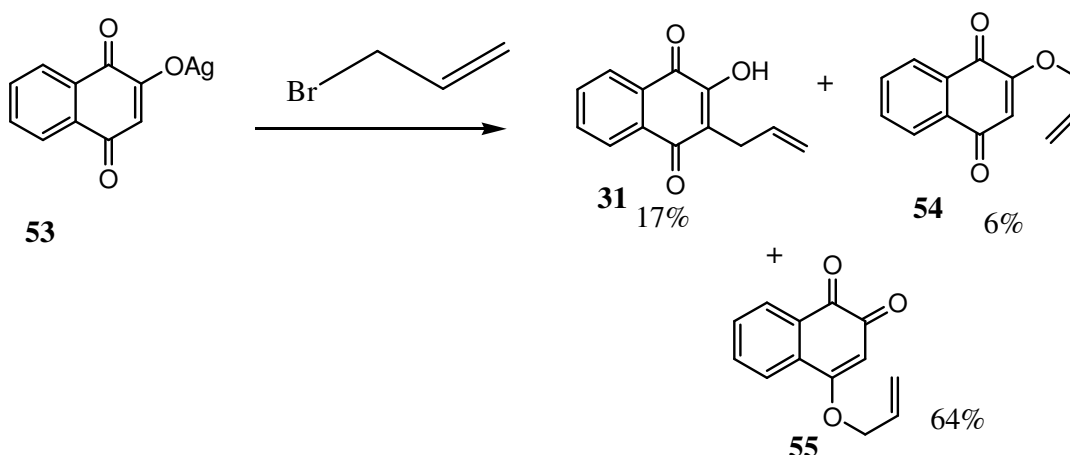
A elucidação estrutural foi baseada nos seguintes pontos:

- O produto é amarelo e fluorescente, indicando que o sistema fenazínico não foi alterado.
- O espectro de $^1\text{H-RMN}$ mostrou um singlete com seis hidrogênios referente as duas metilas em 1,8 ppm e todos os outros sinais acima de 7,6 ppm, o que indica que o anel pirânico foi alterado.
- O espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ apresentou oito sinais de C-H aromáticos, indicando que não houve bromação no sistema aromático. Um singlete em 111ppm compatível com carbono sp^2 ligado a bromo.
- O espectro de massas em baixa resolução indicou massa 390 com pico M^{+2} 392 com igual abundância relativa, o que indica presença de bromo.
- O pico base 311 é referente à perda de bromo (79 u.m.a)

O produto **52** foi avaliado contra *Mycobacterium tuberculosis*, como será apresentado na parte 3.7 deste trabalho.

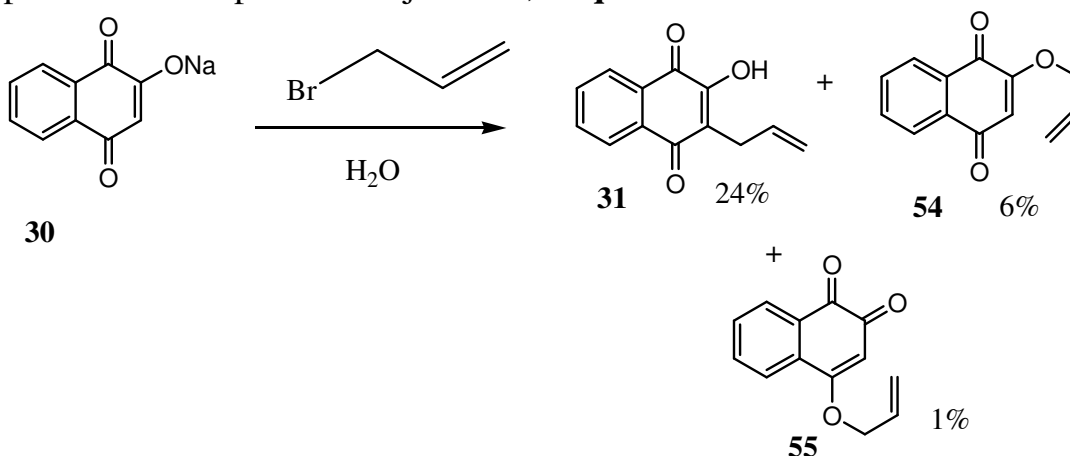
3.4- Síntese de fenazinas a partir da 3-alil-lausona

Como dito no item 1.1e da introdução, a síntese da 3-alil-lausona (**31**) foi necessária para a preparação da fenazina **29** (ver **Esquema 9**), para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica que revelou que **31** foi sintetizada pela primeira vez por Louis Fieser²⁸ por meio da reação do sal de prata da lausona **53** com brometo de alila porém com a formação de outros dois produtos, **Esquema 20**.



Esquema 20: Síntese original de **31**.

Um outro método foi descrito por Dario Xavier Pires em seu trabalho de mestrado²⁹ valendo-se da reação sal sódico da lausona **30** com brometo da alila em meio aquoso, onde obteve os mesmos produtos que Fieser, porém **31** foi o produto majoritário, **Esquema 21**.



Esquema 21: Síntese de **31** em meio aquoso.

Baseando-se no método descrito no **Esquema 21**, uma síntese alternativa foi desenvolvida pela remoção da água com o uso do próprio

brometo de alila como solvente o que permitiu a síntese de **31** de forma seletiva em 56% de rendimento, conforme mostra o **Esquema 9**.

A estrutura de **31** é similar a do lapachol (**56**) uma naftoquinona natural muito abundante em espécies do gênero tabebuia (bignoneaceae) e que ocorre também em várias outras famílias³⁰, **Figura 19**.

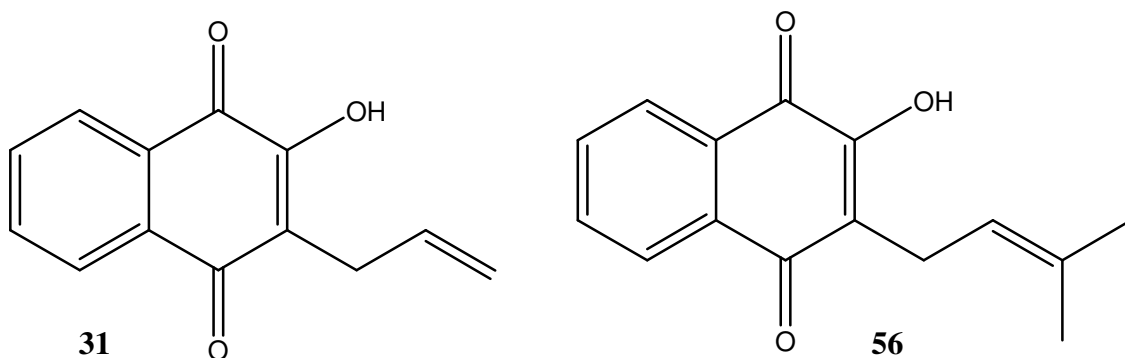


Figura 19: Estruturas de **31** e do lapachol (**56**).

A partir do lapachol (**56**) várias *orto* e *para* quinonas podem ser sintetizadas, incluindo a β -lapachona (**1**)¹ e as quinonas **5**, **6** e **7**⁵ (**Figura 1**, pag. 2) entre outras^{31,32}.

Sendo assim **31** foi utilizado para a síntese das quinonas **57**, **58** e **59** análogas a **5**, **6** e **7** **Figura 20**, para suas posteriores conversões em fenazinas e macrolactonas.

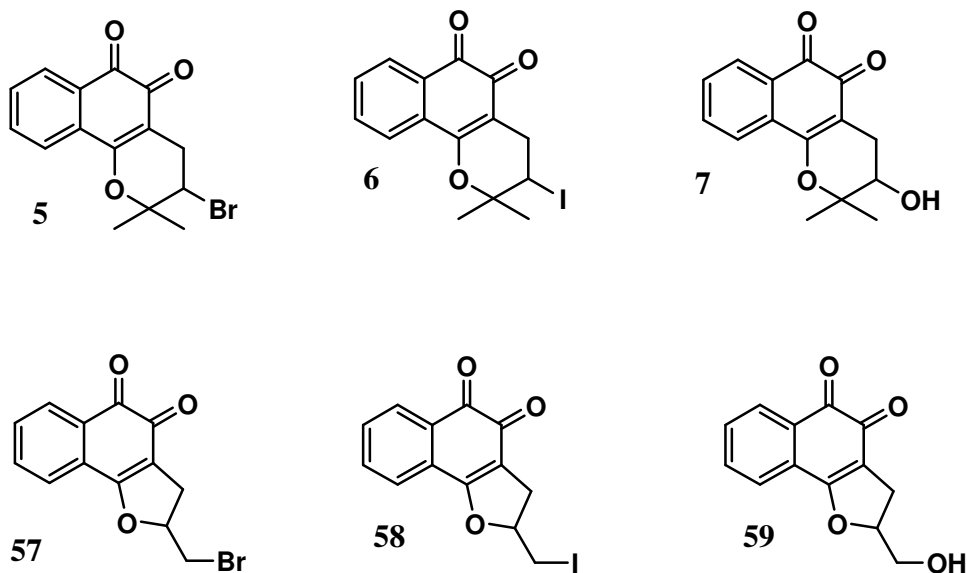
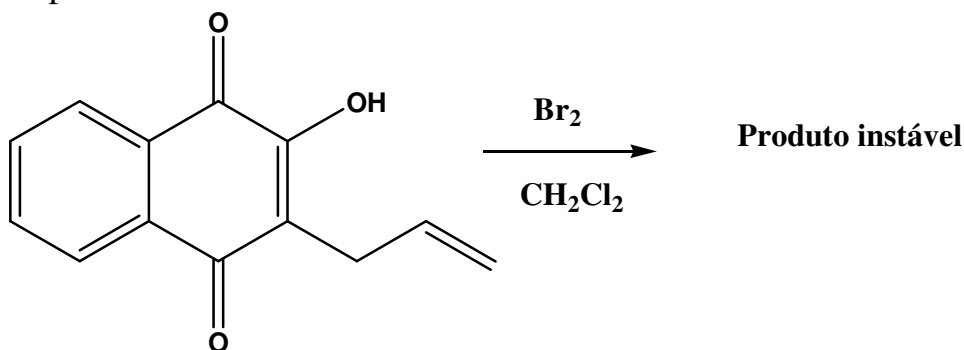


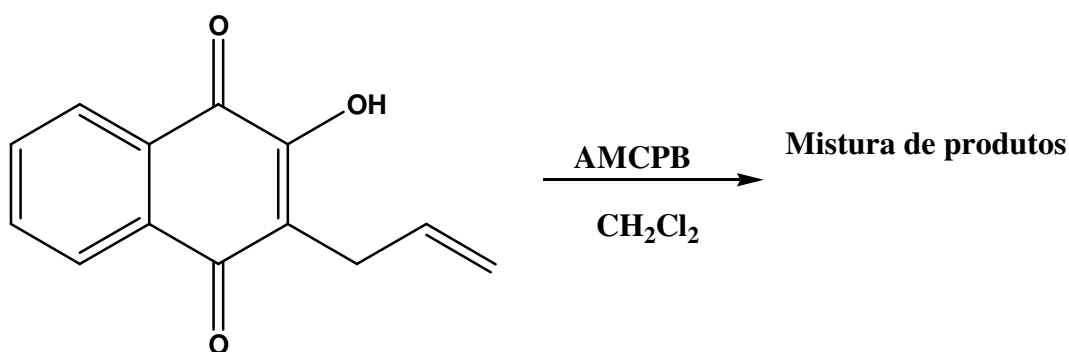
Figura 20: Quinonas derivadas de **31**.

3.4a- Síntese das quinonas 57 e 59

As sínteses das quinonas **57** e **59** não foram bem sucedidas, a síntese da quinona **57** foi tentada pela reação mostrada no **Esquema 22**, ocorre a formação de um produto altamente instável, e a quinona **59** teve sua síntese tentada pela reação mostrada no **Esquema 23**, onde formou-se uma mistura de produtos.



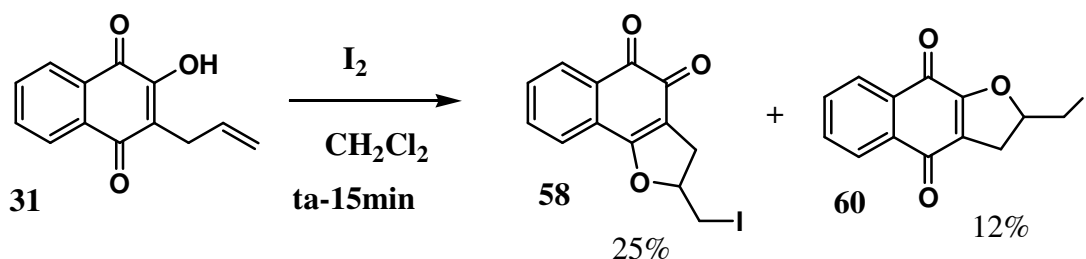
Esquema 22 : Reação de **31** com Bromo.



Esquema 23: Reação de **31** com AMCPB.

3.4b- Síntese da quinona 58

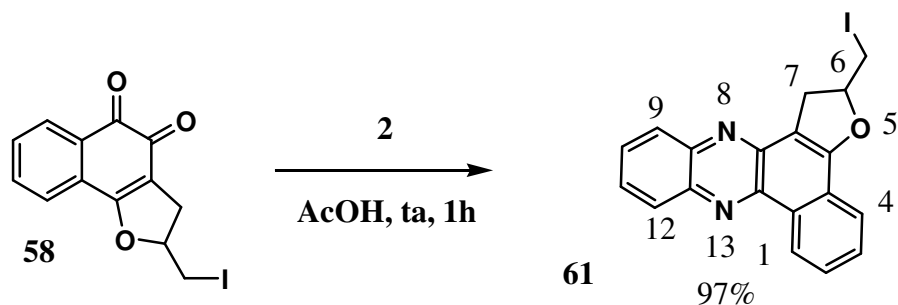
A reação de **31** com iodo em diclorometano permitiu a síntese da quinona **58** e seu isômero *para* (**60**) conforme mostra o **Esquema 24**.



Esquema 24: Síntese das quinonas **58** e **60**.

3.4c-Síntese da Fenazina derivada de 58

A partir de **58** foi sintetizada a fenazina **61** através de sua reação com *o*-fenileno-diamina (**2**) em alto rendimento, **Esquema 25**.



Esquema 25: Síntese da fenazina **61**.

3.4d-Reações de oxidação da fenazina 61

A fenazina **61** foi submetida a oxidações por AMCPB, ácido peracético e ozônio para sua conversão a macrolactona, mas o insucesso abateu todas as reações com a formação de misturas de produtos.

3.4e-Discussão dos resultados

A síntese da quinona bromada **57** foi tentada pelo método descrito por Hooker para a síntese da 3-bromo- β -lapachona (**5**)⁵. Após adição de bromo um produto alaranjado é formado, mas o mesmo é extremamente instável, pois logo enegrece e dá origem a produtos de degradação.

A síntese da quinona hidroxilada **59** foi tentada pelo método descrito por Rosângela S. C. Lopes *et al*, com o uso do AMCPB para síntese de derivados hidroxilados da β -lapachona(**1**)³³. A reação forneceu cinco produtos, mas todos os métodos cromatográficos empregados não foram capazes de isolar um pelo menos um produto em forma pura.

Já a síntese da quinona iodada **58** foi bem sucedida, embora com baixo rendimento e com formação do isômero *para* **60**.

-A elucidação estrutural das quinonas **58** e **60** foram baseadas nos seguintes dados:

-O espectro de massas de baixa resolução indicou a mesma massa esperada para as duas quinonas (340) o que sugere tratar de isômeros.

-O espectro de ¹H-RMN apresentou para as duas substâncias um multipeto de um hidrogênio em 5.1 ppm característico de hidrogênio carbinólico, indicando que a ciclização ocorreu formando anel de cinco membros.

-Os espectros de carbono para as duas quinonas foram dentro do esperado, o espectro de cada uma delas mostrou dois carbonos carbonílicos, quatro C-H aromáticos, quatro carbonos quaternários sp^3 , um C-H ligado a oxigênio, e dois $C-H_2$ sendo um muito blindado em 7 ppm, indicando ligação a iodo.

-A distinção entre *orto* e *para* quinona foi feita com base num trabalho³⁴ que mostra que em quinonas correlatas ao lapachol (**56**) e a β -lapachona (**2**) a proporção dos sinais de hidrogênios aromáticos em *orto* quinonas é de 3:1 enquanto em *para* é de 2:2 sendo assim foi possível indicar a estrutura **58** para o produto majoritário e a estrutura **60** para o produto minoritário.

-A confirmação estrutural foi obtida por cristalografia de raios-X, **Figura 21**.

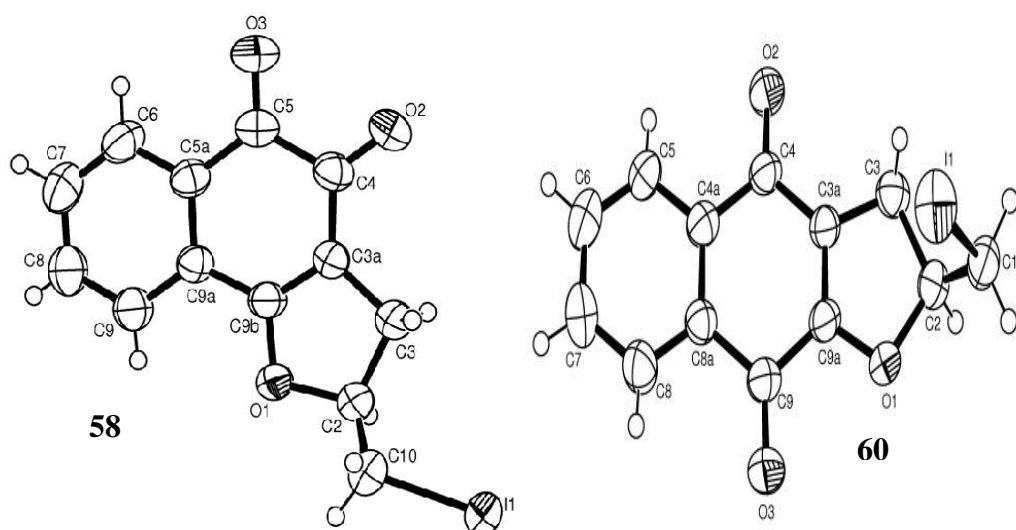


Figura 21: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para as quinona **58** e **60**.

Um mecanismo proposto para esta reação está ilustrado na **Figura 20**, a reação poderia ter formado produtos com anéis de seis membros (estruturas **62** e **63** na **Figura 22**), mas como não foram isolados isto sugere que no estado de transição fatores entrópicos prevalecem sobre fatores estéricos³⁵, já que a formação do anel de seis membros envolveria o ataque do oxigênio no carbono menos impedido.

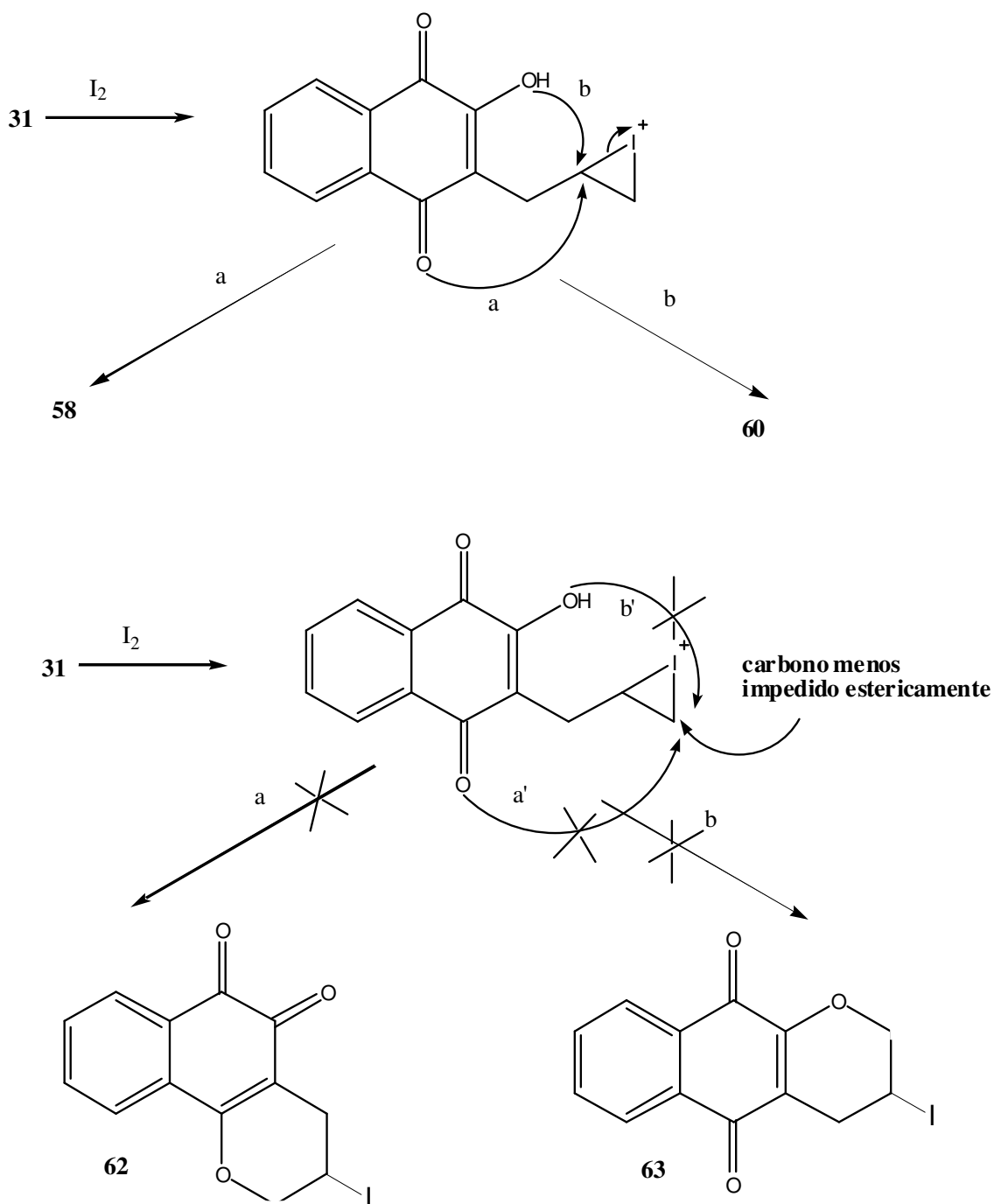


Figura 22: Mecanismo para reação de síntese das quinonas **58** e **60**.

As quinonas **58** e **60** demonstraram atividade tripanocida, a descrição desta atividade, bem como a síntese destas duas quinonas foram publicadas³⁶.

A partir da quinona **58** foi sintetizada a fenazina **61** numa reação realizada a temperatura ambiente em que o produto precipita no meio reacional em forma pura dispensando técnicas cromatográficas para sua purificação, o que sem dúvida contribuiu para alto rendimento de 97%.

A elucidação estrutural baseou-se nos seguintes dados:

-O espectro de ^1H -RMN mostra um sinal de um hidrogênio m 9.4 ppm correspondente ao hidrogênio da posição 1(ver **Esquema 25**), característico fenazinas derivadas de β -lapachonas.

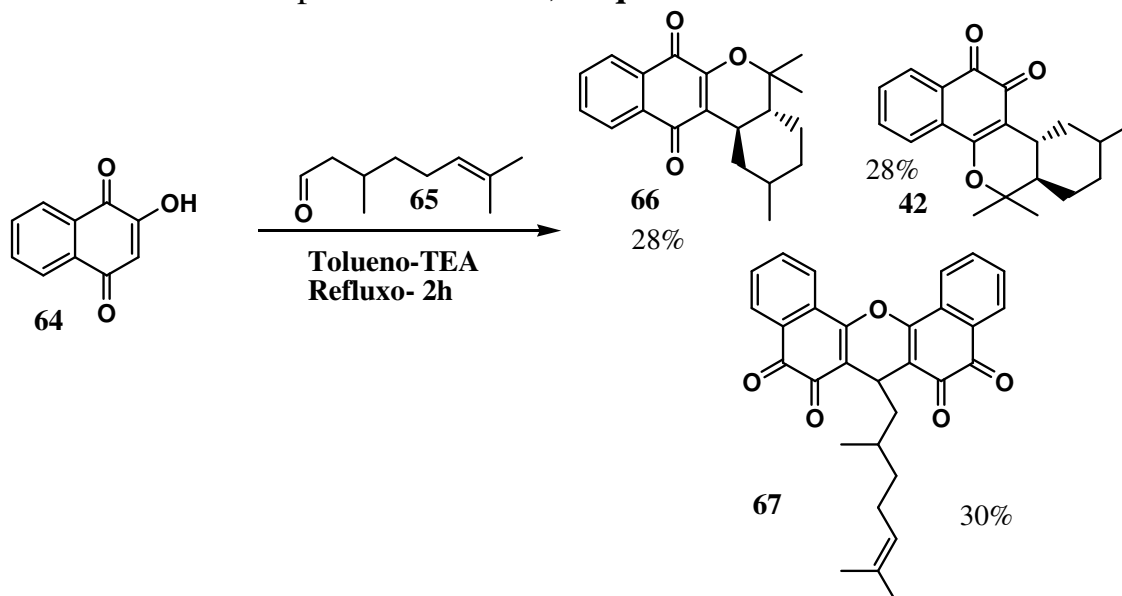
-O espectro de ^{13}C -RMN mostra oito sinais de C-H aromáticos, um sinal de C-H ligado a oxigênio em 84ppm e um C-H₂ em 8 ppm confirmando ligação a iodo.

-Outros fatos que indicam a conversão de **58** em **61** é o fato do deste produto ser amarelo e fluorescente característico de fenazinas derivadas de β -lapachonas.

As reações de oxidação de **61** por AMCPB, ácido peracético e ozônio foram sem sucesso, como dito anteriormente. O produto **61** foi avaliado contra *Mycobacterium tuberculosis*, como será apresentado no item **3.7** deste trabalho.

3.5- Síntese da fenazina derivada de 42 e sua conversão a macrolactona

A quinona **42** foi sintetizada pela primeira vez por Ferreira *et al* a partir da reação da lausona (**64**) e o (±)citronelal (**65**)³⁷, na qual também foram formados os produtos **66** e **67**, **Esquema 26**.



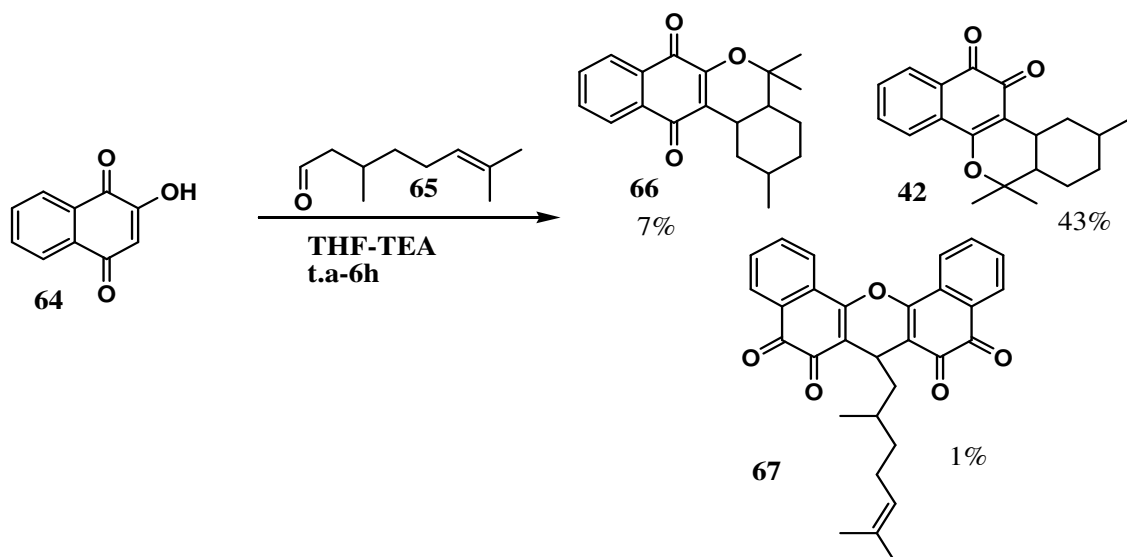
Esquema 26: Síntese original das quinonas **42**, **66** e **67**.

Como mostrado no esquema acima, as quinonas **42** e **66** possuem estereoquímica relativa *trans* na junção dos anéis pirano e ciclohexano. Esta estereoquímica foi confirmada por estudos químicos e espectroscópicos³⁸. Evidentemente os três produtos foram obtidos como pares de enantiômeros.

3.5a- Síntese da quinona **42**

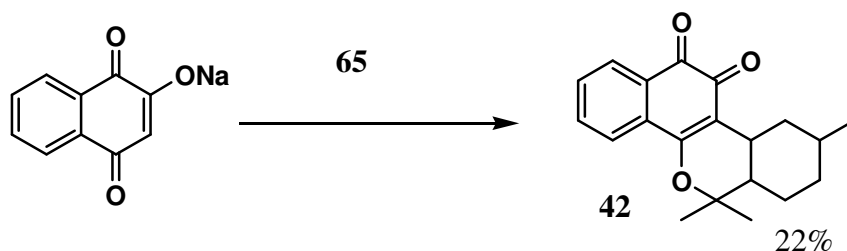
A fim de se evitar o uso do tolueno, por sua toxicidade o mesmo foi substituído por THF, por também ser um solvente aprótico e dissolver de forma adequada os reagentes e a reação foi feita a temperatura ambiente numa tentativa de que a uma temperatura mais baixa houvesse alteração na proporção de formação dos produtos, o que felizmente atendeu aos propósitos desejados.

A substituição do tolueno por THF e a redução da temperatura levou a formação das quinona **42** como produto majoritário, a quinona **66** foi formada em menor quantidade e a quinona **67** em quantidades ínfimas, conforme mostra o **Esquema 27**.



Esquema 27: Síntese alternativa para as quinonas **42**, **66** e **67**.

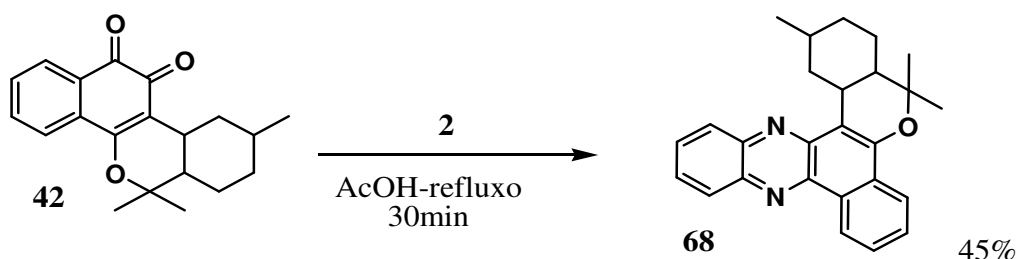
Um método alternativo foi utilizado com o uso do sal sódico da lausona (**30**) em que foi reagido com citronelal (**65**) com o próprio **65** como solvente. A reação foi seletiva para **42**, mas com rendimento baixo, **Esquema 28**.



Esquema 28: Síntese seletiva da quinona **42**.

3.5b- Síntese da fenazina **68**

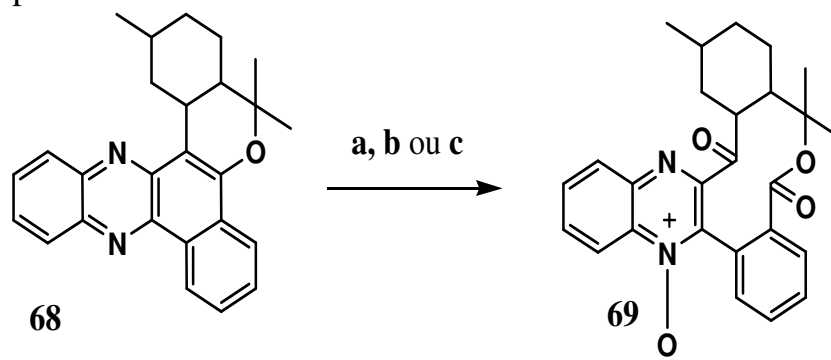
A reação da quinona **42** com *o*-fenileno-diamina (**2**) forneceu a fenazina **68** em 45% de rendimento, **Esquema 29**.



Esquema 29: Síntese da fenazina **68**.

3.5c-Oxidação da fenazina 68

A fenazina **68** forneceu a macrolactona **69** pela reação com AMCPB, ácido peracético e ozônio **Esquema 30**. Os resultados dos métodos aparece na **Tabela 1**.



Esquema 30: Síntese de **69** a) AMCPB, CH₂Cl₂, ta 24h b) Anidrido acético, H₂O₂, CHCl₃, ta 24h c) O₃, CH₂Cl₂, -5° C, 2h, - H₂/Pd 2h.

Método	Oxidante	Tempo	Rendimento
A	AMCPB	24h	38%
B	CH ₃ CO ₃ H	24h	50%
C	O ₃	4h	26%

Tabela 1: Métodos para a síntese de **69**.

3.5d- Discussão dos resultados

A síntese de **42** foi conseguida com sucesso. A substituição do benzeno por THF permitiu obtenção de **42** como produto majoritário. Isto foi muito prático visto que o interesse recaía exclusivamente sobre este produto.

O método utilizando o sal sódico da lausona (**30**), foi seletivo para **42**, entretanto esta vantagem não o tornou melhor que o método empregando lausona (**64**) THF. Suas principais desvantagens são:

- Exige uma etapa a mais, uma vez que **64** precisa ser convertida em seu sal sódico (**30**) para a reação;
- Exige uma quantidade cerca de vinte vezes maior de citronelal (**65**), uma vez que o mesmo é utilizado como solvente.
- O tempo de reação (24h) é quatro vezes mais longo que o da reação empregando lausona (**64**) e THF (6h).
- Embora seletivo, o método empregando citronelal como solvente fornece **42** em 22% de rendimento, já a reação empregando lausona (**64**) e THF fornece **42** em 43%, praticamente o dobro.

Sendo assim, por tudo dito anteriormente, o método empregando lausona (**64**) e THF como solvente foi escolhido nas vezes em que **42** foi preparada.

A confirmação da obtenção de **42** foi feita pela comparação dos dados físicos descritos na literatura³⁸.

A conversão de **42** na fenazina **68** não foi com o sucesso esperado, pois o rendimento de 45% foi muito inferior do que se é obtido com reações de quinonas análogas a β -lapachona, sempre acima dos 90%.

A reação forneceu uma mistura dos produtos e o tempo de reação é crucial, não deve exceder trinta minutos para que se isole o produto **68** e permita a reciclagem de uma parte da quinona **42**. A realização da reação a temperatura ambiente não obteve sucesso porque **42** é muito pouco solúvel em ácido acético nessa temperatura.

A Elucidação estrutural da fenazina **68** foi baseada nos seguintes dados:

- O espectro de ¹H-RMN mostra um multiplete de um hidrogênio 9.4 ppm correspondente ao hidrogênio 1, característico fenazinas derivadas de β -lapachonas.
- O espectro de ¹³C-RMN mostra oito sinais de C-H aromáticos, indicando a incorporação da *o*-fenileno-diamina(**2**). O número de metilas, metilenos e metinos bem como seus deslocamentos estão dentro do esperado.
- O produto apresentou-se amarelo e fluorescente característico de fenazinas derivadas de β -lapachonas.

A confirmação da estrutura foi feita por cristalografia de raios-X, **Figura 23**.

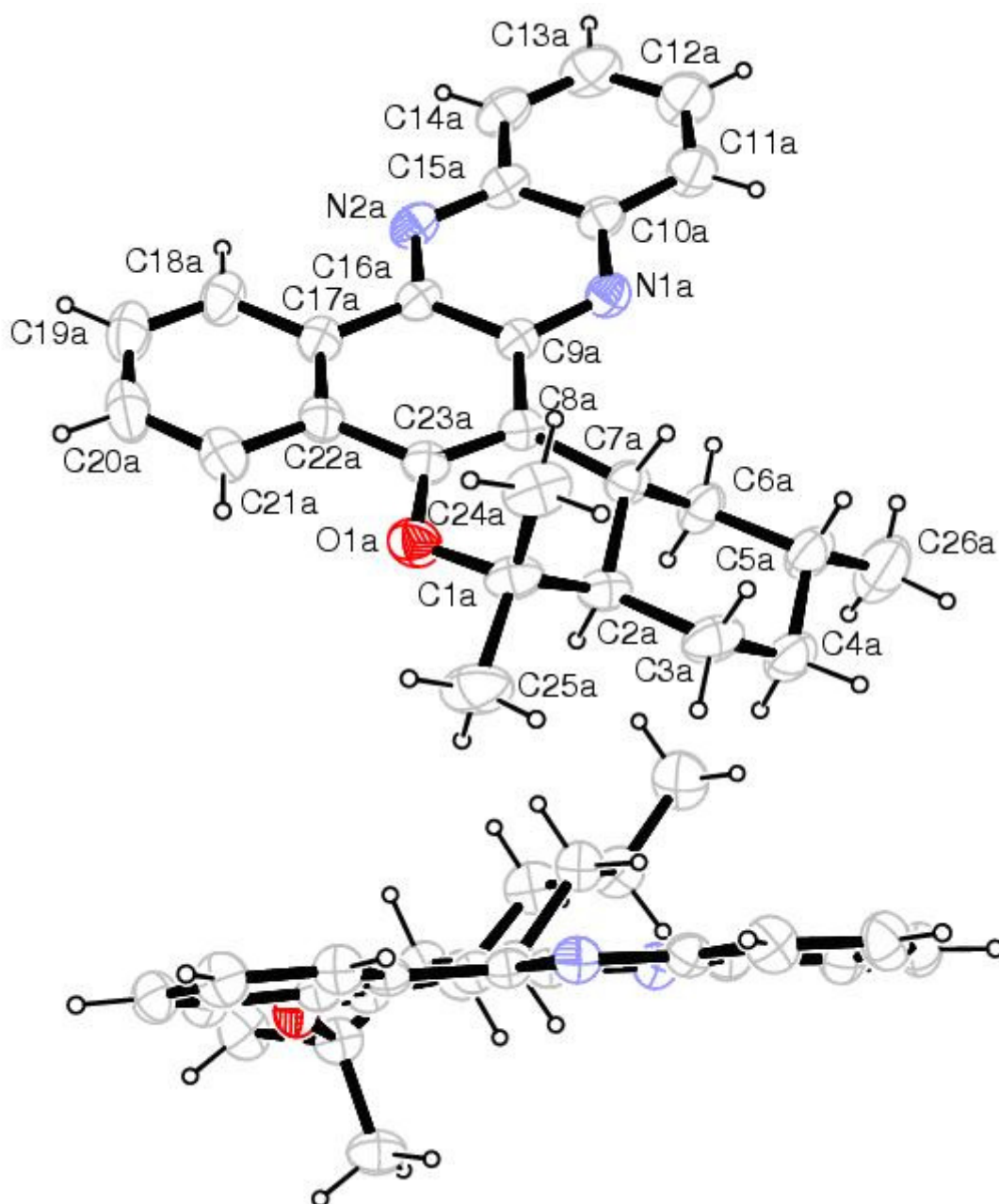


Figura 23: Representação gráfica dos dados cristalográficos obtidos para o composto **68**.

