

**UFRRJ**

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

**TESE**

**Síntese de novos naftoimidazóis derivados de  $\beta$ -lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses.**

**ARI MIRANDA DA SILVA**

**SEROPÉDICA – 2008**

---

547

S586s

Silva, Ari Miranda da, 1978-

T

Síntese de novos naftoimidazóis derivados de B-lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses / Ari Miranda da Silva – 2009.

2v. : il.

Orientador: Aurélio Baird Buarque Ferreira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui bibliografia

1. Química orgânica - Teses. 2. Testes químicos e reagentes – Teses. 3. Irradiação – Teses. 4. Ondas eletromagnéticas – Teses. 5. Microondas – Teses. 6. Nitração – Teses. I. Ferreira, Aurélio Baird Buarque, 1945-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

---



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

**Síntese de novos naftoimidazóis derivados de  $\beta$ -lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses.**

**ARI MIRANDA DA SILVA**

*Sob a Orientação do Professor*  
**Aurélio Baird Buarque Ferreira**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica

Seropédica, RJ  
UFRRJ - 2008

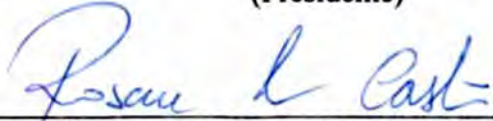
**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ARI MIRANDA DA SILVA**

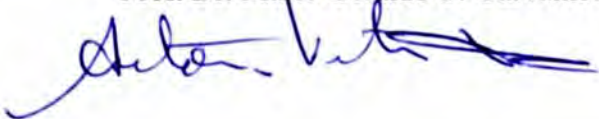
Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Programa de Pós-Graduação em Química, área de Concentração em Química Orgânica.

TESE APROVADA EM 18 / 12 / 2008


  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira. DEQUIM-UFRRJ  
(Presidente)**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosane Nora Castro. DEQUIM-UFRRJ**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Mário Geraldo de Carvalho. DEQUIM-UFRRJ**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Antônio Ventura Pinto. NPPN-UFRJ**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Florence Moellman Cordeiro de Farias. DQO-UFF**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Dari Cesarin Sobrinho. DEQUIM-UFRRJ  
(Suplente)**

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Simon Garden. IQ-UFRJ  
(Suplente)**

"Enquanto estiver vivo, sinta-se vivo. Se sentir saudades do que fazia, volte a fazê-lo. Não viva de fotografias amareladas... Continue, quando todos esperam que desistas. Não deixe que enferruje o ferro que existe em você. Faça com que em vez de pena, tenham respeito por você. Quando não conseguir correr através dos anos, trote. Quando não conseguir trotar, caminhe. Quando não conseguir caminhar, use uma bengala. Mas nunca se detenha"  
(Madre Teresa de Calcutá)

"A realidade é uma ilusão, embora bastante persistente."  
(Albert Einstein)

"...Assim ao gênio caberá, além da dor da morte da beleza alheia, e da mágoa de conhecer a universal ignorância, o sofrimento próprio, de se sentir par dos Deuses sendo homem, par dos homens sendo deus, êxul ao mesmo tempo em duas terras..."  
(Fernando Pessoa, *Páginas de Doutrina Estética*)

"Há espíritos que chegam ao erro por meio de todas as verdades; e há os mais felizes que chegam às grandes verdades por meio de todos os erros."  
(Joseph Joubert)

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original."  
(Albert Einstein)

"Para que levar a vida tão a sério, se a vida é uma alucinante aventura da qual jamais sairemos vivos."  
(Bob Marley)

"Os méritos não devem ser obstáculos ao progresso."  
(Biscoito da sorte)

"As grades nunca vão prender nosso pensamento."  
(Mano Brown)

"Uma boa idéia é transparente."  
(Frase promocional da cachaça Pirassununga 51)

Dedico ao meu pai, Seu Ari, a minha mãe,  
Dona Zilda, e ao meu irmão, Rodrigo.  
Os grandes responsáveis por tudo  
que há de bom em mim.

## **Agradecimentos**

Ao bom Deus, “...o Rei dos reis, o Senhor dos senhores, o Leão de Judá, desafiante e incontestável, Jah Ras Tafari...”, que não se ocupa dos assuntos científicos. Por definição, Ele não precisa, mas, por motivos além da imaginação humana, nos dá forças para percebermos como é tamanha nossa ignorância.

A toda minha família, por todo suporte e encorajamento necessários para este trabalho. Em especial, à tia Deniz, sempre presente na minha vida como exemplo de determinação; à minha avó, Dona Sebastiana, por seu carinho interminável pelos seus; aos meus primos Tiago, Verônica e Aline, pelo cuidado comigo e incentivo constante; e a minha cunhada Paula, por fazer parte desta família.

Ao Professor Aurélio, pela amizade, confiança, paciência, incentivo, exemplo e orientação.

As amigas Heloísa de Melo e Kênia Pissinate; pela contribuição valiosa e gratuita que têm feito na minha vida; pela amizade e companhia, mesmo que virtualmente em parte do tempo; e pela paciência, conselhos e preocupação nos meus desajustes de final de tese.

Aos amigos e conselheiros: Ildomar Alves do Nascimento (Ildo), Leonardo Silveira Villar (Léo), Fábio da Alcântara Fonseca (Olhão), André (Barata), Daniel Bastos Chalita (Chalita), Bauer de Oliveira Bernardes (Bauer), Christian Marcelo Paraguassu Cecchi (O Argentino), Mário Sérgio da Rocha Gomes (Mário Sérgio), Luis Roberto Marques de Albuquerque (Ratoeira), Josilene Seixas Albuquerque (Jose ou Arapuca), Virgínia Cristina Silva (Vivizinha), Luciano Ramos Suzart (O Baiano), André Hilário (O Mineiro Baiano), Júlia Turques de Andrade (Júlia) Breno Almeida Soares (Breno), Cláudio Eduardo Rodrigues dos Santos (Gabeira), Welisson da Silva Ferreira (Welisson), Rodney Santos, Jorge Fábio Correia Lopes (Fábio Jorge), Gabriel Freitas do Rio (O Filósofo), Luis Fernando Rodrigues Gomes (Nando), Ises Queiroz (Ises), Rômulo Ribeiro (Piu), Rodrigo Teixeira (Presidente), Vitor Hugo Rodrigues Gomes (Vitor) e Jocimar Ribeiro (Cimá); por todas as idéias trocadas até então e por todas aquelas que ainda serão.

A amiga e companheira de laboratório: Andréa Rosane da Silva (Rose), por seu exemplo de dedicação e responsabilidade profissional, pela paciência nos meus maus momentos e por poder compartilhar do seu astral elevado nos muitos bons momentos.

Aos amigos paulistanos, Regina L. Pelachin Lianda e Alexandre Ulisses Comitre, pela gratuidade com que têm dividido as suas experiências de vida, por suas franquezas e cuidados com os amigos.

A amiga e companheira de muitas empreitadas, Renata Fernandes Cadorna Cervo (Flor), pelos bons e maus momentos divididos, por seu carinho e sua vivacidade contagiantes.

As amigas, Michele Branco Ramos, Letícia Quinello Pereira (Lê), Ana Paula da Silva, Priscila Gama Santos, Clarisse Tavares Arraes Alencar, Hérica Franklin, Leandra Leal, Marcela Arantes, pelos anos de convívio e amizade.

Aos amigos do Grupo Senzala de Capoeira da UFRuralRJ, a galera do “...esquerda atrás...”: Bruno Rafael Mont`Alto Santos, Dênis Martins Santana, Leandro Soares (Frango), Suelen Silva Santana, Amanda, Mariana Gomes Lima (Mari), Juliana Almeida Braga (Sukita), Rosane Valéria Marcelino Matoso Silva, Rogério, Carol, Liana, Luzimar, Dick, pelo acolhimento nesta família que é o Grupo Senzala e pelo astral elevado que tem sido compartilhado ao longo dos anos.

Aos amigos do PPGQ, Andrea Janaína Macedo Nogueira, Alessandra Medeiros Ribeiro, Ana Paula de Oliveira Amorim, Janaína Farias Rodrigues, Renata Duarte Fernandes, Catarina de Nigris Del Cistia, Camilla Moretto dos Reis, Suzana Vieira da Silva, Letícia Silotti Zampirolli, Cinthia Santos Soares, Henriqueta Talita Guimarães Barboza, Maritza Jojas Sandoval, Adriana Siqueira de Sousa Rodrigues, Maria Cleonice Bezerra Souza Nascimento, Miguel Rascado Fraguas Neto, William Pereira, Francisco Eduardo Aragão Catunda Júnior, Adriano Farias de Paula, Marcelo Francisco de Araújo, Renato Vieira da Silva, José Geraldo Rocha Júnior, Vinícius Tomaz Gonçalves e André Vinícius Canuto, pela amizade e pelo convívio cordial.

As então alunas de graduação, Roberta Lindolfo da Costa, Kênia Duarte, Milene Aparecida Pereira e Raquel Abiraude Pinheiro, pelo convívio e pela contribuição valiosa neste trabalho.

Aos amigos, da época do colégio e de sempre, Luciano Barbosa dos Santos, Anderson Braga Mendes, Cláudia Regina Freaza e Verônica Ramos Freire. Mutuamente, temos acompanhado e torcido pelo sucesso das trajetórias escolhidas por cada um para a vida.

Aos amigos, Cléber Bonfim Barreto, Silvana Constantino Rocha Barreto, Fernanda Constantino Rocha, Aline Santiago (Conforto), Cecília (Surfista), Raquel Duarte (Vandinha), Tatiara Marinho de Castro, contemporâneos desde a graduação.

A funcionária Áurea Tatagiba (*em memória*), pela dedicação ao trabalho e pelos anos de excelente convívio.

Aos funcionários ICE/DeQuim Frances, Maurício, Eli, Carlão, Aldir, Vitor, Osmar, André, Fábio, Rui, Ademir, Renato, Conceição, Neli, Rubens, Pedro, Wagner, Eugênio, por suas colaborações e pelo convívio cordial ao longo destes muitos anos.



As funcionárias do Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação, D. Wanda, Kátia e Cremilda, por suas gentileza e solicitude às minhas necessidades acadêmicas ao longo desses anos.

Aos Professores do ICE/DeQuim, que participaram e têm acompanhado o meu processo de formação; em especial as professoras Aparecida Cayoco Icuha Ponzoni, Áurea Echevarria Aznar Neves e Eliane de Almeida Borges e aos professores Francisco da Assis, João Batista Neves da Costa, Carlos Maurício Sant`Anna, José Horta Ferreira Rosa e Porfírio Jesus das Neves.

A Central Analítica de Farmanguinhos-FIOcruz/RJ, pelos e espectros de RMN e massas, inclusive espectros de massas de alta resolução. Em especial ao Drs. Leonardo Coutada, Erika Martins e Carlos B. Bizarri e a Msc. Eliane G. Carvalho.

Ao Laboratório Thomson de Espectrometria de Massas (I.Q.-Unicamp) pelos espectros de massas de alta resolução. Em especial aos Drs. Marcos Eberlin e Regina Sparrapan

Ao amigo Gilson (Gil), pela amizade e colaboração ao longo desses anos.

Aos bares de Seropédica, alentos nos momentos extenuantes do trabalho e inspiradores nos momentos de descontração. Em especial aos bares do Felix (O Angolano), do Arnaldo (Seu Arnaldo) e o PQ'' (Pachecão).

A cidade de Seropédica que, por seu modo incomum de lidar com a diversidade que acompanha a vida universitária, tem sido um dos locais mais proveitosos no meu crescimento pessoal.

Aos demais amigos, colegas e conhecidos cujos nomes não foram citados, mas têm participado positivamente do meu processo de formação.

A CAPES, pela bolsa de doutorado, ao CNPq e a FAPERJ, por demais fomentos.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, para a qual, mesmo com todas as suas dificuldades, me faltam palavras para expressar o meu orgulho de ser mais um dos filhos desta casa.

## Lista de Esquemas

Esquema 1. Ciclo redox parcial das quinonas. ....	9
Esquema 2. Alguns derivados quinônicos obtidos por Hooker a partir do lapachol. ....	15
Esquema 3. Fenazinas de lapachonas com <i>o</i> -fenileno-diamina testadas como anti-malarias. ....	18
Esquema 4. Fenazinas simétricas obtidas de lapachonas. ....	19
Esquema 5. Reação da $\beta$ -lapachona com anilina. ....	19
Esquema 6. Azinas da $\beta$ -lapachona etileno-diamina e 5,6-diamino-uracil. ....	20
Esquema 7. Conversão de azinas em macrolactonas. ....	20
Esquema 8. Reação de lapachonas com aminas primárias. ....	21
Esquema 9. Oxazóis obtidos da reação de lapachonas com glicina. ....	22
Esquema 10. Rotas sintéticas para obtenção de alguns cicloderivados de lapachonas. ....	23
Esquema 11. Dioxo derivados da $\beta$ -lapachona. ....	24
Esquema 12. Síntese do diazo derivado da $\beta$ -lapachona. ....	24
Esquema 13. Síntese de oxiranos de lapachonas e conversão de oxiranos a aldeídos. ....	25
Esquema 14. Reações de lapachonas com organometálicos. ....	27
Esquema 15. Síntese de derivados arilimínicos da $\beta$ -lapachona. ....	27
Esquema 16. Síntese de fenil hidrazonas da $\beta$ -lapachona. ....	27
Esquema 17. Reações ácido / base do imidazol. ....	37
Esquema 18. Prototropismo de núcleos imidazólicos. ....	38
Esquema 19. Formação do anel imidazólico por conexão do Tipo 1. ....	40
Esquema 20. Reação e mecanismo para a formação de imidazol por conexão do Tipo 2. ....	41
Esquema 21. Formação de imidazóis por transferência de metileno para 1,3-diaza-1,3-dienos. ....	42
Esquema 22. Formação de ácidos 4-carboxílicos de imidazóis por conexão do Tipo 3. ..	42
Esquema 23. Síntese de imidazóis, com conexão do Tipo 3, a partir de bromo-isoianaacrilatos e aminas. ....	42

Esquema 24. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 3 a partir de cetonas $\alpha$ -acilaminadas e acetato de amônio. ....	42
Esquema 25. Formação de imidazol por conexão do Tipo 4 a partir de compostos carbonílicos $\alpha$ -substituídos e derivados de amidina. ....	43
Esquema 26. Formação do anel imidazólico por conexão do Tipo 4 a partir de equivalentes sintéticos de composto carbonílicos e <i>N</i> -cloro- <i>N'</i> -arilamidinas. ....	43
Esquema 27. Formação do anel imidazólico por conexão do Tipo 4 a partir de compostos $\alpha$ -diazocarbonílicos e uréias primárias. ....	44
Esquema 28. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 5 a partir de TosMIC e aldiminas. ....	44
Esquema 29. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 5 a partir BetMIC e aldiminas. ....	44
Esquema 30. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 5, pelo acoplamento cruzado de isocianetos. ....	45
Esquema 31. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 6, pela cicloadição de $\alpha$ -ciano-benzilidenenos-alquilaminas. ....	45
Esquema 32. Reação geral para a primeira síntese do imidazol a partir de glicoxal. ....	46
Esquema 33. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 7 a partir de compostos $\alpha$ -dicarbonílicos, aldeídos, amônia e aminas primárias. ....	46
Esquema 34. Formação de imidazóis por conexão do Tipo 7 a partir de benzoínas, aldeídos, amônia e aminas. ....	46
Esquema 35. Formação de benzimidazóis a partir de <i>o</i> -fenilenodiaminas e ácidos carboxílicos. ....	47
Esquema 36. Formação de benzimidazóis a partir de <i>o</i> -fenileno diaminas e aldeídos. ...	47
Esquema 37. Formação de benzimidazóis a partir <i>o</i> -nitro-anilidas. ....	48
Esquema 38. Formação de benzimidazóis pela fragmentação de outros heterociclos. ....	48
Esquema 39. Formação de imidazol fundido a partir de 2-amino-piridina e 2-bromo-1,2-difenil-etanona. ....	49
Esquema 40. Formação de imidazóis fundidos a partir de 1,2-dipiridin-2-il-etanodiona e aldeídos aromáticos. ....	49
Esquema 41. Modelo geral para formação de imidazóis fundidos em processos sequencias da reação de van Leusen, com fechamento de anel por metátese. ....	50

<b>Esquema 42. Vias possíveis de desativação da formação do núcleo imidazólico em reações de multicomponentes. ....</b>	<b>82</b>
<b>Esquema 43. Formação do núcleo imidazólico e alguns modos de desativação para reação da <math>\beta</math>-lapachona e compostos relacionados em condições ácidas. ....</b>	<b>88</b>
<b>Esquema 44. Fragmento de massa obtido para o naftoimidazol (62) com ionização por `electron spray`. ....</b>	<b>89</b>
<b>Esquema 45. Fragmentos de massas, mais importantes, obtidos para o naftoimidazol (60) com ionização por impacto de elétrons ....</b>	<b>89</b>
<b>Esquema 46. Fragmentos de massas, mais importantes, obtidos para o naftoimidazol (61) com ionização por impacto de elétrons ....</b>	<b>89</b>
<b>Esquema 47. Tautomeria e formação de derivado imidazólico a partir do lapachol.....</b>	<b>115</b>
<b>Esquema 48. Proposta para a formação do composto (79) ....</b>	<b>117</b>

## Lista de Figuras

Figura 1. Azinas e hidroximas de lapachonas obtidas por Hooker. ....	16
Figura 2. Áreas com risco de transmissão nas Américas. ....	28
Figura 3. Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> no inseto e no ser humano. ....	29
Figura 4. Derivados imidazólicos da $\beta$ -lapachona. ....	33
Figura 5. Análises por MEV das formas epimastigota (a-d) e tripomastigota (e-h) do parasito tratadas por 24 h com N1, N2 e N3. a) controle; b) 40 $\mu$ M de N1; c) 30 $\mu$ M de N2; d) 30 $\mu$ M de N3; e) controle; f) 25 $\mu$ M de N1; g) 10 $\mu$ M de N2; e h) 10 $\mu$ M de N3. Barras em a, c, d, e, g, h = 1 $\mu$ m; barra em b = 0,5 $\mu$ m; e barra em f = 2 $\mu$ m. ....	36
Figura 6. Alguns tipos de conexões entre os átomos para a formação do anel imidazólico. ....	40
Figura 7. Regiões do espectro eletromagnético. ....	52
Figura 8. Comparação entre os padrões de incidência de microondas em equipamentos multi e mono modais. ....	53
Figura 9. Adaptação de forno de microondas para reações fotoquímicas. ....	54
Figura 10. Comparação entre os padrões de transferência de energia para o etanol em aquecimentos promovidos por microondas e em banho de óleo. ....	55
Figura 11. Modelo de estruturas dipolares tentando orientar seus dipolos com o campo elétrico das microondas. ....	55
Figura 12. Modelo para orientação dos dipolos das moléculas de um material dielétrico na ausência e sob influência de um campo elétrico estático. ....	56
Figura 14. Imidazóis avaliados contra a forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> . ....	80
Figura 13. Mapa de densidade eletrônica do HOMO do composto (60). ....	107

## Lista de Gráficos

<b>Gráfico 1. Crescimento do número de publicações em sínteses orgânicas e inorgânicas assistidas por microondas no período de 1986 até 2003.....</b>	<b>53</b>
<b>Gráfico 2. Variações das intensidades da permissividade dielétrica e do fator de perda com a frequência da radiação, medida para água a 20° C. ....</b>	<b>57</b>
<b>Gráfico 3. Ensaios de reprodutibilidade do aquecimento do forno de microondas. ....</b>	<b>70</b>
<b>Dados de UV, Espectros 50 a 51 do caderno de espectros .....</b>	<b>93</b>

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1. Aplicações terapêuticas de espécies de <i>Tabebuia</i> na América Latina. ....</b>	<b>11</b>
<b>Quadro 2. Ocorrência de lapachol em famílias e espécies vegetais.....</b>	<b>13</b>

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Efeito de imidazóis derivados da $\beta$ -lapachona contra a forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> . .....	34
Tabela 2. Valores de $CE_{50}$ / 24 h expressos em $\mu$ M para o efeito de N1, N2 e N3 contra as diferentes formas do <i>T. cruzi</i> . .....	35
Tabela 3. Valores das constantes dielétricas e das tangentes de perda de alguns solventes. ....	57
Tabela 4. Imidazóis preparados usando microondas em sistemas em solução. ....	60
Tabela 5. Imidazóis preparados usando microondas e suportes sólidos, em reações sem solventes. ....	61
Tabela 6. Rendimentos para a síntese de naftoimidazóis não substituídos nas investigações sobre a natureza ácido / base dos suportes. ....	73
Tabela 7. Aldeídos empregados e rendimentos para a síntese de naftoimidazóis substituídos. ....	75
Tabela 8. Valores de $IC_{50}$ encontrados para os imidazóis avaliados contra a forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> . ....	80
Tabela 9. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (200 MHz, $CDCl_3$ ) e $^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$ ) da $\beta$ -lapachona (46). ....	85
Tabela 10. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (200 MHz, $CDCl_3$ ) e $^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$ ) da <i>nor</i> - $\beta$ -lapachona (58). ....	86
Tabela 11. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) do ácido- $\beta$ -lapachona-3-sulfônico (59). ....	87
Tabela 12. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (400 MHz, $MeOD-d_4$ ) e $^{13}C$ (100 MHz, $MeOD-d_4$ ) do naftoimidazol (60). ....	90
Tabela 13. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (400 MHz, $MeOD-d_4$ ) e $^{13}C$ (100 MHz, $MeOD-d_4$ ) do naftoimidazol (61). ....	91
Tabela 14. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (400 MHz, $MeOD-d_4$ ) e $^{13}C$ (100 MHz, $MeOD-d_4$ ) do naftoimidazol (62). ....	92
Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) e $^{13}C$ (100 MHz, $CDCl_3$ ) do composto (63). ....	95



Tabela 16. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto (64).	96
Tabela 17. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (65).	97
Tabela 18. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (66).	98
Tabela 19. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto (67).	99
Tabela 20. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (68).	100
Tabela 21. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, Acetona- $d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, Acetona- $d_6$ ) do composto (69).	101
Tabela 22. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura dos compostos (70) e (71).	104
Tabela 23. Interpretação do espectro 2D-NOESY(200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos (70) e (71).	104
Tabela 24. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (70)	105
Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (71)	106
Tabela 26. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do composto (76).	110
Tabela 27. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do composto (77).	111
Tabela 28. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do naftoimidazol (78).	116
Tabela 29. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e $^{13}\text{C}$ (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do naftoimidazol (79).	117

## Sumário

<b>1 – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 - QUÍMICA DOS PRODUTOS NATURAIS .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 – PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL E O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS.	2
<b>1.2 – QUINONAS NATURAIS .....</b>	<b>5</b>
1.2.1 – ATIVIDADE NO CICLO REDOX .....	8
1.2.2 – ATIVIDADE POR INIBIÇÃO DAS TOPOISOMERASES I E II .....	9
<b>1.3 – LAPACHOL E QUINONAS RELACIONADAS .....</b>	<b>11</b>
1.3.1 – MODIFICAÇÕES NO SISTEMA QUINOÍDICO DE LAPACHONAS.....	17
<b>1.4 – TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA E A DOENÇA DE CHAGAS .....</b>	<b>27</b>
1.4.1 – DERIVADOS IMIDAZÓLICOS DE LAPACHONAS: SUBSTÂNCIAS PROMISSORAS PARA QUIMIOTERAPIA E PROFILAXIA DA DOENÇA DE CHAGAS. ....	32
<b>1.5 – CARACTERÍSTICAS DO NÚCLEO IMIDAZÓLICO. ....</b>	<b>37</b>
1.5.1 – SÍNTESE DE IMIDAZÓIS. ....	39
<b>1.6 – SÍNTESE ORGÂNICA ASSISTIDA POR MICROONDAS (<math>\mu O</math>). ....</b>	<b>50</b>
1.6.1 – CENÁRIO HISTÓRICO .....	51
1.6.2 – AQUECIMENTO POR MICROONDAS: O AQUECIMENTO DIELETRICO. ....	54
1.6.3 – APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA .....	58
<b>2 – OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
<b>3 – MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>67</b>
<b>4 – EXPERIMENTAL .....</b>	<b>69</b>
<b>4.1 – CALIBRAÇÃO DO FORNO DE MICROONDAS .....</b>	<b>70</b>
<b>4.2 – PREPARO DOS REAGENTES SUPORTADOS .....</b>	<b>71</b>
4.2.1 – REAGENTES PARA A SÍNTESE DE IMIDAZÓIS BASE DE MONTMORILONITA K-10.....	71
4.2.2 – REAGENTE A NITRAÇÃO EM SISTEMA HETEROGÊNEO .....	71
<b>4.3 – SÍNTESE DOS IMIDAZÓIS .....</b>	<b>72</b>
4.3.1 – SÍNTESE DE IMIDAZÓIS NÃO SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 2 DO NÚCLEO IMIDAZÓLICO	72
4.3.2 – SÍNTESE DOS DEMAIS IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS.....	73
4.3.3 – SÍNTESE DE IMIDAZÓIS NÃO SUBSTITUÍDOS A PARTIR DE BENZIL E FENANTRENOQUINONA. .....	76
<b>4.4 – METILAÇÃO DO NAFTOIMIDAZOL 60 .....</b>	<b>77</b>
<b>4.5 – NITRAÇÃO DO NAFTOIMIDAZOL 60 .....</b>	<b>77</b>
4.5.1 – REAÇÃO EM CONDIÇÃO HOMOGÊNEA.....	77
4.5.2 – REAÇÃO EM CONDIÇÃO HETEROGÊNEA .....	78

4.6 – DIMERIZAÇÃO DO NAFTOIMIDAZOL 60 .....	78
4.7 – REAÇÃO COM LAPACHOL .....	79
4.8 – AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS .....	79
<b>5 – RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>81</b>
5.1 – INVESTIGAÇÕES DAS REAÇÕES COM MICROONDAS .....	82
5.1 – SÍNTESE DE NAFTOIMIDAZÓIS .....	83
5.1.1 – SÍNTESE DE NAFTOIMIDAZÓIS NÃO SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 2 DO NÚCLEO IMIDAZÓLICO .....	87
5.1.2 – SÍNTESE DOS IMIDAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS. ....	93
5.2 – SÍNTESE DE IMIDAZÓIS NÃO SUBSTITUÍDOS A PARTIR DE BENZIL E FENANTRENOQUINONA .....	102
5.3 – METILAÇÃO DO NAFTOIMIDAZOL 60 .....	103
5.4 – NITRAÇÃO DO NAFTOIMIDAZOL 60 .....	107
5.4.1 – NITRAÇÃO EM CONDIÇÃO HOMOGÊNEA. ....	107
5.4.2 – NITRAÇÃO EM CONDIÇÃO HETEROGÊNEA.....	108
5.5 – DIMERIZAÇÃO DO NAFTOIMIDAZOL 60 .....	112
5.6 – REAÇÃO COM LAPACHOL 37.....	114
5.7 – AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS DERIVADOS IMIDAZÓLICOS.....	118
5.8 – PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA .....	118
<b>6 – CONCLUSÕES.....</b>	<b>119</b>
<b>7 – REFERÊNCIAS .....</b>	<b>121</b>

## Resumo

**Silva, Ari Miranda da. Síntese de novos naftoimidazóis derivados de  $\beta$ -lapachona e compostos relacionados, empregando irradiação na região de microondas e reagentes suportados, e outras sínteses.** 2008.-133p Tese (Doutorado em Química, Química Orgânica). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008

Neste trabalho foi investigado o uso de microondas e reagentes suportados para a síntese de naftoimidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona, nor- $\beta$ -lapachona e do ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico. O objetivo foi desenvolver uma metodologia mais adequada às exigências ambientais com minimização do uso de solventes, transferência de energia com mais eficiência – uso de microondas, maior rapidez e melhoria de rendimentos, pela escolha de condições e dos melhores suportes.

Além da síntese dos naftoimidazóis, para o derivado imidazólico mais simples da  $\beta$ -lapachona (sem substituinte na posição 2 do núcleo imidazólico): a) avaliou-se sua reatividade frente à reação de substituição eletrofílica aromática – nitração, comparando a seletividade de sistemas reacionais diferentes (homogêneo e heterogêneo – utilizando reagente suportado); b) verificou-se a distribuição tautomérica dos produtos da reação de substituição nucleofílica sobre os átomos de nitrogênio do anel imidazólico – metilação; e, c) verificou-se a reatividade deste composto na reação de dimerização, possível para compostos imidazólicos que possuam algum modo de estabilização para os intermediários radicalares que são gerados durante a reação. Alguns dos compostos preparados foram avaliados quanto sua capacidade inibitória frente à forma tripomastigota do *T.cruzi*. Dentre os quais, o derivado imidazólico não substituído da  $\beta$ -lapachona apresentou um dos melhores resultados encontrados nesta avaliação.

Palavras-chaves:  $\beta$ -lapachona, imidazol, microondas, reagente suportado, nitração.

## Abstract

**Silva, Ari Miranda da. Synthesis of new naphthoimidazole derivatives from  $\beta$ -lapachona and related compounds, using irradiation on microwaves region and supported reagents, and other synthesis.** 2008. 133p Thesis (Doctorate in Chemistry, Organic Chemistry). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008

In this work it was investigated the use of microwaves and supported reagents to the synthesis of  $\beta$ -lapachone, nor- $\beta$ -lapachone and  $\beta$ -lapachone-3-sulfonic acid naphthoimidazole derivatives. The purpose was to develop a methodology in agreement with the environmental exigencies, by the reduction of solvents use, more efficient energy transfer processes – use of microwaves, with fastness and yields improvements, choosing the appropriate conditions and supported reagents.

Beyond of the synthesis of the naphthoimidazoles derivatives, to the most simple  $\beta$ -lapachone imidazole derivative (without substituent at the position 2 of the imidazole ring): a) it was investigated its reactivity toward electrophilic aromatic substitution – nitration, comparing the selectivity of different reactional systems (homogeneous and heterogeneous – with supported reagents); b) it was investigated the tautomeric distribution of the products of nucleophilic substitution on the nitrogen atoms of the imidazolic ring – methylation; and, c) it was investigated the reactivity of this compound toward dimerization reaction, which is possible to those imidazole systems with stabilization possibilities to the radicalar intermediaries species that are formed along the reaction. Some of the compounds prepared were investigated about their inhibitory activity against the tripomastigote form of *T. cruzi*. Among them, the imidazolic derivative of  $\beta$ -lapachone with no substituent showed one of the better results found in this investigation.

Keywords:  $\beta$ -lapachone, imidazole, microwaves, supported reagent, nitration.

## **1 – Introdução**

## 1.1 - Química dos produtos naturais

Costuma-se dividir as substâncias produzidas pelos organismos em *metabólitos primários* e *metabólitos secundários* (sendo estes últimos, às vezes, chamados de *metabólitos especiais*). Os primeiros são aqueles diretamente envolvidos nos processos vitais comuns a praticamente todos os seres, ou seja, fontes de energia e constituição estrutural, e incluem, no caso das plantas, os produtos dos processos fotossintéticos. Os segundos desempenham papéis de regulação do organismo e também atuam na sua relação com o ambiente. A falta de um metabólito secundário geralmente não acarreta morte a curto prazo e a sua ocorrência é intrínseca às espécies e, por vezes, às condições ambientais a que estas têm sido submetidas ao longo dos processos evolutivos. A produção de metabólitos secundários é, também, característica dos vegetais.<sup>1</sup> Esta divisão tem sido criticada por vários autores, que sustentam que todos os metabólitos são, de alguma forma, essenciais ao organismo, ou não seriam produzidos. Ainda assim, a denominação *metabólito secundário* persiste.<sup>2</sup>

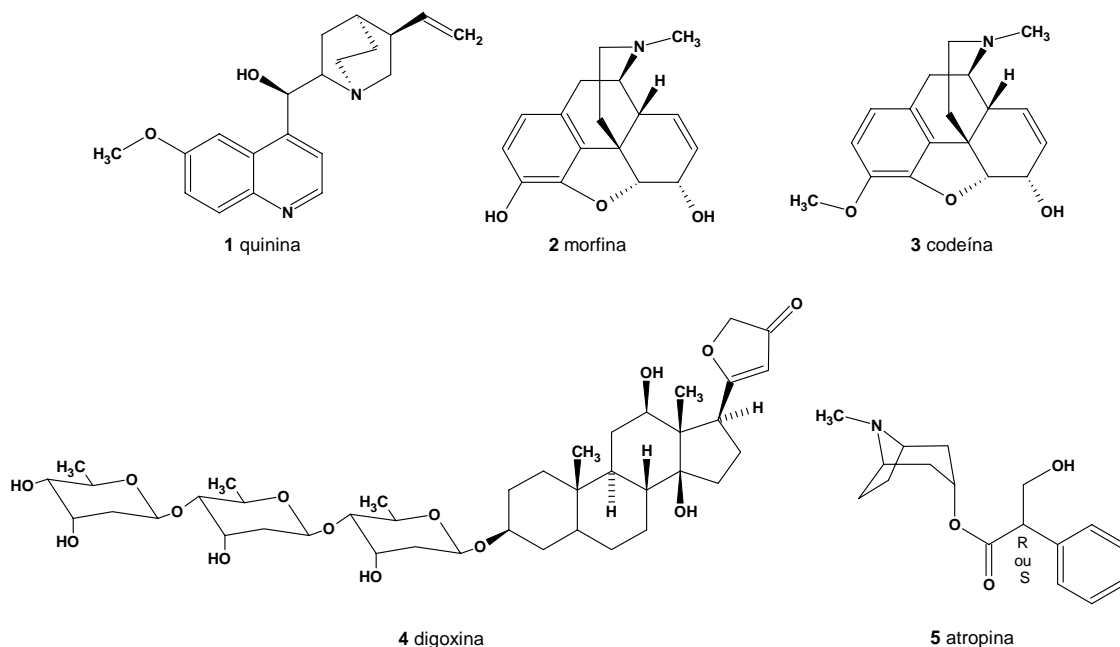
As investigações químicas sobre os metabólitos especiais, geralmente micromoléculas, formam a chamada *Química de Produtos Naturais* – em contraposição à química do metabolismo primário, domínio da *Bioquímica* – e constitui um ramo das ciências químicas de valor histórico reconhecido, importância científica destacada e que tem participação ativa em importantes setores econômicos. Tamanho destaque e reconhecimento têm sido parte das consequências do fascínio encantador exercido pela natureza sobre o homem, como sua maior fonte de inspiração e aprendizado; na busca incessante pela compreensão das leis naturais, na transposição das barreiras à sua existência.<sup>3</sup> A química de produtos naturais está presente em diversas áreas de aplicações, tais como: medicamentos, cosméticos, alimentos e produtos agroquímicos. Algumas das linhas de pesquisas acadêmico-científicas desenvolvidas no País sobre o tema são: fitoquímica, metodologia analítica, atividade biológica, ecologia química, síntese, biossíntese, biotransformação, biotecnologia, quimiossistemática, química de produtos naturais marinhos e química de microrganismos/insetos.<sup>4</sup>

### 1.1.1 – Produtos naturais de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos.

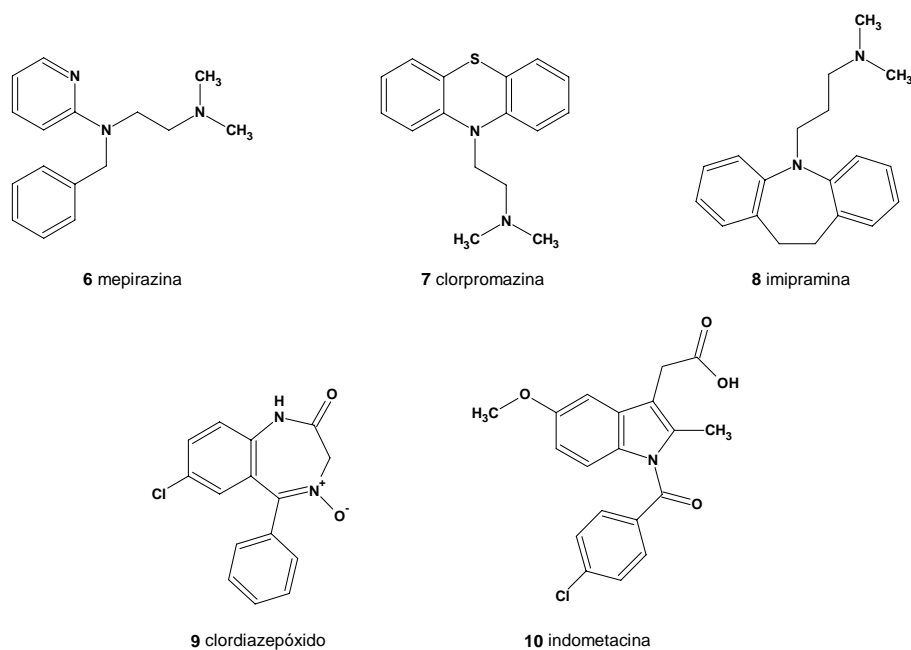
O uso de produtos naturais com finalidades terapêuticas acompanha a história e a evolução da humanidade, se dando, principalmente, pelo uso de material vegetal na busca de alívio e/ou cura de enfermidades. Além das propriedades terapêuticas, é observado ao longo da história o uso de produtos naturais por suas características venenosas e entorpecentes, também resultados de atividades biológicas. Do ponto de vista terapêutico, merece destaque o volume de informação registrado pelas culturas egípcia, chinesa e greco-romana. Estes conhecimentos têm servido de base para o uso popular e para pesquisa científica de produtos naturais de origem vegetal.<sup>4,5</sup>

As investigações sobre a composição química de produtos naturais sofreram avanços significativos a partir do século XVIII, quando Lavoisier contrapõe-se a teoria do flogisto, criando a base da química moderna ao estabelecer a natureza da combustão, o que possibilitou a determinação da composição centesimal das substâncias orgânicas. Neste século são isoladas as primeiras substâncias puras de material vegetal e até o século XIX estas investigações caracterizavam-se, principalmente, por trabalhos de extração de ácidos

orgânicos e alcalóides.<sup>4</sup> Antes da 2ª Guerra Mundial, substâncias isoladas de plantas já eram usadas como agentes clínicos e algumas continuam em uso até o presente, como, por exemplo: a quinina (**1**) da quina (*Chinchona ledgeriana*), a morfina (**2**) e a codeína (**3**), da papoula (*Papaver somniferum*), digoxina (**4**) da dedaleira (*Digitalis lanata*) e a atropina (**5**), da beladona (*Atropa belladonna*, solanáceas).<sup>5</sup>

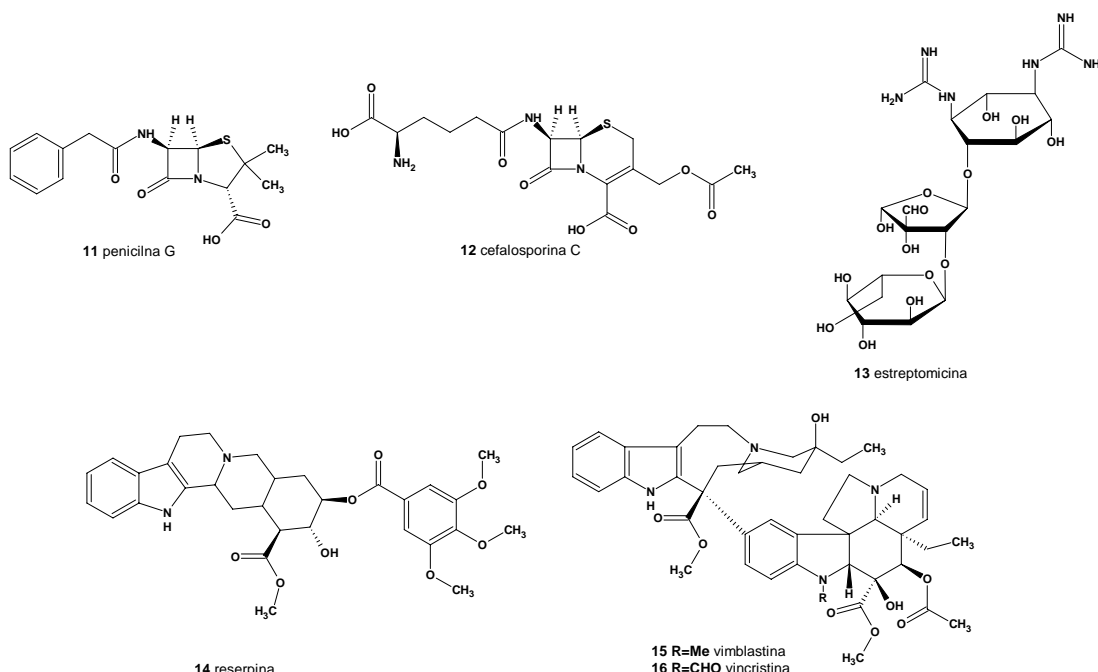


O período pós-guerra ficou marcado como de expansão dos fármacos sintéticos, motivada pela necessidade de tratamentos para dor, infecções, processos alérgicos e depressão durante o conflito. A pesquisa militar realizou estudos sobre a relação estrutura atividade para o planejamento racional de fármacos e proporcionou grandes avanços na química sintética. Neste período foram desenvolvidos fármacos como: anti-histamínicos (*p. ex.*, mepirazina, **6**), antipsicóticos (*p. ex.*, clorpromazina, **7**), antidepressivos (*p. ex.*, imipramina, **8**), ansiolíticos benzodiazepínicos (*p. ex.*, clordiazepóxido, **9**) e anti-inflamatórios não esteroidais (*p. ex.*, indometacina, **10**).<sup>3</sup>



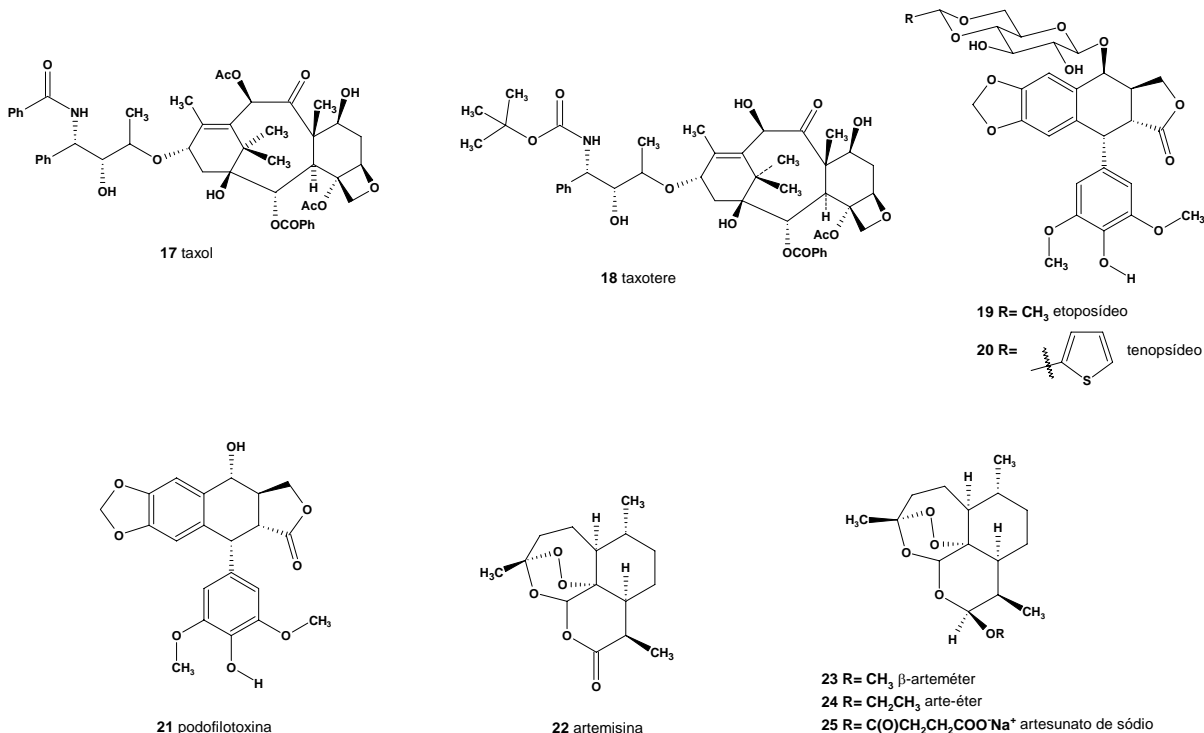


Além do novo direcionamento, estabelecido no período do conflito, para a busca de novos agentes terapêuticos sintéticos, a descoberta de produtos naturais com propriedades antibióticas, oriundos de fermentação fúngica (*p. ex.*, penicilina G (**11**) de *Penicillium chrysogenum*, cefalosporina C (**12**), de *Cephalosporium acremonium* e estreptomicina (**13**) de *Streptomyces griseus*), também contribuiu para o declínio na busca de novos agentes terapêuticos de origem vegetal. A pesquisa fitoquímica empenhou-se, principalmente, na compreensão dos processos de biossíntese e das funções ecológicas dos metabólitos, sendo os isolamentos da reserpina (**14**), de espécies de *Rauwolfia*, da vimblastina (**15**) e da vincristina (**16**), de *Catharantus roseus*, as contribuições mais significativas de produtos naturais de origem vegetal à busca de entidades químicas bioativas na época: a reserpina integrando o grupo das substâncias tranquilizantes e a vincristina e a vimblastina na quimioterapia contra certos tipos de câncer.<sup>5</sup>



Até a década de 90, seguindo a tendência despertada no período do último conflito mundial, os investimentos da indústria farmacêutica estiveram concentrados no desenvolvimento de fármacos sintéticos, configurando, por exemplo: o estabelecimento de métodos de síntese combinatória, capazes de produzir em curto espaço de tempo quantidade numerosa de moléculas novas, o aprimoramento dos ensaios biológicos, para avaliação em larga escala, e o uso de métodos computacionais para planejamento racional de fármacos, entre outros investimentos. Apesar de investimentos bilionários no número de moléculas e nos métodos de avaliação, as descobertas inovadoras não foram proporcionais. Este fator, somado do estabelecimento de algumas substâncias químicas naturais e/ou seus derivados semi-sintéticos como agentes clínicos contra alvos terapêuticos importantes no anos 90 - o taxol (**17**), extraído das cascas de *Taxus brevifolia*, e seu derivado semi-sintético taxotere (**18**) no tratamento de cânceres de mama e de ovário, o etoposídeo (**19**) e o teniposídeo (**20**), derivados semi-sintético da podofilotoxina (**21**) (obtida das raízes de *Podophyllum pelatum*), contra câncer de pulmão e testículo, e a artemisina (**22**) e seus derivados ( $\beta$ -arteméter (**23**), arte-éter (**24**) e artesunato de sódio (**25**), no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* (causador da malária cerebral humana maligna); e da mudança de paradigma das civilizações ocidentais na busca de terapias baseadas em produtos de plantas (em 1990 a estimativa desta procura era 80% da população mundial); reativou o

interesse da indústria farmacêutica por medicamentos de origem vegetal, sendo observado o aumento de investimentos em pesquisas de bioprospecção.<sup>6</sup>

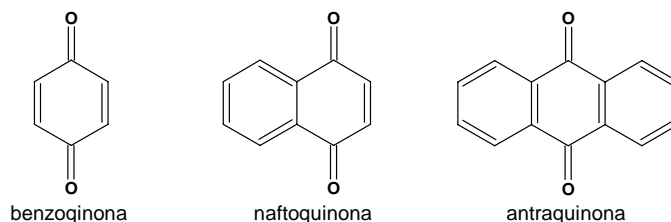


De forma geral, os produtos naturais são responsáveis por grande parte das substâncias orgânicas conhecidas, sendo dos produtos de origem vegetal a contribuição mais significativa no fornecimento de moléculas úteis nos tratos à saúde humana. Os produtos naturais micromoleculares pertencem a várias classes químicas (*p. ex.* lignóides, flavonóides, terpenóides, compostos fenólicos, alcalóides, etc.) e são resultantes dos processos evolutivos no metabolismo dos organismos, decorrentes dos diversos modos de interação entre plantas/animais/insetos/microorganismos, e dos processos de adaptação às modificações ambientais.<sup>6</sup>

Em meio a esta diversidade encontra-se a classe das quinonas, que será abordada a seguir.

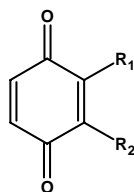
## 1.2 – Quinonas naturais

As quinonas formam um grupo extenso e diversificado de metabólitos especiais de ampla distribuição natural, estando presentes em diversas famílias de vegetais superiores, fungos, líquens, bactérias, artrópodes e equinodermos.<sup>7</sup> São substâncias do tipo dienodionas cíclicas e estão divididas em grupos diferentes, de acordo com o hidrocarboneto aromático básico que sustenta o sistema quinonoídico, como: benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas, entre outras.

