

Artigo

Síntese e Determinação *in vitro* do FPS-UVB de Oximas Derivadas do Lapachol**Araújo, C. R. M.;*** Santos, V. L. A.; Guimarães, D. G.; Oliveira-Junior, R. G.; Almeida, J. R. G. da S.; Gonsalves, A. A.*Rev. Virtual Quim.*, 2014, 6 (6), 1702-1712. Data de publicação na Web: 18 de dezembro de 2014<http://www.uff.br/rvq>**Synthesis and *in vitro* Determination of SPF-UVB Oximes Derived from Lapachol**

Abstract: Exposure to ultraviolet radiation (UV) is the main factor related to skin cancer making the sunscreen an efficient prevention of this disease. Lapachol is a natural naphthoquinone found in some plant species which is capable of absorbing UV. Eight derivatives of lapachol were prepared by semi-synthesis and sun protection factors (SPF) against UVB radiation were determined using the spectrophotometric method developed by Mansur. The oximes derived from lapachol **5**, **7**, **8** and **9** showed significant photoprotective potential with SPF-UVB of $11,05 \pm 0,41$, $9,67 \pm 0,30$, $10,12 \pm 0,22$ e $7,18 \pm 0,15$, respectively, at the concentration of 1.0×10^{-4} M.

Keywords: Oxime; Lapachol; Sun screen.

Resumo

A exposição à radiação ultravioleta é um dos principais fatores relacionados com o surgimento de neoplasias malignas na pele. O uso de formulações fotoprotetoras é uma recomendação do INCA como forma de medida preventiva a esta doença. O lapachol é uma naftoquinona natural encontrada em algumas espécies vegetais e é capaz de absorver a radiação ultravioleta. No presente trabalho quatro oximas foram preparadas por semissíntese a partir do lapachol e em seguida os fatores de proteção solar (FPS) foram determinados empregando o método espectrofotométrico desenvolvido por Mansur. As oximas derivadas do lapachol **5**, **7**, **8** e **9** apresentaram relevante potencial fotoprotetor, com FPS-UVB de $11,05 \pm 0,41$, $9,67 \pm 0,30$, $10,12 \pm 0,22$ e $7,18 \pm 0,15$, respectivamente, na concentração de $1,0 \times 10^{-4}$ M, o que torna essas moléculas candidatos promissores a filtros solares orgânicos.

Palavras-chave: Oxima; Lapachol; Fotoprotetor.

* Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Campus Petrolina Centro, CEP 56304-917, Petrolina-PE, Brasil.

✉ cleonia.araujo@univasf.edu.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20140110](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140110)

Síntese e Determinação *in vitro* do FPS-UVB de Oximas Derivadas do Lapachol

Cleônia Roberta M. Araújo,* Victória L. A. Santos, Délis G. Guimarães, Raimundo G. De Oliveira Junior, Jackson Roberto G. da Silva Almeida, Arlan A. Gonsalves

Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Campus Petrolina Centro, CEP 56304-917, Petrolina-PE, Brasil.

* cleonia.araujo@univasf.edu.br

Recebido em 5 de novembro de 2014. Aceito para publicação em 18 de dezembro de 2014

1. Introdução

2. Experimental

2.1. Equipamentos

2.2. Reagentes

2.3. Síntese dos compostos de interesse

2.4. Determinação do fator de proteção solar contra radiação UVB (FPS-UVB)

2.5. Análises estatísticas

3. Resultados e Discussão

4. Conclusões

1. Introdução

O sol diariamente emite energia à superfície da terra na forma de radiação eletromagnética, sendo esta classificada em diferentes tipos. A radiação infravermelha (> 800 nm) é a menos energética e promove o aumento da temperatura. A radiação visível (400-800 nm) é detectada pelo olho humano na forma de cores. Já a radiação mais energética, aquela com menor comprimento de onda, entre 100 e 400 nm, é a radiação ultravioleta (RUV). Esta por sua vez está subdividida em: UVC (100-190 nm), a qual é absorvida quase que completamente pela

camada de ozônio; UVB (290-320 nm) e UVA (320-400 nm), que atingem a superfície do planeta.¹ A RUV não é notada pelos sentidos humanos, contudo, podem causar danos em nível molecular, sendo a radiação UVA responsável pelo bronzeamento imediato e de curta duração, e a radiação UVB eritematógena, o que provoca queimaduras e bronzeamento tardio e de longa duração.²

A Organização Mundial de Saúde trata o melanoma como um problema de saúde pública, dado ao crescente número de casos deste tipo de câncer.³ Dentre os fatores de riscos que estão associados ao câncer de pele, a RUV é considerada o principal, contudo, o uso de álcool, o fumo, a exposição

ao arsênico e às radiações ionizantes (raios X e partículas α e β) e os processos dermatológicos irritativos crônicos também podem estar envolvidos com o surgimento da doença. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que 26% dos casos de neoplasias malignas notificadas no país são lesões na pele.⁴ O Brasil é um dos países mais ensolarados do planeta, possuindo uma grande área na região intertropical, assim o INCA recomenda como uma das medidas de prevenção de câncer de pele, o uso de filtros solares.^{3,5}