As reações de oxidação da fenazina **68** foram bem sucedidas, uma vez que permitiram a síntese da macrolactona **69**.

A reação de **68** com AMCPB como de costume forneceu uma mistura de produtos, mas que desta vez permitiu o isolamento da macrolactona **69** em 38 % de rendimento.

A reação com ácido peracético forneceu **69** em 50% rendimento com a formação poucos subprodutos e permitiu a recuperação da fenazina não reagida.

A reação com ozônio forneceu **69** em 26% de rendimento, a fenazina é totalmente consumida na reação com ozônio, evidenciada pelo descoloramento da solução reacional, que de amarela torna-se incolor, mas na etapa de conversão do ozonídeo ao produto dicarbonilado, formam-se vários produtos.

Uma comparação dos métodos consta na **tabela 2** e são discutidos a seguir.

Método	A	B	C
Parâmetros			
Oxidante	AMCPB	Ácido peracético	Ozônio
tempo	24	24	4
Rendimento %	38	50	26
custo	moderado	baixo	alto
praticidade	alta	alta	baixa
Reciclagem de matéria-prima não reagida	Não permite	Permite	Não permite

Tabela 2: Comparação dos métodos para síntese do composto **69**.

O menor tempo de reação foi o obtido com o método **C** e neste caso foi sua única vantagem. Em termos de rendimento nenhum método forneceu **69** em alto rendimento, sendo 50% o rendimento máximo obtido com o método **B**.

Em termos de custo o método **B** é de longe o mais barato, uma vez que os reagentes empregados são clorofórmio, peróxido de hidrogênio 30% em água e anidrido acético, além é claro da fenazina. Estes reagentes podem ser comprados sem necessidade de importação.

Em termos práticos os métodos **A** e **B** uma vez que não demandam nenhum aparato especial e são feitas a temperatura ambiente ao contrário do método **C** que exigem um aparelho ozonizador que deve ter suas conexões gasosas bem feita para se evitar risco de explosão, além de uma outra desvantagem que é a própria necessidade do aparelho, uma vez que na indisponibilidade dele a reação não pode ser feita.

Como os rendimentos não são altos a possibilidade de reciclagem da fenazina **69** de partida torna-se importante, pois permite sua reutilização, e o método **B** é o único que a permite. No método **A**, a fenazina **69** é completamente consumida e uma mistura complexa de produtos é formada, e o método **C** a fenazina **69** também é completamente consumida na reação com ozônio, mas o ozonídeo formado se decompõe em vários subprodutos.

Por tudo exposto anteriormente, conclui-se que o método **B** é melhor método para ao preparo da substância **69**.

A elucidação estrutural da substância **69** foi baseada nos seguintes dados:

-O espectro de ^{13}C -RMN apresentou dois sinais de carbonila um em 204ppm e outro em 165ppm característicos de carbonila de cetona e de éster respectivamente o que confirma o produto por quebra oxidativa.

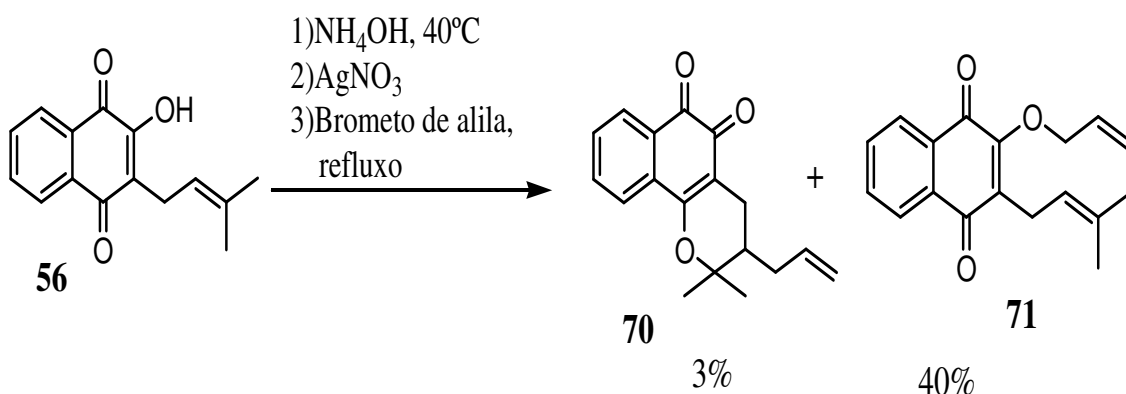
-A presença de um sinal de C-H aromático em torno de 121ppm no espectro de ^{13}C -RMN muito próximo dos 119ppm indicativo de macrolactona N-óxido, conforme um detalhado estudo de RMN realizado para os produtos **13**, **14** e **15**²¹, leva a atribuição da estrutura **69** para o produto.

-O espectro de massas de baixa resolução não mostrou o pico do íon molecular esperado ($M/Z=414$) porém apresentou o último pico do espectro com $M/Z=386$, que corresponde à perda de 28 u.m.a. compatível com perda de CO comum em substâncias carboniladas.

Tanto a fenazina **68** quanto a macrolactona **69** foram avaliadas contra *Mycobacterium tuberculosis*, cujos resultados serão apresentados e discutidos mais adiante.

3.6-Oxidação da fenazina derivada da Alil- β -lapachona (43).

A primeira síntese da β -alil-lapachona (**70**) foi publicada em 1975³⁹, ela foi isolada como um produto minoritário na reação de alquilação do lapachol (**56**) onde o produto principal foi o éter alílico do lapachol (**71**), **Esquema 31**.



Esquema 31: Primeira síntese da quinona **70**.

Apesar do baixo rendimento a β -alil-lapachona (**70**) demonstrou atividade tripanomicida⁴⁰ e mostrou-se um potente inibidor da enzima topoisomerase I, que é uma componente chave no processo de transcrição e duplicação do DNA, sendo assim tem papel crucial no processo de divisão celular. Por conta desta função, as células que se dividem rapidamente como as cancerígenas, são muito sensíveis a ação da topoisomerase I, o que torna seus inibidores moléculas promissoras na quimioterapia do câncer. A utilização da β -alil-lapachona (**70**) como inibidor da topoisomerase I foi patenteada nos Estados Unidos da América⁴¹.

3.6a- Síntese Alil- β -lapachona

Síntese de **70** foi realizada inicialmente conforme descrito na literatura³⁹, devido a falta de um método melhor na literatura, entretanto algumas alterações no método foram introduzidas mais por questões práticas do que como uma tentativa de se obter maior rendimento, porém as alterações levaram a um ligeiro aumento do rendimento.

Originalmente o lapachol era disperso em água aquecida a 40°C para a adição da solução de hidróxido de amônio, que rapidamente forma uma solução vermelha, quando é então adicionado o nitrato de prata que promove a precipitação do sal de prata do lapachol, que por sua vez era

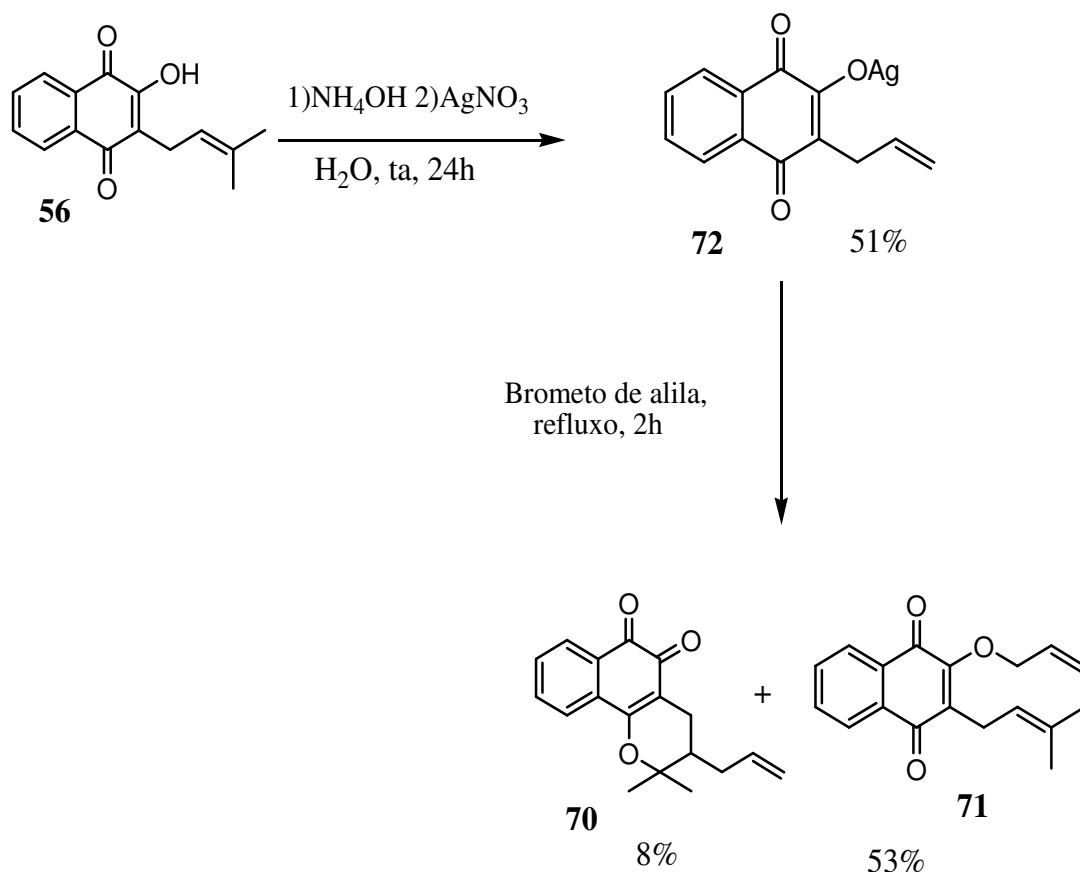
rapidamente filtrado a vácuo e seco com uma pistola de ar quente para em seguida ser refluxado em brometo de alila.

As alterações introduzidas no método descrito no parágrafo anterior e mostrado no **Esquema 31** foram as seguintes:

A temperatura da água não necessita ser de 40°C se o lapachol estiver finamente pulverizado, nessa forma é fácil dispersa-lo em água fresca.

Após a adição da solução de nitrato de prata a mistura reacional foi vertida em gelo picado e deixada repousar em geladeira por 24h o que permitiu um aumento em torno de 10% do rendimento de obtenção do sal prata que elevou o rendimento final de 3 para 4% de **70** calculados a partir do lapachol(**56**).

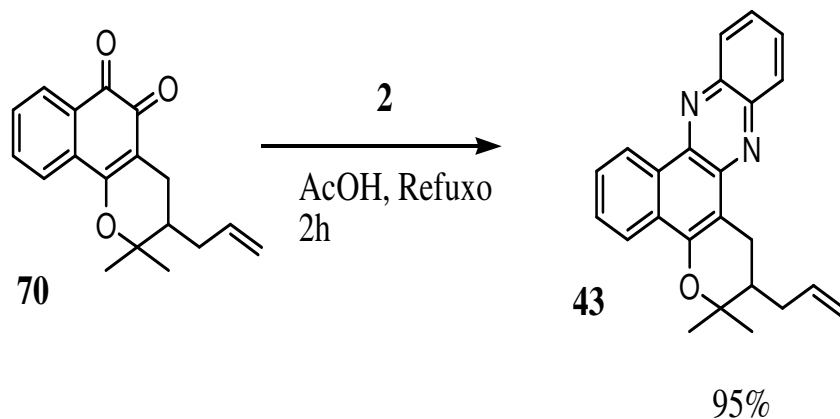
O **Esquema 32** mostra o método alternativo para a síntese de **70**.



Esquema 32: Síntese da quinona **70**.

3.6b-Síntese da fenazina 43

A síntese de sua fenazina derivada de **70** (**43**) foi publicada em 2004 e apresentou discreta atividade anti-malarial⁴², **Esquema 33**.



Esquema 33: Síntese da fenazina **43**.

3.6c-Reações de oxidação da fenazina 43

Infelizmente todas as reações de oxidação de **43** com AMCPB, ácido peracético e ozônio forneceram misturas complexas de produtos de onde não foi possível o isolamento de nenhum produto estável satisfatoriamente.

3.6d-Discussão dos resultados

Poucos resultados foram conseguidos nesta parte do trabalho, a síntese da Alil- β -lapachona (**70**) sem dúvida foi o gargalo desta série de reações.

Na literatura não se encontra um método de síntese para **70** mais eficiente. As modificações introduzidas nos método aumentaram em apenas 1% o rendimento mas que representa um aumento de 30% em relação ao método original uma vez que o rendimento foi elevado de 3% para 4% mas que todo modo é baixíssimo para os padrões atuais em química orgânica sintética.

Sendo assim uma síntese mais eficiente para **70** constitui um desafio para químicos sintéticos, principalmente por se tratar de uma substância com importantes atividades biológicas.

A síntese da fenazina **43** foi realizada de acordo com a literatura⁴² e suas reações de oxidação foram infrutíferas provavelmente por conta da ligação dupla alílica.

Entretanto a fenazina **43** apresentou uma excelente atividade antimicrobacteriana como será visto a seguir.

3.7-Avaliação dos compostos como possíveis agentes antimicrobianos

Recentemente vários trabalhos tem sido publicados descrevendo uma série de classes químicas que podem dar origem a novos agentes antimicrobianos tais como isoxazolinás⁴³, quinoxalinás⁴⁴, naftiridinás⁴⁵, espiroisoxazolinás⁴⁶.

A descoberta de novas classes químicas de compostos com atividade antituberculose é muito importante uma vez que como dito na introdução o arsenal terapêutico contra a tuberculose é bastante reduzido.

Visando contribuir nesse sentido, serão apresentados e discutidos os resultados de atividade antituberculose dos compostos sintetizados neste trabalho, que aparecem ilustrados na **Figura 24**.

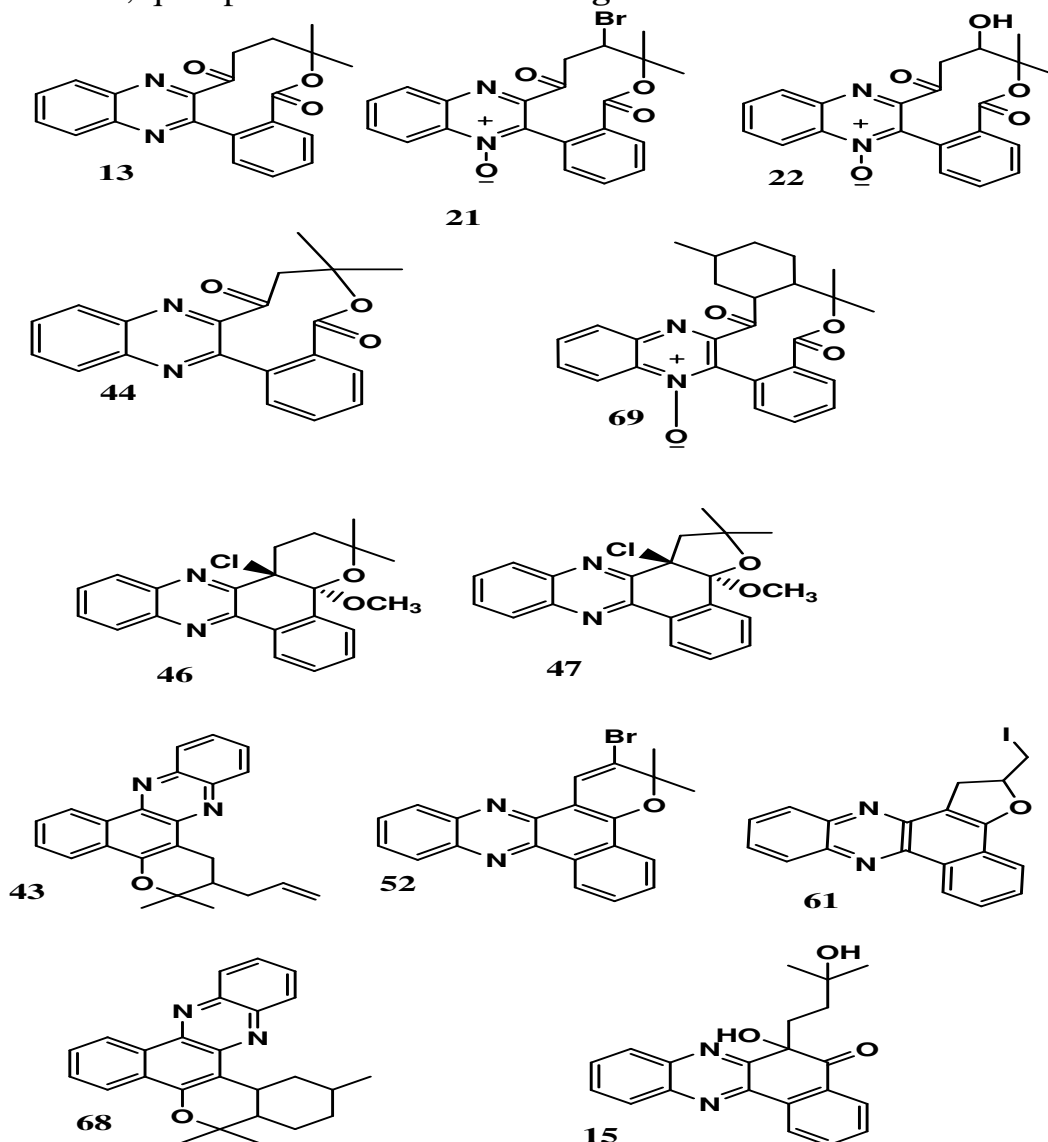


Figura 24: Estrutura dos compostos testados contra *Mycobacterium tuberculosis*.

3.7a-Atividade frente ao *Mycobacterium tuberculosis*

O método utilizado para a avaliação da atividade antimicrobiana foi o método conhecido como REMA^{47,48} sigla em inglês para Ensaio em Microplaca com o reagente rezasurina (Rezasurina Microplate Assay) que baseia-se na conversão do reagente rezasurina (**73**) de sua forma oxidada para a forma reduzida **74** pela ação do *Mycobacterium tuberculosis* **Figura 25**. A rezasurina oxidada possui cor azul enquanto a rezasurina reduzida possui cor rosa sendo assim havendo crescimento bacteriano a rezasurina será reduzida metabolicamente alterando a cor da solução teste de azul para rosa.

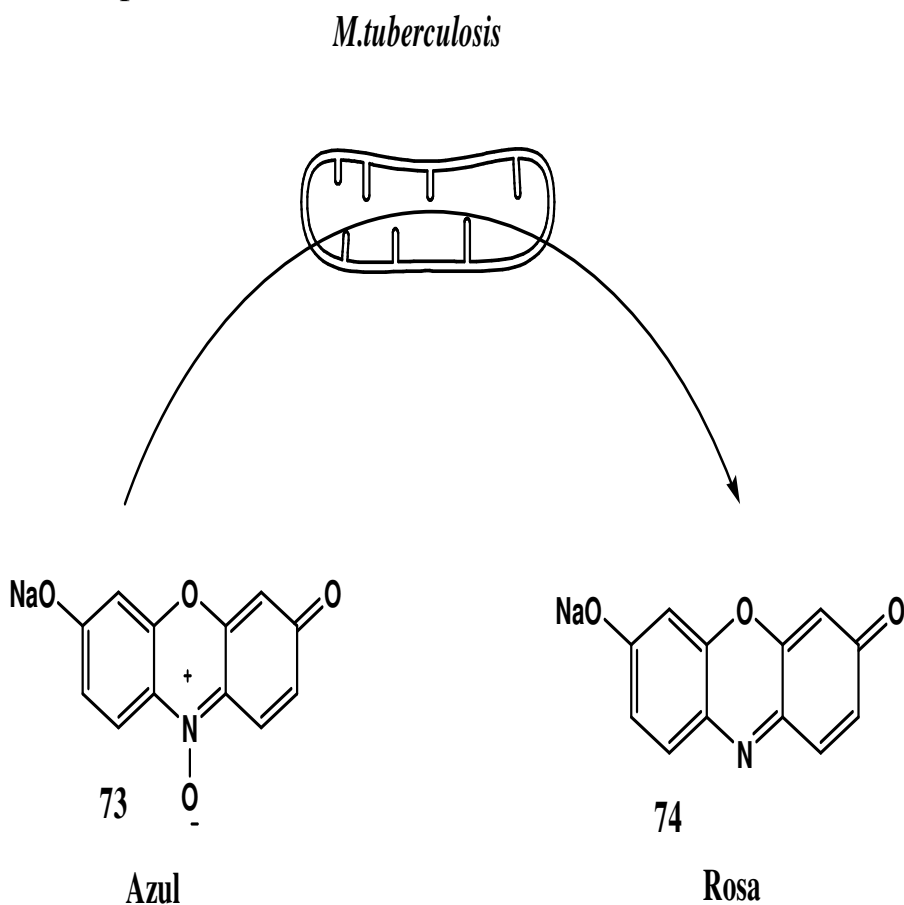


Figura 25: Teste de Alamar para avaliação da atividade antimicrobiana.

Método REMA é bastante versátil podendo ser utilizado na aferição de atividades contra diversos tipos de bactérias ou linhagens de células sendo que para *Mycobacterium tuberculosis* é bastante confiável⁴⁹.

As atividades contra *Mycobacterium tuberculosis* cepa H₃₇Rv estão apresentadas na **Tabela 3** expressadas na forma de Concentração Inibitória Mínima (CIM) em µg/mL o padrão positivo em todos os testes foi rifampicina (**36**) na concentração de 1,0µg/mL.

Composto	Classe	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
13	Macrolactona	0,62
21	Macrolactona	25
22	Macrolactona	50
44	Macrolactona	100
69	Macrolactona	Resistente
46	α-cloro-acetal	6,25
47	α-cloro-acetal	Resistente
43	Fenazina	0,78
52	Fenazina	6,25
61	Fenazina	6,25
68	Fenazina	3,12
15	α-hidroxi-cetona	Resistente

Tabela 3: Atividade antimicrobiana do compostos sintetizados.

3.7b-Discussão dos resultados

A exceção de **13** que apresentou excelente atividade as macrolactonas não se mostraram ativas contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Uma hipótese que pode ser levantada como ponto de partida para justificar a gritante atividade antimicobacteriana de **13** em relação as suas congêneres é a conformação do anel lactônico de dez átomos que deve ser ótima em **13** e alterada nas outras por conta dos substituintes ou no caso de **44** pela remoção de um grupo $-\text{CH}_2-$.

Dos dois α -cloro-acetais testados apenas **46** foi ativo enquanto **47** não mostrou nenhuma atividade, a CIM de $6,25 \mu\text{g/mL}$ exibida por **46** pode ser considerada boa. O composto **15** foi inativo.

Os melhores resultados foram exibidos pelas fenazinas, que já possuem representantes com atividade antimicrobiana descritos na literatura^{50,51}. A fenazina **43** foi a mais ativa com uma CIM de $0,78 \mu\text{g/mL}$

seguida por **68** (3,12 µg/mL) e por **52** e **61** que exibiram a mesma CIM (6,25 µg/mL)

As fenazinas são mais lipossolúveis que as macrolactonas o que pode explicar o fato das mesmas exibirem maior atividade que a maioria das macrolactonas.

Com base nos resultados os compostos mais ativos e promissores para a continuação de estudos *in vitro* e *in vivo* são os compostos **13**, **43**, **46**, **52**, **61** e **68**. Entretanto só uma baixa CIM não faz um composto ser um bom candidato a um novo fármaco, para testes em animais tanto de atividade como de toxicidade uma grande quantidade de material é exigida o que faz fatores como custo de obtenção e purificação tão importantes quanto a própria atividade. A **Tabela 4** compara as substâncias mais ativas sob vários aspectos.

Composto	Produto de partida	Etapas de síntese	Rendimento global	Massa de material da partida para obtenção de 1g
13	Lapachol (56)	3	48%	1,45g
43	Lapachol (56)	3	4%	17g
46	Lapachol (56)	3	86%	0,742g
52	Lapachol (56)	3	79%	0,785g
61	Lausona (64)	4	13%	3,2g
68	Lausona (64)	3	19%	2,4g

Tabela 4: Comparação dos compostos com atividade antimicrobiana.

A **Tabela 4** nos mostra que embora a substância **43** tenha apresentado uma baixa CIM ela não é um bom candidato ao prosseguimento de estudos pois seu baixo rendimento, necessitaria de muitas reações ou uma reação em escala muito elevada pois seriam necessários 170g de lapachol para a obtenção de 10g de **43**, as fenazinas **61** e **68** apresentam a mesma desvantagem.

Outro ponto importante diz respeito à purificação das substâncias aspecto no qual o α -cloro-acetal **46** é muito econômico pois dispensa técnicas cromatográficas em todas as etapas de síntese.

Sendo assim os melhores candidatos a continuação de testes biológicos visando uma futura alternativa terapêutica para o tratamento da tuberculose são os compostos **13**, **46** e **52** pois possuem condições mais favoráveis para produção em escalas multigramas.

Como não foram realizados cálculos de modelagem molecular para as substâncias testadas qualquer discussão a respeito de relações estrutura-atividade seria meramente especulativa. Entretanto é possível perceber que os compostos mais polares como as macrolactonas *N*-óxido **21**, **22** e **69** foram bem menos ativas que a macrolactona **13** mais apolar e o composto mais polar testado (**15**) foi inativo.

Comparando-se a macrolactona **13** com a macrolactona **44**, que também é menos polar que as outras porém bem menos ativa, a razão para essa diferença pode estar na conformação que o anel de dez membros possui em **13** e que não é obviamente não pode ser alcançada pelo anel de nove membros em **44**. As duas propostas (lipossolubilidade e conformação) ganham reforço no fato de **69** não exibir atividade alguma, uma vez que é mais polar em virtude da *N*-oxidação e que possivelmente tem seu anel de dez membros com uma conformação alterada em relação a **13** pelo anel ciclohexânico adjacente ao anel de dez membros. Estas observações tem reforço no fato de que os compostos **21** e **22**, que apresentam anel de dez membros com apenas um substituinte, exibiram atividade antimicrobiana, embora em menor grau que **13**.

Com relação aos α -cloro-acetais **46** e **47** pouco pode ser relatado uma vez que uma série maior de compostos teria que ser preparada e avaliada para o estabelecimento de relações estrutura-atividade mais consistentes.

Já todas as fenazinas testadas todos foram ativas e com CIM iguais ou inferiores a 6,25 μ g/mL. Como as fenazinas são mais apolares, pelo fato de serem parcialmente solúveis em hexano e pelo seu perfil em CCD, que os outros compostos testados mais uma vez vê-se que lipossolubilidade é um fator importante para conferir atividade antimicrobiana.

4-Conclusões

A reação com ácido peracético consiste numa boa alternativa para o preparo de macrolactonas a partir de fenazinas derivadas de β -lapachonas, em relação à reação com AMCPB e ozônio uma vez que fornece reações mais limpas e permite a reciclagem da matéria prima.

O fato de varias reações com fenazinas substituídas no anel pirânico (**9**, **10**, **43**, **68**) ou furânico (**61**) ter fornecido misturas complexas com quando reagidas com perácidos ou ATCI indica que uma melhor estratégia para a síntese de novas macrolactonas seria a oxidação de fenazinas derivadas da β -lapachona (**1**) com o-fenileno-diaminas substituídas.

Com a síntese e avaliação biológica do α -cloro-acetal **46** foi descoberto um novo tipo estrutural com atividade antimicobacteriana.

Os produtos **13**, **46** e **52** são bons candidatos a estudos avançados para a proposição de uma nova alternativa terapêutica para a tuberculose.

5-Experimental

5.1- Materiais e métodos

Os pontos de fusão foram determinados pelo método do capilar aberto em aparelho de Thomas Hoover.

Os espectros de ^1H -RMN das substâncias **15**, **22**, **43**, **46**, **47**, **52**, **58**, **60**, **68** e **69** foram realizados obtidos no aparelho Varian Gemini 200, nos solventes indicados. Os espectros de ^1H -RMN das substâncias **13**, **21**, **42**, **44**, **61** e **70** foram realizados no aparelho Bruker AVANCE DRX-400. Os valores de deslocamento químico (δ) são dados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de ^{13}C -RMN das substâncias **46**, **47**, **52**, **58**, **60**, **68** e **69** foram obtidos no aparelho Varian Gemini 200, nos solventes indicados, Os espectros de ^{13}C -RMN das substâncias **21**, **22**, **44** e **61** foram realizados no aparelho Bruker AVANCE DRX-400. (δ) são dados em ppm, o desacoplamento de hidrogênio foi feito em faixa larga.

Em todas as análises por RMN utilizou-se Tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos no aparelho SHIMADZU GCMS-QP 5050A, pela técnica de impacto de elétrons (I.E.) a 70eV utilizando um Probe de Inserção Direta (DIP).

Os fragmentos são descritos como relação entre as unidades de massa atômica e carga (m/z) e a abundância relativa foi dada em percentagem (%).

As cromatografias em camada fina (CCF) foram realizadas em cromatofolhas Al de sílicagel F204 nas dimensões de 2 x 5 cm.

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílicagel 60 (0,063-0,200/70-230 mesh) como fase estacionária, adquiridas da indústria química Vetec.

A visualização das substâncias nas placas cromatográficas foi feita com lâmpada de ultravioleta (254 e 365nm).

As reações de ozonólise foram realizadas em aparelho Welsbach modelo T-408. A redução de ozonídeo por hidrogenação catalítica foi realizada em aparelho Parr sendo o catalisador previamente adicionado sob atmosfera de nitrogênio.

A remoção dos solventes nos processos de isolamento e purificação foi realizada em evaporador rotatório Buchi, sob pressão reduzida (25 mmHg), sob banho-maria à 50°C.

Todos os solventes utilizados neste trabalho foram destilados.

As análises por cristalografia de Raios-X das substâncias **44, 46, 58, 60 e 68** foram utilizados os seguintes aparelho e métodos :

Determinação de célula e coleta de dados: Kappa-CCD-Enraf-Nonius;⁵²

Redução de dados: HKL Denzo and Scalepack;⁵³

Coleta de dados: Collect;⁵⁴

Resolução de estrutura: SHELXS-97;⁵⁵

Refinamento: SHELXL-97;⁵⁶

Representação gráfica: ORTEP3 para Windows;⁵⁷

Material para publicação: WinGX-Routine ⁵⁸

As estrutura foram resolvidas por métodos diretos e refinada por matriz plena e mínimos quadrados.

5.2-Reações

5.2a- Reação da fenazina **3** com ácido peracético.

Foram dissolvidos 314mg (1 mmol) da fenazina **3** em 40ml de clorofórmio. A esta solução foram adicionados 20ml de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e 20ml de anidrido acético. O sistema bifásico permaneceu em agitação por 24h a temperatura ambiente.

A análise por CCD indicou a formação de dois produtos mais matéria-prima não reagida. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de Na₂S₂O₃ 5% (2 x 50ml) e Na₂CO₃ 5 % (2 x 50ml), depois seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada a pressão reduzida.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 2% foi recuperada a fenazina (62 mg) a 10% foi isolado o produto **13** (35 mg, 0,1mmol, rendimento 10%) e a 40% o produto **15** (215 mg, 0,62 mmol, rendimento 62%)

Os dados físicos dos produtos já se encontram descritos na literatura⁴ e os espectros encontram se na parte de espectros⁵

5.2b- Reação da fenazina **9** com ácido peracético.

Foram dissolvidos 392mg (1 mmol) da fenazina **9** em 40ml de clorofórmio. A esta solução foram adicionados 20ml de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e 20ml de anidrido acético. O sistema bifásico permaneceu em agitação por 24h a temperatura ambiente.

A análise por CCD indicou a formação de um produto principal e alguns subprodutos mais matéria-prima não reagida. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de Na₂S₂O₃ 5% (2 x 50ml) e Na₂CO₃ 5 % (2 x 50ml), depois seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada a pressão reduzida.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 2% foi recuperada a fenazina (220 mg) a 10% foi isolado o produto **21** (145mg, 0,33 mmol, rendimento 33%)

Os dados físicos do produtos já se encontram descritos na literatura⁴ e os espectros encontram se na parte de espectros⁵

5.2c- Reação da fenazina **10** com ácido peracético.

Foram dissolvidos 330mg (1 mmol) da fenazina **10** em 40ml de clorofórmio. A esta solução foram adicionados 20ml de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e 20ml de anidrido acético. O sistema bifásico permaneceu em agitação por 24h a temperatura ambiente.

A análise por CCD indicou a formação de um produto principal e mais matéria-prima não reagida. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de Na₂S₂O₃ 5% (2 x 50ml) e Na₂CO₃ 5 % (2 x 50ml), depois seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada a pressão reduzida.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 2% foi recuperada a fenazina (160 mg) a 15% foi isolado o produto **22** (170mg, 0,45 mmol, rendimento 45%)

Os dados físicos dos produtos já se encontram descritos na literatura⁴ e⁵ e os espectros encontram se na parte de espectros

5.2d- Reação da fenazina **8** com ácido peracético.

Foram dissolvidos 300mg (1 mmol) da fenazina **8** em 40ml de clorofórmio. A esta solução foram adicionados 20ml de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e 20ml de anidrido acético. O sistema bifásico permaneceu em agitação por 24h a temperatura ambiente.

A análise por CCD indicou a formação de um produto principal e mais matéria-prima não reagida. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de Na₂S₂O₃ 5% (2 x 50ml) e Na₂CO₃ 5 % (2 x 50ml), depois seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada a pressão reduzida.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 2% foi recuperada a fenazina (75 mg) a 15% foi isolado o produto novo **44** (232mg, 0,7 mmol, rendimento 70%)

Dados físicos: *7,7-dimetil-7,8-diidrobenzo[3,4]oxonino[6,7-b]quinoxalina-5,9-diona*

Cristais incolores, pf: 192 ° C

¹H RMN 400 MHz [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 8.22 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (td, *J* = 12.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.02 (s, 3H);

¹³C RMN 100 MHz (CDCl₃) δ: 200.05 (s), 168.21 (s), 153.03 (s), 150.52 (s), 142.01 (s), 138.21 (s), 136.52 (s), 133.47 (d), 133.01 (d), 132.98 (s), 131.15 (d), 130.80 (d), 130.31 (d), 129.91 (d), 129.63 (d), 128.79 (d) 82.88 (s), 51.86 (t), 30.55 (q), 30.12 (q).

Dados Cristalográficos da Substância **44**

Formula Molecular	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃
Massa Molecular	332.25
Temperatura	293 K
λ	0,71070 Å
Rede cristalina	monoclinico
<i>a</i>	8.3700 (5) Å
<i>b</i>	11.5120 (9) Å
<i>c</i>	18.5370 (10) Å
Volume do cristal	1676,03(3) Å ³
Z	4
F(000)	696
Dx	1,31 Mg/m ³
μ	0.090 mm ⁻¹
S	1.080
R1	0.053 (I>2σ (I))

5.2e- Reação da fenazina **3** com ácido tricloro isocianúrico.

Foram dissolvidos 314mg (1 mmol) da fenazina **8** em 40ml de metanol. A esta solução foram adicionados 230mg (1 mmol, 3 eq) de ácido tricloro isocianúrico (ATCI). A reação permaneceu em agitação por 10 minutos a temperatura ambiente.

A análise por CCD indicou a formação de apenas um produto. O metanol foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo sólido foi dissolvido em acetato de etila e agitado por 30 minutos quando então foi filtrado para remoção de compostos insolúveis. O acetato de etila foi evaporado a pressão reduzida obtendo-se o produto **46** (361mg, 95%).

Dados Físicos: *14b-Cloro-4a-metoxi-3,3-dimetil-2,3,4a,14b-tetrahidro-1H-benzo[a]-pirano[2,3-c]fenazina*

Cristais incolores, pf 163 ° C

¹H-RMN(200MHz, CDCl₃) δ: 8.5(m, 1H); 8.1(m, 2H); 7.8(m, 3H); 7.6(m, 2H); 2.9(m, 2H); 2.7(s, 3H); 2.4(dt, J=15Hz, 8Hz, 3Hz, 1H); 1.9(dt, J=156Hz, 3Hz, 2Hz, 1H); 1.5(s, 6H).

¹³C-RMN(50MHz, CDCl₃) δ: 153.207(s); 146.665(s); 141.815(s); 140.569(s); 138.158(s); 130.579(s); 129.942(d); 129.733(d); 129.242(d); 129.078(d); 129.032(d); 128.923(d); 126.330(d); 125.620(d); 98.835(s); 74.097(s); 70.002(s); 51.342(q); 32.308(q); 31.698(t); 27.004(q); 24.056(t).

Os dados cristalográficos estão publicados na literatura²⁴.

5.2f- Reação da fenazina **8** com ácido tricloro isocianúrico.

Foram dissolvidos 300mg (1 mmol) da fenazina **8** em 40ml de metanol. A esta solução foram adicionados 230mg (1 mmol, 3 eq) de ácido tricloro isocianúrico (ATCI). A reação permaneceu em agitação por 10 minutos a temperatura ambiente.

A análise por CCD indicou a formação de apenas um produto. O metanol foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo sólido foi dissolvido em acetato de etila e agitado por 30 minutos quando então foi filtrado para remoção de compostos insolúveis. O acetato de etila foi evaporado a pressão reduzida obtendo-se o produto **47** (346mg, 95%).

Dados Físicos: *13b-Cloro-3a-metoxi-2,2-dimetil-1,2,3a,13b-tetrahidro-1H-benzo[a]-furano[2,3-c]fenazina*

Cristais incolores: pf 172 ° C

¹H-RMN(200MHz, CDCl₃) δ: 8.4(m, 1H); 8.1(m, 2H); 7.6(m, 3H); 7.5(m, 2H); 3.3(d, J=14Hz, 1H); 2.9(d, J=14Hz, 1H); 2.8(s, 3H); 1.7(s, 3H); 1.5(s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ : 152.857(s); 148.581(s); 141.757(s); 140.238(s); 136.044(s); 131.922(s); 129.811(d) x 2; 129.329(d); 129.265(d); 129.184(d); 128.911(d); 127.018(d); 124.988(d); 108.348(s); 86.813(s); 50.074(q); 44.666(t); 31.158(q); 29.475(q).

