



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

EDILANE ALMEIDA DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET *in silico* DE
NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS COM POTENCIAL ANTITUMORAL**

PETROLINA

2023

EDILANE ALMEIDA DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET *in silico* DE
NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS COM POTENCIAL ANTITUMORAL**

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

Orientadora: Prof. Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo
Coorientadora: Prof. Dra. Patrícia Avello Nicola

PETROLINA

2023

S586s Silva, Edilane Almeida da
Síntese e avaliação ADMET *in silico* de
naftiltiossemicarbazonas com potencial antitumoral / Edilane
Almeida da Silva – Petrolina-PE, 2023.
xiv, 111 f.; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) -
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina,
Petrolina-PE, 2023.

Orientador (a): Prof^ª. Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo.

Inclui referências.

1. Câncer. 2. Antitumoral. 3. Naftiltiossemicarbazonas. 4.
Naftoquinonas. I. Título. II. Araújo, Cleônia Roberta Melo. III.
Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.994

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

FOLHA DE APROVAÇÃO

EDILANE ALMEIDA DA SILVA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET IN SILICO DE NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS
COM POTENCIAL ANTITUMORAL

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: 09 de março de 2023

Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
CLEONIA ROBERTA MELO ARAUJO
Data: 24/03/2023 16:15:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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

Marcília Pinheiro da Costa, Doutora
Universidade Federal do Piauí – UFPI



Documento assinado digitalmente
RODOLFO HIDEKI VICENTE NISHIMURA
Data: 12/04/2023 13:11:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rodolfo Hideki Vicente Nishimura, Doutor
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

À minha família e ao GQAF-UNIVASF.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, o responsável por toda a trajetória, o meu guia, a minha fortaleza, quem permitiu que tudo acontecesse como deveria, me possibilitando ter saúde e me livrando dos perigos da estrada.

Aos meus pais, **Antônio Carlos e Sônia**, pelo esforço, coragem, amor, apoio. Por desejar junto comigo o meu crescimento, sempre acreditando em mim e me incentivando a buscar o melhor.

À minha irmã **Edimara** que esteve do meu lado, torcendo e acreditando no meu potencial.

Ao meu esposo **Leidyson**, por estar sempre disposto a me ajudar, incentivando, compreendendo, oferecendo amor. Pela força, por não me deixar desistir, por estar ao meu lado nos momentos difíceis. Por tudo e por tanto, eu amo você.

À minha orientadora Prof^a. **Cleônia**, pelos ensinamentos, paciência, disposição. Por acreditar na minha capacidade e me instigar a continuar. Agradeço ainda pela confiança, por me aceitar em seu grupo de pesquisa, por ser essa pessoa inspiradora. Serei eternamente grata por tudo.

Aos colegas do **GQAF – UNIVASF**, pela experiência e conhecimentos compartilhados, por muitas vezes me ajudar no decorrer da pesquisa, por se prestarem dispostos a contribuírem. Muito obrigado, esse trabalho é nosso!

Aos técnicos do laboratório **Cícero e Amanda**, pela disponibilidade, gentileza e ajuda.

À **UNIVASF** e ao **PPGCSB**, pela oferta de um ensino de qualidade.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro para realização desse trabalho.

A **todos** que fizeram parte dessa pesquisa contribuindo com o meu crescimento profissional.

"O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis." - José de Alencar

RESUMO

Câncer é um termo genérico que designa um amplo grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma característica definidora do câncer é a rápida multiplicação de células anormais que se espalham além de seus limites, e podem invadir partes adjacentes do corpo ou se espalhar para outros órgãos, um processo denominado metástase. O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, quase 10 milhões de mortes em 2020. A maior dificuldade do tratamento para os mais diversos tipos de câncer está na falta de seletividade dos quimioterápicos pelas células cancerosas, afetando células saudáveis, e causando os efeitos colaterais. Com os efeitos indesejados severos das terapias atuais, surge a necessidade de desenvolver agentes tumorais mais eficazes. As tiossemicarbazonas são compostos considerados privilegiados pela Química Medicinal, pois exibem um amplo espectro de atividades biológicas. Em razão da ampla variedade de atividades biológicas, inclusive antitumoral, as naftoquinonas vêm despertando há anos o interesse das ciências farmacêuticas. Então, sabendo das relevantes propriedades citotóxicas contra células tumorais das naftoquinonas e de seus análogos, assim como das tiossemicarbazonas, foram planejados quatro naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**) inéditas com possível aplicação antitumoral. Para obtenção das moléculas, inicialmente foram sintetizados os derivados naftoquinônicos a partir do lapachol (**Lap**), sendo este extraído do cerne do tronco do ipê amarelo (*Tabebuia* sp.). Em seguida, estes foram submetidos a reação com 4-fenil-3-tiossemicarbazida em meio ácido, sob refluxo para formação das tiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**). As tiossemicarbazonas foram obtidas com rendimentos de 82%, 13%, 84% e 71%, respectivamente, e caracterizadas através da análise dos espectros de RMN ¹H e ¹³C uni e bidimensionais e IV. As moléculas obtidas foram submetidas a ensaio *in silico* e demonstraram resultados promissores, reforçando a relevância dessas estruturas e aptidão para continuar com ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-chave: Câncer; Naftoquinonas; Naftiltiossemicarbazonas; ADMET *in silico*.

ABSTRACT

Cancer is a generic term that designates a wide group of diseases that can affect any part of the body. A defining characteristic of cancer is the rapid multiplication of abnormal cells that spread beyond their boundaries and can invade adjacent parts of the body or spread to other organs, a process called metastasis. Cancer is one of the main causes of death worldwide, with almost 10 million deaths in 2020. The greatest difficulty in treating the most diverse types of cancer lies in the lack of selectivity of chemotherapy drugs for cancer cells, affecting healthy cells, and causing side effects. With the severe unwanted effects of current therapies, the need arises to develop more effective tumor agents. Thiosemicarbazones are compounds considered privileged by Medicinal Chemistry, as they exhibit a wide spectrum of biological activities. Due to the wide variety of biological activities, including antitumor activity, naphthoquinones have been attracting the interest of pharmaceutical sciences for years. So, knowing the relevant cytotoxic properties against tumor cells of naphthoquinones and their analogs well as thiosemicarbazones, four new naphthylthiosemicarbazones (**TSM1 – TSM4**) with the possible antitumor application were planned. To obtain the molecules, naphthoquinone derivatives were initially synthesized from lapachol (**Lap**), which was extracted from the heart of the yellow ipê trunk (*Tabebuia* sp). Then, these were reacted with 4-phenyl-3-thiosemicarbazide in an acid medium, under reflux, to form thiosemicarbazones (**TSM1 – TSM4**). The thiosemicarbazones were obtained with yields of 82%, 13%, 84%, and 71%, respectively, and characterized through the analysis of one- and two-dimensional ¹H and ¹³C NMR and IR spectra. The molecules obtained were submitted to an *in silico* assay and showed promising results, reinforcing the relevance of these structures and the ability to continue with *in vitro* and *in vivo* assays.

Key-words: Cancer; Naphthoquinones; Naphthylthiosemicarbazones; ADMET *in silico*.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 -	Estruturas isoméricas das naftoquinonas	19
Figura 2 -	Estrutura molecular do Lap e seus derivados	20
Figura 3 -	Ipê amarelo (<i>Tabebuia</i> sp.)	20
Figura 4 -	Ciclização do Lap para obtenção de βlap1	21
Figura 5 -	Possíveis modificações nas carbonilas da βlap1	21
Figura 6 -	Estrutura geral das tiossemicarbazonas	23
Figura 7 -	Mecanismo de síntese de tiossemicarbazona	23
Figura 8 -	Estrutura molecular de 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona	24
Figura 9 -	Rota de síntese proposta para obtenção das tiossemicarbazonas (TSM1 – TSM4)	27
Figura 10 -	Estrutura do Lap com os átomos enumerados	27
Figura 11 -	Esquema de síntese da βlap1	28
Figura 12 -	Esquema de síntese do βlap2	29
Figura 13 -	Esquema de síntese de βlap3	29
Figura 14 -	Esquema de síntese de αlap	30
Figura 15 -	Esquema de síntese de TSM1	31
Figura 16 -	Esquema de síntese de TSM2	32
Figura 17 -	Esquema de síntese de TSM3	33
Figura 18 -	Esquema de síntese de TSM4	34
Figura 19 -	Planejamento estrutural das naftiltiossemicarbazonas (TMS1 – TMS4) com potencial antitumoral	36
Figura 20 -	Rota sintética para preparação das naftiltiossemicarbazonas inéditos (TSM1 – TSM4)	37
Figura 21 -	A. Esquema de extração do Lap . B. Imagem do Lap após purificação	37
Figura 22 -	A. Síntese da βlap1 . B. Imagem da βlap1	38
Figura 23 -	A. Síntese do βlap2 . B. Imagem do βlap2	39

Figura 24 -	A. Síntese do βlap3. B. Imagem do βlap3	39
Figura 25 -	A. Síntese do αlap. B. Imagem do αlap	40
Figura 26 -	Imagem das tiossemicarbazonas sintetizadas TSM1 – TSM4 , respectivamente	40
Figura 27 -	Representação gráfica tipo “ <i>teia de aranha</i> ” da análise das propriedades físico-químicas para as tiossemicarbazonas TSM1 – TSM4	51
Figura A1-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (Lap)	63
Figura A2-	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do lapachol (Lap)	64
Figura B1-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (βlap1)	65
Figura B2-	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (βlap1)	66
Figura C1-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do ácido β -lapachona-3-sulfônico (βlap2)	67
Figura C2-	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do ácido β -lapachona-3-sulfônico (βlap2)	68
Figura D1-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do 3-iodo- β -lapachona (βlap3)	69
Figura D2-	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 3-iodo- β -lapachona (βlap3)	70
Figura E1-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (αlap)	71
Figura E2-	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (αlap)	72
Figura F1-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de TSM1	73
Figura F2-	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de TSM1	74
Figura F3-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) de TSM1	75
Figura F4-	Espectro de RMN de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, CDCl_3) de TSM1	76
Figura F5-	Espectro de RMN de $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz, CDCl_3) de TSM1	77
Figura F6-	Espectro de RMN de $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz, CDCl_3) de TSM1	78
Figura F7-	Espectro de IV de TSM1	79
Figura G1-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM2	80
Figura G2-	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) de TSM2	81
Figura G3-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, DMSO-d_6) de TSM2	82
Figura G4-	Espectro de RMN de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM2	83

Figura G5-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM2	84
Figura G6-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM2	85
Figura G7-	Espectro de IV de TSM2	86
Figura H1-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM3	87
Figura H2-	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de TSM3	88
Figura H3-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, DMSO- d_6) de TSM3	89
Figura H4-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM3	90
Figura H5-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM3	91
Figura H6-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM3	92
Figura H7-	Espectro de IV de TSM3	93
Figura I1-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de TSM4	94
Figura I2-	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de TSM4	95
Figura I3-	Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) de TSM4	96
Figura I4-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, CDCl_3) de TSM4	97
Figura I5-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC (400 MHz, CDCl_3) de TSM4	98
Figura I6-	Espectro de RMN de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC (400 MHz, CDCl_3) de TSM4	99
Figura I7-	Espectro de IV de TSM4	100
Figura J1-	Resultado da análise <i>in silico</i> do TSM1	101
Figura J2	Resultado da análise <i>in silico</i> do TSM2	104
Figura J3	Resultado da análise <i>in silico</i> do TSM3	107
Figura J4	Resultado da análise <i>in silico</i> do TSM4	110

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Características das naftiltiossemicarbazonas sintetizadas TSM1 – TSM4	41
Tabela 2 -	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H de TSM1	43
Tabela 3 -	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H de TSM2	44
Tabela 4-	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H de TSM3	45
Tabela 5-	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H de TSM4	47
Tabela 6-	Propriedades físico-químicas calculadas das naftiltiossemicarbazonas TSM1 – TSM4	49
Tabela 7-	Dados de previsão do metabolismo das naftiltiossemicarbazonas TSM1 – TSM4	52
Tabela 8-	Dados de toxicidade preditas para as naftiltiossemicarbazonas TSM1 – TSM4	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de etila
CC	Cromatografia em Coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CI ₅₀	Concentração Inibitória Média
CL	Clearence renal
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
UV	Ultravioleta
m	Multiplete
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
td	Triplete de dupleto
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 CÂNCER	18
3.2 QUINONAS	19
3.2.1 Lapachol e seus derivados	20
3.3 TIOSSEMICARBAZONAS E SEU POTENCIAL ANTITUMORAL	22
3.4 ESTUDO FARMACOCINÉTICO: ENSAIO <i>IN SILICO</i>	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 SÍNTESE DAS NAFTIL TIOSSEMICARBAZONAS	26
4.1.1 Extração e purificação do lapachol (Lap)	27
4.1.2 Síntese de β-lapachona (βlap1)	28
4.1.3 Síntese do ácido β-lapachona-3-sulfônico (βlap2)	29
4.1.4 Síntese de 3-iodo-β-lapachona (βlap3)	29
4.1.5 Síntese de α-lapachona (αlap)	30
4.1.6 Síntese de (Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno6(5H)-ilideno)-N-fenilhidrazinacarbotoamida (TSM1)	31
4.1.7 Síntese da feniltiossemicarbazona do ácido β-lapachona-3-sulfônico (TSM2)	32
4.1.8 Síntese da feniltiossemicarbazona da 3-iodo-β-lapachona (TSM3)	33
4.1.9 Síntese (Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[g]cromeno10(5H)-ilideno)-N-fenilhidrazinacarbotoamida (TSM4)	34
4.2 ESTUDO FARMACOCINÉTICO <i>in silico</i> DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS (TSM1 – TSM4)	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1 SÍNTESE DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS	36
5.2 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS	41
5.3 AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA <i>in silico</i> DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS (TSM1 – TSM4)	48
6 Considerações finais	55
7 REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	63

1 INTRODUÇÃO

O termo câncer abrange um conjunto de diversas doenças caracterizados pela rápida multiplicação celular, habilidade de invasão de tecidos e órgãos do corpo por células anormais, ocasionando o que é chamado de metástase (INCA, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde essa doença é considerada como uma das principais causas de óbito no Mundo (OMS, 2022). Estima-se que nos anos de 2023 a 2025, somente no Brasil, poderá ocorrer mais de 700 mil novos casos de câncer por ano (INCA, 2022).

Para o tratamento do câncer são utilizados esquemas de quimioterapia, radioterapia e remoção do tumor (INCA, 2021). O tratamento com agentes quimioterápicos tem como principal intuito destruir as células tumorais sem afetar as células normais, porém diversos fármacos utilizados não conseguem atuar especificamente nas células oncológicas, danificando também as células normais do corpo (GUIMARÃES et al., 2017). A quimioterapia, bem como a radioterapia, provoca inúmeros efeitos indesejados, visto que não atuam de forma seletiva para as células tumorais (NAIDU et al., 2004), além de apresentarem alta toxicidade contribuindo com uma ineficiência terapêutica (ATKINS; GERSHELL; 2002; IRVINE, 2011; MURA; NICOLAS; COUVREUR, 2013; ZHANG et al., 2012; KIM et al., 2010; CAFEO et al., 2013).

As quinonas naturais, conhecidas por suas várias propriedades bioativas, são moléculas de grande interesse para estudos farmacológicos por possuírem ação tripanomicida, antiviral e antitumoral (CÂMARA et al., 2006; DE SOUZA et al., 2008). Além disso, são consideradas um grupo de relevância nas reações orgânicas, por permitir a obtenção de muitos compostos sintéticos (FIGUEREDO et al., 2020). Os diversos estudos relacionados à síntese e avaliação antitumoral dessa classe de compostos, bem como de seus derivados reforça a ideia de que as quinonas são componentes relevantes para ação antineoplásica (SANTOS et al., 2016).

As naftoquinonas fazem parte do grupo das quinonas, apresentando em seu esqueleto estrutural um anel naftaleno, e trata-se de metabólitos secundários que apresentam propriedades biológicas diversificadas (LIRA et al., 2022). Dentre as naftoquinonas naturais destacam-se o lapachol e seus análogos, a β -lapachona e a α -lapachona, ambos contêm um amplo espectro biológico, incluindo atividade citotóxica sobre células de linhagens tumorais (FIGUEREDO, et al., 2020). As

diversas atividades biológicas apresentadas pela β -lapachona torna a sua modificação estrutural, a fim de obter compostos moleculares mais ativos, uma alternativa atraente para o desenvolvimento de novos compostos bioativos (FERREIRA et al., 2010).

As tiossemicarbazonas constituem uma classe de compostos de interesse para pesquisas científicas em razão do potencial farmacológico. A fórmula geral das tiossemicarbazonas é constituída por dois nitrogênios hidrazínicos nas posições 1 e 2 e um nitrogênio amino na posição 4, seguido por uma tiocarbonila em 3 (C=S), podendo também apresentar a inserção de diferentes substituintes (BAJAJ; BUCHANAN; GRAPPERHAUS, 2021). Há relatos na literatura que apontam as tiossemicarbazonas como compostos com potencial contra diferentes linhagens de células tumorais, e alguns compostos estão sendo investigadas clinicamente contra diversos tipos de câncer, inclusive contra a leucemia (BAI et al., 2017).

A Química Medicinal (QM), como sendo a ciência que busca por novos compostos bioativos com o propósito de desenvolver novas moléculas com potencial terapêutico (MIKOVSKI et al., 2018), utiliza diversas ferramentas para produzir fármacos mais eficazes, como a modificação molecular. Esta busca o aumento do potencial biológico de compostos bioativos, inclusive de fontes naturais, para promover atividades farmacológicas até em moléculas consideradas inativas (ARAUJO et al., 2014).

Assim, com o intuito de produzir novos compostos bioativos antitumorais, e considerando as potencialidades das naftoquinonas e do grupo tiossemicarbazona. Então, a estratégia de modificação molecular foi empregada para o planejamento de quatro compostos inéditos do tipo tiossemicarbazonas derivados do lapachol e com potencial antitumoral, bem como a avaliação *in silico* dos compostos propostos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, purificar e caracterizar quatro naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**) inéditas empregando o lapachol (**Lap**) como material de partida. Em seguida, avaliar o perfil farmacocinético *in silico* dos compostos inéditos preparados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as condições reacionais de síntese das quatro naftiltiossemicarbazonas inéditas (**TSM1 – TSM4**) utilizando o **Lap** como material de partida;
- Caracterizar as moléculas sintetizadas através de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear uni e bidimensionais de ^1H e ^{13}C e na região do infravermelho;
- Avaliar as propriedades de administração, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) *in silico* das quatro tiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CÂNCER

Denomina-se câncer o grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento acelerado e desordenado de células anormais, estas podem espalhar-se por todo o corpo. Sendo considerado como a segunda maior causa de morte global, correspondendo a 9,6 milhões de óbitos em 2018, o que significa que a cada seis mortes aproximadamente uma é ocasionada por tumores malignos (OMS, 2022). Pesquisas mostram que os índices de morbidade e mortalidade das doenças neoplásicas poderão aumentar para mais de 29,5 milhões de novas ocorrências e 16,3 milhões de mortes até 2040 (CALÓ; DE SOUZA; ALVES, 2019; YIN et al., 2022).

A utilização de radioterapia, quimioterapia e imunoterapia no tratamento contra o câncer são considerados métodos eficientes para o combate da doença, a depender do nível, tipo e local do tumor (NAYAK et al., 2021). Dentre os tratamentos atuais, a quimioterapia é o principal método, em que se utiliza medicamentos citotóxicos com o intuito de eliminar as células tumorais. Contudo, muitos destes quimioterápicos apresentam uma rápida distribuição no organismo e não são seletivos para as células neoplásicas, ocasionando diversos efeitos colaterais e redução de sua eficácia (BHATT; SEN; JHA, 2020; IWAMOTO, 2013; WU et al., 2014). Além dos inconvenientes da farmacoterapia, muitos dos fármacos antitumorais apresentam elevados custos, o que dificulta o acesso do público em geral (BACH, 2009).

Um dos maiores obstáculos no tratamento contra o câncer está na similaridade entre as células neoplásicas e as células normais do corpo humano, dificultando a diferenciação destas pelos antineoplásicos disponíveis (BRANDÃO et al., 2010). Além disso, a maioria dos quimioterápicos disponíveis apresentam baixa biodisponibilidade, resistência intrínseca e toxicidade elevada (HUANG et al., 2014; YADAV et al., 2015). Por isso, há uma busca intensiva por novos candidatos anticâncer eficazes, seletivos e que apresentem um efeito citotóxico menor ou ausente às células normais do corpo (NAYAK et al., 2021).

Diante dessas limitações e compreendendo que o câncer é uma doença de alta prevalência mundial, percebe-se a necessidade de somar esforços à busca de novos agentes terapêuticos de modo a reduzir os efeitos indesejados causados pelo

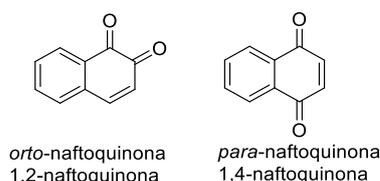
tratamento. Por isso, estudos recentes tentam combinar quimioterápicos com outras moléculas com atividade anticâncer afim de aumentar seu efeito citotóxico (SZLASA et al., 2021).

3.2 QUINONAS

As quinonas compõem um diversificado grupo de metabólitos secundários de origem natural, que possui uma extensa potencialidade biológica, inclusive antitumoral (FERREIRA et al., 2010). Estruturalmente essas moléculas são formadas por um anel aromático contendo dois grupos carbonilas localizados na posição *orto* ou *para*. Em adição, de acordo com o tipo de anel conjugado têm-se a classificação em benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantraquinonas (SOUZA; LOPES; ANDRADE, 2016).

Desse modo, as naftoquinonas, componente do grupo das quinonas possuem em seu esqueleto estrutural um anel naftaleno contendo duas carbonilas em posição *orto* (1,2-naftoquinona) ou em posição *para* (1,4-naftoquinona), de acordo com a figura 1 (FERREIRA et al., 2010). Os isômeros naftoquinônicos possíveis (*orto* ou *para*) são compostos com propriedades físico-químicas e biológicas diferentes, a depender da localização das carbonilas no sistema aromático. Dentre as várias atividades farmacológicas apresentadas pelas naftoquinonas incluem-se: antiviral, leishmanicida, tripanocida e antitumoral (LIRA et al., 2022).

Figura 1 – Estruturas isoméricas das naftoquinonas

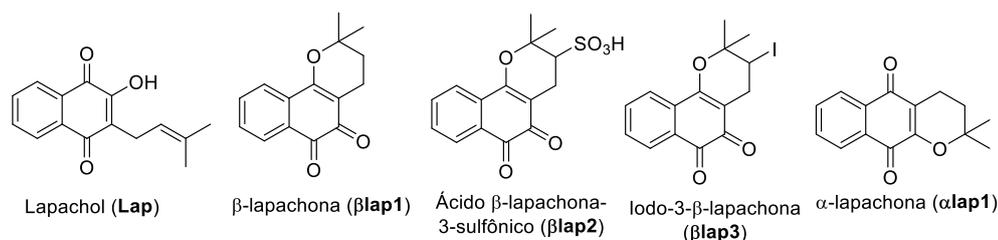


Fonte: Próprio autor, 2023.

Diante das inúmeras propriedades biológicas, bem como a diversidade estrutural das naftoquinonas, essas moléculas despertaram o interesse da química farmacêutica. Além disso, um ponto considerado crucial, é a capacidade dessas estruturas atuarem como agente oxidante (VENTURA PINTO; LISBOA DE CASTRO, 2009).

Entre as muitas naftoquinonas existentes destacam-se o **Lap**, a β -lapachona (**β lap1**) e a α -lapachona (**α lap**), estas são de origem natural e podem ser encontradas no lenho de espécies de ipê. Outros compostos naftoquinônicos de origem sintética temos o ácido β -lapachona-3-sulfônico (**β lap2**) e a 3-iodo- β -lapachona (**β lap3**), figura 2 (SOUZA et al., 2008).

Figura 2 – Estrutura molecular do **Lap** e seus derivados



Fonte: Próprio autor, 2023.

3.2.1 Lapachol e seus derivados

O **Lap** foi isolado pela primeira vez a partir da *Tabebuia avellanedae* no ano de 1882, pelo químico italiano Emanuele Paternó. Inicialmente, a naftoquinona era chamada de ácido lapáquico, devido ao seu caráter ácido, e somente em 1892 Hooker o nomeou como lapachol, e alguns anos depois, obteve-se a confirmação por Fieser da obtenção da naftoquinona através de síntese orgânica (EPIFANO et al., 2014). O **Lap** é um composto natural que apresenta muitas propriedades bioativas, entre estas estão: antitumoral, leishmanicida, tripanocida e antibacteriana. E este pode ser facilmente extraída da madeira do ipê (*Tabebuia* sp.), figura 3 (MIRANDA et al., 2021; EYONG et al., 2008; ARAÚJO; ALENCAR; NETO, 2002).

Figura 3 – Ipê amarelo (*Tabebuia* sp.)



Fonte: Próprio autor, 2022.

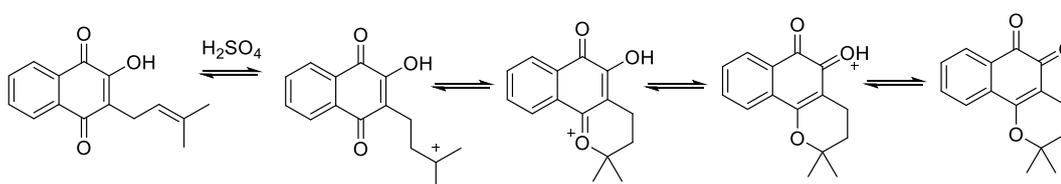
A *para*-naftoquinona (**Lap**) possui a seguinte nomenclatura da IUPAC: 2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona. Pode ser isolada do cerne da madeira do ipê (*Tabebuia* sp.) como um sólido de coloração amarela que apresenta pouca

solubilidade em água (LIRA et al., 2022). E seu rendimento pode variar de 1% a 7% de acordo com o tipo de espécie, a sazonalidade em que se encontra, entre outros fatores (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013).

O **Lap** foi uma substância de grande interesse para os estudos científicos por apresentar propriedade antitumoral, mas na primeira fase de testes clínicos apresentou ineficiência devido a sua toxicidade, tendo a pesquisa descontinuada. Apesar desse fracasso, os seus isômeros a **αlap** e a **βlap1** manifestaram-se como moléculas promissoras (GOMES et al., 2021).

A **βlap1** é uma *orto*-naftoquinona de coloração laranja, que em água apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade (GOMES et al., 2021). Pode ser obtida, em pequenas quantidades do cerne da madeira do ipê, como também pode ser sintetizada através da ciclização do **Lap** (PRESMICH et al., 2010). Durante o processo, acontece a protonação da ligação dupla (C=C) presente no grupo isopentenil formando um carbocátion terciário e assim ocorrendo a ciclização intramolecular em meio ácido, figura 4 (BIAN et al., 2014).

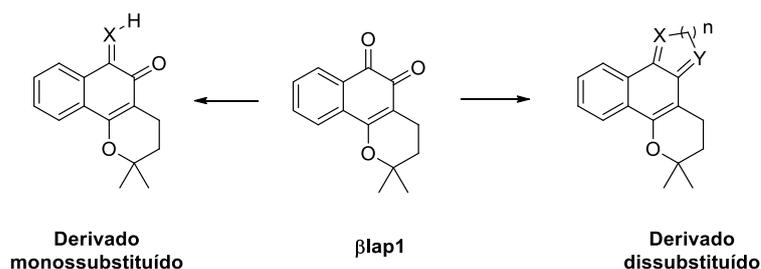
Figura 4 – Ciclização do **Lap** para obtenção de **βlap1**



Fonte: Próprio autor, 2023.

A **βlap1** tornou-se uma estrutura de interesse para os estudos medicinais, visto que é uma molécula apta a sofrer várias modificações para a obtenção de novos análogos. A reatividade de suas carbonilas são comumente exploradas para formação de derivados monossustituídos no carbono 6 da molécula ou para obtenção de heterociclo e carbocíclico quando há a modificação nas duas carbonilas (C5 e C6), conforme figura 5 (FERREIRA et al., 2010).

Figura 5 – Possíveis modificações nas carbonilas da **βlap1**



Fonte: Próprio autor, 2023.

Vários são os artigos que descrevem o potencial farmacológico da **β lap1**, tais como a sua capacidade de agir, *in vitro*, contra diferentes linhagens de células tumorais (NETO et al., 2012). Inclusive, este composto foi utilizado em testes clínicos de fase II contra o câncer de pâncreas (YANG et al., 2017).

Diante das ações farmacológicas que a **β lap1** possui, há na literatura relatos de que esta naftoquinona apresenta a capacidade de provocar a morte de células cancerosas atuando de forma seletiva, e que em combinação com outros compostos pode apresentar alto potencial anticâncer. Alguns autores reforçam a ideia da junção da **β lap1** com outros compostos como forma de melhorar as propriedades antineoplásicas e a sua biodisponibilidade (HUSSAIN; GREEN, 2017). E afirmam que o uso combinado de **β lap1** com medicamentos que agem por diferentes mecanismos pode favorecer a terapia contra o câncer. Assim, trazem como exemplo o fármaco taxol, um antineoplásico, que combinado com a **β lap1** tem sido efetivo na atuação contra o câncer de ovário e próstata. Nota-se que esta naftoquinona se diferencia de outras pelo potencial antitumoral que exhibe, além disso, a **β lap1** possui a capacidade de agir sinergicamente no tratamento de tumores usando a estratégia de radioterapia, podendo aumentar a eficácia de radiação em 79%, em células de melanomas humano, as quais são resistentes a radiação (FERREIRA et al., 2010).

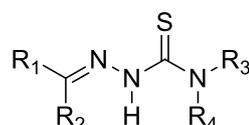
Em adição, a ciclização intramolecular do **Lap** permite ainda a formação de **α lap**, seu isômero natural, em meio utilizando uma mistura de ácido acético com ácido clorídrico (LIRA et al, 2022; BARBOSA; DINIZ NETO, 2013). A **α lap** é uma *para*-naftoquinona, que assim como **β lap1**, apresenta diversas bioatividade, como antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral (AHMAD et al., 2020; LIRA et al., 2022). Inclusive essa naftoquinona possui a capacidade de inibição da enzima topoisomerase II, a qual é considerada um dos alvos de fármacos anticâncer (NETTO-FERREIRA et al., 2008).

Assim, percebe-se o crescente interesse por compostos quinônicos, devido a facilidade de obtenção, bem como a possibilidade de modificações em seu esqueleto estrutural, além do amplo perfil farmacológico que apresentam, tornando-se estruturas promissoras na busca por compostos bioativos (FERREIRA et al., 2010).

3.3 TIOSSEMICARBAZONAS E SEU POTENCIAL ANTITUMORAL

As recentes descobertas de atividades biológicas apresentadas pelas tiossemicarbazonas têm permitido um crescente interesse por essa classe de compostos. As tiossemicarbazonas são moléculas estruturalmente semelhantes às semicarbazonas, onde a diferença está na presença de um átomo de enxofre (R=N-NH-CS-NHR) ao invés de oxigênio (R=N-NH-CO-NHR), figura 6. A atividade biológica das tiossemicarbazonas pode ser explicada pela deslocalização eletrônica provocada pelos átomos de nitrogênio e enxofre do tipo sp^2 presentes na molécula (CUNHA, SANTOS, SILVA, 2011).

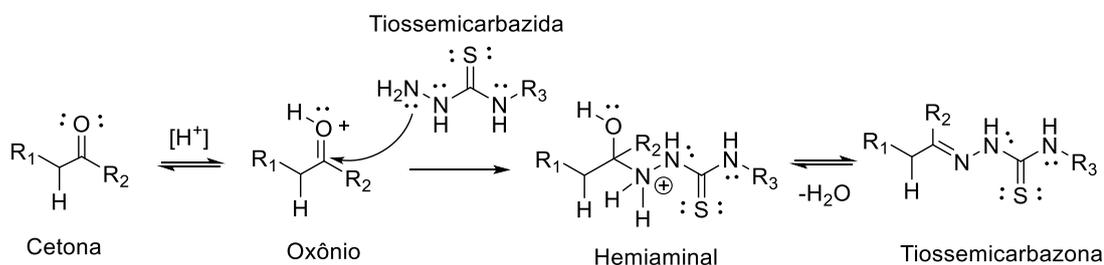
Figura 6 - Estrutura geral das tiossemicarbazonas



Fonte: Próprio autor, 2023.

As tiossemicarbazonas podem ser obtidas por meio da síntese quimiosseletiva de tiossemicarbazidas com aldeídos ou cetonas. Em suas reações, os reagentes estarão presentes na molécula final, havendo apenas a perda de água, Figura 7. O mecanismo reacional para a obtenção das tiossemicarbazonas passa a ser similar com o de síntese de imina. Durante o processo há a formação do íon oxônio através da protonação do oxigênio do grupo carbonila, em seguida o nitrogênio da tiossemicarbazida (N1) realiza o ataque nucleofílico formando o intermediário protonado hemiaminal, com posterior neutralização através da perda de uma molécula de água e conseqüentemente a formação da tiossemicarbazona, Figura 7 (TENÓRIO et al., 2005).

Figura 7 - Mecanismo de síntese de tiossemicarbazona



Fonte: Próprio autor, 2023.

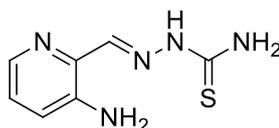
A formação de tiossemicarbazona trata-se de um processo sintético de baixo custo, e as moléculas são nomeadas de acordo com o composto carbonilado empregado seguido do nome tiossemicarbazona. Esta classe pode atuar como

agente quelante devido as inúmeras propriedades exibidas, contribuindo para formação de complexos (TENORIO et al., 2005).

Dentre as diversas atividades biológicas que as tiossemicarbazonas apresentam destaca-se a antitumoral. Esses compostos possuem a capacidade de intervir na multiplicação das células, podendo inibir a enzima ribonucleotídeo difosfato redutase (RR). Esta é uma enzima de relevância na síntese do DNA e da divisão celular, a literatura traz a 1-formilisoquinolina tiossemicarbazona como exemplo (MOREIRA et al., 2015), bem como 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona, que se encontra em teste clínico de fase II e 3-aminopiridina-4-metil-2-carboxaldeído tiossemicarbazona, estas inibem a enzima RR em células de leucemia (DE OLIVEIRA et al., 2015; TENORIO et al., 2005).

A RR é formada por dois tipos de proteínas denominadas de R1, a que apresenta politióis e R2 que é composta por Fe^{3+} e radical livre tirosil, ambas favorecem a função ativa da enzima. Como as tiossemicarbazonas atuam como moléculas quelantes de ferro, podem agir danificando o radical livre presente na fração R2 e assim inibir a catálise de RR (ĐILOVIĆ et al., 2008).

Figura 8 – Estrutura molecular da 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona



Fonte: Próprio autor, 2023.

Relata-se que as tiossemicarbazonas são comumente conhecidas por apresentar atividade antiproliferativa e que a adição de aromáticos pode melhorar consideravelmente essa ação (DE OLIVEIRA et al., 2015). Diante disso, torna-se visível que as tiossemicarbazonas formadas estruturalmente por heterocíclicos estão sendo cada vez mais estudadas como potencial antitumoral (SOARES et al., 2012). Há na literatura pesquisas que mostram o potencial anticâncer dessas moléculas a partir de testes *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, como os trabalhos desenvolvidos por Santos-Pirath e colaboradores (2021); Da Silva e colaboradores (2010); Lira e colaboradores (2022), entre outros, reforçando a ideia de serem compostos oportunos e promissores.

3.4 ESTUDO FARMACOCINÉTICO: ENSAIO *IN SILICO*

A busca por novos compostos candidatos a fármacos é considerada um processo lento e de alto custo. Devido a isso modelos computacionais são empregados para facilitar a exclusão de compostos que possuem uma farmacocinética ruim, bem como para reduzir os custos e assim poder alcançar resultados em um intervalo de tempo menor (LIRA et al., 2022).

Esse processo é comumente realizado pela química medicinal afim de compreender as propriedades farmacocinéticas de uma molécula em seu período inicial, sendo uma maneira de verificar sua biodisponibilidade. A análise da biodisponibilidade, bem como da toxicidade do composto pode promover substâncias mais eficazes com baixa probabilidade de efeitos farmacocinéticos contrários (RIBEIRO et al., 2019).

O estudo da farmacocinética consiste em verificar os parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e de toxicidade (ADMET) das entidades candidatas a fármacos (HOLANDA et al., 2020). Assim, os ensaios *in silico* tem recebido uma maior atenção por auxiliar no desenvolvimento de compostos simulando previsões farmacocinéticas no estágio pré-clínico (SOUSA et al., 2020).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para os experimentos de síntese todos os reagentes empregados foram obtidos de fonte comercial e utilizados sem purificação prévia, com exceção do **Lap**, que foi isolado do cerne da madeira do ipê amarelo (*Tabebuia* sp), e posteriormente purificado. Os compostos sintetizados tiveram suas temperaturas de fusão definidas em triplicata e determinadas em equipamento fusiômetro digital, modelo MQAPF - 302. Tanto o acompanhamento das reações como a caracterização dos produtos obtidos foram determinados por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA), empregando placas de alumínio 2 x 4 cm recobertas com sílica gel 60, sendo reveladas com luz ultravioleta ou iodo (I₂). Os produtos impuros foram devidamente purificados por coluna cromatográfica (CC) contendo sílica em gel e com sistema de solvente acetato de etila/hexano ou acetato de etila/metanol em porcentagem crescente de polaridade.

