

**Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química**

Alex Antonio de Oliveira

**Estudos visando à síntese de compostos
contendo os núcleos triazólico, chalcônico
e naftoquinônico.**

**Dissertação de Mestrado
Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade**

Brasília

Janeiro de 2012



Universidade de Brasília – Instituto de Química

COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado do aluno **Alex Antônio de Oliveira**, intitulada **Estudos visando à síntese de compostos contendo os núcleos triazólico, chalcônico e naftoquinônico**, apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 27 de janeiro de 2012.

Carlos Kleber Z. Andrade

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Presidente (IQ - UnB)

Maria Márcia Murta

Prof^a. Dr^a. Maria Márcia Murta
Membro Titular (IQ - UnB)

Wander Alves da Silva

Prof. Dr. Wander Alves da Silva
Membro Titular (IQ - UnB)

Brasília, 27 de janeiro de 2012.

Alex Antonio de Oliveira

**Estudos visando à síntese de compostos
contendo os núcleos triazólico, chalcônico
e naftoquinônico.**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador:

**Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de
Andrade**

Área de concentração:

Química Orgânica

Brasília

Janeiro de 2012

Dedico a presente obra à minha amada esposa, Jadyane Pereira de Oliveira pelo seu amor, apoio e incentivo. Aos meus dois preciosos filhos Guilherme Pereira de Oliveira e Heitor Pereira de Oliveira. À minha irmã Lucilene de Oliveira Cândido pelo grande apoio. Aos meus pais Antônio Fernandes de Oliveira e Vanderli Faustina de Oliveira que são meus maiores apoiadores e companheiros em meus projetos

Agradeço a Deus por ter me permitido realizar o mestrado.

Agradeço a todos aqueles que contribuíram no desenvolvimento desta obra: Carlos Kleber Zago de Andrade, Peter Bakuzis, Angélica de Fátima Silva Barreto, Otilie Eichler Vercillo, Wender Alves da Silva, Andréa Leal de Sousa, Carlos Eduardo, Marcio Wandré, aos meus amigos do Colégio Militar de Brasília e todos os amigos do LaQMOS.

Agradeço ainda a todos aqueles que, em outros laboratórios do IQ/UNB, colaboraram cedendo instalações, equipamentos e materiais ao longo da pesquisa.

RESUMO

O desenvolvimento de resistência de organismos patogênicos (vírus, fungos, bactérias e protozoários) aos fármacos atuais tem estimulado a busca e o desenvolvimento constante por novos fármacos. Uma estratégia possível de elaboração desses compostos tem sido o procedimento de hibridização molecular que busca reunir em um mesmo composto, através de formação de ligações moleculares, diferentes grupos farmacofóricos, com a perspectiva de potencializar suas atividades. No presente trabalho, a hibridização molecular surge como estratégia de agregar em um mesmo composto três importantes núcleos farmacofóricos: quinônico, triazólico e chalcônico. Estes núcleos em separado apresentam atividades biológicas no controle de bactérias, fungos, vírus e protozoários. A literatura não apresenta até o momento relato dos três núcleos em um mesmo composto, podendo-se encontrar dois destes núcleos unidos. O procedimento experimental se pautou em agregar gradativamente cada núcleo, iniciando a síntese com o núcleo naftoquinônico, em seguida o triazólico, permitindo a geração de compostos com estes dois núcleos farmacofóricos em três etapas. A inclusão do terceiro núcleo, chalcônico, inicialmente proposta, ainda não foi alcançada pelas rotas sintéticas investigadas.

ABSTRACT

The development of resistance of pathogenic organisms (viruses, fungi, bacteria and protozoa) to current drugs has stimulated the search and constant development of new drugs. A possible strategy for preparation of these compounds has been the molecular hybridization protocol that seeks to gather in the same compound, by formation of molecular bonds, different pharmacophoric groups, with the aim of enhancing their activities. In this study, the molecular hybridization appears as a strategy to aggregate in the same compound three important nuclei pharmacophoric: quinone, triazole and chalcone. These cores have separate biological activities in the control of bacteria, fungi, viruses and protozoa. There are no reports in the literature of these three cores within the same compound. One can find two of them together. The experimental procedure is guided to gradually adding each core by starting the synthesis with the naphthoquinone core then the triazole, allowing the generation of compounds with the two pharmacophoric cores in three steps. The inclusion of the third core, chalcona, initially proposed, has not yet been reached by the synthetic routes investigated.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

Aids	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ATP	Adenosina trifosfato
AZT	Azidotimidina
CAN	Nitrato de cério (IV) amoniacal
CAS	Sulfato de cério (IV) amoniacal
DBU	1,8-diazo-bicíclico[5,4,0]-undec-7-eno
DHP	Dihidropirano
DIPEA	Diisopropil-etil-amina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ERMO	Espécies reativas do metabolismo do oxigênio
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
NADH	Dinucleotídeo de adenina nicotinamida
NBS	N-bromossuccinimida
PBS	Tampão salino fosfato
PBTA	2-fenilbenzotriazol
PCC	Cloro cromato de piridínio

ppm	Parte por milhão
Q	Ubiquinona
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TBAF	Fluoreto de tetrabutyl amônio
THF	Tetraidrofurano
δ	Deslocamento químico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas do taxol, huperzina e artemisinina.	1
Figura 2: Estruturas básicas das quinonas.....	7
Figura 3: Estruturas da ubiquinona, menaquinona e plastoquinona. "n" se refere aos diferentes números de isoprenóides destas estruturas que variam de acordo com o organismo vivo	9
Figura 4: Estrutura do MitoQ.	11
Figura 5: Estruturas da alizarina, purpurina, rubiadina e ácido carmínico.	12
Figura 6: Estruturas da Daunorubicina e Adriamicina	12
Figura 7: Estruturas das vitaminas K ₁ e K ₂	13
Figura 8: Estruturas da atovaquona e do acequinoxil.	14
Figura 9: Estruturas do lapachol (23) e o derivado glucopiranoíla do lapachol (24).	15
Figura 10: Estruturas de compostos extraídos da planta <i>Tabebuia avellanedae</i>	16
Figura 11: Estrutura geral de anéis triazólicos e seu equilíbrio tautomérico	19
Figura 12: Compostos triazólicos farmacologicamente ativos.....	19
Figura 13: Síntese de compostos calixarenos 41 a partir de azido etil éteres catalisada por Cu(I), formando quatro triazóis simultaneamente com rendimento de 80%. O composto 42 não foi formado a partir de alcinos calixarenos.....	26
Figura 14: Estrutura de oito PBTA já identificados.	30
Figura 15: Estrutura principal de uma chalcona.	31
Figura 16: As seis chalconas estudada por Qian e colaboradores.....	33
Figura 17: Estruturas da Isoliquiritigenina e do xanto-humol.....	34
Figura 18: Molécula contendo os núcleos farmacofóricos naftoquinônico, triazólico e chalcônico.	37
Figura 19: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 68	42
Figura 20: Espectro de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) do composto 68	43
Figura 21: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 9	47

Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 9	48
Figura 23: Espectro de IV do composto 9	49
Figura 24: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 13	51
Figura 25: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 14	53
Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 14	55
Figura 27: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 70	57
Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 70	58

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de hibridização de chalcona com AZT e cloroquina.....	4
Esquema 2: Síntese de derivados triazólicos da nanaomicina.....	4
Esquema 3: Síntese de derivados 1,4-naftoquinônicos triazólicos.....	5
Esquema 4: Síntese de derivados triazólicos da <i>nor</i> β -lapachona.....	6
Esquema 5: Oxirredução da benzoquinona	8
Esquema 6: Complexos enzimáticos da cadeia respiratória.	10
Esquema 7: Reações de produção de quinonas.....	18
Esquema 8: Primeira reação de cicloadição entre fenilazida e alcino substituído....	20
Esquema 9: Reações de cicloadição 1,3-dipolar.....	21
Esquema 10: Síntese de composto com orientação 1,5 do anel triazólico e uso de alcinos não terminais, na reação catalisada por rutênio II.....	22
Esquema 11: Mecanismo da reação de cicloadição entre alcino e azida catalisada por Cu(I)	24
Esquema 12: Exemplos que ilustram que o excesso de alcino pode comprometer o rendimento da reação catalisada por Cu.....	26
Esquema 13: Reações de ciclo adição 1,3-dipolar <i>one pot</i>	27
Esquema 14: Reação <i>one-pot</i> de quatro componentes	28
Esquema 15: Síntese de sensor de íons iodeto.	29
Esquema 16: Representação do uso do complexo de Rutênio II na orientação 1,5	29
Esquema 17: Isomerização de chalcona E para chalcona Z	32
Esquema 18: Reação entre um aldeído aromático e uma cetona aromática para síntese de chalconas.....	34
Esquema 19: Reação de ciclização de 2'-hidroxichalconas	34
Esquema 20: Síntese de chalconas heterocíclicas	35

Esquema 21: Proposta de rota sintética de formação dos núcleos naftoquinônico, triazólico e chalcônico.	39
Esquema 22: Síntese do núcleo naftoquinônico.	41
Esquema 23: Substituição do bromo pela azida e formação do anel triazólico.	44
Esquema 24: Tentativa de substituição do bromo pela azida.	45
Esquema 25: Segunda metodologia de substituição do bromo por azida.	45
Esquema 26: Síntese do composto triazólico 13	50
Esquema 27: Síntese do composto triazólico 14	52
Esquema 28: Proposta de síntese do núcleo chalcônico 72	56
Esquema 29: Primeira proposta de rota sintética alternativa.	61
Esquema 30: Segunda proposta de rota sintética alternativa.	61
Esquema 31: Comparação inicial de metodologias.	63
Esquema 32: Proposta de formação do composto 72	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados dos enantiômeros dos compostos 26 e 27 em atividade antimicrobiana.	17
Tabela 2: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 68	42
Tabela 3: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 68	43
Tabela 4: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9	47
Tabela 5: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 9	48
Tabela 6: Dados de Cristalografia de raios X dos cristais e refinamento da estrutura do composto 9	49
Tabela 7: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 13	51
Tabela 8: Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 13 , obtidos na literatura.	52
Tabela 9: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 14	54
Tabela 10: Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 14 , obtidos da literatura.	54
Tabela 11: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 14	55
Tabela 12: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 70	57
Tabela 13: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 70	58

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1 Hibridização Molecular	2
1.2 Quinonas.....	6
1.2.1 Benzoquinonas.....	7
1.2.2 Antraquinonas	11
1.2.3 Naftoquinonas	13
1.3 Compostos 1,2,3 -Triazólicos	18
1.3.1 Síntese de Compostos Triazólicos	20
1.3.1.2 Conceito de Reação Click	23
1.4 Chalconas	31
2 Objetivo	37
3. Metodologia	38
3.1. Síntese dos núcleos naftoquinônico, triazólico e chalcônico.....	39
4. Resultados e Discussão	41
4.1. Síntese do núcleo quinônico	41
4.2. Síntese do núcleo triazólico.....	44
4.2.1. Síntese da azido quinona 9	44
4.2.2. Síntese do composto 13	50
4.2.3. Síntese do composto 14	52
4.3. Proposta de síntese do composto 72	56
4.3.1. Tentativas de síntese do composto 72	59
4.4. Rotas sintéticas alternativas.....	60
5. Conclusão e Perspectivas	62
6. Parte Experimental	66
6.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados.....	66
6.2. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos	66
6.2.1. Métodos cromatográficos	66

6.2.2. Métodos Analíticos	67
7. Procedimentos	68
7.1. Procedimento para preparação da 2-bromo-1,4-naftoquinona 68	68
7.2. Procedimento para preparação de 2-azido-1,4-naftoquinona 9	69
7.3. Procedimento para preparação do composto 13	70
7.4. Procedimento para preparação do composto 14	70
7.5. Procedimento para preparação do composto 70	71
7.6. Tentativa da preparação da Chalcona 72	72
7.7. Procedimento para síntese do composto 73	73
7.8. Procedimento para síntese do composto 74	74
7.9. Procedimento para síntese do composto 78	74
8. Bibliografia	76
9. Anexos	83

1. Introdução

As plantas são uma importante fonte natural de substâncias com potentes atividades biológicas. Pode-se citar como exemplo, o taxol, extraído da *Taxus brevifolia*, utilizado como anticâncer;¹ a huperzina, extraído da *Huperzia serrata*, utilizada no tratamento de doenças degenerativas tipo Alzheimer;² e a artemisinina, extraída da *Artemisia annua* L., promissora como antimalárico e antitumoral (**Figura 1**).³ No entanto, a extração e o isolamento de compostos ativos geralmente é um trabalho dispendioso de tempo e que possibilita a obtenção de pequena quantidade do princípio ativo, o que inviabiliza a comercialização de um produto como medicamento. Portanto, para dinamizar o aprofundamento do conhecimento dos princípios ativos e seus mecanismos de ação, os químicos sintéticos têm pesquisado o desenvolvimento de fármacos e proposto rotas para obtenção de novos compostos sintéticos e seus derivados.

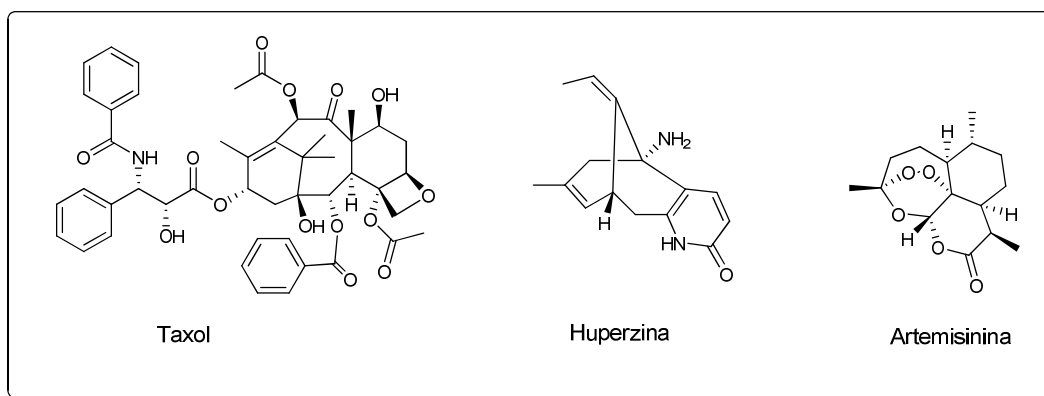


Figura 1: Estruturas do taxol, huperzina e artemisinina.¹⁻³

¹ Corrêa, A. G. *Quim Nova* **1995**, *18*, 460.

² Campiani, G.; Kozikowski, A. P.; Wang, S.; Ming, L.; Nacci, V.; Saxena, A.; Doctor, B. P. **1998**, *8*, 1413.

³ a) Dhingra, V.; Rao, K. V.; Naras, M. L. *Bioch. Educ.* **1999**, *27*, 105; b) Li. J.; Zhou, B. *Molecules* **2010**, *15*, 1378; c) Rodrigues, R. A. F.; Foglio, M. A.; Júnior, S.B.; Santos, A. S.; Rehder, V. L. G. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 368; d) Taranto, A. G.; Carneiro, J. W. M.; Araujo, M.T.A.; Silva, B. M. *Sitientibus*, UEFS, Feira de Santana, **2006**, *34*, 47; e) O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Ward, S. A. *Molecules* **2010**, *15*, 1705.

O desenvolvimento de compostos biologicamente ativos é de grande interesse à comunidade de químicos sintéticos. O fato de muitos compostos heterocíclicos apresentarem uma diversidade estrutural e uma grande atividade biológica justifica o crescente interesse no desenvolvimento de novos compostos terapêuticos. Exemplos são os compostos heterocíclicos nitrogenados como os triazóis,⁴ tetrazóis e outros compostos com estruturas aromáticas como as naftoquinonas, amplamente estudadas na busca por novos fármacos com ações antitumorais,⁵ antifúngicas,⁶ antitripanossômicas e antibióticas.⁷

Uma vez que o principal objetivo deste trabalho é a síntese de compostos contendo diferentes núcleos farmacofóricos em uma mesma estrutura, uma discussão sobre hibridização molecular e compostos triazólicos, chalconas e quinônicos, em especial naftoquinônicos, será apresentada a seguir.

1.1 Hibridização Molecular

Na elaboração deste projeto de pesquisa, a hibridização molecular foi utilizada como uma estratégia útil no desenho da arquitetura molecular de um novo protótipo a partir da conjugação de características estruturais definidas de compostos bioativos distintos para produzir um novo composto híbrido com possível melhoria nas propriedades bioativas. Esta estratégia possibilita a geração de compostos que apresentem modificação na seletividade, ação correspondente aos

⁴ Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 142.

⁵ Hernández, D. M.; Moura, M. A. B. F.; Valencia, D. P.; González, F. J.; González, I.; Abreu, F. C.; Júnior, E. N. S.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Goulart, M. O. F.; Frontana, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3414.

⁶ a) Biot, C.; Bauer, H.; Schirmer, H.; Davioud-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972; b) Crosby, D. C.; Lei, X.; Gibbs, C. G.; McDougall, B. R.; Robinson, W. E., Jr.; Reinecke, M. G. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8161.

⁷ Júnior, E. N. S.; Guimarães, T. T. G.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Simone, C. A.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Sabino, J. R. S.; Andrade, C. K. Z.; Goulart, M. O. F.; Castro, S. L.; Pinto, A. V. *Bioorg. & Med. Chem.* **2010**, *18*, 3224.

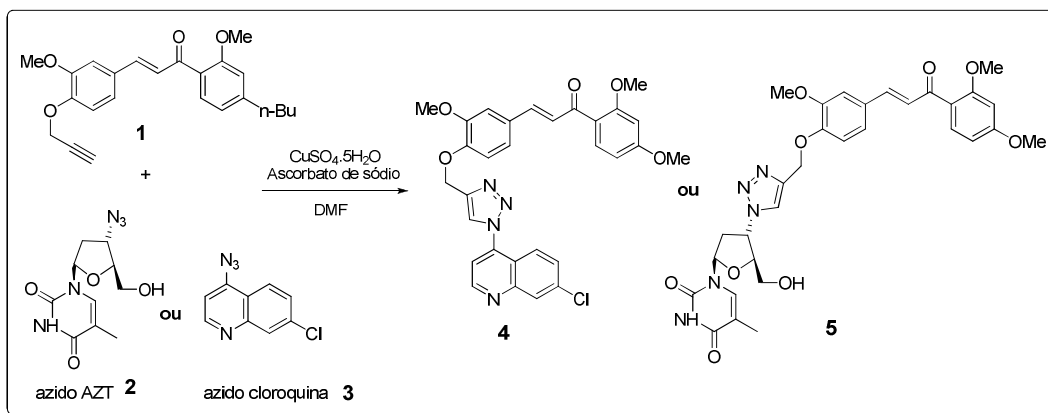
dois fármacos em um mesmo composto e redução de efeitos colaterais indesejáveis.⁸

A estratégia utilizada neste trabalho foi propor um composto por hibridização molecular que reunisse os grupamentos naftoquinona, triazol e chalcônico, não se encontrando na literatura até o momento um composto com este três núcleos farmacofóricos. São encontrados dois destes núcleos como relatado em alguns exemplos a seguir:

Guantai e colaboradores desenvolveram um estudo de hibridização molecular de chalconas com dois importantes agentes contra a malária e o HIV: cloroquina e AZT, respectivamente.⁹ Esta estratégia desenvolvida pelos autores possibilita que um composto apresente atividade contra a Aids e a malária, que são doenças que afligem grande parte da população da África subsaariana. Os compostos híbridos foram unidos por reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisadas por Cu(I) entre os derivados alcino da chalcona **1** e azido do AZT **2** e da cloroquina **3** (**Esquema 1**). A atividade antimalária dos compostos híbridos *Plasmodium falciparum* (D10, Dd2 e W2), protozoário causador da malária, apresentando melhores resultados antiplasmídicos os compostos **4** (0,04; 0,07; 0,09 μM) e **5** (1,5; 4,4; 5,4 μM). Os bons resultados *in vitro* do composto **4** contra as três cepas do *Pasmodium falciparum* permitiram o desenvolvimento de teste de citotoxicidade *in vitro* em linha celular do ovário de hamster, não se observando citotoxicidade em concentração de até 100 μM .

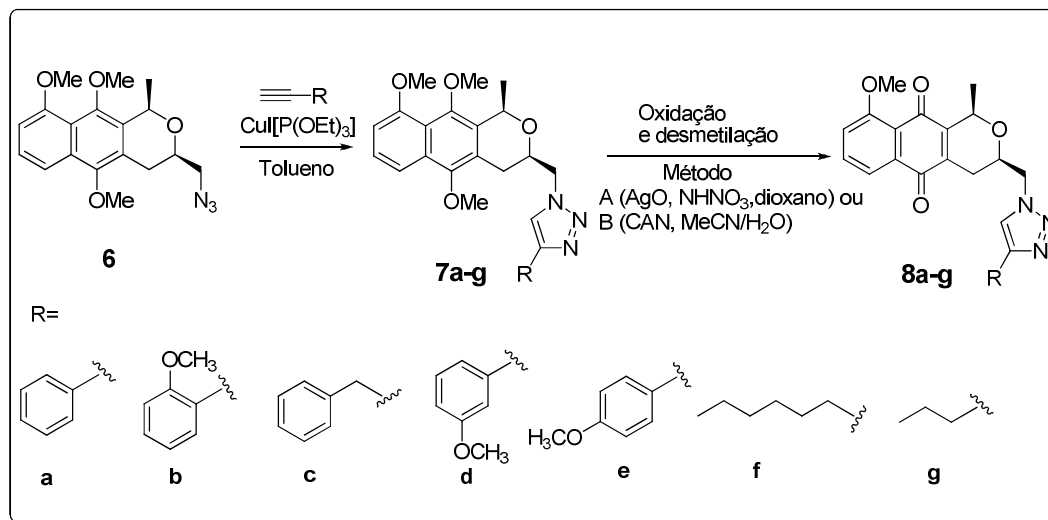
⁸ Junior, C. V.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, *14*, 1829.

⁹ Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8243.



Esquema 1: Reação de hibridização de chalcona com AZT e cloroquina.⁹

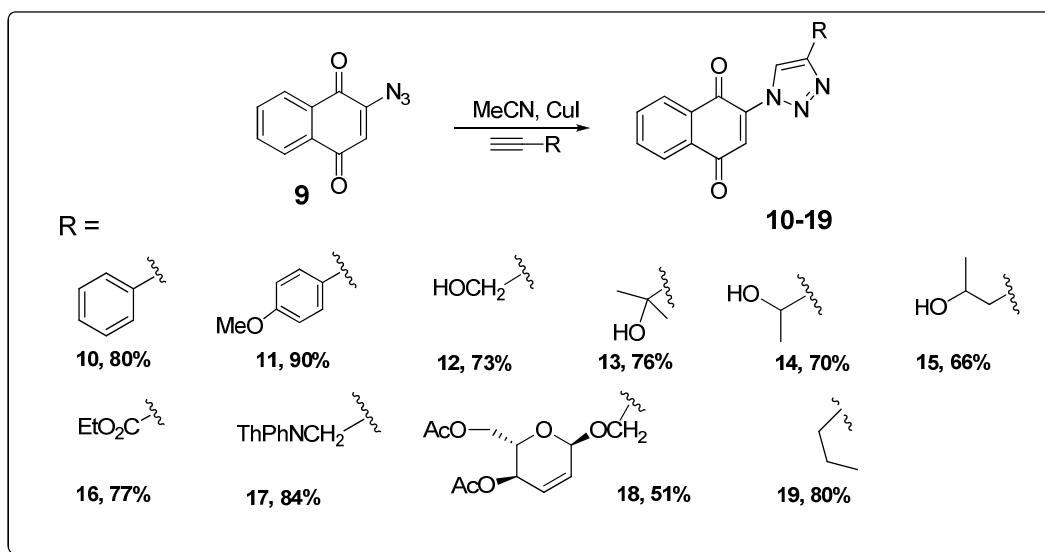
Existem poucos estudos com compostos contendo os núcleos naftoquinônico e triazólico na mesma molécula. Um destes é o artigo de Rathwell e colaboradores¹⁰ em que foram sintetizados derivados triazólicos do antibiótico nanaomicina (**Esquema 2**). A reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) foi realizada com o composto **6**, reagindo com 7 diferentes alcinos, produzindo os compostos **7a-g** que posteriormente foram oxidados e desmetilados por dois oxidantes brandos, óxido de prata e CAN, sintetizando os derivados **8a-g**.



Esquema 2: Síntese de derivados triazólicos da nanaomicina.¹⁰

¹⁰ Rathwell, K.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4002.

Recentemente, o grupo de Nascimento e colaboradores¹¹ publicou um artigo sobre a síntese de 1,4-naftoquinonas triazólicas. O **Esquema 3** apresenta a reação utilizada: a 2-azido-1,4-naftoquinona **9** reage com 10 diferentes alcinos por catálise por Cu(I), produzindo os compostos **10-19** com rendimentos de 51% a 90%.

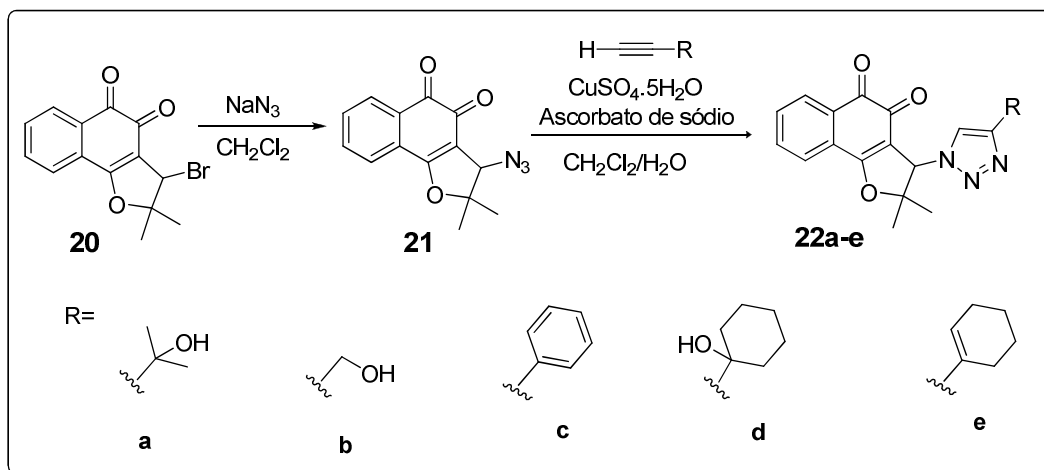


Esquema 3: Síntese de derivados 1,4-naftoquinônicos triazólicos.¹¹

Ferreira e colaboradores¹² realizaram a síntese de cinco compostos naftoquinônicos triazólicos (**Esquema 4**). Esta rota se inicia com a substituição nucleofílica do bromo, no derivado nor β-lapachona **20**, pelo grupo azida formando **21** e, em seguida, por cicloadição 1,3-dipolar usando diferentes alcinos, são produzidos os triazóis (**22a-e**).

¹¹ Nascimento, W. S.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N. *Synthesis* **2011**, 3220.

¹² Júnior, E. N. S.; Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Souza, M. C. B. V. S.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. *F. J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635.



Esquema 4: Síntese de derivados triazólicos da *nor* β -lapachona.¹²

Os cinco compostos triazólicos demonstrados no **Esquema 4** juntamente com o precursor azido **21** foram utilizados para a realização de testes de citotoxicidade *in vitro* contra seis linhagens de células neoplásicas: SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (colón), MDAMB-435 (melanoma), HL-60 (leucemia), PC-3 (próstata) e B-16 (melanoma murino). Os testes se baseiam na relação das concentrações que induziam a inibição de 50% do crescimento das células tumorais (IC50), e a grande maioria destes compostos apresentaram uma citotoxicidade de alta a moderada, expressando valores de IC50 entre 0,43 e 9,48 μM , segundo os critérios apresentados pelos autores que indicavam citotoxicidade alta ($\text{IC } 50 < 2 \mu\text{M}$), moderada ($2 \mu\text{M} < \text{IC } 50 < 10 \mu\text{M}$) ou inativa ($\text{IC } 50 > 10 \mu\text{M}$).¹²

1.2 Quinonas

As quinonas estão presentes em todos os organismos vivos e estão associadas a importantes mecanismos de geração de energia celulares, vitais para os diferentes seres, nas chamadas vias metabólicas de fosforilação oxidativa e fotofosforilação, que respondem pela geração de ATP.¹³

¹³ Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman; 4^a Ed 2004.

As quinonas são dicetonas que se caracterizam pelos esqueletos carbônicos contendo anéis aromáticos, formando os sistemas quinonoídicos. Estes sistemas são identificados de acordo com o tipo de sistema aromático em: benzoquinona – anel benzênico; naftoquinona – anel naftalênico; e antraquinona – anel antracênico. Em função também das orientações das carbonilas nos sistemas quinonoídicos, são caracterizados os isômeros pelas posições 1,2 ou *orto*-quinonoídico, 1,4 ou *para*-quinonoídico, com separação entre as carbonilas por dois carbonos, e o 2,6 quinonoídico (**Figura 2**).¹⁴

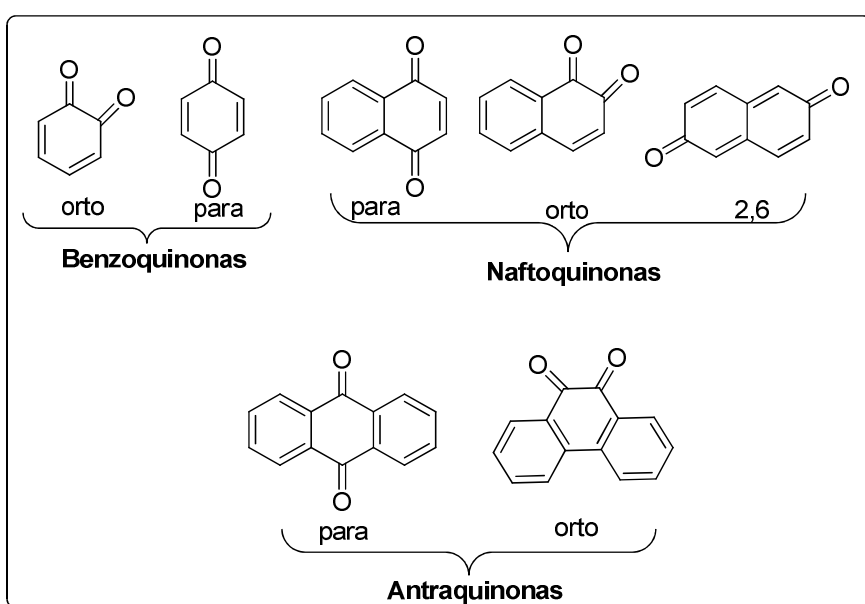


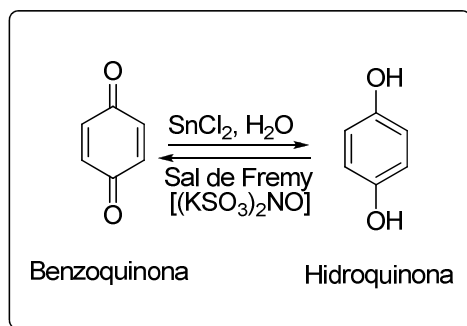
Figura 2: Estruturas básicas das quinonas.¹⁴

1.2.1 Benzoquinonas

As quinonas apresentam a importante propriedade de oxirredução. Em um processo sintético simples, as benzoquinonas se reduzem facilmente a hidroquinonas e se oxidam também com facilidade voltando a quinonas, como pode ser observado no **Esquema 5**. A benzoquinona se reduz com SnCl_2 , formando a

¹⁴ Gleicher, G. J.; Church, D. F.; Arnold, J. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2403.

hidroquinona que, em seguida, pode se oxidada usando o sal de Fremy [nitroso-dissulfonato de potássio, $(\text{KSO}_3)_2\text{NO}$].¹⁵



Esquema 5: Oxirredução da benzoquinona.¹⁵

Como descrito anteriormente, uma das mais importantes funções metabólicas das quinonas está diretamente ligada aos processos de geração de ATP, pelas vias de fosforilação oxidativa e fotofosforilação. As quinonas relacionadas à fosforilação oxidativa são as ubiquinonas (benzoquinona) nas células eucarióticas e menaquinona (naftoquinona) nas células procarióticas (**Figura 3**). Já a fotofosforilação está relacionada à fotossíntese na plastoquinona (benzoquinona), encontrada nos cloroplastos das plantas. Estas quinonas apresentam estruturas que são lipossolúveis e, por isso, migram entre as membranas dos cloroplastos e mitocôndrias, o que permite o transporte, por processos de oxirredução, de elétrons associados às partes internas e externas das membranas.¹³

¹⁵ Mc Murry, J. *Química Orgânica*. 4ª Ed., LTC, Rio de Janeiro, 1997, 2, p. 358.