5.2g- Reação da fenazina **3** com NBS

Foram dissolvidos 314mg (1 mmol) da fenazina **3** e 489 mg (3 mmols) de N-bromo-succinimida em 40ml de benzeno, foram adicionados 0,5 mg de peróxido de benzoíla. A reação foi aquecida até refluxo e permaneceu nestas condições por 4h.

A análise por CCD indicou a formação de um produto principal e matéria-prima não reagida. O benzeno foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) isocrática utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano. Foi isolado o produto novo **52** (331mg, 0,85 mmol, rendimento 85%)

Dados Físicos: pf 182 ° C

^1H -RMN(200MHz, CDCl_3) δ : 9.2(m, 1H); 8.3(m, 3H); 7.9(s, 1H); 7.8(m, 4H); 1,7(s, 6H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ : 149.683(s); 142,187(s); 140,416(s); 139.813(s); 139.516(s); 130.516(s); 129.661(d); 129.523(d); 129.409(s); 128.630(d); 128.432(d); 128.249(d); 127.439(s); 125.127(s); 122,088(d); 122.034(s); 121,31749(d); 110.786(s); 81.753(s); 26,609(q)

EM/BR(70 eV, m/z) (%)- 392.45 (12); 391 (14); 390 (12); 389 (10); 377 (12); 375 (13); 311 (100); 295 (24) 266 (19); 155 (49); 133 (55).

5.2h- Síntese das quinonas **58** e **60**

Método a:

Foram dissolvidos 250mg (1,18 mmol) de lausona (**31**) em 20mL de diclorometano, a esta solução foi adicionada uma solução de 1,21g de iodo metálico (3,34mmol) em 30 mL de diclorometano mais 4mL de piridina a temperatura ambiente sob agitação. A reação permaneceu sob agitação por 1h quando foi adicionado 100ml de água e a fase orgânica foi separada e lavada com solução de Na_2CO_3 10 % (3 x 50mL) e água (3 x 50 mL), depois seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada a pressão reduzida.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 10% foi isolada a quinona **60** (48 mg, 0,15 mmol, rendimento 12%) e a 25% a quinona **58** (102 mg, 0,30 mmol, rendimento 25%)

Método b:

Foram dissolvidos 250mg (1,18 mmol) de lausona (**31**) em 20mL de diclorometano, a esta solução foi adicionada uma solução de 12,1g de iodo metálico (10,02mmol) em 30 mL de diclorometano mais 4mL de Trietilamina a temperatura ambiente sob agitação. A reação permaneceu sob agitação por 15 minutos quando a reação foi tratada como no método anterior. Este método não alterou o rendimento de forma significativa, mas forneceu uma reação mais limpa permitindo boa recuperação da lausona (**31**) não reagida.

Dados físicos

Quinona **58**: *2-iodometil-2,3-diidro-nafto[1,2-b]furan-4,9-diona*

Cristais vermelhos pf=146 ° C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.1 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 5.1 (m, 1H), 3.5 (d, 2H), 3.3 (dd, 1H), 3.0 (dd, 1H);

¹³C-NMR(CDCl₃, 50 MHz) δ 181.61 (s), 175.12 (s), 150.05 (s), 134.52 (d), 131.99 (d), 130.4 (s), 129.43 (d), 126.99 (s), 124.47 (d), 114.71 (s), 85.7 (d), 32.8 (t), 7.28 (t)

EM/BR (70 eV, m/z) (%) 340 (24), 312 (50), 213 (32), 185 (100), 157 (56), 143 (18), 129 (73), 127 (65), 104 (22), 76 (84)

Quinona **60** *2-iodometil-2,3-diidro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona*

Cristais amarelos pf=135 ° C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.1 (dd, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 184.71 (s), 179.85 (s), 159.28 (s), 134.1(d), 133.16 (d), 132.17 (s), 131.77 (s), 130.94 (s), 126.51 (d), 125.45 (d), 83.76 (d), 33.77 (t), 7.21(t);

EM/BR(70 eV, m/z) (%) 340 (24), 312 (50), 213 (32), 185 (100), 157 (56), 143 (18), 129 (73), 127 (65), 104 (22), 76 (84).

Os dados cristalográficos estão publicados na literatura³⁶.

5.2i- Síntese da fenazina **61**

Em um balão, 100mg (0,3 mmol) de **58**, 44mg (0,4mmol) de o-fenilenodiamina e 107mg (35 mmols) de Acetato de Sódio, foram solubilizados em 15ml de Ácido Acético glacial agitado a temperatura ambiente por 2hs após este tempo boa parte da fenazina **61** precipita no meio reacional como um sólido amarelo, para precipitação completa verteu-se a reação sobre gelo picado e após fusão do gelo o produto foi obtido por filtração a vácuo, o produto foi lavado ainda sob ação do vácuo com água gelada (5 x 50mL) até pH 7,0. Após secagem por 24h em dessecador o sólido amarelo foi pesado, obtendo-se 117mg, 95% de rendimento.

pf=149 ° C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 9.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,8 (m, 4H), 5.1 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.6 (m, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 154.124(s), 150,201(s), 141.391 (s), 140,005 (s), 130.658 (d), 130.418 (d), 128.612 (d), 126.603 (d) x 2, 124.616 (s), 122.635 (d), 122,345 (d), 113.292 (s), 83.732 (d), 35.209 (t), 9.037(t);

5.2j- Síntese da quinonas **42**, **66** e **67**

Foram dissolvidos 174mg (1 mmol) de lausona (**31**), 154mg (1 mmol) de citronelal em 20 mL de THF e 0,5 mL de trietilamina. A reação permaneceu sob agitação por 6h. Após este tempo o THF foi evaporada a pressão reduzida e o resíduo sólido foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 15% é isolada a quinona **66** (21 mg, rendimento 7%) e a 30% a quinona **42** (168 mg, rendimento 43%) e a 50% a quinona **67** (5mg, 1%).

Os dados físicos das três substâncias se encontram descritos na literatura^{36 e 37}

5.2k- Síntese seletiva da quinona **42**

Em um balão foram agitados por 24h 205mg (1 mmol) de sal sódico da lausona (**30**) e 30mL de citronelal. Após este tempo foram adicionados 50ml de acetato de etila e 50mL de água, a mistura foi agitada por 1h a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada a pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 30% foi obtida a quinona **42** (68 mg, rendimento 22%)

5.2l- Síntese da fenazina **68**

Em um balão, 310mg (1 mmol) de **43**, 119mg (1,1mmol) de o-Fenilenodiamina e 107mg (1,3 mmols) de Acetato de Sódio, foram solubilizados em 15ml de Ácido Acético glacial e aquecidos sob agitação até refluxo, deixando-se nessas condições por 2hs. Findo este tempo a análise por CCF revelou a formação de vários produtos. A mistura reacional foi então vertida em gelo picado e um precipitado foi formado, após completa fusão do gelo o precipitado foi filtrado em funil de Buchner e lavado com água gelada 3 x 100ml. O precipitado foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 10% foi obtida a fenazina **68** (172 mg, rendimento 45%).

pf=176 ° C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 9.3 (m, 1H), 8,3 (m, 3H), 7.7 (m, 4H), 3,7 (d, 1H), 3.1 (m, 1H); 1.9 (m, 3H), 1.7 (m, 2H). 1,6 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (s, 3H), 7.4 (m, 2H), 1,0(d, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 151,453 (s), 144.592 (s), 141.492(s), 140.242(s), 139.405 (s), 130.671 (s), 129.470 (d), 129.379 (d), 129.269 (d), 129.10,6 (d), 128,651 (d), 127,886 (d), 127,523 (d); 124,848(d), 122,300 (d), 113,311 (s), 78,881 (s), 49,802 (d), 40,113(t), 36,682(d); 35,827(t), 32,824 (d), 27,966(t), 27,238(q), 22,616 (q), 18,994 (q).

Dados cristalográficos de **68**.

Formula Molecular	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O
Massa Molecular	382.49
Temperatura	293 K
λ	0.71073 Å
Rede cristalina	Triclinico
<i>a</i>	10.9810(4) Å
<i>b</i>	12.6080(7) Å
<i>c</i>	16.0080(6) Å
Volume do cristal	2094.37(16) Å ³
Z	4
F(000)	816
Dx	1.213 Mg/m ³
μ	0.074 mm ⁻¹
S	0.989
R1	0.0806(I > 2 σ (I))

5.2m- Síntese da macrolactona **69** com AMCPB

Em um balão foram solubilizados 100mg da fenazina **68** (0,25mmol) em 10ml de diclorometano, sendo adicionados 225mg de AMCPB (1,25 mmol). A reação prosseguiu sob agitação a temperatura ambiente por um período de 24horas. A solução foi lavada com solução de NaCO₃ a 10% (3 x 50ml) sendo a fase orgânica seca com NaSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 15% foi isolado o produto **69** (40mg, rendimento 38%).

pf=195 ° C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.5 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 4.1 (m, 1H); 2.9 (t, 1H), 2.1 (m, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ 204.369 (s), 165.71 (s), 151.369 (s), 147.736(s), 142.173 (s), 139.961 (s), 133.036 (s), 132.881 (s), 131.975 (d), 131.230 (d), 130,636 (d), 129,893 (d), 129,786 (d); 129,433(d), 125,849 (d), 121.646 (d), 90,480 (s), 48,963 (d), 43,789(t), 39,335(d); 33,696(t), 31,153 (d), 27,397(t), 24,724(q), 22,008 (q), 20,492 (q).

5.2n- Síntese da macrolactona **69** com ácido per acético

Foram dissolvidos 100mg (0,25 mmol) da fenazina **68** em 10ml de clorofórmio. A esta solução foram adicionados 5 mL de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e 5mL de anidrido acético. O sistema bifásico permaneceu em agitação por 24h a temperatura ambiente.

As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5% (2 x 50ml) e Na_2CO_3 5 % (2 x 50ml), depois seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada a pressão reduzida.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 2% foi recuperada a fenazina (35mg) a 15% foi isolado o produto **69** (52 mg, rendimento 50%).

5.2o- Síntese da macrolactona **69** com ozônio

Em uma garrafa de ozonólise foram solubilizados 100 mg de **68** (0,25 mmol), em 20ml de diclorometano sendo esta solução tratada com ozônio (pressão de 2lb/in²) a -5°C até todo substrato ter reagido (1hora), a solução foi então reduzida com H_2 -Pd por 1hora(pressão 30 psi, catalisador Pd-carvão 10%, 10 mg 10% p/p). A análise por CCF revelou a formação do produto **69** mais uma concentração de material polar na origem.

O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) isocrática utilizando como eluente uma solução de 15% de acetato de etila em hexano. Foram isolados (26 mg, rendimento 26%).

5.2p- Síntese do sal de prata do lapachol (**72**)

Em um becher contendo 10g (41,3 mmol) de Lapachol (**56**) finamente pulverizados foram adicionados água destilada em pequenas porções sob agitação até que se obteve uma pasta amarela fluida (em torno de 80mL). Uma solução comercial de amônia é adicionada gota a gota até que toda a pasta se torne vermelha e se obtenha uma solução de cor

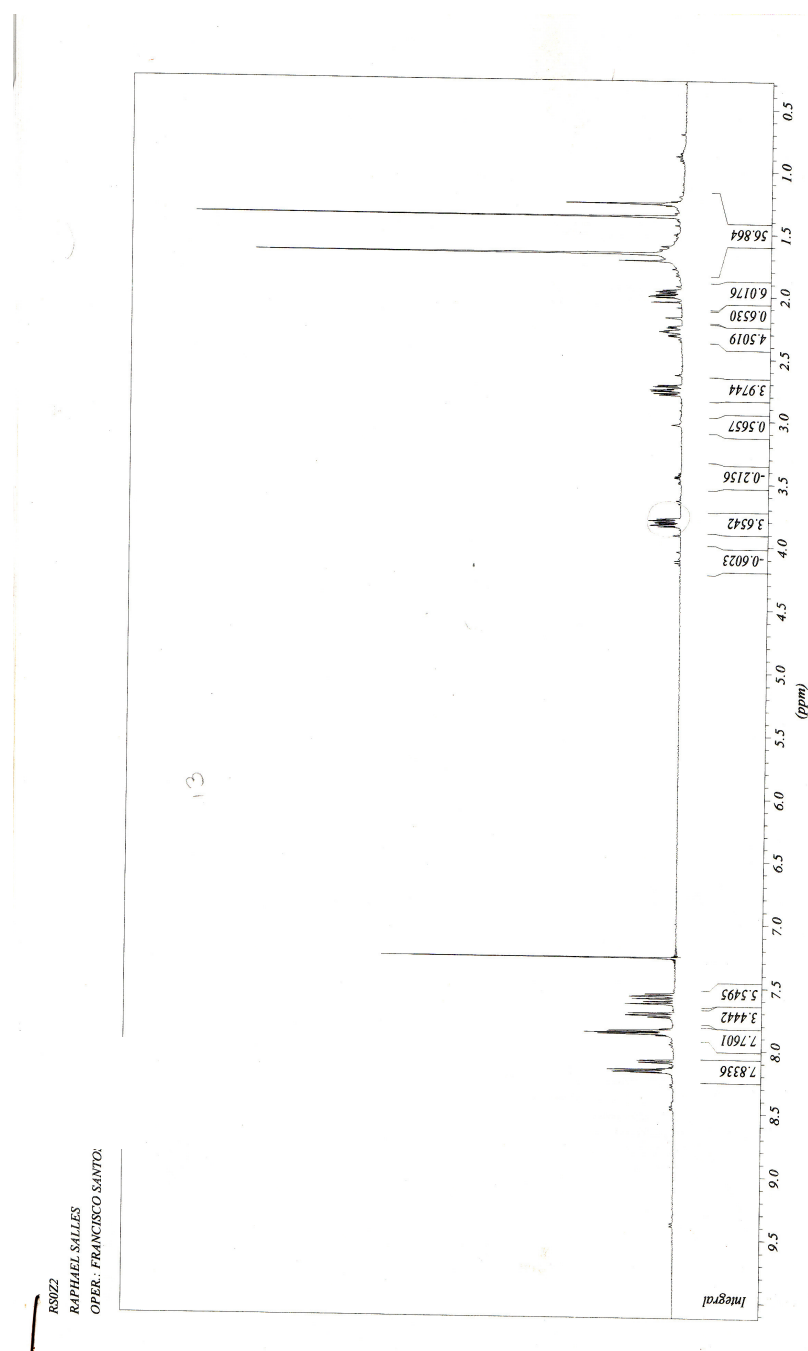
vermelha muito viva(em torno de 15mL). Então uma solução de 8g de nitrato de prata (47.3mmol) em 15mL de água foi adicionado, após 15 minutos gelo picado foi adicionada a reação e o becher foi recoberto com papel aluminado e a reação permaneceu por 24h em geladeira, após este tempo o precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com éter etílico 100mL e água gelada (3 x 100ml) o sal foi então seco por 10 minutos com pistola de ar quente e pesado após retornar a temperatura ambiente guardado em dessecador não transparente. Foram obtidos 7,33 g do sal (51% de rendimento)

5.2q- Síntese da alil- β -lapachona (**70**)

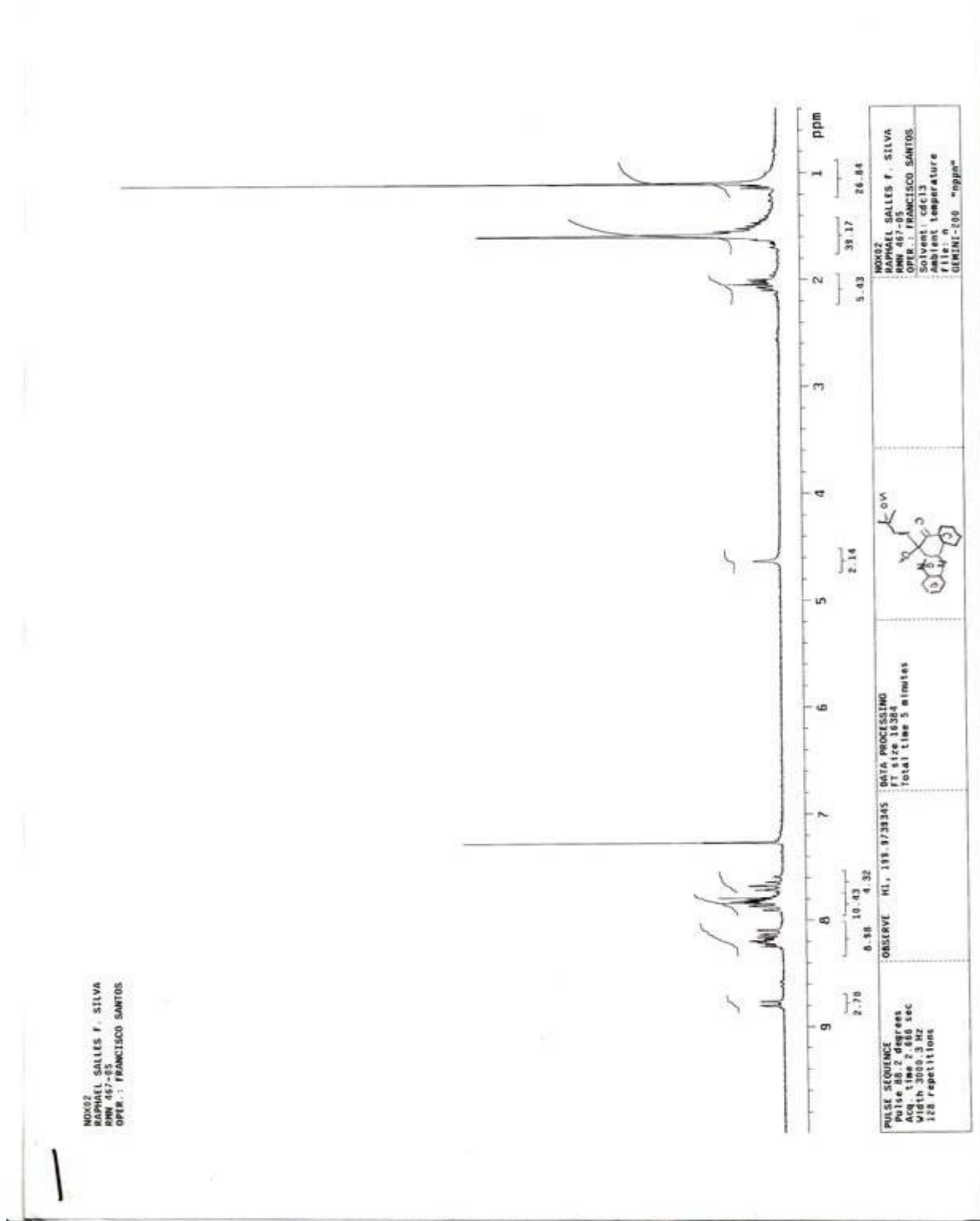
Em um balão foram pesados 7g mg (20.1mmol) do sal de prata do lapachol (**72**), foram adicionados 50ml de Brometo de Alila destilado, formando uma suspensão que foi refluxada por 2h. Foram então adicionados 100mL de acetato de etila e a reação foi filtrada a vácuo para a remoção do precipitado formado.

Então o líquido filtrado foi diluído com mais 100mL de acetato de etila e lavado com água (3x100 mL) e com solução de Na_2CO_3 a 20% (6 x 100mL), devido ao forte odor do brometo de alila e seu poder irritante todos os passos descritos neste parágrafo devem ser realizados na capela. A fase orgânica recolhida foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi então submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (CCGS) utilizando como eluente uma solução de 1% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da quantidade de acetato de etila. No eluente a 20% é isolado o produto **70** (434 mg, rendimento 8%).

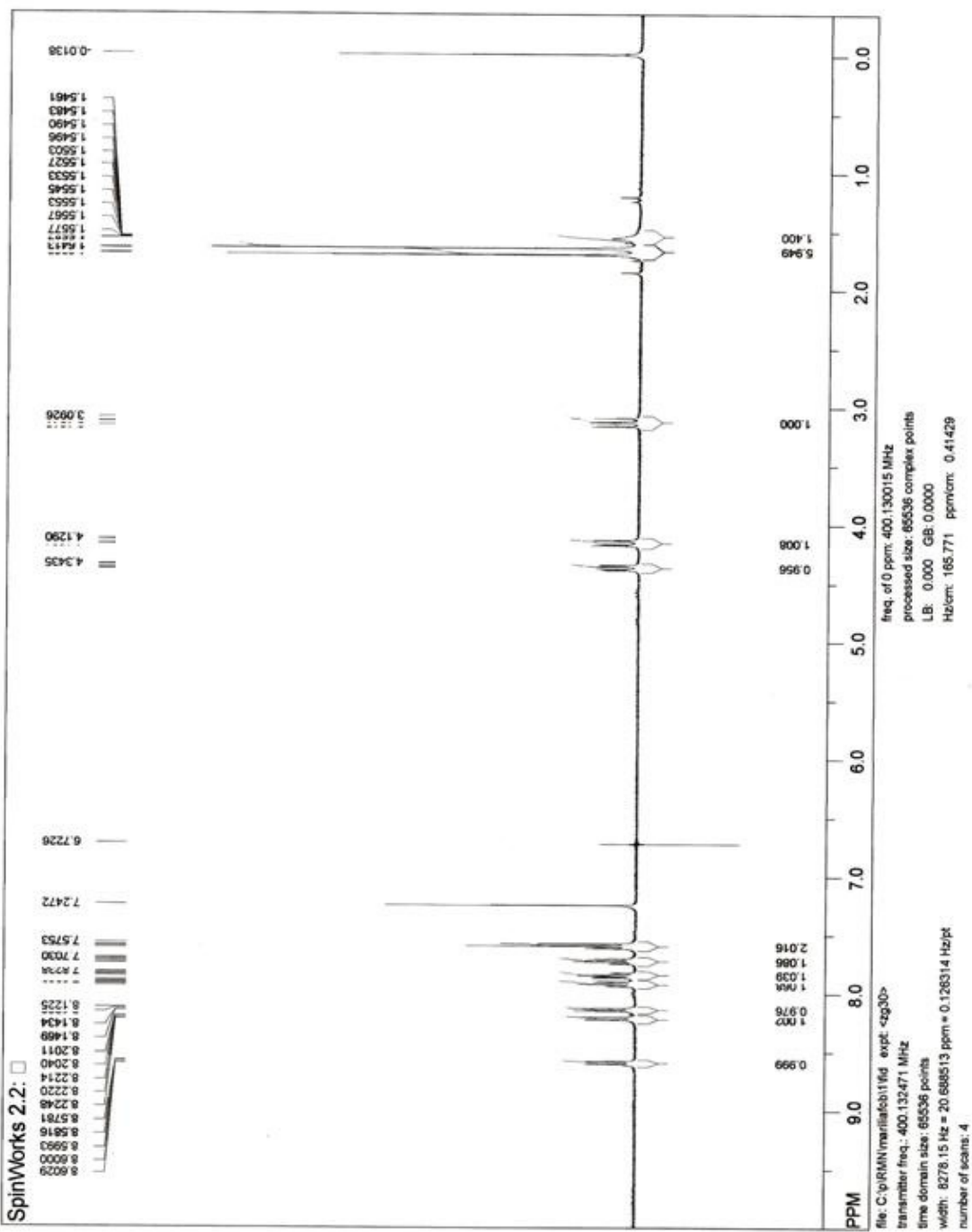
6-Espectros

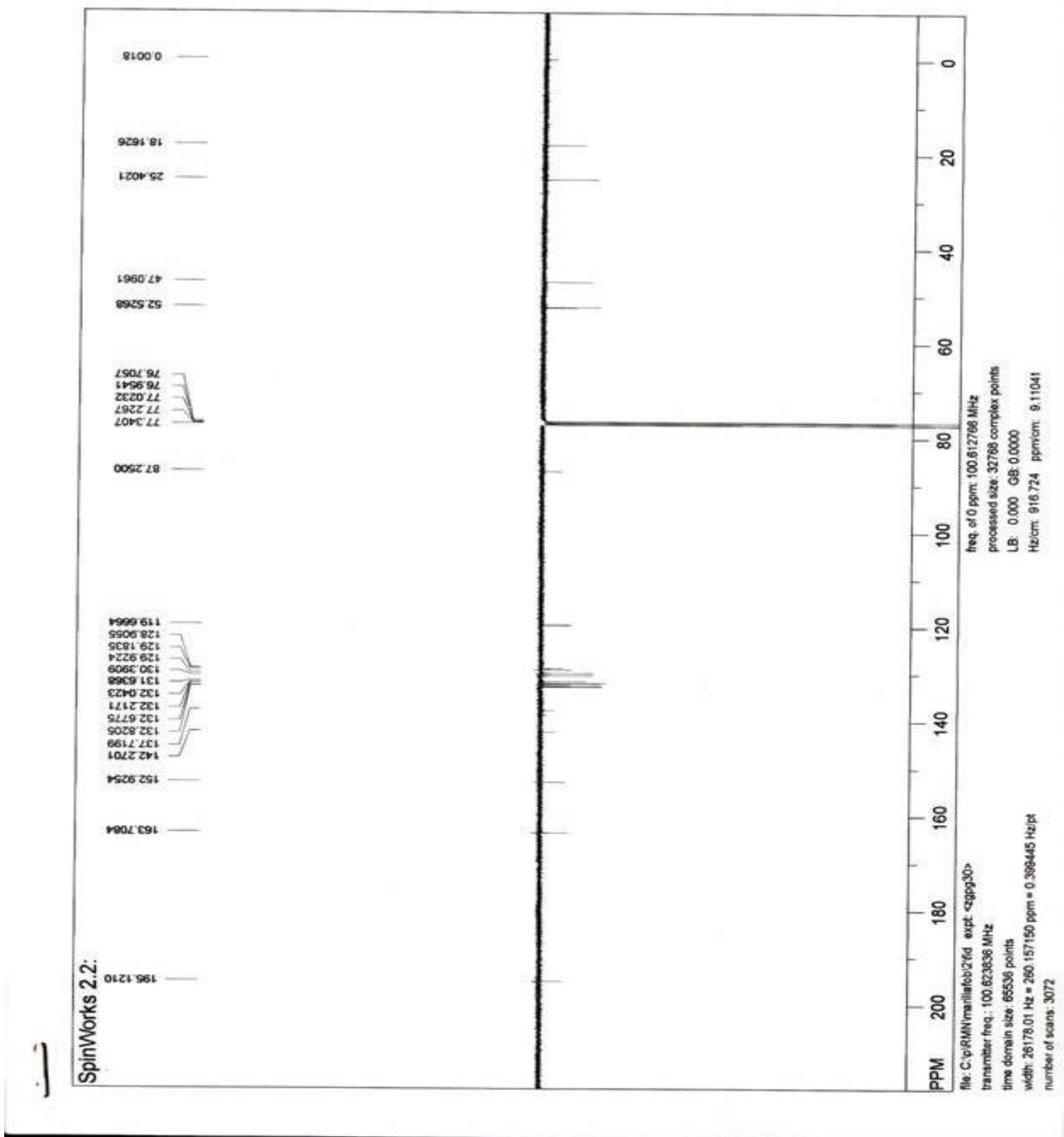


Espectro 1: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **13**

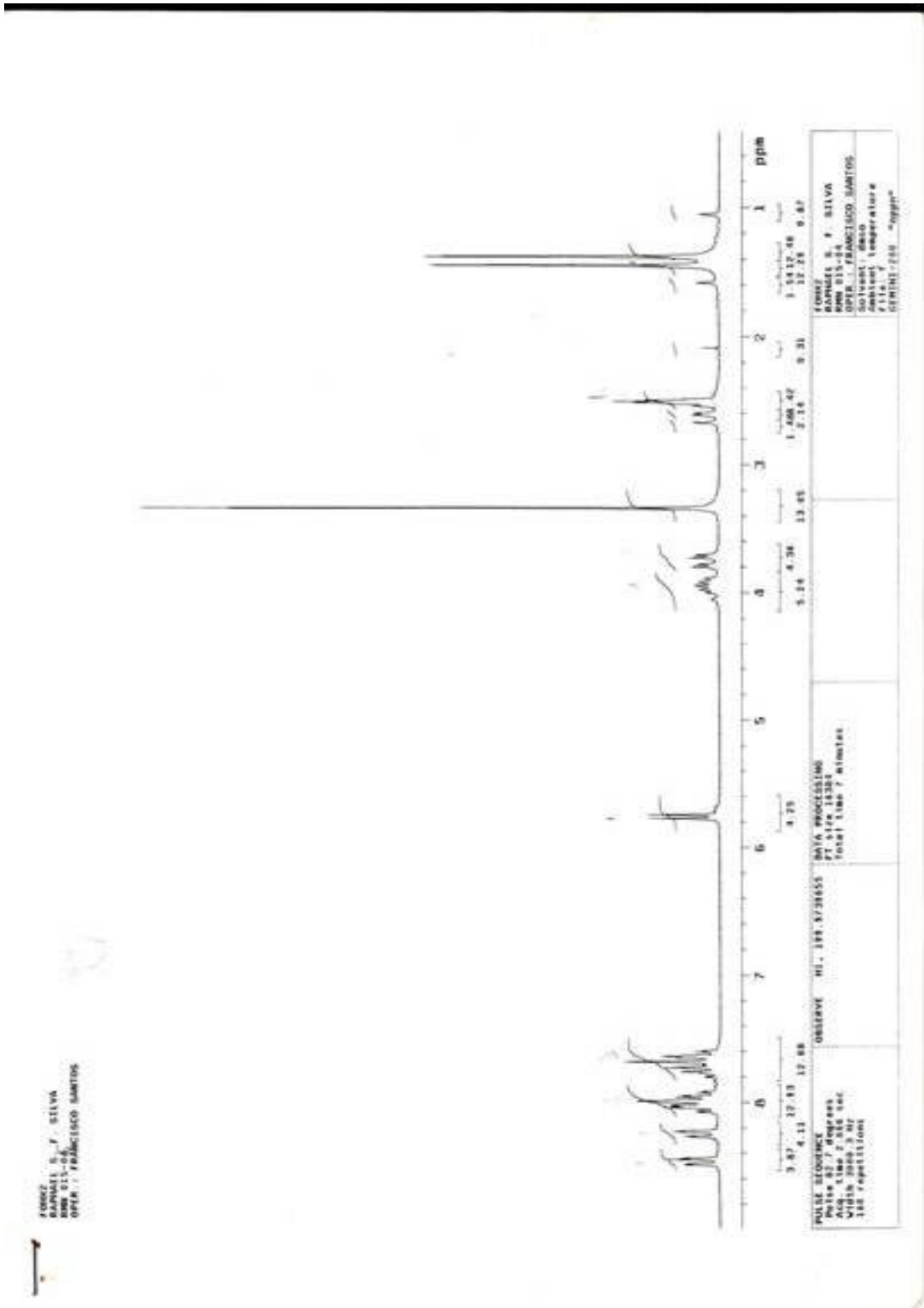


Espectro 2: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **15**



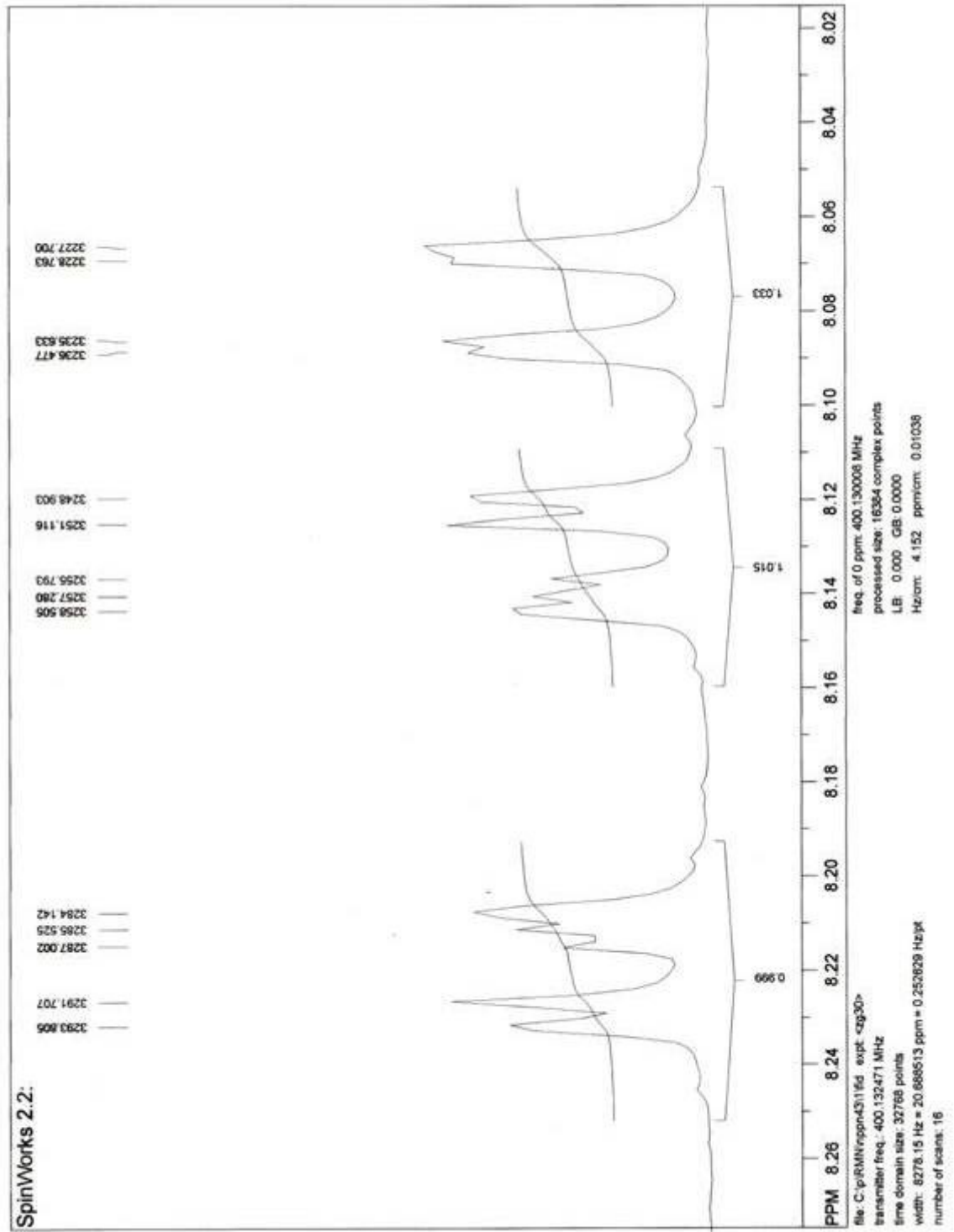


Espectro 4: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **21**

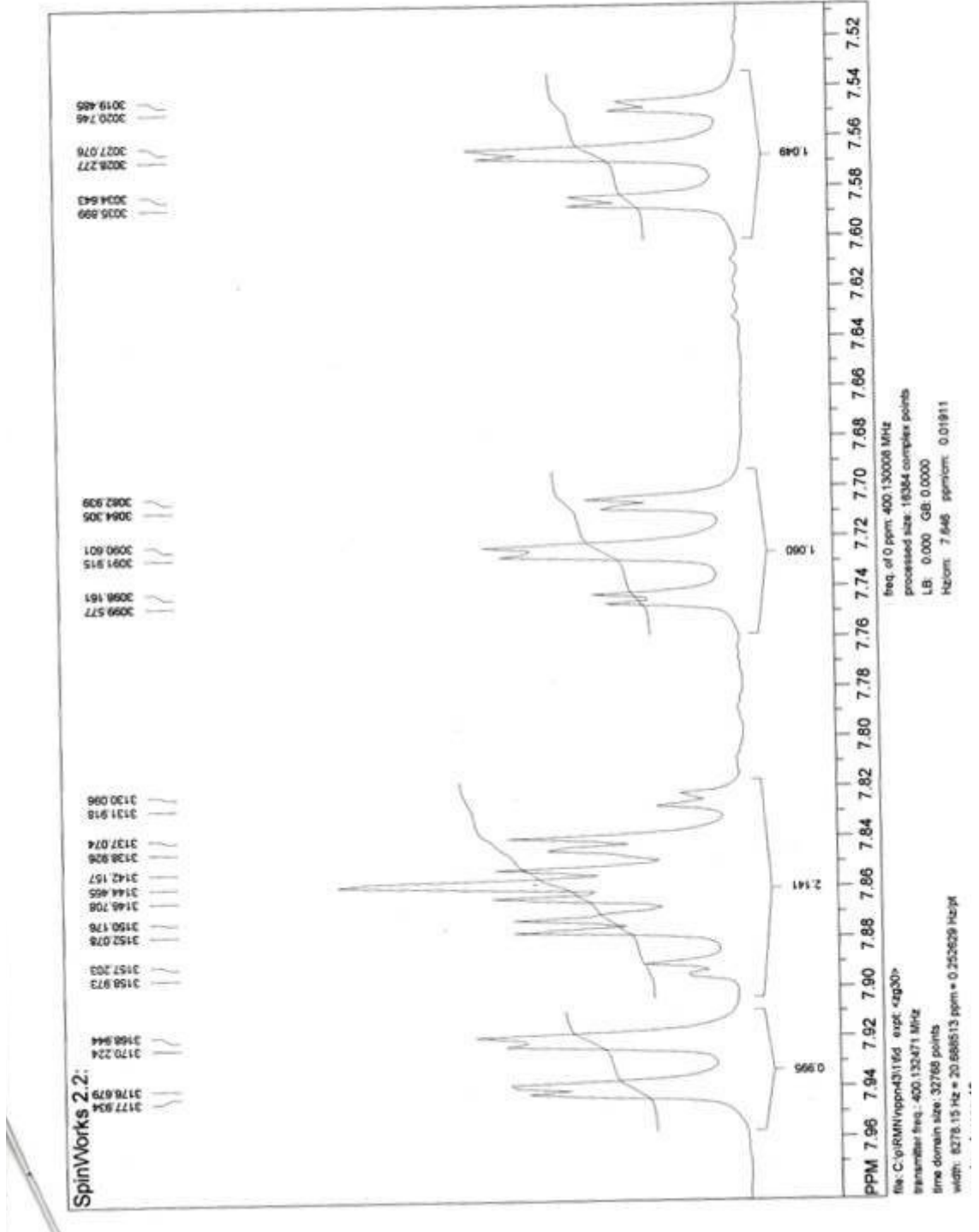


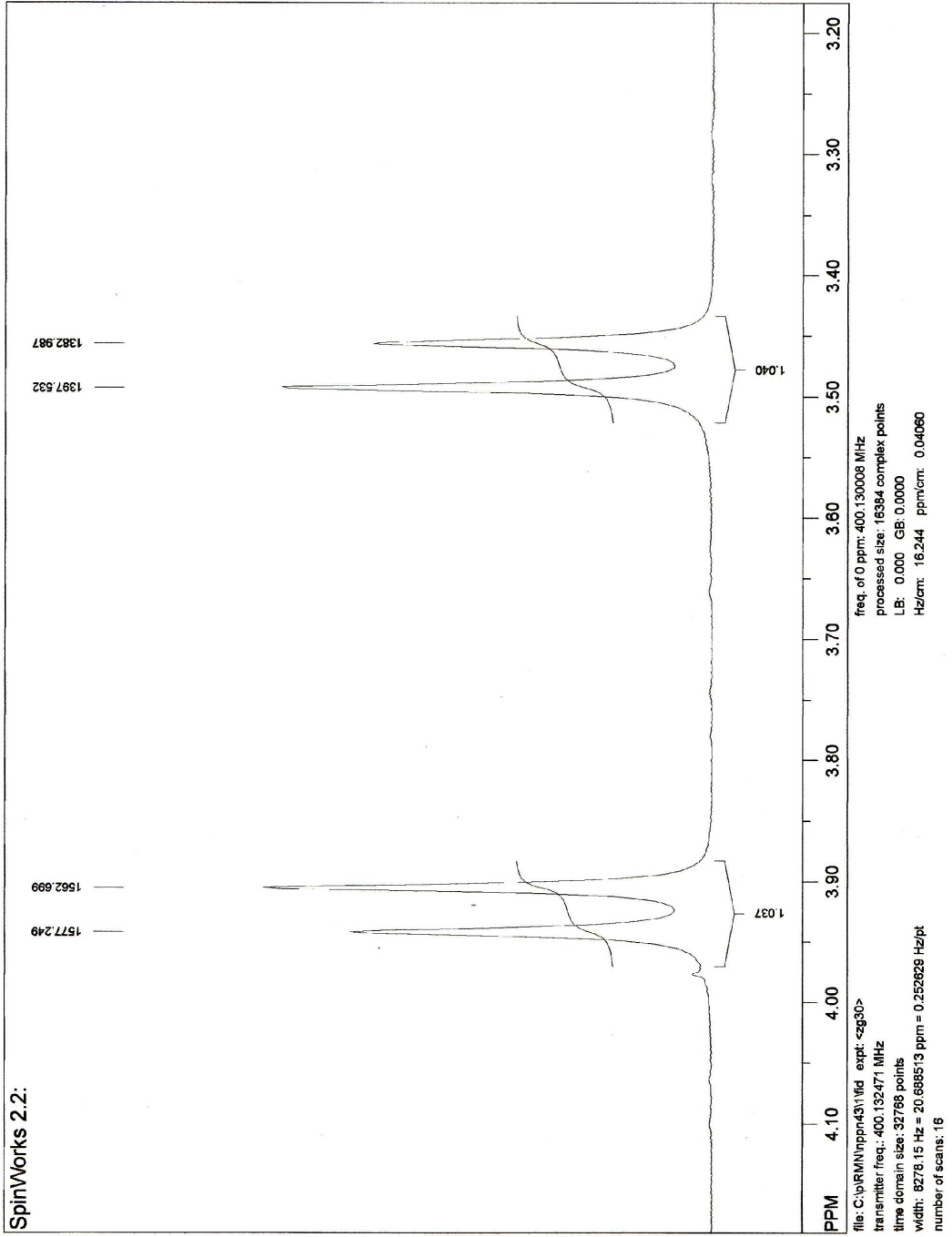
Espectro 5: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **22**

