

## POTENCIAL BIOLÓGICO DE NAFTOAZÓIS DERIVADOS DA $\beta$ -LAPACHONA

Sidney Silva Simplicio<sup>1</sup>, Cristiane Costa Lima<sup>2</sup>, Matheus Vieira Castro<sup>3</sup>, Arlan de Assis Gonsalves<sup>4</sup>, Cleônia Roberta Melo Araújo<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco/UNIVASF, (sid.simplicio@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco/UNIVASF, (cristiane.rso@hotmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco/UNIVASF, (vieiramatheus015@gmail.com)

<sup>4</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco/UNIVASF,  
(arlan.gonsalves@univasf.edu.br)

<sup>5</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco/UNIVASF, (cleonia.araujo@univasf.edu.br)

### Resumo

**Objetivo** – Os naftoazóis, em especial os naftoimidazóis e naftoxazóis, são heterociclos importantes do ponto de vista da Química Medicinal que surgem como estruturas privilegiadas. Diante disso, pesquisadores estão utilizando a  $\beta$ -lapachona para produzir compostos naftoazólicos com potencial biológico. Nesse contexto, o presente trabalho trata de uma revisão realizada com o objetivo de verificar as principais aplicações biológicas dos naftoazóis derivados da  $\beta$ -lapachona. **Metodologia** - Para isso, realizou-se um levantamento por meio de buscas na principal base de dados da área, o Scifinder e no site de buscas do Google Acadêmico. **Resultados** - Onze trabalhos foram selecionados, onde os autores utilizaram a metodologia de Debus-Radziszewski para preparar os naftoazóis derivados da  $\beta$ -lapachona. Sendo as atividades tripanocida e antimicobacteriana as avaliadas pelos autores destes trabalhos, além disso, dois trabalhos tratam das propriedades fluorescentes dos compostos. **Conclusão** - Os promissores resultados apontados nos artigos colocam os naftoazóis derivados da  $\beta$ -lapachona como potenciais compostos para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento da doença de Chagas e infecções provocadas pelo *M. tuberculosis*.

**Palavras-chave:** Lapachol; Naftoimidazol; Naftoxazol; Química medicinal; Atividade biológica.

**Área Temática:** Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

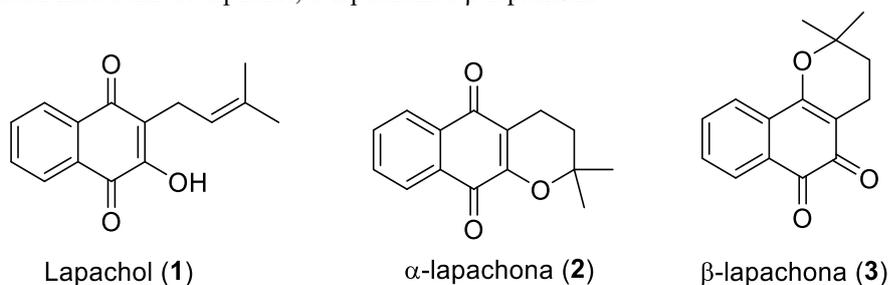
**Modalidade:** Trabalho completo

As quinonas constituem um grupo de substâncias orgânicas derivadas de compostos aromáticos de natureza ubíqua, podendo ser encontradas em animais, plantas e micro-organismos, e desempenham muitas vezes papéis bioquímicos indispensáveis, como na produção de energia celular (Duchowicz *et al.*, 2014).

As naftoquinonas, metabólitos secundários amplamente distribuídos na natureza, são quinonas relacionadas ao sistema conjugado naftalênico. No reino vegetal podem ser encontradas em diversas famílias, com destaque para Bignoniaceae, Ebenaceae, Plumbaginaceae e Verbenaceae (SILVA *et al.*, 2012). Essa classe de compostos apresenta uma variedade de atividades biológicas, tais como: atividade citotóxica, antimicrobiana, antimalárica, antiviral, antiprotozoário, inseticida, anti-inflamatória, antipirética, dentre outras (DELARMELENA; GRECO; CARNEIRO, 2017; FIORITO *et al.*, 2014; JANECKO *et al.*, 2016).