Os fotoprotetores, ou protetores solares, protegem a pele da RUV evitando ou minimizando lesões ao órgão. Os filtros solares fazem parte da composição dos fotoprotetores e podem ser compostos inorgânicos e orgânicos, sendo que os primeiros protegem a pele ao refletirem, e os segundos ao absorverem a radiação. Os filtros solares orgânicos são moléculas que apresentam em suas estruturas químicas grupos cromóforos capazes de absorver radiação UVA e/ou UVB. Ao absorver a RUV, a molécula sofre modificação de sua energia eletrônica em consequência de transições dos elétrons que passam do estado fundamental para orbitais de maior energia, estado excitado, fenômeno observado principalmente com sistemas conjugados. As transições correspondem à excitação de um elétron de um orbital molecular totalmente ocupado de mais alta energia HOMO (um orbital p não ligante ou π ligante) a um orbital de energia superior desocupado LUMO (geralmente o primeiro orbital antiligante π^* ou σ^*).^{1,6}

Atualmente, os principais filtros solares orgânicos que estão no mercado são: o 4-metoxicinamato de 2-etilexila ou octilmetoxicinamato (OMC); o 2-ciano-3,3-difenil-acrilato de 2-etilexila ou octocrileno (OCT) e a 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona ou benzofenona 3 (BZF-3), todos de origem sintética. Contudo, os vegetais são capazes de produzir uma diversidade de moléculas que apresentam em suas estruturas sistemas conjugados que estão aptos a absorver a RUV.¹

A 2-hidroxi-3(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona (lapachol) **1** é uma naftoquinona natural obtida principalmente da extração do cerne da madeira seca do tronco de plantas da família das Bignoniaceae, em particular do gênero *Tabebuia*.⁷ A comunidade científica vem lançando mão da modificação molecular para potencializar a atividade biológica de moléculas de origem natural, ou até mesmo induzir algum tipo de atividade em moléculas inativas.

Considerando que o desenvolvimento de novos filtros solares irá colaborar com a prevenção do câncer de pele e, dado a sua importância econômica dentro do crescente mercado dos cosméticos, este trabalho relata a síntese de oito derivados do lapachol **1**, com intuito de potencializar a capacidade desta biomolécula em absorver RUV, bem como a avaliação da atividade fotoprotetora dos derivados através da determinação *in vitro* do fator de proteção solar contra a radiação UVB (FPS-UVB), Figura 1.

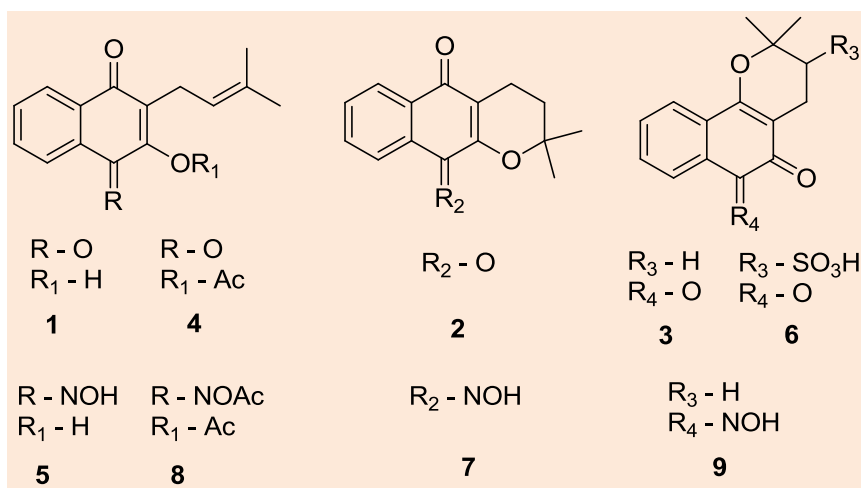


Figura 1. Estrutura molecular do lapachol **1**, da α -lapachona **2**, da β -lapachona **3**, do acetolapachol **4**, da 1-oxima do lapachol **5**; do ácido β -lapachona sulfônico **6**, da 1-oxima da α -lapachona **7**, da acetoxima do acetolapachol **8** e da 1-oxima da β -lapachona **9**

2. Experimental

2.1. Equipamentos

Os espectros no UV foram registrados em espectrofotômetro UV-Vis (Nova Instruments® modelo NI-1600 UV) usando cubetas de quartzo de 1,0 cm de percurso óptico. Os espectros de RMN de ¹H (400 MHz) e de ¹³C (100 MHz) foram registrados no espectrômetro Bruker 400 UltraShield, utilizando o próprio solvente deuterado como padrão interno.

