

## Atividade antibacteriana de novas 2-Amino-1,4-Naftoquinonas

### Anti-bacterial activity of new 2-Amino-1,4-Naphthoquinones

DOI:10.34117/bjdv7n6-020

Recebimento dos originais: 01/05/2021

Aceitação para publicação: 01/06/2021

#### **Carla Cristina da Silva**

Mestre em Química

Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Endereço: BR 465, km 7 – CEP 23.890-000 – Seropédica - Rio de Janeiro

E-mal: carla.ufruralrj@gmail.com.br

#### **Rojane de Oliveira Paiva**

Doutora em Ciência, Tecnologia e Inovação em Agropecuária

Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Endereço: BR 465, km 7 – CEP 23.890-000 – Seropédica - Rio de Janeiro

E-mal: rojanedeoliveirapaiva@gmail.com

#### **Gisela Lara da Costa**

Doutora em Ciências Veterinárias

Instituição: Laboratório de Taxonomia, Bioquímica e Bioprospecção em Fungos, do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Endereço: Avenida Brasil s/n – CEP 21.049-900 - Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

E-mail: gisela.lcosta@gmail.com

#### **Aurea Echevarria**

Doutora em Química

Instituição: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Endereço: BR 465, km 7 – CEP 23.890-000 – Seropédica - Rio de Janeiro

E-mal: echevarr@ufrj.br

### **RESUMO**

Vários compostos que possuem esqueleto de 1,4-naftoquinona são amplamente estudados, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos. Sua atividade biológica é atribuída à sua capacidade de atuar no transporte de elétrons e, a partir da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) como peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e ânions radicais superóxidos, induzem estresse oxidativo nas células. Este processo é irreversível, pois causa danos permanentes aos ácidos nucleicos e proteínas essenciais. Além disso, a incorporação do átomo de N em C-2 e C-3 da estrutura de 1,4-naftoquinona levou a compostos com atividades biológicas diversificadas, incluindo a antibacteriana. Neste trabalho uma série de 2-amino-1,4-naftoquinonas foi sintetizada e sua atividade antibacteriana foi avaliada contra nove cepas bacterianas incluindo Gram-positivas e Gram-negativas.

**Palavras-Chaves:** 1,4-Naftoquinonas, 2-Amino-Naftoquinonas, Atividade Anti-Bacteriana.

## ABSTRACT

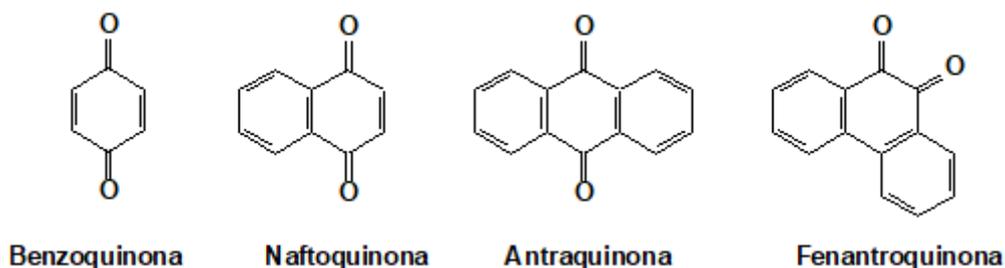
Several compounds that have 1,4-naphthoquinone skeleton are widely studied, mainly in the development of new drugs. Its biological activity is attributed to its ability to act in the transport of electrons and, from the generation of reactive oxygen species (ROS) such as hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and superoxide radical anions, induce oxidative stress in cells. This process is irreversible as it causes permanent damage to nucleic acids and essential proteins. Moreover, the incorporation of N-atom on C-2 and C-3 of 1,4-naphthoquinone structure has led to compounds with diversified biological activities including the antibacterial. In this work, a series of 2-amino-1,4-naphthoquinones were synthesized, and their antibacterial activity was evaluated against nine bacterial strains including Gram-positive and Gram-negative.

**Keywords:** 1,4-Naphthoquinones, 2-Amino-Naphthoquinones, Antibacterial Activity.

## 1 INTRODUÇÃO

As quinonas são substâncias presentes em fungos, bactérias, líquens e em diversas espécies de plantas e, são consideradas hidrocarbonetos policíclicos aromáticos oxigenados, possuindo duas carbonilas que podem estar dispostas orto ou para uma à outra. As quinonas encontradas em espécies vegetais podem ser classificadas em benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantraquinonas, dependendo do tipo de sistema aromático que as compõem (Figura 1). No reino animal, quinonas podem ser encontradas em animais do grupo dos equinodermos (filo Echinodermata), em ouriços do mar e em artrópodes. Normalmente as quinonas são formadas pela combustão incompleta de combustíveis fósseis, por oxidação química ou fotoquímica de hidrocarbonetos aromáticos ou, nas plantas, através de metabolismo oxidativo de compostos como catecolaminas, estrógenos e xenobióticos (SOUSA et al., 2016).