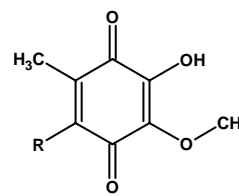


As posições das carbonilas são variáveis e dependentes das possibilidades isoméricas do anel que as sustenta e estas formas diferem muito em suas propriedades (físicas, químicas e atividades biológicas). Quinonas com as carbonilas adjacentes são conhecidas como *orto*-quinonas e com as carbonilas opostas, separadas por dois átomos de carbono, como *para*-quinonas. Compostos *meta*-quinonóides são instáveis e conhecidos apenas sob as formas radicalares. A química destes compostos está amplamente descrita na literatura.<sup>8</sup> Os compostos quinoidais caracterizam-se também por suas cores que variam do amarelo pálido ao negro, passando por tons alaranjados e vermelhos.<sup>9</sup>

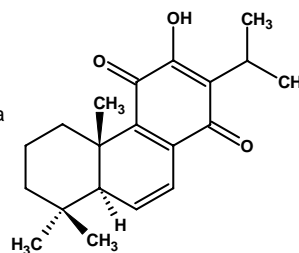
Benzoquinonas apresentam cor amarela e são encontradas em artrópodes, fungos e vegetais superiores. Alguns exemplos de benzoquinonas naturais: metil-1,4-benzoquinona (**26**), etil-1,4-benzoquinona (**27**), 2,3-dimetil-1,4-benzoquinona (**28**), 2-metoxi-1,4-benzoquinona (**29**) e 2-metoxi-3-metil-1,4-benzoquinona (**30**), que são metabólitos irritantes produzidos por artrópodes; espinolusina (**31**), com propriedade complexante, e fumigatina (**32**), complexante e bacteriostática, que são obtidas dos fungos *Penicillium spinulosum* e *Aspergillus fumigatus*; e 6,7-desidroroileanona (**33**), que é encontrada nas raízes de *Salvia officinalis* (as preparações com esta planta tem ações estimulante, cicatrizante e diurética, entre outras).<sup>9</sup>



- |                          |            |                                   |
|--------------------------|------------|-----------------------------------|
| <b>26</b> $R_1=CH_3$     | $R_2=H$    | Metil-1,4-benzoquinona            |
| <b>27</b> $R_1=C_2H_5$   | $R_2=H$    | Etil-1,4-benzoquinona             |
| <b>28</b> $R_1=R_2=CH_3$ |            | 2,3-dimetil-1,4-benzoquinona      |
| <b>29</b> $R_1=OCH_3$    | $R_2=H$    | Metoxi-1,4-benzoquinona           |
| <b>30</b> $R_1=OCH_3$    | $R_2=CH_3$ | 2-metoxi-3-metil-1,4-benzoquinona |



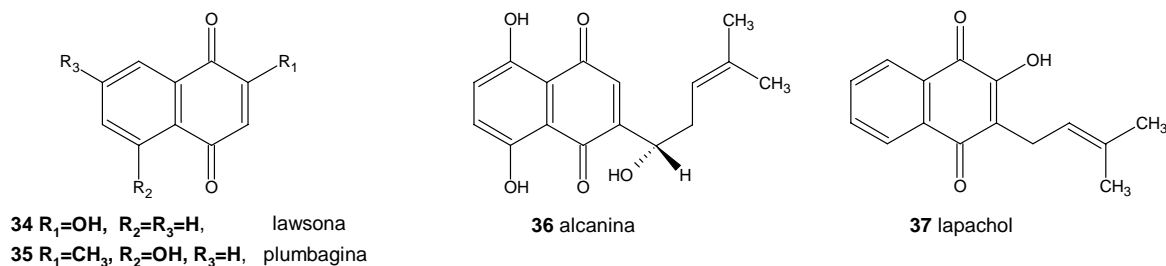
- 31**  $R=OH$  espinolusina  
**32**  $R=H$  fumagatina



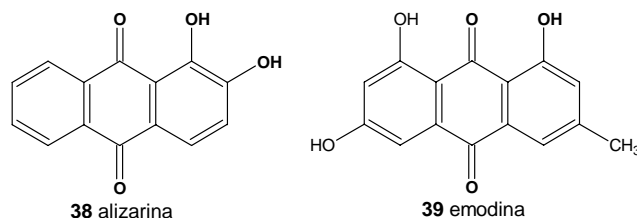
**33** 6,7-desidroroileanona

Naftoquinonas são substâncias com colorações que variam de amarelo a vermelho intenso. São encontradas em maior quantidade nos vegetais superiores do que em fungos e equinodermos. A lawsona (**34**) é uma naftoquinona simples, extraída dos talos e folhas de *Lawsonia inermis* (hena) e *L.spinosa* (litráceas), que é capaz de formar complexos coloridos com sais de alumínio, bismuto, cobalto, cobre e ferro e é amplamente utilizada na indústria de cosméticos, como um dos ingredientes da pasta de hena; a plumbagina (**35**) é encontrada em espécies do gênero *Plumbago* (plumbagináceas), *Drosera* (droserdáceas) e *Dyospiros*

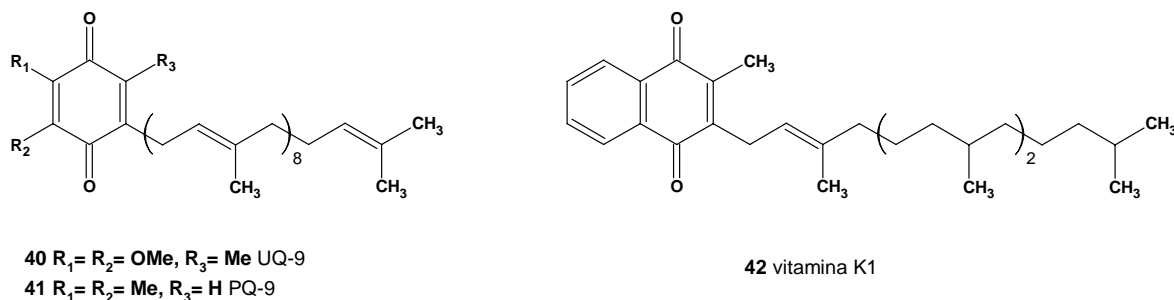
(ebenáceas), é usada no tratamento da leishmaniose; a alcanina (**36**) é encontrada nas raízes de *Alkanna tinctoria*, e é usada como corante vermelho em alimentos, cosméticos e medicamentos.<sup>9</sup> O lapachol (**37**) e seus isômeros, as lapachonas (alfa e beta) são naftoquinonas de grande importância farmacológica e são encontradas em espécies vegetais de várias famílias e, devido a esta importância, serão abordados com um pouco mais de detalhes mais adiante no texto.



As antraquinonas constituem o grupo mais extenso das quinonas naturais, podendo ser encontradas em vegetais de diversos gêneros e espécies das famílias rubiáceas, ramnáceas, poligonáceas, leguminosas, escrofulariáceas, liliáceas e verbenáceas; em líquens e fungos e em insetos tintórios da família dos coccídeos. A alizarina (**38**) é um representante histórico por sua propriedade corante, presente nos extratos de *Rubia tinctorum* (ruiva, rubiáceas), utilizados como corante por persas, egípcios, gregos e romanos. Sua síntese, em 1868, estabeleceu os princípios químicos da indústria dos corantes antraquinônicos, que se desenvolveu rapidamente e ocupou o lugar dos produtos da Ruiva. A emodina (**39**) é uma das poliidroxiantraquinonas mais importantes, presente em plantas do gênero *Rhamnus* (ramnáceas) e com propriedades laxantes.<sup>9</sup>



Compostos quinônicos atuam em processos bioquímicos vitais em diversos organismos (animais, vegetais superiores, fungos, bactérias e vírus), bem como têm recebido atenção em várias investigações farmacológicas. Da participação das quinonas no ciclo de vida dos seres vivos, destacam-se, principalmente, a atuação de benzoquinonas, as ubiquinonas, *p. ex.*, UQ-9 (**40**), no transporte de elétrons em etapas da cadeia respiratória e, em etapas da fotossíntese, as plastoquinonas, *p. ex.*, PQ-9 (**41**) e de naftoquinonas, como as vitaminas K, *p. ex.*, vitamina K1 (**42**), como mediadoras na regulação da coagulação sanguínea.<sup>10</sup>



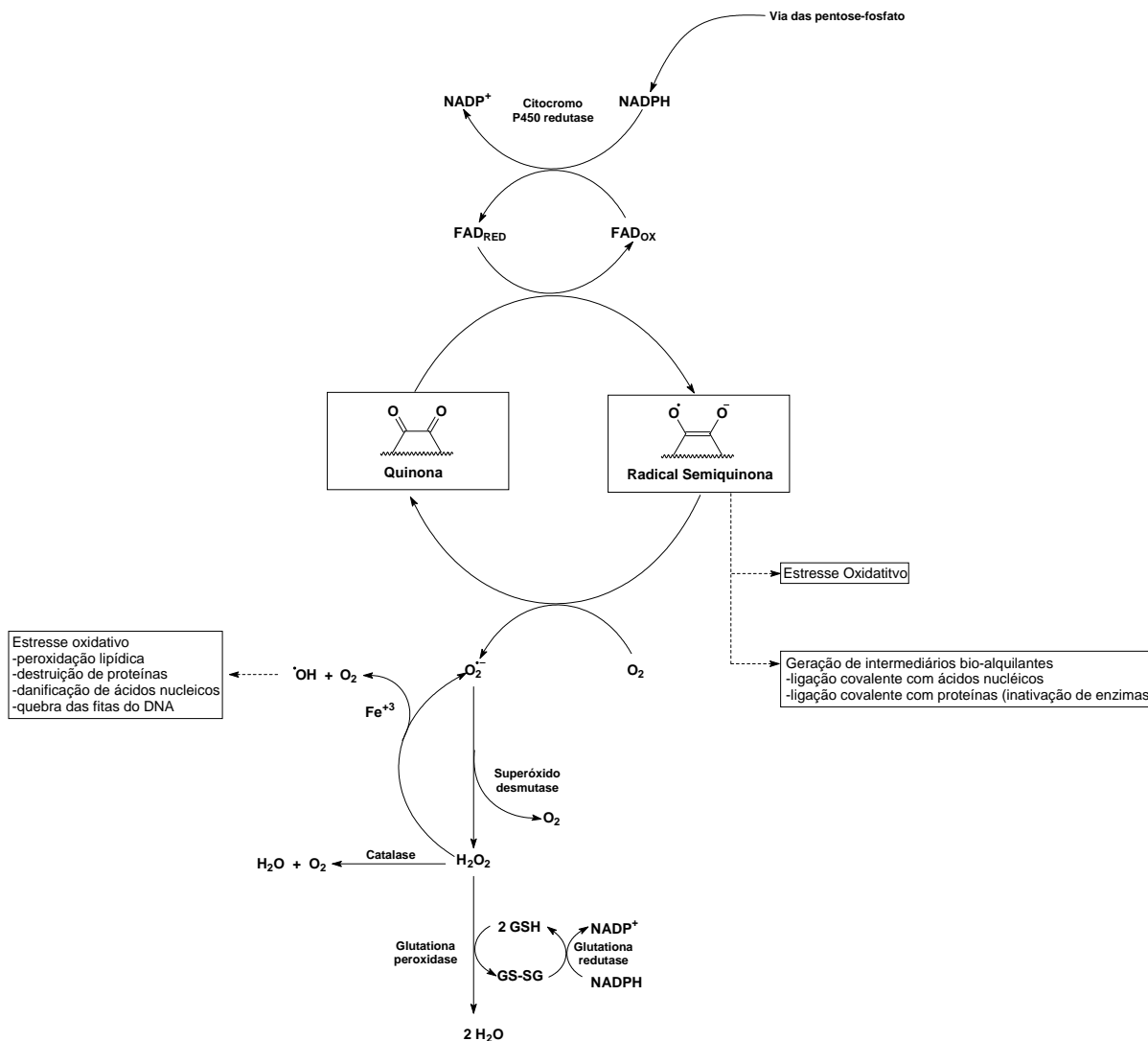
Para as atividades biológicas observadas para compostos exógenos desta classe, em nível celular, são considerados, principalmente, dois modos de ação: interferência no ciclo redox e inibição das enzimas topoisomerases I e II.<sup>11</sup>

### 1.2.1 – Atividade no ciclo redox

A participação das quinonas em processos de oxirredução em sistemas biológicos, evidenciada em investigações eletroquímicas para alguns destes compostos,<sup>12,13,14</sup> as torna capazes de interferir nas atividades regulatórias dos processos de oxirredução nos organismos, induzindo nas células o estresse oxidativo, que se dá pela formação de espécies reativas de oxigênio ( $^1\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^{\bullet-}$ ,  $\text{HO}^\bullet$  e  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e do radical semiquinona, o que favorece a ocorrência de lesões em estruturas celulares (peroxidação lipídica, destruição de proteínas, danificação de ácidos nucleicos e quebra das fitas do ADN), que podem provocar a morte celular. Além do estresse oxidativo, as quinonas também são capazes, diretamente ou através de intermediários, de formar ligações covalentes com estruturas celulares (proteínas e ácidos nucleicos), podendo também ocasionar a morte celular. A ação de quinonas sobre diferentes formas do protozoário *Trypanosoma cruzi* vem sendo estudada detalhadamente e as etapas bioquímicas deste processo são apresentadas, resumidamente, no **Esquema 1**.<sup>11,15</sup>

O ciclo redox é iniciado pela redução do composto quinonoídico (Q) à semiquinona ( $\text{Q}^{\bullet-}$ ), mediada por flavoenzimas (NADPH citocromo P-450 redutase, NADPH citocromo b5 redutase ou NADPH ubiquinona oxiredutase). Na seqüência do ciclo, a semiquinona reduz o oxigênio molecular ao ânion superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) e este, sob ação da enzima superóxido desmutase (SOD), pode ser convertido em  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou  $\text{HO}^\bullet$ . O ânion superóxido também pode sofrer reação catalisada por metais de transição ou reagir com  $\text{H}_2\text{O}_2$  para formar o radical  $\text{HO}^\bullet$ . As espécies  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{HO}^\bullet$  são consideradas as principais responsáveis pelo estresse oxidativo celular.

O estresse oxidativo é consequência do desequilíbrio entre a formação e remoção de radicais livres do organismo, decorrente da diminuição dos níveis dos antioxidantes endógenos ou o aumento da formação das espécies oxidantes.

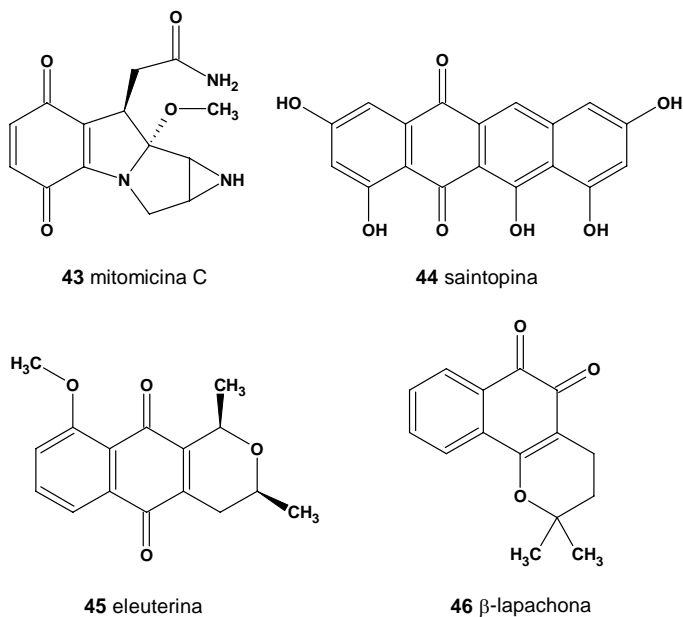


**Esquema 1.** Ciclo redox parcial das quinonas.

### 1.2.2 – Atividade por inibição das topoisomerases I e II

Como mencionado anteriormente, o outro modo importante de atividade biológica relacionado aos compostos quinonoídicos ocorre pela inibição das enzimas topoisomerases. Estas enzimas são essenciais para o funcionamento normal de qualquer célula, atuando nas funções de reparação, transcrição, replicação e estruturação do cromossomo. Atuam sobre o ADN, alterando sua topologia, promovendo cortes e o desenovelamento das fitas para que estas funções ocorram. As enzimas do tipo I cortam apenas uma das fitas e as do tipo II, ambas as fitas. Por suas participações fundamentais ao ciclo de vida celular, alterações no funcionamento destas enzimas são suficientes para induzir a apoptose (auto-destruição celular). A inibição da atividade destas enzimas é uma abordagem aplicada no tratamento de tumores. São variados os modos pelos quais pode ocorrer a inibição destas enzimas, entre estes: estabilização do complexo ADN-enzima, inativação do sítio catalítico da enzima e intercalação no ADN, impedindo a ação enzimática.<sup>11</sup>

A participação de compostos quinoidais nestas atividades pode ser exemplificada pelas substâncias mitomicina C (**43**), saintopina (**44**), eleuterina (**45**) e  $\beta$ -lapachona (**46**).



A ação da mitomicina C (**43**) ocorre pela participação deste composto no ciclo redox, para a qual é proposta a formação de espécies bioalquilantes que se ligam ao ADN.<sup>16</sup> Para saintopina (**44**)<sup>17</sup> e eleuterina (**45**)<sup>18</sup> é observada a inibição de enzimas topoisomerases; e a  $\beta$ -lapachona (**46**) é capaz agir tanto através do ciclo redox,<sup>15</sup> como pela inibição das enzimas topoisomerases.<sup>18,19,20</sup>

O lapachol,  $\beta$ -lapachona e outras naftoquinonas relacionadas serão abordadas no tópico a seguir.

### 1.3 – Lapachol e quinonas relacionadas

O lapachol e quinonas relacionadas a este composto são representantes importantes da contribuição dos conhecimentos etnofarmacológicos dos povos da América Latina aos tratamentos à saúde humana. São constituintes químicos de espécies vegetais, várias espécies de *Tabebuia*, que tem sido utilizadas culturalmente, em diversas regiões do continente, no combate a uma extensa gama de enfermidades, como mostrado no **Quadro 1**.<sup>21</sup>

**Quadro 1.** Aplicações terapêuticas de espécies de *Tabebuia* na América Latina.

Região ou país	Uso
Região amazônica	Resfriado, tosse, febre, gripe, leishmaniose, feridas e infecções no sistema urinário
Argentina	Diarréia, infecções respiratórias e infecções no sistema urinário
Bahamas	Dor nas costas, gonorréia, dor de dente, incontinência e desordens urinárias
Brasil	Artrite, asma, pé-de-atleta, infecções bacterianas, incontinência urinária, anemia, furúnculos, bursite, câncer, dores relacionadas ao câncer, candidíase, má circulação, resfriado, colite, constipação, cistite, diabete, disenteria, eczema, febre, gripe, infecções fúngicas, gastrite, gengivite, gonorréia, hérnia, hemorróidas, hemorragias, herpes, linfoma de Hodgkin, desordens do sistema imunológico, impetigo, coceira, leishmaniose, leucemia, desordens hepáticas, malária, parasitas, prostatite, psoríase, problemas respiratórios, reumatismo, lombriga, sarna, problemas de pele, mordida de cobra, dor de garganta, estomatite, problemas estomacais, sífilis, tendinite, úlceras, infecções no sistema urinário, desordens uterinas, corrimento vaginal, varizes, verrugas, feridas, adstringente, diurético, analgésico e tônico.
Costa Rica	Câncer, resfriados, febres, dores de cabeça e mordida de cobra.
México	Febre e anemia.
Outros países da América do Sul	Alergias, anemia, artrite, infecções bacterianas, furúnculos, câncer, problemas de circulação, colite, resfriado, constipação, tosse, cistite, diabetes, diarréia, disenteria,

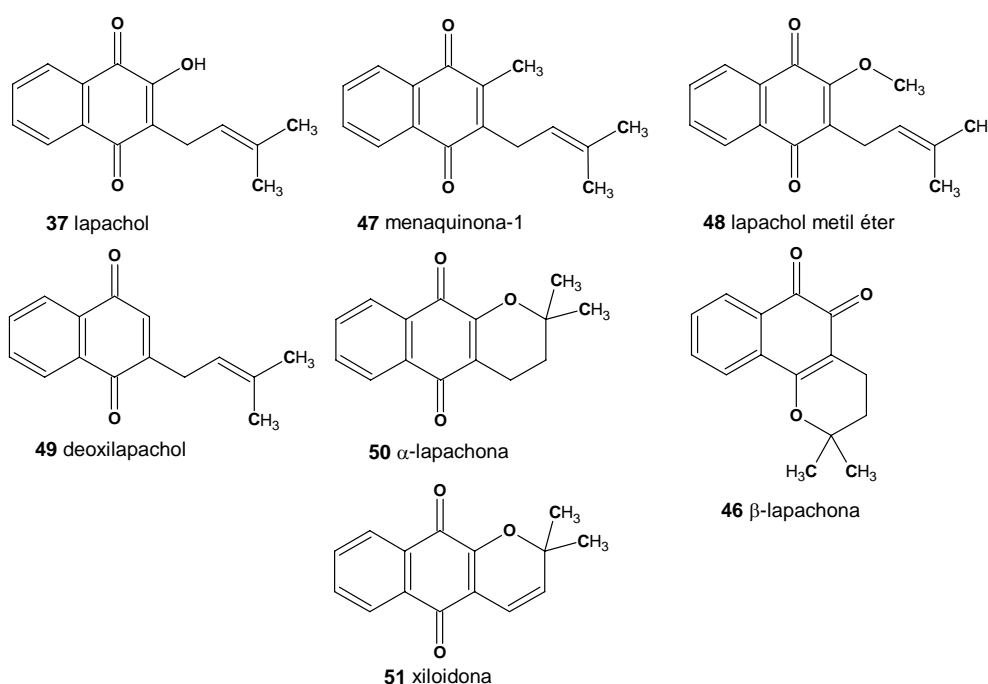


---

febre, gripe, infecções fúngicas, gastrite, problemas gastrointestinais, inflamações, malária, faringite, prostatite, doenças respiratórias, mordida de cobra, sífilis, úlceras e desordens urinárias.

---

As investigações sobre esses compostos têm seu início com o isolamento do lapachol (**37**), atribuído a Paternó, do cerne da árvore conhecida na Argentina como “lapacho” (*Tabebuia avellanadae* - bignoniáceas).<sup>22</sup> Além do lapachol, outras naftoquinonas foram isoladas desta espécie: menaquinona-1 (**47**), lapachol metil éter (**48**), desoxilapachol (**49**),  $\alpha$ -lapachona (**50**),  $\beta$ -lapachona (**46**) e a desidro  $\alpha$ -lapachona ( $\alpha$ -xiloidona) (**51**).<sup>23</sup>



Dentre as quinonas obtidas o lapachol é o mais abundante e de extração mais fácil. Está presente também em outras espécies de *Tabebuia*, de ampla distribuição no continente, e representa de 3-7% da composição do material vegetal (lenho), dependendo da espécie. No Brasil as espécies de *Tabebuia* são conhecidas popularmente como ipê ou pau d'arco. A ocorrência do lapachol não se restringe às espécies deste gênero nem apenas à família das bignoniáceas, tendo sido ele identificado como constituinte de diversas espécies vegetais em famílias variadas, sumarizadas no **Quadro 2**.<sup>24, 25</sup>

**Quadro 2.** Ocorrência de lapachol em famílias e espécies vegetais.

Família	Espécies
bignoniáceas	<i>Tabebuia avellaneda</i>
	<i>T. bata</i>
	<i>T. flavescens</i>
	<i>T. guayacan</i>
	<i>T. heptaphylla</i>
	<i>T. pentaphylla</i>
	<i>T. rosea</i>
	<i>T. serratifolia</i>
	<i>Haplophragma adenophyllum</i>
	<i>Heterophragma adenophyllum</i>
	<i>Kigelia pinnata</i>
	<i>Phyllarthron comorense</i>
	<i>Radermachera sínica</i>
	<i>Paratecoma peroba</i>
	<i>Tecoma araliaceae</i>
	<i>T. undulata</i>
	<i>Stereospermum kunthianum</i>
	<i>S. personatum</i>
	<i>S. suaveolens</i>
	<i>S. tetragonum</i>
	<i>Zeyera digitalis</i>
	<i>Z. tuberculosa</i>
	<i>Catalpa longíssima</i>
	<i>Cybistax antisiphilitica</i>
	<i>Macfadyena ungis-cati</i>
	<i>Melloa quadrivalvis</i>
<i>Newboudia laevis</i>	

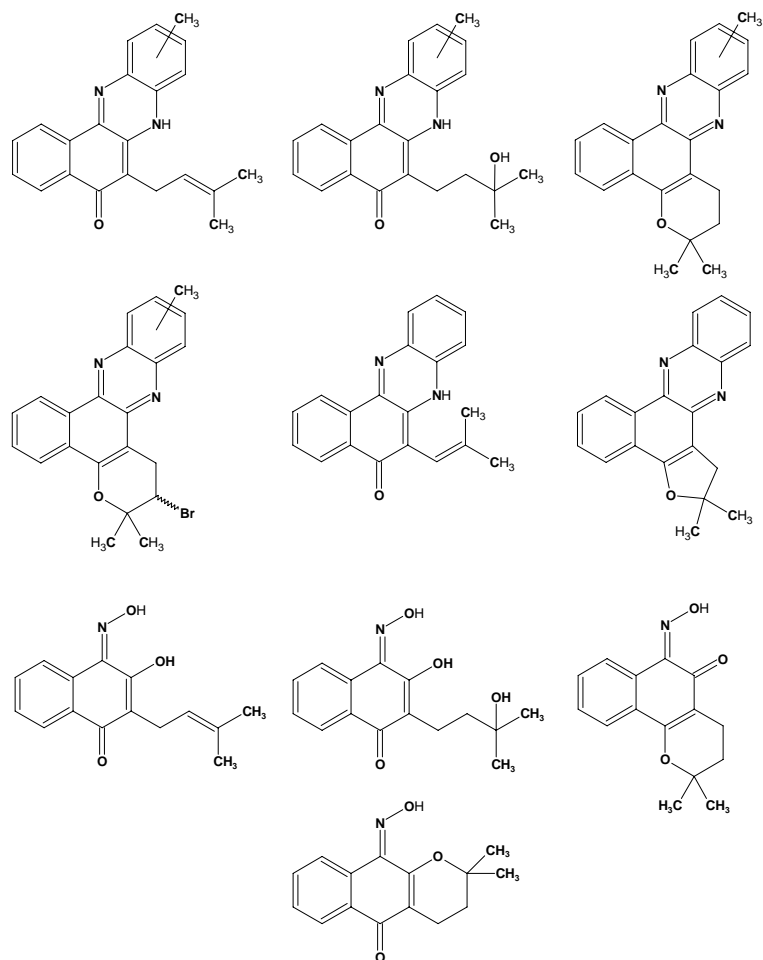
---

verbanáceas	<i>Tectona grandis</i>
	<i>Avicennia tomentosa</i>
	<i>A. officinalis</i>
proteáceas	<i>Conospermum teretifolium</i>
leguminosas	<i>Diphysa robinoide</i>
sapotáceas	<i>Bassia latifolia</i>
malváceas	<i>Hibiscus tiliaceus</i>
escrofulariáceas	<i>Paulownia kawakamii</i>

---

A estrutura do lapachol foi definida corretamente por Hooker, após extensas e laboriosas investigações químicas, pelas quais também foram preparados seus isômeros e outros derivados quinônicos, bem como demonstradas suas interconversões (**Esquema 2**); nestas investigações estruturais também foram preparadas azinas e hidroximas (**Figura 1**) a partir de lapachonas.<sup>26,27,28,29,30</sup>





**Figura 1.** Azinas e hidroximas de lapachonas obtidas por Hooker.

Apesar do uso medicinal de espécies de *Tabebuia* ser conhecido desde os períodos coloniais (e certamente) pelos povos autóctones da América Latina, os relatos mais consistentes datam do início das avaliações sistemáticas sobre as atividades biológicas desenvolvidas por seus componentes, nos anos 40 do século passado, quando da busca por agentes anti-malariiais a partir de compostos quinônicos, dentre os quais o lapachol.<sup>31</sup> Desde então, o lapachol, seus isômeros e derivados são de grande interesse em diversos tipos de avaliações, como apresentado em revisão recente.<sup>25</sup> Nos últimos anos, a  $\beta$ -lapachona tem sido motivo de grande interesse em diversos grupos de pesquisa no mundo, principalmente devido à sua atividade citotóxica contra várias linhagens de células tumorais humanas; como único agente terapêutico, ou em combinação com outro quimioterápico ou associado à radiação ionizante.<sup>25,32</sup>

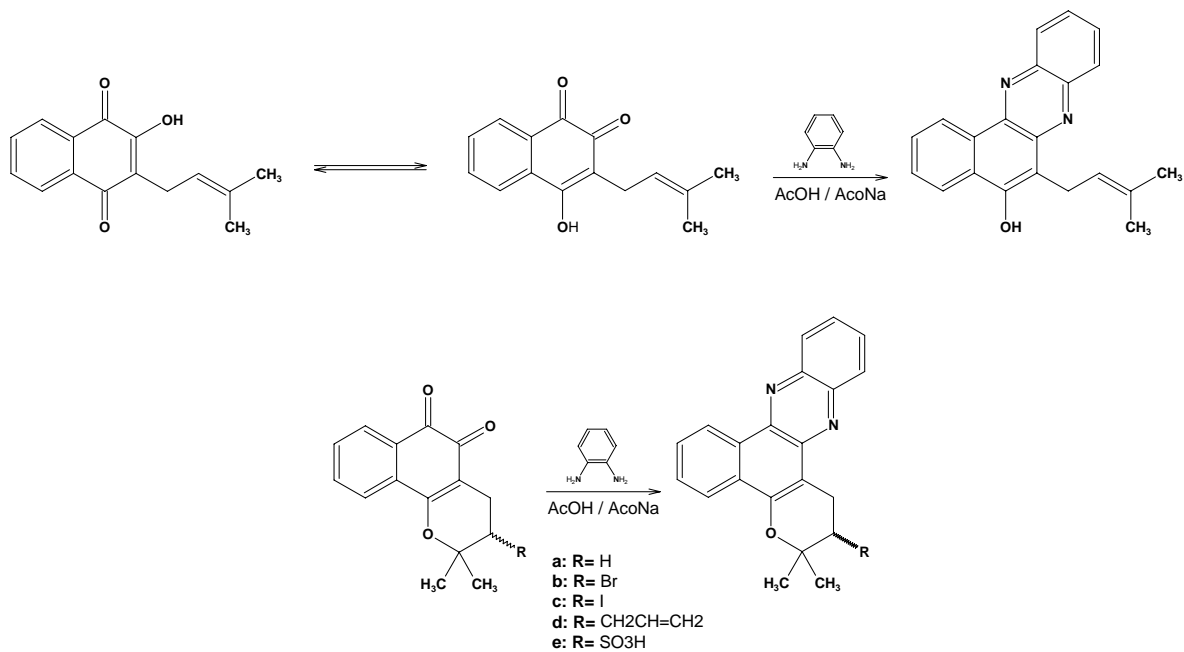
No contexto nacional, é destacada a importância dos trabalhos pioneiros desenvolvidos por Oswaldo Gonçalves de Lima – atividade antimicrobiana e antineoplásica;<sup>33</sup> Martha C. Wanick, atividade antiinflamatória;<sup>34</sup> Ivan Leôncio D’Albuquerque – atividade antineoplásica;<sup>35</sup> e Benjamin Gilbert – atividade antiparasitária<sup>36</sup>. A importância destes trabalhos também pode ser observada no cenário internacional, visto que são citados em boa parte dos artigos sobre o tema. Dentre os grupos consolidados no país, como resultado dos trabalhos destes pioneiros, o grupo liderado pelo professor Antônio Ventura Pinto é um dos mais proeminentes.<sup>11</sup>

Em decorrência do reconhecimento das propriedades terapêuticas das quinonas derivadas de espécies de *Tabebuia*: o lapachol é comercializado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) como coadjuvante no tratamento de algumas neoplasias; e a  $\beta$ -lapachona também encontra-se em fase de desenvolvimento como medicamento antitumoral neste laboratório e em outros centros de pesquisa no mundo; e é ampla a comercialização, no varejo popular, de derivados de ipê – material vegetal par confecção de chás, bem como extratos – com finalidades terapêuticas (anunciadas) diversas.

B. Gilbert foi um dos pioneiros no País na difusão da idéia da necessidade de investigações químicas e biológicas de compostos naturais de ocorrência abundante na flora brasileira, inclusive lapachol e lapachonas. Parte destes esforços pode ser observada na exploração da reatividade destas quinonas, sob diferentes condições, buscando a transformação do grupo quinonoídico em novos sistemas, incluindo a formação de ciclos e heterociclos. Um dos objetivos destas modificações estruturais, além da melhor compreensão do comportamento químico destes sistemas, é a obtenção de novos agentes contra doenças parasitárias endêmicas das regiões tropicais.<sup>37</sup> Algumas destas modificações são apresentados a seguir.

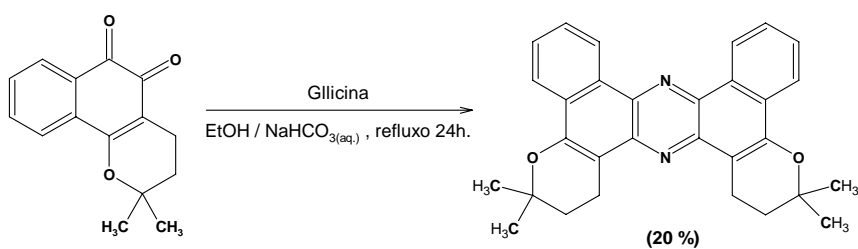
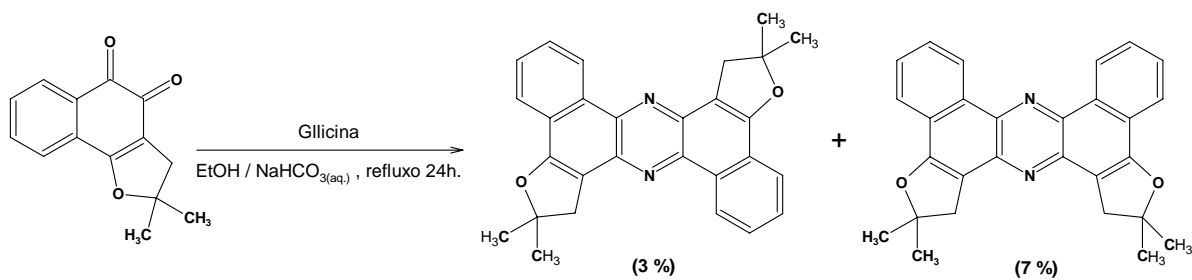
### 1.3.1 – Modificações no sistema quinonoídico de lapachonas

Fenazinas derivadas de lapachonas são, possivelmente, os primeiros compostos heterocíclicos obtidos pela reação de sistemas quinonoídicos com reagentes nucleofílicos (*o*-diaminas aromáticas), como parte das investigações estruturais de Hooker sobre o lapachol e seus derivados.<sup>27</sup> As azinas preparadas por Hooker e compostos análogos foram sintetizadas (**Esquema 3**) e avaliadas quanto a sua atividade frente a diferentes cepas de *Plasmodium falciparum*, agente responsável pela forma maligna da malária, dentre os compostos testados, aqueles com grupos ionizáveis apresentaram os melhores resultados. Apesar das quantidades inibitórias serem maiores que as observadas para a cloroquina, droga anti-malarial usada como referência, estas estruturas são sugeridas como compostos protótipos para novos agentes anti-malariálicos, dada sua preparação barata e fácil; e as concentrações inibitórias em escala de micromolar.<sup>38</sup>



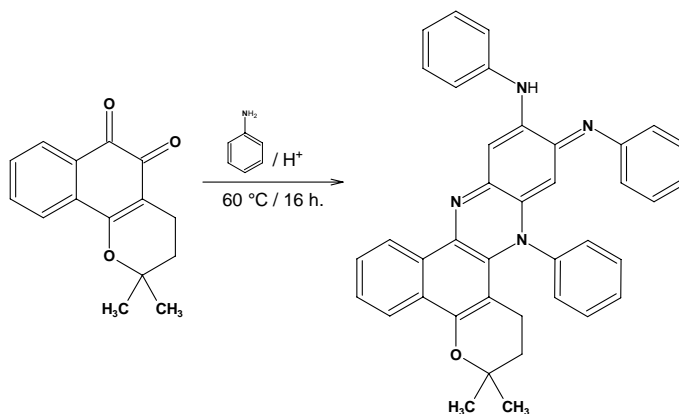
**Esquema 3.** Fenazinas de lapachonas com *o*-fenileno-diamina testadas como anti-malárias.

Fenazinas simétricas foram obtidas como sub-produtos da reação de lapachonas com o ácido aminado glicina (**Esquema 4**). Estes derivados mostraram-se interessantes pelas possibilidades decorrentes de suas propriedades fotofísicas.<sup>39</sup>



**Esquema 4.** Fenazinas simétricas obtidas de lapachonas.

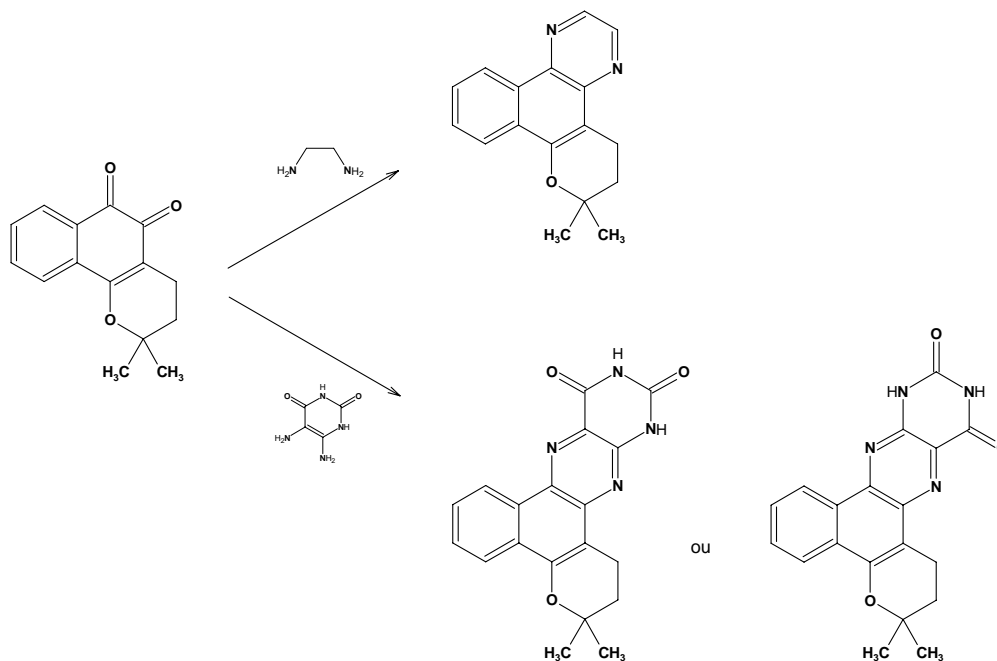
Na reação da  $\beta$ -lapachona com anilina formou-se uma azina que apresentou maior atividade tripanossomicida que a quinona originária (**Esquema 5**).<sup>40</sup>



**Esquema 5.** Reação da  $\beta$ -lapachona com anilina.

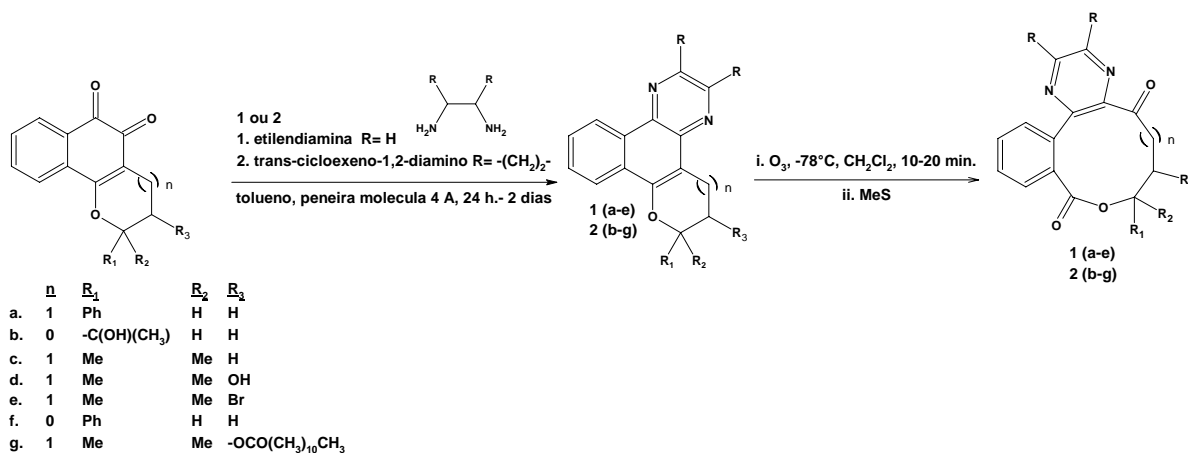
Azinas de  $\beta$ -lapachona também foram obtidas nas reações com etileno-diamina e 5,6-diamino-uracil (**Esquema 6**).<sup>41</sup>





**Esquema 6.** Azinas da  $\beta$ -lapachona etileno-diamina e 5,6-diamino-uracil.

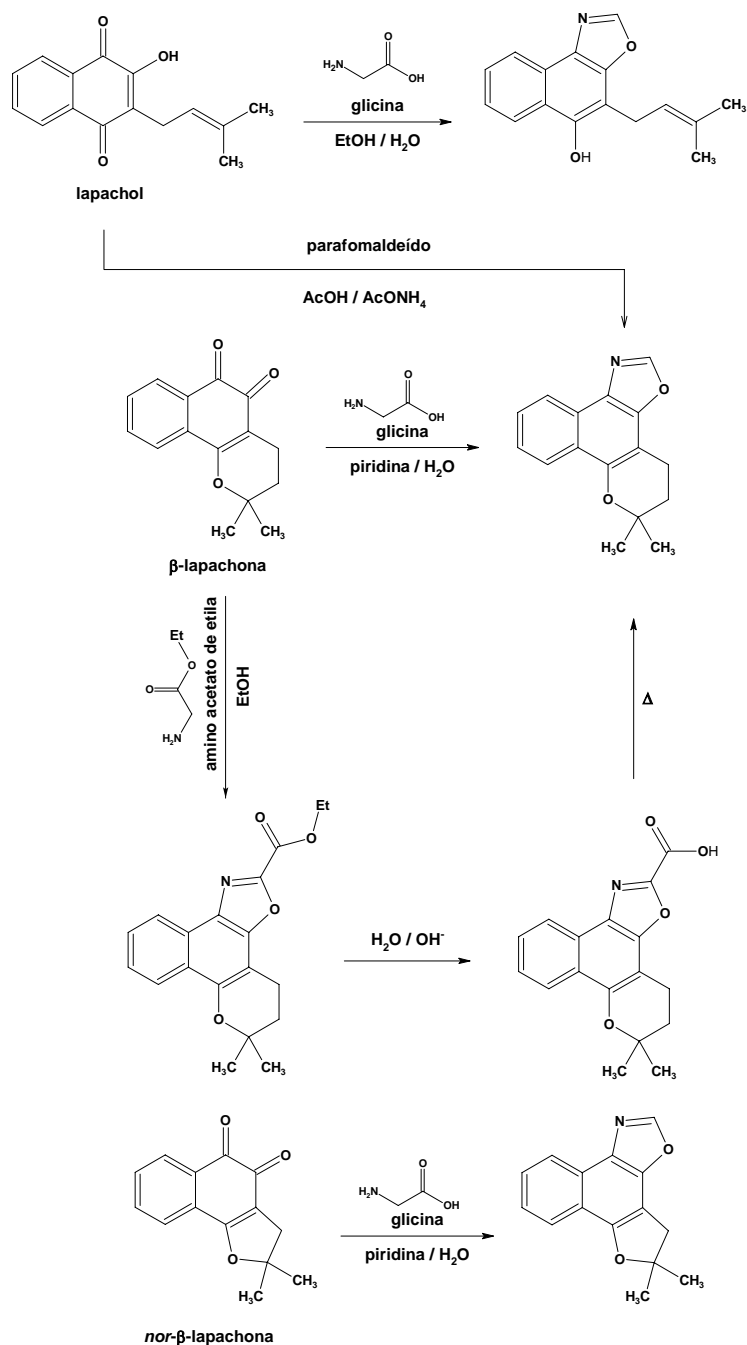
Azinas de lapachonas *orto*-quinonoídicas e outras pirano e furano-*orto*-naftoquinonas são convertidas a macrolactonas por reação de ozonólise (**Esquema 7**).<sup>42</sup>



**Esquema 7.** Conversão de azinas em macrolactonas.

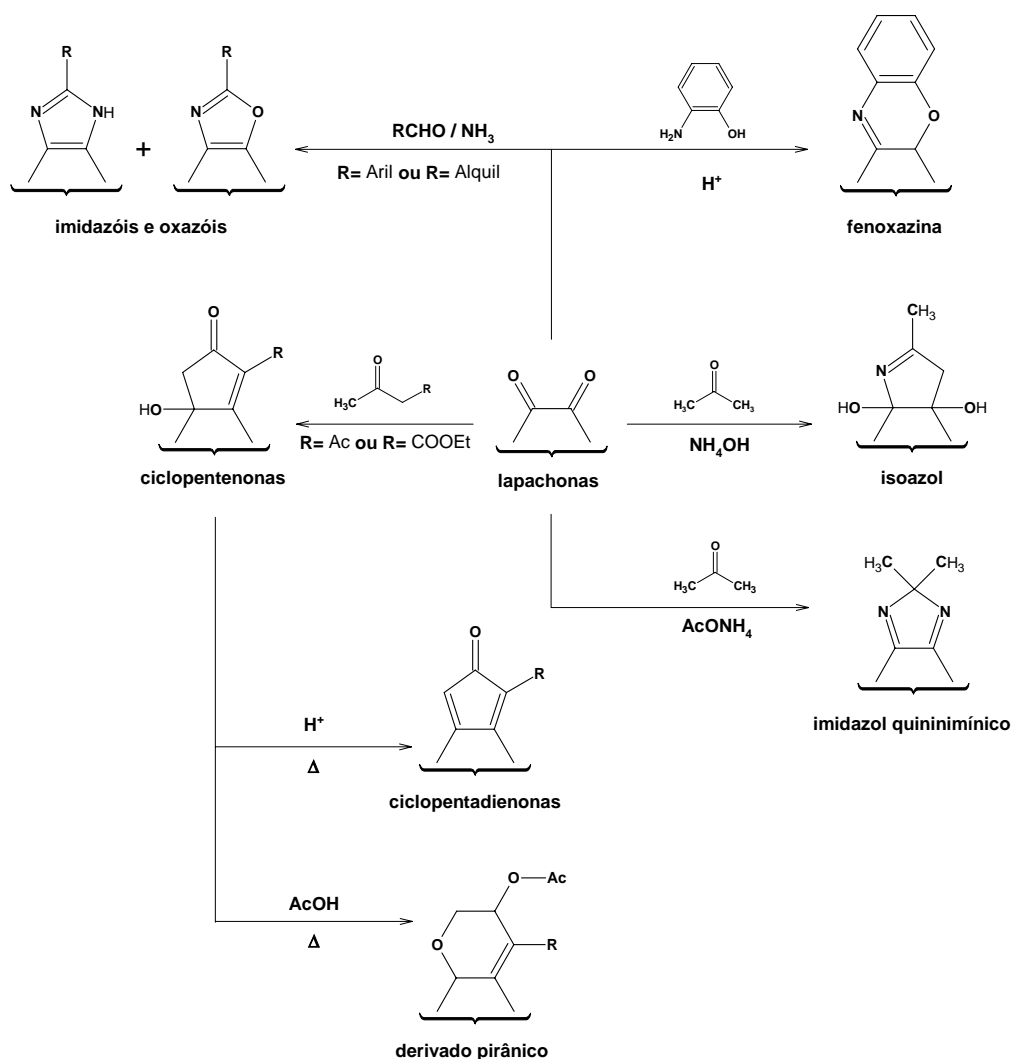
Lapachol e  $\beta$ -lapachona reagem diretamente com aminas primárias para formar oxazóis. Oxazóis derivados do lapachol com aminas primárias, com nitrogênios ligados a carbonos primários, podem ser acetilados, bem como convertidos em oxazóis derivados da  $\beta$ -xiloidona (desidro- $\beta$ -lapachona) sob condição básica. Estes últimos também são obtidos quando se aumenta o tempo de reação entre o lapachol e o composto nitrogenado, e podem, por sua vez, ser convertidos em oxazóis derivados da  $\beta$ -lapachona por hidrogenação catalítica. Já o oxazol formado entre lapachol e uma amina cujo nitrogênio esteja ligado a um carbono secundário tem sua estrutura clivada a compostos quinônicos em condições ácidas, básicas ou redutoras (**Esquema 8**).<sup>43</sup>