Os pontos de fusão foram determinados empregando um fusiômetro marca SP Labor-Brasil®, modelo Q340S equipado com um termômetro de vidro com enchimento de mercúrio (escala 0-300 °C).

2.2. Reagentes

Todos os solventes e reagentes, de pureza analítica, foram utilizados sem purificação adicional. Água deionizada foi empregada em alguns experimentos. O lapachol **1** foi obtido a partir da extração da madeira seca do ipê, sendo o mesmo purificado por recristalização

usando água/etanol e caracterizado mediante ponto de fusão (PF: 138-139 °C; lit. 139,5 °C).⁸ As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) utilizando folhas de alumínio recobertas de sílica gel 60 com indicador de fluorescência UV₂₅₄. As visualizações dos compostos foram realizadas usando-se luz ultravioleta e iodo como reveladores. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh) da Aldrich®. A síntese da α -lapachona **2** (PF: 111-113 °C; lit. 113-114 °C),⁹ da β -lapachona **3** (PF: 154-155 °C; lit. 153-154 °C)¹⁰ e do ácido β -lapachona sulfônico **6** (PF: 160-162 °C; lit. 158-160 °C)¹¹ foram confirmadas mediante determinação do ponto de fusão (PF) e posterior comparação com dados disponíveis na literatura científica. As estruturas moleculares dos produtos **4**, **5**, **7**, **8** e **9** foram determinadas através da análise dos espectros de ressonância nuclear de hidrogênio e/ou carbono (¹H RMN e ¹³C RMN).

2.3. Síntese dos compostos de interesse

Os derivados **2**, **3**, **4** e **6** foram preparados segundo técnicas descritas por Souza e

colaboradores (2008) empregando o lapachol **1**, previamente extraído e purificado, como material de partida.¹² A síntese das oximas **5**, **7**, **8** e **9** seguem descritas a seguir.

*Caracterização do 1,4-Naftalenodiona, 2-(acetiloxi)-3-(3-metil-2-buten-1-il) **4***

¹H RMN: δ 8,1 (m, 2H); 7,7 (m, 2H); 5,1 (m, 1H); 3,3 (d, *J*=7,4; 2H); 2,4 (s, 3H); 1,8 (s, 3H); 1,7 (s, 3H).

*Síntese da 1,4-Naftalenodiona, 2-hidroxi-3-(3-metil-2-buten-1-il)-,1-oxima **5***

A um balão contendo lapachol **1** (0,24 g; 1,0 mmol) adicionou-se uma solução 7,5% (v/v) de etanol e Et₃N. Em seguida foi acrescentado NH₂OH.HCl (0,20 g; 3,0 mmol), a mistura foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação por 24 h. A solução foi acidificada com ácido acético glacial e acrescentou-se água até completa precipitação do sólido amarelo que foi filtrado e lavado com água deionizada.¹³ PF 156-158 °C. Rendimento: 90%. ¹H RMN: δ 9,0 (m, 1H); 8,2 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 5,2 (m, 1H); 3,3 (dd, *J* 6,7 Hz; 2H); 1,8 (s, 3H); 1,6 (s, 3H). ¹³C RMN: δ 183,1; 139,9; 132,1; 131,6; 131,1; 130,7; 129,7; 126,3; 126,0; 121,9; 121,3; 117,1; 25,0; 21,9; 17,0.

*Síntese da 2H-Nafto[2,3-b]piran-5,10-diona,3,4-diidro-2,2-dimetil-,10-oxima, **7***

A massa de NH₂OH.HCl (0,10 g; 1,5 mmol) foi adicionada à uma solução de α-lapachona **2** (0,24 g; 1,0 mmol) e 4 mL de solução NaOH 10% (m/v). A solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente, sendo a reação acompanhada por CCD. Finalizada a reação, a solução foi acidificada com ácido acético e o sólido amarelo pálido precipitado foi filtrado e lavado com água deionizada.¹⁴ PF 174 – 178 °C. Rendimento: 50%. ¹H RMN: δ 8,1 (m; 2H); 7,7 (m; 2H); 2,6 (t, *J* 6,7 Hz; 2H); 1,8 (t, *J* 6,7 Hz; 2H); 1,4 (s; 6H). ¹³C RMN: δ 183,4; 179,0; 153,6; 132,9; 131,9; 131,1; 130,1; 125,3; 125,0; 119,2; 77,1; 30,3; 25,5; 15,8.