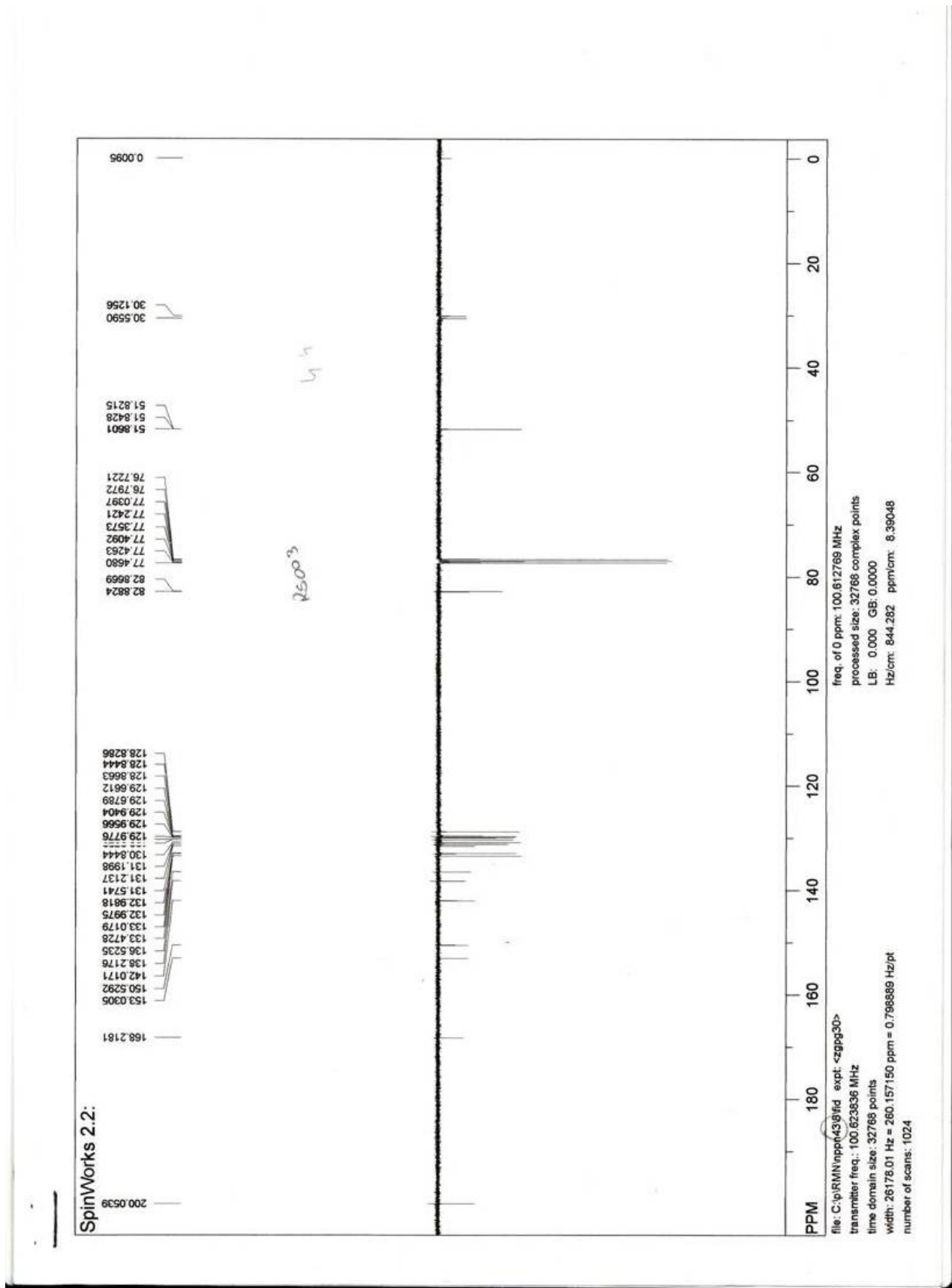
Expansão



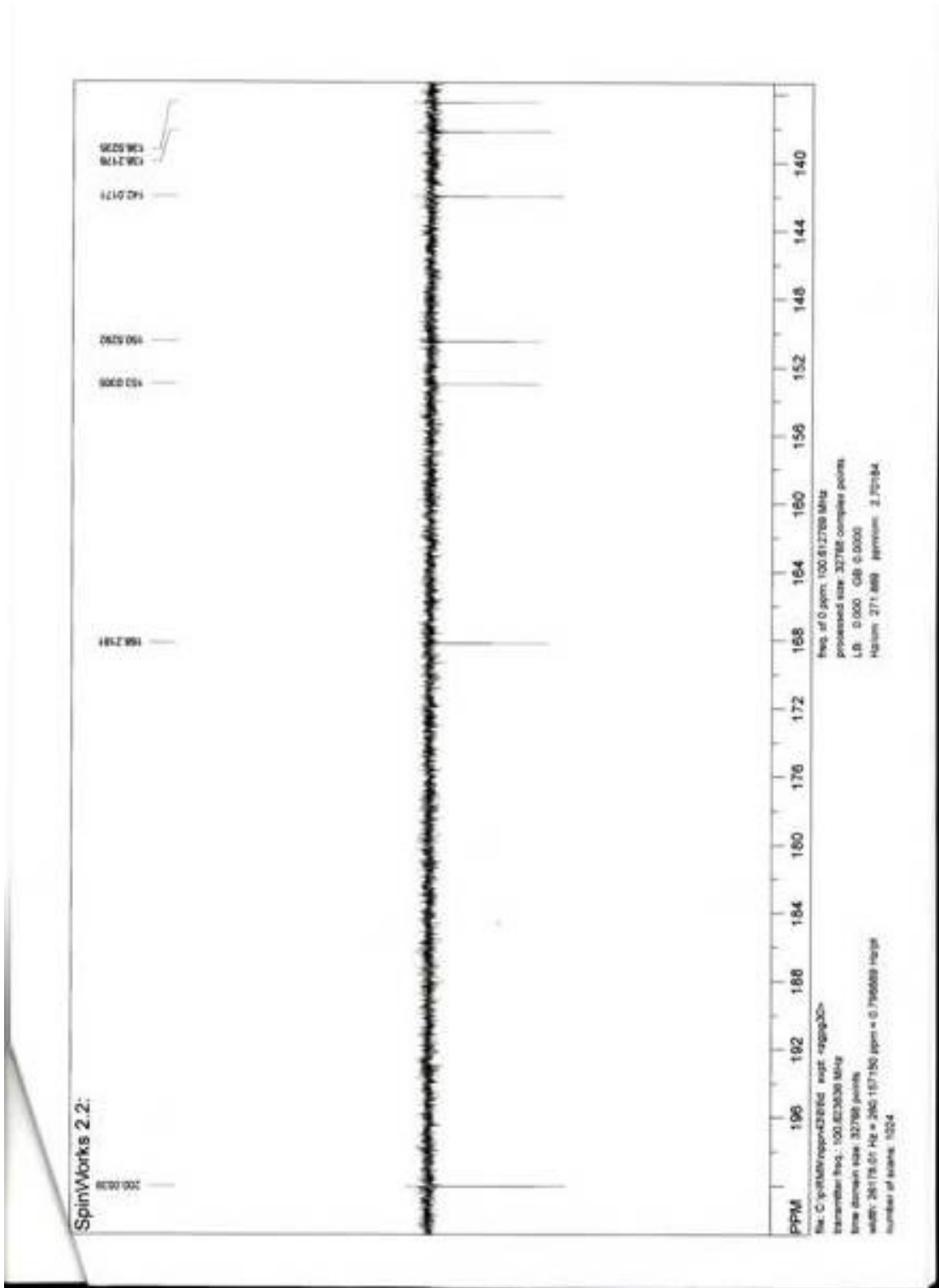
Expansao



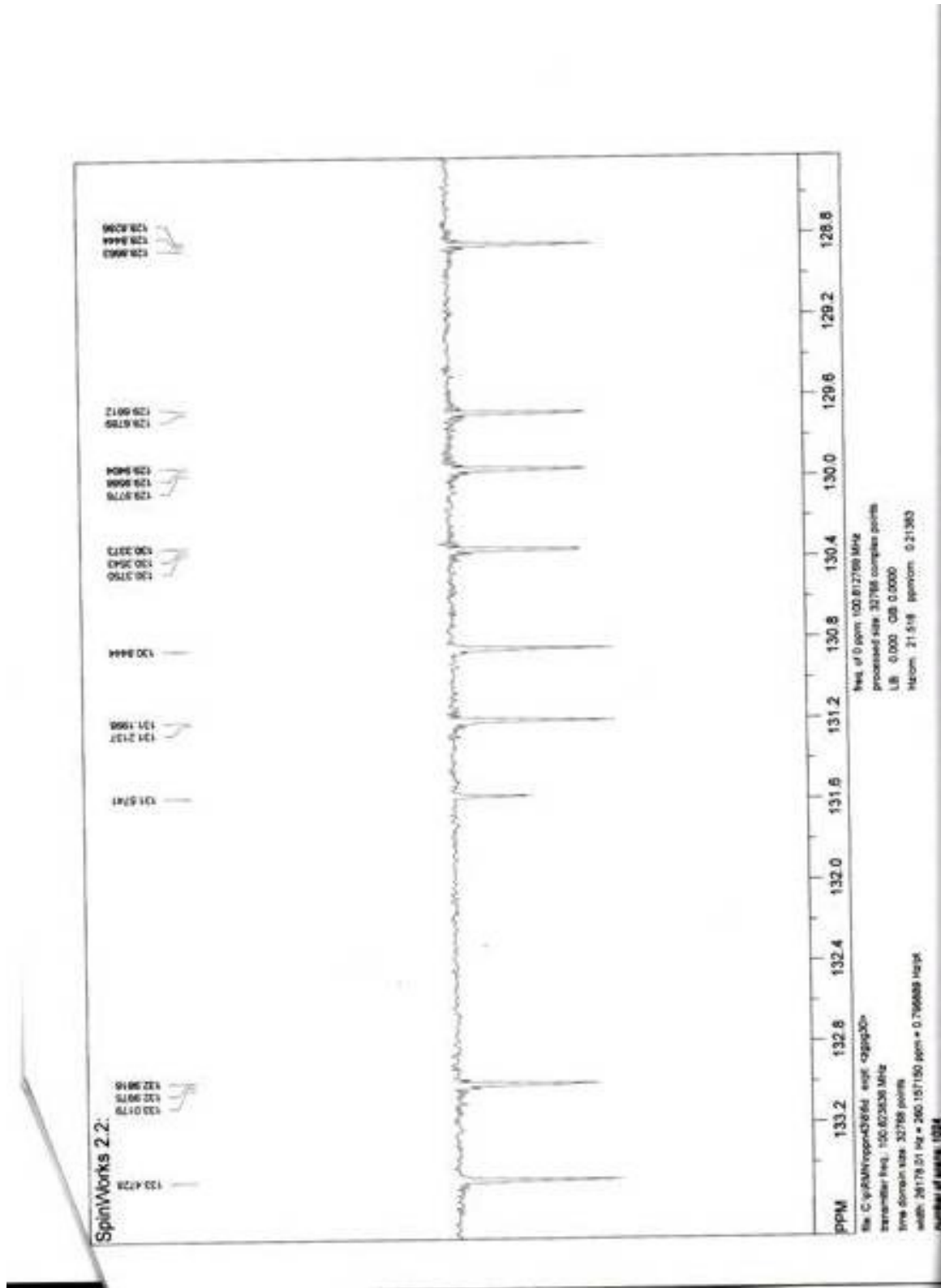




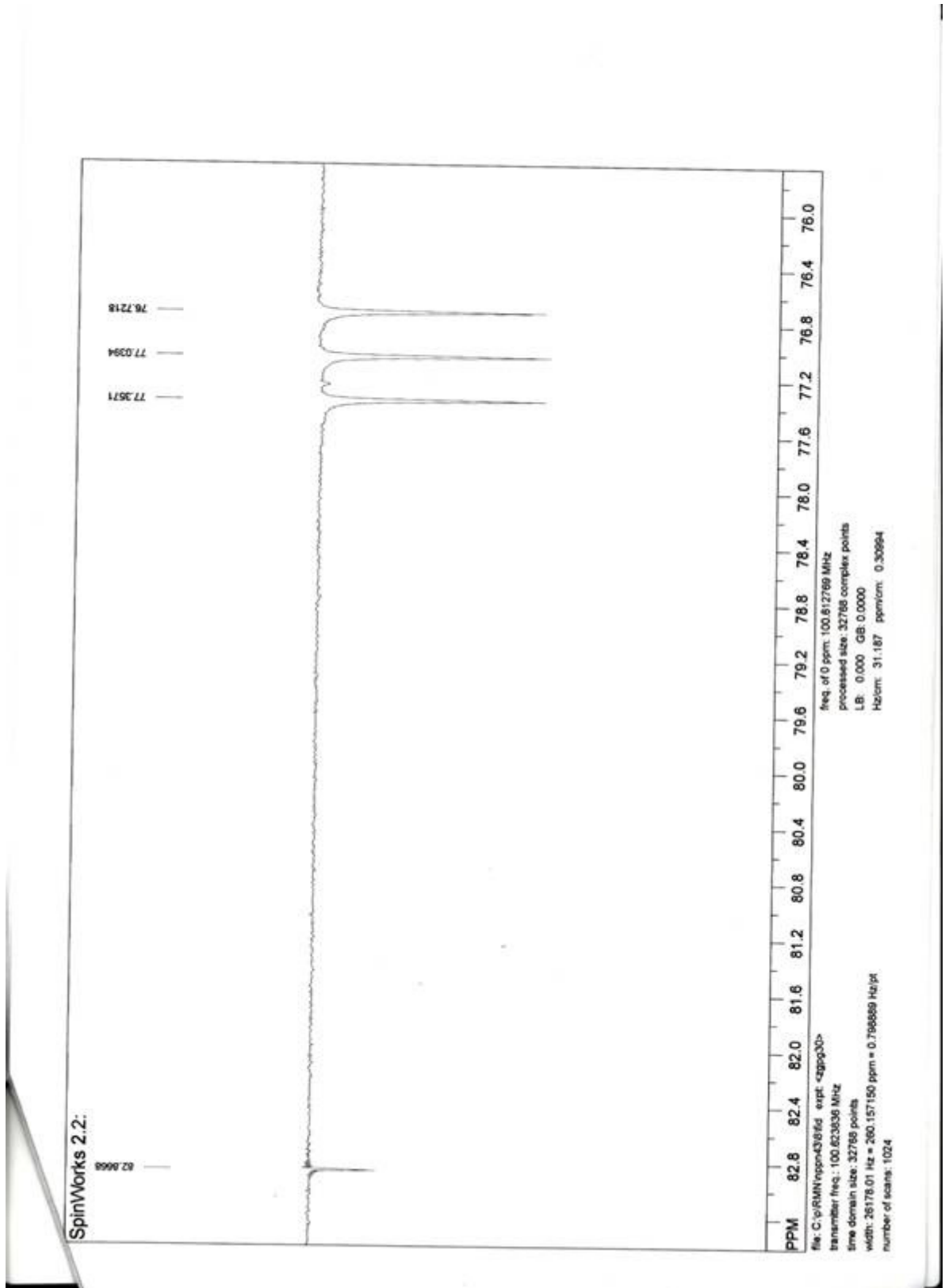
Espectro 8: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **44**



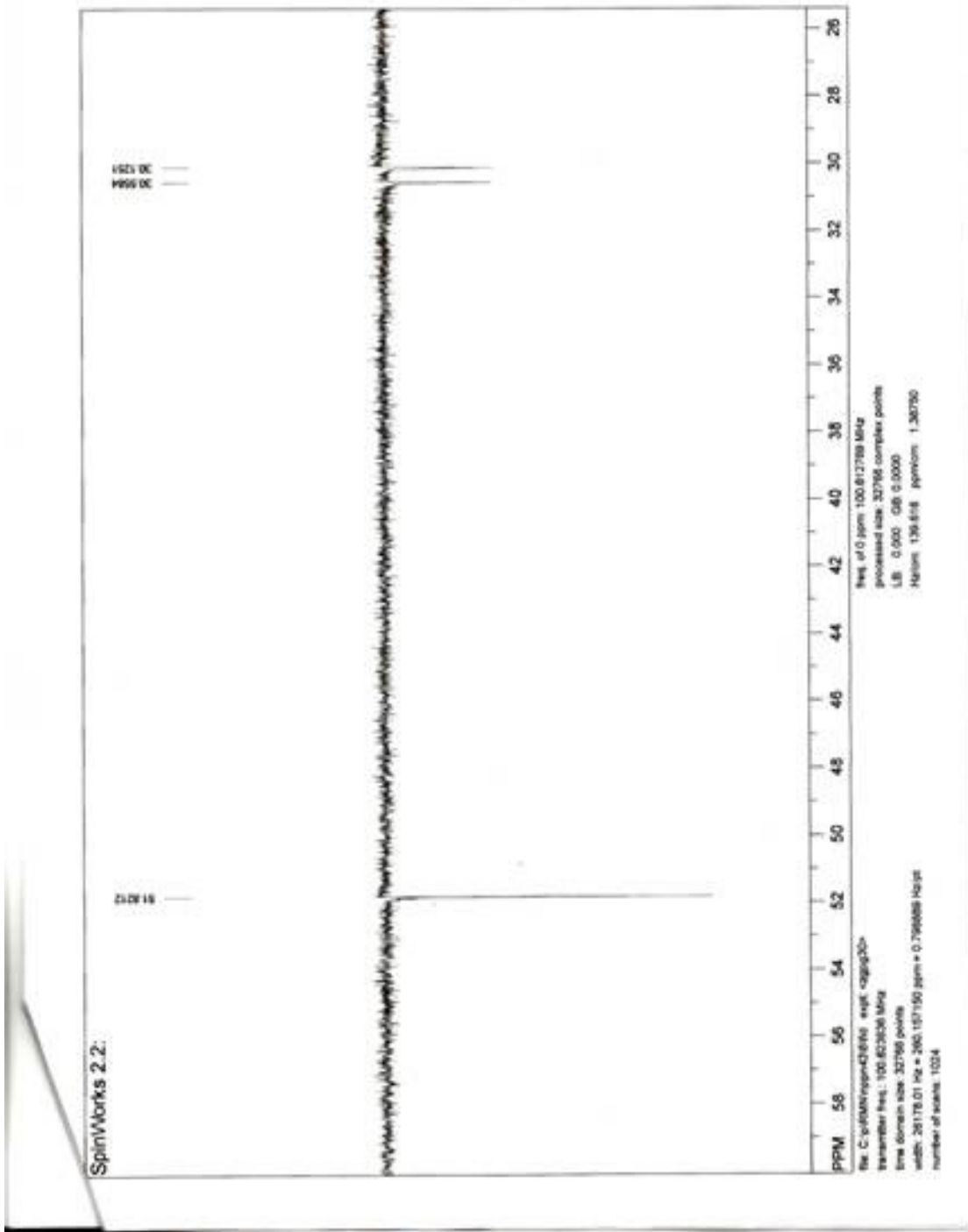
Expansão



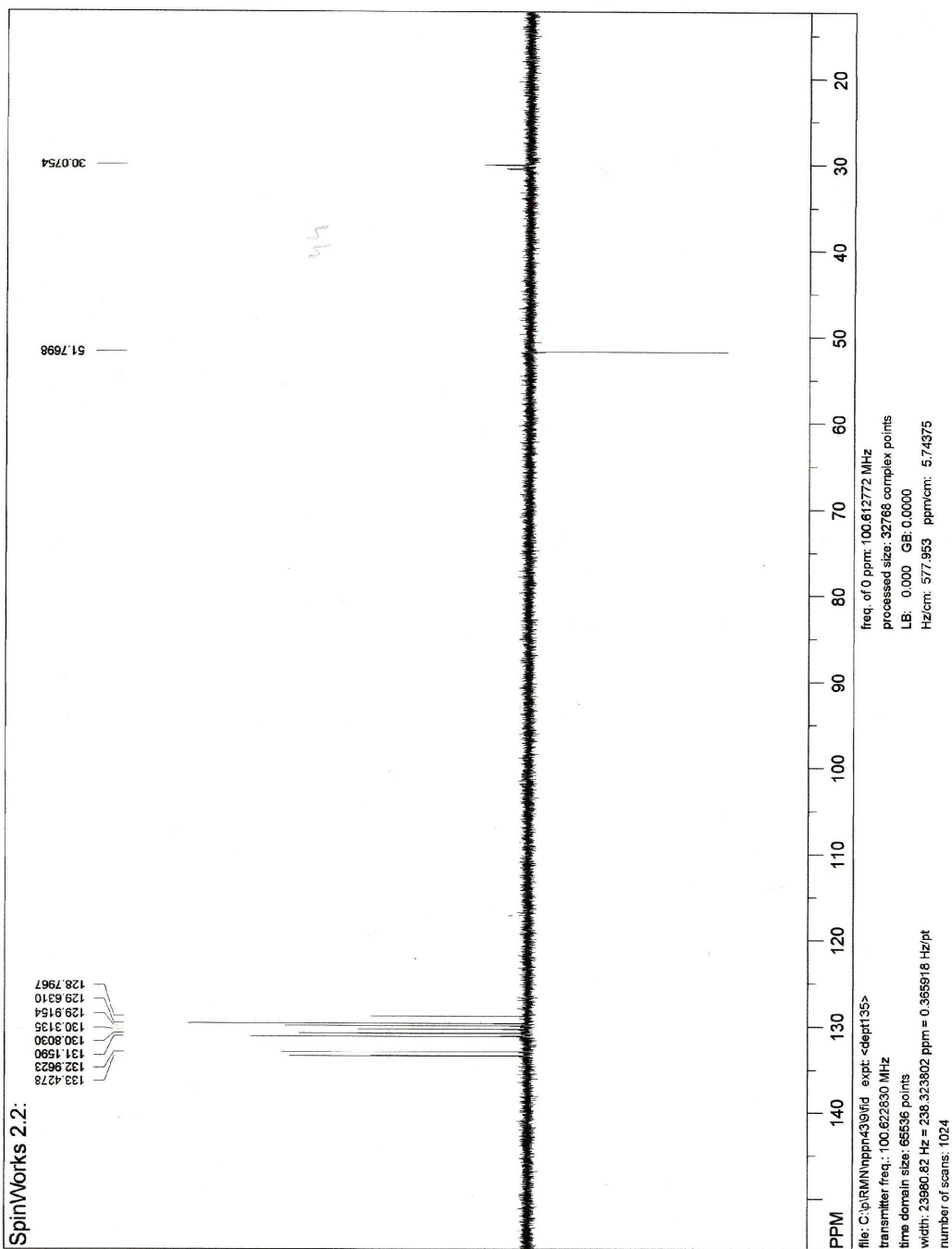
Expansão



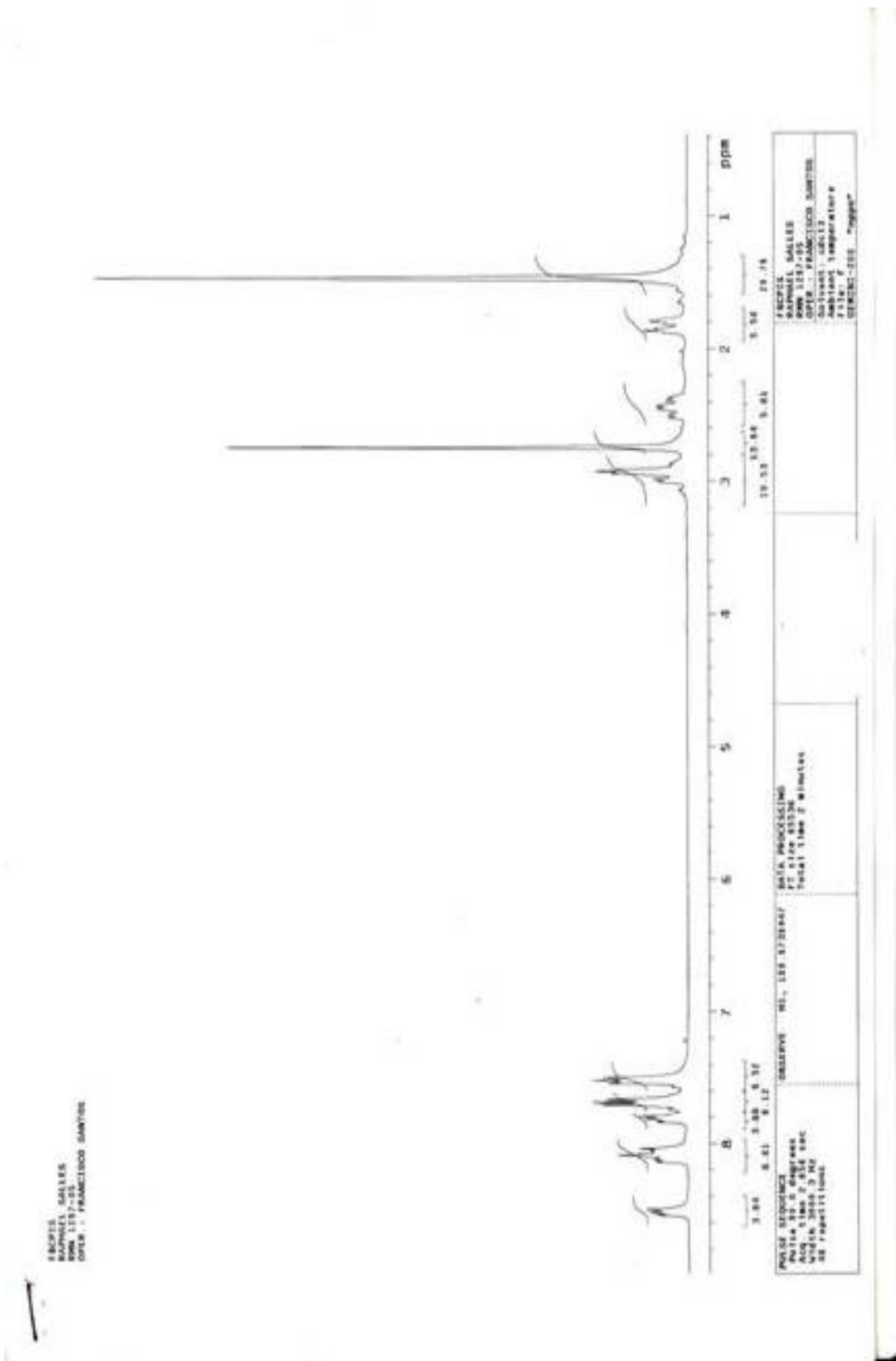
Expansão



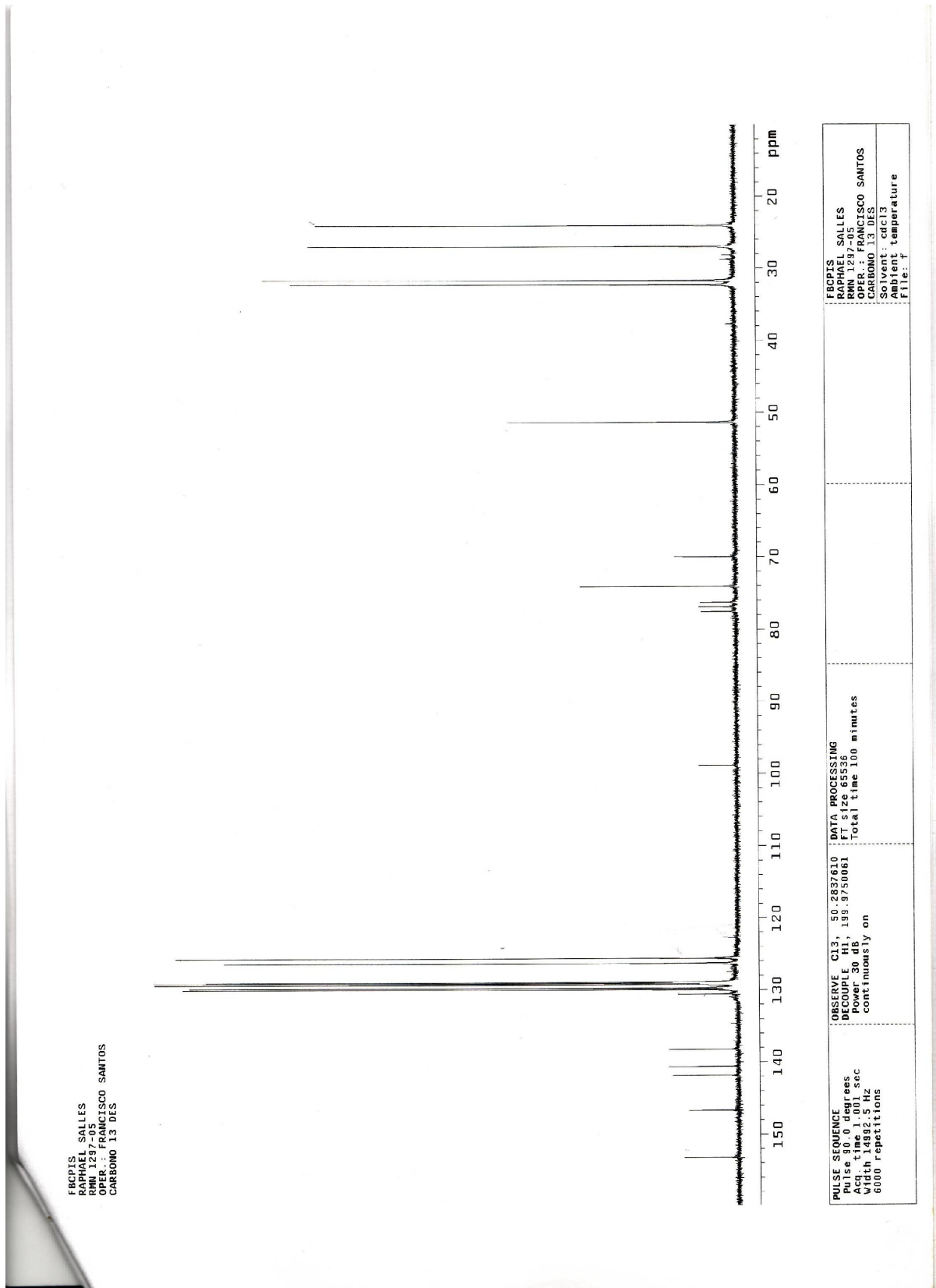
Expansão



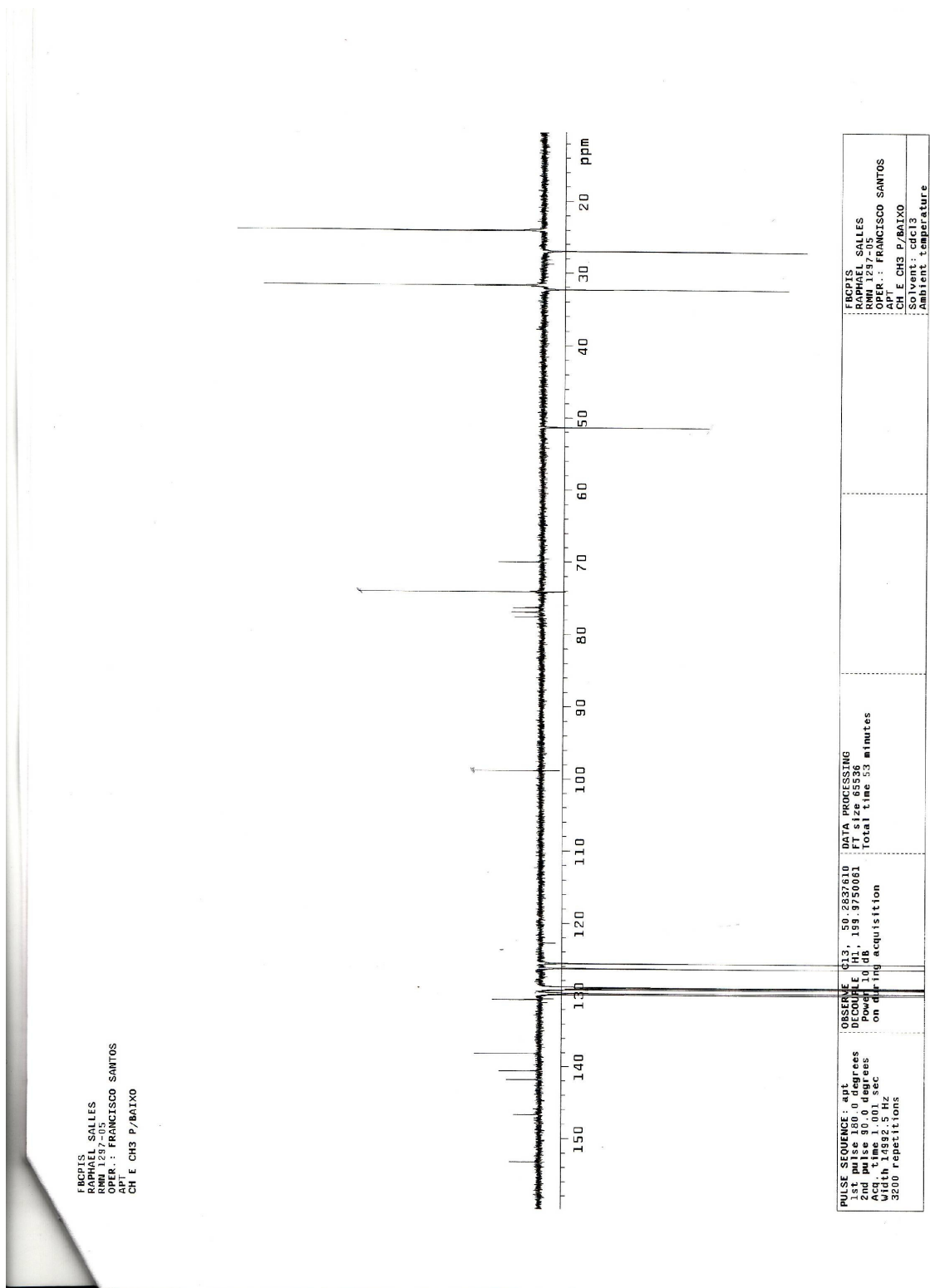
Espectro 9: Espectro de RMN de Carbono 13 DEPT-135 do composto **44**