Os produtos de síntese tiveram suas estruturas caracterizadas por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, bem como por técnicas bidimensionais de correlação homonuclear (COSY) e heteronuclear (HSQC e HMBC), além do RMN de ¹³C-DEPT 135. Os espectros de RMN foram registrados em um aparelho Bruker Ascend™ 400, o qual opera a 400 MHz para o núcleo de ¹H e a 100 MHz para o núcleo de ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em ppm utilizando o solvente tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Todas as amostras foram solubilizadas em solvente deuterado (CDCl₃ ou DMSO-d₆).

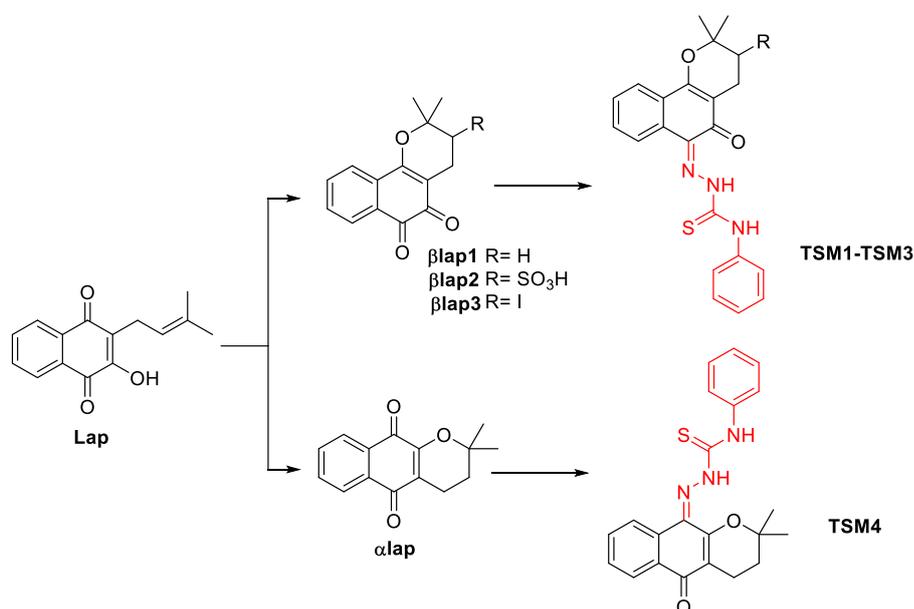
Além disso, os produtos isolados foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV). Os espectros foram realizados empregando pastilhas de KBr e registrados em um aparelho Shimadzu® (modelo IRTracer-100), com análise por varredura na faixa de 4000 – 500 cm⁻¹, sendo utilizados 45 scans e resolução de 8 cm⁻¹, confirmando a formação das moléculas através da caracterização dos principais grupos funcionais presentes nas estruturas.

Os espectros de RMN e de absorção no IV foram realizados na Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA) na UNIVASF Campus Petrolina - Centro.

4.1 SÍNTESE DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS (**TSM1** – **TSM4**)

As tiossemicarbazonas foram sintetizadas através da condensação de 4-fenil-3-tiossemicarbazida com cetonas derivadas do **Lap**, empregando metanol como solvente e HCl ou acetato de sódio para catalisar as reações (TENÓRIO et al., 2005). Para isso, os derivados naftoquinônicos foram obtidos por meio da metodologia descrita por Souza e colaboradores (2008) e Jardim e colaboradores (2015). Assim, a produção dos compostos ocorreu através de duas etapas reacionais, estas encontram-se exposta na figura 9.

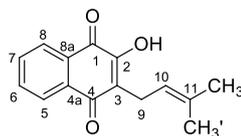
Figura 9 - Rota de síntese proposta para obtenção das tiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**)



Fonte: Próprio autor, 2023.

4.1.1 Extração e purificação do lapachol (Lap)

Figura 10 – Estrutura do **Lap** com os átomos enumerados

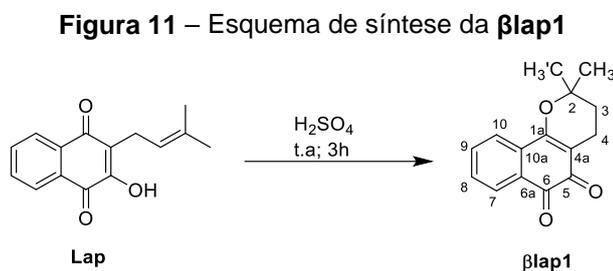


Fonte: Próprio autor, 2023.

Para a extração do **Lap** a partir do cerne da madeira do ipê (*Tabebuia* sp.) foi empregada a metodologia de Ferreira (1996) com adaptações. A um béquer de 1000 mL adicionou-se 100 g do cerne da madeira de ipê cortadas em filetes, e a esta foi adicionada 800 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 % (m/v). A

mistura permaneceu em repouso por cerca de 2 horas. Passado esse tempo, as lascas de ipê foram filtradas e a solução vermelha foi neutralizada usando 100 mL de uma solução de ácido clorídrico a 6,0 mol.L⁻¹ para a precipitação do **Lap**. O sólido obtido foi filtrado e a naftoquinona foi purificada por cristalização a quente em etanol/água, produzindo cristais amarelos que foram filtrados e secos a temperatura ambiente. Rendimento: 3,0 % (m/m); ponto de fusão (P.f.): 135 °C, lit. 139,5 - 140,2 °C (SOUZA et al., 2008). Apêndice A, figura A1 e A2, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,12 (m, 1H, H5); 8,07 (m, 1H, H8); 7,75 (td, *J* = 7,6; 1,4 Hz, 1H, H6); 7,67 (td, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H, H7); 7,33 (s, 1H, -OH); 5,21 (m, 1H, H10); 3,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH₂); 1,79 (s, 3H, -CH₃); 1,69 (s, 3H, -CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): [ppm] 184,59 (C4); 181,70 (C1); 152,67 (C2); 134,87 (C6); 133,87 (C4a e C11); 132,88 (C7); 129,41 (C8a); 126,77 (C5); 126,06 (C8); 123,45 (C3); 119,62 (C10); 25,77 (-CH₃); 22,61 (C9); 17,90 (-CH₃').

4.1.2 Síntese de β-lapachona (βlap1)

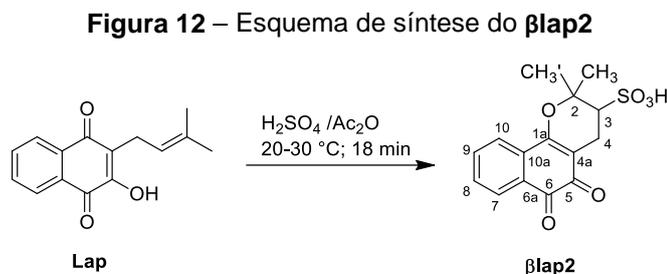


Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se o **Lap** (242 mg; 1 mmol) e a este foi adicionado 2,5 mL de ácido sulfúrico 96%. A mistura reacional foi submetida à agitação constante durante 3 horas em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi vertida em 250 mL de água gelada para a precipitação da **βlap1** (BARBOSA E DINIZ NETO, 2013). O sólido foi filtrado a vácuo e deixado para secar em temperatura ambiente. Obteve-se 221 mg de um sólido laranja brilhante. Rendimento: 91,3 %; P.f.: 155 °C, lit. 154 - 156 °C (SOUZA et al., 2008). Apêndice B, figura B1 e B2, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H7); 7,77 (m, 2H, H9 e H10); 7,61 (m, 1H, H8); 2,40 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H4); 1,82 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H3); 1,43 (s, 6H, 2 - CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): [ppm] 179,06 (C6); 177,83 (C5); 160,65 (C1a); 135,02 (C9); 132,10 (C10a); 130,84 (C8); 129,96

(C6a); 127,83 (C7); 123,70 (C10); 112,51 (C4a); 79,07 (C2); 30,81 (C3); 26,33 (2 - CH₃); 15,97 (C4).

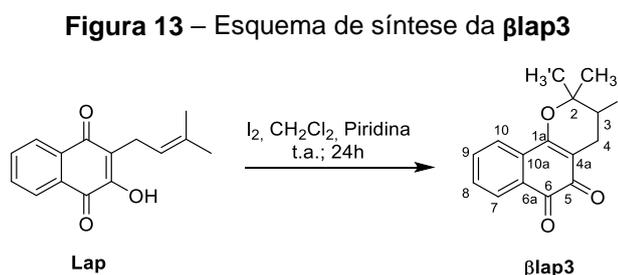
4.1.3 Síntese do ácido β-lapachona-3-sulfônico (βlap2)



Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 50 mL de duas bocas pesou-se o **Lap** (481 mg; 2 mmol), a este foi adicionado anidrido acético (2,0 mL). A mistura foi submetida à agitação constante, e em seguida acrescentou-se gota a gota ácido sulfúrico concentrado (120 μL). Durante a adição do ácido sulfúrico, o balão reacional foi colocado em banho de gelo para manter a temperatura entre 20 e 30 °C. A mistura reacional ficou sob agitação constante durante 18 minutos. Ao final, filtrou-se o sólido lavando-o com éter etílico (150 mL), o sólido foi seco à temperatura ambiente. Obteve-se 527 mg de um sólido vermelho. Rendimento: 81 %; P.f.: 158-160, lit. 160-162 °C (SOUZA et al., 2008). Apêndice C, figura C1 e C2, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆): 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.

4.1.4 Síntese de 3-iodo-β-lapachona (βlap3)

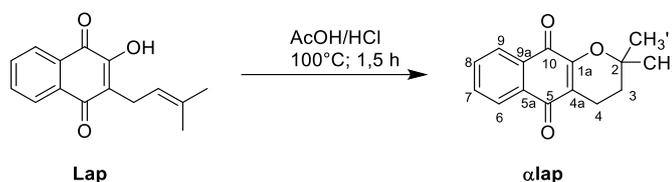


Fonte: Próprio autor, 2023.

À uma solução de **Lap** (241 mg; 1 mmol) e diclorometano (20 mL) foi acrescentado iodo (I_2) (254 mg; 1 mmol), e em seguida piridina (48 μ L; 0,6 mmol). A reação permaneceu à temperatura ambiente e foi monitorada por CCDA por 24 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado com o auxílio de rota evaporador, e o sólido resultante solubilizado em 20 mL de clorofórmio. Lavou-se a mistura com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% (3 x 10 mL), e água destilada (3 x 10 mL). O solvente foi evaporado, e o sólido solubilizado em clorofórmio, a mistura foi lavada com solução aquosa de iodeto de potássio a 10% (3 x 15 mL), e posteriormente água destilada (3 x 15 mL) (JARDIM et al., 2015; BARBOSA FILHO et al., 2006). O produto obtido foi purificado por CC utilizando como solvente acetato de etila/hexano em ordem crescente de polaridade. Obteve-se 63 mg de um sólido laranja. Rendimento: 17%; P.f.: 130-131 °C. Apêndice D, figura D1 e D2, RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 7,96 (d, $J = 7,94$ Hz, 1H); 7,81 – 7,80 (m, 2H); 7,69 – 7,62 (m, 1H); 4,75 – 4,72 (t, $J = 4,73$ Hz, 1H); 3,23 – 3,17 (dd, $J = 3,21$ e 3,17 Hz, 1H); 3,01 – 2,95 (dd, $J = 2,99$ e 2,95 Hz, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,59 (s, 3H). RMN de ^{13}C (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.

4.1.5 Síntese de α -lapachona (α lap)

Figura 14 – Esquema de síntese da α lap

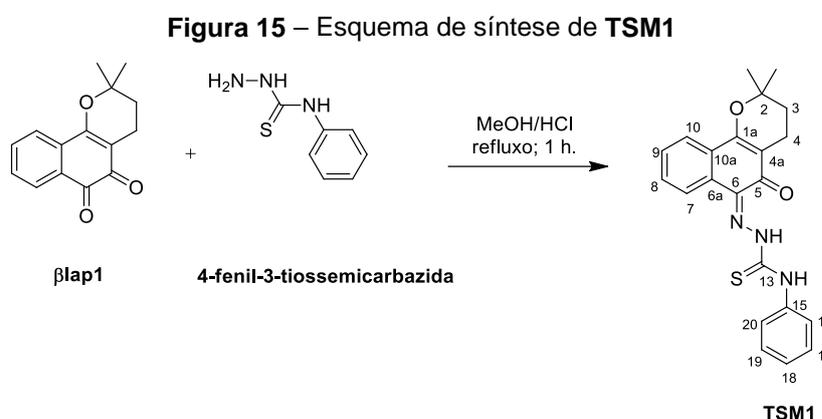


Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se o **Lap** (242 mg; 1 mmol) e a este foi adicionado uma solução de ácido acético glacial (240 μ L) e ácido clorídrico (630 μ L). A mistura reacional foi submetida ao aquecimento (100°C) e agitação constante durante 1,5 h. Em seguida, a mistura foi esfriada naturalmente até a temperatura ambiente, posteriormente gotejou-se a mistura em 1000 mL de água gelada para a precipitação da α -lapachona (SOUZA et al., 2008). O sólido foi filtrado

a vácuo e deixado secar à temperatura ambiente. Obteve-se 147 mg de um sólido amarelo claro. Rendimento: 61 %; P.f.: 116-118 °C, lit. 113 - 114 °C, (SOUZA et al., 2008). Apêndice E, figura E1 e E2, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8,08 (m, 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 (C5); 180,03 (C10); 154,62 (C1a); 133,87 (C7); 132,97 (C8); 132,07 (C5a \leftrightarrow C9a); 131,16 (C9a \leftrightarrow C5a); 126,33 (C6); 125,97 (C9); 120,15 (C4a); 78,17 (C2); 31,41 (C3); 26,51 (2- CH_3); 16,74 (C4).

4.1.6 Síntese de Síntese de (Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno6(5H)-ilideno)-N-fenilhidrazinacarbotioamida (TSM1)

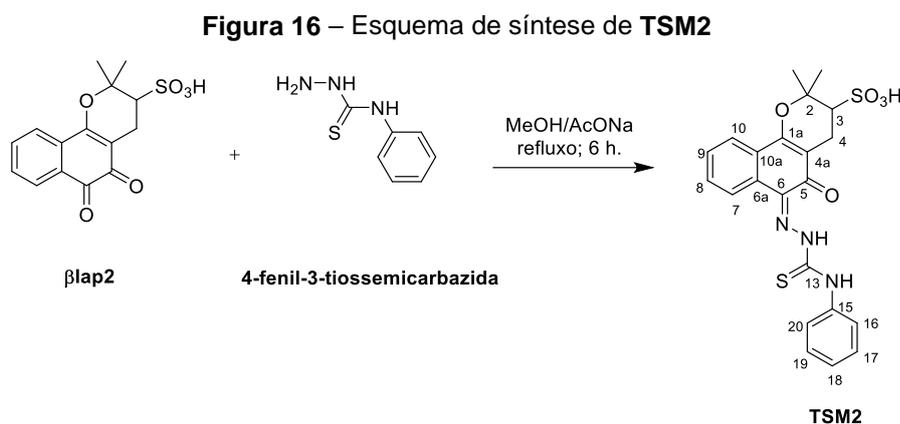


Fonte: Próprio autor, 2023.

À uma solução metanólica (4 mL) de **βlap1** (121 mg; 0,5 mmol) foi acrescentado uma solução de 4-fenil-3-tiossemicarbazida (84 mg; 0,5 mmol) em metanol (4 mL), seguido de uma gota de HCl. A mistura reacional foi submetida a refluxo sob agitação constante e monitorada por CCDA, sendo encerrada após 1 h. O sólido precipitado no meio reacional foi filtrado e lavado com 8 mL de metanol. Em seguida foi feita sua purificação lavando-o com água (10 x 15 mL). Após secagem do sólido em temperatura ambiente, obteve-se 160 mg de um sólido laranja. Rendimento: 82 %; P.f.: 203 - 205°C. Apêndice F, figuras F1, F2, F3, F4, F5 e F6, F7, IV (KBr): [cm^{-1}] 3500, 1600, 1000, 1600-1400, 1200-800, 900-700. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 15,30 (s, C=N-NH); 9,74 (s, SC-NH); 8,14 (d, $J = 6,8$ Hz 1H, H7); 7,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H10); 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H16 e H20); 7,45 (m, 4H, H8, H9, H17 e H19); 7,27 (s, 1H, H18); 2,63 (s, 2H, H4); 1,88 (s, 2H, H3); 1,48 (s, 6H, CH_3); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 180,94 (C5); 175,87 (C13);

161,16 (C1a); 137,14 (C15); 130,21 (C8↔C9); 129,89 (C8↔C9); 129,29 (C6a↔C10a); 128,92 (C18); 128,39 (C6); 126,33 (C18); 123,67 (C17↔C19); 123,15 (C6a↔C10a); 122,66 (C7); 111,65 (C4a); 78,66 (C2); 31,73 (C3); 26,80 (CH₃); 16,07 (C4).

4.1.7 Síntese da feniltiossemicarbazona do ácido β -lapachona-3-sulfônico (TSM2)

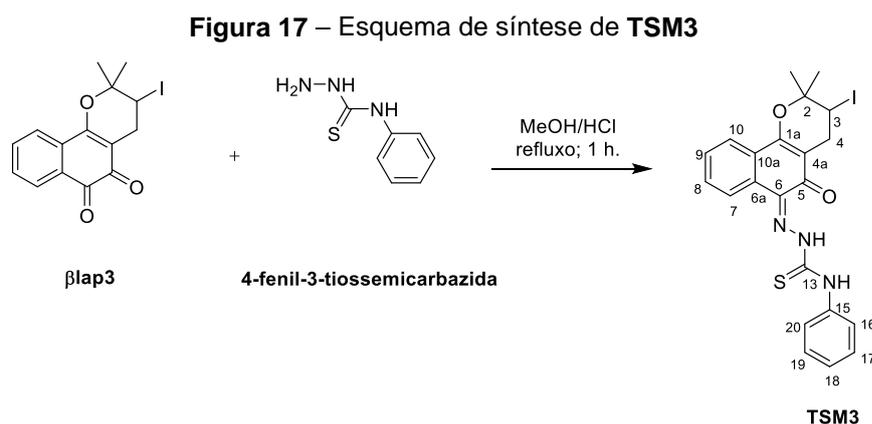


Fonte: Próprio autor, 2023.

À uma solução metanólica (2 mL) de β lap2 (161 mg; 0,5 mmol) foi acrescentado uma solução de 4-fenil-3-tiossemicarbazida (84 mg; 0,5 mmol) em metanol (4 mL) e acetato de sódio (68 mg; 0,5 mmol). A mistura reacional foi submetida a refluxo sob agitação constante e monitorada por CCDA, sendo encerrada após 6 h. O sólido precipitado no meio reacional foi filtrado e lavado com acetato de etila. Este foi purificado por CC utilizando acetato de etila/metanol em ordem crescente de polaridade. Ao final, obteve-se 33 mg de um sólido laranja. Rendimento: 13%, P.f.: 270 °C (o produto carbonizou). Apêndice G, figuras G1, G2, G3, G4, G5 e G6, G7, IV (KBr): [cm⁻¹] 3500, 1600, 1000, 1600-1400, 1200-800, 900-700. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 15,32 (s, 1H, N=NH); 11,00 (s, 1H, NH); 8,72 (s, 1H, H7); 7,81 (s, 1H, H10); 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 2H, H20, H16); 7,54 (d, J = 7,54 Hz, 2H, H17, H19); 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H8 e H9); 7,30 (t, J = 7,1 Hz, 1H, H18); 2,97 (dd, J = 3,00 e 2,96 Hz, 1H, H4''); 2,85 (dd, J = 2,86 e 2,83 Hz, 1H, H4'); 2,61 – 2,53 (dd, J = 2,55 e 2,50 Hz, 1H, H3); 1,77 (s, 3H, CH₃'); 1,42 (s, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 181,05 (C5); 177,83 (C13); 160,76 (C1a); 139,07 (C6a↔C10a); 131,46 (C6a↔C10a); 130,41 (C17 e C19); 130,15 (C6);

129,47 (C16↔C20); 128,90 (C8 ↔C9); 126,85 (C18); 126,71 (C16↔C20); 126,56 (C15); 125,03 (C7); 123,37 (C10); 112,31 (C4a); 82,21 (C2); 59,92 (C4); 29,20 (CH'₃ ↔CH₃); 21,53 (CH₃ ↔CH'₃); 20,79 (C3).

4.1.8 Síntese da feniltiossemicarbazona da 3-iodo-β-lapachona (TSM3)

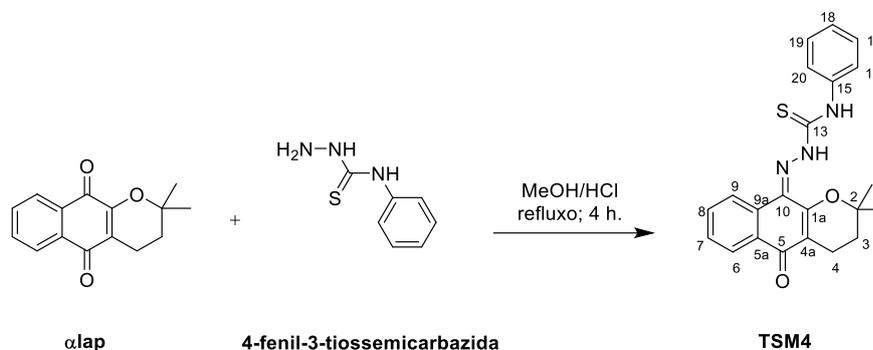


Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se a 3-iodo-β-lapachona (63 mg; 0,1 mmol), a este adicionou-se 3 mL de metanol. A mistura foi submetida a aquecimento até solubilizar. À esta solução foi acrescentada uma solução metanólica (2 mL) de 4-fenil-3-tiossemicarbazida (28 mg; 0,1 mmol) e uma gota de HCl. A mistura reacional foi submetida a refluxo sob agitação constante e monitorada por CCDA sendo encerrada após 1 h. Em seguida, deixou-se a mistura reacional esfriar até a temperatura ambiente, o sólido foi filtrado e lavado com 3 mL de metanol. Obteve-se 74 mg de um sólido laranja. Rendimento: 84%, P.f.: 180 - 181 °C. Apêndice H, figuras H1, H2, H3, H4, H5 e H6, H7, IV (KBr): [cm⁻¹] 3500, 1600, 1000, 1600-1400, 1200-800, 900-700. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 15,21 (s, 1H, C=N-NH); 11,05 (s, 1H, SC-NH); 8,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H18); 7,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H10); 7,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H, H8; H9; H17; H19); 7,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H16 e H20); 7,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, H7); 4,79 (s, 1H, H3); 3,14 (d, *J* = 3,12, 1H, H4'); 3,08 (d, *J* = 3,08 Hz, 1H, H4''); 1,60 (ss, 6H, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 177,20 (C13); 160,36 (C1a); 130,84 (C9↔C8); 129,25 (C15); 128,94 (C8↔C9); 128,73 (C20↔C16); 128,66 (C16↔C20); 128,13 (C6); 126,71 (C7); 126,41 (C17 e C19); 124,89 (C18); 123,44 (C10); 110,45 (C4a); 80,31 (C2); 31,11 (C3); 30,63 (C4); 27,44 (CH₃); 24,72 (CH₃).

4.1.9 Síntese de (Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[g]cromeno10(5H)-ilideno)-N-fenilhidrazinacarbotioamida (TSM4)

Figura 18 – Esquema de síntese de TSM4



Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se a **αLap** (121 mg; 0,5 mmol), a este adicionou-se 5 mL de metanol, a mistura foi submetida a aquecimento até solubilizar. À solução foi acrescentado uma solução metanólica (4 mL) de 4-fenil-3-tiossemicarbazida (100 mg; 0,6 mmol), e uma gota de ácido clorídrico. A mistura reacional permaneceu sob refluxo e foi monitorada por CCDA sendo encerrada após 4h. O sólido formado após o resfriamento do sistema reacional foi filtrado e lavado com 8 mL de metanol. Obteve-se 138 mg de um sólido amarelo escuro. Rendimento: 71%, P.f.: 201 - 203 °C. Apêndice I, figuras I1, I2, I3, I4, I5 e I6, I7, IV (KBr): [cm^{-1}] 3500, 1600, 1000, 1600-1400, 1200-800, 900-700. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 12,23 (s, 1H, NH_2); 9,49 (s, 1H, NH); 8,16 (dd, $J = 13,4$ e $7,9$ Hz, 2H, H6 e H9); 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H17 e H19); 7,58 (dt, $J = 14,7$ e $7,6$ Hz, 2H, H7 e H8); 7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H16 e H20); 7,25 – 7,33 (m, 1H, H18); 2,69 (s, 2H, H4); 1,92 (s, 2H, H3); 1,58 (s, 6H, CH_3). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183,13 (C5); 175,69 (C13); 154,95 (C1a); 137,61 (C15); 132,86 (C5a \leftrightarrow C9a); 132,01 (C7 \leftrightarrow C8); 130,11 (C5a \leftrightarrow C9a); 129,49 (C7 \leftrightarrow C8); 129,00 (C16 e C20); 128,33 (C10); 126,28 (C6 \leftrightarrow C9); 126,44 (C18); 123,91 (C17 e C19); 123,02 (C6 \leftrightarrow C9); 116,62 (4a); 80,21 (C2); 31,27 (C3); 26,78 (CH_3); 16,99 (C4).

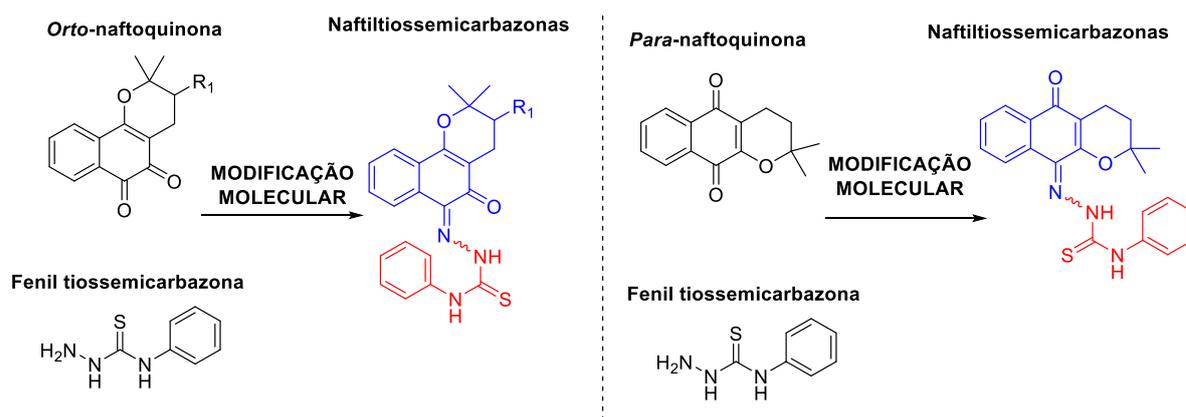
4.2 ESTUDO FARMACOCINÉTICO *in silico* DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS (TSM1 – TSM4)

O estudo farmacocinético das naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**) foi realizado utilizando as ferramentas online ADMETLab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) e ProToxII (https://tox-new.charite.de/protox_II/). Para o teste *in silico* as moléculas analisadas foram inseridas no formato SMILES (*simplified molecular-input line-entry system*) e submetidas a análise. Os resultados estão nos apêndices J.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As naftoquinonas, bem como as tiossemicarbazonas, são estruturas bioativas que têm despertado o interesse dos químicos medicinais em razão das suas atraentes propriedades biológicas (TENÓRIO et al., 2005). A **β lap1**, uma naftoquinona natural, tornou-se uma molécula promissora para a obtenção de protótipos a fármacos devido a presença de sítios susceptíveis a modificações químicas (LIRA et al., 2022). Então, sabendo das relevantes propriedades citotóxicas contra células tumorais da **β lap1** e de seus análogos, assim como das tiossemicarbazonas, foram planejados quatro naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**) inéditas com possível aplicação antitumoral, figura 19.

Figura 19 – Planejamento estrutural das naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**) com potencial antitumoral

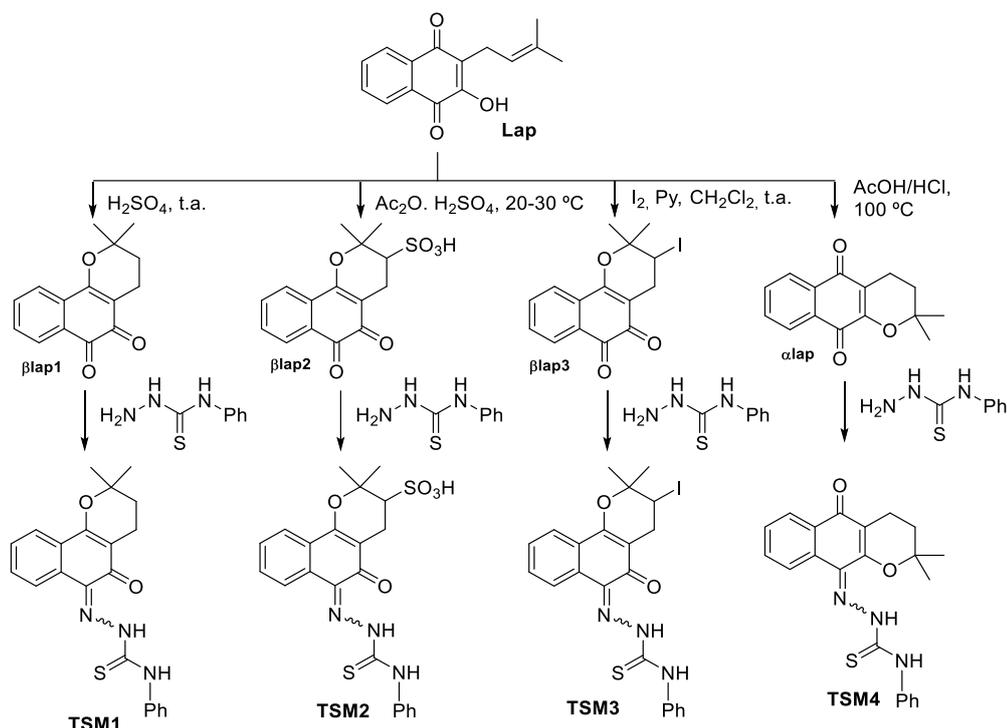


Fonte: Próprio autor, 2023.

5.1 SÍNTESE DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS

Uma rota sintética de duas etapas foi proposta para a preparação das naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**), em que o **Lap** é o composto de partida. A primeira etapa trata-se da obtenção dos derivados **β lap1**, **β lap2**, **β lap3** e **α lap** por meio da ciclização ácida do **Lap**, empregando diferentes metodologias. Em sequência, a segunda etapa consiste em reagir os derivados naftoquinônicos com 4-fenil-3-tiossemicarbazida para gerar os compostos desejados, figura 20.

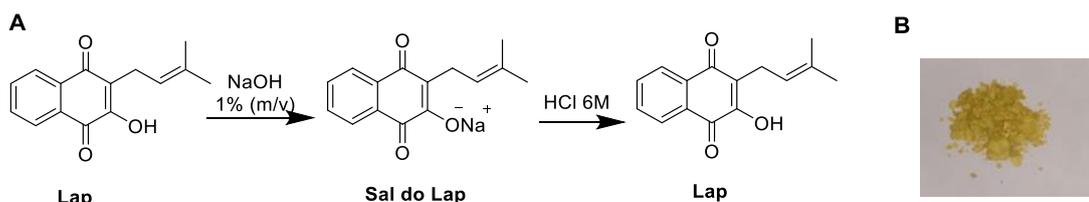
Figura 20 – Rota sintética para preparação das naftiltiossemicarbazonas inéditos (**TSM1** – **TSM4**)



Fonte: Próprio autor, 2022.

A rota sintética proposta para a preparação das tiossemicarbazonas (**TSM1** – **TSM4**) tem o **Lap** como material de partida. Então, inicialmente o **Lap** foi extraído das lascas da madeira do ipê amarelo (*Tabebuia* sp.) por meio de uma extração ácido-base utilizando hidróxido de sódio a 1% (m/v) e solução aquosa de HCl (6 mol.L⁻¹). Essa naftoquinona natural possui caráter ácido, por isso no seu processo de obtenção sofre ionização na presença de uma base formando um sal orgânico solúvel em água. Conseqüentemente, ao encontrar-se em meio ácido, o **Lap** retorna a sua forma molecular inicial deixando de ser solúvel em meio aquoso e precipitando, figura 21 (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013).

Figura 21 – A. Esquema de extração do **Lap**. B. Imagem do **Lap** após purificação

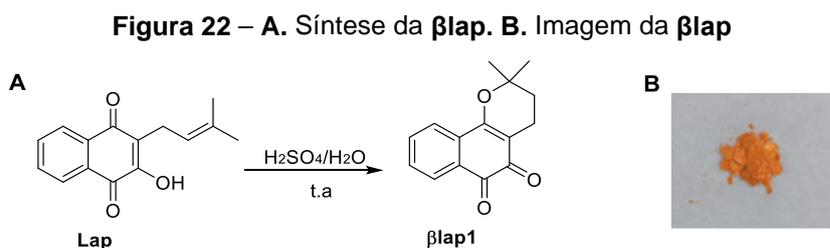


Fonte: Próprio autor, 2023.

A extração do **Lap** da madeira do ipê gerou um precipitado que foi purificado por cristalização a quente em etanol/água, resultando em cristais amarelos com

rendimento de 3% (m/m), figura 21. Para a sua caracterização empregou-se a técnica de CCDA, observando apenas a presença de um halo, bem como de determinação do P.f. sendo de 135-137 °C, o que mostrou uma proximidade com o dado relatado na literatura de 139 – 141 °C (SOUZA et al., 2008). Além disso, a estrutura molecular foi elucidada através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C indicando ser condizente com a literatura (Anexos A).

Após obter o material de partida da rota sintética proposta, o **Lap**, foi possível iniciar com a preparação dos derivados naftoquinônicos. Primeiro a **β lap1** foi sintetizada a partir da ciclização do **Lap** em meio ácido, figura 22 (Ferreira et al., 2010). De acordo com o estudo de Ettlinger, a **β lap1** é obtida exclusivamente na presença de ácido sulfúrico. Isso acontece devido a basicidade apresentada por essa naftoquinona permitindo prioritariamente a formação da **β lap1** ao invés de seu isômero, a **α lap** (BARBOSA, DINIZ NETO, 2013).

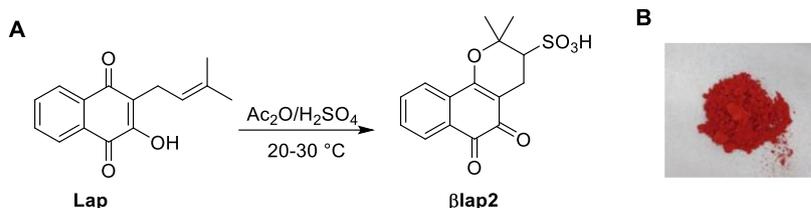


Fonte: Próprio autor, 2023.

A *orto*-naftoquinona foi obtida com rendimento de 91,3%, como um sólido de coloração laranja. O composto foi caracterizado através de CCDA e por meio do P.f., sendo de 155 °C, figura 22. A estrutura molecular da **β lap1** foi confirmada através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Anexos B), apresentando sinais semelhantes aos relatados na literatura (SOUZA et al., 2008).

Em continuidade, preparou-se a **β lap2** por meio da ciclização do **Lap** em anidrido acético e ácido sulfúrico concentrado, figura 23 (SOUZA et al., 2008). O produto foi caracterizado por CCDA e P.f., sendo este de 158-160 °C, assim apresentando temperatura média de fusão com apenas 2 ° de diferença entre o início e o final da fusão, o que indica grau de pureza (lit. 160 - 162°C) (SOUZA et al., 2008). Sua estrutura molecular foi confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (Anexos C). O sólido formado apresentou coloração vermelha (figura 23), e o mesmo foi sintetizado com rendimento de 81 %.

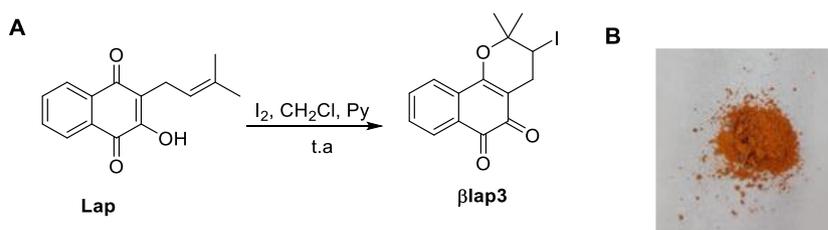
Figura 23 – A. Síntese do β lap2. B. Imagem do β lap2



Fonte: Próprio autor, 2023.

A próxima etapa tratou da síntese da β lap3 através de iodo-ciclização do **Lap**, em meio contendo diclorometano, iodo e piridina, figura 24 (JARDIM et al., 2015), em seguida esta foi tratada empregando a metodologia descrita na patente, que consistiu na evaporação do solvente sob pressão reduzida empregando um rotaevaporador, assim, o sólido obtido foi solubilizado em clorofórmio, este foi lavado com uma solução de bicarbonato de sódio a 5% e posteriormente com água destilada, em sequência, o solvente foi novamente evaporado e o sólido solubilizado em clorofórmio, a fase orgânica foi lavada com uma solução de iodeto de potássio a 10% e em seguida com água destilada (BARBOSA FILHO et al., 2006). A síntese resultou na obtenção de um sólido laranja que foi purificado por CC utilizando acetato de etila/hexano em ordem crescente de polaridade, este apresentou P.f. de 130 - 131 °C, figura 24. A síntese da β lap3 foi comprovada através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais (Anexos D).

Figura 24 – A. Síntese da β lap3. B. Imagem da β lap3

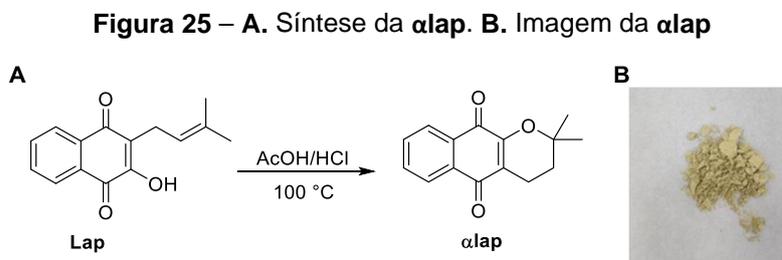


Fonte: Próprio autor, 2023.