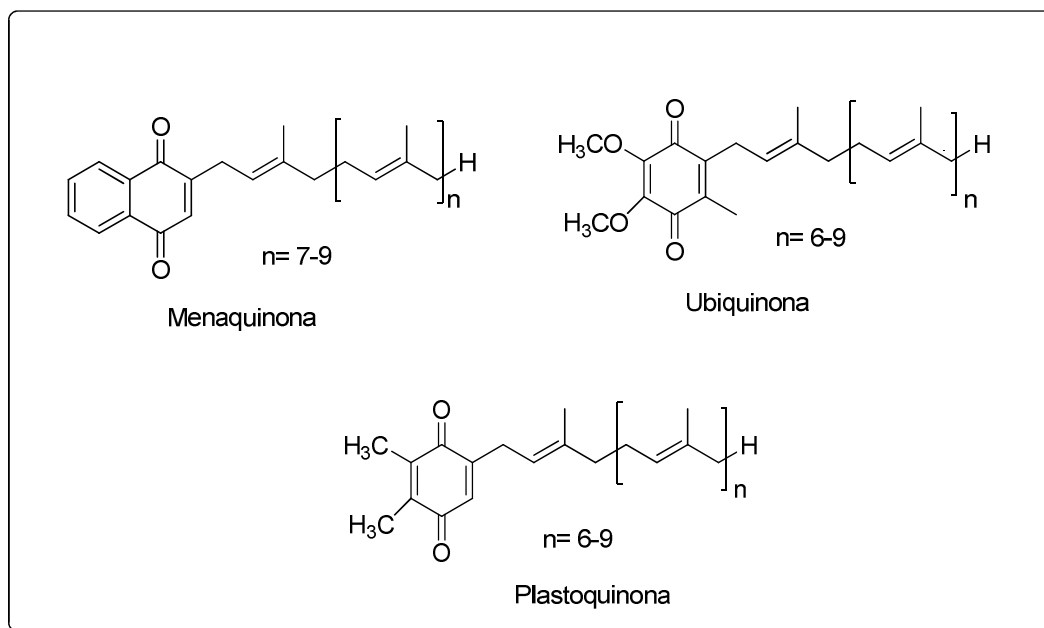
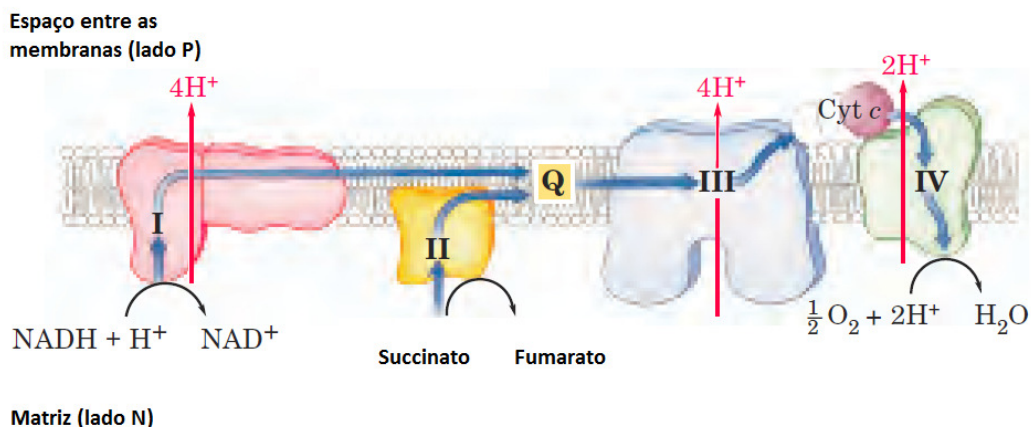


Figura 3: Estruturas da ubiquinona, menaquinona e plastoquinona. "n" se refere aos diferentes números de isoprenóides destas estruturas que variam de acordo com o organismo vivo.¹³

A cadeia respiratória de células eucarióticas se resume em uma sequência de quatro complexos enzimáticos (**I, II, III e IV**), que transferem os elétrons ao longo das membranas mitocondriais, gerando a redução do oxigênio à água (**Esquema 6**). A cadeia se inicia com fontes primárias de elétrons; no complexo I, a dinucleotídeo de adenina nicotinamida (NADH) transfere os elétrons para a ubiquinona (Q) e no complexo II o succinato é quem realiza a transferência eletrônica para a ubiquinona (Q). Em seguida, o complexo III transfere elétrons da ubiquinona para o citocromo c e o complexo IV completa a transferência do citocromo c para o oxigênio, reduzindo-o à água (**Esquema 6**).¹³



Esquema 6: Complexos enzimáticos da cadeia respiratória.¹³

A ubiquinona ao doar dois elétrons fica em sua forma oxidada e possibilita a reativação dos complexos I e II, gerando um processo contínuo que é a cadeia de transferência de elétrons. No entanto, algumas alterações celulares podem gerar as chamadas “espécies reativas do metabolismo do oxigênio” (ERMO) que são o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (HO^{\cdot}). Quando este processo é potencializado recebe o nome de estresse oxidativo.¹⁶

O estresse oxidativo apresenta o radical hidroxila (HO^{\cdot}) como a espécie mais danosa, podendo reagir rapidamente com ácidos nucleicos ou com a membrana celular, alterando o DNA ou a permeabilidade da membrana. Se o dano não for reparado, pode levar a mutações genéticas ou a apoptose celular. Para diminuir este risco, as células possuem um conjunto de defesa e reparo, que consiste nos antioxidantes tocoferol e ascorbato, na glutatona, nas enzimas glutatona-redutase, superóxido-dismutase, catalase e glutatona-peroxidase.¹⁷ Quando este conjunto não é suficiente para controlar o processo de estresse oxidativo, são utilizados fármacos que auxiliam na ação de combate ao ERMO. Um exemplo de fármaco é uma benzoquinona sintética chamada Mito Q que apresenta em sua estrutura uma parte quinônica e uma ligação a um cátion lipofílico trifetilfosfônio (**Figura 4**), que aumenta

¹⁶ Ferreira, A. L. A.; Matsubara, L. S. *Rer. Ass. Med. Bras.* **1997**, 43, 61.

¹⁷ a) Fridovich, I. *J. Exp. Biol.* **1998**, 201, 1203. b) Abreu, F. C.; Ferraz, P. A. L.; Goulart, M. O. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 19.

sua permeabilidade na mitocôndria.¹⁸ Este fármaco apresenta como principal característica a atuação direta dentro do sistema mitocondrial, diminuindo possíveis danos do estresse oxidativo diretamente em sua fonte.

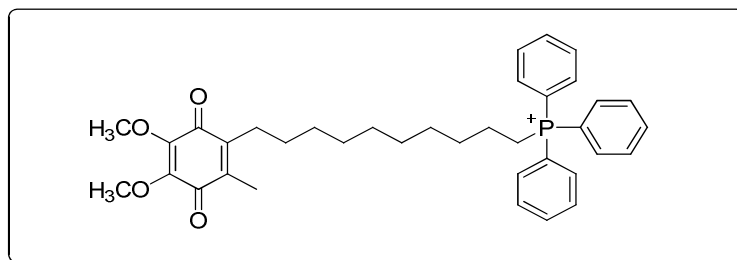


Figura 4: Estrutura do MitoQ.¹⁸

1.2.2 Antraquinonas

As antraquinonas possuem em suas estruturas muitas conjugações que conferem a elas a característica de serem coloridas e por isso utilizadas como corantes.¹⁹ Os corantes naturais têm apresentado um maior interesse em sua utilização por serem menos tóxicos que os sintéticos, o que é de grande importância quando aplicados como aditivos em alimentos.²⁰ Entre estas antraquinonas naturais, usadas como corantes, destacam-se alizarina, purpurina e rubiadina, extraídas da planta *Rubia tinctorum L.* e o ácido carmínico, extraído da fêmea da cochonilha *Dactylopius coccus Costa* (Figura 5).²¹

¹⁸ Smith, R. A. J.; Murphy, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1201*, 96.

¹⁹ a) Lee, Y. H.; Pavlostathis, S. G. *Water Res.* **2004**, *38*, 1838. b) Henkel AG & Co. KGaA. Patent De 102010038404A1, **2011**. c) Salvin, V. S. *J. Amer. Ass. Text. Chem. Colo.* **1972**, *4*, 225.

²⁰ http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/247.pdf (acessado em 16/12/2011).

²¹ a) Onal, A.; Demir, B. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 1449. b) Valianou, L.; Karapanagiotis, I.; Chrystoulakis, Y. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 2175.

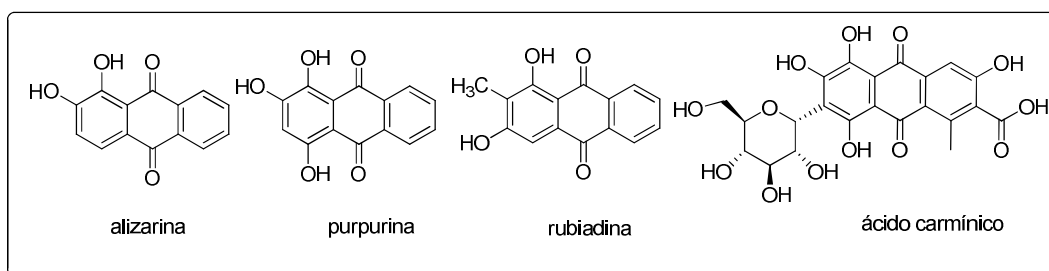


Figura 5: Estruturas da alizarina, purpurina, rubiadina e ácido carmínico.²¹

Outro grupo importante de antraquinonas são as antraciclina representantes de uma classe de quinonas antibióticas provenientes de culturas de fungos *Streptomyces*, de onde são extraídas duas importantes antraquinonas (**Figura 6**): a daunorubicina e a adriamicina, com atividade contra o sarcoma 180, o carcinoma ascítico de Ehrlich e outros tipos de carcinoma.²²

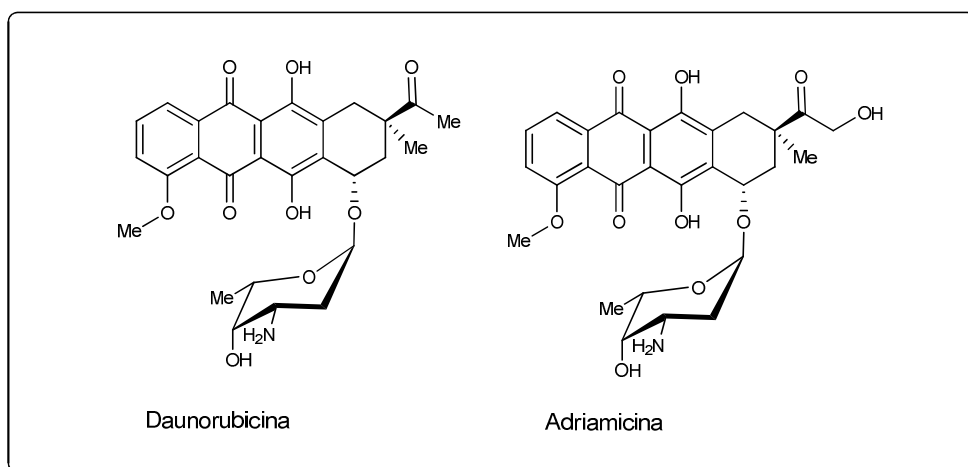


Figura 6: Estruturas da Daunorubicina e Adriamicina.²²

²² a) Acton, E. M.; Tong, G. L.; Masher, C. W.; Smith, T. H.; Heny, D. W. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 922.; b) Kurylowicz, W. *Antibióticos: Uma revisão Crítica*, Edufpe: Recife, **1981**.

1.2.3 Naftoquinonas

As naftoquinonas são encontradas em plantas, bactérias, fungos, algas, protozoários e animais,¹³ e dependendo do tipo de organismo apresenta atuações diferentes. Um exemplo disso é a menaquinona que em procariontes está relacionada à respiração celular e em eucariotes pertence ao grupo de compostos da vitamina K (**Figura 7**), como as vitaminas K₁(filloquinona) e K₂ (menatetrona), que no corpo humano estão associadas ao processo enzimático de coagulação sanguínea.²³

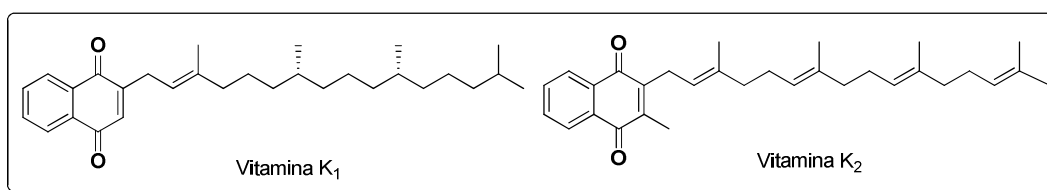


Figura 7: Estruturas das vitaminas K₁ e K₂.¹⁶

As bactérias procarióticas utilizam a vitamina K₂ no processo de transporte de elétrons na respiração celular aeróbia e anaeróbia. Em especial, as bactérias Gram-positivas, como a *Mycobacterium tuberculosis*, apresentam a vitamina K₂ como intermediária receptora de dois elétrons em um conjunto de proteínas transportadoras, em um sistema que envolve as enzimas NADH desidrogenase I e II, succinimida desidrogenase e o complexo citocromo *bc*₁ que, concomitantemente com a enzima ATP sintetase, gera a síntese de ATP.²³ Os receptores de elétrons no sistema de respiração celular apresentam a característica de se reduzirem, com o recebimento dos elétrons e em seguida se oxidarem, transferindo os elétrons, em um sistema cíclico, semelhante ao da ubiquinona em células eucariotas.

Alguns fármacos que apresentam em sua estrutura o núcleo naftoquinona têm ação direta na cadeia respiratória de alguns organismos patogênicos, bloqueando o processo de transporte de elétrons e agindo competitivamente no lugar das menaquinonas (vitamina K). Um exemplo de fármaco é a atovaquona (**Figura 8**) que interfere no complexo citocromo *bc*₁ recebendo os elétrons e interrompendo o

²³ Kurosu, M.; Begari, E. *Molecules* **2010**, *15*, 1531.

processo.²⁴ Este fármaco é utilizado no tratamento de malária (*Plasmodium falciparum*), pneumonia (*Pneumocystis carini ejivorecii*) e toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*).²⁵ Outro exemplo é um pró-fármaco, o acequinocil, utilizado no combate de ácaros em plantas ornamentais. Ele é ativado ao ser desacetilado pelo metabolismo do ácaro e ao ser ativado age no complexo do citocromo *bc₁*, interrompendo o processo respiratório do ácaro.²⁶

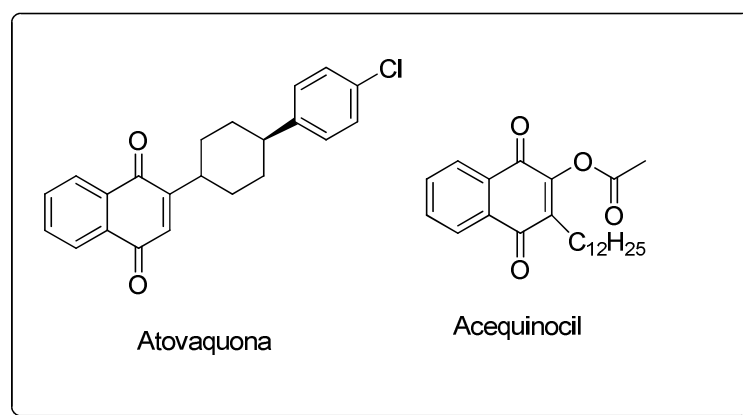


Figura 8: Estruturas da atovaquona e do acequinocil.^{25,26}

Outra naftoquinona da qual têm sido apresentados importantes estudos de sua atividade biológica é o lapachol (2-hidroxi-3-(3-metilbutenil)-1,4-naftoquinona) (**Figura 9**). Semelhante em sua estrutura à vitamina K₂, apresenta uma cadeia lateral isoprenóide na posição 3.

O lapachol (**23**) é encontrado em plantas das famílias *Bignoniaceae*, *Verbenaceae* e *Proteaceae*, em maior quantidade nas famílias das *Bignoniaceae*, particularmente no gênero *Tabebuia* (*Tecoma*), se destaca a espécie *Tabebuia avellanedae*, que é conhecida como Ipê Roxo.²⁷

O lapachol (**23**) apresenta atividade contra tumores sólidos, o carcinossarcoma Walker-256 e um dos seus derivados glucosilados, [2-(3-metil-2-

²⁴ Kess, J. J.; Lange, B. B.; Mertbitz-Zahradnik, T.; Hill, P.; Meunier, B.; Palsdottir, H.; Hunte, C.; Meshilk, S.; Trumpower, B. L. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 31312.

²⁵ Hughes, L. M.; Lanteri, C. A.; O'Neil, M. T.; Johnson, J. D.; Gribble, G. W.; Trumpower, B. L. *Mol. Bioch. Paras.* **2011**, *177*, 12.

²⁶ Caboni, P.; Sarais, G.; Melis, M.; Cabras, M.; Cabras, P. *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 6700.

²⁷ Steiner, J.; Khalaf, H.; Rimpler, M. *J. Chrom. A.* **1995**, *693*, 281.

buteil)-3-(tetraacetil-β-*D*-glucopiranosiloxi)-1,4-naftoquinona] (2), apresenta atividade contra as células de leucemia linfocítica P-388 testada em rato.²⁸

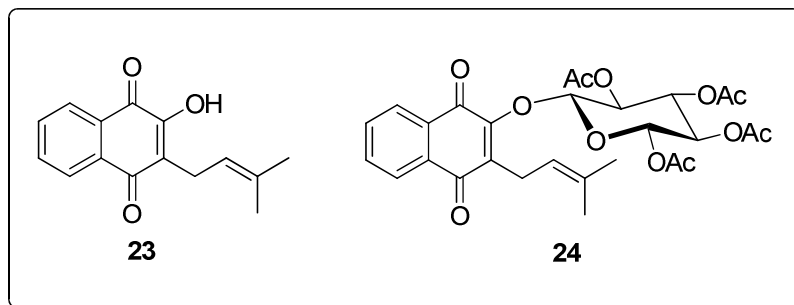


Figura 9: Estruturas do lapachol (23) e o derivado glucopiranoíla do lapachol (24).²⁷

Os promissores resultados do lapachol contra tumores geraram a evolução para ensaios clínicos, onde pacientes neoplásicos apresentaram a diminuição dos tumores em 30% dos casos, mas outros estudos indicaram o agravamento do quadro dos pacientes apresentando outros problemas como distúrbios gastrointestinais, anemia e aumento do tempo de coagulação sanguínea. Estes efeitos estavam associados às elevadas doses do fármaco necessárias ao tratamento do tumor.²⁹ Atualmente, a comercialização do lapachol é feita pelo LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco), em cápsulas de 250 mg.³⁰

Yamashita e colaboradores³¹ isolaram outros compostos extraídos da espécie *Tabebuia avellanedae* que têm apresentado interesse no estudo de células tumorais, como a β-lapachona (25) e os compostos 26 e 27 que têm satisfatória atividade contra células tumorais (**Figura 10**).

²⁸ Linardi, M. C. F.; Oliveira, M. M.; Sampaio, M. R. P. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1159.

²⁹ a) Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B.V. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407; b) Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Miraglia, M. C. M.; Mesquita, A. A. L.; Zani, C. L.; Ferreira, D. T.; Maia, J. G. S. *Quim. Nova* **1990**, *13*, 302.

³⁰ www.lafepe.pe.gov.br/LAFEPE/medicamentos/antineoplasticos/lapachol.html. (acessado em 16/12/2011).

³¹ Yamashita, M.; Kaneko, M.; Iida, A.; Tokuda, H.; Nishimura, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6417.

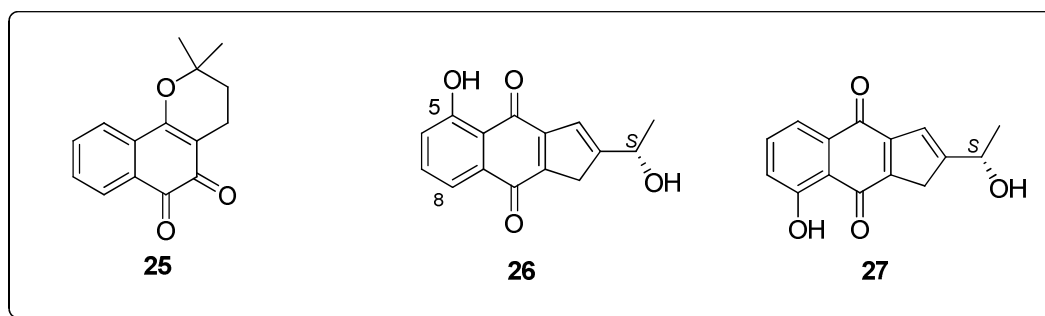


Figura 10: Estruturas de compostos extraídos da planta *Tabebuia avellanedae*.³¹

O estudo de Yamashita e colaboradores³² revelou que os compostos **26** e **27** apresentaram bons resultados para os tumores humanos tipo PC-3 (próstata), A549 (pulmão) e MCF-7 (mama), e citotoxicidade baixa em células normais do tipo Fd (pele), Hc (fígado), MPC-5 (pulmão) e IE (cólón). O maior destaque foi do composto **(S)-26** que apresentou potente atividade antiproliferativa contra as três linhas de células tumorais (0,14-0,78 μM), que era semelhante à mitomicina (0,14-0,96 μM), usada como controle. A β -lapachona (**2**) apresentou um resultado com valores maiores (1,13-9,96 μM) em sua ação antitumoral. Outro destaque do composto **26** foi a citotoxicidade em células normais inferior à mitomicina (**26**: 3,36-54,5 μM ; mitomicina: 0,56-1,46 μM). Outra interessante característica apresentada neste estudo foi a relação do substituinte OH das naftoquinonas nas posições C-8 e C-5 e a atividade antimicrobiana dos enantiômeros dos compostos **26** e **27**. Foi verificado, conforme a **Tabela 1**, que os enantiômeros do composto **26** apresentaram maior atividade antimicrobiana que os enantiômeros do composto **27**, destacando que o substituinte OH na posição C-5 possui uma maior atividade antimicrobiana que na posição C-8.

³² Yamashita, M.; Kaneko, M.; Tokuda, H.; Nishimura, K.; Kumeda, Y.; Iida, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6286.

Tabela 1: Resultados dos enantiômeros dos compostos **26** e **27** em atividade antimicrobiana.³²

	(S)-26	(R)-26	(S)-27	(R)-27	^c Penicilina Gc	^c Anfotericina Bc
<i>Bacillus subtilis</i> NBRC3134	0,78	0,78	1,56	1,56	0,39	NT
<i>Staphylococcus aureus</i> NBRC13276	3,13	3,13	6,25	6,25	0,39	NT
<i>Bacillus mycoides</i> ATCC 11778	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56	NT
<i>Candida albicans</i> NBRC1060	25	25	25	25	NT	1,56
<i>Cryptococcus albidus</i> NBRC0378	1,56	1,56	1,56	1,56	NT	1,56
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> NBRC10114	3,13	3,13	3,13	3,13	NT	0,78
<i>Aspergillus fumigatus</i> NBRC4400	12,5	12,5	25	25	NT	1,56
<i>Penicillium expansum</i> NBRC8800	25	25	50	50	NT	1,56

^a Valores representam uma concentração inibitória mínima de crescimento, MIC (µg/mL)

^b NT não testado.

^c Substância de controle positivo.

1.2.4 Síntese de Quinonas

As quinonas podem ser sintetizadas por meio da reação química entre grupos aromáticos e agentes oxidantes. Alguns dos principais oxidantes utilizados são CAS [sulfato de cério (IV) amoniacal],³³ CAN [nitrato de cério (IV) amoniacal],^{34,35} PCC (cloro cromato de piridínio),³⁶ NBS [*N*-bromossuccinimida],³⁷ e dicromato de sódio.³⁸ No **Esquema 7**, são apresentados alguns exemplos de síntese de quinonas.

³³ Carrijo, R. M. C.; Romero, J. R. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 331.

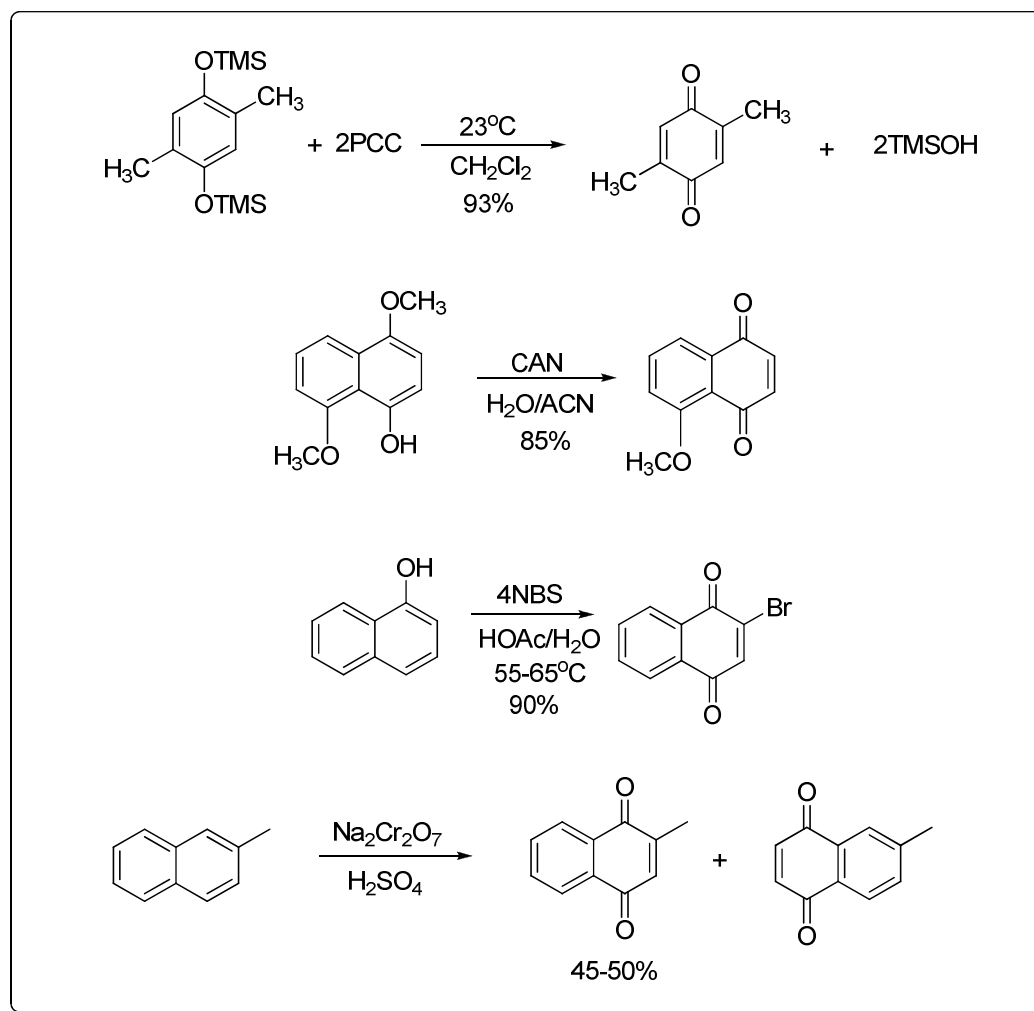
³⁴ Parker, K. A.; Sworin, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3218.

³⁵ Hannan, R. L.; Barber, R. B.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2153.

³⁶ Willis, J. P.; Gogins, K. A. Z.; Miller, L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3215.

³⁷ a) Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305; b) Jung, M. E.; Hagenah, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5359; c) Jung, M. E.; Hagenah, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889.

³⁸ Eremin, D. V.; Petrov, L. A. *Russ. J. App. Chem.* **2011**, *84*, 988.

Esquema 7: Reações de produção de quinonas.³⁶⁻³⁸

1.3 Compostos 1,2,3-Triazólicos

Triazóis são compostos de origem sintética por não ocorrerem indicação de serem encontrados na natureza.³⁹ São heterocíclicos aromáticos (**Figura 11**) formados por anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio, com orientação nas posições 1,2,3 ou nas posições 1,2,4 do sistema cíclico.

³⁹ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.

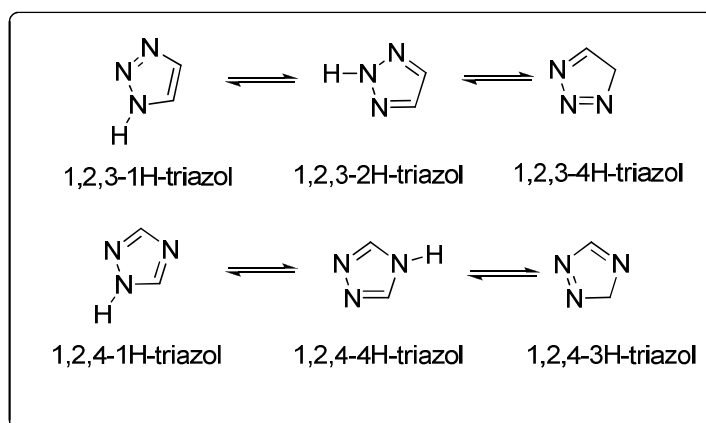


Figura 11: Estrutura geral de anéis triazólicos e seu equilíbrio tautomérico.³⁹

Os triazóis são quimicamente estáveis em diversas condições reacionais, como por exemplo, em presença de compostos oxidantes, redutores e ou hidrolíticos, e têm uma polaridade intermediária com um momento dipolar de aproximadamente 5 D.⁴⁰

Compostos com núcleos triazólicos apresentam aplicações em diferentes áreas de pesquisa, desde novos materiais, fármacos e estudos biológicos. Alguns fármacos podem ter ação antiviral (ribavirina, **28**), antifúngica (fluconazol, **29**), inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica, **30**) e antiepilética (rufinamida, **31**),

Figura 12.^{39,41}

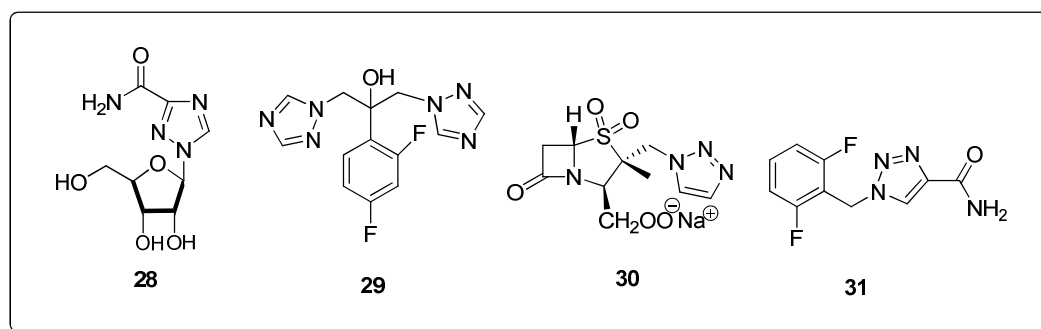


Figura 12: Compostos triazólicos farmacologicamente ativos.^{39, 41}

⁴⁰ Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.

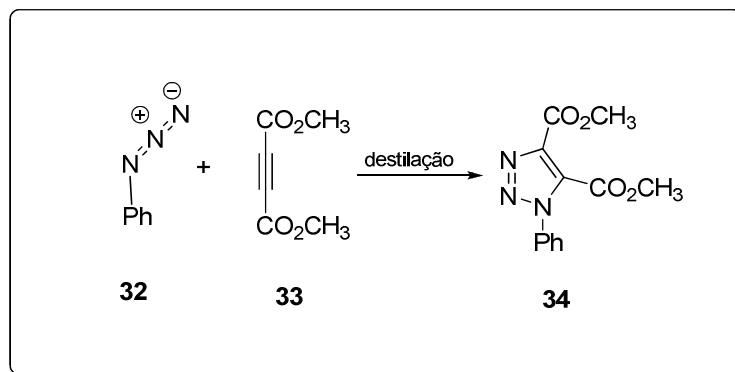
⁴¹ Mudd, W.H.; Stevens, E. P.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229.

Os compostos 1,2,3-triazólicos têm despertado interesse farmacológico por serem bioisómeros de compostos que já são muito estudados, como os sistemas 1,2,4-triazólico, tetrazólico e imidazólico, que apresentam um grande número de atividades farmacológicas, tais como antifúngica, antidepressiva, antiviral, antitumoral e anti-hipertensiva.^{39,42}

1.3.1 Síntese de Compostos Triazólicos

1.3.1.1 A reação de cicloadição 1,3 dipolar

As reações de síntese de compostos triazólicos mais frequentemente relatadas pela literatura se baseiam nas reações de cicloadição 1,3 dipolar, por sua simplicidade sintética.³⁹ A primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar foi realizada por Arthur Michael,^{39,40,43} em 1893, entre fenil-azida (**32**) e acetilenodicarboxilato de metila (**33**), **Esquema 8**.



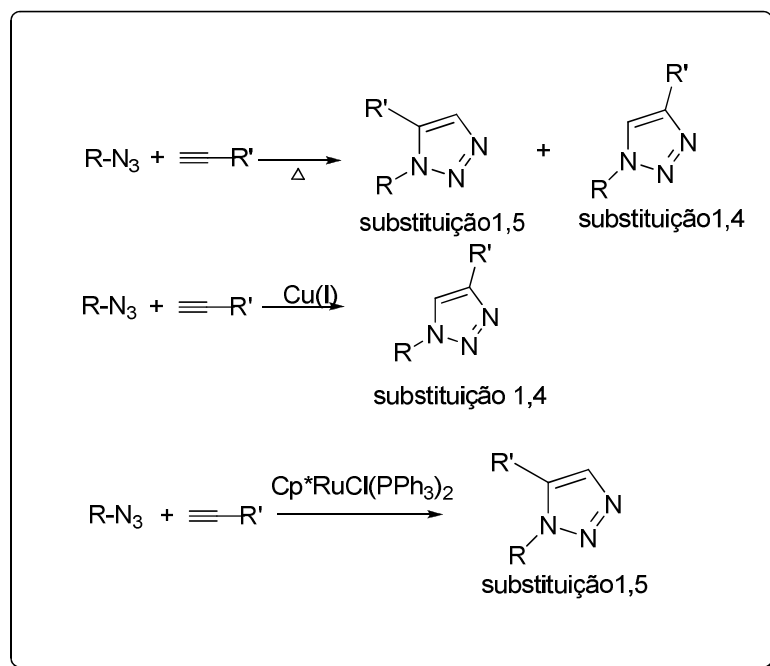
Esquema 8: Primeira reação de cicloadição entre fenilazida e alcino substituído.³⁹

⁴² Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207.

⁴³ Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.

