



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

ISMAEL HOLANDA DO VALE

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET, *in silico*, DE TIOSSEMICARBAZONAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA**

**PETROLINA
2023**

ISMAEL HOLANDA DO VALE

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET, *in silico*, DE TIOSSEMICARBAZONAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA**

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

Orientadora: Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo

Coorientador: Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo

**PETROLINA
2023**

V149s Vale, Ismael Holanda do
Síntese e avaliação ADMET, in silico, de Tiossemicarbazonas com potencial atividade antileishmania / Ismael Holanda do Vale. – Petrolina-PE, 2023.
xiv, 126 f.: il.; 29 cm.

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

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

Inclui referências.

1. Leishmaniose. 2. Fármacos leishmanicidas. 3. Leishmaniose - Tratamento. 4. Tiossemicarbazonas. I. Título. II. Araújo, Cleônia Roberta Melo. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.9364

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UNIVASF.
Bibliotecária: Andressa Laís Machado de Matos CRB – 4/2240.

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

FOLHA DE APROVAÇÃO

ISMAEL HOLANDA DO VALE

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ADMET, IN SILICO, DE TIOSSEMICARBAZONAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA**

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

Aprovada em: 02 de março de 2023

Banca Examinadora



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



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



Xirley Pereira Nunes, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, por me sustentar nas horas difíceis, por me capacitar por meio de sua graça que me possibilitou chegar até aqui.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Cleônia Roberta Melo Araújo, a quem tenho grande admiração e respeito, sou grato pela oportunidade que me foi dada, agradeço os momentos de compreensão e paciência que teve durante a minha caminhada, agradeço por todo ensinamento, dedicação, apoio e por sempre se colocar à disposição, dedicando seu tempo ao projeto de pesquisa, muito obrigado por tudo!!

Aos membros do Grupo de Química Aplicada a Farmácia (GQAF) pela contribuição e incentivo no desenvolvimento da minha pesquisa.

À Prof^a. Dra. Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo e à Prof^a. Dra. Gabriela Lemos de Azevedo Maia pela contribuição no exame de qualificação.

À Prof^a. Dra. Xirley Pereira Nunes, por aceitar ser membro da banca avaliadora deste trabalho.

À Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA), pelas análises dos compostos, contribuindo com o resultado desta pesquisa.

À Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) e ao Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas (PPGCSB) por disponibilizar toda estrutura necessária para realização da minha pesquisa de mestrado e pela oportunidade de curso.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

Um dia de cada vez.

RESUMO

A leishmaniose é caracterizada como uma enfermidade negligenciada emergente, esta tem ampla distribuição, ocorrendo na Ásia, na Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas. Na América Latina a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo 90% dos casos no Brasil, especialmente na região Nordeste. Em geral, o tratamento é feito com antimonial pentavalente (antimoniato de metilglucamina). Porém, anfotericina B e isocianato de pentamidina são medicamentos alternativos utilizados como segunda escolha em casos de insucesso com o uso do antimoniato. O lapachol (**1**) é uma *para*-naftoquinona natural prenilada que é encontrada em espécies da família Bignoniaceae. A β -lapachona (**2**) é uma *orto*-naftoquinona natural, podendo ser obtida através da ciclização do lapachol, esse composto possui grande interesse científico devido ao seu perfil farmacológico. A problemática do tratamento da leishmaniose em associação com o aumento do número de casos mostra a relevância em desenvolver novos compostos antileishmania. O grupo tiossemicarbazona têm potencial antiparasitário demonstrado na literatura. Nos experimentos de síntese os reagentes empregados foram obtidos de fonte comercial e utilizados sem purificação prévia, com exceção do lapachol (**1**) utilizado como material de partida, a naftoquinona foi obtida da extração do cerne da madeira do ipê (*Tabebuia* sp). A rota proposta para a síntese das tiossemicarbazonas (**TSMC1-TSMC4**) é constituída de 2 etapas, empregando o lapachol (**1**) como material de partida. Assim, a primeira etapa reacional trata-se da ciclização do lapachol (**1**) para obtenção da β -lapachona (**2**), α -lapachona (**3**), ácido β -lapachona sulfônico (**4**) e a 3-iodo- β -lapachona (**5**), em seguida, as naftoquinonas sintetizadas são submetidas à reação com a tiossemicarbazida em diferentes condições dando origem às tiossemicarbazonas (**TSMC1-TSMC4**). As naftoquinonas β -lapachona (**2**), α -lapachona (**3**), ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**) e 3-iodo- β -lapachona (**5**) foram obtidas com rendimentos de 86, 64, 74 e 60%, respectivamente. Em seguida, as tiossemicarbazonas inéditas (**TSMC1-TSMC4**) foram obtidas da reação das naftoquinonas (**2 – 5**) com a tiossemicarbazida em diferentes condições reacionais, e **TSMC1**, **TSMC2**, **TSMC3** e **TSMC4** foram sintetizados com rendimentos respectivamente de 75, 56, 37 e 53%. Os compostos foram caracterizados mediante técnicas de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C . As tiossemicarbazonas inéditas foram submetidas a ensaios *in silico* para prever o potencial farmacocinético dos compostos, e os resultados demonstraram que os compostos possuem parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e de toxicidade promissores.

Palavras-chave: Desenvolvimento de fármacos; β -lapachona; Tiossemicarbazonas; Leishmanicida.

ABSTRACT

Leishmaniasis is characterized as a neglected emerging disease, it has a wide distribution, occurring in Asia, Europe, the Middle East, Africa and the Americas. In Latin America, the disease has already been described in at least 12 countries, with 90% of cases in Brazil, especially in the Northeast region. In general, treatment is with pentavalent antimony (methylglucamine antimoniate). However, amphotericin B and pentamidine isocyanate are alternative drugs used as a second choice in cases of failure with the use of antimoniate. Lapachol (**1**) is a natural prenylated *paranaphthoquinone* that is found in species of the Bignoniaceae family. β -lapachone (**2**) is a natural ortho-naphthoquinone, which can be obtained by cyclizing lapachol. This compound is of great scientific interest due to its pharmacological profile. The problem of treating leishmaniasis in association with the increase in the number of cases shows the relevance of developing new antileishmania compounds. The thiosemicarbazone group has demonstrated antiparasitic potential in the literature. In the synthesis experiments, the reagents employed were obtained from a commercial source and used without prior purification, with the exception of lapachol (**1**) used as starting material, naftoquinone was obtained from the extraction of the heartwood of ipê wood (*Tabebuia* sp). The proposed route for the synthesis of thiosemicarbazones (**TSMC1-TSMC4**) consists of 2 steps, using lapachol (**1**) as starting material. Thus, the first reaction step is the cyclization of lapachol (**1**) to obtain β -lapachone (**2**), α -lapachone (**3**), β -lapachone sulfonic acid (**4**) and 3-iodine- β -lapachone (**5**), then, the synthesized naphthoquinones are submitted to reaction with thiosemicarbazide under different conditions, giving rise to thiosemicarbazones (**TSMC1-TSMC4**). The naphthoquinones β -lapachone (**2**), α -lapachone (**3**), β -lapachone 3-sulfonic acid (**4**) and 3-iodine- β -lapachone (**5**) were obtained with yields of 86, 64, 74 and 60%, respectively. Then, the unpublished thiosemicarbazones (**TSMC1-TSMC4**) were obtained from the reaction of naphthoquinones (**2 – 5**) with thiosemicarbazide under different reaction conditions, and **TSMC1**, **TSMC2**, **TSMC3** and **TSMC4** were synthesized with respectively yields of 75, 56, 37 and 53%. The compounds were characterized by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy techniques. The unpublished thiosemicarbazones were submitted to *in silico* assays to predict the pharmacokinetic potential of the compounds, and the results demonstrated that the compounds have promising physicochemical, pharmacokinetic and toxicity parameters.

Key words: Drug development; β -lapachone; Thiosemicarbazones; Leishmanicidal.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 -	Fêmea de mosquito-palha, transmissor da leishmaniose.	19
Figura 2 -	A) forma flagelada ou promastigota; B) forma amastigota ou aflagelada	20
Figura 3 -	Estrutura molecular geral das <i>orto</i> -naftoquinonas e <i>para</i> -naftoquinonas	23
Figura 4 -	Arvore do ipê amarelo (<i>Tabebuia</i> sp).	23
Figura 5 -	Esquema reacional de ciclização do lapachol (1) gerando a β -lapachona (2) e α -lapachona (3)	24
Figura 6 -	Estrutura geral das tiossemicarbazonas	26
Figura 7 -	Esquema de obtenção das tiossemicarbazonas	27
Figura 8 -	Rota sintética proposta para a obtenção das tiossemicarbazonas	29
Figura 9 -	Síntese de β -lapachona (2)	30
Figura 10 -	Síntese de α -lapachona (3)	31
Figura 11 -	Síntese de ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)	31
Figura 12 -	Síntese de 3- β -lapachona-iodada (5)	32
Figura 13 -	Esquema de síntese de hidrossulfeto de (<i>E</i>)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -benzo[g]cromen-10(5 <i>H</i>)-ilideno) hidrazinacarbotioamida (TSCM1)	33
Figura 14 -	Esquema de síntese de (<i>E</i>)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromen-6(5 <i>H</i>)-ilideno) hidrazinacarbotioamida (TSCM2)	34
Figura 15 -	Esquema de síntese de (<i>E</i>)-2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromen-6(5 <i>H</i>)-ilideno) hidrazinacarbotioamida (TSCM3)	35
Figura 16 -	Esquema de síntese de ácido (<i>E</i>)-6-(2-carbamotioilhidrazono) - 2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -benzo[h]cromeno-3-sulfônico (TSCM4)	36
Figura 17 -	Planejamento sintético das tiossemicarbazonas (TSMC1 – TSMC4)	38
Figura 18 -	A. Esquema de extração de lapachol (1). B. Fotoimagem do lapachol (1)	39
Figura 19 -	A. Esquema reacional de síntese de β -lapachona (2). B. Fotoimagem da β -lapachona (2)	39

Figura 20 -	A. Esquema de síntese de α -lapachona (3). B. Fotoimagem da α -lapachona (3)	42
Figura 21 -	A. Esquema de síntese de ácido β -lapachona-3-sulfônico (4). B. Fotoimagem do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)	42
Figura 22 -	A. Esquema de síntese da 3-iodo- β -lapachona (5). B. Fotoimagem da 3-iodo- β -lapachona (5)	44
Figura 23 -	Esquema de síntese de preparação das tiossemicarbazonas (TSMC1-TSMC4)	46
Figura 24 -	Fotoimagem de TSMC1, TSMC2, TSMC3 e TSMC4	47
Figura 25 -	Espectro vibracional de IV das tiossemicarbazonas (TSMC1 – TSMC4).	53
Figura 26 -	Radار de biodisponibilidade oral.	56
Figura 27 -	Modelo BOILED-Egg para permeação intestinal e cerebral das tiossemicarbazonas (TSMC1-TSMC4)	57

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Principais fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose.	22
Tabela 2 -	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H do lapachol (1).	40
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 da β -lapachona (2).	41
Tabela 4-	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H da α -lapachona (3).	43
Tabela 5 -	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) e 3-iodo- β -lapachona (5).	45
Tabela 6 -	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 2 <i>H</i> -Nafto[2,3- <i>b</i>]piran, hidrazinacarbotioamida (TSCM1)	49
Tabela 7 -	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 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-6(5 <i>H</i>)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSCM2).	51
Tabela 8 -	Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H das tiossemicarbazonas TSMC3 e TSMC4	52
Tabela 9 -	Propriedades físico-químicas ADMET das tiossemicarbazonas TSMC1 - TSMC4 .	55
Tabela 10-	Perfil toxicológico determinado <i>in silico</i> das tiossemicarbazonas (TSMC1 - TSMC4).	58

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
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	Singleto
t	Triplete
td	Triplete de dupleto
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 LEISHMANIOSE	19
3.1.1 Agente etiológico	19
3.1.1.1 Aspectos clínicos	20
3.1.2 Tratamento da Leishmaniose.....	21
3.2 NAFTOQUINONAS E SEUS DERIVADOS	23
3.2.1 Atividade antiparasitária das naftoquinonas	24
3.3 TIOSSEMICARBAZONAS	25
4 METODOLOGIA	28
4.1 ROTA SINTÉTICA PARA PREPARAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4).....	29
4.1.1 Extração de lapachol (1)	29
4.1.2 Síntese de β -lapachona (2).....	30
4.1.3 Síntese de α -lapachona (3).....	31
4.1.4 Síntese de ácido β -lapachona-3-sulfônico (4).....	31
4.1.5 Síntese da 3-iodo- β -lapachona (5)	32
4.1.6 Síntese de 2 <i>H</i> -Nafto[2,3- <i>b</i>]piran, hidrazinacarbotioamida (TSCM1)	33
4.1.7 Síntese de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-6(5 <i>H</i>)- ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSCM2).....	34
4.1.8 Síntese de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6- tetraidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-3-sulfônico (TSMC3)	35
4.1.8 Síntese de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-6(5 <i>H</i>)- ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSMC4).....	36
4.2 ESTUDOS FARMACOCINÉTICO <i>in silico</i> DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4).....	36
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38

5.1 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DAS TIOSSEMICARBAZONAS	38
5.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS NAFTOQUINONAS INTERMEDIÁRIAS (2 – 5).....	38
5.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4)	46
5.3.1 Elucidação estrutural da tiossemicarbazona TSMC1.....	47
5.3.2 Elucidação estrutural da tiossemicarbazona TSMC2.....	50
5.4 AVALIAÇÃO ADMET <i>in silico</i> DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4)	54
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças tropicais negligenciadas que tem por agente etiológico o protozoário do gênero *Leishmania* onde mais de 20 espécies são responsáveis por infectar humanos (DE ARAÚJO, 2017; WHO, 2022). Em regiões endêmicas, a principal forma de transmissão em humanos e mamíferos ocorre através da inoculação de parasitas durante o repasto sanguíneo das fêmeas infectadas (KAYE et al, 2020; WHO, 2022).

As leishmanioses podem se manifestar em duas principais formas clínicas: a leishmaniose visceral (LV) e a tegumentar americana (LTA), também conhecida como leishmaniose cutânea e/ou mucosa (BACETTI et al., 2021; REGUERA et al., 2014; SILVEIRA et al., 2016;). A LV popularmente chamada de calazar, gera um maior interesse da comunidade científica, pois caracteriza-se pela gravidade e fatalidade dos casos. Os protozoários envolvidos na LV são a *L. donovani* e a *L. chagasi*, este último apenas encontrado no Brasil (JACOMIN et al., 2016).

Estudos apontam que as leishmanioses são endêmicas em 98 países, em quatro continentes: América, África, Ásia e Europa, somente em 2022, mais de 1 milhão de casos de leishmaniose foram notificados (WHO, 2022), estima-se ainda que o número de mortes varia de cerca de 20.000 a 30.000 mortes anuais (WHO, 2021). Dados recentes da Organização Mundial de Saúde apresenta uma estimativa onde cita que aproximadamente 1 bilhão de pessoas estão vivendo em áreas endêmicas para leishmaniose, com potencial risco de contrair a doença em suas diferentes formas clínicas (WHO, 2021).

Os fármacos atualmente utilizados para o tratamento das leishmanioses apresentam eficácia variável, devido as diversas formas da doença e pelo desenvolvimento de resistência dos protozoários. Além disso, esses medicamentos promovem uma variedade de efeitos colaterais e elevados custo (FIORAVANTI et al. 2015). Os agentes antimoniais, antimonial pentavalente e antimoniato de metilglucamina, são os fármacos de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses, isso ocorre na maioria dos países afetados pelo parasita. Esses são compostos contendo o elemento antimônio (Sb) e apresentam alta toxicidade, podendo, até mesmo, levar o portador da doença a óbito. A anfotericina B, pentamidina e miltefosina são medicamentos antileishmania utilizados como

segunda escolha, em casos de insucesso com o uso do antimoniato de metilglucamina (BRASIL, 2014; SOUZA, 2020).

As naftoquinonas naturais constituem uma classe de compostos que tem mostrado resultados favoráveis contra o parasita do gênero *Leishmania* (TEIXEIRA et al., 2001). O lapachol (**1**) é uma naftoquinona que pode ser encontrada em plantas pertencentes à família Bignoniaceae (MOKARIZADEH et al., 2020), e segundo dados da literatura exhibe uma série de propriedades biológicas (EPIFANO et al., 2014). A β -lapachona (**2**) é uma *orto*-naftoquinona que pode ser encontrada em plantas do gênero *Tabebuia* sp., ou obtida através da ciclização ácida do lapachol (**1**) (BARBOSA; DINIZ-NETO, 2013). Tanto o lapachol (**1**) quanto a β -lapachona (**2**) apresentam atividade contra protozoários do gênero *Leishmania* sp. (ARAÚJO et al., 2019; MILARÉ, 2018).

As tiossemicarbazonas constituem uma classe de moléculas que tem sido amplamente estudada na química medicinal, devido ao seu baixo custo de síntese e suas extensivas atividades biológicas, tais como: anti-inflamatória, antitumoral, antiviral e antibacteriana (MUTHUKUMAR et al., 2008; GLISONI et al., 2012; SHAO et al., 2014). Estudos também ressaltam a ação antiprotozoária desses compostos demonstradas sobre *Trypanossoma cruzi*, *Trypanossoma brucei*, *Leishmania* sp. e *Plasmodium falciparum* (CAPUTTO et al., 2011; BRITTA et al., 2012; GLINMA et al., 2014; WALCOURT et al., 2013).

Diante da ampla utilização das tiossemicarbazonas e considerando o crescente número de casos de leishmaniose, além das desvantagens das terapias farmacológicas atuais, foram propostas a síntese de três iminonaftalen-2-ona tiossemicarbazonas e uma iminonaftalen-4-ona tiossemicarbazona com potencial atividade leishmanicida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar três iminonaftalen-2-ona tiossemicarbazonas com potencial leishmanicidas inéditas, e avaliar o potencial ADMET *in silico* dos compostos propostos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Extrair e purificar o lapachol (1);
- Sintetizar e purificar a β -lapachona (2), a α -lapachona (3), o ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) e a 3-iodo- β -lapachona (5);
- Estudar as condições reacionais de preparação de tiossemicarbazonas inéditas (TSMC1 – TSMC4);
- Preparar, purificar e caracterizar as tiossemicarbazonas (TSMC1 – TSMC4);
- Avaliar o potencial ADMET *in silico* dos compostos sintetizados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 LEISHMANIOSE

As Leishmanioses são um grupo de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidas através da picada de insetos flebotomíneos infectados (WHO, 2022) (Figura 1). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que haja mais de 1 bilhão de pessoas que vivem em áreas endêmicas para leishmaniose, em risco de contrair a doença em suas diferentes formas clínicas (WHO, 2021). Representando uma das principais doenças parasitárias em países em desenvolvimento, a leishmaniose apresenta-se como um desafio para o mundo emergente (TIBÚRCIO, 2022).

Figura 1 – Fêmea de mosquito-palha, transmissor da leishmaniose.



Fonte: Brasil, 2014.

No continente americano pode-se observar grande magnitude e distribuição desta doença, pois fatores de risco responsáveis pelo processo de desenvolvimento da doença como os fatores sociais econômicos e ambientais são expressivos nessas regiões podendo em conjunto aumentar de forma exponencial o número de casos infectados na população (NIEVA et al, 2021).

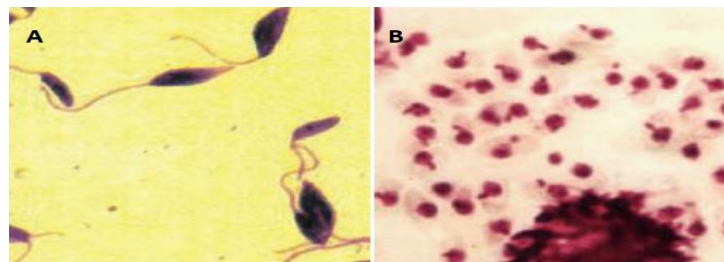
3.1.1 Agente etiológico

O agente etiológico da leishmaniose é o protozoário do gênero *Leishmania*, caracterizado por existir em duas formas evolutivas: amastigota (**A**), quando se encontra nos macrófagos do hospedeiro definitivo; e promastigota (**B**), quando está no intestino de seu vetor (REGUERA et al., 2014) (Figura 2, p.20). A *Leishmania* é classificada em dois subgêneros: *Leishmania*, encontrada no Novo Mundo (Américas) e Velho Mundo (Europa, Ásia e África) e *Viannia*, encontrada

no Velho Mundo (MEIRA, 2019). O parasita é transmitido para os humanos durante o repasto sanguíneo de flebotomíneos fêmeas infectadas, cujos hospedeiros são animais como canídeos, roedores, marsupiais ou seres humanos (MOHAMMAD et al., 2020, ALVAR; ARANA, 2018). Apesar da forma mais conhecida de transmissão ser pela picada do mosquito vetor, outras formas de transmissão também são descritas como: transfusão sanguínea, transmissão congênita através da placenta. (KAYE et al, 2020; KEVRIC et al, 2015; TIBÚRCIO, 2022).

As espécies mais importantes do ponto de vista epidemiológico e clínico são: *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum* (ROBERTS; JANOVY, 2009).

Figura 2 – A) forma flagelada ou promastigota; **B)** forma amastigota ou aflagelada



Fonte: Adaptado de Brasil (2017).

Com esse amplo número de espécies, a leishmaniose pode se apresentar em duas formas clínicas: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e a Leishmaniose Visceral (LV) (BACETTI et al., 2021).

3.1.1.1 Aspectos clínicos

A leishmaniose apresenta por classificação duas formas clínicas que representam um desafio para a saúde pública: a leishmaniose visceral (LV) e a leishmaniose tegumentar americana (LTA) que é subdividida em leishmaniose cutânea, leishmaniose cutânea disseminada, leishmaniose cutânea difusa e leishmaniose muco-cutânea (TIBÚRCIO, 2022). O grau de severidade da doença depende de várias situações dentre elas a resposta imunológica do hospedeiro (SCHUBACH; DUQUE, 2017; IQBAL et al, 2016; GLANS et al, 2018; KAYE et al, 2020; NADLER et al, 2014; PANDEY; KUMAR; SAMANT, 2020).

A LTA pode se manifestar sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM), essa última também conhecida como mucocutânea (LMC), que pode apresentar diferentes manifestações clínicas. A lesão típica cutânea é indolor e costuma localizar-se em áreas expostas da pele com formato arredondado ou ovalado. Essas lesões iniciais costumam ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade. Enquanto isso, as lesões mucosas se manifestam, principalmente, no nariz, faringe, palatos, lábios, língua, laringe (BRASIL, 2009). As principais espécies causadoras da LTA são *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. peruviana*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. pifanoi*, *L. naiffii* e *L. shaw* (BRASIL, 2017; COSTA, 2011; REY, 2010). A *L. braziliensis* é responsável pela maioria dos casos de LTA e tem uma grande distribuição nas Américas (HANDLER et al., 2015).

A LV atinge principalmente os órgãos internos como o fígado, o baço, a medula óssea e linfonodos (OLIVEIRA et al, 2020). A leishmaniose visceral pode ser manifestada através de febre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia e hipergamaglobulinemia (ARONSON; MAGILL, 2020). Quando não tratada, a LV quase sempre evolui para óbito. Frequentemente os óbitos são causados por complicações infecciosas ou hemorrágicas (GOUVEIA, 2019)

Aproximadamente 0,6 a 1 milhão de pessoas em todo mundo manifestam a leishmaniose cutânea. Enquanto a leishmaniose visceral acomete 50.000 a 90.000 pessoas em todo ano, com poucos casos sendo notificados à OMS (MOHAMMED et al, 2020).

3.1.2 Tratamento da Leishmaniose

Os tratamentos clínicos disponíveis atualmente são utilizando os antimoniais pentavalentes, anfotericina B (forma desoxicolato e lipossomal), paromicina, pentamidina e miltefosina – único fármaco administrado por via oral que aperfeiçoa e aumenta a adesão terapêutica (SUNDAR, 2016, GUIMARÃES, 2021). No entanto, todos os fármacos disponíveis atualmente apresentam-se insatisfatórios, seja em termos de eficácia, custo, administração, efeitos adversos ou resistência do parasito (Tabela 1, p.22) (MENEZES et al., 2015).

Os antimoniais pentavalentes apresentam alta toxicidade e longo período

de administração parenteral, o que contribui para que os pacientes abandonem o tratamento (PHAM et al., 2013). Além disso, há relatos crescentes de resistência de diferentes espécies de *Leishmania* a esses compostos (MUKHERJEE et al., 2015; PIMENTEL et al., 2011; ROJAS et al., 2006; SRIVASTAVA et al., 2017). Outro grande desafio encontrado para o enfrentamento da leishmaniose é com relação a farmacoeconomia das drogas utilizadas, algumas possuem o valor muito alto o que torna a terapia inacessível para pacientes que são de baixa renda e que habitam em regiões endêmicas (MOHAMMED et al, 2020).

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

Tabela 1 – Principais fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose.

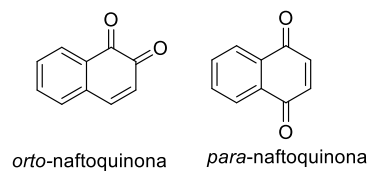
FÁRMACOS	ALVO TERAPÊUTICO	ADMINISTRAÇÃO	LIMITAÇÕES
Antimonias	DNA do parasito Tripanotona redutase	Intravenosa Intramuscular Intralesional	Cardiotoxicidade, Pancreatite, Nefrotoxicidade, Resistência.
Anfotericina B	Ergosterol da membrana	Intravenosa	Nefrotoxicidade, instabilidade ao calor, preço.
Miltefosina	Metabolismo lipídico Apoptose	Oral	Toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, teratogenicidade e resistência.
Pentamidina	Metabolismo energético Mitocôndria	Intramuscular	Cardiotoxicidade, hipotensão, efeitos gastrointestinais, eficácia variável entre espécies.
Paramomicina	Metabolismo lipídico Fluidez da membrana	Intramuscular para LV Tópico para LC	Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade eficácia variável entre regiões, passível de resistência.

Fonte: Adaptado de Menezes et al. (2015).

3.2 NAFTOQUINONAS E SEUS DERIVADOS

As naftoquinonas são encontradas em vegetais de diversas famílias com destaque para Bignoniaceae, Ebenaceae, Plumbaginaceae e Verbenaceae. As naftoquinonas são quinonas conjugadas com o sistema naftalênico, quando as duas carbonilas estão nas posições 1 e 2 do anel naftaleno são chamadas de *orto*-naftoquinonas e quando estão nas posições 1 e 4 de *para*-naftoquinonas (Figura 3) (SOUSA et al., 2016; SILVA, 2021).

Figura 3 – Estrutura molecular geral das *orto*-naftoquinonas e *para*-naftoquinonas



Fonte: Próprio autor, 2023.

Constituindo uma prenilnaftoquinona de origem natural, o lapachol (**1**) pode ser extraído de plantas pertencentes à família Bignoniaceae, em especial as do gênero *Tabebuia* sp, popularmente conhecidas como ipês (Figura 4). O composto é obtido com rendimentos que podem variar de 1 a 7% em massa, a depender da espécie e de outros fatores tais como a região e a sazonalidade (BARBOSA; DINIZ-NETO, 2013; MOKARIZADEH et al., 2020, MIRANDA et al., 2021). A literatura apresenta Paternò como o primeiro a descrever o lapachol (**1**), em 1882, tendo sido isolado da espécie *Tabebuia avellanae*. O composto (**1**) também foi extraído em outras famílias de vegetais, tais como: Malvaceae, Verbenaceae, Proteaceae, Leguminosae e Sapotaceae (SAGRERO-NIEVES, 1986; TESSIER et al., 1988; OLIVEIRA et al., 1990; SAIZARBITORIA et al., 1997; DUARTE et al., 2000; ITO et al., 2000; HUSSAIN et al., 2007).

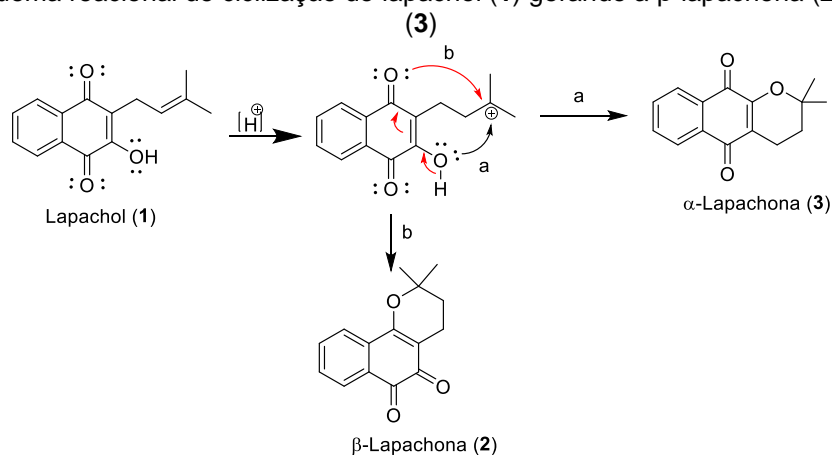
Figura 4 – Arvore do ipê amarelo (*Tabebuia* sp).



Fonte: Próprio autor, 2023.

A naftoquinona natural **1** apresenta isômeros constitucionais, a β -lapachona (**2**) e a α -lapachona (**3**). A ciclização do lapachol (**1**), para obtenção da α e β - lapachonas (**2** e **3**) está fundamentada na protonação da ligação dupla na cadeia lateral isoprenil, gerando um carbocátion terciário estável, o qual é atacado pelo grupo hidroxila, (Figura 5), (BARBOSA; DINIZ-NETO, 2013; BIAN et al., 2014; RAVELO; ESTÉVEZ-BRAUN; PÉREZ-SACAU, 2003).

Figura 5 - Esquema reacional de ciclização do lapachol (**1**) gerando a β -lapachona (**2**) e α -lapachona (**3**)



Fonte: Próprio autor, 2023.

Vários são os trabalhos que relatam as propriedades biológicas do lapachol (**1**), β e α -lapachonas (**2** e **3**), dentre estes podemos citar: antimicrobiana e antifúngica (GAFNER et al., 1996); atividade cercaricida (AUSTIN, 1974); ação moluscicida (SANTOS et al., 2001); tripanossomicida (GOULART et al., 1997). Araújo e colaboradores (2019) relataram que tanto o lapachol (**1**) quanto a β -lapachona (**2**) foram ativas contra parasitas do gênero *Leishmania*.

3.2.1 Atividade antiparasitária das naftoquinonas

Moléculas derivadas de naftoquinonas possuem propriedade redox envolvidas em diversos processos oxidativos celulares (SOEIRO et al., 2011). Alguns estudos sugerem a sua capacidade em inibir a tripanotiona redutase, uma enzima específica do *T. cruzi*, responsável pelo controle do excesso de radicais oxidativos neste parasito, e ausente nas células de mamíferos (FERREIRA et al., 2010).

A literatura descreve séries de moléculas com estrutura de naftoquinonas que possuem ação tripanocida. Alguns estudos apontam ações de naftoquinonas contra trypanosomas e diferentes leishmanias (SALMON-CHEMIN, 2001; KUBATA, 2002, CASTRO, 2011). Segundo Araújo (2019), o lapachol apresentou boa atividade *in*

vitro contra *Leishmania amazonensis* e *L. infantum* com baixos valores do CI_{50} 79,84 μM e 135,79 μM , respectivamente. O teste *in vivo* observou a diminuição da carga parasitária no fígado, baço e pele dos camundongos em teste. Milaré (2018) avaliou a ação leishmanicida do lapachol (1) e β -lapachona (2) em *Leishmania amazonensis*. Os autores afirmaram que ambos possuem atuação antileishmania, baixa toxicidade referente as células peritoneais murinas, células de linhagem e eritrócitos humanos, e provocam alterações relevantes tanto na morfologia celular quanto nuclear, sugestivas de apoptose, sendo opções importantes para o tratamento da leishmaniose (LIRA et al, 2022).

Em outro estudo, Dias Cezar (2018) realizou o teste *in vitro* para atividade antiproliferativa em formas promastigotas de *L. amazonensis* de compostos derivados de naftoquinonas, os compostos promoveram a lise do parasita com CI_{50} entre 5,96 – 12,16 μM , sendo capazes de reduzir o crescimento, quando comparados com o fármaco de referência a Anfotericina B (0,065 μM).

3.3 TIOSSEMICARBAZONAS

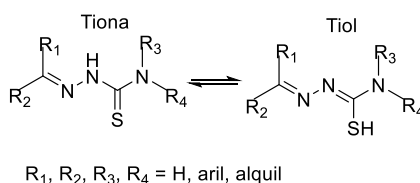
As tiossemicarbazonas constituem uma importante classe de compostos amplamente estudada na química medicinal, devido as suas propriedades químicas e ao seu amplo perfil farmacológico (BERALDO, 2004; SILVA, 2020). Estas apresentam como característica principal, do ponto de vista sintético, as várias rotas de obtenção e uma vasta aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes. Em geral, estas moléculas apresentam baixo custo de síntese, além de grande economia de átomos, uma vez que quase todos os átomos dos compostos reagentes estão presentes na molécula final (TENÓRIO, et al., 2005). O interesse da ciência pelas tiossemicarbazonas manifestou-se no início do século XX, sendo que em meados da década de 1950 surgiram as primeiras aplicações medicinais desta classe de compostos contra a tuberculose e a hanseníase (LOPES, 2022).

Nos últimos anos, o estudo das tiossemicarbazonas tem se amplificado devido ao reconhecimento do seu largo espectro de ação biológica, tais como antitumoral, antifúngica (CZUBATKA, 2017), antimicrobiana (ABDEL-RAHMAN; HUSSEIN, 2006), antiprotozoária (EL-SABBAGH et al., 2009); antioxidante (KERIMOV et al., 2007) e antileishmania (MELOS et al., 2015).

As tiossemicarbazonas podem coexistir na forma tiol ou tiona em equilíbrio tautomérico, em razão da deslocalização eletrônica causada pela ligação C-S. A

forma predominante desse tautomerismo pode ser elucidada por meio de espectros de infravermelho (IV), onde é possível observar a banda característica da ligação S-H na faixa de comprimento de onda de aproximadamente 2550 cm^{-1} no caso do tiol (COELHO, 2012). A estrutura geral de uma tiossemicarbazona, assim como seus possíveis grupos substituintes e formas tautoméricas associadas, estão representadas na Figura 6.

Figura 6 – Estrutura geral das tiossemicarbazonas



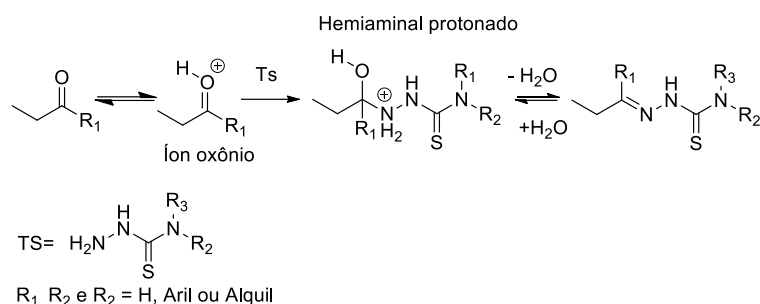
Fonte: Próprio autor, 2023.

Segundo Tenório e colaboradores (2005) as tiossemicarbazonas, também são conhecidas pelas suas excelentes propriedades para formarem complexos organometálicos, comportando-se como agentes quelantes. Além disto, citam:

Do ponto de vista sintético, apresentam como característica principal sua versatilidade de obtenção, assim como sua vasta aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes. Em geral, estas moléculas apresentam baixo custo de síntese, além de grande economia de átomos, uma vez que, com exceção da água que é liberada na sua síntese, todos os outros átomos dos compostos reagentes estarão presentes na molécula fina (TENÓRIO, et al., 2005, p.01).

Para a síntese das tiossemicarbazonas, são utilizadas em geral, duas estratégias: **1)** obtenção direta, pela reação quimiosseletiva de aldeídos e/ou cetonas com as tiossemicarbazidas, ou, **2)** obtenção indireta, através da preparação prévia das tiossemicarbazidas, utilizando hidrazina ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$) e diferentes reagentes, seguida de uma condensação com o derivado carbonilado específico (JUNIOR, 2017; LOPES, 2022, TENÓRIO et al., 2005). O mecanismo reacional é semelhante ao de formação de iminas. Inicia-se com a protonação do oxigênio da carbonila para formar o intermediário íon oxônio, seguida de ataque nucleofílico do nitrogênio N-1 da tiossemicarbazida para formar o intermediário hemiaminal protonado (Figura 7). Este perde uma molécula de água e, após neutralização, forma-se a tiossemicarbazona (COSTA et al., 2003; SOLOMONS & FRYHLE, 2002).

Figura 7 – Esquema reacional de obtenção das tiossemicarbazonas



Fonte: Adaptado, Cardoso (2008); Tenório *et al.*, (2005).

Geralmente, as tiossemicarbazonas são obtidas como uma mistura de isômeros *E* e *Z*, em torno da dupla ligação do grupo imina. Em solução pode ocorrer a isomerização de *Z* para *E*, termodinamicamente mais estável, devido à diminuição das repulsões eletrônicas (LOPES, 2022). As tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos existem majoritariamente na forma *E*, enquanto as derivadas de cetonas assimétricas são obtidas como misturas de isômeros *E* e *Z*, cuja proporção depende dos substituintes ligados ao grupo carbonila inicial. A distinção entre os dois isômeros pode ser efetuada por espectroscopia de RMN ¹H, visto que o sinal do próton imínico na configuração *E* aparece a um campo magnético mais baixo, em relação ao do isômero *Z*, em diversos solventes (TENÓRIO *et al.*, 2005).

4 METODOLOGIA

Nos experimentos de síntese os reagentes empregados foram obtidos de fonte comercial e utilizados sem purificação prévia, com exceção do lapachol (**1**) utilizado como material de partida, a naftoquinona foi obtida da extração do cerne da madeira do ipê (*Tabebuia* sp). Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), utilizando como eluentes, misturas de acetato de etila/hexano (AcOEt/Hex) em diferentes faixas de polaridade, a depender do comportamento dos compostos, para verificar o fim das reações e a obtenção dos produtos. As CCDAs foram realizadas em placas de alumínio (2x4 cm) recobertas com sílica em gel 60 com indicador fluorescente UV-254 nm. As faixas de fusão dos compostos foram determinadas em triplicatas através do fusiômetro digital Microquímica® (modelo MQPF-302).

Quando necessário, a purificação dos produtos obtidos foi realizada empregando coluna cromatográfica (CC) contendo sílica gel 60 (230 - 400 mesh) e sistema de solvente acetato de etila/hexano (AcOEt/Hex) com polaridade crescente. Após a preparação e purificação todos os produtos de síntese foram armazenados sob refrigeração e ao abrigo da luz.

A série de compostos sintetizados tiveram sua elucidação estrutural mediante as seguintes técnicas analíticas instrumentais: espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H e ^{13}C e na região do Infravermelho (IV). A espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C foi realizada incluindo as técnicas uni e bidimensionais de correlação homonuclear, ^1H , ^1H -COSY, e heteronuclear, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC), além do RMN de ^{13}C -DEPT 135°. Os experimentos de RMN foram realizados na Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA-UNIVASF) e foram registradas em um aparelho Bruker Ascend™ 400, que opera a 400 MHz para o núcleo de ^1H e a 100 MHz para o núcleo de ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em ppm utilizando o solvente tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Todas as amostras foram solubilizadas em solvente deuterado (CDCl_3 ou DMSO-d_6).

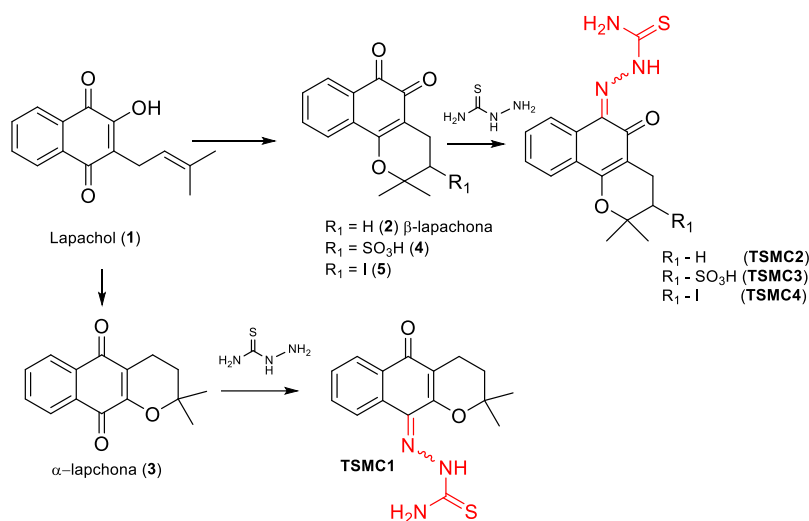
A espectroscopia de absorção na região do IV foi realizada na CAFMA-UNIVASF, e foram obtidos utilizando pastilhas de KBr, registrados em um aparelho Shimadzu® (modelo IRTracer-100), com análise por varredura na faixa

de 4000 – 400 cm^{-1} , sendo utilizados 45 scans e resolução de 8 cm^{-1} , o qual permitiu a caracterização dos principais grupos funcionais presentes nas moléculas.

4.1 ROTA SINTÉTICA PARA PREPARAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4)

A síntese dos compostos foi realizada no Laboratório de Química Geral e Inorgânica, da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) - Campus Sede. A rota proposta para a síntese das tiossemicarbazonas (TSMC1-TSMC4) é constituída de 2 etapas, empregando o lapachol (1) como material de partida. Assim, a primeira etapa reacional trata-se da ciclização do lapachol (1) para obtenção da β -lapachona (2), α -lapachona (3), ácido β -lapachona sulfônico (4) e a 3-iodo- β -lapachona (5). E em seguida, as naftoquinonas sintetizadas são submetidas à reação com a tiossemicarbazida, dando origem às tiossemicarbazonas (TSMC1-TSMC4), (Figura 8).

Figura 8 - Rota sintética proposta para a obtenção das tiossemicarbazonas (TSMC1-TSMC4)



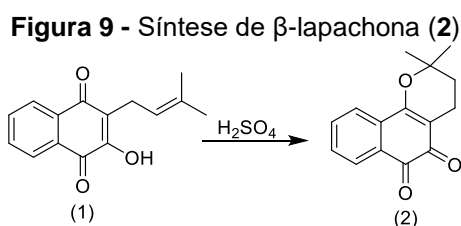
Fonte: Próprio autor, 2023.

4.1.1 Extração de lapachol (1)

Em um béquer de 1000 mL foi adicionado 100 g de madeira do cerne de ipê amarelo (*Tabebuia* sp.) cortadas em pequenas farpas. Preparou-se 800 mL de solução aquosa de NaOH 1,0% (m/v), e adicionou as lascas de madeira, ficando em repouso por cerca de 2 horas. Após esse tempo, as lascas de ipê foram filtradas e a solução de coloração vermelho-escuro foi neutralizada usando 100 mL

solução de aquosa de HCl a $6,0 \text{ mol.L}^{-1}$, para a precipitação do lapachol (**1**). O sólido obtido foi filtrado à vácuo e o lapachol (**1**) seco a temperatura ambiente. Em seguida, o lapachol (**1**) foi purificado por cristalização a quente em etanol/água, produzindo cristais amarelos que foram filtrados e secos a temperatura ambiente. Obteve-se um sólido cristalino amarelo; rendimento: 3% (m/m); P.f. 135°C , Lit. $139\text{-}141^\circ\text{C}$ (SOUZA et al., 2008); $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, MM = 242,09; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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, - CH_2); 1,79 (s, 3H, - CH_3); 1,69 (s, 3H, - CH_3). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [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 (- CH_3); 22,61 (C9); 17,90 (- CH_3') (Anexos 1 – 6).

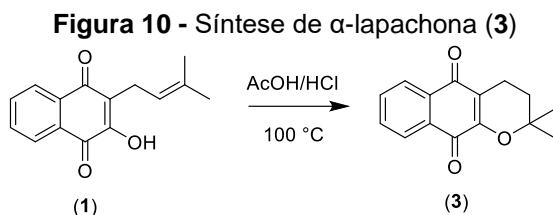
4.1.2 Síntese de β -lapachona (**2**)



Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se 2 mmol de lapachol (**1**) (484 mg), a este foi adicionado 5,0 mL de H_2SO_4 96%. A mistura reacional foi submetida à agitação constante durante 3 horas a temperatura ambiente (Figura 9). Em seguida, a mistura reacional foi vertida em 250 mL de água gelada para a precipitação da β -lapachona (**2**) (BARBOSA; DINIZ-NETO, 2013). O sólido foi filtrado a vácuo e deixado para secar em temperatura ambiente. O rendimento alcançado foi de 86,0%; P.f. $140\text{-}144^\circ\text{C}$, Lit. $154\text{-}156^\circ\text{C}$ (SOUZA et al., 2008); $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, MM = 242,09; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [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 - CH_3). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ [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 - CH_3); 15,97 (C4) (Anexos 7 – 12).