Assim como a β lap1, a α lap também foi obtida por meio da ciclização do **Lap** em meio ácido, ambos são isômeros constitucionais. A formação das duas naftoquinonas acontece de acordo com o ácido a ser utilizado. Para a obtenção da α lap emprega-se uma mistura de ácido acético com ácido clorídrico concentrado, Figura 25 (BARBOSA, DINIZ NETO, 2013).

A α lap apresentou P.f. 116 - 118 °C, o intervalo de apenas 2 °C indica a pureza do composto, e estando semelhante com os dados descritos na literatura

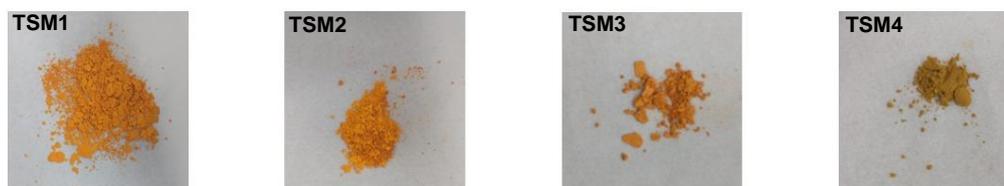
(113 - 114 °C) (SOUZA et al., 2008). A naftoquinona foi obtida com uma coloração amarelo claro, com 61% de rendimento, figura 25. E teve sua obtenção confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (Anexos E).



Fonte: Próprio autor, 2023.

Na próxima etapa da rota sintética proposta, os derivados naftoquinônicos sintetizados foram empregados para formação das naftiltiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**), figura 26. Para a preparação das tiossemicarbazonas **TSM1**, **TSM2**, **TSM3** e **TSM4** optou-se pela reação de condensação dos derivados naftoquinônicos, **β lap1**, **β lap2**, **β lap3** e **α lap**, com a 4-fenil-3-tiossemicarbazida, empregando catalisador ácido (HCl) para **TSM1**, **TSM3** e **TSM4**, e acetato de sódio para **TSM2**. Todas as sínteses ocorreram em meio alcóolico sob refluxo. As reações para produção das tiossemicarbazonas (**TSM1 – TSM4**) ocorreram em tempo reacionais variando entre 1 e 6 horas. Todos os produtos foram caracterizados por técnica de CCDA e tiveram suas temperaturas de fusão determinadas por fusiômetro digital.

Figura 26 – Imagem das naftiltiossemicarbazonas sintetizadas



Fonte: Próprio autor, 2023.

Após a síntese, **TSM1** foi lavado com água e obtido como um sólido laranja com 82% de rendimento e P.f. 203 - 205 °C. **TSM2** foi purificado por meio de CC, sendo o produto um sólido laranja de P.f. 270 °C (temperatura em que o produto carbonizou), e rendimento reacional de 13%. Os produtos **TSM3** e **TSM4** foram obtidos puros, resultando em um sólido de coloração laranja com 84% de rendimento e P.f. de 180 - 181 °C para **TSM3**, e um sólido amarelo escurecido com

71% de rendimento e P.f. de 201 - 203 °C para **TSM4**. Os dados encontram-se descritos na tabela abaixo.

Tabela 1 – Características das naftiltiossemicarbazonas sintetizados **TSM1** – **TSM4**.

Tiossemicarbazonas	Cor	Rendimento	P.f. °C
TSM1	Laranja	82%	203 – 205
TSM2	Laranja	13%	270°C (carbonizou)
TSM3	Laranja	84%	180 – 181
TSM4	Amarelo escurecido	71%	201 – 203

Fonte: Próprio autor, 2023.

Além disso, as estruturas moleculares das naftiltiossemicarbazonas (**TSM1** – **TSM4**) foram elucidadas por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensional, confirmando a formação das moléculas propostas. Os sinais foram devidamente atribuídos de acordo com os deslocamentos químicos, baseando-se em dados espectrométricos dispostos na literatura referente as estruturas bases já conhecidas, bem como a tiossemicarbazonas semelhantes (SOUZA et al., 2008; ĐILOVIĆ et al., 2008; MACCIONI et al., 2002; MOREIRA et al., 2015). Os produtos sintetizados também foram caracterizados por técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV). As informações estão dispostas a seguir.

5.2 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS **TSM1** – **TSM4**

As moléculas **TSM2** e **TSM3** são semelhantes estruturalmente à **TSM1**, diferenciando-se apenas pela região que há a presença de um substituinte, no carbono C3, gerando um carbono quiral. Assim, considerando essa similaridade optou-se pela discussão dos espectros de RMN de **TSM1** e **TSM4**. Os dados espectrométricos de **TSM2** e **TSM3** encontram-se descritos nas tabelas 3 e 4.

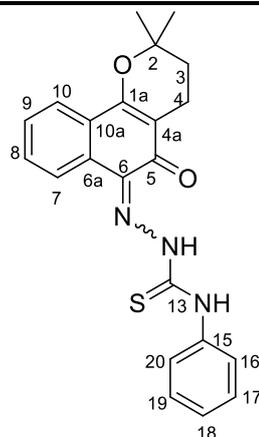
O espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da tiossemicarbazona **TSM1** indicou 18 sinais para carbonos, sendo 4 duplicados e 10 sinais para hidrogênios. Assim todos os sinais de ^1H (400 MHz, CDCl_3) foram devidamente atribuídos a suas respectivas integrais mostrando os hidrogênios do grupo metila em δ_{H} 1,48 ppm, seguido dos hidrogênios metilênicos em δ_{H} 1,88 e δ_{H} 2.63 ppm, sendo H3 e H4, respectivamente. Em adição, observou-se sinais em região característica de aromáticos, bem como dos hidrogênios do grupo tiossemicarbazona em uma região mais desprotegida com deslocamento químico em 9,74 e 15,30 ppm, sendo este último mais desblindado devido a sua proximidade com o grupo imina. Além disso, é válido observar que esta

desblindagem pode estar relacionada com a possibilidade de uma ligação de hidrogênio com a carbonila em C5. Pode-se confirmar essa hipótese através do trabalho de El-desoky e colaboradores (2013) que descreve a síntese de derivados 1,3,4-tiadiazol a partir de tiossemicarbazonas, em que a tiossemicarbazona sintetizada não apresenta uma carbonila próxima ao NH como vista em **TSM1**, trazendo assim o sinal do hidrogênio em δ_H 8,90, sendo mais protegido.

Os sinais de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) foram devidamente atribuídos aos carbonos da molécula apresentando em δ_C 26,80 ppm um sinal referente aos carbonos metílicos, seguido de dois sinais em δ_C 16,07 (C4) ppm e δ_C 31,73 ppm (C3) referentes aos carbonos metilênicos da molécula. Foi possível identificar os carbonos oxigenados em δ_C 78,66 ppm (C2) e 161,16 ppm (C1a), bem como a carbonila em sua região característica apresentando deslocamento químico em δ_C 180,94 ppm (C5), seguido da tiocarbonila em δ_C 175,87 ppm (C13). Além disso, observou-se sinais em região de aromático sendo 4 destes duplicados devido à semelhança do ambiente químico.

A análise do espectro ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) tornou possível identificar os carbonos metílicos e metilênicos presentes na molécula, confirmando os sinais anteriormente descritos identificados no espectro unidimensional de ^{13}C . Em continuidade através do espectro ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, CDCl_3) que permite a correlação dos átomos de carbono e hidrogênio a duas e três ligações, foi possível verificar algumas correlações importantes como de C5 com H4, bem como a correlação entre o carbono C6 com H7, reforçando a entrada do grupo tiossemicarbazona em C6.

Tabela 2 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H de **TSM1**.



C	δ_{C}	HSQC δ_{H}	HMBC $^{2-3}J_{\text{C-H}}$
1a	161,16	-	H4
2	78,66	-	H3, H4, CH_3
3	31,73	1,88 (s, 2H)	H4, CH_3
4	16,07	2,63 (s, 2H)	H3
4a	111,65	-	H3, H4
5	180,94	-	H4
6	128,39	-	H7
6a↔10a	123,15	-	H10
7	122,66	8,14 (d, $J=6,8$ Hz 1H)	H8, H9
8↔9	129,89	7,45 (m, 4H)	H9
9↔8	130,21	7,45 (m, 4H)	H8
10↔16 e 20	123,67	7,92 (d, $J=6,7$ Hz, 1H)	-
10a↔6a	129,29	-	-
13	175,87	-	C=N-NH
CH_3	26,80	1,48 (s, 6H)	H3, CH_3
15	137,14	-	H16, H17, H19, H20,
16 e 20 ↔ 10	123,72	7,79 (d, $J=7,6$ Hz, 2H)	-
17	123,67	7,45 (m, 4H)	-
18	126,33	7,27 (s, 1H)	-
19	123,67	7,45 (m, 4H)	-
SC-NH	-	9,74 (s)	-
C=N-NH	-	15,30 (s)	-

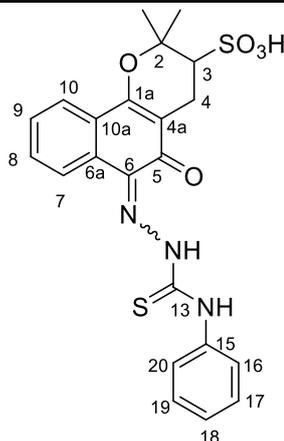
(↔) Indica que os deslocamentos podem estar trocados devido à semelhança do ambiente químico entre os carbonos.

Fonte: Próprio autor, 2023.

As tiossemicarbazonas **TMS2** e **TMS3** são análogos a **TMS1**, sendo que estas apresentam substituição no carbono C3, a elucidação de **TMS2** e **TMS3** foi dada pela observação da ausência de um sinal de carbono metilênico em espectro de ^{13}C -DEPT135°, e foi observado os acoplamentos homonuclear no espectro ^1H - ^1H COSY referente a H3, H4, e os acoplamentos heteronuclear ^1H - ^{13}C HMBC no C6 acoplado com C=N-NH. Todos os sinais de carbono e hidrogênio foram

devidamente atribuídos, os valores de deslocamentos químicos obtidos para a **TMS2** e **TMS3** estão descritos nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), e correlações C-H de **TSM2**.

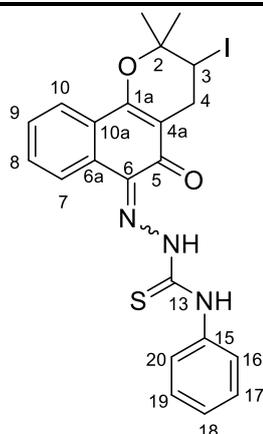


C	δ_c	HSQC δ_H	HMBC $^{2-3}J_{C-H}$
1a	160,76	-	H4
2	82,21	-	H3, H4, CH ₃ , CH ₃ '
3	59,92	2,85 (dd, $J = 2,86$ e $2,83$ Hz, 1H); 2,97 (dd, $J = 3,00$ e $2,96$ Hz, 1H)	H3, H4
4	20,79	2,61 – 2,53 (dd, $J = 2,55$ e $2,50$ Hz, 1H)	-
4a	112,31	-	H3, H4
5	181,05	-	-
6	130,15	-	C=N-NH
6a↔10a	131,46	-	-
7	125,03	8,72 (s, 1H)	-
8	128,90	7,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	H9
9	128,90	7,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	H8
10	123,37	7,81 (s, 1H)	-
10a↔6a	139,07	-	-
13	177,83	-	C=N-NH
CH ₃ ↔CH ₃ '	21,53	1,42 (s, 3H)	C4, CH ₃ '
CH ₃ ↔CH ₃ '	29,20	1,77 (s, 3H)	CH ₃
15	126,15	-	NH
16	129,47	7,59 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H)	H18
17	130,41	7,54 (d, $J = 7,54$ Hz, 2H)	-
18	126,85	7,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H)	H16, H20
19	130,41	7,54 (d, $J = 7,54$ Hz, 2H)	-
20	129,47	7,59 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H)	H18
SC-NH	-	11,00 (s)	-
C=N-NH	-	15,32 (s)	-

(↔) Indica que os deslocamentos podem estar trocados devido à semelhança do ambiente químico entre os carbonos.

Fonte: Próprio autor, 2023.

Tabela 4 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H de **TSM3**.



C	δ_{C}	HSQC δ_{H}	HMBC $^{2-3}\text{J}_{\text{C-H}}$
1a	160,36	-	H4
2	80,31	-	CH_3 , H4
3	31,11	4,79 (s, 1H)	CH_3 , H4
4	30,63	3,08 (d, $J = 3,08$ Hz, 1H) 3,14 (d, $J = 3,12$ Hz, 1H)	-
4a	110,45	-	H3, H4
5	180,63	-	-
6	128,13	-	N=NH
6a↔10a	131,54	-	-
7	126,71	7,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H)	H8, H9
8↔9	130,84	7,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H)	H10
9↔8	128,94	7,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H)	-
10	123,44	7,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H)	-
10a↔6a	138,99	-	-
13	177,20	-	NH
CH_3	24,72/ 27,44	1,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 6H)	CH_3 , H_3
15	129,25	-	NH, H18, H19
16↔20	128,66	7,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)	H20
17	126,41	7,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H)	-
18	124,89	8,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H)	-
19	126,41	7,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H)	-
20↔16	128,73	7,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)	H16
SC-NH	-	11,05 (s)	-
C=N-NH	-	15,21 (s)	-

(↔) Indica que os deslocamentos podem estar trocados devido à semelhança do ambiente químico entre os carbonos.

Fonte: Próprio autor, 2023.

Na análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da tiossemicarbazona **TSM4** foram observados 19 sinais para carbonos e 10 sinais para hidrogênios. Para ^1H (400 MHz, CDCl_3), todos os sinais foram devidamente atribuídos às suas respectivas integrais indicando em δ_{H} 1,58 ppm um simpleto para 6 hidrogênios referente aos

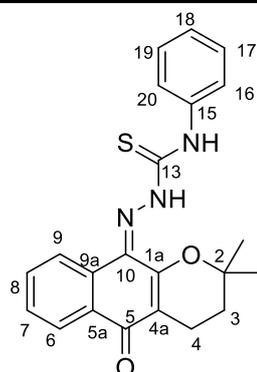
hidrogênios metílicos. Seguido por mais dois simpletos referente a H3 e H4, com deslocamento em 1,92 e 2,69 ppm, respectivamente, ambos integrados para dois hidrogênios, tabela 5.

Em adição, foram observados sinais na região de aromáticos sendo um duplo tripleto em δ_H 7,58 ppm referente aos hidrogênios H7 e H8, um duplo dubleto em δ_H 8,16 ppm referentes aos hidrogênios H6 e H9, este apresentando um maior deslocamento químico devido à proximidade com átomos eletronegativos (N e O). Ainda em região aromática, há a presença de um multipletto em δ_H 7,25 ppm, com integral para um, referente à H18. Seguido de outros dois sinais com integral para dois hidrogênios, sendo um tripleto em δ_H 7,39 ppm referente à H16 e H20. E um dubleto em δ_H 7,77 ppm referente à H17 e H19. Em uma região de maior desblindagem revela-se dois sinais em δ_H 9,49 e 12,23 ppm, sendo estes característicos dos hidrogênios do grupo funcional tiossemicarbazona, tabela 5.

Para ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) todos os sinais foram devidamente atribuídos aos carbonos da molécula, em δ_C 26,78 ppm um sinal referente aos carbonos metílicos e em δ_C 31,27 e 16,99 ppm um sinal para os carbonos metilênicos (C3 e C4). Além disso, foi observado sinais em região característica de carbonos de anéis aromáticos, bem como sinais referentes aos carbonos oxigenados em δ_C 154,95 ppm (C1a) e em δ_C 80,21 ppm (C2), sendo o primeiro com maior deslocamento químico pela proximidade ao átomo de nitrogênio do grupo imina. Em continuidade, a carbonila cetônica (C5) foi identificada em δ_C 183,13 ppm, sua região característica, e a tiocarbonila (C13) em δ_C 175,69 ppm. O carbono da imina (C10) foi revelado em δ_C 128,33 ppm, tabela 5.

Por meio dos espectros bidimensionais foi possível confirmar os carbonos da molécula. Analisando o espectro $^1H,^{13}C$ -HMBC, em que permite a correlação dos átomos de carbono e hidrogênio a duas e três ligações, foi possível verificar a correlação de C5 com H4, bem como a correlação entre o carbono C10 com NH, reforçando a entrada do grupo tiocarbazona em C10, tabela 5.

Tabela 5 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H de **TSM4**.



C	HSQC		HMBC $^{2-3}\text{J}_{\text{C-H}}$
	δ_{C}	δ_{H}	
1a	154,95	-	H4
2	80,21	-	CH_3 , H3, H4
3	31,27	1,92 (s, 2H)	H4, CH_3
4	16,99	2,69 (s, 2H)	H3
4a	116,62	-	H3, H4
5	183,13	-	H4, H6
5a ↔ 9a	Não observado	-	H7, H8
6 ↔ 9	126,28	8,16 (dd, $J = 13,4$ e $7,9$ Hz)	H7, H8
7 ↔ 8	129,49	7,58 (dt, $J = 14,7$ e $7,6$ Hz, 2H)	-
8 ↔ 7	132,01	7,58 (dt, $J = 14,7$ e $7,6$ Hz, 2H)	-
9 ↔ 6	126,28	8,16 (dd, $J = 13,4$ e $7,9$ Hz)	H7, H8
9a ↔ 5a	Não observado	-	H7, H8
10	128,33	-	C=N-NH
13	175,69	-	C=N-NH
15	137,61	-	H16, H17, H19, H20
16 ↔ 20	129,00	7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	H20
17 ↔ 19	123,91	7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H)	H18, H19
18	126,44	7,25 – 7,33 (m, 1H)	H17, H19
19 ↔ 17	123,91	7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H)	H17, H18
20 ↔ 16	129,00	7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	H16
CH_3	26,78	1,58 (s, 6H)	H3, CH_3
SC-NH	-	9,49	-
C=N-NH	-	12,23	-

(↔) Indica que os deslocamentos podem estar trocados devido à semelhança do ambiente químico entre os carbonos.

Fonte: Próprio autor, 2023.

Como as tiossemicarbazonas sintetizadas são semelhantes estruturalmente, optou-se para a discussão apenas da molécula **TSM4**. A análise dos espectros vibracionais na região IV permitiu observar as principais bandas características dos grupos funcionais presentes na molécula. Indicando uma banda próximo de 3500 cm^{-1} característica do grupo NH, uma banda em torno de 1600 cm^{-1} referente a C=N, seguido de uma banda próxima de 1000 cm^{-1} mostrando o estiramento da tiocarbonila. Observou-se uma banda intensa em 1700 cm^{-1} referente a carbonila cetônica, além de bandas médias entre $1600 - 1400\text{ cm}^{-1}$ das ligações C=C de anel

aromático. Em adição, há a presença de bandas médias em torno de 1200 cm^{-1} a 800 cm^{-1} características da ligação -C-O-C- e bandas de absorção entre $900\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ correspondentes ao dobramento das ligações C-H de anel aromático (PAVIA et al., 2010).

5.3 AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA *in silico* DAS NAFTILTIOSSEMICARBAZONAS (TSM1 – TSM4)

Existem diversos critérios para avaliar nas substâncias no decorrer do processo de desenvolvimento de um fármaco, tendo como finalidade identificar compostos aptos a atuarem de forma eficaz durante a farmacoterapia. Para isso é necessário que as moléculas apresentem alto potencial biológico, pouca toxicidade, bem como, boa atuação e concentração no alvo. Diante disso, modelos computacionais têm sido comumente empregados para avaliar a farmacocinética, essa avaliação é dividida em parâmetros individuais chamados de ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Desse modo, as tiossemicarbazonas sintetizadas (TSM1 - TSM4) tiveram suas propriedades farmacocinéticas avaliadas por meio de teste *in silico* utilizando o Software ADMETLab 2.0.

A administração de um medicamento pode ocorrer por várias vias, entre estas a via oral. A disponibilidade do medicamento na corrente sanguínea é considerada um ponto crucial durante o processo de descoberta e desenvolvimento de um medicamento, por isso a biodisponibilidade oral passa a ser um parâmetro relevante nas fases iniciais de descoberta de fármacos (DAINA; ZOETE, 2020).

Com o objetivo de auxiliar o desenvolvimento de compostos bioativos com propriedades físico-químicas desejadas foi criada a chamada regra dos cinco de Lipinski, também denominada de regra dos cinco, ou “*rule of five*”/RO5 (SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2018). A partir da RO5 observa-se que as propriedades moleculares que têm maior relevância são: o log P; o número de doadores de ligação de hidrogênio (nDH); o número de aceptadores de ligação de hidrogênio (nAH) e o peso molecular (LIPINSKI et al., 2001). A regra também propõe que compostos com boa absorção e/ou permeação é mais provável de ocorrer quando a molécula possui os seguintes parâmetros (todos múltiplos de cinco): até 5 nDH; até 10 nAH; peso molecular até 500 daltons e log P calculado (ClogP) menor do que 5 (SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2018).

As propriedades físico-químicas das tiossemicarbazonas foram calculados empregando o a ferramenta *online* ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) no módulo de avaliação farmacocinética (função: “ADMET evaluation”), esta ferramenta prevê treze propriedades físico-químicas que podem afetar no perfil farmacocinético de um composto, sendo elas: peso molecular (MW), número de anéis (nRig), carga formal (fChar), número de heteroátomos (nHet), número de átomos no maior anel (MaxRing), número de anéis (nRing), número de ligações rotacionáveis (nRot), área de superfície polar topológica (TPSA), nHD e nHA, coeficiente de lipossolubilidade (LogP), LogP em pH fisiológico = 7,4 (LogD), e Log da solubilidade aquosa (LogS). De acordo com a Regra dos cinco de Lipinski as moléculas **TSM1**, **TSM3** e **TSM4** violam o LogP, sendo que apenas **TSM2** apresenta LogP<5, como o LogP é o coeficiente de partição octanol/água, um parâmetro relacionado a lipofilicidade de moléculas bioativas, o resultado fornecido permite inferir a capacidade hidrofóbica de **TSM1**, **TSM3** e **TSM4**. Além disso, **TSM3** apresenta peso molecular maior que 500 daltons, infringindo o quesito de MM estabelecido. Considerando que até duas violações à RO5 é aceitável, o resultado é promissor (LIPINSKI et al., 2001), tabela 6.

Tabela 6 - Propriedades físico-químicas calculadas das naftiltiossemicarbazonas **TSM1 – TSM4**.

	MM (g/mol)	nAH	nDH	LogP	TPSA	LogS	Solubilidade
TSM1	391,14	5	2	6,26*	66,21	-6,53	Pouco solúvel
TSM2	471,09	8	3	4,55	120,58	-2,34	Solúvel
TSM3	517,03*	5	2	6,86*	66,21	-3,65	Solúvel
TSM4	391,14	5	2	6,42*	66,21	-6,90	Pouco solúvel

Legenda: **MM**: massa molar; **AH**: número de grupos aceitadores de ligações de hidrogênio; **DH**: número de grupos doadores de ligações de hidrogênio; **LogP**: coeficiente de partição octanol/água.

* Violação das RO5.

Fonte: Próprio autor, 2023.

Considerando que a via oral de administração de fármacos é confortável para o paciente, promovendo a adesão ao tratamento, e apresenta baixo custo, a avaliação do potencial de absorção por via oral torna-se importante parâmetro a ser analisado durante o planejamento de fármacos. A absorção oral está relacionada com a solubilidade aquosa (LogS) dos compostos. Para avaliar a biodisponibilidade oral utilizou-se as seguintes escalas: acima de 0 (altamente solúvel), entre 0 e -2 (muito solúvel), entre -2 e -4 (solúvel), entre -4 e -6 (moderadamente solúvel), entre -6 e -10 (pouco solúvel) e abaixo de -10 (insolúvel) (SUN; AGYEI; JI, 2020). A análise

permitiu identificar que **TSM1** e **TSM4** apresenta uma baixa solubilidade aquosa. Enquanto **TSM2** e **TSM3** são substâncias solúveis em água, tabela 6.

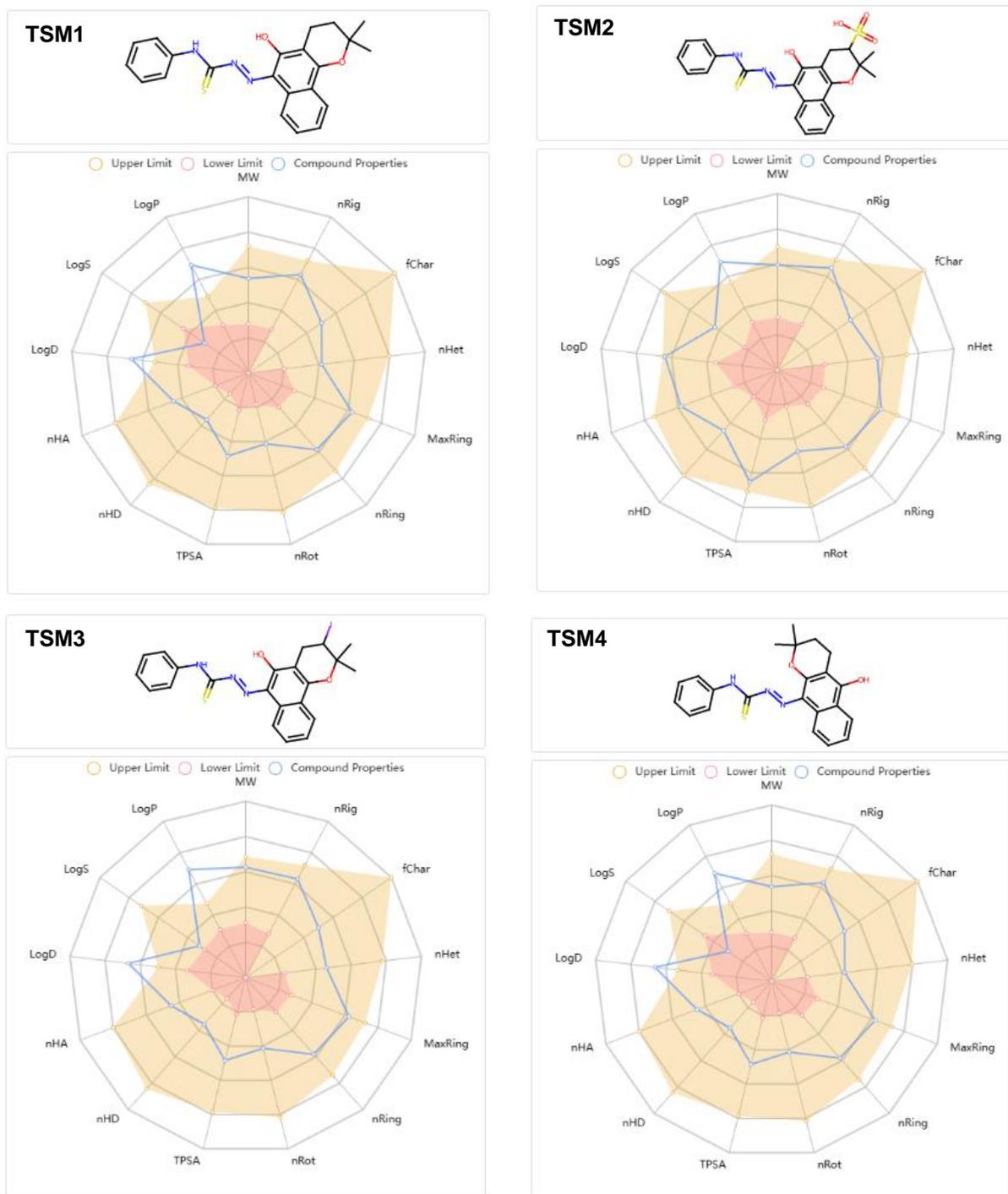
Como complemento, e visando prever a biodisponibilidade oral de uma substância de forma mais assertiva, outros parâmetros físico-químicos previstos são apresentados na forma de gráfico tipo “*teia de aranha*” pelo ADMETlab 2.0, onde se estabelece os valores máximos (coloração salmão) e mínimos (coloração rosa) de cada parâmetro. No gráfico das tiossemicarbazonas nota-se que tanto o LogP quanto o LogD de **TSM1**, **TSM3** e **TSM4** tiveram seus limites máximos extrapolados (LogP 0 – 3; LogD 1 – 3), para **TSM2**, apenas o LogP foi excedido. Por outro lado, o LogS (-4 – 0,5) de **TSM1** e **TSM4** apresentaram valores inferiores à -4, figura 27 (página 51).

Além das propriedades físico-químicas, a ferramenta *online* ADMETlab 2.0 calculou dados relacionados a cada etapa da farmacocinética. No que se refere à absorção, foi avaliada a permeabilidade em linhagens celulares de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2) e de rim canino Madin-Darby (MDCK). A permeabilidade em Caco-2 e MDCK são parâmetros que estão sendo empregados para avaliação *in vitro* da eficiência de absorção de produtos químicos no corpo. Para permeabilidade em células MDCK todas as tiossemicarbazonas foram classificadas como excelentes, já para a permeabilidade em Caco-2 apenas o **TMS2** apresentou permeabilidade menor que $-5,15 \log \text{ cm/s}$, tabela 7. A absorção intestinal humana (AIH) e a biodisponibilidade oral 30% ($\text{BO}_{30\%}$) são parâmetros empregados para verificar a eficiência de liberação do fármaco na circulação quando administrados por via oral. Todas as tiossemicarbazonas avaliadas foram classificadas com AIH excelente, ou seja, a absorção intestinal é maior que 30%. E o $\text{BO}_{30\%}$ foi excelente para **TSM1**, **TSM3** e **TSM4**, e classificado como médio para **TMS2**, tabela 7 (página 52).

A glicoproteína P (Gp-P) é uma proteína de membrana de transporte ativo, sendo um importante transportador de efluxo com baixa seletividade, ou seja, reconhece vários xenobióticos estruturalmente diferentes. **TSM1**, **TSM2** e **TSM3** apresentaram probabilidade mediana para atuarem como inibidores da Gp-P, esse é um dado promissor, visto que a Gp-P está relacionada com a resistência a múltiplas drogas utilizadas para o tratamento de alguns tipos de tumores, a proteína promove ativamente a saída de quimioterápicos do interior da célula. E todas as

tiossemicarnazonas provavelmente não são substratos para a Gp-P, tabela 7 (página 52).

Figura 27. Representação gráfica tipo “teia de aranha” da análise das propriedades físico-químicas para as tiossemicarnazonas TSM1 – TSM4



Fonte: Próprio autor, 2023.

Tabela 7 – Dados de previsão do metabolismo das tiossemicarbazonas TSM1 – TSM4.

ABSORÇÃO		TSM1	TSM2	TSM3	TSM4
Caco-2 (> -5,15 log cm/s)		-4,62	-5,65	-4,64	-4,59
MDCK (>2 x 10 ⁻⁶ cm/s)		1,8x10 ⁻⁵	1,7x10 ⁻⁵	1,8x10 ⁻⁵	1,8x10 ⁻⁵
AIH		excelente	médio	excelente	excelente
BO _{30%}		excelente	médio	excelente	excelente
Gp-P – inibidor		Médio	Ruim	Médio	Médio
Gp-P - substrato		Ruim	Ruim	Ruim	Ruim
DISTRIBUIÇÃO					
LPP (≤ 90%)		> 100%	> 100%	> 100%	> 100%
BHE		Não atravessa	Não atravessa	Não atravessa	Não atravessa
METABOLISMO					
CYP1A2	Inibidor	++	++	++	++
	Substrato	++	--	++	++
CYP2C19	Inibidor	+++	---	++	+++
	Substrato	+	++	+	+
CYP2C9	Inibidor	++	++	++	++
	Substrato	+++	+++	+++	+++
CYP2D6	Inibidor	-	---	--	-
	Substrato	++	--	+	++
CYP3A4	Inibidor	--	---	--	--
	Substrato	--	--	-	--
EXCREÇÃO					
CL*		1,88	0,90	1,66	1,93
T _{1/2}		0,28	0,27	0,56	0,25

A unidade CL - >15 mL/min/kg: depuração elevada; 5-15 mL/min/kg: depuração moderada; <5 mL/min/kg: depuração baixa.

Fonte: Próprio autor, 2023.

O quesito distribuição foram avaliados grau de ligação às proteínas plasmáticas (LPP) e capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Todas as tiossemicarbazonas foram avaliadas com capacidade de LPP superior à 100%, onde o ideal seria ≤ 90%, pois apenas a porção do fármaco livre na circulação alcança seus alvos. Contudo, todos os compostos analisados se mostraram incapazes em atravessar a BHE, esse é um dado positivo, visto que o alvo dos compostos é periférico, tabela 7.

Os fármacos após efetuarem a sua ação no organismo precisam ser metabolizados, esse processo é chamado de biotransformação. A biotransformação é um importante mecanismo de defesa contra xenobióticos. Dessa forma, foi avaliada a capacidade de interações das tiossemicarbazonas com a superfamília das enzimas do citocromo P450, os quais serão caracterizados como inibidores ou não inibidores, substratos ou não substratos. As enzimas do citocromo P450 fazem parte do principal sistema enzimático que promove o metabolismo oxidativo dos fármacos, e dentre essas enzimas podem ser destacadas as principais isoformas: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, pois são responsáveis por mais de 90% do metabolismo oxidativo dos fármacos disponíveis (BRUNTON, 2012). Todas as tiossemicarbazonas foram avaliadas como substrato de no mínimo 3 isoformas das enzimas do complexo P450, e atuando como inibidora de no máximo 3 isoformas. O resultado mostra que os compostos possivelmente serão bem metabolizados, e não irão interferir com o metabolismo de outras drogas, o que minimiza possíveis interações medicamentosas, tabela 7.

O parâmetro de excreção, a última etapa da farmacocinética, por sua vez, foi avaliado através de dois quesitos: taxa de clearance renal (CL) e cálculo de meia vida plasmática ($T_{1/2}$). CL significa a depuração de um medicamento e é prevista em mL/min/kg, demonstrando que ao apresentar um valor de CL >15 mL/min/kg a molécula é classificada com uma alta depuração; entre 5-15 mL/min/kg uma depuração moderada e <5 mL/min/kg apresenta uma depuração baixa. O tempo de meia-vida, por sua vez, é medido em horas, desse modo, têm-se a definição de meia-vida curta para as moléculas que apresentarem um tempo menor que 3 h e meia-vida longa para as que possuem tempo maior que 3h (XIONG et al., 2021). Como demonstrado na tabela 7, a série de tiossemicarbazonas apresentaram tempo de meia vida plasmática inferior a 3 h, sendo assim consideradas como meia-vida curta, bem como baixa depuração plasmática.

Em adição, foi realizado o teste de toxicidade *in silico* utilizando o ProToxII (https://tox-new.charite.de/protox_II/), uma ferramenta online. Os critérios estudados foram: hepatotoxicidade (HT), imunotoxicidade (IM), citotoxicidade (CT), mutagenicidade (MT), dose oral letal aguda média em ratos (DL_{50}) e carcinogenicidade (CG). Quanto a DL_{50} algumas classificações são estabelecidas: compostos fatais ($DL_{50} < 50$ mg/kg); compostos tóxicos (50 mg/kg < $DL_{50} < 300$

mg/kg); compostos nocivos (300 mg/kg < DL₅₀ < 2000 mg/kg); compostos prejudiciais (2000 mg/kg < DL₅₀ < 5000 mg/kg) e compostos não tóxicos (DL₅₀ > 5000 mg/kg) (SEPÚLVEDA-ROBLES et al., 2019; DRWAL et al., 2014).

De acordo com as predições realizadas foi possível concluir que as moléculas **TSM1**, **TSM2** e **TSM3** são consideradas não tóxicas, e **TSM4** prejudicial, isso considerando os valores de DL₅₀ obtidos, visto que se trata da dose necessária para provocar a morte de 50% de uma dada população submetida ao estudo. **TSM1**, **TSM3** e **TSM4** foram considerados tóxica ao fígado, quanto a imunotoxicidade, citotoxicidade e mutagenicidade nenhum composto foi ativo, contudo, apenas **TSM3** não tem o potencial de carcinogenicidade, tabela 8. Este é um resultado promissor, considerando que as moléculas foram planejadas para atuarem como antitumorais, visto que fármacos dessa classe, em geral, têm potencial carcinogênico (MARTINS; HVD, 2004).

Tabela 8 – Dados de toxicidade preditas para as tiossemicarbazonas **TSM1** – **TSM4**.

	DL ₅₀ (g/kg)	HT*	IM*	CT*	MT*	CG*
TSM1	8	Ativo (54%)	Inativo (96%)	Inativo (76%)	Inativo (52%)	Ativo (52%)
TSM2	8	Inativo (51%)	Inativo (77%)	Inativo (65%)	Inativo (53%)	Ativo (54%)
TSM3	8	Ativo (58%)	Inativo (93%)	Inativo (71%)	Inativo (53%)	Inativo (52%)
TSM4	2	Ativo (53%)	Inativo (98%)	Inativo (76%)	Inativo (52%)	Ativo (51%)

Legenda: **DL₅₀**: dose oral média letal aguda em ratos; **HT**: hepatotoxicidade; **IM**: imunotoxicidade; **CT**: citotoxicidade; **MT**: mutagenicidade; **CG**: Carcinogenicidade.

* Probabilidade do resultado.