A reação de cicloadição 1,3-dipolar envolve seis elétrons, sendo quatro elétrons do 1,3-dipolo, que podem atuar como eletrófilo ou nucleófilo, no caso a azida (dipolo), e os outros 2 elétrons do sistema π do alcino, dipolarófilo, para gerar ciclos de 5 membros, os 1,2,3-triazóis. Os orbitais de fronteira do dipolo e dipolarófilo podem apresentar diferentes formas de combinação $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ ou $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolo}}$, ou ainda, por combinação de orbitais por similaridade de energias.³⁹

As reações de cicloadição entre alcinos e azidas são de fácil execução, pois envolvem um simples aquecimento desta mistura. Os alcinos simétricos permitem a geração de um isômero com alto rendimento, em contrapartida, a reação usando alcino assimétrico gera dois isômeros nas posições 1,4 ou 1,5 do anel 1,2,3-triazólico, indicando uma baixa regioseletividade.⁴⁴ O substituinte na posição **1** é originado do composto azido e os substituintes nas posições **4** ou **5** vêm do alcino terminal, conforme o **Esquema 9**.

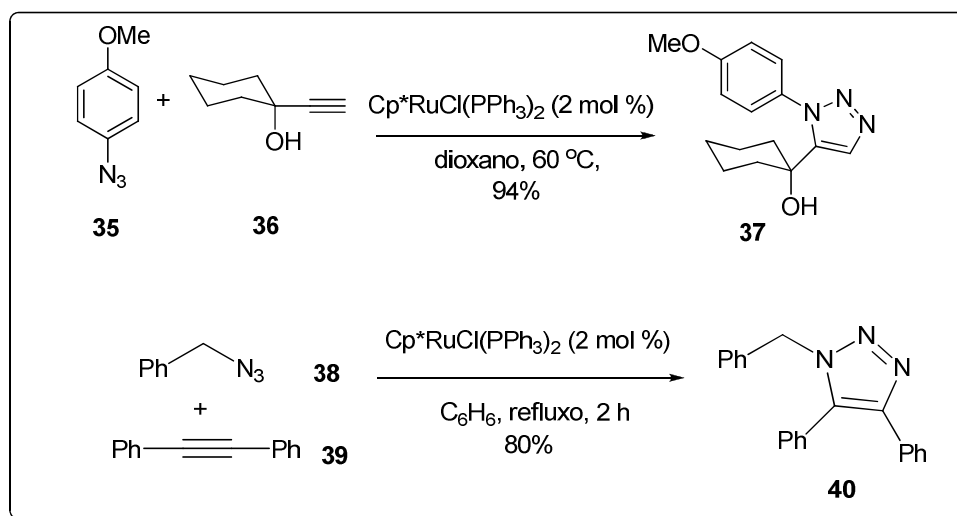


Esquema 9: Reações de cicloadição 1,3-dipolar.⁴⁴

⁴⁴ Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.

As reações de cicloadição 1,3-dipolares foram muito estudadas por Huisgen que colaborou para o desenvolvimento desta técnica.⁴⁵ A necessidade de elevadas temperaturas para a formação de um grande número de triazóis e a baixa regioselectividade desta reação limitaram seu uso, mas os estudos dos grupos de pesquisa de Sharpless e Meldal^{40,46} introduziram o uso de catálise com cobre (I), permitindo um aumento na velocidade da reação em 7 ordens de grandeza para a síntese de compostos triazólicos, o que possibilitou a orientação regioselectiva na posição 1,4 e elevado rendimento, contribuindo para uma maior aplicação desta metodologia em síntese.

Mais recentemente, Sharpless e colaboradores⁴⁷ desenvolveram um método utilizando um catalisador de rutênio (**Esquema 10**) para o desenvolvimento da orientação 1,5 do núcleo triazólico, composto **37**. Em todos estes métodos de formação de compostos 1,2,3-triazólicos, o uso mais comum é de alcinos terminais e compostos azido, que podem ser primários, secundários ou terciários. O catalisador de rutênio tem permitido o uso de alcinos que não são terminais (composto **39**) com bons rendimentos.



Esquema 10: Síntese de composto com orientação 1,5 do anel triazólico e uso de alcinos não terminais, na reação catalisada por rutênio II.⁴⁷

⁴⁵ Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 613.

⁴⁶ a) Kolb, H. C. M.; Finn, G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004; b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

⁴⁷ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.

1.3.1.2 Conceito de Reação Click

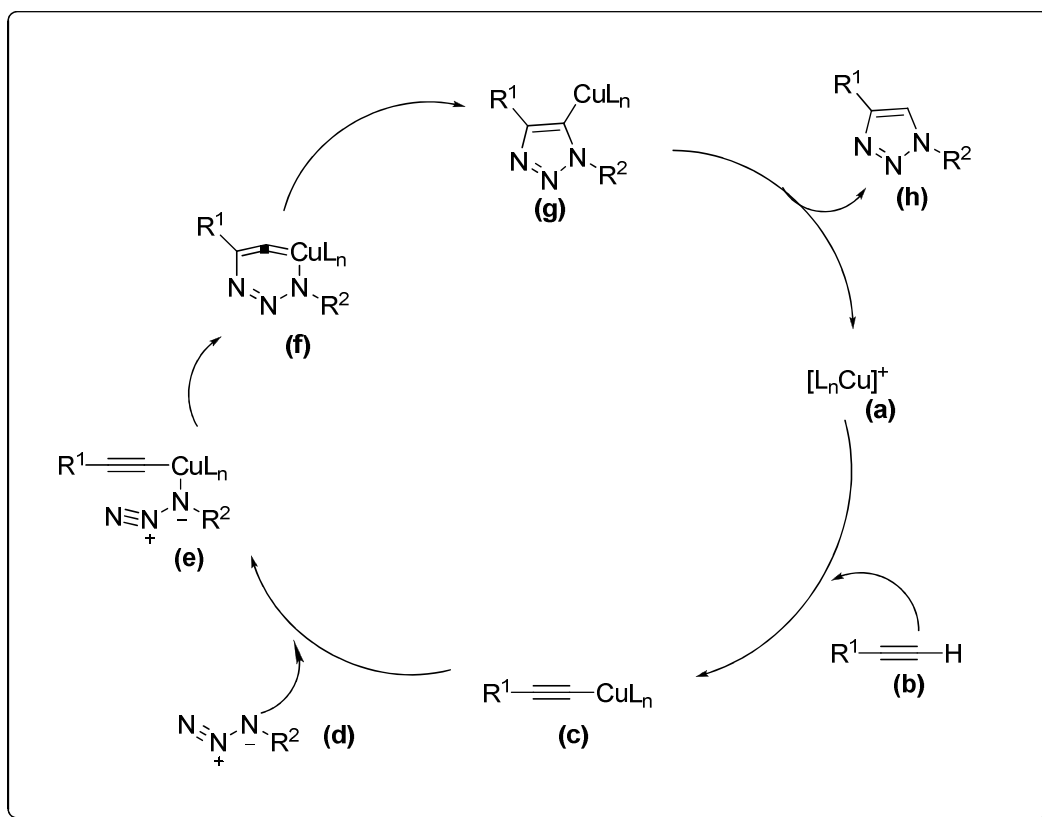
Sharpless,^{46a} em 2001, propôs uma nova abordagem na forma de realizar as sínteses, considerando o rendimento das reações e a preocupação ambiental com o que é gerado nas reações químicas. Ele considerava que as reações deveriam ser modulares, de elevado rendimento, gerar subprodutos inofensivos que podem ser facilmente removidos, que ocorresse em condições simples, com o uso mínimo de solvente ou de solventes que não sejam danosos (como a água), e ser de fácil extração e obtenção do produto. Além disso, os reagentes devem estar prontos para o uso, sem necessidade de etapas de purificação. Estas são chamadas de Reações Click. As reações que se enquadram nestes critérios são de três classes:

- 1) abertura nucleofílica de estruturas eletrofílicas rígidas (por exemplo, epóxidos e aziridinas);
- 2) reações brandas de condensação de compostos carbonílicos (por exemplo, hidrazonas e oximas dos aldeídos);
- 3) reações do cicloadição.

As reações de formação de triazóis utilizando Cu(I) se enquadram nesta última categoria e são normalmente consideradas como reação click, podendo ser utilizadas nos mais diferentes meios reacionais, devido à estabilidade dos produtos.

O mecanismo das reações catalisadas por Cu(I) (**Esquema 11**)⁴⁸ tem início com o Cu(I) (**a**) ligando-se ao alcino terminal (**b**), formando o acetileno de cobre (**c**), que reage com a azida (**d**), originando o intermediário (**e**). Após uma cicloadição, obtém-se um metalo-ciclo (**f**), que após uma eliminação redutiva gera o intermediário (**g**), possibilitando a regeneração do catalisador ligante (**a**) e a formação do anel triazólico (**h**).

⁴⁸ Rostovtsev, V.V.; Green, G. L.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.



Esquema 11: Mecanismo da reação de cicloadição entre alcino e azida catalisada por Cu(I).⁴⁸

O Cu(I) é utilizado nas reações, normalmente, na forma de haletos, sulfatos e acetatos, ou pode ser gerado *in situ*, com o uso de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ e algum agente redutor, como ascorbato de sódio, trifenilfosfina, ácido ascórbico,⁴⁹ TCEP (tris(2-carboxil-etil)fosfina),⁵⁰ além de cobre metálico (fio, pó ou nanopartícula)⁵¹ com ou sem a adição de sulfato de Cu(II).

Dependendo da solubilidade, pode ser usado $[Cu(CH_3CN)_4]PF_4$,⁵² $[Cu(EtO)_3P]I$,⁵³ $[Cu(CH_3CN)_4]OTf$ ou $Cu(OAc)_2$.⁵⁴ Esta reação é compatível com uma

⁴⁹ Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686.

⁵⁰ Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497.

⁵¹ a) Deiters, A.; Schultz, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1521.; b) Wan, Q.; Chen, J.; Chen, G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8244.

⁵² Thomas, J. R.; Liu, X.; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12434.

⁵³ Zhang, G.; Fang, L.; Zhu, L.; Sun, D.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 426.

⁵⁴ Kaleta, Z.; Egyed, O.; Soo's, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2228.

grande variedade de solventes como: água, THF (tetraidrofurano),⁵⁵ DMSO (dimetilsulfóxido), diferentes alcoóis, dioxano, DMF (dimetil formamida), tolueno, piridina, entre outros, conforme a solubilidade dos compostos envolvidos na reação.⁴⁰ Em alguns casos, são utilizadas bases como DIPEA (diisopropil-etil-amina),⁴⁴ DBU (1,8-diazo-bicíclico[5,4,0]-undec-7-eno), PrNH₂, iPr₂NH, lutidina, piridina e Et₃N. O Cu(I), normalmente disperso em solução, pode também ser suportado em catalisadores de zeólitas.⁵⁶ O uso de ligantes associados ao Cu(I) permite a estabilização contra as reações de desproporcionamento e oxidação do Cu(I), permitindo uma maior atividade catalítica e, em reações envolvendo ligantes quirais, permite a orientação de sínteses assimétricas.⁵⁷ As reações podem ocorrer em temperatura ambiente ou com aquecimento. O uso de micro-ondas nas reações que envolvem aquecimento pode ocorrer em minutos,⁵⁸ já as que ocorrem com a associação de micro-ondas e ultrassom podem ser ainda mais rápidas.⁵⁹

No estudo de Bock e colaboradores na síntese do triazol **41** (**Figura 13**),⁶⁰ um composto calix[6]areno com vários grupos azido originalmente ligados à estrutura, foi verificado que o alcino ligado ao catalisador não apresentou dificuldade em reagir. Já no caso em que o alcino estava ligado na estrutura principal do calixareno, o produto **42** não foi gerado.

⁵⁵ Englert, B. C. Bakbak, S.; Bunz, U. H. F. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5868.

⁵⁶ Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.

⁵⁷ Meng, J.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543.

⁵⁸ Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, S.; Boffa, L.; Cravotto, J.; *Nat. Prot.* **2010**, *5*, 607.

⁵⁹ Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A.; *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 13.

⁶⁰ Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

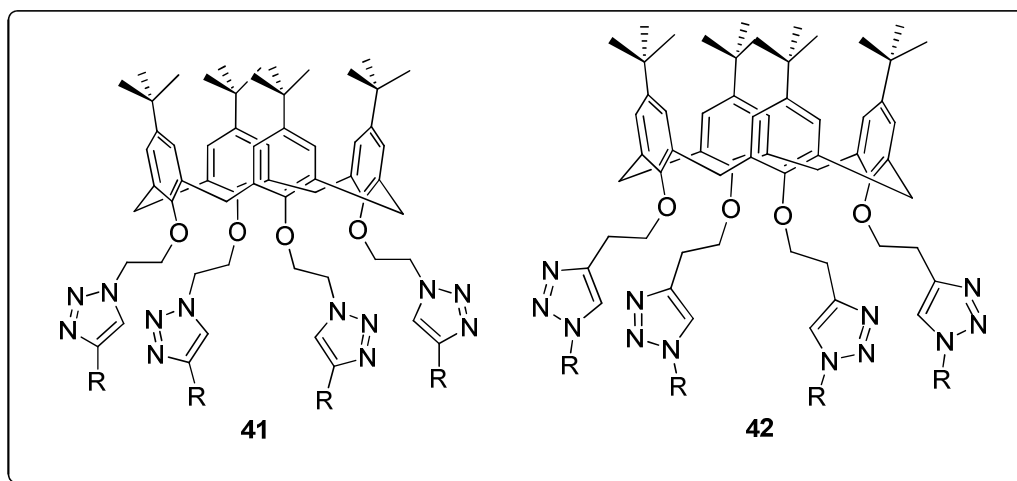
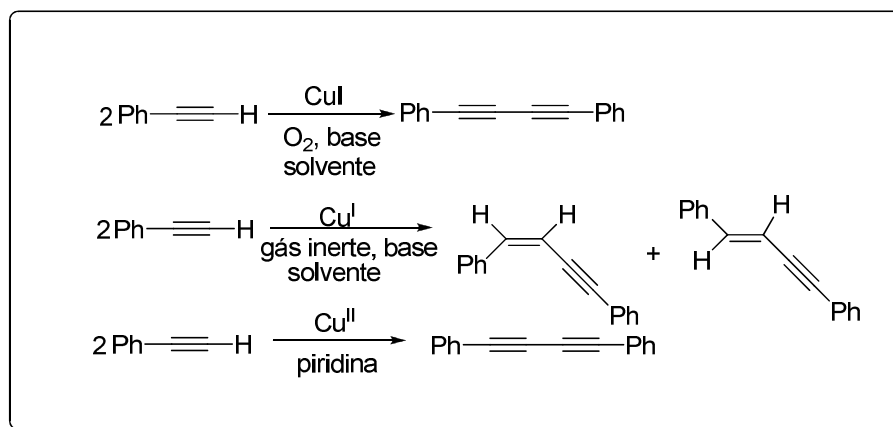


Figura 13: Síntese de compostos calixarenos **41** a partir de azido etil éteres catalisada por Cu(I), formando quatro triazóis simultaneamente com rendimento de 80%. O composto **42** não foi formado a partir de alcinos calixarenos.⁶⁰

Este fato do calixareno faz inferir que possivelmente um excesso de alcino pode saturar o sítio catalítico do Cu(I) não permitindo a aproximação do grupo azido e prejudicando a síntese de triazóis.

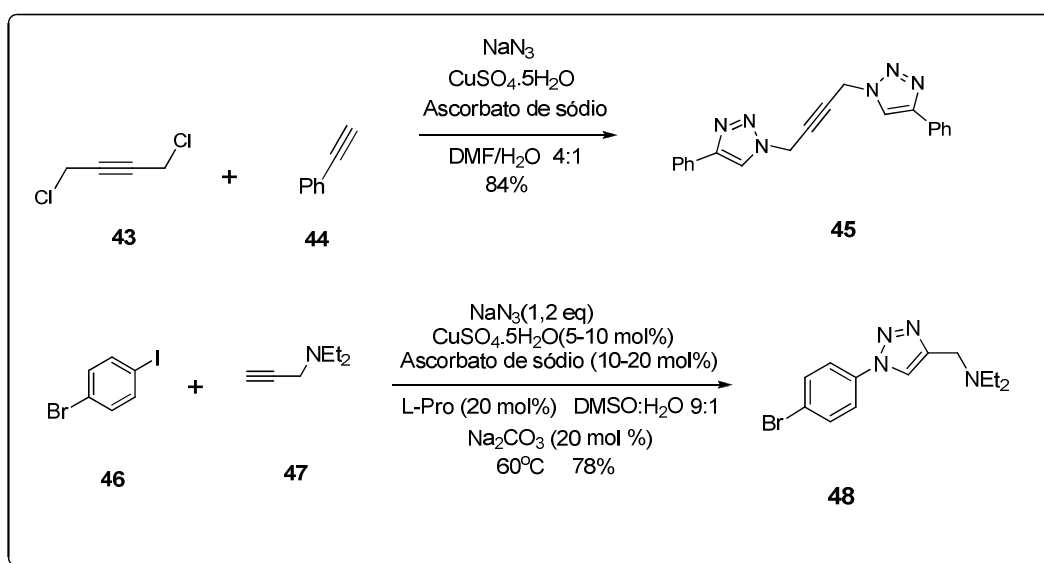
O **Esquema 12** ilustra outros exemplos de reações químicas em que o excesso de alcino prejudicou a síntese de triazóis e gerou subprodutos como o dímero do alcino.⁶¹



Esquema 12: Exemplos que ilustram que o excesso de alcino pode comprometer o rendimento da reação catalisada por Cu.⁶¹

⁶¹ Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.

A formação de compostos triazólicos originados de azidas de baixo peso molecular é dificultada pela instabilidade das azidas. Já as reações multicomponentes (*one pot*), apresentam a vantagem de geração de azido compostos com menor probabilidade de riscos operacionais. Ao realizar a mistura dos três componentes (**Esquema 13**), azida de sódio, 1,4-dicloro-2-butino (**43**) e fenil acetileno (**44**), à medida que ocorre a substituição nucleofílica do cloro pela azida, o catalisador de Cu(I) promove a produção do di-triazol **45**. Este processo apresenta a vantagem de não necessitar de purificação dos intermediários.⁶²

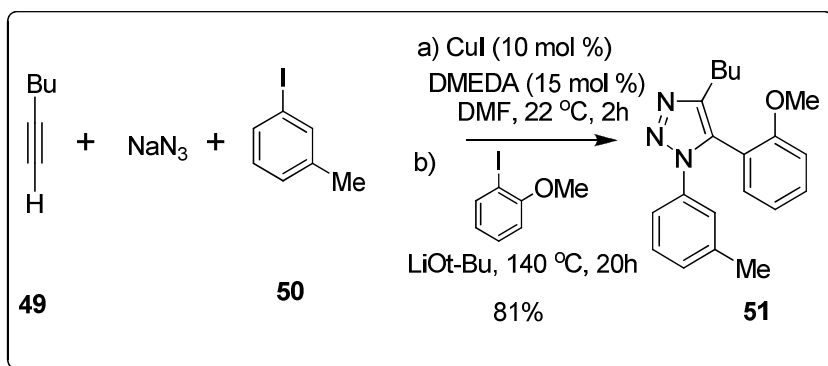


Esquema 13: Reações de ciclo adição 1,3-dipolar *one pot*.⁶²

Outra vantagem deste tipo de reação (*one pot*) é a possibilidade de a reação ocorrer seletivamente quando houver dois haletos diferentes em um mesmo composto. No **Esquema 13**, é apresentada a reação do composto 1-iodo-4-bromobenzeno (**46**) em que o iodo, por ser mais reativo que o bromo, tem prioridade na substituição pela azida, possibilitando assim, a manutenção do bromo no produto final **47** para ser utilizado em outra reação. Esse processo permite a economia de tempo e de solvente.

⁶² Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897.

Ackermann e colaboradores⁶³ propuseram a reação multicomponente (*one-pot*) para formação de compostos com orientação 1,4,5 em bons rendimentos, conforme o **Esquema 14**. Usando quatro componentes, sendo um alcino terminal (**49**), azida de sódio, um primeiro iodeto aromático (**50**) em presença de Cu(I) produziu o triazol com orientação 1,4. A adição posterior de outro iodeto em presença de uma base, *tert*-butóxido de lítio, possibilitou a conclusão da substituição na posição 5 (**51**).

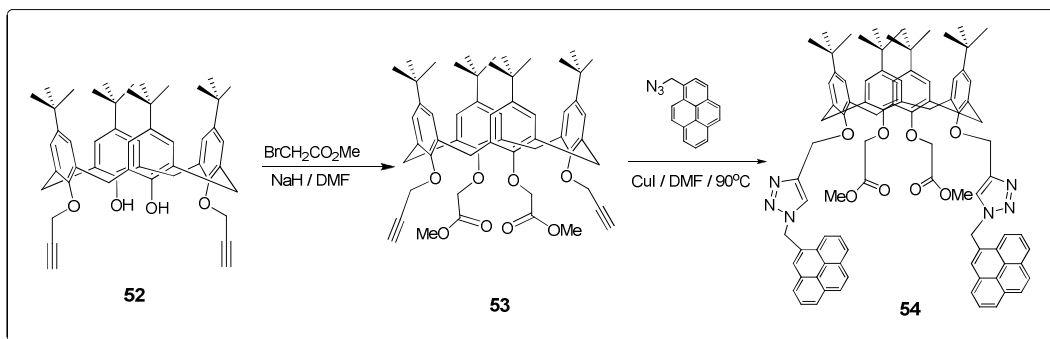


Esquema 14: Reação *one-pot* de quatro componentes.⁶³

Kim e colaboradores⁶⁴ descreveram um exemplo bem sucedido e interessante de uma reação de síntese de triazóis que envolvia grupamentos volumosos como um composto calixareno que apresenta propriedades como sensor de íons iodeto por fluorescência. A reação ocorre entre o composto **30** (**Esquema 15**), um diol propargílico derivado do *p-terc*-butilcalix(4)areno, inicialmente com alquilação por bromoacetato de metila na presença de NaH, formando o areno **53**, com um rendimento de 74%. A incorporação do grupo fluorescente pireno se dá via o alcino do areno **53** com o grupo azido pireno, em 2 h de reação e temperatura de 90 °C, em presença de iodeto de Cu(I) e DMF, produzindo o composto **54**.

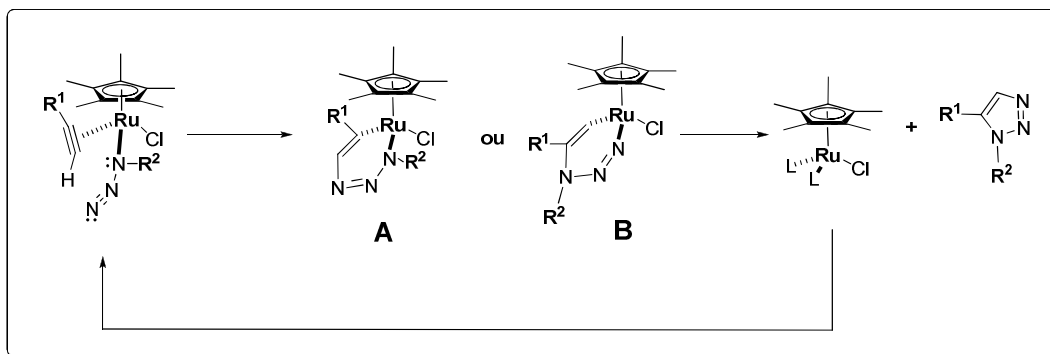
⁶³ Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.

⁶⁴ Kim, J. S.; Park, S.Y.; Kim, S. H.; Thuéry, P.; Souane, R.; Matthews, S. E.; Vicens, J.; *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2010**, *31*, 624.



Esquema 15: Síntese de sensor de íons iodeto.⁶⁴

As reações de cicloadição 1,3 dipolar catalisadas por Cu (I) geram triazóis de orientação 1,4. Sharpless e colaboradores⁴⁷ propuseram a substituição do catalisador Cu (I) para um catalisador de rutênio (II), o complexo $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, o que permitiu a formação regioseletiva do composto com orientação 1,5 dos substituintes, o que não era possível quando o catalisador é o Cu (I). O **Esquema 16** apresenta o mecanismo proposto pelos autores. A reação ocorre pela formação de um complexo de rutênio com a azida e o alcino, por meio de um acoplamento oxidativo, o que pode gerar um sistema cíclico de rutênio de seis membros **A** ou **B**. A geometria do complexo **A** é menos favorecida pelo efeito estérico dos grupos R^1 e R^2 em relação ao ligante pentametil ciclopentil, já a geometria do complexo **B** favorece um menor impedimento estérico. Os autores sugerem que a conformação de **B** é mais provável do que a de **A** e, portanto, **B** sofre uma eliminação reductiva liberando o produto 1,5- dissustituído triazólico.



Esquema 16: Representação do uso do complexo de Rutênio II na orientação 1,5.⁴⁷

Kummrow e Umbuzeiro⁶⁵ relataram possíveis ações mutagênicas de efluentes lançados nos rios, oriundos de indústrias têxteis, que apresentam um grupo de compostos triazólicos chamados pela sigla PBTA-(2-fenilbenzotriazóis), **Figura 14**. Tais indícios têm despertado a preocupação sobre os riscos ambientais destes compostos, sinalizando que os compostos triazólicos são úteis, mas podem oferecer riscos ao meio-ambiente.

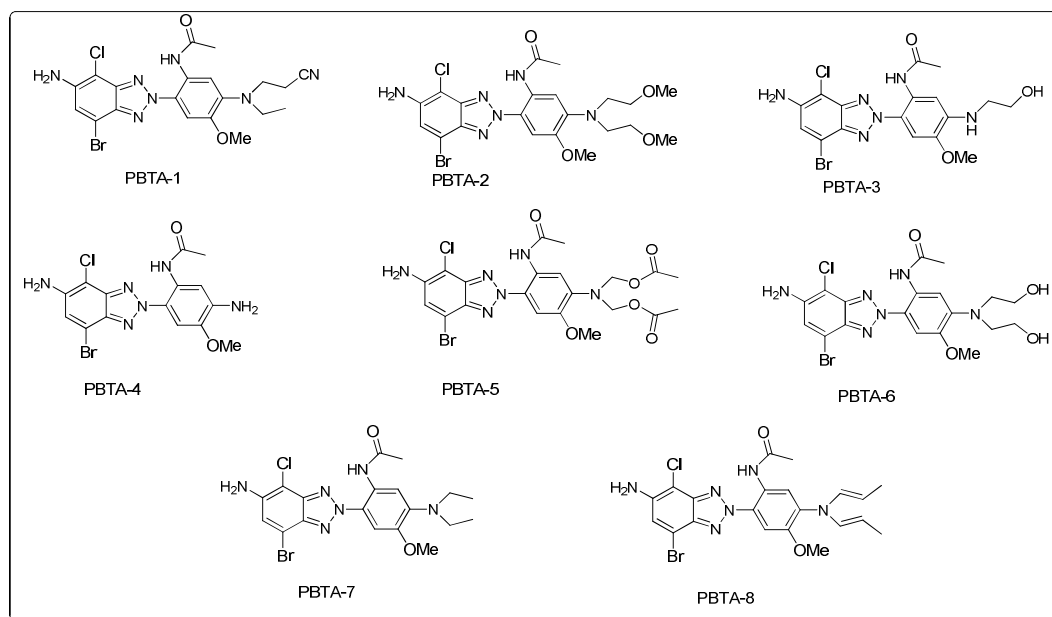


Figura 14: Estrutura de oito PBTA já identificados.⁶⁵

As simplificações nas sínteses de compostos 1,2,3-triazólicos dão a estes núcleos a vantagem de serem usados nas pesquisas de polímeros e dendrímeros. Na pesquisa de polímeros, ocorre inicialmente a síntese e posterior funcionalização.⁶⁶ Com o uso de núcleos triazólicos, a funcionalização é mais rápida e eficiente. Já na pesquisa de dendrímeros, que são estruturas muito organizadas, o uso de núcleos triazólicos torna este processo mais rápido. Novos medicamentos com núcleos triazólicos têm sido desenvolvidos com ação antibiótica,⁶⁷ antiviral e

⁶⁵ Kummrow, F.; Umbuzeiro, G. A.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 401.

⁶⁶ Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369.

⁶⁷ Weide, T.; Saldanha, A. S.; Minond, D.; Spicer, T. P.; Fotsing, J. R.; Spaargaren, M.; Frere, J. M.; Bebrone, C.; Sharpless, K. B.; Hodder, P. S.; Fokin, V. V.; *Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 150.

antitumoral.⁶⁸ Na realização de estudos biológicos, a reação de cicloadição entre compostos azido e alcino aplicadas a determinadas estruturas celulares tem permitido o estudo funcional de enzimas e a compreensão de rotas metabólicas.^{69,70}

1.4 Chalconas

As chalconas se caracterizam por apresentar um núcleo 1,3-diaril-2-propen-1-ona, o que as tornam cetonas α,β -insaturadas (**Figura 15**), e por possuírem dois anéis aromáticos em seus fragmentos olefínico e cetona. Essas moléculas são biossintetizadas, no reino vegetal, para a produção de flavonoides, que apresentam uma ampla gama de funções fisiológicas em plantas.⁷¹

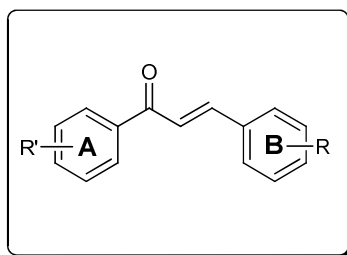


Figura 15: Estrutura principal de uma chalcona.

Go e colaboradores realizaram um revisão que destacava algumas propriedades biológica e físico-químicas das chalconas.⁷² Essas propriedades estão ligadas aos diferentes grupos substituintes dos anéis aromáticos **A** e **B**, em sua maioria por radicais metóxi, OH, haletos e isoprenóides, que interferem nas

⁶⁸ Reddy, D. M.; Srinivas, J.; Chashoo, G.; Saxena A. K.; Kumar, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1983.

⁶⁹ Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686.

⁷⁰ Manetsch, R.; Krasin'ski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.

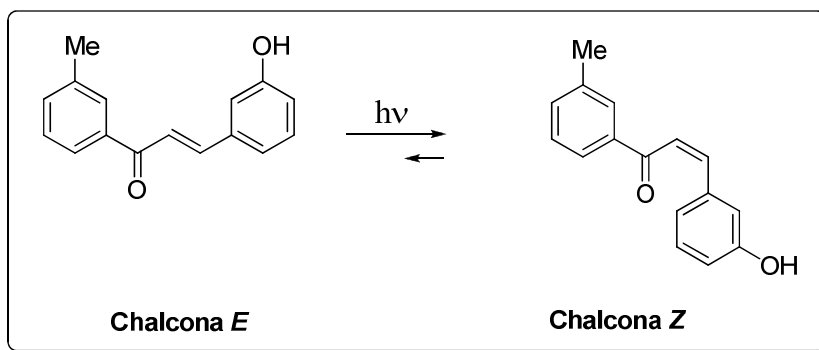
⁷¹ Halbwirh, H. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 595.

⁷² Go, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 483.

diferentes atividades, como por exemplo, antioxidante,⁷³ antiinflamatória,⁷⁴ imunossupressora,⁷⁵ antineoplásica e indutora de apoptose celular.⁷⁶

As chalconas apresentam a característica de serem encontradas predominantemente na conformação **E** em relação aos carbonos olifínicos, por serem termodinamicamente mais estáveis que o isômero **Z**. A incidência de luz solar permite a conversão do isômero **E** em **Z**, devido à maior absorção dos isômeros **E** nesta região do espectro, o que gera a excitação dos elétrons do orbital π para π^* antiligante, desestabilizando a ligação dupla e permitindo a formação do isômero **Z**, que não absorve da mesma forma que o isômero **E**, deslocando o equilíbrio no sentido de formação do isômero **Z**.⁷⁷

Iwata e colaboradores⁷⁸ relataram a isomerização de chalcona **E** para **Z**, pela exposição à luz (**Esquema 17**), destacando que a chalcona **Z** apresentou maior atividade antitumoral para a linha de células de câncer gástrico (GHC-27), demonstrando que o isômero **E** inibia 31,6% do crescimento tumoral e o isômero **Z** inibia 61,8%, ambos sendo utilizados na concentração de 0,5 $\mu\text{g/mL}$.



Esquema 17: Isomerização de chalcona **E** para chalcona **Z**.⁷⁸

⁷³ a) Anto, R.J.; Sukumaran, K.; Kuttan, G.; Rao, M.N.A.; Subbaraju, V.; Kuttan, R. *Cancer Lett.*, **1995**, *97*, 33.; b) Calliste, C.A.; Le Bail, J.C.; Trouillas, P.; Pouget, C.; Habrioux, G.; Chulia, A. J.; Duroux, J. L. *Ant. Res.* **2001**, *21*, 3949.

⁷⁴ Barfod, L.; Kemp, K.; Hansen, M.; Kharazmi, A., *Int. Immun.* **2002** *2*, 545

⁷⁵ Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L.; Fich, K.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Ant. Agents Chem.* **1993**, *37*, 2550.

⁷⁶ De Vincenzo, R.; Ferlini, C.; Distefano, M.; Gaggini, C.; Riva, A.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; Valenti, P.; Belluti, F.; Ranelletti, F.O.; Mancuso, F.; Scambia, G. *Cancer Chem. Pharm.* **2000**, *46*, 305.

⁷⁷ Clayden J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1^a Ed.; Oxford, **2001**, p.809.

⁷⁸ Iwata, S.; Nishino, T.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, W.; Shibata, S. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 1266.

A propriedade antioxidante das chalconas hidroxiladas foi demonstrada pelo grupo de Qian ao testar seis chalconas (**Figura 16**) com diferentes números de grupos OH.⁷⁹ A atividade antioxidante apresentou uma proporcionalidade crescente (**58<59<60<55<56<57**) entre os compostos com maior número de hidroxilas e nos compostos em que as hidroxilas possuíam maior afastamento do grupo ceto, pois o efeito retirador de elétrons do grupo ceto diminuía a atividade antioxidante.