O lapachol **1** é uma naftoquinona de origem natural isolada de diversas espécies de plantas da família Bignoniaceae e pode ser obtido a partir de plantas do gênero *Tabebuia*, popularmente conhecidas como ipês (BARBOSA; DINIZ NETO, 2013). A  $\alpha$  e  $\beta$ -lapachona (**2** e **3**) são quinonas naturais encontradas como constituintes minoritários no lenho de ipês, e também podem ser obtidas por ciclização do lapachol, figura 1 (RÍOS-LUCI, *et al.*, 2012).

**Figura 1.** Estrutura molecular do lapachol,  $\alpha$ -lapachona e  $\beta$ -lapachona

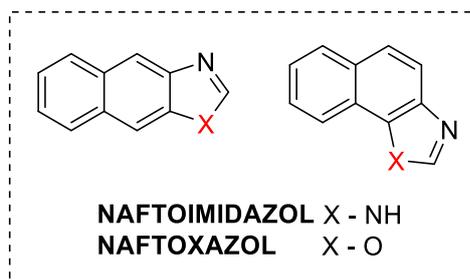


Fonte: Autores, 2021.

As evidências científicas do potencial farmacológico da  $\beta$ -lapachona têm rendido a esse metabólito secundário a posição de estrutura molecular mais promissora, embora apresente algumas vezes um maior grau de toxicidade em comparação aos seus análogos naturais, como o lapachol. Há relatos que a  $\beta$ -lapachona tem demonstrado potencial atividade anti-inflamatória (MOON *et al.*, 2007), antifúngica (MEDEIROS *et al.*, 2010), tripanocida (SALAS *et al.*, 2011), antimetastática e anti-invasiva (KIM *et al.*, 2007), antitumoral (PARDEE; LI; LI, 2002), espasmolítica (CAVALCANTE *et al.*, 2008), entre outras (COELHO *et al.*, 2010).

O núcleo 1,3-imidazol consiste em um anel aromático de cinco membros no qual contém nas posições 1 e 3, respectivamente, o nitrogênio pirrólico (NH-) e piridínico (N=). Quando substituído na posição 4,5 pelo anel naftalênico este heterociclo é denominado 1,3-naftoimidazol, um sistema aromático composto por três anéis que exibe geometria planar, figura 2 (VERMA; JOSHI; SINGH, 2013). Os núcleos 1,3-oxazol e 1,3-imidazol são isómeros estruturais, visto que, na posição 1 do primeiro há um nitrogênio pirrólico, e no segundo há o oxigênio ocupando esta posição do anel (figura 2).

**Figura 2.** Estrutura molecular geral do naftoimidazol e naftoxazol



Fonte: Autores, 2021.

O núcleo imidazol é constituinte de moléculas naturais como o aminoácido histidina, a vitamina B12, histamina, biotina, algumas bases purinas, como a adenina e a guanina. A similaridade estrutural com os constituintes do organismo humano resulta em diversas atividades biológicas atribuídas aos derivados 1,3-imidazóis, como: antibacteriana, antifúngico, antiviral, anti-HIV, antituberculose, analgésica e antitumoral (DOĞRU; ÜRÜT; BAYRAMIN, 2015).

Uma das estratégias que possibilita a otimização ou geração novos compostos bioativos é a modificação molecular (BARREIRO; FRAGA, 2014). Então, considerando as potencialidades biológicas da  $\beta$ -lapachona **3** e dos núcleos heterocíclicos, naftoimidazol e naftoxazol, alguns pesquisadores prepararam derivados naftoimidazólicos e naftoxazólicos empregando a naftoquinona **3** como material de partida. Em seguida, as atividades biológicas dos compostos sintéticos foram avaliadas. Neste contexto, a presente revisão tem o objetivo de reunir e descrever o potencial biológico dos naftoazóis obtidos a partir da modificação estrutural da  $\beta$ -lapachona **3**.

## 2 MÉTODO

O presente trabalho configura-se por uma pesquisa de revisão bibliográfica. No que tange aos objetivos, fundamenta-se numa abordagem exploratória. Gil (2000) acrescenta que habitualmente a pesquisa exploratória envolve o levantamento bibliográfico. Esse levantamento

é elaborado a partir de material já publicado, com o objetivo de colocar o pesquisador em contato direto com todo material já escrito sobre o assunto da pesquisa (PRODANOV; FREITAS, 2013). Assim, esse estudo visa buscar a aproximação do pesquisador ao tema de estudo, tornando-o mais claro.

