



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

**SIDNEY SILVA SIMPLICIO**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO**  
**FARMACOCINÉTICA, *in silico*, DE NAFTOIMIDAZÓIS COM POTENCIAL**  
**ANTILEISHMANIA**

**PETROLINA**  
**2022**

**SIDNEY SILVA SIMPLICIO**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO  
FARMACOCINÉTICA, *in silico*, DE NAFTOIMIDAZÓIS COM POTENCIAL  
ANTILEISHMANIA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Biodiversidade, Tecnologia e Recursos Naturais, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Orientadora: Profa. Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo.

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

**PETROLINA**

**2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO**  
**PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**SIDNEY SILVA SIMPLICIO**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA, IN SILICO, DE NAFTOIMIDAZÓIS COM POTENCIAL ANTILEISHMANIA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Biodiversidade, Tecnologia e Recursos Naturais, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 21 de fevereiro de 2022

**Banca Examinadora**

*Cleônia Roberta Melo Araújo*

Cleônia Roberta Melo Araújo (22 de February de 2022 12:00 GMT-3)

Cleônia Roberta Melo Araújo, Doutora  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

*Joyce Kelly Marinheiro da Cunha Gonsalves*

Joyce Kelly Marinheiro da Cunha Gonsalves (22 de February de 2022 14:37 GMT-3)

Joyce Kelly Marinheiro da Cunha Gonsalves, Doutora  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

*Patricia Avello Nicola*

Patricia Avello Nicola (22 de February de 2022 16:41 GMT-3)

Patricia Avello Nicola, Doutora  
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

À minha família e ao GQAF-UNIVASF.

## **AGRADECIMENTOS**

É indiscutível que muitas pessoas foram de fundamental importância para que esta pesquisa fosse concluída. Toda atitude de apoio, suporte e orientação fizeram toda a diferença. Minha sincera gratidão...

À minha orientadora Profa. Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo, inicialmente pela oportunidade em me apresentar a Química Medicinal, e pela confiança, dedicação, apoio, paciência e por todo conhecimento compartilhado. Meu muito obrigado!

Aos professores examinadores da banca, pelas contribuições realizadas na avaliação desta dissertação;

Aos membros do GQAF-UNIVASF, do qual tenho grande orgulho de ter participado e conhecido pessoas maravilhosas e que me auxiliaram diversas vezes no desenvolvimento dessa pesquisa;

À minha esposa, Cleivanyce, por todo apoio, compreensão, cumplicidade e pela força nas horas mais difíceis;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) e ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas (PPGCSB);

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) – Processo nº IBPG-0457-1.06/20, pela bolsa de mestrado, como apoio financeiro para a realização dessa pesquisa;

E a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

“A importância do fim, em vista, levou-me a realizar todo esse trabalho que me parecia provocar uma revolução [...]”.

**Antoine Lavoisier, 1773.**

## RESUMO

A leishmaniose se apresenta como uma doença endêmica de amplo espectro clínico. Apesar de existirem medicamentos para o tratamento desta antropozoonose, algumas limitações farmacoterapêuticas torna o desenvolvimento de novos compostos antileishmania necessário. A estrutura molecular dos naftoimidazóis, imidazóis com aromaticidade estendida, os tornam promissores do ponto vista de desenvolvimento de novos antiparasitários. Diante disso, o presente estudo visou sintetizar e caracterizar uma série de quatro derivados naftoimidazólicos com potencial leishmanicida (**SD1**, **SD2**, **SD3** e **SD4**) utilizando o lapachol como material de partida, e avaliar o perfil farmacocinético *in silico* desses compostos. Inicialmente, o lapachol foi obtido via extração ácido-base da madeira do ipê (*Tabebuia* sp.), em seguida, a  $\beta$ -lapachona foi sintetizada através da ciclização ácida do lapachol com ácido sulfúrico concentrado, a *orto*-naftoquinona foi utilizada como o composto  $\alpha$ -dicarbonílico para a obtenção dos 1,3-naftoimidazol via reação de Debus-Radziszewski. Os 1,3-naftoimidazóis (**SD1 – SD4**) foram obtidos com rendimento de 22,0%, 25,7%; 24,3% e 13,5%, respectivamente. Ao elucidar suas estruturas moleculares por meio das técnicas uni e bidimensional de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e IV, foi possível verificar que todos os compostos apresentaram o tautomerismo característico de naftoimidazóis não substituídos, comprovando o seu isolamento. Os ensaios *in silico* permitiram inferir que os 1,3-naftoimidazóis (**SD1 – SD4**) possuem parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e de toxicidade promissores, apesar da limitação quanto à solubilidade e lipofilicidade, que podem ser superadas empregando outras tecnologias farmacêuticas. O sucesso diante da síntese, identificação e avaliação *in silico* dos naftoimidazóis torna-os aptos para os ensaios antileishmania *in vitro* e *in vivo*.

**Palavras-chave:** 1,3-naftoimidazol. Leishmaniose. Farmacocinética.  $\beta$ -lapachona. Naftoquinonas. ADMET.



## ABSTRACT

Leishmaniasis is an endemic disease with a broad clinical spectrum. Although there are drugs for the treatment of this anthroponosis, some pharmacotherapeutic limitations make the development of new antileishmanial compounds necessary. The molecular structure of naphthoimidazoles, imidazoles with extended aromaticity, makes them promising from the point of view of developing new antiparasitic agents. Because of this, the present study aimed to synthesize and characterize a series of four naphthoimidazole derivatives with leishmanicidal potential (**SD1**, **SD2**, **SD3**, and **SD4**) using lapachol as starting material, and to evaluate the in silico pharmacokinetic profile of these compounds. Initially, lapachol was obtained via acid-base extraction from Ipe wood (*Tabebuia* sp.), then  $\beta$ -lapachone was synthesized by acid cyclization of lapachol with concentrated sulfuric acid, ortho-naphthoquinone was used as the  $\alpha$ -dicarbonyl compound to obtain 1,3-naphthoimidazole via Debus-Radziszewski reaction. The 1,3-naphthoimidazoles (**SD1 – SD4**) were obtained with yields of 22,0%, 25,7%; 24,3% and 13,5%, respectively. By elucidating their molecular structures using one- and two-dimensional  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and IR techniques, it was possible to verify that all compounds showed the characteristic tautomerism of unsubstituted naphthoimidazoles, proving their isolation. The in silico assays allowed us to infer that the 1,3-naphthoimidazoles (**SD1 – SD4**) have promising physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity parameters, despite the limitation regarding solubility and lipophilicity, which can be overcome by employing other pharmaceutical technologies. The success in the synthesis, identification, and in silico evaluation of naphthoimidazoles makes them suitable for in vitro and in vivo antileishmania assays.

**Keywords:** 1,3-naphthoimidazole. Leishmaniasis. Pharmacokinetic.  $\beta$ -lapachone. Naphthoquinones. ADMET.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Estrutura molecular do lapachol (1), $\beta$ -lapachona (2) e do anel imidazol (3).....	17
<b>Figura 2</b> – Estrutura molecular dos naftoimidazóis propostos (SD1 – SD4).....	18
<b>Figura 3</b> – Parasita Leishmania: A) forma promastigota; B) forma amastigota .....	19
<b>Figura 4</b> – Principais modificações realizadas no nitrogênio do núcleo imidazol (3) .....	23
<b>Figura 5</b> – Estrutura base dos naftoimidazóis.....	23
<b>Figura 6</b> – Esquema geral da metodologia de Debus-Radziszewski e produtos formados .....	24
<b>Figura 7</b> – Estrutura de fármacos contendo oxazol ou imidazol .....	24
<b>Figura 8</b> – Estruturas de fármacos imidazólicos testados contra espécies de Leishmania .....	25
<b>Figura 9</b> – Estrutura molecular do acetilisolapachol (13) e complexo de estanho do lapachol (14).....	27
<b>Figura 10</b> – Principais estratégias de modificação da $\beta$ -lapachona (2) .....	28
<b>Figura 11</b> – Principais núcleos substituintes do centro redox da $\beta$ -lapachona (2)....	29
<b>Figura 12</b> – Núcleo base dos compostos planejados com possível atividade contra protozoários do gênero Leishmania sp. ....	39
<b>Figura 13</b> – Rota de síntese proposta para a preparação dos naftoimidazóis (SD1 – SD4) derivados do lapachol (1) .....	39
<b>Figura 14</b> – Esquema da extração do lapachol (1) .....	41
<b>Figura 15</b> – Esquema reacionais para a obtenção dos naftoimidazóis SD1 – SD4..	41
<b>Figura 16</b> – Equilíbrio tautomérico do 1,3-naftoimidazol.....	42
<b>Figura 17</b> – Principais correlações observadas no espectro de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) e $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), representado pelas setas, do naftoimidazol SD1 .....	43
<b>Figura 18</b> – Efeito do tautomerismo anelar RMN $^1\text{H}$ .....	46
<b>Figura 19</b> – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD1).....	50
<b>Figura 20</b> – Radar de biodisponibilidade oral e modelo BOILED-Egg para permeação intestinal e cerebral dos derivados (SD1 – SD4) .....	53

<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ).....	65
<b>Figura 22</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C e DEPT-135° (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ) .....	66
<b>Figura 23</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ) .....	67
<b>Figura 24</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ) .....	68
<b>Figura 25</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ) .....	69
<b>Figura 26</b> – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ).....	70
<b>Figura 27</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ).....	71
<b>Figura 28</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C e DEPT-135° (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ).....	72
<b>Figura 29</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ).....	73
<b>Figura 30</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ).....	74
<b>Figura 31</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ).....	75
<b>Figura 32</b> – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ).....	76
<b>Figura 33</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ).....	77
<b>Figura 34</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C e DEPT-135° (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ) .....	78
<b>Figura 35</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ) .....	79
<b>Figura 36</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ) .....	80
<b>Figura 37</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ) .....	81

<b>Figura 38</b> – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ).....	82
<b>Figura 39</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	83
<b>Figura 40</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C e DEPT-135° (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	84
<b>Figura 41</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	85
<b>Figura 42</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	86
<b>Figura 43</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	87
<b>Figura 44</b> – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	88

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Outros fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose.....	21
<b>Tabela 2</b> – Condições reacionais e características dos compostos obtidos .....	42
<b>Tabela 3</b> – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C, realizados em DMSO-d <sub>6</sub> , obtidos experimentalmente para o 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD1</b> ) .....	46
<b>Tabela 4</b> – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C, realizados em DMSO-d <sub>6</sub> , obtidos experimentalmente para o 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD2</b> ) .....	47
<b>Tabela 5</b> – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C, realizados em DMSO-d <sub>6</sub> , obtidos experimentalmente para o 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD3</b> ) .....	48
<b>Tabela 6</b> – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C, realizados em DMSO-d <sub>6</sub> , obtidos experimentalmente para o 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol ( <b>SD4</b> ).....	49
<b>Tabela 7</b> – Principais bandas observadas nos espectros vibracionais de IV dos 1,3-naftoimidazóis ( <b>SD1 – SD4</b> ) .....	51
<b>Tabela 8</b> – Algumas propriedades físico-químicas de <b>SD1 –SD4</b> .....	52
<b>Tabela 9</b> – Perfil toxicológico determinado in silico dos naftoimidazóis <b>SD1 – SD4</b> .	54

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	18
2.1	GERAL .....	18
2.2	ESPECÍFICOS.....	18
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
3.1	LEISHMANIOSE .....	19
3.1.1	Agente etiológico .....	19
3.1.1.1	Manifestações clínicas .....	20
3.1.2	Fármacos empregados no tratamento da leishmaniose .....	21
3.2	HEROCÍCLICO IMIDAZOL .....	22
3.3	NAFTOQUINONAS: LAPACHOL E SEUS DERIVADOS .....	26
3.3.1	Estratégias de obtenção de derivados naftoquinônicos.....	27
3.4	FARMACOCINÉTICA NO PLANEJAMENTO DE NOVOS COMPOSTOS BIOATIVOS .....	29
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	32
4.1	PLANEJAMENTO E SÍNTESE DOS HETEROCÍCLICOS.....	33
4.1.1	Extração e purificação do lapachol .....	33
4.1.2	Síntese da $\beta$ -lapachona.....	33
4.1.3	Síntese, caracterização e identificação dos 1,3-naftoimidazóis.....	34
4.1.3.1	Síntese geral dos 1,3-naftoimidazóis (SD1 – SD4).....	34
4.2	CARACTERIZAÇÃO DOS NAFTOIMIDAZÓIS SINTETIZADOS.....	34
4.2.1	2-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i> ]imidazol (SD1) .....	34
4.2.2	2-(4-toluil)-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i> ]imidazol (SD2) .....	35
4.2.3	2-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i> ]imidazol (SD3) .....	36
4.2.4	2-(4-isopropilfenil)-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i> ]imidazol (SD4) .....	37
4.3	ESTUDO FARMACOCINÉTICO <i>in silico</i> DOS 1,3-NAFTOIMIDAZÓIS.....	37
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	39
5.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS HETEROCÍCLICOS .....	40
5.2	AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA <i>in silico</i> DOS NAFTOIMIDAZÓIS ISOLADOS (SD1 – SD4).....	51
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	56
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	57
	<b>APÊNDICE A – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IV do SD1</b> .....	65
	<b>APÊNDICE B – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IV do SD2</b> .....	71
	<b>APÊNDICE C – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IV do SD3</b> .....	77
	<b>APÊNDICE D – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e IV do SD4</b> .....	83

## 1 INTRODUÇÃO

As antropozoonoses são doenças típicas de animais que podem ser transmitidas ao ser humano. Dentre as existentes, a leishmaniose é uma das mais preocupantes, chegando a afetar populações vulneráveis distribuídas em mais de 90 países ao redor do mundo (WHO, 2021). As leishmanioses são doenças endêmicas zoonóticas causadas pelo protozoário do gênero *Leishmania*, e que podem se manifestar em duas principais formas clínicas: a Leishmaniose Visceral (LV) e a Tegumentar Americana (LTA), também conhecida como Leishmaniose Cutânea e/ou Mucosa (RATH *et al.*, 2003; SILVEIRA *et al.*, 2016; BACETTI *et al.*, 2021).

No mundo, é estimado que exista mais de 1 bilhão de pessoas em risco de contrair a doença, por habitarem em áreas endêmicas (WHO, 2021). Na América latina, a doença (independente da forma clínica) já foi descrita em pelo menos 12 países, destacando o Brasil com os maiores índices, sendo 90% dos casos na região Nordeste do país (BRASIL, 2014). De 2007 a 2019, foram notificados e confirmados no país 47.882 casos de LV, tendo uma média de mais de 3.000 notificações por ano, com 3.244 óbitos da doença nesse período. Enquanto isso, nesse mesmo intervalo foram registrados 270.361 casos de LTA, com 232 óbitos (BRASIL, 2021).

Pernambuco, por sua vez, apresenta elevados índices quando se trata da disseminação da leishmaniose. No período entre 2005 e 2014, 2.408 casos de LV foram notificados, com a confirmação de 928 casos e média de 92 óbitos por ano. Já para LTA foram 9.324 casos confirmados, representando uma média de 932 casos anuais (BRASIL, 2016). Em 2018, houve um crescimento de 72% em comparação a 2016, e com isso alguns municípios do estado foram considerados prioritários no combate da doença pela Secretaria Estadual de Saúde, são eles: Caruaru, Goiana, Santa Cruz do Capibaribe, Tamandaré, Ouricuri, Carnaubeira da Penha e Petrolina (G1PE, 2018).

Apesar das muitas pesquisas realizadas em torno do desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento das leishmanioses, os antimoniais pentavalentes ainda são os medicamentos de primeira escolha (ANDRADE NETO *et al.*, 2018). Esses fármacos são considerados eficazes no tratamento das formas de leishmaniose, apesar de apresentarem efeitos colaterais. A anfotericina B, a

pentamidina, a paromomicina e a miltefosina são fármacos de segunda escolha no caso de insucesso do tratamento empregando antimoniais (CRUZ *et al.*, 2021).

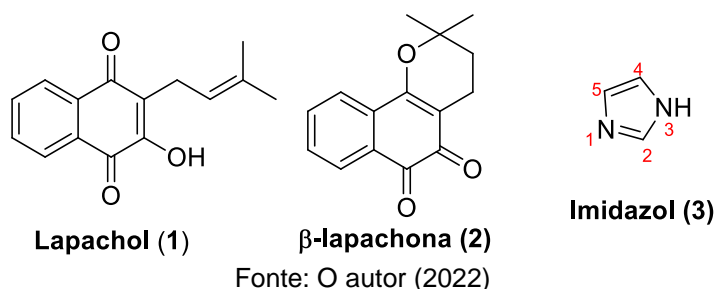
As principais desvantagens apresentadas por esses medicamentos é a alta toxicidade e o desenvolvimento de resistência pelo protozoário. O tratamento com fármacos antimoniais promove uma série de efeitos adversos; a anfotericina B é administrada por via intravenosa, o que reduz a adesão ao tratamento, além do alto custo e a instabilidade química do fármaco quando acondicionado em temperaturas elevadas; a pentamidina tem uma baixa eficácia e apresenta casos de resistência; a paromomicina é uma droga alternativa que pode causar efeitos colaterais; enquanto a miltefosina, apesar da vantagem da administração oral, tem algumas contraindicações, como é o caso de gestantes (MENEZES *et al.*, 2015).

Além dessas desvantagens, a maioria dos medicamentos leishmanicidas disponíveis requer internação por serem administrados normalmente por via intravenosa ou intramuscular. Com isso, muitos pacientes não completam todo o tratamento, aumentando o risco de desenvolvimento da resistência do parasito aos medicamentos (FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012). Assim, o planejamento sintético, somado a verificação inicial da biodisponibilidade oral e toxicidade *in silico* de um fármaco leishmanicida, bem como outros parâmetros farmacocinéticos é necessária, pois de todas as vias de administração, o fornecimento de medicamentos orais é o mais confortável, sendo cômodo ao paciente, e geralmente é mais seguro e o mais barato (DAHLGREN; LENNERNÄS, 2021).

Dois classes de compostos têm mostrado resultados de atividade leishmanicida significativos: as naftoquinonas naturais e os imidazóis (Figura 1). O lapachol (**1**) é uma naftoquinona que pode ser encontrada em plantas pertencentes à família Bignoniaceae (MOKARIZADEH *et al.*, 2020) e exibe uma série de propriedades biológicas (EPIFANO *et al.*, 2013). A  $\beta$ -lapachona (**2**) é uma *orto*-naftoquinona que pode ser encontrada em menor quantidade em plantas do gênero *Tabebuia* sp., bem como, pode ser sintetizada a partir do lapachol (**1**), e ambas naftoquinonas apresentam atividade contra protozoários do gênero *Leishmania* sp. (ARAÚJO *et al.*, 2019; MILARÉ, 2018).



**Figura 1** – Estrutura molecular do lapachol (1),  $\beta$ -lapachona (2) e do anel imidazol (3)



O anel imidazol (3) é um sistema heterocíclico biologicamente importante, onde substituições podem ser adicionados nas posições 1, 2, 4 e 5, resultando em derivados com um amplo espectro de atividade biológica (ROMERO, 2014), como a atividade leishmanicida (SHOKRI *et al.*, 2018; MESQUITA *et al.*, 2014). O núcleo naftoimidazol ou 1,3-naftoimidazol, derivado do núcleo imidazol, é o grupo de substâncias promissoras para o desenvolvimento de compostos bioativos (CUADRADO-BURROCAL, 2015). Trata-se de um heterociclo formado pela extensão da aromaticidade do anel imidazol com um grupo de sistema de anéis condensados (naftaleno), e apresenta o nitrogênio como heteroátomo principal da sua estrutura.

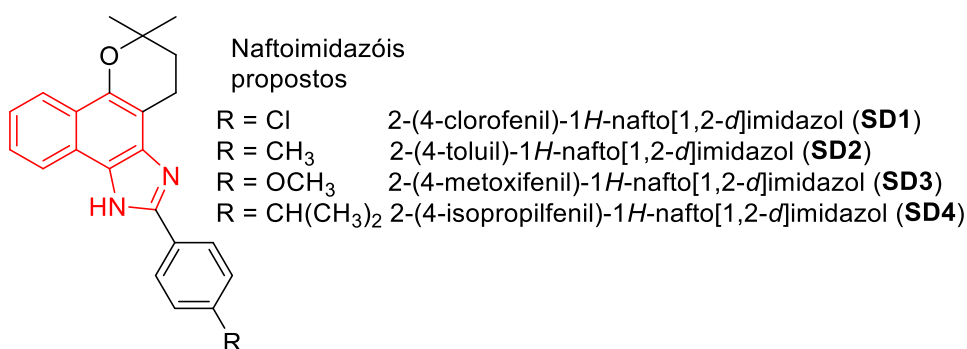
Assim, considerando o aumento dos números de casos de Leishmaniose no Brasil e em países em desenvolvimento, bem como, as desvantagens das terapias farmacológicas atuais, surge a necessidade de desenvolvimentos de fármacos leishmanicidas mais eficazes e com reduzidos efeitos indesejados para administração oral (SOUZA *et al.*, 2020). Abordando a problemática de maneira interdisciplinar, considerando o potencial antiparasitário das naftoquinonas 1 e 2 e do heterociclo imidazol (3), então foram propostos a síntese e caracterização de quatro naftoimidazóis, nomeados de **SD1**, **SD2**, **SD3** e **SD4**, e posterior ensaio *in silico* a fim de avaliar seu perfil farmacocinético.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Sintetizar, caracterizar e avaliar o perfil farmacocinético *in silico* de uma série de quatro compostos (**SD1** – **SD4**) contendo o núcleo 1,3-naftoimidazol com diferentes substituintes (Figura 2), empregando o lapachol (**1**) como material de partida.

**Figura 2** – Estrutura molecular dos naftoimidazóis propostos (**SD1** – **SD4**)



Fonte: O autor (2022)

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Extrair o lapachol (**1**) da madeira do ipê (*Tabebuia* sp.);
- Purificar o lapachol (**1**) extraído;
- Sintetizar a β-lapachona (**2**) a partir do lapachol (**1**);
- Determinar vias sintéticas de produção de quatro naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) utilizando o lapachol como material de partida;
- Sintetizar os quatro naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) com potencial atividade leshimanicida;
- Purificar os quatro naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) sintetizados;
- Caracterizar os compostos preparados por técnicas de espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e IV;
- Avaliar o perfil farmacocinéticos *in silico* dos compostos.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

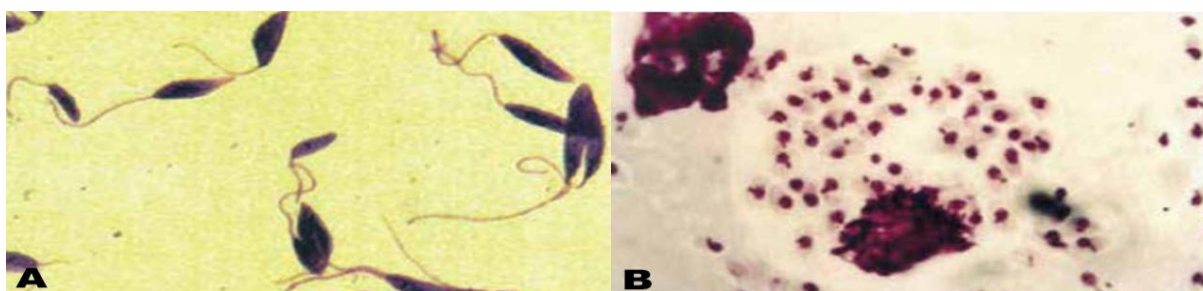
#### 3.1 LEISHMANIOSE

As leishmanioses são antropozoonoses consideradas um problema de saúde pública, e representa um conjunto de doenças com importante aspecto clínico e diversidade epidemiológica (BRASIL, 2017). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que haja mais de 1 bilhão de pessoas que vivem em áreas endêmicas para leishmaniose, em risco de contrair a doença em suas diferentes formas clínicas (WHO, 2021).

##### 3.1.1 Agente etiológico

O agente etiológico da leishmaniose é o protozoário do gênero *Leishmania*, caracterizado por existir em duas formas evolutivas: amastigota, quando se encontra nos macrófagos do hospedeiro definitivo; e promastigota, quando está no intestino de seu vetor (REGUERA *et al.*, 2014) (Figura 3). O parasita é transmitido para os humanos durante o repasto sanguíneo de flebotomíneos fêmeas infectadas, cujos hospedeiros são animais como canídeos, roedores, marsupiais ou seres humanos (MOHAMMAD *et al.*, 2016, ALVAR; ARANA, 2017).

**Figura 3** – Parasita *Leishmania*: A) forma promastigota; B) forma amastigota



Fonte: Adaptado de Brasil (2017)

Atualmente, são reconhecidas 12 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana nas Américas, sendo oito espécies descritas somente em animais. Já no Brasil, foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*, e dentre elas, as três principais são: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis*. Ainda, mais

recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2017).

Esta diversidade das espécies de *Leishmania* somadas à resposta imune de seus hospedeiros, resulta na variabilidade das características clínicas da doença (VERAS; MENEZES, 2016). Com esse amplo número de espécies, pode se apresentar em duas formas clínicas: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e a Leishmaniose Visceral (LV) (BACETTI *et al.*, 2021).

### 3.1.1.1 Manifestações clínicas

As principais espécies causadoras da LV no mundo são a *L. donovani*; *L. infantum* e *L. chagasi*, no qual os aspectos clínicos e epidemiológicos da doença serão diferentes a depender do parasita. No continente americano, a *L. chagasi* é a espécie responsável pelas formas clínicas da LV (MICHALICK; GENARO, 2005).

A manifestação clínica da LV caracteriza-se por um amplo espectro clínico, que pode variar desde manifestações discretas e moderadas até as graves, que, se não tratadas, podem levar o paciente à morte. A suspeita clínica da LV inicia-se quando o paciente apresenta febre e esplenomegalia associada ou não à hepatomegalia. Caso não seja feito o diagnóstico e tratamento no tempo certo, a doença evolui progressivamente, com febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral (BRASIL, 2009).

A LTA é amplamente distribuída pelo Mundo e no Continente Americano é endêmica no México, na maior parte da América Central e em todos os países da América do Sul, exceto o Chile. No Brasil, ocorre em todos os estados, tendo maior incidência na Região Norte. Tem como as principais espécies causadoras da doença a: *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, *L. lainsoni*, *L. shawi* e *L. naiffi*. Ainda, produz um amplo espectro de lesões, que podem variar de lesões auto resolutivas a lesões desfigurantes. Esta variação está intimamente ligada ao estado imunológico do paciente e das espécies de *Leishmania*, o que torna o diagnóstico clínico nem sempre simples ou imediato (GENARO; REIS, 2005).

A LTA pode se manifestar sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM), essa última também conhecida como mucocutânea (LMC), que pode apresentar diferentes manifestações clínicas. A lesão típica cutânea é indolor e costuma localizar-se em áreas expostas da pele com formato

arredondado ou ovalado. Essas lesões iniciais costumam ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade. Enquanto isso, as lesões mucosas se manifestam, principalmente, no nariz, faringe, palatos, lábios, língua, laringe (BRASIL, 2009).

### 3.1.2 Fármacos empregados no tratamento da leishmaniose

Atualmente, o tratamento contra a leishmaniose baseia-se na utilização de cinco fármacos: os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B, a miltefosina, a paromomicina e a pentamidina (SANTIAGO; PITA; GUIMARÃES, 2021). No entanto, todos os fármacos disponíveis atualmente apresentam-se insatisfatórios, seja em termos de eficácia, custo, administração, efeitos adversos ou resistência do parasito (MENEZES *et al.*, 2015).

No Brasil os medicamentos à base de antimônio são utilizados como primeira escolha na terapêutica das leishmanioses (BRASIL, 2009). Estes fármacos provocam efeitos colaterais, tais como: mialgia, náuseas, vômitos, epigastralgia, dor abdominal, pancreatite, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, entre outros. Os efeitos são geralmente leves ou moderados, e raramente exigem a suspensão do tratamento (BRASIL, 2017).

Os outros tratamentos são normalmente recomendados em caso de contraindicações, intolerância e resistência aos fármacos antimoniais, apesar destes também apresentarem algumas desvantagens, como apresentados na tabela 1.

