



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

WESLEY RANDSON ALCANTARA CAMPOS

**SEMICARBAZONAS DERIVADAS DE NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL
ANTITUMORAL: SEMISSÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET *in silico***

PETROLINA-PE

2022

WESLEY RANDSON ALCANTARA CAMPOS

**SEMICARBAZONAS DERIVADAS DE NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL
ANTITUMORAL: SEMISSÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET *in silico***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Biodiversidade, Tecnologia e Recursos Naturais.

Orientadora: Prof^a Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo.

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Domingos de Faria.

PETROLINA-PE

2022

C198s Campos, Wesley Randson Alcantara
Semicarbazonas derivadas de naftoquinonas com potencial antitumoral: Semissíntese e avaliação ADMET *in silico* / Wesley Randson Alcantara Campos. – Petrolina, 2022.
xv, 126 f.: il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina, Petrolina-PE, 2022.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cleônia Roberta Melo Araújo.

1. Câncer. 2. Farmacocinética. 3. Lapachol. I. Título II. Araújo, Cleônia Roberta Melo. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD614.5999

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

FOLHA DE APROVAÇÃO

WESLEY RANDSON ALCANTARA CAMPOS

**SEMICARBAZONAS DERIVADAS DE NAFTOQUINONAS: SEMISSÍNTESE E
AVALIAÇÃO ADMET IN SILICO**

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: 14 de setembro de 2022

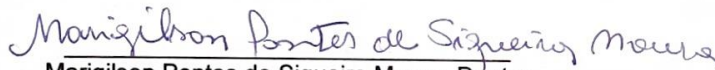
Banca Examinadora



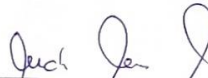
Cleônia Roberta Melo Araujo, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Marigilson Pontes de Siqueira Moura, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Mateus Matijuzzi da Costa, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

AGRADECIMENTOS

À minha MAINHA e ao meu PAINHO (**Maria Sileide e José Campos**), que nunca deixaram faltar ensinamentos na minha vida, sou o que sou por vocês, vocês são os meus melhores. A vocês sempre será eterno os meus agradecimentos, e o meu amor por vocês vai além de qualquer distância. Vocês sempre serão os meus heróis; Minhas avós **Maria Auxiliadora e Marlene** que sempre me mostraram que o trabalho dignifica o homem. Peço a DEUS para ter a garra que vocês sempre tiveram e nunca se deixaram abalar por nada;

Aos meus avôs **José Campos e João de Souza** *in memoriam* que tive o prazer de conhecer na minha infância e tenho lembranças até hoje do quanto vocês cuidavam de mim;

Aos meus **irmãos** (Luan e William), pois em momentos difíceis da minha vida, sei que posso contar com vocês;

À **Profª Cleônia Roberta** pela orientação desde o início da minha vida acadêmica. Obrigado por me mostrar o caminho da ciência;

Aos **meus amigos** que carregam o fardo pesado dos meus desabafos, que estão presentes nos momentos bons e ruins, em especial a Victor Brito, Janio Marques, Brendo Vinicius, Eládio César, Eletícia Rosa e a toda família 464;

À galera do **CrossFit** e do **jiu-jitsu** que de verdade me ensinaram a todo dia o valor da superação e força amiga;

À minha namorada **Kalianny Alencar**, que escuta todos os dias os meus desabafos e sempre torce pelo nosso sucesso, te amo!

À CAPES, UNIVASF, PPGCSB e ao **GQAF- Grupo de Química Aplicada a Farmácia**, pois fazem parte também desta ciência que sou fascinado;

Aos servidores **Patrícia, Amanda, Cícero, Daniel, Lurdinha e Socorro** pelos momentos de descontrações e muitas risadas;

A todos que contribuíram para o meu crescimento;

Por fim, mas não menos importante, a **DEUS** por ter me apresentado todas essas pessoas, por me aconselhar sempre que preciso, pois no íntimo do meu coração é apenas eu e ELE, por me mostrar que em tempos difíceis o Senhor se faz presente também, obrigado por me abençoar com o dom da vida. A ti seja dada toda a Glória!

RESUMO

O câncer é o nome dado a um conjunto de doenças e existem mais de 200 tipos. É caracterizado por mutações genéticas e pela multiplicação descontrolada das células, além disso, o mecanismo de apoptose, ou morte celular, também deixa de ocorrer de maneira regular. O que faz esse tipo de célula adquirir características distintas das saudáveis, ou seja, a sua taxa crescimento e a de morte não entram em concordância. Assim, células neoplásicas se propagam formando tumores, e esses têm capacidade de invadir os tecidos e órgãos que se situam adjacentes. Atualmente, a quimioterapia utilizada para tratamento do câncer é pouco específica, visto que, os medicamentos utilizados não são seletivos, gerando efeitos adversos ao paciente. Existem relatos sobre diversas atividades biológicas de compostos naftoquinônicos, a saber o lapachol e seus derivados. Dentre as atividades biológicas está a citotoxicidade contra células tumorais, assim o núcleo naftoquinônico demonstra ser promissor para o desenvolvimento de compostos úteis para o tratamento contra o câncer. Portanto este estudo objetivou sintetizar uma série de 4 análogos semicarbazonas (**SMC1**, **SMC2**, **SMC3** e **SMC4**) utilizando como material de partida o lapachol, e avaliar *in silico* as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET). As semicarbazonas foram sintetizadas a partir do lapachol, previamente extraído do cerne do ipê amarelo (*Tabebuia* sp). Em seguida, a naftoquinona natural foi submetida a diferentes metodologias de ciclização para a geração de quatro diferentes naftoquinonas, e estas foram submetidas a reação para a formação das respectivas semicarbazonas. Os compostos foram identificados empregando espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C e de absorção na região do Infravermelho. **SMC1**, **SMC2**, **SMC3** e **SMC4** foram sintetizados com sucesso e rendimentos de 49, 79, 44 e 30% respectivamente, e em seguida foram devidamente caracterizadas e identificadas. As semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**) foram submetidos a ensaios *in silico* utilizando as plataformas SwissADME e ADMETLab para a predição de parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos. Os parâmetros farmacocinéticos *in silico* de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação mostraram que as semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) apresentam características promissoras do ponto de vista farmacocinético, destacando a **SMC2**. Os valores de toxicidade previstas mostraram que as semicarbazonas possuem toxicidade moderada. Esses ensaios indicam que as semicarbazonas são promissores compostos bioativos.

Palavras chaves: Câncer; Farmacocinética; Lapachol.

ABSTRACT

Cancer is the name given to a set of diseases and there are more than 200 types. It is characterized by genetic mutations and the uncontrolled multiplication of cells, in addition, the mechanism of apoptosis, or cell death, also fails to occur on a regular basis. What makes this type of cell acquire characteristics different from healthy ones, that is, its growth rate and death rate do not agree. Thus, neoplastic cells propagate forming tumors, and these have the ability to invade adjacent tissues and organs. Currently, the chemotherapy used for cancer treatment is not very specific, since the drugs used are not selective, causing adverse effects to the patient. There are reports on several biological activities of the naphthoquinone compounds, namely lapachol and its derivatives. Among the biological activities is cytotoxicity against tumor cells, so the naphthoquinone nucleus shows promise for the development of useful compounds for the treatment against cancer. Therefore, this study aimed to synthesize a series of 4 semicarbazone analogues (**SMC1**, **SMC2**, **SMC3** and **SMC4**) using lapachol as starting material, and to evaluate *in silico* the properties of absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET). The semicarbazones were synthesized from lapachol, previously extracted from the heartwood of the yellow ipe (*Tabebuia* sp.). Then, the natural naphthoquinone was subjected to different cyclization methodologies for the generation of four different naphthoquinones, and these were subjected to reaction for the formation of the respective semicarbazones. The compounds were identified using ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance and Infrared absorption spectroscopy. **SMC1**, **SMC2**, **SMC3** and **SMC4** were successfully synthesized and yields of 49, 79, 44 and 30% respectively, and the properly characterized and identified. The semicarbazones (**SMC1-SMC4**) were submitted to *in silico* assays using the SwissADME and ADMETLab platforms for the prediction of pharmacokinetic and toxicological parameters. The *in silico* pharmacokinetic parameters of absorption, distribution, metabolism and elimination showed that the semicarbazones (**SMC1-SMC4**) show promising characteristics from the pharmacokinetic point of view, highlighting **SMC2**. The predicted toxicity values showed that the semicarbazones have moderate toxicity. These assays indicate that semicarbazones are promising bioactive compounds.

Keywords: Cancer; Pharmacokinetics; Lapachol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferença entre tipos de tumores	18
Figura 2 – Estrutura molecular do lapachol (1), α -lapachona (2) e β -lapachona (3)	20
Figura 3 - Estrutura molecular geral das semicarbazonas	21
Figura 4 - Rota de síntese proposta para síntese geral das semicarbazonas (SMC1-SMC4)	25
Figura 5 - Rota sintética estabelecida para obtenção das semicarbazonas (SMC1 – SMC4)	31
Figura 6 – Representação esquemática da extração do lapachol (1) por metodologia ácido-base	32
Figura 7 – Esquema reacional da síntese da α -lapachona (2)	33
Figura 8 - Esquema reacional da síntese da β -lapachona (3)	34
Figura 9 – Esquema reacional da síntese do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4).	36
Figura 10 – Esquema reacional da síntese do 3-iodo- β -lapachona (5)	37
Figura 11 – Esquema reacional para a formação de semicarbazonas e tiosemicarbazonas	39
Figura 12 – Mecanismo reacional de formação de semicarbazonas	39
Figura 13 – Esquema reacional para obtenção das semicarbazonas (SMC1 – SMC4)	40
Figura 14 – Estrutura molecular das semicarbazonas (SMC1 – SMC4) com os anéis e carbonos devidamente numerados	42
Figura 15 – Correlação ^1H - ^{13}C HSQC (400MHz, CDCl_3) da semicarbazona (SMC1)	44
Figura 16 - Espectro vibracional de IV das semicarbazonas (SMC1-SMC4)	48
Figura 17 - Espectro vibracional de IV das semicarbazonas destacadas (SMC1 - SMC4)	49
Figura 18 - Espectro vibracional de IV das semicarbazonas (SMC1 - SMC4) evidenciando a região de 1800-1400 cm^{-1}	49
Figura 19 - Espectro vibracional de IV das semicarbazona SMC3	50

evidenciando bandas característica do grupo sulfônico

Figura 20 – Representação do gráfico BoiledEgg comparando os compostos (2-5), (SMC1-SMC4)	53
Figura A1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)	68
Figura A2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)	69
Figura A3 -Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)	70
Figura A4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)	71
Figura A5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)	72
Figura A6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)	73
Figura B1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)	74
Figura B2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)	75
Figura B3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)	76
Figura B4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)	77
Figura B5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)	78
Figura B6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)	79
Figura C1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)	80
Figura C2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)	81
Figura C3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)	82
Figura C4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)	83
Figura C5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)	84
Figura C6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)	85
Figura D1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)	86
Figura D2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do Ácido β -	87

lapachona-3-sulfônico (4)

Figura D3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) **88**

Figura D4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) **89**

Figura D5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) **90**

Figura D6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) **91**

Figura E1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5) **92**

Figura E2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5) **93**

Figura E3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5) **94**

Figura E4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5) **95**

Figura E5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5) **96**

Figura E6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5) **97**

Figura F1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ylideno)semicarbazida (**SMC1**) **98**

Figura F2 - Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ylideno)semicarbazida (**SMC1**) **99**

Figura F3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ylideno)semicarbazida (**SMC1**) **100**

Figura F4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ylideno)semicarbazida (**SMC1**) **101**

Figura F5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ylideno)semicarbazida (**SMC1**) **102**

Figura F6- Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ylideno)semicarbazida (**SMC1**) **103**

Figura F7 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (SMC1)	104
Figura G1 - Espectro de RMN ¹ H (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	105
Figura G2 - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	106
Figura G3 - Espectro de RMN ¹³ C DEPT 135° (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	107
Figura G4 - Espectro de RMN ¹ H- ¹ H COSY (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	108
Figura G5 - Espectro de RMN ¹ H- ¹³ C HSQC (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	109
Figura G6 - Espectro de RMN ¹ H- ¹³ C HMBC (100 MHz, DMSO- _{d6}) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	110
Figura G7 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	111
Figura H1 - Espectro de RMN ¹ H (100 MHz, DMSO _{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	112
Figura H2 - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO _{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	113
Figura H3 - Espectro de RMN ¹³ C DEPT 135°(100 MHz, DMSO _{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	114
Figura H4 - Espectro de RMN ¹ H- ¹ H COSY (100 MHz, DMSO _{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	115
Figura H5 - Espectro de RMN ¹ H- ¹³ C HSQC (100 MHz, DMSO _{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	116
Figura H6 - Espectro de RMN ¹ H- ¹³ C HMBC (100 MHz, DMSO _{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	117

Figura H7 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 6-(2-carbamoiilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetraidro 2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	118
Figura I1 - Espectro de RMN ¹ H (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	119
Figura I2 - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	120
Figura I3 - Espectro de RMN ¹³ C DEPT 135°(100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	121
Figura I4 - Espectro de RMN ¹ H- ¹ H COSY (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	122
Figura I5 - Espectro de RMN ¹ H- ¹³ C HSQC (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	123
Figura I6 - Espectro de RMN ¹ H- ¹³ C HMBC (100 MHz, DMSO _{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	124
Figura I7 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	125

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1 – Árvore do ipê amarelo (<i>Tabebuia</i> sp)	19
Imagem 2 – Fotoimagem do lapachol (1) obtido	32
Imagem 3 – Fotoimagem da α -lapachona (2) obtida	33
Imagem 4 – Fotoimagem da β -lapachona (3) obtida	34
Imagem 5 – Fotoimagem do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) obtido	36
Imagem 6 – Fotoimagem do 3-iodo- β -lapachona (5) obtido	37
Imagem 7 – (a) Fotoimagem do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[g]cromeno-10(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC1) e (b) 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromen-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC2) obtidos, respectivamente	41
Imagem 8 – (a) Fotoimagem do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3) (b) 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4) obtidos, respectivamente	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), e correlações C-H da α - lapachona (2) e β -lapachona (3)	35
Tabela 2 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), e correlações C-H do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) e da 3-iodo- β -lapachona (5)	38
Tabela 3 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H da 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (SMC1)	44
Tabela 4 – Dados espectrais de RMN ^1H – ^{13}C HSQC e HMBC (400MHz, CDCl_3) de (SMC2)	46
Tabela 5 – Propriedades físico-químicas e previsão de absorção em célula do tipo Caco-2 das naftoquinonas (2-5), bem como dos análogos semicarbazonas (SMC1-SMC4) preditas pelo ADMETLab	51
Tabela 6 - Parâmetros farmacocinéticos relacionados à distribuição dos compostos (2-5) e (SMC1-SMC4)	54
Tabela 7 - Predições de interações referentes à capacidade de inibição dos compostos (2-5) e (SMC1-SMC4), e de serem substratos das principais isoformas de enzimas CYP450	56
Tabela 8 - Parâmetros farmacocinéticos de eliminação: meia vida plasmática ($T_{1/2}$) medido em horas (h) e a taxa de clearance renal (CL) dos compostos (2 – 5) e (SMC1-SMC4)	58
Tabela 9 - Predições relacionadas à toxicidade dos compostos estudados	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos gerais	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 NEOPLASIAS E CÂNCER	18
3.2 NAFTOQUINONAS	19
3.3 SEMICARBAZONAS	21
3.4 ESTUDOS IN SILICO	22
4 METODOLOGIA	24
4.1 PLANEJAMENTO E SÍNTESE DAS SEMICARBAZONAS	25
4.1.1 Extração e purificação do lapachol (1)	25
4.1.2 Síntese da α -lapachona (2)	26
4.1.3 Síntese da β -lapachona (3)	26
4.1.4 Síntese do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)	26
4.1.5 Síntese do 3-iodo- β -lapachona (5)	27
4.1.6 Síntese do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[g]cromeno-10(5 <i>H</i>)ilideno)semicarbazida (SMC1)	28
4.1.7 Síntese do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromen-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC2)	28
4.1.8 Síntese do 6-(2-carbamoiilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (SMC3)	29
4.1.9 Síntese do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -	29

benzo[h]cromeno-6(5 <i>H</i>)-ilideno)semicarbazida (SMC4)	
4.2 ESTUDO FARMACOCINÉTICO <i>IN SILICO</i> DAS SEMICARBAZONAS	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 SÍNTESE DAS SEMICARBAZONAS	31
5.2 ELUCIDAÇÃO DAS ESTRUTURAS SEMICARBAZONAS (SMC1-SMC4)	41
5.2.1 Elucidação estrutural da semicarbazona SMC1	42
5.2.2 Elucidação estrutural da semicarbazona SMC2	45
5.2.3 Caracterização das semicarbazonas (SMC1 - SMC4) por espectroscopia de absorção na região do infravermelho	48
5.3 AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICAS <i>in silico</i>	50
5.3.1 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ABSORÇÃO	50
5.3.2 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE DISTRIBUIÇÃO	54
5.3.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE METABOLISMO	55
5.3.4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ELIMINAÇÃO	57
5.3.5 TOXICIDADE	59
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICES	68
APÊNDICE A – Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C do lapachol (1)	68
APÊNDICE B – Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C da α-lapachona (2)	74
APÊNDICE C – Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C da β-lapachona (3)	80
APÊNDICE D – Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C do ácido β-lapachona-3-	86

sulfônico (4)

APÊNDICE E – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do 3-iodo- β -lapachona (5)	92
APÊNDICE F – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do SMC1	98
APÊNDICE G – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do SMC2	105
APÊNDICE H – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do SMC3	112
APÊNDICE I – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do SMC4	119

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o câncer foi dado como a segunda maior causa de morte no mundo, perdendo apenas para doenças cardiovasculares entre os anos de 2000 e 2019. Estima-se que em 2040 o número de novos casos seja de cerca de 28,4 milhões, e assim se torne a principal causa de morte em 2060 (18,63 milhões de mortes) (MATTIUZZI; LIPPI, 2019; SUNG et al., 2021). A doença é caracterizado pelo descontrole, crescimento e multiplicação de células em nível de mutações no DNA, que podem invadir diversos tecidos (ROLIM et al., 2017).

Esta é uma doença que implica situação de estresse significativo desde a fase de diagnóstico até os estágios avançados, já que esta patologia desencadeia ideias de sofrimento, morte e finitude (LEITE et. al., 2018). A problemática envolvida no tratamento farmacológico para o câncer estar na seletividade dos antineoplásicos, ou seja, essas substâncias atuam tanto em células tumorais quanto em células saudáveis. Deste modo, tem sido crescente o interesse na pesquisa em desenvolver novos medicamentos mais eficientes e com um número reduzido de efeitos colaterais para o tratamento dos diversos tipos de câncer existentes (SANTOS, 2016).

Segundo Ferreira e colaboradores (2010) as quinonas são representantes de uma ampla e variada família de metabólitos secundários de ocorrência natural, cujo interesse está relacionado à sua importância farmacológica. Dentre as naftoquinonas naturais, o lapachol tem destaque, por possuir diversas atividades biológicas, a saber: atividade antimicrobiana, antiulcerogênica, antitumoral principalmente contra tumores sólidos, antiviral, e tripanomicida (FONSECA; BRAGA; SANTANA, 2003). Em sua revisão, Beraldo (2004) aponta a versatilidade dos compostos semicarbazonas, sobre tudo voltada para atividade antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária, bem como atividade promissora anticonvulsivante.

O planejamento e desenvolvimento de compostos com atividade biológica trata-se de um processo longo, rigoroso e caro, cercado de riscos e incertezas. Durante a construção desses compostos, que vai desde ao planejamento de rotas reacionais, síntese propriamente dita, e caracterização dessas moléculas, o intuito é formar compostos que serão funcionais para determinadas patologias, e isso é dado através das avaliações presentes no estudo, como também a avaliação de uma alta

seletividade e uma nula ou baixa toxicidade. Só assim quando esses estudos são realizados e promissores, esses compostos que parecem efetivos e seguros são candidatos aos estudos em seres humanos. Uma das ciências que auxiliam na construção de compostos ativos é a Química Medicinal, que para Guido, Andricopulo e Oliva (2010) esta caracteriza-se por seu relevante caráter multidisciplinar, abrangendo diversas ciências, tais como: química orgânica, bioquímica, farmacologia, informática, biologia molecular e estrutural. Para minimizar falhas durante o desenvolvimento dos compostos, ao que se diz respeito tempo e custo durante a pesquisa, são utilizados testes *in silico*. A utilização desse método computacional vai desde a identificação até a seleção e otimização de possíveis atividades terapêuticas (ANDRADE, 2022). Trata-se de estudos que utilizam simulações computacionais para predição de resultados biológicos, que no caso desse estudo, visam propriedades físico-químicas que favorecem a farmacocinética da substância e testes de toxicidade.

Entendendo o potencial antitumoral do lapachol e de seus derivados naftoquinônicos, bem como do grupo funcional semicarbazona no processo de desenvolvimento de fármacos, assim é proposta a síntese de uma série de semicarbazonas derivadas do lapachol com potencial antitumoral, e avaliação *in silico* do perfil farmacocinético e de toxicidade dos compostos sintetizados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar, caracterizar e avaliar o perfil farmacocinético e toxicológico *in silico* uma série de quatro semicarbazonas inéditas derivadas do lapachol.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

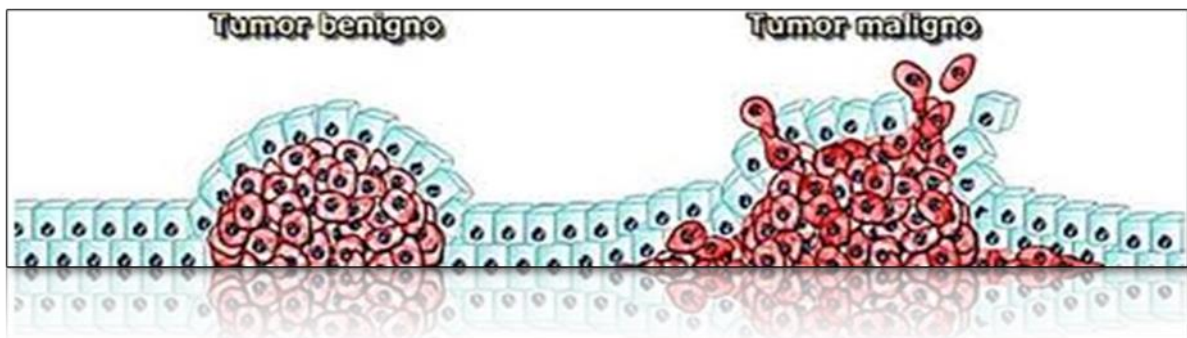
- Sintetizar e purificar uma série de análogos semicarbazonas inéditos: **SMC1**, **SMC2**, **SMC3** e **SMC4**;
- Caracterizar estruturalmente as semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**) obtidas através das técnicas de espectroscopia de Infravermelho (FTIR) e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C ;
- Avaliar o perfil farmacocinético e toxicológico *in silico* das semicarbazonas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 NEOPLASIAS E CÂNCER

De acordo com a cartilha do ABC do câncer desenvolvida pelo Instituto Nacional do Câncer – INCA (2011), as neoplasias podem ser divididas como benignas ou malignas, e esta classificação está intimamente ligada com a agressividade da doença. Nas neoplasias caracterizadas como malignas, as células ganham a capacidade de infiltração de outros tecidos manifestando um maior grau de autonomia e são capazes de invadir tecidos vizinhos e provocar metástases, que é a invasão para outros tecidos, podendo ser resistentes ao tratamento e causar a morte do hospedeiro (Figura 1). Já as neoplasias ditas como benignas ou também denominadas de tumores benignos têm seu crescimento de forma organizada, geralmente lento, expansivo e apresentam limites bem nítidos não possuindo capacidade de invadir outros tecidos, entretanto crescendo e causando compressão no seu local (INCA, 2011).

Figura 1- Diferença entre tipos de tumores



Fonte: Google Imagens (2022)

O câncer é uma das doenças que mais causa temor na sociedade, por ter se tornado um estigma de mortalidade e dor (ALMEIDA et al., 2005). De acordo com o INCA (2017), este termo está relacionado com o conjunto de mais de 100 doenças que possui similaridade com o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos.

De acordo com o World Health Organization (WHO) (2019), o câncer foi a segunda principal causa de morte no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares, e que foi responsável por 8,8 milhões de mortes no ano de 2015.

Globalmente, quase uma em cada seis mortes é devido ao câncer. Devido ao aumento do tamanho e da idade da população, estima-se que o crescente número de casos e mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo em 2030 aumente para 21,4 e 13,2 milhões, respectivamente (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2016).

3.2 NAFTOQUINONAS

As quinonas representam uma classe de metabólicos secundários com diversas atividades farmacológicas, principalmente propriedades redox induzida pela formação de um sistema aromático (HILLARD et al., 2008), que se torna o seu principal interesse de estudos a capacidade de induzir o estresse oxidativo nas células, o que relaciona esses tipos de análogos com sua atividade antitumoral (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003; MELLO; LANZMASTER, 2015). O lapachol (**1**) é uma naftoquinona natural originalmente isolada do cerne de árvores como o ipê (*Tabebuia* spp. pertencente à família Bignoniaceae) (HUSSAIN; GREEN, 2017), foto dessa espécie pode ser mostrada na imagem 1. Esse metabólito secundário faz parte de objeto deste estudo por possuir diversos usos em diferentes aspectos e ciências, bem como, seus derivados naturais e semissintéticos. Além disso, esses metabólitos secundários, podem também participar de processos de ativação redox, sendo utilizados para estudo de mecanismo celular de toxicidade química induzida (MELLO; LANZMASTER, 2015).

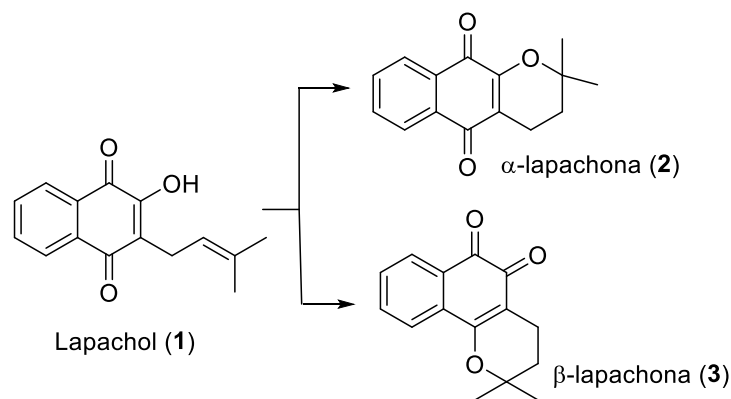
Imagem 1 – Árvore do ipê amarelo (*Tabebuia* sp.)



Fonte: Próprio autor (2022)

Dentre os diversos derivados do lapachol (**1**), podemos citar a α -lapachona (**2**) e a β -lapachona (**3**) que também são naftoquinonas naturais, isômeros constitucionais da *para*-naftoquinona **1**, encontradas nas espécies vegetais como componentes minoritários, e que podem ser obtidas pela ciclização de **1** (Figura 2) (BARBOSA; NETO, 2013). Além do lapachol (**1**), as α e β -lapachonas (**2** e **3**) também despertam interesse científico devido ao seu perfil farmacológico (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

Figura 2 – Estrutura molecular do lapachol (**1**), α -lapachona (**2**) e β -lapachona (**3**)



Fonte: Próprio autor (2022)

A estrutura molecular da α -lapachona (**2**), uma *para*-naftoquinona, é dada pela apresentação de duas carbonilas em um anel de carbono de seis átomos em posição “*para*”. O anel diidropirano presente em sua estrutura atua como substituintes 2-alcóxi e 3-alkil fornecem a essa estrutura propriedades redox inferiores, e conseqüentemente uma menor toxicidade, quando comparadas a outras naftoquinonas (SANTOS, 2012). Estudos mostraram relevantes atividades biológicas para a α -lapachona (**2**), sendo algumas delas: tripassonomicida (SALAS et al., 2008) (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003) e antimicrobiana (OLIVEIRA et al., 2001; ANTUNES et al., 2006). Assim, a α -lapachona (**2**) se mostra como um importante precursor para novos compostos bioativos.

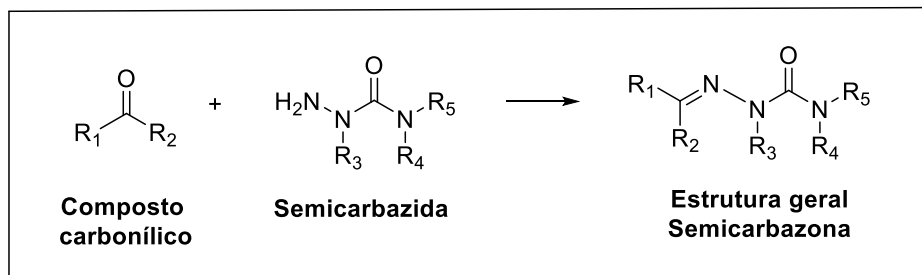
Outra naftoquinona natural que possui destaque é a β -lapachona (**3**) classificada como uma *orto*-naftoquinona, já que as suas carbonilas estão em posição *orto* no anel de 6 carbonos. Esse metabólito pode ser encontrado em algumas espécies da família Bignoniaceae, e em razão das atividades biológicas já

identificadas esta naftoquinona possui grande interesse científico devido ao seu perfil farmacológico (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003). Dentre as atividades biológicas da β -lapachona (**3**) podem ser incluídas atividade antibacteriana, antiparasitária, anti-inflamatória e antitumoral com seletividade para células tumorais humanas (HUSSAIN; GREEN, 2017).

3.3 SEMICARBAZONAS

As semicarbazonas (Figura 3) são compostos químicos orgânicos derivados das iminas que, de acordo com Martins (2017) podem ser obtidas por meio de reações quimiosseletivas de aldeído e/ou cetonas com semicarbazidas. As semicarbazonas também podem ser preparadas por meio da prévia preparação das semicarbazidas com compostos hidrazinas para posteriormente seguir até a condensação com o composto carbonilado específico. Estas constituem uma importante classe de compostos, cujas propriedades têm sido extensivamente estudada na Química Medicinal e, particular, na Química Inorgânica Medicinal, devido a sua capacidade quelante e do papel da coordenação no seu mecanismo bioquímico de ação (BERALDO, 2004).

Figura 3- Estrutura molecular geral das semicarbazonas



Fonte: Próprio autor (2020)

Para Gonçalves (2020), dentre as propriedades farmacológicas desses compostos, pode-se citar sua ação como inibidores de enzimas por meio da complexação de metais endógenos ou por de reações redox. O alvo biológico mais citado na literatura é a enzima ribonucleotídeo redutase, a qual está presente em todas as células catalogadas e apresenta a função de catalisar o passo limitante na obtenção dos desoxiribonucleotídeos necessários para a síntese do DNA (BERALDO, 2004), o que impõe a sua versatilidade farmacológica.

As semicarbazonas são descritas na literatura como agentes antichagásico, anticonvulsivante, hipnótico, pesticida e herbicida (BERALDO, 2004). Em sua revisão sistemática, Vieira e colaboradores (2010) abordam as semicarbazonas como potenciais anticonvulsivantes, em razão de três grupos presentes em sua estrutura: duas unidades hidrofóbicas dentro do seu sistema de aromaticidade dos seus análogos estudados e um doador e receptor de ligação de hidrogênio, sendo essas as regiões de interação com o seu alvo molecular. Santiago (2020) em seu estudo também apontou que semicarbazonas e tiosemicarbazonas possuem potencial atividade antitumoral. Algumas semicarbazonas acopladas a sistemas aromáticos foram estudadas e comprovadas a sua atividade antinociceptiva (VIEIRA; NUNES; SOEK, 2009). Ferreira e colaboradores (2018) em seu trabalho mostrou a capacidade de complexação das semicarbazonas como ligante à íons do bloco 4f, podendo então atuar em processos biológicos para tratamento de diversas patologias. Diante da diversidade, os compostos pertencentes à classe das semicarbazonas podem apresentar propriedades interessantes do ponto de vista medicinal, farmacológico e da química organometálica, atuando como ligantes, com amplo interesse científico.

3.4 ESTUDOS *IN SILICO*

A utilização de animais para fins de estudos e pesquisas buscando uma melhor compreensão de processos biológicos começou na antiguidade, (450 a.C.). Entretanto, o uso de animais em experimentos tem sido razão de muitas discussões em função da alta quantidade utilizada e do sofrimento causado aos animais (VICTAL et al., 2014), bem como busca-se a minimização de recursos para obtenção de resultados promissores e com respostas em tempos mais hábeis.

Para tal feito, existem os estudos *in silico*, que se tratam de metodologias que utilizam softwares permitindo a predição de resultados desejados de uma determinada molécula por meio da sua estrutura molecular. Santos e colaboradores (2011), afirmam que devido à larga e célere produção química, frente ao tempo demandado e junto dos altos custos de avaliações toxicológicas tradicionais, não existe um equilíbrio entre essa proporcionalidade, sendo assim, resulta numa utilização química com potenciais riscos desconhecidos e descontrolados, sendo necessário artifícios que pudessem acompanhar essa desigualdade de parâmetros

importantes para as pesquisas. A avaliação *in silico* é um método de simulação computacional que auxilia na escolha de compostos que acarretam bons resultados acerca das análises pré-clínica (SOUZA et al., 2020).

Métodos *in silico* vêm sendo alvo de grande atenção por parte da indústria farmacêutica na predição de propriedades de ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Eliminação e Toxicidade), que tem papel fundamental no sucesso de moléculas candidatas nas fases de desenvolvimento clínico. Existem vários tipos de programas computacionais para esse tipo de estudo *in silico* que vão de acordo com a necessidade do observador e do objeto de estudo na pesquisa.

Diversos estudos estão relacionados com métodos *in silico* levando em consideração a utilização do lapachol (**1**) e seus derivados. Kovačević e colaboradores (2014) pesquisando as propriedades farmacocinéticas *in silico* da 1,2-o-isopropilideno aldohexose e seus derivados concluíram que o PreADMET pode ser utilizado com sucesso para predição dessas propriedades. A fim de avaliar se os derivados de quercetina propostos teriam uma maior absorção pelo intestino delgado humano outro estudo também utilizou este programa como método de triagem das moléculas (KARTASASMITA, HEROWATI E GUSDINAR, 2010). Brandão e colaboradores (2017) conseguiram mostrar em seu estudo de Docking Molecular do lapachol (**1**) e alguns dos seus derivados como potencial composto antimalária. Também foi evidenciado no estudo de Junior e colaboradores (2020), a avaliação dos derivados do lapachol (**1**) que se ligam ao Nsp9 do SARS-CoV-2, evidenciando assim a sua função promissora na proteína. Logo, esse tipo de estudo retrata um avanço nas pesquisas que envolvem produção de novos fármacos, tendo em vista a capacidade de realizar a triagem destacando a viabilidade da molécula quanto a sua estrutura química e redução da necessidade de análises *in vitro* e *in vivo*.

4 METODOLOGIA

Os derivados semicarbazonas foram sintetizados no Laboratório de Química Geral e Inorgânica, localizados no Prédio de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Vale do São Francisco – Campus Petrolina Centro.

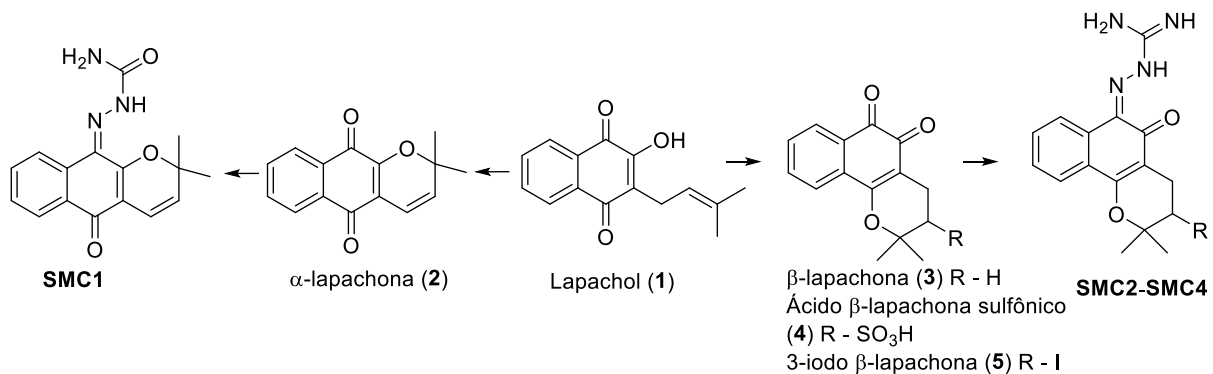
As reações foram acompanhadas por cromatografia analítica em camada delgada (CCDA), utilizando como eluente solução de acetato de etila/hexano (AcOEt/Hex), em diferentes faixas de polaridade, a depender do comportamento dos compostos. As CCDA's foram efetuadas em placas de alumínio (2x4 cm) recobertas com sílica em gel 60 com indicador fluorescente UV 254 nm. As faixas de fusão dos compostos foram determinadas em triplicata utilizando fusiômetro digital Microquímica® (modelo MQPF-302). A purificação dos produtos obtidos foi realizada pela de recristalização em etanol para alguns dos compostos e empregando coluna cromatográfica (CC) para outros compostos 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 tiveram sua elucidação estrutural mediante as seguintes técnicas analíticas instrumentais: espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (FTIR). A espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizadas incluindo as técnicas uni e bidimensionais de correlação homonuclear, ^1H , ^1H -COSY, e heteronuclear, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC), além do RMN de ^{13}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 Ascend™ 400), que opera a 400 MHz para o núcleo de ^1H e a 100 MHz para o núcleo de ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em ppm utilizando o solvente tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Todas as amostras foram solubilizadas em solventes deuterados (CDCl_3 ou DMSO-d_6). Os espectros de Infravermelho foram transmitidos por intermédio da transmitância em equipamento IRTracer-100, SHIMADZU®, da CAFMA-UNIVASF.

4.1 PLANEJAMENTO E SÍNTESE DAS SEMICARBAZONAS

A síntese das semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**) foi baseada na metodologia descrita por Tenório (2008) com algumas adaptações, e seus intermediários preparados de acordo com os estudos de Souza (2015), com uma rota sintética estabelecida por três etapas reacionais empregando o lapachol (**1**) como material de partida (Figura 4).

Figura 4- Rota de síntese proposta para síntese geral das semicarbazonas (**SMC1-SMC4**)



Fonte: Próprio autor (2022)

4.1.1 Extração e purificação do lapachol (1)

O lapachol (**1**) foi obtido a partir de material vegetal retirado do caule do ipê, espécie do gênero *Tabebuia* sp. Inicialmente a madeira do caule foi removido e triturado em pequenas lascas, estas (50 g) foram adicionadas a 400 mL de solução de NaOH a 1 % (m/v), e deixado em repouso por 24 h. A solução extratora foi filtrada, e a esta, foi adicionado lentamente solução de HCl 6,0 M, até a precipitação de um sólido amarelo. Em seguida, o sólido foi filtrado a vácuo, e purificado por cristalização a partir da solubilização em etanol absoluto a quente, seguida de filtração simples e imediata precipitação em água deionizada. O sólido foi filtrado a vácuo, e deixado secar em temperatura ambiente. O lapachol (**1**) foi obtido como cristais amarelos com rendimento de 3,5 % (m/m); e ponto de fusão (P.f): 138-140 °C. Apêndice A, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 – 8,09 (m, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,75 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,25 – 5,17 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,69 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃): δ [ppm] 184,5; 181,7; 152,6; 134,86; 133,8; 132,8; 129,4; 126,7; 126,0; 123,4; 119,6; 25,7; 22,6; 17,9.

4.1.2 Síntese da α -lapachona (**2**)

A α -lapachona (**2**) foi sintetizada segundo metodologia de Souza e colaboradores (2008), onde, em um balão foi pesado o lapachol (**1**) (242 mg; 1,0 mmol), em seguida, foi adicionado uma solução ácida constituída de ácido acético (1,5mL) e HCl (3,0 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C, a reação permaneceu sob aquecimento até total consumo do material de partida **1**, a mesma foi acompanhada por CCDA. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente, e vertida em água destilada para a precipitação de um sólido amarelo pálido. O sólido foi purificado por cristalização em etanol. Obteve-se 198 mg de α -lapachona (**2**) de coloração amarelo pálido com rendimento de 82%, P.f: 117-118 °C. Apêndice B, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8,08 (dd, $J = 7,0, 1,9, 1,1$ Hz, 2H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,44 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3): δ [ppm] 184,41; 180,03; 154,62; 133,87; 132,97; 132,07; 131,16; 126,33; 125,97; 120,15; 78,17; 31,41; 26,51; 16,74.

4.1.3 Síntese da β -lapachona (**3**)

A β -lapachona (**3**) foi sintetizada segundo Ferreira e colaboradores (2010), por meio da ciclização ácida do lapachol (**1**). A naftoquinona natural **1** (242 mg; 1,0 mmol) foi pesada, e a esta foi adicionado H_2SO_4 concentrado (2,5 mL), a mistura reacional foi deixada sob agitação em temperatura ambiente por 2 h. Em seguida, a mistura foi vertida em água gelada, precipitando um sólido de coloração laranja, que foi filtrado e deixado secar em temperatura ambiente. Obteve-se 217 mg de β -lapachona (**3**) com rendimento de 90 %, P.f: 154 °C. Apêndice C, RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 2,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,82 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,42 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 179,06; 177,83; 160,65; 135,02; 132,10; 130,84; 129,96; 127,83; 123,70; 112,51; 79,07, 30,81; 26,33; 15,97.

4.1.4 Síntese do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**)

A síntese de **4** foi realizada por meio da metodologia seguida por Souza (2015), ao qual o lapachol (**1**) reage com o anidrido acético/ H_2SO_4 e temperatura

entre 25-40 °C. Em um balão reacional foi pesado a naftoquinona **1** (242 mg, 1,0 mmol), e em seguida, foi adicionado anidrido acético (1,0 mL) formando assim uma pasta. O balão de reação foi colocado em um recipiente contendo água gelada, e em seguida foi acrescentado à mistura reacional 0,2 mL de H₂SO₄ concentrado. A mistura reacional foi deixada sob agitação por 1 hora, e ao fim foi adicionado 3,0 mL de acetato de etila, precipitando um sólido de coloração vermelha. O produto foi filtrado e deixado secar em temperatura ambiente. O ácido β-lapachona-3-sulfônico (**3**) foi obtido como um sólido vermelho tijolo com rendimento de 78 %, P.f: 160°C. Apêndice D RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). RMN de ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 179,53; 178,00; 160,26; 135,42; 132,29; 131,24; 130,40; 128,26; 124,25; 113,27; 82,43; 59,88; 29,08; 21,52; 20,89.

4.1.5 Síntese do 3-iodo-β-lapachona (**5**)

A 3-iodo-β-lapachona (**5**) foi sintetizada seguindo a metodologia apresentada por Souza (2015), utilizando o iodo molecular junto com a piridina em diclorometano. Em um erlenmeyer foi pesado o lapachol (**1**) (484 mg; 2 mmol) e solubilizado em 40 mL de diclorometano. Em seguida, foram adicionados iodo (504 mg; 4 mmol) e piridina (95 mg; 1,2 mmol). A reação foi deixada por 24 h em agitação e temperatura ambiente, sendo deixado todo o solvente evaporar ao final do processo, resultando em uma pasta de cor escura, que por sua vez, foi tratada com 3,0 mL de etanol absoluto e levada ao sonicador por 180 s, formando um precipitado de cor laranja escuro, que foi filtrado e deixado secar a temperatura ambiente. A mistura reacional foi purificada por CC em sistema de eluente de crescente polaridade. O sólido foi obtido com características cristalinas e coloração laranja com rendimento de 20% e P.f.: 130-131°C. APÊNDICE E, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 7,96 – 7,94 (d, *J* = Hz, 1H); 7,81 – 7,80 (d, *J* = Hz, 2H); 7,69 – 7,62 (m, *J* = Hz, 1H); 4,75 – 4,72 (t, *J* = Hz, 1H); 3,23 – 3,17 (dd, 1H); 3,01 – 2,95 (dd, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,59 (s, 3H). RMN de ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 179,07; 177,82; 160,26; 135,60; 131,92; 131,68; 130,44; 128,54; 124,28; 112,13; 81,16, 30,94; 30,71; 27,40; 25,05.

