



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**GUILHERME AUGUSTO DE MELO JARDIM**

**“SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS QUINOIDAIIS E FENAZÍNICAS 1,2,3-  
TRIAZÓLICAS: AVALIAÇÃO CONTRA O *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* E DESENVOLVIMENTO DE UM SENSOR  
SELETIVO PARA ÍONS CÁDMIO (II)”**

**BELO HORIZONTE**  
**JULHO DE 2014**



**FEDERAL UNIVERSITY OF MINAS GERAIS  
INSTITUTE OF EXACT SCIENCES  
POST GRADUATION PROGRAM IN CHEMISTRY**

**GUILHERME AUGUSTO DE MELO JARDIM**

**“SYNTHESIS OF QUINONOID AND PHENAZINE-BASED 1,2,3-  
TRIAZOLES: EVALUATION AGAINST *MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS* AND CONSTRUCTION OF A SELECTIVE  
SENSOR FOR CADMIUM (II) IONS”**

**BELO HORIZONTE  
JULY 2014**



UFMG/ ICEX/ DQ 1025<sup>a</sup>  
D558<sup>a</sup>

**Guilherme Augusto de Melo Jardim**

**“SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS QUINOIDAIIS E FENAZÍNICAS 1,2,3-  
TRIAZÓLICAS: AVALIAÇÃO CONTRA O *MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS* E DESENVOLVIMENTO DE UM SENSOR  
SELETIVO PARA ÍONS CÁDMIO (II)”**

Dissertação apresentada ao  
Departamento de Química do Instituto de  
Ciências Exatas da Universidade Federal de  
Minas Gerais como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química –  
Química Orgânica.

Orientador:

Professor Doutor Eufrânio Nunes da Silva Júnior

Belo Horizonte

Julho de 2014



UFMG/ ICEX/ DQ 1025<sup>a</sup>  
D558<sup>a</sup>

**Guilherme Augusto de Melo Jardim**

**“SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS QUINOIDAIIS E FENAZÍNICAS 1,2,3-  
TRIAZÓLICAS: AVALIAÇÃO CONTRA O *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* E DESENVOLVIMENTO DE UM SENSOR  
SELETIVO PARA ÍONS CÁDMIO (II)”**

Dissertação apresentada ao  
Departamento de Química do Instituto de  
Ciências Exatas da Universidade Federal de  
Minas Gerais como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química –  
Química Orgânica.

Orientador:

Professor Doutor Eufrânio Nunes da Silva Júnior

Belo Horizonte

Julho de 2014



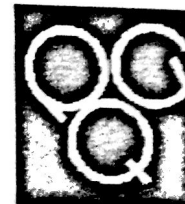
J284s Jardim, Guilherme Augusto de Melo  
2014 Síntese de substâncias quinoidais e fenazínicas  
D 1,2,3-triazólicas [manuscrito] : avaliação contra o  
mycobacterium tuberculosis e desenvolvimento de um  
sensor seletivo para íons cádmio (II) / Guilherme  
Augusto de Melo Jardim. 2014.  
[xv], 159 f. : il.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Minas Gerais - Departamento de Química.

1. Química orgânica - Teses 2. Quinona - Teses 3.  
Mycobacterium tuberculosis - Teses 4. Síntese orgânica  
- Teses I. Silva Júnior, Eufrânio Nunes da, Orientador  
II. Título.

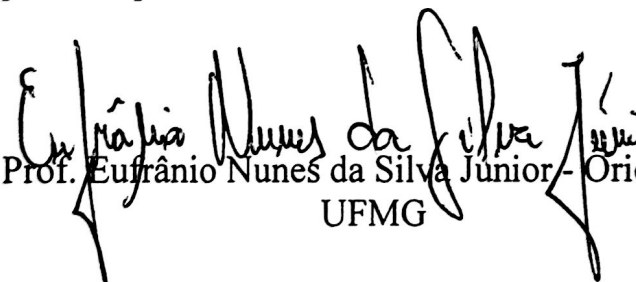
CDU 043



**"Síntese de Substâncias Quinoidais e Fenazínicas 1,2,3-Triazólicas: Avaliação  
Contra o *Mycobacterium tuberculosis* e Desenvolvimento de um Sensor Seletivo  
para Íons Cádmio (II)"**

**Guilherme Augusto de Melo Jardim**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior - Orientador  
UFMG

  
Prof. Hállem Daniel Rezende Calado  
UFMG

  
Prof. Ângelo de Fátima  
UFMG

Belo Horizonte, 18 de julho de 2014.



*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Dissertação de Mestrado – Guilherme A. M. Jardim*  
*Citação*

"A vontade, dominada por uma firme convicção, é mais forte que a força material aparentemente invencível."

Albert Einstein



## **AGRADECIMENTOS**

A minha família, a meus pais Fernando Antônio Jardim e Maria José Jardim, a minha irmã Bárbara, por todo o amor e incentivo a ser uma pessoa cada vez melhor.

A Giovana Mayrink, minha flor, pelo amor, apoio, carinho, e pelos melhores momentos da minha vida.

Ao professor Eufrânio Nunes da Silva Júnior, pela amizade, orientação e paciência.

Aos amigos Eduardo Cruz, Emilay Baessa, Isadora Miranda, Gleiston Dias, Wallace Reis, Wagner Valença, Clayton Malheiros, Rafaela Silva e Matheus Ribeiro pela ajuda e amizade.

A todos os amigos e colegas de trabalho do Laboratório de Química Sintética e Heterocíclica, pelo bom trabalho e auxílio no desenvolvimento desta dissertação.

Ao professor Claudio Luis Donnici, pela ajuda na aquisição dos espectros de infravermelho.

Aos grupos de pesquisa das professoras Rossimirian de Freitas e Rosemeire Alves, por todo apoio e por serem sempre solícitos.

Aos membros da banca examinadora por aceitarem prontamente participar da avaliação deste trabalho.

Ao amigo Willian Xerxes Coelho e aos professores Bernardo Rodrigues, Carlos de Simone e Carlos Basílio, pelo excelente trabalho na área de cristalografia de raios X.



Ao técnico Leandro dos Santos e ao professor Tiago Brandão, pela ajuda e ensinamentos prestados sobre o uso dos espectrômetros de UV-Vis e fluorescência, e pelas dicas na obtenção dos dados de luminescência.

Aos professores Jarbas Magalhães, José Dias e técnicos do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LAREMAR) que auxiliaram na aquisição dos espectros e na interpretação dos mesmos.

A todos os professores do Departamento de Química que me ajudaram durante minha caminhada.

Ao grupo de pesquisa do Prof. Pedro Almeida da Silva (FURG) e a doutoranda Daniela F. Ramos pela realização dos testes farmacológicos.

Ao CNPq, CAPES e FAPEMIG pelo financiamento deste projeto.



## RESUMO

No presente trabalho, foram sintetizadas moléculas com atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose, assim como o planejamento, síntese e estudos de luminescência de um sensor seletivo a íons Cd(II). Partindo do lapachol e lausona, foram preparadas fenazinas 1,2,3-triazólicas fenil e alquil substituídas, obtidas com uso de diversas metodologias sintéticas, como por exemplo, cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, catalisada por Cu(I), metodologia conhecida como química “Click”. A bioatividade das substâncias sintetizadas foi avaliada determinando seus valores de concentração mínima inibitória e as características luminescentes apresentadas pela sonda fenazínica, bem como, sua eficiência em detectar íons Cd(II) em meio aquoso foi testada por meio de técnicas de fluorescência e estudos de fotofísica. Todas as substâncias descritas foram caracterizadas por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear, infravermelho e espectrometria de massas, além do uso de cristalografia por difração de raios-X para determinação inequívoca de substâncias selecionadas.

Palavras-chave: Naftoquinonas, *Mycobacterium tuberculosis*, Fenazinas, Click Chemistry.



## ABSTRACT

In the present work, the synthesis of molecules with activity against *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of tuberculosis, as well as the design, synthesis and luminescence studies of a selective sensor for Cd(II) was developed. Starting from lapachol and lawsone, 1,2,3-triazolic phenazines phenyl and alkyl substituted were obtained using various synthetic methodologies, such as 1,3-dipolar Huisgen cycloaddition catalyzed by Cu(I), methodology known as "Click Chemistry". The bioactivity of the synthesized compounds were evaluated by determining its minimum inhibitory concentration values. The efficiency of the designed probe in detecting Cd(II) in aqueous solution was tested by fluorescence techniques and photophysical studies. All the materials described were well characterized by spectroscopic techniques such as nuclear magnetic resonance, infrared and mass spectrometry, as well as the use of X-ray diffraction crystallography for unambiguous determination of selected substances.

Keywords: Naphthoquinones, *Mycobacterium tuberculosis*, Phenazines, Click Chemistry.



## ÍNDICE

Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Lista de abreviaturas e acrônimos .....	ix
Lista de Tabelas .....	xii
Lista de Figuras .....	xiii
Lista de Esquemas .....	xvii

## CAPÍTULO I

1. Introdução .....	1
1.1. Quinonas: moléculas privilegiadas .....	1
1.2. Fenazinas síntese e bioquímica .....	10
1.3. Triazóis e Química “Click” .....	22
1.4. Tuberculose .....	33
2. Proposta de trabalho .....	34
3. Resultados e discussão .....	37
3.1. Síntese e caracterização .....	37
3.2. Ensaio biológicos .....	52
4. Conclusão .....	56

## CAPÍTULO II

1. Introdução .....	57
1.1. Luminescência .....	57
1.2. Fluoróforos Quinoidais .....	61
1.3. Sondas fenazínicas .....	65
1.4. Uso de <i>N,N</i> -bis(2-picolil)amina e triazóis em sondas luminescentes .....	68
1.5. Detecção de metais pesados .....	74





2. Proposta de trabalho .....	79
3. Resultados e discussão .....	81
3.1. Síntese e caracterização .....	81
3.2. Fotofísica.....	88
3.2.1. Solvatocromismo e rendimento quântico.....	88
3.2.2. Estudos com metais.....	92
4. Conclusão .....	99

## PARTE EXPERIMENTAL

5. Parte experimental .....	100
5.1. Materiais e equipamentos .....	100
5.2. Síntese de substâncias conhecidas .....	101
5.3. Procedimento geral para síntese dos triazóis .....	105
5.4. Procedimento geral para síntese das fenazinas .....	108
5.5. Atividade antimicrobiana.....	119
5.5.1. Isolamento e preparação das cepas .....	119
5.5.2. Determinação da concentração mínima inibitória.....	120
5.6. Procedimento para a preparação das soluções e execução das medidas.....	120
5.6.1. Solvatocromismo .....	120
5.6.2. Coeficiente de absorção e emissão.....	121
5.6.3. Rendimento quântico .....	122
5.6.4. Estudos com metais.....	123



## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CMI	concentração mínima inibitória
EROs	espécies reativas de oxigênio
NADPH	(Fosfato dinucleotídeo adenina nicotinamida) citocromo b5 redutase
ATP	trifosfato de adenosina
PPi	ânion pirofosfato
FAD	dinucleótido de flavina e adenina
SOD	superóxido dismutase
CAT	enzima catalase
ADN	ácido desoxirribonucleico
FAC	fenazina-1-ácido carboxílico
TMP	tetrametilpiperidinas
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno)
Pd/C	paládio sob carbono
Zn/C	zinco sob carbono
Au/TiO <sub>2</sub>	ouro sob titânia
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
EtOH	etanol
ButOH	butanol
DMF	dimetilformamida
PhMe	tolueno
NaOEt	etóxido de sódio
PCN	fenazina-1-carboxamida
ADIC	2-amino-2-ácido desoxicorísmico
DHHA	trans-2,3-dihidro-3-ácido hidroxiantranílico
SAM	<i>S</i> -adenosil- <i>L</i> -metionina metiltransferase
FPMO	flavo-proteína mono-oxigenase
HIV	human immunodeficiency vírus
D	Debye
p.f.	ponto de fusão



T.A.	temperatura ambiente
[H]	redução
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
DEPT	“Distortionless Enhancement by Polarization Transfer” (Aumento sem Distorção pela Transferência de Polarização)
$\delta$	Deslocamento químico (ppm)
ppm	parte por milhão
$J$	Constante de acoplamento (Hz)
Hz	Hertz
d	duplete
dd	duplo duplete
m	multiplato
q	quarteto
s	simpleto
t	tripleto
sl	simpleto largo
$\text{CDCl}_3$	clorofórmio deuterado
$^1\text{H}$	hidrogênio
$^{13}\text{C}$	carbono 13
I.V.	espectroscopia no infravermelho
LC-MS	cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas
ESIPT	Excited State Intramolecular Proton Transfer
OLED	Organic Light-Emitting Diode
DPPZ	Dipirido[3,2- <i>a</i> :2',3'- <i>c</i> ]fenazina
TPE	tetrafeniletileno
EIA	emissão induzida por agregação
TCM	transferência de carga molecular
UV-Vis	Ultravioleta – visível
$\lambda_{\text{max}}$	comprimento de onda máximo
$\epsilon_{\text{abs}}$	coeficiente de absorção
$\epsilon_{\text{em}}$	coeficiente de emissão
nm	nanômetros



**UFMG**

abs	absorção
em	emissão
THF	tetraidrofurano
M	molar
nM	nanomolar
$\mu$ M	micromolar



## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Valores de concentração inibitória mínima (CMI) referente aos testes biológicos realizados com as substâncias <b>36–46</b> e <b>51–71</b> .....	52
<b>Tabela 2:</b> Dados de fotofísica da substância <b>78</b> .....	88
<b>Tabela 3:</b> Quantidades dos sais pesadas para preparo das soluções estoque dos íons metálicos.....	121
<b>Tabela 4:</b> Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para as substâncias <b>43, 52</b> e <b>62</b> .....	159

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Benzoquinona (1), 1,2-naftoquinona (2) e 1,4-naftoquinona (3).....	2
<b>Figura 2.</b> Diospirina (4) e 7-metiljuglona (5).....	3
<b>Figura 3.</b> Lapachol (6) e Ipê ipê roxo.....	4
<b>Figura 4.</b> Estruturas da fenazina (10) e do cristal violeta (11).....	7
<b>Figura 5:</b> Clofazimina (13) e fenazina-1-ácido carboxílico (PCA) (14).....	11
<b>Figura 6:</b> Estruturas das tetrametilpiperidinas (TMP).....	12
<b>Figura 7:</b> Fenazina-1,8-ácido dicarboxílico (20), PCN (21) e aeuruginosina B (22).....	19
<b>Figura 8:</b> Estruturas dos derivados propostos. ....	34
<b>Figura 9:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância 35.....	41
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância 46. ....	44
<b>Figura 11:</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) das substâncias 49 e 50.....	48
<b>Figura 12:</b> Projeção ORTEP–3 das moléculas 43, 52 e 62 com os átomos identificados e elipsoides de vibração térmica em 20% e 50% de probabilidade, respectivamente.....	50
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância 59.....	51
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância 68.....	52
<b>Figura 15:</b> Derivados triazólicos ativos e seus valores de CMI.....	54
<b>Figura 16:</b> Deslocamento de Stokes. ....	60
<b>Figura 17:</b> Doxorrubicina e derivados luminescentes 9 e 10.....	64
<b>Figura 18:</b> Estruturas do DPPZ (11) e seus derivados (12) e (13).....	66
<b>Figura 19:</b> Complexo luminescente bi metálico de irídio e itérbio.....	68
<b>Figura 20:</b> Sonda seletiva a zinco (17) e tipos de coordenação.....	69
<b>Figura 21:</b> Sonda seletiva a óxido nítrico.....	70
<b>Figura 22:</b> Sonda colorimétrica e luminescente para detecção de íons $\text{Cu(II)}$ .....	73
<b>Figura 23:</b> Sonda derivada de rodamina para detecção de íons $\text{Hg(II)}$ .....	75
<b>Figura 24:</b> Sonda para detecção de íons $\text{Pb(II)}$ .....	75
<b>Figura 25:</b> Sonda BODIPY seletiva a íons $\text{Cd(II)}$ .....	76
<b>Figura 26:</b> Sonda imidazólica para detecção de íons $\text{Cd(II)}$ . ....	77
<b>Figura 27:</b> Sensor com o ligante <i>N,N,N',N'</i> -tetrakis(2-piridil-etil)etilenodiamina.....	77
<b>Figura 28:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância 77.....	85
<b>Figura 29:</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e da substância 78.....	87



UFMG

<b>Figura 30:</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ e DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>78</b> .....	88
<b>Figura 31:</b> Espectros de absorção em diversos solventes para a substância <b>78</b> ( $C = 1,99 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ). Para água, foi usada a mistura (9,8: 0,2 água/acetonitrila) .....	90
<b>Figura 32:</b> Espectros de emissão em diversos solventes para a substância <b>78</b> ( $C = 1,99 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ). Para água, foi usada a mistura 9,8: 0,2 (água/acetonitrila) .....	91
<b>Figura 33:</b> Possíveis formas de interação entre <b>78</b> e os íons metálicos.....	93
<b>Figura 34:</b> Espectro de UV-Vis da substância <b>78</b> (Sonda) ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e das suas soluções com íons metálicos (2,25 equivalentes) (8,8: 1,2 água/acetonitrila).....	94
<b>Figura 35:</b> Espectro de fluorescência da substância <b>78</b> (Sonda) ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e das suas soluções com íons metálicos (2,25 equivalentes v/v) (8,8: 1,2 água/acetonitrila) .....	95
<b>Figura 36:</b> Intensidade de emissão da substância <b>78</b> (Sonda) ( $C = 1,19 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) e das suas soluções com íons metálicos (2,25 equivalentes v/v) (8,5: 1,5 água/acetonitrila). Foto: Soluções contendo a substância <b>78</b> (primeira à direita) ( $C = 9,98 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e todos os metais (esquerda, respeitando a ordem do gráfico de barras) (2,25 equivalentes v/v) (8,5: 1,5 água/acetonitrila) .....	96
<b>Figura 37:</b> Aumento da intensidade de emissão com a adição gradativa de íons $\text{Cd(II)}$ (0 – 2,25 equivalentes v/v) à solução contendo a substância <b>78</b> ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (8,5: 1,5 água/acetonitrila) .....	97
<b>Figura 38:</b> Curva analítica do aumento da intensidade de emissão em 515 nm e diminuição da intensidade de emissão em 454 nm com a adição gradativa de íons $\text{Cd(II)}$ (0 – 2,25 equivalentes v/v) à solução contendo a substância <b>78</b> ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (8,5: 1,5 água/acetonitrila) .....	98
<b>Figura 39:</b> Curvas analíticas para determinação dos coeficientes de absorção.....	121
<b>Figura 40:</b> Curvas analíticas para determinação dos coeficientes de emissão .....	122
<b>Figura 41:</b> Gráfico de regressão linear para medidas relacionadas ao padrão de sulfato de quinina (quadrados) ( $C = 4,95 \times 10^{-6}$ , $9,80 \times 10^{-6}$ , $1,45 \times 10^{-5}$ , $1,92 \times 10^{-5}$ e $2,38 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e a substância <b>78</b> (círculos) ( $C = 3,96 \times 10^{-6}$ , $5,94 \times 10^{-6}$ , $7,92 \times 10^{-6}$ , $9,90 \times 10^{-6}$ e $1,18 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (8,5: 1,5 água/acetonitrila).....	123
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>41</b> .....	125
<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>41</b> .....	125
<b>Figura 44:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>41</b> .....	126
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>64</b> .....	126



UFMG

<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>64</b> .....	127
<b>Figura 47:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>64</b> .....	127
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>65</b> .....	128
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>65</b> .....	128
<b>Figura 50:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>65</b> .....	129
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>66</b> .....	129
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>66</b> .....	130
<b>Figura 53:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>66</b> .....	130
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>67</b> .....	131
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>67</b> .....	131
<b>Figura 56:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>67</b> .....	132
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>36</b> .....	132
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>36</b> .....	133
<b>Figura 59:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>36</b> .....	133
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>42</b> .....	134
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>42</b> .....	134
<b>Figura 62:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>42</b> .....	135
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>43</b> .....	135
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>43</b> .....	136
<b>Figura 65:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>43</b> .....	136
<b>Figura 66:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>44</b> .....	137
<b>Figura 67:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>44</b> .....	137
<b>Figura 68:</b> Espectro de RMN de DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>44</b> .....	138
<b>Figura 69:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>44</b> .....	138
<b>Figura 70:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>45</b> .....	139
<b>Figura 71:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>45</b> .....	139
<b>Figura 72:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>45</b> .....	140
<b>Figura 73:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>46</b> .....	140
<b>Figura 74:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>46</b> .....	141
<b>Figura 75:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>46</b> .....	141
<b>Figura 76:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>51</b> .....	142
<b>Figura 77:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>51</b> .....	142





UFMG

<b>Figura 78:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>51</b> .....	143
<b>Figura 79:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>59</b> .....	143
<b>Figura 80:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>59</b> .....	144
<b>Figura 81:</b> Espectro de RMN de DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>59</b> .....	144
<b>Figura 82:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>59</b> .....	145
<b>Figura 83:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>60</b> .....	145
<b>Figura 84:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>60</b> .....	146
<b>Figura 85:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>61</b> .....	146
<b>Figura 86:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>61</b> .....	147
<b>Figura 87:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>61</b> .....	147
<b>Figura 88:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>62</b> .....	148
<b>Figura 89:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>62</b> .....	148
<b>Figura 90:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>62</b> .....	149
<b>Figura 91:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>63</b> .....	149
<b>Figura 92:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>63</b> .....	150
<b>Figura 93:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>63</b> .....	150
<b>Figura 94:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>68</b> .....	151
<b>Figura 95:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>68</b> .....	151
<b>Figura 96:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>68</b> .....	152
<b>Figura 97:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>69</b> .....	152
<b>Figura 98:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>69</b> .....	153
<b>Figura 99:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>69</b> .....	153
<b>Figura 100:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>70</b> .....	154
<b>Figura 101:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>70</b> .....	154
<b>Figura 102:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>70</b> .....	155
<b>Figura 103:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>71</b> .....	155
<b>Figura 104:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>71</b> .....	156
<b>Figura 105:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>71</b> .....	156
<b>Figura 106:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>78</b> .....	157
<b>Figura 107:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>78</b> .....	157
<b>Figura 108:</b> Espectro de RMN de DEPT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>78</b> .....	158
<b>Figura 109:</b> Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância <b>78</b> .....	158



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Obtenção da $\beta$ -lapachona (7) .....	4
<b>Esquema 2.</b> Estratégias de modificação e derivados bioativos (8, 9) da $\beta$ -lapachona (7)....	5
<b>Esquema 3:</b> Funções estruturais das naftoquinonas em membranas lipídicas. ....	7
<b>Esquema 4:</b> Reações redox do anel quinoidal (adaptado de 40, 41 e 42). ....	9
<b>Esquema 5:</b> Metodologias aplicadas à síntese de fenazinas.....	13
<b>Esquema 6:</b> Formação de diaminas.....	13
<b>Esquema 7:</b> Procedimento de Holliman na síntese da griseoluteína A (18). ....	14
<b>Esquema 8:</b> Reação de Beirute, seguida de redução. ....	15
<b>Esquema 9:</b> Síntese da piocianina (19) via condensação (a) e esquema geral de condensação (b).. ....	15
<b>Esquema 10:</b> Síntese de fenazinas utilizando aminação arílica sequencial. ....	16
<b>Esquema 11:</b> Reações de Whol-Aue e Barberger-Ham. ....	17
<b>Esquema 12:</b> Reações redox do núcleo fenazínico. ....	19
<b>Esquema 13:</b> Caminho biossintético geral proposto para a formação de PCA (14). ....	20
<b>Esquema 14:</b> Rotas biossintéticas propostas para a formação da piocianina (19), aeuruginosina A (28) e aeuruginosina B (22).....	21
<b>Esquema 15:</b> Cicloadição 1,3-dipolar de Hüisgen. ....	24
<b>Esquema 16:</b> Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de cobre(I).....	24
<b>Esquema 17:</b> Primeiro mecanismo proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I).....	25
<b>Esquema 18:</b> Mecanismo atualmente proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I).....	27
<b>Esquema 19:</b> Cicloadição 1,3-dipolar para formação de regioisômeros 1,5-substituídos e complexos de rutênio (29) e (30).....	28
<b>Esquema 20:</b> Mecanismo proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por complexo de rutênio. ....	29
<b>Esquema 21:</b> Metais usados na cicloadição 1,3-dipolar.....	30
<b>Esquema 22:</b> Representação esquemática da reação “Click” <i>in situ</i> , etionamida (31) e inibidores gerados <i>in situ</i> (32) (33). (Adaptado da referência 142).....	31



<b>Esquema 23:</b> Extração do lapachol (6).....	35
<b>Esquema 24:</b> Proposta para obtenção dos derivados <i>orto</i> -piranonaftoquinônicos.....	36
<b>Esquema 25:</b> Proposta para obtenção dos derivados <i>orto</i> -furanonaftoquinônicos. ....	36
<b>Esquema 26:</b> Estratégia usada para obtenção dos novos derivados. ....	37
<b>Esquema 27:</b> Formação dos intermediários 7 e 34.....	38
<b>Esquema 28:</b> Mecanismo proposto para formação de 34.....	39
<b>Esquema 29:</b> Obtenção do intermediário 35. ....	39
<b>Esquema 30:</b> Mecanismo para formação de 35.....	40
<b>Esquema 31:</b> Obtenção dos triazóis e fenazinas derivados da $\beta$ -lapachona (7).....	42
<b>Esquema 32:</b> Mecanismo de formação das fenazinas. ....	43
<b>Esquema 33:</b> Obtenção do <i>nor</i> -lapachol (48).....	45
<b>Esquema 34:</b> Mecanismo proposto para formação de <i>nor</i> -lapachol (48).....	45
<b>Esquema 35:</b> Obtenção da 3-azido- <i>nor</i> - $\beta$ -lapachona (50). ....	46
<b>Esquema 36:</b> Mecanismo de formação do derivado bromado 49. ....	46
<b>Esquema 37:</b> Mecanismo proposto para formação de 50.....	47
<b>Esquema 38:</b> Obtenção dos análogos fenil e alquil substituídos.....	49
<b>Esquema 39:</b> Diagrama de Jablonski. ....	58
<b>Esquema 40:</b> Possíveis transições eletrônicas sofridas pela molécula de propionaldeído.59	
<b>Esquema 41:</b> Aumento da luminescência na interação com metais.....	61
<b>Esquema 42:</b> Síntese do polímero luminescente.....	62
<b>Esquema 43:</b> Sensor seletivo a íons F <sup>-</sup> .....	63
<b>Esquema 44:</b> Complexos luminescentes sensitivos a oxirredução.....	64
<b>Esquema 45:</b> Sensor enantiomérico (15) e seu alvo (14).....	67
<b>Esquema 46:</b> Sonda sensível a concentração de íons Ag(I).....	71
<b>Esquema 47:</b> Sensor para detecção de ânions PPI.....	72
<b>Esquema 48:</b> Receptor de reconhecimento de pares de íons.....	74
<b>Esquema 49:</b> Sonda luminescente proposta. ....	78
<b>Esquema 50:</b> Proposta para obtenção do sensor.....	79
<b>Esquema 51:</b> Estratégia usada para obtenção da sonda.....	81
<b>Esquema 52:</b> Obtenção da <i>N,N</i> -bis(2-picolil)amina (76).....	82
<b>Esquema 53:</b> Mecanismo proposto de formação da imina 75.....	82



UFMG

<b>Esquema 54:</b> Mecanismo proposto para a formação da <i>N,N</i> -bis(2-picolil)amina.....	83
<b>Esquema 55:</b> Reação de formação de <b>77</b> .....	83
<b>Esquema 56:</b> Mecanismo de formação de <b>77</b> .....	84
<b>Esquema 57:</b> Obtenção da sonda <b>78</b> .....	85

# Capítulo I

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Quinonas: moléculas privilegiadas

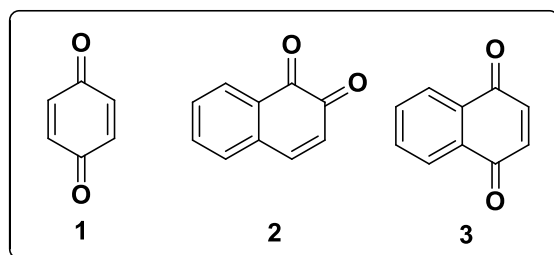
Quinonas são consideradas moléculas privilegiadas em química medicinal devido a suas propriedades estruturais.<sup>1</sup> São substâncias dotadas de porções moleculares versáteis,<sup>2</sup> associadas principalmente com a indução de estresse oxidativo<sup>3</sup> e com a interação com múltiplos alvos,<sup>4</sup> estando presentes em vários sistemas biológicos como constituintes funcionais.<sup>5</sup>

Essas moléculas agem tanto como oxidantes quanto agentes redutores em processos intra-celulares,<sup>6</sup> devido a sua alta capacidade de oxirredução.<sup>7</sup> São vitais nos processos de transferência de elétrons em meios bioquímicos.<sup>8</sup>

Várias quinonas apresentam potencial como possíveis candidatas a fármacos antibacterianos de alto espectro de ação.<sup>9</sup> Benzoquinona (**1**), 1,2-naftoquinona (**2**) e 1,4-

- 
1. Costantino, L.; Barlocco, D.; Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 65-85.
  2. Nicolaou, K.C.; Pfefferkorn, J.A.; Roecker, A.J.; Cao, G.Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H.J.; Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 1. general principles and solid-phase synthesis of benzopyrans. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953.
  3. Oliveira, M.F.; Telma, L.G.; De Mattos, M.C.; Segundo, T.A.; Santiago, G.M.P.; Braz-Filho, R.; New enamine derivatives of lapachol and biological activity. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2002**, *74*, 211-221.
  4. Evans, B.E.; Rittle, K.E.; Bock, M.G.; DiPardo, R.M.; Freidinger, R.M.; Whitter, W.L.; Lundell, G.F.; Veber, D.F.; Anderson, P.S.; Chang, R.S.L.; Lotti, V.J.; Cerino, D.J.; Chen, T.B.; Kling, P.J.; Kunkel, K.A.; Springer, J.P.; Hirshfield, J.; Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
  5. Ollinger, K.; Brunmark, A.; Effect of hydroxyl substituent position on 1,4 naphthoquinone toxicity to rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 21496-21503.
  6. Hillard, E.A.; Abreu, F.C.; Ferreira, D.C.; Jaouen, G.; Goulart, M.O.; Amatore, C.; Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds. *Chem. Commun.* **2008**, *23*, 2612-2628.
  7. Muller, K.; Sellmer, A.; Wiegrebe, W.; Potential Antipsoriatic Agents: Lapacho Compounds as Potent Inhibitors of HaCaT Cell Growth. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1134-1136.
  8. O'Brien, P.J.; Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* **1991**, *80*, 1-41.
  9. Pardee, A.B.; Li, Y.Z.; Li, C.; Cancer therapy with  $\beta$ -lapachone. *Curr. Cancer Drug Targets* **2002**, *2*, 227-242.

naftoquinona (**3**) (Figura 1) tiveram sua atividade antimicrobiana comprovada, sendo eficazes perante uma série de bacilos do gênero *Mycobacterium*.<sup>10</sup>



**Figura 1:** Benzoquinona (**1**), 1,2-naftoquinona (**2**) e 1,4-naftoquinona (**3**).

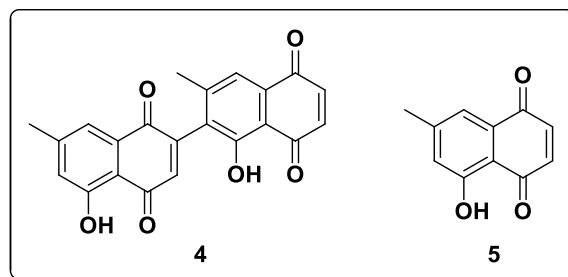
A diospirina (**4**) é uma juglona extraída das folhas de uma planta originária da África do Sul, *Euclea natalensi*.<sup>11</sup> Esta planta apresenta propriedades terapêuticas e seu extrato é usado comumente na forma de emplastos em complicações pulmonares.<sup>11</sup> A substância **4** apresenta atividade contra o bacilo de Koch e é um constituinte ativo em fármacos usados contra cepas resistentes da bactéria.<sup>12</sup> Esta juglona é um dímero da 7-metiljuglona (**5**) (Figura 2), que também apresenta atividade contra a bactéria e é encontrada em menor quantidade nos extratos da *Euclea natalensi*.<sup>13</sup>

10. Tran, T.; Saheba, E.; Arcerio, A.V.; Chavez, V.; Li, Q.; Martinez, L.E.; Primm, T.P.; Quinones as antimycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4809-4813.

11. Lall, N.; Meyer, J.J.M.; Inhibition of drug-sensitive and drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* by diospyrin, isolated from *Euclea natalensi*. *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *78*, 213-216.

12. Lall, N.; Meyer, J.J.M.; In vitro inhibition of drug-resistant and drug-sensitive strains of *Mycobacterium tuberculosis* by ethnobotanically selected South African plants. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *66*, 347-354.

13. Lall, N.; Meyer, J.J.N.; Wang, Y.; Bapela, N.B.; van Rensburg, C.E.J.; Fourie, B.; Franzblau, S.G.; Characterization of intracellular activity of antitubercular constituents the roots of *Euclea natalensi*. *Pharm. Biol.* **2005**, *43*, 353-357.



**Figura 2:** Diospirina (4) e 7-metiljuglona (5).

O lapachol (6) foi descoberto por Arnaudon em 1858.<sup>14</sup> Foi isolado do cerne do Ipê roxo (*Tabebuia avellanedae*), uma árvore da família Bignoniaceae,<sup>15</sup> (Figura 3) e amplamente estudado por Paternò em 1882.<sup>16</sup> Relatos do século XVIII apontam o uso do seu cerne na medicina comum do Brasil.<sup>17</sup> Trata-se de uma naftoquinona isoprenilada com os mais variados tipos de atividade biológica, dentre elas anti-inflamatória,<sup>18</sup> antimicrobiana<sup>19</sup> e antifúngica.<sup>20</sup> Apesar da alta toxicidade, é uma molécula chave para vários protótipos de interesse medicinal.<sup>21</sup>

14. Arnaudon, G.; *Compt. Rend.* **1858**, *46*, 1152.

15. Sacaua, E.P.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, A.G.; Ferro, E.A.; Tokuda, H.; Mukainakac, T.; Nishinoc, H.; Inhibitory effects of lapachol derivatives on epstein-barr virus activation. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *11*, 483-488.

16. Paternò, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1882**, *12*, 387-404.

17. Morais, S.M.; Joana D'arc Pereira Dantas, J.D.P.; Silva, A.R.A.; Magalhães, E.F.; Ethno-medicinal plants of Tapeba Indians from the State of Ceará – Brazil. *Rev. bras. farmacogn.* **2005**, *15*, 169-177.

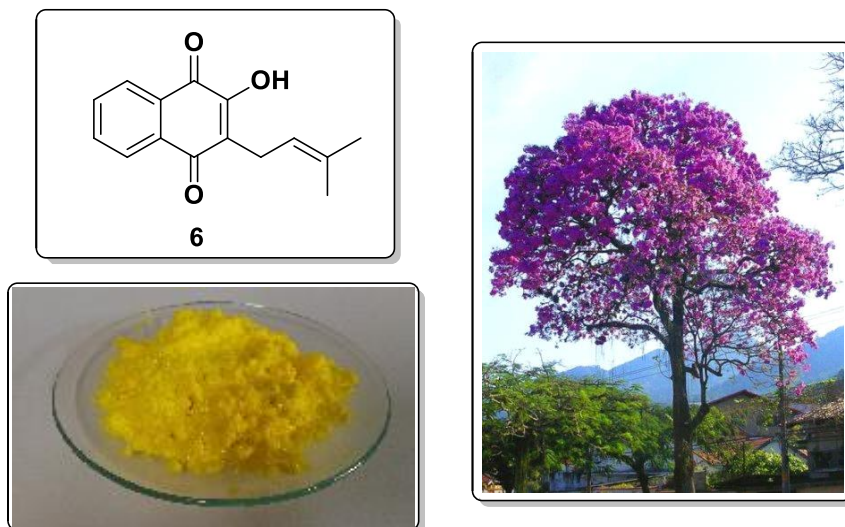
18. Muller, K.; Sellmer, A.; Wiegrebe, W.; Potential antipsoriatic agents: lapacho compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1134-1136.

19. Eyong, K.O.; Krohn, K.; Hussain, H.; Folefoc, G.N.; Nkengfack, A.E.; Schulz, B.; Hu, Q.; Newbouldiaquinone and Newbouldiamide: a new naphthoquinone–anthraquinone coupled pigment and a new ceramide from *Newbouldia laevis*. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 616-619.

20. Eyong, K.O.; Folefoc, G.N.; Kuete, V.; Beng, V.P.; Krohn, K.; Hussain, H.; Nkengfack, A.E.; Saeftel, M.; Sarite, S.R.; Hoerauf, A.; Newbouldiaquinone A: a naphthoquinone–anthraquinone ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from *Newbouldia laevis*. *Phytochem.* **2006**, *67*, 605-609.

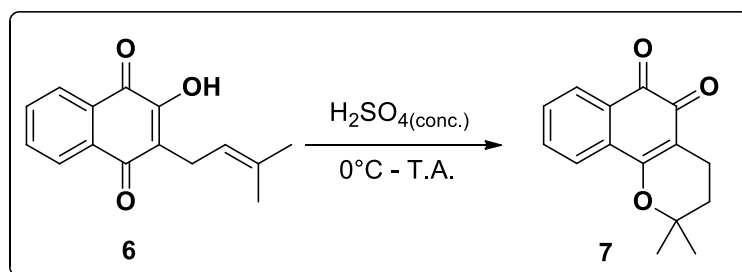
21. Fernandez, M.C.; da Silva Júnior, E.N.; Pinto, A.V.; de Castro, S.L.; Menna-Barreto, R.F.S.; A novel triazolic naphthofuranquinone induces autophagy in reservosomes and impairment of mitosis in *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology* **2012**, *139*, 26-36.





**Figura 3:** Lapachol (6) e Ipê ipê roxo.

Dentre os derivados do lapachol (6) com ocorrência natural,<sup>22</sup> a  $\beta$ -lapachona (7) se destaca por suas propriedades biológicas.<sup>23</sup> Através de simples oxidação com ácido sulfúrico concentrado, é possível obtê-la com rendimento quantitativo (Esquema 1).<sup>24</sup>



**Esquema 1:** Obtenção da  $\beta$ -lapachona (7).

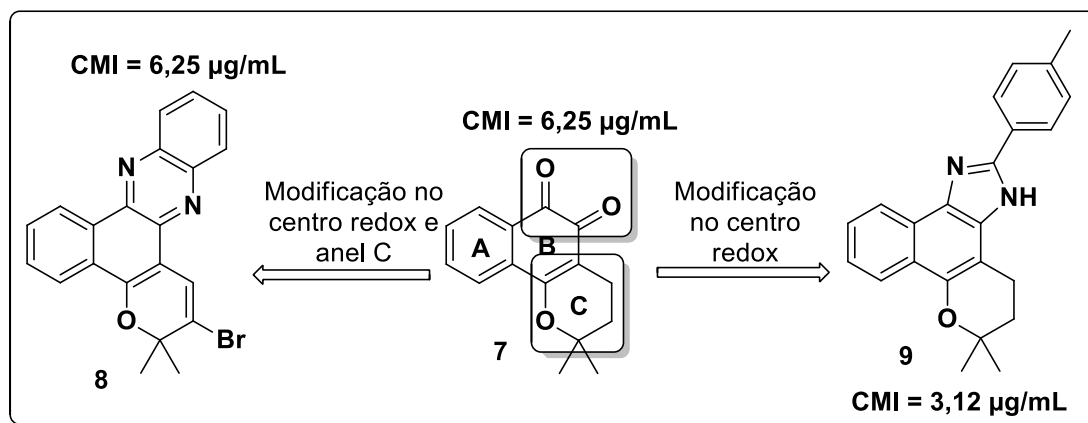
22. Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V.U.; Miana, G.A.; Greend, I.R.; Lapachol: an overview. *ARKIVOC* **2007**, 2, 145-171.

23. Lee, J.H.; Cheong, J.H.; Park, Y.M.; Choi, Y.H.; Down-regulation of cyclooxygenase-2 and telomerase activity by beta-lapachone in human prostate carcinoma cells. *Pharmacol. Res.* **2005**, 51, 553-560.

24. Hooker, S.C.; Steyermark, A.; Conversion of ortho into para, and of para into ortho quinone derivatives. Part IV. Synthesis of furan derivatives of  $\alpha$ - and  $\beta$ -naphthoquinones. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1202-1207.

Atualmente a  $\beta$ -lapachona (**7**) se encontra em fase II de estudos clínicos para o uso em câncer de pâncreas.<sup>25</sup> Além disso, a substância **7** apresenta uma gama de ações farmacológicas, incluindo atividade antimicrobiana.<sup>26</sup>

A partir da  $\beta$ -lapachona (**7**) é possível obter vários tipos de compostos heterocíclicos bioativos, como imidazóis e fenazinas (Esquema 2).<sup>27</sup> Modificações no Centro Redox e no anel C levam aos protótipos (**8** e **9**) com valores de concentração mínima inibitória (CMI) satisfatórios contra cepas do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>28</sup>



**Esquema 2:** Estratégias de modificação e derivados bioativos (**8**, **9**) da  $\beta$ -lapachona (**7**).

A multi-bioatividade das quinonas reside na sua capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como íons radicais superóxido ( $O^{\cdot-}$ ) e radicais

25. Bey, E.A.; Bente, M.S.; Reinicke, K.E.; Chin-Rang, Y.D.; Girard, Y.L.; Minna, J.D.; Bornmann, W.G.; Gao, J.; Boothman, D.A.; An NQO1- and PARP-1-mediated cell death pathway induced in non-small-cell lung cancer cells by  $\beta$ -lapachone. *Proc. Natl. Acad. USA* **2007**, *104*, 11832-11837.

26. Docampo, R.; Lopes, J.N.; Cruz, F.S.; Souza, W.; *Trypanosoma cruzi*: Ultrastructural and metabolic alterations of epimastigotes by  $\beta$ -lapachone. *Exp Parasitol.* **1977**, *42*, 142-149.

27. Da Silva, M.N.; Ferreira, V.F.; De Souza, M.C.B.V.; Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407-416.

28. Coelho, T.S.; Silva, R.S.F.; Pinto, A.V.; Pinto, M.C.F.R.; Scaini, C.J.; Moura, K.C.G.; da Silva, P.A.; Activity of  $\beta$ -lapachone derivatives against rifampicin susceptible and resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* **2010**, *90*, 293-297.

hidroxila (OH<sup>-</sup>),<sup>29</sup> através de reações de oxi-redução entre enzimas presentes no meio intra-celular e o centro redox situado em suas carbonilas,<sup>30</sup> causando estresse oxidativo e conseqüentemente morte celular.<sup>31</sup>

Estas espécies reativas de oxigênio também são responsáveis pela alta citotoxicidade de moléculas como lapachol (**6**) e  $\beta$ -lapachona (**7**),<sup>32</sup> levando a crer que uma modificação no centro redox altere esta característica,<sup>33</sup> obtendo assim análogos menos tóxicos e mais ativos.<sup>34</sup> Pinto e colaboradores modificaram o centro redox da  $\beta$ -lapachona (**7**) e descreveram uma fenazina (**10**) nove vezes mais ativa que o cristal violeta (**11**) (Figura 4), fármaco usado contra a forma infecciosa tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*.<sup>35</sup>

---

29. Matés, J.M.; Sánchez-Jiménez, F.M.; Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2000**, *32*, 157-170.

30. Ferreira, V.F.; Pinto, A.V.; Pinto, M.C.F.R.; Santos, S.C.; The Diels-Alder Reaction with *O*-2,3-Dimethylene-1,4-Naphthoquinone: A useful intermediate for the synthesis of the B ring of anthracyclines. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 169-172.

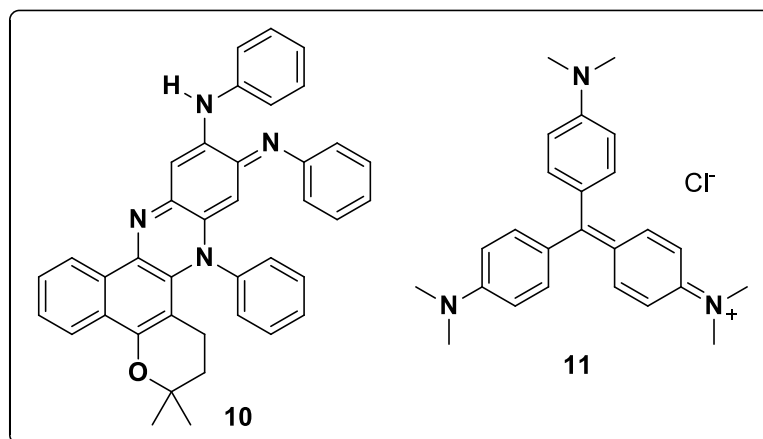
31. Fridovisc, I.; Oxygen toxicity: a radical explanation. *J. Exp. Biol.* **1998**, *201*, 1203-1209.

32. Machado, A.E.H.; Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 237-242.

33. Mi, Q.; Lantvit, D.; Reyes-Lim, E.; Chai, H.; Zhao, W.; Lee, I.S.; Peraza- Sánchez, S.; Ngassapa, O.; Kardono, L.B.S.; Riswan, S.; Hollingshead, M.G.; Mayo, J.G.; Farnsworth, N.R.; Cordell, G.A.; Kinghorn, A.D.; Pexxuto, J.M.; Evaluation of the potential cancer chemotherapeutic efficacy of natural product isolates employing invivo hollow fiber tests. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 842-850.

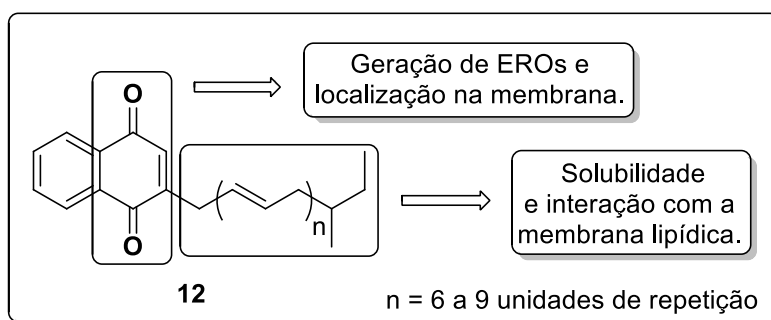
34. Doctorovich, B.V.; Burgess, E.M.; Lampropoulos, J.; Lednicer, D.; Van Dervee, D.; Zalkow, L.H.; Synthesis of 2-methyl-(Z)-4-(phenylimino)naphth[2,3-d]oxazol-9-one, a monoimine quinone with selective cytotoxicity toward cancer cells. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 710-712.

35. Neves-Pinto, C.; Malta, V.R.S.; Pinto, M.C.F.R.; Santos, R.H.A.; de Castro, S.L.; Pinto, A.V.; A trypanocidal phenazine derived from  $\beta$ -lapachone. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2112-2115.



**Figura 4:** Estruturas da fenazina (10) e do cristal violeta (11).

Exemplos de naftoquinonas com uma porção hidrofóbica, responsável pela interação com as bicamadas lipídicas de micro-organismos, e uma parte hidrofílica, que interage com as porções polares das proteínas dos mesmos podem ser encontradas.<sup>36</sup> Substâncias como as menaquinonas (12) (Esquema 3) ilustram bem estas propriedades.<sup>37</sup>



**Esquema 3:** Funções estruturais das naftoquinonas em membranas lipídicas.

36. Lenaz, G.; Fato, R.; Formiggini, G.; Genova, M.L.; The role of coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *MDN* **2007**, 8–33.

37. Nowicka, B.; Kruk, J.; Occurrence, biosynthesis and function of isoprenoid quinones. *BBA* **2010**, 1797 1587–1605.

O anel quinoidal pode submeter-se à reações redox que modificam sua polaridade, facilitando a localização destas substâncias nas regiões de interface das membranas lipídicas.<sup>38</sup>

O Esquema 4 esboça a capacidade das quinonas de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs).<sup>39</sup> Após reações de redução e oxidação executadas pelas enzimas NADPH (Fosfato dinucleotídeo adenina nicotinamida) citocromo b5 redutase e dinucleótido de flavina e adenina (FAD), o substrato quinoidal (Q) é reduzido com um elétron pela FAD para formar a espécie radical semiquinona (Q<sup>•-</sup>). O radical Q<sup>•-</sup> reduz o oxigênio molecular ao ânion radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), que na presença da enzima superóxido dismutase (SOD), é reduzido à peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). O ânion radical superóxido e o peróxido de hidrogênio geram radicais OH<sup>•</sup> através de reação de Fenton com metais de transição<sup>40</sup> ou por reação de Haber-Weiss.<sup>41</sup> Através de agentes antioxidantes intracelulares como a enzima catalase (CAT), as células desencadeiam mecanismos de desintoxicação a fim de eliminar espécies oxidantes.<sup>42</sup>

---

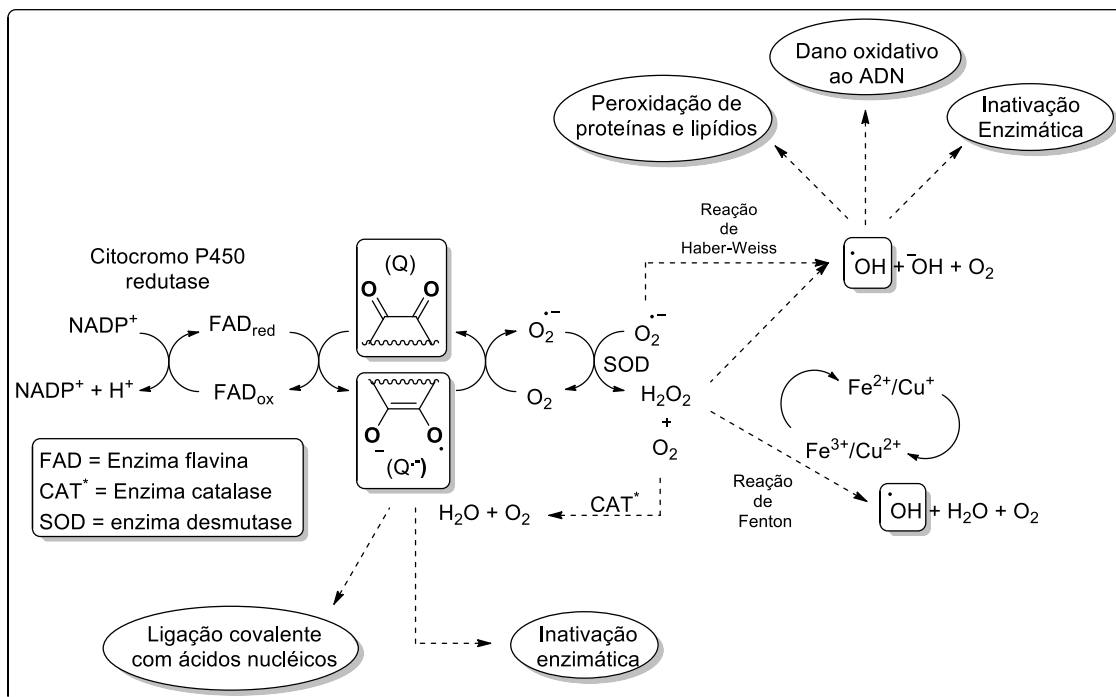
38. Fiorini, R.; Ragni, I.; Ambrosi, S.; Littarru, G.P.; Gratton, E.; Hazlett, T.; Fluorescence studies of the interactions of ubiquinol-10 with liposomes. *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 209–214.

39. Nguyen, M.V.C.; Lardy, B.; Rousset, F.; Hazane-Puch, F.; Zhang, L.; Trocmé, C.; Serrander, L.; Krause, K.; Morel, F.; Quinone compounds regulate the level of ROS production by the NADPH oxidase Nox4. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *85*, 1644-1654.

40. Fenton, H.J.H.; Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899-910.

41. Haber, F.; Weiss, J.; Über die katalyse des hydroperoxydes. *Naturwissenschaften* **1932**, *20*, 948-950.

42. Murakamia, K.; Hanedaa, M.; Iwatab, S.; Yoshino, M.; Effect of hydroxy substituent on the prooxidant action of naphthoquinone compounds. *Toxicol. In Vitro* **2010**, *24*, 905-909.



**Esquema 4:** Reações redox do anel quinoidal (adaptado de 40, 41 e 42).

Os radicais semiquinoidais podem se ligar covalentemente a ácidos nucleicos e proteínas, impedindo a replicação celular e causando inativação enzimática.<sup>43</sup> Radicais hidroxila também promovem esta inativação, além de causarem danos oxidativos ao ADN (ácido desoxirribonucleico) e peroxidação de proteínas e lipídios.<sup>44</sup>

Por estas características, quinonas são consideradas ótimas candidatas para penetrar e localizar-se nas membranas lipídicas,<sup>45</sup> além de serem fundamentais nos processos redox e atuarem como antimicrobianos.<sup>46</sup>

43. Ollinger, K.; Kagedal, K.; Induction of apoptosis by redox-cycling quinones. *Subcell. Biochem.* **2002**, *36*, 151-170.

44. Salas, C.; Tapia, R. A.; Ciudad, C.; Armstrong, V.; Orellana, M.; Kemmerling, U.; Ferreira, J.; Maya, J. D.; Morello, A.; Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and  $\alpha$ - and  $\beta$ -lapachone derivatives against epimastigote and tripomastigote forms. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 668–674.

45. Soballe, B.; Poole, R.K.; Microbial ubiquinones: multiple roles in respiration, gene regulation and oxidative stress management. *Microbiol.* **1999**, *145*, 1817–1830.

46. Schoepp-Cothenet, B.; Lieutaud, C.; Baymann, F.; Vermeglio, A.; Friedrich, T.; Kramer, D.M.; Nitschke, W.; Menaquinone as pool quinone in a purple bacterium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 8549–8554.

## 1.2. Fenazinas: síntese e bioquímica

Fenazinas são substâncias que contém um grupo diazina ligado a um anel aromático, notáveis por suas características fluorescentes e antibacterianas.<sup>47</sup> Mais de 6000 derivados fenazínicos já foram isoladas de fontes naturais,<sup>48</sup> e centenas delas possuem atividade antimicrobiana.<sup>49</sup> Tanto fenazinas naturais quanto as sintéticas vem atraindo atenção por possuírem variada atividade biológica,<sup>50</sup> tais como antibióticos de largo espectro,<sup>51</sup> antimalariais,<sup>52</sup> propriedades neuro-protetoras,<sup>53</sup> entre outras.<sup>54,55,56</sup>

---

47. Mavrodi, D.V.; Blankenfeldt, W.; Thomashow, L.S.; Phenazine compounds in fluorescent *Pseudomonas spp.*: biosynthesis and regulation. *Annu. Rev. Phytopathol.* **2006**, *44*, 417–446.

48. Blankenfeldt, W.; Kuzin, A.P.; Skarina, T.; Korniyendo ao acko, Y.; Tong, L.; Structure and function of the phenazine biosynthetic protein PhzF from *Pseudomonas fluorescens*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16431–16436.

49. Byng, G.S.; Eustice, D.C.; Jensen, R.A.; Biosynthesis of phenazine pigments in mutant and wild-type cultures of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* **1979**, *138*, 846-852.

50. Gao, X.; Lu, Y.; Fang, L.; Fang, X.; Xing, Y.; Gou, S.; Xi, T.; Synthesis and anticancer activity of some novel 2-phenazinamine derivatives. *Euro J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 1-9.

51. Abken, H.J.; Tietze, M.; Brodersen, J.; Bäumer, S.; Beifuss, U.; Deppenmeier, U.; Isolation and characterization of methanophenazine and function of phenazines in membrane-bound electron transport of *Methanosarcina mazei* Go1. *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 2027-2032.

52. Hussain, H.; Specht, S.; Sarite, S.R.; Saftel, M.; Hoerauf, A.; Schulz, B.; Krohn, K.; A new class of phenazines with activity against a chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* strain and antimicrobial activity. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4913-4917.

53. Kunigami, T.; Shin-Ya, K.; Furihata, K.; Furihata, K.; Kayakawa, Y.; Seto, H.; A novel neuronal cell protecting substance, aestivophoenin C, produced by *Streptomyces purpeofuscus*. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 880-882.

54. Wang, W.; Préville, P.; Morin, N.; Mounir, S.; Cai, W.; Siddiqui, M.A.; Hepatitis C viral IRES inhibition by phenazine and phenazine-like molecules. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1151-1154.

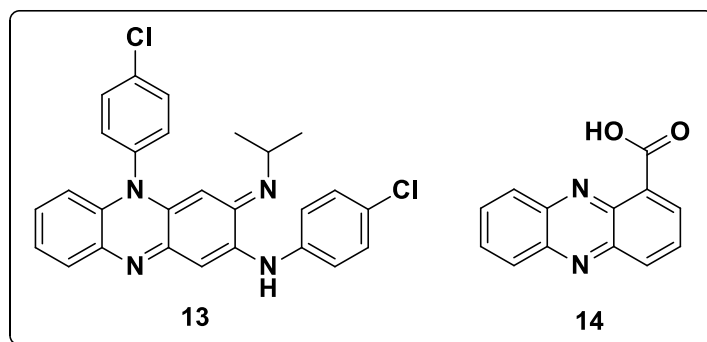
55. Imamura, N.; Nishijima, M.; Takadera, T.; Adachi, K.; Sakai, M.; Sano, H.; New anticancer antibiotics pelagiomicins, produced by a new marine bacterium *Pelagibacter variabilis*. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 8-12.

56. Kerr, J.R.; Taylor, G.W.; Rutman, A.; Hoibv, N.; Cole, P.J.; Wilson, R.; *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin and 1-hydroxyphenazine inhibit fungal growth. *J. Clin. Pathol.* **1999**, *52*, 385-387.



Sintetizada primeiramente por Barry e colaboradores,<sup>57</sup> a clofazimina (**13**) (Figura 5) demonstrou potente atividade *in vitro* contra o bacilo da tuberculose.<sup>58</sup> Esta molécula encontra-se em testes clínicos para o tratamento de cepas do bacilo multirresistentes aos fármacos atuais.<sup>59</sup>

Produzidas por bactérias do gênero *Pseudomonas*,<sup>60</sup> moléculas como a fenazina-1-ácido carboxílico (FAC) (**14**) (Figura 5) apresentaram atividade moderada contra a bactéria,<sup>61</sup> o que fez com que a investigação de derivados sintéticos desta fenazina natural fosse extremamente relevante.<sup>62</sup>



**Figura 5:** Clofazimina (**13**) e fenazina-1-ácido carboxílico (FAC) (**14**).

57. Barry, V.C.; Buggle, K.; Absorption, distribution and retention of the riminocompounds in the experimental animal. *Ir. J. Med. Sci.* **1960**, *416*, 345–352.

58. Liu, B.; Liu, K.; Lu, Y.; Zhang, D.; Yang, T.; Li, X.; Ma, C.; Zheng, M.; Wang, B.; Zhang, G.; Wang, F.; Li, Z.M.C.; Huang, H.; Yin, D.; Systematic evaluation of structure-activity relationships of the riminophenazine class and discovery of a C2 pyridylamino series for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Molecules* **2012**, *17*, 4545-4559.

59. Reddy, V.M.; Nadadhur, G.; Antituberculosis activities of clofazimine and its new analogs B4154 and B4157. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 633–636.

60. Gurusiddaiah, S.; Weller, D.M.; Sarkar, A.; Cook, R.J.; Characterization of an antibiotic produced by a strain of *Pseudomas fluorescens* inhibitory to *Gaeumannomyces graminis* var. *Tritici* and *Pythium spp.* *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *29*, 488-495.

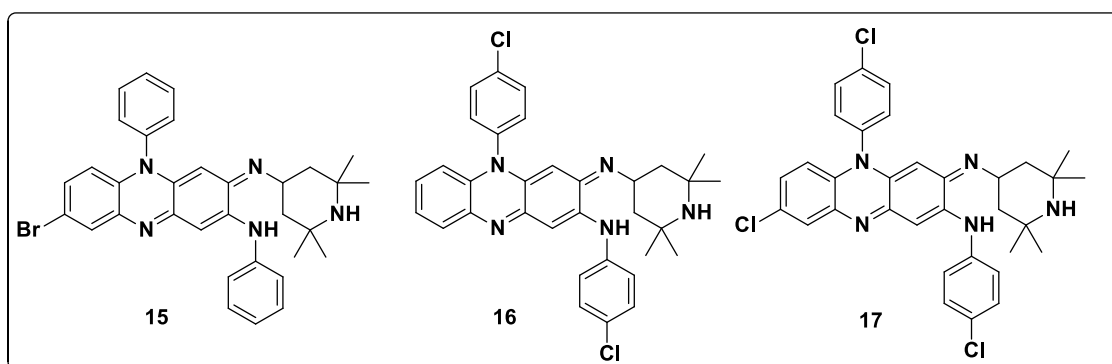
61. Turner, J.M.; Messenger, A.J.; Occurrence, biochemistry and physiology of phenazine pigment production. *Adv. Microb. Physiol.* **1986**, *27*, 211-275.

62. De Logu, A.; palchykoska, L.H.; Kostina, V.H.; Sanna, A.; Meleddu, R.; Chisu, L.; Alexeeva, I.V.; Shved, A.D.; Novel N-aryl-and N-heteryl phenazines-1-carboxamides as potential agents for the treatment of infections sustained by drug-resistant and multidrug-resistant *Mycobacterium Tuberculosis*. *Int. J. Antimicrob. A.* **2009**, *33*, 223-229.



Acredita-se que a clofazimina (**13**) age estimulando a liberação de oxidantes reativos pelos leucócitos polimorfonucleares,<sup>63</sup> sendo esse o mecanismo para o seu efeito antibiótico.<sup>64</sup>

O'Sullivan e colaboradores realizaram modificações estruturais em **13**, inserindo o núcleo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina à estrutura, almejando a melhoria da sua atividade,<sup>65</sup> dando origem às tetrametilpiperidinas (TMP) (**15**, **16**, **17**) (Figura 6). Estes derivados foram mais ativos contra as cepas multirresistentes do bacilo.<sup>66</sup>



**Figura 6:** Estruturas das tetrametilpiperidinas (TMP).

Diversos métodos foram desenvolvidos ao longo do tempo visando à síntese de fenazinas substituídas.<sup>67</sup> No Esquema 5 estas metodologias foram representadas e, a seguir, são discutidos seus escopos e limitações.

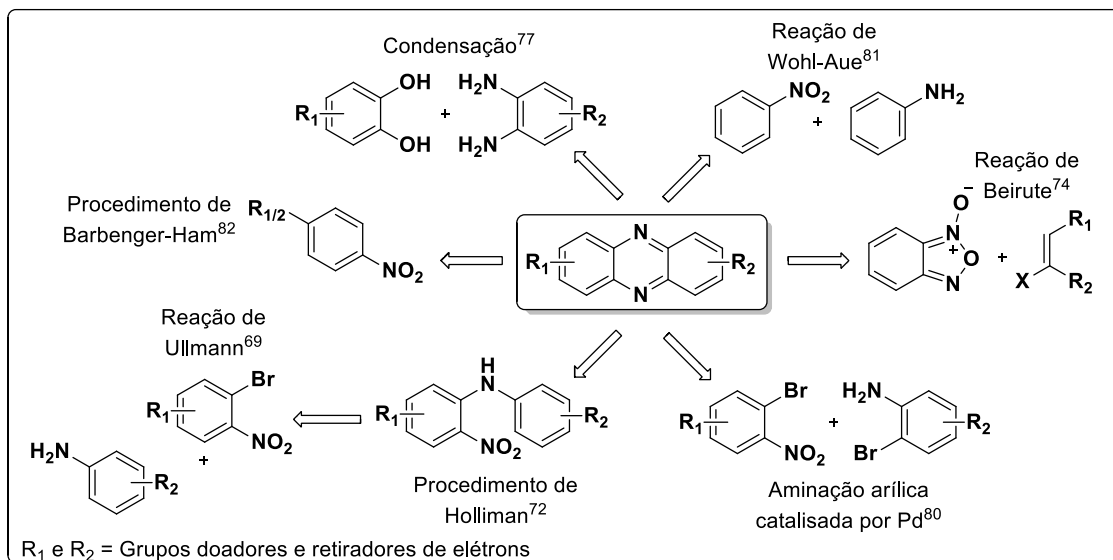
63. Van Rensburg, C.E.J.; Jooné, G.K.; Sirgel, F.A.; Matlola, N.M.; O'Sullivan, J.F.; In vitro investigation of the antimicrobial activities of novel tetramethylpiperidine substituted phenazines against *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemotherapy* **2000**, *46*, 43–48.

64. Zeis, B.M.; Anderson, R.; O'Sullivan, J.F.; Prooxidative activities of 10 phenazine derivatives relative to that of clofazimine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 789-793.

65. Van Rensburg, C.E.J.; Anderson, R.; Joone', G.; Myer, M.S.; O'Sullivan, J.F.; Novel tetramethylpiperidine-substituted phenazines are potent inhibitors of P-glycoprotein activity in a multidrug resistant cancer cell line. *Anti-Cancer Drugs* **1997**, *8*, 708-716.

66. Franzblau, S.G.; White, K.E.; O'Sullivan, J.F.; Structure-activity relationships of tetramethylpiperidine-substituted phenazines against *Mycobacterium leprae* in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 2004-2005.

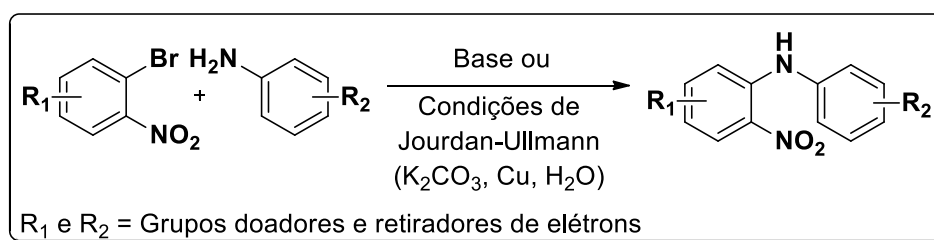
67. Laursen, J.B.; Nielsen, J.; Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663-1685.



**Esquema 5:** Metodologias aplicadas à síntese de fenazinas.

A estratégia sintética mais utilizada procede pela formação de aminas dissubstituídas por substituição nucleofílica aromática de haletos de 2-nitrofenila com anilinas. As condições de reação dependem do padrão de substituição dos reagentes e incluem catálise básica (Esquema 6).<sup>68</sup>

Reações nas condições de Jourdan-Ullmann (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, cobre-bronze e H<sub>2</sub>O)<sup>69</sup> levam a rendimentos maiores, exceto em aminas eletro-deficientes e impedidas estericamente (Esquema 6).<sup>70</sup>



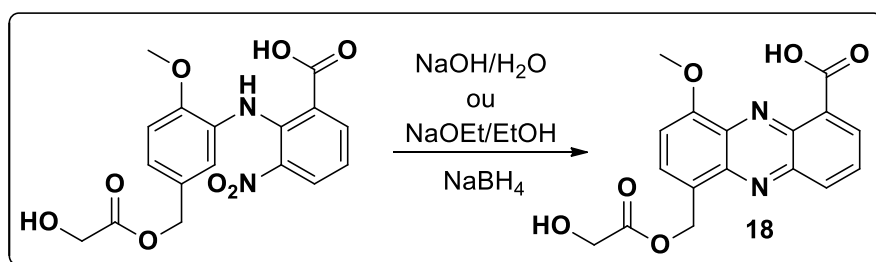
**Esquema 6:** Formação de aminas dissubstituídas.

68. Vivian, D.L.; Hartwell, J.L.; Waterman, H.C.; Phenazine synthesis IV. nitriles. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 797-802.

69. Ullmann, F.; Sponagel, P.; Ueber die phenylierung von phenolen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211–2212.

70. Rewcastle, G.W.; Denny, W.A.; Baguley, B.C.; Potential antitumor agents. 51. Synthesis and antitumor activity of substituted phenazine-1-carboxamides. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 843-851.