Figura 1: Estruturas básicas das quinonas



As quinonas tem se mostrado uma classe de compostos de grande interesse nos últimos anos, principalmente como potenciais candidatos a novos fármacos, devido ao amplo espectro de atividades biológicas que podem apresentar. As principais atividades

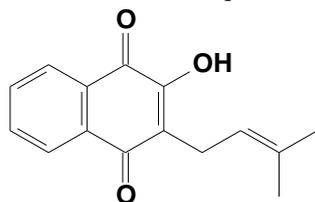
biológicas atribuídas às naftoquinonas são: antineoplásica, anti-inflamatória, antiviral, antifúngica (KEHELANNALA et al., 2018), antibacteriana, protozoocida e moluscicida (WANG et al., 2015). Além disso, o potencial anticâncer das naftoquinonas também tem sido amplamente estudado.

### Atividade biológica atribuída às naftoquinonas

Diversos compostos que possuem esqueleto da 1,4-naftoquinona são amplamente estudados, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos (OGATA et al., 2016). As naftoquinonas geralmente são metabólitos de plantas e são obtidas a partir da oxidação de compostos fenólicos. Sua atividade biológica é atribuída a sua capacidade de atuar no transporte de elétrons e, a partir da geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) como peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e ânions radicais superóxido, e induzir o estresse oxidativo em células. Este processo é irreversível, pois causa danos permanentes em ácidos nucleicos e proteínas essenciais.

O composto 2-hidróxi,3-(3-metil,2-butenil)-1,4-naftoquinona (lapachol) é uma quinona natural que pode ser isolada com bons rendimentos do cerne da madeira de árvores de diversas espécies de Bignoniaceae encontradas por quase todo o território brasileiro (OLIVEIRA et al., 2002). Este rendimento pode variar de 1 a 7% em massa bruta, dependendo da espécie de árvore e de fatores como a região e a sazonalidade. Como apresenta características ácidas ( $pK_a = 6,0$ ), pode ser facilmente extraído quando em contato com solução alcalina, como carbonatos e bicarbonatos, por exemplo (BARBOSA & DINIZ-NETO, 2012). Diversos estudos continuam sendo realizados com o lapachol (Figura 2) devido à sua diversificada atividade biológica. Sua atividade anticâncer, antiviral, antimicrobiana, analgésica, antimalarial e anti-inflamatória já é conhecida há muitos anos (OLIVEIRA et al., 2002). Estudos mais recentes mostram o uso do lapachol e de seus derivados como larvicida, principalmente aplicados a larvas de *Aedes aegypt*, contra *Trypanosoma cruzi* (SILVA JR. et al., 2012), antitumoral (DELARMELINA et al., 2015) e moluscicida (SILVA et al., 2005).

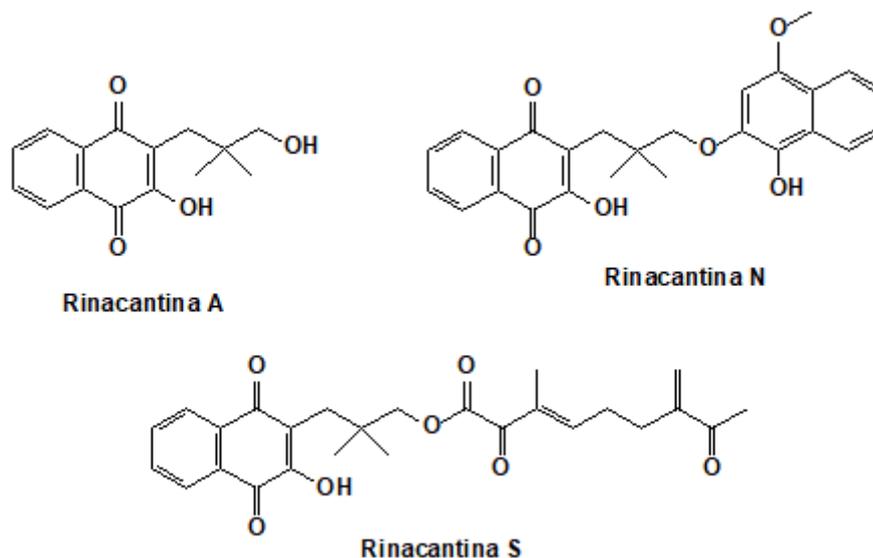
Figura 2: Estrutura da naftoquinona lapachol



No caso da atividade antitumoral, pode estar associada a seu potencial redox (OGATA et al., 2016), pois núcleos quinoídicos geram espécies reativas de oxigênio, principalmente superóxidos, levando a célula à estresse oxidativo. Sugere-se, também, que os núcleos tipo quinona podem atuar por diversos mecanismos antineoplásicos, inclusive na inibição da atividade da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), que está presente em diversas linhagens de câncer humano (CERQUEIRA et al., 2014). Ogata e colaboradores (2016) ainda afirmaram que a capacidade de fármacos atuarem em diversos mecanismos pode ser uma estratégia eficiente para evitar-se a quimioresistência.