Dado exposto, para o procedimento do trabalho, optou-se por uma pesquisa bibliográfica a respeito do tema debatido, em que o levantamento da bibliografia foi realizado por meio de buscas na ferramenta da *American Chemical Society* (ACS), o Scifinder (ARAÚJO, et al., 2015) e no site de buscas do Google Acadêmico. Foram utilizados os termos “naphthoimidazoles” e “naphthoxazoles” para efetuar a busca. Para a seleção dos exemplares, foram adotados os seguintes critérios: i) ter um recorte temporal de 2001 a 2021; ii) reportar algum tipo de atividade biológica; iii) apresentar a síntese de um ou mais composto que fossem derivados da  $\beta$ -lapachona **3**.

A partir dos resultados da busca, encontrou-se contribuições de autores como Menna-Barreto *et al.* (2010), Bombaça *et al.* (2019), Silva *et al.* (2017), Cascabulho *et al.* (2020), Coelho *et al.* (2010), Moura *et al.* (2012), Barros *et al.* (2018), Dias *et al.* (2015), Brunoro *et al.* (2016) e outros colaboradores que estão citados no decorrer do estudo que vem dialogando com a temática ao longo dos anos.

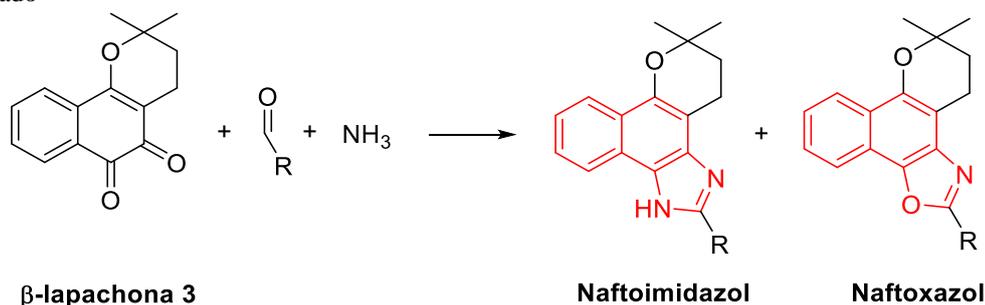
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados onze trabalhos que tinham como objetivo realizar a síntese de naftoazóis derivados da  $\beta$ -lapachona **3** e verificar a atividade biológica. Desses estudos, seis tinham como foco o parasita *T. Cruzi*, agente causador da doença de chagas. Três tratavam da avaliação da atividade antimicobacteriana frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, causadora da Tuberculose. Ainda, explorando a capacidade de fluorescência atribuída aos naftoxazóis, dois escritos buscaram testar a utilização de naftoazóis como biossondas e em sistemas teranósticos.

A  $\beta$ -lapachona **3** é descrita na literatura como um dos mais importantes cromanos derivados do lapachol, que apesar de ainda não ser um fármaco, é uma substância muito importante do ponto de vista científico. Se tornou uma estrutura tão privilegiada que muitos grupos de pesquisa estudam realizar modificações estruturais, explorando principalmente a reatividade das suas carbonilas quinônicas frente a diversos agentes nucleofílicos, para produzir derivados monossustituídos ou heterociclos, como é o caso dos naftoimidazóis e naftoxazóis (FERREIRA *et al.*, 2010).

Uma das reações que é bastante utilizada para a síntese de naftoxazóis e naftoimidazóis derivados da  $\beta$ -lapachona **3**, devido à simplicidade do método e eficácia na formação de ambos produtos (MUÑOZ *et al.*, 2011) é a reação de Debus-Radziszewski, que inclusive foi utilizada por todos os autores tratados nesta revisão. Por meio desta, os compostos podem ser obtidos a partir da reação de um composto  $\alpha$ -dicarbonilado (que nesse caso é a própria  $\beta$ -lapachona **3**), um aldeído e amônia (SAXER *et al.*, 2018) (figura 3).

**Figura 3.** Esquema geral da reação de Debus-Radziszewski usando a  $\beta$ -lapachona **3** como composto  $\alpha$ -dicarbonilado



Fonte: Autores, 2021.

