

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQ

**REAÇÕES DE CICLO-OXIDAÇÃO DE
DERIVADOS NITROGENADOS DO LAPACHOL-
AMINAÇÃO ALÍLICA UTILIZANDO
COMPLEXOS DE PALÁDIO (II) CATALÍTICO**

JOSÉ ADONIAS ALVES DE FRANÇA

Recife, 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQ

**REAÇÕES DE CICLO-OXIDAÇÃO DE DERIVADOS NITROGENADOS DO
LAPACHOL –
AMINAÇÃO ALÍLICA UTILIZANDO COMPLEXOS DE PALÁDIO (II) CATALÍTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, em cumprimento às exigências para a obtenção do Título de Mestre em Química.

JOSÉ ADONIAS ALVES DE FRANÇA

ORIENTADOR:

Prof^o Dr. Celso de Amorim Câmara

Recife, 2010

JOSÉ ADONIAS ALVES DE FRANÇA

**REAÇÕES DE CICLO-OXIDAÇÃO DE DERIVADOS NITROGENADOS DO
LAPACHOL –
AMINAÇÃO ALÍLICA UTILIZANDO COMPLEXOS DE PALÁDIO (II) CATALÍTICO**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM:

____/____/____

Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara (DQ-UFRPE)

Prof. Dr. Bogdan Doboszewski (DQ-UFRPE)

Prof. Dr. Luis Cesar Rodrigues (LTF-UFPB)

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento Oliveira (DQ-UFRPE)

DEDICATÓRIA

Ao amor da minha vida Meire Falcão
e a toda minha família.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Elizabete Alves dos Santos, que sem seu apoio seria muito difícil essa minha estrada na vida científica. Ao meu padrasto Rivaldo Paulino, pela sua grande amizade e ajuda nos conselhos de amigo. Aos meus irmãos, amigões, que sempre estão presente quando preciso. Ao meu tio Aníbal, meu professor de kickboxing, que me dá o maior apoio para que siga meu destino, seja aqui ou no exterior. Ao meu sogro, Sr. José Bezerra (*in memoriam*), por me ceder utensílios necessários para realizar alguns experimentos. A minha sogra Sr^a. Iracema, sempre amiga. Ao meu amigão Dilmo Marques e a Patricia Ferreira, pela sincera amizade em todos estes anos. Ao meu amigo e quase irmão Cândido Manuel, a enciclopédia humana, o qual já considero um grande mestre em química. Ao meu amigo Gilson Bezerra, que mesmo conhecendo-o por pouco tempo, logo tornamo-nos amigos e discutimos muitos assuntos de química. Ao amigão Edmilson Clarindo, sempre dando apoio e ajuda nas horas que necessitei. Ao amigo Litivack, professor temporário de jiu-jitsu, e companheiro de estrada acadêmica. Ao amigo Thiago Selva, sempre dando a maior força nos problemas computacionais. Ao amigo Rômulo, sempre simpático. Aos amigos do laboratório Augusto, Rogério, Patrícia, Thamiris, Wilson. Aos técnicos das centrais analíticas Vicente (UFPB) e a Ricardo (UFPE) pelos espectros de RMN e IV. Aos professores da UFF Vitor Ferreira e Fernando de Carvalho e a aluna do mestrado Priscila, pelos espectros de ^1H e ^{13}C . Aos professores, Bogdan Doboszewski, sempre arruma um tempo para tirar uma dúvida; Ronaldo Nascimento, Roberto Antunes, Cláudio Câmara (o fã do cafezinho); e ao professor Celso de Amorim (Grande figura), orientando-me desde a minha iniciação científica, um agradecimento em especial, espero algum dia almejar seu nível de conhecimento. E o meu agradecimento maior vai para a garota que sempre está do meu lado. Meire Falcão, o meu anjo da guarda e minha noiva.

EPÍGRAFE

“Não há grandeza quando não há simplicidade.”

Conde Leon Nikolaievitch Tolstoi

RESUMO

No decorrer dos estudos com núcleos 1,4-naftoquinonas, explorou-se uma metodologia para síntese de anel nitrogenado baseado em reações de oxidação alílica catalisada por paládio. Foi possível a obtenção de alguns compostos inéditos na literatura durante estes estudos, e a reação de obtenção do nor-lapachol através da condensação da lausona com isobutiraldeído foi significativamente melhorada. Desenvolveu-se uma nova metodologia para a formação de moléculas diméricas da naftoquinona, sendo 4 inéditas. Os compostos foram testados frente à enzima topoisomerase humana II e em testes de toxicidade utilizando *Artemia salina*.

ABSTRACT

In the course of 1,4-naphthoquinone nucleus studies, was performed the palladium catalyzed allylic oxidation procedure to obtain a heterocyclic ring containing nitrogen. Some new compounds were found during the course of these studies, including an improvement in the nor-lapachol condensation reaction between lausone and isobutyraldehyde. A new methodology was also developed to obtain naphthoquinone dimers, with the synthesis of four new entities. The compounds were tested as inhibitors on human topoisomerase II enzyme and in *Artemia salina* toxicity tests.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CCDP	Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CI ₅₀	Concentração Inibitória em 50 % de atividade
CIM	Concentração Inibitória Mínima
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido hexa-deuterado
dsDNA	<i>Double-strained DNA</i> (DNA de Cadeia Dupla)
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
m	Multiplete
MHz	Megahertz
NBS	N-bromossuccinimida
ppm	Partes por milhão
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
s	Simpleto
t	Triplete
TB	Tuberculose

δ

Deslocamento químico (em ppm)

 $\nu_{\text{máx}}$

Frequência de absorção máxima

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Derivados nitrogenados do lapachol	1
Esquema 2: Confirmação da estrutura da quinolina.....	3
Esquema 3: Método clássico de obtenção de quinolinas.....	4
Esquema 4: Formação de quinolinas substituídas	4
Esquema 5: Análise retróssintética	5
Esquema 6: Estratégia de síntese.....	10
Esquema 7: Proposta sintética.....	11
Esquema 8: Formação do éster vinílico.....	12
Esquema 9: Rota alternativa.....	12
Esquema 10: Possíveis produtos da oxidação alílica do composto 4a	13
Esquema 11: Nucleofilicidade do grupo amina	14
Esquema 12: Substituição S _N 2'	14
Esquema 13: Estratégia de ciclização utilizando álcool alílico	15
Esquema 14: Acetoxilação alílica do composto 4a.....	16
Esquema 15: Reação de síntese do nor-lapachol partindo do lapachol.....	19
Esquema 16: Proposta (Lee, 1995) mecanística para a formação do nor-lapachol..	20
Esquema 17: Síntese do nor-lapachol pela condensação ácida.....	20
Esquema 18: Síntese do nor-lapachol utilizando β-alanina.....	21
Esquema 19: Formação do éster vinílico de cinco membros.....	22
Esquema 20: Proposta mecanística para a formação de 20	23
Esquema 21: Preparação dos compostos nitrogenados	26
Esquema 22: Proposta mecanística de metoxilação com (CH ₃) ₂ SO ₄	27
Esquema 23: Reação de tosilação do nor-lapachol	28
Esquema 24: Obtenção da α-xiloidona	30
Esquema 25: Ciclo catalítico proposto para a formação da α-xiloidona 22	32

Esquema 26: acetoxilação do nor-lapachol.....	32
Esquema 27: Ciclização da cadeia lateral do iso-nor-lapachol	33
Esquema 28: Mecanismo proposto de ciclização de α	33
Esquema 29: Mecanismo proposto de formação do isômero β	35
Esquema 30: Reação de formação de 27	38
Esquema 31: Mecanismo proposto para formação de 27	39
Esquema 32: Mecanismo proposto de dimerização.....	51
Esquema 33: Condensação com isobutiraldeído.....	54
Esquema 34: Condensação com <i>n</i> -butiraldeído.....	56
Esquema 35: Condensação com <i>n</i> -hexanaldeído.....	58
Esquema 36: Condensação com benzaldeído.....	60
Esquema 37: Condensação com aldeído anísico	59
Esquema 38: Condensação com formaldeído	61
Esquema 39: Condensação com 4-nitro-benzaldeído.....	63
Esquema 40: Condensação com 4-hidroxi-benzaldeído	65
Esquema 41: Condensação com 4-flúor-benzaldeído.....	67
Esquema 42: Condensação com 2-etil-butiraldeído.....	69
Esquema 43: Condensação com acetaldeído.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Análogos da cleistofolina 1	2
Figura 2: Proposta de reação catalisada por paládio	2
Figura 3: Esquema geral de formação de compostos p-alílicos de paládio	3
Figura 4: Estrutura da cleistofolina	6
Figura 5: Derivados naftoquinônicos promissores frente as topoisomerases I e II- α	8
Figura 6: Amino derivados que apresentaram atividade frente a topoisomerase II- α	8
Figura 7: Naftoquinona que mostrou atividade frente a <i>L. amazonensis</i> .	9
Figura 8: Conjugação do grupo amina	14
Figura 9: Produto de monometilação	27
Figura 10: Análise cristalográfica do <i>N</i> -metil-amino-norlapachol	28
Figura 11: Reação de condensação de Kopanski	49
Figura 12: Condensação da lausona com isobutiraldeído	49
Figura 13: Projeção de Newman de 29i	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados espectroscópicos de 20	24
Tabela 2: Dados espectroscópicos de 11	25
Tabela 3: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 21 (CDCl_3 , 200 MHz)	29
Tabela 4: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 22 (CDCl_3 , 200 MHz)	31
Tabela 5: Dados espectroscópicos de 25	35
Tabela 6: Dados espectroscópicos de 26	37
Tabela 7: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 27 em (CDCl_3 , 500 MHz)	39
Tabela 8: Análise elementar (teórica/encontrada)	40
Tabela 9: Relação da série homóloga	50
Tabela 10: Condições e rendimentos das reações de formação dos dímeros	52
Tabela 11: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29 em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	54
Tabela 12: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29a em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	56
Tabela 13: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29b em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	58
Tabela 14: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29c em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	60
Tabela 15: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29d em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	62
Tabela 16: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29e em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	64
Tabela 17: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29f em DMSO_{d6} (δ =ppm, 500 MHz)	66
Tabela 18: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29g em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	68
Tabela 19: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29h em DMSO_{d6} (δ =ppm, 500 MHz)	70
Tabela 20: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29i em DMSO_{d6} (δ =ppm, 500 MHz)	72
Tabela 21: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de 29j em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)	74
Tabela 22: Análise elementar dos dímeros	75

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro e RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 17	89
Espectro 2: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 17	90
Espectro 3: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 17	91
Espectro 4: Espectro de RMN ^1H em expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 17	92
Espectro 5: Espectro no IV de 4 (KBr , cm^{-1})	93
Espectro 6: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 20	94
Espectro 7: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 20	95
Espectro 8: Espectro de RMN ^1H em expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 20	96
Espectro 9: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 20	97
Espectro 10: Espectro no IV de 20 (KBr , cm^{-1})	98
Espectro 11: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 11	99
Espectro 12: Espectro no IV de 4b (KBr , cm^{-1})	100
Espectro 13: Espectro no IV de 21 (KBr , cm^{-1})	101
Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 21	102
Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 21	103
Espectro 16: Espectro no IV de 22 (KBr , cm^{-1})	104
Espectro 17: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 22	105
Espectro 18: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 22	106

Espectro 19: Espectro no IV de 25 (KBr, cm^{-1})	107
Espectro 20: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 25	108
Espectro 21: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 25	109
Espectro 22: Espectro de RMN ^1H expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 25	110
Espectro 23: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 25	111
Espectro 24: Espectro no IV de 26 (KBr, cm^{-1})	112
Espectro 25: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 26	113
Espectro 26: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 26	114
Espectro 27: Espectro de RMN ^1H expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 26	115
Espectro 28: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) de 26	116
Espectro 29: Espectro no IV de 27 (KBr, cm^{-1})	117
Espectro 30: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de 27	118
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de 27	119
Espectro 32: Espectro no IV de 29 (KBr, cm^{-1})	120
Espectro 33: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO }d_6$, 300 MHz) de 29	121
Espectro 34: Espectro de RMN ^1H expansão alifática (δ , $\text{DMSO }d_6$, 300 MHz) de 29	122
Espectro 35: Espectro de RMN ^1H expansão aromática (δ , $\text{DMSO }d_6$, 300 MHz) de 29	123
Espectro 36: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , $\text{DMSO }d_6$, 75 MHz) de 29	124

Espectro 37: Espectro no IV de 29a (KBr, cm^{-1})	125
Espectro 38: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29a	126
Espectro 39: Espectro ^1H de expansão alifática (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29a	127
Espectro 40: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29a	128
Espectro 41: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29b	139
Espectro 42: Espectro ^1H de expansão alifática (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29b	130
Espectro 43: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29b	131
Espectro 44: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO_{d6} , 75 MHz) de 29b	132
Espectro 45: Espectro no IV de 29b (KBr, cm^{-1})	133
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29c	134
Espectro 47: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29c	135
Espectro 48: Espectro no IV de 29c (KBr, cm^{-1})	136
Espectro 49: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO_{d6} , 75 MHz) de 29c	137
Espectro 50: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29d	138
Espectro 51: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29d	139
Espectro 52: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO_{d6} , 75 MHz) de 29d	140
Espectro 53: Espectro no IV de 29d (KBr, cm^{-1})	141
Espectro 54: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO_{d6} , 300 MHz) de 29e	142

Espectro 55: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO d_6 , 75 MHz) de 29e	143
Espectro 56: Espectro no IV de 29e (KBr, cm^{-1})	144
Espectro 57: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO d_6 , 75 MHz) de 29f	145
Espectro 58: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO d_6 , 500 MHz) de 29f	146
Espectro 59: Espectro no IV de 29f (KBr, cm^{-1})	147
Espectro 60: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO d_6 , 75 MHz) de 29g	148
Espectro 61: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO d_6 , 300 MHz) de 29g	149
Espectro 62: Espectro ^1H em expansão aromática (δ , DMSO d_6 , 300 MHz) de 29g	150
Espectro 63: Espectro no IV de 29g (KBr, cm^{-1})	151
Espectro 64: Espectro no IV de 29h (KBr, cm^{-1})	152
Espectro 65: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO d_6 , 125 MHz) de 29h	153
Espectro 66: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO d_6 , 500 MHz) de 29h	154
Espectro 67: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO d_6 , 500 MHz) de 29i	155
Espectro 68: Espectro ^1H em expansão alifática (δ , DMSO d_6 , 500 MHz) de 29i	156
Espectro 69: Espectro ^1H em expansão aromática (δ , DMSO d_6 , 500 MHz) de 29i	157
Espectro 70: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO d_6 , 75 MHz) de 29i	158
Espectro 71: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO d_6 , 300 MHz) de 29j	159
Espectro 72: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO d_6 , 75 MHz) de 29j	160

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	ix
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE ESPECTROS	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Quinonas e sua importância	1
1.2. Compostos de paládio amplamente utilizados em síntese orgânica	2
1.3. Quinolinas e a similaridade sintética.....	3
1.4. Naftoquinonas e a tuberculose.	6
1.5. Naftoquinonas e a topoisomerase	7
1.6. Naftoquinonas e a leishmaniose.....	9
2.1. Metodologia	11
2.2. Material e equipamentos	17
CAPITULO 1	18
REAÇÕES DE OXIDAÇÃO ALÍLICA UTILIZANDO PALÁDIO COMO CATALISADOR.....	18
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
3.1. Síntese do nor-lapachol pela metodologia de oxidação de Hooker.....	19
3.2. Síntese do nor-lapachol pela condensação em ácido clorídrico e ácido acético	20
3.3. Síntese do nor-lapachol pela metodologia modificada de Kopanski (Kopanski, 1987)	21
3.4. Reação de preparação do éster vinílico	22

3.5. Preparação das naftoquinonas com funcionalidade amina	26
3.6. Tosilação do nor-lapachol	28
3.7. Reação de formação da α -xiloidona.....	30
3.8. Acetoxilação do nor-lapachol pela metodologia de Heck (Heck, 1985)	32
3.9. Acetoxilação do nor-isolapachol pela metodologia de Hansson (Hansson, 1990).....	33
3.10. Acetoxilação de Hansson para o amino-nor-lapachol (Hansson, 1990)....	37
Como se pode observar, apenas os compostos 4b e 20 foram caracterizados por esta técnica.....	39
4. EXPERIMENTAL	40
5.1. Síntese do nor-lapachol pela metodologia de oxidação de Hooker (Hooker, 1936).....	40
5.2. Síntese do nor-lapachol pela metodologia modificada de Kopanski (Kopanski, 1987)	41
5.3. Síntese do nor-lapachol pela condensação com ácido clorídrico	42
5.5. Tosilação do nor-lapachol.....	43
5.6. Síntese do amino nor-lapachol	43
5.7. Síntese da α -xiloidona 22	44
5.8. Acetoxilação de Hansson para o nor-isolapachol	45
5.9. Acetoxilação de Hansson para o amino-nor-lapachol.....	46
CAPÍTULO 2	47
SÍNTESE DOS DÍMEROS	47
6. Síntese dos dímeros.....	48
6.1. Síntese de 29: 2,2'-(2-methipropilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona] ..	53
A observação da tabela 11 permite afirmar que os deslocamentos dos carbonos correspondem à 13 tipos diferentes de carbonos, porém a molécula, no todo, apresenta 24 carbonos. Devido à simetria da molécula, há uma sobreposição dos sinais e o que pode-se observar é que os deslocamentos de 11 carbonos	

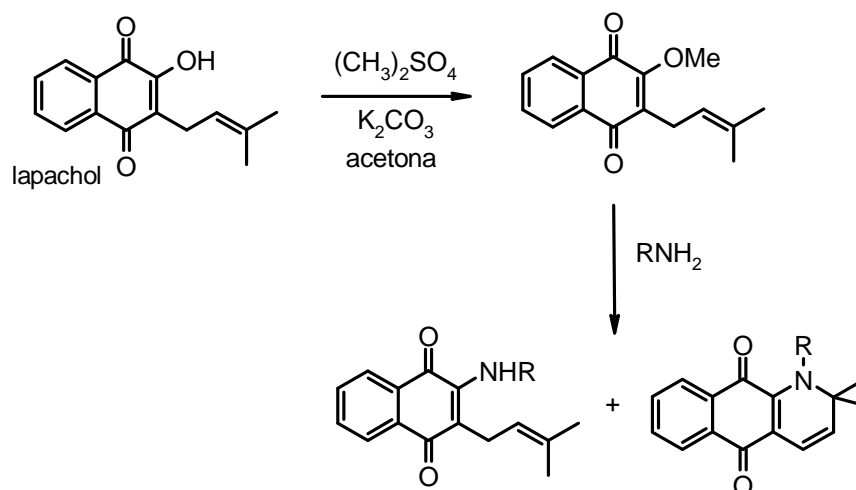
ficaram suprimidos. Os deslocamentos dos carbonos alifáticos 11, 12 e 13 aparecem em campo alto, evidenciando que não se trata do alceno, que também se forma nesta reação.....	54
6.2. Síntese de 29a: 2,2'-(2-butilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	55
6.3. Síntese de 29b: 2,2'-(hexilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	57
6.4. Síntese de 29c: 2,2'-(fenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	59
6.5. Síntese de 29d: 2,2'-(para-metoxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	61
6.6. Síntese de 29e: 2,2'-(metileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	63
6.7. Síntese de 29f: 2,2'-(para-nitrofenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	65
6.8. Síntese de 29g: 2,2'-(para-hidroxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	67
6.9. Síntese de 29h: 2,2'-(para-fluorfenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	69
6.10. Síntese de 29i: 2,2'-(2-etilbutilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	71
6.11. Síntese de 29j: 2,2'-(etilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	73
7. CONCLUSÃO	76
8. EXPERIMENTAL.....	77
9. Síntese de 29: 2,2'-(2-metilpropilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	77
9.1. Síntese de 29a: 2,2'-(2-butilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	78
9.2. Síntese de 29b: 2,2'-(hexilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	78
9.3. Síntese de 29c: 2,2'-(fenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	79
9.4. Síntese de 29d: 2,2'-(para-metoxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	80
9.5. Síntese de 29e: 2,2'-(metileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	81
9.6. Síntese de 29f: 2,2'-(para-nitrofenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	82