*Síntese da 1,4-Naftalenodiona,2-(acetiloxi)-3-(3-metil-2-buten-1-il)-,1-(O-acetiloxima) **8***

A uma solução do derivado **5** (0,26 g; 1,0 mmol) e anidrido acético (3,0 mL) foi acrescentado acetato de sódio anidro (0,75 g). A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. Em seguida, foi adicionada água deionizada até a precipitação de um sólido, que foi filtrado e lavado com água deionizada novamente. PF 100 – 105 °C. Rendimento: 60%. ¹H RMN: δ 8,8 (m; 1H); 8,3 (m; 1H); 7,7 (m; 2H); 5,1 (tt, *J* 1,4 Hz; 1H); 3,3 (dd, *J* 7,3 Hz; 2H); 2,4 (s; 6H); 1,8 (s; 3H); 1,7 (s; 3H). ¹³C RMN: 183,8; 168,6; 167,5; 152,1; 144,4; 133,9; 133,4; 133,2; 131,4; 130,9; 127,7; 126,1; 119,2; 25,7; 20,6; 19,8; 17,9.

*Síntese da 2H-Nafto[1,2-b]pyran-5,6-diona,3,4-diidro-2,2-dimetil-,6-oxima **9***

Em um balão contendo β-lapachona **3** (0,16 g; 0,66 mmol) foi acrescentada uma solução 5 mL de solução 10% trietilamina e etanol absoluto. Em seguida, o NH₂OH.HCl (0,14g; 1,98 mmol) foi adicionado à solução. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2,5 h, o sólido amarelo ouro formado foi filtrado e lavado com água deionizada.¹⁵ PF 147 °C. Rendimento: 62%. ¹H RMN: δ 8,3 (dd, *J* 1,5 Hz; 1H); 7,9 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 2,6 (t, *J* 6,7 Hz; 2H); 1,9 (t, *J* 6,7 Hz; 2H); 1,5 (s, 6H). ¹³C RMN: δ 180,1; 164,1; 143,2; 130,6; 130,2; 129,0; 125,6; 123,5; 122,5; 109,9; 79,4; 31,45; 26,8; 15,5.

2.4. Determinação do fator de proteção solar contra radiação UVB (FPS-UVB)

O FPS-UVB foi determinado utilizando o método espectrofotométrico *in vitro* desenvolvido por Mansur e colaboradores.¹⁶ Inicialmente foram preparadas soluções estoque contendo 5,4 x 10⁻³ mol/L das substâncias em etanol absoluto. Em seguida foram realizadas diluições sucessivas para obter concentrações de 1,0 x 10⁻⁴, 2,0 x 10⁻⁴ e

$3,0 \times 10^{-4}$ mol/L utilizando o mesmo solvente. As soluções tiveram suas absorvências determinadas na faixa de 260 a 400 nm, com intervalos de 5 nm, sendo usado etanol

absoluto como branco. Cada experimento foi realizado em triplicata. O FPS-UVB foi então determinado empregando-se a Equação 1.

$$FPS_{\text{espectrofotométrico}} = FC \cdot \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot Abs(\lambda) \quad \text{Eq. 1}$$

Onde: *FC* representa o fator de correção que assume o valor 10, determinado de acordo com dois filtros solares de FPS conhecidos e testados em seres humanos de tal forma que um creme contendo 8% de homossalato origine um FPS de valor 4; *EE*(λ) representa o efeito eritemogênico da radiação em um comprimento de onda λ ; *I*(λ) a intensidade do sol em um comprimento de onda λ e *Abs*(λ) a leitura espectrofotométrica da absorvência da solução do filtro solar em um comprimento de onda λ .¹⁶

2.5. Análises estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando o *software* GraphPad Prism 5.0®.

3. Resultados e Discussão

O lapachol **1** foi extraído da madeira do ipê, a α -lapachona **2**, a β -lapachona **3** e o ácido β -lapachona sulfônico **6** foram obtidos a partir da ciclização da naftoquinona **1** empregando ácido acético/HCl, H₂SO₄, e anidrido acético/H₂SO₄, respectivamente. A preparação do aceto-lapachol **4** ocorreu via

acetilação do lapachol **1** utilizando anidrido acético/acetato de sódio. As oximas **5**, **7** e **9** foram sintetizadas através da reação de oximação do lapachol **1**, da α -lapachona **2** e da β -lapachona **3**, respectivamente, usando cloridrato de hidroxilamina. O éster de oxima **8** foi gerado a partir da acetilação da oxima **5** utilizando anidrido acético/acetato de sódio, Figura 2.

A leitura de absorvência na região do ultravioleta (260-400 nm) do lapachol **1** e de seus derivados semissintéticos foi realizada para verificar o potencial de absorção da RUV das moléculas e seus comprimentos de onda de absorção máxima (λ_{max}). No ensaio foi constatado que todas as moléculas exibiram absorção nas regiões UVA e UVB e para conhecer o potencial de absorção foram calculados a absorvidade molar (ϵ) de cada uma delas. A ϵ trata da capacidade de transições eletrônicas ocorrerem em uma molécula e pode variar de 0 a 10^6 , sendo considerados compostos com alta capacidade de absorver a radiação aqueles com ϵ na escala de 10^4 .¹⁷ Os compostos **1**, **2**, **3** e **4** possuem λ_{max} na região do UVA, com ϵ inferiores a 10^4 , em contrapartida, as oximas derivadas **5**, **7**, **9** e **8**, apresentaram alta capacidade em absorver a radiação com ϵ superiores a 10^4 e λ_{max} na região do UVB, tabela 1.