Embora a reação de Debus-Radziszewski seja conhecida desde 1858, o método convencional possui desvantagens, como condições adversas, quantidades excessivas de fontes de nitrogênio e baixas seletividades (JADHAV; KOKARE; JADHAV, 2008). Ao longo dos anos, adaptações nas condições reacionais foram realizadas buscando reduzir as desvantagens (SAXER *et al.*, 2018; SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2020).

Em todos os trabalhos selecionados a reação de Debus-Radziszewski foi modificada, adaptando as condições reacionais. Além disso, diferentes aldeídos foram empregados para se obter naftoazóis com diferentes substituintes, e o acetato de amônio foi utilizado em todos os artigos como fonte de amônia. Além disso, com exceção a um, todos os autores descreveram a preparação de novos derivados em meio ácido, utilizando o ácido acético.

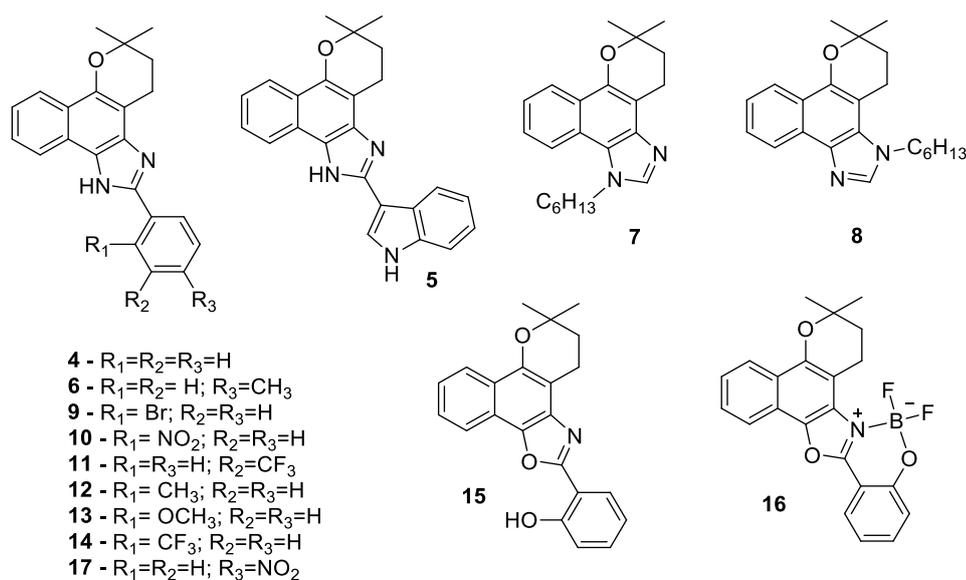
O trabalho de Silva *et al.* (2017) foi o que mais adaptou a metodologia da reação de Debus-Radziszewski. Os derivados aril-naftoimidazóis foram obtidos pela reação da  $\beta$ -lapachona com aldeídos aromáticos, sendo estes inicialmente dissolvidos em diclorometano. Ainda, foi utilizado acetato de amônio suportado em alumina básica e energia de micro-ondas, o que permitiu um tempo de reação mais curto, em comparação com o método tradicional de aquecimento, utilizado nos demais escritos avaliados.

### 3.1 Potencial biológico

Moura *et al.*, (2001) avaliaram a ação tripanocida de derivados de naftoquinonas com anéis de imidazol, oxazol, fenoxazina, indol, dipirano e ciclopenteno. A análise dos resultados demonstrou a tendência de uma maior atividade tripanocida de compostos com anel naftoimidazólico ou naftoxazólico. Dos compostos analisados, dois naftoimidazóis (**4** e **5**, figura 4) apresentaram atividades superiores (14,5x e 34,8x) ao violeta cristal padrão.