Em outro estudo, dezessete naftoquinonas foram extraídas e isoladas da planta *Rhinacanthus nasutus*, e três delas apresentaram atividade biológica satisfatória. A naftoquinona denominada rinacantina S apresentou inibição da enzima acetilcolinesterase com percentual de inibição de 48%. A rinacantina A apresentou citotoxicidade contra linhagem de células de câncer de mama MCF-7, com valor de IC<sub>50</sub> de 8,79 mM e a rinacantina N apresentou citotoxicidade contra linhagens celulares de câncer de pulmão NCI-H187, com valor de IC<sub>50</sub> de 2,24 mM (BOONYAKETGOSON et al., 2018). A Figura 3 mostra as estruturas das naftoquinonas rinacantina A, S e N.

Figura 3: Estruturas moleculares das naftoquinonas naturais rinacantina A, N e S extraídas da espécie *Rhinacanthus nasutus*



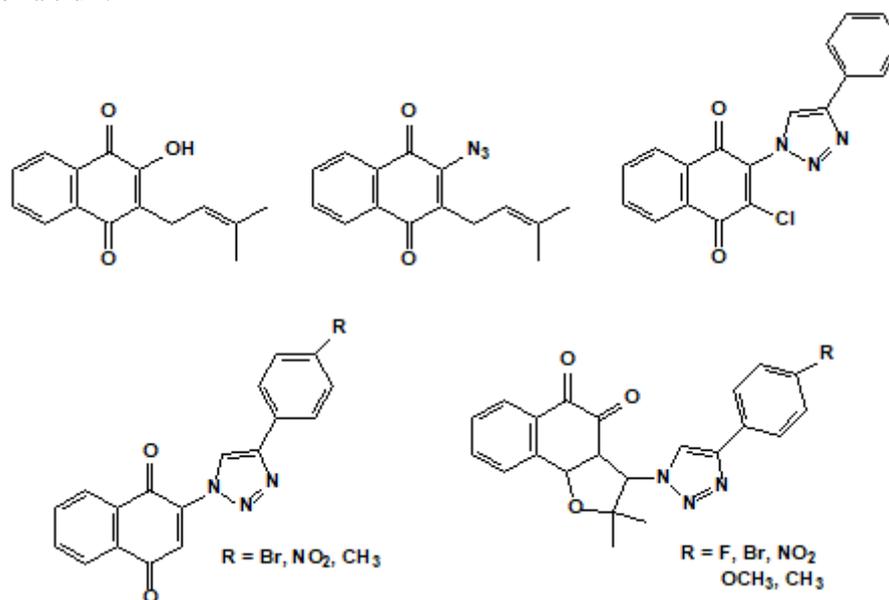
Diversos grupos de pesquisa têm buscado novos compostos com atividade antimicrobiana devido à resistência adquirida por vários microorganismos patogênicos aos agentes antimicrobianos utilizados em clínica. A resistência do *Staphylococcus aureus*, por exemplo, a diversos antibióticos comerciais tem aumentado os casos de

infecções, desde as mais simples até as mais graves, tornando-se um sério problema de saúde pública (CHUA et al., 2013).

Na maioria dos trabalhos recentes sobre derivados da naftoquinona são realizadas modificações na posição 2 da porção quinoídica, na tentativa de desenvolver novos compostos, mais eficientes e menos tóxicos (SILVA JR. et al., 2012). A formação de derivados das naftoquinonas e de conjugados destas com outras moléculas com atividade biológica também tem sido muito utilizada.

A literatura apresenta grande quantidade de modificações na posição 2 da porção quinoídica, pela reação do grupamento hidroxila com aminas diversas. Em 2012, foram publicados resultados de uma série de derivados de naftoquinonas contra a forma tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*. Neste estudo foram sintetizadas e avaliadas 33 moléculas a partir das naftoquinonas lapachol e lausona, sendo que 15 destes compostos (a Figura 4 apresenta algumas deas estrutura ativas) apresentaram valores de IC<sub>50</sub> (concentração que inibe o crescimento de 50% dos parasitos) menores que o padrão benzonidazol (SILVA-JUNIOR et al., 2012).

Figura 4: Estruturas moleculares de naftoquinonas derivadas do lapachol e da lausona com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*.



As naftoquinonas e seus derivados, devido à sua diversidade de aplicações biológicas, tem sido muito estudadas, apresentando-se como ótima opção na obtenção de novos candidatos à fármacos e dentre eles os agentes antimicrobianos (AGUIAR et al., 2020).