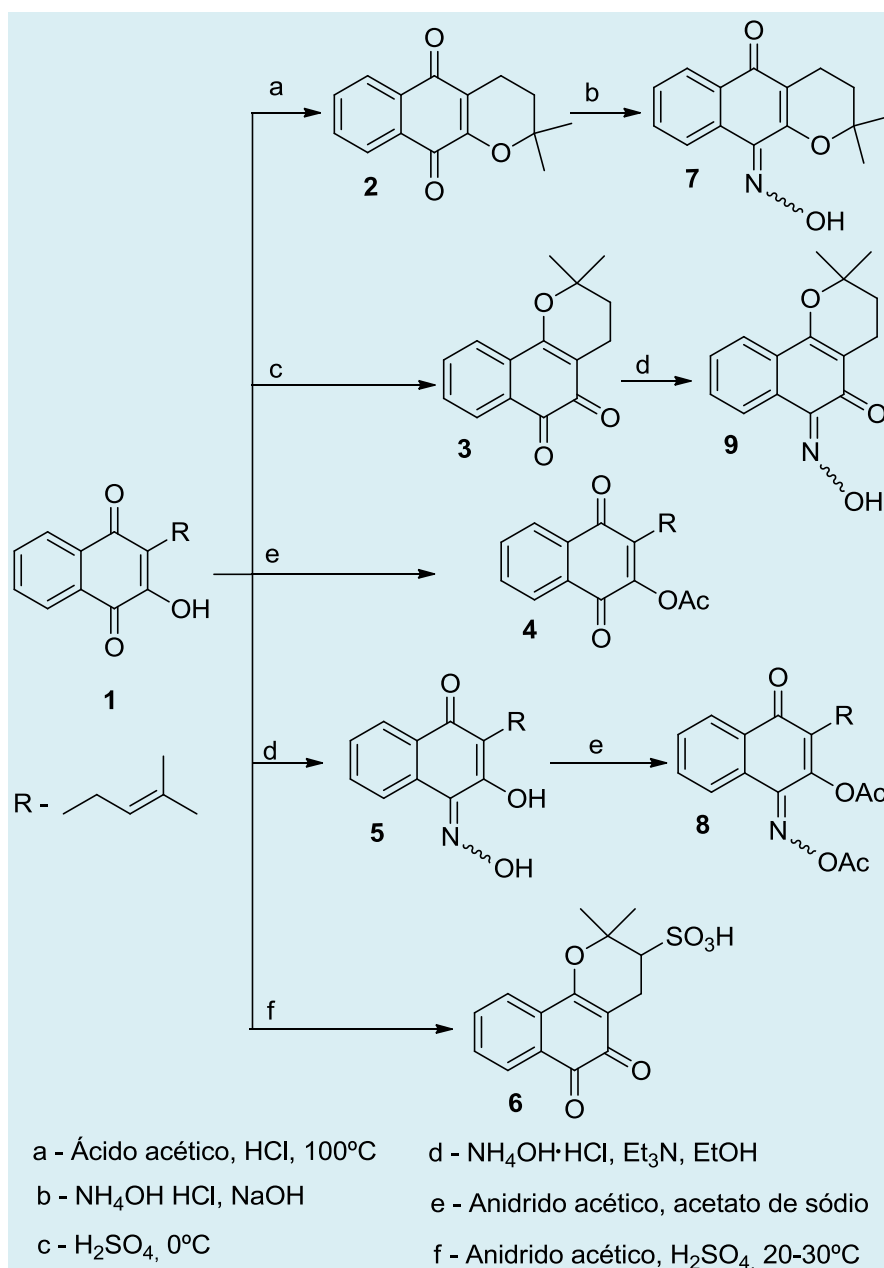


Figura 2. Esquema de síntese dos derivados do lapachol **1**: a α -lapachona **2**, a β -lapachona **3**, o aceto-lapachol **4**, a 1-oxima do lapachol **5**; o ácido β -lapachona sulfônico **6**, a 1-oxima da α -lapachona **7**, a acetoxima do aceto-lapachol **8** e a 1-oxima da β -lapachona **9**

Tabela 1. Comprimentos de onda de absorção máxima (λ_{\max}) e absorvidade molar (ϵ) dos compostos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** e **9**

COMPOSTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9
λ_{\max} (nm)	330	335	335	335	290	290	290	290	290
UVA/UVB	UVA	UVA	UVA	UVA	UVB	UVB	UVB	UVB	UVB
ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	3.236,7	2.803,3	1.496,7	4.390,0	27.470,0	5.506,7	14.190,0	19.230,0	11.750