Moura e colaboradores (2004), dando continuidade aos estudos, sintetizaram também uma série de piran[*b*-4,3]nafto[1,2-*d*]imidazóis e avaliaram frente ao *T. cruzi*. Como resultado, o presente trabalho mostrou outro naftoimidazol (**6**) muito ativo ( $CE_{50}/24\text{ h} = 15,5 \pm 2,9\ \mu\text{M}$ ), figura 4. Os compostos **4-6** foram ativos contra todas as formas do parasita, levando ao bloqueio do ciclo celular, fragmentação do DNA e alterações morfológicas em diferentes organelas, além de apresentar baixa toxicidade em células de mamíferos (MENNA-BARRETO *et al.*, 2007; MENNA-BARRETO *et al.*, 2005; MENNA-BARRETO *et al.*, 2009). Ainda, por meio de uma análise proteômica em epimastigotas *in vitro* foi possível averiguar que estão envolvidos em uma série de mecanismos, tais como: metabolismo redox, produção de energia, biossíntese de ergosterol, metabolismo e biossíntese de proteínas, dentre outros, induzindo um desequilíbrio nas vias cruciais do parasita (MENNA-BARRETO *et al.*, 2010). Os três naftoimidazóis (**4-6**) sintetizados são estudados até a atualidade na busca de verificar a sua eficácia contra o *T. cruzi* (CASCABULHO *et al.*, 2020).

**Figura 4.** Naftoazóis derivados da  $\beta$ -lapachona



Fonte: Autores, 2021.

Dando continuidade aos estudos, Brunoro *et al.* (2016) avaliaram o mecanismo de ação de **4-6** também por meio de uma análise proteômica, agora na forma clínica relevante do parasita: tripomastigotas na corrente sanguínea. Os resultados apontaram para 61 manchas

proteicas diferencialmente abundantes, estando essas proteínas envolvidas com o tráfego celular, síntese proteica, sinalização de transdução e metabolismo energético, entre outros, abrindo perspectivas interessantes desses três compostos para estratégias tripanocidas.

Silva e colaboradores (2017) resolveram sintetizar e avaliar 16 novos *N*-alquil-naftoimidazóis e cinco 2-aril-naftoimidazóis contra o parasito causador da doença de Chagas. Destes, todos os cinco novos 2-aril-naftoimidazóis sintetizados eram menos ativos que a droga padrão benznidazol. Os resultados mostraram ainda que todos os compostos mais ativos contra *T. cruzi* possuem substituintes alquil em N1 e N3 do anel imidazol, sendo que os N1-n-hexil-naftoimidazol (**7**) e N3-n-hexil-naftoimidazol (**8**) (figura 4) foram 2,2 e 3,2 vezes mais ativos que a droga padrão, com índices de seletividade (IS) de 2,7 e 13,4, respectivamente.

Considerando que esses três derivados da  $\beta$ -lapachona (**4-6**) foram considerados mais eficazes *in vitro*, Bombaça e colaboradores (2018) avaliaram a participação das mitocôndrias e espécies reativas de oxigênio (ROS) na atividade anti-*T. cruzi* desses naftoimidazóis. Como resultado, foi visto que os compostos **5** e **6** causam o comprometimento direto da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, o que leva a uma violenta geração de ROS causada por um desequilíbrio oxidativo, resultando na morte do parasita. Além disso, a atividade da enzima tripanotiona redutase foi notavelmente aumentada após o tratamento com **4** e **6**. Por fim, os autores finalizaram afirmando que embora outros mecanismos não possam ser desconsiderados, mais investigações são necessárias.

Recentemente, Cascabulho *et al.* (2020) investigaram os efeitos antiparasitário e anti-inflamatório dos naftoimidazóis **4**, **5** e **6** em camundongos com infecção aguda. A atividade *in vivo* dos compostos foi avaliada por parâmetros parasitológicos, bioquímicos, histopatológicos, imunofenotípicos, análises eletrocardiográficas (ECG) e comportamentais. Neste trabalho, conclui-se que os três naftoimidazóis (**4-6**) levaram a uma diminuição do número de parasitos presentes na corrente sanguínea dos animais, reduzindo o número de tripomastigotas em 25-50%, no entanto, não foram capazes de reduzir a mortalidade. Observou-se também que o composto **4** diminuiu a inflamação e protegeu os camundongos de lesão cardíaca, e quando tratados com **4** e **5**, a diminuição na frequência cardíaca foi parcialmente revertida. E o composto **4** ainda apresentou atividade imunomoduladora promissora e tripanocida moderada.

Os três derivados naftoimidazólicos (**4-6**, figura 4) também foram sintetizados por Coelho *et al.* (2010) e testados *in vitro* quanto a sua atividade antimicobacteriana contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, e cepa resistente à rifampicina. Os naftoimidazóis **6** e **5** foram mais ativos contra a cepa não resistentes (MIC 9,12  $\mu$ M e 4,2  $\mu$ M, respectivamente) que a cepa resistente à rifampicina (MIC 8,3  $\mu$ M e 17  $\mu$ M, respectivamente). Já o derivado **4** não foi ativo.