**Tabela 1** – Outros fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose

Fármaco	Via de ação	Administração	Desvantagens
<b>Anfotericina B</b>	Liga-se ao ergosterol, causando desorganização da membrana, formação de poros aquosos, desequilíbrio iônico e morte do parasita.	Intravenosa	Nefrotoxicidade, instabilidade térmica, preço.
<b>Miltefosina</b>	Inibição do citocromo-C oxidase através da despolarização do potencial da membrana mitocondrial.	Via Oral	Toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, teratogenicidade e resistência.
<b>Paromomicina</b>	Inibição da síntese de proteínas do protozoário ligando-se à subunidade ribossômica 30S.	Via Intramuscular ou Tópico	Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade eficácia variável entre regiões, passível de resistência.

<b>Pentamidina</b>	Inibição o sistema de transporte ativo; Inibição da topoisomerase mitocondrial II.	Intramuscular ou preferencialmente Intravenosa	Cardiotoxicidade, hipotensão, efeitos gastrointestinais, eficácia variável entre espécies.
--------------------	--	--	--

Fonte: Adaptado de Menezes *et al.* (2015) e Santiago; Pita; Guimarães (2021)

Ao redor do mundo, a resistência ao estibogluconato de sódio, a redução da taxa de resposta ao tratamento com miltefosina e o desenvolvimento de resistência da anfotericina B lipossomal são umas das principais preocupações com relação ao tratamento das leishmanioses (WHO, 2021). Diante dessas limitações e entendendo a leishmaniose como uma doença endêmica, vê-se a necessidade em utilizar os recursos da Química Medicinal e Sintética a fim de desenvolver novos compostos com atividade leishmanicida.

### 3.2 HEROCICLICO IMIDAZOL

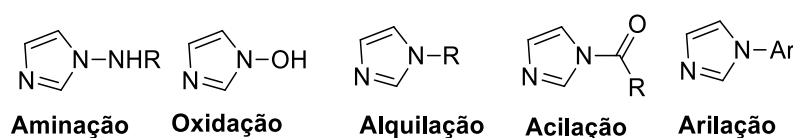
Os fármacos, em sua ampla maioria, são substâncias orgânicas de peso molecular compreendido entre 200-500 unidades de massa atômica, contendo cinco a sete elementos químicos (C, N, H, S, O, F, Cl) predominantemente de natureza heterocíclica (BARREIRO, 2010). Estima-se que mais de 85% de todos os fármacos contêm um heterociclo, o que gera um interesse da Química Medicinal por essas estruturas (JAMPILEK, 2019).

A característica estrutural mais explorada nesta classe de compostos é a capacidade de inserção de substituintes em torno de um núcleo heterocíclico, e assim obter análogos que podem interagir com vários receptores (DUA *et al.*, 2011; KAUSHIK *et al.*, 2013). Há uma série de heterocíclicos de nitrogênio bioativos com várias combinações posicionais como outro átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, em anéis de cinco ou seis membros, como o imidazol (**3**) (Figura 1) (JAMPILEK, 2019).

O imidazol (**3**) é um heterociclo de cinco membros com átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3, e tem um caráter anfótero, sendo capaz de atuar como ácido ou base (GÂZ; BODA; POP, 2020). Em termos estruturais, observa-se que existe uma grande possibilidade de interações em sua estrutura, o que possibilita diversas interações com moléculas que desempenham função biológica. Devido a sua natureza anfotérica, o heterociclo (**3**) torna-se suscetível a ataques eletrofílicos e nucleofílicos (ROMERO *et al.*, 2014).

Os estudos apontam que a sua suscetibilidade a ataques eletrofílicos ocorra nas posições C2, C4 e C5. Além disso, uma variedade de eletrófilos podem atacar o nitrogênio pirrólico da sua estrutura (N3), por reações do tipo *N*-alquilação, *N*-acilação, *N*-arilação, dentre outras (Figura 4). O C2 também é suscetível a ataques nucleofílicos, embora isso acabe exigindo uma ativação considerável, no qual substituintes e reagentes podem exercer efeitos importantes nessa reatividade (GRIMMETT, 2002).

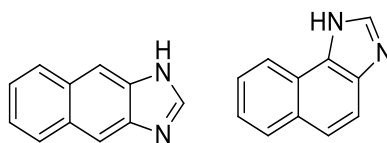
**Figura 4** – Principais modificações realizadas no nitrogênio do núcleo imidazol (3)



Fonte: O autor (2022)

Além disso, os três pontos potenciais de substituição nas posições C2, C4 e C5 (Figura 1) possibilita a obtenção de uma série de derivados, dentre eles estruturas tri ou tetrassubstituídas (PRADHAN *et al.*, 2016). Quando substituído na posição C4 e C5 por um anel aromático, o núcleo 1,3-imidazol tem a sua aromaticidade estendida a depender da extensão desse anel, formando novos derivados como o 1,3-naftoimidazol, um sistema aromático composto por três anéis que exibe geometria planar (VERMA; JOSHI; SINGH, 2013) (Figura 5).

**Figura 5** – Estrutura base dos naftoimidazóis



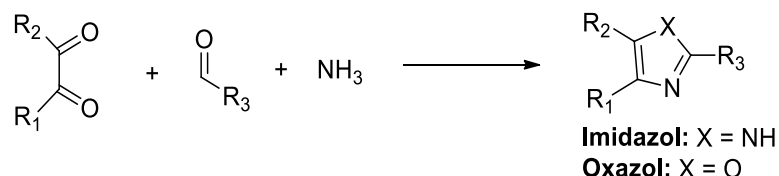
**1,3-naftoimidazol**

Fonte: O autor (2022)

Existem vários procedimentos para a síntese de sistemas de anéis imidazólicos, dos quais dependem dos substituintes pretendidos (CANDEIAS *et al.*, 2009). Uma metodologia versátil utilizada para a obtenção de imidazóis consiste em obtê-los a partir da reação entre um composto  $\alpha$ -dicarbonílico, um aldeído e fonte de amônia (SAXER *et al.*, 2018). Essa metodologia também é conhecida como reação de Debus-Radziszewski, devido aos trabalhos independentes de síntese desses dois

pioneiros (BANSAL; SONI; HALVE, 2018). Além do imidazol (**3**), pode-se também obter em uma mesma reação outro núcleo azólico, o oxazol (DIAS *et al.*, 2021), um isostéro do imidazol que possui um oxigênio substituindo o nitrogênio pirrólico (LU *et al.*, 2012) (Figura 6).

**Figura 6** – Esquema geral da metodologia de Debus-Radziszewski e produtos formados

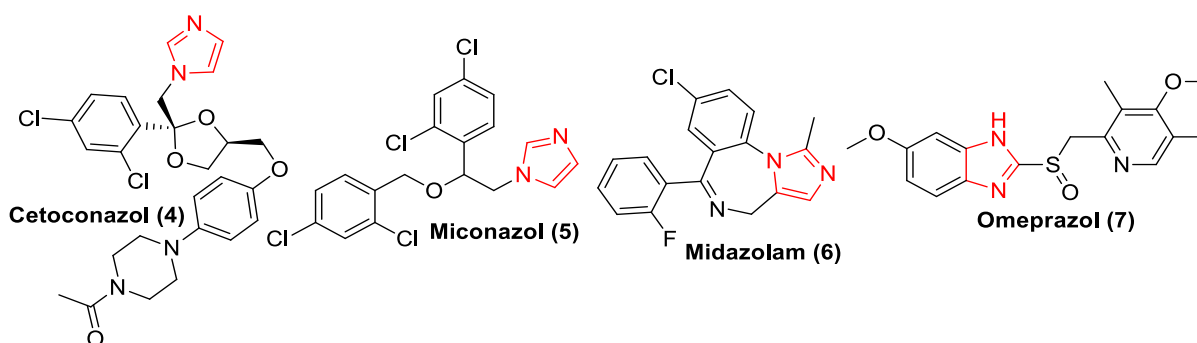


Fonte: O autor (2022)

Os imidazóis são constituintes presentes em várias substâncias de ocorrência natural (KERRU, 2019), sendo um bloco base para a construção de biomoléculas, como o aminoácido essencial histidina e seu derivado descarboxilado histamina (GÂZ; BODA; POP, 2020). A similaridade estrutural com os constituintes do organismo humano atribui aos derivados 1,3-imidazóis um amplo espectro de ação contra diversos agentes, como bactérias e fungos (GUPTA; GUPTA, 2015).

Atualmente, existem alguns fármacos empregados na terapia farmacológica que contém o núcleo imidazol em sua estrutura, como: o cetoconazol (**4**) e o miconazol (**5**), antifúngicos; o midazolam (**6**), um sedativo; e o omeprazol (**7**), um inibidor da bomba de prótons (Figura 7). Os derivados 1,3-naftoimidazóis também são estruturas privilegiadas do ponto de vista da Química Medicinal, atuando como antiparasitários, anti-inflamatórios, antibiofilme e antimicrobianos (ABRAHAM *et al.*, 2018).

**Figura 7** – Estrutura de fármacos contendo oxazol ou imidazol



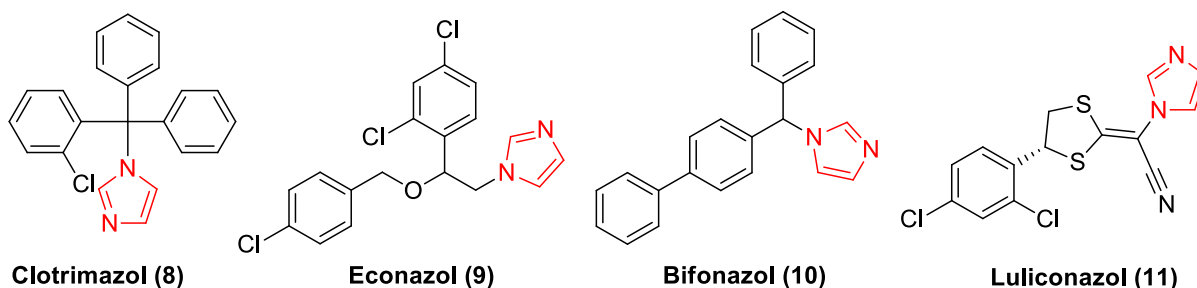
Fonte: O autor (2022)



Estudos também têm mostrado a eficácia de alguns fármacos imidazólicos antifúngicos contra o parasito *Leishmania*. Os parasitas do gênero *Leishmania* sintetizam esteroides específicos, sendo o ergosterol o principal constituinte presente na membrana plasmática desses organismos (TIWARI *et al.*, 2018). Esses fármacos antifúngicos, como o cetoconazol (4) e miconazol (5) (Figura 7) têm como alvo terapêutico a inibição da síntese o ergosterol, que é essencial para a sobrevivência do organismo (MENOZZI, 2017). Por isso, a inibição da biossíntese ergosterol é cada vez mais reconhecida como um alvo promissor para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos (MACEDO-SILVA *et al.*, 2013).

Mesquita e colaboradores (2014) relataram a atividade antileishmania *in vitro* dos antifúngicos clotrimazol (8), econazol (9) e bifonazol (10) (Figura 8). Os derivados imidazólicos mostraram atividade contra promastigotas da espécie *L. infantum chagasi* com valores de concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) em uma faixa de 2-8 µM, o econazol (9) também foi eficaz contra amastigotas intracelulares de leishmania, com um valor de IC<sub>50</sub> de 11 µM, eficácia similar à miltefosina *in vitro*.

**Figura 8** – Estruturas de fármacos imidazólicos testados contra espécies de *Leishmania*



Fonte: O autor (2022)

O luliconazol (11) foi outro derivado imidazólico testado *in vitro* por Shokri e colaboradores (2018) contra promastigotas e amastigotas de *L. maior*. O IC<sub>50</sub> contra promastigotas revelou que luliconazol (IC<sub>50</sub> = 0,19 µM) tem maior potência que o cetoconazol, antimoniato de meglumina e anfotericina B (IC<sub>50</sub> de 135,00, 538,00 e 2,52 µM, respectivamente). Contra o estágio amastigota, o luliconazol (11) a uma concentração de 0,07 µM diminuiu a taxa média de infecção e o número médio de amastigotas por macrófago de forma mais eficaz que o antimoniato de meglumina e cetoconazol, mas não houve diferença em relação a anfotericina B.

Além disso, um estudo *in silico* de acoplamento de luliconazol (**11**) com o citocromo P450, enzima alvo do parasita *Leishmania*, revelou que esta molécula pode interagir adequadamente com a enzima esterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51), resultando em restrição da biossíntese ergosterol das células do parasita, o que torna esse antifúngico um bom candidato para o tratamento da leishmaniose (SHOKRI *et al.*, 2018).

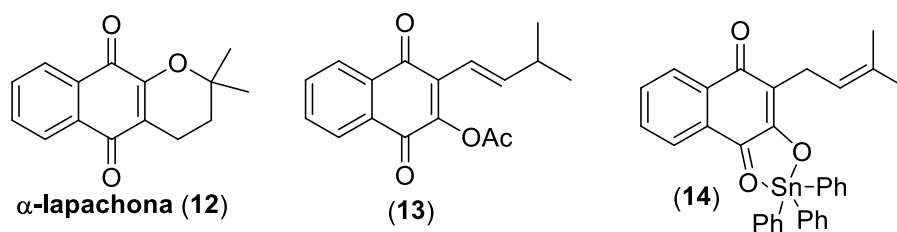
### 3.3 NAFTOQUINONAS: LAPACHOL E SEUS DERIVADOS

As naftoquinonas são compostos amplamente distribuídos na natureza e há relatos que esses compostos possuem atividade antibacteriana, antifúngica, e citotóxica contra células de linhagens tumorais. Pesquisas recentes têm mostrado sua diversificada aplicação biológica (LEYVA *et al.*, 2017). Podem ser encontradas em plantas de diversas famílias, com destaque para Bignoniaceae, Ebenaceae, Plumbaginaceae e Verbenaceae (SILVA *et al.*, 2012).

O lapachol (**1**) é uma naftoquinona de origem natural isolada de diversas espécies de plantas da família Bignoniaceae (MOKARIZADEH *et al.*, 2020) e apresenta como isômeros a  $\beta$ -lapachona (**2**) e a  $\alpha$ -lapachona (**12**) (Figura 1 e 9). A  $\beta$ -lapachona (**2**) e  $\alpha$ -lapachona (**12**) e são quinonas naturais encontradas como constituintes minoritários no lenho de ipês e também podem ser obtidas pela ciclização do lapachol (RÍOS-LUCI, *et al.*, 2012).

As naftoquinonas naturais também apresentam potente atividade leishmanicida, independentemente da espécie de *Leishmania* utilizada como modelo de estudo (DANTAS-PEREIRA *et al.*, 2021). O potencial leishmanicida do lapachol (**1**) foi recentemente avaliado por Araújo *et al.* (2019), no qual foi demonstrada sua eficácia *in vitro* moderada contra *L. infantum* e *L. amazonensis*, os parasitas causadores de LV e LC, respectivamente. A  $\beta$ -lapachona (**2**) também exibem atividade contra *L. amazonensis*. Um estudo feito por Milaré (2018) observou que a naftoquinona (**2**) provocou importantes mudanças na morfologia celular e nuclear dessa espécie.

**Figura 9** – Estrutura molecular do acetilisolapachol (13) e complexo de estanho do lapachol (14)



Fonte: O autor (2022)

Outros análogos do lapachol (1) também foram testados contra o parasita. O acetilisolapachol (13), por exemplo, foi ativo *in vitro* contra formas promastigotas (LIMA *et al.*, 2004). Entre uma série de complexos derivados do lapachol (1) sintetizados por Rocha e colaboradores (2013), o complexo de estanho (IV) (14) foi o que exibiu menor toxicidade em comparação aos demais, apesar de também ser tóxico em macrófagos.

### 3.3.1 Estratégias de obtenção de derivados naftoquinônicos

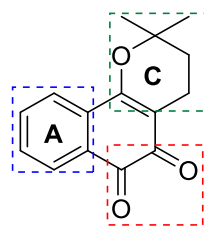
Apesar dos resultados promissores apresentados pelos derivados naftoquinônicos e imidazólicos, ainda é necessário realizar novos estudos afim de obter estruturas com índices de citotoxicidade e seletividade terapêutica mais favoráveis, bem como, perfil farmacocinético melhorado. Uma estratégia usada para diminuir a toxicidade de compostos e aumentar a atividade dessa classe de substâncias é por meio de modificações em sua estrutura (CASTRO; EMERY; SILVA JÚNIOR, 2013).

Dependendo da estrutura molecular do composto bioativo já conhecido é possível realizar várias modificações no arcabouço molecular. Geralmente, essas modificações estruturais propõem introduzir grupamentos que conferem à substância usada como protótipo características adicionais como: maior ou menor hidrofobicidade ou inserção de grupos doadores e/ou receptores de elétrons, por exemplo, permitindo uma posterior aplicação de algum método de correlação entre a estrutura química e a atividade biológica (CECHINEL FILHO; ZANCHETT, 2020).

Tendo em vista que a  $\beta$ -lapachona (2) é o isômero do lapachol mais promissor em razão do seu potencial biológico, esta naftoquinona tornou uma estrutura privilegiada, tanto que, alguns grupos de pesquisa estudam modificações estruturais nesta *orto*-naftoquinona para a obtenção de novas moléculas bioativas

(FERREIRA *et al.*, 2010; SILVA JUNIOR *et al.*, 2019) (Figura 10). Castro, Emery e Silva Júnior (2013) relataram que nos últimos anos várias rotas sintéticas foram desenvolvidas para obter moléculas bioativas derivadas de naftoquinonas. Dentre estas, três principais estratégias foram evidenciadas para desenvolver compostos naftoquinoidais bioativos: (i) modificação do anel C, (ii) modificação do centro redox e (iii) modificação do anel A.

**Figura 10** – Principais estratégias de modificação da  $\beta$ -lapachona (2)



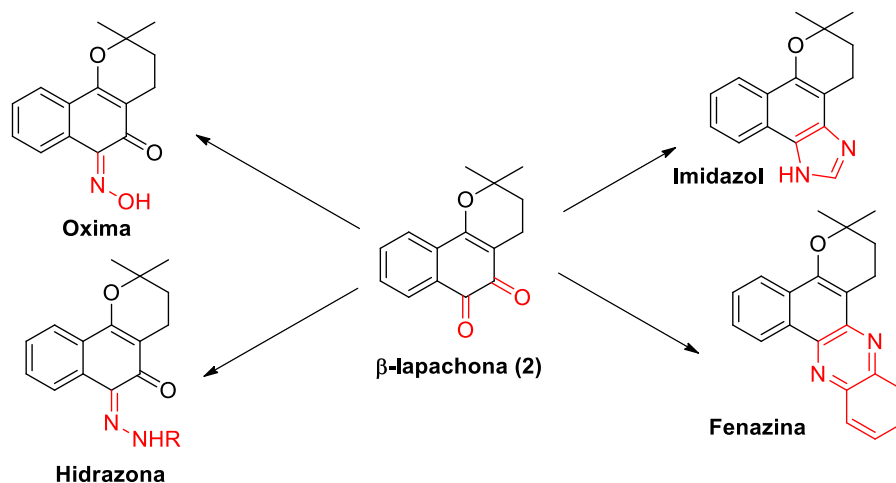
Centro Redox

Fonte: O autor (2022)

Apesar do anel A não ser tão reativo, existem algumas estruturas com substituição nesse anel, como as estruturas sintetizadas por Rocha e colaboradores (2011) contendo uma hidroxila (-OH) como substituinte. No anel C, exemplos de modificação é a inserção de halogênios e outros grupos retiradores de elétrons (CASTRO; EMERY; SILVA JÚNIOR, 2013).

Uma das modificações recorrentes consiste em modificar o seu centro redox (Figura 10), explorando principalmente a reatividade das suas carbonilas quinônicas frente a diversos agentes nucleofílicos, por meio de reações de adição ou cicloadição (FERREIRA *et al.*, 2010). Nas reações de adição (Figura 11), acontece uma modificação estrutural em apenas uma das carbonilas, gerando derivados monossustituídos, como as oximas (SANTOS *et al.*, 2016) e hidrazonas (GUIMARÃES *et al.*, 2020). Enquanto nas reações de cicloadição, a interação acontece com as duas carbonilas, com a inserção de agrupamentos que geram derivados cíclicos normalmente com anéis de cinco ou seis átomos, como as fenazinas, oxazóis, pirróis e imidazóis, figura 11 (CASTRO; EMERY; SILVA JÚNIOR, 2013).

**Figura 11** – Principais núcleos substituintes do centro redox da  $\beta$ -lapachona (2)



Fonte: O autor (2022)

### 3.4 FARMACOCINÉTICA NO PLANEJAMENTO DE NOVOS COMPOSTOS BIOATIVOS

A Química Medicinal possui um papel imensurável no que diz respeito ao estudo de metodologias que permitem o planejamento e otimização de moléculas bioativas. Essa ciência interdisciplinar utiliza métodos que auxiliam na exploração dos imensos fundamentos da química, delineando o trabalho de identificação, seleção e otimização de moléculas capazes de interagir com o alvo molecular desejados (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Na busca de novos compostos bioativos, os produtos de origem natural têm se tornado uma alternativa viável no planejamento de sintético, servindo como modelo para modificações e otimização da estrutura sintética/semisintética, ou como fonte de inspiração para gerações de novos derivados sintéticos, por exemplo (RODRIGUES *et al.*, 2019). Além disso, entender a atuação desses novos compostos é necessário, e o estudo das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser incluídas no projeto e na síntese de compostos para otimizar a eficácia de um agente contra o alvo biológico (STONER; TROUTMAN; LAVERTY, 2008).

De modo geral, as pesquisas iniciais de planejamento, concentram-se geralmente em identificar moléculas promissoras e otimizar suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). A fase farmacodinâmica está relacionada com a interação do fármaco com seu alvo (receptor, enzimas, tecidos), geralmente utilizando triagens preliminares em modelos

*in vitro* para obter a relação entre o composto sintetizado e sua potencial interação com esses alvos (PEREIRA, 2007).

A fase farmacocinética considera a parâmetros fundamentais como semelhança da droga, a absorção, a distribuição, o metabolismo, a excreção e toxicidade (ADMET) dos candidatos a medicamentos (HOLANDA *et al.*, 2020). Dada a complexidade, as ferramentas biotecnológicas associadas aos métodos da química medicinal destacam-se no desenvolvimento de novas moléculas com atividade biológica (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Um grande número de tecnologias tem surgido e vêm sendo aplicadas no desenvolvimento de fármacos (RODRIGUES *et al.*, 2012), sobretudo no intuito de presumir alguns parâmetros farmacocinéticos *in silico*, onde a bioinformática tem um papel essencial, possibilitando a organização, o gerenciamento, a visualização e interpretação da informação gerada, que pode ser traduzida em conhecimento químico e biológico (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; RODRIGUES *et al.*, 2012). Considerando que a otimização farmacocinética precisa ser tratada logo no início da descoberta do planejamento da droga (RODRIGUES *et al.*, 2012), a previsão *in silico* da ADMET trona-se um componente importante da pesquisa e desenvolvimento de fármacos (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2019).

Com o intuito de auxiliar os químicos medicinais nas decisões relacionadas às modificações químicas, reduzindo assim a síntese de compostos com propriedades físico-químicas indesejadas, Lipinski e colaboradores desenvolveram um modelo para avaliar a biodisponibilidade oral de fármacos, chamado a Regra dos 5 (*Rule of five* - RO5) (SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2018).

A RO5 está associada, então, a estes quatro parâmetros: peso molecular  $\leq 500$  daltons,  $\log P \leq 5$  e número de aceptores H ( $\leq 10$ ) e doadores H ( $\leq 5$ ) de ligação de hidrogênio, permitindo que no máximo uma regra seja violada (LIPINSKI *et al.*, 1997). Para complementar esta regra, Veber e colaboradores (2002) pontuaram que para escolha de um possível fármaco, deve-se considerar os parâmetros de:  $\log P$  na faixa de -0,4 a +5,6; refratividade molar de 40 a 130  $\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ; peso molecular de 180 a 500 daltons; número de átomos de 20 a 70; superfície polar não superior a 140  $\text{Å}^2$  e menos que 10 ligações rotativas.

Por meio de testes *in silico* sustentado pela RO5 e suas extensões, é possível prever uma série de informações farmacocinéticas cruciais para a descoberta bem-sucedida de drogas, como absorção oral, biodisponibilidade, penetração cerebral,

liberação e volume de distribuição. As propriedades físico-químicas também são fundamentais para avaliar seu destino farmacocinético e metabólico no corpo (VAN DE WATERBEEMD; GIFFORD, 2003). Essas informações preliminares são essenciais para o desenvolvimento de novos, eficazes e seguros agentes leishmanicidas, com efeitos colaterais reduzidos, que atualmente é uma grande prioridade para os pesquisadores da saúde (SANGSHETTI *et al.*, 2016).

## 4 METODOLOGIA

Nos experimentos de síntese todos os reagentes empregados foram obtidos de fonte comercial e utilizados sem purificação prévia. As reações foram acompanhadas por cromatografia analítica em camada delgada (CCDA), utilizando como eluente solução de acetato de etila/hexano (AcOEt/Hex) em diferentes faixas de polaridade, a depender do comportamento dos compostos. As CCDAs foram efetuadas em placas de alumínio (2x4cm) recobertas com sílica em gel 60 com indicador fluorescente UV 254 nm. As faixas de fusão dos compostos foram determinadas em triplicatas através do fusiômetro digital Microquímica® (modelo MQPF-302). A purificação dos produtos obtidos foi realizada empregando coluna cromatográfica (CC) contendo sílica gel 60 (70–230 mesh) e sistema de solvente acetato de etila/hexano (AcOEt/Hex) com polaridade crescente. Após a preparação e purificação, todos os produtos de síntese foram armazenados sob refrigeração e ao abrigo da luz.

Os compostos sintetizados ainda tiveram sua elucidação estrutural mediante as seguintes técnicas analíticas instrumentais: Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e na Região do Infravermelho (IV). A Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi realizada incluindo as técnicas uni e bidimensionais de correlação homonuclear,  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, e heteronuclear,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (HSQC e HMBC), além do RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135°. Os experimentos de RMN foram realizados na Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA-UNIVASF) e foram registrados em um aparelho Bruker® (modelo AscendTM 400), que opera a 400 MHz para o núcleo de  $^1\text{H}$  e a 100 MHz para o núcleo de  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram obtidos em ppm utilizando o solvente tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Todas as amostras foram solubilizadas em solvente deuterado ( $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$ ). A Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) foi realizada na Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA-UNIVASF). Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos utilizando pastilhas de KBr, registrados em um aparelho Shimadzu® (modelo IRTracer-100), com análise por varredura na faixa de  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ , sendo utilizados 45 scans e resolução de  $8 \text{ cm}^{-1}$ , o qual permitiu a caracterização dos principais grupos funcionais presentes nas moléculas.



## 4.1 PLANEJAMENTO E SÍNTESE DOS HETEROCÍCLICOS

A síntese dos compostos foi realizada no Laboratório de Química Geral e Inorgânica, na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) - Campus Petrolina. Inicialmente foi proposta uma rota sintética constituída de três etapas reacionais, sendo o lapachol (**1**) o material de partida. Na primeira etapa, a naftoquinona (**1**), previamente obtida da madeira do ipê (*Tabebuia sp*), é ciclizado à  $\beta$ -lapachona (**2**). E para a obtenção dos naftoimidazóis, a metodologia de Debus-Radziszewski foi a escolhida.

### 4.1.1 Extração e purificação do lapachol

Adaptando a metodologia de Ferreira (1996), a um béquer de 1000 mL adicionou-se 100 g de madeira de ipê (*Tabebuia sp*) cortadas em pequenos pedaços e a esta foi adicionada 800 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 % (m/v), ficando em repouso por cerca de 24 horas. Passado esse tempo, as lascas de ipê foram filtradas e a solução vermelha foi neutralizada usando 50 mL de ácido clorídrico a 6,0 mol.L<sup>-1</sup> para a precipitação do lapachol. O sólido obtido foi filtrado e o lapachol (**1**) foi purificado por cristalização a quente em etanol/água, produzindo cristais amarelos que foram filtrados e secos a temperatura ambiente por 48 horas. Rendimento: 3,0%; Pf.: 135 °C.