Diante dos resultados do perfil farmacocinético ADMET das naftiltiossemicarbazonas (**TSM1** – **TSM4**) é possível inferir que estes compostos são promissores candidatos a fármacos. Visto que, os compostos têm aceitável absorção por via oral, distribuição, metabolismo, excreção e baixa toxicidade.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou a síntese de uma série de naftiltiossemicarbazonas inéditas denominadas de **TSM1**, **TSM2**, **TSM3** e **TSM4**, estas foram caracterizadas e identificadas. **TSM1**, **TSM3** e **TSM4** foram obtidos com rendimento de 82%, 84% e 71%, respectivamente, enquanto **TSM2** foi obtido com 13% de rendimento. As moléculas sintetizadas tiveram suas estruturas moleculares caracterizadas por técnicas uni e bidimensional de RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia de IV.

Os resultados do ensaio ADMET *in silico* indicaram que as tiossemicarbazonas (**TSM1** – **TSM4**) apresentam propriedades farmacocinéticas promissoras, sendo a maior parte delas bem absorvidas por via oral, e assim, reforçando que as moléculas se encontram aptas para dar continuidade com os ensaios *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Fayyaz et al. Naphthoquinones from *Handroanthus impetiginosus* promote skin wound healing through Sirt3 regulation. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 23, n. 9, p. 1139, 2020.
- ARAÚJO, Evani L.; ALENCAR, João Rui B.; ROLIM NETO, Pedro J. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 57-59, 2002.
- ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo et al. Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual Scifinder®. **Química Nova**, v. 38, p. 868-873, 2015.
- ARAÚJO, Cleônia Roberta M. et al. **Síntese e Determinação in vitro do FPS-UVB de Oximas Derivadas do Lapachol**. 2014.
- ATKINS, Joshua H.; GERSHELL, Leland J. Selective anticancer drugs. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 9, p. 645, 2002.
- BACH, Peter B. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 6, p. 626-633, 2009.
- BAI, Jie et al. Schiff base derived from thiosemicarbazone and anthracene showed high potential in overcoming multidrug resistance in vitro with low drug resistance index. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 2227, 2017.
- BAJAJ, Kritika; BUCHANAN, Robert M.; GRAPPERHAUS, Craig A. Antifungal activity of thiosemicarbazones, bis (thiosemicarbazones), and their metal complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 225, p. 111620, 2021.
- BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal:- As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2014.
- BARBOSA FILHO, José Maria et al. **Processo de síntese da 3-iodo- α -lapachona e 3-iodo- β -lapachona e usos como imunomodulador, antimicrobiano e antiinflamatório**. Depositante: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (BR/DF). Procurador: Eury Pereira Luna Filho. Br n. PI0403686-7A. Depósito: 31 agt. 2004. Concessão: 02 mai. 2006.
- BARBOSA, Ticiano Pereira; DINIZ NETO, Hermes. Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de Química Orgânica Experimental. **Química Nova**, v. 36, p. 331-334, 2013.
- BHATT, Priyanka; SEN, Anik; JHA, Anjali. Design and ultrasound assisted synthesis of novel 1, 3, 4-oxadiazole drugs for anti-cancer activity. **Chemistry Select**, v. 5, n. 11, p. 3347-3354, 2020.

BIAN, Jinlei et al. Lewis acid mediated highly regioselective intramolecular cyclization for the synthesis of β -lapachone. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 8, p. 1475-1478, 2014.

BRANDÃO, Hugo N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química nova**, v. 33, p. 1359-1369, 2010.

BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAFEO, Grazia et al. Drug delivery with a calixpyrrole–trans-Pt (II) complex. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 7, p. 2544-2551, 2013.

CALÓ, ROMERO DOS SANTOS; DE SOUZA, Rita Adriana Gomes; ALVES, Mário Ribeiro. Mortalidade por câncer colorretal: distribuição espaço-temporal e fatores associados em uma unidade federativa da Amazônia Legal. In: **XI Mostra da Pós-Graduação**. 2019.

CÂMARA, C. A. et al. Processo de Preparação de Naftoquinonas Naturais Modificadas Análogas da Beta-Lapachona Através de Reações de Condensação em meio ácido com propriedades Leishmanicidas. **INPI/PB, Pat**, v. 35, 2006.

COSTA-LOTUFO, Leticia V. et al. A contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, p. 47-58, 2010.

CUNHA, Silvio; SANTOS, Airam O.; SILVA, Tiago L. Tiossemicarbazonas: Aspectos Estruturais, Farmacológicos e Sintéticos. **Revista Processos Químicos**, v. 5, n. 9, p. 50-55, 2011.

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

DAINA, Antoine; ZOETE, Vincent. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117-1121, 2016.

DA SILVA, Alan P. et al. Antitumor activity of (-)- α -bisabolol-based thiossemicarbazones against human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 2987-2993, 2010.

DA SILVA, Minelly Azevedo et al. Screening in vitro e in silico de amidas contra as formas sexuadas do Plasmodium falciparum. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, p. e281111032756-e281111032756, 2022.

DE OLIVEIRA, Jamerson Ferreira et al. Synthesis of thiophene-thiossemicarbazone derivatives and evaluation of their in vitro and in vivo antitumor activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 104, p. 148-156, 2015.

DE SOUZA, M. A. A. 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. 1678-7064, 2008.

ĐILOVIĆ, Ivica et al. Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 16, n. 9, p. 5189-5198, 2008.

DOS SANTOS, Randerson da Conceição et al. Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs). **Boletim Informativo Geum**, v. 9, n. 2, p. 31, 2018.

DRWAL, Malgorzata N. et al. ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. **Nucleic acids research**, v. 42, n. W1, p. W53-W58, 2014.

EL-DESOKY, S. I. et al. Synthesis and antitumor studies of novel benzopyrano-1, 2, 3-selenadiazole and spiro [benzopyrano]-1, 3, 4-thiadiazoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 2105-2114, 2013.

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

EYONG, Kenneth O. et al. Semisynthesis and antitumoral activity of 2-acetylfuranonaphthoquinone and other naphthoquinone derivatives from lapachol. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 20, p. 5387-5390, 2008.

FERREIRA, Sabrina B. et al. **β -Lapachone**: Medicinal chemistry significance and structural modifications. *Revista Virtual de Química*, [s.l.], v. 2, n. 2, p.140-160, 2010. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).

FIGUEREDO, Fernando Gomes et al. In silico evaluation of the antibacterial and modulatory activity of lapachol and nor-lapachol derivatives. **Microbial pathogenesis**, v. 144, p. 104181, 2020.

GOMES, Camila Luiz et al. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, v. 186, p. 112713, 2021.

GUIMARÃES, D. G et al. Investigação do potencial biológico de hidrazonas obtidas sinteticamente na última década (2006-2016): uma revisão sistemática. **Revista Virtual de Química**, v. 9, p. 2551-2592, 2017.

GUIMARÃES, D. G. et al. Synthesis and antileishmanial activity of naphthoquinone-based hybrids. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 50, n. 2, p. 505-521, 2021a.

HOLANDA, V. N. et al. Antileishmanial activity of 4-phenyl-1-[2-(phthalimido-2-yl)ethyl]-1H-1, 2, 3-triazole (PT4) derivative on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania braziliensis*: In silico ADMET, in vitro activity, docking and molecular dynamic simulations. **Bioorganic Chemistry**, v. 105, p. 104437, 2020.

HUANG, Chung-Cheng et al. Effect of age-related cartilage turnover on serum C-telopeptide of collagen type II and osteocalcin levels in growing rabbits with and without surgically induced osteoarthritis. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

HUSSAIN, Hidayat; GREEN, Ivan 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. **Câncer 2021**. Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer> >. Acesso em: dezembro 2022.

IRVINE, Darrell J. One nanoparticle, one kill. **Nature materials**, v. 10, n. 5, p. 342-343, 2011.

IWAMOTO, Takuya. Clinical application of drug delivery systems in cancer chemotherapy: review of the efficacy and side effects of approved drugs. **Biological and pharmaceutical bulletin**, v. 36, n. 5, p. 715-718, 2013.

JARDIM, Guilherme AM et al. Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: synthesis and potent activity against cancer cell lines. **MedChemComm**, v. 6, n. 1, p. 120-130, 2015.

KIM, Eunju et al. Facile, template-free synthesis of stimuli-responsive polymer nanocapsules for targeted drug delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 26, p. 4405-4408, 2010.

LIRA, Andressa Brito et al. Evaluation of Toxicity and Oxidative Stress of 2-Acetylpyridine-N (4)-orthochlorophenyl Thiosemicarbazone. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, 2022.

LIRA, Lorena et al. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DO LAPACHOL EXTRAÍDO DA *Tabebuia avellanedae*: UMA REVISÃO. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE**, v. 7, n. 2, p. 83-83, 2022.

LIPINSKI, Christopher A. et al. Abordagens experimentais e computacionais para estimar a solubilidade e permeabilidade na descoberta de drogas e configurações de desenvolvimento [J]. **Adv Drug Deliv Rev**, 2001, 46(1-3): 3-26.

MACCIONI, Elias et al. Síntese e atividade antimicrobiana de isotiosemicarbazonas e análogos cíclicos. **II Farmaco**, v. 57, n. 10, p. 809-817, 2002.

MARTINS, Isarita; HVD, Rosa. Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos. **Rev bras med trab**, v. 2, n. 2, p. 118-125, 2004.

MIKOVSKI, Daniele et al. Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 13, p. 29-43, 2018.

MIRANDA, Sued Eustáquio Mendes et al. Enhanced antitumor efficacy of lapachol-loaded nanoemulsion in breast cancer tumor model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 133, p. 110936, 2021.

MOREIRA, Paulo Otávio Lourenço et al. Síntese e avaliação da atividade citotóxica in vitro de análogos de alcalóides 3-alquilpiridínicos contendo o grupo tiossemicarbazona. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 10, n. 1, p. 17-21, 2015.

MURA, Simona; NICOLAS, Julien; COUVREUR, Patrick. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. **Nature materials**, v. 12, n. 11, p. 991-1003, 2013.

NAIDU, Maddireddy Umameshwar Rao et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. **Neoplasia**, v. 6, n. 5, p. 423-431, 2004.

NAYAK, Swarnagowri et al. 1, 3, 4-Oxadiazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Recent developments, mechanism of action and structure-activity relationships. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 25, n. 8, p. 101284, 2021.

NETO, José Lourenço Freitas et al. Caracterização físico-química do potencial agente antineoplásico β -lapachona. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 4, 2012.

NETTO-FERREIRA, Jose Carlos et al. Characterization, reactivity and photosensitizing properties of the triplet excited state of α -lapachone. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6645-6652, 2008.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PRESMICH, Geisiane MA et al. Desenvolvimento e Validação de um Método Analítico por Espectrofotometria no UV para Determinação Quantitativa do Anti-Neoplásico β -Lapachona. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, n. 5, p. 481-640, 2010.

RADAEL, Walterson et al. Avaliação do risco de extravasamento de quimioterápico antineoplásico administrado via cateter de inserção periférica: relato de caso. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 7, n. 1, p. 124-129, 2016.

RIBEIRO, Amelia Galdino et al. Novel 4-quinoline-thiosemicarbazone derivatives: Synthesis, antiproliferative activity, in vitro and in silico biomacromolecule interaction studies and topoisomerase inhibition. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 182, p. 111592, 2019.

SANTOS-PIRATH, Íris Mattos et al. Molecular events and cytotoxic effects of a novel thiosemicarbazone derivative in human leukemia and lymphoma cell lines. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 14, n. 1, p. 51-64, 2021.

SANTOS, V. L. A.; MORAES, M. O.; PESSOA, C. O.; COSTA, M. P.; GONSALVES, A. A.; ARAUJO, C. R. M.. Cytotoxicity Activity of Semisynthetic Naphthoquinone-1-

oximes against Cancer Cell Lines. **JOURNAL OF CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL RESEARCH**, v. 12, p. 202-206, 2016.

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

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

SOARES, Marcella A. et al. N4-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: Cytotoxicity against human tumor cells, structure-activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3396-3409, 2012.

SOUSA, Eliane Teixeira; LOPES, Wilson A.; ANDRADE, Jailson B. de. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. **Química Nova**, v. 39, p. 486-495, 2016.

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.; Silva, A. R.; Ferreira, M. A.; Lemos, M. J.; Ramos, R. G.; Ferreira, A. B. B.; Souza, S. R. Atividade biológica do lapachol e de alguns derivados sobre o desenvolvimento fúngico e em germinação de sementes. **Química Nova** 2008, 31, 1670.

SZLASA, Wojciech et al. Iron chelates in the anticancer therapy. **Chemical Papers**, p. 1-10, 2021.

TENÓRIO, Rômulo P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, p. 1030-1037, 2005.

VENTURA PINTO, Antônio; LISBOA DE CASTRO, Solange. The trypanocidal activity of naphthoquinones: a review. **Molecules**, v. 14, n. 11, p. 4570-4590, 2009.

XIONG, Guoli et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. W1, p. W5-W14, 2021.

ZHANG, Siyan et al. Synthesis and evaluation of clickable block copolymers for targeted nanoparticle drug delivery. **Molecular pharmaceutics**, v. 9, n. 8, p. 2228-2236, 2012.

WHO. **Câncer**. 202. Disponível em < <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: dezembro 2022.

WU, X. et al. In vivo and in situ tracking cancer chemotherapy by highly photostable NIR fluorescent theranostic prodrug. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 9, p. 3579-3588, 2014.

WU, Zhenxing et al. ADMET evaluation in drug discovery. 19. Reliable prediction of human cytochrome P450 inhibition using artificial intelligence approaches. **Journal of chemical information and modeling**, v. 59, n. 11, p. 4587-4601, 2019.

YADAV, Shipra et al. Synthesis and spectroscopic characterization of diorganotin (IV) complexes of N'-(4-hydroxypent-3-en-2-ylidene) isonicotinohydrazide: chemotherapeutic potential validation by in vitro interaction studies with DNA/HSA, DFT, molecular docking and cytotoxic activity. **RSC Advances**, v. 5, n. 63, p. 50673-50690, 2015.

YANG, Yang et al. β -lapachone suppresses tumour progression by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition in NQO1-positive breast cancers. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

YIN, Lim Ju et al. Review of anticancer potentials and structure-activity relationships (SAR) of rhodanine derivatives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 145, p. 112406, 2022.

APÊNDICE A

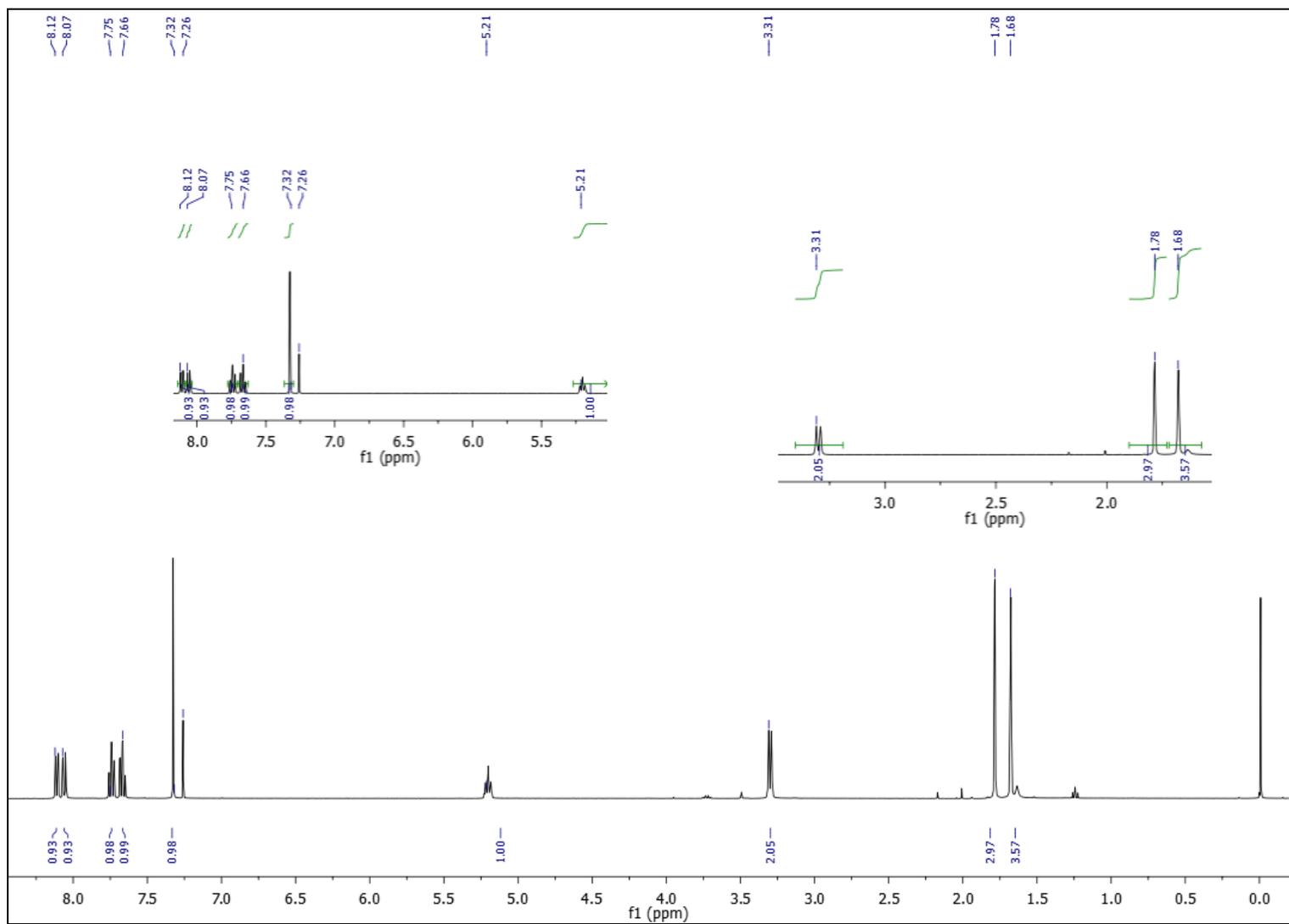
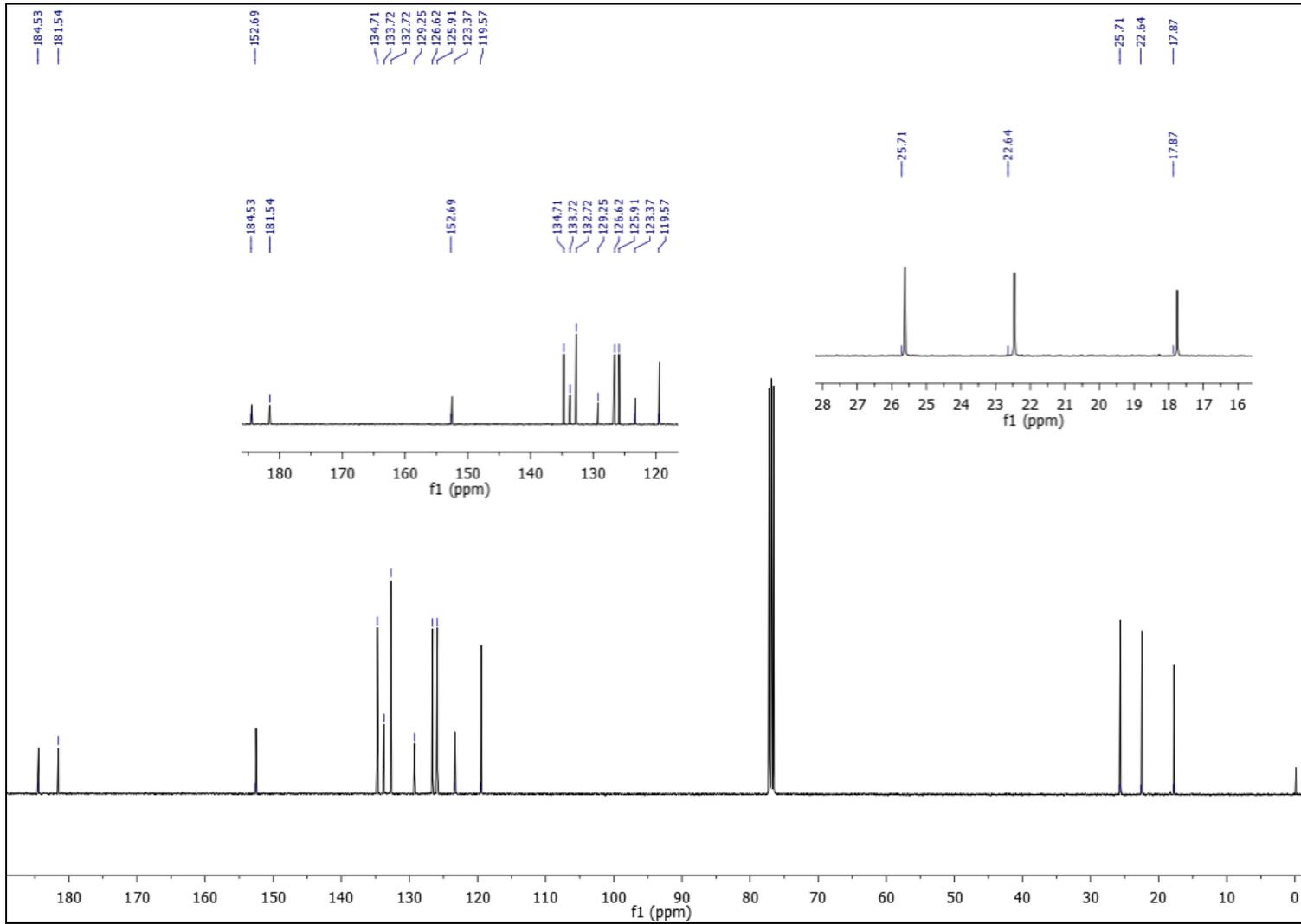
Figura A1 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (Lap)

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

APÊNDICE B

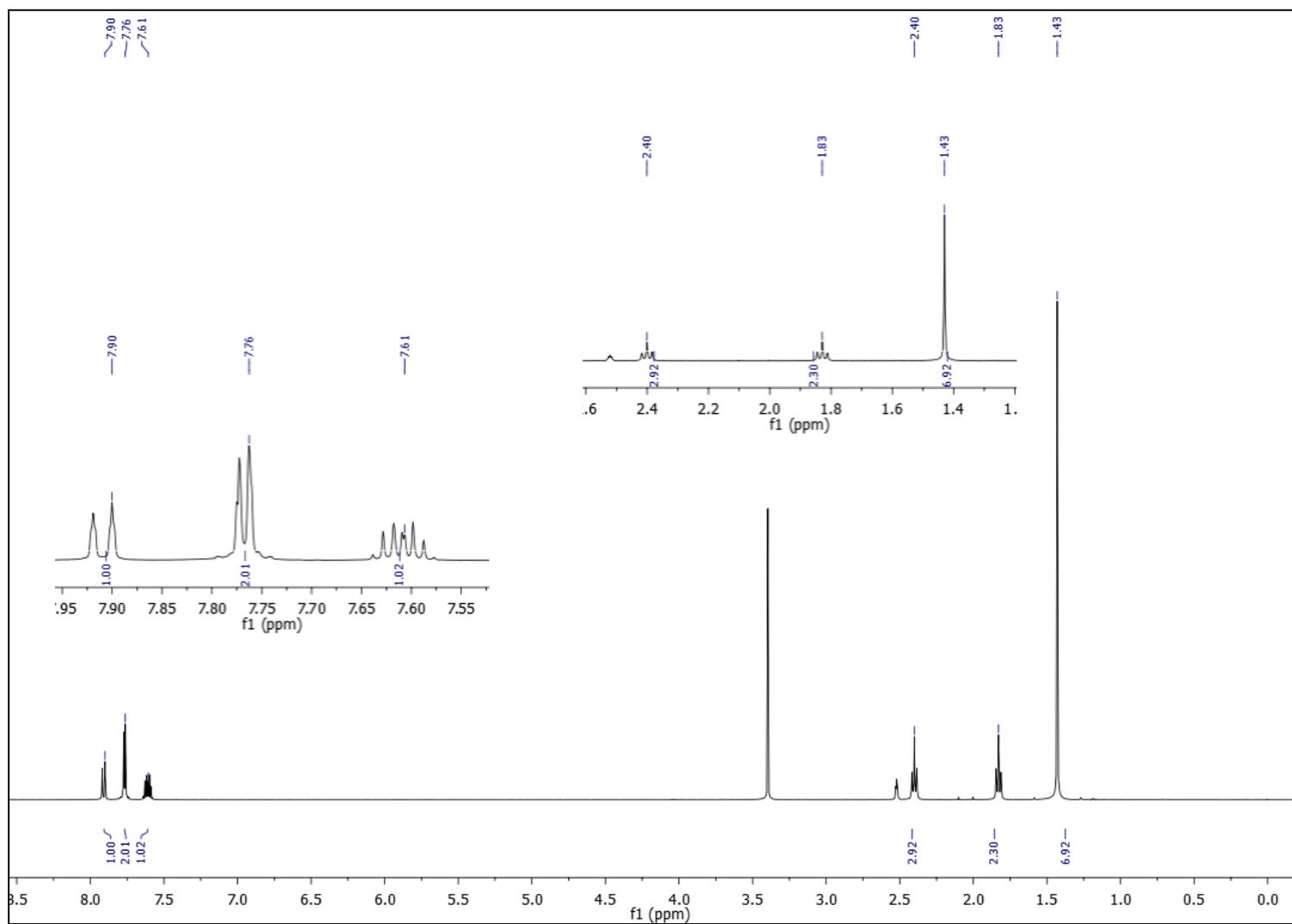
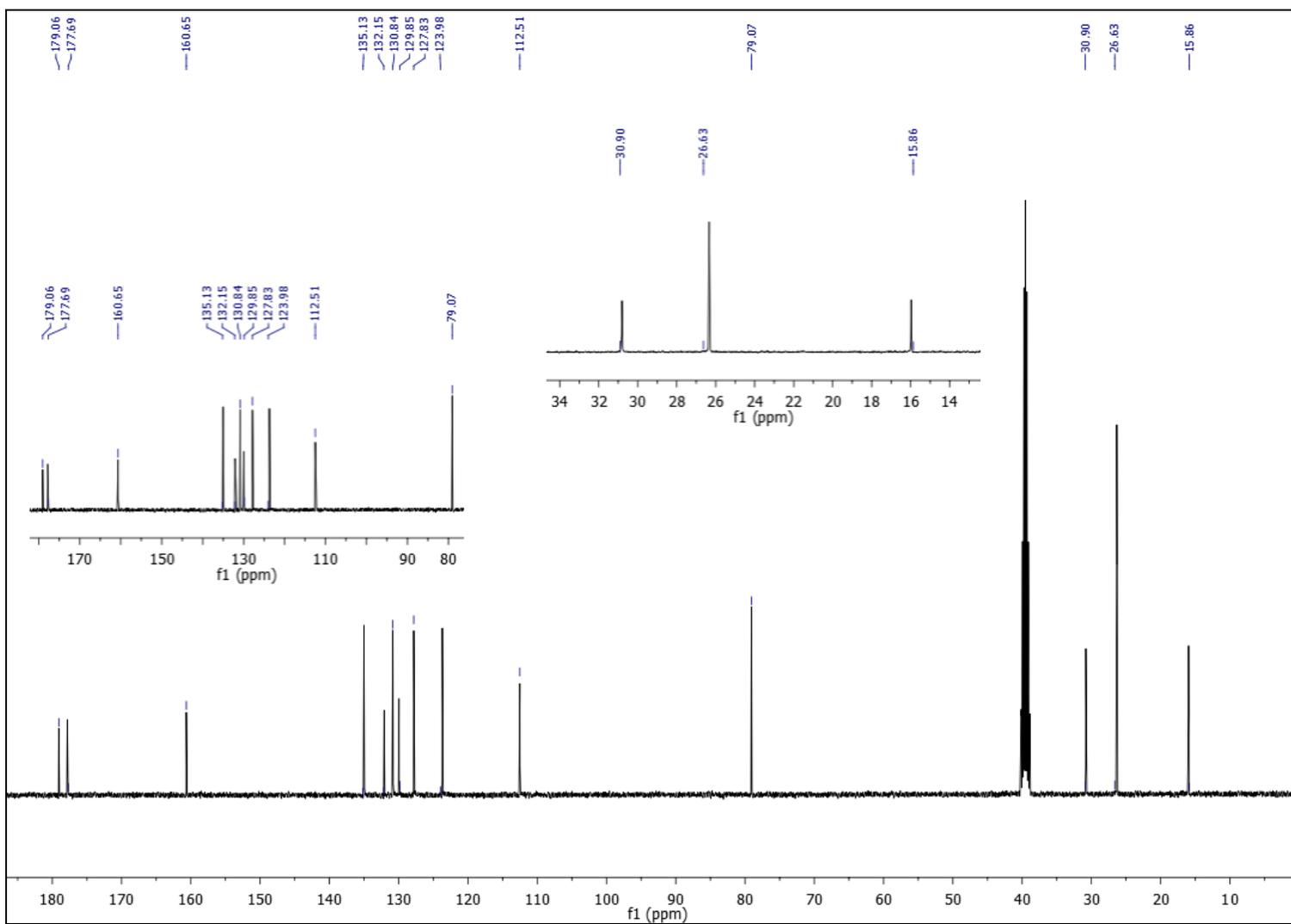
Figura B1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (βlap1)

Figura B2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) da β -lapachona (βlap1)

APÊNDICE C

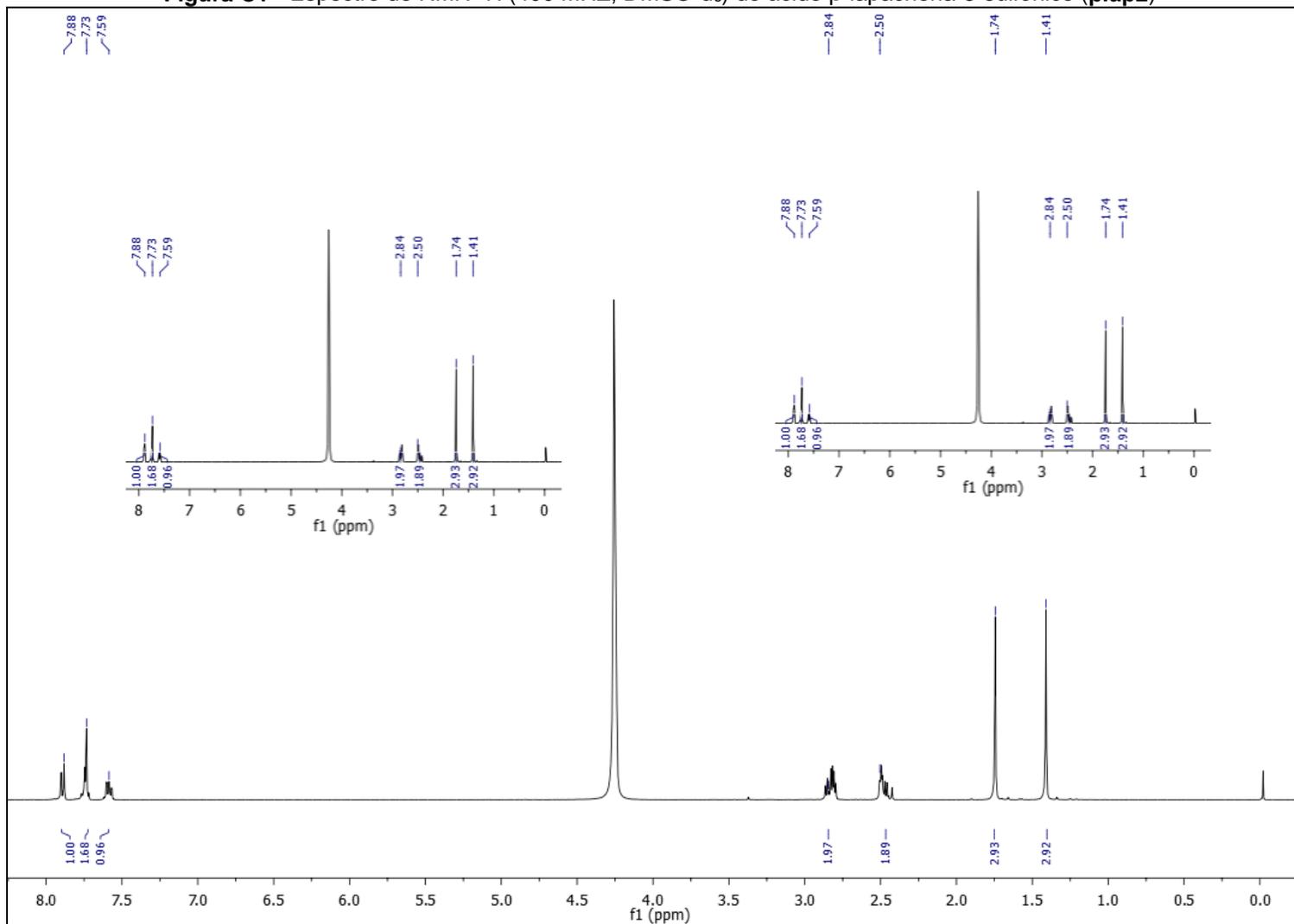
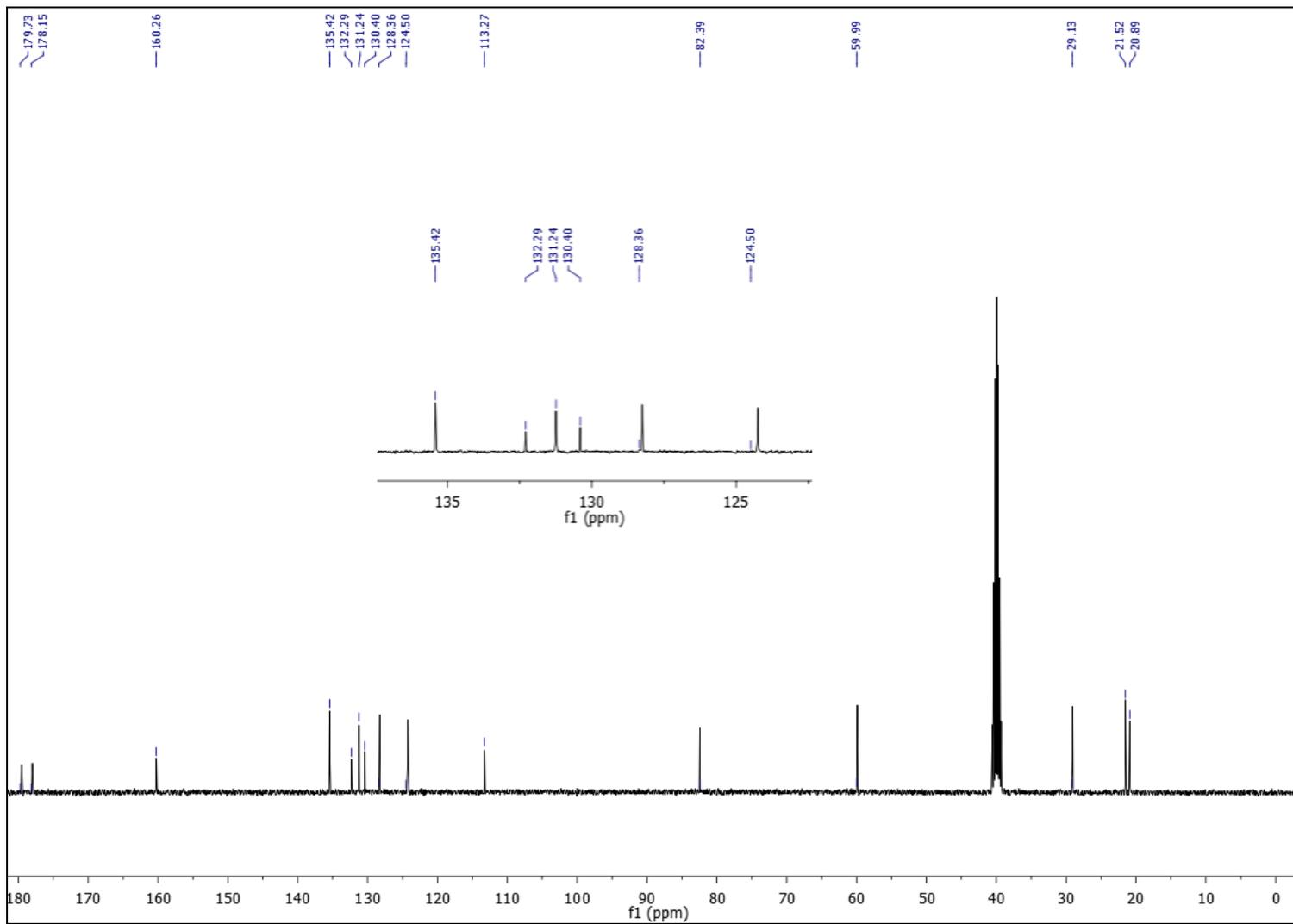
Figura C1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do ácido β -lapachona-3-sulfônico (**Blap2**)

Figura C2 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do ácido β -lapachona-3-sulfônico (β lap2)