Assim, apesar dos avanços na terapia antimicrobiana ao longo dos anos a busca por novos agentes antimicrobianos tem sido tema atual de muitas pesquisas, pois são necessários novos compostos mais eficientes, menos tóxicos e que evitem a resistência dos microorganismos aos antibióticos já conhecidos. Portanto, neste trabalho uma série de 2-amino-1,4-naftoquinonas foi sintetizada, caracterizada e avaliada quanto a atividade antimicrobiana frente a 9 cepas de bactérias.

## 2 METODOLOGIA

### Síntese das 2-amino-1,4-naftoquinonas

Foram sintetizados sete aminoderivados da 1,4-naftoquinona utilizando-se três metodologias diferentes, usando-se as seguintes aminas: benzilamina (**A**), fenetilamina (**B**), 2-hidroxi-1-aminopropano (**C**), etilenodiamina (**D**), 2-(2-aminoetoxi)-etanol (**E**), 3,3-di-fenil-propanamina (**F**) e etanolamina (**G**)

#### Metodologia 1

1 mmol da 1,4-naftoquinona foi solubilizado em 2 mL de etanol e a solução obtida colocada em banho de ultrassom. Logo após, adicionou-se 1,5 mmol da amina correspondente e a mistura da reação foi mantida em banho de ultrassom, a temperatura ambiente, por 1 hora. A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em camada delgada utilizando como eluente solução de hexano:acetato de etila (70:30). O sólido obtido foi filtrado em papel de filtro quantitativo de filtração média e lavado com etanol PA.

#### Metodologia 2

1 mmol de 1,4-naftoquinona foi solubilizado em 2 mL de acetonitrila e a solução obtida colocada em banho de ultrassom. Em seguida, foi adicionado 1,5 mmol da amina correspondente e a mistura da reação foi mantida em banho de ultrassom, a temperatura ambiente, por 1 hora. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada utilizando solução de hexano:acetato de etila (70:30) como eluente. O sólido obtido foi filtrado em papel de filtro quantitativo de filtração média e lavado com acetonitrila PA.

#### Metodologia 3

Nesta metodologia foi usado reator de micro-ondas científico, onde 1 mmol de 1,4-naftoquinona e 1,5 mmol da amina correspondente foram solubilizados em 2 mL de

etanol e mantidos por 1 hora sob a irradiação de micro-ondas. O sólido obtido foi filtrado em papel de filtro quantitativo de filtração média e lavado com etanol PA.

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de rotina: infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

## Ensaio biológicos

### Preparação e padronização dos inócuos

Neste ensaio os aminoderivados da naftoquinona sintetizados neste trabalho foram testados contra 9 bactérias padrão: 4 gram-positivas (*Bacillus subtilis* INCQS 00001, *Enterococcus faecalis* CCBH 5069, *Staphylococcus aureus* INCQS 00015 e *Bacillus cereus* INCQS 00304) e 5 gram-negativas (*Escherichia coli* CCBH 3860, *Klebsiella pneumoniae* INCQS 000532, *Pseudomonas aeruginosa* INCQS 00099, *Acinetobacter baumannii* CCBH 24360 e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063  $\beta$ -lactamase positiva).

Um fragmento da bactéria foi transferido para placa de Petri contendo meio de cultura Mueller Hinton Agar e incubadas por 24 horas. Após o período de incubação, as culturas foram padronizadas em  $3,4 \times 10^8$  UFC/mL. Em seguida foi feita uma diluição de forma que a concentração final fosse de  $10^7$  UFC/mL e a solução foi inoculada em placa de Petri contendo meio de cultura e incubada por 24 horas, a  $37^\circ\text{C}$ .

### Determinação da concentração inibitória mínima para as bactérias (CIM)

A determinação da CIM (Concentração Inibitória Mínima) foi realizada através de ensaios em microplacas.

Os aminoderivados da 1,4-naftoquinona foram solubilizados em DMSO e em seguida diluídas com água destilada, para obtenção de uma solução de concentração 1,0 mg/mL. As soluções foram aplicadas, em diluição seriada, em placa de micropoços contendo a cultura bacteriana. Foram testadas 8 concentrações diferentes, que variaram de 500 a  $3,9 \mu\text{g/mL}$ .

Como controle positivo foi utilizado o antibiótico padrão cloranfenicol, em diluição seriada, e sua concentração variou de 64 a  $0,5 \mu\text{g/mL}$ . Além do controle positivo foram feitos um controle com DMSO, para testar a influência do solvente sobre a cultura de bactérias, um controle de crescimento, para verificar a viabilidade das bactérias testadas e um teste de esterilidade, para controle da não-contaminação por outros microrganismos.