9.7. Síntese de 29g: 2,2'-(para-hidroxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	83
9.8. Síntese de 29h: 2,2'-(para-fluorfenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona].....	83
9.9. Síntese de 29i: 2,2'-(2-etilbutilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]	84
9.10. Síntese de 29j: 2,2'-(etilideno)bis[3-hidroxi--1,4-naftalenodiona]	85
10. Testes Biológicos	86
10.1. Testes Com A Enzima Topoisomerase Humana II	86
10.2. Testes de toxicidade frente à <i>Artemia salina</i> Leach.....	87
11. ESPECTROS	88
12. REFERENCIAS.....	161
13. ANEXOS	Error! Bookmark not defined.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Quinonas e sua importância

Uma gama de hidroxinaftoquinonas e seus derivados possuem atividade moluscicida (Lima, 2002), antibactericida (Riffel, 2002), tripanosomicida (Tonholo, 1998). Já é muito conhecido que o núcleo quinona possui grande potencial para agir como antimicobacteriano (McKinney, 2000). De um modo geral, as quinonas naturais mais representativas são de vital importância para vegetais superiores, fungos, líquens, bactérias, algas, equinodermos, vírus e alguns artrópodes. A distribuição dessas substâncias nos variados organismos implica, possivelmente, em funções biológicas múltiplas, agindo em seus diversos ciclos bioquímicos (Thomson, 1971). Em recentes publicações, a molécula do lapachol teve seu estudo químico ampliado com novas reações na cadeia prenilica utilizada como nucleófila, resultando em anéis heterociclos nitrogenados inéditos na literatura, bem como derivados nitrogenados de cadeia aberta, de acordo com o Esquema 1 (Camara *et al*, 2001).



Esquema 1: Derivados nitrogenados do lapachol

Já são conhecidas na literatura rotas sintéticas para se chegar aos derivados metil-substituídos nas posições 2 e 3, da direita para a esquerda, como mostra a Figura 1, (Behforouz, 1997) (Catti, 2008) de um alcalóide (**1**) que foi, na década de

1970, testado como possível coadjuvante no tratamento da tuberculose (Vaitiligam, 2004) (Xu, 2004).

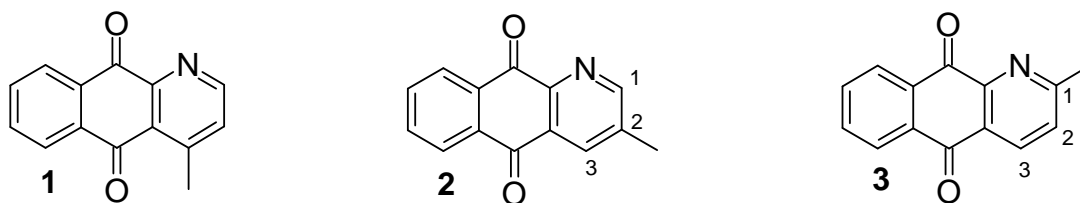


Figura 1: Cleistofolina 1 e seus análogos

Nosso grupo de pesquisa possui trabalhos publicados de substâncias naftoquinônicas amino-ciclizadas com atividade moluscicida frente ao caramujo *Biomphalaria glabrata*, vetor de transmissão da esquistossomose, e com testes de citotoxicidade frente à *Artemia salina* Leach (Barbosa, 2005). Para efetuar-se a ligação entre o nitrogênio e o carbono da posição alílica é que foi realizado o processo de catálise com paládio, pois a ativação seletiva da ligação CH que será na posição alílica, marcada próxima ao grupo R na figura 2, é favorecida pela catálise com os metais de transição (Wu, 2009) como pode ser visto pela Figura 2.

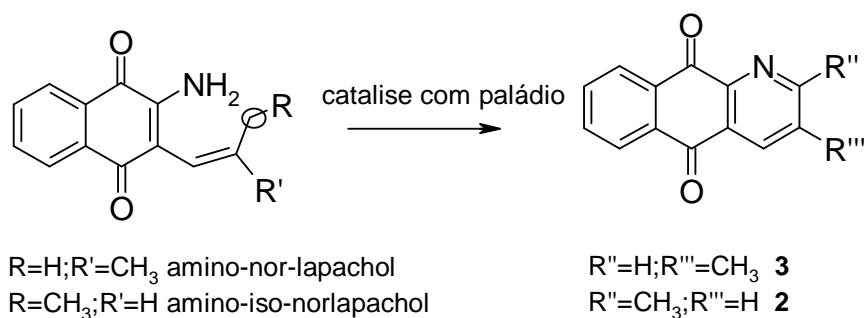


Figura 2: Proposta de reação catalisada por paládio

1.2. Compostos de paládio amplamente utilizados em síntese orgânica

Em síntese orgânica, dois tipos de compostos de paládio são muito utilizados, os compostos de paládio (II) e os complexos de paládio (0) (Tsuji, 1995). Os que possuem o paládio com valência (II) são comercializados como $PdCl_2$ e $Pd(OAc)_2$. O cloreto de paládio é estável, mas possui baixa solubilidade em solventes orgânicos e em água, ele é solúvel em HCl diluído e se torna solúvel em solventes orgânicos

pela formação de complexos com diversos ligantes (Tsuji, 1995). O acetato de paládio é comercialmente disponível, e é solúvel em solventes orgânicos, e pode ser obtido dissolvendo-se paládio metálico em ácido acético contendo ácido nítrico.

Já é muito conhecido na literatura que funcionalizações alílicas podem ser realizadas via catálise com compostos de paládio. A acetoxilação é uma proposta de ativação da posição alílica, já que se houver um abandono do grupo de saída, ocasiona a formação de um complexo com o paládio e favorece a entrada de um nucleófilo. (Larock, 1991), como pode ser visto na figura 3:

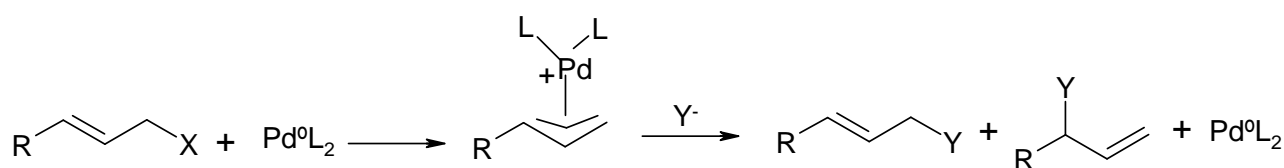
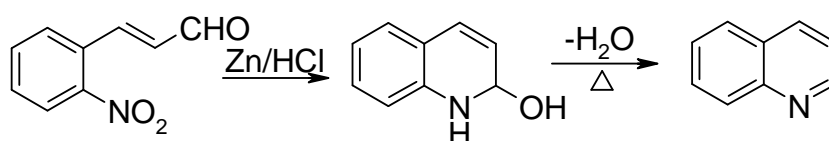


Figura 3: Esquema geral de formação de complexos π -alílicos de paládio

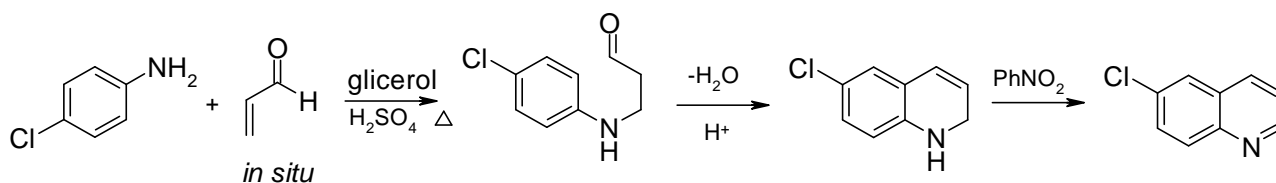
1.3. Quinolinas e a similaridade sintética

Um grande número de substâncias biologicamente ativas de fontes naturais e sintéticas estão no grupo das quinolinas e quinoleínas (Kolodina, 2007). Estudos mostram que compostos derivados das quinolinas são utilizados no tratamento do mal de Parkinson (Liu, 2006). A quinolina foi pela primeira vez isolada por Runge em 1834 a partir da destilação do alcatrão e foi denominada “Leukol”. Foi também obtida em 1842 por Gerhardt por destilação da cinchonina e quinina com álcali, então denominado “Chinoleína” (Jones, 1977). Dewar em 1871 sugeriu que a quinolina tinha alguma relação com a piridina, assim como o naftaleno tem com o benzeno. A estrutura foi confirmada pela síntese a partir do 2-nitrocinnamaldeído, conforme Esquema 2.



Esquema 2: Confirmação da estrutura da quinolina

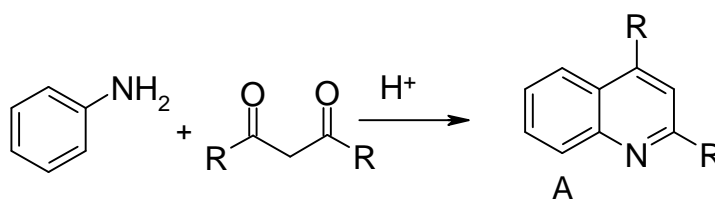
O procedimento geral pelo qual uma amina aromática é condensada com um composto α,β -insaturado ou seu precursor, na presença de um agente oxidante, representa o método clássico para a obtenção de quinolinas. Esta metodologia é conhecida como síntese de Skraup (Ghera, 1981) e está representada no Esquema 3.



Esquema 3: Método clássico de obtenção de quinolinas

Na síntese de Skraup, ocorre primeiramente a desidratação do glicerol à acroleína *in situ*. O ataque tipo Michael ocorre sob catálise ácida gerando após ciclização e desidratação a 1,2-dihidroquinolina. O nitrobenzeno atua como agente oxidante fazendo a retirada dos dois hidrogênios via reação radicalar, restabelecendo a aromatização do sistema.

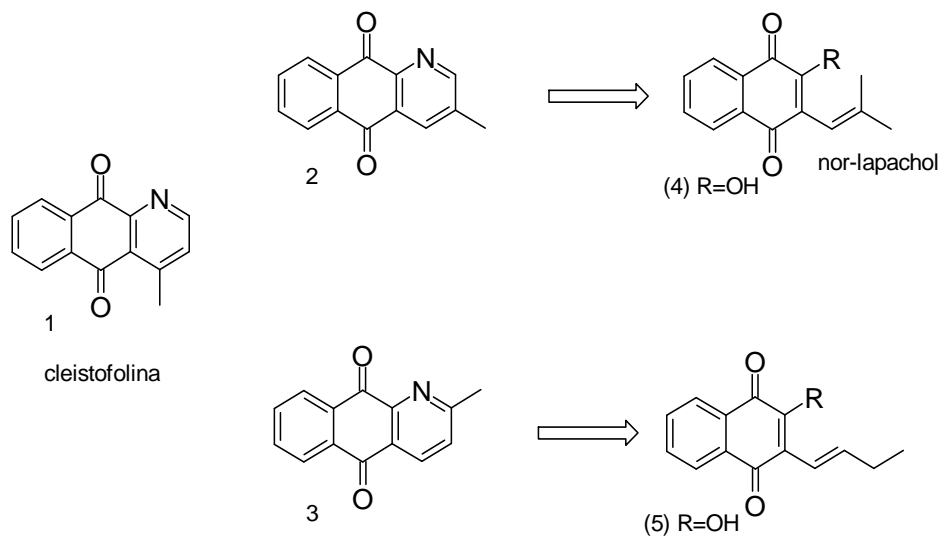
Anilinas reagem com 1,3-dicetonas, bem como acetilcetonas na presença de ácidos (Síntese de Combes) gerando a enamionona, que por ciclização ácida leva a obtenção de quinolinas substituídas do tipo (A), Esquema 4 (Palmer, 1967).



Esquema 4: Formação de quinolinas substituídas

Observando que há uma imensa variedade de síntese de quinolinas, nosso grupo de pesquisa focou a síntese dos análogos da cleistofolina (**1**), 2-metil (**3**) e 3-metil (**2**), a partir de reações de oxidações alílicas de derivados naftoquinônicos como o nor-lapachol (**4**) e o nor-isolapachol (**5**), utilizando compostos de paládio

como catalisador. Em suma, a metodologia para ciclização de quinolinas pode ser estendida para a síntese dos análogos da naftoquinona, que é o foco principal deste trabalho, como pode ser evidenciado no Esquema 5.



Esquema 5: Análise retrossintética

1.4. Naftoquinonas e a tuberculose.

A tuberculose é uma doença de grande repercussão social e historicamente associada a precárias condições de saúde e higiene, particularmente em países em desenvolvimento, tendo como agente etiológico os microorganismos *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, entre outros. Atualmente, estima-se em dois bilhões os indivíduos infectados em todo o mundo (Sriram, 2004). A tuberculose (TB) é uma infecção bacteriana séria e é estimado que um terço da população do mundo seja infectado com *Mycobacterium spp* (Smieja, 2009). A tuberculose bovina devido a *M. bovis* é a maior causa de tuberculose gastrointestinal em países em desenvolvimento e é causada pelo uso do leite bovino não pasteurizado (Bonsu, 2000). Cerca de 9 milhões de pessoas desenvolvem tuberculose pulmonar, resultando em 3 milhões de mortes anuais devido à doença (McKinney, 2000). As drogas que na década de 1970 revolucionaram o tratamento da tuberculose tiveram na década seguinte sua utilidade bastante diminuída face ao aparecimento de resistência múltipla. Este fato gerou uma enorme busca por novas drogas capazes de fazer frente a esta doença mortal, pois não há seletividade de indivíduos (Vaitiligam, 2004) (Xu, 2004). Entre estas novas drogas, muitos compostos de origem vegetal foram testados, entre eles, a cleistofolina (**1**) (Peterson, 1992). A cleistofolina (**1**) Esquema 5 é uma aza-antraquinona, ou 4-metilbenzo[g]quinolina-5,10-diona, e foi inicialmente isolada como produto natural em diversas espécies da família Annonaceae (Waterman, 1985), e entre suas atividades biológicas descritas destacam-se: antifúngica (Hsieh, 2001), citotóxica contra hepatocarcinoma (Hsieh, 2001) e antimicobacteriana (Peterson, 1992). As quinonas, incluindo naftoquinonas e o lapachol, mostraram-se ativas como antimicobacterianos (Tran, 2004). Neste trabalho evidencia-se que para esta atividade em especial as 1,4-quinonas (alfa-quinonas) mostraram-se, em geral, mais ativas que as beta-quinonas isoméricas (1,2-quinonas). Para tanto, nosso trabalho baseia-se na procura de uma metodologia que seja eficaz para síntese dos derivados nitrogenados cíclicos análogos à cleistofolina (**1**).

1.5. Naftoquinonas e a topoisomerase

O superespiralamento do DNA é um processo precisamente regulado que influencia muitos aspectos do metabolismo do DNA. Toda célula possui enzimas cuja função é sub enrolar e/ou relaxar o DNA. Enzimas que aumentam ou diminuem o grau de sub enrolamento do DNA são chamadas de topoisomerases, e a propriedade do DNA que elas afetam é o número de ligação (Lk) (Nelson, 2002). Essas enzimas desempenham um papel importante em processos como a replicação e o compactação do DNA. Há duas classes de topoisomerases. As do tipo I agem pela quebra transitória de uma das fitas do DNA. As topoisomerases do tipo II quebram ambas as fitas do DNA (Nelson, 2002). As topoisomerases de DNA catalisam alterações topológicas no DNA que são essenciais para a progressão do ciclo celular normal e, portanto, são alvos preferenciais para o desenvolvimento de drogas anticâncer e antimicrobianos, por exemplo, a ciprofloxacina® que combate os *Bacillus anthrax*. Drogas anti-topoisomerases podem ser divididas em duas classes principais: drogas anti-“complexos cliváveis” e inibidores catalíticos. As drogas anti-“complexos cliváveis” são muito eficazes como drogas anticancerígenas, mas são também potentes indutores de aberrações cromossômicas, podendo causar neoplasias malignas secundárias. Inibidores catalíticos são citotóxicos, mas não induzem aberrações cromossômicas. O conhecimento a respeito do mecanismo de ação de inibidores de topoisomerases é importante para determinar as melhores combinações anti-topoisomerases, com um reduzido risco de indução de neoplasias malignas secundárias (Loredana, 2000).

É notável que tanto a DNA-helicase como a topoisomerase desempenham suas funções sem causar alterações permanentes na estrutura química do DNA. A DNA-helicase apenas rompe as ligações de hidrogênio que mantêm as duas fitas de DNA unidas, sem o rompimento de qualquer ligação covalente (Watson, 2006). E, embora as topoisomerases quebrem uma ou mais ligações covalentes do DNA, cada ligação rompida é exatamente restaurada antes da liberação do DNA (Watson, 2006). Ao invés de alterar a estrutura química do DNA, a ação dessas enzimas resulta em uma molécula de DNA com conformação alterada. É importante ressaltar que essas alterações conformacionais são essenciais, entre outras atividades, para a duplicação das enormes moléculas de DNA de cadeia dupla (dsDNA), que

constituem a base dos cromossomos bacterianos procarióticos. Novos derivados do lapachol (**6**), nor-lapachol (**4**) e da lausona (**7**), foram sintetizados e ensaiados frente às topoisomerases I e II- α , e mostraram-se promissores os compostos (**8**, **8a** e **8b**) que apresentaram inibição da atividade catalítica da enzima II- α na dose de 2 μ M (Cunha, 2006) Figura 5. Logo, pode-se concluir que se combater a atividade da enzima topoisomerase, estaria também combatendo a proliferação dos vírus que as utilizam (Watson, 2006).

