



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
LABORATÓRIO DE QUÍMICA METODOLÓGICA E SINTÉTICA ORGÂNICA

THIAGO BEZERRA LIMA

**SÍNTESE DA MARCANINA A E DE DERIVADOS DE PIRANONAFTOQUINONAS VIA
REAÇÕES DE HECK-LACTONIZAÇÃO**

Brasília - DF
(2021)

Thiago Bezerra Lima

**SÍNTESE DA MARCANINA A E DE DERIVADOS DE PIRANONAFTOQUINONAS VIA
REAÇÕES DE HECK-LACTONIZAÇÃO**

Versão original

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em química, Instituto de Química, da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Talita de Almeida Fernandes Correia

Brasília - DF
(2021)

Texto de Dissertação de Mestrado de autoria de Thiago Bezerra Lima, sob o título “**Síntese da Marcanina A e de derivados de Piranonaftoquinonas via reações de Heck-lactonização**”, apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pelo Programa de Pós-graduação em Química, na área de concentração Química Orgânica, aprovado em 10 de dezembro de 2021 pela comissão examinadora constituída pelos doutores:

Profa. Dra. Talita de Almeida Fernandes Correia

Instituição: IQ/UnB

Presidente

Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Instituição: IQ/UnB

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa

Instituição: IPPN/UFRJ

Prof. Dr. Jorge Luiz de Oliveira Domingos

Instituição: IQ/UERJ

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a banca por participar na correção dessa defesa. A minha orientadora Talita Fernandes, idealizadora desse projeto. A minha namorada Gabriela Barbosa por me ajudar em diversos aspectos da escrita, principalmente na formatação da dissertação. A minha família por todo apoio, ao CNPq pela disponibilização da bolsa de estudos, a FAP-DF por financiar os reagentes utilizados, a UnB e ao Instituto de Química pelo local de trabalho.

Índice

Lista de Símbolos e Abreviaturas	vii
Lista de Esquemas	viii
Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xiv
Resumo	xv
Abstract	xvi
1 Introdução	1
1.1 Quinonas	1
1.2 Piranonaftoquinonas e Marcanina A	7
1.3 Métodos convencionais para a síntese de Piranonaftoquinonas e da Marcanina A	10
1.4 Reação de Heck	19
1.5 Ciclo catalítico da reação de Heck	24
1.5.1 Pré-Ativação	25
1.5.2 Adição Oxidativa	28
1.5.3 Inserção Migratória	30
1.5.4 Eliminação β	33
1.5.5 Eliminação Redutiva	35
1.6 Reações de Heck-lactonização e lactamização	36
1.7 Reação de Heck em água	42
1.8 Reação de Heck em Naftoquinonas	44
2 Objetivos	46
3 Justificativa	48
4 Resultados e Discussão	50
4.1 Síntese dos Materiais de Partida	50
4.2 Heck-lactonização	53

4.2.1	Tipos de Paládio	55
4.2.2	Influência da temperatura	56
4.2.3	Influência das bases	58
4.2.4	Influência do solvente	59
4.2.5	Influência das condições de Jeffery	60
4.3	Ativação C-H	62
4.4	Síntese da Marcanina A	65
4.5	Heck-lactamização	69
4.6	Análise dos espectros dos produtos desejados	71
5	Conclusões	78
6	Experimental	79
6.1	Materiais e Métodos	79
6.2	Procedimentos experimentais	80
6.2.1	Síntese da bromolausona (194)	80
6.2.2	Síntese da iodomorfolina (196)	80
6.2.3	Síntese da iodolausona (187)	81
6.2.4	Síntese da aminonaftoquinona (67)	82
6.2.5	Síntese da Iodoaminonaftoquinona	82
6.2.6	Síntese do produto de Heck (199)	83
6.2.7	Síntese da Piranonaftoquinona (198)	84
6.2.8	Síntese da lactama (211)	85
6.2.9	Síntese da Marcanina A (26)	85
	Referências Bibliográficas	87
7	Anexos	93

Lista de Símbolos e Abreviaturas

1,4-NQ 1,4-Naftoquinona

1,2-NQ 1,2-Naftoquinona

COSY Correlation Spectroscopy

HSQC Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy

OPS oxa-Pictet-Splenger

PNQ Piranonaftoquinona

RMN de 1H Ressonância magnética de hidrogênio

TLC *Thin Layer Chromatography*

s singlete

AcOEt Acetato de etila

Rf Fator de retenção

IC₅₀ Metade da ação inibitória máxima

MP Material de Partida

ROS Superóxidos

Lista de Esquemas

1	Processo redox da lausona (7).	2
2	Respiração mitocondrial realizado pela Ubiquinona.	3
3	Adição de Michael em naftoquinonas.	3
4	Naftoquinona oriunda da queima de naftaleno.	4
5	Formas tautoméricas da lausona.	4
6	Formação do íon lausonato.	5
7	Mecanismo da reação de OPS.	10
8	Formação de PNQ por OPS.	10
9	Formação de PNQ por adição de Michael.	11
10	Formação de PNQ por Diels-Alder.	11
11	Formação do anel pirano por adição conjugada radicalar.	12
12	Formação da PNQ por adição conjugada radicalar e Diels-Alder.	12
13	Formação da PNQ por lactonização.	13
14	Reação geral de C-H ativação catalizada por paládio.	13
15	Ciclo catalítico da ativação C-H catalizada por paládio.	14
16	Formação da PNQ por ativação C-H catalizada por Paládio.	14
17	Mecanismo da formação de duas ligações pela ativação C-H catalizada por paládio.	15
18	Síntese da Marcanina A via métodos convencionais.	15
19	Síntese da Marcanina A via métodos convencionais com menos etapas.	16
20	Síntese da Marcanina D e seu isômero.	16
21	Diels-Alder seguido pela oxidação por dióxido de manganês na síntese de Marcaninas.	16
22	Formação de 1-Azaantraquinonas.	17
23	Mecanismo da formação da 1-azaantraquinona.	17
24	Fotoeletrociclização na síntese de Marcanina A e outra azaantraquinona.	18
25	Síntese total da Marcanina A e Griffitazonona A por fotoeletrociclização.	19
26	Primeiras reações de Heck com organomercúrio.	19
27	Produto da adição oxidativa entre o paládio e um haleto orgânico.	20
28	Primeiras reações de acoplamento com paládio por Heck e Mizoroki.	20
29	Mecanismo geral da reação de Heck.	20
30	Formação do complexo aniônico entre o paládio e o sal quaternário de amônio.	22

31	Síntese total da (\pm) – Morfina.	23
32	Síntese total de estilbenos glucosídeos.	23
33	Síntese total da Xantona (\pm) -Chaetoxantona B.	24
34	Ciclo catalítico da reação de Heck.	25
35	Oxidação de olefinas por Pd(II).	25
36	Oxidação de aminas por Pd(II)	26
37	Redução do Pd(II) para Pd(0) por sais quartenários de amônio.	26
38	Redução do paládio(II) por monofosfinas.	26
39	Aminas estabilizam o complexo reativo de paládio.	27
40	Formação do Paládio(0) com fosfinas bidentadas.	27
41	Síntese de um paladaciclo.	27
42	Redução do Pd(II) por paladaciclos.	28
43	Mecanismos para a adição oxidativa.	28
44	Caminhos dissociativos pela utilização de fosfina.	29
45	Etapas da carbopaladação.	30
46	Inserção migratória em olefinas 1,2-dissubstituídas.	31
47	Caminhos para dissociação dos ligantes do complexo metálico.	31
48	Regioquímica Heck-intramolecular.	32
49	Formação do produto de Heck e de hidreto de paládio.	33
50	Explicações mecanísticas para a eliminação β	34
51	Eliminação beta para olefina disubstituídas.	34
52	Eliminação reductiva.	35
53	Isomerização do produto e do material de partida com a permanência do hidreto de paládio no meio reacional.	35
54	Heck-lactonização a partir de <i>orto</i> -hidroxicinamatos.	37
55	Heck-lactonização a partir de enoatos e cinamatos mais <i>orto</i> -halogênio fenóis.	37
56	Mecanismo da reação de Heck-lactonização.	38
57	Produto de Heck e de Heck lactonização.	39
58	Reação de Heck-lactonização intramolecular.	39
59	Síntese da (S) e (R) - Tolterodina.	40
60	Reação de Heck-lactamização por ciclização.	40
61	Reação de Heck-lactamização na síntese da proteína p38.	41

62	Heck-lactamização por Richard Heck.	41
63	Tentativa de Heck-lactamização.	42
64	Primeira reação de Heck em meio aquoso.	42
65	Heck-lactonização em água.	43
66	Reação de Heck com a utilização de fosfina em água.	43
67	Reação de Heck em água com fosfina na expansão de moléculas de DNA.	44
68	Síntese do Lapachol pela reação de Heck.	44
69	Síntese de naftoquinonas pela reação de Heck.	45
70	Síntese de naftoquinonas em meio aquoso pela reação de Heck.	45
71	Rotas sintéticas propostas nesse trabalho.	46
72	Rota sintética proposta para obtenção de piranonaftoquinonas e azaantraquinonas.	46
73	Ativação C-H para síntese de piranonaftoquinonas e azaantraquinonas.	47
74	Caminhos sintéticos para síntese da Marcanina A por Groth e Lang; Rainier et al..	48
75	Síntese da bromolausona.	50
76	Síntese da Iodo-morfolina.	50
77	Síntese da iodolausona.	51
78	Síntese da 2-aminonaftoquinona.	51
79	Síntese da iodoaminonaftoquinona.	51
80	Síntese da 2-metilamino-naftoquinona.	52
81	Mecanismo da reação entre 1,4-NQ com aminas primárias.	52
82	Reação de Heck-lactonização.	53
83	Formação de cumarinas pela reação de Heck-Lactonização.	53
84	Condição reacional adaptada de <i>Fernandes et al.</i> na síntese de piranonaftoquinonas.	54
85	Esquema relacionado à Tabela 1.	55
86	Esquema relacionado à Tabela 2.	56
87	Esquema relacionado à Tabela 3.	58
88	Esquema relacionado à Tabela 4.	59
89	Condição reacional utilizando as condições de Jeffery.	60
90	Tentativa de Heck-lactonização com o cinamato de metila e o maleato de dimetila.	61
91	Teste da condição reacional otimizada para a bromolausona.	61
92	Formação de cumarinas pela ativação C-H.	62
93	Formação de cumarinas pela ativação C-H.	62

94	Reação de ativação C-H realizada.	63
95	Ativação C-H partindo da lausona.	63
96	Ativação C-H partindo da lausona com temperatura elevada e base diferente.	64
97	Rota sintética cogitada para a reação de ativação C-H.	64
98	Redução da Lausona.	64
99	Mecanismos para a formação da 1-azaantraquinona partindo de uma piranonaftoquinona.	65
100	Conversão de oxapiranocarbazol em oxapiridocarbazol.	65
101	Conversão da dihidrofuranona em 2-pirrolidinona.	66
102	Síntese da Marcanina A.	67
103	Tentativa de síntese da Marcanina A pela rota alternativa.	69
104	Reação de Heck-lactamização proposta por Claret, Gabriel.	69
105	Reação de Heck-lactamização otimizada.	70
106	Aplicação das reações de Heck-lactamização no cinamato e maleato de metila.	70
107	Aplicação das reações de Heck-lactamização no cinamato e maleato de metila.	78
108	Síntese da bromolausona.	80
109	Síntese da iodomorfolina.	80
110	Síntese da iodolausona.	81
111	Síntese da aminonaftoquinona.	82
112	Síntese da Iodoaminonafotquinona.	82
113	Síntese da piranonaftoquinona e do produto de Heck.	83
114	Síntese da piranonaftoquinona.	84
115	Síntese da 2-pirrolidinona.	85
116	Síntese da Marcanina A.	85
117	Síntese da Marcanina A por Heck-lactamização.	85

Lista de Figuras

1	Exemplos de quinonas.	1
2	Naftoquinona com propriedade antimalarial (5) e com atividade contra a doença de Chagas (6).	1
3	Naftoquinonas encontradas na natureza.	2
4	Lausona complexada com metais.	5
5	Crotonatos utilizados nesse trabalho.	6
6	Aminonaftoquinonas.	6
7	Exemplos de piranonaftoquinonas.	7
8	Piranonaftoquinonas.	8
9	Azaantraquinonas.	8
10	Tipos de Marcaninas.	9
11	Substratos bastante utilizados nas reações de Heck.	21
12	Alcenos utilizados na reação de Heck.	21
13	Cumarina Substituída.	36
14	Rota sintética para obtenção de azaantraquinonas.	48
15	TLC da reação de obtenção de 198	60
16	Lactona e Lactama.	67
17	Espectro de RMN de 1H da mistura de lactona com lactama em $CDCl_3$	67
18	TLC de comparação entre a Marcanina A e a PNQ 198	68
19	Produto de Heck 199	71
20	Espectro de hidrogênio de 199 em $CDCl_3$	72
21	Espectro da piranonaftoquinona 198 em $CDCl_3$	73
22	Piranonaftoquinona 198	73
23	Picos destacados do espectro COSY da piranonaftoquinona 198 em $CDCl_3$	74
24	Picos destacados do HSQC da piranonaftoquinona 198 em $CDCl_3$	75
25	Espectro da Marcanina A em $CDCl_3$	76
1	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Bromolausona 219	93
2	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Iodolausona 206	94
3	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – aminonaftoquinona 67	95
4	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Produto de Heck 199	96

5	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Piranonaftoquinona 198	97
6	(HSQC, 600 MHz, $CDCl_3$) – Piranonaftoquinona 198	98
7	(COSY, 600 MHz, $CDCl_3$) – Piranonaftoquinona 198	99
8	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Lactona 239 e Lactama 240	100
9	Espectro de massas da bromolausona 219	100
10	Espectro de massas da iodolausona 206	101
11	Espectro de massas da piranonaftoquinona 198	102
12	(RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Marcanina A.	103
13	Espectro de massas da Marcanina A.	104
14	(COSY, 600 MHz, $CDCl_3$) – Marcanina A 26	105
15	(HSQC, 600 MHz, $CDCl_3$) – Marcanina A 26	106

Lista de Tabelas

1	Rendimentos obtidos da reação apresentada no <i>Esquema 85</i> com cada tipo de catalisador.	55
2	Rendimentos obtidos da reação apresentada no <i>Esquema 86</i> com variação de temperatura.	56
3	Rendimentos obtidos variando a base de acordo com o <i>Esquema 87</i>	58
4	Rendimentos obtidos variando o solvente de acordo com o <i>Esquema 88</i>	59
5	RMN de 1H da dihidrofuranona.	66
6	RMN de 1H da 2-pirrolidinona	66
7	Análise do RMN de 1H de 199	71
8	Deslocamento químico dos hidrogênios da piranonaftoquinona 198 por RMN de 1H	74
9	Deslocamento químico dos hidrogênios da Marcanina A 26 po RMN de 1H	76

Resumo

"Síntese da Marcanina A e de derivados de pirano-naftoquinonas via reações de Heck-lactonização".

Thiago Bezerra Lima

Orientadora: Talita de Almeida Fernandes Correia

Três novas rotas sintéticas para a síntese de pirano-naftoquinonas e azaantraquinonas foram estudadas, sendo elas a Heck-lactonização, Heck-lactamização e a ativação C-H catalisada por paládio. Entretanto, apenas a Heck-lactonização e a Heck-lactamização foram bem-sucedidas, as melhores reações foram feitas em água sem ligante fosfina. A utilização desses métodos rendeu uma pirano-naftoquinona inédita na literatura e a síntese de uma importante azaantraquinona a Marcanina A em apenas três etapas reacionais. A condição aprimorada para a Heck-lactonização envolve a utilização das condições de Jeffery e o da Heck-lactamização um excesso de base. O rendimento global das duas rotas sintéticas propostas foram de 32% para a Heck-lactonização e 22% para a Heck-lactamização, ambas em três etapas.

Palavras-Chave: Heck-lactonização, Heck-lactamização, ativação C-H, paládio.

Abstract

“Synthesis of Marcanina A and piranonaftoquinones derivates via Heck-lactonization reactions”.

Thiago Bezerra Lima

Orientador: Talita de Almeida Fernandes Correia

Three new synthetic routes for the synthesis of piranonaftoquinones and azaantraquinones were studied: Heck-lactonization, Heck-lactamization, and palladium catalyzed C-H activation. Only the Heck-lactonization and Heck-lactamization reactions were successful and the best reactions were made in water and without phosphine ligand. These methods yielded a new piranonaftoquinone unpublished yet, and an azaantraquinone the Marcanine A with only three steps. The enhanced reaction condition for the Heck-lactonization was realized with the Jeffery's conditions and for the Heck-lactamization an excess of base was applied. The overall yield was 32% for the Heck-lactonization, and 22% for the Heck-lactamization, both in three steps.

Keywords: Heck-lactonization, Heck-lactamization, C-H activation, palladium.

1 Introdução

1.1 Quinonas

As quinonas **1** são compostos aromáticos presentes na natureza que podem ser isolados a partir de plantas, fungos, algas e bactérias. São precursores de diversos produtos naturais e farmacêuticos, além de serem moléculas alvo em síntese por exibirem diversas propriedades medicinais relevantes. [1–3]

As quinonas são classificadas de acordo com a sua estrutura molecular, ou seja, de acordo com os tipos de ciclos fundidos ao anel quinóidico central **1**. Como por exemplo, se um anel benzeno estiver fundido a quinona teremos uma naftoquinona **2**. Se um anel pirano e um benzeno encontram-se fundidos, um de cada lado, do anel quinóidico, teremos uma pirano-naftoquinona **3**. Se dois anéis aromáticos estiverem fundidos ao anel central quinona, teremos uma antraquinona **4** (**Figura 1**). [1–3]

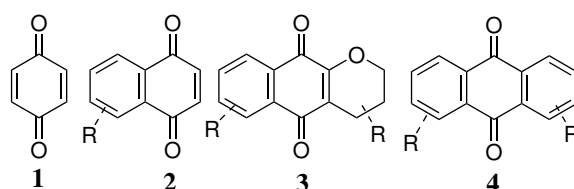


Figura 1: Exemplos de quinonas.

As naftoquinonas **2**, grupo de interesse nesse estudo, são compostos naturais com diversas propriedades medicinais e biológicas, dentre elas, podemos destacar a atividade antibacteriana, antitumoral, antimalárica e fungicida. [1, 4] Essas atividades estão relacionadas com a habilidade das quinonas em aceitar elétrons. Dentro desse grupo, podemos contextualizar duas moléculas derivadas de **2** com um alto potencial de combater doenças endêmicas no Brasil como a malária e a doença de Chagas. A molécula **5** possui propriedade antimalária e a **6** atividade contra a doença causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (Doença de Chagas) (**Figura 2**). [5–7]

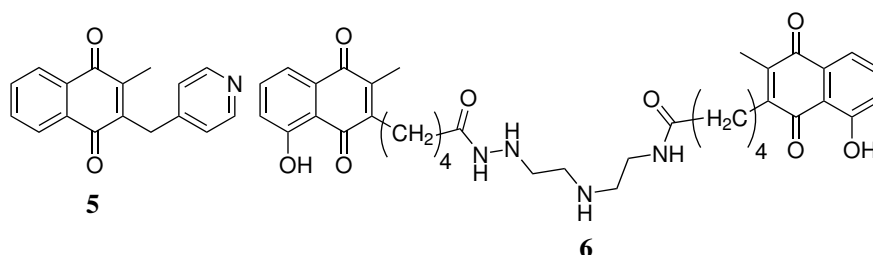


Figura 2: Naftoquinona com propriedade antimalarial (**5**) e com atividade contra a doença de Chagas (**6**).

Dentre as moléculas encontradas naturalmente, podemos destacar a lausona **7**, a plumgabina **8**, a junglona **9** e o lapachol **10** (**Figura 3**). A lausona **7** é utilizada como corante e na medicina popular de países como a Índia, além de ser um dos materiais de partida utilizados nesse trabalho. [8]

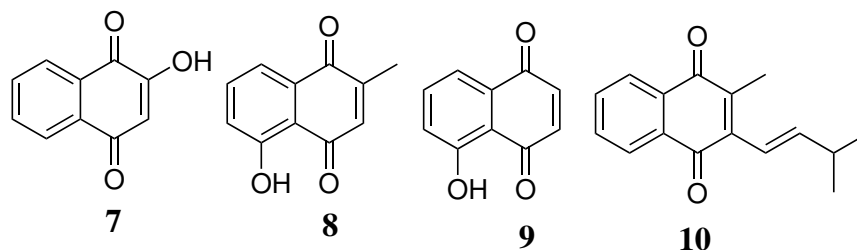
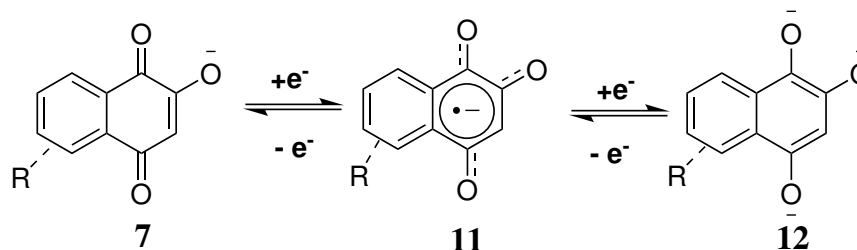


Figura 3: Naftoquinonas encontradas na natureza.

Existem duas reações principais que descrevem as interações de **7** com sistemas biológicos. Na primeira, a lausona age como agente transferidor de elétrons. Podendo aceitar um elétron e formar ânions radicalares denominados de semiquinonas **11**, ou dois elétrons e originar diânions que após protonados são conhecidos como hidroquinonas **12** ou catechol(III) (**Esquema 1**). A capacidade de aceitar ou doar elétrons de **7** depende dos ligantes no anel benzênico de 1,4-NQ e de seu ambiente químico. [1, 3, 8]

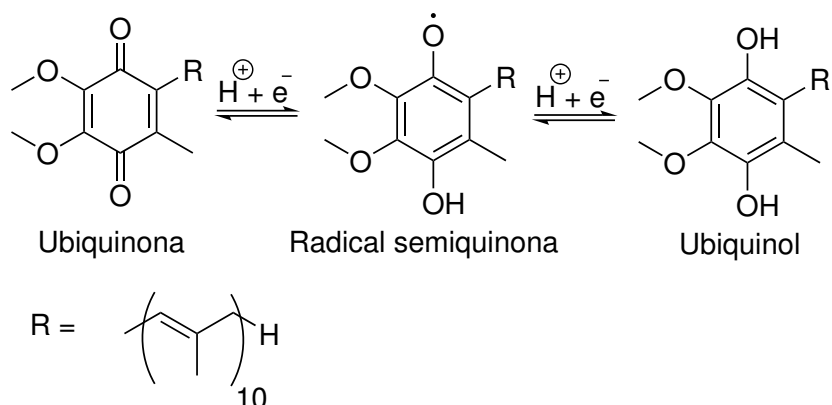


Esquema 1: Processo redox da lausona (7).

As estruturas **11** e **12** podem ser reoxidadas pelo oxigênio molecular para formar espécies altamente reativas de oxigênio (ROS) como superóxidos, radicais hidroxilas e peróxidos de hidrogênio. Esses tipos de oxigênios super reativos são agentes oxidantes poderosos que podem danificar macromoléculas como proteínas e lipídios por serem capazes de se difundirem pela membrana plasmática. [1, 3]

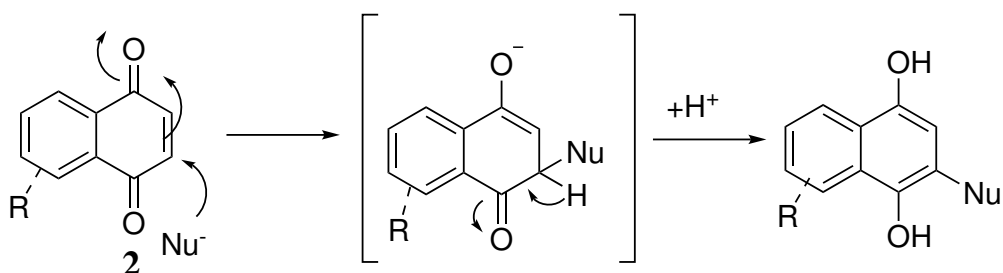
Um exemplo de aplicação biológica dessas naftoquinonas ocorre na cadeia respiratória mitocondrial na qual a ubiquinona, também chamada de coenzima Q, atua como uma carregadora/transportadora de elétrons e de prótons. A ubiquinona pode aceitar um elétron transformando-se no radical semi-

quinona ou dois elétrons e formar o ubiquinol (**Esquema 2**). Essa molécula é pequena e hidrofóbica, sendo facilmente difusível dentro da camada lipídica da membrana mitocondrial. [9]



Esquema 2: Respiração mitocondrial realizado pela Ubiquinona.

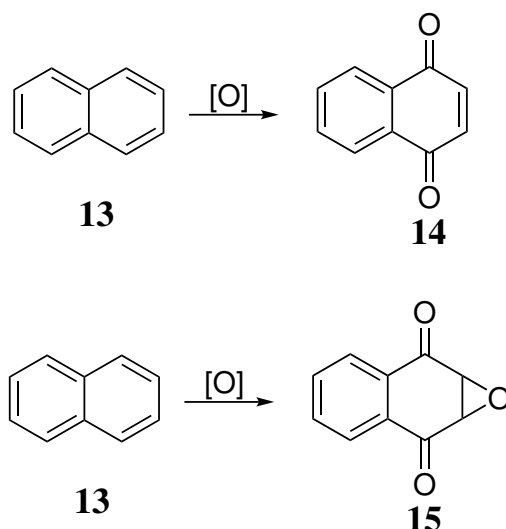
No segundo tipo de reação, as naftoquinonas agem como eletrófilos, pois elas são ótimas aceptoras de Michael por causa de seu sistema carbonílico α,β -insaturado e de sua capacidade de formar ligações covalentes com grupos nucleofílicos em moléculas biológicas. O mecanismo, em naftoquinonas, de uma adição de Michael está exemplificada no **Esquema 3**. [1, 3]



Esquema 3: Adição de Michael em naftoquinonas.

Estamos expostos diariamente a presença de compostos estruturalmente similares a **2** no ambiente atmosférico, pois eles são poluentes comuns originados da queima de combustível fóssil e diesel, e do fumo de cigarros. Isso ocorre pois **14** e **15** são produtos da oxidação do naftaleno **13** que está presente no diesel e no cigarro (**Esquema 4**). [7, 8, 10]

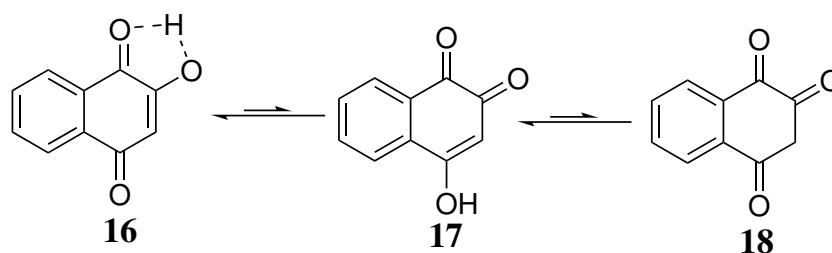
O composto que será material de partida de grande parte das reações desse trabalho é a 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **7**, também chamada de lausona. Ela pode ser extraída do pó seco de folhas de henna (*Lawsonia spp.*, Family *Lythraceae*). Por sua coloração avermelhada, essa molécula foi, e em alguns países ainda está, presente nos aspectos culturais, como no tingimento de cabelos, unhas e em tatuagens do tipo henna. Utilizada em cerimônias religiosas e em celebrações, assim como, na



Esquema 4: Naftoquinona oriunda da queima de naftaleno.

medicina popular para tratar ferimentos infectados por microrganismos e dores de cabeça. Hoje em dia sabe-se que esses extratos de henna são altamente tóxicos, se administrados oralmente. Nos dias atuais **7**, vem sendo utilizada como protetor solar, tingimento de roupas e inibidor da corrosão do aço. [4, 8, 10]

A lausona **7** possui três formas tautoméricas (**Esquema 5**). A **16** é a mais estável, pois há um cancelamento no momento dipolar dos grupos carbonilas e uma ligação de hidrogênio intramolecular. Os outros isômeros **17** (1,2-naftoquinona) e **18** (1,2,4-naftottriona) são menos estáveis, sendo que o **18** é o menos estável. [3, 8, 10]



Esquema 5: Formas tautoméricas da lausona.

A respeito das propriedades medicinais de **7**, há na literatura estudos que demonstram um aumento da citotoxicidade da lausona quando complexada com metais como Rutênio(II) e Cobre(II) (**Figura 4**). A molécula **7** age como um ligante bidentado quando complexado com esses metais. [11, 12]

A lausona **7**, em meio básico, forma o íon lausonato **19**, no qual a carga negativa está deslocalizada entre o átomo de oxigênio da hidroxila (O^2), o carbono C^3 e o oxigênio da carbonila na posição 3 (O^3)

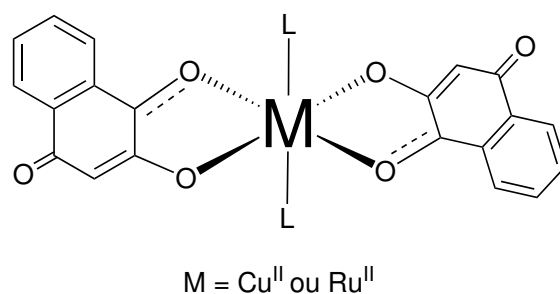
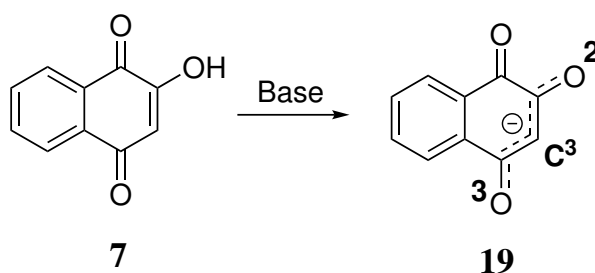


Figura 4: Lausona complexada com metais.

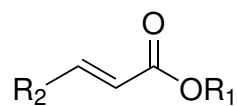
(**Esquema 6**). [13] A elucidação da reatividade de **7** em ambiente alcalino é de extrema importância na explicação da seletividade das reações desse trabalho. Como será explicado em tópicos posteriores, as reações de Heck ocorrem, geralmente, em meio básico para a regeneração do Pd(II) para Pd(0) e, assim, a continuação do ciclo catalítico.



Esquema 6: Formação do íon lausonato.

No trabalho de *Laumoreux et al.*[13], um estudo teórico da regioseletividade de **19**, utilizando cálculos DFT, para confirmar a regioseletividade das reações da lausona foi reportado. O estudo concluiu que alquilações nos oxigênios (O^2 e O^3) são controladas por interações duro-duro e que reagentes eletrofílicos positivamente carregados devem favorecer reações nesses sítios. Enquanto que, alquilações em C^3 são favorecidas por eletrófilos macios. Nesse estudo, também foi verificada a influência dos solventes. Em solventes polares próticos e apróticos a carga negativa de **19** fica concentrada em O^2 , facilitando alquilações no oxigênio o qual formará o produto cinético da reação, enquanto que alquilações no C^3 favorecerão a formação do produto termodinâmico. Na fase gasosa e em solventes apolares a carga se acumula em O^3 . [13]

A explicação da regioseletividade de **19** nos dá uma noção de como reage um de nossos materiais de partida, a lausona. Por estarmos trabalhando com ésteres α,β -insaturados, enoatos, (**Figura 5**) esses possuem dois sítios reativos, um duro (a carbonila) e outro mole (a insaturação). A presença desses sítios poderá gerar produtos laterais não desejados como o produto de esterificação. [13]

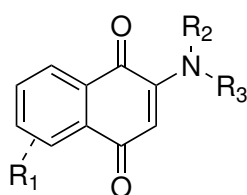


$R_1 = \text{Me}$

$R_2 = \text{Me, Bz, CO}_2\text{Me}$

Figura 5: Crotonatos utilizados nesse trabalho.

Outras naftoquinonas de extrema relevância para esse trabalho são as aminonaftoquinonas **20** (**Figura 6**). Elas possuem aumento em suas atividades anticancerígena, antibacteriana e antiparasitária em comparação com as naftoquinonas sem o grupo amina. [14]



$R_1=R_2=R_3= \text{H, Alquil, fenil e etc..}$

20

Figura 6: Aminonaftoquinonas.

1.2 Piranonaftoquinonas e Marcanina A

As piranonaftoquinonas pertencem a família das quinonas no qual o anel quinóidico **1** está ligado a um anel benzeno e um pirano **3**. A estrutura básica **3** é denominada de anel nafto[2,3-c]pirano-5,10-diona. Essa estrutura pode variar em alguns casos, com o acréscimo de características adicionais como um anel γ -lactona fundido ao pirano **21**. Em outras esse anel γ -lactona está aberto, formando um ácido carboxílico como grupo substituinte no anel furano **22** (**Figura 7**). [2, 15]

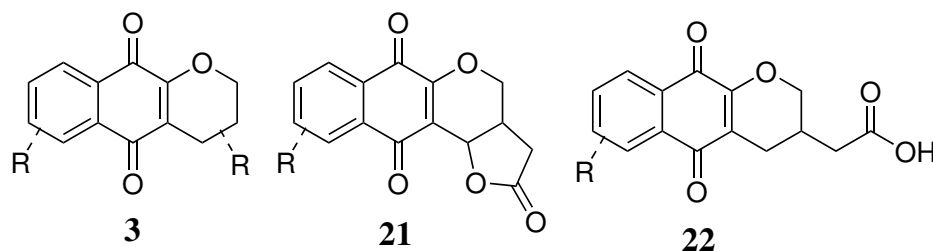


Figura 7: Exemplos de piranonaftoquinonas.

As piranonaftoquinonas podem ser extraídas a partir de plantas e fungos. Elas possuem diversas aplicações medicinais, entre elas destacam-se as propriedades antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antimicrobiana, antitumoral e antiviral. Grande parte de suas atividades biológicas e medicinais devem-se ao seu núcleo estrutural quinona, que é um importante grupo farmacológico. [15–17]

Exemplos da aplicabilidade medicinal e dos organismos vivos que produzem as piranonaftoquinonas são diversos. Pode-se mencionar o composto conhecido como Fusarubina **23** um pigmento vermelho que foi isolado, separadamente, a partir de dois fungos fitopatogênicos: o *Fusarium solani*, encontrado frequentemente no solo, e o *Phomopsis sp*, encontrado geralmente em pecíolos secos de plantas. Esse composto apresenta atividade antimicrobiana contra leveduras e contra bactérias gram-positivas, além de apresentar propriedades fitotóxicas, antitumorais, ser um bom inibidor da atividade do HIV-1 e possuir citotoxicidade contra células de câncer de mama e pancreático. Outra piranonaftoquinona com aplicabilidade na medicina é a Eleutherina **24**, que pode ser isolada das hastes amarelas da planta *Eleutherine bulbosa* e do bulbo da planta *Cipura Paludosa*. Esse composto possui atividade contra certos tipos de bactérias e também é utilizado no tratamento de doenças no coração, como a angina pectoris. Uma piranonaftoquinona semelhante a de interesse nesse trabalho é a Lambertellina **25**, que possui atividade antifúngica (**Figura 8**). [15–18]

Por causa da ampla aplicabilidade desse grupo de quinonas no campo da medicina e a grande quantidade de organismos que produzem essa classe de composto, encontram-se na literatura várias

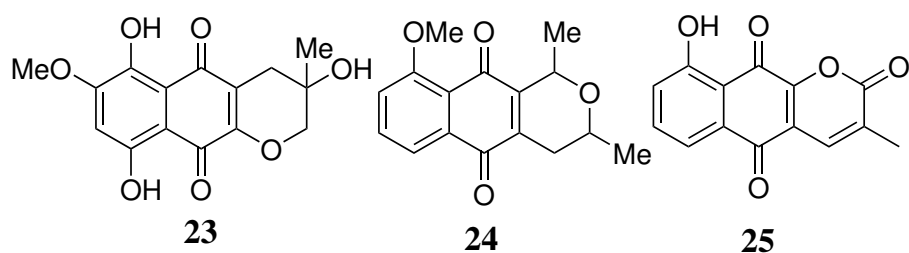


Figura 8: Piranoaftoquinonas.

formas de se isolá-los e sintetizá-los. [15]

A marcanina A **26** pertence a classe das azaantraquinonas, e assim como as piranoaftoquinonas, também são encontradas naturalmente. A marcanina A foi originalmente isolada na casca do caule da planta *Goniothalamus marcanii* e estudos mostraram atividade antimalárica e citotóxica para alguns tumores em seres humanos como: A-549, HT-29, MCF7, RPMI e U251. Outros exemplos de azaantraquinonas são a intolipocladina **27**, encontrada em fungos da espécie *Fusarium*, apresenta atividade contra células cancerígenas em humanos e a Kalasinamida **28** obtida da planta *Polyalthia suberosa*, possui atividade inibidora do HIV (**Figura 9**). [19–21]

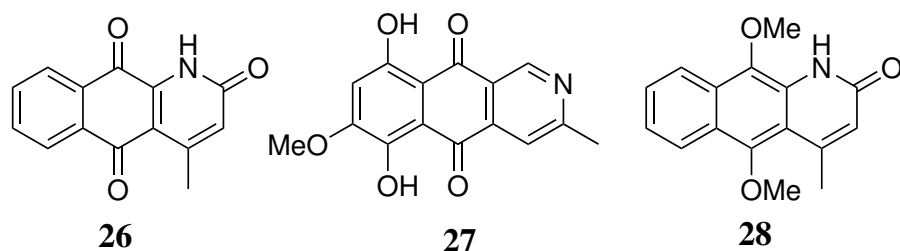


Figura 9: Azaantraquinonas.

A marcanina A, por ser o foco desse trabalho, terá sua importância mais detalhada. Muitos medicamentos disponíveis perderam sua efetividade contra a malária devido ao aumento da resistência de linhagens de *Plasmodium falciparum*. Como solução a esse problema, a Marcanina A pode ser utilizada como alternativa. No estudo de *Ichino et al.* [22] foi demonstrado que **26** possui metade da concentração inibitória máxima (IC_{50}) de $2.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ contra essas linhagens de *Plasmodium falciparum*. [22–24]

No trabalho de *Wang et al.* [24]. foi demonstrado a boa atividade citotóxica (IC_{50}) da Marcanina A contra quatro linhas de células cancerígenas em humanos. Para a célula SPC-A-1 o IC_{50} foi de $8,7 \mu\text{g.mL}^{-1}$, para a BEL-7402 $9,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, SGC-7901 $1,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e K-562 $11,8 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Já no trabalho de *Yin et al.* [25] a Marcanina A demonstrou atividade inibitória contra a bactéria *S. aureus*.

Outros derivados da Marcanina A que também podem ser isolados do caule da planta *Goniothalamus marcanii* são as Marcaninas B **29**, Marcanina C **30** e a Marcanina D **31**. Todos eles com propriedades citotóxicas distintas. [23]

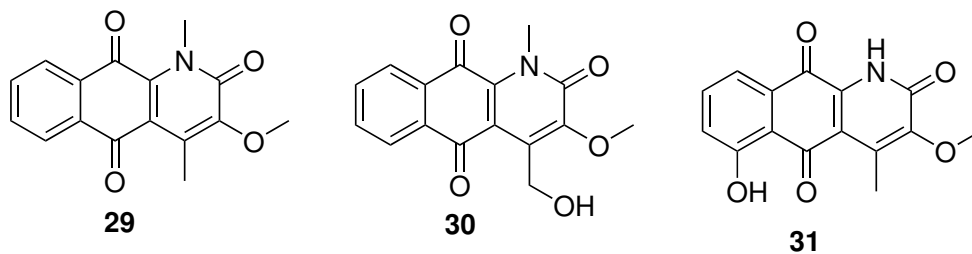
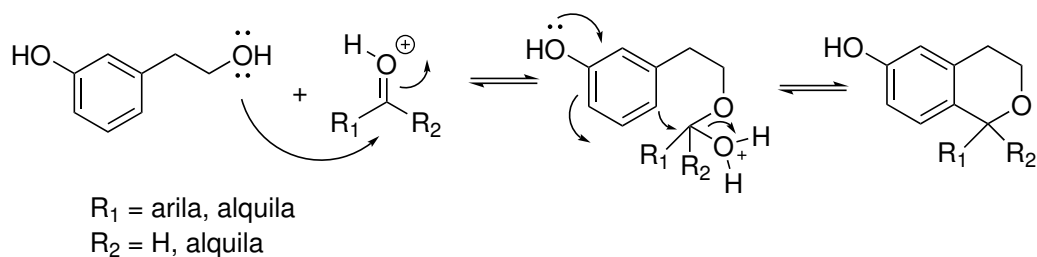


Figura 10: Tipos de Marcaninas.