### 4.1.2 Síntese da $\beta$ -lapachona

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se o lapachol (**1**) (484 mg; 2 mmol) e a este foi adicionado 5,0 mL ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) concentrado (96%). A mistura reacional foi submetida à agitação constante durante 3 horas a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi vertida em 250 mL de água gelada para a precipitação da  $\beta$ -lapachona (**2**) (BARBOSA E DINIZ NETO, 2013). O sólido foi filtrado a vácuo e deixado para secar em temperatura ambiente por 48 horas. Obteve-se 420 mg de um sólido laranja brilhante. Rendimento: 86,0%; Pf.: 140 °C.

### 4.1.3 Síntese, caracterização e identificação dos 1,3-naftoimidazóis

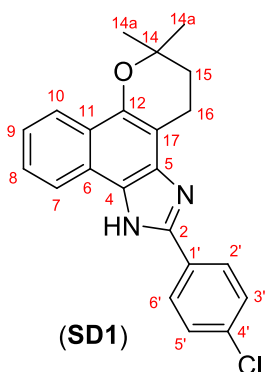
Os naftoimidazóis foram sintetizados empregando a metodologia proposta por Pinto e colaboradores (2000), utilizando a estratégia *one pot*, empregando a  $\beta$ -lapachona (**2**) e os seguintes aldeídos aromáticos: 4-clorobenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, 4-metoxibenzaldeído e 4-isopropilbenzaldeído.

#### 4.1.3.1 Síntese geral dos 1,3-naftoimidazóis (**SD1 – SD4**)

Em um balão de reação de 25 mL, a  $\beta$ -lapachona (**2**) (242 mg; 1 mmol) foi pesada e solubilizada em 6 mL de ácido acético (AcOH), seguida da adição de 2,5 mmol do respectivo aldeído (4-clorobenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, 4-metoxibenzaldeído e 4-isopropilbenzaldeído). A mistura reacional foi submetida ao aquecimento convencional utilizando chapa aquecedora e banho de glicerina, até atingir a temperatura de 80°C, momento no qual foi adicionado 1,27 g (16,5 mmol) de acetato de amônio (AcONH<sub>4</sub>). A reação para obtenção de cada produto se processou sendo acompanhada por CCDA e, ao fim da reação, a mistura reacional foi vertida em 100 mL de uma solução gelada de NaHSO<sub>3</sub> 5,0 % (m/v), no qual houve a precipitação do produto. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com água deionizada e o produto obtido foi seco à temperatura ambiente por 48 horas e purificado por CC utilizando sílica em gel como fase estacionária e sistema de solvente AcOEt/Hex.

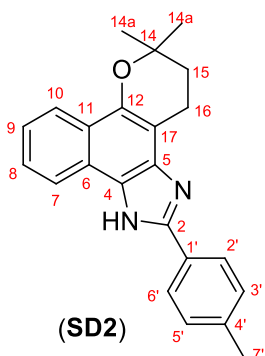
## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS NAFTOIMIDAZÓIS SINTETIZADOS

### 4.2.1 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (**SD1**)



**Naftoimidazol** obtido empregando o 4-clorobenzaldeído com tempo reacional de 10 horas, tratado com água deionizada e solução de NaHSO<sub>3</sub>. O sólido obtido foi purificado por meio de CC utilizando como sistema de solvente inicial AcEt/Hex 1:10, obtendo-se 80 mg de um sólido branco. Rendimento: 22,04%; Pf.: 287-288 °C. IV (KBr): [cm<sup>-1</sup>] 3437, 3186, 3066, 2974, 2927, 2850, 1604, 1519, 1257, 1161, 1056, 830. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 13,32 (s, 0,1H); 12,83 (s, 0,1H); 8,40 (dd, J = 25,7 e 8,0 Hz, 1H); 8,26 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 8,16 (t, J = 7,5 Hz; 1H); 7,51 - 7,68 (m, 3H); 7,44 (t, J = 7,3 Hz; 1H); 3,05 (dd, J = 20,4 e 14,3 Hz; 2H); 1,98 (dd, J = 14,8 e 8,2 Hz, 2H); 1,43 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): **Forma A:** δ [ppm] 147,27 (C2); 145,24 (C12); 133,73 (C1'); 132,66 (C4); 131,79 (C5); 129,91 (C4'); 129,35 (C3'/C5'); 128,07 (C2'/C6'); 126,13 (C9); 124,01 (C8); 123,31 (C6); 122,60 (C10); 121,62 (C7); 120,94 (C11); 102,79 (C17); 74,60 (C14); 31,86 (C15); 26,92 (C14a); 18,74 (C16). **Forma B:** δ [ppm] 148,38 (C2); 144,29 (C12); 140,66 (C5); 134,06 (C1'); 132,66 (C4); 130,06 (C4'); 129,45 (C3'/C5'); 128,13 (C2'/C6'); 126,43 (C9); 126,07 (C11); 124,27 (C8); 123,59 (C6); 122,86 (C10); 121,69 (C7); 108,08 (C17); 74,89 (C14); 32,19 (C15); 26,92 (C14a); 19,43 (C16).

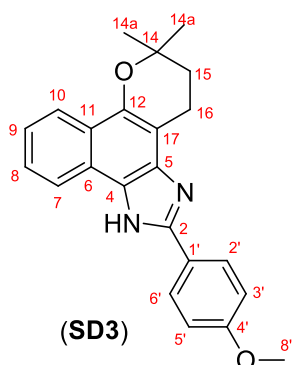
#### 4.2.2 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD2)



**Naftoimidazol** obtido empregando o 4-metilbenzaldeído com tempo reacional de duas horas, lavado com água deionizada e solução de NaHSO<sub>3</sub>. O sólido obtido foi purificado por meio de CC utilizando como sistema de solvente inicial AcEt/Hex 1:10, obtendo-se 87 mg de um sólido branco. Rendimento: 25,40%; Pf.: 251-252 °C. IV (KBr): [cm<sup>-1</sup>] 3437, 3170, 3078, 2974, 2927, 2850, 1585, 1527, 1257, 1161, 1056, 821. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 13,13 (s, 0,2H); 12,65 (s, 0,3H); 8,39 (dd, J = 17,4 e 8,1 Hz; 1H); 8,13 (t, J = 6,3 Hz; 3H); 7,54 (t, J = 6,9 Hz 1H); 7,40 (dd, J = 17,7 e 7,1 Hz; 1H); 7,34 (d, J = 7,4; 2H); 3,13 – 2,97 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,96 (dd, J = 14,7 e 7,8 Hz; 2H); 1,41 (d, 5,7 Hz, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

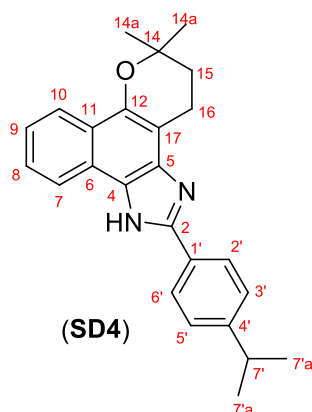
**Forma A:**  $\delta$  [ppm] 149,70 (C2); 144,08 (C12); 140,60 (C5); 138,74 (C4'); 131,48 (C4); 129,82 (C3'/C5'); 128,40 (C1'); 125,97 (C8); 126,46 (C10); 123,76 (C9); 123,13 (C6); 122,81 (C6); 122,56 (C2'/C6'); 121,63 (C7); 120,95 (C11); 102,86 (C17); 74,51 (C14); 31,92 (C15); 26,94 (C14a); 21,41 (C7'); 18,80 (C16). **Forma B:**  $\delta$  [ppm] 148,59 (C2); 144,87 (C12); 140,60 (C5); 139,10 (C4'); 132,55 (C4); 129,91 (C3'/C5'); 128,55 (C1'); 126,94 (C8); 126,46 (C10); 126,07 (C11); 123,95 (C9); 123,55 (C6); 123,32 (C6); 122,81 (C2'/C6'); 108,15 (C17); 74,76 (C14); 32,25 (C15); 26,94 (C14a); 21,41 (C7'); 19,26 (C16).

#### 4.2.3 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD3)



**Naftoimidazol** obtido empregando o 4-metoxibenzaldeído com tempo reacional de três horas, tratado com água deionizada e solução de NaHSO<sub>3</sub>. O sólido obtido foi purificado por meio de CC utilizando como sistema de solvente inicial AcEt/Hex 1:10, obtendo-se 87 mg de um sólido branco. Rendimento: 24,27%; Pf.: 223-225 °C. IV (KBr): [cm<sup>-1</sup>] 3437, 3159, 3078, 2970, 2927, 2835, 1612, 1492, 1257, 1157, 1049, 833. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] 13,04 (s, 0,2H); 12,57 (s, 0,3H); 8,37 (dd; 1H); 8,17 (s; 3H); 7,54 (d; 1H); 7,40 (s; 1H); 7,12 (t; 2H); 3,84 (s; 3H); 3,06 (d, 2H); 1,96 (d, 2H); 1,42 (s; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): **Forma A:**  $\delta$  [ppm] 160,29 (C4'); 149,69 (C4); 147,57 (C1'); 143,98 (C12); 140,59 (C2); 132,50 (C6); 131,39 (C5); 127,97 (C8); 126,00 (C10); 123,02 (C2'/C6'); 122,53 (C7); 121,60 (C9); 120,90 (C11); 114,68 (C3'/C5'); 102,86 (C17); 74,47 (C14); 55,76 (C8'); 31,94 (C15); 26,95 (C14a); 18,82 (C16). **Forma B:**  $\delta$  [ppm] 160,90 (C4'); 149,69 (C4); 147,57 (C1'); 144,66 (C12); 140,59 (C2); 132,50 (C6); 131,39 (C5); 127,97 (C8); 126,15 (C10); 123,13 (C2'/C6'); 125,90 (C7); 122,79 (C9); 128,04 (C11); 114,74 (C3'/C5'); 106,14 (C17); 74,71 (C14); 56,51 (C8'); 32,27 (C15); 26,95 (C14a); 19,28 (C16).

#### 4.2.4 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD4)



**Naftoimidazol** obtido empregando o 4-isopropilbenzaldeído com tempo reacional cinco horas, tratado com água deionizada e solução de NaHSO<sub>3</sub>. O sólido obtido foi purificado por meio de CC utilizando como sistema de solvente inicial AcEt/Hex 1:10, obtendo-se 50 mg de um sólido amarelo. Rendimento: 13,50%; Pf.: 139-140 °C. IV (KBr): [cm<sup>-1</sup>] 3433, 3062, 2974, 2927, 2870, 1585, 1527, 1261, 1157, 1053, 837. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 12,66 (s, 0,3H); 13,13 (s, 0,2H); 8,40 (dd; 1H); 8,15 (t; 3H); 7,55 (dt; 1H); 7,42 (t; 3H); 3,07 (dt; 2H); 2,96 (dt; 1H); 1,96 (dt; 2H); 1,42 (d; 6H) e 1,26 (d; 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): **Forma A:** δ [ppm] 149,9 (C2); 149,6 (C4'); 148,5 (C1'); 144,0 (C12); 132,5 (C4); 131,5 (C5); 127,2 (C2'/C4'); 126,5 (C3'/C5'); 126,2 (C10); 125,9 (C8); 123,1 (C6); 122,5 (C9); 121,6 (C7); 120,9 (C11); 102,8 (C17); 74,6 (C14); 33,7 (C7'); 31,9 (C15); 26,9 (C14a); 24,2 (C7a'); 18,8 (C16). **Forma B:** δ [ppm] 149,9 (C2); 149,6 (C4'); 149,5 (C4); 148,5 (C1'); 144,8 (C12); 140,6 (C5); 128,7 (C2'/C6'); 127,1 (C3'/C5'); 126,8 (C8); 126,5 (C10); 123,9 (C7); 123,7 (C6); 122,8 (C9); 120,9 (C11); 108,1 (C17); 74,7 (C14); 33,7 (C7'); 32,2 (C15); 26,9 (C14a); 24,2 (C7a'); 19,2 (C16).

#### 4.3 ESTUDO FARMACOCINÉTICO *in silico* DOS 1,3-NAFTOIMIDAZÓIS

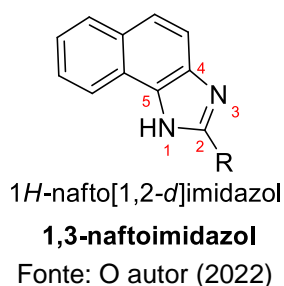
As propriedades físico-químicas dos compostos (**SD1 – SD4**), como: peso molecular, lipofilicidade (Consenso LogP), solubilidade em água (LogS), número de ligações rotativas e área de superfície polar total (TPSA) foram preditos utilizando o SwissADME disponível em: <http://www.swissadme.ch/>(DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Em todos os estudos *in silico* as moléculas foram inseridas no formato SMILES (*simplified molecular-input line-entry system*). A avaliação de toxicidade *in*

*silico* também foi realizada por meio do servidor ProTox-II ([https://tox-new.charite.de/protox\\_II/](https://tox-new.charite.de/protox_II/)) (BANERJEE *et al.*, 2018). Os testes executados foram: toxicidade aguda, hepatotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e imunotoxicidade. Em complemento, o parâmetro de sensibilização da pele foi predito na ferramenta online pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

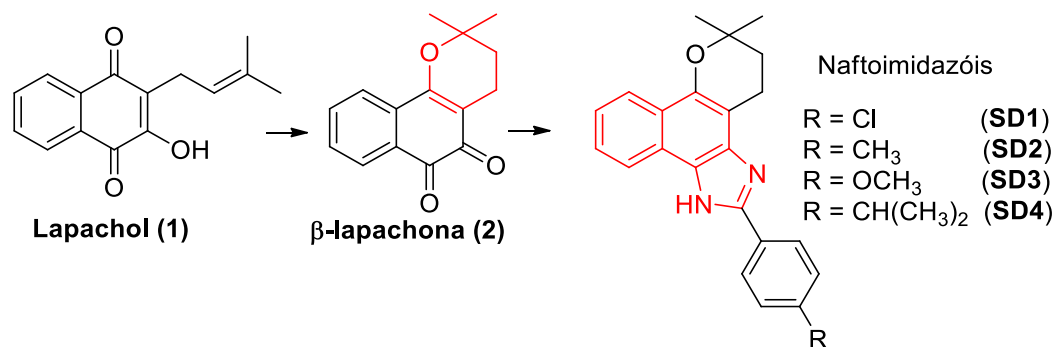
Considerando o destaque do grupo imidazol diante da Química Medicinal e Síntese Orgânica e as promissoras propriedades biológicas que exibem as naftoquinonas (1) e (2), planejou-se a síntese de compostos naftoimidazólicos com potencial atividade contra protozoários do gênero *Leishmania sp.*, tendo como núcleo base o 1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol, (Figura 12).

**Figura 12** – Núcleo base dos compostos planejados com possível atividade contra protozoários do gênero *Leishmania sp.*



A rota sintética proposta para a preparação dos 1,3-naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) possui duas etapas reacionais, empregando o lapachol (1) como material de partida. A primeira etapa é a ciclização ácida da naftoquinona natural 1, para obtenção da β-lapachona (2). A segunda, trata-se da obtenção do núcleo nafto[1,2-*d*]imidazol através da reação de Debus-Radziszewski com modificações, figura 13.

**Figura 13** – Rota de síntese proposta para a preparação dos naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) derivados do lapachol (1)



Fonte: O autor (2022)

Além do potencial antiprotozoário da β-lapachona (2), esta naftoquinona foi escolhida para obtenção dos derivados naftoimidazólicos por se tratar de um

composto  $\alpha$ -dicarbonílico que apresenta o núcleo naftaleno em sua estrutura. Sistema cíclico necessário para formação dos naftoimidazóis, e sobretudo devido à reatividade das carbonilas quinônicas frente a diversos agentes nucleofílicos (FERREIRA *et al.*, 2010), o que possibilita alterar seu centro redox por reação de cicloadição e transformá-lo em um núcleo imidazol seguindo a metodologia de Debus-Radziszewski.

A reação de Debus-Radziszewski é o resultado dos trabalhos independentes de Debus (1858) e Radziszewski (1882) na síntese de imidazóis. Em suma, os imidazóis podem ser obtidos a partir dessa reação quando utilizados um composto  $\alpha$ -dicarbonílico, aldeído e uma fonte de amônia (SAXER *et al.*, 2018). Ao longo dos anos, diferentes modificações dessa reação foram realizadas buscando melhores rendimentos e a síntese de novos derivados imidazólicos (SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2020). Várias condições experimentais podem ser alteradas, como a fonte de energia (térmica ou de micro-ondas), assim como do uso de diferentes aldeídos, fontes de amônia e catalisadores (SAXER *et al.*, 2018).

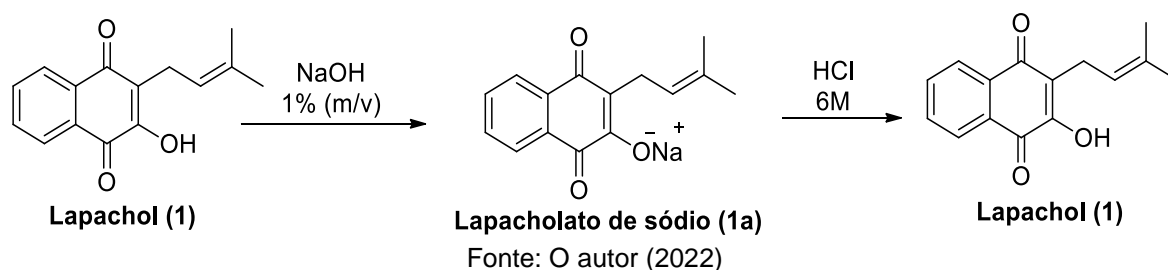
No entanto, a reação de Debus-Radziszewski não é seletiva, levando a formação do oxazol juntamente com o imidazol (SILVA *et al.*, 2007). Apesar da possibilidade de obter tanto o núcleo imidazol quanto o oxazol por meio da reação de Debus-Radziszewski, ainda não foram determinadas as condições reacionais que conduzem seletivamente a um azol específico (DIAS *et al.*, 2021).

## 5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS HETEROCICLOS

Considerando a rota sintética proposta, a primeira etapa foi a extração do lapachol (**1**) do cerne do ipê amarelo (*Tabebuia* sp.) pelo processo ácido-base, empregando solução de hidróxido de sódio a 1% (m/v) e solução aquosa de ácido clorídrico ( $6 \text{ mol.L}^{-1}$ ), conforme apresentado na figura 14. Em meio básico, o lapachol (**1**) é ionizado gerando seu sal orgânico (**1a**), que por ser solúvel em água, permite que ele seja separado por filtração do restante da madeira. A solução filtrada, de coloração avermelhada, foi tratada com ácido clorídrico para gerar o lapachol (**1**) em sua forma molecular, que por ser insolúvel em água, precipitou no meio (FERREIRA, 1996). O precipitado foi então filtrado e purificado por cristalização à quente em etanol/água, obtendo um sólido amarelo com o rendimento de 3,0% (m/m).



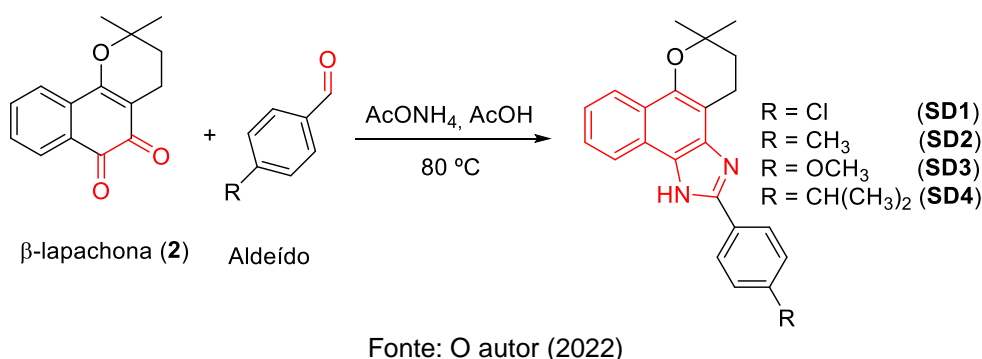
**Figura 14** – Esquema da extração do lapachol (1)



A  $\beta$ -lapachona (**2**) foi sintetizada através da ciclização ácida do lapachol (**1**), previamente extraído e purificado, uma vez que a formação de produtos cíclicos é favorecida em meio ácido (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013). A *orto*-naftoquinona **2** foi obtida como um sólido laranja brilhante, com o rendimento de 86,0% e ponto de fusão experimental de 140 °C. Uma vez obtida a *orto*-naftoquinona **2**, esta foi submetida a reação de cicloadição para a formação dos derivados pretendidos.

Para a síntese dos naftoimidazóis **SD1** – **SD4** foi empregada a metodologia descrita por Pinto e colaboradores (2000), onde o acetato de amônio foi empregado como fonte de amônia, ácido acético como solvente e o adequado aldeído (4-clorobenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, 4-metoxibenzaldeído e 4-isopropilbenzaldeído) (Figura 15).

**Figura 15** – Esquema reacionais para a obtenção dos naftoimidazóis **SD1** – **SD4**



As reações foram conduzidas a temperatura de 80 °C até consumo total da  $\beta$ -lapachona (**2**) e do aldeído, verificadas por CCDA. O tempo reacional variaram entre 2 e 10 horas (Tabela 2), e os sólidos obtidos ao fim das reações tratava-se da mistura do 1,3-naftoimidazol (**SD1** – **SD4**) e seu isómero 1,3-naftoxazol, que foram separados por CC usando uma mistura de acetato/hexano com aumento gradual de

polaridade. Como os derivados oxazólicos não são do interesse do presente trabalho, os mesmos não foram isolados e caracterizados.

**Tabela 2** – Condições reacionais e características dos compostos obtidos

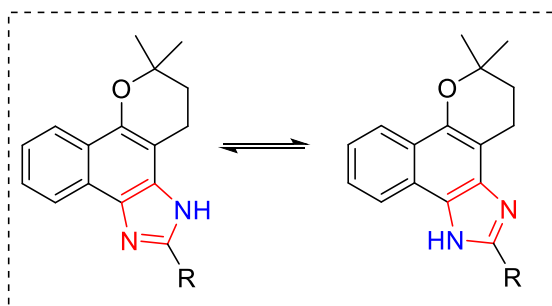
Composto	Aldeído Empregado	Cor	Tempo <sup>a</sup>	Rendimento (%)	CCDA (Rf) <sup>b</sup>	Pf. (°C)
<b>SD1</b>	4-clorobenzaldeído	Branco	10	20,0	0,88	287-288
<b>SD2</b>	4-metilbenzaldeído	Branco	2	25,7	0,80	251-252
<b>SD3</b>	4-metoxibenzaldeído	Branco	3	24,3	0,58	223-225
<b>SD4</b>	4-isopropilbenzaldeído	Amarelo	5	13,5	0,87	139-140

Legenda: **a**: Tempo da reação em horas; **b**: Sistema eluente CCDA: Acetato de etila/Hexano 1:1.

Fonte: O autor (2022)

Os compostos isolados foram caracterizados através da análise dos espectros uni e bidimensionais de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) e <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), bem como, dos espectros na região do IV. Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Apêndice A, Figuras 21 e 22) do derivado **SD1** foi possível observar alguns sinais de carbono e hidrogênio duplicados, conforme tabela 3 (p. 46). A duplicação dos sinais é um indicativo de que o naftoazol obtido foi o naftoimidazol (**SD1**), visto que os imidazóis são capazes de sofrer tautomerismo, figura 16. Nieto e colaboradores relataram a capacidade de 1,3-naftoimidazóis realizarem equilíbrio tautomérico, sendo possível detectar os dois tautômeros nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H dos derivados desta classe (NIETO *et al.*, 2014). A troca do nitrogênio pirrólico, entre as duas formas tautoméricas em naftoimidazóis não simétricos, coloca esse núcleo em ambientes químicos diferentes, fazendo com que apresentem deslocamentos também diferentes.

**Figura 16** – Equilíbrio tautomérico do 1,3-naftoimidazol

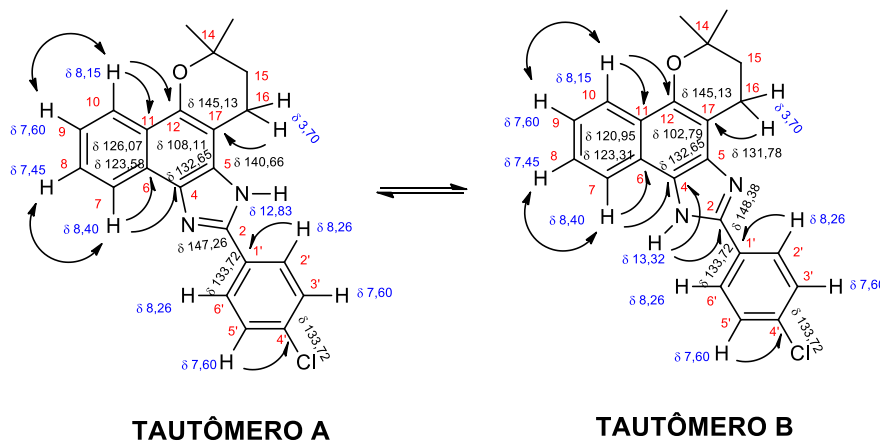


Fonte: O autor (2022)

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Apêndice A, Figura 21) não apresentou duplicações de todos os sinais, porém, observou-se a presença de dois simpletos

desprotegidos, com deslocamento em  $\delta_H$  12,83 e  $\delta_H$  13,32 ppm, atribuídos aos hidrogênios pirrólicos do grupo imidazol, e indicando assim a presença de um par de tautômeros. A integração destes dois sinais permitiu a determinação do tautômero majoritário, a Forma A do **SD1** (75%), quando comparado ao tautômero B, figura 17.

**Figura 17** – Principais correlações observadas no espectro de  $^1H$ ,  $^{13}C$ -HSQC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) e  $^1H$ ,  $^1H$ -COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), representado pelas setas, do naftoimidazol **SD1**



Fonte: O autor (2022)

Em adição, o espectro de RMN de  $^1H$  de **SD1** apresentou os três sinais referentes aos hidrogênios do anel diidropirano, sendo eles: um multipletto com integral para dois hidrogênios, com deslocamento em  $\delta_H$  1,90 - 2,03 ppm, e um duplo tripleto (3,70 ppm;  $J = 28,6$  e  $6,4$  Hz) também com integral para dois hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios H15 e H16, respectivamente; e dois singletos em  $\delta_H$  1,41 e 1,43 ppm, com integral para seis hidrogênios, referente aos hidrogênios metílicos.

Ao analisar o espectro de RMN de  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) (Apêndice A, Figura 22) de **SD1** observou-se a presença de trinta e três sinais, sendo dezesseis sinais referentes a carbonos não hidrogenados, quatro sinais de carbonos metilênicos ( $CH_2$ ) e um sinal referente a dois carbonos metílicos ( $CH_3$ ). Deste modo, os demais sinais referiam-se a carbonos monohidrogenados ( $CH$ ), totalizando doze sinais. Os carbonos metilênicos apresentaram deslocamento em  $\delta_C$  31,86 e 32,19 ppm correspondendo aos carbonos C15<sub>A</sub> e C15<sub>B</sub>, respectivamente. Observando o espectro bidimensional de correlação heteronuclear  $^1H$ ,  $^{13}C$ -HSQC (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (Apêndice A, Figura 24) nota-se que estes encontram-se ligados diretamente ao hidrogênio H15 ( $\delta_H$  1,90 - 2,03 ppm). Também foi possível verificar que os carbonos com  $\delta_C$  18,73 e 19,20 ppm estão ligados aos hidrogênios H16 ( $\delta_H$

3,70 ppm) e atribuído aos carbonos C16 das formas A e B, respectivamente (Figura 17, p. 44).

Os sinais referentes aos carbonos C7, C8, C9 e C10 da porção nafto do derivado **SD1**, também foram duplicados, sendo que os sinais referentes aos carbonos C7A/B ( $\delta_c$  121,62 e 121,69 ppm), C8A/B ( $\delta_c$  124,01 e 124,27 ppm) C9A/B ( $\delta_c$  126,13 e 126,44 ppm) e C10A/B ( $\delta_c$  122,60 e 122,86 ppm) encontravam-se ligados, respectivamente, aos hidrogênios H7 ( $\delta_H$  8,40 ppm), H8 ( $\delta_H$  7,45 ppm), H9 ( $\delta_H$  7,60 ppm) e H10 ( $\delta_H$  8,15 ppm), figura 17, tabela 3.