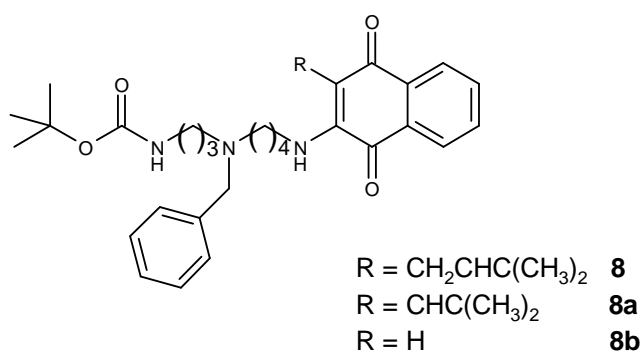


Figura 4: Derivados naftoquinônicos promissores frente às topoisomerases I e II- α

Há também trabalhos relacionados com aminonaftoquinonas e antraquinonas derivadas do lapachol (**6**) que apresentaram atividade frente a enzima topoisomerase II- α (Souza, 2007). Este trabalho mostrou que os compostos **9a-d** Figura 6, foram significativamente ativos na inibição da enzima em uma concentração de 200 μ M.

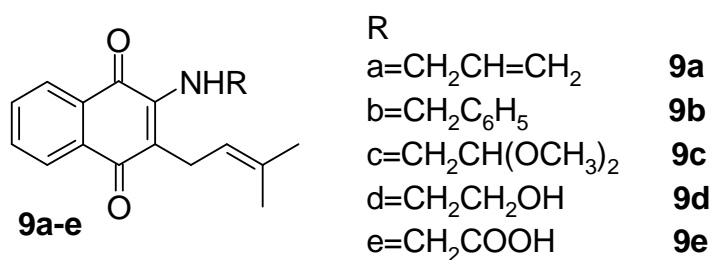


Figura 5: Amino-naftoquinonas que apresentaram atividade frente à topoisomerase II- α

1.6. Naftoquinonas e a leishmaniose

Além de testes biológicos com a topoisomerase humana II, o nosso grupo de pesquisa têm interesse em testar as drogas contra a leishmaniose, sabendo que se trata de uma doença parasitária causada por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, e que ocorrem de forma endêmica em 88 países de quatro continentes, onde afetam cerca de 12 milhões de indivíduos (Gontijo & Carvalho, 2003).

As leishmanias infectam uma variedade de espécies de mamíferos incluindo o homem, e são transmitidas entre os hospedeiros vertebrados através da picada de flebotomíneos fêmea. As leishmanioses são doenças em franca expansão e estima-se em 350 milhões o número de pessoas expostas ao risco de transmissão, com uma incidência anual em cerca de 1,5 a 2 milhões de casos. Aproximadamente, 90 % de todos os casos de leishmaniose visceral (LV) registrados são provenientes de 5 países: Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal, e Sudão enquanto que, 90 % dos casos de leishmaniose mucocutânea (LMC) ocorrem na Bolívia, Brasil e Peru. (Gontijo & Carvalho, 2003). Além de uma cadeia epidemiológica complexa que torna difícil as ações de controle, diferentes espécies do gênero *Leishmania* atuam como agentes etiológicos da doença. Nas Américas é aceito que a LV é causada apenas pela *L. chagasi*, enquanto que para a LTA e LMC os agentes etiológicos mais frequentes são a *L. braziliensis* e *L. amazonensis* (Gontijo & Carvalho, 2003).

Testes *in vitro* mostraram que o derivado naftoquinônico (**10**) Figura 7, foi bem ativo contra *L. amazonensis* tendo seu (IC₅₀/24 h= 1,6 0,0 µg/ml), que foi comparado com a droga de mercado isotionato de pentamidina® com (IC₅₀/24 h=0,28 0,05 µg/ml), mostrando assim ser promissor para o tratamento da *L. amazonensis* (Lima, 2004).

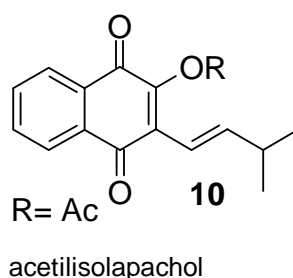
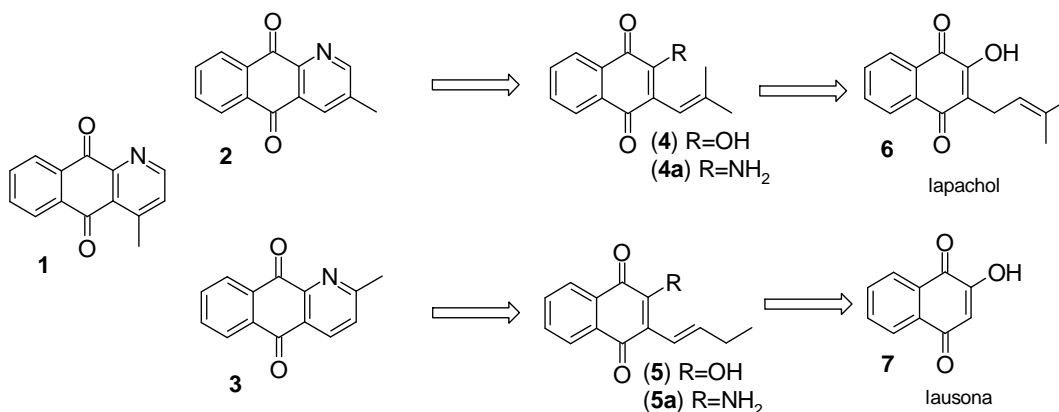


Figura 6: Naftoquinona que mostrou atividade frente a *L. amazonensis*.

2. OBJETIVOS

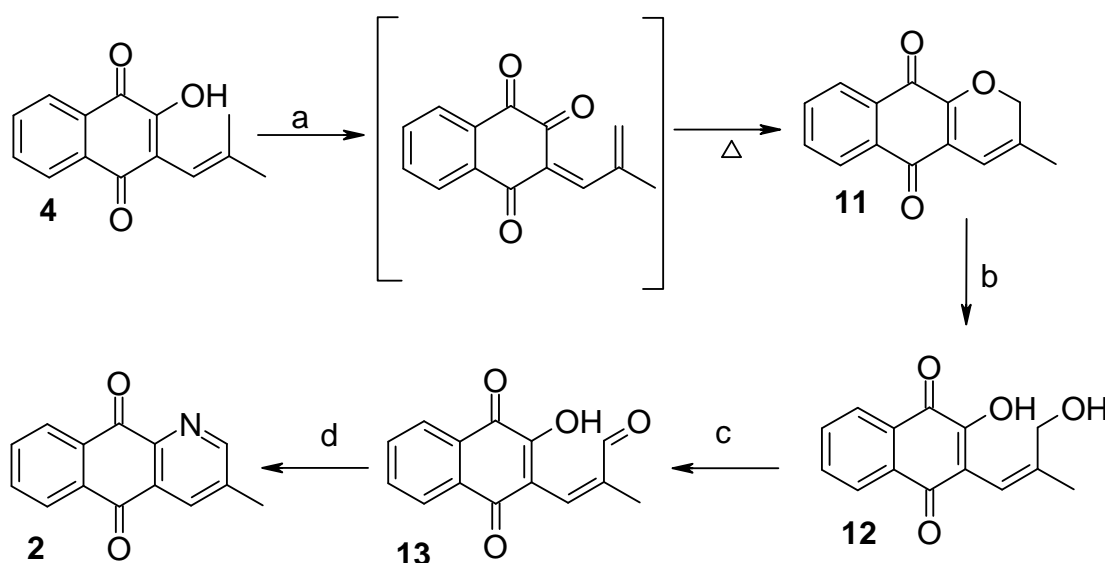
Obtenção de derivados semi-sintéticos a partir de produtos naturais abundantes e sua avaliação farmacológica, pretende-se obter as aza-antraquinonas (**2**) e (**3**), (Camara, 2003), estruturalmente análogas da cleistofolina (**1**), através da utilização do nor-lapachol (**4**) (Barbosa, 2004) derivado do lapachol (**6**), e da 2-amino-3-(2-butenil)-1,4-naftoquinona (**5a**) derivada da lausona (**7**) (Hayashi, 1987) (Nagabhushana, 2001). Estes compostos são matéria-prima abundante (Camara, 2001) (Camara, 2002), de origem vegetal e sintética (Esquema 6). Já existem na literatura metodologias baseadas em reações de Diels-Alder para se obter as antraquinonas (**2**) (Catti, 2008) e (**3**) (Behforouz, 1997).



O objetivo consiste em realizar a síntese dos derivados (**2**) e (**3**) sem a utilização de reações de Diels-Alder, que já são bastante conhecidas na literatura. Além domais um processo metodológico inédito, que consiste em partir das hidroxinaftoquinonas através da transformação do grupo hidroxila de (**4**) e (**5**) no respectivo grupo amino de (**4a**) e (**5a**). Isto envolve a metodologia desenvolvida anteriormente (Camara, 2002), através da alquilação da hidroxila com sulfato de dimetila em meio básico seguido de substituição nucleofílica do grupo 2-metoxila na presença de hidróxido de amônio.

2.1. Metodologia

A ciclo-oxidação alílica do nor-lapachol (**4**) e da 2-hidroxi-3-(2-butenil)-1,4-naftoquinona (**5**) através do uso da 3,4-diciano-5,6-dicloro-benzoquinona (DDQ) é a etapa-chave da funcionalização da cadeia lateral (Dudley, 1969), como exemplificado para o nor-lapachol (**4**) (Esquema 7).



Condições e reagentes: a) DDQ, hexano; b) NaOH aq; c) THF refluxo, MnO₂; d) NH₃ aq

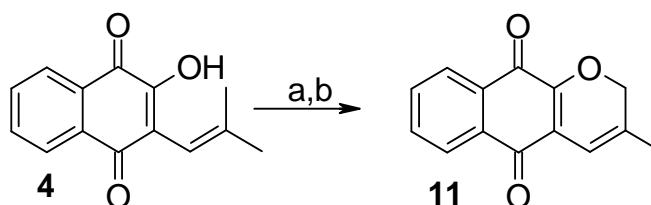
Es

Esquema 7: Proposta sintética

Esta funcionalização poderá, alternativamente, ser executada a partir da funcionalização alílica com (NBS) (Kar, 2003) produzindo, após ciclização intramolecular *in situ*, ao mesmo derivado pirano insaturado (**11**). Este anel pirano, por sua vez, pode ser clivado por base diluída sob refluxo, uma vez que quimicamente comporta-se como um éster vinílico, devido à conjugação entre a função éter e a carbonila da posição 4 (Hooker, 1936). A quinona de cadeia aberta (**12**) pode ser oxidada na hidroxila alílica em condições brandas utilizando-se o dióxido de manganês em THF a refluxo (Kirchlechner, 1994), conduzindo ao derivado (**13**). A utilização de amônia em condições de refluxo brando conduzirá à

formação do derivado aromático final (**2**) 3-metil-benzo[*g*]quinolina-5,10-diona análogo à cleistofolina (**1**).

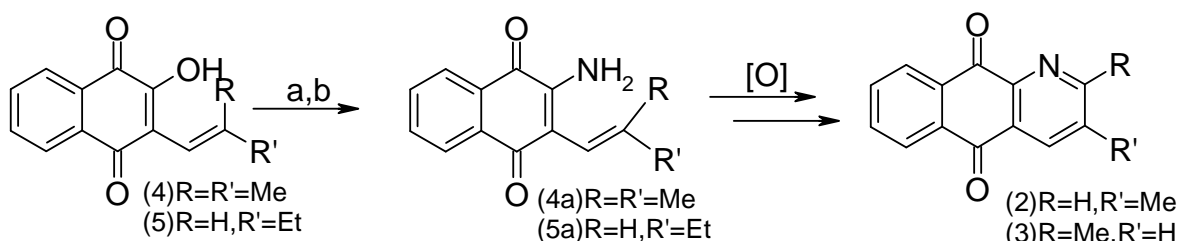
Investigações preliminares indicaram que a conversão do nor-lapachol (**4**) ao anel pirano de (**11**) ocorre em rendimentos exíguos de aproximadamente 16 % ¹, conforme indicado no (Esquema 8).



Condições e reagentes: a) MnO_2 , PhMe, refluxo e b) H_2SO_4 40 % refluxo; 16 % rend.

Esquema 8: Formação do éster vinílico

Assim, em face desta dificuldade propõe-se a transformação do grupamento hidroxila de (**4**) e (**5**) para a função amino de (**4a**) e (**5a**). Desta forma, a etapa de ciclização conduzirá diretamente, não a derivados pirano, mas a derivados piperidina, com a correta funcionalização nitrogenada (Esquema 9).



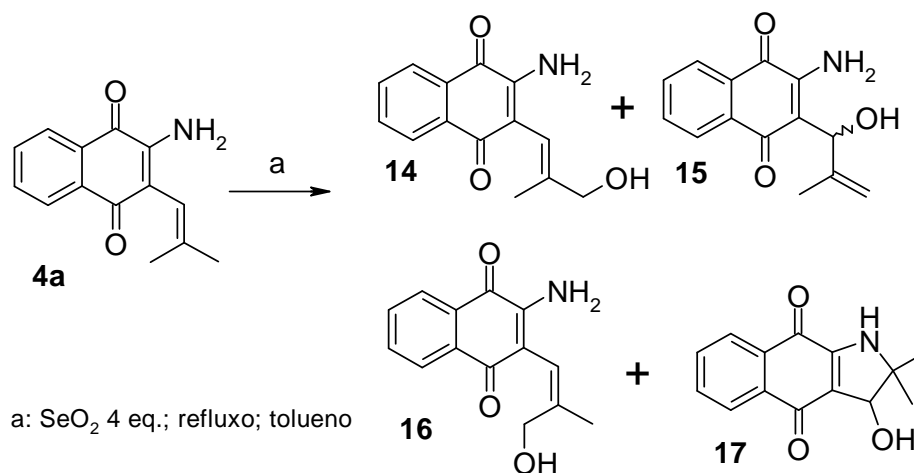
Condições e reagentes: a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acetona; b) NH_4OH , MeOH, refluxo

Esquema 9: Rota alternativa

As aminas formadas na reação anterior (**4a**) e (**5a**) são os precursores, *seco*-análogos, dos respectivos compostos cíclicos (**2**) e (**3**), análogos 2-metil e 3-metil da cleistofolina (**1**) (4-metil-1-aza-antraquinona). Tentativas preliminares de oxidação alílica desenvolvidas por nosso grupo de pesquisas identificaram entre vários agentes oxidantes capazes de funcionalizar a posição alílica de (**4a**) e (**5a**) o dióxido

¹ Dados publicados no evento ocorrido na UFRPE intitulado: Jornada de Ensino Pesquisa e Extensão (JEPEX) no ano de 2006.

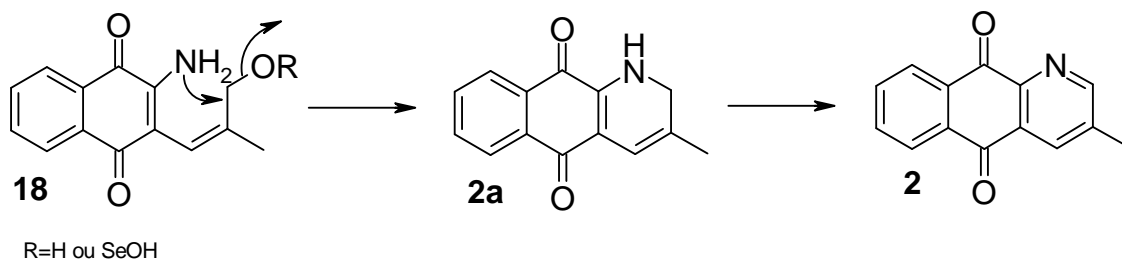
de selênio (Hudlicky, 1990) como agente oxidante promissor. Entre os outros agentes oxidantes testados figuram o DDQ (3,4-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona), o acetato de mercúrio (II) e o dióxido de manganês (Esquema 10).



Esquema 10: Possíveis produtos da oxidação alílica do composto 4a

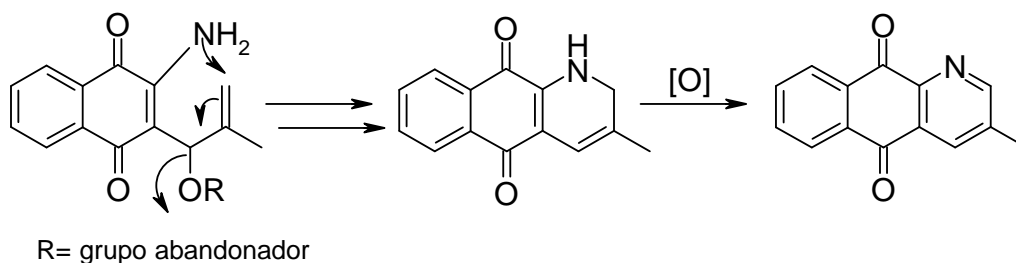
Nestes ensaios, o composto de partida, a amina (**4a**), foi completamente consumida após 4 dias em refluxo em excesso de SeO₂ na presença do solvente tolueno sob refluxo. Entre os produtos isolados na reação, uma mistura polar de vários compostos, que sugere tratar-se de uma mistura de possíveis alcoóis alílicos (**14**, **15** e **16**) resultantes da oxidação de (**4a**) na posição alílica (outros produtos possíveis seriam os respectivos aldeídos e cetonas e/ou ácidos, resultantes da oxidação posterior das hidroxilas alílicas). Um composto de menor polaridade em baixo rendimento (~10 %, p.f. 150-5 °C) foi isolado e identificado como sendo a 3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[*f*]indol-4,9-diona (**17**) através de RMN de ¹H e ¹³C (CDCl₃, 300 MHz, p. 89 e 90) respectivamente.

O poder nucleofílico do grupamento amina *per se* não parece ser suficiente para realizar a transformação desejada, ou seja, a ciclização *in situ* do derivado *seco-amino* oxidado (exemplificada por **18**) no respectivo análogo cíclico (**2**) (Esquema 11).



Esquema 11: Nucleofilicidade do grupo amina

Nas condições de reação empregadas, o intermediário (**2a**) em virtude do excesso de agente oxidante empregado pode ser oxidado ao produto final (**2**) que é aromático. A substituição nucleofílica deve acontecer provavelmente ainda no intermediário de oxidação na forma de éster selenito (formado pelo ataque do dióxido de selênio à dupla ligação na posição alílica) e, em virtude de se tratar de um intermediário alílico, possui reatividade aumentada. Os prováveis intermediários (**14**) e (**16**) podem sofrer isomerização da dupla ligação e/ou adição conjugada resultando no mesmo produto esperado (Esquema 12).

Esquema 12: Substituição S_N2'

Um dos motivos que podem explicar a baixa reatividade do grupamento amina em executar a adição nucleofílica intramolecular esperada pode estar relacionado ao fato do nitrogênio nestes compostos se encontrar conjugado à carbonila do núcleo quinona, através da ligação dupla, resultando em uma amida vinílica pouco nucleofílica (Figura 8).