Dando continuidade aos estudos de naftoazóis ativos contra *M. tuberculosis*, Moura *et al.* (2012) sintetizaram e avaliaram vinte e três naftoimidazóis e seis naftoxazóis contra cepas de *M. tuberculosis* suscetíveis e resistentes à rifampicina e isoniazida, sendo que destes, vinte e quatro eram derivados da  $\beta$ -lapachona **3**. A estratégia consistiu em examinar imidazóis e oxazóis com substituintes aril doadores e retiradores de elétrons, ou que tinham substituições heterocíclicas, como estruturas de núcleo quinolínico, isoquinolínico ou piridínico. Dentre todos os compostos avaliados, quatorze apresentaram valores de concentração inibitória média (CIM) na faixa de 0,78 a 6,25  $\mu\text{g/mL}$  contra cepas suscetíveis e resistentes de *M. tuberculosis*, sendo consideradas como protótipos antimicobacterianos promissores. Diante de alguns desses compostos (**4**, **9-13**, figura 4), notou-se que a inserção de um anel aril-substituído no grupo imidazol aumentou sua atividade antimicrobiana. Por exemplo, os compostos **9** e **10** foram mais potentes do que o naftoimidazol **4** (sem substituinte no anel fenil) para todas as cepas. Compostos como o **11**, substituídos por um grupo retirador de elétrons, indicou que a inserção de um grupo ( $-\text{CF}_3$ ) na posição *orto* em um anel fenil aumenta a atividade. Substâncias como **12** e **13**, que foram substituídos por grupos doadores de elétrons, também demonstraram ser altamente ativas contra as cepas analisadas.

Objetivando também avaliar a atividade anti-*M. tuberculosis*, de nove naftoimidazóis, isoladamente e em combinação com isoniazida (INH) e rifampicina (RIF), Barros e colaboradores (2018) conseguiram verificar que oito compostos apresentaram CIMs variando de 1,56 a 25  $\mu\text{g/mL}$ . Quatro compostos (**9**, **12**, **13** e **14**, figura 4) apresentaram atividade em associação com a INH e RIF, e apresentaram valores de índice de seletividade (IS) superiores a 10, indicando segurança. Assim, concluindo que esses compostos poderiam ser arcabouços para o desenvolvimento de novos fármacos.

Diante dos trabalhos voltados para a atividade tripanocida e antimicobacteriana foi observado que alguns autores abordaram a existência de uma possível relação entre a presença de um grupo aromático e o aumento ou diminuição da sua atividade biológica. Uma das observações pontuadas por Moura *et al.* (2001) julgava que a introdução de um grupo aromático ligado ao núcleo do oxazol demonstrou uma influência marcante sobre a atividade tripanocida. Com relação ao anel imidazol, a inserção de um grupo aromático tinha uma resposta inversa. Silva e colaboradores (2017) observaram que a presença de um grupo aromático com substituinte ligado ao anel imidazol leva a uma diminuição da resposta biológica e que, com exceção aos aril-naftoimidazóis **4**, **5** e **6**, os compostos mais ativos contra *T. cruzi* possuem substituintes alquil nos nitrogênios 1 ou 3 do anel imidazol.

Se tratando da atividade antimicrobacteriana, Moura *et al.* (2012) e Barros *et al.* (2018) concluíram com base nos seus resultados que a inserção de um grupo aril no anel imidazol aumentou sua atividade microbicida. Ainda, que presença de substituintes nos grupos fenil é essencial para a atividade antimicrobacteriana.

Diante da capacidade de fluorescência dos naftoazóis, Dias *et al.* (2015) sintetizaram quatro derivados fluorescentes, sendo dois deles derivados da  $\beta$ -lapachona **3** (**15** e **16**, figura 4). Estes foram usados com sucesso como sondas de imagem de células vivas, capazes de corar seletivamente a via endocítica, e não apresentaram citotoxicidade quando avaliados pelo ensaio MTT. O composto **16** e um outro derivado da nor- $\beta$ -lapachona foram capazes de permear células vivas intactas, ficando aprisionados dentro de compartimentos ácidos. Isso transforma essas estruturas em moléculas adequadas para a investigação da biogênese do lisossoma ou interação de patógenos do hospedeiro e processos autofágicos, segundo os autores. Essas novas biossondas projetadas, ainda, mostraram resultados superiores aos disponíveis comercialmente.