A posição dos hidrogênios aromáticos da porção nafto do derivado **SD1** pode ser confirmada após análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear  $^1H$ ,  $^1H$ -COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (Apêndice A, Figura 23), onde observou-se o acoplamento dos hidrogênios H7 e H8, assim como entre os hidrogênios H9 e H10 (Figura 17). Na região de hidrogênios aromáticos do espectro de  $^1H$ ,  $^{13}C$ -HSQC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) foi observada a presença de quatro sinais, sendo dois com deslocamento em  $\delta_c$  128,07 e 128,14 ppm, referentes aos carbonos C2'/C6', e os outros dois com deslocamento em  $\delta_c$  129,36 e 129,44 ppm, referentes aos carbonos C3'/C5'. Em adição, observou-se que estes carbonos se encontravam ligados diretamente aos hidrogênios  $\delta_c$  8,26 e 7,60 ppm, ambos referentes a dois hidrogênios cada, sendo eles H2'/H6' e H3'/H5', respectivamente. A posição dos hidrogênios aromáticos foi confirmada através do espectro de  $^1H$ ,  $^1H$ -COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), o qual demonstrou o acoplamento desses hidrogênios (Figura 17).

Com os dados obtidos no espectro de correlação heteronuclear  $^1H$ ,  $^{13}C$ -HMBC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ), simplificados pela figura 17 e tabela 3, apresentado no Apêndice A, figura 25, também foi possível atribuir os deslocamentos dos carbonos não hidrogenados presentes na molécula, identificando as duas formas tautoméricas. A correlação entre o sinal dos hidrogênios H16 ( $\delta_H$  3,70 ppm) com os sinais dos carbonos com deslocamentos em  $\delta_c$  102,17 e 108,11 ppm permitiu identificá-los como sendo o carbono C17 dos tautômeros A e B, sendo que na forma A este carbono possui deslocamento em campo mais alto ( $\delta_c$  102,3 ppm), por encontra-se protegido pelo hidrogênio pirrólico do núcleo imidazol.

Outra correlação importante observada no espectro de  $^1H$ ,  $^{13}C$  – HMBC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) foi a apresentada entre o hidrogênio H10 ( $\delta_H$  8,15 ppm) e os sinais de carbono com deslocamentos químicos em  $\delta_c$  120,95 e 126,07 ppm, atribuídos

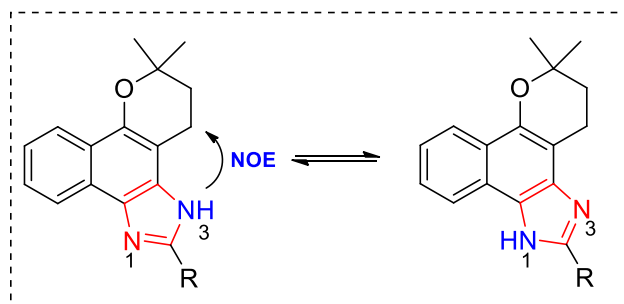
então aos carbonos quaternários C11A/B. O hidrogênio H10 ( $\delta_H$  8,15 ppm) também apresentou correlação com o sinal em  $\delta_C$  145,13 ppm, correspondendo ao C12. A correlação entre H7 ( $\delta_H$  8,40 ppm) e H8 ( $\delta_H$  7,45 ppm) com os sinais de carbono com deslocamento químicos em  $\delta_C$  123,31 e 123,58 ppm, atribuídos então aos carbonos quaternários C6A/B, como representado na figura 25 (p. 69).

Os carbonos não hidrogenados constituintes do grupo imidazólico, C2, C4 e C5 também foram identificados após análise do espectro  $^1H, ^{13}C$ -HMBC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ). O carbono C4 foi identificado pela correlação entre o sinal com deslocamento em  $\delta_C$  132,65 ppm e os hidrogênios H7 e pirrólico ( $\delta_H$  12,83 ppm), indicando a proximidade existente entre estes átomos. Já o carbono quaternário C2 do tautômero A foi identificado por meio da correlação entre o hidrogênio pirrólico ( $\delta_H$  12,83 ppm) e o sinal em  $\delta_C$  148,38 ppm, visualizada no espectro de  $^1H, ^{13}C$  – HMBC (100 MHz, DMSO- $d_6$ ). O sinal referente a carbono quaternário com deslocamento químico em  $\delta_C$  147,26 ppm não correlacionou com nenhum hidrogênio, então foi identificado como C2 do tautômero B. Os carbonos quaternários C5A/B foram identificados como sendo os sinais em  $\delta_C$  131,78 e 140,66 ppm, sinais de carbono quaternário que não correlacionou com nenhum hidrogênio.

Os carbonos C1' ( $\delta_C$  133,72 ppm) e C4' ( $\delta_C$  130,06 ppm), localizados no substituinte aromático, tiveram seus deslocamentos atribuídos por meio das correlações entre os hidrogênios H2'/H6' ( $\delta_H$  8,26 ppm) e H3'/H5' ( $\delta_H$  7,60 ppm), confirmando a estrutura do 1,3-naftoimidazol **SD1** (Figura 17, p. 42).

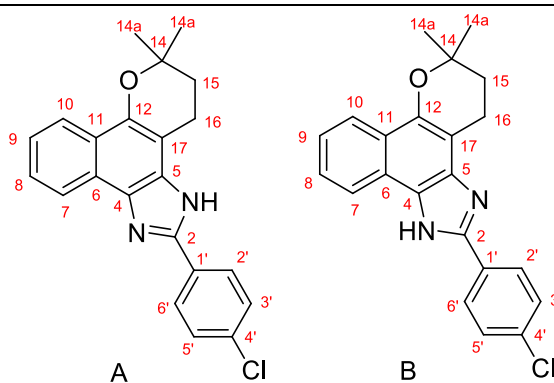
Analisando o efeito do tautomerismo anelar no RMN de  $^1H$  dos compostos, tomando como exemplo os valores atribuídos a **SD1** (Tabela 3, p. 46), para a Forma A o hidrogênio imidazólico se encontra voltado para C16 e apresenta deslocamento na faixa de  $\delta_H$  12,83 ppm devido ao Efeito Overhauser Nuclear (NOE) (DIAS *et al.*, 2021). Já para a Forma B, o hidrogênio imidazolínico encontra-se voltado para o anel aromático da porção nafto e apresenta deslocamento químico maior que a Forma A ( $\delta_H$  13,32 ppm), devido ao efeito anisotrópico de desproteção gerado pela cadeia nafto aromática (Figura 18). O mesmo efeito também é observado nos demais compostos obtidos.

Figura 18 – Efeito do tautomerismo anelar RMN <sup>1</sup>H



Fonte: O autor (2022)

Tabela 3 – Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, realizados em DMSO-d<sub>6</sub>, obtidos experimentalmente para o 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD1)

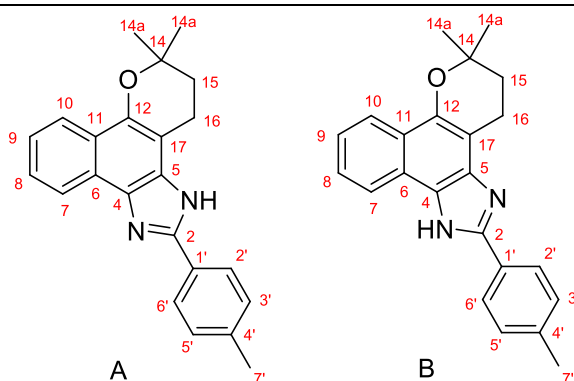


POSIÇÃO	HSQC			<sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC <sup>2-3</sup> J <sub>C-H</sub>
	δ <sub>CA</sub>	δ <sub>CB</sub>	δ <sub>H</sub>	
1	-	-	A - 12,83 B - 13,32	-
2	147,26	148,38	-	H1 <sub>A</sub> , H2'
4	132,65		-	H7
5	131,78	140,66	-	-
6	123,31	123,58	-	H7, H8
7	121,62	121,69	8,40 (dd, J = 24,4 e 8,1 Hz; 1H)	H8
8	124,01	124,27	7,45 (dd, J = 13,4 e 6,4 Hz; 1H)	H9
9	126,13	126,44	7,60 (dt, J = 22,6 e 7,3 Hz) 3H	H9, H10
10	122,60	122,86	8,15 (t, J = 8,10 Hz) 1H	H7, H9
11	120,95	126,07	-	H9, H10
12	145,24		-	H10, H16
14 <sup>a</sup>	26,92		1,41 e 143 s 6H	CH <sub>3</sub>
14	74,60	74,89	-	CH <sub>3</sub> , H15 e H16
15	31,86	32,19	1,90 - 2,03 (m)	CH <sub>3</sub>
16	18,73	19,20	3,70 (dt, J = 28,6 e 6,4 Hz)	-
17	102,79	108,11	-	H15 e H16
1'	133,72		-	H2', H3', H5' e H6'
2' ↔ 6'	128,07 ↔ 128,14		8,26 (t, J = 8,6 Hz) 2H	H2' e H6'
3' ↔ 5'	129,36 ↔ 129,44		7,60 (dt, J = 22,6 e 7,3 Hz) 3H	-
4'	130,06		-	H3' e H5'

Fonte: O autor (2022)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos outros três naftoimidazóis (**SD2** – **SD4**) obtidos a partir da reação entre **2** e os diferentes aldeídos (4-metilbenzaldeído, 4-metoxibenzaldeído e 4-isopropilbenzaldeído) também revelaram a ocorrência do equilíbrio tautomérico através da duplicação do sinal do hidrogênio imidazólico, bem como, de alguns carbonos (Tabelas 4 – 6), evidenciando a formação dos produtos propostos.

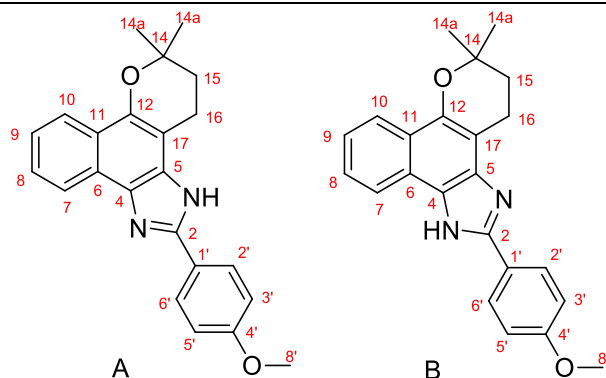
**Tabela 4** – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , realizados em DMSO- $d_6$ , obtidos experimentalmente para o 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (**SD2**)



POSIÇÃO	HSQC			$^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC $^{2-3} J_{\text{C-H}}$
	$\delta_{\text{CA}}$	$\delta_{\text{CB}}$	$\delta_{\text{H}}$	
1	-	-	A – 12,65 B - 13,13	
2	149,70	148,59	-	H1 <sub>A</sub> , H1 <sub>B</sub> , H2'ou H6'
4	131,48	132,55	-	H1 <sub>A</sub> , H7
5	140,60		-	H1 <sub>B</sub> , H16
6	122,81 123,13	123,32 123,55	-	H7
7	121,63	-	8,39 (dd, $J = 17,4$ e $8,1$ Hz; 1H)	H8
9	123,76	123,95	7,40 (dd, $J = 17,7$ e $7,1$ Hz; 1H)	H7
8	125,97	126,94	7,54 (t, $J = 6,9$ Hz 1H)	H7
10	126,46		8,13 (t, $J = 6,3$ Hz; 3H)	-
11	120,95	126,07	-	H9, H10
12	144,08	144,87	-	H10, H16
14 <sup>a</sup>	26,94		1,41 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H)	CH <sub>3</sub> , H15
14	74,51	74,76	-	CH <sub>3</sub> , H15 e H16
15	31,92	32,25	1,96 (dd, $J = 14,7$ e $7,8$ Hz; 2H)	CH <sub>3</sub> , H16
16	18,80	19,26	3,13 – 2,97 (m, 2H)	H15
17	102,86	108,15	-	H15 e H16
1'	128,40	128,55	-	H3', H5'
2' ↔ 6'	122,56 ↔ 122,81		8,13 (t, $J = 6,3$ Hz; 3H)	H2' e H6'
3' ↔ 5'	129,82 ↔ 129,91		7,34 (d, $J = 7,4$ ; 2H)	H7'
4'	138,74	139,10	-	H7', H3' e H5'
7'	21,41		2,37 (s, 3H)	H3', H5'

Fonte: O autor (2022)

**Tabela 5** – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , realizados em  $\text{DMSO-d}_6$ , obtidos experimentalmente para o 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (**SD3**)

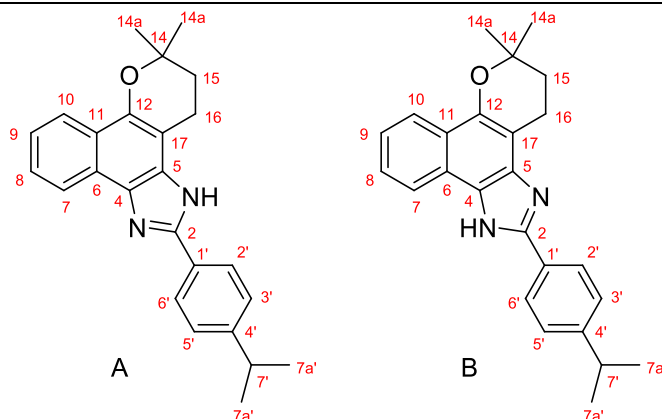


POSIÇÃO	HSQC			$^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC $^{2-3}J_{\text{C-H}}$
	$\delta_{\text{CA}}$	$\delta_{\text{CB}}$	$\delta_{\text{H}}$	
1	-	-	A – 12,57 B - 13,04	-
2	140,59		-	H1 <sub>B</sub>
4	149,69		-	H1 <sub>B</sub>
5	131,39		-	H1 <sub>A</sub> e C16
6	132,50		-	H7
7	122,53	125,90	8,37 (dd; 1H)	H7 e H8
8	127,97		7,54 (d; 1H)	H10
9	121,60	122,79	7,40 (s; 1H)	H9
10	126,00	126,15	8,17 (s; 3H)	H8 e H10
11	120,90	128,04	-	H8 e H10
12	143,98	144,66	-	H10 e H16
14 <sup>a</sup>	26,95		1,42 (s; 6H)	H14a e H15
14	74,47	74,71	-	H14a, H15 e H16
15	31,94	32,27	1,96 (d, 2H)	H14a e H16
16	18,82	19,28	3,06 (d, 2H)	H15
17	102,86	106,14	-	H15 e H16
1'	147,57		-	H2' e H6'
2' ↔ 6'	123,02 ↔ 123,13		8,17 (s; 3H)	H3' e H5'
3' ↔ 5'	114,68 ↔ 114,74		7,12 (t; 2H)	H3' e H5'
4'	160,29	160,90	-	H2' e H6'
8'	55,76	56,51	3,84 (s; 3H)	-

Fonte: O autor (2022)



**Tabela 6** – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , realizados em  $\text{DMSO-d}_6$ , obtidos experimentalmente para o 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (**SD4**)



POSIÇÃO	HSQC			$^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC $^{2-3}J_{\text{C-H}}$
	$\delta_{\text{CA}}$	$\delta_{\text{CB}}$	$\delta_{\text{H}}$	
1	-	-	A – 12,66 B - 13,13	-
2	149,9		-	H1 <sub>A</sub> , H2' e H6'
4	132,5	149,5	-	H7
5	131,5	140,6	-	H16
6	123,1	123,7	-	H7
7	121,6	123,9	8,40 (dd; 1H)	H8
8	125,9	126,8	7,55 (dt; 1H)	H9 e H10
9	122,5	122,8	7,42 (t; 3H)	H9, H10
10	126,2	126,5	8,15 (t; 3H)	H9
11	120,9		-	H10
12	144,0	144,8	-	H10, H15 e H16
14 <sup>a</sup>	26,9		1,42 (d; 6H)	H14a' H15
14	74,6	74,7	-	H14a, H15 e H16
15	31,9	32,2	1,96 (dt; 2H)	H14a e H16
16	18,8	19,2	3,07 (dt; 2H)	H15
17	102,8	108,1	-	H15 e H16
1'	148,5		-	H2' e H6'
2' ↔ 6'	127,2 ↔ 128,7		8,15 (t; 3H)	H2' e H6'
3' ↔ 5'	126,5 ↔ 127,1		7,42 (t; 3H)	H3' e H5'
4'	149,6		-	H7', H7a', H3' e H5'
7'	33,7		2,96 (dt; 1H)	H3', H5' e H7a'
7a'	24,2		1,26 (d; 6H)	H7'

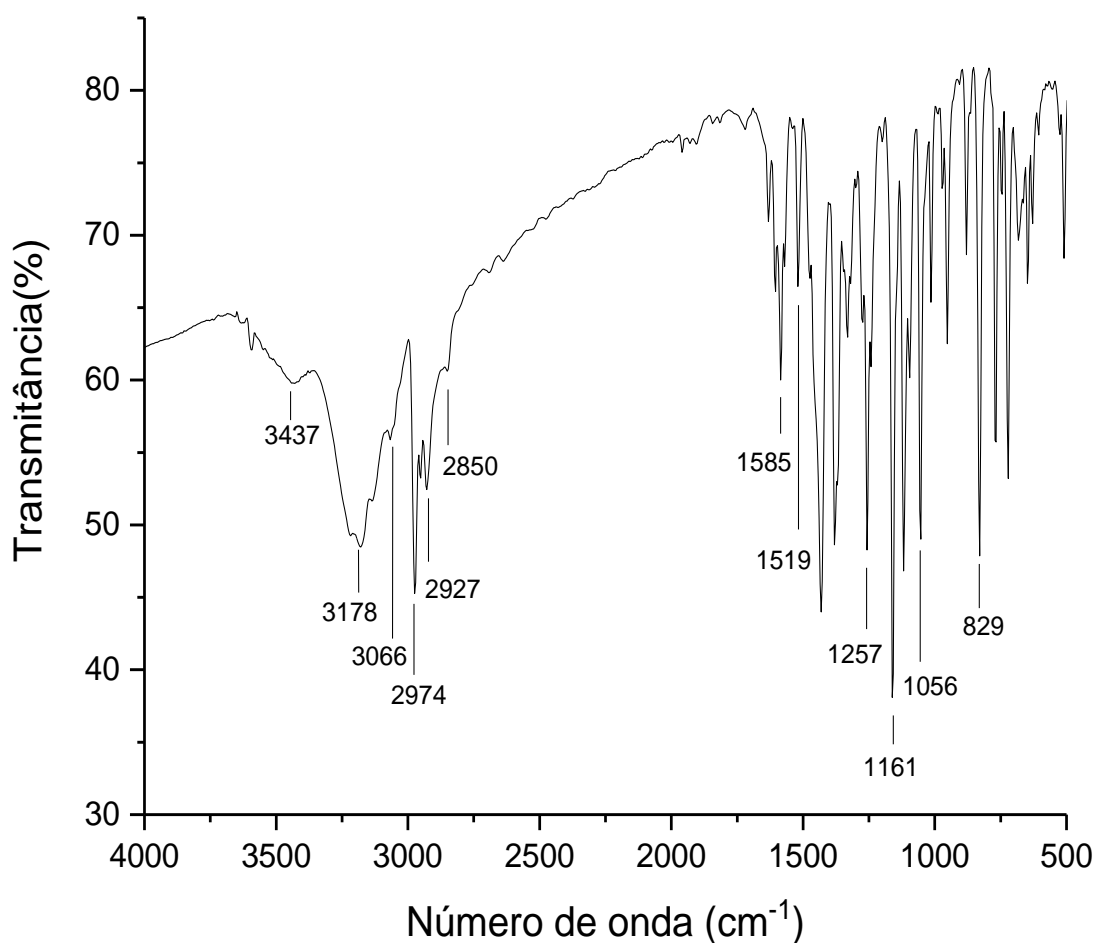
Fonte: O autor (2022)

A caracterização estrutural dos 1,3-naftoimidazóis **SD1** – **SD4** foi realizada também por análise dos espectros vibracionais na região do IV, podendo observar por meio desta as principais bandas características dos grupos funcionais presentes em suas estruturas, no qual para essa técnica o **SD1** também foi selecionado para ter sua elucidação discutida.

No espectro do **SD1** (Figura 19), foram identificados os principais estiramentos: uma banda de absorção em  $3066\text{ cm}^{-1}$ , referente a deformação axial do grupo CH-aromático; uma banda de absorção correspondente à deformação axial

assimétrica e simétrica do grupo metila em 2974 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ ; duas bandas em 1161 e 1056  $\text{cm}^{-1}$ , características da deformação axial assimétrica e simétrica do grupo  $\nu\text{C-O-C}$ , do anel diidropirano da molécula, assim como, a banda em 1585  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento  $\nu\text{C=C}$  do anel aromático. A presença de uma banda de absorção pequena e larga em 3437  $\text{cm}^{-1}$ , referente à deformação axial do  $\nu\text{N-H}$  aromático, associada com outras duas bandas em 1519  $\text{cm}^{-1}$  e 1257  $\text{cm}^{-1}$ , características dos estiramentos  $\nu\text{C=N}$  e  $\nu\text{C-N}$  evidencia a formação do núcleo imidazólico. Também foi visualizada a banda em 829  $\text{cm}^{-1}$  que referente a presença de um anel aromático 1,4-dissubstituído (MUÑOZ, 2015, RIBEIRO; SOUZA, 2007, LOPES; FASCIO, 2004).

**Figura 19** – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-clorofenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD1**)



Os sinais referentes às principais vibrações dos grupos característicos dos 1,3-naftoimidazóis (**SD1 - SD4**) sintetizados que foram observados nos seus respectivos espectros de IV, encontram-se sumarizados na Tabela 7. Ainda, os espectros vibracionais na região do Infravermelho dos demais naftoimidazóis encontram-se nos Apêndices.

**Tabela 7** – Principais bandas observadas nos espectros vibracionais de IV dos 1,3-naftoimidazóis (**SD1 – SD4**)

NAFTOIMIDAZÓIS								
	vN-H	vC-H <sub>Arom</sub>	vCH <sub>3</sub>	vCH <sub>2</sub>	vC=C	vC=N	vC-N	vC-O-C <sub>β</sub>
<b>SD1</b>	3437	3066	2974 e 2850	2927	1585	1519	1257	1161 e 1056
<b>SD2</b>	3437	3078	2974 e 2850	2927	1585	1527	1257	1161 e 1056
<b>SD3</b>	3437	3078	2970 e 2835	2927	1612	1492	1257	1157 e 1049
<b>SD4</b>	3433	3062	2974 e 2866	2927	1589	1527	1257	1157 e 1049

Fonte: O autor (2022)

## 5.2 AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA *in silico* DOS NAFTOIMIDAZÓIS ISOLADOS (**SD1 – SD4**)

Os naftoimidazóis (**SD1 – SD4**) foram submetidos a ensaios *in silico* empregando o SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). O software reúne os métodos computacionais mais relevantes para fornecer uma avaliação global do perfil farmacocinético de pequenas moléculas (DOMÍNGUEZ-VILLA; DURÁN-ITURBIDE; ÁVILA-ZÁRRAGA, 2021), além de calcular algumas propriedades físico-químicas, realiza a previsão de parâmetros farmacocinéticos fundamentais para auxiliar no desenvolvimento bem-sucedido de fármacos disponíveis por via oral. Em complemento, os naftoimidazóis (**SD1 – SD4**) também foram submetidos às ferramentas disponíveis *online*, o ProTox-II ([https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/](https://tox-new.charite.de/prottox_II/)) (BANERJEE *et al.*, 2018) e o pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015) para avaliação da toxicidade *in silico*. Nos estudos realizados, as formas tautoméricas A e B dos naftoimidazóis (**SD1 – SD4**) não apresentaram propriedades diferentes.

A tabela 8 apresenta dados sobre algumas propriedades físico-químicas atribuídas aos compostos testados. Considerando a relevância da disponibilidade das drogas durante os ensaios clínicos, bem como as vantagens da via oral para a administração de fármacos, é muito importante que durante o desenvolvimento de novas moléculas bioativas, seja verificado se a Regra dos cinco de Lipinski (*Rule of*

five - RO5) está sendo seguida ou violada em algum parâmetro. Então, os parâmetros analisados estão em conformidade com a RO5 e suas extensões.

**Tabela 8** – Algumas propriedades físico-químicas de **SD1 –SD4**

Composto	MM (g/mol)	nºRot	AH	DH	TPSA (Å²)	LogP	LogS (Classificação)
<b>SD1</b>	362,85	1	2	1	37.91	5.36	-9.00 / Pouco solúvel
<b>SD2</b>	342,43	1	2	1	37.91	5.15	-8.79 / Pouco solúvel
<b>SD3</b>	358,43	2	3	1	47.14	4.82	-8.52 / Pouco solúvel
<b>SD4</b>	370,49	2	2	1	37.91	5.74	-9.21 / Pouco solúvel

Legenda: **MM**: massa molar; **nºRot**: número de ligações rotáveis; **AH**: número de grupos aceitadores de ligações de hidrogênio; **DH**: número de grupos doadores de ligações de hidrogênio; **TPSA**: área superficial polar topológica; **LogP**: coeficiente de partição octanol/água.

Fonte: O autor (2022)

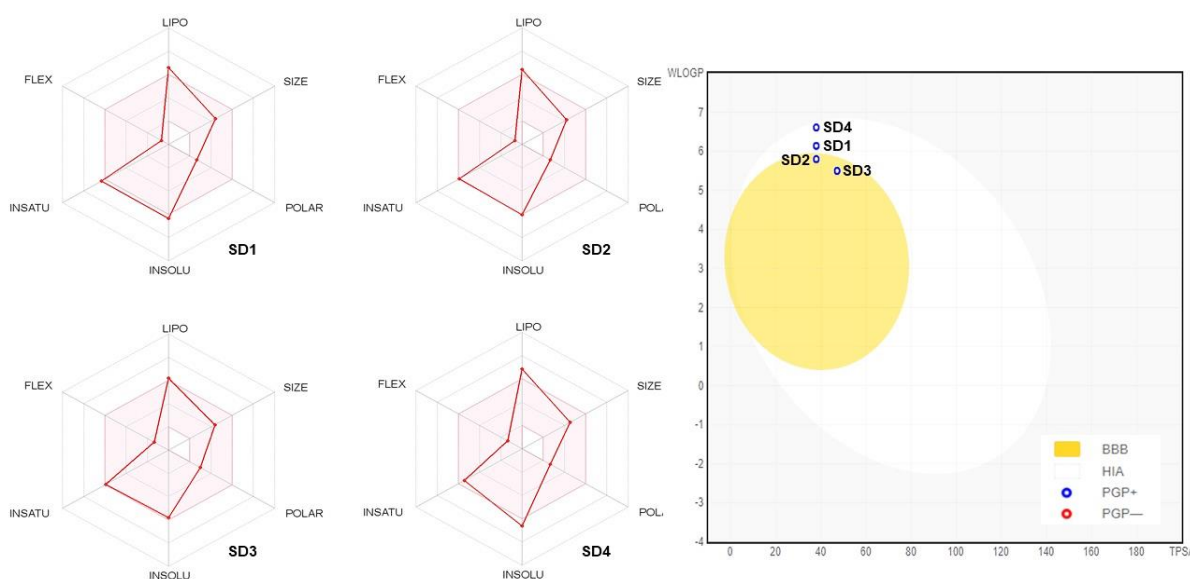
A solubilidade em água (LogS) foi outro descritor selecionado, por ser considerada um fator limitante na biodisponibilidade oral, que deve ser compreendida e medida no início do planejamento (STONER; TROUTMAN; LAVERTY, 2008). A previsão foi baseada em um sistema de 16 contribuições fragmentadas moduladas pela raiz quadrada da massa molar (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). A escala adotada para classificação desse parâmetro foi a seguinte: insolúvel (abaixo de -10); pouco solúvel (entre -6 e -10); moderadamente solúvel (entre -4 e -6); solúvel (entre -2 e -4); muito solúvel (entre 0 e -2) e altamente solúvel (acima de 0) (SUN; AGYEI; JI, 2020). Os quatro compostos (**SD1 – SD4**) apresentam baixa solubilidade em água, que pode limitar a possibilidade de administração oral dos derivados naftoimidazólicos.