4.1.6 Síntese do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-10(5*H*ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

À solução de α -lapachona (**2**) (242 mg; 1,0 mmol) em etanol absoluto (10,0 mL) foi adicionado uma solução metanólica (3,0 mL) de cloridrato de semicarbazida (111 mg; 1,0 mmol). Em seguida, gotas de ácido fosfórico (H_3PO_4) concentrado foram acrescentadas, e a mistura reacional foi deixada sob agitação em temperatura ambiente, sendo monitorada por CCDA para verificação do consumo da *para*-naftoquinona precursora (**2**). Após 96 h de reação foi formado um sólido de coloração marrom claro. O produto de reação foi purificado por cristalização em etanol, e foi obtido 144 mg de um sólido de coloração amarelo pálido com rendimento de 49% e P.f: 181 °C. Apêndice F, IV (KBr): [cm^{-1}] 3475, 3337, 1712, 1602, 1440, 1228. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 11,04 (s, 1H); 8,16 – 8,14 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H); 8,10 – 8,06 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H); 7,59 – 7,54 (td, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H); 7,52 – 7,48 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H); 2,68 – 2,64 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); 1,89 – 1,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); 1,51 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183,34; 155,92; 155,32; 133,24; 131,82; 129,70; 128,96; 128,54; 125,94; 123,01; 115,87; 79,78; 31,30; 26,77; 16,88.

4.1.7 Síntese do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6(5*H*-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

Para obtenção do composto **SMC2** a β -lapachona (**3**) (242 mg; 1,0 mmol) foi pesada em balão de reação e solubilizada em 10,0 mL de metanol. A esta solução foi adicionada uma solução metanólica (3,0 mL) de cloridrato de semicarbazida (111 mg; 1,0 mmol) e 3 gotas de H_3PO_4 concentrado. A mistura reacional foi submetida a banho ultrassônico por 180 s, e deixada em temperatura ambiente e agitação, sendo monitorada por CCDA durante 30 min. Ao final do processo, o sólido formado foi filtrado e deixado secar em temperatura ambiente. O produto foi purificado por cristalização em etanol absoluto, obtendo 236 mg de um sólido amarelo com rendimento de 79% e P.f: 170 °C. Apêndice G, IV (KBr): [cm^{-1}] 3466, 3207, 1712, 1596, 1395, 1299. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 14,17 (s, 1H); 8,49 – 8,47 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz 1H); 7,83 – 7,80 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H); 7,54 – 7,46 (m, 2H); 2,48 – 2,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 1,84 – 1,81 (t, $J = 6,6$ Hz 2H); 1,40 (s, 6H). RMN

de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 181,19; 161,11; 155,91; 131,86; 130,35; 129,36; 128,67; 126,03; 123,97; 123,06; 111,77; 78,87; 31,31; 26,78; 16,28.

4.1.8 Síntese do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)

Para a síntese do **SMC3**, o cloridrato de semicarbazida (111 mg, 1,0 mmol) foi adicionado à solução metanólica (10,0 mL) de ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**) (322 mg; 1,0 mmol). O meio reacional foi levado a agitação em temperatura ambiente, a reação foi monitorada por CCDA, e finalizada após 24 h. O sólido obtido foi precipitado após a adição de água ao meio reacional, e este foi filtrado e purificado por cristalização em etanol. Obteve-se 144 mg **SMC3** com coloração amarelo, rendimento de 44% e P.f: 189°C. Apêndice H, IV (KBr): [cm^{-1}] 3482, 3308, 1726, 1697, 1580, 1299, 1393, 1191. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 14,17 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,49 – 8,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,79 – 7,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,54 – 7,45 (m, 2H); 2,98 – 2,93 (dd, 1H); 2,86 – 2,82 (dd, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,39 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 180,89; 160,21; 158,27; 131,90; 130,30; 129,40; 128,62; 125,79; 123,99; 123,17; 112,16; 81,70; 60,00; 29,16; 21,42; 20,80.

4.1.9 Síntese do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[h]cromeno-6(5*H*)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

À solução metanólica (3,0 mL) de 3-iodo- β -lapachona (**5**) (60 mg; 0,2 mmol) foi adicionado o cloridrato de semicarbazida (22 mg; 2 mmol). A mistura reacional foi submetida ao sonificador por 180 s e depois deixada em agitação em temperatura ambiente por 24 h. Ao final do período foi observada a formação de um sólido, que foi filtrado, lavado com água e deixado secar em temperatura ambiente. Obteve-se 73 mg de um sólido de coloração amarela com rendimento de 30% e P.f: 131°C. Apêndice I, IV (KBr): [cm^{-1}] RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,07 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 13,8, 7,2, 3,8$ Hz, 2H), 4,76 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,11 (dq, $J = 24,6, 18,2, 5,9$ Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 180,48, 160,12, 155,72, 132,00, 130,72, 129,12, 128,74, 125,39, 124,10, 123,13, 110,87, 80,49, 31,71, 30,71, 30,67, 24,94.

4.2 ESTUDO FARMACOCINÉTICO *in silico* DAS SEMICARBAZONAS

As propriedades farmacocinéticas dos compostos semicarbazonas (**SMC1** - **SMC4**), bem como das naftoquinonas iniciais (**2-5**), foram preditas utilizando as plataformas online SwissADME (<http://swissadme.ch>) e o ADMETlab (<http://admet.scbdd.com/home/index/>), sendo todas as moléculas analisadas no estudo *in silico* inseridas na plataforma no formato SMILES (*simplified molecular-input line-entry system*). Em relação à absorção, foram analisados os seguintes preditores, absorção gastrointestinal (SwissADME), permeabilidade em célula Caco-2 (ADMETlab), absorção intestinal humana (ADMETlab), biodisponibilidade oral (ADMETlab) e por fim foram avaliados se as substâncias são substratos ou inibidores da glicoproteína-P (SwissADME). Em relação aos preditores relacionados à distribuição foram avaliados: ligação a proteínas plasmáticas (ADMETlab) e volume de distribuição (ADMETlab). A análise dos preditores de eliminação avaliados foram o Tempo de meia vida e depuração renal (ADMETlab).

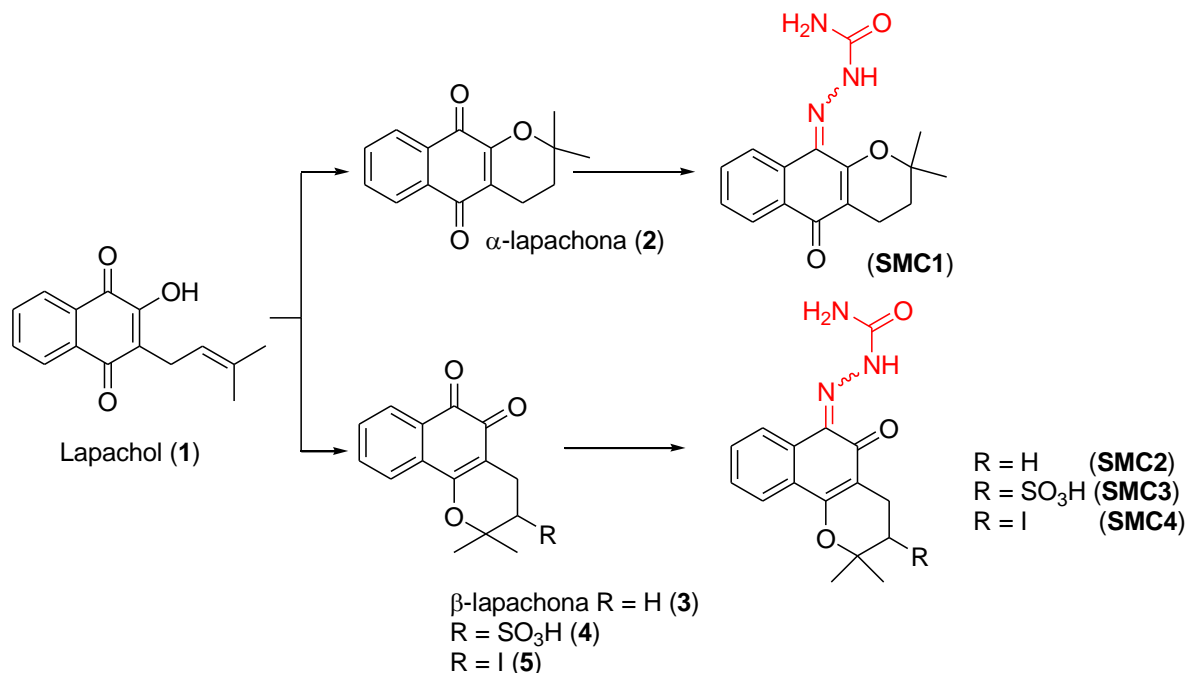
Para os parâmetros farmacocinéticos relevantes ao metabolismo de fármacos foram levados em consideração a interação com enzimas da superfamília do citocromo P450 buscados na plataforma SwissADME. E para relevância de toxicidade foi utilizado o ADMETlab considerando mutagenicidade, e dose letal LD₅₀.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DAS SEMICARBAZONAS

As estruturas moleculares das semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**) derivados do lapachol (**1**) foram planejadas considerando a potencialidade farmacológica destas, já que tanto as naftoquinonas quanto o grupo funcional semicarbazona são estruturas privilegiadas (SILVA, 2013). Visto que, esses compostos possuem esqueletos moleculares capazes de realizar interações intermoleculares com estruturas biológicas, conferindo propriedades farmacológicas. Para a obtenção das semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**), inicialmente foi proposta uma rota sintética de duas etapas reacionais para a síntese de cada um dos derivados pretendidos. Nesta proposta sintética, o lapachol (**1**) é utilizado como material de partida para a geração de intermediários naftoquinônicos (**2 – 5**), e em sequência são preparadas as semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**), Figura 5.

Figura 5- Rota sintética estabelecida para obtenção das semicarbazonas (**SMC1 - SMC4**)

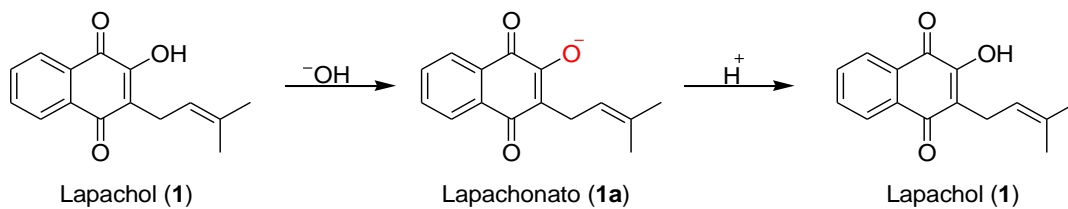


Fonte: Próprio Autor (2022)

A rota de síntese proposta tem como material de partida o lapachol (**1**), uma naftoquinona natural. Assim, esse foi extraído do cerne do lenho do ipê amarelo, espécie da família das Bignoniáceas, por meio da metodologia ácido-base relatada

por Barbosa e Neto (2013). Em meio alcalino, a naftoquinona (**1**) desprotona, tornando-se solúvel em meio aquoso na forma de lapachonato (**1a**). A naftoquinona é retornada a sua forma molecular após a acidificação do filtrado, o sólido precipitado no meio aquoso foi filtrado (Figura 6). Após purificação em etanol por processo de recristalização, o lapachol (**1**) foi obtido na forma de cristais de coloração amarela (Imagem 2), com rendimento de 3,5 % (m/m), sendo considerado um rendimento satisfatório, visto que são relatados na literatura rendimentos globais entre 3 – 4 % (m/m) (FONSECA, 2003).

Figura 6 – Representação esquemática da extração do lapachol (**1**) por metodologia ácido-base



Fonte: Próprio Autor (2022)

Imagem 2 – Fotoimagem do lapachol (**1**) obtido



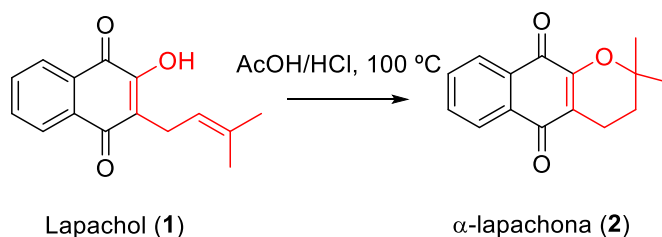
Fonte: Próprio autor (2022)

A caracterização do lapachol (**1**) foi realizada pela análise por CCDA e determinação da temperatura de fusão do composto, sendo estas características comparadas com as descritas na literatura. A CCDA do lapachol (**1**), após purificação, apresentou um único *spot* demonstrando um satisfatório grau de pureza, no sistema de solvente empregado AcOEt/Hex (4:10), o composto **1** apresentou Fator de Retenção (R_f) igual a 0,68. A faixa de fusão da naftoquinona **1** purificada foi obtida experimentalmente de 138 a 140 °C. Este valor foi comparado com resultados obtidos por Santos e Colaboradores (2016) para esta molécula, sendo que segundo os autores, o valor obtido para a fusão da naftoquinona **1** foi de 138 a 139 °C. A estrutura molecular de **1** foi confirmada por meio da análise dos espectros de RMN

de ^1H e ^{13}C e IV, sendo todos os seus sinais e bandas atribuídos aos seus respectivos carbonos e hidrogênios (Apêndice A). Uma vez obtido o lapachol (**1**) pôde-se iniciar a síntese dos intermediários (**2** – **5**) da rota sintética.

A busca por novas metodologias de síntese da α -lapachona (**2**) e de seus derivados é dada pelo fato dessa naftoquinona não ser tão explorada como acontece com outras naftoquinonas, isso porque existe uma baixa bioatividade quando comparamos estudos dela com seus isômeros constitucionais (BERNARDES, 2012). Mesmo assim, dentre as metodologias descritas na literatura, a de Souza e colaboradores (2008) apresenta menor tempo reacional e bons rendimentos. Desta forma, a α -lapachona (**2**) foi sintetizada pela ciclização do lapachol (**1**) em meio reacional de ácido acético/ácido clorídrico a 100 °C, (Figura 7).

Figura 7 – Esquema reacional da síntese da α -lapachona (**2**)



Fonte: Próprio Autor (2022)

A *para*-naftoquinona (**2**) foi obtida com 82 % de rendimento, sendo um sólido amorfo amarelo com faixa de fusão de 117-118 °C. Ao comparar com dados descritos na literatura, esse resultado se mostrou satisfatório quanto ao grau de pureza e produto gerado, Imagem 3 (SOUZA et al., 2008; KLIER, A. H, LIEBERT, M., 2010).

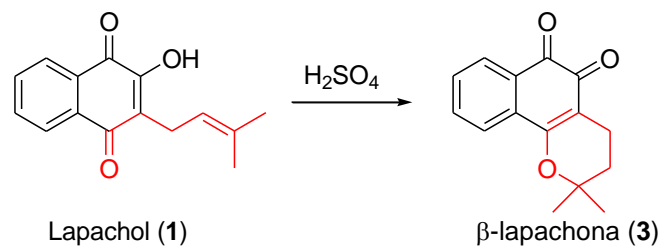
Imagem 3 – Fotoimagem da α -lapachona (**2**) obtida



Fonte: Próprio Autor (2022)

Para a síntese da β -lapachona (**3**), foi empregado ácido sulfúrico em temperatura ambiente, conforme esquema mostrado na figura 8. Esta metodologia favorece a formação da *orto*-quinona, devido ao seu caráter básico (BARBOSA; NETO, 2013). Esse tipo de reação foi proposto pela primeira vez através de Hooker e o seu mecanismo é baseado na ciclização catalisada por ácido (FERREIRA et al., 2010).

Figura 8 – Esquema reacional da síntese da β -lapachona (**3**)



Fonte: Próprio Autor (2022)

A naftoquinona **3** foi preparado sem a detecção de subprodutos através de CCDA, assim a reação aconteceu com rendimento satisfatório de 90%. A β -lapachona (**3**) se apresentou como um sólido amorfo laranja com P.f de 154°C e R_f de 0,28 em sistema de solvente utilizando AcOEt/Hex (1:1), Imagem 4. Em seu estudo, Alves (2008) buscou purificar e identificar características físico-químicas da β -lapachona (**3**) ao qual identificou um R_f de 0,25 e ao buscar o seu pico endotérmico identificou um valor de 155,46°C.

Imagem 4 – Fotoimagem da β -lapachona (**3**) obtida

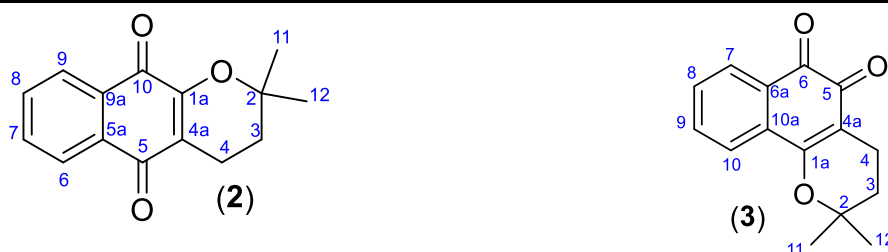


Fonte: Próprio Autor (2022)

Os isômeros constitucionais derivados do lapachol (**1**), a α e a β -lapachonas (**2** e **3**), tiveram suas estruturas moleculares confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C ,

incluindo as técnicas bidimensionais, ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC) e ^{13}C -DEPT 135° (Tabela 1) (Apêndice B e C). Todos os carbonos e hidrogênios tiveram os deslocamentos químicos (δ) atribuídos de acordo com a análise das técnicas anteriormente citadas. Os deslocamentos observados para os compostos (2) e (3) foram comparados com outros estudos que também propuseram sua estrutura comprovando assim a sua formação (LEE et al., 2005; SINGH; JAIN; KRISHNA, 2001; SINGH et al., 2008; SOUZA et al., 2008).

Tabela 1 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C e ^1H , e correlações C-H da α -lapachona (2) e β -lapachona (3)



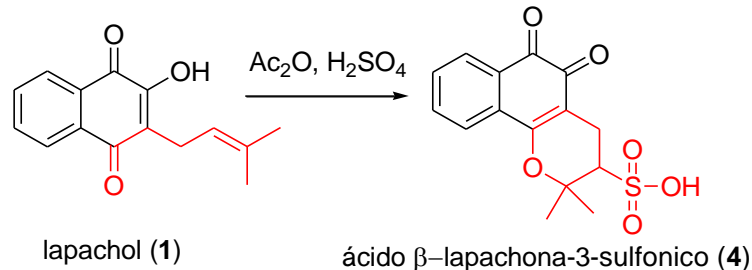
HSQC				HMBC			
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$
1a	154,62	-	H4	1a	160,65	-	H4, H10
2	78,17	-	H4, H3, H11, H12	2	79,07	-	H3, H4, H11, H12
3	31,41	1,83 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)	H4, H11, H12	3	30,81	1,82 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)	H4, H11, H12
4	16,74	2,63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H),	H3	4	15,97	2,40 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)	H3
4a	120,15	-	H3, H4	4a	112,51	-	H3, H4
5	184,41	-	H4, H6	5	177,83	-	H4
5a	131,16	-	H6, H7, H9	6	179,06	-	H7
6	126,33	8,09 (ddd, $J = 7.0, 1.9, 1.1$ Hz, 2H)	H7, H8	6a	132,10	-	H7, H8, H10
7	133,87	7,68 (m, 2H)	H8, H9	7	127,83	7,90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)	H9
8	132,97	7,68(m, 2H)	H6, H7, H9	8	130,84	7,65 – 7,56 (m, 1H)	H7
9	125,97	8,09 (ddd, $J = 7.0, 1.9, 1.1$ Hz, 2H)	H6, H7	9	135,02	7,79 – 7,73 (m, 1H)	H7
9a	132,07	-	H6, H8, H9	10	123,70	7,79 – 7,73 (m, 1H)	H8, H10
10	180,03	-	H9	10a	129,96	-	H9, H10
11	26,51	1,44 (s, 6H)	H3	11	26,33	1,42 (s, 6H)	H3
12				12			

Fonte: Próprio autor (2022)

A síntese do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) aconteceu por meio da ciclização do lapachol (1) e inserção do grupamento sulfônico, sendo esse grupo

formado pela presença do anidrido acético e o ácido sulfúrico em temperatura controlada (Figura 9). Esse tipo de inserção também pode ser encontrado no estudo relatado por Gomes e colaboradores (2014).

Figura 9 – Esquema reacional da síntese do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)



Fonte: Próprio Autor (2022)

O composto (4) foi obtido a partir do lapachol (1) com inserção do grupo sulfônico. O produto foi obtido como um sólido de coloração vermelho vinho, com rendimento de 78 % e P.f de 160 °C, imagem 5. Estudos reportam a obtenção deste derivado naftoquinônico com características físico-químicas equivalentes (NETTO-FERREIRA et al., 2010; SOUZA et al., 2008).

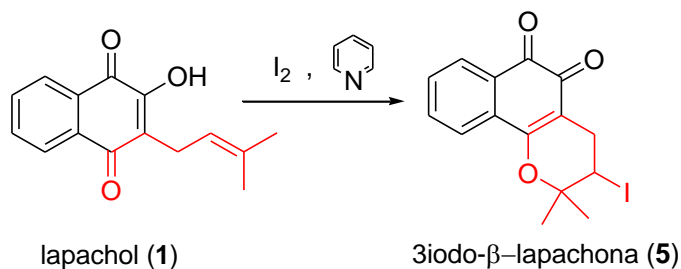
Imagem 5 – Fotoimagem do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) obtido



Fonte: Próprio Autor (2022)

A naftoquinona iodada (5) foi preparada pela iodo-ciclização do lapachol (1) induzida por base na presença do eletrófilo iodo, essa metodologia foi descrita por Souza (2015), e apresentado seu esquema na figura 10.

Figura 10 – Esquema reacional da síntese do 3-iodo- β -lapachona (**5**)



Fonte: Próprio Autor (2022)

A reação aconteceu em meio básico, empregando piridina, e foi obtido um sólido de coloração laranja com rendimento de 20 % e faixa de fusão 130-131°C, imagem 6.

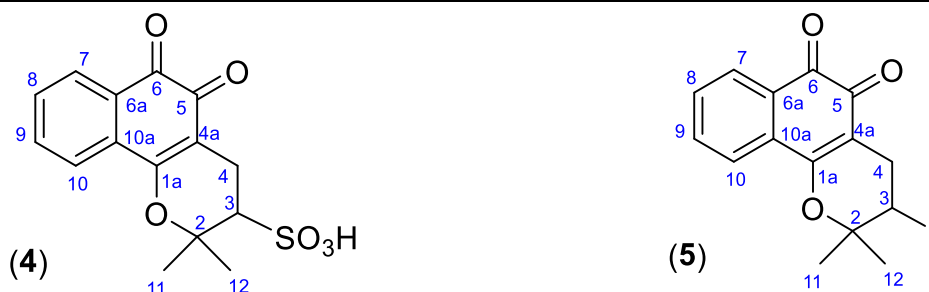
Imagem 6 – Fotoimagem do 3-iodo- β -lapachona (**5**) obtido



Fonte: Próprio autor (2022)

As estruturas moleculares dos derivados **4** e **5** do lapachol (**1**) foram confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C incluindo as técnicas bidimensionais, ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC) e ^{13}C -DEPT 135°, os dados referentes aos sinais se encontram tabulados a seguir (Tabela 2) (Apêndice D e E), sendo todos os seus sinais justificados e atribuído aos carbonos e hidrogênios dos compostos analisados.

Tabela 2 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C e ^1H , e correlações C-H do ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**) e da 3-iodo- β -lapachona (**5**)



HSQC				HMBC			
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$
1a	160,26	-	H4	1a	160,26	-	H4, H10
2	82,43	-	H3, H4, H11, H12	2	81,16	-	H3, H4, H11, H12
3	59,88	2.49 – 2.45 (m, 1H)	H4, H11, H12	3	30,94	4,75 – 4,72 (t, $J = \text{Hz}$, 1H)	H4, H11, H12
4	20,89	2.88 – 2.78 (m, 2H)	H3	4	30,71	3,01 – 2,95 (dd, 1H)	H3
4a	113,27	-	H3, H4	4a	112,13	-	H3, H4
5	178,00	-	H4	5	177,82	-	H4
6	179,53	-	H7	6	179,07	-	H7
6a	132,20	-	H7, H8, H10	6a	130,44	-	H7, H8, H10
7	128,26	7.89 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H)	H8, H9	7	128,54	7,96 – 7,94 (d, $J = \text{Hz}$, 1H)	H8, H9
8	124,25	7.77 – 7.71 (m, 2H)	H7, H9, H10	8	124,28	7,81 – 7,80 (d, $J = \text{Hz}$, 2H)	H7, H8, H10
9	135,42	7.77 – 7.71 (m, 2H)	H7, H8, H10	9	135,60	7,81 – 7,80 (d, $J = \text{Hz}$, 2H)	H7, H8, H10
10	131,24	7.62 – 7.55 (m, 1H)	H8, H9	10	131,68	7,69 – 7,62 (m, $J = \text{Hz}$, 1H)	H8, H9
10a	130,40	-	H7, H9, H10	10a	131,92	-	H7, H9, H10
11	29,08	1.74 (s, 3H)	H12	11	27,40	1,60 (s, 3H)	H3, H12
12	21,52	1.41 (s, 3H)	H11	12	25,05	1,59 (s, 3H)	H3, H11

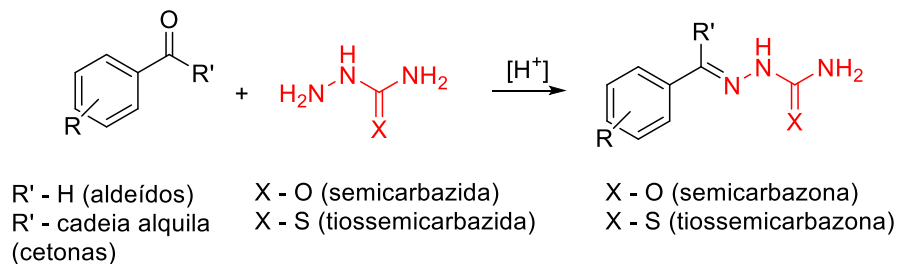
Fonte: Próprio autor (2022)

Ao comparar a estrutura molecular da β -lapachona (**3**) com seus análogos, os compostos **4** e **5**, os últimos possuem o carbono 3 substituídos, assim o deslocamento químico do C3 passou para 59,88 e 30,94 ppm, respectivamente em **4** e **5**. Além disso, a inserção de um substituinte em C3 tornou esse carbono quiral, consequentemente o ambiente químico passou a ser diferente para os hidrogênios ligados aos carbonos 11 e 12, que na β -lapachona (**1**) trata-se de um sinal com integral para 6 (δ_H 1.44). Contudo, nos compostos **4** e **5** os hidrogênios H11 e H12 são dois sinais distintos com integral de 3 para cada (Tabela 2), isso devido ao fato

dos seus grupos radiculares serem grupos eletronegativos desprotegendo assim essa região e gerando sinais distintos, e além disso, os hidrogênios H11 e H12 sofrem ação também desses grupos nas suas posições axiais e equatoriais (BRUICE, 2006).

Uma vez preparados os intermediários naftoquinônicos (**2 – 5**), a etapa seguinte foi à síntese das semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**) propostas utilizando da metodologia de Anitha e colaboradores (2013). Estudos apontam que semicarbazonas e tiossemicarbazonas são preparadas pela condensação de semicarbazida ou tiossemicarbazida com a carbono carbonílico de aldeídos aromáticos ou cetonas, Figura 11 (SILVA, 2010; SOUZA et al., 2005).

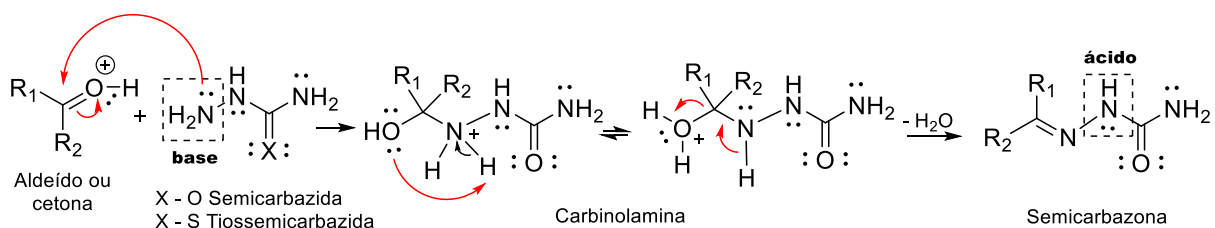
Figura 11 – Esquema reacional para a formação de semicarbazonas e tiossemicarbazonas



Fonte: Adaptado de Silva (2010)

O mecanismo de formação das semicarbazonas e tiossemicarbazonas envolve duas etapas (Figura 12), o ataque nucleofílico e a eliminação de água. Inicialmente, o ácido atua como agente catalisador protonando o carbono carbonílico, aumentando a sua eletrofilicidade. A protonação do carbono favorece o ataque nucleofílico pelo par de elétrons livres do nitrogênio e consequente formação da ligação imínica. Em seguida, ocorre um rearranjo de prótons e liberação de água, formando a semicarbazona ou tiossemicarbazona, Figura 8 (TENÓRIO et al., 2005; SOLOMONS, FHYHLE, 2002).

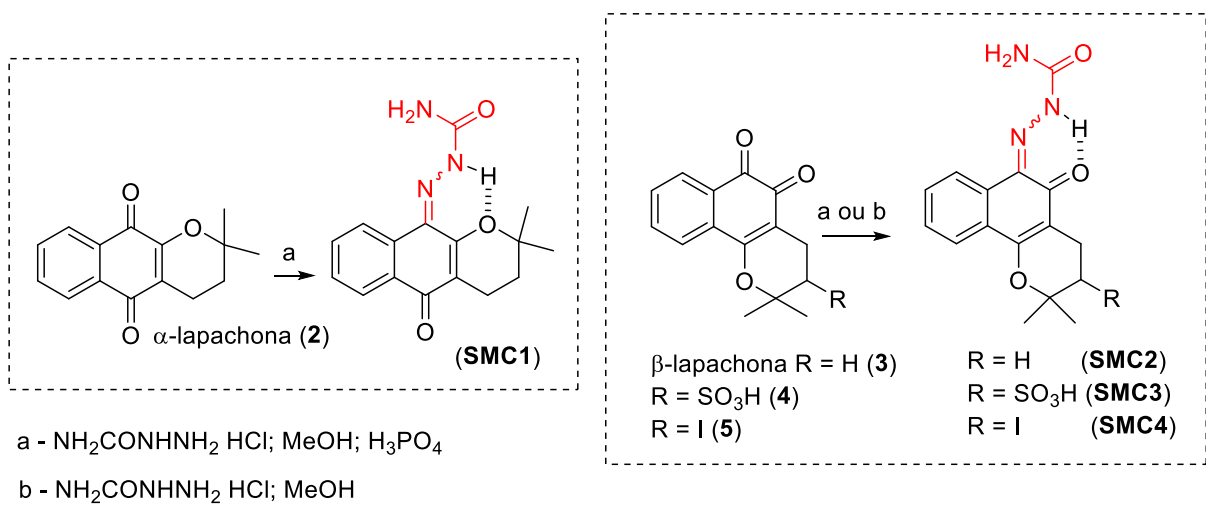
Figura 12 – Mecanismo reacional de formação de semicarbazonas



Fonte: Próprio Autor (2022)

As semicarbazonas (**SMC1** – **SMC4**) foram preparadas a partir da reação entre os intermediários (**2** – **5**) com cloridrato de semicarbazida em meio metanólico e temperatura ambiente. Para os compostos **2** e **3** o H_3PO_4 foi utilizado como catalisador. As reações foram acompanhadas por CCDA e o tempo de reação variou ente 0,5 e 96 h (Figura 13).

Figura 13 – Esquema reacional para obtenção das semicarbazonas (**SMC1** – **SMC4**)



Fonte: Próprio Autor (2022)

O **SMC1** foi obtido com 49 % de rendimento, após 96 h de reação. A semicarbazona inédita **SMC1** é um sólido de coloração amarelo pálido e P.f de 181 °C, conforme Imagem 7a. Um rendimento de 79 % foi observado após 30 min de reação para a produção da **SMC2**. Esta semicarbazona inédita foi obtida como um sólido amarelo e ponto de 170 °C, Imagem 7b.

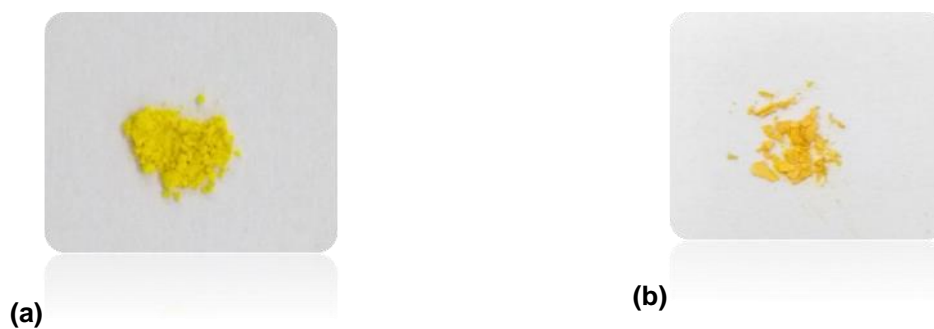
Imagem 7 – (a) Fotoimagem do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[g]cromeno-10(5H)ilideno)semicarbazida (**SMC1**) e (b) 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**) obtidos, respectivamente



Fonte: Próprio autor (2022)

A **SMC3** e o **SMC4** foram preparadas a temperatura ambiente sem catalisador, e ao fim de 24 h as semicarbazonas inéditas foram geradas com rendimento de 44 % e 30 %, respectivamente. Ambos os compostos, também com características de produção inédita, apresentaram coloração amarela e temperatura de fusão de 189 °C e 131 °C, respectivamente para **SMC3** e **SMC4**, Imagem 8a e 8b.

Imagem 8 – (a) Fotoimagem do 6-(2-carbamoihidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetraidro 2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**) (b) 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[h]cromeno-6(5*H*)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**) obtidos, respectivamente



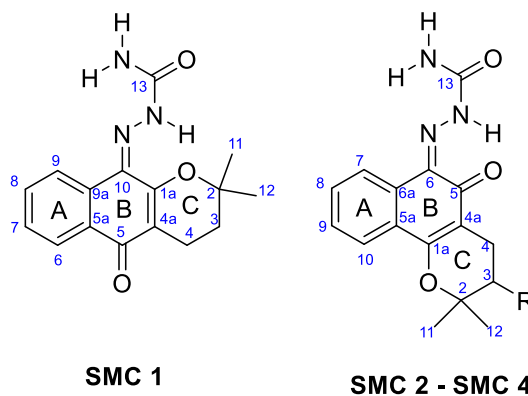
Fonte: Próprio autor (2022)

5.2 ELUCIDAÇÃO DAS ESTRUTURAS SEMICARBAZONAS (**SMC1-SMC4**)

A elucidação estrutural das semicarbazonas (**SMC1** – **SMC4**) foi realizada por meio de técnicas de espectroscopia de absorção na Região do Infravermelho (FTIR) e espectroscopia uni e bidimensionais de RMN de ^1H e ^{13}C . Levando em consideração as similaridades entre os grupos químicos presentes nas estruturas

gerais dos compostos da série **SMC**, a discussão sobre a caracterização de IV foi feita de maneira associada com todas as semicarbazonas (**SMC1-SMC4**), pois diferem pouco quando são comparados os seus grupos funcionais. Já na caracterização de RMN de ^1H e ^{13}C foi considerada a similaridade estrutural entre as semicarbazonas **SMC2** - **SMC4**, conforme apresentado na figura 14, e por esse motivo, optou-se nesse estudo por fazer a discussão de **SMC1** e **SMC2**.

Figura 14 – Estrutura molecular das semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**) com os anéis e carbonos devidamente numerados



Fonte: Próprio autor (2022)

5.2.1 Elucidação estrutural da semicarbazona **SMC1**

No espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) (Apêndice F) da semicarbazona **SMC1** foram encontrados 15 sinais referentes aos 16 carbonos presente na estrutura molecular. Ao comparar o RMN de ^{13}C com o RMN de ^{13}C -DEPT 135 (100MHz, CDCl_3) foi possível identificar a presença de dois carbonos do tipo metilênicos (CH_2) com deslocamentos químicos de δ_{C} 16,88 e 31,30. Também foram identificados 8 sinais de carbonos não hidrogenados com deslocamentos de δ_{C} 79,78, 115,87, 128,54, 129,70, 133,24, 155,32, 155,92 e 183,34 ppm. E sinais de carbonos hidrogenados em δ_{C} 26,77, 123,01, 125,94, 128,96 e 131,82 ppm.

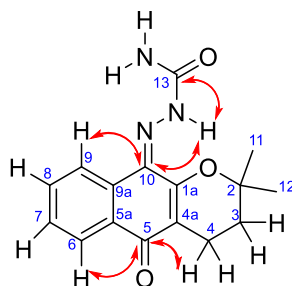
No espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) (Apêndice F) observou-se que os deslocamentos e multiplicidades dos hidrogênios do núcleo principal foram pouco alterados em relação ao espectro da α -lapachona (**2**), a molécula precursora. Foram observados 8 sinais com suas respectivas multiplicidades e integrações correspondendo ao total de 15 hidrogênios presentes na estrutura molecular de **SMC1**. Começando pela região mais protegida referente aos hidrogênios metílicos

(PAVIA et. al., 2010) em δ_H 1,51 ppm com integração para 6 hidrogênios e desdobramento de singlete (H11 e H12). Foram encontrados também sinais de hidrogênios metilênicos em δ_H 1,87 ppm com integração para 2 hidrogênios com desdobramento de tripleto (H3) e δ_H 2,66 ppm com integração para 2 hidrogênios e desdobramento de tripleto (H4). Isso mostra que esses hidrogênios estão presentes na região do anel C da semicarbazona **SMC1** (Figura 15). Alguns outros deslocamentos de hidrogênio também foram observados em região mais desprotegida do campo espectral referentes a hidrogênios ligados a sistemas aromáticos localizados em δ_H 7,50, 7,56, 8,09 e 8,15 ppm sendo todos com desdobramentos múltiplos e integração para 1 hidrogênio. Esses sinais propõem serem hidrogênios presentes no anel A da região nafto da semicarbazona **SMC1**. O espectro de RMN de 1H da **SMC1** revelou ainda a presença de um singlete, com integral para um hidrogênio, em δ_H 11,04, referente ao hidrogênio do grupo funcional $R-C=N-\underline{NH}-CO-NH_2$, pois este hidrogênio acopla com o carbono C10 e C13 mostrado no espectro de correlação $^1H-^{13}C$ HSQC (Tabela 3).

A ausência de um dos sinais de carbonos carbonílicos cetônicos (C10) da α -lapachona (**2**) em δ_C 180,03 ppm indica a carbonila que reagiu com o cloridrato de semicarbazida, onde esse carbono está mais suscetível a mudanças reacionais devido ao efeito indutivo do oxigênio do anel pirano da α -lapachona (**2**) (JARDIM et. al., 2015). Após a reação o sinal do C10 vai para uma região mais protegida do espectro em δ_C 128,54 ppm, onde, esse deslocamento mais protegido também foi observado no estudo de Galavotti (2019) ao sintetizar semicarbazonas vanilínicas. A confirmação da condensação entre o carbono carbonílico de C10 e o cloridrato de semicarbazida foi dada através do espectro de RMN de correlação heteronuclear $^1H-^{13}C$ HMBC (400MHz, $CDCl_3$) (Apêndice F) onde mostra a correlação entre os sinais dos átomos de carbono e hidrogênio ligados a uma distância de 2 ou 3 ligações. Dessa forma, podemos observar as correlações em δ_C 128,54 ppm (C10) e δ_H 8,09 ppm (H9), como também a correlação entre δ_C 183,34 ppm (C5) com δ_H 8,15 ppm (H6) e 2,66 ppm (H4). O espectro também apresenta o acoplamento do hidrogênio δ_H 11,04 ppm ($R=N-\underline{NH}-CO-NH_2$) ao carbono carbonílico δ_C 155,92 ppm (C13) e concomitante ao δ_C 128,54 ppm (C10). Os acoplamentos descritos anteriormente estão sendo mostrados na figura 15. O espectro de $^1H-^1H$ COSY (400MHz, $CDCl_3$) (Apêndice F) mostra as correlações dos hidrogênios aromáticos, bem como dos

hidrogênios metílicos, entre os hidrogênios H8 e H9, H12 e H13, H10 e H11. Os dados obtidos pela análise de RMN de ^1H e ^{13}C de **SMC1** encontram-se sumarizados na tabela 3, confirmando assim a sua obtenção.

Figura 15 – Correlação ^1H - ^{13}C HSQC (400MHz, CDCl_3) da semicarbazona **SMC1**



Fonte: Próprio autor (2022)

Tabela 3 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H da 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[*h*]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

		HSQC		HMBC
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	
1a	155,32	-		H4, H(NH)
2	79,78	-		H3, H4, H11, H12
3	31,30	1,89 – 1,86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)		H4, H11, H12
4	16,88	2,68 – 2,64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)		H3
4a	115,87	-		H3, H4
5	183,34	-		H4, H6
5a	133,24	-		H6, H7
6	125,94	8,16 – 8,14(dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H)		H7, H8
7	131,82	7,59 – 7,54 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H)		H6, H8, H9
8	128,96	7,52 – 7,48 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H)		H7, H9

9	123,01	8,10 – 8,06 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H)	H7, H8
9a	129,70	-	H8, H9
10	128,54	-	H9, H(NH)
11	26,77	1,51 (s, 6H).	H3
12			
13	155,92	-	H(NH)

Fonte: Próprio autor (2022)

Dessa maneira, encontram-se justificados todos os sinais observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais com correlação homo e heteronuclear, mostrando assim ser o composto proposto **SMC1**. Em um estudo de síntese e caracterização de uma série de tiosemicarbazonas e semicarbazonas, Neres (2021) mostrou valores de sinais e acoplamentos semelhantes quando comparado a porção do grupo semicarbazona, evidenciando assim a sua formação.

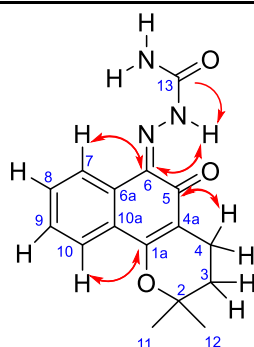
5.2.2 Elucidação estrutural da semicarbazona **SMC2**

A análise do RMN da estrutura molecular **SMC2** foi iniciada pela análise do espectro de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) (Apêndice G, Figura G2), ao qual estão presentes 15 sinais estando em conformidade com a molécula proposta. Dentre estes sinais, podemos observar a maioria deles em uma região de deslocamento químico desprotegido, sendo estes considerados em deslocamentos característicos de carbonos aromáticos (BRUICE, 2006). Ao iniciar a distribuição dos sinais aos seus respectivos carbonos, fez-se necessário a utilização do espectro do tipo ^{13}C DEPT 135 (100MHz, DMSO- d_6) (Apêndice G, Figura G3) para a diferenciação dos carbonos hidrogenados e não hidrogenados, os carbonos não hidrogenados apresentaram deslocamento químicos em: δ_c 78,87, 111,77, 126,03, 129,39, 131,86, 155,91, 161,11, 181,19 ppm, e os carbonos hidrogenados tiveram deslocamento em: 16,28, 26,77, 31,31, 123,06, 123,97, 128,67, 130,35 ppm. Ao analisar o espectro ^{13}C DEPT, também foi possível observar que os carbonos em deslocamentos de 16,28 ppm e 31,31 ppm são referentes aos grupos metilênicos (CH_2) de **SMC2**, sendo esses valores semelhantes com a β -lapachona (**3**), e corroborados com estudo de Bernardes (2012). Outras literaturas trazem também esse mesmo padrão de

deslocamentos para o anel C do composto analisado (COSTA, 2018; PALUDO, 2013; SOUZA et al., 2008).