Recentemente três naftoimidazóis (**4**, **10** e **17**) foram investigados por Santos *et al.* (2021) quanto a sua capacidade de serem emissores de imagem em sistemas teranósticos. Os compostos foram sintetizados e suas propriedades fotofísicas foram avaliadas. Como resultados, os naftoimidazóis apresentaram elevada intensidade de emissão de fluorescência e intermediário Deslocamento de Stokes ( $\Delta$ ST), demonstrando assim a potencialidade destes fluoróforos em serem aplicados como componentes fluorescentes para emissão de imagem em sistemas teranósticos.

## 4 CONCLUSÃO

Diante dos onze trabalhos analisados, observou-se que os autores têm interesse em desenvolver naftoazóis para serem empregado como tripanocida, seguido de antimicrobacteriano e como sondas fluorescentes. Os promissores resultados encontrados pelos autores colocam os compostos naftoazólicos derivados de  $\beta$ -lapachona **3** como promissores para o desenvolvimento de antiparasitários e antibacteriano. Além disso, nota-se que outras atividades devem ser analisadas para estes compostos.

## 5 REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. R. M. *et al.* Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual Scifinder<sup>®</sup>, Química Nova, v. 38, n. 6, p. 868 – 873, 2015.

[doity.com.br/conais2021](http://doity.com.br/conais2021)

BARBOSA, T. P.; DINIZ NETO, H. D. Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de química orgânica experimental. **Química Nova**, v. 36, p. 331-334, 2013.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. **Artmed Editora**, 2014.

BARROS, L. P. C. *et al.* Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of naphthoimidazoles combined with isoniazid and rifampicin. **Tuberculosis**, v. 111, p. 198-201, 2018.

BOMBAÇA, A. C. S. *et al.* Mitochondrial dysfunction and ROS production are essential for anti-Trypanosoma cruzi activity of  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazoles. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 130, p. 408-418, 2019.

BRUNORO, G. V. F. *et al.* Differential gel electrophoresis (dige) evaluation of naphthoimidazoles mode of action: a study in trypanosoma cruzi bloodstream trypomastigotes. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 8, p. e0004951, 2016.

CASCABULHO, C. M. *et al.* Antiparasitic and anti-inflammatory activities of  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazoles in experimental acute Trypanosoma cruzi infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, 2020.

CAVALCANTE, F. A. *et al.* Spasmolytic activity of lapachol and its derivatives,  $\alpha$  and  $\beta$ -lapachone, on the guinea-pig ileum involves blockade of voltagegated calcium channels. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, p. 183-189, 2008.

COELHO, T. S. *et al.* Activity of  $\beta$ -lapachone derivatives against rifampicin-susceptible and-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 90, n. 5, p. 293-297, 2010.

DELARMELINA, M.; GRECO, S. J.; CARNEIRO, J. W. M. Single step mechanism for nucleophilic substitution of 2,3-dichloronaphthoquinone using nitrogen, oxygen and sulfur nucleophiles: a DFT approach. **Tetrahedron**, v. 73, p. 4363-4370, 2017.

DIAS, G. G. *et al.* Selective endocytic trafficking in live cells with fluorescent naphthoxazoles and their boron complexes. **Chemical Communications**, v. 51, n. 44, p. 9141-9144, 2015.

DOĞRU, Ü.; ÜRÜT, G. Ö.; BAYRAMIN, D. Synthesis and spectroscopic characterization of Y-shaped fluorophores with an imidazole core containing crown ether moieties. **Journal of Luminescence**, v. 163, p. 32-39, 2015.

DUCHOWICZ, P. R. *et al.* QSAR on antiproliferative naphthoquinones based on a conformation-independent approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 176-184, 2014.

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

FIORITO, S. *et al.* Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 454-457, 2014.

GIL, A. C. Técnicas de pesquisa em economia e elaboração de monografias. 3a. ed. São Paulo: **Atlas**, 2000.