Em seguida, empregando a fórmula de Mansur e colaboradores (Equação 1),¹⁶ os respectivos FPS-UVB foram determinados, e na concentração de $3,0 \times 10^{-4}$ mol/L todas as moléculas apresentaram FPS acima de 6, uma atividade fotoprotetora relevante. Visando verificar a importância do resultado obtido, a oxibenzofenona (BZF-3) um fotoprotetor orgânico presentes em formulações comerciais,¹⁸ foi empregado como parâmetro.¹⁸ E ao comparar a atividade da

BZF-3, nas mesmas condições, percebeu-se que os resultados obtidos para o lapachol **1** e os derivados **2**, **3**, **4** e **6** foram cerca de 26%, em média, inferiores, Gráfico 1. Os respectivos FPS-UVB do lapachol **1** e dos derivados **3**, **4** e **6** não apresentaram diferença estatística significativa frente ao teste *t* de Student (considerando um grau de confiança de 95% e $2N-2 = 4$). O derivado **2** foi o que apresentou menor FPS-UVB da série.

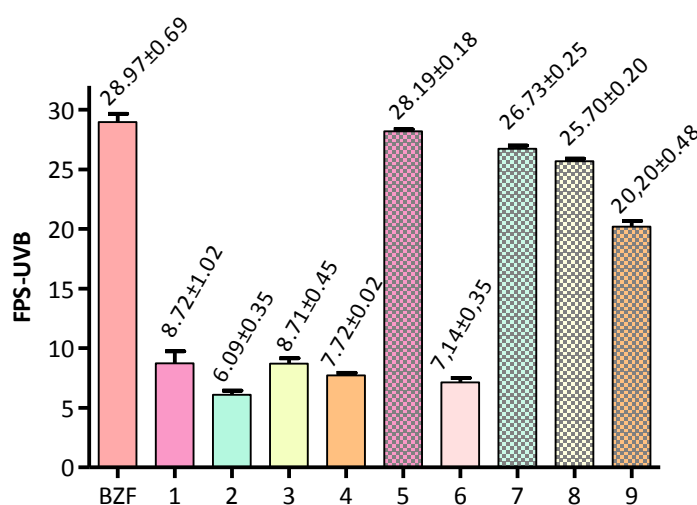


Gráfico 1. FPS-UVB do lapachol **1** e de seus derivados **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** e **9** na concentração de $3,0 \times 10^{-4}$ mol/L

Apesar de todas as moléculas avaliadas demonstrarem atividade fotoprotetora, as oximas **5**, **7**, **8** e **9** foram as que exibiram os maiores FPS-UVB, inclusive com resultados comparáveis ao da BZF-3. Considerando as concentrações de $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$ e $3,0 \times$

10^{-4} mol/L é possível afirmar que não houve diferença significativa entre o FPS-UVB da oxima do lapachol **5** e da BZF-3 ($t_{\text{calculado}} = 1,88 < t_{\text{tabelado}} = 2,78$, considerando um grau de confiança de 95% e $2N-2 = 4$), Gráfico 2.

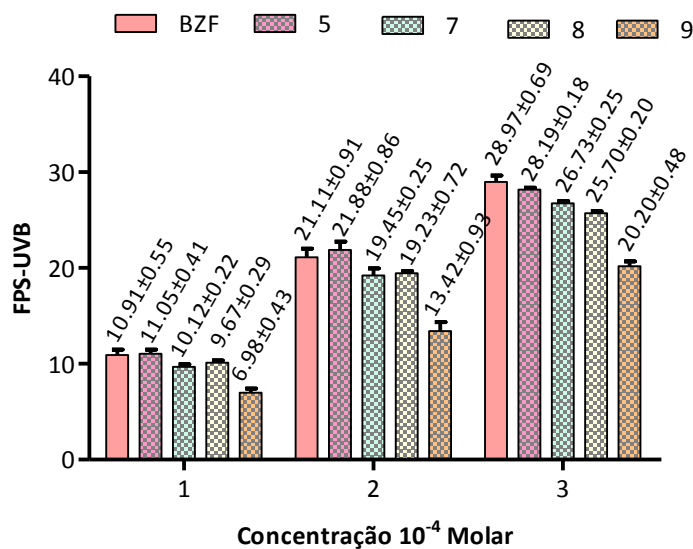


Gráfico 2. FPS-UVB da BZF-3 e das oximas **5**, **6**, **7**, **8** e **9** nas concentrações de $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$ e $3,0 \times 10^{-4}$ mol/L

Ao observar o espectro de varredura UV-Vis das moléculas **1**, **2** e **3** na região de interesse (290-320 nm) é possível notar que as moléculas **1** e **2** seguem o mesmo padrão de absorção, havendo diferença apenas na intensidade. Contudo, a absorção apresentada pela β -lapachona **3** mostrou-se

diferenciada. Assim, acredita-se que os grupos *p*-benzoquinona, presentes no lapachol **1** e α -lapachona **2**, e *o*-benzoquinona, da β -lapachona **3** são os responsáveis pela atividade fotoprotetora como consequência de transições eletrônicas $n \rightarrow \pi^*$, Gráfico 3.