Analisando o espectro de RMN ^1H (Apêndice G, Figura G1) podemos identificar hidrogênios na região de aromáticos, sinais na região mais desprotegida (BRUICE, 2006), com deslocamentos de 7,54-7,46, 7,83-7,80, 8,49-8,47 ppm bem como um sinal localizado em 14,17 ppm referente ao sinal do hidrogênio quelado com o oxigênio na posição de C5. Assim como, sinais em regiões mais protegidas, com deslocamento em δ_{H} 1,40, 1,84-1,81, 2,48-2,45, tabela 4. Pelas multiplicidades apresentadas no espectro de RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) pode-se notar que o sinal presente em região desprotegida em δ_{H} 1,40 ppm refere-se a hidrogênio ligado aos carbonos C11 e C12, como também em deslocamento de 1,84 – 1,81 ppm e 2,48 – 2,45 ppm referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C3 e C4. Ao ser analisado o espectro bidimensional de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC, dados que estão mostrados na tabela 4, podemos observar quais os carbonos que estão acoplados de maneira direta por distância de uma ligação com os hidrogênios. Também podem ser observados os espectros de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC, tal qual mostra os acoplamentos em duas e três ligações de distâncias, onde se verifica as correlações que provam o sucesso da síntese de **SMC2** em C6 com H9, C5 com H4, C1a com H10 e C6 e C13 com H (R=N-NH-CO-NH₂). A tabela 4 também mostra as correlações em HMBC dos demais carbonos e hidrogênios presentes na estrutura molecular de **SMC2**.

Tabela 4 – Dados espectrais de RMN $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC e HMBC (400MHz, CDCl₃) de **SMC2**



C	HSQC	HMBC
1a	161,11	-
2	78,87	-
3	31,31	1,84 – 1,81 (t, 2H)
		H4, H10
		H3, H4, H11, H12
		H4, H11, H12

4	16,28	2,48 – 2,45 (t, 2H)	H3
4a	111,77	-	H3,H4
5	181,19	-	H4
6	129,36		H7, H(RNHR)
6a	126,03	-	H7, H8
7	123,97	8,49 – 8,47 (dd, 1H)	H8, H9
8	128,67	7,54 – 7,46 (m, 2H)	H9, H10
9	130,35	7,54 – 7,46 (m, 2H)	H10
10	123,06	7,83 – 7,80 (dd, 1H)	H8, H9
10a	131,86	-	H10
11	26,78	1,40 (s, 6H)	H3, H12
12	26,78	1,40 (s, 6H)	H3, H11
13	155,91	-	H(RNHR)

Fonte: Próprio Autor (2022)

Os dados tabelados anteriormente em conjunto com as informações já mencionadas, podem confirmar os sinais característicos da estrutura geral da semicarbazona **SMC2**. Além disso, outro fato que afirma a síntese pretendida é a ausência de um dos carbonos carbonílicos da estrutura do seu precursor de síntese, a *orto*-naftoquinona **3**, e seus sinais de carbono C1 serem apresentados em uma região mais protegida do espectro, 129,36 ppm, sendo essa semelhança ocorrida também para os derivados **SMC3** e **SMC4**. Esses dados mostram que o composto **SMC2** foi sintetizado conforme rota sintética elaborada.

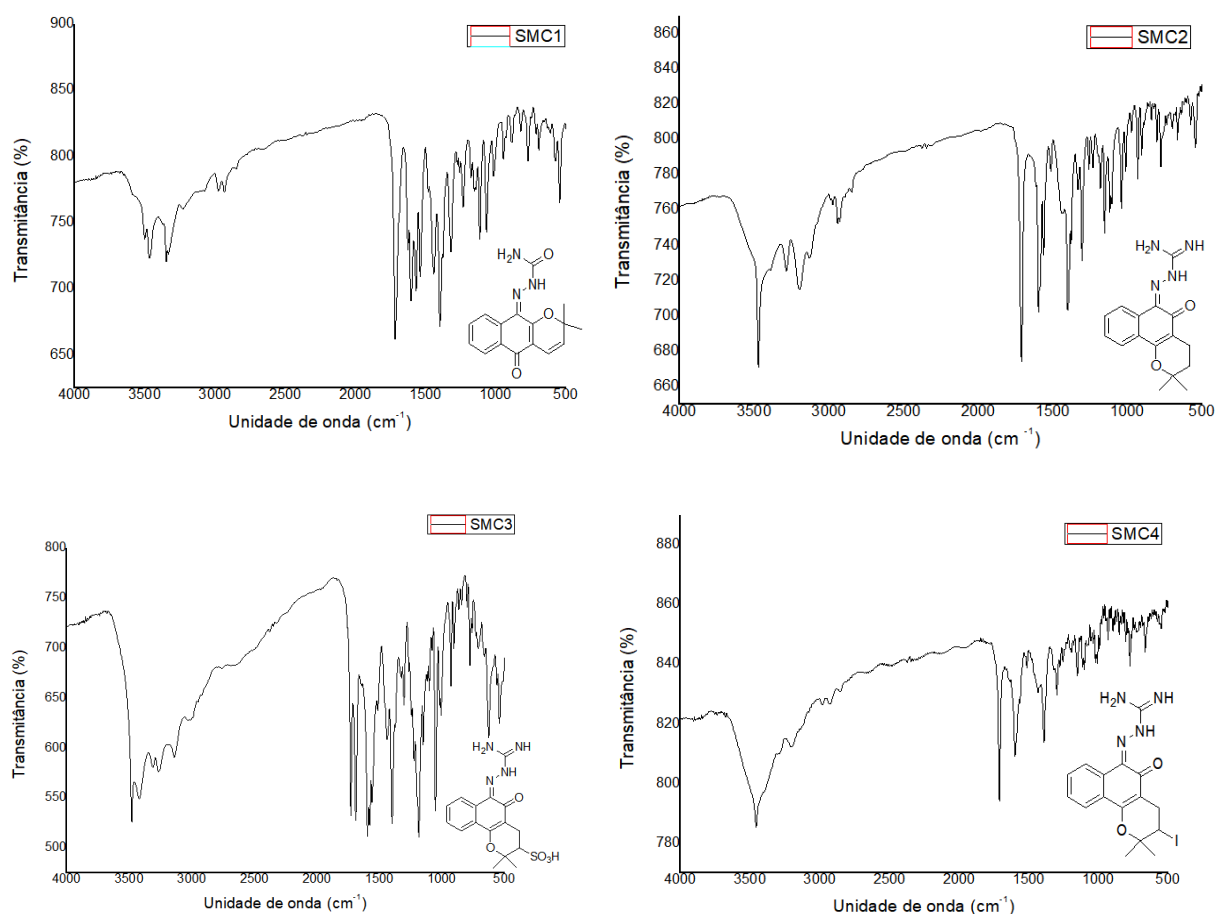
A comprovação da síntese dos derivados **SMC3** e **SMC4** foi dada inicialmente pela ausência de sinal de carbono metilênico em espectro de ^{13}C DEPT135° e foi observado também pelos acoplamentos homonuclear no espectro ^1H - ^1H COSY referente a H3, H4 e os hidrogênios aromáticos, e os acoplamentos heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC no C6 acoplado com H7 e H(R-N-NH-CO-NH₂), e o C1a acoplado com H10. Os espectros uni e bidimensionais dos compostos **SMC3** e **SMC4** estão contidos nos apêndices (Apêndice H-I). As integrações, multiplicidades e deslocamentos químicos são as características que fazem notar a diferença entre **SMC2** e os derivados que possuem substituição no carbono C3, a saber **SMC3** e **SMC4** que possuem deslocamentos distintos e multiplicidade para as metilas, que

se dá ao fato dos seus substituintes adicionados a 3 carbonos tornarem esses carbonos assimétricos.

5.2.3 Caracterização das semicarbazonas (**SMC1 - SMC4**) por espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Visto que a caracterização utilizando a técnica de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) identifica grupamentos químicos e os compostos produzidos possuem grupos funcionais semelhantes, a discussão desse tópico será feita em paralelo para todas as semicarbazonas (**SMC1 - SMC4**) sintetizadas e os seus espectros são mostrados na figura 16, e detalhados posteriormente.

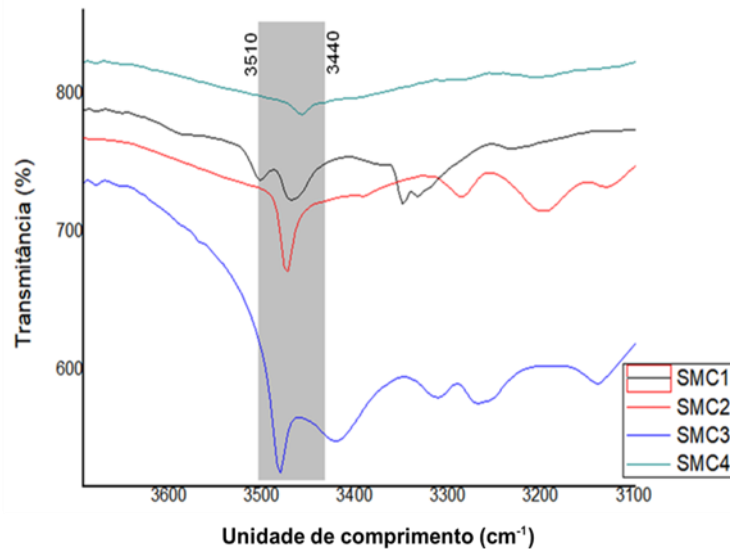
Figura 16- Espectro vibracional de IV das semicarbazonas (**SMC1-SMC4**)



Fonte: Próprio autor (2022)

A formação do núcleo semicarbazona foi evidenciada pelas seguintes bandas: presença de bandas na região de 3510 cm^{-1} a 3440 cm^{-1} das deformações axiais das ligações de N-H (NERES, 2021), mostrado na figura 17.

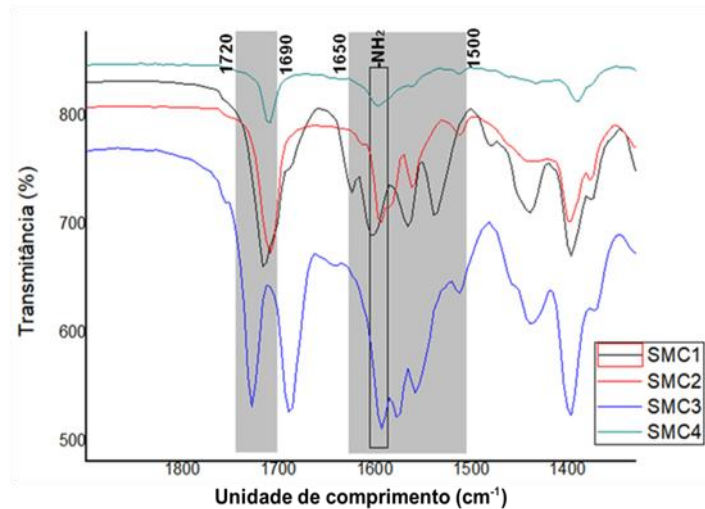
Figura 17- Espectro vibracional de IV das semicarbazonas destacadas (**SMC1 - SMC4**)



Fonte: Próprio autor (2022).

Na região de 1800 cm^{-1} a 1400 cm^{-1} podemos constatar a presença de algumas bandas como em aproximadamente $1690\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$, correspondente à deformação axial da carbonila (C=O). Possível também observar as bandas vibracionais características de núcleos aromáticos em aproximadamente 1650 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} e 1500 cm^{-1} e $770\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ para deformação angular de 4H adjacentes (anéis *orto*-substituídos). Outra banda presente nesta região corresponde à amina terminal (-NH_2) dos compostos **SMC1 - SMC4** se comportando como deformação angular simétrica no plano, que também cai em sobreposição na mesma região de aromaticidade com uma intensidade de banda mais forte e destacada na figura 18.

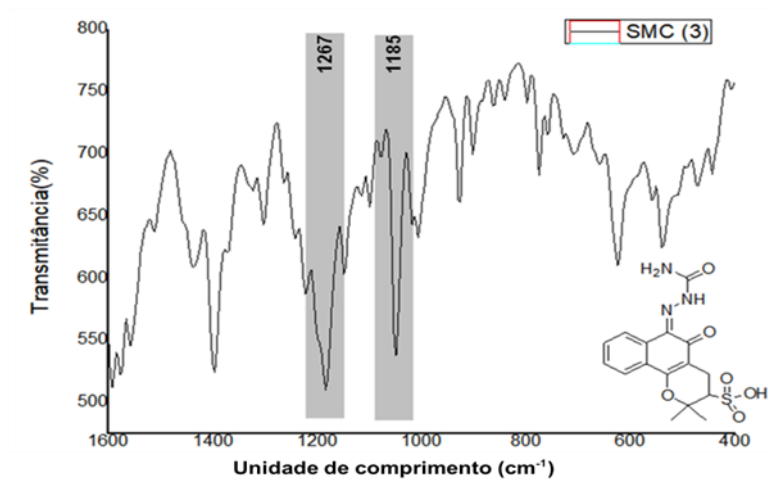
Figura 18- Espectro vibracional de IV das semicarbazonas (**SMC1 - SMC4**) evidenciando a região de 1800-1400 cm^{-1}



Fonte: Próprio autor (2022)

Uma particularidade presente nos compostos **SMC3** e **SMC4** são os seus grupos substituintes, que se trata de grupamento sulfônico ($-\text{SO}_3\text{H}$) e halogênio ($-\text{I}$), respectivamente. Dessa forma, no espectro de **SMC3** foram observadas duas bandas intensas em 1267 cm^{-1} e 1185 cm^{-1} , que de acordo com Neres (2021) são bandas características de deformação axial do seu grupo substituinte, presente na figura 19. Não foi destacado nenhuma banda característica de presença de halogênio que fica em aproximadamente 500 cm^{-1} , pois nessa região o espectro possui bandas pequenas não conseguindo distinguir o seu sinal exato.

Figura 19 - Espectro vibracional de IV das semicarbazona **SMC3** evidenciando bandas característica do grupo sulfônico



Fonte: Próprio autor (2022)

Após análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia vibracional no IV foi possível constatar a formação das semicarbazonas propostas (**SMC1** - **SMC4**), indicando o sucesso das suas reações de síntese.

5.3 AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICAS *in silico*

5.3.1 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ABSORÇÃO

As propriedades físico-químicas dos análogos sintetizados foram estimadas por meio do ADMETLab, e estão apresentadas na tabela 5. Nelas, podemos destacar a massa molecular (MM), o coeficiente de partição (LogP), o número de aceptores de ligações de hidrogênio (AH), número de doadores de ligações de hidrogênio (DH), área de superfície polar topológica (TPSA) e coeficiente de solubilidade (LogS), bem como o seu parâmetro de absorção em células tipo Caco-2.

Tabela 5 – Propriedades físico-químicas e previsão de absorção em célula do tipo Caco-2 das naftoquinonas (**2-5**), bem como dos análogos semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) preditas pelo ADMETLab

Composto	MM(g/mol)	Log P	AH	DH	TPSA	LogS (mol/L)	Caco-2 (cm/s)
α -lapachona (2)	242,274	2,909	3	0	43,37	-3,458	-4,203
β -lapachona (3)	242,74	2,752	3	0	43,37	-3,398	-4,241
Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)	322,33	1,618	6	1	106,12	-2,383	-4,587
3-iodo- β -lapachona (5)	368,7	3,166	3	0	43,37	--3,626	-4-431
SMC1	299,33	2,098	4	2	93,78	-4,246	-4,676
SMC2	299,33	1,942	4	2	93,78	-3,342	-4,707
SMC3	379,39	0,808	6	3	148,15	-2,184	-5,361
SMC4	425,23	2,355	4	2	93,78	-2,797	-4,673

Fonte: Próprio autor (2022)

Conforme Peixoto (2010) a solubilidade de compostos orgânicos é normalmente representada por logS, onde S é a concentração do composto em mol/L. Todos os compostos semicarbazonas apresentaram valores de LogS na faixa de -2 até -4,5. Tratando de compostos utilizados no mercado, aproximadamente 85 % dos fármacos tem valores de logS entre -1 e -5 e virtualmente não tem valores abaixo de -6 (JORGENSEN, DUFFY; 2002), mostrando que os compostos semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) se enquadram dentro do parâmetro de solubilidade. Considerando a importância da disponibilidade dos fármacos durante os ensaios

biológicos somadas às vantagens da via oral de administração de fármacos, é importante que durante o desenvolvimento de novos compostos com potencial farmacológico seja verificado se a regra dos cinco de Lipinski (*Rule of five – RO5*) está sendo seguida ou violada (LIPINSKI, 2004). Esta metodologia estabelece que uma molécula para ser um bom fármaco deve apresentar: log P entre -0,4 a +5,6, Massa Molecular (MM) menor ou igual a 500 g/mol, aceptores de ligação de Hidrogênio (AH) menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio (DH) menor ou igual a 5, superfície polar (TPSA) não superior a 140 Å. Como resultado a molécula pode apresentar 1 violação a um destes parâmetros apenas para ser considerado um bom candidato a fármaco. Portanto, estas regras permitem uma boa previsão do perfil de biodisponibilidade oral para moléculas novas (LIPINSKI, 2004; SANTOS, 2018). Sendo verificados todos os critérios, foi observado que as semicarbazonas não violaram nenhum dos critérios da regra de Lipinski, o que corrobora com as potencialidades desses compostos como promissores.

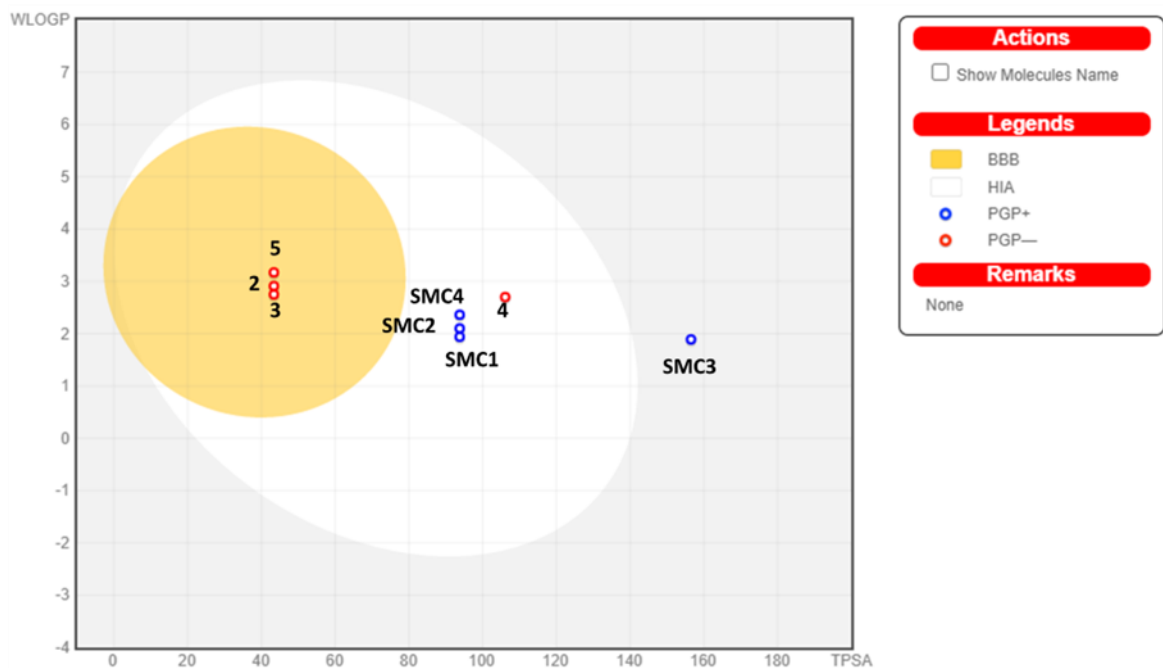
Os compostos **4** e **SMC3** apresentaram os valores de TPSA mais altos que os demais compostos analisados, isso devido ao seu grupo radicalar sulfônico que os diferenciam dos demais compostos. Esse grupo radicalar apresenta átomos de oxigênio, configurando assim a sua maior capacidade de interações químicas, pois, a TPSA é definida como a área de superfície ocupada por átomos de nitrogênio e oxigênio ligados ou não a hidrogênio, que por sua vez, está diretamente associada à capacidade de formação das ligações de hidrogênio e à polaridade (RODRIGUES et al., 2021). Esse mesmo argumento é válido para explicar o TPSA maior nas semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) em comparação as naftoquinonas precursoras (**2-5**).

As células Caco-2 são células tumorais de adenocarcinoma humano intestinais. Estas são utilizadas em modelos *in vitro* para descrever propriedades de absorção intestinal. Para esse parâmetro, Whang (2016), mostra que para resultados de permeabilidade em células Caco-2 superiores a $-5,15 \text{ cm/s}$ os compostos possuem uma alta probabilidade de terem um alto perfil farmacocinético de absorção, assim, as semicarbazonas **SMC1**, **SMC2** e **SMC4** se destacaram nesse parâmetro avaliado.

A análise *de drug-likeness* na plataforma SwissADME mostra que esse método empírico é utilizado para predição simultânea de parâmetros importantes, a saber, a absorção gastrointestinal passiva e acesso ao sistema nervoso central, este último trata da capacidade dos compostos em ultrapassar a barreira

hematoencefálica (BHE). O entendimento desse tipo de estudo é muito simples, consiste em um gráfico que correlaciona dois descritores físico-químicos, o logP (eixo y) que mostra valores relacionados a lipofilicidade e o TPSA (eixo x) que indica a superfície polar aparente, a figura 20 mostra o gráfico BoiledEgg relacionando os compostos estudados.

Figura 20 – Representação do gráfico BoiledEgg comparando os compostos (2 - 5) e (SMC1-SMC4)



Fonte: Próprio autor (2022).

O gráfico chamado de BoiledEgg é apresentado de maneira dinâmica na forma de ovo, que inclui a “gema” (círculo amarelo) que representa o espaço físico-químico para que uma substância apresente uma alta probabilidade de permear passivamente a BHE. Por outro lado, a “clara” representada pela elipse branca que corresponde o espaço físico-químico da absorção intestinal passiva, ambos os compartimentos não são mutualmente exclusivos. E a região cinza externa representa moléculas com propriedades que indicam baixa absorção prevista e penetração cerebral limitada. Logo a constatação por esse método é que os compostos naftoquinônicos, α -lapachona (2), β -lapachona (3) e 3-iodo- β -lapachona (5) são capazes de atravessar a BHE. Entretanto, os ensaios *in silico* indicaram que seus análogos semicarbazonas (SMC1, SMC2 e SMC4) não apresentaram capacidade em atravessar a BHE, mostrando ainda uma promissora absorção

gastrointestinal de maneira passiva. O ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**) apresentou ter a capacidade de permear a BHE e contribuiu para que a sua semicarbazona (**SMC3**) não apresentasse predição para absorção passiva.

É válido ressaltar que embora o poder preditivo desse método seja amplo em termo de espaço químico, o Boiled-Egg apresenta apenas a representação da penetração passiva através da parede gastrointestinal e da BHE. Assim, com o intuito de atribuir mais informações de maneira dinâmica, foi incluída na mesma representação gráfica a previsão do composto analisado ser ou não substrato para a glicoproteína P, esta por sua vez, é responsável por um mecanismo de fluxo ativo mais importante envolvido nas barreiras biológicas presentes no organismo (HUBER; MARUIAMA; ALMEIDA; 2010), sendo a representação gráfica do Boiled-Egg por meio da coloração de pontos, onde pontos azuis representam substrato da glicoproteína (PGP+) e pontos vermelhos não substratos da glicoproteína (PGP-). Assim, todos os derivados naftoquinônicos (**2 - 5**) apresentam ser PGP-, e os seus derivados semicarbazonas **SMC1 - SMC4** mostraram ser PGP+. Portanto, os análogos **SMC1**, **SMC2** e **SMC4** apresentam alta probabilidade em serem absorvidos passivamente pelo intestino, pois estão na região da “clara”, mas não apresentam capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, pois está fora da região da gema. Entretanto, esses compostos são possivelmente substrato para glicoproteína P, indicando sofrerem transporte ativo por essas barreiras, e que a sua absorção pode ser afetada, pois tal proteína promove o efluxo do fármaco de volta para o lúmen gastrointestinal, o que pode causar uma diminuição em sua biodisponibilidade oral.

5.3.2 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE DISTRIBUIÇÃO

Os parâmetros farmacocinéticos relacionados à distribuição escolhidos foram ligação a proteínas plasmáticas e volume de distribuição (VD) predita em L/kg, onde foram comparados os resultados das semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) com os seus percussores, a α -lapachona (**2**), β -lapachona (**3**), ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**) e 3-iodo- β -lapachona (**5**) apresentados na tabela 6.

Tabela 6 - Parâmetros farmacocinéticos relacionados à distribuição dos compostos (2 – 5) e (SMC1-SMC4)

Composto	Ligação a Proteínas Plasmáticas (%)	VD (L/kg)
α -lapachona (2)	71,798	0,759
β -lapachona (3)	72,435	0,782
β -lapachona-3-sulfônico (4)	69,837	0,336
3-iodo- β -lapachona (5)	74,702	1,178
SMC1	88,387	4,612
SMC2	89,071	0,397
SMC3	74,574	0,358
SMC4	89,631	4,526

Fonte: Próprio autor (2022)

A propriedade farmacocinética de distribuição de um fármaco nos tecidos depende do grau de ligação às proteínas plasmáticas. Na corrente sanguínea, os fármacos são transportados parte em solução como fármaco livre (sem ligação) e parte com ligação reversível a estes componentes sanguíneos (proteínas plasmáticas e células sanguíneas). Apenas o fármaco livre está disponível para difusão passiva para os locais extravasculares ou teciduais em que ocorrem os efeitos farmacológicos. Assim, a concentração do fármaco livre na circulação sistêmica classicamente determina a concentração do fármaco no local ativo e, dessa forma, a eficácia (BRUTTON, 2012).

Quando se trata da propriedade de transporte em proteínas plasmáticas, todos os compostos do estudo foram preditos na plataforma ADMETLab apresentando uma média de 70-90 % de ligação a proteínas plasmáticas na avaliação e comparação dos compostos (2), (3), (4), (5) e da série de semicarbazonas (SMC1-SMC4). Para Andrade (2013), fármacos que apresentam alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (p. ex., diazepam, de 98 a 99%) são considerados mais potentes, pois possuem apenas uma pequena fração na forma livre e, mesmo assim, são capazes de produzir efeito, assim, os compostos semicarbazonas apresentaram propriedades de ligação a proteínas plasmáticas com satisfatórias.

Ao serem verificados os valores buscados de volume de distribuição, devem ser levados em consideração que esse parâmetro é usado farmacologicamente para quantificar a distribuição de uma substância uniformemente após ela ser administrada (BRUNTON, 2012). Di e Kerns (2015) e Ming (2000) mostram que valores preditos ideais para uma distribuição uniforme de moléculas em sistemas

CYP2D6	Substrato*	++	++	++	-	+++	+++	++	+++
	Inibição	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe
CYP3A4	Substrato*	-	---	---	---	++	++	--	+
	Inibição	Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe	Não Inibe
	Substrato*	--	--	--	--	--	--	---	---

*Os valores de probabilidade de previsão são transformados em seis símbolos: 0 - 0,1 (- - -); 0,1 - 0,3 (- -); 0,3 - 0,5 (-); 0,5 - 0,7 (+); 0,7 - 0,9(++); e 0,9 - 1,0 (+++).

Fonte: próprio autor (2022)

Quando avaliado a predição relacionado a capacidade de inibição das principais isoformas do complexo enzimático CYP450, podemos observar que as semicarbazonas produzidas (**SMC1-SMC4**) não possuem a capacidade de inibir a grande maioria das isoenzimas do complexo. Esses resultados sugerem que essas substâncias podem ser utilizadas sem que possam ocorrer eventos farmacológicos indesejáveis ao serem administrados com outros fármacos que possuem afinidade com essas isoformas enzimáticas, em outras palavras, esse parâmetro mede a probabilidade desses compostos serem utilizados concomitantemente com outros medicamentos sem que haja interações medicamentosas (AMORIM; PESTANA; MENDES, 2017). No que se refere aos critérios de metabolismo com relação a capacidade dos compostos serem substratos, ou seja, metabolizados pelas principais isoformas do complexo CYP450, as predições permitem observar que as semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) são substratos das principais isoformas com variação de 70 – 100 % de probabilidade. Todos os compostos semicarbazonas do estudos não apresentaram probabilidade de serem substratos da CYP3A4, e ao comparar com os seus compostos naftoquinonas iniciais (**2-5**), essa probabilidade também não foi comprovada, logo, a inserção do grupo da espécie radicalar semicarbazona não alterou a sua capacidade de ser substrato dessa isoforma enzimática CYP3A4. Podemos também destacar a CYP1A2 e a CYP2C9 com melhores resultados em metabolizar as semicarbazonas (**SMC1-SMC4**). Isso significa dizer que esses compostos poderão desempenhar a sua atividade farmacológica pretendida e em seguida ser metabolizada de maneira satisfatória. Na prática clínica é importante a informação acerca da atividade dos fármacos sobre o

CYP450, para subsidiar as decisões clínicas da equipe de saúde em relação a farmacoterapia, contribuindo assim para maior segurança e efetividade no uso dos medicamentos (BRAZ et. al., 2018).

5.3.4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ELIMINAÇÃO

Os parâmetros de eliminação medidos foram os de cálculo de meia vida plasmática ($T_{1/2}$) medido em horas (h) e a taxa de clearance renal (CL), ou seja, sua depuração plasmática medida em mL/min/kg que é a capacidade de retirada de alguma substância da corrente sanguínea pelo sistema urinário, sendo estes fatores comparados e mostrados na tabela 8.

Tabela 8 - Parâmetros farmacocinéticos de eliminação: meia vida plasmática ($T_{1/2}$) medido em horas (h) e a taxa de clearance renal (CL) dos compostos (2 – 5) e (SMC1-SMC4)

Composto	α -lapachona (2)	β -lapachona (3)	Ácido β -lapachona sulfônico (4)	3-iodo β -lapachona (5)	SMC1	SMC2	SMC3	SMC4
$T_{1/2}$ (mL/min/kg)	0,467	0,491	0,405	0,473	0,149	0,224	0,187	0,195
CL (h)	3,466	5,072	0,986	2,195	1,190	6,438	0,879	1,360

Fonte: próprio autor (2022)

Os valores preditos na plataforma do ADMETLab para o parâmetro de Clearance renal mostra que um valor maior que 15 mL/min/kg trata-se de uma depuração alta; para valores entre 5 e 15 mL/min/kg de uma depuração moderada; e menor que 5 mL/min/kg uma depuração baixa (XIONG et al., 2021), logo, a semicarbazona que apresentou uma depuração aceitável e moderada foi a **SMC2**. De maneira análoga, foram avaliados o tempo de meia vida e verificados que os compostos são categorizados entre períodos de meia vida curta e longa, onde permeiam por tempos menores que 3h ou maiores que 3h, respectivamente (XIONG et al., 2021). Dessa maneira todos os compostos avaliados apresentam um tempo de meia vida $T_{1/2}$ curta.

5.3.5 TOXICIDADE

O processo de metabolismo dos fármacos pode gerar metabólitos inativos, que serão facilmente eliminados, como também podem gerar metabólitos ainda mais ativos, o que pode gerar toxicidade. Além disso, o fármaco inicial ou substância protótipo mesmo sem sofrer ação do metabolismo pode apresentar toxicidade, assim o uso de preditores de toxicidade *in silico* podem auxiliar na identificação precoce de problemas, permitindo o planejamento de substâncias mais seguras antes da etapa de ensaios *in vivo* (JUNIOR, 2021). Na tabela a seguir (Tabela 9) são mostradas as predições relacionadas à toxicidade dos compostos estudados.

Tabela 9 - Predições relacionadas à toxicidade dos compostos (2 – 5) e (SMC1-SMC4)

	α -lapachona (2)	β -lapachona (3)	Ácido β -lapachona sulfônico (4)	3-Iodo β -lapachona (5)	SMC1	SMC2	SMC3	SMC4
Mutagenicidade (AMES)(%)	-31,0	---29,8	-36,2	+67,8	-31,4	-30,8	---22,0	---27,0
LD₅₀ (mg/kg)	1239,6	1245,3	1304,1	419,8	776,5	857,3	1111,6	646,5

Fonte: próprio autor

O conceito de mutagenicidade (AMES) trata-se de um método para detecção de agentes químicos mutagênicos, que podem vir a desencadear processos carcinogênicos, esse tipo de ensaio permite prever e avaliar se um agente químico é capaz de conduzir mutações genéticas específicas para diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* (SOUZA, 2020). Assim, analisando os resultados da previsão desse teste observou-se uma probabilidade de todos os compostos, indicando que eles não possuem poder de mutagenicidade, sobretudo, a modificação molecular gerando compostos semicarbazonas (SMC1-SMC4) permitiu ainda mais uma diminuição nessa probabilidade, pois em sua predição, quanto mais sinais negativos aparecem, menor é a probabilidade desse efeito acontecer.

A LD₅₀ é a dose necessária de uma dada substância para matar 50 % de uma população em teste, normalmente esta é medida em miligramas da substância por quilograma de massa corporal dos indivíduos testados. A LD₅₀ é frequentemente usada como indicador de toxicidade aguda de uma substância, logo, quanto maior a

dose que será letal menos tóxica a substância é considerada. A classificação de toxicidade relativa dos agentes químicos é dada pela LD₅₀ por graduação de acordo com proposta dada por Schwartsman (1980) onde, grau 6 (LD₅₀ < 5 mg/Kg) = supertóxico; grau 5 (LD₅₀ = 5 - 50 mg/Kg) = extremamente tóxico; grau 4 (LD₅₀ = 50 - 500 mg/Kg) = muito tóxico; grau 3 (LD₅₀ = 0,5 - 5 g/Kg) = moderadamente tóxico; grau 2 (LD₅₀ = 5 - 15 g/Kg) = pouco tóxico; grau 1 (LD₅₀ >15 g/Kg) = praticamente atóxico (SCHVARTSMAN, 1980). Os valores encontrados para as semicarbazonas (**SMC1-SMC4**) fizeram categorizar com grau 3 como moderadamente tóxicas.

Dessa maneira, dentre os parâmetros farmacocinéticos e de toxicidade preditos nas plataformas SwissADME e ADMETLab, as semicarbazonas apresentaram propriedades *in silico* semelhantes e muitas vezes superiores que os derivados naftoquinonas, e levando em consideração uma comparação dentre as semicarbazonas, o composto **SMC2** se destaca por não apresentar violação pela regra dos cinco de Lipinski, por apresentar resultados de absorção satisfatórios pelo método de Boiled-Egg; distribuição tendo uma boa ligação a proteínas plasmáticas e um aceitável resultado de volume de distribuição. No caso do metabolismo, as predições da **SMC2** indicam a probabilidade deste composto atuar como substrato das principais isoformas do complexo enzimático CYP450; e apresentou uma depuração aceitável e moderada; e os demais parâmetros a **SMC2** se mostrou igual aos outros compostos analisados. Logo, com o auxílio dos estudos *in silico*, as semicarbazonas podem avançar na busca para o tratamento do câncer, como também para estudos *in vitro* relacionados a sua seletividade frente as linhagens celulares cancerosas. No estudo, as semicarbazonas apresentaram resultados favoráveis aos parâmetros farmacocinéticos, tendo ainda resultados superiores as demais semicarbazonas, o composto SMC2, pois ela deriva-se do seu intermediário β-lapachona (**3**), ao qual já se existem muitos relatos na literatura, como também incorporados aos algoritmos de testes *in silico*, dessa forma apresenta resultados mais fidedignos, o que não inviabiliza e nem retira a veracidade dos demais compostos, visto que os algoritmos dos testes possuem um diversificado banco de dados para a obtenção dos seus resultados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostrou a síntese e caracterização de 4 derivados semicarbazonas (**SMC1 – SMC4**), derivados do lapachol (**1**), utilizando de metodologia simples e exequíveis. Os produtos intermediários para obtenção dos derivados semicarbazonas (**2 - 5**) foram obtidos com bons rendimentos, e sua caracterização comparada com dados descritos na literatura, podendo assim, ter progredido para a próxima fase de obtenção dos compostos (**SMC1 - SMC4**). Por sua vez, as semicarbazonas propostas foram obtidas com rendimentos de 49, 79, 44 e 30 % para os compostos **SMC1**, **SMC2**, **SMC3** e **SMC4**, respectivamente. As técnicas de elucidação e caracterização utilizadas de espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR) e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H (uni e bidimensionais), permitiram indicar o sucesso da reação e obtenção das estruturas almeçadas, no que diz respeito as semicarbazonas (**SMC1 - SMC4**) que são inéditos na literatura, favorecendo assim um maior conhecimento sobre o estudo desses compostos, ajudando a comunidade científica após publicação deste trabalho.

Os resultados *in silico* visando as propriedades farmacocinéticas preditas pelas plataformas SwissADME e ADMETLab, mostraram que os derivados semicarbazonas (**SMC1 - SMC4**) apresentam resultados promissores quanto aos parâmetros de absorção e metabolismo, distribuição, eliminação e de toxicidade, destacando os parâmetros farmacocinéticos observados para a **SMC2**, já que desta foram observados resultados promissores quando comparados com as demais semicarbazonas e derivados naftoquinonas, obtendo resultados equivalentes ou superiores. A verificação desses parâmetros farmacocinéticos e de toxicidade reforça ainda mais a viabilidade desses compostos como promissores fármacos. Vale ressaltar que essas plataformas são capazes de prever propriedades farmacocinéticas importantes para desenvolvimento de um fármaco, assim a utilização dessa estratégia é vantajosa, pois é possível identificar precocemente candidatos com problemas farmacocinéticos, proporcionando assim uma economia de tempo e de recursos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V. **Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças**, 8ª ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2016.
- ALMEIDA, V. L. et al. **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução**. *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.
- ALVES, G. M.C. et al. **Purificação e caracterização da beta-lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento**. *Química Nova*, v.31, p. 413-416, 2008.
- AMORIM, I. P. S., PESTANA, E. R., MENDES, S. J. F., **Predição do metabolismo do candidato a fármaco cinamaldeído: Uma abordagem in silico**. *Revista Ceuma Perspectivas*, v. 30.1, p. 111-120, 2017.
- ANDRADE, E. D., et al. **Farmacologia, anestesiologia e terapêutica em odontologia**. *Serie Abeno*. Odontologia essencial. Parte básica. 3ed., (2013).
- ANDRADE, A. C. M. **Avaliação in vitro e in silico da atividade do s-(-)-álcool perílico sobre linhagens celulares do carcinoma epidermóide de língua**. 119 f. Tese (Doutorado em ciências odontológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.
- ANITHA, P. et al. **Synthesis, characterization, DNA interaction, antioxidant and anticancer activity of new ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazone / semicarbazone bearing**. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, v. 129, p. 17–26, 2013.
- ANTUNES, R. M. P. et al. **Atividade antimicrobiana "in vitro" e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes**. *Revista brasileira de farmacognosia*. v.16, n. 4, p. 517-24, 2006.
- BARBOSA, T. P.; NETO, H. D. **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, n. 2, p. 331–334, 2013.
- BERALDO, H. **Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos**. *Química Nova*, v. 27, n. 3, p. 461–471, 2004.
- BERNARDES, B. D. O. **Síntese de novos derivados do lapachol, α - e β -lapachona, explorando o sistema quinônico**. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO, 2012.
- BRANDÃO, F. C. et al. **Synthesis via click chemistry, in vitro activity, docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds**. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v.145, p. 191-205, 2017.

- BRAZ, C. L., et al. **Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio**. Revista Médica Minas Gerais 2018; v 28, p. 1-9, 2018.
- BRUICE, Paula Y. **Química Orgânica**. Vol. 1 e 2, 4^o Ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. Número de Chamada BU UFSC: 547 B892q 4.ed.
- BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- COSTA, V. S. **Avaliação da atividade esquistossomicida do lapachol e análogos**. [Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas)], 104 f., Universidade Federal do Para, Belé, 2018.
- DI, Li, KERNS, E.. **Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization**. 1ed. Academic press, 2015.
- FERREIRA, C.; NUNES, F.; SOEK, R. **Compostos de coordenação de íons 4f com o ligante semicarbazona-2-formilpiridina. Síntese e caracterização**. XXVI Jornada de jovens investigadores. Universidad Nacional de Cuyo-Argentina. 2018.
- FERREIRA, S. B. et al. **β -Lapachone: Medicinal chemistry significance and structural**. Revista Virtual de Química, v. 2, n. 2, p. 140–160, 2010.
- FONSECA, S. G. DA C.; BRAGA, R. M. C.; SANTANA, D. P. DE. **Lapachol – química, farmacologia e métodos de dosagem**. Rev. Bras. Farm., v. 84, n. 1, p. 9–16, 2003.
- GALAVOTTI, J. S. O. **Síntese, caracterização e avaliação de atividades biológicas de tiossemicarbazonas e semicarbazonas vanilínicas e seus derivados de dinitrosilos de ferro Araraquara Síntese , caracterização e avaliação de atividades biológicas**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista, 2019.
- GOMES, A. et al. **Membranas Híbridas com Potencial Uso em Células a Combustível - Parte 1: Nanocompósitos de Poli (eterimida) Sulfonada**. Polímeros, v. 24, p. 464–473, 2014.
- GONÇALVES, Y. G. **Efeito citotóxico contra células de câncer de pulmão de novos complexos de rutênio (II) contendo ligantes bifosfínicos , tiossemicarbazonas e semicarbazonas**. Uberlândia – MG. [s.l: s.n.] 2020.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas**. Estudos Avançados, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.
- HILLARD, E. A. et al. **Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds**. Chemical Communications, (23), 2008.
- HUBER, P. C., MARUIAMA, C. H., ALMEIDA, W. P. **Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores**. Química Nova, v. 33, p. 2148-2154, 2010.

HUSSAIN, H.; GREEN, I. R. **Lapachol and lapachone analogs: a journey of two decades of patent research (1997-2016)**. Expert Opinion on Therapeutic Patents, v. 27, n. 10, p. 1111–1121, 2017.

INCA – Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer** / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.

INCA – Instituto Nacional de Cancer (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil** . Rio de Janeiro: INCA, 2017.

JARDIM, G. A. M. et al. **Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: synthesis and potent activity against cancer cell lines**. Med. Chem. Comm., v. 6, p. 120- 130, 2015.

JORGENSEN, W. L.; DUFFY, E. M.; **Prediction of drug solubility from Structure**, Advanced Drug Delivery Reviews, v. 54, p. 355-366, 2002.

JUNIOR, N. N. et al. Avaliação in silico de derivados de lapacol que se ligam ao Nsp9 do SARS-CoV-2. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics** , v. 40, n. 13, p. 5917-5931, 2022.

KARTASASMITA, R. E.; HEROWATI, R.; GUSDINAR, T. **Docking Study of Quercetin Derivatives on Inducible Nitric Oxide Synthase and Prediction of their Absorption and Distribution Properties**. Journal of Applied Sciences, v. 10, n. 23, p. 3098-3104, 2010.

KLIER, Anderson Hollerbach ; LIEBERT, M. **Modificações moleculares na estrutura da beta-lapachona: uma abordagem interdisciplinar incluindo a fitoquímica, a química orgânica e química medicinal**. Revista de Iniciação Científica Newton Paiva , v. 15, p. 80-89, 2015.

KOVAČEVIĆ, S. Z.; JEVRIĆ, L. R.; PODUNAVAC KUZMANOVIĆ, S. O.; LONČAR, E. S. **Prediction of In-silico ADME Properties of 1,2-O-Isopropylidene Aldohexose Derivatives**. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, v. 13, n. 3, p. 899–907, 2014.