4.1.3 Síntese de α -lapachona (3)

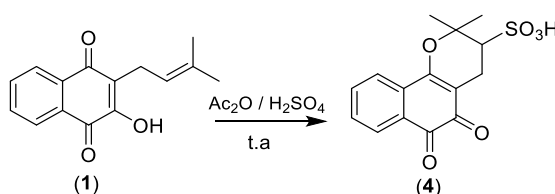


Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se 1 mmol de lapachol (1) (242 mg), a este foi adicionado uma solução previamente preparada a partir de ácido acético glacial (240 μ L) e ácido clorídrico (630 μ L). A mistura reacional foi submetida à aquecimento (100 °C) e agitação constante durante 1 hora e 30 minutos. Após a finalização do aquecimento, deixou-se a mistura reacional esfriar à temperatura ambiente (Figura 10). Em seguida, adicionou-se etanol absoluto para solubilizar a mistura, e foi adicionada gota a gota em água com gelo. O sólido formado foi filtrado a vácuo e deixado para secar em temperatura ambiente (SOUZA et al., 2008). O sólido formado foi purificado por cristalização a quente em etanol/água, produzindo cristais amarelos que foram filtrados e secos a temperatura ambiente. Obteve-se 156 mg; rendimento: 64%; P.f. 116-118 °C, Lit. 117-118 °C (SINGH; JAIN; KRISHNA, 2001); C₁₅H₁₄O₃, MM = 242,09; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8,08 (m, 2H, H6 e H9); 7,68 (m, 2H, H7 e H8); 2,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H4); 1,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, H3); 1,44 (s, 6H, 2 -CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 184,42 (C5); 180,03 (C10); 154,62 (C1a); 133,87 (C7); 132,93 (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 -CH₃); 16,74 (C4) (Anexos 13 – 18).

4.1.4 Síntese de ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

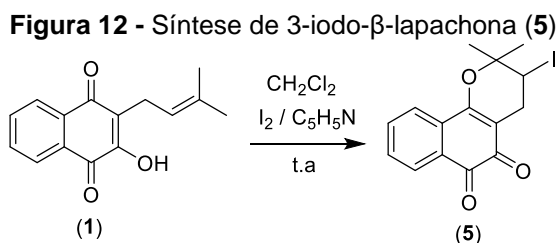
Figura 11 - Síntese de ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)



Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 50 mL pesou-se o 2 mmol de lapachol (**1**) (484 mg), a este foi adicionado anidrido acético (2 mL). Em seguida, colocou-se a mistura em agitação constante à temperatura ambiente. Logo após, adicionou-se gota a gota ácido sulfúrico concentrado (120 μ L), a medida que o ácido foi adicionado, a temperatura subia, e esta foi controlada utilizando-se de uma cuba de gelo com água. Após 20 minutos sob agitação constante, a mistura foi lavada com 150 mL de éter etílico, em seguida, o sólido foi filtrado por filtração simples (Figura 11). Aspecto: cristais vermelhos; massa: 495 mg e rendimento: 74%, P.f. 160 °C, $C_{15}H_{15}O_6S$, MM = 322,05; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,43;1,76 (s, 6H, 2 -CH₃); 2,88 (m, $J = 3,19$ Hz 2H, H3); 2,44 (m, $J = 19,88$ Hz, 2H, H4 e H5); 7,62 (m, 1H, H7);7,92 (m, 1H, H8); 7,76 (m, 2H, H7 e H9). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 20,86 (C4); 59,88 (C3); 82,43 (C2); 113,26 (C4a); 124,25 (C10); 128,25 (C7); 130,40 (C8); 131,24 (C6a \leftrightarrow C10a); 132,40 (C10a \leftrightarrow C6a); 135,41 (C9); 178,01 (C5); 179,53 (C6); 160,25 (C1a) (Anexos 19 – 24).

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



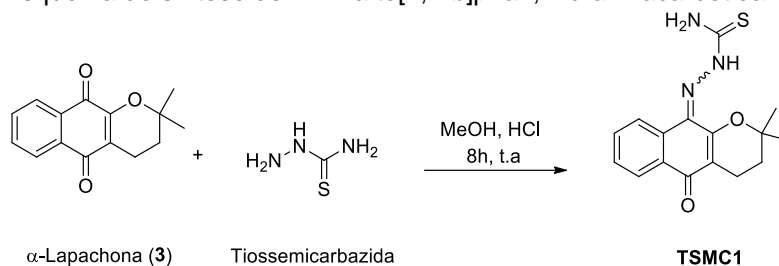
Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 100 mL pesou-se 1 mmol de lapachol (**1**) (242 mg), a este foi adicionado 20,0 mL de diclorometano. A mistura reacional foi submetida à agitação constante em temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 1 mmol de iodo (254 mg) e 0,6 mmol de piridina (48 μ L), (Figura 12). Após 18 horas e 30 minutos de agitação constante, o produto foi seco por rota evaporação. Em seguida, a mistura reacional foi solubilizada em 20 mL de clorofórmio, logo após as fases foram extraídas. Para extrair as fases, preparou-se uma solução de bicarbonato de sódio 5% e lavou-se a mistura (3 x 10 mL), logo após, realizou-se uma nova lavagem da fase orgânica com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi reservada para secar à temperatura ambiente, após seca, esta foi lavada com solução aquosa de

iodeto de potássio (3 x 15 mL) e água destilada (3x de 15 mL). O solvente orgânico foi evaporado à temperatura ambiente. Obteve-se um sólido de coloração vermelha (221 mg) e rendimento: 60%. P.f. 130-131 °C. $C_{15}H_{13}IO_3$, MM = 368,17; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 1,60 (s, 6H, 2 $-CH_3$); 3,22 (m, 1H, H3); 2,94 (dd, $J = 3,19$ Hz, 2H, H4 e H5); 4,74 (t, $J = 11,91$ Hz, 1H, H7); 7,67 (m, 1H, H7); 7,81 (d, 2H, H9). 7,94 (d, 1H, H8). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 30,70 (C4); 30,93 (C3); 81,15 (C2); 112,13 (C4a); 124,80 (C10); 128,54 (C7); 130,43 (C8); 131,67 (C6a \leftrightarrow C10a); 135,60 (C10a \leftrightarrow C6a); 160,26 (C9) 177,81 (C5); 179,07 (C6); 179,01 C1a) (Anexos 25 – 30).

4.1.6 Síntese de 2H-Nafto[2,3-b]piran, hidrazinacarbotoioamida (TSCM1)

Figura 13 - Esquema de síntese de 2H-Nafto[1,2-b]piran, hidrazinacarbotoioamida (TSCM1)



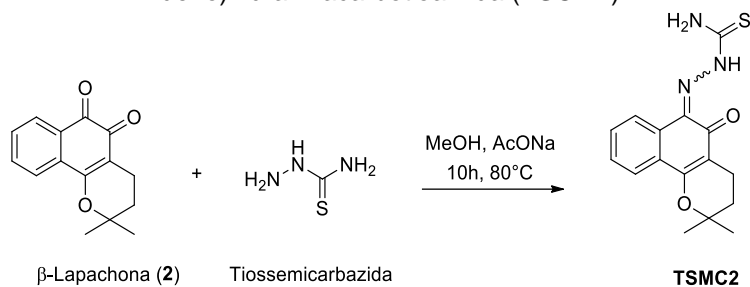
Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se 0,5 mmol da α -lapachona (**3**) (121 mg), a este foi adicionado 4,0 mL de metanol, houve a solubilização total da naftoquinona **3**. A esta solução foi adicionada uma solução metanólica de 1,0 mL e tiossemicarbazida (54 mg, 0,6 mmol), no meio reacional foi acrescida 1 gota de ácido clorídrico concentrado (Figura 13). A mistura permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente, observou-se que em 2 horas de agitação o meio reacional ficou turvo e formou-se um precipitado de coloração amarela. Após 8 horas de agitação constante, o sólido formado foi filtrado e lavado com 5 mL de metanol, em seguida o mesmo secou à temperatura ambiente. Ao fim de todo processo, obteve-se 118 mg de um sólido puro de cor amarela com 75% de rendimento e P.f. 220-223 °C. $C_{16}H_{17}N_3O_2S$, MM = 315,10; RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] 1,45 (s, 6H, H11 e H12); 1,85 (m, 2H, H3); 2,5 (m, 2H, H4); 7,57 (dt, $J = 23,8$ e 7,2 Hz, 2H, H8 e H7); 7,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H6); 8,63 (s, 1H, H9); 9,06 (s, 1H, NH_2); 11,87 (s, 1H, NH). RMN de ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] 16,90 (C4); 26,64 (C11 e C12); 30,55 (C3); 80,28 (C2); 116,31 (C4a); 125,27(C9); 125,37 (C6); 128,07

(C10); 129,28 (C5a↔C9a); 129,72 (C7↔C8); 132,40 (C7↔C8); 133,30 (C5a↔C9a); 155,08 (C1a); 178,83 (C13, C=S); 182,63 (C5) (Anexos 31 – 36).

4.1.7 Síntese de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6(5*H*)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSCM2)

Figura 14 - Esquema de síntese de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-6(5*H*)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSCM2)

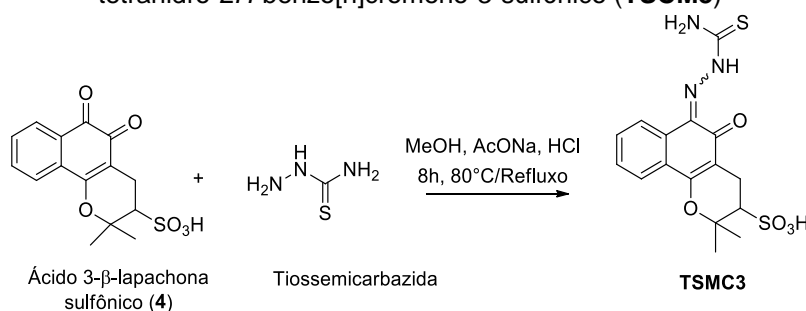


Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se 1 mmol de β -lapachona (2) (241 mg), a este foi adicionado 8,5 mL de metanol para completa solubilização. A esta solução foi adicionada uma solução metanólica (1,5 mL de metanol e 0,5 mL de água destilada) de tiossemicarbazida (108 mg, 1,2 mmol) e acetato de sódio (1 mmol; 136 mg), (Figura 14). A mistura reacional permaneceu sob aquecimento em banho-maria (80 °C) e agitação constante durante 10 horas, sendo monitorada por CCDA (50% AcOEt/Hex) a cada 2 horas. Ao final do processo, o sólido formado foi filtrado e lavado com metanol (10 mL) e deixado secar a temperatura ambiente. Obteve-se um sólido puro de cor laranja (177 mg) com 56% de rendimento e P.f. 214-216 °C. C₁₆H₁₇N₃O₂S, MM = 315,10; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,41 (s, 6H, H11 e H12); 1,84 (s, 2H, H3); 2,47 (m, 2H, H4); 7,47 – 7,56 (m, 2H, H9 e H10); 7,81 (dd, *J* = 6.1 e 3.1 Hz, 1H, H7); 8,59 (dd, *J* = 6.0 e 3.2 Hz, 1H, H8); 8,97 (s, 1H, NH); 9,23 (s, 1H, NH); 14,89 (s, 1H, NH). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 16,23 (C4); 26,79 (C11 e C12); 31,28 (C3); 79,16 (C2); 111,89 (C4a); 123,24 (C7); 124,70 (C8); 126,71 (C6a↔C10a); 129,31 (C9↔C10); 129,67 (C6); 130,44 (C9↔C10); 131,57 (C6a↔C10a); 161,50 (C1a); 180,05 (C13); 181,24 (C5) (Anexos 38 – 43).

4.1.8 Síntese de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (TSMC3)

Figura 15 - Esquema de síntese de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (TSMC3)

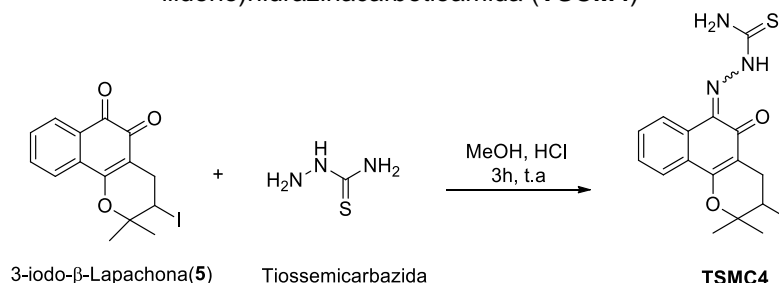


Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se 0,5 mmol de ácido β-lapachona-3-sulfônico (4) (161 mg), a este foi adicionado 8,0 mL de metanol. A esta solução foi adicionada uma solução metanólica de 0,5 mmol de tiossemicarbazida (1,5 mL de metanol e 0,5 mL de água destilada), na mistura reacional foi acrescido 0,5 mmol de acetato de sódio (68 mg) e 1 gota de ácido clorídrico concentrado, a mistura reacional foi colocada sob refluxo constante à 80 °C por 8 horas, sendo monitorada por CCDA a cada 2 horas, (Figura 15). Ao final do processo, o sólido formado foi filtrado e lavado com acetato de etila (40 mL) e secou a temperatura ambiente. Obteve-se 75 mg de um sólido amarelo, obtendo-se 37% de rendimento. O ponto de fusão não foi obtido, pois, o sólido carbonizou à 283°C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,39 (s, 3H, CH₃); 1,75 (s, 3H, CH₃); 2,89 (dd, *J* = 41,2 e 14,6 Hz, 2H, H4); 7,52 (sl, 2H, H9 e H10); 7,78 (sl, 1H, H8); 8,60 (sl, 1H, H7); 8,98 (s, 1H, NH); 9,22 (s, 1H, NH); 14,86 (s, 1H, NH). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 20,74 (C4); 21,47 (C11↔C12); 29,13 (C11↔C12); 59,91 (C3); 82,05 (C2); 112,25 (C4a); 123,36 (C8); 124,74 (C7); 126,46 (C6); 129,34 (C9↔C10); 130,47(C9↔C10); 131,53 (C6a↔C10a); 160,75 (C1a); 180,07 (C5); 180,94 (Anexos 45 – 50).

4.1.8 Síntese de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSMC4)

Figura 16 - Esquema de síntese de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (TSMC4)



Fonte: Próprio autor, 2023.

Em um balão de reação de 25 mL pesou-se 0,5 mmol de 3-β-lapachona iodada (5) (184 mg), a este foi adicionado 6 mL de metanol. A esta mistura, foi adicionada uma solução metanólica (4,0 mL de metanol) de tiossemicarbazida (45 mg, 0,5 mmol), ao meio reacional, foi acrescentado 1 gota de ácido clorídrico concentrado, a mistura reacional foi submetida a agitação constante, durante 3 horas, sendo monitorada por CCDA a cada 30 minutos, (Figura 16). Ao final do processo, o sólido formado foi filtrado e lavado com 15 mL de metanol e deixado secar a temperatura ambiente. Obteve-se um sólido amarelo (115 mg) com 52% de rendimento e P.f. 198-200°C. C₁₆H₁₆IN₃O₂S, MM = 441,10; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1,58 (d, J = 9,0 Hz, 6H, H11 e H12); 3,07 (dd, J = 18,2 e 5,8 Hz, 1H, H4); 4,78 (sl, 1H, H3); 7,56 (sl, 2H, H9 e H10); 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H, H8); 8,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H7); 9,03 (sl, 1H, NH); 9,29 (sl, 1H, NH); 14,78 (sl, 1H, NH). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 24,2 (C11↔C12); 27,0 (C11↔C12); 31,0 (C3); 80,4 (C2); 110,5 (C4a); 123,2 (C8); 125,1 (C7); 128,9 (C6); 130,1 (C9; C10); 160,2 (C1a); 179,48 (C13) (Anexos 52 – 58).

4.2 ESTUDOS FARMACOCINÉTICO *in silico* DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4)

As propriedades físico-químicas dos compostos (**TSMC1 – TSMC4**), como: peso molecular, lipofilicidade (Consenso LogP), solubilidade em água (LogS), número de ligações rotativas e área de superfície polar total (TPSA) foram previstas utilizando-se do SwissADME disponível em: <http://www.swissadme.ch/>(DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Em todos os estudos *in silico* as moléculas foram

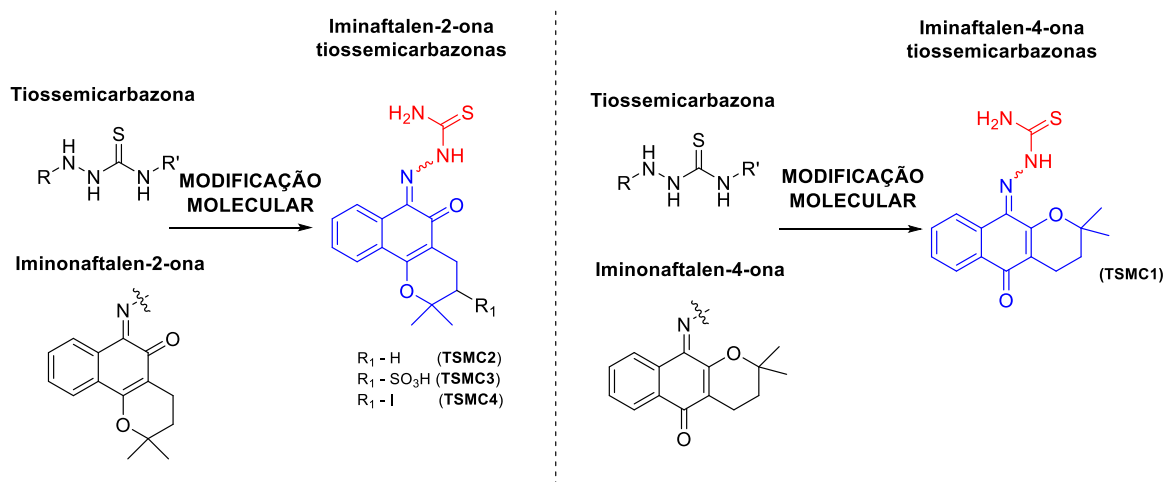
inseridas no formato SMILES (*simplified molecular-input line-entry system*). A avaliação de toxicidade *in silico* também foi realizada por meio do servidor ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/)(BANERJEE *et al.*, 2018). Os testes executados foram: toxicidade aguda, hepatotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e imunotoxicidade. Em complemento, o parâmetro de sensibilização da pele foi predito na ferramenta online pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DAS TIOSSEMICARBAZONAS

O planejamento estrutural das tiossemicarbazonas (**TSMC1-TSMC4**) foi baseado no destaque do grupo tiossemicarbazona (Figura 17) frente à Química Medicinal e Síntese Orgânica (TENÓRIO, et al., 2005; SILVA, 2020), bem como as promissoras propriedades antiparasitárias que as naftoquinonas exibem. Para a obtenção dos compostos **TSMC1 - TSMC4** foi proposta uma rota sintética de duas etapas reacionais. Inicialmente, os derivados naftoquinônicos (**2 – 5**) são gerados a partir da ciclização ácida do lapachol (**1**) e, em seguida são obtidas as tiossemicarbazonas através da reação das naftoquinonas (**2 – 5**) com tiossemicarbazida, conforme figura 8 (p. 29).

Figura 17 - Planejamento das tiossemicarbazonas (**TSMC1 – TSMC4**)



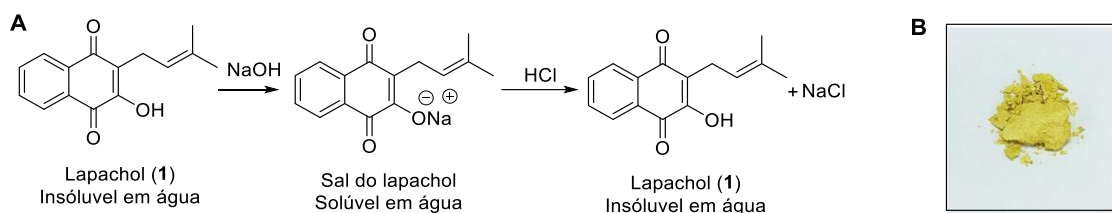
Fonte: Próprio autor, 2023.

5.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS NAFTOQUINONAS INTERMEDIÁRIAS (**2 – 5**)

Para iniciar a rota de síntese proposta foi necessário obter o lapachol (**1**) do cerne da madeira do ipê amarelo (*Tabebuia* sp) por extração ácido-base, visto que as naftoquinona (**2 – 5**) foram preparadas a partir desta naftoquinona, o esquema de extração pode ser visualizado na figura 18, p.39. O lapachol (**1**) é um composto insolúvel em água, para a sua extração, a madeira do ipê foi colocada em solução de NaOH. Em solução básica, ocorre a formação do sal do lapachol, solúvel em água, em seguida, a precipitação da naftoquinona **1** acontece através da acidificação

do meio para obtenção do lapachol (**1**) em sua forma molecular.

Figura 18 – A. Esquema de extração de lapachol (**1**). B. Fotoimagem do lapachol (**1**)



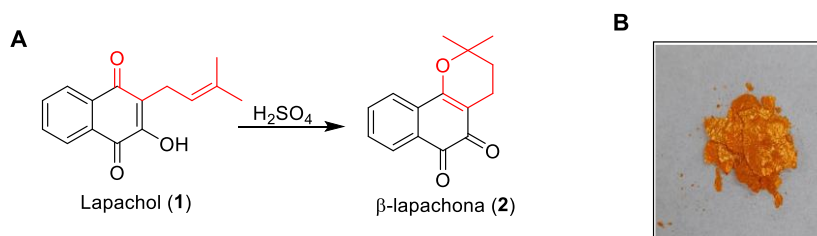
Fonte: Próprio autor, 2023.

Após ser purificado e cristalizado em etanol à quente, obteve-se sólido amorfo de coloração amarelo com rendimento de 3% (m/m), (Figura 18). A temperatura de fusão do sólido cristalino foi de 135 - 138 °C, apresentando um intervalo de 3 °C entre o início e o fim da fusão, a literatura cita uma faixa de fusão entre 139 - 141 °C (SINGH et al., 2008; SOUZA et al., 2008).

O lapachol (**1**) foi caracterizado por técnicas uni (1D) e bidimensionais (2D) de RMN de ^1H e ^{13}C (400 e 100 MHz, CDCl_3) incluindo as técnicas ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC) e ^{13}C -DEPT 135°. Os valores de deslocamentos químicos obtidos para o lapachol (**1**) corroboraram com dados da literatura, conforme apresentado na Tabela 2 (p. 40).

Continuando a rota sintética estabelecida, conforme figura 8 (p. 29) a β -lapachona (**2**) foi sintetizada através da ciclização ácida do lapachol (**1**), previamente extraído e purificado, uma vez que a formação de produtos cíclicos é favorecida em meio ácido (BARBOSA; DINIZ-NETO, 2013). A β -lapachona (**2**) foi obtida na forma de cristais laranja (Figura 19), com rendimento de 86,0 % e P.f. de 140-144 °C.

Figura 19 – A. Esquema reacional de síntese de β -lapachona (**2**). B. Fotoimagem da β -lapachona (**2**)



Fonte: Próprio autor, 2023.

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

Lapachol obtido neste trabalho				Dados da literatura		
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	δ_c^a	δ_H^a	δ_H^b
1	181,70	-	H8; OH	181,73	-	-
2	152,67	-	H9; OH	152,70	-	-
3	123,45	-	H9; OH	123,52	-	-
4	184,59	-	H5; H9	184,54	-	-
4a	133,87	-	H8	132,99	-	-
5	126,77	8,12 (m, 1H)	H7	126,80	8,12 (m, 1H)	8,12 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H)
6	134,87	7,75 (td, $J = 7,6$; 1,4 Hz, 1H)	H8	134,84	7,74 (m, 1H)	7,76 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H)
7	132,88	7,67 (td, $J = 7,5$; 1,4 Hz, 1H)	H5; H6; H8	132,85	7,66 (m, 1H)	7,35 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H)
8	126,08	8,07 (m, 1H)	H6	126,06	8,06 (m, 1H)	8,07 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H)
8a	129,41	-	H5; H7	129,49	-	-
9	22,61	3,31 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H)	H10	22,65	3,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H)	3,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H)
10	119,62	5,21 (m, 1H)	H9, CH ₃ ; CH ₃ '	119,69	5,21 (m, 1H)	5,20 (tq, $J = 7,1$ Hz, 1H)
11	133,87	-	H9, CH ₃ ; CH ₃ '	133,83	-	-
CH ₃	25,77	1,69 (s, 3H)	H10; CH ₃ '	25,75	1,68 (s, 3H)	1,68 (s, 3H)
CH ₃ '	17,90	1,79 (s, 3H)	H10; CH ₃	17,90	1,79 (s, 3H)	1,78 (s, 3H)
OH	-	7,33 (s, 1H)	-	-	-	7,32 (s, 1H)

^a PARK *et al.*, 2006 (400 MHz ^1H e 100 MHz ^{13}C , CDCl_3).

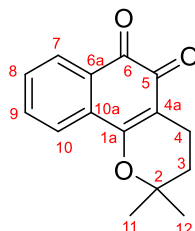
^b SINGH *et al.*, 2008 (500 MHz, CDCl_3).

Fonte: Próprio autor, 2023.

A β -lapachona (**2**) teve sua estrutura elucidada pelas técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C (HSQC e HMBC), correlação homonuclear, ^1H , ^1H -COSY, e heteronuclear, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC), além do RMN de ^{13}C -DEPT 135°. Os valores de deslocamentos químicos obtidos para β -lapachona (**2**) corroboraram com dados da

literatura, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 – Deslocamentos químicos (δ) de R MN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), e correlações C-H da β -lapachona (**2**).



β -lapachona obtida neste trabalho				Dados da literatura		
C	δ_c	δ_H	$2-3J_{C-H}$	δ_c^a	δ_H^a	δ_H^b
1a	160,65	-	H4; H10	162,0	-	-
2	79,07	-	H3; H4; CH ₃	79,3	-	-
3	30,81	1,82 (t, j= 6,6 Hz, 2H)	H4; CH ₃	61,6	1,85 (t, j= 6,7 Hz, 2H)	1,87 (t, j= 7,0 Hz, 2H)
4	15,97	2,40 (t, j= 6,7 Hz, 2H)	H3	16,2	2,57 (t, j= 6,7 Hz, 2H)	2,63 (t, j= 7,0 Hz, 2H)
4a	112,51	-	H3; H4	112,7	-	-
5	177,83	-	H4	178,6	-	-
6	179,06	-	H7	179,9	-	-
6a	129,96	-	H8; H10	130,2	-	-
7	127,83	7,91 (d, J= 7,6 Hz, 1H)	H9	128,5	8,06 (m, 1H)	8,22 (m, 1H)
8	130,84	7,61 (m, 1H)	H9; H10	130,6	7,50 (m, 1H)	7,77 (m, 3H)
9	135,02	7,77 (m, 2H)	H7	134,8	7,64 (m, 1H)	7,77 (m, 3H)
10	123,70	7,77 (m, 2H)	H8	124,1	7,81 (m, 1H)	7,77 (m, 3H)
10a	132,10	-	H7; H9; H10	132,6	-	-
(CH₃)₂	26,33	1,43 (s, 6H)	H3	26,8	1,47 (s, 6H)	1,51 (s, 6H)

^a CLAESSENS; HABONIMANA; KIMPE, 2010 (300 MHz ^1H e 75 MHz ^{13}C , CDCl₃).

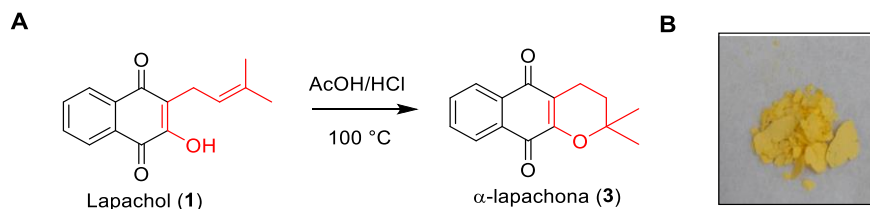
^b SINGH *et al.*, 2008 (500 MHz, CDCl₃).

Fonte: Próprio autor, 2023.

Para a preparação da α -lapachona (**3**), o lapachol (**1**) foi ciclizado sob aquecimento utilizando uma solução de AcOH/HCl (BARBOSA; DINIZ-NETO, 2013).

O sólido obtido foi purificado por recristalização simples em etanol, originando um sólido amorfo amarelo de P.f. 116-118 °C, Figura 20.

Figura 20 – A. Esquema de síntese de α -lapachona (3). B. Fotoimagem da α -lapachona (3)

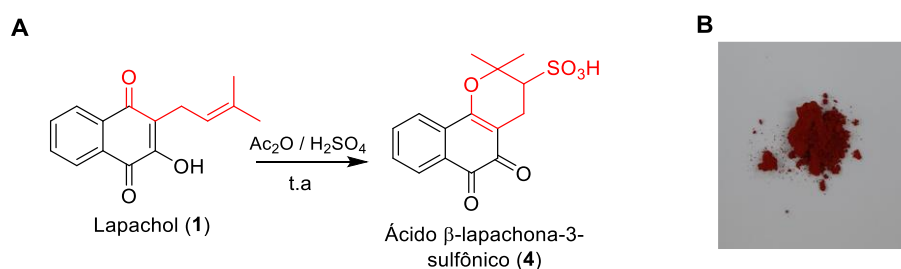


Fonte: Próprio autor, 2023.

A elucidação estrutural foi realizada através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C por técnicas uni (1D) e bidimensionais (2D). Os valores de deslocamentos químicos obtidos para α -lapachona (3) corroboraram com dados da literatura, conforme apresentado na tabela 4 (p. 43).

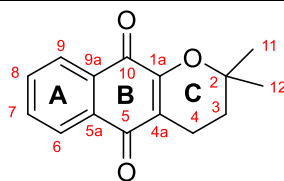
O ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) e a 3-iodo- β -lapachona (5) não são naftoquinonas naturais, e estas foram preparadas a partir do lapachol (1) (SOUZA, 2008). Para a obtenção do ácido 4, a naftoquinona 1 foi submetida à ciclização empregando anidrido acético e ácido sulfúrico concentrado, a reação aconteceu a temperatura entre 20 e 30 °C. O produto precipitou na mistura reacional, em seguida o mesmo foi filtrado e lavado com éter etílico, o ácido β -lapachona-3-sulfônico (4) foi sintetizado com 74% de rendimento, e P.f. 160 °C, (Figura 21).

Figura 21 – A. Esquema de síntese de ácido β -lapachona-3-sulfônico (4). B. Fotoimagem do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)



Fonte: Próprio autor, 2023.

Tabela 4 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H da α -lapachona (**3**).



α -lapachona obtida neste trabalho				Dados da literatura		
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	δ_H^a	δ_H^b	δ_H^c
1a	154,62	-	H4	-	-	-
2	78,17	-	H3; H4; CH_3	-	-	-
3	31,41	1,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)	H4; CH_3	1,80 (t $J = 6,6$ Hz, 2H)	1,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)	1,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)
4	16,741	2,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)	H3	2,60 (t $J = 6,6$ Hz, 2H)	1,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)	1,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)
4a	120,15	-	H3; H4	-	-	-
5	184,42	-	H4; H6	-	-	-
5 \leftrightarrow 9a	132,07	-	H6; H7; H9	-	-	-
6	126,33	8,08 (m, 2H)	H7; H8	8,08-8,02 (m, 2H)	8,26 (m, 2H)	8,26 (m, 2H)
7	133,87	7,68 (m, 2H)	H6; H9	7,70-7,62 (m, 2H)	7,90 (m, 2H)	7,90 (m, 2H)
8	132,93	7,68 (m, 2H)	H6; H7; H9	7,70-7,62 (m, 2H)	7,90 (m, 2H)	7,90 (m, 2H)
9	125,97	8,08 (m, 2H)	H7; H8	8,08-8,02 (m, 2H)	8,26 (m, 2H)	8,26 (m, 2H)
9a \leftrightarrow 5a	131,16	-	H6; H8; H9	-	-	-
10	180,03	-	H9	-	-	-
(CH₃)₂	26,51	1,44 (s, 6H)	H3	1,42 (s, 6H)	1,47 (s, 6H)	1,47 (s, 6H)

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

^a LEE *et al.*, 2005 (300 MHz, CDCl_3).

^b SINGH; JAIN; KRISHNA, 2001 (CDCl_3).

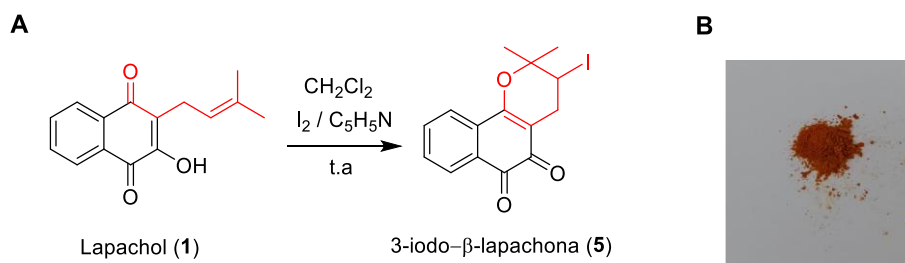
^c SINGH *et al.*, 2008 (500 MHz, CDCl_3).

Fonte: Próprio autor, 2023.

Com o intuito de sintetizar a iodo naftoquinona **5**, o lapachol (**1**) foi colocado para reagir com iodo (I_2) em diclorometano, sob catálise básica de piridina. A

reação aconteceu em temperatura ambiente, e após 21 horas foi obtido um sólido de coloração vermelha, com rendimento de 60% e P.f. 131 °C, (Figura 22).

Figura 22 – A. Esquema de síntese da 3-iodo-β-lapachona (**5**). **B.** Fotoimagem da 3-iodo-β-lapachona (**5**)

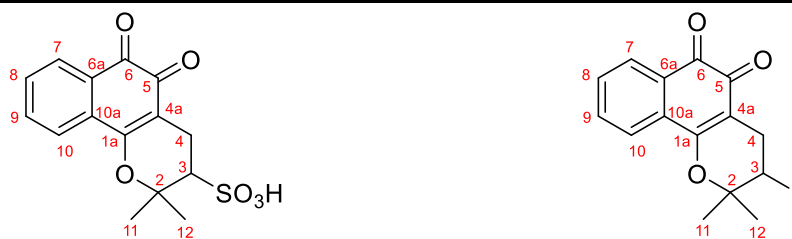


Fonte: Próprio autor, 2023.

O ácido β-lapachona-3-sulfônico (**4**) e a 3-iodo-β-lapachona (**5**) foram caracterizados por técnicas uni (1D) e bidimensionais (2D) de RMN de ^1H e ^{13}C (400 e 100 MHz, CDCl_3) incluindo as técnicas ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC) e ^{13}C -DEPT 135°.

O ácido β-lapachona-3-sulfônico (**4**) e a 3-iodo-β-lapachona (**5**) são análogos a β-lapachona (**2**), sendo que as naftoquinonas **4** e **5** possuem uma substituição no carbono C3, percebe-se que ao comparar o deslocamento químico da β-lapachona (**2**), com seus análogos **4** e **5**, o deslocamento de C3 passou para 59,88 e 30,93 ppm, respectivamente. Além disso, a presença de um substituinte em C3 tornou esse carbono quiral, com isso o ambiente químico passou a ser diferente para os hidrogênios ligados aos carbonos 11 e 12, que na β-lapachona (**2**) trata-se de um sinal com integral para 6H (2CH₃, δH 1,44). todos os valores de deslocamentos químicos atribuídos obtidos as naftoquinonas **4** e **5** estão descritos na tabela 5 (p. 45).

Tabela 5 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) e ^1H (400 MHz, CDCl_3), e correlações C-H do ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**) e 3-iodo- β -lapachona (**5**).



Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)				3-iodo- β -lapachona (5)		
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$
1a	160,26	--	H4	160,26	--	H4, H10
2	82,43	--	H3, H4, H11, H12	81,16	--	H3, H4, H11, H12
3	59,88	2,49 (m, 1H)	H4, H11, H12	30,94	4,75 (t, 1H)	H4, H11, H12
4	20,89	2,88(m, 2H)	H3	30,71	30,71 (dd, 1H)	H3
4a	113,27	--	H3, H4	112,13	--	H3, H4
5	178,00	--	H4	177,82	--	H4
6	179,53	--	H7	179,07	--	H7
6a	132,20	--	H7, H8, H10	130,44	--	H7, H8, H10
7	128,26	7,89 (m, $J = 7,4$ Hz, 1H)	H8, H9	128,54	7,96 – 7,94 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H)	H8, H9
8	124,25	7,77-7,71 (m, 2H)	H7, H9, H10	124,28	7,81-7,80 (d, 2H)	H7, H8, H10
9	135,42	7,77-7,71 (m, 2H)	H7, H8, H10	135,60	7,81-7,80 (d, 2H)	H7, H8, H10
10	131,24	7,62 (m, 1H)	H8 e H9	131,68	7,69 (m, 1H)	H8 e H9
10a	132,40	--	H7, H9, H10	131,92	--	H7, H9, H10
11	29,08	1,74 (s,3H)	H12	27,40	1,60 (s,3H)	H3, H12
12	21,52	1,41 (s,3H)	H11	25,05	1,59 (s,3H)	H3, H11

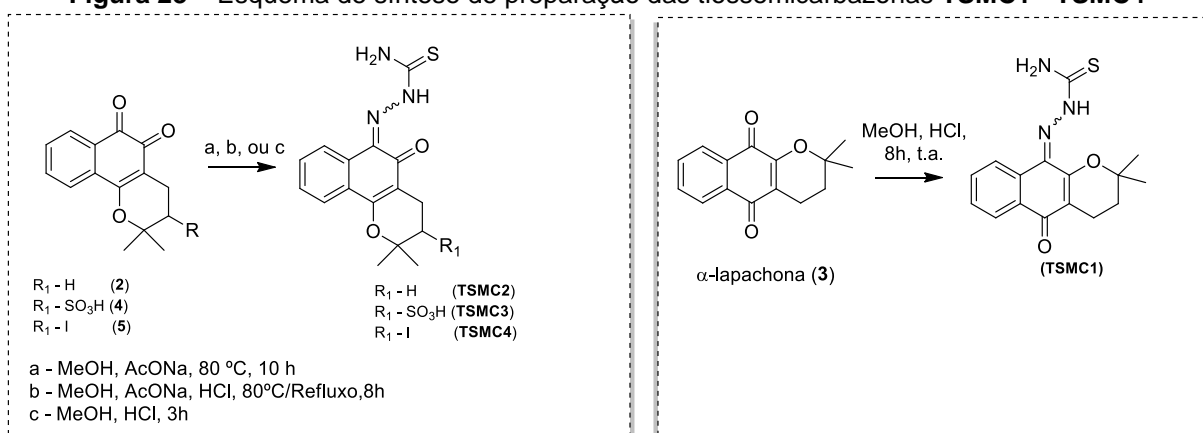
Fonte: Próprio autor, 2023.

5.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS TIOSSEMICARBAZONAS (TSMC1-TSMC4)

Após o preparo das naftoquinonas (**2 – 5**), de acordo com a rota sintética proposta, seguiu-se para a preparação das tiossemicarbazonas (**TSMC1-TSMC4**) a partir da reação das naftoquinonas (**2 – 5**) com tiossemicarbazida, em diferentes condições reacionais. Para os compostos **TSMC1** e **TSMC4**, 1 (uma) gota de HCl concentrado foi utilizado como catalisador, o meio ácido reduz o tempo reacional devido a protonação do oxigênio carbonílico, que eleva o caráter eletrofílico do composto, favorecendo a adição do nucleófilo à carbonila (COELHO, 2012).

Para o composto o **TSMC2** utilizou-se de uma segunda estratégia, adicionando ao meio reacional acetato de sódio, para correção de pH. Para a síntese de **TSMC3** tanto o ácido clorídrico quanto o acetato de sódio foram utilizados no meio reacional, observando a formação do composto como um sólido de coloração vermelha. As reações foram acompanhadas por CCDA e o tempo de reação variou ente 3 e 10 h.

Figura 23 – Esquema de síntese de preparação das tiossemicarbazonas **TSMC1 - TSMC4**

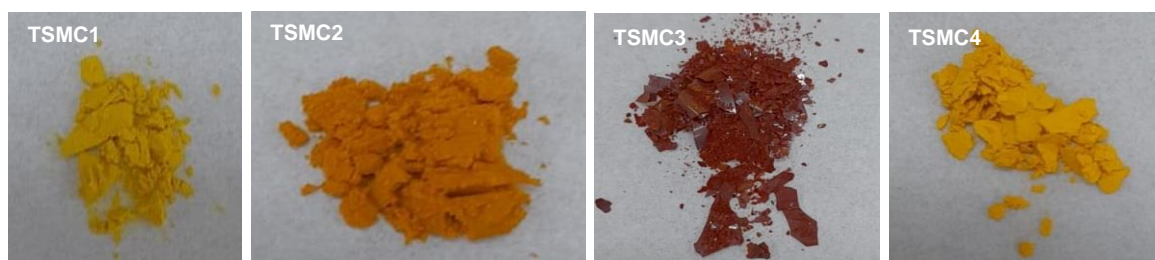


Fonte: Próprio autor, 2023.

O **TSMC1**, tiossemicarbazona da α -lapachona (**3**), foi sintetizada com 75% de rendimento, após 8 h de reação realizada a temperatura ambiente em meio metanólico, e sob catálise ácida. O meio ácido promove a protonação com oxigênio carbonílico, o que favorece o ataque nucleofílico pelo par de elétrons livres do nitrogênio e consequente formação da ligação imínica (SOLOMONS & FRYHLE, 2002). A tiossemicarbazona **1** foi obtida como um sólido de coloração amarela e P.f.: 220 - 223 °C, (Figura 24). Um rendimento de 56% foi observado na síntese do

TSMC2 após 10 horas de reação, o processo aconteceu metanol e aquecimento em banho-maria de 80 °C em banho-maria. Nesta reação foi empregue acetato de sódio para favorecimento da formação de cristais. A tiossemicarbazona **TSMC2** foi obtida pura como um sólido laranja com 75% de rendimento e e P.f. 214 - 216 °C, (Figura 24).

Figura 24 – Fotoimagem de **TSMC1**, **TSMC2**, **TSMC3** e **TSMC4**



Fonte: Próprio autor, 2023.

Para a síntese de **TSMC3** foi necessário submeter a reação ao aquecimento sob refluxo constante de metanol. A literatura cita que tiossemicarbazonas são comumente obtidas através de metodologia que empregam aquecimento em refluxo, e cujos tempos reacionais variam entre 2 e 5 horas (SILVA, 2020). **TSMC3** foi obtido após 8 horas de reação, como um sólido vermelho de 37% de rendimento que carboniza a temperatura de 283 °C. A síntese de **TSMC4** foi realizada à temperatura ambiente sob catálise ácida, o composto foi formado após 3 horas e ao fim, foi obtido um sólido amarelo cristalino puro com rendimento de 52% e P.f. de 198-200 °C, (Figura 24).

A elucidação estrutural das tiossemicarbazonas (**TSMC1** – **TSMC4**) foi realizada por meio de técnicas de espectroscopia uni e bidimensionais de RMN de ^1H e ^{13}C . A caracterização estrutural das tiossemicarbazonas serão desenvolvidas a seguir, e em vista da similaridade estrutural entre **TSMC2**, **TSMC3** e **TSMC4**, e para não tornar o texto redundante, optou-se por discutir detalhadamente apenas a elucidação de **TSMC1** e **TSMC4**.

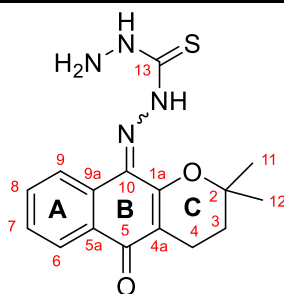
5.3.1 Elucidação estrutural da tiossemicarbazona **TSMC1**

No espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) (Apêndice 32) da tiossemicarbazona **TSMC1** foram encontrados 15 sinais referentes aos 16 carbonos da molécula. Ao comparar o RMN de ^{13}C com o RMN de $^{13}\text{C-DEPT}$ 135 (100MHz, DMSO-d_6) foi possível perceber a presença de dois carbonos metilênicos (CH_2) com

deslocamentos químicos de δ_c 16,90 (C4) e 30,55 ppm (C3) ppm. Também foram identificados 8 sinais de carbonos não hidrogenados com deslocamentos (δ_c) de 80,28 (C2), 116,31 (C4a), 128,07 (C10), 129,28 (C5a↔C9a), 133,30 (C5a↔C9a), 155,08 (C1a), 178,83 (C13) e 182,63 (C5) ppm, e por fim, 5 sinais de carbonos hidrogenados com deslocamento químico (δ_c) de 26,74 (C11, C12), 125,36 (C9), 125,77 (C6), 129,60 (C8) e 132,36 (C7) ppm, tabela 6 (p.49).