As condições mais comuns para ciclização de aminas dissubstituídas requerem a preparação de um ambiente alcalino redutor como  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{NaOEt}/\text{EtOH}$ ,<sup>71</sup> sendo primeiramente desenvolvidos por Holliman e colaboradores em 1970 na síntese da Griseoluteína A (**18**) (Esquema 7).<sup>72</sup> O método apresenta rendimentos variáveis de acordo com o padrão de substituição das diaminas, porém conta com subprodutos gerados pela redução do grupo nitro sem a formação do anel.<sup>72</sup>



**Esquema 7:** Procedimento de Holliman na síntese da griseoluteína A (**18**).

Em meados de 1960, Issidorides e Haddadin desenvolveram a síntese de *N*-óxidos heteroaromáticos que, após redução, resultavam nos compostos fenazínicos.<sup>73</sup> Conhecida como reação de Beirute, devido a sua origem na capital do Líbano, envolve a condensação de óxidos de benzofuranos, enaminas, dienos, aldeídos, cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ou enolatos para formar heterociclos 1,4-dioxi-quinoxalínicos (Esquema 8).<sup>74</sup> A desoxigenação é feita com agentes redutores como  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  ou  $\text{PCl}_3$ .<sup>75</sup>

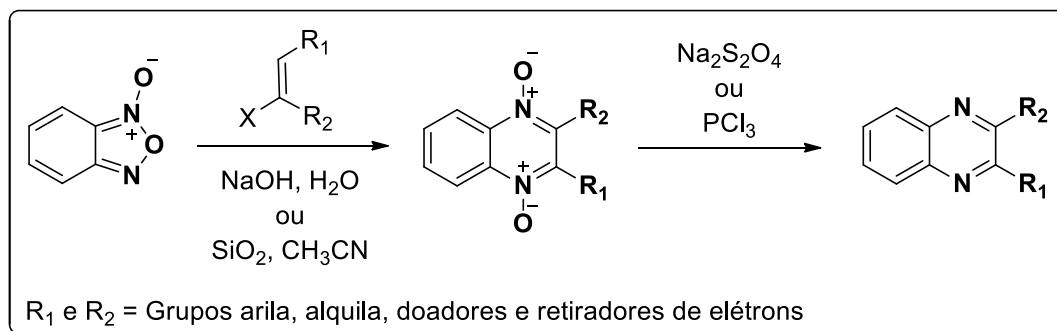
71. Spicer, J.A.; Gamage, S.A.; Atwell, G.J.; Finlay, G.J.; Baguley, B.C.; Denny, W.A.; Bis(phenazine-1-carboxamides): structure–activity relationships for a new class of dual topoisomerase I/II-directed anticancer drugs. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1350-1358.

72. Challand, S.R.; Herbert, R.B.; Holliman, F.G.; A new phenazine synthesis. The synthesis of griseoluteic acid, griseolutein A, and methyl diacetylgriseolutein B. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1423-1425.

73. Haddadin, M.J.; Issodorides, C.H.; Enamines with isobenzofuroxan: a novel synthesis of quinoxaline-di-n-oxides. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3253-3256.

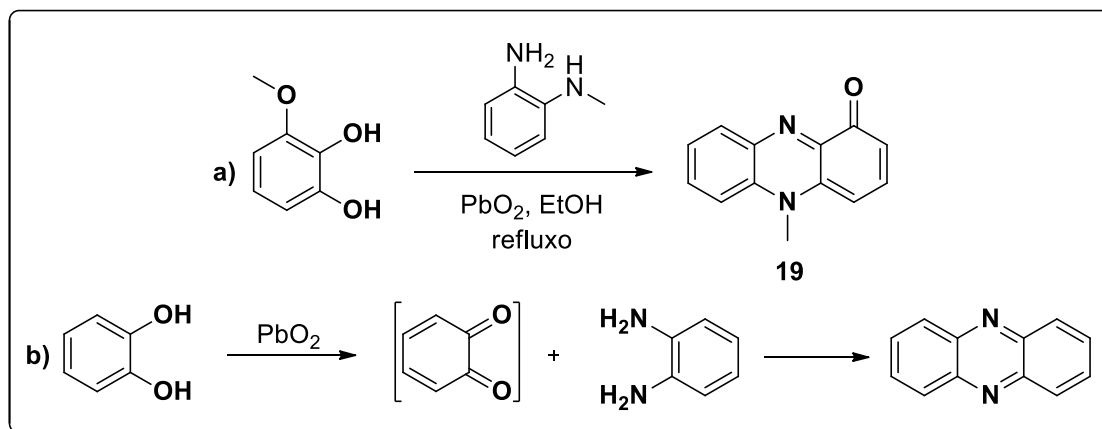
74. Haddadin, M.J.; Issodorides, C.H.; Application of benzofurazan oxide to the synthesis of heteroaromatic *N*-oxides. *Heterocycles* **1976**, *4*, 767-816.

75. Haddadin, M.J.; Zahr, G.E.; Rawdah, T.N.; Chelhot, N.C.; Issodorides, C.H.; Deoxygenation of quinoxaline *N*-oxides and related compounds. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 659-666.



**Esquema 8:** Reação de Beirute, seguida de redução.

A condensação de 1,2-hidroxifenóis e 1,2-fenilenodiaminas na presença de PbO<sub>2</sub> foi relatada primeiramente em 1886 por Merz.<sup>76</sup> Surrey, na década de 50, sintetizou o antibiótico natural piocianina (**19**) (Esquema 9, entrada a) usando 3-metoxicatecol, *N*-metil-*orto*-fenildiamina em quantidades catalíticas do óxido.<sup>77</sup> Acredita-se que o mecanismo proceda via um intermediário diona, seguido de abstração de hidrogênio (Esquema 9, entrada b).<sup>77</sup>



**Esquema 9:** Síntese da piocianina (**19**) via condensação (a) e esquema geral de condensação (b).

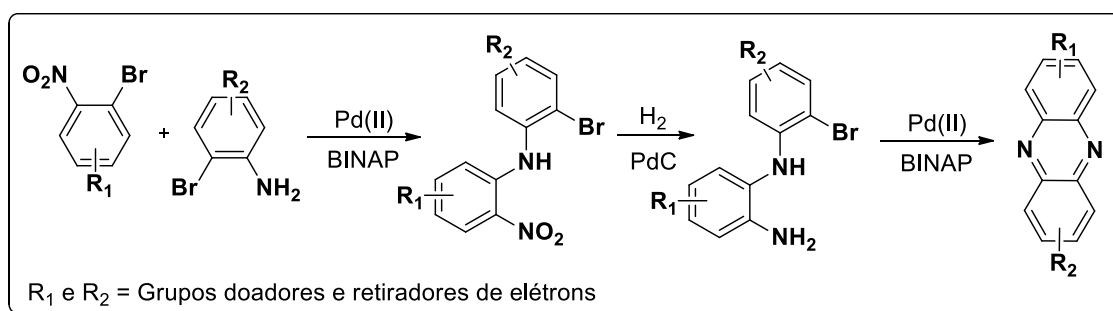
A aplicação da catálise com metais de transição para aminação arílica foi primeiramente desenvolvida e relatada nos anos 90 por Buchwald e Hartwig em

76. Merz; R.; Ueber das methylphenazin. *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 725-728.

77. Surrey, A.R.; *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1955**.

trabalhos distintos, apresentando um método amplo e robusto para a síntese de difenilaminas e fenazinas substituídas.<sup>78,79</sup>

A metodologia utiliza 2-bromoanilina e 1-bromo-2-nitrobenzeno, na presença de quantidades catalíticas de paládio(II) e o ligante BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaf-til), seguida de hidrogenação catalítica em paládio sob carbono (Pd/C) para redução do grupo nitro, o que permite um novo acoplamento, resultando na fenazina substituída com bons rendimentos (Esquema 10).<sup>80</sup>



**Esquema 10:** Síntese de fenazinas utilizando aminação arílica sequencial.

Outros métodos, como o procedimento de Wohl-Aue, envolvem a reação de anilinas e nitrobenzenos na presença de base forte e aquecimento (200 °C),<sup>81</sup> e a metodologia de Barbenguer-Ham, que ocorre pela fusão em meio ácido de duas moléculas de nitrobenzeno *para*-substituídos por grupos doadores de elétrons são relatados,<sup>82</sup> porém empregam condições muito drásticas de temperatura, exigem mais

78. Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; Palladium-catalyzed amination of aryl triflates. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264-1267.

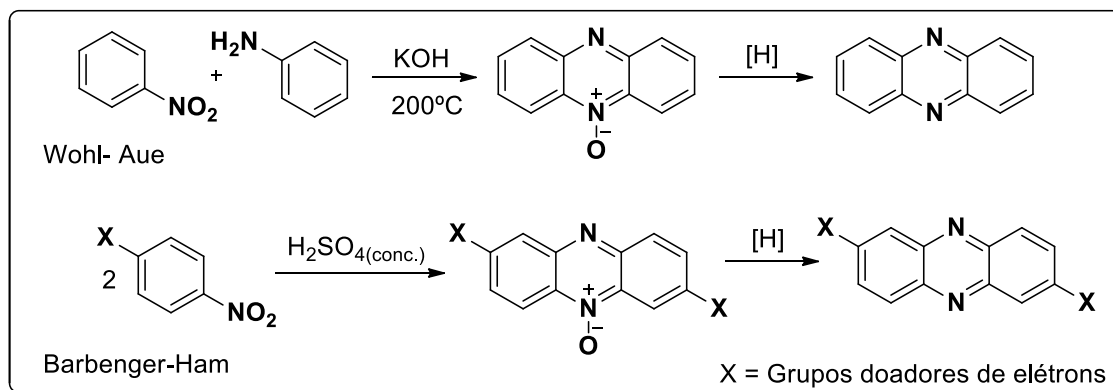
79. Hartwig, J.F.; Transition metal catalyzed synthesis of arylamines and aryl ethers from aryl halides and triflates: scope and mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.

80. Emoto, T.; Kubosaki, N.; Yamagiwa, Y.; Kamikawa, T.; A new route to phenazines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 355-358.

81. Wohl, E.; Aue, W.; Ueber die einwirkung von nitrobenzol auf anilin bei gegenwart von alkali. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2442-2450.

82. Bamberger, E.; Ham, W.; Über das verhalten einiger parasubstituierter nitrosobenzole gegen konz. schwefelsäure. *Ann. Chem.* **1911**, *382*, 82-128.

uma etapa sintética (redução), limita o uso de certos reagentes e levam a rendimentos baixos (Esquema 11).<sup>83</sup>



**Esquema 11:** Reações de Wohl-Aue e Barbenger-Ham.

Já foi provado que organismos produtores de fenazinas sobrevivem mais tempo nos seus ambientes naturais, quando comparados com espécies não produtoras.<sup>84</sup> Isto leva a hipótese de que a biossíntese destas moléculas serve para proteção contra outros competidores microbianos,<sup>85</sup> uma vez que os metabólitos fenazínicos não apresentam nenhuma função óbvia no crescimento das células ou como fonte de energia.<sup>86</sup>

Contudo, acredita-se que os possíveis modos de ação das fenazinas incluem interação com o ADN e topoisomerases.<sup>87</sup> Elas também atuam como antioxidantes e

83. Sawhney, S.N.; Boykin, D.W.; A reinvestigation of the bamberger-ham phenazine. Synthesis: A limitation. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 397-400.

84. Girard, G.; Rigali, S.; Role of the phenazine-inducing protein Pip in stress resistance of *Pseudomonas chlororaphis*. *Microbiology* **2011**, *157*, 398-407.

85. Caldwell, C.C.; Chen, Y.; Goetzmann, H.S.; Hao, Y.; Borchers, M.T.; Hassett, D.J.; Young, L.R.; Mavrodi, D.; Thomashow, L.; *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin pyocyanin causes cystic fibrosis airway pathogenesis. *Am. J. Pathol.* **2009**, *175*, 2473-2488.

86. Budzikiewicz, H.; Chemical and biological pathways in the bacterial oxidation of arsenopyrite. *FEMS Microbiol. Rev.* **1993**, *104*, 209-211.

87. Stewart, A.J.; Mistry, P.; Dangerfield, W.; Bottle, D.; Baker, M.; Kofler, B.; Okiji, S.; Baguley, B.C.; Denny, W.A.; Carlton, P.A.; Antitumor activity of XR5944, a novel and potent topoisomerase poison. *Anti-Cancer Drugs* **2001**, *12*, 359-367.

moléculas de transferência de carga, devido ao fato de serem cromóforos ricos em elétrons.<sup>88</sup>

Outros mecanismos bioquímicos incluem a geração de peróxido de hidrogênio intracelular<sup>89</sup> e inibição da multiplicação de organismos, se ligando às bases nitrogenadas do ADN.<sup>90</sup> Anderson e colaboradores mostraram que riminofenazinas estimulam a atividade das fosfolipases A<sub>2</sub>, levando ao acúmulo de lisofosfolipídeos, causando inibição de bactérias Gram-positivas.<sup>91</sup>

O ciclo redox das fenazinas começa com a redução do anel fenazínico pela enzima NADPH. O núcleo dihidro-fenazínico é então oxidado, e a transferência de elétrons gera íons superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), que por sua vez geram peróxido de hidrogênio. Através destes dois agentes, são geradas espécies reativas de oxigênio que levam ao estresse oxidativo (Esquema 12).<sup>92</sup>

O núcleo fenazínico também pode sofrer reações de oxidação para formação de *n*-óxidos, que ao serem reduzidos, levam a formação de radicais OH.<sup>93</sup> Além disso, a planaridade destes grupos faz com que eles possam se localizar entre as fitas de ADN durante a replicação, interagindo com as mesmas de modo a impedir o emparelhamento dos nucleotídeos, impedindo a replicação celular.<sup>94</sup>

---

88. Abken, H.J.; Tietze, M.; Brodersen, J.; Baumer, S.; Beifuss, U.; Deppenmeier, U.; Isolation and characterization of methanophenazine and function of phenazines in membrane-Bound electron transport of *Methanosarcina mazei* Gö1. *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 2027-2029.

89. Barry, V.C.; Belton, J.G.; Conalty, M.L.; Denny, J.M.; Edward, D.W.; O'Sullivan, J.F.; Twomey, D.; Winder, F.; A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature* **1957**, *179*, 1013-1015.

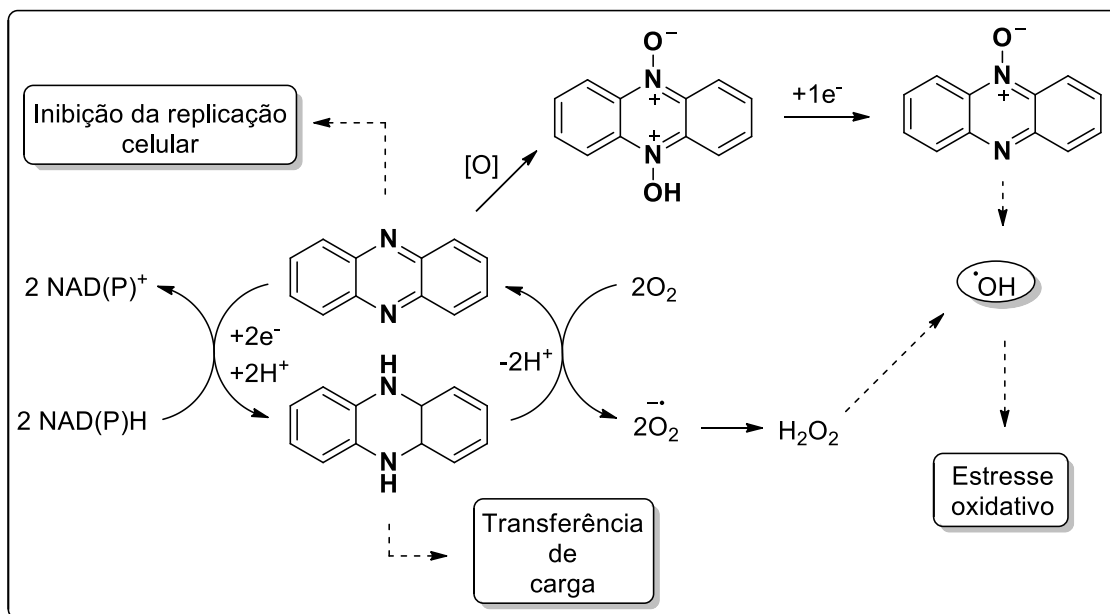
90. Morrison, N.E.; Marley, G.M.; The mode of action of clofazimine DNA binding studies. *Int. J. Leprosy* **1976**, *44*, 133-134.

91. Anderson, R.; Smit, M.J.; Clofazimine and B669 inhibit the proliferative responses and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> adenosine triphosphatase activity of human lymphocytes by a lysophospholipase dependent mechanism. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 2029-2038.

92. Price-Whelan, A.; Dietrich, L. E. P.; Newman, D. K.; Rethinking 'secondary' metabolism: physiological roles for phenazine antibiotics. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 71-78.

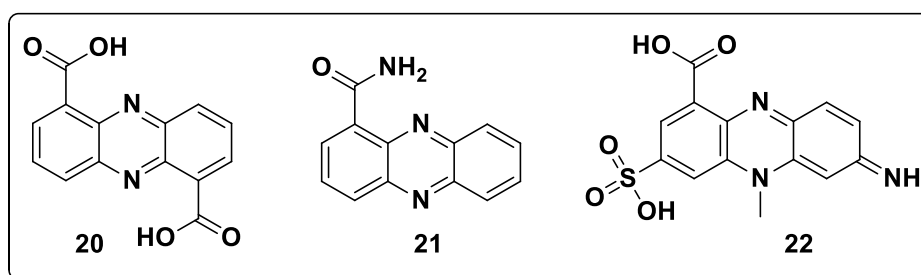
93. Shen, X.; Rajapakse, A.; Gallazzi, F.; Junnotula, V.; Fuchs-Knotts, T.; Glaser, R.; Gates, K.S.; Isotopic labeling experiments that elucidate the mechanism of DNA strand cleavage by the hypoxia-selective antitumor agent 1,2,4-benzotriazine 1,4-di-N-oxide. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 111-118.

94. Kerr, J.R.; Phenazine pigments: antibiotics and virulence factors. *Infect. Dis. Rev.* **2000**, *2*, 184-194.



**Esquema 12:** Reações redox do núcleo fenazínico.

A biossíntese de fenazinas é feita quase exclusivamente por bactérias Gram-positivas do gênero *Pseudomonas* e *Streptomyces*,<sup>95</sup> e abrangem uma série de estruturas que variam desde moléculas simples como fenazina-1,8-ácido dicarboxílico (**20**) e fenazina-1-carboxamida (PCN) (**21**), até moléculas mais substituídas como a aeuruginosina B (**22**) (Figura 7).<sup>96</sup>



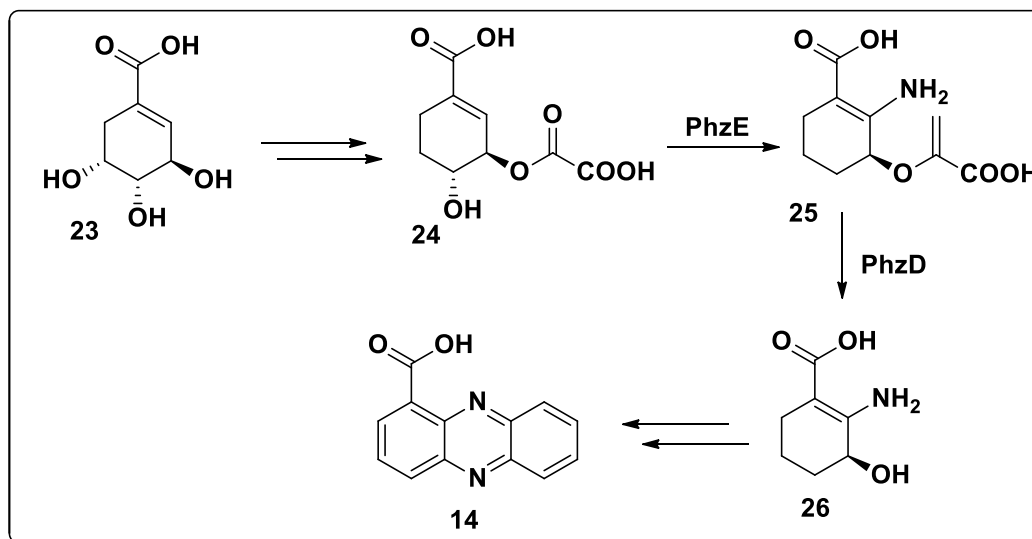
**Figura 7:** Fenazina-1,8-ácido dicarboxílico (**20**), PCN (**21**) e aeuruginosina B (**22**).

95. Smirnov, V.; Kiprianova, E.; Bacteria of *Pseudomonas* genus; Kiev: Naukova Dumka, 1990, 264.

96. Byng, G.S.; Eustice, D.C.; Jensen, R.; Biosynthesis of phenazine pigments in mutant and wild-type cultures of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* **1990**, *138*, 846–852.



Acredita-se que as rotas biossintéticas para a produção de fenazinas seja semelhante nos dois gêneros de bactéria.<sup>97</sup> Partindo do ácido chiquímico (**23**), temos a transformação do mesmo em ácido corísmico (**24**), seguida de inserção do grupo amino na posição 2 pela enzima PhzE, dando origem ao 2-amino-2-ácido desoxicorísmico (ADIC) (**25**). Outra enzima chamada PhzD catalisa a hidrólise de éster na posição 3 para fornecer o trans-2,3-dihidro-3-ácido hidroxiantranílico (DHHA) (**26**). Duas moléculas de DHHA sofrem condensação seguida de descarboxilação para fornecer uma molécula de FAC (**14**) (Esquema 13).<sup>98</sup>



**Esquema 13:** Caminho biossintético geral proposto para a formação de PCA (**14**).

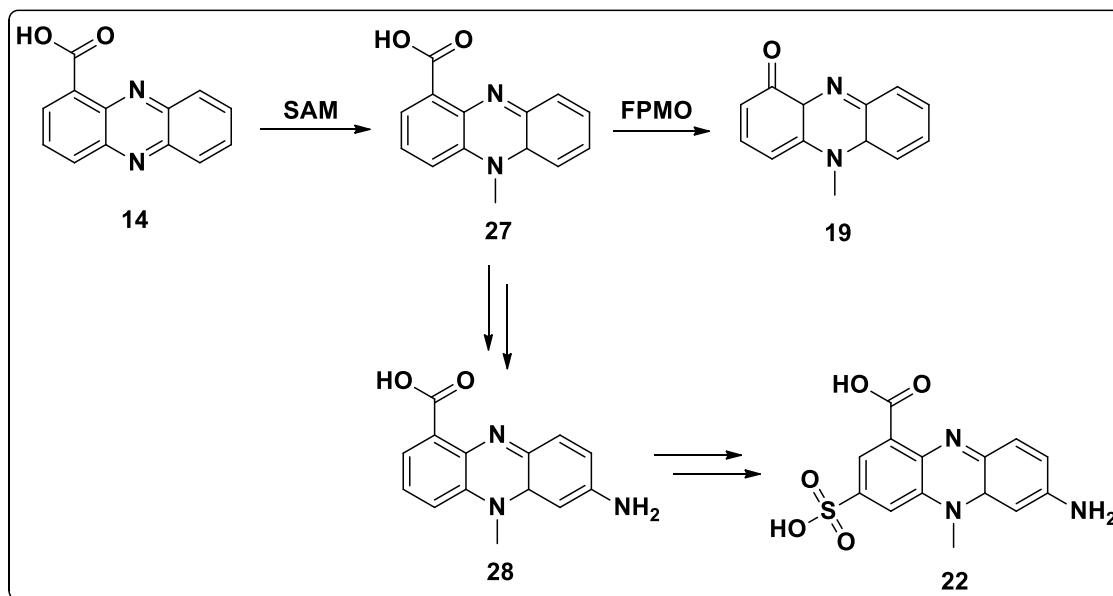
Partindo de fenazinas simples, cada espécie produtora possui uma via específica de modificação estrutural, obtendo assim moléculas mais complexas.<sup>99</sup> Por exemplo, para a produção da piocianina (**19**), temos a formação de betaína (**27**) por metilação na posição 5 do FAC (**14**), catalisada pela enzima SAM (S-adenosil-L-metionina

97. Holliman, F.G.; Pigments of *Pseudomonas* species. Part I. Structure and synthesis of aeruginosin A. *J. Chem. Soc.* **1969**, 18, 2514–2516.

98. Delaney, S.M.; Mavrodi, D.V.; Bonsall, R.F.; Thomashow, L.S.; *phzO*, a Gene for biosynthesis of 2-hydroxylated phenazine compounds in *Pseudomonas aureofaciens* 30-84. *J. Bacteriol.* **2001**, 183, 318-327.

99. Pierson, L.S.; Thomashow, L.S.; Cloning and heterologous expression of the phenazine biosynthetic locus from *Pseudomonas aureofaciens* 30-84. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **1992**, 5, 330–339.

metiltransferase). Subsequentemente, uma flavo-proteína mono-oxigenase (FPMO) catalisa uma descarboxilação hidroxilativa (Esquema 14).<sup>100</sup>



**Esquema 14:** Rotas biossintéticas propostas para a formação da piocianina (**19**), auruginosina A (**28**) e auruginosina B (**22**).

Há suposições de que a síntese das moléculas auruginosina A (**28**) e auruginosina B (**22**) também partem da betaína (**27**) por rotas não enzimáticas, uma vez que o uso de agentes inibidores de enzimas não interfere na produção destas estruturas.<sup>101</sup>

100. Chin-A-Woeng, T.F.; Thomas-Oates, J.E.; Lugtenberg, B.J.; Bloemberg, G.V.; Introduction of the phzH gene of *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391 extends the range of biocontrol ability of phenazine-1-carboxylic acid-producing *Pseudomonas* spp. strains. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **2001**, *14*, 1006–1015.

101. Byng, G.S.; Eustice, D.C.; Jensen, R.A.; Pyocyanine biosynthesis in *P. Aeurugina*. *J. Bacteriol.* **1979**, *138*, 846-852.

### 1.3. Triazóis e Química “Click”

Recentemente, triazóis vem recebendo bastante atenção como núcleos centrais em química medicinal, especialmente na síntese de agentes antimicrobianos.<sup>102</sup> Várias pesquisas apontam para as propriedades antibacterianas,<sup>103</sup> antivirais<sup>104</sup> e anti-HIV, do inglês, (human immunodeficiency vírus)<sup>105</sup> destas estruturas. Estes núcleos são bioisosteros de vários grupos farmacofóricos,<sup>106</sup> além de possuírem notável estabilidade metabólica,<sup>107</sup> estando presentes em vários compostos de interesse biológico.<sup>108</sup>

Por possuir um alto momento de dipolo (aproximadamente 5 D), este heterociclo pode participar ativamente na formação de ligações de hidrogênio, interações do tipo

---

102. Shanmugavelan, P.; Nagajaran, S.; Sathishkumar, A.; Ponnuswamy, A.; Yogeesuwaru, P.; Sriran, D.; efficient synthesis and *in vitro* antitubercular activity of 1,2,3- triazoles as inhibitors of *Mycobacterium Tuberculosis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7273-7275.

103. Genin, M.J.; Allwine, D.A.; Anderson, D.J.; Barbachyn, M.R.; Emmert, D.E.; Garmon, S.A.; Graber, D.R.; Grega, K.C.; Hester, J.B.; Hutchinson, D.K.; Morris, J.; Reischer, R.J.; Ford, C.W.; Zurenko, G.E.; Hamel, J.C.; Schaadt, R.D.; Stapert, D.; Yagi, B.H.; Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953-970.

104. Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J.; 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyl)dimethylsilyl]-beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) analogs: synthesis and anti-HIV-1 activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185-4194.

105. De Clercq, E.; New anti-HIV agents and targets. *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 531-565.

106. Menendez C.; Chollet, A.; Rodriguez, F.; Inard, C.; Pasca, M.R.; Lherbet, C.; Baltas, M.; Chemical synthesis and biological evaluation of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 275-283.

107. Valverde, I.E.; Mindt, T.L.; 1,2,3-Triazoles as amide-bond surrogates in peptidomimetics. *Mindt. Chimia* **2013**, *67*, 262-266.

108. Brik, A.; Alexandratos, J.; Lin, Y.; Elder, J.H.; Olson, A.J.; Wlodawer, A.; Goodsell, D.S.; Wong, C.; 1,2,3-Triazole as a peptide surrogate in the rapid synthesis of HIV-1 protease inhibitors. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, *6*, 1167-1169.

dipolo-dipolo e interações  $\pi$ ,<sup>109</sup> além de serem tolerantes à hidrólise ácida e básica, e a condições redutivas e oxidativas.<sup>110</sup>

Devido à estabilidade dos anéis triazólicos, estes são comumente usados como conexões entre fragmentos moleculares bioativos,<sup>111</sup> conectores em estruturas biomoleculares<sup>112</sup> e na síntese de polímeros.<sup>113</sup>

Huisgen em 1963,<sup>114</sup> relatou a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos substituídos, que veio a se tornar uma reação extremamente útil na formação de heterociclos de cinco membros.<sup>115,116</sup> Contudo, a reação ocorre em altas temperaturas, requer o uso de azidas orgânicas, extremamente explosivas em tais condições, e leva a uma mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5-substituídos (Esquema 15).<sup>117</sup>

---

109. Tornøe, C.W.; Sanderson, S.J.; Mottram, J.C.; Coombs, G.H.; Meldal, M.; Combinatorial library of peptidotriazoles: identification of [1,2,3]-triazole inhibitors against a recombinant leishmania mexicana cysteine Protease. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 312–324.

110. Bourne, Y.; Kolb, H.C.; Radic, Z.; Sharpless, K.B.; Taylor, P.; Marchot, P.; Freeze-frame inhibitor captures acetylcholinesterase in a unique conformation. *PNAS* **2004**, *101*, 1449–1454.

111. Bosch, L.; Delelis, O.; Subra, F.; Deprez, E.; Witvrow, M.; Vilarrasa, J.; Thymidine- and AZT-linked 5-(1,3-dioxoalkyl)tetrazoles and 4-(1,3-dioxoalkyl)-1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 514-518.

112. Speers, A.E.; Adam, G.C.; Cravatt, B.F.; Activity-based protein profiling in vivo using a copper(I)-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686-4687.

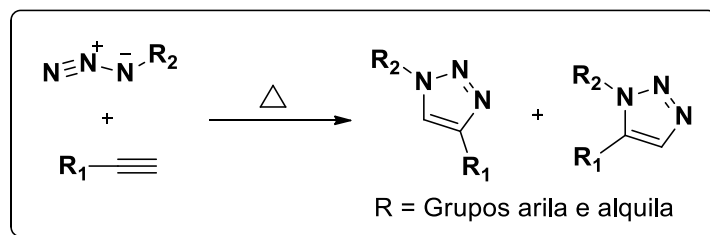
113. Golas, P.L.; Tsarevsky, N.V.; Sumerlin, B.S.; Matyjaszewski, K.; Catalyst performance in “click” coupling reactions of polymers prepared by ATRP: ligand and metal effects. *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451-6457.

114. Huisgen, R.; 1.3-Dipolare Cycloadditionen rückschau und ausblick. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *75*, 604-637.

115. Banert, K.; Reactions of Unsaturated Azides, 6. Synthesis of 1,2,3-Triazoles from propargyl azides by rearrangement of the azido Group. Indication of short-lived allenyl azides and triazafulvenes. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911–918.

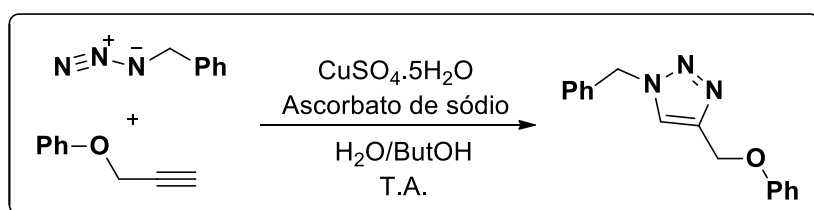
116. Huisgen, R.; Kinetics and reaction mechanisms: selected examples from the experience of forty years. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613-628.

117. Clarke, D.; Mares, R.W.; McNab, H.; Preparation and pyrolysis of 1-(pyrazol-5-yl)-1,2,3-triazoles and related compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, *12*, 1799-1804.



**Esquema 15:** Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

Em 2002, Sharpless e colaboradores desenvolveram um método que envolve a utilização de quantidades catalíticas de cobre(I), geradas *in situ* pelo uso de sais de cobre bastante acessíveis como  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e agentes redutores como ascorbato de sódio, de modo que a cicloadição 1,3-dipolar se tornou regioespecífica e com o uso de condições brandas (Esquema 16).<sup>118</sup>



**Esquema 16:** Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de cobre(I).

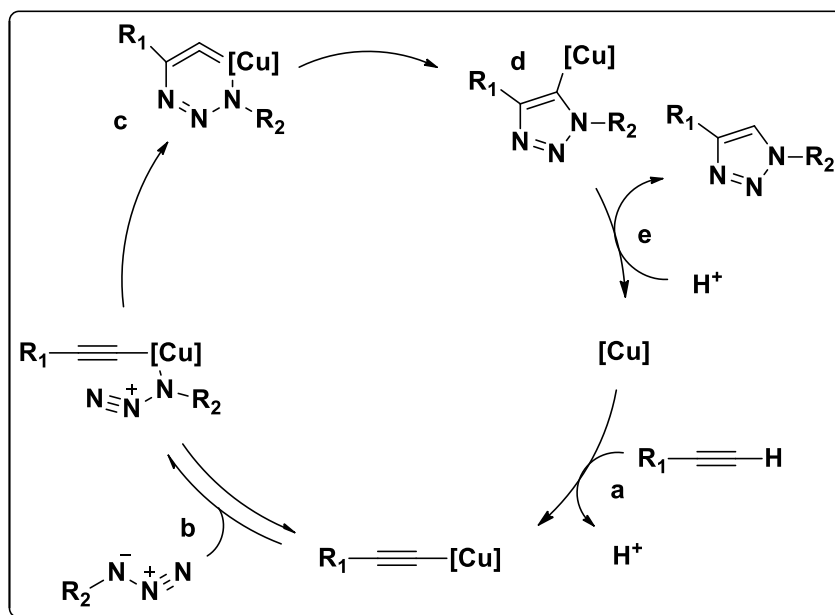
Catalisada por espécie de Cu(I), a cicloadição de Huisgen se torna virtualmente quantitativa, altamente robusta, regioespecífica e tolera o uso de solventes “verdes” como água, sendo considerada uma reação “Click”.<sup>119</sup>

O termo química “Click” define reações moduladas, estereoespecíficas, cujo produto seja de fácil isolamento, que levam a altos rendimentos e sejam abrangentes em termo de escopo, além de gerar subprodutos pouco tóxicos e não exigir métodos cromatográficos de purificação.<sup>119</sup>

118. Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B.; A Stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

119. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; Click Chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

O mecanismo inicialmente proposto em 2002 inicia-se com a formação de acetileto de cobre (a) por adição oxidativa do alcino ao átomo de cobre (I). Em seguida, a azida se coordena ao metal reversivelmente (b), e após ataque nucleofílico do carbono  $\alpha$  do acetileto ao nitrogênio terminal da azida orgânica, o sistema passa por um intrigante intermediário de 6 membros (c), que sofre rearranjo (d), seguido de eliminação reductiva para dar origem ao triazol (e) (Esquema 17).<sup>118</sup>



**Esquema 17:** Primeiro mecanismo proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I).

Tal mecanismo não estabelece a identidade nem a nuclearidade das espécies de cobre envolvidas, de modo que Fokin e colaboradores, quase 12 anos depois, baseando-se em experimentos mecanísticos utilizando marcação isotópica<sup>120</sup> e estudos teóricos,<sup>121</sup> concluíram que o intermediário (c) inicialmente proposto não é formado, levando a um

120. Rodionov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G.; Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *44*, 2210-2215.

121. Straub, B.F.;  $\mu$ -Acetylide and  $\mu$ -alkenyldiene ligands in “click” triazole synthesis. *Chem. Commun.* **2007**, *2007*, 3868-3870.

novo mecanismo onde dois átomos de cobre participam do complexo de cicloadição (Esquema 18).<sup>122</sup>

O ciclo começa com a formação de uma ligação  $\pi$  entre o alcino e a espécie de cobre(I) (a), o que aumenta significativamente a acidez do hidrogênio do alcino, seguida de formação de ligação  $\sigma$  entre o alcino e outra espécie de cobre para formar o complexo catalítico ativo (b). O ciclo continua com a coordenação reversível da azida orgânica ao complexo ativo de cobre (c), seguida do ataque nucleofílico do carbono  $\alpha$  do acetileno ao nitrogênio terminal da azida orgânica (d) para formar a primeira ligação C-N. Após o acoplamento oxidativo C-N (e), o triazolídeo de cobre (f) é formado. Através de eliminação redutiva, o triazol é obtido em (g).<sup>120,123</sup>

O esquema também mostra as reações de formação de agregados de acetiletos que podem prejudicar o ciclo catalítico,<sup>124</sup> assim como subprodutos como bis-triazóis, que são formados por oxidação pelo oxigênio do ar atmosférico.<sup>125</sup> O triazolídeo de cobre (f) pode sofrer transmetalção com outros centros metálicos,<sup>126</sup> assim como o ataque eletrofílico de haletos gerados *in situ* via oxidação para obtenção de triazóis-5-halogenados.<sup>127</sup>

---

122. Worrell, B.T.; Malik, J.A.; Fokin, V.V.; Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science* **2013**, *340*, 457-460.

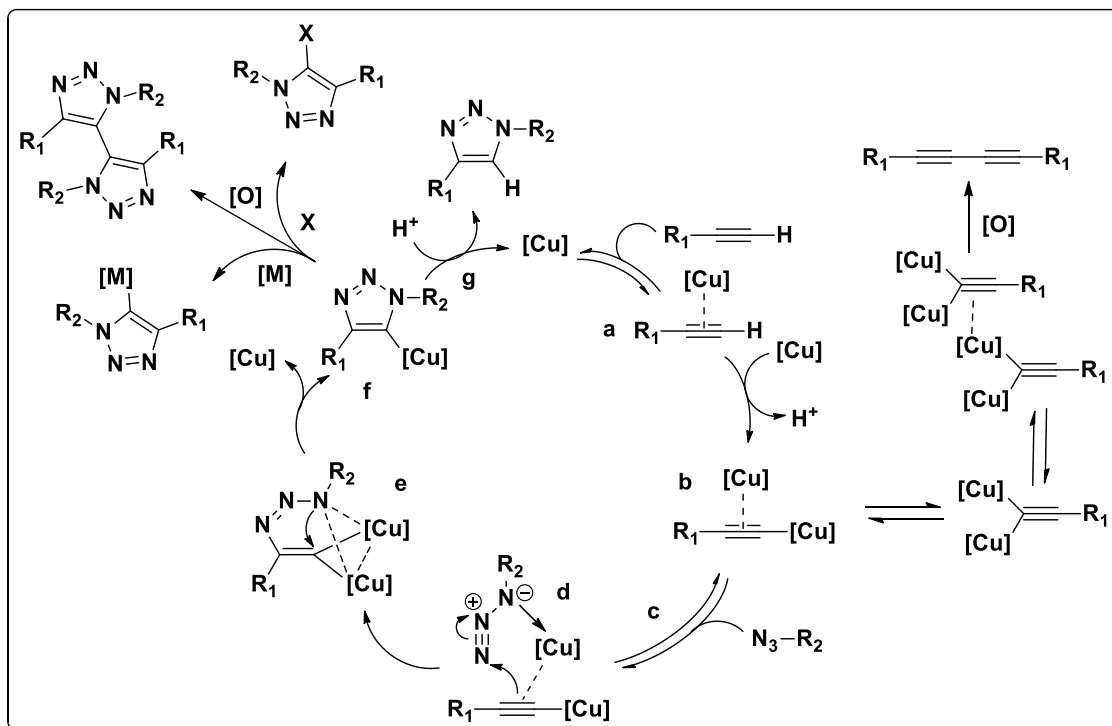
123. Schulzeab, B.; Schubert, U.S.; Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**.

124. J. E. Hein, J.H.; Fokin, V.V.; Copper-catalyzed azide alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1302–1315.

125. Chan, T.R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V.; Polytriazoles as copper(I)-stabilizing in catalysis. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853–2855.

126. Liu, S.; Muller, P.; Takase, M.K.; Swager, T.M.; “Click” synthesis of heteroleptic tris-cyclometalated iridium(III) complexes: Cu(I) triazolide intermediates as transmetalating reagents. *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 7598–7609.

127. Ackermann, L.; Potukuchi, H.K.; Regioselective synthesis of fully-substituted 1,2,3-triazoles: the CuAAC/C-H bond functionalization nexus. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4503–4513.



**Esquema 18:** Mecanismo atualmente proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I).

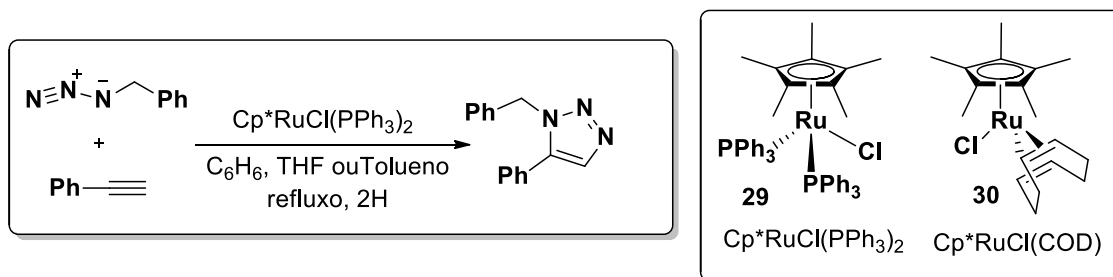
Considerada “a mais poderosa reação click”,<sup>122</sup> a cicloadição 1,3-dipolar para a formação de triazóis 1,4-substituídos apresentou um escopo tão grande que a busca por um método de acesso a regioisômeros 1,5-substituídos tornou-se cada vez mais importante.<sup>128</sup>

Em 2005, Fokin, Jia e colaboradores desenvolveram uma metodologia para sintetizar regioisômeros 1,5-substituídos utilizando complexos de rutênio como catalisador, apresentando uma reação com alto escopo e viabilidade (Esquema 19).<sup>129</sup>

128. Mocharla, V.P.; Colasson, B.; Lee, L.V.; Roper, S.; Sharpless, K.B.; Wong, C.W.; Kolb, H.C.; *In situ* Click chemistry: enzyme-generated inhibitors of carbonic anhydrase. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 116-120.

129. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H.H.Y.; Williams, I.A.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V.; Jia, G.; Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.





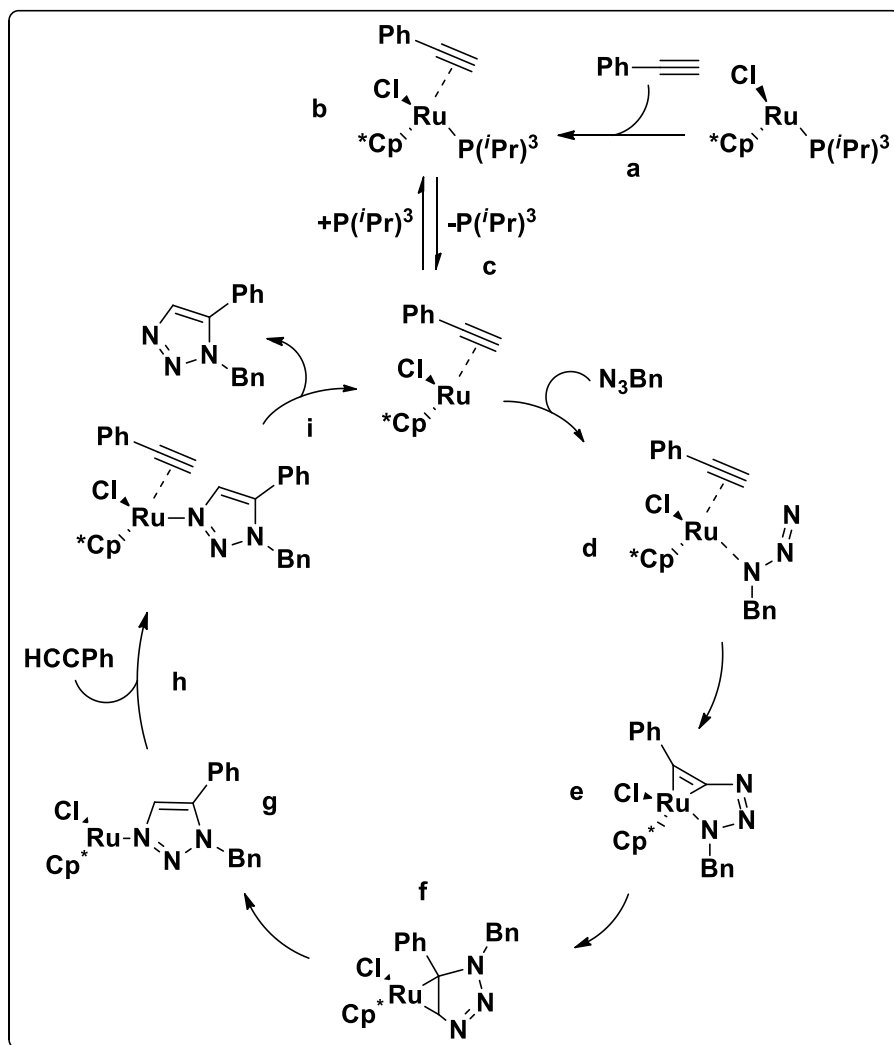
**Esquema 19:** Cicloadição 1,3-dipolar para formação de regioisômeros 1,5-substituídos e complexos de rutênio (29) e (30).

A reação mostrou-se robusta mesmo sob atmosfera contendo oxigênio, não é exigido o uso de solventes totalmente secos e, no caso do catalisador Cp\*RuCl(COD) (30), não requer altas temperaturas, tornando o método ainda mais amplo.<sup>130</sup>

Baseada em métodos computacionais e investigações experimentais, o mecanismo geral proposto de catálise com rutênio inicia-se com a coordenação do alcino à espécie catalítica (a) para a formação do complexo (b), experimentalmente observado. Após dissociação da fosfina (c), a complexação da azida através do nitrogênio interno leva a formação do complexo (d). O ataque nucleofílico do carbono  $\beta$  do acetileno ao nitrogênio terminal da azida leva ao intermediário (e), que é convertido no complexo (g) após o acoplamento oxidativo C-N seguido de ciclização (f). Uma molécula adicional de alcino é coordenada para dar início à regeneração do catalisador (h) e, após eliminação redutiva (i), o mesmo é restaurado, dando origem ao triazol. (Esquema 20).<sup>131</sup>

130. Boren, B.C.; Narayan, S.; Rasmussen, L.K.; Zhang, Li.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Valery V. Fokin, V.V.; Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.

131. Lamberti, M.; Fortman, G.C.; Poater, A.; Broggi, J.; Slawin, A.M.Z.; Cavallo, L.; Nolan, S.P.; Coordinatively unsaturated ruthenium complexes as efficient alkyne-azide cycloaddition catalysts. *Organometallics* **2012**, *31*, 756-767.



**Esquema 20:** Mecanismo proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por complexo de rutênio.

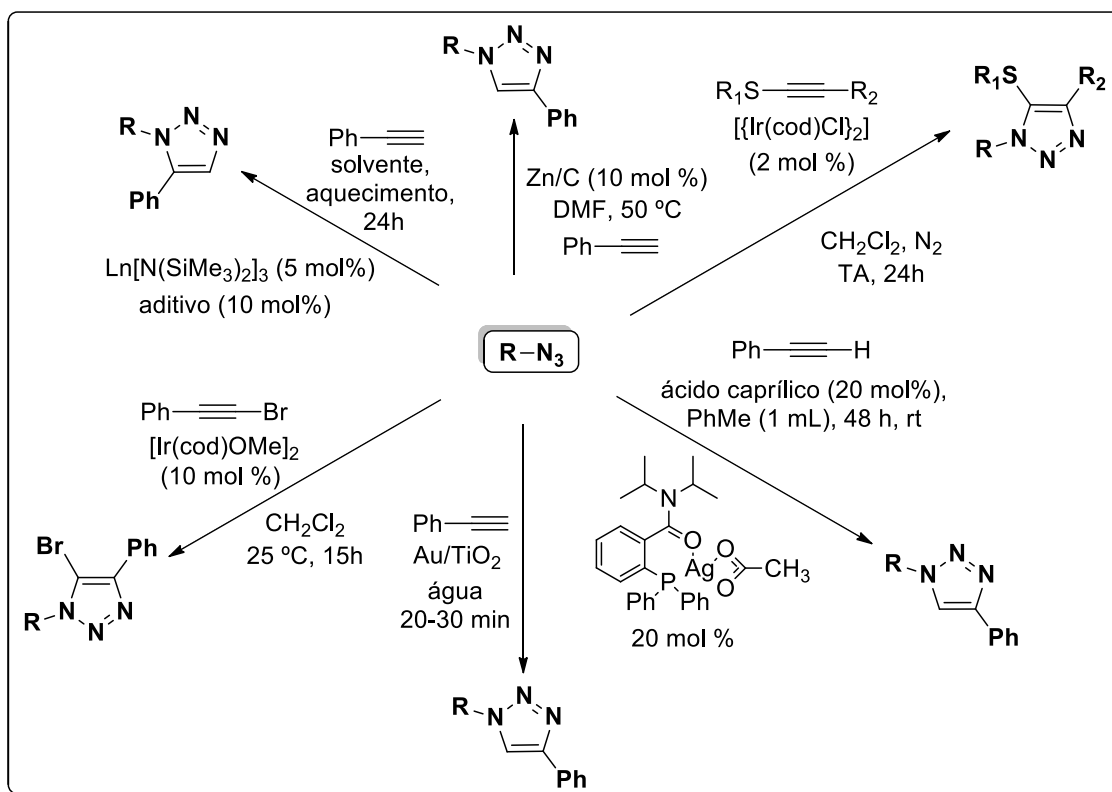
Ao longo dos últimos dez anos, o potencial de novos metais para a utilização em cicloadições 1,3-dipolares foi investigado, e catalisadores de zinco,<sup>132</sup> irídio,<sup>133</sup> prata,<sup>134</sup>

132. Meng, X.; Xu, X.; Gao, T.; Chen, B.; Zn/C-catalyzed cycloaddition of azides and aryl alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 28, 5409–5414.

133. Rasolofonjatovo, E.; Theeramunkong, S.; Bouriaud, A.; Kolodych, S.; Chaumontet, M.; Taran, F.; Iridium-catalyzed cycloaddition of azides and 1-bromoalkynes at room temperature. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4698–4701.

134. McNulty, J.; Keskar, K.; Vemula, R.; The first well-defined silver(I)-complex-catalyzed cycloaddition of azides onto terminal alkynes at room temperature. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14727–14730.

ouro<sup>135</sup> e até de lantanídeos como samário e itérbio<sup>136</sup> foram desenvolvidos e podem ser usados na síntese dos dois regioisômeros (Esquema 21).



**Esquema 21:** Metais usados na cicloadição 1,3-dipolar.

Tal reação atingiu um novo patamar no descobrimento e aperfeiçoamento de fármacos,<sup>137</sup> permitindo investigações *in situ* de inibidores de enzimas.<sup>138</sup> Deprez e

135. Boominathan, M.; Pugazhenthiran, N.; Nagaraj, M.; Muthusubramanian, S.; Murugesan, S.; Bhuvanesh, N.; Nanoporous titania-supported gold nanoparticle-catalyzed green synthesis of 1,2,3-triazoles in aqueous medium. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, *1*, 1405–1411.

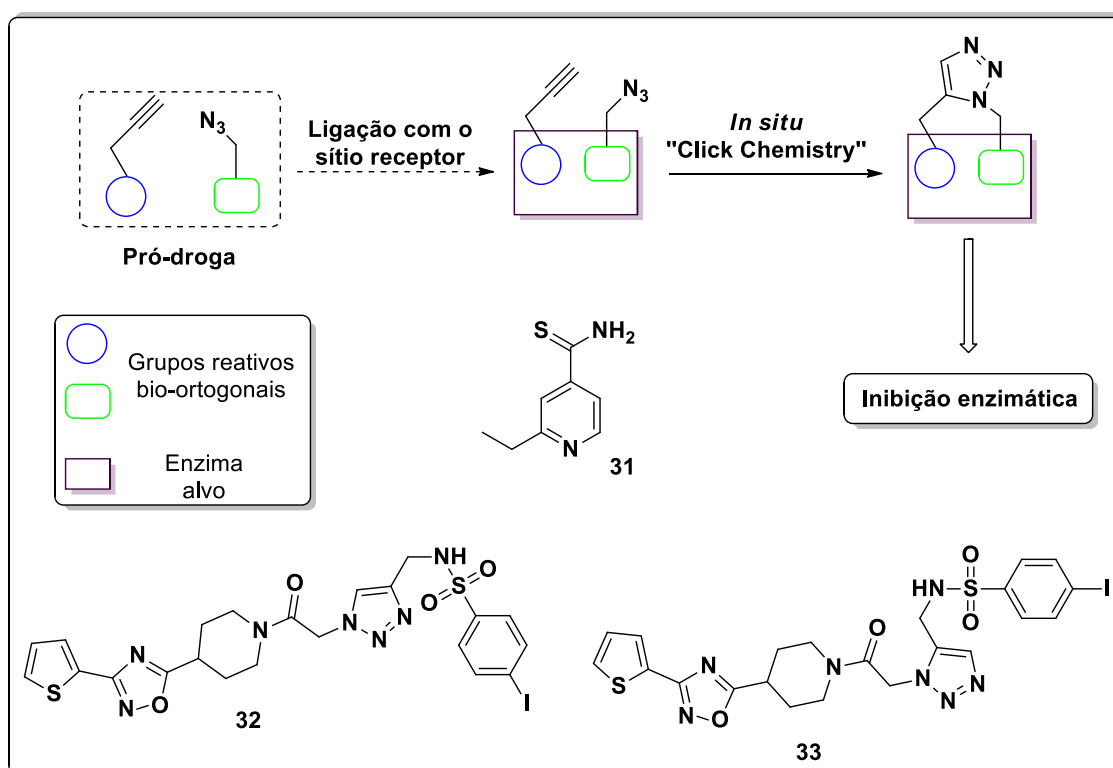
136. Hong, L.; Lin, W.; Zhang, F.; Liua, R.; Zhou, X.; Ln[N(SiMe3)2]3-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes to azides leading to 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles: new mechanistic features. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5589-5591.

137. Kolb, H.C.; Sharpless, K.B.; The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug. Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.

138. Lewis, W.G.; Green, L.G.; Grynszpan, F.; Radić, Z.; Carlier, P.R.; Taylor, P.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; Click chemistry *in situ*: acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1053–1057.

colaboradores conseguiram aumentar a eficácia da etionamida (**31**) sintetizando *in situ* inibidores **32** e **33** (Esquema 22) de um repressor transcricional da monooxigenase EthA, uma enzima presente no bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>139</sup>

A etionamida (**31**) é inerte e requer ativação pela enzima monooxigenase EthA dentro do próprio bacilo. A molécula então ativa adutos que inibem a enzima enoil-ACP redutase, envolvida na síntese de ácido micólico, um componente essencial da parede celular de bactérias do gênero *Mycobacterium*.<sup>140</sup>



**Esquema 22:** Representação esquemática da reação "Click" *in situ*, etionamida (**31**) e inibidores gerados *in situ* (**32**) (**33**). (Adaptado da referência 142).

139. Willand, N.; Dirie, B.; Carette, X.; Bifani, P.; Singhal, A.; Desroses, M.; Leroux, F.; Willery, E.; Mathys, V.; Deprez-Poulain, R.; Delcroix, G.; Frenois, F.; Aumercier, M.; Loch, C.; Villeret, V.; Deprez, B.; Baulard, A. R.; Synthetic EthR inhibitors boost antituberculous activity of ethionamide. *Nat. Med.* **2009**, *15*, 537-544.

140. Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K.; Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905-4979.

A expressão da monooxigenase EthA é controlada pelo repressor transcricional EthR, presente nos humanos. Com a ajuda de uma base de dados cristalográfica, foram encontrados fragmentos com as porções azida e acetileno que inibissem esse receptor transcricional.<sup>141</sup> A reação foi feita em um modelo protéico do repressor, e a síntese dos compostos **32** e **33** foi confirmada por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS), com valores de IC<sub>50</sub> (concentração inibitória do supressor que causa inibição enzimática a 50% das enzimas-teste) de 580 nM e 7.4 μM.<sup>142</sup>

#### 1.4. Tuberculose

A tuberculose é uma doença causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que tem como alvo principalmente os pulmões (tuberculose pulmonar), podendo afetar também a laringe, os ossos e a pele.<sup>143</sup> Em 2012, foram estimados 2,9 milhões de casos da doença, com taxa de mortalidade de mais de 1,3 milhões de vítimas.

Descoberto por Heinrich Hermann Robert Koch em 1882,<sup>144</sup> o então apelidado “Bacilo de Koch” vem causando em média 1,4 a 2 milhões de mortes por ano,<sup>145</sup> e sua resistência aos atuais medicamentos, aliada ao longo tempo de tratamento da doença, fazem deste um problema de saúde pública mundial.<sup>146</sup>

A história do desenvolvimento de drogas no combate à tuberculose é repleta de sucessos e falhas, relacionadas à resistência do bacilo e sua inerente capacidade de

---

141. Engohang-Ndong, J.; Baillat, D.; Aumercier, M.; Bellefontaine, F.; Besra, G.S.; Loch, C.; Baulard, A.R.; EthR, a repressor of the TetR/CamR family implicated in ethionamide resistance in mycobacteria, octamerizes cooperatively on its operator. *Mol. Microbiol.* **2004**, *51*, 175-188.

142. Willand, N.; Desroses, M.; Toto, P.; Dirié, B.; Lens, Z.; Villeret, V.; Rucktooa, P.; Loch, C.; Baulard, A.; Deprez, B.; Exploring drug target flexibility using *in situ* Click chemistry: application to a mycobacterial transcriptional regulator. *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 1007-1013.

143. Global Tuberculosis Report **2013**, *1*, 1-97.

144. Koch, R.; *Berl. Klin. Wochenschr.* **1882**, *30*, 221-228.

145. Kaufmann, S. H. E.; A short history of Robert Koch's fight against tuberculosis: Those who do not remember the past are condemned to repeat it. *Tuberculosis*, **2003**, *83*, 86-90.

146. Ernst, J.D.; The immunological life cycle of tuberculosis. *Nature*, **2012**, *12*, 581-591.



mutação,<sup>147</sup> fazendo com que a pesquisa e o desenvolvimento visando novos candidatos a fármacos seja extremamente necessários.<sup>148</sup>

Devido ao amplo espectro de atuação biológica das naftoquinonas derivadas do lapachol, o histórico de fenazinas no combate ao bacilo, e a versatilidade da química “click”, a síntese e investigação de híbridos naftoquinoidais, fenazínicos e triazólicos se revela de extrema importância na busca por protótipos eficazes na luta contra a doença.

Esta pesquisa objetivou a síntese de naftoquinonas e fenazinas 1,3-triazólicas derivadas do lapachol, e sua avaliação contra *Mycobacterium tuberculosis*.

---

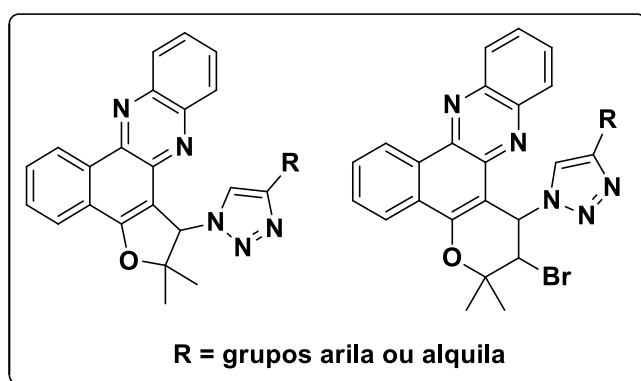
147. Cappoen, D.; Claes, P.; Jacobs, J.; Anthonissen, R.; Mathys, V.; Verschaeve, L.; Huygen, K.; De Kimpe, N.; 1,2,3,4,8,9,10,11-Octahydrobenzo[j]phenanthridine-7,12- diones as new leads against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Chem.* Aceito em **10/03/2014**. DOI: 10.1021/jm401735w

148. Bher, M. A.; Evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2013**, 783, 81–91.

## 2. PROPOSTA DE TRABALHO

O presente trabalho visa a síntese de substâncias naftoquinoidais e fenazínicas 1,2,3-triazólicas com potencial atividade anti-tuberculose, tendo em vista a bioatividade destes grupos de substâncias<sup>149,150</sup> e a versatilidade dos anéis triazólicos.<sup>151,152</sup>

As estruturas propostas são baseadas em derivados *orto*-furano e *orto*-piranonaftoquinônicos advindos do lapachol com modificações no centro redox e anel C, associadas ao núcleo 1,2,3-triazólico fenil e alquil substituído, o que possibilita investigar o efeito destes substituintes perante atividade biológica contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 8).



**Figura 8:** Estruturas dos derivados propostos.

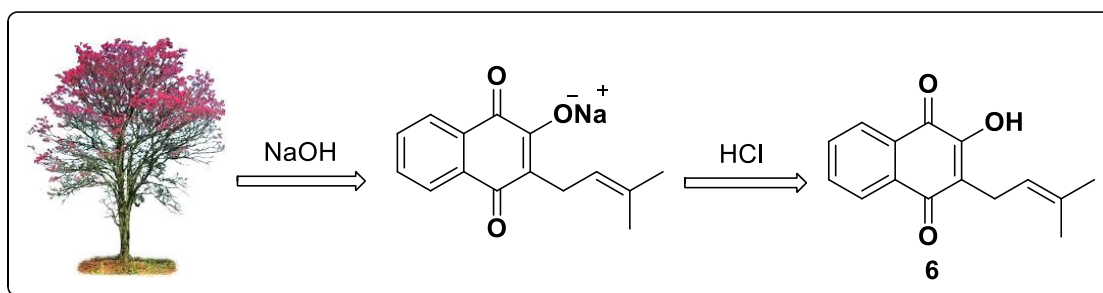
149. Bonifazi, E.L.; Ríos-Luci, C.; León, L.G.; Burton, G.; Padrón, J.M.; Misico, R.I.; Antiproliferative activity of synthetic naphthoquinones related to lapachol. First synthesis of 5-hydroxylapachol. *Bioorg Med. Chem.* **2010**, *18*, 2621-2630.

150. Zhang, T.; Xu, W.; Mu, Y.; Derreumaux, P.; Atomic and dynamic insights into the beneficial effect of the 1,4-naphthoquinon-2-yl-1-tryptophan inhibitor on alzheimer's A $\beta$ 1-42 dimer in terms of aggregation and toxicity. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 148-159.

151. Matsukizono, H.; Kuroiwa, K.; Kimizuka, N.; Lipid-packaged linear iron(II) triazole complexes in solution: controlled spin conversion via solvophobic self-assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5622-5623.

152. Meldal, M.; Tornøe, C.W.; Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

Para esse objetivo, propõe-se uma rota sintética que parte do lapachol e da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. O lapachol será extraído da serragem do cerne do ipê-roxo, em um processo realizado por extração ácido-base. O sal do lapachol será formado por tratamento com NaOH, seguido de neutralização com HCl, onde ocorre precipitação. O sólido amarelo será então submetido a uma série de recristalizações em solvente orgânico (hexano), até que a pureza necessária para ser usado em síntese orgânica seja alcançada (Esquema 23).<sup>153</sup>



**Esquema 23:** Extração do lapachol (6).

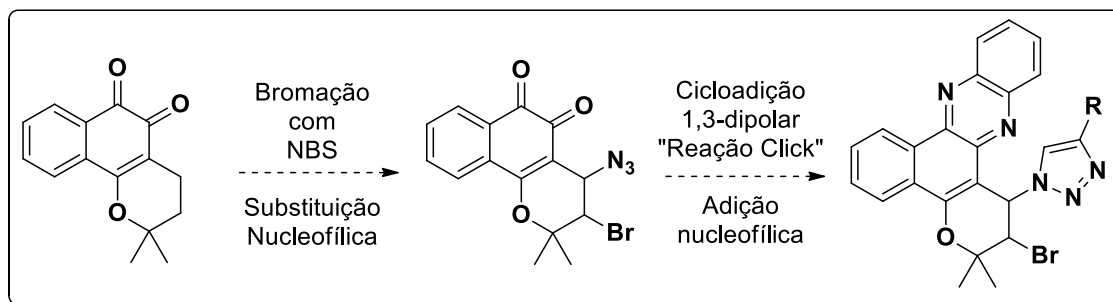
A partir do lapachol, será obtida  $\beta$ -lapachona por ciclização em meio ácido (Esquema 1).<sup>24</sup> Através de bromação utilizando NBS (*N*-bromosuccinimida), a 3,4-dibromo- $\beta$ -lapachona será obtida, como previamente descrito.<sup>154</sup> Após reação de substituição nucleofílica utilizando azida de sódio, um grupo azida será inserido na quinona, como descrito no Esquema 24.<sup>155</sup>

153. Ferreira V. F.; Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base. *Quim. Nova na Escola*, **1996**, 4, 35–36.

154. Cruz, F.S.; Gilbert, B.; Lopes, J.N.; Pinchin, R.; Pinto, A.V.; Reaction of  $\beta$ -lapachone with *N*-bromosuccinimide. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1977**, 8, 138-140.

155. da Silva Júnior, E.N.; Guimarães, T.T.; Menna-Barreto, R.F.S.; Pinto, M.C.; Simone, C.A.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B.C.; Sabino, J.R.; Andrade, C.K.; Goulart, M.O.F.; Castro, .SL.; Pinto, A.V.; The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: synthesis of imidazolic anthraquinones, nor- $\beta$ -lapachone derivatives and  $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3224-3230.

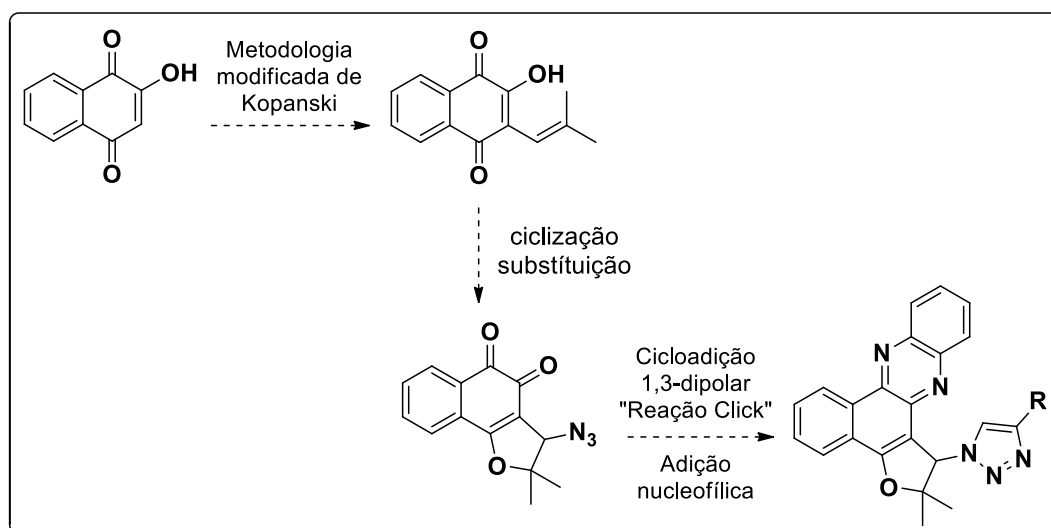




**Esquema 24:** Proposta para obtenção dos derivados *orto*-pirano-naftoquinônicos.

Partindo da 3-azido-4-bromo- $\beta$ -lapachona, será feita uma cicloadição 1,3-dipolar para obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos,<sup>7</sup> seguida de adição nucleofílica de 1,2-fenilenodiamina às carbonilas para obtenção das fenazinas propostas (Esquema 19).

A rota para os derivados *orto*-furanonaftoquinônicos parte da conversão da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona em *nor*-lapachol pela metodologia modificada de Kopanski.<sup>156</sup> O *nor*-lapachol será reagido com bromo, e após ciclização, a 3-bromo-*nor*- $\beta$ -lapachona será obtida. Através de substituição nucleofílica utilizando azida de sódio, o grupo azida será inserido para formar 3-azido-*nor*- $\beta$ -lapachona. Após reação "Click" e adição nucleofílica utilizando 1,2-fenilenodiamina, os derivados serão obtidos (Esquema 25).



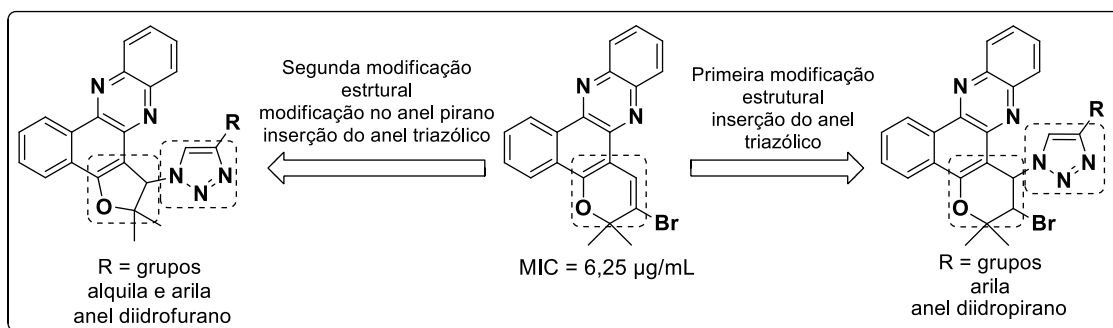
**Esquema 25:** Proposta para obtenção dos derivados *orto*-furanonaftoquinônicos.