LEITE, K. B. DE S. et al. **A Visão de Profissionais de Saúde sobre Religiosidade e Espiritualidade em Oncologia**. Revista brasileira de cancerologia, v. 2, n. Suplemento 1, p. 1–63, 2018.

LIPINSKI, C. A. **Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution**. Drug Discovery Today: Technologies, v. 1, n. 4, p. 337–341, 2004

MARTINS, T. R. M, **Síntese, caracterização e avaliação biológica de ligantes orgânicos da classe das tiossemicarbazonas, semicarbazonas e hidrazonas**. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde] Universidade Federal de Goiás-Jutaí. 48 f., 2017.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. **Current cancer epidemiology**. Journal of epidemiology and global health, v. 9, n. 4, p. 217, 2019.

MELLO, M. V. P. DE; LANZMASTER, M. **Ativação Redox como Estratégia para o Desenvolvimento de Novos Fármacos Aplicados ao Tratamento de Câncer.** Revista Virtual de Química, v. 7, n. 5, p. 1810–1829, 2015.

NERES, R. V. P. DOS S. **Semicarbazonas e tiosemicarbazonas análogas à tioacetazona : síntese , estudos in silico e avaliação de atividade antituberculose.** [Trabalho de Conclusão de Curso – Licenciatura em Química], 79 f., Universidade Federal do Paraná – Londrina, 2021.

NETTO-FERREIRA, J. C. et al. **The Photochemical Reactivity of Triplet b - Lapachone-3-sulfonic Acid towards Biological Substrates.** J. Braz. Chem. Soc, v. 21, 58 n. 6, p. 966–972, 2010.

OLIVEIRA, C. G. T. et al. **Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 3-Hydrazino-Naphthoquinones as Analogs of Lapachol.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v.12 n.3, p.339-345, 2001.

PALUDO, C. R. **Biotransformação da β -lapachona utilizando culturas microbianas : uma alternativa para estudos de metabolismo in vitro**
Biotransformação da β -lapachona utilizando culturas microbianas : uma alternativa para estudos de metabolismo in vitro. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2013.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia.** 4. ed. São Paulo: Cengage

PEIXOTO, E. P.. **Previsão da solubilidade de fármacos orgânicos em água, baseado na relação quantitativa entre estrutura molecular e propriedades in silico.**[Dissertação de Mestrado-Mestrado em Ciências Moleculares], 55f., Universidade federal de Goiás, Anápolis-GO, 2010.Learning, 2010.

ROLIM, T. L. et al. **Toxicity and antitumor potential of Mesosphaerum sidifolium (Lamiaceae) oil and fenchone, its major component..** (347). . BMC Complementary and Alternative Medicine, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2017.

RODRIGUES, G. dos S. et al. **O uso de softwares livres em aula prática sobre filtros moleculares de biodisponibilidade oral de fármacos.** Química Nova, v. 44, p. 1036-1044, 2021.

SALAS, C. et al. **Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and alpha- and beta-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, v.16, n.2, p. 668-74, 2008.

SANTIAGO, P. H. D. O. **Estudo cristalquímico e biológico de complexos de cobre e zinco com hidrazonas e semicarbazonas.** [Tese de Doutorado-Programa de Pós-Graduação em Química] Universidade de Brasília. 136 f., 2020.

SANTOS, C. E. M. **Toxicologia in silico: uma nova abordagem para análise do risco químico.** Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 4, n. 1, p. 47-63, 2011.

SANTOS, V. L. DOS A. **Síntese de heterociclos 1,3,4-oxadiazóis com potencial atividade citotóxicaa partir da isoniazida.** Fundação Universidade Federal Do Vale Do São Francisco. [Trabalho de Conclusão de Curso-Bacharel em Farmácia]

Universidade Federal do Vale do São Francisco, 2016.

SANTOS, E. A. DOS. **Estudo da atividade citotóxica da alfa-lapachona e seu derivado tetrahidropirano.** [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2012.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. de A.; ARAÚJO, C. R. M. **Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de lipinski e preparação de heterociclos 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas domésticos.** Química Nova, v. 41, p. 110-115, 2018.

SCHVARTSMAN, S. **Produtos químicos de uso domiciliar – segurança e riscos toxicológicos.** 1.ed. São Paulo: Almed, 1980. 92p.

SILVA, L. O. DA. **Síntese de Derivados Aril-Semicarbazônicos como Protótipos Moleculares Contra o Trypanosoma cruzi (Antichagas).** [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2010.

SILVA, M. N. DA; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. DE. **Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na beta-lapachona e derivados.** Química Nova, v. 26, n. 3, p. 407–416, 2003.

SILVA, T. F. **Abordagens da Química Medicinal para o Planejamento de Protótipos de Fármacos. A Origem dos Protótipos dos primeiros compostos.** Revista Virtual de Química, v. 5, n. 5, p. 921–933, 2013.

SINGH, P., JAIN, R., KRISHNA, V. **Chemical transformation of lapachol to dehydroiso- α -lapachone and related quinones.** Indian Journal of Chemistry, v.40b, p. 89-92.2001.

SOLOMONS, T. W. Graham, FRYHLE, C B. **Química Orgânica.** Volume 1, 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001-2002.

SOUZA, C. M. DE. **Uma abordagem simples para a obtenção de ciclometalados de rutênio(ii) a partir de lapachonas: síntese, fotofísica e aplicação como marcadores celulares.** [s.l.] Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.

SOUSA, G. A.; MARTINS, I. V. O.; PIMENTEL, V. D.; SOUSA, J. A. **Análise in silico da farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade de dois compostos isolados da Actinidia deliciosa para investigação do seu potencial anti-hiperlipêmico.** Research Society and Development, v. 9, p. 1-20, 2020.

SOUZA, M. A. A. DE et al. **Atividade biológica do lapachol e de alguns derivados sobre o desenvolvimento fúngico e em germinação de sementes.** Química Nova, v. 31, n. 7, p. 1670–1671, 2008.

SOUZA, M. V. N. DE et al. **Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma importante classe de compostos heterocíclicos.** Química Nova, v. 28, n. 1, p. 77–84, 2005.

SUNG, H.; FERLAY, J. et al. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA: a cancer journal for clinicians, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TENÓRIO, R. P. et al. **Synthesis, anti- Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3- thiosemicarbazones**. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 15, n. 07, 2008.

VICTAL, J. C. et al. **Métodos alternativos in vitro e in silico: métodos auxiliares e substitutivos à experimentação animal**. Rev Inter de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 7, n. 2, p. 36-57, 2014.

VIEIRA, R. P. et al. **Artigo Benzaldeído Semicarbazona : Um Candidato a Fármaco que Alia Simplicidade Estrutural a um Amplo Perfil de Atividades**. Revista Virtual de Química, v. 2, n. 1, p. 2–9, 2010.

VIEIRA, P.R. et al, **Salicialdeído semicarbazona (SAS) e seu complexo de Ga(III): avaliação da atividade antinociceptiva**. Sociedade brasileira de Química. 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2009.

SINGH, P. et al. **Radermachol and naphthoquinone derivatives from Tecomella undulata : Complete H and 13 C NMR assignments of radermachol with the aid of computational**. Indian Journal of Chemistry, v. 47, n. December, p. 1865–1870, 2008.

XIONG, G., et al. **ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties**. Nucleic Acids Research, v. 49, p. 5-14, 2021.

ZHU, Hao et al. **Quantitative structure– activity relationship modeling of rat acute toxicity by oral exposure**. Chemical research in toxicology, v. 22, n. 12, p. 1913-1921, 2009.

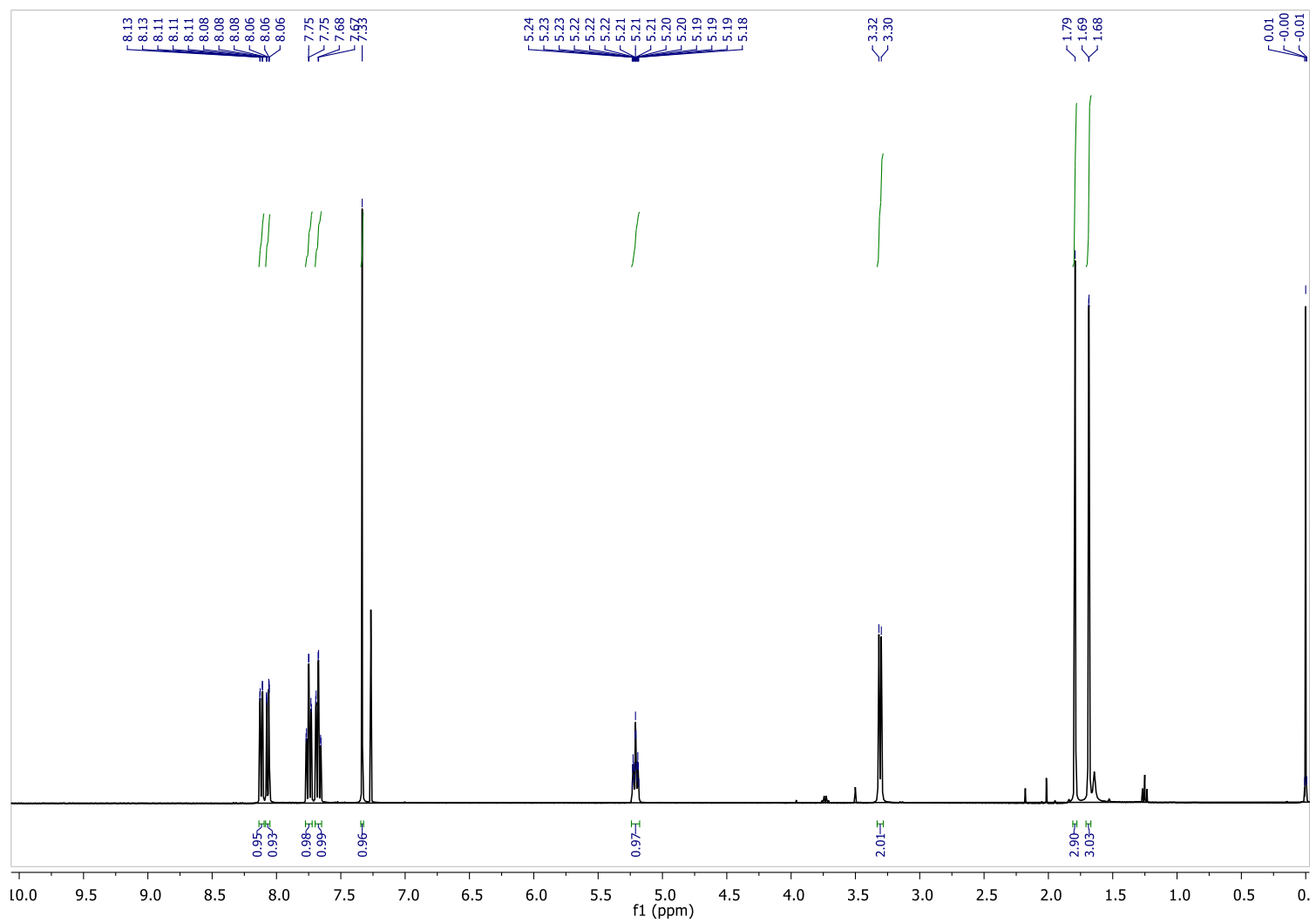
APÊNDICE A – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do Lapachol (1)**Figura A1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1)**

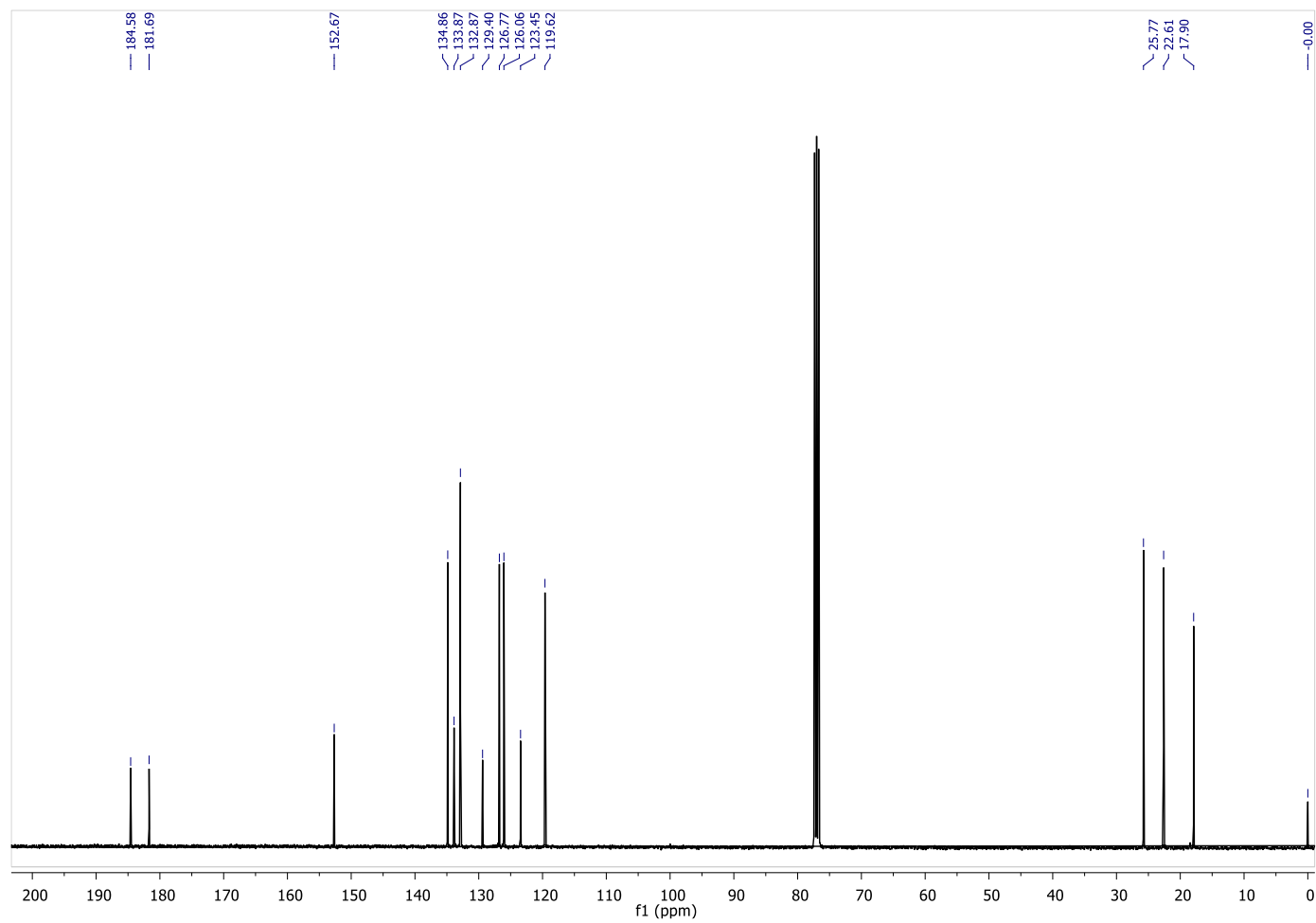
Figura A2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do Lapachol (1)

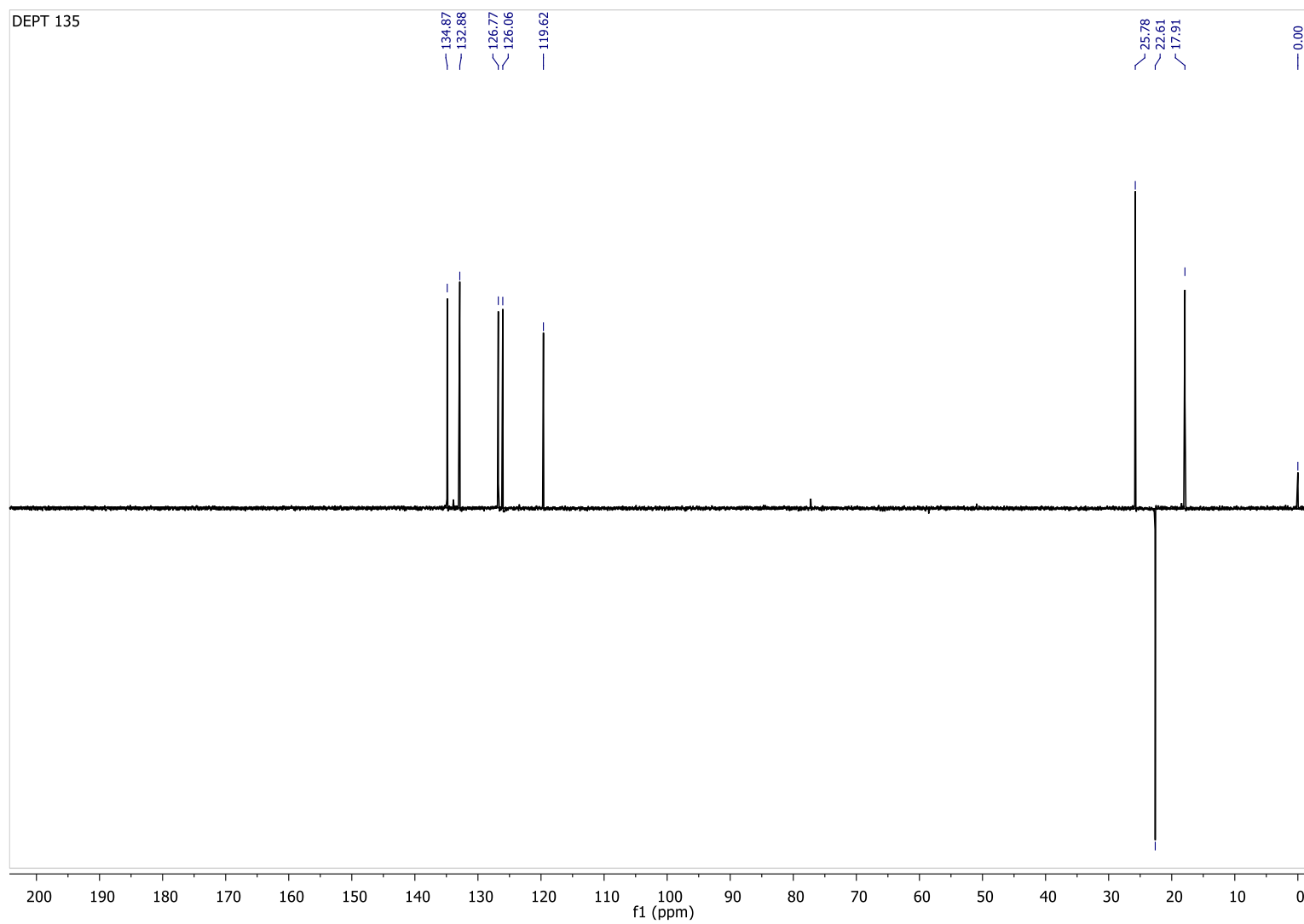
Figura A3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, CDCl_3) do Lapachol (**1**)

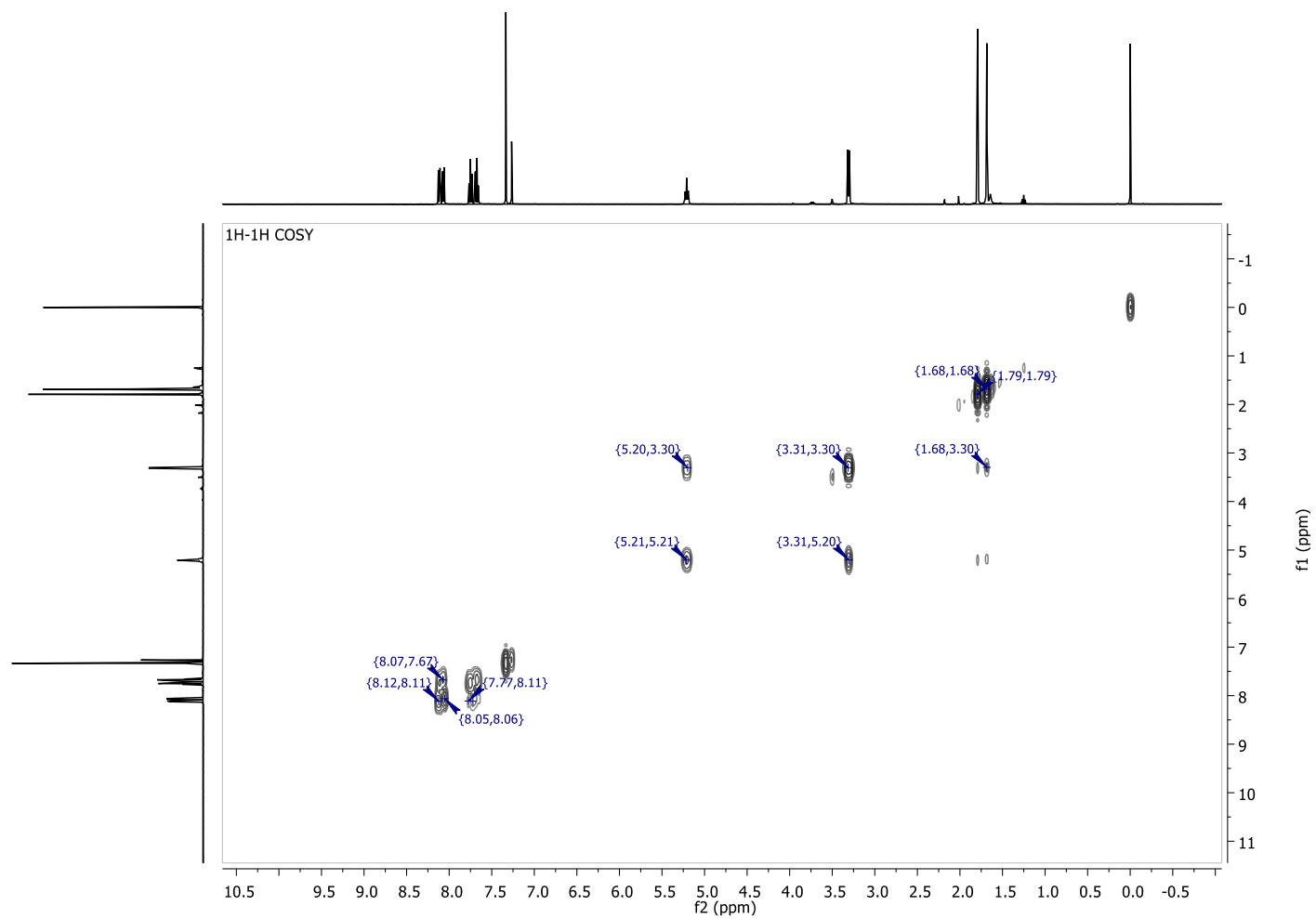
Figura A4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) do Lapachol (**1**)

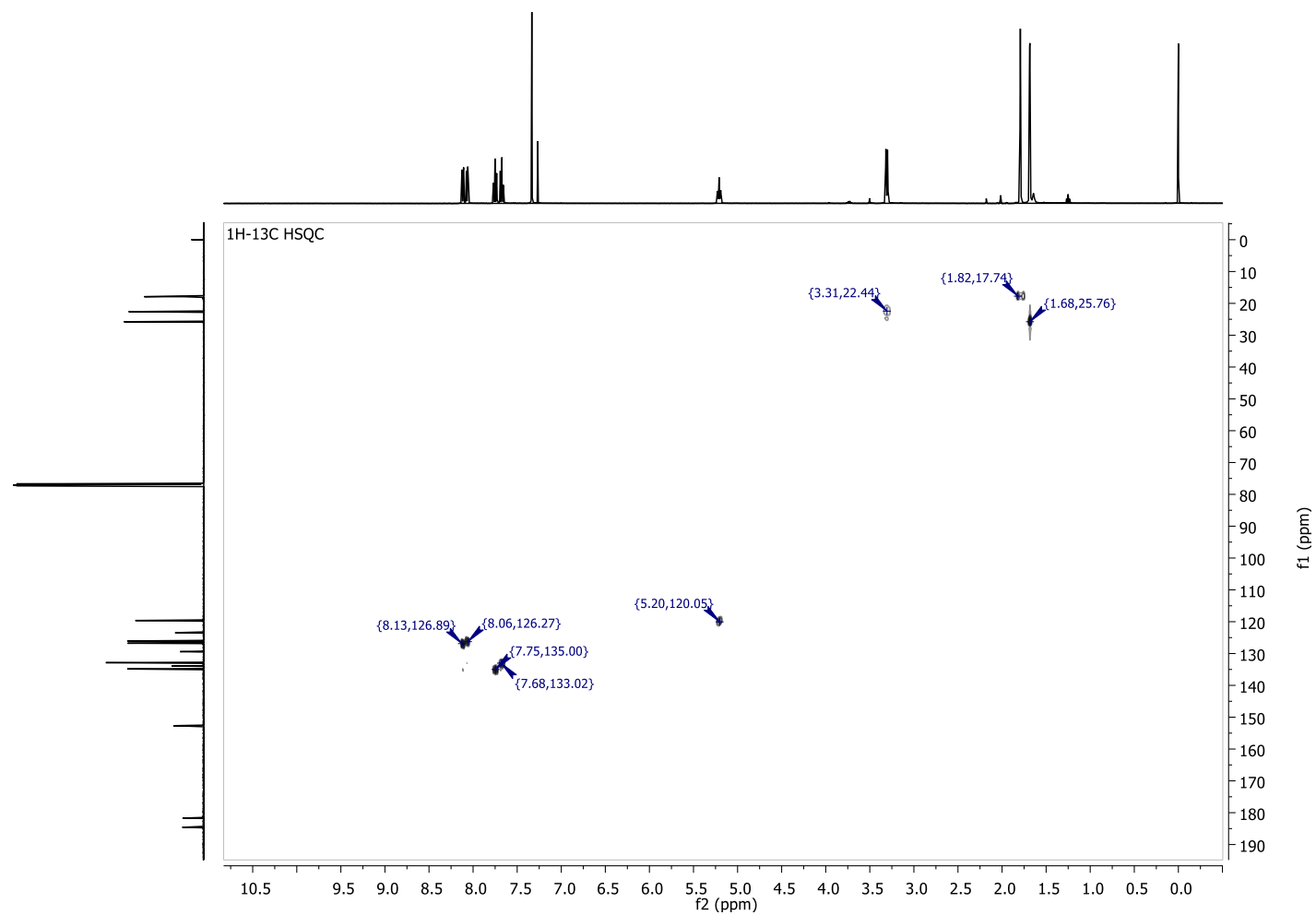
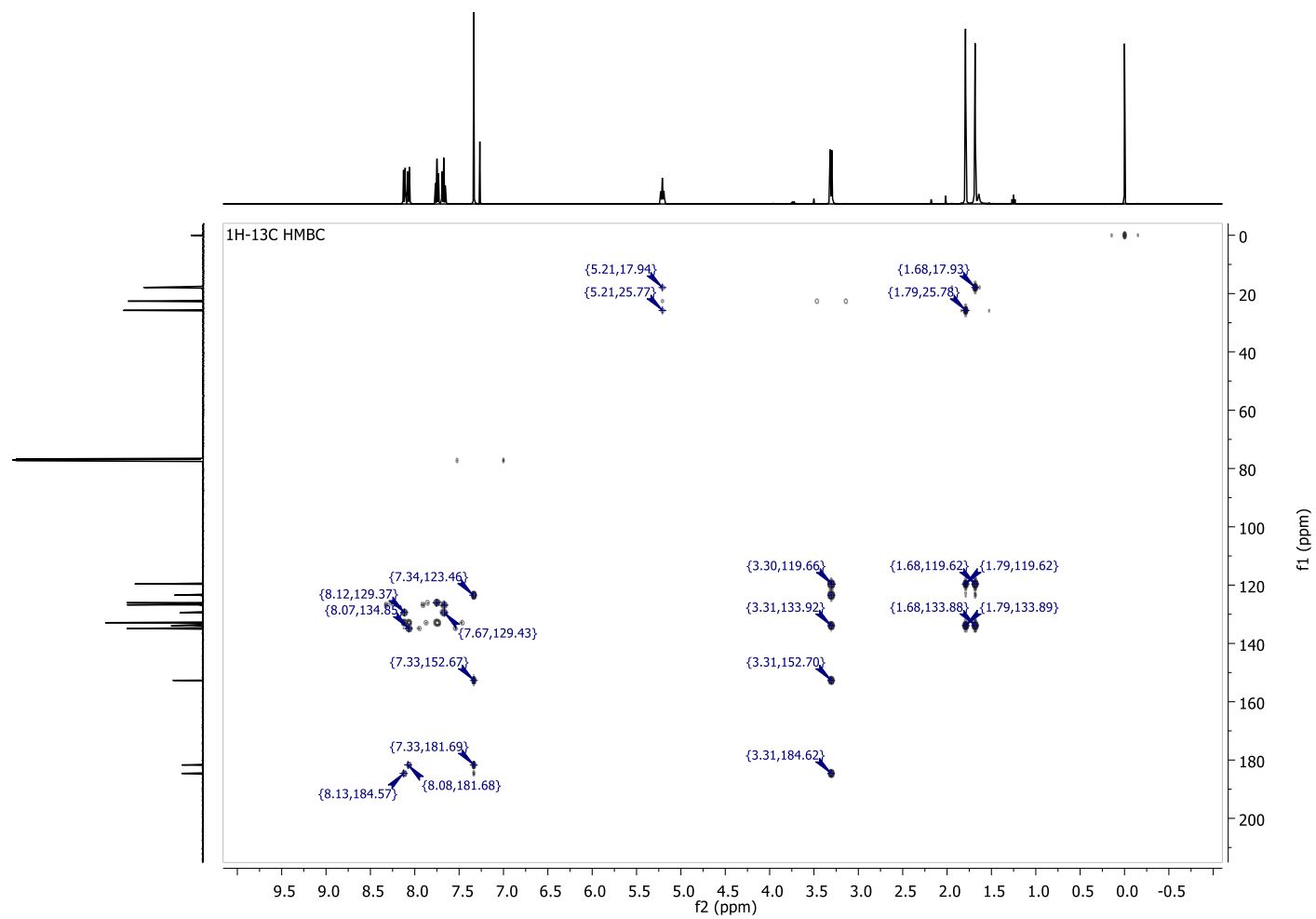
Figura A5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, CDCl_3) do Lapachol (1)

Figura A6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, CDCl_3) do Lapachol (1)

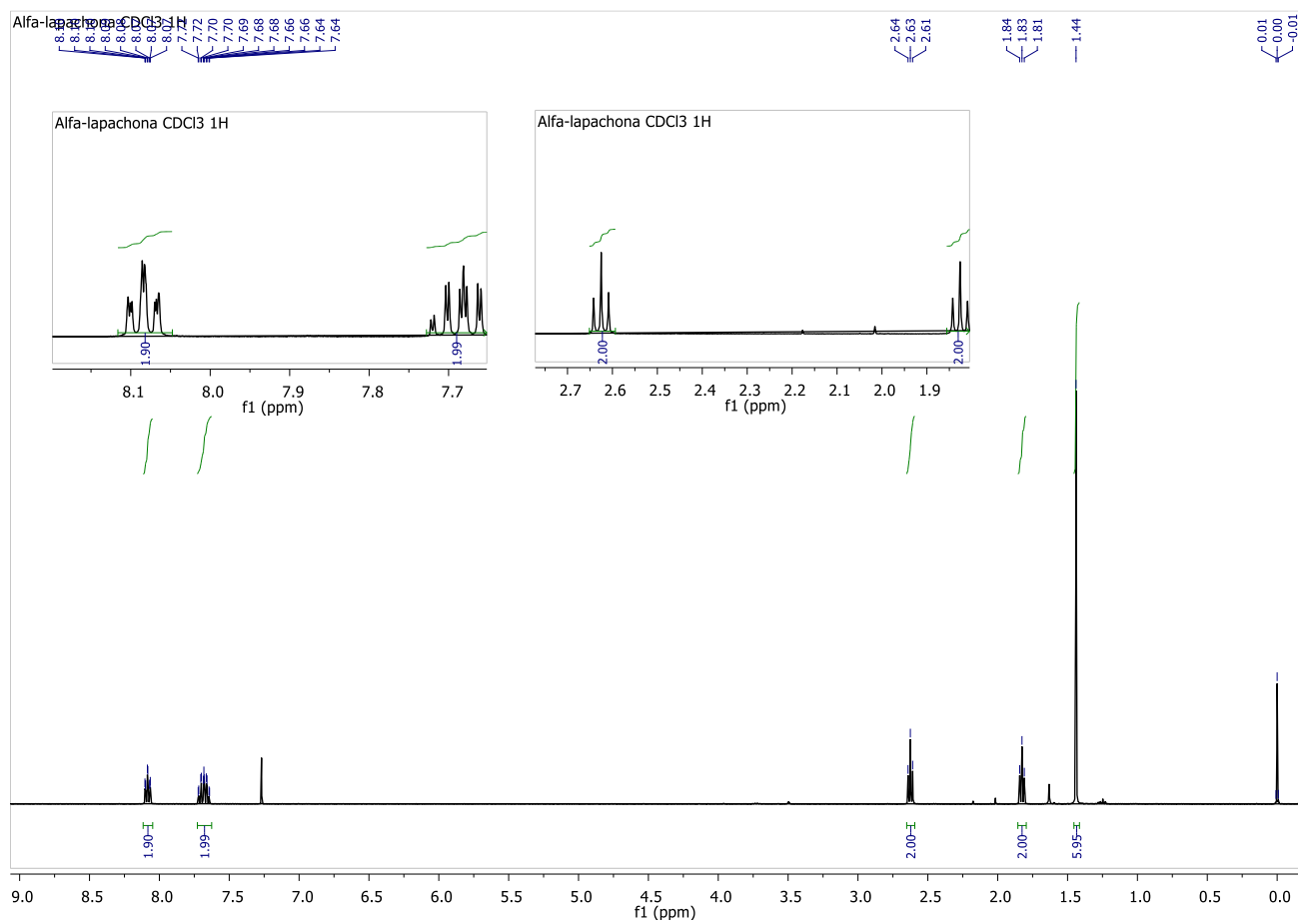
APÊNDICE B – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C da α -lapachona (2)**Figura B1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)**

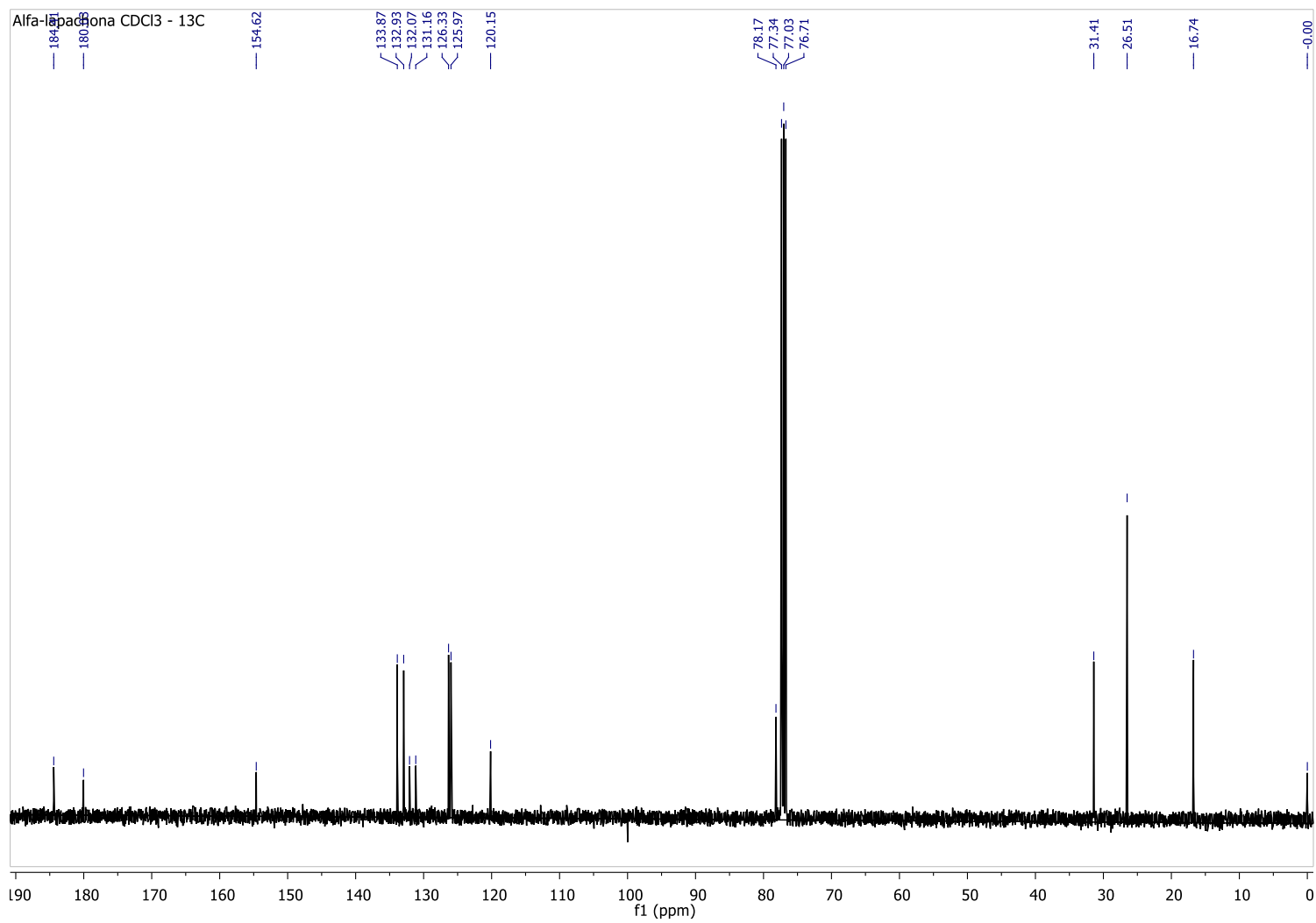
Figura B2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)

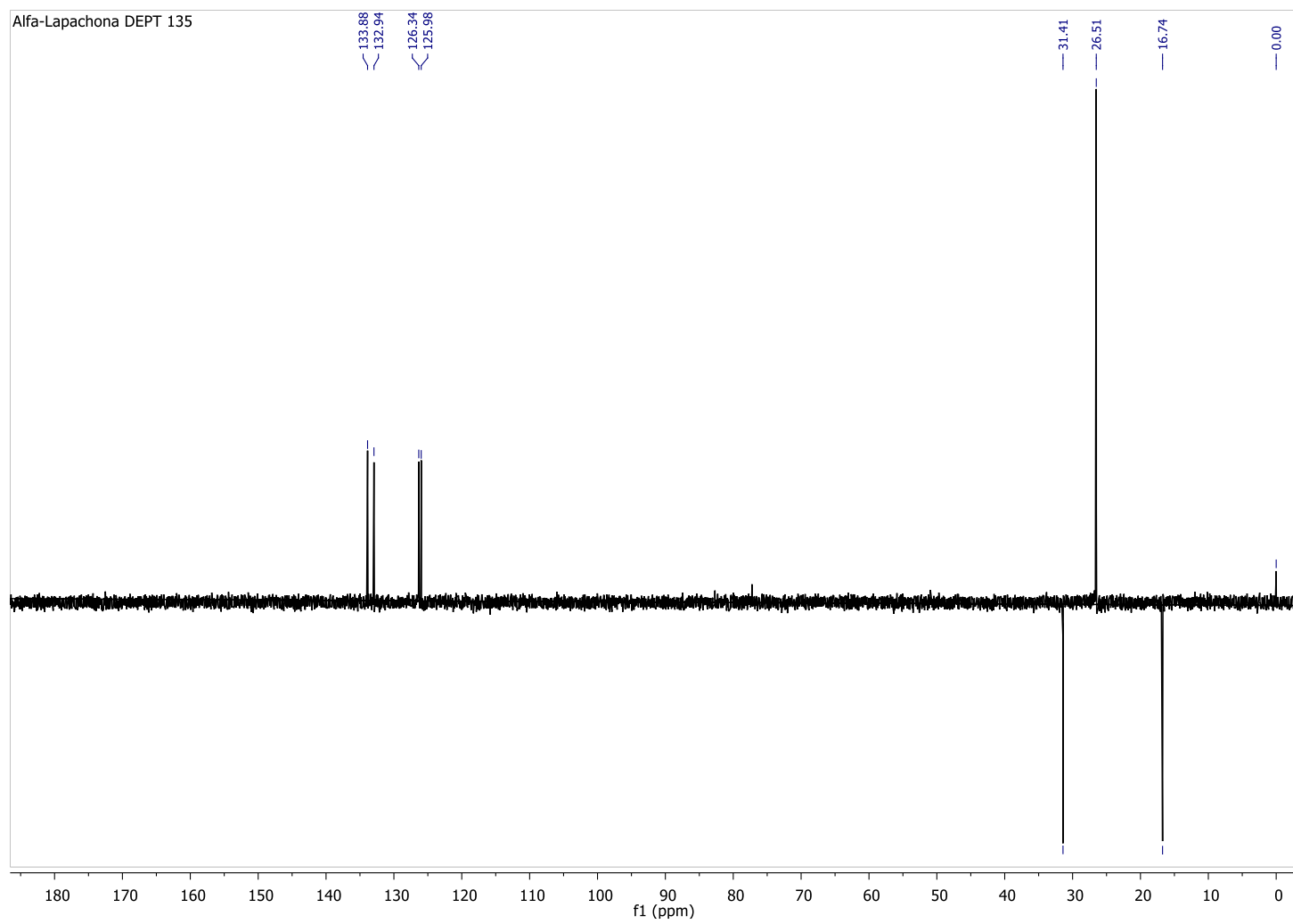
Figura B3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**2**)

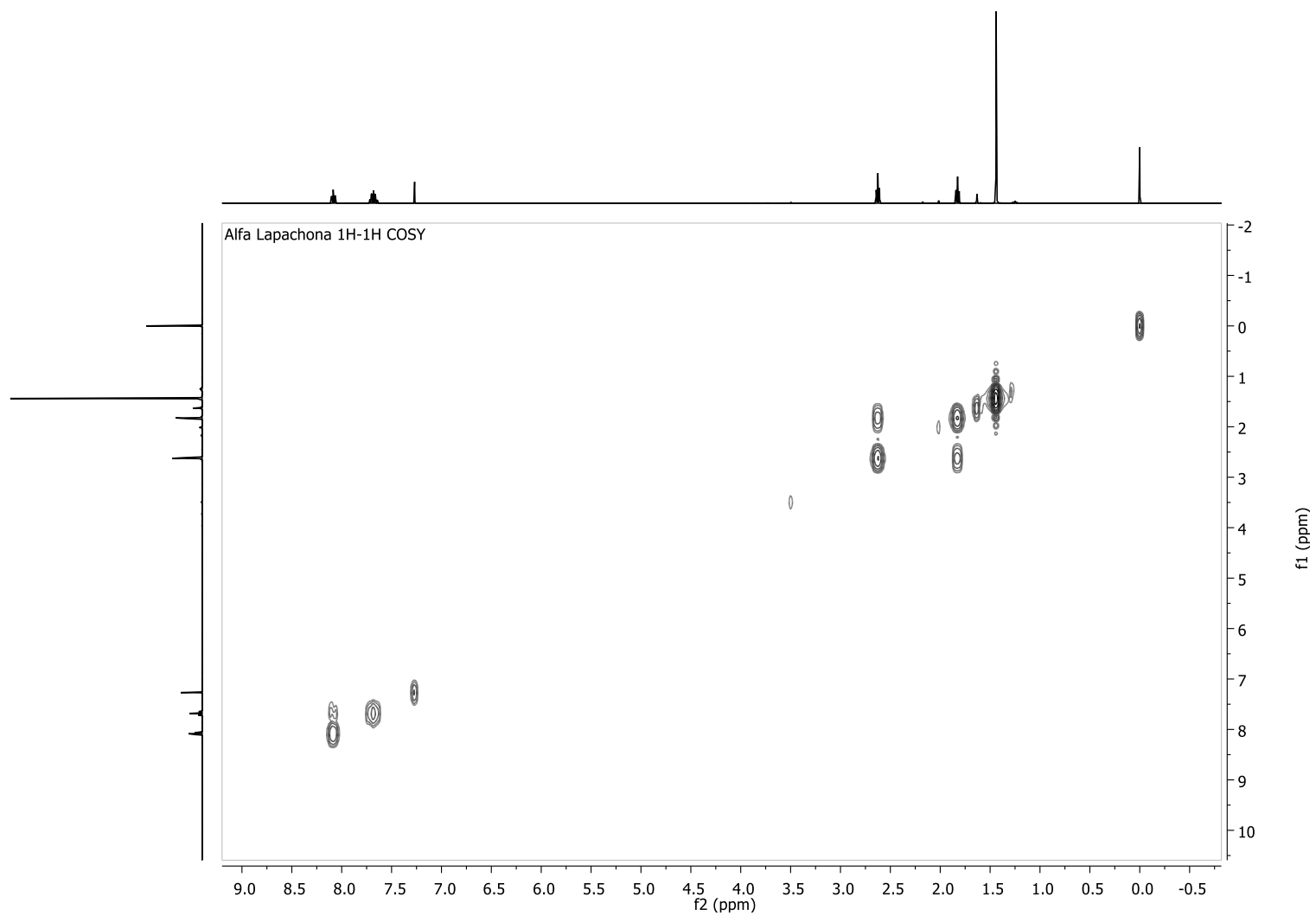
Figura B4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**2**)