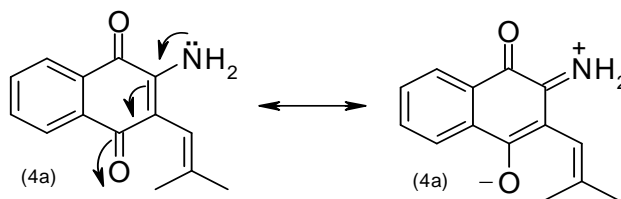
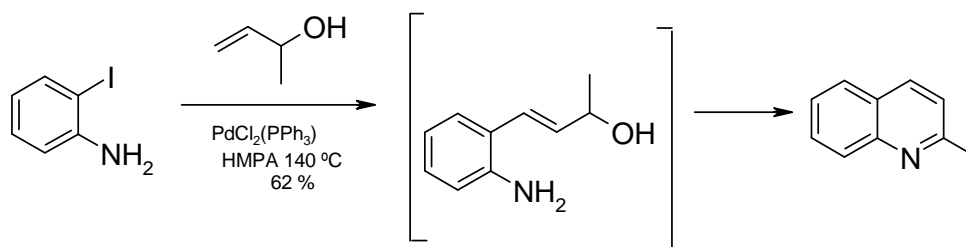


Figura 7: Conjugação do grupo amina

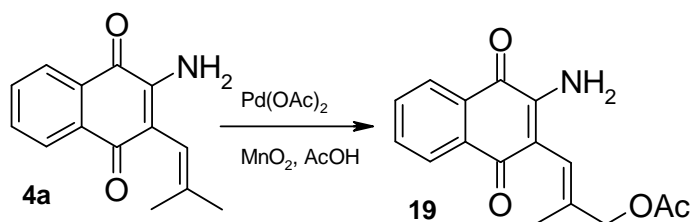
Na literatura são conhecidas estratégias de ciclização de aminas envolvendo a adição de alcoóis alílicos a aminas em reações de heterociclização. Em uma abordagem inicial (Larock, 1991) a síntese de 2,3 e 4-alkil-quinolinas foi executada a partir da ciclocondensação paládio-catalisada de 2-iodo-anilina com alcoóis alílicos apropriadamente funcionalizados, em rendimentos de 23 a 62 % (Esquema 13).



Esquema 13: Estratégia de ciclização utilizando álcool alílico

A formação de um aril-alceno através da reação de Heck com o iodo-derivado na formação da ligação C-C precede a reação de ciclização intramolecular, provavelmente envolvendo uma etapa de formação de um intermediário π -alil-paládio. As altas temperaturas utilizadas na reação favorecem a formação do produto de ciclização.

A reação de oxidação alílica de alcenos utilizando paládio catalítico é também uma possibilidade sintética a ser investigada no curso deste trabalho (Hansson, 1990) (Esquema 14). O acetato alílico assim obtido (ou uma mistura de isômeros) pode ser conduzido a uma etapa posterior sem a necessidade de isolamento para a reação de aminação alílica em condições apropriadas (Esquema 14).



Esquema 14: Acetoxilação alílica do composto 4a

Além dos derivados do nor-lapachol, que conduzirão ao análogo da 3-metil da cleistofolina (**2**), serão estudadas as reações de maneira similar com a 2-hidroxi-3-*E*-butenil-1,4-naftoquinona (**5**), que conduzirá à síntese do análogo 2-metil da cleistofolina (**3**). Para isso, será obtido através da condensação da lausona com o *n*-butiraldeído em condições já estabelecidas na literatura (Hooker, 1936). A transformação de hidroxila de (**5**) em amina (**5a**) se dará através de procedimento já estabelecido na literatura (Camara, 2002).

2.2. Material e equipamentos

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR BOMEM MB - Series 100 do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica LTF (UFPB) e da central analítica da UFPE, utilizando pastilhas de brometo de potássio. Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}). Os espectros de RMN foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense (UFF), no LTF (UFPB) e no Departamento de Química Fundamental (DQF) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Os produtos foram purificados por cromatografia de adsorção em coluna, empregando sílica gel 60 (230-400 Mesh ASTM – Merck) como fase estacionária. Para a purificação dos produtos por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) utilizando sílica gel 60 (PF₂₅₄ com gesso – Merck) em cromatoplasmas (20 x 20 cm) de vidro preparadas manualmente.

Nas análises de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram utilizadas cromatoplasmas (20 x 20 cm) de sílica gel 60 (F₂₅₄ – Merck). A visualização das substâncias em CCDA foi feita a olho nu, com lâmpada de UV e por imersão em solução alcoólica de cloreto férrico (Revelador específico de hidroxilas enólicas).

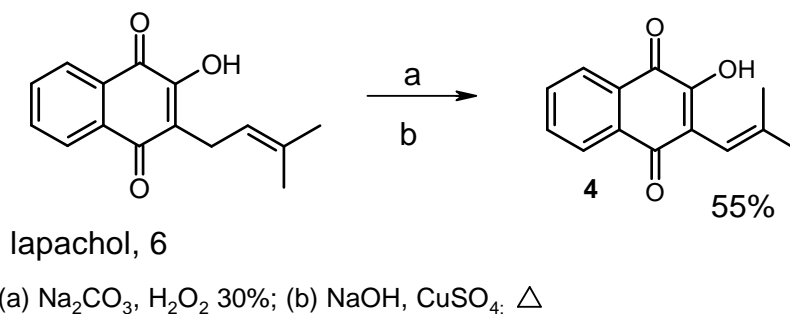
Os solventes foram utilizados como adquiridos, sem purificação ou destilação, sendo de pureza analítica ou grau reagente.

CAPITULO 1
REAÇÕES DE OXIDAÇÃO ALÍLICA UTILIZANDO PALÁDIO COMO
CATALISADOR

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para realizar as reações de oxidação alílica nos compostos nitrogenados, precisa-se primeiro seguir todas as etapas sintéticas de produção das 2-hidroxi-naftoquinonas, que são descritas adiante.

3.1. Síntese do nor-lapachol pela metodologia de oxidação de Hooker



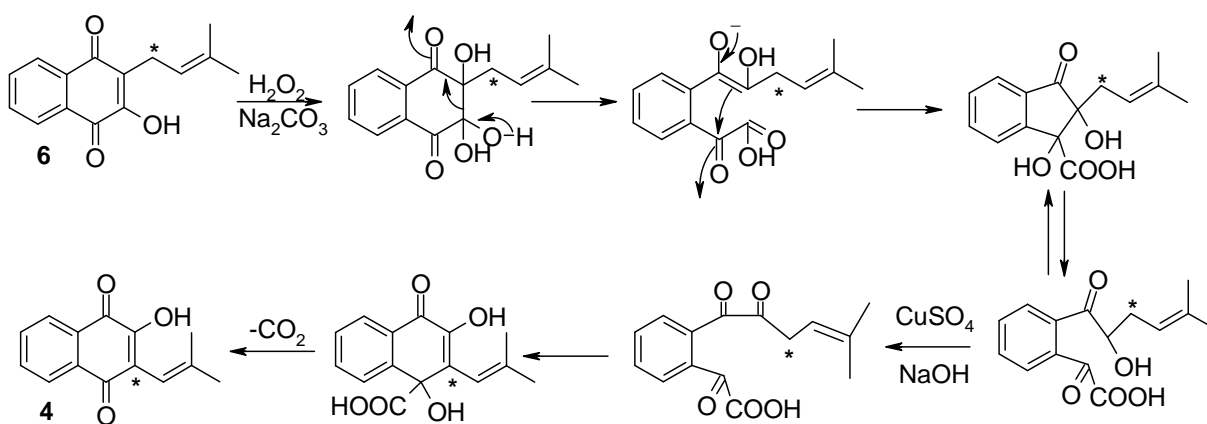
Esquema 15: Reação de síntese do nor-lapachol partindo do lapachol

O nor-lapachol sintetizado pela metodologia de oxidação de Hooker foi obtido com um rendimento de 55 %, o produto foi caracterizado por comparação em CCDA utilizando padrão puro de nor-lapachol.

Para realizar a purificação do nor-lapachol, foi utilizada uma coluna cromatográfica com sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (8:2) como eluente. Foram obtidos cristais alaranjados com ponto de fusão entre 120-122 °C. O espectro de infravermelho (p. 93) mostrou uma absorção característica de deformação axial da ligação OH em 3364 cm^{-1} , absorções em 1661 cm^{-1} e em 1644 cm^{-1} que são características de deformação axial da ligação C=O de cetonas conjugadas. Foi observado também uma absorção em 1626 cm^{-1} característica de ligação C=C de alceno, que foi atribuída à dupla ligação da cadeia lateral do nor-lapachol, além de absorções em 2969 cm^{-1} e 2927 cm^{-1} que foram atribuídas às deformações axiais das ligações C-H de alceno e de alcanos nessa cadeia, respectivamente. Ainda no espectro no infravermelho foi observada uma absorção

intensa em 1276 cm^{-1} , atribuída a uma deformação axial da ligação C-O. Pares de absorções características de deformações axiais de ligações C=C em aromáticos foram observados em 1592 cm^{-1} e 1453 cm^{-1} , além de uma absorção característica em 730 cm^{-1} que foi atribuída a uma deformação fora do plano para a ligação C-H de anel benzênico *orto*-substituído.

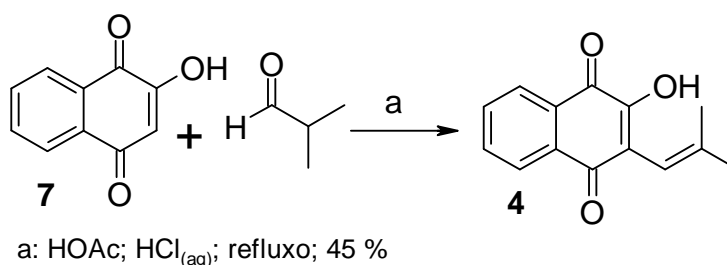
A seguir é mostrada uma proposta mecanística para a formação do nor-lapachol pelo processo de oxidação de Hooker. Esta proposta é baseada nos trabalhos de Lee (Lee, 1995), que mostra que o nor-lapachol é formado pela perda do carbono da posição 2, como mostra o Esquema 16:



Esquema 16: Proposta (Lee, 1995) mecanística para a formação do nor-lapachol

Esta proposta é baseada integralmente, sem nenhuma modificação das condições reacionais, por isso aplicável ao lapachol.

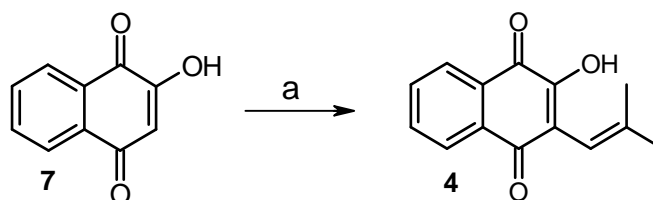
3.2. Síntese do nor-lapachol pela condensação em ácido clorídrico e ácido acético



Esquema 17: Síntese do nor-lapachol pela condensação ácida

Essa reação é realizada sob uma temperatura entre 70-75 °C, a lausona e dissolvida em ácido acético e em seguida são misturados simultaneamente o aldeído e o ácido clorídrico (Hooker, 1936). O sistema reacional fica escuro logo em seguida e deixa-se reagindo por um período de 1,5 horas. Depois deste tempo, adiciona-se todo o conteúdo do balão em um Becker com gelo picado e efetua-se a neutralização com uma solução de NaOH 1 %. O produto final foi obtido com um rendimento de 45 %.

3.3. Síntese do nor-lapachol pela metodologia modificada de Kopanski (Kopanski, 1987)



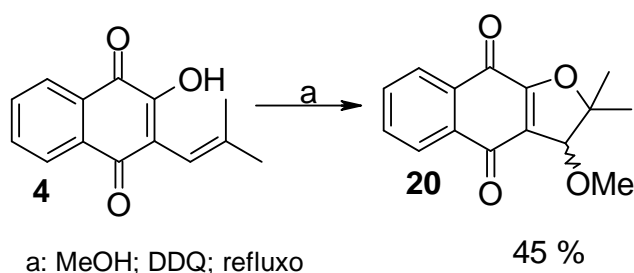
(a) PhMe; beta alanina; HOAc; isobutiraldeído; refluxo 1h; 96 %

Esquema 18: Síntese do nor-lapachol utilizando β -alanina

Através do uso de um aparelho de Dean-Stark, a água formada na reação é removida e o equilíbrio é deslocado para a produção do alceno. A reação tem seu término em uma hora e procede-se a purificação por extração ácido-base, onde deve ser preparada uma solução de carbonato de sódio, não se evapora o tolueno, adiciona-se todo o conteúdo do balão em um funil de separação e realiza-se a extração com a solução de carbonato de sódio. No ato da extração forma-se uma espécie de sólido flutuante, deve-se adicionar a solução básica até a coloração da água ficar o mais clara possível. Coleta-se todo o líquido de coloração roxa e realiza-se uma neutralização com ácido fosfórico diluído. Espera-se 24 horas decantando e faz-se uma filtragem a vácuo. O produto obtido já está suficientemente puro e não é necessário fazer cromatografia em coluna.

3.4. Reação de preparação do éster vinílico

Como comentado anteriormente, a formação do éster vinílico (Esquema 8, p. 12) não foi muito bem sucedida, tendo um rendimento de 16 %. Mas o fato de o solvente da reação ter sido o n-hexano, poderia ser o motivo da ineficácia do processo, pois o DDQ não se solubilizava completamente. Então resolveu-se modificar o solvente da reação, o que se obteve é mostrado no Esquema 19:

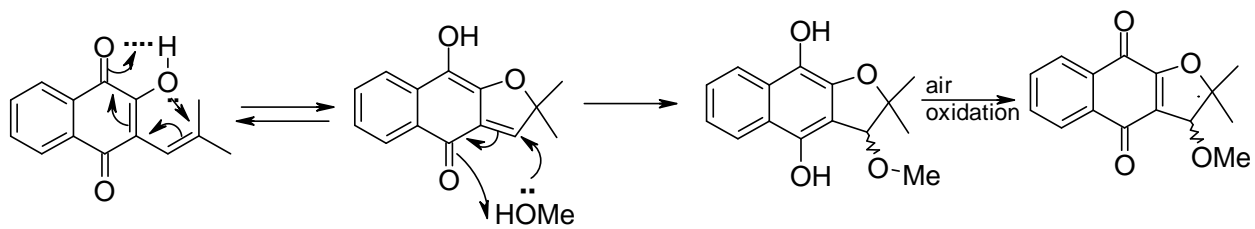


Esquema 19: Formação do éster vinílico de cinco membros

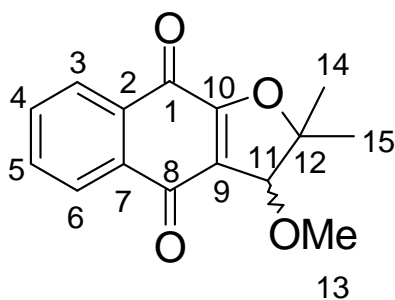
Pela observação do espectro de RMN ^1H , (300 MHz, CDCl_3 , p. 94), verificou-se o aparecimento de um grupo metoxila como um simpleto em δ 3,52 ppm referente a três hidrogênios. Observou-se também dois simpletos que pertencem as duas metilas terminais, o fato de aparecerem com deslocamentos químicos diferentes é porque estão ligadas em um carbono proquiral, logo, possuem ambientes químicos diferentes. O espectro de ^{13}C (p. 97) mostra o aparecimento de 15 tipos de carbonos, evidenciando que houve uma adição do solvente metanol à estrutura do produto.

O espectro de infra-vermelho realizado em pastilha de KBr (p. 98) mostra as bandas das metilas em 2983 e 2934 cm^{-1} e a metoxila em 1364 cm^{-1} . O ponto de fusão deste éster foi de $92\text{-}93\text{ }^\circ\text{C}$.

O metanol se comportou como um nucleófilo se adicionando à estrutura da molécula realizou-se uma proposta mecanística como pode ser visto pelo Esquema 20:



Esquema 20: Proposta mecanística para a formação de 20

Tabela 1: Dados espectroscópicos de **20**

	^1H	^{13}C
1	-	181,08
2	-	127,53
3	7,57(d, 1H, $J_{3,4}=2,4$ Hz)	127,00
4	7,62(dt, 1H, $J_{4,3}=2,4$; $J_{4,5}=1,5$ e $J_{4,6}=1,2$ Hz)	129,34
5	7,67(dt, 1H, $J_{5,4}=1,5$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz)	132,44
6	8,07(dt, 1H, $J_{6,5}=7,5$ e $J_{6,4}=1,2$ Hz)	134,52
7	-	131,11
8	-	175,92
9	-	116,41
10	-	170,87
11	4,46 (s, 1H)	95,71
12	-	59,15
13	3,52 (s, 3H)	83,76
14	1,45 (s, 3H)	26,68
15	1,60 (s, 3H)	20,49

A tabela 2 mostra os dados espectroscópicos do éster vinílico de seis membros obtido na reação em que o hexano foi o solvente.