Espectro 10: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **46**

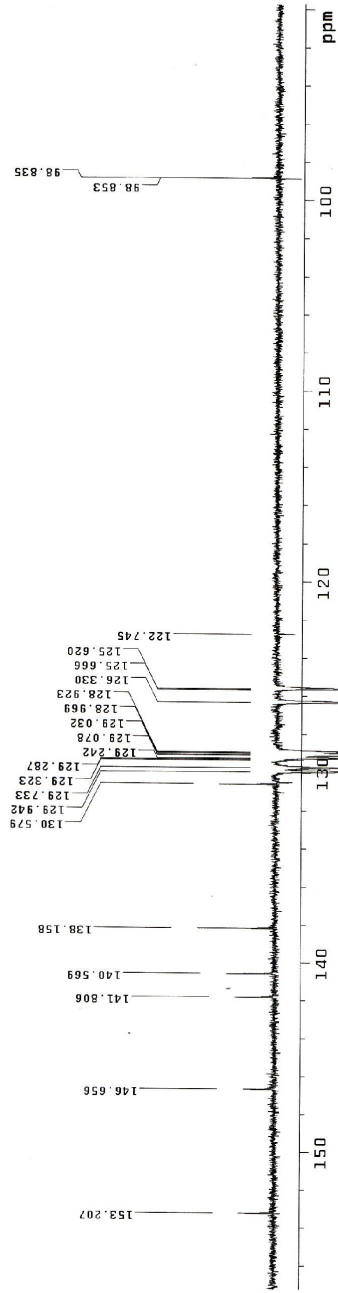


Espectro 11: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **46**



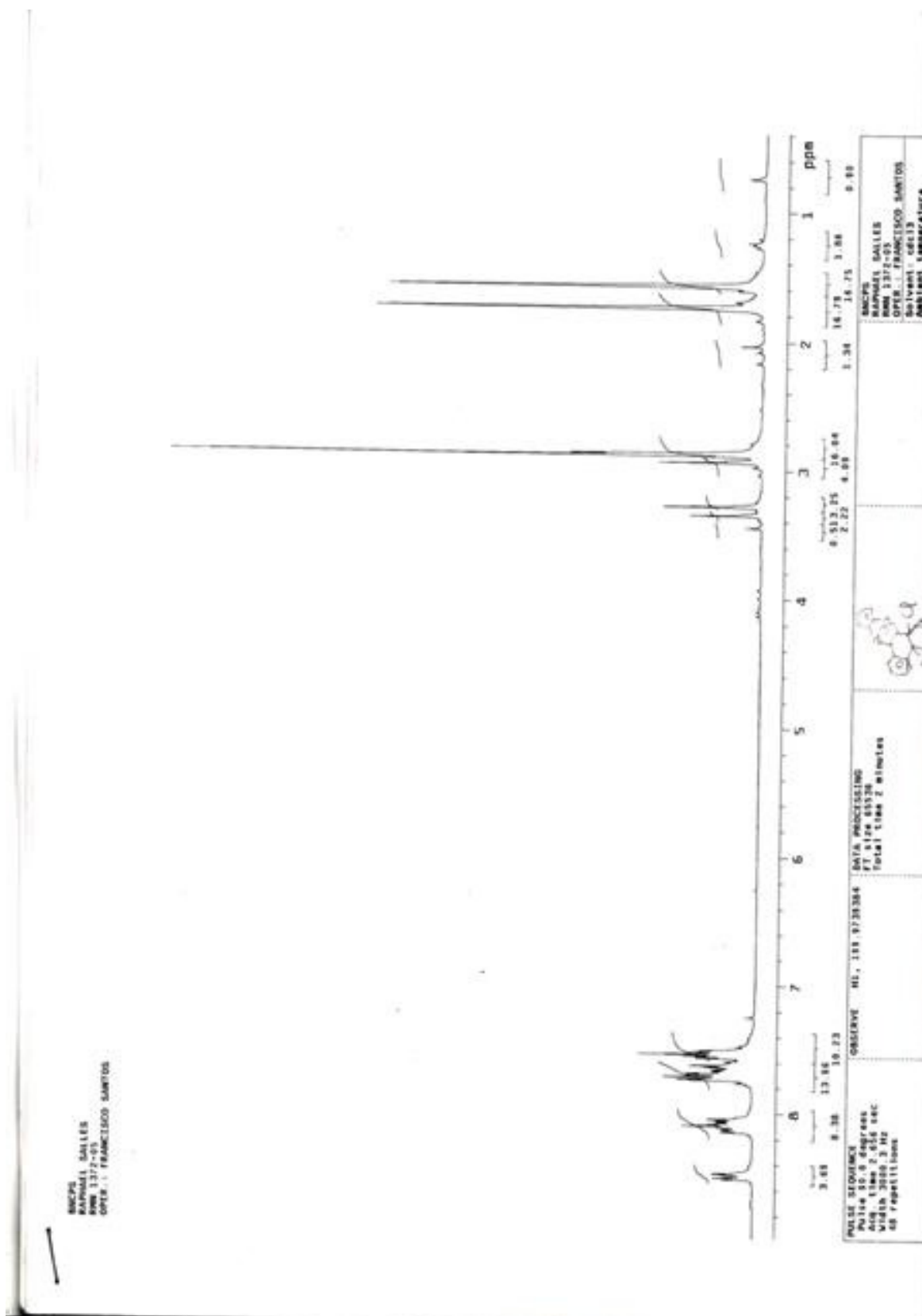
Espectro 12: Espectro de RMN de Carbono 13 APT do composto **46**

FBCPIS
 RAPHAEL SALLES
 RMN 1237-05
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CH E CH3 P/BAIXO



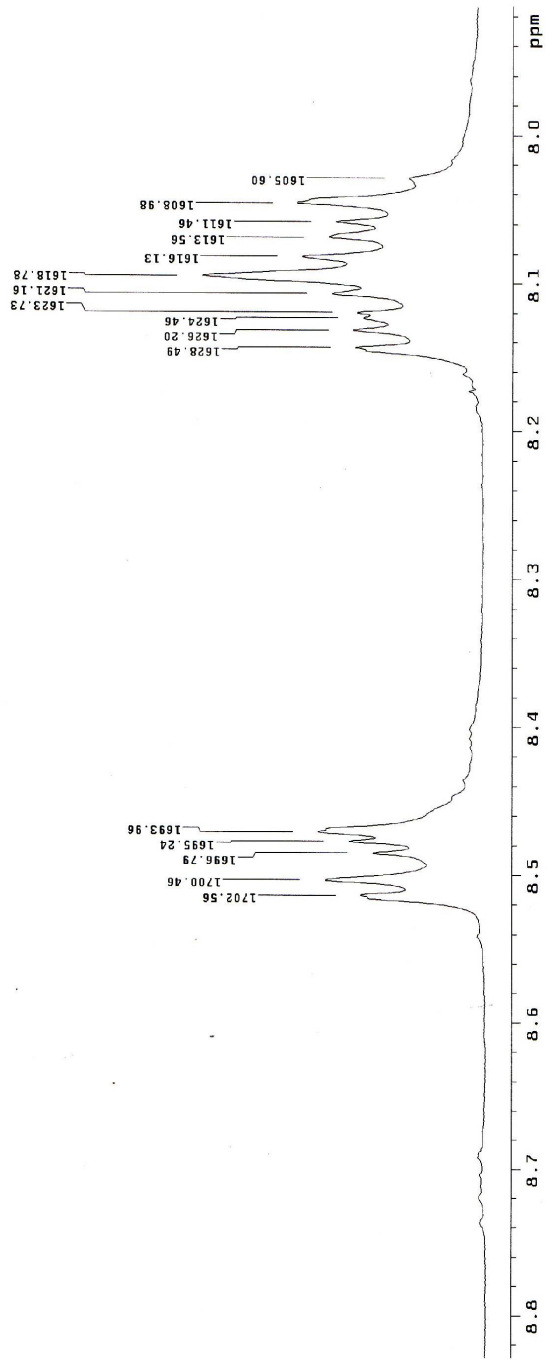
PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 30.0 degrees 2nd pulse 30.0 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14892.5 Hz 3200 repetitions	OBSERVE C13, 50.2857610 Power 10 dB Power 10 dB on during acquisition	DATA PROCESSING File Size 65532 Total time 30 minutes	FBCPIS RAPHAEL SALLES RMN 1237-05 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT E CH3 P/BAIXO Solvent: cdCl3 Ambient temperature
--	--	--	--

Expansão



Espectro 13: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **47**

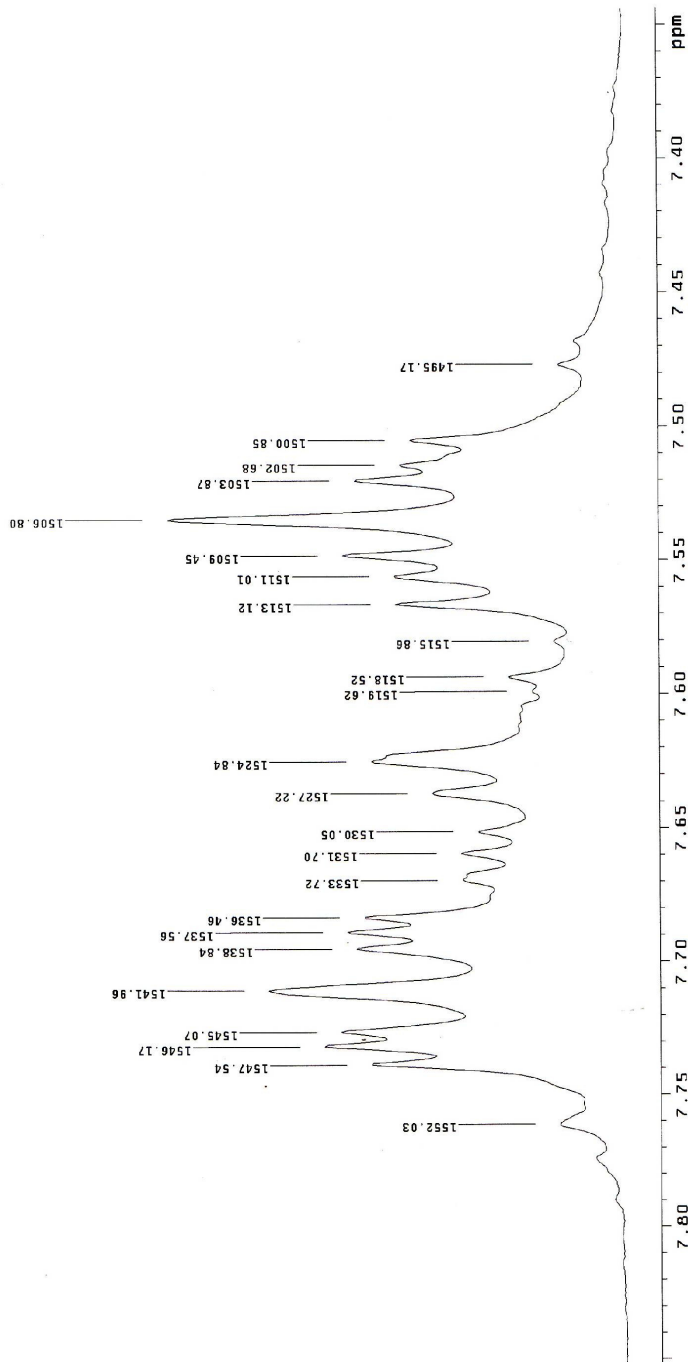
BMCPS
 RAPHAEL SALLES
 RMN 1372-05
 OPER.: FRANCISCO SANTOS



PULSE SEQUENCE Pulse 90.0 degrees Width 300.3 sec Width 300.3 sec 48 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739384	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 2 minutes	BMCPS RAPHAEL SALLES RMN 1372-05 OPER.: FRANCISCO SANTOS Spectrometer Ambient temperature File: b GEMINI-200 "nppn"
---	--------------------------------	---	---

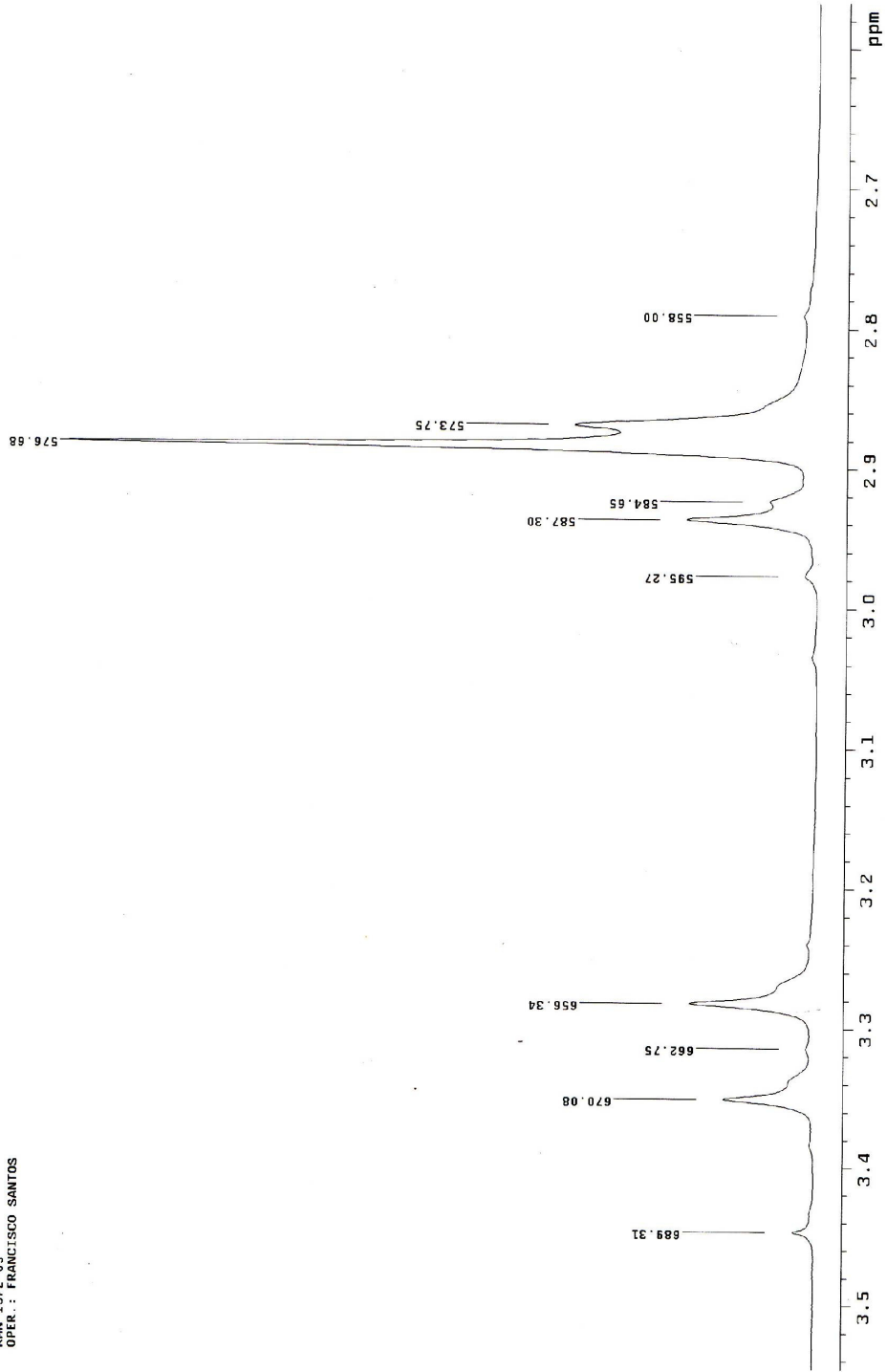
Expansão

BNCPS
 RAPHAEL SALLES
 RNN 1372-05
 OPER.: FRANCISCO SANTOS



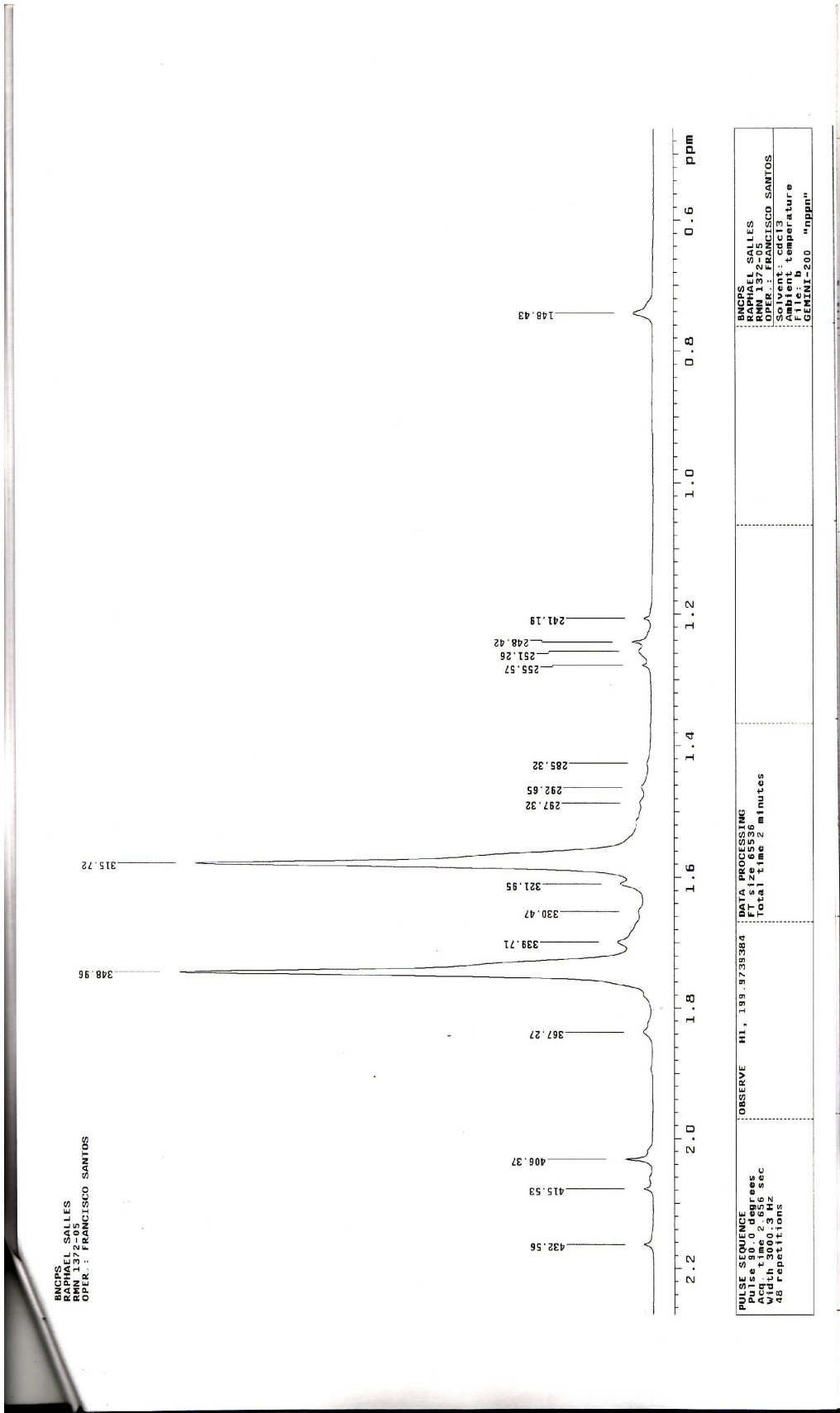
PULSE SEQUENCE Pulse 90.0 degrees Acq. time 2.02 sec Width 3000.3 Hz 48 repetitions	OBSERVE H1, 139.9735384 DATA PROCESSING File size 65536 Total time 2 minutes	NUCS RAPHAEL SALLES RNN 1372-05 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Acquisition temperature File name GEMINI-200 "nppm"
---	---	---

BNCPS
 RAPHAEL SALLES
 RNN 1372-05
 OPER.: FRANCISCO SANTOS

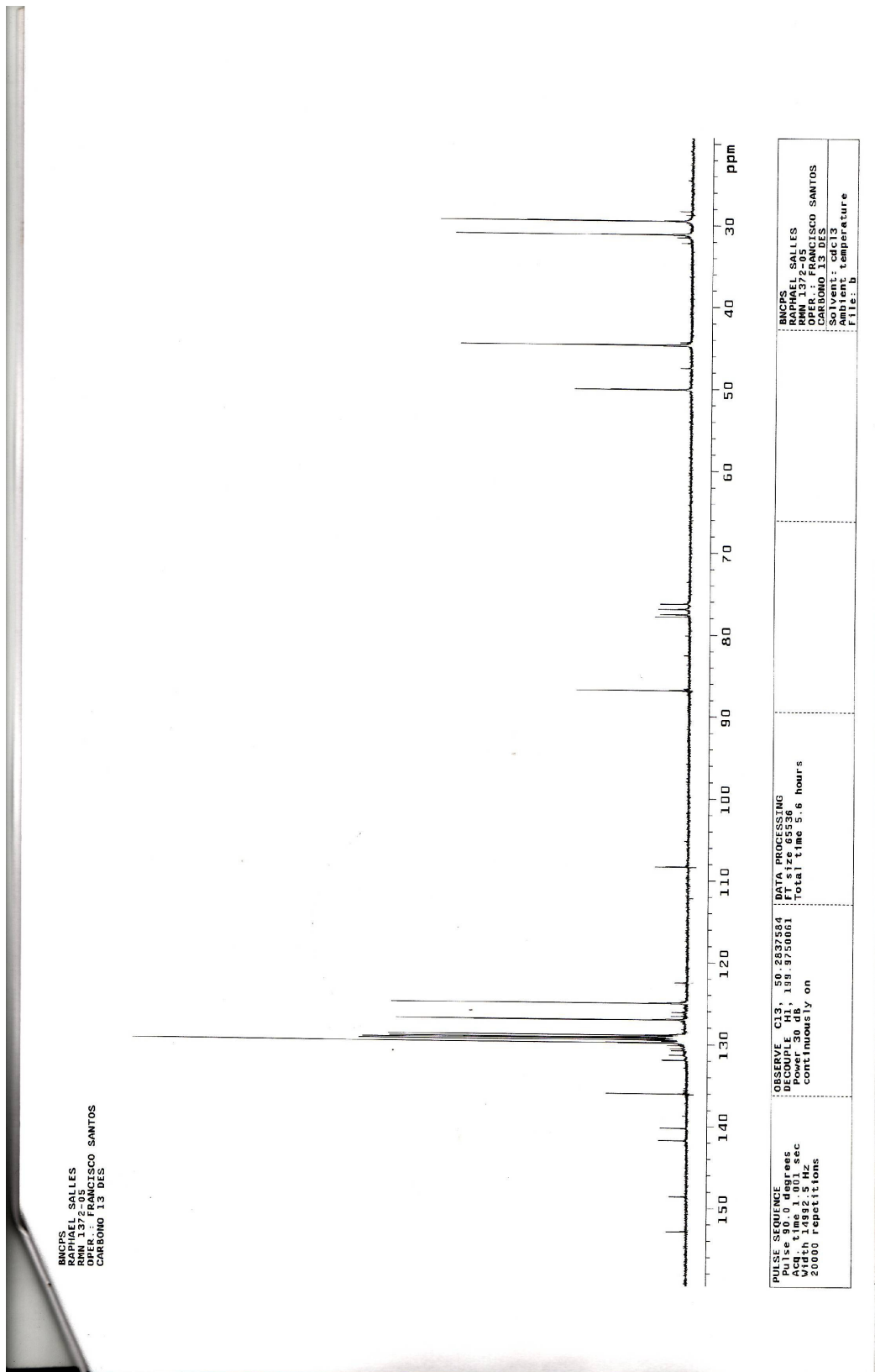


PULSE SEQUENCE Pulse 90.0 degrees Acq. time 2.656 sec Width 3000.3 Hz 48 repetitions	OBSERVE H1, 199.9738384 DATA PROCESSING Date 03/25/06 Total time 2.4 minutes	BNCPS RAPHAEL SALLES RNN 1372-05 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Name: temperature File: b GEMINI-200 "nppm"
--	---	--

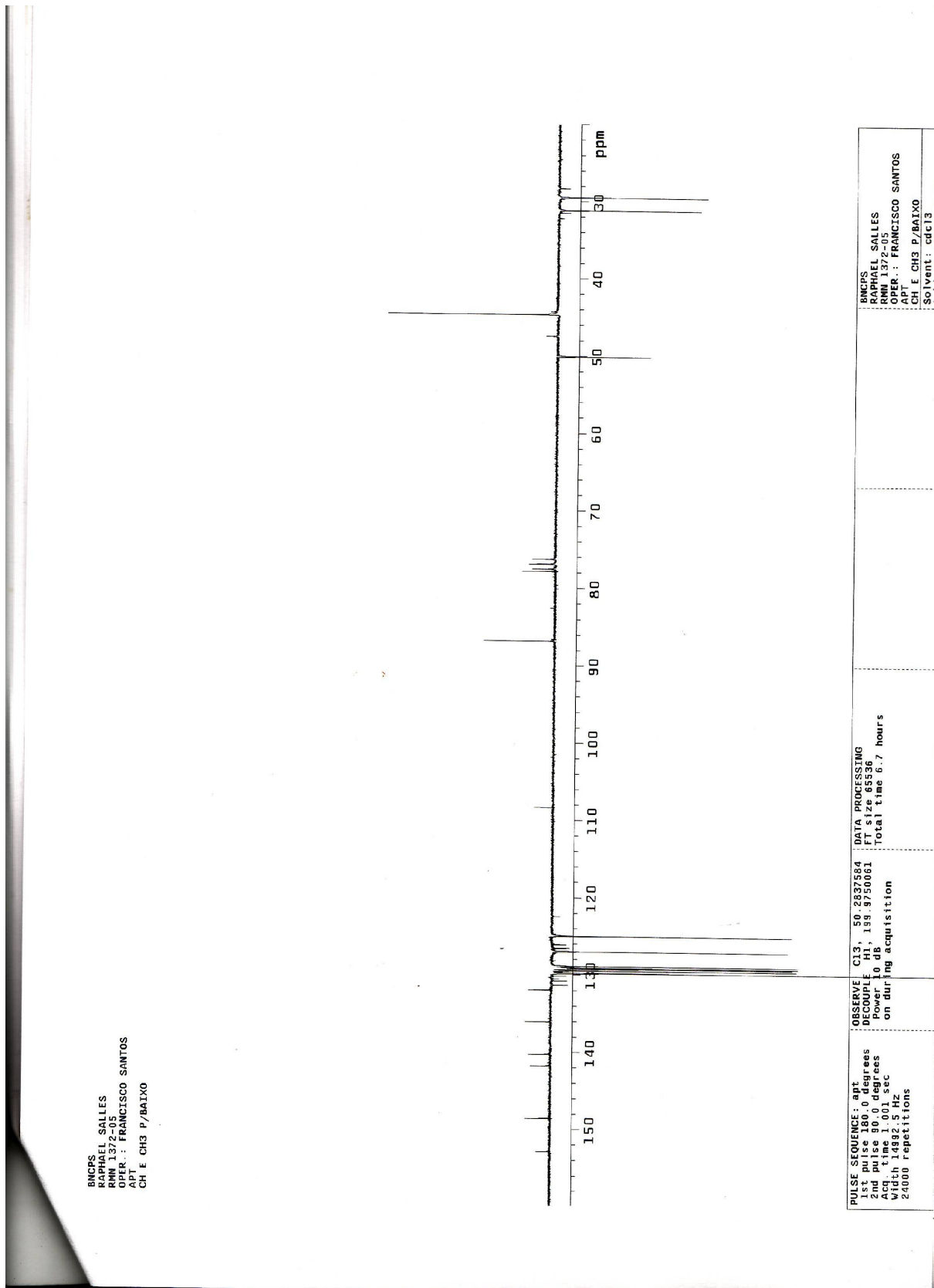
Expansão



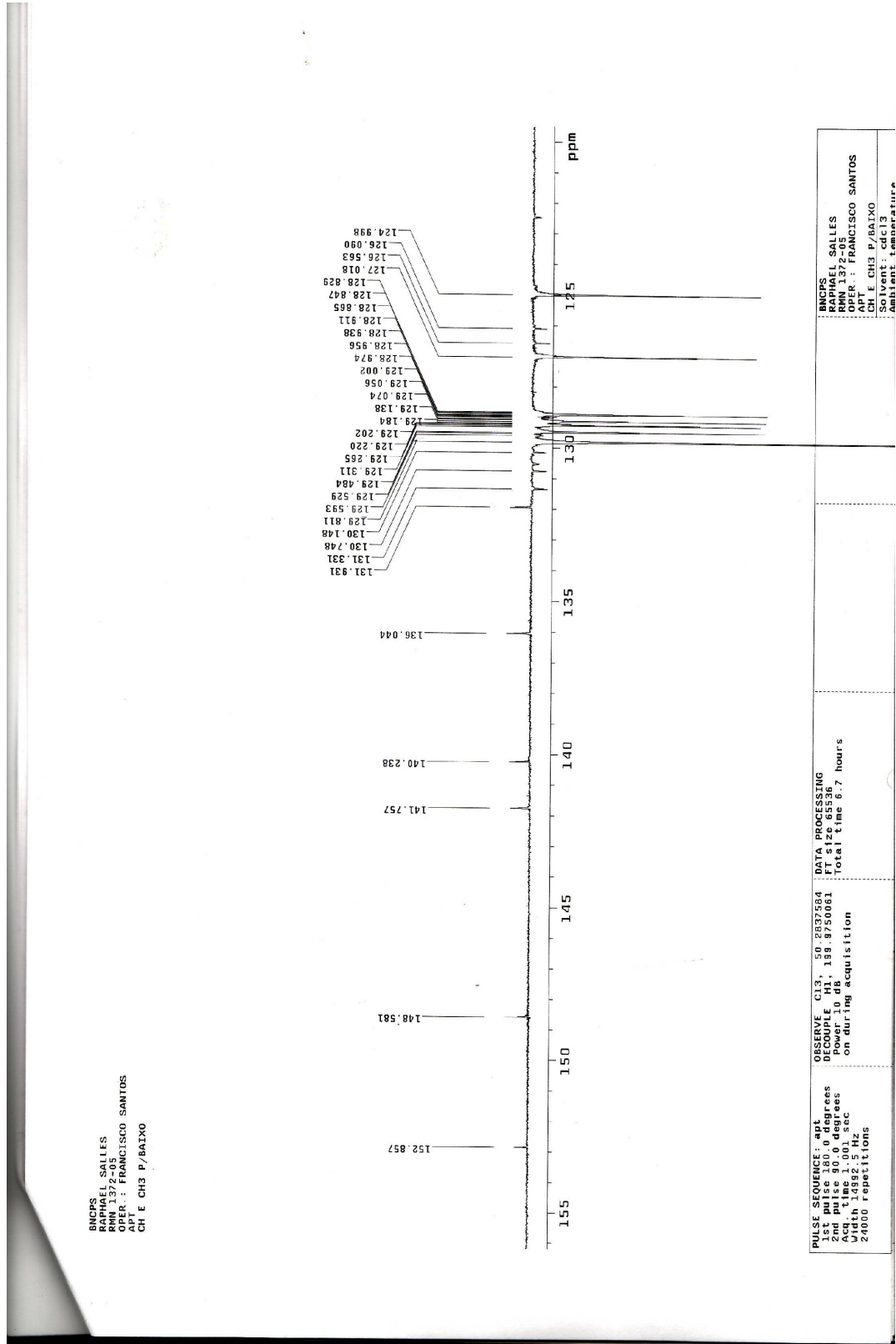
Expansão



Espectro 14: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **47**

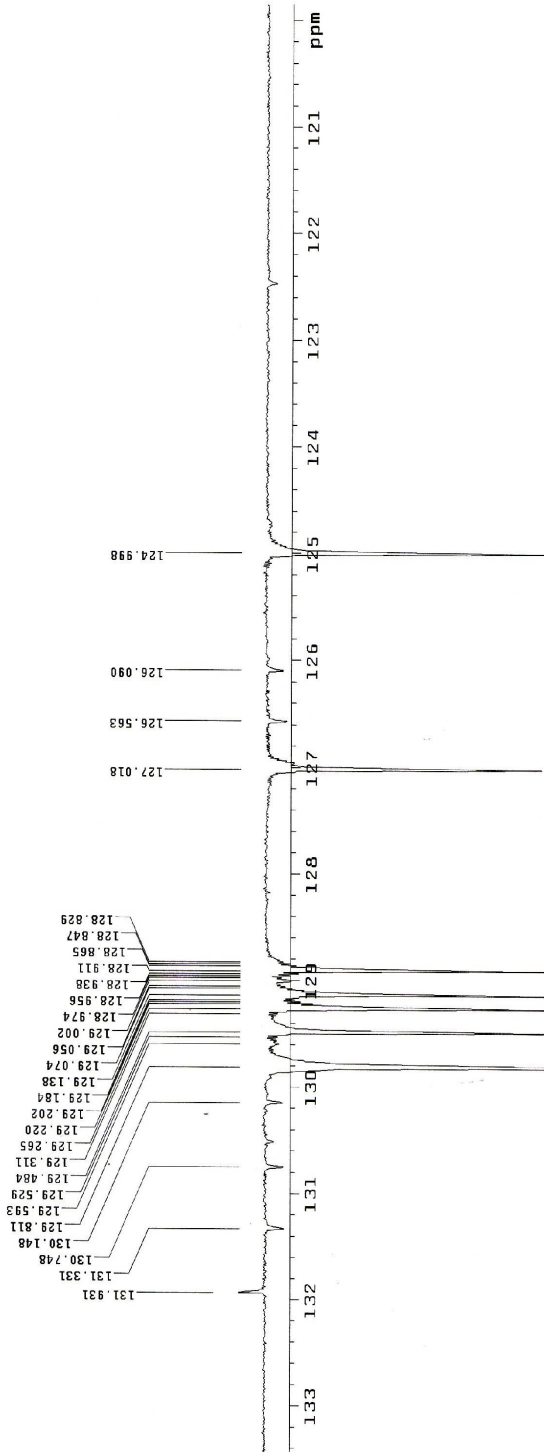


Espectro 15: Espectro de RMN de Carbono 13 APT do composto **47**



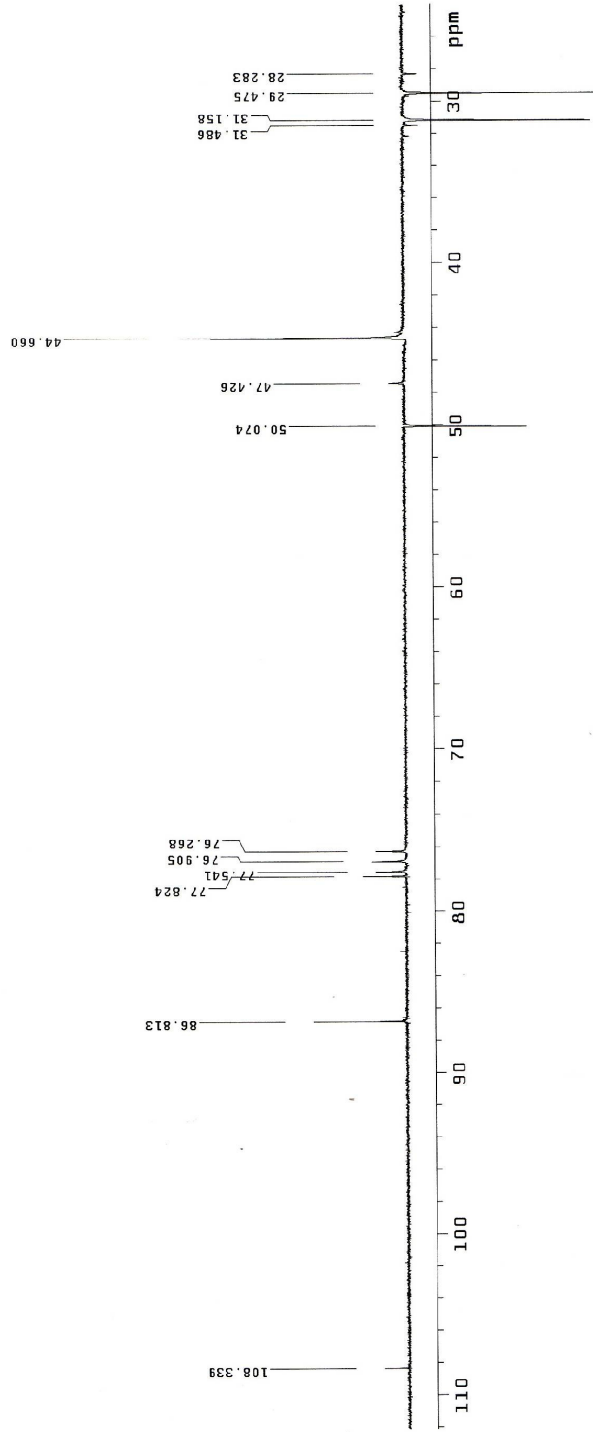
Expansão

BNCPS
 RAPHAEL SALLES
 RMN 1372-05
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT.:
 CH E CH3 P/BAIXO