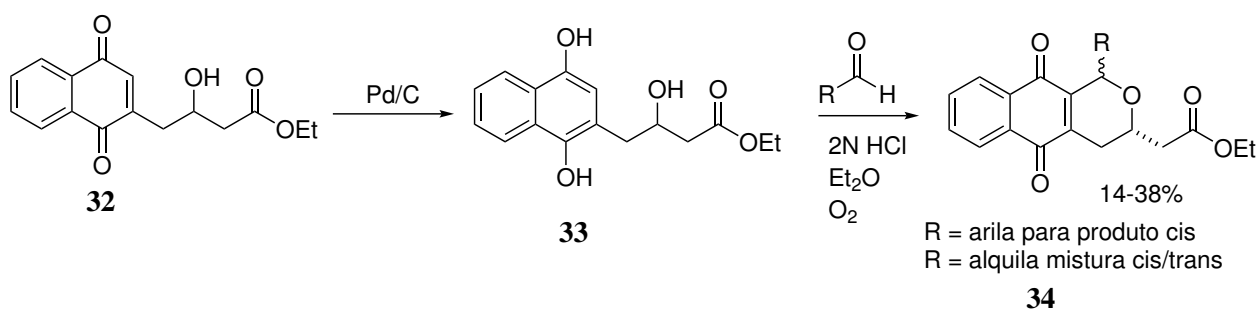
1.3 Métodos convencionais para a síntese de Piranonaftoquinonas e da Marcanina A

Há na literatura vários métodos para a síntese de PNQ, dentre eles, vale destacar seis. O primeiro, a reação oxa-Pictet-Spengler (OPS), no qual um álcool realiza uma adição nucleofílica a um grupo carbonila, geralmente um aldeído, seguida por uma substituição eletrofílica aromática para a formação de um anel (*Esquema 7*). OPS é um método que permite a síntese ediaesteroseletiva. [26]



Esquema 7: Mecanismo da reação de OPS.

No trabalho *Salaski et al.* [27] piranonaftoquinonas foram sintetizadas utilizando OPS. Esse tipo de PNQ possui atividade inibitória da proteína AKT, que é encontrada em células cancerígenas humanas. Na primeira etapa da síntese (*Esquema 8*), a 1,4-NQ **32**, é reduzida para hidroquinona **33** para possibilitar a próxima etapa. Na segunda etapa temos a formação da PNQ **34** por OPS e oxidação do anel quinona pelo oxigênio molecular. O produto é enantiomericamente puro para substituintes arilas na configuração *cis*, pois a estereoquímica da ciclização varia com as condições reacionais utilizadas. Isso deve-se ao equilíbrio químico dos isômeros *cis* formados. [27]

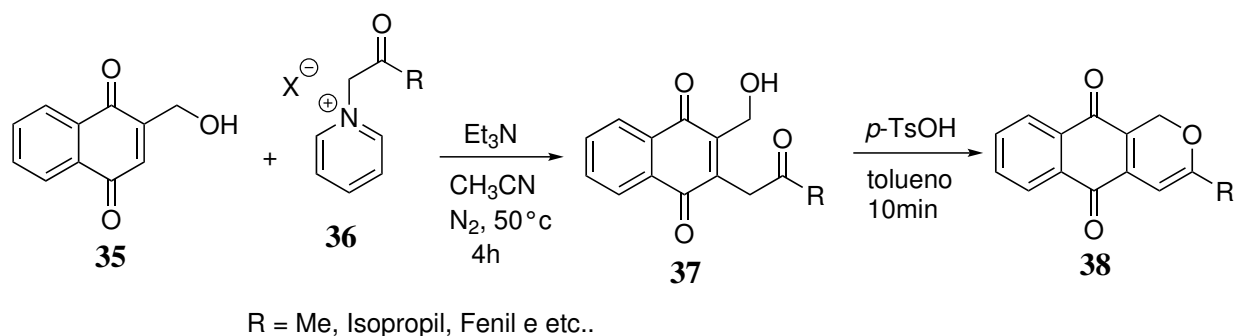


Esquema 8: Formação de PNQ por OPS.

No segundo método, temos a adição de Michael. Como naftoquinonas são ótimos aceptores de Michael, é possível formar PNQ por uma ciclização após essa adição. É necessário que a NQ tenha um grupo nucleofílico, uma hidroxila, por exemplo, como em **35** e o doador de Michael o íldio

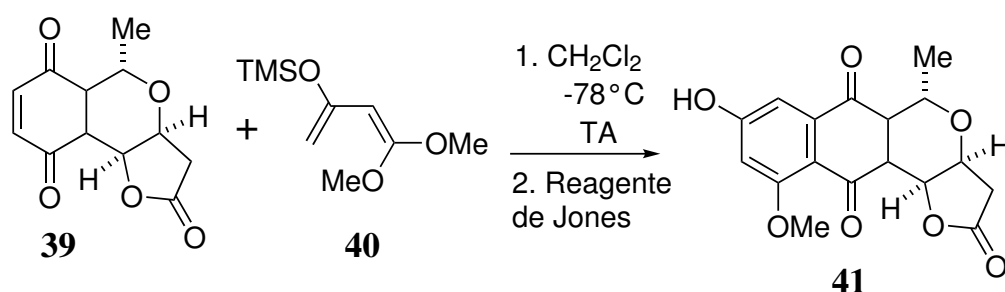
formado a partir do sal **36**.

No trabalho de *Dang Thi et al.* [28] a 1,4-NQ (aceptor de Michael) **35** reage com um íldio de *N*-acilmetilpiridina **36** (doador de Michael) para formar o produto de Michael **37**. Após uma desidratação catalisada por ácido em tolueno, a PNQ **38** foi formada (*Esquema 9*). [28]



Esquema 9: Formação de PNQ por adição de Michael.

O terceiro método é através de cicloadições. A reação de Diels-Alder é comumente usada para construir PNQ. No trabalho de *Li et al.* [29] a síntese total da Clindamicina A **41** foi realizada. Esse método diferencia-se dos abordados anteriormente, pois ao invés de sintetizar o anel pirano das PNQ, sintetizou-se um anel aromático fundido ao núcleo quinóidico **1** em uma das etapas-chaves dessa síntese. A formação desse anel ocorreu por eletrociclicização com a utilização de **39** e **40**. Na primeira etapa ocorreu a reação de Diels-Alder e na segunda utilizou-se o reagente de Jones (CrO_3/H_2SO_4) para formar o anel aromático **41** (*Esquema 10*). *Li et al.* [29] explicam ainda a alta regioseletividade inesperada nessa etapa de cicloadição em outro artigo, o qual exemplifica que isso ocorre devido a existência de uma ligação de hidrogênio entre os hidrogênios do grupo metoxila e o oxigênio da quinona e da lactona. Isso reduz a energia de ativação do estado de transição, levando a alta regioseletividade. [29, 30]

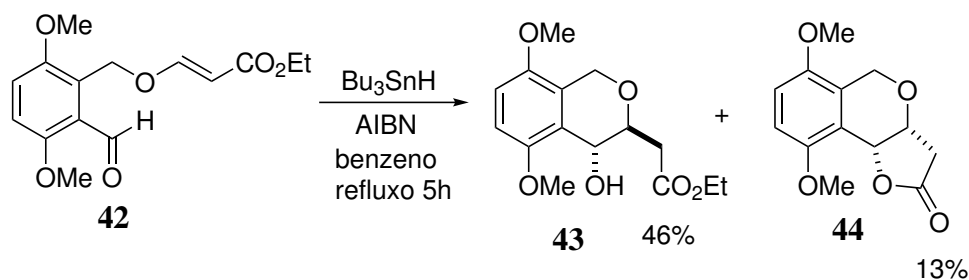


Esquema 10: Formação de PNQ por Diels-Alder.

O quarto método se baseia na formação de ligações carbono-carbono por uma adição intramole-

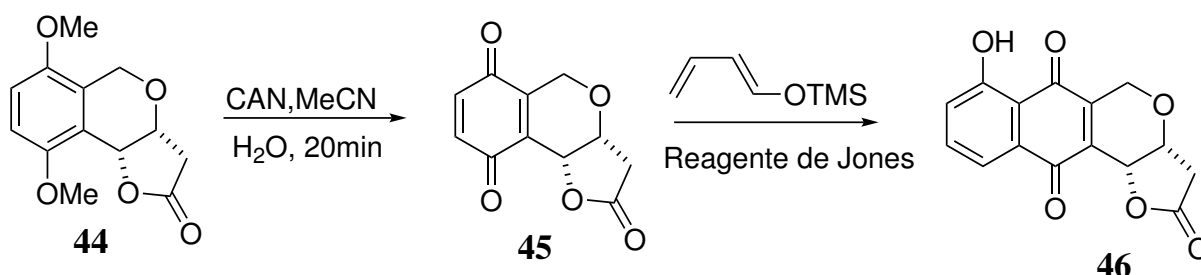
cular de um carbono radicalar em um alceno. Os reagentes normalmente utilizados são o Bu_3SnH e o AIBN catalítico. Essa metodologia é denominada de adição conjugada radicalar.

No trabalho de *Donner* [31] a síntese da frenocilina B **46** foi reportada. Partindo do benzaldeído **42** uma adição conjugada radicalar foi realizada para a formação do anel pirano **43** e do pirano fundido com um γ -lactona **44** (*Esquema 11*). [31]



Esquema 11: Formação do anel pirano por adição conjugada radicalar.

Com a estrutura **44** formada a próxima etapa é a oxidação do anel aromático para a formação da quinona **45** com a utilização do oxidante CAN e a formação de um anel fenólico no anel quinóidico foi feita por Diels-Alder para formar a piranonaftoquinona desejada **46** (*Esquema 12*). [30]

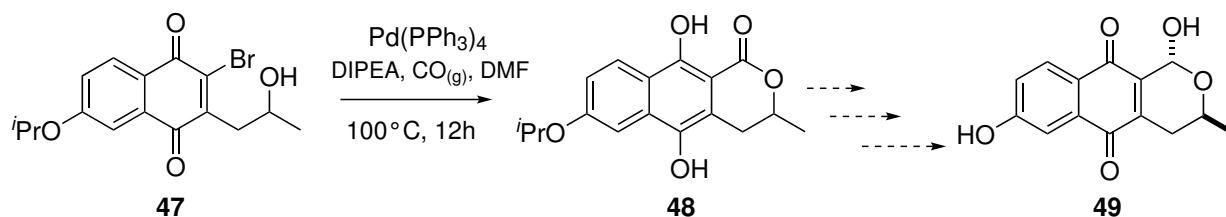


Esquema 12: Formação da PNQ por adição conjugada radicalar e Diels-Alder.

O quinto método é a lactonização. Essa reação consiste na formação de um anel lactona por um ataque intramolecular de um grupo hidroxila em um grupo carbonila. Nesse caso o anel pirano terá um grupo carbonila adjacente ao oxigênio do anel.

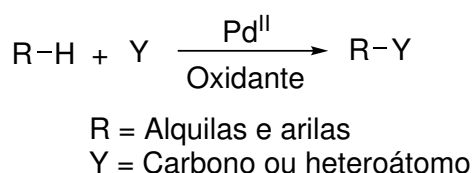
No trabalho de *Young et al.* [32] a síntese da PNQ (-)-thysanone **49** foi relatada. Esse composto obtido durante o processo de fermentação de brotos do fungo *Thysanophara penicilloidese* e possui atividade biológica inibidora de rinovírus. Na etapa de lactonização houve a inserção de monóxido de carbono catalisado por paládio. Esse monóxido de carbono, foi convertido na carbonila reativa para o ataque intramolecular do álcool presente na molécula **47**. Durante essa etapa ocorre a redução da

NQ para hidroquinona **48** devido ao meio reacional alcalino. A partir de **48** com mais três etapas foi formada a (-)-thysanone **49** (*Esquema 13*).



Esquema 13: Formação da PNQ por lactonização.

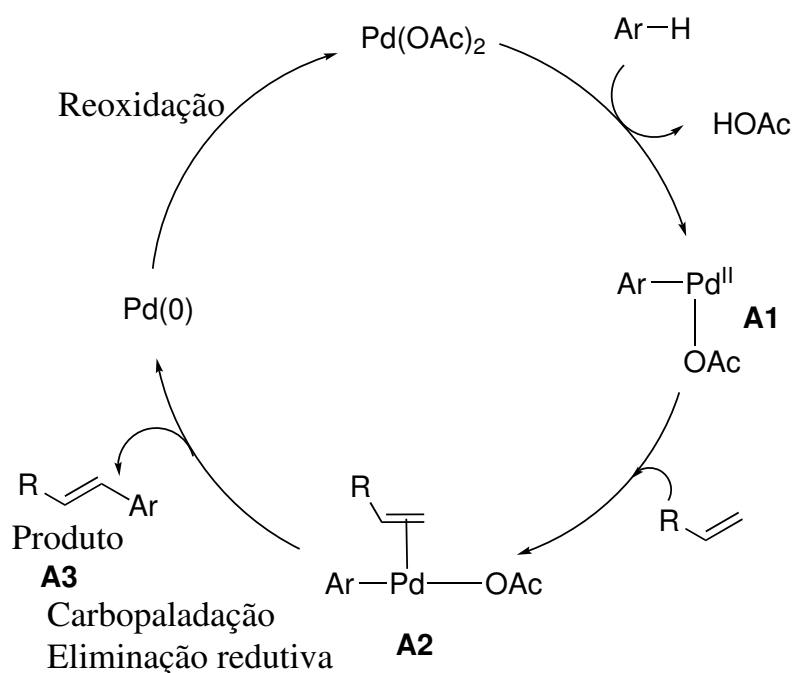
O último método é a ativação da ligação C-H catalisada [33] por paládio que consiste na clivagem da ligação carbono-hidrogênio pelo paládio para a formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo (*Esquema 14*). Esse método também será utilizado nesse trabalho, por isso o seu mecanismo será abordado mais detalhadamente.



Esquema 14: Reação geral de C-H ativação catalizada por paládio.

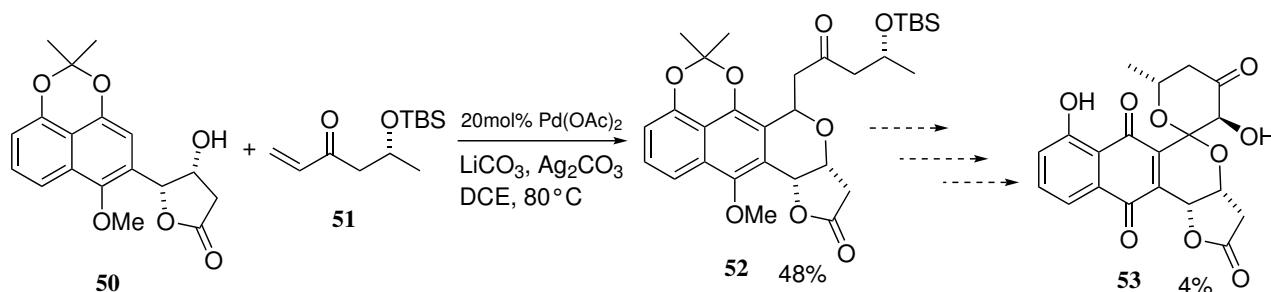
No ciclo catalítico para a ativação da ligação C-H catalisada por paládio, temos o acetato de paládio(II) fazendo uma inserção na ligação C-H de algum composto arila para formar ácido acético e um intermediário contendo a ligação Pd-C **A1**. Importante ressaltar que outras espécies de paládio(II) podem ser utilizados nessa etapa. Então, esse intermediário **A1** se coordena com uma olefina gerando o intermediário **A2** essencial para ocorrer a etapa de carbopalação, em que se forma a nova ligação carbono-carbono e o produto. Juntamente com a formação do produto **A3**, ocorre a eliminação reductiva do Pd(II) a Pd(0). Para a retomada do ciclo, Pd(0) é reoxidado por algum oxidante presente no meio reacional para Pd(II), assim, o ciclo recomeça (*Esquema 15*). [33, 34]

A versatilidade da C-H ativação é comprovada na literatura no trabalho de *Zhang et al.* [34] no qual essa metodologia foi etapa chave para a síntese total de piranonaftoquinonas naturais do tipo griseusina **53**. Partindo da reação entre a hidroquinona **50** e a enona **51**, houve a formação do composto **52** que após mais três etapas formou a griseusina **53** (*Esquema 16*). Vale ressaltar como a ativação C-H pode ser utilizada para diminuir etapas reacionais de uma rota sintética, pois ela



Esquema 15: Ciclo catalítico da ativação C-H catalizada por paládio.

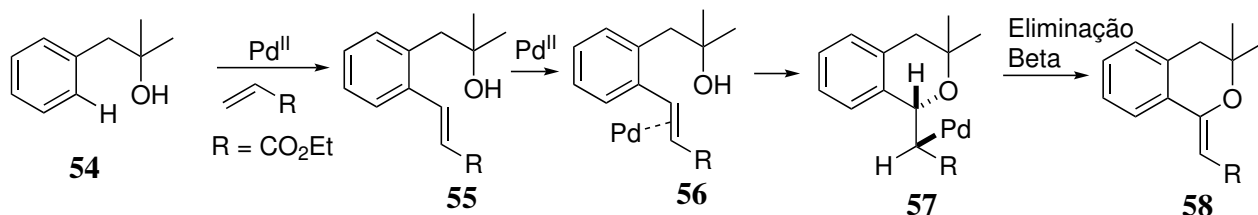
permitiu a formação de duas ligações em uma etapa reacional. A primeira a ligação C-C e a segunda C-O fechando um anel de seis, ou seja, o anel pirano.



Esquema 16: Formação da PNQ por ativação C-H catalisada por Paládio.

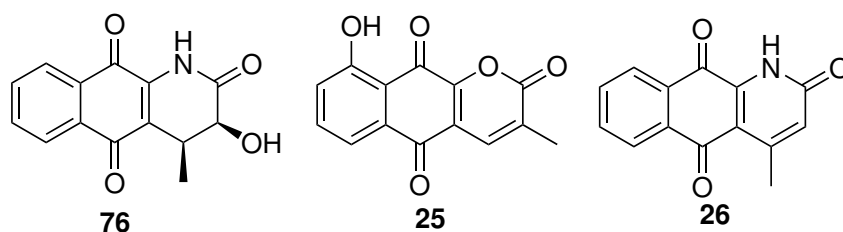
No artigo de *Lu et al.* [35] um mecanismo para a etapa de ativação C-H catalisada por paládio semelhante à do Esquema 15 é proposto (*Esquema 17*). Esse mecanismo está de acordo com o ciclo catalítico para a ativação C-H. Na primeira etapa **54** sofreu a ativação C-H com o paládio e realizou uma carbopaladação com um éster α,β -insaturado, formando a nova ligação carbono-carbono e o intermediário **55**. Após isso, o Pd(II), re-oxidado pelo ciclo catalítico, coordenou-se novamente com a ligação dupla de **56**, deixando-a mais eletrofílica, possibilitando a formação da ligação C-O **57**. Assim, devido a forte interação agóstica entre o paládio e o hidrogênio, ocorreu a eliminação beta formando o produto **58** e hidreto de paládio que será reduzido para Pd(0) e reoxidado para Pd(II) no

decorrer do ciclo catalítico por um oxidante no meio reacional, podendo ser ele: oxigênio, acetato de cobre, acetato de prata ou carbonato de prata.



Esquema 17: Mecanismo da formação de duas ligações pela ativação C-H catalizada por paládio.

Para os métodos convencionais na síntese da Marcanina A, temos o trabalho de *Groth e Lang* [36], em que os compostos naturais Kalasinamida **28** e Marcanina A **26** foram sintetizados a partir da NQ **13** em dez etapas reacionais com a utilização de diversas técnicas sintéticas (*Esquema 18*). [36] As principais desvantagens desse método são a grande quantidade de etapas reacionais e a utilização de diversos reagentes, entre eles o diceteno que não é mais encontrado comercialmente.

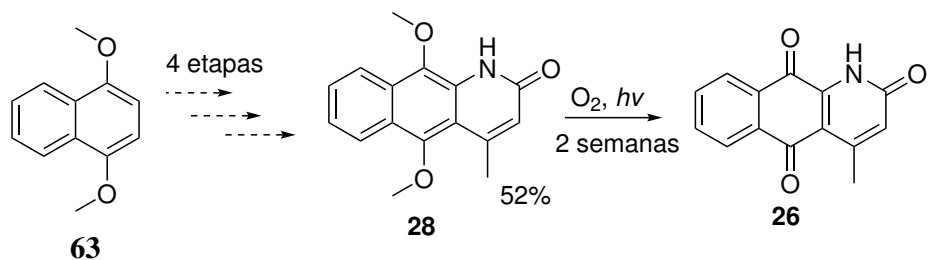


Esquema 18: Síntese da Marcanina A via métodos convencionais.

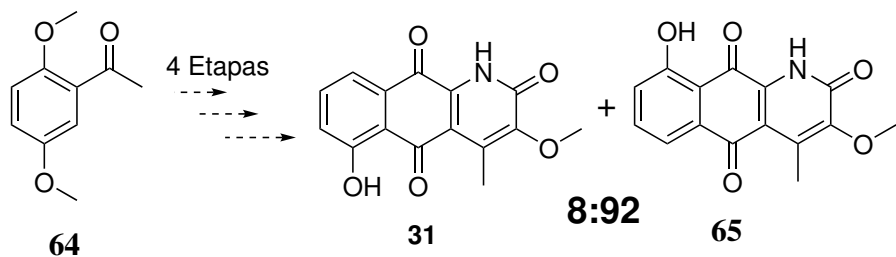
A Marcanina A foi sintetizada de forma inesperada no trabalho de Piggott e Gandy [21] no qual a Kalasinamida **26**, alvo sintético do trabalho, foi sintetizada em 4 etapas reacionais com um rendimento geral de 52% partindo do 1,4-dimetoxinaftaleno **63**. Porém, após duas semanas de armazenamento a Kalasinamida foi oxidada pelo oxigênio atmosférico e a luz para Marcanina A **26**. Os autores reportam uma conversão total da Kalasidamida em Marcanina A (*Esquema 19*).

A síntese da Marcanina D e seu isômero **65** foi realizada no trabalho de *Mekideche e Désaubry et al.*[37] O composto **64** após quatro etapas reacionais, sendo a última uma reação de Diels-Alder em conjunto com uma oxidação por dióxido de manganês. A Marcanina D **31** e seu isômero **65** são formadas em uma proporção de 8:92 com um rendimento total de 50% (*Esquema 20*).

No artigo de *Mekideche e Désaubry* um mecanismo para a última etapa da reação foi proposto. A reação de Diels-Alder aconteceu com a formação de duas novas ligação C-C (composto **68**) entre a quinona **66** e o dieno **67**, formando um novo anel e o intermediário **68**. Com a eliminação do dióxido

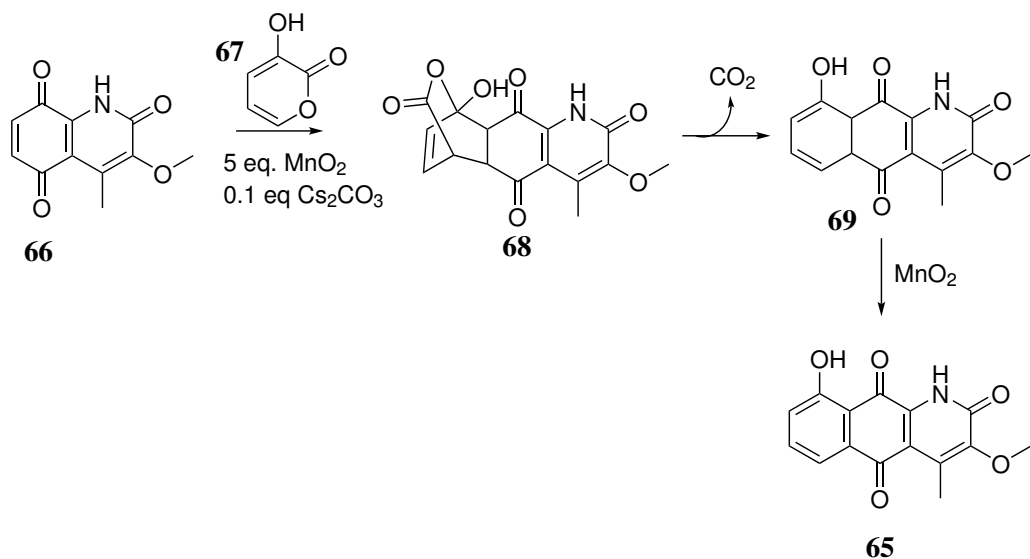


Esquema 19: Síntese da Marcanina A via métodos convencionais com menos etapas.



Esquema 20: Síntese da Marcanina D e seu isômero.

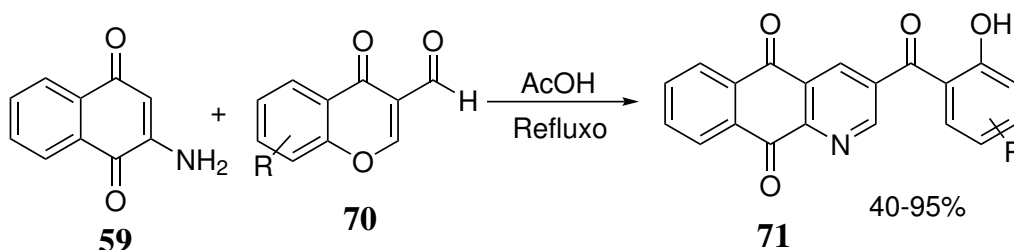
de carbono, o dióxido de manganês oxida o composto **69** estabelecendo a aromaticidade do anel e sintetizando a Marcanina D **31** ou seu isômero **65** dependendo da aproximação entre a quinona e o dieno (*Esquema 21*). [37]



Esquema 21: Diel-Alder seguido pela oxidação por dióxido de manganês na síntese de Marcaninas.

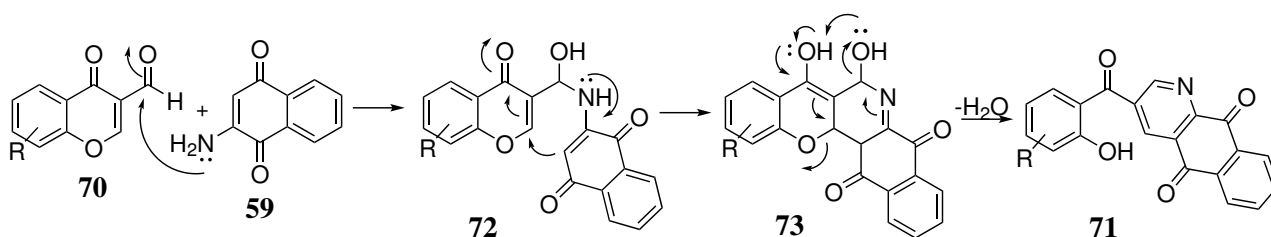
Na literatura recente dois novos métodos foram relatados para a síntese de 1-azaantraquinonas. Em um temos a reação do tipo “one-pot” sem a utilização de metais em uma etapa. Aminonaftoquinona **59** reagiu com substâncias com grupos altamente eletrofílicos, que permitiu a formação do anel

chave das azaantraquinonas, nesse caso as 3-formalcromonas **70** (*Esquema 22*). [19]



Esquema 22: Formação de 1-Azaantraquinonas.

No artigo de *Yuan et al.* [19] um mecanismo para essa reação foi proposto. A reação se inicia com um ataque nucleofílico do nitrogênio da naftoquinona **59** no sítio reativo da cromona **70**, o aldeído. Após isso o intermediário **72** sofre uma substituição nucleofílica intramolecular, formando o novo anel chave para as 1-azaantraquinonas **73**. Na última etapa o grupo hidroxila adjacente ao nitrogênio é eliminado na forma de água para gerar a aromaticidade no anel e formar o produto desejado **71** (*Esquema 23*).



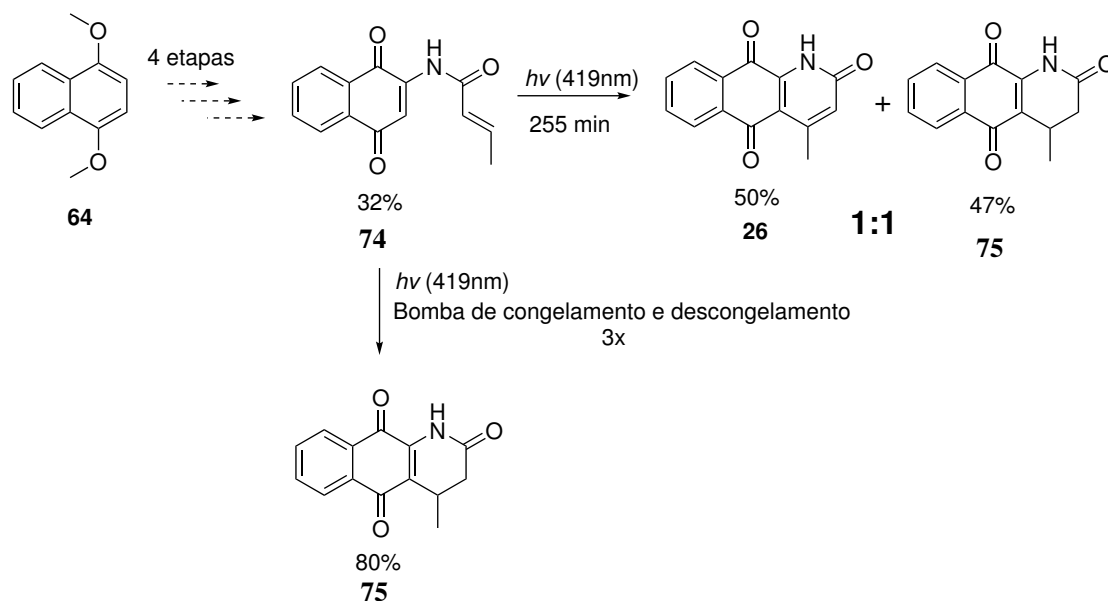
Esquema 23: Mecanismo da formação da 1-azaantraquinona.

O segundo método recente consiste na utilização da fotoquímica. No artigo de *Yin et al.* [25] é relatado o desenvolvimento de uma metodologia na síntese de 1-azaantraquinonas com a etapa-chave sendo a eletrociclicização. Os autores realizaram uma síntese total da Griffitazonona A **76** e da Marcanina A **26** com essa metodologia. Ambas moléculas com importantes propriedades medicinais.

Após quatro etapas reacionais, a acrilamida **74** foi sintetizada com um rendimento total de 32%. Em seguida, o composto **74** reage intramolecularmente em uma fotoeletrociclicização 6π com a formação de uma mistura 1:1 de dois produtos, o produto oxidado Marcanina A **26** e a 1-azaantraquinona **75** (*Esquema 24*). Os autores relatam que essa reação foi realizada fotoquimicamente por ser termicamente proibida, e a estereoquímica do produto foi explicada pela eletrociclicização no sentido conrotatório. O produto oxidado **26** é um produto indesejado da reação, por isso eles relataram a necessidade de controlar o tempo de reação e a implementação de um rigoroso protocolo de desoxigenação do

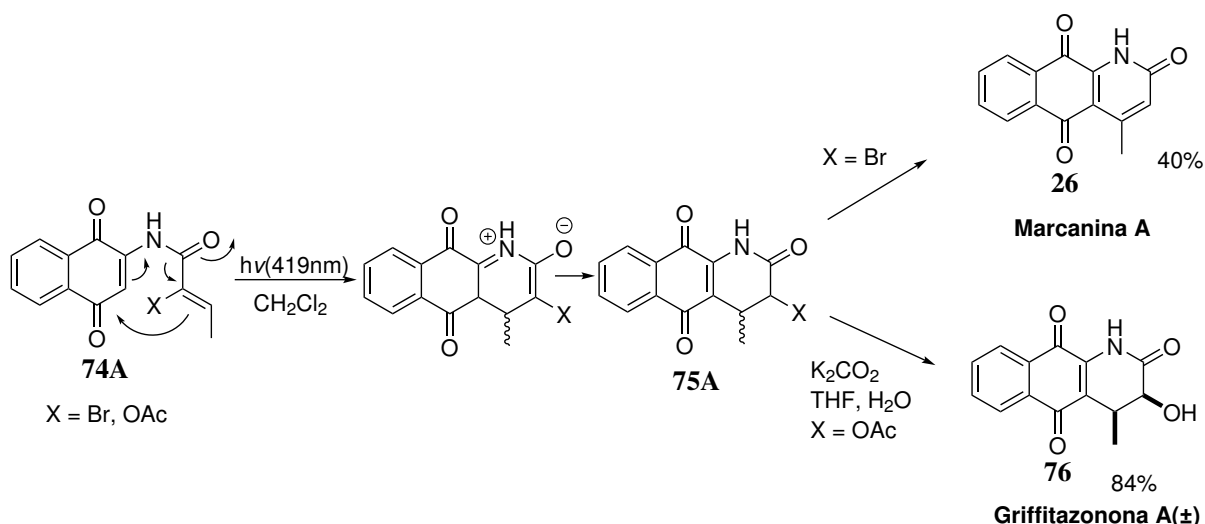
meio reacional com a utilização de um ciclo de três bombas de congelamento e descongelamento.

[25]



Esquema 24: Fotoeletrociclização na síntese de Marcanina A e outra azaantraquinona.

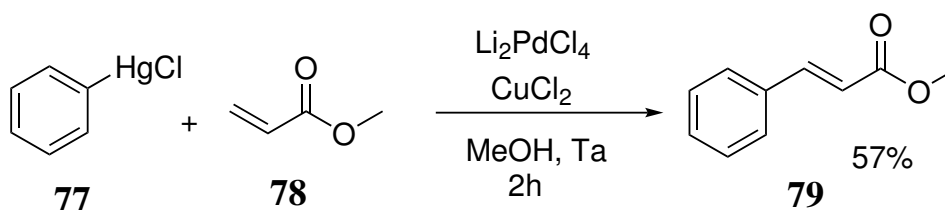
Com o objetivo de sintetizar a Griffitazonona A, dois novos substratos foram sintetizados **74A**, ambos com uma carbonila alfa-substituída. Com a fotoeletrociclização desses substratos, o produto **75A** foi formado. Para o caso do **75A** com o α -bromo, demonstrou-se um produto instável e sua purificação gerou a Marcanina A com 40% de rendimento em duas etapas com 40% de rendimento. Em contraste, **75A** com α -acetato sofre uma hidrólise e forma a Griffitazonona A **76** com um ótimo rendimento de 84% (*Esquema 25*). [25]



Esquema 25: Síntese total da Marcanina A e Griffitazonona A por fotoeletrociclização.

1.4 Reação de Heck

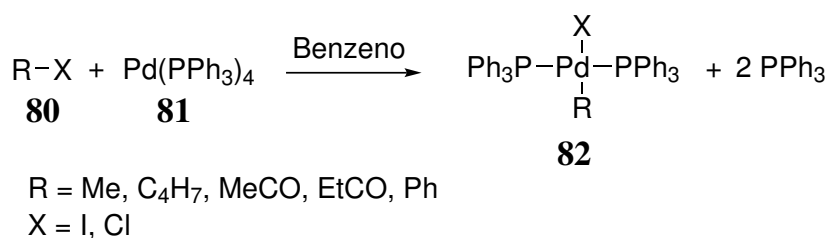
A reação de Heck foi inicialmente proposta por Richard Heck em 1968 enquanto investigava reações envolvendo metais de transição para a companhia Hercules Powder Co. Nessa indústria, Heck conheceu Pat Henry que estudava o mecanismo da reação de Wacker. A troca de informações entres os colegas de trabalho acerca da química do paládio levou Heck em 1968 a publicar sete artigos, dos quais apenas ele é o autor, sobre o acoplamento entre compostos organomercúrio com alcenos na presença de paládio catalítico e estequiométrico [38, 39]. Um exemplo destas reações é o agente de arilação **77** com a olefina **78** formando o cinamato de metila **79** (*Esquema 26*).



Esquema 26: Primeiras reações de Heck com organomercúrio.

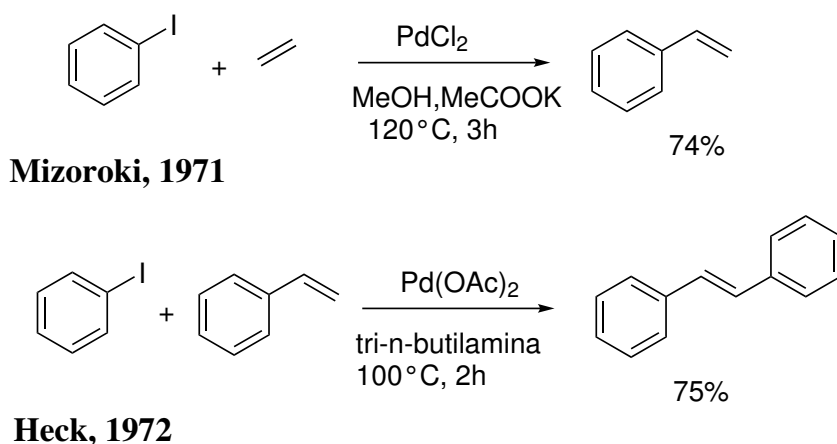
Um dos problemas da metodologia supracitada era a alta toxicidade dos compostos organomercúrio e a utilização de paládio em quantidades estequiométricas. Porém, esses problemas começaram a ser superados ainda em 1968 quando *Fitton et al.* [40] isolaram pela primeira vez o produto da adição oxidativa **80** entre o paládio **81** e um haleto **82** (*Esquema 27*). Verificando, assim, a reatividade do paládio frente a haletos orgânicos.

Não demorou muito para que em 1971 e 1972 Mizoroki e Heck, respectivamente, descobrissem



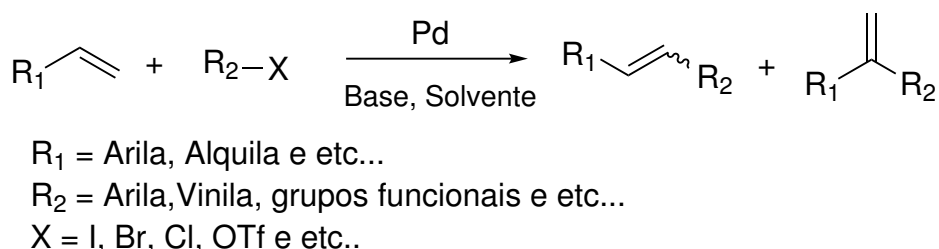
Esquema 27: Produto da adição oxidativa entre o paládio e um haleto orgânico.

as reações de acoplamento entre alcenos com haletos de arila e benzila utilizando paládio(II) subestequiométrico (**Esquema 28**). [41, 42]



Esquema 28: Primeiras reações de acoplamento com paládio por Heck e Mizoroki.

Após a descrição da reação de Heck, novas reações baseadas na química do paládio foram desenvolvidas, como, por exemplo, as reações de Sonogashira, Stille e Suzuki. As reações de Heck são explicadas por um ciclo catalítico, porém podem ser resumidas como um acoplamento entre alcenos e um agente de arilação ou vinilação. Esse acoplamento forma um novo alceno, que pode ter diferentes isômeros (**Esquema 29**). [43]



Esquema 29: Mecanismo geral da reação de Heck.

Os grupos R₂ podem ser compostos arila, vinila ou qualquer grupo de alquila sem hidrogênios β

em um carbono sp^3 . O grupo R_1 tolera ligantes arilas, vinilas e outros grupos funcionais como ésteres, tanto os ricos quanto as pobres em densidade eletrônica. O grupo X suporta halogênios, triflatos e uma série de outros eletrófilos como os sais de diazônio. A base utilizada nessas reações não necessita ser forte, pois o hidreto de paládio formado no ciclo catalítico é bastante ácido. Há diversos sais de paládio existentes que são utilizados em quantidades catalíticas [44–46]

A reação de Heck é considerada versátil devido aos diversos substratos, alcenos, bases, complexos metálicos, solventes, aditivos e temperaturas possíveis para tornar o ciclo catalítico mais eficiente. [46]

Dentre os substratos, agentes de arilação ou vinilação, disponíveis destacam-se os triflatos **83** e os haletos: cloretos **84**, brometos **85** e iodetos **86** (*Figura 11*). Dentre os haletos, os iodetos e brometos são os mais reativos, os cloretos menos reativos e os fluoretos não reagem. Outros substratos têm sido empregados como os mesilatos, tosilatos, cloretos de sulfonil, derivados carboxílicos e sais de diazônio **87**. Todos os compostos supracitados permitem diversos ligantes (R) em sua estrutura, desde os grupos retiradores aos doadores de densidade eletrônica. [46, 47]

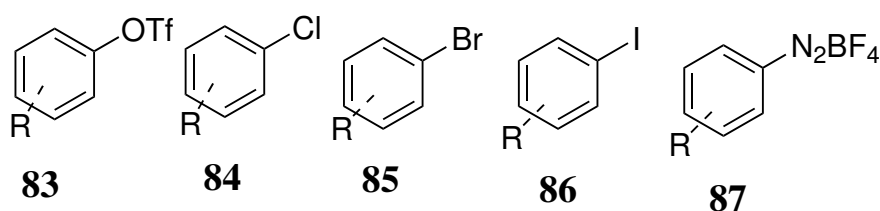


Figura 11: Substratos bastante utilizados nas reações de Heck.