No espectro de RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) (Apêndice 31) foi possível observar que os deslocamentos e multiplicidades dos hidrogênios do núcleo principal foram pouco alterados em relação ao espectro da α -lapachona (**3**), a naftoquinona de origem do composto. Com a análise, foram identificados 8 sinais com suas respectivas multiplicidades e integrações correspondendo ao total de 17 hidrogênios presentes na estrutura molecular de **TSMC1**. Começando pela região mais protegida referente aos hidrogênios metílicos (PAVIA et. al., 2010) em δ_H 1,45 ppm com integração para 6 hidrogênios e desdobramento de simpleto. Também foi observado a presença de sinais de hidrogênios metilênicos em δ_H 1,85 e 2,50 ppm, ambos com integração para 2 hidrogênios, e desdobramento de multiplete em H3 e H4, respectivamente. Esses dados mostram que esses hidrogênios estão presentes na região do anel C da tiossemicarbazona **TSMC1**. Outros deslocamentos de hidrogênio foram observados em região mais desprotegida do campo espectral referentes a hidrogênios ligados a sistemas aromáticos localizados em δ_H 7,57, 7,95 e 8,63 ppm, com exceção do sinal δ_H 7,57 ppm com integração para 2 hidrogênios, os demais têm integral para apenas 1 hidrogênio. Esses sinais propõem serem hidrogênios presentes no anel A da região nafto da tiossemicarbazona **TSMC1**. O espectro de RMN de ^1H da **TSMC1** revelou ainda a presença de dois singletos, com integral para um hidrogênio, em δ_H 9,06 e 11,87 ppm, referentes aos hidrogênios do grupo funcional R-C=N-NH-CS-NH₂, os dados obtidos na análise de ^1H e ^{13}C de **TSMC1** encontram-se presentes na tabela 6 (p. 49) confirmando assim a sua obtenção.

Tabela 6 – 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 2*H*-Nafto[2,3-*b*]piran, hidrazinacarbotoamida (**TSCM1**)



C	δ_{C}	δ_{H}	$^{2-3}J_{\text{C-H}}$
1a	155,08	--	H4
2	80,28	--	H3, H4, H11, H12
3	30,55	1,85 (m, 2H)	H4, H11, H12
4	16,90	2,50 (m, 2H)	H3
4a	116,31	--	H3, H4
5	182,63	--	H4, H6
5a↔9a	133,30	--	H8, H7
6	125,37	7,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H)	H7, H8
7↔8	129,72	7,57 (dt, $J = 23,8$ e $7,2$ Hz, 2H)	H8, H9
7↔8	132,40	7,57 (dt, $J = 23,8$ e $7,2$ Hz, 2H)	H6
9	125,27	8,63 (s, 1H)	H7, H8
5a↔9a	129,28	--	H6, H9
10	128,07	--	--
11	26,64	1,45 (s, 6H)	H11
12	26,64	1,45 (s, 6H)	H12
13	178,83	-	--
CS-NH ₂	--	9,06 (s)	--
R-C=N-NH-	--	11,87 (s)	--

Fonte: Próprio autor, 2023.

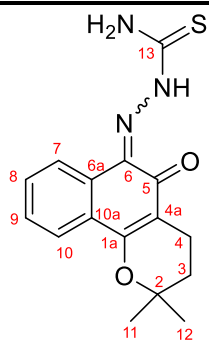
5.3.2 Elucidação estrutural da tiossemicarbazona **TSMC2**

No espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) (Apêndice 39) da tiossemicarbazona **TSMC2** foram encontrados 15 sinais referente aos 16 carbonos da molécula proposta. Ao comparar o RMN de ^{13}C com o RMN de ^{13}C -DEPT 135 (100MHz, DMSO- d_6) foi possível obter os dados dos carbonos hidrogenados e não hidrogenados, os carbonos não hidrogenados apresentam deslocamento químicos em: δ_c 79,16 (C2), 111,89 (C4a), 126,71 (C6a \leftrightarrow C10a); 129,67 (C6); 131,57 (C6a \leftrightarrow C10a); 161,50 (C1a); 180,05 (C13); 181,24 (C5) ppm. Os carbonos hidrogenados tiveram deslocamento em: 16,23 (C4), 26,79 (C11, C12), 31,28 (C3), 123,24 (C7); 124,70 (C8); 129,31 (C9 \leftrightarrow C10); 130,44 (C9 \leftrightarrow C10) ppm. Ao analisar o espectro ^{13}C -DEPT 135, também foi possível observar que os carbonos em deslocamentos de 16,23 e 31,28 ppm são referentes aos grupos metilênicos (CH_2) de **TSMC2**, tabela 7 (p.51).

Ao analisar o espectro de RMN ^1H (Apêndice 38) pôde-se identificar sinais bem definidos na região de aromáticos com deslocamentos de 7,47 – 7,56 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 6.1$ e 3.1 Hz, 1H) e 8,59 (dd, $J = 6.0$ e 3.2 Hz) ppm, esses têm integral para um total de 4 hidrogênios. Também é possível observar três sinais em regiões mais desprotegidas 8,97, 9,23 e 14,89 ppm, estes são hidrogênios ligados a nitrogênios. Ainda é possível observar sinais com deslocamento em δ_H 1,41 ppm referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C11 e C12 e sinais em 1,84 e 2,47 ppm referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C3 e C4, respectivamente. Os dados obtidos na análise de ^1H e ^{13}C de **TSMC2** encontram-se presentes na tabela 7 (p. 51), confirmando assim a sua obtenção.

As tiossemicarbazonas **TSMC3** e **TSMC4** são análogos a **TSMC2**, sendo que estas apresentam substituição no carbono C3, a elucidação de **TSMC3** e **TSMC4** 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 hidrogênios aromáticos, e os acoplamentos heteronucleares ^1H - ^{13}C HMBC no C6 acoplando com H7 e H(R-N-NH-CN-NH $_2$). Todos os sinais de carbono e hidrogênio foram devidamente atribuídos, os valores de deslocamentos químicos obtidos para a **TSMC3** e **TSMC4** estão descritos na tabela 8 (p. 52).

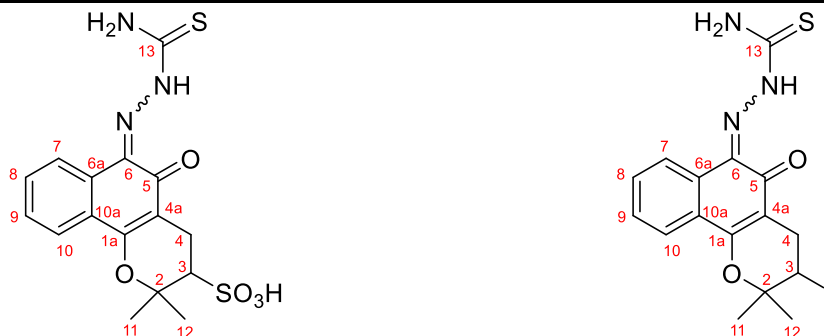
Tabela 7 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), e correlações C-H de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoamida (**TSCM2**).



C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$
1a	161,50	--	H4
2	79,16	--	H3, H4, H11, H12
3	31,28	1,84 (s, 2H)	H4, H11, H12
4	16,23	2,47 (m, 2H)	H3
4a	111,89	--	H3, H4
5	181,24	--	H4
6	129,67	--	--
6a↔10a	126,70	--	H8
7	123,24	7,81 (dd, $J = 6.1$ e 3.1 Hz, 1H)	H9, H10
8	124,70	8,59 (dd, $J = 6.0$ e 3.2 Hz, 1H)	H9; H10
9↔10	130,44	7,47 – 7,56 (m, 2H)	H10
9↔10	129,31	7,47 – 7,56 (m, 2H)	H8, H9
6a↔10a	131,57	--	H7
11	26,79	1,41 (s, 6H)	H3, H12
12	26,78	1,41 (s, 6H)	H3, H11
13	181,05	--	--
CS-NH ₂	--	9,23 (s)	--
R-C=N-NH-	--	14,89 (s)	--

Fonte: Próprio autor, 2023.

Tabela 8 – Deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) e ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), e correlações C-H das tiossemicarbazonas de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**) e 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoioamida (**TSMC4**).



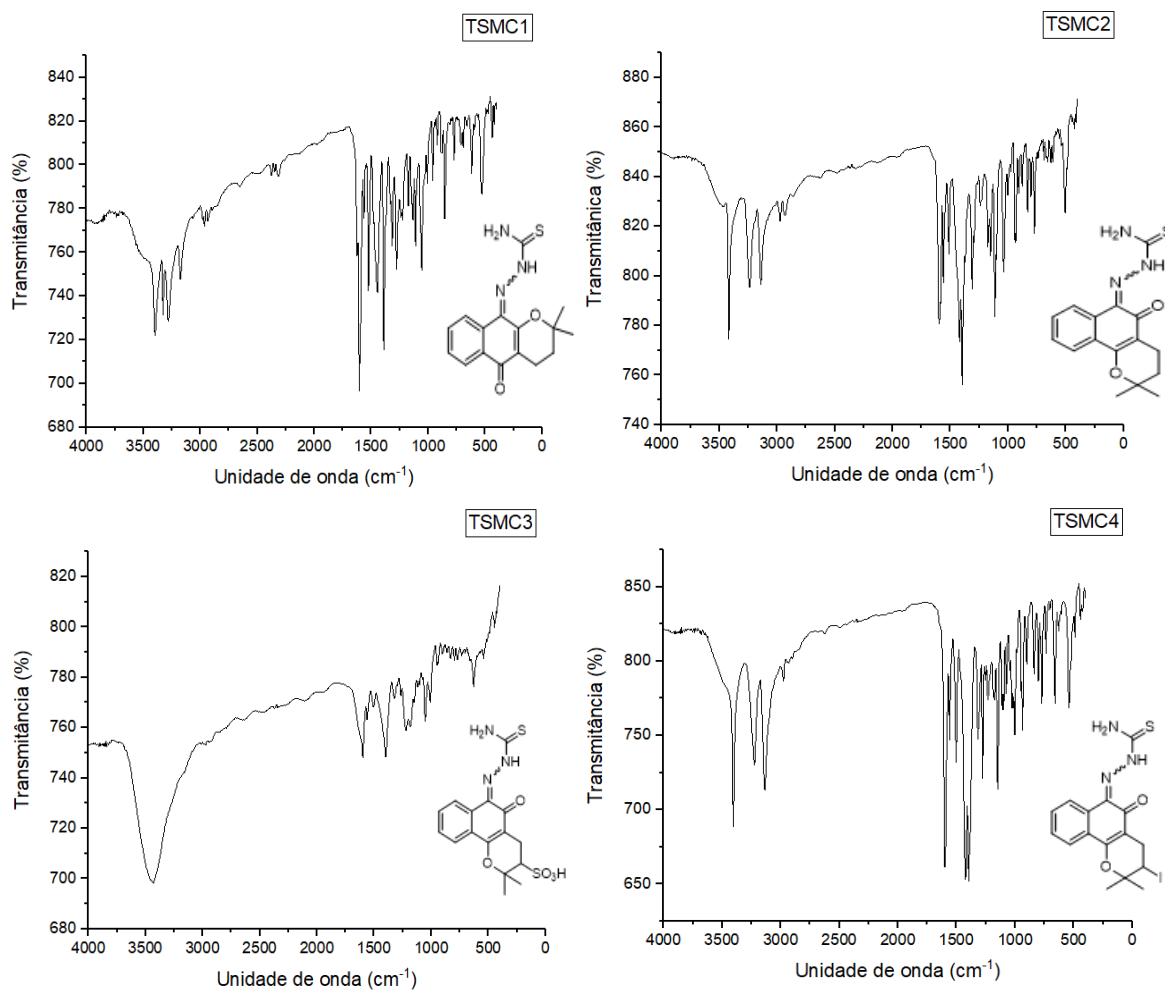
C	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$	δ_c	δ_H	$^{2-3}J_{C-H}$
1a	160,75	--	H3, H4	160,2	--	H4
2	80,05	--	H3, H4, H11, H12	80,4	--	H4, H11, H12
3	59,91	2,89 (dd, $J = 41,2$ e 14,6 Hz, 2H)	H3, H4, H11, H12	31,0	4,78 (sl, 1H)	H4, H11, H12
4	20,74	2,89 (dd, $J = 41,2$ e 14,6 Hz, 2H)	-	31,0	3,07 (dd, $J = 18,2$ e 5,8 Hz, 1H)	--
4a	112,25	--	H3, H4	110,05	--	H4
5	180,07	-	-	-	--	-
6	126,46	--	H7	128,1	--	H7
6a↔10a	131,65	--	--	-	--	H7, H8, H10
7	124,74	8,60 (sl, 1H)	H9, H10	125,1	8,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H)	H9, H10
8	123,36	7,78 (sl, 1H)	-	123,2	7,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H)	-
9↔10	129,34	7,52 (sl, 2H)	H7	130,1	7,56 (sl, 2H)	H7, H8, H10
9↔10	130,47	7,52 (sl, 2H)	H8	130,1	7,56 (sl, 2H)	H8
6a↔10a	131,56	--	H8	-	--	H7, H9, H10
11↔12	21,47	1,39 (s, 3H)	H3, H4, H11, H12	24,4	1,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H)	H12
11↔12	29,13	1,75 (s, 3H)	H3, H4, H11, H12	24,2	1,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H)	H11
13	180,94	-	NH, NH ₂	179,1	-	--
CS-NH ₂		9,22 (s)		--	9,29 (s)	
R-C=N-NH-		14,86 (s)		--	14,78 (s)	

Fonte: Próprio autor, 2023.

A caracterização estrutural dos híbridos tiossemicarbazonas **TSMC1-TSC4** foi realizada também por análise dos espectros vibracionais na região do IV, podendo observar por meio desta as principais bandas características dos grupos funcionais

presentes em suas estruturas, visto que a caracterização utilizando a técnica de espectroscopia na região do infravermelho identifica grupamentos químicos e os compostos produzidos possuem grupos funcionais semelhantes, a discussão desse tópico será realizado para todos os híbridos tiossemicarbazonas (**TSMC1-TSMC4**) a seguir é apresentado o espectro de IV de cada um dos compostos sintetizados.

Figura 25 – Espectro vibracional de IV das tiossemicarbazonas (**TSMC1 – TSMC4**).



Fonte: Próprio autor, 2023.

No espectro de IV para as tiossemicarbazonas sintetizadas (Figura 25) observa-se que a formação do heterociclo tiossemicarbazona foi evidenciado pelas seguintes bandas: presença de bandas na região em 3390 cm^{-1} características dos estiramentos da ligação N-H. Na região de $1400\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ podemos constatar a presença de algumas bandas com aproximadamente $1600\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$, correspondente à deformação axial da ligação C=N, para estes híbridos, também se observam a banda típica de estiramento da ligação C=S

destacada em 1089 cm^{-1} . Observa-se ainda as bandas vibracionais características de núcleos aromáticos em aproximadamente 1650 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} e 1500 cm^{-1} e $770\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ para deformação angular de 4H adjacentes (anéis *orto*-substituídos) (Neres, 2021). As tiossemicarbazonas **TSMC3** e **TSMC4** são compostos que apresentam grupos substituintes, respectivamente sendo o grupamento sulfônico ($-\text{SO}_3\text{H}$) e presença de halogênio (-I), segundo Neres (2021) as bandas correspondentes a 1267 cm^{-1} e 1185 cm^{-1} , são bandas características de deformação axial do seu grupo substituinte, enquanto a banda característica de presença de halogênio fica em aproximadamente 500 cm^{-1} .

Após elucidação e análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia vibracional no IV foi possível constatar a formação das tiossemicarbazonas propostas (**TSMC1** - **TSMC4**), a seguir, é apresentado o estudo farmacocinético *in silico* dos compostos sintetizados.

5.4 AVALIAÇÃO ADMET *in silico* DAS TIOSSEMICARBAZONAS (**TSMC1-TSMC4**)

As propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados foram estimadas por meio do software ADMETLab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), e estão apresentadas na tabela 9. Os compostos também tiveram a toxicidade avaliada *in silico* utilizando os softwares disponíveis *online*, o ProTox-II (https://toxnew.charite.de/protox_II/) (BANERJEE et al., 2018) e o pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015). Dentre as propriedades físico-químicas analisadas, podemos destacar a massa molecular (MM), o coeficiente de partição (LogP), o número de aceptores de ligações de hidrogênio (AH), número de doadores de ligações de hidrogênio (DH), área de superfície polar topológica (TPSA) e coeficiente de solubilidade (LogS).

A tabela 9 (p.55) apresenta dados dos descritores físico-químicos atribuídos aos compostos testados. Considerando a relevância da disponibilidade das drogas durante os ensaios clínicos, bem como as vantagens da via oral para a administração de fármacos, é importante que durante o desenvolvimento de novas moléculas bioativas seja verificado se a Regra dos cinco de Lipinski (*Rule of five* - RO5) está sendo seguida ou violada (LIPINSKI, 2004). A RO5 estabelece que uma molécula para ser um bom fármaco de administração oral deve apresentar: log P entre -0,4 a +5,6, massa molecular (MM) menor ou igual a 500

g/mol, aceptores de ligação de hidrogênio (AH) menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio (DH) menor ou igual a 5, superfície polar (TPSA) não superior a 140 Å. Como resultado a molécula pode apresentar 1 violação a um destes parâmetros apenas para ser considerado um bom candidato a fármaco. Portanto, estas regras permitem uma boa previsão do perfil de biodisponibilidade oral para moléculas novas (LIPINSKI, 2004; SANTOS, 2018). Observando a tabela 9, é notado que nenhuma das tiossemicarbazonas (**TSMC1 – TSMC4**) violou a RO5, desta forma são candidatas promissoras do ponto vista da Química Medicinal para serem empregadas como fármacos por via de administração oral.

A solubilidade em água é um fator limitante na biodisponibilidade oral de fármacos, sendo assim um parâmetro importante no início do planejamento de fármacos (MACARINI, 2019), a solubilidade de compostos orgânicos é representada por logS, onde S é a concentração do composto em mol/L. A escala adotada para classificação do parâmetro de solubilidade, consiste em: insolúvel (abaixo de -10); pouco solúvel (entre -6 e -10); moderadamente solúvel (entre -4 e -6); solúvel (entre -2 e -4); muito solúvel (entre 0 e -2) e altamente solúvel (acima de 0) (SUN; AGYEI; JI, 2020).

Tabela 9 - Propriedades físico-químicas ADMET das tiossemicarbazonas **TSMC1 - TSMC4**.

COMPOSTO	MM (g/mol)	Nº Rotação	AH	DH	TPSA (Å ²)	LogP	LogS (Classificação)
TSMC1	315,10	2	5	3	80,20	4,03	-4,08 / solúvel
TSMC2	314,11	2	4	3	67,84	4,23	-3,44 / solúvel
TSMC3	395,06	3	8	4	134,57	1,47	-1,93 / muito solúvel
TSMC4	441,00	2	5	3	80,20	5,16	-2,81 / solúvel

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

Fonte: Próprio Autor, 2023.

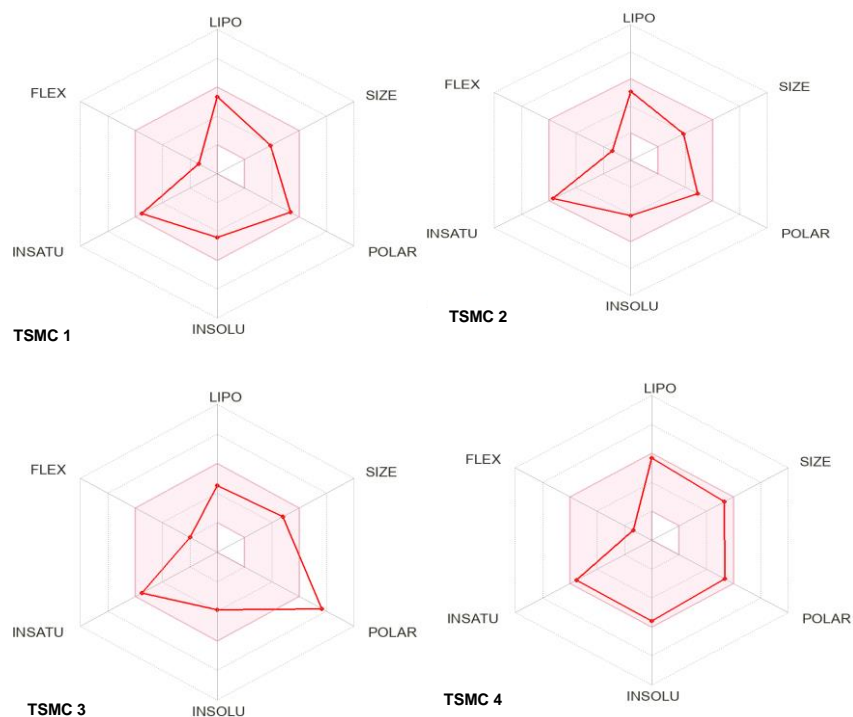
Moléculas que se dissolvem bem em água implica em maior absorção oral, e maior facilidade no desenvolvimento de formulação, no caso de uso parenteral, onde fármacos precisam estar solúveis em pequenos volumes (MACARINI, 2019). Considerando este fato e analisando os dados obtidos, observa-se que as tiossemicarbazonas (**TSCM1-TSCM4**) analisadas apresentaram valores de LogS na faixa entre -4,08 e -1,93, e com isso se enquadram dentro do parâmetro de solubilidade. Dentre os compostos, o **TSMC3** apresentou maior solubilidade, este

fato é relacionado com o substituinte sulfônico (-SO₃H) presente na estrutura molecular do composto, a literatura cita que a grande maioria dos compostos sulfônicos são solúveis em água (SILVA, 2019).

O gráfico do radar de biodisponibilidade leva em consideração as propriedades físico-químicas, e fornece seis parâmetros: **LIPO** (lipofilicidade), **INSOLU** (solubilidade), **INSATU** (saturação), **FLEX** (flexibilidade), **SIZE** (tamanho – peso molecular) e **POLAR** (polaridade). A área rosa determina o limite ideal para as características, e as linhas em vermelho indicam as propriedades previstas para o composto avaliado (SABT *et al.*, 2020).

A análise do radar de biodisponibilidade da figura 26 permite inferir que o **TSMC1**, **TSMC2** e **TSMC4** satisfazem todos os parâmetros, enquanto **TSMC3** satisfaz cinco parâmetros e viola o parâmetro da polaridade. Assim, as tiossemicarbazonas **TSMC1**, **TSMC2**, **TSMC4**, apresentam grande possibilidade de serem biodisponíveis oralmente, Silva (2019), cita que os medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose são de baixa adesão pelos pacientes devido a via de administração ser parenteral, além de apresentarem alta toxicidade.

Figura 26 – Radar de biodisponibilidade oral para **TSMC1** – **TSMC4**

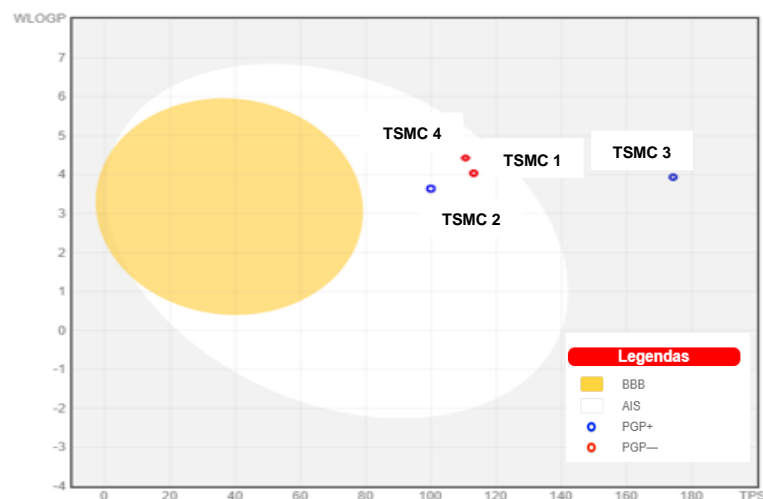


Fonte: Próprio autor, 2023.

Para avaliação da possível administração por via oral, o radar de biodisponibilidade e o *Brain Or Intestinal EstimateD* (BOILED-Egg) das quatro tiossemicarbazonas (**TSMC1 - TSMC4**) foram gerados, utilizando-se do software SwissADME. O modelo BOILED-Egg (Figura 27) permite estimar a absorção intestinal passiva (*human gastrointestinal absorption* – HIA) e a permeação de pequenas moléculas através da barreira hematoencefálica (*blood brain barrier* – BBB) (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Além disso, a ferramenta possibilita prever se um composto se trata ou não de um substrato da glicoproteína de permeabilidade (P-gp). A predição é executada por meio de cálculos de correlação entre os valores de coeficiente de partição de Wildman (WLOGP) e área de superfície polar topológica (tPSA) de cada uma das substâncias (DAINA; ZOETE, 2016). Segundo o gráfico, moléculas localizadas na região amarela possuem boa HIA humana e penetração BBB, enquanto compostos na região branca possuem boa HIA, porém não penetram na BBB (DAINA; ZOETE, 2016). Substâncias indicadas com círculo azul podem ser efluxadas do Sistema Nervoso Central (SNC) por P-gp, enquanto os indicados em vermelho não apresentam essa possibilidade (ŞAHIN; DEGE, 2021). A penetração BBB é um importante descritor a ser avaliado, pois se a droga em estudo atua no SNC esta precisa atravessar a BBB para atingir seu alvo molecular. Caso contrário, para drogas com um alvo periférico, pouca ou nenhuma BBB pode ser necessária para evitar efeitos colaterais do SNC (VAN DE WATERBEEMD; GIFFORD, 2003).

Figura 27 – Modelo BOILED-Egg para permeação intestinal e cerebral das tiossemicarbazonas

TSMC1-TSMC4



Fonte: Próprio autor, 2023.

Os resultados apontam que **TSMC1**, **TSMC2**, **TSMC4** apresentam HIA, porém não são capazes de atravessar a BBB. O modelo ainda apresenta como resultado, o fato de **TSMC2** e **TSMC3** poderem ser efluxadas do SNC pela P-gp, enquanto **TSMC1** e **TSMC4** não apresentam essa possibilidade. Além disto, o modelo apresenta **TSMC3** na região cinza externa, moléculas com essas propriedades indicam baixa absorção e penetração cerebral limitada.

A toxicidade é um parâmetro importante de ser avaliado durante o processo de desenvolvimento de compostos bioativos. Nesse sentido, os parâmetros toxicológicos foram avaliados, utilizando-se do software pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>), os parâmetros estudados foram a dose oral letal aguda média em ratos (DL₅₀), a hepatotoxicidade (HepTox), a imunotoxicidade (ImunoTox), a citotoxicidade (CitoTox), a carcinogenicidade (CG), a mutagenicidade (MG) e a sensibilidade à pele. Na tabela 10 são mostradas as predições relacionadas à toxicidade dos compostos estudados.

Tabela 10 - Perfil toxicológico determinado *in silico* das tiossemicarbazonas (**TSMC1** - **TSMC4**).

COMPOSTO	DL ₅₀ ^a (mg/kg)	HepTox ^a	ImunoTox ^a	CitoTox ^a	CG ^a	MG ^a	Sensibilidade da pele ^b
TSMC1	812	Inativo	Inativo	Inativo	Ativo	Ativo	Não
TSMC2	500	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	Ativo	Não
TSMC3	812	Inativo	Inativo	Inativo	Ativo	Ativo	Não
TSMC4	812	Ativo	Inativo	Inativo	Ativo	Ativo	Não

Legenda: **a**: PROTOX II; **b**: pkCSM; **DL₅₀**: dose oral média letal aguda em ratos; **HepTox**: hepatotoxicidade; **CitoTox**: citotoxicidade; **ImunoTox**: imunotoxicidade; **CG**: carcinogenicidade; **MG**: mutagenicidade.

Fonte: Próprio autor, 2023.

Inicialmente, previu-se a toxicidade oral em roedores seguindo a classificação: não tóxico (DL₅₀ > 5000 mg/kg); prejudicial (DL₅₀ < 5000 mg/kg); nocivo (DL₅₀ < 2000 mg/kg), tóxico (DL₅₀ < 300 mg/kg) ou fatal (DL₅₀ < 50 mg/kg (SEPÚLVEDA-ROBLES et al., 2019). Assim, todos os compostos foram classificados como nocivos. **TSMC4** foi o único a apresentar hepatotoxicidade, enquanto os demais compostos não são tóxicos para o fígado e para o sistema imune, bem como não apresentam citotoxicidade e não são nocivos à pele. Todos os compostos apresentam características mutagênicas ativas, **TSMC2** apresenta perfil inativo.

Os resultados físico-químicos, de farmacocinética e toxicidade avaliados *in silico* das tiossemicarbazonas (**TSMC1** – **TSMC4**) indicam que estes são compostos com potencial biológico. Os compostos obedecem às regras fundamentais para a

biodisponibilidade oral, além de demonstrar a possibilidade de HIA sem alcançar o SNC e apresentam baixa toxicidade.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As quatro tiosemicarbazonas inéditas (**TSMC1** – **TSMC4**) com potencial antileishmania foram sintetizadas. **TSMC1**, **TSMC2**, **TSMC3** e **TSMC4** foram obtidos com rendimentos, respectivamente de 75,0, 56,0%, 52,0% e 37,0%. Todos os compostos tiveram suas estruturas moleculares estabelecidas por meio da análise dos espectros uni e bidimensional de RMN ^1H e ^{13}C e espectroscopia de IV. Os testes *in silico* realizados sugerem que as tiosemicarbazonas (**TSMC1** – **TSMC4**) apresentam parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e de toxicidade promissores. Os resultados apresentados neste trabalho introduzem na Química Medicinal novas estruturas do tipo tiosemicarbazonas, de fácil obtenção, e de interesse farmacológico.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN, H. M.; HUSSEIN, M. A. Synthesis of β -Hydroxypropanoic Acid Derivatives as Potential Anti-inflammatory, Analgesic and Antimicrobial Agents. *Arch. Der Pharma Chemica*. Life Sci. v.339, 378–387 (2006).
- ALVAR, J.; ARANA, B. Leishmaniose, impacto e necessidades terapêuticas. *Drug Discovery for Leishmaniosis*. 2018, p. 03-23.
- ARAÚJO, I. A. C. et al. Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. *Experimental Parasitology*. v. 199, p. 67-73, abr. 2019.
- ARONSON, N. E.; MAGILL, A. J. 104 – Leishmaniasis. *In: Ryan, E. T. et al. (Orgs.). Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 10. ed. London: Content Repository, p. 776-798. 2020.
- AUSTIN, F. G. Schistossoma mansonii chemoprophylaxis with dietary lapachol. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.*, 23 (3): 412-419. 1974.
- BACETTI, G. F. et al. Avaliação do conhecimento da população residente no município de Pacaraima/RR sobre leishmaniose. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 3979-3988, 2021.
- BANERJEE, P. et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, v. 46, n. 1, p. 257-263, 2018.
- BARBOSA, T. P.; DINIZ-NETO, H. Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de Química Orgânica Experimental. *Química Nova*, v. 36, p. 331-334, 2013.
- BATES, P. A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology*, v. 37 (10), p. 1097 – 1106, 2007.
- BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Química nova*. v.27, n.3, p. 461-471, maio 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.
- BRASIL. MS. secretaria de vigilância em saúde. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p.
- BRITTA, E. A. et al. Benzaldehyde thiosemicarbazone derived from limonene complexed with copper induced mitochondrial dysfunction in Leishmania amazonensis. *PloS one*, v. 7, n. 8, p.41440, 2012.

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

CAPUTTO, M. E. et al. Thiosemicarbazones derived from 1-indanones as new anti-Trypanosoma cruzi agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 22, p. 6818-6826, 2011.

CARDOSO, M.V.L. **Síntese e avaliação Tiossemicarbazonas e Tiazolinonas com inibidores da protéase cruzaina do trypanosoma cruzi**. Trabalho de conclusão de curso (TCC) – Departamento de ciências farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife-PE, pg.104. (2008).

CLAESSENS, S.; HABONIMANA, P.; KIMPE, N. D. Synthesis of naturally occurring naphthoquinone epoxides and application in the synthesis of β -lapachone. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, p. 3790-3795, 2010.

COELHO, Narcimário P. **Síntese de Tiossemicarbazonas Aldéidicas e Cetônicas Derivadas do (-)-canfeno**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá. Maringá, p. 201. (2012).

COSTA, P. et al. Substâncias carboniladas e seus derivados, 1ª ed., **Bookman**: Porto Alegre/MG, 2003.

COSTA, J. M. L. Modalidades Clínicas da Leishmaniose Tegumentar. In: BARRAL, A.; COSTA, J. M. L. (Orgs.). **Leishmanias e a leishmaniose tegumentar nas Américas**. 8 ed. Riode Janeiro: Fiocruz, 2011. 235 p.

CZUBATKA-BIENKOWSKA, A. et al. Thio-functionalized carbohydrate thiosemicarbazones and evaluation of their anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. **27**, 2713–2720 (2017).

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

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

DE ARAÚJO, M. V. et al. Evaluation on the leishmanicidal activity of 2-N,N'-dialkylamino-1,4-naphthoquinone derivatives. **Experimental Parasitology**, v.176, p.46-51, 2017.

DIAS CEZAR, R. Planejamento e síntese de novos híbridos moleculares de hidrazidas e naftoquinonas como potenciais agentes antimicrobianos. 2018. 30p. **Dissertação** (Mestrado) – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo grande, 2018.

DUARTE, D. S. et al. Chemical characterization and biological activity of Macfadyena unguis-cati (Bignoniaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 52, n. 3, p.347-352, 2000.

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

EL-SABBAGH, O. I., et al. Synthesis of new 2(1*H*)-quinoxalinone derivatives for antimicrobial and antiinflammatory evaluation. **Medicinal Chemistry Research**. 18, 782–797 (2009).

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

FERREIRA, S. B. et al. β -Lapachona: Sua importância em Química Medicinal e Modificações Estruturais. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 2, p. 140-160, 2010.

FIORAVANTI, R., et al. N-((1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)anilines: A novel class of anti-RSV agentes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 25, p. 2401-2404, 2015.

GAFNER, S., et al. Antifungal and antibacterial naphthoquinones from newbouldia laevis roots. **Phytochemistry**, v.42, 1315. 1996.

GLANS, H. et al. Cutaneous, mucocutaneous and visceral leishmaniasis in Sweden from 1996–2016: a retrospective study of clinical characteristics, treatments and outcomes. **BMC infectious diseases**. [s.l.], v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.

GLINMA, B. et al. Trypanocidal and cytotoxic evaluation of synthesized thiosemicarbazones as potential drug leads against sleeping sickness. **Molecular biology reports**, v. 41, n. 3, p. 1617-1622, 2014.

GLISONI, R. J. et al. Antiviral activity against the hepatitis C virus (HCV) of 1-indanone thiosemicarbazones and their inclusion complexes with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 3, p. 596-603, 2012.

GOULART, et al. Trypanocidal activity and redox potential of heterocyclic- and 2-hydroxy-naphthoquinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** (15): 2043-2048. 1997.

GOUVEIA, A. L. A. **Atividade leishmanicida *in vitro* de novos derivados heterocíclicos tiazolidínicos e tiossemicarbazonas**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, 119. 2019.

GUIMARÃES, D. G.; et al. Synthesis and antileishmanial activity of naphthoquinone-based hybrids. **Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêuticas**. Vol. 50(2), 505-521, 2021.

HANDLER, M. Z. et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. **Journal of the American Academy Dermatology**, v. 73, n. 6, p. p. 911-926, 2015.

HUSSAIN, H. et al. Lapachol: an overview. **Arkivoc**, v. II, p. 145-171, 2007.

ITO, C. et al. Chemical constituents of *Avicennia alba*. Isolation and structural elucidation of new naphthoquinones and their analogues. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 48, n. 3, p.339-43, 2000.

IQBAL, H. et al. Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**. [s.l.], v. 6, n. 1, p. 1-5, 2016.

JACOMINI, A. P., et al. Synthesis and evaluation against *Leishmania amazonensis* of novel pyrazolo[3,4-d]pyridazinone-*N*-acylhydrazone-(bi)thiophene hybrids. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 124, p. 340-349, 2016.

JUNIOR, A. S. A. **Avaliação da atividade esquistossomicida e análise ultraestrutural de derivados indol-tiossemicarbazonas**. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, 119. 2017.

KAYE, P. M. et al. Leishmaniasis immunopathology: impact on design and use of vaccines, diagnostics and drugs. In: **SEMINARS IN IMMUNOPATHOLOGY**, 2020, Berlin. Berlin: Heidelberg, 2020. p. 247-264.

KERIMOV, I., et al. Synthesis, antifungal and antioxidant screening of some novel benzimidazole derivatives. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**. v.22, 696–701 (2007).

KEVRIC, I. et al. New world and old world *Leishmania* infections: a practical review. **Dermatologic clinics**. [s.l.], v. 33, n. 3, p. 579-593, 2015.

KUBATA, B.K. et al. A Key Role for Old Yellow Enzyme in the Metabolism of Drugs by *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Experimental Medicine**. v.196, n. 9, p. 1241-1251, nov, 2002.

LEE, Y. R. et al. A concise route for the synthesis of pyranonaphthoquinone derivatives. **Synthesis**, n. 18, p. 3026-3034, 2005.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.23, p. 3-25, 1997.

LIRA, L. M. et al. Avaliação da atividade biológica do lapachol extraído da tabebuia *Avellanadae*: uma revisão. **Caderno de graduação** – Departamento de Ciências Biológicas da UNIT. Aracajú - SE, 2022.

LOPES, R. A. P. **Síntese e avaliação *in vitro* de novos derivados de tiossemicarbazonas como compostos biologicamente ativos**. 2022. 192p. Dissertação (Pós-Graduação em Química bioorgânica) – Universidade nova de Lisboa, Portugal, 2022.

MACARINI, A. F. **Design, Síntese e atividade *in silico* e *in vitro* de heterociclos pirazólicos como inibidores da cox-2**. Dissertação – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade do vale do Itajaí. Itajaí - SC.2019.

MEIRA, R. M. V. **Estudo do mecanismo de ação e atividade terapêutica Da naftoquinona LQB-166 na leishmaniose cutânea experimental.** TESE – Universidade do estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro – RJ.2019.

MELOS, J. L. R. et al. Novel 3,4-methylenedioxyde-6-X-benzaldehyde-thiosemicarbazones: Synthesis and antileishmanial effects against *Leishmania amazonensis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 103, p. 409-417, 2015.

MENEZES, J. P. B. et al. Advances in development of new treatment for leishmaniasis. **BioMed research international**, v. 2015, p.1-11, 2015.

MILARÉ, A. C. F. H. R. **Atividade leishmanicida e alterações morfológicas em *Leishmania (Leishmania) amazonensis* tratadas com lapachol e β -lapachona.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá - PR, 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.

MOHAMMED, A. S. A. et al. *Leishmania* lipophosphoglycan components: a potent target for synthetic neoglycoproteins as a vaccine candidate for leishmaniasis. **Carbohydrate polymers**. [s.l.], v. 237, n. 1, p. 116-120, 2020.

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

MUKHERJEE, B. et al. Antimony-Resistant *Leishmania donovani* Exploits miR-466i To Deactivate Host MyD88 for Regulating IL-10/IL-12 Levels during Early Hours of Infection. **The Journal of Immunology**, v. 195, n.6, p. 2731-2742, 2015.

MUTHUKUMAR, V. A.; GEORGE, S.; VAIDHYALINGAM, V. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1-(1-((Substituted) methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl) thiosemicarbazide. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 7, p. 1461-1464, 2008.

NADLER, C. et al. Diagnosis and management of oral leishmaniasis-case series and literature review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 72, n. 5, p. 927-934, 2014.

NIEVA, C. A. B. et al. An appraisal of the scientific current situation and new perspectives in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**. v. 1, n. 1, p. 1059-1088, 2021.

NERES, R. V. P. DOS S. **Semicarbazonas e tiossemicarbazonas análogas à tioacetazona: síntese, estudos *in silico* e avaliação de atividade antituberculose.** TCC, Licenciatura em Química. p.79., Universidade Federal do Paraná. Londrina - PR, 2021.

OLIVEIRA, S. S. C. et al. Overcoming multi-resistant leishmania treatment by nanoencapsulation of potent antimicrobials. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**. v. 96, n. 8, 2020.

OLIVEIRA, A.B.; et al. Estrutura química e atividade biológica de naftoquinonas de Bignoniáceas brasileiras. **Química Nova**, v.13, n.4, p. 302-307, 1990.

PANDEY, S. C.; KUMAR, A.; SAMANT, M. Genetically modified live attenuated vaccine: a potential strategy to combat visceral leishmaniasis. **Parasite immunology**. v. 42, n. 9, p. 127-132, 2020.

PARK, B.-S. et al. Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC (Taheebo) against *Helicobacter pylori*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, p. 255-262, 2006.

PAVIA, D. L. et al. Introdução à Espectroscopia. Tradução da 4ª edição norte-americana. Cengage Learning, 2010.

PHAM, T. T.; LOISEAU, P.M.; BARRATT, G. Strategies for the design of orally bioavailable antileishmanial treatments. **International Journal of Pharmaceutics**, v.454, n.1, p. 539-552, 2013.

PIMENTEL, M. I. F. et al. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 254-256, 2011.

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

RAVELO, A. G.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; PÉREZ-SACAU, E. Studies in Natural Products Chemistry. **Elsevier B.V**, 2003. p. 719-760.

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

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.380p.

ROJAS, R. et al. Resistance to Antimony and Treatment Failure in Human *Leishmania (Viannia)* Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v.193, n. 10, p.1375-1383, 2006.

ROBERTS, L.; JANOVY, J. **Foundations of Parasitology**. 8ª Edição, 2009.

SALMON-CHEMIN, L; et al. 2- and 3-Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Subversive Substrates of Trypanothione Reductase and Lipoamide Dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: Synthesis and Correlation between Redox Cycling Activities and in Vitro Cytotoxicity. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 44, p. 548 565, 2001.

SCHUBACH, A. de O.; DUQUE, M. C. de O. O tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina intralesional. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. Brasília, v. 5, n. 3, p.1-3, 2017.

SAGRERO-NIEVES, L. Isolation of lapachol from *Diphy sarobinoides*. **Journal of Natural Products**, v. 49, n. 3, p.547,1986.

ŞAHIN, S.; DEGE, N. A newly synthesized small molecule: the evaluation against Alzheimer's Disease by *in silico* drug design and computational structure analysis methods. **Journal of Molecular Structure**, v. 1236, p. 130337, 2021.

SAIZARBITORIA, C. T.; et al. Bioactive Furonaphthoquinone from *Tabebuia Barbata*, (Bginoniaceae). **Acta Científica Venezolana**, v.48, n.1, p. 42-46, 1997.

SANTOS, A. F. et al. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-3-alkyl-1,4- naphthoquinones and derivatives. **International journal of parasitology**, 30(11): 1199-1202. 2001.

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

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.

SHAO, J. et al. Thiosemicarbazone Cu (II) and Zn (II) complexes as potential anticancer agents: Syntheses, crystal structure, DNA cleavage, cytotoxicity and apoptosis induction activity. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 136, p. 13-23, 2014.

SINGH, P. et al. Radermachol and naphthoquinone derivatives from *Tecomella undulata*: Complete ¹H and ¹³C NMR assignments of radermachol with the aid of computational ¹³C shift prediction. **Indian Journal of Chemistry**, v. 47B, p. 1865-1870, 2008.

SINGH, P.; JAIN, R.; KRISHNA, V. Chemical transformation of lapachol to dehydroiso- α -lapachone and related quinones. **Indian Journal of Chemistry**, v. 40B, p. 89-92, 2001.

SILVA, B.C.U. **Estudo de ADME de candidatos a fármacos para o tratamento da leishmaniose visceral e tripanossomíase americana**. Dissertação – Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Araraquara-SP, pg.106. (2019).

SILVA, E. P. **Síntese de β -feniltiossemicarbazonas derivadas de isatina e estudo *in vitro* da atividade antibacteriana**. Dissertação – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa - PB, 2020.

SILVA, Z. S. **Estudo de espectroscopia na região do infravermelho do lapachol, da β -lapachona e do hidroxilapachol**. TCC – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia e Pesquisa Goiano, Urutaí - GO, 2021.