As microplacas foram incubadas a 37 °C, durante a noite. No dia seguinte foram aplicados 20  $\mu$ L de solução de cloreto de p-iodonitrotetrazolio (p-INT) em todos os poços das microplacas e incubadas por 1 a 2 horas, a 37 °C, para revelação. O crescimento bacteriano foi indicado pela coloração vermelha. Se a coloração dos poços permanecer inalterada após adição do revelador p-INT significa que houve inibição do crescimento bacteriano naquela concentração.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

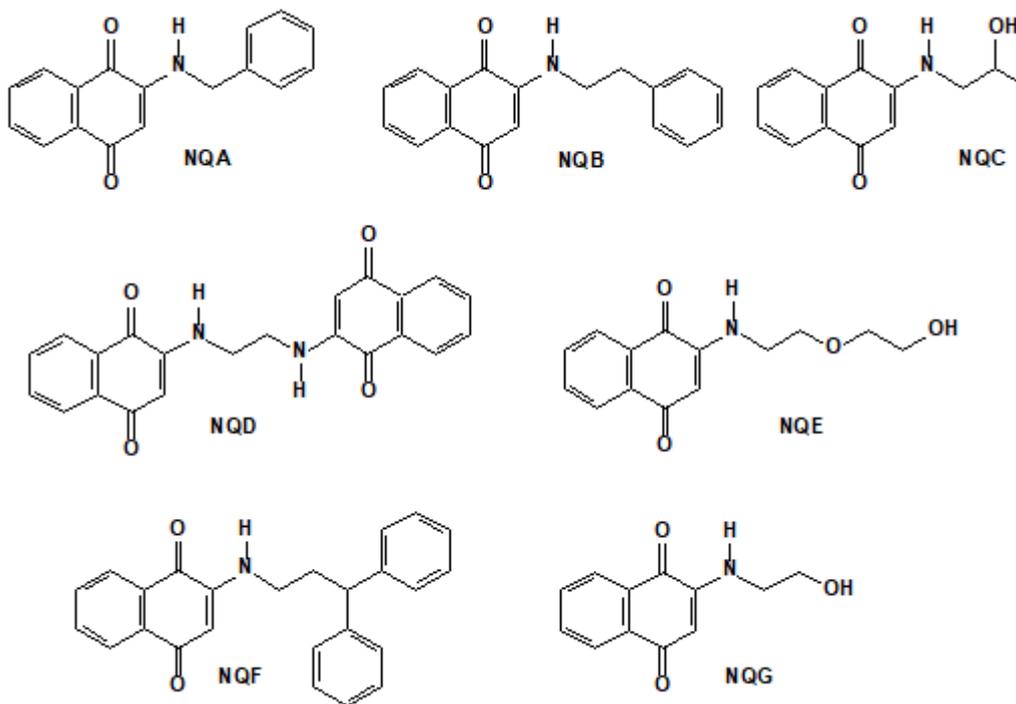
Neste trabalho foram preparadas 7 (sete) amino-derivados da 1,4-naftoquinona (NQ A-G) preparadas a partir da 1,4-naftoquinona e as aminas correspondentes utilizando metodologias alternativas via irradiação em banho de ultrassom e irradiação em reator de micro-ondas. Os derivados 2-amino-1,4-naftoquinonas (NQ A-G) foram avaliados quanto a ação antibacteriana frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

#### Preparação dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona

Os amino-derivados da 1,4-naftoquinona foram preparados, por três metodologias diferentes, a partir da 1,4-naftoquinona e as aminas **A** (benzilamina), **B** (fenetilamina), **C** (2-hidroxi-1-aminopropano), **D** (etilenodiamina), **E** [2-(2-aminoetoxi) etanol], **F** (3,3-difenil-1-propanamina) e **G** (etanolamina). Os compostos obtidos receberam os seguintes códigos: **NQA**, **NQB**, **NQC**, **NQD**, **NQE**, **NQF** e **NQG**, sendo a última letra referente a amina utilizada.

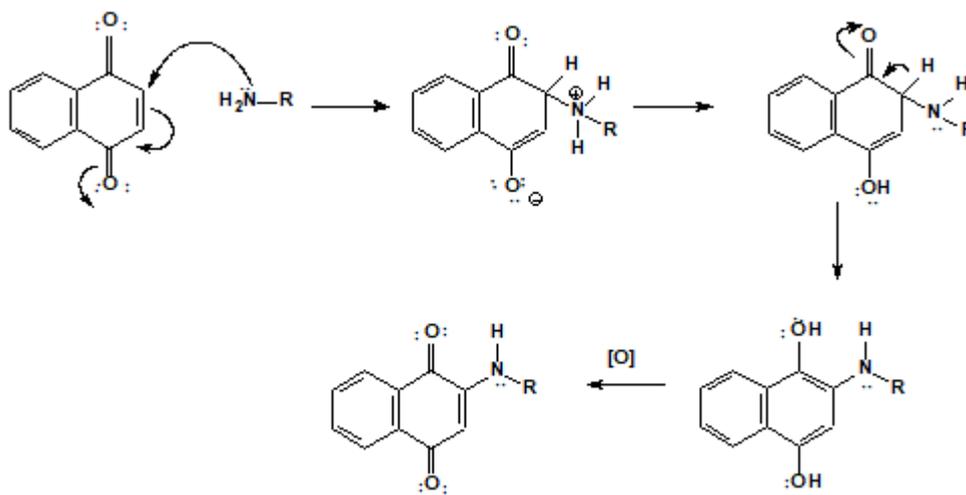
A caracterização dos produtos obtidos foi realizada através dos espectros de infravermelho, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , e dos pontos de fusão quando já descritos na literatura, possibilitando confirmar as estruturas apresentadas na Figura 5.