**Esquema 9.** Oxazóis obtidos da reação de lapachonas com glicina.

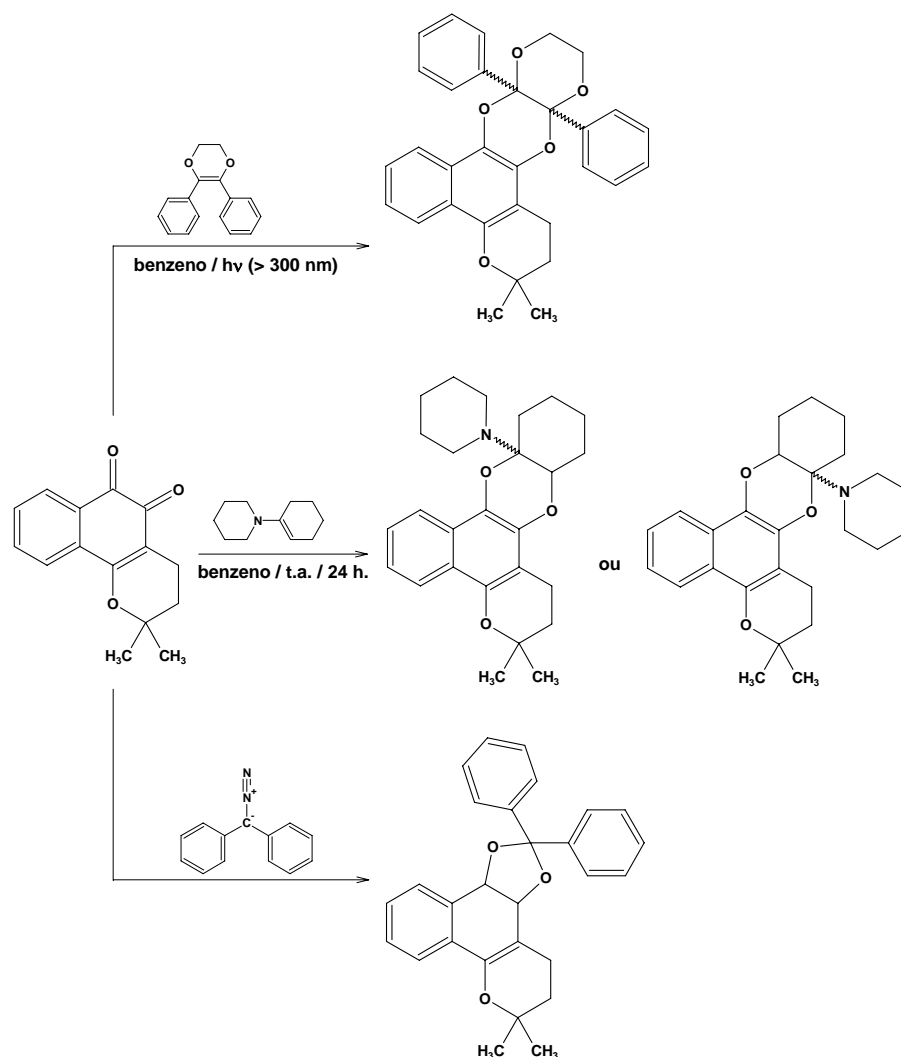
Oxazóis e imidazóis foram obtidos na reação entre aldeídos e as lapachonas 1,2-dicarboniladas ( $\beta$ -lapachona e / ou *nor*- $\beta$ -lapachona) em sistemas amoniacais; a reação de aldeídos alifáticos, nestas condições, forneceu exclusivamente oxazóis. A reação destes compostos quinônicos com acetilacetona e acetoacetato de etila, em condições básicas, levaram a carbociclição, formando naftociclopentenonas hidroxiladas, que sofreram desidratação formando ciclopentadienonas ou foram rearranjadas a derivados pirânicos. A reação da  $\beta$ -lapachona com acetona em meio amoniacal levou a formação de um isoazol e a um imidazol quinonimínico, dependendo da fonte de nitrogênio empregada. A reação do lapachol com *o*-amino-fenol levou à formação de uma fenoxazina. Estas transformações são apresentadas no **Esquema 10**, no qual se consideram apenas as modificações do sistema quinonoídico.<sup>44</sup>



**Esquema 10.** Rotas sintéticas para obtenção de alguns cicloderivados de lapachonas.

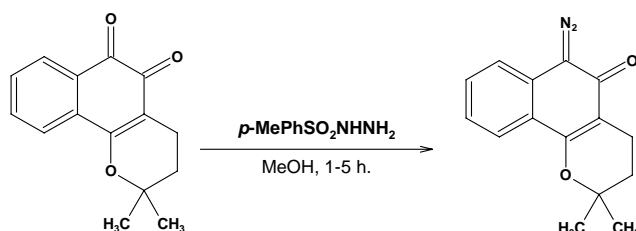
Compostos obtidos pelas rotas apresentadas no **Esquema 10** foram avaliados quanto a suas ações tripanossomicidas frente às diferentes formas do *Trypanosoma cruzi*, parasita causador da doença de Chagas. Foram observadas atividades promissoras para alguns destes compostos.<sup>37, 46</sup>

1,4-dioxinas da podem ser obtidos em reações fotoquímicas de cicloadição não concertadas do tipo [4 + 2], pela irradiação de olefinas, ricas em elétrons e cujo radical formado não possa ser desativado por rotação ao longo da ligação sigma carbono-carbono residual, com a  $\beta$ -lapachona. Um dioxol foi obtido na reação entre a  $\beta$ -lapachona e o diazo-difenil-metano. Estas transformações são apresentadas no **Esquema 11**.<sup>41</sup>



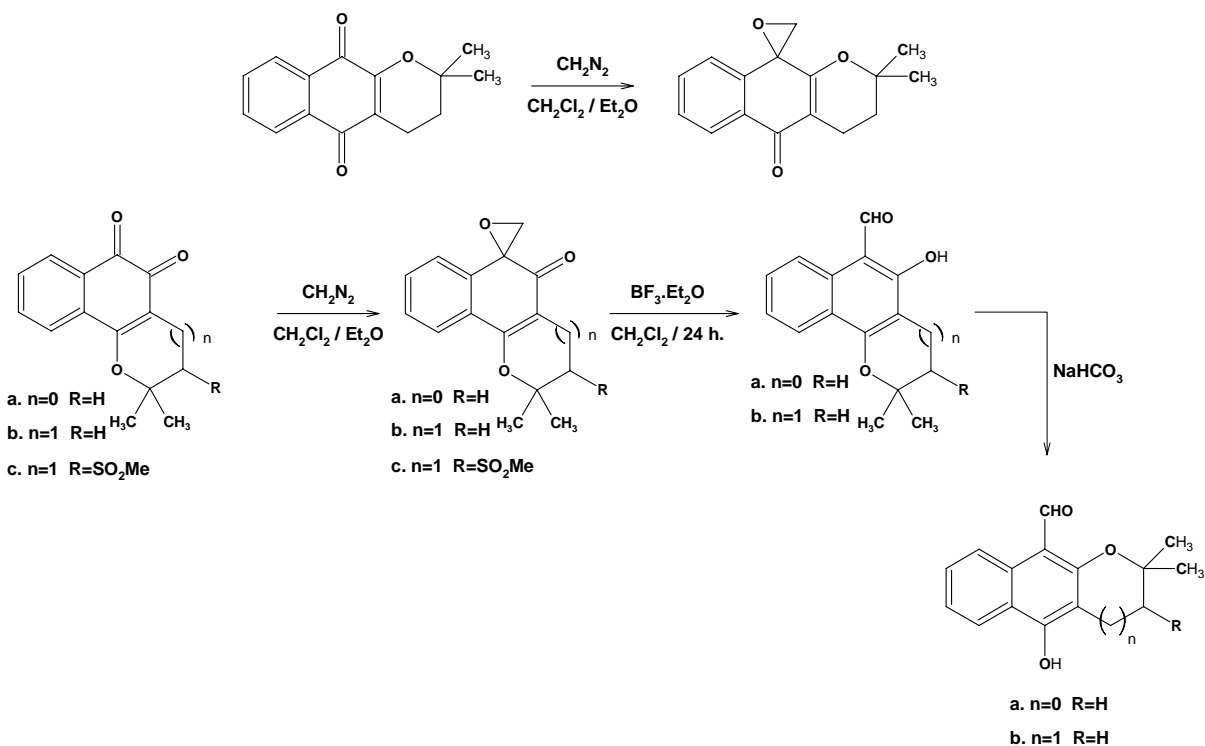
**Esquema 11.** Dioxo derivados da  $\beta$ -lapachona.

Um diazo derivado da  $\beta$ -lapachona foi sintetizado (**Esquema 12**), testado para atividade antimicrobiana e estudado quanto a seu comportamento eletroquímico. Foi cerca de dez vezes menos ativo que a quinona originária contra diferentes cepas de *Staphylococcus aureus*.<sup>47</sup>



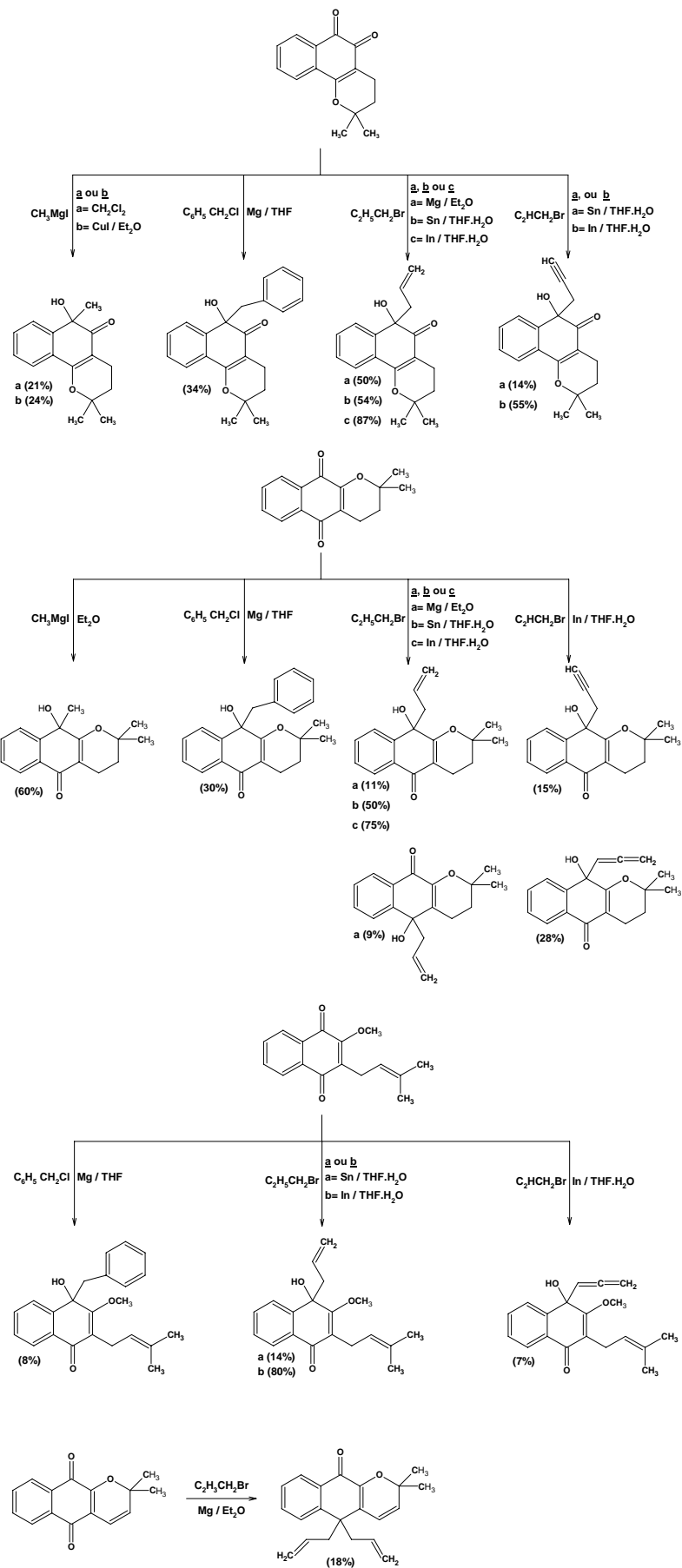
**Esquema 12.** Síntese do diazo derivado da  $\beta$ -lapachona.

Lapachonas reagem com diazometano formando oxiranos, estes compostos apresentaram atividade tripanocida promissora e baixa toxidez a células de mamíferos.<sup>48</sup> Sob ação de um ácido Lewis oxiranos podem ser convertidos em aldeídos.<sup>49</sup> Estas transformações são apresentadas no **Esquema 13**.



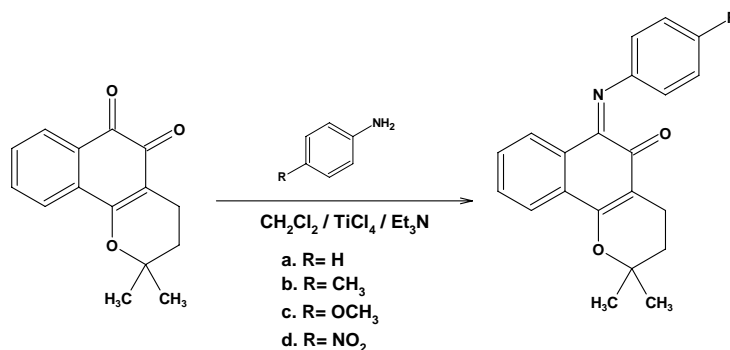
**Esquema 13.** Síntese de oxiranos de lapachonas e conversão de oxiranos a aldeídos.

Modificações do sistema quinonoídico de lapachonas também foram realizadas em reações com organometálicos. Estas investigações foram feitas empregando reagentes de Grignard e outros organometálicos (organo-estanho e organo-índio), formados em reações do tipo *Barbier*, nas quais se usou água como co-solvente – diferentemente das condições anídras necessárias para o emprego dos reagentes de Grignard e outros. Na comparação de metodologias, as reações do tipo *Barbier* levaram aos melhores rendimentos.<sup>50</sup> Resultados destas modificações estão no **Esquema 14**.



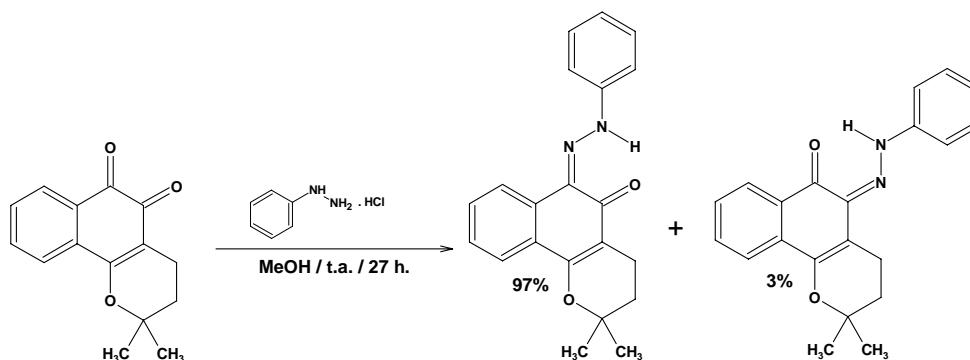
#### Esquema 14. Reações de lapachonas com organometálicos

Derivados arilimínicos de  $\beta$ -lapachona também foram preparados (**Esquema 15**). Estes compostos foram expressivamente mais ativos que a quinona originária contra 12 linhagens de células tumorais.<sup>51</sup>



#### Esquema 15. Síntese de derivados arilimínicos da $\beta$ -lapachona.

Fenil hidrazonas da  $\beta$ -lapachona são obtidas da reação entre a quinona e cloridrato de fenil hidrazina com um padrão de seletividade bem definido, **Esquema 16**.<sup>52</sup>



#### Esquema 16. Síntese de fenil hidrazonas da $\beta$ -lapachona.

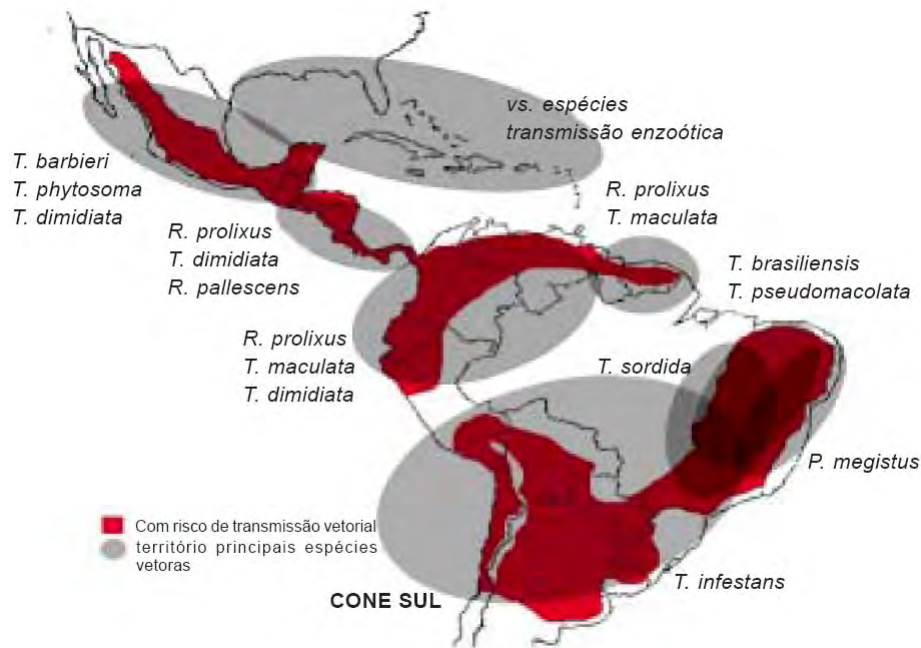
As modificações de lapachonas apresentadas fazem parte dos poucos exemplos das reações destes compostos em que se altera drasticamente a porção estrutural que confere as características redox destas moléculas, apontadas ao longo do texto como um dos fatores importantes para a promoção das atividades biológicas.

Um dos objetivos propostos para as modificações estruturais em lapachonas, na linha da proposta difundida por B. Gilbert, é a obtenção de agentes terapêuticos mais eficientes para o tratamento de doenças endêmicas das regiões tropicais. Dentre estas, a tripanossomíase americana, que pode evoluir para as condições clínicas da doença de Chagas, é uma das enfermidades que têm sido motivos dos esforços desenvolvidos em diversos grupos de pesquisas. A tripanossomíase americana, alguns aspectos terapêuticos e o uso de derivados de lapachonas no combate a esta enfermidade serão abordados a seguir.

### 1.4 – Tripanossomíase americana e a doença de Chagas



A tripanossomíase americana é uma infecção parasitária zoonótica, que tem por agente etiológico o cinetoplastídeo *Trypanosoma cruzi*. É uma doença endêmica das Américas, cuja ocorrência coincide com a distribuição natural dos vetores (insetos hematófagos da família reduviídeos e subfamília dos triatomíneos, comumente denominados barbeiros (ou *vinchuca*, na Hispano-américa), somando 19 gêneros em um total de 137 espécies, das quais aproximadamente a metade pode ser infectada com o protozoário), que estão presentes do paralelo 40° Norte, no sul dos Estados Unidos da América, ao paralelo 45° Sul, na província de Chubut, Argentina (**Figura 2**).<sup>53,54,55</sup>

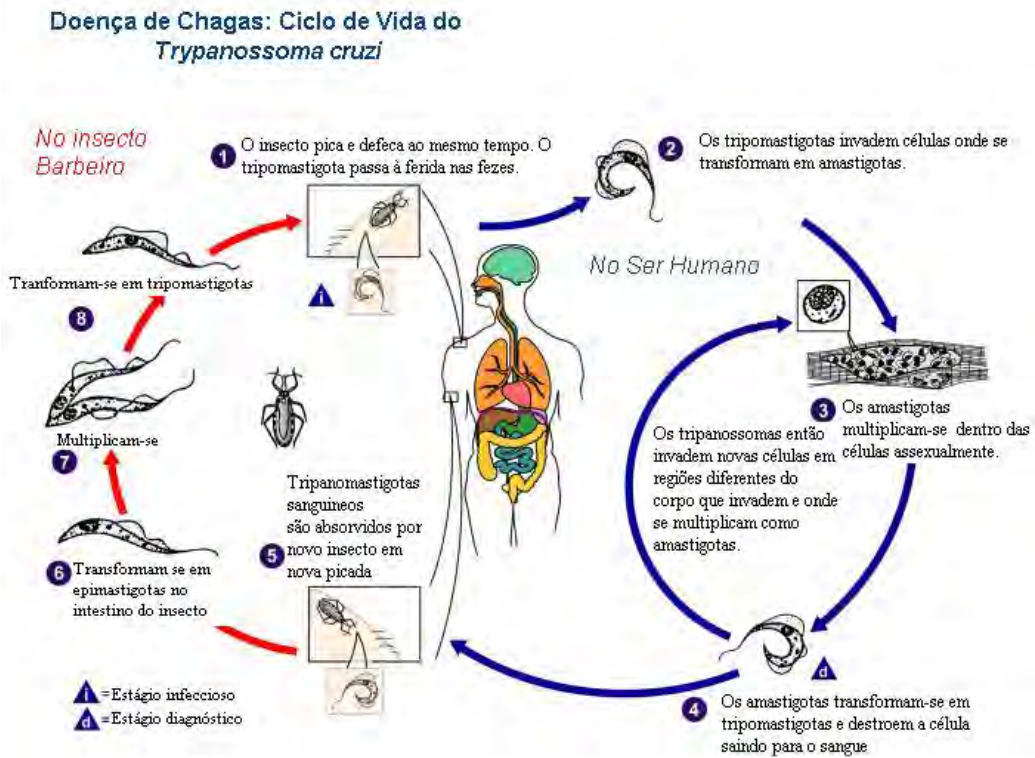


**Figura 2.** Áreas com risco de transmissão nas Américas.

Do ponto de vista histórico, a presença da infecção nas populações americanas data de aproximadamente 9000 anos; foram encontradas evidências moleculares consistentes para infecção por *T. cruzi* em múmias destas regiões em estudos paleoparasitológicos. O início da ocorrência desta infecção se deu com o maior contato das populações ameríndias com o ciclo de vida selvagem do parasito, o qual dispõe de uma quantidade numerosa de mamíferos que servem de hospedeiros naturais. Como numerosos também são os vetores, posteriormente ocorreu o estabelecimento do ciclo de vida doméstico para a infestação, uma vez que as habitações destes povos ancestrais compreendiam ambientes hospitaleiros para a adaptação de espécies de triatomíneos, inclusive *T. infestans* – principal responsável pela infecção domiciliar até hoje. Além da transmissão vetorial, o consumo de carne contaminada também constituiu uma das vias de infecção.<sup>56</sup>

A identificação e as observações iniciais do ciclo de vida do patógeno foram feitas pelo médico sanitário Carlos Chagas em 1909, que pôde descrever a divisão das formas epimastigota e tripomastigota metacíclica do *Trypanosoma cruzi* nas porções anterior e posterior, respectivamente, do aparelho digestivo de espécimes do triatomíneo *Panstrongylus megistus*, capturados em uma casa rudimentar no interior de Minas Gerais. Posteriormente, encontrou a forma tripomastigota no sangue de um animal doméstico, um gato, e no sangue de uma criança de 1 ano que sofria de uma febre de origem desconhecida.<sup>57</sup> A descrição atual do ciclo de vida do parasito, tendo o homem como um dos hospedeiros, possui diferentes fases a partir da infecção. Inicialmente, a forma flagelada – tripomastigota metacíclica – do

parasito, ao entrar no corpo humano, e prontamente invade células saudáveis e se converte à forma arredondada amastigota, que sofre sucessivos ciclos de reprodução assexuada no citoplasma da célula hospedeira. Posteriormente, a forma amastigota diferencia-se para a forma flagelada tripomastigota, que rompe a estrutura celular e alcança a corrente sanguínea, pronta para infectar outras células do corpo. Além da infecção de outras células do hospedeiro, a forma tripomastigota pode ser reabsorvida pelos vetores hematófagos, nos quais sofre nova diferenciação para forma epimastigota, que se multiplica e, quando alcança a porção posterior do aparelho digestivo do inseto, sofre outra diferenciação para a forma tripomastigota metacíclica, fechando o ciclo **Figura 3**.<sup>58</sup>



**Figura 3.** Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* no inseto e no ser humano.

No inseto, a forma infectante do parasito se encontra nas suas fezes, que defeca enquanto se alimenta de sangue. A infecção se dá quando o parasito alcança a lesão provocada pela mordida do inseto, ou através de mucosas permissivas ou pelas membranas conjuntivas; geralmente ocorre quando o indivíduo atacado pelo triatomíneo coça a região lesionada, promovendo o contato do parasito com a ferida, ou ainda com a mão contaminada pelas fezes do inseto toca a região ocular, cujas membranas conjuntivas constituem outra porta de acesso ao organismo. Além da infecção promovida pelo vetor, os outros modos possíveis de infecção são: por via oral – pela ingestão de material contaminado com as formas infectantes, por transfusão de sangue contaminado, por infecção congênita ou acidentalmente em unidades de saúde. A exceção dos neurônios, qualquer célula do organismo humano pode ser parasitada.<sup>58</sup>

A doença de Chagas compreende as manifestações clínicas provocadas pela infecção e se divide, basicamente, em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda caracteriza-se pela presença da forma tripomastigota do parasito na circulação sanguínea, que é prontamente diagnosticada pelo exame microscópico do sangue contaminado. Frequentemente esta fase da infecção não é percebida pelos pacientes, sendo assintomática em 95% dos casos. Quando se

manifestam, os sintomas da fase aguda da doença de Chagas incluem: febre, mal-estar, dores em músculos e articulações, sonolência, câimbras, diarreia, edemas, distúrbios respiratórios, cianose e coma. Nesta fase da infecção o índice de mortalidade é inferior a 5% do número de pacientes sintomáticos, como consequência de miocardite ou meningoencefalite, que podem ser acompanhadas de outras complicações como broncopneumonia. Este quadro clínico diminui de intensidade espontaneamente, de 3-4 meses após seu início, progredindo para a fase crônica da infecção.<sup>58</sup>

A fase crônica da doença de Chagas é caracterizada por: promover cardiopatias – alterações que resultam no aumento do tamanho do órgão em até duas vezes; em modificações na sua estrutura, como resultado do quadro inflamatório que se instala com a infecção, que, conseqüentemente, levam ao seu mau funcionamento (insuficiência cardíaca e arritmia) – em 94,5% dos pacientes que desenvolvem esta fase da doença; e por promover a síndrome dos megaórgãos (megaesôfago e megacolo) nos 5,5% restantes dos casos, sendo características a dilatação das vísceras associada à perda da coordenação destes segmentos do tubo digestivo. O diagnóstico da fase crônica necessita de procedimentos para amplificação da quantidade de parasitos, antes que estes possam ser observados diretamente em microscópio, ou se vale de ensaios para a detecção anticorpos específicos para *T. cruzi*.<sup>58</sup>

Curiosamente, apenas um terço dos indivíduos infectados desenvolve os sintomas da fase crônica.<sup>58</sup>

Existem duas teorias que explicam o modo como se desenvolve o quadro patogênico da infecção. Uma considera as lesões observadas como consequência direta da persistência do parasito, que causa ruptura mecânica das células, com inflamação subsequente. A outra explica estas lesões como resultadas da modificação da resposta auto-imune pela infecção, onde os agentes do sistema imunológico (linfócitos) desenvolvem algum modo de rejeição por células não-parasitadas, provocando suas lises e conseqüente inflamação no órgão.<sup>58</sup>

Apesar de muitos pesquisadores concordarem que a persistência do parasito no ser humano possa levar a ruptura das células colonizadas na fase aguda da infecção, evidências de análises microscópicas também mostraram a ruptura de células não parasitadas promovidas por linfócitos, colocando em dúvida qual seria a característica principal da infecção nesta fase. Além disso, foi observado que 80% dos pacientes que morreram da doença de Chagas não possuíam colônias da forma amastigota do parasito em seções histopatológicas do coração e, também, havia falta de proximidade física entre as lesões inflamatórias e as colônias das formas amastigotas, em corações chagásicos infestados por esta forma do parasito. Por essas e outras observações conflitantes, concluiu-se que a austeridade das lesões cardíacas e a evolução da doença não podem ser associadas à persistência do parasito no organismo, cabendo para a modificação da resposta auto-imune a maior importância nestes processos patogênicos.<sup>58</sup>

A justificativa para tal modificação, cuja importância é observada em resultados experimentais, baseia-se na hipótese de que a infecção induza a mutação das células do hospedeiro por transferência horizontal do ADN do cinetoplasto do *T. cruzi*, o que foi detectado no genoma de hospedeiros mamíferos. Também foi observado que a mutação é capaz de alterar a carga do material genético das células reprodutivas, mostrando que a infecção pode ser transmitida hereditariamente.<sup>58</sup>

O parasito infecta muitas espécies de mamíferos e a espécie humana é um hospedeiro incidental. Esta parasitose é transmitida principalmente em áreas onde a infra-estrutura habitacional permite a presença do vetor no ambiente doméstico e peridoméstico.<sup>53</sup> Dessa

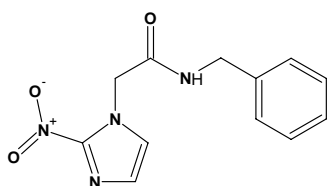
forma, a causa primária dessa infestação decorre de problemas de natureza sócio-econômica. Dada sua natureza zoonótica, urbana e silvestre, sua completa erradicação não é possível, visto que sempre haverá o risco da infecção humana. A fase aguda é imperceptível na maioria dos casos, impedindo a prevenção secundária. E a infecção congênita não é passível de prevenção. Diante destas circunstâncias, cabe, portanto, a redução das chances de contato entre o vetor e a espécie humana, como alternativa para o controle da transmissão natural, e aumentar os níveis de controle sanitário em bancos de sangue, para evitar a contaminação por transfusão.<sup>55</sup>

São observados grandes avanços no controle do vetor e na redução da contaminação transfusional nos países do Cone Sul e Venezuela, a partir das medidas implantadas pela iniciativa conjunta da Organização Pan Americana de Saúde e Organização Mundial de Saúde, entre 1991 / 2001.<sup>55, 59</sup>

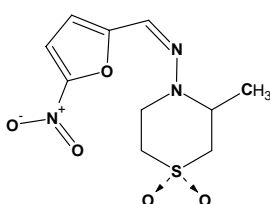
Contudo, o número de infectados nestas regiões estava, no período de 1991-2001, entre 18 e 20 milhões de pessoas, aproximadamente 40 milhões se encontravam em risco de infecção – ocorrem aproximadamente 200.000 novas infecções anualmente e o número de óbitos consequentes é próximo de 20.000 por ano.<sup>60</sup> Também são observadas situações críticas em alguns países da América Latina, Bolívia e México, onde os níveis de infecção alcançam até 80% da população em algumas regiões.<sup>61</sup> Outro fator a ser considerado é o êxodo rural, que levou milhões de pessoas infectadas para os grandes centros urbanos, na busca por educação e emprego, aumentando os riscos de transmissão da infecção por transfusão e o seu espalhamento para outros grupos sócio-econômicos.<sup>58</sup>

Apesar da gravidade desta infecção em termos de saúde pública, dada sua abrangência e o grau de morbidez que pode alcançar, dispõe-se de poucos agentes terapêuticos e profiláticos para o combate desta enfermidade, que, mesmo assim, apresentam moderada aplicabilidade.<sup>61, 62</sup>

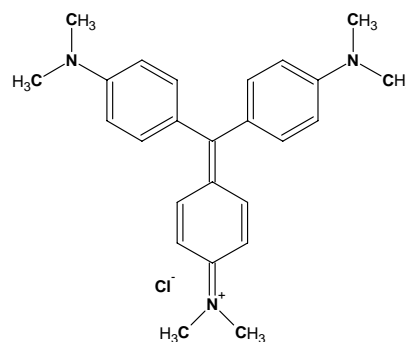
Benznidazol (**52**) e nifurtimox (**53**) têm sido os únicos agentes terapêuticos empregados no tratamento da fase aguda da doença de Chagas; ambos apresentam efeitos colaterais severos que, por vezes, inviabilizam o tratamento.<sup>62</sup> Para a fase crônica não há medicamento eficaz em uso corrente.<sup>58</sup> O cristal violeta é recomendado pela OMS como agente profilático em bancos de sangue, contudo, são reportados, como efeitos indesejáveis do emprego desta substância, a microaglutinação sanguínea, a mutagenicidade potencial e a coloração residual que fica no sangue e nos tecidos dos pacientes.<sup>61</sup> Por se tratar de uma doença que afeta, na maior parte dos casos, nichos populacionais de baixo poder aquisitivo, não é atrativa para o desenvolvimento de pesquisas por parte das grandes companhias farmacêuticas – devido aos elevados custos em investimentos e a baixa rentabilidade de retorno, integrando o grupo das doenças negligenciadas.<sup>58, 62</sup>



52 benznidazol



53 nifurtimox



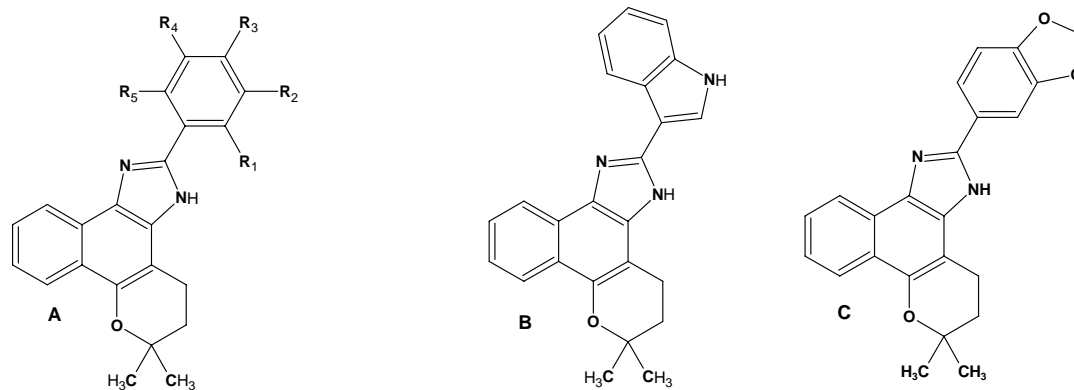
54 cristal violeta

Em meio ao descaso das grandes companhias farmacêuticas é possível encontrar o registro de avanços importantes, tanto no que diz respeito à compreensão dos processos biológicos da infecção como na busca por agentes terapêuticos mais eficientes e seguros, para os quais já foram identificados alguns ciclos bioquímicos de interesse como alvos, por exemplo, os que envolvem proteinases, as biossínteses do ergosterol e de poli-isoprenóides, o metabolismo redox dependente de grupos tióis, e a glicólise, entre outros.<sup>60,61,63</sup>

No que se refere à busca de novos agentes terapêuticos contra esta parasitose, são observados resultados promissores para alguns dos derivados de lapachonas, em que houve modificação das carbonilas quinônicas, pela incorporação de um núcleo heterocíclico à estrutura – um anel imidazólico. Estes derivados serão abordados a seguir.

#### 1.4.1 – Derivados imidazólicos de lapachonas: Substâncias promissoras para quimioterapia e profilaxia da doença de Chagas.

Derivados semi-sintéticos de lapachonas têm sido preparados e avaliados contra enfermidades e / ou patógenos endêmicos.<sup>37</sup> Parte dos derivados obtidos nestas abordagens compreende substâncias onde houve alteração na porção estrutural característica destes compostos, com incorporação, ou não, de anel heterocíclico à estrutura, como apresentado anteriormente (seção 1.3.1). As sínteses de derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona estão entre estas modificações,<sup>37</sup> que foram feitas pela condensação de aldeídos aromáticos com a *orto*-quinona em meio amoniacal, conforme estabelecido para síntese destes sistemas a partir de compostos  $\alpha$ -dicarbonilados.<sup>64</sup> Estes compostos têm sido investigados contra o *T. cruzi* e tiveram como motivação inicial a avaliação do seu potencial quimioprolático em bancos de sangue, visto que a contaminação por transfusão é a segunda via mais importante de infecção, além de somar esforços à busca de agentes terapêuticos mais eficientes contra esta doença parasitária. Foram preparados 30 derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona, com padrões estruturais apresentados na **Figura 4**.<sup>37,44,45,46,65</sup> Estes compostos foram testados preliminarmente contra a forma tripomastigota do parasito em presença de sangue (5%), comparados com a quinona originária e com o cristal violeta. Os resultados destes ensaios preliminares estão apresentados na **Tabela 1**.<sup>37,65</sup>



1.  $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26.  $R_1=X$   $R_2=R_3=R_4=R_5=H$

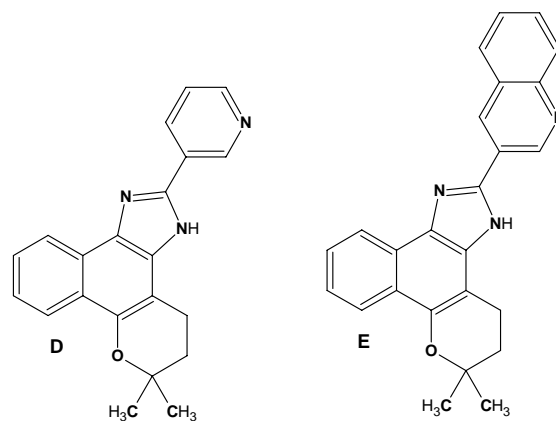
3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24.  $R_2=X$   $R_1=R_3=R_4=R_5=H$

4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25.  $R_3=X$   $R_1=R_2=R_4=R_5=H$

2-4.  $X=CH_3$ ; 5-7.  $X=CN$ ; 8-10.  $X=CF_3$ ; 11-13.  $X=OCH_3$ ;

14-16.  $X=F$ ; 17-19.  $X=Cl$ ; 20-22.  $X=Br$ ; 23-25.  $X=NO_2$ ;

26.  $X=OH$



**Figura 4.** Derivados imidazólicos da  $\beta$ -lapachona.

**Tabela 1.** Efeito de imidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona contra a forma tripomastigota do *T.cruzi*.

Composto	CE <sub>50</sub> /24 h ( $\mu$ M)	AR
CV	536,0 $\pm$ 3,0	1,00
$\beta$ -lapachona	391,5 $\pm$ 16,5	1,37
A1	37,0 $\pm$ 0,7	14,49
A2	90,8 $\pm$ 5,8	5,90
A3	37,5 $\pm$ 12,8	14,29
A4	15,5 $\pm$ 2,9	34,58
A5	> 8000	-
A6	518,5 $\pm$ 78,9	1,03
A7	1095,9 $\pm$ 92,9	0,49
A8	448,0 $\pm$ 55,7	1,20
A9	128,7 $\pm$ 29,4	4,16
A10	227,5 $\pm$ 58,0	2,36
A11	6444,6 $\pm$ 483,7	0,1
A12	3057,8 $\pm$ 836,7	0,2
A13	259,3 $\pm$ 40,4	2,1
A14	243,3 $\pm$ 24,6	2,20
A15	372,0 $\pm$ 38,7	1,44
A16	98,0 $\pm$ 4,8	5,47
A17	39,4 $\pm$ 8,1	13,60
A18	1064 $\pm$ 61,6	0,50
A19	2286,3 $\pm$ 21,1	0,23
A20	2004,0 $\pm$ 22,9	0,27
A21	147,8 $\pm$ 12,5	3,63
A22	84,9 $\pm$ 3,2	6,31
A23	1858,1 $\pm$ 366,7	0,3
A24	579,3 $\pm$ 52,5	0,9
A25	303,6 $\pm$ 12,2	1,8
A26	4455,5 $\pm$ 465,8	0,1
B	15,4 $\pm$ 0,2	34,81
C	1850,5	0,3
D	154,9 $\pm$ 10,4	3,46
E	190,5 $\pm$ 30,3	2,81

CE<sub>50</sub> – concentração efetiva para matar 50% da quantidade da população de parasitas estudada.

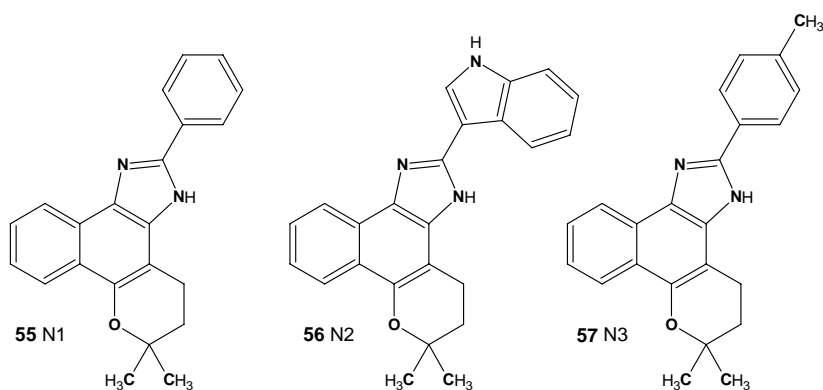
CV – cristal violeta.

AR – atividade relativa (CE<sub>50</sub> CV/CE<sub>50</sub> composto).

Das estruturas apresentadas na **Figura 4** (pág. 37), 60% dos compostos foram mais ativos que a droga de referência. Para as estruturas aril-monossobstituídas do tipo A, não se pôde estabelecer uma relação de estrutura atividade consistente,<sup>65</sup> embora seja possível observar maior atividade quando os substituintes estão na posição *para* do anel aromático, exceto quando os substituintes foram CN, CF<sub>3</sub> e Cl. Entre estes derivados, obtidos a partir de aldeídos benzóicos, os compostos A1, A3, A4 e A17 (**Figura 4**, pág. 37) apresentaram atividades mais expressivas, acima de treze vezes maior que a do cristal violeta.

Os imidazóis formados a partir de aldeídos heteroaromáticos (estruturas B, D e E da **Figura 4**, pág. 37) também foram mais ativos que o cristal violeta, sendo a estrutura B a que forneceu o resultado mais promissor, acima de trinta vezes mais ativo. Para estes derivados há distância de três ligações entre os nitrogênios provenientes dos aldeídos heterocíclicos e a posição 2 do anel imidazólico formado,<sup>65</sup> diferenciando o fato de que, nas estruturas dos compostos D e E, o par de elétrons não ligante destes nitrogênios não participa da conjugação do sistema, enquanto que na estrutura do composto B o par de elétrons equivalente está comprometido com a conjugação do sistema aromático.

Dentre os compostos sintetizados, os três mais ativos (estruturas A1, A4 e B da **Figura 4**, pág. 37) foram submetidos a outras avaliações de atividades biológicas, tendo sido testados contra todas as formas do parasito e quanto à sua toxicidade frente às células de mamíferos. Também foram observadas alterações morfológicas nas formas epimastigota e tripomastigota do parasito, com a identificação das organelas afetadas em análises ultra-estruturais e de alguns possíveis processos bioquímicos envolvidos. As estruturas A1, B e A4, foram denominadas como N1 (**55**), N2 (**56**) e N3 (**57**), respectivamente, por seus autores.<sup>66,67</sup>



Nestas avaliações subseqüentes, em que foram determinadas as atividades dos compostos contra as formas tripomastigota – na ausência e na presença de 100% de sangue – epimastigota e amastigota – em meio de cultura e intracelular –, foi observada a redução da atividade dos compostos contra a forma tripomastigota quando na presença de sangue e, muito embora não tenham sido determinadas precisamente as causas desta alteração, ela tem sido explicada como resultado da ação das enzimas sanguíneas DT-diaforases, capazes de converter os imidazóis em compostos não tóxicos; ou ainda pela interação dos heterociclos com proteínas do soro sanguíneo, o que reduziria a quantidade das substâncias livres no meio. Estas vias de redução da atividade de compostos, frente à forma sanguínea do parasito, foram descritas para as naftoquinonas, entretanto outros mecanismos não podem ser descartados, sendo necessárias investigações para o esclarecimento deste processo. Alguns resultados destas avaliações estão apresentados na **Tabela 2**.<sup>66,67</sup>

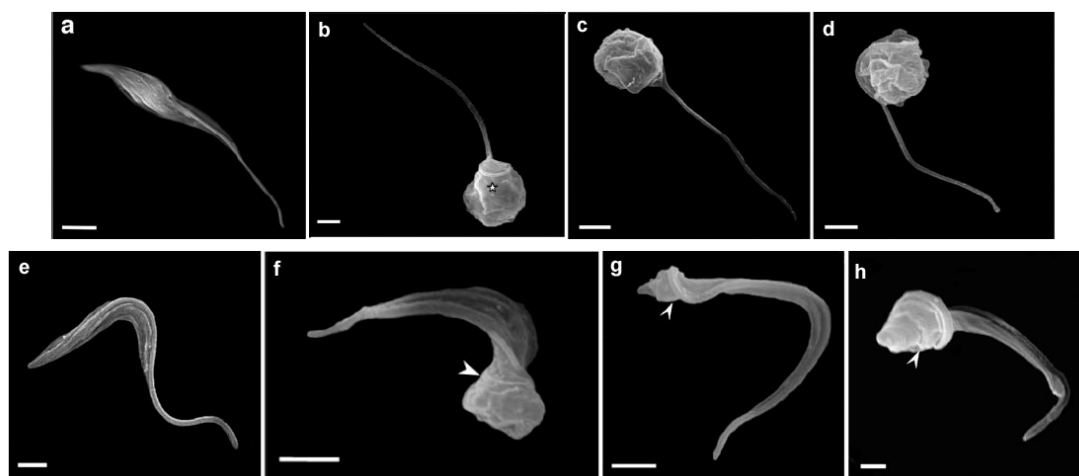
**Tabela 2.** Valores de CE<sub>50</sub> / 24 h expressos em µM para o efeito de N1, N2 e N3 contra as diferentes formas do *T. cruzi*.

Compostos	Tripomastigotas		Epimastigotas	Amastigotas	
	0% de sangue	100% de sangue		Extracelular	Intracelular
N1	35,8 ± 1,2	62,1 ± 3,0	82,8 ± 7,4	13,4 ± 1,1	9,0 ± 2,9
N2	12,3 ± 1,2	61,6 ± 3,6	36,0 ± 1,9	12,4 ± 1,9	6,5 ± 1,0
N3	28,2 ± 0,9	68,3 ± 7,3	30,7 ± 3,6	9,7 ± 0,2	7,2 ± 0,2



As avaliações da toxicidade destes imidazóis sobre células de mamíferos foram feitas por microscopia ótica, para as quais foram observados danos às estruturas celulares quando as concentrações destes compostos foram superiores a 100  $\mu\text{M}$ .<sup>66,67</sup>

Através de análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV), foi observado um mesmo padrão nas alterações morfológicas causadas ao parasito pela ação destes compostos, com retração dos corpos do parasito na forma epimastigota, passando de alongada para arredondada; e torção dos corpos na forma tripomastigota (**Figura 5**). Foram identificadas como organelas alvo, para a forma epimastigota, a mitocôndria, os reservossomos, o núcleo e o complexo de Golgi; e, para a forma tripomastigota, a mitocôndria, os acidocalcissomos, o cinetoplasto – com fragmentação do kADN – e o núcleo, onde o ADN também sofreu fragmentação.<sup>66,67</sup>



**Figura 5.** Análises por MEV das formas epimastigota (**a-d**) e tripomastigota (**e-h**) do parasito tratadas por 24 h com N1, N2 e N3. **a)** controle; **b)** 40  $\mu\text{M}$  de N1; **c)** 30  $\mu\text{M}$  de N2; **d)** 30  $\mu\text{M}$  de N3; **e)** controle; **f)** 25  $\mu\text{M}$  de N1; **g)** 10  $\mu\text{M}$  de N2; **e h)** 10  $\mu\text{M}$  de N3. Barras em **a, c, d, e, g, h** = 1  $\mu\text{m}$ ; barra em **b** = 0,5  $\mu\text{m}$ ; e barra em **f** = 2  $\mu\text{m}$ .