156. Kopanski, L.; Karch, D.; Selbifsehka, G.; Steglich, W.; Vesparion, ein naphthol[2,3-*b*]pyrandonion-derivat aus dem schleimpilz *metatrachia vesparium* (Myxomycetes). *Annal. Chem.*, **1987**, *53*, 793-796.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese e caracterização

Como discutido anteriormente, naftoquinonas e fenazinas derivadas do lapachol (6) e  $\beta$ -lapachona (7) são candidatos promissores a possíveis novos fármacos com atividade antibacteriana.<sup>157,158</sup> As estruturas aqui descritas foram baseadas em derivados da  $\beta$ -lapachona (7), relatadas previamente na literatura com potencial atividade antimicrobiana, como exemplificado no Esquema 26.<sup>28</sup>



**Esquema 26:** Estratégia usada para obtenção dos novos derivados.

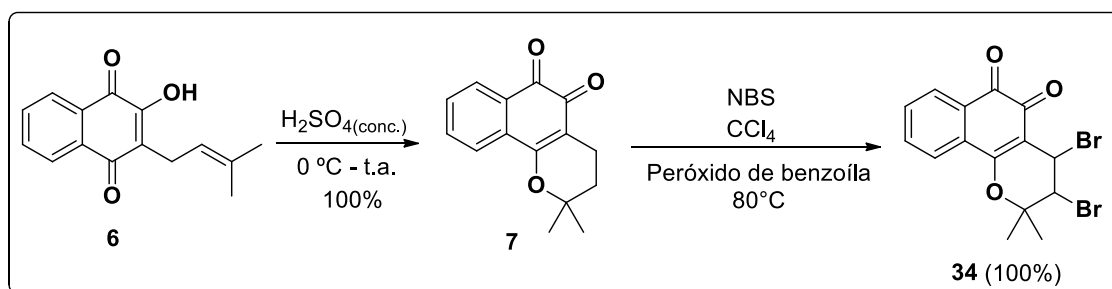
As estruturas propostas foram planejadas via modificação do anel C (hibridação molecular) e do centro redox, baseadas na intensificação da atividade biológica resultante da modificação destes fragmentos.<sup>159,160</sup>

157. Lourenço, A.L.; Abreu, P.A.; Leal, B.; da Silva Júnior, E.N.; Pinto, A.V.; Pinto, M.C.; Souza, A.M.; Novais, J.S.; Paiva, M.B.; Cabral, L.M.; Rodrigues, C.R.; Ferreira, V.F.; Castro, H.C.; Identification of nor- $\beta$ -lapachone derivatives as potential antibacterial compounds against *Enterococcus faecalis* clinical strain. *Curr. Microbiol.* **2011**, *62*, 684-689.

158. Carneiro, P.F.; Pinto, M.C.F.R.; Coelho, T.S.; Cavalcanti, B.C.; Pessoa, C.; de Simone, C.A.; Nunes, I.K.C.; Oliveira, N.M.; Almeida, R.G.; Pinto, A.V.; de Moura, K.C.G.; da Silva, P.A.; da Silva Júnior, E.N.; Quinonoid and phenazine compounds: synthesis and evaluation against H37Rv, rifampicin and isoniazid-resistance strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4521-4529.

159. da Silva Júnior, E.N.; Menna-Barreto, R.F.S.; Pinto, M.C.F.R.; Silva, R.S.F.; Teixeira, D.V.; Souza, M.C.B.V.; Simone, C.A.S.; Castro, S.L.; Ferreira, V.F.; Pinto, A.V.; Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774-1780.

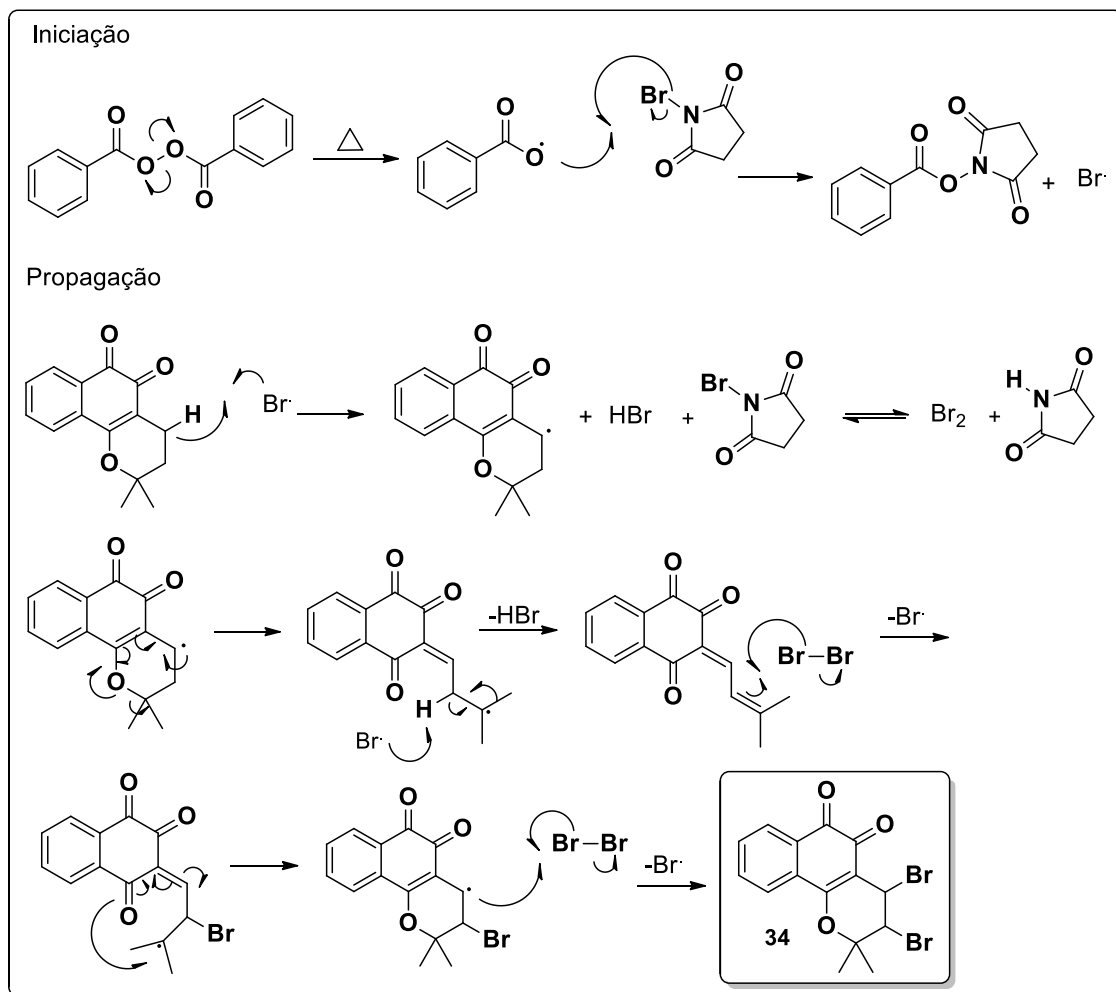
Para realizar a primeira modificação estrutural, a  $\beta$ -lapachona (**7**) foi obtida a partir do lapachol (**6**) através de ciclização com ácido sulfúrico concentrado com rendimento quantitativo, e em seguida **7** foi submetida à bromação alílica utilizando-se NBS e peróxido de benzoíla, como iniciador, em tetracloreto de carbono (Esquema 27). Tal reação leva à formação de 3,4-dibromo- $\beta$ -lapachona (**34**), previamente reportados por Pinto e colaboradores.<sup>154</sup>



**Esquema 27:** Formação dos intermediários **7** e **34**.

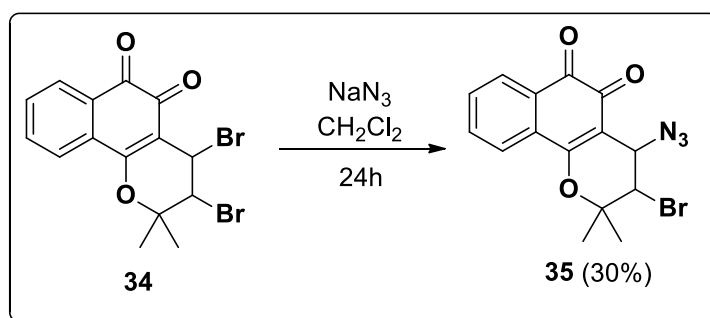
Como proposto por Pinto e colaboradores, a reação com NBS segue um mecanismo radicalar, como mostrado no Esquema 28. Inicialmente, ocorre a quebra homolítica da ligação O-O do peróxido de benzoíla gerando dois radicais. O radical formado abstrai o átomo de bromo da molécula de NBS, levando à formação de um radical bromo, que por sua vez abstrai um átomo de hidrogênio alílico da  $\beta$ -lapachona (**7**), formando ácido bromídrico. O ácido bromídrico entra em equilíbrio com uma molécula de NBS, gerando bromo molecular. O radical alílico passa por um rearranjo que leva à abertura do anel pirano, formando um segundo intermediário radicalar. Outro hidrogênio alílico é abstraído por outro radical bromo, originando um intermediário vinílico. O ataque da dupla ligação isoprenilada a uma molécula de bromo, seguida do fechamento do anel pirano leva a formação do radical bromado. O ataque radicalar deste intermediário bromado a uma molécula de bromo leva a formação do produto dibromado **34**.<sup>154</sup>

160. Fernandes, M.C.; da Silva Júnior, E.N.; Pinto, A.V.; Castro, S.L.; Menna-Barreto, R.F.S.; A novel triazolic naphthofuranquinone induces autophagy in reservosomes and impairment of mitosis in *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology* **2012**, *139*, 26-36.



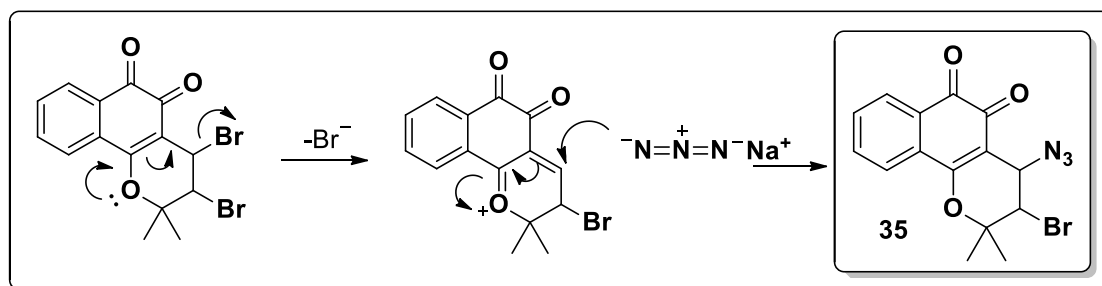
**Esquema 28:** Mecanismo proposto para formação de **34**.

O derivado dibromado **34** foi submetido à reação com azida de sódio em excesso em diclorometano para fornecer 3-bromo-4-azido- $\beta$ -lapachona (**35**), em 30% de rendimento (Esquema 29).<sup>155</sup>



**Esquema 29:** Obtenção do intermediário **35**.

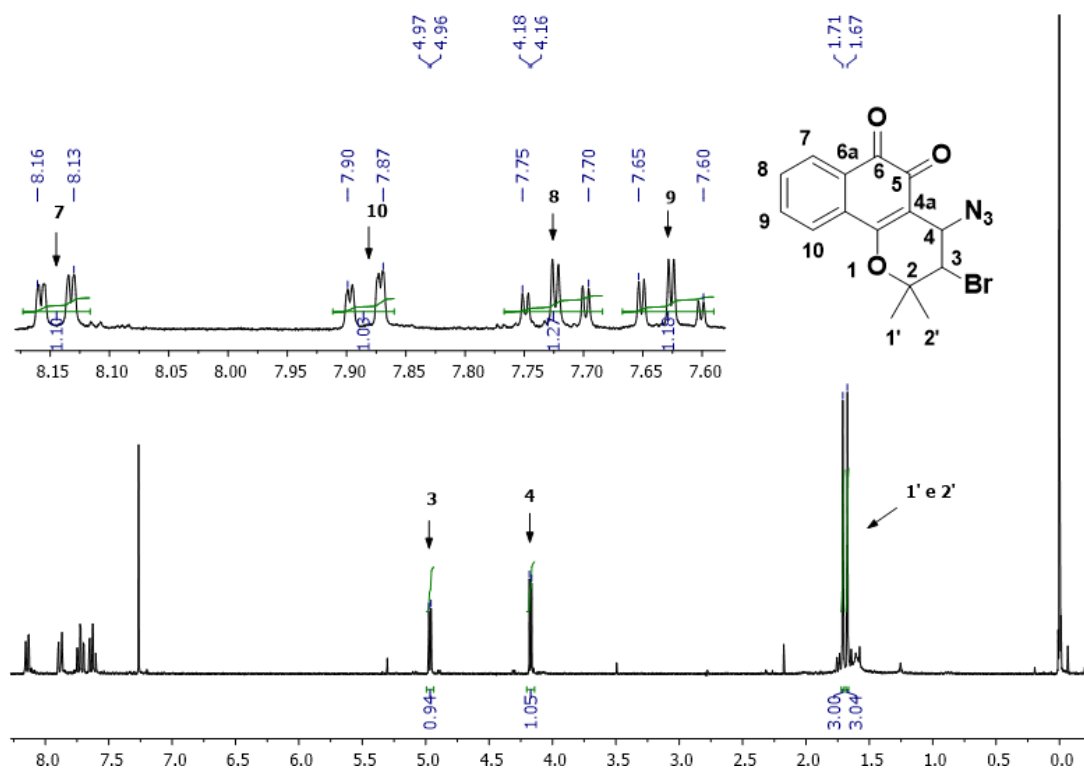
A inserção da azida ocorre por uma substituição nucleofílica auxiliada pelo par de elétrons do oxigênio conjugado à dupla ligação no anel pirano, que expulsa o átomo de bromo, com posterior ataque do nucleófilo azida, como é mostrado no mecanismo proposto no Esquema 30.



**Esquema 30:** Mecanismo para formação de **35**.

O intermediário **35** foi obtido como um sólido vermelho, com rendimento total de 30%. Vários outros produtos foram isolados e caracterizados, e são reportados na literatura.<sup>161</sup> O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da substância se encontra na Figura 9. Os hidrogênios metílicos apresentam-se como sinais simpletos em  $\delta$  1,71 e 1,67. São observados dois sinais dupletos em  $\delta$  4,17 ( $J = 5,2$  Hz) e 4,95 ( $J = 5,2$  Hz), referentes aos hidrogênios das posições 3 e 4, resultantes dos acoplamentos entre os átomos em questão. O hidrogênio na posição 7 foi observado como um duplo-duplete em  $\delta$  8,14 ( $J = 9,2$  Hz), resultante do acoplamento com os hidrogênios nas posições 8 e 9. O hidrogênio 10 também aparece como um duplo-duplete em  $\delta$  7,88 ( $J = 9,0$  Hz), pois também acopla com estes hidrogênios. O maior efeito de desblindagem sofrido pelo hidrogênio na posição 7 se deve ao fato do mesmo se encontrar mais perto das carbonilas em posição *orto*. O sinal triplo-duplete em  $\delta$  7,3 ( $J = 16,4$  Hz) pertence ao hidrogênio na posição 8 e resulta do acoplamento deste com os hidrogênios 7, 9 e 10. O hidrogênio na posição 9 também sofre acoplamentos desta forma, originando um sinal triplo-duplete em  $\delta$  7,63 ( $J = 16,7$  Hz).

161. da Silva Jr., E.N.; Cavalcanti, B.C.; Guimarães, T.T; Pinto, M.C.F.R.; Cabral, I.O.; Pessoa, C.; Costa-Lotufô, L.V.; de Moraes, M.O.; Andrade, C.K.Z.; dos Santos, M.R.; de Simone, C.A.; Goulart, M.O.F.; Pinto, A.V.; Synthesis and evaluation of quinonoid compounds against tumor cell lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 399-410.

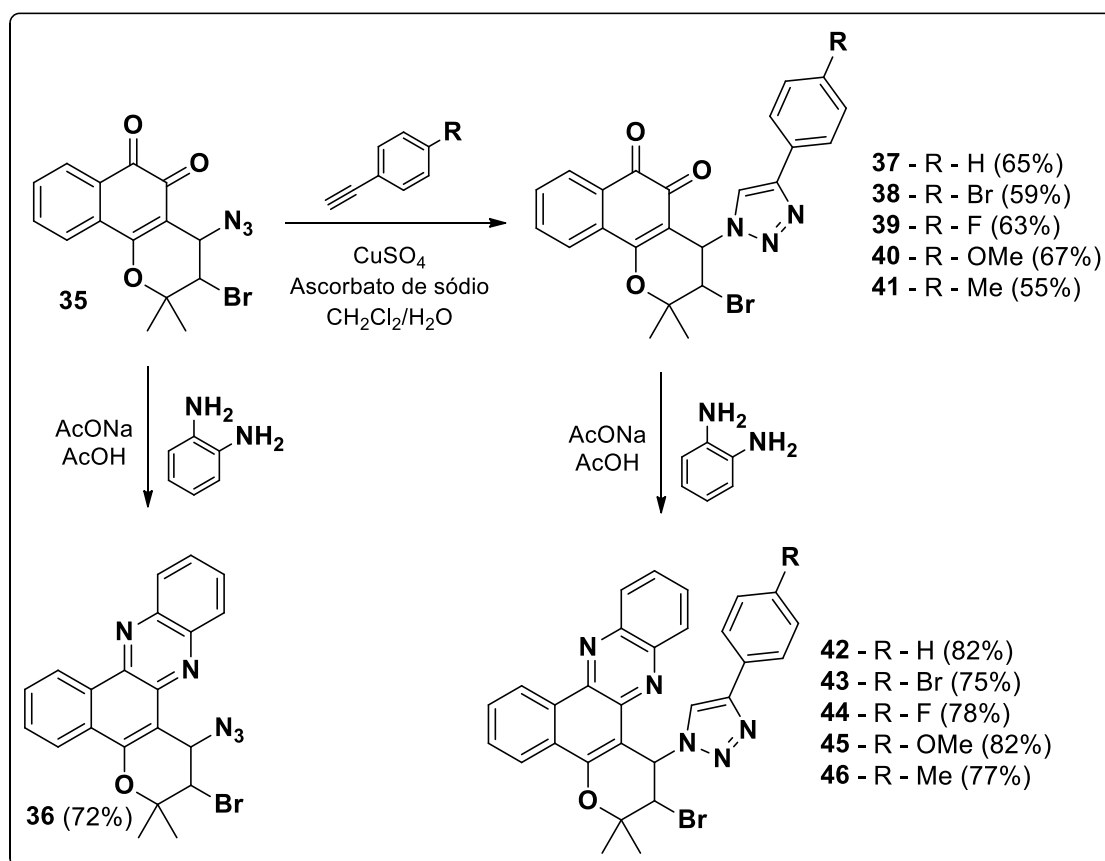


**Figura 9:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **35**.

Foi observado que não houve substituição nucleofílica do átomo de bromo situado na posição 4 do anel pirano pelo nucleófilo azida, evidenciando-se que a ausência do auxílio do par de elétrons do oxigênio na expulsão do átomo de bromo, assim como o impedimento estérico causado pelas metilas situadas na posição 5 dificulta a aproximação do nucleófilo, tornando inviável a reação de substituição.

O acoplamento entre a porção quinoidal e o fragmento fenil-substituído procedeu via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I), utilizando água e diclorometano como solventes. A espécie de Cu(I) foi gerada *in situ* utilizando sulfato de cobre pentahidratado e ascorbato de sódio (Esquema 31). Os triazóis foram obtidos como sólidos amarelos com rendimentos moderados. Os detalhes mecanísticos de tal reação foram discutidos nos Esquemas 17 e 18. Esta reação atende aos critérios da química “Click” e representa um dos clássicos exemplos desta família de reações.

A substância **35** também foi submetida à reação com 1,2-fenilenodiamina e acetato de sódio em ácido acético, metodologia clássica descrita por Hooker em 1883,<sup>162</sup> a fim de se obter o derivado fenazínico **36**. O método de Hooker também foi utilizado para reagir os triazóis com 1,2-fenilenodiamina, obtendo as fenazinas triazólicas com bons rendimentos. (Esquema 31).

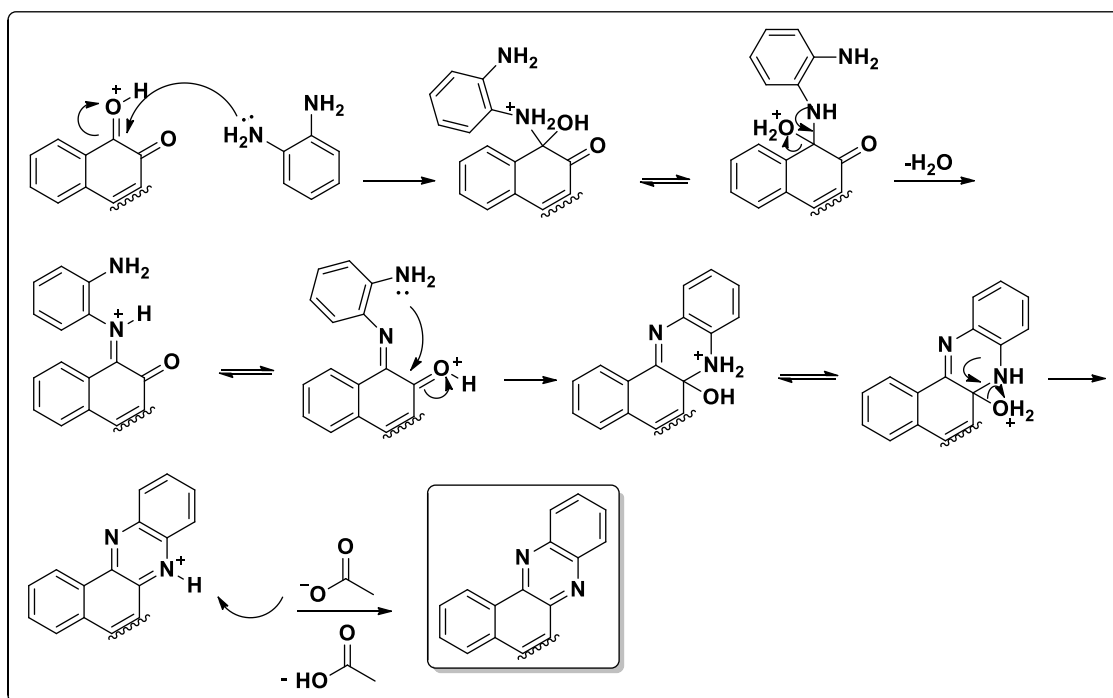


**Esquema 31:** Obtenção dos triazóis e fenazinas derivados da  $\beta$ -lapachona (**7**).

A reação para formação dos triazóis também partiu do derivado **36**, porém foi observada uma queda no rendimento na obtenção destes. Possíveis explicações envolvem o maior impedimento estérico apresentado por esta espécie de azida, que dificulta a sua complexação com o complexo catalítico ativo II (Esquema 18).

162. Hooker, S.C.; The constitution of lapachol and its derivatives. Part II. The azines of the lapachol group. *J. Chem. Soc. Trans.* **1893**, 63, 1376-1387.

O mecanismo proposto envolve o ataque nucleofílico da diamina ao carbono da carbonila, com posterior eliminação de água e formação de imina. A aproximação da outra amina à segunda carbonila torna extremamente favorável um segundo ataque, e a eliminação de água levam à formação da fenazina. O tampão formado por acetato de sódio e ácido acético impede a protonação das diaminas, fazendo com que as mesmas fiquem livres pra atacar como nucleófilo (Esquema 32).

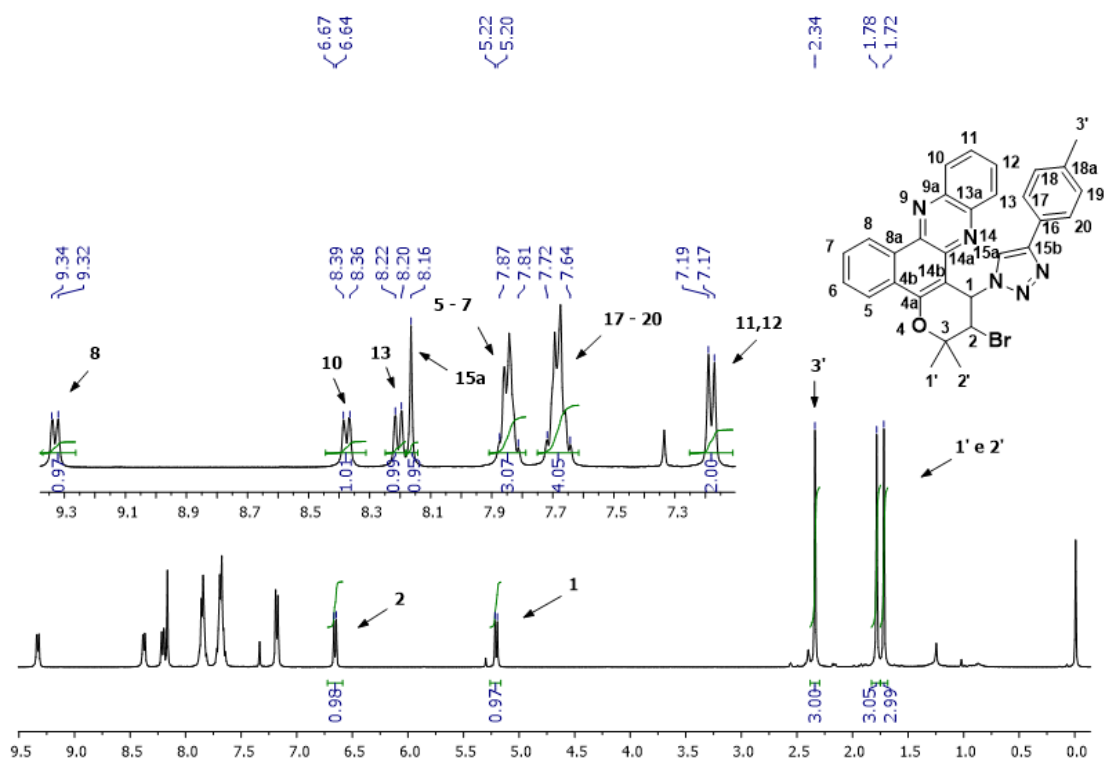


**Esquema 32:** Mecanismo de formação das fenazinas.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **46** é mostrado na Figura 10. Foram observados três simples em  $\delta$  1,72, 1,78 e 2,34, referentes aos hidrogênios das metilas, situados nos carbonos 3 e 18a, respectivamente. Os hidrogênios na posição 2 e 1 aparecem em  $\delta$  6,65 ( $J = 8,3$  Hz) e 5,21 ( $J = 8,3$  Hz) como dupletos, resultantes do acoplamento entre eles. É possível notar o efeito de desblindagem causada pelo átomo de bromo ao hidrogênio na posição 2. O sinal duplete em  $\delta$  7,18 ( $J = 7,9$  Hz) é originado pelo acoplamento dos hidrogênios na posição 11 e 12 com os hidrogênios nas posições 10 e 13. O sinal multiplete situado em  $\delta$  7,72-7,64 pertence aos hidrogênios do anel aromático ligado ao fragmento triazólico nas posições 17-20, e o segundo multiplete em  $\delta$  7,87-7,81 aos hidrogênios da porção quinoidal nas posições 5-7. O



sinal simpleto em  $\delta$  8,16 pertence ao hidrogênio do anel triazólico na posição 15a. O sinal duplete em  $\delta$  8,21 ( $J = 7,9$  Hz) pertence ao hidrogênio na posição 13 e resulta do acoplamento do mesmo com o hidrogênio na posição 12, assim como o duplete situado em  $\delta$  8,38 ( $J = 8,5$  Hz) pertence ao hidrogênio na posição 10, resultante do acoplamento com o hidrogênio na posição 11. O sinal duplete em  $\delta$  9,33 ( $J = 8,5$  Hz) pertence ao hidrogênio na posição 8 e sua multiplicidade está relacionada ao acoplamento com o hidrogênio na posição 7, e se encontra altamente desblindado devido a sua aproximação com o nitrogênio na posição 9 do anel fenazínico.

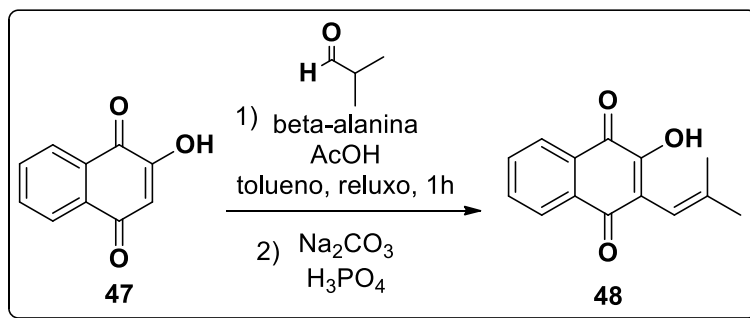


**Figura 10:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **46**.

Visando uma modificação estrutural dos derivados previamente descritos, foi proposta a obtenção de nor- $\beta$ -lapachonas e suas respectivas fenazinas via modificação do anel C, pirano versus furano (Esquema 26).

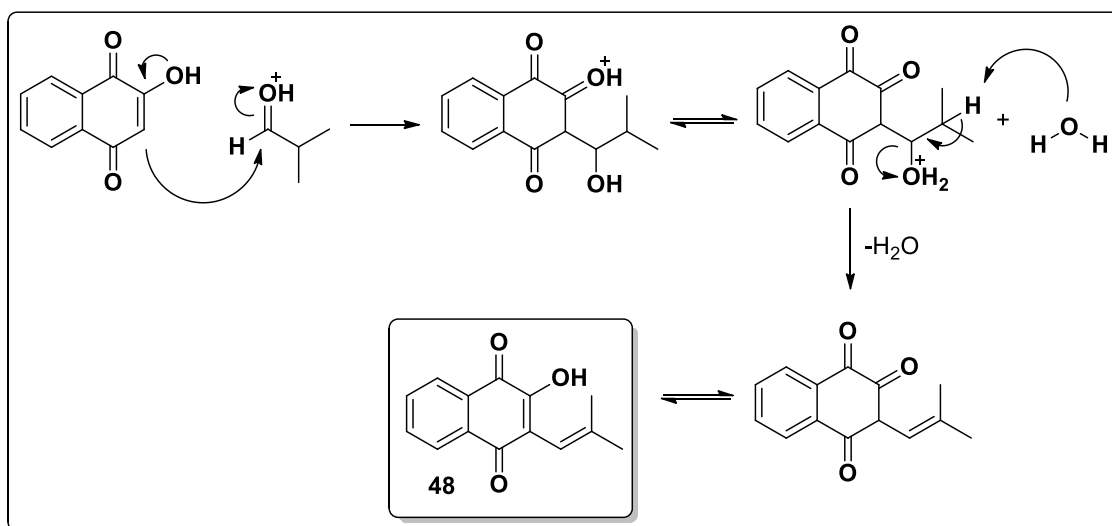
A síntese destas substâncias parte do nor-lapachol (**48**) que foi preparado a partir da lausona (**47**), utilizando-se a metodologia modificada de Kopanski.<sup>156</sup> A reação consistiu em aquecer 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**47**), beta-alanina, isobutiraldeído e

ácido acético, utilizando tolueno como solvente (Esquema 33). Após uma hora de reação, a mistura resultante foi purificada por extração ácido-base, utilizando carbonato de sódio e ácido fosfórico. O *nor*-lapachol (**48**) foi obtido como um sólido alaranjado com rendimento de 90%, sem o uso de qualquer método cromatográfico de purificação.



**Esquema 33:** Obtenção do *nor*-lapachol (**48**).

O mecanismo da reação inicia-se com o ataque nucleofílico da dupla ligação conjugada à hidroxila da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**47**) à carbonila do isobutiraldeído, com subsequente prototropismo e eliminação de água, resultando no *nor*-lapachol (**48**) (Esquema 34).

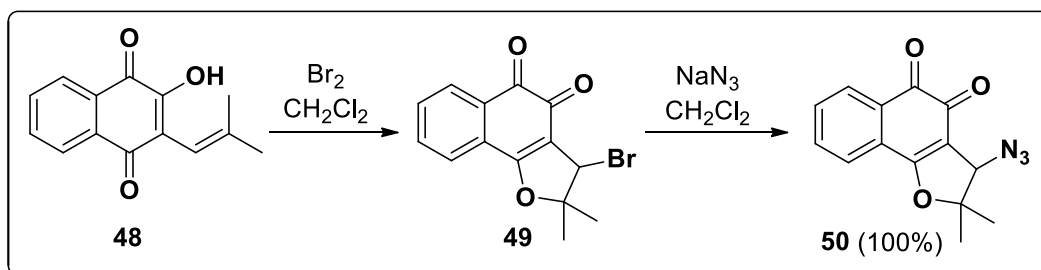


**Esquema 34:** Mecanismo proposto para formação de *nor*-lapachol (**48**).

Para a obtenção da 3-azido-*nor*- $\beta$ -lapachona (**50**), o *nor*-lapachol (**48**) foi reagido com excesso de Br<sub>2</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a baixa temperatura, obtendo o derivado

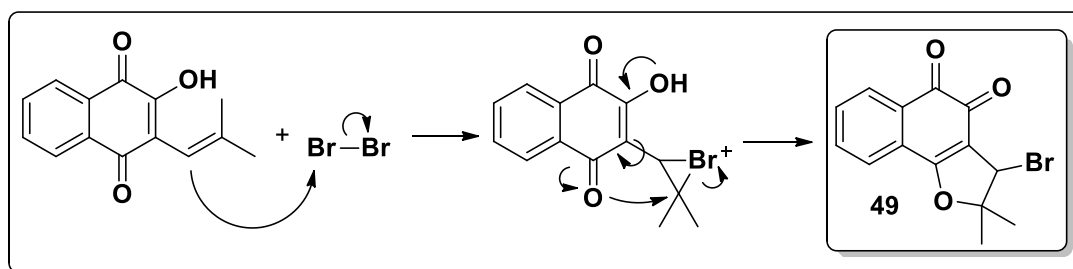
bromado (**49**) como um sólido alaranjado em rendimento quantitativo. O produto é instável e logo depois de preparado foi utilizado na próxima etapa sintética.<sup>163</sup>

O derivado **47** foi então reagido com azida de sódio (excesso) em diclorometano, e a 3-azido-*nor*- $\beta$ -lapachona (**50**) foi obtida como um sólido alaranjado em rendimento quantitativo (Esquema 35).<sup>164</sup>



**Esquema 35:** Obtenção da 3-azido-*nor*- $\beta$ -lapachona (**50**).

Essa reação tem início com a adição do bromo à dupla ligação, formando o íon bromônio. Um ataque nucleofílico pelo par de elétrons do oxigênio conjugado à dupla ligação leva a formação do derivado bromado (**49**) (Esquema 36).

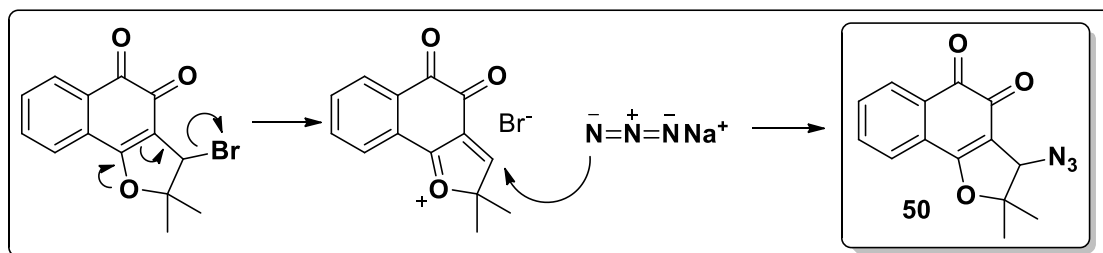


**Esquema 36:** Mecanismo de formação do derivado bromado **49**.

163. Pinto, A.V.; Pinto, M.C.F.R.; de Oliveira, C.G.T.; Síntese das  $\alpha$  e  $\beta$ -*nor*-lapachonas, propriedades em meio ácido e reações com *N*-Bromosuccinimida. *An. Acad. Bras. Ci.* **1982**, *54*, 107-109.

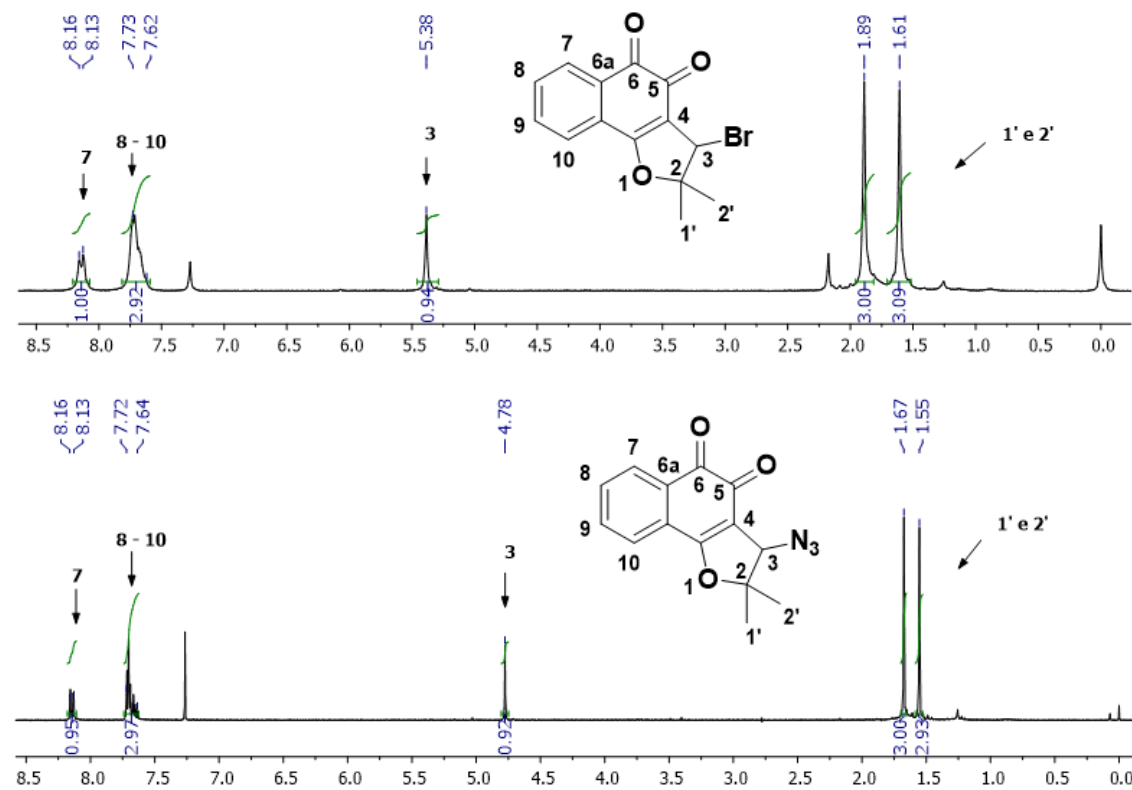
164. da Silva Júnior, E.N.; Moura, M.A.B.F.; Pinto, A.V.; Pinto, M.C.F.R.; Souza, M.C.B.V.; Araújo, A.J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L.V.; Montenegro, R.C.; Moraes, M.O.; Ferreira, V.F.; Goulart, M.O.F.; Cytotoxic, trypanocidal activities and physicochemical parameters of *nor*- $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635-643.

O mecanismo de formação de **50** começa com a expulsão do átomo de bromo auxiliada pelo par de elétrons do oxigênio conjugado com a dupla ligação, formando íon oxônio. O ataque nucleofílico do íon azida ao carbono na posição 3 leva a formação de **50** (Esquema 37).



**Esquema 37:** Mecanismo proposto para formação de **50**.

Na Figura 11 foram representados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das substâncias **49** e **50**. Foram observados dois simpletos referentes aos hidrogênios dos grupos metila ( $1'$  e  $2'$ ) na posição 2 em  $\delta$  1,89, 1,61 (**49**) e 1,67, 1,55 (**50**). Os sinais simpletos em  $\delta$  5,38 e 4,78 referem-se aos hidrogênios na posição 3. Comparando os dois espectros, é possível ver claramente o efeito de blindagem sofrido por este hidrogênio com a troca de substituintes. Os sinais referentes aos hidrogênios 8, 9 e 10 aparecem como um multiplete em  $\delta$  7,73–7,62 e 7,72–7,64, e o sinal referente ao hidrogênio 7 aparece como um multiplete em  $\delta$  8,16–8,13, que está mais desblindado devido ao efeito retirador de elétrons das carbonilas em *orto*.

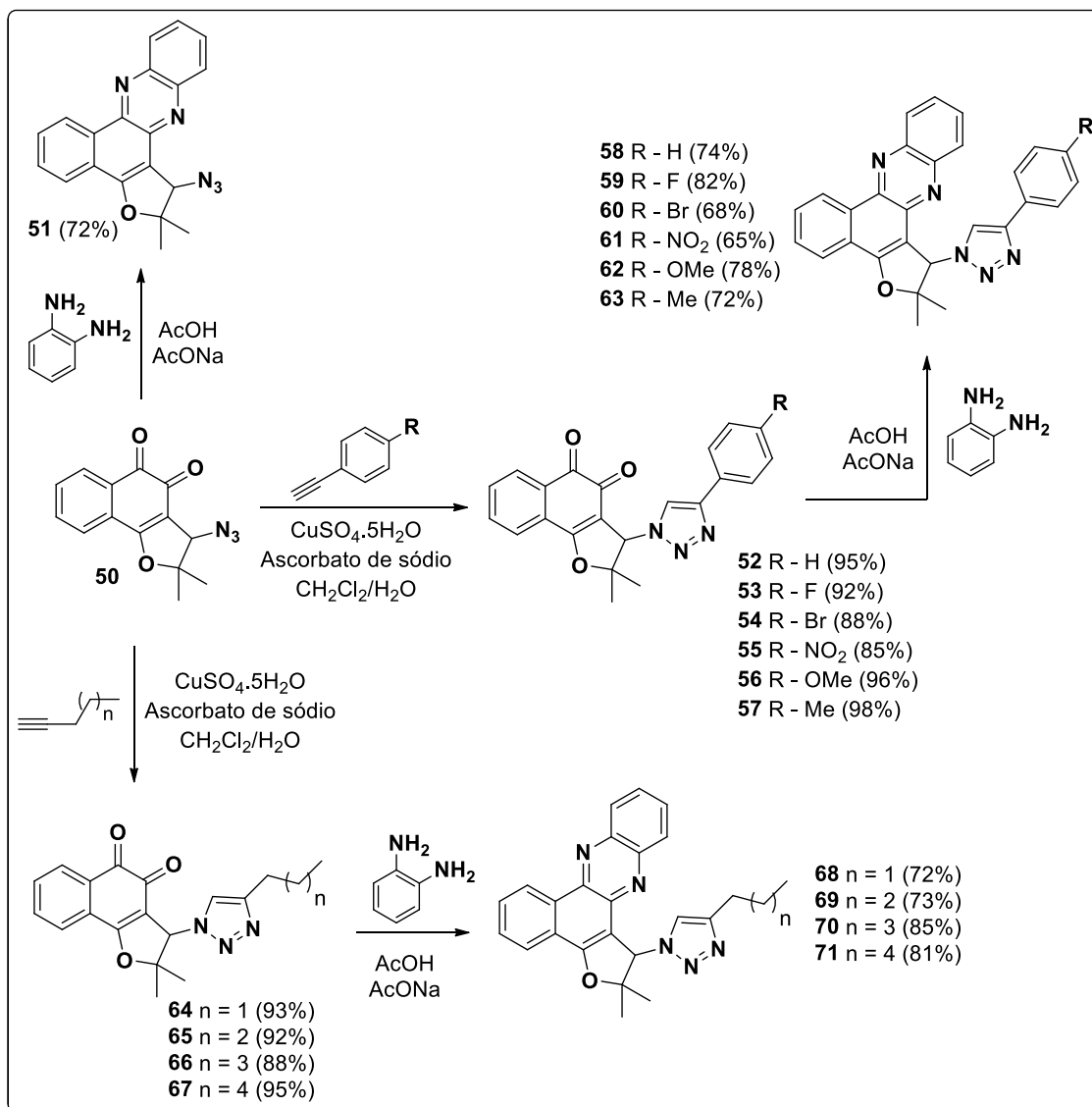


**Figura 11:** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) das substâncias **49** e **50**.

A próxima etapa sintética consistiu na cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I), a fim de unir a porção quinoidal a grupos fenila *para*-substituídos e grupos alquila, com posterior formação das fenazinas triazólicas pela reação das quinonas com 1,2-fenilenodiamina e acetato de sódio em ácido acético (Esquema 38).

O derivado **50** também foi submetido à reação com 1,2-fenilenodiamina e acetato de sódio em ácido acético para obtenção do derivado fenazínico **51**. Na subsequente cicloadição 1,3-dipolar com este derivado foi observado um menor rendimento, igualmente observado na reação com o derivado **35**.

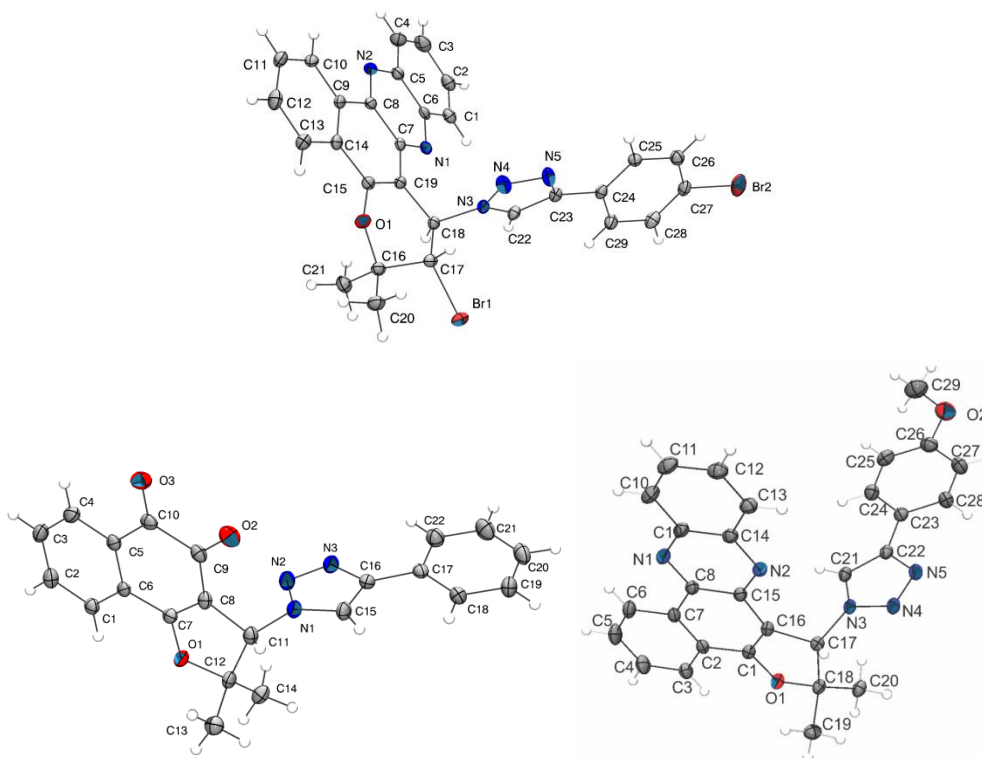
Ambas as metodologias já foram descritas anteriormente,<sup>120,123,161</sup> e os detalhes mecanísticos foram elucidados nos Esquemas 17, 18 e 32. As substâncias foram obtidas como sólidos marrons e amarelos, respectivamente, com rendimentos que variaram de moderados a altos (Esquema 38).



**Esquema 38:** Obtenção dos análogos fenil e alquil substituídos.

Foram utilizadas técnicas de recristalização visando à obtenção de cristais apropriados para análise por cristalografia de difração de raios X.<sup>165</sup> Os análogos **43**, **52** e **62** tiveram suas estruturas resolvidas e na Figura 12 são apresentadas suas projeções ORTEP-3.

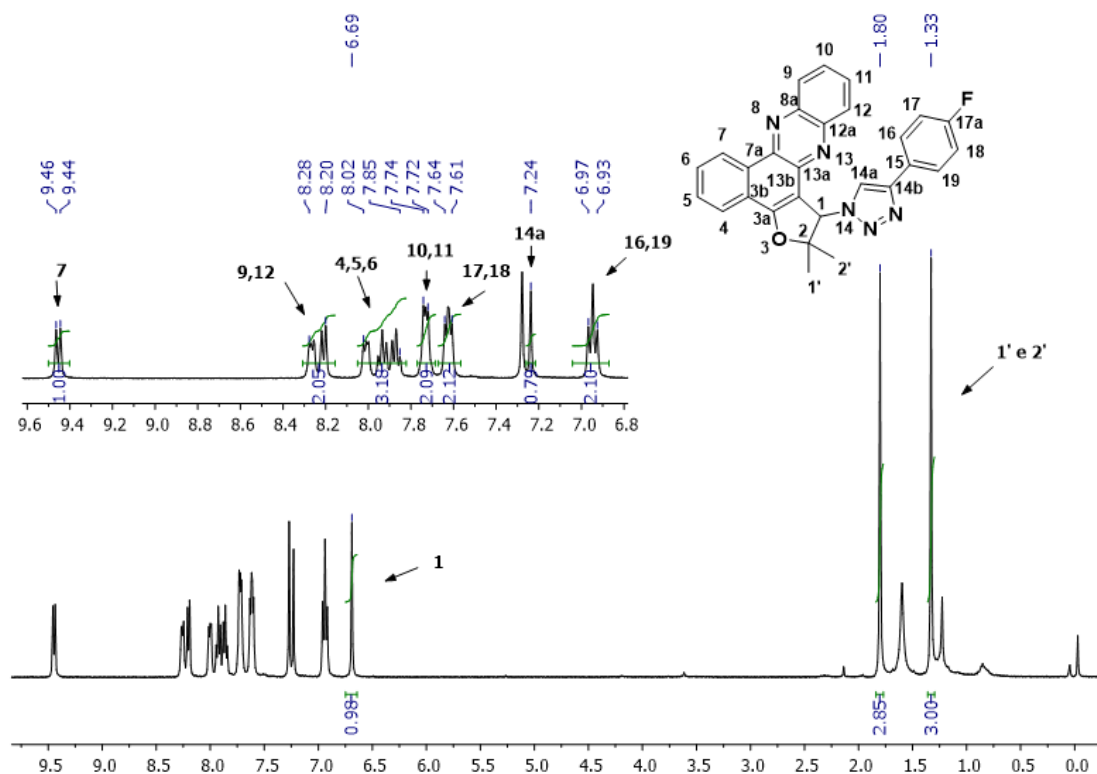
165. Jones, P.J.; Crystal growing. *Reprinted from Chemistry in Britain*, **1981**, *17*, 222-224.



**Figura 12:** Projeção ORTEP–3 das moléculas **43**, **52** e **62** com os átomos identificados e elipsoides de vibração térmica em 20% e 50% de probabilidade, respectivamente.

Dados cristalográficos para as estruturas foram depositados no Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge, com os números CCDC 976384, 976385 e 974795.

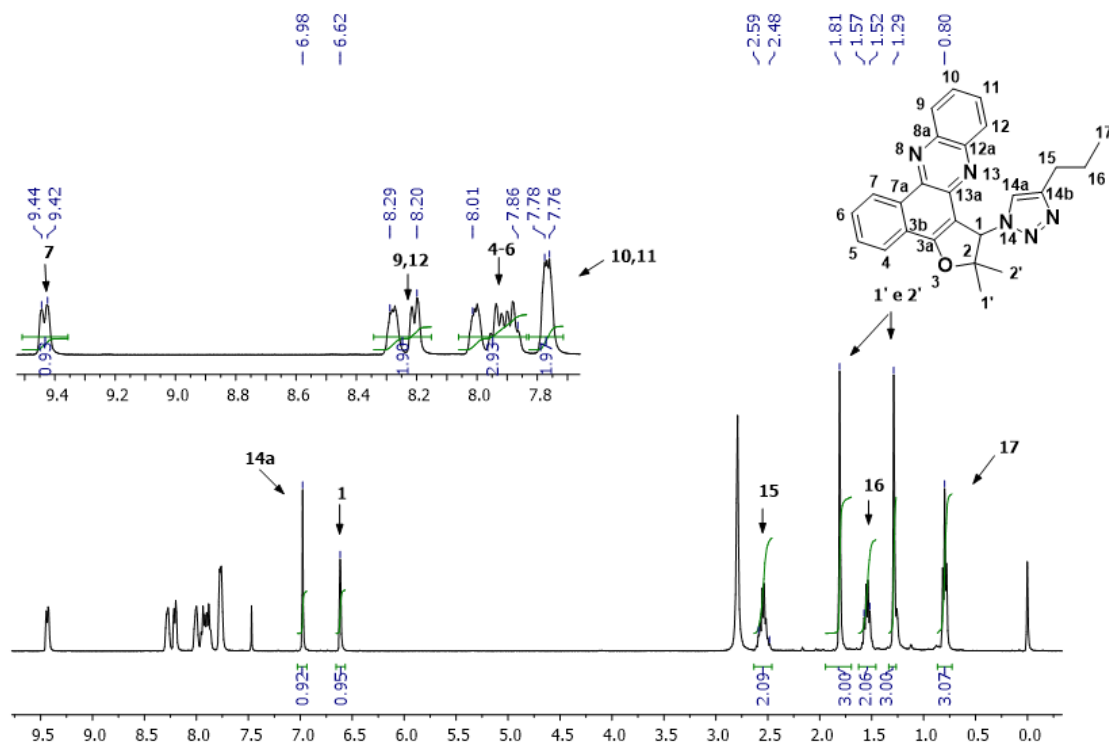
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **59** foi representado na Figura 13. Os hidrogênios das metilas 1' e 2' aparecem como sinais simples em  $\delta$  1,80 e 1,33. O hidrogênio na posição 1 aparece como um sinal simples em  $\delta$  6,69. O sinal triplo em  $\delta$  6,97–6,93 pertence aos hidrogênios nas posições 16 e 19, resultante do acoplamento destes com os hidrogênios 17 e 18. O hidrogênio do anel triazólico (14a) aparece como um sinal simples em  $\delta$  7,24. Os sinais referentes aos hidrogênios 17 e 18 aparecem como um sinal multiplo em  $\delta$  7,64–7,61, e o sinal multiplo em  $\delta$  7,74–7,72 pertence aos hidrogênios nas posições 10 e 11. O sinal multiplo em  $\delta$  8,02–7,85 referem-se aos hidrogênios nas posições 4–6 da porção quinoidal. O sinal multiplo em  $\delta$  8,28–8,20 pertence aos hidrogênios nas posições 9 e 12, e o ultimo sinal multiplo situado em  $\delta$  9,46–9,44 é referente ao hidrogênio na posição 7. Este hidrogênio se encontra altamente desblindado pela sua aproximação com o nitrogênio do anel fenazínico.



**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **59**.

A Figura 14 representa o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **68**. Os hidrogênios na posição 17 aparecem como um sinal multipletto em  $\delta$  0,85-0,81, resultante do acoplamento destes com os hidrogênios na posição 16. O acoplamento destes hidrogênios (posição 16) com os hidrogênios nas posições 15 e 17 resulta em um sinal multipletto em  $\delta$  1,57–1,52. Os hidrogênios na posição 15 aparecem como um sinal multipletto em  $\delta$  2,59–2,48, referente aos acoplamentos destes com os hidrogênios na posição 16. Os hidrogênios das metilas (1' e 2') aparecem como sinais simpletos em  $\delta$  1,81 e 1,29. O hidrogênio na posição 1 e o hidrogênio do anel triazólico (14a) aparecem como sinais simpletos em  $\delta$  6,62 e 6,98, respectivamente. O sinal multipletto em  $\delta$  7,78–7,76 refere-se aos hidrogênios nas posições 10 e 11. O sinal multipletto em  $\delta$  8,01–7,86 refere-se aos hidrogênios da porção quinoidal nas posições 4–6, e os hidrogênios nas posições 9 e 12 aparecem como um sinal multipletto em  $\delta$  8,29–8,20. O sinal multipletto em  $\delta$  9,44–9,42 pertence ao hidrogênio na posição 7, e se encontra altamente desblindado devido a sua aproximação com o nitrogênio 8 do anel fenazínico.





**Figura 14:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **68**.

### 3.2. Ensaios biológicos

Os derivados obtidos foram submetidos à avaliação biológica contra cepas do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Os resultados foram organizados na Tabela 1, e as substâncias mais ativas foram representadas na Figura 15.

**Tabela 1:** Valores de concentração inibitória mínima (CMI) referente aos testes biológicos realizados com as substâncias **36–46** e **51–71**.

Substância	CMI (µg/mL)
<b>36</b>	> 200
<b>37</b>	≤ 6.25
<b>38</b>	≤ 6.25
<b>39</b>	≤ 6.25
<b>40</b>	≤ 6.25

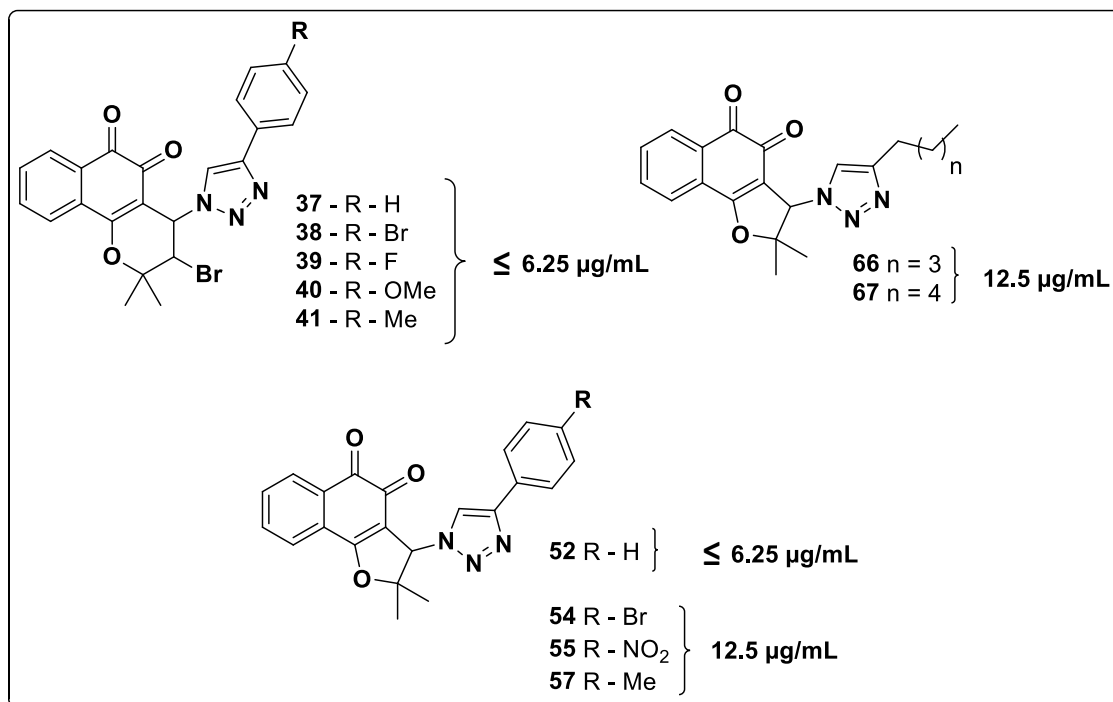


---

<b>41</b>	$\leq 6,25$
<b>42</b>	100
<b>43</b>	$> 200$
<b>44</b>	$> 200$
<b>45</b>	$> 200$
<b>46</b>	$> 200$
<b>51</b>	25
<b>52</b>	6.25
<b>53</b>	nd
<b>54</b>	12.5
<b>55</b>	12.5
<b>56</b>	nd
<b>57</b>	12.5
<b>58</b>	100
<b>59</b>	$> 200$
<b>60</b>	$> 200$
<b>61</b>	$> 200$
<b>62</b>	$> 200$
<b>63</b>	100
<b>64</b>	25
<b>65</b>	25
<b>66</b>	12.5
<b>67</b>	12.5
<b>68</b>	100
<b>69</b>	100
<b>70</b>	100
<b>71</b>	100
<b>Etambutol</b>	4
<b>Streptomicina</b>	1

---

Nd = Não determinado



**Figura 15:** Derivados triazólicos ativos e seus valores de CMI.

A primeira classe de substâncias avaliadas foram as fenazinas derivadas da  $\beta$ -lapachona (**7**) **36**, **42–46** e seus precursores quinoidais **37–41**. Os derivados fenazínicos foram inativos, com valores de CMI que variaram de 100 µg/mL a >200 µg/mL, quando comparados com o etambutol (4 µg/mL) e streptomina (1 µg/mL).

Entretanto, os derivados quinoidais **37–41** foram ativos, com valores de CMI ≤ 6.25 µg/mL, podendo ser consideradas protótipos importantes para estudos futuros contra tuberculose.

Os derivados do *nor*-lapachol (**48**) também foram avaliados. Inicialmente, as fenazinas **58–63** foram preparadas com grupos arila, contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons. Assim como os derivados fenazínicos da  $\beta$ -lapachona (**7**), estes também foram inativos (CMI > 200 µg/mL). Os derivados quinoidais **54**, **55** e **57** foram ativos, com valores de CMI = 12.5 µg/mL. O derivado **52** apresentou valor de CMI ≤ 6.25 µg/mL, revelando mais uma estrutura em potencial.

Buscando melhorias na penetração da membrana lipídica, as fenazinas **68–71** foram sintetizadas contendo grupos alquila alifáticos de três a seis carbonos. Infelizmente a estratégia falhou e as substâncias **68–71** foram inativas, com valores de



**UFMG**

CMI = 100  $\mu\text{g/mL}$ . Os precursores quinoidais **64-67** foram ativos, apresentando valores de CMI na faixa de 12.5 - 25  $\mu\text{g/mL}$ .



#### **4. CONCLUSÃO**

Os derivados quinoidais **37-41** e **52** apresentaram atividade relevante, com valores de CMI  $\leq 6.25$   $\mu\text{g/mL}$ , podendo ser considerados candidatos promissores ao combate contra o bacilo de Koch. Os derivados quinoidais **54-57**, **66** e **67** apresentaram CMI = 12.5  $\mu\text{g/mL}$ , podendo ser considerados como importantes protótipos para estudos futuros contra tuberculose. Os candidatos **64** e **65** apresentaram CMI 25  $\mu\text{g/mL}$ , valor de atividade considerado moderado. Todos os derivados fenazínicos foram inativos, apresentando valores de CMI entre 100-200  $\mu\text{g/mL}$ .

# Capítulo II

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Luminescência

Luminescência é o termo usado para descrever o processo em que luz é produzida pela absorção de energia.<sup>166</sup> A luminescência contém duas formas básicas, fluorescência e fosforescência, ambas dependentes do estado múltiplo de spin durante o processo de relaxação radioativa.<sup>167</sup> Geralmente, quando uma molécula orgânica absorve um fóton de energia, uma cadeia de eventos foto-físicos ocorre, incluindo conversão interna, relaxação vibracional, fluorescência, cruzamento inter-sistemas e fosforescência.<sup>168</sup> O físico alemão Alexander Jablonski ilustrou estes fenômenos por meio de um diagrama, mais tarde referido como diagrama de Jablonski (Esquema 39).<sup>169</sup>

A relaxação vibracional é o fenômeno no qual o composto perde energia por meio de vibrações ocorridas entre suas ligações e entre colisões com outras moléculas. Na conversão interna, ocorre uma transição energética entre estados de mesma multiplicidade de spin, diferente do cruzamento inter-sistemas, onde a transição ocorre isoenergeticamente entre níveis com multiplicidades de spin diferentes. Todos os três tipos são exemplos de mecanismos de perda de energia não radioativos.<sup>170</sup>

Dentre os mecanismos de perda radioativos, a fluorescência é caracterizada pela transição que ocorre entre um estado excitado e um estado fundamental de mesma multiplicidade de spin, tendo a duração de aproximadamente um nano segundo. Este tipo de transição é classificado como permitida por spin. Na fosforescência, essa transição ocorre entre estados de diferentes multiplicidades, com duração de microssegundos a segundos, sendo considerada uma transição proibida por spin.<sup>171</sup>

---

166. Lakowicz, J.R.; Principles of fluorescence spectroscopy; Plenum: New York, **1983**.

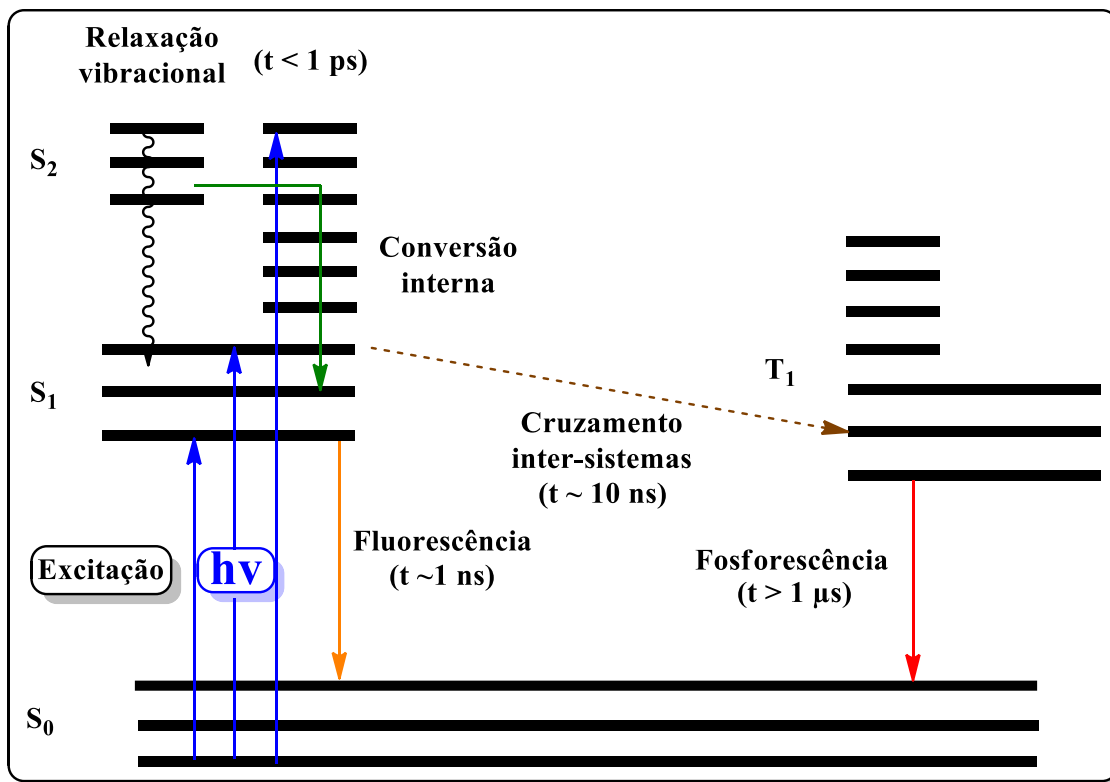
167. Guilbault, G.G.; Practical Fluorescence; Marcel Dekker: New York, **1990**.

168. Valeur, B.; Molecular Fluorescence: Principles and Applications; Wiley-VCH: Berlin, **2001**.

169. Lichtman, J.W.; Conchello, J.A.; Fluorescence microscopy. *Nature Methods*. **2005**, *2*, 910-919.

170. Ndou, T.T.; Warner, I.M.; Applications of multidimensional absorption and luminescence spectroscopies in analytical chemistry. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 493-507.

171. Blasse, G.; Grabmaier, B.C.; Luminescent Materials; Springer-Verlag: Berlin, **1994**.



Esquema 39: Diagrama de Jablonski.