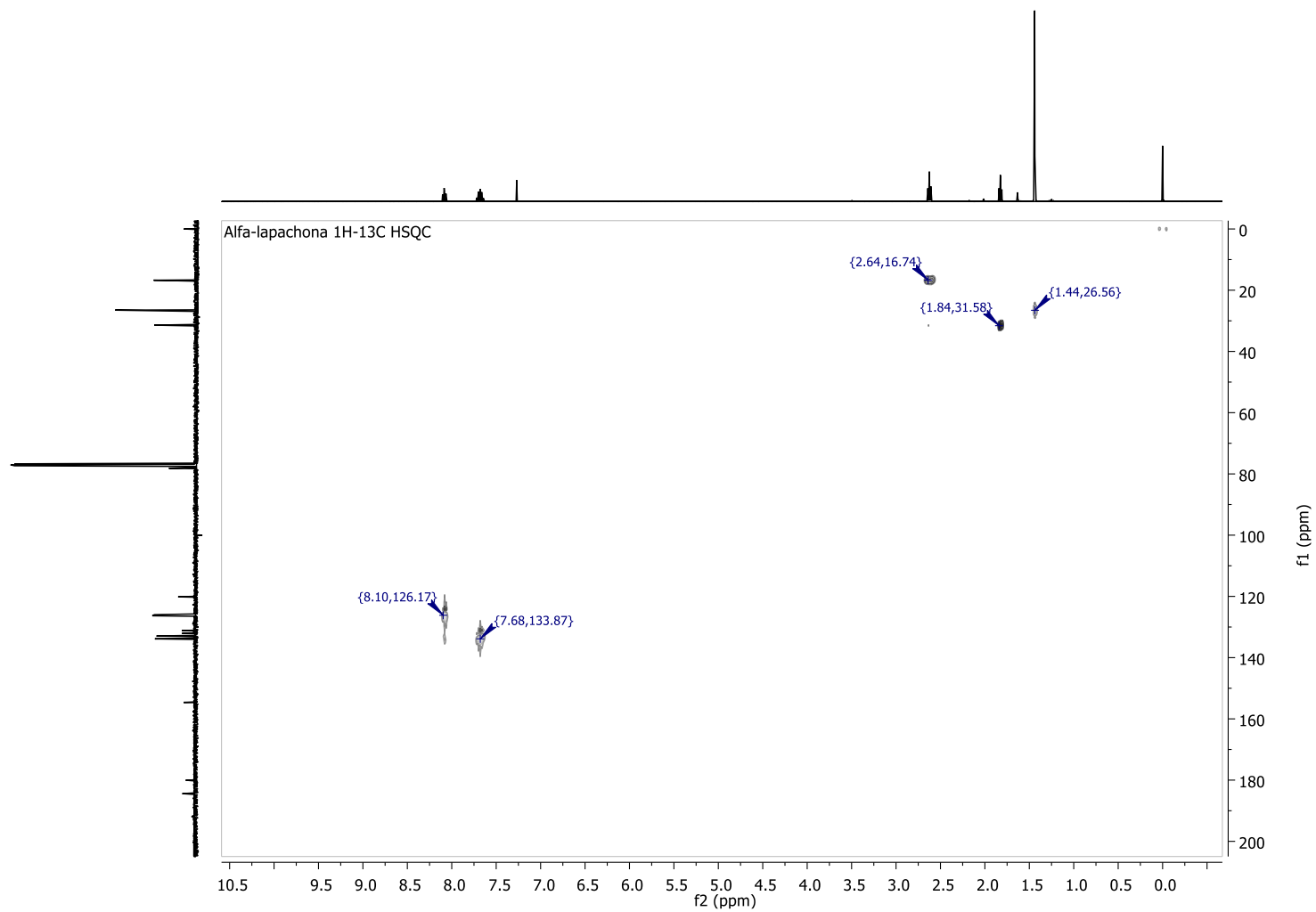
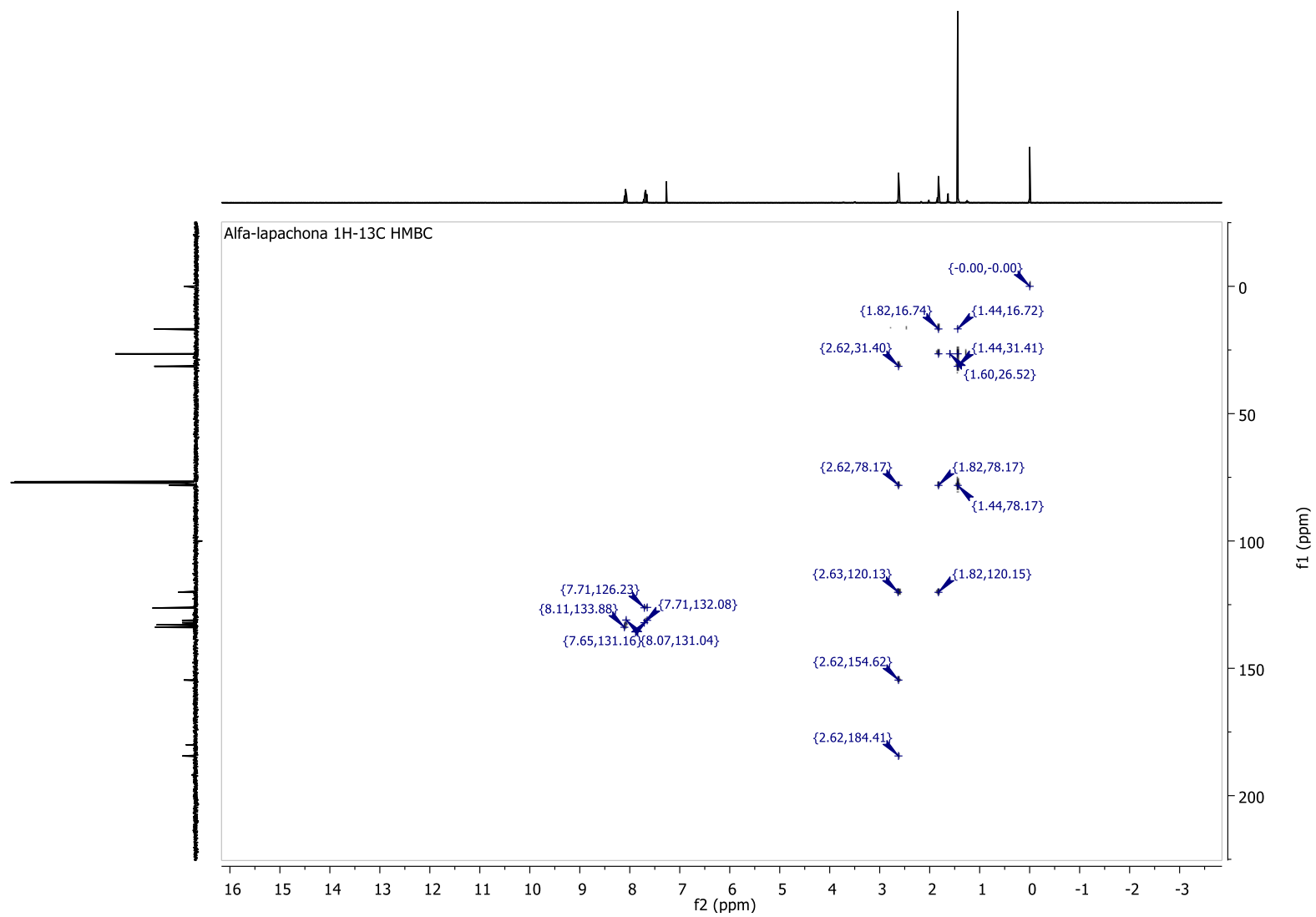
Figura B5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (2)

Figura B6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**2**)

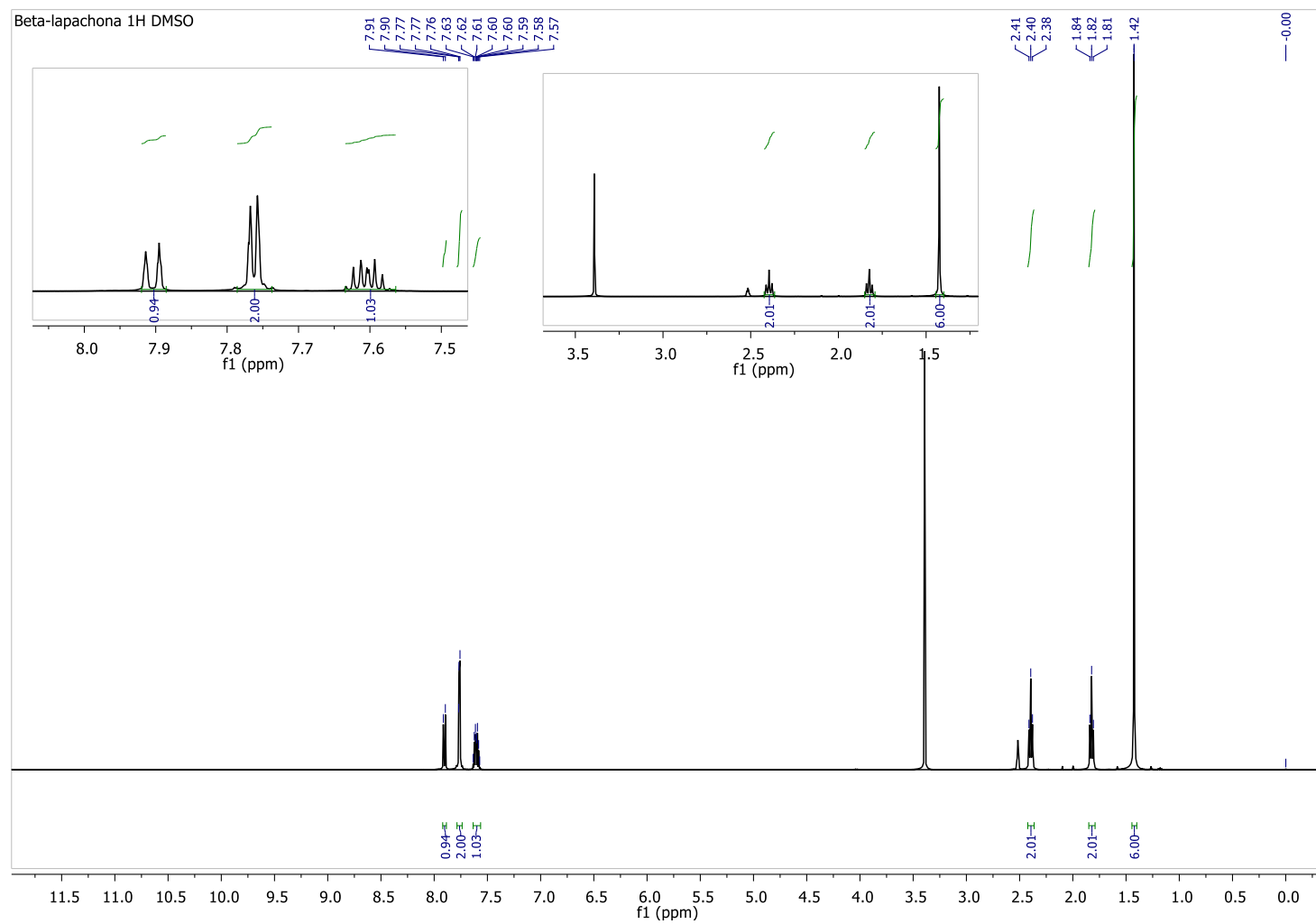
APÊNDICE C – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C da β -lapachona (3)**Figura C1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) da β -lapachona (3)**

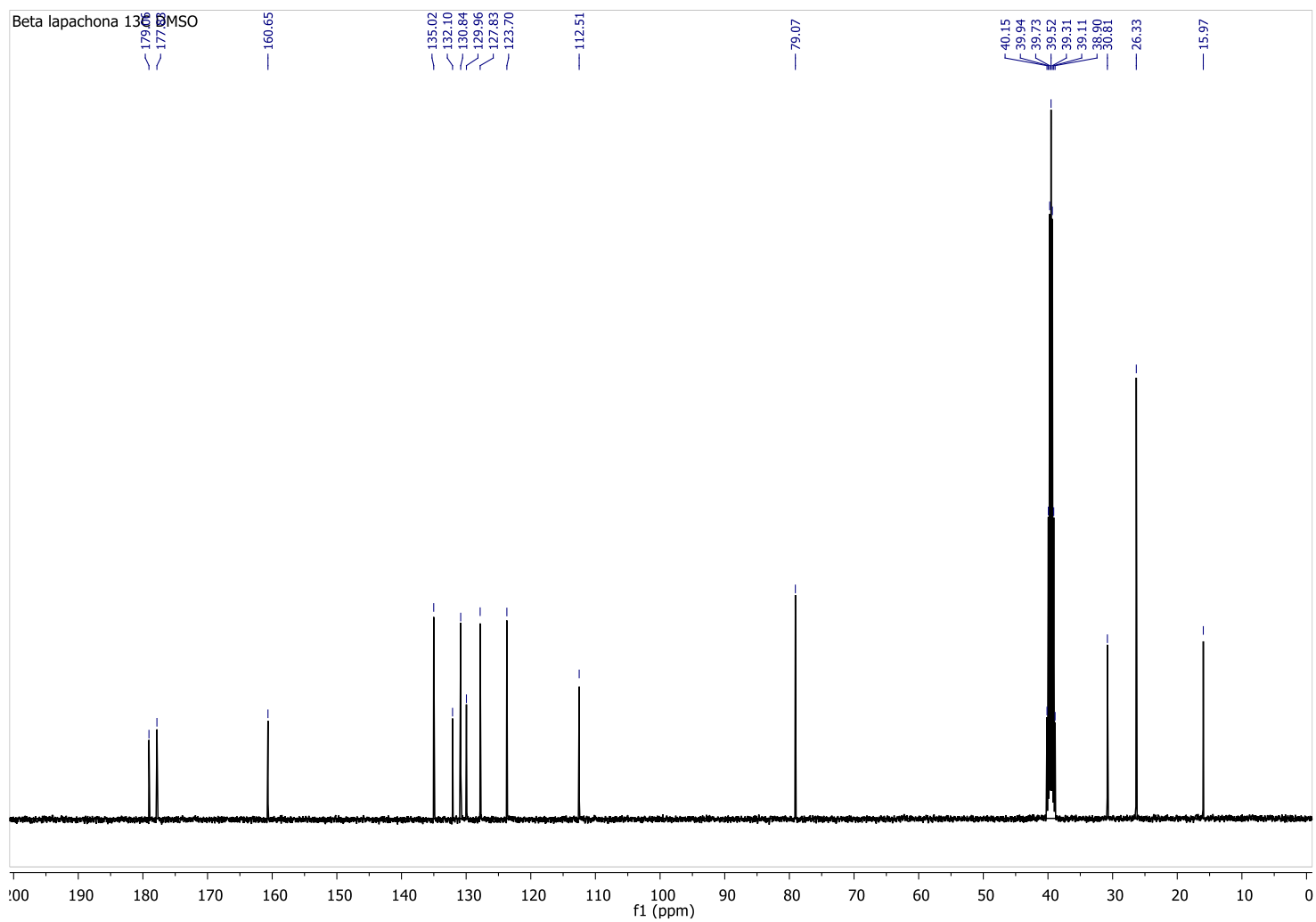
Figura C2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) da β -lapachona (**3**)

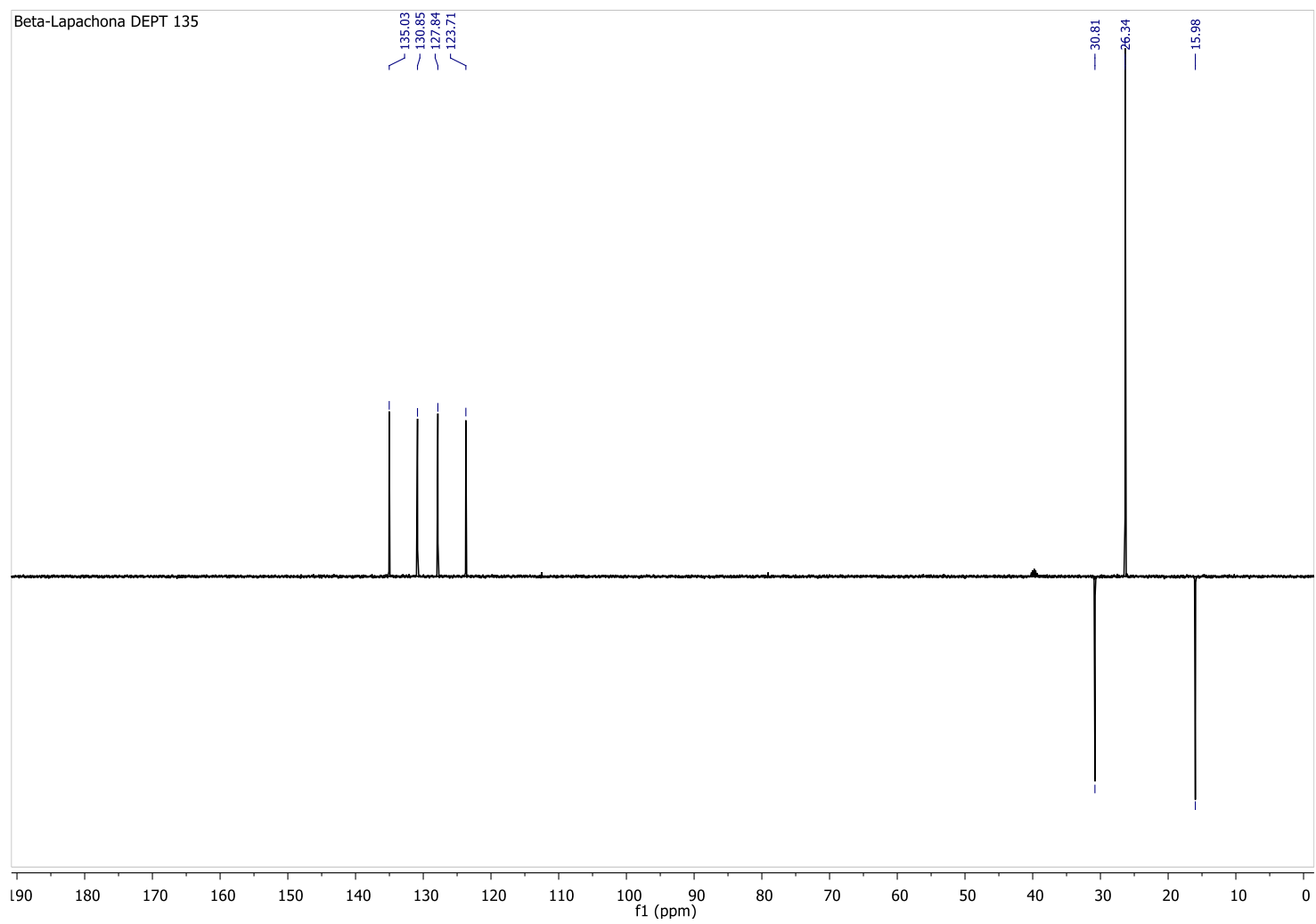
Figura C3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 (400 MHz, DMSO- d_6) da β -lapachona (**3**)

Figura C4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (3)

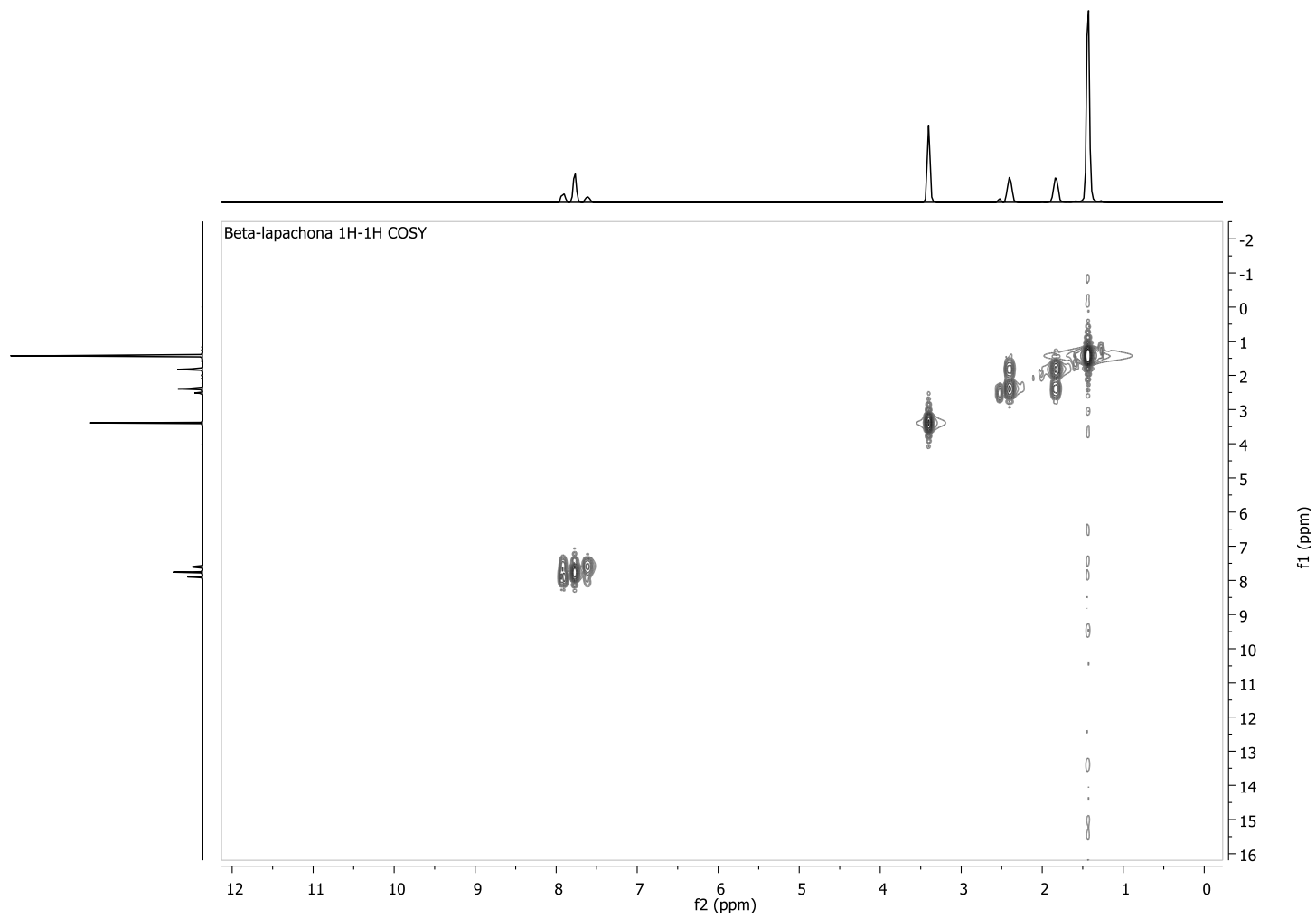


Figura C5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (**3**)

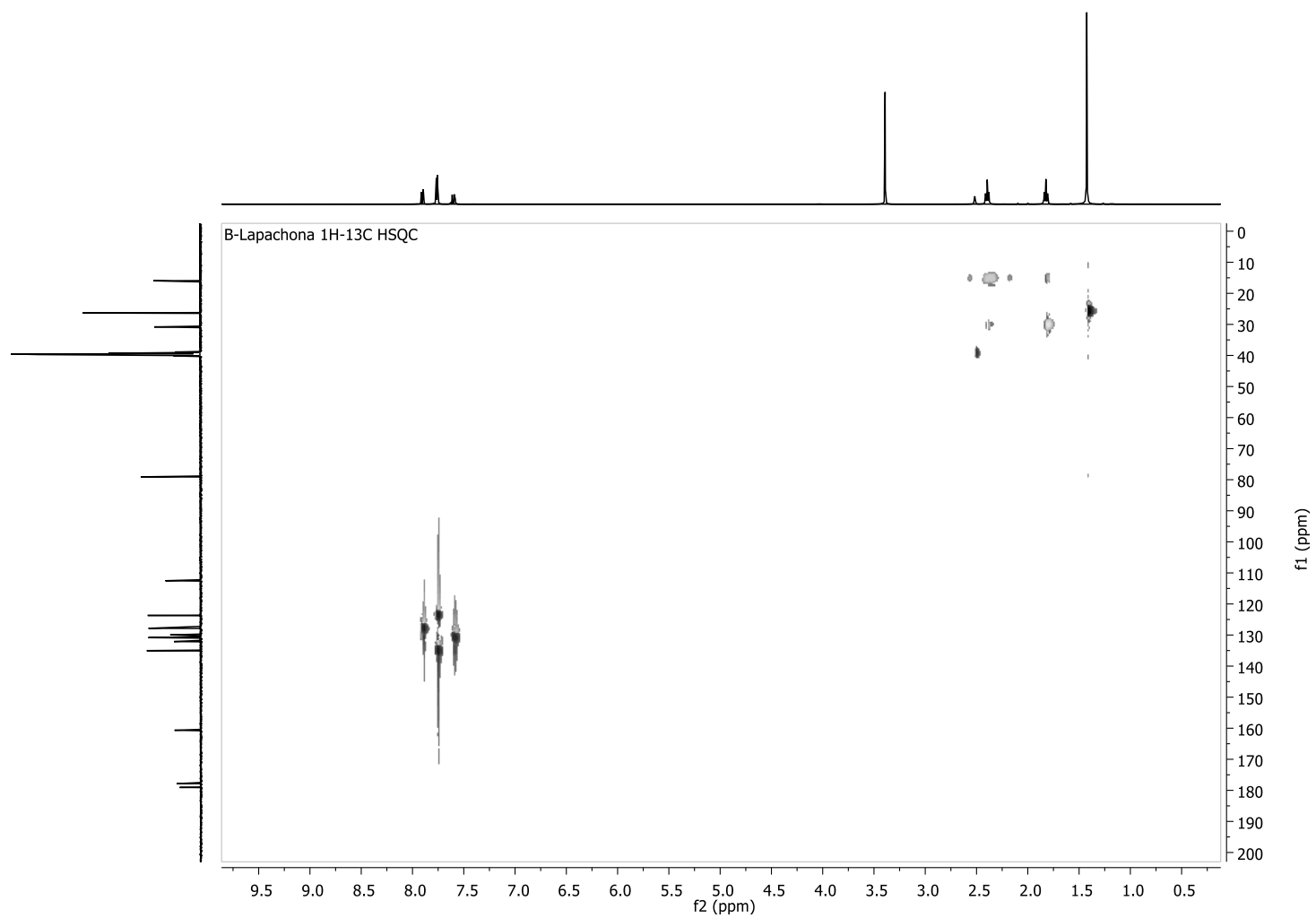
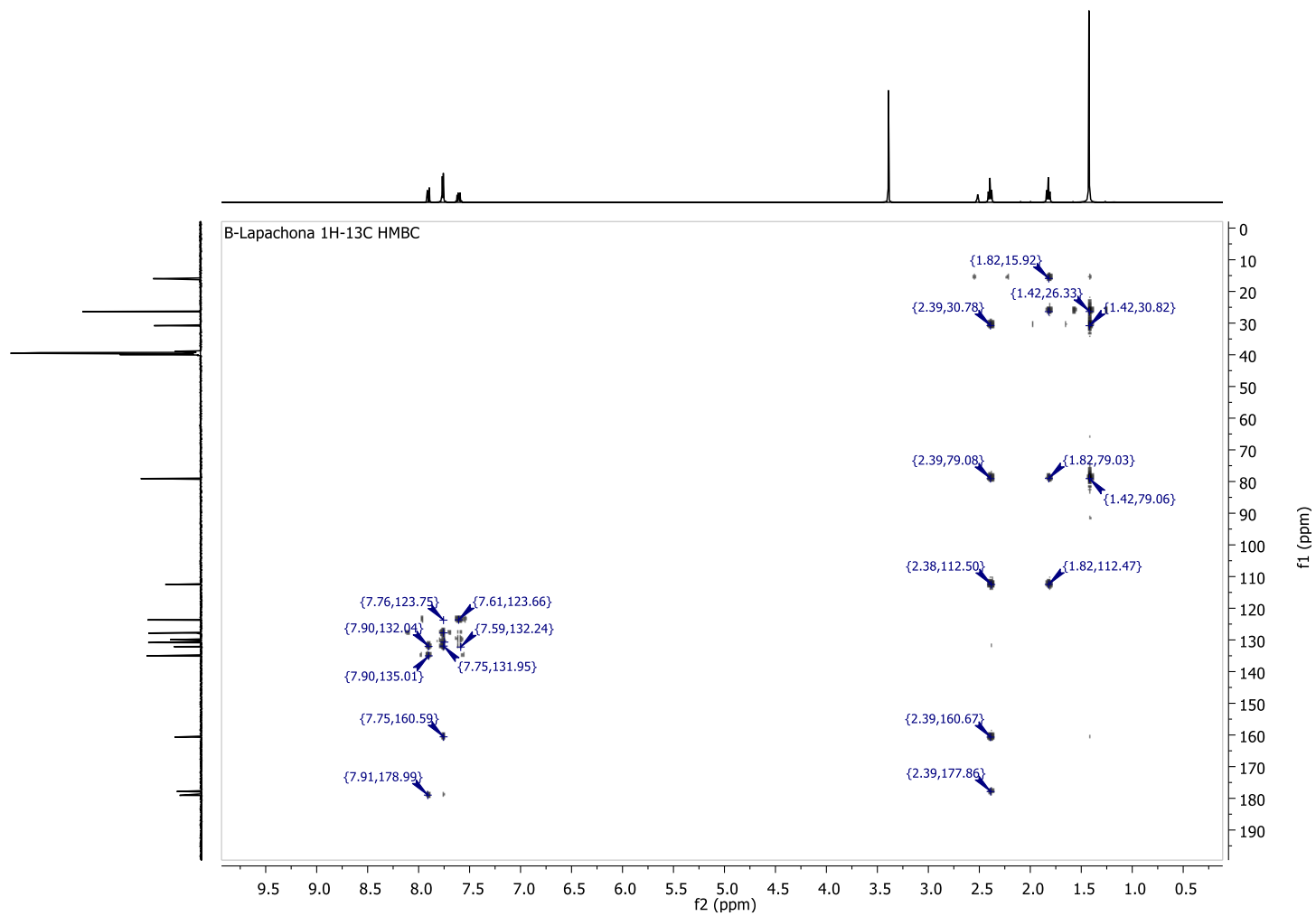


Figura C6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) da β -lapachona (3**)**

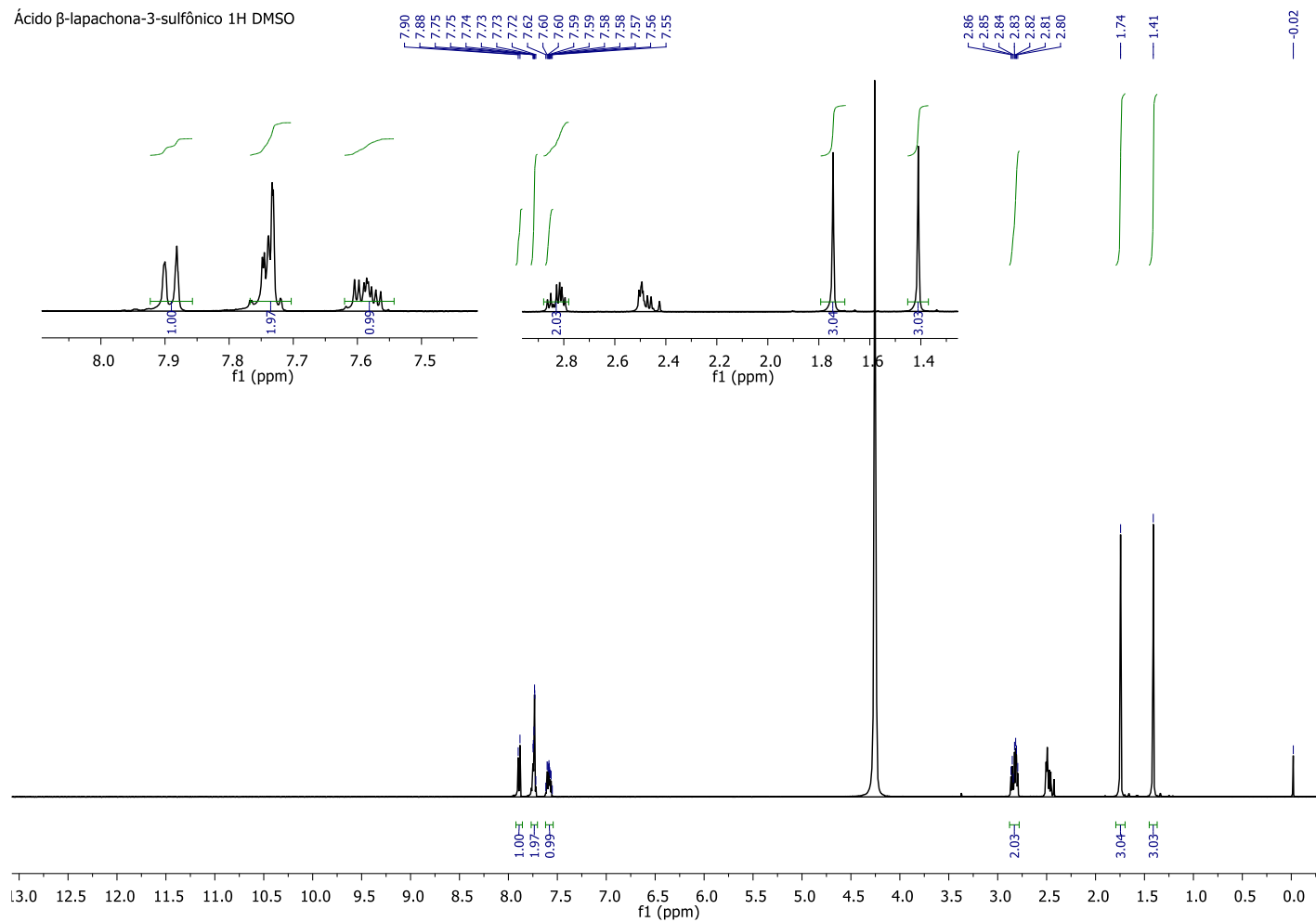
APÊNDICE D – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)**Figura D1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)**

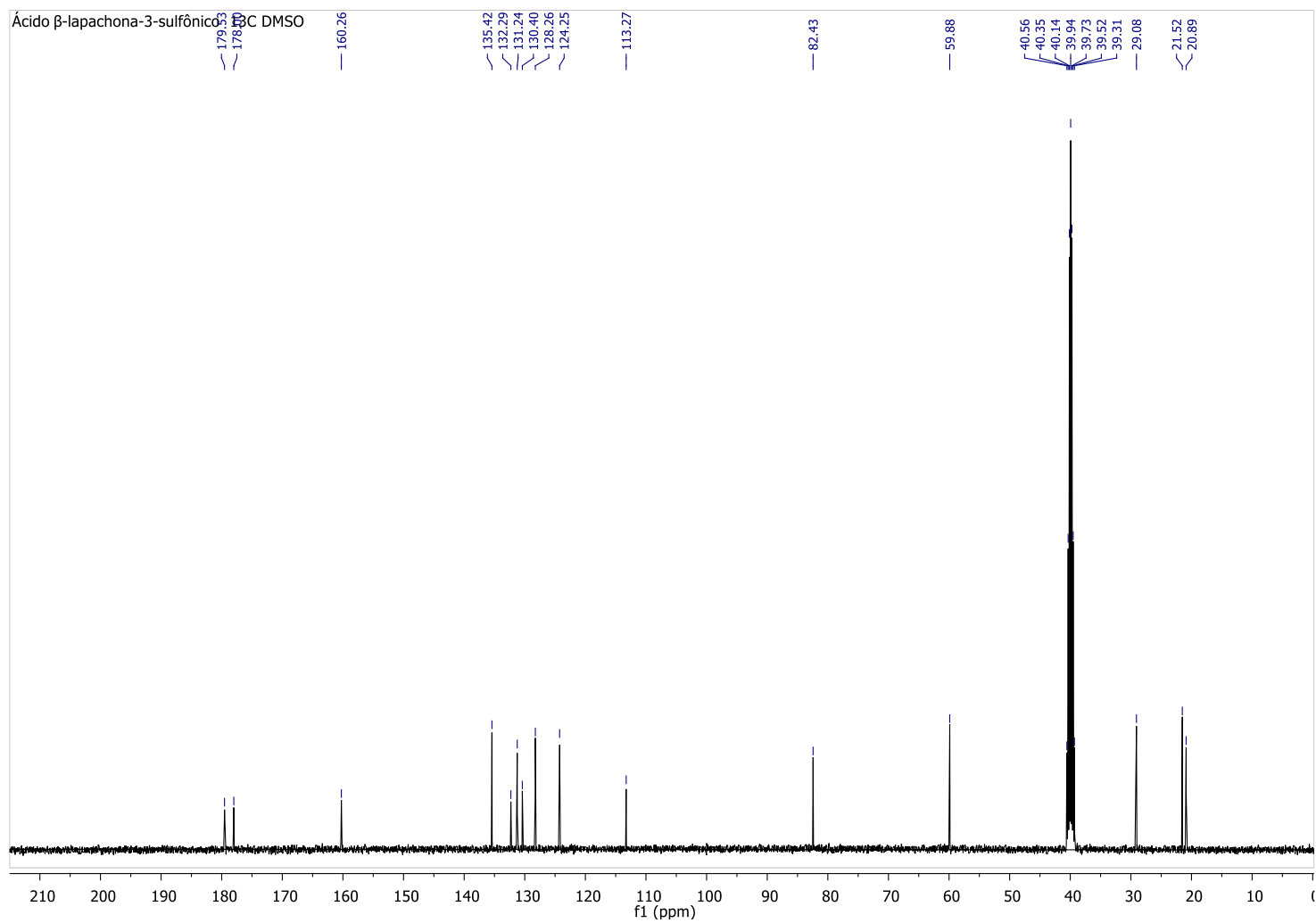
Figura D2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

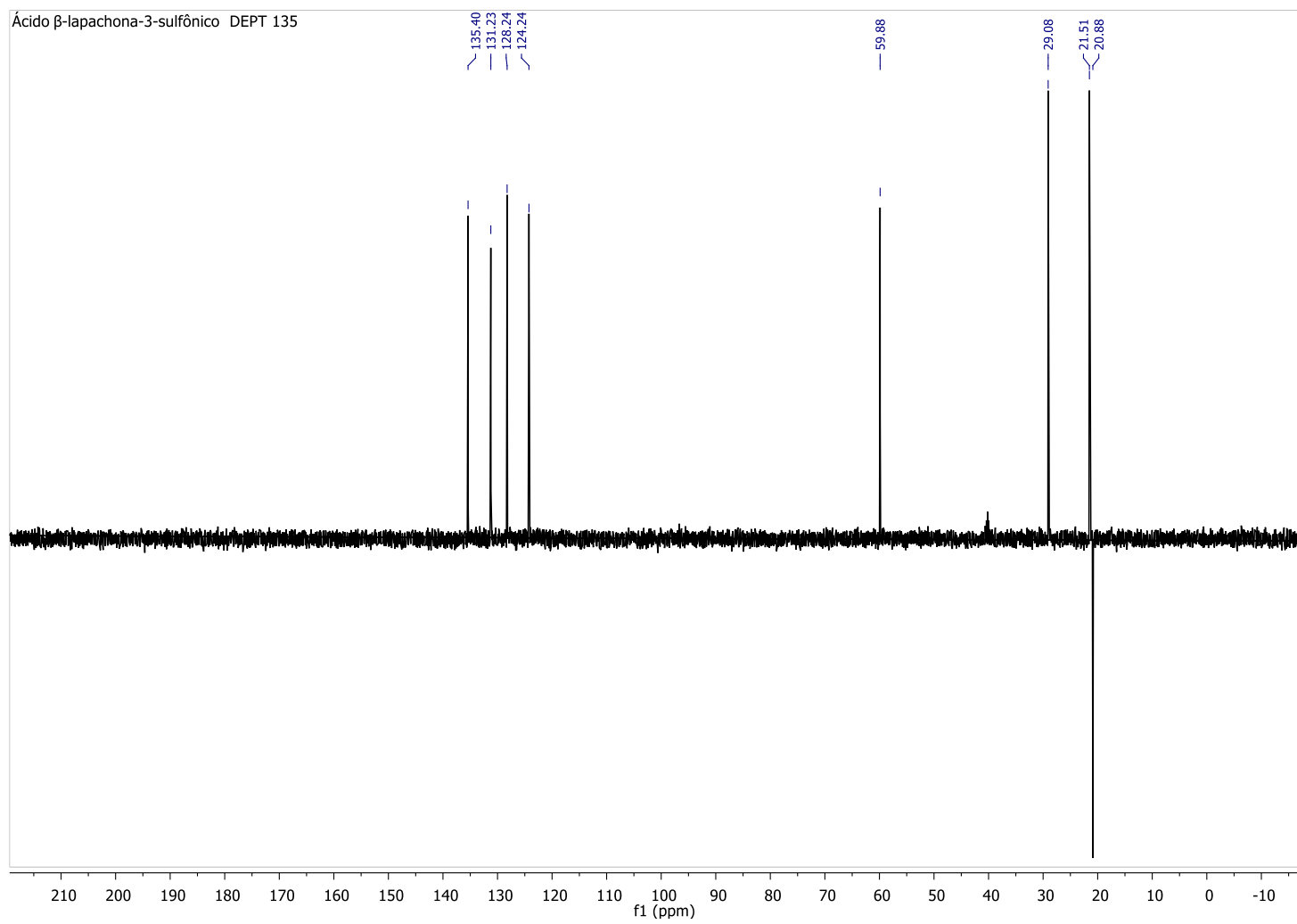
Figura D3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

Figura D4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**)