Pelos resultados obtidos em análises ultra-estruturais, por avaliações da fluorescência de citometria de fluxo e em estudos de alguns ciclos bioquímicos, é sugerida a interferência dos naftoimidazóis no metabolismo energético do parasito, causando as alterações morfológicas citadas e interferindo em etapas do seu ciclo de vida. Entre estas interferências estão impedimento da diferenciação da forma epimastigota em tripomastigota, possivelmente pelo efeito direto na síntese de ácidos nucleicos, e os danos causados ao material genético da forma tripomastigota, tanto o nuclear quanto o do cinetoplasto.<sup>66,67</sup> Esta última interferência é de grande importância ao se considerar que a transferência horizontal do kADN do parasito para as células humanas é uma das explicações da evolução para o quadro crônico da infecção;<sup>58</sup> e que estes compostos têm sítio(s) de atividade(s) sobre o kADN.<sup>67</sup> Uma vez que fragmentos deste material genético são encontrados nas células parasitadas de hospedeiros,<sup>58</sup> a observação destas atividades para os naftoimidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona pode configurar, também, o estabelecimento de um campo novo e promissor de pesquisas para o tratamento desta fase da infecção também.

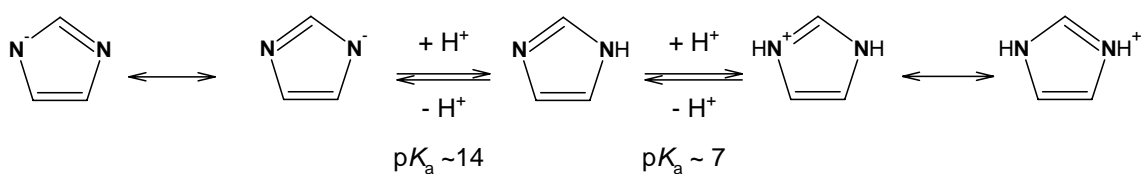
O caráter promissor destes compostos já se faz presente nos meios de divulgação científica para o público leigo.<sup>68</sup>

A alta atividade observada para estes naftoimidazóis contra *T.cruzi* também é percebida como consequência da modificação da quinona pela adição da porção imidazólica, que está presente em várias substâncias com funções e atividades biológicas diversas, inclusive tripanossomicida, como no caso benzimidazol e outros imidazóis. Alguns aspectos dos núcleos imidazólicos serão abordados a seguir.

### 1.5 – Características do núcleo imidazólico.

Núcleos imidazólicos compreendem heterociclos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 do anel, um deles semelhante ao nitrogênio piridínico e o outro, ao nitrogênio pirrólico. O nitrogênio deste último tipo participa do sexteto eletrônico do sistema aromático com seu par de elétrons não ligantes; e o nitrogênio piridínico tem seu par de elétrons não ligantes em orbital ortogonal ao sistema de elétrons  $\pi$  do anel, participando com apenas um elétron do sexteto aromático. Embora os elétrons não ligantes do nitrogênio piridínico não participem do conjunto eletrônico aromático, este átomo aumenta a estabilização do sistema. Esta influência é percebida ao se comparar sua energia de ionização com a do pirrol, para as quais o maior valor é observado para o composto 1,3 diazólico, 8,78 eV e para o imidazol 8,23 eV. Imidazóis estão presentes na estruturas dos compostos como anéis substituídos e também fundidos a outros sistemas cíclicos.<sup>69,70</sup>

Quanto à reatividade, compostos imidazólicos são capazes de participar de reações ácido / base, sendo considerados bases moderadamente fortes ( $pK_a \sim 7,0$  para o imidazol), capazes de formar sais com diferentes ácidos e, quando não substituídos na posição 1, também reagem como ácidos fracos, sendo desprotonados por bases fortes. Em ambos os casos as estruturas iônicas formadas apresentam distribuição simétrica de carga entre os átomos de nitrogênio, como apresentado para o caso do imidazol no **Esquema 17**.<sup>69,70</sup>

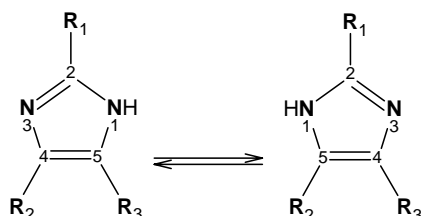


**Esquema 17.** Reações ácido / base do imidazol.

A distribuição das cargas geradas sobre os átomos de nitrogênio, em ambos os casos, faz com que estes átomos tenham comportamento em comum, resultante da combinação das características dos dois tipos de nitrogênios, piridínico e pirrólico, conferindo aos compostos imidazólicos um caráter anfótero. Estas propriedades são alteradas com a presença de grupos substituintes, onde grupos retiradores favorecem o caráter ácido e grupos doadores favorecem o caráter básico.<sup>69</sup>

Como consequência deste caráter anfótero, imidazóis não substituídos nos nitrogênios sofrem tautomerização pelo prototropismo entre estes átomos, processo que se estabelece rapidamente em solução, não sendo possível a separação das espécies formadas neste

equilíbrio quando os substituintes das posições 4 e 5 do anel imidazólico são diferentes (**Esquema 18**). Em alguns casos, os grupos substituintes nestas posições podem direcionar este equilíbrio para um dos lados.<sup>69</sup>



**Esquema 18.** Prototropismo de núcleos imidazólicos.

Imidazóis reagem com espécies eletrofílicas para formar produtos de substituição. Haletos de alquila, cloretos de ácidos, cloretos de sulfonila e cloro-silanos dão produtos de N-substituição. Os haletos de alquila reagem com imidazóis sem a necessidade de meio básico devido ao caráter nucleofílico do nitrogênio piridínico, capaz de atacar o carbono eletrofílico do derivado halogenado. O intermediário quaternário formado é desprotonado, fornecendo o derivado alquilado, e este pode sofrer outra alquilação, formando um haleto de dialquilimidazólio. Melhores rendimentos para a formação de derivados N-substituídos são obtidos pelo emprego de condições básicas, com a formação inicial do ânion imidazolídio que reage posteriormente com o centro eletrofílico. Devido à distribuição da carga entre os átomos de nitrogênio das espécies aniônicas e a tautomeria das espécies neutras, imidazóis assimétricos reagem formando mistura de produtos, sendo a composição desta mistura controlada por fatores estéricos e eletrônicos.<sup>69</sup>

Compostos imidazólicos também sofrem reações de substituição eletrofílica nos átomos de carbono. A halogenação e o acoplamento de sais de diazônio ocorrem em meio básico e são favorecidas pela alta reatividade do ânion imidazólico que se forma neste meio reacional. Nitração e sulfonação ocorrem com velocidades de conversão relativamente baixas, estas reações são realizadas em meio ácido, para a formação das espécies eletrofílicas e, consequentemente, há diminuição da reatividade do anel imidazólico pela formação do cátion imidazólio, sendo, às vezes, necessárias condições reacionais mais enérgicas (temperaturas elevadas) para efetuar a substituição.<sup>69</sup>

Reações com espécies nucleofílicas necessitam de condições drásticas. O ataque destas espécies ocorre na posição 2 do anel, como na formação de uma imidazol-2(3H)-ona pela reação de 1-metil-3,4-difenilimidazol com hidróxido de potássio, que se dá a 300°C.<sup>69</sup>

A litiação de imidazóis 1-substituídos ocorre na reação destes compostos com *n*-butil-lítio, formando os 2-lítio-imidazóis correspondentes, sujeitos a agirem sobre espécies eletrofílicas. Imidazóis 1,2-dissubstituídos são convertidos a 5-lítio-imidazóis. Outros imidazóis metalados são preparados a partir dos derivados halogenados correspondentes por reação de troca metal-halogênio.<sup>69</sup>

Imidazóis também podem agir como agentes complexantes. O nitrogênio piridínico, com seu par de elétrons não ligantes, age como espécie doadora. A ação complexante de imidazóis pode ser observada na hemoglobina, que apresenta a coordenação entre o átomo de ferro central da estrutura porfirínica, e um anel imidazólico, resíduo do aminoácido histidina que compõe a estrutura proteica.<sup>69</sup>

Devido às possibilidades reacionais, os núcleos imidazólicos formam uma importante classe de heterociclos e estão presentes em muitas substâncias de interesses químicos / tecnológicos e biológicos.

No que se refere à importância para os sistemas biológicos, imidazóis são partes das estruturas de um grande número de biomoléculas, estando presentes nas bases purínicas do (adenina e guanina) ADN; na estrutura da histidina e compostos relacionados (proteínas, enzimas e derivados metabólicos);<sup>69</sup> e em alcalóides imidazólicos<sup>71</sup>. Devido ao papel desempenhado nos organismos por moléculas contendo o anel imidazólico, a inserção deste núcleo em várias estruturas tem se constituído em estratégia para a descoberta de medicamentos. Compostos contendo o anel imidazólico são responsáveis por um amplo espectro de atividades terapêuticas em muitas áreas da clínica médica, tais como: antibacterial, antifúngica, antiprotozoário, anti-infecciosa, antiretroviral, antitumoral, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, agonista / antagonista de receptores (como os de histamina) e de enzimas (como as farnesil transferases – envolvidas na ativação de proteínas do tipo RAS pela transferência do grupo farnesil que, quando ativadas, participam de processos que controlam a proliferação celular).<sup>72</sup> Também são encontrados núcleos imidazólicos na composição de poliamidas desenvolvidas como modelos moleculares capazes de reconhecer e se ligarem a sequências específicas de pares de bases do ADN, para os quais é prevista a possibilidade de que possam atuar na regulação da expressão gênica.<sup>73</sup>

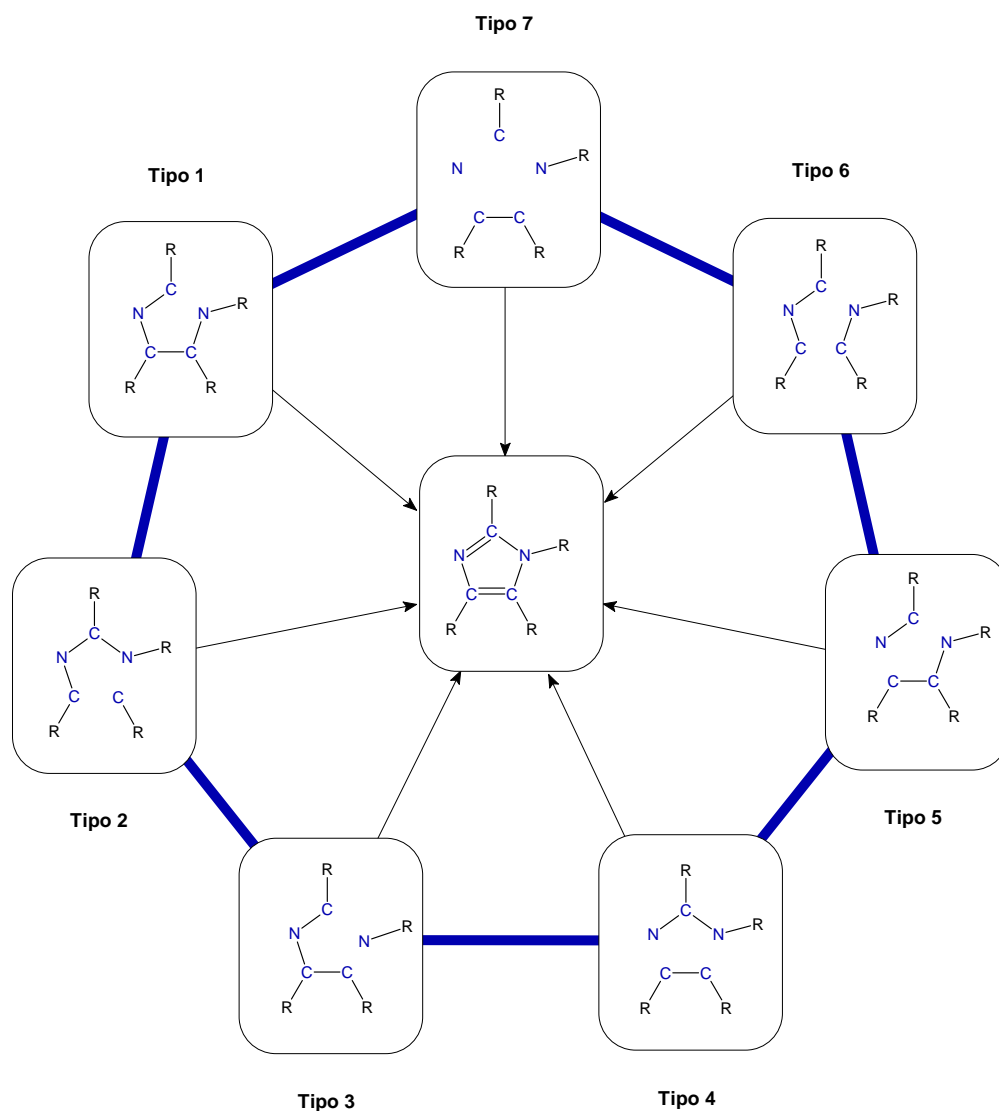
Quanto ao uso de substâncias contendo o núcleo imidazólico em áreas de aplicações de interesses químicos / tecnológicos, é observado seu emprego em tratamentos anti-corrosivos, como base estrutural para líquidos iônicos (investigados como sistemas eletrolíticos para dispositivos de armazenagem de energia e como meio reacional),<sup>74</sup> na estrutura de compostos investigados como corantes sensibilizadores para dispositivos para absorção de energia solar,<sup>75</sup> corantes fluorescentes,<sup>76,77</sup> substratos para fotoiniciadores de polimerização<sup>78</sup> e como agentes complexantes capazes conservar o *spin* nuclear das espécies queladas (como parte das pesquisas por materiais organo-metálicos que possam integrar dispositivos eletrônicos, cujo funcionamento baseia-se no momento magnético de *spin*),<sup>79</sup> entre outras aplicações.<sup>80</sup>

### 1.5.1 – Síntese de imidazóis.

Por esta variedade de aplicações compostos contendo o núcleo imidazólico são muito investigados, tendo sido estabelecido um conjunto amplo de metodologias para a síntese deste sistema.

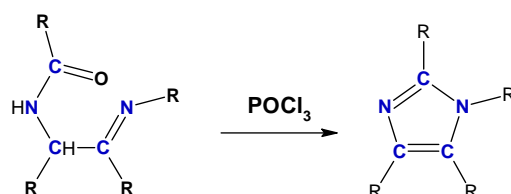
#### 1.5.1.1 – Imidazóis substituídos.

A formação de imidazóis substituídos é possível empregando reações em que se formam as ligações entre os átomos do anel por diferentes tipos de conexões, como apresentado na **Figura 6.**<sup>70,81</sup>



**Figura 6.** Alguns tipos de conexões entre os átomos para a formação do anel imidazólico.

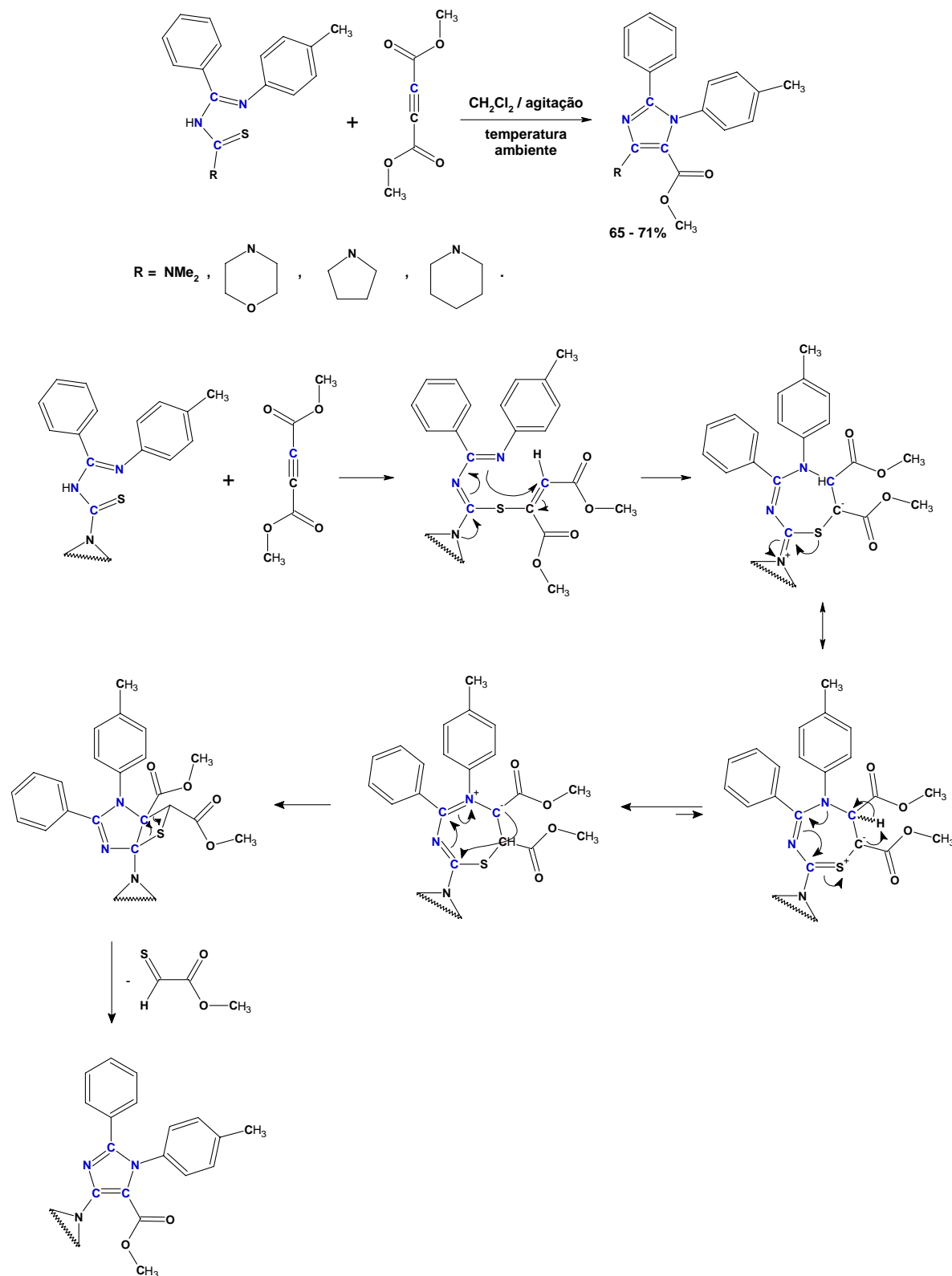
A conexão do **Tipo 1** é observada na ciclicização de bases de Schiff  $\alpha$ -acil aminadas, pela reação destes compostos com cloreto de fosforila,  $\text{POCl}_3$ , formando imidazóis substituídos na posição 1 (**Esquema 19**)<sup>70</sup>.



**Esquema 19.** Formação do anel imidazólico por conexão do **Tipo 1**.

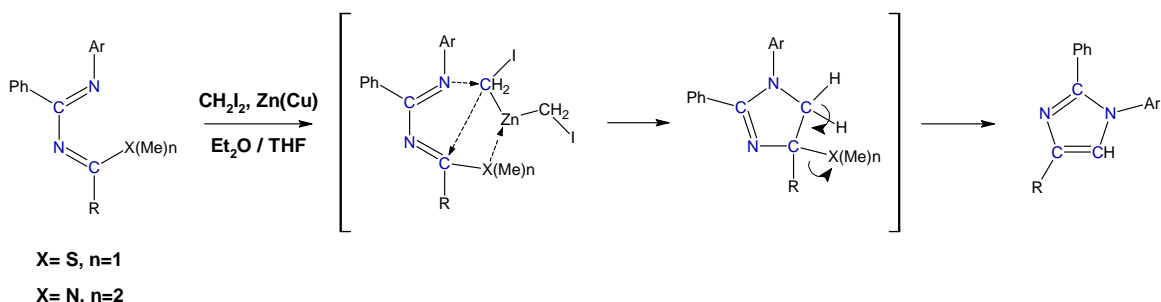
A conexão do **Tipo 2** ocorre na reação entre N-[(tolil-imino)(fenil)metil]-carbotioamidas de aminas secundárias com éster dimetílico do ácido 2-butinodióico levando à

formação de imidazóis com um padrão de funcionalização ímpar, cujo mecanismo proposto envolve a passagem por intermediários zwitteriônicos heterocíclicos não aromáticos, de sete membros, sofrendo em seguida contração para o anel aromático imidazólico, com eliminação de um tioaldeído (**Esquema 20**).<sup>82</sup>



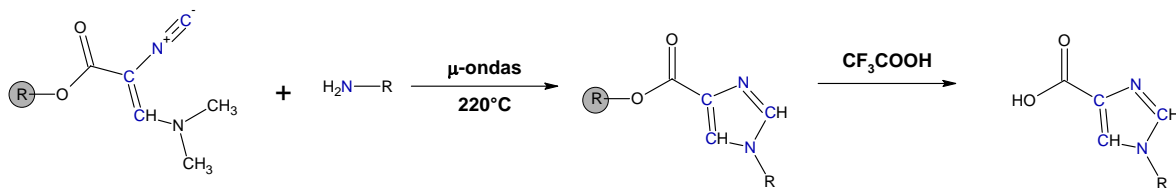
**Esquema 20.** Reação e mecanismo para a formação de imidazol por conexão do **Tipo 2**.

Outro exemplo para a formação do anel imidazólico por este tipo de conexão é o que ocorre na reação de transferência de metileno para 1,3-diaza-1,3-dienos, empregando o reagente de Simmons-Smith (**Esquema 21**).<sup>83</sup>



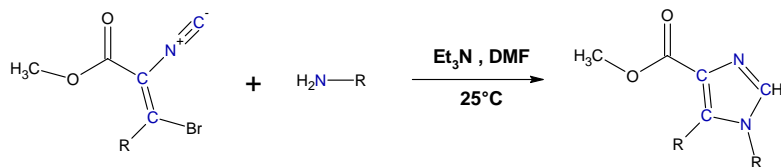
**Esquema 21.** Formação de imidazóis por transferência de metileno para 1,3-diaza-1,3-dienos.

A conexão do **Tipo 3** é encontrada na formação de ácidos-4-carboxílicos de imidazóis pela reação de 3-*N,N* (dimetilamino)isocianoacrilatos, ligados a um suporte polimérico, com aminas primárias e ativação por microondas. O ácido formado é removido da resina com ácido trifluor acético (**Esquema 22**).<sup>84</sup>



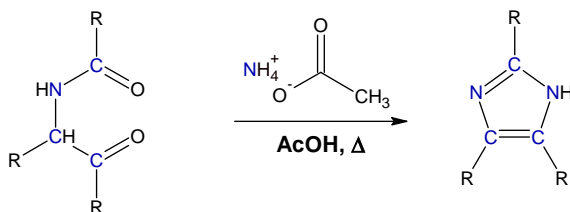
**Esquema 22.** Formação de ácidos 4-carboxílicos de imidazóis por conexão do **Tipo 3**.

Bromo-isocianoacrilatos reagem de forma semelhante com aminas, em meio básico, para formar imidazóis substituídos, também por conexão do **Tipo 3** (**Esquema 23**).<sup>85</sup>



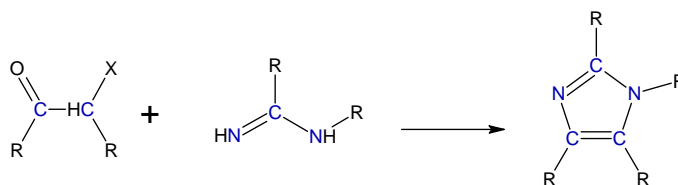
**Esquema 23.** Síntese de imidazóis, com conexão do **Tipo 3**, a partir de bromo-isocianoacrilatos e aminas.

O aquecimento de cetonas  $\alpha$ -acilaminadas com acetato de amônio também leva a formação do anel imidazólico por conexão do **Tipo 3** (**Esquema 24**).<sup>70</sup>



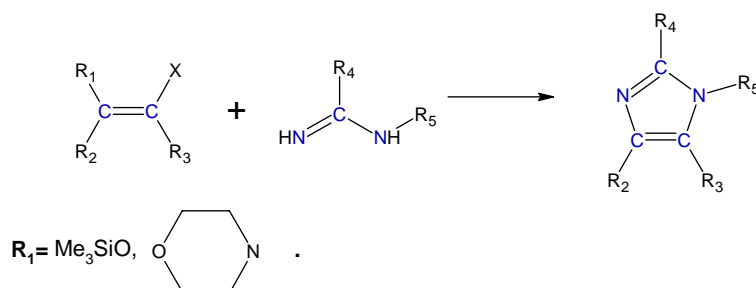
**Esquema 24.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 3** a partir de cetonas  $\alpha$ -acilaminadas e acetato de amônio.

A formação do anel imidazólico por conexão do **Tipo 4** é caracterizada pela participação de compostos carbonílicos  $\alpha$ -substituídos, por hidroxila ou halogênios, com derivados de amidina (**Esquema 25**).<sup>69,81</sup>



**Esquema 25.** Formação de imidazol por conexão do **Tipo 4** a partir de compostos carbonílicos  $\alpha$ -substituídos e derivados de amidina.

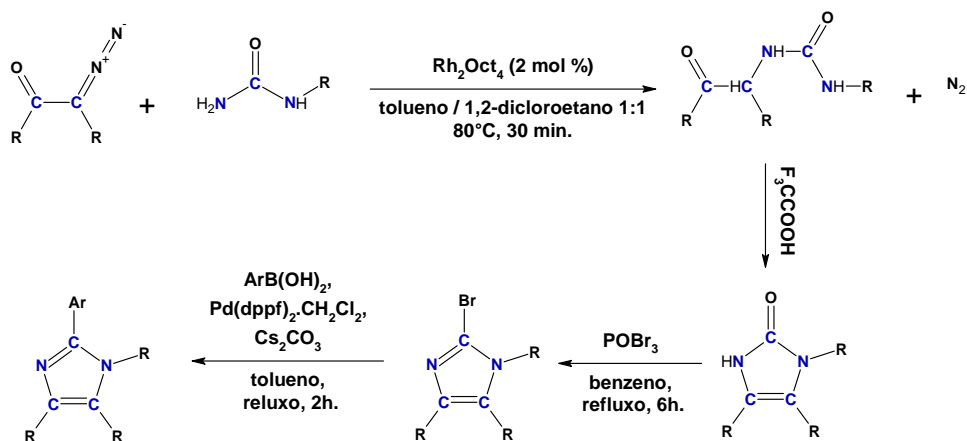
*N*-cloro-*N'*-arilamidinas reagem com equivalentes sintéticos de compostos carbonílicos, enol-silil éteres e morfolil-enaminas, formando regioselectivamente imidazóis substituídos também por conexão do **Tipo 4** (**Esquema 26**).



**Esquema 26.** Formação do anel imidazólico por conexão do **Tipo 4** a partir de equivalentes sintéticos de composto carbonílicos e *N*-cloro-*N'*-arilamidinas.

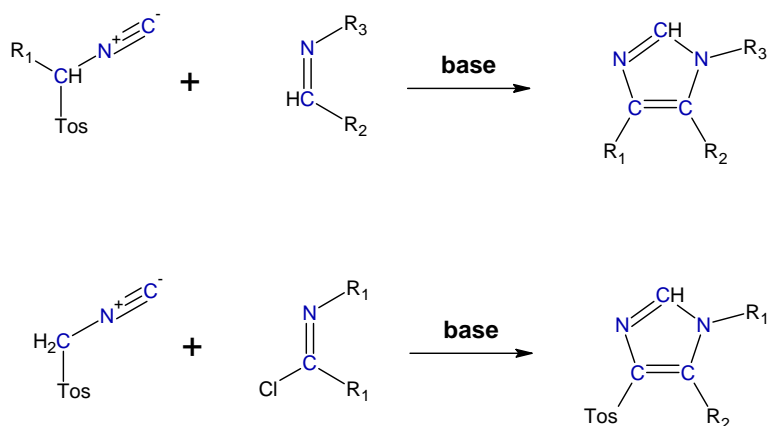
A conexão do **Tipo 4** ainda é observada para a formação de imidazóis substituídos em um processo de várias etapas, que se inicia pela reação de compostos  $\alpha$ -diazó carbonílicos com uréias primárias, etapa na qual ocorre a reação de inserção de N-H ao carbono diazotado, com extrusão de nitrogênio, catalisada por complexo de ródio, octanoato de ródio II ( $\text{Rh}_2\text{Oct}_4$ ). O aduto formado na primeira etapa é ciclizado à imidazolona correspondente, com ácido trifluor acético, e esta é convertida, com  $\text{POBr}_3$ , ao derivado imidazólico bromado na posição 2 do heterociclo que sofre reação de Suzuki para formar o imidazol arilado nesta mesma posição (**Esquema 27**).<sup>86</sup>





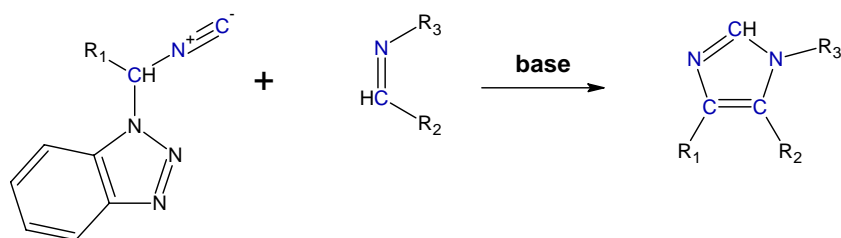
**Esquema 27.** Formação do anel imidazólico por conexão do **Tipo 4** a partir de compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos e uréias primárias.

O **Tipo 5** de conexão é o que se dá na reação de van Leusen para a síntese de imidazóis, em que é explorada a reatividade de tosil-metil-isocianetos (TosMIC) com aldiminas em meio básico. Cloro aldiminas reagem com tosil-metil-isocianetos para formar imidazóis tosilados. Por este método é possível preparar imidazóis 1,5 e 1,4,5-substituídos (**Esquema 28**).<sup>87, 88</sup>



**Esquema 28.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 5** a partir de TosMIC e aldiminas.

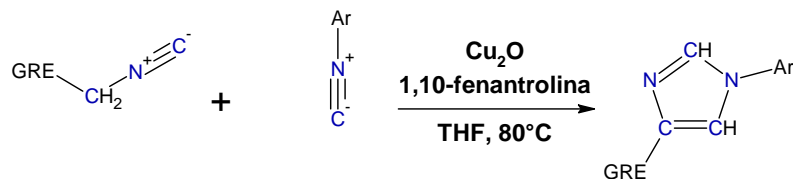
De forma comparável, benzotriazol-1-il-metil-isocianetos (BetMIC) reagem com aldiminas em meio básico para formar imidazóis 1,5 e 1,4,5 substituídos por este mesmo tipo de conexão (**Esquema 29**).<sup>89</sup>



**Esquema 29.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 5** a partir BetMIC e aldiminas.

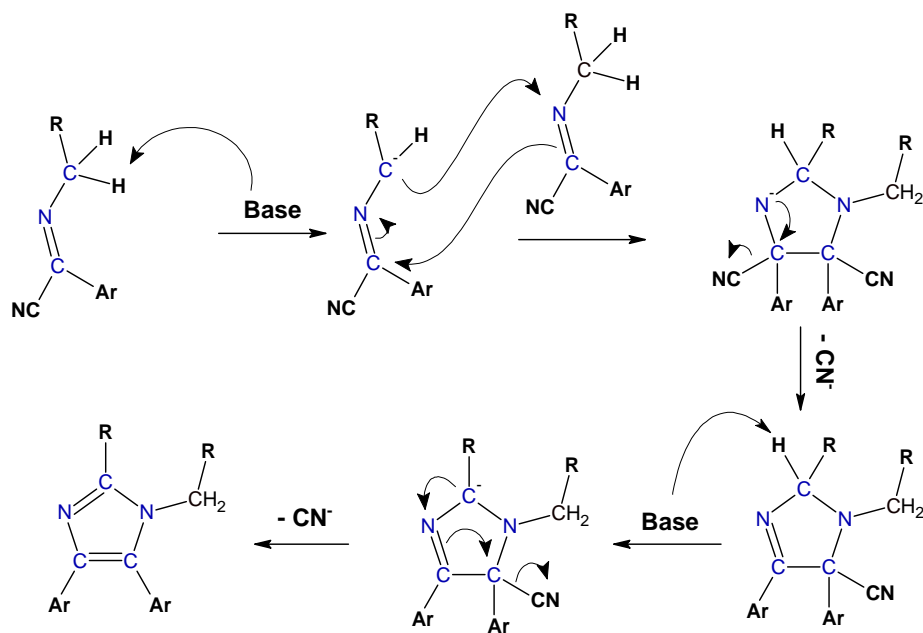
Pela reação entre isocianetos de metila, substituídos por grupos retiradores de elétrons (GRE), e isocianetos de compostos arílicos catalisada por cobre, formam-se imidazóis 1,4-

dissubstituídos, produtos de cicloadição, resultantes do acoplamento cruzado entre estas espécies (**Esquema 30**);<sup>90,91</sup> processo que se dá pelo **Tipo 5** de conexão.



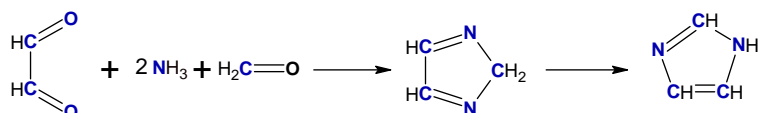
**Esquema 30.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 5**, pelo acoplamento cruzado de isocianetos.

A formação de imidazóis por ciclização do **Tipo 6** é a que se dá na reação de cicloadição entre duas moléculas de  $\alpha$ -ciano-benzilidenenos-alquilaminas, em meio básico, cuja proposta mecanística passa pela eliminação dos grupos ciano. Além disso, é observada regioselectividade neste método, de forma que os anéis aromáticos dos grupos benzilidenos originários ocupem as posições 4 e 5 do heterociclo. Sob condição básica há desprotonação da  $\alpha$ -ciano-benzilideneno-alquilamina e a espécie aniônica formada reage com a molécula neutra, resultando no anel imidazólico (**Esquem 31**).<sup>92</sup>



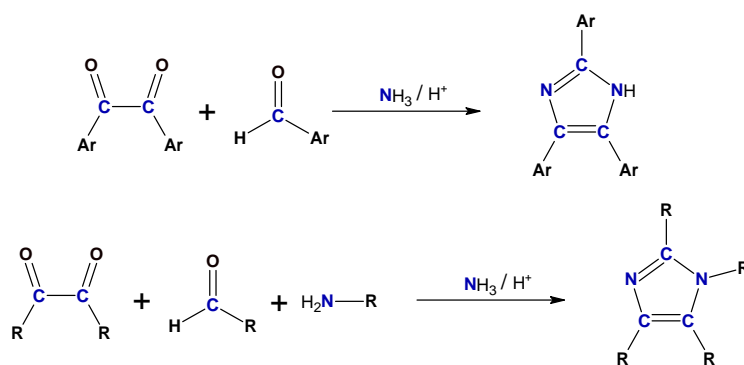
**Esquema 31.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 6**, pela cicloadição de  $\alpha$ -ciano-benzilidenenos-alquilaminas.

E, por fim, tem-se as reações multicomponentes que ilustram o **Tipo 7** de conexão para a formação de imidazóis substituídos. Este tipo de conexão está diretamente ligado ao início do estudo da síntese de imidazóis, uma vez que a primeira preparação de imidazol se valeu deste modo conectivo para alcançar a estrutura do heterociclo, pela reação de glicoxal, um composto  $\alpha$ -dicarbonílico, com formaldeído sob condição amoniacal, formando o composto inicialmente denominado *glioxalina* (**Esquema 32**).<sup>64</sup>



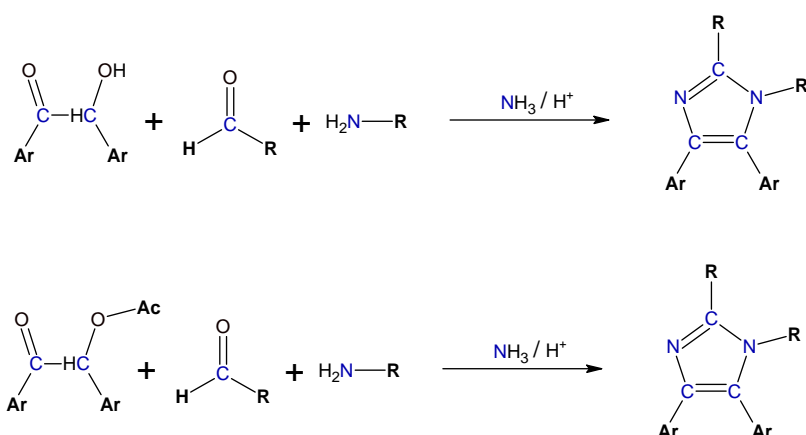
**Esquema 32.** Reação geral para a primeira síntese do imidazol a partir de glioxal.

A síntese de imidazóis empregando compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos tem importância no que diz respeito à assunção das cores que permeiam boa parte da nossa realidade, cuja tecnologia é baseada nas propriedades fotoquímicas de hexaarilbisimidazóis (HABIs),<sup>93</sup> obtidos a partir de 2,4,5-triaril-imidazóis, que, por sua vez, são preparados pela reação de diaril- $\alpha$ -dicetonas com aldeídos aromáticos e meio amoniacal. A reação de compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos com aldeídos em meio amoniacal e em presença de aminas primárias leva à formação de imidazóis 1,2,4,5-substituídos (**Esquema 33**).<sup>64</sup>



**Esquema 33.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 7** a partir de compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos, aldeídos, amônia e aminas primárias.

Benzoínas ou seus acetatos também reagem com aldeídos em meio amoniacal e em presença de aminas para formar imidazóis substituídos por este mesmo tipo de conexão (**Esquema 34**).



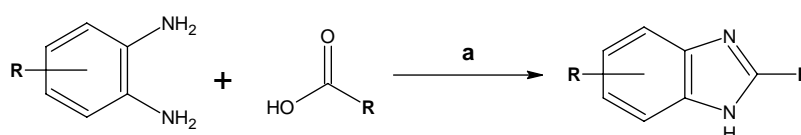
**Esquema 34.** Formação de imidazóis por conexão do **Tipo 7** a partir de benzoínas, aldeídos, amônia e aminas.

### 1.5.1.2 – Imidazóis fundidos a outros sistemas cíclicos.

Imidazóis fundidos a outros sistemas cíclicos podem ser divididos em duas categorias, para as quais são mostrados alguns métodos de preparação. Em uma delas não há átomo de nitrogênio na posição de junção dos ciclos e na outra há.

#### 1.5.1.2.1 – Imidazóis fundidos sem átomo de nitrogênio na junção dos ciclos.

Imidazóis fundidos a outros sistemas cíclicos, sem átomo de nitrogênio na posição de junção dos ciclos, têm suas sínteses relacionadas, principalmente, aos métodos de preparação de benzimidazóis. Benzimidazóis são obtidos, convencionalmente, pela reação de *o*-fenilenodiaminas com ácidos carboxílicos em meios que conduzem à desidratação, nos quais podem ser empregados diferentes reagentes, em condições que variam de drásticas a suaves (**Esquema 35**).<sup>94</sup>

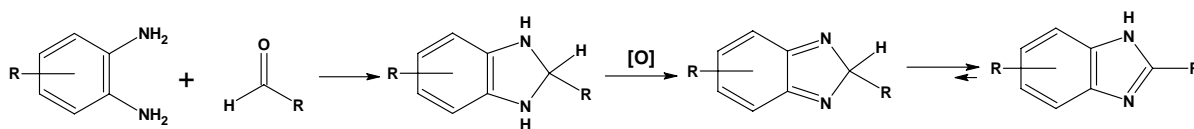


**a** = ácido polifosfórico, HCl, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, *p*-TSOH, ácidos de Lewis, argilas ou ácidos minerais

**Esquema 35.** Formação de benzimidazóis a partir de *o*-fenilenodiaminas e ácidos carboxílicos.

Além dos ácidos carboxílicos, seus derivados, cloretos de ácidos, nitrilas, imidatos, ortoésteres, anidridos e lactonas, também reagem com *o*-fenilenodiaminas, formando benzimidazóis.<sup>94</sup>

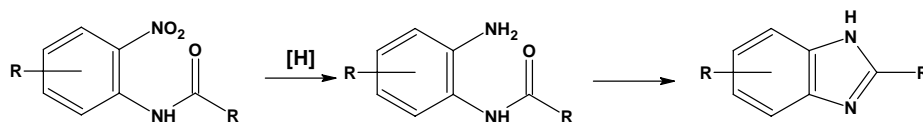
Benzimidazóis também são formados pela reação de aldeídos com *o*-fenilenodiaminas, sendo necessário o emprego de oxidantes para a obtenção do núcleo heterocíclico aromático (**Esquema 36**).<sup>94</sup>



**[O]** = nitrobenzeno, benzoquinona, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, HgO, Pb(OAc)<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, perfluorocatano sulfonatos de índio, perfluorocatano sulfonatos de itérbio, MnO<sub>2</sub>, NiO<sub>2</sub> ou Ba(MnO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

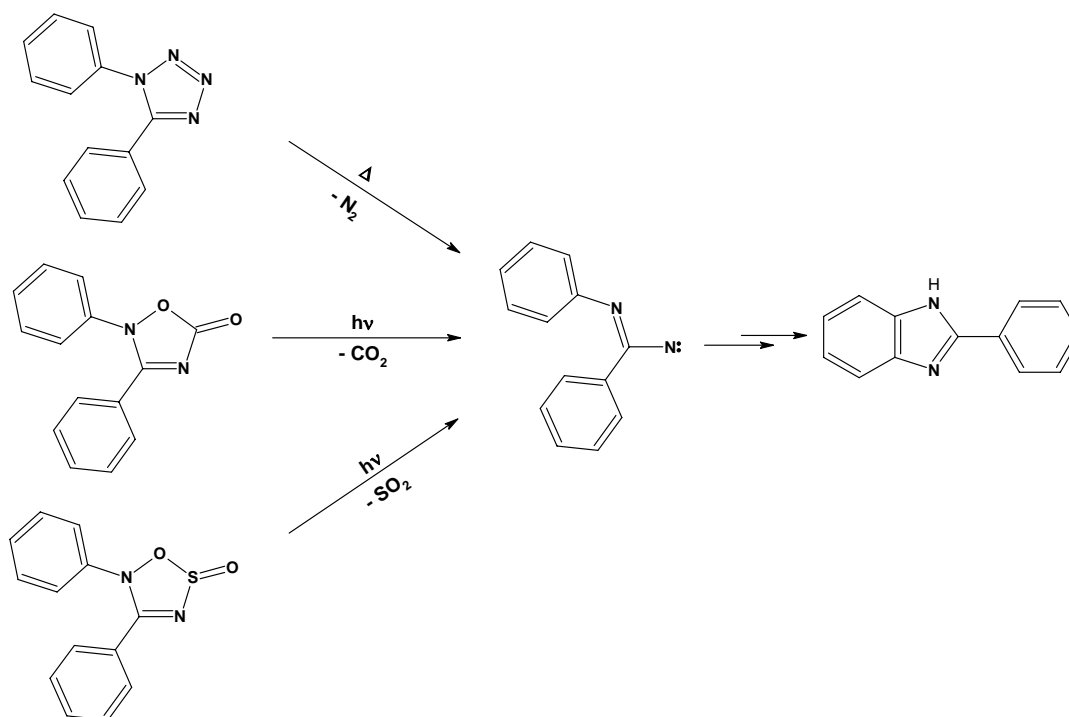
**Esquema 36.** Formação de benzimidazóis a partir de *o*-fenileno diaminas e aldeídos.

*O*-nitro-anilidas também são empregadas como substratos para a síntese de benzimidazóis, em processo de duas etapas. Na primeira etapa ocorre a redução do grupo nitro a amina, para a qual existe uma diversidade de reagentes que podem ser empregados (Zn, Fe, SnCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> ou Ni de Raney, por exemplo). A segunda etapa deste processo é onde ocorre a ciclização, com formação do heterociclo (**Esquema 37**).<sup>94</sup>



**Esquema 37.** Formação de benzimidazóis a partir *o*-nitro-anilidas.

Alternativamente, a fragmentação de alguns sistemas heterocíclicos aril substituídos também pode levar à formação de benzimidazóis. Esta fragmentação pode ser térmica ou fotoquímica, em ambos os casos há formação de nitrenos de imidoilas como espécies intermediárias, a partir das quais formam-se os anéis imidazólicos fundidos como no caso da termólise do 1,5-difenil-tetrazol ou nas fotólises de oxadiazolinonas e oxatiodiazolinonas (**Esquema 38**).<sup>70</sup>

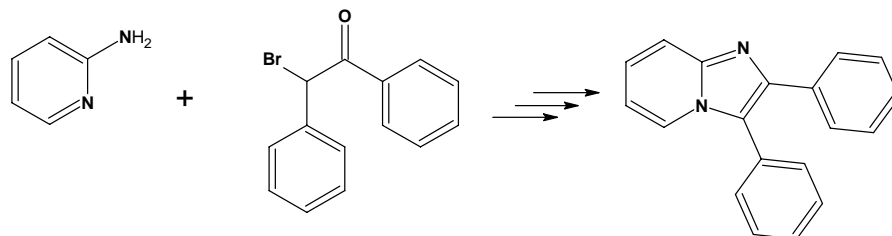


**Esquema 38.** Formação de benzimidazóis pela fragmentação de outros heterociclos.

Estas, entre outras metodologias, exemplificam os modos sintéticos aplicados à síntese convencional de imidazóis fundidos a outros sistemas cíclicos, onde não há átomo de nitrogênio em posição de junção destes anéis, notadamente os benzimidazóis. A seguir, serão apresentados algumas metodologias para a síntese da outra categoria de imidazóis fundidos a outros sistemas cíclicos, em que há presença de átomo de nitrogênio em posição de junção dos anéis.

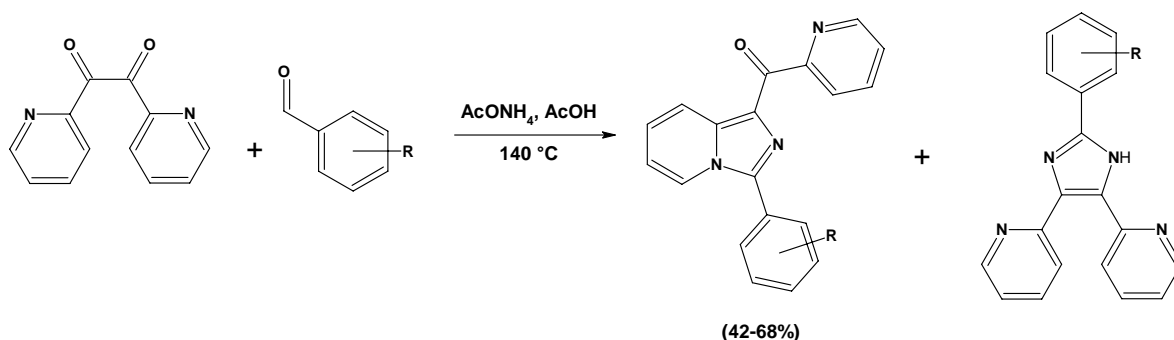
### 1.5.1.2.2 – Imidazóis fundidos com átomo de nitrogênio na junção dos ciclos.

A maior parte das sínteses deste tipo imidazol fundido baseia-se na ciclização de heterociclos nitrogenados apropriadamente substituídos, em posição adjacente à do nitrogênio do ciclo, pelo grupo amino, como observado na reação da 2-amino-piridina com uma  $\alpha$ -haloacetona (**Esquema 39**). Por este processo formam-se imidazo[1.2-*a*]piridinas.<sup>70</sup>



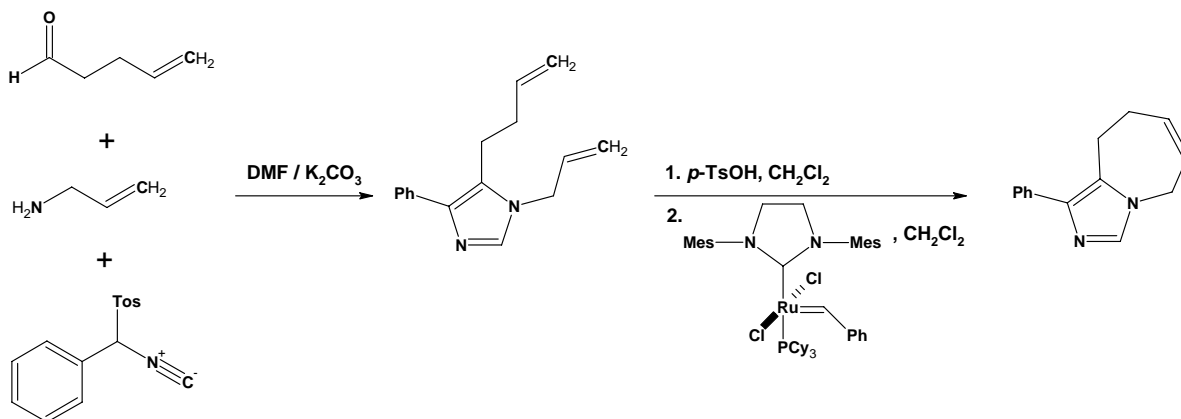
**Esquema 39.** Formação de imidazol fundido a partir de 2-amino-piridina e 2-bromo-1,2-difenil-etanona.