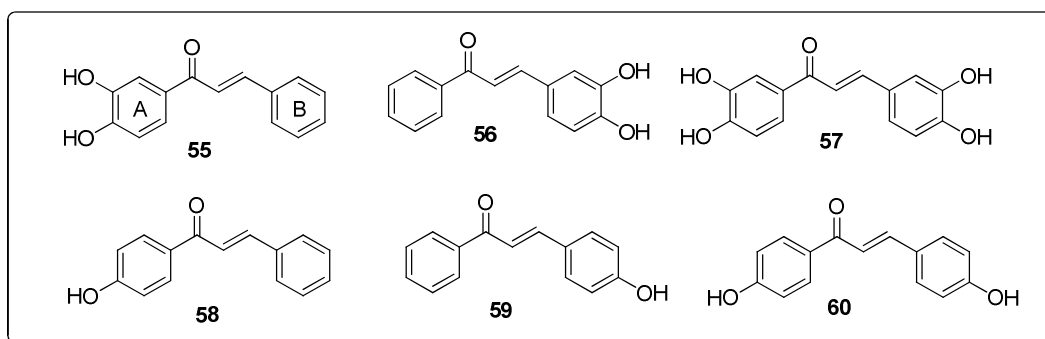


Figura 16: As seis chalconas estudada por Qian e colaboradores.⁷⁹

Algumas chalconas encontradas em alimentos têm sido estudadas para a avaliação de suas atividades (**Figura 17**). Um exemplo é o da própolis vermelha em que foi encontrada a chalcona isoliquiritigenina com atividade antibacteriana, antitumoral e sedativa.⁸⁰ Na cerveja, um dos constituintes, o lúpulo (*Humulus lupulus L.*), apresenta a chalcona xanto-humulol que possui atividades antitumoral e anti-inflamatória.⁸¹

⁷⁹ Qian, Y.; Shang, Y.; Teng, Q.; Chang, J.; Fan, G.; Wei, X.; Li, R.; Li, H. Yao, X.; Dai, F.; Zhou, B. *Food Chem.* **2011**, *126*, 241.

⁸⁰ a) Oldani, T. L. C.; Cabral, I. S. R.; d'Arce, M. A. B. R.; Rosalen, M. I.; Nascimento, A. M.; Alencar, S. M.; *Sep. Pur. Tech.* **2011**, *77*, 208. b) Yamamoto, S.; Aizu, E.; Jiang H.; Nakadate, T.; Kiyoto, I.; Wang, J. C.; Kato, R. *Carcinogenesis* **1991**, *12*, 317. c) Cho, S.; Kim, S.; Jin, Z.; Yang, H.; Han, D.; Baek, N.; Jo, J.; Cho, C.; Park, J.; Shimizu, M.; Jin, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, *413*, 637.

⁸¹ a) Gerhauser, C.; Alt, A.; Heiss, E.; Gamal-Eldeen, A.; Klimo, K.; Knauft, J.; Neumann, I.; Scherf, H.; Frank, N.; Bartsch, H.; Becker, H. *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 959.; b) Legette, L. C.; Ma, L.; Reed, R. L.; Miranda, C. L.; Christensen, J. M.; Rodriguez-Proteau, R.; Stevens, J. F. *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 1; c) Festa, M.; Capasso, A.; D'Acunto, C. W.; Masullo, M.; Rossi, A. G.; Pizza, C.; Piacente, S. *J. Nat. Prod.* **2011**, *in press*; d) Lee, I.; Lim, J.; Gal, J.; Kang, J. C.; Kim, H. J.; Kang, B. Y. Choi, H. *J. Neur. Inter.* **2011**, *58*, 153.

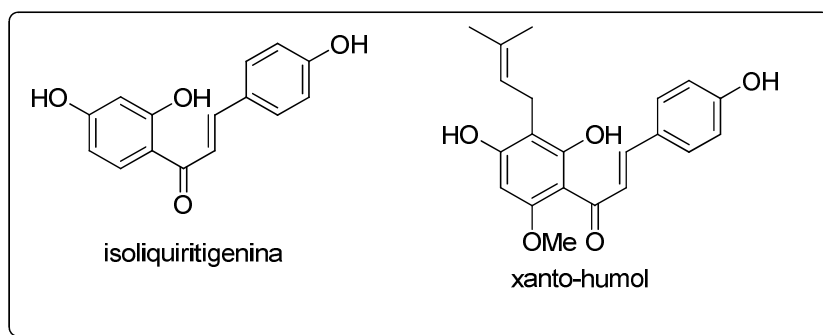
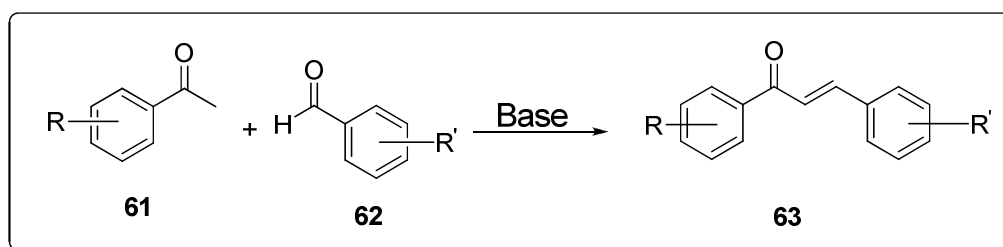


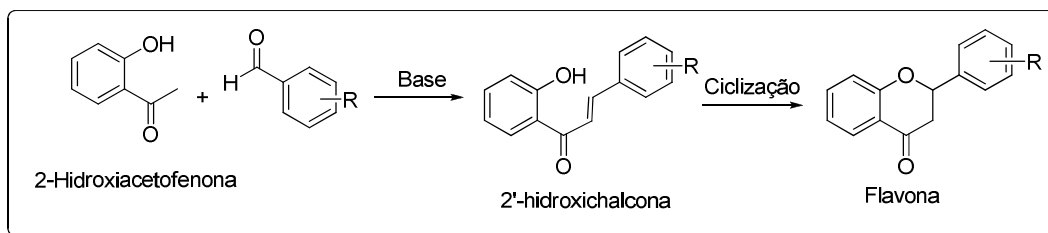
Figura 17: Estruturas da Isoliquiritigenina e do xanto-humul.^{80,81}

A forma usual de síntese de chalcona é pela reação entre uma cetona aromática (**61**) e um aldeído aromático (**62**) em meio alcalino, via reação de condensação de Claisen (**Esquema 18**).⁸²



Esquema 18: Reação entre um aldeído aromático e uma cetona aromática para síntese de chalconas.⁸²

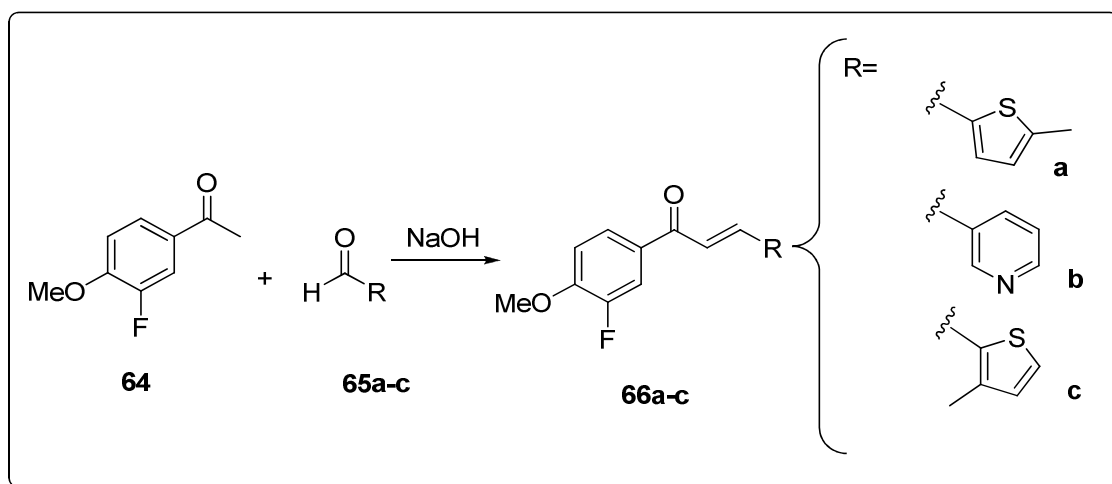
A síntese de chalconas hidroxiladas pela reação de condensação de Claisen apresenta problema quando os grupos OH estão situados na posição *orto* do anel **A**, permitindo uma reação de ciclização produzindo um flavonoide (**Esquema 19**).⁷² Para evitar este problema, torna-se necessário o uso de grupos protetores no OH dos reagentes fenólicos aldeído e cetona.



Esquema 19: Reação de ciclização de 2'-hidroxichalconas.⁷²

⁸² Sobrinho, D. C.; Ferreira, J. C. N.; Filho, R. B. *Quím. Nova* **2001**, *24*, 604.

A elaboração de chalconas com anéis heterocíclicos aromáticos tem apresentado atividade anticâncer,⁸³ antiviral e antimalária.^{84,85} O **Esquema 20** apresenta a síntese de algumas chalconas heterocíclicas (**66a-c**) com atividade antimicrobiana.⁸⁶



Esquema 20: Síntese de chalconas heterocíclicas.⁸⁶

⁸³ Ahluwalia, V. K.; Nayal, L.; Kalia, N.; Bala, S.; Tehim, A. K. *Ind. J. Chem.* **1987**, *26*, 384.

⁸⁴ Ninomiya, Y.; Shimma, N.; Ishitsuka, H. *Ant. Res.* **1990**, *13*, 61.

⁸⁵ Liu, M.; Wilairat, P.; Go, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4443.

⁸⁶ Biradar, A. S.; Shah, S. N. N.; Zameer, M.; Dhole, J. A.; Baseer, M. A.; Kulkarni, P. A. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2011**, *2*, 364.

OBJETIVO

2 Objetivo

O objetivo deste projeto envolve o desenvolvimento de uma rota sintética que englobe os núcleos farmacofóricos naftoquinônico, triazólico e chalcônico em um mesmo composto (**Figura 18**).

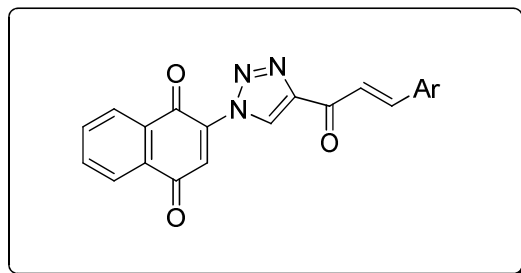


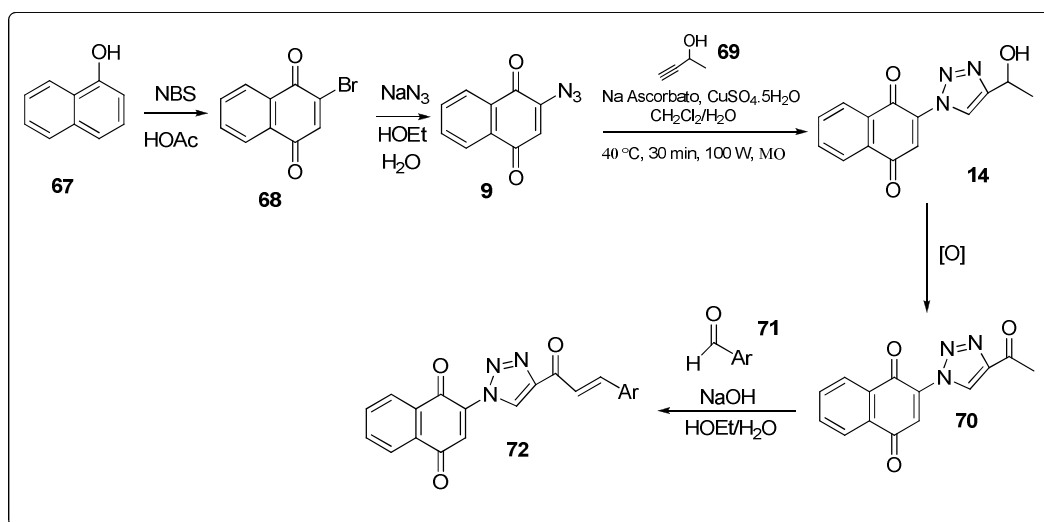
Figura 18: Molécula contendo os núcleos farmacofóricos naftoquinônico, triazólico e chalcônico.

METODOLOGIA

3 Metodologia

3.1. Síntese dos núcleos naftoquinônico, triazólico e chalcônico.

A metodologia utilizada neste trabalho (**Esquema 21**) se inicia pela obtenção do núcleo naftoquinônico partindo da reação entre naftol **67** e NBS, etapa 1, o que gera a bromo naftoquinona **68**, passível de uma substituição nucleofílica com azida de sódio, na segunda etapa, formando o composto azido naftoquinônico **9**. Na terceira etapa, ocorre a formação do núcleo triazólico **14**, pela reação do grupo azida com um alcino terminal, por uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por Cu(I). Na quarta etapa, ocorre a oxidação do álcool à cetona **70**. Na quinta etapa, ocorre a formação do terceiro núcleo, chalcônico **72**, pela reação de condensação de Claisen, entre a cetona triazólica **70** e um aldeído aromático **71**.



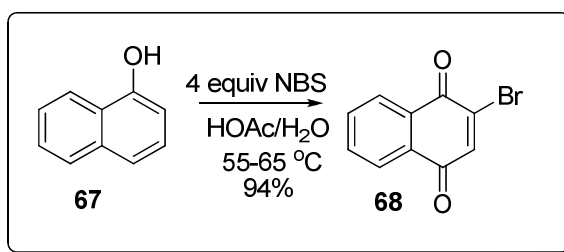
Esquema 21: Proposta de rota sintética de formação dos núcleos naftoquinônico, triazólico e chalcônico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese do núcleo quinônico

Para a obtenção no núcleo quinônico, foi utilizada uma rota sintética desenvolvida por Heinzman e Grunwell,^{37a} onde foi utilizado naftol **67** reagindo com NBS (N-bromo succinimida) em meio ácido, utilizando ácido acético glacial e água (**Esquema 22**). Esta reação permitiu a obtenção do núcleo naftoquinônico **68** contendo brometo para a etapa seguinte. A 2-bromo-1,4-naftoquinona (**68**) foi obtida com rendimento de 94%.



Esquema 22: Síntese do núcleo naftoquinônico.

No espectro de RMN ¹H (**Figura 19 e Tabela 2**), observamos entre 8,19-8,04 ppm dois multipletos com integração relativa a 1 hidrogênio aromático cada, referentes aos CH's vizinhos às carbonilas do anel naftoquinônico. Entre 7,85 e 7,74 ppm observa-se um multiplete com integração relativa aos outros 2 hidrogênios aromáticos. Em 7,51 ppm, observa-se um sinpleto relativo ao hidrogênio do núcleo quinônico. Dados da literatura confirmam os dados apresentados para o composto **68 (Tabela 2)**.⁸⁷

No espectro de RMN ¹³C (**Figura 20 e Tabela 3**) do produto **68**, as principais evidências são os picos das duas carbonilas do núcleo quinônico em 182,3 e em 177,7 ppm. Em 142,4 e em 140 ppm, são caracterizados os dois outros carbonos

⁸⁷ Lobo, M. G.; Chitre, S. A.; Rathod, S. M.; Smith, R. B.; Leslie, R.; Livingstone, C.; Davis, J. *Electroanalysis* **2007**, *19*, 2523.

quinônicos, e de 134,5 a 126,8 ppm, os 6 carbonos naftalênicos. Dados da literatura confirmam os dados apresentados para o composto **68** (Tabela 3)⁸⁸

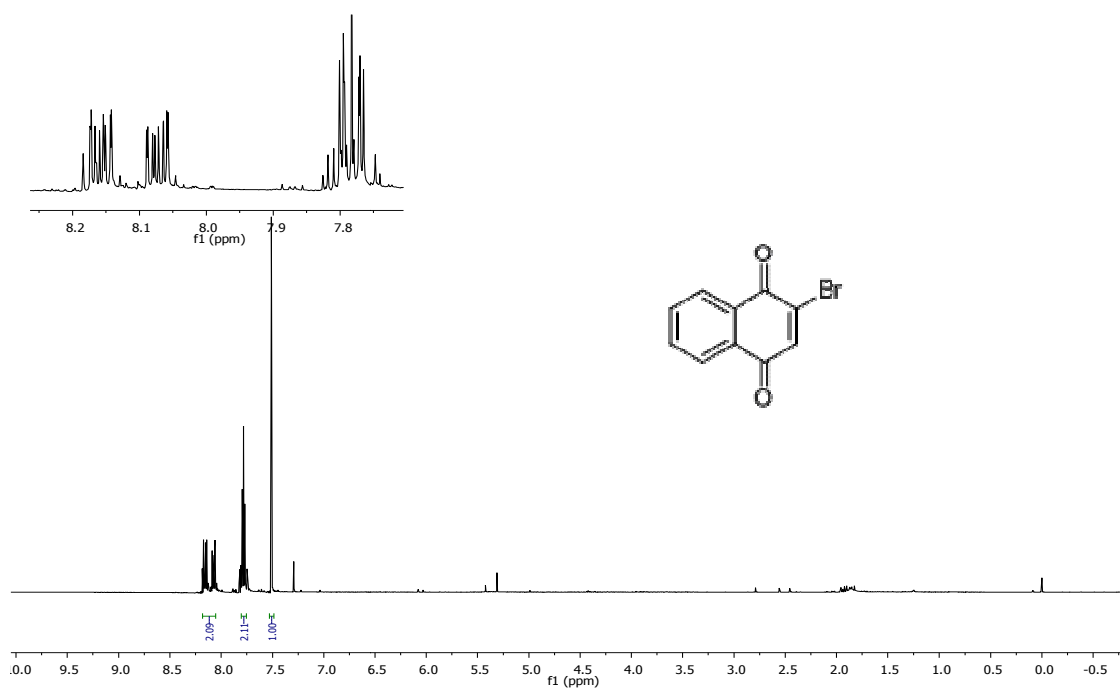


Figura 19: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **68**.

Tabela 2: Dados de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **68**.

δ_H (ppm)	δ_H (lit.) ⁸⁷	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes
8,19 - 8,15	8,19 - 8,17	multiplete	CH – naftalênico
8,10 – 8,06	8,10 – 8,08	multiplete	CH – naftalênico
7,83-7,74	7,80-7,77	multiplete	2CH- naftalênicos
7,51	7,52	simpleto	CH- quinônico

⁸⁸ Van, T. N.; Kimpe, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5941.

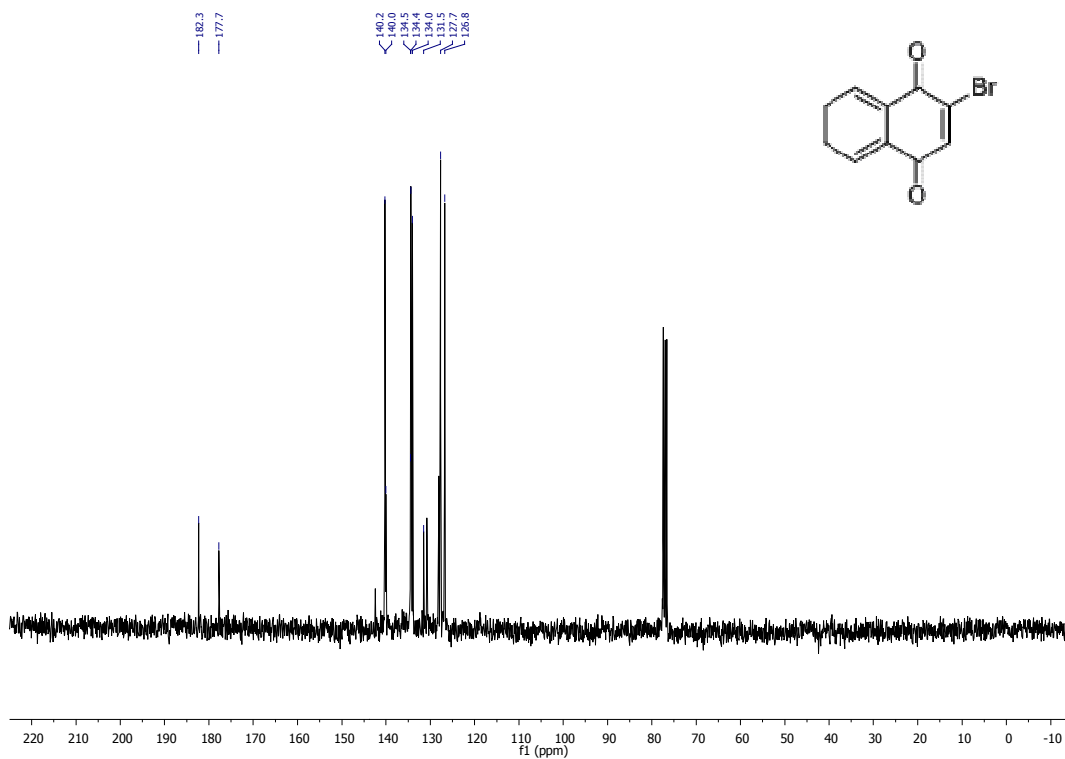


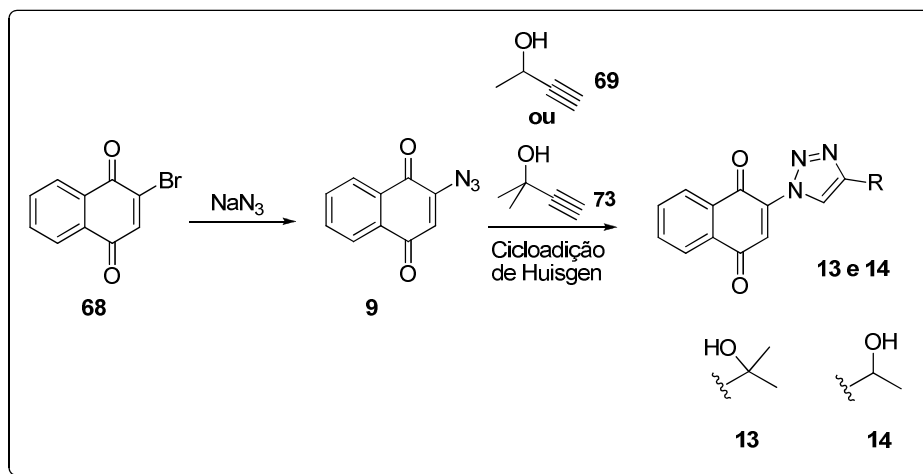
Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

Tabela 3: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

$\delta_c(\text{ppm})$	δ_c (lit.) ⁸⁸	Carbono correspondente
182,3	182,4	C=O
177,7	177,8	C=O
140,2	140,3	C-H quinônico
140,0	140,1	C-Br quinônico
134,5	134,5	C H - naftalênico
134,4	134,4	C - naftalênico
134,0	134,1	C - naftalênico
131,5	131,6	C H - naftalênico
127,7	127,8	C H - naftalênico
126,8	126,8	C H - naftalênico

4.2. Síntese do núcleo triazólico

O material de partida para a preparação do núcleo triazólico foi o composto **68** (**Esquema 23**), já sintetizado na etapa anterior. A substituição do bromo por azida foi realizada com a utilização de três metodologias e, nas duas últimas, foi obtido o composto **9**. Os compostos triazólicos **13** e **14** foram produzidos utilizando a reação de cicloadição de Huisgen, usando dois diferentes alcinos **69** e **73**. O primeiro alcino a ser utilizado foi o **73** para o desenvolvimento da metodologia de formação dos anéis triazólicos e o segundo alcino **69** foi utilizado para produção do álcool triazólico, **14**, essencial para ser usado na etapa seguinte.

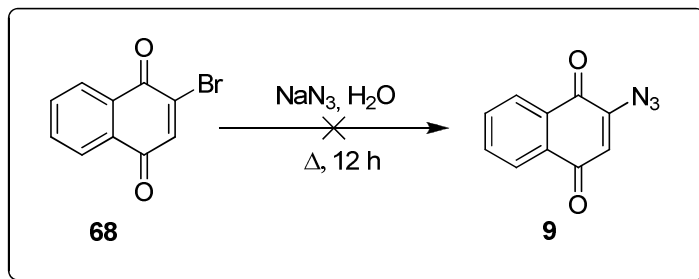


Esquema 23: Substituição do bromo pela azida e formação do anel triazólico.

4.2.1. Síntese da azido quinona 9

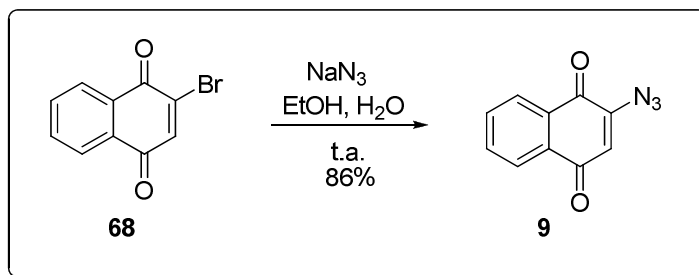
A primeira tentativa de substituição do halogênio por azida foi seguindo a metodologia empregada por Vercillo,⁸⁹ em que foi preparada uma solução de azida de sódio em água e adicionado o composto **68**, mantendo-se a reação sob agitação e em aquecimento durante a noite (**Esquema 24**). Esta metodologia não permitiu a obtenção do composto por ter gerado um resíduo escuro de difícil purificação.

⁸⁹ Vercillo, O. E.; *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília, 2007, p. 81.



Esquema 24: Tentativa de substituição do bromo pela azida.

A segunda metodologia baseada em Radaeva e colaboradores⁹⁰ possibilitou a substituição nucleofílica do bromo pela azida, na qual foi preparada uma solução de azida de sódio em uma mistura de etanol e água, mantendo-se a reação sob agitação magnética em temperatura ambiente por 2 h (**Esquema 22**). Posteriormente, o produto formado foi extraído com diclorometano e seco em NaSO₄. Após ser purificado por coluna cromatográfica e análise por IV e RMN de ¹H e ¹³C, foi comprovada a estrutura do composto **9**, com rendimento de 86%.



Esquema 25: Segunda metodologia de substituição do bromo por azida

A terceira metodologia foi baseada na anterior, mas foi utilizado o reator de micro-ondas em uma temperatura de 40 °C por 2 minutos. O produto obtido, após ser purificado por coluna cromatográfica e análise por IV e RMN de ¹H e ¹³C, comprovou a estrutura do composto **9** com um rendimento de 97%.

O espectro de RMN ¹H (**Figura 21** e **Tabela 4**) do composto **9** apresenta entre 8,15 - 8,04 ppm um multipeto com integração de 2 hidrogênios aromáticos

⁹⁰ Radaeva, N. Y.; Dolgushina, L. V.; Sakilidi, V. T.; Gornostaev, L. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 9267.

naftalênicos (caracterizando a desproteção dos grupamentos carbonilas). Entre 7,83 - 7,70 ppm, apresenta outro multiplete com integração de 2 hidrogênios aromáticos naftalênicos. Em 6,46 ppm, aparece um simpleto com integração de 1 hidrogênio do núcleo quinônico. Dados da literatura confirmam os dados apresentados para o composto **9** (Tabela 4).⁹¹

No espectro de RMN ¹³C (Figura 22 e Tabela 5) do produto **53**, as principais evidências para sua caracterização são os picos das carbonilas do núcleo quinônico em 183,6 e 180,7 ppm. Em 146,2 e 134,8 ppm, os dois outros carbonos quinônicos, e de 133,1 a 120,1 ppm os 6 carbonos naftalênicos. Dados da literatura confirmam os dados apresentados para o composto **9** (Tabela 5).⁹¹

O espectro de infravermelho (Figura 23) apresenta bandas em 2122 e 2103 cm⁻¹, características de azido compostos, além das bandas em 1680 e 1649 cm⁻¹, relativas às duas carbonilas, em conformidade com dados da literatura: 2123, 1680, 1649, 1123 cm⁻¹.⁹¹

Complementando a elucidação da estrutura do composto **9** foi realizada a análise de cristalografia de raios X dos cristais obtidos por recristalização em uma mistura de hexano e 2,5% de acetato de etila. Os dados apresentados na Tabela 6 e a estrutura Ortep confirmam a obtenção do composto **9**.

⁹¹ Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1265.

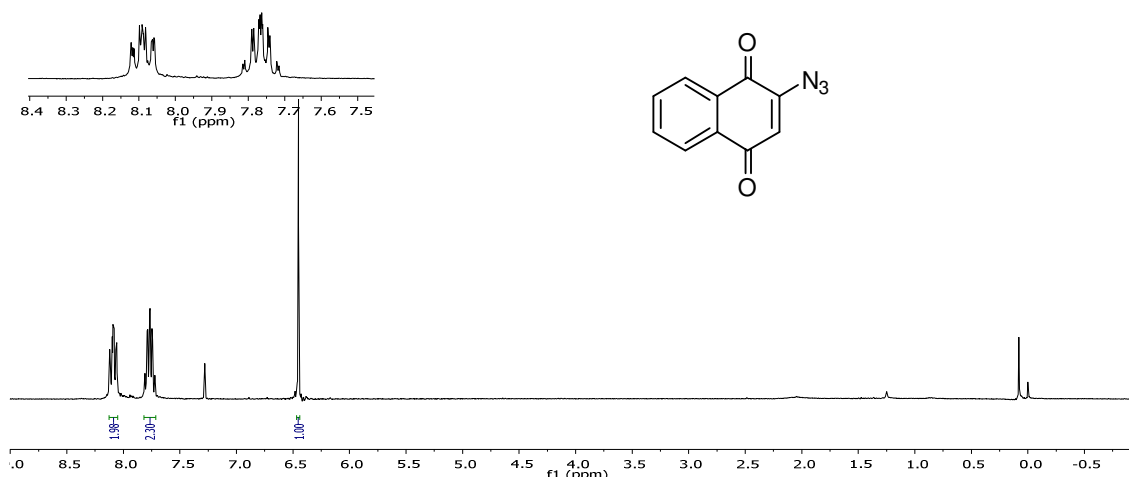


Figura 21: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9**.

Tabela 4: Dados de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **9**.

$\delta_H(\text{ppm})$	$\delta_H(\text{lit.})^{79}$	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes
8,14 – 8,05	8,09 – 8,05	multipleteo	2CH naftalênicos
7,82-7,70	7,79-7,73	multipleteo	2CH naftalênicos
6,46	6,45	simpleto	CH – quinônico

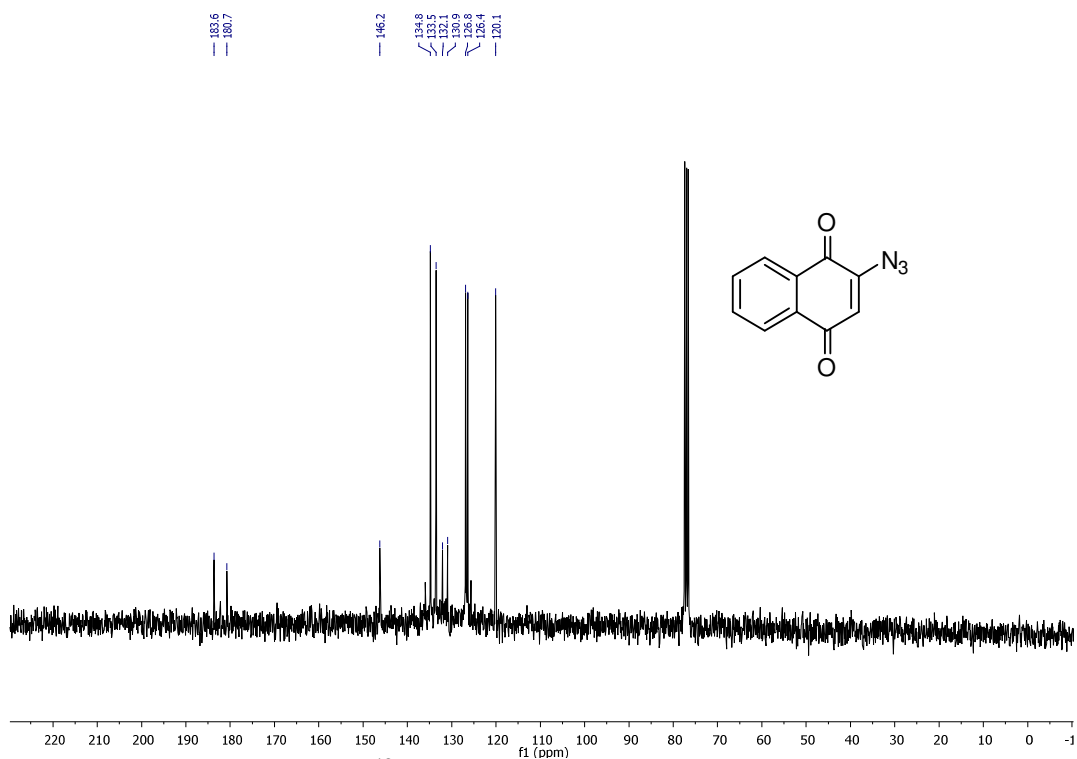


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 9.

Tabela 5: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 9.