Com o intuito de verificar a possibilidade dos naftoimidazóis em serem administrados por via oral, o radar de biodisponibilidade e o *Brain Or Intestinal EstimateD* (BOILED-Egg) dos quatro compostos foram obtidos no software SwissADME (Figura 20). O gráfico do radar de biodisponibilidade leva em consideração as propriedades físico-químicas, e fornece seis parâmetros: LIPO (lipofilicidade), INSOLU (solubilidade), INSATU (saturação), FLEX (flexibilidade), SIZE (tamanho – peso molecular) e POLAR (polaridade). Por meio deste, é possível avaliar a possibilidade de biodisponibilidade oral das substâncias e explicar a extensão da absorção gastrointestinal dos derivados naftoimidazólicos investigados. A área rosa determina o limite ideal para as características, e as linhas em vermelho indicam as propriedades previstas para o composto avaliado (SABT *et al.*, 2020).

A análise do radar de biodisponibilidade da figura 20 permite inferir que o composto **SD1** atende a três parâmetros (flexibilidade, peso molecular e polaridade),

enquanto viola os parâmetros de lipofilicidade, saturação e solubilidade; **SD2** viola o parâmetro da lipofilicidade e satisfaz os outros cinco parâmetros; **SD3** não viola nenhum dos parâmetros e por isso apresenta alta possibilidade de ser biodisponível oralmente, enquanto **SD4** satisfaz quatro dos seis parâmetros e viola duas propriedades: lipofilicidade e solubilidade.

**Figura 20** – Radar de biodisponibilidade oral e modelo BOILED-Egg para permeação intestinal e cerebral dos derivados (**SD1 – SD4**)



Fonte: O autor (2022)

O modelo BOILED-Egg (Figura 20) relaciona dois parâmetros físico-químicos: lipofilicidade e TPSA, apresentando alta significância estatística e robustez (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Segundo o gráfico, moléculas localizadas na região amarela possuem boa absorção gastrointestinal humana (*human gastrointestinal absorption* – HIA) e penetração na barreira hematoencefálica (*blood brain barrier* – BBB), enquanto compostos na região branca possuem boa HIA, porém não penetram na BBB (DAINA; ZOETE, 2016). Substâncias indicadas com círculo azul podem ser efluxadas do Sistema Nervoso Central (SNC) por glicoproteína P (GPP), enquanto os indicados em vermelho não apresentam essa possibilidade (ŞAHIN; DEGE, 2021). A penetração BBB é um importante descritor a ser avaliado, pois se a droga em estudo atua no SNC, esta precisa atravessar a BBB para atingir seu alvo molecular. Caso contrário, para drogas com um alvo periférico, pouca ou nenhuma

BBB pode ser necessária para evitar efeitos colaterais do SNC (VAN DE WATERBEEMD; GIFFORD, 2003).

Os resultados apontam que **SD1** e **SD4** sofrem HIA, porém não são capazes de atravessar a BBB. Já **SD2** e **SD3** possuem propriedades para ter boa HIA e capacidade de penetração na BBB. Apesar de **SD2** e **SD3** ter a capacidade de penetração na BBB, que não é aconselhável, os dados ainda indicam que os naftoimidazóis são efluxados do SNC pela glicoproteína P, evitando efeitos colaterais nesse local (MONTANARI; ECKER, 2015), figura 20. Considerando que os naftoimidazóis têm local de ação periférica os dados do modelo BOILED-Egg são promissores.

No que se refere aos critérios toxicológicos avaliados *in silico* (Tabela 9), os parâmetros estudados foram a dose oral letal aguda média em ratos (DL<sub>50</sub>), a hepatotoxicidade (HepTox), a imunotoxicidade (ImunoTox), a citotoxicidade (CitoTox), a carcinogenicidade (CG), a mutagenicidade (MG) e a sensibilidade à pele. A análise dos parâmetros estimados permitiu observar que os naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) não apresentam risco de desenvolver alguma reação tóxica ao organismo humano. Inicialmente, previu-se a toxicidade oral em roedores seguindo a classificação: não tóxico (DL<sub>50</sub> >5000 mg/kg); prejudicial (DL<sub>50</sub> <5000 mg/kg); nocivo (DL<sub>50</sub> <2000 mg/kg), tóxico (DL<sub>50</sub> <300 mg/kg) ou fatal (DL<sub>50</sub> <50 mg/kg (SEPÚLVEDA-ROBLES *et al.*, 2019). Assim, todos os compostos (**SD1** – **SD4**) foram classificados como nocivos. Além disso, nenhuma substância apresentou HepTox, ImunoTox, CitoTox, CG, MG e capacidade de sensibilização da pele. A baixa toxicidade estimada *in silico* para os naftoimidazóis (**SD1** – **SD4**) é um resultado promissor, visto que, atualmente um dos principais problemas encontrados na farmacoterapia antileishmania é a alta toxicidade dos fármacos disponíveis (MENEZES *et al.*, 2015).

**Tabela 9** – Perfil toxicológico determinado *in silico* dos naftoimidazóis **SD1** – **SD4**

Composto	DL <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>a</sup>	HepTox <sup>a</sup>	ImunoTox <sup>a</sup>	CitoTox <sup>a</sup>	CG <sup>a</sup>	MG <sup>a</sup>	Sensibilidade da pele <sup>b</sup>
<b>SD1</b>	750	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Não
<b>SD2</b>	1000	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Não
<b>SD3</b>	750	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Não
<b>SD4</b>	750	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Não

Legenda: **a**: PROTOX II; **b**: pkCSM; **DL<sub>50</sub>**: dose oral média letal aguda em ratos; **HepTox**: hepatotoxicidade; **CitoTox**: citotoxicidade; **ImunoTox**: imunotoxicidade; **CG**: carcinogenicidade; **MG**: mutagenicidade.

Fonte: O autor (2022)

Os resultados físico-químicos, de farmacocinética e toxicidade avaliados *in silico* dos naftoimidazóis (**SD1 – SD4**) apontam que estes são compostos com potencial biológico. Os compostos obedecem às regras fundamentais para a biodisponibilidade oral, além de demonstrar a possibilidade de HIA sem alcançar o SNC, pois são efluxados do local pela glicoproteína P. A baixa solubilidade em água dos naftoimidazóis (**SD1 – SD4**), assim como a alta lipofilicidade, são parâmetros que apresentam um desafio farmacotécnico. No entanto, há tecnologias farmacêuticas que ajudam a melhorar ou aprimorar esses aspectos, como é o caso de dispersões sólidas (WANI *et al.*, 2021) e nanopartículas lipídicas (KECK; SPECHT; BRÜßLER, 2021).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os quatro naftoimidazóis (**SD1 - SD4**) com potencial antileishmania foram sintetizados e identificados. O **SD1** foi obtido com rendimento de 22,0% enquanto os 1,3-naftoimidazóis **SD2**, **SD3** e **SD4** foram obtidos com rendimento de 25,7%; 24,3% e 13,5%, respectivamente. Os compostos **SD1 - SD4** tiveram suas estruturas moleculares estabelecidas por meio das técnicas uni e bidimensional de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia de IV.

Os testes *in silico* realizados sugerem que os 1,3-naftoimidazóis (**SD1 - SD4**) apresentam parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e de toxicidade promissores, apesar da limitação quanto a solubilidade e lipofilicidade, que podem ser superadas empregando outras tecnologias farmacêuticas. O sucesso na síntese dos naftoimidazóis e os resultados dos ensaios *in silico* tornam aptos os compostos para a realização dos ensaios antileishmania *in vitro* e *in vivo*.



## REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R. *et al.* **A novel series of N-acyl substituted indole-linked benzimidazoles and naphthoimidazoles as potential anti-inflammatory, anti-biofilm and anti-microbial agents.** *Microbial pathogenesis*, v. 114, p. 409-413, 2018.
- ALVAR, J.; ARANA, B. **Leishmaniose, impacto e necessidades terapêuticas.** *Drug Discovery for Leishmaniosis*. 2018, p. 03-23.
- ANDRADE NETO, V. V. *et al.* **Leishmaniasis treatment: update of possibilities for drug repurposing.** 2018.
- ARAÚJO, I. A. C. *et al.* **Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis.** *Experimental parasitology*, v. 199, p. 67-73, 2019.
- BACETTI, G. F. *et al.* **Avaliação do conhecimento da população residente no município de Pacaraima/RR sobre leishmaniose.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 3979-3988, 2021.
- BANERJEE, P. *et al.* **ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals.** *Nucleic acids research*, v. 46, n. W1, p. W257-W263, 2018.
- BANSAL, R.; SONI, P. K.; HALVE, A. K. **Green synthesis of 1, 2, 4, 5-tetrasubstituted and 2, 4, 5-trisubstituted imidazole derivatives involving one-pot multicomponent reaction.** *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 55, n. 6, p. 1308-1312, 2018.
- BARBOSA, T. P.; DINIZ NETO, H. **Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de Química Orgânica Experimental.** *Química Nova*, v. 36, p. 331-334, 2013.
- BARREIRO, E. J. **Súmula do Processo Racional da Descoberta de Fármacos.** [2010]. Disponível em: <[http://www.farmacia.ufrj.br/im-inofar/download/sumula\\_procdescobfarmacos.pdf](http://www.farmacia.ufrj.br/im-inofar/download/sumula_procdescobfarmacos.pdf)>. Acesso em: Jan. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica.** 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde/SVS - **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net.** Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/aceso-a->

informacao/doencas-e-agrivos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/. Acesso em: mar 2021.

BRASIL. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Diretoria Geral de Promoção, Monitoramento e Avaliação da Vigilância em Saúde. Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico: Pernambuco 2016**. 1ª Ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, 2016. 238p.

CANDEIAS, N. R. *et al.* **More sustainable approaches for the synthesis of N-based heterocycles**. Chemical reviews, v. 109, n. 6, p. 2703-2802, 2009.

CASTRO, S. L.; EMERY, F. S.; SILVA JUNIOR, E. N. **Synthesis of quinoidal molecules: strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones**. European journal of medicinal chemistry, v. 69, p. 678-700, 2013.

CECHINEL FILHO, V.; ZANCHETT, C. C. C. **Fitoterapia Avançada: Uma Abordagem Química, Biológica e Nutricional**. Artmed Editora, 2020.

CRUZ, K. P. *et al.* **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas PLGA contendo 17-DMAG, um inibidor de Hsp90**. Fronteiras em Química, v. 9, 2021.

CUADRADO-BERROCAL, I. *et al.* **Biological evaluation of angular disubstituted naphthoimidazoles as anti-inflammatory agents**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 25, n. 19, p. 4210-4213, 2015.

DAHLGREN, D.; LENNERNÄS, H. **Oral drug delivery, absorption, and bioavailability**. Reference Module in Biomedical Sciences, 2021.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. **SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules**. Scientific Reports, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

DAINA, A.; ZOETE, V. **A boiled egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules**. ChemMedChem, v. 11, n. 11, p. 1117, 2016.

DANTAS-PEREIRA, L. *et al.* **Naphthoquinones and Derivatives for Chemotherapy: Perspectives and Limitations of their Anti-trypanosomatids Activities**. Current Pharmaceutical Design, v. 27, n. 15, p. 1807-1824, 2021.

DEBUS, H. **Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal**. Ann. Chem. Pharm. 1858, 107, 199.

DIAS, G. G. *et al.* **Imidazoles and Oxazoles from Lapachones and Phenanthrene-9,10-dione: A Journey through their Synthesis, Biological Studies, and Optical Applications**. The Chemical Record, 2021.

DOMÍNGUEZ-VILLA, F.X.; DURÁN-ITURBIDE, N.A.; ÁVILA-ZÁRRAGA, J.G. **Synthesis, molecular docking, and in silico ADME/Tox profiling studies of new**

**1-aryl-5-(3-azidopropyl) indol-4-ones:** Potential inhibitors of SARS CoV-2 main protease. *Bioorganic chemistry*, v. 106, p. 104497, 2021.

DUA, R. *et al.* **Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review.** *Advances in Biological Research*, v. 5, n. 3, p. 120–144, 2011.

EPIFANO, F. *et al.* **Lapachol and its congeners as anticancer agents:** a review. *Phytochemistry reviews*, v. 13, n. 1, p. 37-49, 2014.

EUSUF, D.V.; THOMAS, E. **Variação farmacocinética.** *Anestesia & Medicina intensiva*, v. 20, n. 2, p. 126-129, 2019.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. **ADMET modeling approaches in drug discovery.** *Drug discovery today*, v. 24, n. 5, p. 1157-1165, 2019.

FERREIRA, S. B. *et al.*  **$\beta$ -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais.** *Revista Virtual de Química*, v. 2, n. 2, p. 140-160, 2010.

FERREIRA, V.F. **Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base.** *Química Nova na Escola*, n. 4, p. 35-36, 1996.

FREITAS-JUNIOR, L. H. *et al.* **Visceral leishmaniasis treatment: what do we have, what do we need, and how to deliver it?.** *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, v. 2, p. 11-19, 2012.

G1PE. **Casos de leishmaniose em Pernambuco aumentam 72% em dois anos.** Disponível em: < <https://g1.globo.com/pe/pernambuco/noticia/2018/08/24/casos-de-leishmaniose-em-pernambuco-aumentam-72-em-dois-anos.html>>. Acesso em: nov 2020.

GÂZ, A. Ş.; BODA, F. A.; POP, R. R. **Imidazole Derivatives and their Antibacterial Activity - a Mini-Review.** *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2020.

GENARO, O.; REIS, A. B. **Leishmaniose Tegumentar Americana.** *Parasitologia Humana*. 11<sup>a</sup>. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 47-64.

GRIMMETT, M. R. Product class 4: **benzimidazoles.** *Science of synthesis*, v. 12, p. 325-528, 2002.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal:** aplicações em doenças infecciosas. *Estud. av.*, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GUIMARÃES, D. G. *et al.* **Naphthoquinone-based hydrazone hybrids: synthesis and potent activity against cancer cell lines.** *Medicinal Chemistry*, 2020.

GUPTA, P.; GUPTA, J. K. **Synthesis of bioactive imidazoles:** a review. *Chem Sci J*, v. 6, n. 2, p. 1-12, 2015.

- HOLANDA, V. N. *et al.* **Antileishmanial activity of 4-phenyl-1-[2-(phthalimido-2-yl) ethyl]-1H-1, 2, 3-triazole (PT4) derivative on Leishmania amazonensis and Leishmania braziliensis: *In silico* ADMET, in vitro activity, docking and molecular dynamic simulations.** Bioorganic Chemistry, v. 105, p. 104437, 2020.
- JAMPILEK, J. **Heterocycles in Medicinal Chemistry.** Molecules, v. 24, p. 3839, 2019.
- KAUSHIK, N. *et al.*, **Biomedical importance indoles.** Molecules, v. 18 n. 6, p. 6620-6662, 2013.
- KERRU, N. *et al.* **Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives.** Synthetic Communications, v. 49, n. 19, p. 2437-2459, 2019.
- LEYVA, E. *et al.* **Importancia química y biológica de naftoquinonas.** Revisión bibliográfica. Afinidad, v. 74, n. 577, 2017.
- LIMA, N. M. F. *et al.* **Antileishmanial activity of lapachol analogues.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 99, p. 757-761, 2004.
- LIPINSKI, C. A. *et al.* **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.** Advanced drug delivery reviews, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.
- LOPES, W. A.; FASCIO, M. **Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho.** Química nova, v. 27, n. 4, p. 670-673, 2004.
- LU, X. *et al.* **Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2, 6-dichlorobenzoyloxy) phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives.** Part 2. European journal of medicinal chemistry, v. 49, p. 164-171, 2012.
- MACEDO-SILVA, S. T. *et al.* ***In vitro* activity of the antifungal azoles itraconazole and posaconazole against Leishmania amazonensis.** PloS one, v. 8, n. 12, p. e83247, 2013.
- MENEZES, J. P. B. *et al.* **Advances in development of new treatment for leishmaniasis.** BioMed research international, v. 2015, 2015.
- MENOZZI, C. A. C. *et al.* **Otimização da síntese do fluconazol: um importante fármaco antifúngico da classe dos azóis.** Revista Virtual de Química, v. 9, n. 3, p. 1216-1234, 2017.
- MESQUITA, J. T. *et al.* **Activity of imidazole compounds on Leishmania (L.) infantum chagasi: reactive oxygen species induced by econazole.** Molecular and cellular biochemistry, v. 389, n. 1, p. 293-300, 2014.

MICHALICK, M. S. M.; GENARO, O. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. Parasitologia humana. 11<sup>a</sup>. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 67-83.

MILARÉ, Á. C. F. H. R. **Atividade leishmanicida e alterações morfológicas em Leishmania (Leishmania) amazonensis tratadas com lapachol e  $\beta$ -lapachona**. 2018. 30p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2018.

MOKARIZADEH, N. *et al.* **An evaluation on potential anti-inflammatory effects of  $\beta$  lapachone**. International Immunopharmacology, v. 87, p. 106810, 2020.

MONTANARI, F.; ECKER, G. F. **Prediction of drug–ABC-transporter interaction—Recent advances and future challenges**. Advanced drug delivery reviews, v. 86, p. 17-26, 2015.

MUÑOZ, J. A. H. **O carbonato de propileno como solvente verde na síntese de imidazóis trissubstituídos via reação de radziszewski**. 2015. 273p. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

NIETO, C. I. *et al.* **An experimental and theoretical NMR study of NH-benzimidazoles in solution and in the solid state: proton transfer and tautomerism**. Beilstein Journal of Organic Chemistry, v. 10, p. 1620, 2014.

PEREIRA, D.G. **Importância do metabolismo no planejamento de fármacos**. Química nova, v. 30, p. 171-177, 2007.

PINTO, C. N. *et al.* **Chemical reactivity studies with naphthoquinones from Tabebuia with anti-trypanosomal efficacy**. Arzneimittelforschung, v. 50, n. 12, p. 1120-1128, 2000.

PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. **pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures**. Journal of medicinal chemistry, v. 58, n. 9, p. 4066-4072, 2015.

PRADHAN, K. *et al.* **A mechanistic study of carbonyl activation under solvent-free conditions: evidence drawn from the synthesis of imidazoles**. RSC advances, v. 6, n. 13, p. 10743-10749, 2016.

RADZISEWSKI, B. **Ueber glyoxalin und seine homologe**. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1882, 15, 2706.

RATH, S. *et al.* **Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte**. Química Nova, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

REGUERA, R. M. *et al.* **Target-based vs. phenotypic screenings in Leishmania drug discovery: A marriage of convenience or a dialogue of the deaf?**. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 4, n. 3, p. 355-357, 2014.

- RIBEIRO, C. M. R.; SOUZA, N. Â. **Esquema geral para elucidação de substâncias orgânicas usando métodos espectroscópico e espectrométrico.** Química Nova, v. 30, p. 1026-1031, 2007.
- RÍOS-LUCI, C. *et al.*  **$\beta$ -Lapachone analogs with enhanced antiproliferative activity.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 53, p. 264-274, 2012.
- ROCHA, D. R. *et al.* **Synthesis of new 9-hydroxy- $\alpha$ -and 7-hydroxy- $\beta$ -pyran naphthoquinones and cytotoxicity against cancer cell lines.** Organic & biomolecular chemistry, v. 9, n. 11, p. 4315-4322, 2011.
- ROCHA, M. N. *et al.* **Cytotoxicity and in vitro antileishmanial activity of antimony (V), Bismuth (V), and Tin (IV) complexes of lapachol.** Bioinorganic chemistry and applications, v. 2013, 2013.
- RODRIGUES, M.P. *et al.* **Synthesis of cinnamic acid derivatives and leishmanicidal activity against Leishmania braziliensis.** European journal of medicinal chemistry, v. 183, p. 111688, 2019.
- RODRIGUES, R.P. *et al.* **Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos.** Revista Virtual de Química, v. 4, n. 6, p. 739-776, 2012.
- ROMERO, D. H. *et al.* **Synthesis of imidazole derivatives and their biological activities.** J Chem Biochem, v. 2, n. 2, p. 45-83, 2014.
- SABT, A. *et al.* **Discovery of 3, 6-disubstituted pyridazines as a novel class of anticancer agents targeting cyclin-dependent kinase 2: synthesis, biological evaluation and in silico insights.** Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, v. 35, n. 1, p. 1616-1630, 2020.
- ŞAHIN, S.; DEGE, N. **A newly synthesized small molecule: the evaluation against Alzheimer's Disease by *in silico* drug design and computational structure analysis methods.** Journal of Molecular Structure, v. 1236, p. 130337, 2021.
- SANGSHETTI, J. N. *et al.* **Antileishmanial activity of novel indolyl-coumarin hybrids: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking study and *in silico* ADME prediction.** Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 26, n. 3, p. 829-835, 2016.
- SANTIAGO, A. S.; PITA, S. S. R.; GUIMARÃES, E. T. **Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa.** Research, Society and Development, v. 10, n. 7, p. e29510716543-e29510716543, 2021.
- SANTOS, V. L. A. *et al.* **Cytotoxicity activity of semisynthetic naphthoquinone-1-oximes against cancer cell lines.** Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, v. 8, n. 12, p. 202-206, 2016.
- SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C R. M. **Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de lipinski e**

**preparação de heterociclo 1, 3, 4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico.** Química Nova, v. 41, p. 110-115, 2018.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. **Resgate da reação de debus-radziszewski: ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina.** Química Nova, v. 43, p. 1344-1349, 2020.

SAXER, S. *et al.* **The multicomponent Debus–Radziszewski reaction in macromolecular chemistry.** Polymer Chemistry, v. 9, n. 15, p. 1927-1933, 2018.

SEPÚLVEDA-ROBLES, O. *et al.* **Trypanocidal and toxicological assessment *in vitro* and *in silico* of three sesquiterpene lactones from Asteraceae plant species.** Food and Chemical Toxicology, v. 125, p. 55-61, 2019.

SHOKRI, A. *et al.* **Promising antileishmanial activity of novel imidazole antifungal drug Luliconazole against Leishmania major: *in vitro* and *in silico* studies.** Journal of global antimicrobial resistance, v. 14, p. 260-265, 2018.

SILVA JÚNIOR, E. N. *et al.* **Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 179, p. 863-915, 2019.

SILVA, R. S. F. *et al.* **Applications of counter-current chromatography in organic synthesis purification of heterocyclic derivatives of lapachol.** Journal of Chromatography A, v. 1151, n. 1-2, p. 197-202, 2007.

SILVA, A. M. P. *et al.* **Atividade Biológica de naftoquinonas de espécies de Bignoniaceae.** Revista Fitos, v. 7, p. 207-215, 2012.

SILVEIRA, F.T. *et al.* **Reverendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais,** Revista Pan-Amazônica de Saúde, n.7 esp:15-22, 2016.

SOUZA, D. C. M. de *et al.* **Síntese, atividade antileishmania e citotóxica de hidrazonas derivadas de aldeídos naturais.** Química Nova, v. 43, n. 1, p. 50-57, 2020.

STONER, C. L.; TROUTMAN, M. D.; LAVERTY, C. E. **Pharmacokinetics and ADME optimization in drug discovery.** Cancer Drug Design and Discovery, p. 131–153, 2008.

SUN, N.; AGYEI, D.; JI, D. **Medicinal Chemistry Friendliness of Pigments from Monascus-Fermented Rice and the Molecular Docking Analysis of Their Anti-Hyperlipidemia Properties.** Fermentation, v. 6, n. 4, p. 111, 2020.

TIWARI, Neeraj *et al.* **Limitations of current therapeutic options, possible drug targets and scope of natural products in control of leishmaniasis.** Mini reviews in medicinal chemistry, v. 18, n. 1, p. 26 41, 2018.

VAN DE WATERBEEEMD, H.; GIFFORD, E. **ADMET *in silico* modelling: towards prediction paradise?**. Nature reviews Drug discovery, v. 2, n. 3, p. 192-204, 2003.

VEBER, D. F. *et al.* **Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates.** Journal of medicinal chemistry, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.

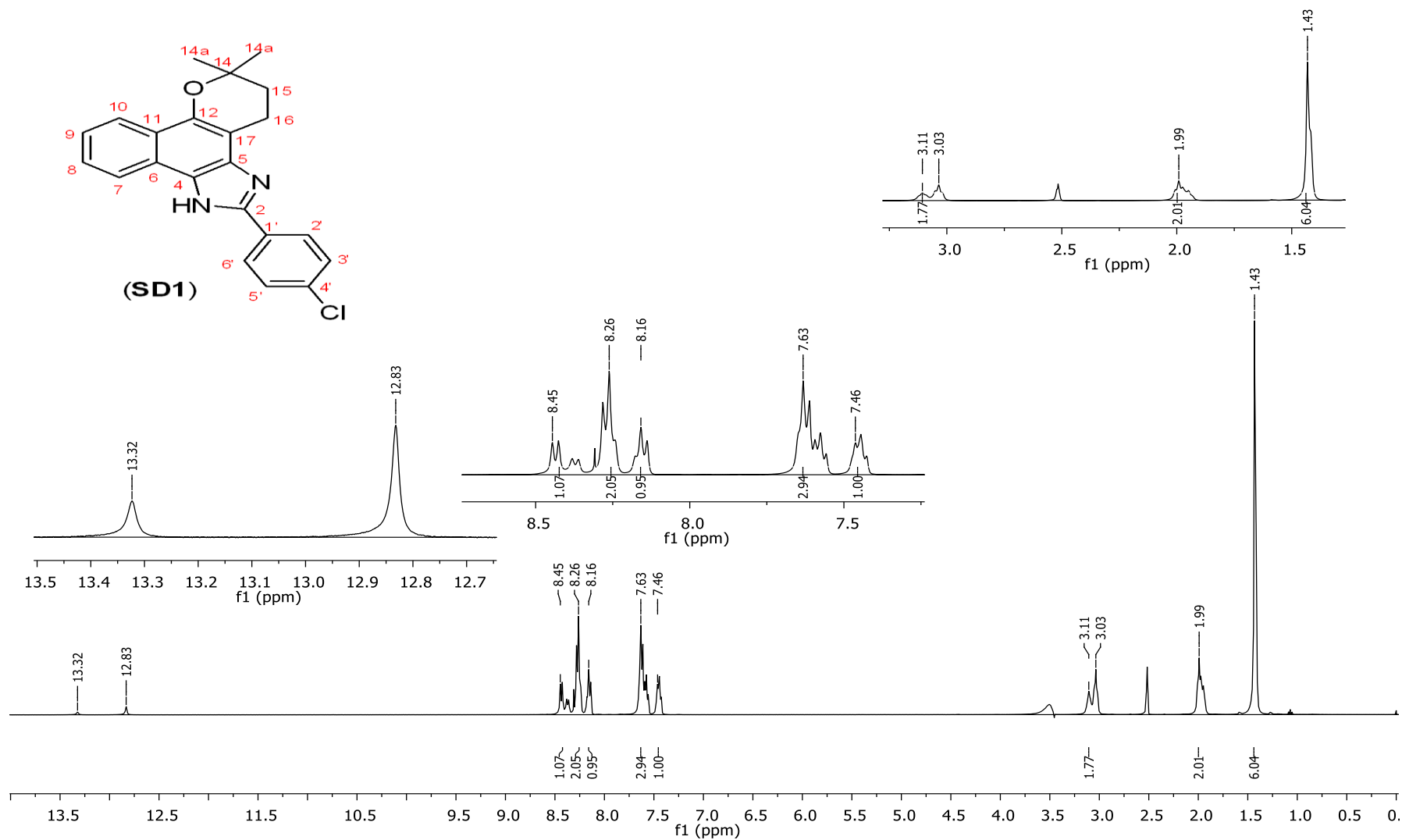
VERAS, P. S. T.; MENEZES, J. P. B. **Using proteomics to understand how Leishmania parasites survive inside the host and establish infection.** International journal of molecular sciences, v. 17, n. 8, p. 1270, 2016.