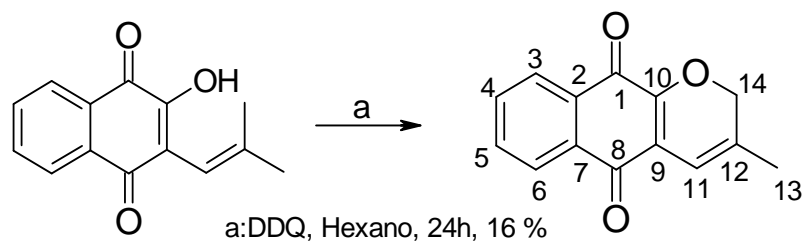


Tabela 2: Dados espectroscópicos de **11**

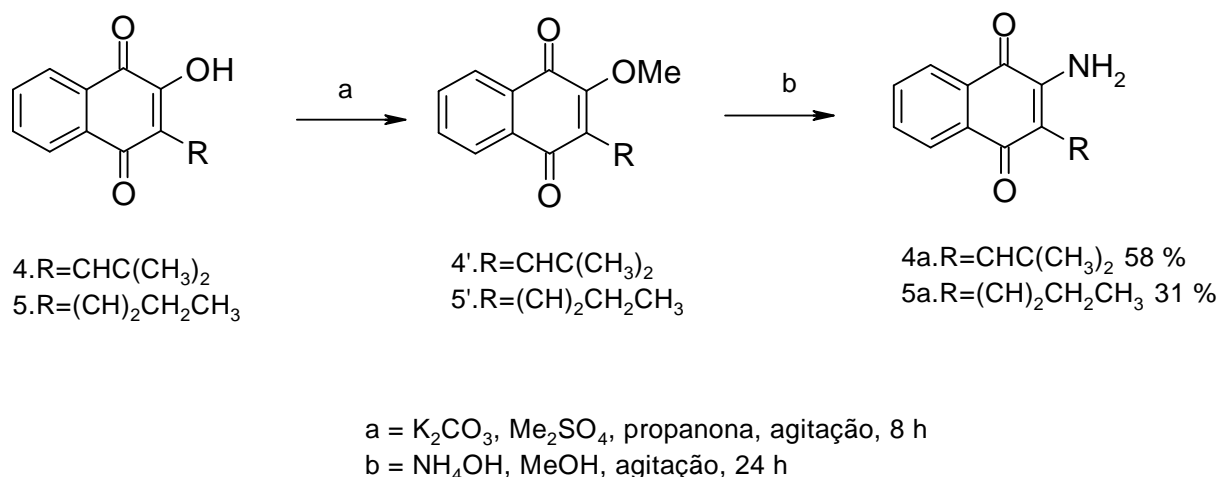
	¹ H
1	-
2	-
3	8,06 (t, 1H, $J_{3,4}=1,4$ Hz)
4	7,66 (dt, 1H, $J_{4,3}=1,4$ e $J_{4,5}=2,2$ Hz)
5	7,66 (dt, 1H, $J_{5,4}=2,2$ e $J_{5,6}=3,2$ Hz)
6	8,04 (dd, 1H, $J_{6,5}=3,2$ Hz)
7	-
8	-
9	-
10	-
11	6,43 (dd, 1H, $J_{11,13}=1,2$ e $J_{11,14}=1,2$ Hz)
12	-
13	1,83 (dd, 3H, $J_{13,11}=1,2$ e $J_{13,14}=1,4$ Hz)
14	4,90 (dd, 2H, $J_{14,11}=1,6$ e $J_{14,13}=1,2$ Hz)

O espectro ¹H de (**11**) pode ser visto na página 100, pode-se evidenciar um acoplamento entre o hidrogênio 13 e o 11, que é um acoplamento homoalílico, com

valor de J sendo 1,2 Hz. Também há um acoplamento do mesmo tipo acontecendo entre o hidrogênio 11 e o 14 com valor de constante 1,6 Hz.

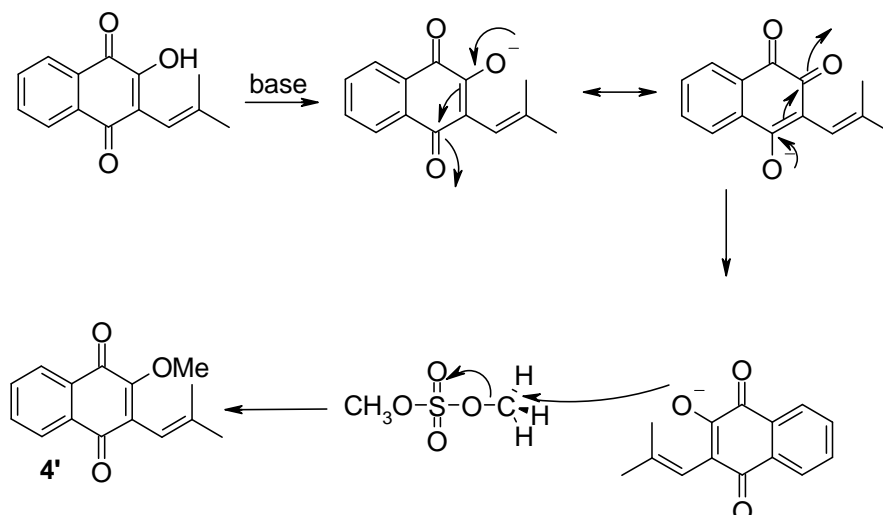
3.5. Preparação das naftoquinonas com funcionalidade amina

As ciclo-oxidações foram investigados inicialmente com os derivados hidroxilados e não com os nitrogenados, pelo fato de serem mais abundantes em nosso laboratório, já que a reação para sintetizar estes compostos nitrogenados passa por duas etapas sucessivas e o rendimento final é diminuído. A primeira etapa consiste em realizar uma substituição do hidrogênio grupo metila utilizando sulfato de dimetila como mostra o Esquema 21.



Esquema 21: Preparação dos compostos nitrogenados

A etapa **a** é feita sem o isolamento dos produtos (**4'**) e (**5'**), a seguir é mostrado uma sugestão de mecanismo Esquema 22.



Esquema 22: Proposta mecanística de metoxilação com $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$

Quando realizou-se a reação de substituição do grupo metoxila pelo grupo amina da molécula (**4'**) utilizou-se excesso de sulfato de dimetila, o que ocasionou à formação de um produto monometilado no grupo amina (**4b**), com rendimento de 80% (Figura 9). Este produto foi isolado e caracterizado pelas técnicas de IV e análise elementar.

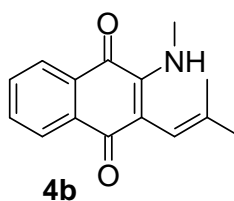


Figura 8: Produto de monometilação

O produto (**4b**) foi submetido à análise de difração de raios-X Figura 11, pelo Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular, em cooperação com a Prof^a. Valéria Rodrigues dos Santos Malta e seu aluno de mestrado Jademilson Celestino dos Santos, ambos da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

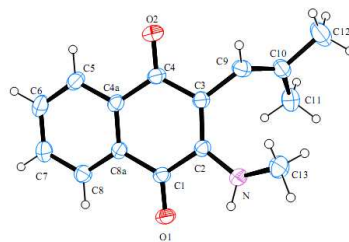
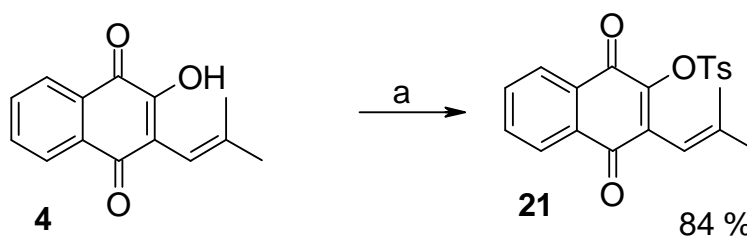


Figura 9: Diagrama ORTEP do *N*-metil-amino-norlapachol

Com a utilização do programa SciFinder Scholar® verificou-se que esta molécula é inédita na literatura. Seu ponto de fusão foi de 111-112 °C.²

3.6. Tosilação do nor-lapachol

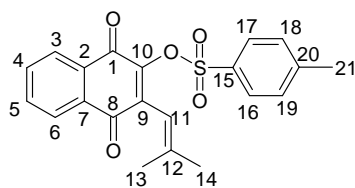


a: propanona; Na₂CO₃; TsCl; ultrassom;

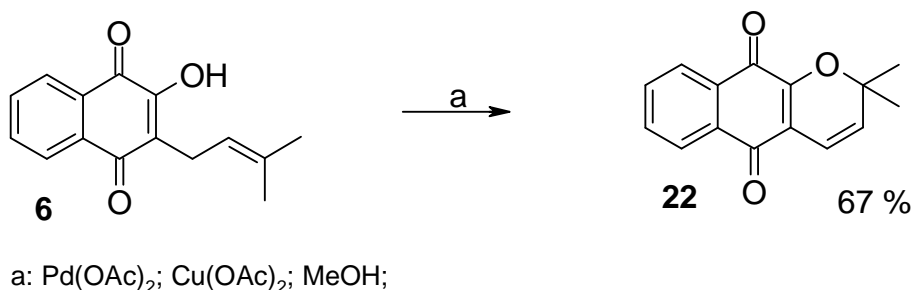
Esquema 23: Reação de tosilção do nor-lapachol

A síntese de tosilção do nor-lapachol tem a finalidade de facilitar a entrada do grupo amina na posição 2, pois, sendo o tosil um melhor grupo de saída, comparando-se com a metoxila, a reação para a produção do amino-norlapachol acontecerá com uma melhor facilidade. O processo de tosilção foi realizado em aparelho de ultrassom, por um período de 1 hora e 10 minutos. O produto final é cristalino com ponto de fusão entre 100-102 °C, sendo o rendimento desta reação de 84 %. A análise de RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, p. 102) e ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, p. 103) respectivamente, mostra que a tosilção ocorreu com sucesso, pois verificou-se o simpleto da metila ligada ao aromático em δ 2,48 ppm, bem como os deslocamentos do anéis aromáticos e a integração mostrando um total de oito hidrogênios aromáticos.

² A molécula do *N*-metil-amino-nor-lapachol foi submetida a análise de difração de Raios-X e o artigo encontra-se em submissão ao Journal: J.Mol.Struct.

Tabela 3: Dados de RMN ^1H e ^{13}C de **21** (CDCl_3 , 200 MHz)

	^1H	^{13}C
1	-	184,71
2	-	137,31
3	8,15 (dt, 1H, $J_{3,4}=10,0$; $J_{3,5}=7,5$ e $J_{3,6}=2,8$)	134,17
4	7,77 (dt, 1H, $J_{4,3}=10,0$ e $J_{4,5}$ e $J_{4,6}=8,5$ Hz)	128,19
5	7,71 (dt, 1H, $J_{5,3}=7,5$; $J_{5,4}=8,5$ e $J_{5,6}=10,0$ Hz)	129,63
6	8,09 (dt, 1H, $J_{6,5}=10,0$; $J_{6,4}=8,5$ e $J_{6,3}=2,8$ Hz)	134,10
7	-	134,43
8	-	178,91
9	-	126,82
10	-	146,68
11	5,78 (s, 1H)	113,50
12	-	137,10
13	1,73 (s, 3H)	26,60
14	1,56 (s, 3H)	21,88
15		145,43
16	7,86 (d, 1H, $J_{16,19}=8,0$ Hz)	129,73
17	7,86 (d, 1H, $J_{17,18}=8,0$ Hz)	130,80
18	7,37 (d, 1H, $J_{18,17}=8,1$ Hz)	126,75
19	7,37 (d, 1H, $J_{19,16}=8,1$ Hz)	126,68
20		131,86
21	2,48 (s, 3H)	21,71

3.7. Reação de formação da α -xiloidonaEsquema 24: Obtenção da α -xiloidona

Esta metodologia foi desenvolvida por Heck (Heck, 1985) com a finalidade de acetoxilar álcoois em posições alílicas. Mas apesar de não haver uma hidroxila em uma posição alílica fez-se uso desta idéia para verificar o comportamento da naftoquinona frente aos reagentes contendo paládio como catalisador em oxidações. Usando o lapachol (**6**), como produto de partida, aplicou-se a condição mostrada acima, e ao final da reação realizou-se a evaporação do solvente sob baixa pressão em aparelho rotaevaporador e logo após realizou-se uma filtração à vácuo com uma fina camada de terra de diatomácea. Realizou-se a separação com acetato de etila (4x30 ml). Juntaram-se as fases orgânicas e concentrou-se sob pressão reduzida em aparelho rotaevaporador. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase fixa e um sistema de eluição de hexano e acetato de etila (8:2). Foram obtidos cristais de coloração amarelada com a massa de 806 mg, ou seja, um rendimento de 67 %. Já é bastante conhecido na literatura metodologias para se obter a α -xiloidona, com rendimentos de 65 % (Tapia, 2001), 55 % (Lee, 2004), 77 % (Kumar, 2008), e entre 10-53 % dependendo do solvente e do tempo reacional (Ribeiro, 2008). O ponto de fusão foi obtido e foi registrado como sendo 139-140 °C. O produto (**22**) foi caracterizado por IV (p. 104), RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, p. 105) e ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, p. 106), e verificou-se que não houve a acetoxilação como foi proposto inicialmente, pois o espectro de ¹H não mostrou o simpleto do grupo acetato, o espectro de ¹³C mostrou o aparecimento de 14 tipos de carbonos, o que não condiz se houvesse a acetilação. O espectro de ¹H mostrou um simpleto com proporções de seis hidrogênios, que é equivalente a duas metilas com o mesmo ambiente químico. Dois dupletos foram observados em δ 5,70 ppm com $J=10$ Hz e o outro em δ 6,62 ppm e $J=10$ Hz, correspondentes a dois CH de ligação

dupla. No espectro de IV não apareceu a banda da hidroxila, o que sugere que pode ter havido uma ciclização. Conseguiu-se observar as bandas de CH em 2975 cm^{-1} referente às duas metilas.

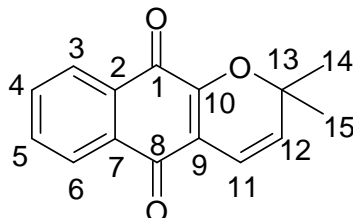
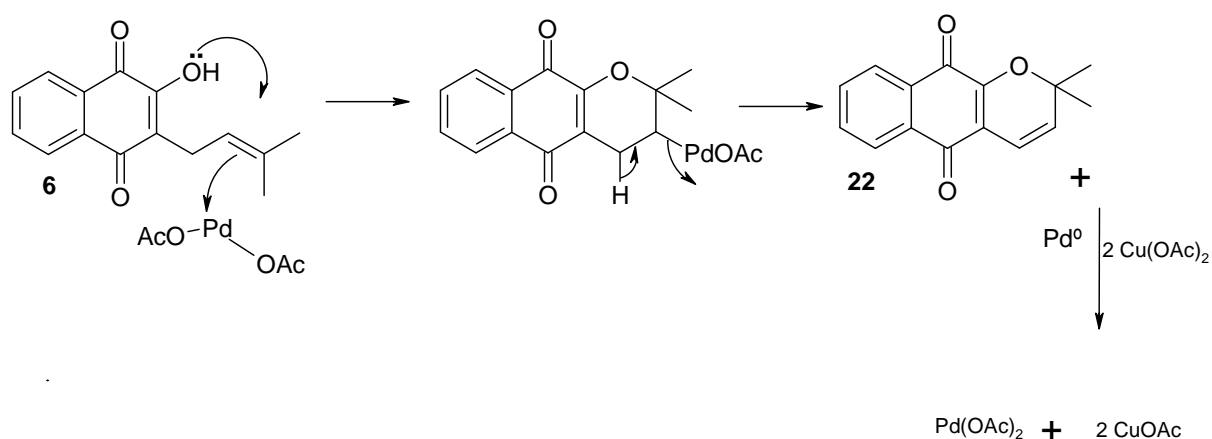


Tabela 4: Dados de RMN de **22** (CDCl_3 , 200 MHz)

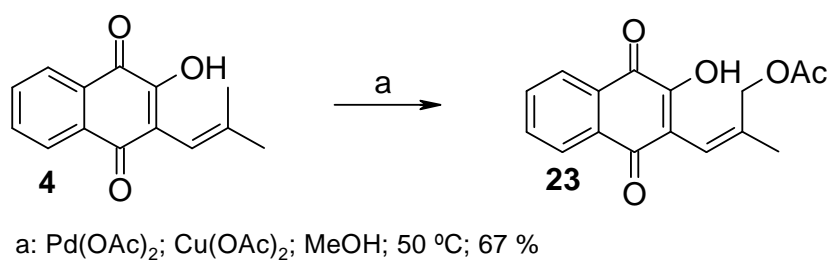
	^1H	^{13}C
1	-	183,21
2	-	132,28
3	8,06 (dt, 1H, $J_{3,4}=3,5$ e $J_{3,5}=2,5$ Hz)	132,90
4	7,64 (dd, 1H, $J_{4,3}=3,5$; $J_{4,5}=2,7$ e $J_{4,6}=2,0$ Hz)	116,83
5	7,68 (dt, 1H, $J_{5,3}=2,5$; $J_{5,4}=2,7$ e $J_{5,6}=4,0$ Hz)	119,22
6	8,03 (dd, 1H, $J_{6,5}=4,0$ e $J_{6,4}=2,0$ Hz)	132,28
7	-	132,83
8	-	181,21
9	-	134,59
10	-	153,79
11	5,70 (s, 1H, $J_{11,12}=10$ Hz)	127,59
12	6,67 (d, 1H, $J_{12,11}=10$ Hz)	135,36
13	-	81,82
14	1,53 (s, 3H)	29,76
15	1,53 (s, 3H)	29,76

Uma explicação para mensurar a não-acetoxilação da molécula do lapachol é mostrado no Esquema 25. O sistema reacional é composto por acetato de paládio e acetato de cobre II e a reação foi realizada em ambiente aberto. Forma-se um ciclo catalítico entre o acetato de paládio que se adiciona a cadeia lateral do lapachol junto com a adição de um grupo acetato ao carbono vizinho (Tsuji, 1995). A ciclização ocorre expulsando o grupo acetato e há a formação de ácido acético *in situ*, e logo após o abandono do paládio se dá por uma eliminação, que agora entra no ciclo catalítico como Pd(0) e é re-oxidado pelo acetato de cobre a Pd(OAc)₂ Esquema 25.



Esquema 25: Ciclo catalítico do paládio proposto para a formação da α -xiloidona **22**

3.8. Acetoxilação do nor-lapachol pela metodologia de Heck (Heck, 1985)

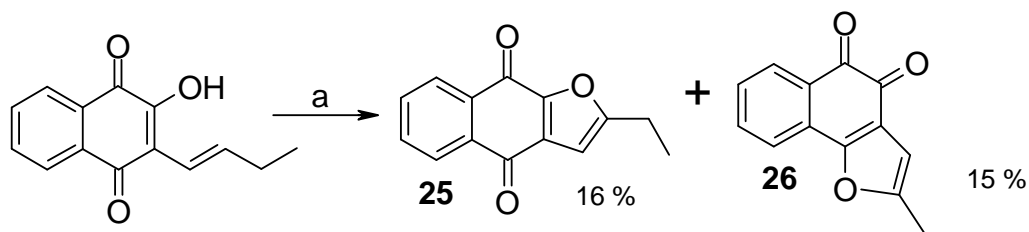


Esquema 26: acetoxilação do nor-lapachol

Este mesmo tipo de reação foi efetuado para o nor-lapachol (**4**) para também avaliar-se o comportamento desta quinona, não nitrogenada, frente a estes reagentes que são utilizados. Seguindo o mesmo procedimento experimental, conseguiu-se isolar um produto de coloração alaranjado em 67 % de rendimento

depois de realizar uma coluna cromatográfica com sílica gel como fase fixa e o sistema de eluição sendo hexano e acetato de etila (9:1).