APÊNDICE D

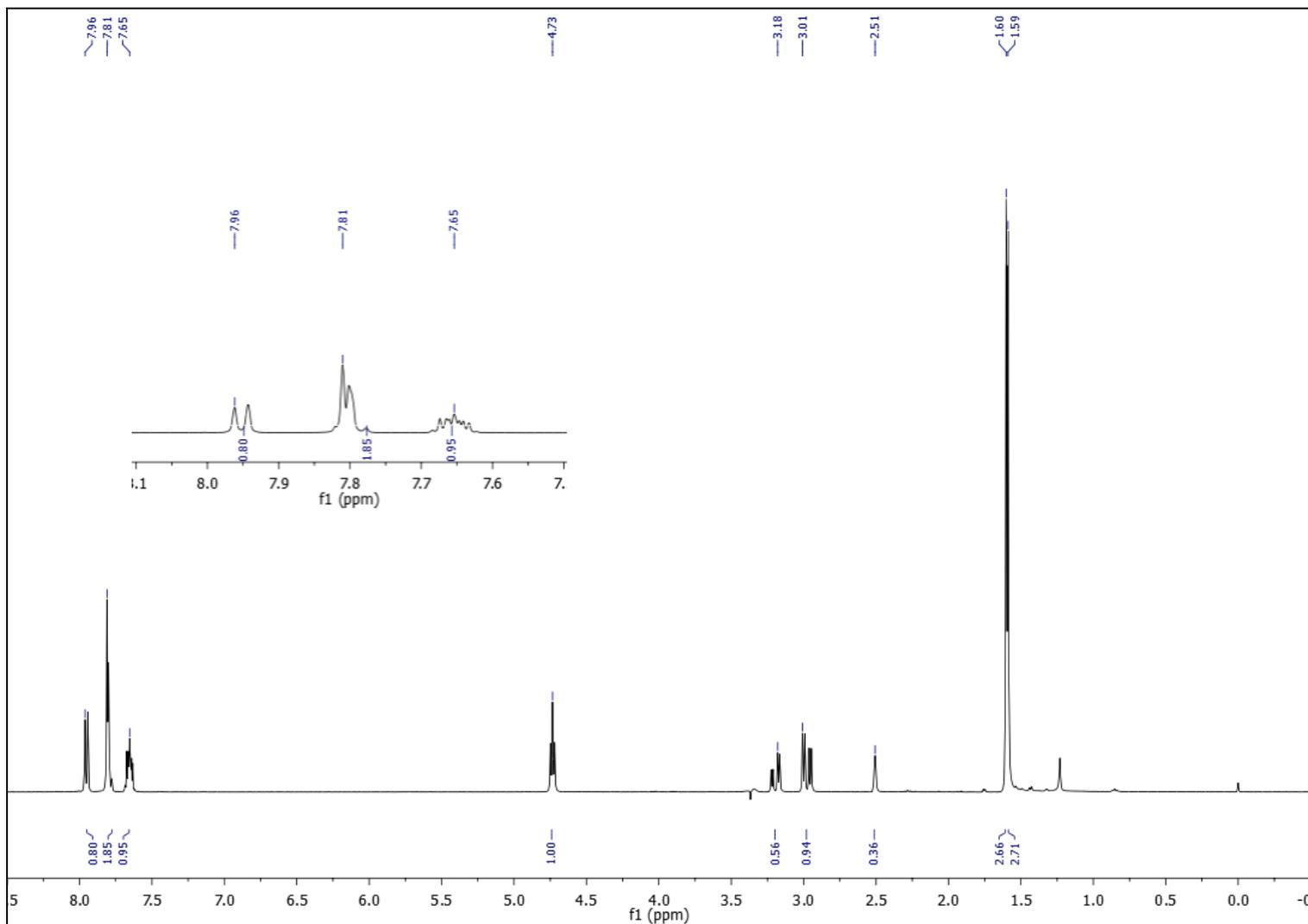
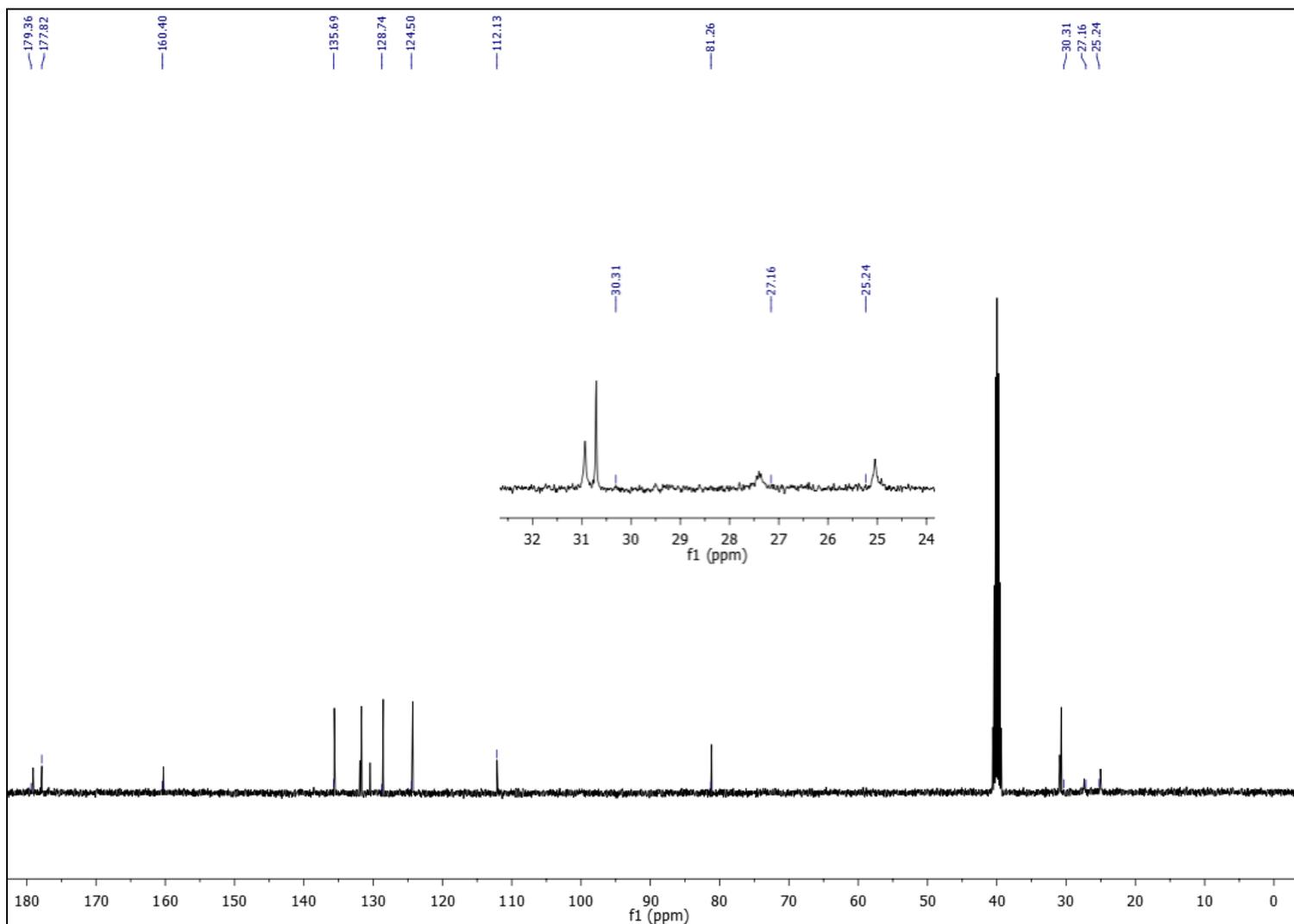
Figura D1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (β lap3)

Figura D2 - Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**β lap3**)



APÊNDICE E

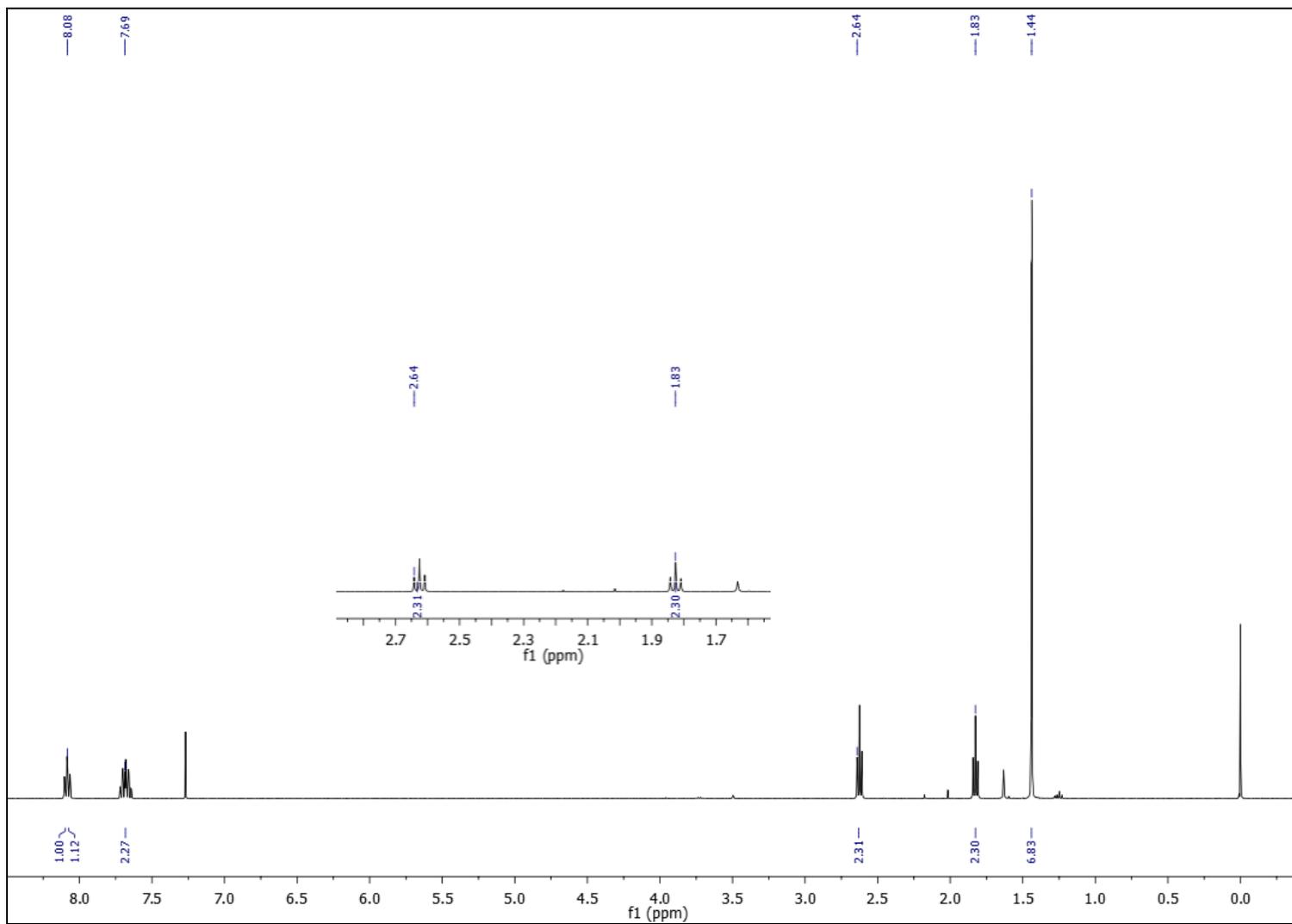
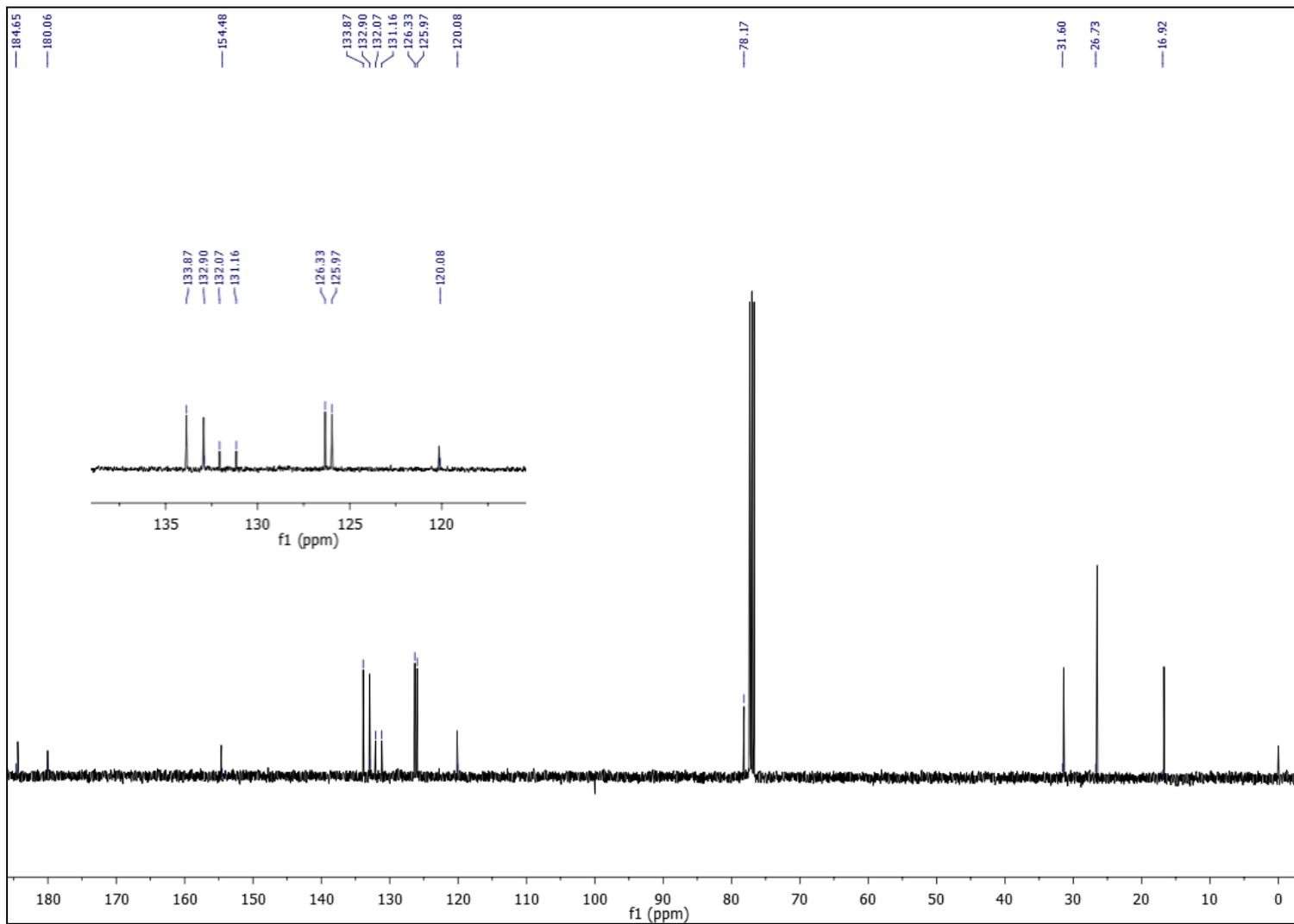
Figura E1 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (α lap)

Figura E2 - Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (α lap)

APÊNDICE F
Figura F1 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de TSM1

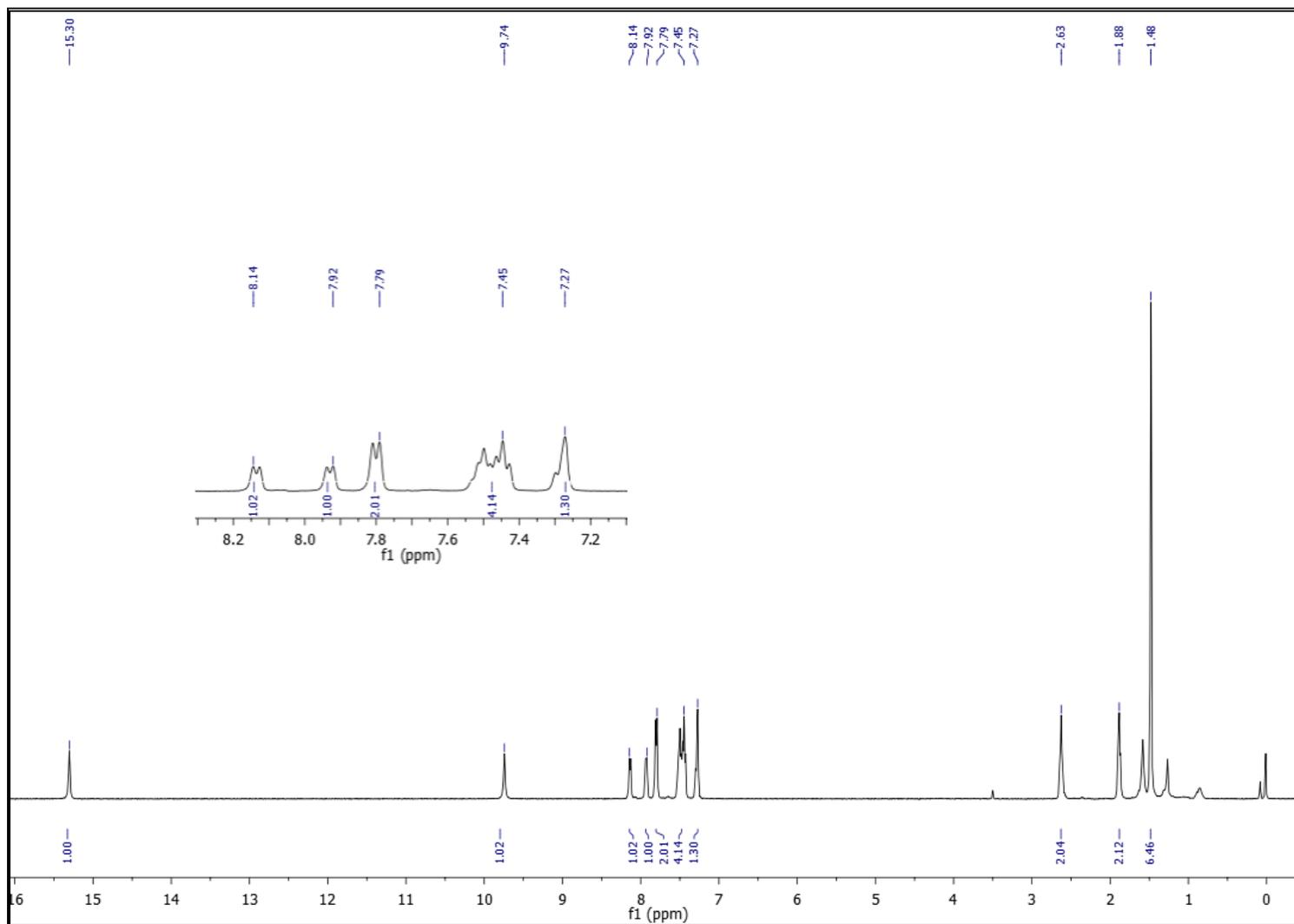


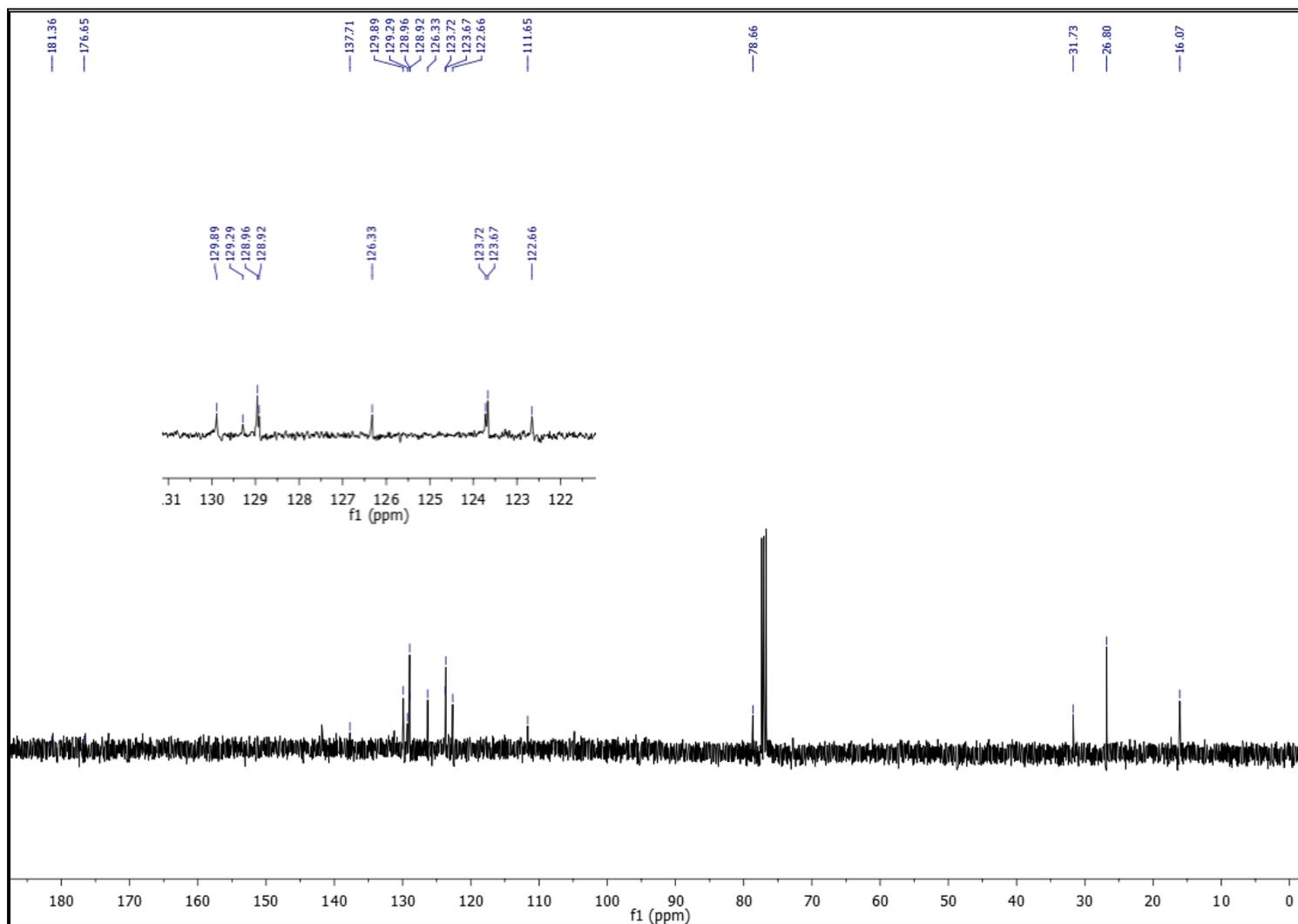
Figura F2 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de TSM1

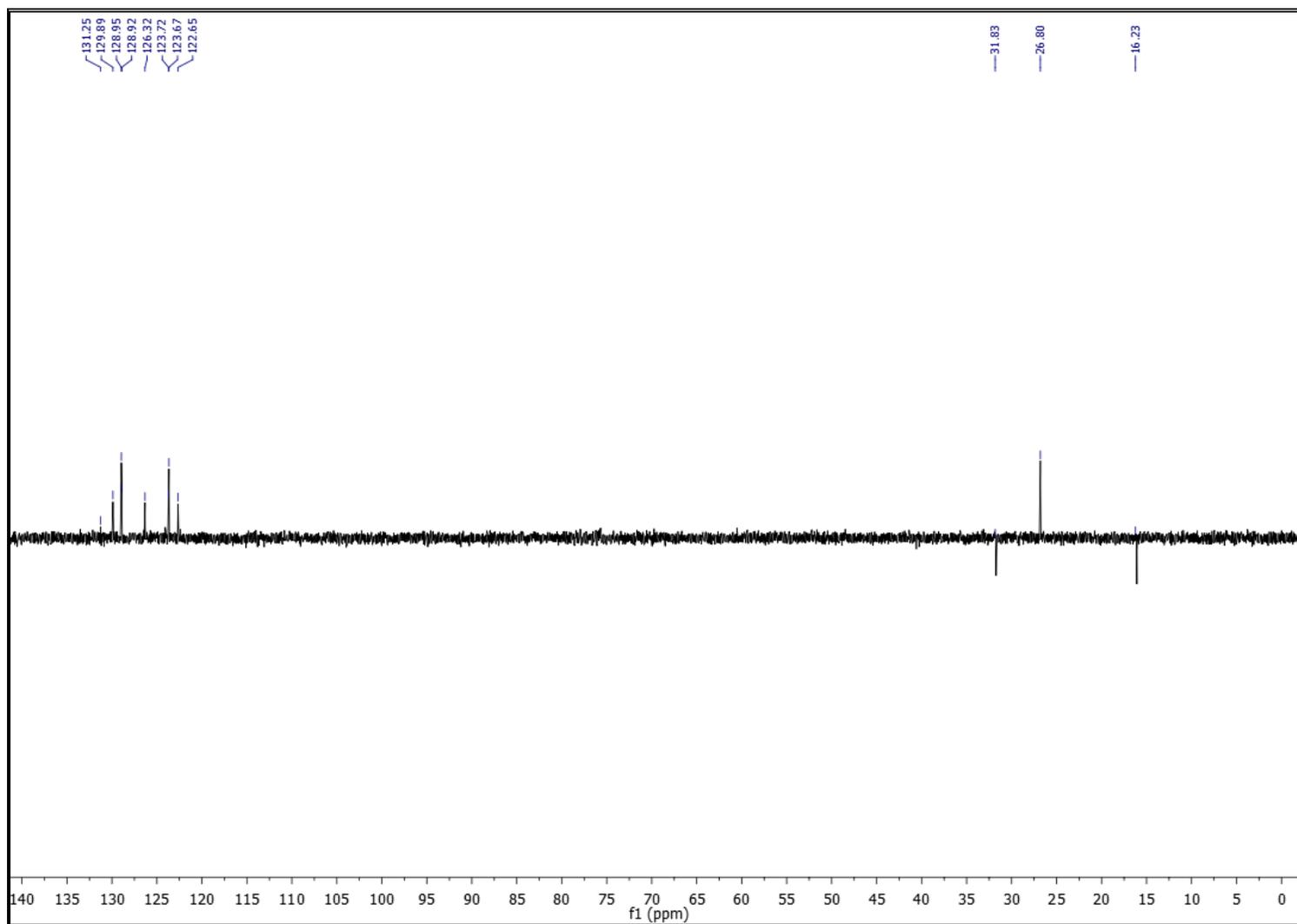
Figura F3 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) de **TSM1**

Figura F4 - Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) de TSM1

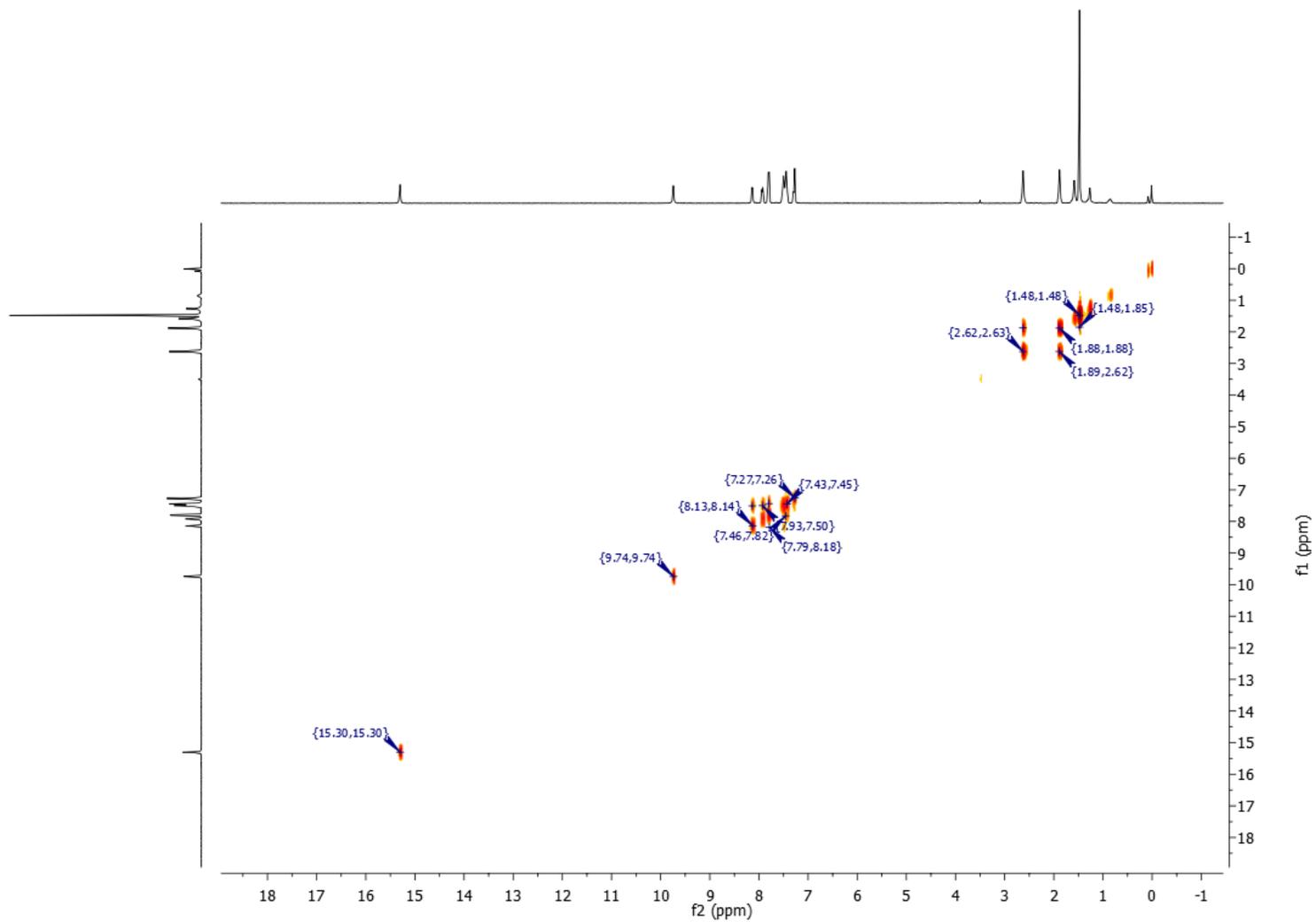


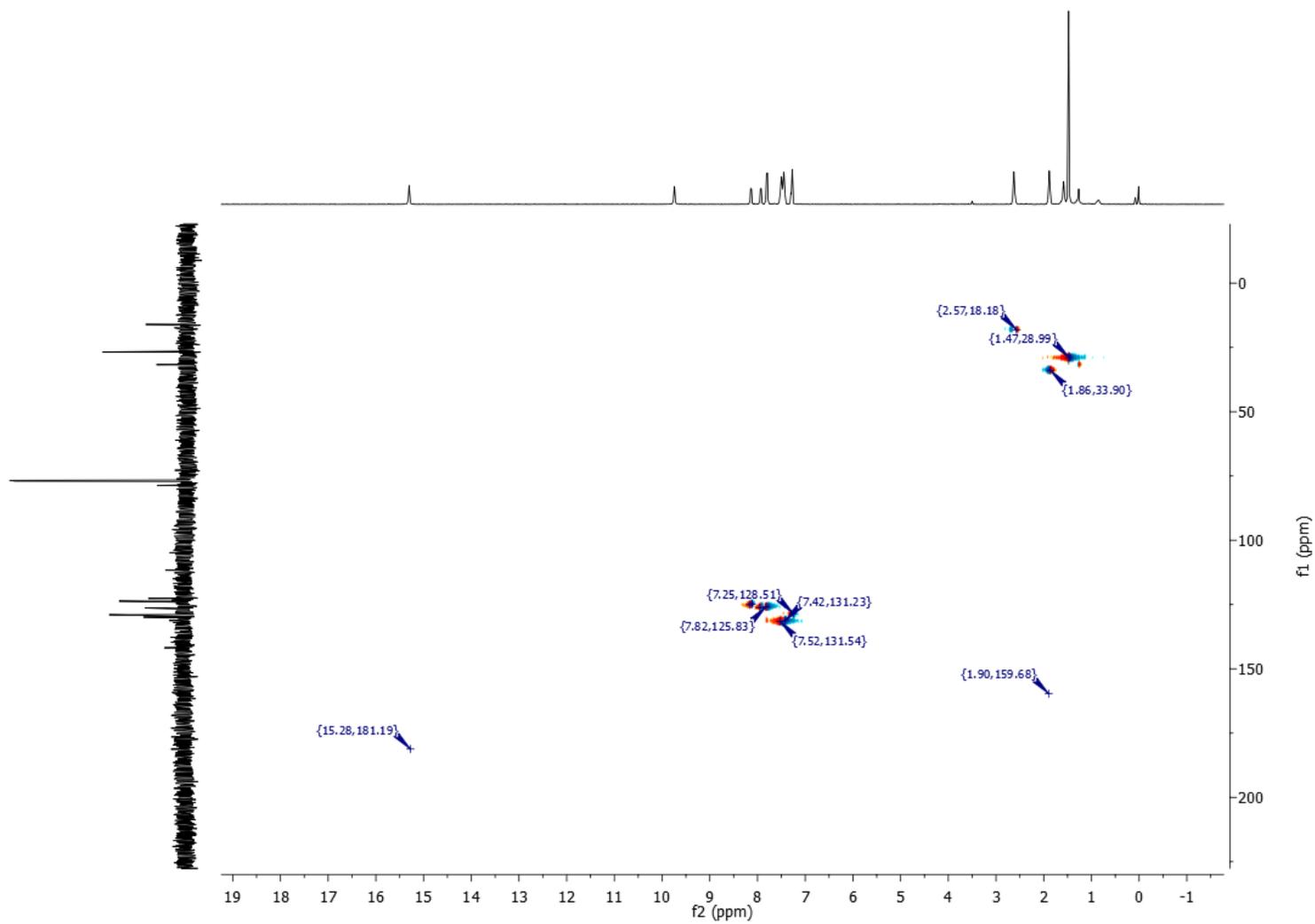
Figura F5 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, CDCl_3) de TSM1

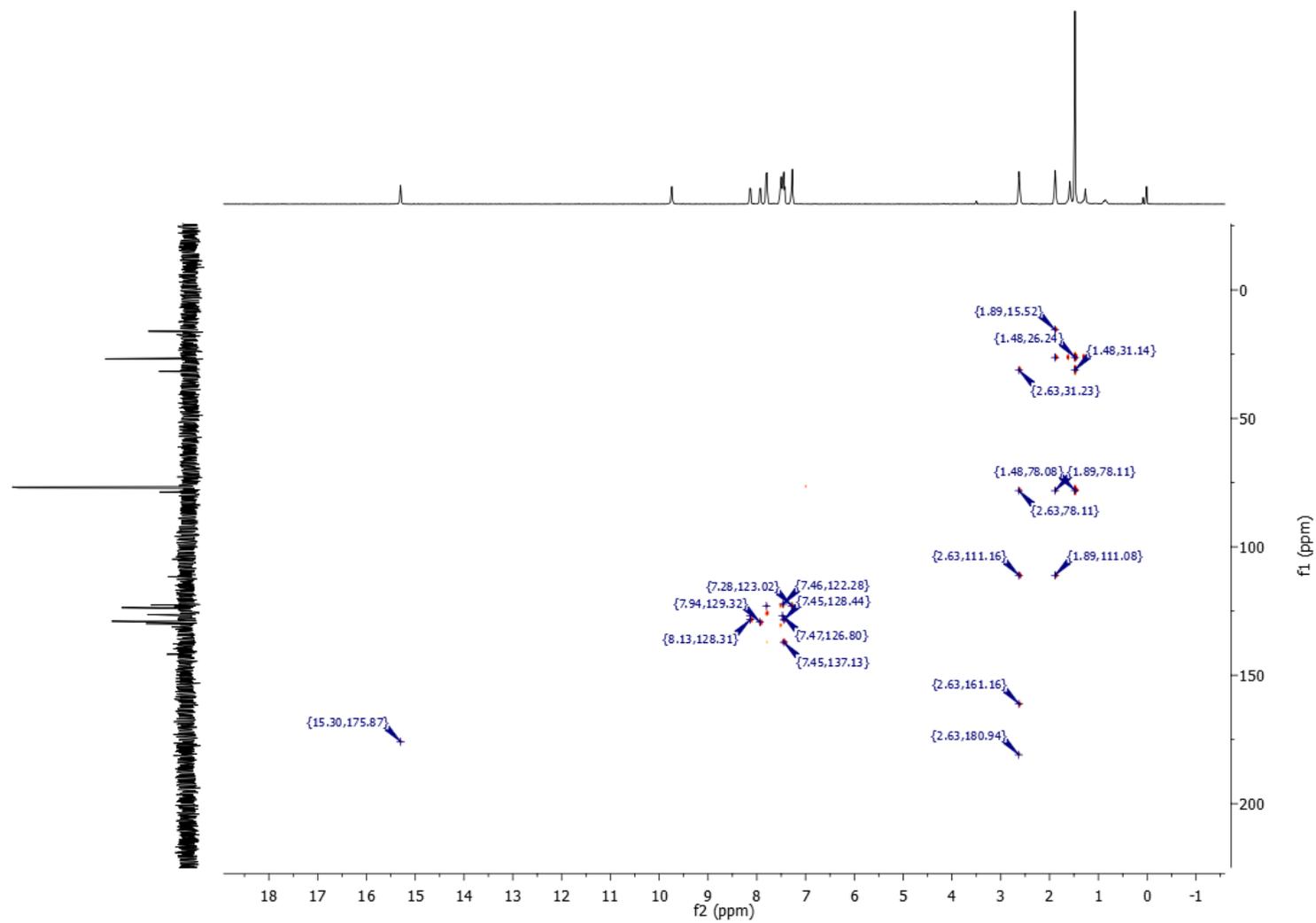
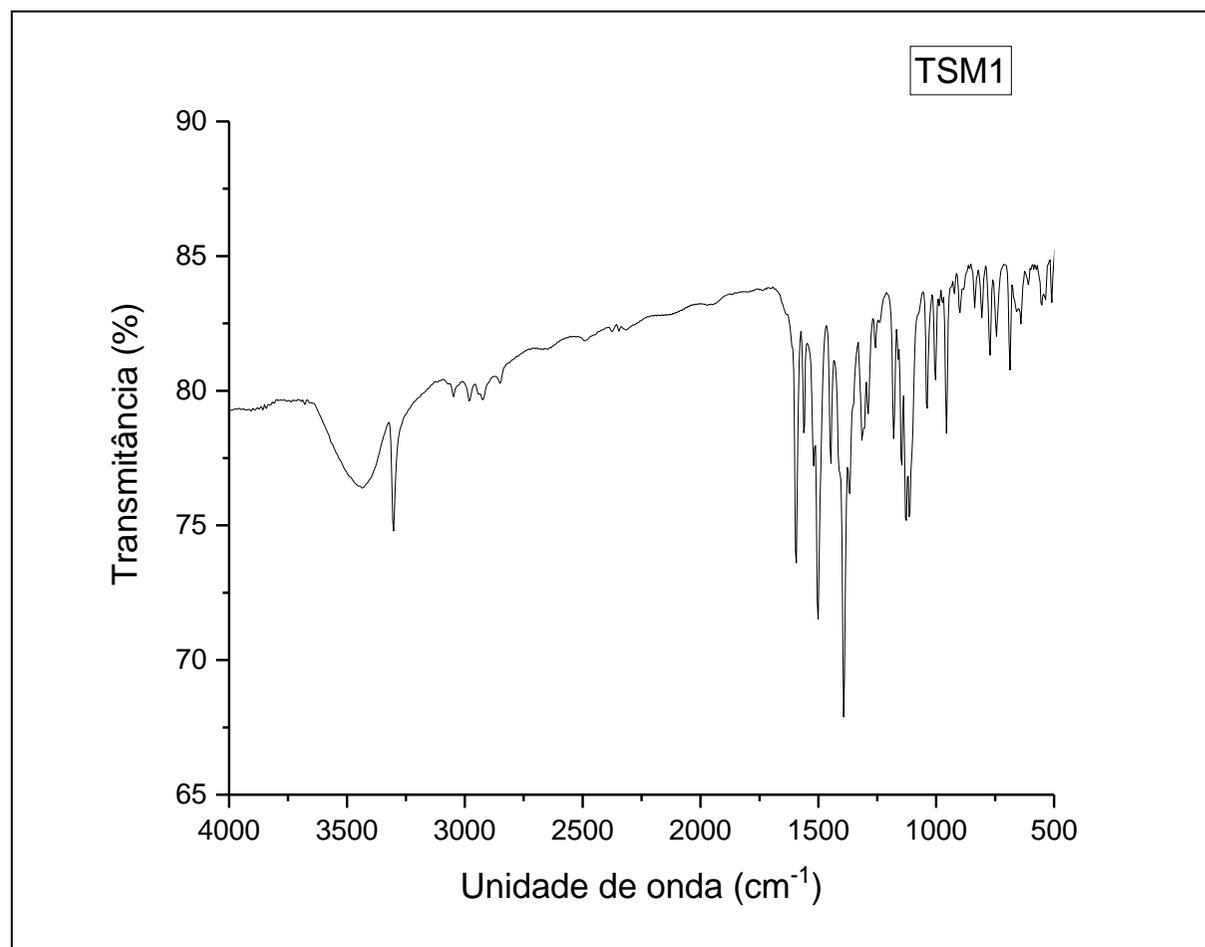
Figura F6 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, CDCl_3) de TSM1