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

SOEIRO, M.N.Z; DE CASTRO, S.L. Screening of Potential anti- Trypanosoma cruzi Candidates: In Vitro and In Vivo Studies. **The Open Medicinal Chemistry Journal**. v. 5, p. 21-30, 2011.

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, p. 1670- 1672, 2008.

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

SOLOMONS, Graham T. W.; FRYHLE, Craig B. **Química Orgânica**. 7ª ed. Rio de Janeiro: LTC. v. 2, 2002.

SRIVASTAVA, S. et al. Laboratory confirmed miltefosine resistant cases of visceral leishmaniasis from India. **Parasites and Vectors**, v.10, n. 41, 2017.

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

SUNDAR, S; SINGH, A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. **Therapeutic advances in infectious disease**. v. 3, n. 3-4, p. 98-109, 2016.

TEIXEIRA, M. J. et al. *In vitro* and *in vivo* leishmanicidal activity of 2-Hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone (lapachol). **Phytotherapy Research**, v. 15, p. 44-48, 2001.

TENÓRIO, R. P. et al. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their *in vitro* anti-Toxoplasma gondii activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 15, p. 2575, 2005.

TESSIER, A. M. V.; DELAVEAU, P.; CHAMPION, B. Lipophilic quinones of the trunk wood of *Tabebuia serratifolia* (Vahl.) Nichols. **Annales Pharmaceutiques Francaises**, v. 46, n. 1, p. 55-57, 1988.

TIBÚRCIO, R. S. **Planejamento, síntese e avaliação do potencial de novos 2-aminoselenofenos como candidatos a fármacos leishmanicidas**. Dissertação – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2022.

WATERBEEMD, H. V; GIFFORD, E. ADMET *in silico* modelling: towards prediction

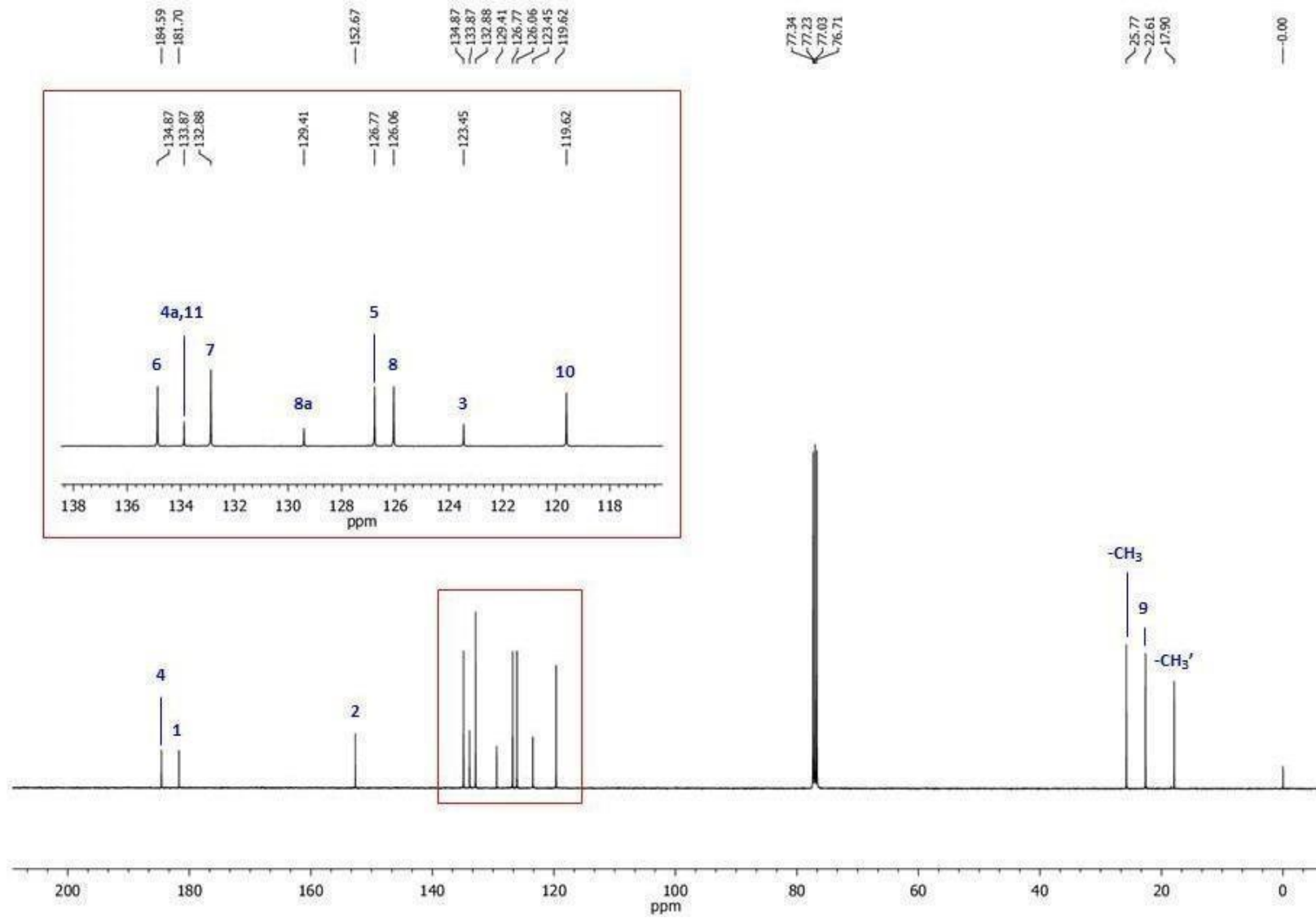
paradise?. **Nature reviews Drug discovery**, v. 2, n. 3, p. 192-204, 2003.

WALCOURT, A. et al. Anti-plasmodial activity of aroylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators: Effect on erythrocyte membrane integrity, parasite development and the intracellular labile iron pool. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 129, p. 43-51, 2013.

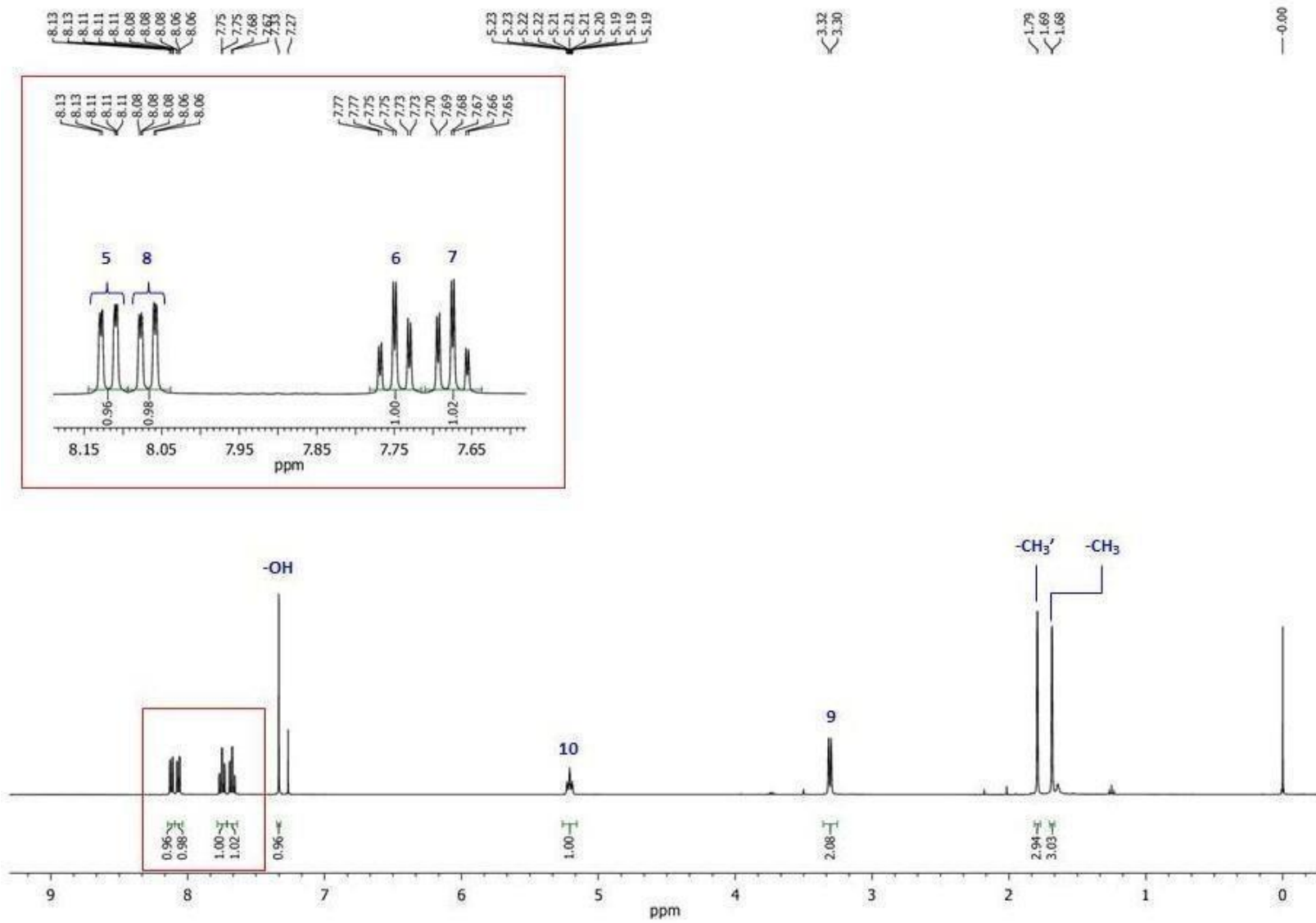
WHO. **Clinical forms of the leishmaniasis**. Disponível em: < <https://goo.gl/viqBhq>>
Acesso em: Jul 2022.

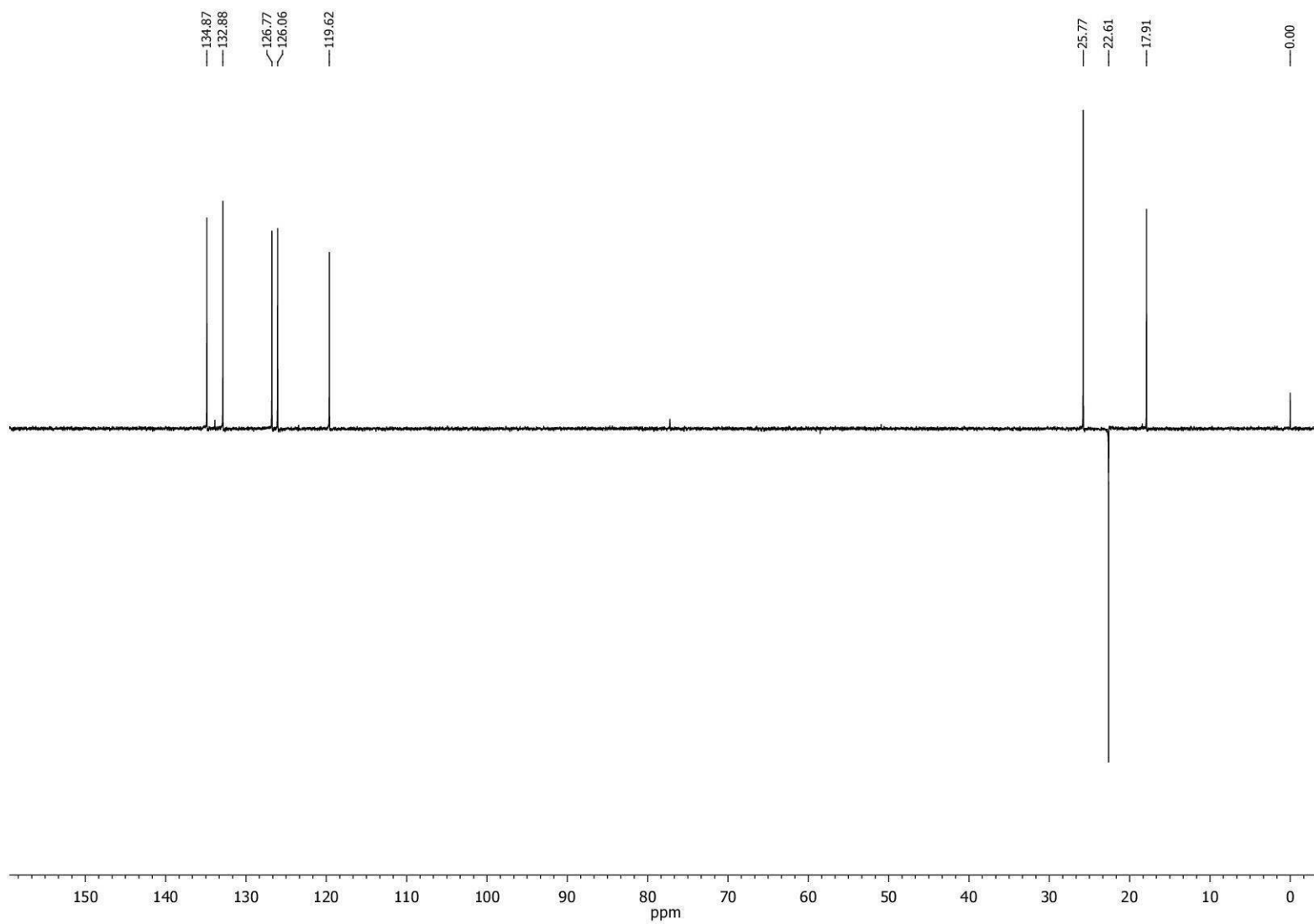
WHO. **Leishmaniasis**. Disponível em < https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1>. Acesso em: Jul 2021.

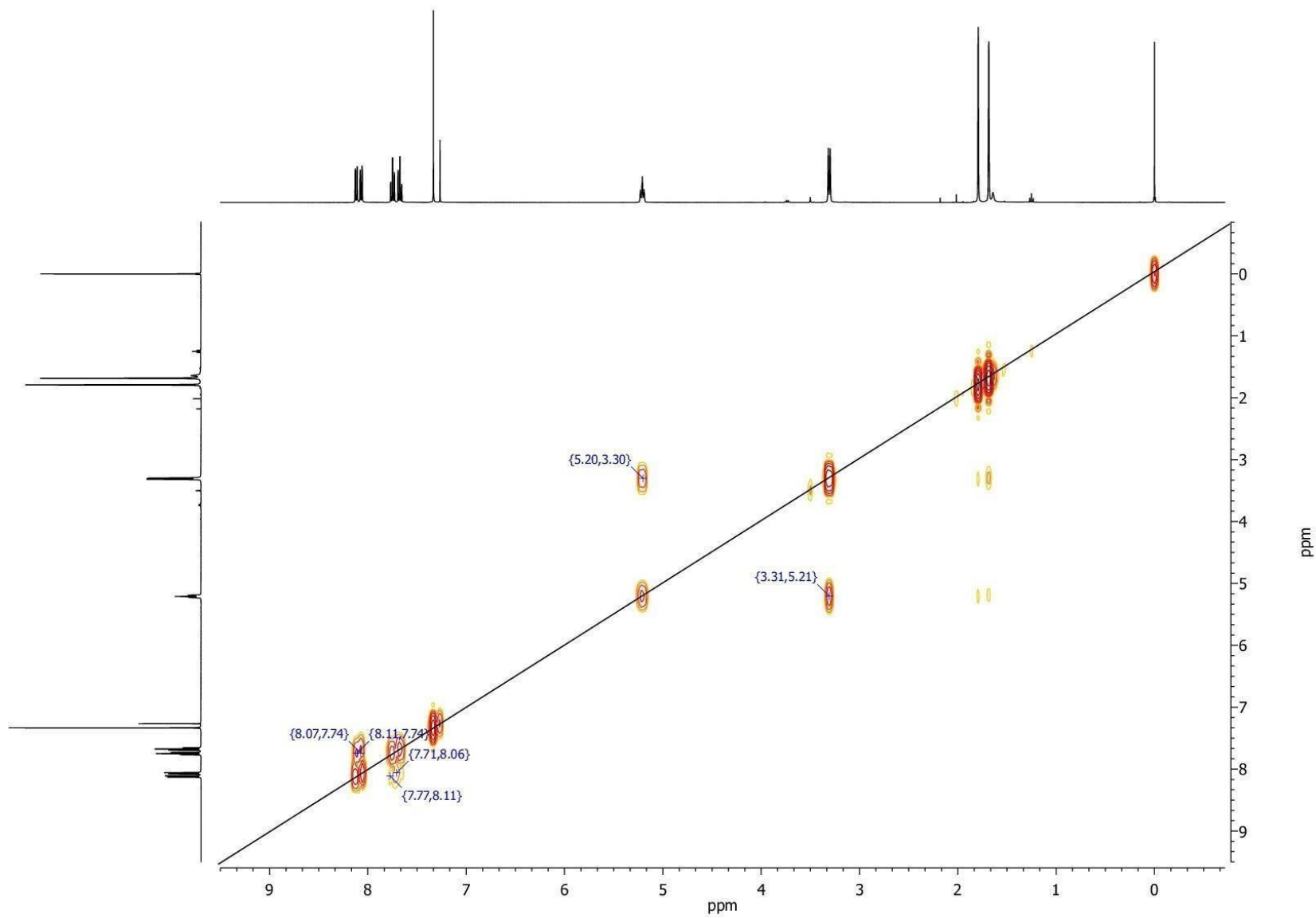
WHO. **Leishmaniasis**. Disponível em: < <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>.
Acesso em 06 janeiro 2022.

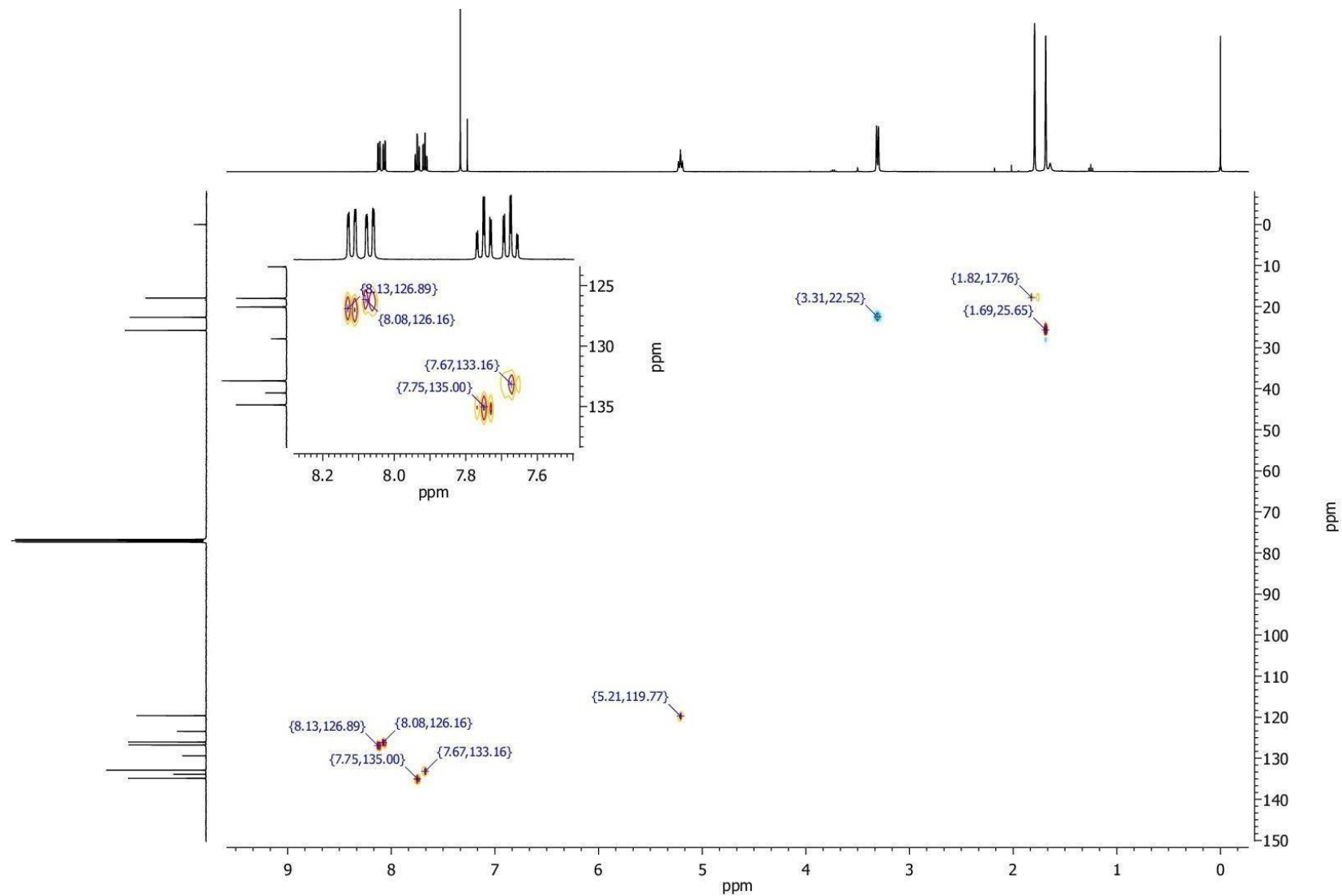
APÊNDICE 1 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do lapachol (1).

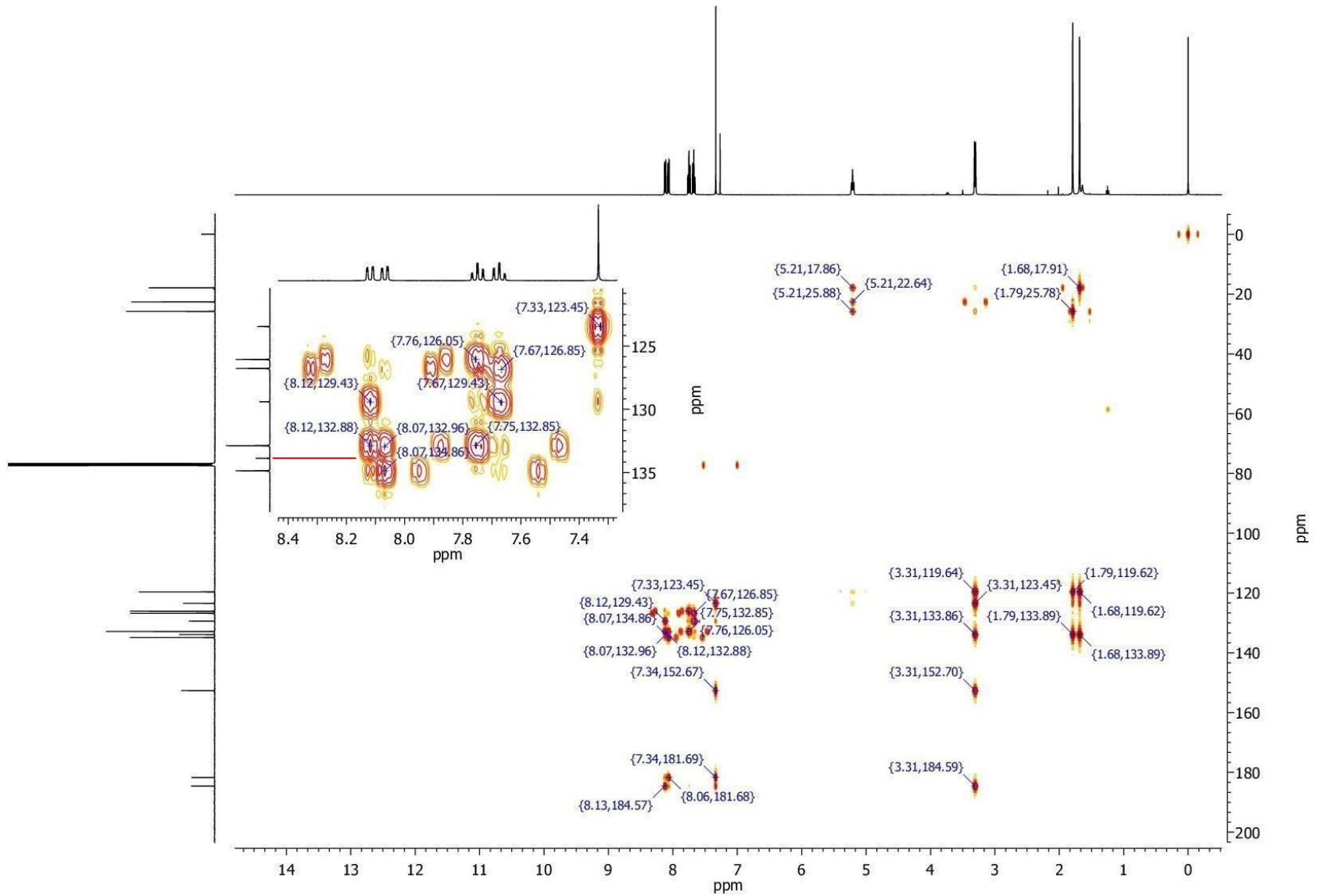
APÊNDICE 2 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1).

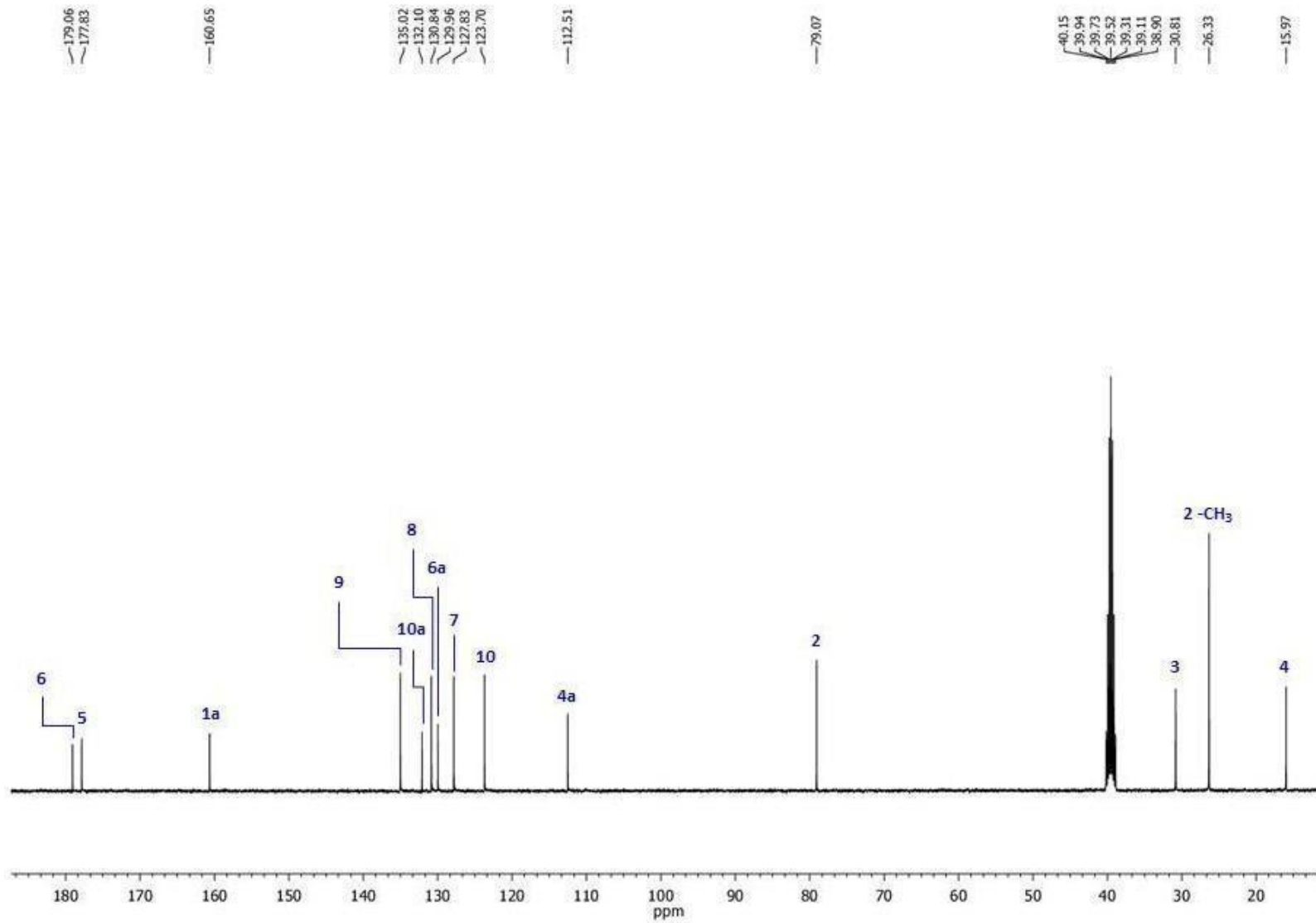


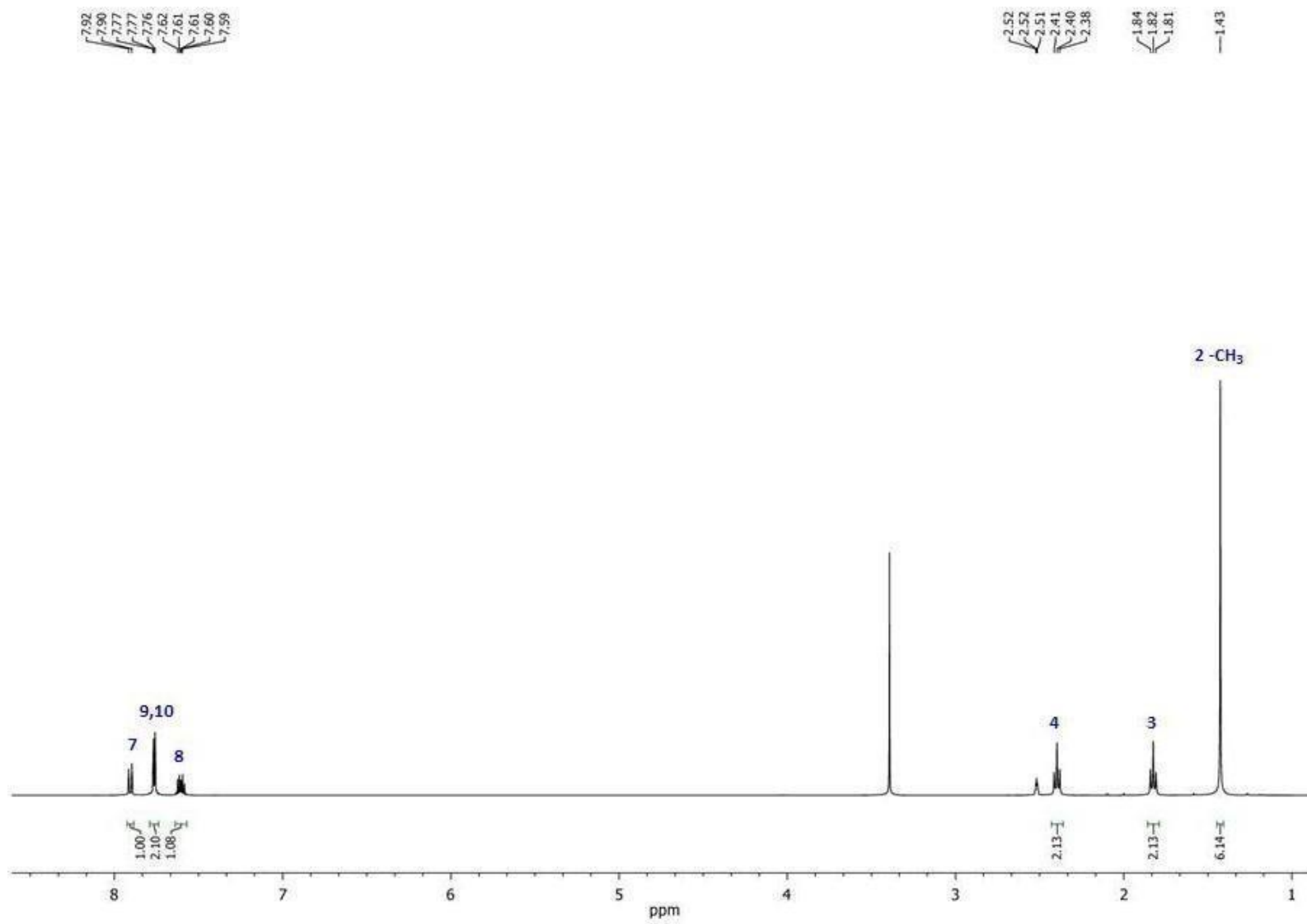
APÊNDICE 3 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) do lapachol (**1**).

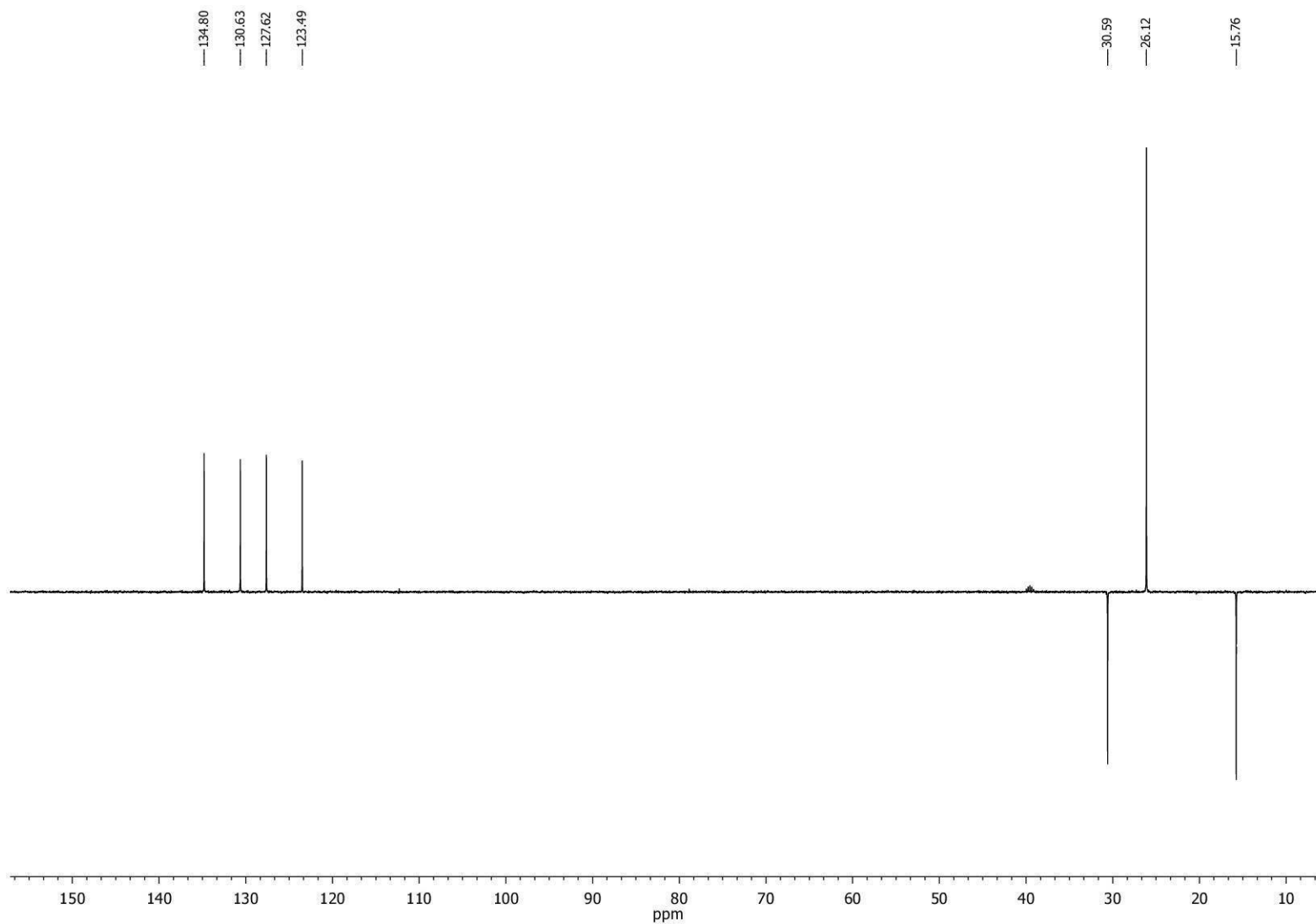
APÊNDICE 4 – Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1).

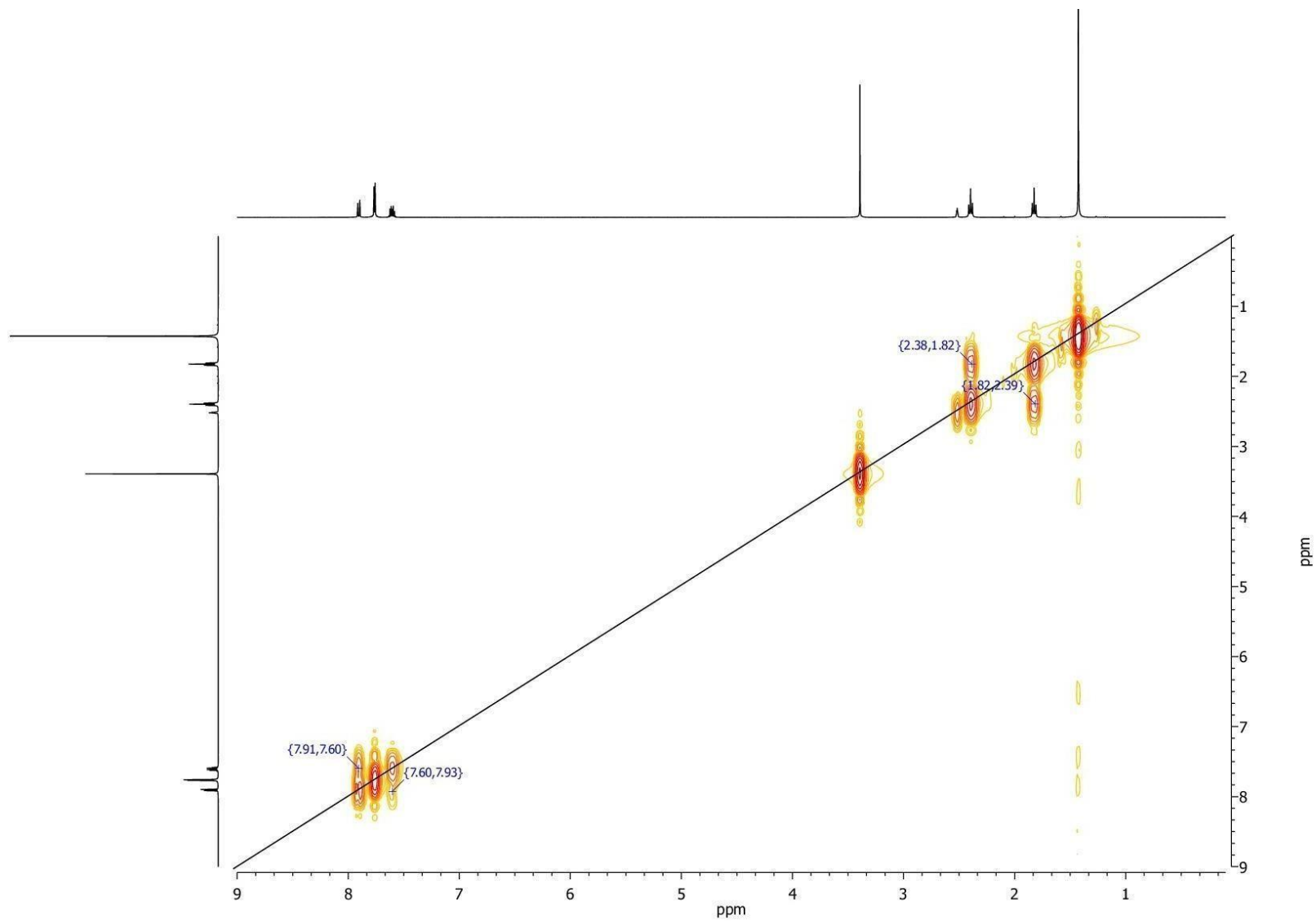
APÊNDICE 5 – Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (**1**).

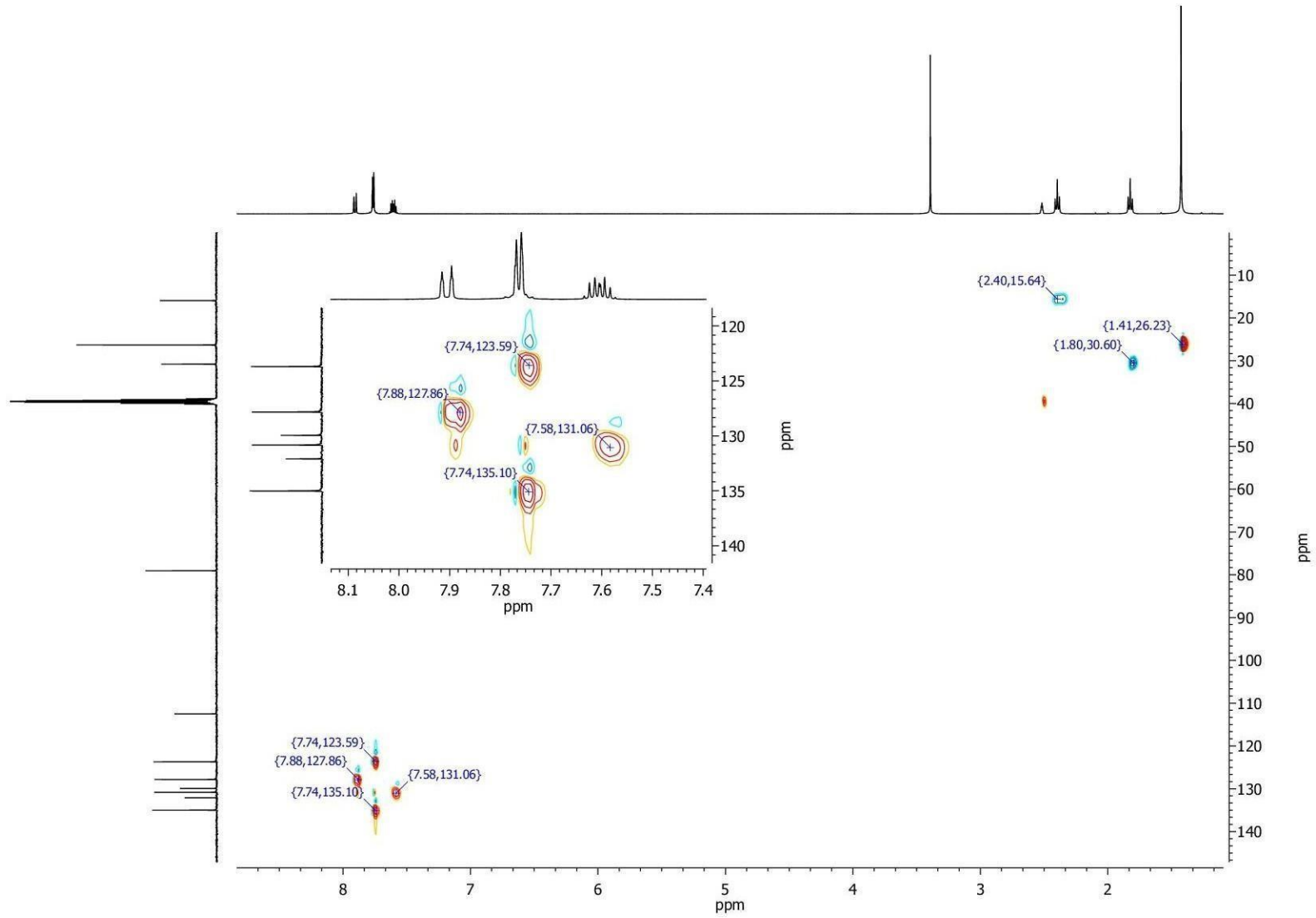
APÊNDICE 6 – Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, CDCl_3) do lapachol (1).