Imidazo[1.5-*a*]piridinas são obtidas em rendimentos variáveis na reação entre 1,2-dipiridin-2-il-etanodiona com aldeídos aromáticos em meio amoniacal. Além dos heterociclos fundidos, também são formados os imidazóis substituídos (**Esquema 40**).<sup>95</sup>



**Esquema 40.** Formação de imidazóis fundidos a partir de 1,2-dipiridin-2-il-etanodiona e aldeídos aromáticos.

Também é possível formar este tipo de sistema por reação multicomponentes, na qual se emprega seqüencialmente a metodologias de van Leusen, para a formação de uma espécie intermediária inicial, um imidazol substituído nas posições vicinais 1,5 por grupos alifáticos que contenham insaturação nas posições terminais das cadeias e, em seguida, a reação de fechamento de anel por metátese, catalisada pelo reagente de Grubbs, à base de rutênio. Na formação da espécie intermediária inicial é empregado além do reagente de van Leusen, o isocianeto de aril-tosil-metila e um aldeído, uma olefina terminal, e uma amina olefínica, também em posição terminal da sua cadeia (**Esquema 41**). Estes dois últimos formam *in situ* a aldimina necessária a reação de van Leusen.<sup>96</sup>



**Esquema 41.** Modelo geral para formação de imidazóis fundidos em processos sequencias da reação de van Leusen, com fechamento de anel por metátese.

As metodologias apresentadas até aqui compreendem uma pequena porção do conjunto de métodos sintéticos que se aplicam ao preparo de núcleos imidazólicos e se valem de modos convencionais de ativação dos sistemas reacionais, sendo possível encontrar na literatura química um número valioso de compilações que contemplam este tema.

.....

Nos últimos anos, tem sido observada uma intensificação no desenvolvimento, aprimoramento e emprego de metodologias mais adequadas às necessidades ambientais e, conseqüentemente, econômicas. Algumas das características observadas nesta tendência compreendem: a busca por meios reacionais mais versáteis e seguros para as necessidades humanas e para o ambiente, com a redução dos rejeitos produzidos e o emprego de fontes não convencionais de energia de ativação para diferentes processos, visando um aproveitamento mais racional da energia empregada. No que se refere ao uso de fontes não convencionais de energia de ativação, o emprego da radiação na região das microondas tem se estabelecido como uma alternativa eficiente ao aquecimento efetuado classicamente por meio de banhos de óleos, banhos de areia, mantas de aquecimento e congêneres. Processos anteriormente executados empregando as formas convencionais de aquecimento, têm sido realizados sob ação de microondas, com, por exemplo: redução do tempo de reação e aumento de seletividade. O tópico seguinte se ocupará de algumas explicações a cerca do emprego deste tipo de energia em síntese orgânica, com destaque para alguns métodos de síntese de imidazóis, principalmente métodos que têm compostos dicarbonílicos como reagentes de partida.

### 1.6 – Síntese orgânica assistida por microondas ( $\mu O$ ).

Em concordância com a necessidade da obtenção de novos compostos para os mais diversos fins e a necessidade do desenvolvimento de processos mais adequados às necessidades do meio ambiente, o uso de microondas, como fonte não convencional de energia de ativação, tem proporcionado avanços significativos em síntese orgânica<sup>97</sup>.

### 1.6.1 – Cenário histórico

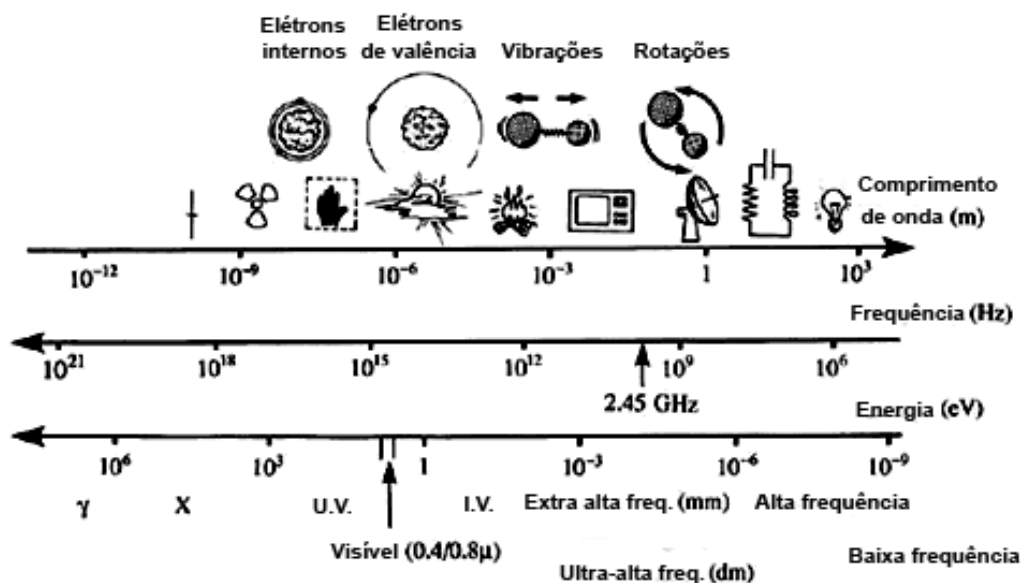
O desenvolvimento da tecnologia de microondas, aplicada à transformação da matéria, é mais um exemplo de um universo de avanços que são sempre impulsionados pela necessidade da dominação do homem pelo homem. Surgiu como subproduto da melhoria dos sistemas de radares e de comunicações militares na Inglaterra, que ocorreu poucos anos antes do início e durante a Segunda Guerra Mundial. Nos anos que antecederam o início do conflito, cientistas ingleses desenvolveram o magnetron, dispositivo eletrônico, um diodo, que fornecia radiação eletromagnética em frequências mais elevadas que as até então empregadas nos sistemas de vigilância e de comunicação militares. O magnetron fornecia radiação na região das microondas e as primeiras transmissões nesta faixa foram realizadas em 1940.<sup>98</sup>

Este dispositivo foi aprimorado no Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT – EUA) – como forma de proteger esta nova tecnologia de rastreamento das forças que, no cenário político, já mostravam sinais de insurgência contra “a moral e os bons costumes da sociedade”. Também ocorreu o aprimoramento dos equipamentos militares, com ligação direta à Companhia Raytheon, mais especificamente à figura de Percy L. Spencer que foi quem conseguiu dar solução aos problemas que dificultavam a produção em massa do dispositivo.<sup>98</sup> Cabe ressaltar que esse Spencer possuía vasto conhecimento em eletrônica que fora obtido por meios não formais de educação.

Nesse período, o entusiasmo das pesquisas em que se buscava dar aplicação às propriedades das ondas desta porção do espectro eletromagnético esteve basicamente voltado às aplicações militares. Contudo, também foi observado o aquecimento de materiais, como resultado da ação deste tipo de radiação, resultando nas primeiras patentes para tal aplicação, a partir de 1945. Somente após o fim do conflito foram desenvolvidos equipamentos que utilizavam a radiação de microondas para o aquecimento, que culminou com a democratização do emprego de tais equipamentos para uso doméstico no preparo de alimentos, bem como, a incorporação deste uso da radiação em processos industriais, que não se restringem apenas ao setor alimentício.<sup>98</sup>

No espectro eletromagnético, as microondas estão localizadas entre as regiões do infravermelho e das ondas de rádio, com comprimentos de ondas que variam entre 1m e 1mm, correspondentes à faixa de frequências entre 0,3 a 300GHz (**Figura 7**).<sup>98</sup>

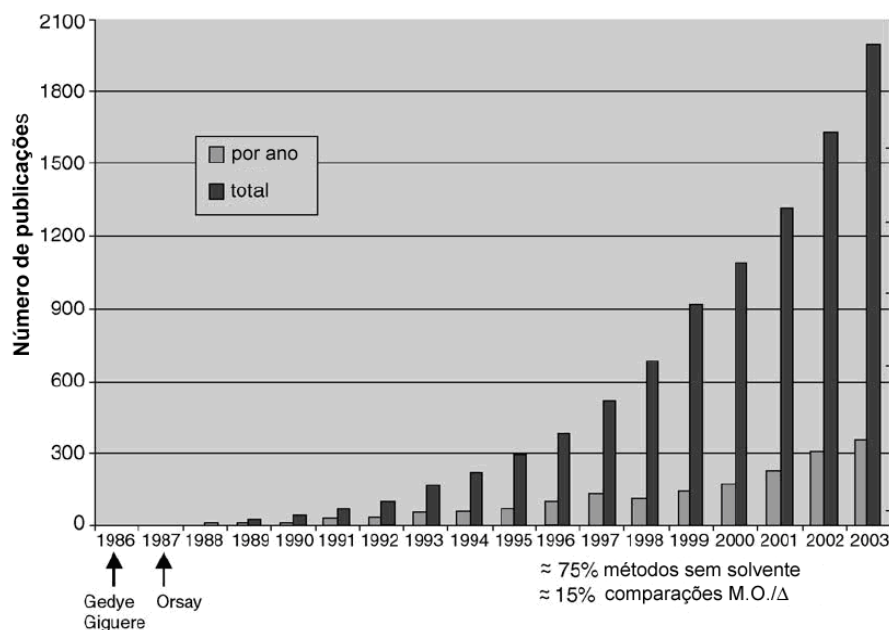




**Figura 7.** Regiões do espectro eletromagnético.

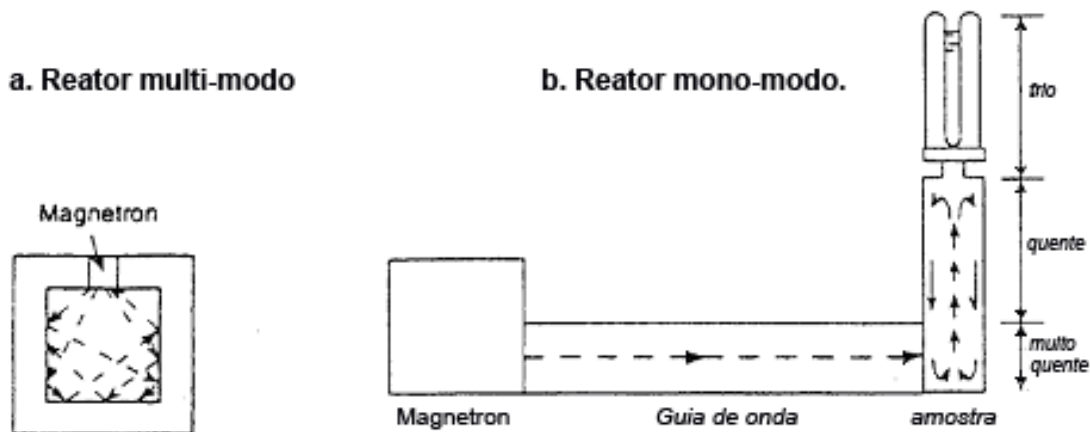
Os equipamentos destinados ao aquecimento de materiais empregando microondas operam nas frequências destinadas ao uso Industrial, Científico e Médico (bandas ISM), que são de: 27,12 MHz ( $\lambda=11,05$  m), 915 MHz ( $\lambda=37,24$  cm) e 2,45 GHz ( $\lambda=12,24$  cm). A frequência de 2,45 GHz é a empregada nos equipamentos domésticos. Esta especificidade, quanto às frequências utilizadas, se deve ao fato de que boa parte da faixa das microondas é utilizada em sistemas telecomunicações e radares, o que evita possíveis interferências. Além disso, o emprego destas frequências também leva em consideração o fato de que os elementos de produção e de transmissão de microondas devem ser da mesma ordem de grandeza do comprimento da onda, justificando que, para o emprego doméstico, a frequência de 2,45 GHz ( $\lambda=12,24$  cm) seja a utilizada, considerando-se as dimensões das cavidades dos aparelhos e dos alimentos que são preparados.<sup>98</sup>

O emprego do aquecimento por microondas nas atividades dos laboratórios de química acompanha a democratização desta tecnologia para as atividades domésticas, sendo relatado que a partir dos anos 70 do último século, que foi quando se iniciou esta democratização, são encontrados trabalhos sobre tal aplicação; e estes trabalhos iniciais, na maioria das vezes, devotados a química analítica e inorgânica, em atividades como, por exemplo: digestão de amostras para análise elementar; na extração de diversas substâncias; ou desorção térmica de compostos.<sup>99</sup> O uso em química orgânica data dos meados dos anos 80 e tem os trabalhos de Gedye e Giguere como marcos iniciais das primeiras avaliações positivas para este fim.<sup>100</sup> A demora para o uso em síntese orgânica se deu por causa da ausência de controle e de reprodutibilidade que acompanharam as primeiras investigações, além disso, não se tinha uma compreensão adequada do aquecimento promovido pelas microondas.<sup>101</sup> À medida que essas dificuldades têm sido superadas, o número acumulado de publicações, a partir destes trabalhos, até o ano de 2003, apresentou um padrão exponencial de crescimento (**Gráfico 1**),<sup>102</sup> ratificando o título de “bico de Bunsen do século XXI” que tem sido atribuído a essa forma não convencional de fornecer a energia para que ocorram as transformações químicas.<sup>103</sup>



**Gráfico 1.** Crescimento do número de publicações em sínteses orgânicas e inorgânicas assistidas por microondas no período de 1986 até 2003.

Da superação das dificuldades citadas surgiram os aprimoramentos para o emprego de microondas em síntese orgânica; foram desenvolvidas técnicas para reações em solução e sem solventes, sem ou com o emprego de suportes ou reagentes suportados,<sup>104</sup> aplicados tanto ao padrão tridimensional adquirido pela radiação eletromagnética na cavidade dos aparelhos que geram esta radiação em um padrão de multi-modos, como é o caso dos fornos domésticos que até hoje são empregados em estudos preliminares, bem como aos equipamentos desenvolvidos com finalidade específica, nos quais a radiação incide na cavidade de um modo unidirecional e é possível ter um controle mais preciso de variáveis como: pressão, temperatura e potência da radiação incidente e que, além disso, podem ter sistema de agitação magnética acoplado (**Figura 8**).<sup>105</sup> Para os aparelhos multi-modos, também são observáveis adaptações em que se busca melhorar o controle de algumas destas variáveis, como: a adaptação de condensadores e/ou outras modificações para se realizar diferentes tipos de reações (**Figura 9**)<sup>102</sup> e a modificação do sistema eletrônico destes equipamentos, para o melhor controle da potência<sup>106</sup>.



**Figura 8.** Comparação entre os padrões de incidência de microondas em equipamentos multi e mono modais.



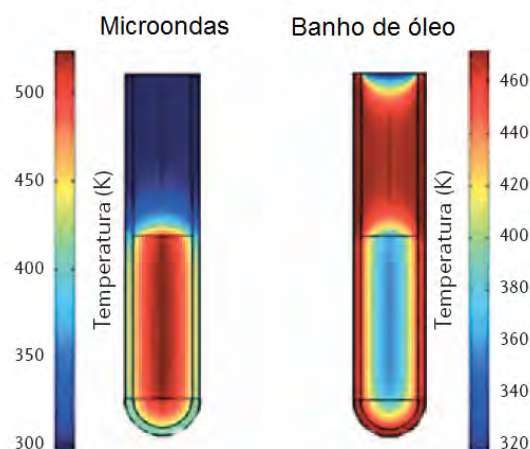
**Figura 9.** Adaptação de forno de microondas para reações fotoquímicas.

Como consequência direta dos benefícios alcançados (ambientais e econômicos) com o maior domínio do emprego de microondas em síntese orgânica – redução do tempo de reação, aumento de seletividade, redução do emprego de solventes, entre outras – esta tecnologia tem se tornado ferramenta cada vez mais presente e importante nos setores de pesquisa e desenvolvimento em química, já sendo expressivo o seu uso no setor farmacêutico, tanto no desenvolvimento de novas moléculas candidatas ao uso terapêutico, como na melhoria dos processos estabelecidos com o aquecimento que é convencionalmente praticado.<sup>104</sup> Outros avanços incluem desenvolvimento de reatores para processos em maior escala<sup>107</sup> e a adaptação para sistemas em fluxo<sup>108</sup>.

Tamãha aplicabilidade de microondas em síntese é consequência direta do modo particular com que essa radiação eletromagnética gera calor nos meios reacionais, para o qual serão apresentadas algumas explicações a seguir.

### 1.6.2 – Aquecimento por microondas: O aquecimento dielétrico.

Como mencionado, o diferencial que faz tão interessante o emprego de microondas no aquecimento dos materiais, inclusive na ativação de reações químicas, reside no modo particular pelo qual se dá a transferência de energia. No aquecimento convencional, no que se refere à maioria dos sistemas reacionais normalmente empregados em síntese orgânica, a energia, já sob forma de calor, é transferida para o meio reacional através das paredes dos equipamentos usados como reatores, sendo posteriormente dissipada, de maneira lenta, para o resto do sistema por mecanismos de condução e por correntes de convecção. Por esse modo de transferência, a superfície torna-se uma área superaquecida que, além de fornecer energia para as reações, pode levar produtos, reagentes e substratos a transformações indesejadas ao longo do tempo (decomposição, polimerizações, rearranjos, etc.). Por outro lado, no aquecimento por microondas a energia é transferida *através* das paredes dos reatores (sem que estas sejam, em princípio, significativamente aquecidas), provocando o aquecimento direto das espécies (reagentes, solventes, etc.). Na **Figura 10** é possível ter alguma noção do modo diferenciado como ocorre a transferência de energia nos diferentes modos de aquecimento.<sup>98,109,110,111</sup>



**Figura 10.** Comparação entre os padrões de transferência de energia para o etanol em aquecimentos promovidos por microondas e em banho de óleo.

A elevação da temperatura é consequência da habilidade das espécies em converter a radiação eletromagnética em calor, permitindo que, por essa especificidade, os reatores possam ser desenvolvidos para serem transparentes às microondas, permitindo que o aquecimento ocorra de modo mais uniforme e que seja minimizada a ocorrência de reações secundárias indesejáveis, pelo contato das paredes superaquecidas com o meio reacional. No aquecimento por microondas a elevação da temperatura ocorre mais rapidamente do que no modo convencional e são alcançadas temperaturas elevadas em um curto espaço de tempo, resultando na aceleração das reações. Além disso, como a exposição às temperaturas elevadas se dá por um período de tempo mais reduzido, reduz-se também a possibilidade das espécies sofrerem transformações indesejadas, uma vez que já foi demonstrado que, na maioria dos casos e respeitando as suas reatividades, as espécies são capazes de resistir estavelmente em tais condições, o que justifica o fato de ser observado, em boa parte das reações, o aumento da seletividade, quando comparadas às condições de aquecimento convencional.<sup>98,99,101,102,104,109,111</sup>

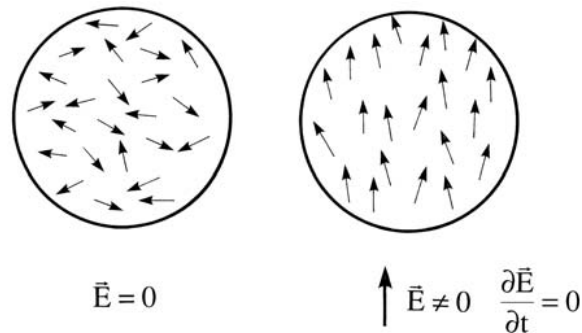
Microondas compreendem radiações eletromagnéticas não ionizantes, cuja transição energética é associada às rotações moleculares. Este tipo de transição energética é o resultado da reorientação do sentido dos dipolos existentes nas espécies com o sentido do componente elétrico da radiação (**Figura 11**), em consequência das suas características dielétricas. A reorientação dos dipolos é denominada polarização dipolar.<sup>98,99,101,102,104,109,111,112</sup>



**Figura 11.** Modelo de estruturas dipolares tentando orientar seus dipolos com o campo elétrico das microondas.

A constante dielétrica ( $\epsilon_s$ ) é uma dessas características e mede as tendências do comportamento dipolar das moléculas em um campo elétrico estático; quanto maior for este valor, mais permanente, ou intenso, é o momento dipolo na estrutura e maior sua suscetibilidade ao efeito das microondas.<sup>98,99,101,102,104,109,111,112</sup>

Um material dielétrico apresenta um dipolo permanente, ou induzido, e quando submetido à ação de um campo elétrico estático, ao reorientar-se (por distorção das nuvens eletrônicas ou movimento rotacional das espécies) no sentido do campo externo, permite que a energia eletrostática surgida seja armazenada, sem que haja condução (movimento translacional das espécies), **Figura 12**.<sup>98,99,101,102,104,109,111,112</sup>

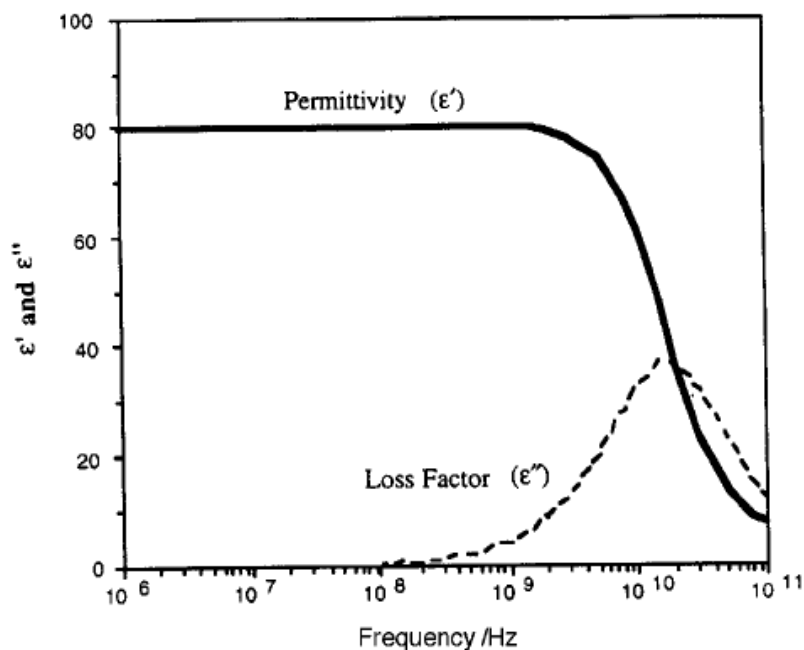


**Figura 12.** Modelo para orientação dos dipolos das moléculas de um material dielétrico na ausência e sob influência de um campo elétrico estático.

O aquecimento gerado pela ação das microondas resulta do atraso na reorientação dos dipolos moleculares que interagem com o componente elétrico da radiação, em consequência do estado condensado da matéria; no qual, a proximidade entre as espécies e as forças intermoleculares que atuam sobre elas impedem que essa reorientação ocorra na mesma taxa em que o campo elétrico se alterna – a faixa de frequência das microondas. O aquecimento é governado pela relação entre os componentes dielétricos característicos das espécies no estado condensado [a permissividade dielétrica ( $\epsilon'$ ) e o fator de perda dielétrica ( $\epsilon''$ )] e a frequência da radiação incidente.  $\epsilon'$  descreve a habilidade da molécula ser polarizada pelo campo elétrico e  $\epsilon''$  mede a eficiência com que a energia da radiação eletromagnética pode ser convertida em calor. A relação que se estabelece entre estes termos, a razão entre  $\epsilon''$  e  $\epsilon'$ , corresponde à tangente do chamado *ângulo de perda* ( $\tan\delta$ ), **Equação 1**. O valor dessa razão expressa a capacidade, ou habilidade, da espécie em converter a radiação de microondas em calor a uma dada frequência e temperatura.<sup>98,99,101,102,104,109,111,112</sup>

$$\tan\delta = \epsilon''/\epsilon' \tag{1}$$

A influência da frequência da radiação incidente sobre os valores dos componentes dielétricos pode ser vista no **Gráfico 2**, construído para água a partir dos valores destes componentes em diferentes frequências.<sup>112</sup>



**Gráfico 2.** Variações das intensidades da permissividade dielétrica e do fator de perda com a frequência da radiação, medida para água a 20° C.

Na **Tabela 3** são apresentados valores de constantes dielétricas ( $\epsilon_s$ ) e das tangentes de perda ( $\tan\delta$ ) para alguns solventes normalmente empregados em síntese orgânica.<sup>101</sup>

**Tabela 3.** Valores das constantes dielétricas e das tangentes de perda de alguns solventes.

Solvente	Constante dielétrica ( $\epsilon_s$ ) <sup>a</sup>	Tangente de perda ( $\tan\delta$ ) <sup>b</sup>
Hexano	1,9	-
Benzeno	2,3	-
Tetracloroeto de carbono	2,2	-
Clorofórmio	4,8	-
Ácido acético	6,1	0,091
Acetato de etila	6,2	0,174
Tetraidrofurano	7,6	0,059
Diclorometano	9,1	0,047
Acetona	20,6	0,042
Etanol	24,6	0,054
Metanol	32,7	0,941
Acetonitrila	36,0	0,659
Dimetil formamida	36,7	0,062
Dimetil sulfóxido	47,0	0,161
Ácido fórmico	58,0	0,722
Água	80,4	0,123

a-  $\epsilon_s = \epsilon'$ , em campo elétrico estático e a temperatura ambiente.

b- Valores determinados a 2,45 GHz e temperatura ambiente.

Explicações em maior nível de complexidade, contemplando um número maior de parâmetros físicos, no que se refere às variáveis que possam interferir neste tipo de interação entre radiação eletromagnética e a matéria, podem ser encontradas em revisões e livros dedicados ao assunto utilizados na elaboração deste tópico.

A seguir serão apresentadas algumas das aplicações de microondas em síntese orgânica, em particular à síntese de imidazóis a partir de compostos dicarbonílicos.

### 1.6.3 – Aplicações em síntese orgânica

Como mencionado, é crescente o emprego de microondas em síntese orgânica, sendo possível encontrar metodologias consolidadas para uma gama variada de reações, contemplando desde as operações comuns às reações de maior especificidade. Dentre as operações comuns, estão reações de desidratação, condensação, substituições nucleofílicas alifáticas, substituições nucleofílicas em núcleos aromáticos, esterificações, transesterificações, oxidação de alcoóis a compostos carbonílicos, alquilações, acilações, entre outras. Nas operações de maior especificidade são encontrados métodos para reações de cicloadição, acoplamentos e outras reações catalisadas por metais, métodos de proteção e desproteção de grupos funcionais e muitos outros. Em ambos os tipos de operações são diversificados os sistemas reacionais empregados, que variam entre as técnicas desenvolvidas para o emprego de microondas, mencionadas anteriormente – reações em solução e métodos sem solventes em fase sólida.<sup>109</sup>

Entre as reações de cicloadição, figuram os métodos para formação de compostos heterocíclicos, dentre os quais aqueles destinados à formação de núcleos imidazólicos. A formação de imidazóis empregando microondas será abordada considerando compostos dicarbonílicos como reagentes de partida.

#### 1.6.3.1 – Síntese de imidazóis a partir de compostos dicarbonílicos

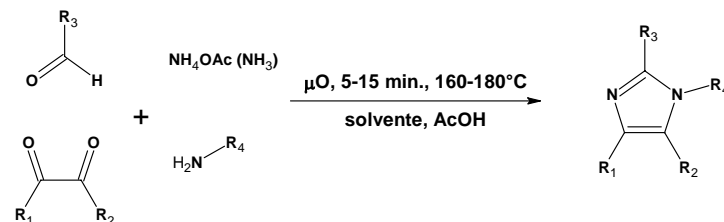
As sínteses de imidazóis a partir de compostos dicarbonílicos compreendem reações de multicomponentes, que têm como demais reagentes um aldeído (totalizando os três átomos de carbono do heterociclo) e aminas primárias e/ou amônia (como fontes dos átomos de nitrogênio da estrutura). Por estas metodologias foram obtidos imidazóis mono-, di-, tri- e tetra-substituídos; quando aminas também são empregadas como fonte de nitrogênio, são obtidos imidazóis substituídos na posição 1 do anel. Nestes trabalhos respeita-se o observado para este tipo de reação quando se faz uso do aquecimento convencional, de que melhores rendimentos são obtidos em sistemas reacionais de características ácidas; resultados expressivos foram obtidos para sistemas em solução, sem o emprego de suporte ou reagentes suportados e, em fase sólida, com o emprego de suporte e/ou reagentes suportados.<sup>113,114,115,116</sup>

Para as reações em solução, além do solvente, é geralmente empregado ácido acético para garantir acidez necessária à melhor eficiência da reação e em alguns casos o próprio ácido foi o solvente de adoção; acetato de amônio como fonte de átomos de nitrogênio (amônia) para heterociclos sem substituintes na posição 1; e, para obtenção dos anéis

tetrassubstituídos, além acetato de amônio, também são empregadas aminas primárias. Por estes processos pôde-se obter imidazóis nestes padrões de substituições com rendimentos que alcançaram até 99%, com redução da escala de tempo de horas para minutos, **Tabela 4.**<sup>113,114</sup>



**Tabela 4.** Imidazóis preparados usando microondas em sistemas em solução.

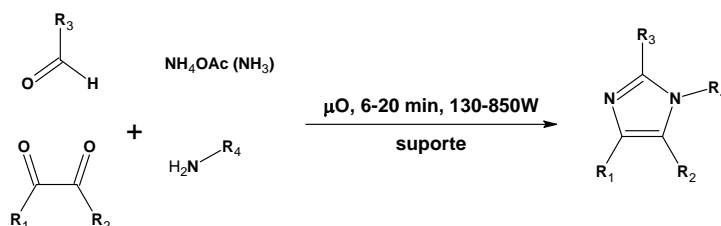


#	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	% <sup>a</sup>	#	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	% <sup>a</sup>	#	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	% <sup>a</sup>
1	Ph	Ph	Bn	90 <sup>c*</sup>	21	1-Me-Ph	Ph	H	94 <sup>c†</sup>	41	H	i-Prop	Ph	<10 <sup>*</sup>
2	Ph	Ph	Ph	30 <sup>b*</sup>	22	4-Me-Ph	Ph	H	94 <sup>c†</sup>	42	H	i-Prop	i-Prop	<10 <sup>*</sup>
3	Ph	Ph	i-Prop	69 <sup>b*</sup>	23	Me	Ph	Bn	76 <sup>*</sup>	43	H	i-Prop	H	45 <sup>c*</sup>
4	Ph	Ph	H	74 <sup>*</sup> / 98 <sup>c†</sup>	24	Me	Ph	Ph	47 <sup>*</sup>	44	H	H	Bn	29 <sup>*</sup>
5	Ph	i-Prop	Bn	90 <sup>*</sup>	25	Me	Ph	i-Prop	61 <sup>b*</sup>	45	H	H	Ph	32 <sup>*</sup>
6	Ph	i-Prop	Ph	50 <sup>*</sup>	26	Me	Ph	H	83 <sup>*</sup>	46	H	H	i-Prop	<10 <sup>*</sup>
7	Ph	i-Prop	i-Prop	65 <sup>*</sup>	27	Me	i-Prop	Bn	66 <sup>*</sup>	47	H	H	H	60 <sup>*</sup>
8	Ph	i-Prop	H	85 <sup>*</sup>	28	Me	i-Prop	Ph	85 <sup>*</sup>	48	Me / Ph	Ph	Bn	90 <sup>*</sup> d=6,5
9	Ph	H	Bn	90 <sup>*</sup>	29	Me	i-Prop	i-Prop	35 <sup>*</sup>	49	Me / Ph	Ph	Ph	73 <sup>*</sup> d=4,2
10	Ph	H	Ph	47 <sup>b*</sup>	30	Me	i-Prop	H	83 <sup>*</sup>	50	Me / Ph	Ph	i-Prop	55 <sup>*</sup> d=6,5
11	Ph	H	i-Prop	53 <sup>*</sup>	31	Me	H	Bn	12 <sup>*</sup>	51	Me / Ph	Ph	H	86 <sup>*</sup>
12	Ph	H	H	80 <sup>*</sup>	32	Me	H	Ph	67 <sup>c*</sup>	52	Me / Ph	i-Prop	Bn	84 <sup>*</sup> d=10
13	Ph	4-F-Ph	H	97 <sup>c†</sup>	33	Me	H	i-Prop	15 <sup>*</sup>	53	Me / Ph	i-Prop	Ph	36 <sup>*</sup> d=4,0
14	Ph	4-CN-Ph	H	88 <sup>c†</sup>	34	Me	H	H	<10 <sup>*</sup>	54	Me / Ph	i-Prop	i-Prop	60 <sup>*</sup> d=2,1
15	Ph	4-MeO-Ph	H	87 <sup>c†</sup>	35	1-Prop / Me	Ph	H	93 <sup>c†</sup>	55	Me / Ph	i-Prop	H	90 <sup>*</sup>
16	Ph	3-THFil	H	93 <sup>c†</sup>	36	H	Ph	Bn	20 <sup>*</sup>	56	Me / Ph	H	Bn	30 <sup>*</sup> d=4,5
17	Ph	4-Py-3-In	H	90 <sup>c†</sup>	37	H	Ph	Ph	<10 <sup>*</sup>	57	Me / Ph	H	Ph	65 <sup>*</sup> d=1,8
18	3-Furil	Ph	H	89 <sup>c†</sup>	38	H	Ph	i-Prop	<10 <sup>*</sup>	58	Me / Ph	H	i-Prop	67 <sup>*</sup> d=3,8
19	4-(MeO <sub>2</sub> C)-Ph	Ph	H	95 <sup>c†</sup>	39	H	Ph	H	<10 <sup>*</sup>	59	Me / Ph	H	H	81
20	4-MeO-Ph	Ph	H	99 <sup>c†</sup>	40	H	i-Prop	Bn	<10 <sup>*</sup>					

a=rendimentos determinados por <sup>1</sup>H RMN; b=rendimentos determinados por LC-MS/UV, quando os dados de <sup>1</sup>H RMN não foram suficientes; c=rendimentos de produtos isolados; d= razão entre os dois isômeros (R<sup>1</sup>(Me):R<sup>1</sup>(Ph)); \* – tempo de reação de 15 min, CHCl<sub>3</sub> como solvente e 160°C; † – tempo de reação de 5 min, AcOH como solvente e 180 °C.

Nas reações em fase sólida também foi constatada a necessidade de um sistema reacional com característica ácida, aminas e acetato de amônio foram as fontes dos nitrogênios estruturais nestes métodos também, de acordo com o padrão de substituição desejado. Os melhores rendimentos para a conversão dos reagentes no anel heterocíclico ocorreram quando suportes de natureza fortemente ácida foram usados, quando os suportes apresentavam uma natureza não tão ácida, a adição complementar de ácido se fez necessária para elevar os rendimentos. Alguns destes resultados estão na **Tabela 5**.<sup>115,116</sup>

**Tabela 5.** Imidazóis preparados usando microondas e suportes sólidos, em reações sem solventes.



#	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rendimentos por suporte		
				Zeolita HY	Sílica gel	Alumina ácida
1	Ph	Ph	H	81	68	78
2	Ph	4-Me-Ph	H	87	65	-
3	Ph	4-MeO-Ph	H	92	68	-
4	Ph	4-NO <sub>2</sub> -Ph	H	94	89	-
5	Ph	4-Cl-Ph	H	85	65	67
6	Ph	2-HO-Ph	H	80	62	-
7	Ph	2,6-Cl <sub>2</sub> Ph	H	91	88	-
8	Ph	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	H	80	54	-
9	Ph	2-Tiofenil	H	-	-	82
10	4-Me-Ph	2-Tiofenil	H	-	-	71
11	Ph	Ph	2-Ph-Etil	-	-	80
12	Ph	2-Tiofenil	2-Ph-Etil	-	-	78
13	4-Me-Ph	Ph	2-Ph-Etil	-	-	68
14	Ph	4-Et-Ph	3-Cl-Bn	-	-	72

.....

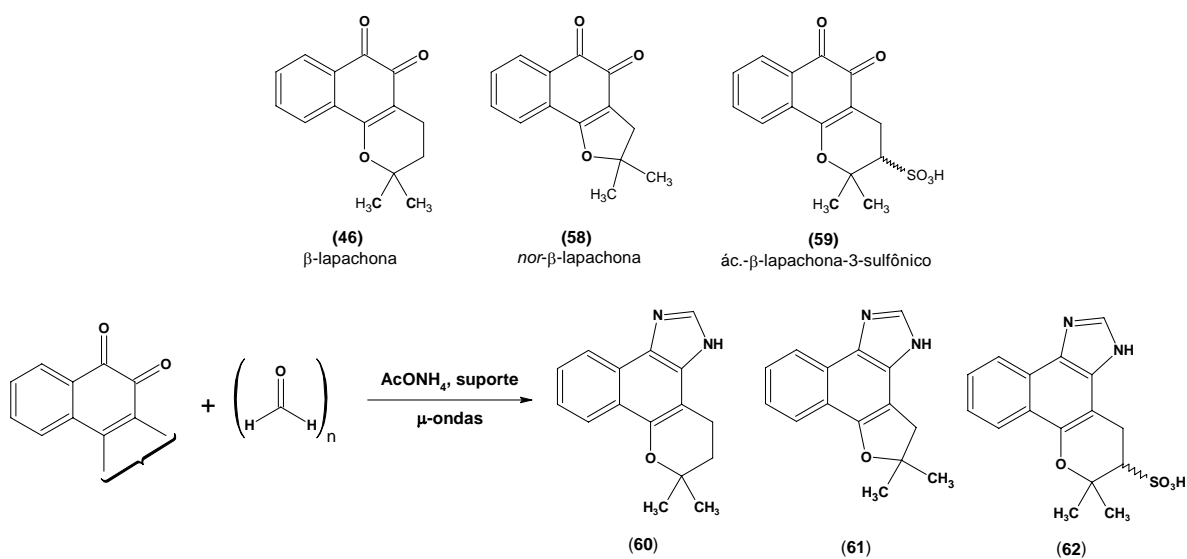
Nas páginas que se seguiram foram apresentados, de forma generalizada, informações sobre as aplicações e algumas das possibilidades de modificações do sistema quinonóidico das lapachonas encontradas em espécies de *Tabebuia*, com algum destaque para os compostos estruturalmente relacionados à β-lapachona; e, entre estes, os derivados imidazólicos desta quinona mostram-se como compostos muito promissores, dada a possibilidade do emprego destas espécies como agentes quimioterápicos no tratamento da Doença de Chagas, que integra um conjunto significativo de doenças para as quais não são observados esforços intensos por parte do setor farmacêutico, uma vez que o poder aquisitivo da maioria do público, a quem se destinariam tais esforços, é baixo, significando um retorno financeiro demorado ou inexistente; fato que coloca as necessidades de saúde destas pessoas em condição de desprezo perante as necessidades das pessoas que dispõe de algum recursos financeiro. Além da aplicação terapêutica, a versatilidade reacional do núcleo imidazólico amplifica ainda mais o interesse por esta nova classe de substâncias.

Soma-se a estas observações a possibilidade do emprego de fontes não convencionais de energia para a formação destes núcleos, que combinam um aproveitamento mais eficiente da energia, o aumento da seletividade nos processos e redução da escala de tempo das transformações.

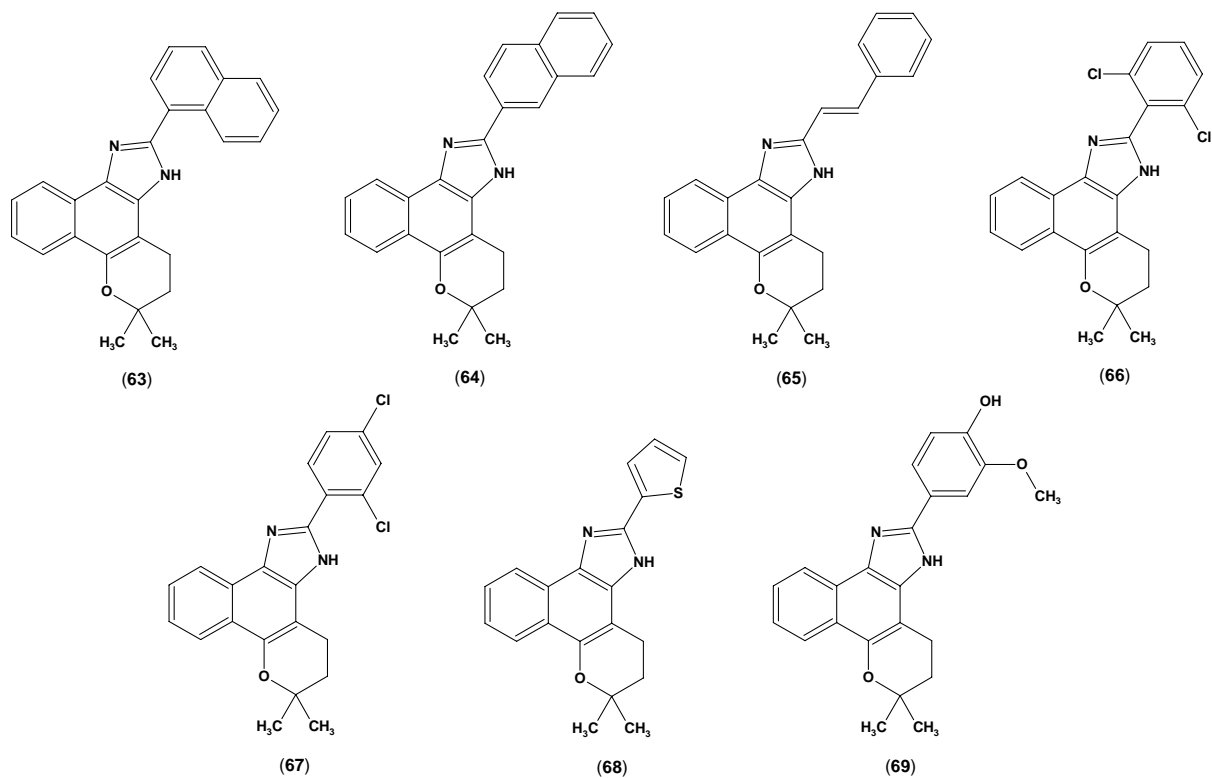
## 2 – Objetivos

Diante das possibilidades sintéticas apresentadas e das características reacionais das carbonilas quinonóicas das lapachonas, pretendeu-se neste trabalho:

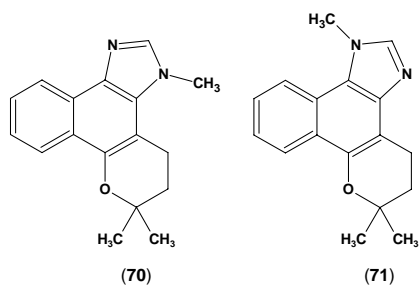
1 – Investigar o uso de microondas/reagente suportado na síntese de compostos naftoimidazólicos, derivados da  $\beta$ -lapachona (**46**) e de alguns compostos relacionados – *nor*- $\beta$ -lapachona (**58**) e o ácido- $\beta$ -lapachona-3-sulfônico (**59**) – e investigar a influência da natureza ácido / base do suporte sólido empregado na síntese destes compostos, pelo uso de montmorilonita k-10 (natureza ácida) e alumina básica (natureza básica)



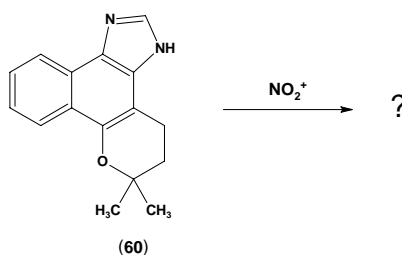
2 - Sintetizar novos naftoimidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona empregando microondas e reagentes suportados.



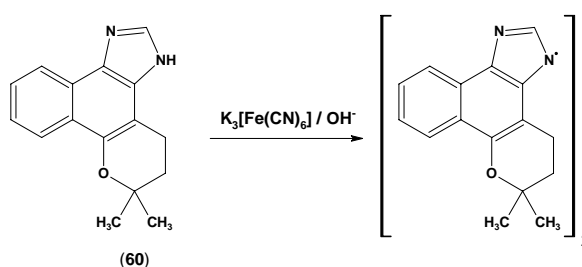
3 - Considerando o efeito tautomérico do derivado imidazólico de  $\beta$ -lapachona, sintetizar os dois possíveis produtos na reação de metilação para futuras investigações.



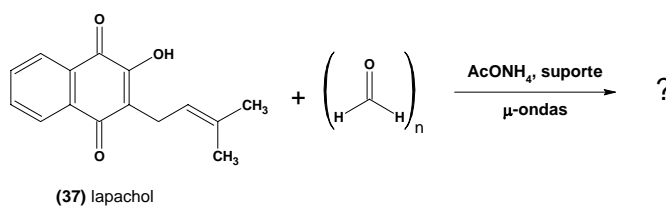
4 – Investigar a reatividade do imidazol da  $\beta$ -lapachona (**60**) na reação de nitração empregando diferentes sistemas reacionais, homogêneo e heterogêneo, utilizando reagente suportado – *claycop*.



5 – Investigar a dimerização do imidazol da  $\beta$ -lapachona (**60**). Esta investigação baseia-se na formação da lofina, dímero do 2,4,5-trifenil-imidazol<sup>117</sup>.



6 – Investigar a possibilidade de inserção do núcleo imidazólico no lapachol.



7 – Realizar avaliações biológicas com alguns dos compostos sintetizados contra *Trypanosoma cruzi*.

### **3 – Materiais e métodos**

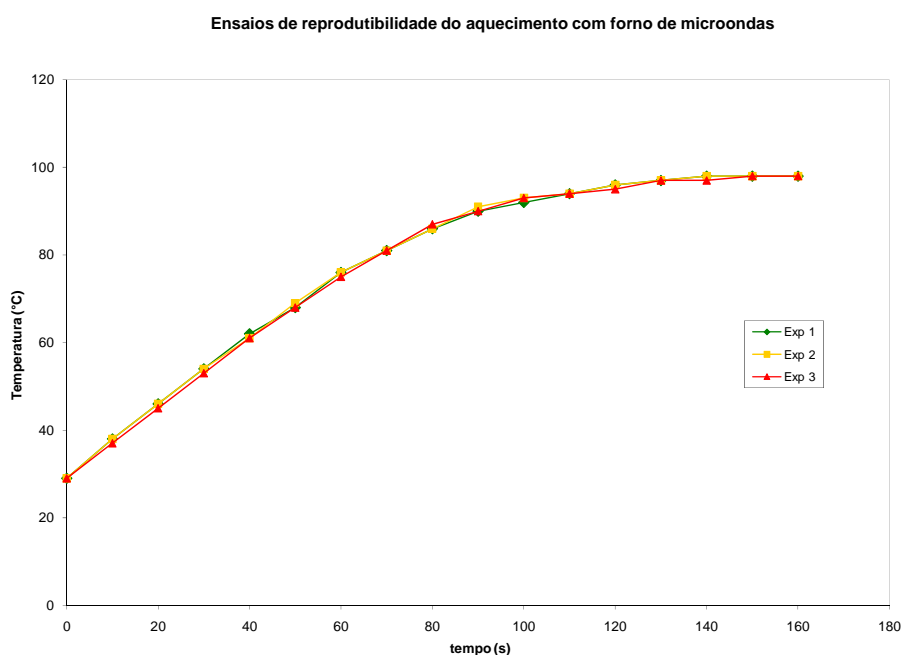


- A fonte de microondas empregada foi um aparelho de uso doméstico, Panasonic Piccolo, modelo: NN-S42BH, frequência 2,45GHz e potência máxima 800W.
- Os solventes utilizados, com procedência de vários fornecedores, foram previamente destilados quando necessário.
- Para a remoção do solvente foi utilizado um evaporador rotatório IKA-WERK modelo RV0593.
- Na cromatografia em camada fina analítica (CCF) utilizaram-se placas de alumínio com gel sílica Kieselgel 60 F254, Merck, com 0,2 mm de espessura e indicador de fluorescência, reveladas com lâmpadas ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 366 nm. Na cromatografia em coluna utilizou-se como adsorvente gel sílica 60, com partículas de 35-70 mesh(Vetec). As análises por cromatografia em camada fina preparativa foram realizadas em placas de vidro com 2 mm de espessura, preparadas com sílica Vetec para cromatografia preparativa em camada fina, com indicador de fluorescência.
- Espectros de massa foram obtidos nos aparelhos Varian Saturn 2000 or Agilent 6890N/5973, e Micromass ZQ.
- Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ , e  $^{13}\text{C}$ , correlações homonuclear (HOMOCOSY) e heteronuclear (HSQC,  $^1\text{J}$ , e HMBC,  $^{2,3}\text{J}$ ) e NOESY foram obtidos em espectrômetros Bruker AC200 (UFRRJ), Bruker Advance400 e Bruker Advance500 (FIOCRUZ-RJ), como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS), com os deslocamentos químicos dados em ppm( $\delta$ ) e as constantes de acoplamento (J) dadas em hertz (Hz); as multiplicidades dos sinais foram assinaladas como simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplo-duplete (dd), tripleto (t) e multiplete (m); e os solventes utilizados foram MeOD- $d_4$ ,  $\text{CDCl}_3$ , Acetona- $d_6$ , DMSO- $d_6$ .
- Pontos de fusão, não corrigidos, foram obtidos e aparelho Büchi 510.
- Espectros de ultravioleta foram obtidos em espectrofotômetro Shimadzu 1240 e foram empregados solventes de grau espectroscópico.
- Espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer 1605 ou Nicolet STIR-740. As amostras foram analisadas sob a forma de pastilhas de KBr.
- A nomenclatura dos compostos foi atribuída utilizando o software ACD Name do pacote ACD Labs.