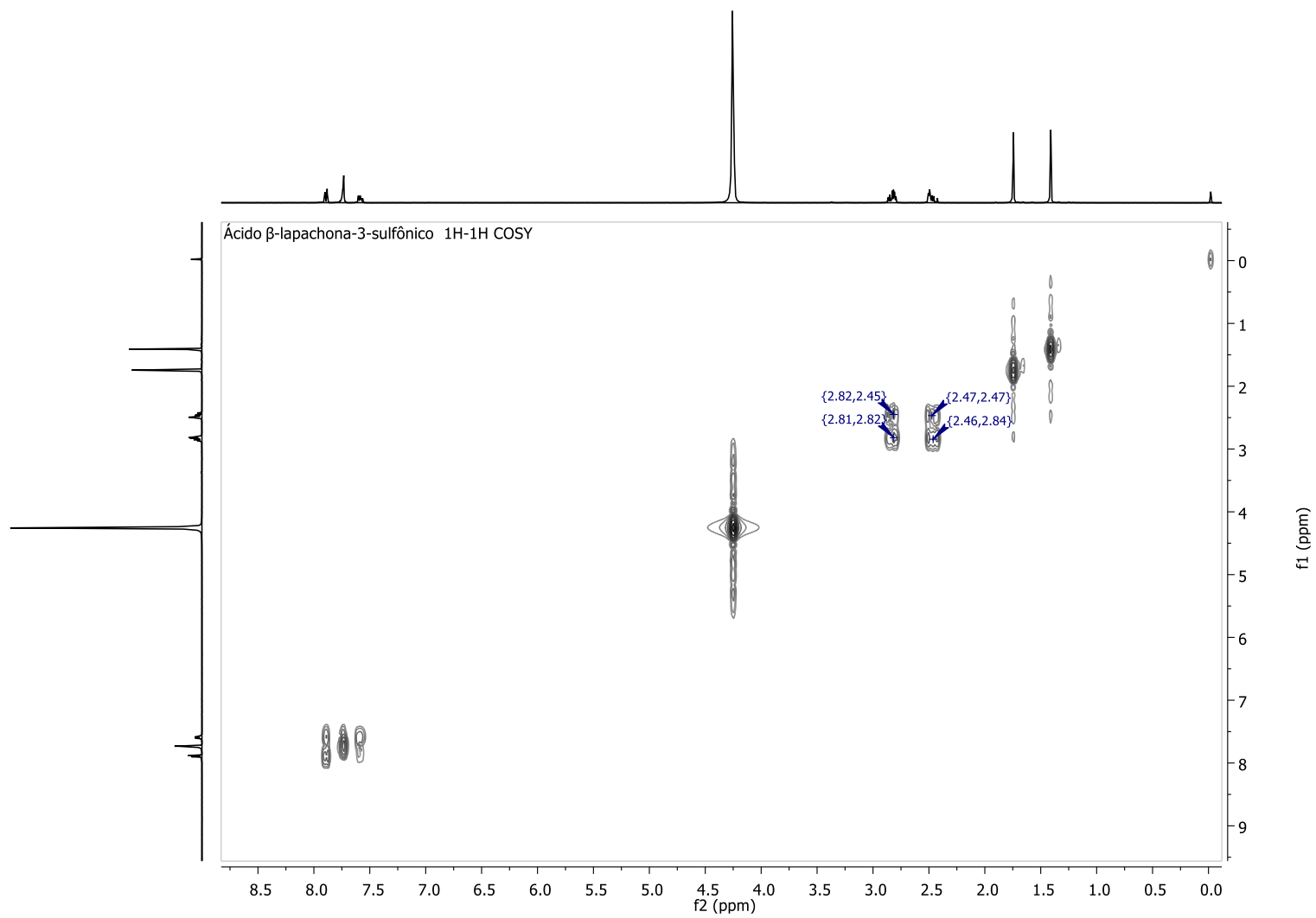


Figura D5- Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

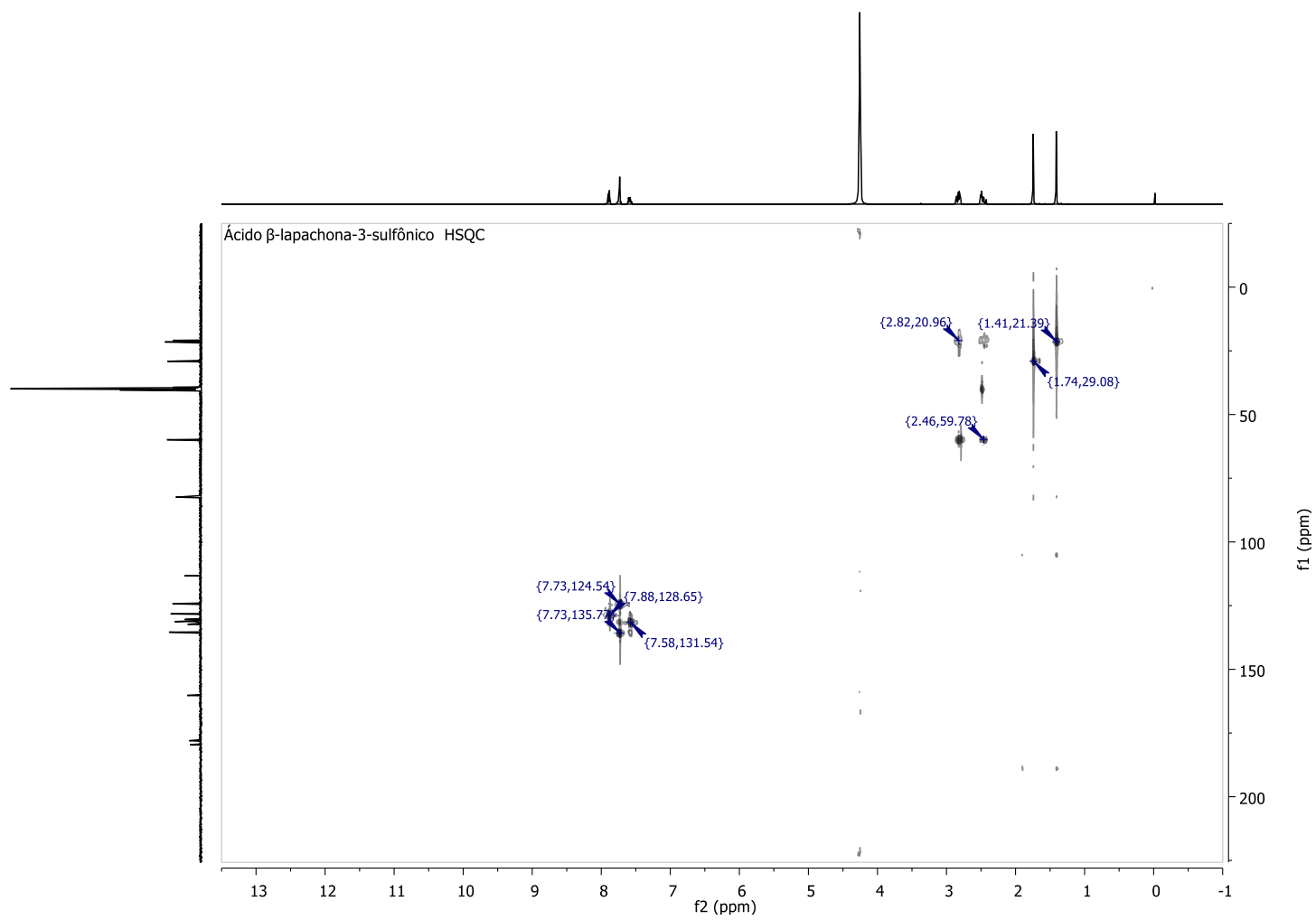
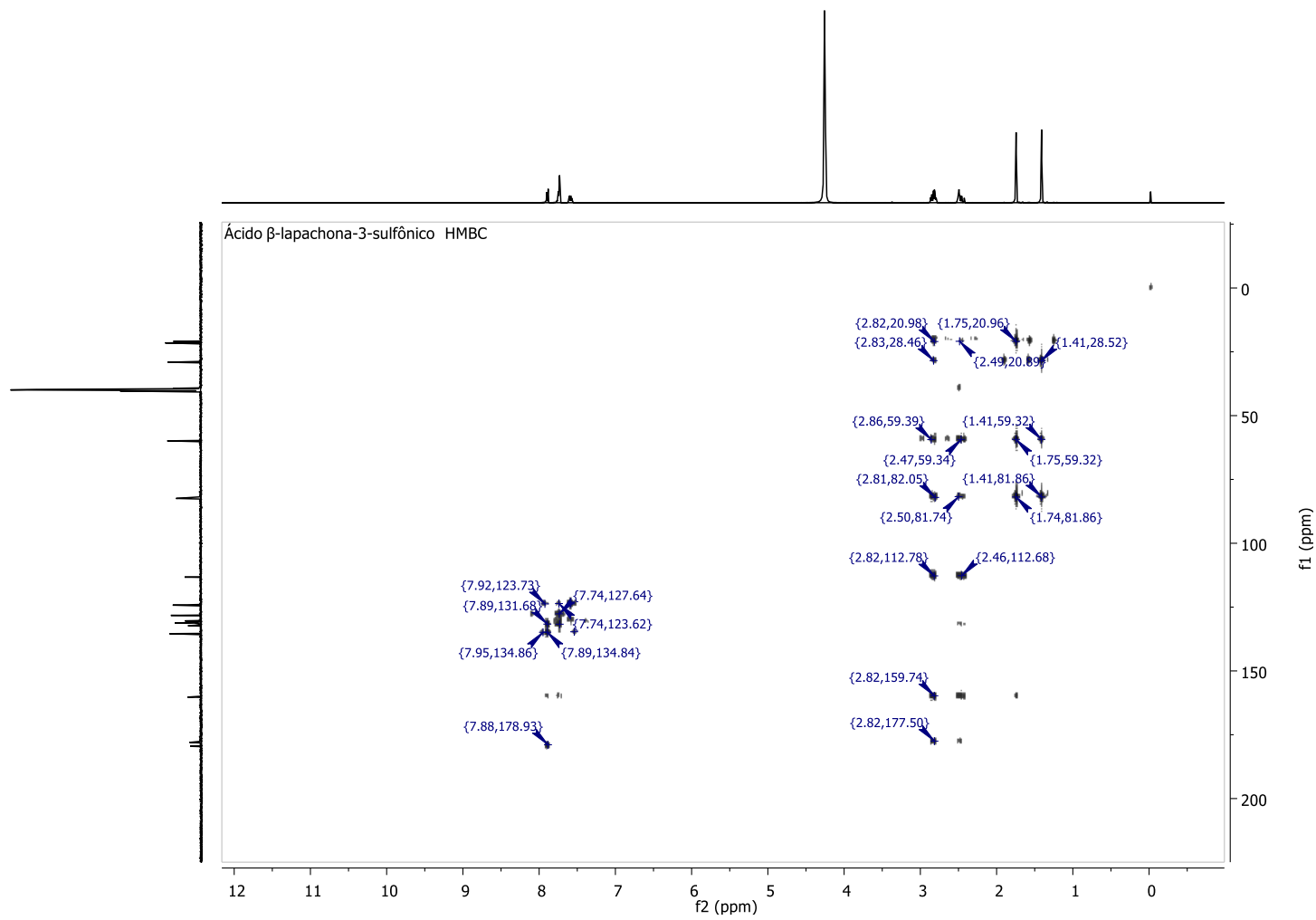


Figura D6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

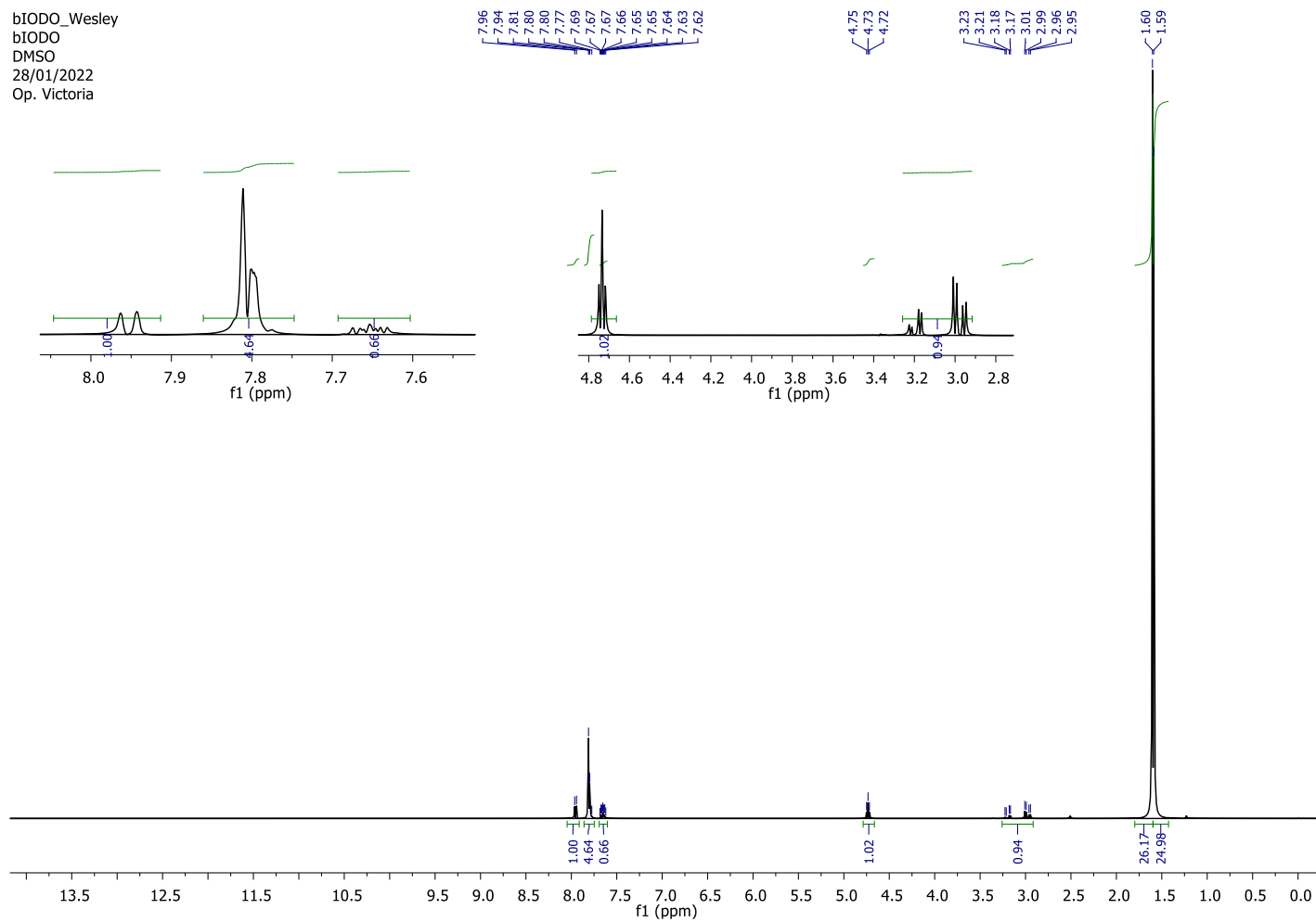
APÊNDICE E – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do do 3-iodo- β -lapachona (5)**Figura E1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5)**

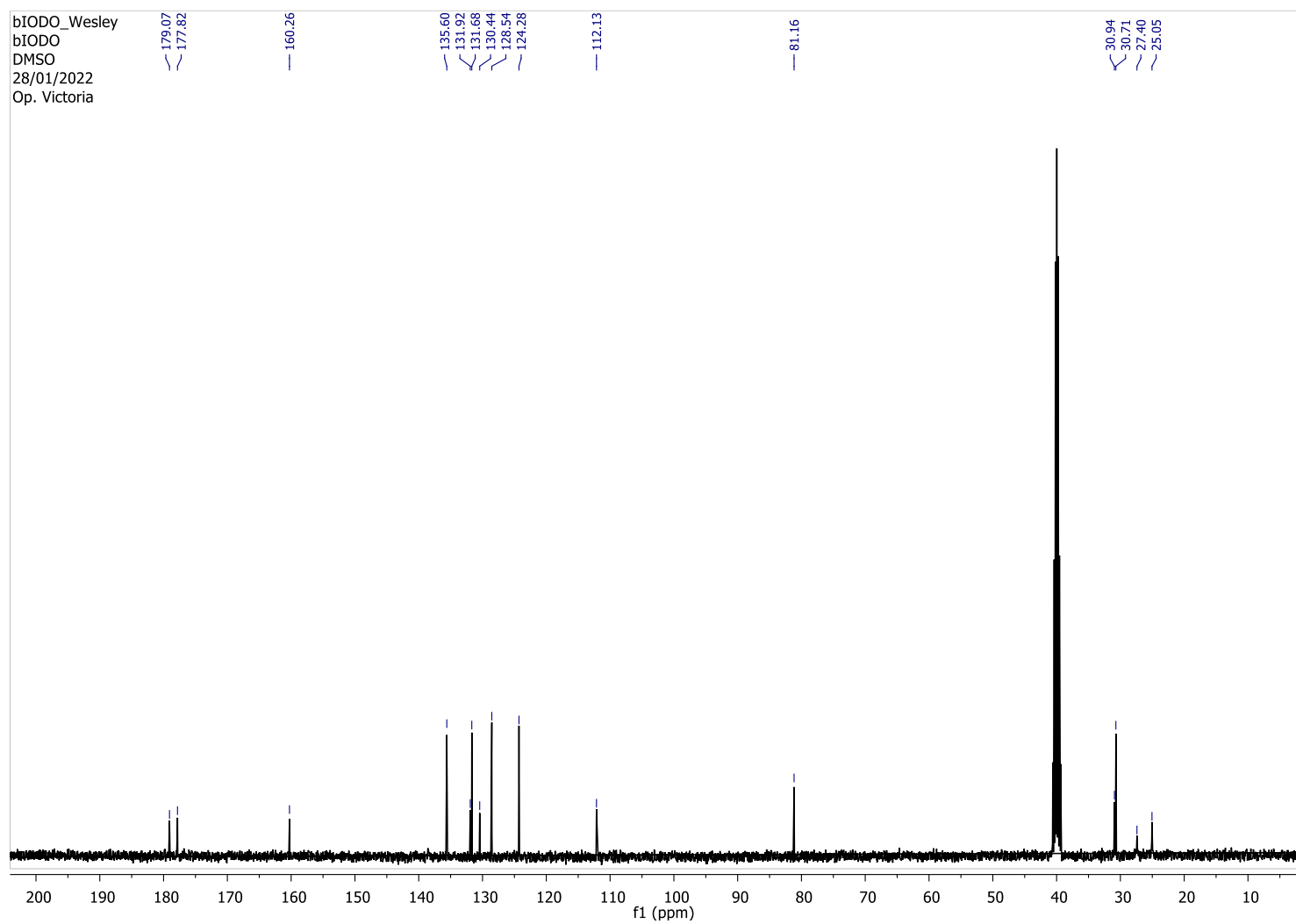
Figura E2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

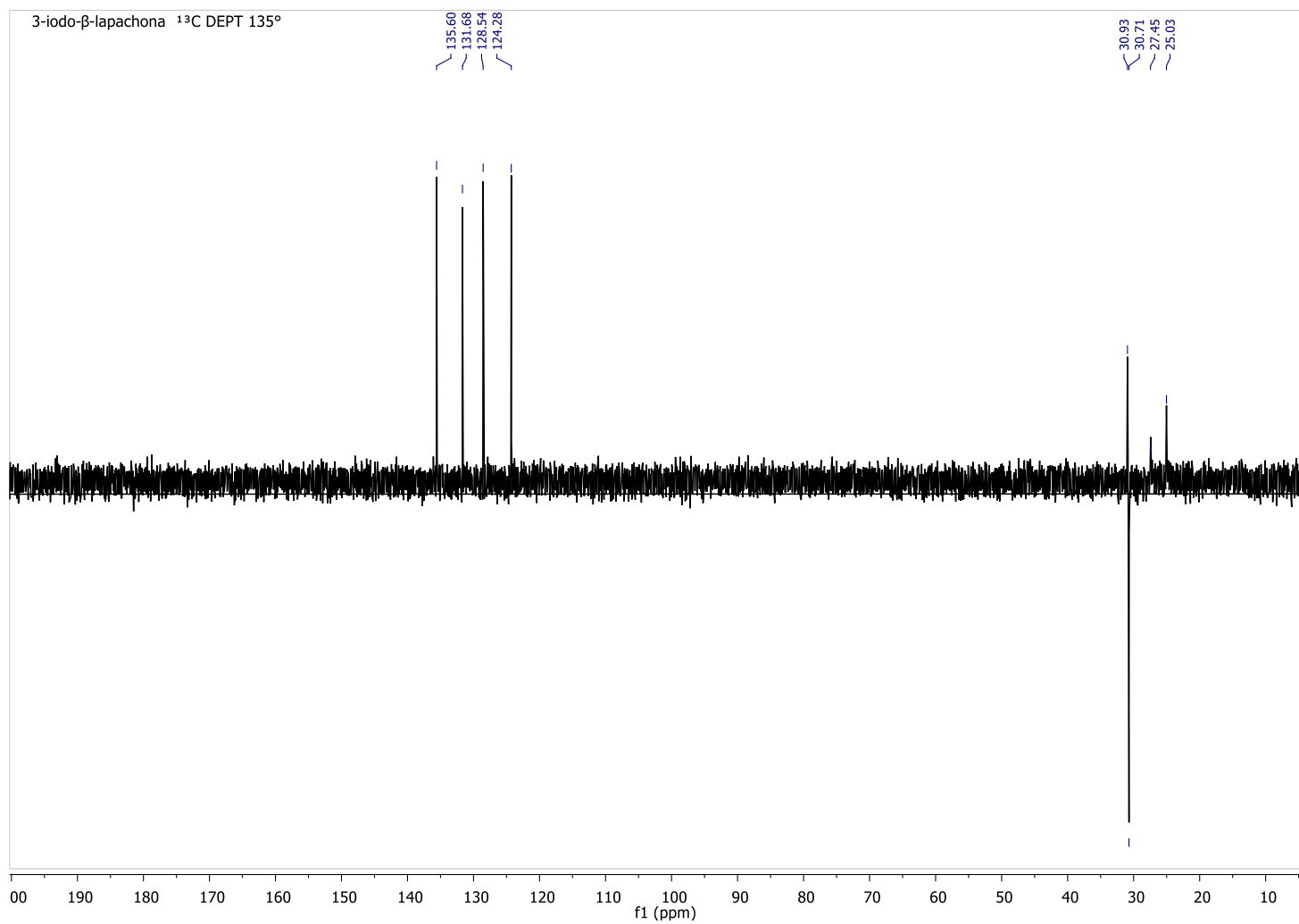
Figura E3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5)

Figura E4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

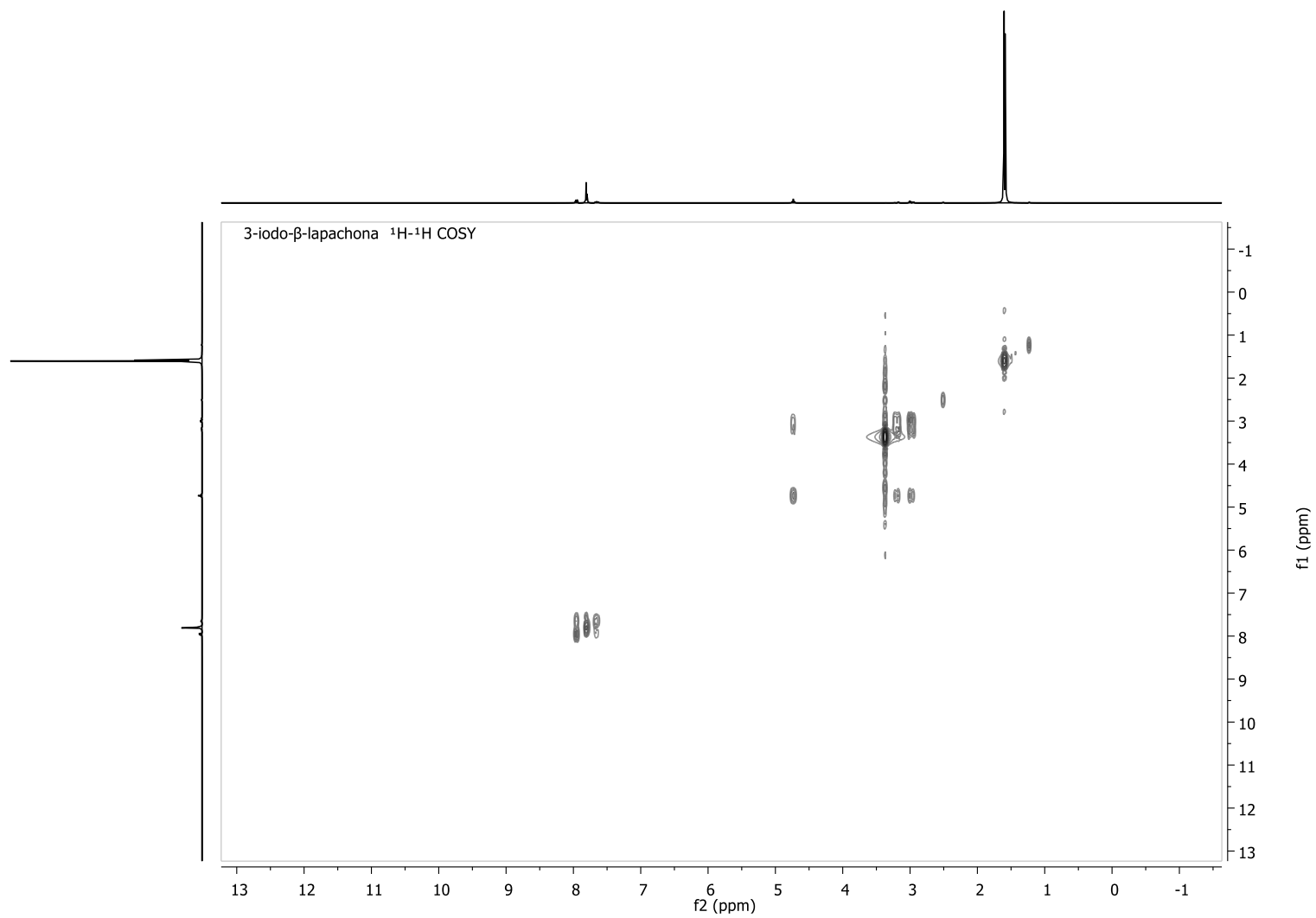


Figura E5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

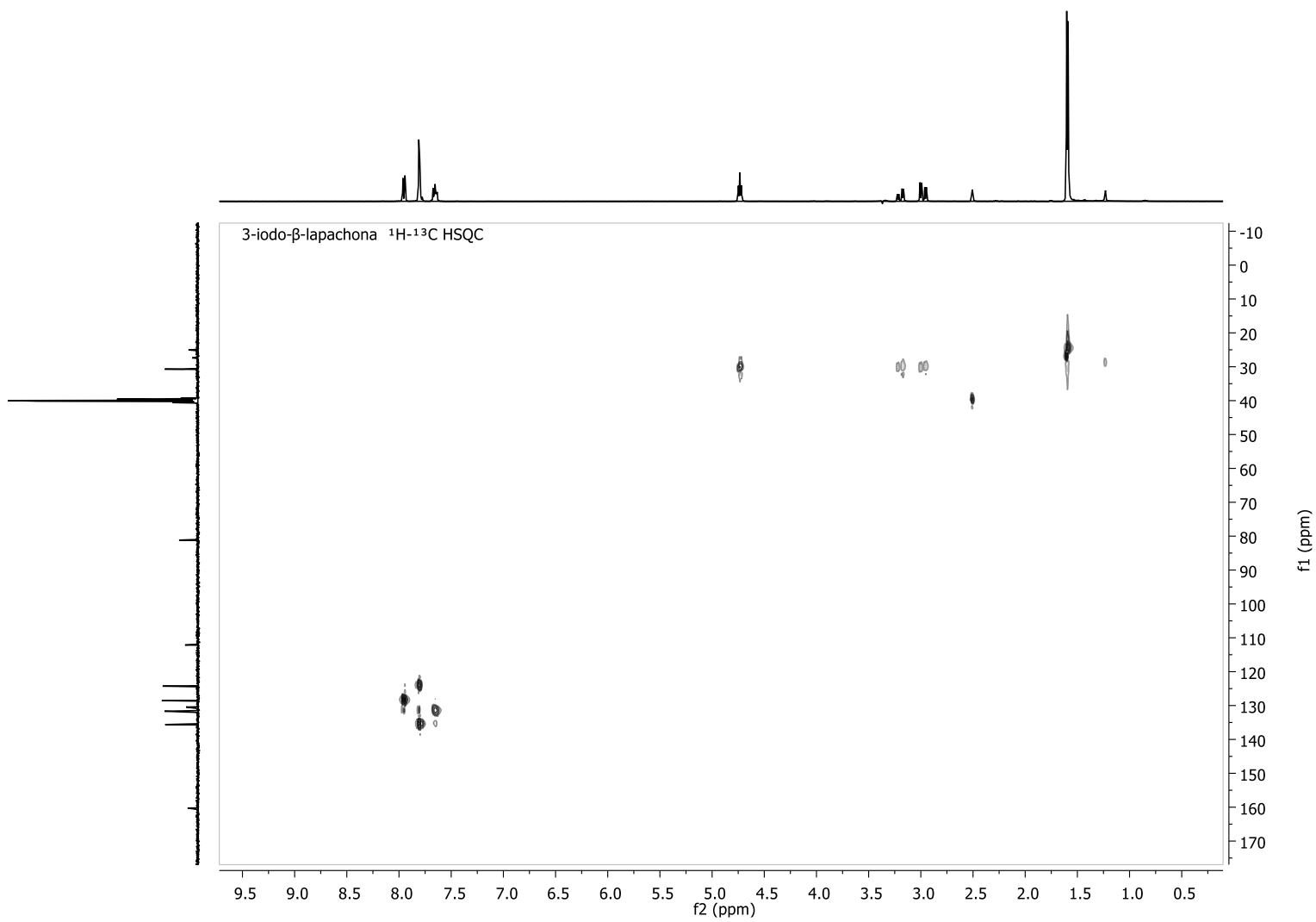
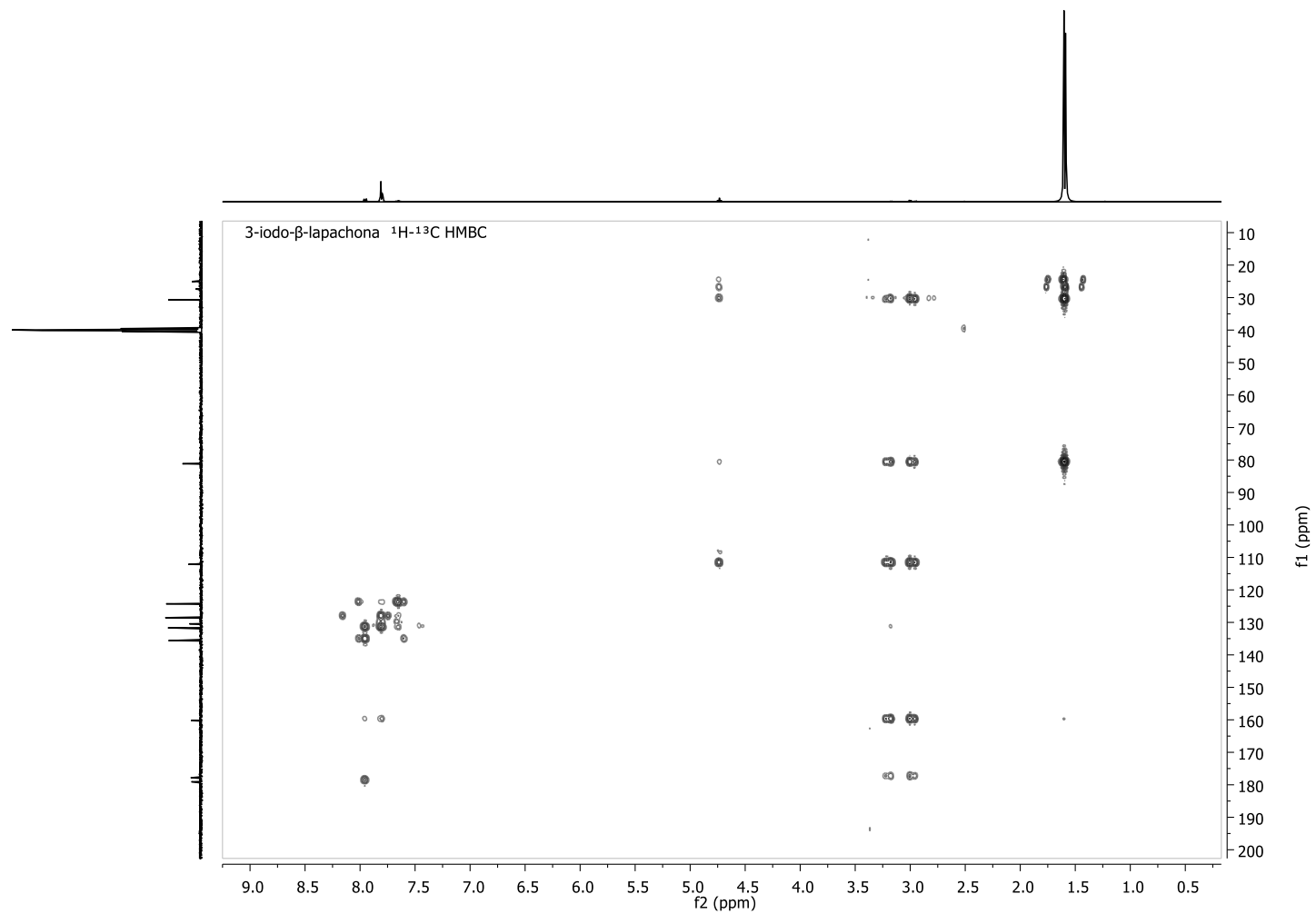


Figura E6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

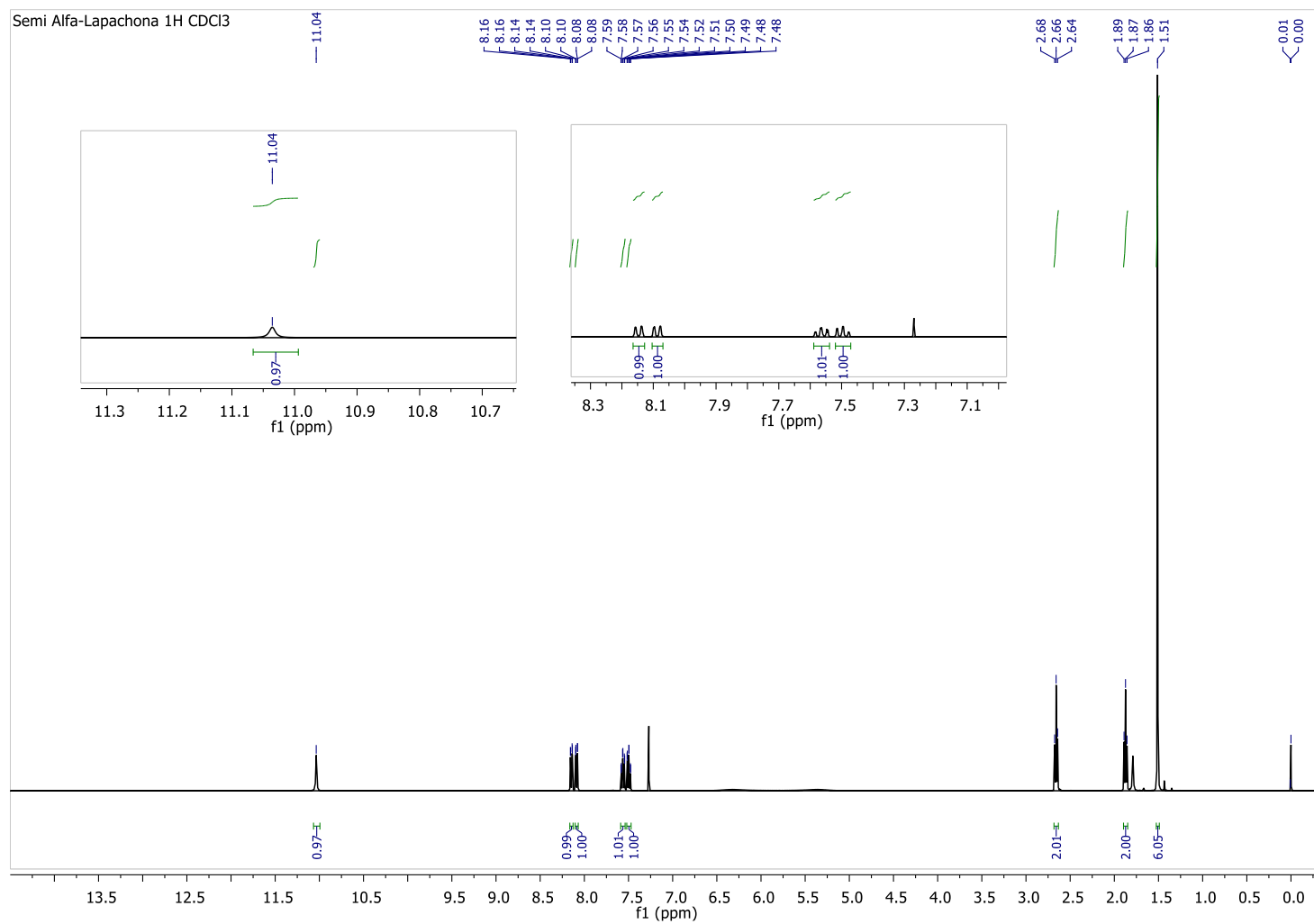
APÊNDICE F – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do SMC1**Figura F1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (SMC1)**

Figura F2 - Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

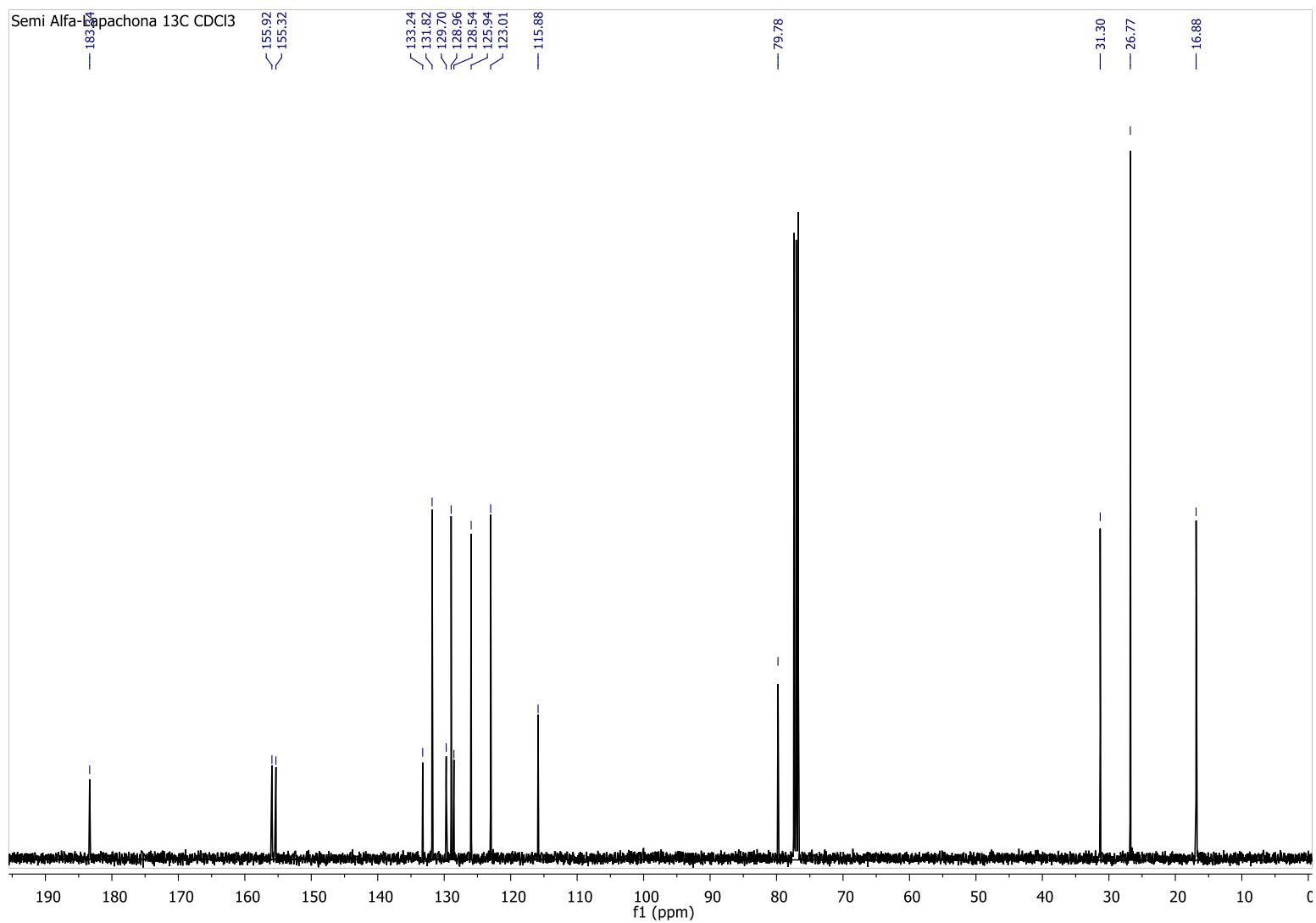


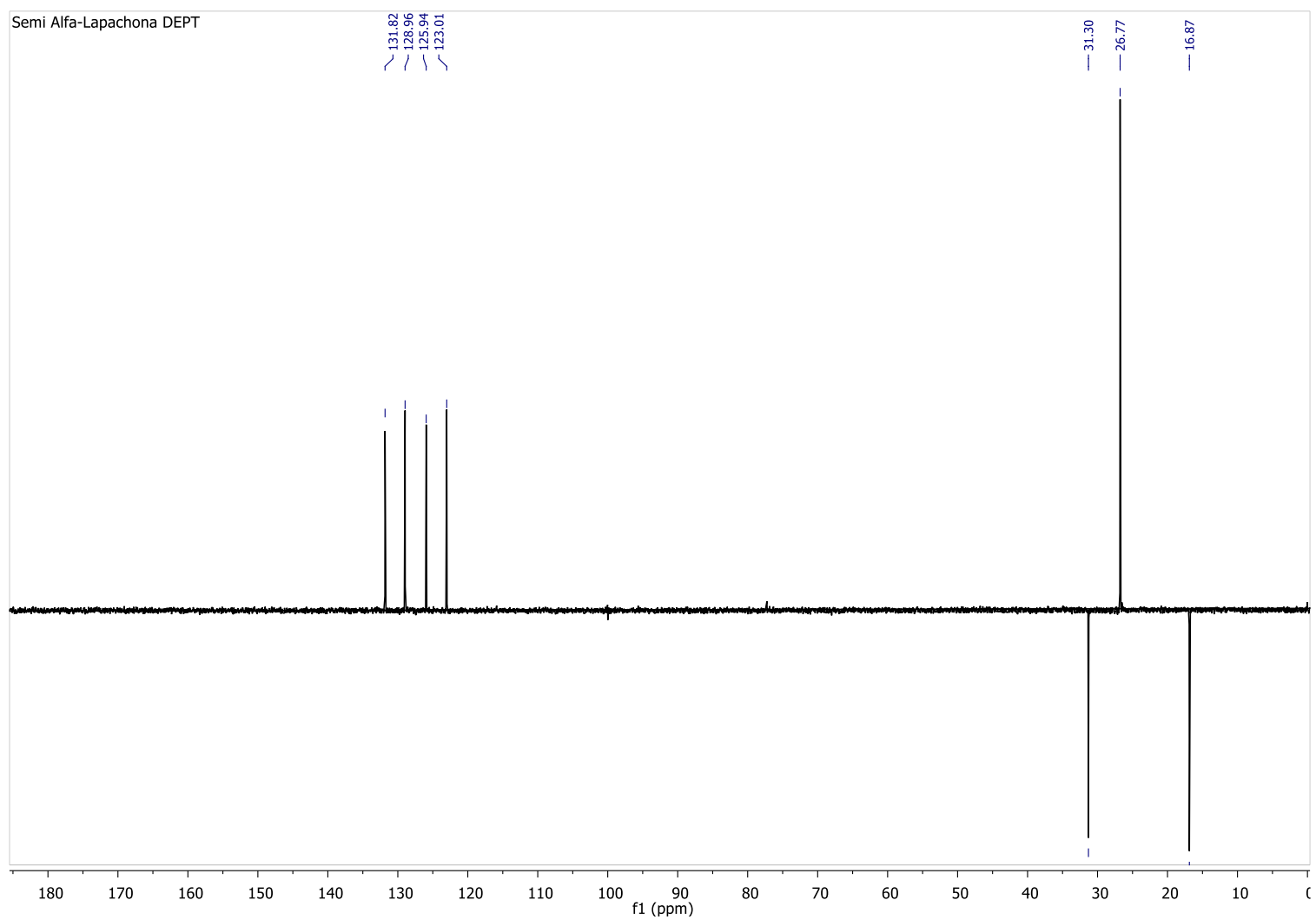
Figura F3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