JADHAV, S. D.; KOKARE, N. D.; JADHAV, S. D. Phosphomolybdic acid catalyzed facile one-pot synthesis of 2, 4, 5-triaryl-1H-imidazoles from benzil and aromatic aldehydes. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1461-1464, 2008.

JANECZKO, M. *et al.* New family of antimicrobial agents derived from 1,4-naphthoquinone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 1019-1025, 2016.

KIM, S. O. *et al.* Induction of Egr-1 is associated with anti-metastatic and anti-invasive ability of  $\beta$ -lapachone in human hepatocarcinoma cells. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 71, p. 2169-2176, 2007.

MEDEIROS, C. S. *et al.* Antifungal activity of the naphthoquinone beta-lapachone against disseminated infection with *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in dexamethasone immunosuppressed Swiss mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, p. 345-349, 2010.

MENNA-BARRETO, R. F. S. *et al.* Effect of a  $\beta$ -lapachone-derived naphthoimidazole on *Trypanosoma cruzi*: identification of target organelles. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 1034-1041, 2005.

MENNA-BARRETO, R. F. S. *et al.* Mitochondrial disruption and DNA fragmentation in *Trypanosoma cruzi* induced by naphthoimidazoles synthesized from  $\beta$ -lapachone. **Parasitology Research**, v. 101, n. 4, p. 895-905, 2007.

MENNA-BARRETO, R. F. S. *et al.* Naphthoimidazoles promote different death phenotypes in *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology**, v. 136, n. 5, p. 499, 2009.

MENNA-BARRETO, R. F. S. *et al.* A proteomic analysis of the mechanism of action of naphthoimidazoles in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes in vitro. **Journal of proteomics**, v. 73, n. 12, p. 2306-2315, 2010.

MENOZZI, C. A. C. *et al.* Otimização da síntese do fluconazol: um importante fármaco antifúngico da classe dos azóis. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 1216-1234, 2017.

MOON, D-O. *et al.* Anti-inflammatory effects of  $\beta$ -lapachone in lipopolysaccharide stimulated BV2 microglia. **International Immunopharmacology**, v. 7, p. 506-514, 2007.

MOURA, K. C. G. *et al.* Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 3, p. 325-338, 2001.

[doity.com.br/conais2021](http://doity.com.br/conais2021)

MOURA, K. C. G. *et al.* Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran [b-4, 3] naphtho [1, 2-d] imidazoles from  $\beta$ -lapachone. **European journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 7, p. 639-645, 2004.

MOURA, K. C. G. *et al.* 1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against *Mycobacterium tuberculosis*. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 21, p. 6482-6488, 2012.

MUÑOZ, J. A. H. *et al.* The synthesis of imidazoles via the Radziszewski reaction in aqueous media. **Heterocyclic Letters**, v. 1, n.4, p. 365-372, 2011.

PARDEE, A. B.; LI, Y. Z.; LI, C. J. Cancer therapy with  $\beta$ -Lapachone. **Current Cancer Drug Targets**, v. 2, p. 227-242, 2002.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico-2ª Edição. Novo Hamburgo: **Editora Feevale**, 2013.

RÍOS-LUCI, C. *et al.*  $\beta$ -Lapachone analogs with enhanced antiproliferative activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p. 264-274, 2012.

SALAS, C. O. *et al.* Natural and synthetic naphthoquinones active against *Trypanosoma Cruzi*: an initial step towards new drugs for chagas disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 144-161, 2011.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M. Resgate da reação de Debus-Radziszewski: ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina. **Química Nova**, v. 43, n. 9, p. 1344-1349, 2020.

SANTOS, V. L. A. *et al.* Naftoimidazóis como potenciais componentes teranósticos fluorescentes: síntese e avaliação. In: Paniagua, Cleiseano Emanuel da Silva (Org.). **Trabalhos nas áreas de fronteira da química**. Ponta Grossa-PR: Atena, 2021.

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

SILVA JÚNIOR, E. N. *et al.* Anti-*Trypanosoma cruzi* compounds: our contribution for the evaluation and insights on the mode of action of naphthoquinones and derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1780-1798, 2014.

SILVA, A. M. da. *et al.* Synthesis and biological evaluation of N-alkyl naphthoimidazoles derived from  $\beta$ -lapachone against *Trypanosoma cruzi* bloodstream trypomastigotes. **MedChemComm**, v. 8, n. 5, p. 952-959, 2017.

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

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