Figura F7 – Espectro de IV de TSM1



APÊNDICE G

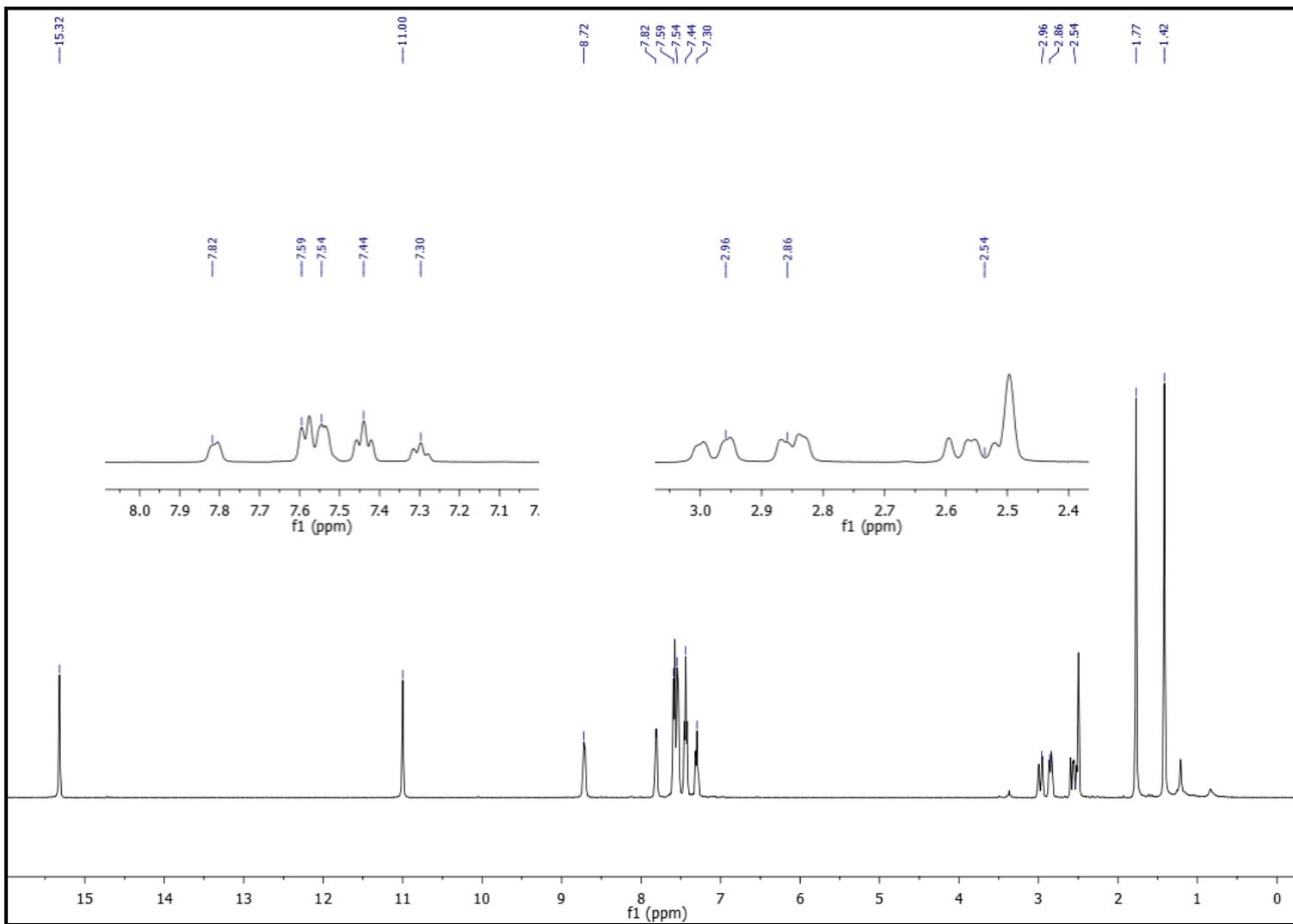
Figura G1 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM2

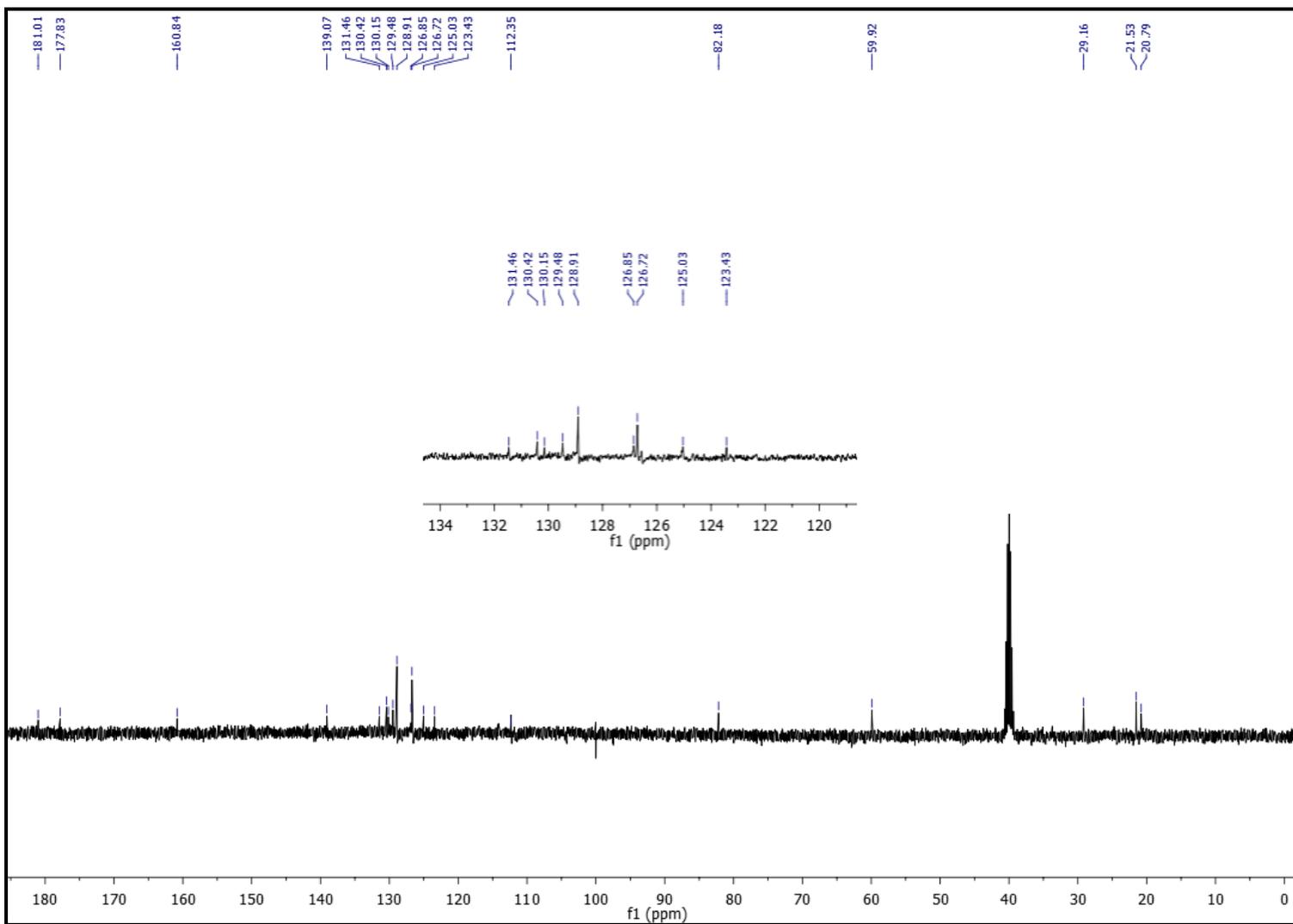
Figura G2 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de TSM2

Figura G3 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, DMSO-d_6) de TSM2

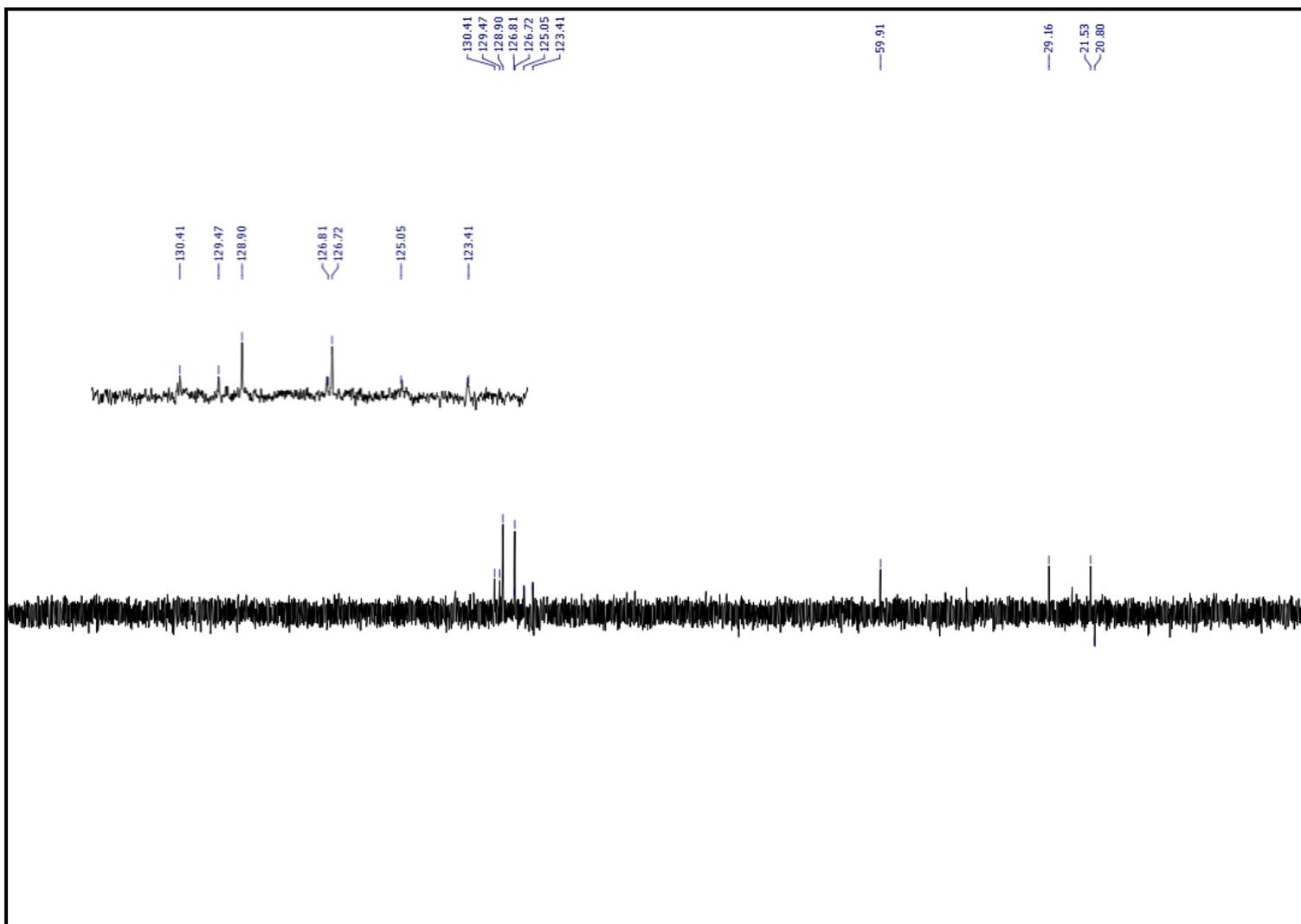


Figura G4 - Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, DMSO-d_6) de **TSM2**

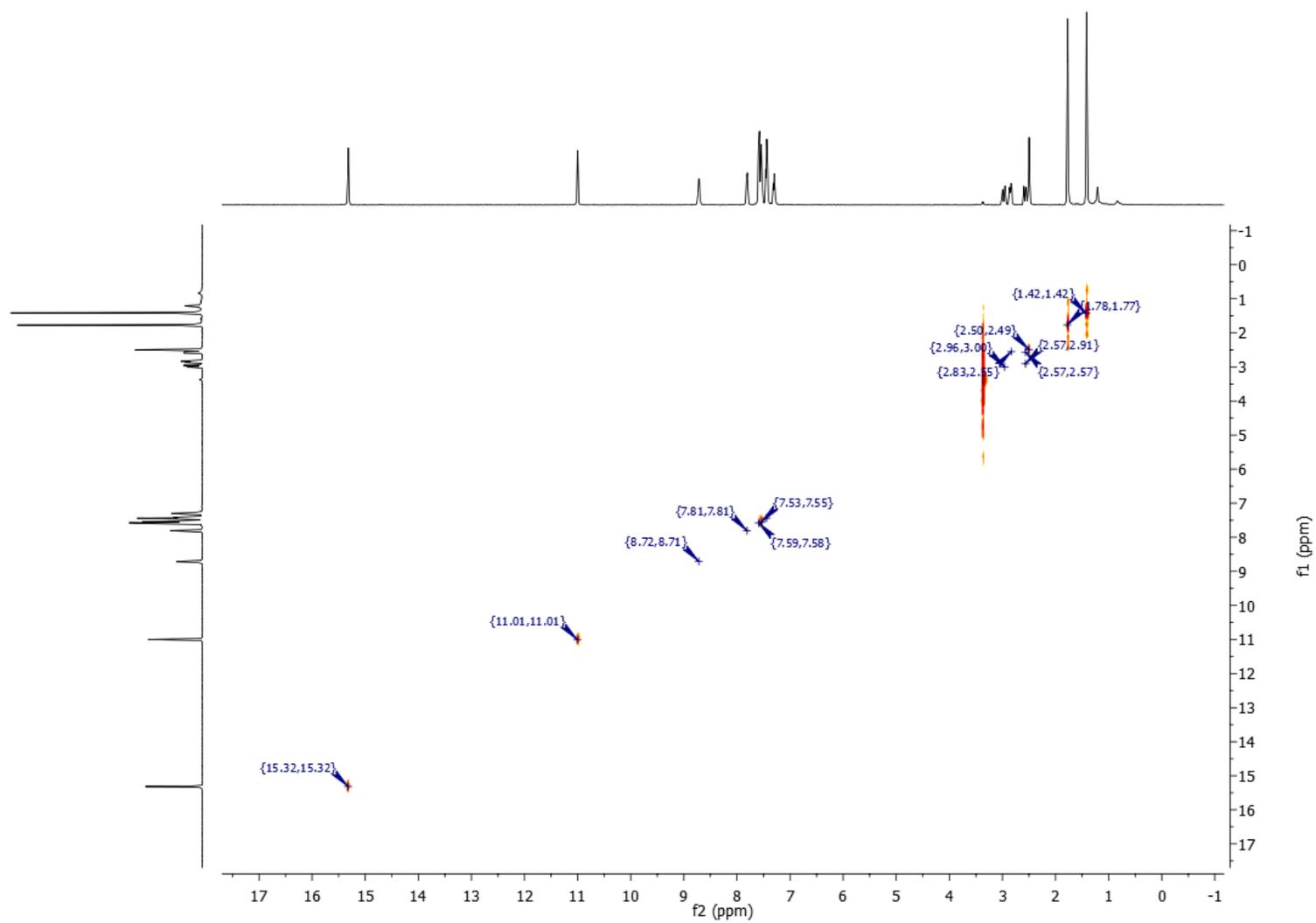


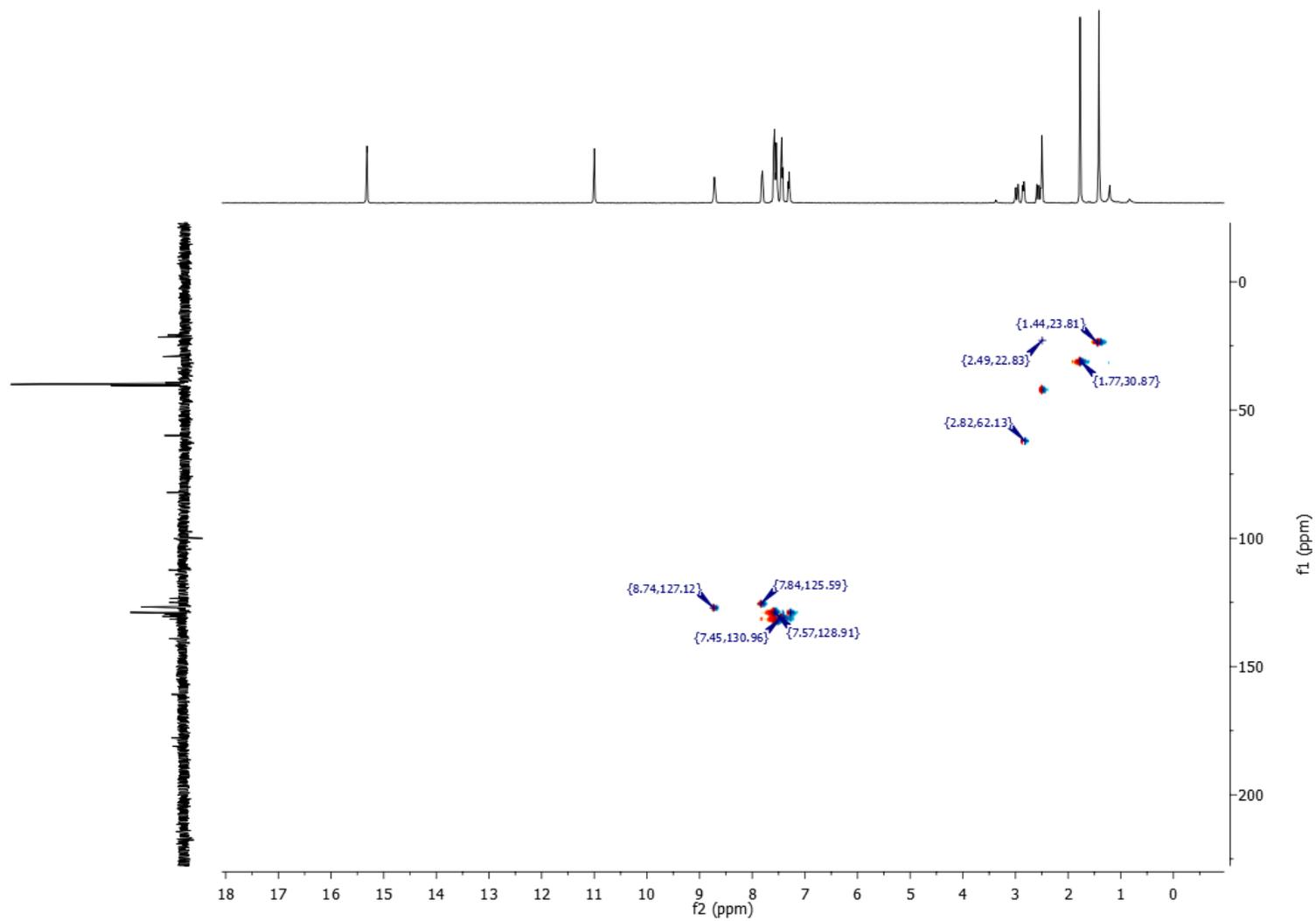
Figura G5 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, DMSO-d_6) de **TSM2**

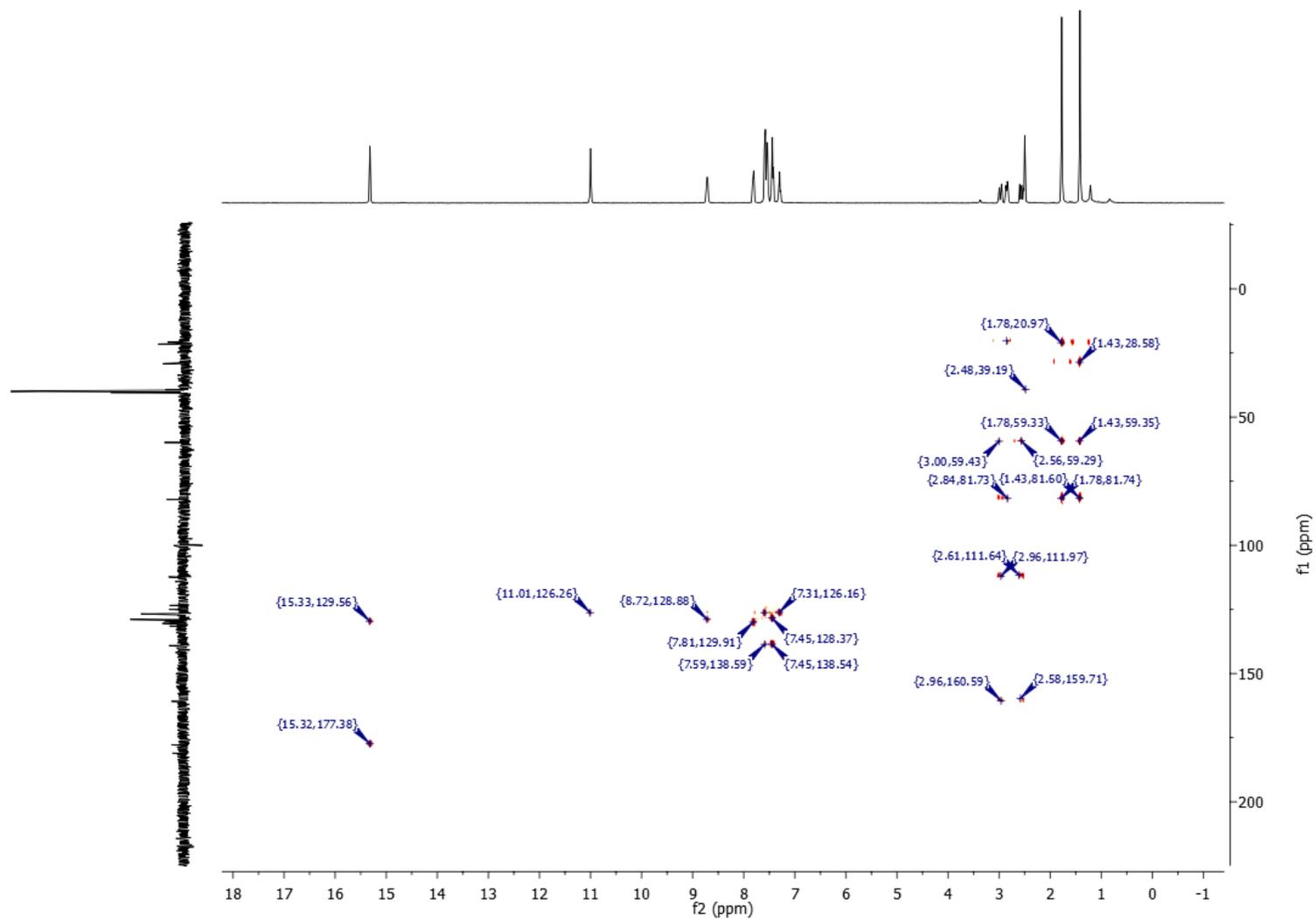
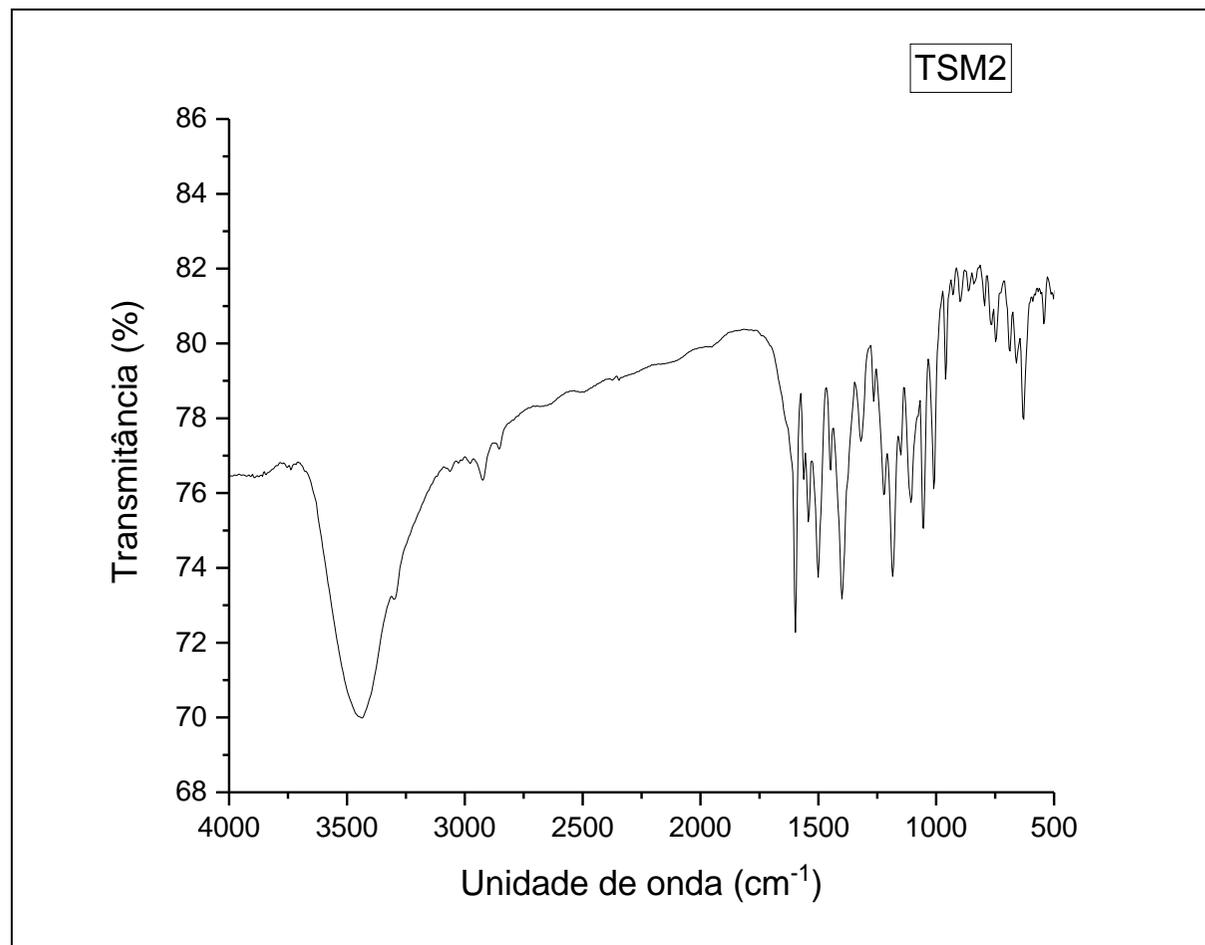
Figura G6 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM2

Figura G7- Espectro de IV de TSM2



APÊNDICE H

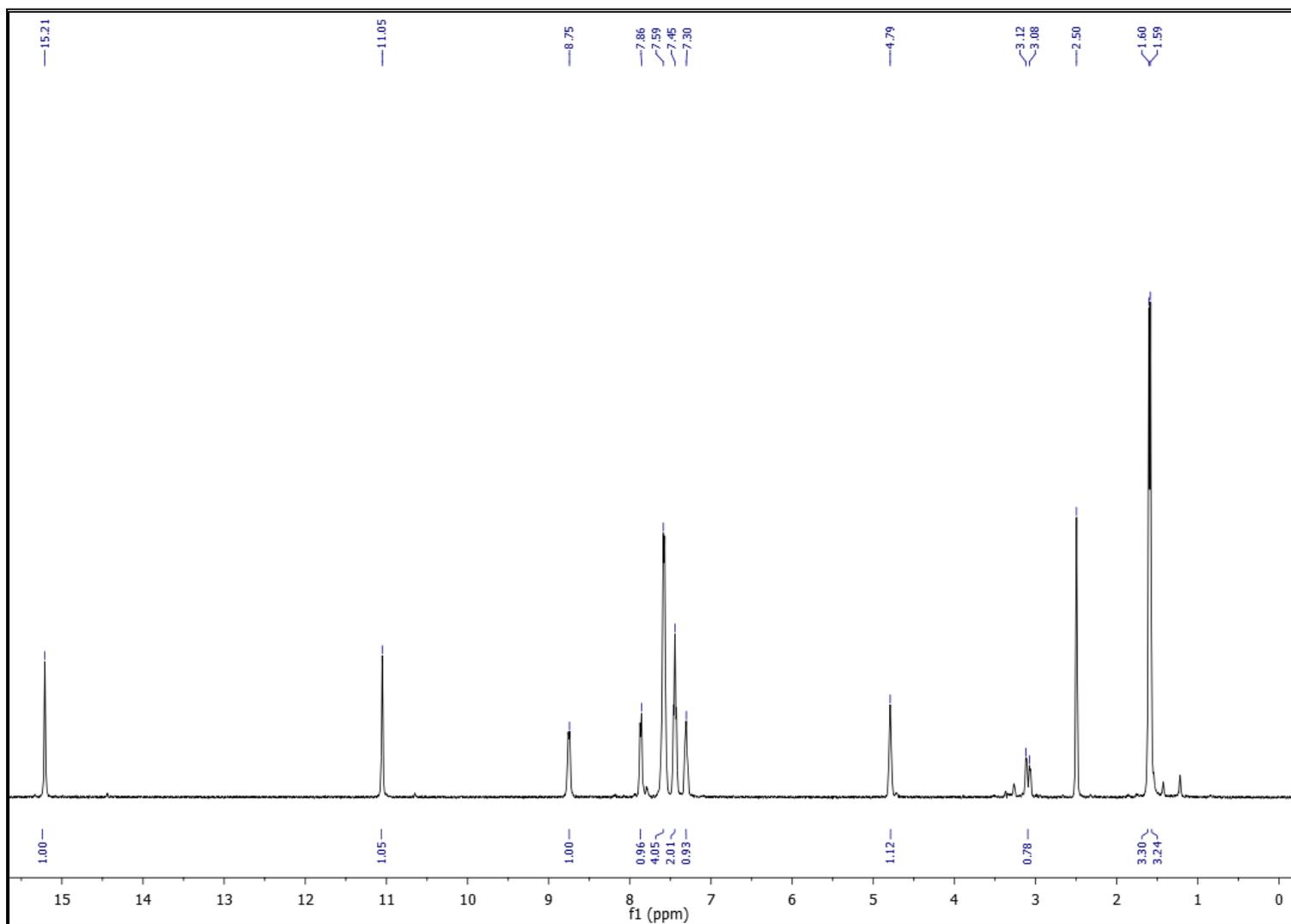
Figura H1 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de TSM3

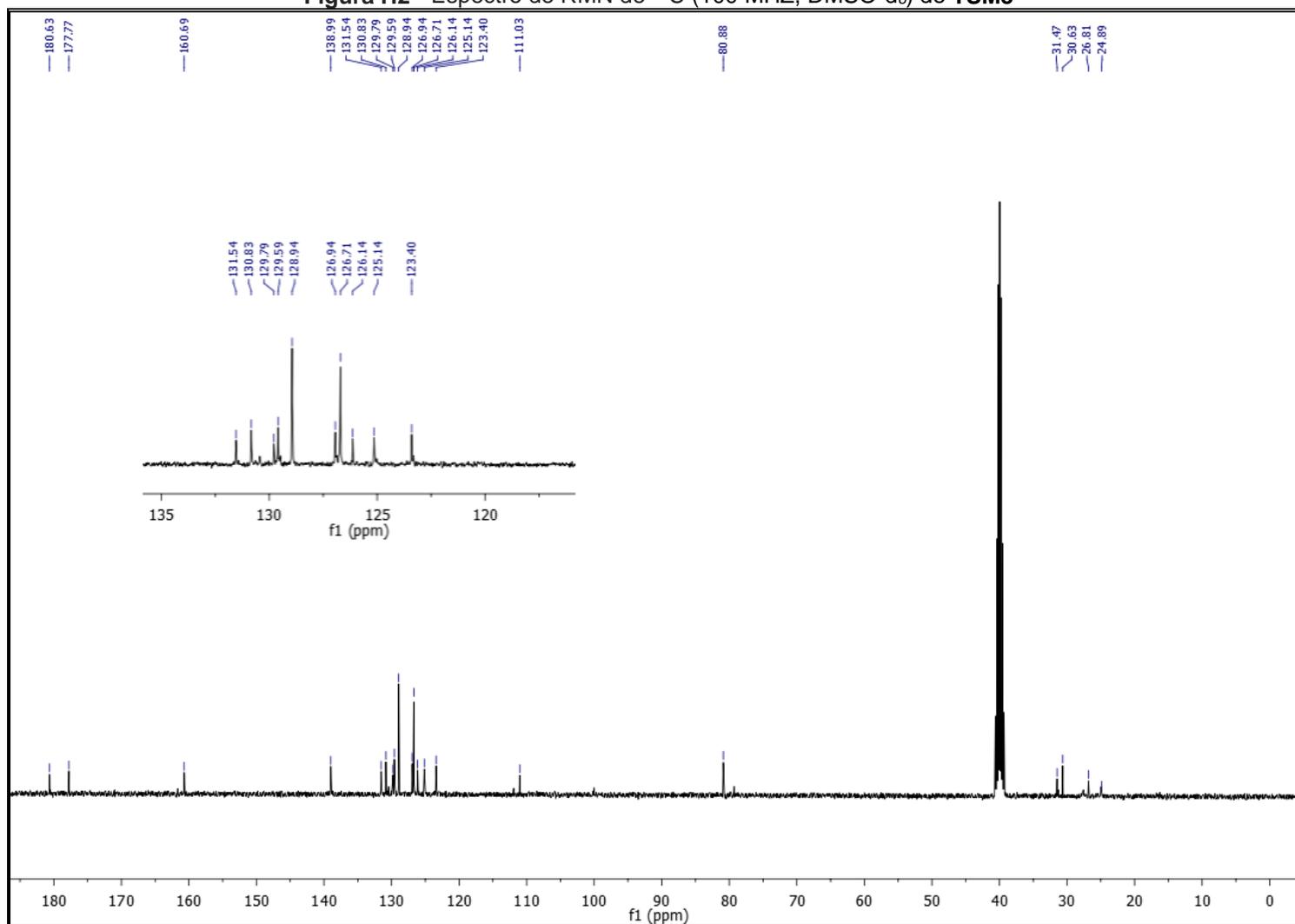
Figura H2 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de TSM3

Figura H3 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, DMSO- d_6) de TSM3