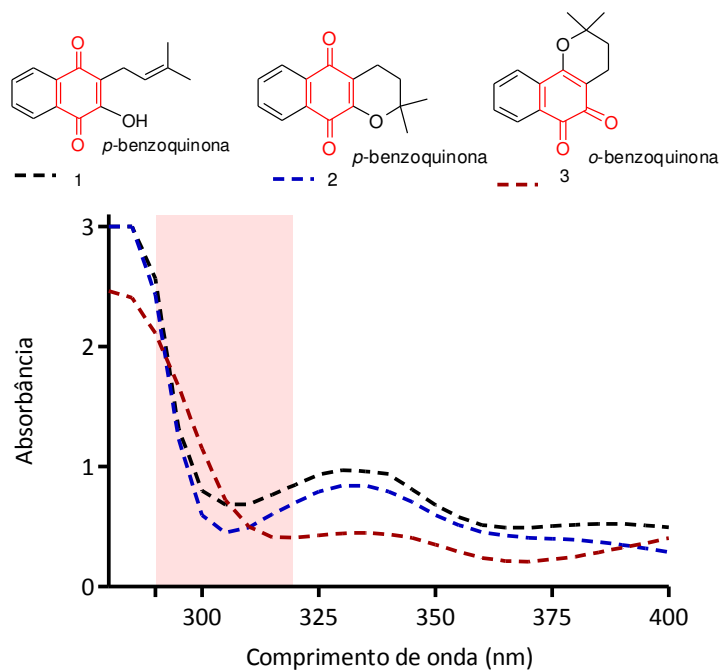


Gráfico 3. Espectro de absorção do lapachol **1**, α -lapachona **2** e β -lapachona **3** na concentração de $3,0 \times 10^{-4}$ mol/L na região do UVB

As oximas **5**, **7**, **8** e **9** se mostraram as mais promissoras para serem empregadas como filtros orgânicos, visto que em baixa concentração ($1,0 \times 10^{-4}$ mol/L) as mesmas apresentaram FPS-UVB de $11,05 \pm 0,41$, $9,67 \pm 0,30$, $10,12 \pm 0,22$ e $7,18 \pm 0,15$, respectivamente. Ao comparar as moléculas do lapachol **1**, α -lapachona **2**, β -lapachona **3** e aceto-lapachol **4** com suas respectivas

oximas, os compostos **5**, **7**, **9** e **8**, nota-se que a troca de uma das carbonilas do grupo *p*-benzoquinônico pelo grupo oxima (C=NOH) potencializou em aproximadamente mais de três vezes a atividade fotoprotetora das moléculas, fenômeno decorrente de um efeito hipercrômico na região de interesse (290-320 nm), Gráfico 4.

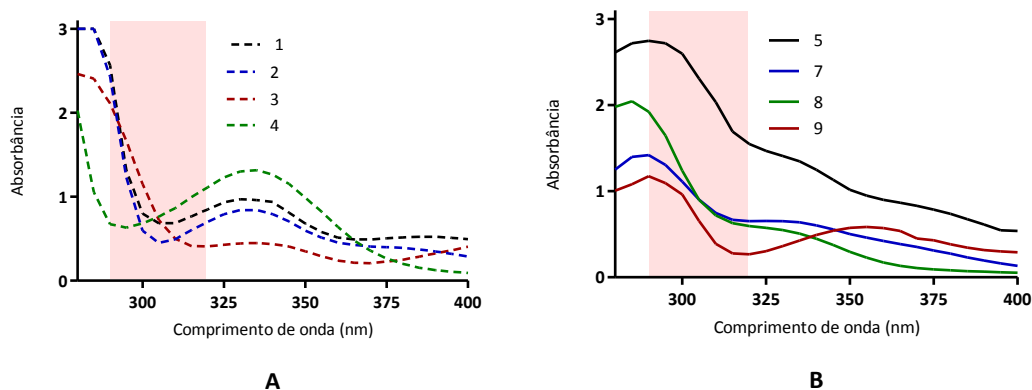


Gráfico 4. A - Espectro de varredura UV-Vis do lapachol **1**, α -lapachona **2**, β -lapachona **3** e lapachol acetilado na concentração de $3,0 \times 10^{-4}$ mol/L. **B** - Espectro de varredura UV-Vis das oximas **5**, **7**, **8** e **9** na concentração de $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L

4. Conclusões

O lapachol **1**, assim como todas as moléculas semissintéticas obtidas a partir desta naftoquinona, apresentaram atividade fotoprotetora relevante. Dentre os compostos estudados, as oximas **5**, **7**, **8** e **9** revelaram-se como os candidatos mais promissores a filtros solares químicos, uma vez que seus respectivos FPS-UVB foram comparáveis ao da BZF-3.