Diversos alcenos podem ser utilizados, vinílicos, alílicos, ricos em elétrons ou pobres em elétrons. Dentre os ricos eletronicamente podemos citar as enamidas e os enóis éteres **88**. Entre os deficientes em elétrons tem-se os maleatos **90** e os crotonatos **89** entre outros (*Figura 12*). [46]

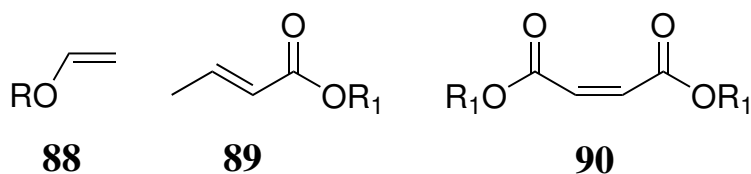
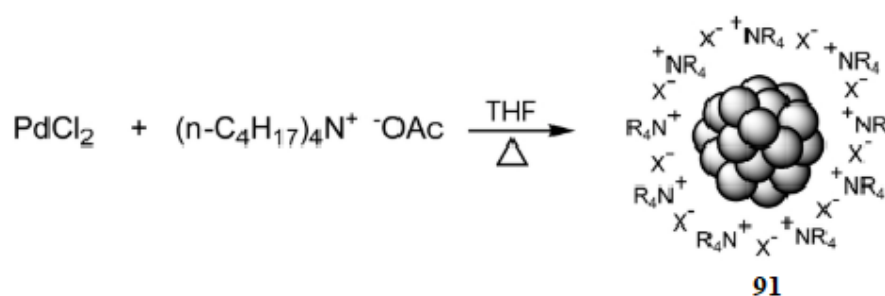


Figura 12: Alcenos utilizados na reação de Heck.

As bases possuem diversos papéis nas reações de Heck. Elas reduzem o Pd(II), produzido no ciclo catalítico na forma de hidreto de paládio, para Pd(0), podem iniciar o ciclo catalítico com a pré-ativação do paládio e estabilizam o Pd(0) reativo impedindo-o de se tornar não-reativo. Dentre

as bases mais utilizadas, temos as amins terciárias (Et_3N e $\eta - Bu_3N$) e sais inorgânicos como os acetatos, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos e fluoretos. [46]

Dentre os aditivos, temos as condições de Jeffery, com a utilização de sais de paládio(II) em solventes aquosos na presença de sais quartenários de amônio ($\eta - Bu_4NBr$). Esses aditivos regulam a taxa de formação do Pd(0), a taxa da adição oxidativa e a taxa da formação do paládio não reativo. Eles suprimem a formação do paládio não reativo (Paládio black) com a formação de complexos aniônicos como o paládio **91** (*Esquema 30*). A aplicação desse método pode possibilitar reações a temperatura ambiente, sob condições reacionais amenas e melhora os resultados de reações em pequena escala. [46, 47]



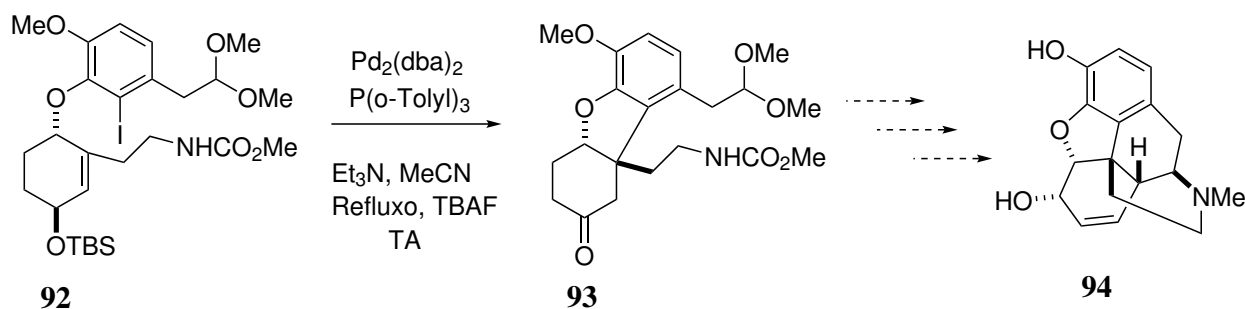
Esquema 30: Formação do complexo aniônico entre o paládio e o sal quartenário de amônio.

As reações de Heck podem ser realizadas em qualquer tipo de solvente, porém o meio reacional é de extrema importância para uma boa conversão dos materiais de partida em produto. No geral, a reação de Heck é favorecida em solventes polares como DMF, DMSO, água e líquidos iônicos. [46]

Com o passar dos anos a aplicação da reação de Heck foi expandida com o surgimento das reações de Heck intramolecular, Heck assimétrica, Heck-lactonização, utilização de outros metais além do paládio e a reação redutiva de Heck. Além disso, o desenvolvimento dessa reação possibilitou a utilização de condições reacionais mais amenas, quantidades muito pequenas de catalisador e ampliou os ligantes quirais, alcenos e agentes de arilação com diferentes efeitos estéreos e propriedades eletrônicas utilizados. [46–55]

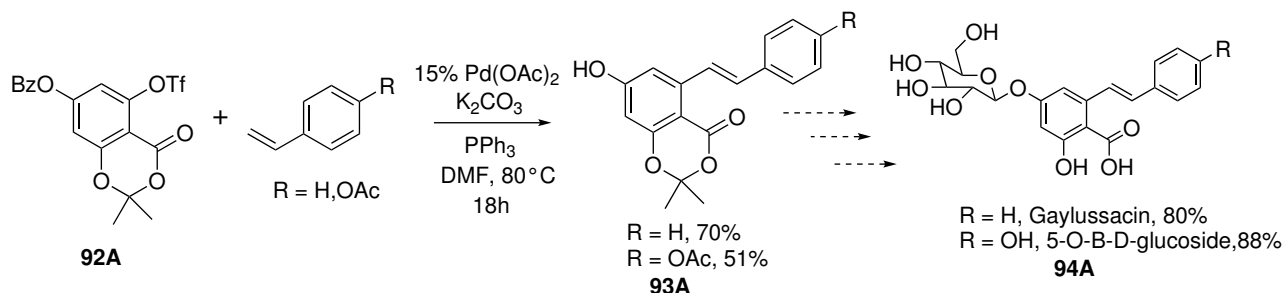
As reações de Heck estão presentes em diversas etapas-chaves nas sínteses totais de compostos naturais. Por exemplo, na síntese da (\pm)-Morfina **94**, a reação de Heck intramolecular foi utilizada para a formação de um novo anel com cinco membros (*Esquema 31*) [55]. Com toda essa versatilidade no meio sintético, a química do paládio foi reconhecida com a concessão do Nobel de química em 2010 com os seus principais cientistas como pioneiros nesta área: Heck, Negishi e Suzuki. [50]

Outras sínteses totais utilizando a reação de Heck como etapa-chave são encontradas na literatura



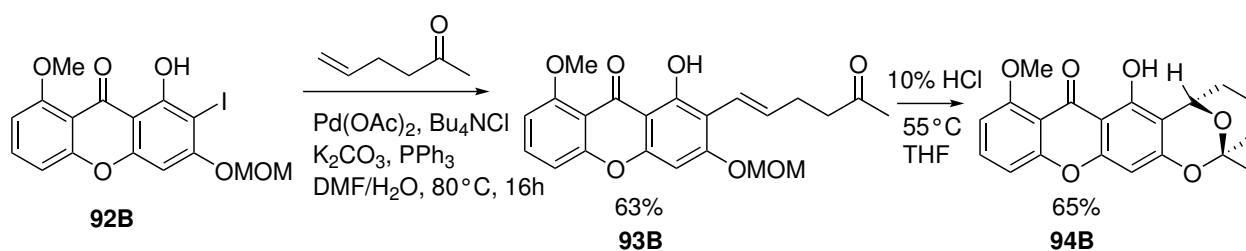
Esquema 31: Síntese total da (±) – Morfina.

recente: no trabalho de *Song et al.* [56] foi realizada a síntese de estilbenos glucosídeos, como o gaylussacina e o 5-O-β-D-glucosideo **94A**. O composto Gaylussacina **94A** possui propriedades medicinais já relatadas para prevenir lesões e inflamações nos tecidos do pulmão e outras propriedades a serem investigadas para o tratamento de doenças crônicas no pulmão. A etapa mais importante para síntese consiste na reação de Heck entre um estireno e um triflato de arila **92A**. Após a formação do intermediário de Heck **93A**, mais duas etapas foram necessárias para a síntese dos estilbenos glucosídeos (*Esquema 32*).



Esquema 32: Síntese total de estilbenos glucosídeos.

No trabalho de *Lennon et al.* [57] a síntese da xantona (±) -Chaetoxantona B **94B** foi realizada utilizando a reação de Heck com as condições de Jeffery como etapa principal para a obtenção do produto desejado. Essa xantona é importante medicinalmente por possuir atividade inibitória do protozoário parasita da malária *Plasmodium Falciparum*. Os autores reportaram a formação de dois isômeros durante a etapa de Heck, porém o isômero desejado é o majoritário **93B**. Após a reação de Heck, (±) -Chaetoxantona B foi sintetizada com 65% de rendimento (*Esquema 33*).



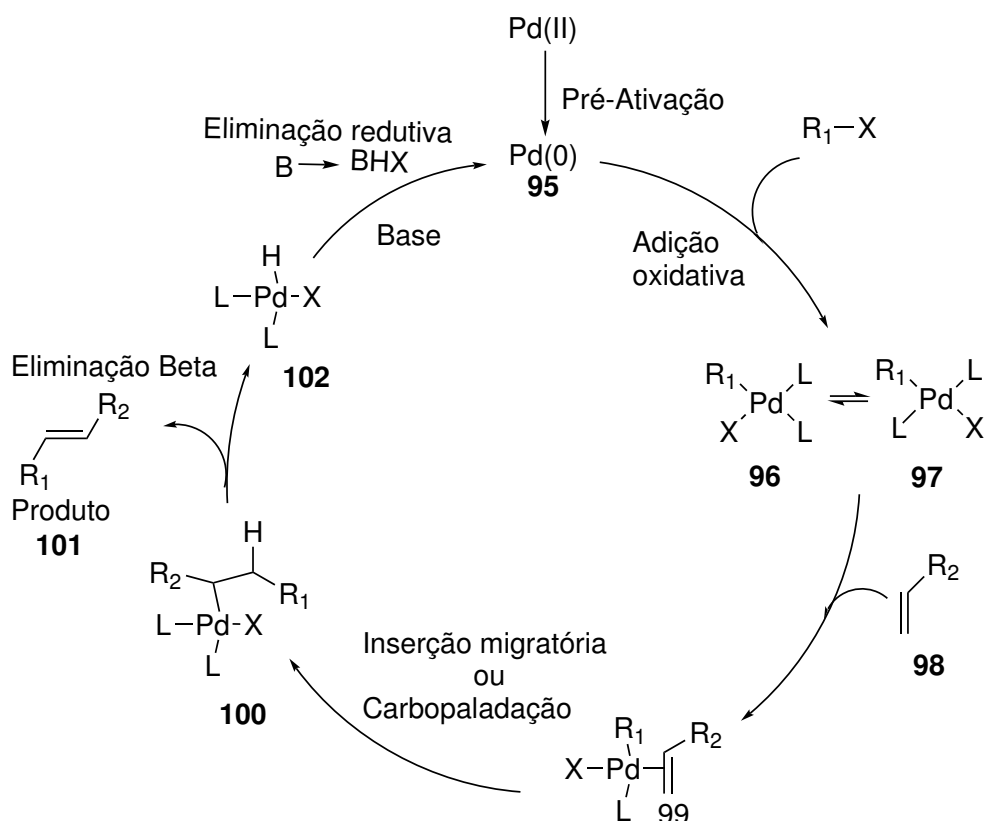
Esquema 33: Síntese total da Xantona (\pm)-Chaetoxantona B.

1.5 Ciclo catalítico da reação de Heck

De maneira geral podemos resumir o ciclo catalítico da reação de Heck como mostrada no *Esquema 34*. Esse ciclo catalítico contém várias etapas, as quais serão elucidadas nos tópicos adiante. [44, 46]

Para o início do ciclo é necessária a pré-ativação do paládio, ou seja, reduzir todas as espécies de Pd(II) à Pd(0). O metal **95**, reduzido, sofrerá adições oxidativas formando o intermediário **96** que está em equilíbrio com **97**. Os produtos da adição oxidativa **96** e **97** descomplexam de um de seus ligantes L, liberando um sítio para a olefina **98** se coordenar ao metal, formando **99**. [44, 46]

Por uma inserção *syn* da olefina **98** coordenada ao paládio na ligação Pd – R₁ há a formação da nova ligação carbono-carbono **100** pela etapa denominada inserção migratória ou carbopaladação. Posteriormente acontece a eliminação β que ocorre devido a interação agóstica entre o hidrogênio e Pd, na qual o produto **101**, com a estereoquímica já definida, é formado junto com hidreto de paládio **102**. Esse hidreto de paládio(II) **102**, sofre uma eliminação redutiva por uma base. Essa eliminação reduz o Pd(II) em Pd(0) **95**, assim, o ciclo é reiniciado (*Esquema 34*). [44, 46]

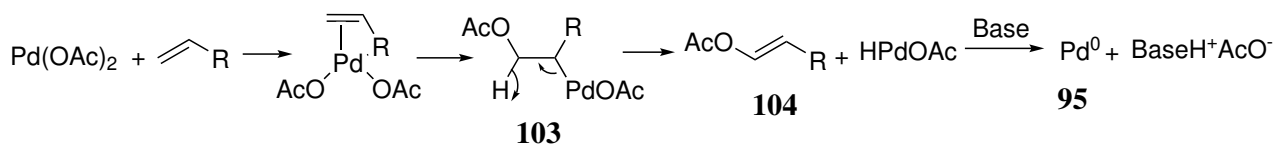


Esquema 34: Ciclo catalítico da reação de Heck.

1.5.1 Pré-Ativação

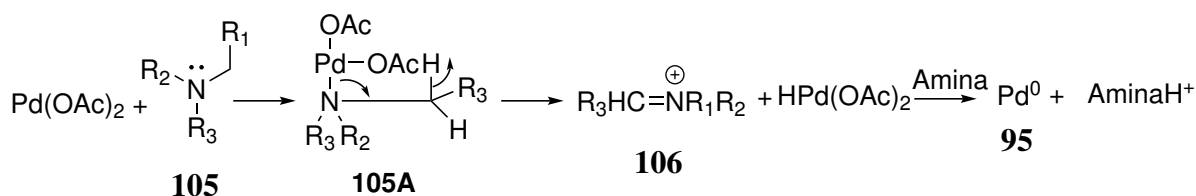
A pré-ativação consiste na redução das espécies de Pd(II) para Pd(0). Há várias formas de se reduzir o metal, sendo necessário analisar o meio reacional para diferenciar essas maneiras. Para as reações sem a presença de ligante fosfina, essa redução pode ser feita por bases, como aminas, por olefinas, ou pelo solvente do meio reacional. [44, 46]

Olefinas podem ser oxidadas por Pd(II) em um mecanismo similar ao da oxidação de Wacker (**Esquema 35**) [44, 46]. O Pd(II) do acetato de paládio coordena-se a olefina e o acetato ligado ao paládio faz uma adição nucleofílica intramolecular na mesma, formando **103**. A forte interação entre paládio e hidrogênio elimina hidreto de paládio e oxida a olefina **104**. Após isso uma base no meio reacional reduz o Pd(II) para Pd(0) **95**.



Esquema 35: Oxidação de olefinas por Pd(II).

Um mecanismo para a redução do Pd(II) para Pd(0) **95** por aminas na ausência de fosfinas é apresentado no *Esquema 36* [44, 46]. O Pd(II) se coordena ao par de elétrons não ligantes do nitrogênio **105** formando o intermediário **105A** que passa por uma eliminação β , formando hidreto de paládio e uma imina **106**. Em seguida, uma outra amina faz uma eliminação redutiva produzindo Pd(0) **95**.



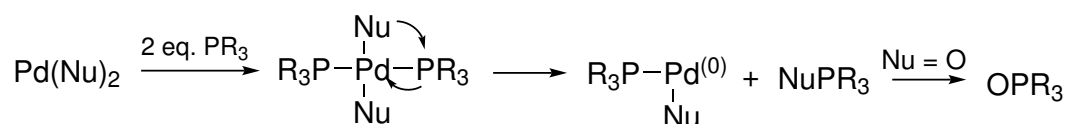
Esquema 36: Oxidação de aminas por Pd(II)

A utilização das condições de Jeffery, ou seja, sais de a amônio quartenário, além de melhorar a performance das reações de Heck na ausência de ligantes fosfinas, reduz as espécies de Pd(II) para Pd(0) e estabiliza o metal reduzido, formando nanopartículas de Pd(0) estabilizado pelos ânions ao seu redor (**91**, *Esquema 37*). [44, 46]



Esquema 37: Redução do Pd(II) para Pd(0) por sais quartenários de amônio.

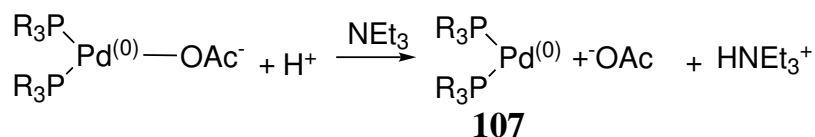
Com a utilização de ligantes fosfinas monodentadas no meio reacional, o paládio é reduzido enquanto a fosfina é oxidada ao óxido de fosfina. Essa redução é explicada mecanisticamente por um ataque nucleofílico intramolecular. Esses nucleófilos, que estão coordenados ao paládio, podem ser íons hidróxidos, alcóxidos, acetatos e água (*Esquema 38*). [44, 46]



Esquema 38: Redução do paládio(II) por monofosfinas.

Na presença de fosfinas o paládio não é reduzido por olefinas ou aminas, pois as fosfinas o reduzem mais rapidamente do que esses compostos. Porém, a utilização de aminas como base ainda é

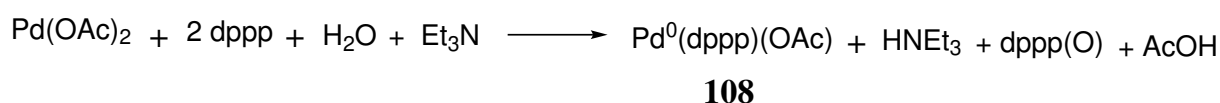
muito importante para estabilizar o complexo reativo de 16 elétrons de fosfina-paládio(0) **107**, uma vez que prótons formados no meio reacional desestabilizam esse complexo (*Esquema 39*). [44, 46]



Esquema 39: Aminas estabilizam o complexo reativo de paládio.

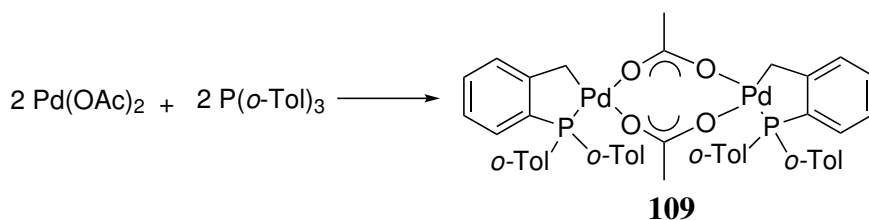
A utilização de fosfinas deficientes em elétrons reduz o Pd(II) mais rapidamente do que as ricas em elétrons. A utilização de mais do que 3 equivalentes de fosfinas monodentadas leva a formação de complexos não reativos com 18 elétrons. [44, 46]

No caso de fosfinas bidentadas a utilização de pelo menos 2 equivalentes da fosfina são recomendados para o deslocamento do equilíbrio químico que favoreça a formação das espécies de Pd(0) (*Esquema 40*). Como no caso das monodentadas, uma base para abstração de prótons é essencial para manter o complexo Pd(0) estável. Em alguns casos a utilização de água acelera a formação do Pd(0) **108**. [44, 46]



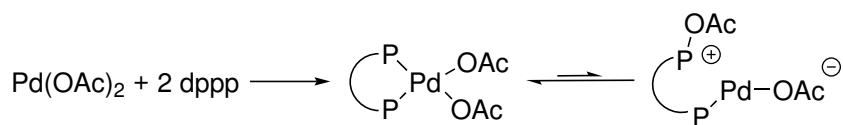
Esquema 40: Formação do Paládio(0) com fosfinas bidentadas.

Para o último caso, temos os paladaciclos **109**. Eles são compostos que possuem ligantes quelantes com pelo menos uma ligação Pd-C. Como exemplo temos o primeiro paladaciclo sintetizado por *Hermann et al.* [58] pela reação entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e o $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (*Esquema 41*).



Esquema 41: Síntese de um paladaciclo.

Os paladaciclos reduzem o Pd(II) via redução intramolecular (*Esquema 42*). São bem eficientes nas reações de Heck envolvendo brometos de arila ou cloretos de arila com ligantes retiradores de densidade eletrônica. [44, 46]

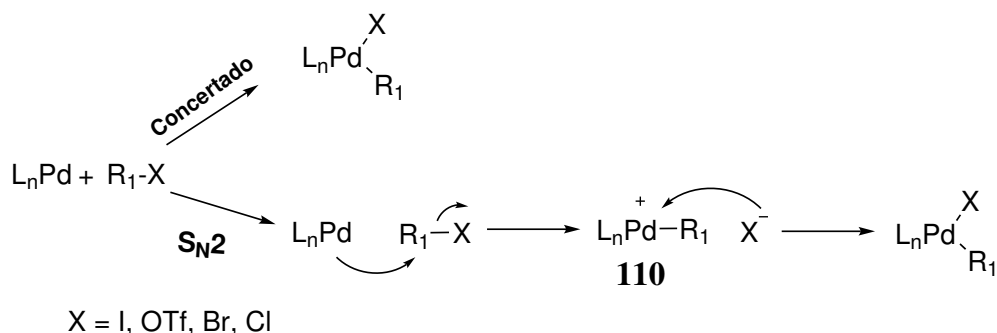


Esquema 42: Redução do Pd(II) por paladaciclos.

1.5.2 Adição Oxidativa

A adição oxidativa ocorre entre a reação de uma espécie reativa de Pd(0) com um agente de arilação. Nessa reação, o paládio é oxidado e um importante intermediário para o ciclo catalítico é formado. Há na literatura dois mecanismos para explicar a primeira etapa da reação de Heck. Muitos autores relatam essa fase como a determinante para a taxa de reação no ciclo catalítico e ressaltam a importância da natureza dos ligantes e das fontes de paládio para uma alta eficiência do ciclo. [44, 46, 59, 60]

O primeiro mecanismo é o concertado, na qual a ligação C-X é quebrada e formam-se quase simultaneamente duas novas ligações, a Pd-C e Pd-X. O segundo tipo de mecanismo é a substituição nucleofílica (S_N2), no qual o paládio faz um ataque nucleofílico no sítio menos eletronegativo do agente de arilação, geralmente o carbono ligado ao substituinte X, quebrando a ligação C-X e formando o intermediário $[\text{Pd} - \text{R}]^+ \mathbf{110}$. Posteriormente, o ânion formado se coordena com o centro metálico catiônico (*Esquema 43*). [44, 59, 60]

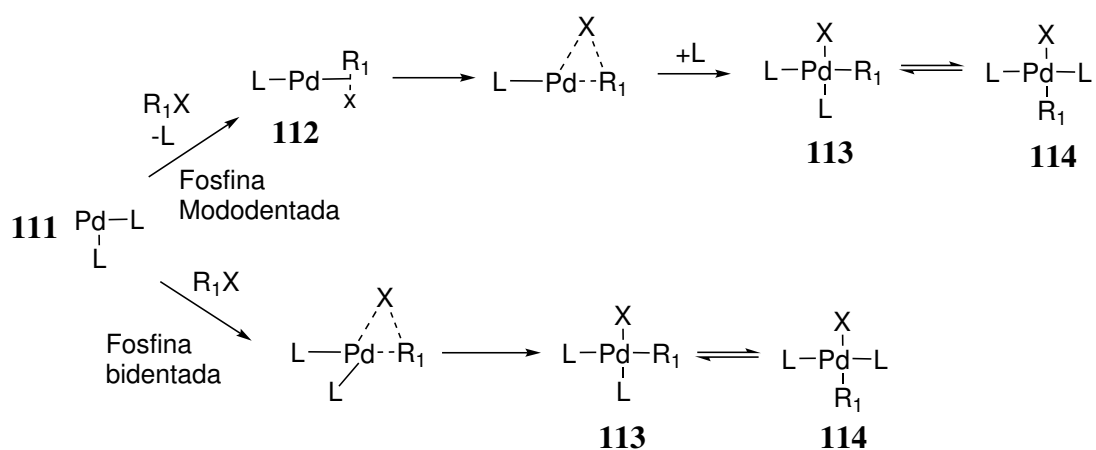


Esquema 43: Mecanismos para a adição oxidativa.

Na adição oxidativa o agente de arilação R-X possui grande influência na reatividade dessa etapa. Quanto mais fraca a força da ligação C-X, mais reativo é o agente. De acordo com a seguinte ordem para X: $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$. As ligações $\text{C}(sp^3)\text{-X}$, geralmente, são menos reativas do que as $\text{C}(sp^2)\text{-X}$ e $\text{C}(sp)\text{-X}$. Isso ocorre por causa da baixa eficiência na sobreposição dos orbitais d do paládio com o σ^* do $\text{C}(sp^3)\text{-X}$ no estado de transição. [44, 46, 60]

De acordo com a natureza dos ligantes, como por exemplo fosfinas monodentadas, bidentadas ou sem fosfina, há diversos caminhos pelos quais a dissociação dos ligantes acontece. Em todos os casos, é necessário que ocorra um mecanismo dissociativo para que o paládio forme uma espécie reativa com 14 elétrons **111** para ligantes pouco volumosos ou bidentados. Ou uma espécie reativa com 12 elétrons **112** para ligantes volumosos. Além disso, há na literatura complexos de Pd reativo com 16 elétrons em mecanismos aniônico. É relatado que o caminho favorecido para os brometos e cloretos de arila são os das fosfinas monodentadas, enquanto que os iodetos não possuem um favorecido, podendo ser beneficiado tanto pelas mono como as bidentadas. [44, 46, 59, 60]

O produto da adição oxidativa, geralmente, possui geometria *cis* **113**, porém o *trans* **114** também pode ser formado e apenas o *trans* pode ser isolado e caracterizado (*Esquema 44*). No meio reacional há um equilíbrio químico entre os isômeros *cis* e *trans* **113** e **114**, mas na maioria dos casos o produto *cis* é quem participa na próxima etapa denominada de inserção migratória. [44, 46, 59, 60]

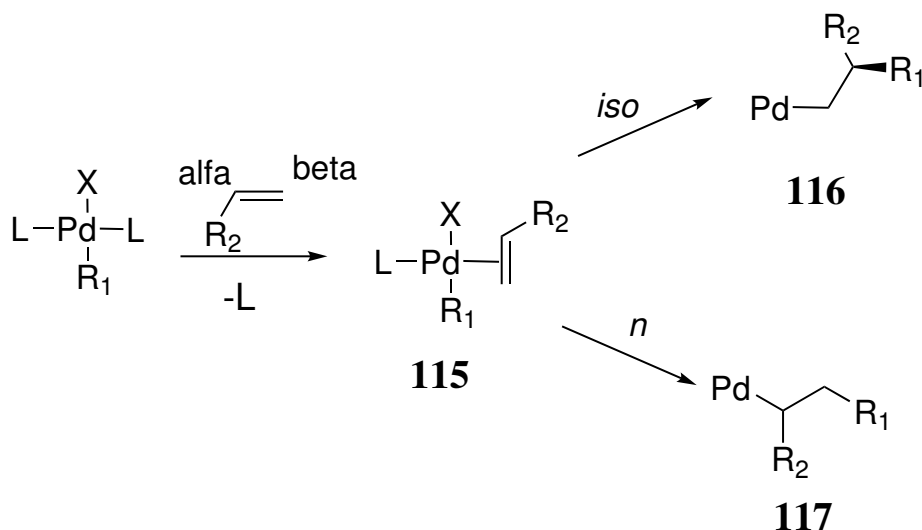


Esquema 44: Caminhos dissociativos pela utilização de fosfina.

1.5.3 Inserção Migratória

Essa etapa possui três nomes na literatura: carbopalação, carbometalação e inserção migratória. Nela a nova ligação C-C característica do produto final da reação de Heck é formada. Na maioria dos casos, é durante esse processo que pode-se discriminar a regioquímica, estereoquímica e a seletividade entre as olefinas e os agentes de arilação. [44, 59, 61, 62]

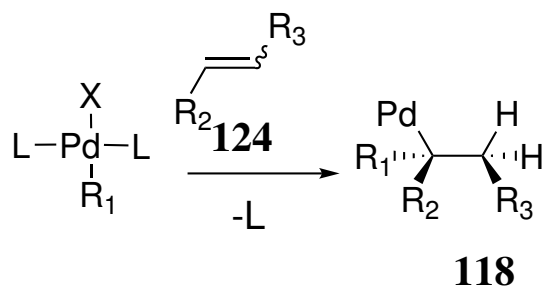
Para olefinas monosubstituídas a inserção migratória consiste de duas etapas. Na primeira, o produto da adição oxidativa dissocia-se de ligantes coordenados ao paládio, liberando um sítio para a coordenação de um alceno, gerando o intermediário **115**. Na segunda a olefina se insere entre a ligação C-Pd para formar a nova ligação C-C. A regioseletividade é definida nesse passo, no qual o paládio pode se ligar com o carbono α ou β da insaturação. Formando dois intermediários isômeros o *iso* **116** e o *n* **117**, porém o **117** é o majoritário (*Esquema 45*). [44, 59, 61, 62]



Esquema 45: Etapas da carbopalação.

A regioquímica *iso* ou *n* pode ser discriminada pelas características eletrônicas ou estéricas da olefina assimétrica. Para olefinas eletronicamente ricas em elétrons, o paládio tende a se ligar ao carbono com maior densidade eletrônica e no caso de ligantes volumosos é necessário analisar o efeito estérico para discernir com qual carbono o Pd se ligará. O produto favorecido tende a ser o **117**. [44, 46, 61, 62]

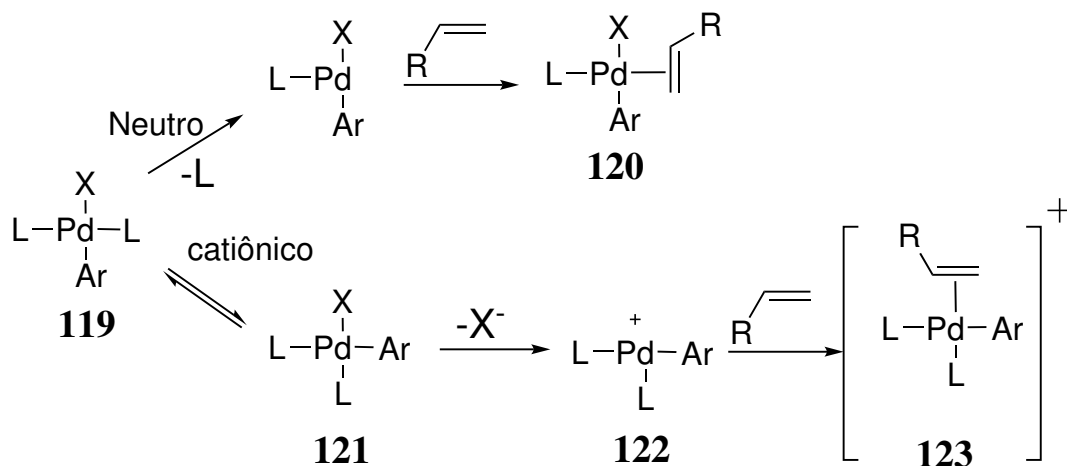
Olefinas 1,2-dissubstituídas (internas, **124**) possuem menor reatividade frente as monossubstituídas devido ao impedimento estérico que desfavorece a aproximação efetiva do paládio na olefina (*Esquema 40*), além de frequentemente produzem uma mistura de estereoisômeros *E* e *Z*. [63]



Esquema 46: Inserção migratória em olefinas 1,2-dissubstituídas.

Há na literatura duas rotas para explicar o período no qual ocorre a dissociação dos ligantes e a formação de uma interação Pd-alceno monossubstituído, a rota neutra e a catiônica. Ambas dependem exclusivamente da natureza dos ligantes dissociados do paládio. Para fosfinas monodentadas as duas rotas são possíveis, para bidentadas a catiônica é favorecida e para o caso de sistemas sem fosfina a rota catiônica é a mais provável. [44, 59, 60]

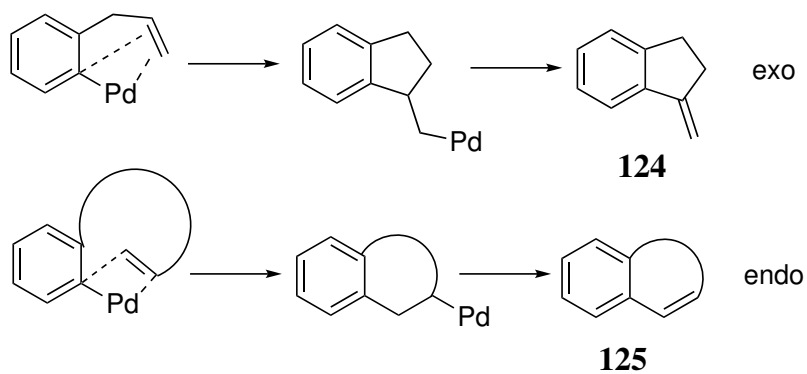
Na rota neutra, o ligante L se dissocia do produto da adição oxidativa **119**, liberando um sítio para o alceno se coordenar e um complexo neutro **120** é formado. No caminho catiônico o isômero *cis* **121** quebra a sua ligação paládio e ligante aniônico X, gerando uma espécie com carga positiva e um sítio disponível **122**. A olefina coordena-se no local disponível gerando, então, o intermediário catiônico **123** (*Esquema 47*). [44, 59, 60]



Esquema 47: Caminhos para dissociação dos ligantes do complexo metálico.

Para a reação de Heck intramolecular, a regioquímica da etapa de inserção migratória depende do tamanho do novo anel a ser formado. Sendo os anéis de cinco e seis membros com a dupla ligação fora do ciclo (5-exo e 6-exo) favorecidos **124**. As ciclizações do tipo endo não são favorecidas devido

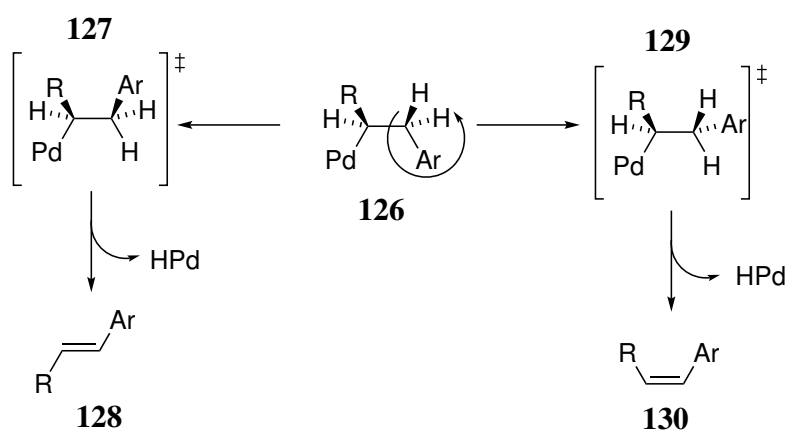
a fatores estéricos que dificultam a possibilidade da dupla terminal se coordenar ao carbono da ligação C-Pd, dificultando a sua permanência dentro do anel do produto **125** (*Esquema 48*). [44, 51]



Esquema 48: Regioquímica Heck-intramolecular.

1.5.4 Eliminação β

A eliminação beta é a etapa na qual o produto de Heck é formado. Ela consiste em um processo reversível que ocorre devido a forte interação agóstica do paládio com o hidrogênio adjacente. A influência entre esses dois átomos é expressiva, proporcionando a rotação das ligações C-C de **126** de maneira a deixar o paládio e o hidrogênio no mesmo plano, como em **127** e **129**, em uma relação *syn* (na maioria dos casos), para que eles possam formar uma nova ligação e uma insaturação entre os dois carbonos da nova ligação **128** e **130** (*Esquema 49*). [44, 59, 60, 64]



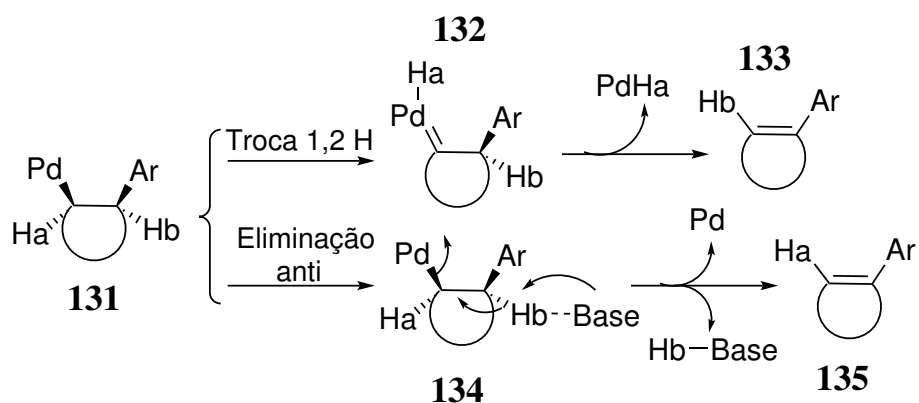
Esquema 49: Formação do produto de Heck e de hidreto de paládio.

Apesar da eliminação *syn* ser a forma mais comum, encontrada na literatura para explicar as características do produto, existem outras duas formas. Uma é a troca 1,2 H, no qual **131** faz uma eliminação do hidrogênio A (Ha) como espécie de hidreto de paládio, formando um intermediário carbeno ligado ao paládio **132**. Logo em seguida, o H_b migra para o carbono adjacente e simultaneamente o hidreto de paládio é eliminado e o produto é formado **133**. [64]

Na eliminação *anti* uma base abstrai o H_b do intermediário **134** e com isso o paládio é reduzido para Pd(0) em um mecanismo similar a E_2 , ou seja, a eliminação redutiva ocorre simultaneamente com a eliminação beta (*Esquema 50*). A eliminação *anti* é energeticamente favorecida em heterociclos como tiofenos, furanos e *N*-metilpirrol. [64]

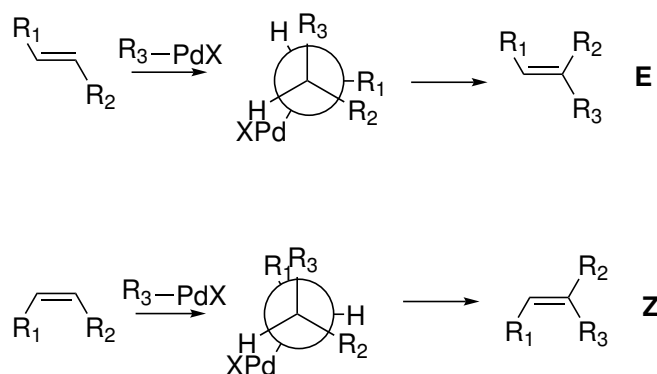
A eliminação do paládio define a estereoseletividade e a estereoquímica do produto. Devido ao favorecimento da formação do produto com geometria espacial *E*, as reações de Heck são consideradas estereoespecíficas [44]. Porém, há situações com o favorecimento do produto *Z*.

Para prever a estereoquímica de intermediários formados por olefinas dissubstituídas, é necessário utilizar estruturas de Newman. Em olefinas *trans* e *cis*, a projeção de Newman do intermediário



Esquema 50: Explicações mecanísticas para a eliminação β .

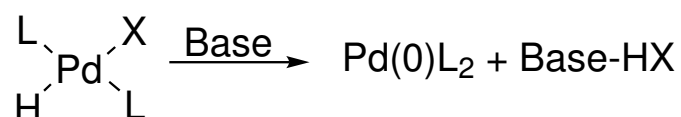
formado após a inserção migratória permite prever a rotação da ligação sigma necessária para formar o produto *E* ou *Z* como no **Esquema 51**. Porém, em alguns casos uma mistura dos produtos *E* e *Z* é obtida mesmo partindo de um único isômero *cis* ou *trans*. Isso ocorre, pois, o paládio catalítico permite a isomerização de olefinas *cis* em *trans*. O mesmo não ocorre com olefinas monossubstituídas, nas quais um único estereoisômero pode ser formado. [63]



Esquema 51: Eliminação beta para olefina dissubstituídas.

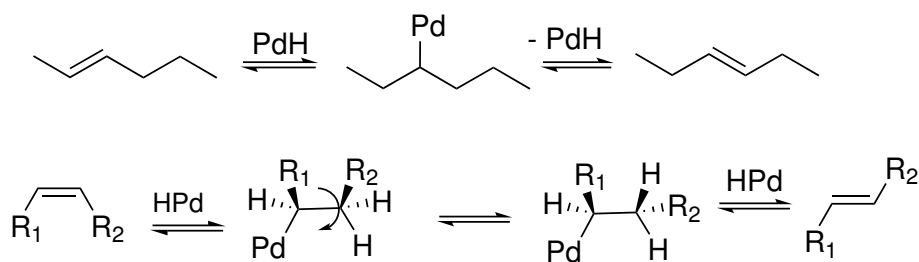
1.5.5 Eliminação Redutiva

Na eliminação redutiva o número de oxidação e o número de coordenação do paládio são reduzidos por dois, além de duas ligações serem quebradas e duas formadas. Uma base converte o hidreto de paládio, por um mecanismo concertado, em Pd(0) que dentro de um ciclo catalítico passa novamente pela adição oxidativa e o ciclo persiste (*Esquema 52*). [44, 60, 64, 65]



Esquema 52: Eliminação redutiva.