## 4 - Experimental

#### 4.1 – Calibração do forno de microondas

O forno de microondas foi calibrado de acordo com método estabelecido <sup>118</sup>, para a verificação da reprodutibilidade do aquecimento e para a determinação dos valores reais das potências programáveis do aparelho. Para a verificação de reprodutibilidade do aquecimento, com os dados obtidos, foi construído o **Gráfico 3**, de temperatura em função do tempo; e os valores reais das potências programáveis do aparelho foram determinados como: P1=81,4 W (potência usada); P2=162,8 W; P3=221,0 W; P6=290,7 W; P8=372,0 W; e P10=535,0 W.



**Gráfico 3.** Ensaio de reprodutibilidade do aquecimento do forno de microondas.

## 4.2 – Preparo dos reagentes suportados

Para a síntese dos imidazóis foram empregados reagentes suportados que diferiam, principalmente, entre si quanto à natureza ácido/base do sólido usado como suporte. Como suporte de natureza ácida foi usado a montmorilonita k-10 (Acros) e como suporte básico foi utilizada a alumina básica (Riedel-de Haën). A reação de nitração em sistema heterogêneo foi feita empregando *Claycop*,<sup>119</sup> nitrato cúprico ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ) impregnado em montmorilonita k-10. Para os preparos destes reagentes foram obedecidas às relações entre os componentes descritas nos procedimentos que seguem abaixo. Os reagentes preparados foram armazenados em dessecador.

### 4.2.1 – Reagentes para a síntese de imidazóis base de montmorilonita k-10

#### 4.2.1.1 – A base de montmorilonita k-10

O reagente suportado com montmorilonita foi preparado pela adição de 9,3g da argila a uma solução de 4,4g de acetato de amônio em 100 mL de metanol, anteriormente preparada, em balão de fundo redondo contendo barra de agitação magnética. A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética vigorosa por 2 horas; após este tempo de agitação, o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se ao fim o reagente suportado, que foi pulverizado, transferido para um recipiente adequado e armazenado em dessecador.

#### 4.2.1.1 – A base de alumina básica

O reagente suportado com alumina básica foi preparado homogeneizando 9,3g de alumina e 4,4g acetato de amônio em almofariz com pistilo. O material obtido ao fim deste processo foi transferido para um recipiente adequado e armazenado em dessecador.

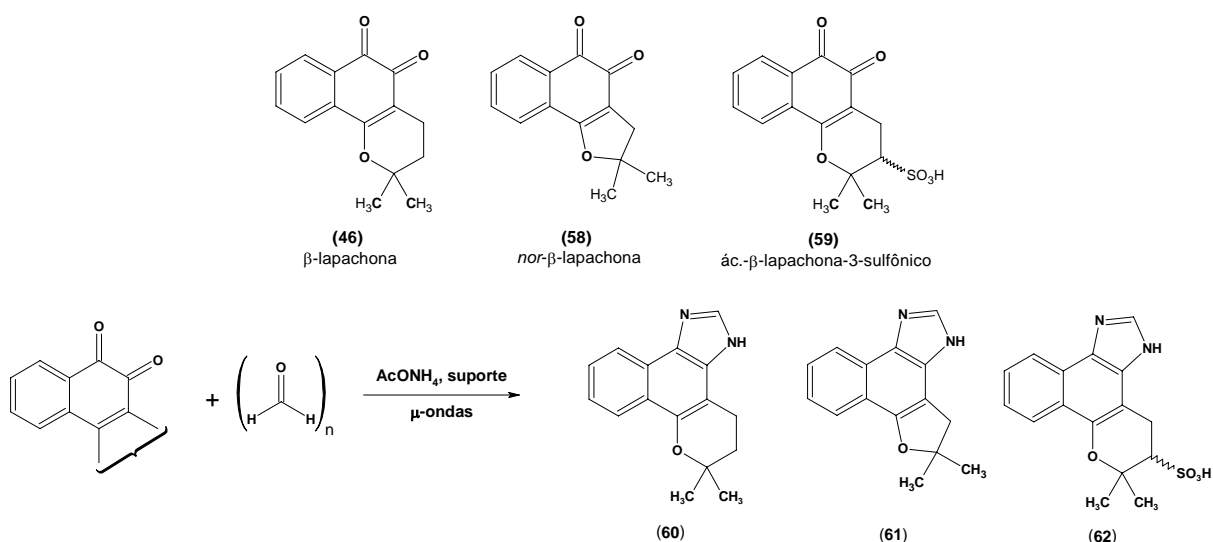
### 4.2.2 – Reagente a nitração em sistema heterogêneo

Em um balão apropriado dissolveu-se 10 g de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  em 135 mL de acetona e à solução adicionou-se 15 g de montmorilonita k-10, mantendo este sistema sob agitação vigorosa por cinco minutos. Em seguida evaporou-se o solvente no evaporador rotatório a uma temperatura inferior a 50 °C. Formou-se um material de cor azulada, que ficou aderido no balão, sendo removido, pulverizado e guardado em um recipiente fechado dentro de um dessecador.

### 4.3 – Síntese dos imidazóis

As sínteses dos imidazóis foram realizadas com uso de microondas, como fonte de energia de ativação, e reagentes suportados.<sup>115</sup>

#### 4.3.1 – Síntese de imidazóis não substituídos na posição 2 do núcleo imidazólico



Nas sínteses destes naftoimidazóis foi empregada a seguinte proporção entre os reagentes: 0,5 mmol de quinona, 2,5 g de reagente suportado (alumina básica ou montmorilonita k-10/acetato de amônio) e 3 mmol de paraformaldeído.

Nas investigações com os diferentes reagentes suportados o paraformaldeído foi misturado ao suporte antes da adição da quinona, em excesso estequiométrico devido a problemas de solubilidade. As reações foram realizadas como descrito a seguir: em um bécher contendo o reagente suportado e o paraformaldeído, previamente homogeneizados, adicionou-se a quinona, solubilizada em quantidade mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (cerca de 2mL); o solvente permitiu-se evaporar a temperatura ambiente; o bécher foi coberto com vidro de relógio para evitar qualquer projeção de material. O sistema reacional foi submetido à irradiação de microondas, ajustada na potência 1 do aparelho (84 W), por períodos de 10-15 min. Parte da mistura reacional obtida foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para avaliar sua composição e estabelecer as condições da purificação cromatográfica.

Nas investigações empregando montmorilonita, os produtos brutos foram extraídos do suporte lavando as misturas reacionais resultantes em funil de filtração simples. Estas extrações foram acompanhadas por CCF. As soluções obtidas tiveram o solvente evaporado em evaporador rotatório e os produtos brutos foram submetidos a separação cromatográfica.

Nas investigações empregando alumina básica, as misturas reacionais resultantes foram transferidas para balões de 25 mL, com uso de solvente (acetato de etila), nos quais foram preparadas as pastilhas cromatográficas, sendo o próprio suporte empregado (alumina) usado como adsorvente.

Em ambas as investigações, as separações cromatográficas foram feitas em coluna aberta, utilizando-se como fase estacionária sílica gel e, como fases móveis hexano /acetato de etila (4:1) I, para as reações com  $\beta$ -lapachona e *nor*- $\beta$ -lapachona, e metanol/ ácido acético(19:1) para a reação com o ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico

Foram usadas as seguintes quantidades dos compostos quinoidais:

- Reagente de montmorilonita k-10:  $\beta$ -lapachona (121 mg, 0,5 mmol), *nor*- $\beta$ -lapachona (50 mg, 0,22 mmol), ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico (51 mg, 0,16 mmol).

- Reagente de alumina básica:  $\beta$ -lapachona (484 mg, 2 mmol), *nor*- $\beta$ -lapachona (70 mg, 0,29 mmol), ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico (70 mg, 22 mmol).

Os rendimentos obtidos nestas investigações e os valores dos pontos fusão (p.f.) medidos estão dispostos na **Tabela 6**, que segue abaixo,

**Tabela 6.** Rendimentos para a síntese de naftoimidazóis não substituídos nas investigações sobre a natureza ácido / base dos suportes.

Suporte	<b>Naftoimidazol</b> (p.f.) / rendimento(%)		
	<b>60</b> (296-298°C)	<b>61</b> (246-248°C)	<b>62</b> (350°C, decomp.)
montmorilonita k10	70	19	46
alumina básica	81	85	81

Estes produtos foram caracterizados pelos seguintes métodos físicos de análise: RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{Hx}^1\text{H}$ ,  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  ( $^1\text{J}$ ),  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ , ( $^{2,3}\text{J}$ ); EM e UV. Os dados espectrais serão apresentados na seção destinada aos resultados e discussões.

#### 4.3.2 – Síntese dos demais imidazóis substituídos.

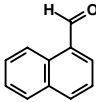
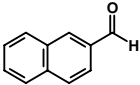
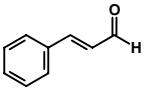
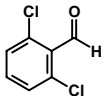
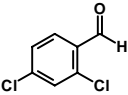

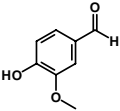
As sínteses dos demais naftoimidazóis propostos também foram realizadas empregando microondas e reagentes suportados. As proporções dos reagentes utilizados diferem da descrição do item anterior apenas na quantidade dos aldeídos empregados. Nestas reações os aldeídos foram empregados em quantidades próximas às equimolares em relação à quinona, como apresentado a seguir: 0,5 mmol de quinona, 2,5 g de reagente suportado (alumina básica ou montmorilonita k-10 / acetato de amônio) e cerca de 0,5 mmol de aldeído.

A quinona utilizada nestas reações foi a  $\beta$ -lapachona (**46**), 121 mg (0,5 mmol) em todas as reações; o reagente suportado usado foi o preparado a partir da montmorilonita k-10; o procedimento para estas sínteses segue o que foi descrito no tópico anterior para a síntese dos naftoimidazóis não substituídos, diferindo apenas no fato de que o aldeído foi solubilizado junto com a quinona em cada reação, como apresentado a seguir: em um becher

contendo o reagente suportado, foram adicionados a quinona e o aldeído, solubilizados em quantidade mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (cerca de 2mL), o solvente permitiu-se evaporar à temperatura ambiente. O becher foi coberto com vidro de relógio para evitar qualquer projeção de material. O sistema reacional foi submetida à irradiação de microondas, ajustada na potência 1 do aparelho, por períodos de 10-15 min. Os produtos brutos foram submetidos às separações cromatográficas, tendo como fase estacionária sílica gel e fase móvel composta por hexano / acetato de etila, com gradiente crescente de polaridade, variando de 8:2 a acetato de etila puro. Em alguns casos a composição inicial do eluente foi de 33:1, quando buscou-se identificar outros componentes presentes nos produto brutos.

Os aldeídos empregados e os rendimentos obtidos para as sínteses destes imidazóis estão apresentados na **Tabela 7**.

**Tabela 7.** Aldeídos empregados e rendimentos para a síntese de naftoimidazóis substituídos.

Aldeídos (pureza)	Quantidade [mg (mmol)]	Naftoimidazol, p.f (°C); rendimento (%)
 1-naftaldeído (95%)	73 $\mu$ L = 80 mg (0,51 mmol)	<b>63</b> , 210 °C; (81%)
 2-naftaldeído (98%)	80 mg (0,50 mmol)	<b>64</b> , 288-290°C; (45%)
 <i>trans</i> -cinamaldeído	63 $\mu$ L = 66 mg (0,50 mmol)	<b>65</b> , 172°C; (22%)
 2,6-dicloro-benzaldeído	90,2 mg (0,52 mmol)	<b>66</b> , 159°C; (68%)
 2,4-dicloro-benzaldeído	90 mg (0,51 mmol)	<b>67</b> , 218°C; (31%)
 2-tiofenocarboxaldeído	50 $\mu$ L = 60 mg (0,53 mmol)	<b>68</b> , 183°C; (16%)
 vanilina	77 mg (0,51 mmol)	<b>69</b> , 196°C; (54%)

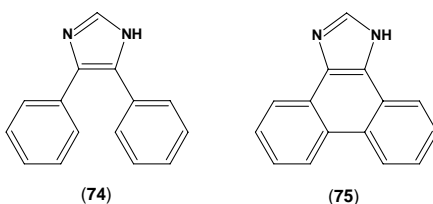
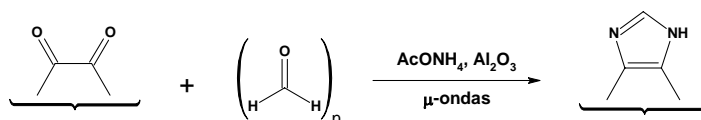
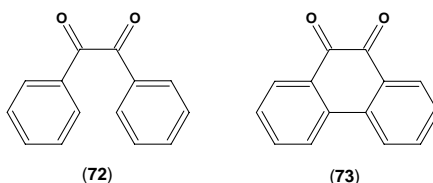


Os naftoimidazóis isolados foram analisados por EM e RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ,  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  ( $^1\text{J}$ ),  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ , ( $^{2,3}\text{J}$ ). Os dados dos espectrais serão apresentados na seção destinada aos resultados e discussões.

Uma vez percebida a influência da natureza ácido / base do suporte sobre o rendimento da reação, decidiu-se repetir a reação para a formação do composto (**68**), que apresentou o pior rendimento entre os imidazóis isolados. Esta reação obedeceu às mesmas condições e quantidades entre os reagentes que a anterior, diferindo apenas o fato de que o suporte empregado foi a alumina básica. Por esta alteração houve aumento no rendimento da reação que se elevou de 16 para 38%.

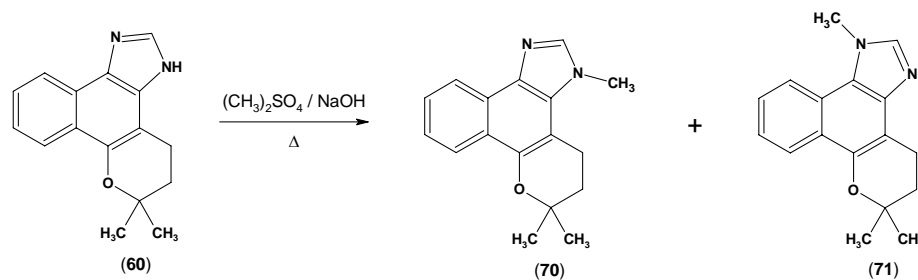
#### 4.3.3 – Síntese de imidazóis não substituídos a partir de benzil e fenantrenoquinona.

Em adição às sínteses dos imidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona e dos seus análogos estruturais, foram sintetizados os imidazóis não substituídos a partir dos compostos dicarbônicos benzil (**72**) e fenantrenoquinona (**73**), a fim de se verificar se havia generalização para metodologia, ou se o comportamento observado, quando se fez emprego do suporte de natureza básica, foi específico para as *orto*-quinonas derivadas do lapachol.



Estes compostos foram preparados obedecendo a relação entre os reagentes estabelecida para a formação do anel imidazólico a partir das lapachonas (0,5 mmol de quinona, 2,5 g de reagente suportado – alumina básica/acetato de amônio – e 3 mmol de paraformaldeído). Foram reagidos 50 mg (0,24 mmol) de benzil e 50 mg (0,24 mmol) de fenantrenoquinona. Os produtos brutos obtidos foram submetidos a separação por cromatografia e foram isoladas 7,3 mg do composto (**74**) – reação com benzil – e 26,8 mg do composto (**75**) – reação com fenatrenoquinona, correspondentes a rendimentos de 14% e 51%, respectivamente, para a conversão destes compostos 1,2-dicarbonilados nos imidazóis correspondentes.

#### 4.4 – Metilação do naftoimidazol **60**

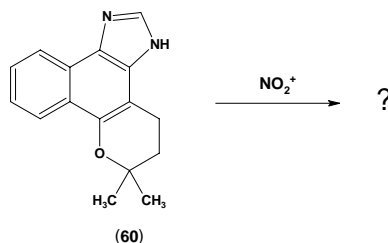


Em um balão de 10 mL foram adicionados 27 mg de hidróxido de sódio, 0,7 mL de água e uma solução alcóolica do naftoimidazol (**60**), 150 mg (0,60 mmol) em 0,05 mL de metanol. A mistura inicial foi submetida à agitação magnética em banho de óleo. Adicionou-se o sulfato de dimetila (0,06mL). À boca do balão, foi acoplado um condensador de tubo reto e o sistema foi submetido a aquecimento até o refluxo, que foi mantido por 2 horas. Após o tempo de refluxo o aquecimento foi desligado deixando o sistema resfriar até a temperatura ambiente, mantendo a agitação.

A mistura reacional foi vertida em salmoura (NaCl) e em seguida extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente evaporado no evaporador rotatório a pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna com sílica gel na fase estacionária e hexano / diclorometano (1:1) como fase móvel. Foram isolados 11 mg de produto, correspondendo a 7% de rendimento para metilação do imidazol.

A reação foi repetida e o tempo refluxo foi aumentado para 6 horas, além disso, após o tempo de refluxo estabelecido manteve-se agitação durante a noite. Ao fim da separação cromatográfica, que procedeu como descrito anteriormente, foram obtidos 90 mg do produto, 57% de rendimento. O produto foi analisado por RMN  $^1\text{H}$  e NOESY.

#### 4.5–Nitração do naftoimidazol **60**



##### 4.5.1 – Reação em condição homogênea

Em um balão de 5 mL, com barra de agitação magnética, foi adicionado 1,5 mL de anidrido acético e 0,09 mL de  $\text{HNO}_3$  concentrado, com resfriamento em banho de gelo, e

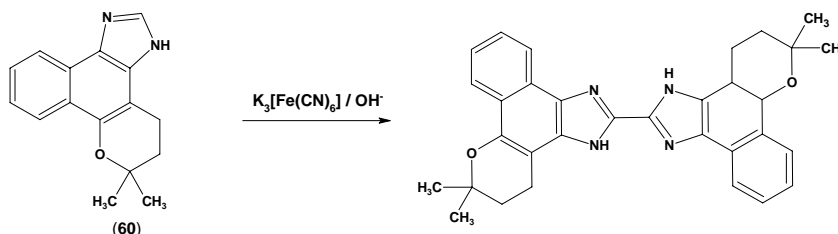
submetido à agitação durante 15 minutos. 50,4 mg (0,2 mmol) do naftoimidazol (**60**) foi dissolvido em 0,5 mL de anidrido acético e adicionado ao balão, deixando-se reagir por 4 horas. Em seguida a mistura reacional foi transferida para um funil de decantação e extraída com água e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, e em seguida seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. Foram obtidos 60,2 mg de produto bruto, que foram submetidas à separação cromatográfica, por cromatografia preparativa em camada fina, tendo por eluente misturas de hexano:acetato de etila em diferentes proporções e por várias eluições. Os resultados obtidos nesta reação serão apresentados no capítulo de resultados e discussões.

#### 4.5.2 – Reação em condição heterogênea

A relação empregada entre os reagentes usados foi de: *Claycop* - 0,50 g / mmol de substrato; CCl<sub>4</sub> - 5,3 mL / mmol de substrato aromático; Ac<sub>2</sub>O - 1 mL / mmol de substrato aromático. Esta relação foi estabelecida em trabalhos anteriores.<sup>120</sup>

Em um balão de 10 mL, com barra de agitação magnética, foram adicionados 0,1 g de *Claycop*, 1,5 mL de CCl<sub>4</sub> e 0,2 mL de Ac<sub>2</sub>O, deixando sob agitação magnética, a temperatura ambiente e protegidos da umidade com proteção de CaCl<sub>2</sub>, por um período de indução de 15-20 min, onde se observa a mudança da coloração de azul claro para outro tom de azul, de maior intensidade da coloração. Após este período adicionou-se 51,6 mg (0,20 mmol) do naptimidazol (**60**) e manteve-se a agitação por um período de 20 h. Passado o tempo de reação, a mistura reacional foi filtrada em pequena quantidade de sílica cromatográfica, tendo diclorometano como solvente de arraste, para eliminar os sais de cobre presentes. O solvente foi evaporado do filtrado em evaporador rotatório. Foram obtidos 64,3 mg de produto bruto, que foram submetidos à separação cromatográfica, por cromatografia preparativa em camada fina, tendo por fase estacionária gel de sílica e como fase móvel misturas de hexano e acetona em várias proporções. Os resultados obtidos nesta reação serão apresentados no capítulo de resultados e discussões.

#### 4.6 – Dimerização do naftoimidazol **60**



Em um balão de 250 mL, contendo barra de agitação magnética, preparou-se uma suspensão de 252 mg (1 mmol) do naftoimidazol (**60**) em benzeno, com auxílio de ultra-som. Em seguida adicionou-se 40 mL de solução de KOH a 12% e o sistema reacional foi posto sob agitação. À boca do balão foi acoplado um funil de adição contendo 40 mL solução de 250 mg de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], que foi adicionada lentamente a mistura reacional. A mistura

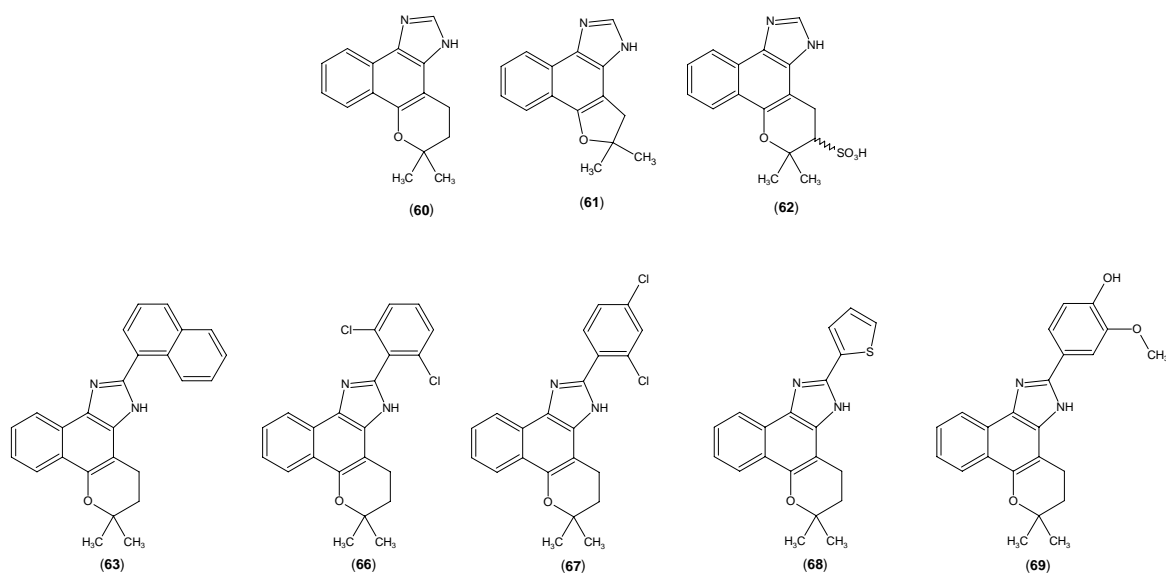
reacional, emulsão benzeno / água, apresentava, antes da adição do  $K_3[Fe(CN)_6]$ , cor bege pálida. A medida que se adicionava o oxidante, a mistura foi mudando de cor, passando de levemente violáceo a uma tonalidade intensa na cor de vinho tinto. Esta coloração, após o fim da adição do oxidante perdeu intensidade, gradativamente, dando lugar a uma esverdeada de tom parco. Manteve-se a agitação por 3 horas após a adição total do oxidante. Em seguida, com funil de separação, foram separadas as fases aquosa e orgânica. A fase orgânica obtida foi extraída com  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL). A nova fase orgânica foi reunida a primeira e extraída com água destilada (3 x 30 mL). A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e teve o solvente evaporado no evaporador rotatório. Ao fim foram obtidos 202 mg de produto bruto, que foi submetido à separação cromatográfica, por cromatografia preparativa em camada fina, tendo por fase estacionária gel de sílica e por fase móvel misturas de  $CH_2Cl_2$ :AcOEt em várias proporções. Os resultados obtidos nestas reações serão apresentadas no capítulo destinado aos resultados e discussões.

#### 4.7 – *Reação com lapachol*

A reação com lapachol obedeceu às condições e relações entre reagentes estabelecidas para as reações das *orto*-quinonas com paraformaldeído. Foram reagidas 121 mg de lapachol (0,50 mmol). Esta reação foi realizada empregando o suporte a base de alumina básica. O produto bruto da reação com lapachol foi submetido à separação cromatográfica por cromatografia em coluna, tendo como fase estacionária gel de sílica e por fase móvel a mistura dos solventes  $CHCl_3$ /AcOEt, em um gradiente crescente de polaridade variando-se as proporções entre os solventes de [9:1] até [1:15]. Os resultados obtidos nestas reações serão apresentados no capítulo destinado aos resultados e discussões.

#### 4.8 – *Avaliações biológicas*

Para alguns dos imidazóis sintetizados foram realizadas avaliações biológicas contra a forma tripomastigota do protozoário causador da Doença de Chagas. Estas avaliações foram realizadas no Laboratório de Biologia Celular do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCrz-RJ) e coordenadas pela Dr<sup>a</sup>. Solange L. de Castro. Na **Figura 14** são apresentadas as estruturas dos compostos empregados nestas avaliações.



**Figura 14.** Imidazóis avaliados contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*.

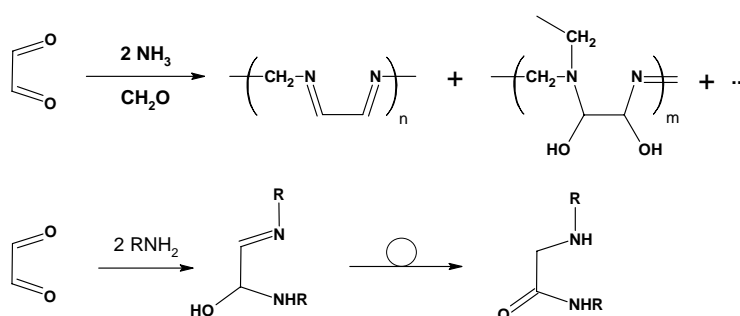
Os ensaios foram realizados tratando-se culturas da forma tripomastigota do parasito, por 24 horas e à temperatura de 4° C, com diferentes concentrações dos compostos; sendo que 5% da composição do meio de cultura eram de sangue. Na Tabela 8 são apresentados os valores de IC<sub>50</sub> encontrados para estes compostos, como drogas de referência foram utilizados benznidazol (52) e o cristal violeta (54).

**Tabela 8.** Valores de IC<sub>50</sub> encontrados para os imidazóis avaliados contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*.

Composto	IC <sub>50</sub> (24 h. em 5% de sangue) (µM)
60	89,5±5,1
61	177,2±23,1
62	> 4000
63	1680,7±47,5
66	2118,8±546,1
67	4116,0±281,7
68	170,2±20,4
69	251,8±28,0
Benznidazol	107,1±6,1
Cristal Violeta	536,0±3

## **5 – Resultados e discussões**

Apesar da síntese de imidazóis a partir de compostos  $\alpha$ -dicarbonílicos ter sido a primeira via reacional de obtenção do núcleo heterocíclico, nos idos da segunda metade do século XIX, os rendimentos obtidos nas investigações iniciais, relatados como tipicamente inferiores a 15%, não encorajaram o emprego imediato desta metodologia para tal fim. Contudo este processo ainda permaneceu tentador aos olhos dos pesquisadores, dada sua simplicidade aparente e o baixo custo dos reagentes. A maior aplicabilidade desta via sintética foi alcançada após a avaliação da influência da acidez do meio na obtenção do núcleo imidazólico, em que foram observados rendimentos melhores quando do emprego de meio reacional com característica ácida. À melhora dos rendimentos foi sugerido que, em meio ácido, ocorre supressão das vias alternativas que formam os produtos indesejados. Dentre estas estão às possibilidades de formação de bases de Schiff lineares ramificadas (“polimerização”) e o rearranjo de Cannizzaro das bases de Schiff, que são processos favorecidos em condições reacionais básicas (**Esquema 42**).<sup>64</sup>



**Esquema 42.** Vias possíveis de desativação da formação do núcleo imidazólico em reações de multicomponentes.

### 5.1 – Investigações das reações com microondas

As investigações das reações com microondas para a síntese de imidazóis a partir de *orto*-quinonas tiveram por base os resultados anteriormente obtidos para a síntese de imidazóis 2,4,5-substituídos e 1,2,4,5-substituídos, obtidos pela reação de benzil, ou seus derivados, com aldeídos aromáticos e acetato de amônio, para a formação dos primeiros, e pela reação dos compostos dicarbonílicos com aldeído aromáticos, acetato de amônio e aminas para a formação últimos.<sup>115</sup>

Foram possíveis algumas observações que, em investigações posteriores, podem auxiliar no melhor desenvolvimento da técnica, bem como, por estes métodos, foram preparados novos derivados imidazólicos de *orto*-quinonas derivadas do lapachol e para alguns destes foram investigadas suas atividades biológicas contra *T. cruzi*, bem como foram realizadas outras avaliações, buscando maior compreensão do comportamento químico do imidazol mais simples da  $\beta$ -lapachona.

## 5.1 – Síntese de naftoimidazóis

Os naftoimidazóis foram sintetizados com o emprego de microondas associadas ao uso de reagentes suportados. Como suporte foi empregado inicialmente a montmorilonita k-10, sólido inorgânico de característica ácida que havia sido descrito como promissor na síntese de imidazóis<sup>115</sup> e era disponível no laboratório, contudo o preparo do reagente suportado empregado nas reações foi modificado. O acetato de amônio foi depositado sobre a argila a partir de uma solução em metanol, ao invés de serem homogeneizados em almofariz com pistilo, dado o aspecto lamacento obtido para o reagente suportado inicialmente preparado por esta mistura direta, devido, talvez, a sua pequena granulometria e higroscopicidade do acetato de amônio, o que se pensou que pudesse afetar o contato dos reagentes com a superfície do suporte, ou que a água absorvida pudesse interferir no curso da reação.

Anterior à produção em série destes compostos foram realizados testes acerca da viabilidade sintética; estes foram monitorados por CCF, eluindo-se com hexano:acetato de etila (7:3). A avaliação da possibilidade de formação do núcleo imidazólico foi feita buscando-se sintetizar o naftoimidazol, derivado da  $\beta$ -lapachona, sem substituinte na posição 2 do referido sistema heterocíclico. O aldeído necessário para esta intenção é o formaldeído, contudo sua forma livre mais amplamente comercializada é uma solução aquosa a 37%, (o  $\text{CH}_2\text{O}$  é gás à pressão e temperatura ambientes), o que seria um empecilho direto. As condições reacionais investigadas se valem do emprego de recipientes abertos e são realizadas à pressão atmosférica, além disso, como regra geral da metodologia investigada, é permitida a evaporação do(s) solvente(s), após a deposição dos reagentes sobre o suporte, que resultaria em uma mistura reacional livre do aldeído; e, caso se procedesse sem deixar evaporar o(s) solvente(s), a água associada ao formaldeído poderia acirrar a formação de oxazol, em vez de imidazol, nesta reação.

Antes do emprego do paraformaldeído, a possibilidade da formação do naftoimidazol **60** foi avaliada, inicialmente, utilizando N,N-dimetil-formamida como fonte do carbono suplementar necessário. Nestas investigações preliminares buscou-se verificar, por CCF, a formação de produtos mais polares que a  $\beta$ -lapachona, que foram observados; contudo os produtos brutos das reações apresentavam-se como misturas complexas de componentes.

A busca por componentes mais polares que a  $\beta$ -lapachona pautou-se na especulação de que a formação do naftoimidazol levaria a um composto poliaromático condensado, com 3 anéis fundidos, ao invés de 1, e mesmo número de átomos eletronegativos capazes de formar pontes de H e, além disso, há a presença de hidrogênio ligado a nitrogênio, também passível de interação via ligação de hidrogênio com a fase estacionária.

O emprego inicial da amida no lugar do aldeído baseou-se no fato de que o grupo nitrogenado dimetilado não poderia participar da formação do núcleo imidazólico, a não ser que, nesse caso, houvesse perda de cátion metila; o que, por regra geral, não é favorável, pois se trataria da formação de uma espécie altamente reativa sem qualquer forma evidente de estabilização. Em contrapartida, este mesmo grupo poderia fornecer dimetil-amina como ‘grupo de saída’, ao se considerar a natureza ácida do suporte, o excedente de amônia e a disponibilidade de energia, proveniente das microondas, para superar barreiras de ativação. Nestas investigações preliminares pôde-se perceber a formação de uma mistura reacional complexa (o que se repetiria, também, mesmo com o emprego de paraformaldeído quando do emprego do suporte com característica ácida).



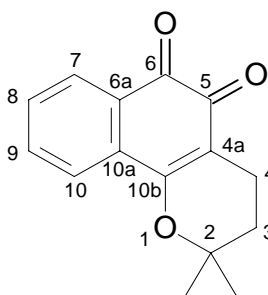
Após algum tempo, imaginou-se a possibilidade do emprego do paraformaldeído e foram iniciadas as investigações com este reagente como a fonte do carbono suplementar necessário; também foi observado o problema da solubilidade do reagente, o que levaria ao conseqüente menor contato entre as espécies. Este fator foi minimizado, neste caso, com o excesso estequiométrico. Os produtos brutos das reações com paraformaldeído foram comparados, por CCF, com os das reações em que foi usada a N,N-dimetil-formamida com a quinona, quando pôde-se observar, em ambos os casos, manchas mais polares que a quinona com mesmo comportamento cromatográfico, supostamente o imidazol. Em algumas destas reações teste foram feitas cromatografias em coluna para o isolamento deste componente, que foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  confirmando a formação do imidazol. Foram então variados os tempos e as potências usadas, sendo, por fim, estabelecida para condição reacional a potência de 81,4 W e tempos entre 10 e 15 minutos para todas as reações com montmorilonita como suporte.

Uma vez estabelecidas às condições reacionais para a reação das quinonas sobre a montmorilonita, foram conduzidas as reações para a formação dos demais imidazóis propostos, um período ao qual me refiro como “o milagre do crescimento”.

Após uma atenção mais cuidadosa aos primeiros resultados quantitativos obtidos, considerou-se alguma dependência do rendimento da reação, nas condições estabelecidas, com as características ácido / base do suporte. Esta dependência foi analisada pelo uso de alumina básica como suporte em algumas destas sínteses, nas reações de  $\beta$ -lapachona, nor- $\beta$ -lapachona e ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico com paraformaldeído

A  $\beta$ -lapachona (**46**), nor- $\beta$ -lapachona (**58**) e o ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico (**59**) estavam disponíveis no laboratório, suas atribuições espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$  e/ou  $^{13}\text{C}$  estão apresentadas nas **Tabelas 9, 10 e 11 (Espectros de 1 a 5 do caderno de espectros)**. Estes dados serviram para comparação dos valores de deslocamentos químicos dos compostos formados.

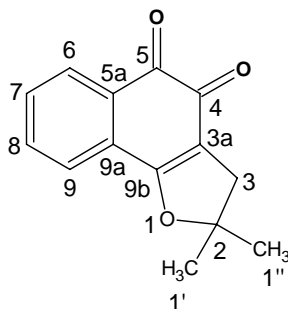
**Tabela 9.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\beta$ -lapachona (**46**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m / J (Hz)
<b>2</b>	79,2	-
<b>3</b>	31,4	1,8 / t / 6,7
<b>4</b>	16	2,5 / t / 6,7
<b>4a</b>	112,6	-
<b>5</b>	178,4	-
<b>6</b>	179,5	-
<b>6a</b>	132,5	-
<b>7</b>	134,7	8,0 / dd / 7,4; 1,4
<b>8</b>	130,5	7,5 / td / 7,4; 1,1
<b>9</b>	128,4	7,6 / td / 7,4; 1,3
<b>10</b>	124,0	7,8 / dd / 7,7; 1,1
<b>10a</b>	130,0	-
<b>10b</b>	162,0	-

**m**=multiplicidade do sinal

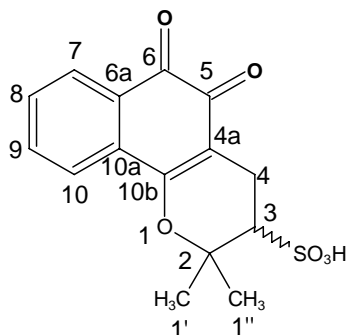
**Tabela 10.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *nor*- $\beta$ -lapachona (**58**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m
2	76-	-
3	39,22	2,95 / s
3a	93,67	-
4	175,61	-
5	181,28	-
5a	128	-
6	131,62	8,07 / d
7	124,55	7,67-7,61 / m
8	113,2	7,67-7,61 / m
9	134,4	7,67-7,61 / m
9a	131	-
9b	93,68	-
1'	28,37	1,61 / s
1''	28,37	1,61 / s

**m**=multiplicidade do sinal

**Tabela 11.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do ácido- $\beta$ -lapachona-3-sulfônico (**59**).



Posição	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm) / m
2	-
3	2,83 / m
4	2,5 / m
4a	-
5	-
6	-
6a	-
7	7,90 / d
8	7,59 / m
9	7,75-7,73 / m
10	7,75-7,73 / m
10a	-
10b	-
1'	1,75 / s
1''	1,42 / s

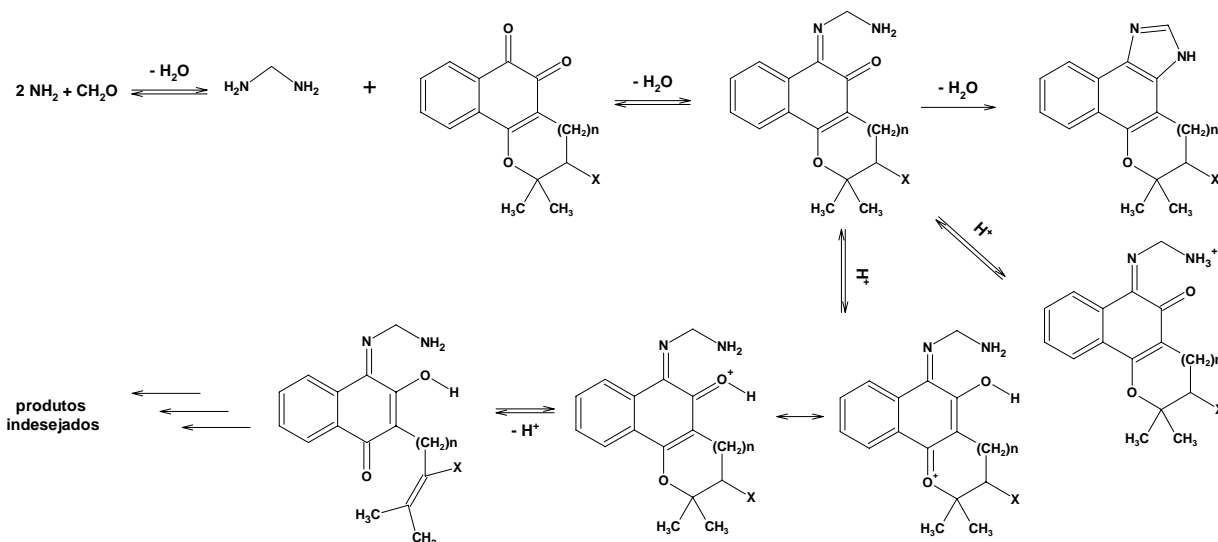
m=multiplicidade do sinal

### 5.1.1 – Síntese de naftoimidazóis não substituídos na posição 2 do núcleo imidazólico

Nestas sínteses buscou-se sintetizar os naftoimidazóis **60** (6,6-dimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo [7,8] cromeno[5,6-*d*] imidazol); **61** (5,5-dimetil-4,5-diidro-3H-furo[3',2':3,4] nafto [1,2-*d*] imidazol); e **62** (ácido 6,6-dimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo [7,8] cromeno [5,6-*d*] imidazol-5-sulfônico). Estas reações foram idealizadas como modelo geral para a síntese de naftoimidazóis derivados de naftoquinonas e também foram investigadas quanto à influência do caráter ácido / básico do suporte.

Nas sínteses empregando montmorilonita k-10 como suporte e paraformaldeído como aldeído, pôde-se observar uma variação significativa nos rendimentos para obtenção dos imidazóis, **60** (70%), **61** (19%) e **62** (46%). Já no caso das reações empregando o suporte de natureza básica foram observados rendimentos de 81 a 85%. Uma das razões possíveis para o sucesso do uso da alumina básica (pH 9,5 a 10% em água) como suporte nas reações estudadas pode estar relacionada a natureza das *orto*-quinonas usadas, que possuem um grupo

alcoxi conjugado com uma das carbonilas. Esta característica, além de diminuir a eletrofilicidade desta carbonila, também fornece uma via de tautomerização em meio ácido, que pode levar a formação dos produtos indesejáveis. No **Esquema 43** são apresentadas estas idéias, sobre as vias de desativação da formação do núcleo imidazólico a partir da  $\beta$ -lapachona e compostos relacionados, junto com uma das proposta mecanística de Orru<sup>114</sup> para a síntese de imidazóis.

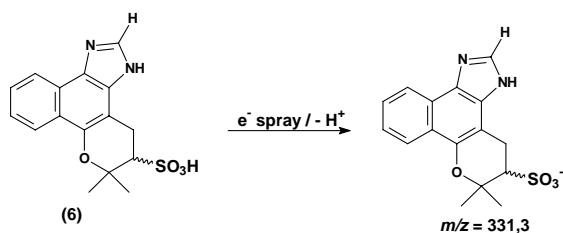


**Esquema 43.** Formação do núcleo imidazólico e alguns modos de desativação para reação da  $\beta$ -lapachona e compostos relacionados em condições ácidas.

A identificação dos compostos foi feita por EM, com ionização por impacto de elétronse ionização com ‘electron spray’ em alta resolução; RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e suas correlações  $^1\text{Hx}^1\text{H}$  e  $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ ; e também foram medida suas absorções de UV.

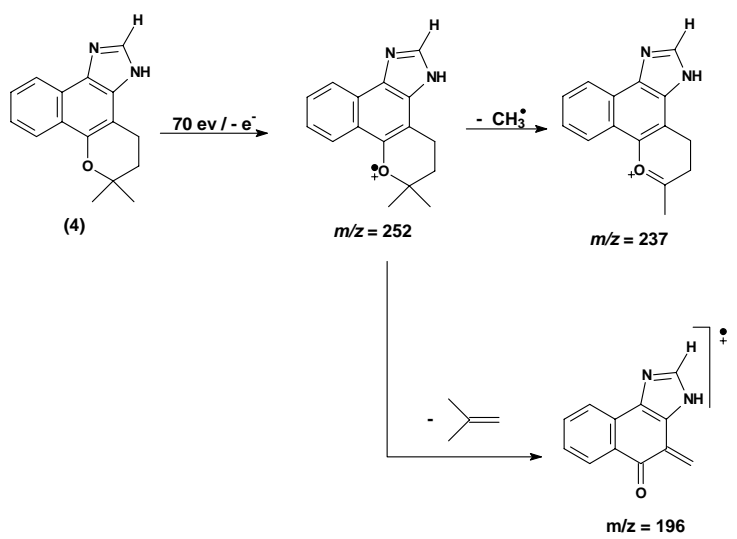
Nos espectros de massas dos compostos (**60**) e (**61**), obtidos por CG / EM (impacto de elétrons) foi possível detectar os íons moleculares de cada um deles ( $m/z$  252 e  $m/z$  238, respectivamente), que por sua vez também correspondiam aos picos base dos espectros. Esta observação é coerente ao se considerar às possibilidades de estabilização possíveis, para os cátions radicais gerados, ao longo da conjugação dos sistemas. Estes compostos também foram analisados por EM em alta resolução, com ionização por ‘electron spray’, e foram detectados os íons referentes aos fragmentos de  $M^{+1}$  para ambos os compostos com  $m/z$  de 253.1262 para (**60**) e 239.1065 para (**61**), **Espectros 6 a 9** do caderno de espectros.

Para naftoimidazol **62**, a obtenção do espectro de massas foi realizada com ionização por ‘electron-spray’ em alta resolução (devido à incompatibilidade da função ácido sulfônico – muito pouco volátil – com a cromatografia em fase gasosa, integrante da técnica de c.g.-e.m. com ionização por impacto de elétrons). Foi observado o fragmento com  $m/z$  331,0768 ( $M^{-1}$ ), referente à massa do ânion gerado durante a ionização, por perda de próton do grupo ácido sulfônico, e o fragmento do íon molecular com  $m/z$  332,0798, **Espectros 10** do caderno de espectros. O fragmento de  $M^{-1}$  correspondeu ao pico base do espectro, **Esquema 44**.

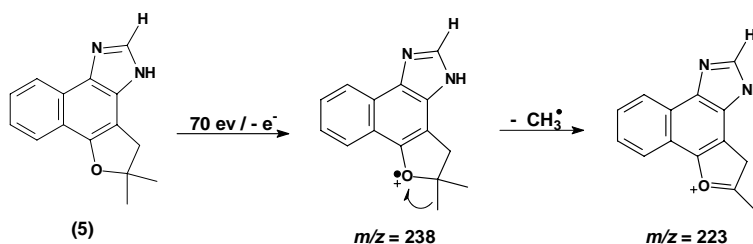


**Esquema 44.** Fragmento de massa obtido para o naftoimidazol (**62**) com ionização por `electron spray`.

As fragmentações de massas mais importantes de (**60**) e (**61**), obtidas com ionização por impacto de elétrons, estão dispostas a seguir nos **Esquemas 45** e **46**, respectivamente.



**Esquema 45.** Fragmentos de massas, mais importantes, obtidos para o naftoimidazol (**60**) com ionização por impacto de elétrons

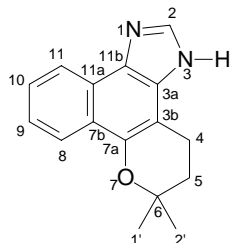


**Esquema 46.** Fragmentos de massas, mais importantes, obtidos para o naftoimidazol (**61**) com ionização por impacto de elétrons

A análise dos dados espectroscópicos de RMN permitiu fazer as atribuições dos valores de deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono que estão apresentados a seguir, que somam ao conjunto de dados que permitiu a confirmação da formação destes compostos. Sendo as observações mais importantes, em comparação com os substratos, o aparecimento, nos espectros de RMN  $^1H$ , do sinal referente ao hidrogênio da posição 2 das estruturas, em torno de 8,1 ppm; e, nos espectros de RMN  $^{13}C$ , o desaparecimento dos sinais referentes às carbonilas quinonoídicas, que aparecem em torno 179 ppm. A atribuição dos dados de RMN para os compostos **60**, **61** e **62** estão dispostos nas

Tabelas 12, 13 e 14, respectivamente. As tabelas estão referenciadas aos espectros do caderno de espectros, relativos às atribuições.