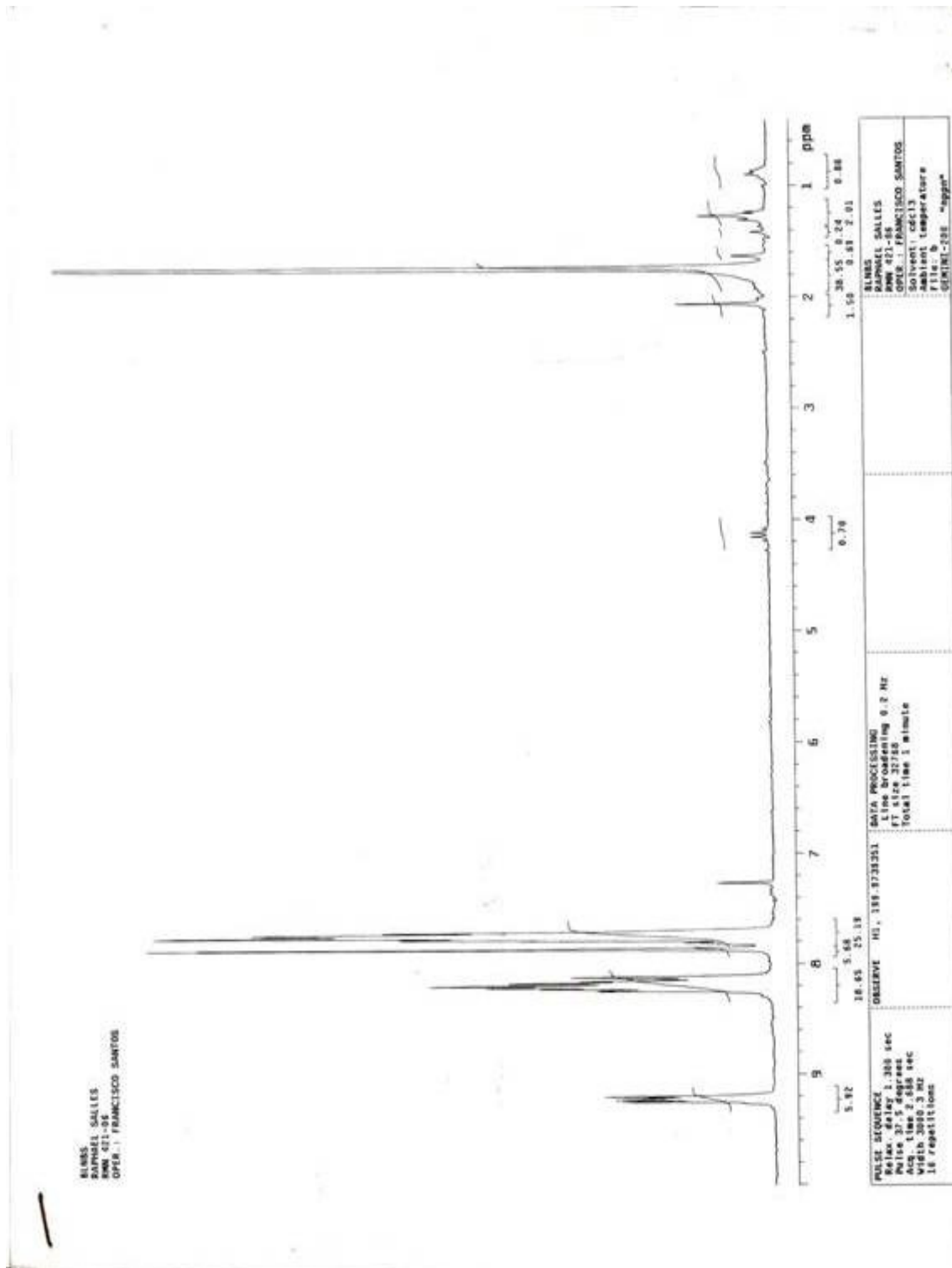


<p>PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 90.0 degrees 3rd pulse 90.0 degrees Width 1892.5 Hz 24000 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 50 2837584 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 10 dB on during acquisition Total time 6.7 hours</p>	<p>INSTR RAPHAEL SALLES RMN 1372-05 OPER.: FRANCISCO SANTOS CH E CH3 P/BAIXO Solvent: cdcl3 Ambient temperature</p>
---	--	---

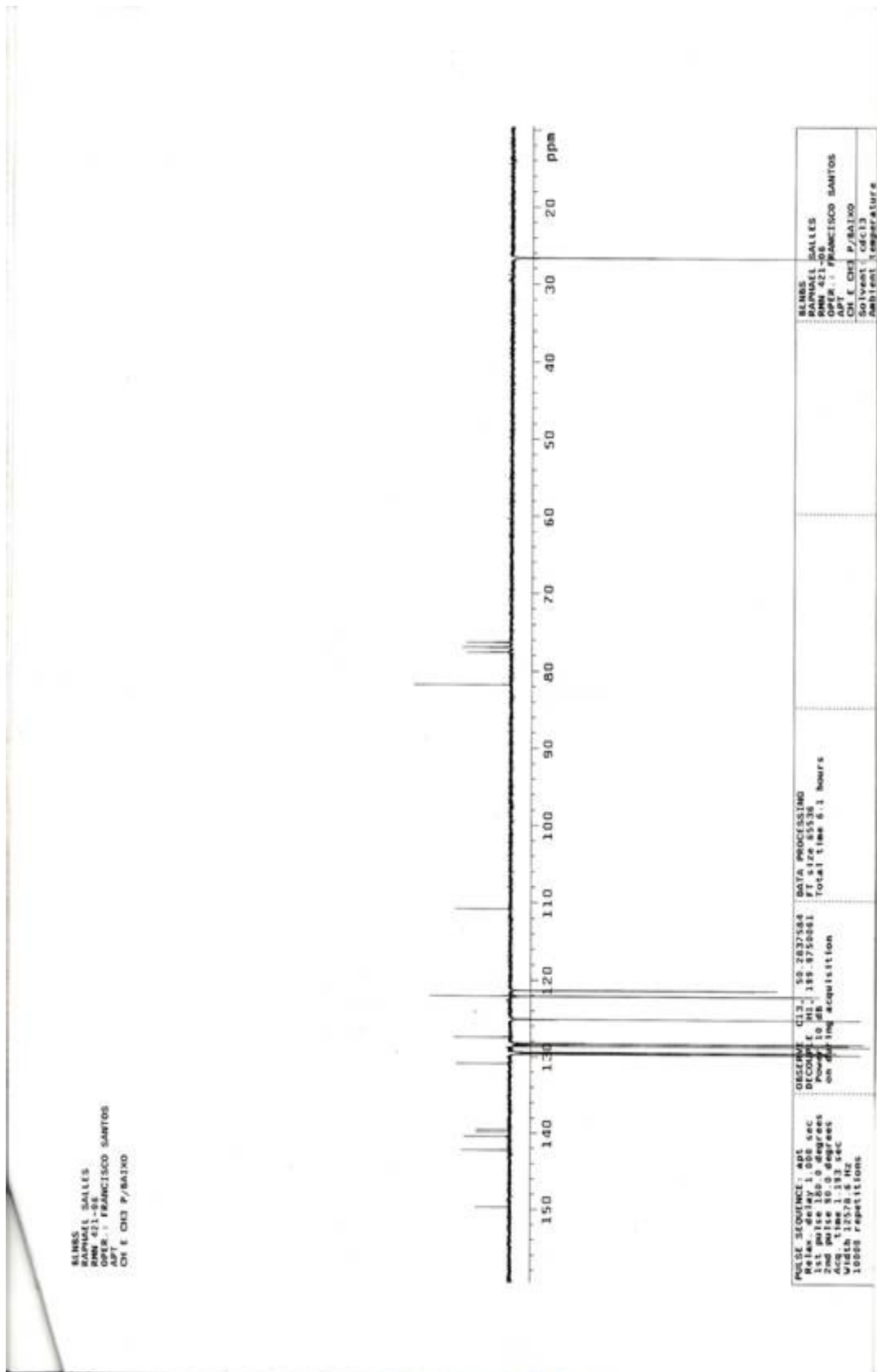
BNCPS
 FRANCIS SALLÉS
 RMN 1372-05
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH F CH3 P/BAIXO



PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 90.0 degrees Acq. time 001 sec 24000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837584 DECOUPLE H1, 199.8750051 Power 10 dB on during acquisition	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 6.7 hours	BNCPS SALLÉS RMN 1372-05 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT CH F CH3 P/BAIXO Solvent: cdc13 Ambient temperature
--	---	--	--

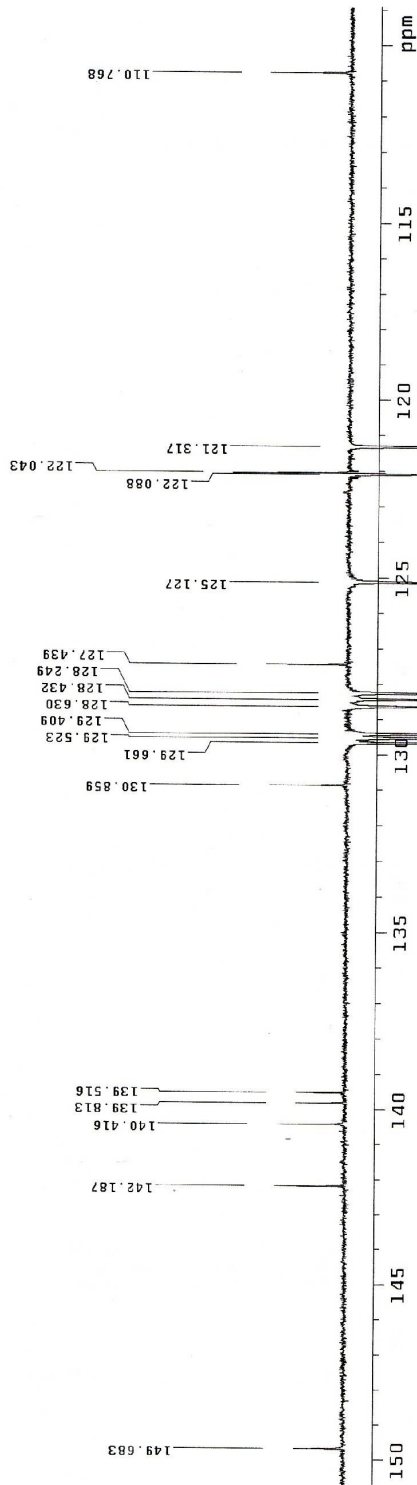


Espectro 16: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **52**



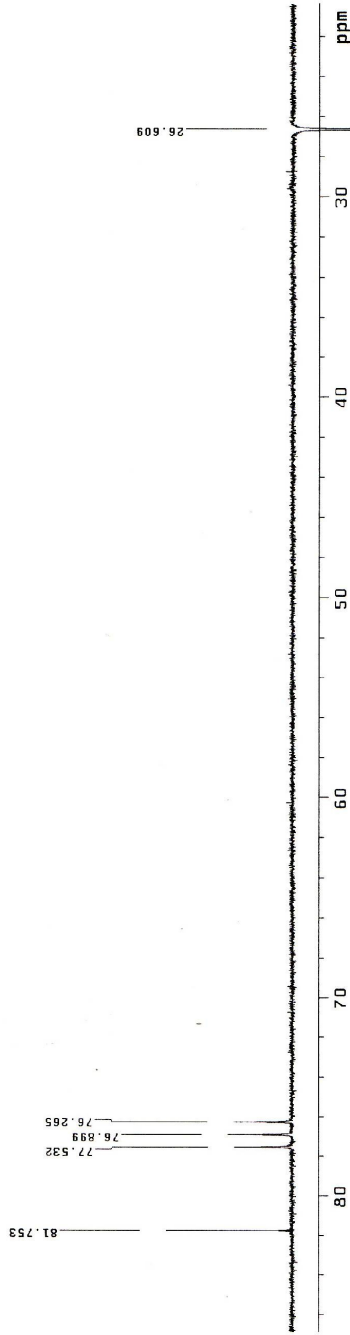
Espectro 17: Espectro de RMN de Carbono 13 APT do composto **52**

BLNBS
 RAPHAEL SALLES
 RMN 421-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/Baixo



PULSE SEQUENCE : apt Relax. delay 1.000 sec 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 90.0 degrees Acq. time 1.183 sec Width 12578.6 Hz 10000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837584 DECOUPLE H1, 139.9750061 Power 10 dB on during acquisition	DATA PROCESSING F1 size 65536 Total time 6.1 hours	BLNBS RAPHAEL SALLES RMN 421-06 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT CH E CH3 P/Baixo Solvent: cdcl3 Ambient temperature
---	---	--	--

BLNBS
 RAPHAEL SALLES
 RMR 421-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO

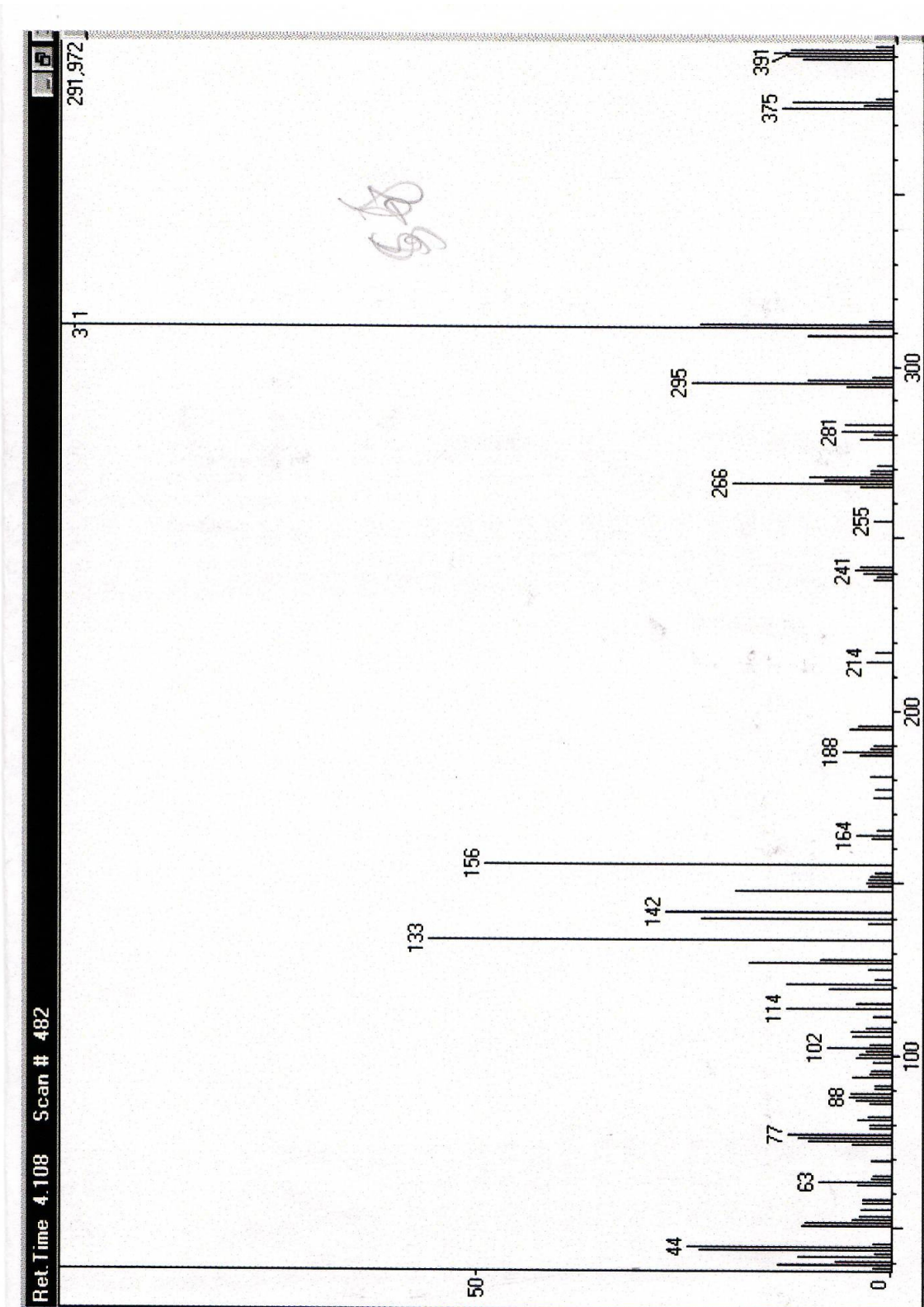


PULSE SEQUENCE: apt
 Relax. delay 1.000 sec
 2nd pulse 30.0 degrees
 Acq. time 1.183 sec
 Width 32578.0 Hz

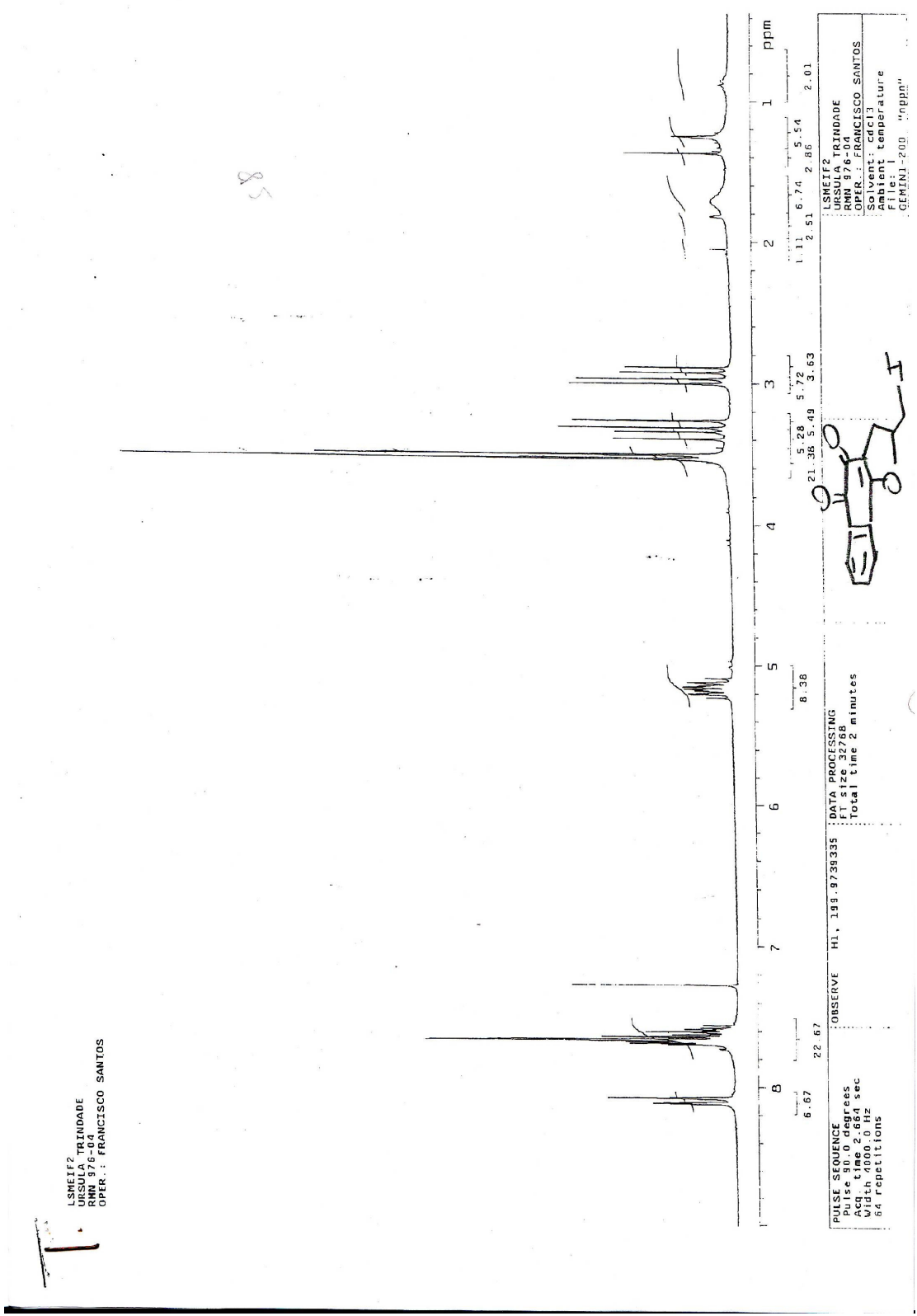
OBSERVE C13, 50.2837584 : DATA PROCESSING
 DECOUPLE H1, 199.8750061 : FT size 65536
 Power 10 dB : Total time 6.1 hours
 on during acquisition

BLNBS
 RAPHAEL SALLES
 RMR 421-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO

Expansão

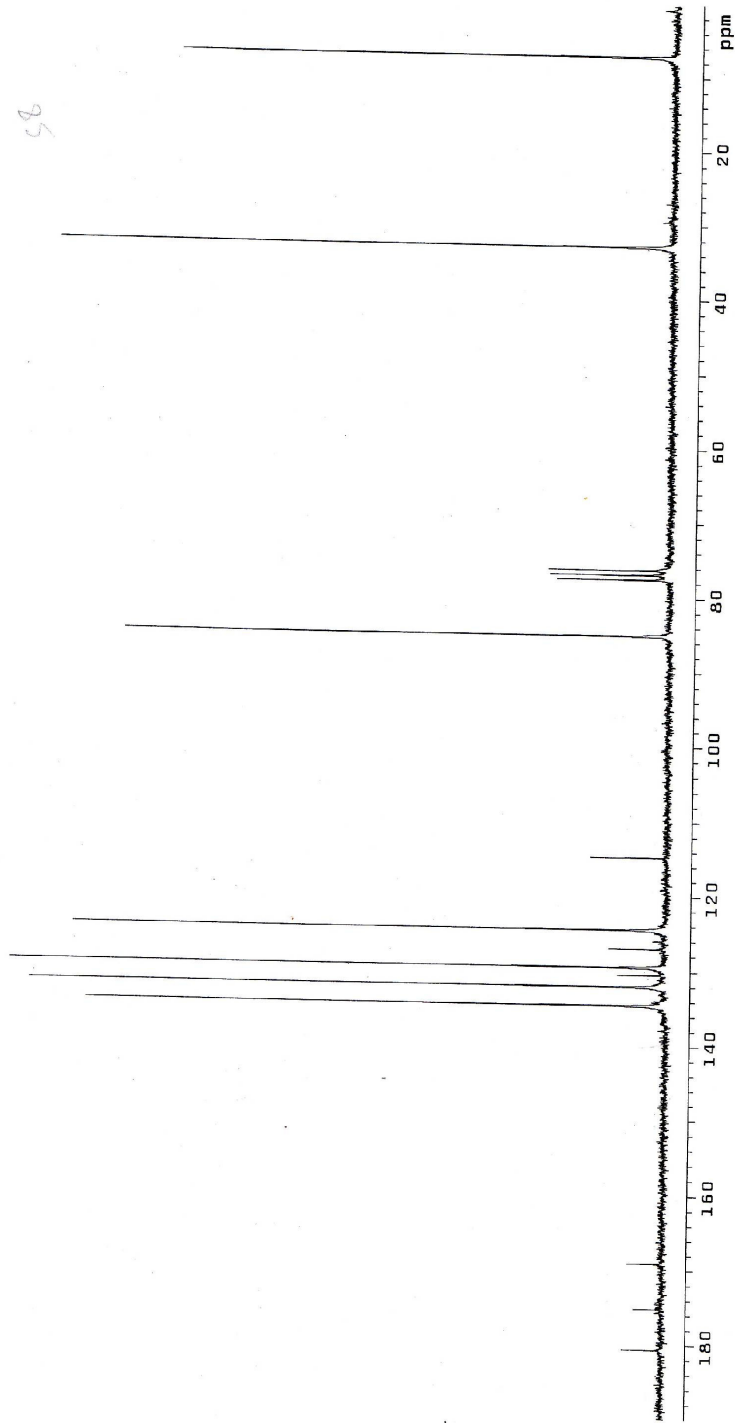


Espectro 18: Espectro de massas de baixa resolução do composto **52**



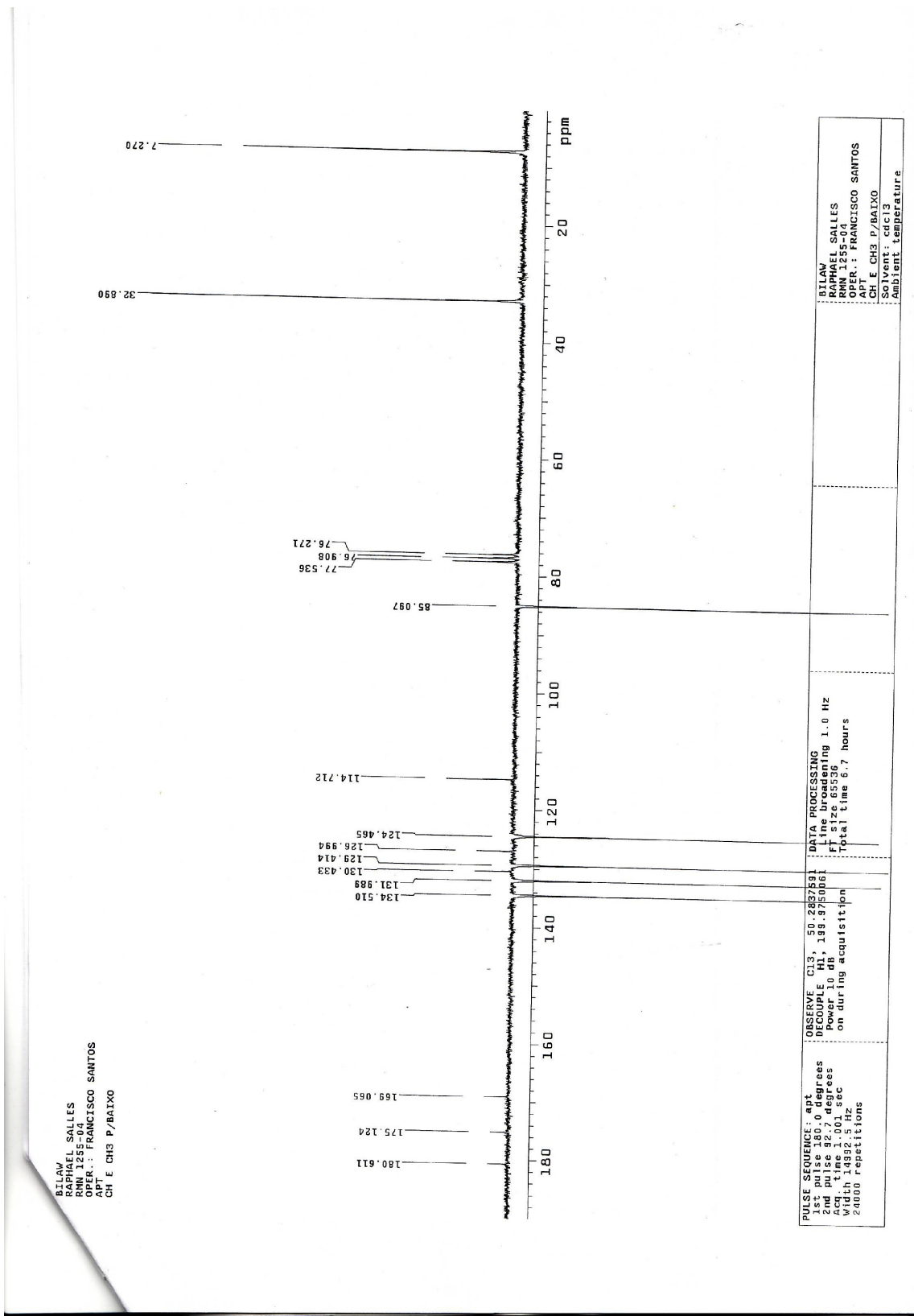
Espectro 19: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **58**

BZLAW
FRANCISCO SALLLES
RNM 1255-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES



PUSE SEQUENCE Pulse sequence Acq. time 1.001 sec Width 14932.5 Hz 20000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837591 PULP 30, 199.3750061 PULP 30, 199.3750061 continuously on	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz F2 12.85536 Total time 5.6 hours	BZLAW FRANCISCO SALLLES RNM 1255-04 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdcl3 Date: temperature File: b
---	--	--	--

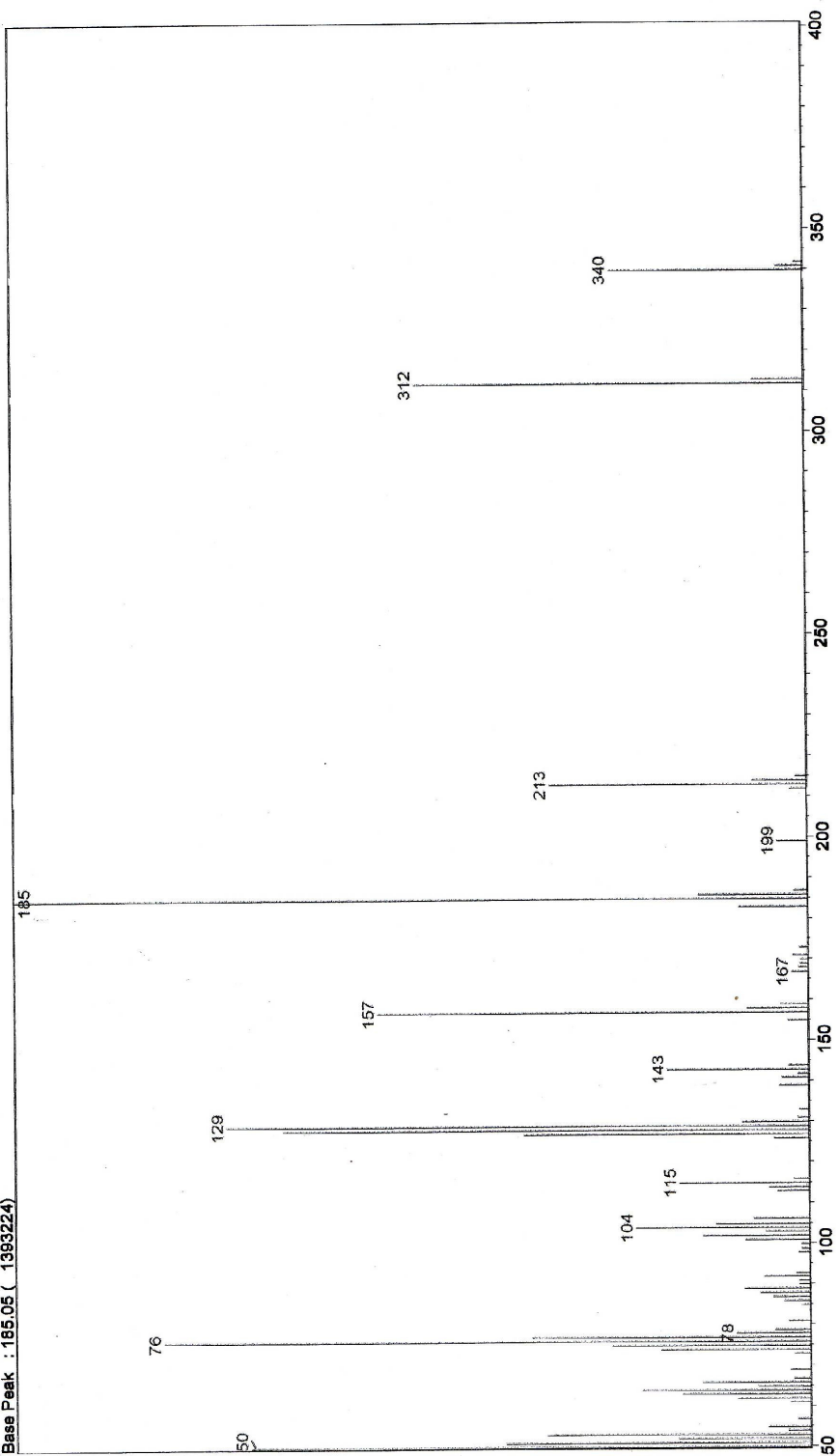
Espectro 20: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **58**



Espectro 21: Espectro de RMN de Carbono 13 APT do composto **58**

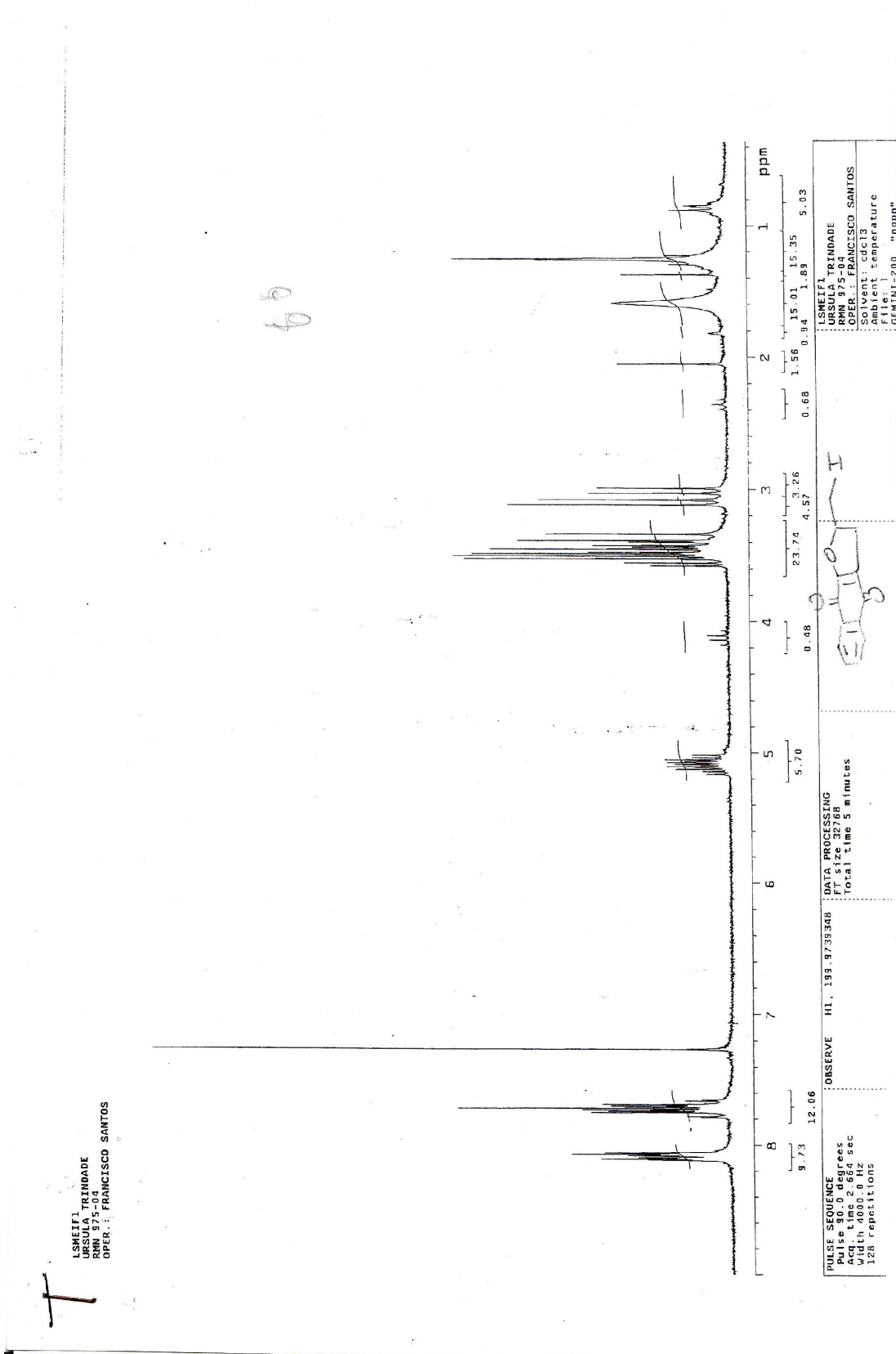
BILAW

: (2548 - 2552)
Mass Peak # : 81 Ret. Time : (24.222 - 24.256)
Base Peak : 185.05 (1393224)

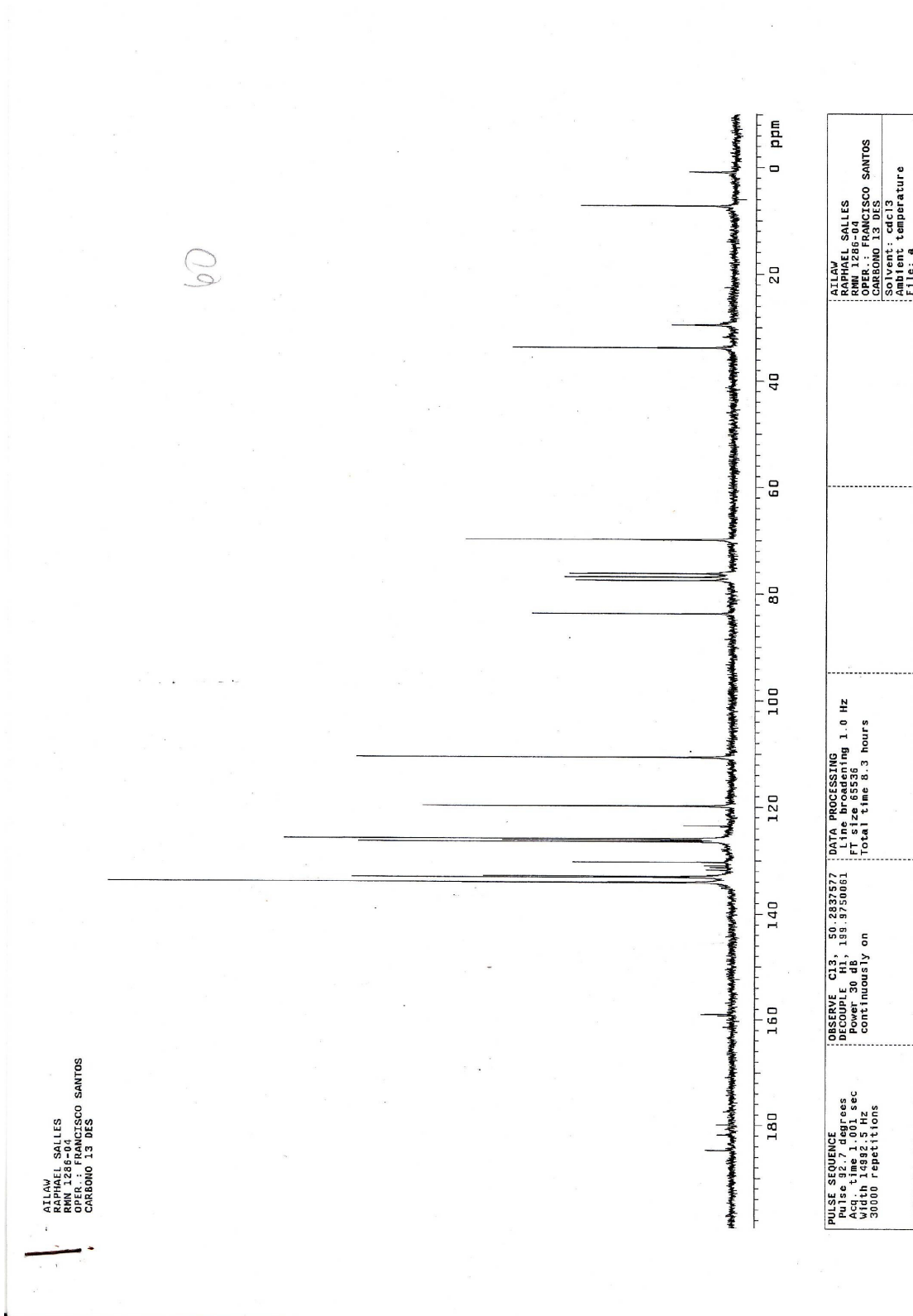


ctis0604.D02

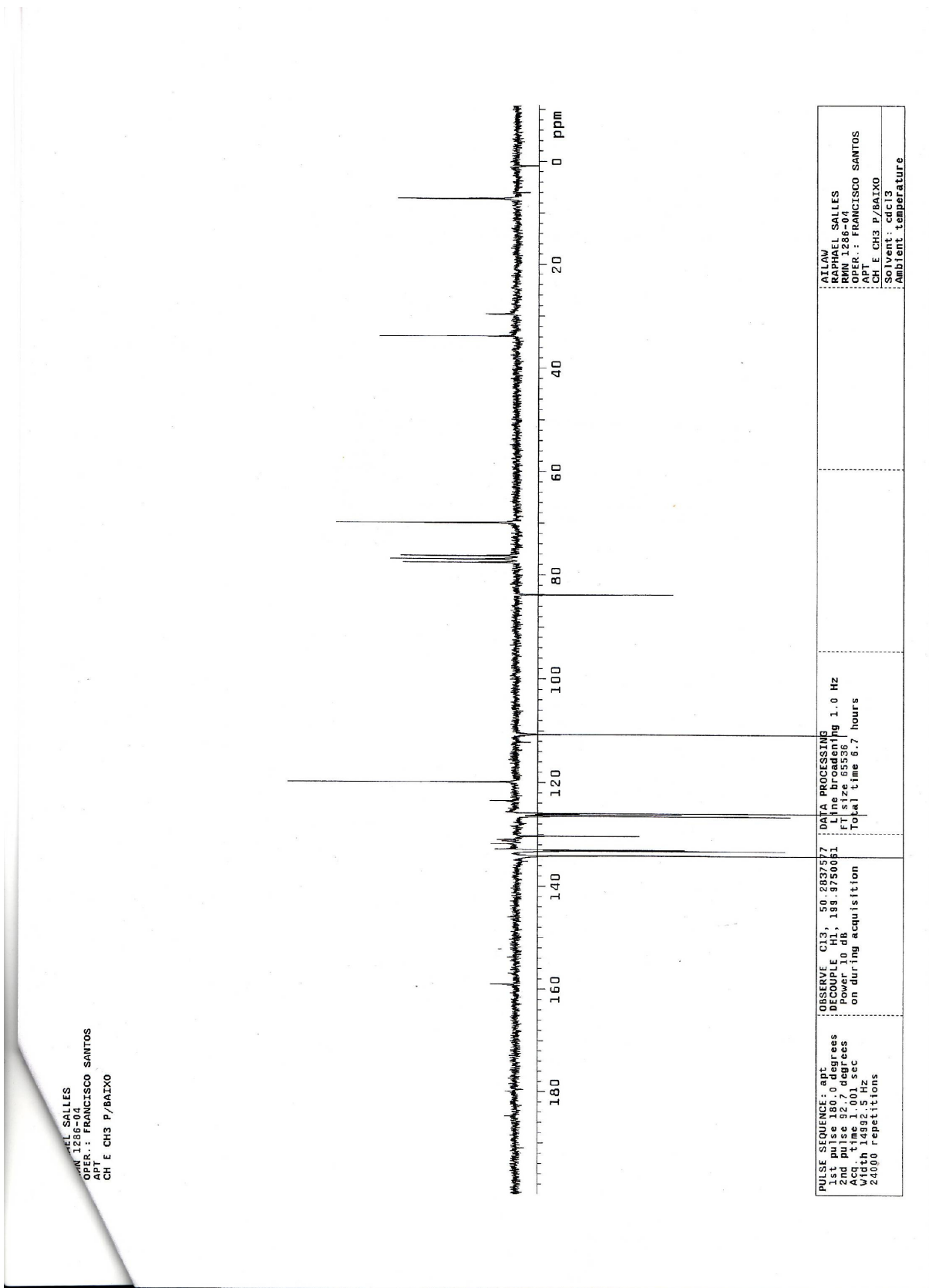
Espectro 22: Espectro de massas de baixa resolução do composto **58**