Figura F4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

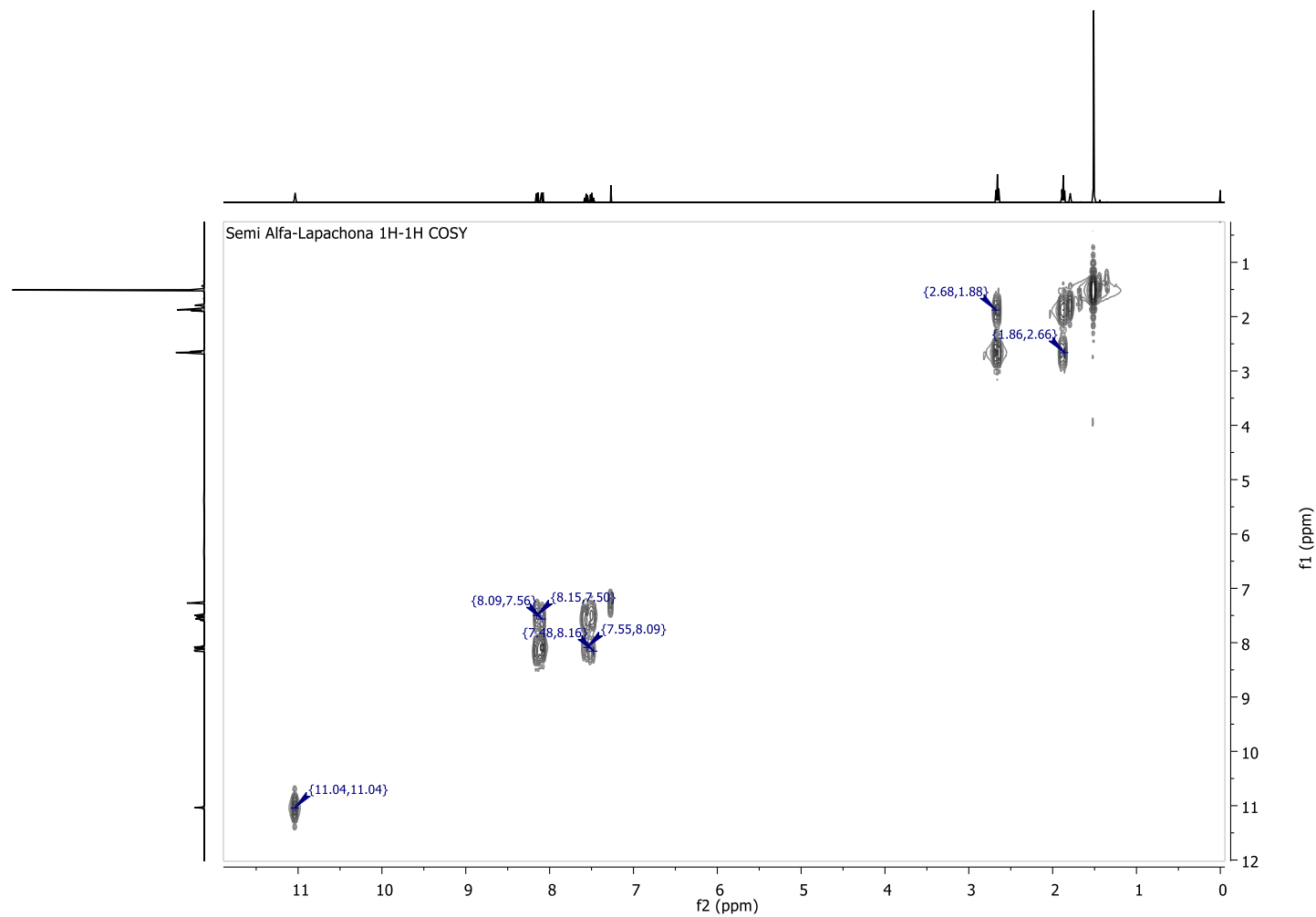


Figura F5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

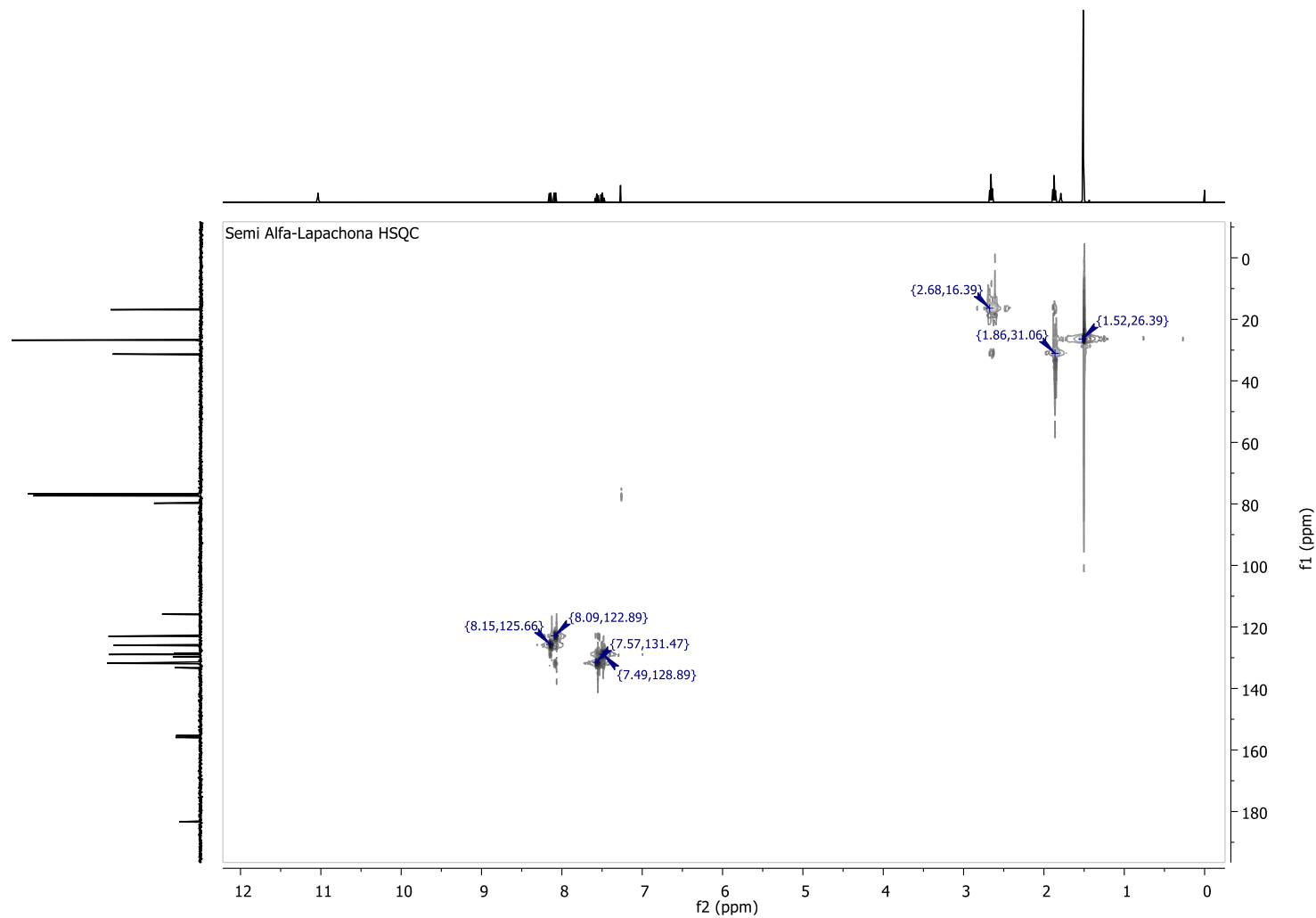


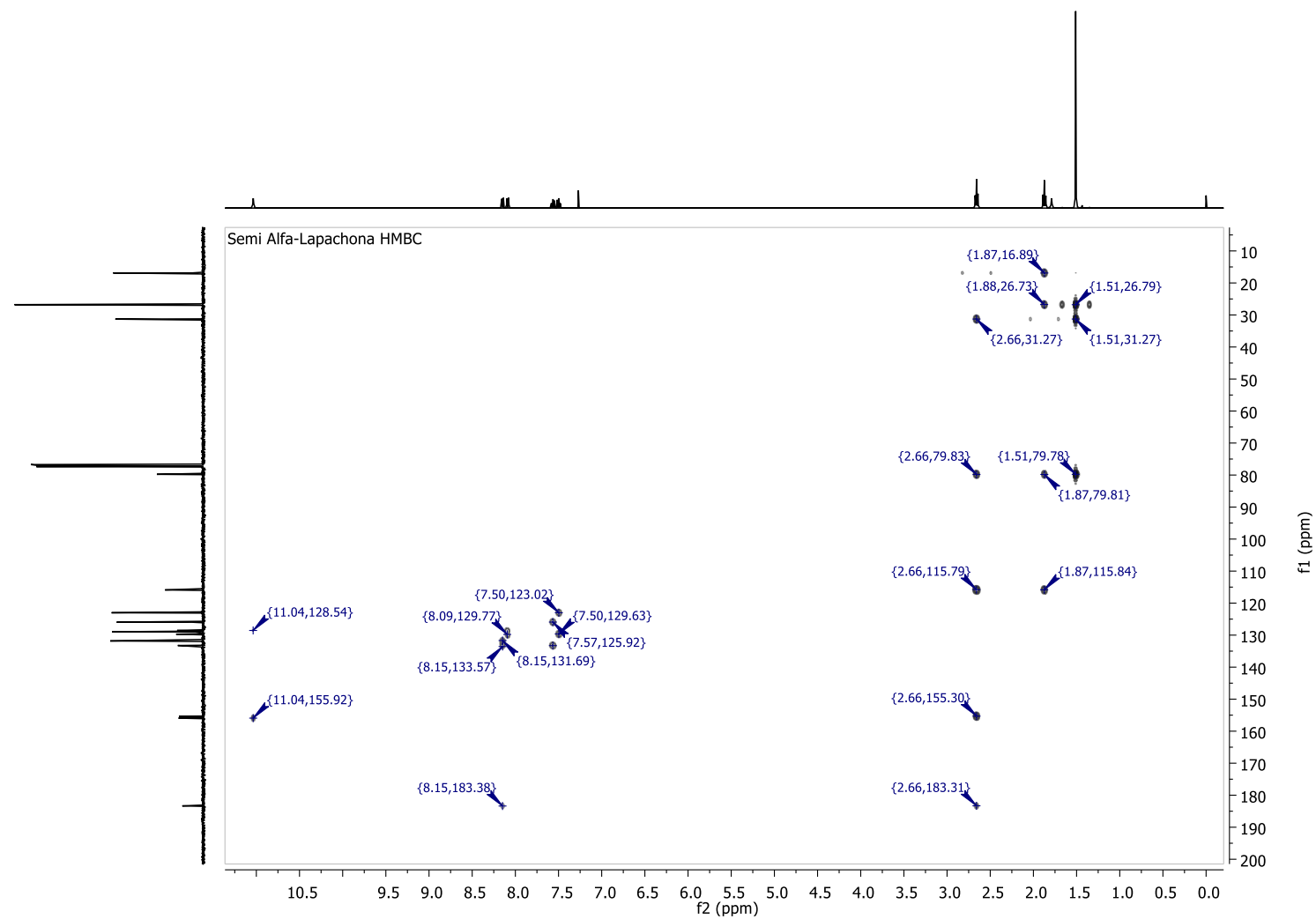
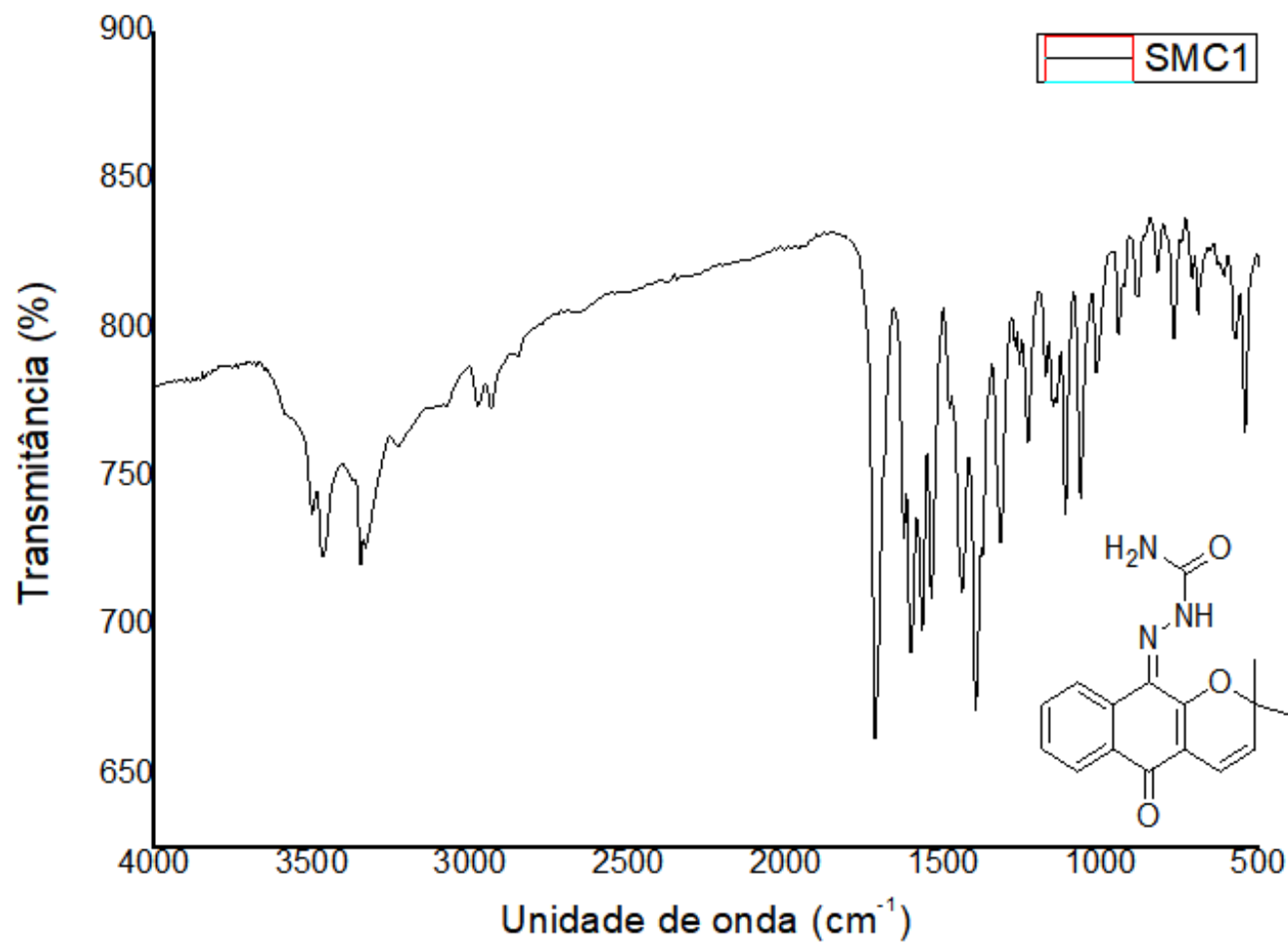
Figura F6- Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, CDCl_3) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (**SMC1**)

Figura F7- Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2h-benzo[g]cromeno-10(5h)ilideno)semicarbazida (**SMC1**)



APÊNDICE G – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do **SMC2**

Figura G1 - Espectro de RMN ^1H (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

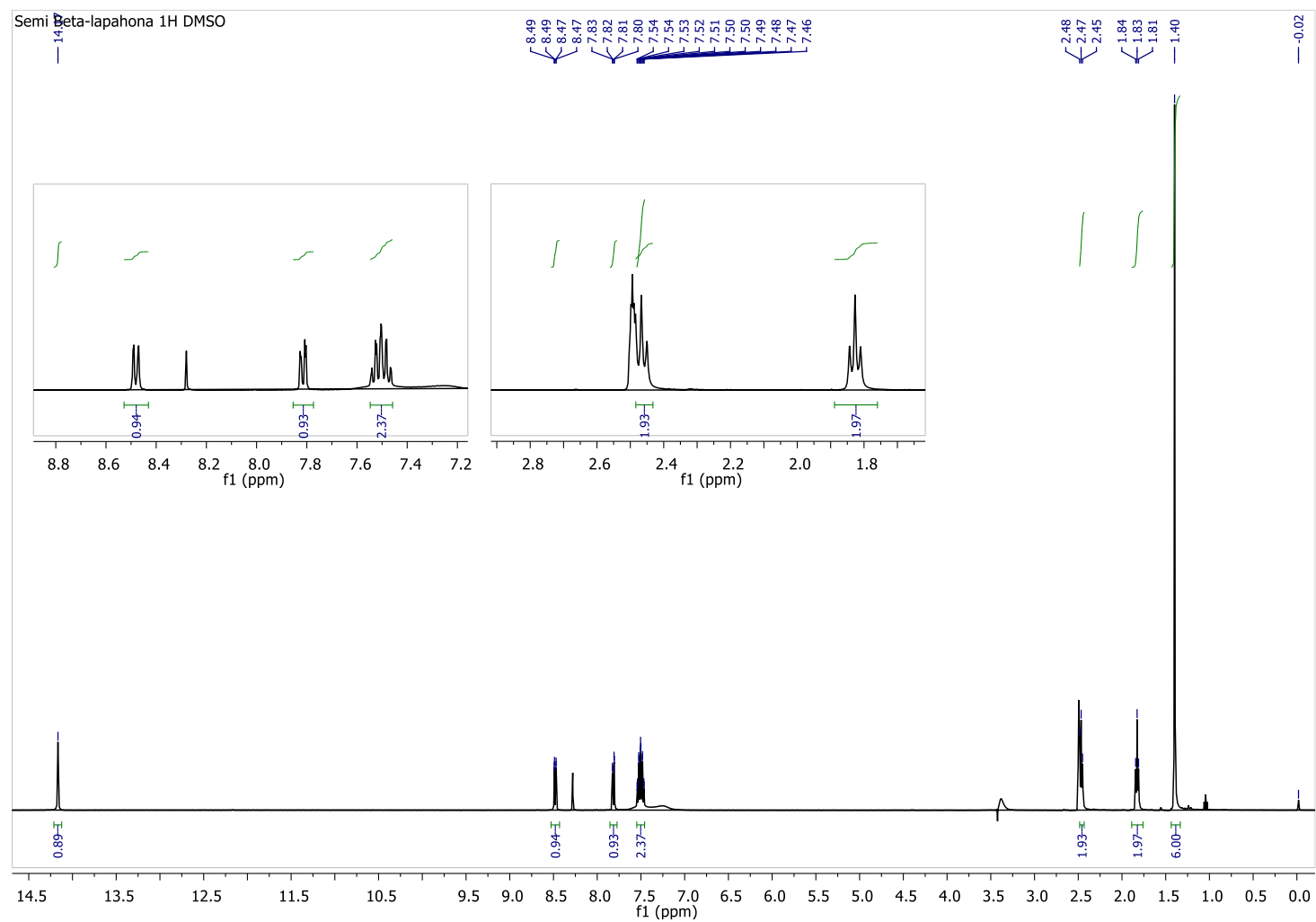


Figura G2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

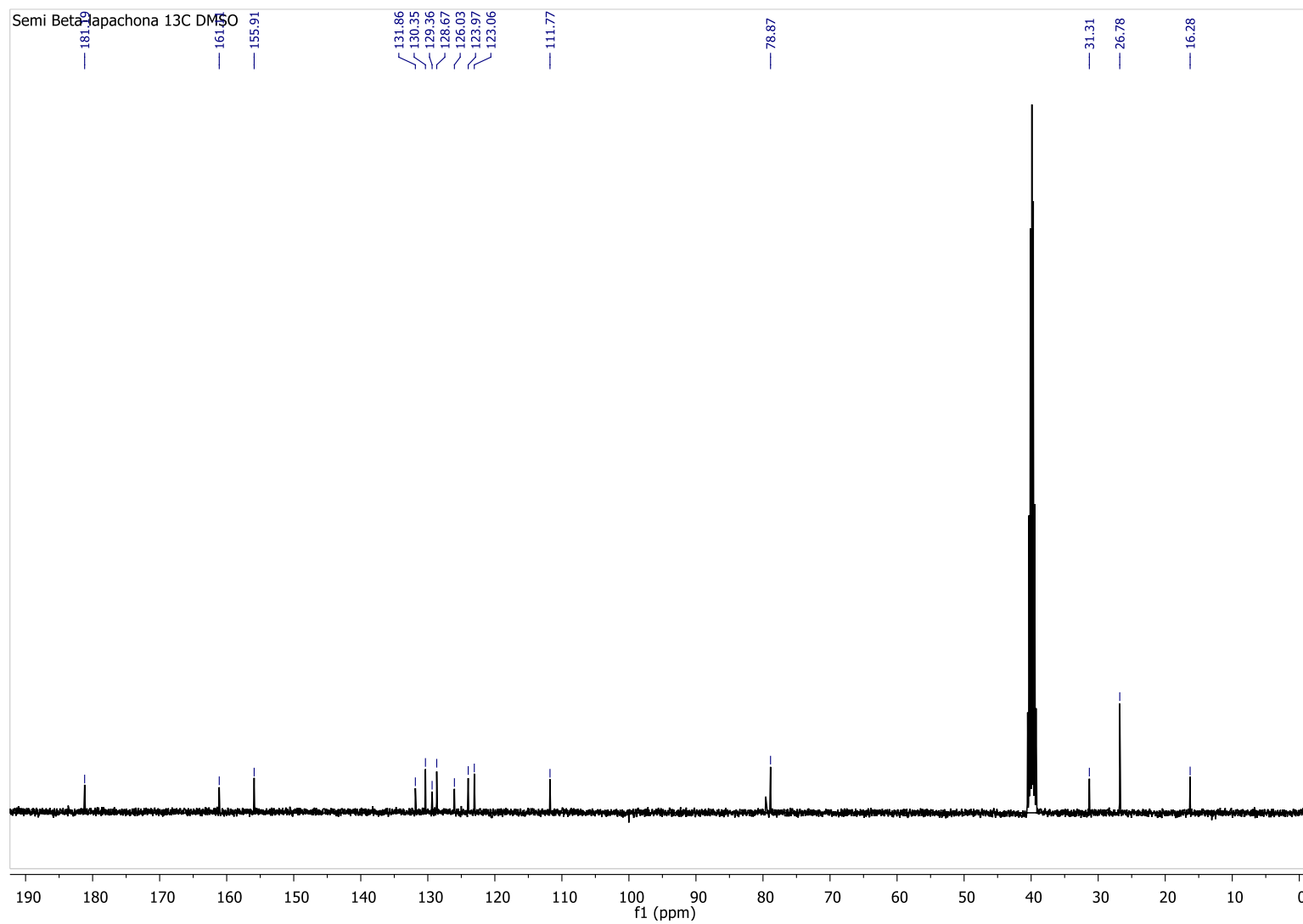


Figura G3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6(5*H*)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

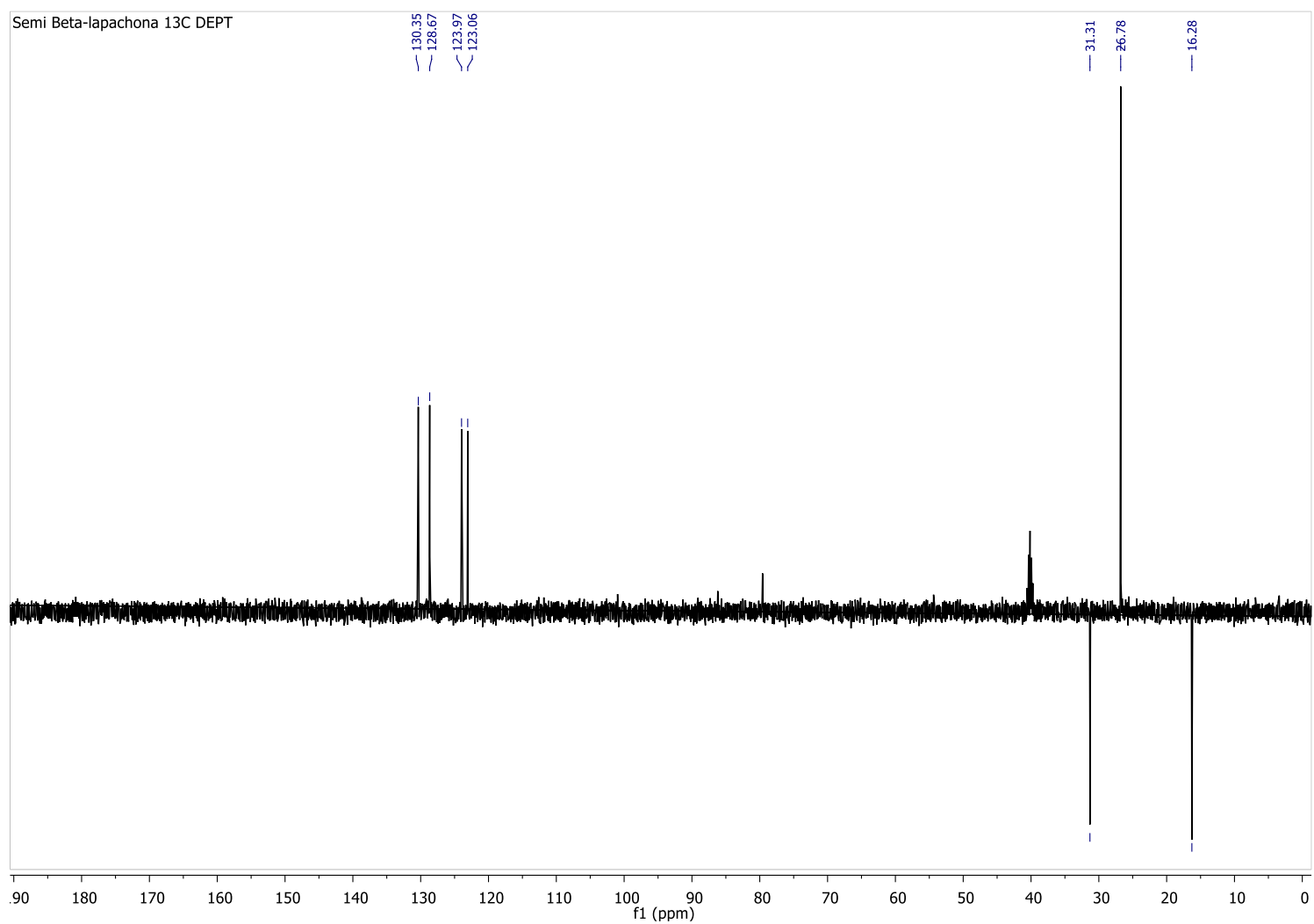


Figura G4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

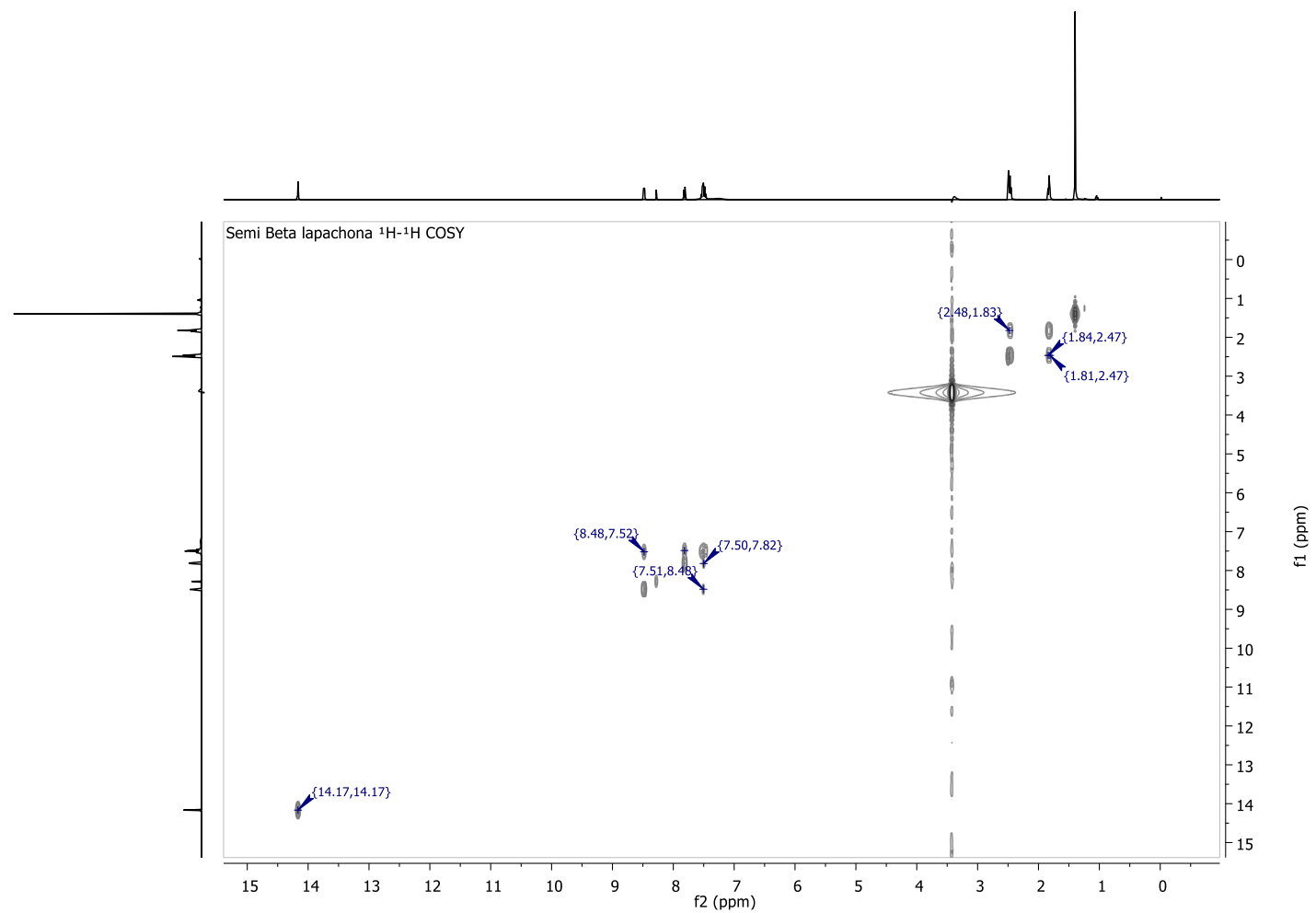


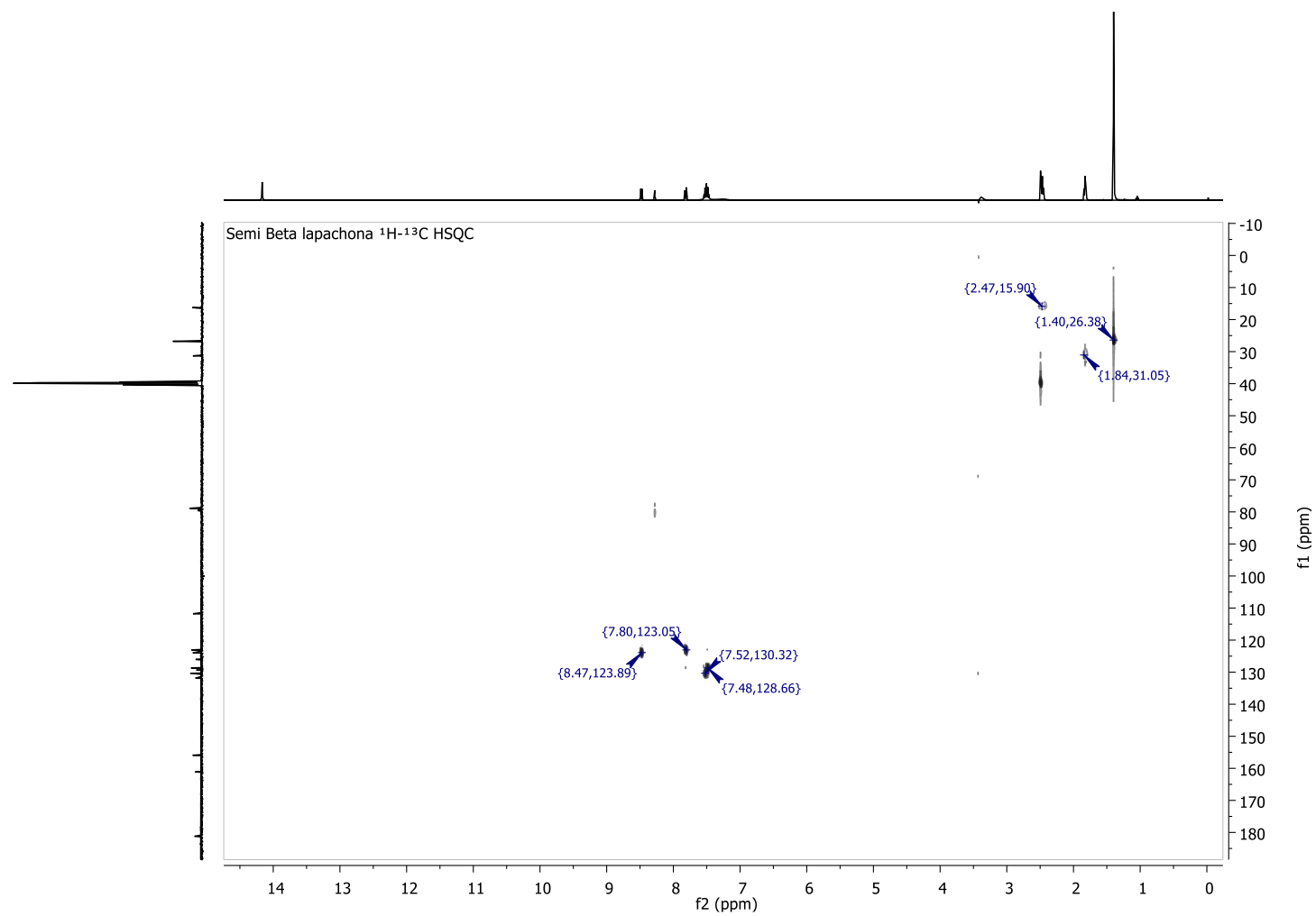
Figura G5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

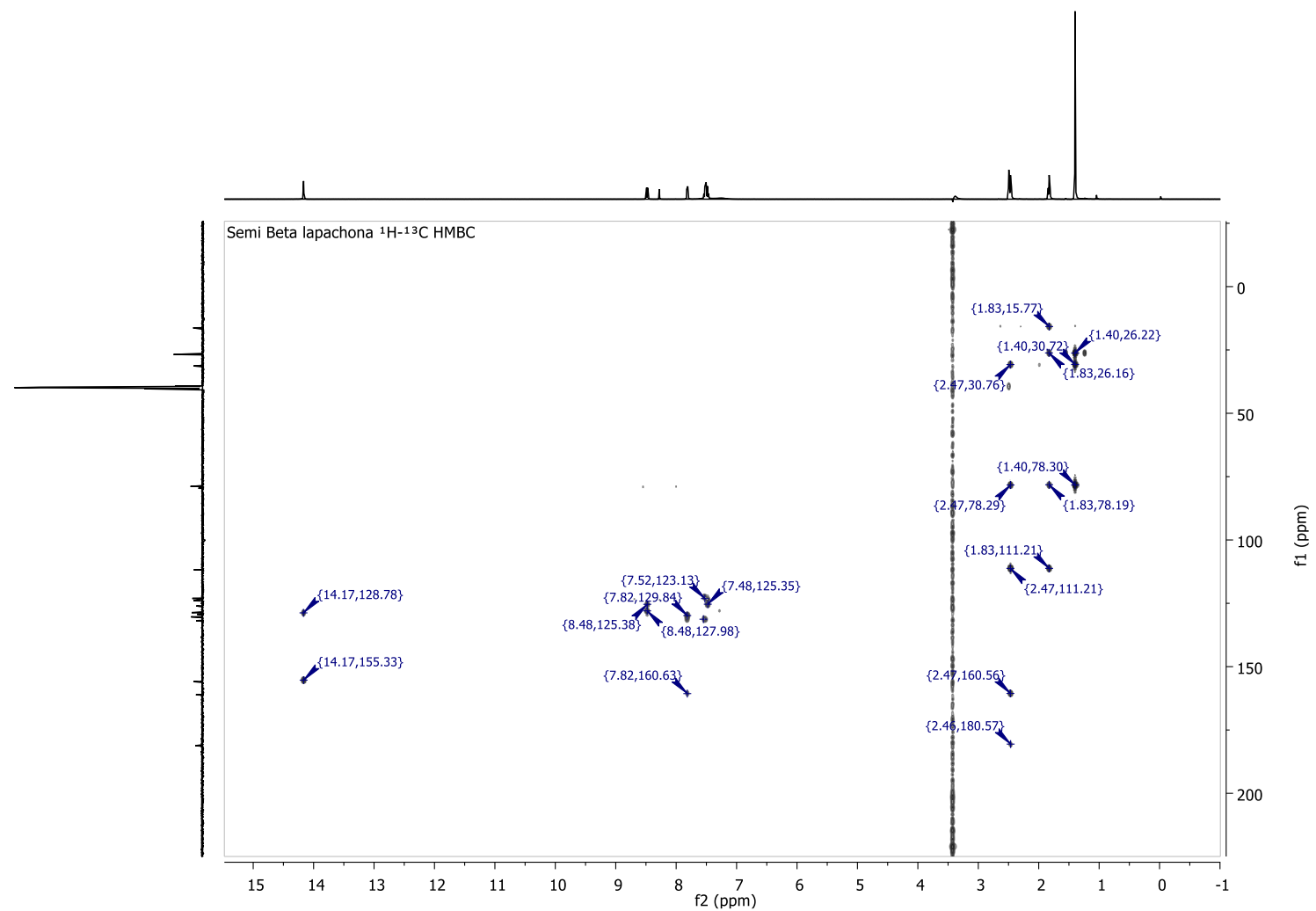
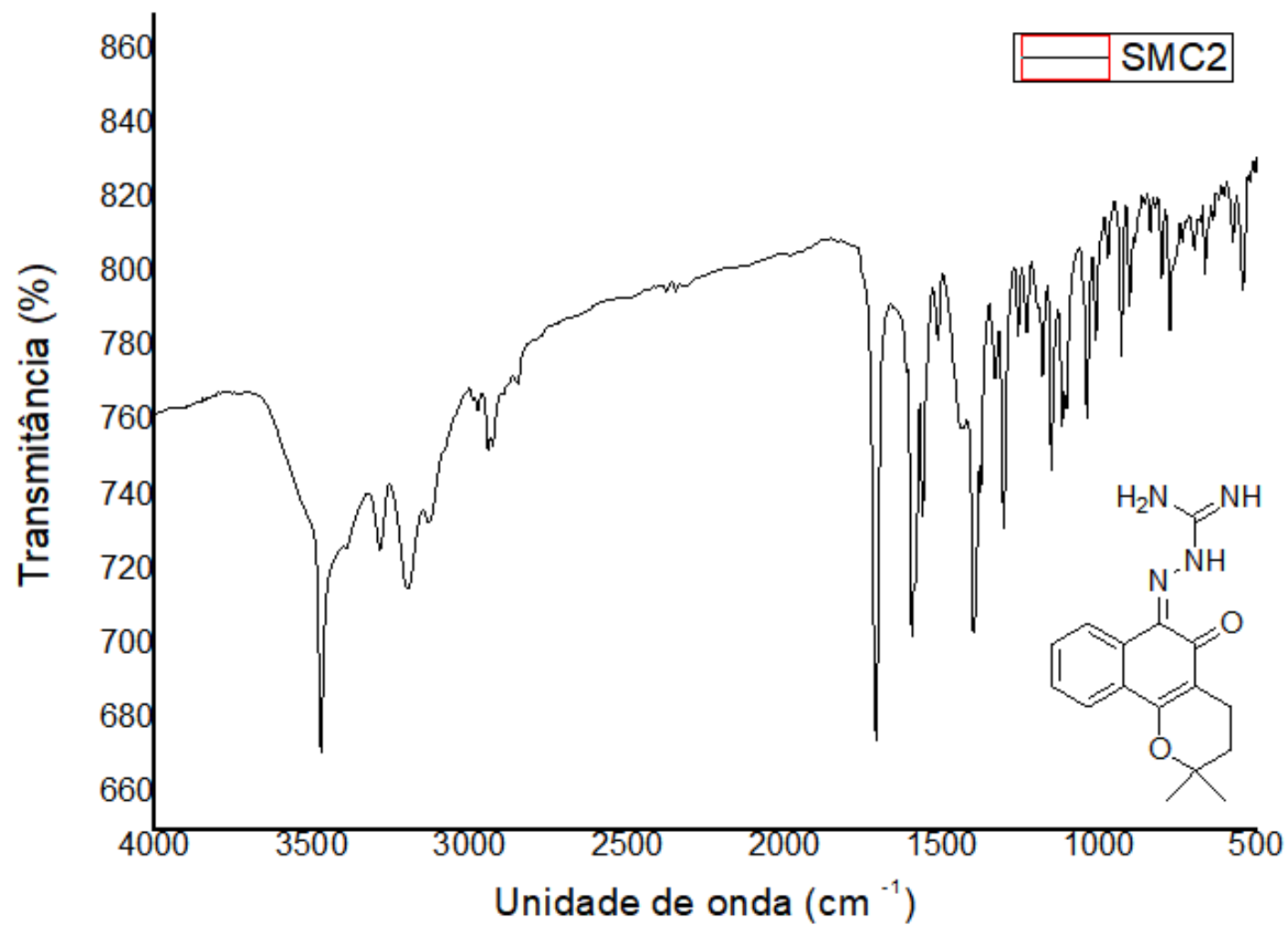
Figura G6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6(5*H*)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)

Figura G7 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 1-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC2**)



APÊNDICE H – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do **SMC3**

Figura H1 - Espectro de RMN ^1H (100 MHz, DMSO-d_6) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)