A probabilidade de desativação do estado excitado por um mecanismo de fluorescência pode ser calculada através da razão entre o número de fótons absorvidos e emitidos por uma determinada molécula, medida conhecida como rendimento quântico.<sup>172</sup> Esse valor expressa a quantidade de moléculas que sofreram transições nas quais a desativação destas ocorreu pelo fenômeno de fluorescência, e não por mecanismos não radioativos.<sup>173</sup>

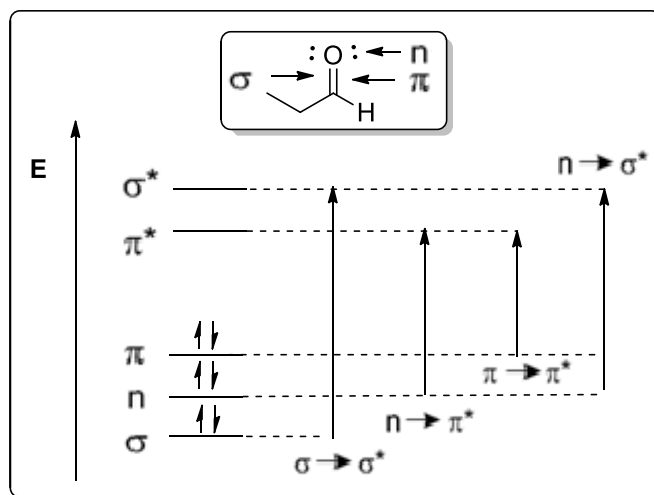
Quando radiação é incidida em uma amostra, fótons com determinados comprimentos de onda são absorvidos pela substância, fazendo com que a mesma sofra várias transições eletrônicas do tipo  $n \rightarrow \pi^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $n \rightarrow \sigma^*$ ,  $\sigma \rightarrow \pi^*$  e  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , nesta

172. Williams, A.T.R.; Winfield S.A.; Miller, J.N.; Relative fluorescence quantum yields using a computer controlled luminescence spectrometer. *Analyst* **1983**, *108*, 1067–1071.

173. Dhimi, S.; Mello, A.J.; Rumbles, G.; Bishop, S.M.; Phillips, D.; Beeby, A.; Phthalocyanine fluorescence at high concentration: dimers or reabsorption effect? *Photochem. Photobiol.* **1995**, *61*, 341-346.



ordem de energia. O esquema 40 expõe as possíveis transições eletrônicas sofridas pela molécula de propionaldeído.<sup>174</sup>



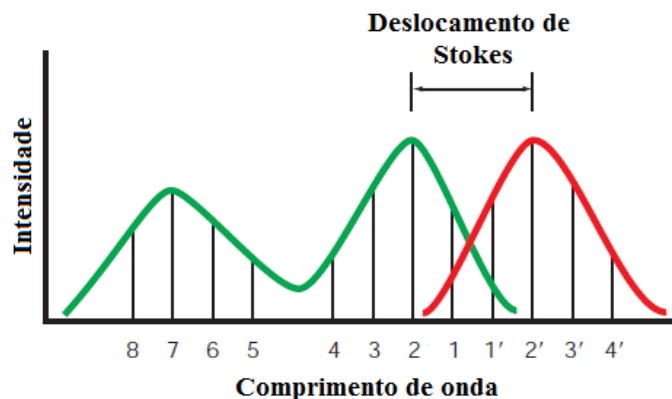
**Esquema 40:** Possíveis transições eletrônicas sofridas pela molécula de propionaldeído.

A diferença entre a radiação incidente e a radiação absorvida é detectada, e um espectro de absorvância é adquirido, mostrando os principais comprimentos de onda nos quais a amostra absorve radiação. A fluorescência pode ser medida quando o detector é posicionado de modo a receber apenas a radiação que é emitida pela amostra, dando origem a um espectro de emissão.<sup>175</sup> O deslocamento de Stokes é obtido pela diferença entre o comprimento de onda de absorção e o comprimento de onda de emissão (Figura 16). Valores altos de deslocamento de Stokes permitem a não interferência do feixe de excitação no sinal obtido.<sup>176</sup>

174. Demas, J.N.; Crosby, G.A.; The measurement of photoluminescence quantum yields: a review. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 991–1024.

175. Owen, T.; Fundamentals of modern uv-visible spectroscopy: a primer; Hewlett-Packard, **1996**.

176. Fluorescence Imaging: principles and methods, Handbook.



**Figura 16:** Deslocamento de Stokes.

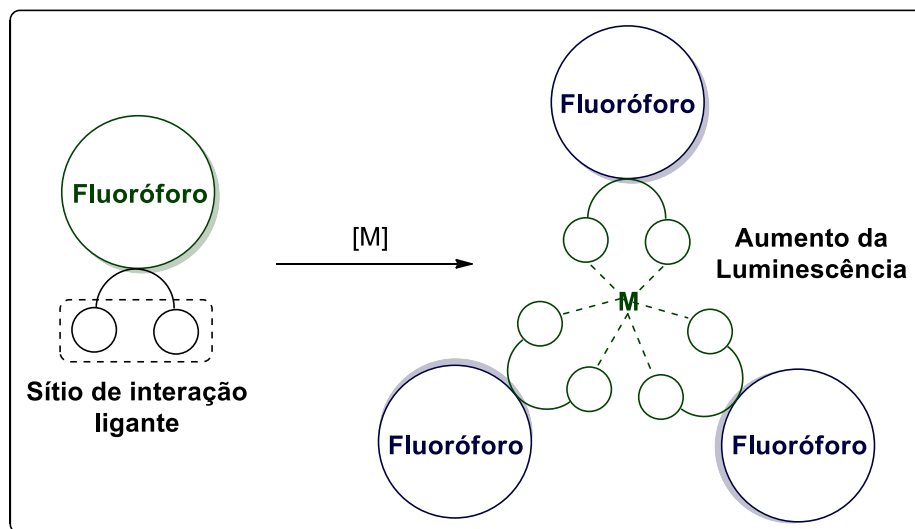
Moléculas orgânicas heterocíclicas  $\pi$ -conjugadas são candidatos promissores a substâncias luminescentes, devido aos seus esqueletos rígidos funcionalizados por grupos cromóforos.<sup>177</sup> Usualmente, transições eletrônicas envolvendo compostos heterocíclicos são do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ , ocorrendo do menor estado excitado singlete para o estado fundamental.<sup>178</sup>

Ao interagirem com átomos metálicos, estes fluoróforos têm suas ligações estabilizadas, de modo que a perda de energia por vias não radioativas seja reduzida, causando um aumento na intensidade de fluorescência e, conseqüentemente, na eficiência quântica (Esquema 41).<sup>179</sup>

177. Yang, Y.; Zhao, Q.; Feng, W.; Li, F.; Luminescent chemodosimeters for bioimaging. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 192–270.

178. Cui, Y.; Yue, Y.; Qian, G.; Chen, B.; Luminescent functional metal organic frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1126–1162.

179. Li, X.; Wang, X.W.; Zhang, Y.H.; Blue photoluminescent 3D Zn(II) metal-organic framework constructing from pyridine-2,4,6-tricarboxylate. *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, *11*, 832-834.



**Esquema 41:** Aumento da luminescência na interação com metais.

## 1.2. Fluoróforos Quinoidais

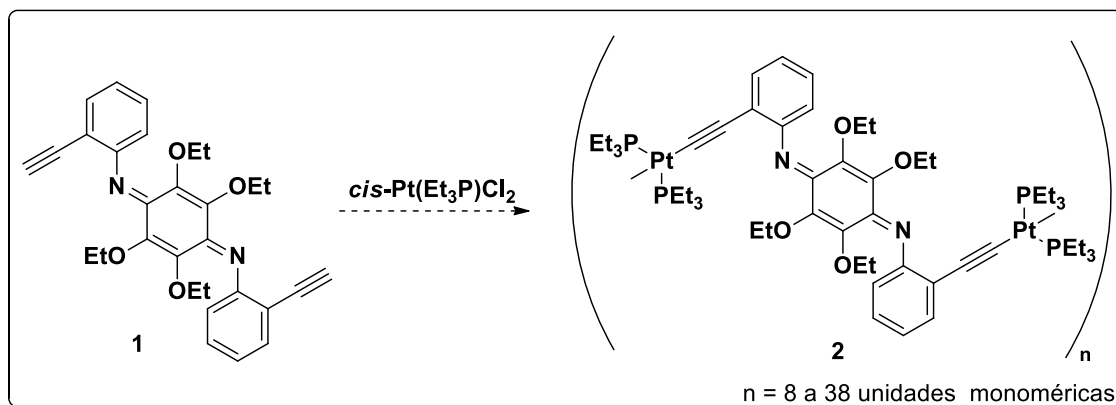
Quinonas são excelentes fluoróforos devido ao grande número de instaurações e grupos cromóforos presentes nestas moléculas.<sup>180</sup> Sua versatilidade como fragmentos em síntese orgânica permite modificações em sua estrutura, de modo a obter substâncias luminescentes com variadas aplicações.<sup>181</sup>

Harvey e colaboradores exploraram a capacidade das quinonas sintetizando polímeros conjugados de quinonas diiminas, que ao serem complexados com platina, apresentaram fluorescência, possibilitando a execução de estudos foto-físicos (Esquema 42).<sup>182</sup>

180. Han, C.C.; Balakumar, R.; Thirumalai, D.; Chung, M.T.; The different electronic natures displayed by the alkylthio groups in simple and higher conjugated aniline systems. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3511–3516.

181. Ding, Y.; Boone, H.W.; Anderson, J.D.; Padias, A.B; Hall, H.K.; Poly(arylene amine)s from the reduction of aromatic polyimines. *Macromolecules* **2001**, *34*, 5457–5462.

182. Gagnon, K.; Aly, S.M.; Brisach-Wittmeyer, A.; Bellows, D.; Bérubé, J.; Caron, L.; Abd-El-Aziz, A.S.; Fortin, D.; and Pierre D. Harvey, P.D.; Conjugated oligomers and polymers of *cis*- and *trans*-platinum(II)-para- and ortho-bis(ethynylbenzene)quinone diimine. *Organometallics*, **2008**, *27*, 2201-2214.



**Esquema 42:** Síntese do polímero luminescente.

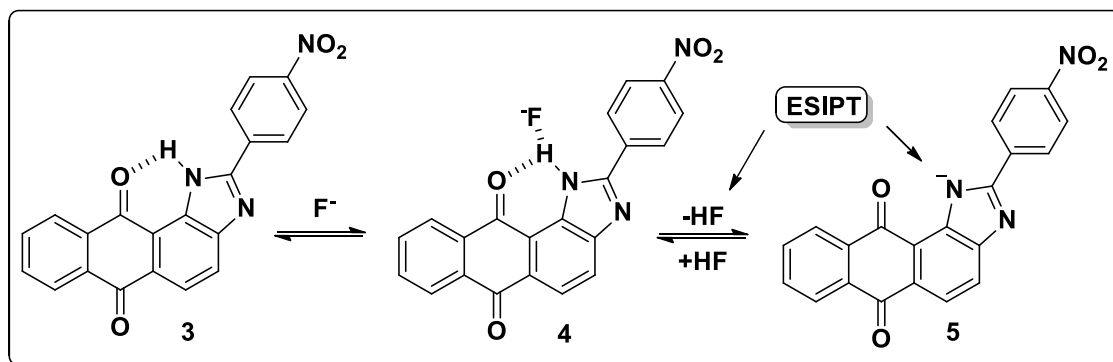
O fenômeno de transferência intramolecular protônica no estado excitado (Excited State Intramolecular Proton Transfer - ESIPT) ocorre em moléculas que possuem fragmentos doadores e aceptores de prótons que permitem a troca do átomo de hidrogênio quando excitadas por radiação, causando uma mudança nas propriedades luminescentes da mesma.<sup>183</sup> A troca protônica também pode ocorrer entre solventes e espéciesceptoras de elétrons.<sup>184</sup>

Na busca por sensores seletivos a ânions, Han e colaboradores desenvolveram sensores derivados de antraquinonas seletivos a  $F^-$  (Esquema 43). Foi observado que, na presença de íons fluoreto, o sensor antraquinônico sofre ESIPT, causando a mudança nos comprimentos de absorção da molécula e, conseqüentemente, nos comprimentos de emissão.<sup>185</sup>

183. Lochbrunner, S.; Stock, K.; Riedle E.; Direct observation of the nuclear motion during ultrafast intramolecular proton transfer. *J. Mol. Struct.* **2004**, *700*, 13 – 18.

184. Lochbrunner S.; Riedle E.; Exploring the multidimensional character of ultrafast molecular processes. *Recent Res. Devel. Chem. Physics* **2003**, *4*, 31 – 61.

185. Peng, X.; Wu, Y.; Fan, J.; Tian, M.; Han, K.; Colorimetric and ratiometric fluorescence sensing of fluoride: tuning selectivity in proton transfer. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10524-10531.



**Esquema 43:** Sensor seletivo a íons F<sup>-</sup>.

A habilidade de oxirredução de quinonas também pode ser explorada em sistemas luminescentes, mais particularmente no desenvolvimento de aparatos fotônicos moleculares.<sup>186</sup> Estas substâncias respondem a um estímulo oxi-redutivo que causa modificações na sua estrutura eletrônica, através de fenômenos de transferência de carga e ESIPT, gerando respostas luminescentes no processo.<sup>187</sup>

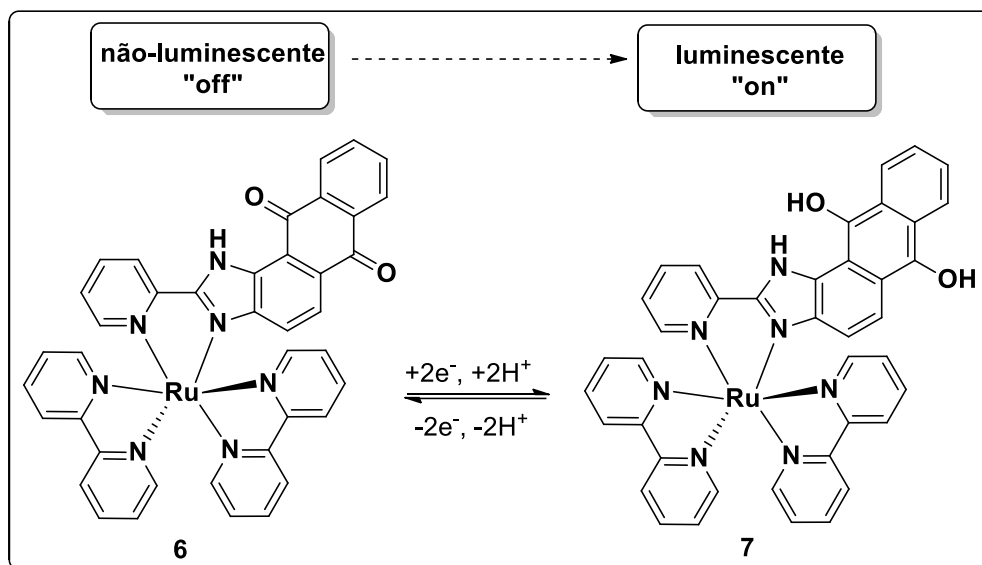
Quinonas possuem a habilidade de se converterem na sua forma hidroquinona em meios doadores de prótons, exercendo a função de carreador eletrônico em vários sistemas biológicos.<sup>188</sup> Ji e colaboradores desenvolveram complexos luminescentes de rutênio baseados em quinonas sensíveis a respostas oxi-redutivas, fazendo com que o complexo apresentasse luminescência, dependendo das condições redox em que ele fosse submetido (Esquema 44).<sup>189</sup>

186. Andréasson, J.; Pischel, U.; Straight, S.D.; Moore, T.A.; Moore, A.L.; Gust, D.; All-photonic multifunctional molecular logic device. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11641–11648.

187. Amini, A.; Bates, K.; Benniston, A.C.; Lawrie, D.J.; Soubeyrand-Lenoir, E.; Towards molecular T-junction relays. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8245–8247.

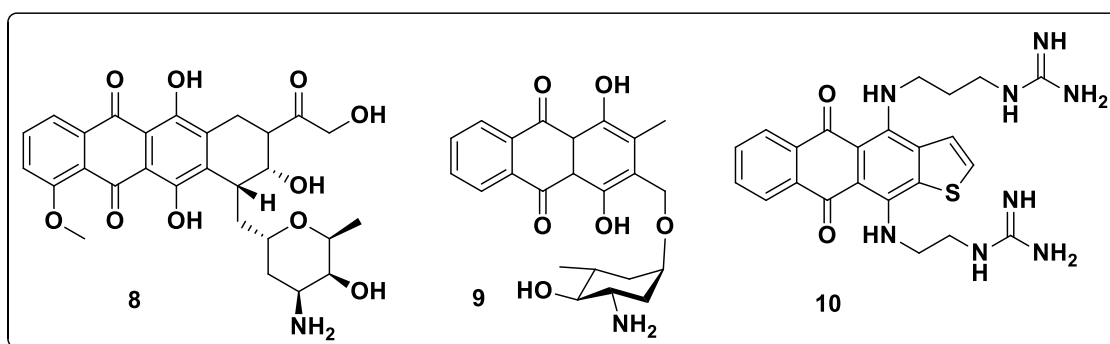
188. Rotello, V.M.; Model systems for redox cofactor activity. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 747–751.

189. Yuan, Y.; Chen, Y.; Wang, Y.; Su, C.; Liang, S.; Chao, H.; Ji, L.; Redox responsive luminescent switch based on a ruthenium(II) complex [Ru(bpy)<sub>2</sub>(PAIDH)]<sup>2+</sup>. *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1048–1050.



**Esquema 44:** Complexos luminescentes sensíveis a oxirredução.

Recentes trabalhos apontam para a capacidade de quinonas fluorescentes em marcação celular seletiva.<sup>190,191</sup> Moléculas análogas a doxorrubicina (**8**), e substâncias **9** e **10**, apresentaram atividade contra células tumorais e, devido a sua luminescência, foram usadas como marcadores sub-celulares (Figura 17).



**Figura 17:** Doxorrubicina e derivados fluorescentes **9** e **10**.

190. Shaul, P.; Frenkel, M.; Goldstein, E.B.; Mittelman, L.; Grunwald, A.; Ebenstein, Y.; Tsarfaty, I.; Fridman, M.; The Structure of anthracycline derivatives determines their subcellular localization and cytotoxic activity. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 323-328.

191. Cogo, S.; Shchekotikhin, A.E.; Membrino, A.; Sinkevich, Y.B.; Xodo, L.E.; Guanidino anthrathiophenediones as G-quadruplex binders: uptake, intracellular localization, and anti-Harvey-ras gene activity in bladder cancer cells. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2764-2778.

### 1.3. Sondas Fenazínicas

Fenazinas são conhecidas pelos seus aspectos luminescentes desde que foram primeiramente isoladas de culturas de bactérias, principalmente do gênero *Pseudomonas*, onde foi observada a luminescência destas culturas ao serem submetidas à incidência de luz.<sup>192</sup> Assim, o uso de fenazinas na síntese de sensores,<sup>193</sup> diodos orgânicos emissores de luz (Organic Light-Emitting Diode - OLED),<sup>194</sup> polímeros<sup>195</sup> e complexos luminescentes<sup>196</sup> tornou-se cada vez mais comum.

Sua estrutura plana, associada ao complexo conjugado de orbitais  $\pi$ , aliadas a sua versatilidade funcional, tornam estes fragmentos essenciais na construção de sistemas luminescentes.<sup>197</sup> Estruturas como a dipirido[3,2-*a*:2',3'-*c*]fenazina (DPPZ) (**11**) e seus derivados (**12**) e (**13**) são comumente usados na síntese de complexos e polímeros usados em estudos de interação e ESIPT com o ácido desoxirribonucleico (ADN) (Figura 18).<sup>198,199</sup>

---

192. Engebrecht, J.; Silverman, M.; Genetic engineering: principles and methods; Plenum Press: New York, **1986**.

193. Yang, L.; Li, X.; Yang, J.; Qu, Y.; Hua, J.; Colorimetric and ratiometric near-infrared fluorescent cyanide chemodosimeter based on phenazine derivatives. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 1317–1326.

194. Kim, S.; Seo, J.; Jung, H.K.; Kim, J.J.; Park, S.Y. White luminescence from polymer thin films containing excited-state intramolecular proton-transfer dyes. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2077–2082.

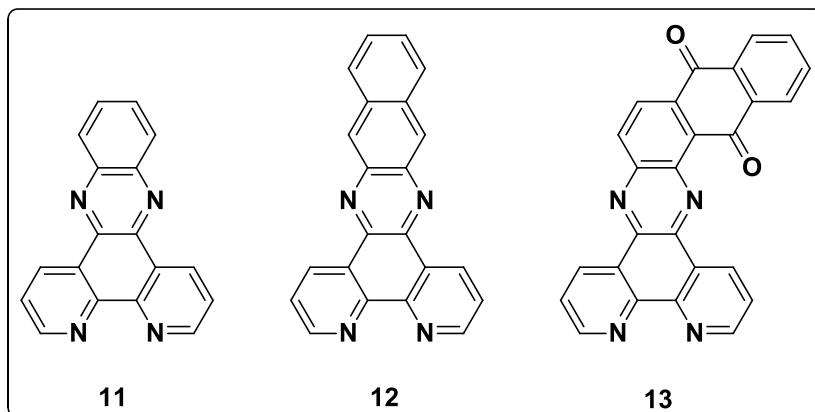
195. Zhu, Y.; Gibbons, K.M.; Kulkarni, A.P.; Jenekhe, S.A.; Polyfluorenes containing dibenzo[a,c]phenazine segments: synthesis and efficient blue electroluminescence from intramolecular charge transfer states. *Macromolecules* **2007**, *40*, 804-813.

196. Hartshorn, R.M.; Barton, J.K.; Novel dipyrrophenazine complexes of ruthenium(II): exploring luminescent reporters of DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5919–5925.

197. Bisschop, A.; Bergsma, J.; Konings, W.N.; Site of interaction between phenazine methosulphate and the respiratory chain of bacillus subtilis. *Eur. J. Biochem.* **1979**, *93*, 369-374.

198. Lo, K.K.W.; Hui, W.K.; Ng, D.C.M. Novel Rhenium(I) polypyridine biotin complexes that show luminescence enhancement and lifetime elongation upon binding to avidin. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9344-9345.

199. McConnell, A.J.; Lim, M.H.; Olmon, E.D.; Song, H.; Dervan, E.E.; Barton, J.K.; Luminescent properties of ruthenium(II) complexes with sterically expansive ligands bound to DNA defects. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 12511–12520.



**Figura 18:** Estruturas do DPPZ (**11**) e seus derivados (**12**) e (**13**).

O emprego de fenazinas como sensores químicos para detecção de enantiômeros vem ganhando bastante atenção nos últimos anos.<sup>200,201</sup> O termo “Quenching” é utilizado para descrever qualquer processo que diminui a fluorescência de uma dada substância.<sup>202</sup> Essa diminuição pode ser resultado de vários eventos, como formação de complexos e interação com solventes, causando deslocalização eletrônica e diminuindo a intensidade das bandas de emissão.<sup>203</sup>

Vermes e colaboradores<sup>204</sup> desenvolveram sensores cuja resposta luminescente é dada por meio do fenômeno de “Quenching”. Ao interagir com um determinado enantiômero (**14**), o sensor (**15**) sofre uma diminuição na sua intensidade de fluorescência, fazendo com que essas interações possam ser monitoradas de maneira eficiente por meio de espectroscopia de emissão (Esquema 45).

200. Silva, A.P.; Gunaratne, H.Q.N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A.J.M.; McCoy, C.P.; Rademacher, J.T.; Rice, T.E.; Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.

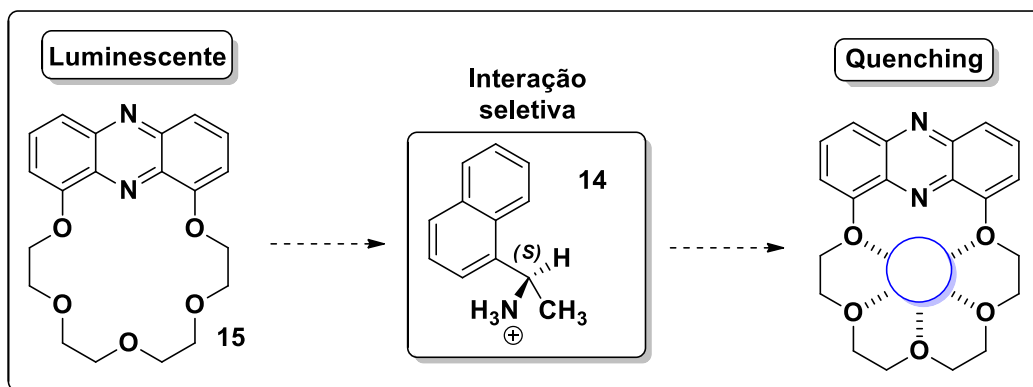
201. Wand, D.; Liu, T.J.; Zhang, W.C.; Slaven, W.T.; Li, C.J.; Enantiomeric discrimination of chiral amines with new fluorescent chemosensors. *Chem. Commun.* **1998**, 1747-1748.

202. Sacksteder, L.; Ballew, R.M.; Brown, E.A.; Demas, J.N.; Nesselrodt, D.; DeGraff, B.A.; Photophysics in a disco: luminescence quenching of quinine. *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 1065.

203. Ibemesi, J.A.; El-Bayoumi, M.A.; Quenching of intramolecular amine-hydrocarbon exciplex fluorescence by water. *Photochem. Photobiol.* **1980**, *31*, 97-100.

204. Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Huszthy, P.; Samuc, E.; Vermes, B.; Luminescence signalled enantiomeric recognition of chiral organic ammonium ions by an enantiomerically pure dimethylacridino-18-crown-6 ligand. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 781-785.





**Esquema 45:** Sensor enantiomérico (**15**) e seu alvo (**14**).

A busca por sensores derivados de fenazinas que atuem em meio aquoso tornou-se um desafio para vários grupos de pesquisa, uma vez que moléculas contendo fragmentos fenazínicos mostraram-se insolúveis em água.<sup>205</sup> Para contornar esse problema, o uso de metais para formar complexos solúveis em água tornou-se viável, pois a partir destes foi possível o estudo de luminescência em meio aquoso, onde ocorre a maioria dos processos biológicos.<sup>206</sup>

A combinação de metais doadores de densidade eletrônica no estado excitado com metais aceptores na mesma estrutura tem como consequência a intensificação do fenômeno de transferência de carga.<sup>207</sup> Este fenômeno ocorre mais comumente entre os ligantes e o núcleo metálico de um complexo.<sup>208</sup> Trata-se de transições eletrônicas que ocorrem entre estados excitados do ligante e níveis energéticos localizados no metal, caracterizadas pela sua alta intensidade.<sup>209</sup>

205. Jang, Y.J.; Yeo, G.Y.; Park, B.; Sim, S.K.; The relationship between the structures of periphery ligands and the DNA binding mode of [Ru(II)(1,10-phenanthroline)(L1L2)dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine] $n^+$  (L1 = Cl or pyridine and L2 = pyridine,  $n = 1,2$ ). *Biophys. Chem.* **2011**, *158*, 38-45.

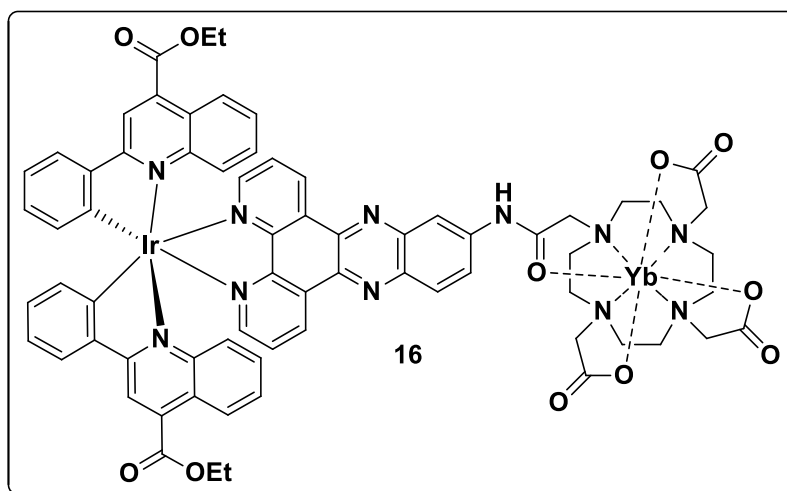
206. McKinley, A.W.; Lincoln, P.; Tuite, E.M.; Environmental effects on the photophysics of transition metal complexes with dipyrido[2,3-a:3',2'-c]phenazine (dppz) and related ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2676-2692.

207. Jorgensen, C.K.; Electron transfer spectra of lanthanide complexes. *Mol. Phys.* **1962**, *5*, 271-277.

208. Blasse, G.; Kemmler-Sack, S.; Low-temperature luminescence in Eu(III) doped tungstates of the perovskite stacking-variant type. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 352-355.

209. Hoshina, T.; Imanaga, S.; Yokono, S.; Charge transfer effects on the luminescent properties of Eu(III) in oxysulfides. *J. Lumin.* **1977**, *15*, 455-471.

Ao combinar núcleos metálicos como irídio e itérbio, Pope e colaboradores conseguiram sintetizar um complexo onde a transferência de carga ocorre entre o metal de transição e o lantanídeo, solúvel em água e altamente luminescente (Figura 19).<sup>210</sup>



**Figura 19:** Complexo luminescente bi metálico de irídio e itérbio.

#### 1.4. Uso de *N,N*-bis(2-picolil)amina e triazóis em sondas luminescentes

A funcionalidade dos núcleos triazólicos como ligantes vem sendo amplamente utilizada, devido a sua habilidade em se coordenar a metais, além de servir como um “link” entre fragmentos moleculares de complexos.<sup>211</sup> A aplicação destes triazóis quelantes abrange desde sua incorporação em biomoléculas<sup>212</sup> até seu uso em materiais complexos poliméricos.<sup>213</sup>

210. Jones, J.E.; Jenkins, R.L.; Hicks, R.S.; Hallett, A.J.; Pope, S.J.A.; Water-soluble, luminescent iridium(III)–ytterbium(III) complexes using dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine derivatives as bridging units. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 10372-10381.

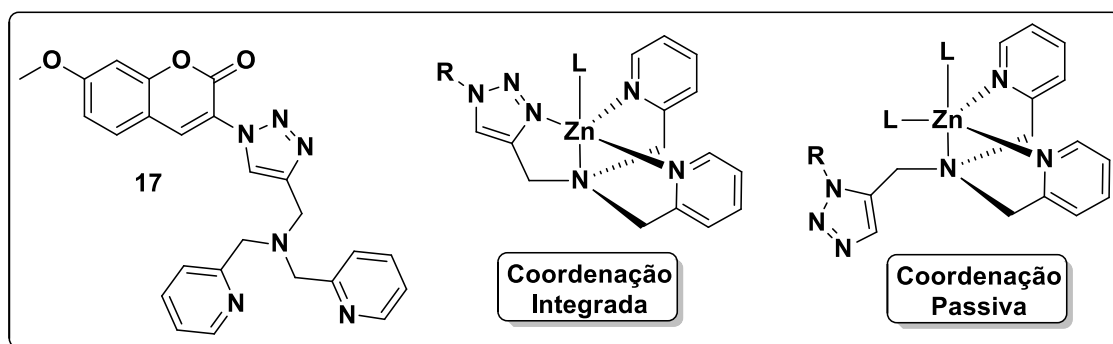
211. Mindt, T.L.; Struthers, H.; Brans, L.; Anguelov, T.; Schweinsberg, C.; Maes, V.; Tourwe, D.; Schibli, R.; “Click to chelate”: synthesis and installation of metal chelates into biomolecules in a single step. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15096–15097.

212. Prescher, J.A.; Bertozzi, C.R.; Chemistry in living systems. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 13-21.

213. Chan, T.R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V.; Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

Ligantes como *N,N*-bis(2-picolil)amina são conhecidos pela sua capacidade de se coordenar a íons metálicos que variam desde metais da primeira linha de transição como cobre e zinco,<sup>214</sup> até os metais mais pesados como molibdênio e rênio,<sup>215</sup> provando ser um ligante versátil e acessível.<sup>216</sup>

Zhu e colaboradores uniram as características luminescentes apresentadas por cumarinas ao ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina por meio da cicloadição 1,3-dipolar, de modo a obter sensores fluorescentes seletivos a zinco (**17**).<sup>216</sup> Verificou-se que o átomo de zinco interage com o sítio quelante de duas formas, denominadas passiva e integrada (Figura 20).<sup>217</sup>



**Figura 20:** Sonda seletiva a zinco (**17**) e tipos de coordenação.

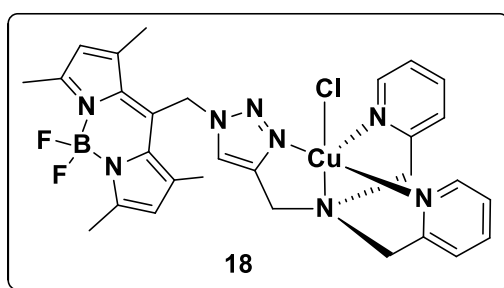
214. van Staveren, D.R.; Bill, E.; Bothe, E.; Buhl, M.; Weyhermuller, T.; Metzler-Nolte, N.; Fluxional processes in diamagnetic and paramagnetic allyl dicarbonyl and 2-methylallyl dicarbonyl molybdenum histidinato complexes as revealed by spectroscopic data and density functional calculations. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1649-1662.

215. Pak, J.K.; Benny, P.; Spingler, B.; Ortner, K.; Alberto, R.; N<sup>o</sup> functionalization of metal and organic protected l-histidine for a highly efficient, direct labeling of biomolecules with [Tc(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2053-2061.

216. Niklas, N.; Heinemann, F. W.; Hampel, F.; Clark, T.; Alsfasser, R.; The activation of tertiary carboxamides in metal complexes: an experimental and theoretical study on the methanolysis of acylated bispicolylamine copper(II) complexes. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4663-4673.

217. Simmons, J.T.; Allen, J.R.; Morris, D.R.; Clark, R.J.; Levenson, C.W.; Davidson, M.W.; Zhu, L.; Integrated and passive 1,2,3-triazolyl groups in fluorescent indicators for zinc(II) ions: thermodynamic and kinetic evaluations. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 5838–5850.

Recentemente, Lippard et. al. desenvolveram um complexo de cobre que age como um sensor para o radical oxido nítrico, uma espécie reativa de nitrogênio.<sup>218</sup> A cicloadição 1,3-dipolar foi usada para unir um fragmento boradiazoindaceno (BODIPY), conhecido pela sua alta luminescência e seu uso em sistemas biológicos em marcação celular<sup>219</sup> ao ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina. A complexação com cloreto de cobre (II) levou a formação de um complexo (**18**), solúvel em água, compatível com o meio biológico e altamente luminescente (Figura 21).



**Figura 21:** Sonda seletiva a óxido nítrico.

Fluoróforos como tetrafeniletileno (TPE) são conhecidos pela ausência de luminescência quando dissolvidos, porém, à medida que sua concentração no meio aumenta, é observada a formação de agregados luminescentes destas moléculas, fenômeno conhecido como emissão induzida por agregação (EIA).<sup>220</sup> Vários sensores luminescentes baseiam-se na possível formação de agregados destas estruturas na presença de metais, utilizando este fenômeno como estratégia para detecção dos mesmos.<sup>221,222</sup>

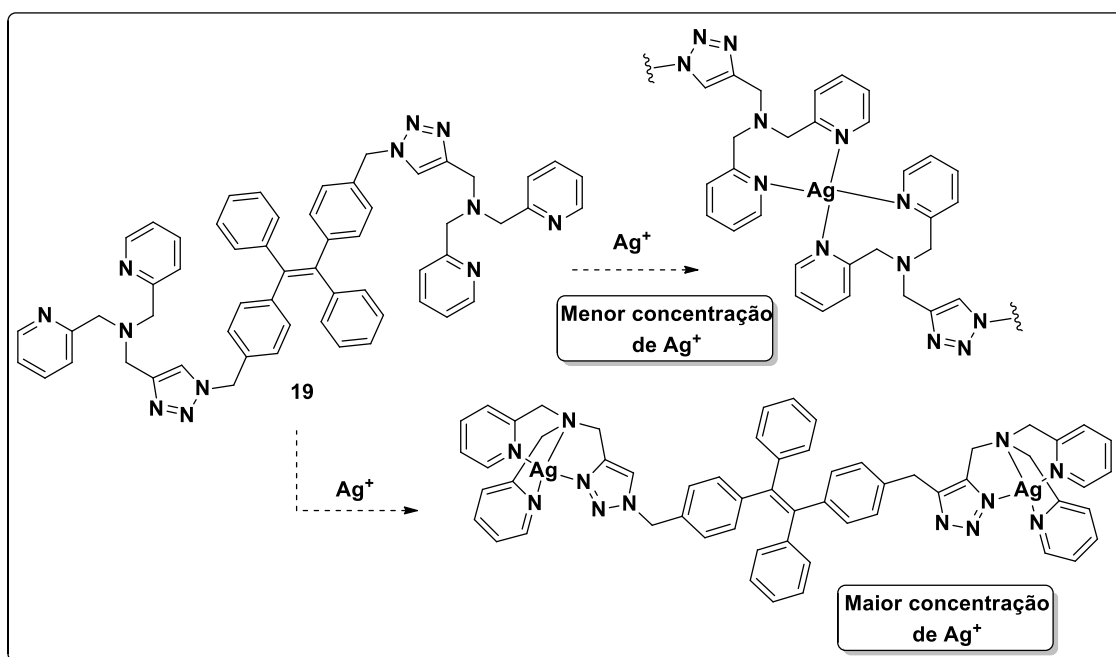
218. Rosenthal, J.; Lippard, S.J.; Direct detection of nitroxyl in aqueous solution using a tripodal copper(II) BODIPY complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5536–5537.

219. Loudet, A.; Burgess, K.; BODIPY Dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.

220. Zhang, J.F.; Zhou, Y.; Yoon, J.; Kim, J.S.; Recent progress in fluorescent and colorimetric chemosensors for detection of precious metal ions (silver, gold and platinum ions). *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3416–3429.

221. Sanji, T.; Nakamura, M.; Tanaka, M.; Fluorescence ‘turn-on’ detection of Cu(II) ions with aggregation-induced emission-active tetraphenylethene based on click chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3283-3286.

He e colaboradores desenvolveram uma sonda seletiva a íons  $\text{Ag(I)}$  (**19**) explorando a habilidade dos TPE's e o ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina, unindo o fluoróforo ao quelante por meio de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 46).<sup>223</sup> A sonda sofre agregação quando interage com os íons em meio aquoso de duas formas, dependendo da concentração destes, apresentando diferentes comportamentos de emissão à medida que a concentração de  $\text{Ag(I)}$  aumenta.



**Esquema 46:** Sonda sensível a concentração de íons  $\text{Ag(I)}$ .

Ânions pirofosfato ( $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ , PPI) são componentes ativos em processos celulares como hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) e polimerização do ADN.<sup>224</sup> Níveis

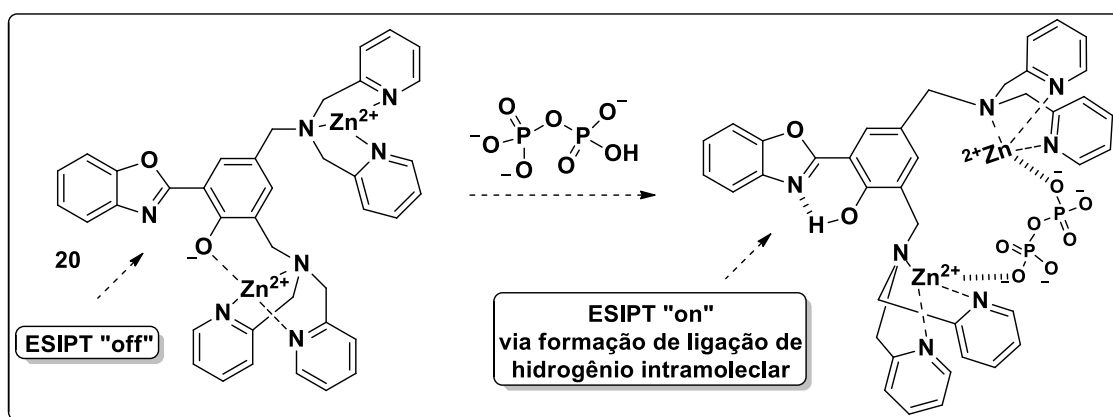
222. Hong, Y.; Lam, J.W.Y.; Tang, B.Z.; Aggregation-induced emission. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361-5388.

223. Ye, J.; Duan, L.; Yan, C.; Zhang, W.; He, W.; A new ratiometric  $\text{Ag(I)}$  fluorescent sensor based on aggregation-induced emission. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 593–596.

224. Heinonen, J.K.; Biological Role of Inorganic Pyrophosphate; Kluwer Academic Publishers: Norwell, **2001**.

anormais de PPI podem levar a calcificação vascular, resultando em várias complicações médicas.<sup>225</sup>

Pang e colaboradores desenvolveram um sensor (**20**) baseado na interação altamente favorável destes ânions com íons Zn(II), sintetizando um complexo que, através de ESIPT e interações intermoleculares com PPI's, altera suas características luminescentes e detecta estes seletivamente em meios contendo outras espécies como  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ , ATP e citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ) (Esquema 47).<sup>226</sup>



**Esquema 47:** Sensor para detecção de ânions PPI.

Cobre é um elemento vital aos seres humanos, sendo encontrado em concentrações muito baixas em várias células e tecidos, principalmente no fígado.<sup>227</sup> Proteínas contendo íons Cu(II) estão envolvidas em fenômenos biológicos de transferência de elétrons e processos de oxirredução.<sup>228</sup>

Torroba e colaboradores desenvolveram uma sonda colorimétrica e fluorescente que detecta íons Cu(II) de forma seletiva (**21**). A resposta obtida pela sonda pode ser

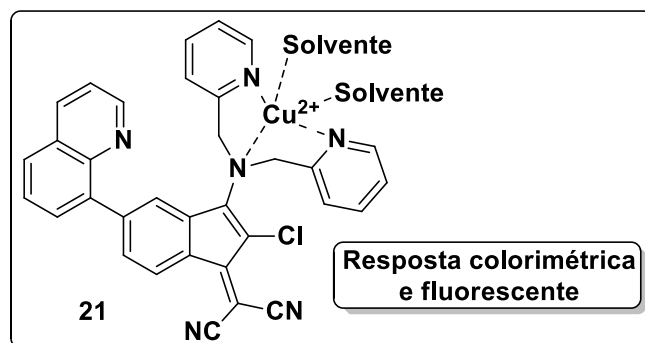
225. Hessle, L.; Johnson, K.A.; Anderson, H.C.; Narisawa, S.; Sali, A.; Goding, J.W.; Terkeltaub, R.; Millan, J.L.; Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 9445.

226. Chen, W.; Xing, Y.; Pang, Y.; A highly selective pyrophosphate sensor based on ESIPT turn-on in water. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1362-1365.

227. Mathie, A.; Sutton, G.L.; Clarke, C.E.; Veale, E.L.; Zinc and copper: pharmacological probes and endogenous modulators of neuronal excitability. *Pharm. Ther.* **2006**, *111*, 567-583.

228. Koval, I.A.; Gamez, P.; Belle, C.; Selmezi, K.; Reedijk, J.; Synthetic models of the active site of catechol oxidase: mechanistic studies. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 814-840.

detectada tanto por absorção quanto por emissão, apresentando um método rápido e prático na detecção de cobre (Figura 22).<sup>229</sup>



**Figura 22:** Sonda colorimétrica e luminescente para detecção de íons Cu(II).

Receptores de reconhecimento de pares de íons são moléculas importantes cuja aplicação varia desde o carregamento de fármacos<sup>230</sup> até a síntese de macromoléculas.<sup>231</sup>

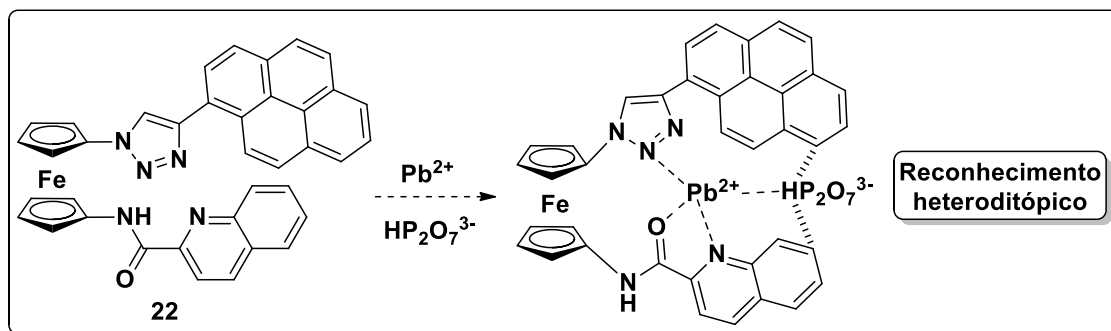
Utilizando um derivado ferrocênico com a porção azida, Molina e colaboradores desenvolveram um receptor com múltiplos sítios ligantes (**22**), combinando a atividade redox da porção ferrocênica, a fotoatividade dos pirenos e a capacidade ligante do anel triazólico, para reconhecimento de cátions Pb(II) e ânions  $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$  (Esquema 48).<sup>232</sup>

229. Ballesteros, E.; Moreno, D.; Gómez, T.; Rojo, T.R.J.; Valverde, M.G.; Torroba, T.; A new selective chromogenic and turn-on fluorogenic probe for copper(II) in water-acetonitrile 1:1 solution. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1269-1272.

230. Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J.; Molecular recognition of oxoanions based on guanidinium receptors. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198–210.

231. Ren, C.; Maurizot, V.; Zhao, H.; Shen, J.; Zhou, F.; Ong, W.Q.; Du, Z.; Zhang, K.; Su, H.; Zeng, H.; Five-fold-symmetric macrocyclic aromatic pentamers: high-affinity cation recognition, ion-pair-induced columnar stacking, and nanofibrillation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13930–13933.

232. Otón, F.; González, M.C.; Espinosa, A.; Arellano, C.R.; Tárraga, A.; Molina, P.; Ion pair recognition receptor based on an unsymmetrically 1,1'- disubstituted ferrocene–triazole derivative. *J. Org. Chem.* **2012**, *16*, 10083-10092.



**Esquema 48:** Receptor de reconhecimento de pares de íons.

### 1.5. Detecção de metais pesados

O planejamento e síntese de sensores para detecção de metais pesados vêm recebendo cada vez mais atenção devido ao perigo representado por estes ao meio ambiente e a vida.<sup>233</sup> Tais metais são conhecidos por serem bioacumuláveis e tóxicos, podendo se concentrar em vários órgãos principais do corpo humano como fígado, rins, cérebro e pulmão, causando danos irreparáveis ao ser humano.<sup>234</sup>

Na construção destes sensores, é importante levar em conta aspectos como a solubilidade destes em meio aquoso, assim como sua resposta quando testados com outros metais, de modo que não haja nenhuma interferência de outros núcleos metálicos.<sup>235</sup> A solubilidade em água também é importante quando o uso destas sondas é destinado à detecção de metais em organismos.<sup>236</sup>

A extrema toxicidade de metais como mercúrio esta associada com sua afinidade por grupos tiol em proteínas e enzimas e ao bioacúmulo de suas espécies derivadas.<sup>237</sup>

233. Valeur, B.; Leray, I.; Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 205, 3-40.

234. Willie, J.; Peijnenburg, G.M.; Vijver, M.G.; Metal-specific interactions at the interface of chemistry and biology. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 2351–2366.

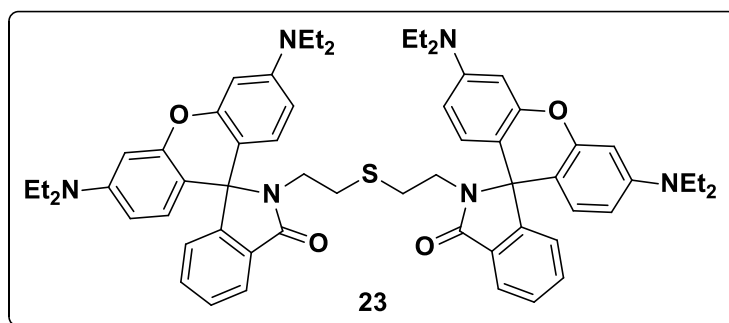
235. Qian, X.M.; Nie, S.M.; “Single-molecule and single-nanoparticle SERS: from fundamental mechanisms to biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 912–920.

236. Yari, A.; Papi, F.; Ultra trace mercury(II) detection by a highly selective new optical sensor. *Sens. Actuators B*, **2011**, 160, 698–704.

237. Harris, H.H., Pickering, I.J., George, G.N.; The chemical form of mercury in fish. *Science* **2003**, 301, 1203.

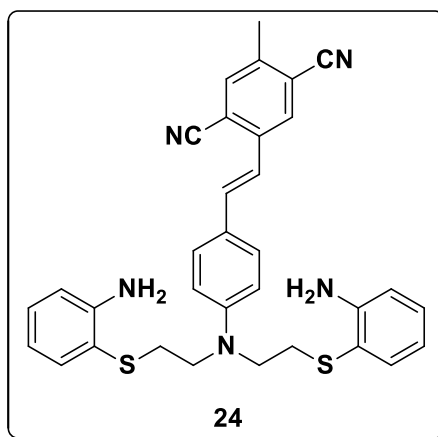


Lodeiro e colaboradores exploraram a alta afinidade destes cátions com espécies contendo enxofre, desenvolvendo um sensor derivado de rodaminas, substâncias conhecidas pelas suas notáveis características foto-físicas (Figura 23).<sup>238</sup>



**Figura 23:** Sonda derivada de rodamina para detecção de íons Hg(II).

A fim de detectar íons Pb(II) em tecidos vivos, Ding e colaboradores desenvolveram um sensor cuja a estrutura consiste em um sistema doador-aceptor- $\pi$ , onde substituintes cianeto e grupos *N,N*-amino-substituídos aumentam a eficiência da transferência de carga molecular (TCM) (Figura 24).<sup>239</sup>



**Figura 24:** Sonda para detecção de íons Pb(II).

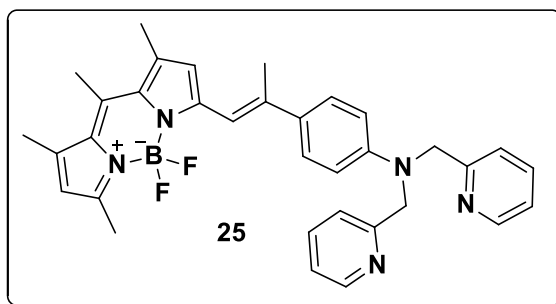
238. Núñez, C.; Diniz, M.; Dos Santos, A.A.; Capelo, J.L.; Lodeiro, C.; New rhodamine dimer probes for mercury detection via color changes and enhancement of the fluorescence emission: fast recognition in cellulose supported devices. *Dyes and Pigments* **2014**, *101*, 156-163.

239. Huang, C.; Ding, C.; Dicyanostilbene-derived two-photon fluorescence probe for lead ions in live cells and living tissues. *Anal. Chim. Acta* **2011**, *699*, 198–205.

Tal fenômeno ocorre entre grupos doadores e aceptores de elétrons na mesma molécula, onde a transferência de carga ocorre no estado excitado, tendo como consequência o aumento ou diminuição da emissão radioativa.<sup>240</sup>

Cádmio é considerado um metal pesado raro na crosta terrestre, conhecido pelo seu uso em baterias de níquel-cádmio, plásticos e tinturas.<sup>241</sup> Apresenta toxicidade alta para seres humanos, mesmo quando ingerido ou inalado em pequenas quantidades, podendo levar o indivíduo a morte.<sup>242</sup>

Vários trabalhos reportados na literatura descrevem sondas contendo o ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina altamente seletivas a íons Cd(II).<sup>243</sup> Peng e colaboradores desenvolveram um sensor usando o núcleo BODIPY como fluoróforo.<sup>244</sup> O sensor foi capaz de marcar seletivamente células contaminadas por íons Cd(II), não detectando metais comumente encontrados no meio celular, tais como Ca(II), Na(I) e Mg(II) (Figura 25).<sup>243</sup>



**Figura 25:** Sonda BODIPY seletiva a íons Cd(II).

240. Oliveira, B.G.; Araújo, R.C.M.U.; Relationship between charge transfer and intermolecular interactions in heterocyclic hydrogen-bonded complexes. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 791-796.

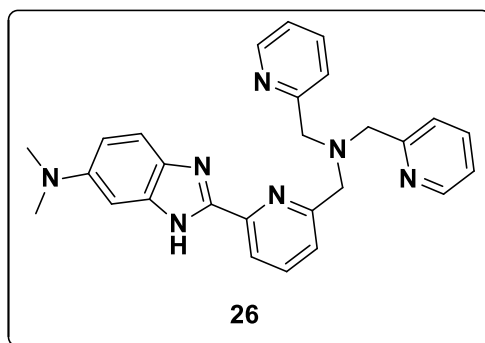
241. Wedepohl, K.H.; The composition of the continental crust. *Geochim. Cosmochim. Acta* **1995**, *59*, 1217-1232.

242. Hayes, A.W. Principles and methods of toxicology; CRC Press: Philadelphia, **2007**.

242. Kim, H.N.; Ren, W.X.; Kim, J.S.; Yoon, J.; Fluorescent and colorimetric sensors for detection of lead, cadmium, and mercury ions. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3210-3244.

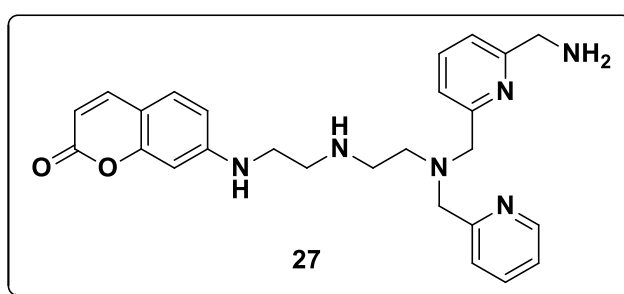
244. Peng, X.; Du, J.; Fan, J.; Wang, J.; Wu, Y.; Zhao, J.; Sun, S.; Xu, T.; A Selective fluorescent sensor for imaging Cd<sup>2+</sup> in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1500-1501.

Recentemente, Guo et al. descreveram uma sonda utilizando o ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina e um núcleo imidazólico para detecção de íons Cd(II) em células humanas. A sonda foi capaz de detectar cádmio em células vivas em concentrações na ordem de picomolar (Figura 26).<sup>245</sup>



**Figura 26:** Sonda imidazólica para detecção de íons Cd(II).

A utilização do fragmento *N,N,N',N'*-tetrakis(2-piridil-etil)etilenodiamina como quelante possibilitou desenvolvimento de um sensor permeável a membranas de células humanas. Taki et al. utilizaram o núcleo cumarina como fluoróforo, e a sonda apresentou elevado valor de rendimento quântico (0,59), sendo capaz de detectar íons Cd(II) em meio intracelular (Figura 27).<sup>246</sup>



**Figura 27:** Sensor com o ligante *N,N,N',N'*-tetrakis(2-piridil-etil)etilenodiamina.

245. Liu, Z.; Zhang, C.; He, W.; Yang, Z.; Gaob, X.; Guo, Z.; A highly sensitive ratiometric fluorescent probe for Cd<sup>2+</sup> detection in aqueous solution and living cells. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6138–6140.

246. Taki, M.; Desaki, M.; Ojida, A.; Iyoshi, S.; Hirayama, T.; Hamachi, I.; Yamamoto, Y.; Fluorescence imaging of intracellular cadmium using a dual-excitation ratiometric chemosensor. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12564–12565.



Íons Cd(II) possuem afinidade por metalotioneínas, proteínas compostas por fragmentos de cisteínas, que por sua vez são encontradas no fígado, rins, intestino e cérebro.<sup>247</sup> A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer considera o cádmio como sendo um agente carcinogênico,<sup>248</sup> apesar das causas para a sua atividade cancerígena permanecerem desconhecidas.<sup>249</sup>

O presente trabalho descreve a síntese e os estudos de foto-física e de detecção de íons Cd(II) de uma sonda, cujo planejamento foi baseado na versatilidade do ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina e na fluorescência apresentada pelo núcleo fenazínico, unidas por meio de reação ‘Click’.

---

247. Sigel, A.; Sigel, H.; Sigel, R.K.O.; Metallothioneins and related chelators. RSC Publishing: Cambridge, 2009.

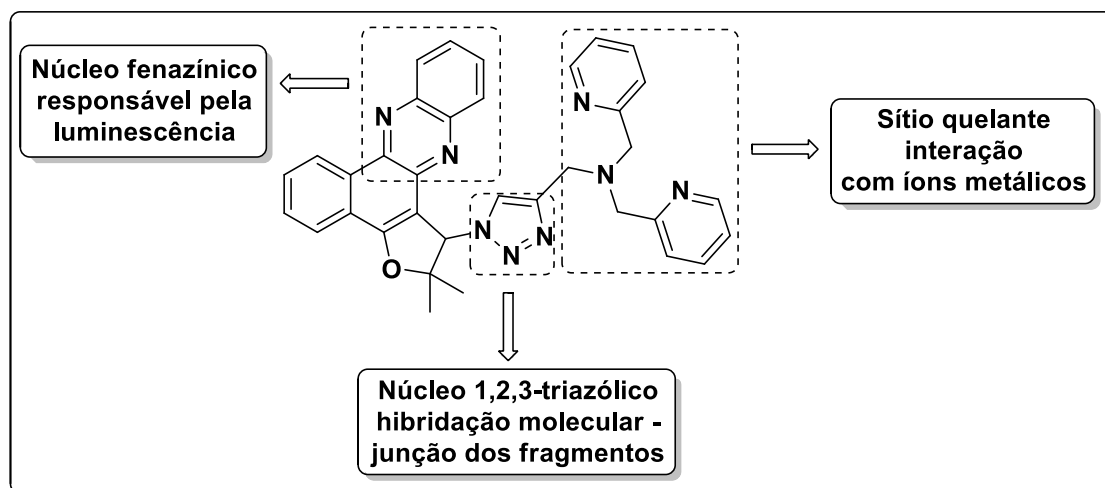
248. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans; beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 1993.

249. Waisberg, M.; Joseph, P.; Hale, B.; Beyersmann, D.; Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* **2003**, *192*, 95-117.

## 2. PROPOSTA DE TRABALHO

O presente trabalho visa o planejamento e a síntese de um sensor seletivo para íons de metais pesados. A estrutura proposta será desenvolvida de modo a conter a presença de uma porção fenazínica, responsável pela resposta luminescente, e uma estrutura com sítios ligantes, responsável pela interação com os metais testados em solução aquosa (Esquema 49).

O desenvolvimento do composto será baseado na luminescência apresentada por fenazinas derivadas de quinonas<sup>250,251</sup> e o potencial apresentado pela estrutura *N,N*-bis(2-picolil)amina como ligante, amplamente descrita na literatura.<sup>252,253</sup>



**Esquema 49:** Sonda luminescente proposta.

250. McKinley, A.W.; Lincoln, P.; Tuite, E.M.; Environmental effects on the photophysics of transition metal complexes with dipyrido[2,3-a:3',2'-c]phenazine (dppz) and related ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2676-2692.

251. Sainia, R.; Kaurb, N.; Kumar, S.; Quinones based molecular receptors for recognition of anions and metal ions. *Tetrahedron*. Aceito para publicação. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.04.058>.

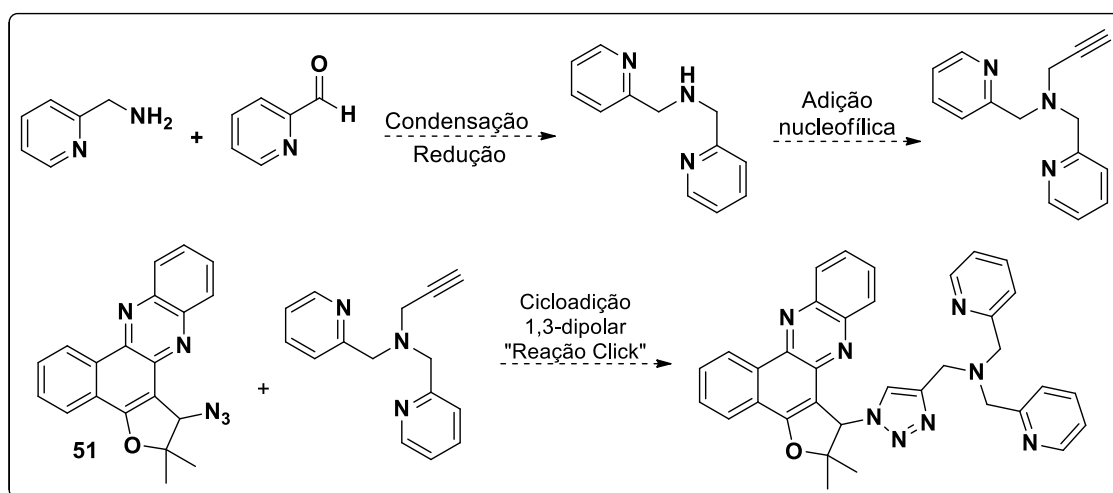
252. Cui, S.; Liu, G.; Pu, S.; Chen, B.; A highly selective fluorescent probe for Zn<sup>2+</sup> based on a new photochromic diarylethene with a di-2-picolylamine unit. *Dyes Pigments* **2013**, *99*, 950-956.

253. Wua, Y.; Chena, Y.; Mub, W.; Lva, X.; Fu, W.; Naphthyridine–BF<sub>2</sub> complexes with an amide-containing di-2-picolylamine receptor: synthesis, structures and photo-induced electron transfer. *J. Photochem. Photobiol. A* **2013**, *272*, 73-79.

Para este objetivo, propõe-se uma síntese convergente. Inicialmente, será sintetizado o derivado fenazínico **51**, cuja metodologia sintética e mecanismos foram discutidos no capítulo I. A porção ligante, propargil-*N,N*-bis(2-picolil)amina, será sintetizada segundo procedimento descrito por Zhu e colaboradores com pequenas alterações.<sup>216</sup>

Picolilamina e 2-piridilcarboxialdeído serão reagidos em diclorometano, seguido de redução com boroidreto de sódio em metanol para a obtenção de *N,N*-dipicolilamina. A propargil-*N,N*-bis(2-picolil)amina será obtida pela reação de *N,N*-dipicolilamina com brometo de propargila (Esquema 50).<sup>254</sup>

A porção fenazínica e a estrutura ligante serão unidas por meio de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de cobre(I), reação conhecida como química ‘Click’.



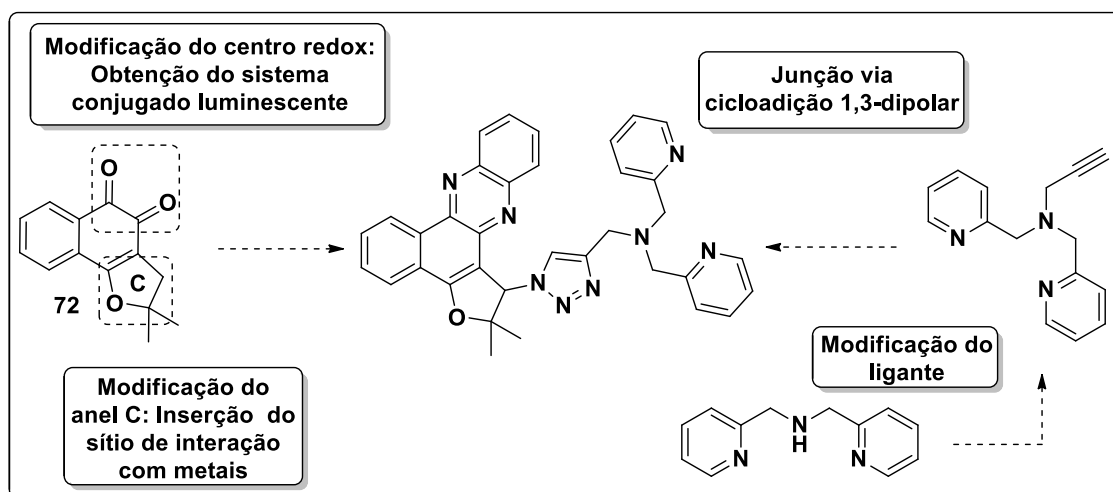
**Esquema 50:** Proposta para obtenção do sensor.

254. Xie, X.; Jiang, X.; Liu, J.; Ren, X.; Wang, H.; Liu, X.; A novel ditopic ligand derived from 8-hydroxyquinoline: synthesis, characterisation, and its coordination chemistry with selected metal ions. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 383, 132–136.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese e caracterização

O planejamento proposto para a estrutura do sensor fenazínico consistiu na modificação do anel C e do centro redox da *nor*- $\beta$ -lapachona (**72**), de modo a inserir o núcleo fenazínico e o sítio de interação com metais via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen (Esquema 51). Fenazinas derivadas de quinonas são comumente usadas como fluoróforos em vários sistemas luminescentes,<sup>255,256</sup> e o ligante *N,N*-bis(2-picolil)amina possui a habilidade de interagir com vários metais, fornecendo respostas luminescentes diferentes dependendo do fluoróforo ligado a ele.<sup>257,258</sup>



**Esquema 51:** Estratégia usada para obtenção da sonda.

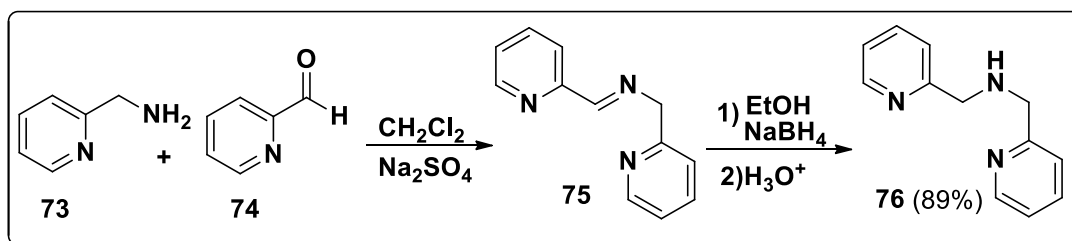
255. Li, X.; Liu, C.; Che, G.; Wang, X.; Li, C.; Yan, Y.; Guan, Q.; Four metal–organic networks based on benzene-1,4-dioxyacetic acid and dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine ligand. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1359-1366.

256. Synthesis, optical and electrochemical properties of 2,3-diphenyl-10H-indeno[1,2-g]quinoxaline, 15H-dibenzo[a,c]indeno[1,2-i]phenazine and 15H-indeno[1,2-i]phenanthro[4,5-abc]phenazine derivatives. *Dyes Pigments* aceito em **09/05/2014**. DOI: 10.1016/j.dyepig.2014.04.042

257. Ho, Y.; Chang, M.; Yu, K.; Liu, Y.; Wang, Y.; Cheng, Y.; Chen, J.; CO<sub>2</sub> fixation by dicopper(II) complexes in hypodentate framework of N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 6287-6290.

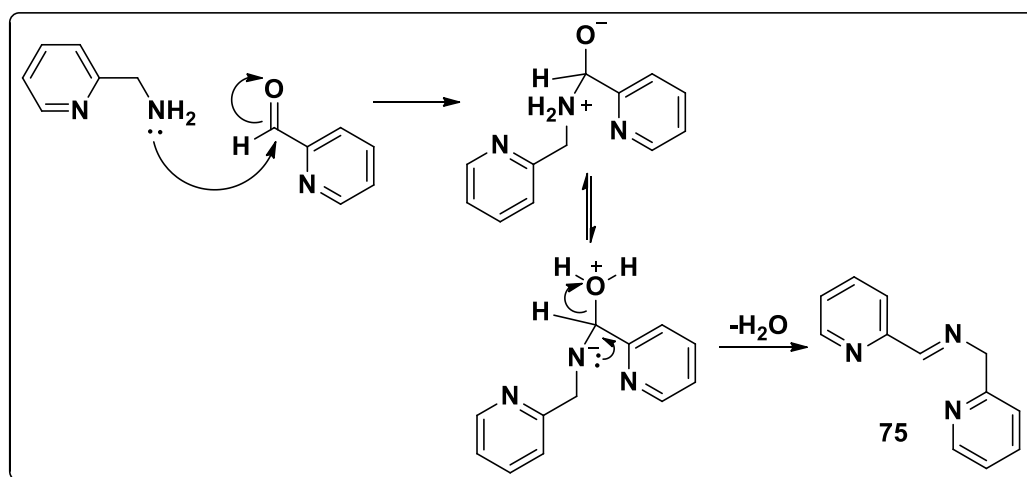
258. Denora, N.; Margiotta, N.; Laquintana, V.; Lopodota, A.; Cutrignelli, A.; Losacco, M.; Franco, M.; Natile, G.; Synthesis, characterization and *in vitro* evaluation of a new TSPO-selective bifunctional chelate ligand. *ACS Med. Chem. Lett.* aceito em **30/03/2014**. DOI: 10.1021/ml5000788

A metodologia utilizada consistiu em uma síntese convergente, unindo o fluoróforo e o ligante por meio de reação “Click”. Inicialmente, picolilamina (**73**) e 2-piridilcarboxialdeído (**74**) foram reagidos com NaSO<sub>4</sub> em diclorometano para fornecer a imina **75** via reação de adição-eliminação à carbonila. A redução da imina foi feita utilizando excesso de NaBH<sub>4</sub> em etanol, seguida de acidificação com HCl para fornecer *N,N*-bis(2-picolil)amina (**76**) como um óleo alaranjado (Esquema 52).<sup>259</sup>



**Esquema 52:** Obtenção da *N,N*-bis(2-picolil)amina (**76**).

A reação procede *via* ataque do par de elétrons do nitrogênio benzílico de **73** à carbonila de **74**, com posterior prototropismo e eliminação de água para fornecer a imina **75**. O uso de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> desloca o equilíbrio para formação da imina (Esquema 53).