$\delta_{\text{c}}(\text{ppm})$	$\delta_{\text{c}}(\text{lit.})^{79}$	Carbono correspondente
183,6	183,6	C=O
180,7	180,8	C=O
146,2	146,2	C-H quinônico
134,8	134,8	C- N_3 quinônico
133,5	133,6	C- naftalênico
132,1	132,1	C- naftalênico
130,9	131,0	C- naftalênico
126,8	126,9	C- naftalênico
126,4	126,4	C- naftalênico
120,1	120,1	C- naftalênico

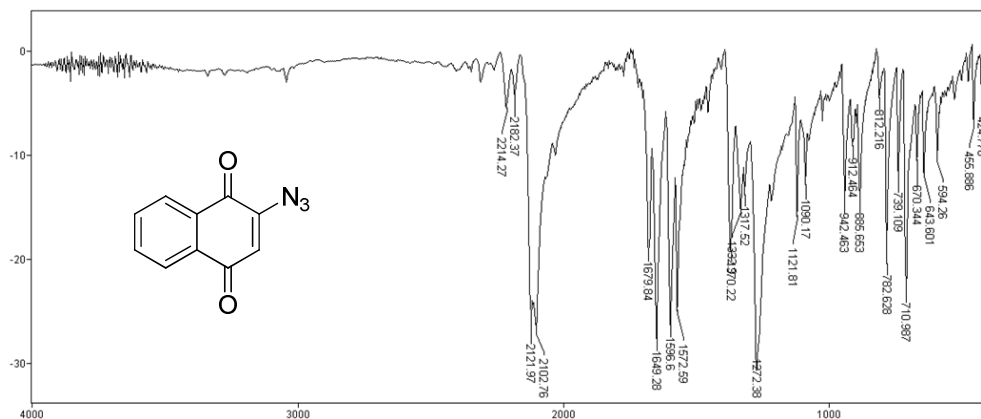
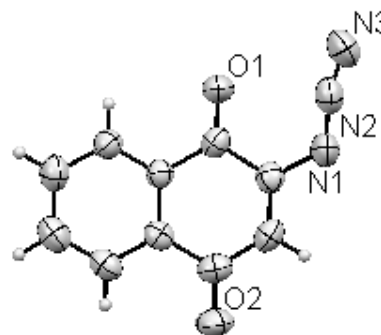

Figura 23: Espectro de IV do composto **9**.

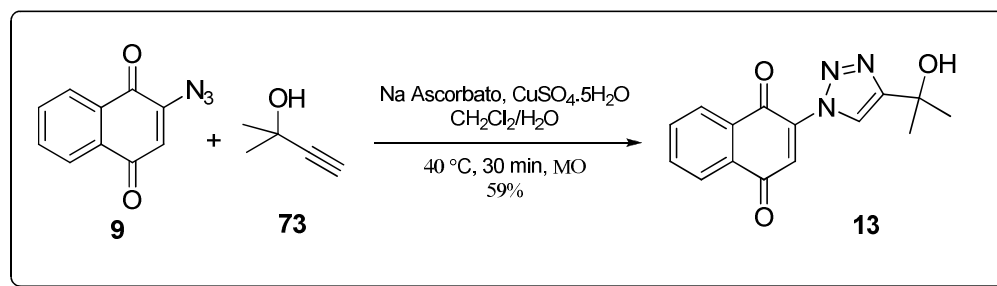
Tabela 6: Dados de Cristalografia de raios X dos cristais e refinamento da estrutura do composto **9**.

Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₅ N ₃ O ₂
Massa Molar	199.17
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	P n a 21
a(Å)	5.639(3)
b(Å)	15.980(8)
c(Å)	9.733(4)
α(°)	90
β(°)	90
λ(°)	90
Z	4
V Å ³	877.1(7)
Radiação(λ, Å)	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.110
Temp. (K)	296(2)
Densidade calculada (Mg m ⁻³)	1.508
Dimensões do cristal (mm)	0.150 x 0.230 x 0.450
Intervalo de θ para a coleta (°)	2.45 - 24.63°
Reflexões coletadas	3116
Reflexões Independentes	1437 [R(int) = 0.0497]
Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/parâmetros	1437 / 1 / 137
Goodness-of-fit on F2	1.005
Índice R final (I<2σ(I))	837
Índices R para todos os dados	R1 = 0.0976, R2 = 0.1222



4.2.2. Síntese do composto 13

Com o composto **9** sintetizado anteriormente, foi realizada a reação de cicloadição de Huisgen para síntese do anel triazólico. Esta etapa seguiu a metodologia de rotina de nosso laboratório de pesquisa,⁹² que envolve a utilização de 1 equivalente do azido composto **9** e 1 equivalente do alcino **73**, juntamente com 1 equivalente de sulfato de cobre II penta-hidratado e 15% de ascorbato de sódio, em uma solução 1/1 de diclorometano:água (**Esquema 26**), realizada em forno de microondas em uma temperatura de 40 °C por 30 minutos. Após a extração e purificação por coluna cromatográfica e análise do espectro de RMN ¹H em comparação com os dados da literatura,⁷³ foi confirmada a estrutura do composto **13**, com 59% de rendimento.



Esquema 26: Síntese do composto triazólico **13**.

O espectro de RMN ¹H (**Figura 24** e **Tabela 7**) do composto **13** apresenta em 8,53 ppm um simpleto com integração de 1 hidrogênio triazólico. Entre 8,19–7,77 ppm, apresenta dois multipletos cada um com integração para 2 hidrogênios aromáticos naftalênicos. Em 7,69 ppm, apresenta um simpleto com integração de 1 hidrogênio referente ao hidrogênio do núcleo quinônico. Já em 2,60 ppm, apresenta um simpleto largo com integração de 1 hidrogênio de um álcool. Em 1,70 ppm, apresenta um simpleto com integração de 6 hidrogênios metílicos. Comparando os dados obtidos na análise dos espectros do produto **67** aos de RMN ¹H de 400 MHz (**Tabela 8**) obtidos na literatura, foi evidenciada a confirmação do composto **13**.⁷³

⁹² Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfied, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 5024.

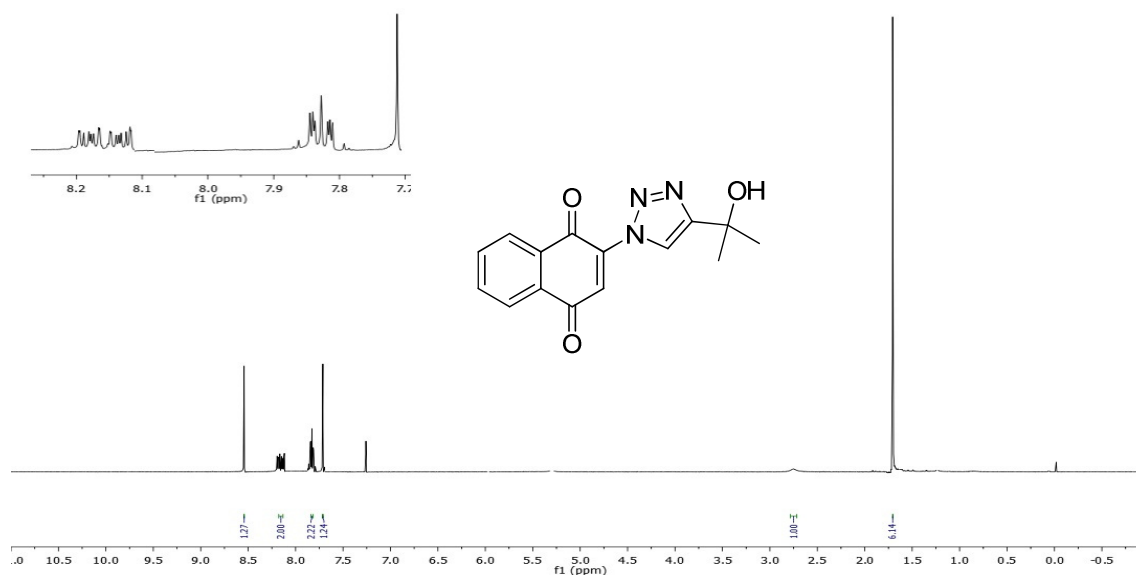


Figura 24: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**.

Tabela 7: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**.

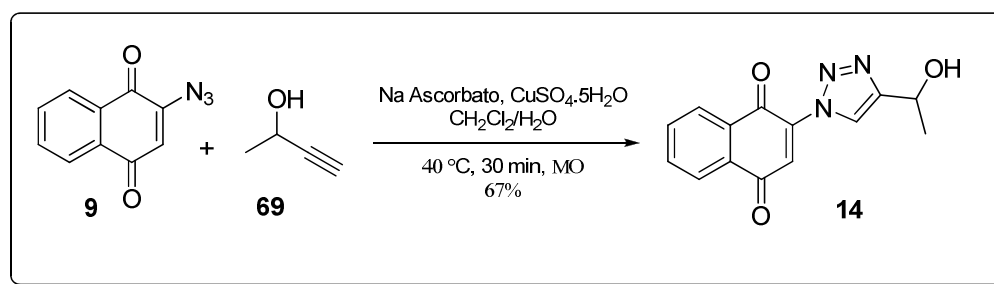
δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes
8,53	1	simpleto	CH – triazólico
8,19 – 8,09	2	multipeto	2CH naftalênicos
7,85 – 7,77	2	multipeto	2CH naftalênicos
7,69	1	simpleto	CH quinônico
2,60	1	simpleto largo	OH álcool
1,70	6	simpleto	2 CH_3

Tabela 8. Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13**, obtidos na literatura.⁷³

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,57	1	simpleto	CH triazol	-
8,23	1	duplo-duplete	CH naftalênico	1,8; 4,6
8,18	1	duplo-duplete	CH naftalênico	2,6; 2,6
7,86	2	duplo-duplo-duplete	2CH naftalênicos	2,0; 7,6; 7,6
7,76	1	simpleto	CH quinônico	-
2,56	1	simpleto, largo	OH álcool	-
1,72	6	simpleto	2CH ₃	-

4.2.3. Síntese do composto **14**

Seguindo a metodologia usada anteriormente para a formação do anel triazólico, foi realizada a síntese do composto **14** (**Esquema 27**). Após a extração e purificação por coluna cromatográfica e comparação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C com os dados da literatura,¹¹ confirmou-se a estrutura de **58**, com 67% de rendimento.

**Esquema 27:** Síntese do composto triazólico **14**.

O espectro de RMN ^1H (**Figura 25** e **Tabela 9**) do composto **14** apresenta em 8,59 ppm um simpleto com integração de 1 hidrogênio triazólico. Entre 8,24 – 7,78 ppm, apresenta dois multipletos e cada um apresenta a integração de 2 hidrogênios aromáticos naftalênicos. Em 7,74 ppm, apresenta um simpleto com integração de 1

hidrogênio do núcleo quinônico. Em 5,20 ppm, apresenta um quarteto com $J = 6,5$ Hz com integração de 1 hidrogênio ligado a um carbono metilênico. Já em 2,60 ppm, apresenta um simpleto largo com integração de 1 hidrogênio do grupo álcool. Concluindo a análise do espectro, em 1,67 ppm apresenta um dubleto com integração de 3 hidrogênios metílicos. Os dados da literatura referentes ao espectro de RMN ^1H de 400 MHz do composto **14** (Tabela 10) confirmam a síntese.¹¹

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 26 e Tabela 11) do composto **14** apresenta como principais características que evidenciam a síntese os picos em 183,8 ppm e 179,3 ppm das carbonilas do núcleo quinônico. Em 23 ppm, o carbono de uma metila, e em 63 ppm o carbono ligado à hidroxila. Entre 153,2 e 122,6 ppm estão contidos os 8 carbonos naftalênicos e os dois carbonos triazólicos. Estes dados estão de acordo como os dados da Tabela 10 do espectro de RMN ^{13}C em 100 MHz do composto **14** obtidos na literatura.¹¹

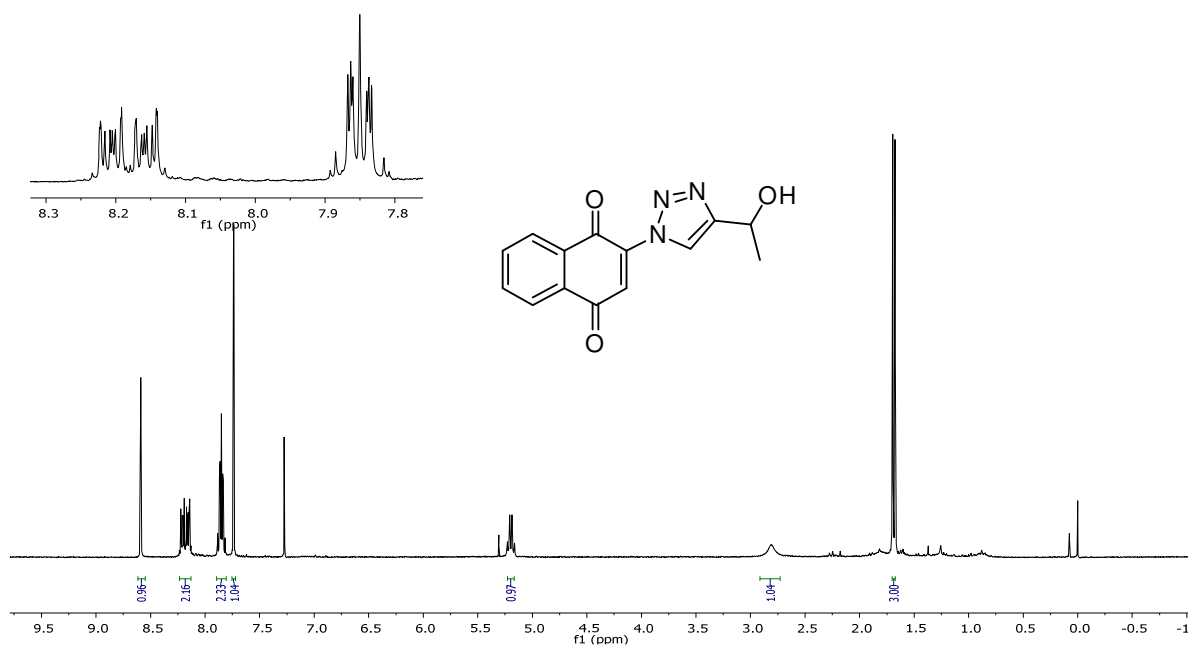


Figura 25: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **14**.

Tabela 9: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **14**.

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,59	1	simpleto	CH – triazólico	-
8,24 – 8,13	2	multiplete	2CH naftalênicos	-
7,90 – 7,80	2	multiplete	2CH naftalênicos	-
7,74	1	simpleto	CH quinônico	-
5,20	1	quadruplete	CH - álcool	6,5
2,8	1	simpleto, largo	OH álcool	-
1,67	3	duplete	CH_3	6,5

Tabela 10: Dados de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **14**, obtidos da literatura.¹¹

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,58	1	simpleto	CH - triazólico	-
8,20	2	multiplete	2CH naftalênico	-
7,84	2	multiplete	2CH naftalênico	-
7,73	1	simpleto	CH quinônico	-
5,20	1	duplete, largo*	CH álcool	6,0
2,9	1	simpleto, largo	OH álcool	-
1,67	3	duplete	CH_3	6,4

*Provavelmente ocorreu um erro na atribuição dos autores, uma vez que a multiplicidade do pico não corresponde a um duplete.

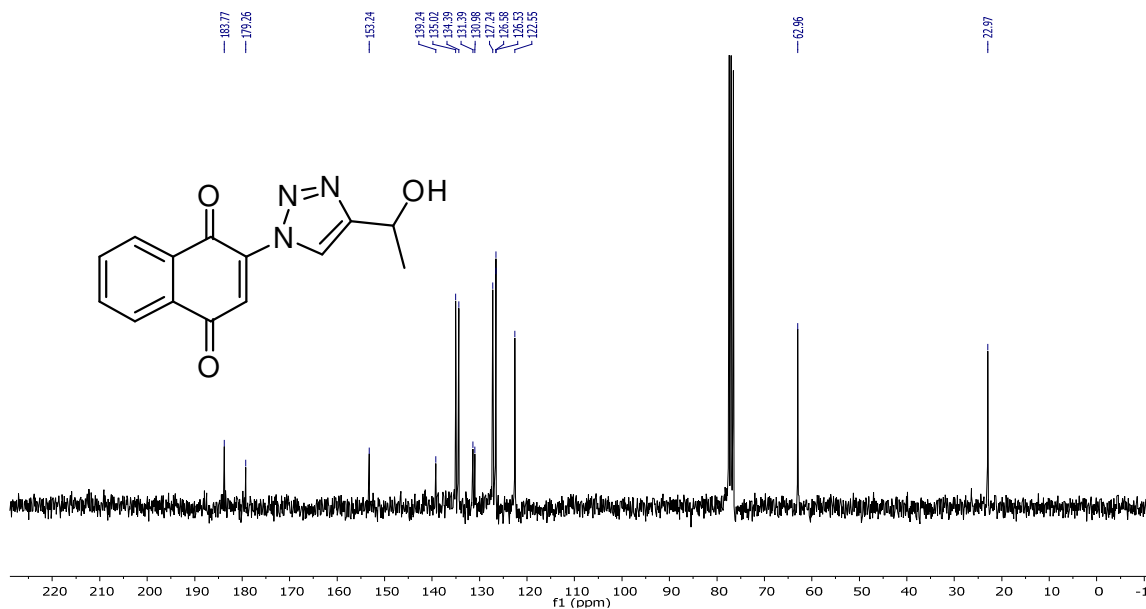


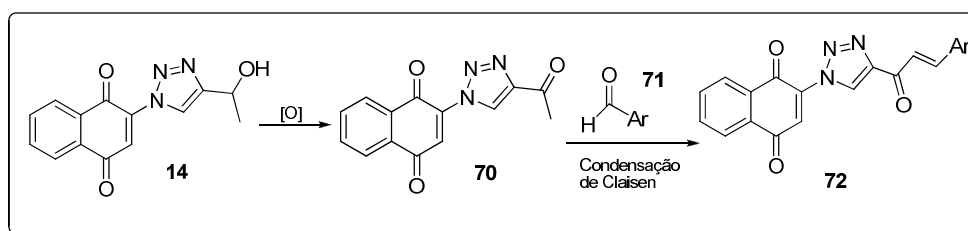
Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **14**.

Tabela 11: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **14**.

δ_{C} (ppm)	δ_{C} (lit.) ¹¹	Carbono correspondente
183,8	184,1	C=O
179,3	179,6	C=O
153,2	153,6	C-H quinônico
139,2	139,6	C- quinônico
135,0	135,3	C- naftalênico
134,4	134,7	C- naftalênico
131,4	131,8	C- naftalênico
131,0	131,4	C- naftalênico
127,2	127,6	C- naftalênico
126,6	126,9	C- triazólico
126,5	126,8	C- naftalênico
122,6	122,9	C- quinônico
63,0	63,3	C- álcool
23,0	23,3	C- metílico

4.3. Proposta de síntese do composto 72

Sintetizado o composto **14**, na reação anterior, foi iniciado o processo de formação do núcleo chalcônico, no intuito de sintetizar o terceiro núcleo na estrutura principal, que já possuía os núcleos naftoquinônico e triazólico. O **Esquema 28** apresenta a proposta de síntese da cetona **70** pela oxidação do álcool do composto **14** e posterior reação com um aldeído aromático pela reação de condensação de Claisen, formando o composto **72**.



Esquema 28: Proposta de síntese do núcleo chalcônico **72**.

A síntese do composto cetônico seguiu a metodologia de Acharya e Clive.⁹³ Nesta reação, foi utilizada uma solução de 1 equivalente do álcool **14** e 12 equivalentes de dióxido de manganês, em diclorometano, sob constante agitação à temperatura ambiente. Após 1 hora de reação, foi iniciada a extração e purificação por coluna cromatográfica e confirmada a síntese da cetona **70** por RMN ¹H, em comparação ao espectro do composto **58**. O rendimento apresentado foi de 38%.

O espectro de RMN ¹H (**Figura 29** e **Tabela 12**) do composto **70** apresenta em 9,19 ppm um simpleto com integração de 1 hidrogênio triazólico. Entre 8,28 – 7,85 ppm, apresenta dois multipletos, cada um com integração de 2 hidrogênios aromáticos naftalênicos. Em 7,81 ppm, apresenta um simpleto com integração de 1 hidrogênio do núcleo quinônico. Em 2,60 ppm, apresenta um simpleto com integração de 3 hidrogênios metílicos. Em comparação ao espectro de RMN ¹H do composto anterior **58**, é verificado o desaparecimento dos picos característicos do

⁹³ Acharya, H. P.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5223.

álcool em 2,8 ppm e do hidrogênio metilênico em 5,20 ppm, confirmando a síntese da cetona **70**.

O espectro de RMN ^{13}C (**Figura 28** e **Tabela 13**) do composto **70** apresenta como principais características que evidenciam a síntese os picos em 192,0 ppm, 183,8 ppm e 179,3 ppm das carbonilas da cetona e do núcleo quinônico. Em 29 ppm, o carbono de uma metila, e entre 146,1 ppm e 119,9 ppm estão contidos os 8 carbonos naftalênicos e os dois carbonos triazólicos.

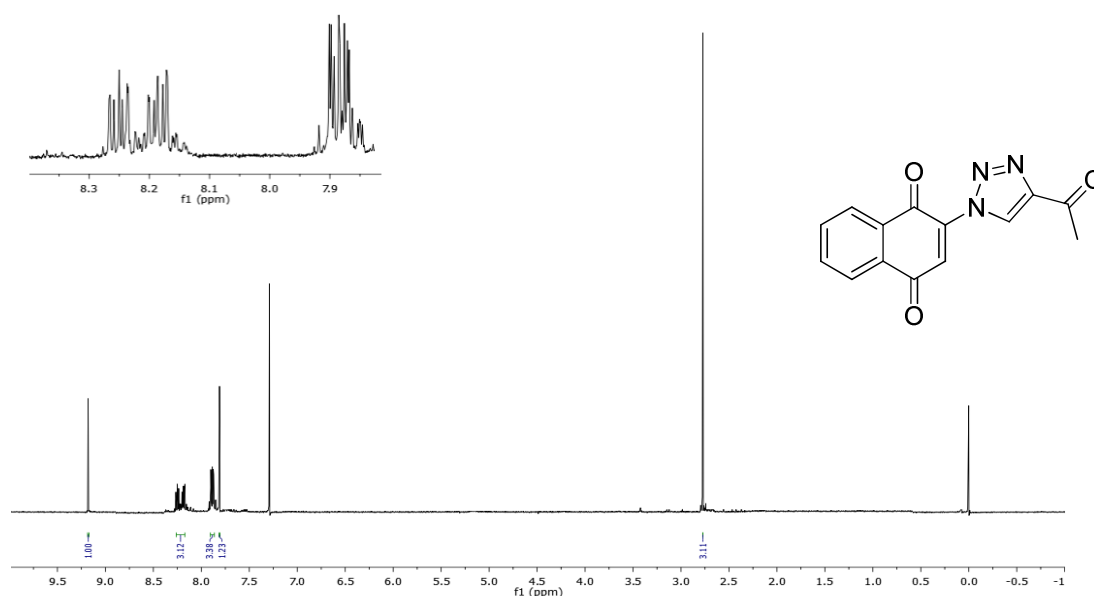


Figura 27: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70**.

Tabela 12: Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70**.

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes
9,18	1	simpleto	CH - triazólico
8,28 – 8,16	2	multipeto	2CH naftalênicos
7,91 – 7,85	2	multipeto	2CH naftalênicos
7,81	1	simpleto	CH quinônico
2,60	3	simpleto	CH_3

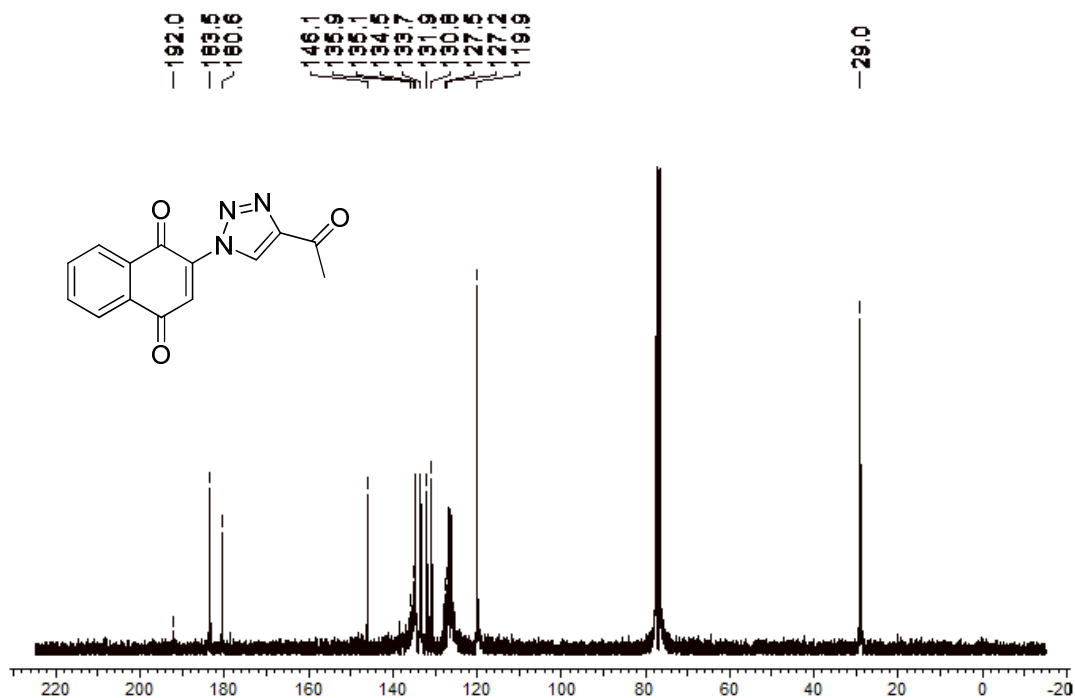


Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70**

Tabela 13: Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70**

δ_{C} (ppm)	Carbono correspondente
192,0	C=O
183,5	C=O
180,6	C=O
146,1	C-H quinônico
135,9	C- quinônico
135,1	C- naftalênico
134,5	C- naftalênico
133,7	C- naftalênico
131,9	C- naftalênico
131,9	C- naftalênico
130,8	C- triazólico
127,5	C- naftalênico
127,2	C- quinônico
119,9	C- triazólico
29,0	C- metílico

4.3.1. Tentativas de síntese do composto 72

Sintetizado o composto **70**, na reação anterior, foi iniciado o processo de formação do núcleo chalcônico, no intuito de sintetizar o terceiro núcleo na estrutura principal. O **Esquema 28** apresenta a proposta de reação da cetona **70** com um aldeído aromático **71** pela reação de condensação de Claisen, formando o composto **72**. Foram experimentadas três metodologias:

Metodologia A: seguindo a metodologia de Lawrence e colaboradores,⁹⁴ a síntese teve início com uma solução de 0,01 equivalente de NaOH em água, que foi mantida em banho de gelo, sendo adicionada uma solução de 1 equivalente da cetona **70** e etanol. Transcorridos 15 min., foi adicionado 1 equivalente de piperonal **72**. A mistura reacional foi retirada do banho de gelo e mantida à temperatura ambiente por 2 horas, sob constante agitação magnética. Em seguida, a mistura reacional foi guardada em geladeira, por um período de 24 horas. Em seguida, foi realizada a neutralização do meio reacional e a extração do produto. Após ser analisado o produto, não se confirmou o produto esperado.

Metodologia B: a reação de síntese seguiu a metodologia de Sobrinho e colaboradores.⁸² Foi preparada uma solução de etanol e água (6:4) e realizada a mistura de 1,08 equivalente de piperonal **71** e inicialmente adicionado 0,5 equivalente da cetona **70**. A reação foi realizada em banho de gelo, e posteriormente adicionado o restante para concluir 1 equivalente do composto **70**. O meio básico foi gerado com a adição de 0,1 equivalente de KOH. A reação foi mantida sob agitação magnética e após 1 hora de reação foi observada a formação de um precipitado amarelo, que ao ser extraído e analisado confirmou a recuperação do piperonal **71**.

⁹⁴ Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N.; *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 421.

Metodologia C: a terceira tentativa de síntese de baseou na metodologia de Faghihi e colaboradores⁹⁵ sendo realizada em uma solução de etanol com 1 equivalente da cetona **70** e 1 equivalente de piperonal **71**. Esta mistura foi mantida à temperatura de 50 °C por 1 hora, e posteriormente foi adicionada uma solução de 0,1 equivalente de NaHCO₃. Esta mistura foi mantida sob refluxo por 3 horas. Resfriado o sistema, foi adicionada água e extraída um sólido amarelo, que ao ser analisado novamente confirmou a recuperação de piperonal **71**.

A formação do núcleo chalcônico não foi possível por nenhuma destas três metodologias e a cetona **70** se mostrou instável nestas condições reacionais, ao se degradar no meio reacional utilizado, o que impossibilitou sua recuperação para o uso em outras reações. Por isso, foi iniciada a elaboração de outra rota sintética.

4.4. Rotas sintéticas alternativas

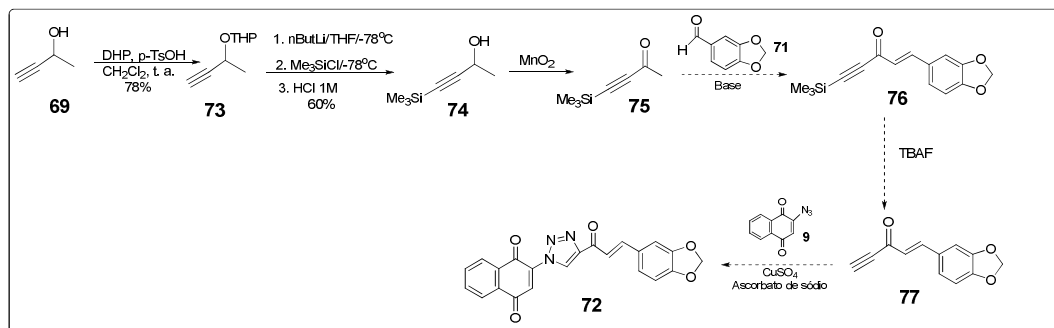
A primeira proposta (**Esquema 29**) iniciou-se com o álcool **69** reagindo com DHP, o que gerou a proteção do grupo álcool, formando o composto **73**.⁹⁶ Em seguida, realizou-se a reação de sililação (TMSCI) para a geração do composto **74**,⁹⁷ que posteriormente seria oxidado por dióxido de manganês à cetona **75**. O composto **75** pela reação de condensação de Claisen com o aldeído piperonal **71**, formaria o composto **76**. Em seguida, seria retirado o grupo TMS por uma reação com TBAF formando o composto **77** e finalmente por uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o composto **77** e a azido naftoquinona **9** produziria o composto **72**. Esta rota sintética não foi concluída porque ao ser realizada a purificação do composto **75**, ocorreu sua decomposição na sílica gel da coluna, o que inviabilizou o prosseguimento da rota sintética pela falta de reagente para as outras etapas. Este

⁹⁵ Faghihi, K.; Hajibeygi, M.; Shabani, M. *J. Polym. Res.* **2010**, *17*, 379.

⁹⁶ Hennies, P. T.; Santana, M. H. C.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 64.

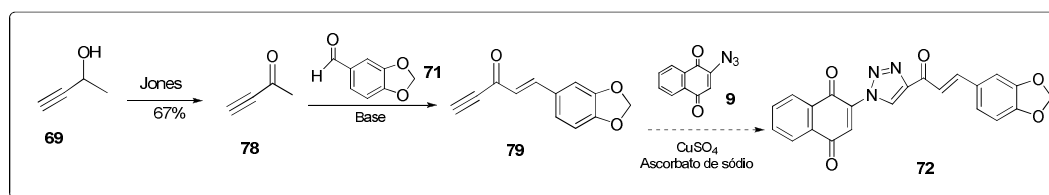
⁹⁷ a) Yao, G.; Steliou, K. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 485. b) Mukherjee, S.; Kontokosta, D.; Patil, A.; Rallapalli, S.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9206.

fato poderia ser contornado com a repetição da rota e não purificação do composto **75**. Mas, devido ao grande número de etapas esta rota foi descartada.



Esquema 29: Primeira proposta de rota sintética alternativa.

A segunda rota alternativa se difere da primeira rota sintética por suprimir as etapas de proteção do álcool **69** e desproteção do alcino terminal **76**, do esquema anterior. A nova rota alternativa (**Esquema 30**) se inicia com o álcool **69** que foi oxidado pelo reagente de Jones produzindo o ceto alcino **78**, que por condensação de Claisen com piperonal **71** produziria o composto **79**. Em seguida, por cicloadição 1,3-dipolar seria formado o anel triazólico juntamente com o núcleo chacônico **72**. Nesta rota, a dificuldade apresentada foi que o composto **79**, também apresentou problemas de instabilidade na sílica gel da coluna cromatográfica, impossibilitando o seu prosseguimento. Uma solução seria prosseguir na rota sintética sem a purificação da cetona **79**.



Esquema 30: Segunda proposta de rota sintética alternativa.

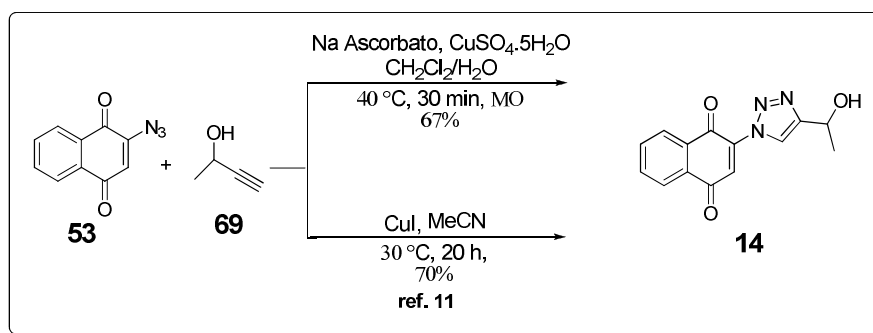
CONCLUSÃO E PERPECTIVAS

5. Conclusão e Perspectivas

O presente trabalho buscou reunir três núcleos farmacofóricos, quinônico, triazólico e chacônico em uma mesma molécula. Esses núcleos em separado apresentam importantes atividades biológicas como antifúngica, antiviral, antibiótica, antiácaro, antitripanossômica, antimalária, tratamento de tumores, ação sedativa, antiinflamatória, antioxidante e antiepilética. A diversidade de ações biológica estimulou o desenvolvimento de estratégias de mesclar em um mesmo composto estes três núcleos, utilizando a hibridização molecular. A literatura não apresenta compostos que contenham os três núcleos farmacofóricos unidos em uma mesma molécula.