Como a eliminação do hidreto de paládio é um processo reversível e o mesmo é altamente reativo, faz-se necessário utilizar condições reacionais favoráveis para a redução de Pd(II) para Pd(0) o mais rápido possível. Isso porque o Pd(II) pode se complexar com outra insaturação, seja ela a do produto formado ou a do material de partida, gerando uma mistura de isômeros no meio reacional não desejada na maioria dos casos (*Esquema 53*). [44, 46]



Esquema 53: Isomerização do produto e do material de partida com a permanência do hidreto de paládio no meio reacional.

Com isso a etapa de eliminação redutiva é de extrema importância para garantir uma boa taxa de ciclos reativos e impedir a formação de produtos laterais, pois nela o catalisador é regenerado. [44, 46]

1.6 Reações de Heck-lactonização e lactamização

As reações de Heck-lactonização e lactamização ocorrem quando o intermediário de paládio (RPdX) possui, na posição orto, grupos hidroxila ou amina. Esse intermediário reage com olefinas que possuem um sítio reativo adjacente, como carbonilas α, β -insaturadas, em uma reação dominada levando a formação de heterociclos. [66]

A utilização das reações em tandem Heck-ciclização, também conhecida como Heck-lactonização, são reportadas na literatura majoritariamente para a síntese de cumarinas substituídas (**Figura 13**) [45, 67–69]. Cumarinas são importantes alvos sintéticos por possuírem diversas atividades biológicas, medicinais e propriedades como sondas luminescentes. [69]

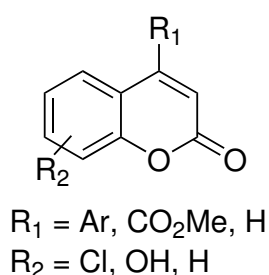
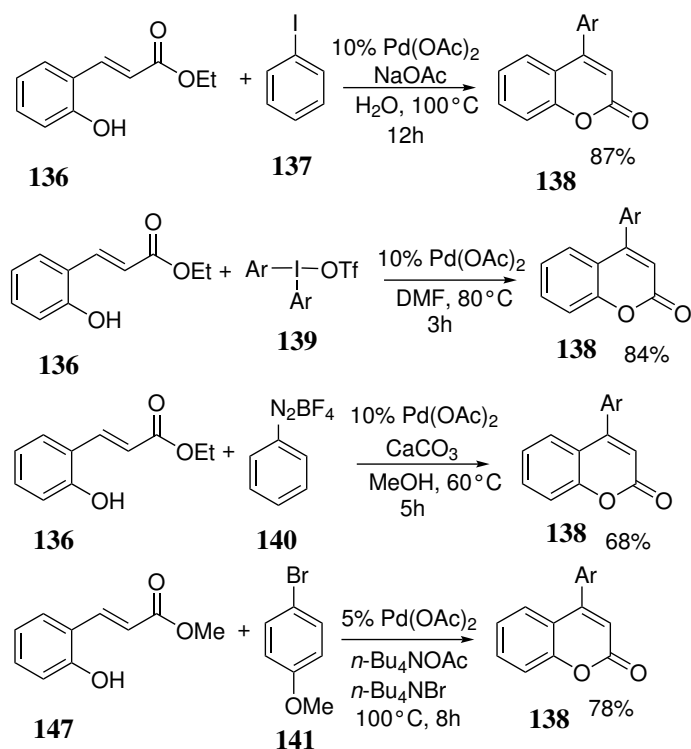


Figura 13: Cumarina Substituída.

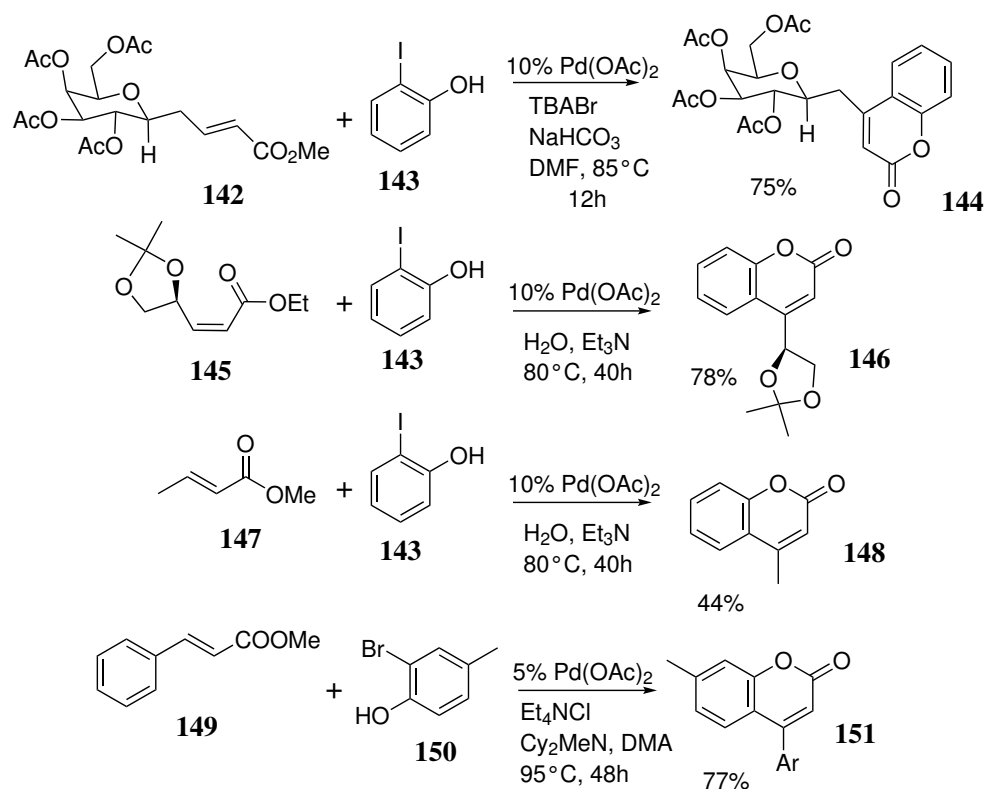
Os materiais de partida mais comuns pesquisados na literatura para a síntese de cumarinas pela Heck-lactonização são *orto*-hidroxicinamatos **136** e **147** com agentes de arilação distintos como iodobenzeno **137**, sais de diariliodo **139**, sais de diazônio **140** e bromobenzeno **141** em diversas condições reacionais (**Esquema 54**). Nesse caso o paládio insere o ligante arila no carbono β do *orto*-hidroxicinamato, favorecendo assim um ataque nucleofílico da hidroxila na carbonila do éster. Esse ataque é uma esterificação com a saída de etanol e formação do anel lactona, ou seja, da 4-aryl cumarina **138**. [45, 67–69]

Outros reagentes iniciais utilizados para a obtenção das 4-cumarinas, são fenóis *orto*-substituídos por halogênios (**143**, **150**) mais enoatos (**142**, **145**, **147**) ou cinamatos **149** (**Esquema 55**). [53, 66, 70, 71]

Um mecanismo foi proposto para as reações de Heck-lactonização no trabalho de *Fernandes et al.* [66] pelo monitoramento por espectrometria de massas e identificação dos intermediários da reação entre **145** e **143** de acordo com a massa/carga. Os autores reportaram que enoatos com geometria espacial *Z* são mais reativos para as ciclizações do que os com geometria *E*, devido a efeitos estéricos. Com os sinais obtidos do espectrômetro de massas em acetonitrila, o ciclo representado no **Esquema**



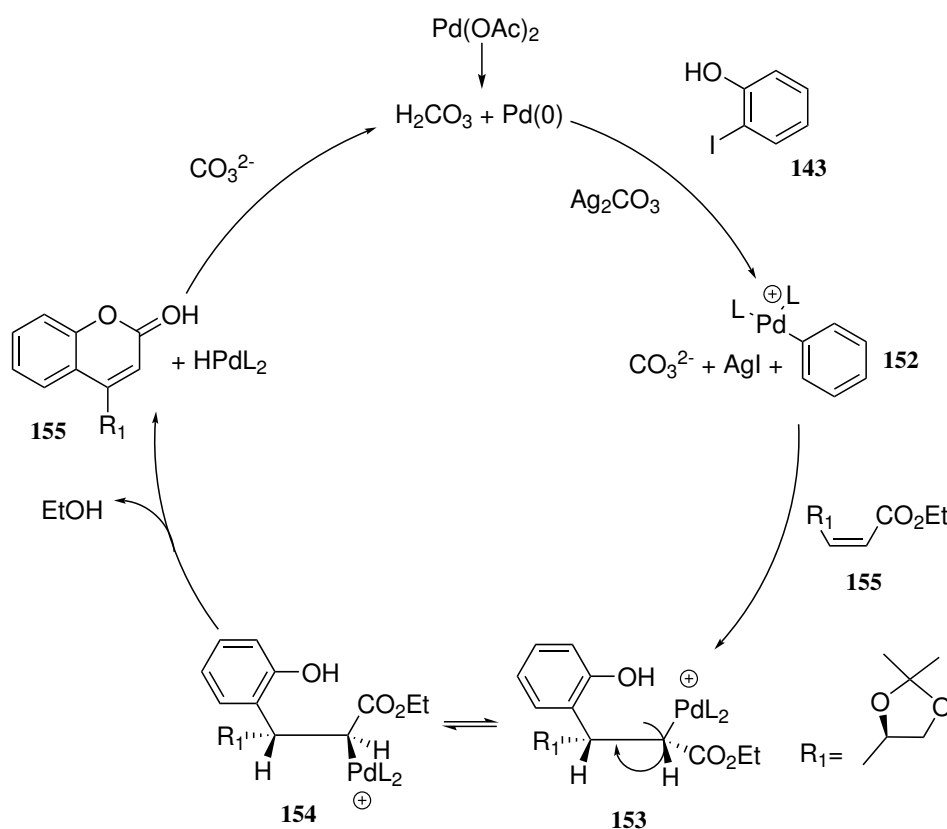
Esquema 54: Heck-lactonização a partir de *ortho*-hidroxicinamatos.



Esquema 55: Heck-lactonização a partir de enoatos e cinamatos mais *ortho*-halogênio fenóis.

56 foi proposto. [66]

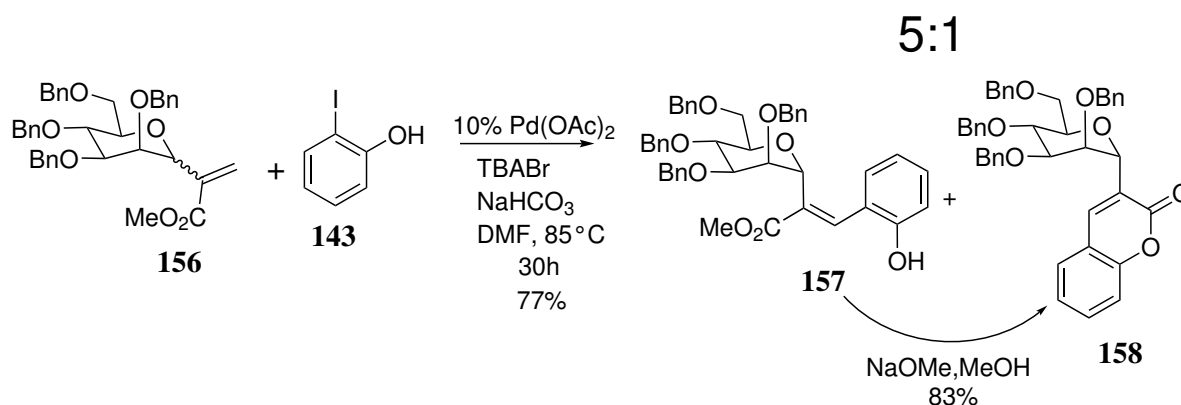
Pelo **Esquema 56** temos inicialmente uma reação de Heck clássica, redução do paládio(II) para Pd(0) seguido de uma adição oxidativa com o *orto*-iodofenol **143** auxiliado pelo íon de prata que abstrai o halogênio, formando o intermediário (**152**). Este se coordena com o enoato **145**. Posteriormente, temos a formação da nova ligação carbono-carbono, ligando a arila com o carbono β do enoato (**145**), na etapa de carbopaladação. Então, ocorre uma rotação da ligação C-C em **153** de maneira a posicionar o éster e o paládio no mesmo plano dos ligantes hidroxila e do hidrogênio, respectivamente (**154**). Essa configuração em (**154**) permite um ataque nucleofílico da hidroxila na carbonila do éster. Com esse ataque ocorre a transesterificação, no qual o anel lactona (**155**) é formado juntamente com a liberação de hidreto de paládio e etanol. O hidreto de paládio sofre uma eliminação redutiva assistida pela base e é regenerado para Pd(0) e o ciclo catalítico prossegue. [66]



Esquema 56: Mecanismo da reação de Heck-lactonização.

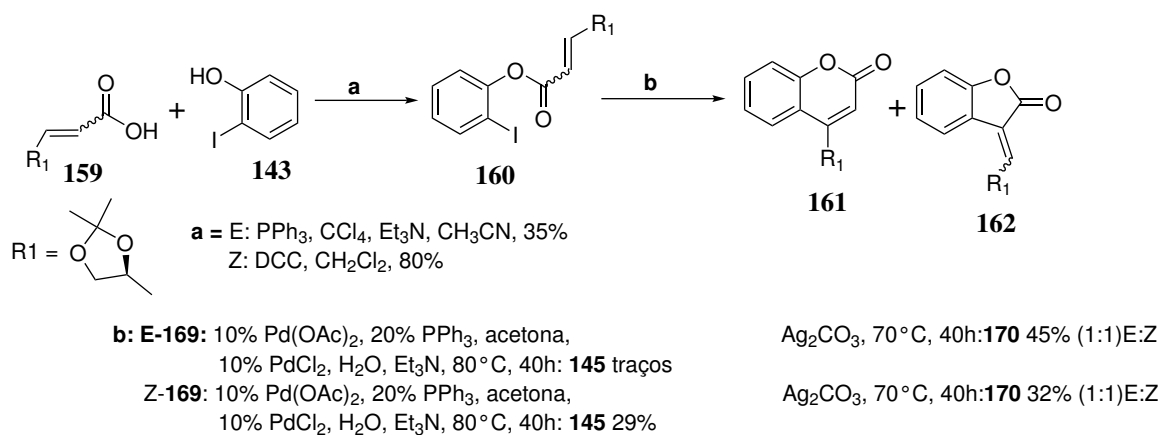
É importante ressaltar que o produto de Heck pode ser formado se não ocorrer a rotação das ligações de **153** para **154** de maneira alinhar no mesmo plano a hidroxila com a carbonila. Pois, se ambos não estiverem em uma relação *syn* o ataque nucleofílico é impossibilitado. Assim, ocorre a mistura de produtos de Heck e o de Heck-lactonização, comum para esse tipo de reação. Isto

aconteceu no trabalho de *Roy et al.*, [72] no qual o enoato **156** ao reagir com o *orto*-iodofenol **143** forma ambos produtos **157** e **158** em uma proporção 5:1, respectivamente (*Esquema 57*). Porém, **157** pode ser convertido em **158** sob condições básicas. [66, 72]



Esquema 57: Produto de Heck e de Heck lactonização.

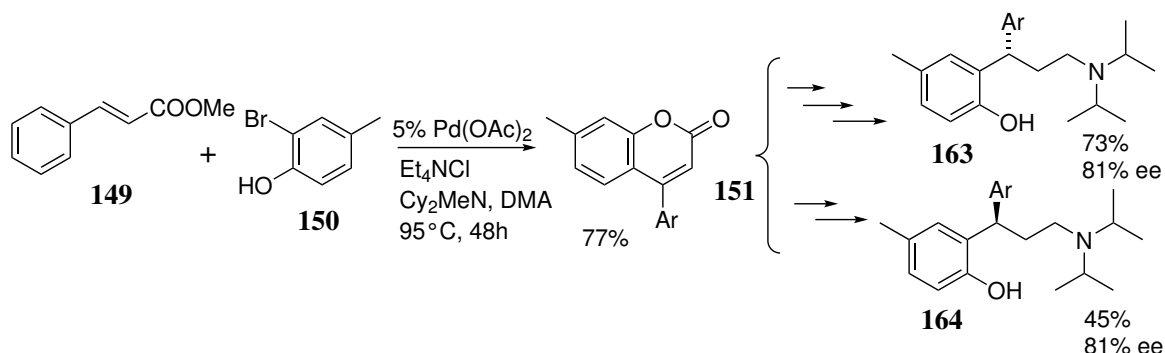
As reações de Heck-lactonização também podem ocorrer intramolecularmente. No trabalho de *Fernandes et al.* [66] a reação entre um ácido carboxílico α,β -insaturado **159** com *orto*-iodofenol **143** seguido pela reação de Heck intramolecular permite a síntese da cumarina **161** e da benzofuranona **162** em rendimentos moderados (*Esquema 58*). A diferença da taxa de formação dos dois produtos depende fortemente da geometria espacial do material de partida e das condições reacionais.



Esquema 58: Reação de Heck-lactonização intramolecular.

A Heck-lactonização está presente em etapas-chaves para a síntese total de compostos naturais. No artigo de *Ulgheri et al.* [71] a síntese enantioselectiva dos isômeros ópticos *S* e *R* da tolterodina **163**, **164** foi realizada. Na primeira etapa da reação temos a reação de Heck-lactonização entre um éster α,β -insaturado **149** com um *orto*-bromofenol **150** para formar com bons rendimentos a 4-cumarina

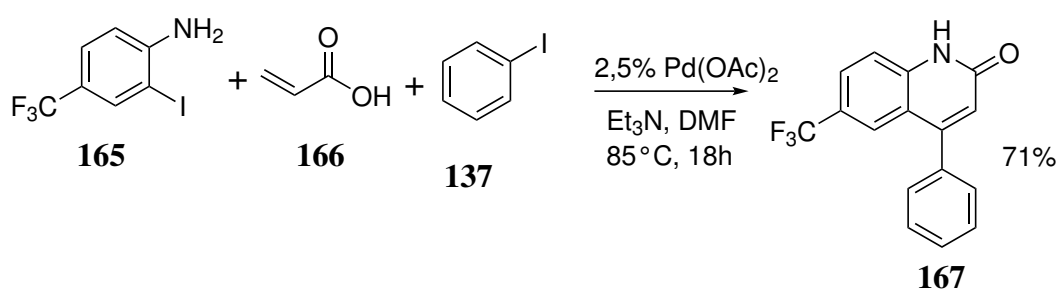
151. Após mais algumas etapas reacionais os alvos sintéticos **163** e **164** são obtidos (*Esquema 59*).
[71]



Esquema 59: Síntese da (S) e (R) - Tolterodina.

As reações de Heck-lactamização apresentam dois métodos distintos. No primeiro temos um mecanismo similar ao da Heck-lactonização com a formação de uma nova ligação C-C seguido pela ciclização da molécula. Porém, diferente da Heck-lactonização que tinha como alvo sintético as cumarinas, a Heck-lactamização possui como alvo as 4-quinolinonas (**167**) e as naftiridonas (**170**) que são fragmentos estruturais de diversas moléculas naturais e sintéticas com atividades biológicas e propriedades medicinais. [73–75]

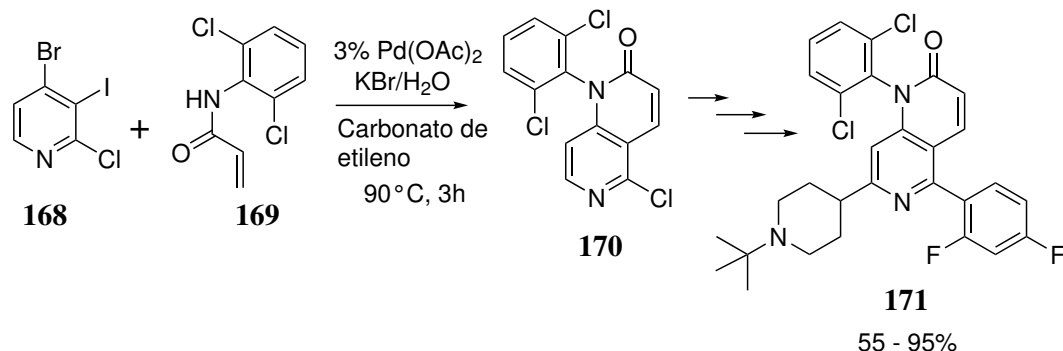
No trabalho de *Borhad et al.* [75] onde a orto-iodo anilina **165** reage com ácido acrílico **166** e um iodeto de arila **137**. Nesse há a formação de duas novas ligações C-C seguido pelo ataque nucleofílico do nitrogênio à carbonila para a síntese da quinolonona **167** (*Esquema 60*).



Esquema 60: Reação de Heck-lactamização por ciclização.

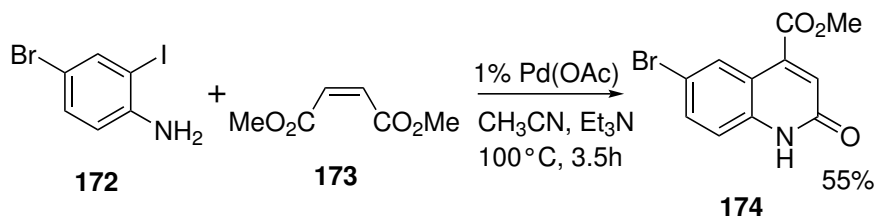
No segundo método para sintetizar o anel lactama, temos a formação de uma nova ligação C-C, pelo método de Heck, seguida pela formação do anel com a geração de uma nova ligação C-N, pelo método de Buchwald-Hartwig (*Esquema 61*). A Heck-lactamização também é utilizada para a síntese total de compostos com aplicação medicinal. *Cvetovich e Chung et al.* [74] reportam a

síntese da proteína p38 do tipo MAP (**171**), que regula a produção e ação de diversos mediadores pró-inflamatórios. Com a reação entre **168** e **169** a proteína p38 (**171**) é formada em mais algumas etapas reacionais com bons rendimentos (*Esquema 62*). [73, 74]



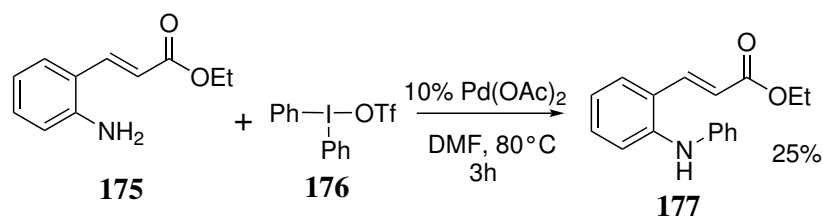
Esquema 61: Reação de Heck-lactamização na síntese da proteína p38.

A Heck-lactamização também é reportada em um artigo de Richard Heck no qual diversas quinolonas são sintetizadas e algumas delas a partir de *orto*-iodoanilina e carbonilas alfa, beta insaturadas. No *Esquema 62* um método para a síntese dessas quinolonas **174** com maleato de metila **173** e 1-bromo-3-iodo-4-anilina **172**. [76]



Esquema 62: Heck-lactamização por Richard Heck.

A tentativa de Heck-lactamização com a utilização de agentes de arilação não convencionais foi reportada no trabalho de *Yang et al.* [68] a reação entre a *orto*-amina cinamato **175** com o sal de diariliodo **176**. Porém, o produto de Heck-lactamização nas condições otimizadas não é formado. Apenas o produto de Buchwald-Hartwig **177** é sintetizado com baixos rendimentos (*Esquema 63*).



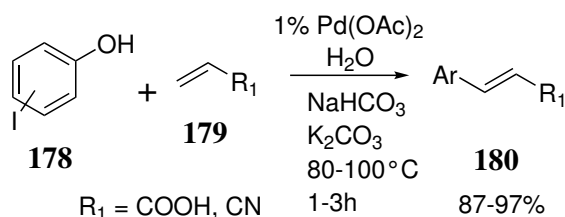
Esquema 63: Tentativa de Heck-lactamização.

1.7 Reação de Heck em água

A escolha do tipo de ligante que se coordenará com os intermediários de paládio é de extrema importância para garantir a sua reatividade e evitar a formação de espécies não reativas como o Pd black. Na solução, devido ao equilíbrio químico, os ligantes coordenados ao metal podem ser o solvente, uma base ou uma molécula orgânica. Dentre as diversas condições possíveis para as reações de Heck, vale ressaltar duas: as assistidas por fosfina e as sem fosfina [44, 46, 77]. Nas sínteses sem ligantes fosfinas há a utilização de solventes polares [46], em destaque para esse trabalho a água.

A água, como solvente, pode reduzir a produção de resíduos orgânicos e evitar condições reacionais extremas. Além de poder oferecer diversos benefícios, como a simplificação na purificação do produto e do catalisador, aprimorar a seletividade de reações intramoleculares, a água pode se coordenar ao paládio catalítico e pode ter seu uso viável economicamente e ecologicamente. [77]

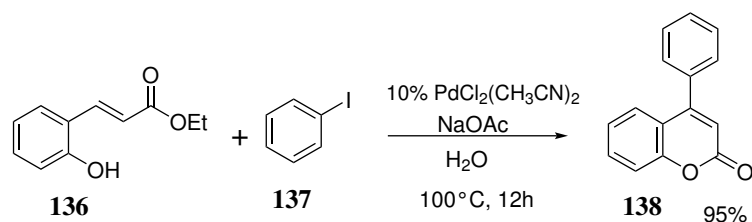
A primeira reação de Heck reportada na literatura utilizando água como solvente está no trabalho de *Beletskaya et al.* [44] Utilizando *orto*, *meta* e *para* iodofenóis **178** com ácido acrílico ou acrilonitrila **179** para a obtenção de ácidos cinâmicos ou cinamonitrilas **180**, respectivamente (**Esquema 64**).



Esquema 64: Primeira reação de Heck em meio aquoso.

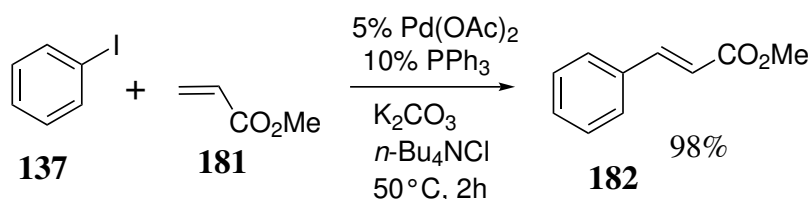
A Heck-lactonização também pode ser realizada em meio aquoso e sem a utilização de ligantes fosfinas. No trabalho de *Chen et al.*[67] 4-cumarinas **138** são sintetizadas com bons rendimentos a partir de iodetos de arila **137** e *orto*-hidroxi cinamato **136** (**Esquema 65**).

Nas assistidas por fosfina, o paládio é complexado por ligantes monodentadas ou bidentadas.



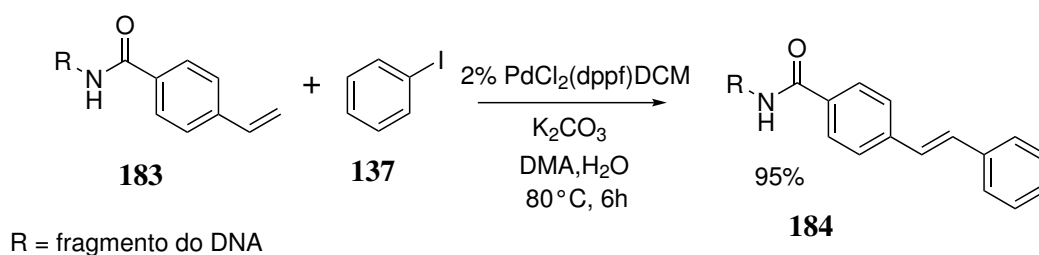
Esquema 65: Heck-lactonização em água.

Existe uma infinidade de compostos que representam esse tipo de ligante. Como essa classe de moléculas, geralmente, é apolar esperava-se que não fossem utilizados em sínteses onde o solvente é extremamente polar, como a água. Apesar disso, o trabalho desenvolvido por Jeffery [47] demonstrou a utilização de sais quaternários de amônio em água com ligantes fosfina nas reações de Heck. [77] O autor foi pioneiro nesse tipo de síntese a reportar rendimentos na faixa dos 90% (*Esquema 66*). Sais quaternários de amônio e a inclusão de grupos sulfonatos ou sais de amônio aos ligantes fosfina aumentam a solubilidade das olefinas e dos agentes de arilação na água e melhoram a estabilidade do ciclo catalítico. [47]



Esquema 66: Reação de Heck com a utilização de fosfina em água.

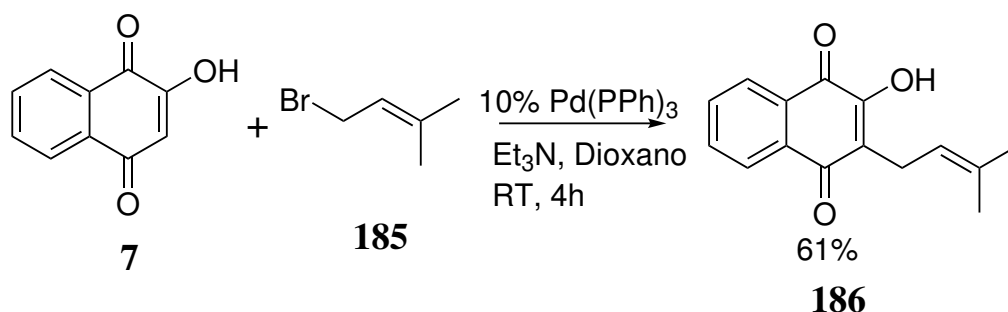
Síntese com a utilização de fosfinas constituem um método clássico e bem estabelecido que fornece bons resultados na maioria dos casos. Apesar disso, está em desuso devido ao alto custo desses ligantes, a sua toxicidade e por serem irrecuperáveis no final da síntese. [44] Apesar de novos trabalhos evitarem o uso de fosfinas, há na literatura recente a utilização desses ligantes, como no trabalho de Wang *et al.* [78], no qual haletos de arila **137** são acoplados em sítios de moléculas de DNA **183** pela reação de Heck (*Esquema 67*). O intuito da síntese dos DNA expandidos **184** é expandir a sua diversidade e adequá-los para necessidades medicinais.[78]



Esquema 67: Reação de Heck em água com fosfina na expansão de moléculas de DNA.

1.8 Reação de Heck em Naftoquinonas

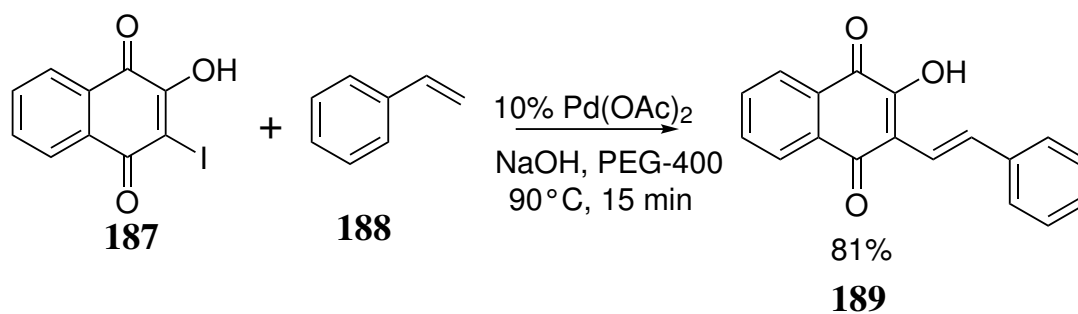
A reação de Heck possui diversa aplicabilidade para a obtenção dos derivados das naftoquinonas. Um exemplo é a síntese do Lapachol (**186**) a partir da lausona 7 com brometo de alila (**185**, *Esquema 68*). [79] O lapachol **185** é uma naftoquinona natural na qual seus derivados possuem atividade anticancerígena, antimicrobial e antiinflamatória.



Esquema 68: Síntese do Lapachol pela reação de Heck.

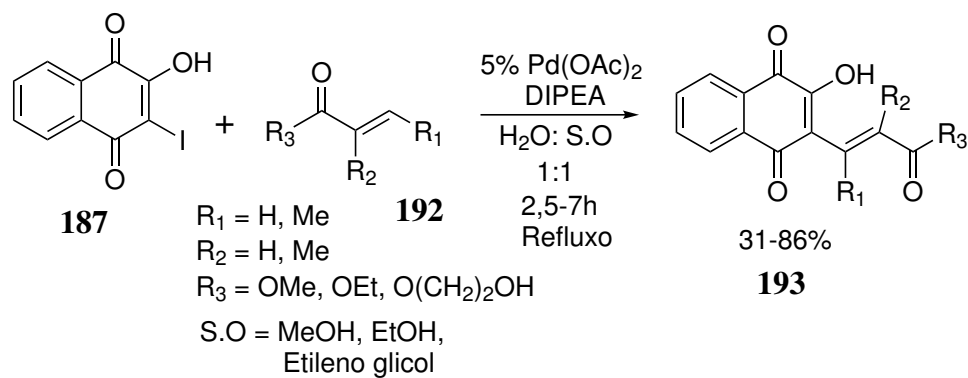
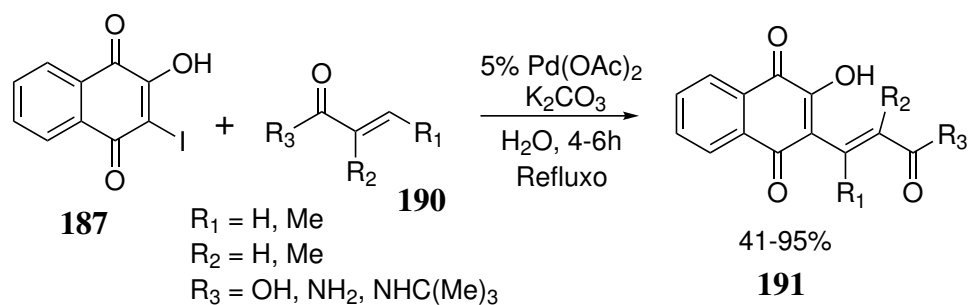
A formação de novas ligações C-C são de extrema importância para sintetizar quinonas substituídas que podem ser utilizadas posteriormente com novas etapas reacionais para a obtenção de produtos com aplicação medicinal. A iodolausona **187** reage com estireno **188** com a utilização de um solvente incomum nas reações de Heck, o polímero PEG-400, em pouco tempo reacional e em temperaturas abaixo do ponto de ebulição da água, a naftoquinona **189** foi formada (*Esquema 69*). [80]

A síntese de 1,4-NQ similar as que serão apresentadas nessa dissertação são reportadas no trabalho de *Perez et al.* [81]. A iodolausona **187** reagiu com diversos ácidos carboxílicos, amidas e ésteres insaturados **190** e **192** na presença de paládio catalítico (*Esquema 70*). Diversas naftoquinonas acopladas com vários ligantes foram obtidas **191** e **193** sem a utilização de ligante fosfina, baixa carga de catalisador, pouco tempo reacional e com bases e solventes de baixo custo como o carbonato de potássio e a água. Condições similares serão reproduzidas nessa dissertação, porém o alvo sintético



Esquema 69: Síntese de naftoquinonas pela reação de Heck.

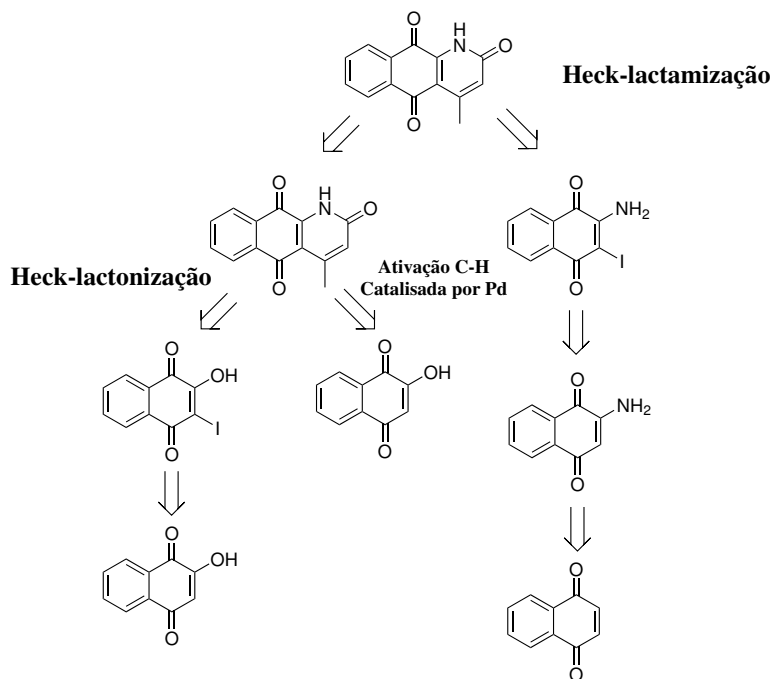
no nosso trabalho é o produto ciclizado, diferentemente do trabalho de *Perez et al.* [81] que reporta apenas a síntese do produto de Heck.



Esquema 70: Síntese de naftoquinonas em meio aquoso pela reação de Heck.

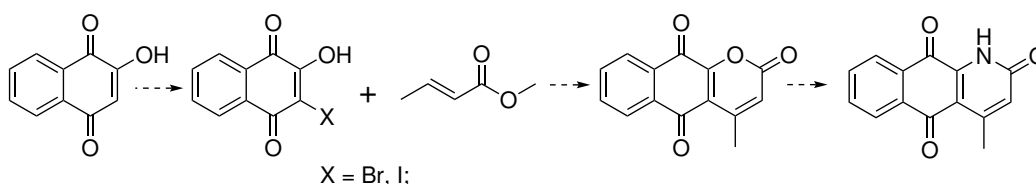
2 Objetivos

Esse trabalho teve como objetivo investigar a viabilidade de três rotas sintéticas para a síntese da Marcanina A, em três ou duas etapas reacionais. Essas rotas tiveram como base as metodologias de Heck-lactonização, Heck-lactamização e ativação C-H, todas catalisadas por paládio. Além disso, pretende-se obter piranonaftoquinonas e azaantraquinonas inéditas na literatura com a utilização de diversos ésteres α, β – insaturados (*Esquema 71*).



Esquema 71: Rotas sintéticas propostas nesse trabalho.

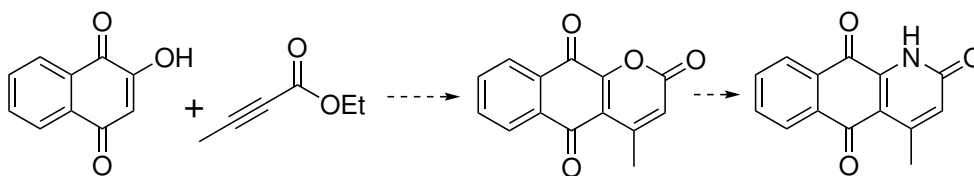
Inicialmente, as melhores condições reacionais foram estabelecidas utilizando o método de Heck-lactonização com o crotonato de metila, iodolausona ou bromolausona (*Esquema 72*). Após as otimizações, outros enoatos foram utilizados e a condição otimizada foi utilizada na reação de Heck-lactamização para a obtenção de diversas piranonaftoquinonas e azaantraquinona.



Esquema 72: Rota sintética proposta para obtenção de piranonaftoquinonas e azaantraquinonas.

A otimização da rota sintética fundamentada na metodologia de ativação C-H foi feita com a

lausona e o 2-butinoato de etila, tendo como base o trabalho de *Trost et al.*[82, 83] (*Esquema 73*).



Esquema 73: Ativação C-H para síntese de piranonaftoquinonas e azaantraquinonas.

3 Justificativa

A Marcanina A e as piranonaftoquinonas possuem diversas atividades biológicas, propriedades medicinais, dentre elas atividade antimalarial, citotoxicidade contra linha de células de câncer e como fungicida. Esses compostos podem ser isolados de plantas e fungos como a Griffitazonona A **76**, Lambertellina **25** e Marcanina A **26** (*Figura 14*). [15–21, 25, 37]

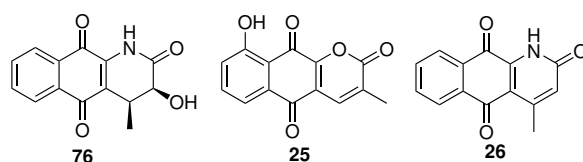
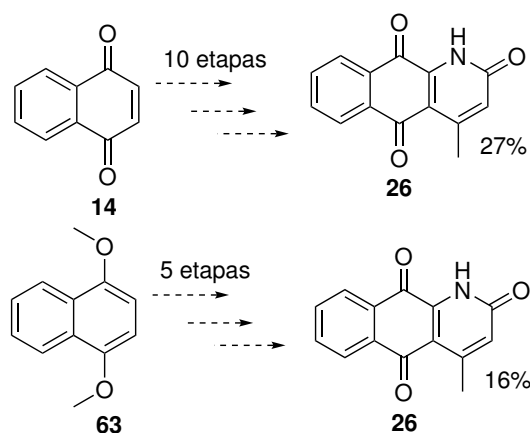


Figura 14: Rota sintética para obtenção de azaantraquinonas.

Com toda essa relevância não é inesperado encontrarmos diversas maneiras de sintetizar esse tipo de molécula e seus derivados na literatura. Porém, os métodos presentes na literatura atual apresentam diversas etapas reacionais e a utilização de reagentes tóxicos, pouco práticos de serem utilizados como o diceteno que não é disponível comercialmente e o 1,4-dimetoxinaftaleno que não é caro se comparado com a lausona. [19, 25, 27–32, 36, 84, 85]

Como no trabalho de *Groth e Lang* [36] no qual a Marcanina A, um dos alvos sintéticos desse trabalho, foi sintetizada em 10 etapas reacionais com um rendimento global de 27% sendo que em uma das etapas há a utilização do composto muito tóxico, o cloreto de fosforila. Já no artigo de *Yin et al.* [25] a Marcanina A foi sintetizada partindo do 1,4-dimetoxinaftaleno em 5 etapas reacionais com um rendimento global de 16% (*Esquema 74*).