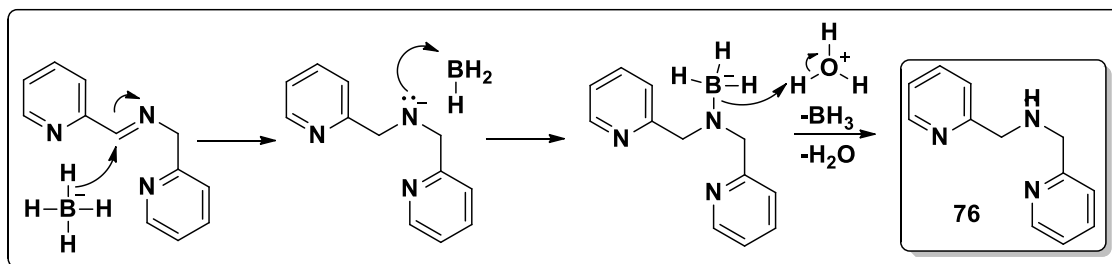


**Esquema 53:** Mecanismo proposto de formação da imina **75**.

259. Sankaralingama, M.; Palaniandavar, M.; Diiron(III) complexes of tridentate 3N ligands as functional models for methane monooxygenases: effect of the capping ligand on hydroxylation of alkanes. *Polyhedron* **2014**, *67*, 171–180.

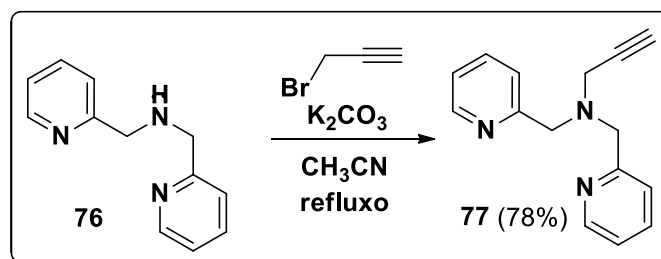


O mecanismo de formação de **76** é mostrado no Esquema 54. Inicialmente, um ânion hidreto do íon boroidreto é doado para o carbono da imina, e o par de elétrons da dupla ligação se coordena ao BH<sub>3</sub> pelo nitrogênio. O par de elétrons da ligação N-B ataca um próton do íon hidrônio, fornecendo a amina **76**.



**Esquema 54:** Mecanismo proposto para a formação da *N,N*-bis(2-picolil)amina.

Para adicionar o grupo acetilênico, *N,N*-bis(2-picolil)amina (**76**), brometo de propargila e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foram reagidos em acetonitrila sob atmosfera inerte e refluxo em uma substituição nucleofílica bimolecular para fornecer **77** como um óleo negro (Esquema 55).<sup>260</sup>

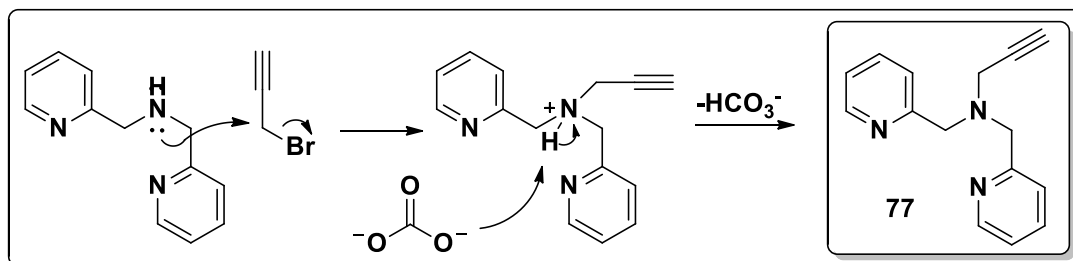


**Esquema 55:** Reação de formação de **77**.

O mecanismo da reação se inicia com o ataque do par de elétrons do nitrogênio central de **76** ao carbono ligado ao átomo de bromo do brometo de propargila, seguido

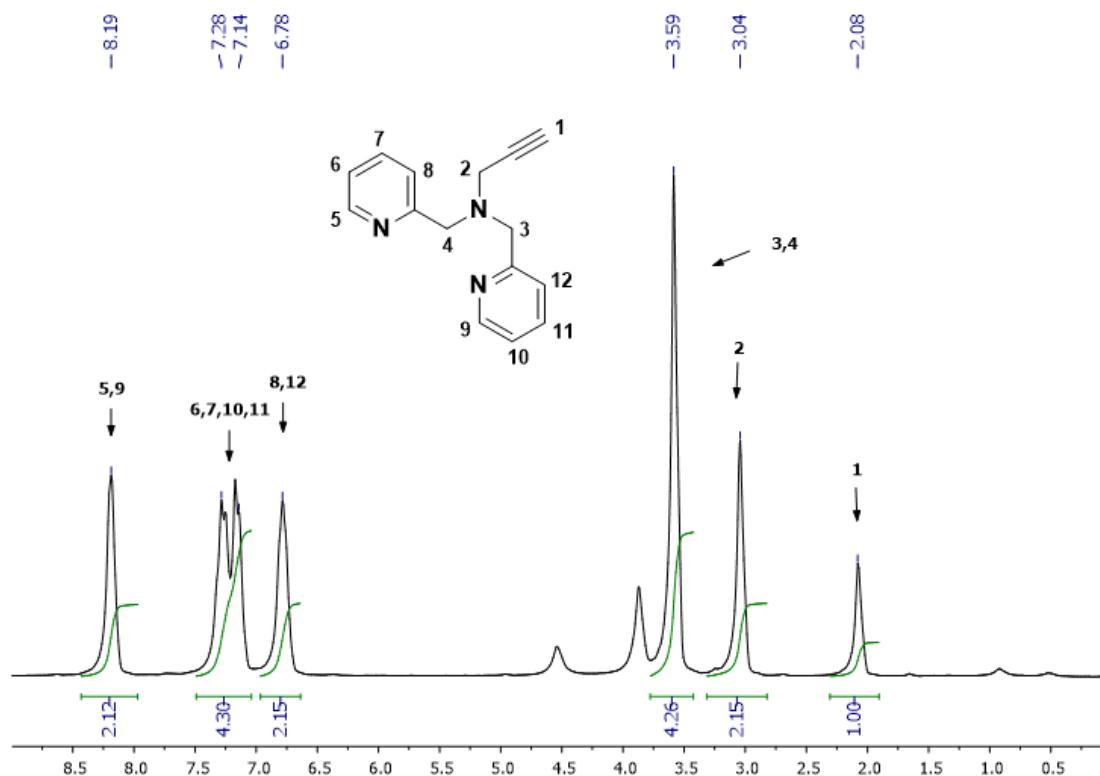
260. Benoista, E.; Coulaisc, Y.; Almantd, M.; Kovenskyd, J.; Moreaud, V.; Lesurd, D.; Artigaua, M.; Picarda, C.; Galaupa, C.; Gouin, S.G.; A Click procedure with heterogeneous copper to tether technetium-99m chelating agents and rhenium complexes. Evaluation of the chelating properties and biodistribution of the new radiolabelled glucose conjugates. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 26-34.

do abandono do halogênio e posterior abstração do átomo de hidrogênio pela base  $\text{CO}_3^{2-}$  para fornecer **77** (Esquema 56).



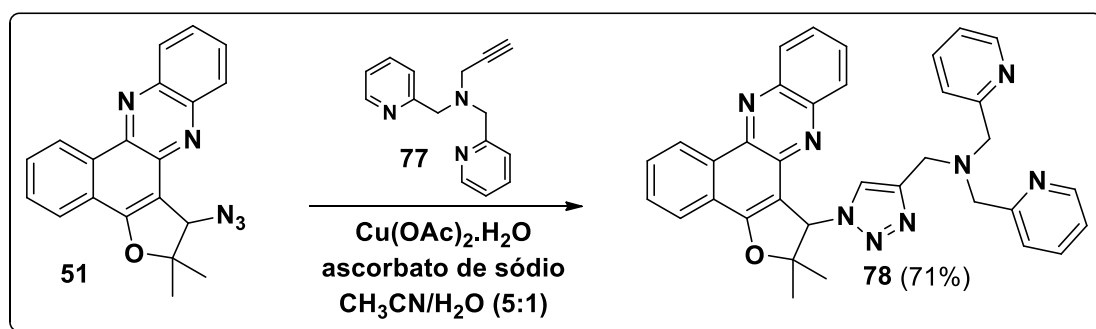
**Esquema 56:** Mecanismo de formação de **77**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **77** é mostrado na Figura 28. O hidrogênio 1 aparece como um sinal simpleto em  $\delta$  2,08. Sua ocorrência em campo alto é explicada pela blindagem exercida pelos elétrons  $\pi$  da porção acetilênica. Os hidrogênios do carbono 2 aparecem como um sinal simpleto em  $\delta$  3,04, e os hidrogênios dos carbonos 3 e 4 aparecem em  $\delta$  3,59 também como um sinal simpleto. Na região de hidrogênios aromáticos, temos a ocorrência dos hidrogênios 8, 12 e 5, 9 como sinais simpletos em  $\delta$  6,78 e 8,19, respectivamente. Os hidrogênios 6, 7, 10 e 11 aparecem como um multiplete em  $\delta$  7,28-7,14.



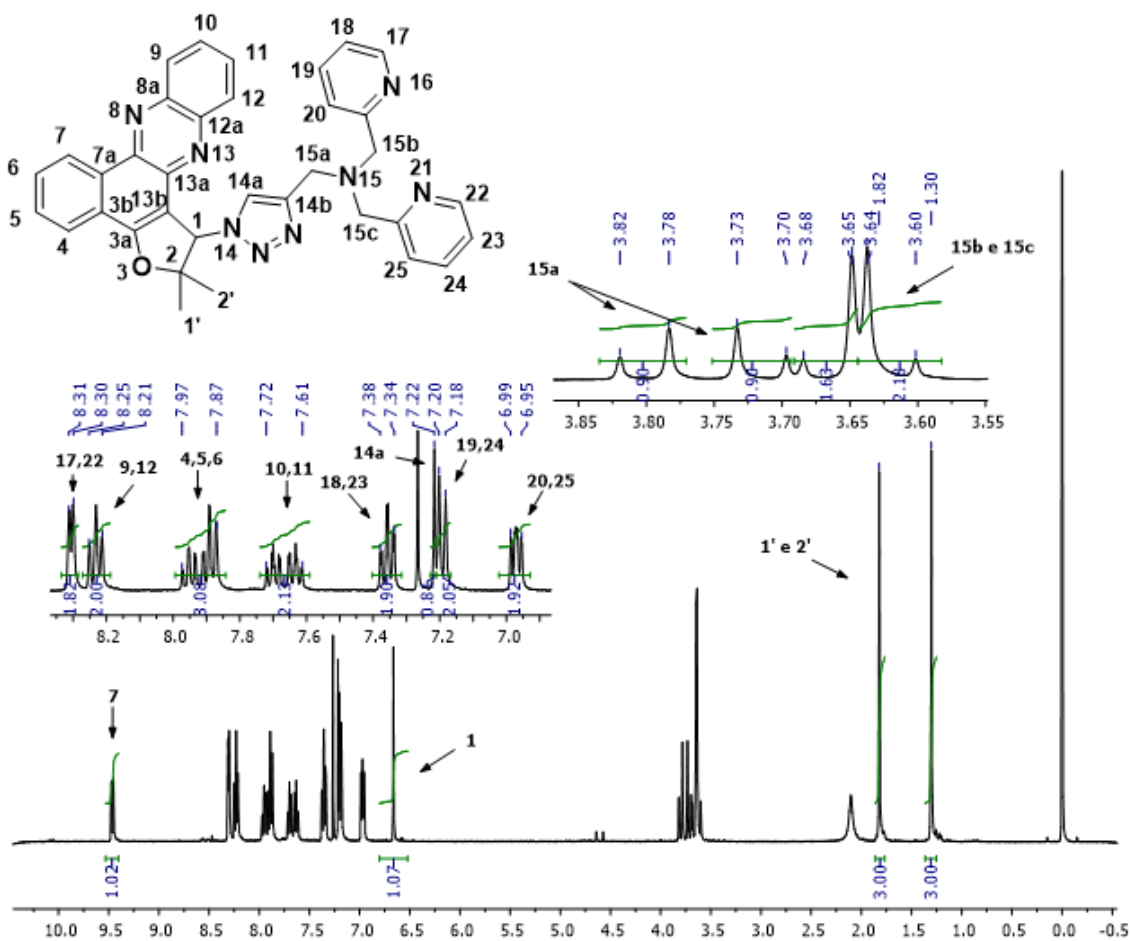
**Figura 28:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **77**.

A segunda parte da síntese consistiu na obtenção da substância **51**. Os detalhes sintéticos e mecanísticos sobre a síntese desta substância foram amplamente discutidos no capítulo I. A união das substâncias **51** e **77** ocorreu via cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de cobre(I), utilizando  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  e ascorbato de sódio em uma mistura de acetonitrila e água (5:1) (Esquema 57). Os detalhes mecanísticos deste tipo de reação também já foram discutidos (Capítulo I).



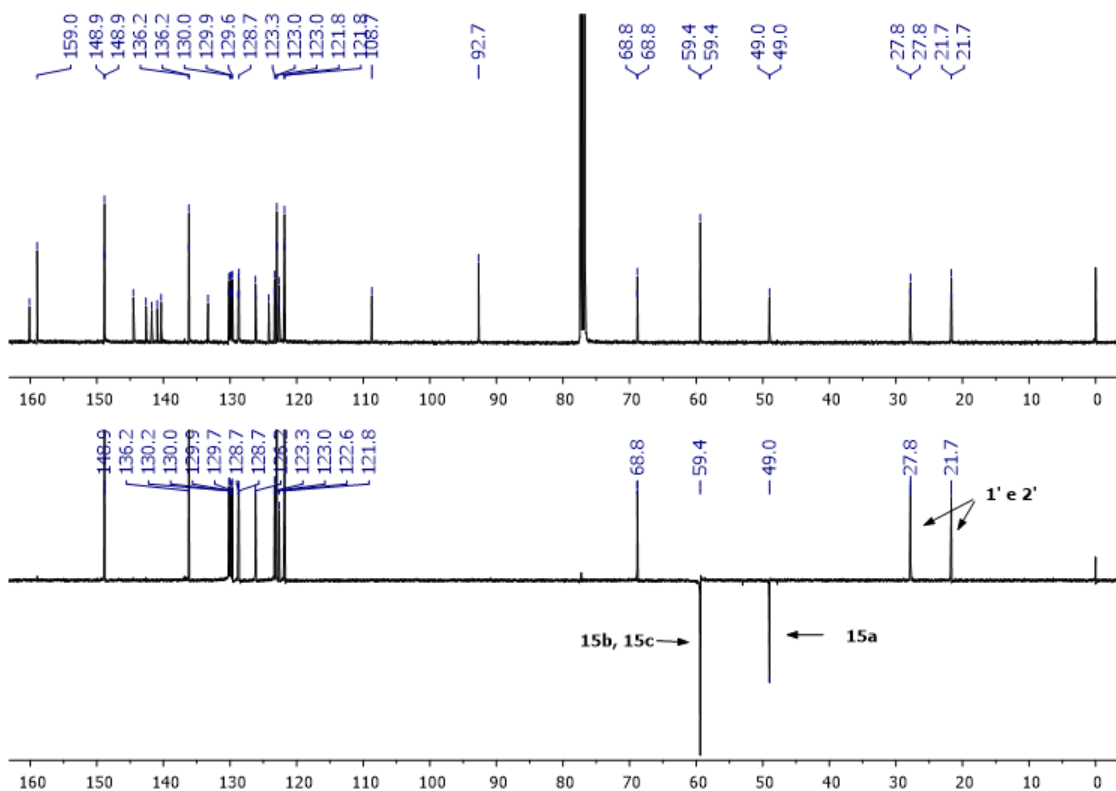
**Esquema 57:** Obtenção da sonda **78**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **78** foi representado na Figura 29. Os sinais simples em  $\delta$  1,30 e 1,82 são referentes aos hidrogênios das metilas 1' e 2'. Os hidrogênios do carbono 15a aparecem como sinais dupletos em  $\delta$  3,80 ( $J = 14,5$  Hz) e  $\delta$  3,71 ( $J = 14,5$  Hz), referentes ao acoplamento sofrido entre eles. Acoplamentos semelhantes ocorrem nos hidrogênios dos carbonos 15b e 15c, onde são observados dois sinais dupletos em  $\delta$  3,66 ( $J = 14,3$  Hz) e  $\delta$  3,62 ( $J = 14,4$  Hz). O hidrogênio ligado ao carbono 1 aparece como um sinal simples em  $\delta$  6,66. Os hidrogênios ligados aos carbonos 20 e 25 aparecem em um sinal multipletos em  $\delta$  6,99-6,95, e os hidrogênios ligados aos carbonos 19 e 24 aparecem como um sinal multipletos em  $\delta$  7,20-7,18. O hidrogênio ligado ao carbono 14a do anel triazólico aparece em um sinal simples em  $\delta$  7,22. Um sinal triplo duplete é observado em  $\delta$  7,40 ( $J = 7,7, 1,8$  Hz), referente aos acoplamentos dos hidrogênios nos carbonos 18 e 23 com os outros hidrogênios presentes nos anéis piridínicos. Os hidrogênios ligados aos carbonos 10 e 11 são representados com um sinal multipletos em  $\delta$  7,72-7,61. O sinal multipletos em  $\delta$  7,97-7,87 é referente aos hidrogênios 4, 5 e 6 do anel aromático da porção quinoidal, e os hidrogênios ligados aos carbonos 9 e 12 aparecem como um sinal triplo em  $\delta$  8,23 ( $J = 15,8$  Hz), resultante do acoplamento destes com os hidrogênios ligados aos carbonos 10 e 11. Os hidrogênios ligados aos carbonos 17 e 22 se encontram mais desblindados devido a sua aproximação com os nitrogênios 16 e 21 das piridinas, aparecendo como um sinal duplete em  $\delta$  8,30 ( $J = 6,5$  Hz), resultante do acoplamento destes com os hidrogênios 18 e 23. O sinal duplete observado em  $\delta$  9,51 é referente ao hidrogênio ligado ao carbono 7 da porção quinoidal, e sua ocorrência em campo baixo é devido à sua aproximação com o hidrogênio na posição 8.



**Figura 29:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e da substância **78**.

Na Figura 30 foram representados os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT da substância **78**. Os carbonos metilênicos 15a, 15b e 15c são observados em  $\delta$  49,0 e 59,4. Os dois últimos aparecem em um sinal duplicado, pois são equivalentes. Os carbonos das metilas são observados em  $\delta$  21,7 e 27,8, e os carbonos 8a e 12a aparecem em  $\delta$  158,9 e 160,1 como sinais característicos em campo baixo. Todos os doze carbonos não hidrogenados não apresentam sinais no espectro de RMN de DEPT.



**Figura 30:** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **78**.

## 3.2. Fotofísica

### 3.2.1. Solvatocromismo e rendimento quântico

Os estudos de solvatocromismo da substância **78** foram realizados e os dados obtidos estão expressos na Tabela 2 e nos gráficos de UV-Vis (absorção) (Figura 31) e fluorescência (emissão) (Figura 32). No espectro de UV-Vis foram observadas bandas de absorvância na região do violeta em 423-425 nm para todos os solventes, consequência de transições  $\pi\text{-}\pi^*$  sofridas pela molécula. Não foram observadas diferenças significativas no comportamento da substância **78** perante solventes polares apróticos como acetona, acetato de etila, tetraidrofurano (THF) e acetonitrila, porém o uso de um solvente polar prótico como água resultou em um efeito hipocrômico e um leve deslocamento batocrômico, possivelmente relacionado à maior polaridade deste solvente e sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com **78**. O leve deslocamento batocrômico (9 nm), assim como a supressão da banda (quenching),

indica um aumento na deslocalização eletrônica com o aumento na polaridade do solvente.

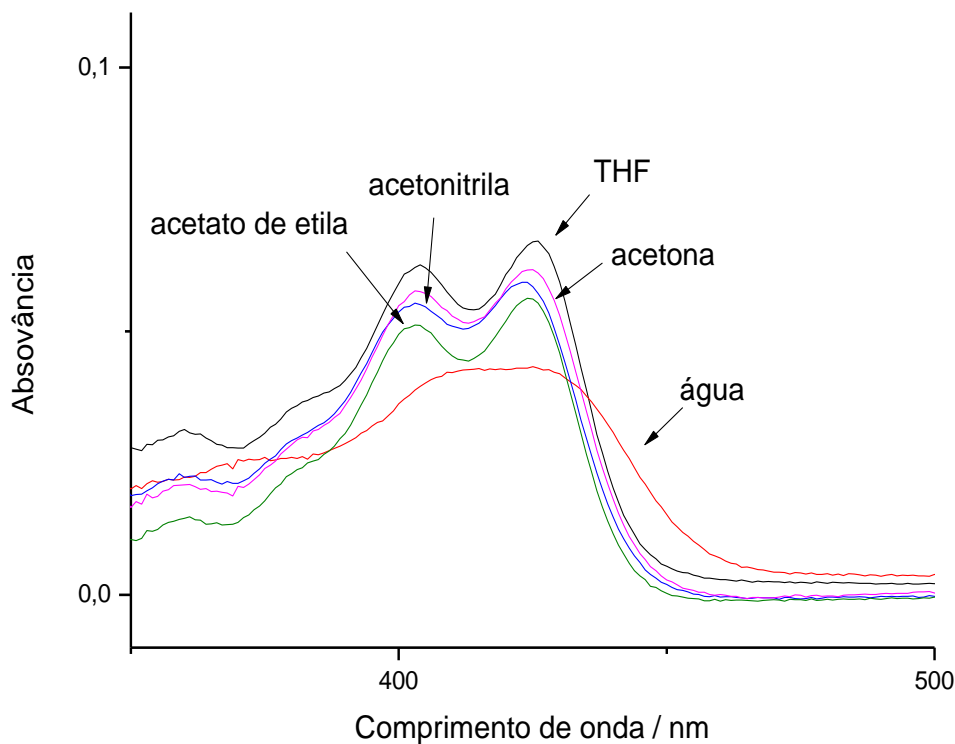
No espectro de emissão, todos os solventes apresentaram comportamento semelhante, com bandas com máximo de emissão na região do azul, entre 449-454 nm. Todos os espectros foram obtidos utilizando o comprimento de onda de excitação em 423 nm. Foi observado um leve deslocamento batocrômico com os seguintes solventes: água, acetona e acetonitrila, além de um pequeno efeito hiperacrômico. Foi possível observar que o aumento na polaridade do solvente aumentou a intensidade de emissão, com exceção da água, que apresentou um comportamento semelhante ao acetato de etila.

Os valores de deslocamento de Stokes foram calculados, e foi possível observar um leve aumento do mesmo à medida que a polaridade do solvente aumenta, evidenciando o aumento das interações do solvente com o estado excitado da substância **78**.

**Tabela 2:** Dados de fotofísica da substância **78**.

Substância	Solvente	$\lambda_{\max}$ (abs)(nm) <sup>a</sup>	$\epsilon_{\text{abs}}$ (10 <sup>4</sup> L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}$ (em)(nm) <sup>a</sup>	$\epsilon_{\text{em}}$ (10 <sup>7</sup> L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	Deslocamento de Stokes (nm)
	Água	423	1,1338	454	2,1384	29
	Acetona	424	1,2033	454	1,1884	30
<b>78</b>	THF	425	1,5599	449	1,7584	24
	Acetonitrila	423	1,3771	453	4,7136	30
	AcOEt	424	1,4268	451	2,4689	27

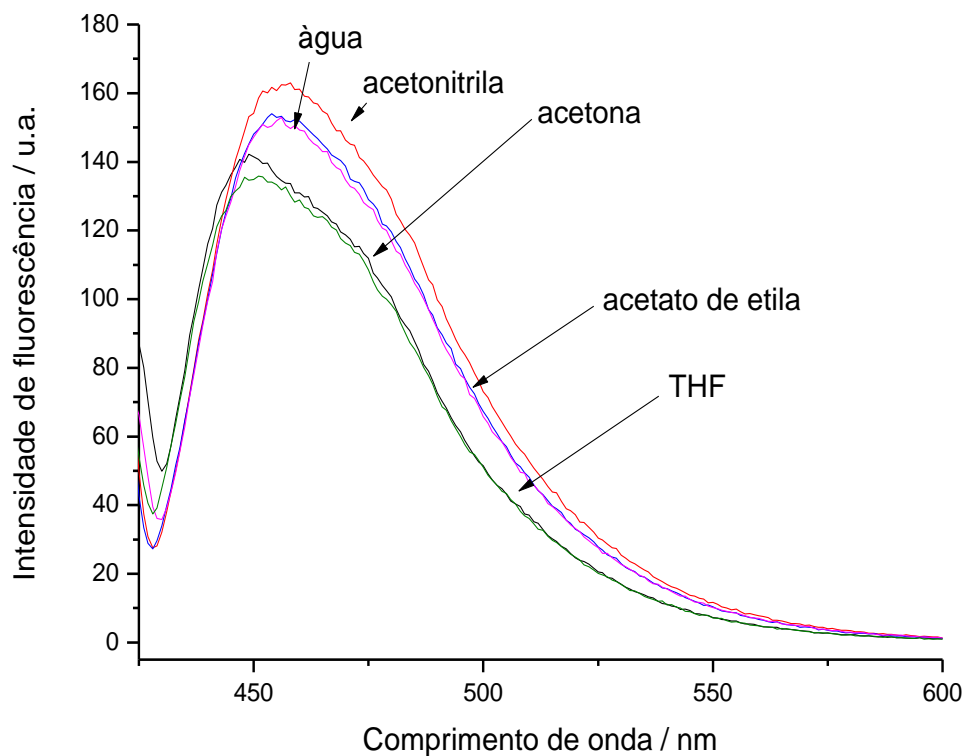
<sup>a</sup> Valores para soluções 10<sup>-6</sup>M



**Figura 31:** Espectros de absorção em diversos solventes para a substância **78** ( $C = 1,99 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ). Para água, foi usada a mistura (9,8: 0,2 água/acetonitrila).

Os coeficientes de absorção e emissão foram obtidos por meio da regressão linear das curvas analíticas representadas nos gráficos das Figuras 39 e 40, revelando valores de coeficientes de absorção na faixa de  $1,1 \times 10^4 - 1,6 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  para todos os solventes, mostrando um comportamento semelhante da substância **78** perante eles. Analisando os coeficientes de emissão, foi observado um valor cerca de quatro vezes maior para acetonitrila ( $4,7136 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) em comparação com outros solventes, evidenciando uma melhor resposta de fluorescência neste solvente. A água apresentou um valor igual a  $2,1384 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , valor próximo do encontrado para acetato de etila ( $2,4689 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). A água foi escolhida como solvente para os estudos com os metais devido à facilidade de manuseio, preço, solubilidade da maioria dos sais utilizados e sua presença em meios biológicos.





**Figura 32:** Espectros de emissão em diversos solventes para a substância **78** ( $C = 1,99 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ). Para água, foi usada a mistura 9,8: 0,2 (água/acetonitrila).

Os dados para o cálculo do rendimento quântico de fluorescência foram obtidos utilizando o procedimento descrito na literatura<sup>261</sup> e os dados obtidos foram expressos no gráfico da Figura 41. Foi usado um padrão de sulfato de quinina. A partir dos valores de inclinação das retas obtidos pela regressão linear dos conjuntos de pontos, o rendimento quântico foi calculado utilizando a seguinte equação:

$$\Phi_{78} = \Phi_p \left( \frac{Grad_{78}}{Grad_p} \right) \left( \frac{\eta_{78}^2}{\eta_p^2} \right) \quad (1)$$

261. A guide to recording fluorescence quantum yields. Acessado em:

<http://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/Fluorescence/quantumyieldstrad.pdf>.

Onde  $\Phi_{78}$  e  $\Phi_p$  são os rendimentos quânticos da substância **78** e do padrão de sulfato de quinina,  $\text{Grad}_{78}$  e  $\text{Grad}_p$  são os gradientes obtidos pela regressão linear dos conjuntos de pontos das retas e  $\eta_{78}$  e  $\eta_p$  são os índices de refração das soluções nas quais as amostras foram preparadas, no caso uma solução 0,1M de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado ( $\eta = 1,3342$ ) (sulfato de quinina) e solução de água/acetonitrila na proporção 8,8: 1,2 ( $\eta = 1,3341$ ) (substância **78**), calculados através de procedimento previamente reportado.<sup>262</sup>

O rendimento quântico para a substância **78** foi calculado e apresentou um valor igual a 0,35, um valor considerado médio quando comparado a rendimentos quânticos de fenazinas já relatadas.<sup>263,264</sup>

### 3.2.2. Estudos com metais

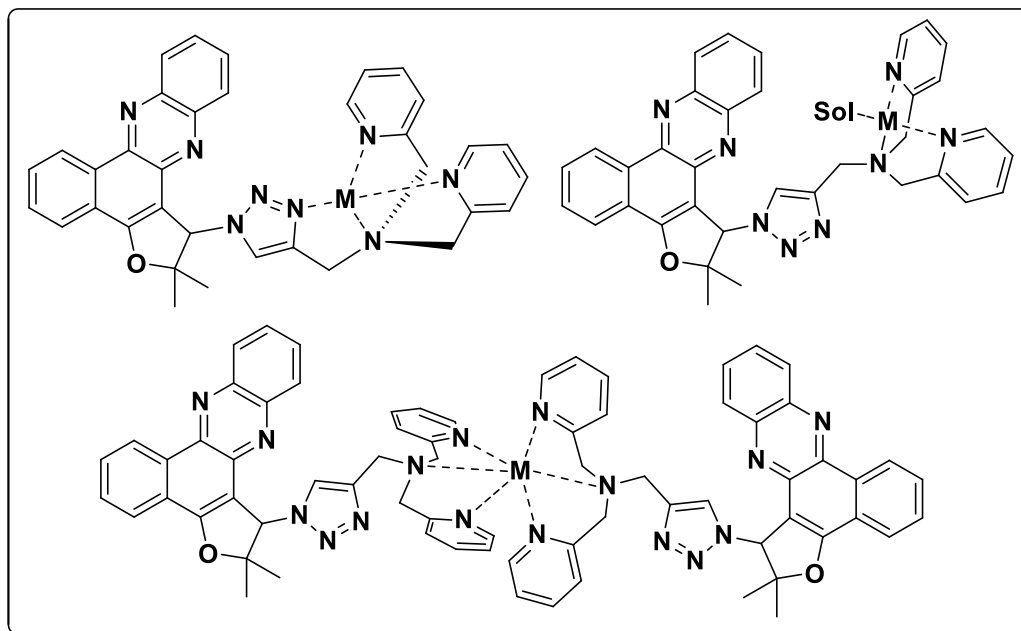
Buscando investigar a interação de íons metálicos com o sítio ligante da substância **78**, foram escolhidos sais de cloretos e acetatos contendo íons de metais de transição, alcalinos, alcalinos terrosos e metais pesados como mercúrio, chumbo e cádmio. Trabalhos descritos por vários autores,<sup>216,218,222,227,231</sup> amplamente discutidos na introdução levam à hipótese de três formas de interação dos íons com os possíveis sítios quelantes presentes em **78** (Figura 33).

---

262. Aznarez, S.B.; Postigo, M.Á. Martins, A.; Pressão interna e refração molar dos sistemas dimetilsulfóxido + tiofeno, dimetilsulfóxido + piridina a 298,15K. *Eclat. Quím. [online]*. **1999**, *24*, 17-27.

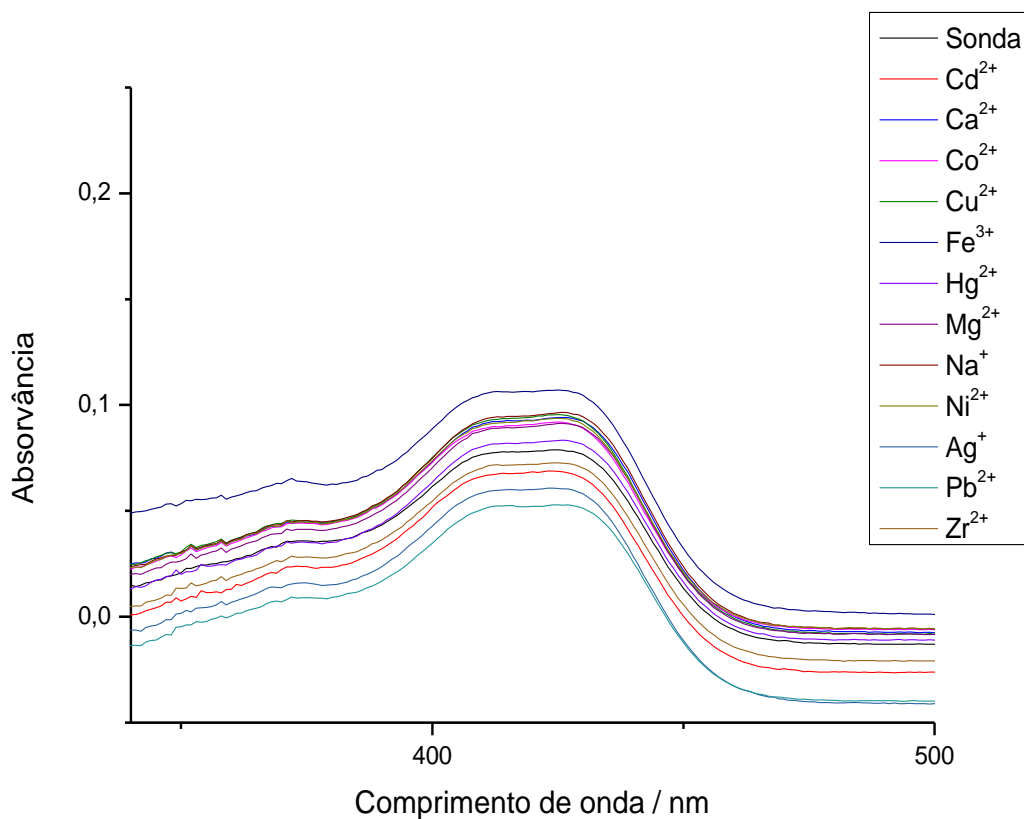
263. Izumi, A.; Nomura, R.; Masuda, T.; Synthesis of a new class of n-dopable and photoluminescent conjugated polymers having phenazine units in the main chain. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 8918–8920.

264. Zhu, Y.; Gibbons, K.M.; Kulkarni, A.P.; Jenekhe, S.A.; Polyfluorenes containing dibenzo[a,c]phenazine segments: synthesis and efficient blue electroluminescence from intramolecular charge transfer states. *Macromolecules*, **2007**, *40*, 804–813.



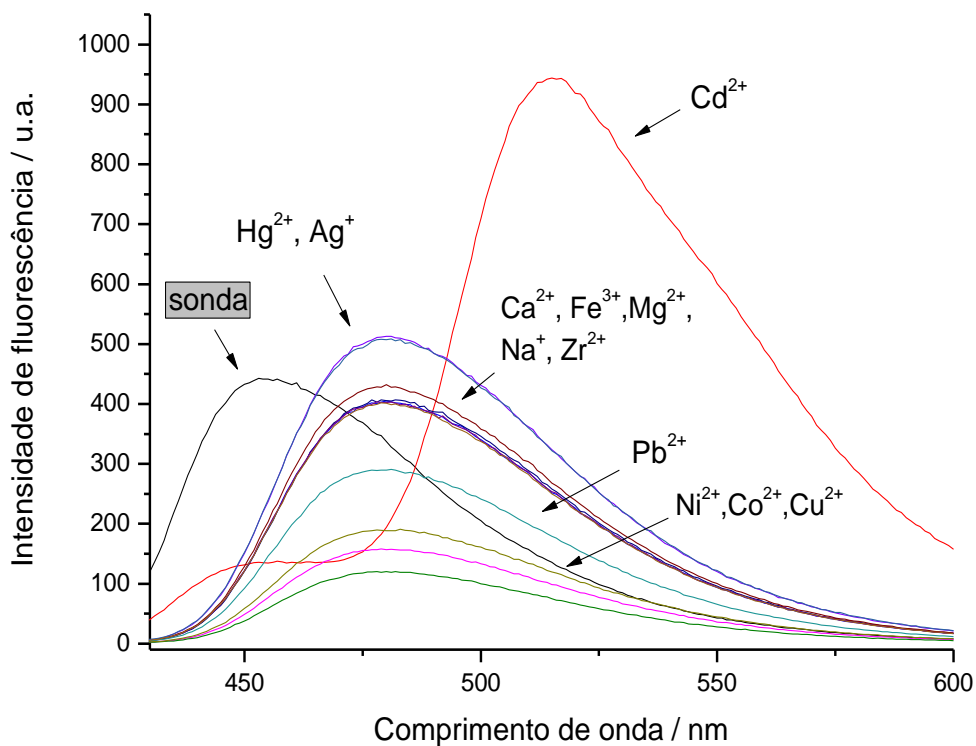
**Figura 33:** Possíveis formas de interação entre **78** e os íons metálicos.

Foram preparadas soluções aquosas de uma série de sais de íons metálicos, tais como Cd(II), Ca(II), Co(II), Cu(II), Fe(III), Hg(II), Mg(II), Na(I), Ni(II), Ag(I), Pb(II) e Zr(II). Todos os sais usados possuem Cl<sup>-</sup> como contra íon. Para Ag(I) e Pb(II), foram usados acetatos, devido a insolubilidade destes sais de cloretos em água. Os testes de interação foram feitos adicionando equivalentes iguais da substância **78** e dos íons metálicos à cubeta, resultando em uma solução com concentração igual a 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>, tanto dos metais quanto da sonda. No espectro de absorção (Figura 34), foi observada uma banda em 423 nm. Não foram observadas alterações colorimétricas significativas com a adição dos metais. A adição de Fe(III) causou um efeito hipercrômico um pouco mais acentuado que os outros íons metálicos, evidenciando uma maior deslocalização eletrônica resultante da interação deste íon metálico com o sítio quelante presente em **78**.



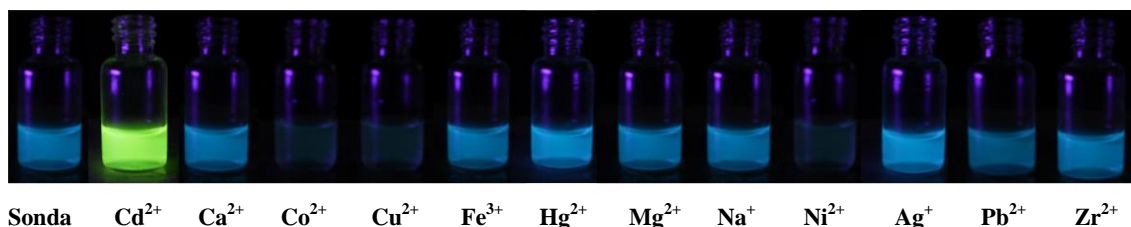
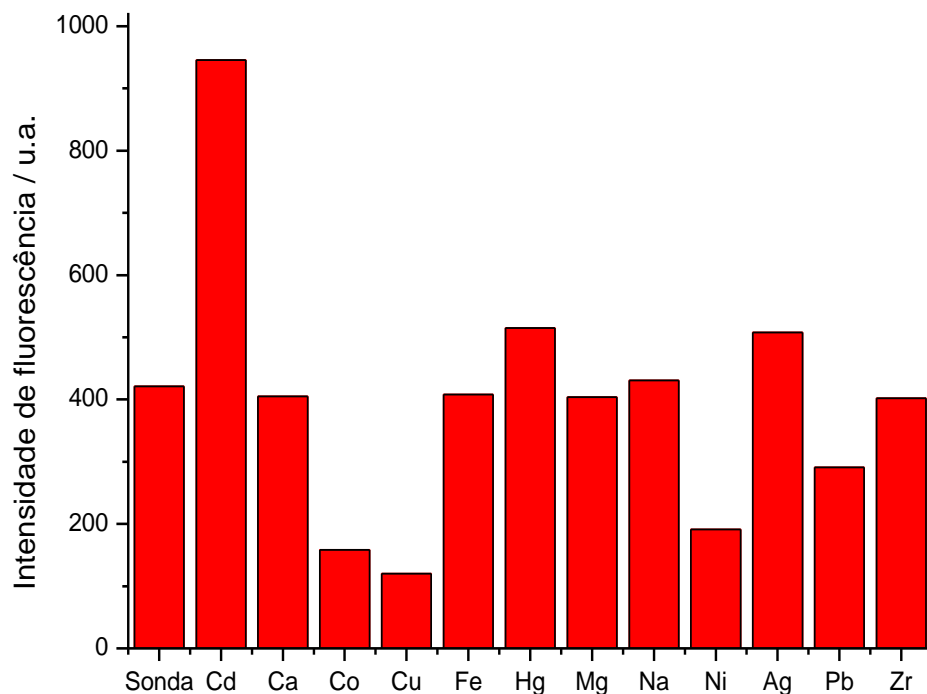
**Figura 34:** Espectro de UV-Vis da substância **78** (Sonda) ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e das suas soluções com íons metálicos (2,25 equivalentes v/v) (8,8: 1,2 água/acetona nitrila).

Com as mesmas soluções usadas na obtenção dos dados de absorção, foram realizadas medidas de fluorescência simultaneamente, utilizando o comprimento de onda de excitação em 423 nm (Figura 35). As emissões das soluções contendo os metais Hg(II) e Ag(I) ocorreram com o máximo em 480 nm, com ocorrência de efeito hiper-crômico. Nas soluções contendo íons Ca(II), Fe(III), Mg(II), Na(I) e Zr(II) não foram observadas mudanças na intensidade de emissão, porém houve deslocamento batocrômico e para os íons Fe(III) e Mg(II) ocorreu um leve efeito hipocrômico seus máximos ocorreram em 479 nm. Para os íons Pb(II), Ni(II), Co(II) e Cu(II), foi observado o máximo em 476 nm. Foi notado que houve supressão de fluorescência (quenching), onde a intensidade da emissão da sonda diminuiu pela interação com estes íons metálicos.



**Figura 35:** Espectro de fluorescência da substância **78** (Sonda) ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e das suas soluções com íons metálicos (2,25 equivalentes v/v) (8,8: 1,2 água/acetonitrila).

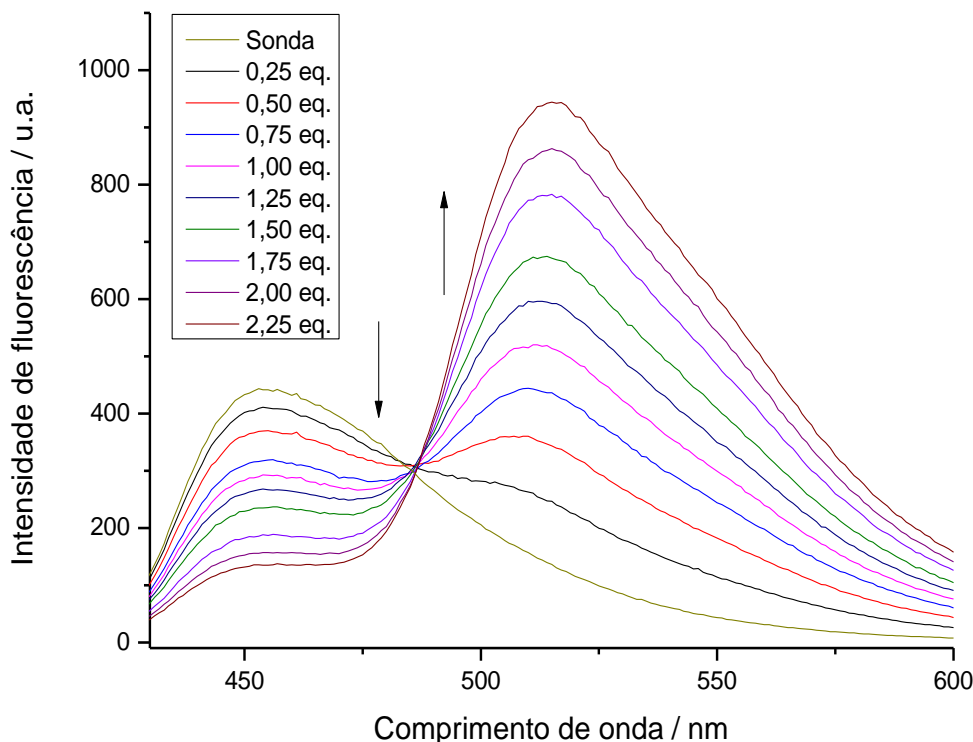
A interação da sonda com os íons Hg(II) e Ag(I) fez com que a intensidade de emissão aumentasse em aproximadamente 100 unidades arbitrárias (u.a.), levando à hipótese de uma interação semelhante da sonda com estes dois íons. A solução contendo íons Cd(II) apresentou uma elevada intensidade de emissão, mais que o dobro da intensidade de emissão da sonda sem a interação com os íons metálicos, como é observado no gráfico de barras da Figura 41. O máximo de emissão observado para as soluções contendo íons Cd(II) ocorreu na região do verde em 515 nm, fato que evidencia a mudança de cor observada na luminescência apresentada por esta solução (Figura 36).



**Figura 36:** Intensidade de emissão da substância **78** (Sonda) ( $C = 1,19 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) e das suas soluções com íons metálicos (2,25 equivalentes v/v) (8,5: 1,5 água/acetonitrila). Foto: Soluções contendo a substância **78** (primeira à direita) ( $C = 9,98 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) e todos os metais (esquerda, respeitando a ordem do gráfico de barras) (2,25 equivalentes v/v) (8,5: 1,5 água/acetonitrila).

Visando investigar a interação da substância **78** com íons Cd(II), foi feita a preparação de soluções contendo concentrações variadas deste íon, na faixa de 0,25-2,25 equivalentes (v/v), que foram misturadas a uma solução contendo uma quantidade fixa da sonda ( $1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ). Foi observado o aumento gradativo da intensidade de

emissão em 515 nm, acompanhada da supressão da intensidade de emissão ocorrida em 454 nm (Figura 37).

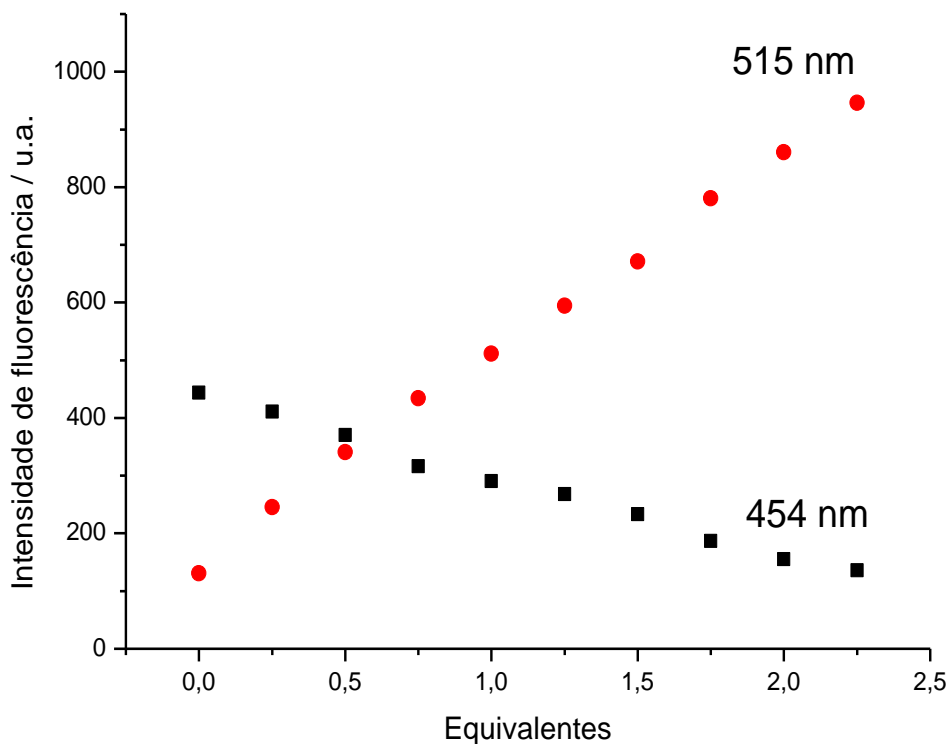


**Figura 37:** Aumento da intensidade de emissão com a adição gradativa de íons Cd(II) (0 – 2,25 equivalentes v/v) à solução contendo a substância **78** ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (8,5: 1,5 água/acetonitrila).

O limite de detecção da sonda perante íons Cd(II) foi determinado, e a menor concentração detectada correspondeu a 0,25 equivalentes (v/v) da solução aquosa de  $\text{CdCl}_2$ , que equivale a uma concentração de  $3 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ( $3,37 \times 10^{-4} \text{ g L}^{-1}$ ) de íons Cd(II). Sondas reportadas na literatura revelam valores de limite de detecção de  $1,2 \times 10^{-6}$  e  $9,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .<sup>265,266</sup> O valor de  $\text{DL}_{50}$  para ingestão ou inalação de íons Cd(II) para

265. Luo, H.Y.; Jiang, J.H.; Zhang, X.B.; Li, C.Y.; Shen, G.L.; Yu, R.Q.; Synthesis of porphyrin-appended terpyridine as a chemosensor for cadmium based on fluorescent enhancement. *Talanta* **2007**, *72*, 575-581.

seres humanos varia entre  $9-85 \times 10^{-3} \text{ g L}^{-1}$ ,<sup>267</sup> evidenciando que a sonda possui um limite de detecção aceitável e pode ser usada para detectar cádmio em concentrações consideradas letais a seres humanos.



**Figura 38:** Curva analítica do aumento da intensidade de emissão em 515 nm e diminuição da intensidade de emissão em 454 nm com a adição gradativa de íons Cd(II) (0 – 2,25 equivalentes v/v) à solução contendo a substância **78** ( $C = 1,19 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (8,5: 1,5 água/acetonitrila).

266. Tang, X.; Peng, X.; Dou, W.; Mao, J.; Zheng, J.; Qin, W.; Liu, W.; Chang, J.; Yao, X.; Design of a semirigid molecule as a selective fluorescent chemosensor for recognition of Cd(II). *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3653-3656.

267. Garrett, H.M., Card, B.Y.; Studies on the toxicity of inhaled cadmium. II. The acute lethal dose of cadmium oxide for man. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **1947**, *29*,286-293.





#### **4. Conclusão**

A síntese e caracterização da substância **78** foram realizadas com sucesso. Estudos de solvatocromismo foram realizados e provaram a eficiência da luminescência apresentada pela mesma, que apresentou coeficientes de absorção e emissão altos, além de um valor de rendimento quântico moderado. Os estudos com metais provaram a seletividade da substância em detectar íons Cd(II) perante uma série de outros íons metálicos, podendo ser considerada uma sonda para detecção seletiva deste íon. O valor do limite de detecção da sonda foi comparado com outros valores de sondas já reportadas e foi considerado satisfatório. Comparando o valor do limite de detecção da sonda com a dose letal de íons Cd(II) para humanos, o valor apresentado pela sonda representa um valor mais que suficiente para detecção deste íon metálico.

# Experimental



## 5. Parte experimental

### 5.1. Materiais e equipamentos

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada por métodos instrumentais de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia na região do infravermelho (IV) e por espectrometria de massas. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker AVANCE DRX200 e Bruker AVANCE DPX400, utilizando-se TMS como referência interna. Os valores de deslocamentos químicos foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s-simpleto; d-duplo; q-quarteto; m-multiplo; dd-duplo duplo, ddd-duplo duplo duplo, dl-duplo largo e td-triplo duplo.

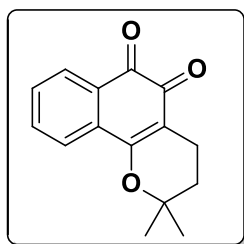
Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, de feixe duplo em pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco ( $\text{cm}^{-1}$ ).

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em aparelho Fisher-Johns utilizando lâminas de vidro arredondadas. Os solventes e reagentes, para fins sintéticos foram tratados, destilados e secos conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas. O monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia em Camada Fina (C.C.F.), em cromatofolhas de gel de sílica 60F-254, com 0,2 mm de espessura de camada (MERCK). Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias foi efetuada em lâmpada de Ultravioleta. Para a purificação das substâncias por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel (Acros Organics 0,035-0,070 mm, diâmetro de poro 6 nm) e alumina neutra (Macherey-Nagel 150 mesh diâmetro do poro 58 angstrom).

Os dados de absorção e emissão foram obtidos no Espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 100 e no Espectrofluorímetro Varian Cary Eclipse, respectivamente, utilizando cubetas de quartzo com quatro faces polidas de 10 mm de caminho ótico e volume 3,5 mL.

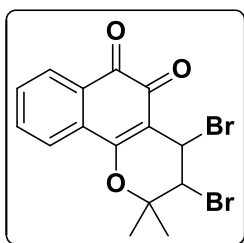
As substâncias foram nomeadas segundo regras da IUPAC com o auxílio do programa CS ChemDraw Ultra.

## 5.2. Síntese das substâncias conhecidas



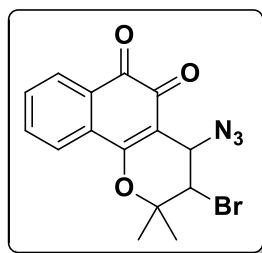
**2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (7)**

Em um béquer de 100 mL foram adicionados lapachol (6) (1,21 g, 5 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (490 mg, 5 mmol) gota a gota. A mistura ácida foi vertida em água gelada e houve a precipitação de  $\beta$ -lapachona (7) como um sólido vermelho. O sólido foi filtrado a vácuo e o produto foi obtido em rendimento quantitativo.



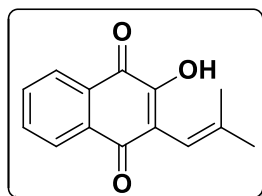
**3,4-dibromo-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (34)**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados  $\beta$ -lapachona (7) (242 mg, 1 mmol), *N*-bromosuccinimida (NBS) (356 mg, 2 mmol) e 30 mL de tetracloreto de carbono, sob aquecimento. A temperatura foi elevada e mantida a 80 °C, e uma quantidade catalítica de peróxido de benzoíla foi adicionada. A Reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina e, após quatro horas de reação, todo o material de partida foi consumido. A mistura foi resfriada em banho de gelo e houve precipitação de NBS. O precipitado foi filtrado e o solvente foi retirado no evaporador rotatório. O resíduo não foi purificado devido a sua instabilidade e foi usado na próxima etapa de reação.



### 3-azido-4-bromo-2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (35)

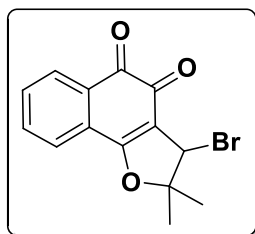
Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados **34** (400 mg, 1 mmol), azida de sódio (130 mg, 2 mmol) e 30 mL de diclorometano sob agitação. Após completo consumo do reagente a reação foi finalizada. O excesso de azida de sódio foi retirado por filtração simples. O solvente foi retirado no evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. O produto foi obtido como um sólido cristalino vermelho com 30% de rendimento.



### 2-hidroxi-3-(2-metilprop-1-en-1-il)naftaleno-1,4-diona (48)

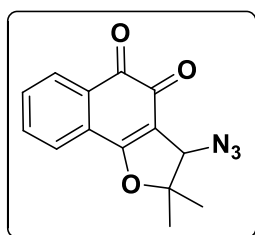
Em um balão de fundo redondo de 500 mL foram adicionados lausona (**47**) (1.7 g, 10 mmol), β-alanina (250 mg, 2.8 mmol), isobutiraldeído (1,44 g, 20 mmol), ácido acético glacial (150 mg, 2.5 mmol) e 100 mL de tolueno. A mistura foi mantida em refluxo, utilizando-se aparato Dean-Stark. Após 1 hora de reação, a análise por cromatografia em camada fina mostrou o consumo completo de lausona. A mistura de reação foi vertida em um funil de separação e foram adicionados 250 mL de solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O sistema foi agitado e a fase aquosa coletada em um béquer. Foi feita uma neutralização utilizando H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> concentrado. Ocorreu a precipitação de *nor*-lapachol (**48**) como um

sólido alaranjado, que foi filtrado a vácuo, lavado com água (100 mL) e seco em aparato de pistola a vácuo, obtido com 96% de rendimento.



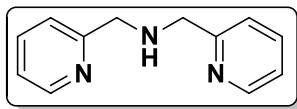
**3-bromo-2,2-dimetil-2,3-diidronafto[1,2-*b*]furano-4,5-diona (49)**

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foi adicionado *nor*-lapachol (**48**) (228 mg, 1 mmol) em 25 mL de CHCl<sub>3</sub>, seguida pela adição de 2 mL de Bromo (6 g, 38 mmol). Após 10 s formou-se um precipitado alaranjado. O produto **49** foi obtido em rendimento quantitativo sem a necessidade de purificação.



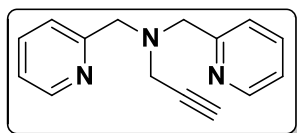
**3-azido-2,2-dimetil-2,3-diidronafto[1,2-*b*]furano-4,5-diona (50)**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados **50** (307 mg, 1 mmol), azida de sódio (130 mg, 2 mmol) e 25 mL de diclorometano. Após 24 de reação, a análise por cromatografia em camada fina mostrou total consumo do reagente de partida. O azido derivado (**50**) foi obtido como um sólido alaranjado em rendimento quantitativo.



**bis(piridino-2-ilmetil)amina (76)**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados picolilamina (**73**) (2,16 g, 20 mmol), piridilcarboxialdeído (**74**) (2,14 g, 20 mmol), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (710 mg, 5 mmol) e diclorometano sob agitação. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina e após 24 horas de reação a análise mostrou completo consumo de picolilamina. O solvente foi retirado no evaporador rotatório e ao resíduo foram adicionados NaBH<sub>4</sub> (1,13 g, 30 mmol) e etanol absoluto. A reação foi deixada sob agitação por 24 horas. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e o sólido formado foi retirado por filtração simples. O resíduo foi acidificado com solução de HCl 0,1 M até atingir pH = 7. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. A substância **76** foi obtida como um óleo alaranjado com 89% de rendimento.

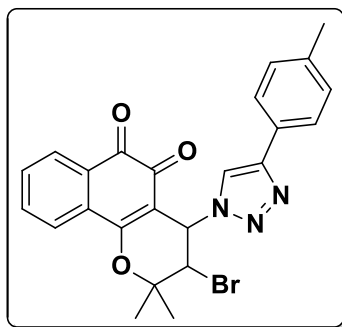


**N,N-bis(piridino-2-ilmetil)prop-2-in-1-amina (77)**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados **76** (1,5 g, 7,5 mmol), brometo de propargila (solução 80% em tolueno) (1,1 ml, 7,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 15 mmol) e 30 mL de acetonitrila seca sob agitação e refluxo por 12 horas. O solvente foi removido no evaporador rotatório, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura de diclorometano com metanol como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade. A substância **77** foi obtida como um óleo negro com 78% de rendimento.

### 5.3. Procedimento geral para síntese dos triazóis

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 1 mmol da azido quinona, 1,1 mmol do alcino,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (11,0 mg, 0,04 mmol), ascorbato de sódio (16 mg, 0,10 mmol) e uma mistura de diclorometano e água na proporção 1:1 (6 mL). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até a total formação do produto, que foi monitorada por cromatografia em camada fina. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, seca com  $\text{NaSO}_4$  e então concentrada no evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.



**3-bromo-2,2-dimetil-4-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona (41)**

**Aspecto:** Sólido alaranjado

**Rendimento:** 55%

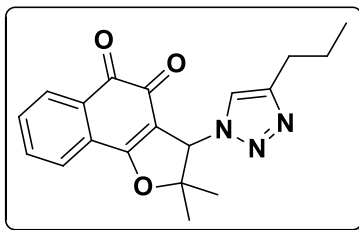
**Ponto de fusão:** 201-202 °C.

**I.V.:** (KBr) 1650 (C=O), 1605 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,11 (1H,  $J = 7,4$  Hz, d), 8,04 (1H, s), 7,93 (1H,  $J = 7,7$  Hz, d), 7,76-7,71 (3H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,27 – 7,20 (1H, m), 5,71 (1H,  $J = 8,8$  Hz, d), 5,07 (1H,  $J = 8,9$  Hz, d), 2,37 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,69 (3H, s).

**$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 177,6, 176,3, 162,4, 146,6, 137,6, 134,9, 132,0, 130,4, 130,3, 129,1, 128,9, 127,3, 125,5, 124,9, 122,1, 110,2, 83,2, 58,7, 53,9, 27,12, 20,9, 20,5.





**2,2-dimetil-3-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,3-diidronafto[1,2-b]furano-4,5-diona**  
(64)

**Aspecto:** Sólido alaranjado

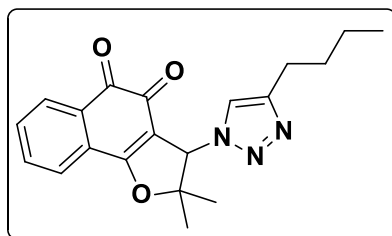
**Rendimento:** 93%

**Ponto de fusão:** 173-176 °C

**I.V.:** (KBr) 1635 (C=O), 1678 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,12-7,97 (1H, m), 7,93-7,45 (4H, m), 5,86 (1H, s), 2,55 (2H,  $J = 7,0$  Hz, t), 1,67 (3H, s), 1,61-1,49 (2H, m), 1,09 (3H, s), 0,82 (3H,  $J = 7,1$  Hz, t).

**$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 180,2, 174,6, 171,1, 148,0, 134,9, 133,2, 131,4, 129,7, 126,7, 125,6, 120,5, 111,4, 96,0, 66,6, 27,6, 27,5, 22,5, 20,9, 13,7.



**3-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-diidronafto[1,2-b]furano-4,5-diona**  
(65)

**Aspecto:** Sólido alaranjado

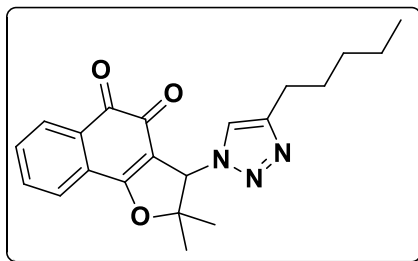
**Rendimento:** 92%

**Ponto de fusão:** 169-170 °C

**I.V.:** (KBr) 1627 (C=O), 1679 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,11 (1H,  $J = 8,3$  Hz, d), 7,88-7,62 (4H, m), 5,96 (1H, s), 2,65 (2H,  $J = 7,4$  Hz, t), 1,76 (3H, s), 1,68-1,50 (2H, m), 1,67-1,27 (6H, m), 0,88 (3H,  $J = 7,2$  Hz, t).

**$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 180,0, 174,4, 170,9, 148,0, 134,7, 133,0, 131,2, 129,5, 126,6, 125,4, 120,3, 111,3, 95,8, 66,4, 31,2, 27,4, 25,1, 22,0, 20,7, 13,6.



**2,2-dimetil-3-(4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,3-diidronafto[1,2-b]furano-4,5-diona**  
(66)

**Aspecto:** Sólido marrom

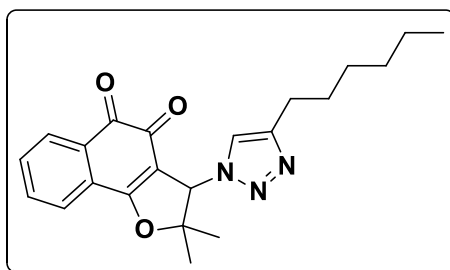
**Rendimento:** 88%

**Ponto de fusão:** 155-156 °C

**I.V.:** (KBr) 1668 (C=O), 1697 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,04 (1H,  $J = 6,5$  Hz, d), 7,82-7,52 (4H, m), 5,87 (1H, s), 2,57 (2H,  $J = 7,5$  Hz, t), 1,68 (3H, s), 1,56 (6H, m), 1,10 (3H, s), 0,86-0,67 (3H, m).

**$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 180,0, 174,4, 170,8, 148,1, 134,6, 133,0, 131,3, 129,5, 126,6, 125,3, 120,2, 111,4, 95,8, 66,5, 31,2, 28,7, 27,4, 25,4, 22,1, 20,8, 13,7.



**3-(4-hexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-diidronafto[1,2-b]furano-4,5-diona**  
(67)

**Aspecto:** Sólido marrom

**Rendimento:** 95%

**Ponto de fusão:** 143-146 °C

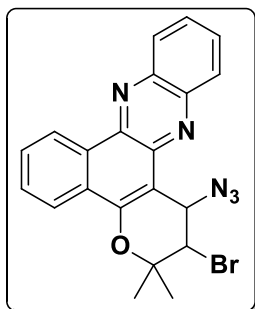
**I.V.:** (KBr) 1647 (C=O), 1606 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,99 (1H,  $J = 7,0$  Hz, d), 7,68-7,59 (4H, m), 5,84 (1H, s), 2,54 (2H,  $J = 14,6$  Hz, t), 1,64 (3H, s), 1,64-0,9 (11H, m), 0,73-0,58 (3H, m).

**$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 180,1, 174,5, 171,0, 148,2, 134,8, 133,2, 131,3, 129,6, 126,6, 125,5, 120,4, 111,4, 95,9, 66,5, 31,3, 29,1, 28,7, 27,5, 25,5, 22,4, 20,8, 13,9.

#### 5.4. Procedimento geral para síntese de fenazinas

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 0,5 mmol da *orto*-naftoquinona escolhida, 1,2-fenilenodiamina (60 mg, 0,55 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1 mmol) e 3 mL de ácido acético glacial sob agitação constante. A análise por cromatografia em camada fina mostrou total consumo da quinona de partida. A mistura foi vertida em água gelada e o precipitado resultante foi filtrado a vácuo e purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.



**1-azido-2-bromo-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (36)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

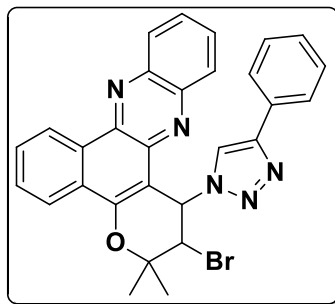
**Rendimento:** 72%

**Ponto de fusão:** 154-156 °C

**I.V.:** (KBr) 2102 (N<sub>3</sub>) 1633 (C=N), 3061 (C=C), 760 (Ar-CH<sub>3</sub>), 2975 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,36 (1H, *J* = 7,2 Hz, d), 8,43-8,19 (3H, m), 7,94-7,72 (4H, m), 5,80 (1H, *J* = 5,5 Hz, d), 4,48 (1H, *J* = 5,5 Hz, d), 2,08 (3H, s), 1,80 (3H, m).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 143,2, 142,1, 140,8, 140,6, 140,0, 131,6, 129,8, 129,4, 129,8, 128,8, 125,2, 122,0, 107,9, 107,3, 83,2, 79,0, 66,9, 61,4, 57,0, 26,2, 24,2.



**2-bromo-3,3-dimetil-1-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,3-diidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (42)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

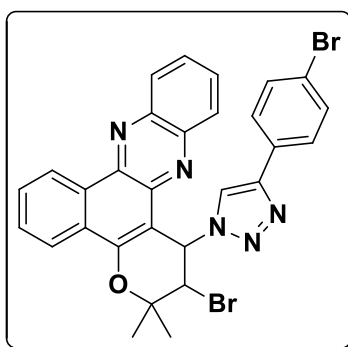
**Rendimento:** 82%

**Ponto de fusão:** 249-250 °C

**I.V.:** (KBr) 1603 (C=N), 3133 (C=C), 760 (Ar-CH<sub>3</sub>), 2912 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,26 (1H, *J* = 6,5 Hz, d), 8,30 (1H, *J* = 8,8 Hz, d), 8,17-8,12 (1H, m), 8,08 (1H, s), 7,89-7,71 (5H, m), 7,67-7,51 (2H, m), 7,34-7,18 (3H, m), 6,60 (1H, *J* = 8,1 Hz, d), 5,16 (1H, *J* = 8,1 Hz, d), 1,70 (3H, s), 1,65 (3H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 153,2, 146,5, 142,3, 142,1, 140,7, 140,2, 132,2, 131,0, 130,3, 130,2, 129,7, 129,6, 129,3, 128,9, 128,8, 128,1, 125,9, 125,5, 123,4, 122,6, 106,6, 80,8, 61,2, 57,2, 27,7, 21,3.