As metodologias utilizadas neste trabalho permitiram que em duas etapas fossem sintetizados os compostos contendo os núcleos naftoquinônico e triazólico (**13**, **14** e **70**), que futuramente serão submetidos a testes para a avaliação de atividade farmacológica.

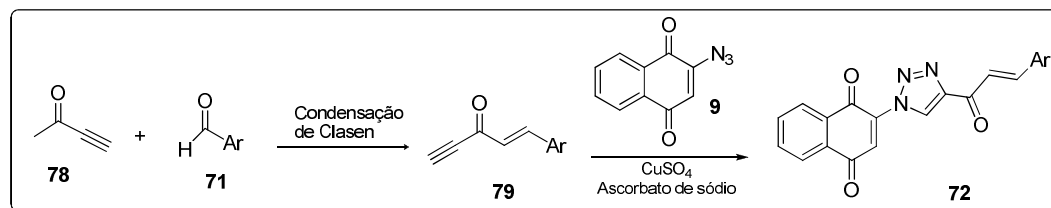
A literatura apresenta a síntese do composto **14** através da reação química dos compostos **53** e **69**, em presença de CuI (**Esquema 31**), com rendimento de 70% e tempo reacional de 20 horas. Já no presente estudo, o catalisador Cu(I) foi gerado *in situ* com a mistura de CuSO₄ e ascorbato de sódio, associado ao emprego de um reator de micro-ondas, o que permitiu uma redução expressiva no tempo de reação para 30 minutos e um rendimento de 67%, próximo ao relatado na literatura.¹¹



Esquema 31: Comparação inicial de metodologias.

Almeija-se concretizar o presente trabalho de pesquisa de obtenção do composto com três núcleos farmacofóricos, realizando a inversão na ordem de

adição dos núcleos através de uma nova rota (**Esquema 32**) de inclusão do núcleo chalcônico à estrutura principal, utilizando inicialmente da condensação da Claisen entre o cetó-alcino **78** e o aldeído **71**, com a intenção de produzir o intermediário **79** e, finalmente, por uma reação click, chegar ao produto **72** com os núcleos quinônico, chalcônico e triazólico.



Esquema 32: Proposta de formação do composto **72**.

PARTE EXPERIMENTAL

6. Parte Experimental

6.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Todos os solventes foram destilados antes do uso e, quando necessário, secos conforme técnicas usuais.⁹⁸

Os reagentes líquidos, como 3-metil-2-butanol e 3,3-dimetil-2-butanol, foram purificados por destilação. Os reagentes sólidos: azida de sódio, ascorbato de sódio, hidróxido de sódio, dióxido de manganês e sulfato de cobre II penta-hidratado foram utilizados sem tratamento prévio.

O naftol e o NBS apresentaram a necessidade de etapa de purificação por recristalização, em que foi utilizada água como solvente para o NBS e mistura de água/etanol para o naftol.

As reações sob irradiação de micro-ondas foram conduzidas em reator de micro-ondas (Discover, CEM Co).

6.2. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos

6.2.1. Métodos cromatográficos

Para o acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada, foram utilizadas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄, da Merck, e reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Para purificação dos compostos, foi utilizada cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), cuja fase estacionária foi sílica gel (70-230 mesh) e a fase móvel está descrita nos procedimentos experimentais.

⁹⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª Ed. Pergamon Press, New York, 1998.

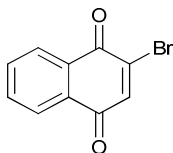
6.2.2. Métodos Analíticos

Os espectros na região de infravermelho foram obtidos no aparelho BOMEM MB-100, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} .

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus operando nas frequências de 300 MHz para ^1H e operando a 75 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN ^1H) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN ^1H e 77,0 ppm para o ^{13}C). As multiplicidades dos sinais de emissão dos hidrogênios nos espectros de RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo-duplete), ddd (duplo-duplo-duplete), dt (duplo-triplete) e qt (quintuplete). Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênio).

7. Procedimentos

7.1. Procedimento para preparação da 2-bromo-1,4-naftoquinona 68



68

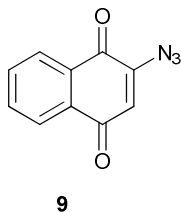
Foi utilizado um balão de fundo redondo de 500 mL com três juntas esmerilhadas para a inclusão de termômetro, condensador e funil de adição. Foram adicionados ao balão 50 mL de ácido acético glacial e naftol (5,00 mmol, 0,72 g), ao ser montado o sistema de aquecimento em banho de óleo sob agitação magnética por 5 minutos a uma temperatura entre 55-60 °C. Em seguida, foi lentamente adicionadas uma solução de 100 mL de água e 50 mL de ácido acético glacial com NBS (20,00 mmol 3,56 g), permanecendo o controle da temperatura. A reação foi monitorada por CCD e após um hora de reação foram adicionados 100 mL de água à mistura reacional e realizada a extração com 50 mL de diclorometano por 6 vezes. Em seguida, foram realizadas quatro lavagens com 100 mL de água e com 100 mL de solução saturada de NaHCO₃ por 5 vezes para neutralizar o resíduo ácido. Em seguida, foram utilizados 100 mL de uma solução saturada de NaCl para lavagem, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob vácuo. O sólido resultante foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 2,5% acetato de etila/hexano. O rendimento final foi de 94%.

(E.1.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 8,19 – 8,12 (m, 1H); 8,10 – 8,04 (m, 1H) ; 7,83-7,74 (m, 2H); 7,51 (s, 2H).

(E.1.2) RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 182,3; 177,7; 140,2; 140,0; 134,5; 134,4; 134,0; 131,5; 127,7; 126,8.

(E.1.3) IV (KBr): 3056; 1680; 1659; 1591; 1571; 1295; 1247; 1059 cm⁻¹.

7.2. Procedimento para preparação de 2-azido-1,4-naftoquinona **9**



Método A: Uma solução de 2-bromo-1,4-naftoquinona (0,30 mmol, 0,072g) e azida de sódio (0,90 mmol, 0,062 g,) em 3 mL de água foi aquecida a 80 °C por 15 h, o que gerou a carbonização do material e impossibilitou a utilização deste método para a síntese do composto **9**.

Método B: Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionada um solução de 2-bromo-1,4-naftoquinona (8,30 mmol, 2,00 g) e azida de sódio (14,94 mmol, 0,97 g) em 20 mL de etanol e 6 mL de água. A solução foi deixada à temperatura ambiente sob agitação magnética por 2 h. Após este prazo, foi realizada a extração com diclorometano (40 mL x 3), seco com Na₂SO₄, rotaevaporado o solvente e purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com uma mistura de solventes de 2,5% acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 86%.

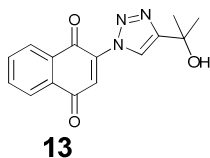
Método C: Em um tubo selado de micro-ondas (10 mL), foi adicionada uma solução de 2-bromo-1,4-naftoquinona (0,50 mmol, 0,120 g) e azida de sódio (0,90 mmol, 0,062g) em 1 mL de água e 2 mL etanol, que foi introduzido no interior de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo foi irradiado por micro-ondas por 2 min. a uma potência máxima de 100 W, sob uma temperatura de 40 °C. Concluída a reação, o produto foi extraído com 10 mL de diclorometano por três vezes, seco com Na₂SO₄ e purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 2,5% acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 97%.

(E.2.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 8,15 – 8,04 (m, 2H); 7,83-7,70 (m, 2H); 6,46 (s, 1H).

(E.2.2) RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183,6; 180,7; 146,2; 134,8; 133,5; 132,1; 130,9; 126,8; 126,4; 120,1.

(E.2.3) IV (KBr): 2124; 2105; 1678; 1650; 1596 1373; 1274; 717 cm⁻¹.

7.3. Procedimento para preparação do composto 13.

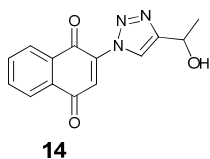


Em um tubo selado de micro-ondas (10 mL), foi adicionada uma solução de 2-azido-1,4-naftoquinona **9** (0,50 mmol, 0,10 g) e 2-metil-3-butin-2-ol **73** (0,50 mmol, 0,042 g) em 1 mL de diclorometano e 1 mL de água destilada. Por fim, foi acrescentado CuSO_4 (0,50 mmol, 0,040 g) e em seguida ascorbato de sódio (0,014 g, 0,075 mmol). O tubo foi introduzido no interior de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado por micro-ondas durante 30 min. a uma potência máxima de 100 W, sob uma temperatura de 40 °C. Concluída a reação, o produto foi extraído com 10 mL de diclorometano por 3 vezes, seco com Na_2SO_4 , rotaevaporado o solvente e purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 15% de acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 59%.

(E.3.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8,53 (s, 1H); 8,19 – 8,09 (m, 2H); 7,85 – 7,77 (m, 2H); 7,69 (s, 1H); 2,60 (sl, 1H); 1,70 (s, 6H).

(E.3.2) IV (KBr): 3362; 2957; 2921; 2856; 1726; 1686; 1598 cm^{-1} .

7.4. Procedimento para preparação do composto 14



Em um tubo selado de micro-ondas (10 mL), foi adicionada um solução de 2-azido-1,4-naftoquinona **53** (1,50 mmol, 0,300 g,) e 3-butin-2-ol **73** (1,50 mmol, 0,105 g,) em 2 mL de diclorometano e 2 mL de água destilada. Por fim, foi acrescentado CuSO_4 (1,50 mmol, 0,120 g) e em seguida ascorbato de sódio (0,044 g, 0,225 mmol). O tubo foi introduzido no interior de um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado por micro ondas durante 30 min. a uma potência máxima de 100 W, sob uma temperatura de 40 °C. Concluída a reação, o produto foi extraído com 10 mL de diclorometano por 3 vezes, seco com Na_2SO_4 , rotaevaporado o solvente e purificado por coluna cromatográfica de sílica gel com

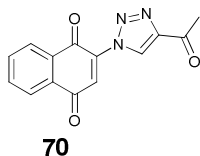
um mistura de solventes de 20% de acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 67%.

(E.4.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 8,59 (s, 1H); 8,24 – 8,13 (m, 2H); 7,90 – 7,80 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 5,20 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,8 (sl, 1H); 1,67 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H).

(E.4.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 183,8; 179,3; 153,2; 139,2; 135,0; 134,4; 131,4; 131,0; 127,2; 126,6; 126,5; 122,6; 63,0; 23,0.

(E.4.3) IV (KBr): 3340; 2960; 2921; 2853; 1733; 1611; 1576; 1100 cm^{-1} .

7.5. Procedimento para preparação do composto 70

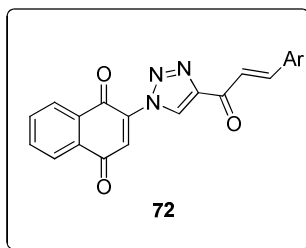


Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionada uma solução do composto **14** (2,60 mmol, 0,70 g) e MnO_2 (31,20 mmol, 2,71 g), em 20 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora, e em seguida realizado o processo de extração utilizando um funil com placa sinterizada e celite para a remoção do MnO_2 com o uso do solvente diclorometano (3 x 20 mL). O solvente foi removido por rotaevaporador e realizada purificação por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 10% de acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 38%.

(E.5.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 9,18 (s, 1H); 8,28 – 8,16 (m, 2H); 7,91 – 7,85 (m, 2H); 7,81 (s, 1H); 2,60 (s, 3H)

(E.5.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 192,0; 183,5; 108,6; 146,1; 135,9; 135,1; 134,5; 133,7; 131,9; 130,8; 127,6; 127,2; 119,9; 29,0.

7.6. Tentativa da preparação da Chalcona 72

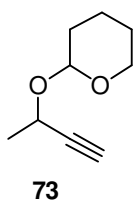


Metodologia A: Em um Erlenmeyer de 50 mL, foi adicionada uma solução de NaOH 10% (0,5 mL), em seguida foi adicionada a cetona **70** (0,06 mmol, 0,16 g) solubilizada em 3,0 mL de etanol e a mistura foi resfriada a 0 °C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se o aldeído piperonal **71** (0,06 mmol, 0,10 g), mantendo sob agitação por 2 horas à temperatura ambiente. Passado esse período, a reação foi mantida resfriada na geladeira durante 24 horas. Decorrido este tempo, a reação foi neutralizada com HCl 10% e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água gelada (20 mL). O sólido resultante foi recristalizado em etanol a quente observando a formação de um precipitado amarelo, que ao ser extraído e analisado confirmou a recuperação do piperonal **71**.

Metodologia B: Em um balão de 25 mL, imerso em banho de gelo, colocou-se 5 mL de EtOH/H₂O (6:4), uma solução de KOH (0,06 mmol, 0,004 g), a cetona **70**, (0,60 mmol, 0,160 g) e o aldeído piperonal **71** (0,65 mmol, 0,100 g) sob agitação magnética, seguindo-se a adição de metade da massa da cetona. Após ser verificado o início da reação, adicionou-se o restante da cetona **70**. A reação foi mantida sob agitação constante até a obtenção de um precipitado amarelado, com 1 hora de reação. Em seguida, foi iniciado o processo de extração com diclorometano (3 x 20 mL), reunidas as frações e secas com Na₂SO₄. O solvente foi removido por rotaevaporador e realizada a purificação por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 10% de acetato/hexano. Observando a formação de composto amarelo, ao ser analisado confirmou a recuperação do piperonal **71**.

Metodologia C: Em um Erlenmeyer de 50 mL, foi adicionada uma solução da cetona **70** (0,60 mmol, 0,16 g) dissolvida em 5 mL etanol, juntamente com piperonal **71** (0,60 mmol, 0,10 g). A mistura reacional foi aquecida por 1 hora a uma temperatura de 50 °C. Após este período, foi adicionado 0,1 mL de uma solução de NaHCO₃ (1%). A mistura foi mantida sob refluxo por 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente. Fria, a mistura recebeu a adição de 5 mL de água. Um precipitado amarelo foi formado e coletado por filtração e lavado com água. A análise do composto confirmou a recuperação do piperonal **71**.

7.7. Procedimento para síntese do composto **73**

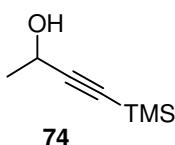


Em um balão de 250 mL de fundo redondo, foi adicionada uma solução do composto **69** (14,3 mmol, 1,0 g), de dihidropirano (35,8 mmol, 3,0 g) e (0,70 mmol, 0,12 g) em 160 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 4 horas e em seguida realizado o processo de extração do solvente por rotaevaporador e realizada purificação por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 2,5 % de acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 78%.

(E.6.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 4,92-4,95 (m, 1H); 4,47-4,57 (m, 1H); 3,77-3,85 (m, 1H); 3,48-3,57 (m, 1H); 2,40-2,42 (m, 1H); 1,65-1,90 (m, 2H); 1,48-1,63 (m, 4H); 1,46 (d, *J*=6,76 Hz, 3H).

(E.6.2) RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 95,6; 83,4; 72,5; 62,6; 60,3; 30,3; 25,2; 21,8; 19,2.

7.8. Procedimento para síntese do composto 74

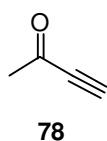


Em um balão de 50 mL de fundo redondo, foi adicionada uma solução do composto **69** (7,13 mmol, 0,50 g) em 20 mL de THF seco, e resfriado a -78 °C. Em seguida, foi adicionado n-BuLi (7,5 mmol, 4,55 mL de um solução 1,6M) a mistura foi agitada por 1 hora à -78 °C. Uma segunda solução de clorotrimetilsilano (10 mmol, 1,24 mL) em 5 mL de THF, também resfriada a -78 °C, foi adicionada à solução principal. O sistema de refrigeração foi desligado para que gradativamente fosse sendo elevada a temperatura até atingir a temperatura ambiente. Em um período de 4 horas. Transcorrido o tempo foi adicionado 5 mL de água, e sob agitação por mais um período adicional de 2 horas foi adiciona 15 mL de HCl 1M para a remoção do THP por 2 horas, iniciada a extração com diclorometano (3 X 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 10 mL), braimer (10 mL), seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado com rotaevorador. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel com um mistura de solventes de 10 % de acetato de etila/hexano. O rendimento foi de 60%.

(E.7.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 4,45 (d, *J*=6,6Hz, 1H); 1,84 (sl, 1H); 1,45 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); 0,17 (s, 9H).

(E.7.2) IV (KBr):3360; 2958; 2169; 1683; 1250; 1120; 942; 760 cm⁻¹.

7.9. Procedimento para síntese do composto 78



Em um balão de 10 mL, imerso em banho de gelo, colocou-se 1 mL do composto **69** e gota a gota do reagente de Jones totalizando 2 mL, sob agitação magnética. Em seguida, foi iniciado o processo de extração da fase líquida da cetona **78** formada, com um rendimento de 75%.

(E.8.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 3,40 (s, 1H); 2,40 (s, 3H).

(E.8.2) RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃):. δ (ppm) 184,4; 81,6; 78,7; 32,5.

(E.8.3) IV (KBr):3299; 2096; 1686 cm⁻¹.

BIBLIOGRAFIA

8. Bibliografia

1. Corrêa, A. G. *Quim Nova* **1995**, *18*, 460.
2. Campiani, G.; Kozikowski, A. P.; Wang, S.; Ming, L.; Nacci, V.; Saxena, A.; Doctor, B. P. **1998**, *8*, 1413.
3. a) Dhingra, V.; Rao, K. V.; Naras, M. L. *Bioch. Educ.* **1999**, *27*, 105; b) Li, J.; Zhou, B. *Molecules* **2010**, *15*, 1378; c) Rodrigues, R. A. F.; Foglio, M. A.; Júnior, S.B.; Santos, A. S.; Rehder, V. L. G. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 368; d) Taranto, A. G.; Carneiro, J. W. M.; Araujo, M.T.A.; Silva, B. M. *Sitientibus*, UEFS, Feira de Santana, **2006**, *34*, 47; e) O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Ward, S. A. *Molecules* **2010**, *15*, 1705.
4. Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 142.
5. Hernández, D. M.; Moura, M. A. B. F.; Valencia, D. P.; González, F. J.; González, I.; Abreu, F. C.; Júnior, E. N. S.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Goulart, M. O. F.; Frontana, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3414.
6. a) Biot, C.; Bauer, H.; Schirmer, H.; Davioud-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972; b) Crosby, D. C.; Lei, X.; Gibbs, C. G.; McDougall, B. R.; Robinson, W. E., Jr.; Reinecke, M. G. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8161.
7. Júnior, E. N. S.; Guimarães, T. T. G.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Simone, C. A.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Sabino, J. R. S.; Andrade, C. K. Z.; Goulart, M. O. F.; Castro, S. L.; Pinto, A. V. *Bioorg. & Med. Chem.* **2010**, *18*, 3224.
8. Junior, C. V.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, *14*, 1829.
9. Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8243.
10. Rathwell, K.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4002.
11. Nascimento, W. S.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N. *Synthesis* **2011**, 3220.
12. Júnior, E. N. S.; Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Souza, M. C. B. V. S.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.;

- Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635.
13. Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman; 4^a Ed **2004**.
14. Gleicher, G. J.; Church, D. F.; Arnold, J. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2403.
15. Mc Murry, J. *Química Orgânica*. 4^a Ed., LTC, Rio de Janeiro, **1997**, *2*, p. 358.
16. Ferreira, A. L. A.; Matsubara, L. S. *Rer. Ass. Med. Bras.* **1997**, *43*, 61.
17. a) Fridovich, I. *J. Exp. Biol.* **1998**, *201*, 1203. b) Abreu, F. C.; Ferraz, P. A. L.; Goulart, M. O. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 19.
18. Smith, R. A. J.; Murphy, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1201*, 96.
19. a) Lee, Y. H.; Pavlostathis, S. G. *Water Res.* **2004**, *38*, 1838. b) Henkel AG & Co. KGaA. Patent De 102010038404A1, **2011**. c) Salvin, V. S. *J. Amer. Ass. Text. Chem. Colo.* **1972**, *4*, 225.
20. http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/247.pdf
(acessado em 16/12/2011).
21. a) Onal, A.; Demir, B. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 1449. b) Valianou, L.; Karapanagiotis, I.; Chryssoulakis, Y. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 2175.
22. a) Acton, E. M.; Tong, G. L.; Masher, C. W.; Smith, T. H.; Heny, D. W. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 922.; b) Kurylowicz, W. *Antibióticos: Uma revisão Crítica*, Edufpe: Recife, **1981**.
23. Kurosu, M.; Begari, E. *Molecules* **2010**, *15*, 1531.
24. Kess, J. J.; Lange, B. B.; Mertbitz-Zahradnik, T.; Hill, P.; Meunier, B.; Palsdottir, H.; Hunte, C.; Meshilk, S.; Trumpower, B. L. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 31312.
25. Hughes, L. M.; Lanteri, C. A.; O'Neil, M. T.; Johnson, J. D.; Gribble, G. W.; Trumpower, B. L. *Mol. Bioch. Paras.* **2011**, *177*, 12.
26. Caboni, P.; Sarais, G.; Melis, M.; Cabras, M.; Cabras, P. *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 6700.
27. Steiner, J.; Khalaf, H.; Rimpler, M. *J. Chrom. A.* **1995**, *693*, 281.
28. Linardi, M. C. F.; Oliveira, M. M.; Sampaio, M. R. P. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1159.

29. a) Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B.V. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407;
b) Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Miraglia, M. C. M.; Mesquita, A. A. L.; Zani, C. L.; Ferreira, D. T.; Maia, J. G. S. *Quim. Nova* **1990**, *13*, 302.
30. www.lafepe.pe.gov.br/LAFEPE/medicamentos/antineoplasticos/lapachol.html.
(acessado em 16/12/2011).
31. Yamashita, M.; Kaneko, M.; Iida, A.; Tokuda, H.; Nishimura, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6417.
32. Yamashita, M.; Kaneko, M.; Tokuda, H.; Nishimura, K.; Kumeda, Y.; Iida, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6286.
33. Carrijo, R. M. C.; Romero, J. R. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 331.
34. Parker, K. A.; Sworin, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3218.
35. Hannan, R. L.; Barber, R. B.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2153.
36. Willis, J. P.; Gogins, K. A. Z.; Miller, L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3215.
37. a) Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4305; b) Jung, M. E.; Hagenah, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5359; c) Jung, M. E.; Hagenah, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889.
38. Eremin, D. V.; Petrov, L. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2011**, *84*, 988.
39. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.
40. Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
41. Mudd, W.H.; Stevens, E. P.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229.
42. Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207.
43. Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.
44. Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
45. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
46. a) Kolb, H. C. M.; Finn, G., Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
47. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
48. Rostovtsev, V.V.; Green, G. L.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

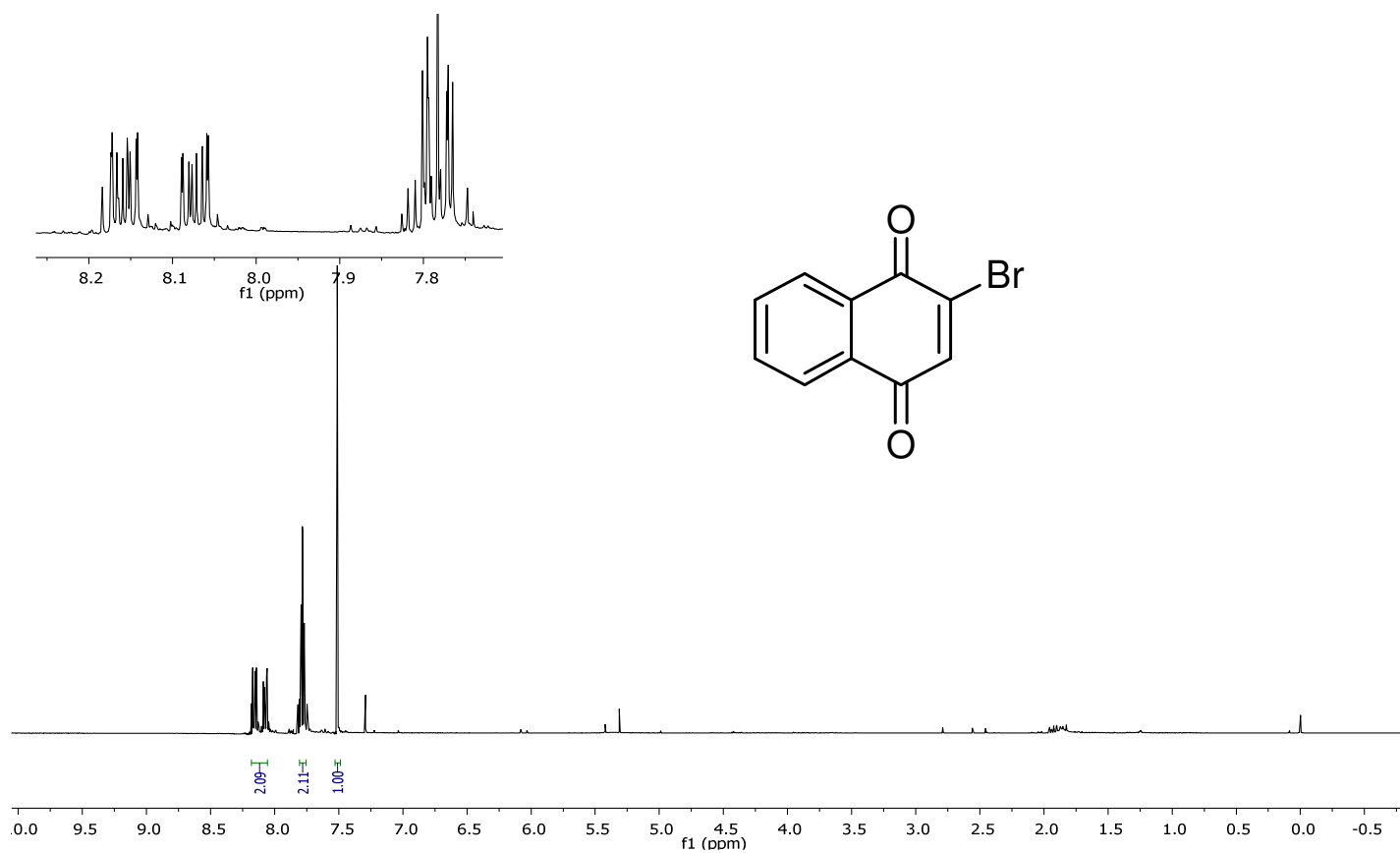
49. Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686.
50. Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497.
51. a) Deiters, A.; Schultz, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1521.; b)
Wan, Q.; Chen, J.; Chen, G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8244.
52. Thomas, J. R.; Liu, X.; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12434.
53. Zhang, G.; Fang, L.; Zhu, L.; Sun, D.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 426.
54. Kaleta, Z.; Egyed, O.; Soo's, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2228.
55. Englert, B. C. Bakbak, S.; Bunz, U. H. F. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5868.
56. Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.
57. Meng, J.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543.
58. Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, S.; Boffa, L.; Cravotto, J.; *Nat. Prot.* **2010**, *5*, 607.
59. Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A.; *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 13.
60. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
61. Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216.
62. Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897.
63. Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
64. Kim, J. S.; Park, S.Y.; Kim, S. H.; Thuéry, P.; Souane, R.; Matthews, S. E.; Vicens, J.; *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2010**, *31*, 624.
65. Kummrow, F.; Umbuzeiro, G. A.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 401.
66. Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369.
67. Weide, T.; Saldanha, A. S.; Minond, D.; Spicer, T. P.; Fotsing, J. R.; Spaargaren, M.; Frere, J. M.; Bebrone, C.; Sharpless, K. B.; Hodder, P. S.; Fokin, V. V.; *Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 150.

68. Reddy, D. M.; Srinivas, J.; Chashoo, G.; Saxena A. K.; Kumar, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1983.
69. Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686.
70. Manetsch, R.; Krasin'ski, A.; Radic, Z.; Raushel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.
71. Halbwirh, H. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 595.
72. Go, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 483.
73. a) Anto, R.J.; Sukumaran, K.; Kuttan, G.; Rao, M.N.A.; Subbaraju, V.; Kuttan, R. *Cancer Lett.*, **1995**, *97*, 33.; b) Calliste, C.A.; Le Bail, J.C.; Trouillas, P.; Pouget, C.; Habrioux, G.; Chulia, A. J.; Duroux, J. L. *Ant. Res.* **2001**, *21*, 3949.
74. Barfod, L.; Kemp, K.; Hansen, M.; Kharazmi, A., *Int. Immun.* **2002** *2*, 545
75. Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L.; Fich, K.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Ant. Agents Chem.* **1993**, *37*, 2550.
76. De Vincenzo, R.; Ferlini, C.; Distefano, M.; Gaggini, C.; Riva, A.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; Valenti, P.; Belluti, F.; Ranelletti, F.O.; Mancuso, F.; Scambia, G. *Cancer Chem. Pharm.* **2000**, *46*, 305.
77. Clayden J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1^a Ed.; Oxford, **2001**, p.809.
78. Iwata, S.; Nishino, T.; Inoue, H.; Nagata, N.; Satomi, Y.; Nishino, W.; Shibata, S. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 1266.
79. Qian, Y.; Shang, Y.; Teng, Q.; Chang, J.; Fan, G.; Wei, X.; Li, R.; Li, H. Yao, X.; Dai, F.; Zhou, B. *Food Chem.* **2011**, *126*, 241.
80. a) Oldani, T. L. C.; Cabral, I. S. R.; d'Arce, M. A. B. R.; Rosalen, M. I.; Nascimento, A. M.; Alencar, S. M.; *Sep. Pur. Tech.* **2011**, *77*, 208. b) Yamamoto, S.; Aizu, E.; Jiang H.; Nakadate, T.; Kiyoto, I.; Wang, J. C.; Kato, R. *Carcinogenesis* **1991**, *12*, 317. c) Cho, S.; Kim, S.; Jin, Z.; Yang, H.; Han, D.; Baek, N.; Jo, J.; Cho, C.; Park, J.; Shimizu, M.; Jin, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commum.* **2011**, *413*, 637.
81. a) Gerhauser, C.; Alt, A.; Heiss, E.; Gamal-Eldeen, A.; Klimo, K.; Knauff, J.; Neumann, I.; Scherf, H.; Frank, N.; Bartsch, H.; Becker, H. *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 959.; b) Legette, L. C.; Ma, L.; Reed, R. L.; Miranda, C. L.;

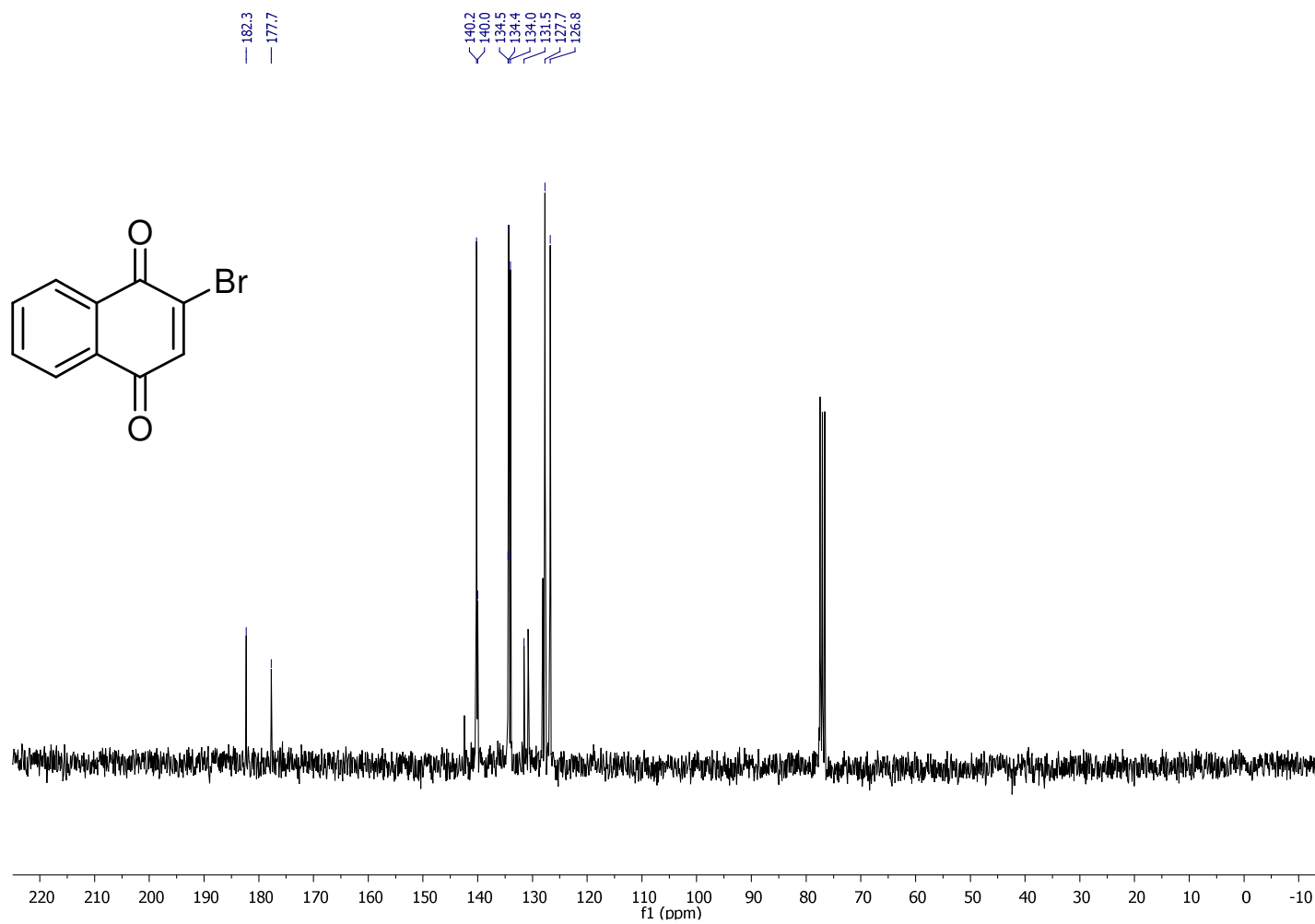
- Christensen, J. M.; Rodriguez-Proteau, R.; Stevens, J. F. *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 1; c) Festa, M.; Capasso, A.; D'Acunto, C. W.; Masullo, M.; Rossi, A. G.; Pizza, C.; Piacente, S. *J. Nat. Prod.* **2011**, *in press*; d) Lee, I.; Lim, J.; Gal, J.; Kang, J. C.; Kim, H. J.; Kang, B. Y. Choi, H. J. *Neur. Inter.* **2011**, *58*, 153.
82. Sobrinho, D. C.; Ferreira, J. C. N.; Filho, R. B. *Quím. Nova* **2001**, *24*, 604.
83. Ahluwalia, V. K.; Nayal, L.; Kalia, N.; Bala, S.; Tehim, A. K. *Ind. J. Chem.* **1987**, *26*, 384.
84. Ninomiya, Y.; Shimma, N.; Ishitsuka, H. *Ant. Res.* **1990**, *13*, 61.
85. Liu, M.; Wilairat, P.; Go, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4443.
86. Biradar, A. S.; Shah, S. N. N.; Zameer, M.; Dhole, J. A.; Baseer, M. A.; Kulkarni, P. A. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2011**, *2*, 364.
87. Lobo, M. G.; Chitre, S. A.; Rathod, S. M.; Smith, R. B.; Leslie, R.; Livingstone, C.; Davis, J. *Electroanalysis* **2007**, *19*, 2523.
88. Van, T. N.; Kimpe, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5941.
89. Vercillo, O. E.; *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília, **2007**, p. 81.
90. Radaeva, N. Y.; Dolgushina, L. V.; Sakilidi, V. T.; Gornostaev, L. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 9267.
91. Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1265.
92. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfied, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 5024.
93. Acharya, H. P.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5223.
94. Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N.; *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.
95. Faghihi, K.; Hajibeygi, M.; Shabaniyan, M. *J. Polym. Res.* **2010**, *17*, 379.
96. Henniesa, P. T.; Santana, M. H. C.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 64.
97. a) Yao, G.; Steliou, K. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 485. b) Mukherjee, S.; Kontokosta, D.; Patil, A.; Rallapalli, S.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9206.
98. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a Ed. Pergamon Press, New York, **1998**.