**Tabela 12.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do naftoimidazol (**60**).

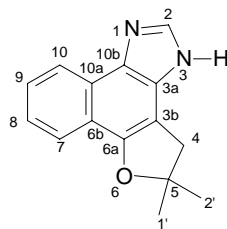


Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	139,16	8,08 / s	-	-	-
3b	<b>106,00</b>	-	-	H4	H5
4	19,81	3,04 / t	H5	-	-
5	33,34	2,00 / t	H4	H4	H1', H2'
6	75,70	-	-	H1', H2', H5	H4
7 <sup>a</sup>	146,66	-	-	-	-
8	123,80	8,21 / d	H9	H9	-
9	124,90	7,41 / t	H8, H10	H8	-
10	127,18	7,51 / t	H9, H11	-	-
11	122,00	8,29 / d	-	-	H9
1'	27,08	1,46 / s	-	-	H2', H5
2'	27,08	1,46 / s	-	-	H1', H5

**m**=multiplicidade dos sinais

**Espectros de 11 a 24** do caderno de espectros

**Tabela 13.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do naftoimidazol (**61**).



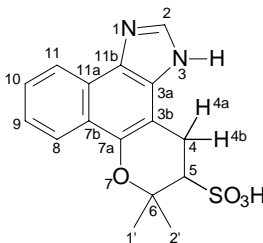
Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
			$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	139,37	8,11 / s	-	-
3a	<b>132,50</b>	-	-	H2
3b	108	-	H4	-
4	42,99	3,37 / s	-	H1', H2'
5	88,95	-	H1', H2'	-
6 <sup>a</sup>	152,78	-	-	H4, H7
6b	125,62	-	-	H8, H10
7	123,55	7,97 / d	H8	-
8	127,17	7,54 / t	H7	-
9	125,05	7,43 / t	-	-
10	122,60	8,34 / d	H9	-
10 <sup>a</sup>	120,22	-	-	H9
10b	<b>130,02</b>	-	-	H2, H10
1'	28,89	1,61 / s	-	H2', H4
2'	28,89	1,61 / s	-	H1', H4

**m**=multiplicidade dos sinais

Espectros de **25** a **33** do caderno de espectros



**Tabela 14.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ ) do naftoimidazol (**62**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
2	139,16	8,12 / s	-
3b	104,45	-	-
4	24,19	H4a= 3,34 / m H4b= 3,50 / m	H4b, H5 H4a, H5
5	63,15	3,42 / m	H4a, H4b
6	78,27	-	-
7a	145,94		
8	123,82	8,20 / d	H9
9	124,94	7,43 / t	H8, H10
10	127,40	7,55 / t	H9, H11
11	122,16	8,35 / d	H10
1'	20,65	1,49 / s	-
2'	29,92	1,93 / s	-

**m**=multiplicidade dos sinais

**Espectros de 34 a 46** do caderno de espectros

Das atribuições apresentadas nas tabelas, os valores em negrito, para os deslocamentos químicos de alguns átomos de carbono, foram obtidos a partir dos espectros de correlações  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ . Nestes espectros, não foi possível observar o hidrogênio ligado ao heteroátomo nos compostos, devido à sua participação no equilíbrio tautomérico característico de imidazóis com hidrogênio lábil,<sup>121</sup> o que aumenta a possibilidade de troca com deutério do solvente ( $\text{Me}_3\text{OD-}d_4$ ) ou do monóxido de deutério-hidrogênio normalmente associado ao solvente e visivelmente presente nos espectros ( $\delta \sim 4,8$  ppm).

O composto (**61**) teve os valores de deslocamentos químicos atribuídos para todos os átomos de carbono e hidrogênio da estrutura, exceto para o hidrogênio heteroatômico, cuja labilidade já foi ressaltada. Neste caso também foi observado o efeito da restrição conformacional, do anel furânico presente na estrutura, em relação ao valor do deslocamento químico do hidrogênio da posição 7 da estrutura, quando comparado com os valores do deslocamento químico das posições equivalentes nos derivados com anel pirânico. A variação observada, redução do valor de deslocamento químico, pode ser explicada como resultado da maior distância imposta entre o oxigênio do anel alifático e o referido hidrogênio, o que reduz o efeito anisotrópico dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio sobre o núcleo em questão.

Para estes compostos foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos nas regiões do infravermelho e do ultra-violeta.

Dados de IV, **Espectros 47 a 49** do caderno de espectros:

(60) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3409; 3144; 3083; 3010; 2973; 2924; 2844; 2816; 2615; 1666; 1652; 1605; 1588; 1486; 1451; 1367; 1257; 1161; 1120; 1056; 948; 770.

(61) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3394; 3116; 3065; 2966; 2845; 2630; 1665; 1619; 1592; 1490; 1467; 1442; 1366; 1249; 1148; 1051; 945; 855; 757; 649.

(62) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3448; 3423; 3135; 3010; 2981; 2938; 2853; 1650; 1617; 1591; 1559; 1490; 1374; 1225; 1180; 1049.

Dos dados de infravermelho obtidos, foram importantes, para confirmar a incorporação do anel imidazólico as estruturas, as bandas de absorção nas seguintes regiões: de 3450-3390  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  N-H); 2800-2600  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  N-H de ligação de hidrogênio); 1660-1610, 1605-1580, 1560-1520  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C e C=N do anel imidazólico).

Dados de UV, **Espectros 50 a 51** do caderno de espectros

(60) – UV<sub>CH<sub>3</sub>CN</sub> ( $\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$ ;  $\epsilon$ ): 332 nm (2700).

(61) – UV<sub>CH<sub>3</sub>CN</sub> ( $\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$ ;  $\epsilon$ ): 337 nm (3700).

(62) – UV<sub>CH<sub>3</sub>CN</sub> ( $\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$ ;  $\epsilon$ ): 331 nm (3200).

Os dados de ultravioleta corroboram a observação feita na discussão dos dados das análises de ressonância magnética nuclear do composto (61) em relação aos demais componentes desta série, onde o oxigênio do anel heterocíclico apresenta contribuições diferenciadas no comportamento espectroscópico destes homólogos em função do tipo de que ele participa – levando em consideração as possibilidades conformacionais. Por estes dados de espectroscopia no ultravioleta foi possível sugerir uma maior participação de um dos pares eletrônicos do oxigênio heterocíclico de (61) na conjugação do sistema de elétrons  $\pi$  da estrutura, em função da restrição conformacional imposta pela maior rigidez do anel furânico do composto, resultando em um sistema de elétrons  $\pi$  mais rico em densidade eletrônica, o que, em comparação com os demais membros da série, levaria a diminuição da quantidade de energia necessária para que ocorressem algumas transições eletrônicas, com maiores valores comprimento de onda, como observado para os valores de  $\lambda_{(\text{MÁXIMO})}$ .

### 5.1.2 – Síntese dos imidazóis 2-substituídos.

Os resultados obtidos, para as sínteses dos imidazóis substituídos na posição 2 do anel heterocíclico adicionado à estrutura, mostraram uma grande variação nos valores dos rendimentos, o que pode ser em parte explicado pelo fato de que nestas reações o suporte empregado foi a montmorilonita k-10, para a qual já foi sugerida a sua influência no curso destas transformações com este tipo de composto dicarbonílico. Além do possível efeito do suporte de natureza ácida sobre a reação, é possível que esta variação dos rendimentos seja consequência da diversidade estrutural dos aldeídos usados e, em consequência destas diferenças estruturais, que os rendimentos sejam afetados por fatores diferentes nos aldeídos, considerando-se as espécies intermediárias que venha a ser formadas ao longo da reação, dentre estes: as possibilidades de estabilização de intermediários através da extensão de

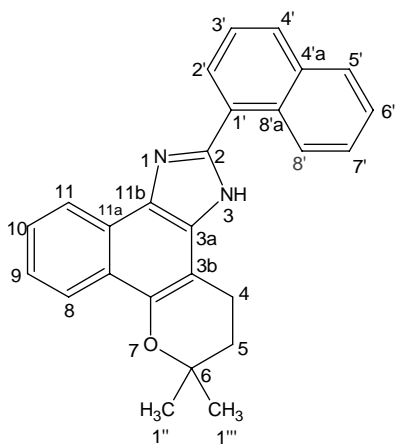
conjugação, a presença de grupos retiradores / doadores de elétrons, os efeitos estéricos, etc. Além disso, nestas reações, a quantidade dos aldeídos foi próxima à estequiométrica, que, em comparação com as reações com paraformaldeído, usado em excesso, pode ser também um dos motivos para os rendimentos observados. Estas reações foram realizadas antes de ter sido dada atenção à influência da característica ácido / base do suporte sobre a reação.

Os compostos **(63)** (6,6-dimetil-2-(1-naftil)-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), **(64)** (6,6-dimetil-2-(2-natil)-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), **(65)** (6,6-dimetil-2-[(E)-2-fenilvinil]-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), **(66)** (2-(2,6-diclorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), **(67)** (2-(2,4-diclorofenil)-6,6-dimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), **(68)** (6,6-dimetil-2-(2-tienil)-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), **(69)** [4-(6,6-dimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-2-il)-2-metoxi-fenol]; que foram isolados e tiveram os rendimentos calculados, foram analisados, inicialmente, por espectrometria de massas (ionização por impacto de elétrons, 70 eV), exceto o composto **(64)**, a fim de confirmar suas obtenções. Os dados espectrométricos obtidos foram condizentes para as estruturas supostas, nos quais os íons moleculares também foram os picos bases dos espectros: compostos: **(63)**,  $m/z$  379 (**Espectro 53** do caderno de espectros); **(65)**,  $m/z$  354 (**Espectro 54** do caderno de espectros); **(66)**,  $m/z$  397 (**Espectro 55** do caderno de espectros); **(67)**,  $m/z$  397 (**Espectro 56** do caderno de espectros); **(68)**,  $m/z$  334 (**Espectro 57** do caderno de espectros); e **(69)**,  $m/z$  374 (**Espectro 58** do caderno de espectros). A exceção nesses casos foi o espectro de massas obtido para o suposto composto **(63)**, para o qual foi registrado o íon molecular, também pico base,  $m/z$  379 ( $M^{+1}$ ). Este valor equivale ao valor esperado para o íon molecular do(s) oxazol(óis) correspondente(s). Contudo o conjunto das demais informações obtidas nas análises espectroscópicas da amostra permitiu concluir que a estrutura correspondente seria a do derivado imidazólico.

O resultado observado na espectrometria de massas pode ser resultado de “auto-ionização química”. Este fenômeno pode ocorrer em detectores com do tipo “íon trap”, devido ao seu modo de funcionamento que impõe um tempo de residência maior para os íons antes da detecção, possibilitando que fragmentos iônicos possam reagir com as moléculas da substância analisada com transferência de um átomo de hidrogênio, resultando no acréscimo de uma unidade de massa ao valor de fragmentos.<sup>122</sup>

As atribuições dos valores de deslocamentos químicos obtidos nas análises de RMN estão apresentadas nas **Tabelas 15 a 21**, que seguem, e estas são referenciadas aos espectros relativos do caderno de espectros.

**Tabela 15.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**63**).

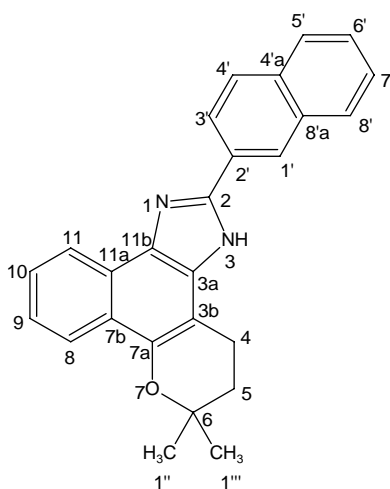


Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
4	32,23	2,04 / t	H5
5	18,88	3,10 / sl	H4
6	74,54	-	-
8	126,06	8,80 / sl	H9
9	127,20	7,58 / m	H8, H10
10	126,33	7,58 / m	H9, H11
11	122,79	8,34 / d	H10
2'	125,03	7,58 / m	H3'
3'	126,16	7,58 / m	H2'
4'	129,86	7,94 / m	H3'
5'	127,42	7,87 / d	H6'
6'	123,95	7,49 / m	H5', H7'
7'	125,03	7,58 / m	H6', H8'
8'	128,38	7,94 / m	H7'
1''	26,75	1,50 / s	-
1'''	26,75	1,50 / s	-

m= multiplicidade dos sinais

Espectros de **59** a **70** do caderno de espectros

**Tabela 16.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto (**64**).

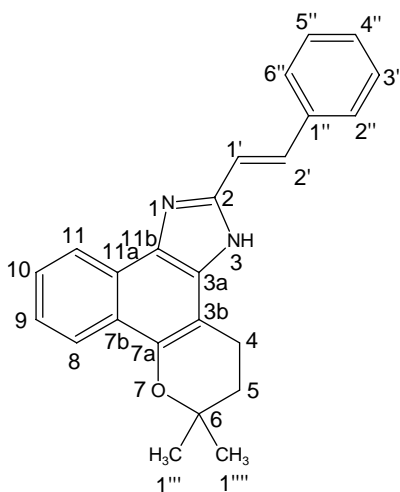


Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
3b	102,37	-	-
4	18,80	3,09 / sl	H5
5	31,45	2,01 / sl	H4
6	74,37	-	-
8	121,18	8,45 / m	H9
9	125,89	7,54 / m	H8, H10
10	123,44	7,45 / t	H9, H11
11	122,14	8,17 / d	H10
1'	124,55	8,78 / s	-
3'	128,19	8,08 / m	H4'
4'	124,05	8,45 / m	H3'
5'	128,19	8,08 / m	H6'
6'	126,81	7,59 / m	H5'
7'	126,81	7,59 / m	H8'
8'	127,77	7,98 / m	H7'
1''	26,48	1,44 / s	-
1'''	26,48	1,44 / s	-

m= multiplicidade dos sinais

Espectros de **71** a **80** do caderno de espectros

**Tabela 17.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**65**).

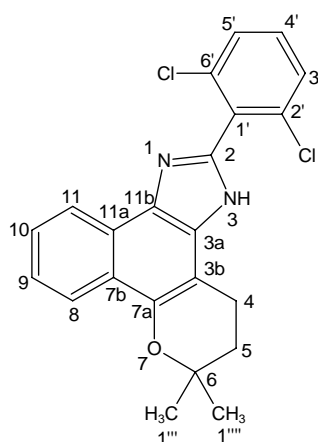


Posição	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm) / m
4	3,02 / sl
5	1,90 / sl
8	8,42 / sl
9	7,52 / t / 6,4 Hz
10	7,44 / t / 6,4 Hz
11	8,24 / d / 6,4 Hz
1'	7,17 / d / 13,2 HZ
2'	7,68 / d / 13,2 Hz
2''	7,4 / sinal encoberto
3''	7,07 / sl
4''	7,07 / sl
5''	7,07 / sl
6''	7,4 / sinal encoberto
1'''	1,41 / s
1''''	1,41 / s

**m**= multiplicidade dos sinais

**Espectros de 81 a 83** do caderno de espectros

**Tabela 18.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**66**).

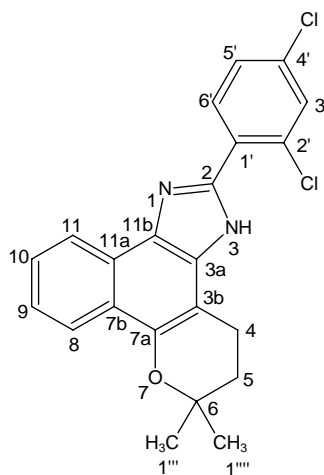


Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
4	18,78	<b>3,15</b> / sl	H5
5	32,11	<b>1,90</b> / t	H4
6	74,45	-	
8	122,60	<b>8,29</b> / m	H9
9	123,89	<b>7,41</b> / m	H8, H10
10	126,02	<b>7,41</b> / m	H9, H11
11	121,53	<b>8,29</b> / m	H10
1'	130,28	-	-
2'	136,51	-	-
3'	128,07	<b>7,25</b> / m	H4'
4'	131,15	<b>7,25</b> / m	H3', H5'
5'	128,07	<b>7,25</b> / m	H4'
6'	136,51	-	-
1''	26,74	<b>1,44</b> / s	-
1'''	26,74	<b>1,44</b> / s	-

m= multiplicidade dos sinais

Espectros de **84** a **91** do caderno de espectros

**Tabela 19.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto (**67**).



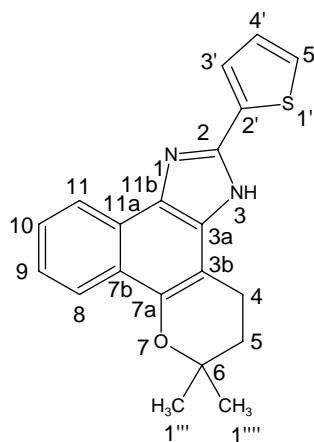
Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
3 <sup>a</sup>	<b>144,00</b>	-	-	-	H4
4	18,45	3,02 / t	H5	H5	H1'', H1'''
5	31,43	1,97 / t	H4	H4	-
6	74,40	-	-	H5	H4, H1'', H1'''
7b	129,12	-	-	-	-
8	121,16	8,37 / d	H9	-	H8, H10
9	125,98	7,58 / m	H8, H10	-	-
10	123,82	7,46 / m	H9, H11	-	-
11	122,21	8,17 / d	H10	-	H9
11 <sup>a</sup>	122,98	-	-	-	H10
11b	<b>144,00</b>	-	-	-	H11
1'	132,96	-	-	H6'	H3'
2'	<b>144,50</b>	-	-	-	-
3'	129,70	7,86 / d	-	-	-
4'	134,57	-	-	-	-
5'	127,55	7,64 / dd	H6	-	H3'
6'	133,29	7,89 / d	H5	-	-
1''	26,42	1,43 / s	-	-	-
1'''	26,42	1,43 / s	-	-	-

m= multiplicidade dos sinais

Espectros de **92** a **106** do caderno de espectros



**Tabela 20.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**68**).

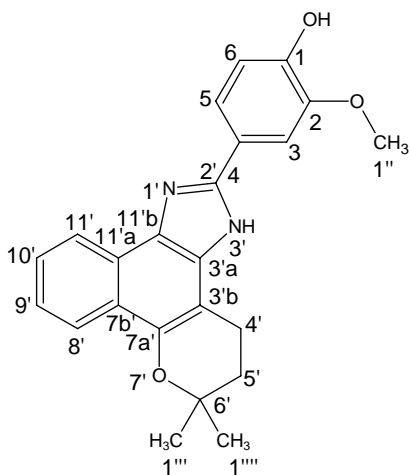


Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	147,42	-	-	-	H4', H5'
3 <sup>a</sup>	147,81	-	-	-	H4
3 <sup>b</sup>	101,71	-	-	H4	H5
4	17,43	3,09 / t	H5	H5	-
5	31,72	1,98 / t	H4	H4	H1'', H1'''
6	75,25	-	-	H1'', H1''', H5	H4
7 <sup>a</sup>	156,70	-	-	-	-
7 <sup>b</sup>	129,67	-	-	H8	-
8	121,92	8,44 / d	H9	-	H10
9	126,69	7,60 / m	H8, H10	-	H11
10	124,51	7,48 / m	H9, H11	H9	-
11	122,64	8,28 / d	H10	-	H9
11 <sup>a</sup>	123,99	-	-	-	H8, H10
11 <sup>b</sup>	125,17	-	-	H11	-
2'	130,57	-	-	-	-
3'	128,01	7,85 / dd	H4'	-	H5'
4'	128,01	7,16 / dd	H3', H5'	H5'	-
5'	128,39	7,47 / dd	H4'	H4'	H3'
1''	26,74	1,48 / s	-	-	H4, H1'''
1'''	26,74	1,48 / s	-	-	H4, H1''

**m**= multiplicidade dos sinais

**Espectros de 107 a 122** do caderno de espectros

**Tabela 21.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, Acetona- $d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, Acetona- $d_6$ ) do composto (**69**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m
1	148,78	-
2	149,10	-
3	120,55	7,97 / d
4	124,50	-
5	116,20	7,76 / dd
6	110,94	6,94 / d
2'	146,03	-
3'b	105	-
4'	32,80	3,11 / t
5'	19,67	1,99 / t
6'	75,22	-
7'a	149,77	-
8'	124,39	8,51 / d
9'	123,43	7,41 / t
10'	126,65	7,51 / t
11'	122,32	8,22 / d
1''	56,57	3,93 / s
1'''	27,00	1,45 / s
1''''	27,00	1,45 / s

m= multiplicidade dos sinais

Espectros de **123** a **129** do caderno de espectros

Também foram obtidos os dados de espectroscopia na região do infra-vermelho.

Dados de IV, **Espectro 130** a **135** do caderno de espectros.

(**63**) –  $\text{IR}_{\text{KBr}} \nu(\text{cm}^{-1})$ : 3411, 3050, 3016, 2972, 2929, 2875, 2848, 1635, 1618, 1587, 1541, 1516, 1502, 1444, 1429, 1385, 1367, 1340, 1323, 1282, 1261, 1236, 1159, 1146, 1122, 1074, 1057, 1030, 1016, 968, 951, 941, 883, 800, 773.

(**65**) –  $\text{IR}_{\text{KBr}} \nu(\text{cm}^{-1})$ : 3421, 3141, 3093, 3060, 3027, 2971, 2921, 2850, 1650, 1637, 1587, 1448, 1436, 1382, 1367, 1344, 1332, 1261, 1244, 1205, 1160, 1120, 1060, 1016, 968, 952, 881, 765, 754, 696, 647.

(66) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>): 3386, 3070, 3012, 2973, 2927, 2869, 2850, 1631, 1602, 1587, 1560, 1545, 1521, 1481, 1464, 1433, 1379, 1369, 1342, 1333, 1321, 1284, 1259, 1242, 1194, 1161, 1120, 1063, 1053, 968, 953, 883, 791, 777, 766, 739, 719, 663, 648.

(67) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>): 3446, 3147, 3066, 3052, 3016, 2973, 2950, 2929, 2850, 2821, 1629, 1600, 1587, 1554, 1520, 1469, 1458, 1444, 1425, 1382, 1376, 1369, 1342, 1333, 1317, 1282, 1266, 1259, 1240, 1159, 1144, 1119, 1105, 1061, 1047, 955, 879, 864, 827, 806, 769, 735, 717, 646, 629.

(68) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>): 3421, 3212, 3104, 3075, 2974, 2939, 2927, 2850, 1652, 1616, 1604, 1585, 1459, 1444, 1429, 1383, 1367, 1259, 1240, 1159, 1120, 1053, 879, 852, 771, 721, 709.

(69) – IR<sub>KBr</sub>  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>): 3421, 3178, 3072, 2971, 2927, 2848, 1655, 1610, 1587, 1549, 1529, 1508, 1493, 1464, 1383, 1367, 1346, 1323, 1282, 1259, 1242, 1223, 1161, 1144, 1120, 1055, 1030, 980, 970, 953, 881, 870, 822, 789, 766, 729, 719, 704, 669, 650.

Para a confirmação da formação do anel imidazólico foram importantes as mesmas regiões de sinais destacadas na avaliação dos dados de infravermelho dos compostos (60), (61) e (62).

## 5.2 - Síntese de imidazóis não substituídos a partir de benzil e fenantrenoquinona

Como mencionado, a síntese destes imidazóis serviu para verificar se havia alguma generalização quanto a eficiência do emprego do suporte de natureza básica para conversão de compostos dicarbonílicos no referido sistema heterocíclico.

Analogamente as metodologias que empregam aquecimento convencional, no emprego de microondas, como fonte de energia de ativação para síntese destes sistemas, também são observados melhores rendimentos na conversão quando a natureza do meio reacional é ácida, alcançando valores de até 98% de rendimento.

Os resultados obtidos estão de acordo com estas observações, dados os baixos valores de rendimentos obtidos – 14% para (74) e 51% para (75), uma vez que nas reações avaliadas a natureza do meio reacional (suporte sólido) foi básica, para a qual já foram apresentadas justificativas para a baixa conversão de compostos dicarbonílicos em imidazóis.

Por estes resultados é possível perceber a influência da natureza básica do suporte sólido, na melhor conversão de compostos dicarbonílicos em imidazóis, como um comportamento próprio das quinonas utilizadas, para o qual já foi sugerida alguma explicação, que considera a participação dos átomos de oxigênio dos anéis pirânico ou furânico em vias de desativação da formação do anel imidazólico, quando a natureza do suporte é ácida. A formação destes imidazóis foi confirmada com análise dos produtos isolados por espectrometria de massas, em que foram observados os íons moleculares dos imidazóis. **Espectros 136 e 137** do caderno de espectros.

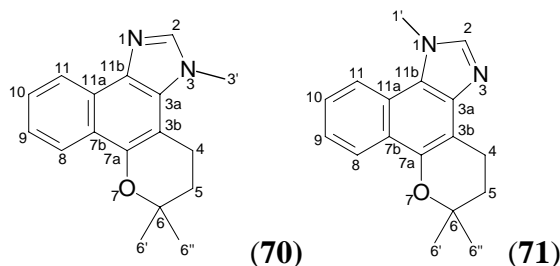
### 5.3 – Metilação do naftoimidazol 60

Nas sínteses dos compostos (**70**) (3,6,6-trimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]-cromeno[5,6-d]imidazol) e (**71**) (1,6,6-trimetil-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol) pôde-se observar a variação de rendimento (7% e 57%) em função dos diferentes tempos de refluxo estabelecidos nas reações, que pode estar relacionada ao elevado valor de  $pK_a$ , calculado para a desprotonação do naftoimidazol (**60**) sugerindo que a maior exposição ao aquecimento facilite a desprotonação, uma vez que a concentração de hidróxido na solução não é tão elevada; por outro lado, a manutenção da agitação por um período mais prolongado, após retirar o aquecimento, pode ter influenciado também o rendimento.

As análises cromatográficas preliminares dos produtos brutos isolados, após as extrações das misturas reacionais, mostraram apenas uma “mancha” mais intensa que se diferenciava do reagente de partida, ainda presente nos produtos brutos isolados. Esta observação inicial sugeriu, erroneamente, alguma seletividade quanto a formação de algum derivado metilado para esta reação, que foi desmentida após a análise do produto isolado na separação cromatográfica – realizada empregando o mesmo eluente usado nas análises por CCF – por RMN  $^1H$ , no qual foram observados os sinais referentes aos grupos metila dos isômeros possíveis para a reação. Esta constatação apontou a coeluição dos produtos com o eluente empregado. Além da coeluição, os dados de RMN  $^1H$  também mostraram a formação dos produtos em quantidades equivalentes pela integração dos sinais referentes às metilas (~1:1), o que afastou definitivamente qualquer idéia de seletividade na formação dos mesmos.

Muito embora os valores dos deslocamentos químicos destes sinais fossem suficientes para prever de quais derivados eles seriam referentes, considerando-se os efeitos estéreo-eletrônicos a que estes grupos estariam sujeitos nas diferentes porções das estruturas sintetizadas, foi realizado o experimento de NOESY na análise de RMN  $^1H$  buscando-se esta confirmação. Por este experimento pôde-se observar a interação espacial do sinal em 4,27 ppm, referente a uma das metilas, com o sinal da região de hidrogênios aromáticos em 7,96 ppm, referente ao hidrogênio do núcleo imidazólico de uma das estruturas; e a interação entre o sinal em 4,07 ppm, da metila da outra estrutura, com o sinal em 7,79 ppm, também imidazólico. Uma resposta mais efetiva para esta questão seria a execução do experimento de NOE-diferencial com irradiação nos sinais das metilas, no qual deveria ser observada a intensificação dos sinais do hidrogênio imidazólico e de hidrogênios aromáticos, em um dos casos; e do hidrogênio imidazólico e de hidrogênios alifáticos no outro. Cabe ainda sugerir, considerando a anisotropia mencionada acima, mesmo sem comprovação espectroscópica, que os sinais em 4,27 ppm e 7,96 ppm pertençam ao derivado com a metila voltada para a porção aromática da estrutura (**71**); e os sinais em 4,07 ppm e 7,79 ppm pertençam ao derivado com a metila voltada para a porção alifática da estrutura (**70**). As atribuições dos dados de RMN  $^1H$  da misturas estão apresentados na **Tabela 22** e a interpretação dos espectro de **NOESY** encontra-se na **Tabela 23**.

**Tabela 22.** Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura dos compostos (70) e (71).



Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm) / m
2	7,96 / s
	7,79 / s
4	3,19 / m
5	1,95 / m
8	8,40 / d // 8,50 / d
9	7,50 / m
10	7,50 / m
11	8,23 / d
1'	4,27 / s
3'	4,07 / s
6'	1,43 (s)
6''	1,43 (s)

**m**=multiplicidade dos sinais

**Espectro 138** do caderno de espectros

**Tabela 23.** Interpretação do espectro 2D-NOESY(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos compostos (70) e (71).

<sup>1</sup> H { <sup>1</sup> H } - NOE	
H <sub>3</sub> C	$\delta$ <sub>H</sub> (ppm)
1'	8,23 (H11)
3'	3,19(H4)

**Espectro 139** do caderno de espectros

A possibilidade da observação destas evidências espectroscópicas tornou-se mais evidente uma vez que foi possível separar os dois produtos. Esta separação foi possível pela modulação da característica ácido / base do eluente. Foram testadas as seguintes composições

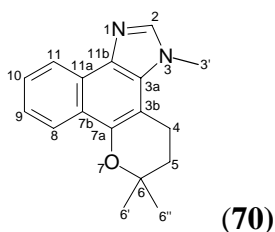
e proporções de eluentes em separações por cromatografia em camada fina, analítica – para estabelecer a melhor condição de separação – e preparativa:

- hexano / acetato de etila / ácido acético - (95:95:10), (85:85:30) e (70:70:60); e
- hexano / acetato de etila / trietilamina - (95:95:10), (85:85:30) e (70:70:60)

Em ambos os casos foi possível observar a separação das espécies, contudo a melhor separação foi observada com o solvente de característica básica na proporção (70:70:60), que foi empregado na eluição de placas cromatográficas preparativas. A separação foi alcançada ao custo de duas corridas por placa, antes da remoção das substâncias do leito cromatográfico.

As substâncias isoladas foram analisadas por RMN<sup>1</sup>H, confirmando as previsões dos valores dos deslocamentos químicos, que são apresentados nas **Tabelas 24** [composto (70)] e **25** [composto (71)], **Espectros 140** e **141** do caderno de espectros, respectivamente.

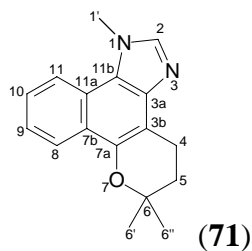
**Tabela 24.** Deslocamentos químicos de RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (70)



Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H (ppm) / m
2	7,75 / s
4	3,11 / m
5	1,89 / m
8	8,50 / d
9	7,45 / t
10	7,58 / t
11	8,25 / d
3'	3,97 / s
6'	1,42 / s
6''	1,42 / s

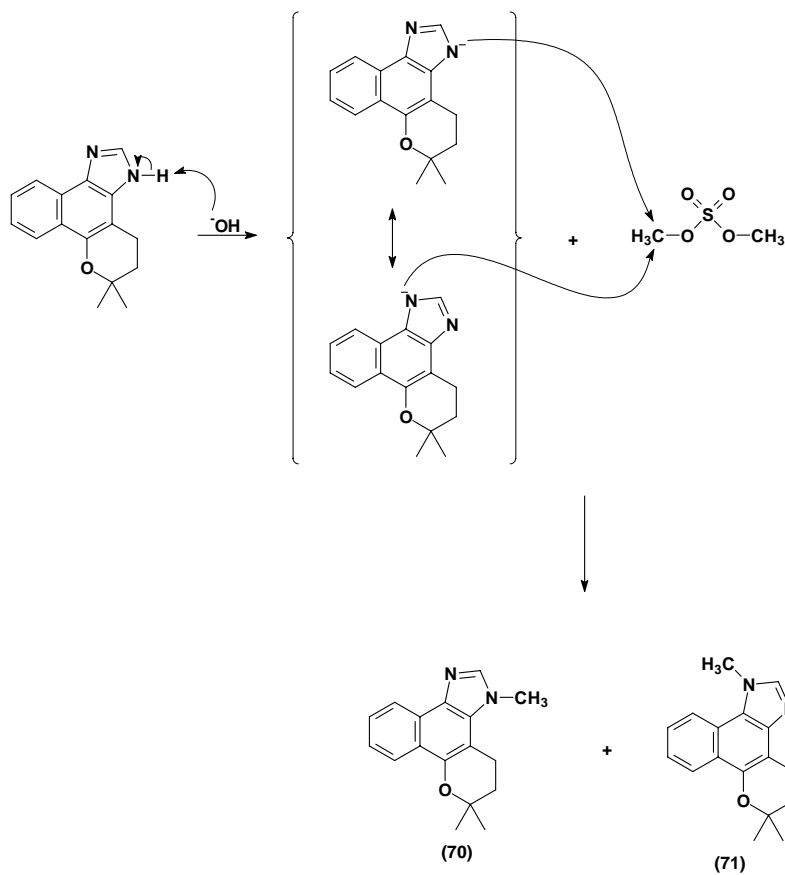
**m**=multiplicidade dos sinais

**Tabela 25.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (71)



Posição	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm) / m
2	8,10 / s
4	3,17 (m)
5	1,98 (m)
8	8,40 (d)
9	7,54 (m)
10	7,54 (m)
11	8,25 (d)
1'	4,26 (s)
6'	1,42 (s)
6''	1,42 (s)

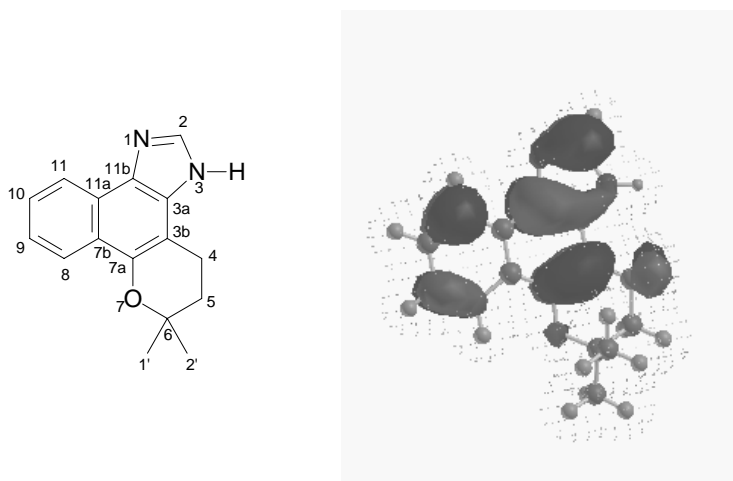
Para a formação dos derivados metilados do naftoimidazol (60) pressupõe-se o seguinte mecanismo:



#### 5.4 – Nitração do naftoimidazol **60**

A reação de nitração foi escolhida para investigação da reatividade do composto (**60**) em reações de substituição eletrofílica. Também foi investigada a influência de dois sistemas reacionais sobre a seletividade da reação, em fases homogênea e heterogênea, uma vez que para esta reação há competição entre dois tipos de mecanismos, iônico e radicalar. Estes são dependentes da característica do substrato, onde substratos ricos em elétrons ou com grupos doadores são suscetíveis, também, a processos envolvendo espécies radicalares; e das características do meio reacional. Os sistemas homogêneos comumente empregadas – misturas contendo ácido nítrico – favorecem ao mecanismo iônico; e o favorecimento do mecanismo que envolve espécies radicalares ocorre no sistema heterogêneo utilizado, para o qual já foi observada a modificação do padrão de seletividade da posição de substituição em alquil-benzenos e 1, $\omega$ -difênil alcanos e trifênil-alcano {[5-fenil-3-(2-feniletil)pentil]benzeno}, nesses casos houve aumento da substituição em *para*.

As posições favoráveis a nitração foram investigadas empregando modelagem molecular com o método semi-empírico AM1 (MOPAC), pelo qual foi construído o mapa de densidade eletrônica para o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO).



**Figura 13.** Mapa de densidade eletrônica do HOMO do composto (**60**).

Pelo mapa de densidade eletrônica construído, é possível perceber as posições 1(ou 3, considerando a tautomeria),2,8,9 e 11 como as mais propensas a reagir com espécies eletrofílicas.

##### 5.4.1 – Nitração em condição homogênea.

Da separação cromatográfica efetuada para o produto bruto obtido desta reação foram isoladas nove frações com as seguintes massas, as frações estão dispostas em ordem crescente de polaridade:

- Fração 1 – 15,7 mg
- Fração 2 – 12,5 mg



- Fração 3 – 7,6 mg
- Fração 4 – 4,6 mg
- Fração 5 – 0,8 mg
- Fração 6 – 1,7 mg
- Fração 7 – 3,1 mg
- Fração 8 – 1,9 mg
- Fração 9 – 1,0 mg

Estas frações, ainda, aguardam análises espectroscópicas.

A massa total de produtos isolados somou 48,9 mg, que, em se considerando estas como produtos de nitração, corresponde a 82% de rendimento para a conversão do naftoimidazol (**60**) em nitro derivados, sendo que as frações, majoritárias, 1, 2 e 3 compreendem seletividades de 32, 26 e 15%, respectivamente.

#### 5.4.2 – Nitração em condição heterogênea.

Como mencionado anteriormente, a avaliação da nitração em condição heterogênea considerou o fato de que o sistema empregado favorece que a reação ocorra por um mecanismo radicalar, no qual há inicialmente a formação de um complexo de transferência de carga entre o substrato aromático e o íon nitrônio que evolui, pela transferência de um elétron do composto aromático para o eletrófilo, para a formação do par de radicais que se combina formando os produtos de nitração. Sendo a densidade de *spin* o fator que governa esta combinação entre as espécies radicalares formadas no curso da reação, o que conduz a um processo mais seletivo. Contudo este tipo de processo ocorre preferencialmente quando o substrato aromático é rico em elétrons, como no caso do composto avaliado. Esta reação também serviria de espelho para outras reações do cátion radical deste derivado imidazólico.

Da separação cromatográfica foram isoladas sete frações com as seguintes massas, em ordem crescente de polaridade:

- Fração 1 – 4,3 mg
- Fração 2 – 1,8 mg
- Fração 3 – 3,5 mg
- Fração 4 – 6,6 mg
- Fração 5 – 2,9 mg
- Fração 6 – 4,2 mg
- Fração 7 – 3,7 mg

Estes compostos também aguardam análises espectroscópicas.

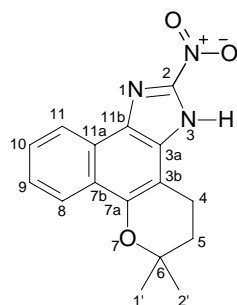
A massa total desses produtos soma 27 mg, que correspondem a 44 % de rendimento para a conversão a produtos nitrados. As frações majoritárias, 1, 4 e 6, correspondem a 16, 24 e 15 % de seletividade para a formações de produto nitrados.

Muito embora não se tenha informações estruturais sobre os produtos formados, é perceptível, pelo menos, que há diferença significativa entre as metodologias para a formação de derivados nitrados do naftoimidazol (**60**), o que pode ser justificado, em se pensando no sistema reacional, pelo longo período ao qual foi submetida a reação em condição

heterogênea (20 horas), sob condição oxidante, e pela natureza ácida do suporte empregado, montmorilonita k-10. Estes fatores somados podem ter contribuído para a formação de produtos não cromatografáveis nas condições da separação, com possível degradação dos produtos e / ou reagentes.

Além das reações apresentadas para esta investigação, que aguardam tomada de dados espectrais para identificação das substâncias formadas, foi realizada uma reação teste, em condição homogênea, em que foram reagidos 48 mg do naftoimidazol (**60**). Após separação cromatográfica do produto bruto obtido, foi isolado um nitro derivado, composto (**76**) (6,6-dimetil-2-nitro-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), em quantidade correspondente a cerca de 15% de rendimento, o qual foi analisado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}_{(\text{DEPT})}$ ,  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ,  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  ( $^1\text{J}$ ),  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  ( $^{2,3}\text{J}$ ), **Espectros 142 a 158** do caderno de espectros. Com os dados obtidos foram feitas as atribuições dispostas a seguir, na **Tabela 26**.

**Tabela 26.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do composto (**76**).

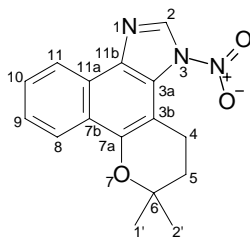


Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
3b	179,00	-		H4	H5
4	59,99	3,78 / t	H5	H5	-
5	40,22	2,43 / t	H4	H4	H1', H2'
6	86,47	-		H1', H2'	
7 <sup>a</sup>	202,21	-			H8
7b	136,81	-	-		H9
8	129,29	7,86 / d	H9	H9	
9	135,91	7,56 / t	H8, H10	H8	
10	127,67	7,25 / t	H9, H11	H11	
11	123,12	7,88 / d	H10	H10	
11 <sup>a</sup>	130,45	-	-		H10
11b	137,64	-	-		H11
1'	28,89	1,42 / s	-		H2'
2'	29,09	1,48 / s	-		H1'

**m**=multiplicidade dos sinais

Nos mesmos espectros também foram observados alguns sinais que não poderiam ser atribuídos a estrutura do composto (**76**). Estes dados, após uma atenção maior aos espectros de correlação heteronuclear, sugeriram que durante a reação também há formação do composto (**77**) (6,6-dimetil-3-nitro-3,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol), cujas atribuições são apresentadas na **Tabela 27**.

**Tabela 27.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do composto (**77**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
4	<b>36,21</b>	H4(a)= 2,38 / m H4(b)= 2,54 / m	H4(b), H5 H4(a), H5	- -	- -
5	<b>39,74</b>	2,16 / m	H4(a), H4(b)	H4(b)	-
6	<b>86,28</b>	-	-	-	H4(a)
7 <sup>a</sup>	202,21	-	-	-	H8
7 <sup>b</sup>	136,81	-	-	-	H9
8	129,29	7,86 / d	H9	H9	-
9	135,91	7,56 / t	H8, H10	H8	-
10	127,67	7,25 / t	H9, H11	H11	-
11	123,12	7,88 / d	H10	H10	-
11 <sup>a</sup>	130,45	-	-	-	H10
11 <sup>b</sup>	137,64	-	-	-	H11
1'	28,89	1,42 / s	-	-	H2'
2'	29,09	1,48 / s	-	-	H1'

**m**= multiplicidade dos sinais

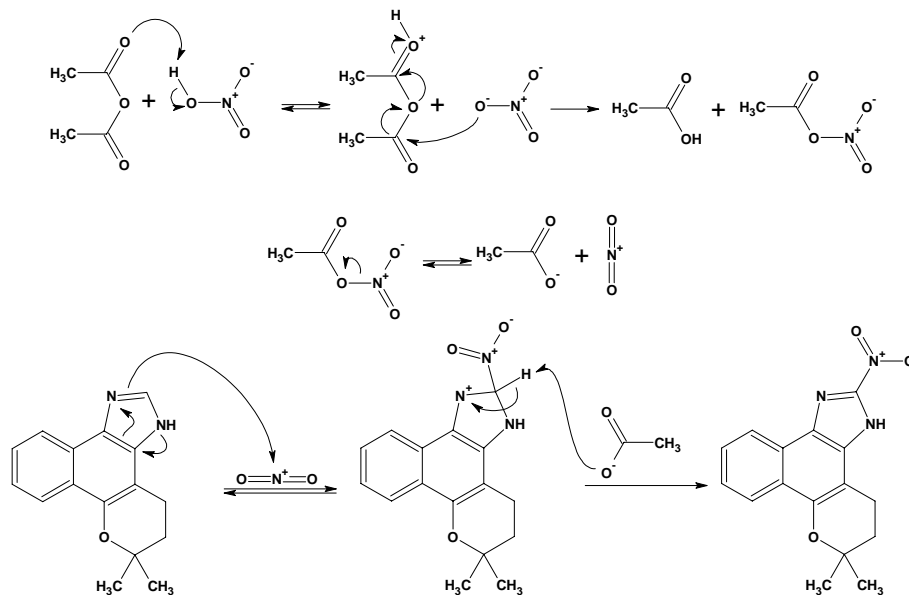
Na atribuição dos sinais referentes ao composto (**77**) levou-se em consideração a redução dos valores dos deslocamentos químicos dos hidrogênios da porção alifática da estrutura, possivelmente pela maior perturbação estérica sofrida pelo grupo nitro adicionado na posição 3 da estrutura inicial, o que impediria sua participação efetiva na conjugação com o sistema hetroaromático tricíclico e, conseqüentemente, reduziria a 'intensidade' do efeito eletrônico retirador que este substituinte causaria sobre os elétrons  $\pi$  dos anéis fundidos. Além disso, o desdobramento dos sinais dos hidrogênios da posição 4 implica a existência de alguma distinção dos ambientes químicos a que esses núcleos estão sujeitos, o que mostra alguma coerência com a estrutura proposta, ao se considerar as posições *pseudo*-axial e *pseudo*-equatorial ocupadas pelos núcleos em questão e a anisotropia que estes estariam sujeitos pela ação da nuvem eletrônica do grupo nitro torcido em relação ao plano do conjunto aromático; outra evidência que corrobora a não participação efetiva na conjugação / torção do grupo nitro em relação ao sistema aromático e / ou anisotropia é o menor valor de deslocamento químico atribuído para o átomo de carbono desta posição, que diferencia cerca de 23,7 ppm do derivado nitrado (**76**) para a mesma posição.

No derivado (**76**) há menos perturbação estérica em relação à participação do grupo nitro na conjugação com os elétrons  $\pi$  aromáticos, pelo contrário, há possibilidade de formação de ligação de hidrogênio intramolecular com o hidrogênio imidazólico, que 'forçaria' uma retenção conformacional favorável à conjugação efetiva do sistema  $\pi$  do substituinte com o restante da estrutura.

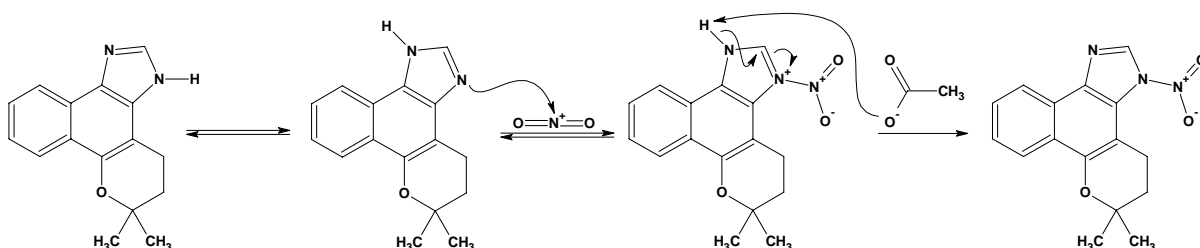
Na tabela com os dados do derivado (**77**), os valores em negrito foram observados apenas nos espectros de correlação heteronuclear e os valores em itálico, que são os mesmos observados para o composto (**76**), foram atribuídos, também para o (**77**), uma vez que não

foram observadas alteração na região de núcleos aromáticos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  nem nos espectros de correlação heteronuclear.

O mecanismo proposto para a formação do composto (**76**) é:



Já para o composto (**77**), o mecanismo proposto é:



Também foi obtido o EM em alta resolução para o derivado nitrado (**76**), no qual foi registrado o fragmento de massa relativo ao íon positivo do composto nitrado acrescido de uma metila, proveniente do metanol empregado como solvente, cujo valor de  $m/z$  foi de 312,1006, **Espectro 159** do caderno de espectros.

### 5.5 – Dimerização do naftoimidazol 60

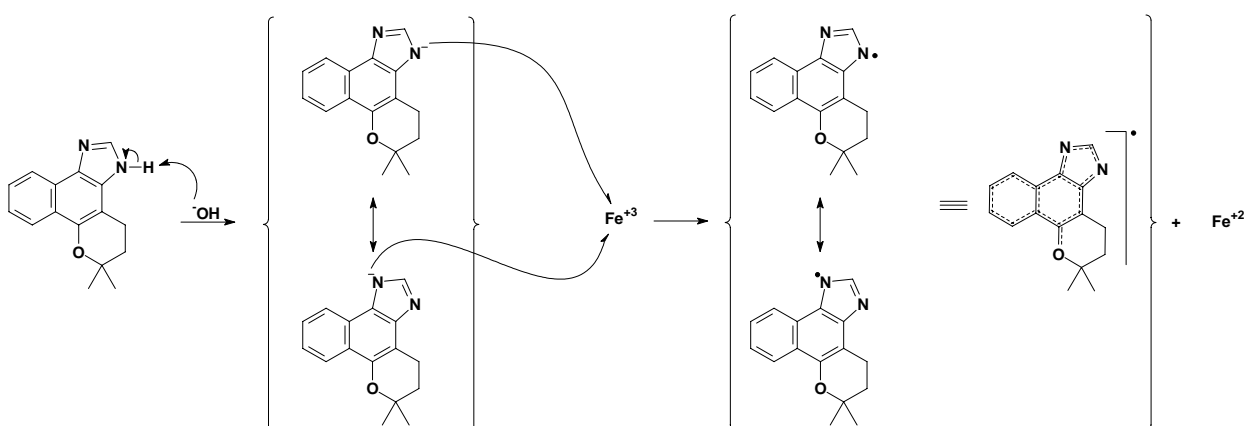
Da separação cromatográfica do produto bruto da reação de dimerização foram separados doze frações com as seguintes massas, em ordem crescente de polaridade:

- Fração 1 – 1,4 mg
- Fração 2 – 0,9 mg
- Fração 3 – 0,5 mg

- Fração 4 – 1,2 mg
- Fração 5 – 3,1 mg
- Fração 6 – 7,2 mg
- Fração 7 – 5,0 mg
- Fração 8 – 46,4 mg
- Fração 9 – 3,0 mg
- Fração 10 – 9,7 mg
- Fração 11 – 6,6 mg
- Fração 12 – 13,5 mg

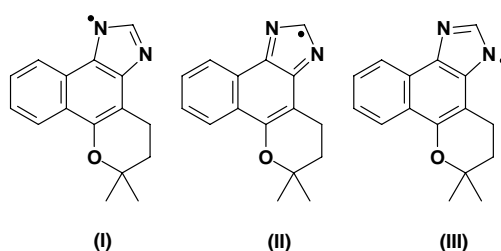
As frações majoritárias **8** e **12** for submetidas a análises por RMN de  $^1\text{H}$ , para ambas, e  $^{13}\text{C}$ , para **12**, contudo os resultados obtidos nestas análises foram muito complexos para se extrair alguma informação conclusivas a cerca de que espécies possam ter sido formadas, **Espectros 160 a 170** do caderno de espectros.