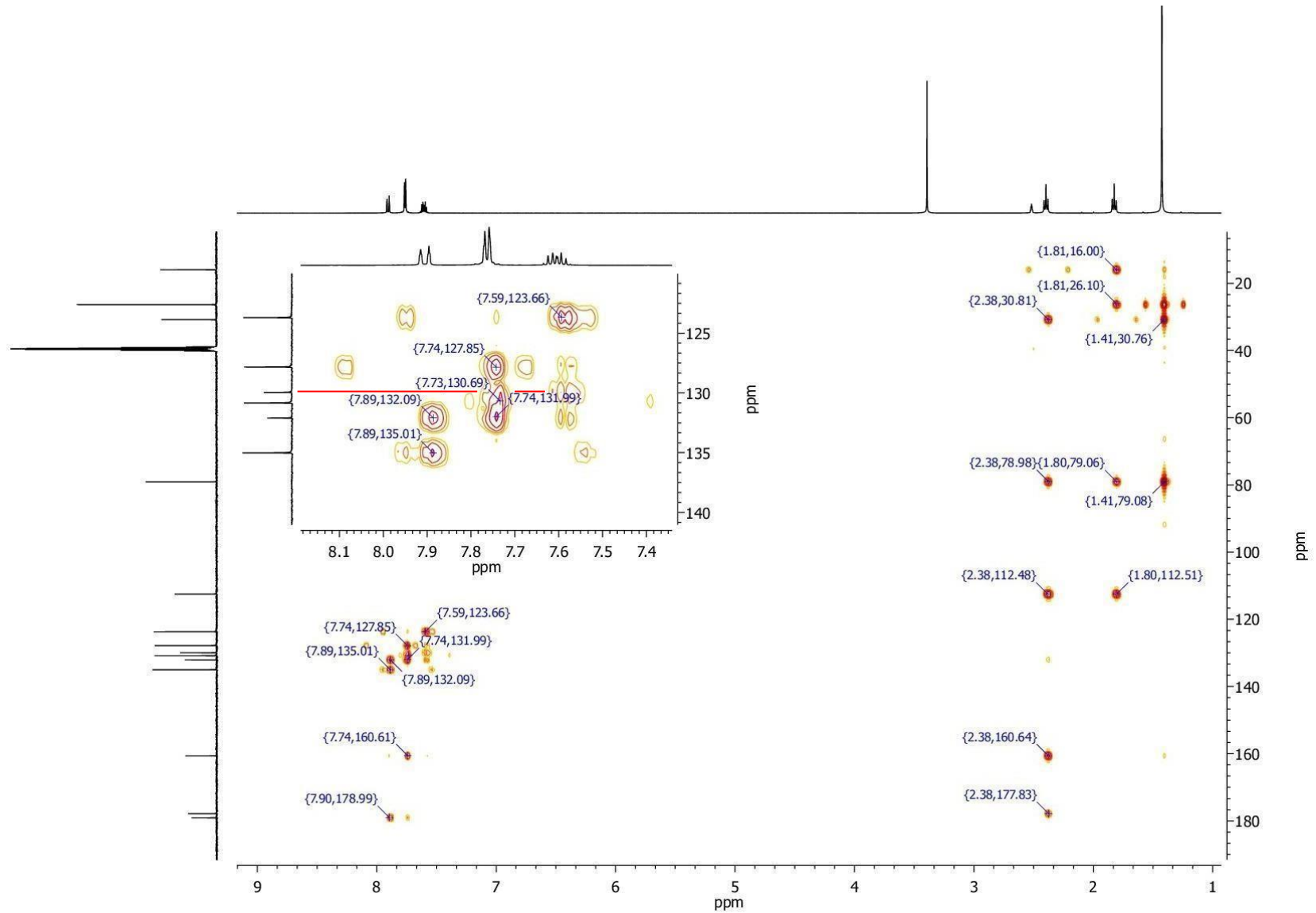
APÊNDICE 7 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) da β -lapachona (2).

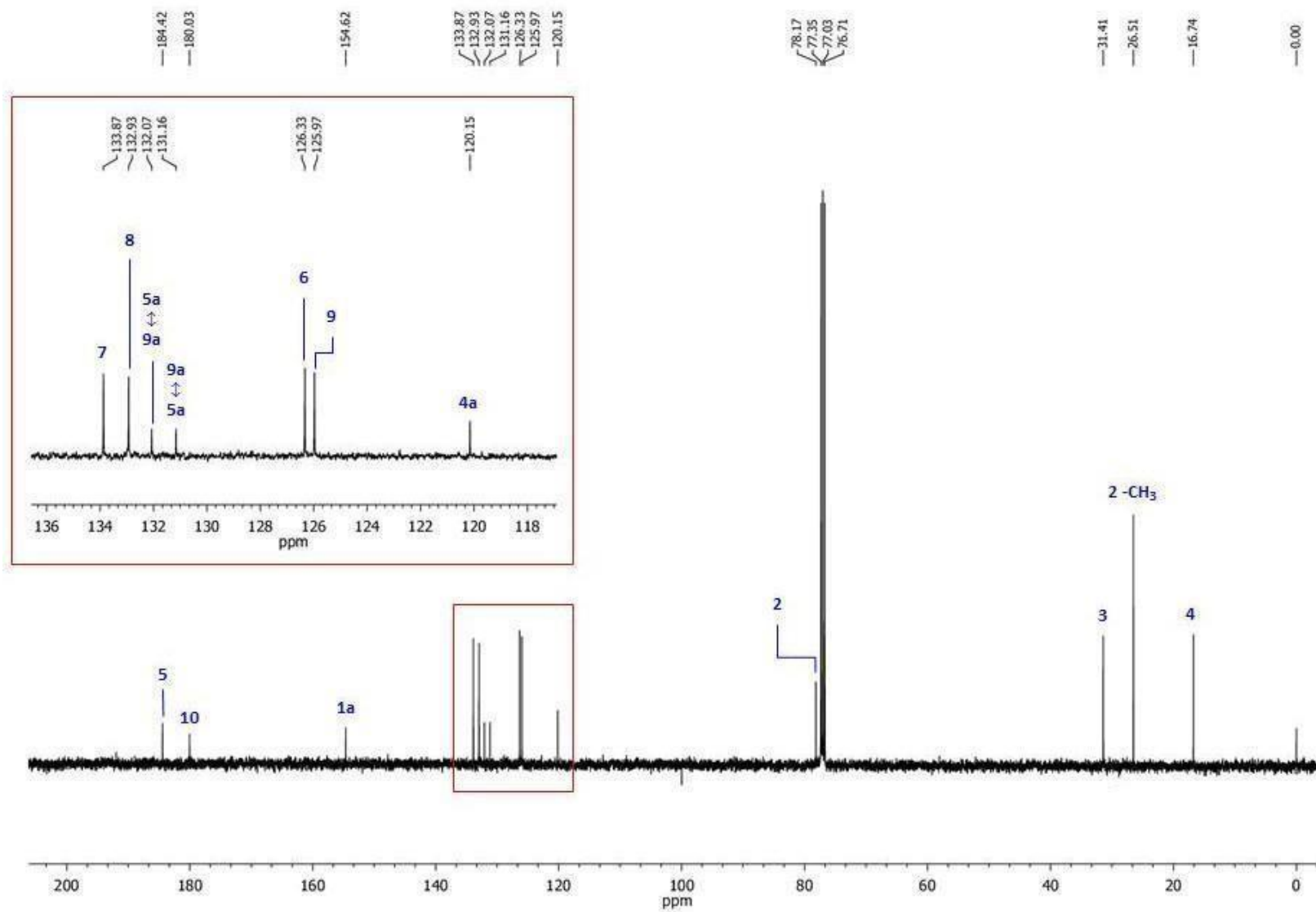
APÊNDICE 8 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (**2**).

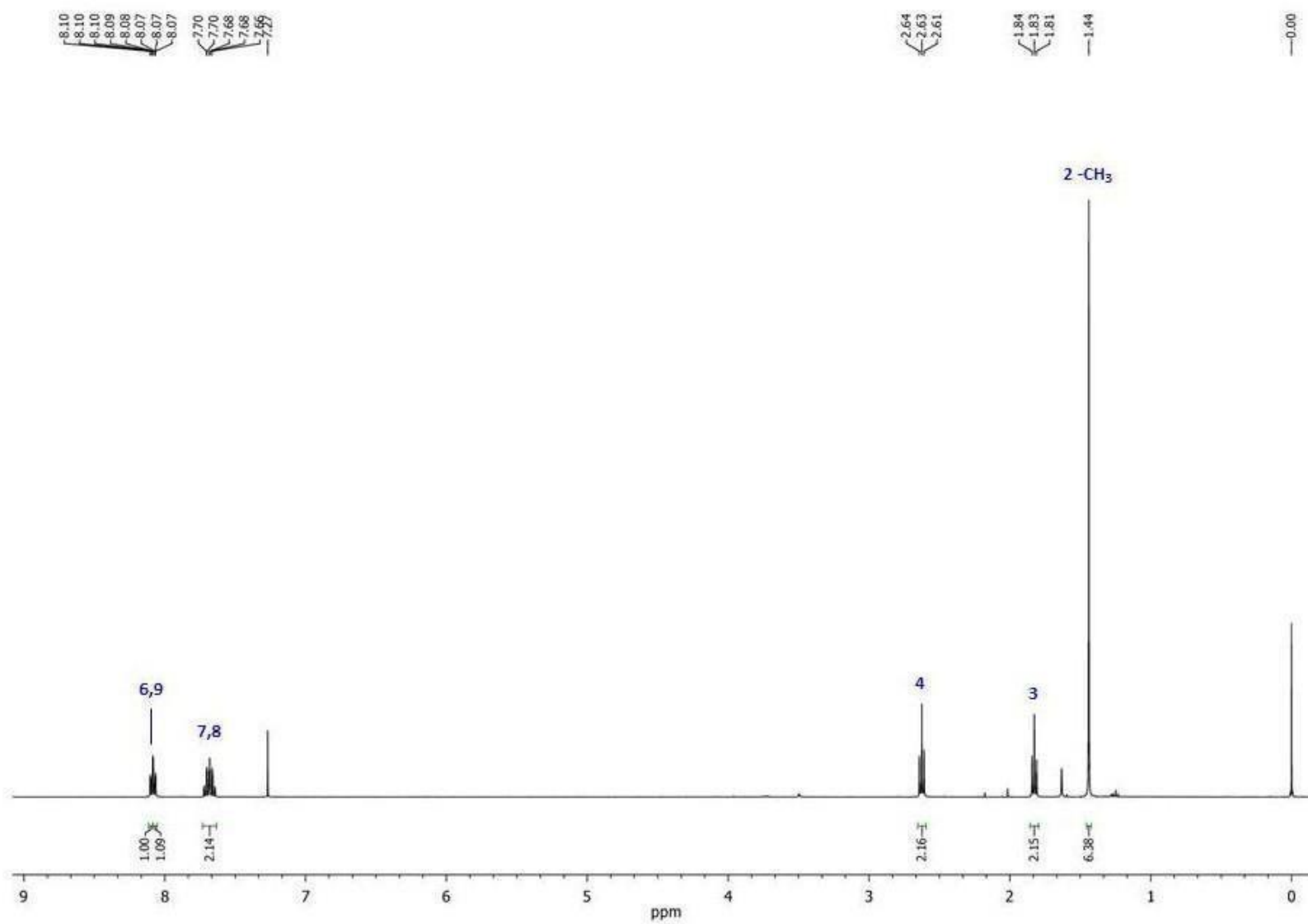
APÊNDICE 9 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (**2**).

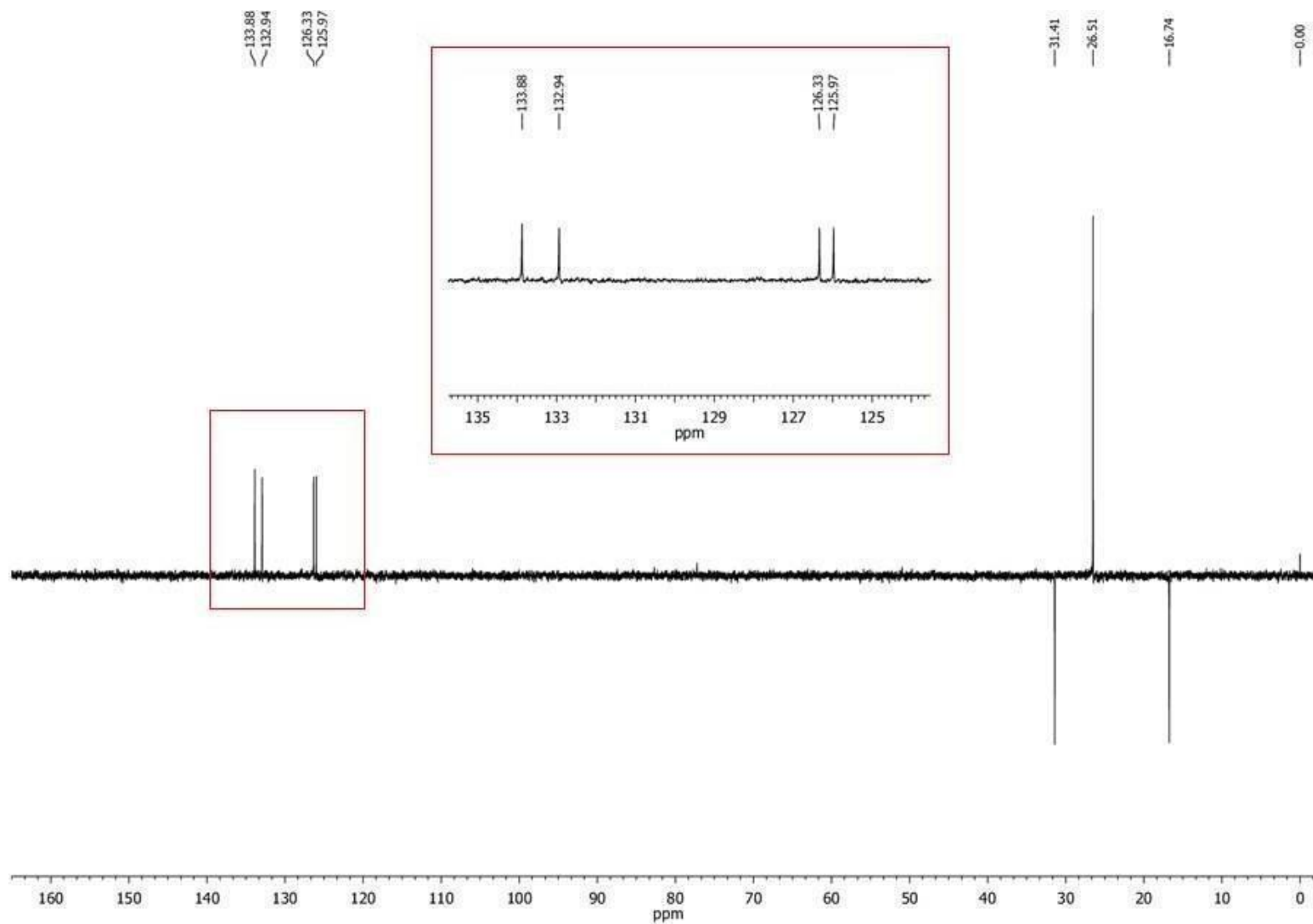
APÊNDICE 10 – Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (**2**).

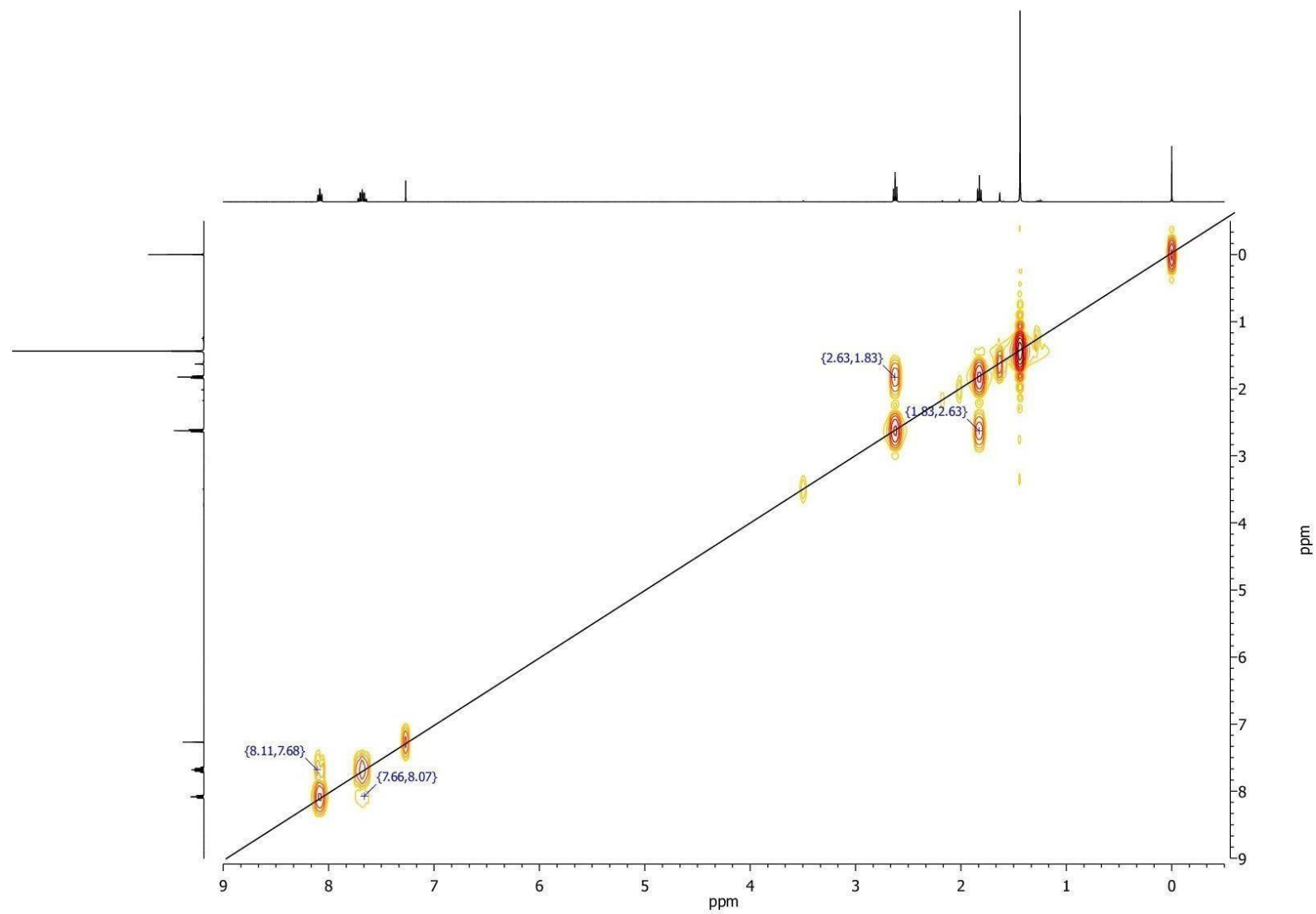
APÊNDICE 11 – Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (2).

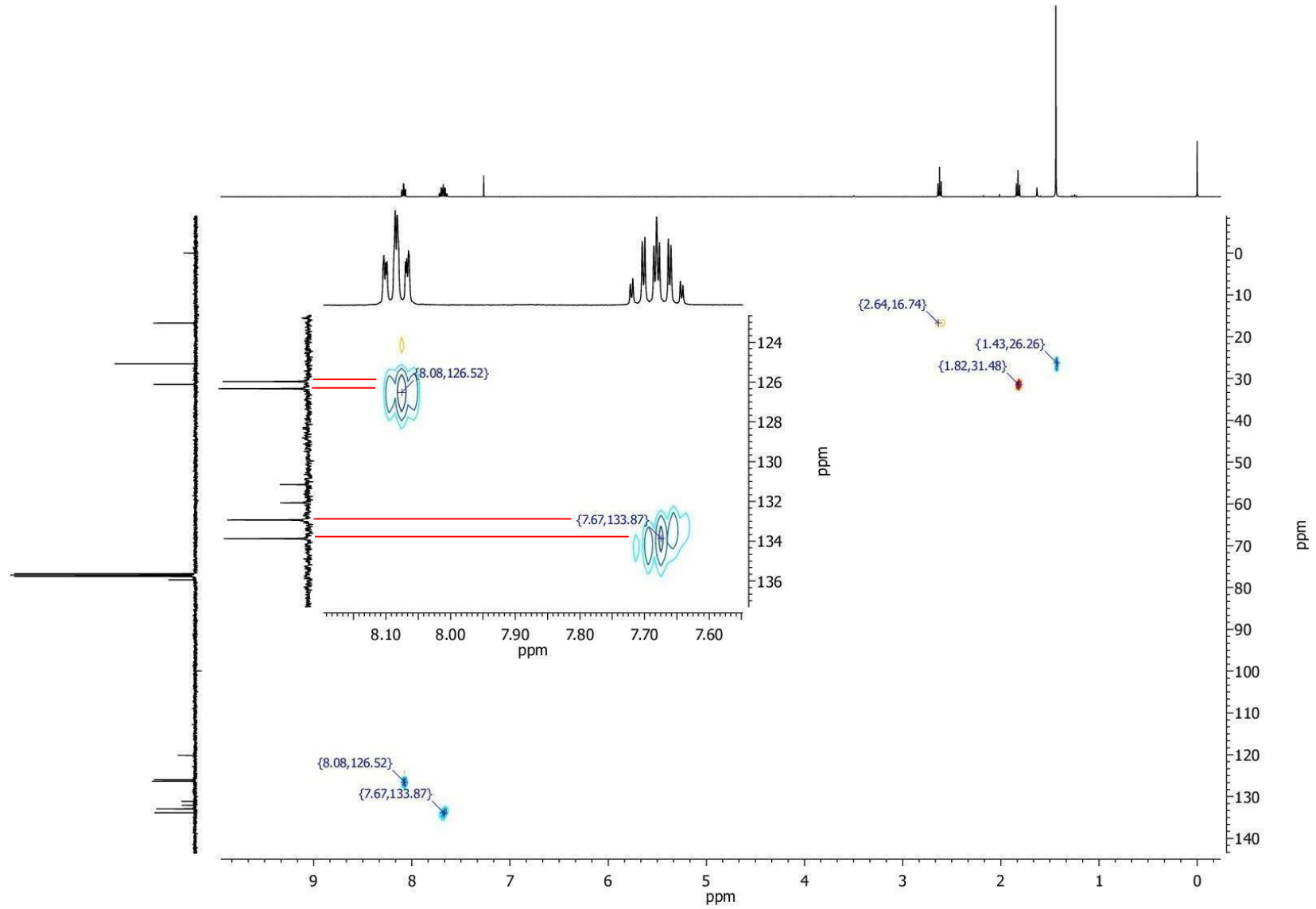
APÊNDICE 12 – Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) da β -lapachona (2).

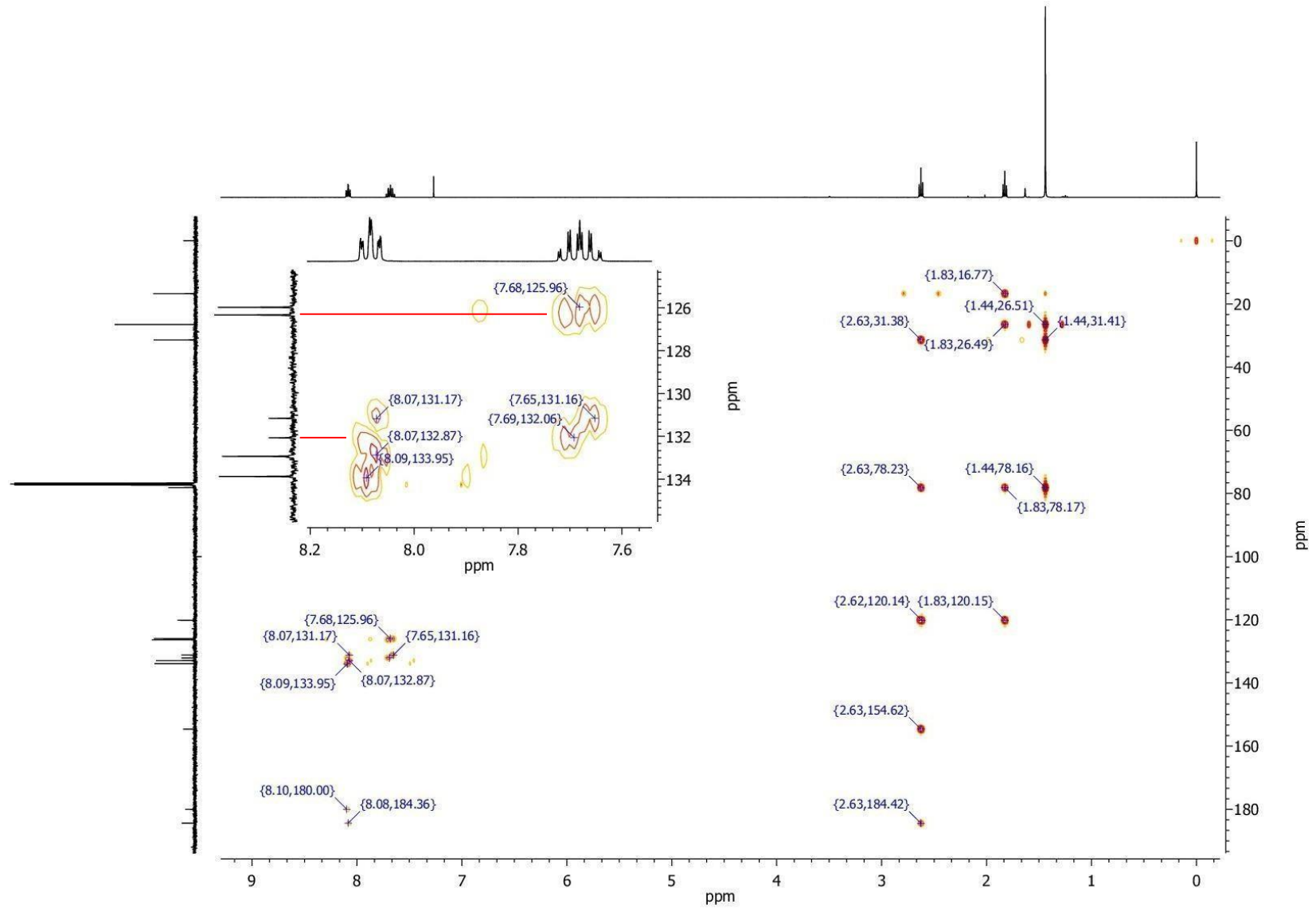
APÊNDICE 13 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**3**).

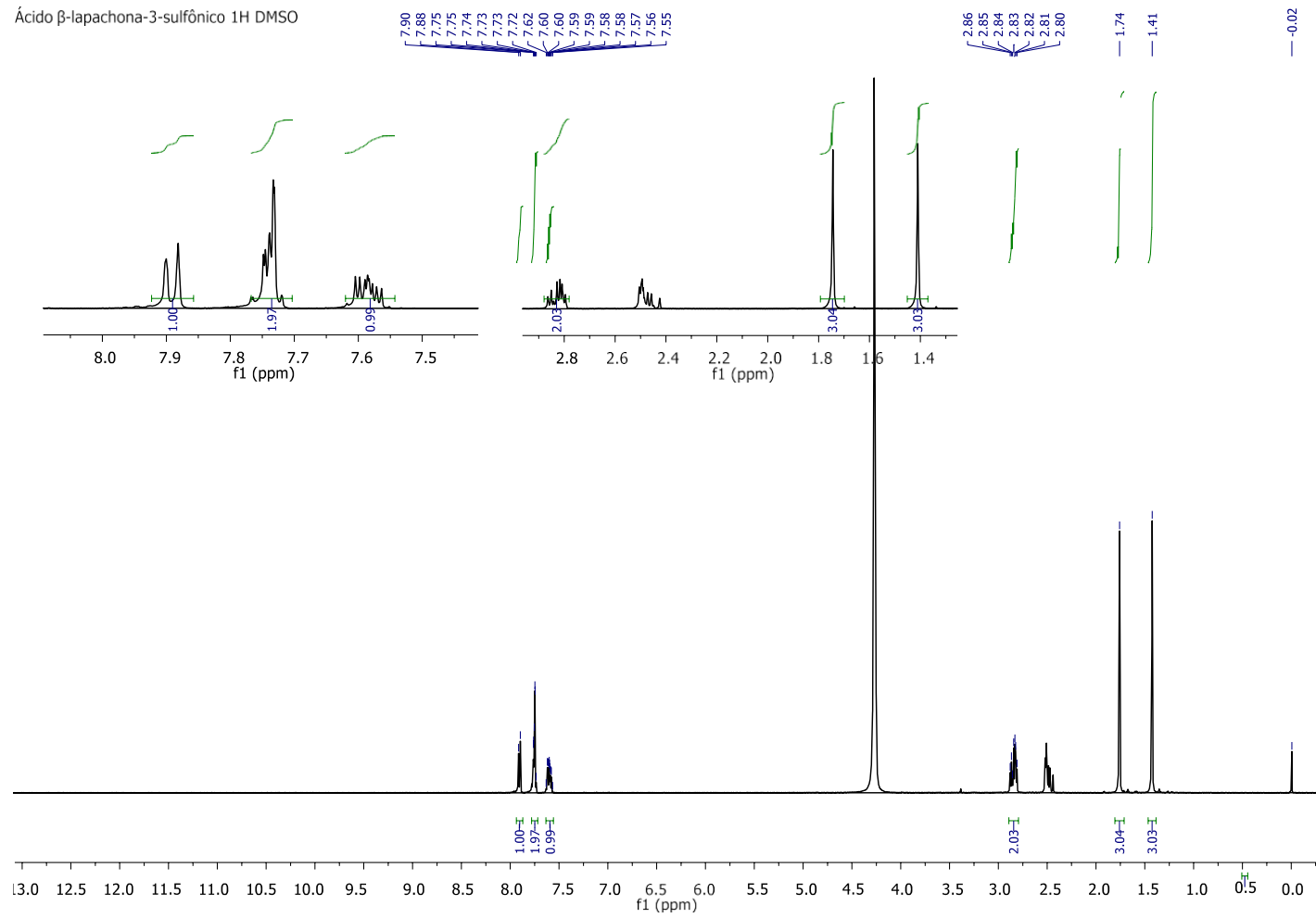
APÊNDICE 14 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**3**).

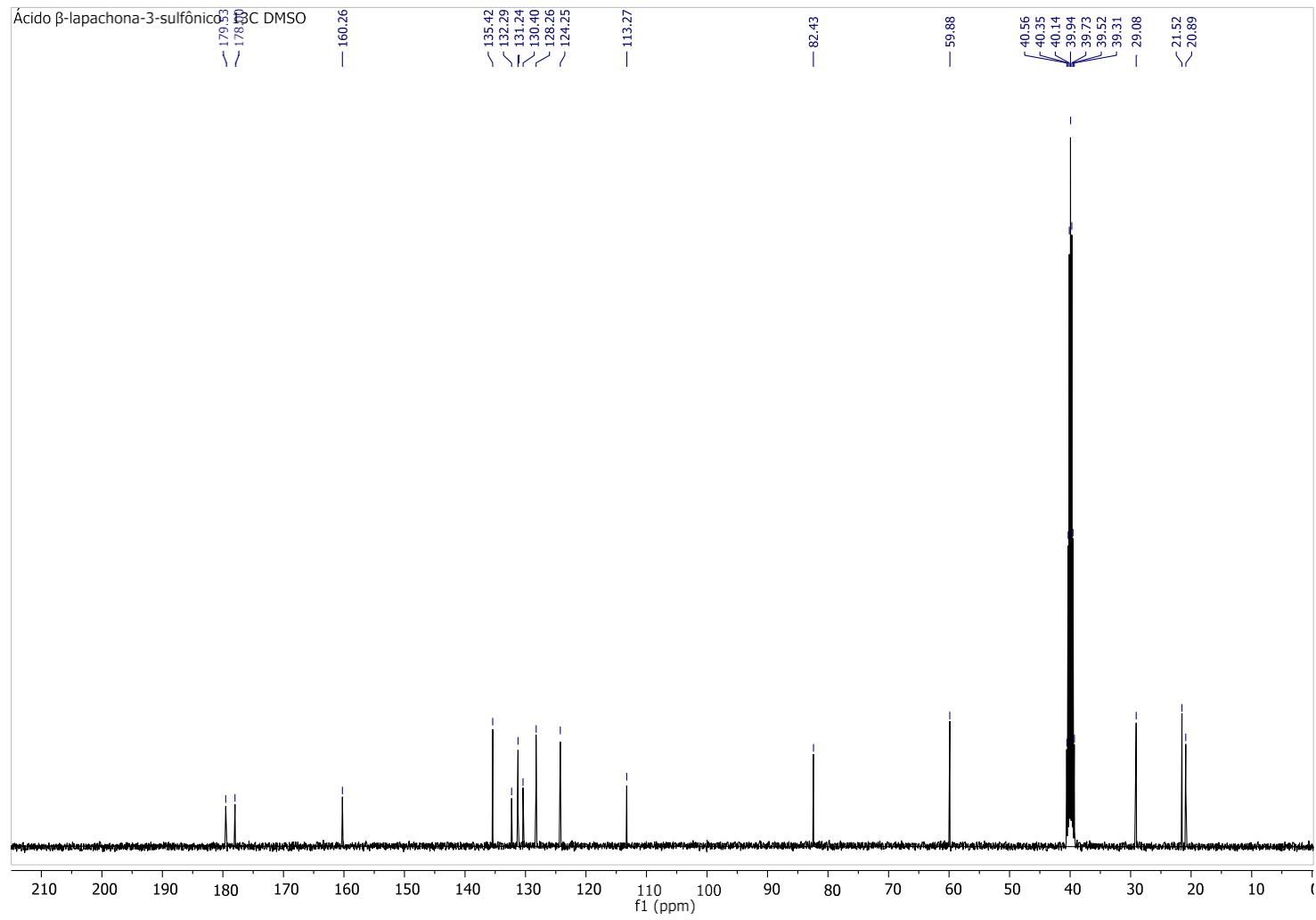
APÊNDICE 15 – Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (100 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**3**).

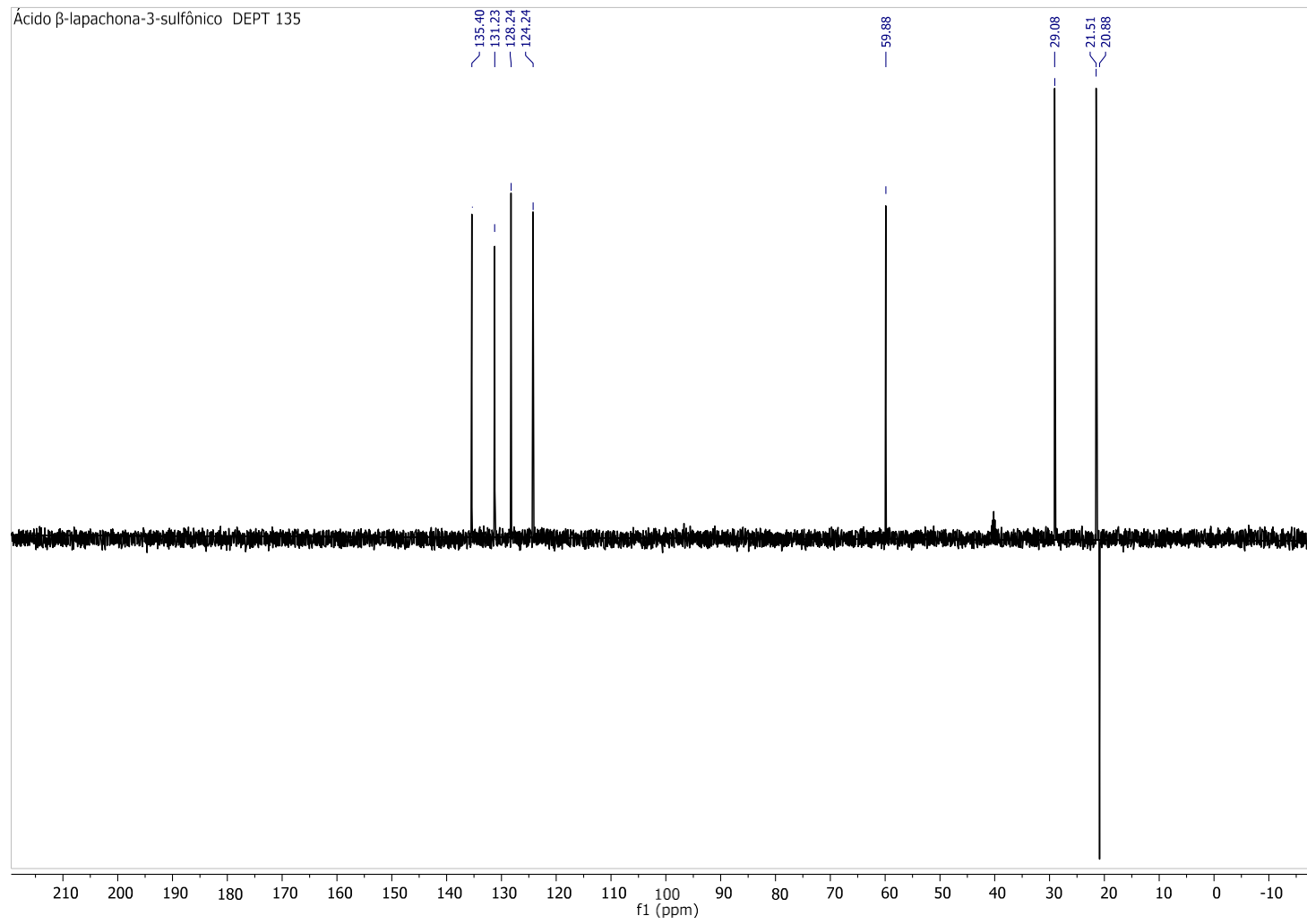
APÊNDICE 16 – Espectro de RMN de ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**3**).

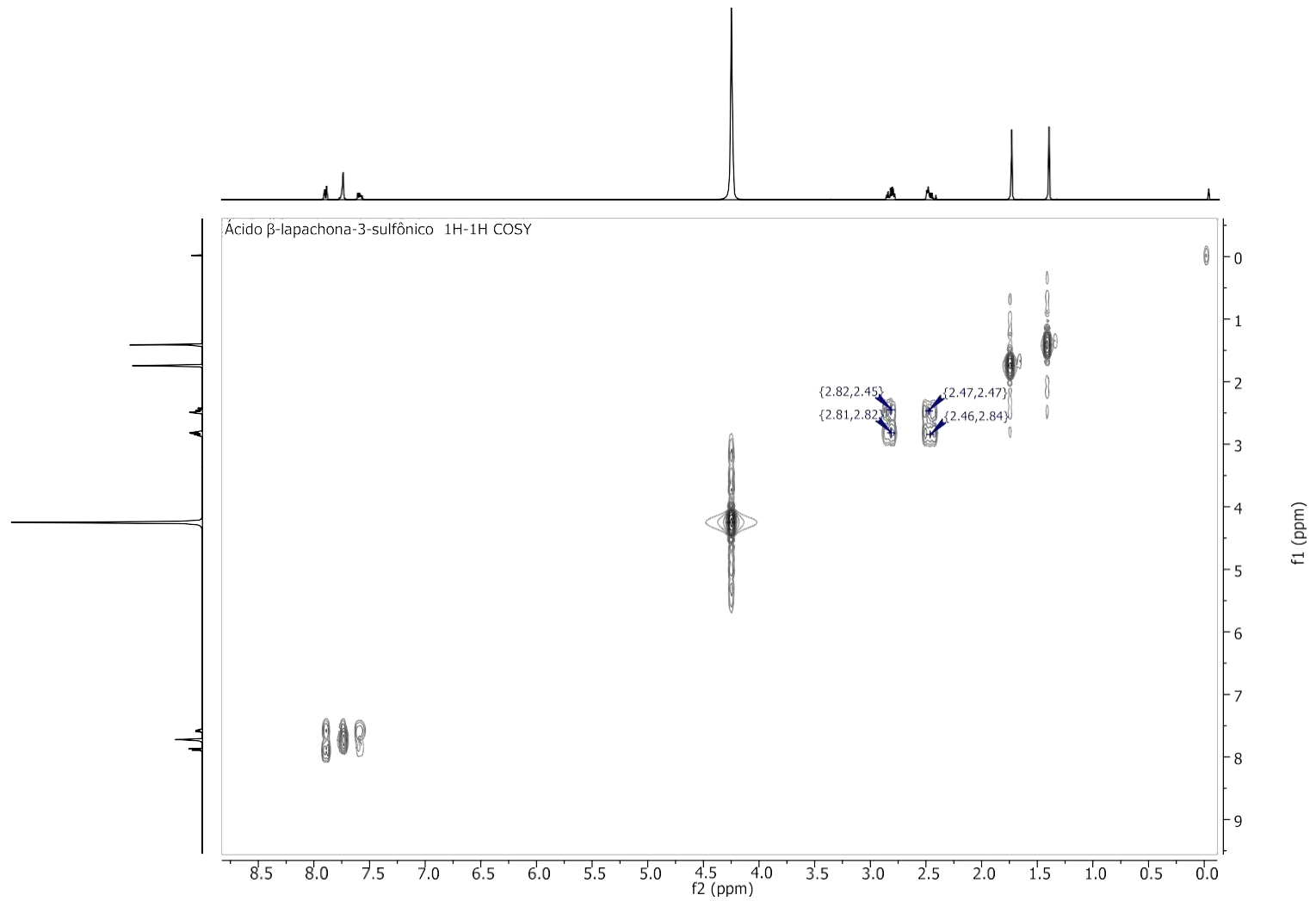
APÊNDICE 17 – Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HSQC (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**3**).

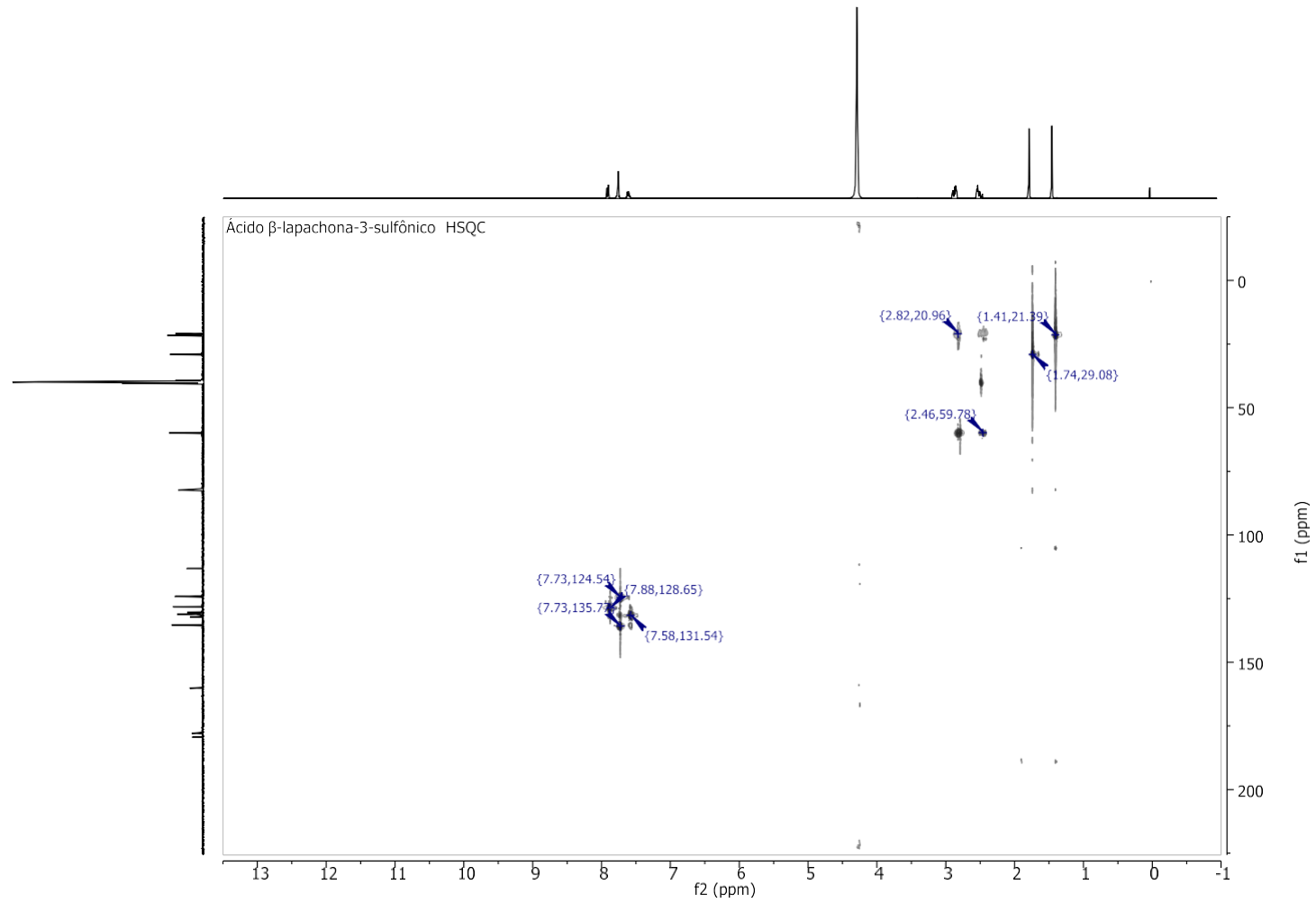
APÊNDICE 18 – Espectro de RMN de ^1H , ^{13}C -HMBC (400 MHz, CDCl_3) da α -lapachona (**3**).