**2-bromo-1-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (43)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

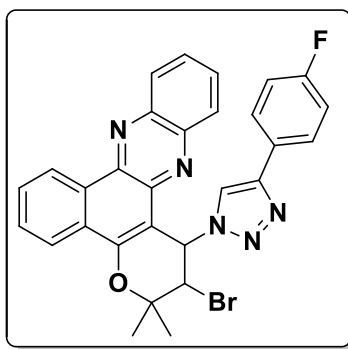
**Rendimento:** 75%

**Ponto de fusão:** 232-235 °C

**I.V.:** (KBr) 1633 (C=N), 3124 (C=C), 773 (Ar-CH<sub>3</sub>), 2922 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,35 (1H, *J* = 9,1 Hz, d), 8,41-8,36 (1H, m), 8,29-8,20 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,93-7,78 (3H, m), 7,75-7,62 (4H, m), 7,57-7,46 (2H, m), 6,66 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 5,21 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 1,80 (3H, s), 1,73 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154,2, 146,5, 143,3, 143,2, 141,7, 141,2, 133,2, 131,5, 131,3, 130,9, 130,8, 130,7, 130,3, 129,8, 129,1, 128,5, 126,7, 124,5, 123,8, 122,9, 107,6, 81,91, 62,4, 58,3, 28,8, 22,7.



**2-bromo-1-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-benzo[*a*]pirano[2,3-*c*]fenazina (44)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

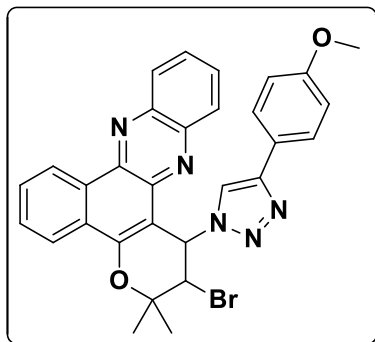
**Rendimento:** 78%

**Ponto de fusão:** 263°C

**I.V.:** (KBr) 1484 (C=N), 2915 (C=C-H), 776 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3127 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,34 (1H, *J* = 9,0 Hz, d), 8,39 (1H, *J* = 9,0 Hz, d), 8,24 (1H, s), 8,22 (1H, *J* = 7,8 Hz, d), 7,89-7,81 (3H, m), 7,80-7,67 (4H, m), 7,07 (2H, *J* = 8,6 Hz, t), 6,67 (1H, *J* = 8,5 Hz, d), 5,20 (1H, *J* = 8,4 Hz, d), 1,82 (3H, s), 1,73 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 152,8, 145,3, 141,8, 141,9, 140,4, 139,9, 130,0, 129,4 (*J* = 14,3 Hz, d), 129,0, 128,4, 127,8, 127,3 (*J* = 8,0 Hz, d), 125,2, 123,2, 122,4, 115,7, 115,5, 106,5, 80,7, 61,0, 57,2, 29,6, 27,6, 20,6.



**2-bromo-1-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (45)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

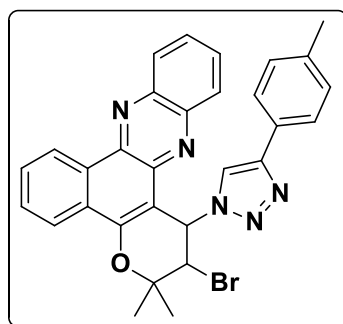
**Rendimento:** 82%

**Ponto de fusão:** 248-249°C

**I.V.:** (KBr) 1494 (C=N), 2981 (C=C), 1252 (Ar-O-CH<sub>3</sub>), 3124 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,30 (1H, *J* = 6,1 Hz, d), 8,36 (1H, *J* = 7,2 Hz, d), 8,19-8,16 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,85-7,81 (3H, m), 7,73-7,63 (4H, m), 6,90 (2H, *J* = 8,6 Hz, d), 6,65 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 5,20 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 3,78 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,71 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 159,6, 153,0, 149,8, 146,3, 142,3, 142,1, 140,6, 140,1, 136,4, 130,0, 130,2, 129,7, 129,6, 129,2, 128,7, 128,1, 127,1, 125,5, 124,0, 123,7, 123,4, 122,1, 114,4, 106,8, 80,9, 61,1, 57,5, 55,5, 27,8, 21,1.



**2-bromo-3,3-dimetil-1-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,3-diidro-1H-benzo[a]pirano[2,3-c]fenazina (46)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

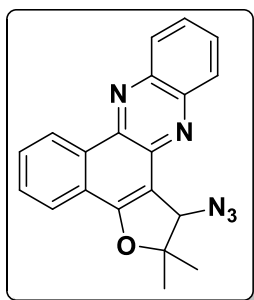
**Rendimento:** 77%

**Ponto de fusão:** 246-248°C

**I.V.:** (KBr) 1418 (C=N), 2915 (C=C), 770 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3127 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9,33 (1H, *J* = 8,5 Hz, d), 8,38 (1H, *J* = 7,0 Hz, d), 8,21 (1H, *J* = 7,6 Hz, d), 8,16 (1H, s), 7,94-7,81 (3H, m), 7,73-7,68 (4H, m), 7,18 (2H, *J* = 8,0 Hz, d), 6,65 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 5,21 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 2,34 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,72 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 153,1, 146,6, 142,3, 142,1, 140,7, 140,1, 137,9, 132,1, 130,3, 130,3, 129,7, 129,6, 129,3, 128,8, 128,2, 128,1, 125,8, 125,5, 123,4, 122,4, 106,8, 80,9, 61,2, 57,4, 27,8, 21,5, 21,1.



**1-azido-2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[*a*]furo[2,3-*c*]fenazina (51)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

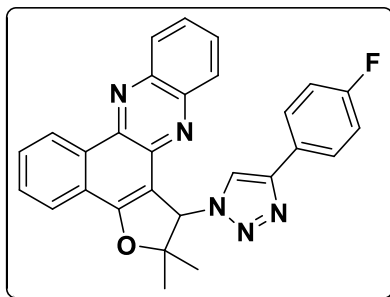
**Rendimento:** 77%

**Ponto de fusão:** 246-248°C

**I.V.:** (KBr) 1418 (C=N), 2915 (C=C), 770 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3127 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9,39 (1H, *J* = 8,6 Hz, d), 8,33 – 8,21 (2H, m), 8,11 (1H, *J* = 8,7 Hz, d), 7,86 – 7,76 (4H, m), 5,40 (1H, s), 1,78 (1H, s), 1,61 (1H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 159,3, 142,8, 142,7, 141,2, 140,5, 132,9, 130,3, 129,9, 129,5, 128,9, 128,6, 126,2, 124,5, 123,2, 92,3, 69,9, 27,6, 22,7.



**1-(4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina (59)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

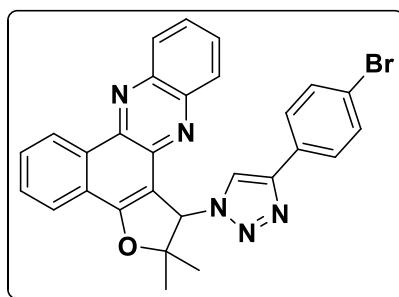
**Rendimento:** 82%

**Ponto de fusão:** 291-293°C

**I.V.:** (KBr) 1596 (C=N), 3091 (C=C), 1428 (C-F), 3412 (C-H)  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 9,45 (1H,  $J = 8,0$  Hz, d), 8,29-8,24 (1H, m), 8,21 (1H,  $J = 7,7$  Hz, d), 8,03-7,98 (1H, m), 7,93 (1H,  $J = 7,5$  Hz, t), 7,86 (1H,  $J = 7,2$  Hz, t), 7,76-7,71 (2H, m), 7,65-7,59 (2H, m), 7,28 (1H, s), 6,95 (2H,  $J = 8,5$  Hz, t), 6,70 (1H, s), 1,83 (3H, s), 1,36 (3H, s).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 160,2, 146,5, 142,7, 141,6, 140,9, 140,5, 130,2, 130,0, 129,9, 129,6, 128,8, 127,3, 127,3, 126,2, 123,2, 118,6, 115,7 ( $J = 22,6$  Hz, d), 108,8, 92,8, 68,7, 27,9, 21,5.



**1-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina (60)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

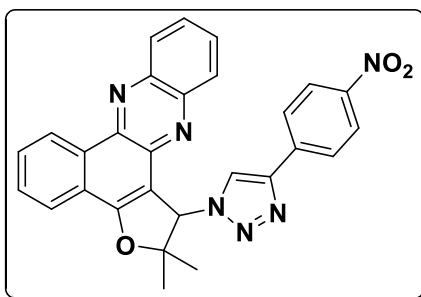
**Rendimento:** 68%



**Ponto de fusão:** 297-299°C

**I.V.:** (KBr) 1596 (C=N), 2988 (C=C), 1047 (C-Br), 3081 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,48 (1H, *J* = 7,5 Hz, d), 8,29 (1H, *J* = 5,1 Hz, d), 8,23 (1H, *J* = 7,7 Hz, d), 8,11-8,06 (1H, m), 7,93 (2H, *J* = 26,2, 7,2 Hz, dt), 7,82-7,70 (2H, m), 7,55 (2H, *J* = 8,3 Hz, d), 7,41 (2H, *J* = 8,3 Hz, d), 7,33 (1H, s), 6,72 (1H, s), 1,83 (3H, s), 1,35 (3H, s).



**2,2-dimetil-1-(4-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-diidrobenzo[*a*]furo[2,3-*c*]fenazina (61)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

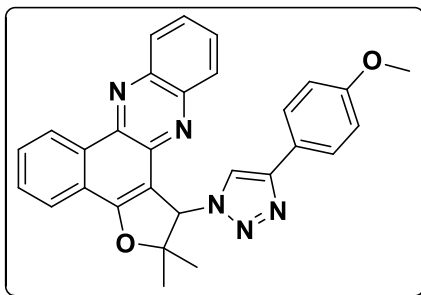
**Rendimento:** 65%

**Ponto de fusão:** 289-291°C

**I.V.:** (KBr) 1336 (NO<sub>2</sub>), 1517 (C-NO<sub>2</sub>), 3073 (C=C), 756 (Ar-NO<sub>2</sub>), 3412 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,46 (1H, *J* = 8,3 Hz, d), 8,28-7,84 (8H, m), 7,78-7,58 (3H, m), 7,48 (1H, s), 6,76 (1H, s), 1,38 (3H, s), 1,27 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 160,2, 146,8, 144,8, 142,4, 140,2, 129,8, 129,5, 128,6, 128,5, 128,5, 126,0, 125,9, 123,9, 123,8, 123,1, 113,8, 108,3, 92,5, 92,5, 68,7, 68,4, 55,0, 29,4, 27,4, 21,4.



**1-(4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina (62)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

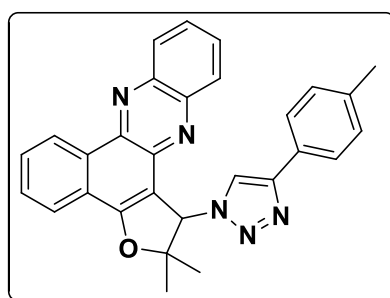
**Rendimento:** 78%

**Ponto de fusão:** 269-270°C

**I.V.:** (KBr) 1597 (C=N), 3094 (C=C), 1247 (Ar-O-CH<sub>3</sub>), 3413 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 9,46 (1H, *J* = 8,0 Hz, d), 8,34-8,19 (2H, m), 8,08-7,84 (4H, m), 7,80-7,70 (2H, m), 7,66-7,54 (2H, m), 6,81 (2H, *J* = 8,5 Hz, d), 6,72 (1H, s), 3,74 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,36 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 160,2, 159,4, 147,2, 142,6, 141,6, 140,9, 140,4, 130,2, 129,9, 129,8, 129,6, 128,9, 128,8, 126,9, 126,2, 124,1, 123,2, 118,0, 114,0, 108,9, 92,9, 68,6, 55,2, 27,9, 21,5.



**2,2-dimetil-1-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina (63)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

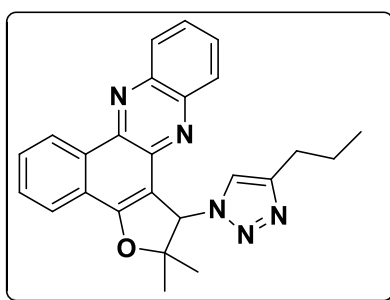
**Rendimento:** 72%

**Ponto de fusão:** 269-271°C

**I.V.:** (KBr) 1633 (C=N), 3095 (C=C), 756 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3413 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,48 (1H, *J* = 6,9 Hz, d), 8,30-8,21 (2H, m), 8,08-7,83 (3H, m), 7,79-7,69 (2H, m), 7,62-7,51 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,08 (2H, *J* = 6,3 Hz, d), 6,72 (1H, s), 2,28 (3H, s), 1,83 (3H, s), 1,35 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 147,4, 142,7, 141,6, 140,8, 140,4, 137,8, 133,3, 130,2, 129,9, 129,8, 129,6, 129,3, 129,0, 128,8, 127,7, 126,2, 125,4, 124,1, 123,2, 118,5, 108,8, 92,8, 68,7, 29,7, 27,5, 21,5, 21,1.



**2,2-dimetil-1-(4-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-diidrobenzo[*a*]furo[2,3-*c*]fenazina**  
**(68)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

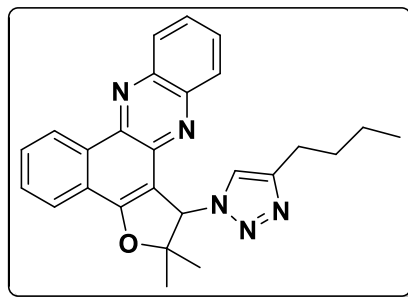
**Rendimento:** 72%

**Ponto de fusão:** 278-280°C

**I.V.:** (KBr) 1596 (C=N), 2925 (C=C), 753 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3107 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,44 (1H, *J* = 6,5 Hz, d), 8,32-8,24 (1H, m), 8,21 (1H, *J* = 6,6 Hz, d), 8,04-7,84 (3H, m), 7,80-7,72 (2H, m), 6,98 (1H, s), 6,62 (1H, s), 2,61-2,48 (2H, m), 1,81 (3H, s), 1,55 (2H, *J* = 14,7 e 7,3 Hz, dt), 1,29 (3H, s), 0,80 (3H, *J* = 7,3 Hz, t).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 159,5, 147,1, 142,1, 141,2, 140,4, 139,8, 132,6, 129,7, 129,5, 129,3, 129,2, 128,2, 128,2, 125,6, 123,6, 122,7, 119,9, 108,4, 92,2, 67,9, 27,1, 27,0, 21,9, 20,8, 13,0.



**1-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina (69)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

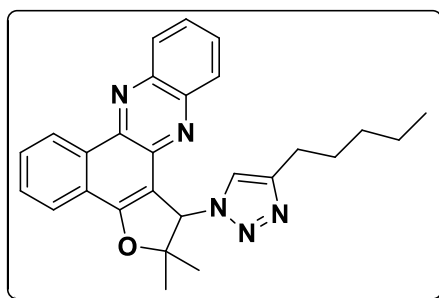
**Rendimento:** 73%

**Ponto de fusão:** 269-270°C

**I.V.:** (KBr) 1596 (C=N), 2955 (C=C), 763 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3071 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,43 (1H, *J* = 7,9 Hz, d), 8,28 (1H, *J* = 3,5 and 7,3 Hz, dd), 8,21 (1H, *J* = 7,6 Hz, d), 8,00-7,87 (3H, m), 7,81-7,76 (2H, m), 7,05 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,65-2,51 (2H, m), 1,82 (3H, s), 1,57-1,44 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,21 (2H, m), 0,79 (3H, *J* = 7,3 Hz, t).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 159,5, 147,2, 142,0, 141,2, 140,3, 139,7, 132,5, 129,7, 129,5, 129,3, 129,1, 128,2, 123,6, 122,7, 125,6, 125,4, 119,9, 108,6, 92,1, 67,2, 30,8, 27,1, 24,7, 21,5, 20,8, 13,2.



**2,2-dimetil-1-(4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina (70)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

**Rendimento:** 85%

**Ponto de fusão:** 261-263°C

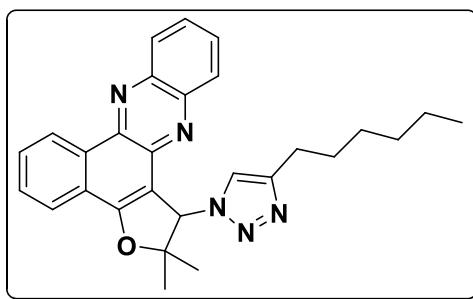


UFMG

**I.V.:** (KBr) 1597 (C=N), 2958 (C=C), 760 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3072 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,43 (1H, *J* = 7,8 Hz, d), 8,28 (1H, *J* = 6,6 e 3,1 Hz, dd), 8,21 (1H, *J* = 7,6 Hz, d), 8,05-7,84 (3H, m), 7,77 (2H, *J* = 6,6 e 3,1 Hz, dd), 7,01 (1H, s), 6,62 (1H, s), 2,67-2,47 (2H, m), 1,82 (3H, s), 1,63-1,43 (2H, m), 1,30 (3H, s), 1,24-1,11 (4H, m), 0,75 (3H, *J* = 6,6 Hz, t).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 159,8, 147,6, 142,3, 141,5, 140,6, 140,0, 132,9, 129,9, 129,8, 129,6, 129,4, 128,5, 125,9, 125,8, 123,9, 123,0, 120,2, 108,7, 92,5, 68,2, 30,9, 28,6, 27,4, 25,3, 21,9, 21,1, 13,7.



**1-(4-hexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[*a*]furo[2,3-*c*]fenazina (71)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

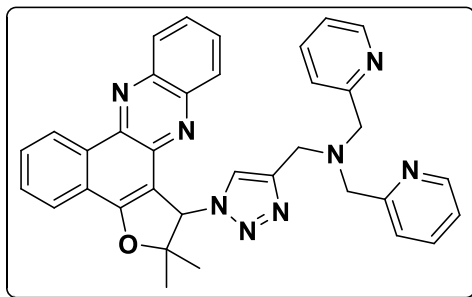
**Rendimento:** 81%

**Ponto de fusão:** 259°C

**I.V.:** (KBr) 1612 (C=N), 2955 (C=C), 763 (Ar-CH<sub>3</sub>), 3071 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,45 (1H, *J* = 7,8 Hz, d), 8,33-8,24 (1H, m), 8,20 (1H, *J* = 7,5 Hz, d), 8,04 (1H, *J* = 6,2 and 3,6 Hz, dd), 7,90 (2H, *J* = 24,8 and 7,0 Hz, dt), 7,76 (2H, *J* = 6,5 and 3,4 Hz, dd), 6,84 (1H, s), 6,64 (1H, s), 2,68-2,44 (2H, m), 1,79 (3H, s), 1,53-1,42 (2H, m), 1,28 (3H, s), 1,19-1,06 (6H, m), 0,73 (3H, *J* = 6,5 Hz, t).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 160,0, 148,0, 142,7, 141,7, 140,8, 140,4, 133,2, 130,1, 129,9, 129,7, 129,6, 128,9, 128,7, 126,1, 124,1, 123,2, 119,9, 109,0, 92,8, 68,4, 31,3, 29,1, 28,6, 27,5, 25,6, 22,3, 21,3, 13,8.



**1-(1-(2,2-dimetil-1,2-diidrobenzo[a]furo[2,3-c]fenazina-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N,N-bis(piridino-2-ilmethyl)metanamina (78)**

**Aspecto:** Sólido amarelo

**Rendimento:** 71%

**Ponto de fusão:** 170-171°C

**I.V.:** (KBr) 1638 (C=N), 1644 (C-N), 759 (Ar-CH<sub>3</sub>), 2927 (C-H) cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,51 (1H, *J* = 7,3 Hz, d), 8,36–8,34 (2H, m), 8,32 – 8,24 (2H, m), 8,04–7,90 (3H, m), 7,77-7,66 (2H, m), 7,40 (2H, *J* = 7,7 e 1,8 Hz, td), 7,26 (1H, s), 7,24 (2H, *J* = 7,8 Hz, d), 7,03 – 7,00 (2H, m), 6,71 (1H, s), 3,85 (1H, *J* = 14,5 Hz, d), 3,76 (1H, *J* = 14,5 Hz, d), 3,71 (2H, *J* = 14,3 Hz, d), 3,67 (2H, *J* = 14,4 Hz, d), 1,85 (3H, s), 1,35 (3H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 160,13, 158,97, 148,86, 144,52, 142,63, 141,75, 140,94, 140,34, 136,18, 133,31, 129,99, 129,65, 128,70, 126,18, 124,18, 123,32, 122,99, 122,63, 121,83, 108,70, 92,67, 68,82, 59,38, 48,97, 27,81, 21,68.

## 5.5. Atividade antimicrobiana

### 5.5.1. Isolamento e preparação das cepas

A atividade antimicrobiana dos compostos **5-15** e **18-38** foram avaliadas contra cepas H37Rv (ATCC 27294) de *Mycobacterium tuberculosis* pan-suscetíveis. As suspensões bacterianas foram preparadas em água estéril contendo esferas de vidro de 3 mm. A suspensão foi homogeneizada por agitação e a turvação foi ajustada de acordo com um tubo de escala de McFarland (3,2 x 10<sup>6</sup> ufc mL<sup>-1</sup>). O inóculo foi preparado diluindo a suspensão bacteriana, na proporção de 1:20 em meio Middlebrook 7H9 (Difco - Becton, Dickinson) enriquecido com 10% de ácido oleico, albumina, dextrose e catalase (OADC-

BBL ®). Os isolados foram mantidos em meio Ogawa-Kudoh por 14 dias de crescimento numa estufa a 37°C.

### 5.5.2. Determinação da concentração mínima inibitória

O método utilizado para a determinação da atividade antimicrobacteriana foi o REMA (Resazurin Microtitre Assay), utilizando a resazurina como indicador de viabilidade celular, com indicação de atividade através da sua oxi-redução no meio biológico de ensaio. Resumidamente, 200 mL de água esterilizada foram adicionados a todos os poços exteriores perimetrais aos 96 poços estéreis da placa para minimizar a evaporação nos poços de teste durante a incubação. Em seguida, 100 mL de caldo Middlebrook 7H9 (Disco Laboratories) foi colocado em cada poço de teste da placa, e uma diluição em série dos compostos foi feita sobre a mesma, com as concentrações variando na faixa de 200-6,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Um volume de 100  $\mu\text{L}$  do inóculo foi adicionado a cada poço e houve incubação a 37 °C durante sete dias. Em seguida, 30 mL de solução de resazurina foram adicionados a cada poço e a placa voltou para a incubadora por mais dois dias. A alteração no estado oxidado (cor azul) para o estado reduzido (rosa) foi classificada como o crescimento bacteriano. A concentração mínima inibitória (CMI) foi definida como a menor concentração de composto que inibiu o crescimento bacteriano, impedindo uma mudança de cor de azul para rosa.

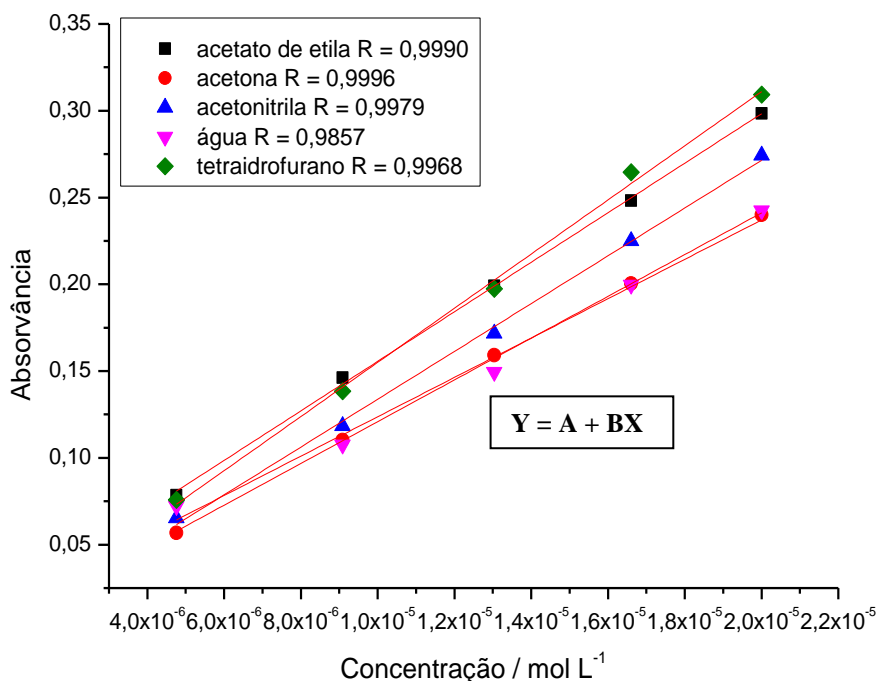
## 5.6. Procedimentos para a preparação das soluções e execução das medidas

### 5.6.1. Solvatocromismo

Preparou-se uma solução estoque da substância **78** em acetonitrila, com concentração igual a  $0,99 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (5,8 mg em 100 mL). Desta solução, foram transferidos 200  $\mu\text{L}$  para balões de 10 mL. Foi esperado até que a acetonitrila evaporasse, e os balões foram preenchidos com os seguintes solventes: acetato de etila, tetraidrofurano, água, acetona e acetonitrila. usados nas medidas de solvatocromismo, resultando em uma solução de concentração igual a  $1,99 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ . As soluções com diferentes solventes foram usadas para aquisição dos espectros de absorção e emissão.

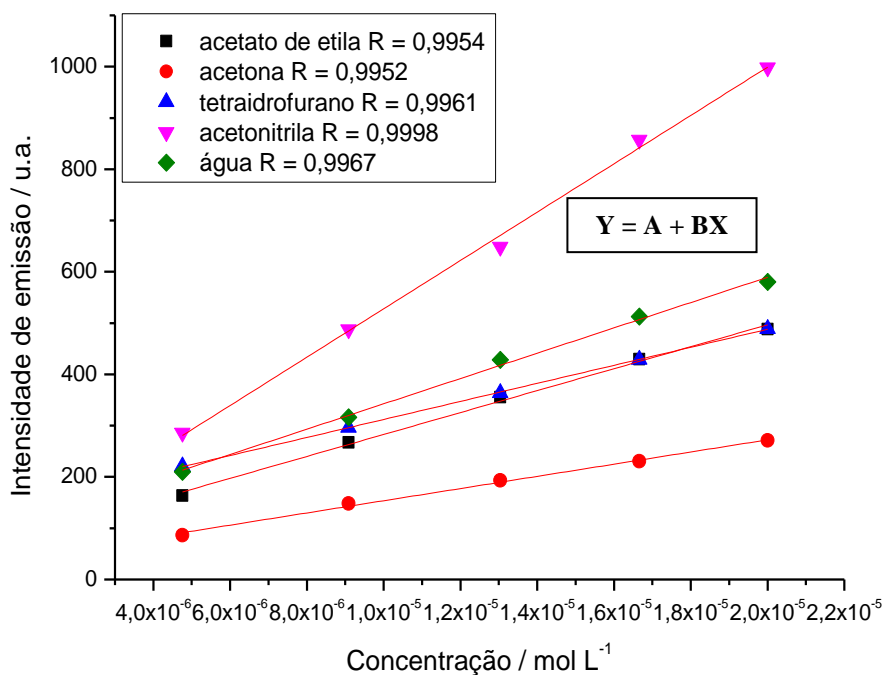
### 5.6.2. Coeficiente de absorção e emissão

Foi preparada uma solução estoque da substância **78** em acetonitrila, com concentração igual a  $0,99 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  (5,8 mg em 100 mL). Desta solução. Foram transferidos 200, 300, 400, 500 e 600  $\mu\text{L}$  para balões de 10 mL, de modo a obter concentrações iguais a  $1,99 \times 10^{-6}$ ,  $2,97 \times 10^{-6}$ ,  $3,96 \times 10^{-6}$ ,  $4,95 \times 10^{-6}$  e  $5,94 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ . Com essas soluções foram feitas medidas de absorção e emissão, e foram construídas curvas analíticas relacionando máximo de absorção e emissão versus concentração. Por meio de regressão linear, as equações das retas foram obtidas para cada solvente. Como o caminho ótico da cubeta usada mede 1 cm, o próprio valor de inclinação da reta é o valor do coeficiente de absorção e emissão (Figuras 39 e 40).



**Figura 39:** Curvas analíticas para determinação dos coeficientes de absorção.





**Figura 40:** Curvas analíticas para determinação dos coeficientes de emissão.

### 5.6.3. Rendimento quântico

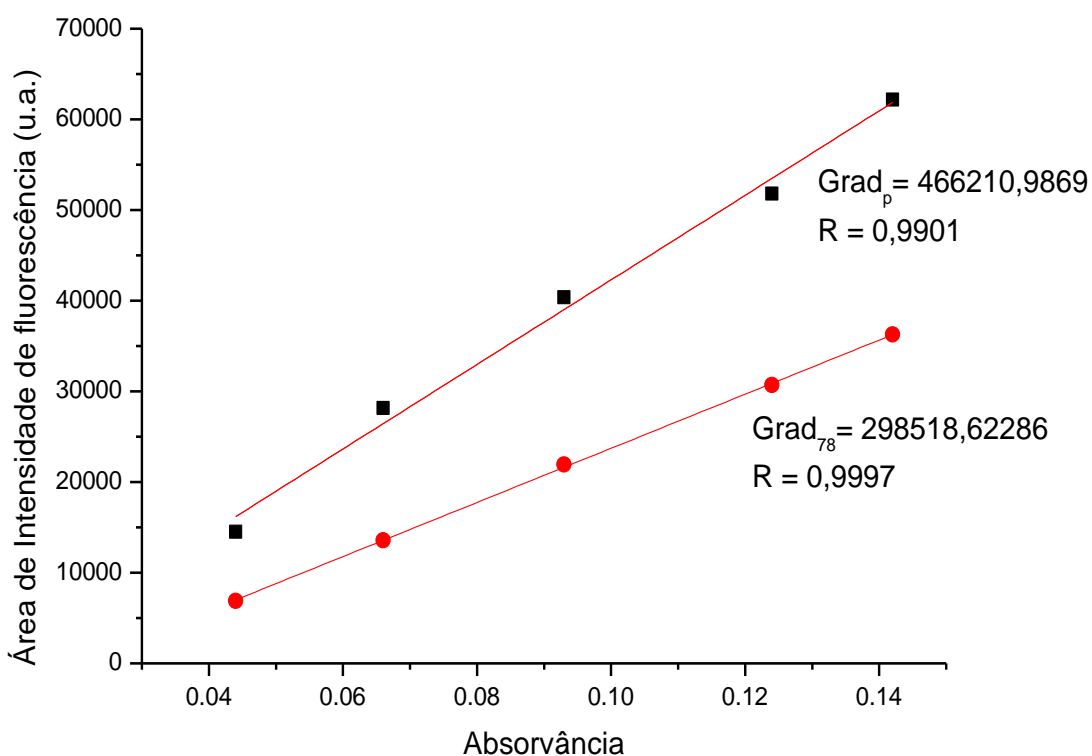
#### Sulfato de quinina

Preparou-se uma solução de sulfato de quinina com concentração igual a  $5,0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> (19,57 mg em 100 mL), utilizando uma solução de ácido sulfúrico 0,1 M como solvente. Em uma cubeta foram adicionados 2,0 mL da solução de ácido sulfúrico, e foram adicionados diretamente na cubeta volumes constantes de 20 µL, originando soluções com concentrações iguais a  $4,95 \times 10^{-6}$ ,  $9,80 \times 10^{-6}$ ,  $1,45 \times 10^{-5}$ ,  $1,92 \times 10^{-5}$  e  $2,38 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>. A cada adição feita, foram obtidos os espectros de absorção e emissão, dando origem à primeira reta do gráfico da Figura 41.

#### Substância 78

Foi preparada uma solução estoque da substância **78** em acetonitrila, com concentração igual a  $0,99 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> (5,8 mg em 100 mL). Foram transferidos 100, 150,

200, 250 e 300  $\mu\text{L}$  diretamente para a cubeta, e o volume foi completado para 2,5 mL, originando concentrações iguais a  $3,96 \times 10^{-6}$ ,  $5,94 \times 10^{-6}$ ,  $7,92 \times 10^{-6}$ ,  $9,90 \times 10^{-6}$  e  $1,18 \times 10^{-5}$  mol  $\text{L}^{-1}$ . Foram obtidos os espectros de absorção e emissão destas soluções, dando origem à segunda reta do gráfico da Figura 41.



**Figura 41:** Gráfico de regressão linear para medidas relacionadas ao padrão de sulfato de quinina (quadrados) ( $C = 4,95 \times 10^{-6}$ ,  $9,80 \times 10^{-6}$ ,  $1,45 \times 10^{-5}$ ,  $1,92 \times 10^{-5}$  e  $2,38 \times 10^{-5}$  mol  $\text{L}^{-1}$ ) e a substância **78** (círculos) ( $C = 3,96 \times 10^{-6}$ ,  $5,94 \times 10^{-6}$ ,  $7,92 \times 10^{-6}$ ,  $9,90 \times 10^{-6}$  e  $1,18 \times 10^{-5}$  mol  $\text{L}^{-1}$ ) (8,5: 1,5 água/acetoneitrila).

#### 5.6.4. Estudos com metais

Foram preparadas soluções estoque de todos os sais de metais com concentração igual a  $10^{-3}$  mol  $\text{L}^{-1}$ , Essa concentração foi escolhida devido à dificuldade em pesar massas muito pequenas dos sais na balança, evitando assim erros no preparo das amostras. A

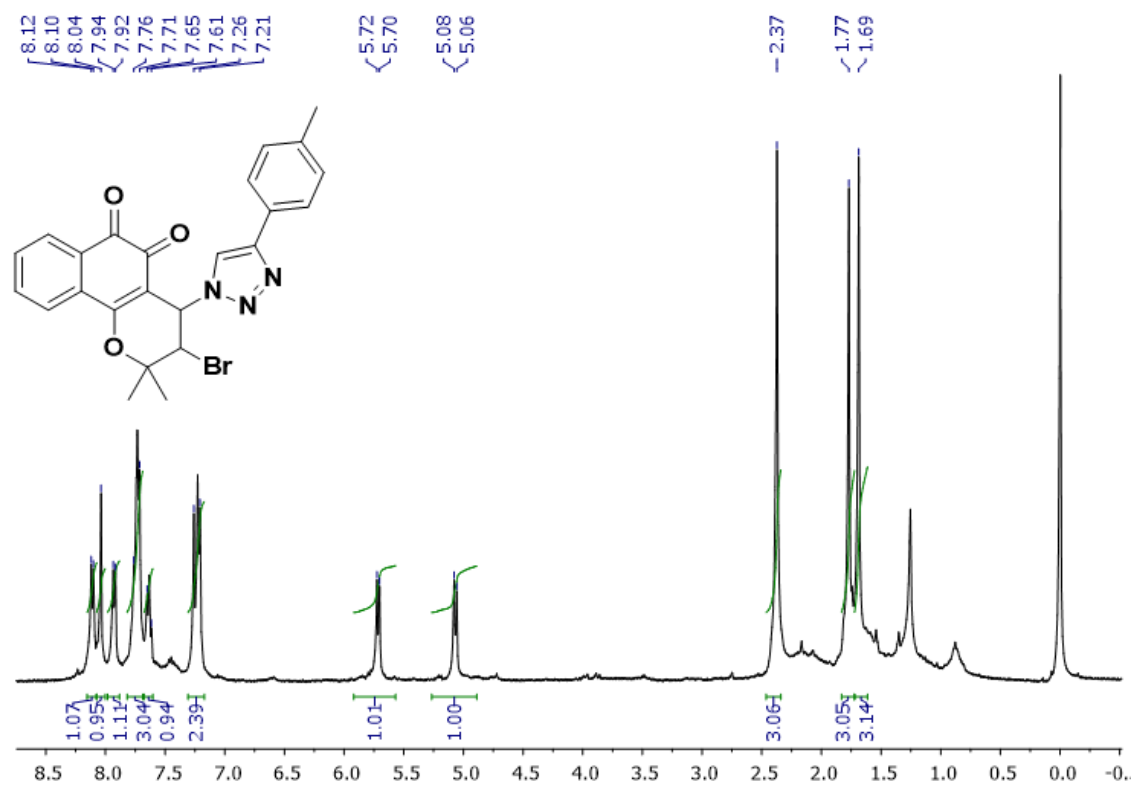
massa de cada sal usada para o preparo das soluções estoque se encontra na Tabela 3. As massas foram transferidas para balões de 100 mL.

**Tabela 3:** Quantidades dos sais pesadas para preparo das soluções estoque dos íons metálicos.

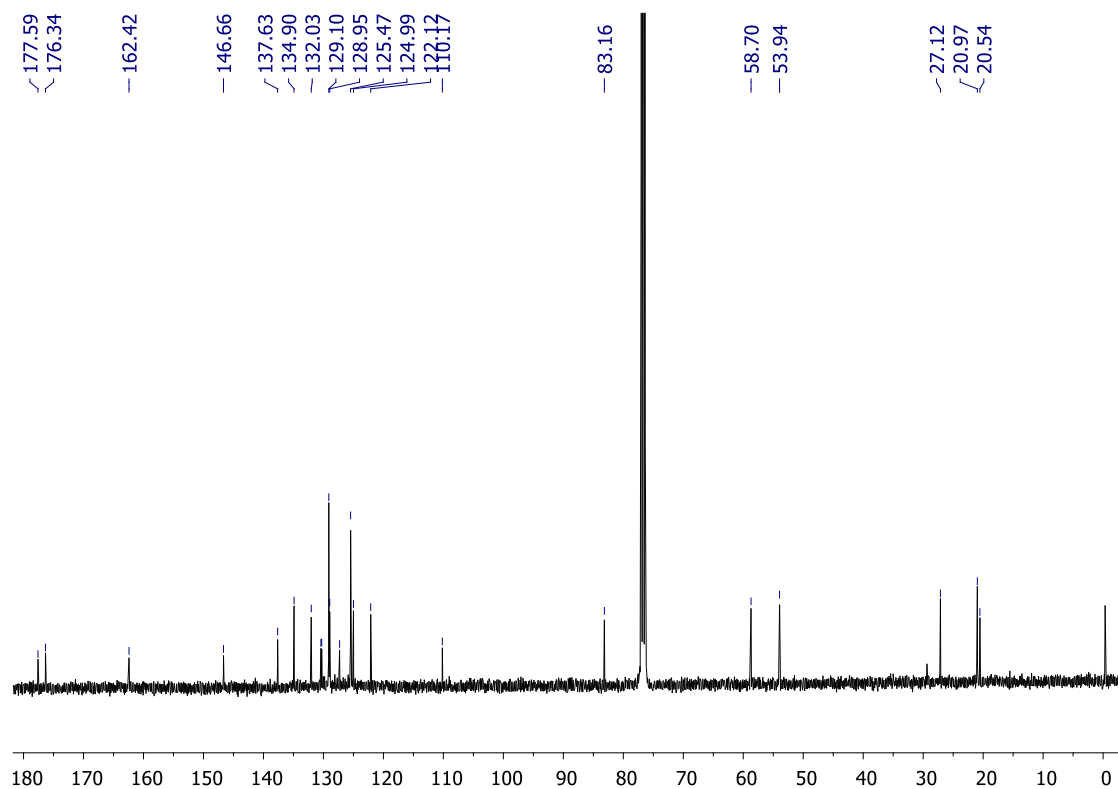
Sais	Peso (mg)
CdCl <sub>2</sub>	18,3
CaCl <sub>2</sub>	12,0
CoCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	23,8
CuCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	17,0
FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	27,0
HgCl <sub>2</sub>	27,2
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	20,3
NaCl	29
NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	23,7
AgOAc	16,7
Pb(OAc) <sub>2</sub>	32,5
ZrCl <sub>4</sub>	23,3

Para a obtenção das medidas, as soluções contendo os íons metálicos e a substância **78** foram preparadas diretamente na cubeta. Foram transferidos 300 µL da solução estoque para a cubeta. Foram transferidos volumes correspondentes aos equivalentes desejados das soluções estoque dos íons metálicos para a cubeta, e o volume foi completado com água (2,5 mL), resultando em soluções com concentrações iguais a 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup>. A solução resultante foi deixada sob agitação com a ajuda de uma pequena barra magnética por um minuto, antes da execução das leituras.

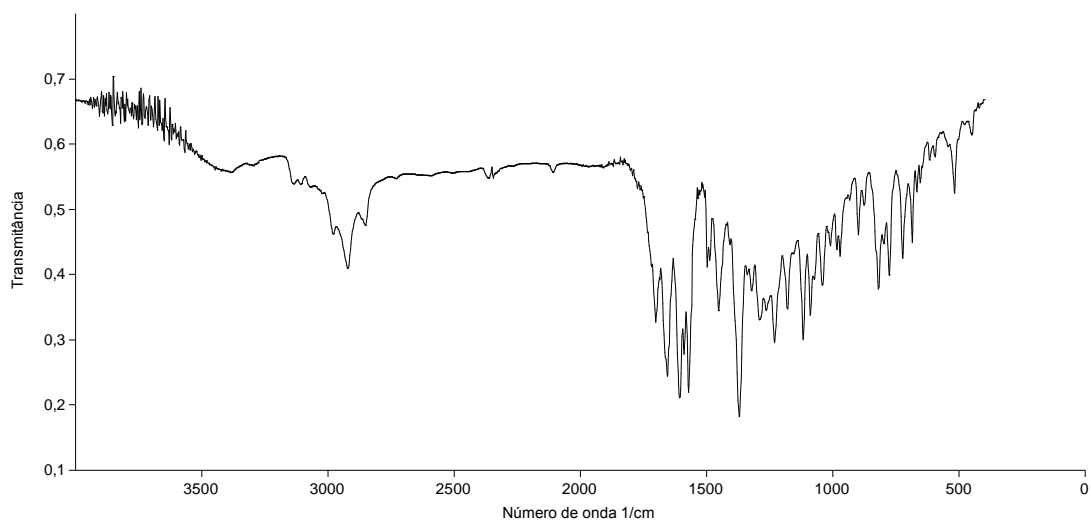
# Espectros e dados cristalográficos



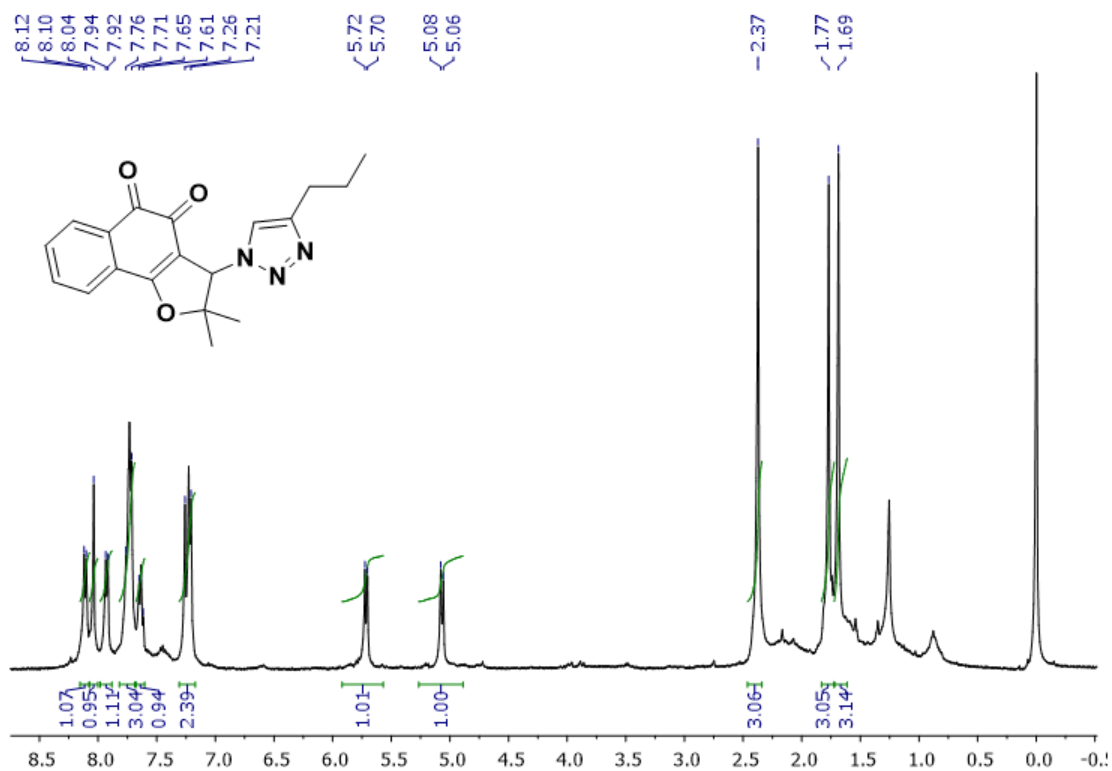
**Figura 42:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **41**.



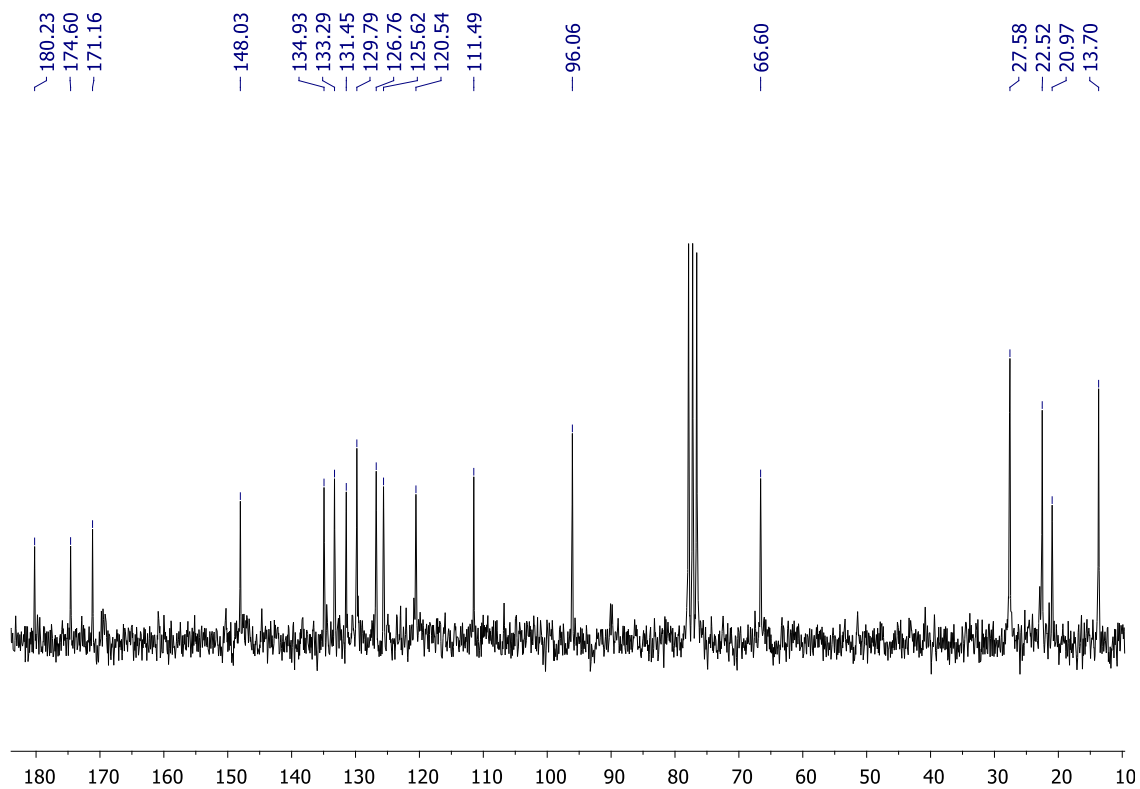
**Figura 43:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **41**.



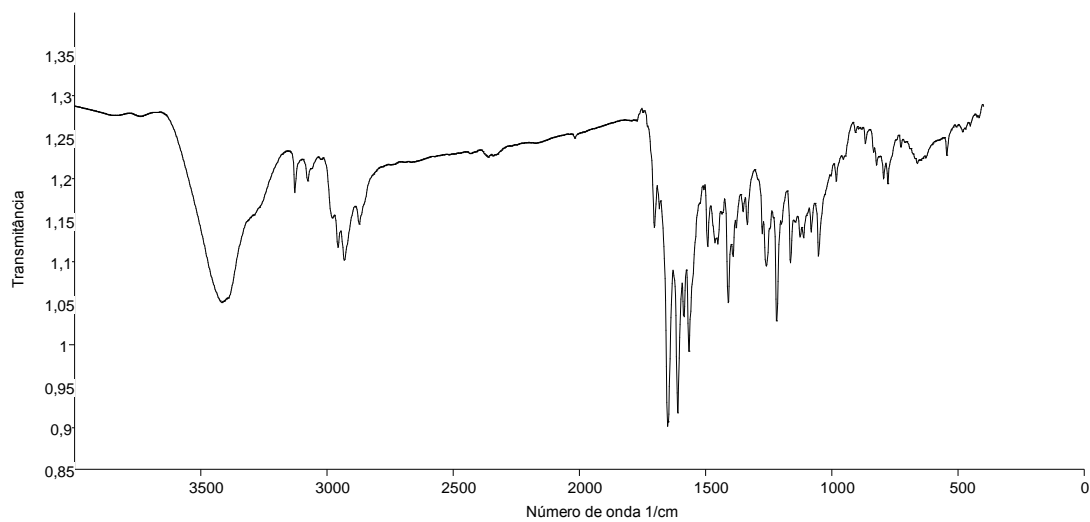
**Figura 44:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **41**.



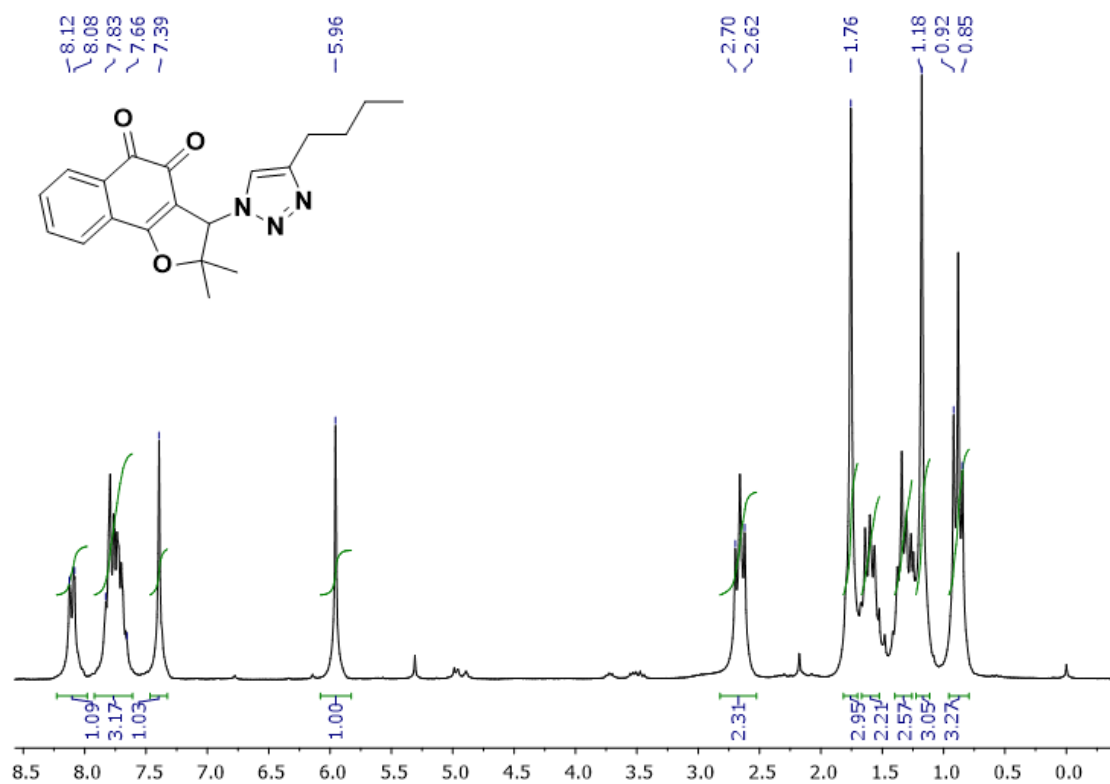
**Figura 45:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **64**.



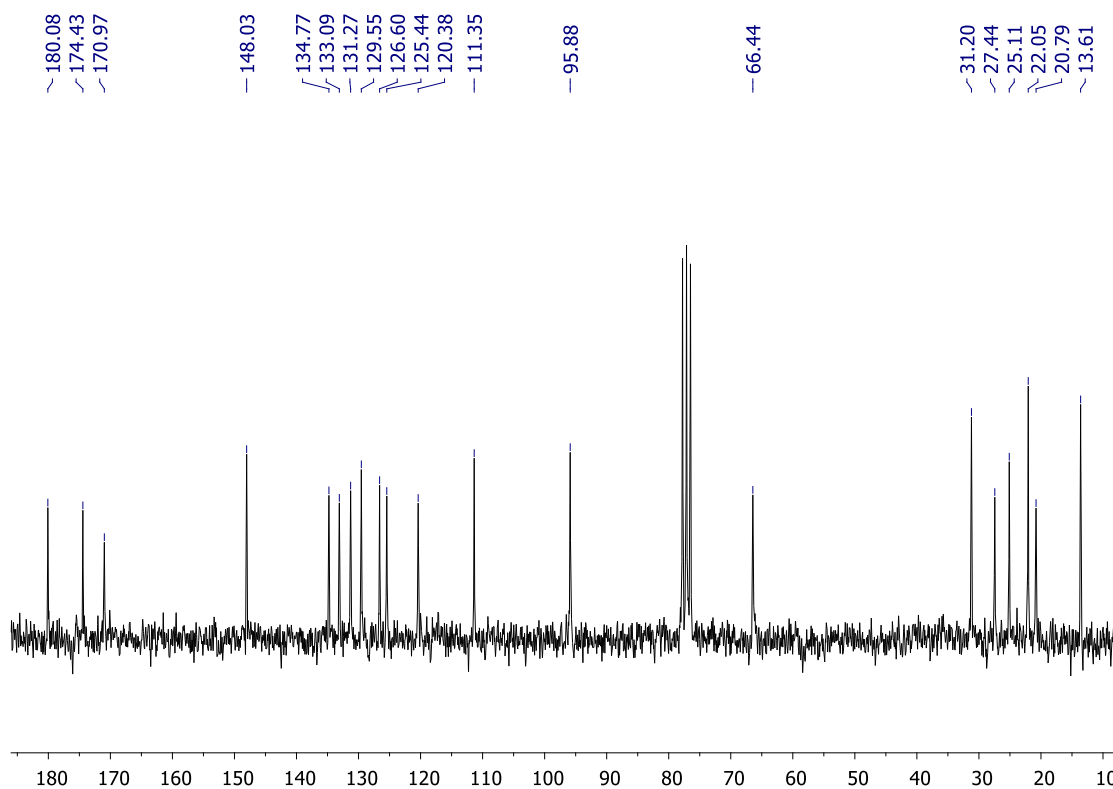
**Figura 46:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **64**.



**Figura 47:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **64**.

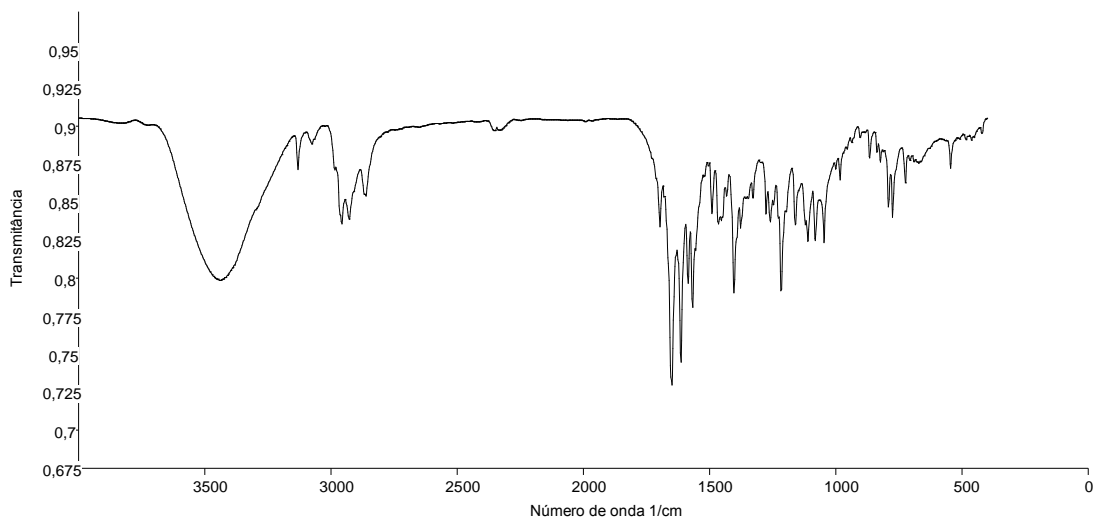


**Figura 48:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **65**.

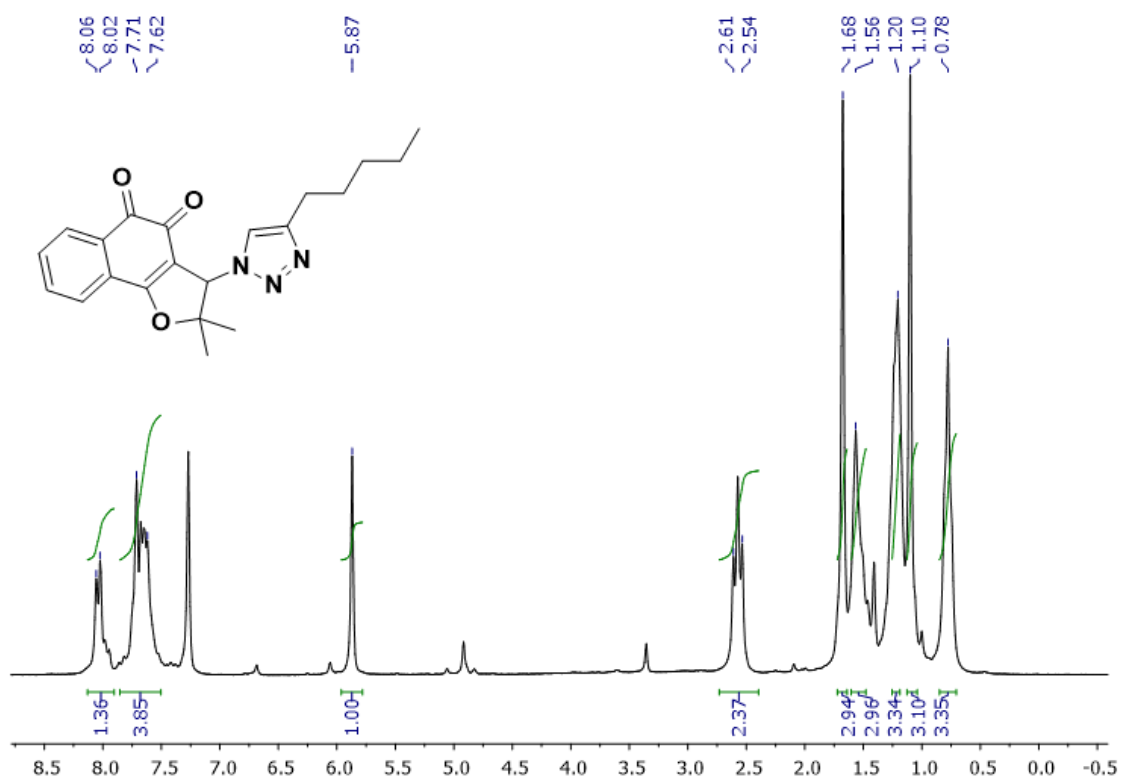


**Figura 49:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **65**.

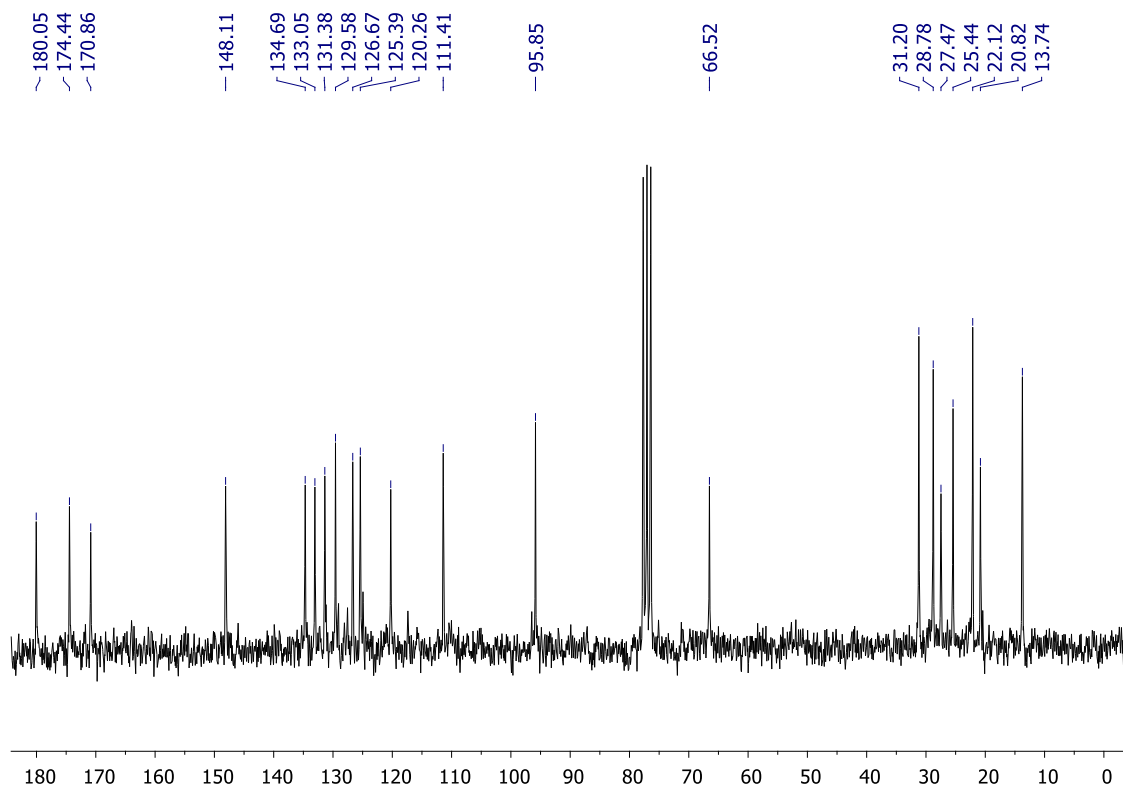




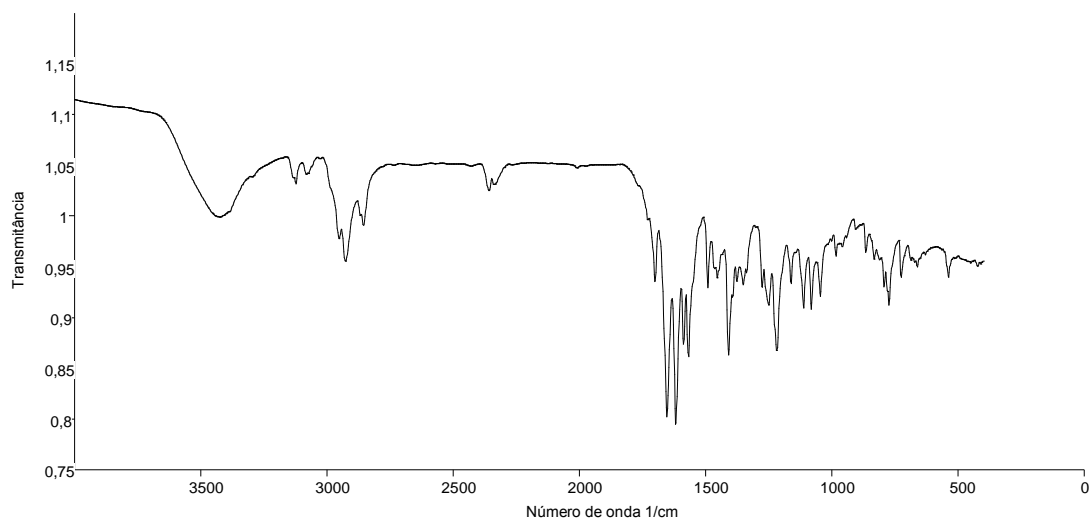
**Figura 50:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **65**.



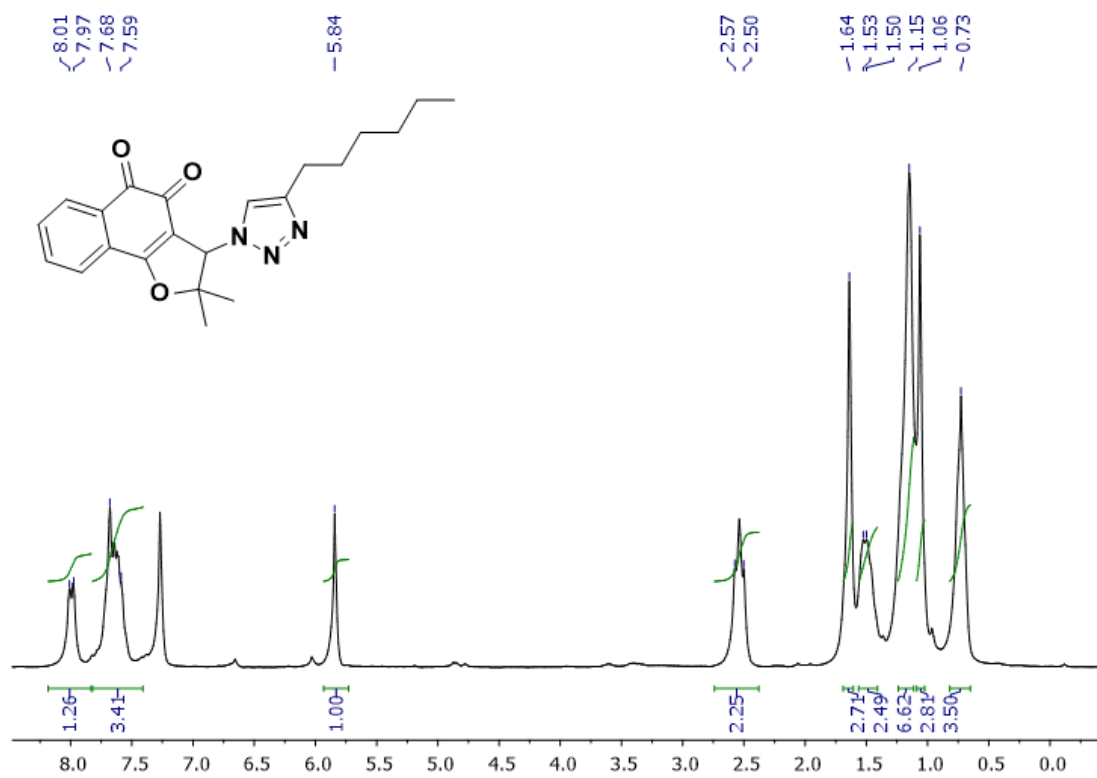
**Figura 51:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **66**.



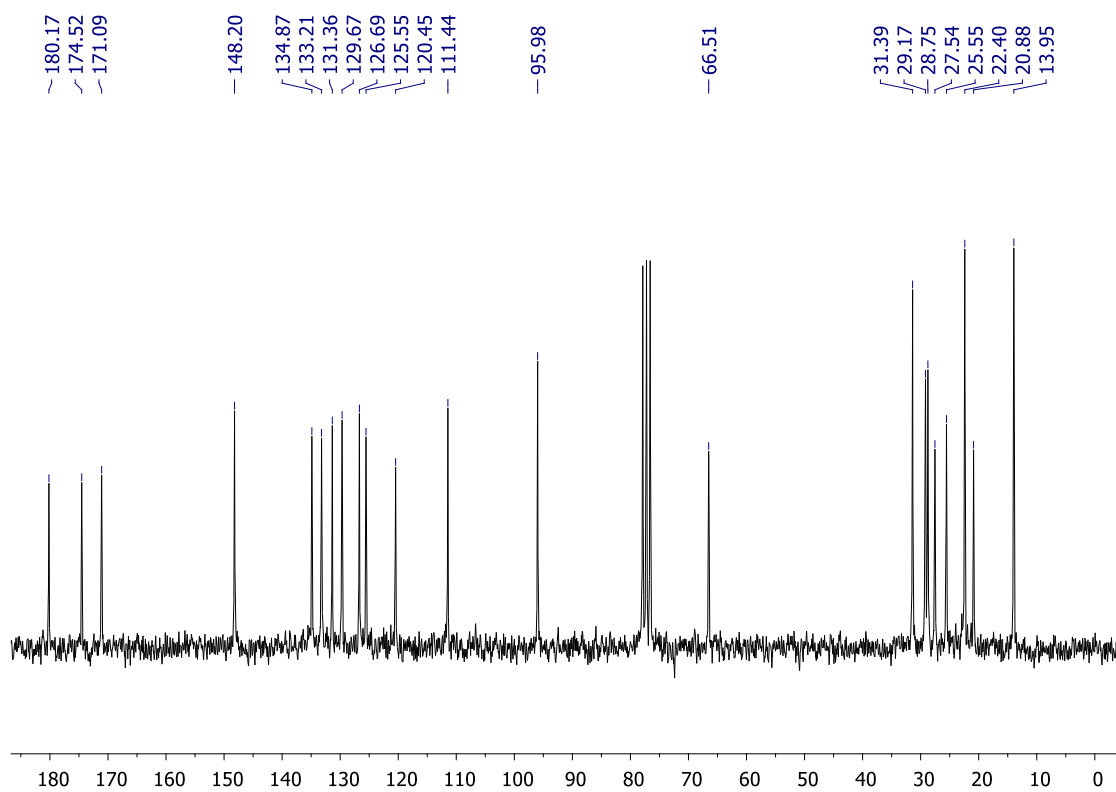
**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **66**.