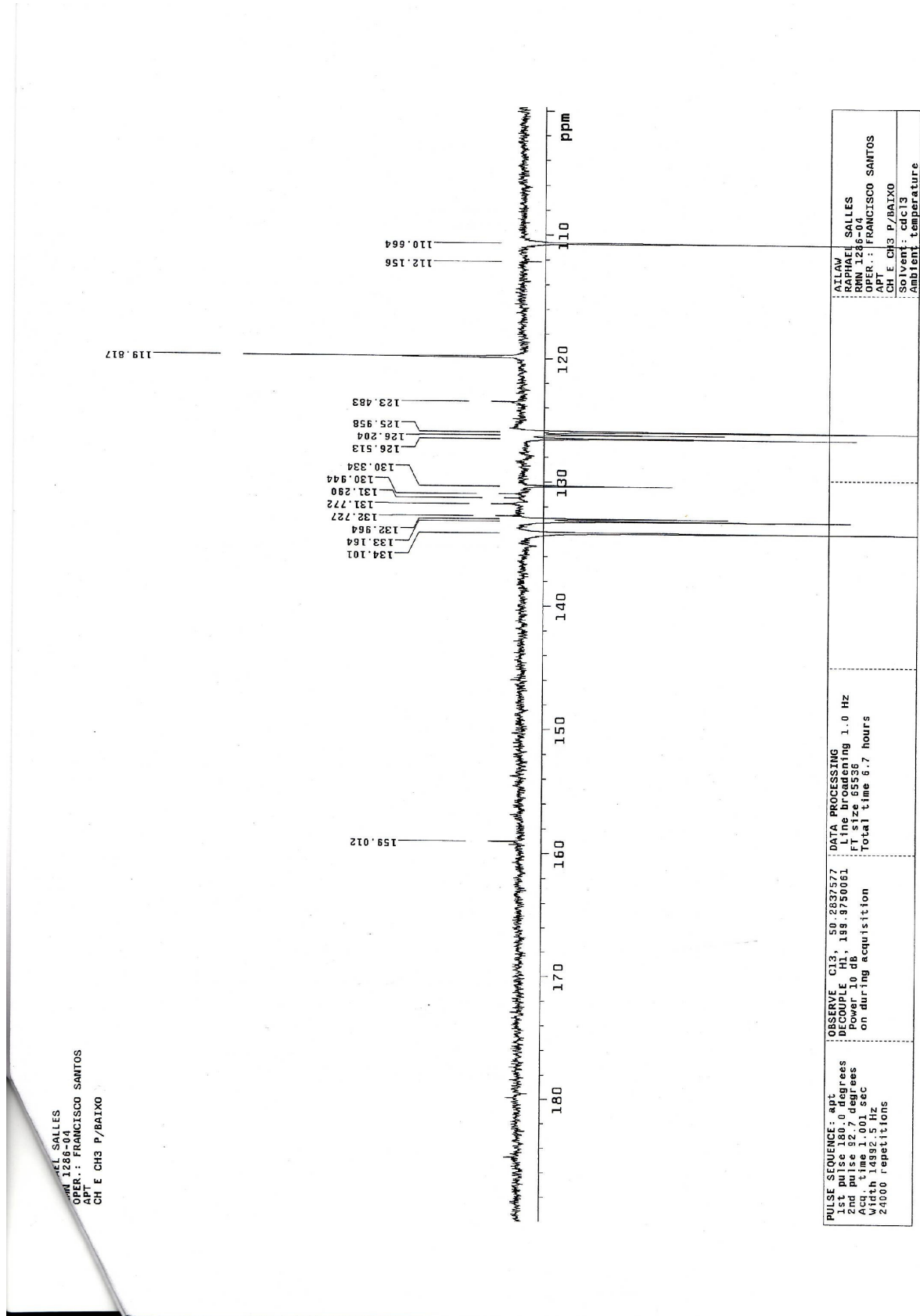
Espectro 23: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **60**



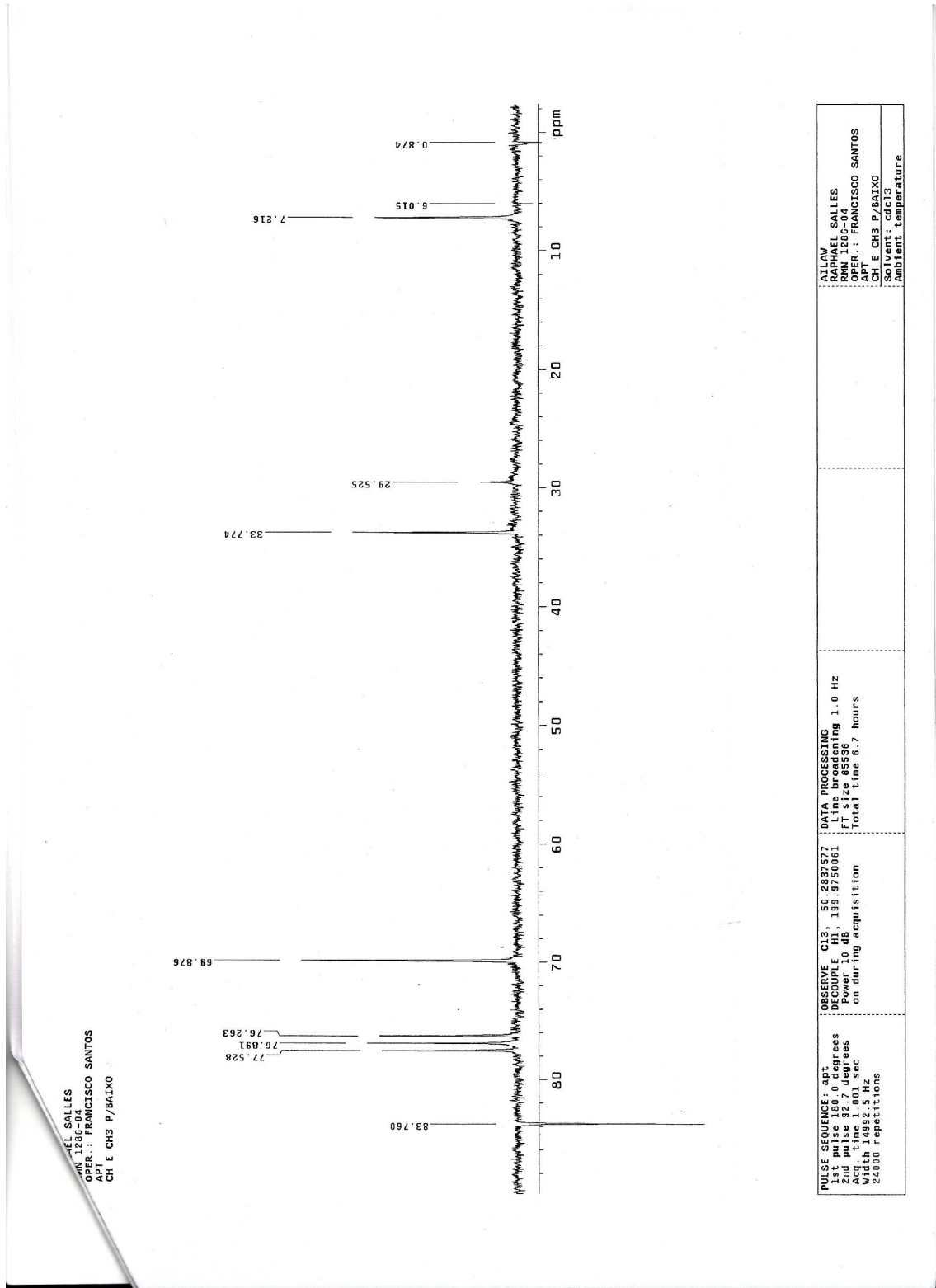
Espectro 24: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **60**



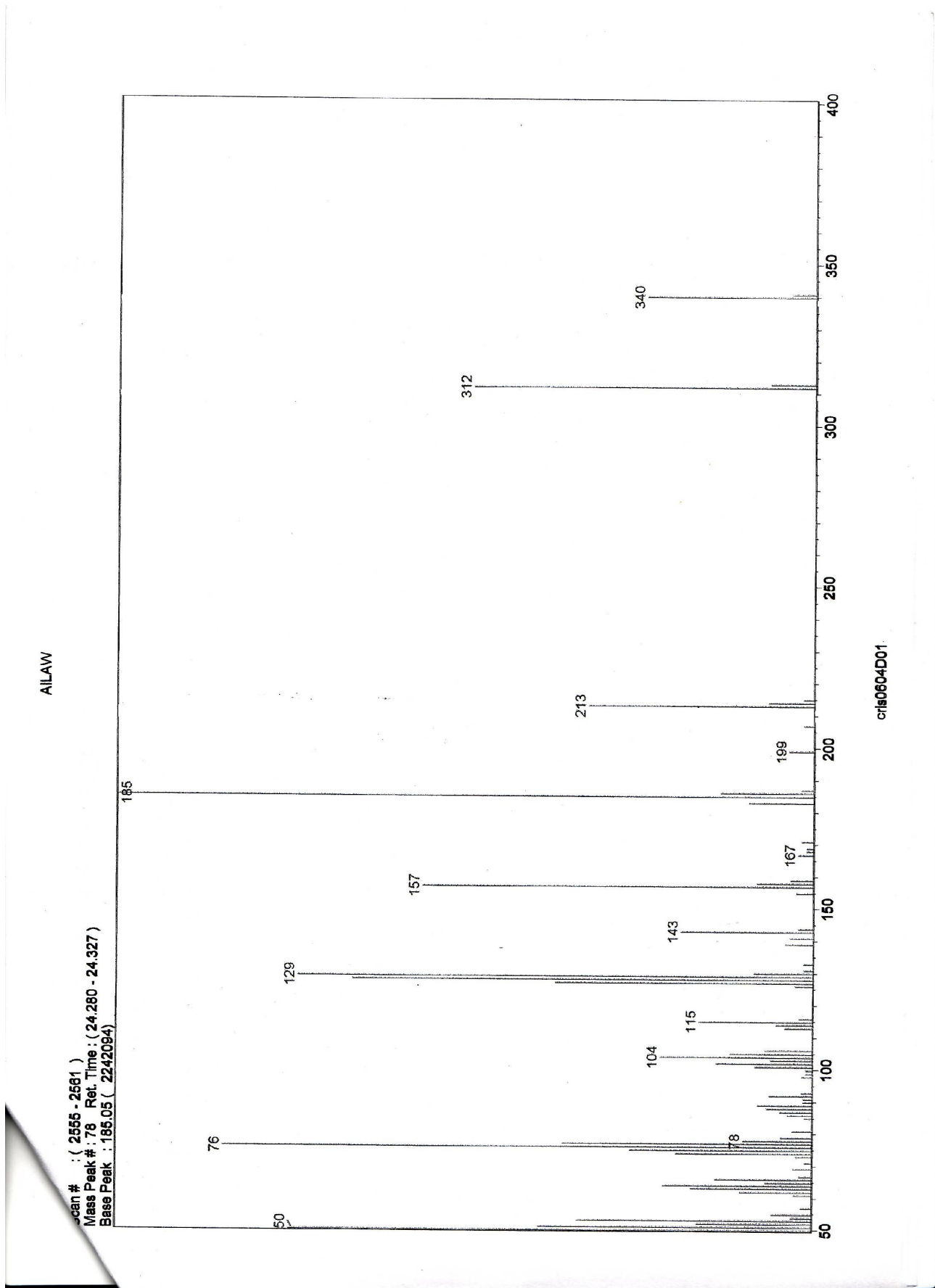
Espectro 25: Espectro de RMN de Carbono 13 APT do composto **60**



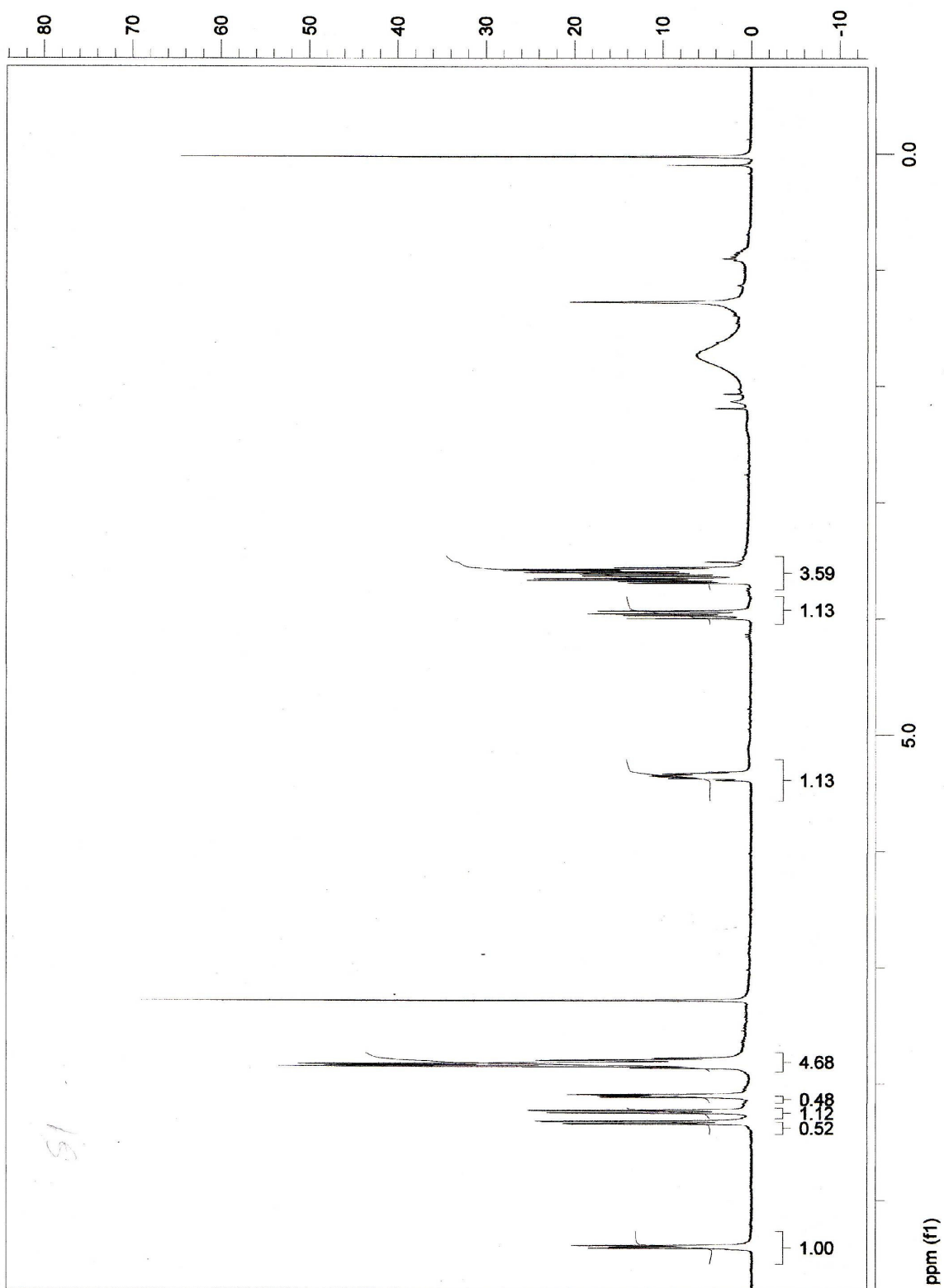
Expansão



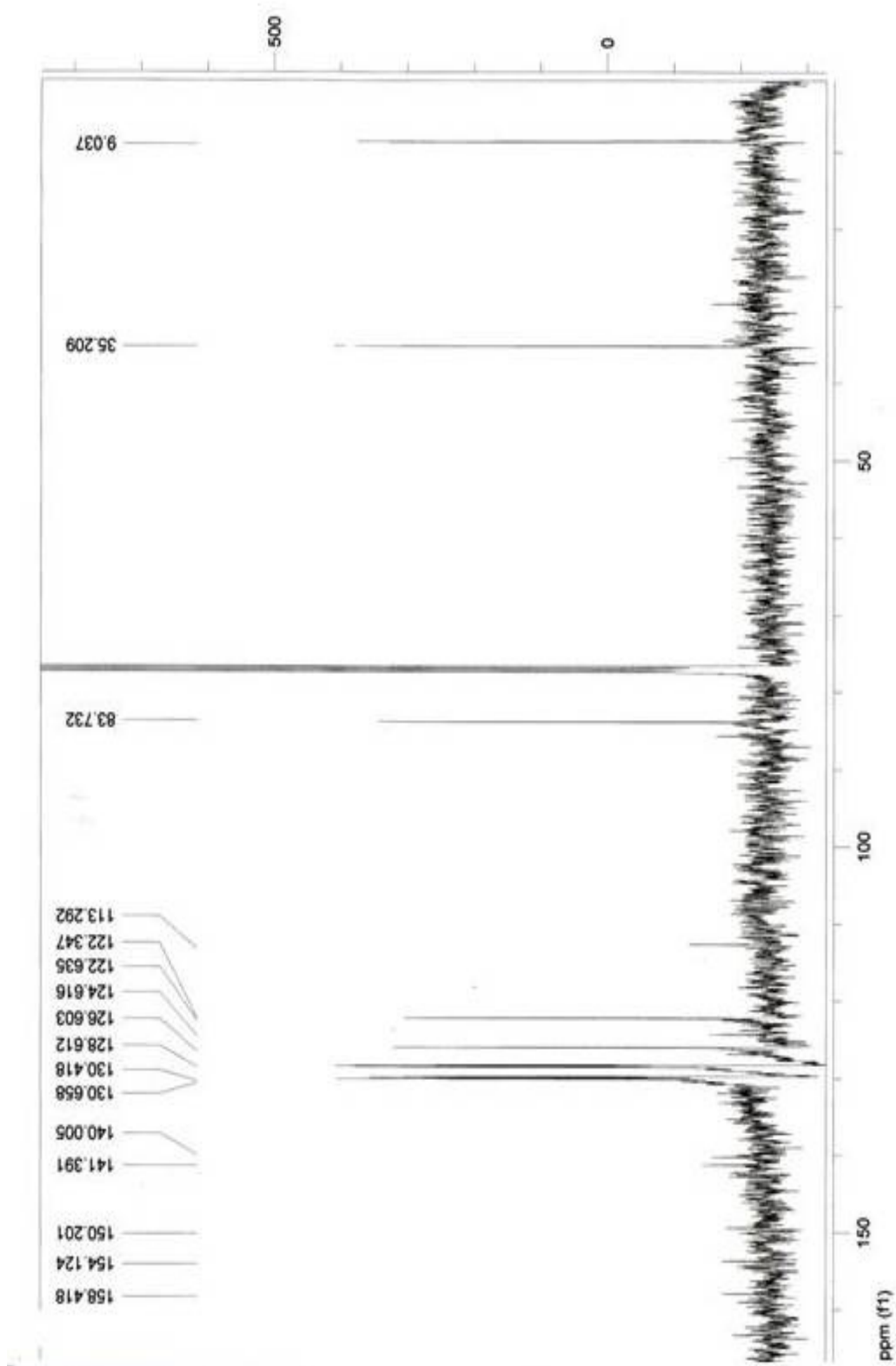
Expansão



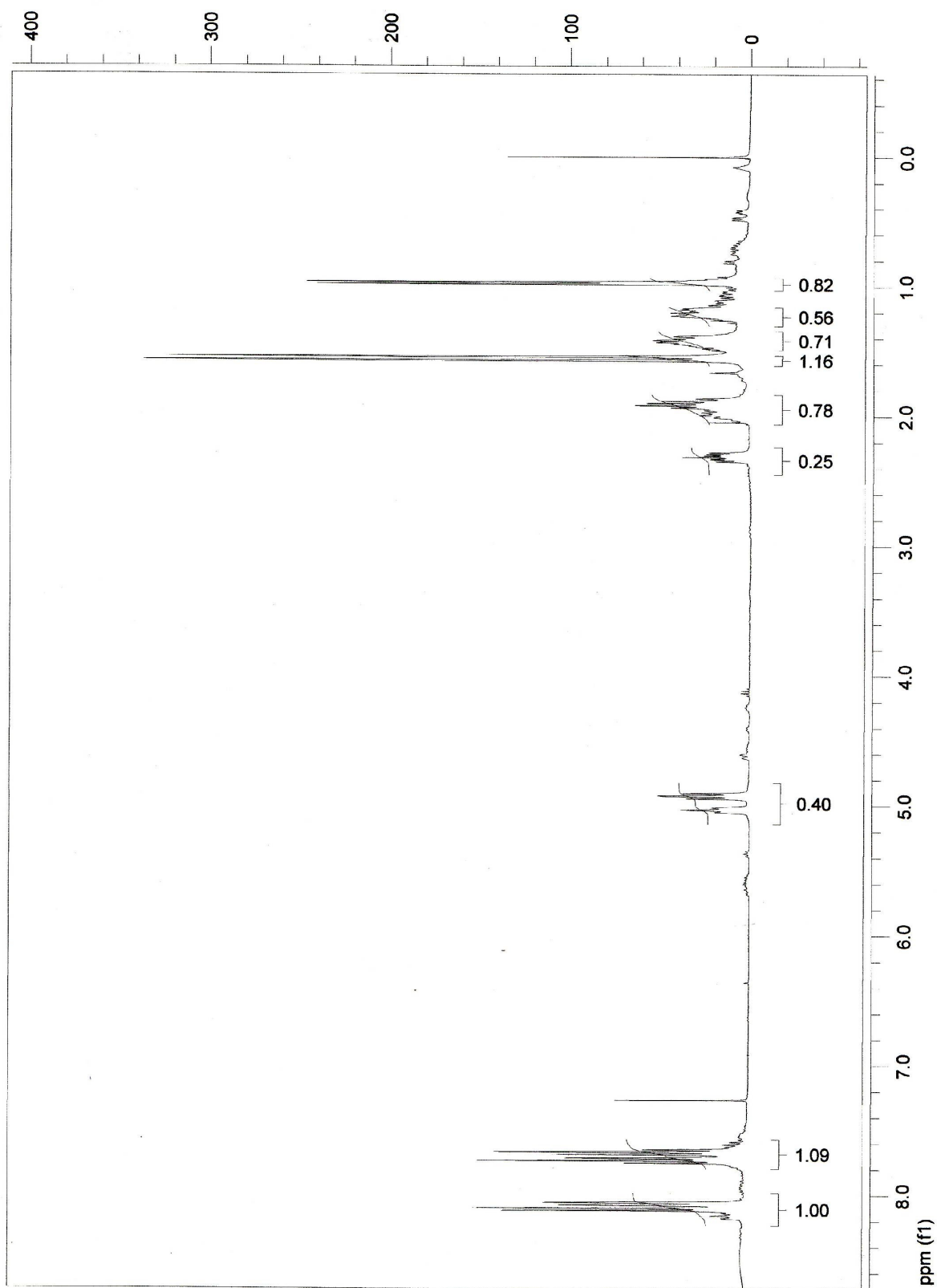
Espectro 26: Espectro de massas de baixa resolução do composto **60**



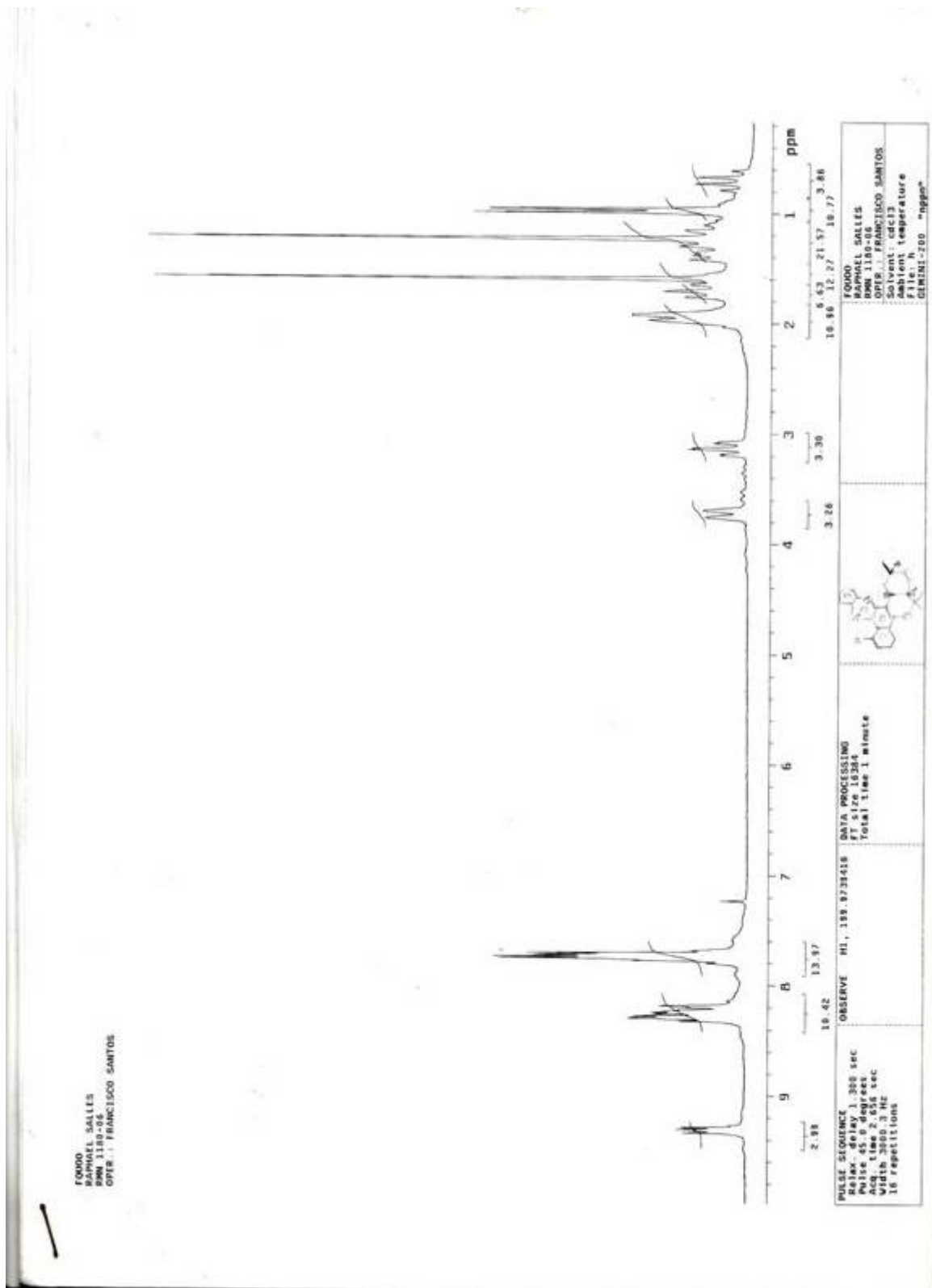
Espectro 27: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **61**



Espectro 28: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **61**

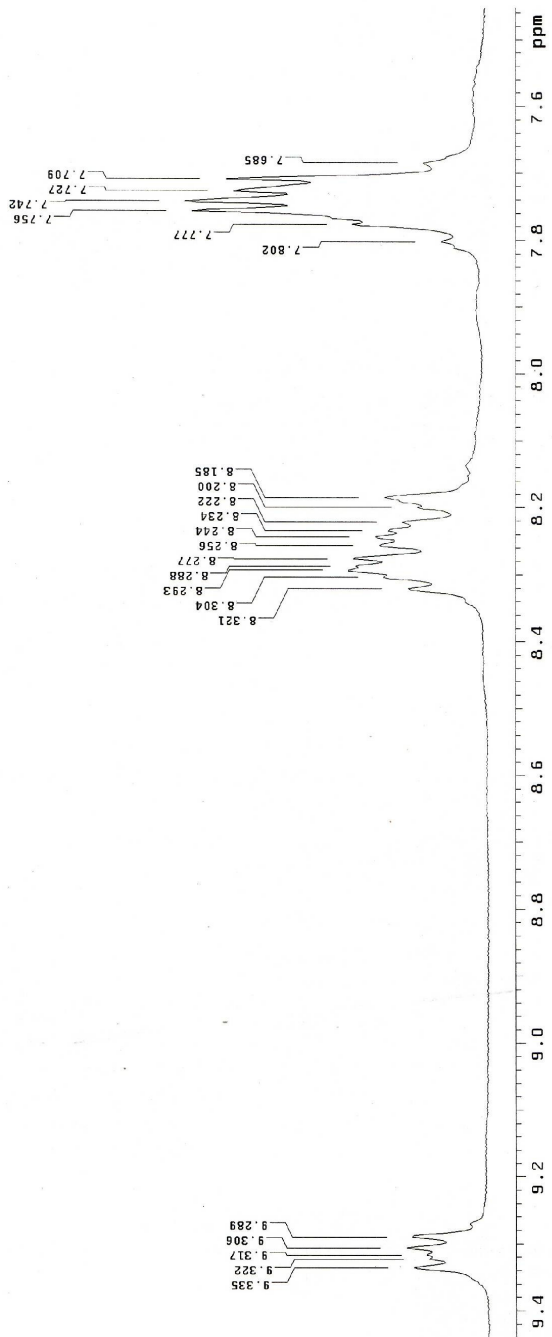


Espectro 29: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **42**



Espectro 30: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **68**

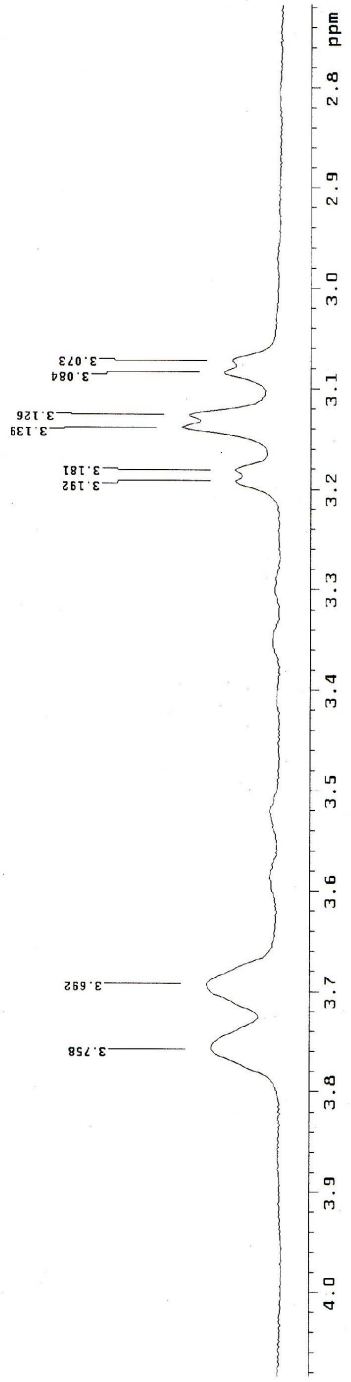
FOUQO
 RAPHAEL SALLIES
 RMN 1180-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS



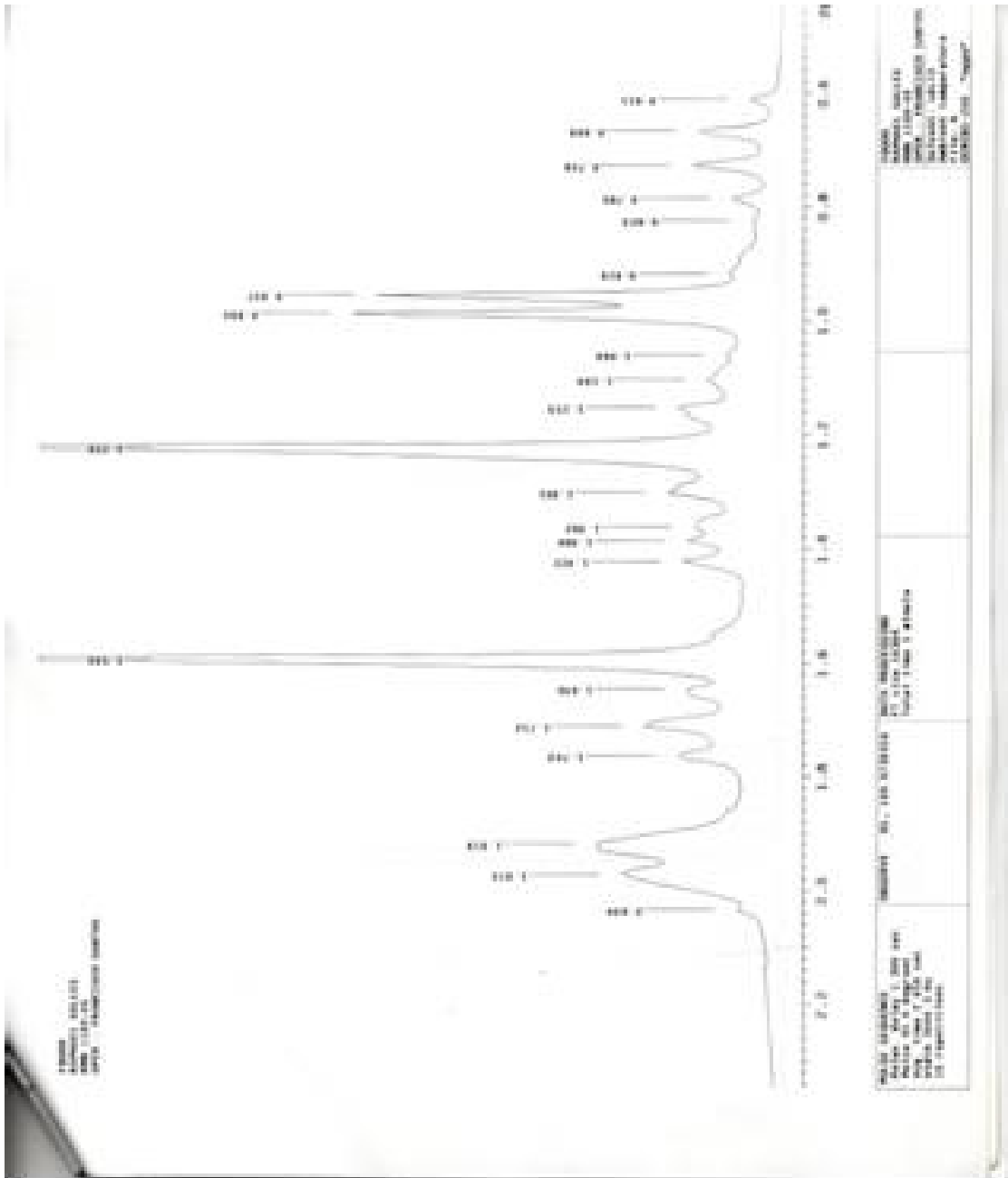
PULSE SEQUENCE Relax delay 1.300 sec Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.656 sec Width 300.3 Hz 16 Repetitions	OBSERVE H1, 189.9738416 DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 1 minute	FOUQO RAPHAEL SALLIES RMN 1180-06 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 File name: temperature File: GEMINI-200 "ppm"
--	--	--