ANEXOS

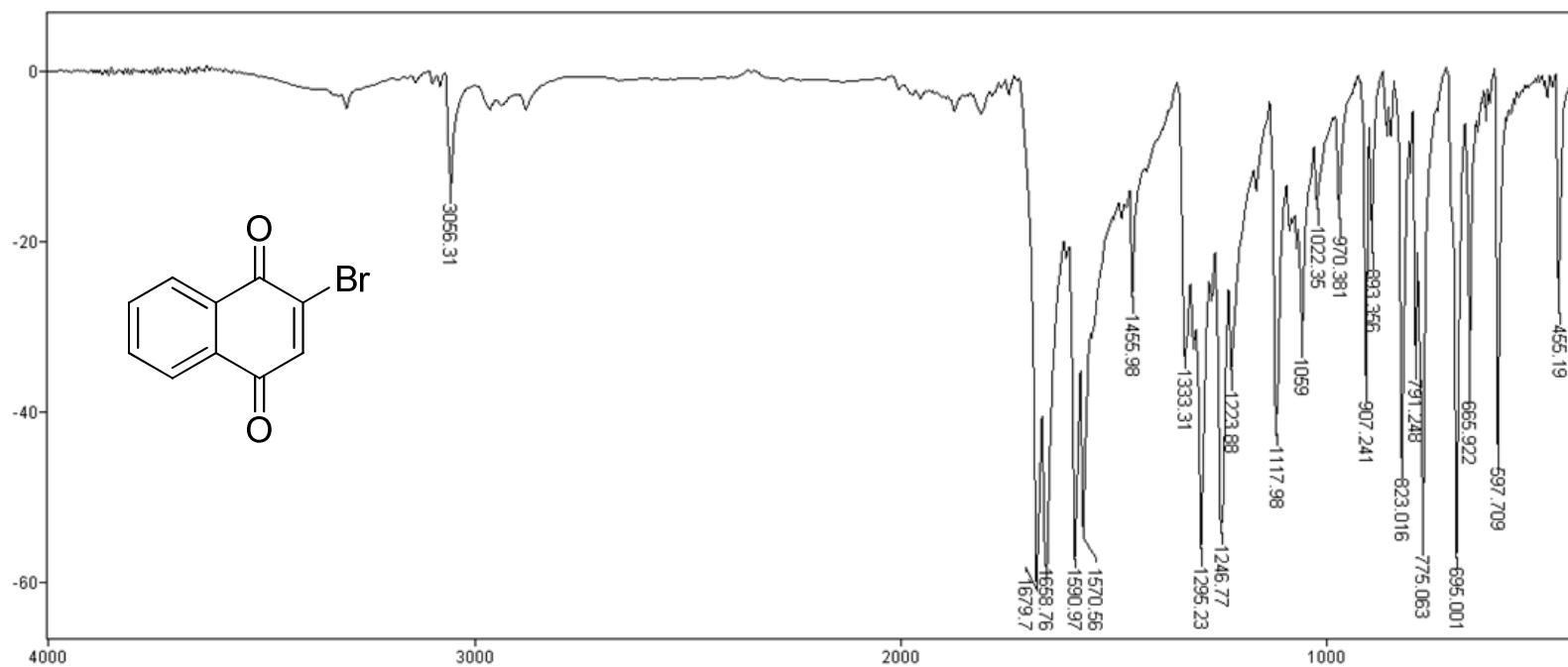
9. Anexos



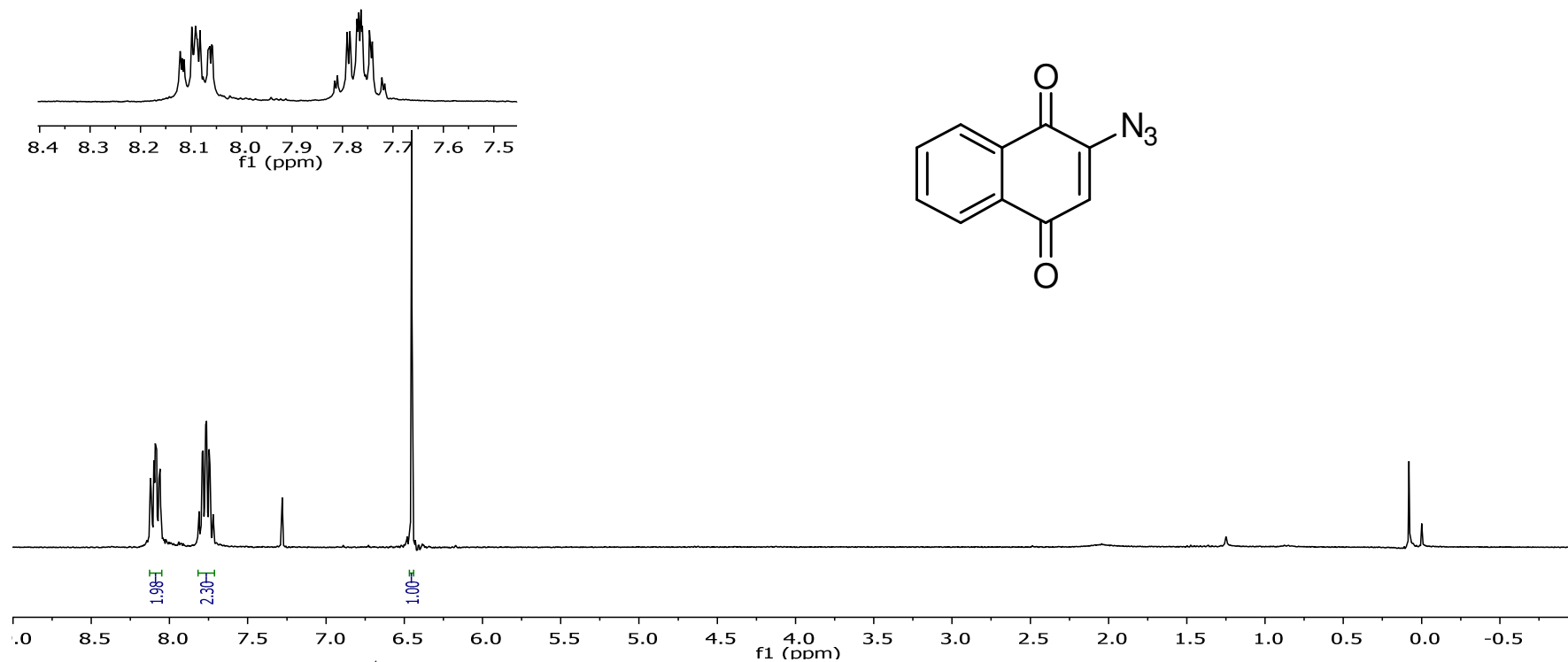
Espectro 1.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **68**.



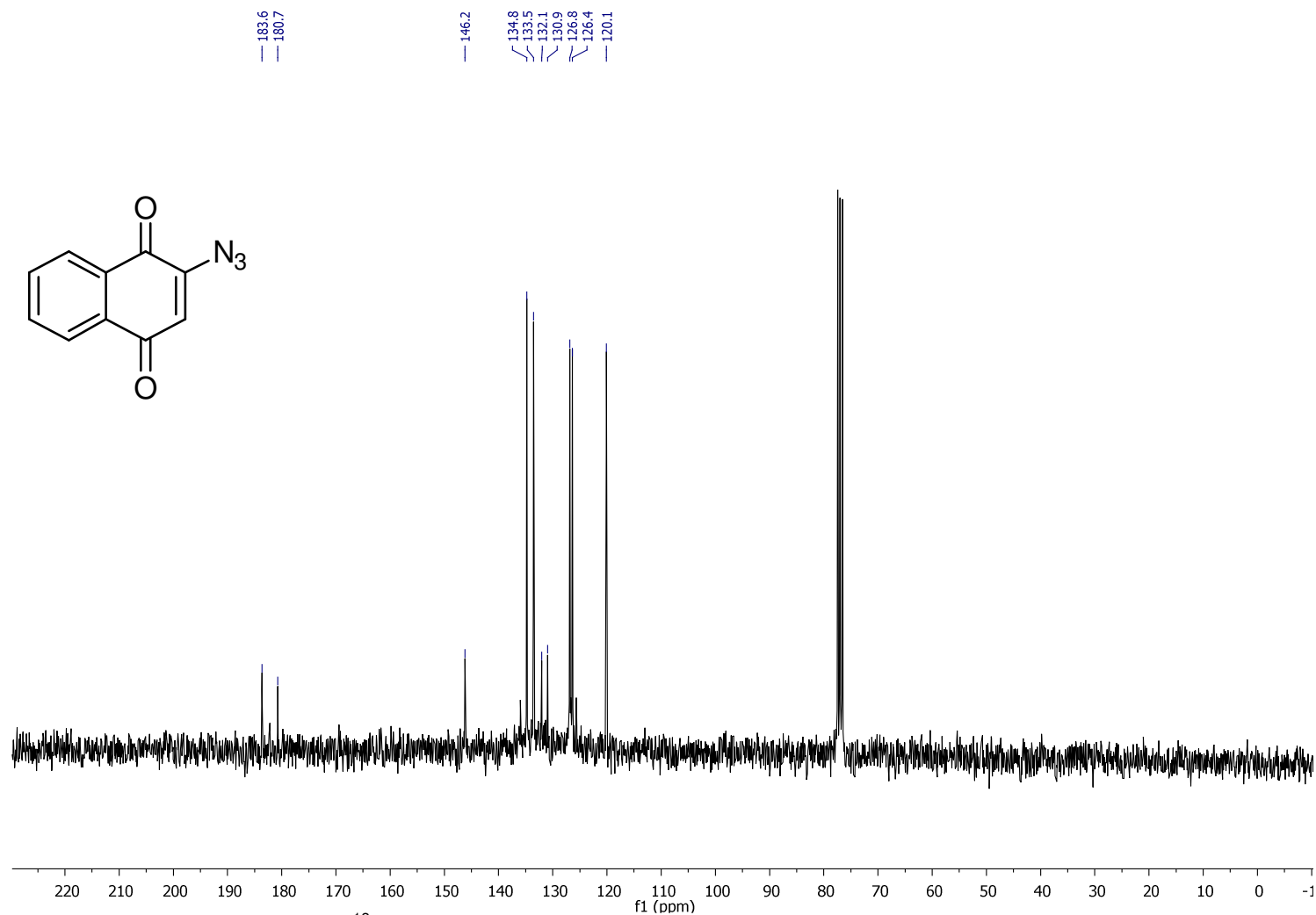
Espectro 1.2: Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **68**.



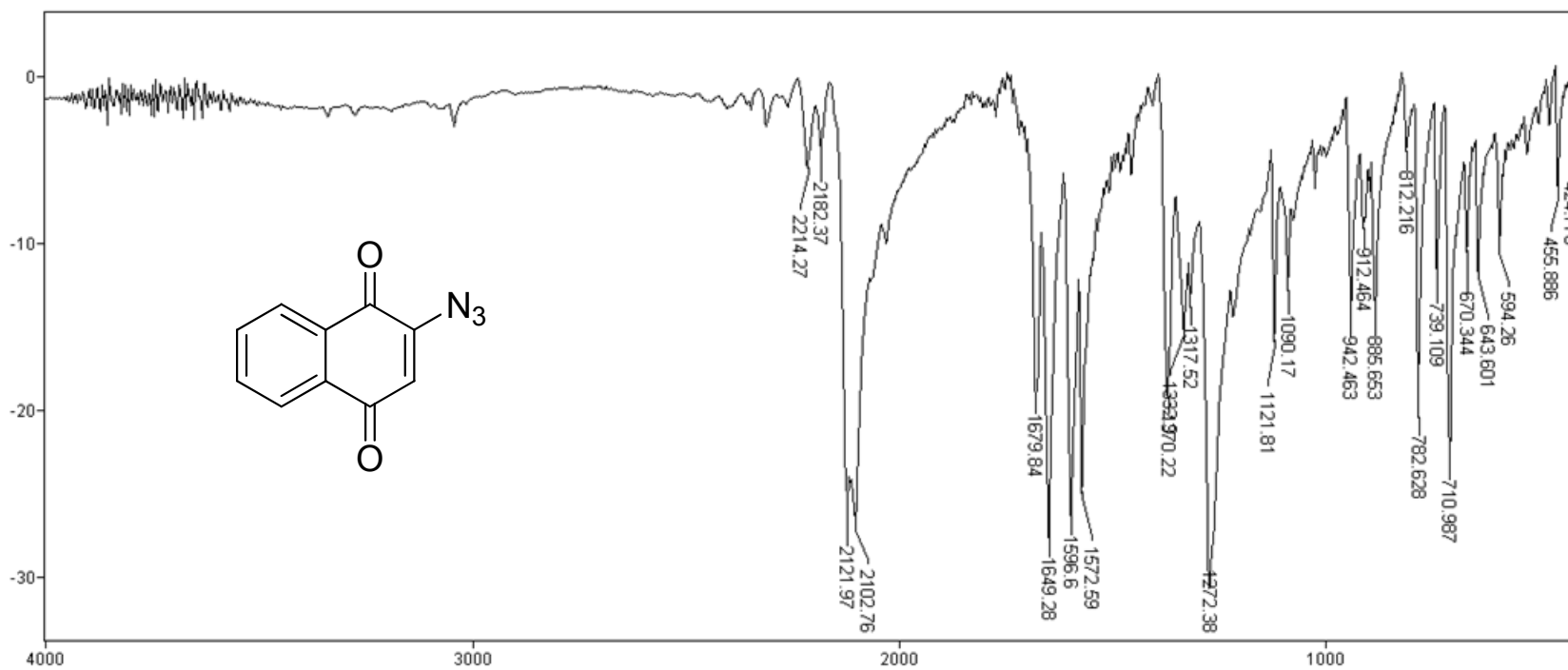
Espectro 1.3: Espectro de IV do composto **68**.



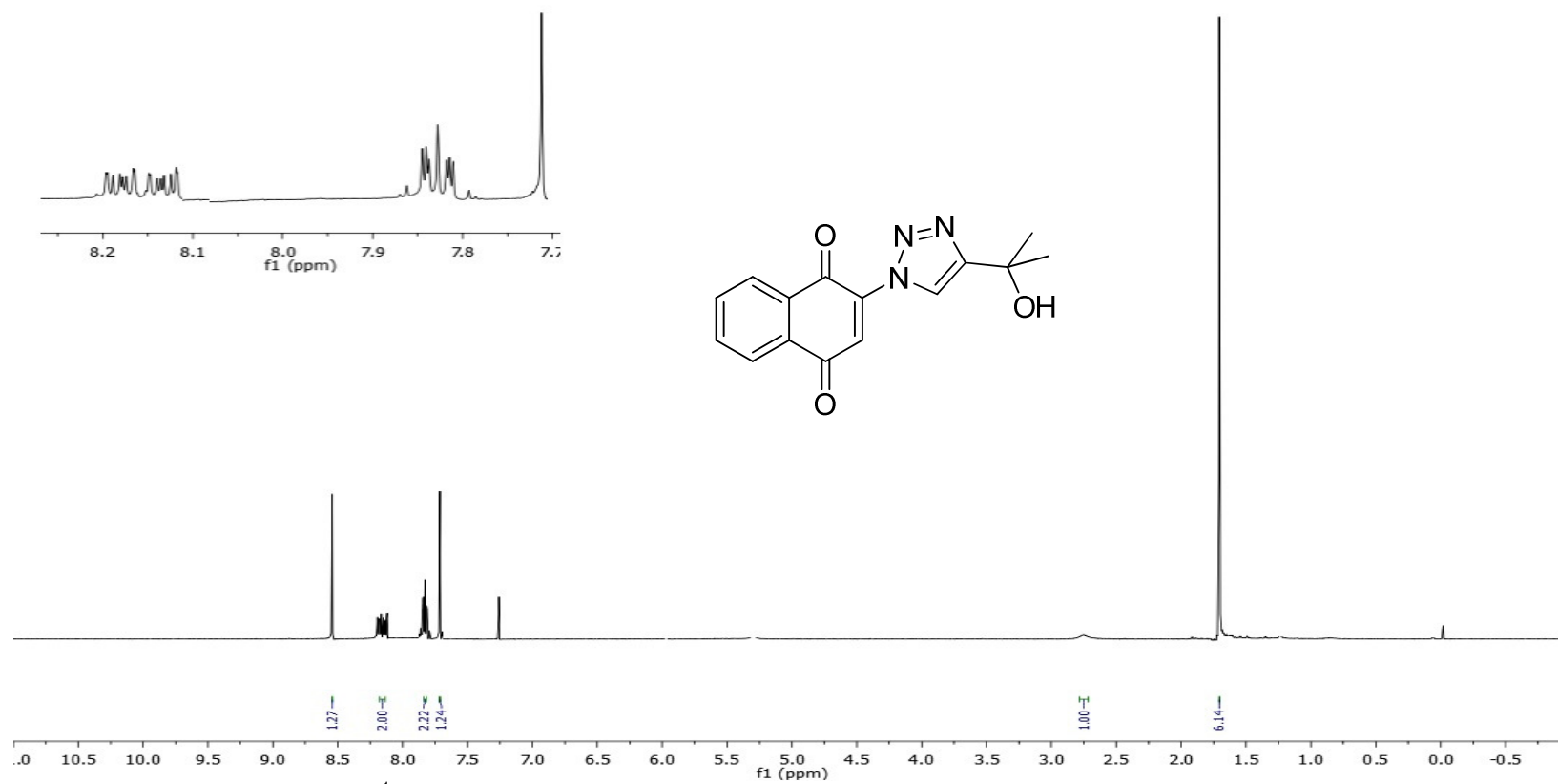
Espectro 2.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **9**.



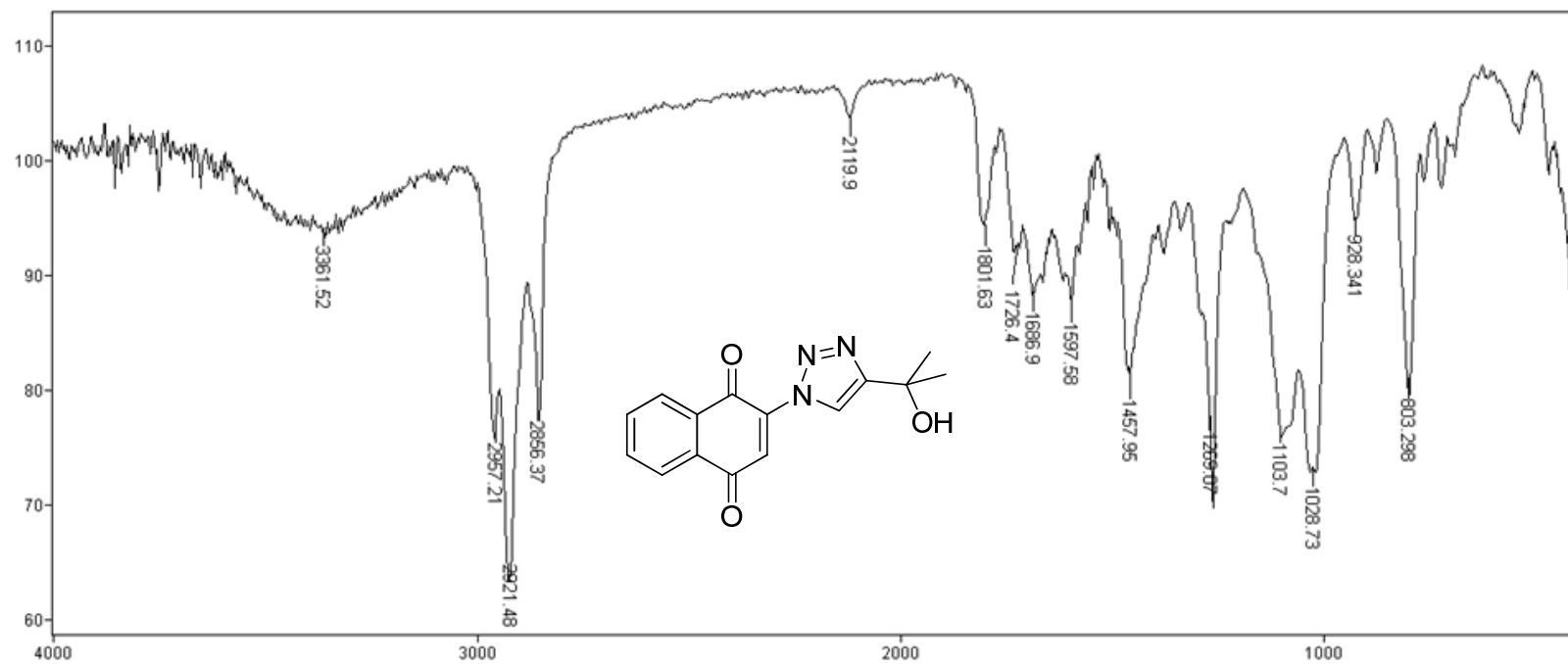
Espectro 2.2: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **9**.



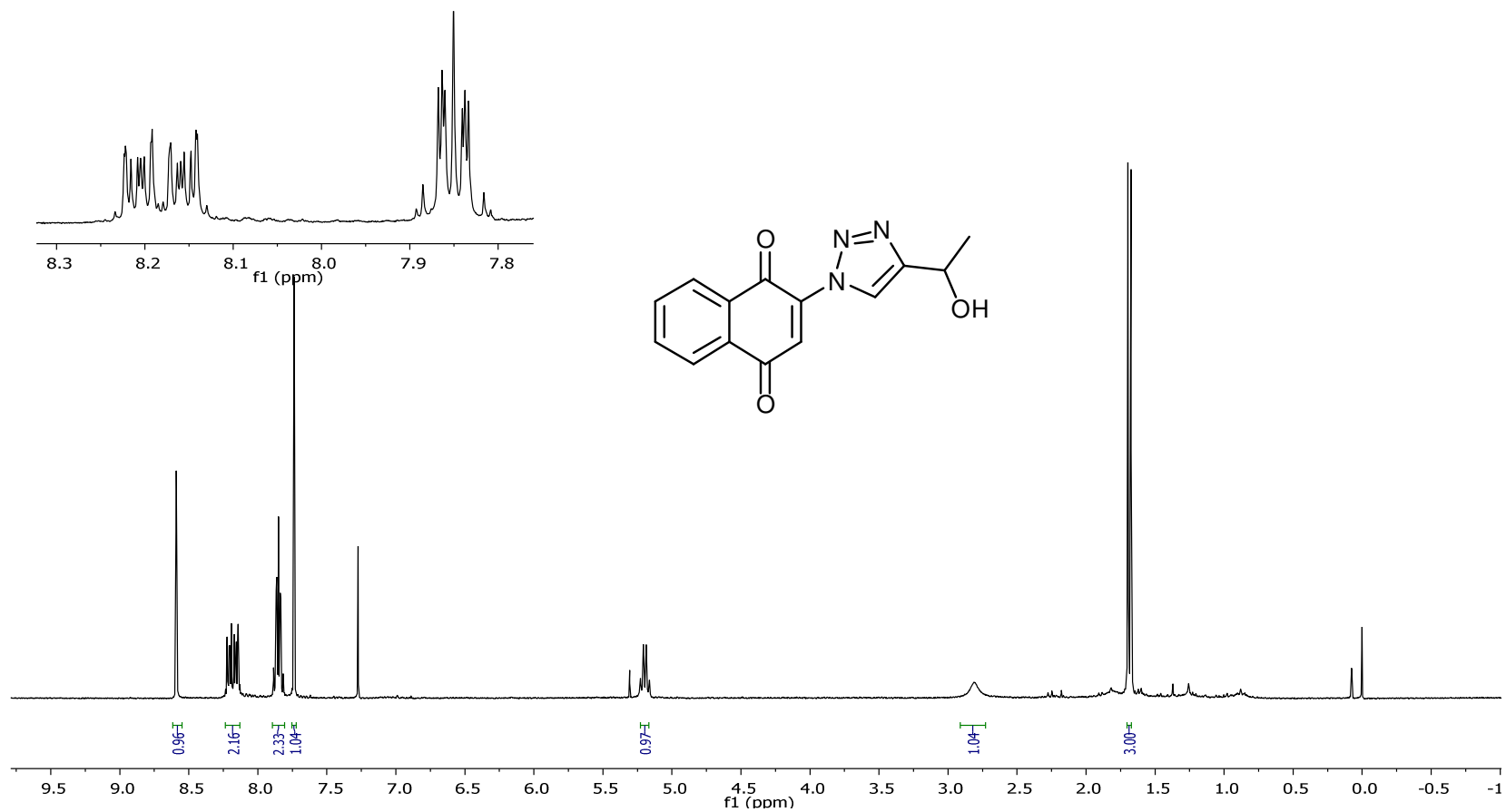
Espectro 2.3: Espectro de IV do composto 9.



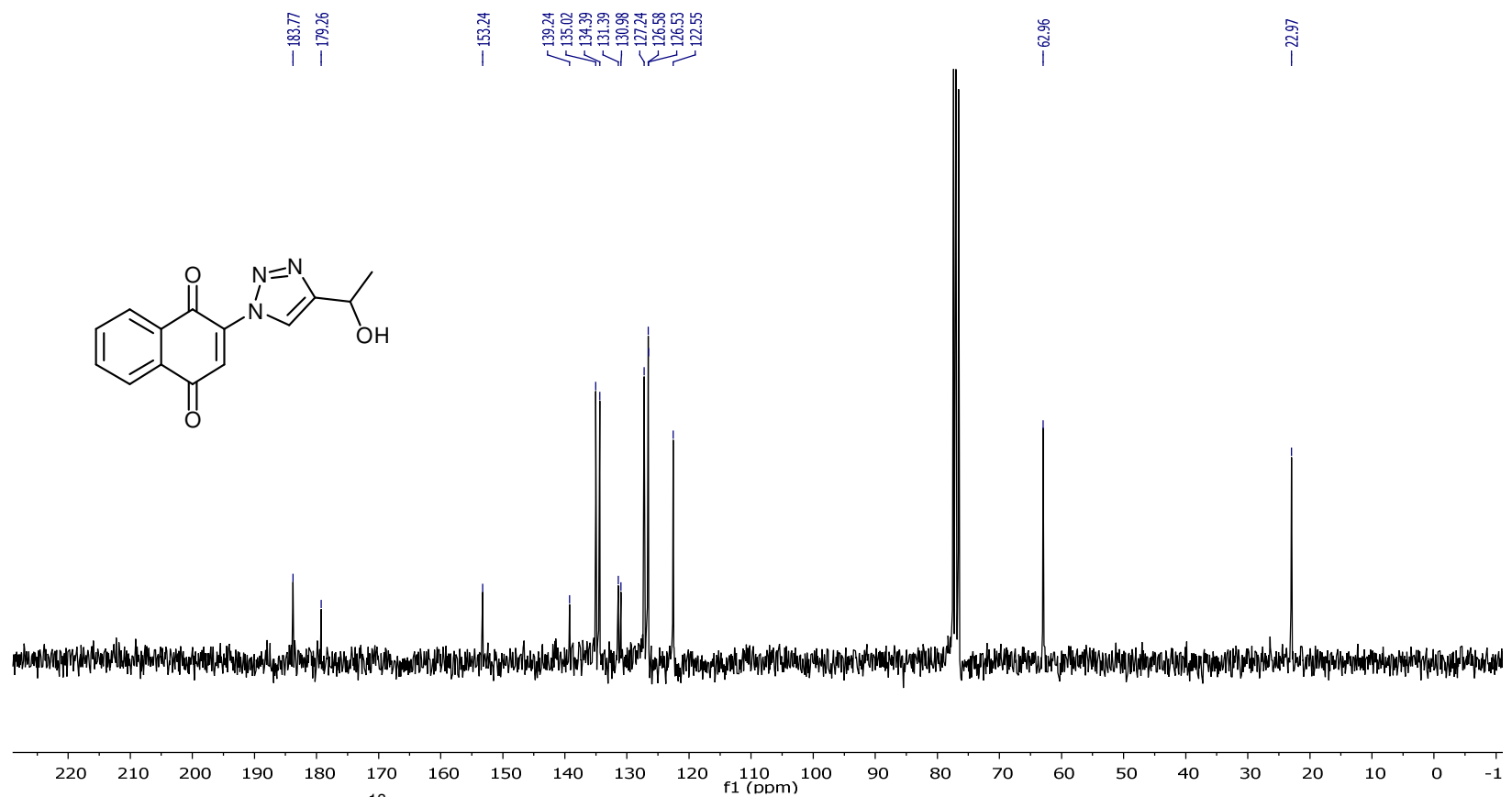
Espectro 3.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**.



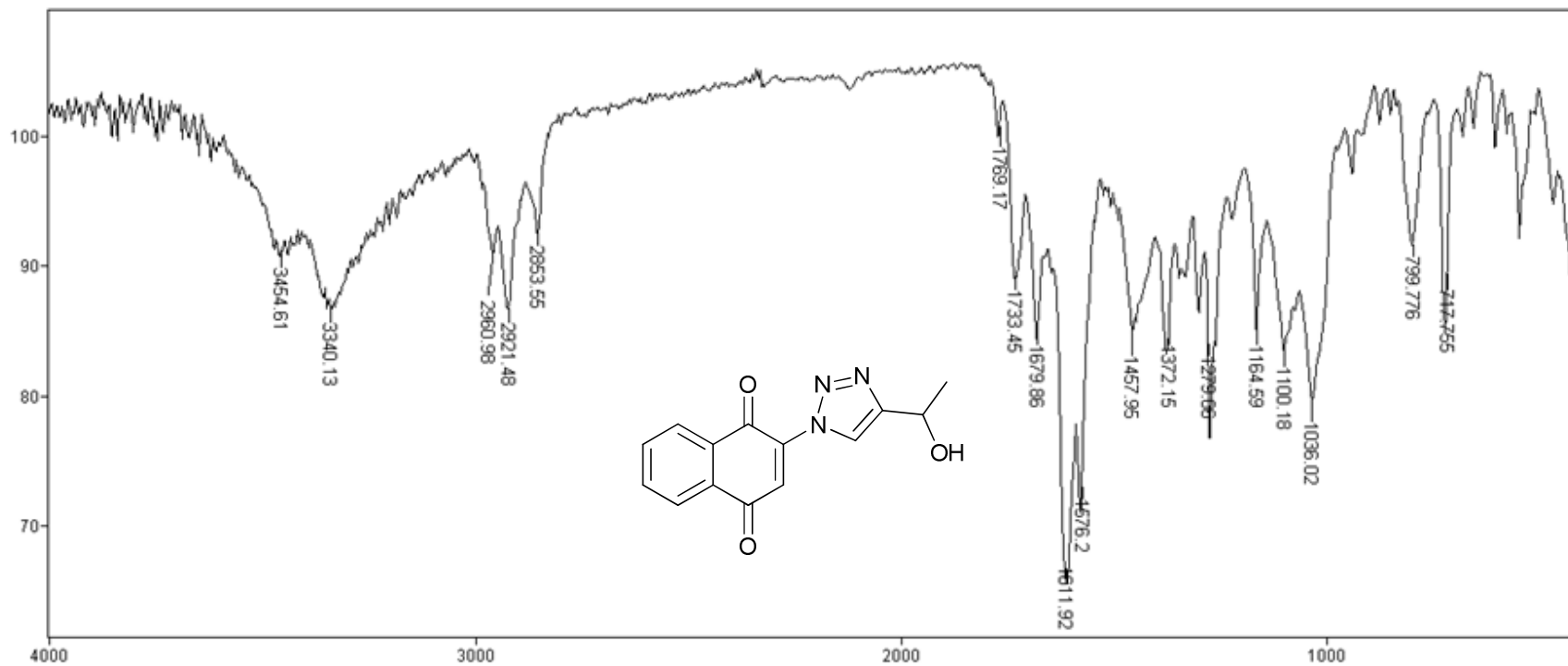
Espectro 3.2: Espectro de IV do composto 13.