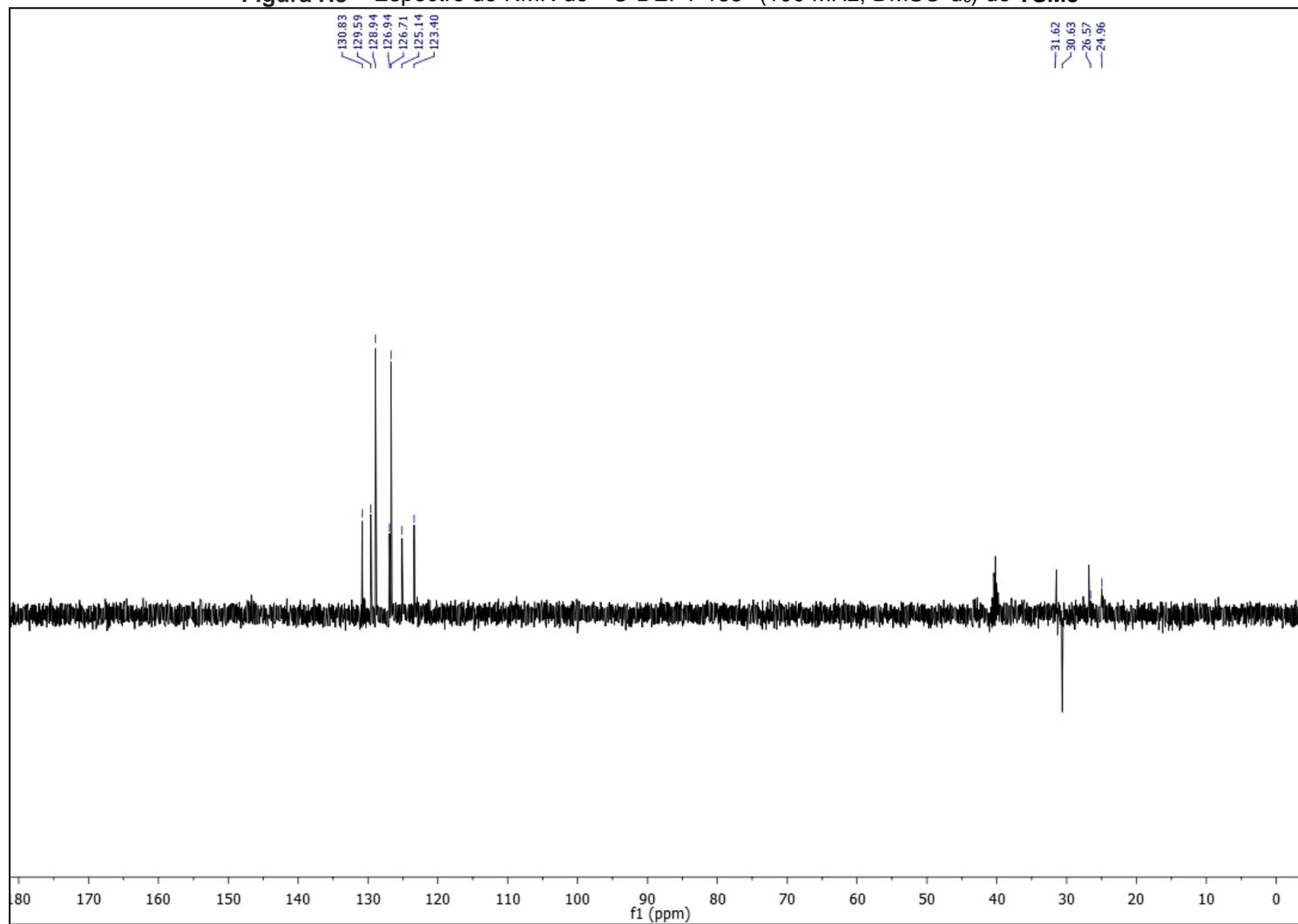


Figura H4 - Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM3

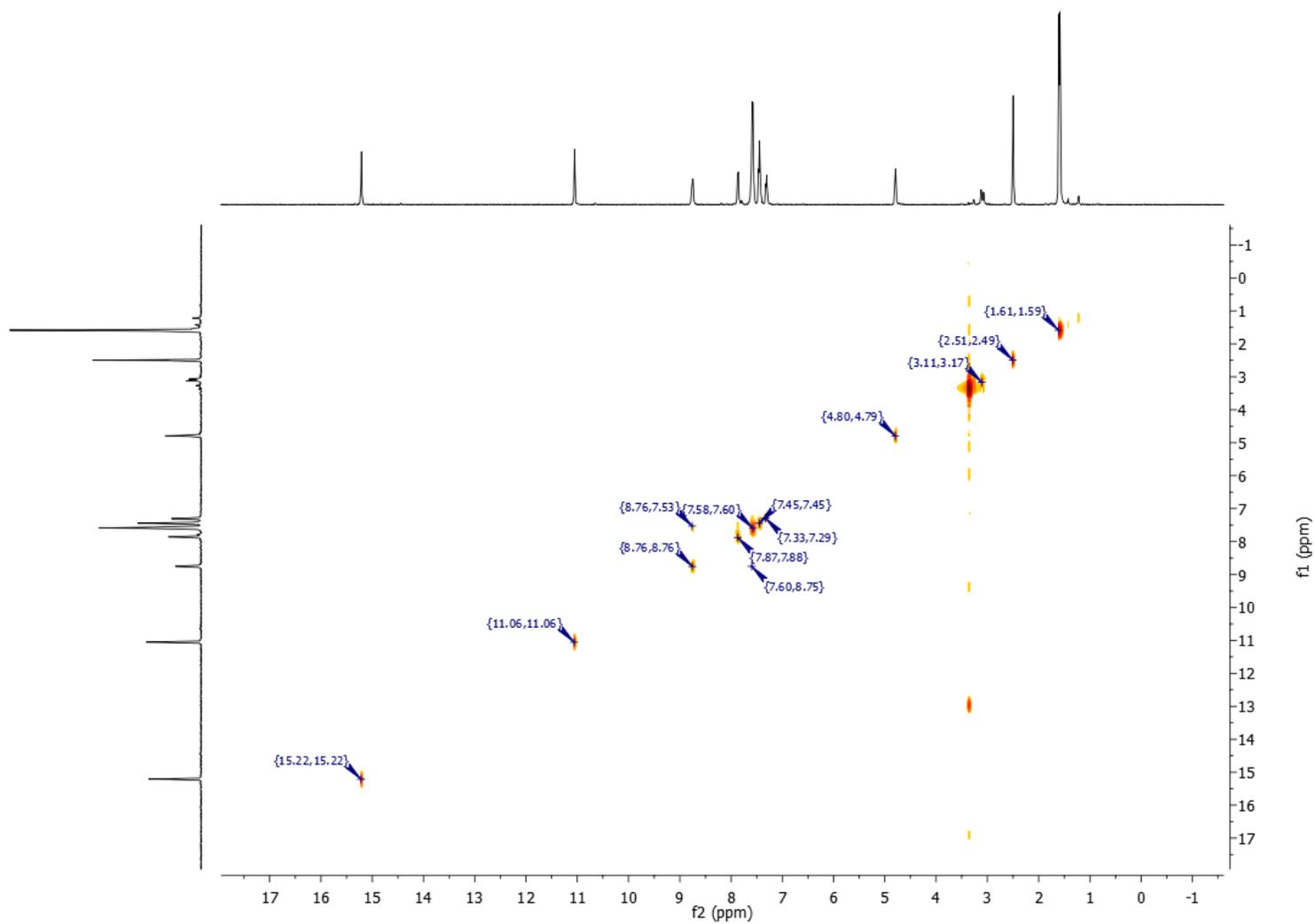


Figura H5 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM3

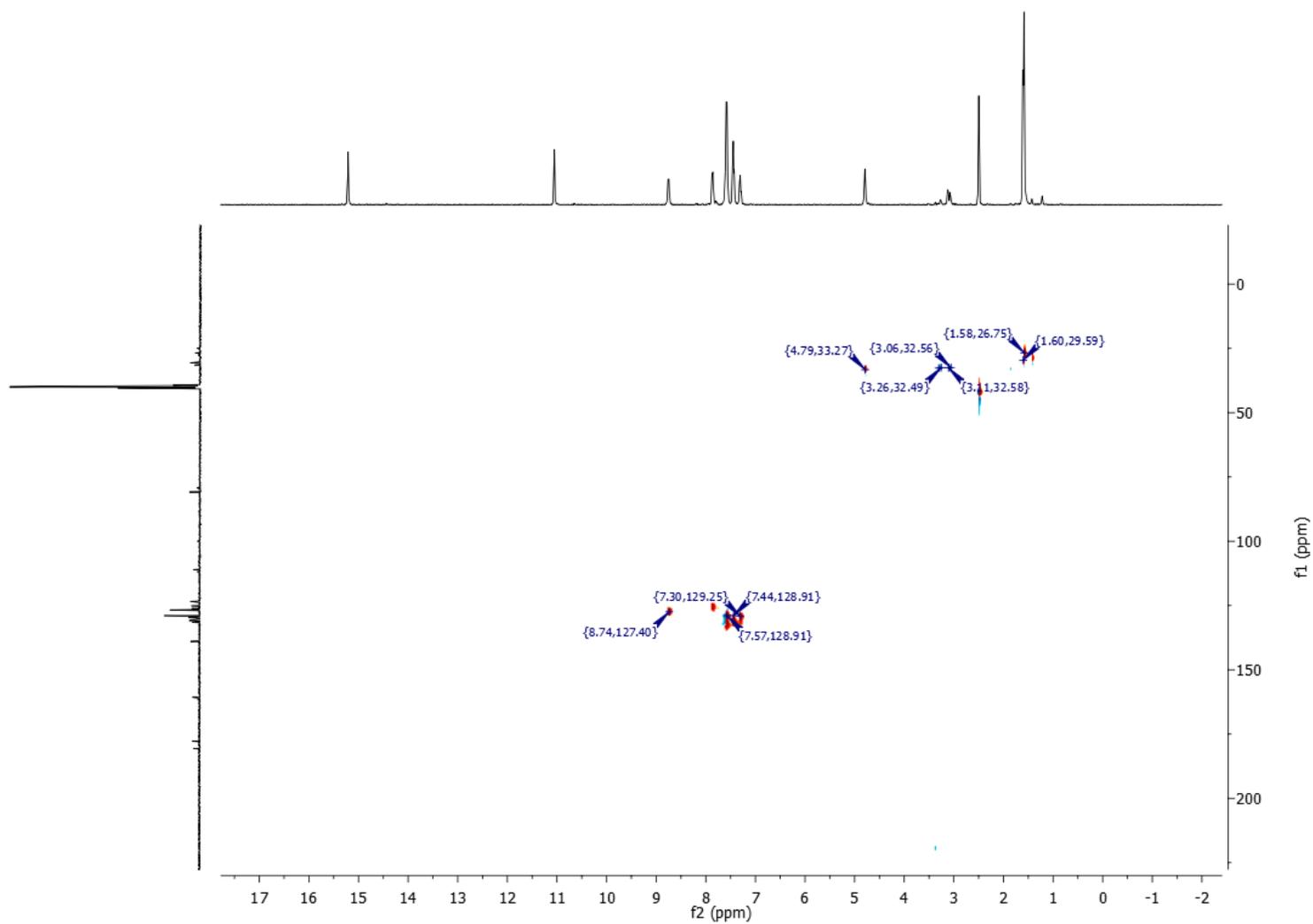


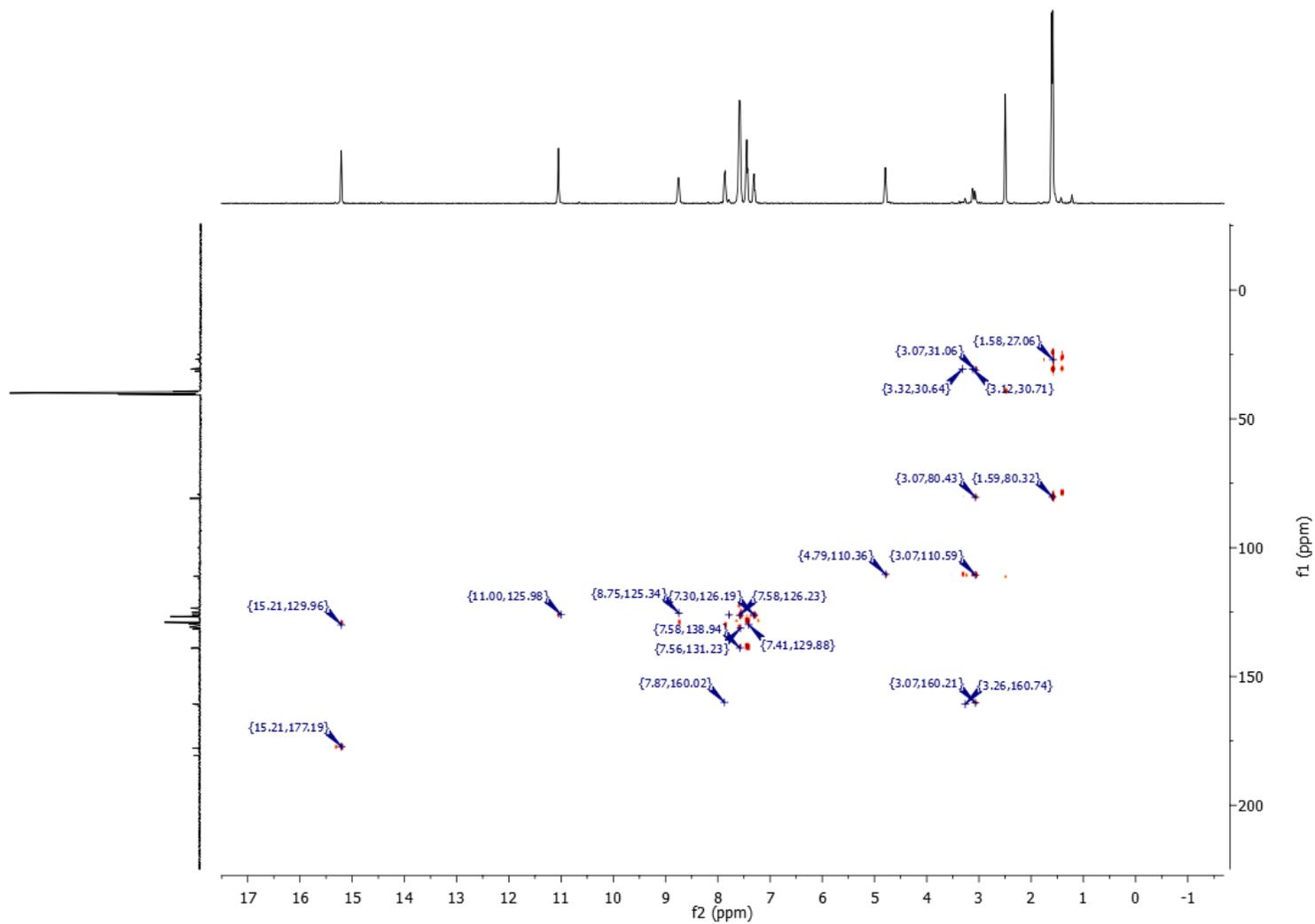
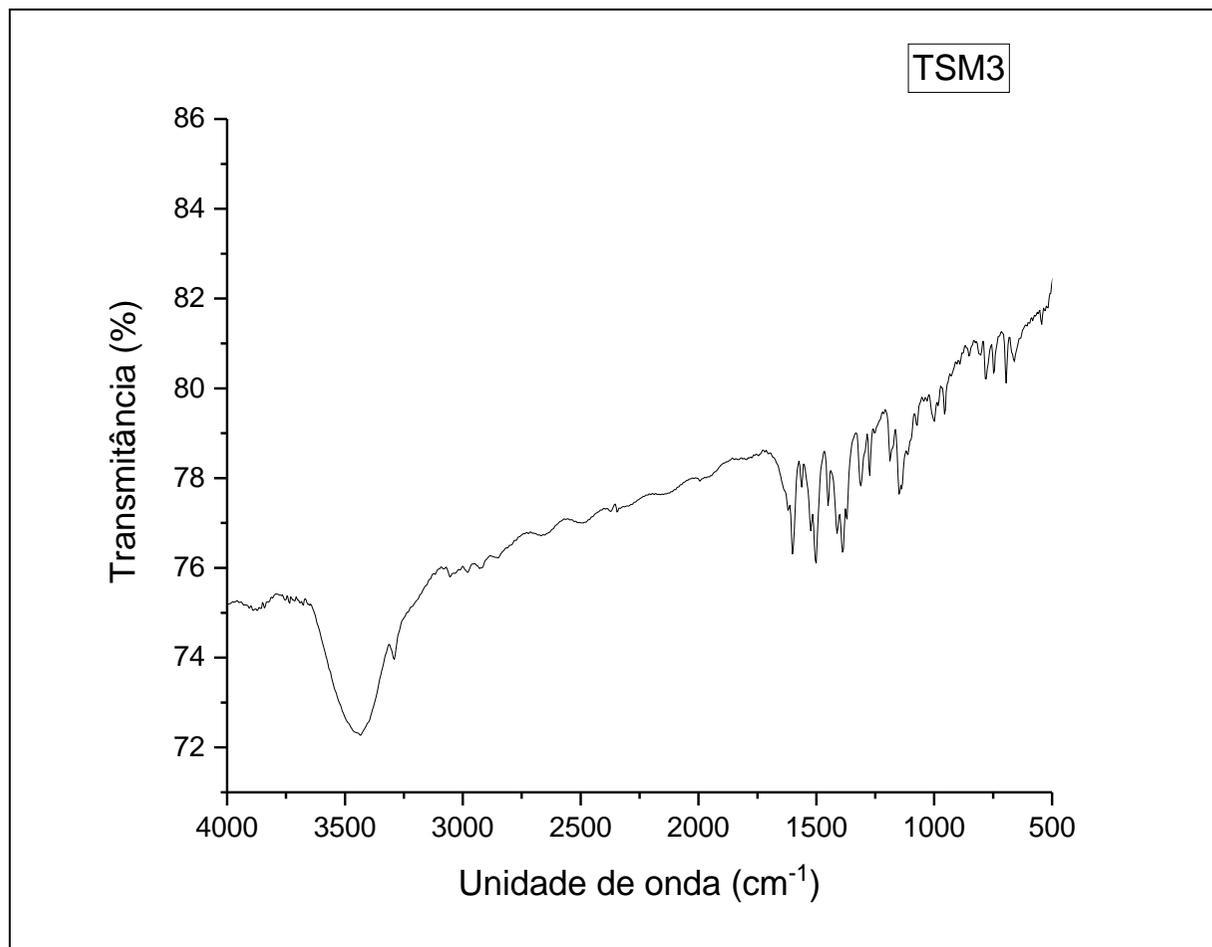
Figura H6 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) de TSM3

Figura H7 - Espectro de IV de TSM3



APÊNDICE I
Figura I1 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de TSM4

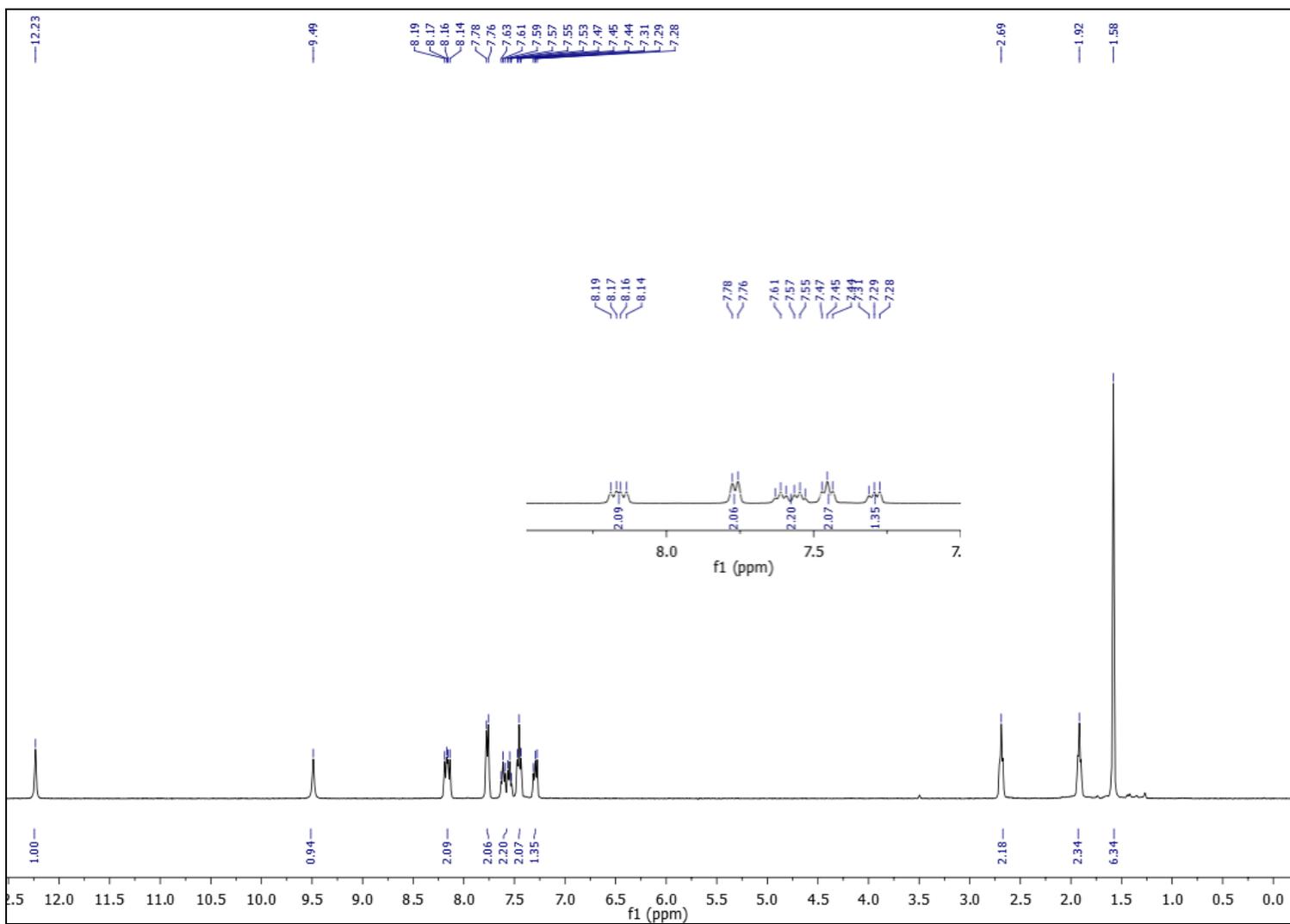


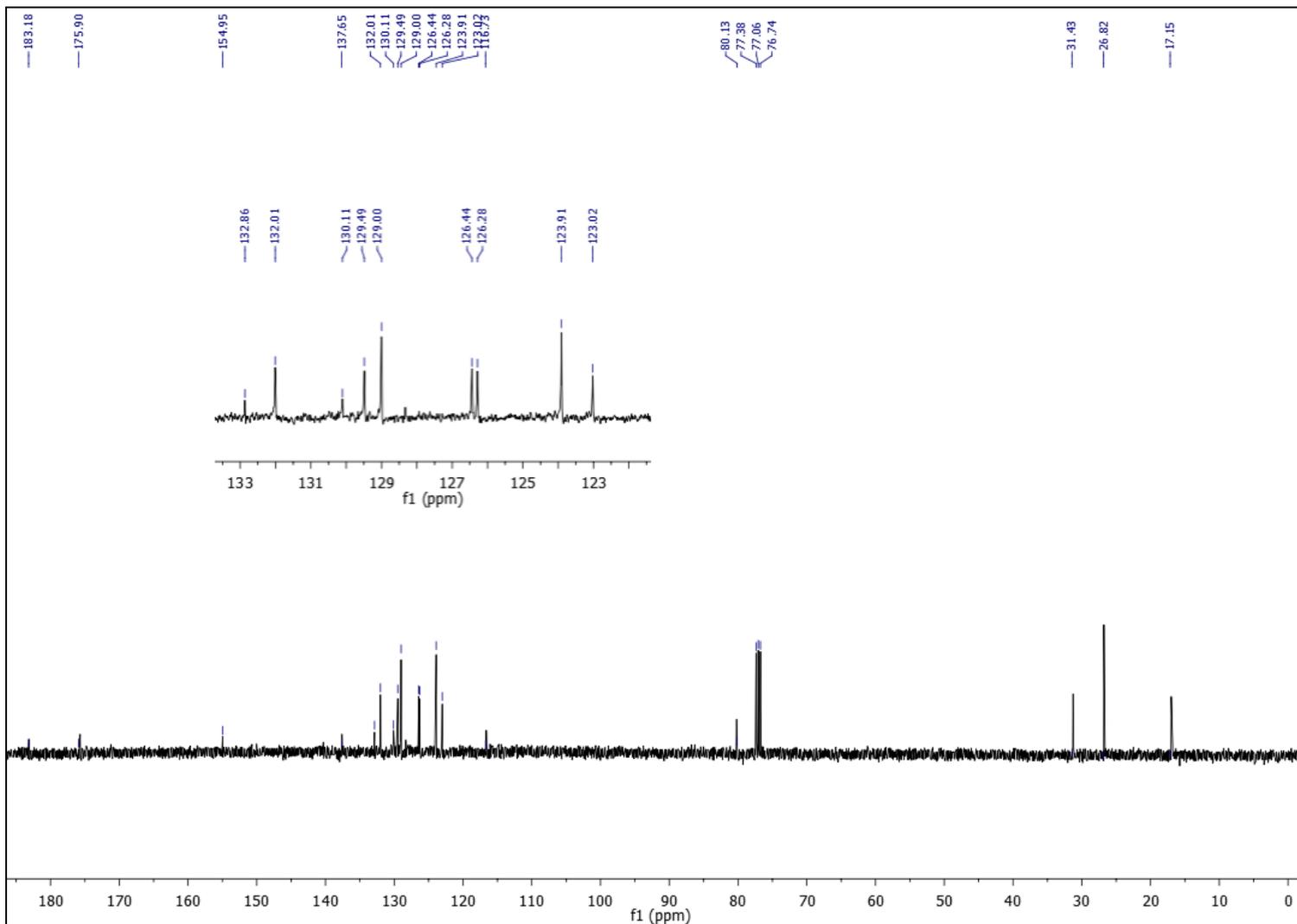
Figura I2 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de TSM4

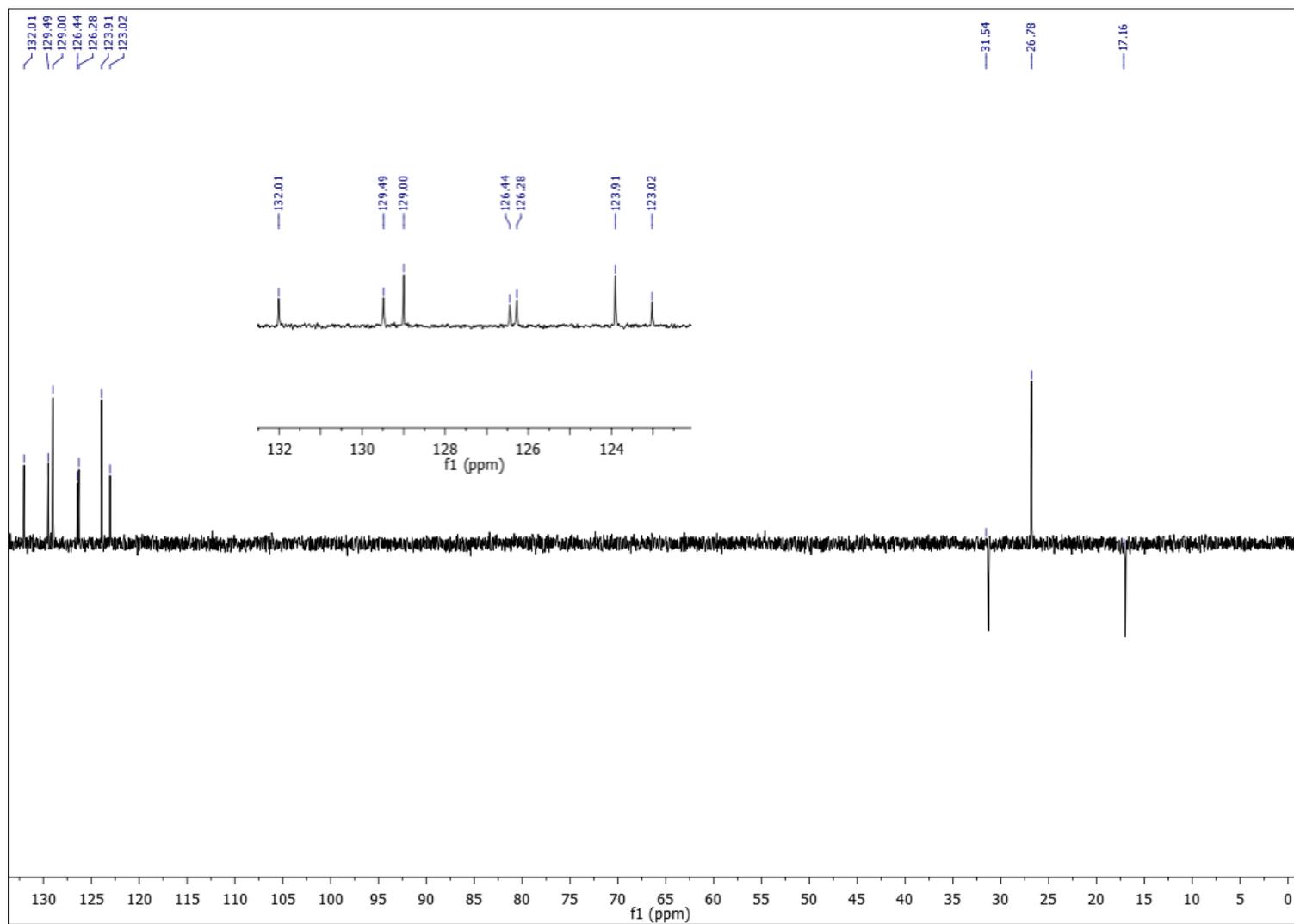
Figura I3 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) de TSM4

Figura I4 - Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) de TSM4

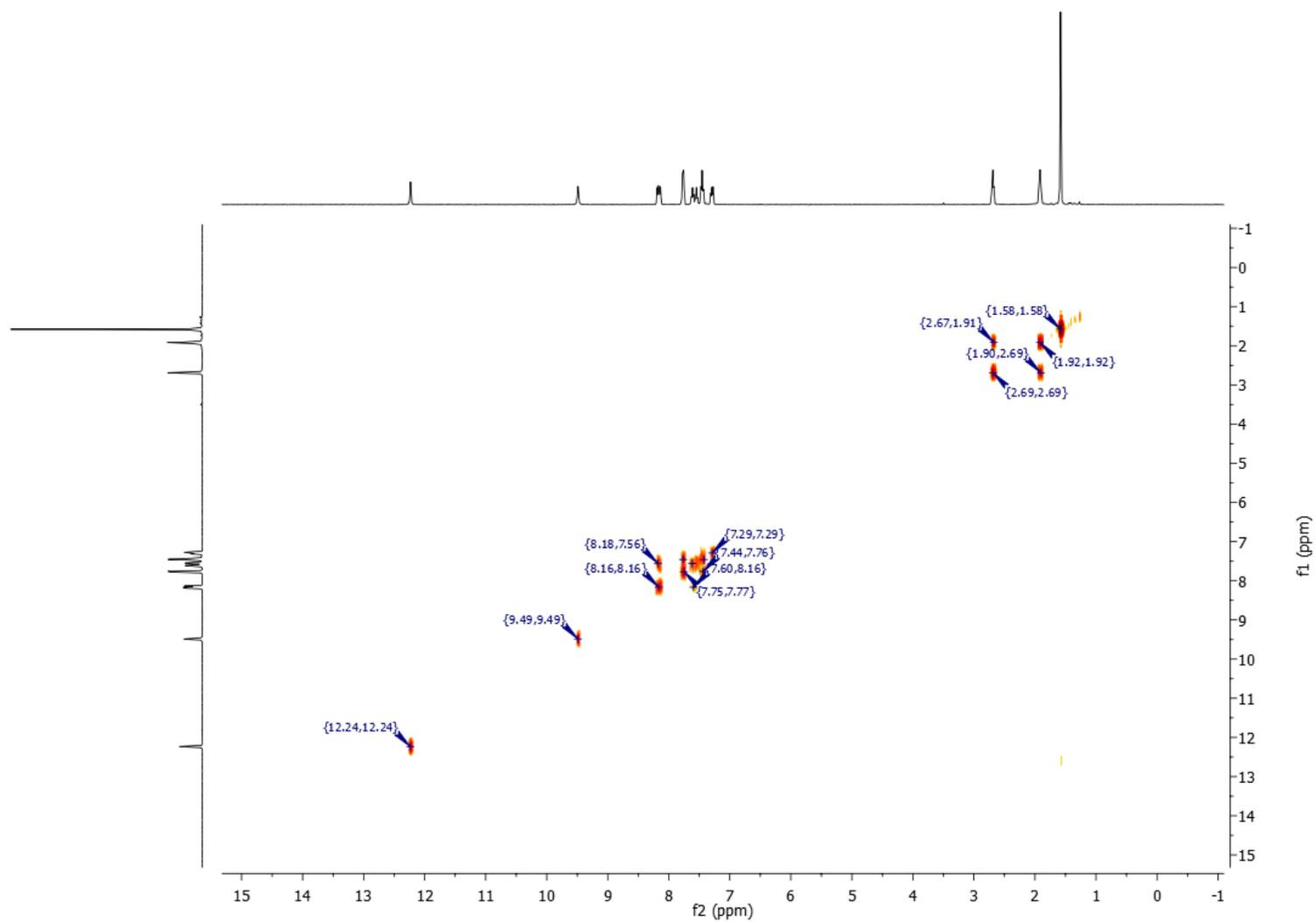


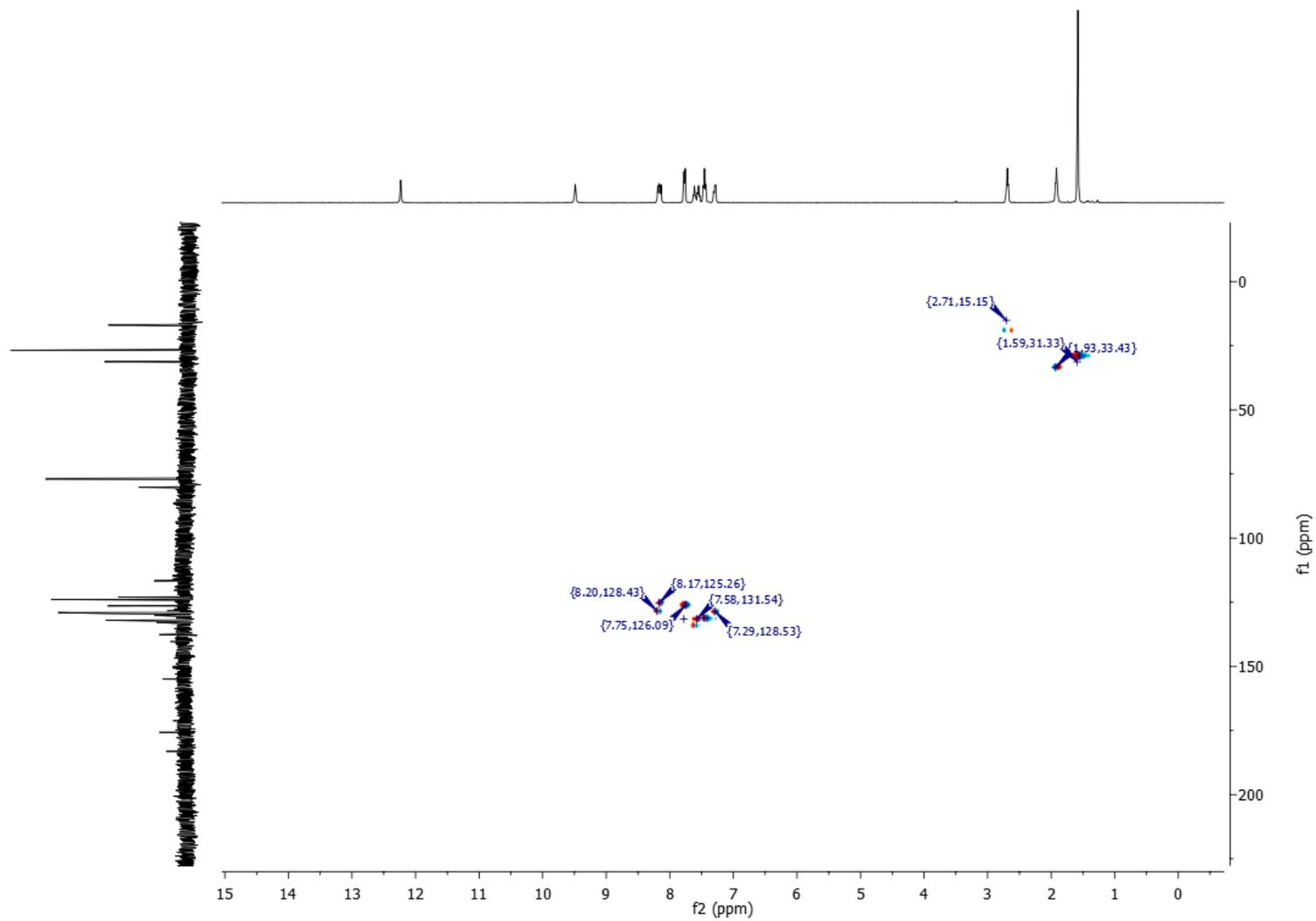
Figura I5 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, CDCl_3) de TSM4