Esquema 74: Caminhos sintéticos para síntese da Marcanina A por Groth e Lang; Rainier et al..

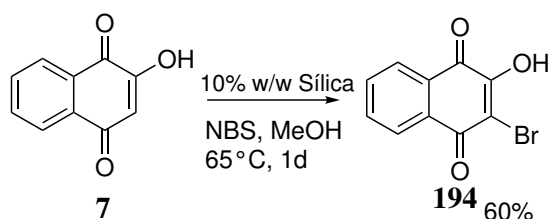
Com a metodologia proposta por esse trabalho a Marcanina A será sintetizada em 3 etapas reaci-

onais para as rotas de Heck-lactonização e Heck lactamização, com a utilização de reagentes menos tóxicos, sendo uma metodologia aliada a química verde, rendimentos globais melhores do que aqueles presentes na literatura e possibilitando a síntese de compostos inéditos na literatura de duas classes de compostos distintos: as piranonaftoquinonas e azaantraquinonas.

4 Resultados e Discussão

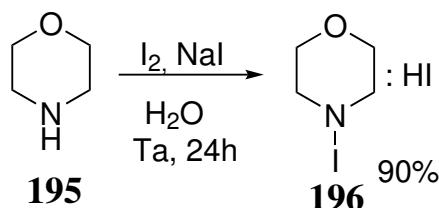
4.1 Síntese dos Materiais de Partida

A primeira parte do projeto consistiu em realizar a síntese dos materiais de partida, a bromolausona, iodolausona e as aminonaftoquinonas. Inicialmente, para a bromação da lausona, utilizou-se os procedimentos do trabalho de *Mohan et al.* [86], no qual a lausona **7** é bromada com NBS com a utilização de sílica como catalisador. Para a purificação de **194**, utilizou-se o procedimento de *Louvis et al.*[87], que solubiliza o produto em éter etílico e trata-o com carvão ativado sob agitação. O rendimento obtido para bromolausona **7** foi de 60% (*Esquema 75*).



Esquema 75: Síntese da bromolausona.

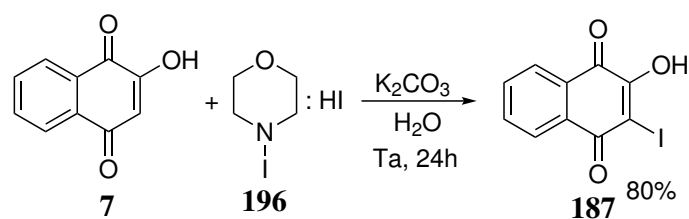
Para a síntese da iodo-lausona e da 1,4-Iodo-aminonaftoquinona foi necessário preparar a iodo-morfolina **196**. Seguindo o procedimento de *Frota et al.*[88], a morfolina **195** foi agitada, sob temperatura ambiente por 24h com iodo e iodeto de sódio em água. A iodo-morfolina **196** foi obtida em 90% de rendimento (*Esquema 76*).



Esquema 76: Síntese da Iodo-morfolina.

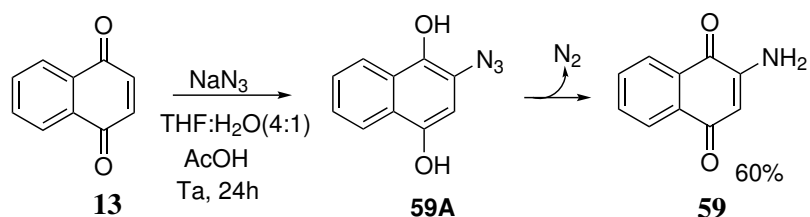
A síntese da 2-iodolausona **187** foi realizada seguindo o trabalho de *Louvis et al.* [87] em meio aquoso básico, no qual a iodo-morfolina foi adicionada em pequenas porções durante duas horas ao meio reacional sob agitação magnética. A iodo-lausona foi obtida com ótimos rendimentos na faixa dos 80% (*Esquema 77*).

A síntese da aminonaftoquinonas **59** foi realizada utilizando os procedimento descrito do trabalho de *Josey et al.* [89]. Para a obtenção de **59**, a 1,4-NQ foi tratada com uma solução anteriormente



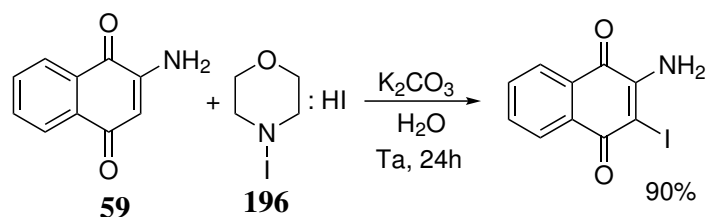
Esquema 77: Síntese da iodolausonona.

preparada de azida de sódio em uma mistura de solventes (THF: H₂O) com ácido acético. Nessa solução, o sal de azida reage com o ácido para formar o ácido hidrazoico. Esse ácido reage com **13** por 24h, formando a hidroquinona ligada a uma azida **59A**. Em seguida, a quinona é reoxidada para a aminonaftoquinona **59** e a azida reduzida para amina. A aminonaftoquinona **59** foi purificada por cromatografia com gradiente 1:1 acetato e hexano. A formação do produto **59** foi confirmado por TLC, pela sua cor avermelhada e por RMN de ¹H (*Esquema 78*).



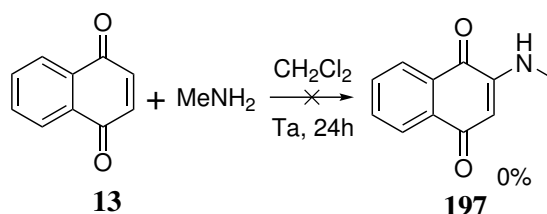
Esquema 78: Síntese da 2-aminonaftoquinona.

A iodação da aminonaftoquinona **59** foi realizada seguindo os procedimentos relatados no trabalho de *Louvis et al.*[87], ou seja, da mesma maneira que a lausonona **7**. Reagiu-se a iodo-morfolina **196** com a aminonaftoquinona **59** por um dia em meio aquoso básico. A formação da iodoaminonaftoquinona foi confirmada por RMN de ¹H, sendo que a ausência do sinal do hidrogênio do anel quinona indica a halogenação do mesmo. O produto foi obtido com um ótimo rendimento de 90% (*Esquema 79*). Tentativas de realizar uma bromação com a aminonaftoquinona **59** não foram realizadas até o momento.



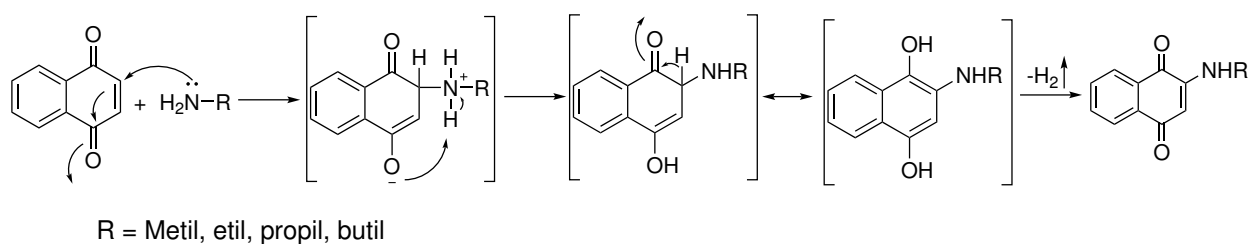
Esquema 79: Síntese da iodoaminonaftoquinona.

As aminonaftoquinonas secundárias **197** não foram obtidas até a realização desse trabalho. Ao realizar o procedimento descrito por *Patil et al.* [90] com a agitação de **13** em diclorometano sob temperatura ambiente por 24 horas com a adição aos poucos e em pequenas quantidades de metilamina. O produto **197** não foi observado, apenas o material de partida **13** (*Esquema 80*). Essa etapa da reação será aprimorada.



Esquema 80: Síntese da 2-metilamino-naftoquinona.

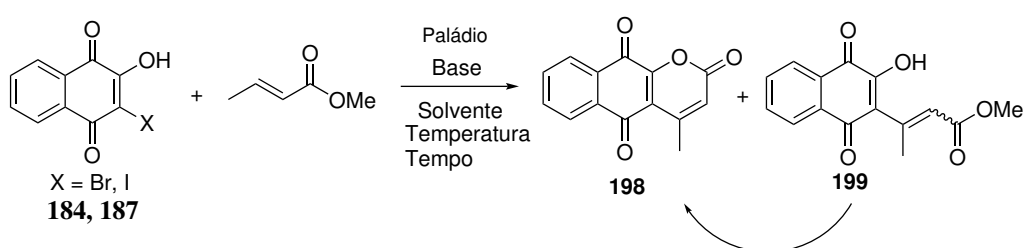
O mecanismo da reação de adição de Michael entra a 1,4-NQ e as aminas primárias é proposto no trabalho de *Patil et al.* [90] (*Esquema 81*).



Esquema 81: Mecanismo da reação entre 1,4-NQ com aminas primárias.

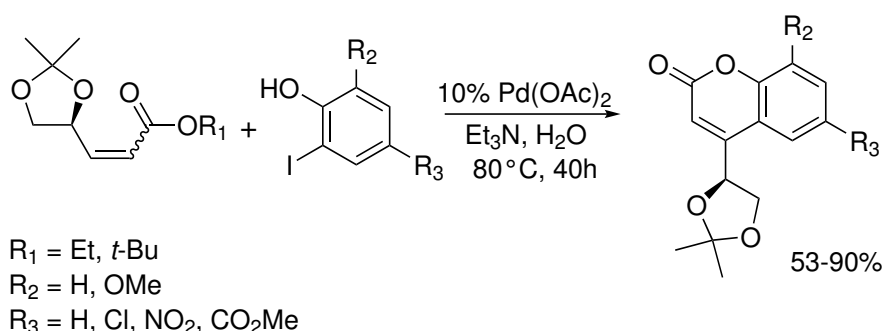
4.2 Heck-lactonização

Na realização das reações de Heck partindo de **184** e **187** a olefina utilizada para a aperfeiçoar as condições reacionais foi o crotonato de metila. Após o estabelecimento da melhor condição, ou seja, dos melhores parâmetros para obtenção da piranonaftoquinonas **198**, outras olefinas como o cinamato de metila e o maleato de dimetila foram testadas. Inicialmente quatro produtos foram obtidos sendo apenas um deles desejado: a piranonanaftoquinona **198**. Os produtos laterais consistem no produto de desalogenação: lausona, o produto de Heck e o produto de esterificação. Porém o produto de Heck pode ser útil futuramente se uma metodologia de ciclização for desenvolvida para transformá-lo na PNQ **198** (*Esquema 82*).



Esquema 82: Reação de Heck-lactonização.

As primeiras condições reacionais testadas tiveram como solvente a água para a reação de Heck-lactonização. Essas condições tiveram como base o trabalho de *Fernandes. et al.*[53, 66] no qual diversos enoatos reagiram com o-iodofenóis. Os autores reportam bons rendimentos para a formação da cumarina (*Esquema 83*). Porém, diferentemente do trabalho de Fernandes, este utilizou núcleos estruturais quinonas e não arila para as reações de Heck-lactonização.



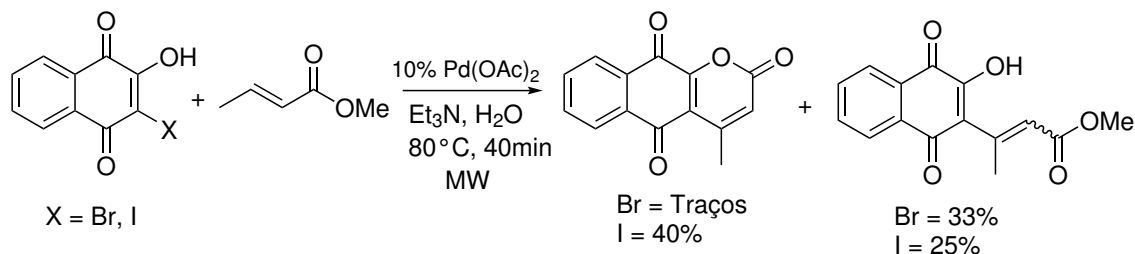
Esquema 83: Formação de cumarinas pela reação de Heck-Lactionização.

Esse trabalho utilizou como princípio a química verde, a qual tem como ideais: a prevenção na formação de produtos indesejáveis, economicidade de átomos, utilização de substâncias químicas não

tóxicas, utilização de catalisadores, uso eficiente de energia, solventes limpos e etc. Tendo como base os princípios supracitados, e devido aos diversos relatos presentes na literatura sobre o benefício do aquecimento por micro-ondas frente ao aquecimento convencional, como um aquecimento homogêneo e permitir um menor tempo reacional e conseqüentemente uma maior eficiência energética, o foco desse trabalho foi a realização de reações em micro-ondas. Além disso, a utilização de água como solvente e de paládio como catalisador. [22, 91–93]

Durante a fase de realização das reações, o mal rendimento de diversas reações, levou-nos a reavaliar a qualidade dos materiais de partida. Com isso, percebeu-se um aumento na reatividade da iodolausona quando ela é recristalizada, tendo assim maiores rendimentos.

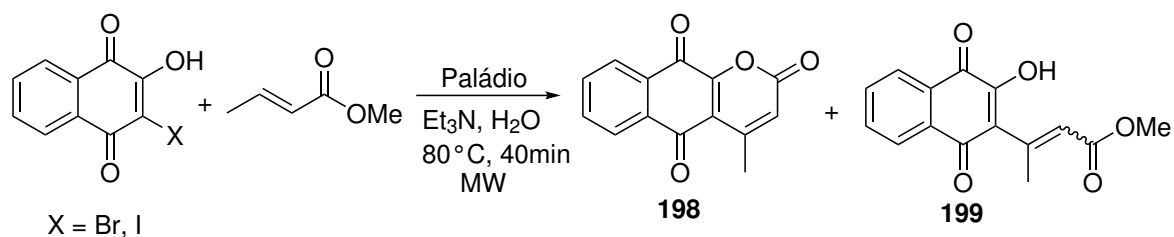
Aplicando as condições reacionais adaptadas de *Fernandes et al.*[53, 66], para a iodolausona e a bromolausona com o crotonato de metila, nas quais a primeira modificação foi a substituição do aquecimento convencional durante dois dias por micro-ondas em quarenta minutos, observamos que essas condições reacionais favorecem a formação do produto de Heck com 33% de rendimento para a Bromolausona, e para a Iodolausona o alvo sintético desse trabalho: a piranonaftoquinona **198** com um rendimento de 40% e 25% para o produto de Heck (*Esquema 84*). Outras espécies de paládio também foram testadas.



Esquema 84: Condição reacional adaptada de *Fernandes et al.* na síntese de piranonaftoquinonas.

4.2.1 Tipos de Paládio

No laboratório temos a disponibilidade de outras duas espécies de paládio, além do acetato de paládio, essas foram testadas nas mesmas condições reacionais que tiveram como base o trabalho de *Fernandes et al*[53, 66]. Pela análise dos resultados observamos que a iodolausona é o melhor material de partida para a formação da PNQ desejada **198**. Esse fato era esperado pois historicamente nas reações de Heck compostos com iodo possuem maior reatividade frente aqueles com bromo. De maneira geral, o acetato de paládio e o cloreto de paládio foram os melhores catalisadores. Partindo da bromolausona com cloreto de paládio obtivemos um rendimento de 20% de **198** e partindo da iodolausona com acetato de paládio um rendimento de 40% de **198**. O $Pd_2(dba)_3$ foi o menos reativo, formando apenas 10% de **198** apenas com a iodolausona e sem nenhuma conversão em **198** para a bromolausona (*Tabela 1, Esquema 85*).



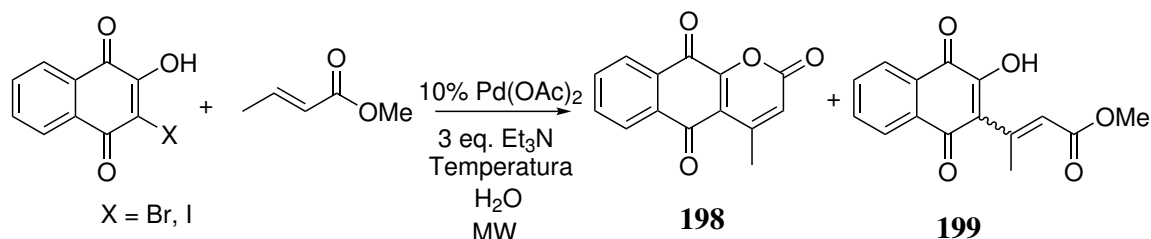
Esquema 85: Esquema relacionado à Tabela 1.

Material de Partida	Paládio	Rendimento	
		198	199
Bromolausona	$Pd(OAc)_2$	Traços	33%
	$PdCl_2$	20%	55%
	$Pd_2(dba)_3$	0%	0%
Iodolausona	$Pd(OAc)_2$	40%	25%
	$PdCl_2$	30%	20%
	$Pd_2(dba)_3$	10%	30%

Tabela 1: Rendimentos obtidos da reação apresentada no *Esquema 85* com cada tipo de catalisador.

4.2.2 Influência da temperatura

A influência da temperatura também é um fator importante nessa reação, por isso uma faixa entre a temperatura ambiente até 140°C foram testada com a utilização do acetato de paládio como catalisador. Porém, diferentemente das reações entre 60°C-140°C, as reações em temperatura ambiente duraram 7 dias, ao invés dos 40 minutos no micro-ondas. Os resultados de rendimento reacional para a variação de temperatura do meio, estão apresentados na **Tabela 2** e **Esquema 86**.



Esquema 86: Esquema relacionado à Tabela 2.

Material de Partida	Temperatura	Rendimento	
		198	199
Bromolausona	25 °C	0%	0%
	60 °C	0%	0%
	80 °C	Traços	33%
	100 °C	10%	40%
	120 °C	Traços	Traços
	140 °C	Traços	Traços
Iodolausona	25 °C	Traços	20%
	60 °C	30%	47%
	80 °C	40%	25%
	100 °C	20%	30%
	120 °C	Traços	10%
	140 °C	0%	0%

Tabela 2: Rendimentos obtidos da reação apresentada no **Esquema 86** com variação de temperatura.

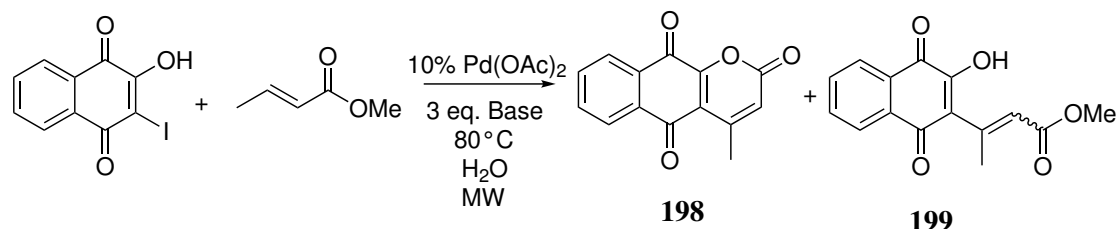
Para a bromolausona **184** em temperaturas baixas (25°C – 60°C) não favorecem a reação de Heck-lactonização e a de Heck, pois apenas o material de partida é detectado. Para temperaturas mais altas

(80-100°C) o produto de Heck **199** e a PNQ **198** são formadas, porém o produto de Heck é favorecido e há a formação do produto de desalogenação: a lausona **7**. Em temperaturas acima do ponto de ebulição da água (120-140°C) traços da PNQ **198** podem ser observados, mas o produto majoritário é a lausona **7**.

Para a iodolausona **187** temperaturas baixas (25°C – 60°C) favorecem a reação de Heck-lactonização, ainda que a conversão seja pouca tanto no produto de Heck **199** quanto na PNQ **198** são observados. Para temperaturas mais altas (80-100°C) o produto de Heck **199** e a PNQ **198** são formados, sendo essa faixa a melhor para maior conversão de **198**. Entre 25°C até 100°C também ocorre a formação do produto de desalogenação: a lausona **7**, mas em menor quantidade. Em temperaturas acima do ponto de ebulição da água (120-140°C) o produto majoritário é a lausona **7** e apenas em 120°C temos a formação de traços de **198** (*Tabela 2, Esquema 86*).

4.2.3 Influência das bases

Com o resultado obtido na otimização da temperatura e do tipo de paládio, constatamos que a iodolausona, em reações a 80°C em 40 minutos com acetato de paládio, é o material de partida mais reativo na formação da PNQ **198** desejado, por isso os próximos testes foram realizados com ela. Outras bases, além da trietilamina, foram testadas, todas elas utilizadas nas reações de Heck, como por exemplo, a base de hüning (N,N-diisopropiletilamina ou DIPEA) que é outra amina terciária. As bases carbonato de cézio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio e o acetato de sódio foram testadas. O acetato de sódio e o carbonato de cézio foram as piores bases, pois não houve conversão alguma na PNQ **198**. Os melhores resultados foram obtidos para a trietilamina, DIPEA e carbonato de potássio. O bicarbonato de sódio teve um baixo rendimento para a **198** e **199**, mas grande parte do material de partida reagiu (*Tabela 3, Esquema 87*).



Esquema 87: Esquema relacionado à Tabela 3.

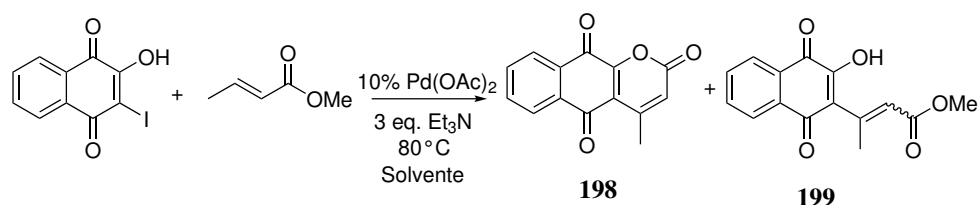
Entrada	Base	Rendimento	
		198	199
1	<i>K</i> ₂ <i>CO</i> ₃	35%	40%
2	DIPEA	15%	44%
3	<i>CH</i> ₃ <i>COONa</i>	0%	0%
4	<i>NaHCO</i> ₃	10%	30%
5	<i>CsCO</i> ₃	0%	0%

Tabela 3: Rendimentos obtidos variando a base de acordo com o *Esquema 87*.

4.2.4 Influência do solvente

O trabalho busca aliar seus procedimentos a química verde, por isso a escolha do solvente é um dos principais pontos de destaque, pois buscamos utilizar a água como solvente principal devido a seus diversos benefícios como: sua abundância na terra, um solvente seguro que não impõe nenhum perigo à segurança do laboratório, a sua não miscibilidade em solventes orgânicos e etc. Dessa forma, além da água, uma condição reacional sem solvente do tipo “Neat” seria a solução mais verde, mas não conseguimos resultados satisfatórios com esse meio. Além disso, solventes não “verdes” foram testados para observarmos se haveria uma melhora na conversão da PNQ desejada. Para nossa surpresa não houve, os melhores solventes foram a água e o etanol para a formação da PNQ **198** e para o produto de Heck **199** uma mistura entre água e etanol ou água e metanol (*Tabela 4, Esquema 88*).

Um dado importante observado ao variar os parâmetros é o favorecimento na formação do produto de Heck frente ao produto ciclizado **198**.



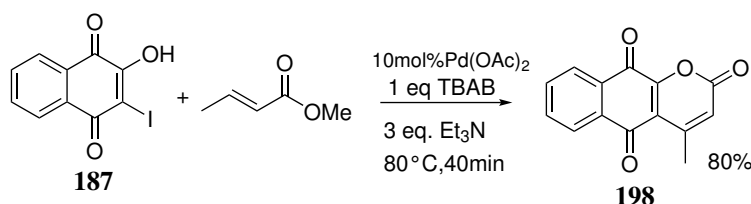
Esquema 88: Esquema relacionado à Tabela 4.

Entrada	Solvente	Rendimento	
		198	199
1	EtOH	30%	25%
2	MeOH	Traços	50%
3	1,4-Dioxano	0%	0%
4	Acetona	0%	0%
5	DMF	0%	0%
6	Neat	0%	0%
7	(1 : 1)MeOH : H ₂ O	Traços	73%
8	(1 : 1)EtOH : H ₂ O	0%	70%
9	Acetonitrila	0%	0%

Tabela 4: Rendimentos obtidos variando o solvente de acordo com o *Esquema 88*.

4.2.5 Influência das condições de Jeffery

A melhor condição reacional obtida para a obtenção da piranonaftoquinona **198** foi a do *Esquema 84* com a iodolausona e o acetato de paládio. Então, buscou-se utilizar as condições de Jeffery, ou seja, a adição de sais de tetrabutilamônio no meio reacional para ver se haveria uma melhora na formação do produto devido aos relatos na literatura sobre os benefícios desses sais em meios aquosos [46, 47]. A conversão dos reagentes no produto melhorou significativamente (*Esquema 89*). De 40%, sem as condições de Jeffery, para 80%, ou seja, o dobrou-se o rendimento. O melhor rendimento obtido até então, levando-nos a considerar otimizadas as condições reacionais.



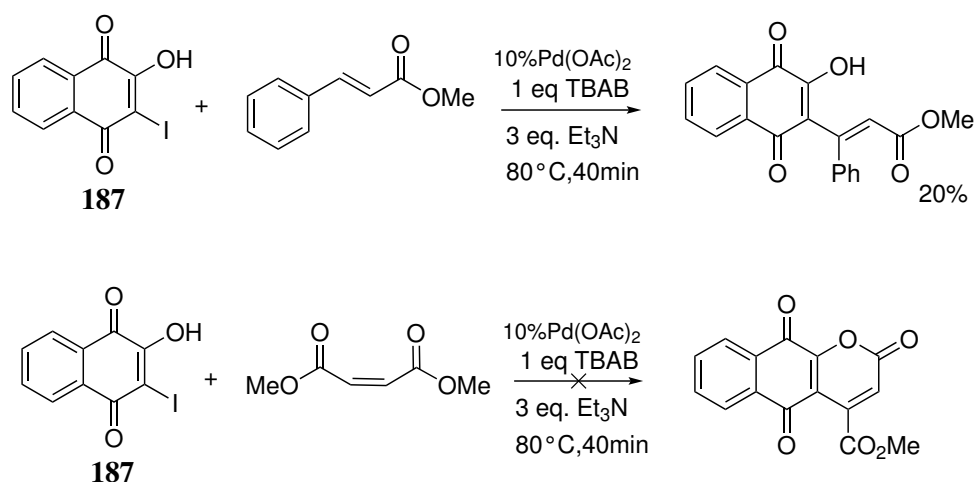
Esquema 89: Condição reacional utilizando as condições de Jeffery.

A piranonaftoquinona **198** pôde ser confirmada por cromatografia de camada fina (TLC) com um eluente de 3:1 acetato de etila e hexano (*Figura 15*). O fator de retenção (R_f) calculado para **198** nessas condições foi de 0,85. Logo abaixo da mancha relativa a **198** temos o produto de Heck **199**, a lausona e a bromo/iodolausona.



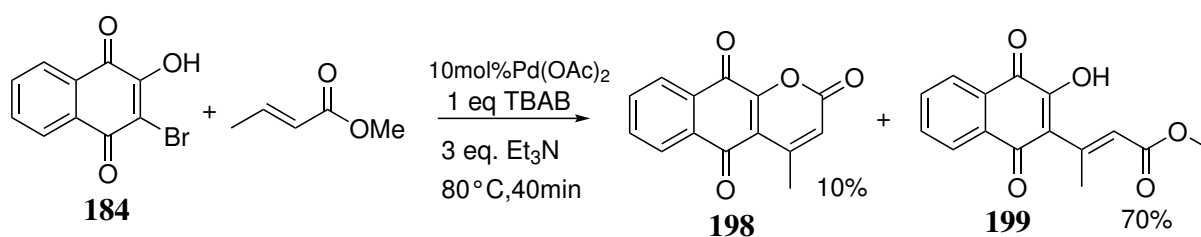
Figura 15: TLC da reação de obtenção de **198**.

Partindo do sucesso na utilização de sais de tetrabutylamônio, testou-se as mesmas condições reacionais com outros enoatos: o maleato de dimetila e o cinamato de metila. Porém, não houve a conversão na piranonaftoquinona desejada com esses acrilatos. Para o cinamato de metila obteve-se apenas o produto de Heck com 20% de rendimento e não houve nenhuma conversão para o maleato de dimetila. (*Esquema 90*). A condição reacional utilizada precisa ser aprimorada para cada enoato, ou seja, novas condições deverão ser propostas.



Esquema 90: Tentativa de Heck-lactonização com o cinamato de metila e o maleato de dimetila.

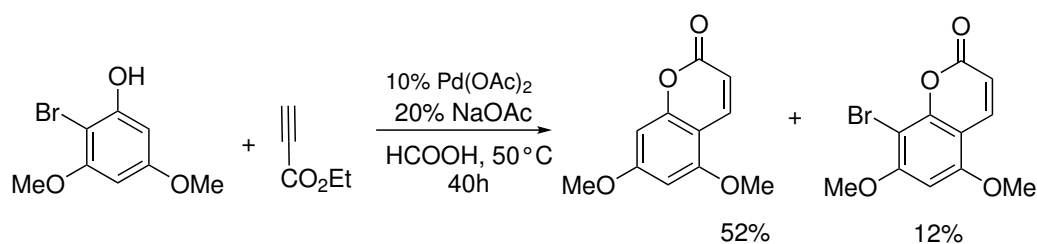
A condição aprimorada foi utilizada com a bromolausona e houve um aumento na conversão da piranonaftoquinona **198**, mas não foi expressível, passando de traços para 10% de rendimento. Já o produto de Heck **199** observamos um aumento mais considerável de 33% para 70% (*Esquema 91*).



Esquema 91: Teste da condição reacional otimizada para a bromolausona.

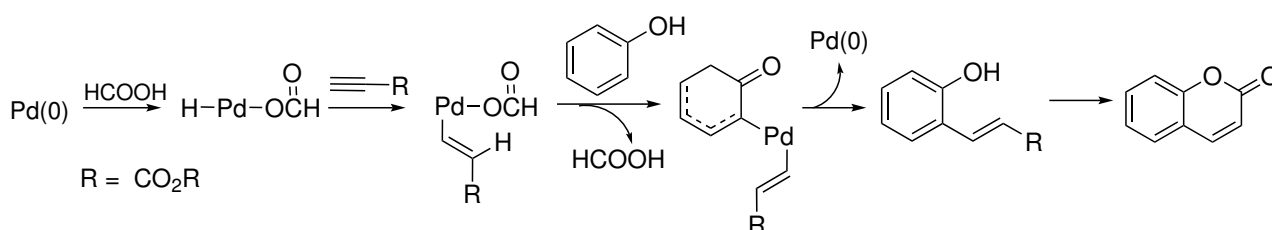
4.3 Ativação C-H

Como rota alternativa para síntese de piranonaftoquinonas, também utilizamos nesse trabalho as condições reacionais ativação C-H, tendo como base os artigos de *Trost et al.*[82, 83], em que cumarinas foram sintetizadas a partir de fenóis ricos eletronicamente com alcinos (**Esquema 92**). Os autores utilizaram acetato de paládio, acetato de sódio como base para reduzir a quantidade de prótons no meio reacional e ácido fórmico como solvente. Foi relatado que o ácido fórmico auxilia na redução do Pd(II) para Pd(0).



Esquema 92: Formação de cumarinas pela ativação C-H.

Em seu trabalho, *Trost et al.*[83] propõe um mecanismo para essa reação. O hidreto de paládio coordenado com o ácido fórmico promove a hidropaladação do alcino, quebrando a ligação tripla e formando duas novas ligações Pd-C e H-C. Logo depois, o fenol faz uma adição nucleofílica, formando uma nova ligação Pd-C e ácido fórmico. Uma eliminação redutiva ocorre formando a ligação C-C a mais importante para a formação do produto. Após isso, ocorre a lactonização e formação da cumarina (**Esquema 93**).

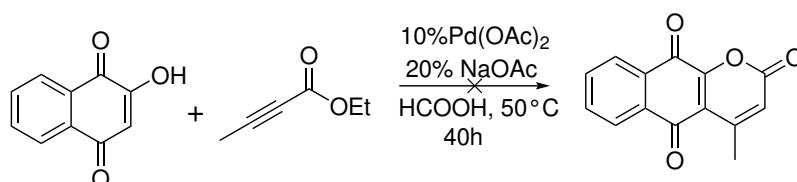


Esquema 93: Formação de cumarinas pela ativação C-H.

Apesar de não ter sido o foco desse trabalho, a ativação C-H quando bem-sucedida será a melhor rota para a obtenção da piranonaftoquinona **198** e da Marcanina A **26**, pois diminuiríamos uma etapa na rota sintética que é a etapa de halogenação. Suprimir essa etapa seria de suma importância para tornarmos nosso trabalho mais “verde” porque moléculas halogenadas raramente são encontradas naturalmente e implicam uma etapa a mais na síntese em geral, além de realizarmos reações a

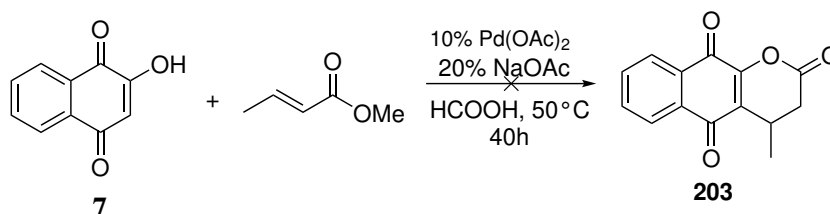
temperatura ambiente sem a necessidade de um gasto energético com aquecimento em refluxo ou micro-ondas.

Inicialmente, foi proposta a utilização do 2-butinoato de metila com a lausona para a formação da piranonaftoquinona desejada **198** (*Esquema 94*). Porém, testadas as condições propostas do trabalho de *Trost et al.*[82], apenas o material de partida foi observado e não houve conversão no produto desejado.



Esquema 94: Reação de ativação C-H realizada.

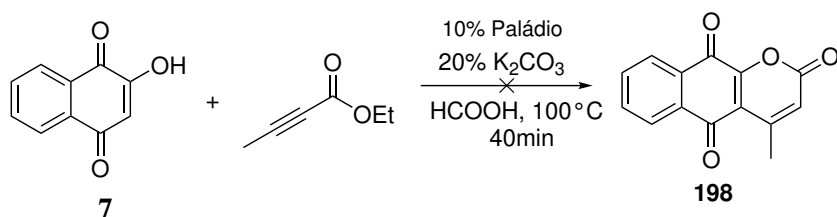
Testamos também essa metodologia com a lausona **7** e o crotonato de metila disponível no laboratório. Porém o produto esperado deixou de ser o **198** que possui uma dupla ligação entre o carbono adjacente a carbonila e o ligado à metila e passou a ser o **203** com dois carbonos sp^3 . Infelizmente não houve conversão no produto desejado **203** nas condições reacionais de *Trost et al.*[82] quando utilizamos a lausona **7** com o crotonato de metila como material de partida (*Esquema 95*).



Esquema 95: Ativação C-H partindo da lausona.

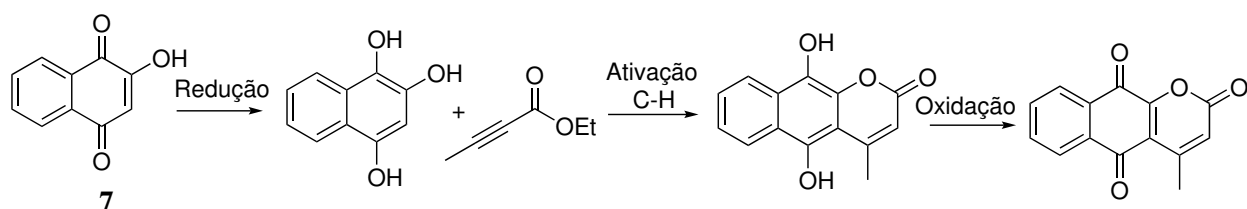
Tendo como base as reações com a iodolausona e a bromolausona, nas quais a temperatura com melhor conversão na PNQ **198** estava na faixa de 80-100°C (*Tabela 2*) e a utilização da base carbonato de potássio com 35% de rendimento (*Tabela 3*), resolveu-se alterar a base acetato de sódio, que foi uma das piores bases para a Heck-lactonização, por carbonato de potássio. Infelizmente, em 40 minutos a 100°C no micro-ondas, tanto com acetato de paládio quanto com Pd_2dba_3 , não resultou na síntese da PNQ **198** (*Esquema 96*).

Essa rota sintética é uma alternativa mais verde e com menos etapas reacionais frente a Heck-lactonização e a Heck-lactamização, mas não foi o foco de desenvolvimento desse trabalho, logo, não foram testadas muitas condições reacionais. O aprimoramento desse rota é extremamente desejável,



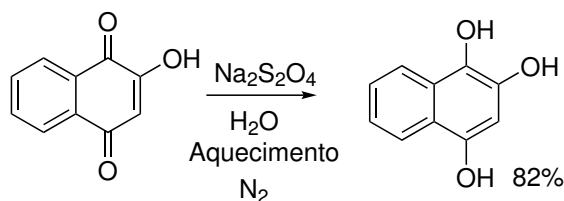
Esquema 96: Ativação C-H partindo da lausona com temperatura elevada e base diferente.

mas ficará para perspectivas futuras. Uma solução possível para essa rota poderia ser adição de mais duas etapas, uma de oxidação e outra de redução (**Esquema 97**). A etapa de redução seria para observarmos se haveria um aumento na reatividade tendo em vista que no trabalho de *Trost et al.*[92, 93] temos um anel aromático participando da reação. Mesmo que essa proposta fosse bem-sucedida, não seria viável devido a adição de mais duas etapas reacionais, a não ser que a redução e a ativação C-H possam ser feitas juntas em uma etapa do tipo "one-pot reaction" e a etapa de oxidação possa ocorrer naturalmente pelo ar, como há relatos na literatura de hidroxiquinonas serem facilmente oxidados quando expostas ao oxigênio atmosférico[21]. Logo, essa rota não deixa de ser uma possibilidade. Além disso, mais condições reacionais com a lausona deverão ser testadas futuramente.



Esquema 97: Rota sintética cogitada para a reação de ativação C-H.

Uma metodologia para a oxidação da lausona é proposta no trabalho de *Husain et al.*[94], no qual a lausona é oxidada utilizando ditonito de sódio em água com 82% de rendimento (**Esquema 98**). A oxidação da lausona seguido pela reação de ativação C-H é uma possibilidade que necessita ainda ser testada.

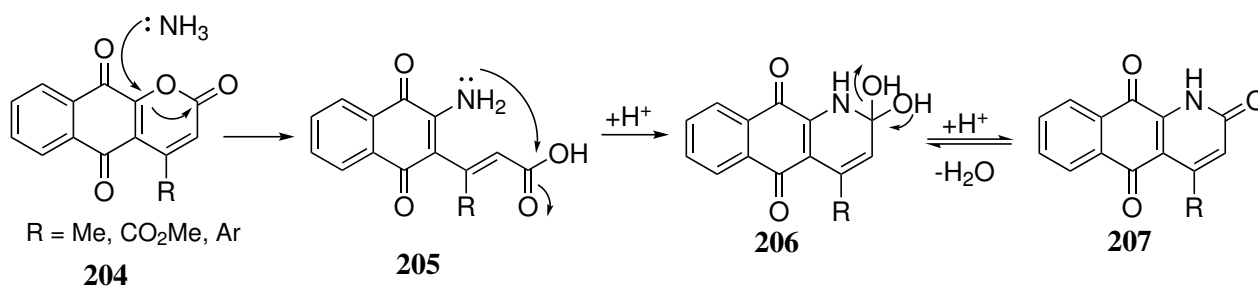


Esquema 98: Redução da Lausona.

4.4 Síntese da Marcanina A

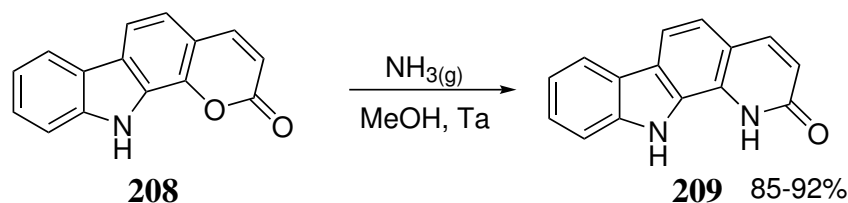
Duas metodologias foram propostas para a síntese das 1-azaaantraquinonas. A primeira, parte da piranonaftoquinona **198** e consiste na substituição do oxigênio adjacente à carbonila do anel pirano por um átomo de nitrogênio.

Um mecanismo para essa reação é proposto em *Ahmed et al.*[95] de maneira similar, podemos relatar um para a reação desse trabalho. O mecanismo inicia-se com ataque nucleofílico da amônia quebrando o anel pirano e formando uma amina e um ácido carboxílico **205**. Em **205** temos um sítio eletrofílico representado pela carbonila do ácido carboxílico e um nucleofílico representado pela amina primária. Fornecida condições ideais, a amina faz um ataque nucleofílico à carbonila, obtendo-se, então, o anel aza **206**. Em um equilíbrio químico, ocorre a liberação de água e formação da carbonila de **207** (*Esquema 99*).