VERMA, A.; JOSHI, S.; SINGH, D. Imidazole: **Having versatile biological activities.** Journal of Chemistry, v. 2013, p. 1-12, 2013.

WANI, S. U. D. *et al.* **Enhancing therapeutic potential of poor aqueous soluble herbal drugs through solid dispersion-An overview.** Phytomedicine Plus, p. 100069, 2021.

WHO. **Leishmaniasis.** Disponível em < [https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1)>. Acesso em: Jul 2021.



APÊNDICE A – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV do SD1Figura 21 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-clorofenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD1)

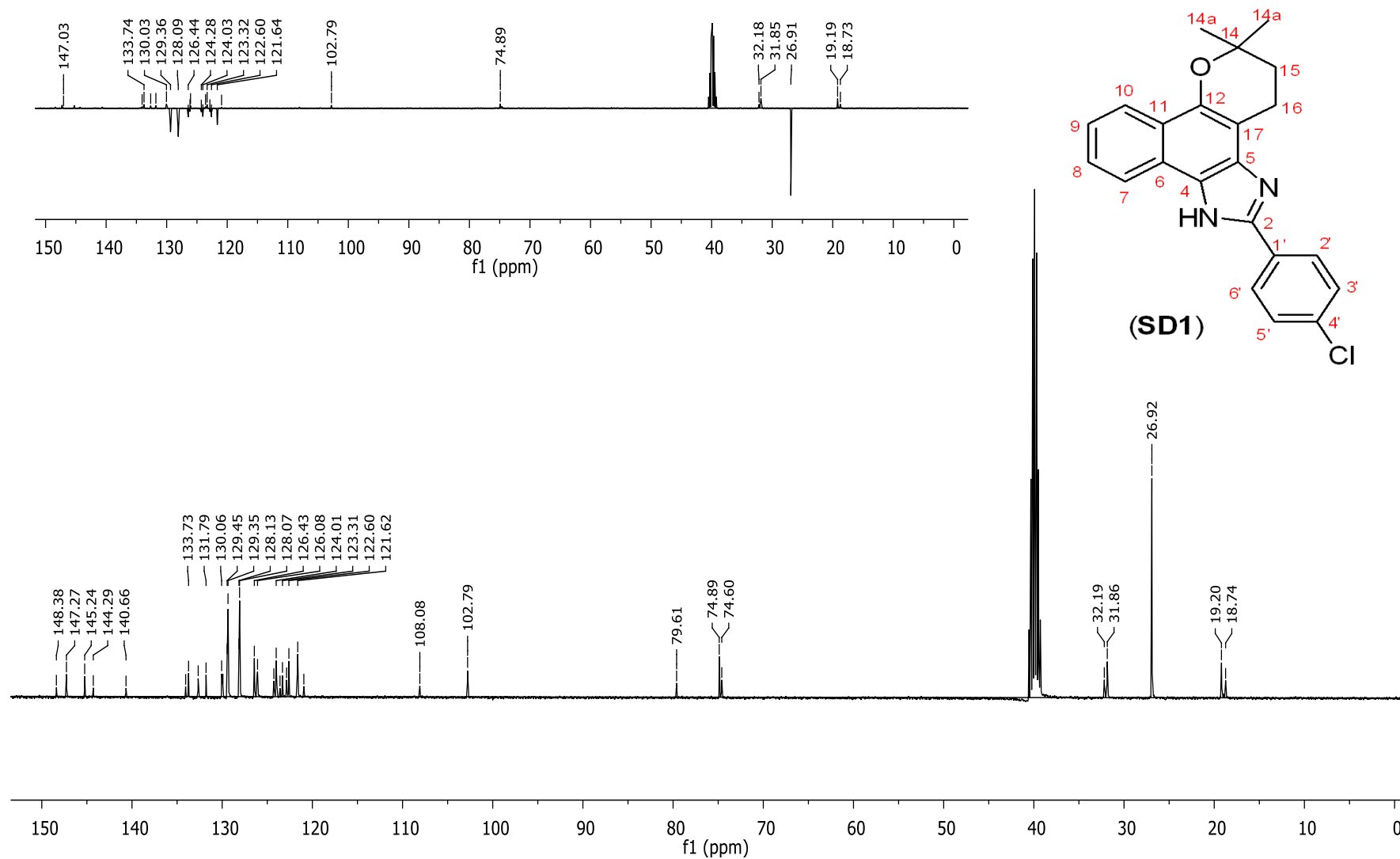
**Figura 22** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 $^{\circ}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-clorofenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD1**)

Figura 23 – Espectro de RMN RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-clorofenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD1**)

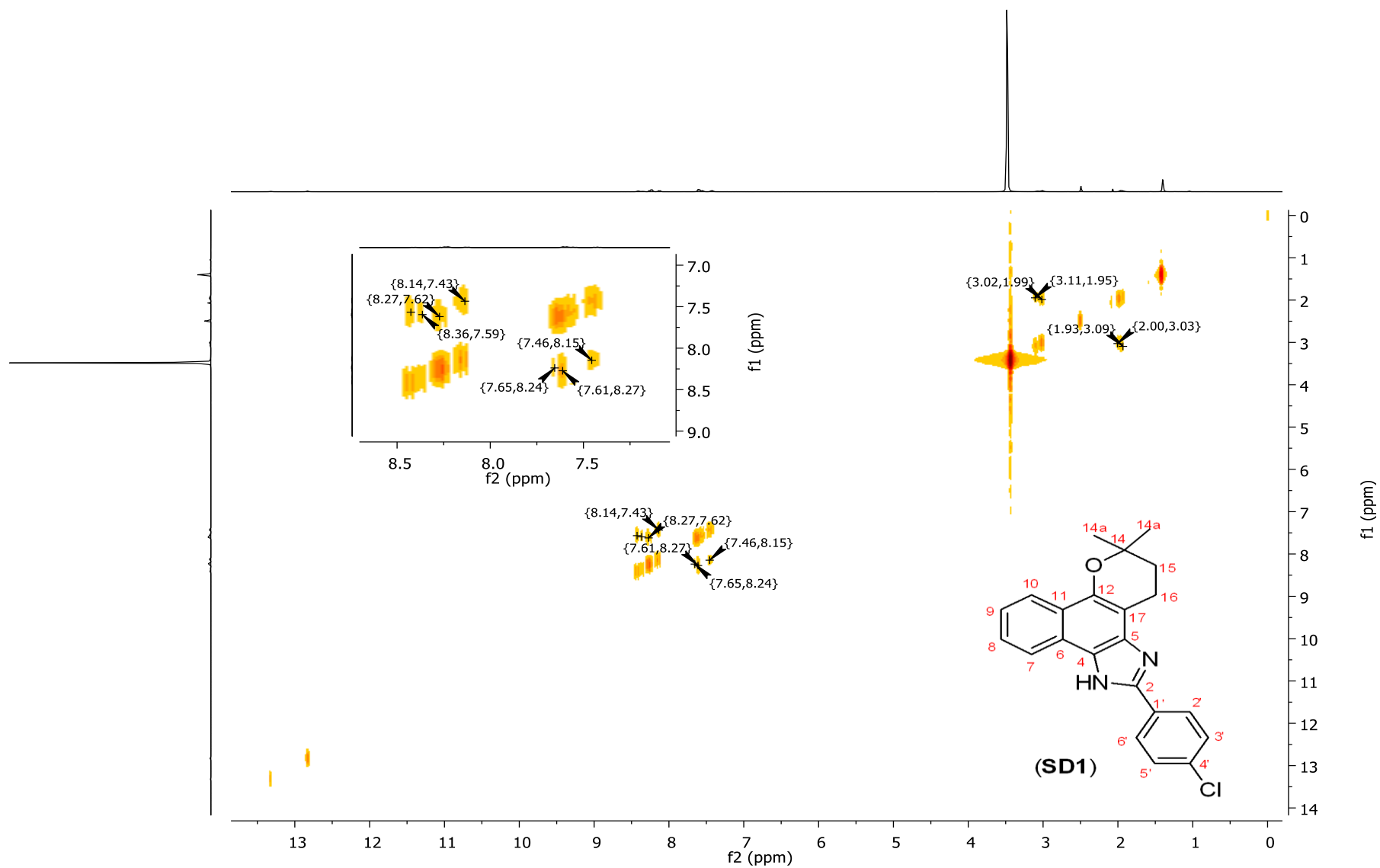


Figura 24 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-clorofenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD1**)

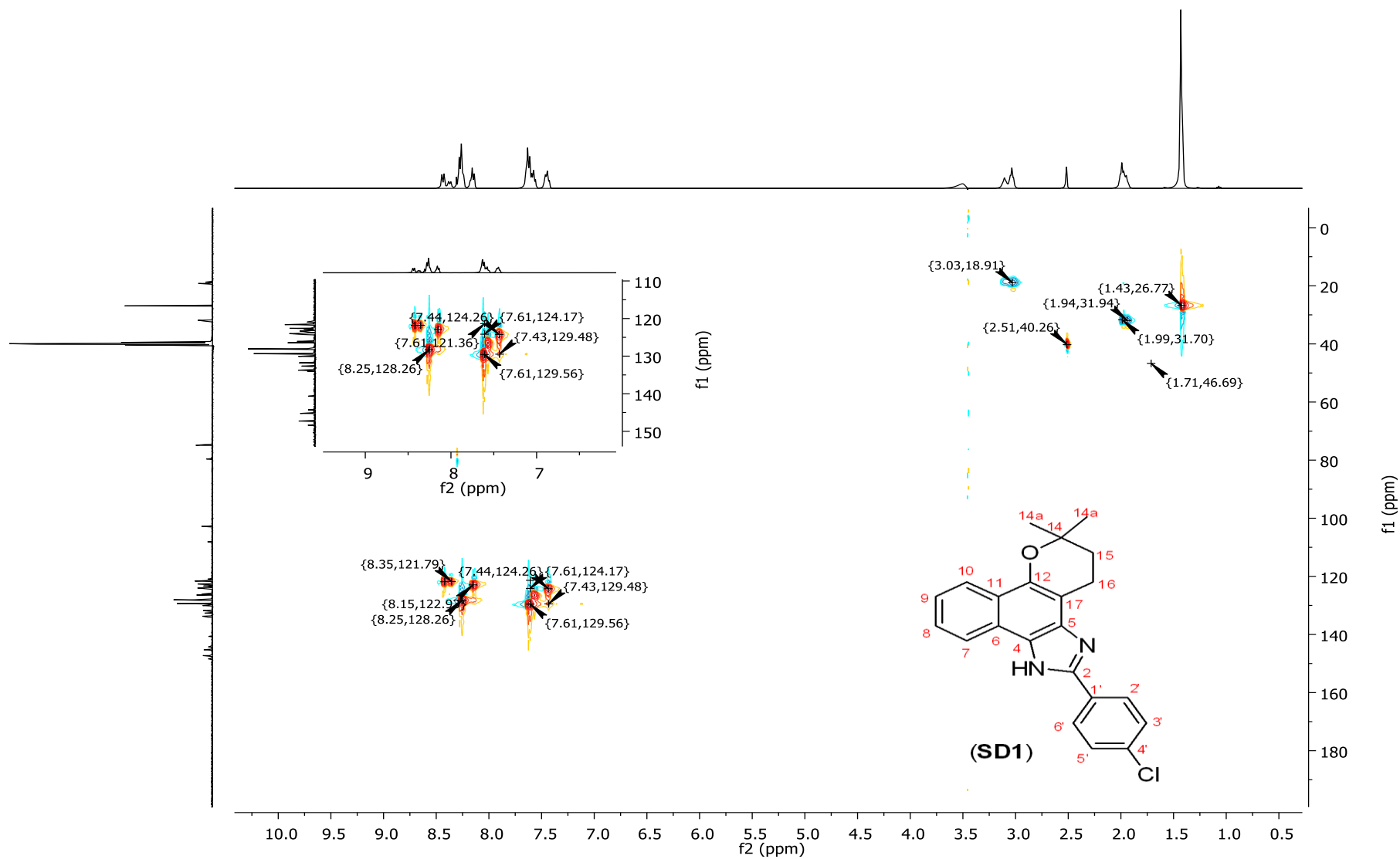


Figura 25 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-clorofenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD1**)

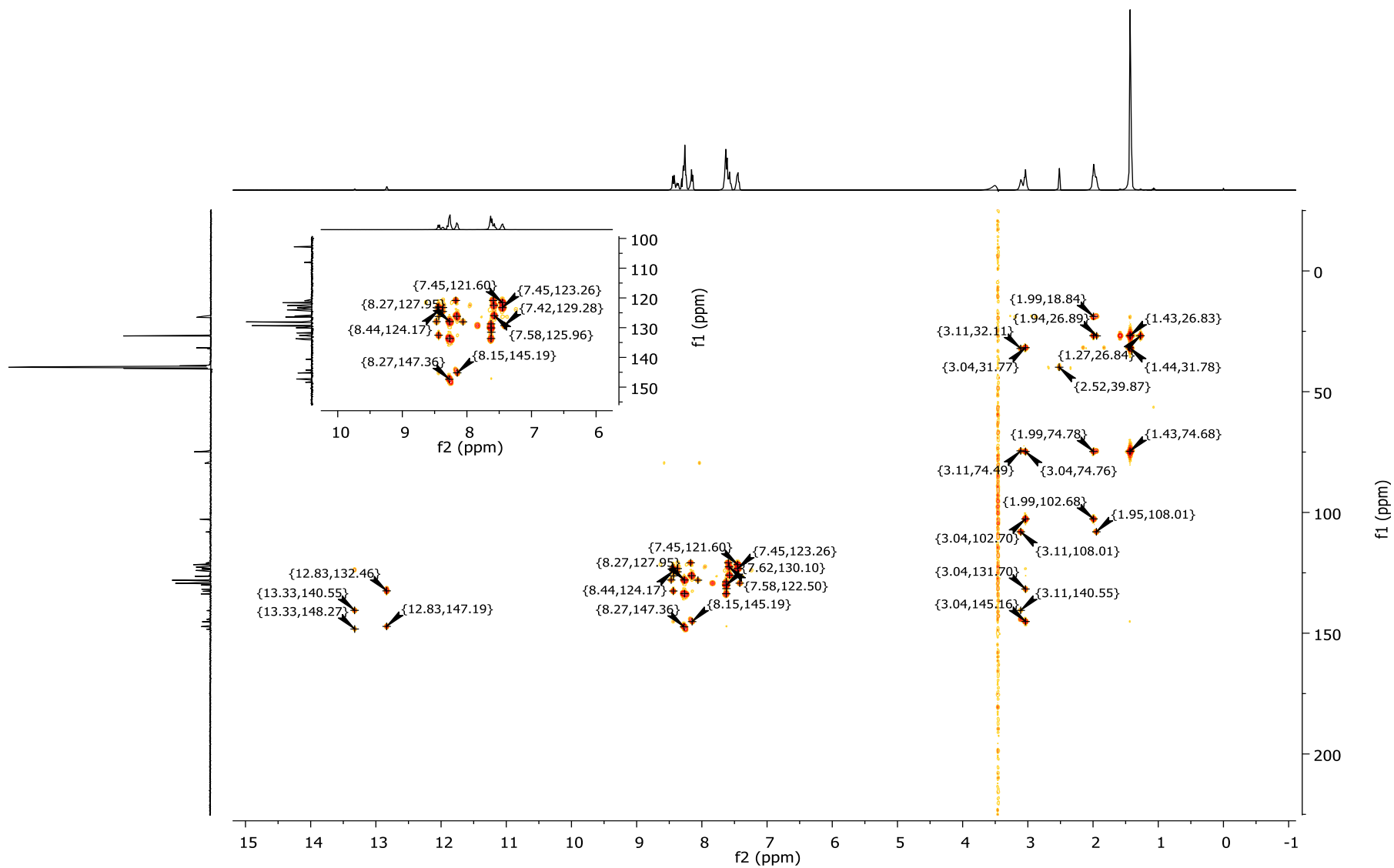
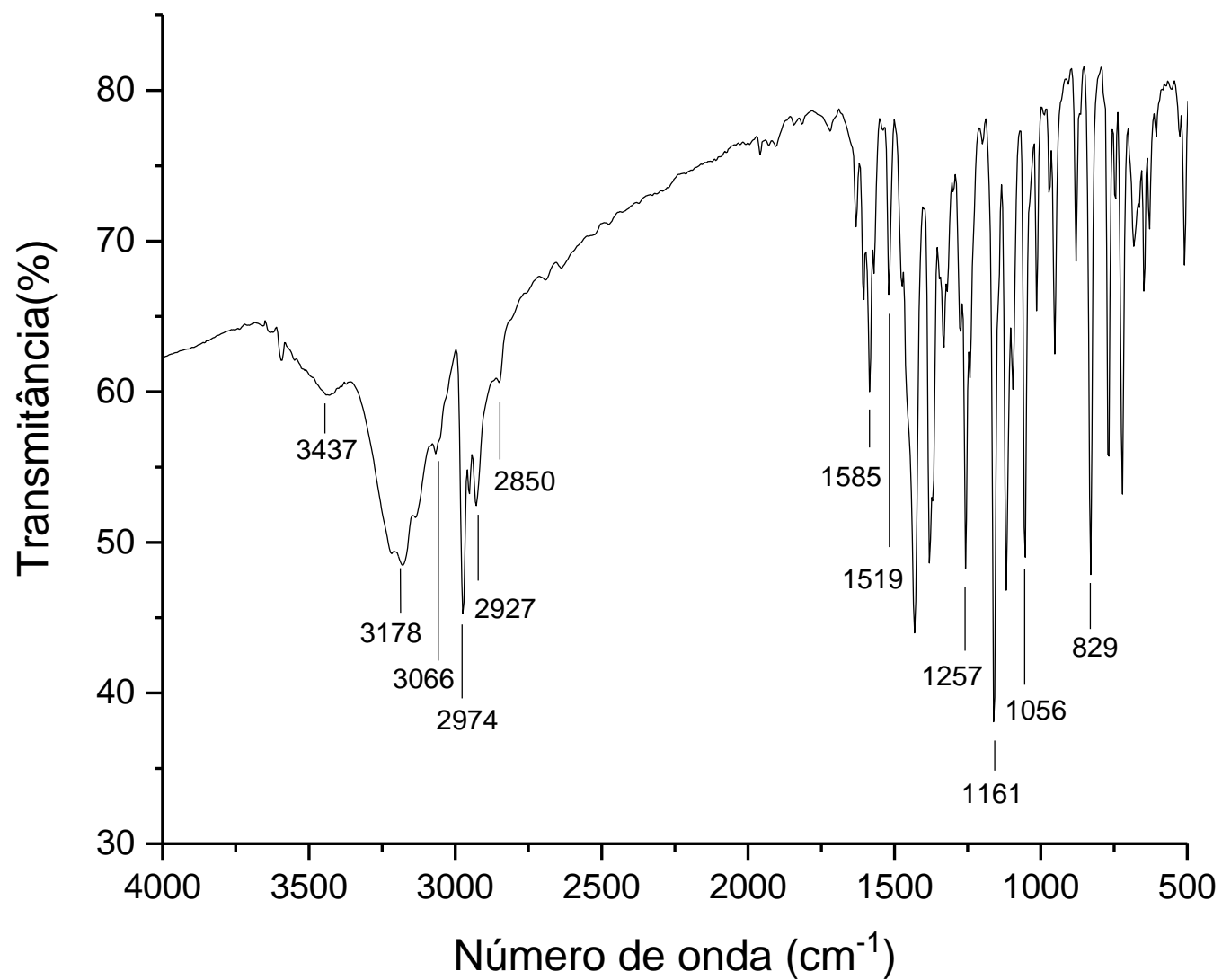


Figura 26 – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-clorofenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD1**)



**APÊNDICE B – Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV do SD2**  
**Figura 27 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-toluil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD2)**

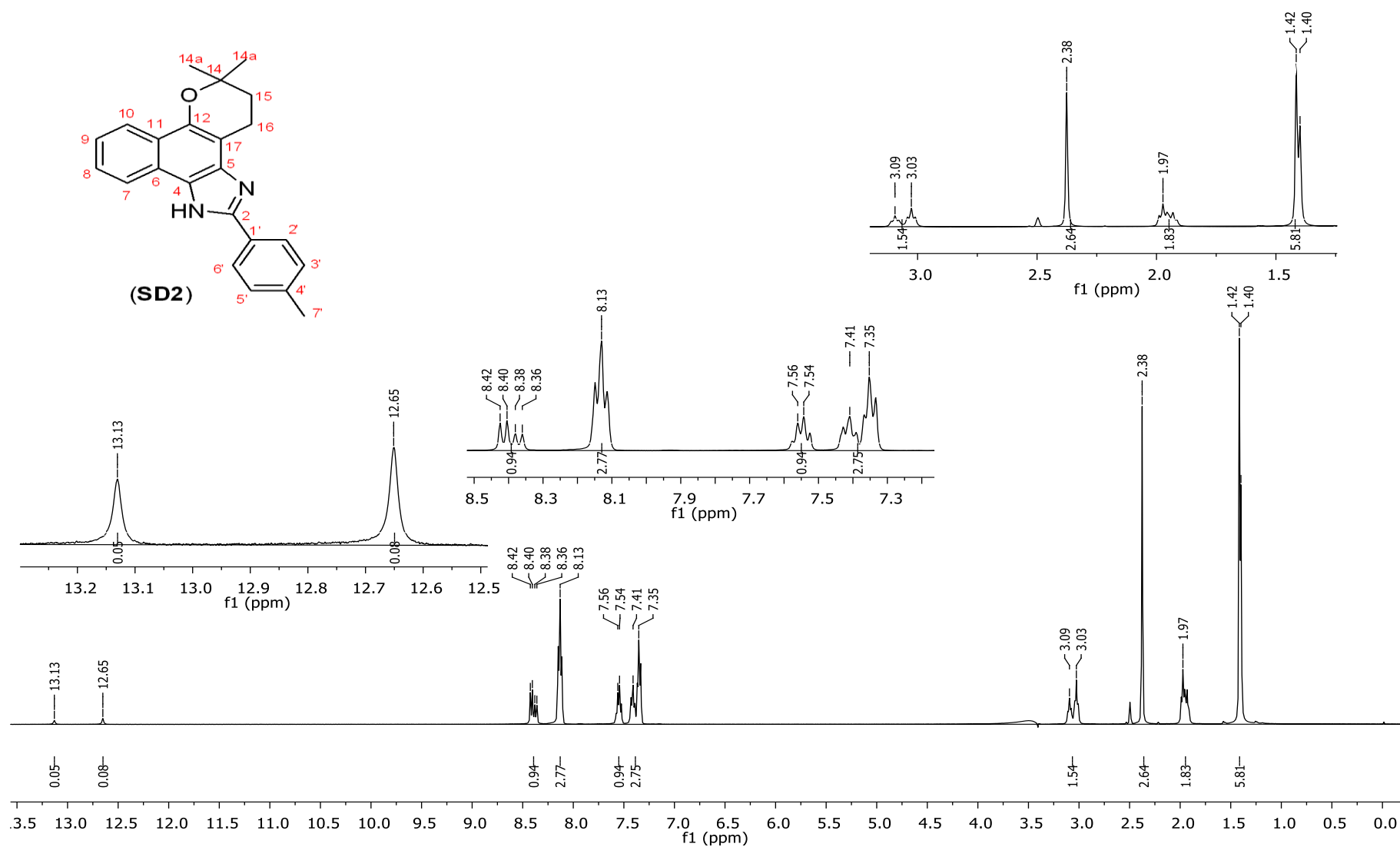


Figura 28 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 $^{\circ}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD2)

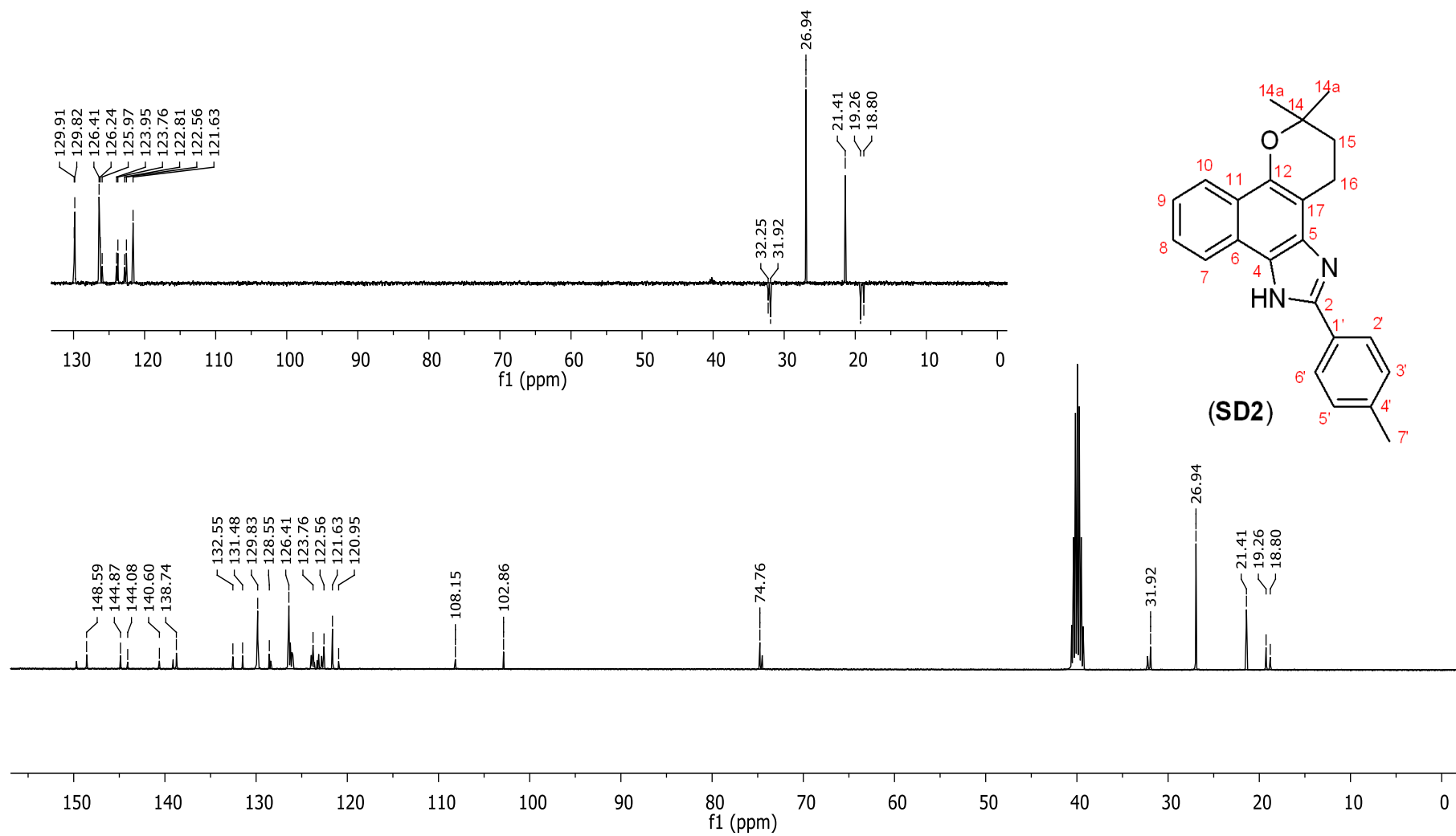




Figura 29 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-toluil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD2**)