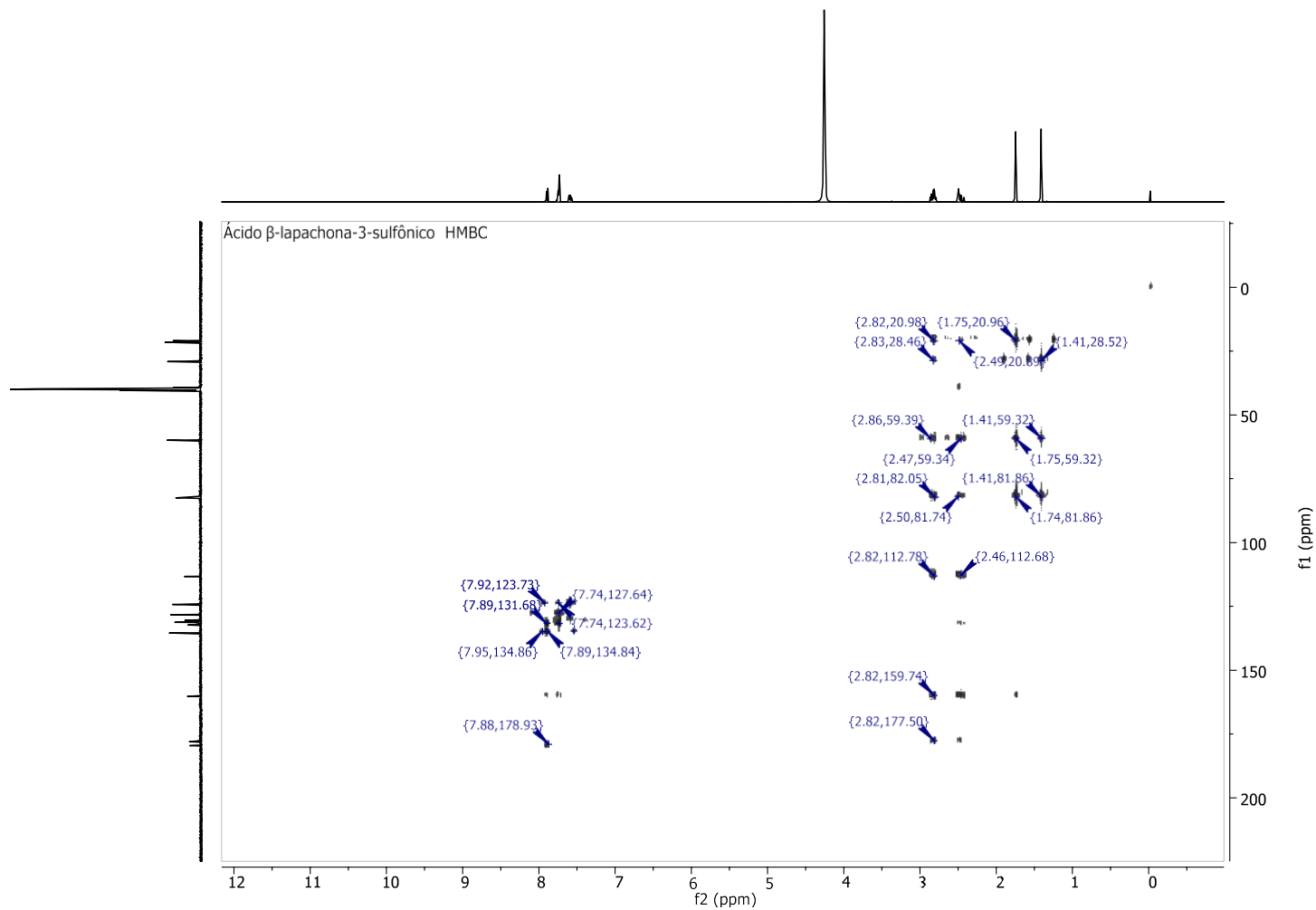
APÊNDICE 19 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

APÊNDICE 20 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

APÊNDICE 21 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

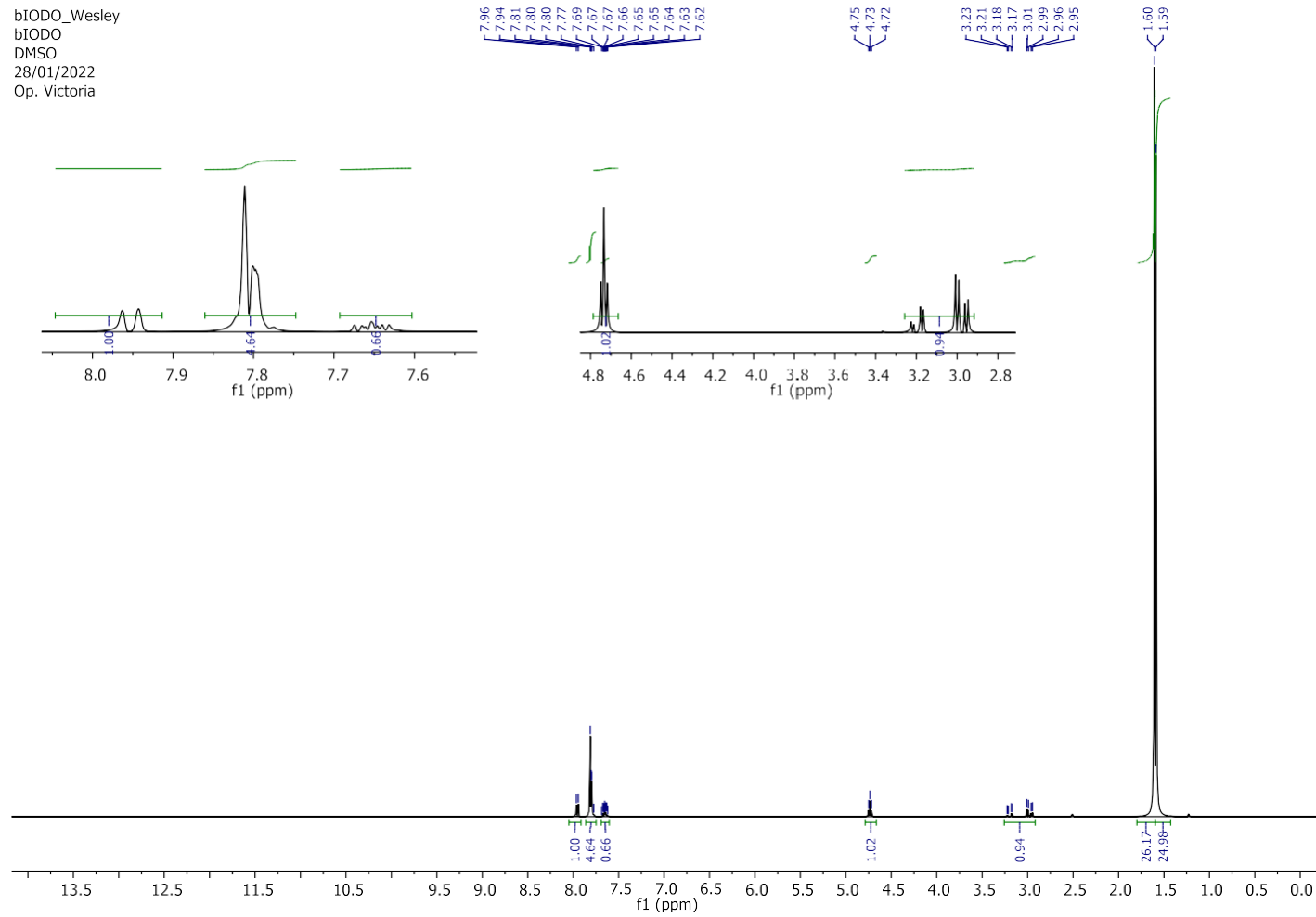
APÊNDICE 22 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

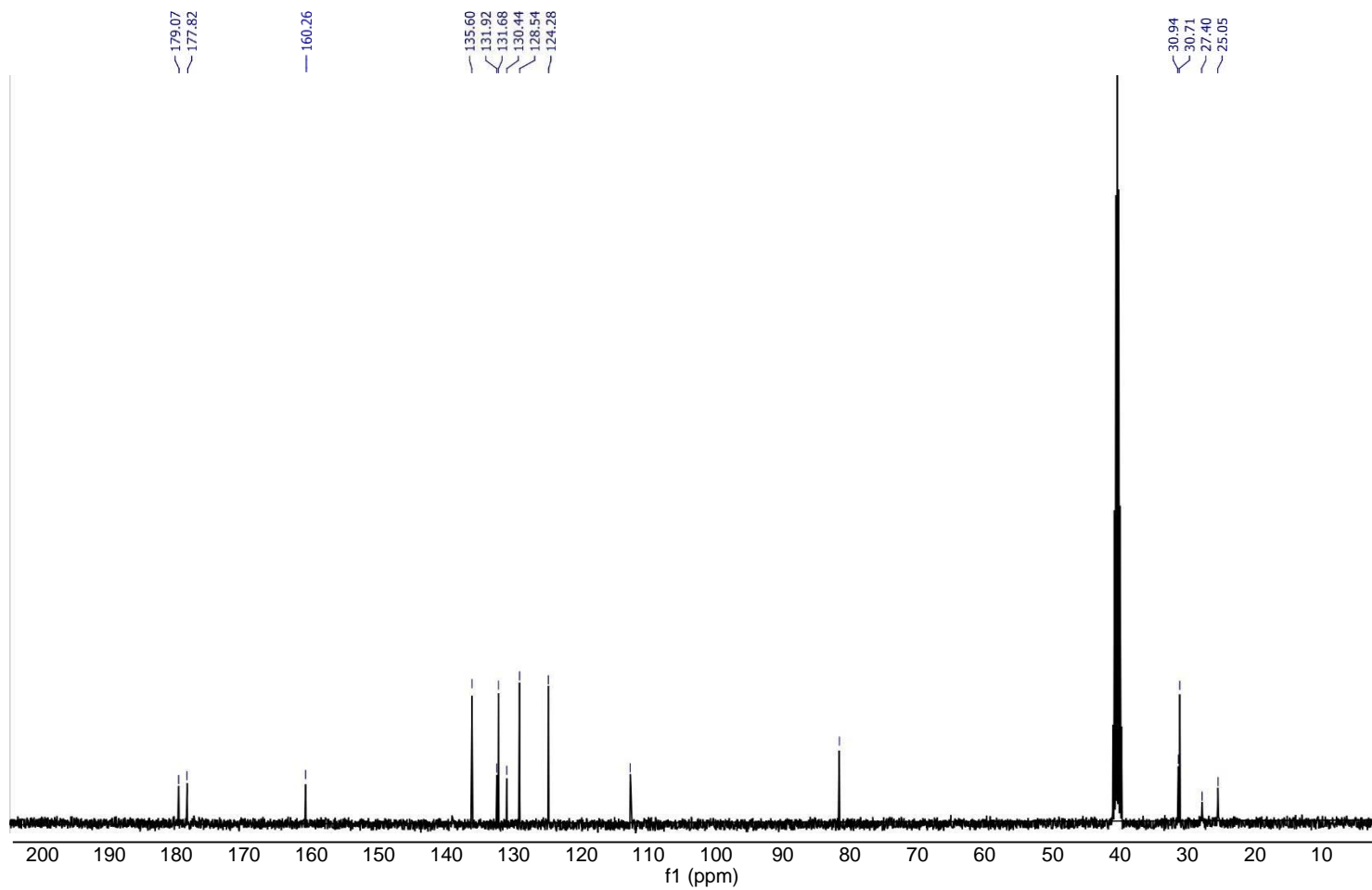
APÊNDICE 23 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (**4**)

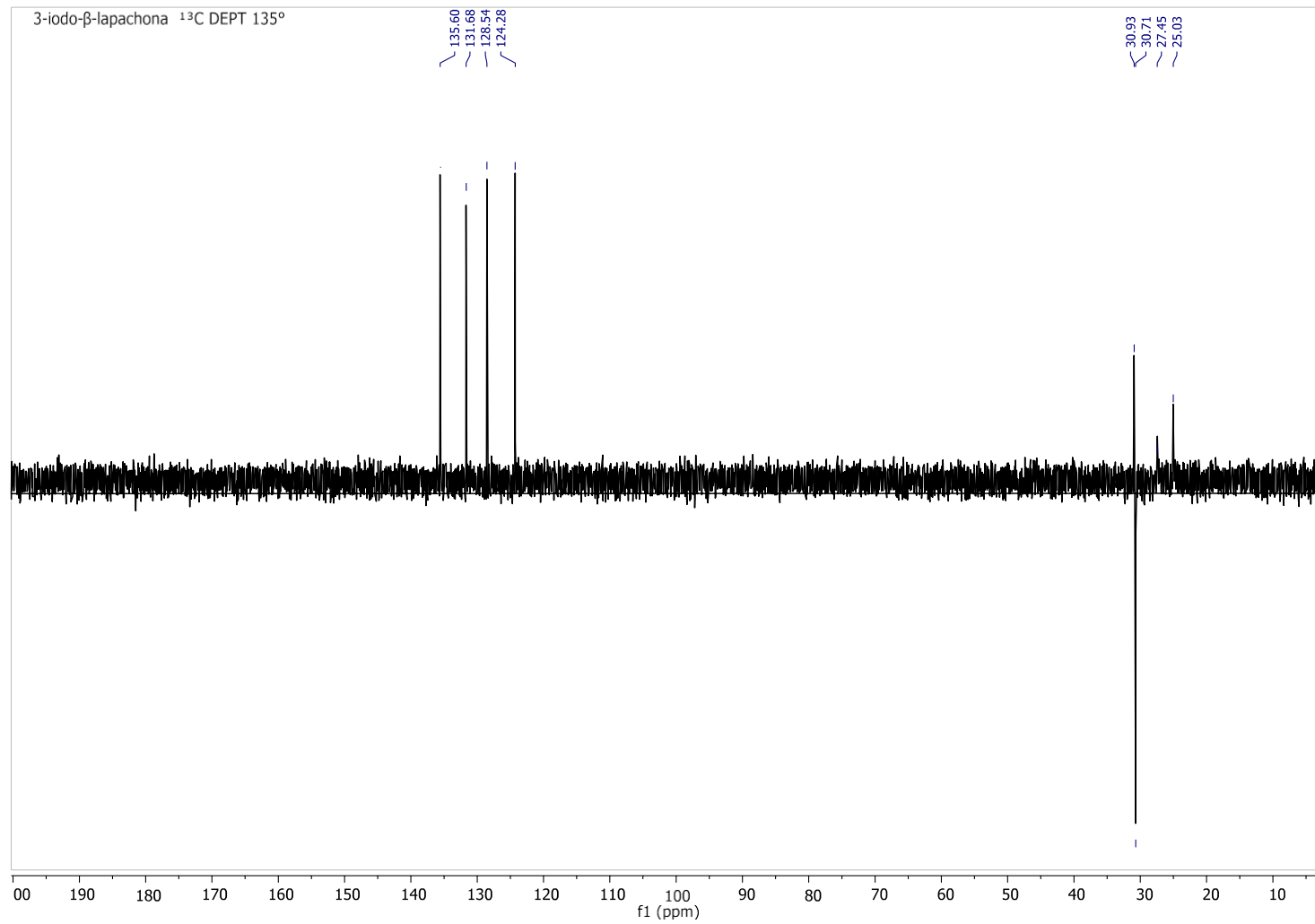
APÊNDICE 24 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do Ácido β -lapachona-3-sulfônico (4)

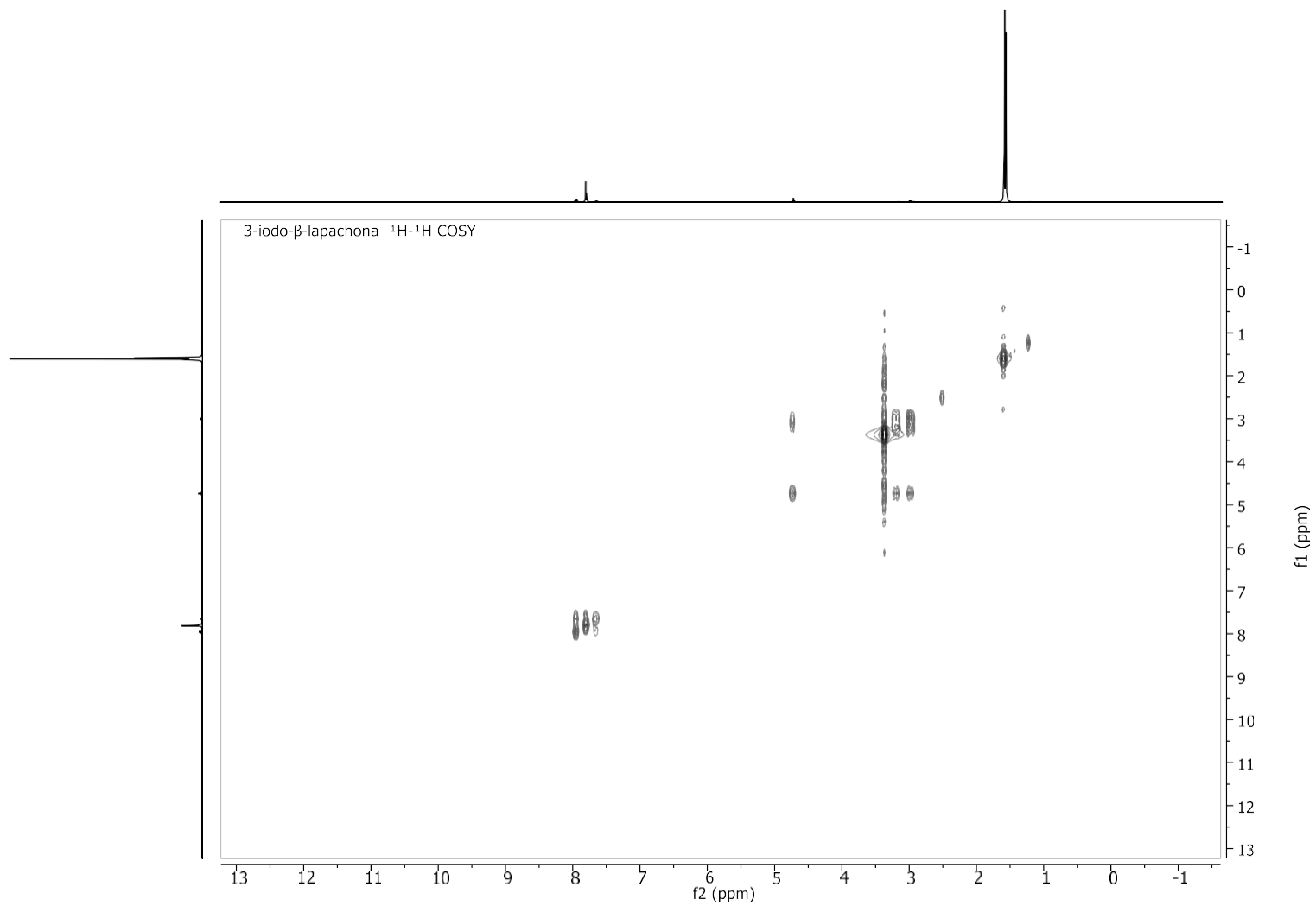
APÊNDICE 25 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5)

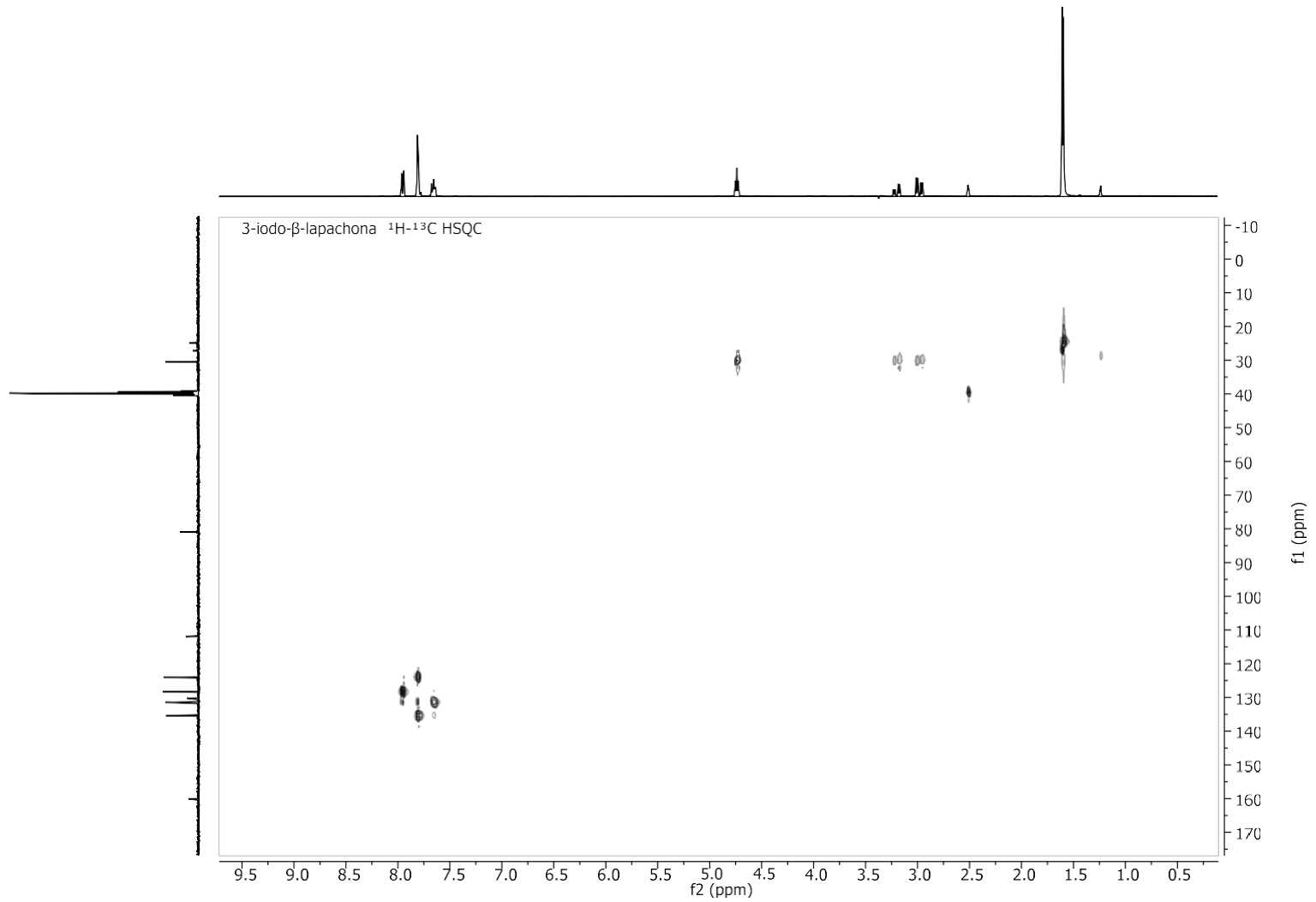
bIODO_Wesley
bIODO
DMSO
28/01/2022
Op. Victoria

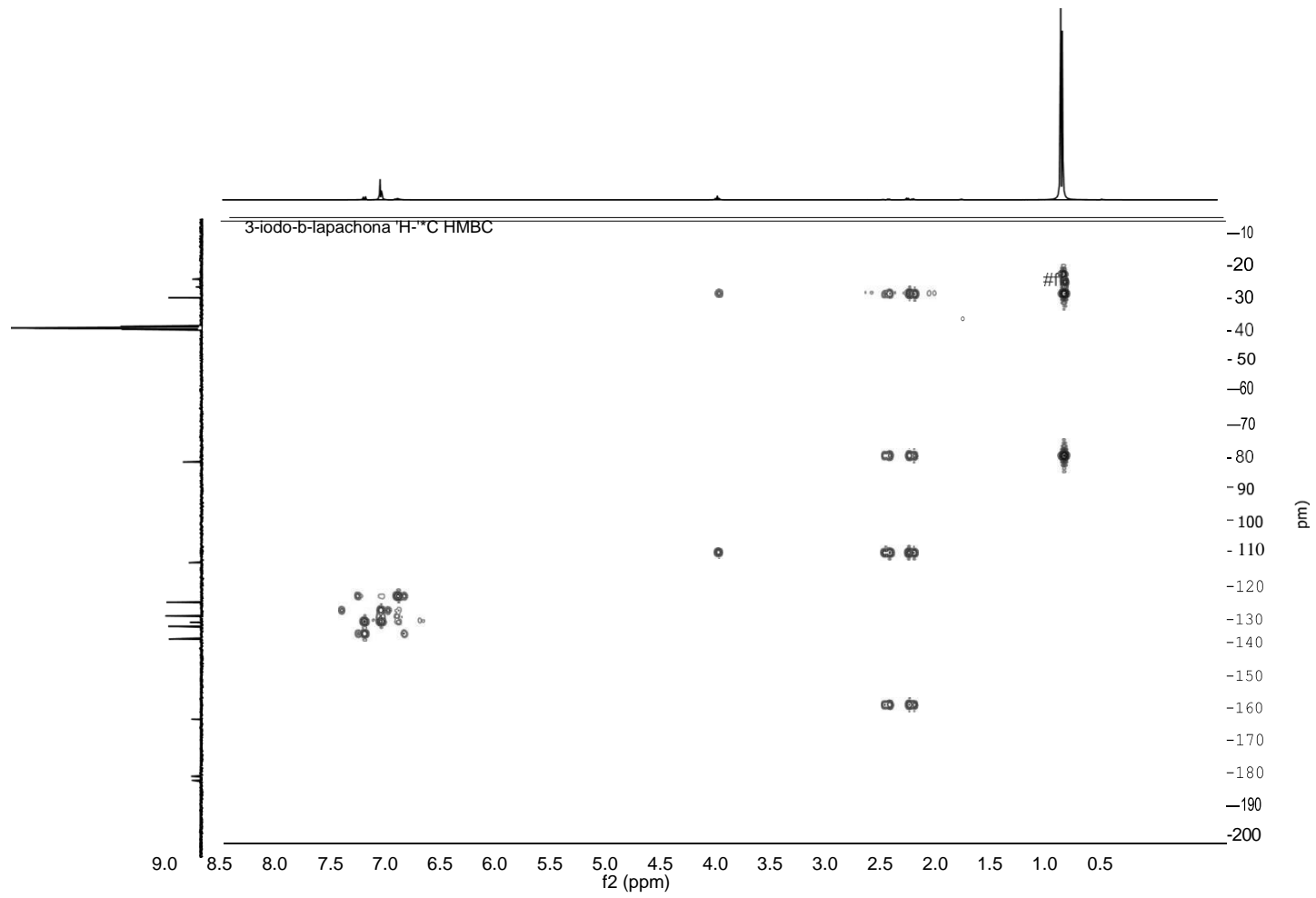


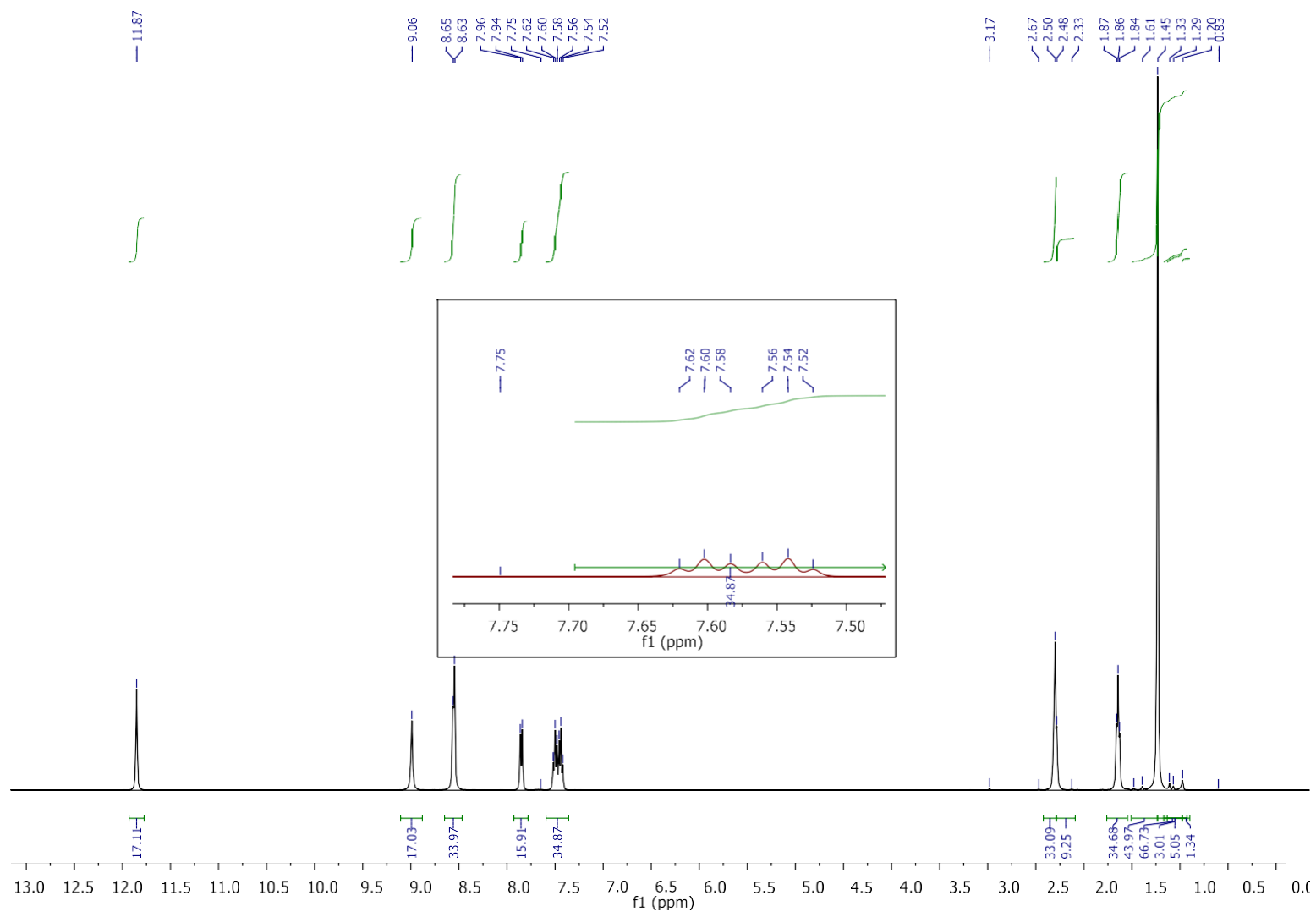
APÊNDICE 26 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5)

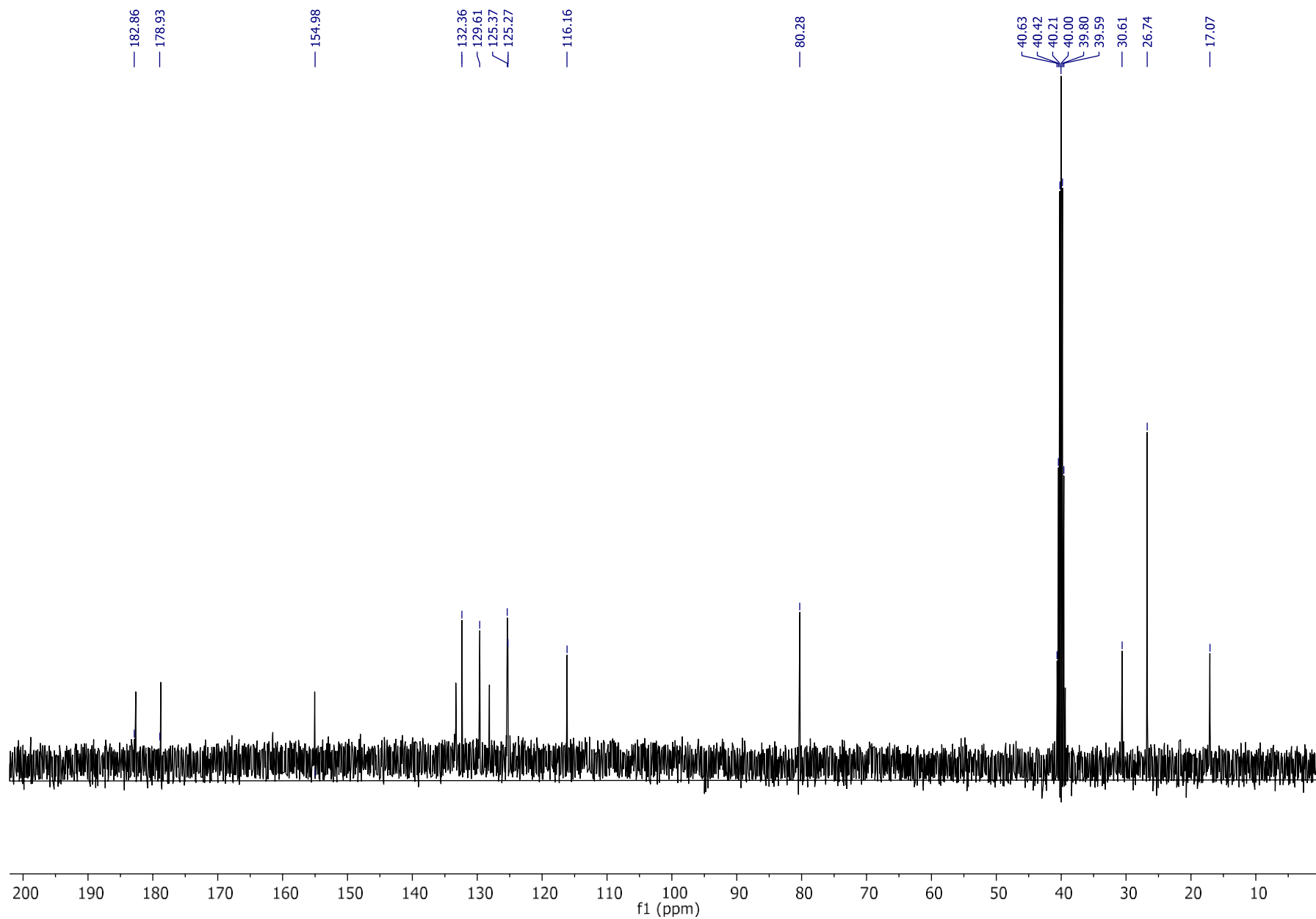
APÊNDICE 27 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (5)

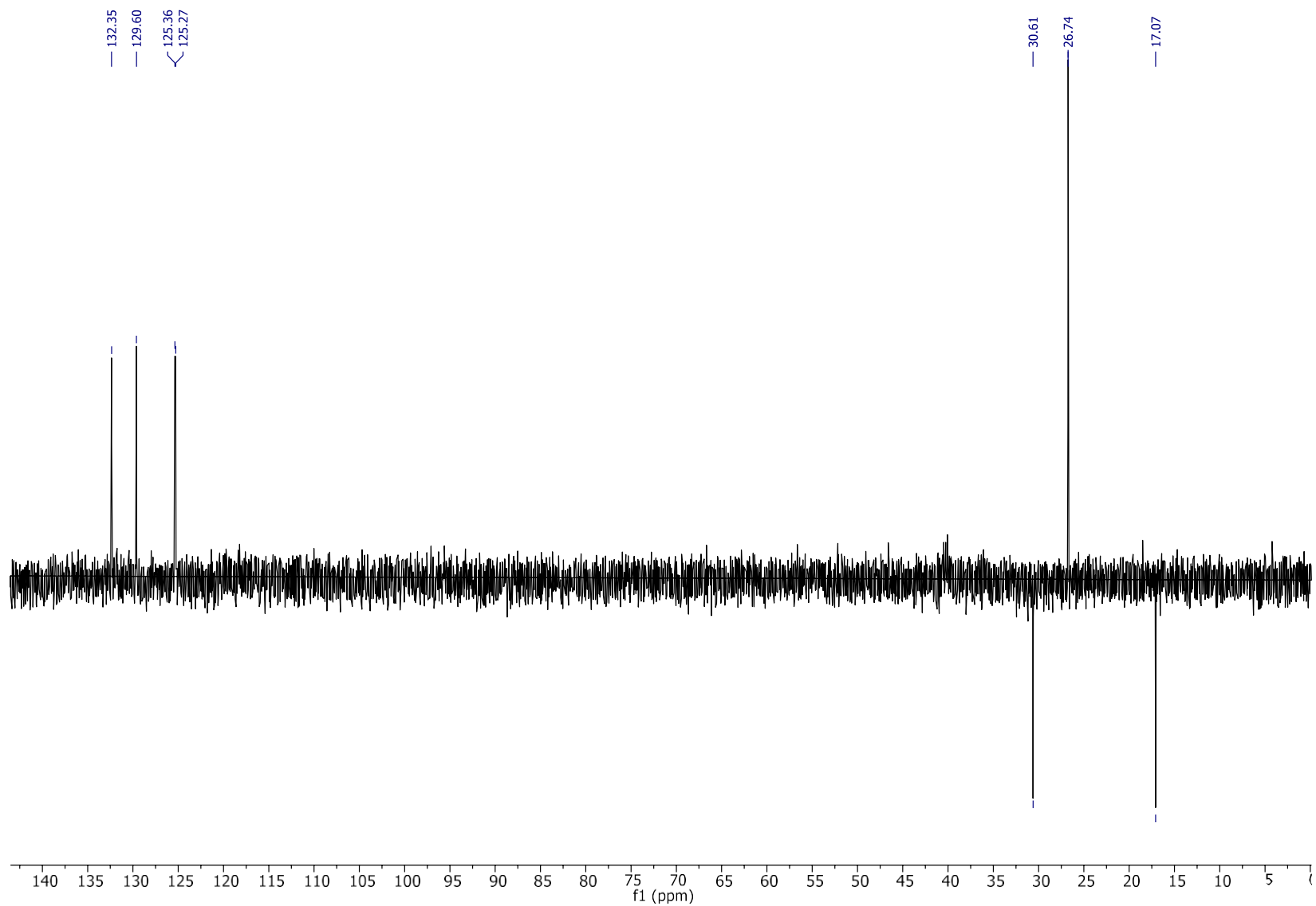
APÊNDICE 28 - Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

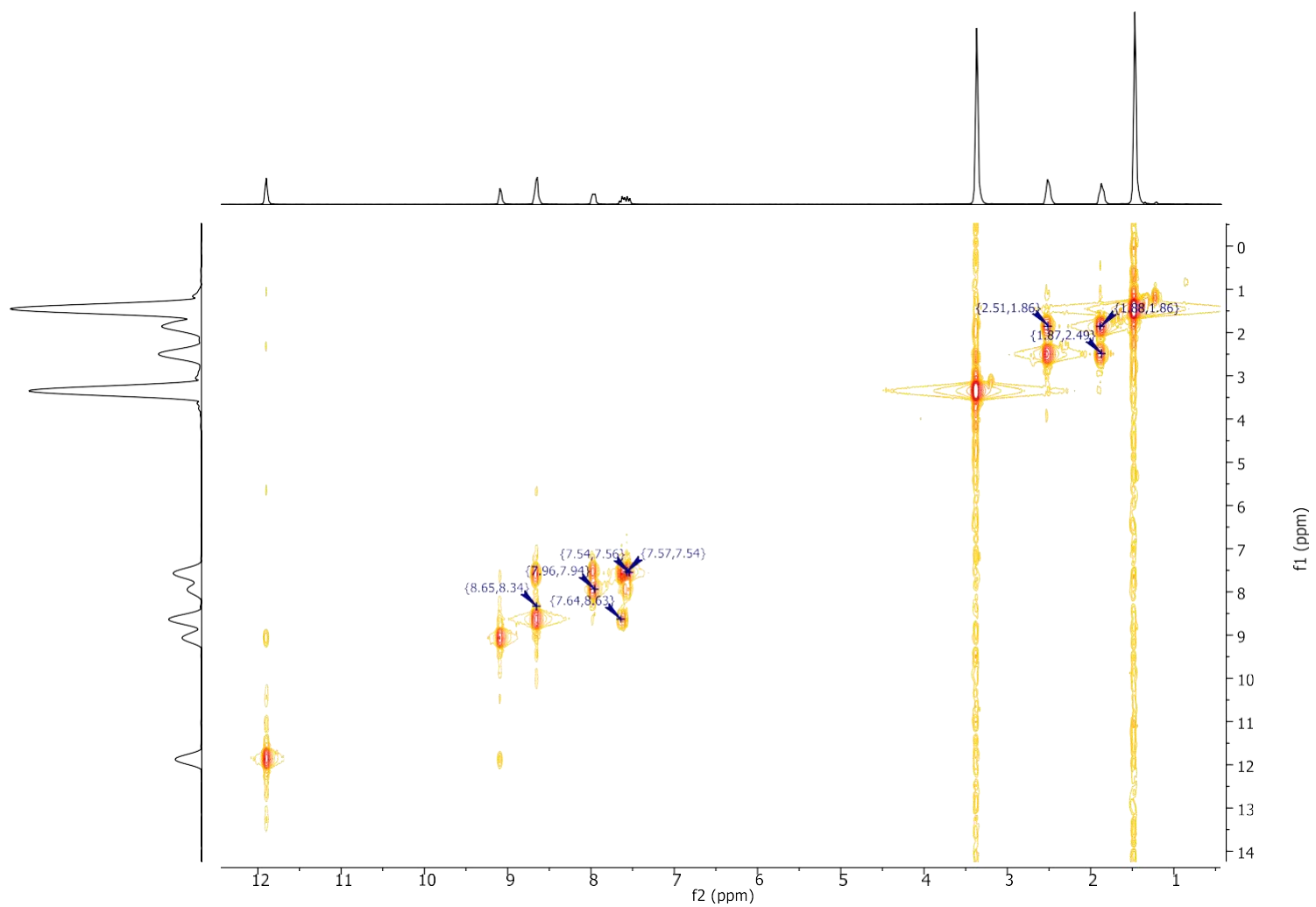
APÊNDICE 29 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

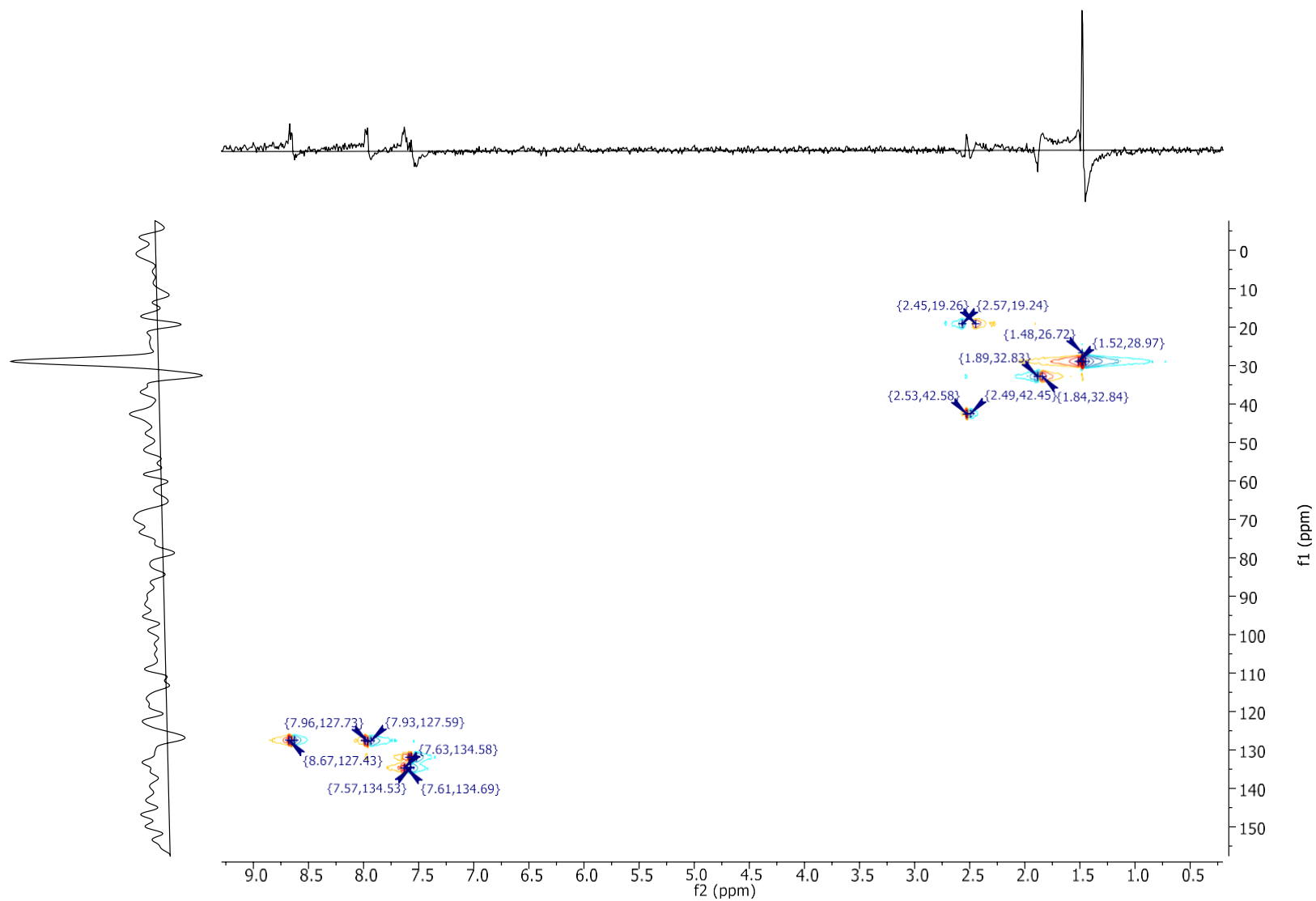
APÊNDICE 30 - Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do 3-iodo- β -lapachona (**5**)