Figura 5: Estruturas das 2-amino-1,4-naftoquinonas NQA-G sintetizados neste trabalho



O carbono  $\alpha$ -carbonílico presente na estrutura da 1,4-naftoquinona, devido ao efeito de ressonância da ligação dupla com a carbonila, apresenta caráter eletrofílico, ficando sujeito a ataques de grupos nucleofílicos como os grupamentos amino, por exemplo. A análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ainda indicaram que a ligação dupla presente no carbono que sofre o ataque nucleofílico foi mantida. A partir dessas observações experimentais, foi proposto o mecanismo de reação para formação dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona, apresentado na Figura 6.

Figura 6: Mecanismo da reação proposto para a obtenção dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona



A síntese dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona foi feita, conforme mencionado, através de três metodologias: a primeira utilizando etanol como solvente e irradiação em banho de ultrassom (1); a segunda utilizando acetonitrila como solvente e irradiação em banho de ultrassom (2); e a terceira utilizando etanol como solvente e reator de micro-ondas científico (3). As metodologias 2 e 3 foram propostas no intuito de melhorar os rendimentos apresentados pela metodologia 1. Notou-se que os rendimentos baixos apresentados na metodologia 1 eram, em grande parte, oriundos da solubilidade do produto formado em etanol. Assim, na metodologia 2, o etanol foi substituído por acetonitrila, na tentativa de melhorar os rendimentos. O solvente acetonitrila foi escolhido por ser mais polar que o etanol, o que conseqüentemente diminuiria a solubilidade dos produtos formados, que apresentam, em sua maioria, caráter menos polar. A volatilidade do solvente também foi considerada para sua escolha. Também foi testada a fonte de irradiação, buscando-se melhorar o rendimento. A Tabela 1 mostra os rendimentos para cada um dos produtos obtidos em cada metodologia utilizada.

Tabela 1: Rendimentos obtidos para os derivados aminados da 1,4-naftoquinona utilizando as metodologias 1, 2, 3, e aspectos físicos para os produtos obtidos

Amostra	Aspecto Físico	Rendimento (%)		
		Metodologia 1 <sup>a</sup>	Metodologia 2 <sup>b</sup>	Metodologia 3 <sup>c</sup>
NQA	Sólido laranja	47	75	71
NQB	Sólido vermelho	32	52	53
NQC	Sólido marrom	37	15	71
NQD	Sólido marrom	27	47	71
NQE	Líquido marrom	65	52	29
NQF	Sólido marrom	58	44	67
NQG	Sólido marrom	20	42	39

<sup>a</sup>EtOH como solvente e irradiação em banho de ultrassom; <sup>b</sup>acetonitrila como solvente e banho de ultrassom; <sup>c</sup>EtOH como solvente e irradiação de micro-ondas.

### Ensaio para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para bactérias

A concentração inibitória mínima foi determinada através de ensaios em microplacas utilizando o revelador cloreto de p-iodonitrotetrazólio (p-INT). A revelação consiste na redução do grupamento nitro presente no cloreto de p-INT por enzimas nitroredutases presentes em bactérias viáveis. O surgimento de coloração vermelha nos poços indica que há atividade bacteriana. Se a cor não se alterar com a adição do p-INT,

pode-se afirmar que houve inibição da atividade bacteriana. Para este ensaio foi utilizado o antibiótico padrão cloranfenicol como controle positivo. Além disso, ainda foi feito um controle de viabilidade das culturas utilizadas, um controle de esterilidade, para garantir que não havia culturas competidoras no ensaio e um controle com DMSO, para investigar a interferência do solvente no crescimento bacteriano. Foram avaliados os 7 amino-derivados sintetizados e, estes compostos foram testados frente a 9 cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A Tabela 2 mostra os valores de CIM, em  $\mu\text{g/mL}$ , para os compostos ensaiados.