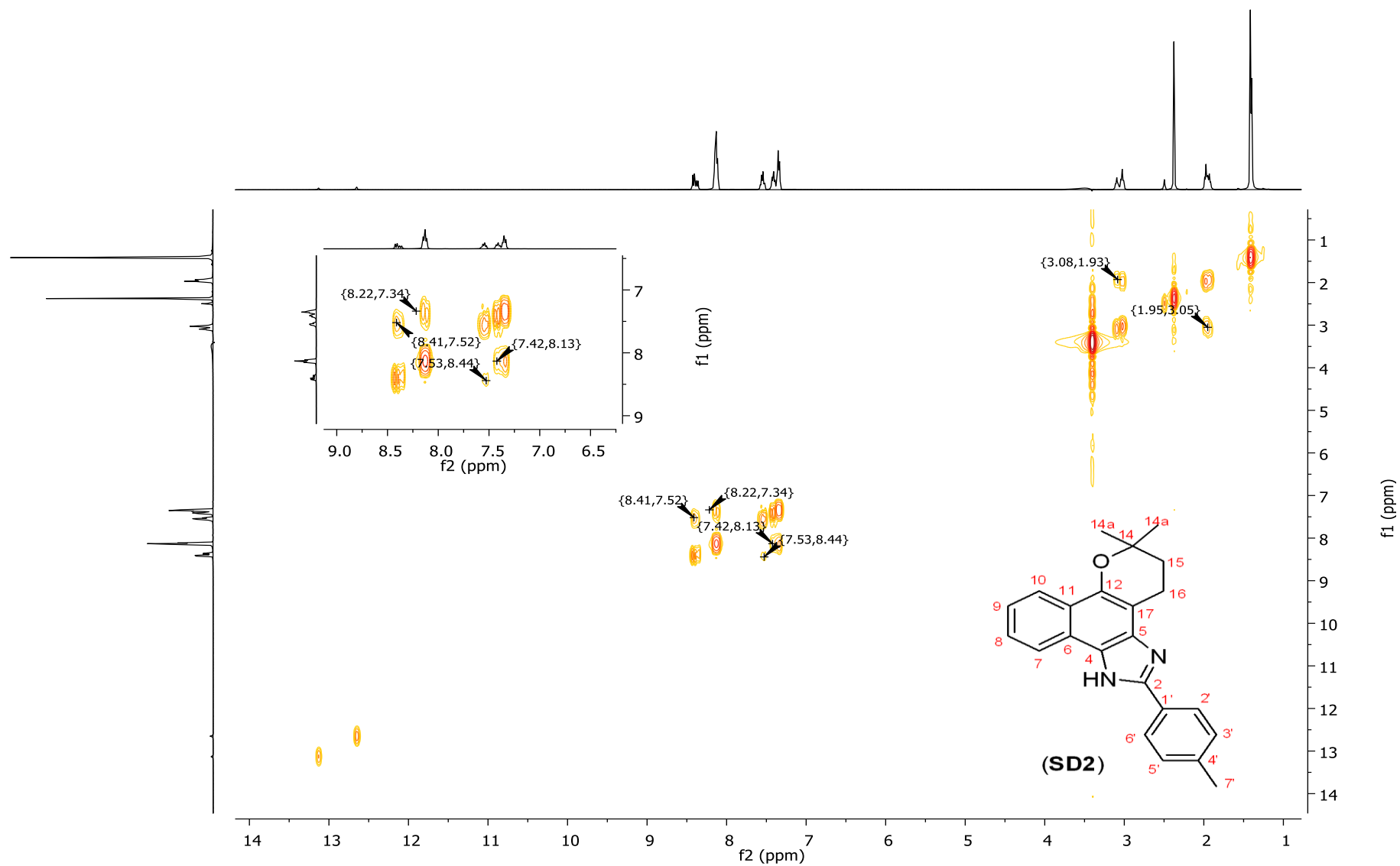


Figura 30 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-toluil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD2**)

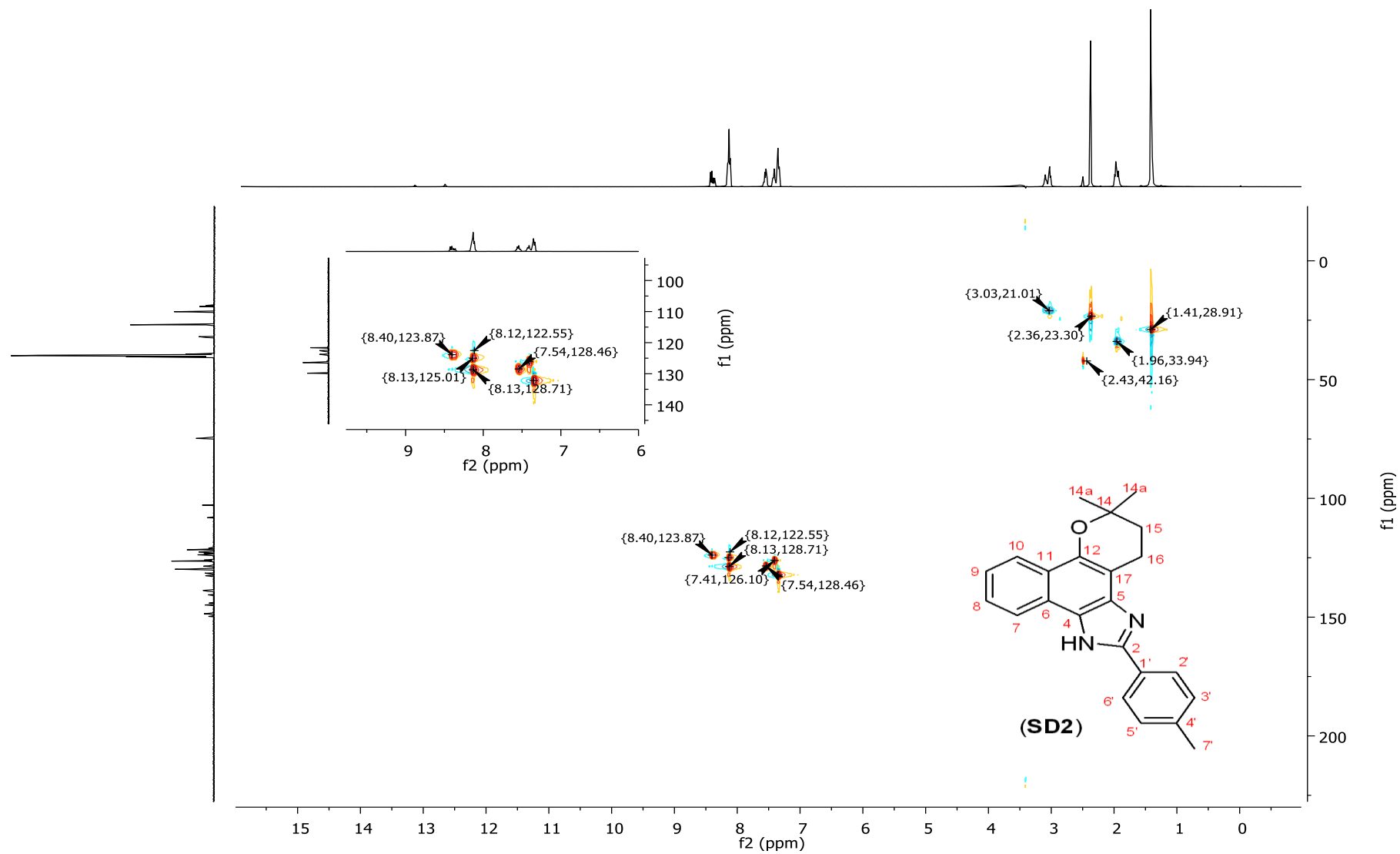


Figura 31 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-toluil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD2**)

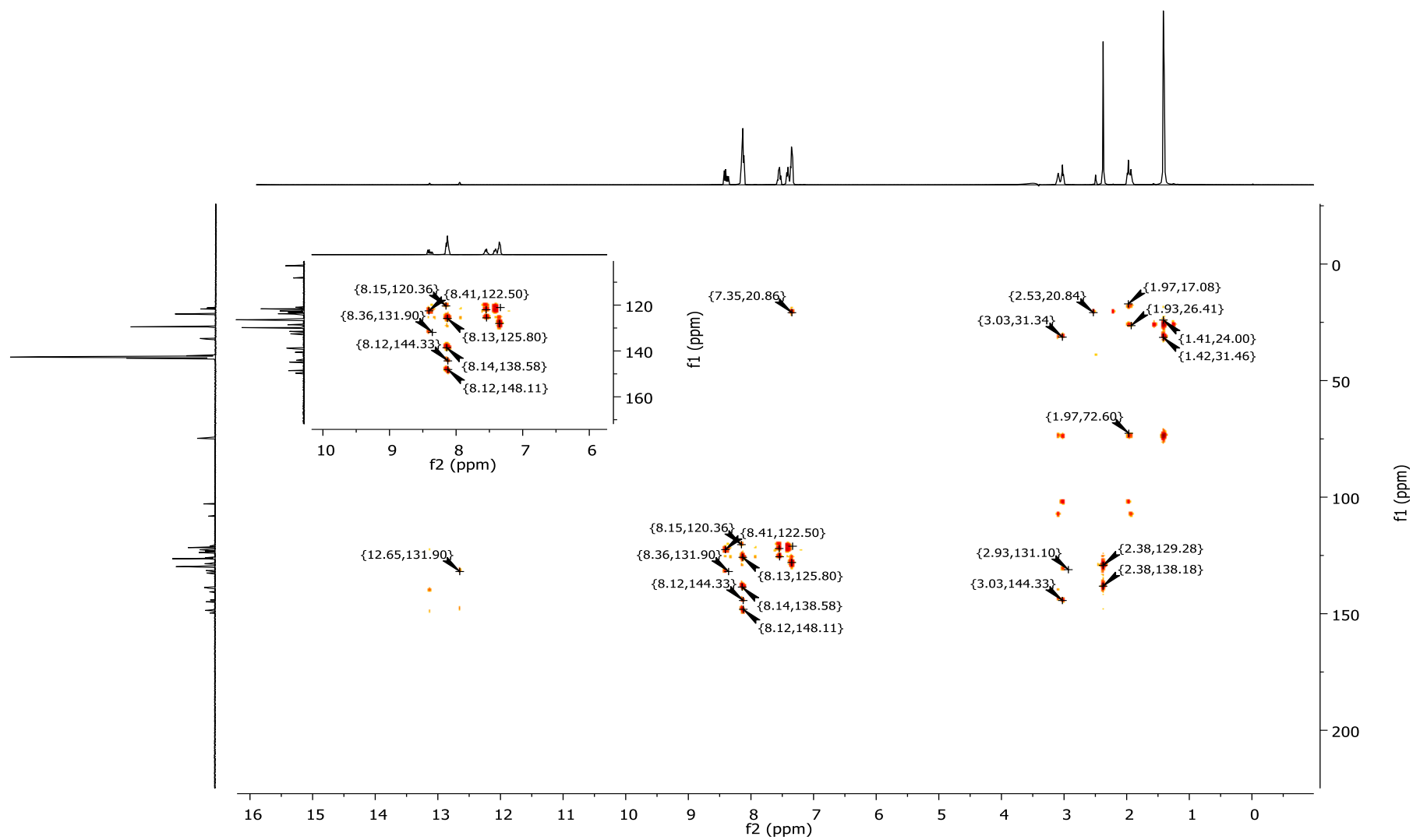
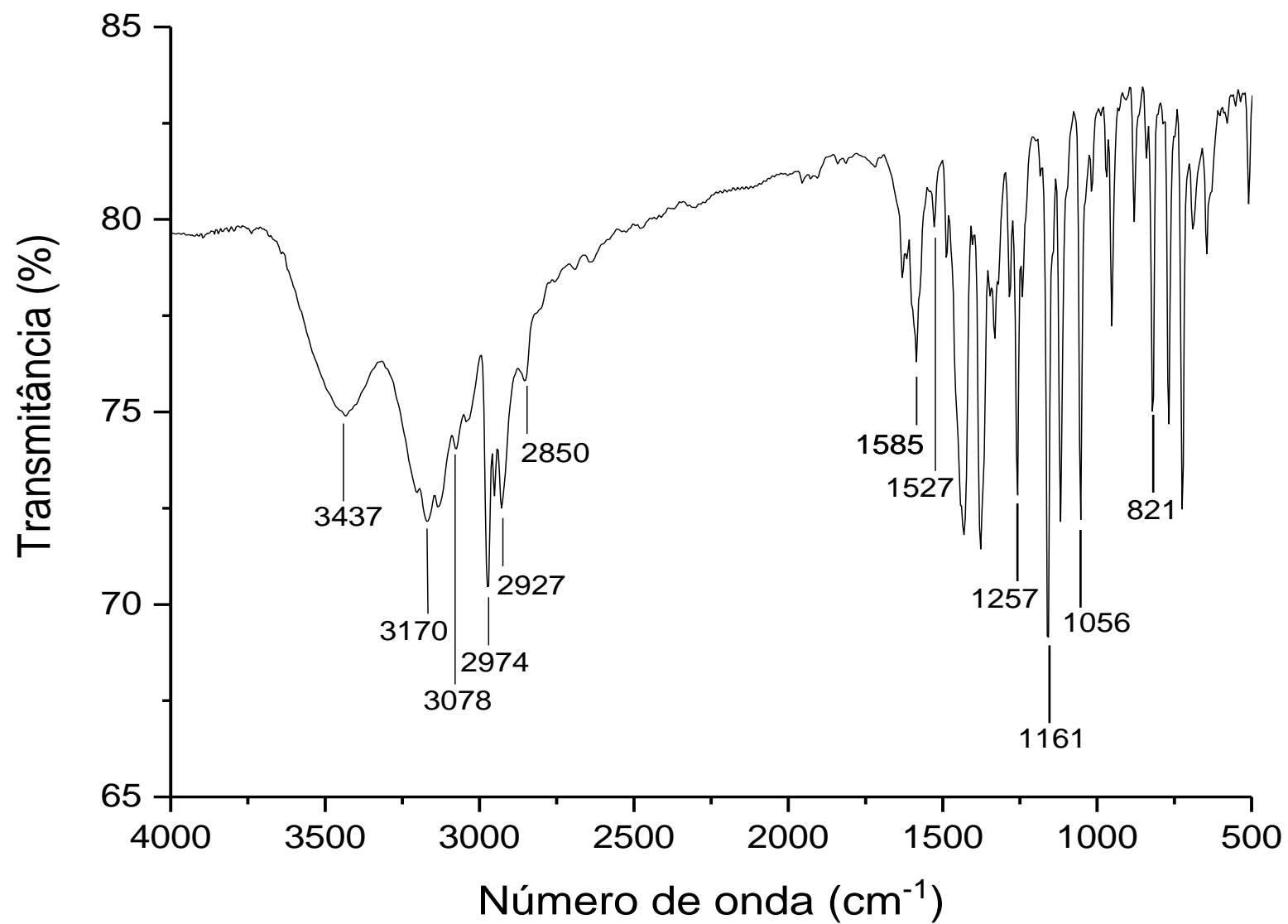


Figura 32 – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-toluil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD2)



### APÊNDICE C – Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e IV do SD3

Figura 33 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-metoxifenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD3)

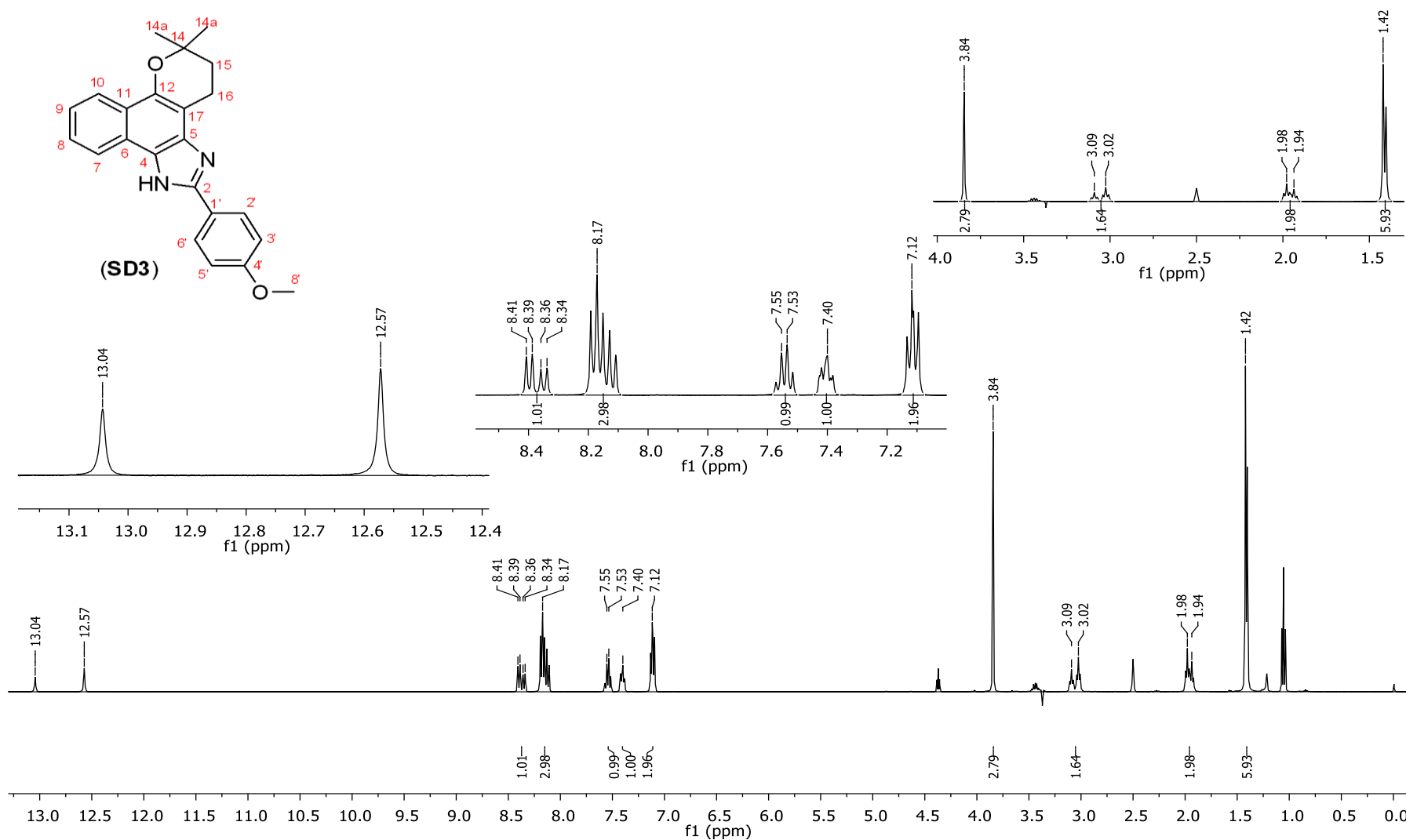


Figura 34 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 $^{\circ}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD3)

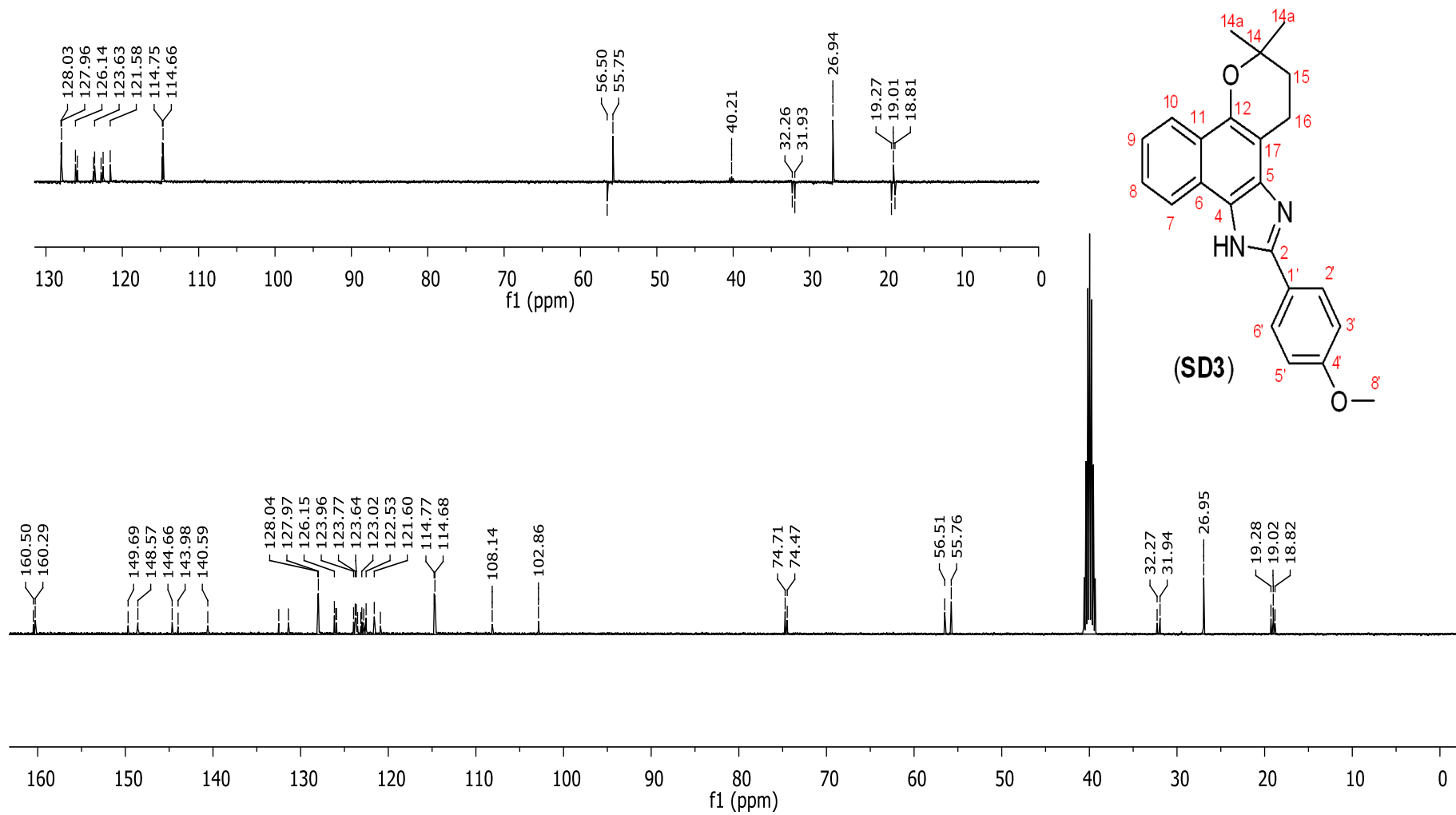


Figura 35 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (**SD3**)

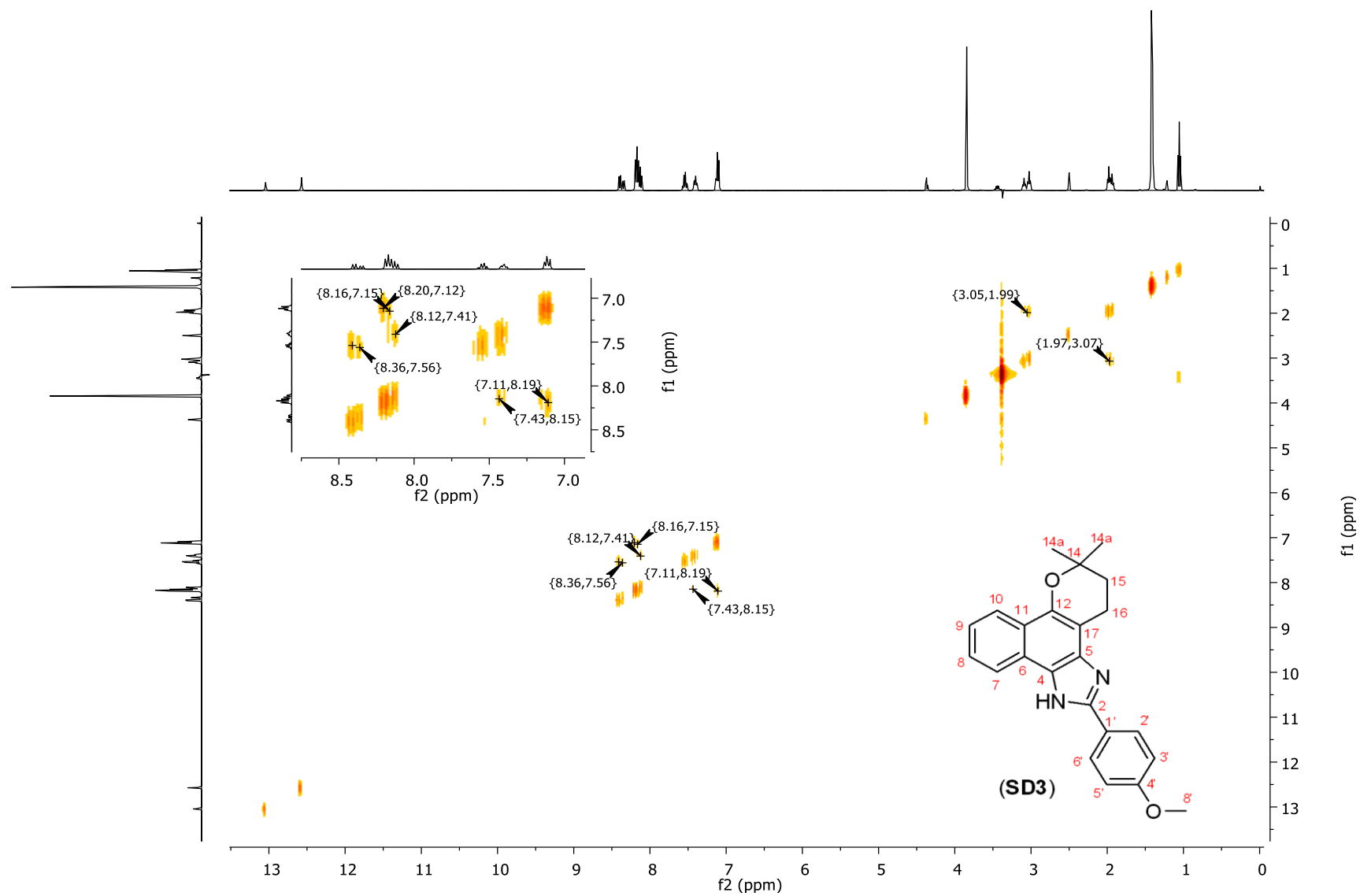


Figura 36 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD3)