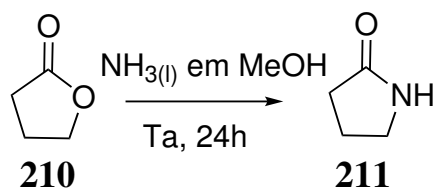
Esquema 99: Mecanismos para a formação da 1-azaaantraquinona partindo de uma piranonaftoquinona.

As condições reacionais para a primeira metodologia tiveram como base os trabalho de *Prasad et al.*[96, 97], na qual oxapiranocarbazóis **208** reagem com amônia gasosa, em metanol na temperatura ambiente, para serem convertidos em oxapiridocarbazol **209** com bons rendimentos entre 85% a 92% (*Esquema 100*).



Esquema 100: Conversão de oxapiranocarbazol em oxapiridocarbazol.

Inicialmente, as condições reacionais relatadas por Prasad foram testadas na dihidrofuranona **210** para convertê-la em 2-pirrolidinona **211**. Porém, ao invés da utilização de gás amônia, utilizou-se amônia líquida 7N dissolvida em metanol para facilitar a montagem da reação (*Esquema 101*).



Esquema 101: Conversão da dihidrofurano em 2-pirrolidinona.

Por análise comparativa dos espectros de RMN de 1H da dihidrofurano **210** (*Tabela 5*), material de partida, com a mistura reacional obtida após a reação, foi possível observar se a 2-pirrolidinona foi formada. Os espectros de ambos os compostos foram consultados na literatura.

Ao examinarmos o espectro do bruto reacional, é possível identificar a presença do material de partida, o produto desejado e algumas impurezas. A 2-pirrolidinona **211** foi identificada pelo seus tripletos em 3,64ppm, e em 2,36 ppm e seu multipletto em 1,80 ppm. O singlete em 3.44 ppm refere-se ao metanol, solvente da reação (*Figura 16; Figura 17; Tabela 6*)

Apesar do sucesso na obtenção da 2-pirrolidinona nas condições reacionais relatadas, tentativas de purificação, quantificação ou outros métodos espectroscópico (fora o RMN de 1H) não foram realizadas, pois não são o foco nem o objetivo dessa dissertação.

dihidrofurano	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	
H	4,33	Tripleto	7
	2,48	Tripleto	8,4
	2,25	Multipletto	–

Tabela 5: RMN de 1H da dihidrofurano.

2-pirrolidinona	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	
H	3,64	Multipletto	–
	2,43	Tripleto	7,43
	1,86	Multipletto	–

Tabela 6: RMN de 1H da 2-pirrolidinona

Com o sucesso dessas condições reacionais na conversão da dihidrofurano **210** em 2-pirrolidinona **211**, aplicamos as mesmas condições para converter a piranoftoquinona **198** em azaantraquinona

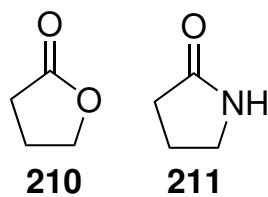


Figura 16: Lactona e Lactama.

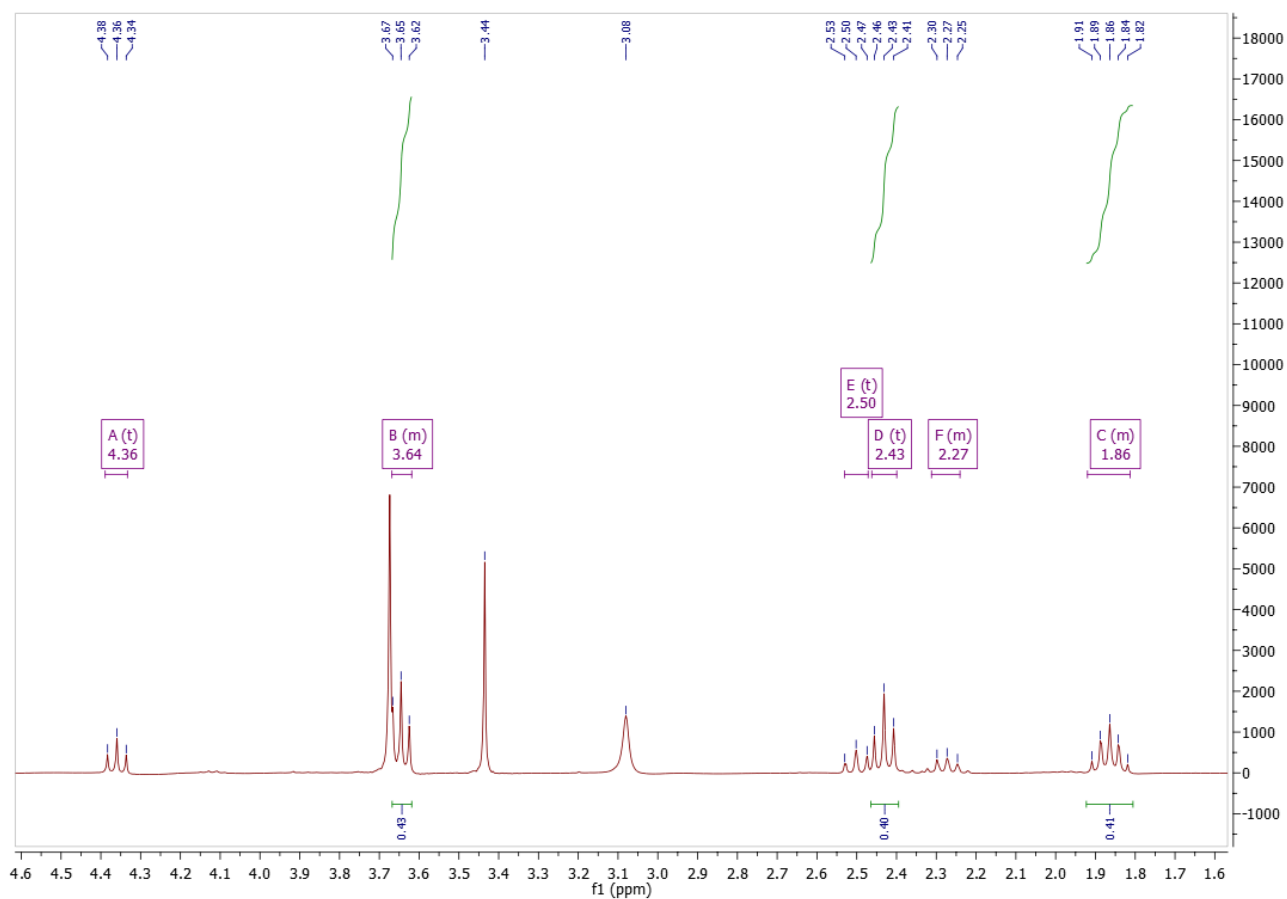
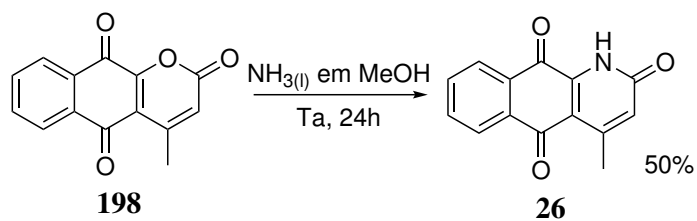


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H da mistura de lactona com lactama em CDCl_3 .

nessas mesmas condições. Detectou-se a conversão na Marcanina A **26** com um rendimento de 50% (*Esquema 102*).



Esquema 102: Síntese da Marcanina A.

A Marcanina A **26**, assim como a PNQ **198**, pode ser identificada por cromatografia de camada fina (TLC). Aplicando um eluente de 3:1 acetato de etila e hexano, calculou-se um fator de retenção (Rf) de 0,4. A **Figura 18** compara o TLC entre a Marcanina A **26** e a PNQ **198**.

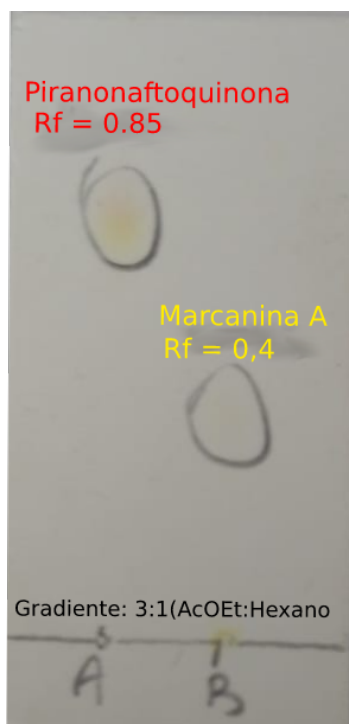
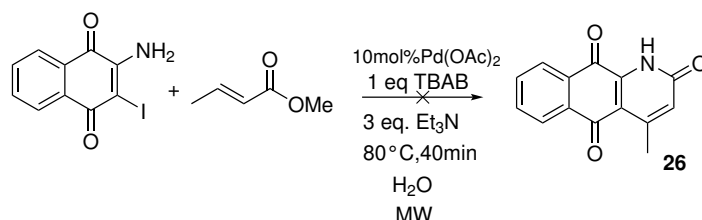


Figura 18: TLC de comparação entre a Marcanina A e a PNQ **198**.

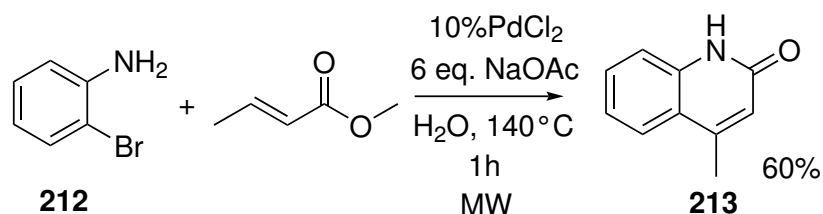
4.5 Heck-lactamização

Outra rota sintética para síntese da Marcanina A foi proposta pela realização das reações de Heck-lactamização com a utilização das condições otimizadas de Heck-lactonização, ou seja, utilizando as condições de Jeffery (*Esquema 103*). Porém, essa reação não foi frutífera pois apenas o material de partida foi identificado, sem nenhuma conversão na Marcanina A **26**.



Esquema 103: Tentativa de síntese da Marcanina A pela rota alternativa.

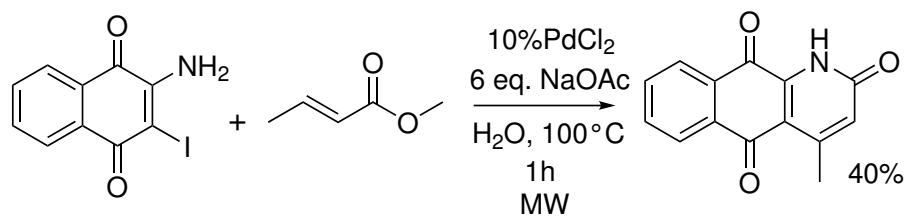
Fortuitamente, um aluno de TCC orientado pela professora Talita estava desenvolvendo no laboratório uma metodologia na área das reações de Heck-lactamização para a síntese de quinolonas **213**[98]. O estudante Gabriel Luciano reportou a reação entre a orto-bromoanilina **212** com crotonato de metila a 140 °C em micro-ondas por 1h, com a conversão de 60% dos materiais de partida na quinolona desejada (*Esquema 104*). [98]



Esquema 104: Reação de Heck-lactamização proposta por Claret, Gabriel.

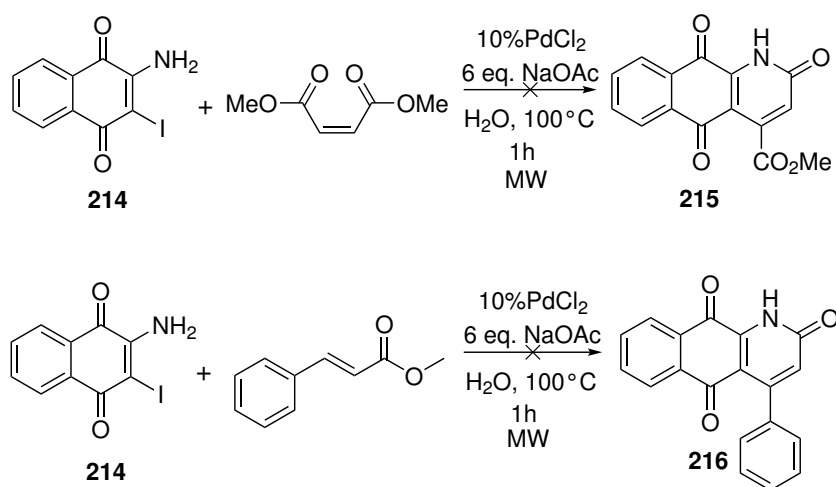
Utilizando as condições reacionais desenvolvidas por Gabriel Claret, obtivemos um rendimento de 5% da Marcanina A **26** e uma alta formação do produto de desalogenação **59**, logo, assim como nas reações de Heck-lactonização, altas temperaturas favorecem a formação desse produto. Por isso, tentou-se aplicar a mesma faixa de temperatura otimizada para as reações de Heck-lactonização, ou seja, utilizamos temperaturas entre 80-100°C. Quando aplicamos a temperatura em 100°C houve uma diminuição na formação do produto de desalogenação e um aumento no rendimento da Marcanina A **26** para 40% (*Esquema 105*).

A metodologia desenvolvida para o crotonato de metila levou-nos a aplicar essa mesma condição reacional aprimorada para o cinamato de metila e o maleato de dimetila, porém, infelizmente, assim



Esquema 105: Reação de Heck-lactamização otimizada.

como nas reações de Heck-lactonização, não houve conversão dos materiais de partida nas azaantraquinonas desejadas **215**, **216**. Indicando a necessidade de aprimorar uma condição reacional para cada éster insaturado (*Esquema 106*).



Esquema 106: Aplicação das reações de Heck-lactamização no cinamato e maleato de metila.

4.6 Análise dos espectros dos produtos desejados

O produto desejado é a piranonaftoquinona **198**, mas o produto de Heck **199** pode ser útil futuramente. Como os dois foram obtidos nas reações relatadas, uma análise espectroscópica foi realizada para a confirmação dos mesmos.

O produto de Heck **199** na forma de seus dois isômeros *E* e *Z* foram identificados por RMN de 1H . Porém, os isômeros não foram distinguidos pois outros métodos espectroscópicos, pois não são o foco desse trabalho. O relato desse produto foi feito nesse trabalho apenas para demonstrar que apesar de em alguns casos não acontecer a Heck-lactonização, a reação de Heck ocorre.

Segundo a tabela abaixo podemos identificar dois quartetos com pequenas constantes de acoplamento (*J*) referente ao hidrogênio da dupla ligação (*H_a*). Os hidrogênios da metila ligados ao oxigênio (*H_b*), os da metila ligada a dupla ligação (*H_c*) e os do anel aromático foram diferenciados pelo seus deslocamentos químicos (*Tabela 7; Figura 19; Figura 20*).

Hidrogênio	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	J (Hertz)
<i>H_a</i>	6,12 e 5,92	Quarteto	1.4
<i>H_b</i>	2,44 e 2,16	Dupleto	1.4
<i>H_c</i>	3,76 e 3,60	Singleto	–
<i>H₁</i>	8,15	Duplo dupleto	1.0, 7.70
<i>H₂</i>	8,12	Triplo Dupleto	1.32, 7.63
<i>H₃</i>	7,80	Triplo Dupleto	1.26, 7.55
<i>H₄</i>	7,72	Duplo Dupleto	1.0 7.67

Tabela 7: Análise do RMN de 1H de **199**.

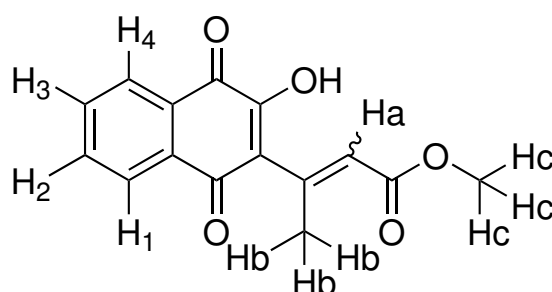


Figura 19: Produto de Heck **199**.

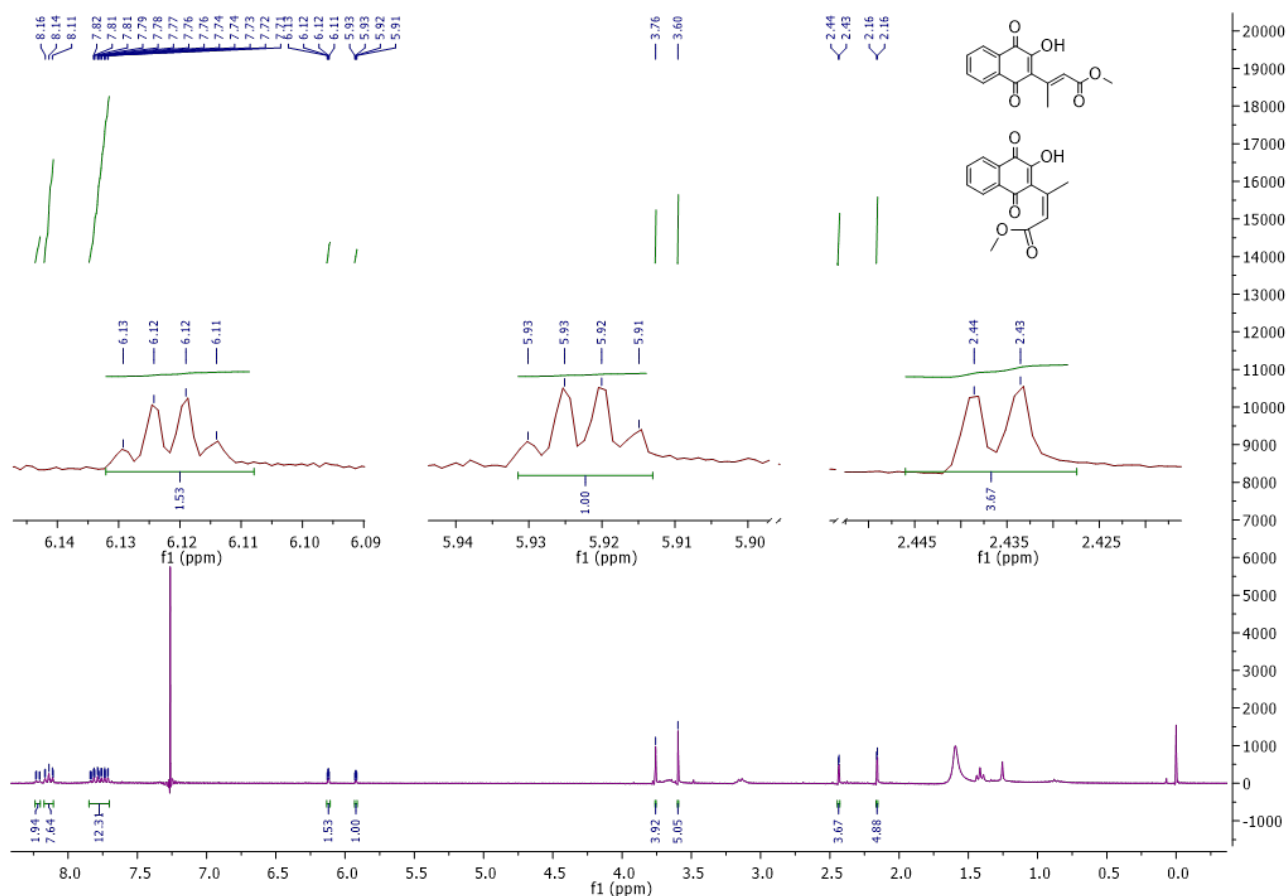


Figura 20: Espectro de hidrogênio de **199** em CDCl_3 .

O produto **198** foi inicialmente identificado pelo espectro de RMN de ^1H . Com um quarteto em 6.46 ppm, referente ao hidrogênio da dupla ligação no anel pirano. E outro dubleto em 2.69 ppm do ligante metila também no anel pirano. Os sinais entre 7.83 e em 8.20 são referentes aos hidrogênios do anel aromático (*Tabela 8; Figura 21; Figura 22*). O sinal em 1.58 é típico de água, segundo o trabalho de *Fulmer et al.*, 2010. [99]

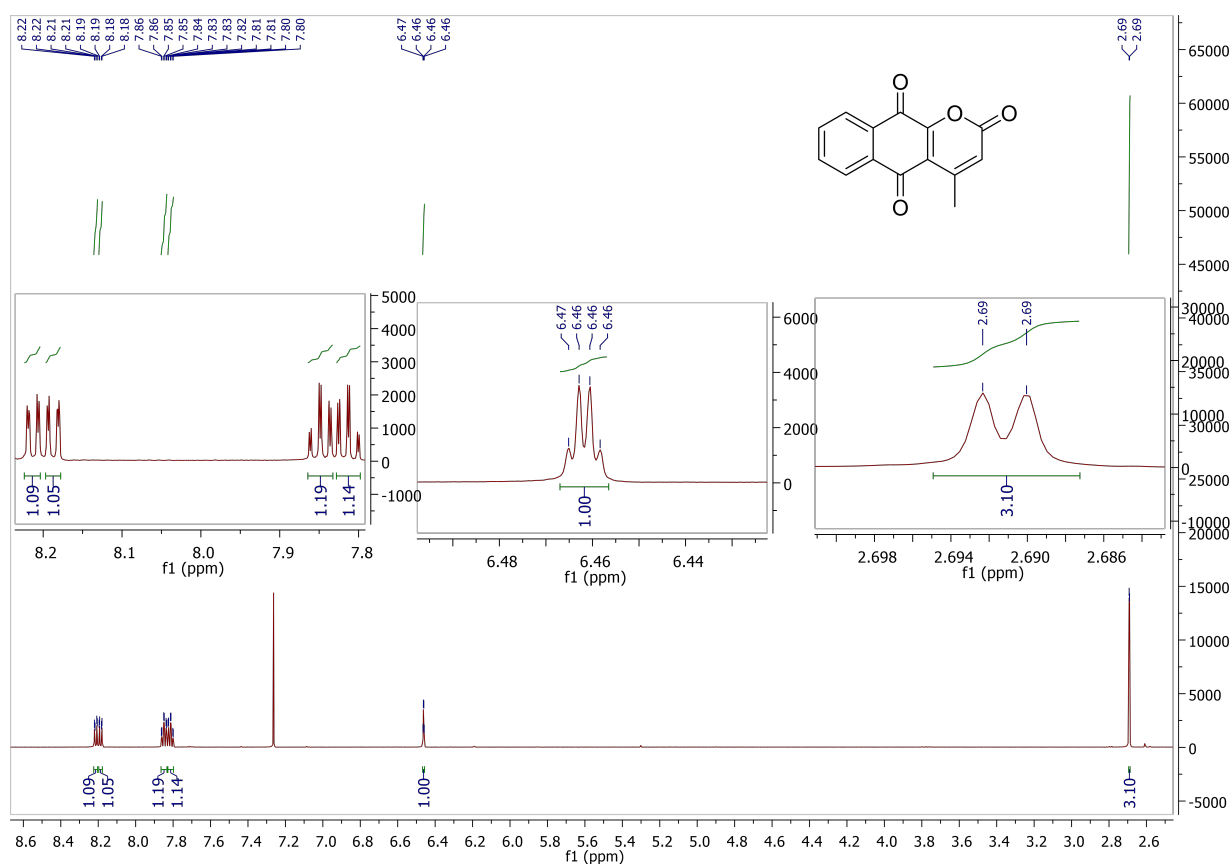


Figura 21: Espectro da pirano-naftoquinona **198** em CDCl₃.

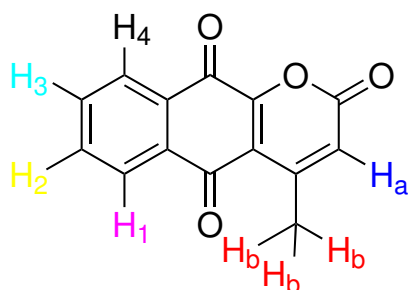


Figura 22: Pirano-naftoquinona **198**.

Posteriormente, a identidade de **198** pode ser confirmado por espectrometria de massas, com ionização no modo positivo, o pico encontrado foi 241,0494 e o esperado é de 241,0495 (*Espectro 11*). Quando procurado na literatura [100] as fragmentações comuns para esse tipo de composto, verificou-se que pirano-naftoquinonas tem tendência a fragmentar e perder CO. Porém, não foi possível avaliar nenhuma perda de apenas CO nos sinais observados. Além disso, há picos acima do 241,0495 indicando que durante a preparação da amostra ocorre algum tipo de reação. Cogitamos que o metanol e o ácido fórmico, requisitos no preparo da amostra para análise no equipamento de massas da central

Hidrogênio	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	J (Hertz)
H_a	6,46	Quarteto	1.34
H_b	2,69	Dubleto	1.38
H_2	7,81	Triplo dubleto	1.42, 7.47
H_3	7,85	Triplo dubleto	1.52, 7.52
H_4	8,19	Duplo dubleto	1.52, 7.48
H_1	8,21	Duplo dubleto	1.64, 7.34

Tabela 8: Deslocamento químico dos hidrogênios da piranoftoquinona **198** por RMN de 1H .

analítica, estão envolvidos nessa reação. Infelizmente, não conseguimos propor que tipo de reação está ocorrendo até então.

Com análise 2D por COSY, pôde-se analisar os sistemas de spins entre os hidrogênios na molécula. Há um acoplamento entre o hidrogênio H_a (6,46 ppm) com os da metila H_b (2,69ppm) no anel pirano. Esse acoplamento é demonstrado no espectro de RMN de 1H com o sinal no formato tipo quarteto para o hidrogênio em 6,46 ppm e o do tipo dupleto 2,69 ppm. Isso indica que os hidrogênios da metila acoplam com aqueles o do carbono sp^2 adjacente.

No anel aromático, apesar dos quatro hidrogênios serem quimicamente diferentes os deslocamentos químicos desses pares são próximos. Ao analisarmos os acoplamento por COSY observamos que o par H_3, H_2 (8,21 ppm) acopla com o H_4, H_1 (7,81 ppm) (**Figura 23; Figura 22; Espectro 7**).

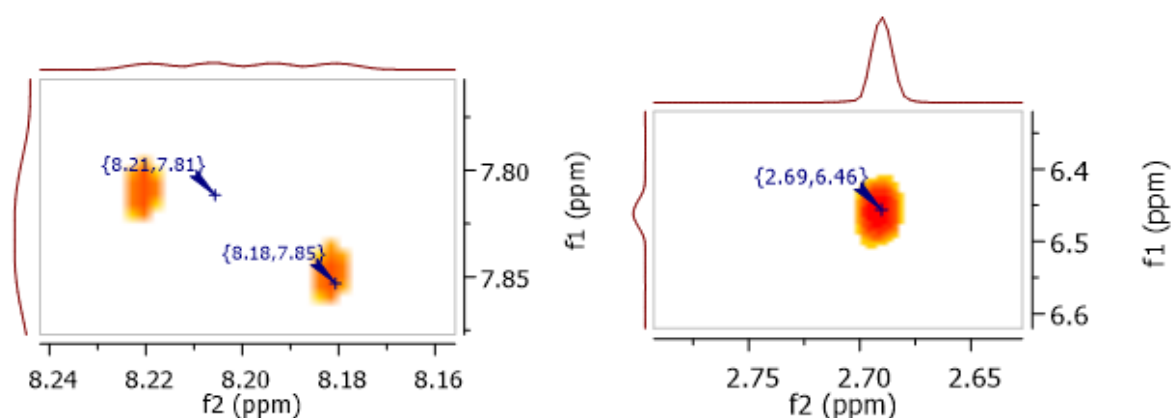


Figura 23: Picos destacados do espectro COSY da piranoftoquinona **198** em $CDCl_3$.

Outra análise 2D por ressonância magnética foi realizada, o HSQC. Esse experimento nos permite

conhecer quais hidrogênios estão conectados com quais carbonos. Temos que o sinal dos hidrogênios da metila (H_b) estão conectados a um carbono de metila (22,6 ppm). O hidrogênio H_a está conectado ao carbono adjacente a carbonila no anel pirano. Isso é comprovado pelo deslocamento em 120,45 ppm. E com o HSQC observou-se os hidrogênios do anel aromático acoplados com os carbonos típicos desse sistema (*Figura 22; Figura 24; Espectro 6*).

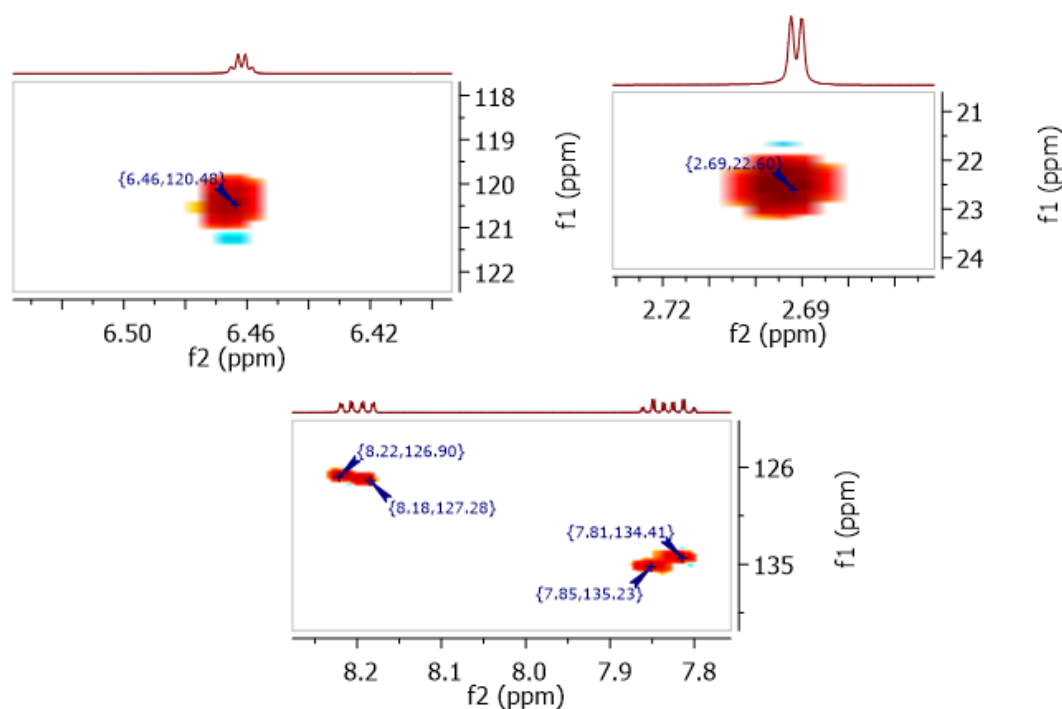


Figura 24: Picos destacados do HSQC da piranonaftoquinona **198** em $CDCl_3$.

A marcanina A foi sintetizada com 50% de rendimento pela Heck-lactonização e 40% pela Heck-lactamização e pela análise do espectro de hidrogênio, observamos os hidrogênios referentes ao anel aromático na região de 7.77 – 8.25 ppm, o quarteto referente ao hidrogênio no anel lactama adjacente à carbonila em 6.69 ppm e o outro duplete em 2.71 ppm dos hidrogênios da metila ligada ao anel lactama (*Figura 22; Figura 25, Tabela 9*). O quarteto em 6.69 e o duplete em 2.71 ppm devem-se a um fraco acoplamento entre os hidrogênios da metila com ao hidrogênio adjacente à carbonila, como vemos na PNQ 198, no qual observamos um quarteto e um duplete. Ao comparar os sinais obtidos com aos da literatura, identificamos estar totalmente de acordo. Os sinais são idênticos aos reportados nos trabalhos de *Yin et al.*[19] e *Gandy et Piggot*[21].

Pela análise do COSY, podemos observar os sistemas de spins entre os hidrogênios na molécula. Há um fraco acoplamento entre o hidrogênio H_a (6,69 ppm) com os da metila H_b (2,71 ppm) do anel

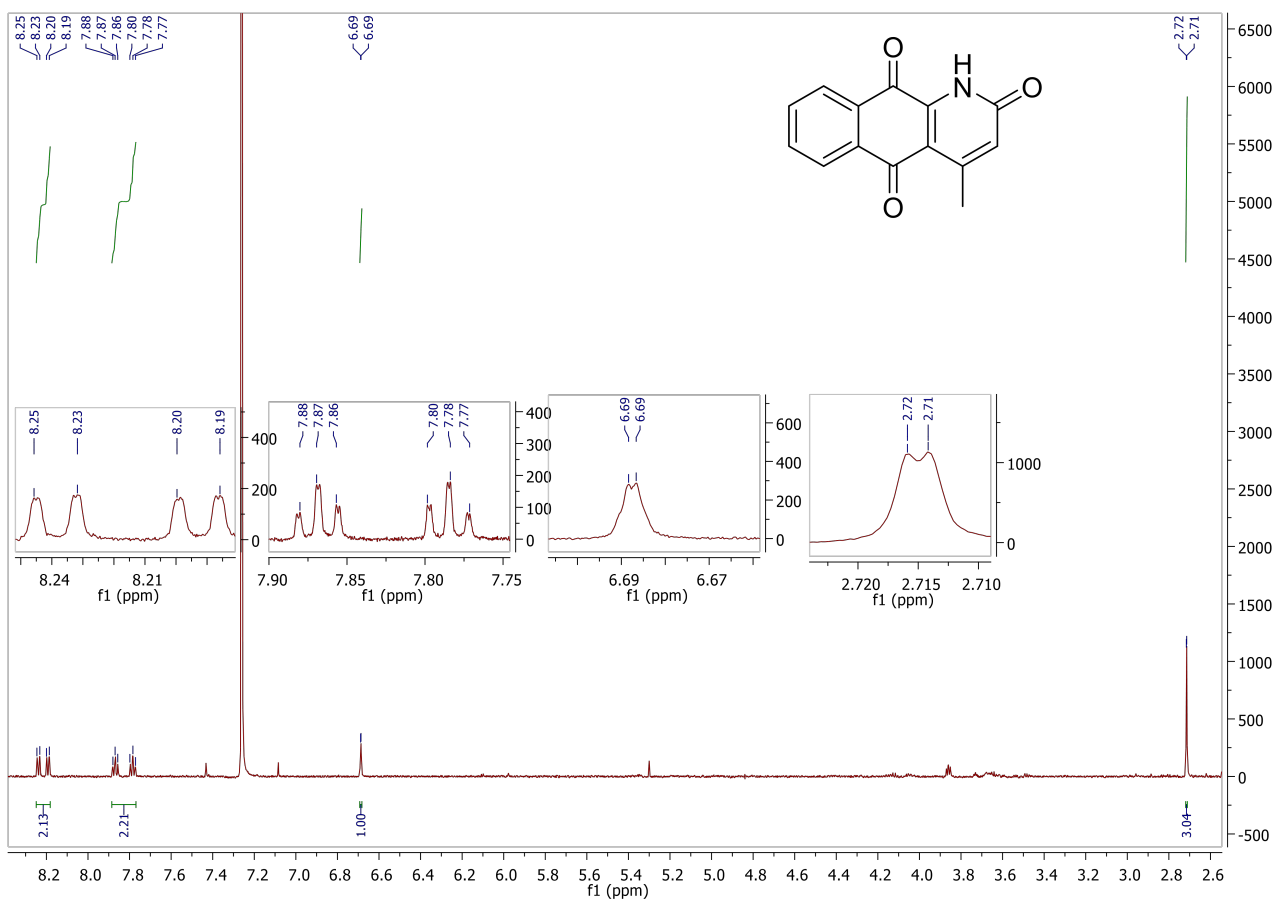


Figura 25: Espectro da Marcanina A em $CDCl_3$.

Hidrogênio	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	J (Hertz)
H_a	6,69	Quarteto	1.1
H_b	2,71	Dubleto	1.1
H_2	7,77	Triplo dubleto	7.50, 1.2
H_3	7,86	Triplo dubleto	7.6, 1.3
H_1	8,20	Duplo dubleto	7.7, 1.0
H_4	8,25	Duplo dubleto	7.7, 1.0

Tabela 9: Deslocamento químico dos hidrogênios da Marcanina A **26** po RMN de 1H .

lactama. Esse fraco acoplamento é demonstrado no espectro de RMN de 1H com o sinal no formato de um singlete, mas que tende a ser um pequeno quarteto, em 6,69 ppm e um pequeno dupleto em 2,71 ppm. Isso indica que os hidrogênios da metila acoplam com aquele adjacente à carbonila, ainda que fracamente. Para o sistema de spins entre os hidrogênios do anel aromático, observamos a interação

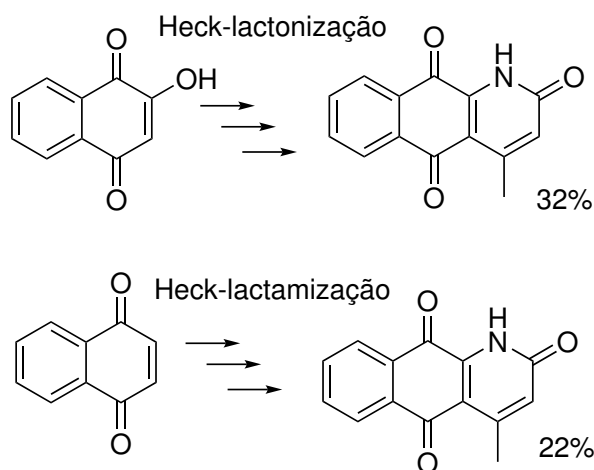
entre os prótons $H_2 - H_3$, $H_4 - H_3$ e $H_3 - H_2$ (**Espectro 14**).

Ao analisarmos o HSQC, temos que o sinal dos hidrogênios da metila (H_b) estão conectados a um carbono de metila (22,7 ppm). O hidrogênio H_a é detectado ligado à um carbono característico de dupla ligação em 127,6 ppm, o que é esperado para esse carbono no anel lactama. Observamos também os 4 hidrogênios quimicamente diferentes no anel aromático H_4 (8,25 – 127,5 ppm), H_1 (8,20 – 126,6 ppm), H_3 (7,86 – 135,8) e H_2 (7,77-134,0 ppm) (**Espectro 15**).

A marcanina A também foi confirmado por espectrometria de massas por ionização positiva, com o sinal encontrado em 240,0658 e o esperado é de 240,0655, logo, foi confirmado a obtenção de **26** por quatro métodos distintos (**Espectro 13**). Assim como na PNQ **198**, os diversos sinais encontrados no espectro de massas da Marcanina A não foram explicados até então.

5 Conclusões

O desenvolvimento de três novas rotas sintéticas utilizando como etapas chaves reações catalisadas por paládio, possibilitou o advento de uma maneira inovadora de obter-se a piranonaftoquinona **198**, inédita até o momento com possíveis aplicações biológicas, e a Marcanina A **26** extremamente importante medicinalmente, principalmente no combate contra a malária. Das três rotas propostas, a metodologia de Heck-lactonização e Heck-lactamização foram as mais satisfatórias, com satisfatórios rendimentos globais (32% para Heck-lactonização e 22% para a Heck-lactamização; *Esquema 107*), em três etapas reacionais para síntese da Marcanina A em uma síntese aliada a química verde, sem fosfina, e com a utilização de água como solvente. A rota por ativação C-H catalisada por paládio requer aprimoramentos e seu desenvolvimento ficará para o futuro.



Esquema 107: Aplicação das reações de Heck-lactamização no cinamato e maleato de metila.

Essas rotas sintéticas permitiram a redução do número de etapas reacionais para a obtenção da Marcanina A, de 10 etapas do trabalho de *Groth e Lang*[35] e de 5 etapas em *Yin et al.*[25], para apenas 3 etapas. E possibilitou a síntese de uma piranonaftoquinona que até hoje não foi reportada, a **198**. Além disso, novas piranonaftoquinonas e azaantraquinonas inéditas poderão ser obtidas com essa metodologia em duas etapas para as piranonaftoquinonas e três para as azaantraquinonas quando aprimorarmos as condições reacionais para outros ésteres alfa, beta-insaturados.

6 Experimental

6.1 Materiais e Métodos

Os materiais de partida, as bases e os catalisadores de paládio foram utilizados sem uma purificação prévia e foram obtidos de fontes comerciais. Os solventes acetato de etila e hexano foram purificados por destilação simples e fracionada, respectivamente. As análises das reações foram feitas por cromatografia de camada delgada. Os produtos obtidos foram confirmados através de espectro de ressonância magnética de hidrogênio, COSY, HSQC e por espectrometria de massas.

Todas as reações de Heck foram feitas sob atmosfera inerte de nitrogênio. O aquecimento das reações de Heck foram feitos em micro-ondas. Utilizou-se o micro-ondas da marca Anton Paar, modelo monowave 300 e o da marca CEM, modelo discover 110V. Esses aparelhos encontram-se no laboratório LIMA e LaQMOS no instituto de química, respectivamente, na Universidade de Brasília. Os parâmetros utilizados foram: agitação rápida com potência de 300W.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de 600MHz foram obtidos em um equipamento da marca Bruker, do modelo magneto ascend 600 console avance III HD. Para os espectros de 300MHz, utilizou-se o equipamento da marca Varian, do modelo magneto Oxford YH300 console Mercury plus 300. Os equipamentos encontram-se disponíveis na central analítica do Instituto de Química. Os valores do deslocamento químico (δ) são expressos em ppm em referência ao tetrametilsilano (TMS) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Os espectros foram analisados no programa MestreNova.