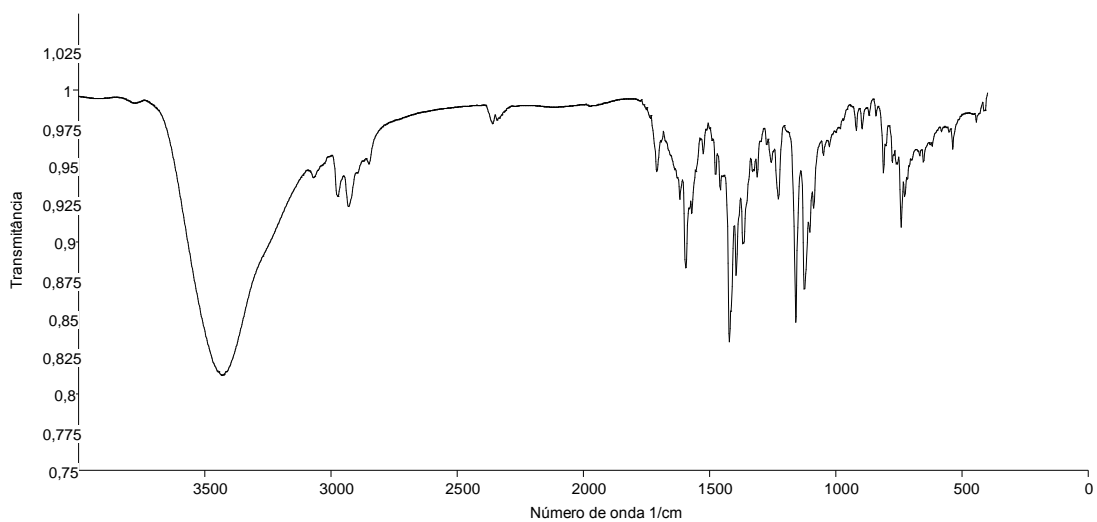
**Figura 53:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **66**.



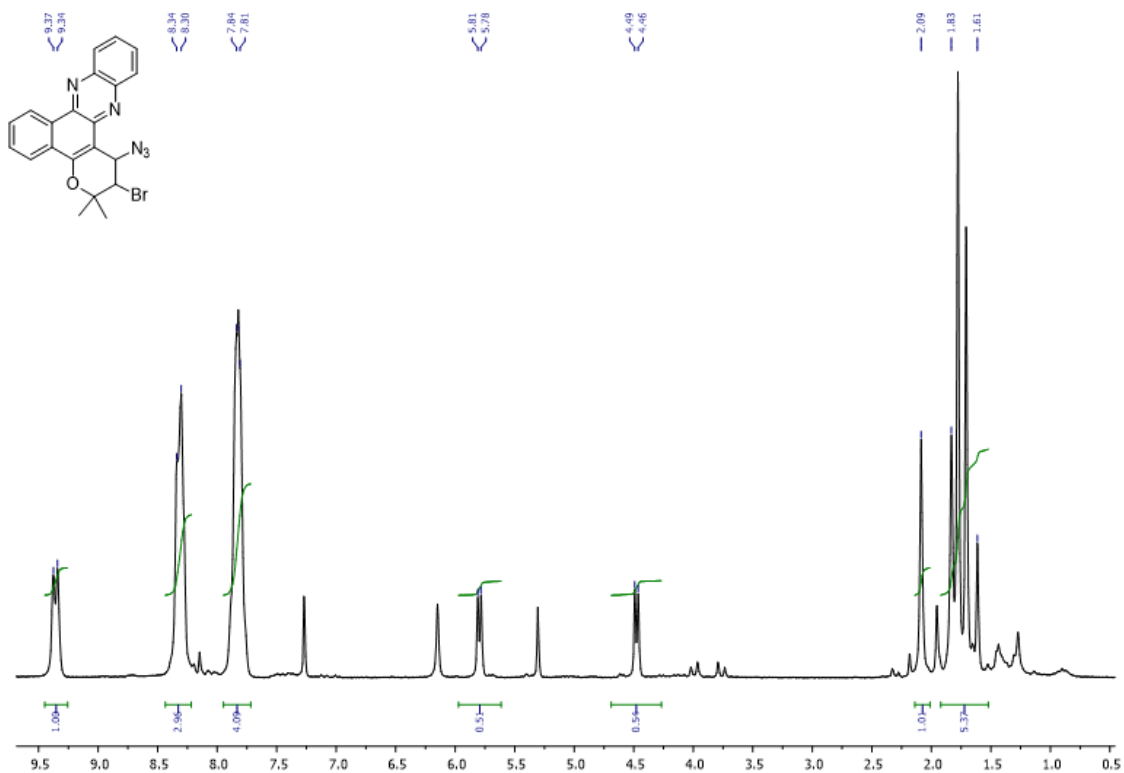
**Figura 54:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **67**.



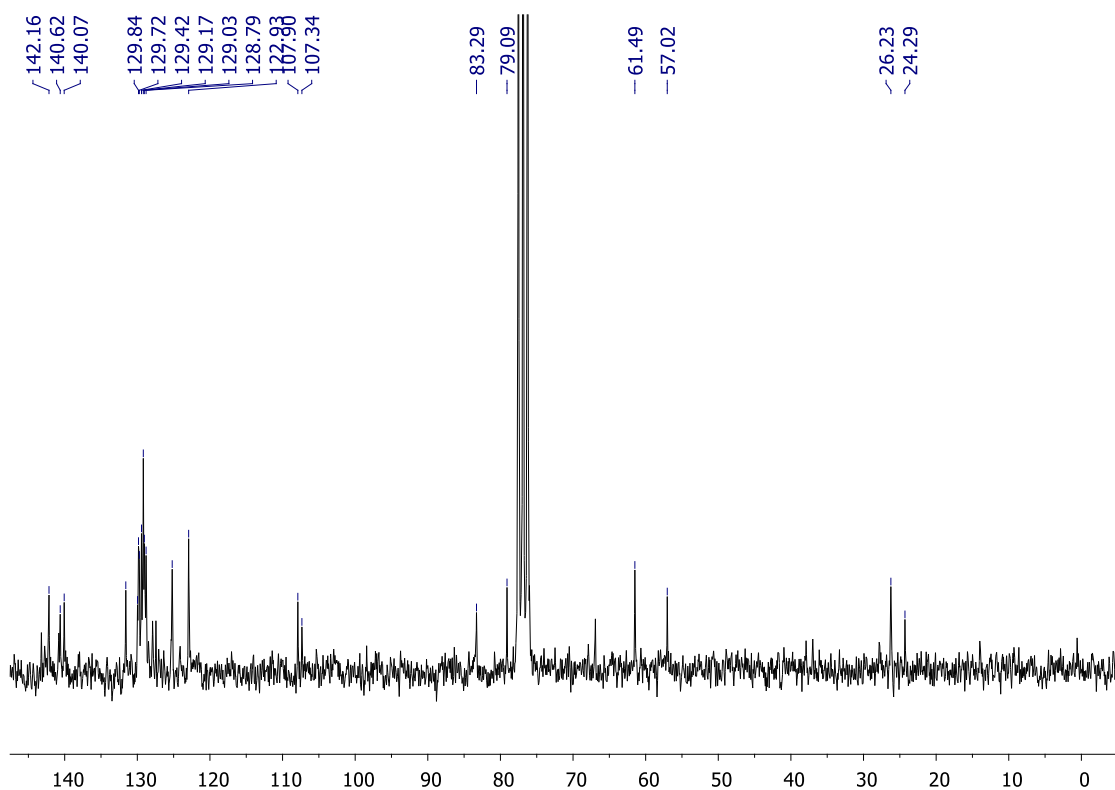
**Figura 55:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **67**.



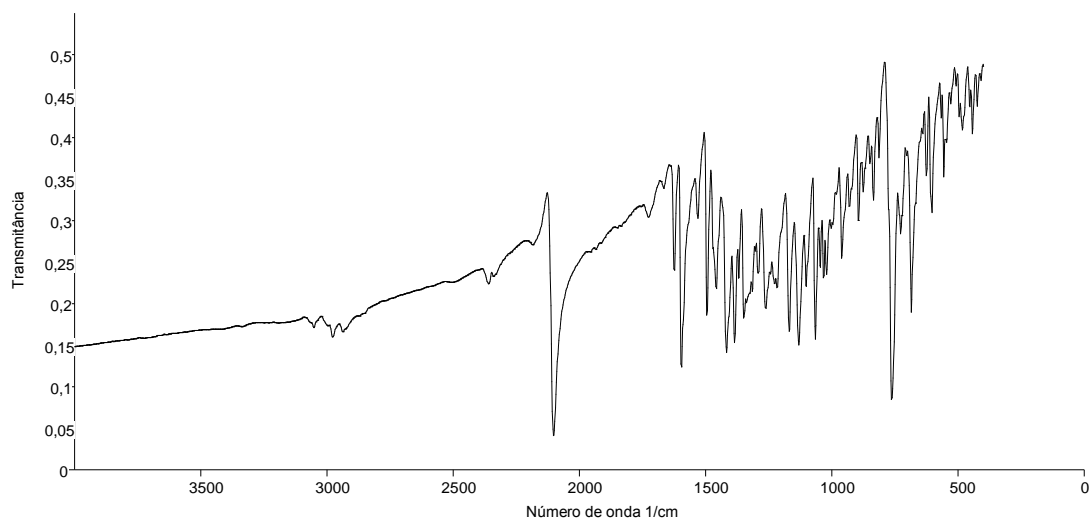
**Figura 56:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **67**.



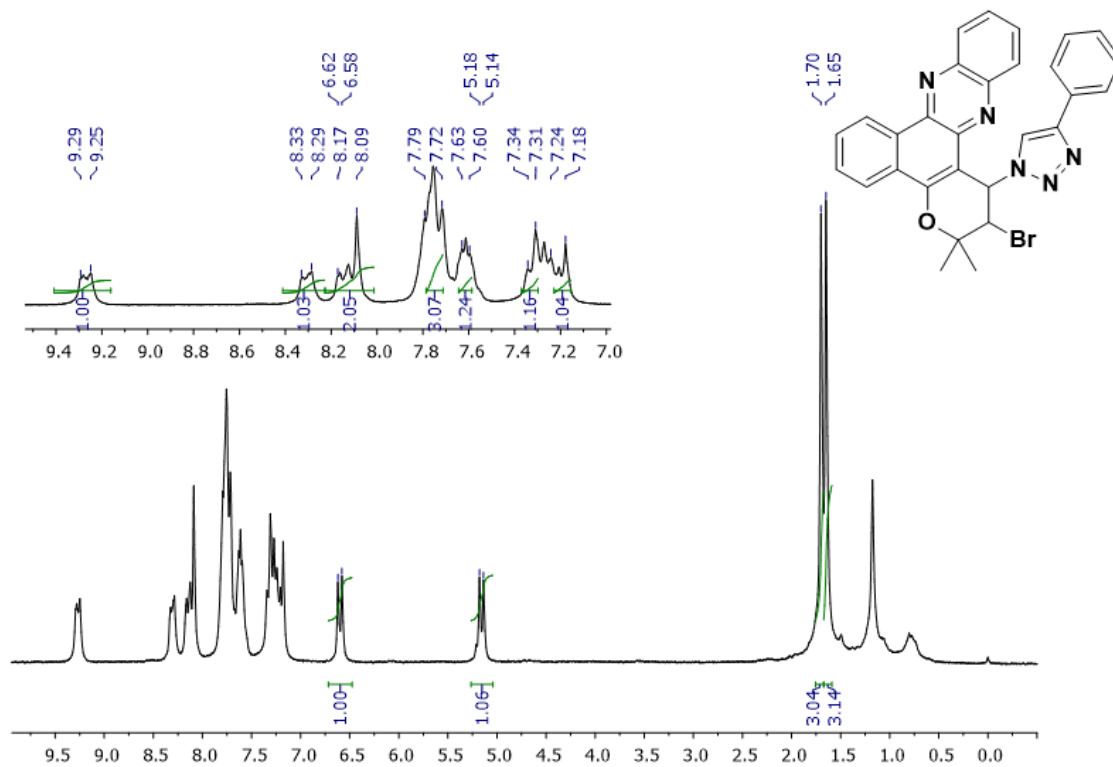
**Figura 57:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **36**.



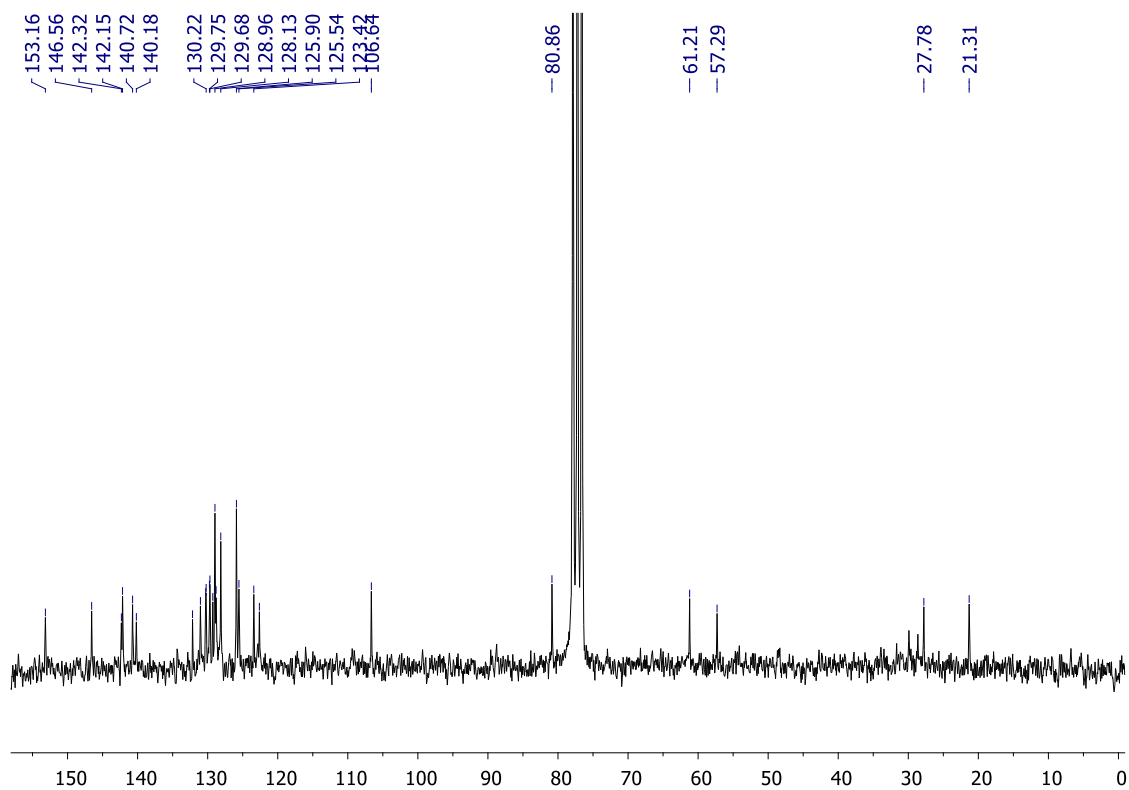
**Figura 58:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **36**.



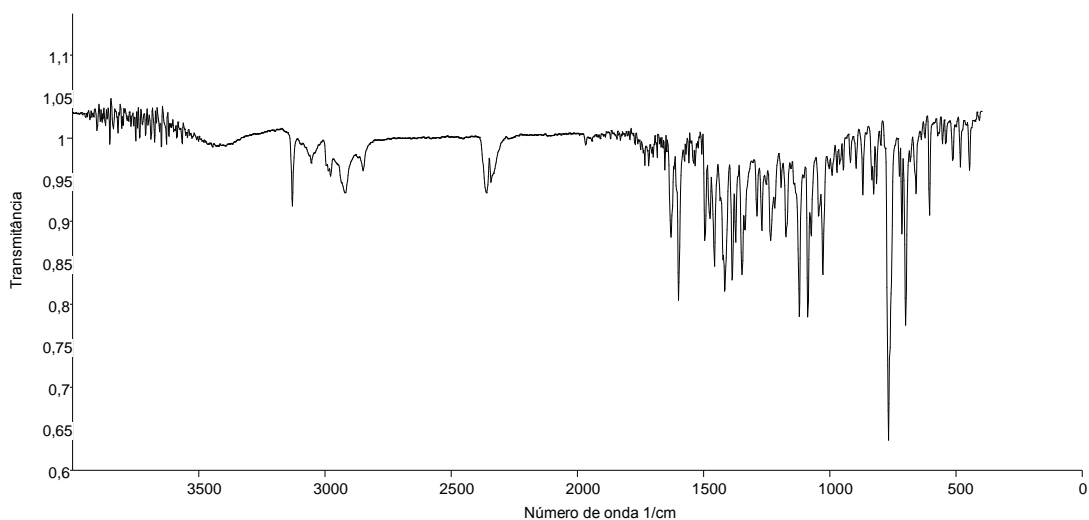
**Figura 59:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **36**.



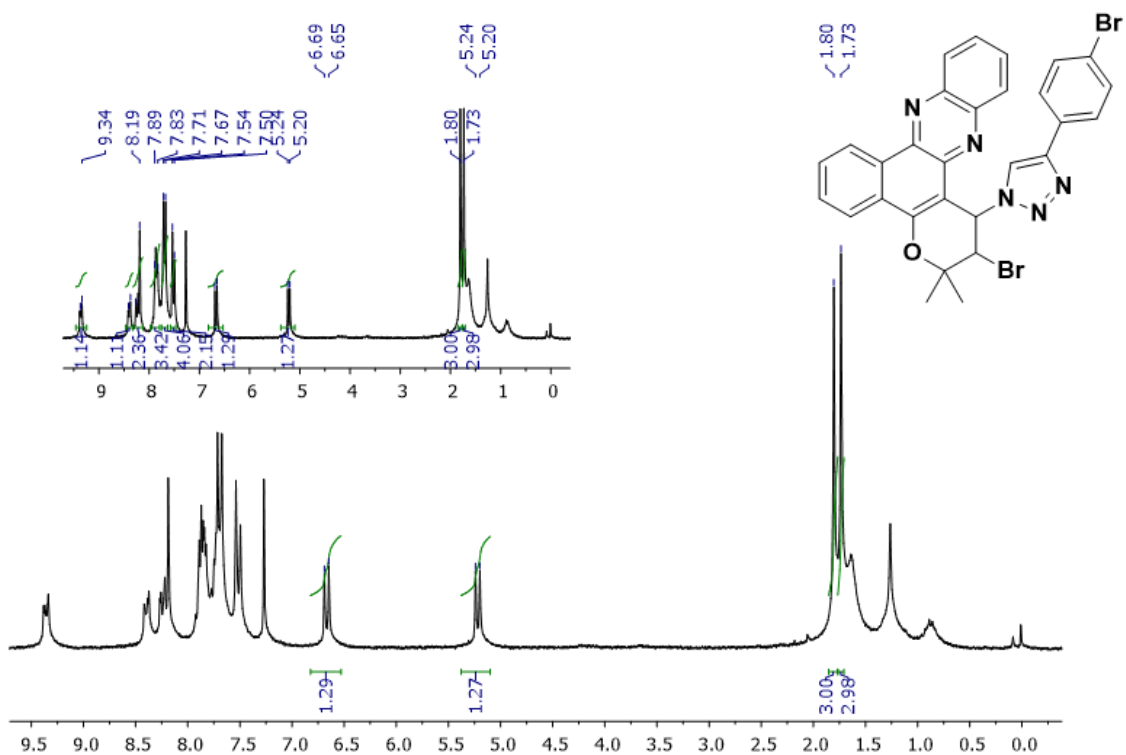
**Figura 60:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **42**.



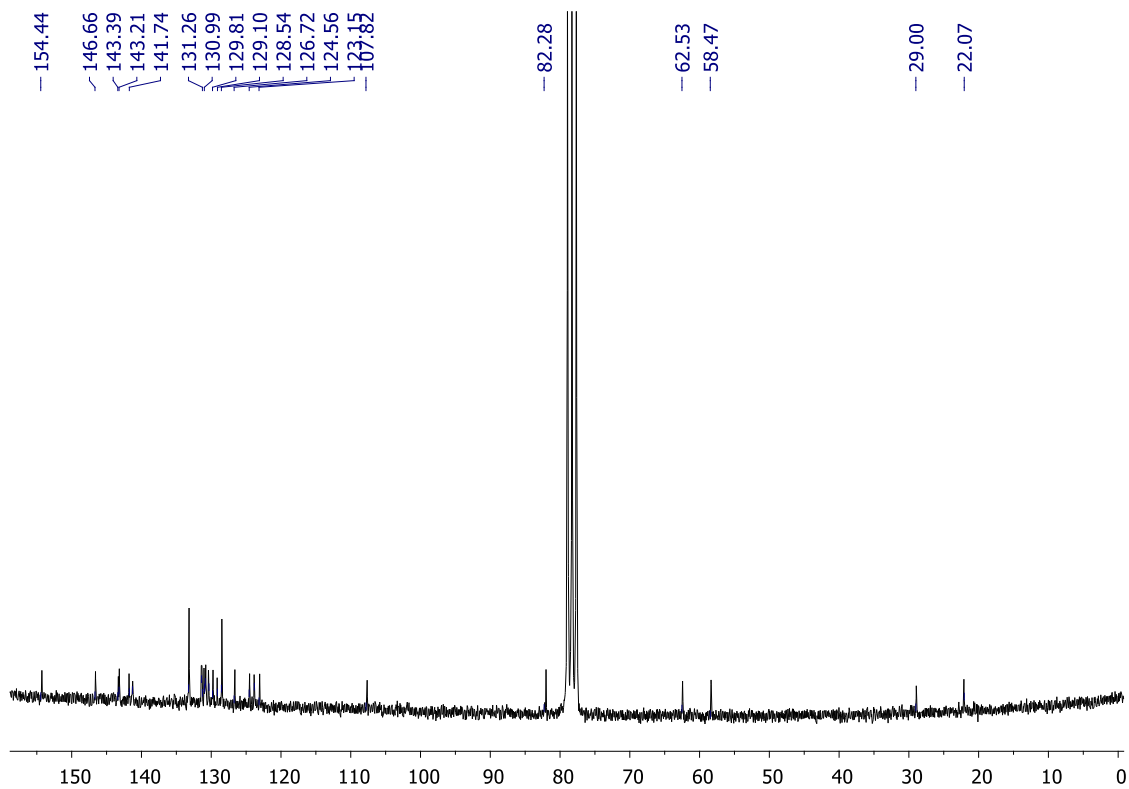
**Figura 61:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **42**.



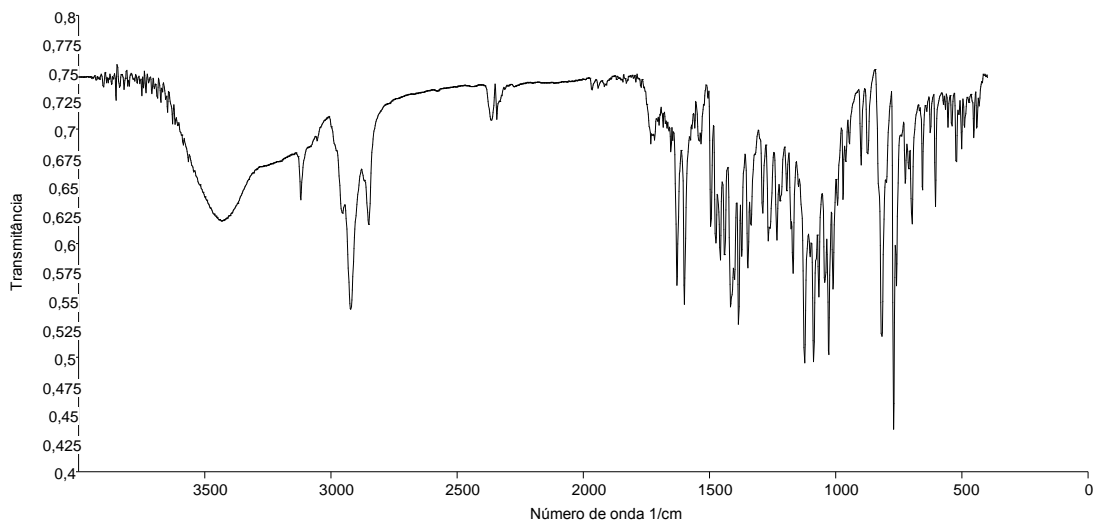
**Figura 62:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **42**.



**Figura 63:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **43**.

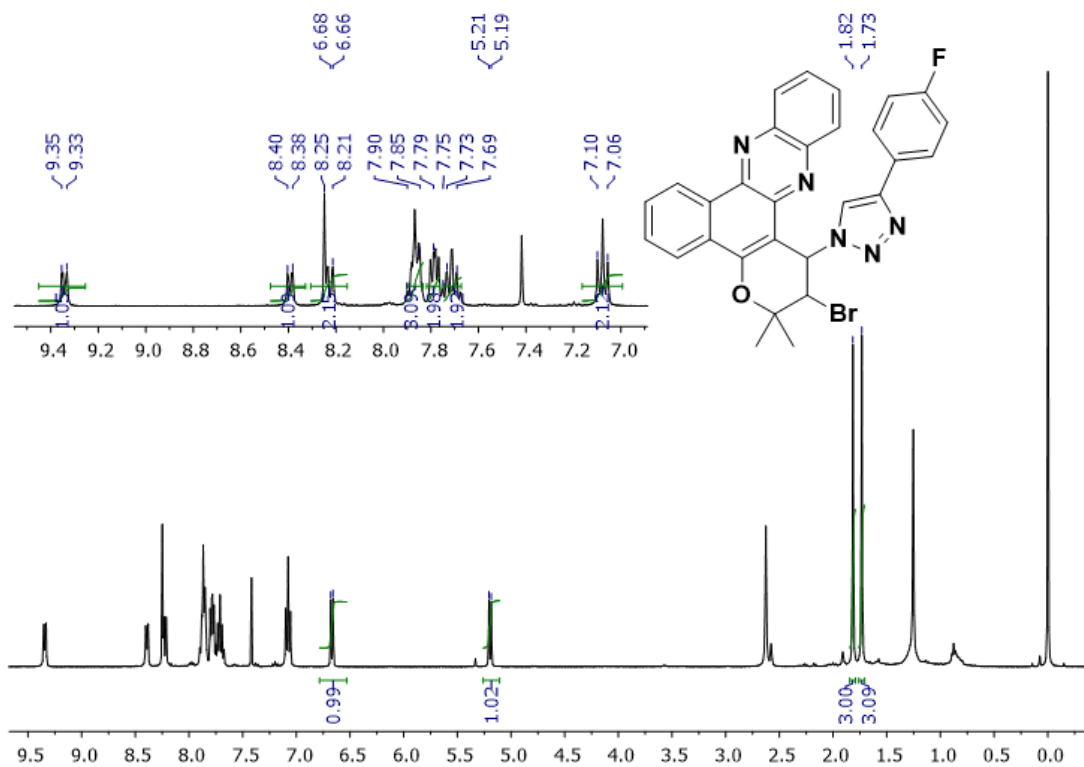


**Figura 64:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **43**.

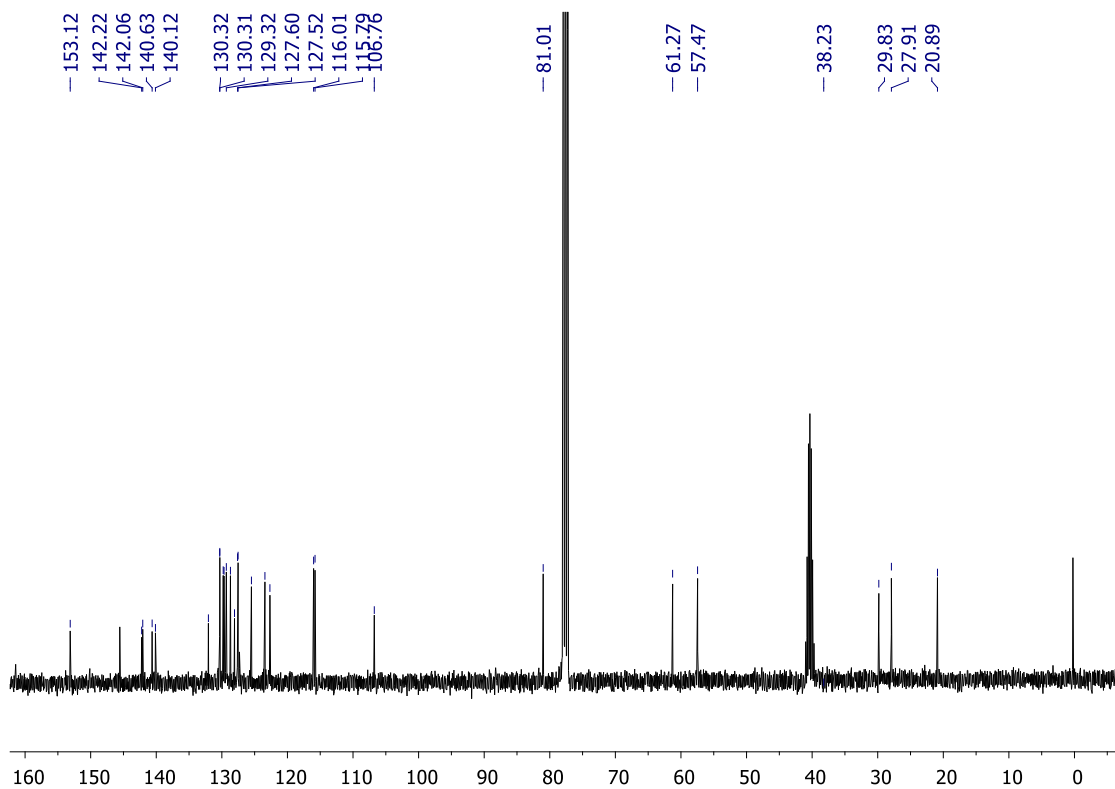


**Figura 65:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **43**.

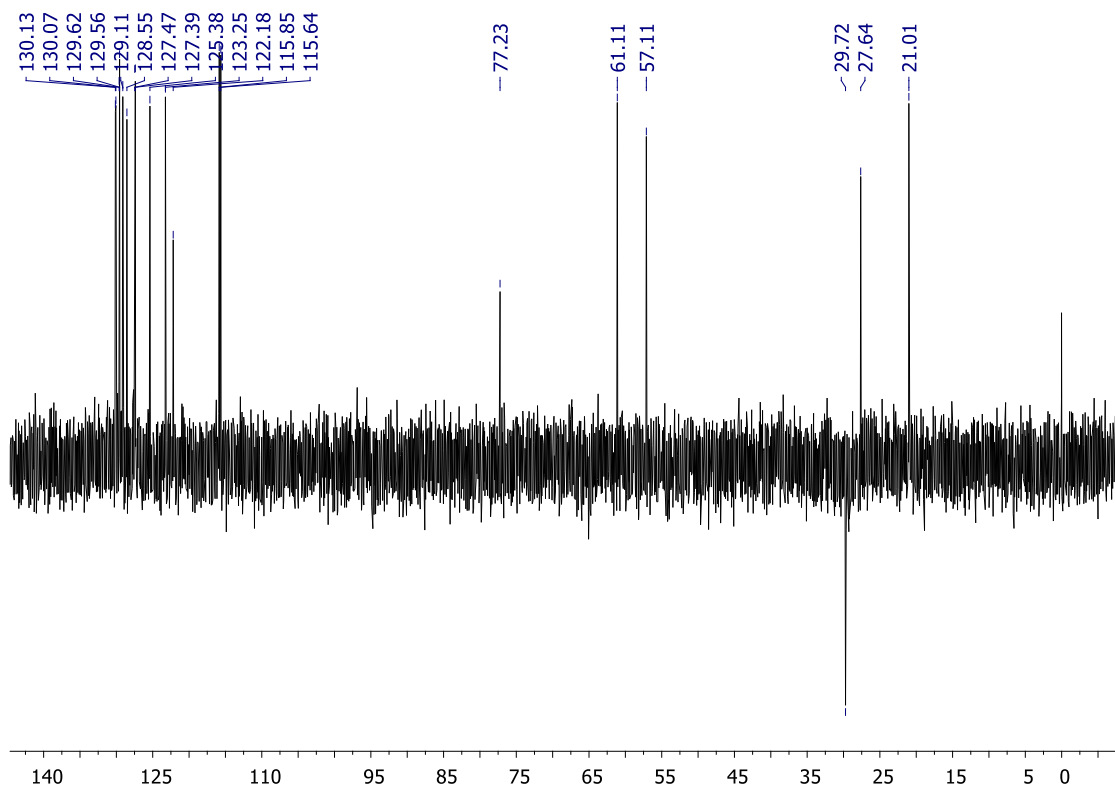




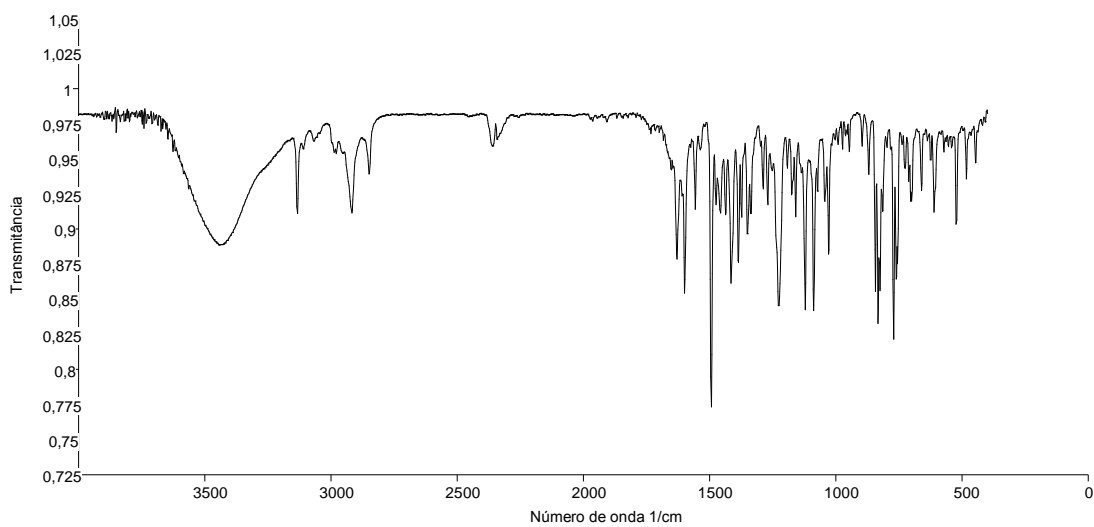
**Figura 66:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **44**.



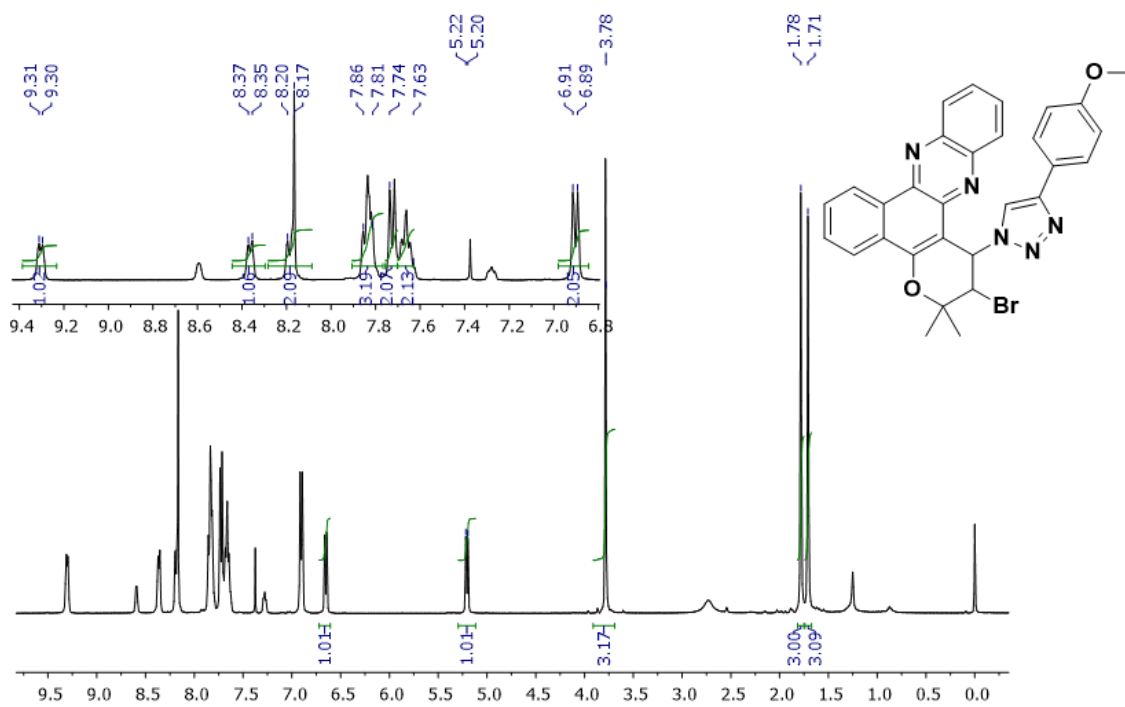
**Figura 67:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **44**.



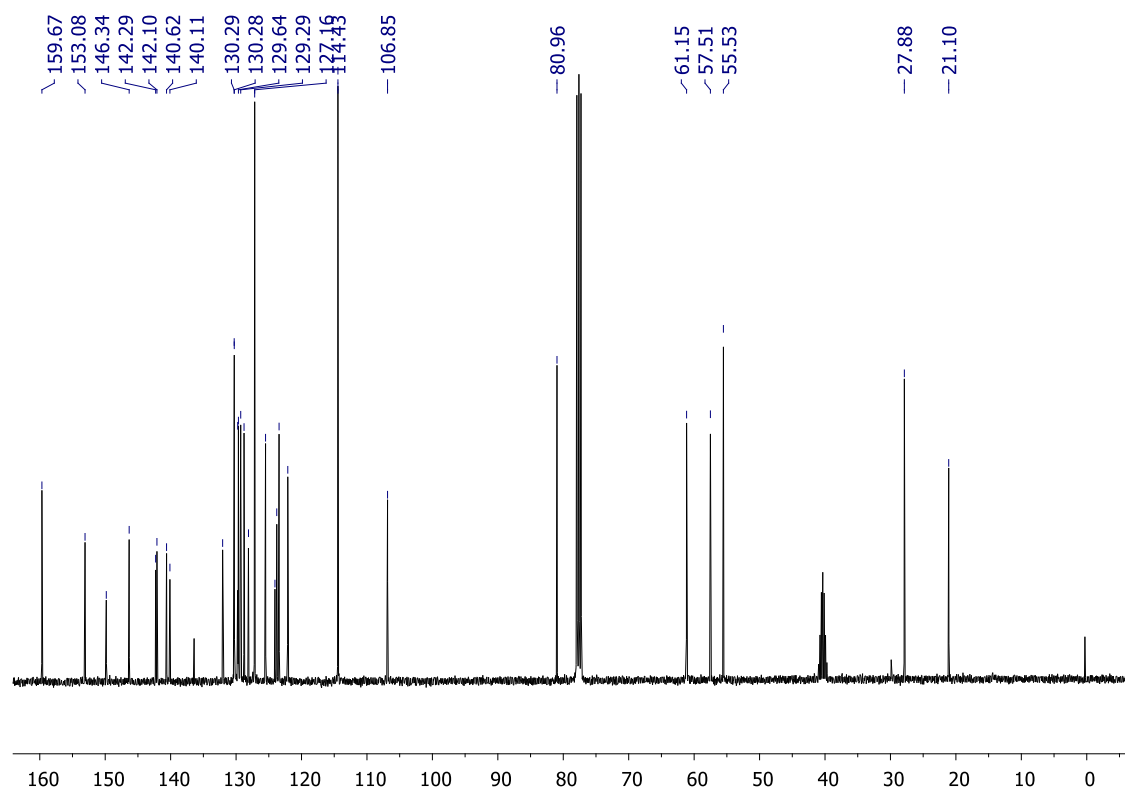
**Figura 68:** Espectro de RMN de DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **44**.



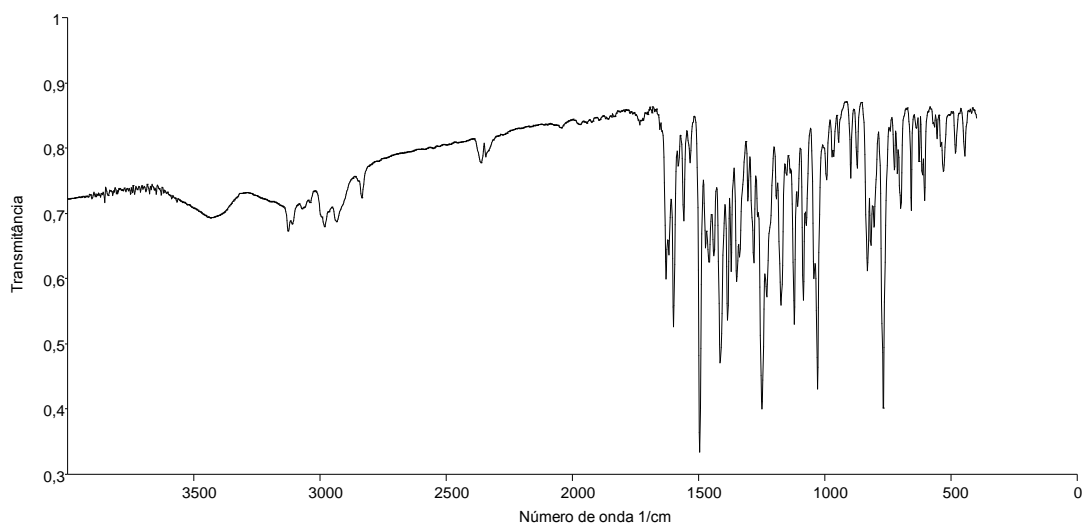
**Figura 69:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **44**.



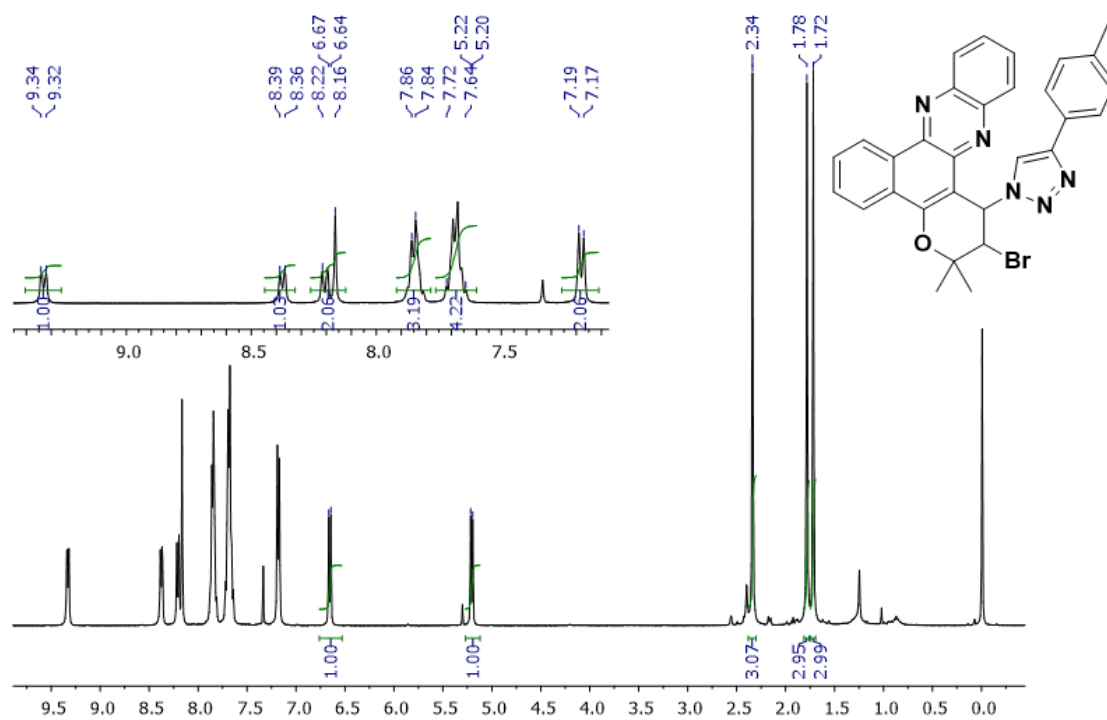
**Figura 70:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **45**.



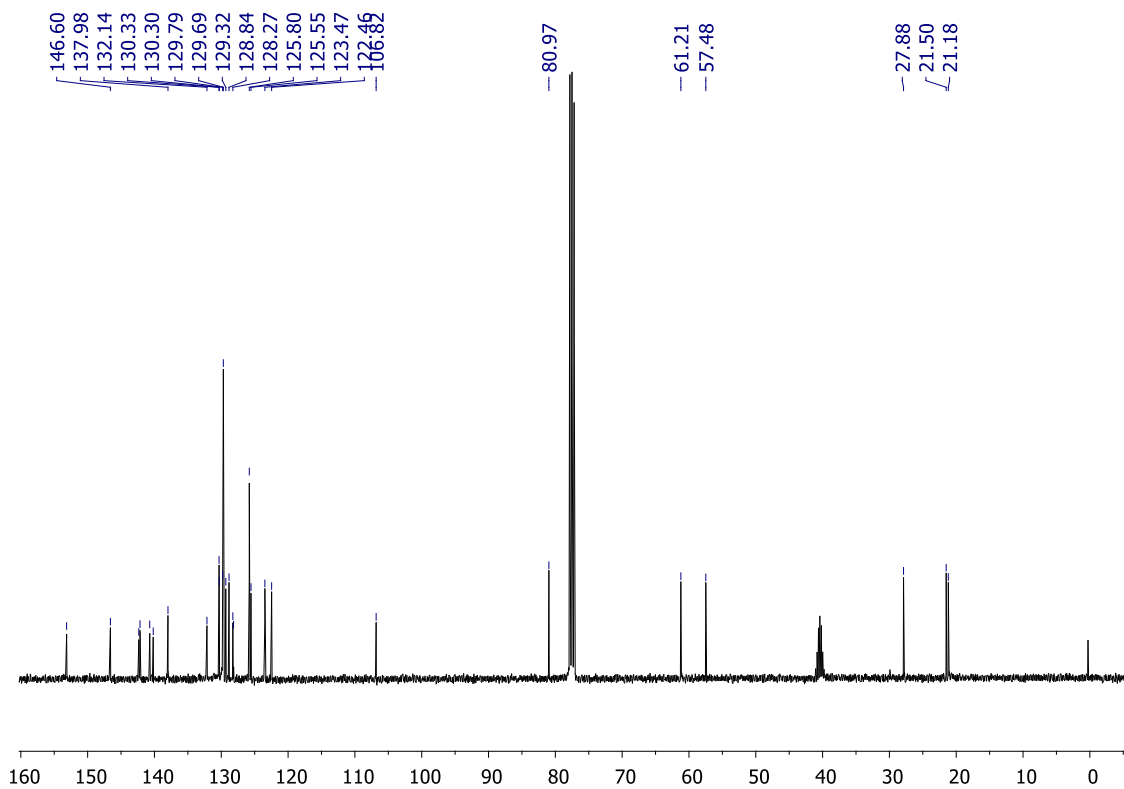
**Figura 71:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **45**.



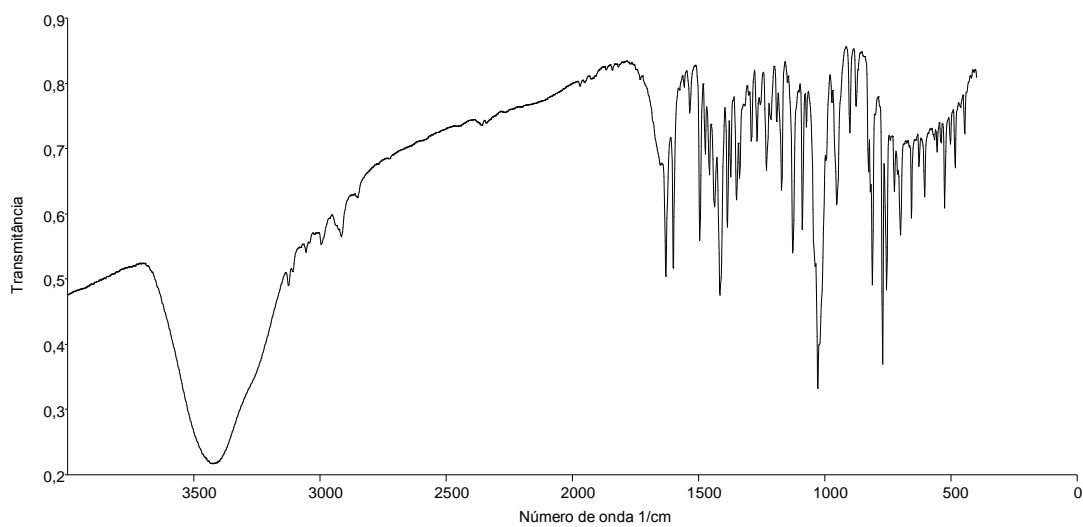
**Figura 72:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **45**.



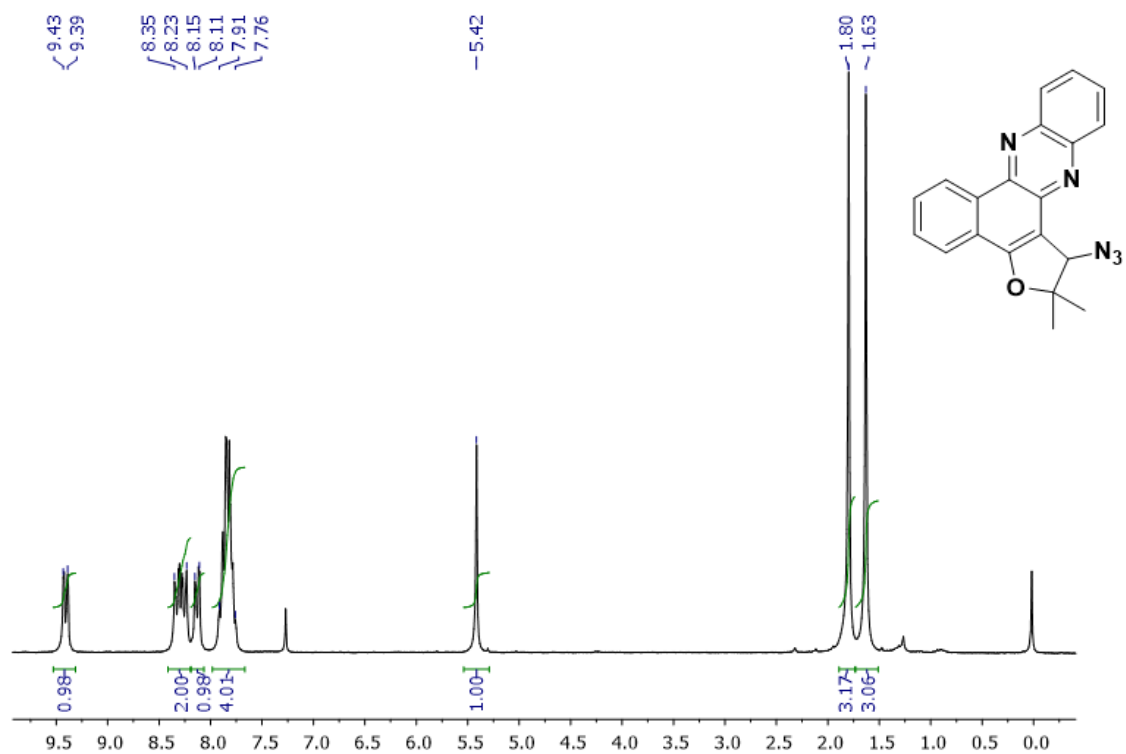
**Figura 73:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **46**.



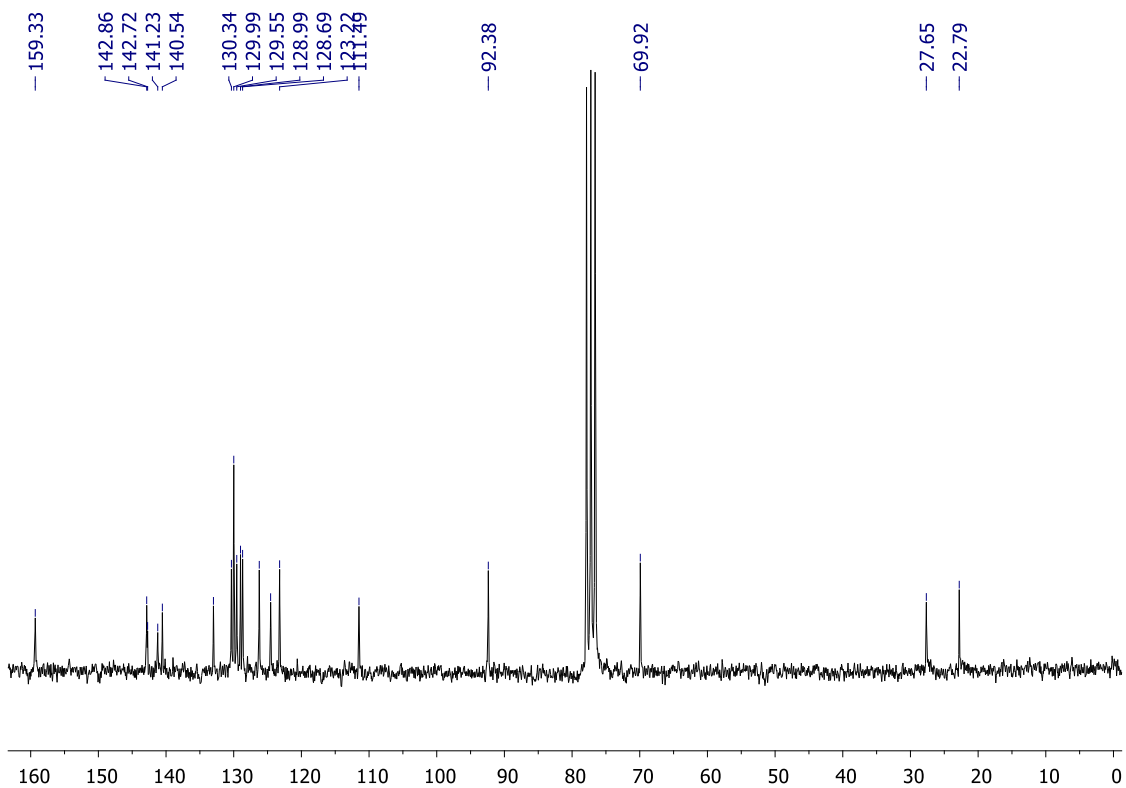
**Figura 74:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **46**.



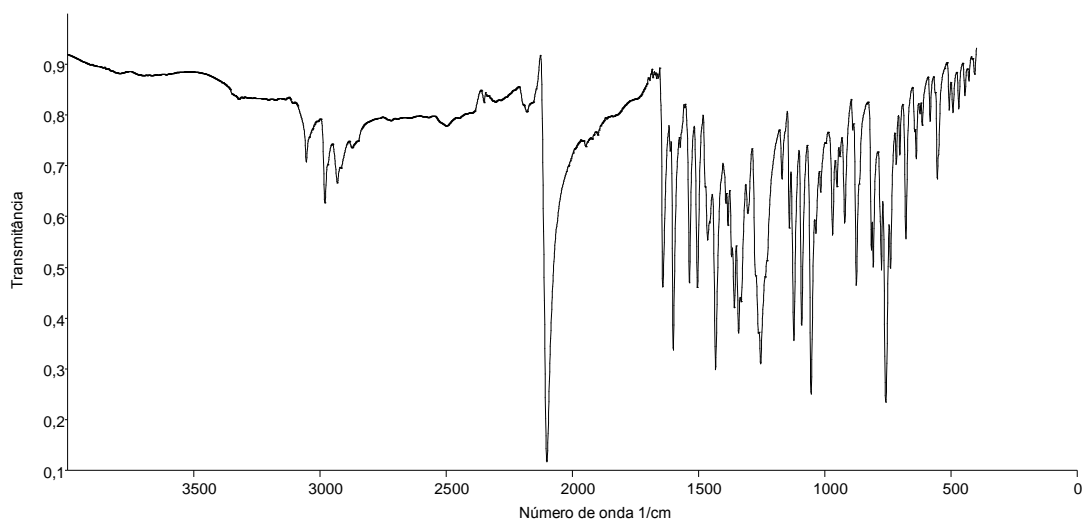
**Figura 75:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **46**.



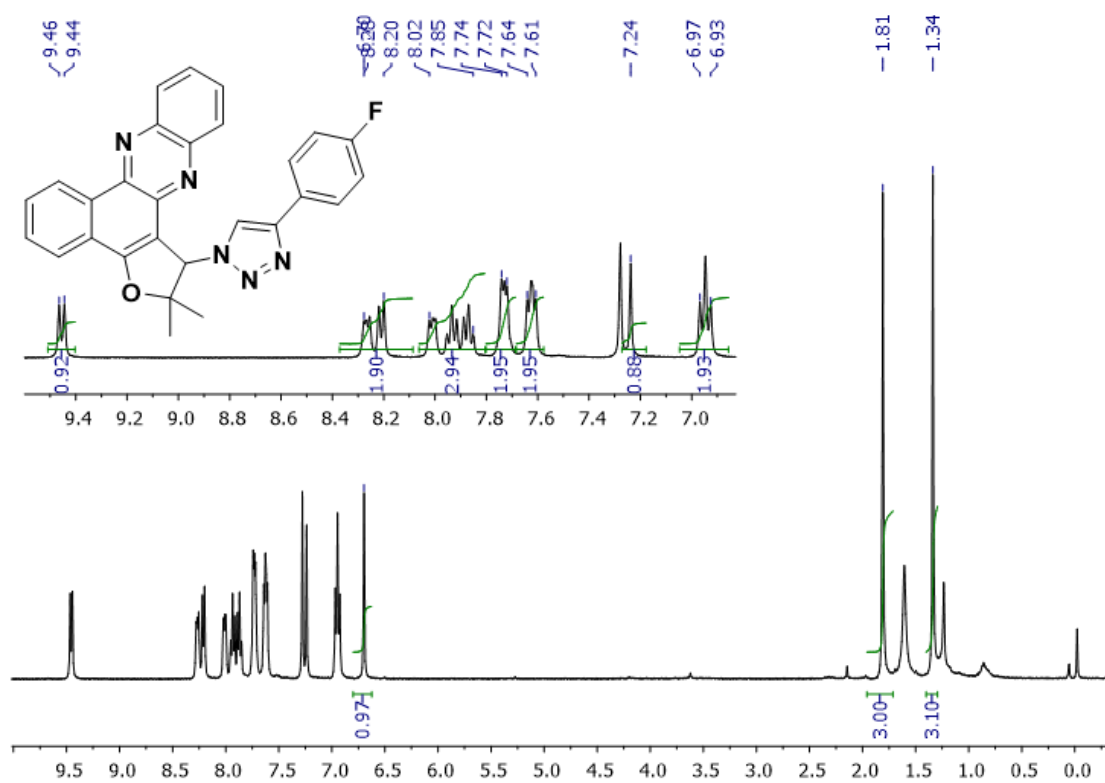
**Figura 76:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **51**.



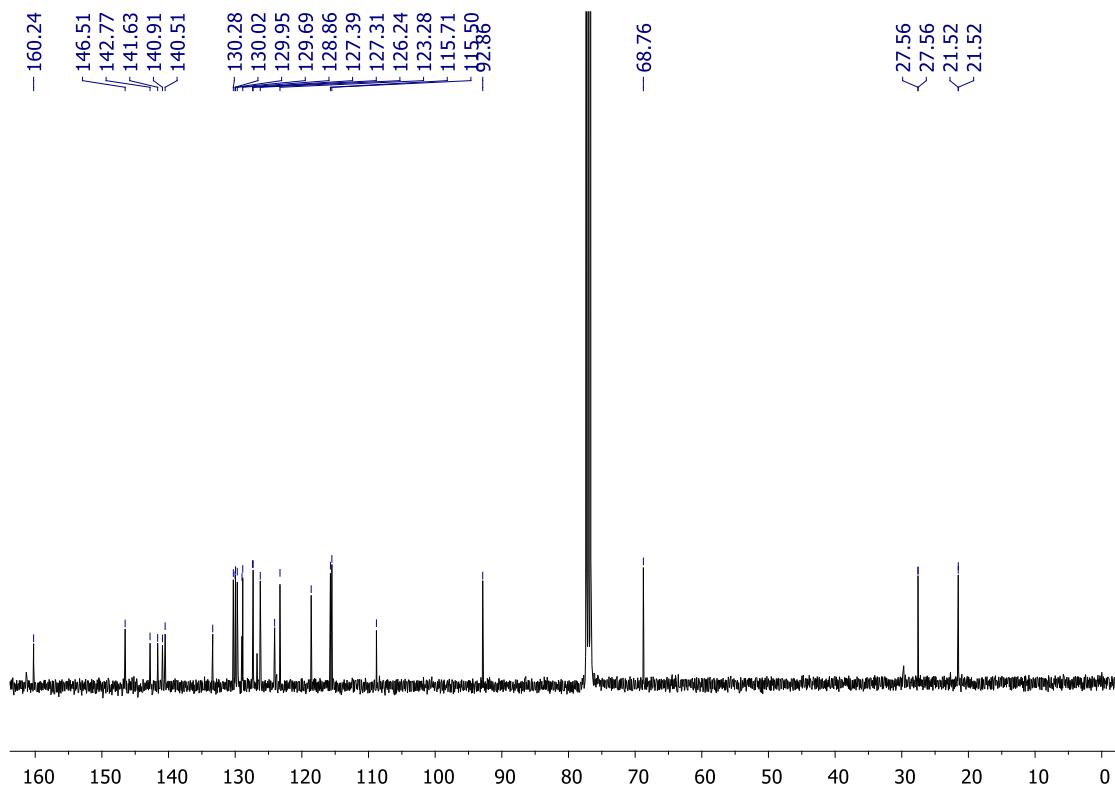
**Figura 77:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **51**.



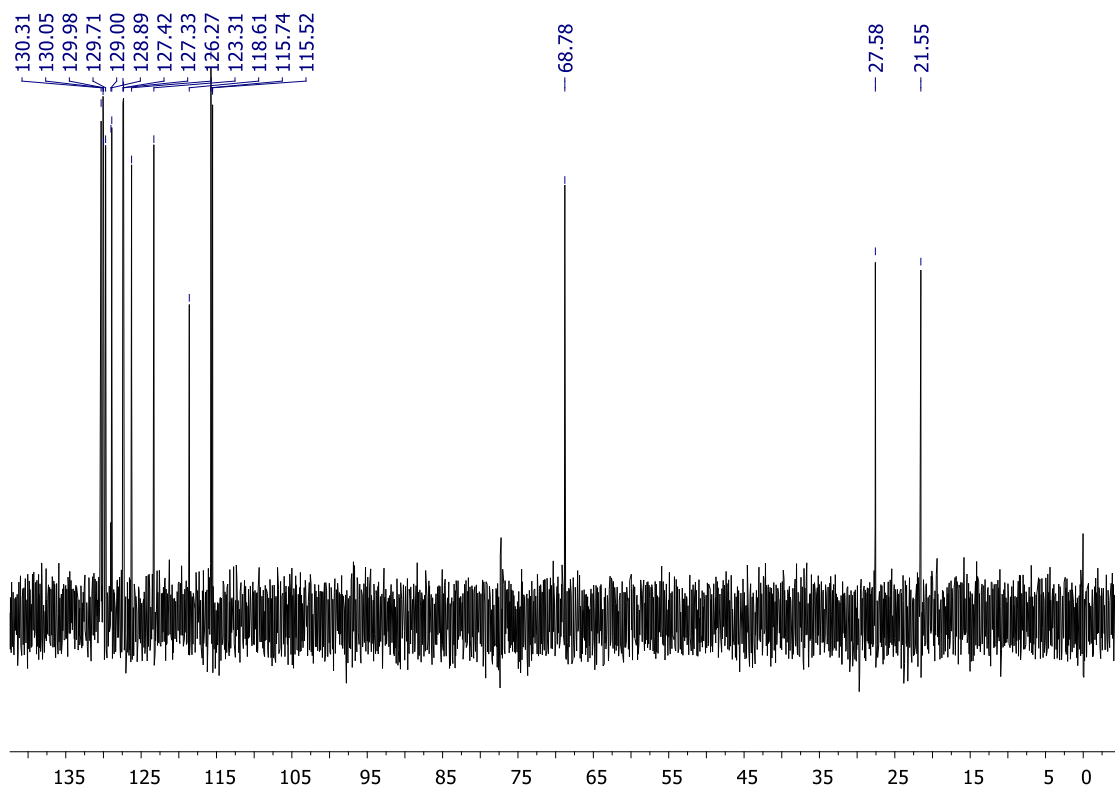
**Figura 78:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **51**.