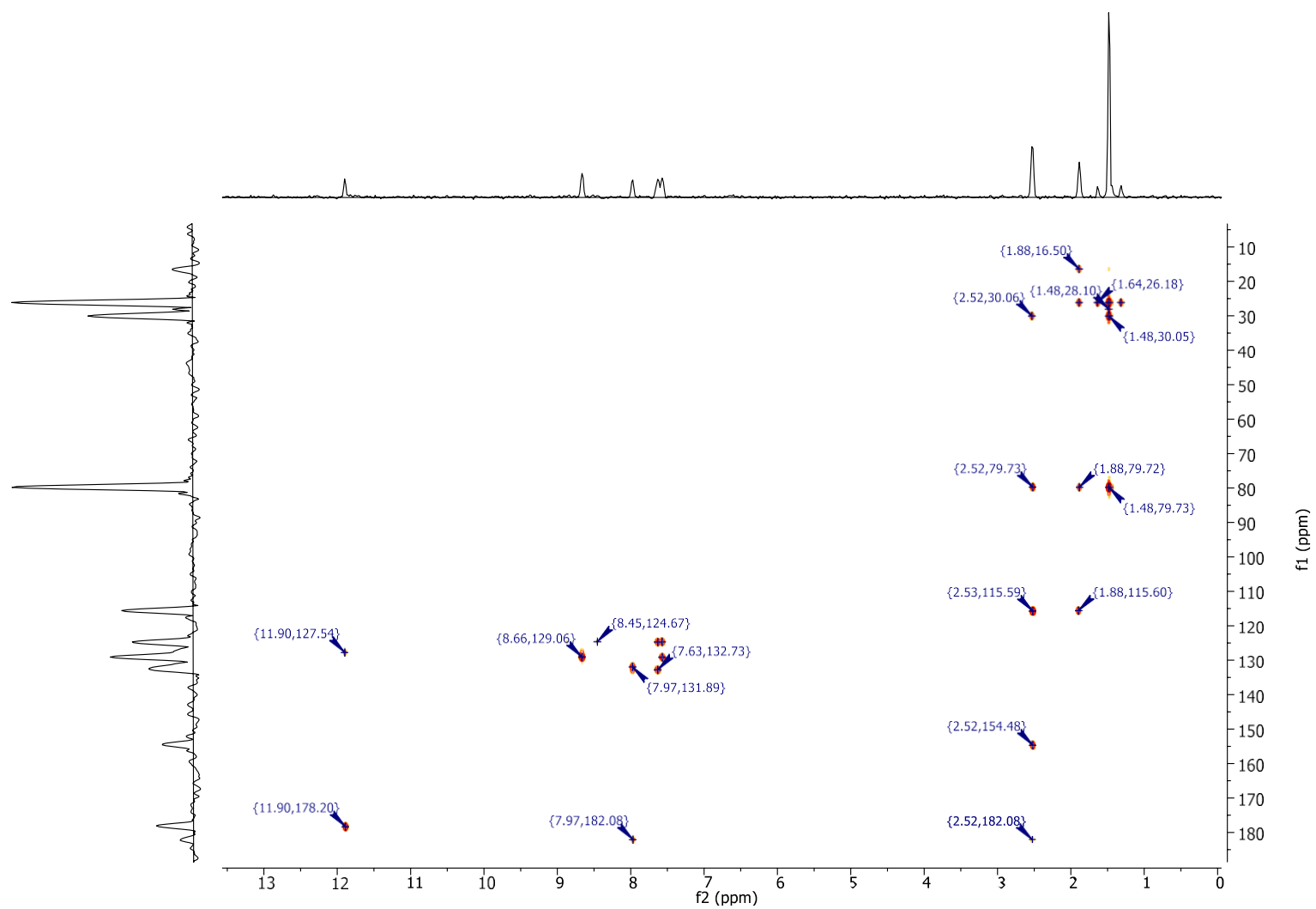
APÊNDICE 31 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) de 2*H*-Nafto[1,2-*b*]piran, hidrazinacarbotioamida (TSCM1)

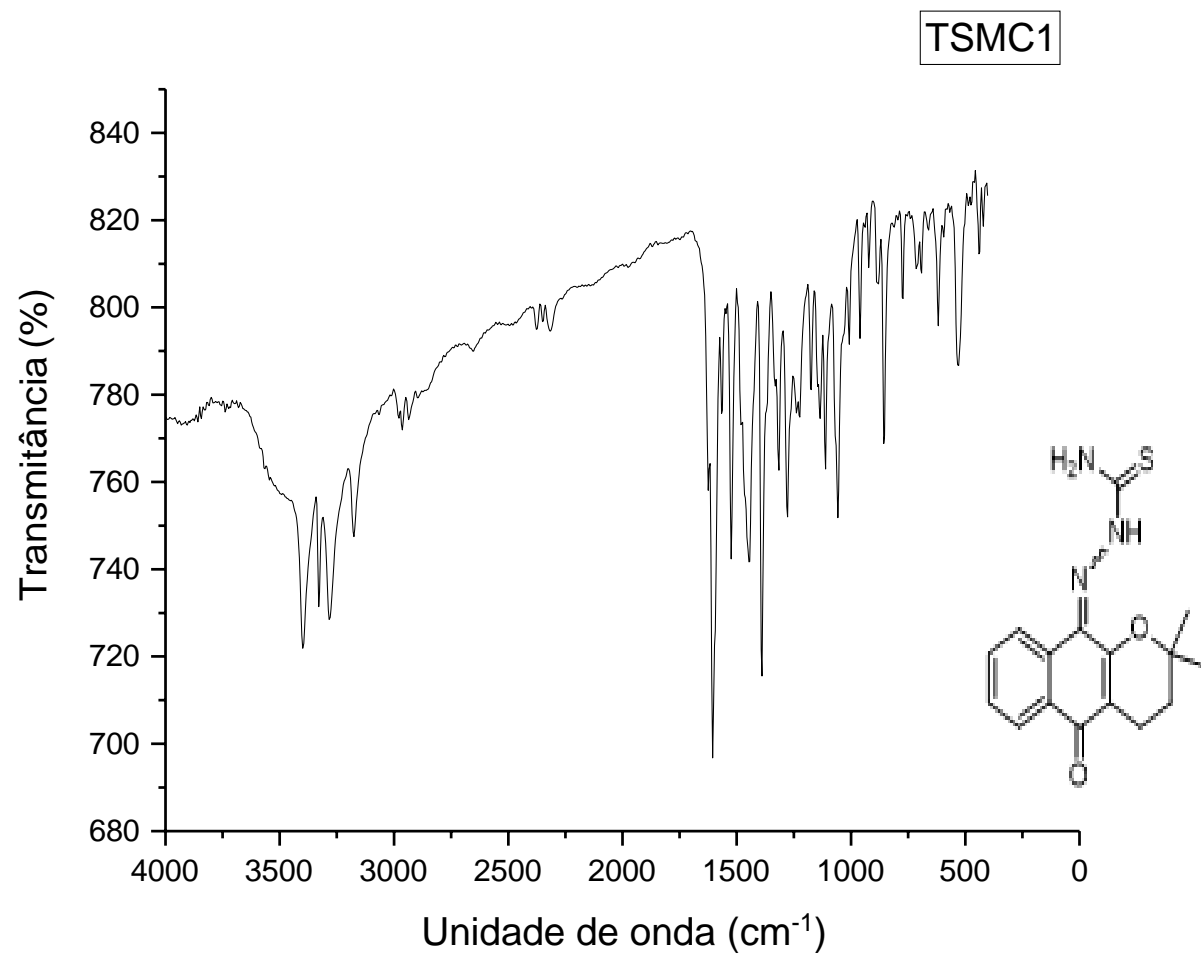
APÊNDICE 32 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 2*H*-Nafto[1,2-*b*]piran, hidrazinacarbotoamida (TSCM1)

APÊNDICE 33 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (100 MHz, DMSO- d_6) de 2*H*-Nafto[1,2-*b*]piran, hidrazinacarbotioamida (TSCM1)

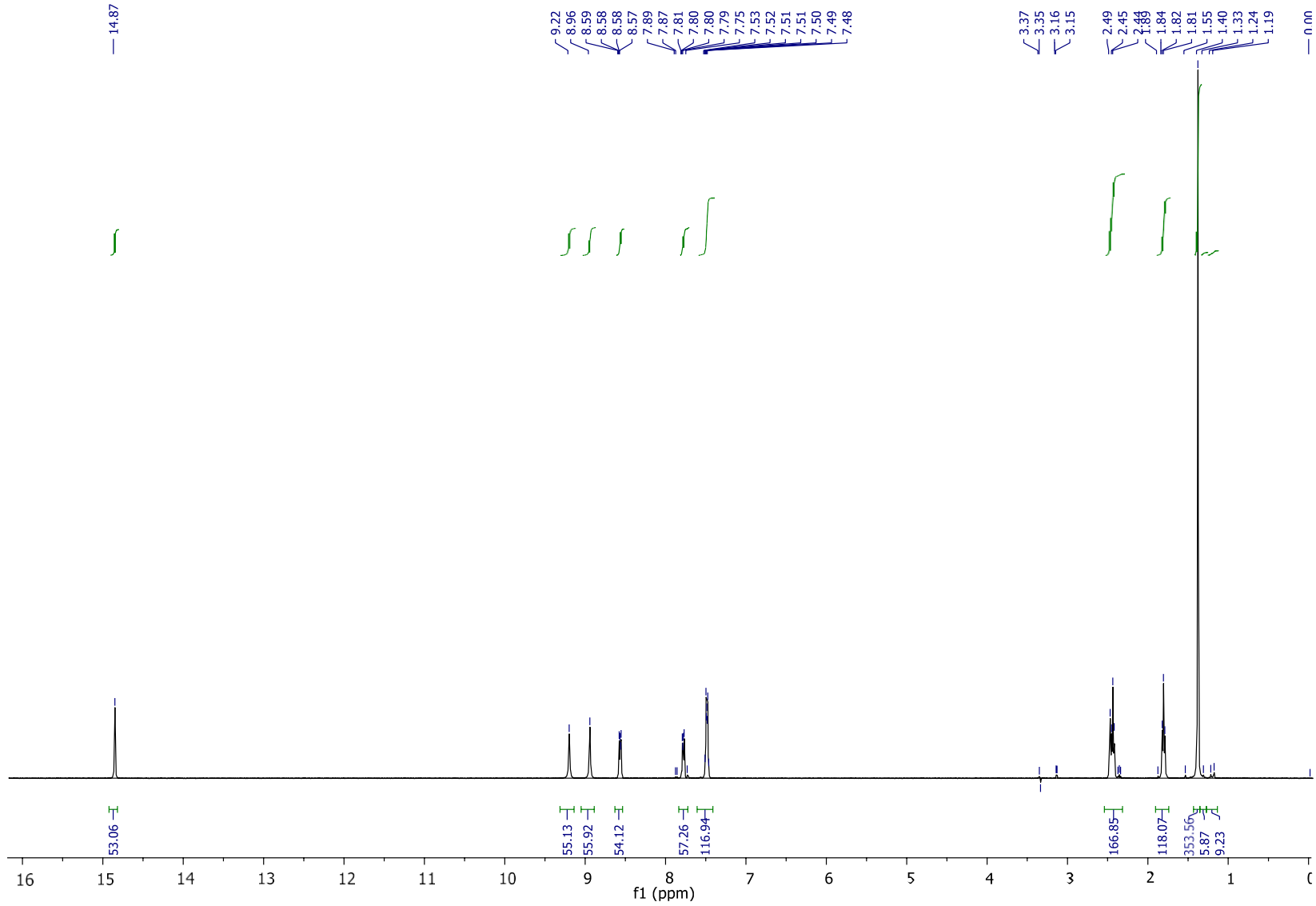
APÊNDICE 34 – Espectro de RMN de ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO-d_6) de 2*H*-Nafto[1,2-*b*]piran, hidrazinacarbotoamida (TSCM1)

APÊNDICE 35 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) de 2*H*-Nafto[1,2-*b*]piran, hidrazinacarbotioamida (TSCM1)

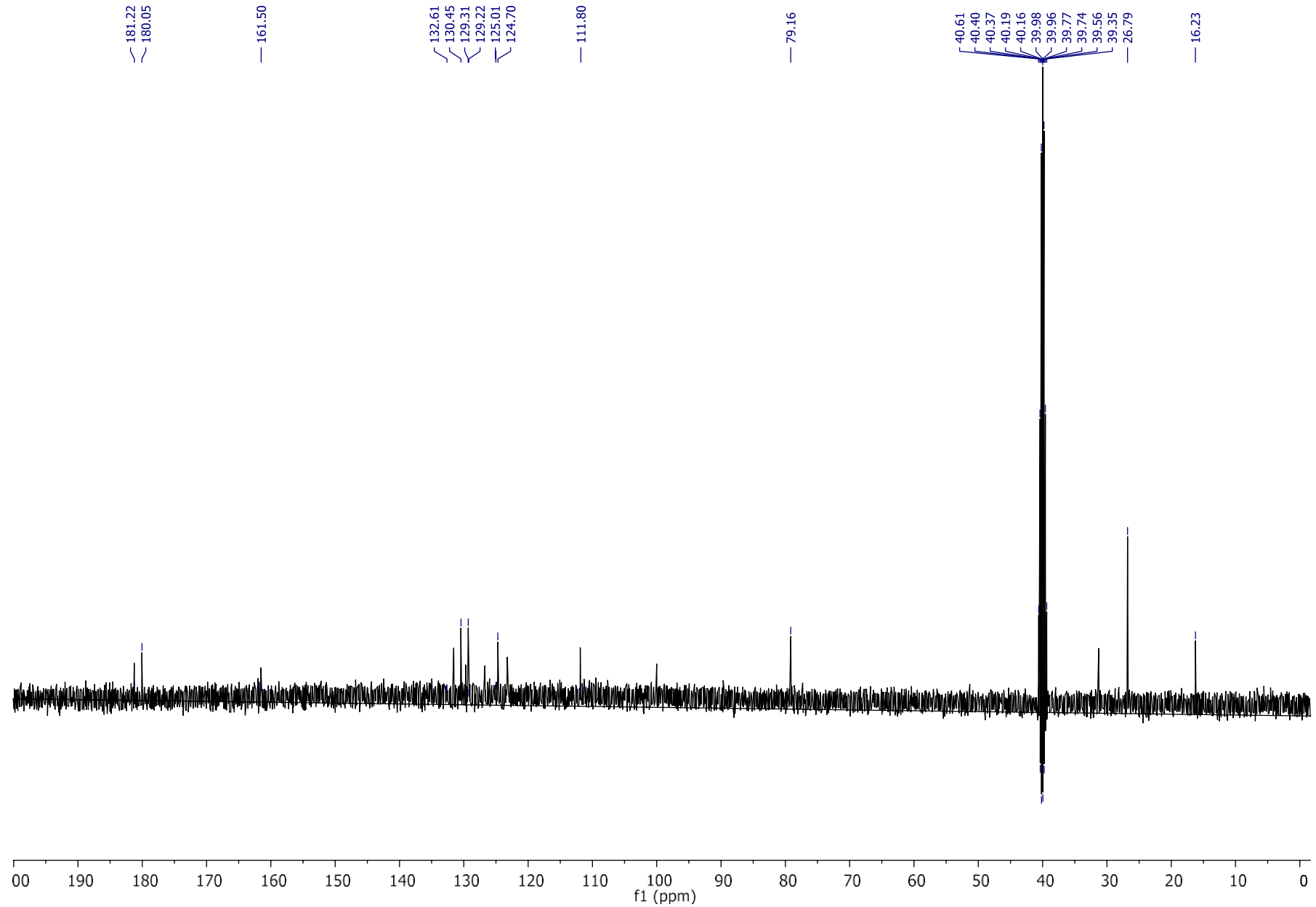
APÊNDICE 36 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) de 2*H*-Nafto[1,2-*b*]piran, hidrazinacarbotioamida (TSCM1)

APÊNDICE 37 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho de 2H-Nafto[1,2-b]piran, hidrazinacarbotoamida (TSCM1)

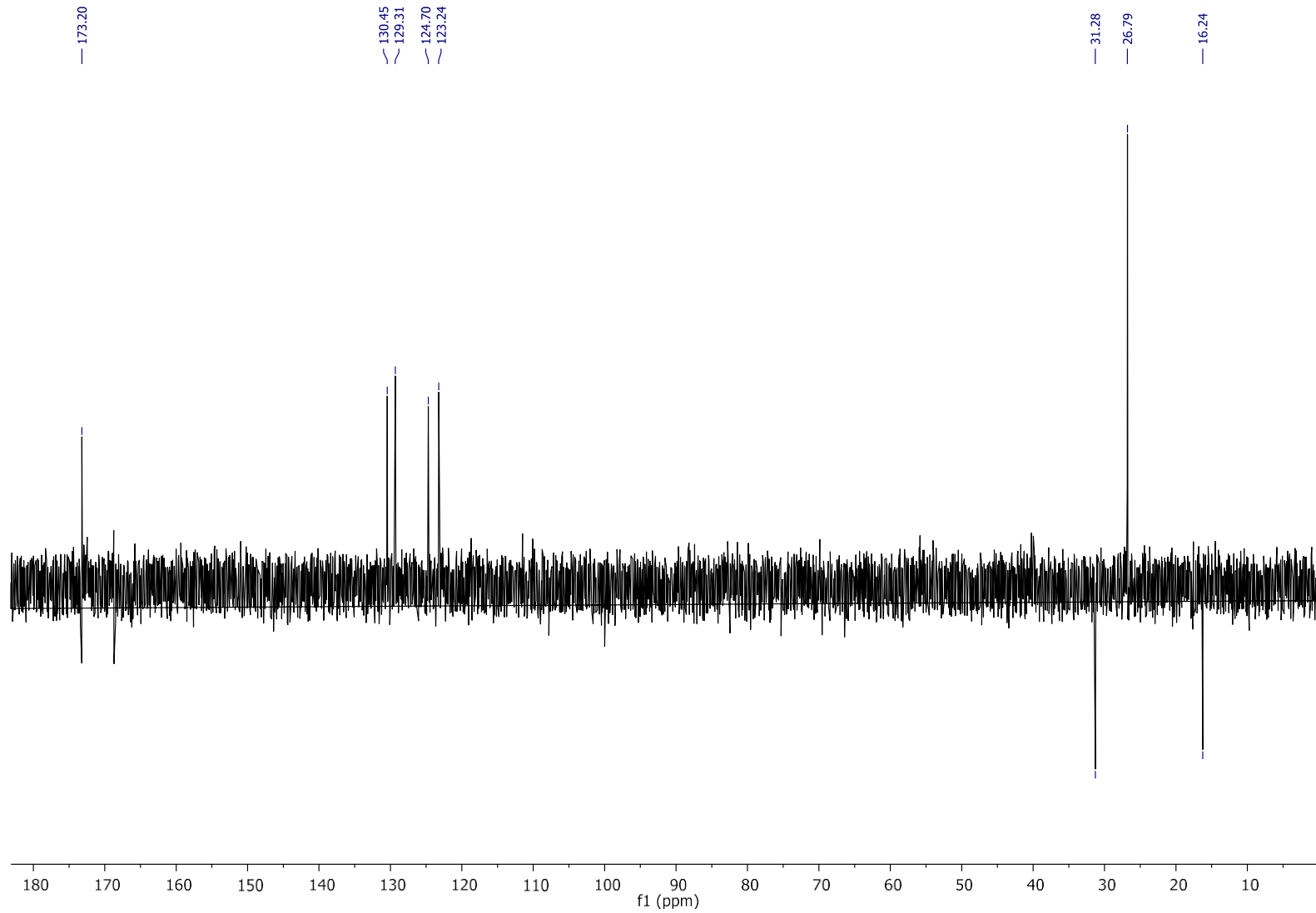
APÊNDICE 38 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoamida (**TSCM2**)



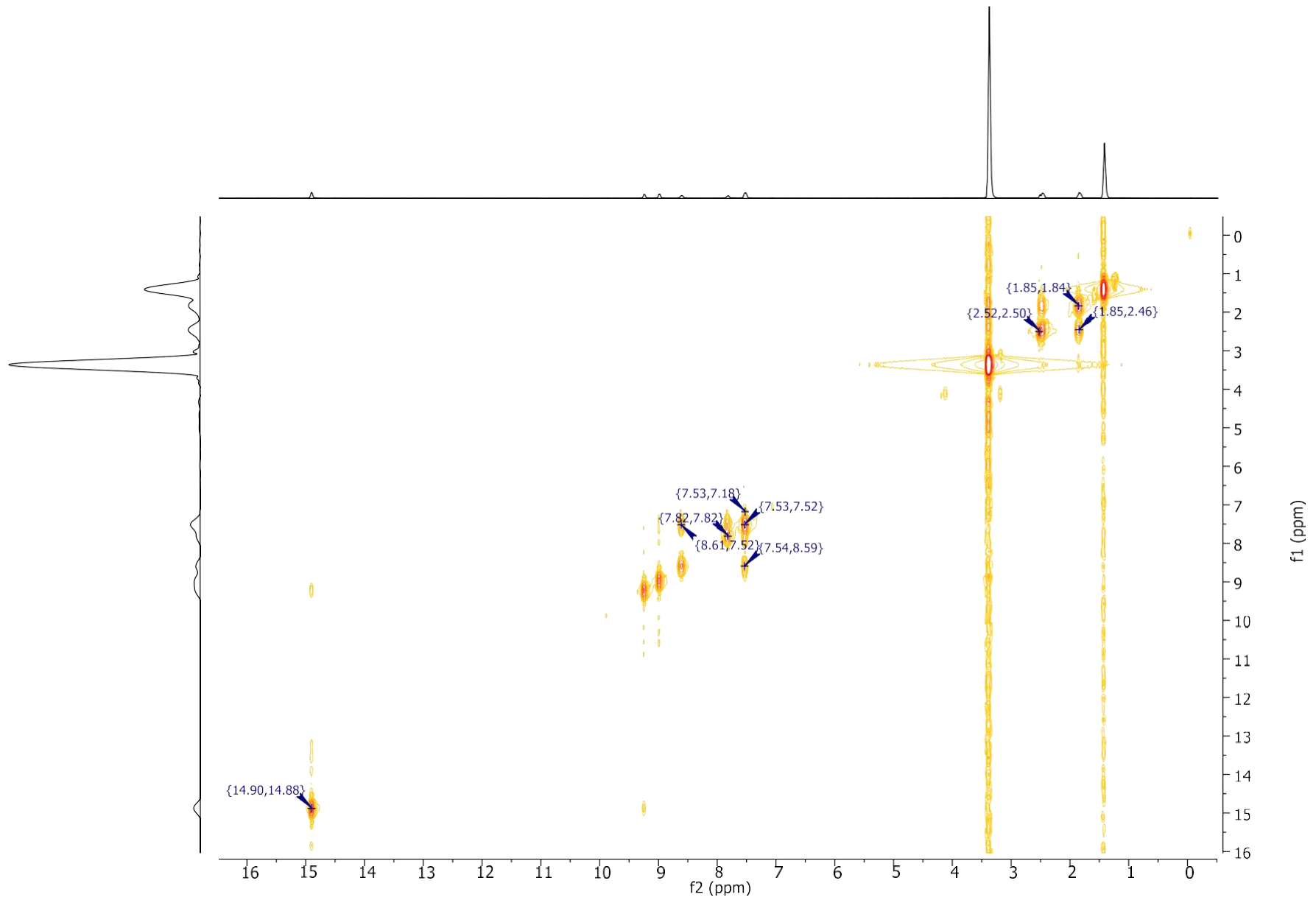
APÊNDICE 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM2**)



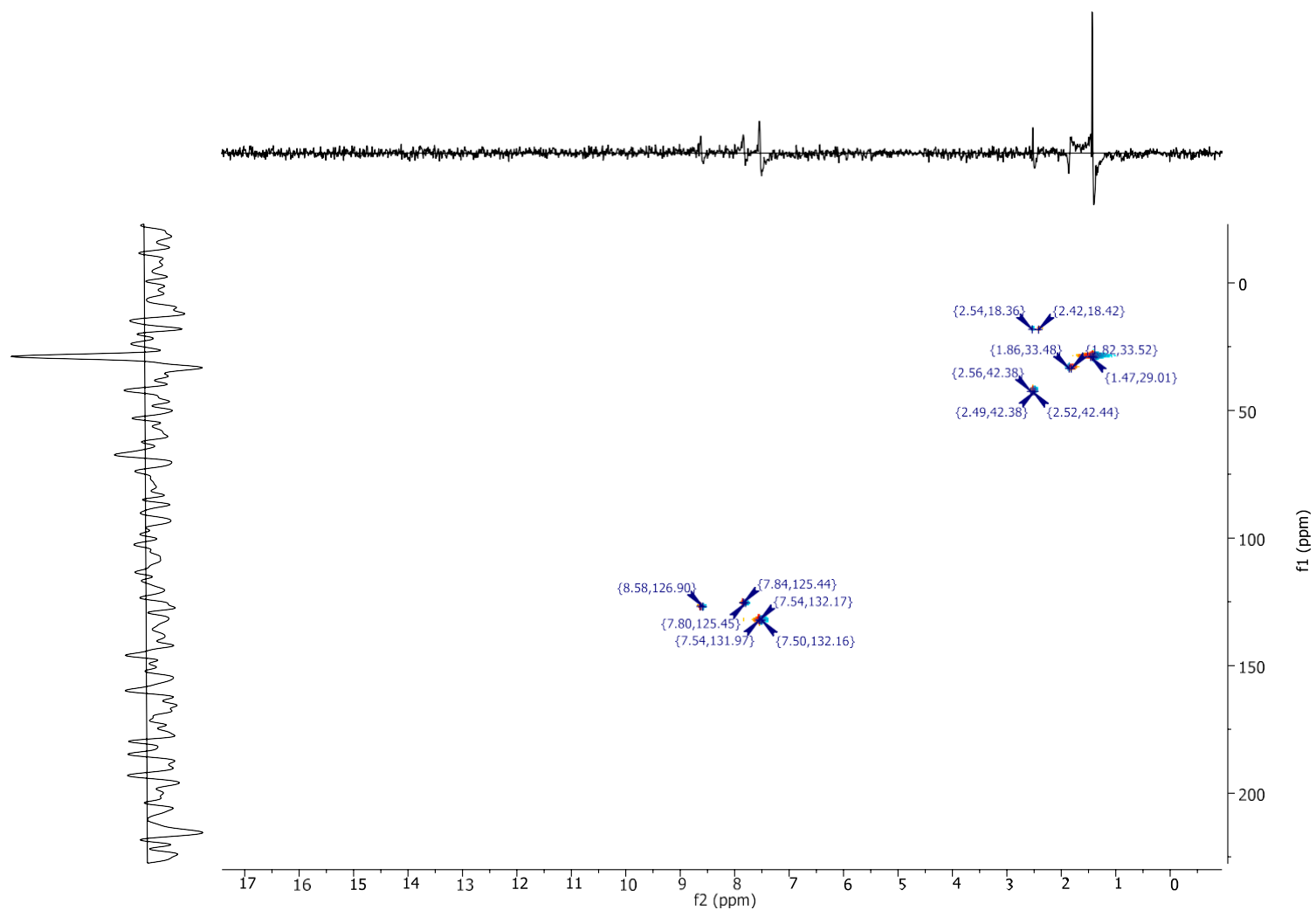
APÊNDICE 40 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (100 MHz, DMSO- d_6) de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoiámidá (TSCM2)



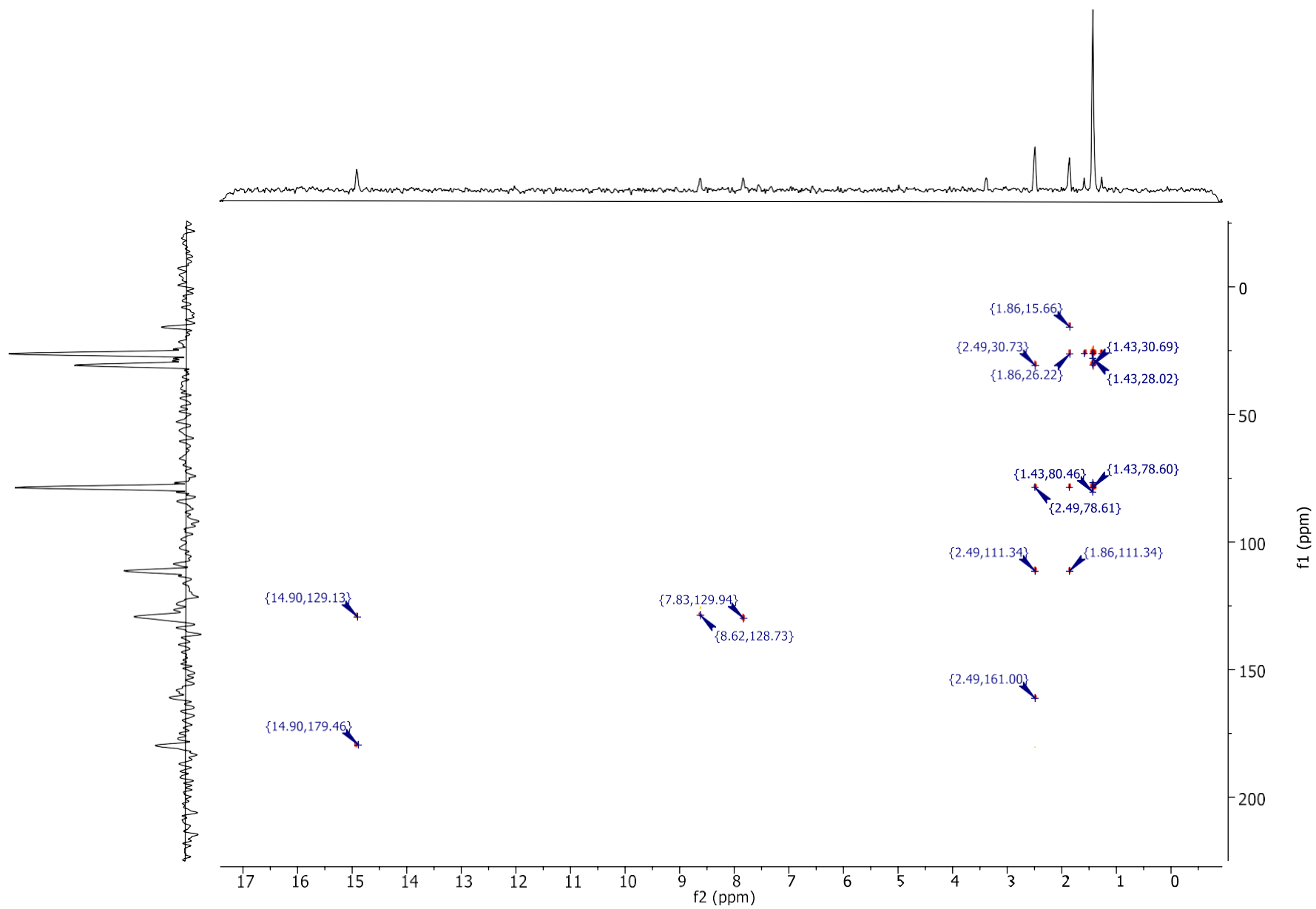
APÊNDICE 41 – Espectro de RMN de ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM2**)



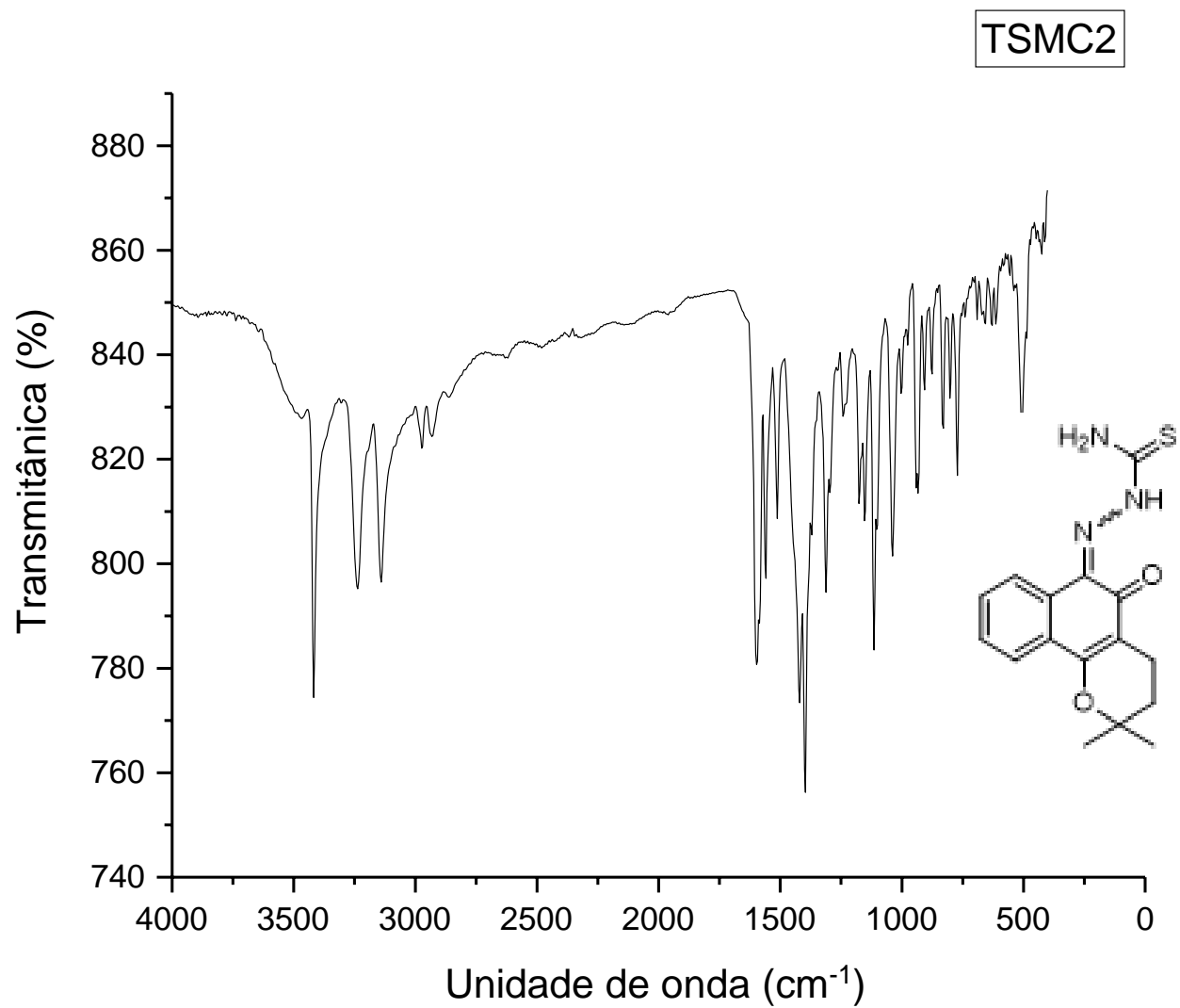
APÊNDICE 42 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM2**)



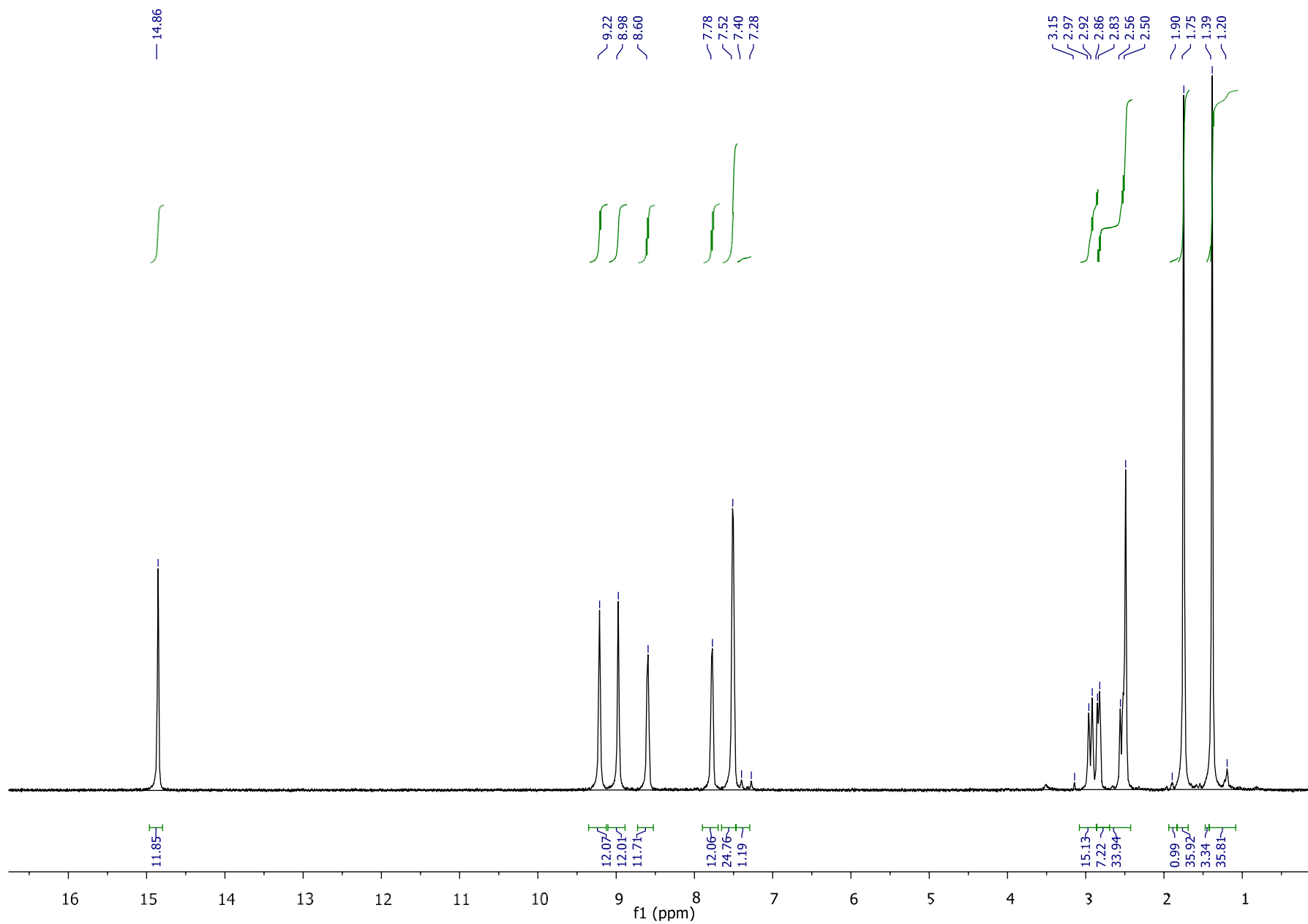
APÊNDICE 43 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM2**)



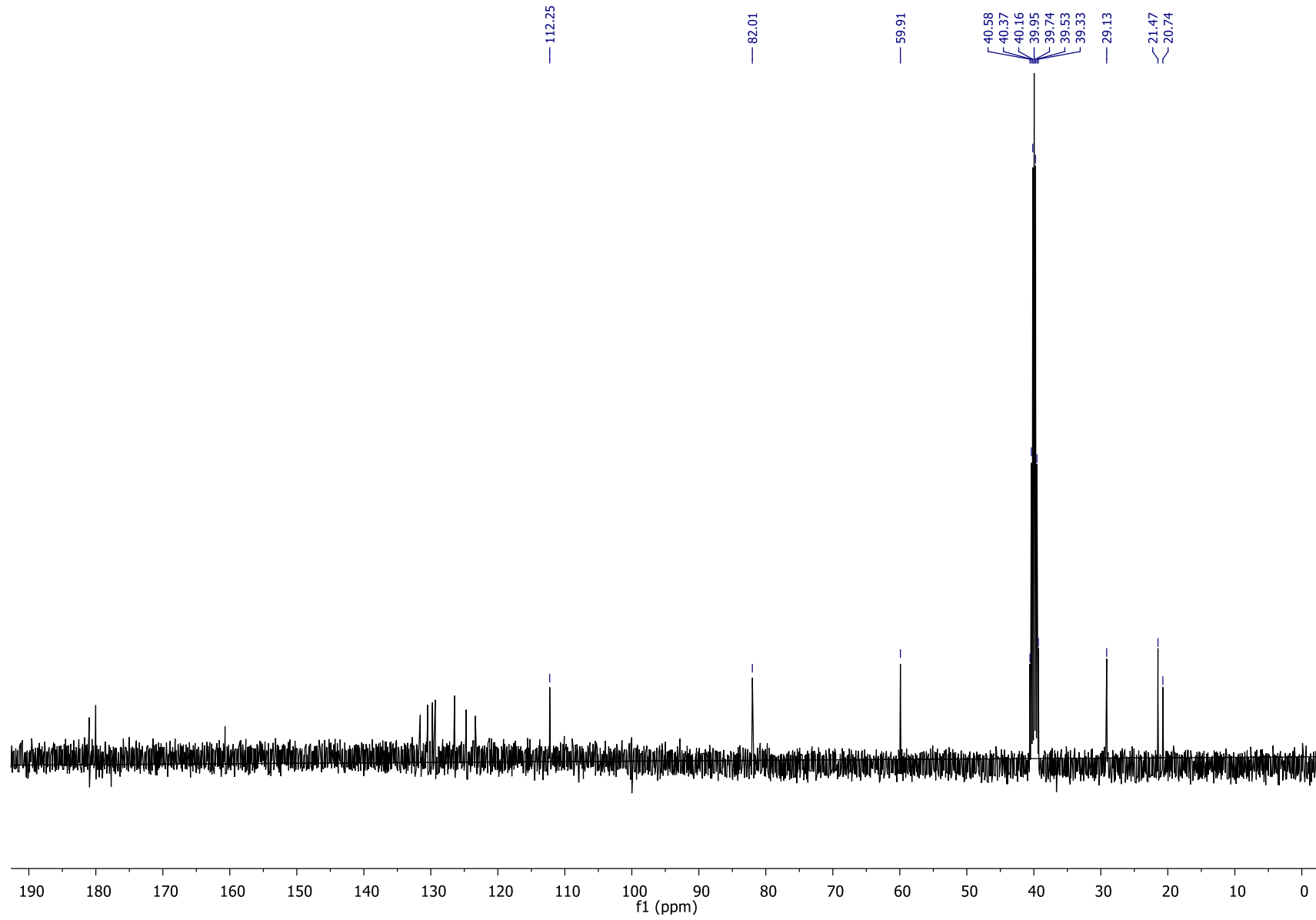
APÊNDICE 44 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoamida (**TSCM2**)