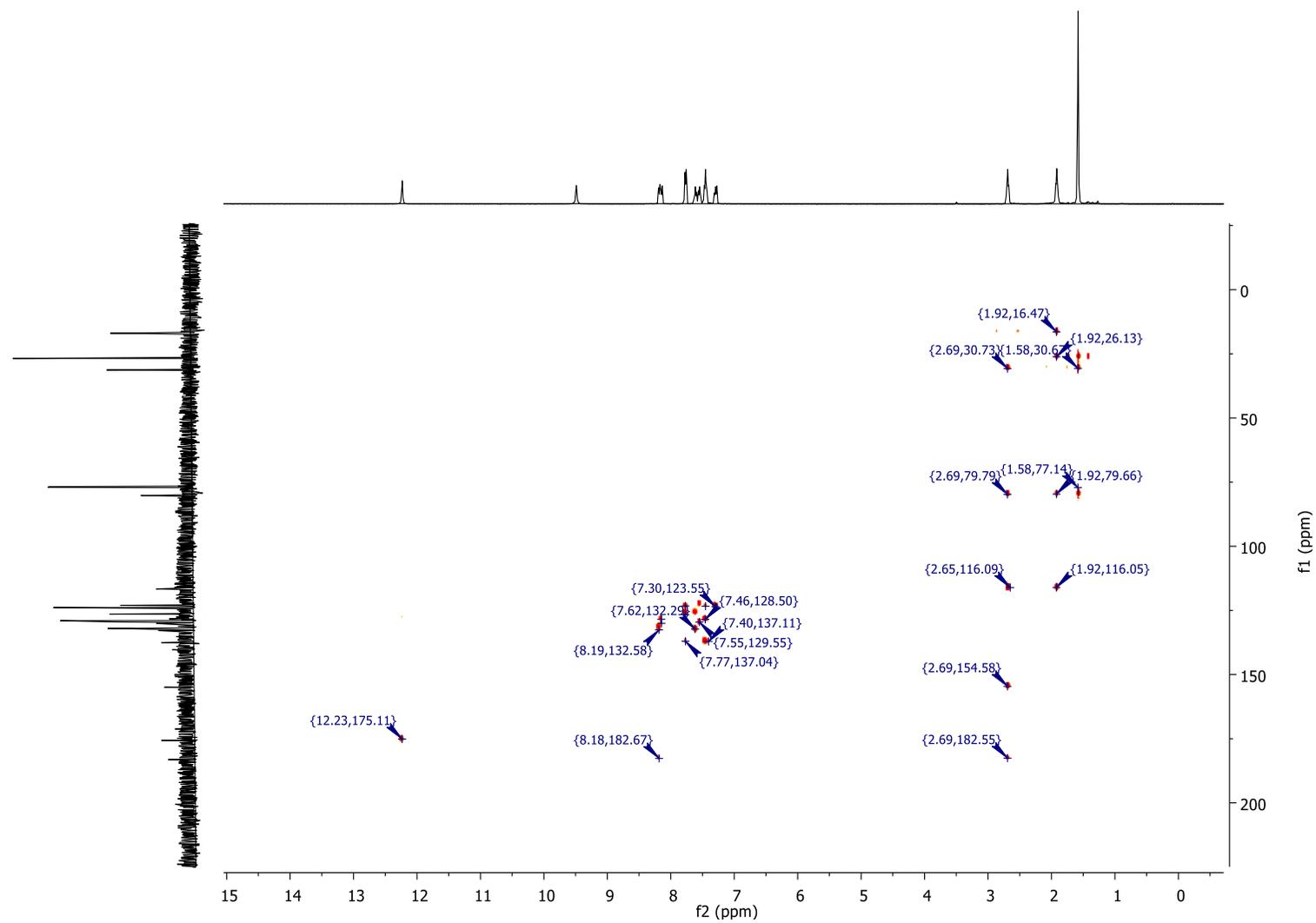
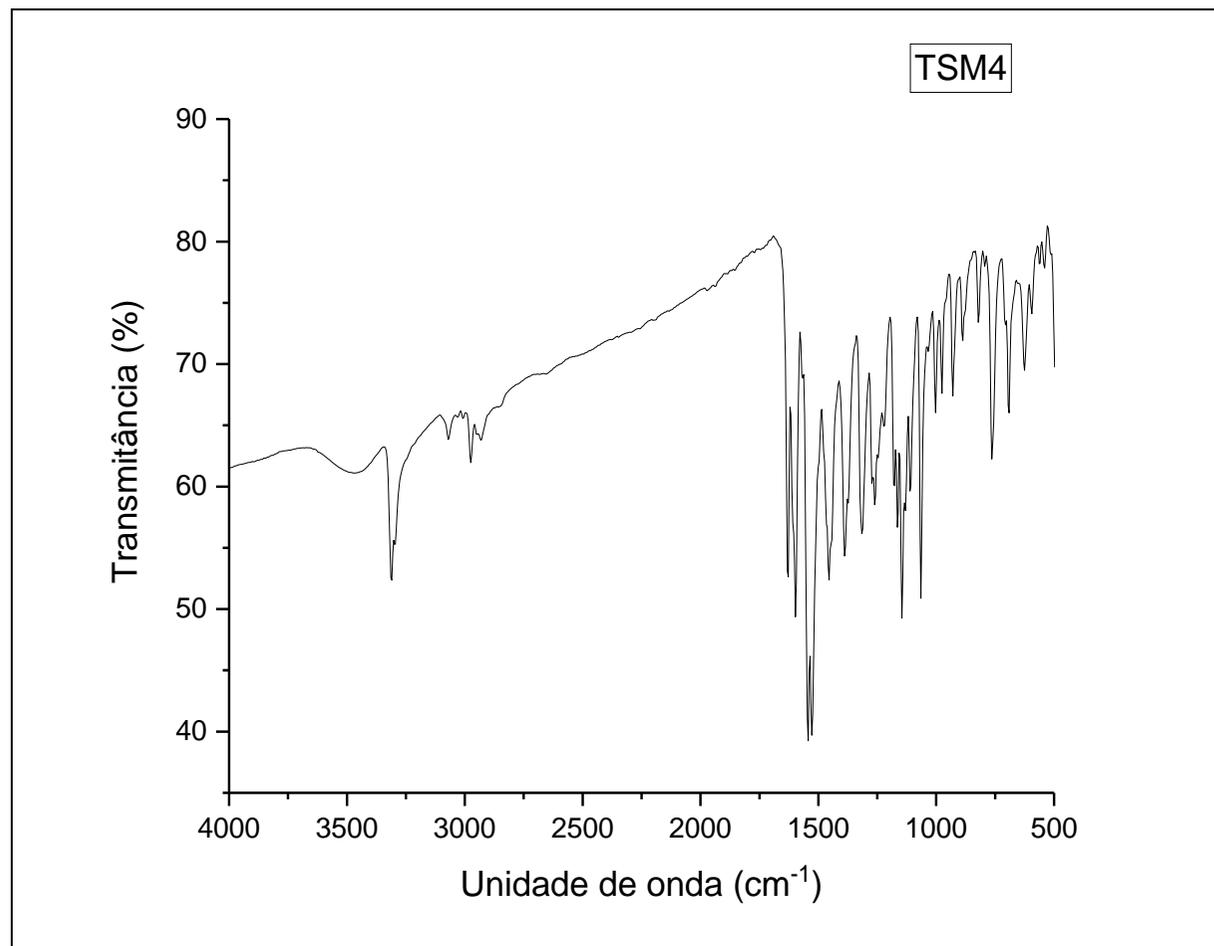
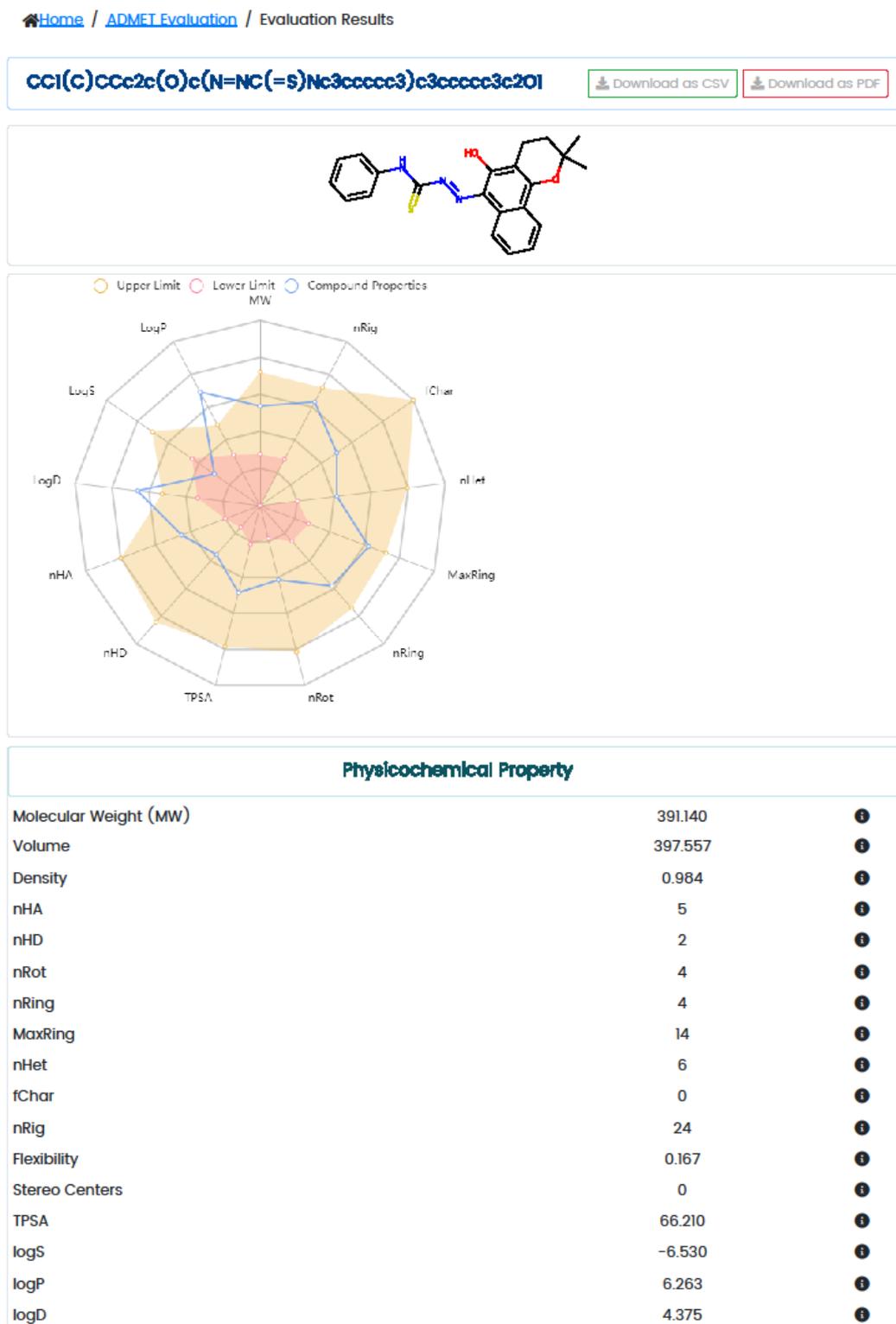
Figura I6 - Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, CDCl_3) de TSM4

Figura I7 - Espectro de IV de TSM4



APÊNDICE J

Figura J1. Resultado da análise *in silico* do TSM1

Medicinal Chemistry			
QED	0.407	●	🔍
SAscore	2.977	●	🔍
Fsp ³	0.227	●	🔍
MCE-18	51.111	●	🔍
NPscore	0.244		🔍
Lipinski Rule	Accepted	●	🔍
Pfizer Rule	Rejected	●	🔍
GSK Rule	Rejected	●	🔍
Golden Triangle	Accepted	●	🔍
PAINS	1 alert(s)	DETAIL	🔍
ALARM NMR Rule	6 alert(s)	DETAIL	🔍
BMS Rule	1 alert(s)	DETAIL	🔍
Chelator Rule	0 alert(s)		🔍
Absorption			
Caco-2 Permeability	-4.621	●	🔍
MDCK Permeability	1.8e-05	●	🔍
Pgp-inhibitor	-	●	🔍
Pgp-substrate	---	●	🔍
HIA	---	●	🔍
F _{20%}	---	●	🔍
F _{30%}	---	●	🔍
Distribution			
PPB	101.223%	●	🔍
VD	7.907	●	🔍
BBB Penetration	---	●	🔍
Fu	0.881%	●	🔍
Metabolism			
CYP1A2 inhibitor	++		🔍
CYP1A2 substrate	++		🔍
CYP2C19 inhibitor	+++		🔍
CYP2C19 substrate	+		🔍
CYP2C9 inhibitor	++		🔍
CYP2C9 substrate	+++		🔍
CYP2D6 inhibitor	-		🔍
CYP2D6 substrate	++		🔍
CYP3A4 inhibitor	--		🔍
CYP3A4 substrate	--		🔍
Excretion			
Toxicity			
hERG Blockers	---	●	🔍
H-HT	+	●	🔍
DILI	++	●	🔍
AMES Toxicity	---	●	🔍
Rat Oral Acute Toxicity	++	●	🔍
FDAMDD	-	●	🔍
Skin Sensitization	+	●	🔍
Carcinogenicity	++	●	🔍
Eye Corrosion	---	●	🔍
Eye Irritation	---	●	🔍
Respiratory Toxicity	+++	●	🔍
Environmental Toxicity			
Bioconcentration Factors	2.316		🔍
IGC ₅₀	4.458		🔍
LC ₅₀ FM	5.167		🔍
LC ₅₀ DM	4.340		🔍
Tox21 Pathway			
NR-AR	---	●	🔍
NR-AR-LBD	---	●	🔍
NR-AhR	+++	●	🔍
NR-Aromatase	—	●	🔍
NR-ER	++	●	🔍
NR-ER-LBD	+	●	🔍
NR-PPAR-gamma	+++	●	🔍
SR-ARE	+++	●	🔍
SR-ATAD5	+	●	🔍
SR-HSE	++	●	🔍
SR-MMP	+++	●	🔍
SR-p53	+	●	🔍
Toxicophore Rules			
Acute Toxicity Rule	0 alert(s)		🔍
Genotoxic Carcinogenicity Rule	3 alert(s)	DETAIL	🔍
NonGenotoxic Carcinogenicity Rule	1 alert(s)	DETAIL	🔍
Skin Sensitization Rule	5 alert(s)	DETAIL	🔍
Aquatic Toxicity Rule	1 alert(s)	DETAIL	🔍
NonBiodegradable Rule	1 alert(s)	DETAIL	🔍
SureChEMBL Rule	2 alert(s)	DETAIL	🔍

CL	1.876	●	ⓘ
T _{1/2}	0.276		ⓘ

FAF-Drugs4 Rule 5 [DETAIL](#) ⓘ
 alert(s)

Tip: For the classification endpoints, the prediction probability values are transformed into six symbols: 0-0.1(---), 0.1-0.3(--), 0.3-0.5(-), 0.5-0.7(+), 0.7-0.9(++), and 0.9-1.0(+++).

ABOUT

This website provides easy access to comprehensive, accurate and efficient prediction of ADMET profiles for chemicals. The prediction is founded on a high-quality database of 0.25M entries spanning 53 endpoints and multi-task graph attention framework.

The webtool is described in detail here: ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(W1):w5-w14. PMID:33893803

Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University. All rights reserved.

QUICK LINKS

[Contact Us](#)

[CBDD Group](#)

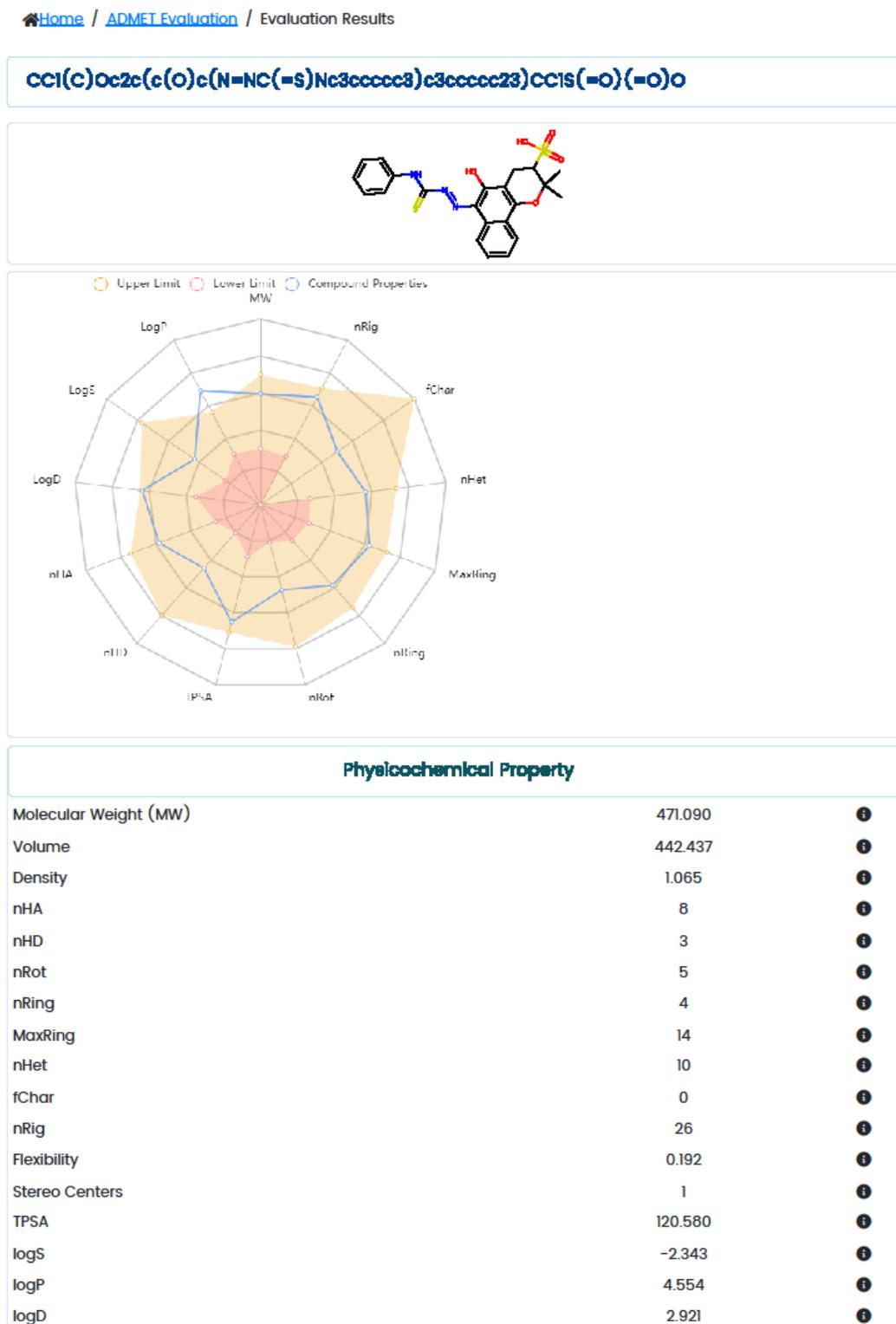


⋮

DEV TOOL



E-mail: oriental-cds@163.com

Figura J2. Resultado da análise *in silico* do TSM2

Medicinal Chemistry			
QED	0.279	●	ⓘ
SAscore	3.762	●	ⓘ
Fsp ³	0.227	●	ⓘ
MCE-18	87.000	●	ⓘ
NPscore	0.351		ⓘ
Lipinski Rule	Accepted	●	ⓘ
Pfizer Rule	Accepted	●	ⓘ
GSK Rule	Rejected	●	ⓘ
Golden Triangle	Accepted	●	ⓘ
PAINS	1 alert(s)		ⓘ DETAIL
ALARM NMR Rule	7 alert(s)		ⓘ DETAIL
BMS Rule	1 alert(s)		ⓘ DETAIL
Chelator Rule	0 alert(s)		ⓘ
Absorption			
Caco-2 Permeability	-5.646	●	ⓘ
MDCK Permeability	1.7e-05	●	ⓘ
Pgp-inhibitor	+++	●	ⓘ
Pgp-substrate	---	●	ⓘ
HIA	+	●	ⓘ
F _{20%}	+	●	ⓘ
F _{30%}	-	●	ⓘ
Distribution			
PPB	101.090%	●	ⓘ
VD	1.942	●	ⓘ
BBB Penetration	---	●	ⓘ
Fu	0.758%	●	ⓘ
Metabolism			
CYP1A2 inhibitor	++		ⓘ
CYP1A2 substrate	--		ⓘ
CYP2C19 inhibitor	---		ⓘ
CYP2C19 substrate	++		ⓘ
CYP2C9 inhibitor	++		ⓘ
CYP2C9 substrate	+++		ⓘ
CYP2D6 inhibitor	---		ⓘ
CYP2D6 substrate	--		ⓘ
CYP3A4 inhibitor	---		ⓘ
CYP3A4 substrate	--		ⓘ
Excretion			
CL	0.895	●	ⓘ

Toxicity			
hERG Blockers	---	●	ⓘ
H-HT	+	●	ⓘ
DILI	—	●	ⓘ
AMES Toxicity	---	●	ⓘ
Rat Oral Acute Toxicity	++	●	ⓘ
FDAMDD	++	●	ⓘ
Skin Sensitization	—	●	ⓘ
Carcinogenicity	++	●	ⓘ
Eye Corrosion	---	●	ⓘ
Eye Irritation	—	●	ⓘ
Respiratory Toxicity	+++	●	ⓘ
Environmental Toxicity			
Bioconcentration Factors	0.850		ⓘ
IGC ₅₀	4.122		ⓘ
LC ₅₀ FM	4.942		ⓘ
LC ₅₀ DM	4.334		ⓘ
Tox21 Pathway			
NR-AR	---	●	ⓘ
NR-AR-LBD	---	●	ⓘ
NR-AhR	+++	●	ⓘ
NR-Aromatase	---	●	ⓘ
NR-ER	+	●	ⓘ
NR-ER-LBD	---	●	ⓘ
NR-PPAR-gamma	-	●	ⓘ
SR-ARE	++	●	ⓘ
SR-ATAD5	---	●	ⓘ
SR-HSE	—	●	ⓘ
SR-MMP	+++	●	ⓘ
SR-p53	—	●	ⓘ
Toxicophore Rules			
Acute Toxicity Rule	0 alert(s)		ⓘ
Genotoxic Carcinogenicity Rule	4 alert(s)		ⓘ DETAIL
NonGenotoxic Carcinogenicity Rule	1 alert(s)		ⓘ DETAIL
Skin Sensitization Rule	5 alert(s)		ⓘ DETAIL
Aquatic Toxicity Rule	1 alert(s)		ⓘ DETAIL
NonBiodegradable Rule	1 alert(s)		ⓘ DETAIL
SureChEMBL Rule	3 alert(s)		ⓘ DETAIL

$T_{1/2}$	0.268		FAF-Drugs4 Rule	6 alert(s)	DETAIL
<p>Tip: For the classification endpoints, the prediction probability values are transformed into six symbols: 0-0.1(---), 0.1-0.3(--), 0.3-0.5(-), 0.5-0.7(+), 0.7-0.9(++), and 0.9-1.0(+++).</p>					

ABOUT

This website provides easy access to comprehensive, accurate and efficient prediction of ADMET profiles for chemicals. The prediction is founded on a high-quality database of 0.25M entries spanning 53 endpoints and multi-task graph attention framework.

The webtool is described in detail here: ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(W1):w5-w14. PMID:33893803

Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University. All rights reserved.

QUICK LINKS

[Contact Us](#)

[CBDD Group](#)



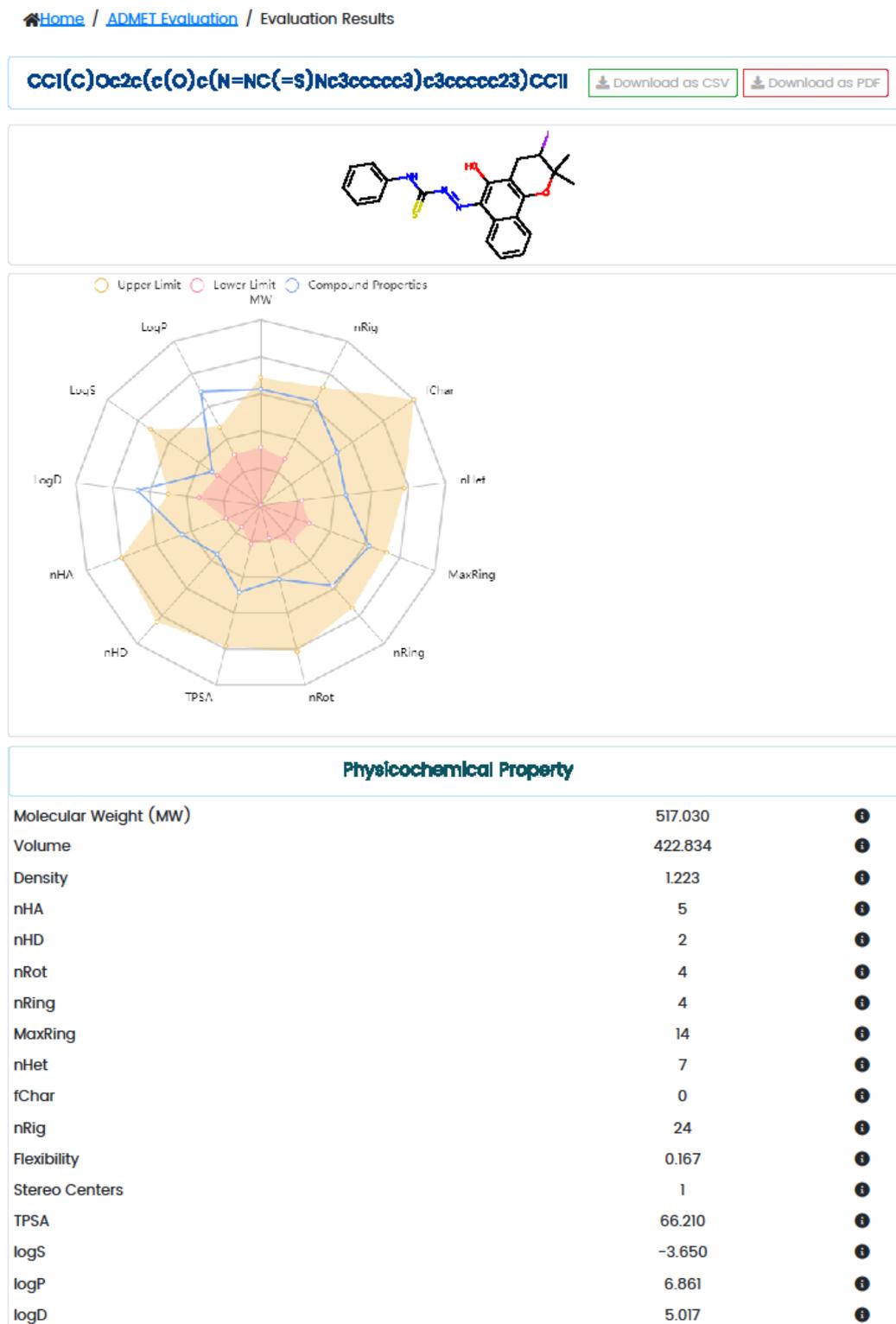
...

DEV TOOL



E-mail: oriental-cds@163.com

Figura J3. Resultado da análise *in silico* do TSM3



Medicinal Chemistry			
QED	0.175	●	ⓘ
SAscore	3.728	●	ⓘ
Fsp ³	0.227	●	ⓘ
MCE-18	77.333	●	ⓘ
NPscore	0.305		ⓘ
Lipinski Rule	Rejected	●	ⓘ
Pfizer Rule	Rejected	●	ⓘ
GSK Rule	Rejected	●	ⓘ
Golden Triangle	Rejected	●	ⓘ
PAINS	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
ALARM NMR Rule	7 alert(s)	DETAIL	ⓘ
BMS Rule	2 alert(s)	DETAIL	ⓘ
Chelator Rule	0 alert(s)		ⓘ
Absorption			
Caco-2 Permeability	-4.644	●	ⓘ
MDCK Permeability	1.8e-05	●	ⓘ
Pgp-inhibitor	-	●	ⓘ
Pgp-substrate	---	●	ⓘ
HIA	---	●	ⓘ
F _{20%}	---	●	ⓘ
F _{30%}	---	●	ⓘ
Distribution			
PPB	101.294%	●	ⓘ
VD	7.504	●	ⓘ
BBB Penetration	---	●	ⓘ
Fu	0.790%	●	ⓘ
Metabolism			
CYP1A2 inhibitor	++		ⓘ
CYP1A2 substrate	++		ⓘ
CYP2C19 inhibitor	++		ⓘ
CYP2C19 substrate	+		ⓘ
CYP2C9 inhibitor	++		ⓘ
CYP2C9 substrate	+++		ⓘ
CYP2D6 inhibitor	--		ⓘ
CYP2D6 substrate	+		ⓘ
CYP3A4 inhibitor	--		ⓘ
CYP3A4 substrate	-		ⓘ
Toxicity			
hERG Blockers	---	●	ⓘ
H-HT	++	●	ⓘ
DILI	++	●	ⓘ
AMES Toxicity	---	●	ⓘ
Rat Oral Acute Toxicity	++	●	ⓘ
FDAMDD	++	●	ⓘ
Skin Sensitization	-	●	ⓘ
Carcinogenicity	++	●	ⓘ
Eye Corrosion	---	●	ⓘ
Eye Irritation	---	●	ⓘ
Respiratory Toxicity	+++	●	ⓘ
Environmental Toxicity			
Bioconcentration Factors	2.655		ⓘ
IGC ₅₀	5.016		ⓘ
LC ₅₀ FM	6.167		ⓘ
LC ₅₀ DM	5.866		ⓘ
Tox21 Pathway			
NR-AR	---	●	ⓘ
NR-AR-LBD	---	●	ⓘ
NR-AhR	+++	●	ⓘ
NR-Aromatase	---	●	ⓘ
NR-ER	+	●	ⓘ
NR-ER-LBD	+	●	ⓘ
NR-PPAR-gamma	++	●	ⓘ
SR-ARE	++	●	ⓘ
SR-ATAD5	-	●	ⓘ
SR-HSE	++	●	ⓘ
SR-MMP	+++	●	ⓘ
SR-p53	+	●	ⓘ
Toxicophore Rules			
Acute Toxicity Rule	0 alert(s)		ⓘ
Genotoxic Carcinogenicity Rule	6 alert(s)	DETAIL	ⓘ
NonGenotoxic Carcinogenicity Rule	3 alert(s)	DETAIL	ⓘ
Skin Sensitization Rule	7 alert(s)	DETAIL	ⓘ
Aquatic Toxicity Rule	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
NonBiodegradable Rule	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
SureChEMBL Rule	2 alert(s)	DETAIL	ⓘ

Excretion			
CL	1.661	●	ⓘ
T _{1/2}	0.257		ⓘ

FAF-Drugs4 Rule

5
alert(s) DETAIL ⓘ

Tip: For the classification endpoints, the prediction probability values are transformed into six symbols: 0-0.1(--), 0.1-0.3(--), 0.3-0.5(-), 0.5-0.7(+), 0.7-0.9(++), and 0.9-1.0(+++).

ABOUT

This website provides easy access to comprehensive, accurate and efficient prediction of ADMET profiles for chemicals. The prediction is founded on a high-quality database of 0.25M entries spanning 53 endpoints and multi-task graph attention framework.

The webtool is described in detail here: ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. Nucleic Acids Res, 2021, 49(W1):W5-W14. PMID:33893803

Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University. All rights reserved.

QUICK LINKS

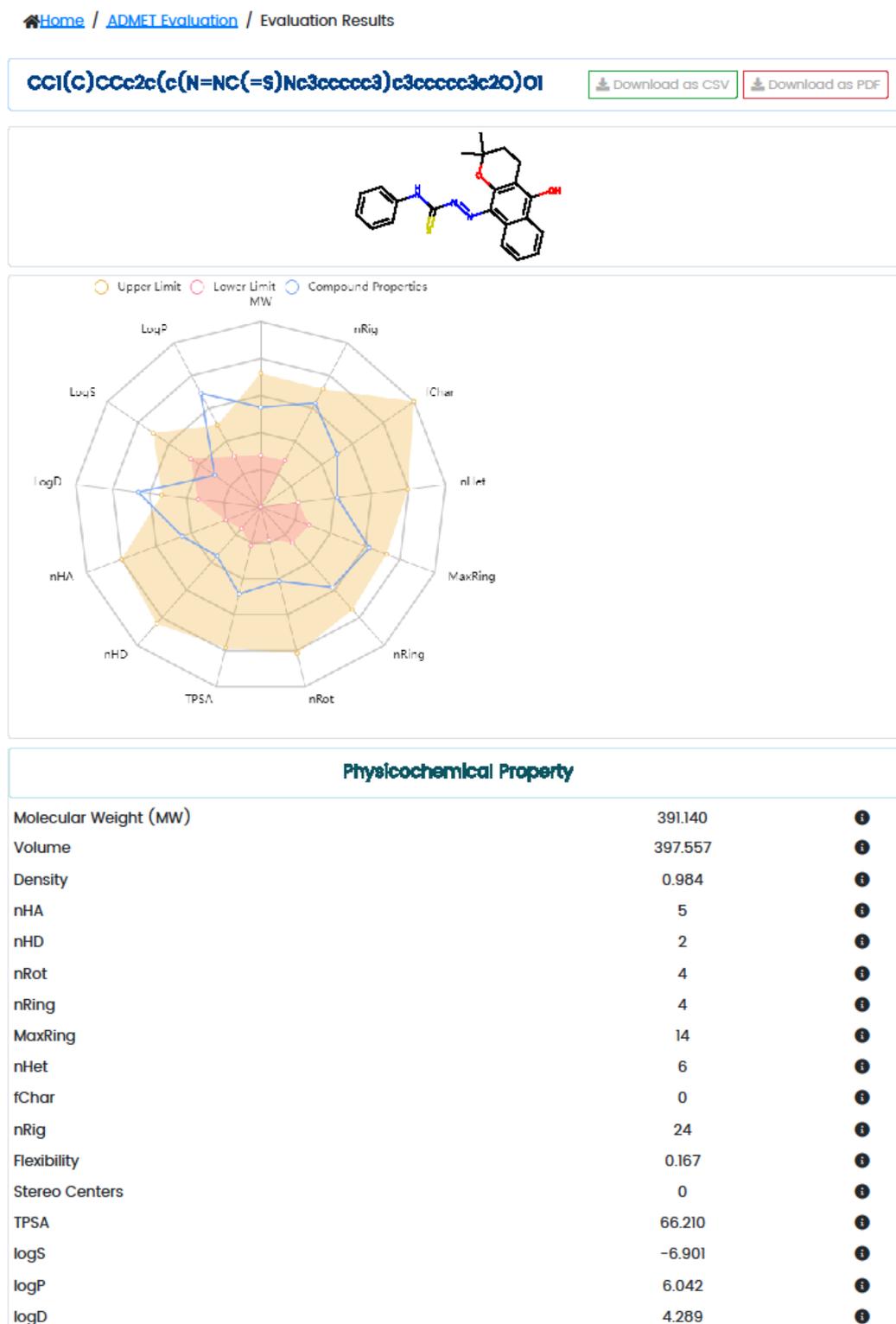
[Contact Us](#)[CBDD Group](#)

⋮
⋮
⋮
⋮

DEV TOOL



E-mail: oriental-cds@163.com

Figura J4. Resultado da análise *in silico* do TSM4

Medicinal Chemistry			
QED	0.407	●	ⓘ
SAscore	2.970	●	ⓘ
Fsp ³	0.227	●	ⓘ
MCE-18	51.111	●	ⓘ
NPscore	0.204		ⓘ
Lipinski Rule	Accepted	●	ⓘ
Pfizer Rule	Rejected	●	ⓘ
GSK Rule	Rejected	●	ⓘ
Golden Triangle	Accepted	●	ⓘ
PAINS	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
ALARM NMR Rule	6 alert(s)	DETAIL	ⓘ
BMS Rule	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
Chelator Rule	0 alert(s)		ⓘ
Absorption			
Caco-2 Permeability	-4.588	●	ⓘ
MDCK Permeability	1.8e-05	●	ⓘ
Pgp-inhibitor	-	●	ⓘ
Pgp-substrate	---	●	ⓘ
HIA	---	●	ⓘ
F _{20%}	---	●	ⓘ
F _{30%}	---	●	ⓘ
Distribution			
PPB	101.041%	●	ⓘ
VD	7.760	●	ⓘ
BBB Penetration	---	●	ⓘ
Fu	0.890%	●	ⓘ
Metabolism			
CYP1A2 inhibitor	++		ⓘ
CYP1A2 substrate	++		ⓘ
CYP2C19 inhibitor	+++		ⓘ
CYP2C19 substrate	+		ⓘ
CYP2C9 inhibitor	++		ⓘ
CYP2C9 substrate	+++		ⓘ
CYP2D6 inhibitor	-		ⓘ
CYP2D6 substrate	++		ⓘ
CYP3A4 inhibitor	--		ⓘ
CYP3A4 substrate	--		ⓘ
Excretion			
Toxicity			
hERG Blockers	---	●	ⓘ
H-HT	+	●	ⓘ
DILI	++	●	ⓘ
AMES Toxicity	---	●	ⓘ
Rat Oral Acute Toxicity	++	●	ⓘ
FDAMDD	+	●	ⓘ
Skin Sensitization	+	●	ⓘ
Carcinogenicity	++	●	ⓘ
Eye Corrosion	---	●	ⓘ
Eye Irritation	---	●	ⓘ
Respiratory Toxicity	+++	●	ⓘ
Environmental Toxicity			
Bioconcentration Factors	2.459		ⓘ
IGC ₅₀	4.546		ⓘ
LC ₅₀ FM	5.199		ⓘ
LC ₅₀ DM	4.486		ⓘ
Tox21 Pathway			
NR-AR	---	●	ⓘ
NR-AR-LBD	---	●	ⓘ
NR-AhR	+++	●	ⓘ
NR-Aromatase	—	●	ⓘ
NR-ER	++	●	ⓘ
NR-ER-LBD	+	●	ⓘ
NR-PPAR-gamma	+++	●	ⓘ
SR-ARE	+++	●	ⓘ
SR-ATAD5	+	●	ⓘ
SR-HSE	+++	●	ⓘ
SR-MMP	+++	●	ⓘ
SR-p53	+	●	ⓘ
Toxicophore Rules			
Acute Toxicity Rule	0 alert(s)		ⓘ
Genotoxic Carcinogenicity Rule	3 alert(s)	DETAIL	ⓘ
NonGenotoxic Carcinogenicity Rule	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
Skin Sensitization Rule	6 alert(s)	DETAIL	ⓘ
Aquatic Toxicity Rule	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
NonBiodegradable Rule	1 alert(s)	DETAIL	ⓘ
SureChEMBL Rule	2 alert(s)	DETAIL	ⓘ