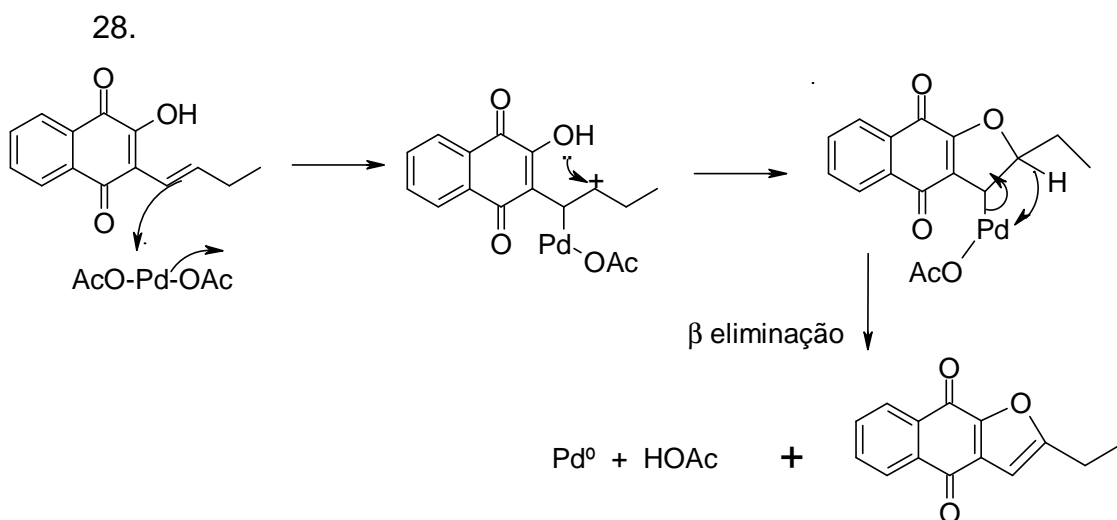
3.9. Acetoxilação do nor-isolapachol pela metodologia de Hansson (Hansson, 1990)



a: 0,05 mol % Pd(OAc)₂; MnO₂ 200 mol %; HOAc

Esquema 27: Ciclização da cadeia lateral do iso-nor-lapachol

Seguindo a metodologia do esquema 27, foram obtidos dois produtos depois de purificar a reação por coluna cromatográfica, um cristal de coloração vermelho-escuro, característico de ciclização beta em naftoquinonas, e um outro amarelo, característico de ciclização alfa. O ponto de fusão do cristal vermelho (**26**) foi aferido em 140-141 °C e cristal amarelo (**25**) foi aferido em 132-133 °C. Dados de IV mostrados no espectro (p. 107) mostram que o composto (**25**) possui absorção de carbonila em 1672 cm⁻¹, não apresenta uma banda larga de hidroxila, o que leva a crer que houve uma ciclização da molécula. Já a absorção da carbonila do composto (**26**) (p. 112) foi em 1699 cm⁻¹ e também não apresenta a banda de hidroxila. Um possível mecanismo do que pode ter ocorrido é mostrado no Esquema 28.



Esquema 28: Mecanismo proposto de ciclização de α

A tabela 5 apresenta os dados espectroscópicos obtidos para o isômero α (25).

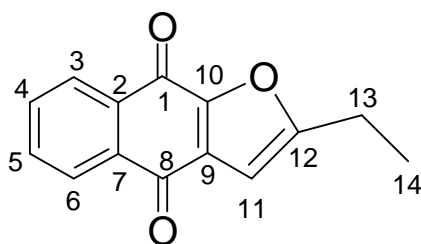
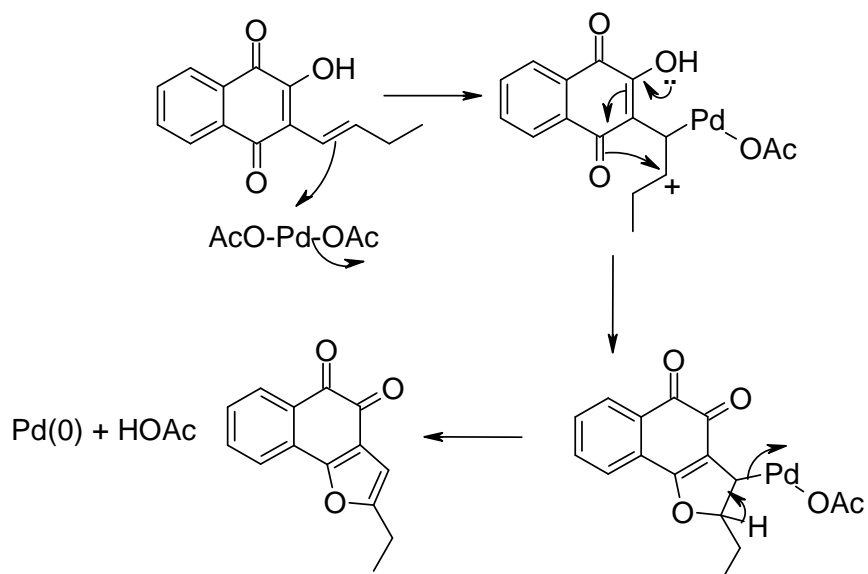


Tabela 5: Dados espectroscópicos de **25**

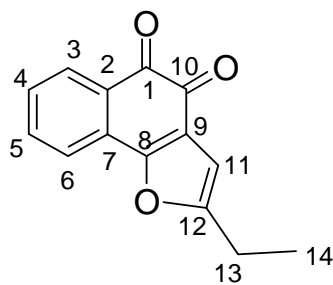
	^1H	^{13}C
1	-	-
2	-	126,83
3	7,39(ddd, 1H, $J_{3,4}=1,8$; $J_{3,5}=1,5$ e $J_{3,6}=0,9$ Hz)	126,77
4	7,35(dt, 1H, $J_{4,3}=1,8$; $J_{4,5}=2,1$ e $J_{4,6}=1,2$ Hz)	133,05
5	7,59 (dt, 1H, $J_{5,3}=1,5$; $J_{5,4}=2,1$ e $J_{5,6}=2,4$ Hz)	133,53
6	7,71 (ddd, 1H, $J_{6,3}=0,9$; $J_{6,4}=1,2$ e $J_{6,5}=2,4$ Hz)	133,79
7	-	132,52
8	-	165,89
9	-	131,75
10	-	173,19
11	6,61 (t, 1H, $J_{11,13}=0,9$ Hz)	103,50
12	-	-
13	2,84 (dq, 2H, $J_{13,11}=0,9$ e $J_{13,14}=7,5$ Hz)	21,77
14	1,35 (t, 3H, $J_{14,13}=7,5$ Hz)	11,57

Analogamente também pode-se propor a formação de seu isômero, como mostra o Esquema 29:



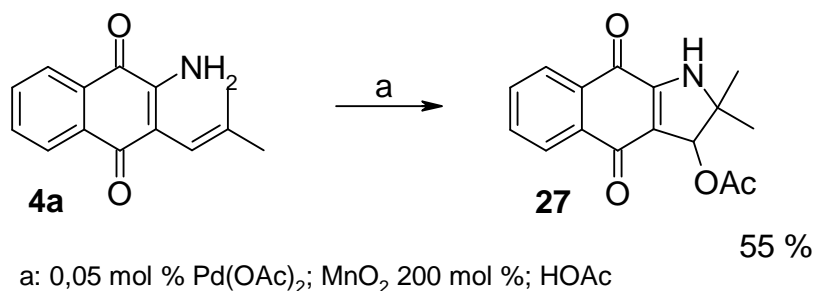
Esquema 29: Mecanismo proposto de formação do isômero β

Os dados espectroscópicos do composto (**26**) são mostrados na tabela 6.

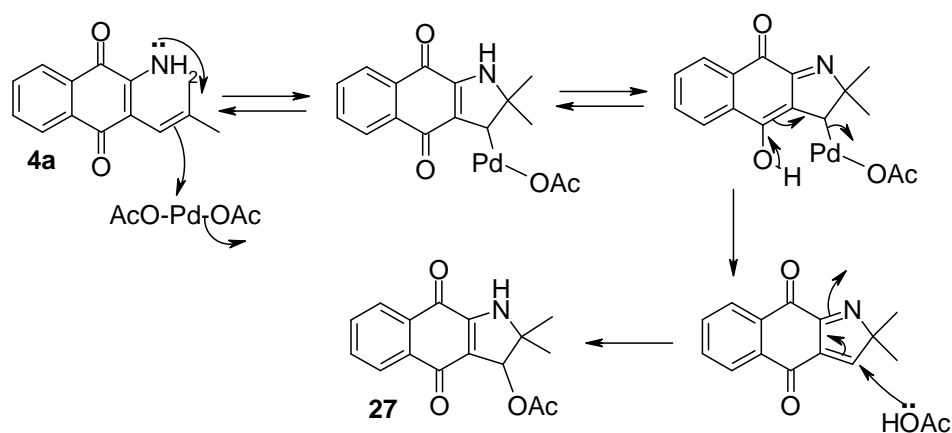
Tabela 6: Dados espectroscópicos de **26**

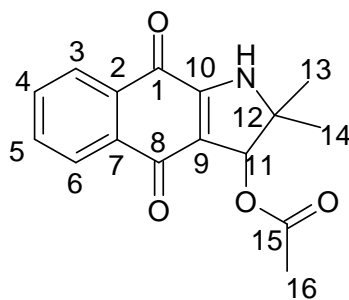
	^1H	^{13}C
1	-	180,62
2	-	122,35
3	7,39(dd, 1H, $J_{3,4}=2,7$ e $J_{3,5}=0,9$ Hz)	121,91
4	7,35(ddd, 1H, $J_{4,3}=2,7$; $J_{4,5}=1,2$ e $J_{4,6}=0,6$ Hz)	129,70
5	7,59(ddd, 1H, $J_{5,3}=0,9$; $J_{5,4}=1,2$ e $J_{5,6}=6,3$ Hz)	130,31
6	7,98(dd, 1H, $J_{6,4}=0,6$ e $J_{6,5}=6,3$ Hz)	135,27
7	-	128,60
8	-	161,40
9	-	128,44
10	-	174,31
11	6,39(t, 1H, $J_{11,13}=0,9$ Hz)	102,90
12	-	159,46
13	2,71(dq, 2H, $J_{13,11}=0,9$ e $J_{13,14}=8,4$ Hz)	21,20
14	1,28(t, 3H, $J_{14,13}=8,4$ Hz)	11,56

3.10. Acetoxilação de Hansson para o amino-nor-lapachol (Hansson, 1990)

Esquema 30: Reação de formação de **27**

Utilizando agora um composto naftoquinônico nitrogenado, o amino-nor-lapachol (**4a**), esperava-se uma acetoxilação na posição alílica. Depois de realizar uma purificação por cromatografia em coluna e isolar um composto de coloração amarela (**27**) com ponto de fusão 188-189 °C. O espectro de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz, p. 119) mostra o aparecimento de 16 tipos de átomos de carbonos, que quando são comparados utilizando o espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, p. 118) mostra o aparecimento de um grupo acetato, como um simpleto em δ 2,11 ppm, observa-se ainda dois simpletos em δ 1,53 e 1,60 ppm, referente aos grupos metilas terminais da cadeia lateral da molécula. Um simpleto com integração de um hidrogênio em δ 6,07 ppm característico de CH ligado ao grupo acetato, um sinal com baixa intensidade em δ 5,29 ppm que é compatível com N-H. O esquema 31 sugere a formação da molécula (**27**).



Esquema 31: Mecanismo proposto para a formação de **27**Tabela 7: Dados de RMN de **27** em (CDCl₃)

	¹ H (500 MHz)	¹³ C (125 MHz)
1	-	180,44
2	-	112,74
3	8,13 (dd, 1H, $J_{3,4}=5,5$ e $J_{3,5}=1,0$ Hz)	134,43
4	7,64 (dd 1H, $J_{4,3}=5,5$; $J_{4,5}=5,5$ e $J_{4,6}=1,5$ Hz)	132,64
5	7,68 (dd, 1H, $J_{5,4}=5,5$ e $J_{5,6}=5,5$ Hz)	129,46
6	7,71 (dd, 1H, $J_{6,4}=1,5$ e $J_{6,5}=5,5$ Hz)	124,97
7	-	126,97
8	-	174,64
9	-	131,26
10	-	170,44
11	6,07 (s, 1H)	76,54
12	-	95,14
13	1,60 (s, 3H)	20,54
14	1,53 (s, 3H)	20,51
15	-	170,70
16	2,11 (s, 3H)	25,90

A tabela 8 mostra os dados da análise elementar dos produtos 22, 20, 23, 4b e 20:

Tabela 8: Análise elementar (teórica/encontrada)

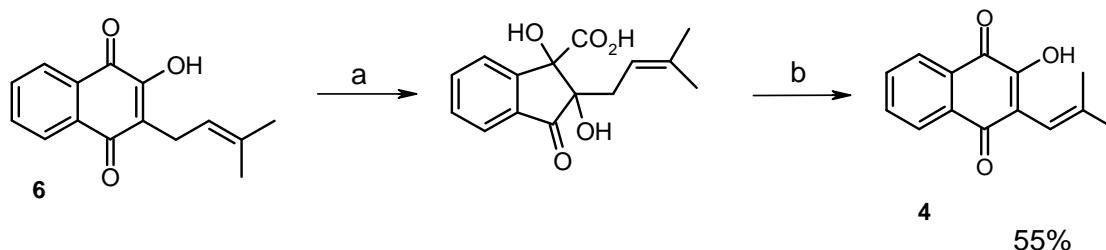
Composto	% (C)t/e	% (H)t/e	% (O)t/e
22	74,99/72,95	5,03/4,82	19,98/22,22
20	69,76/68,39	5,46/5,46	24,78/26,13
25	74,33/77,40	4,46/5,36	21,22/17,23
26	74,33/77,82	4,46/5,58	21,22/16,58
4b	74,67/74,93	6,27/6,14	13,26/12,94
20	69,76/69,16	5,46/5,61	24,78/25,22

Análise realizada no Departamento de Química Fundamental -DQF- da Universidade Federal de Pernambuco

Como se pode observar, apenas os compostos 4b e 20 foram caracterizados por esta técnica.

4. EXPERIMENTAL

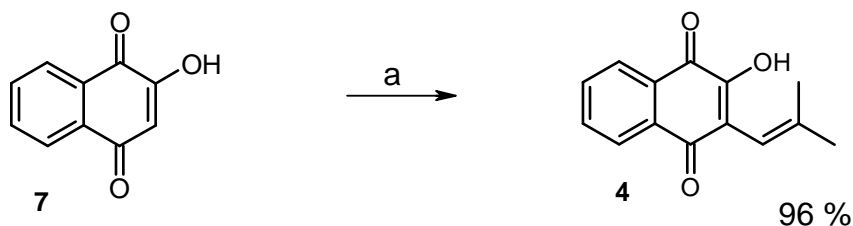
5.1. Síntese do nor-lapachol pela metodologia de oxidação de Hooker (Hooker, 1936)



(a) Na_2CO_3 , H_2O_2 30%; (b) NaOH , CuSO_4

Em um balão de fundo redondo de 1 L colocou-se 12,1 g de lapachol (50 mmol), 5 g de carbonato de potássio (36,2 mmol) e 200 mL de uma solução de água destilada e etanol na proporção de 1:1. A mistura reacional foi aquecida até aproximadamente 50 °C e logo em seguida adicionou-se lentamente 10 mL de uma solução de peróxido de hidrogênio 30 %. A mistura foi mantida sob agitação e após um período de 12 h tornou-se descolorida. O etanol foi evaporado em aparelho rotaevaporador à pressão reduzida, o balão contendo a mistura foi colocado em banho de gelo e depois foram adicionadas pequenas porções de metabissulfito de sódio, seguido de 100 mL de uma solução de hidróxido de sódio 25 % e 250 mL de uma solução contendo 50 g de sulfato de cobre (CuSO_4) alternadamente. A mistura foi aquecida por 15 min. Após uma hora em repouso a mistura foi filtrada em celite e o filtrado de coloração roxa foi acidificado com uma solução de H_3PO_4 10 % até tornar-se de coloração amarelada, procedendo-se, em seguida, a extração com acetato de etila (5 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas em apenas uma, que foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada à pressão reduzida. O produto foi submetido à cromatografia em coluna utilizando hexano 8:2 acetato como eluente, fornecendo um produto de coloração alaranjada, que foi comparado com padrão puro de nor-lapachol, com um rendimento de ~55 %.

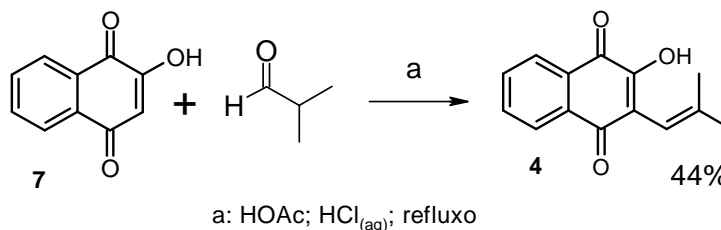
5.2. Síntese do nor-lapachol pela metodologia modificada de Kopanski (Kopanski, 1987)



(a) PhMe; beta alanina; HOAc; isobutiraldeído; refluxo 1h.

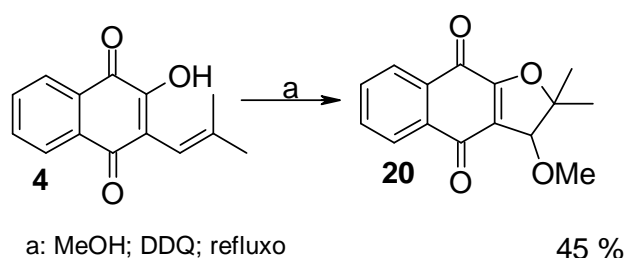
Partindo de 10 mmol da lausona (7) e 20 mmol de isobutiraldeído, utilizando 0,25 g de β -alanina e 0,15 g de ácido acético glacial. Em um balão de fundo redondo adiciona-se alguns pequenos pedaços de porcelana e coloca-se a lausona, 100 ml de tolueno, 0,25 g de β -alanina, mistura-se o aldeído com o ácido acético separadamente e depois adiciona esta mistura ao balão coloca-se então em uma manta com pedaços de porcelana e deixa-se refluxando em tolueno por uma hora em sistema aberto. Com este sistema de coleta chamado de Dean-Stark, a água formada é retida no poço da vidraria e o equilíbrio é deslocado para a produção do alceno. A reação tem seu término em uma hora e procede-se a purificação por extração ácido – base, onde deve ser preparada uma solução de carbonato de sódio, não se evapora o tolueno, e todo o conteúdo do balão é colocado em um funil de separação e lá mesmo é feita a extração com a solução de carbonato de sódio. No ato da extração forma-se uma espécie de sólido flutuante, deve-se adicionar a solução básica até a coloração da água ficar o mais clara possível. Coleta-se todo o líquido de coloração roxa e realiza-se uma neutralização com ácido fosfórico diluído. Espera-se 24 horas decantando e faz-se uma filtragem a vácuo. O produto obtido já está completamente puro e não é necessário fazer cromatografia em coluna, o rendimento obtido foi de 96 %, o produto foi comparado em CCDA com padrão puro de nor-lapachol.