Agradecimentos

Ao CNPq, à FACEPE e à UNIVASF pelas bolsas de iniciação científica dos estudantes.

Referências Bibliográficas

- Guaratini, T.; Callejon, D. R.; Pires, D. C.; Lopes, J. N. C.; Lima, L. M.; Neto, D. G.; Sustovich, C.; Lopes, N. P. Fotoprotetores derivados de produtos naturais: perspectivas de mercado e interações entre o setor produtivo e centros de pesquisa. *Química Nova* **2009**, *32*, 717. [[Crossref](#)]
- Souza, T. M.; Santos, L. E.; Moreira, R. R. D.; Rangel, V. L. B. I. Avaliação da atividade fotoprotetora de *Achillea millefolium* L. (Asteraceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2005**, *15*, 36. [[Crossref](#)]
- Ramos, M. F. S.; Santos, E. P.; Dellamora-Ortiz, G. M. Avaliação da Atividade Antisolar e Estudos Preliminares de Fotodegradação da Própolis. *Revista Fitos* **2010**, *5*, 73. [[Link](#)]
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer de pele promovidas

- pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *Anais Brasileiro de Dermatologia* **2006**, *81*, 533. [Crossref]
- ⁵ Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/p_revencao>. Acesso em: 27 de outubro de 2014.
- ⁶ Flor, J.; Davolos M. R.; Correa, M. A. Protetores solares. *Química Nova* **2007**, *30*, 153. [Crossref]
- ⁷ Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F. β -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Revista Virtual de Química* **2010**, *2*, 140. [Link]
- ⁸ Ferreira, S. B.; Rocha, D. R.; Carneiro, J. W. M.; Santos, W. C.; Ferreira, V. F. A new method to prepare 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones: synthesis of lapachol and phthiocol. *Synlett* **2011**, *11*, 1551. [Crossref]
- ⁹ Lee, Y. R.; Lee, W. K. Efficient synthesis of biologically interesting dehydro- α -lapachone and α -lapachone. *Synthetic Communication* **2004**, *34*, 4537. [Crossref]
- ¹⁰ Ferreira S. B.; Kaiser C. R.; F. V. Francisco. An improved one-pot procedure for the preparation of β -lapachone and *nor*- β -lapachone, two potent drug prototypes. *Organic Preparation and Procedures International: The New Journal of Organic Synthesis* **2009**, *41*, 211. [Crossref]
- ¹¹ Netto-Ferreira, J. C. Laser flash photolysis study of the triplet reactivity of β -lapachones. *Photochemical and Photobiological Sciences* **2008**, *7*, 467. [Crossref] [Pubmed]
- ¹² Souza, M. A. A.; Silva, A. R.; Ferreira, M. A.; Lemos, M. J.; Ramos, R. G.; Ferreira, A. B. B.; Souza, S. R. Atividade biológica do lapachol e de alguns derivados sobre o desenvolvimento fúngico e em germinação de sementes. *Química Nova* **2008**, *31*, 1670. [Crossref]
- ¹³ Pérez-Sacau, E.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Ferro, E. A.; Tozuda, H.; Nishino, H. Inhibitory effects of lapachol derivatives on Epstein-Barr virus activation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 483. [Crossref]
- ¹⁴ Silva, A. R.; Herbst, M. H.; Ferreira, A. B. B.; Silva, A. M.; Visentin, L. C. Crystal structure and hydrogen bonding study of (10*E*)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione 10-oxime derived from β -lapachone. *Molecules* **2011**, *16*, 1192. [Crossref] [Pubmed]
- ¹⁵ Emery, F. da S.; Silva, R. S. F.; Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Amorim, M. B.; Malta, V. R. S.; Santos, R. H. A.; Honório, K. M.; Silva, A. B. F.; Pinto A. V. 1,4- Addition of diazomethane to a heterodiene: a direct preparation of the oxazolic ring. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **2007**, *79*, 29. [Crossref]
- ¹⁶ Mansur, J. S.; Breder, M. N. R.; Mansur, M. C. d'A.; Azulay, R. D. Correlação entre o fator de proteção solar em seres humanos e por espectrofotometria. *Anais Brasileiro de Dermatologia* **1986**, *61*, 167. [Link]
- ¹⁷ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Em *Introduction to Spectroscopy*, 4a. ed., Brooks Cole: Philadelphia, 2008, cap. 7.
- ¹⁸ Nascimento, L. F.; Santos, E. P.; Aguiar, A. P. Fotoprotetores orgânicos: Pesquisa, inovação e a importância da síntese orgânica. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 190. [Crossref]