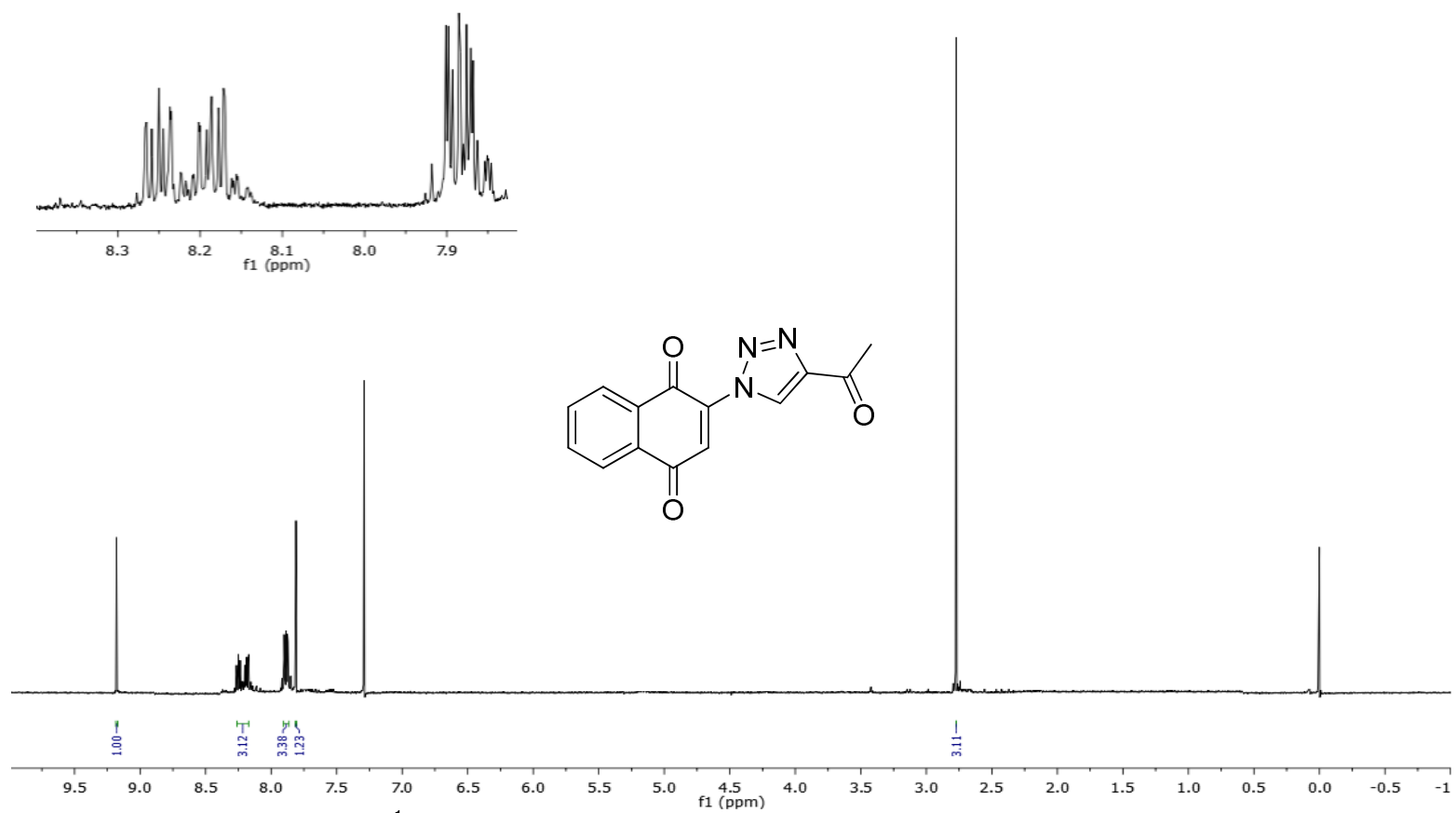
Espectro 4.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **14**.



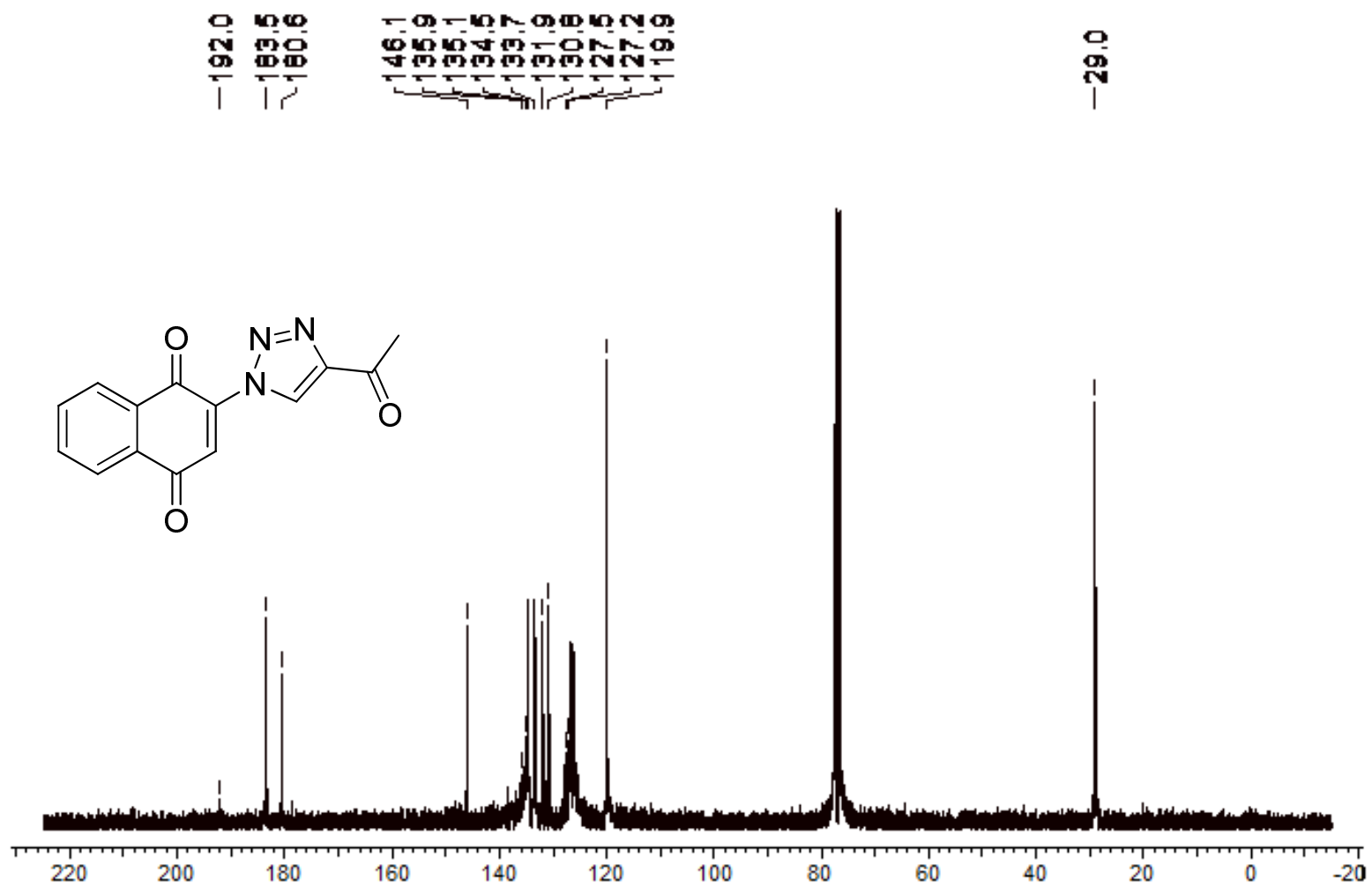
Espectro 4.2: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **14**.



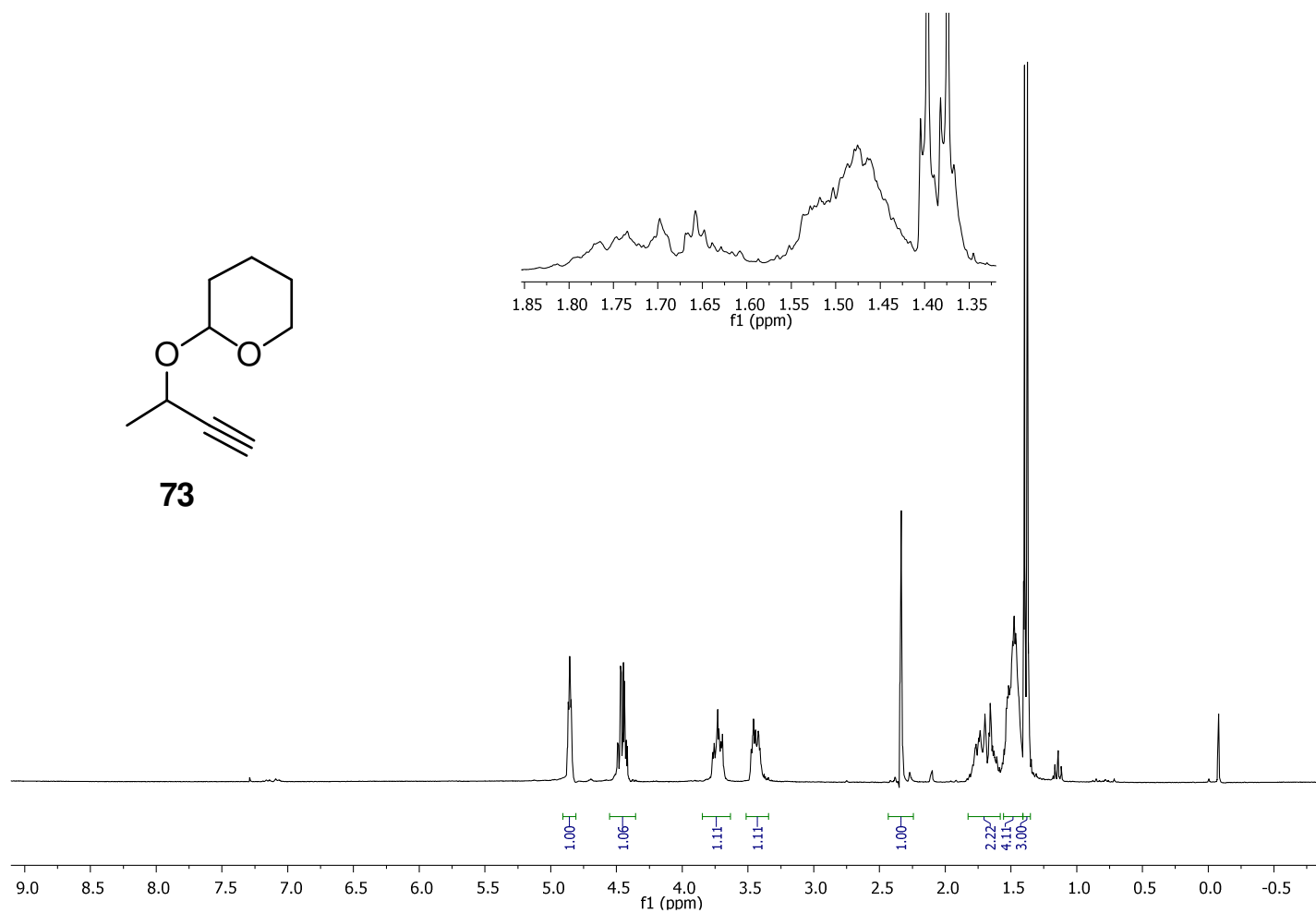
Espectro 4.3: Espectro de IV do composto 14.



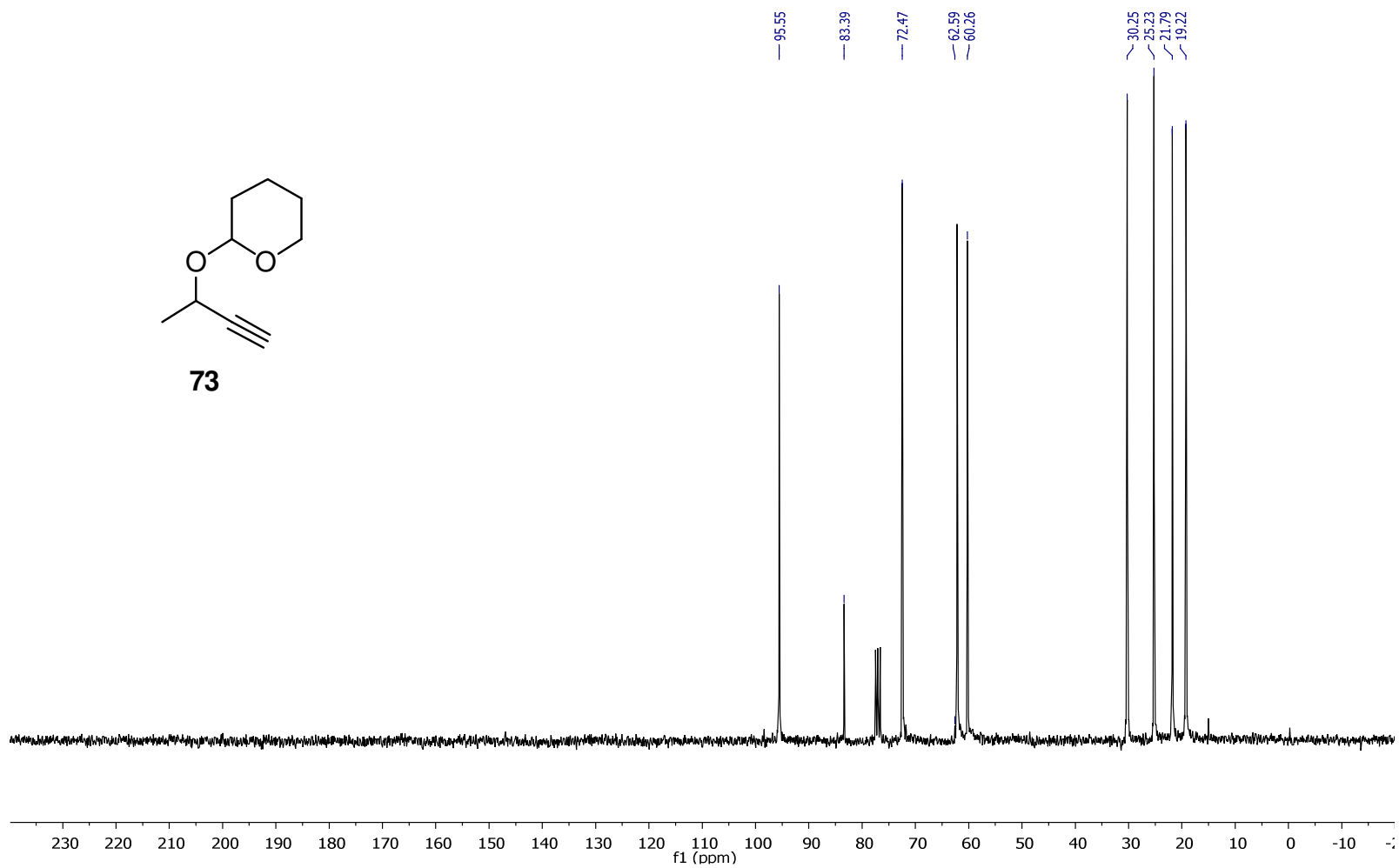
Espectro 5.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70**.



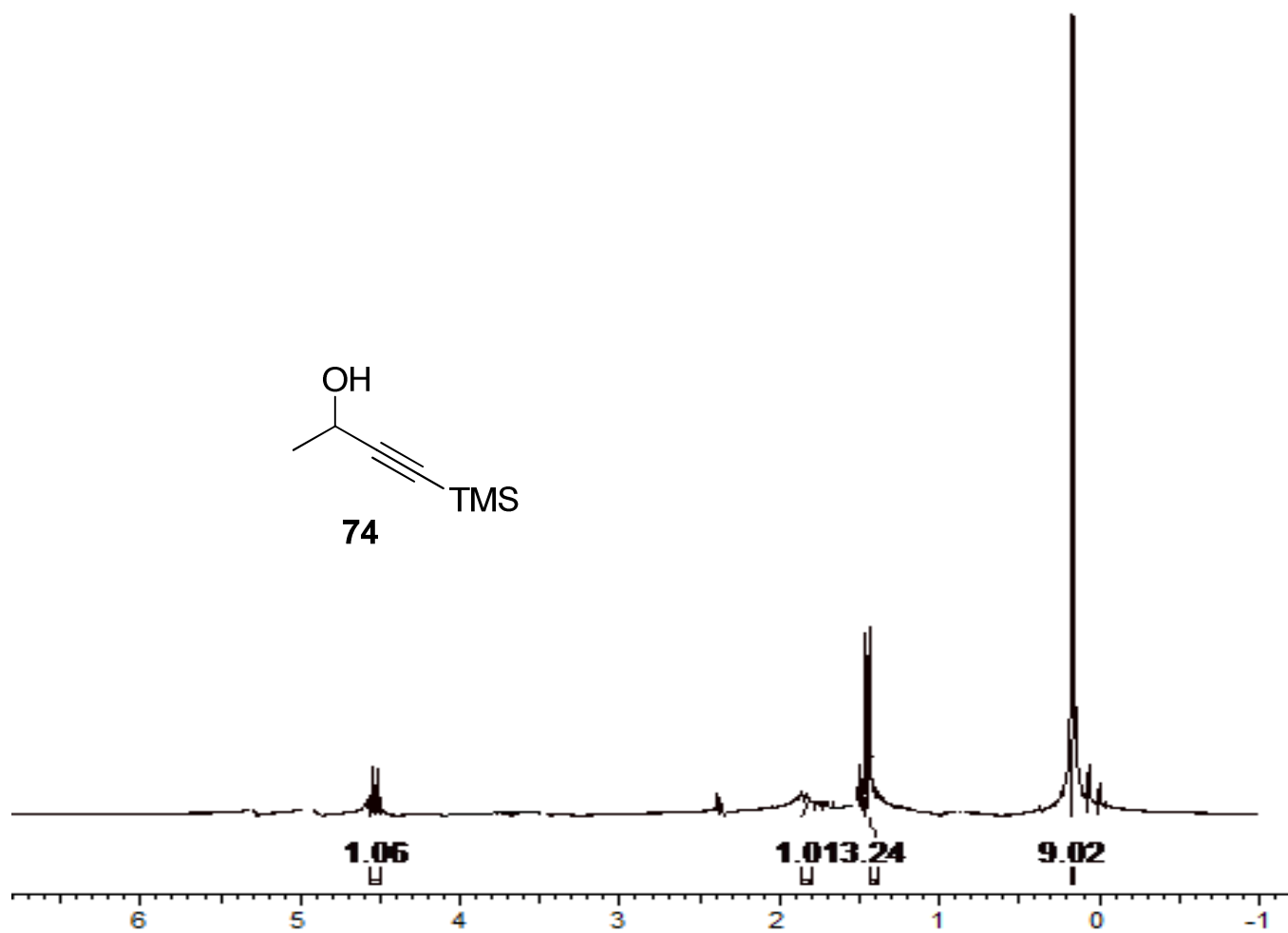
Espectro 5.2: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70**.



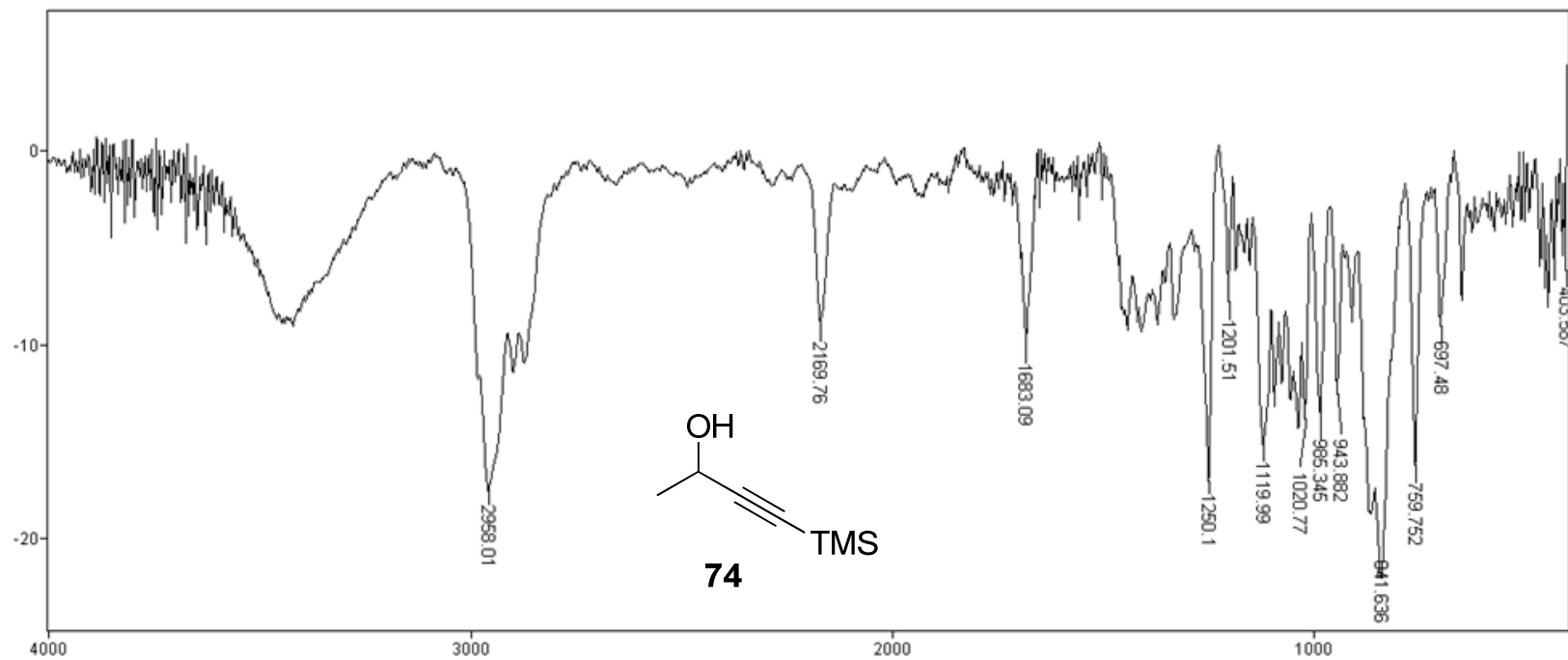
Espectro 6.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **73**.



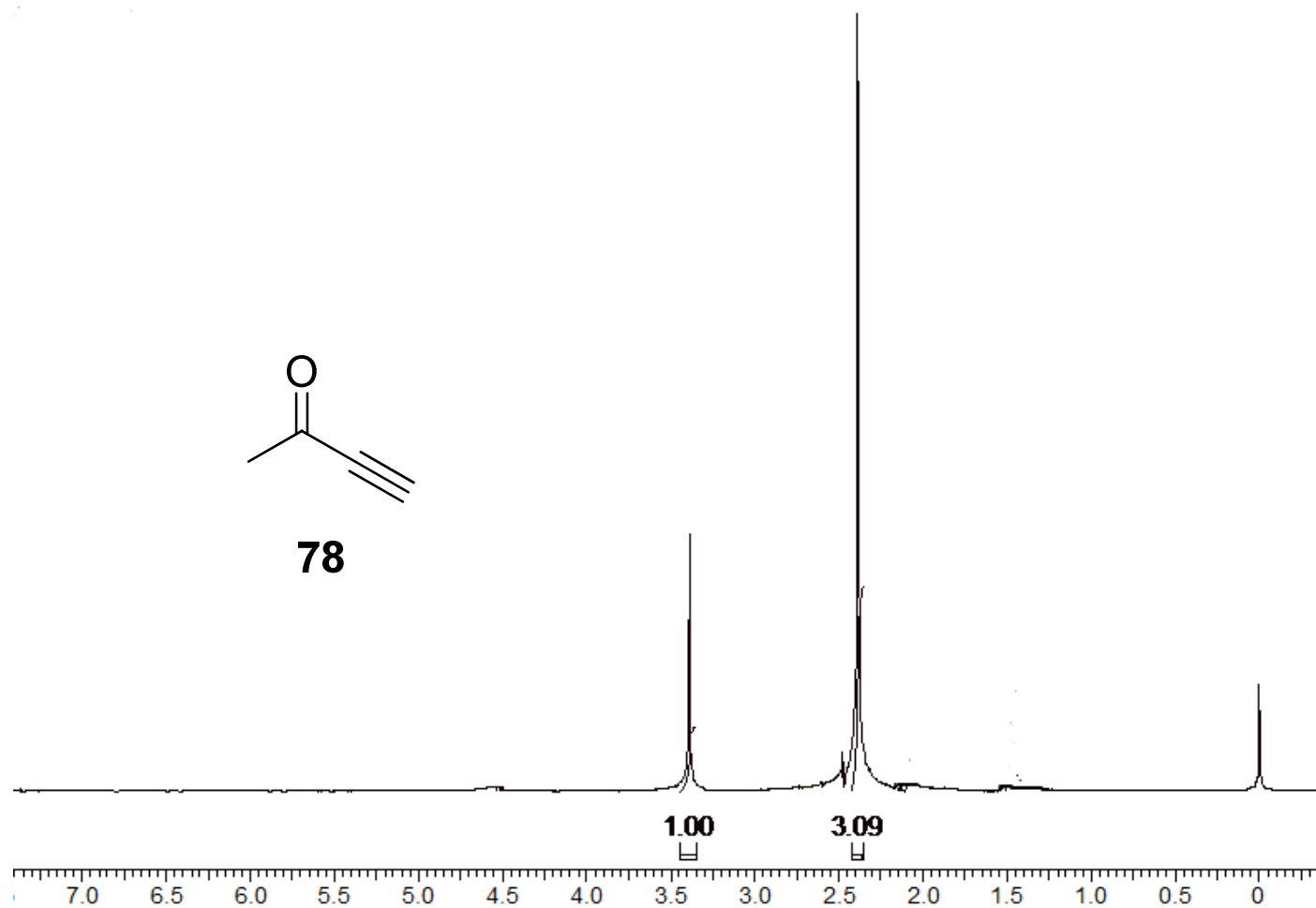
Espectro 6.2: Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **73**



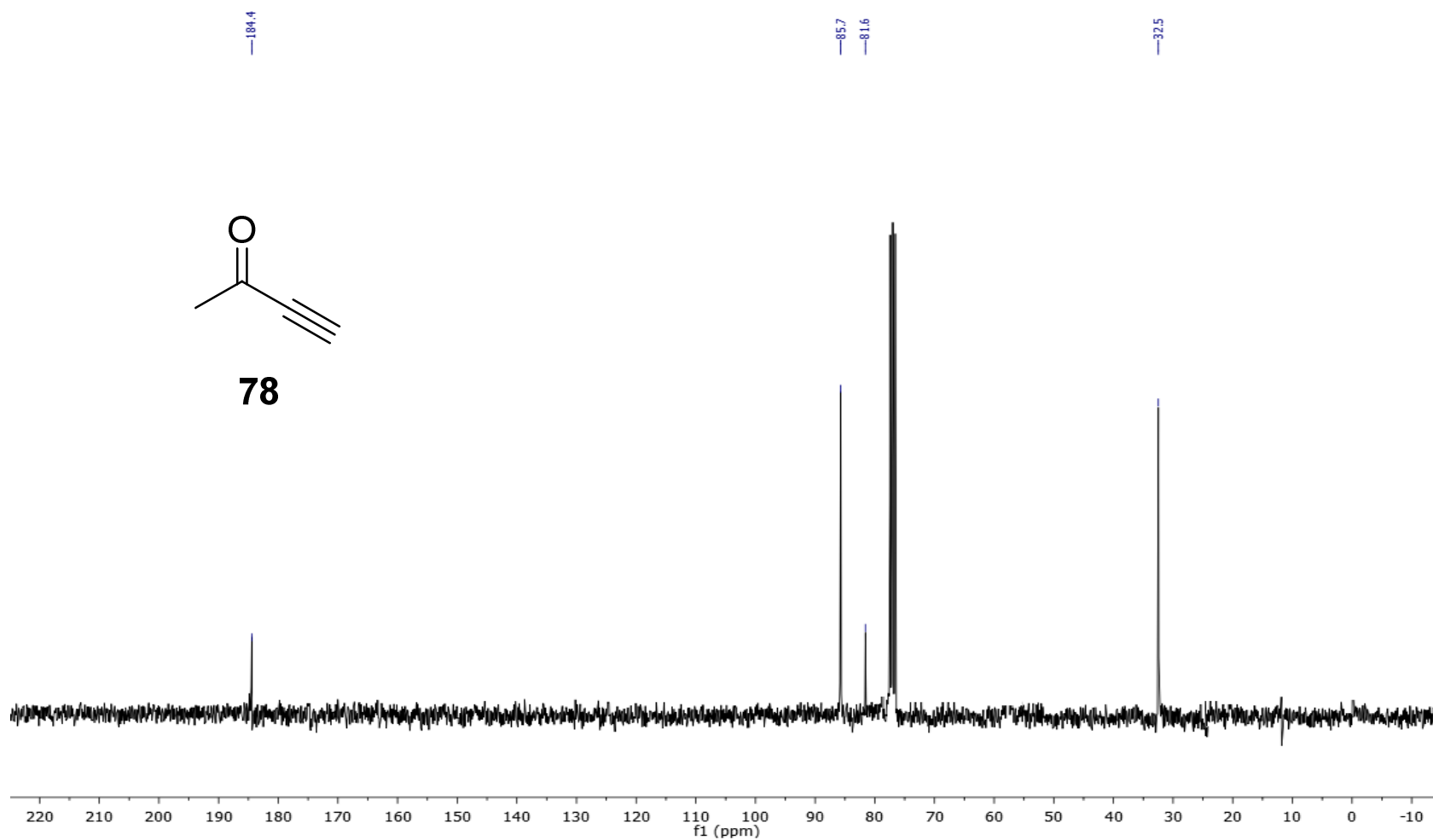
Espectro 7.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 74.



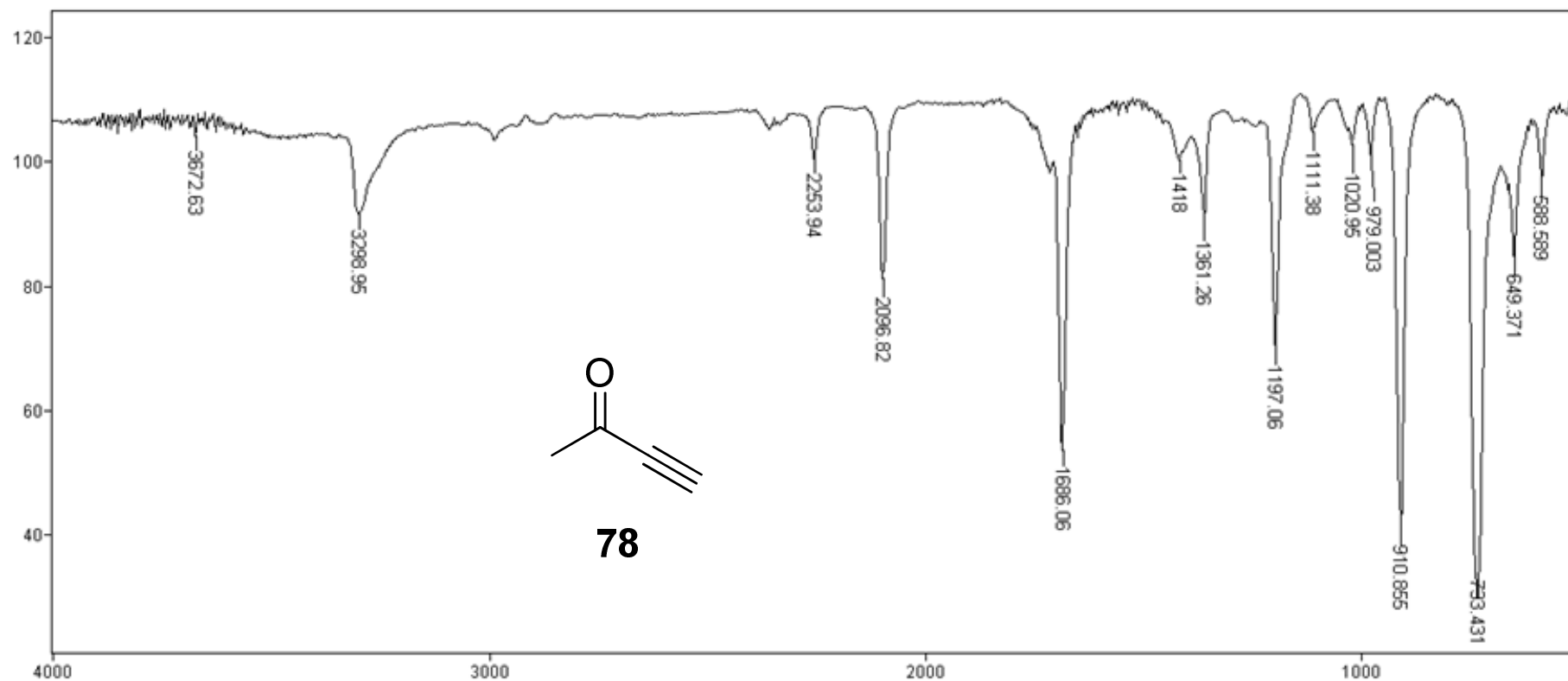
Espectro 7.2: Espectro de IV do composto 74.



Espectro 8.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **78**.



Espectro 8.2: Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **78**.



Espectro 8.3: Espectro de IV do composto **78**.