Os espectros de massas foram realizados ou por injeção direta ou por cromatografia líquida de ultra-eficiência, do modelo UltraLC 100-XL e da marca Eksigent, acoplada a um espectrômetro de massas de alta resolução em equipamento híbrido quadrupolo-tempo-de-voe (QTOF, TripleToF 5600+, Sciex).

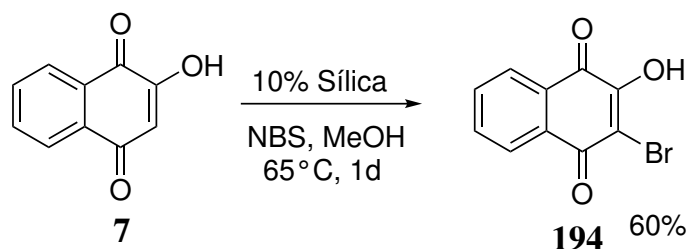
O ponto de fusão foi medido em um aparelho de ponto de fusão por tubos capilares da empresa Thomas Hoover. Disponível no laboratório de ensino de química orgânica no instituto de química.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas em sílica gel (70-230 mesh) através da cromatografia por gravidade. Os eluentes utilizados estão descritos nos procedimentos experimentais e foram previamente destilados.

As cromatografias de camada delgada foram feitas com a fase estacionária sendo sílica gel e a móvel sendo acetato de etila ou uma mistura acetato de etila/Hexano (3:1) ou (1:1). A revelação foi feita por luz ultravioleta.

6.2 Procedimentos experimentais

6.2.1 Síntese da bromolausona (194)



Esquema 108: Síntese da bromolausona.

Uma mistura de lausona **7** (87 mg, 0,50 mmol), N-Bromosuccinimida (97,9 mg, 0,55 mmol), sílica (8,70 mg, 10% m/m,) e metanol (10 mL) foi agitada a 65°C por 1 dia. Após este tempo, a mistura foi resfriada, o metanol foi evaporado no rotaevaporador disponível no laboratório. Adicionou-se acetato de etila ao produto e a solução foi lavada com tiosulfato de sódio (10% m/m; 10mL) e água três vezes (10mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e depois evaporada. Uma nova mistura com nosso produto, éter etílico (10mL) e carvão ativado foi deixada sob agitação por 1 dia. O éter etílico foi rotoevaporado e o produto foi recristalizado à temperatura ambiente por 24 horas com benzeno, formando cristais amarelados **219** com rendimento de 60%.

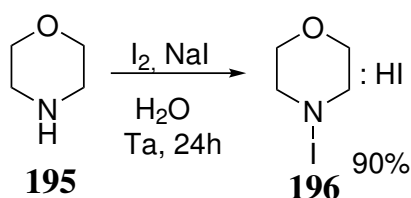
FM: $C_{10}H_5O_3Br$

PM: $253,051 \text{ g.mol}^{-1}$

Ponto de fusão: 200-201°C

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (dd, $J = 7.7, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.6, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (td, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (td, $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz}$, 1H).

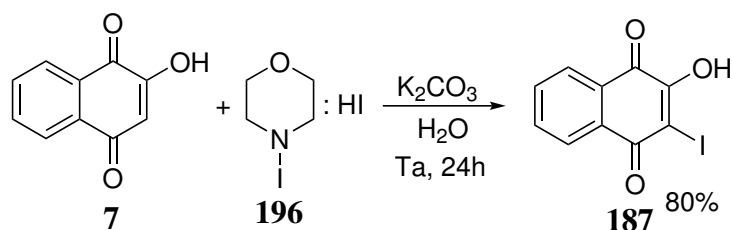
6.2.2 Síntese da iodomorfolina (196)



Esquema 109: Síntese da iodomorfolina.

Uma solução de iodo aleotrópico (I_2 , 10 mmol) e iodeto de sódio (NaI, 28,31 mmol) foi adicionado em pequenas quantidades durante duas horas a uma mistura de morfolina **195** (10 mmol) em 8mL de água. Essa nova solução foi deixada sob agitação por 24h. Após isso, o precipitado alaranjado foi filtrado a vácuo com água gelada. O produto **196** foi seco e armazenado com rendimento de 90%.

6.2.3 Síntese da iodolausona (**187**)



Esquema 110: Síntese da iodolausona.

Uma mistura de lausona **7** (205 mg, 1,17 mmol), complexo de iodo-morfolina **196** (500,0 mg, 2,35 mmol), carbonato de potássio (3,59 mmol, 495,2 mg) e água (1mL) foi colocada sob agitação. As quantidades do complexo de iodo-morfolina foram adicionadas aos poucos, de quinze em quinze minutos durante duas horas. A mistura permaneceu sob agitação por 24h. Após este tempo, a mistura foi filtrada com água. O sólido retido foi levado para descarte. O produto dissolvido na água, foi resfriado em um banho de gelo e acidificado com uma solução de 25% H_3PO_4 até alcançar o pH 2. Nessa condição de pH, houve a formação de um precipitado. Esse precipitado é a 2-hidróxi-3-iodo-naftoquinona. O precipitado foi então filtrado para a obtenção do nosso produto, um sólido alaranjado escuro **187**, com o rendimento de 70%.

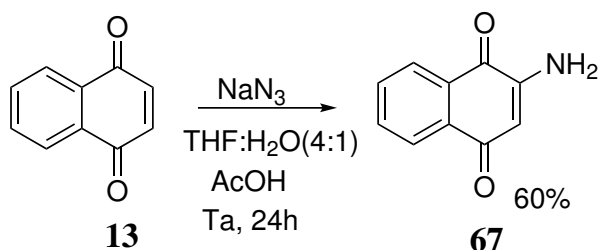
FM: $C_{10}H_5O_3I$

PM: $300,05 \text{ g.mol}^{-1}$

Ponto de fusão: 159-160 °C

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 3H), 8.15 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 4H), 7.75 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H).

6.2.4 Síntese da aminonaftoquinona (67)



Esquema 111: Síntese da aminonaftoquinona.

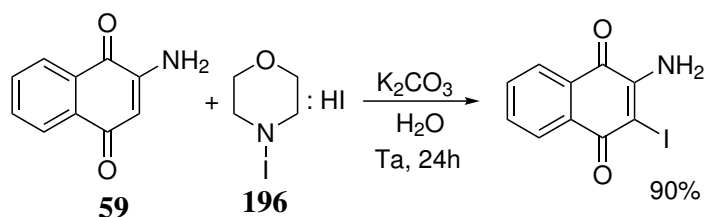
Uma mistura de azida de sódio (NaN_3 , 1,36g, 21mmol) em água (15 mL) foi acidificada com ácido acético glacial (5 mL). Essa solução foi adicionada a naftoquinona **13** (1 g, 6,32 mmol) dissolvida em THF e água (4:1). Essa mistura foi agitada a temperatura ambiente por 6h. Essa nova solução foi lavada diversas vezes com hidróxido de sódio (NaOH, 1M) e cloreto de sódio saturado (NaCl). Após a lavagem o produto foi seco com sulfato de sódio anidro e concentrado a vácuo com auxílio do rotoevaporador. O produto **67** foi purificado por cromatografia em coluna com gradiente 1:1 acetato de etila: hexano. Rendendo **67** como um sólido alaranjado em 60%.

FM: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$

PM: $173,05 \text{ g.mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.74 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.00 (s, 1H).

6.2.5 Síntese da Iodoaminonaftoquinona



Esquema 112: Síntese da Iodoaminonaftoquinona.

Uma mistura de aminonaftoquinona **7** (205 mg, 1,17 mmol), complexo de iodo-morfolina **196** (500,0 mg, 2,35 mmol), carbonato de potássio (3,59 mmol, 495,2 mg) e água (1mL) foi colocada sob agitação. As quantidades do complexo de iodo-morfolina foram adicionadas aos poucos, de quinze em quinze minutos durante duas horas. A mistura permaneceu sob agitação por 24h. Após este

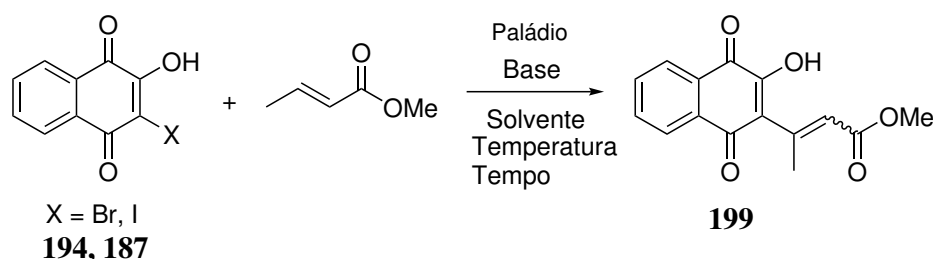
tempo, a mistura foi filtrada com água. O sólido retido foi levado para descarte. O produto dissolvido na água, foi resfriado em um banho de gelo e acidificado com uma solução de 25% H_3PO_4 até alcançar o pH 2. Nessa condição de pH, houve a formação de um precipitado. Esse precipitado é a iodoaminonaftoquinona. O precipitado foi então filtrado para a obtenção do nosso produto, um sólido alaranjado escuro, com o rendimento de 90%.

FM: $C_{10}H_6O_2NI$

PM: $299,07 \text{ g.mol}^{-1}$

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 3H), 8.15 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 4H), 7.75 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H).

6.2.6 Síntese do produto de Heck (199)



Esquema 113: Síntese da piranonaftoquinona e do produto de Heck.

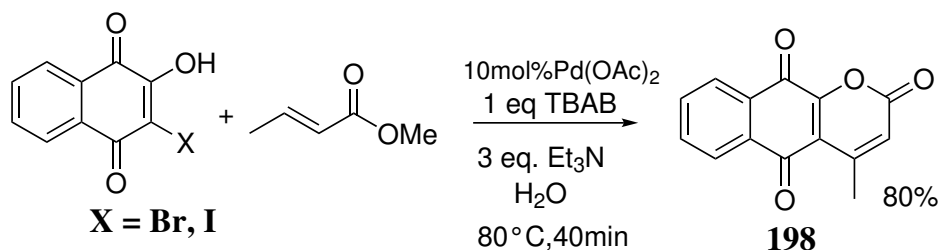
Uma mistura de bromolausona **194** (25mg; 0,1mmol) ou iodolausona **187** (30mg; 0,1mmol), crotonato de metila (53 μ L; 0,5mmol), paládio (0,01 mmol), base (0,3mmol) e solvente (4mL) foi aquecida por micro-ondas ou sob refluxo em diversos tempos reacionais. Após resfriamento da mistura reacional, ela foi filtrada e adicionou-se mais 5 mL de água e 10mL de acetato de etila em um funil de separação. Posteriormente uma extração líquido-líquido foi realizada com acetato de etila (3 x 15mL) e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e a aquosa acidificada aos poucos com uma solução 25%(v/v) de H_3PO_4 . A fase orgânica teve o seu solvente evaporado e a aquosa, agora acidificada, foi extraída com acetato de etila (2 x 15mL) para a posterior evaporação do solvente com auxílio de um rotoevaporador. A massa residual de ambas as fases fora guardada em frascos separados. As reações que após análise por RMN 1H se mostraram possíveis de possuir os produtos desejados **198** e **199**, foram purificadas em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 3:1).

FM: $C_{15}H_{12}O_5$

PM: $272,26 \text{ g.mol}^{-1}$

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.12 (ddd, $J = 7.7, 3.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (dtd, $J = 17.4, 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.72 (dtd, $J = 8.8, 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.12 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.92 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H).

6.2.7 Síntese da Piranonaftoquinona (198)



Esquema 114: Síntese da piranonaftoquinona.

Uma mistura de bromolausona **194** (25mg; 0,1mmol) ou iodolausona **187** (30mg; 0,1mmol), crotonato de metila (53 μ L; 0,5mmol), paládio (0,01 mmol), base (0,3mmol), TBAB (0,032g; 0,1mmol) e solvente (4mL) foi aquecida por micro-ondas ou sob refluxo em diversos tempos reacionais. Após resfriamento da mistura reacional, ela foi filtrada e adicionou-se mais 5 mL de água e 10mL de acetato de etila em um funil de separação. Posteriormente uma extração líquido-líquido foi realizada com acetato de etila (3 x 15mL) e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e a aquosa acidificada aos poucos com uma solução 25%(v/v) de H_3PO_4 . A fase orgânica teve o seu solvente evaporado e a aquosa, agora acidificada, foi extraída com acetato de etila (2 x 15mL) para a posterior evaporação do solvente com auxílio de um rotoevaporador. A massa residual de ambas as fases foram guardadas em frascos separados. As reações que após análise por RMN 1H se mostraram possíveis de possuir os produtos desejados **198** e **199**, foram purificadas em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 3:1).

FM: $C_{14}H_8O_4$

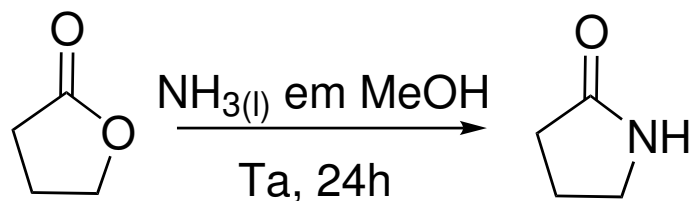
PM: 240,21 $g.mol^{-1}$

Ponto de Fusão: 195-200 °C

EM: m/z [M+H]⁺ calculado: 241,0495. Encontrado: 241,0494

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.46 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H).

6.2.8 Síntese da lactama (211)



Esquema 115: Síntese da 2-pirrolidinona.

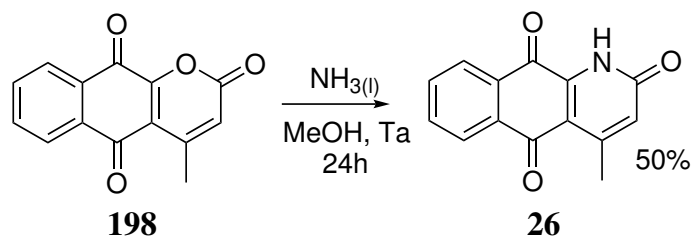
Uma mistura de lactona **210** (20,1 mL; 0,217 mmol), metanol (10 mL) e amônia líquida 7M (1mL; 7 mmol) foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24h. Após isso, o produto **211** resultante foi analisado por RMN de 1H .

FM: C_5H_9NO

PM: $99,13 \text{ g.mol}^{-1}$

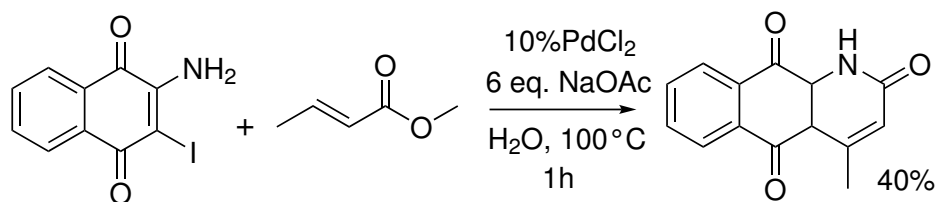
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (m, 1H), 2.43 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.86 (m, 1H).

6.2.9 Síntese da Marcanina A (26)



Esquema 116: Síntese da Marcanina A.

Uma mistura de piranonaftoquinona (9 mg; 0,037 mmol), metanol (10 mL) e amônia líquida 7M (1mL; 7 mmol) foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 24h. Após isso, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 1:1).



Esquema 117: Síntese da Marcanina A por Heck-lactamização.

Uma mistura de iodoaminonaftoquinona (30mg; 0,1mmol), crotonato de metila (32 μ L; 0,3mmol), cloreto de paládio (1,7mg;0,01 mmol), acetato de sódio (81,6mg;0,6mmol) e água (2 mL) foi aquecida por micro-ondas durante uma hora. Após resfriamento da mistura reacional, ela foi filtrada e adicionou-se mais 5 mL de água e 10mL de acetato de etila em um funil de separação. Posteriormente uma extração líquido-líquido foi realizada com acetato de etila (3 x 15mL) e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e a aquosa acidificada aos poucos com uma solução 25%(v/v) de H_3PO_4 . A fase orgânica teve o seu solvente evaporado e a aquosa, agora acidificada, foi extraída com acetato de etila (2 x 15mL) para a posterior evaporação do solvente com auxílio de um rotoevaporador. A massa residual de ambas as fases foram guardadas em frascos separados. A Marcanina A foi em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 1:1).

FM: $C_{14}H_9NO_3$

PM: 239,23 $g.mol^{-1}$

EM: m/z [M+H]⁺ calculado: 240,0655. Encontrado: 240,0658

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25-8.19(d, 2H), δ 7.88-7.77 (t, 2H), δ 6.69 (s, 1H), δ 2.72(s, 3H)

Referências

- (1) Kumagai, Y.; Shinkai, Y.; Miura, T.; Cho, A. K. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2012**, *52*, 221–247.
- (2) Da; Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. *Química Nova* **2003**, *26*, 407–416.
- (3) López López, L. I.; Nery Flores, S. D.; Silva Belmares, S. Y.; Sáenz Galindo, A. *Vitae* **2014**, *21*, 248–258.
- (4) Tabata, M. *Phytochemicals in Plant Cell Cultures* **1988**, *5*, 99–111.
- (5) Salmon-Chemin, L.; Buisine, E.; Yardley, V.; Kohler, S.; Debreu, M. A.; Landry, V.; Sergheeraert, C.; Croft, S. L.; Krauth-Siegel, R. L.; Davioud-Charvet, E. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 548–565.
- (6) Lanfranchi, D. A.; Cesar-Rodo, E.; Bertrand, B.; Huang, H. H.; Day, L.; Johann, L.; Elhabiri, M.; Becker, K.; Williams, D. L.; Davioud-Charvet, E. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 6375–6387.
- (7) Gobrogge, C. A.; Blanchard, H. S.; Walker, R. A. *Journal of Physical Chemistry A* **2010**, *114*, 913–934.
- (8) Jordão, A. K.; Vargas, M. D.; Pinto, A. C.; Da Silva, F. D. C.; Ferreira, V. F. *RSC Advances* **2015**, *5*, 67909–67943.
- (9) Nelson, D. L.; Cox, M. M., *Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition*, Fourth Edition; Freeman, ed., 2004.
- (10) Jakober, C. A.; Riddle, S. G.; Robert, M. A.; Destailats, H.; Charles, M. J.; Green, P. G.; Kleeman, M. J. *Environmental Science and Technology* **2007**, *41*, 4548–4554.
- (11) Babula, P.; Vanco, J.; Krejcova, L.; Hynek, D.; Sochor, J.; Adam, V.; Trnkova, L.; Hubalek, J.; Kizek, R. *International Journal of Electrochemical Science* **2012**, *7*, 7349–7366.
- (12) De Grandis, R. A.; dos Santos, P. W. d. S.; de Oliveira, K. M.; Machado, A. R. T.; Aissa, A. F.; Batista, A. A.; Antunes, L. M. G.; Pavan, F. R. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *85*, 455–468.
- (13) Lamoureux, G.; Perez, A. L.; Araya, M.; Agüero, C. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2008**, *21*, 1022–1028.
- (14) Kapadia, G. J.; Azuine, M. A.; Balasubramanian, V.; Sridhar, R. *Pharmacological Research* **2001**, *43*, 363–367.

- (15) Naysmith, B. J.; Hume, P. A.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Natural Product Reports* **2017**, *34*, 25–61.
- (16) Brimble, M. A.; Duncalf, L. J.; Nairn, M. R. *Natural Product Reports* **1999**, *16*, 267–281.
- (17) Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3046–3049.
- (18) Hirose, A.; Kudo, S.; Murakami, T.; Tanaka, K.; Harada, Y.; Hashimoto, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 2489–2495.
- (19) Yuan, J.; He, Q.; Song, S.; Zhang, X.; Miao, Z.; Yang, C. *Molecules* **2019**, *24*, 1–12.
- (20) Tuyen, N. V.; Chinh, P. T.; Nhat, L.; Giang, T.; Thi, V.; Ha, T.; Tuyet, D. T. *Vietnam Journal of Chemistry* **2016**, *54*, 747–751.
- (21) Gandy, M. N.; Piggott, M. J. *Journal of Natural Products* **2008**, *71*, 866–868.
- (22) Ichino, C.; Soonthornchareonnon, N.; Chuakul, W.; Kiyohara, H.; Ishiyama, A.; Sekiguchi, H.; Namatame, M.; Otaguro, K.; Omura, S.; Yamada, H. *Phytotherapy Research* **2006**, *20*, 307–309.
- (23) Soonthornchareonnon, N.; Suwanborirux, K.; Bavovada, R.; Patarapanich, C.; Cassady, J. M. *Journal of Natural Products* **1999**, *62*, 1390–1394.
- (24) Wang, L.; Chen, G.-Y.; Han, C.-R.; Yuan, Y.; Yang, B.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zhong, X.-Q.; Huang, X. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2011**, *59*, 338–340.
- (25) Yin, J.; Landward, M. B.; Rainier, J. D. *Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 4298–4311.
- (26) Guiso, M.; Betrow, A.; Marra, C. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 1967–1976.
- (27) Salaski, E. J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 2181–2184.
- (28) Dang Thi, T. A.; Vu Thi, T. H.; Thi Phuong, H.; Ha Nguyen, T.; Pham The, C.; Vu Duc, C.; Depetter, Y.; Van Nguyen, T.; D’Hooghe, M. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 3355–3358.
- (29) Li, Z.; Gao, Y.; Tang, Y.; Dai, M.; Wang, G.; Wang, Z.; Yang, Z. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3017–3020.
- (30) Cui, Y.; Jiang, H.; Li, Z.; Wu, N.; Yang, Z.; Quan, J. *Organic Letters* **2009**, *11*, 4628–4631.
- (31) Donner, C. D. *Synthesis* **2010**, 415–420.

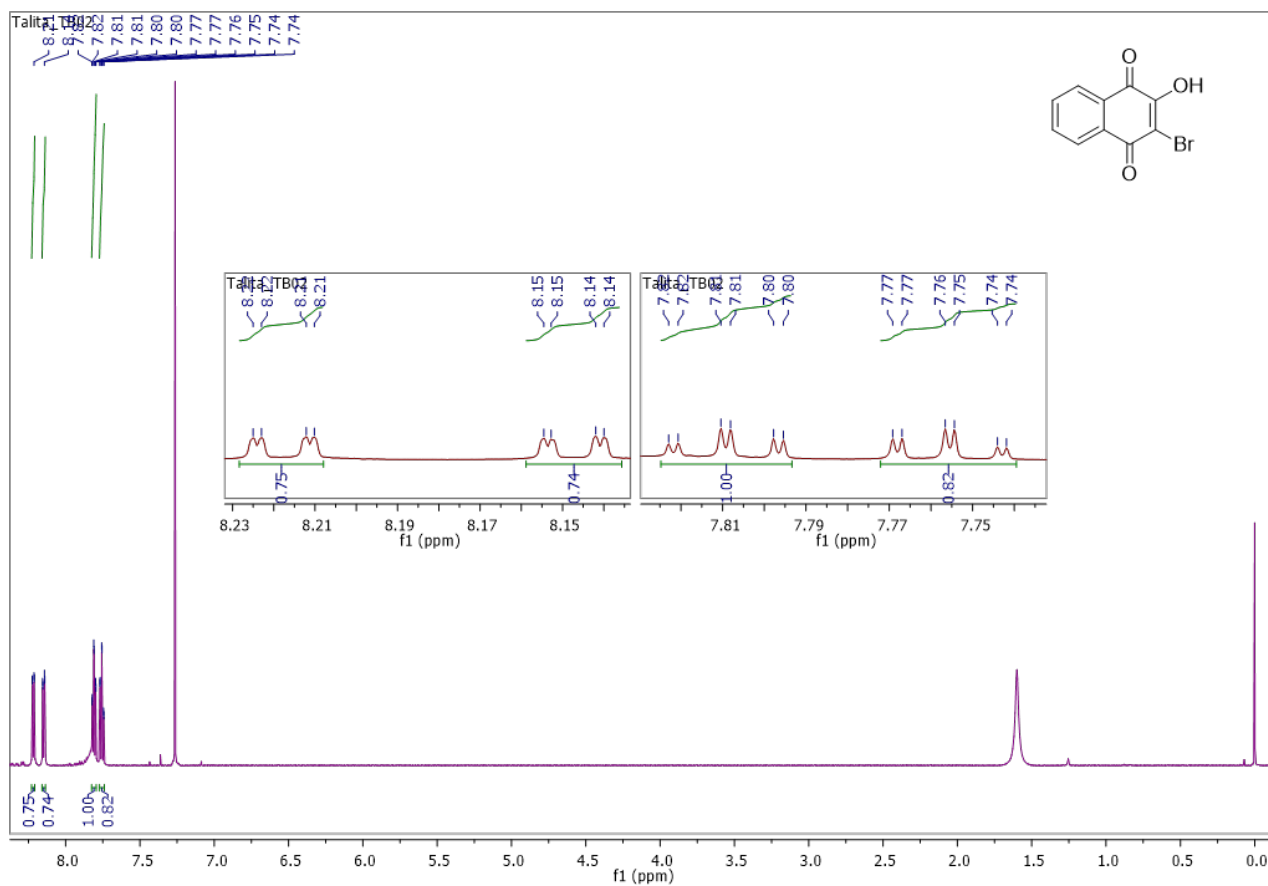
- (32) Young Jeong, J.; Sperry, J.; Taylor, J. A.; Brimble, M. A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *87*, 220–227.
- (33) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Jin-Quan, Y. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48*, 5094–5115.
- (34) Zhang, Y.; Ye, Q.; Wang, X.; She, Q.-B.; Thorson, J. S. *Angewandte Chemie* **2015**, *127*, 11371–11374.
- (35) Lu, Y.; Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 5916–5921.
- (36) Lang, S.; Groth, U. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48*, 911–913.
- (37) Mekideche, S.; Désaubry, L. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 5268–5270.
- (38) Heck, R. F. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 5518–5526.
- (39) Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51*, 5062–5085.
- (40) Fitton, P.; Johnson, M. P.; McKeon, J. E. *Chemical Communications (London)* **1968**, 6–7.
- (41) Heck, K. F.; Nolley, J. P. *Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2320–2322.
- (42) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, *44*, 581–581.
- (43) Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. *Chemical Reviews* **2018**, *118*, 2249–2295.
- (44) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 3009–3066.
- (45) Barancelli, D. A.; Salles, A. G.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *Organic Letters* **2012**, *14*, 6036–6039.
- (46) Oestreich, M., *The Mizoroki – Heck Reaction*, 1^a ed.; wiley: 2009, p. 587.
- (47) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130.
- (48) Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chemical Communications* **2004**, 1559.
- (49) Wang, S.-S.; Yang, G.-Y. *Catalysis Science & Technology* **2016**, *6*, 2862–2876.
- (50) Jagtap, S. *Catalysts* **2017**, *7*, 267.
- (51) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 2945–2963.

- (52) Ghosh, T. **2019**, 4747–4755.
- (53) Fernandes, T. d. A. Estudos da reação de Heck entre enoatos e iodetos de arila: um novo método para a síntese de cumarinas, tese de dout., Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008, pp. 1–123.
- (54) Guiry, J. P.; Mc Cartney, D. *RSC Advances* **2011**, *40*, 5122–5150.
- (55) Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Organic Letters* **2006**, *23*, 2006.
- (56) Song, I.; Lim, H.; Chun, S.; Lee, S. B.; Huh, J.; Oh, D.-C.; Hong, S. *Journal of Natural Products* **2021**, *84*, 1366–1372.
- (57) Lennon, A. C.; Tallen, S. C.; Dabire, S. W.; Quach, N. H.; Gladen, P. T. *Tetrahedron Letters* **2021**, *82*, 153390.
- (58) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angewandte Chemie - International Edition* **1995**, *34*, 1844–1848.
- (59) Guo, C.-H.; Jiao, H. em *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes*, Cornils, B., Herrmann, W., Beller, M., Paciello, R., ed., 3^o; wiley-vch: 2017; cap. 12, pp. 951–982.
- (60) Xie, H.; Fan, T.; Lei, Q.; Fang, W. *Science China Chemistry* **2016**, *59*, 1432–1447.
- (61) Von Schenck, H.; Åkermark, B.; Svensson, M. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3503–3508.
- (62) Cabri, W.; Candiani, I. *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 2–7.
- (63) Nakashima, Y.; Hirata, G.; Sheppard, T. D.; Nishikata, T. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2020**, *9*, 480–491.
- (64) Tang, S.-y.; Zhang, J.; Fu, Y. *Computational and Theoretical Chemistry* **2013**, *1007*, 31–40.
- (65) Gillie, A.; Stille, J. K. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 4933–4941.
- (66) Fernandes, T. D. A.; Gontijo Vaz, B.; Eberlin, M. N.; Da Silva, A. J.; Costa, P. R. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 7085–7091.
- (67) Chen, J.; Liu, W.; Zhou, L.; Zhao, Y. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 2526–2531.
- (68) Yang, Y.; Han, J.; Wu, X.; Xu, S.; Wang, L. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 3809–3812.

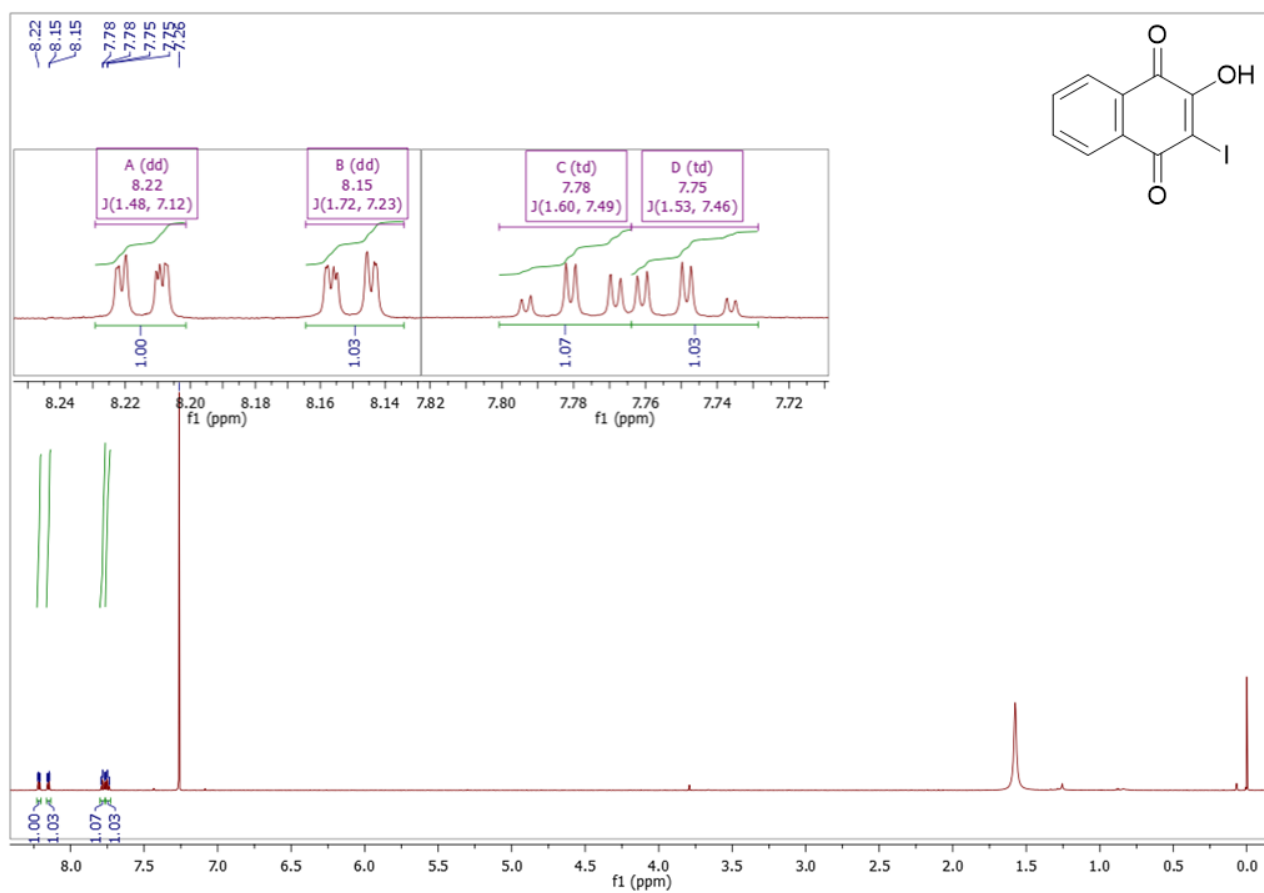
- (69) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; De?Salve, I.; Fabrizi, G.; Parisi, L. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 308–312.
- (70) Giguère, D.; Patnam, R.; Juarez-Ruiz, J. M.; Neault, M.; Roy, R. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4254–4257.
- (71) Ulgheri, F.; Marchetti, M.; Piccolo, O. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 6056–6059.
- (72) Roy, R.; Cloutier, P.; Giguère, D. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 8480–8483.
- (73) Cvetovich, R. J.; Reamer, R. A.; DiMichele, L.; Chung, J. Y. L.; Chilenski, J. R. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8610–8613.
- (74) Chung, J. Y. L.; Cvetovich, R. J.; Mclaughlin, M.; Amato, J.; Tsay, F.-r.; Jensen, M.; Weissman, S.; Zewge, D.; August, R. V. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8602–8609.
- (75) Borhade, S. R.; Waghmode, S. B. *Canadian Journal of Chemistry* **2011**, *89*, 1355–1363.
- (76) Cortese, N. A.; Ziegler, C. B.; Hrnjez, B. J.; Heck, R. F. *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2952–2958.
- (77) Christoffel, F.; Ward, T. R. *Catalysis Letters* **2018**, *148*, 489–511.
- (78) Wang, X.; Sun, H.; Liu, J.; Zhong, W.; Zhang, M.; Zhou, H.; Dai, D.; Lu, X. *Organic Letters* **2018**, *21*, 719–723.
- (79) Inagaki, R.; Ninomiya, M.; Tanaka, K.; Koketsu, M. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1413–1423.
- (80) Demidoff, F. C.; De Souza, F. P.; Netto, C. D. *Synthesis (Germany)* **2017**, *49*, 5217–5223.
- (81) Perez, A. L.; Lamoureux, G.; Zhen-Wu, B. Y. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3995–3998.
- (82) Trost, B. M.; Toste, F. D. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 6305–6306.
- (83) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Greenman, K. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 4518–4526.
- (84) Tapia, R. A.; Venegas, J.; Cantuarias, L. B. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 37–41.
- (85) Borah, A.; Sharma, A.; Hazarika, H.; Sharma, K.; Gogoi, P. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 8309–8316.
- (86) Reddy, B. M.; Kumar, V. V. R.; Reddy, N. C. G.; Rao, S. M. *Chinese Chemical Letters* **2014**, *25*, 179–182.

- (87) Louvis, A. d. R.; Silva, N. A. A.; Semaan, F. S.; da Silva, F. d. C.; Saramago, G.; de Souza, L. C. S. V.; Ferreira, B. L. A.; Castro, H. C.; Salles, J. P.; Souza, A. L. A.; Faria, R. X.; Ferreira, V. F.; Martins, D. d. L. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40*, 7643–7656.
- (88) Da Frota, L. C.; Canavez, R. C.; da Silva Gomes, S. L.; Costa, P. R.; da Silva, A. J. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 1916–1920.
- (89) Josey, B. J.; Inks, E. S.; Wen, X.; Chou, C. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 1007–1022.
- (90) Patil, R.; Chadar, D.; Chaudhari, D.; Peter, J.; Nikalje, M.; Weyhermüller, T.; Salunke-Gawali, S. *Journal of Molecular Structure* **2014**, *1075*, 345–351.
- (91) Salih, K. S. M.; Baqi, Y. *Catalysts* **2019**, *10*, 4.
- (92) Du, L. H.; Wang, Y. G. *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 217–222.
- (93) Wang, J. X.; Liu, Z.; Hu, Y.; Wei, B.; Bai, L. *Journal of Chemical Research - Part S* **2000**, 484–485.
- (94) Husain, S. M.; Schätzle, M. A.; Lüdeke, S.; Müller, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 9806–9811.
- (95) Ahmed, A.-A. A.; Al-Bayati, R. I. H.; Saour, K. Y.; Radi, M. F. *Research on Chemical Intermediates* **2012**, *38*, 559–569.
- (96) Prasad, R.; Shanmugasundaram, K. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2163–2169.
- (97) Danish, I. A.; Prasad, K. R. *Organic Preparations and Procedures International* **2004**, *36*, 2–6.
- (98) G.L.Claret Reações de acoplamento do tipo Heck-lactamização para síntese de quinolonas. TCC, Universidade de Brasília - IQ, 2020, pp. 31–34.
- (99) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- (100) Brown, P. M.; Krishnamoorthy, V.; Mathieson, J. W.; Thomson, R. H. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1970**, 109.