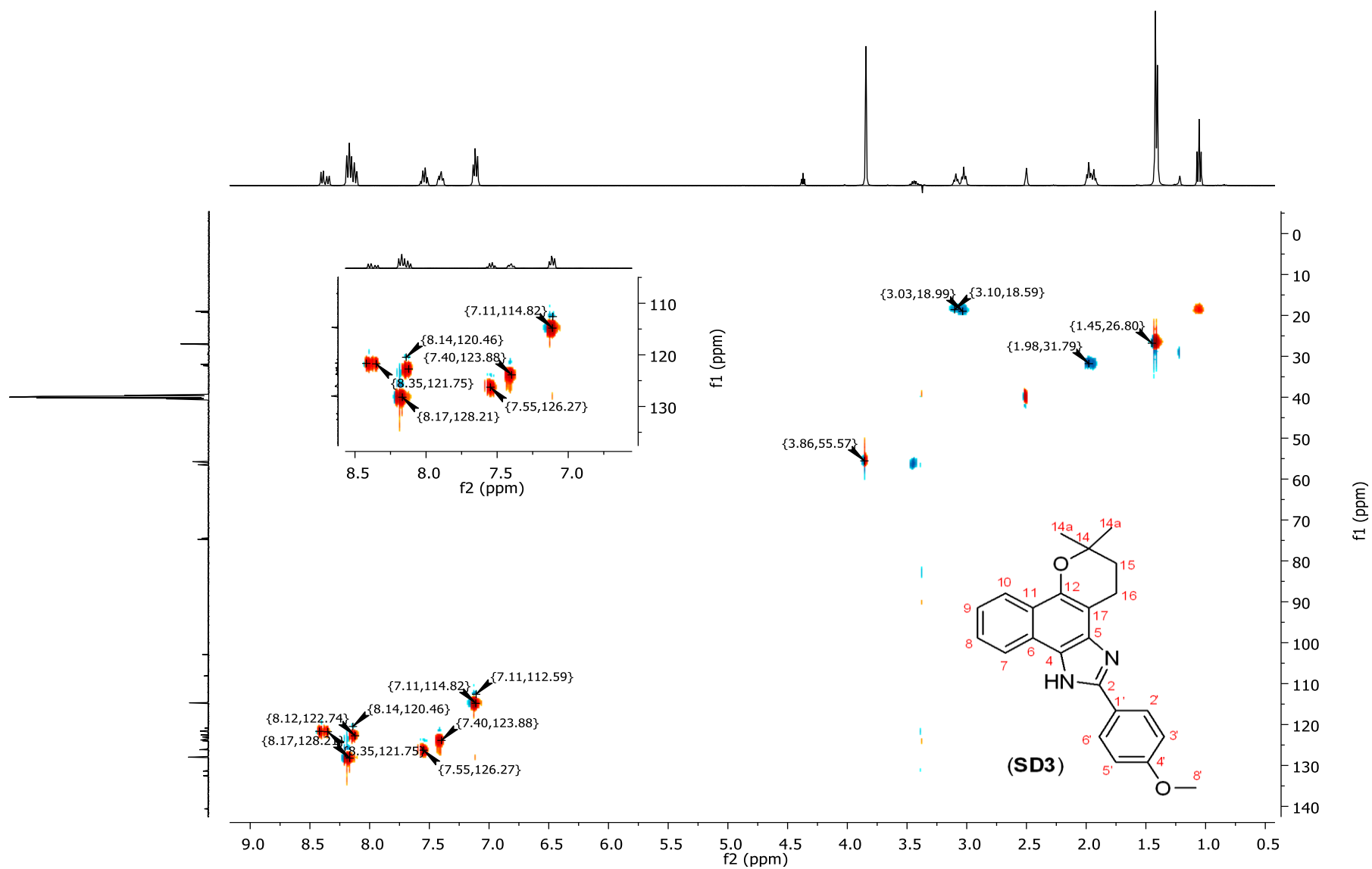




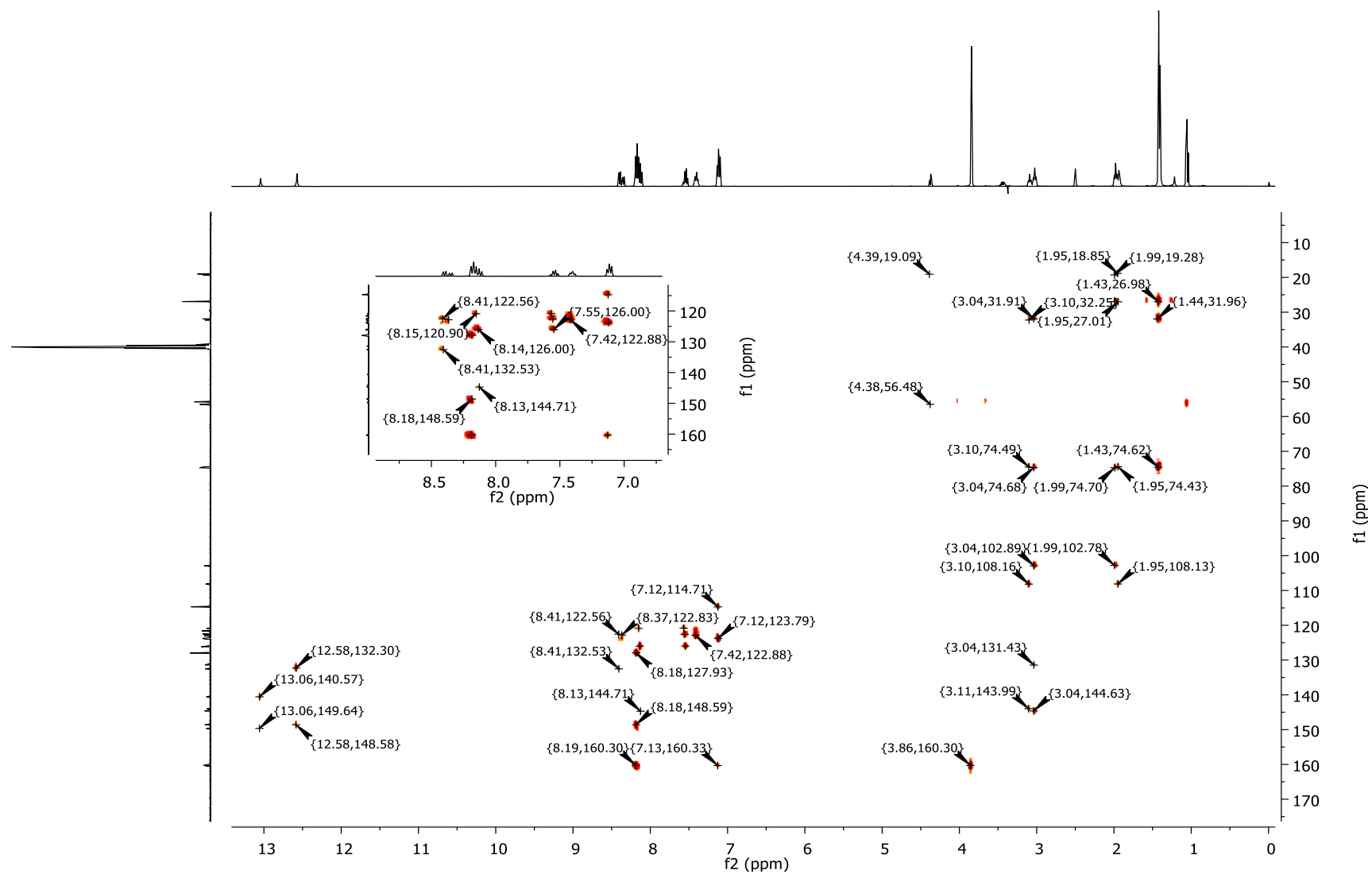
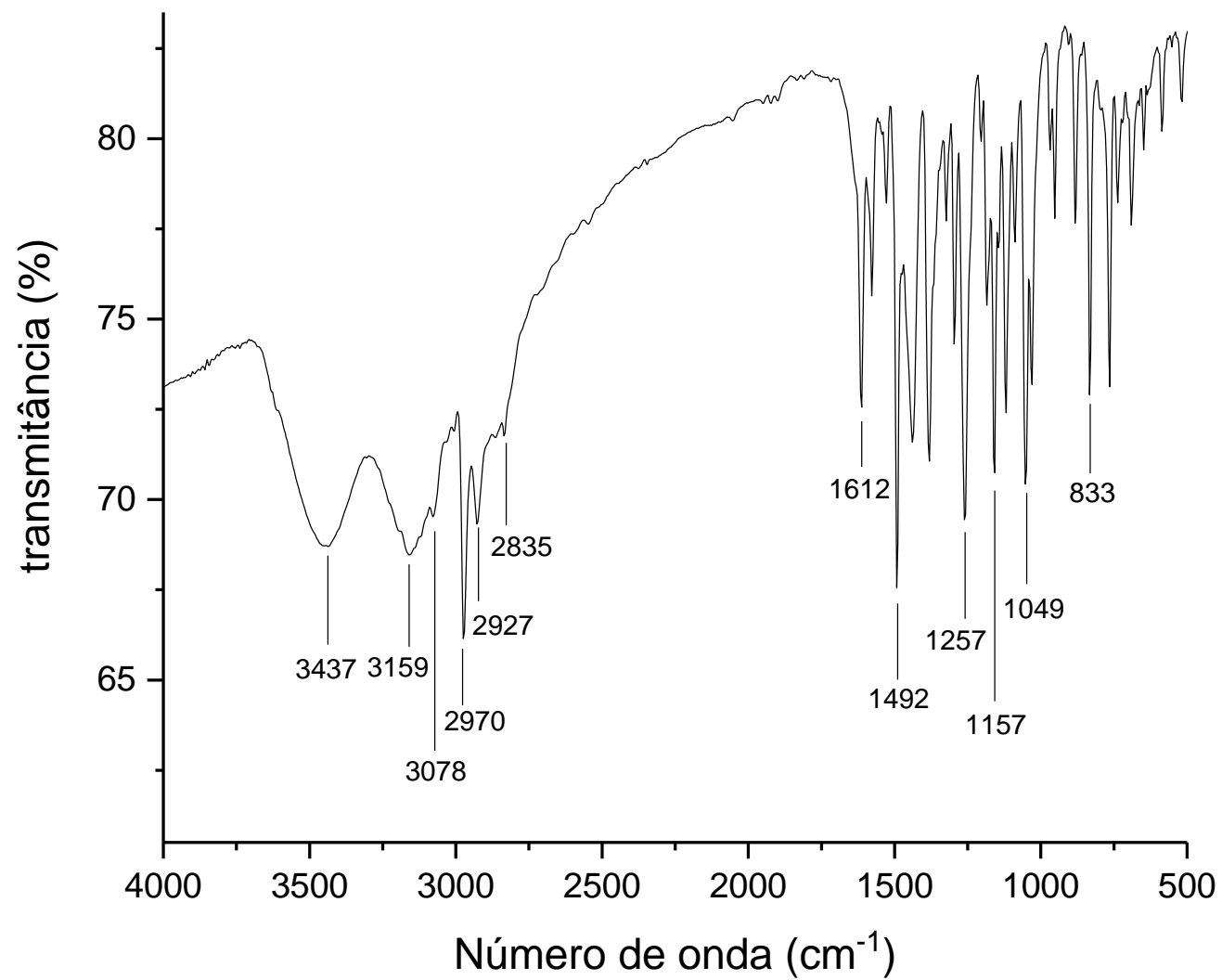
Figura 37 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (SD3)

Figura 38 – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-metoxifenil)-1H-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD3**)



### APÊNDICE D – Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e IV do SD4

Figura 39 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-isopropilfenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD4)

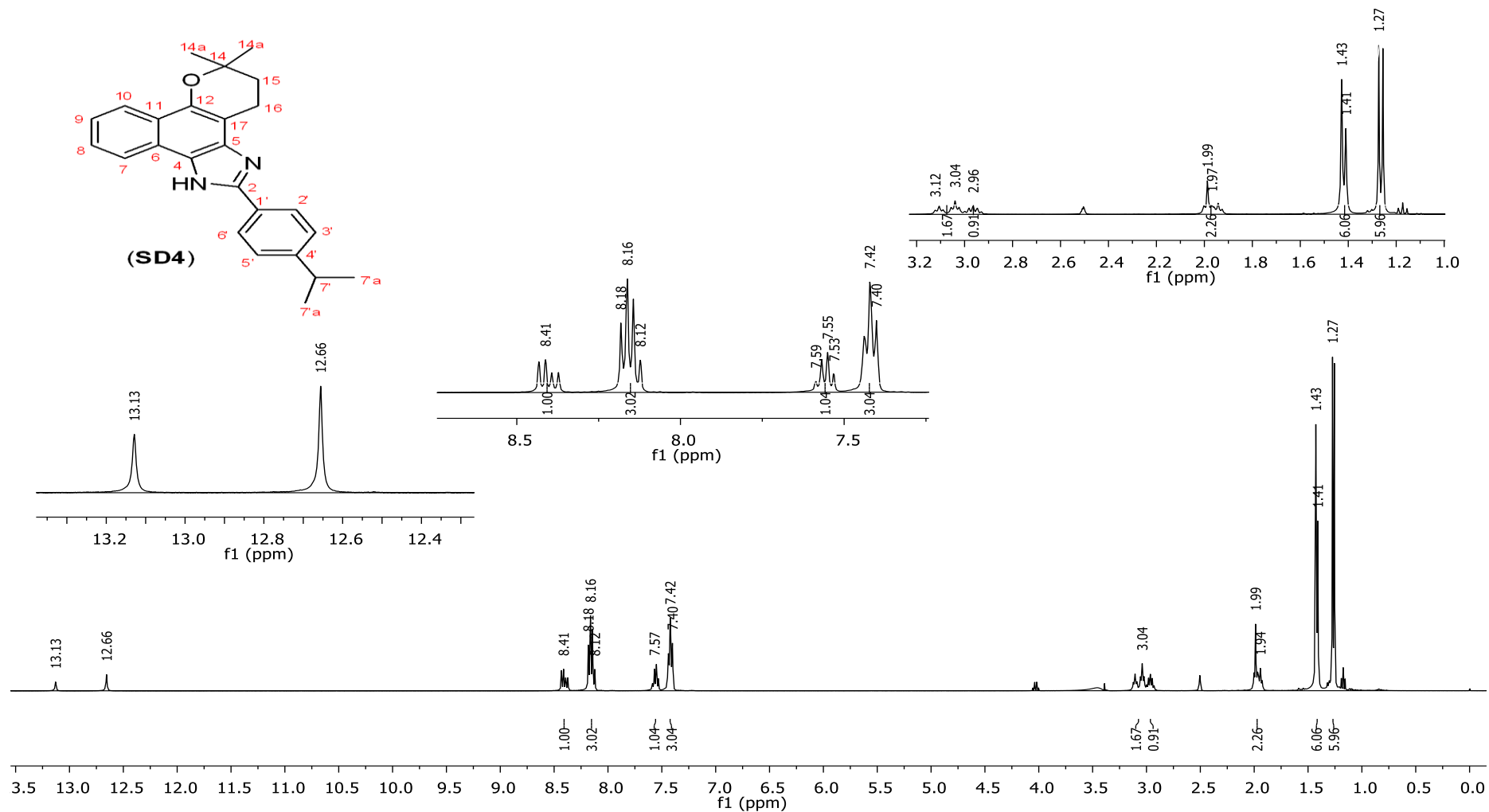


Figura 40 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 $^\circ$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-(4-isopropilfenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD4)

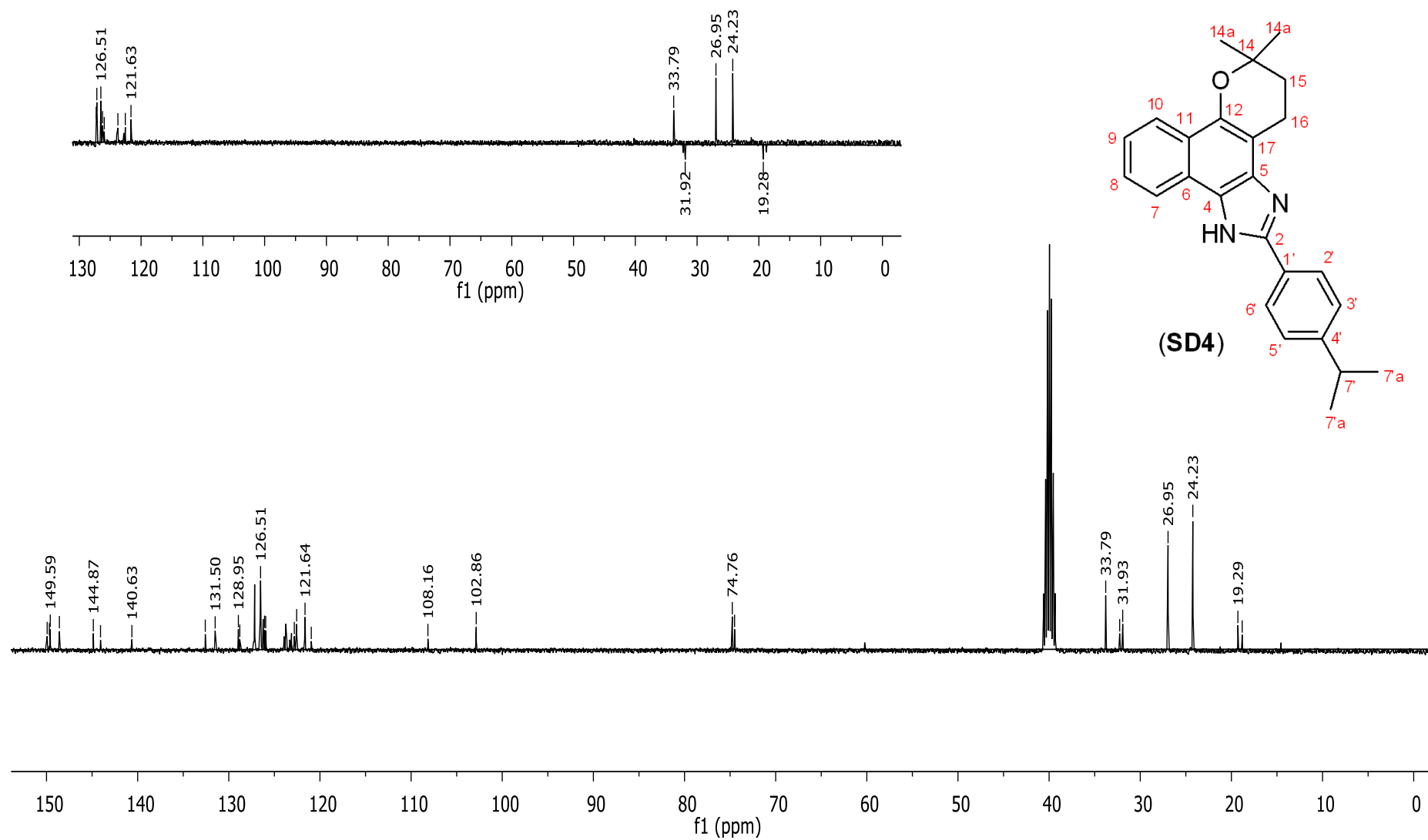
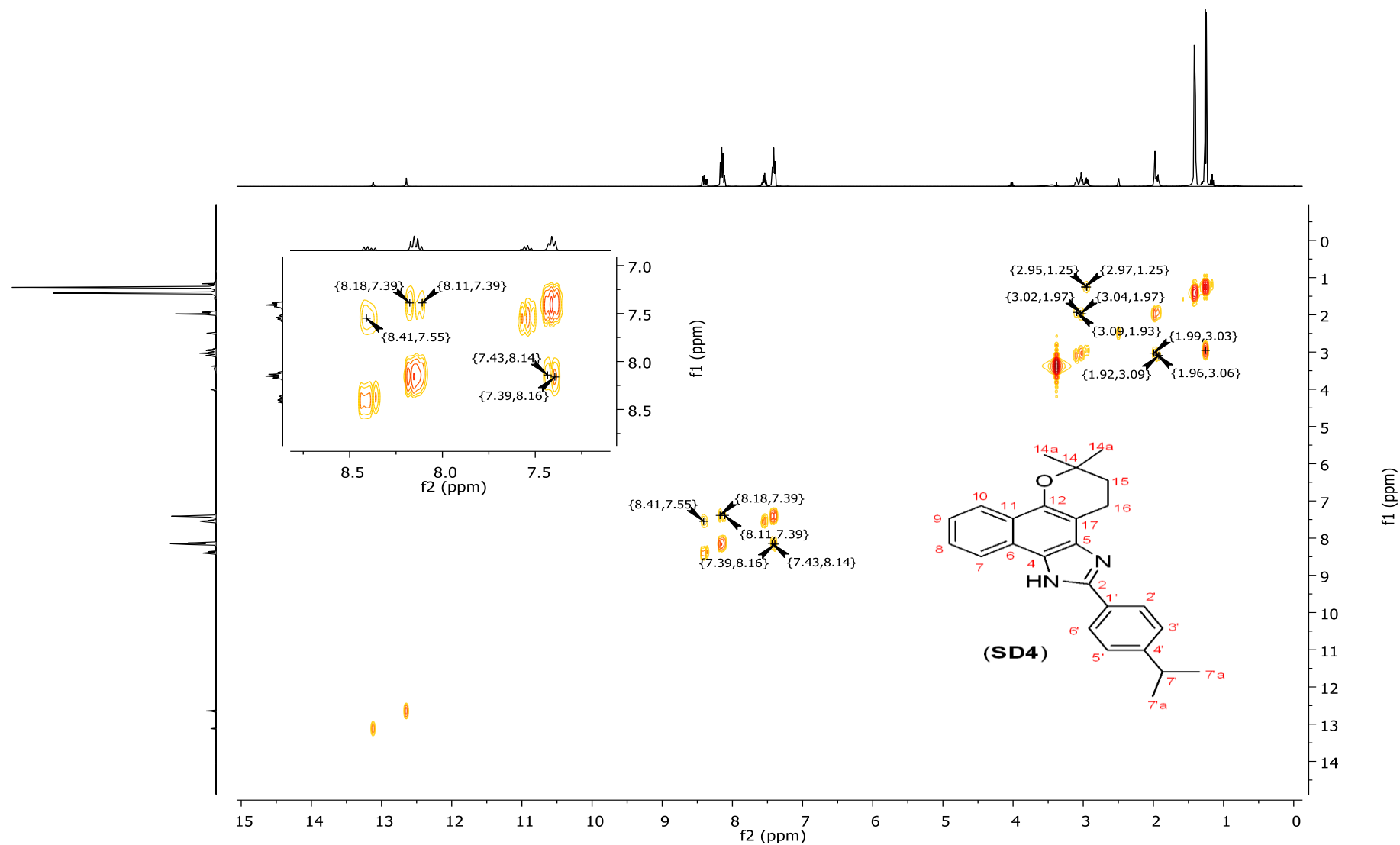
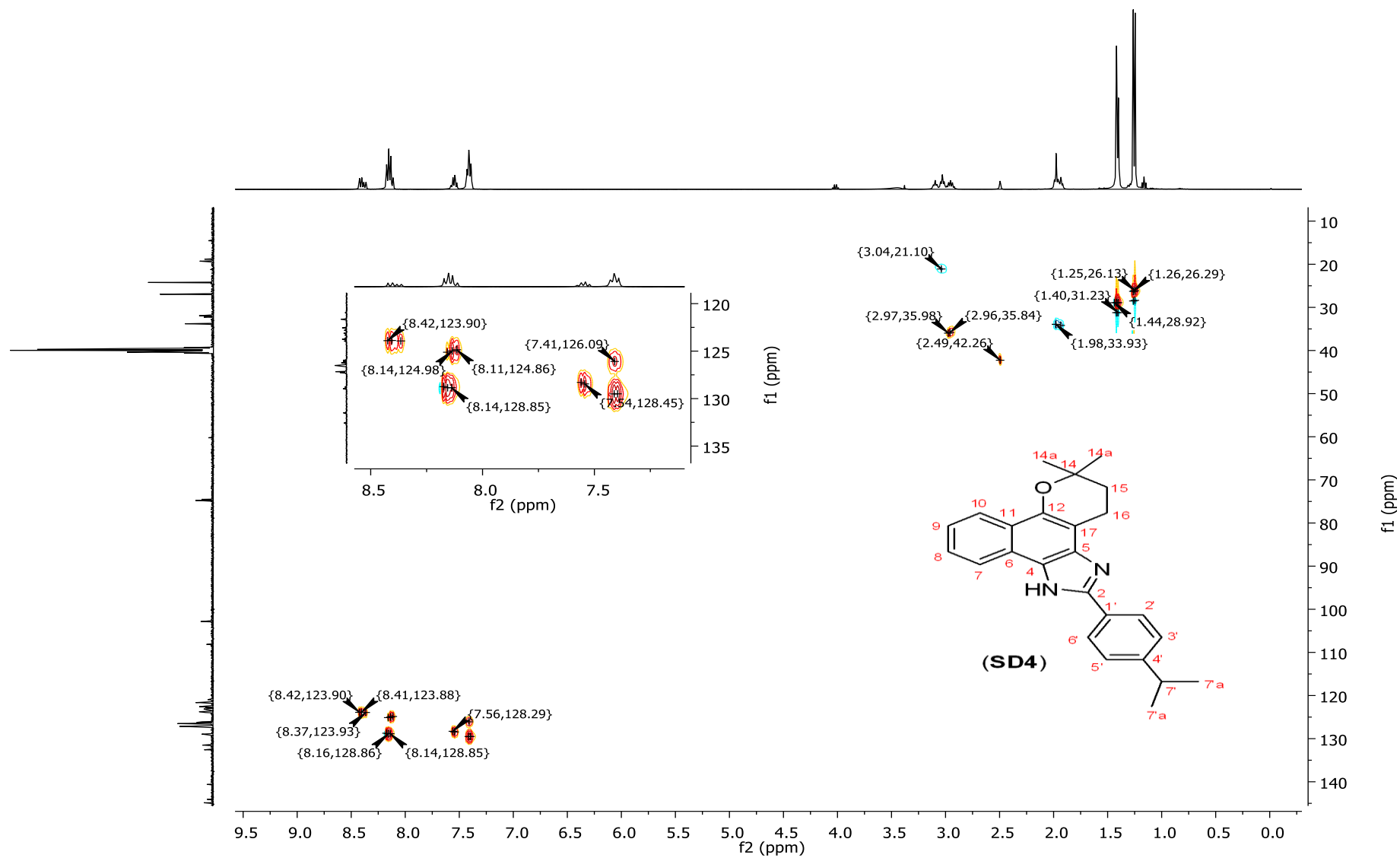


Figura 41 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-isopropilfenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD4)



**Figura 42** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-isopropilfenil)-1*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol (**SD4**)

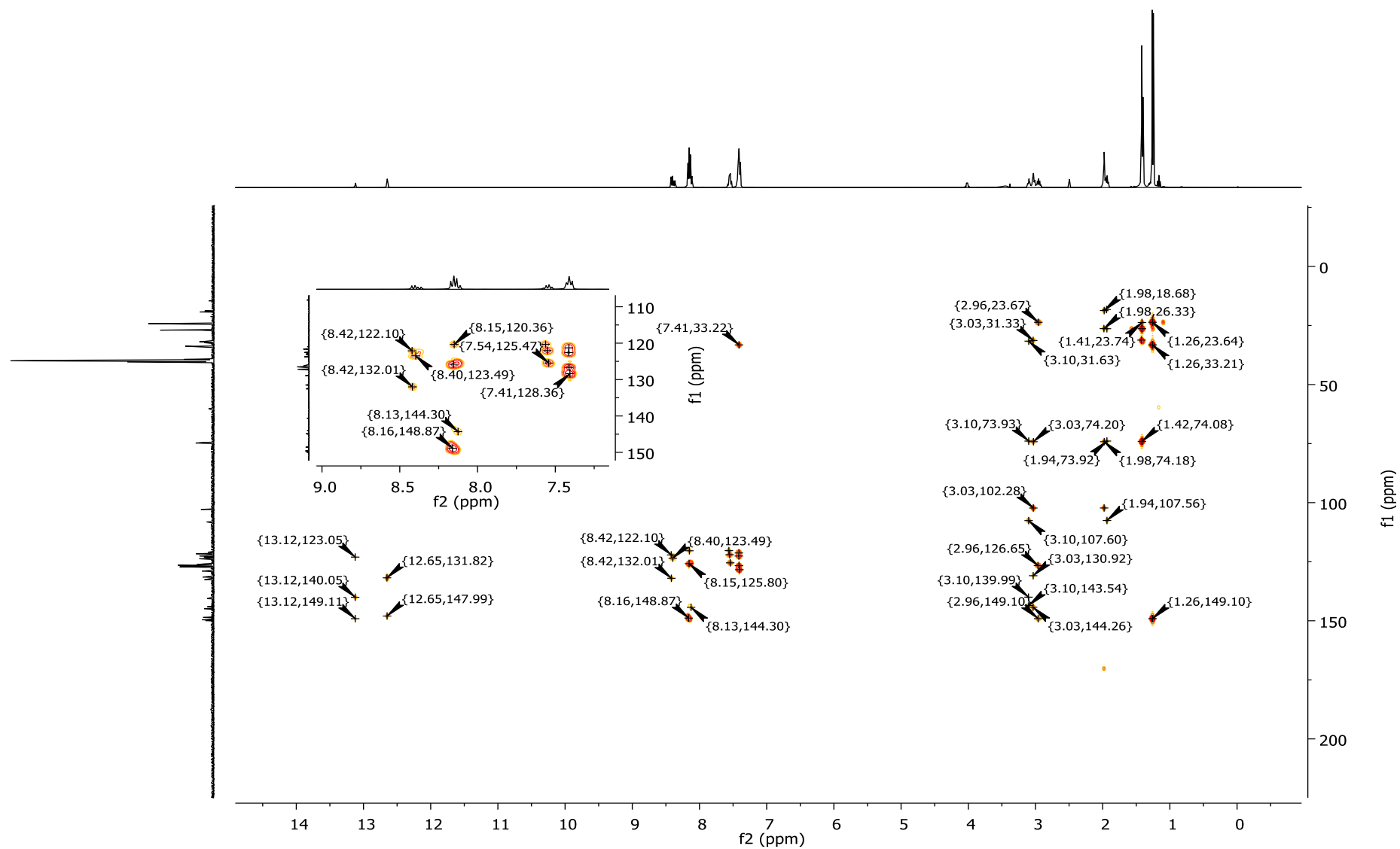
**Figura 43 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-*d*]imidazol (SD4)**

Figura 44 – Espectro vibracional na região do infravermelho do 2-(4-isopropilfenil)-1H-nafto[1,2-d]imidazol (**SD4**)