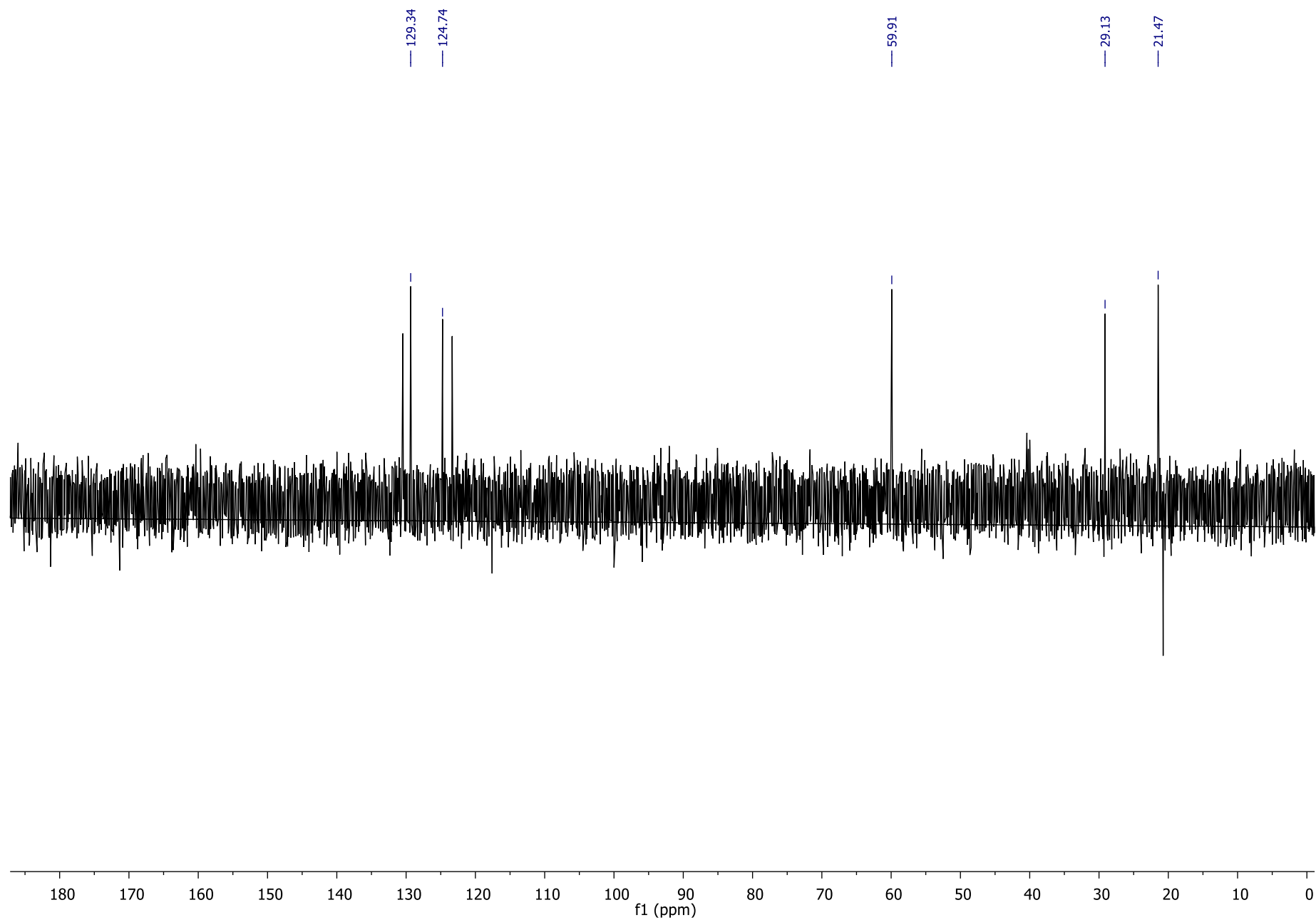
APÊNDICE 45 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**)



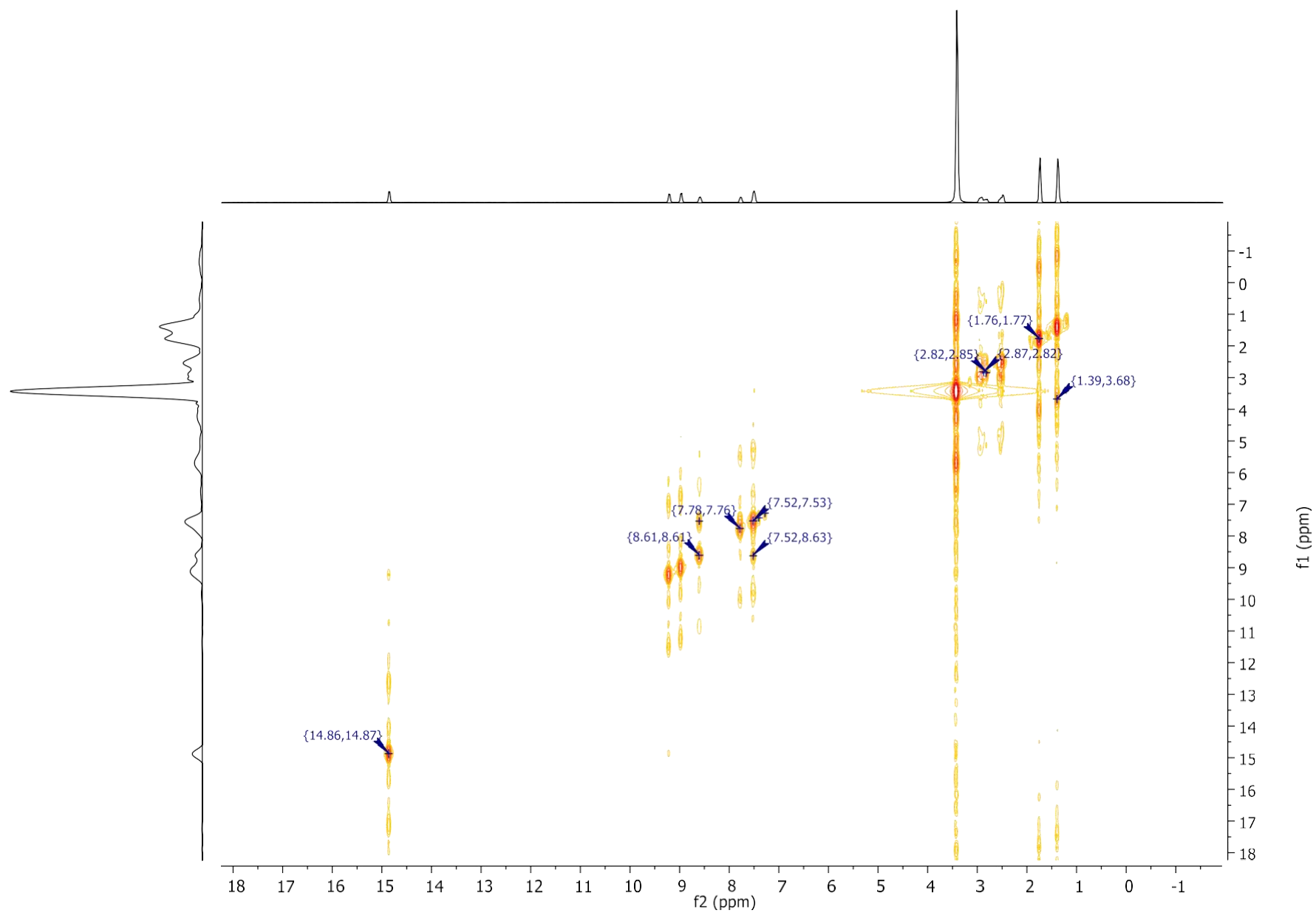
APÊNDICE 46 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**)



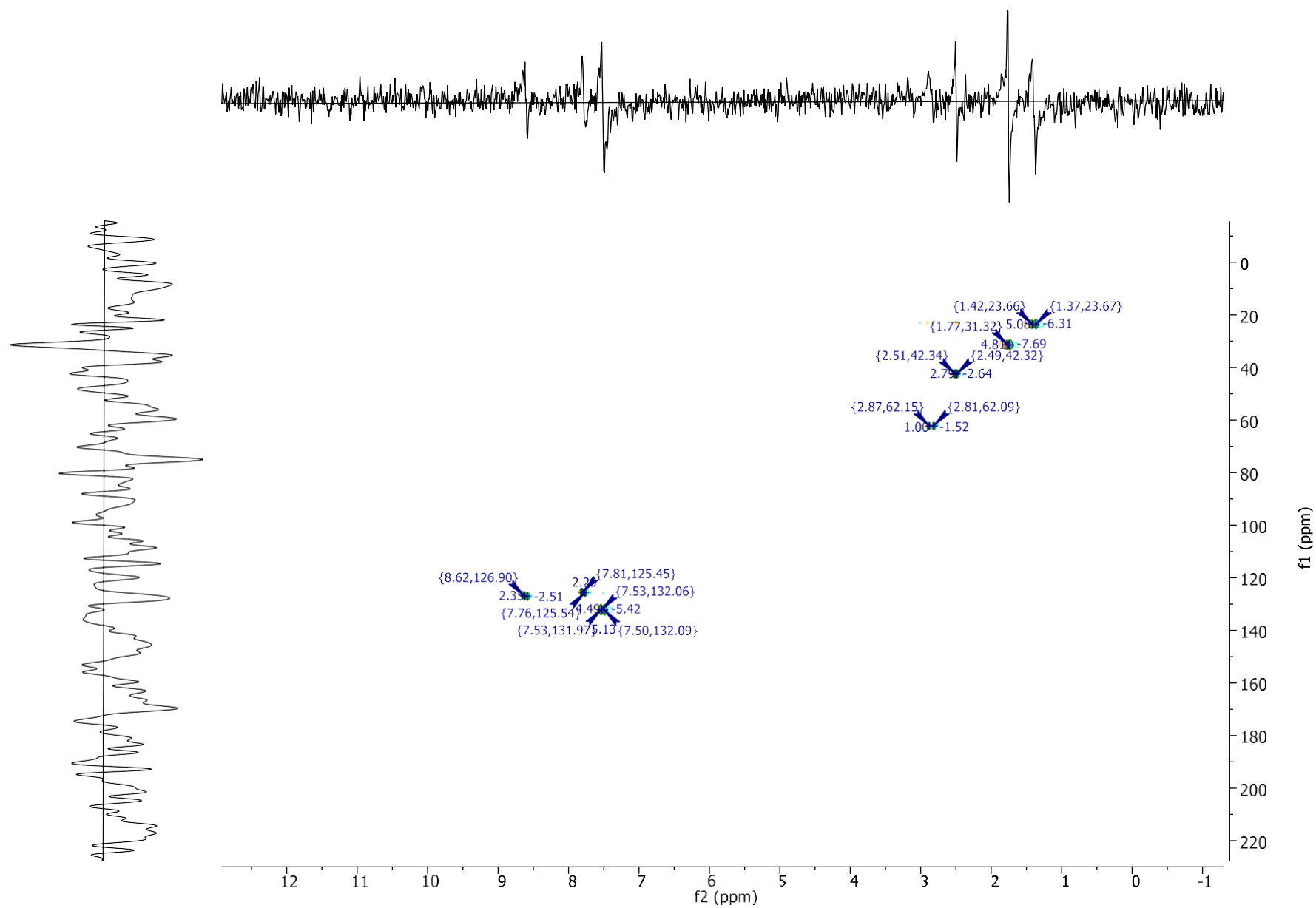
APÊNDICE 47 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (300 MHz, DMSO-d₆) de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**)



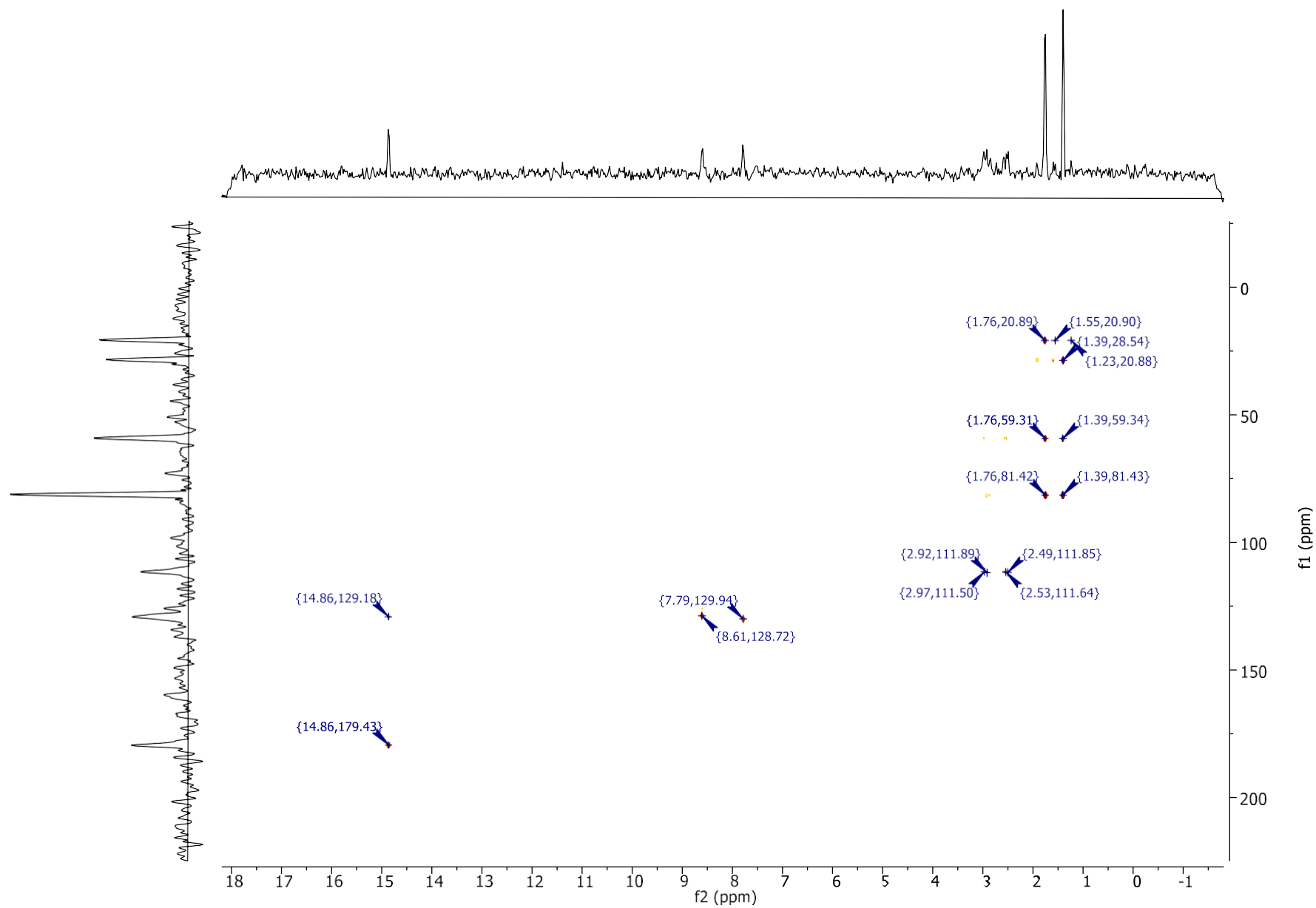
APÊNDICE 48 – Espectro de RMN de ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**)



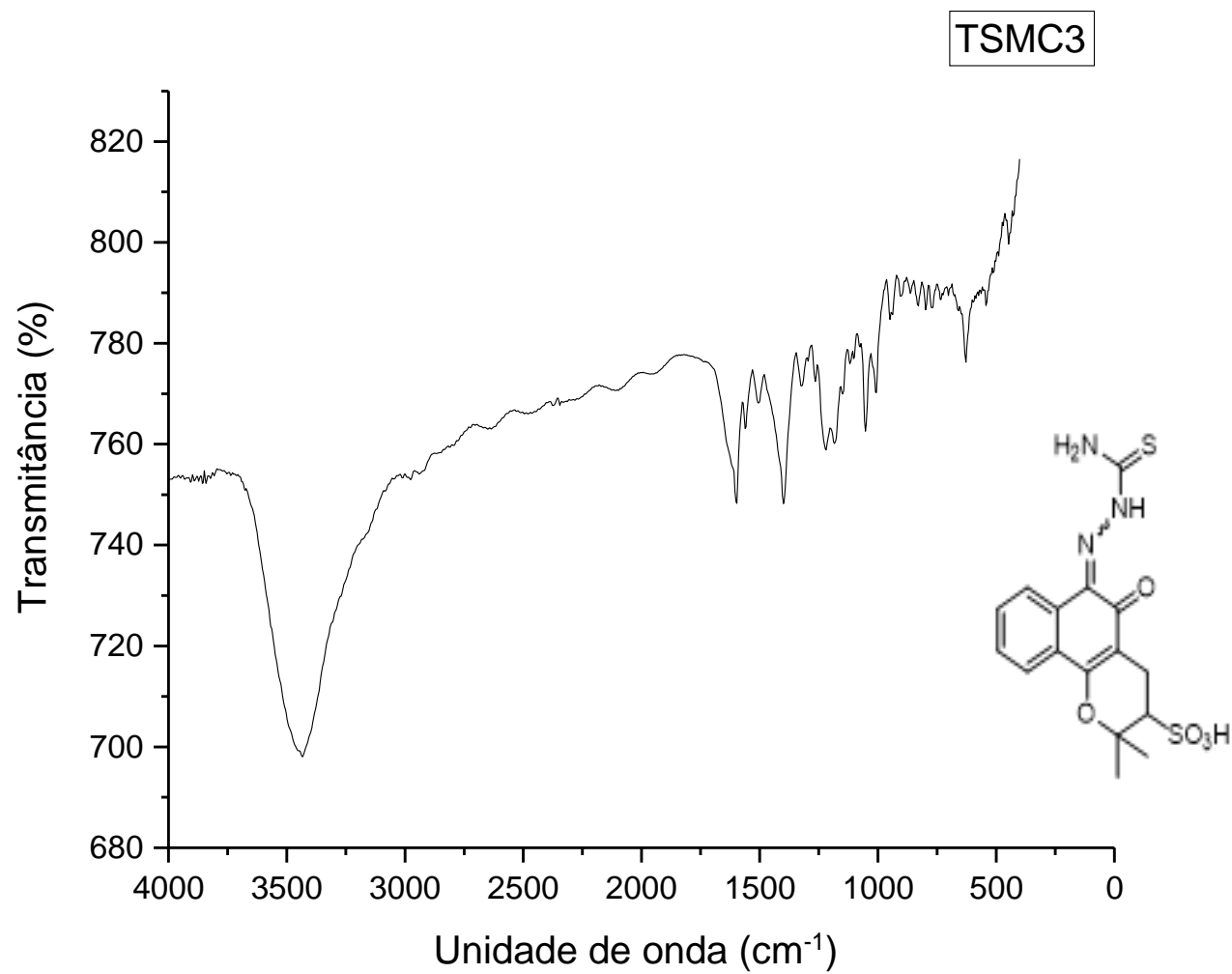
APÊNDICE 49 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**)



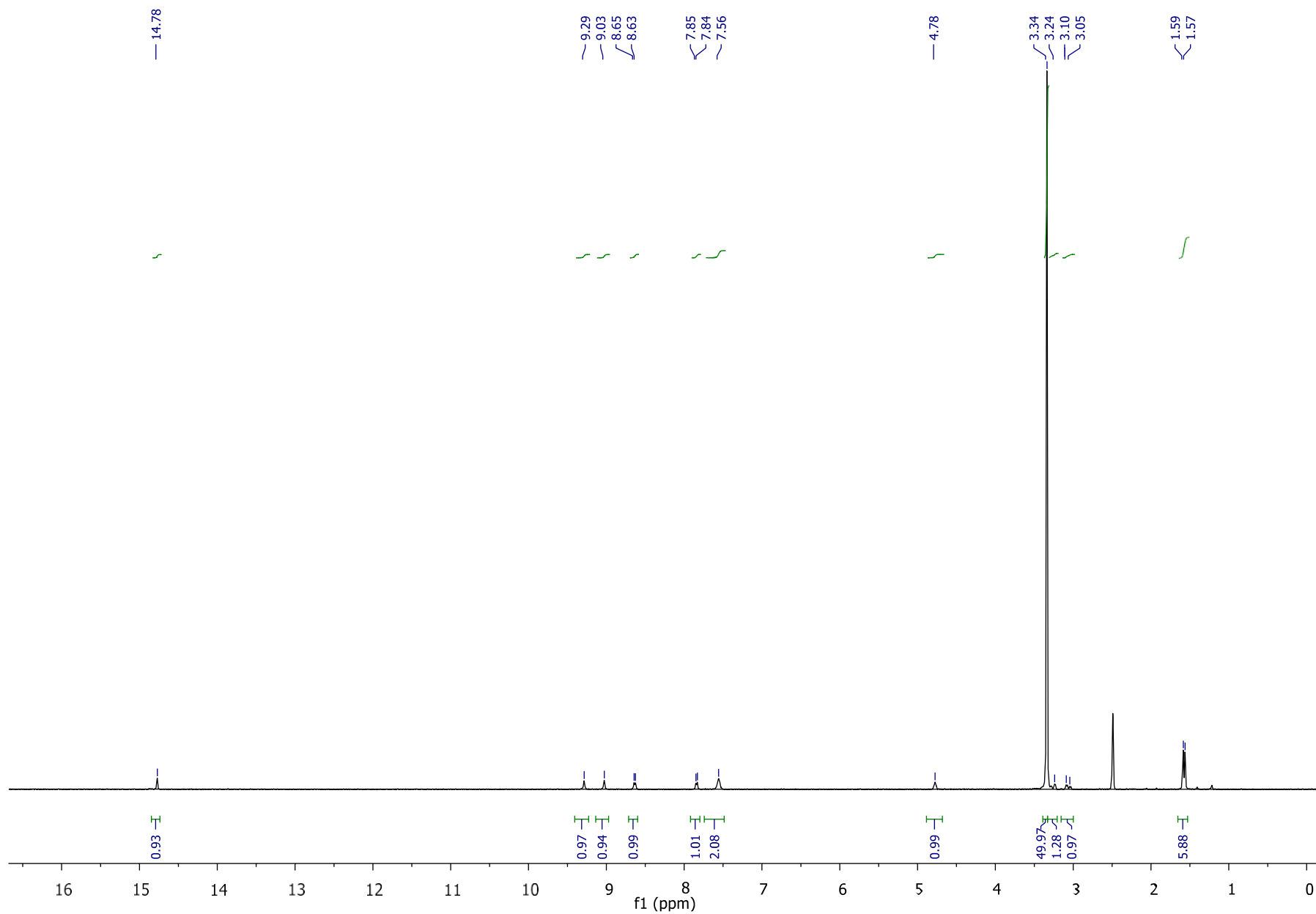
APÊNDICE 50 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-3-sulfônico (**TSCM3**)



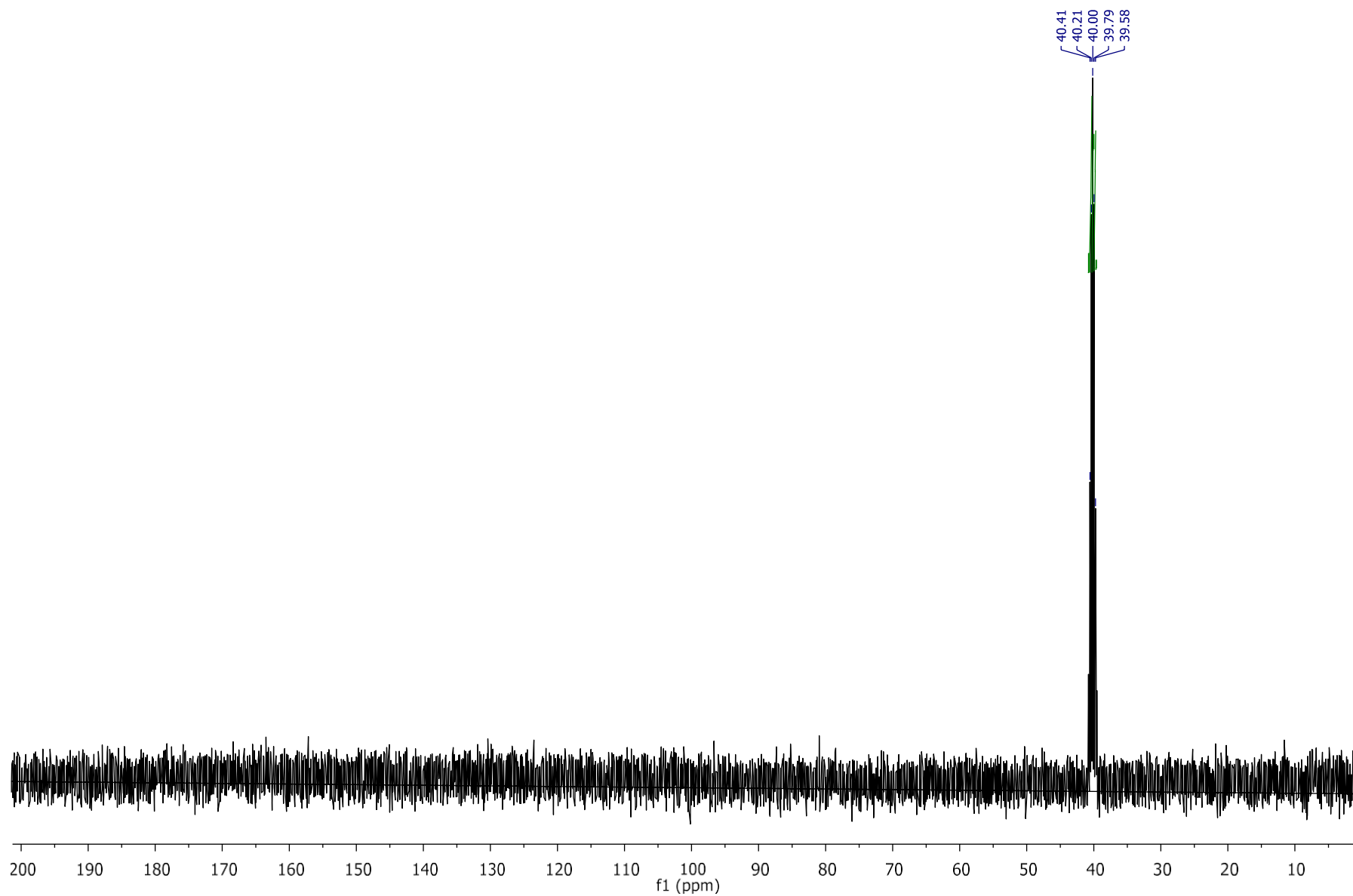
APÊNDICE 51 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho de ácido 6-(2-carbamotioilhidrazono)-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-benzo[h]cromeno-3-sulfônico (**TSMC3**)



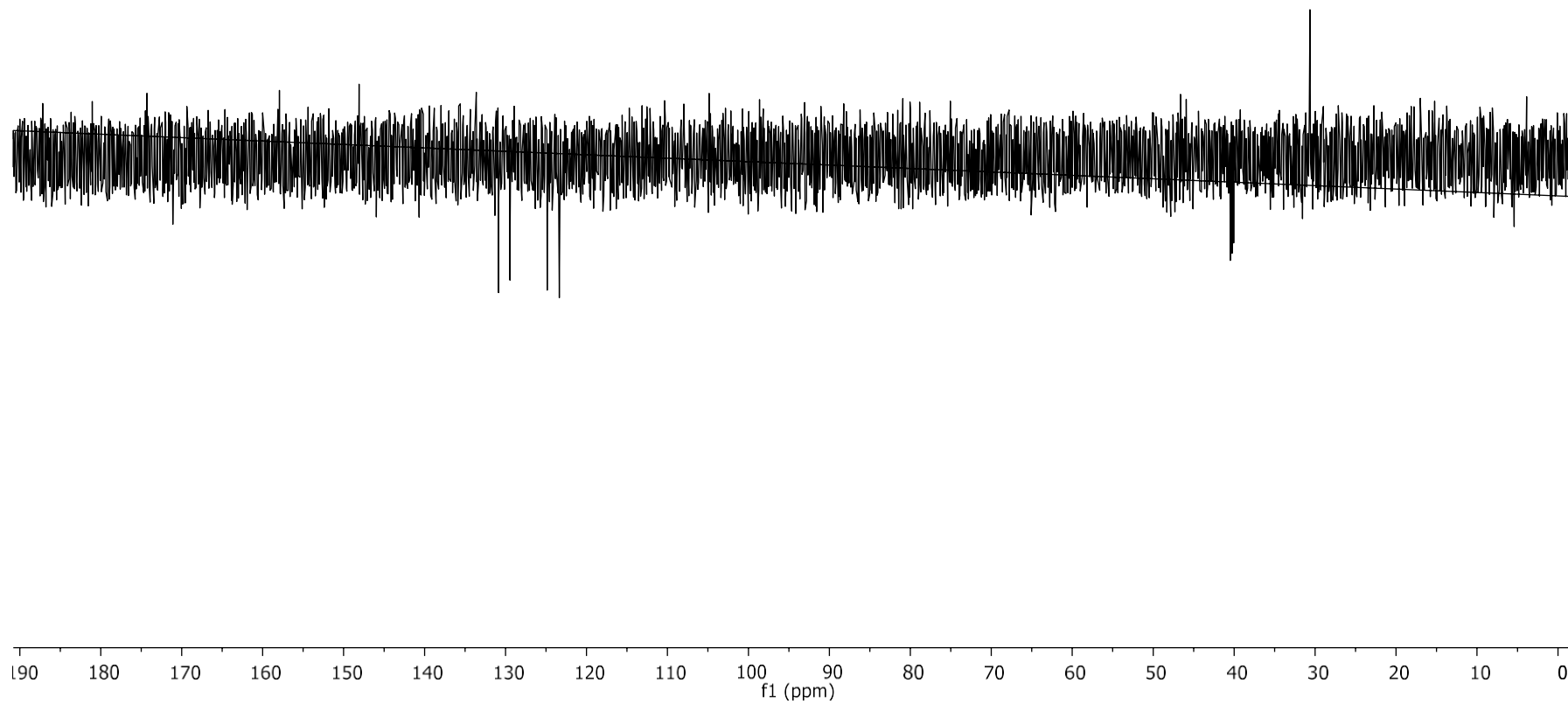
APÊNDICE 52 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM4**)



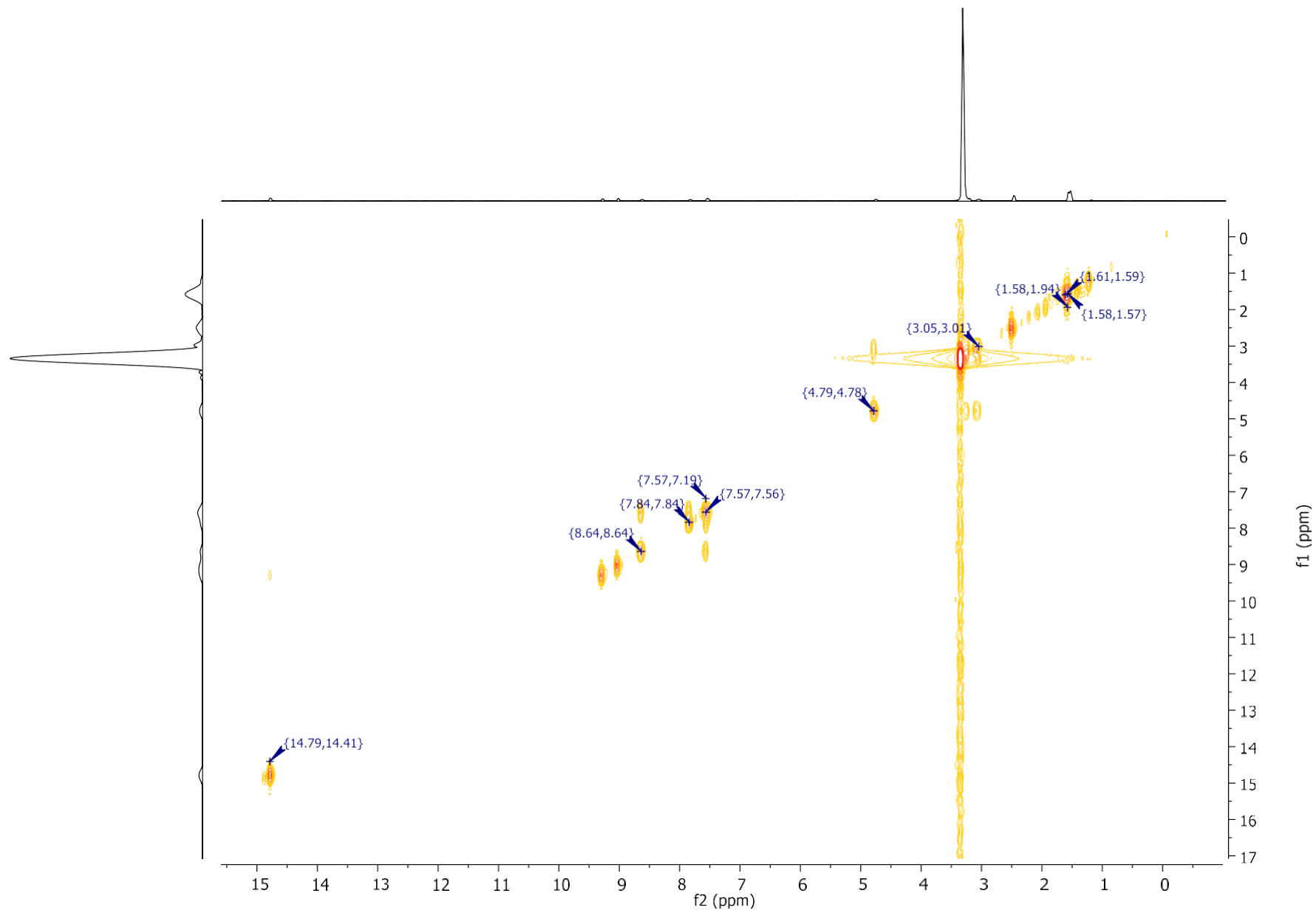
APÊNDICE 53 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2*H*-benzo[h]cromen-6(5*H*)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM4**)



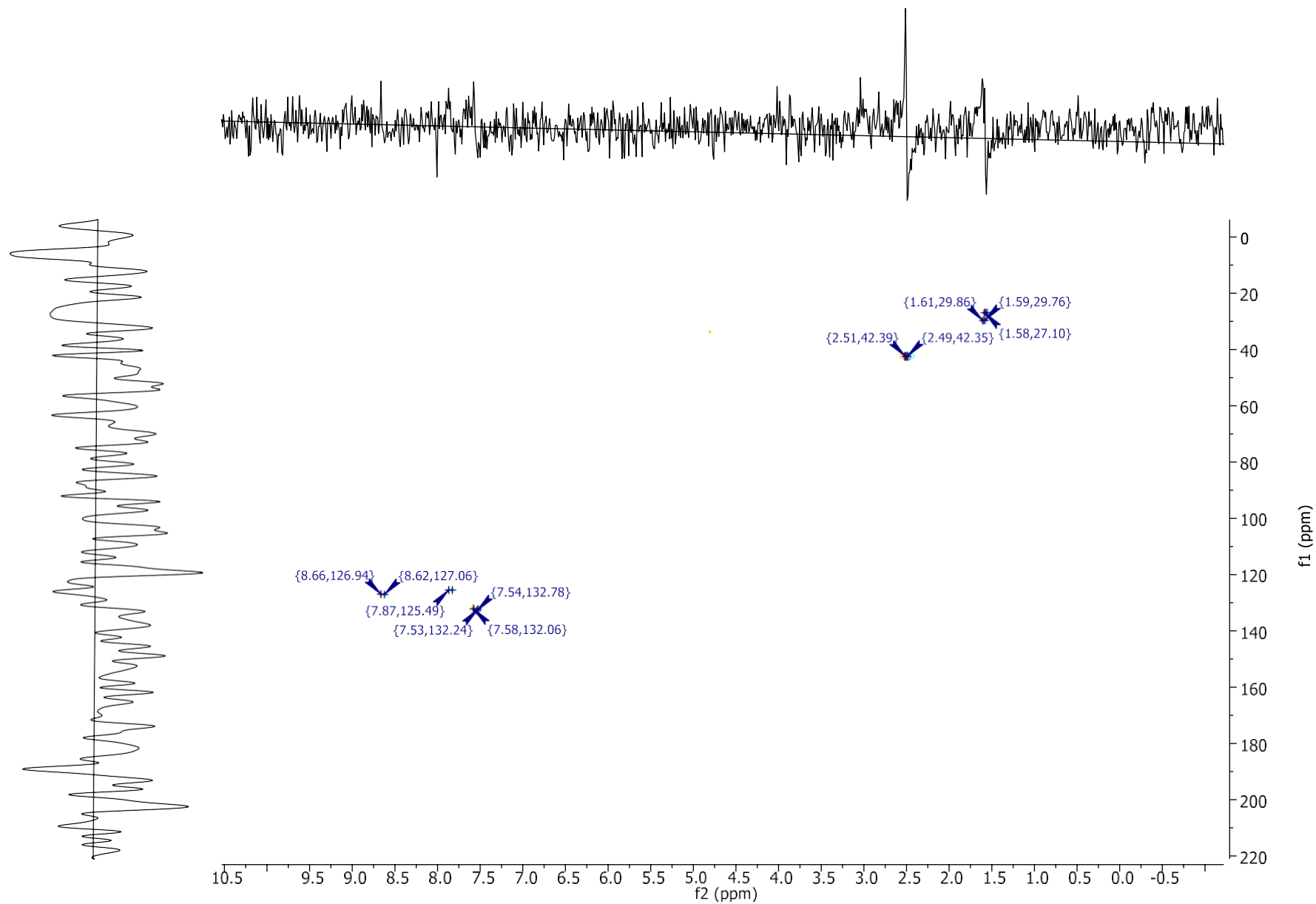
APÊNDICE 54 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 (300 MHz, DMSO- d_6) de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2Hbenzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM4**)



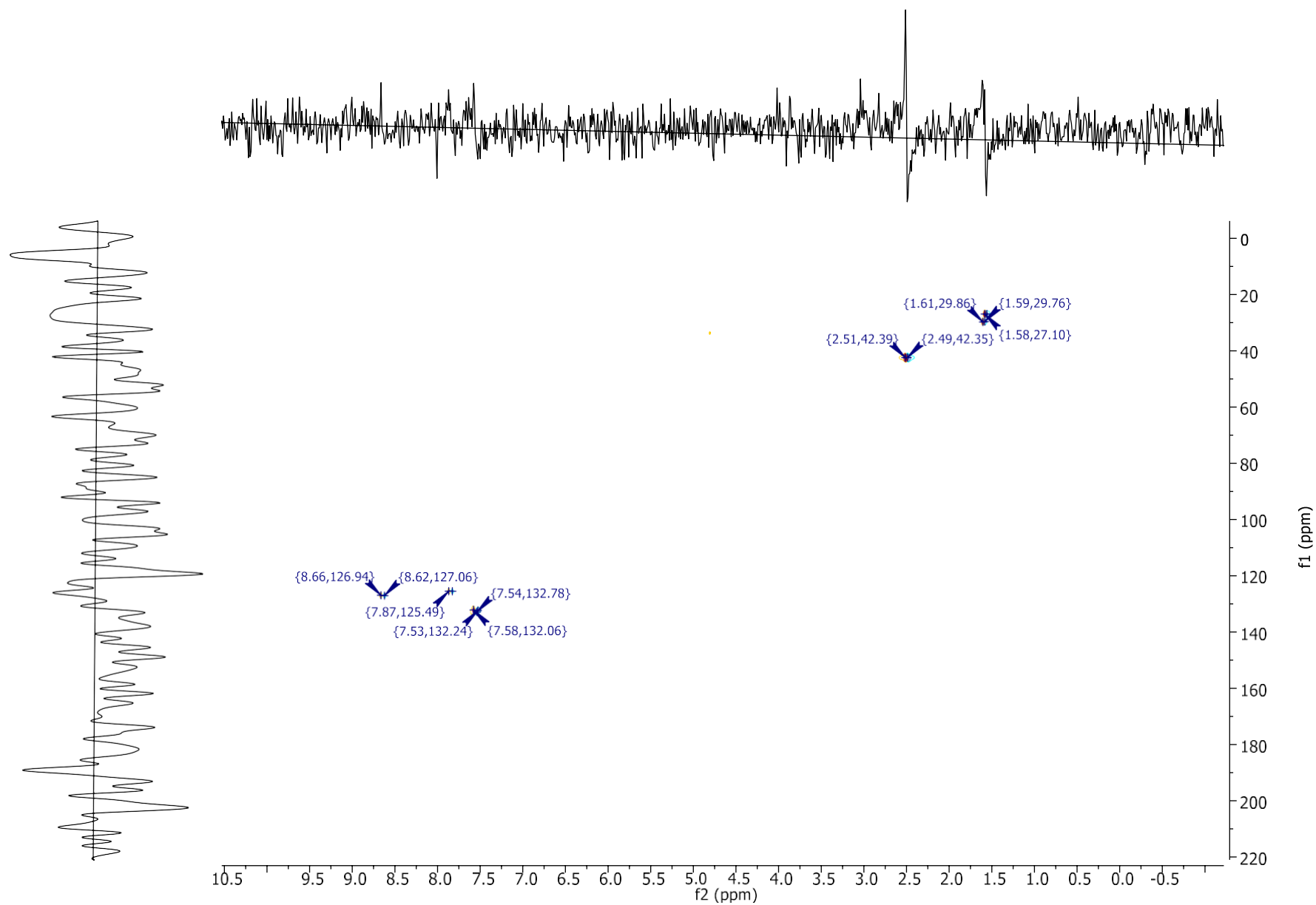
APÊNDICE 55 – Espectro de RMN de ^1H - ^1H COSY (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotioamida (**TSCM4**)



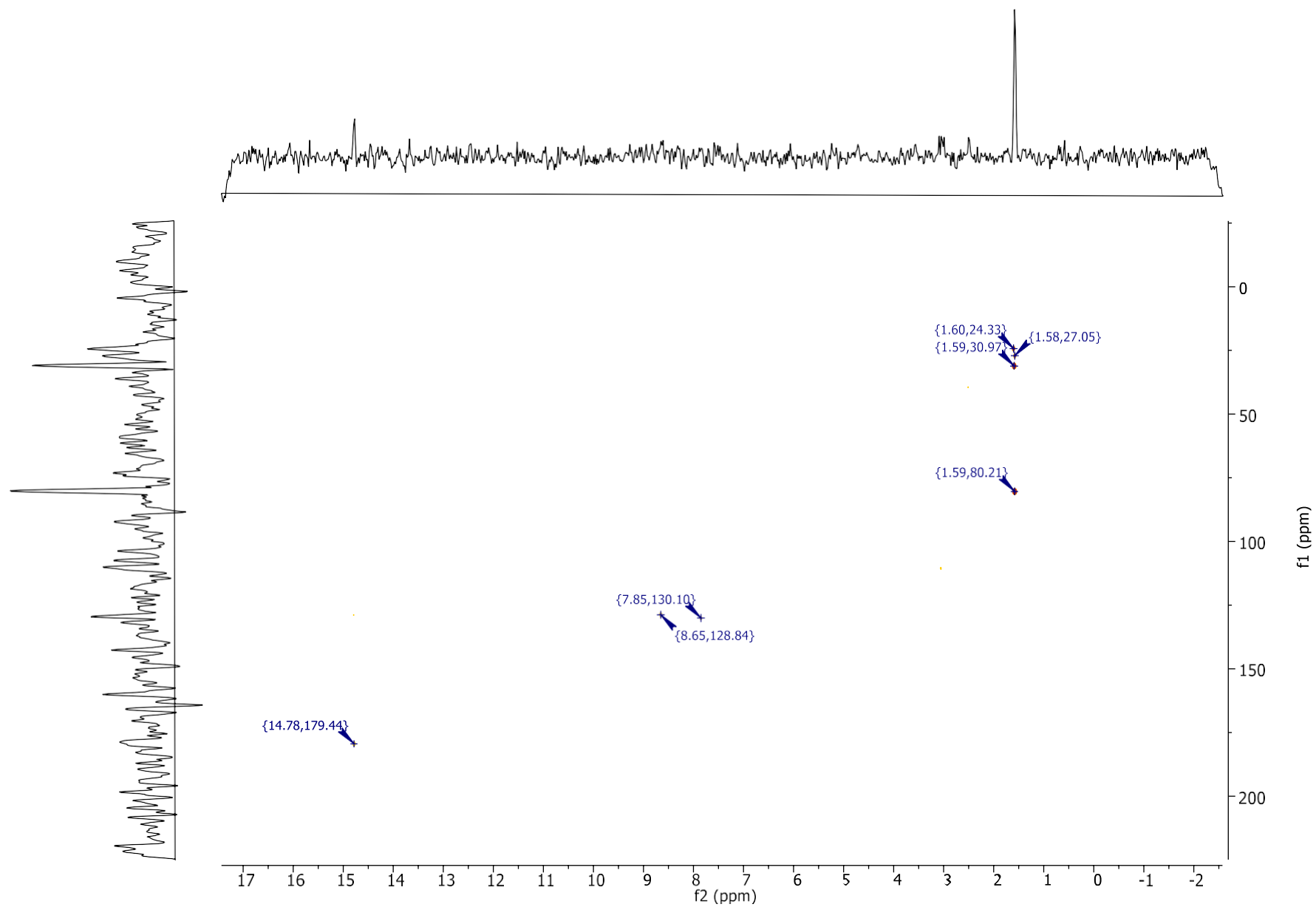
APÊNDICE 56 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2Hbenzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoamida (**TSCM4**)



APÊNDICE 57 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2Hbenzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoioamida (**TSCM4**)



APÊNDICE 50 – Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2Hbenzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoiámidá (TSCM4)



APÊNDICE 59 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho 2-(3-iodo-2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromen-6(5H)-ilideno)hidrazinacarbotoamida (**TSCM4**)