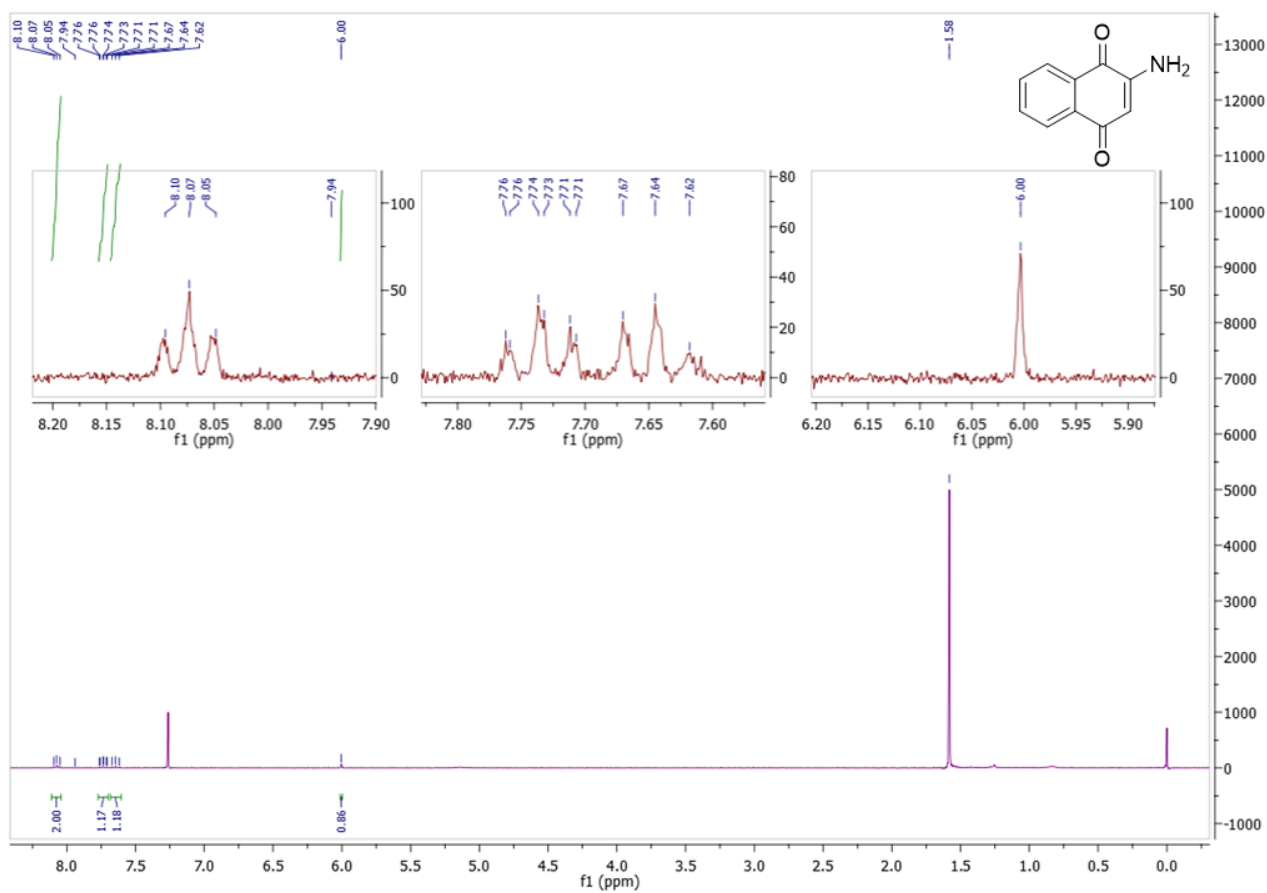
7 Anexos



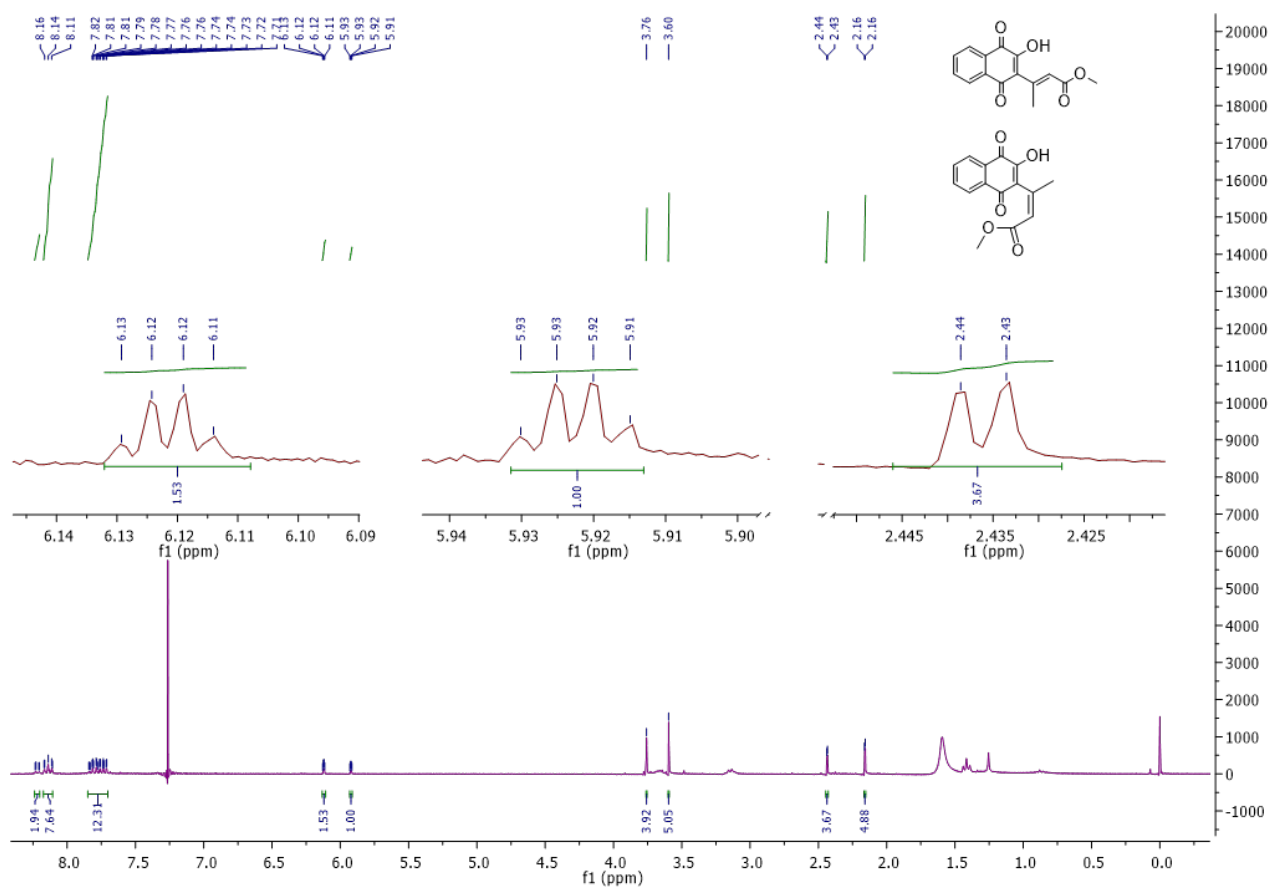
Espectro 1: (RMN de ^1H , 600 MHz, CDCl_3) – Bromolausona **219**



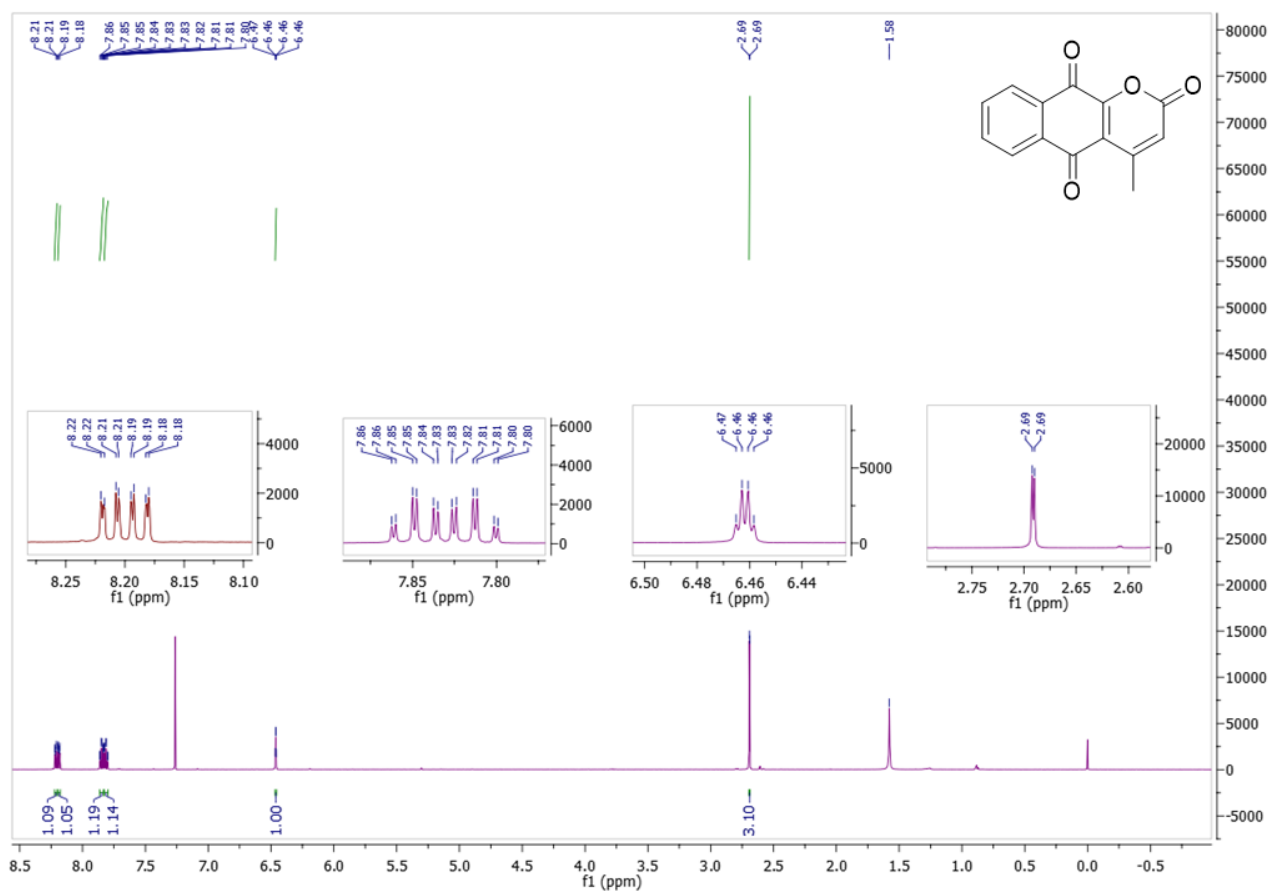
Espectro 2: (RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Iodolousona **206**.



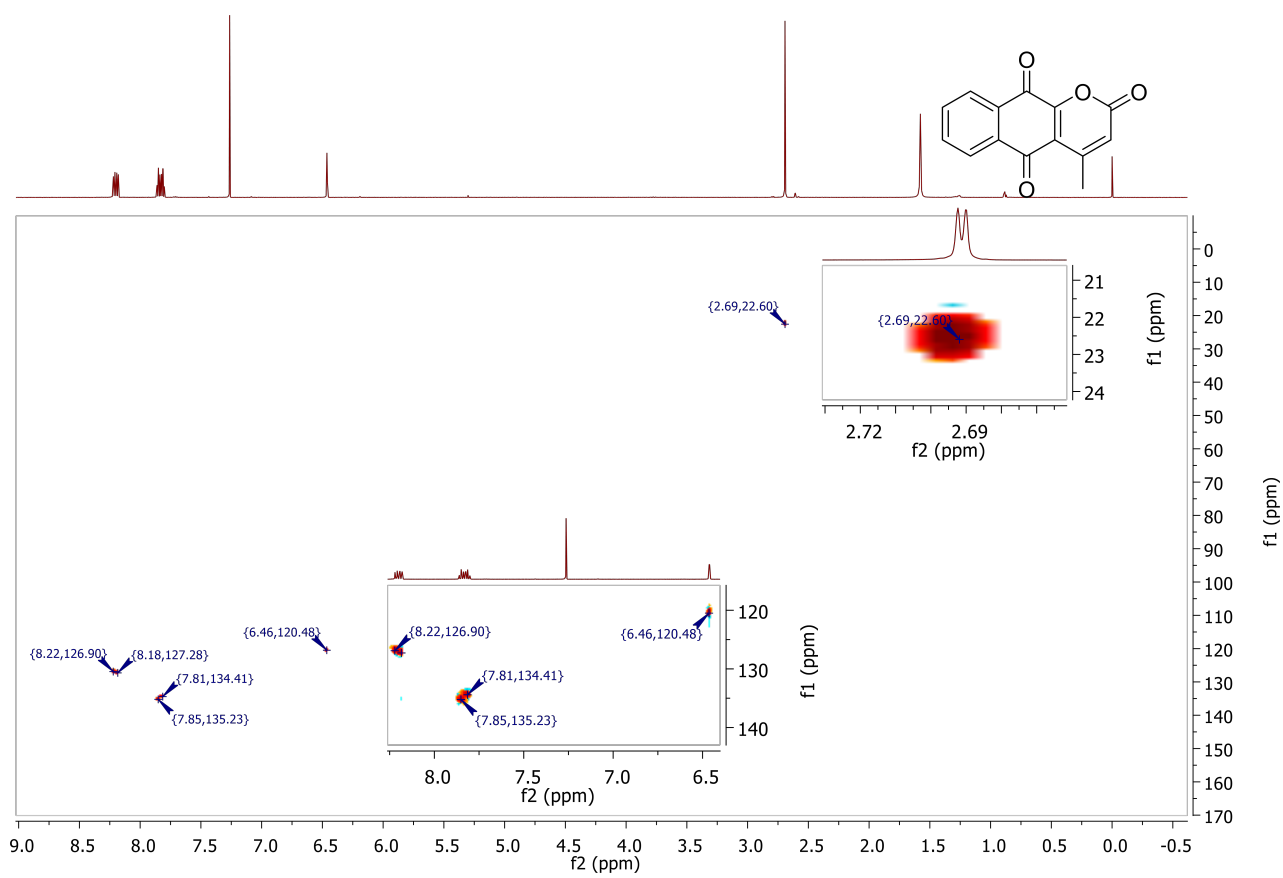
Espectro 3: (RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – aminonaftoquinona **67**.



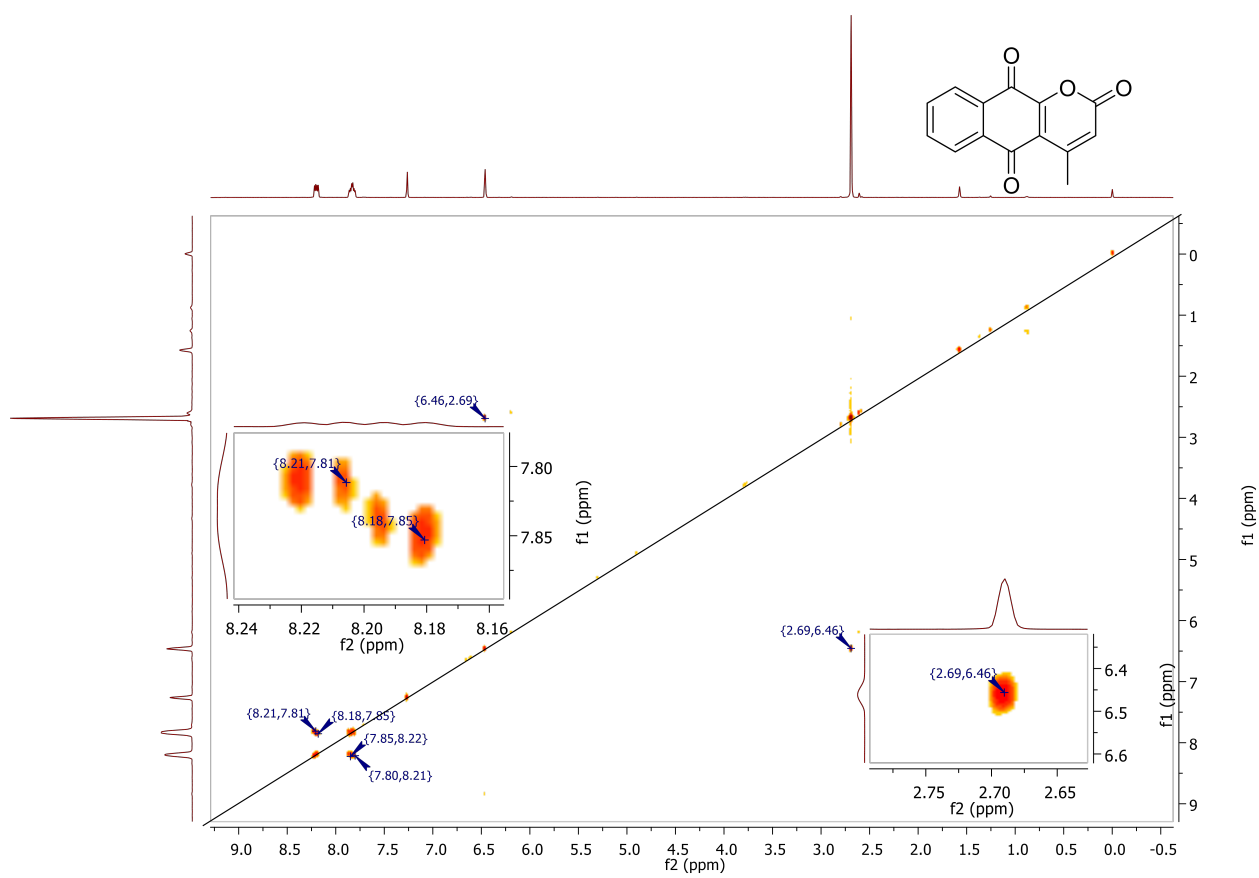
Espectro 4: (RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Produto de Heck **199**.



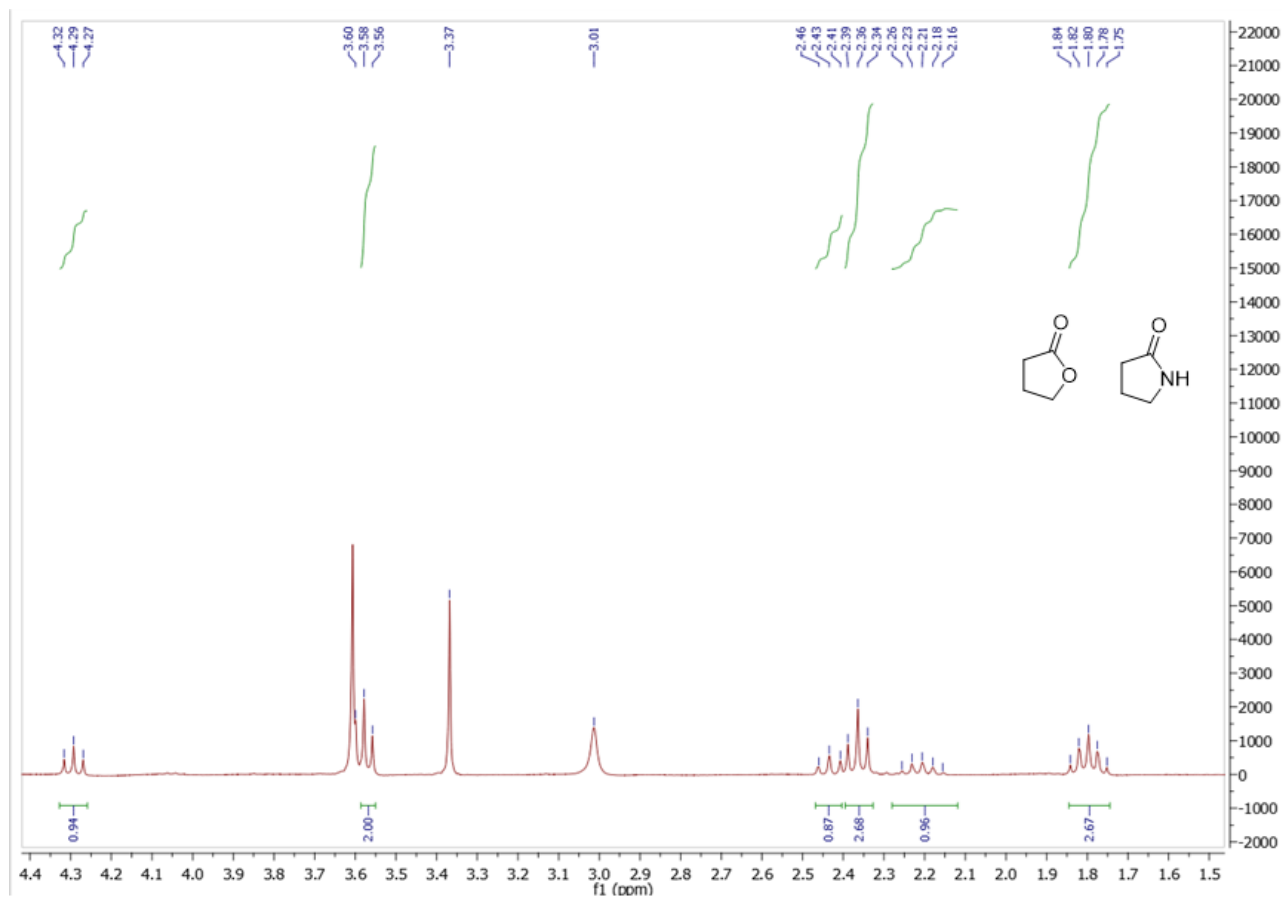
Espectro 5: (RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Piranoaftoquinona **198**.



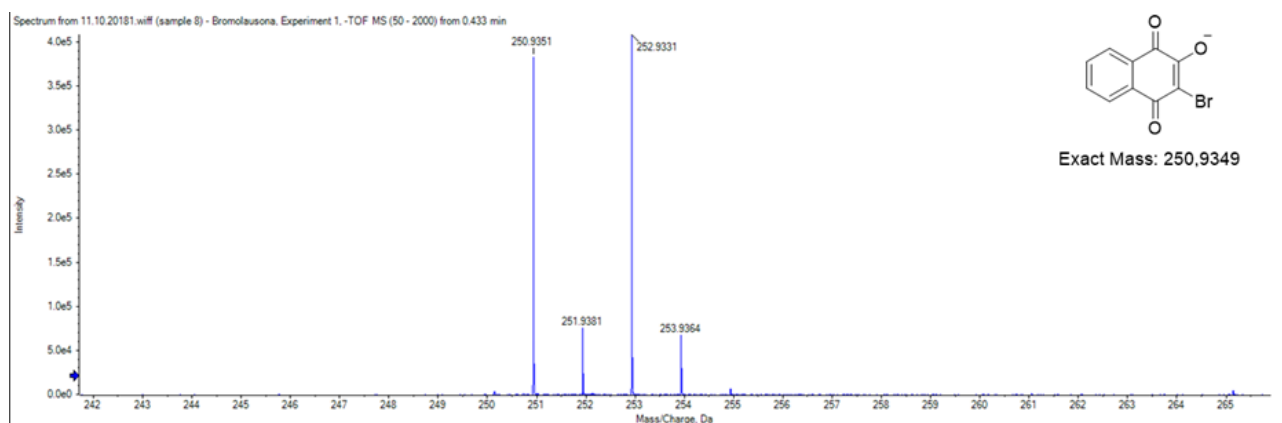
Espectro 6: (HSQC, 600 MHz, $CDCl_3$) – Piranaftoquinona **198**.



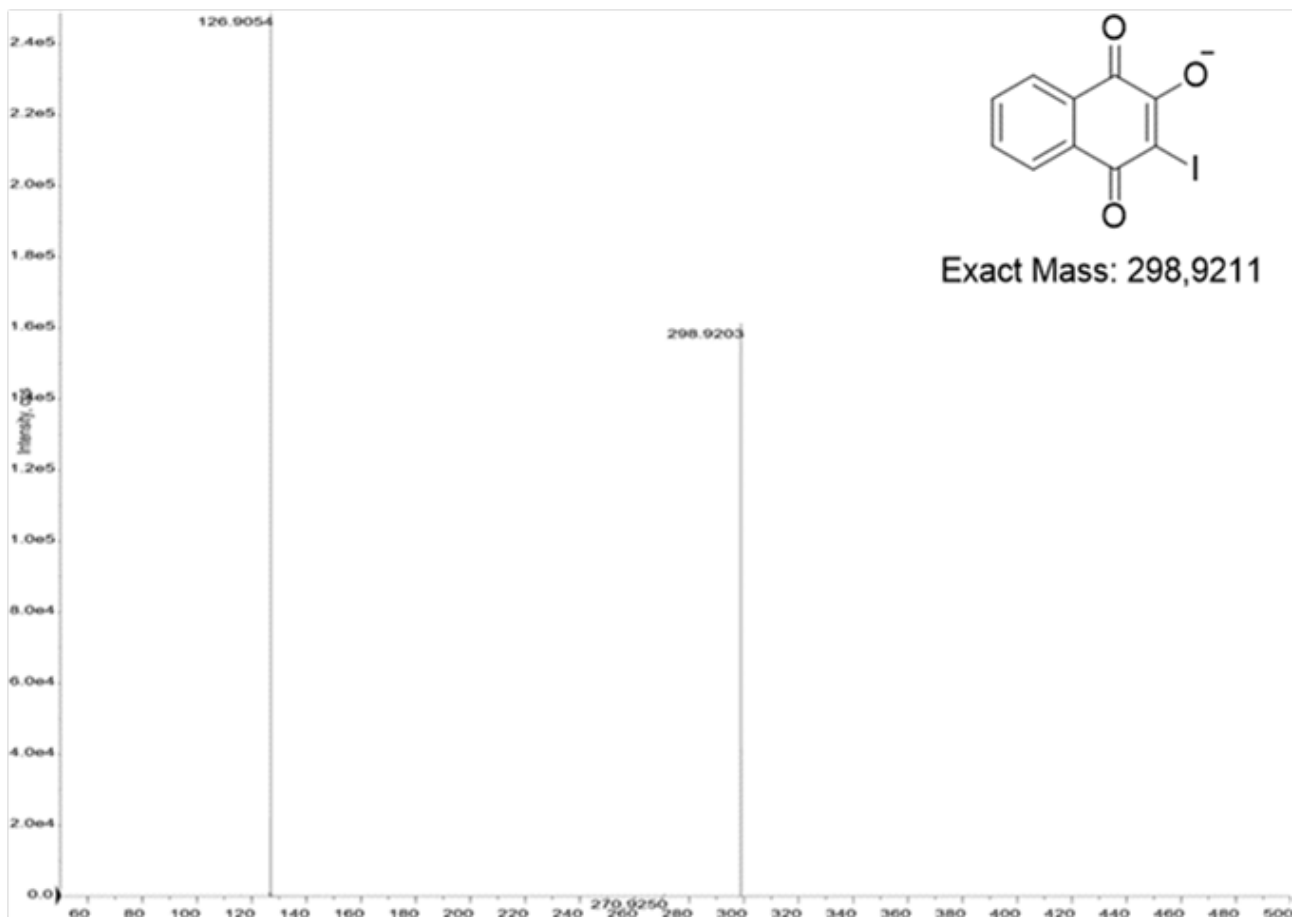
Espectro 7: (COSY, 600 MHz, $CDCl_3$) – Piranoftoquinona **198**.



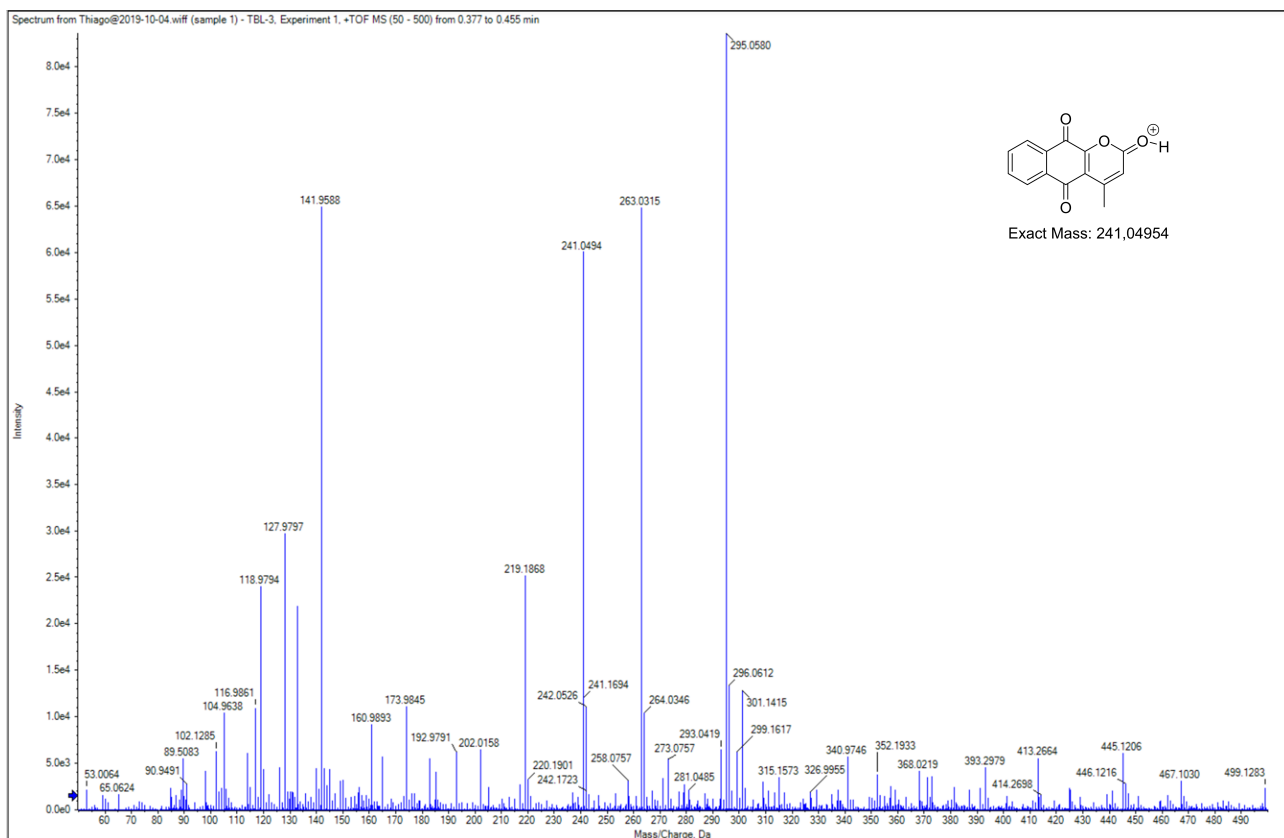
Espectro 8: (RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Lactona **239** e Lactama **240**.



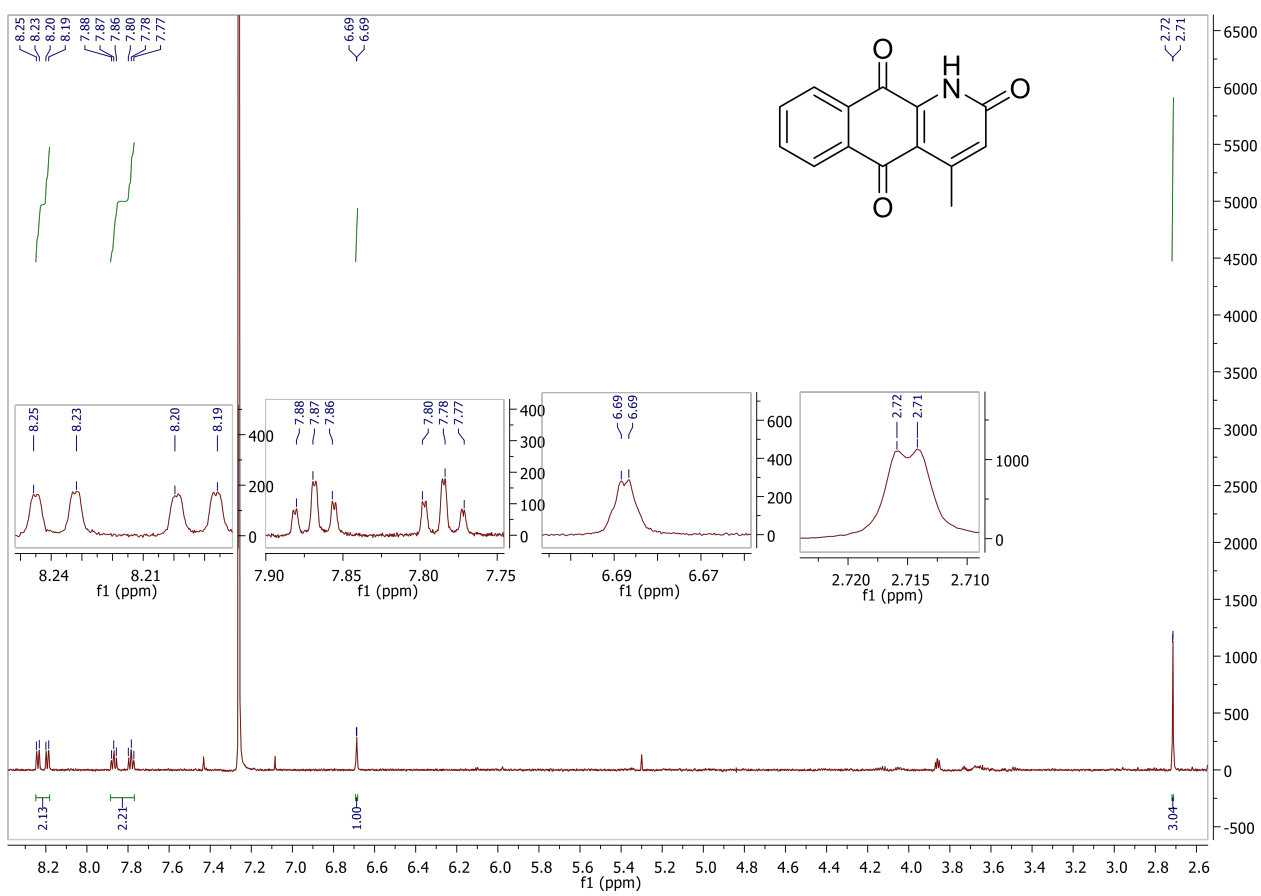
Espectro 9: Espectro de massas da bromolausona **219**.



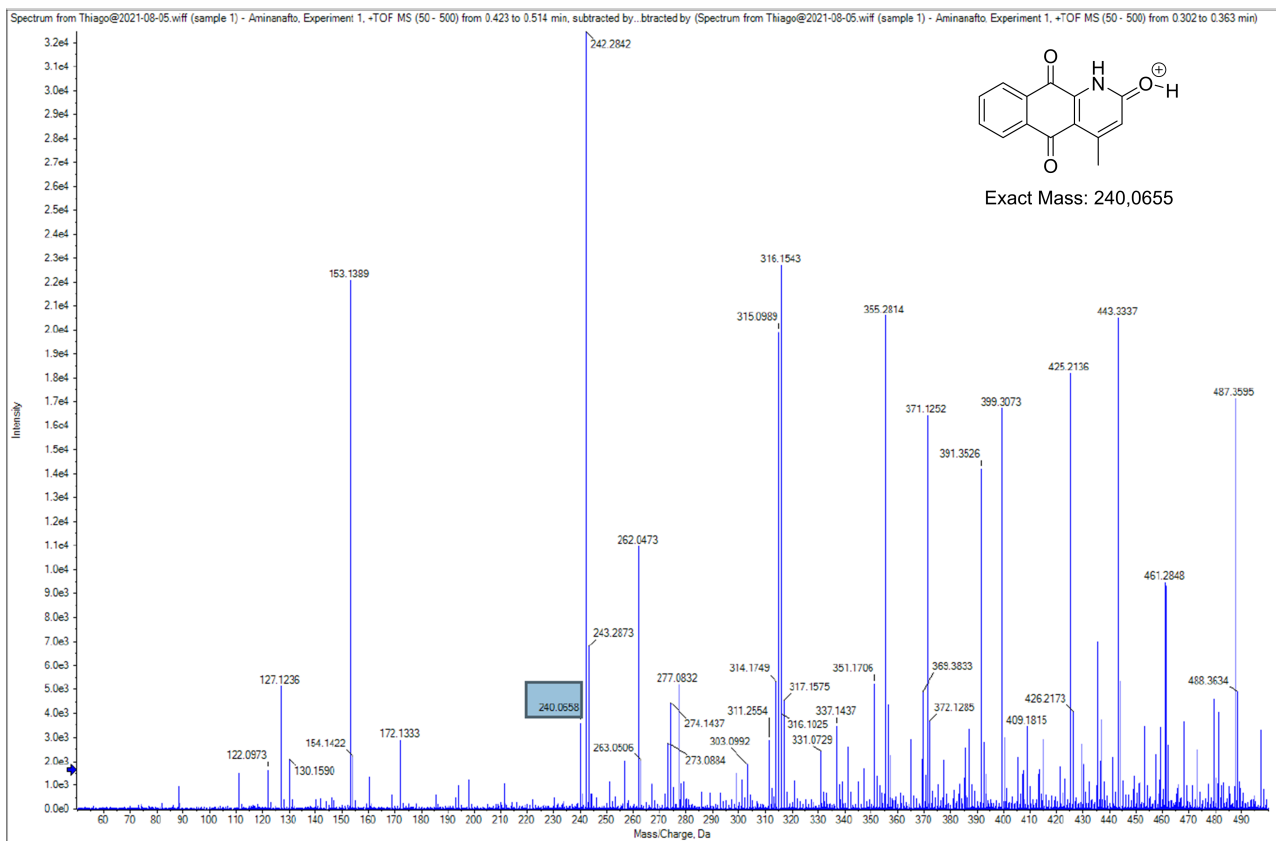
Espectro 10: Espectro de massas da iodolausona **206**.



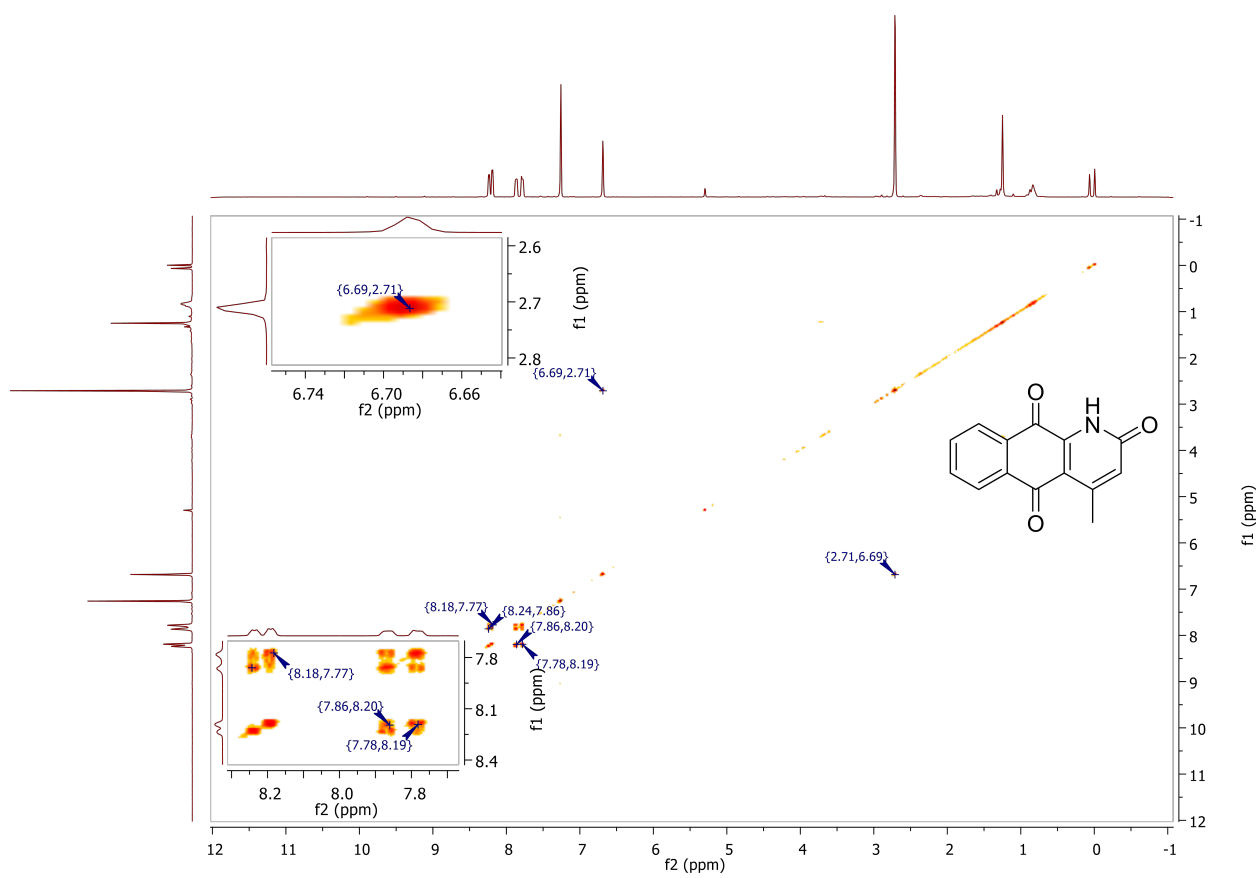
Espectro 11: Espectro de massas da piranonaftoquinona **198**.



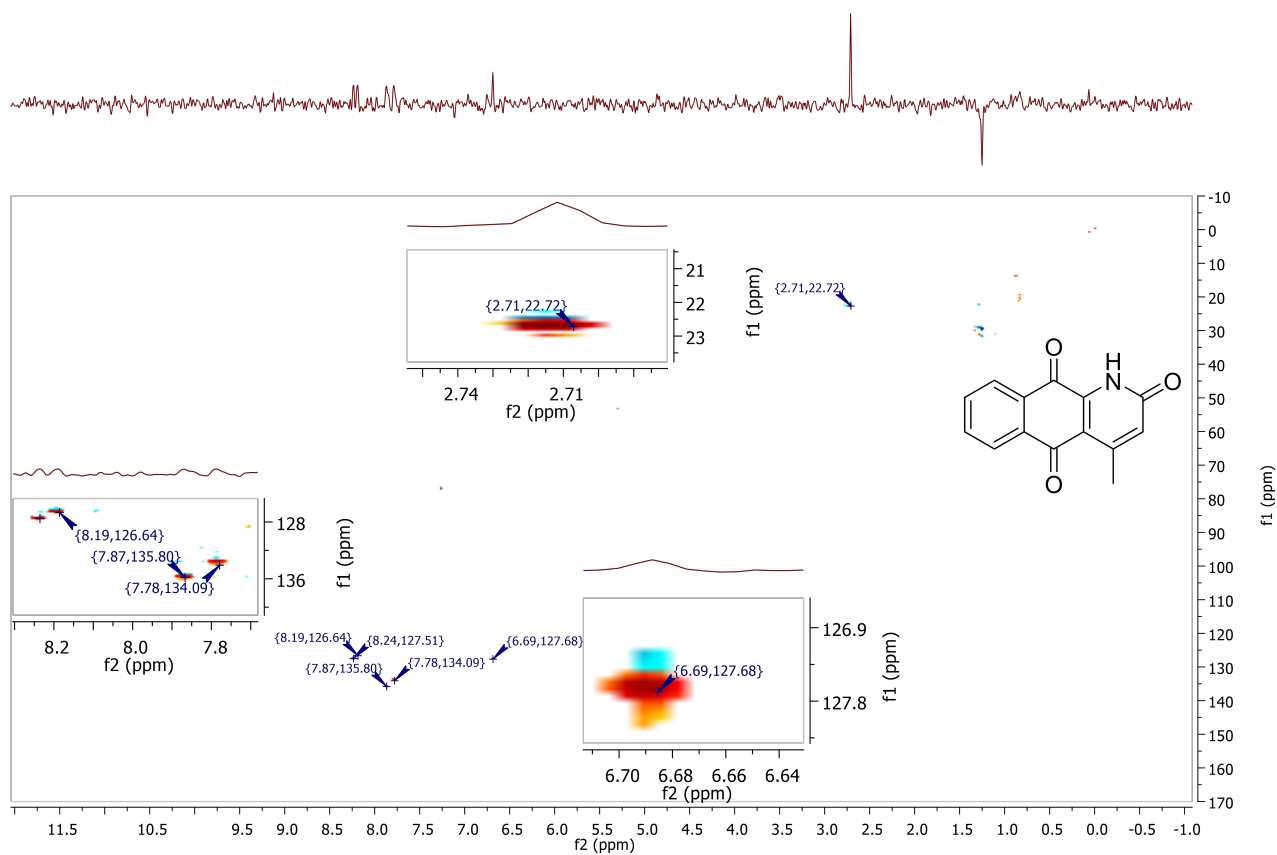
Espectro 12: (RMN de 1H , 600 MHz, $CDCl_3$) – Marcanina A.



Espectro 13: Espectro de massas da Marcanina A.



Espectro 14: (COSY, 600 MHz, $CDCl_3$) – Marcanina A **26**.



Espectro 15: (HSQC, 600 MHz, CDCl_3) – Marcanina A **26**.

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

04 01 2022
Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Assinatura do/a discente: Thiago Bezerra Lima

Programa: PPGQ

Nome completo: Thiago Bezerra Lima

Título do Trabalho: Síntese da Macromolécula A e de

Derivados de Piranoftoquinonas via Reações de Heck - Lactonização

Nível: Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Talita de Almeida Fernandes Correia