Resta apenas conjecturar a formação de algum produto pelas frações obtidas na separação cromatográfica e pela informação visual extraída durante a reação, onde ao longo da adição de  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  observou-se a mudança gradativa da cor da solução, de bege pálido a cor de vinho tinto, supostamente referente a formação da espécie radicalar:



Para o radical formado pressupõe-se a contribuição de um conjunto complexo de estruturas de estabilização. Duas tautoméricas, com a localização do elétron desemparelhado nos orbitais  $sp^2$  dos átomos de nitrogênio, e nas demais estruturas este elétron estaria deslocalizado nos orbitais  $\pi$  da estrutura conjugada, nos vários componentes mesoméricos possíveis.

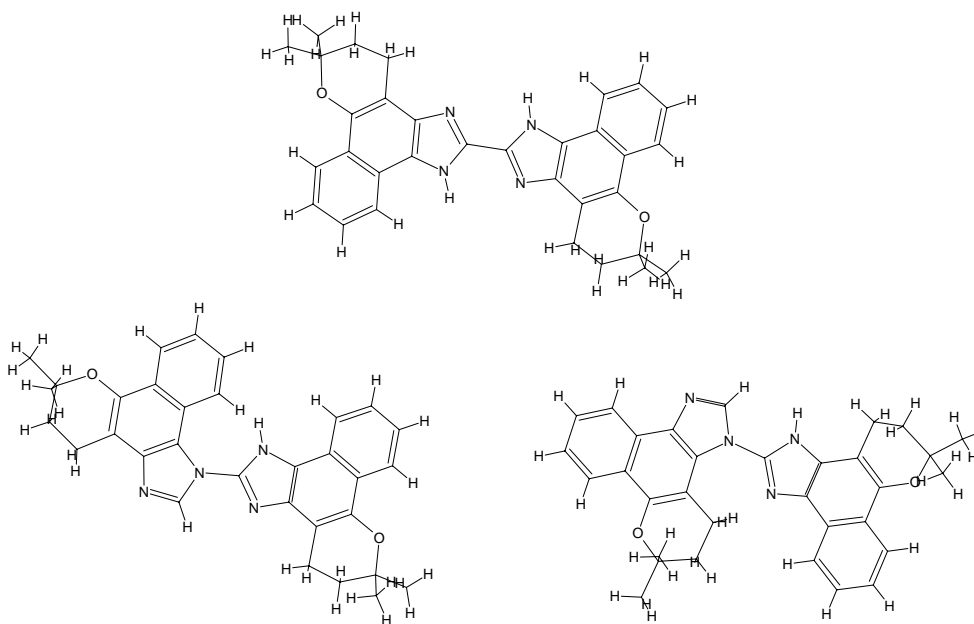
Dentre as várias estruturas que contribuem para a estabilização do radical supõe-se, novamente, que três delas seriam mais importantes na formação dos dímeros possíveis, que são as seguintes espécies radicalares:



Esta especulação leva em consideração o fato de que nos produtos possíveis de serem formados, a partir das demais estruturas que contribuem para a estabilização do radical, haveria perda completa da aromaticidade do sistema; enquanto que pelos radicais suscitados, ocorrendo o simples acoplamento das espécies radiculares, haveria, pelo menos, a manutenção da aromaticidade do anel formado pelos carbonos 7b, 8, 9, 10, 11 e 11a. Em ambos os casos há possibilidade de rearranjo para o restabelecimento da aromaticidade total do sistema.

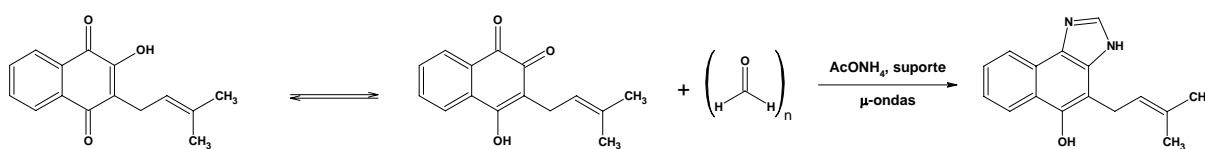
Maiores esclarecimentos sobre a especulação acima só serão possíveis após uma caracterização mais adequada para os produtos formados, o que permitirá estabelecer hipóteses em torno das estabilidades termodinâmica e cinética das espécies envolvidas, que se tornarão um pouco mais explícitas.

Considerando apenas os radicais citados e as restrições estereoquímicas de aproximação entre as estruturas, bem como as possíveis restrições rotacionais ao longo das ligações formadas; são possíveis quatorze produtos de acoplamento direto entre os radicais e três se houver rearranjo para restabelecer a aromaticidade, nos casos possíveis, o que totalizam dezessete produtos possíveis, por exemplo:



## 5.6 – Reação com lapachol [37](#)

A reação do lapachol foi planejada considerando a participação da espécie *orto*-quinonoídica no equilíbrio tautomérico desta espécie. O tautômero *orto* da quinona seria passível de sofrer esta transformação, levando a formação de seu derivado imidazólico (**Esquema 47**).

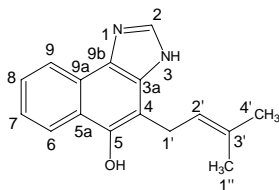


**Esquema 47.** Tautomeria e formação de derivado imidazólico a partir do lapachol.

Da separação cromatográfica realizada, foram agrupadas nove frações, sendo que as frações 2 e 9, em ordem de eluição, as que possuíam maior grau de pureza, de acordo com o acompanhamento feito por cromatografia em camada fina. Foram obtidas 25,2 mg de produto na fração 2, correspondentes a 20 % de rendimento e 29 mg na fração 9. Estas, foram analisadas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e caracterizadas como 4-(3-metil-but-2-en-1-il)-3H-nafto[1,2-*d*]imidazol-5-ol, (**78**), e 6,6-dimetil-3,6-diidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-*d*]imidazol, (**79**), respectivamente. As atribuições dos deslocamentos químicos que foram possíveis de se fazer estão apresentadas nas **Tabelas 28** [composto (**78**), **Espectros 171 a 177** do caderno de espectros] e **29** [composto (**79**), **Espectros 178 a 183** do caderno de espectros], que seguem.

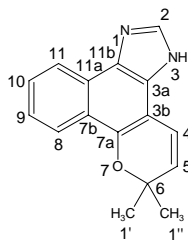


**Tabela 28** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do naftoimidazol (**78**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m
2	137,34	8,13 / s
4	106,29	-
5	150,10	-
6	122,43	8,41 / d
7	121,74	7,53 / t
8	124,84	7,63 / t
9	120,15	8,24 / d
1'	27,68	3,78 / d
2'	25,84	5,46 / t
3'	128,53	-
4'	25,84	1,84 / s
1''	24,09	1,93 / s

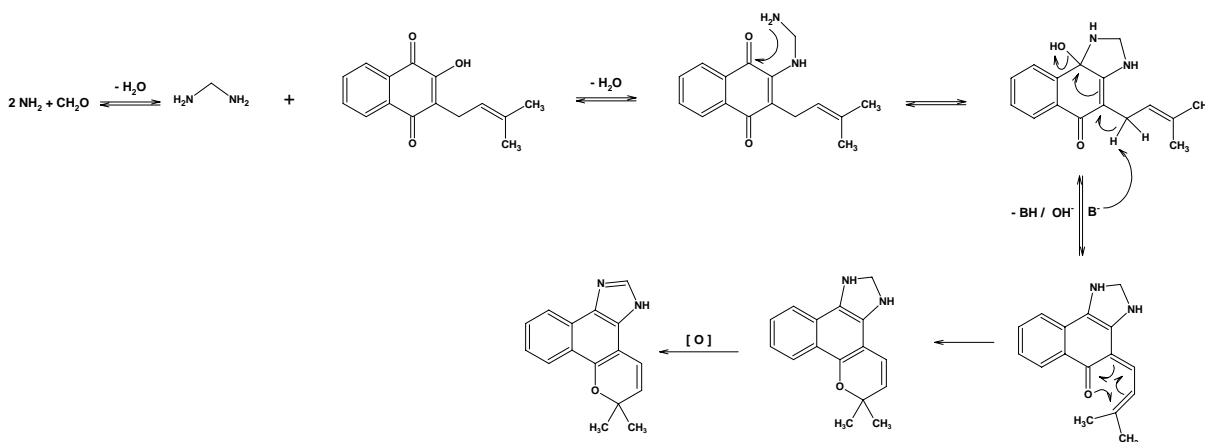
**Tabela 29.** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ ) e  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD- $d_4$ ) do naftoimidazol (**79**).



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm) / m / J (Hz)
2	139,30	8,16 (s)
3b	107,21	-
4	119,02	6,94 / d / 7
5	131,07	5,84 / d / 7
6	77,93	-
8	123,46	8,22 / d / 8,5
9	125,42	7,45 / t / 8,5
10	127,84	7,55 / t / 8,5
11	122,20	8,27 / d / 8,5
1'	27,81	1,54 / s
1''	27,81	1,54 / s

**m**=multiplicidade dos sinais

Para a formação do composto (**79**) sugere-se que a reação ocorra a partir do tautômero *para* da quinona, onde o ataque inicial ocorreria no carbono que sustenta a hidroxila, com substituição por um dos grupos amino do intermediário formado entre o aldeído e a amônia, como na proposta de Orru<sup>114</sup>, seguido de posterior adição do grupo amino remanescente a carbonila vicinal. O intermediário gerado nessa última etapa sofreria ação da natureza básica do suporte sendo desprotonado no grupo metileno exocíclico. Por esta desprotonação se formaria o intermediário que, por ciclização eletrocíclica, se converte em uma espécie portadora de anel pirânico e esta, por sua vez, por processos oxidativos, aromatizaria a porção diazólica da estrutura, formando por fim o núcleo imidazólico, como apresentado no **Esquema 48**.



**Esquema 48.** Proposta para a formação do composto (**79**)

## 5.7 – Avaliação biológica dos derivados imidazólicos

Por se tratar de uma avaliação preliminar a informação direta que se extrai destes resultados é a de que entre os compostos avaliados existem substâncias que são mais ativas e outras menos. Contudo, ao se pensar nos resultados que já estão acumulados na literatura sobre esta classe de compostos, os dados obtidos somam-se ao conjunto de informações e amplia o escopo estrutural avaliado até o momento, o que permitirá que possam ser feitas correlações entre estrutura e atividade com uma maior variabilidade estrutural.

Das substâncias avaliadas o composto (**60**) foi o que apresentou maior atividade, cerca de seis vezes maior que a do cristal violeta. O fato interessante é que este derivado não possui substituintes na posição 2 do anel imidazólico, o que, pelos resultados registrados anteriormente, parecia condição indispensável para uma boa atividade. Apesar do bom resultado este composto é cerca de cinco a seis vezes menos ativo que o derivado imidazólico mais ativo da  $\beta$ -lapachona preparado até o momento. Por outro lado, dada sua maior simplicidade estrutural, pode constituir modelo estrutural para avaliações posteriores, devido às possibilidades de modificação estrutural.

## 5.8 – Produção bibliográfica

*J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 19, No. 6, 1230-1233, 2008.  
Printed in Brazil - ©2008 Sociedade Brasileira de Química  
0103 - 5053 \$6.00+0.00

Short Report

### Synthesis of Imidazole Derivatives from $\beta$ -Lapachone and Related Compounds using Microwave and Supported Reagents

*Andrea Rosane da Silva, Ari Miranda da Silva, Aurélio Baird Buarque Ferreira,\*  
Bauer de Oliveira Bernardes and Roberta Lindolfo da Costa*

*Programa de Pós-Graduação em Química, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, km 7, BR 465, Seropédica, 23.890-000 Rio de Janeiro-RJ, Brazil*

## 6 – Conclusões

O uso de microondas e reagente suportado na síntese de imidazóis derivados de *orto*-quinonas, tais como:  $\beta$ -lapachona, ácido  $\beta$ -lapachona-3-sulfônico e nor- $\beta$ -lapachona possibilitou a formação de novos compostos com rendimentos satisfatórios, além de mostrar viável o emprego desta metodologia para a formação destes compostos a partir de compostos quinonoídicos com boa seletividade.

O emprego de paraformaldeído na síntese dos naftoimidazóis não substituídos, empregando microondas, é uma alternativa que se mostrou viável e permitiu outras investigações sobre a reatividade do sistema formado.

Para a síntese de imidazóis a partir de  $\beta$ -lapachona e dos compostos relacionados, os melhores rendimentos para a conversão foram alcançados quando o meio reacional (suporte sólido) possuía natureza básica.

Através da investigação da reatividade desses imidazóis, frente às reações de substituição eletrofílica aromática (nitração) e substituição nucleofílica alifática (metilação), pôde-se obter, até o momento, 4 novos derivados, sendo 2 derivados metilados e 2 derivados nitrados.

A análise dos métodos espectroscópicos permitiu a atribuição de valores de RMN para as estruturas obtidas. Para os derivados nitrados, os dados espectroscópicos permitiram a identificação dos dois derivados, mesmo um deles tendo sido considerado inicialmente como impureza. Para a reação de metilação, os dados de NOESY permitiram a identificação dos dois derivados metilados, quando ainda em mistura.

A variação característica ácido/base do sistema de eluentes permitiu a separação cromatográfica dos dois derivados metilados, o que não foi observado em condição neutra.

A observação visual durante a reação de dimerização e os resultados preliminares das análises espectroscópicas de algumas das frações isoladas indicam que houve formação de produtos.

A reação com o lapachol forneceu dois novos derivados imidazólicos.

A presença de substituintes na posição 2 do anel imidazólico do naftoimidazol derivado da  $\beta$ -lapachona não é condição indispensável para uma boa atividade contra a forma tripomatigota do *T.cruzi*.

## 7 – Referências

- 
- 1 TORSELL, K. B. G.. **Natural Product Chemistry**. N. Iorque. Wiley, 1983.E.U.A.
- 2 BRIELMANN, H. L.; SETZER, W. N.; KAUFMAN, P. B.; KIRAKOSYAN, A.; CSEKE, L. J. Phytochemicals: The Chemical Components of Plants. In: Cseke,L. J.; Kirakosyan,A.; Kaufman,P. B.; Warber,S. L.; Duke, J. A.; Brielmann, H. L. **Natural Products from Plants**. 2. Ed. N. Iorque, Taylor & Francis, 2006. cap. 1. p. 1-49.
- 3 VIEGAS JR., C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J.. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**. [s.l.], v. 29, n. 2, p. 326-337. 2006.
- 4 PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A..Produtos naturais: atualidades, desafios e perspectivas. **Química Nova**. [s.l.], v. 25, n. Supl. 1, 45-61, 2002.
- 5 PHILLIPSON, J. D.. Phytochemistry and medicinal plants. **Phytochemistry**. [s.l.], v. 56, n. 3, p. 237-243, 2001.
- 6 MONTANARI, C.A.; BOLZANI, V. S.. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**. [s.l.], v. 24, n. 1, 105-111, 2001.
- 7 LEMOS, T. G.; MONTE, F. J. Q.; SANTOS, A. K. L.; FONSECA, A. M.; SANTOS, H. S.; OLIVEIRA, M. F.; COSTA, S. M. O.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R.. Quinones from plants of northeastern Brazil: structural diversity, chemical transformations, NMR data and biological activities. **Natural Product Research**. [s.l.], v. 21, n. 6, p. 529-550. 2007.
- 8 a) PATAI, S. **The Chemistry of Quinonoid Compounds**. v. 1. N. Iorque. Wiley, 1974., PATAI, S.; RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Quinonoid Compounds**. v. 2. N. Iorque. Wiley, 1988.
- 9 GIBAJA OVIEDO, S. **Pigmentos Naturales Quinónicos**. Lima: UNMSM, Fondo Editorial, 1998. 277 p.
- 10 DEWICK, P. M. The shikimate pathway: aromatic amino acids and aryl propanoids. In: \_\_\_\_\_. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. 2. ed. Chichester. John Wiley & Sons Ltd, 2002. cap. 4. p. 121-166.
- 11 SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. **Química Nova**. [s.l.], v. 26, n. 3, p. 407-416. 2003.
- 12 ABREU, F. C.; FERRAZ, P. A. L.; GOULART, M. O. F.. Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. [s.l.], v. 13, n. 1, p. 19-35. 2002.

---

13 GOULART, M. O. F.; FALKOWSKI, P.; OSSOWSKI, T.; LIWO, A.. Electrochemical study of oxygen interaction with lapachol and its radical anions. **Bioelectrochemistry**. [s.l.], v. 59, p. 85-87. 2003

14 ABREU, F.C.; FERREIRA, D. C. M.; WADHAWAN, J.; AMATORE, C.; FERREIRA, V. F.; SILVA, M. N.; SOUZA, M. C. B. V.; GOMES, T. S.; XIMENEES, E. A.; GOULART, M. O. F.. Electrochemistry of  $\beta$ -lapachone and its diazoderivative: Relevance to their compared antimicrobial activities. **Electrochemistry Communications**. [s.l.], v. 7, p. 767-772. 2005.

15 SALAS, C.; TAPIA, R. A.; CIUDAD, K.; ARMSTRONG, V.; ORELLANA, M.; KEMMERLING, U.; FERREIRA, J.; MAYA, J. D.; MORELLO, A.. *Trypanosoma cruzi*: Activities of lapachol and  $\alpha$ - and  $\beta$ -lapachone derivatives against trypomastigote and tripomastigote forms. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 16, p. 668-674. 2008.

16 OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J.. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: Uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química Nova**. [s.l.], v. 26, n. 6, p. 976-984. 2002.

17 FUJII, N.; YAMASHITA, Y.; MIZUKAMI, T.; NAKANO, H.. Correlation between the formation of cleavable complex with topoisomerase I and growth-inhibitory activity for saintopin-type antibiotics. **Molecular Pharmacology**. [s.l.], v. 51, p. 269-276. 1997.

18 KRISHNAM, P.; BASTOW, K. F.. Novel mechanisms of ADN topoisomerase II inhibition by pyranonaphthoquinone derivatives - eleutherin,  $\alpha$ -lapachone and  $\beta$ -lapachone. **Biochemical Pharmacology**. [s.l.], v. 60, p. 1367-1379. 2000.

19 LI, C. J.; AVERBOUKH, L.; PARDEE, A. B..  $\beta$ -lapachone, a novel ADN topoisomerase I inhibitor with a mode of action different from camptothecin. **The Journal of Biological Chemistry**. [s.l.], v. 268, n. 30, p.22463-22468. 1993.

20 KRISHNAN, P.; BASTOW, K. F.. Novel mechanisms of cellular ADN topoisomerase II inhibition by the pyranonaphthoquinone derivatives  $\alpha$ -lapachone and  $\beta$ -lapachone. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**. [s.l.], v. 47, p.187-198. 2001.

21 a) Disponível em: <<http://www.rain-tree.com/paudarco.htm>>. Acesso em: 29 mar. 2008. b) Disponível em : <<http://www.rain-tree.com/pau-d-arco-traditional-uses.pdf>>. Acesso em: 29 mar. 2008.

22 PATERNÒ, E. Ricerche sull'acido lapacico. **Gazzeta Chimica Italiana**. [s.l.], v. 12, p. 337-392. 1882

23 BURNETT, A. R.; THOMSON, R. H.. Naturally occurring quinines. Part X. The quinonoid compounds of *Tabebuia avellaneda* (Bignoniaceae). **Journal of Chemical Society (C)**. [s.l.], p. 2100-2104. 1967.



- 
- 24 FONSECA, S. G. C.; BRAGA, R. M. C.; SANTANA, D. P.. Lapachol – química farmacologia e métodos de dosagem. **Revista Brasileira de Farmácia**. [s.l.], v. 84, n. 1, p. 9-16. 2003.
- 25 HUSSAIN, H.; KROHN, K.; AHMAD, V. U.; MIANA, G. A., GREEN, I. R.. Lapachol: an overview. **ARKIVOC**. [s.l.], v. ii, p. 145-171. 2007.
- 26 HOOKER, S. C.. The constitution of “lapachic acid”(lapachol) and its derivatives. **Journal of Chemical Society, Transactions**. [s.l.], v. 61, p. 611-650. 1892.
- 27 HOOKER, S. C.. The constitution of “lapachic acid”(lapachol) and its derivatives. Part II. The azines of lapachol group. **Journal of Chemical Society, Transactions**. [s.l.], v. 63, p. 1376-1387. 1893.
- 28 HOOKER, S.C.; CARNELL, W. C.. LIII.- Conversion of *ortho*- into *para*-, and of *para*- into *ortho*-quinone derivatives. Part III. The hydroximes of the lapachol group. **Journal of Chemical Society, Transactions**. [s.l.], v. 65, p. 717-725. 1894.
- 29 HOOKER, S. C.. The constitution of “lapachic acid”(lapachol) and its derivatives. Part III. The structure of the amylene chain. **Journal of Chemical Society, Transactions**. [s.l.], v. 69, p. 1355-1381. 1896.
- 30 HOOKER, S. C.. The constitution of “lapachic acid”(lapachol) and its derivatives. Part IV. Oxidation with potassium permanganate. **Journal of the American Chemical Society**. [s.l.], v. 58, p. 1168-1173. 1936.
- 31 FIESER, L. F.; BERLINER, E.; BONDHUS, F. J.; CHANG, F. C.; DAUBEN, W. G.; ETTLINGER, M. G.; FAWAZ, G.; FIELDS, M.; FIESER, M.; HEIDELBERGER, C.; HEYMANN, H.; SELIGMAN, A. M.; VAUGHAN, WYMAN R.; WILSON, A. G.; WILSON, E.; WU, M.; LEFFLER, M. T.; HAMLIN, K. E.; HATHAWAY, R. J.; MATSON, E. J.; MOORE, E. E.; MOORE, M. B.; RAPALA, R. T.; ZAUGG, H. E.. Naphthoquinone antimalarials. I. General survey. **Journal of the American Chemical Society**. [s.l.], v. 70, p. 3151-3155. 1948.
- 32 SUZUKI, M.; AMANO, M.; CHOI, J.; PARK, H. J.; WILLIAMS, B. W.; ONO, K.; SONG, C. W.. Synergistic effects of radiation and  $\beta$ -lapachone in DU-145 human prostate cancer cells *in vitro*. **Radiation Research**. [s.l.], v. 165, p. 525-531. 2006.
- 33 (a) LIMA, O. G.; D’ALBUQUERQUE, I. L., GONÇALVES DE LIMA, C., MACHADO, M. P.. Primeiras observações sobre a ação antimicrobiana do lapachol. **Anais da Sociedade de Biologia de Pernambuco**. Recife, v. 14, n. 1/2, p. 129-135. 1956. (b) LIMA, O. G. DE; D’ALBUQUERQUE, I. L.; LIMA, C. G.; MAIA, M. H. D.. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XX. Atividade antimicrobiana de alguns derivados do lapachol em comparação com a xiloidona, nova orthonaftoquinona natural isolada de extratos do cerne do “pau d’arco” rôxo, *Tabebuia avellanadae* Lor. Ex Griseb. **Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco**. Recife, v. 4, n. 1/2, p. 3-17. 1962. (c) LIMA, O. G.; COELHO, J. S. B.; D’ALBUQUERQUE, I. L.; MELLO, J. F.; MARTINS, D. G.; LACERDA, A. L.; MORAES E SOUZA, M. A.. Substâncias antimicrobianas de

---

plantas superiores. Comunicação XXXV. Atividade antimicrobiana e antitumoral de lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) em comparação com o lapachol (2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona). **Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco**. Recife, v. 11, n. 1, p. 21-26. 1971. (d) LIMA, O. G.; MACIEL, G. M.; OLIVEIRA, L. L. DE; LACERDA, A. L.; MOREIRA, L. C.; MARTINS, D. G.. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XXXVII. Atividade antimicrobiana e antineoplásica de juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona), lapachol (2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) e plumbagina (2-metil-5-hidroxi-1,4-naftoquinona) e lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona). **Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco**. Recife, v. 12. N. 1/2, p. 3-12. 1972.

34 WANICK, M. C.; BANDEIRA, J. A.; FERNANDES, R. V.. Ação antiinflamatória e cicatrizante do extrato hidroalcoólico do líber do pau d'arco rôxo (*Tabebuia avellanedae*), em pacientes portadoras de cervicites e cérvico-vaginites. **Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco**. Recife, v. 10, n. 1/2, p. 41-45. 1970.

35 LEONCIO D'ALBUQUERQUE, I.; MACIEL, M. C. N.; SCHULER, A. R. P.; DE ARAUJO, M. C. M.; MACIEL, G. M.; CAVALCANTI, M. S. B.; MARTINS, D. G.; LACERDA, A. L.. Preparações e primeiras observações sobre as propriedades antibióticas e antineoplásicas das naftoquinonas homólogos inferiores na série da 2-hidróxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona (lapachol). **Revista do Instituto de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco**. Recife, v. 12, n. 1/2, p. 31-40. 1972.

36 (a) PINTO, A. V.; PINTO, M. D. C.; GILBERT, B.; PELLEGRINO, J.; MELLO, R. T. Schistosomiasis mansoni: blockage of cercarial skin penetration by chemical agents: I. Naphthoquinones and derivatives. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. [s.l.], v. 71, n. 2, p. 133-135. 1977. (b) LOPES, J. N.; DOCAMPO, R.; VASCONCELOS, M.E.; SAMPAIO, M. C. R.; PINTO, A. V.; GILBERT, B. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the toxicity of 1,4 naphthoquinones and 1,2 naphthoquinones derivatives against *Trypanosoma cruzi*. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**. Liverpool, v. 72, n. 6, p. 523-531. 1978.

37 DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, CL.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMAO, K.; DE CASTRO, S. L.; PINTO, A. V.. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study. **Journal of the Brazilian Chemical Society** [s.l.], v. 12, n. 3, p. 325-338. 2001.

38 ANDRADE-NETO, V. F.; GOULART, M. O. F.; SILVA FILHO, J. F.; SILVA, M. J.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V.; ZALIS, M. G.; CARVALHO, L. H.; KRETTLI, A. U.. Antimalarial activity of phenazines from lapachol,  $\beta$ -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* invivo. **Biorganic & Medicinal Chemistry Letters**. [s.l.], v. 14, p. 1145-1149. 2004.

39 PINTO, A. V.; PINTO, C. N.; PINTO, M. C. F. R.; EMERY, F. S.; MOURA, K. C. G.; CARVALHO, C. E. M.; BRINN, I. M.. Fluorescent symmetric phenazines from naphthoquinones. **Heterocycles**. [s.l.], v. 45, n.12, 2431-2436. 1997.

---

40 NEVES-PINTO, C.; MALTA, V. R. S.; PINTO, M. C. F. R.; SANTOS, R. H. A.; DE CASTRO, S. L.; PINTO, A. V. A trypanocidal phenazine perived from  $\beta$ -lapachone. **Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 45, n. 10, p. 2112-2115. 2002.

41 BERNARDES, B. O..**Alguns derivados da  $\beta$ -lapachona**. 1 v. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2001.

42 PÉREZ-SACAU, E.; SOTO-DELGADO, J.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, Á. G..Synthesis of 9- and 10-membered macrolactone by selective ozonolysis of 1,4-diazaphenanthrene derivatives. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 61, p. 437-445. 2005.

43 CHAVÉS, J. P.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V.. Heterocycles from quinones. I – The reaction of lapachol with primary alkyl amines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. [s.l.], v. 1, n. 1, p. 22-27. 1990.

44 NEVS-PINTO, C.. **Quinona bioativas de *Tabebuia*: Reatividade química e potencial na formação de heterociclos**. 1 v. Tese (Doutorado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998.

45 PINTO, A. V.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. C. F. R.; SANTA RITA, R.; PEZZELLA, C. A. C.; CASTRO, S. L.. Trypanocidal activity of synthetic heterocicles derivatives of active quinones from *Tabebuia* sp. **Arzneimittel-Forschung / Drug Research**. Aulendorf. v. 47(i), n. 1, p. 74-79. 1997.

46 NEVES-PINTO, C.; DANTAS, A. P.; DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; POLEQUEVITCH, P. F.; PINTO, M. C. F. R.; DE CASTRO, S. L.; PINTO, A. V.. Chemical reactivity studies with naphthoquinones from *Tabebuia* with anti-trypanosomal efficacy. **Arzneimittel-Forschung / Drug Research**. Aulendorf. v. 50(ii), n. 12, p. 1120-1124 .2000.

47 ABREU, F. C.; FERREIRA, D. C. M.; WADHAWAN, J.; AMATORE, C.; FERREIRA, V. F.; SILVA, M. N.; SOUZA, M. C. B. V.; GOMES, T. S.; XIMENEZ, E. A.; GOULART, M. A. F.. Electrochemistry of  $\beta$ -lapachone and its diazoderivative: Relevance to their compared antimicrobial activities. **Electrochemistry Communications**. [s.l.], v. 7, p. 767-772. 2005.

48 FERREIRA, V. F.; JORQUEIRA, A.; SOUZA, A. M. T.; SILVA, M. N.; SOUZA, M. C. B. V.; GUOVÊA, R. M.; RODRIGUES, C. R.; PINTO. A. V.; CASTRO, H. C.; SANTOS, D. O.; ARAÚJO, H. P.; BOURGUIGNON, S.. Trypanocidal agents with low cytotoxicity to mammalian cell line: A comparison of the theoretical and biological features of lapachone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 14, p. 5459-5466. 2006.

49 SILVA, M. N.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; WARDELL, S. M. S. V.; WARDELL, J. L.. Synthesis of new aldehyde derivatives from  $\beta$ -lapachone and *nor*- $\beta$ -lapachone. **ARKIVOC**. [s.l.], v. x, p. 156-168. 2003.

---

50 SILVA, A. R.; **Adição de organometálicos a orto e para-naftoquinonas**. 1 v. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2004.

51 DI CHENNA, P.H.; BENEDETTI-DOCTOROVICH, V.; BAGGIO, R. F.; GARLAND, M. T.; BURTON, G.. Preparation and cytotoxicity toward cancer cells of mono(arylimino) derivatives of  $\beta$ -lapachone. **Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 44, p. 2486-2489. 2001.

52 CARVALHO, C. E. M.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; HARRISON, W.. Heterocyclic derivatives from natural occurring naphthoquinones: synthesis, characterization and X-ray structure of beta-lapachone hydrazo compounds. **Dyes and Pigments**. [s.l.], v. 52, p. 209-214. 2002

53 ROSENTHAL, P. J.. Overview of Parasitic Infections. In: TAYLOR, J. B.; TRIGLLE, D. J. (Editors-in-Chief). **Comprehensive Medicinal Chemistry II**. [s.l.]: Elsevier, 2006. v. 7. Cap. 26. p. 749-763.

54 GALVÃO, C.. A sistemática dos triatomíneos (Hemiptera, Reduviidae), de De Geer ao ADN. **Entomologia y Vectores**. [s.l.], v. 10, n. 4, p. 511-530. 2003.

55 SILVEIRA, A. C.. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul da América: História de uma iniciativa internacional, 1991 / 2001. Disponível em <<http://www.paho.org/portuguese/ad/dpc/cd/dch-historia-incosur.pdf>>. Acesso em 16 abr. 2008.

56 AUFDERHEIDE, A. C.; SALO, W.; MADDEN, M.; STREITZ, J.; BUIKSTRA, J.; GUHL, F.; ARRIAZA, B.; RENIER, C.; WITTMERS Jr., L. E.; FORNACIARI, G.; ALLISON, M.. A 9,000-year record of chagas disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. [s.l.], v. 101, n. 7, p. 2034-2039. 2004.

57 CHAGAS, C.. A new human disease. Summary of etiological and clinical studies. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 3, n. 11, p. 219-275. 1911.

58 TEIXEIRA, A. R. L.; NITZ, N.; GUIMARO, M. C.; SANTOS-BUCH, C. A.. Chagas disease. **Postgraduate Medical Journal**. [s.l.], v. 82, p. 788-798. 2006.

59 DIAS, J. C. P.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J.. The impact of Chagas' disease control in Latin America – A review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 97, n. 5, p. 603-612. 2002.

60 URBINA, J. A.; DOCAMPO, R.. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends in Parasitology**. [s.l.], v. 19, n. 11, p. 495-501. 2003.

61 COURA, J. R.; CASTRO, S. L.. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 97, n. 1, p. 3-24. 2002.

- 
- 62 CASTRO, J. A.; MECCA, M. M.; BARTEL, L. C.. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease. **Human & Experimental Toxicology**. [s.l.], v. 25, n. 8, p. 471-479. 2006.
- 63 FAIRLAMB, A. H.. Future prospects for the chemotherapy of Chagas' disease. **Medicina**. Buenos Aires, v. 59, p. 179-187. 1999. Suplemento II.
- 64 GRIDNEV, A. A.; MIHALTSEVA, J.M.. Synthesis of 1-Alkylimidazoles. **Synthetic Communications**. [s.l.], v. 24, n. 11, p. 1547-1555. 1994.
- 65 DE MOURA, K. C. G.; SALOMAO, K.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; EMERY, F. S.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V.; DE CASTRO, S. L.. Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[b-4,3]naphtho[1,2-d]imidazoles from b-lapachone. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 39, n. 7, p. 639-645. 2004.
- 66 MENNA-BARRETO, R. F. S.; HENRIQUES-PONS, A.; PINTO, A. V.; MORGADO-DIAZ, J. A.; SOARES, M. J.; DE CASTRO, S. L.. Effect of a  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazole on *Trypanosoma cruzi*: Identification of target organelles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. [s.l.], v. 56, n. 6, p. 1034-1041. 2005.
- 67 MENNA-BARRETO, R. F. S.; CORRÊA, J. R.; PINTO, A. V.; SOARES, M. J.; CASTRO, S. L.. Mitochondrial disruption and ADN fragmentation in *Trypanosoma cruzi* induced by naphthoimidazoles synthesized from  $\beta$ -lapachone. **Parasitology Research**. [s.l.], v. 101, p. 895-905. 2007.
- 68 FURTADO, F. **Dobradinha contra Chagas**: Derivados vegetais e estudos sobre a miocardite e a encefalite são novas promessas contra o *T. cruzi*. Disponível em <<http://ich.unito.com.br/55352>> Acesso em: 30 abril 2008.
- 69 EICHER, T.; HAUPTMANN, S.. Five membered heterocycles. In: \_\_\_\_\_ **The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications**. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. cap. 5. p. 52-221.
- 70 KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F. **Handboock o Hetercyclic Chemistry**. 2. ed. Oxford: Elsevier Science Ltd. 2000. 735 p.
- 71 JIN, Z.. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. **Natural Products Reports**. [s.l.], v. 20, p. 584-605. 2003.
- 72 DE LUCA, L.. Naturally occurring and synthetic imidazols: Their chemistry and theirbiological activities. **Current Medicinal Chemistry**. [s.l.], v. 13, p. 1-23. 2006.
- 73 MELANDER, C.; BURNETT, R.; GOTTESFELD, J. M.. Regulation of gene expression with pyrrole-imidazole polyamides. **Journal of Biotechnology**. [s.l.], v. 112, p. 195-220. 2004.
- 74 WILKES, J. S.. A short history of ionic liquids- from moltn salts to neoteric solvents. **Green Chemistry**. [s.l.], v. 4, p. 73-80. 2002.

- 
- 75 TSAI, M.; HSU, Y.; LIN, J. T.; CHEN, H.; HSU, C.. Organic dyes containing 1*H*-phenanthro[9,10-*d*]imidazole conjugation for solar cells. **Journal of Physical Chemistry C**. [s.l.], v. 111, n. 50, p.18783-18793. 2007.
- 76 FANG, Z.; WANG, S.; ZHAO, L.; XU, Z.; REN, J.; WANG, X.; YANG, Q.. Synthesis and characterization of blue light emitting materials containing imidazole. **Materials Chemistry and Physics**. [s.l.], v. 107, p. 305-309.
- 77 KREBS, F. C.; LINDVOLD, L. R.; JØRGENSEN, M.. Superradiant properties of 4,4-bis(1*H*-phenanthro[9,10-*d*]imidazol-2-yl)biphenyl and how a laser dye with exceptional stability can be obtained in only one synthetic step. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 42, p. 6753–6757. 2001.
- 78 ALLONAS, X.; OBEID, H.; FOUASSR, J.; KAJI, M.; ICHIHASHI, Y.; MURAKAMI, Y.. Photochemistry and polymerization efficiency of bis-imidazole based photoinitiator systems. **Journal of Photopolymer Science and Technology**. [s.l.], v. 16, n. 1, p. 123-128. 2003.
- 79 BREWER, C.; BREWER, G.; PATIL, G.; SUN, Y.; VIRAGH, C.; BUTCHER, R. J.. Conformational control of spin state in iron(II) tripodal imidazole complexes. **Inorganica Chimica Acta**. [s.l.], v. 358, p. 3441-3448. 2005.
- 80 CUI, G.; LI, J. TIAN, J.; BU, X.; BATTEN, S. R.. Multidimensional metal-organic frameworks constructed from flexible bis(imidazole) ligands. **Cristal Growth & Design**. [s.l.], v. 5, n. 5, p. 1775-1780. 2005
- 81 BELLINA, F.; CAUTERUCCIO, s.; ROSSI, R.. Synthesis and biological activity of vicinaldiaryl-substituted 1*H*-imidazoles. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 63, p. 4571-4624. 2007.
- 82 MARWAHA, A.; SING, P.; MAHAJAN, M. P.; VELUMURUGAN, D.. An efficient unprecedented synthesis of novel functionalized imidazoles from secondary amino-*N*-carbothioic acid (phenyl-*p*-tolylimino-methyl)amidesand dimethyl acetylenedicarboxylate. **Tetrahedron Letters**. [s.l.],v. 45, p.8945-8947. 2004.
- 83 JAYAKUMAR, S.; ISHAR, M. P. S.; MAHAJAN, M. P.. Unusual 1,4 methylene transfer from a Simmons-Smith reagent to 1,3-diaza-1,3-dienes. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 39, p. 6557-6560. 1998.
- 84 HENKEL, B.. Synthesisof imidazole-4-carboxylic acid via solid-phase bound 3-*N,N*-(dimethylamino)isocyanoacrylate. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 45, p. 2219-2221. 2004.
- 85 NUNAMI, K.; YAMADA, M.; FUKUI, T.; MATSUMOTO, K.. A novel synthesis of methyl1,5-dissubstituted imidazole-4-carboxilates using 3-bromo-2-isocianoacrilatos. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 59, n. 25, p. 7635-7642. 1994.
- 86 LEE, S.; YOSHIDA, K.; MATSUSHITA, H.; CLAPHAM, B.; KOCH, G.; ZIMMERMANN, J.; JANDA, K. D.. N-H insertion reactions of primary ureas: The synthesis

---

of highly substituted imidazolones and imidazoles from diazocarbonlys. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 69, n. 25; p. 8829-8835. 2004.

87 VAN LEUSEN, A. M.; WILDEMAN, J.; OLDENZIEL, O. H.. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to C, N double bonds. Synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 42, n. 7, p. 1153-1159. 1977.

88 SISKI, J.; KASSICK, A. J.; MELLINGER, M.; FILAN, J. J.; ALLEN, A.; OLSEN, M. A.. An investigation of imidazole and oxazole synthesis using aryl-substituted TosMIC reagents. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 65, n. 5, p. 1516-1524. 2000.

89 KATRITZKY, A. R.; CHENG, D.; MUSGRAVE, R. P.. Synthesis of imidazoles and pyrroles: BetMIC and TosMIC as complementary reagents. **Heterocycles**. [s.l.], v. 44, n. 1, p. 67-70. 1997.

90 KANAZAWA, C.; KAMIJO, S.; YAMAMOTO, Y.. Synthesis of imidazoles through the copper catalyzed cross-cyclisation between two different isocyanides. **Journal of the American Chemical Society**. [s.l.], v. 128, n. 33, 10662-10663.

91 BONIN, M.; GIGUÈRE, D.; ROY, R.. *N*-Arylimidazoles synthesis by cross-cycloaddition of isocyanides using a novel catalytic system. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 63, p. 4912-4917. 2007.

92 CAWKILL, E.; CLARK, N. G.. The reaction between cyanide ion and nitrones; a novel imidazole synthesis. **Journal of the Chemical Society; Perkin Transactions I**. [s.l.], p. 244-248. 1980.

93 DESSAUER, R.. **Photochemistry, History and Commercial Applications of Hexaarylimidazoles: All About HABIs**. 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 2006. 236 p.

94 ALAMGIR, M.; BLACK, D. S. C.; KUMAR, N.. Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. **Topics in Heterocyclic Chemistry**. Heidelberg, v. 9, p. 87-118. 2007.

95 WANG, J.; MASON, R.; VANDERVEER, D.; FENG, K.; BU, X. R.. Convenient preparation of a novel class of imidazo[1,5-a]pyridines: Decisive role by ammonium acetate in chemoselectivity. **Journal of Organic Chemistry**. [s.l.], v. 68, n. 13, p. 5415-5418. 2003.

96 GRACIAS, V.; GASIECK, A. F.; DJURIC, S. W.. Synthesis of fused bicyclic imidazoles by sequential van Leusen/ring-closing metathesis reactions. **Organic Letters**. [s.l.], v. 7, n. 15, p. 3183-3186. 2005.

97 PERREUX, L.; LOUPY, A.. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 57, n. 45, p. 9199-9223. 2001.

---

98 STUERGA, D. Microwave–Material Interactions and Dielectric Properties, Key Ingredients for Mastery of Chemical Microwave Processes. In: LOUPY, A. **Microwaves in Organic Chemistry**. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. cap. 1. p. 1-61.

99 SANSEVERINO, A. M.. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**. [s.l.], v. 25, n. 4, p. 660-667. 2002.

100 (a)GEDDEY, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; ALI, H.; BALDISERA, L.;LABERGE, L.; ROUSELL, J.. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 27; n. 3, p. 279-283. 1986. (b) GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G.. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 27, n. 41, p.4945-4948. 1986.

101 WATHEY, B.; TIERNEY, J.; LIDSTRÖM, P.; WESTMAN, J..The impact of microwave-assisted organic chemistry on drug discovery. **Drug Discovery Today**. [s.l.], v. 7, n. 6, p. 373-380. 2002.

102 BOUGRIN, K.; LOUPY, A.; SOUFIAOUI, M.. Microwave-assisted solvent free heterocyclic synthesis. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**. [s.l.], v. 6, p. 139-167. 2005.

103 POLSHETTIWAR, V.; VARMA, R.. Microwave-assisted organic synthesis and transformations using benign reaction media. **Accounts of Chemical Research**. [s.l.], v.41, n. 5, p. 629-639. 2008.

104 MAVANDI, F.; PILOTTI, Å.. The impact of microwave-assisted organic chemistry on drug discovery. **Drug Discovery Today**. [s.l.], v. 11, n. 3/4, p. 165-174. 2006.

105 LEW, A.; KRUTZIK, P. O.; HART, M. E.; CHAMBERLIN, A. R.. Increasing rates of reaction: Microwave-assisted organic synthesis for combinatorial chemistry. **Journal of Combinatorial Chemistry**. [s.l.], v.4, n. 2, p. 95-105. 2002.

106 PEREIRA, W. **Determinação de carbono orgânico em solos pelo método Walley-Black com uso de microondas e absorciometria no visível com o uso de diodo emissor de luz**.2006. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Instituto de Ciências Exatas / Departamento de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Seropédica, 2006.

107 ONDRUSCHKA, B.; BONRATH, W.; STUERGA, D. Development and Design of Laboratory and Pilot Scale Reactors for Microwave-assisted Chemistry. In: LOUPY, A. **Microwaves in Organic Chemistry**. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2006. cap. 2. p. 62-107.

108 WILSON, N. S.; SARKO, C. R.; ROTH, G. P.. Development and applications of a practical continuous flow microwave cell. **Organic Process Research & Development**. [s.l.], v. 8, n. 3, p. 535-538. 2004.

109 LIDSTR M, P.; TIERNEY, J.; WATHEY, B.; WESTMAN, J.. Microwave assisted organic synthesis – a review. **Tetrahedron**. [s.l.], v. 57, p. 9225-9283. 2001.



- 
- 110 LARHED, M.; HALLBERG, A.. Microwave-assisted high-speed chemistry: a new technique in drug discovery. **Drug Discovery Today**. [s.l.], v. 6, n. 8, p. 406-416. 2001.
- 111 KAPPE, C. O.; DALLINGER, D.. The impact of microwave synthesis on drug discovery. **Nature Reviews – Drug Discovery**. [s.l.], v. 5, p. 51-64. 2006.
- 112 GABRIEL, C.; GABRIEL, S.; GRANT, E. H.; HALSTEAD, B. S. J.; MINGOS, D. M. P.. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. **Chemical Society Reviews**. [s.l.], v. 27, p. 213-223. 1998.
- 113 WOLKENBERG, S. E.; WISNOSKI, D. D.; LAISTER, W. H.; WANG, Y.; ZHAO, Z.; LINDSLAY, C. W.. Efficient synthesis of imidazoles from aldehydes and 1,2-diketones using microwave irradiation. **Organic Letters**. [s.l.], v. 6, n. 9, p. 1453-1456. 2004.
- 114 GELENS, E.; DE KANTER, F. J. J.; SLIEDREGT, L. A. J. M.; VAN STEEN, B. J.; KRUSE, C. G.; LEURS, R.; GROEN, M. B.; ORRU, R. V. A.. Efficient library synthesis of imidazoles using a multicomponent reaction and microwave irradiation. **Molecular Diversity**. [s.l.], v. 10, p. 17-22. 2006.
- 115 USYATINSKY, A. Y.; KHMELNITSKY, Y. L.. Microwave-assisted synthesis of substituted imidazoles on a solid support under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**. [s.l.], v. 41, p. 5031-5034. 2000.
- 116 BALALAIIE, S.; ARABANIAN, A.; HASHTROUDI, M. S.. Zeolite HY and silica gel as new and efficient heterogeneous catalysts for the synthesis of triarylimidazoles under microwave irradiation. **Monatshefte für Chemie**. [s.l.], v. 131, p. 945-948. 2000.
- 117 (a) WHITE, D. M.; SONNENBERG, J.. Oxidation of triarylimidazoles. Structures of the photochromic and piezochromic dimers of triarylimidazolyl radicals. **Journal of the American Chemical Society**. [s.l.], v. 88, n. 16, p. 3825-3829. 1966. (b) GOTO, T.; TANINO, H.; KONDO, T.. Photochemical and thermal interconversions of three dimers of 2,4,5-triphenylimidazolyl (lophyl). **Chemistry Letters**. [s.l.], v. 4, p. 431-434. 1980. (c) OKADA, K.; IMAMURA, K.; ODA, M.; KAJIWARA, A.; KAMACHI, M.; ISHINO, K.; TASHIRO, K.; KOZAKI, M.; SATO, K.; TAKUI, T.. Structure and photolysis of the dimer of 2,2'-(m-phenylene)bis(4,5-diphenylimidazole-2-yl) diradical. **Synthetic Metals**, [s.l.], v. 103, p. 2308-2309. 2000.
- 118 BARBOSA, A. C. R. N.; CRUZ, C. V. M. S.; GRAZIANI, M. B.; LORENZETTI, M. C. F.; SABADINI, E.. Aquecimento em forno de microondas / Alguns conceitos fundamentais **Química Nova**, [s.l.], v. 24, n. 6, p. 901-904. 2001.
- 119 CORNELIS, A.; DELAUDE, L.; GERSTMANS, A.; LASZLO, P.. A procedure for quantitative regioselective nitration of aromatic hydrocarbons in the laboratory. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 29, n. 44, p. 5657-5660. 1988.
- 120 SILVA, A. M.. **Dinitração regioseletiva de 1, ω-difenil alcanos, um método simples usando reagente suportado**. 2003. 154 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2003.

---

121 CARVALHO, C. E. M.; SILVA, M. A. A.; BRINN, I. M.; PINTO, M. C. R.; PINTO, A. V.; SCHRIPEMA, J.; LONGO, R. L.. Tautomerization in the ground and first excited singlet states of phenyl-lapimidazole. **Journal of Luminescence**, [s.l.], v. 109, n. 3-4, p. 207-214. 2004.

122 WATSON, J. T.. Types of Mass Spectrometers. In:\_\_\_\_\_ **Introduction to Mass Spectrometry**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. cap. 4. p. 64-108.