Expansão

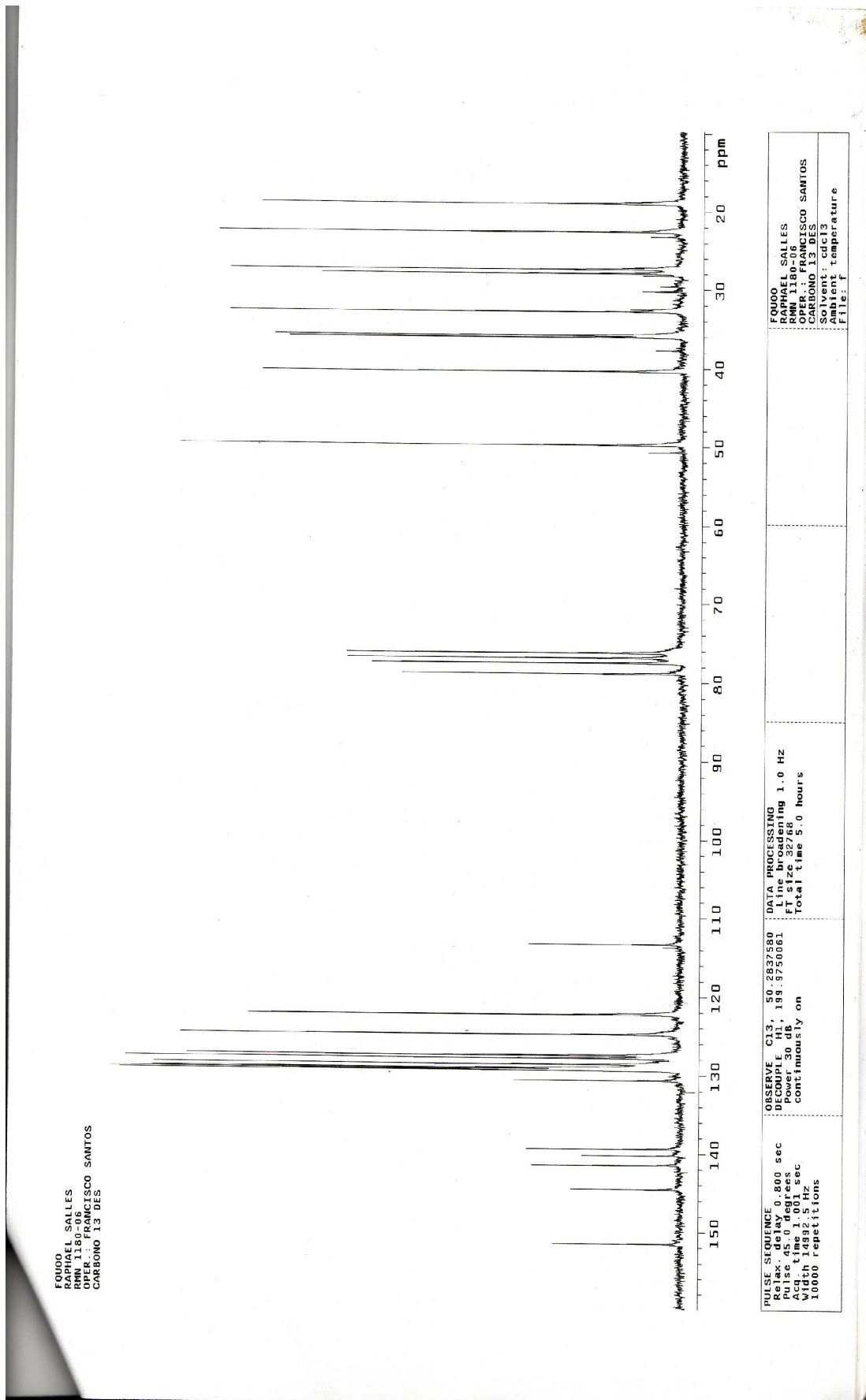
F0000
 RAPHAEL SALLES
 RMN 1180-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS



PULSE SEQUENCE Relax. delay 1.300 sec Acq. time 2.656 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 139.9738416	DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 1 minute	F0000 RAPHAEL SALLES RMN 1180-06 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cdcl3 Ambient temperature File: h GEMINI-200 "nppm"
--	-------------------------	---	--

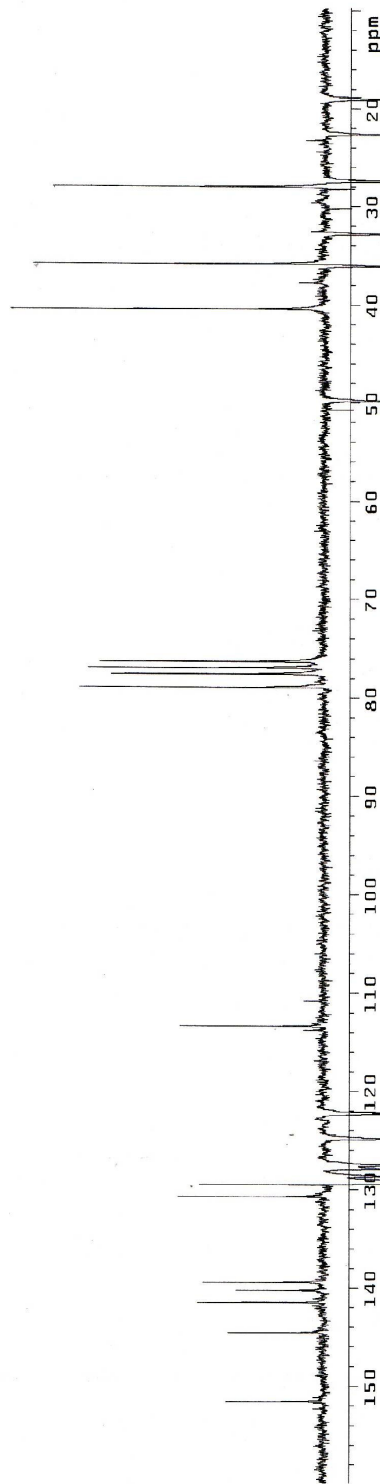


Expansão



Espectro 31: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **68**

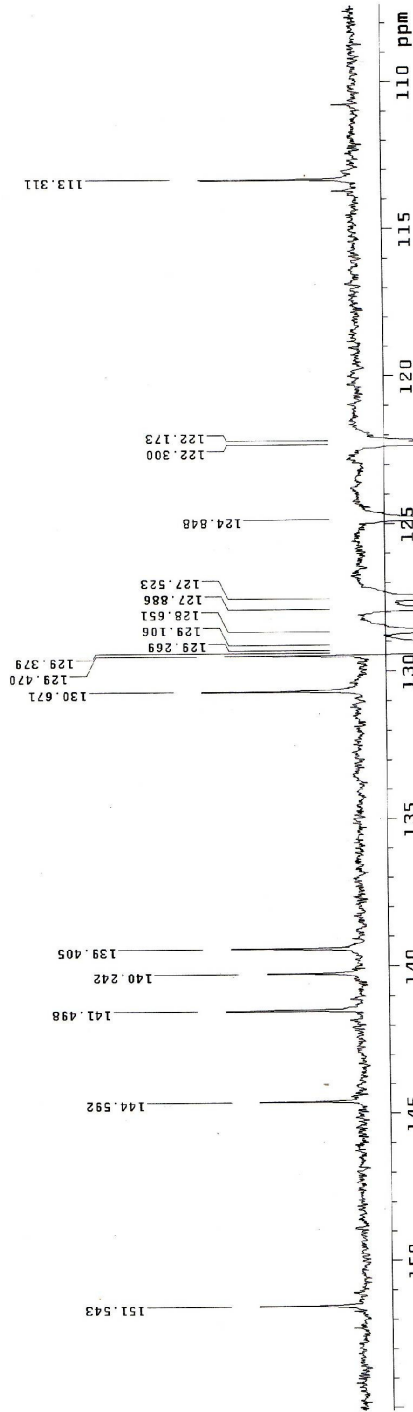
EDUO
 RAFAEL SALLES
 RNN 1180-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 DES



PULSE SEQUENCE: .ant Relax delay 0.800 sec 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 45.0 degrees Width 1892.900 Hz 8000 repetitions	OBSERVED C13 DECOUPLING H1 Power 10 dB on during acquisition	50.2827580 139.4750061	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 32768 Total time 4.0 hours	EDUO RAFAEL SALLES RNN 1180-06 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdc13 Temp: temperature File: f
---	---	---------------------------	--	---

Espectro 32: Espectro de RMN de Carbono 13 APT do composto **68**

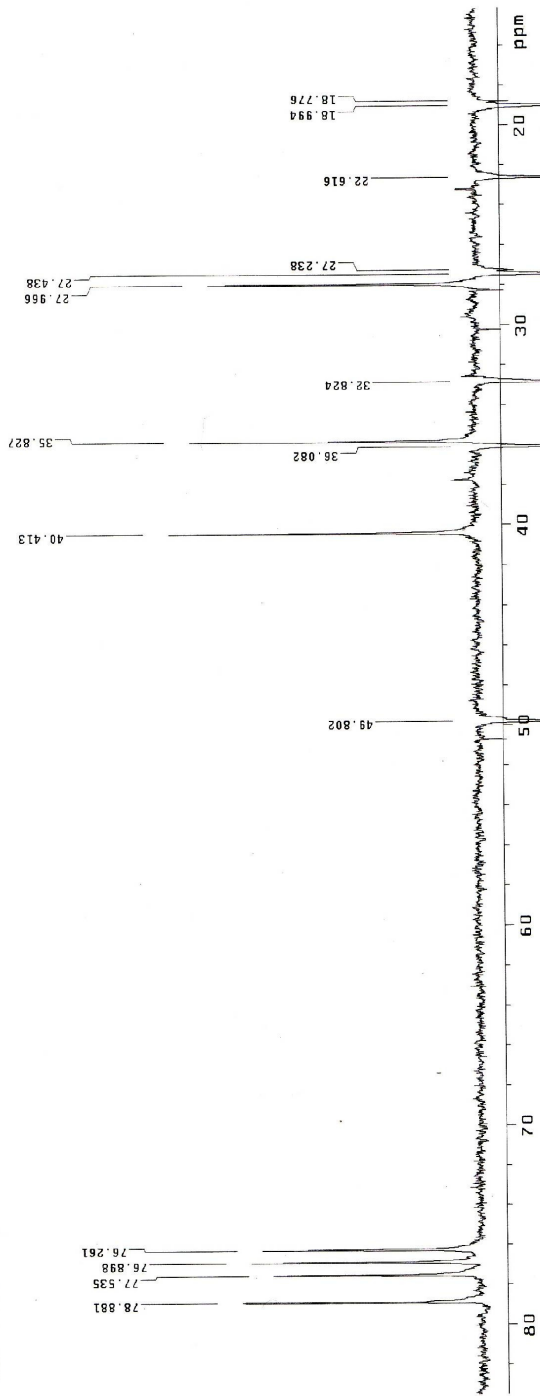
FOU00
 RAPHAEL SALLES
 RMN 1180-06
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 CARBONO 13 DES



PULSE SEQUENCE: apt Relax. delay: 0.000 sec 1st pulse: 45.0 degrees 2nd pulse: 45.0 degrees Acq. time: 1.001 sec width: 14892.5 Hz 8000 repetitions	OBSERVE C13, 50 253750 90deg Power 10 dB on during acquisition	DATA PROCESSING Line broadening 1.0 Hz FT size 32768 Total time 4.0 hours	FOU00 RAPHAEL SALLES RMN 1180-06 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdcl3 Ambient: temperature File: f
---	---	--	--

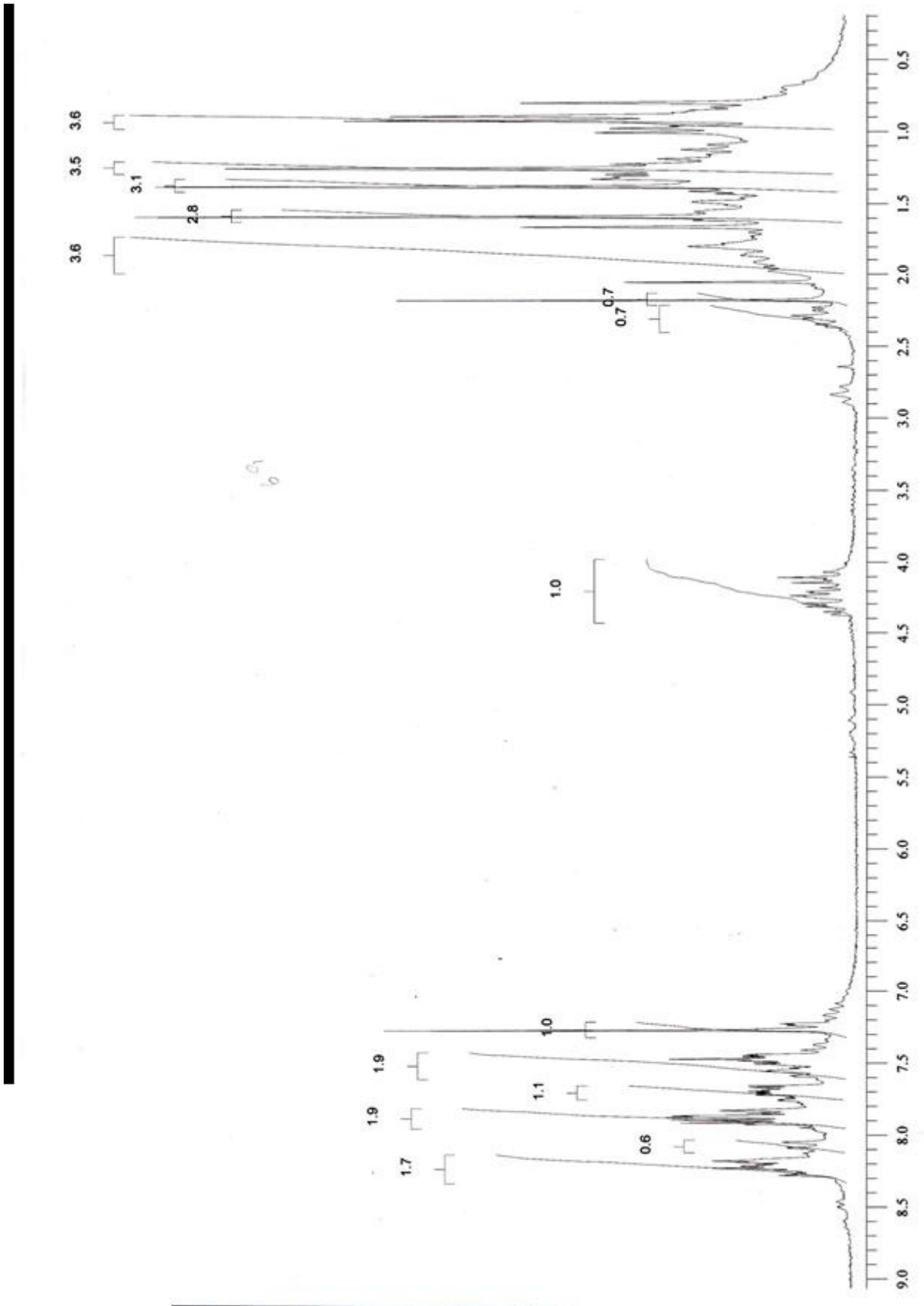
Expansão

FOUQO
 RAPHAEL SALLES
 RMN 1180-06
 OPER. FRANCISCO SANTOS
 CARBONIO 13 DES

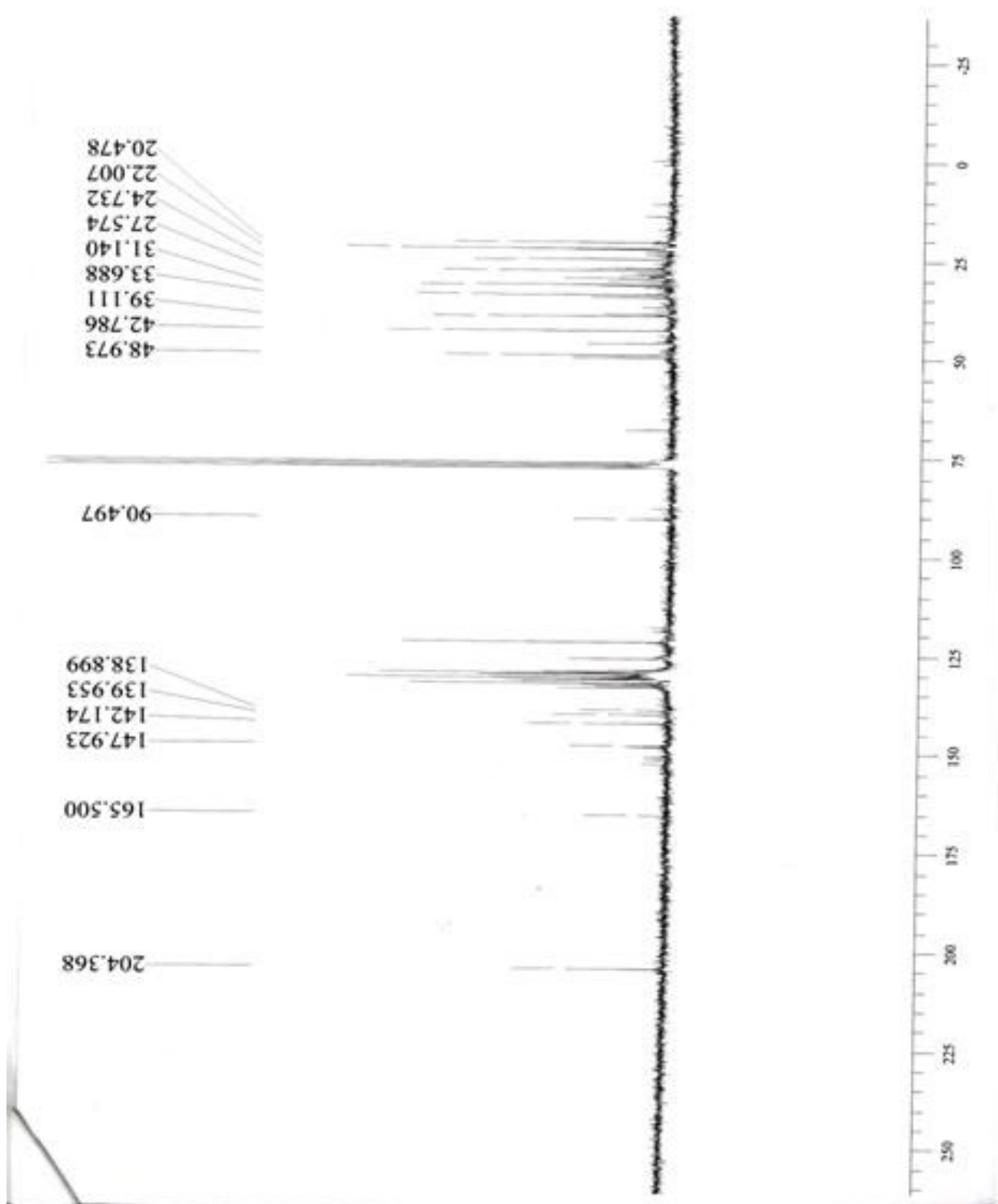


PULSE SEQUENCE: apt Relax. delay: 0.800 sec 1st pulse: 145.0 degrees 2nd pulse: 45.0 degrees Acq. time: 1.001 sec Width: 14892.5 Hz 8000 repetitions	OBSERVE C13, 50.2837580 DECOUPLE on during acquisition Total time 4.0 hours	DATA PROCESSING F1 size: 32768 Total time 4.0 hours	FOUQO RAPHAEL SALLES RMN 1180-06 OPER. FRANCISCO SANTOS CARBONIO 13 DES Solvent: cdcl3 Ambient temperature File: f
--	---	---	---

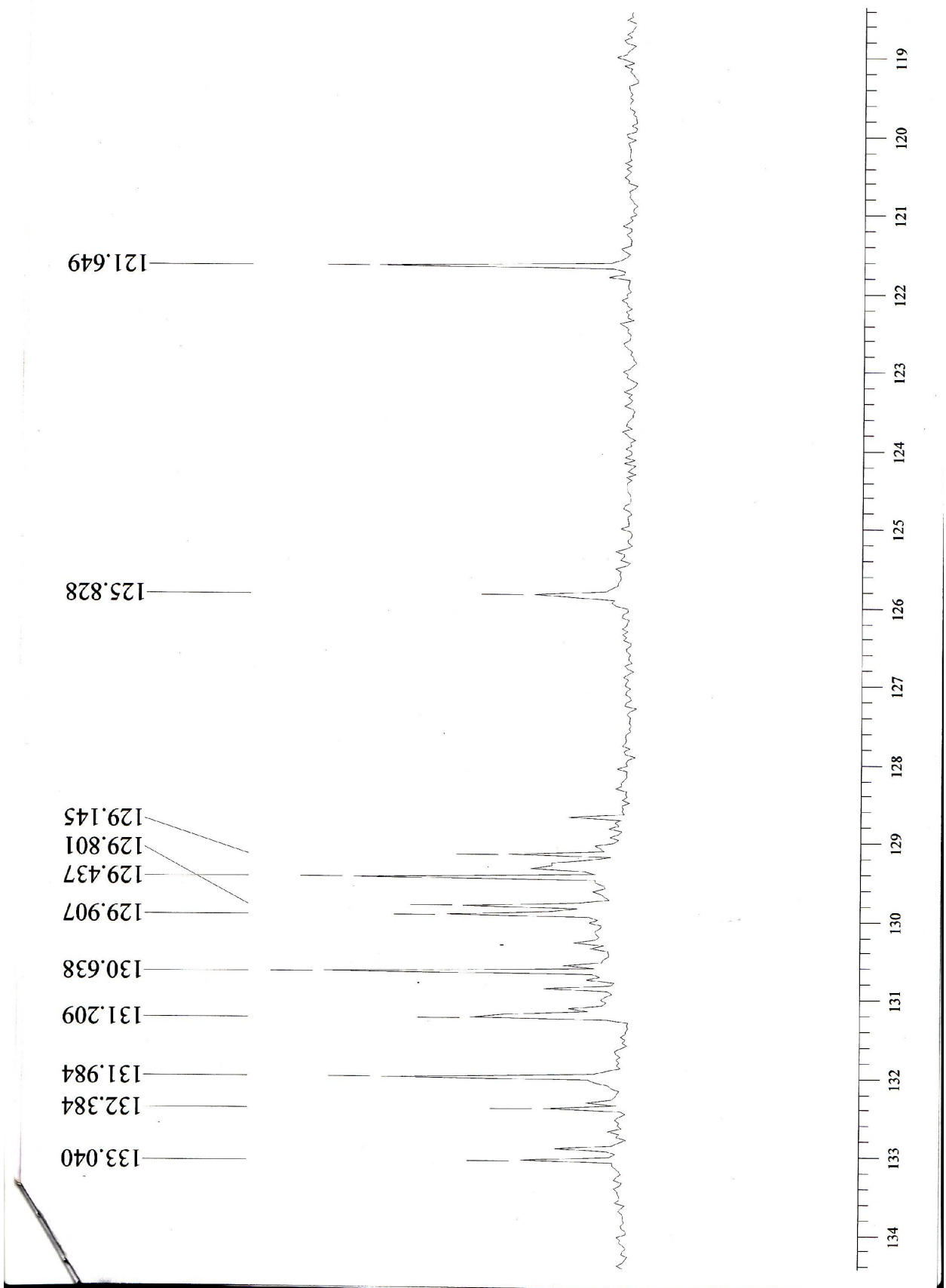
Expansão



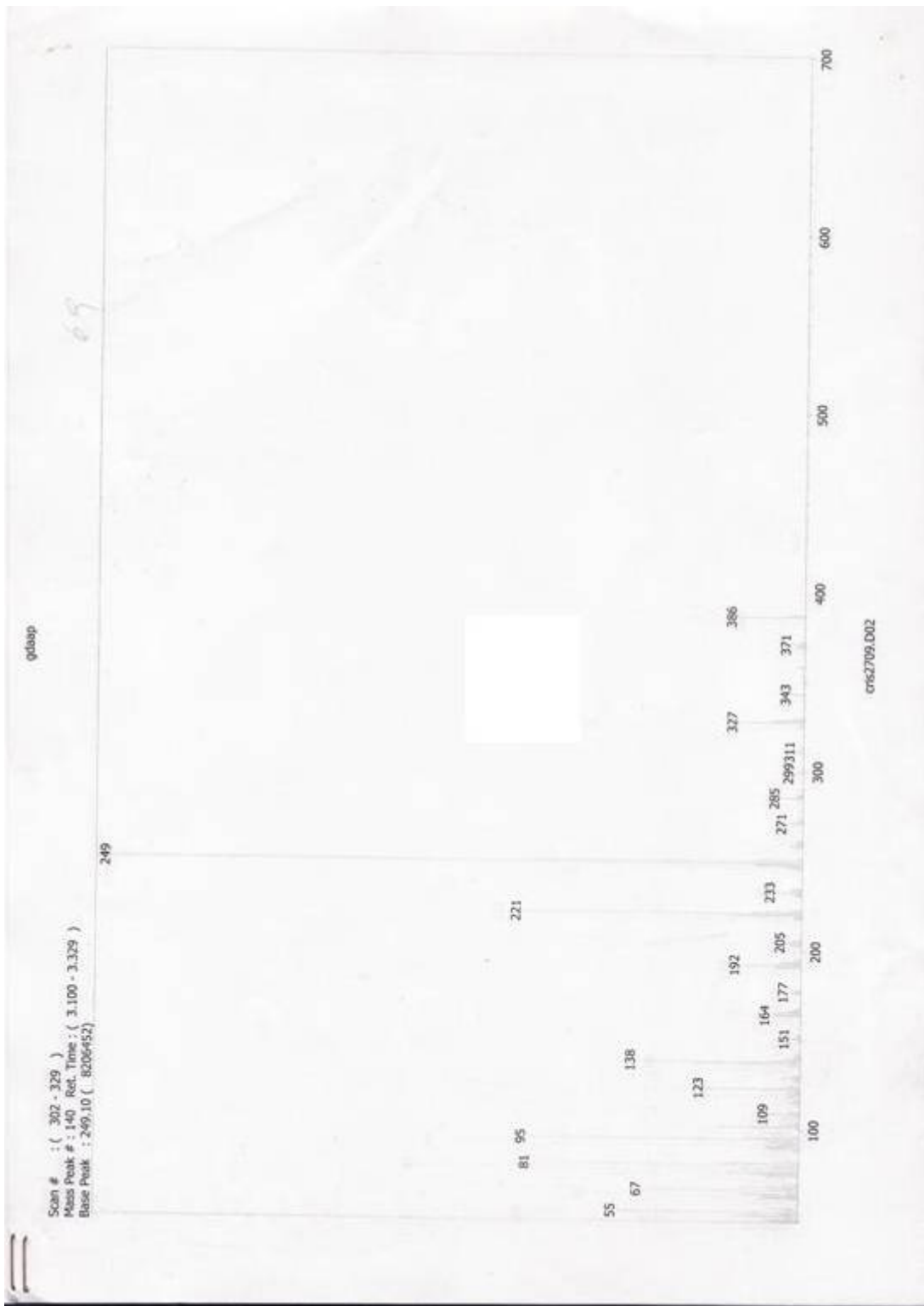
Espectro 33: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **69**



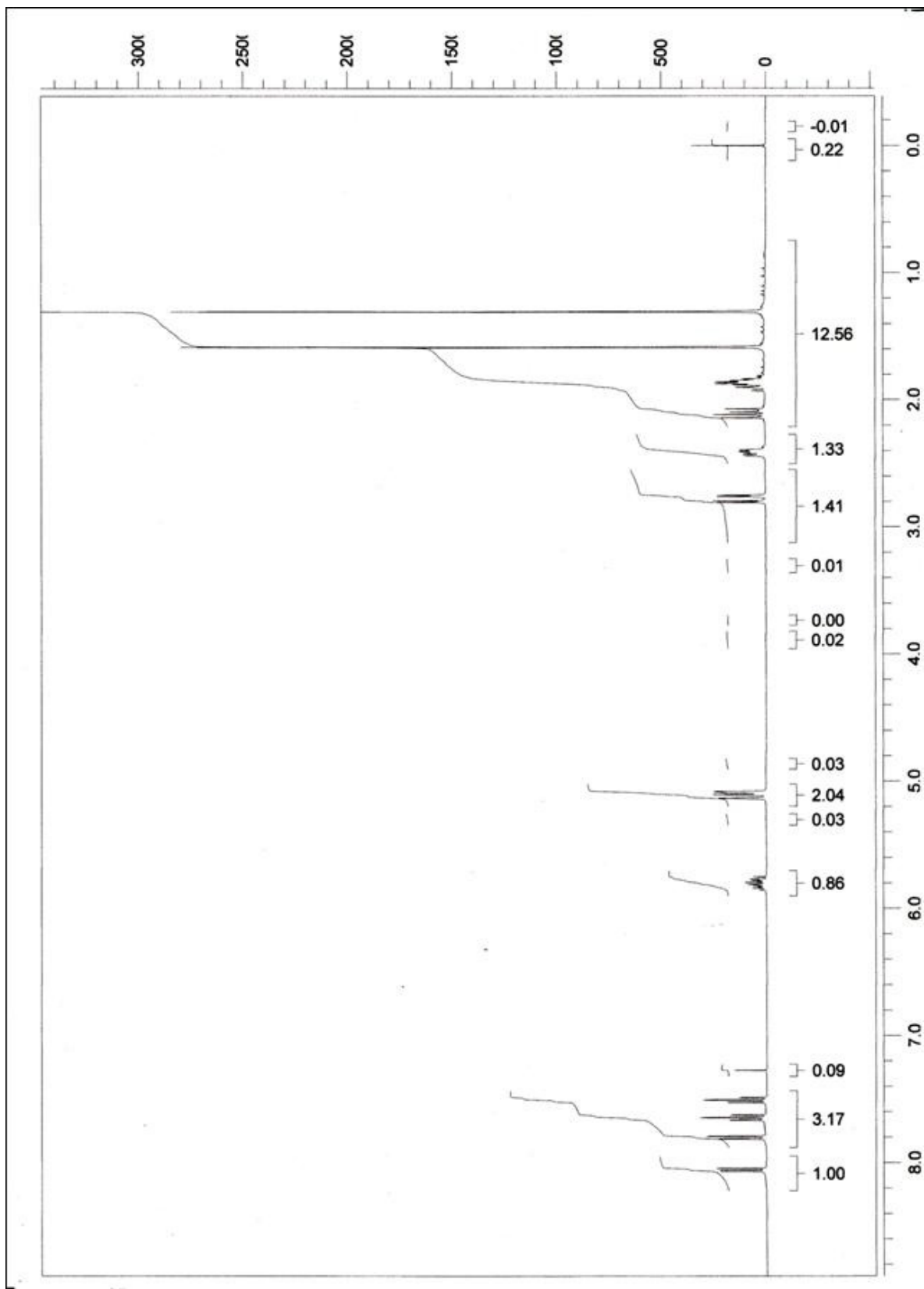
Espectro 34: Espectro de RMN de Carbono 13 do composto **69**



Expansão



Espectro 35: Espectro de massas de baixa resolução do composto **69**



Espectro 36: Espectro de RMN de Hidrogênio do composto **70**

7-Referências

- 1-Hooker, S. C. *J. Chem. Soc.* **1893**, 63, 1376
- 2-Benedetti-Doctorovic, V.; Escola, M.; Burton, G. *Magnetic Res. Chem.* **1998**, 36, 529
- 3-Carvalho, C. E. M.; Brinn, I. M.; Pinto, A. V.; Pinto, M.C.F.R., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, 126, 25.
- 4-Di Chena, P. H.; Benedetti-Doctorovic, V.; Burton, G. et al, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2485
- 5-Hooker, S. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1190, 1936
- 6-Goulart, M. O. F.; Cioletti, A. C.; Filho, J. D. S.; de Simone, C. A.; Castellano, E. E.; Emery, F. S.; de Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3581
- 7- Borowitz, I. J.; Williams, G. J.; Gross, L.; Rapp, R. D.; *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2013
- 8-Borowitz I. J.; Gonis, G.; Kelsey, R.; Rapp, R.; Williams, G. J., *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3032.
- 9- Silva, R. S. F.; Guimarães, T. T.; Teixeira, D. V., Lobato, A. P. G.; Pinto, M. C. F. R.; de Simone, C. A.; Soares, J. G.; Cioletti, A. G.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V., *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1074.
- 10- Silva, R. S. F.; de Amorim, M. B.; Pinto, M. C. F. R.; Emery, F. S.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V., *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 759.
- 11- de Simone, C. A.; Silva, R. P.; Goulart, M. O. F.; Silva, R. S. F.; Lobato, A. P. G.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V., *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, 36, 551.
- 12-Perez-Sacau, E.; Soto-Delgado, J.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, A. G., *Tetrahedron* **2005**, 61, 0437.
- 13-Bach, R. D.; Dimitrenko, O.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4300.
- 14-Deubel, D.V.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3790.

- 15-Freccero, M.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadè, M.; Rasteli, A.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8519.
- 16- Rosemberg , J. *Bol. Pneumol. Sanit.* **1999**, 7, 5.
- 17- [Pereira, S. M.](#); [Dantas, O. M. S.](#); [Ximenes, R.](#); [Barreto, M. L.](#) *Rev. Saúde Pública* **2007**, 41, (Suppl. I), 59.
- 18- Carta, A.; Palomba, M.; Paglietti, G.; Molicotti, P.; Paglietti, B.; Cannas, S.; Zanetti, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 479.
- 19-Morris, K. *The Lanc. Infect. Diseases.* **2008**, 9, 144.
- 20- Dalcolmo, M. P.; Andrade, M. K. N.; Picon, P. D. *Rev. Saúde Pública*, **2007**, 41, (suppl.1), 34.
- 21-Goulart, M. O. F.; Reys, J. R. M.; Emery, F. S. ; Pinto, A.V. ; Souza Filho, J. D. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 663.
- 22-Silva, R. S. F.; Pinto, M. C. F. R. ; Goulart, M. O. F.; Sousa Filho, J. D.; Neves Jr, I.; Lourenço, M. C. S. ; Pinto, A.V. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2334.
- 23-Cunha, A. C.; Paixão, F. M.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 520.
- 24-Nunes, I.K.C.; Simone, C. A.; Silva, R. S. F.; Pinto, A. V.; Goulart, M. O.F. *Acta Crystallogr. E*, **2007**, 63, o3686.
- 25-Filler, R. *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 43.
- 26-Pinto, A. V. ; Oliveira, C. T. *An Acad Bras Cienc*, **1982**, 54, 108.
- 27-Pinto, A. V. ; Cruz, F. S. ; Gilbert, B. ; Lopes, J. L. ; Pinchin, R. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1977**, 6, 138.
- 28- Fieser, L.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 3201.
- 29-Pires, D. X., Dissertação de Mestrado, Instituto de Química/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, **1979**.

- 30- Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Greend I. R.; *Arkivoc* **2007** (ii) 145.
- 31- Pinto, A. V. ; Lopes, R. S. C. ; Pinto, M. C. F. R. ; Aguiar, M. A. *An Acad Bras Cienc*, **1982**, 54, 116.
- 32-Silva, M. N.; Ferreira, V. F. ; Souza, M. C. B. V. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 407.
- 33-Lopes, R. S. C. ; Pinto, A. V. ; Ferreira, V. F. ; Gilbert, B. ; Silva, J. S. *Transac. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1987**, 81, o609.
- 34-Pinto, A. V. ; Ferreira, V. F.; Ribeiro, F. W. ; Oliveira, C. G. T. ; Pinto, M. C. F. R. *J. Braz. Chec. Soc.*, **1990**, 1, 55.
- 35-E.L. Eliel, S.H. Wilen, L.N. Mander, in: J. Willey (Ed.), *Stereochemistry of Organic Compounds*, Willey-Interscience, New York, pp. 678–684.eliel
- 36-Silva, R.S.F.; Costa, E.M.; Trindade, U.L.T.; Teixeira, D.V.; Pinto, M.C.F.R.; Santos, G.L.; Malta, V.R.S.; De Simone, C.A.; Pinto, A.V.; de Castro, S.L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 526.
- 37- Ferreira, V. F.; Coutada, L. C.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V. *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 195.
- 38- Bock, K.; Jacobsen, N.; Terem, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 659.
- 39-Pinto, A. V.; Casado, M. T. F. *Ciência e Cult.* **1975**, 27 (supl.), 165
- 40-Gonçalves, M.A.; Vasconcellos, M. E.; do Campo, R.; Cruz, F. S.; do de Souza, W.; Leon, W. *Mol. And Biochem. Parasitol.*, **1980**, 1, 167.
- 41-Boothman, D. A.; Frydman, B. J.; Witiak, D. T.; *United States Patent* **1998**, 5, 753, 625.
- 42-Andrade-Neto V.F.; Goulart, M.O.F.; Da Silva Fo, J.F.; Da Silva, M.J.; Pinto, M.C.F.R.; Pinto, A.V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A.U.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1145.

- 43- Rakesh, D, S.; Lee, R.B.; Rajendra, P. T.; Lee, R. E. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 460.
- 44- Vicente, E.; Pérez-Silanes, S.; Lima, L. M.; Ancizu, S.; Burguete, A.; Solano, B.; Villar, R.; Aldana, I.; Monge A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 385.
- 45-Badawneh, M.; Bellini, L., Cavallini, T.; Al jamal, J.; Manera, C.; Saccomanni, G. *Il Farmaco*, **2003**, 58, 859.
- 46- Al Houari, G.; Kerbal, A.; Bennani, B.; Baba, M.F.; Daoudi, M.; Haddab, T. B. *Arkivoc* **2008** (xii) 42.
- 47- Collins, L.A.; Franzblau, S.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41 1004.
- 48- Franzblau, S.G.; Cook, M.B.; Quenzer, V.K.; Ferguson, R.M.; Gilman, R.H. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, 36, 362
- 49- Ribeiro, M. O.; Gomes, M. S.; Senna, S. G.; Rossetti, M. L. R.; Fonseca, L. S. *J. Bras. Pneumol.*, **2004**, 30, 455.
- 50- Murdock, K. C.; Lin, Y.I.; Thomas, J. P.; Lang, S. A. *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 403.
- 51- Kamal, A.; Babu, A. H.; Ramana, A. V.; Sinha, R.; Yadav, J.S.; Arora, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1923.
- 52- Enraf-Nonius – Diffractometer Kappa-CCD, **1999**. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- 53- Otwinowski, Z. and Minor, W, **1997**. HKL Denzo and Scalepack. In *Methods in Enzymology*, 276, edited by C.W. Carter, Jr. & R.M. Sweet pp. 307-326, New York: Academic Press.
- 54- Enraf-Nonius - COLLECT, 1997-2000. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- 55- Sheldrick, G.M. SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. Univ. of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.

- 56- Sheldrick, G.M. SHELXL-97. Program for Crystal Structures Analysis. Univ. of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.
- 57- Farrugia, L. J. ORTEP3 for Windows. *J. Appl. Cryst.*, **1997**, 30, 565.
- 58- Farrugia, L. J. WinGX- Computing publication material . *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 837.

Anexo

Integra das referências **9, 10, 11, 22, 24 e 36.**

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)