**Figura 79:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **59**.

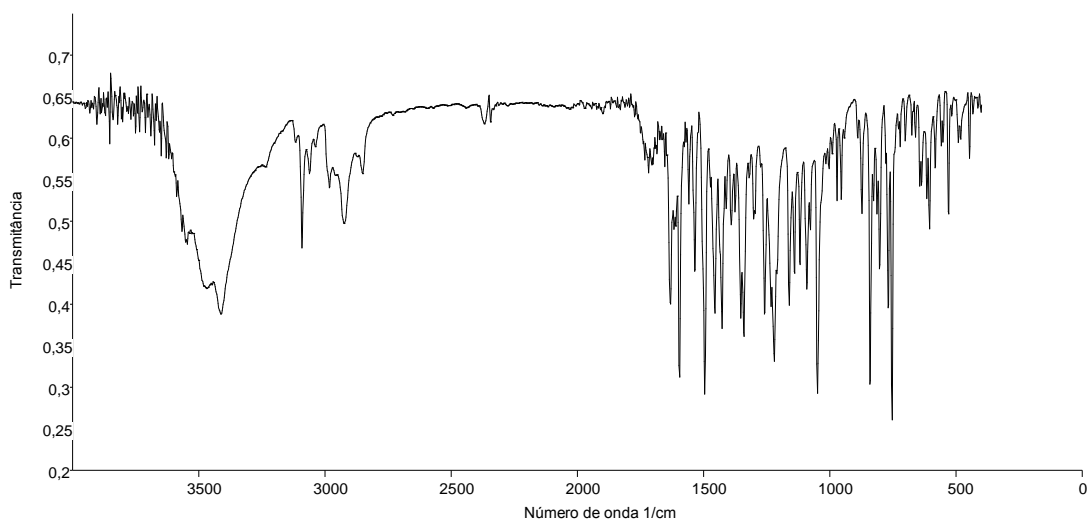


**Figura 80:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **59**.

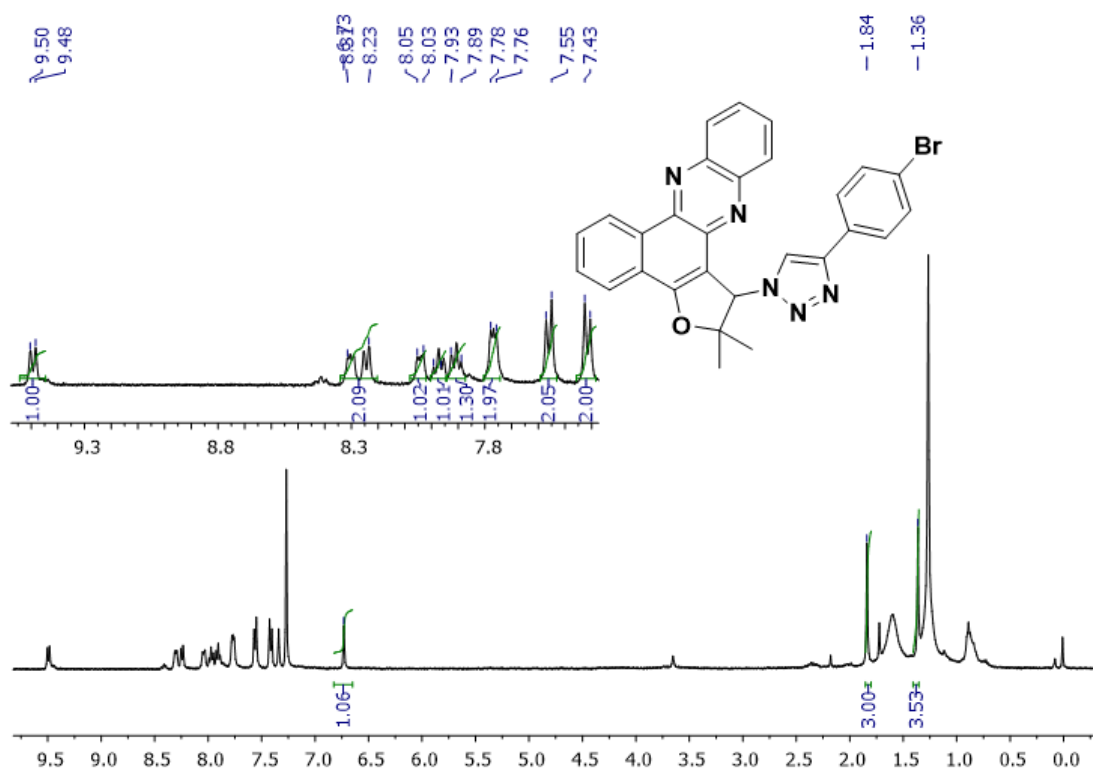


**Figura 81:** Espectro de RMN de DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **59**.

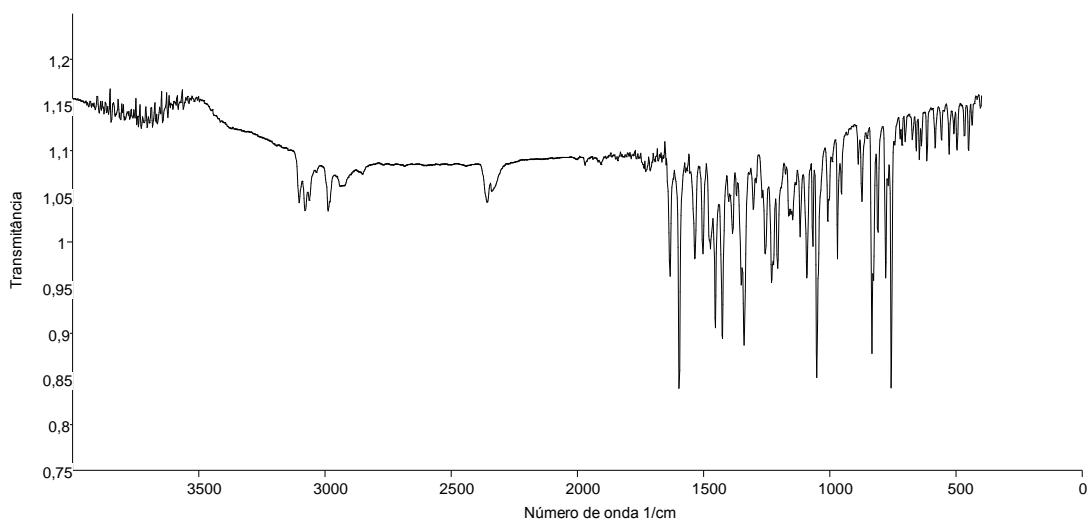




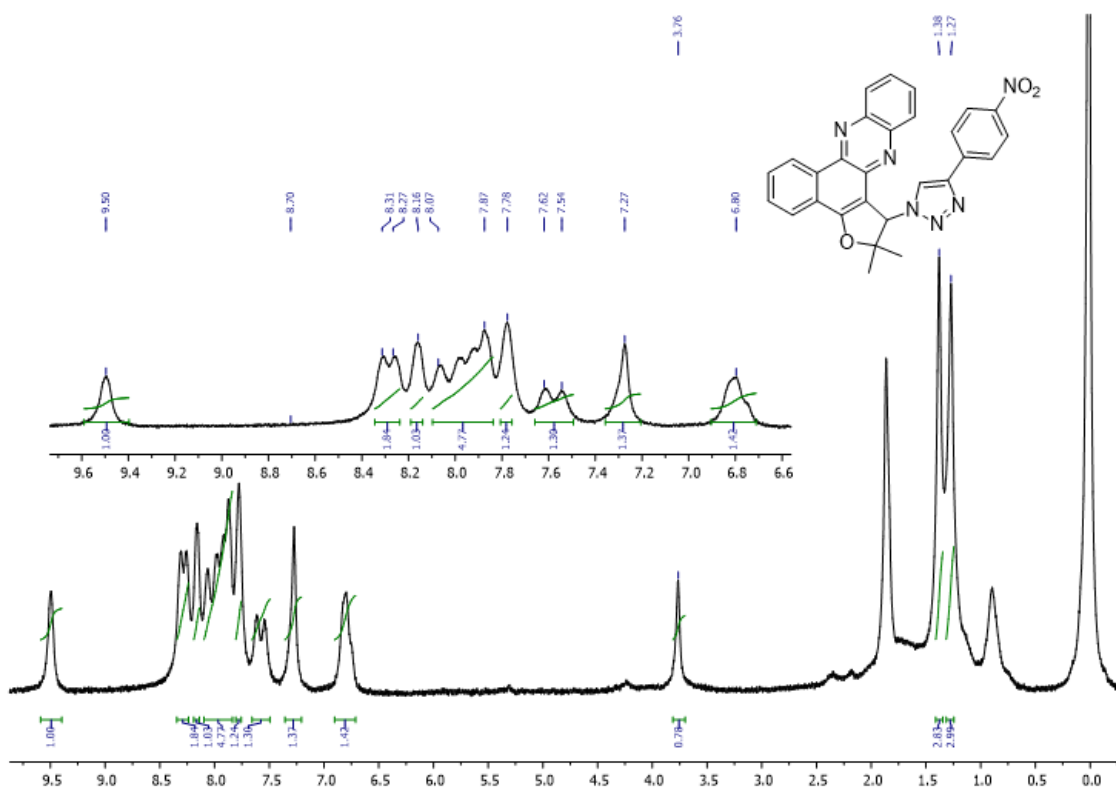
**Figura 82:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **59**.



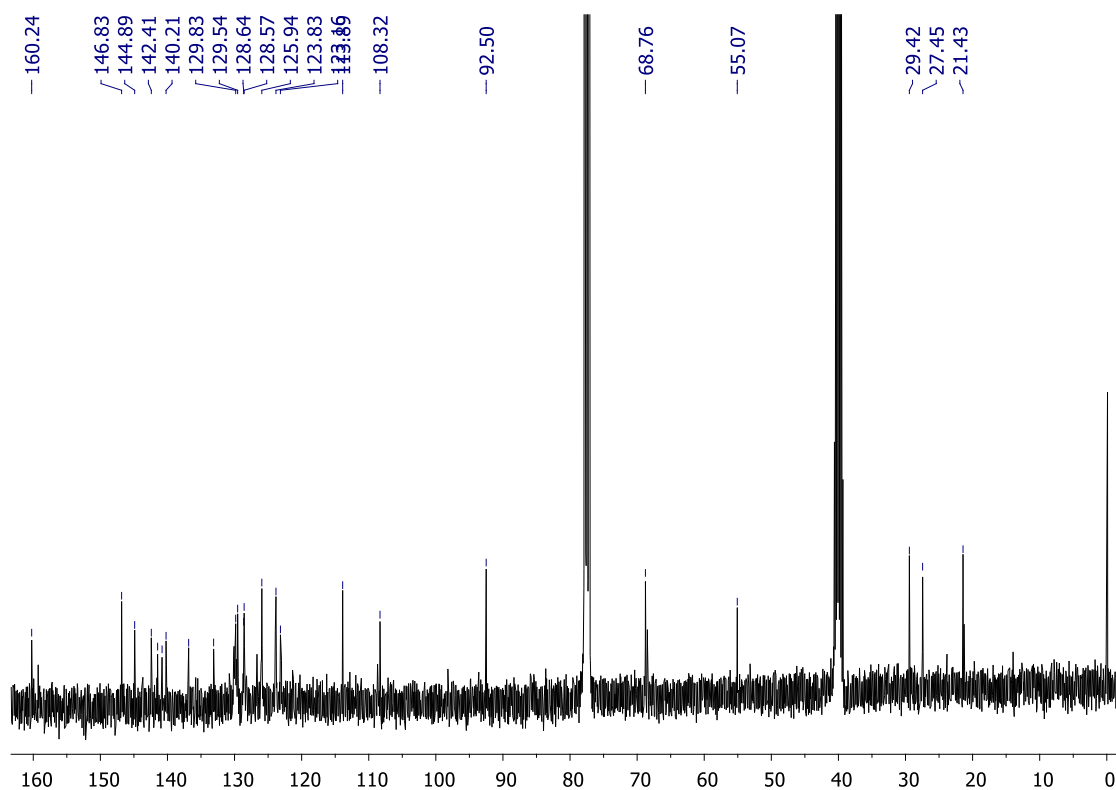
**Figura 83:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **60**.



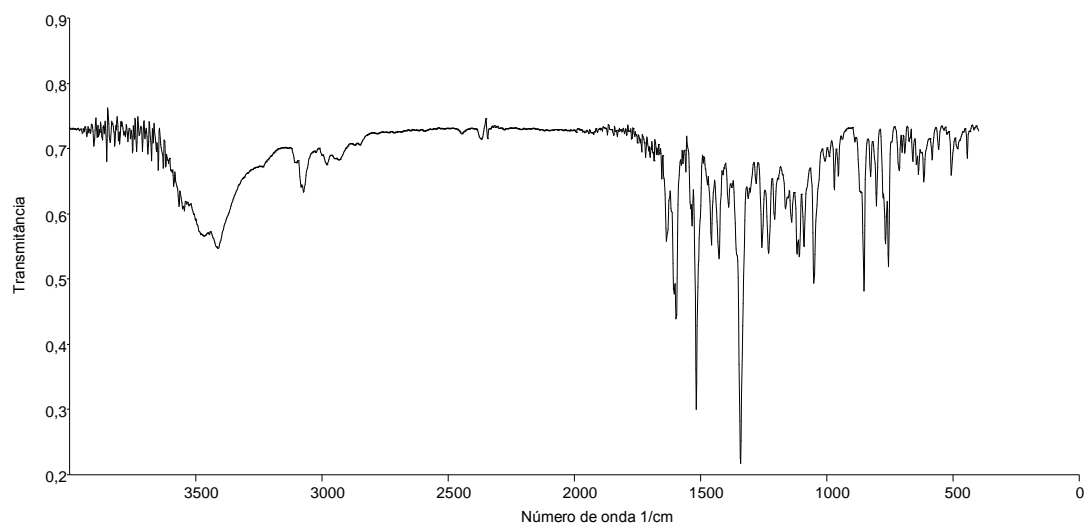
**Figura 84:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **60**.



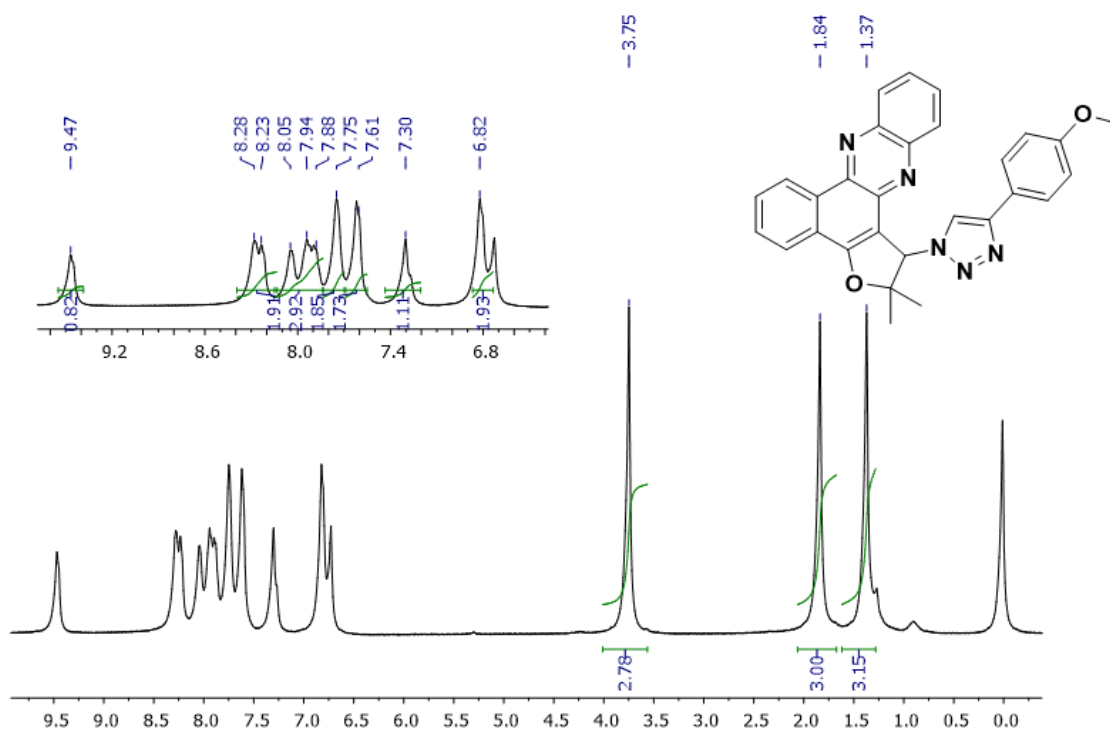
**Figura 85:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **61**.



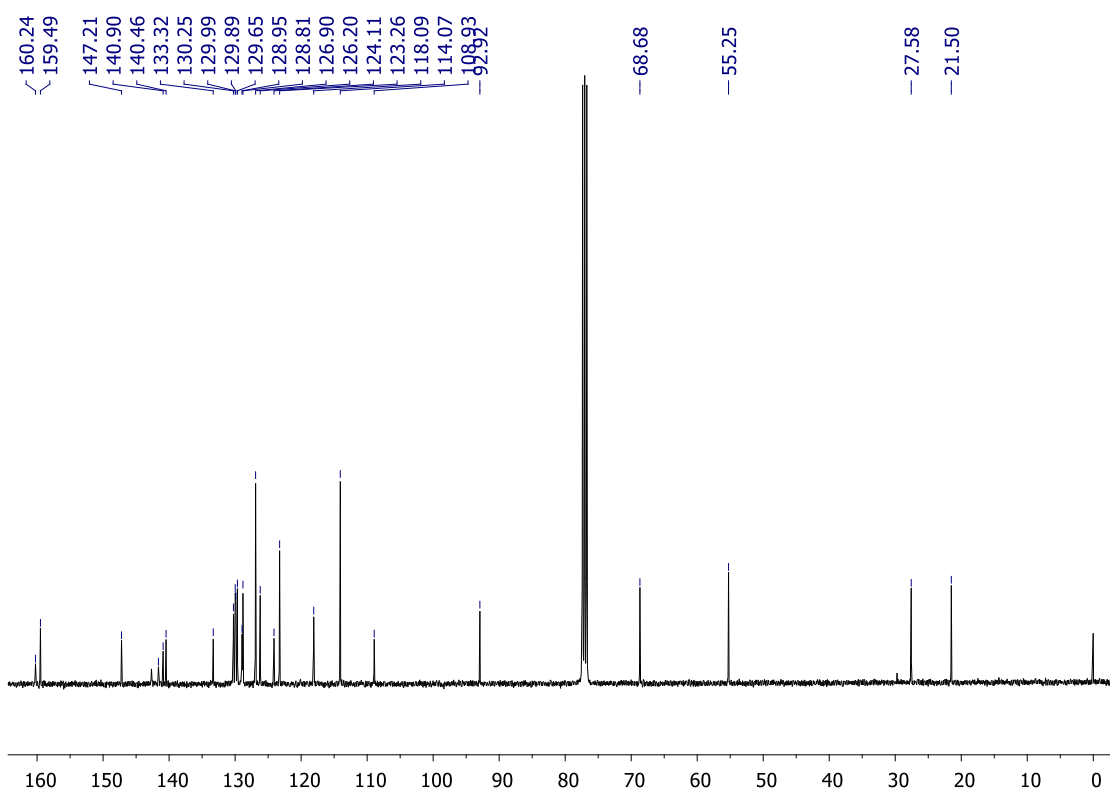
**Figura 86:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **61**.



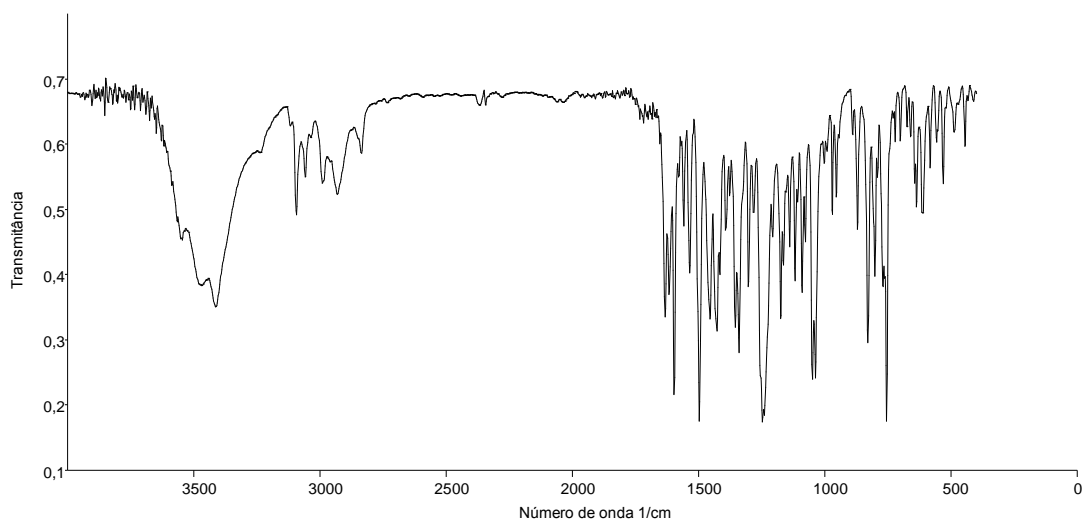
**Figura 87:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **61**.



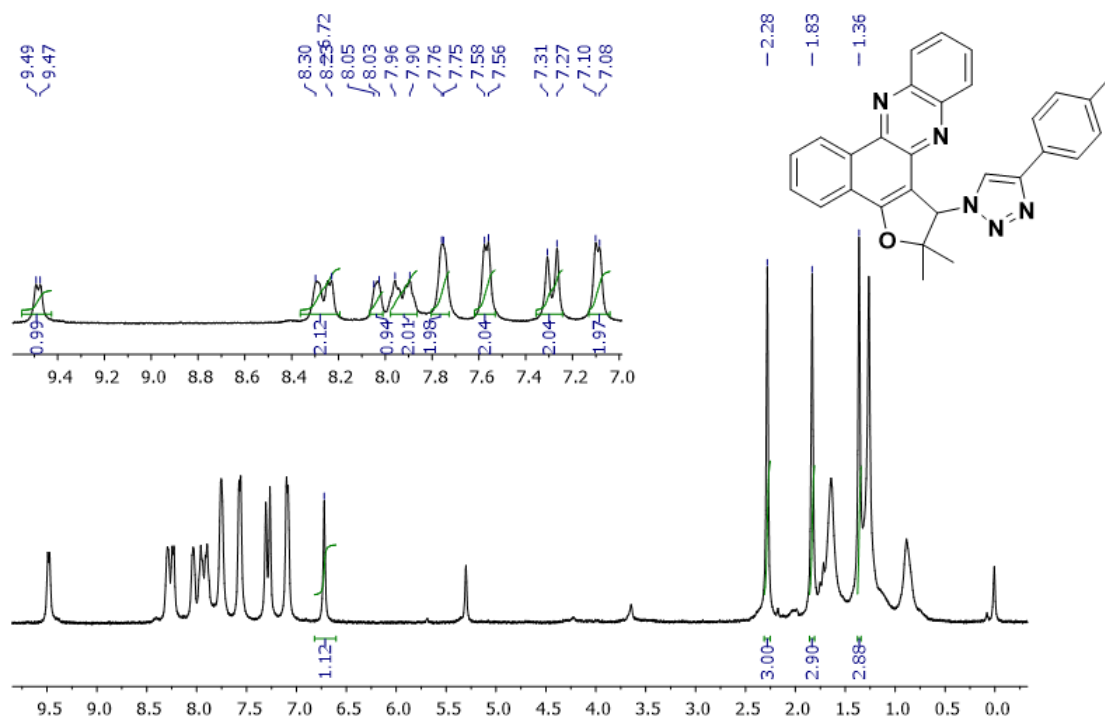
**Figura 88:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **62**.



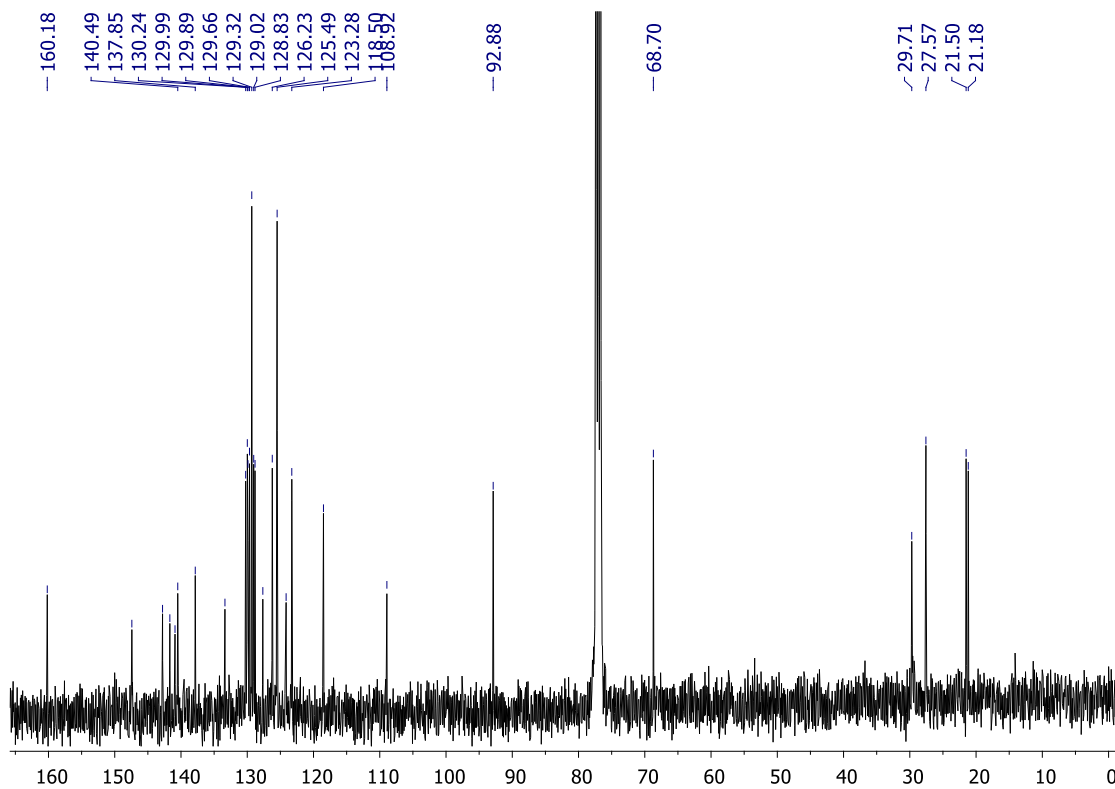
**Figura 89:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **62**.



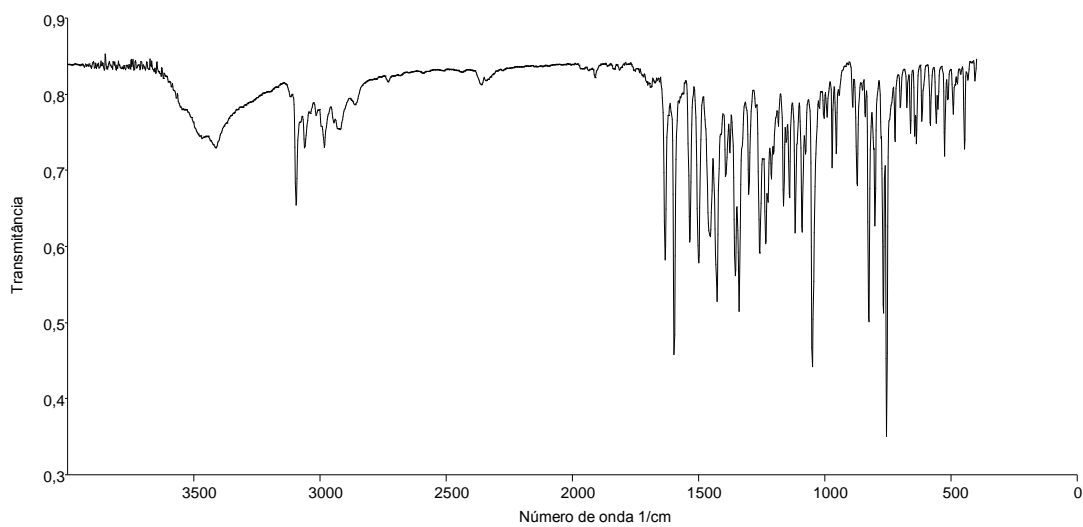
**Figura 90:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **62**.



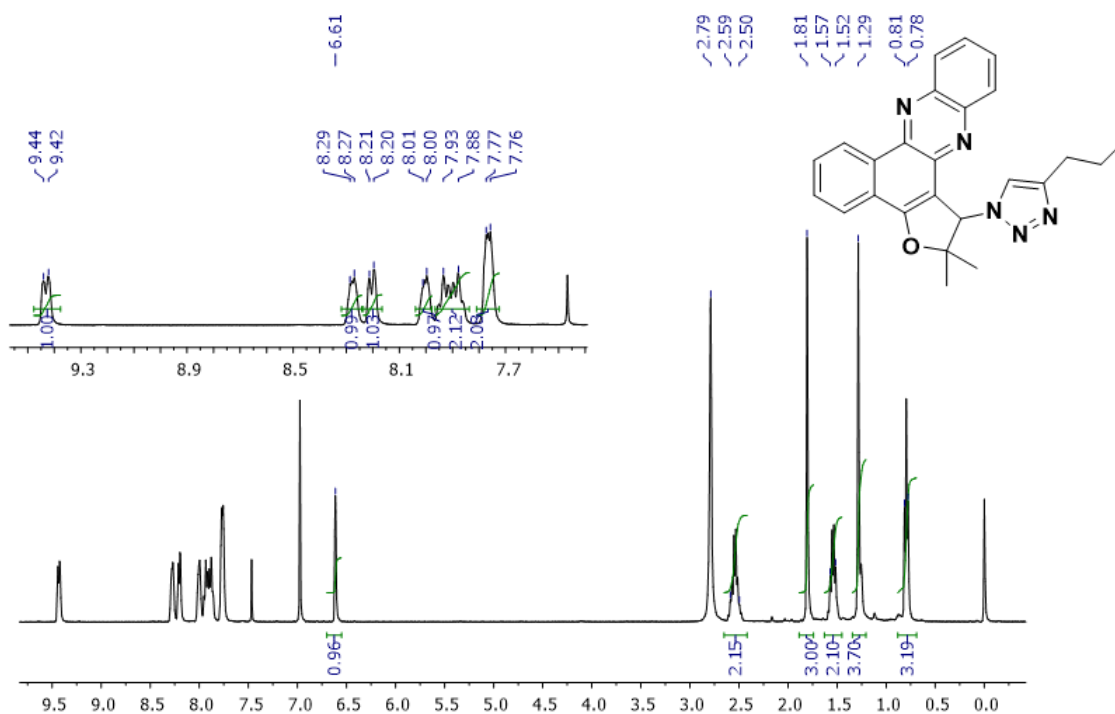
**Figura 91:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **63**.



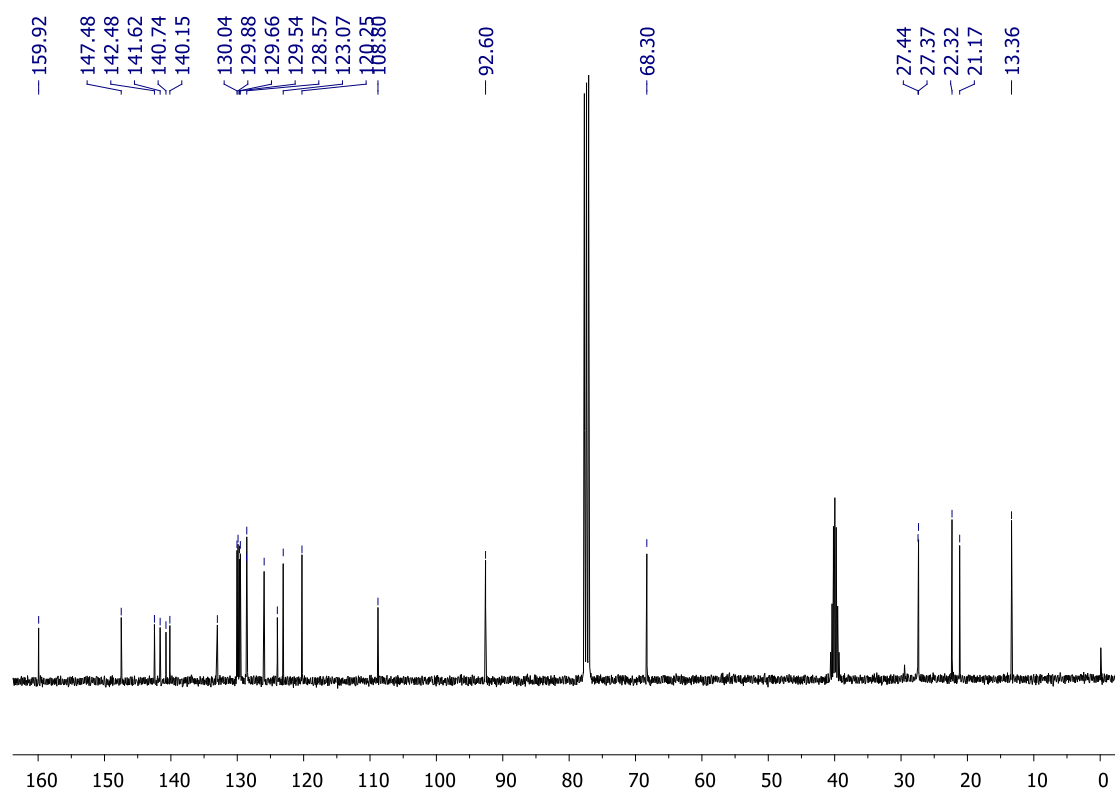
**Figura 92:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **63**.



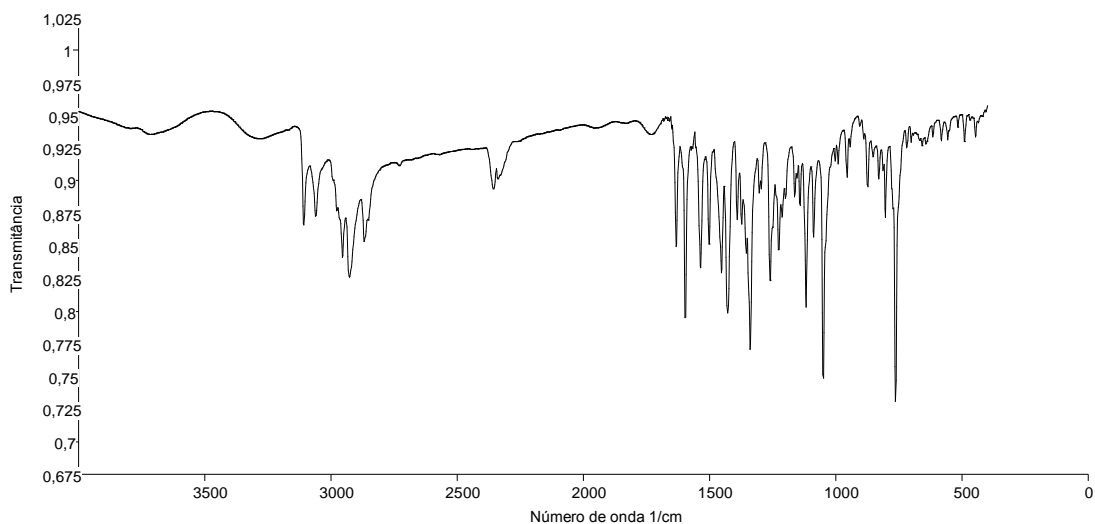
**Figura 93:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **63**.



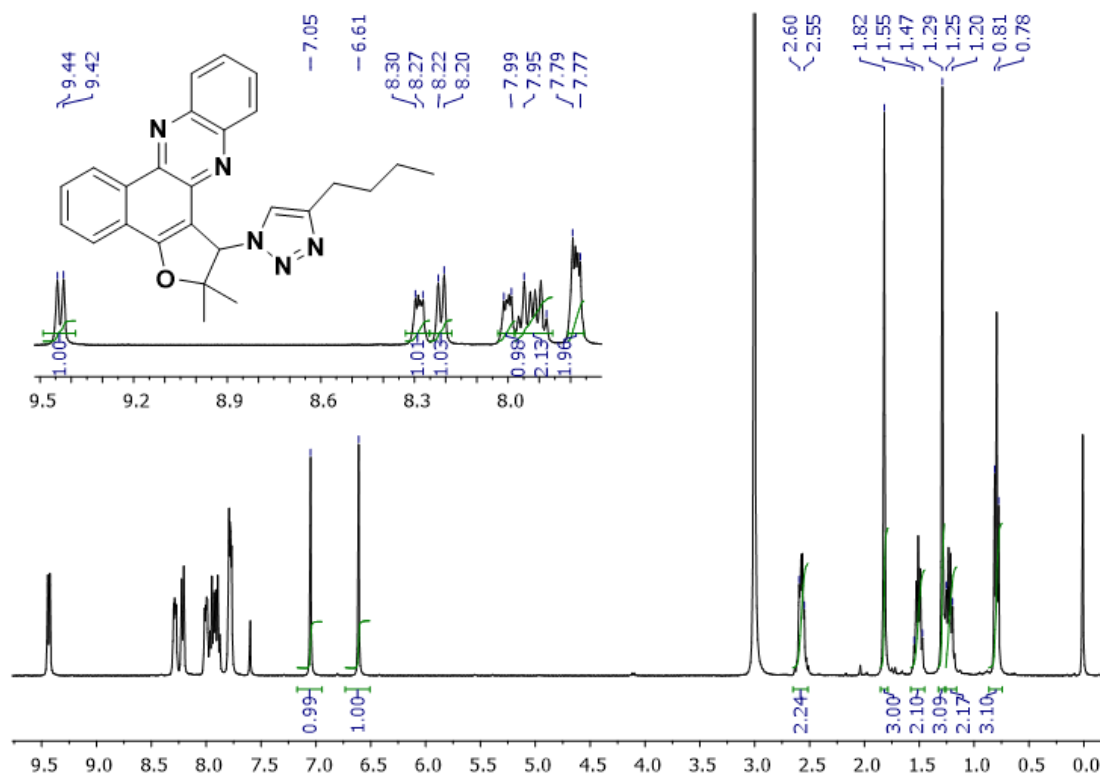
**Figura 94:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **68**.



**Figura 95:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **68**.

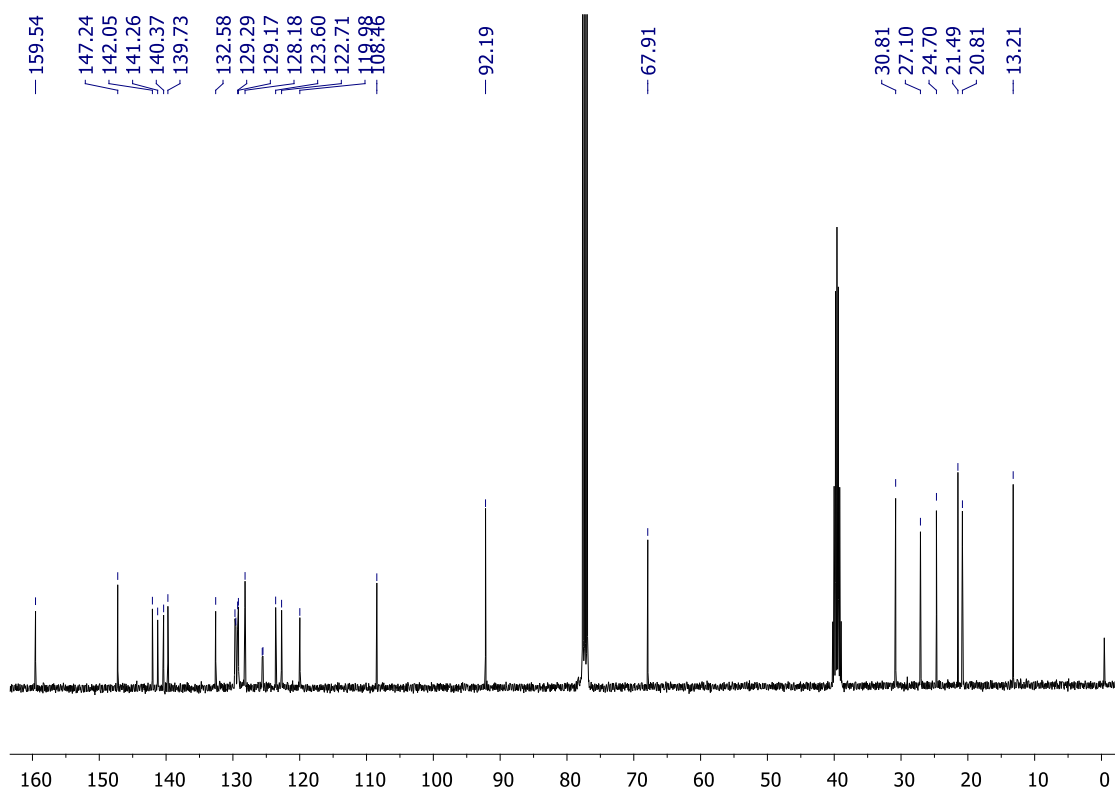


**Figura 96:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **68**.

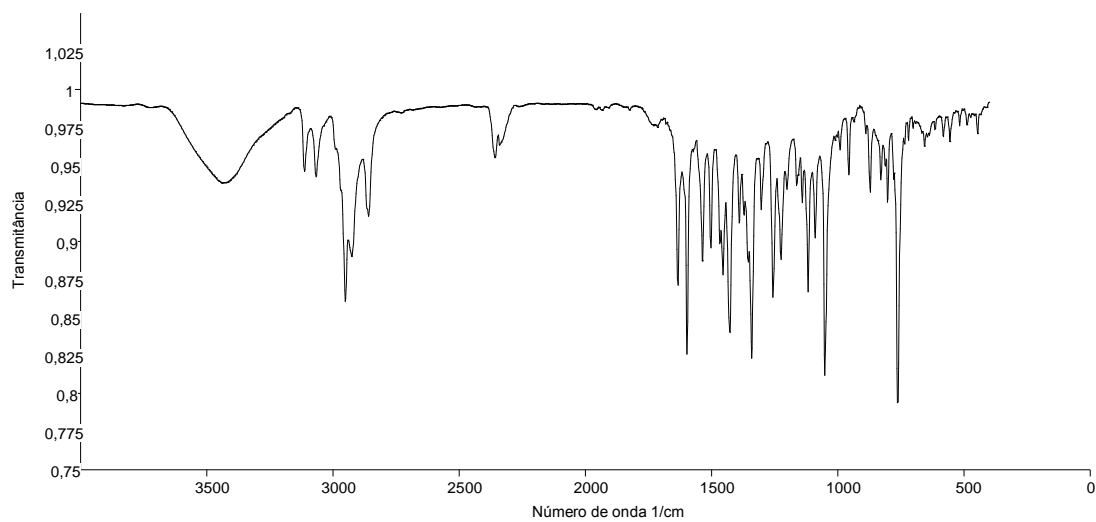


**Figura 97:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **69**.

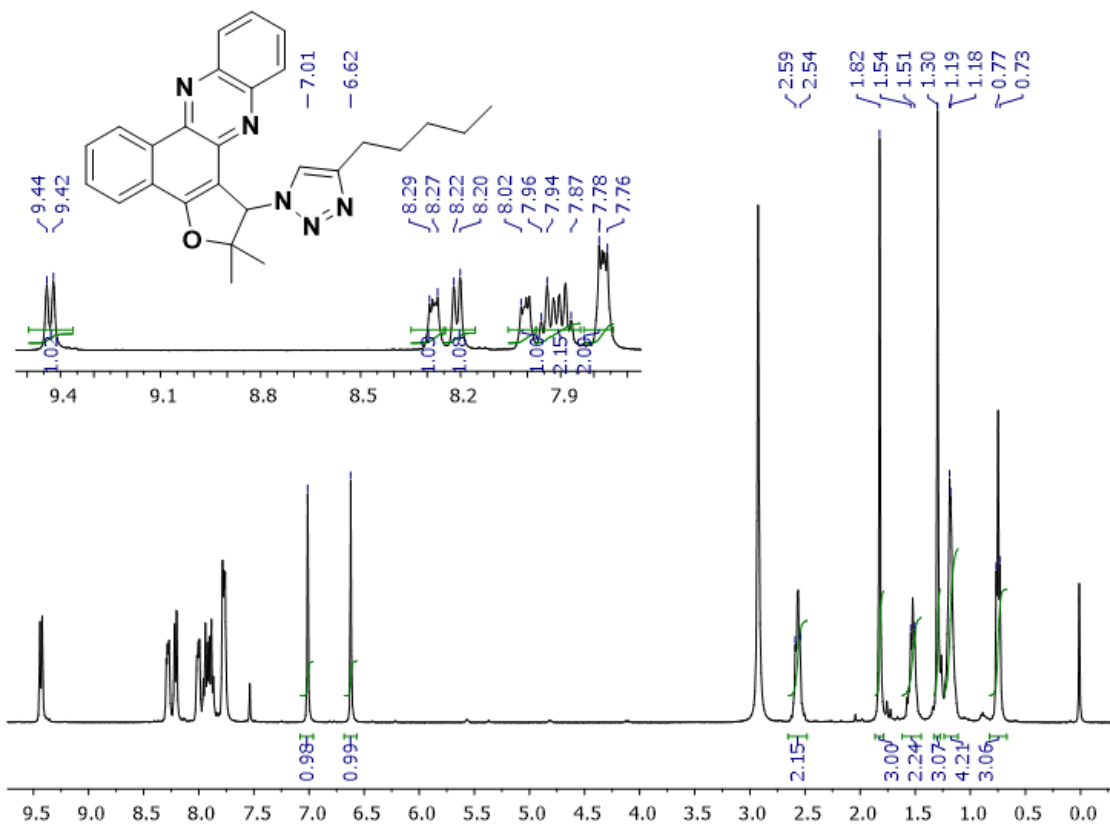




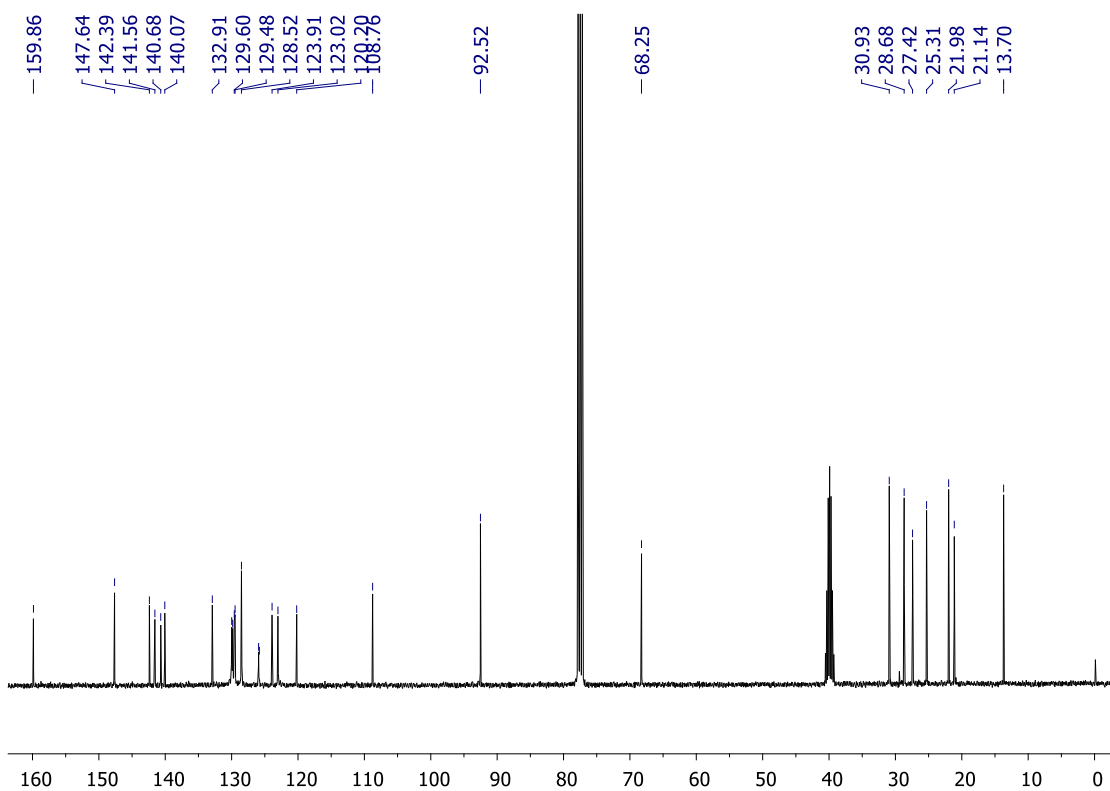
**Figura 98:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **69**.



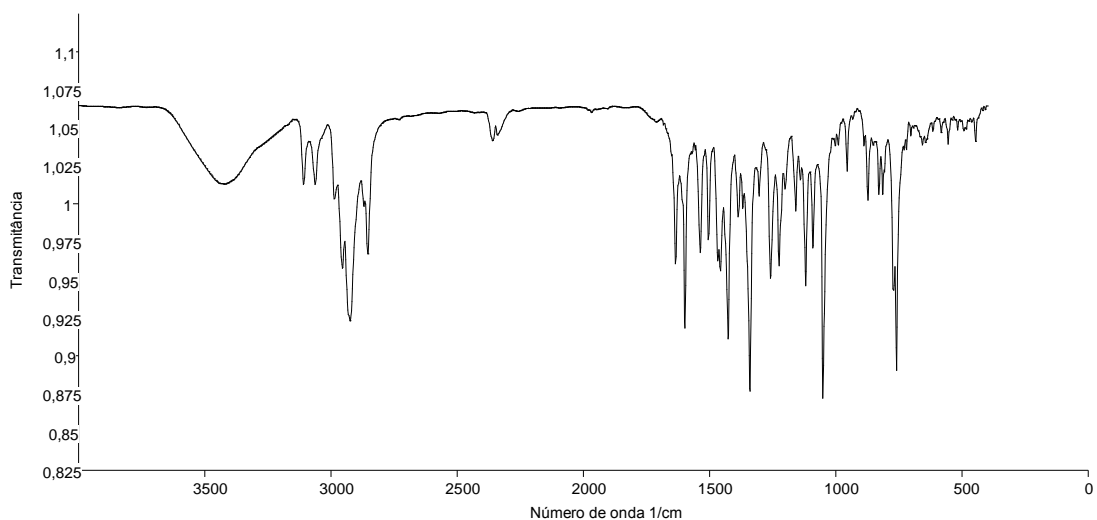
**Figura 99:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **69**.



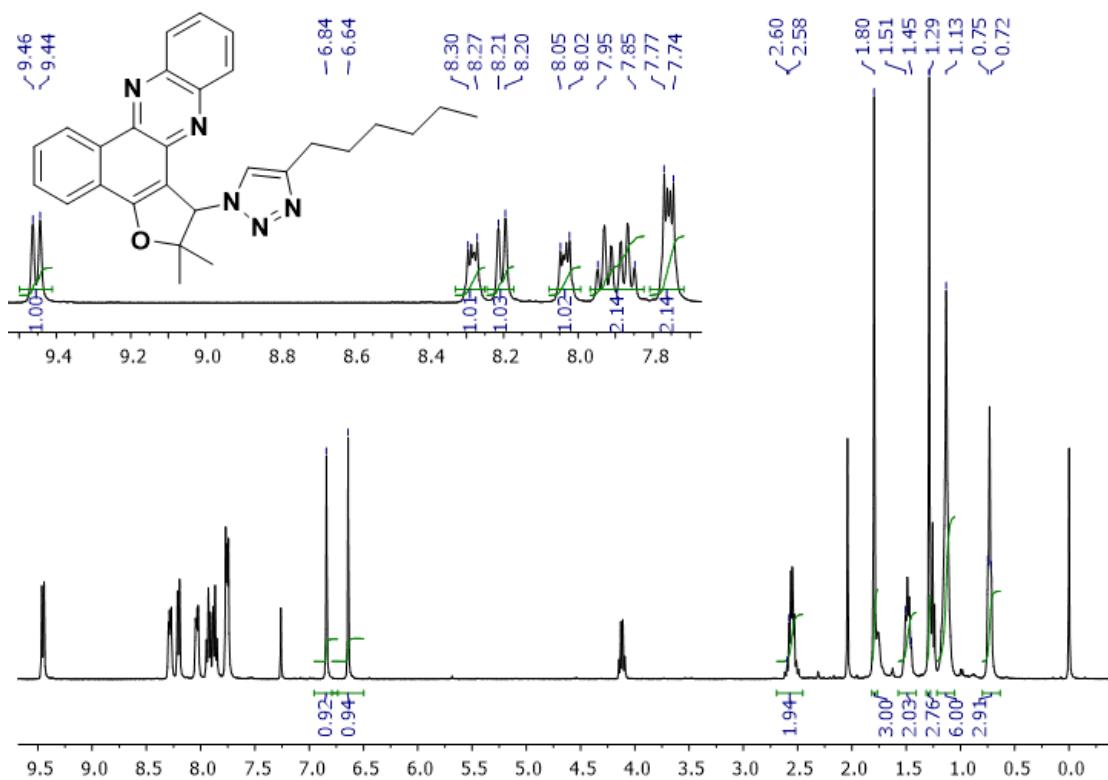
**Figura 100:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **70**.



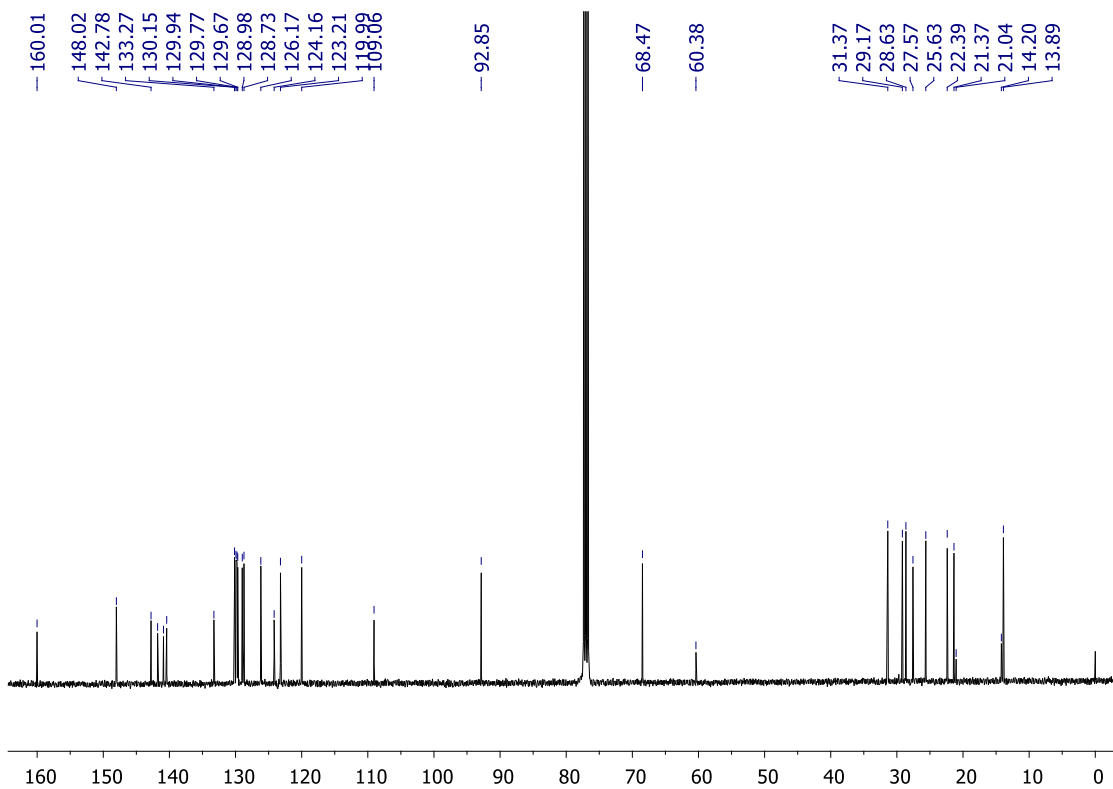
**Figura 101:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **70**.



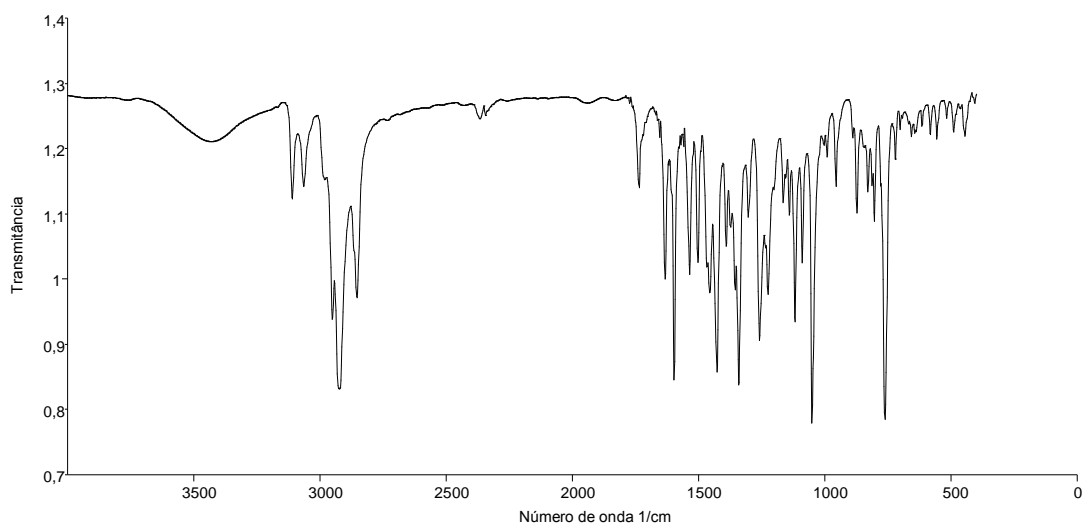
**Figura 102:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **70**.



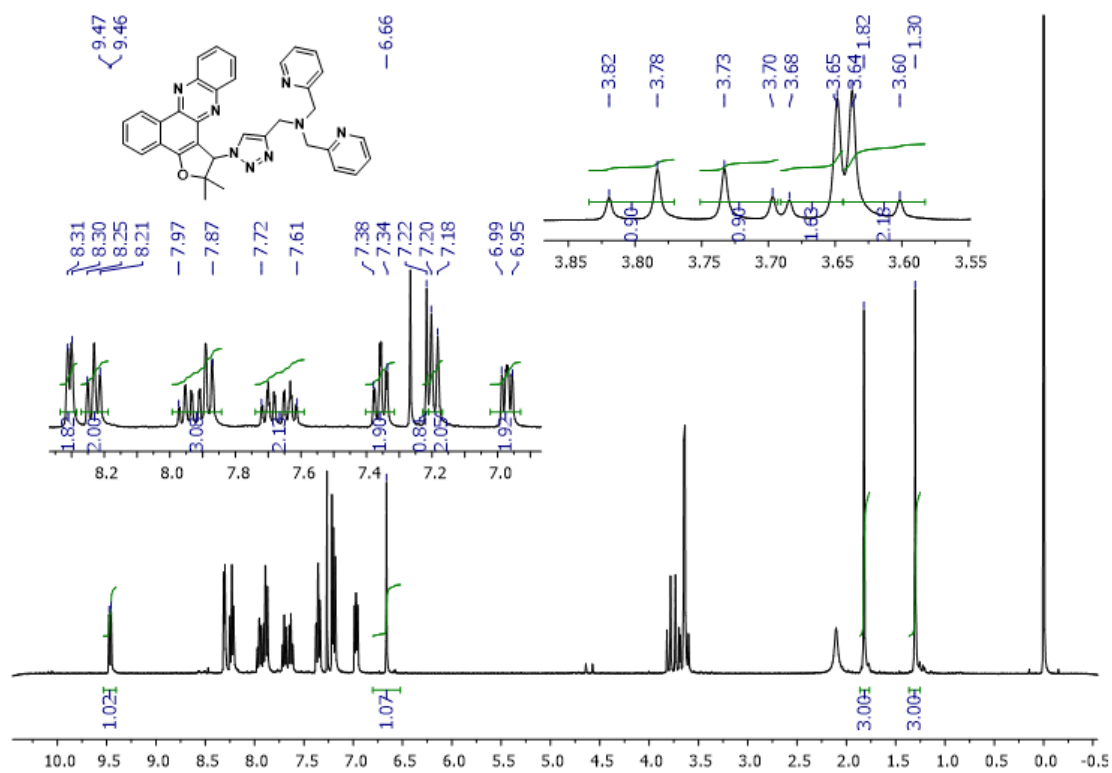
**Figura 103:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **71**.



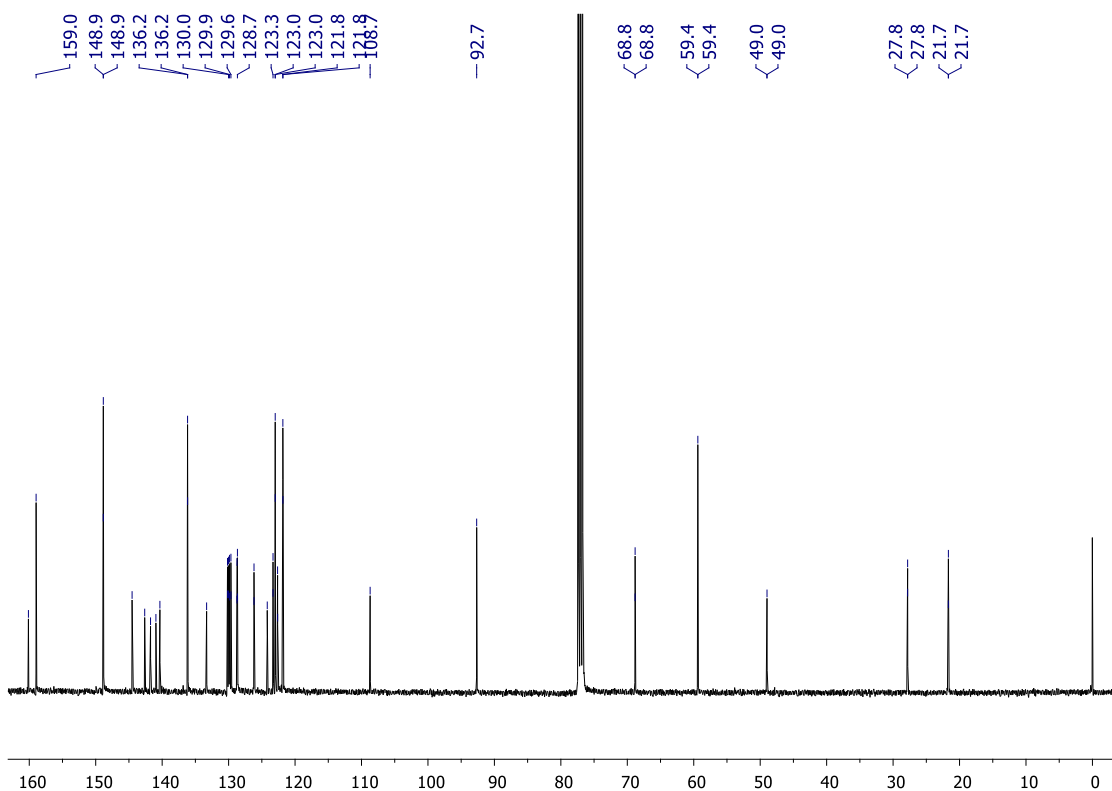
**Figura 104:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **71**.



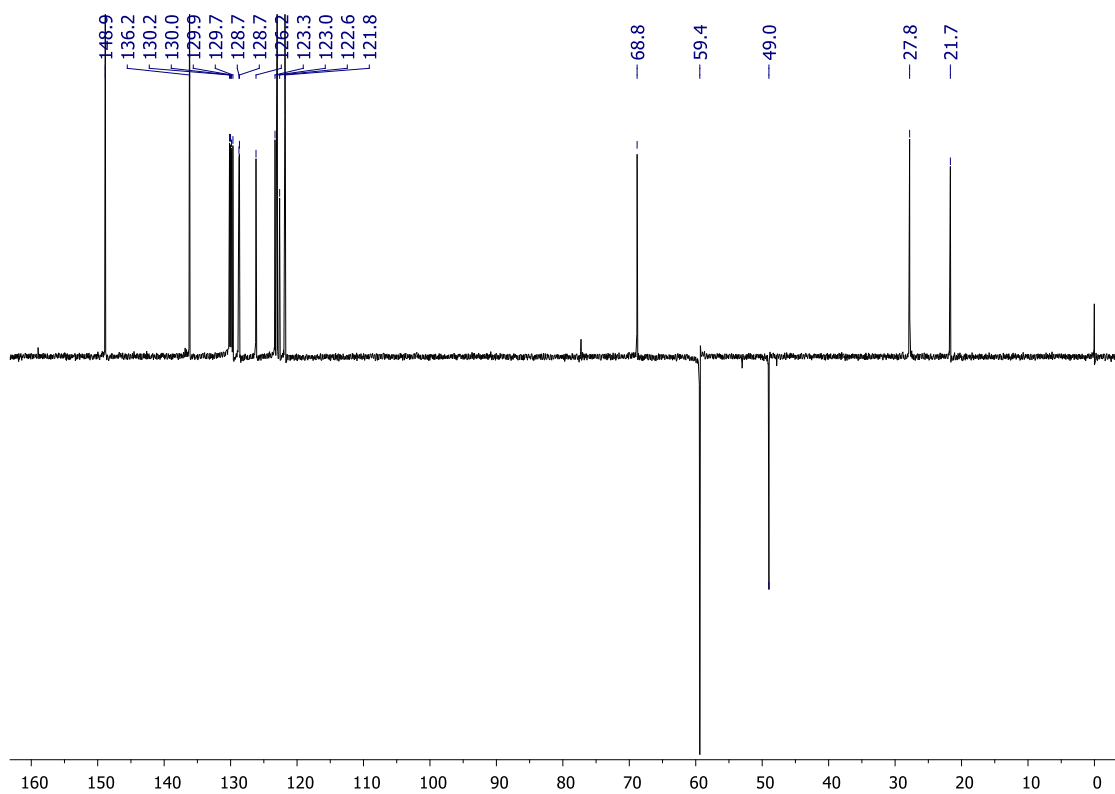
**Figura 105:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **71**.



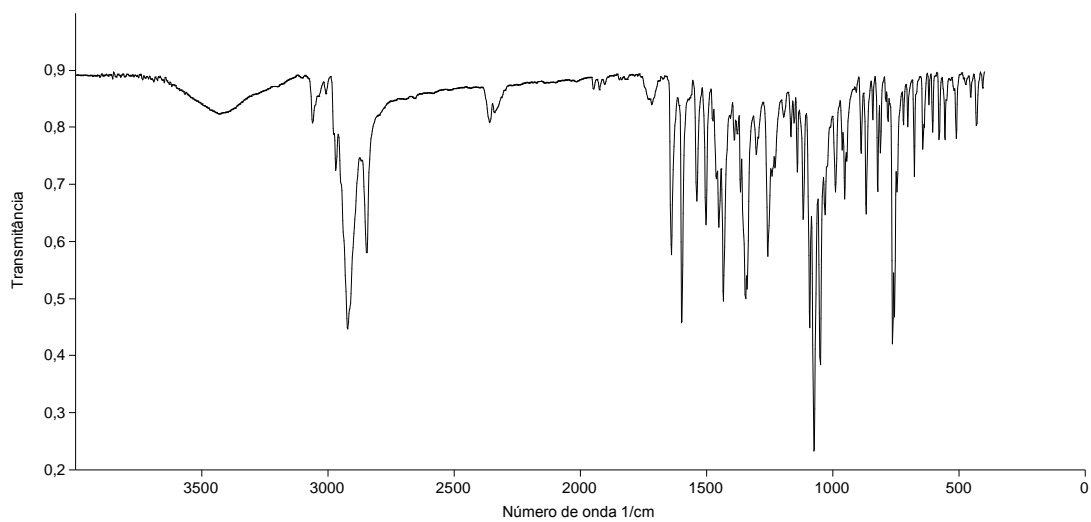
**Figura 106:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **78**.



**Figura 107:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da substância **78**.



**Figura 108:** Espectro de RMN de DEPT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **78**.



**Figura 109:** Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da substância **78**.

**Tabela 4:** Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para as substâncias **43**, **52** e**62.**

Identificação	Substância <b>43</b>		Substância <b>52</b>		Substância <b>62</b>	
Fórmula empírica	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O		C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular (g mol <sup>-1</sup> )	615.33		371.39		473.52	
Temperatura	293(2) K		293(2) K		293(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å		0.71073 Å		1.5418 Å	
Sistema cristalográfico	ortorrômbico		ortorrômbico		monoclinico	
Grupo de pontos	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>		P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>		P2 <sub>1</sub> /c	
Dimensões da célula unitária	a = 5.9458(3) Å	α = 90°	a = 5.410 Å	β = 90°	a = 5.0697 (10) Å	α = 90°
	b = 17.8994(8) Å	β = 90°	b = 12.669 Å	β = 90°	b = 24.245 (5) Å	β = 92.69 (3)
	c = 24.1333(17) Å	β = 90°	c = 25.696 Å	β = 90°	c = 19.173 (4) Å	β = 90°
Volume	2568.4(3) Å <sup>3</sup>		1761.2 Å <sup>3</sup>		2354.0 (8) Å <sup>3</sup>	
Z	4		4		4	
Densidade (calculada)	1.591 Mg/m <sup>3</sup>		1.401 Mg/m <sup>3</sup>		1.336 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	3.189 mm <sup>-1</sup>		0.095 mm <sup>-1</sup>		0.70 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1232		776		992	
Tamanho do cristal	0.20 x 0.08 x 0.07 mm <sup>3</sup>		0.80 x 0.50 x 0.12 mm <sup>3</sup>		0.43 × 0.07 × 0.06 mm <sup>3</sup>	
Alcance Teta para coleta de dados	2.04 to 29.54°		1.79 to 29.33°		2.9 to 66.0°	
Alcance dos índices	-7<=h<=7, -24<=k<=16, -31<=l<=20		-7<=h<=7, -17<=k<=15, -35<=l<=34		-5<=h<=4, -28<=k<=28, -22<=l<=22	
Reflexões coletadas	9550		13943		26157	
Reflexões independentes	5668 [R(int) = 0.0259]		4356 [R(int) = 0.0324]		4078[R <sub>int</sub> = 0.092]	
Complemento de teta = 2θ = 26.32°	99.9 %		94.6 %		-	
Correção da absorção	empírica		nenhum		-	
Método de refinamento	Matrix completa de mínimos quadrados em F <sup>2</sup>		Matrix completa de mínimos quadrados em F <sup>2</sup>		Matrix completa de mínimos quadrados em F <sup>2</sup>	
Dados / Restrições / Parâmetros	5668 / 0 / 336		4356 / 0 / 255		4078 / 0 / 326	
Melhoria de ajuste em F <sup>2</sup>	1.134		1.108		1.058	
Índices finais R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0393, wR2 = 0.0768		R1 = 0.0410, wR2 = 0.0909		R1 = 0.0501, wR2 = 0.1222	
Índice R (Geral)	R1 = 0.0623, wR2 = 0.1001		R1 = 0.0538, wR2 = 0.1060		R1 = 0.0774, wR2 = 0.1442	
Parâmetro absoluto da estrutura	0.000(10)		1.2(11)		-	
Maior diferença entre pico e ruído	0.321 e -0.389 e.Å <sup>-3</sup>		0.218 e -0.243 e.Å <sup>-3</sup>		0.210 e -0.188 e.Å <sup>-3</sup>	