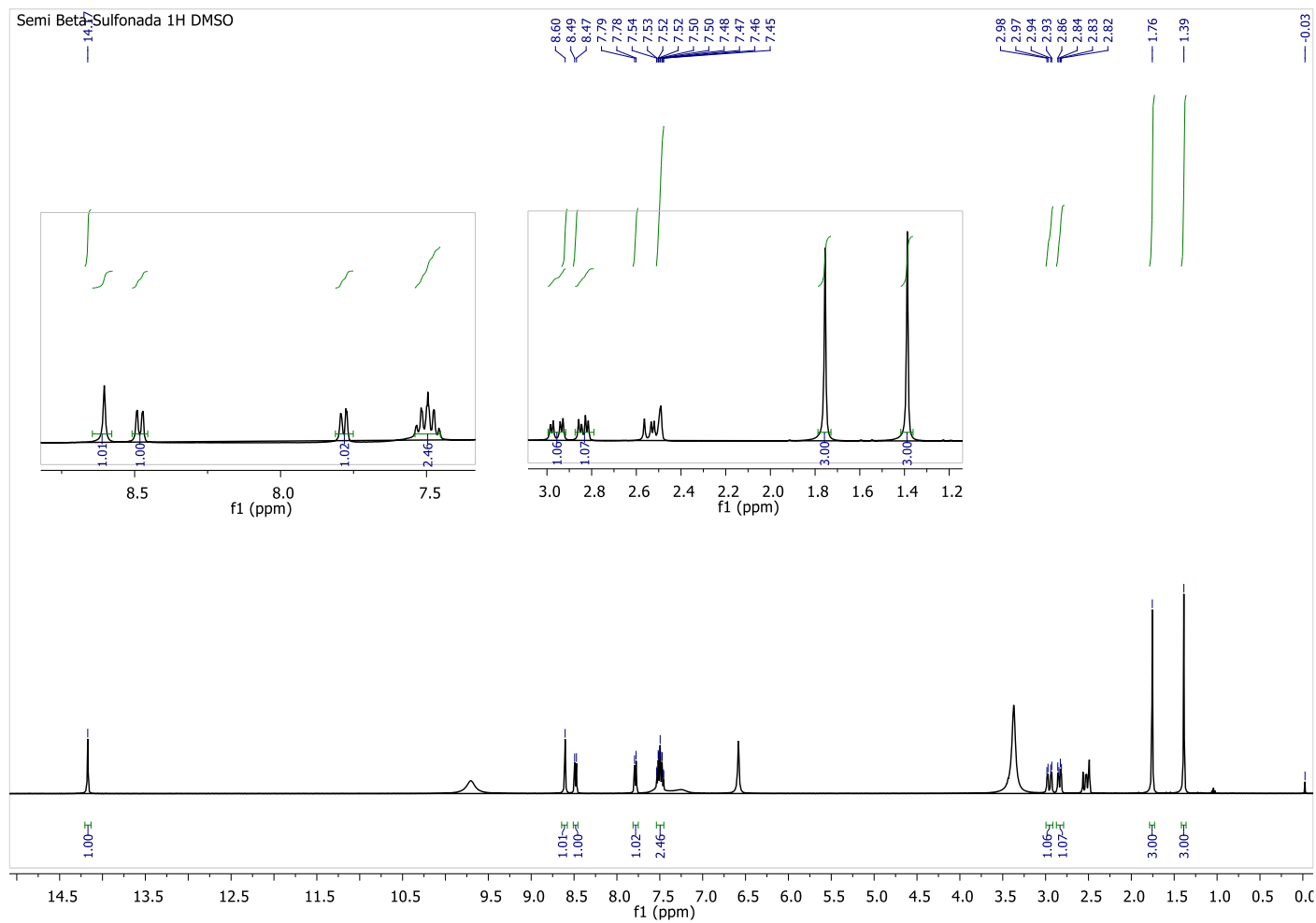


Figura H2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 6-(2-carbamoiidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)

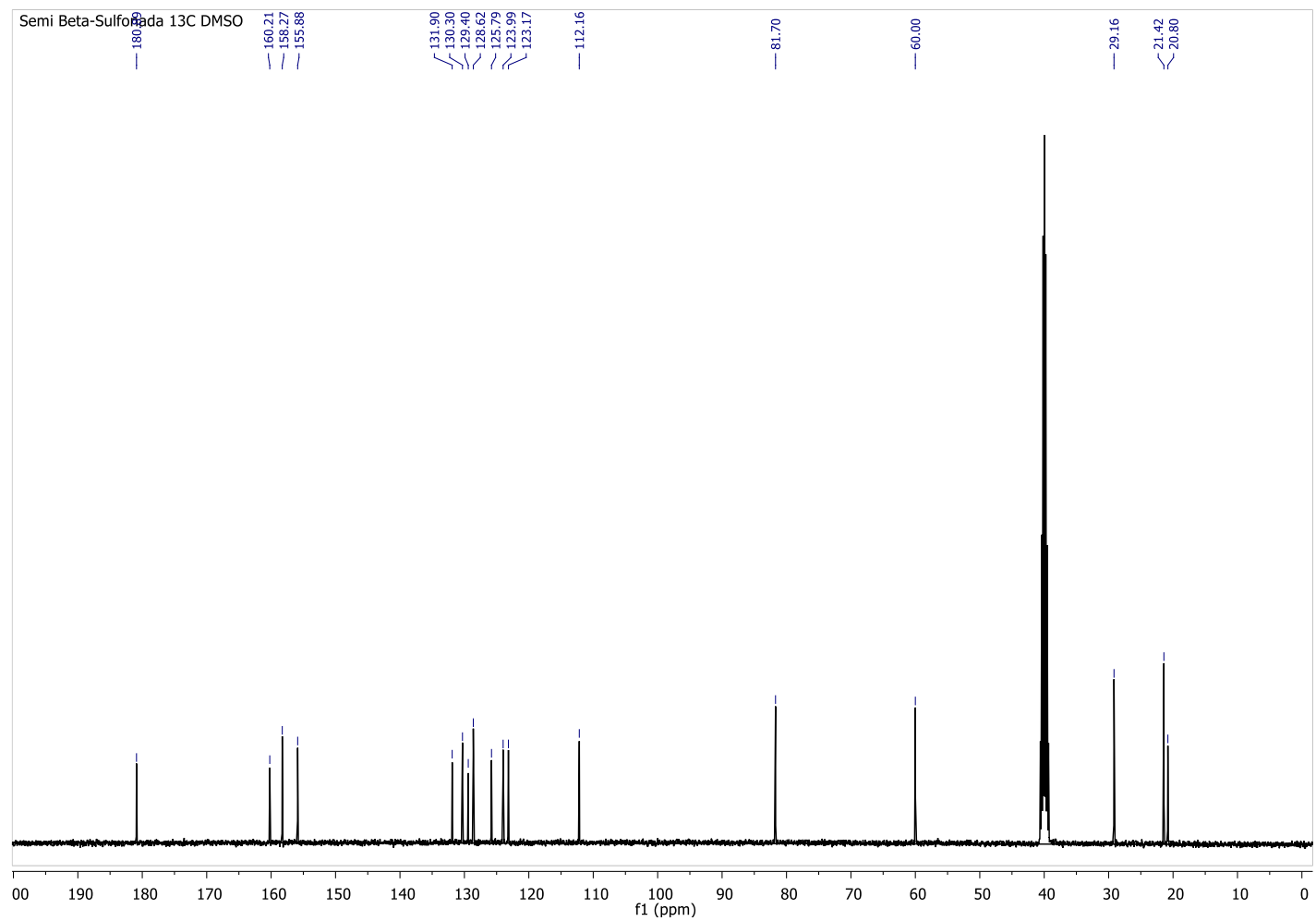


Figura H3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (100 MHz, DMSO_{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)

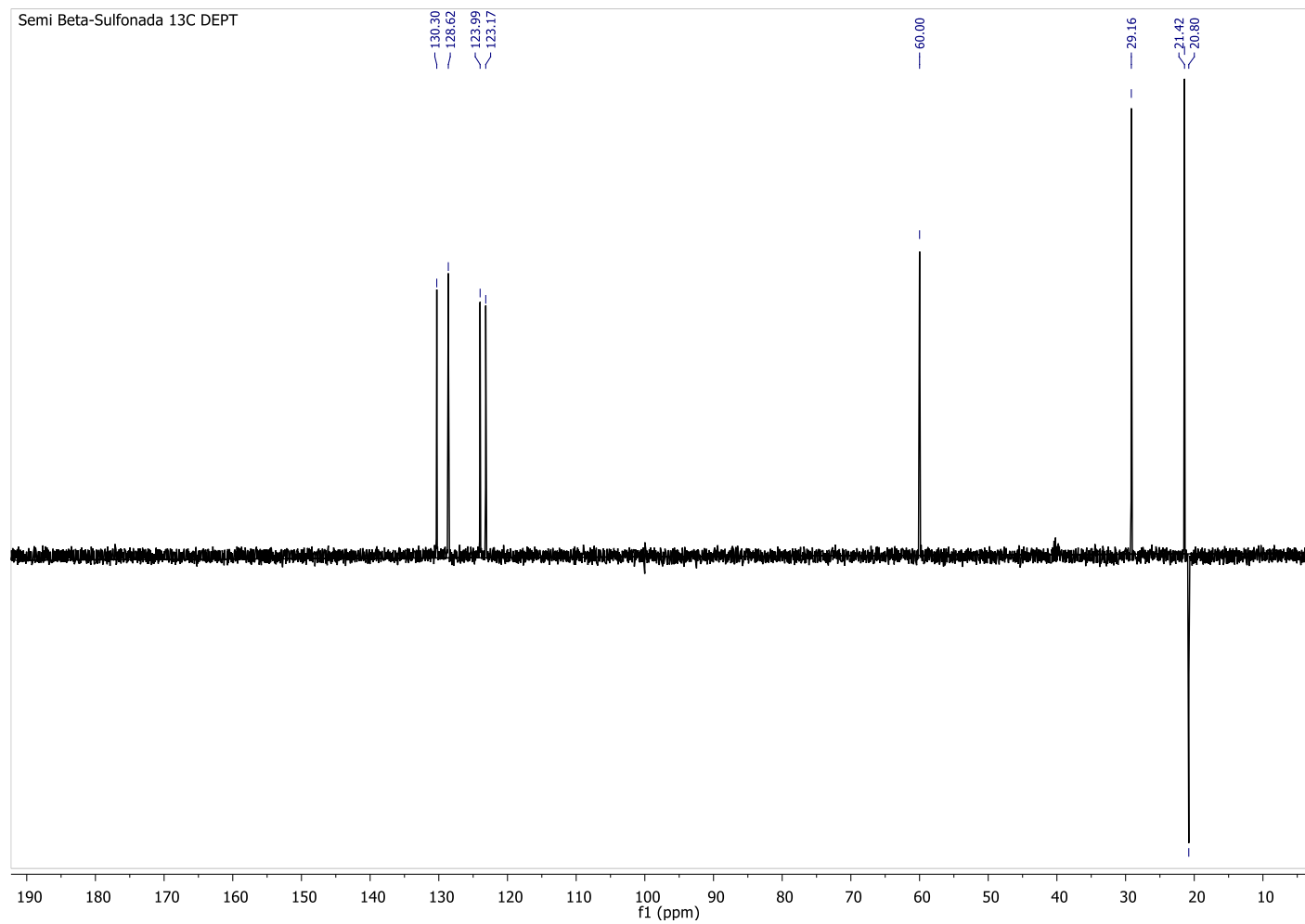


Figura H4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (100 MHz, DMSO-d_6) do 6-(2-carbamoihidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro 2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)

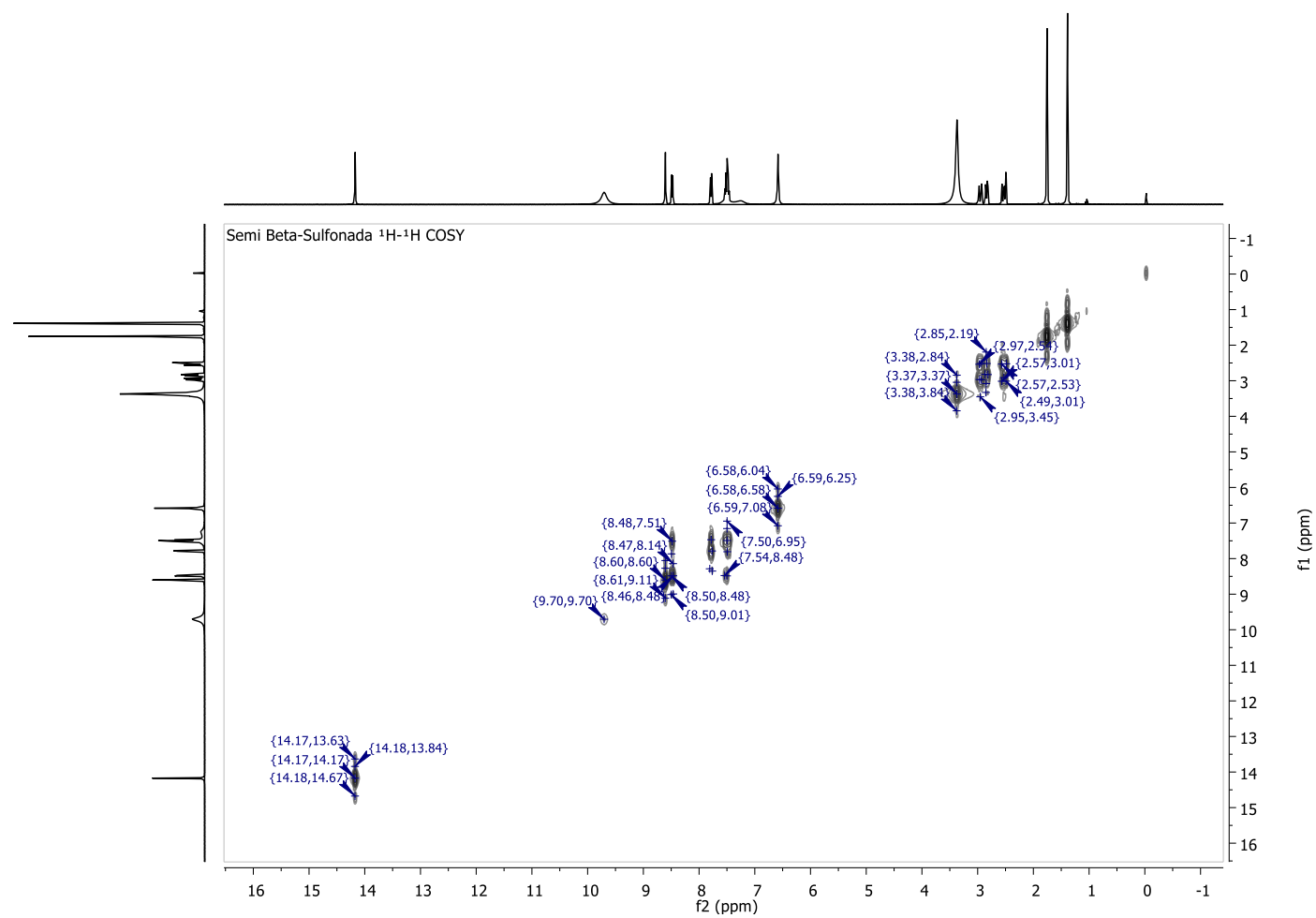


Figura H5- Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (100 MHz, DMSO-d_6) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)

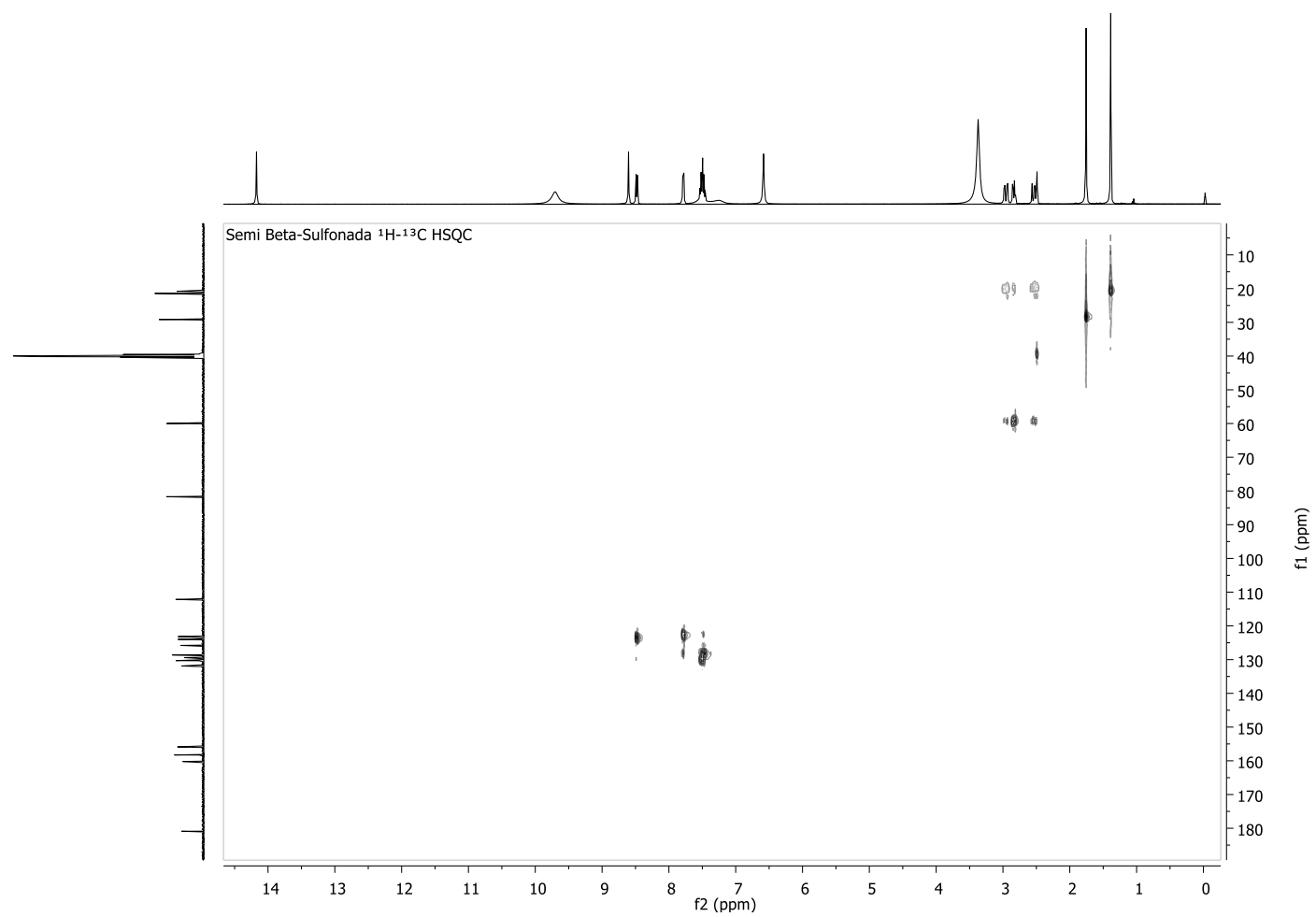
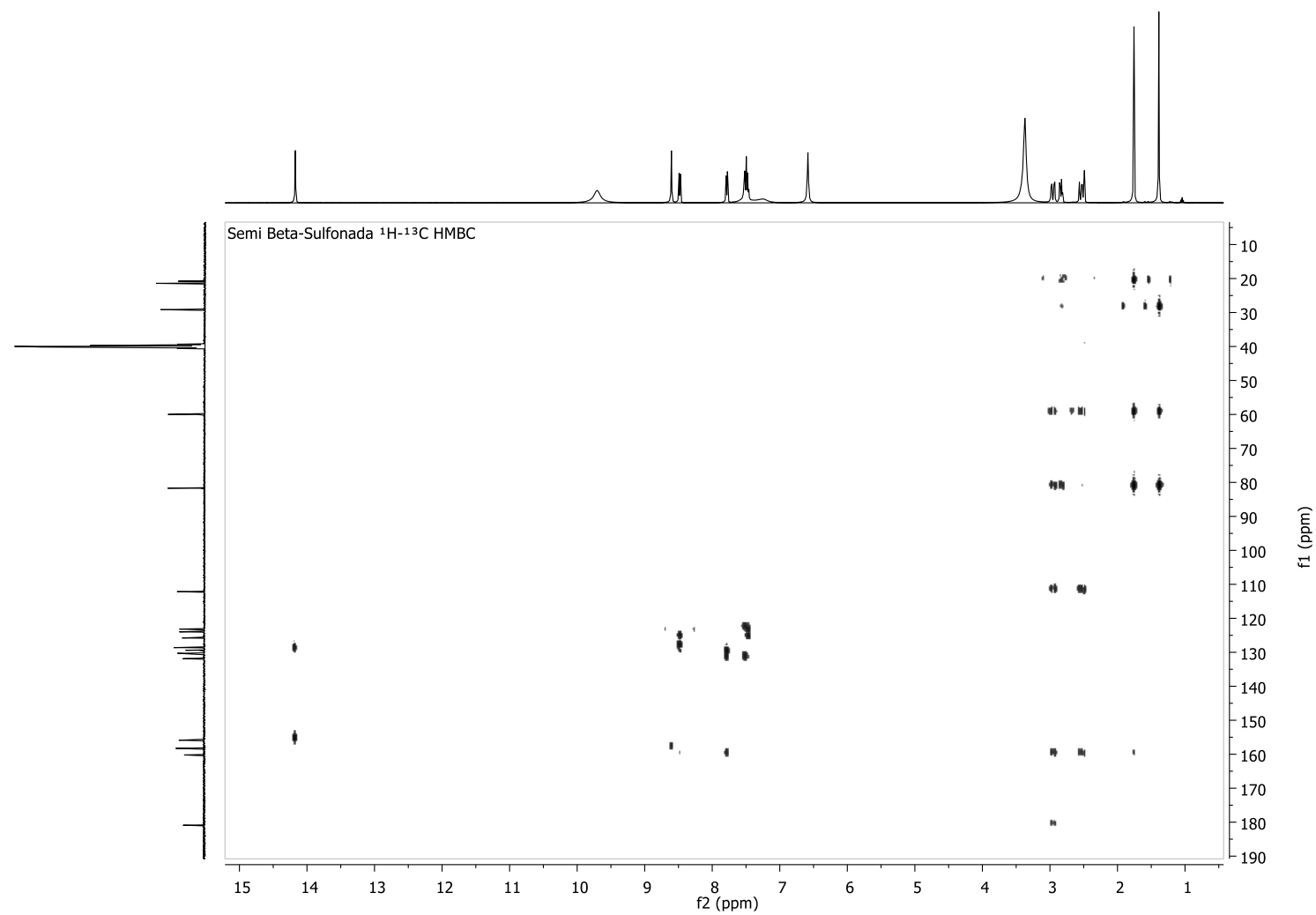


Figura H6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (100 MHz, DMSO_{d6}) do 6-(2-carbamoilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro 2*H*-benzo[*h*]cromeno-3-sulfônico ácido (**SMC3**)



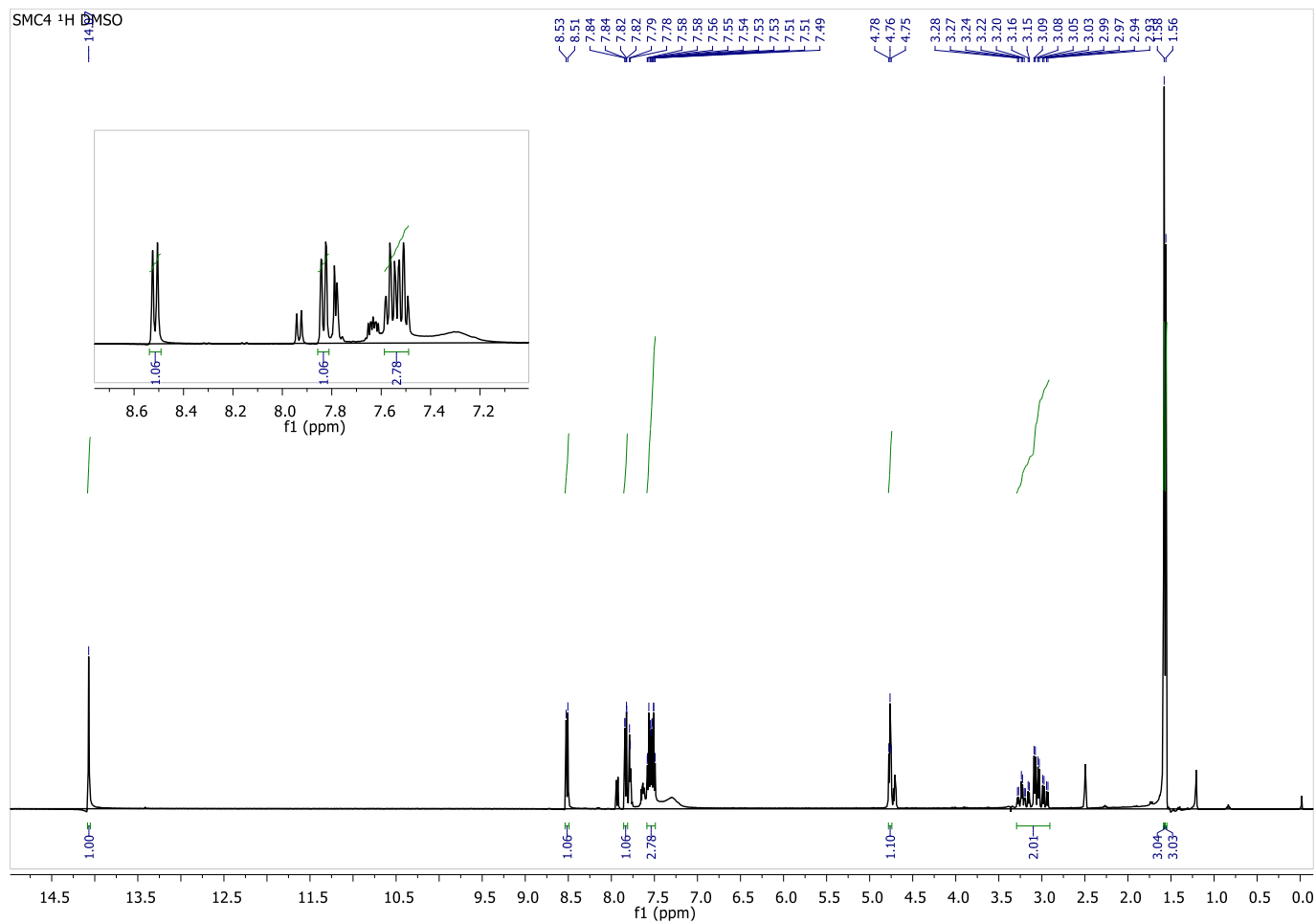
APÊNDICE I – Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C do **SMC4**Figura I1 - Espectro de RMN ^1H (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

Figura I2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO_{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

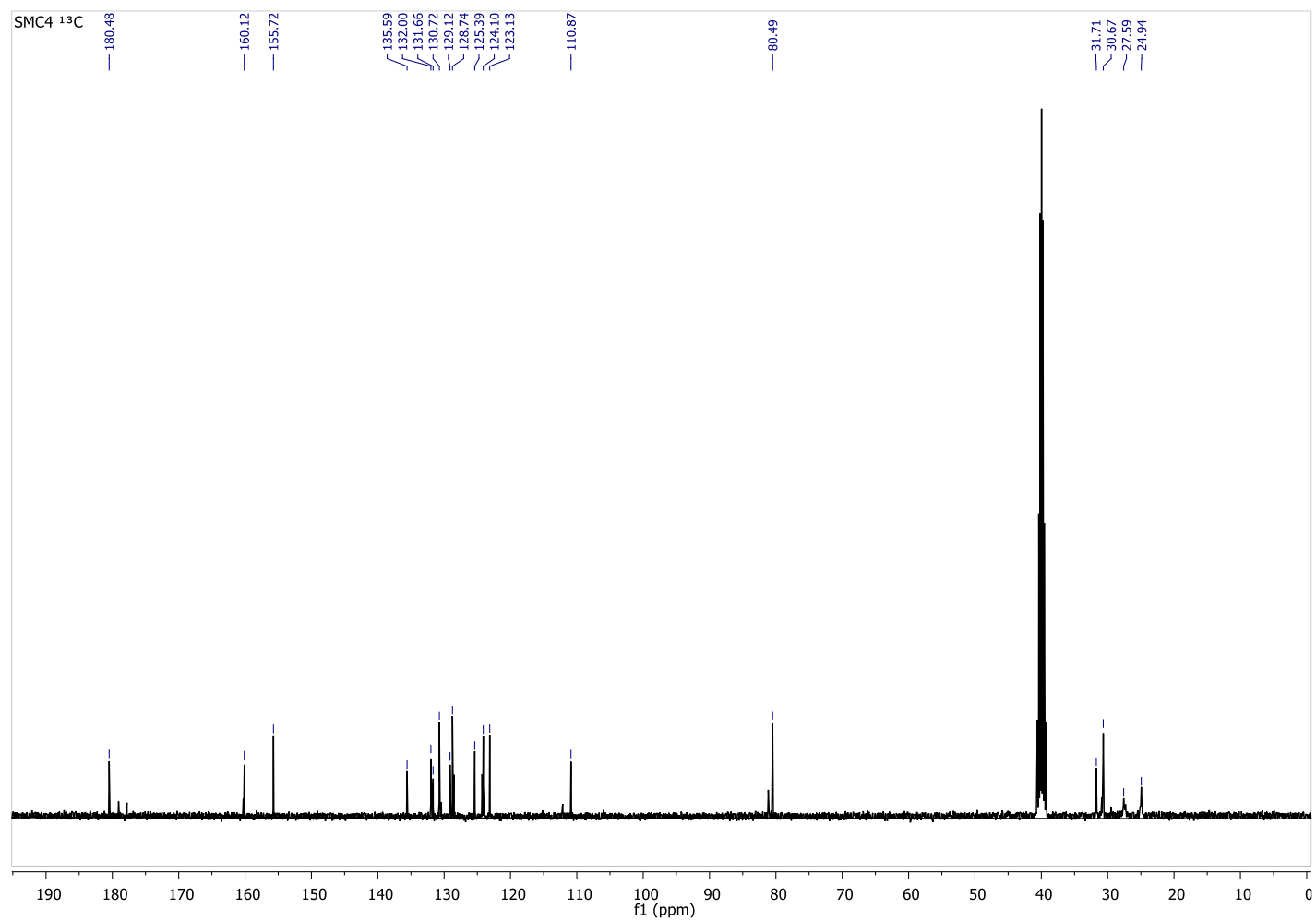


Figura I3 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (100 MHz, DMSO_{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

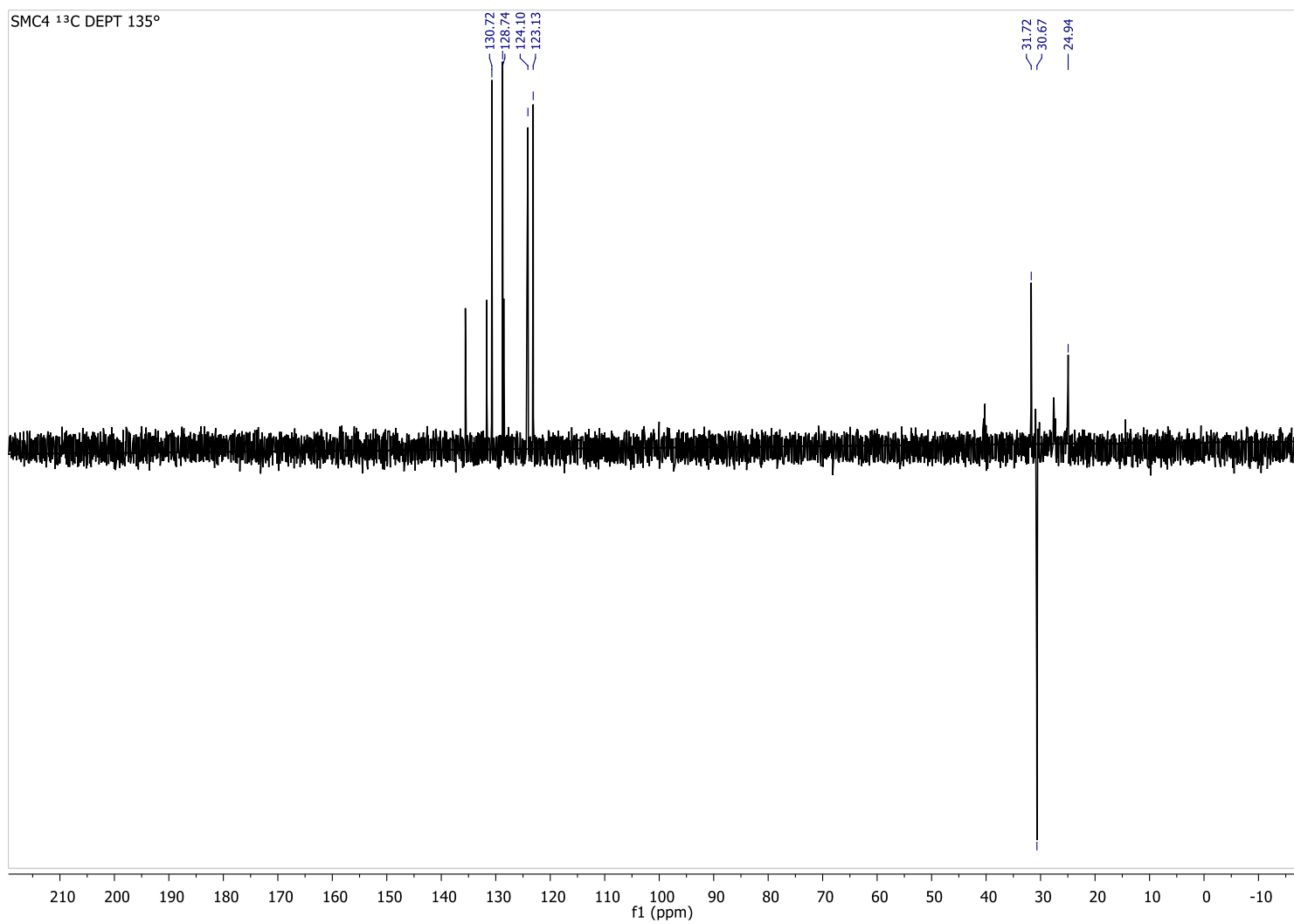


Figura I4 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (100 MHz, DMSO_{d6}) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

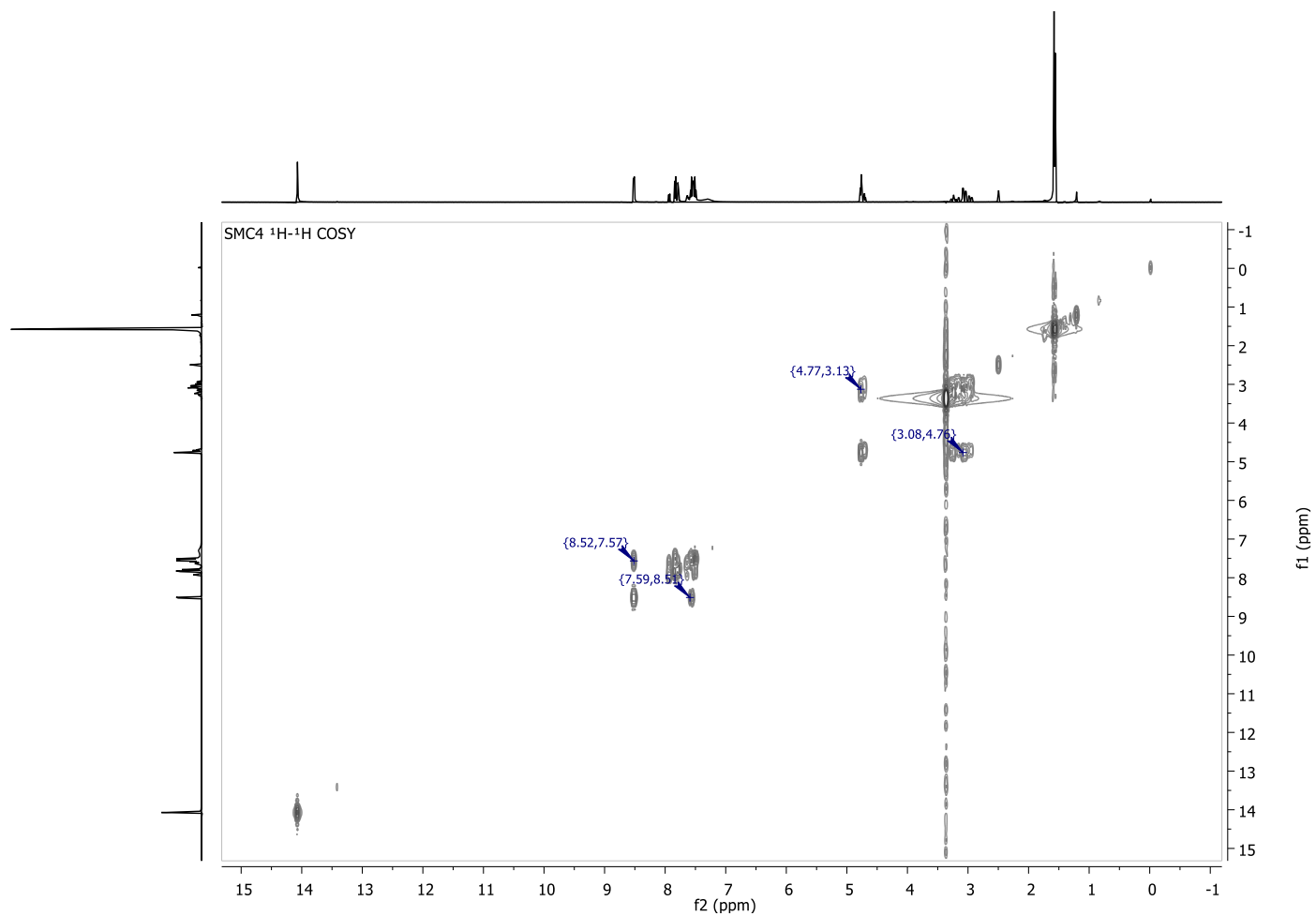


Figura I5 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

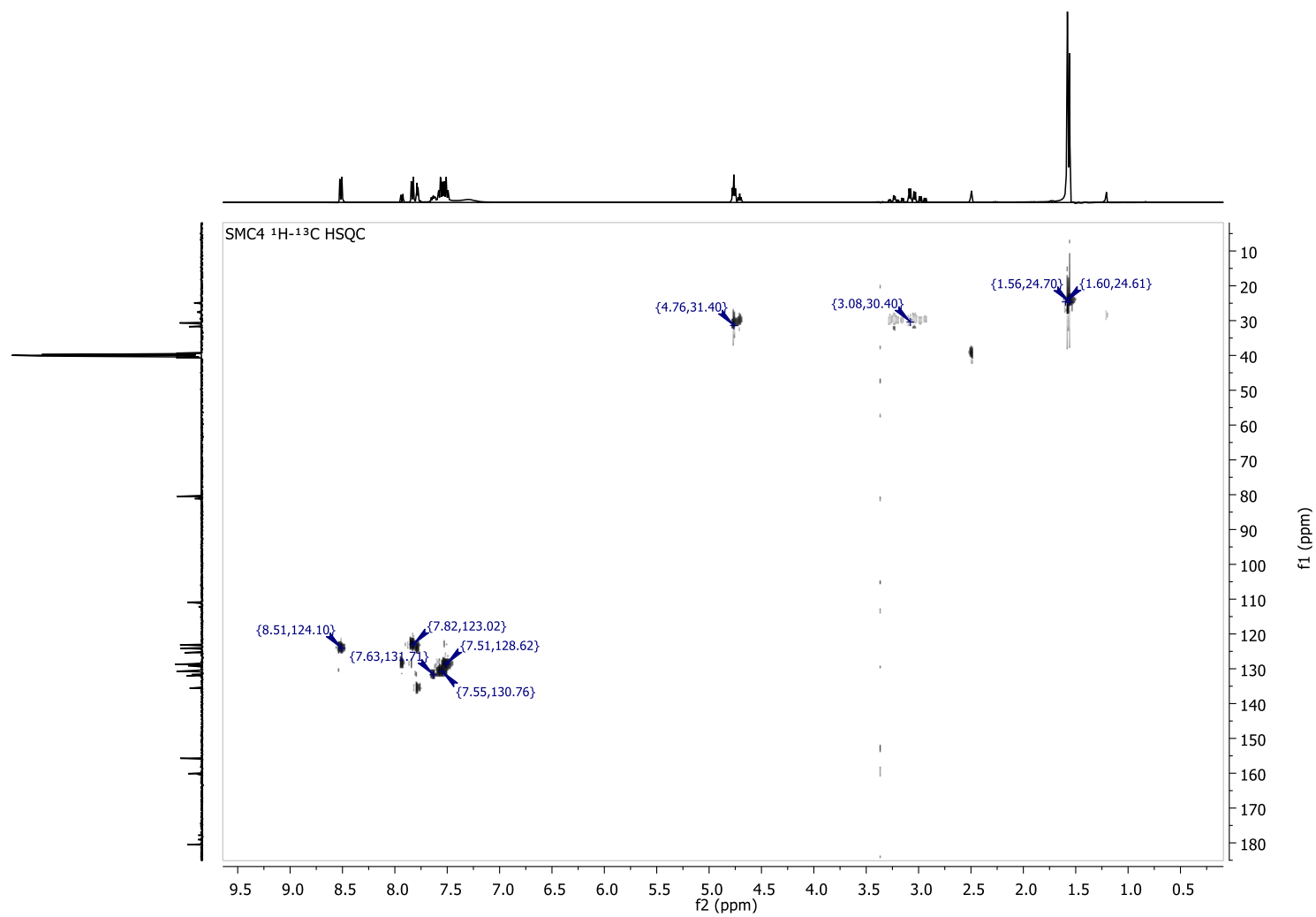


Figura I6 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)-ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

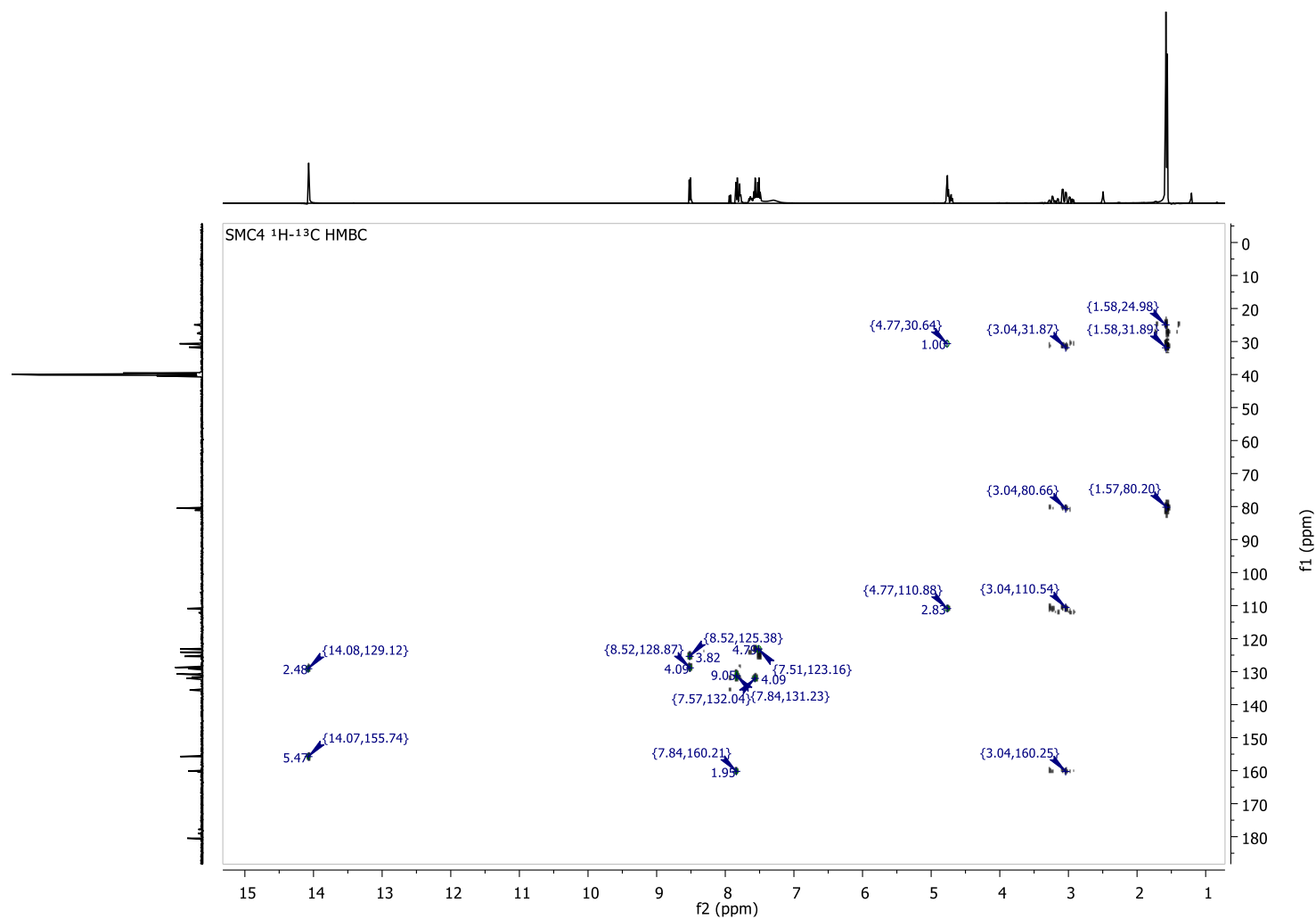


Figura I7 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho do 1-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-6(5H)ilideno)semicarbazida (**SMC4**)