Tabela 2: Valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona testados frente às nove cepas de bactérias

Amostra	Bactérias CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )								
	Gram-positivas				Gram-negativas				
	Bs	Sa	Ef	Bc	Pa	Ec	Ab	Kp1	Kp2
<b>NQA</b>	125	31,2	250	31,2	500	31,2	500	NI	250
<b>NQB</b>	NI	62,5	NI	125	NI	NI	500	NI	250
<b>NQC</b>	62,5	62,5	62,5	62,5	500	62,5	250	NI	62,5
<b>NQD</b>	NI	500	NI	NI	500	NI	500	NI	500
<b>NQF</b>	NI	250	NI	NI	NI	NI	500	NI	NI
<b>NQG</b>	62,5	62,5	62,5	62,5	250	62,5	125	250	31,2
Cloranfenicol	8	8	16	8	64	16	NI	64	16
DMSO	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Crescimento	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Esterilidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Bs: Bacillus subtilis; Sa: Staphylococcus aureus; Ef: Enterococcus faecalis; Bc: Bacillus cereus; Pa: Pseudomonas aeruginosa; Ec: Escherichia coli; Ab: Acinetobacter baumannii; Kp1: Klebsiella pneumoniae; Kp2: Klebsiella pneumoniae  $\beta$ -lactamase positiva

Observando-se os valores de CIM apresentados na tabela 2, pode-se destacar quatro dos seis compostos ensaiados. O composto **NQA** apresentou valores de CIM satisfatórios frente às cepas de Escherichia coli, Staphylococcus aureus e Bacillus cereus, com CIM=31,2  $\mu\text{g/mL}$ . Apesar dos valores de CIM para **NQA** terem se apresentado maiores do que para o cloranfenicol, esse composto pode ser considerado um potencial protótipo para agente antibacteriano considerando-se que o cloranfenicol apresenta sérios efeitos colaterais. A Organização para Alimentação e Agricultura da Organização Mundial da Saúde (Food and Agriculture Organization/ World Health Organization -

FAO/WHO) em estudos desenvolvidos sobre o cloranfenicol, declarou que a ingestão deste fármaco pode levar ao desenvolvimento de anemia aplástica, além de apresentar efeitos genotóxicos aos seres humanos, não sendo determinado nem o valor de ingestão diária aceitável para esse composto (KIKUCHI et al., 2017).

O composto **NQB**, apesar de não apresentar atividade contra a maioria das cepas ensaiadas, apresentou um resultado interessante para *S. aureus*, com valor de CIM de 62,5  $\mu$ g/mL, podendo também ser considerado um potencial candidato à agente antibacteriano com atividade específica para tratamento de *S. aureus*.

O composto **NQC** mostrou-se um dos mais ativos, apresentando valores de CIM satisfatórios frente a cepas de bactérias Gram-positivas (*B. subtilis*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. cereus*) e Gram-negativas (*E. coli* e *K. pneumoniae*  $\beta$ -lactamase positiva). Deve-se destacar o valor de CIM apresentado pelo composto **NQC** frente à cepa de *K. pneumoniae*  $\beta$ -lactamase resistente, que são espécies causadoras de infecções em unidades de terapia intensiva e que, normalmente, apresenta resistência à fármacos antibacterianos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos, medicamentos muito utilizados para tratamento de bactérias do gênero *Klebsiella* spp. Além disso, bactérias deste gênero podem ainda desenvolver resistências aos fármacos da série dos aminoglicosídeos e também ao cloranfenicol (OLIVEIRA et al., 2011). Em vista disso, o desenvolvimento de novos candidatos à fármacos para substituição dos fármacos comerciais ou complementação dos tratamentos já conhecidos é de grande importância nas circunstâncias atuais.

O composto **NQG** também apresentou valores de CIM satisfatórios, mostrando atividade para todas as cepas com valores de CIM entre 250-31,2  $\mu$ g/mL, podendo-se destacar o CIM de 31,2  $\mu$ g/mL frente à cepa *K. pneumoniae*  $\beta$ -lactamase positiva, sendo também um excelente candidato à complementação dos tratamentos convencionais ou ainda a substituir os fármacos comerciais já existentes.

Embora os compostos **NQA** e **NQG** já tenham sido descritos na literatura, suas aplicações como potenciais agentes antibacterianos ainda não foram relatadas. Ensaio de toxicidade também devem ser realizados para determinar os valores de  $DL_{50}$  para todos os compostos que apresentaram atividade antibacteriana satisfatória.

#### 4 CONCLUSÃO

As metodologias empregadas na síntese dos amino-derivados da 1,4-naftoquinona apresentaram rendimentos e pureza satisfatórios. As metodologias 2 e 3 apresentaram os

melhores rendimentos, com destaque para a metodologia 3, com emprego de reator de micro-ondas, que apresentou, de modo geral, melhores rendimentos. Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e de  $^1\text{H}$  confirmam as estruturas propostas para os produtos obtidos. Os compostos **NQA**, **NQB**, **NQC** e **NQG** apresentaram bons resultados contra cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, podendo ser protótipos de fármacos antibacterianos.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Apoio ao Pessoal de Ensino Superior (CAPES – Código de Financiamento 001), e a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), pelas bolsas de estudo e financiamento concedidos.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, C. E. R.; MEDEIROS, H. I. T.; SILVA, B. B. M.; FERREIRA, F. E. S.; FERNANDES, N. D.; BRITO, T. A. M.; MOURA, E. P.; MEDEIROS-JUNIOR, F. C. O estado da arte de derivados da Lausona. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p. 57998-58006, 2020.