5.3. Síntese do nor-lapachol pela condensação com ácido clorídrico



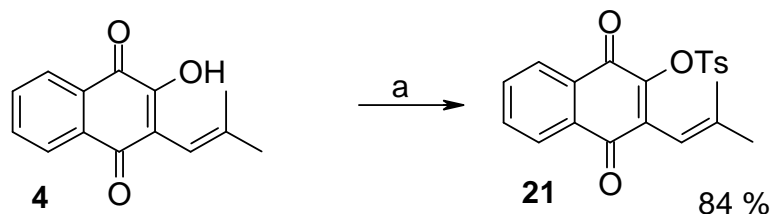
Em um balão de fundo redondo de 100 ml foi adicionado 2 g de lausona e 35 ml de ácido acético. Foi deixado o sistema a uma temperatura de aproximadamente 80 °C, e logo em seguida foi adicionado, concomitantemente, 2 ml de HCl e 5 ml de isobutiraldeído. O sistema fica escuro imediatamente após a adição destas duas substâncias, depois de 1,5 horas realizou-se o processo de extração. Foi adicionado o conteúdo do balão em um Becker de 500 ml com gelo picado. Realizou-se uma extração com benzeno-éter 1:1 e separou a fase orgânica utilizando um funil de separação. A fase orgânica foi tratada com uma solução de NaOH 1 %, para transformar em sal de sódio o nor-lapachol, e logo depois de coletada a fase aquosa tratou-se com ácido fosfórico diluído e deixou-se em repouso decantando por 24 horas. O produto foi comparado por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) com padrão puro de nor-lapachol, obtendo-se um rendimento de 44 %.

5.4. Preparação do éster vinílico de cinco membros



Partindo de 3 mmol do nor-lapachol (684 mg) e 3 mmol de DDQ (681 mg), foi feito um refluxo utilizando metanol como solvente, e a reação tem seu término trinta minutos depois. Ao fim da reação realizou-se uma evaporação do metanol e depois fez-se uma adição de diclorometano para depois filtrar a vácuo e reter o DDQ (insolúvel). Realizou-se uma purificação por coluna cromatográfica utilizando hexano e acetato de etila 8:2. O produto obtido foi submetido à análise de RMN ¹H e ¹³C e seu ponto de fusão foi registrado em 92-93 °C, seu rendimento foi de 45 %. O produto possui coloração alaranjada e estrutura cristalina.

5.5. Tosilação do nor-lapachol



a= Propanona, Na₂CO₃, TsCl, agitação

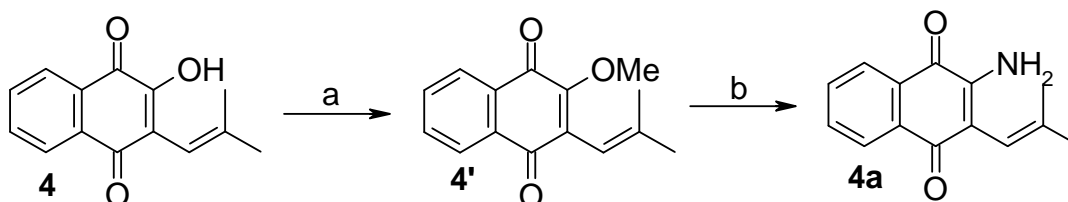
Utilizou-se 1 mmol de *nor*-lapachol e 1,5 equivalentes molar de cloreto de tosilato em 35 mL de acetona e 0,5 mmol de carbonato de sódio. Deixou-se o sistema em ultrassom até consumir todo o *nor*-lapachol, acompanhou-se por ccda, e verificou-se que a reação termina em aproximadamente 1 hora e 10 minutos. Faz-se uma filtração à vácuo e utilizou-se metanol para lavar o funil, recolheu-se toda a fase orgânica e rotaevaporou-se sob pressão reduzida e já pode-se verificar a formação de cristais de coloração amarelada, tendo ponto de fusão entre 100-102 °C e rendimento de 84 %.

IV (KBr) ν_{\max} 3065, 2983, 2934, 2831, 1688, 1649, 1620, 1594, 1460, 1396, 1364, 1095, 964, 724 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,57(d, 1H, $J_{3,4}=2,4$ Hz); 7,62(dt, 1H, $J_{4,3}=2,4$; $J_{4,5}=1,5$ e $J_{4,6}=1,2$ Hz); 7,67(dt, 1H, $J_{5,4}=1,5$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz); 8,07(dt, 1H, $J_{6,5}=7,5$ e $J_{6,4}=1,2$ Hz); 4,46 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,60 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 175,92; 127,53; 127,00; 129,34; 132,44; 134,52; 131,11; 181,08; 116,41; 170,87; 95,71; 59,15; 83,76; 26,68; 20,49.

5.6. Síntese do amino nor-lapachol



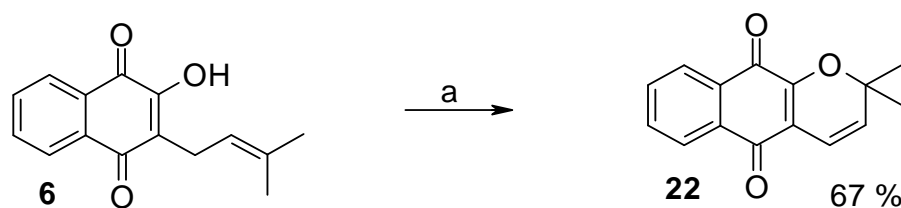
a: Me₂SO₄; (CH₃)₂O; K₂CO₃; agitação

b: NH₄OH; MeOH; agitação

A síntese do produto 4^a é realizada in situ, não isolando-se o intermediário 4' devido a sua instabilidade. Para tanto, utilizou-se 1 mmol do *nor*-lapachol, 1,2 equivalente de sulfato de dimetila e 1,5 equivalente de carbonato de potássio em

aproximadamente 30 ml de acetona. O sistema é deixado em constante agitação por um período de duas horas, logo após, evapora-se o solvente e adiciona 30 ml de metanol e 10 ml de hidróxido de amônio. Este processo tem a duração de aproximadamente 3 horas e o produto pode ser obtido adicionando-se água ao meio reacional e extraído-se com (3 x 15 ml) de diclorometano. Realiza-se uma coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila 8:2.

5.7. Síntese da α -xiloidona **22**



a= Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, MeOH

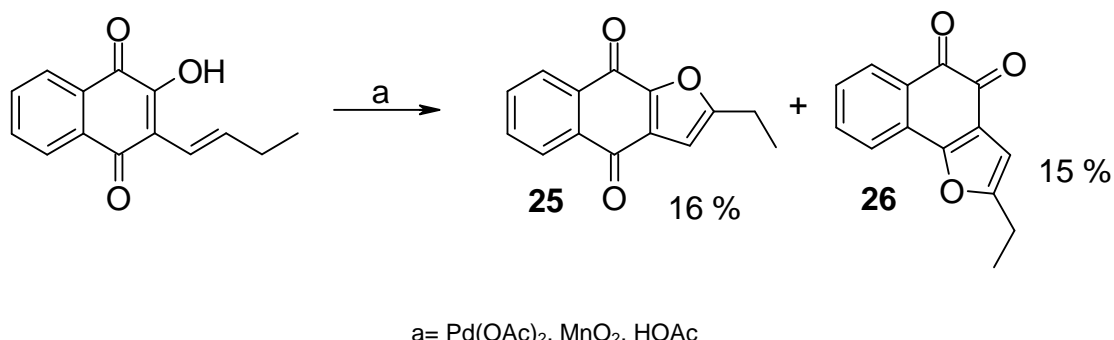
Utilizou-se 1 mmol de lapachol (**6**) em 2,5 mL de metanol, 1 mL de água destilada, 0,02 mmol de acetato de paládio e 2,5 mmol de acetato cúprico pentahidratado. A reação é mantida em agitação com o sistema aberto por um período de 24 horas. O isolamento é realizado por cromatografia em coluna com sílica gel (fase fixa) e o sistema de eluição (fase móvel) é hexano/acetato de etila (8:2). Foram obtidos uns cristais amarelos com ponto de fusão na faixa de 139-140 °C. O rendimento desta reação foi de 67 %.

IV (KBr) ν_{\max} 2975, 1674, 1646, 1593, 1570, 1449, 1414, 1368, 1329, 1274, 1210, 1189, 1159, 1135, 968, 717 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, ppm) 8,06 (dt, 1H, $J_{3,4}=3,5$ e $J_{3,5}=2,5$ Hz); 7,64 (dd, 1H, $J_{4,3}=3,5$; $J_{4,5}=2,7$ e $J_{4,6}=2,0$ Hz); 7,68 (dt, 1H, $J_{5,4}=2,7$ e $J_{5,6}=4,0$ Hz); 8,03 (dd, 1H, $J_{6,5}=4,0$ e $J_{6,4}=2,0$ Hz); 5,70 (s, 1H, $J_{11,12}=10$ Hz); 6,67 (d, 1H, $J_{12,11}=10$ Hz); 1,53 (s, 3H); 1,53 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 50 MHz, ppm) 181,21; 132,28; 132,90; 116,83; 119,22; 132,28; 132,83; 183,21; 134,59; 153,79; 127,59; 135,36; 81,82; 29,76; 29,76.

5.8. Acetoxilação de Hansson para o nor-isolapachol



Utilizando o mesmo procedimento experimental, foi utilizado 3 mmol de isonor-lapachol, 684 mg, e 0,05 mol % de Pd(OAc)₂ (3,36 mg), 200 mol % de MnO₂ (522 mg) e 30 mL de HOAc. A ativação do MnO₂ é realizada por aquecimento em aproximadamente 150 °C durante 30 minutos, logo em seguida deixa-se agitando o ácido e o MnO₂ por 30 min. em aquecimento brando de 50 °C. Ao fim da reação uma hora depois, realiza-se uma filtração a vácuo com uma fina camada de sílica de placa preparativa ou terra de diatomácea. Depois de realizar uma purificação por coluna cromatográfica foram obtidos dois compostos em forma cristalina de coloração vermelho escuro e o outro amarelo, o ponto de fusão do cristal vermelho (**26**) foi aferido em 132-133 °C e o cristal amarelo (**25**) teve seu p.f. na faixa de 140-141 °C. Seus rendimentos foram respectivamente 16 e 15 %, abaixo são mostrados seus dados respectivamente.

IV (KBr) ν_{\max} 3120, 2986, 2934, 1672, 1592, 1533, 1458, 1427, 1373, 1334, 1276, 1218, 1195, 1160, 959, 715 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,39(ddd, 1H, $J_{3,4}=1,8$ Hz); 7,35(dt, 1H, $J_{4,3}=1,8$; $J_{4,5}=2,1$ e $J_{4,6}=1,2$ Hz); 7,59 (dt, 1H, $J_{5,4}=2,1$ e $J_{5,6}=2,4$ Hz); 7,71 (ddd, 1H, $J_{6,4}=1,2$ e $J_{6,5}=2,4$ Hz); 6,61 (t, 1H, $J_{11,13}=0,9$ Hz); 2,84 (dq, 2H, $J_{13,11}=0,9$ e $J_{13,14}=7,5$ Hz); 1,35 (t, 3H, $J_{14,13}=7,5$ Hz).

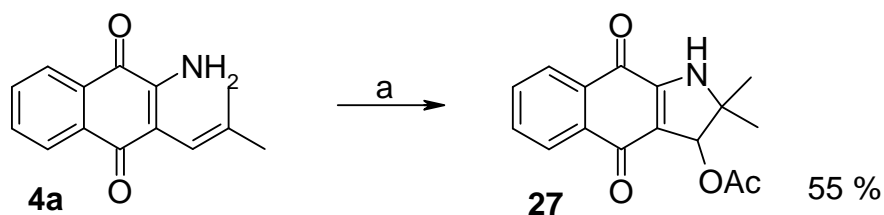
RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 126,83; 126,77; 133,05; 133,53; 133,79; 132,52; 165,89; 131,75; 173,19; 103,50; 21,77; 11,57

IV (KBr) ν_{\max} 2980, 2937, 2878, 1699, 1671, 1577, 1522, 1485, 1422, 1379, 1342, 1311, 1273, 1214, 1115, 895, 769, 467 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 7,39(dd, 1H, $J_{3,4}=2,7$ Hz); 7,35(dt, 1H, $J_{4,3}=2,7$; $J_{4,5}=0,9$ e $J_{4,6}=0,6$ Hz); 7,59(dd, 1H, $J_{5,4}=0,9$ e $J_{5,6}=6,3$ Hz); 7,98(dd, 1H, $J_{6,4}=0,6$ e $J_{6,5}=6,3$ Hz); 6,39(t, 1H, $J_{11,13}=0,9$ Hz); 2,71(dq, 2H, $J_{13,11}=0,9$ e $J_{13,14}=8,4$ Hz); 1,28(t, 3H, $J_{14,13}=8,4$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,62; 122,35; 121,91; 129,70; 130,31; 135,27; 128,60; 161,40; 128,44; 174,31; 102,90; 159,46; 21,20; 11,56.

5.9. Acetoxilação de Hansson para o amino-nor-lapachol



a: 0,05 mol % Pd(OAc)₂; MnO₂ 200 mol %; HOAc

a= Pd(OAc)₂, MnO₂, HOAc

Seguindo o mesmo procedimento experimental para este tipo de acetoxilação, utilizou-se 2 mmol do amino-nor-lapachol (454 mg) de (**4a**) Conseguiu-se isolar um produto que foi caracterizado como (**24**) como cristais amarelos com ponto de fusão na faixa de 188-189 °C e seu rendimento foi de 55 %.

IV (KBr) ν_{\max} 3245, 2962, 2932, 2970, 1663, 1642, 1591, 1458, 1330, 1259, 1208, 1048, 955, 891, 720 cm⁻¹.

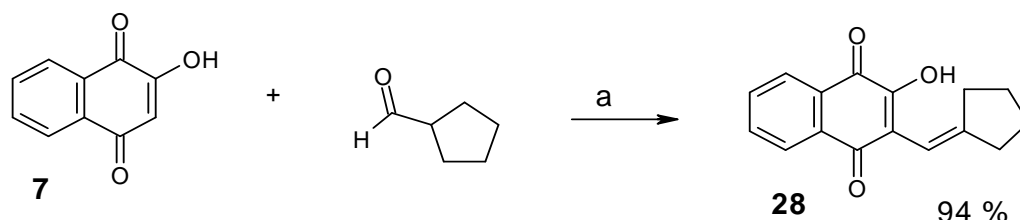
RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, ppm) 8,13 (dd, 1H, J_{3,4}=5,5 e J_{3,5}=1,0 Hz); 7,64 (dd 1H, J_{4,3}=5,5; J_{4,5}=5,5 e J_{4,6}=1,5 Hz); 7,68 (dd, 1H, J_{5,4}=5,5 e J_{5,6}=5,5 Hz); 7,71 (dd, 1H, J_{6,4}=1,5 e J_{6,5}=5,5 Hz); 6,07 (s, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 2,11 (s, 3H)

RMN¹³C (CDCl₃, 175 MHz, ppm) 170,44; 129,46; 95,14; 131,26; 112,74; 126,97; 124,97; 131,26; 180,44; 132,64; 76,54; 134,43; 20,54; 20,51; 174,64; 25,90.

CAPÍTULO 2
SÍNTESE DOS DÍMEROS

6. Síntese dos dímeros

A metodologia de (Kopanski, 1987) mostra a Figura 11, usa β -alanina e ácido acético como catalisadores e benzeno como solvente, obtendo o produto (**28**) com um rendimento de 94 %.



a: benzeno; beta-alanina; HOAc; N₂;

Figura 10: Reação de condensação de Kopanski

Resolveu-se então aplicar esta metodologia, como mostra a Figura 12, para a síntese do nor-lapachol (**4**).

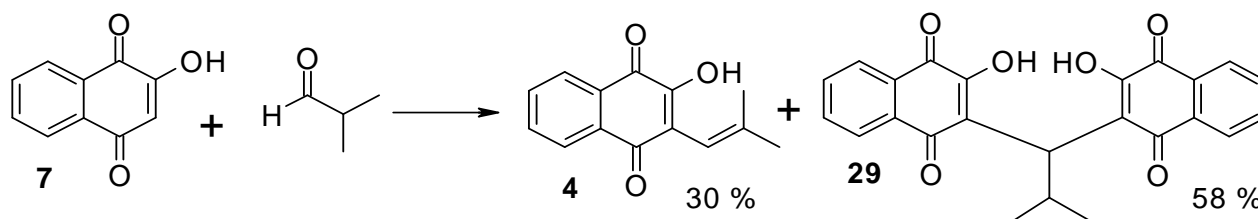
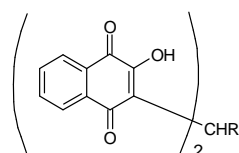


Figura 11: Condensação da laurona com isobutiraldeído

Ao realizar esta síntese (Figura 12), verificou-se por CCDA que o nor-lapachol não era o único produto sendo formado (acompanhando por padrão de nor-lapachol), observou-se a existência de um produto muito polar de coloração alaranjada. Procedeu-se com o isolamento e caracterização deste produto e confirmou-se por análise de RMN de ¹H mostrou um duplo duplete em 1,55 ppm referente ao grupo isopropila diferente de um simpleto, que deveria aparecer se o alceno tivesse sido formado, pela simetria da molécula, verifica-se que os deslocamentos de carbono se referiam a 14 tipos de carbonos, porém a informação essencial para fornecer a certeza que o alceno não foi formado, e sim o não aparecimento do sinal de CH metilênico, sinal este, do qual apareceria em aproximadamente 5,90 ppm e, logo, a sugestão que melhor se adaptou aos dados espectrais é de que se tratava de um dímero, como mostra a Figura 12.

Foi aferido o ponto de fusão e verificou-se que entre as temperaturas de 237-238 havia decomposição do mesmo. O rendimento deste dímero foi de 58 % enquanto o do nor-lapachol foi de 30 %. Resolveu-se modificar a metodologia, onde o ácido acético era o catalisador, e descobriu-se que o uso deste ácido em excesso favorecia a formação quase que exclusiva do dímero, sendo o rendimento agora de 89 %. Observou-se em uma pesquisa na literatura que moléculas similares a esta estavam sendo utilizadas em testes contra o HIV (Mahindra, 2001), (Mahindra, 2002). Resolveu-se, então, desenvolver uma série homóloga destes dímeros utilizando diversos aldeídos disponíveis (Tabela 9), bem como fazer as caracterizações espectroscópicas e relatar esses dados, até então inéditos.