BARBOSA, T. P.; DINIZ-NETO, H. Preparation of lapachol derivatives in acid and base media: proposed experiments for Organic Chemistry laboratory classes. *Química Nova*, v. 36, p. 331-334, 2012.

BOONYAKETGOSON, S.; RUKACHAISIRIKUL, V.; PHONGPAICHIT, S.; TRISUWAN, K. Naphthoquinones from the leaves of *Rhinacanthus nasutus* having acetylcholinesterase inhibitory and cytotoxic activities. *Fitoterapia*, v. 124, p. 206-210, 2018.

CERQUEIRA, E. C.; NETZ, P. A.; CANTO, V. P.; PINTO, A. C.; FOLLMER, C.; Beyond topoisomerase inhibition: antitumor 1,4-naphthoquinones as potential inhibitors of human monoamine oxidase. *Chemical and Biological Drugs Diseases*, v. 83, p. 401-410, 2014.

CHUA, K. Y. L.; STINEAR, T. P.; HOWDEN, B. P. Functional genomics of *Staphylococcus aureus*. *Briefings in Functional Genomics*, v. 12, p. 305-315, 2013.

DELARMELINA, M.; DALTOÉ, R. D.; CERRI, M. F.; MADEIRA, K. P.; RANGEL, L. B. A.; LACERDA-JUNIOR, V.; ROMÃO, W.; TARANTO, A. G.; GRECO, S. J. Synthesis, antitumor activity and docking of 2,3-(substituted)-1,4-naphthoquinone derivatives containing nitrogen, oxygen and sulfur. *Journal of Brazilian Chemical Society*, v. 26, p. 1804-1816, 2015.

KEHELPANNALA, C.; KUMAR, N. S.; JAYASINGHE, L.; ARAYA, H.; FUJIMOTO, Y. Naphthoquinone metabolites produced by *Monacrosporium ambrosium*, the Ectosymbiotic fungus of tea shot-hole borer, *Euwallacea fornicates*, in stems of tea, *Camellia sinensis*. *Journal of Chemical Ecology*, v. 44, p. 95-101, 2018.

KIKUCHI, H.; SAKAI, T.; TESHIMA, R.; NEMOTU, S.; AKIYAMA, H. Total determination of chloramphenicol residues in foods by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, v. 230, p. 589-593, 2017.

OGATA, T.; YOSHIDA, T.; SHIMIZU, M.; TANAKA, M.; FUKUHARA, C.; ISHII, J.; NISHIUCHI, A.; INAMOTO, K.; KIMACHI, T. Unusual, chemoselective Etherification of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives utilizing alkoxymethyl chlorides: scope, mechanism and application to the synthesis of biologically active natural product (-)-lantalucratin C. *Tetrahedron*, v. 72, p. 1423-1432, 2016.

OLIVEIRA, F. B. M.; LIMA, L. M.; MOURA, M. E. B.; NUNES, B. M. V. T.; OLIVEIRA, B. M. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma reflexão no tratamento das infecções hospitalares. *Revista Interdisciplinar NOVAFAPI*, v. 4, p.72-77, 2011.

OLIVEIRA, M. F.; LEMOS, T. L. G.; MATTOS, M. C.; SEGUNDO, T. A.; SANTIAGO, G. M. P.; BRAZ-FILHO, R. New enamine derivatives of lapachol and biological activity. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.74, p. 211-221, 2002.

SILVA JR, E. N.; MELO, I. M. M.; DIOGO, E. B. T.; COSTA, V. A.; SOUZA FILHO, J. D.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA, R. N.; ARAUJO, A. S.; EMERY, F. S.; SANTOS, M. R.; SIMONE, C. A.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; CASTRO, S. L. On the search for potential anti-Trypanosoma cruzi drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 52, p. 304-312, 2012.

SILVA, T. M.; CAMARA, C. A.; BARBOSA, T. P.; SOARES, A. Z.; DA CUNHA, L. C.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D.; Molluscicidal activity of synthetic lapacholamino and hydrogenated derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 13, p. 193-196, 2015.

SOUSA, E. T.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. *Química Nova*, v. 39, p. 486-495, 2016.

WANG, S. H.; LO, C. Y.; GWO, Z. H.; LIN, H. J.; CHEN, L. G.; KUON, C. D.; WU, J. Y. Synthesis and biological evaluation of lipophilic 1,4-naphthoquinone derivative against human cancer cell lines. *Molecules*, v. 20, p. 11994-12015, 2015.