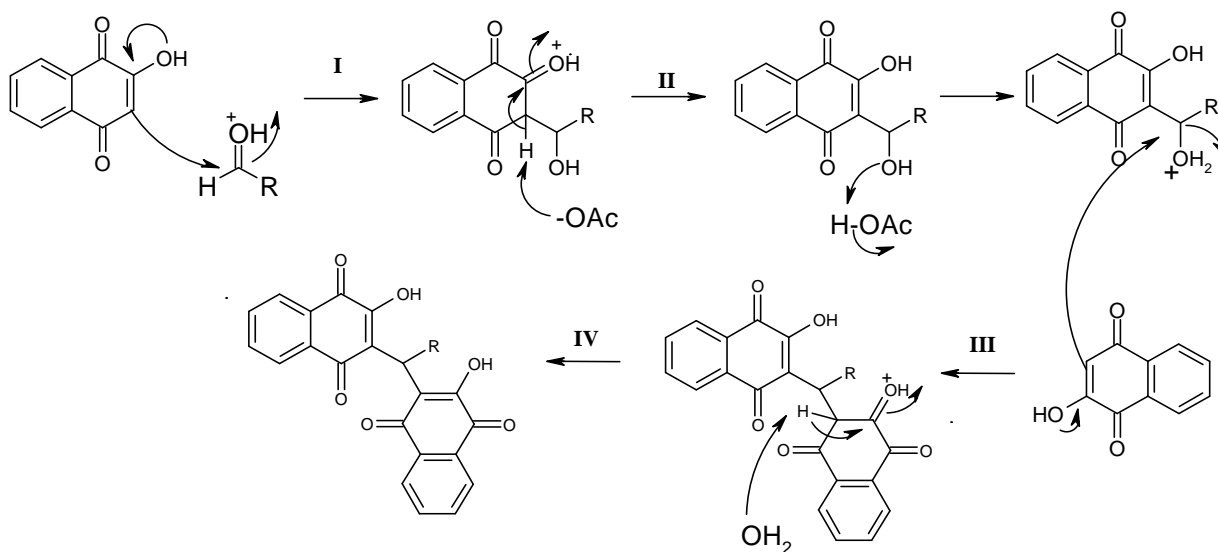
- 29 R= CH(CH₃)₂
- 29a R= (CH₂)₂CH₃
- 29b R= (CH₂)₄CH₃
- 29c R= CHC₆H₅
- 29d R= C₆H₄OCH₃
- 29e R= H
- 29f R= C₆H₄NO₂
- 29g R= C₆H₄OH
- 29h R= C₆H₄F
- 29i R= CH(CH₂)₂(CH₃)₂
- 29j R= CH₃

Tabela 9: Relação da série homóloga

CÓDIGO	PONTO DE FUSÃO	PESO MOLECULAR	FÓRMULA MOLECULAR
29	185-186 (dec)	402	C ₂₄ H ₁₈ O ₆
29a	206-207 (dec)	402	C ₂₄ H ₁₈ O ₆
29b	256 (dec)	430	C ₂₆ H ₂₂ O ₆
29c	273 (dec)	436	C ₂₇ H ₁₆ O ₆
29d	224-225	466	C ₂₈ H ₁₈ O ₇
29e	251 (dec)	360	C ₂₁ H ₁₂ O ₆
29f	257 (dec)	481	C ₂₇ H ₁₅ O ₈ N
29g	134-135	452	C ₂₇ H ₁₆ O ₇
29h	136-137	454	C ₂₇ H ₁₅ O ₆ F
29i	183 (dec)	430	C ₂₆ H ₂₂ O ₆
29j	175-176	374	C ₂₂ H ₁₄ O ₆

Com a utilização do programa SciFinder Scholar®, verificou-se que as moléculas **29d**, **29f**, **29g** e **29h** são inéditas na literatura. Utilizou-se todas estas moléculas para, em parceria com a Dr^a. Tânia Maria Sarmiento da Silva, realizar testes biológicos, sendo um deles contra a topoisomerase humana II.

Um provável mecanismo de reação é mostrado no Esquema 32.



Esquema 32: Mecanismo proposto de dimerização

A remoção da β -alanina resultou em um atraso de 5 dias para consumir todo o produto de partida. Porém o rendimento do produto final não foi significativamente alterado.

Resolveu-se modificar o solvente e observar sua influência na reação, utilizando diclorometano, sendo o rendimento melhor do que utilizando benzeno, mas não foi melhor do que a utilização do AcOH em excesso (Tabela 10).

Tabela 10: Condições e rendimentos das reações de formação dos dímeros

Entrada	Aldeído	Condição 1 (%)	Condição 2 (%)	Condição 3 (%)	Condição 4 (%)
1	n-butiraldeído	24 h (36)	23 h (80)	X	2 h (55)
2	isobutiraldeído	24 h (58)	24 h (89)	X	X
3	paraformaldeído	X	6 h (75)	X	X
4	acetaldeído	X	1 h 15 min. (72)	X	X
5	2-etil-butiraldeído	X	2 h 15 min. (68)	X	X
6	hexanaldeído	X	35 min. (69)	X	X
7	benzaldeído	X	4 h (93)	X	X
8	aldeído anísico	X	50 min. (94)	5 dias (96)	X
9	4-fluor-benzaldeído	X	1 h 15 min (98).	5 dias (98)	X
10	4-nitro-benzaldeído	X	1 h 15 min. (98)	X	X
11	4-hidroxi-benzaldeído	X	55 min. (83)	X	X

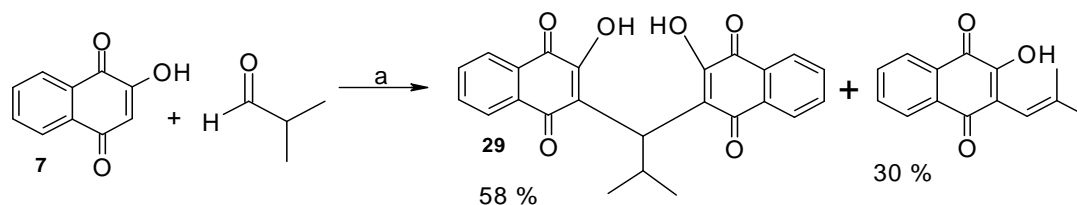
Condição 1: benzeno como solvente; Condição 2: ácido acético como solvente; Condição 3: reação sem adição de β -alanina; Condição 4: diclorometano como solvente.

Todas essas metodologias foram propostas para observar-se o perfil reacional e descobrir qual é o melhor sistema para favorecer a formação dos alcenos. Pode-se dizer, pela observação da tabela 10, que os aldeídos que têm densidade eletrônica menor nas carbonilas, são os que forneceram melhores rendimentos, já que há o favorecimento do ataque nucleofílico inicial da lausona (7) à carbonila. Como pode-se evidenciar pelo estudo detalhado da Tabela 10, que relaciona os tipos de rendimentos com as condições utilizadas, mesmo sem realizar todos os experimentos, pode-se tirar algumas conclusões úteis, tais como, a utilização do benzeno *versus* ácido acético, os rendimentos dos dímeros com a condição 2 são melhores, pois o meio extremamente ácido ativa as carbonilas dos

aldeídos. Quando compara-se as condições 1 e 2 com a 4, verifica-se que o tempo foi o fator que mais favoreceu a condição 4, mas o rendimento desta em relação a 2 sugere a conclusão que a utilização do HOAc ainda é bem melhor. Já a condição em que se compara a utilização ou não da β -alanina, pode-se evidenciar que o tempo reacional foi muito diferente, justificando o uso do catalisador.

Observando que há eliminação de água, etapa **II** para **III**, Esquema 32, pode-se então utilizar um princípio muito conhecido, que é o princípio de Le Chatelier. Onde retira-se a água do meio reacional favorecendo que o equilíbrio seja deslocado para a formação de mais produto. Então usou-se uma aparelhagem que foi possível reter a água.

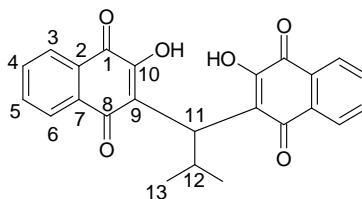
6.1. Síntese de 29: 2,2'-(2-methipropilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

a: benzeno; HOAc; β -alanina; N_2

Esquem

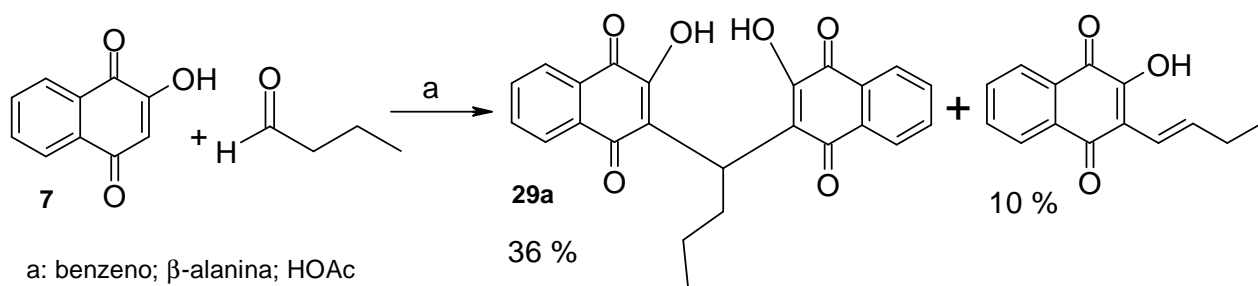
a 33: Condensação com isobutiraldeído

A obtenção do dímero (**29**) foi realizada utilizando a condição em que o benzeno foi o solvente da reação. A reação foi realizada em atmosfera de nitrogênio e mantida sob aquecimento de 50 °C por 24 horas. O isolamento foi realizado pela retirada do benzeno sob rotaevaporador à baixa pressão, logo após foi feita uma coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase fixa e hexano/acetato de etila (9:1). O produto isolado de coloração alaranjada foi submetido à análise de RMN de 1H e ^{13}C e seu ponto de decomposição foi aferido em 185-186 °C. O seu rendimento foi de 58 %. Na análise do espectro de infravermelho (p. 120) foi possível observar uma banda de absorção na região de compostos com hidroxilas, a absorção foi larga e forte em 3452 cm^{-1} , característica de um estiramento assimétrico da ligação -OH, uma absorção bem característica de ligação -C-H sp^3 referente aos grupos alquila em 2962 cm^{-1} a absorção da carbonila, como esperado, apareceu como duas bandas fortes referentes às carbonilas em 1670 cm^{-1} e em 1627 cm^{-1} . Pela análise do espectro de RMN de 1H ($DMSO_{d6}$, 300 MHz, p. 121) na expansão da região de 0,6 a 2,0 ppm, mostrado na (p. 119) verifica-se um duplete em δ 0,78 ppm ($J=6\text{ Hz}$) referente às metilas do grupo isopropila, que acopla com o grupo CH mostrando (septeto, δ 2,95 ppm, 1H, $J= 6,3\text{ Hz}$), e que se encontra acoplado com um CH δ 4,80 ppm (duplete ,1H, $J=11\text{ Hz}$). O espectro APT ^{13}C ($DMSO_{d6}$, 75 MHz, p. 124) mostra 14 tipos de carbonos, que corresponde que há sinais sobrepostos, pois, a molécula é simétrica.

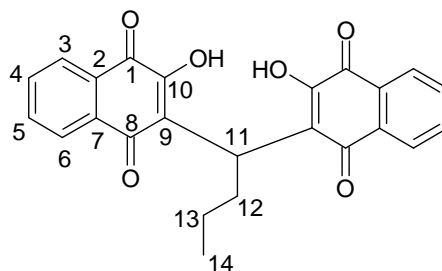
Tabela 11: Dados de RMN de **29** em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)

	¹ H	¹³ C
1	-	183,14
2	-	133,14
3	7,90 (d, 2H, $J_{3,4}=7$ Hz)	131,82
4	7,62 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,5}=5,5$ Hz)	125,69
5	7,71 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,2$ e $J_{5,6}=6,6$ Hz)	124,89
6	7,83 (d, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz)	130,79
7	-	133,71
8	-	183,09
9	-	123,48
10	-	163,44
11	4,93 (d, 1H, $J_{11,12}=10,8$ Hz)	36,39
12	2,98 (m, 1H, $J_{12,13}=6,3$ e $J_{12,11}=10,8$ Hz)	24,16
13	0,78 (d, 6H, $J_{13,12}=6,3$ Hz)	21,65

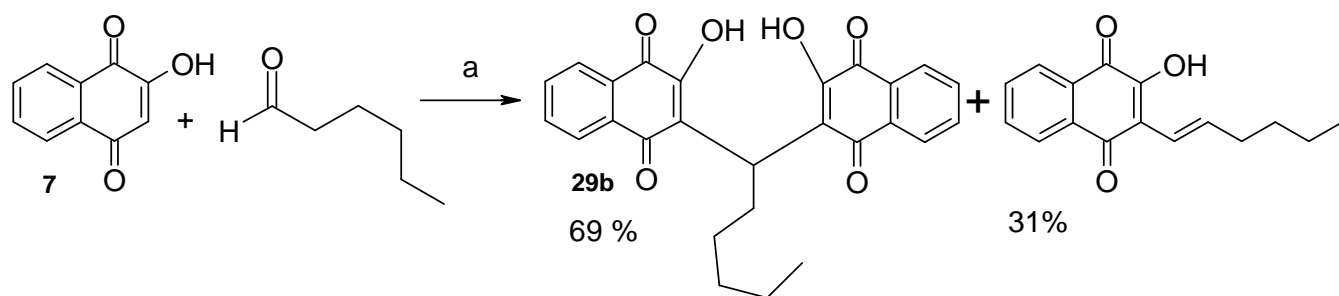
A observação da tabela 11 permite afirmar que os deslocamentos dos carbonos correspondem à 13 tipos diferentes de carbonos, porém a molécula, no todo, apresenta 24 carbonos. Devido à simetria da molécula, há uma sobreposição dos sinais e o que pode-se observar é que os deslocamentos de 11 carbonos ficaram suprimidos. Os deslocamentos dos carbonos alifáticos 11, 12 e 13 aparecem em campo alto, evidenciando que não se trata do alceno, que também se forma nesta reação.

6.2. Síntese de **29a**: 2,2'-(2-butilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]Esquema 34: Condensação com *n*-butiraldeído

Para a síntese do dímero **29a** foi utilizada a metodologia em que o benzeno é o solvente da reação. O isolamento é realizado pela retirada do benzeno sob rotaevaporador à baixa pressão, seguido de cromatografia em coluna usando sílica gel e hexano/acetato de etila (9:1) para retirar a parte do alceno correspondente que se forma. Aumentando-se a polaridade para isolar um produto de coloração alaranjada com ponto de decomposição entre 206-207 °C, sendo o seu rendimento de 36 %. O espectro de IV (p. 125) mostra uma banda de hidroxila larga e forte em 3452 cm^{-1} duas bandas de absorção correspondente a deformação assimétrica da metila terminal da parte alifática em 2958 e 2927 cm^{-1} . A absorção do grupo carbonila que possui ressonância com o grupo hidroxila aparece em 1627 cm^{-1} enquanto a outra carbonila em 1666 cm^{-1} . Pelo espectro de ^1H (p. 127) verifica-se a relação de acoplamento dos hidrogênios alifáticos e o espectro de ^{13}C verifica-se o aparecimento de 14 tipos de carbonos. A tabela 12 refere-se aos dados espectrais obtidos.

Tabela 12: Dados de RMN de **29a** em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)

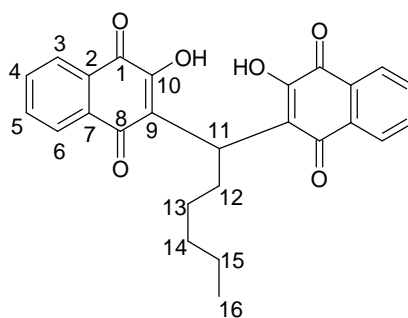
	¹ H	¹³ C
1	-	184,12
2	-	133,24
3	7,91 (d, 2H, $J_{3,4}=7,0$ Hz)	131,92
4	7,62 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz)	125,05
5	7,72 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,5$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz)	125,74
6	7,83 (t, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz)	130,72
7	-	133,90
8	-	182,77
9	-	123,54
10	-	163,82
11	5,31 (t, 1H, $J_{11,12}=8,1$ Hz)	38,66
12	1,54 (dd, 2H, $J_{12,11}=8,1$ e $J_{12,13}=7,5$ Hz)	30,87
13	1,15 (dt, 2H, $J_{13,12}=7,5$ e $J_{13,14}=7,2$ Hz)	21,09
14	0,83 (t, 2H, $J_{14,13}=7,2$ Hz)	14,11

6.3. Síntese de **29b**: 2,2'-(hexilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

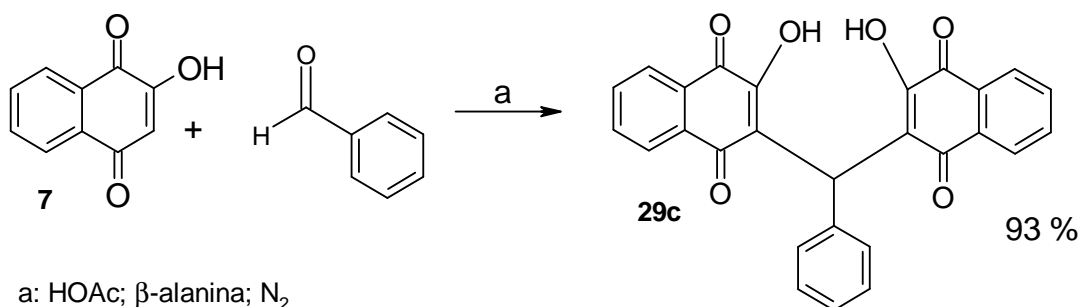
a: HOAc; β -alanina; N_2

Esquema 35: Condensação com *n*-hexanaldeído

A síntese de (**29b**) foi realizada usando as condições de ácido acético como solvente. Verificou-se pela inspeção da tabela 10 que a utilização do ácido acético favorece a formação dos dímeros. Manteu-se o sistema sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 35 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do hexanaldeído. Tendo como produto final um sólido de coloração alaranjada, obtido com um rendimento de 69 % e com ponto de decomposição em 256 °C. A análise do espectro de 1H realizado em ($DMSO_{d6}$, 300 MHz, p. 129) mostra um tripleto em 0,9 ppm referente a metila terminal da cadeia alifática com o CH_2 vizinho, um tripleto com o deslocamento de 5,2 ppm referente ao CH que une as duas moléculas. Absorções de IV (p. 133) mostram duas bandas em 2927 e 2854 cm^{-1} que são devido ao estiramento assimétrico de $CH\ sp^3$. As mesmas absorções das carbonilas observadas para (**29a**) são observadas em (**29b**), que são as bandas em 1666 e 1627 cm^{-1} . A análise do espectro de ^{13}C , ($DMSO_{d6}$, p. 132) mostra o aparecimento de 16 tipos de carbono na estrutura, destes, seis são carbonos alifáticos saturados.

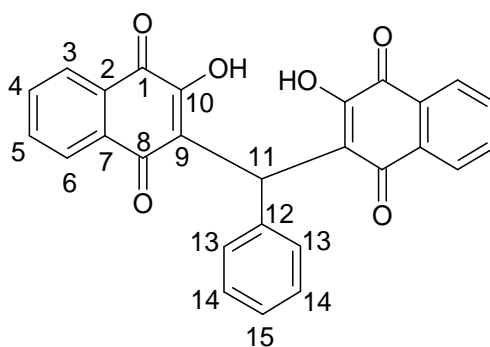
Tabela 13: Dados de RMN de **29b** em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)

	¹ H	¹³ C
1	-	183,64
2	-	133,10
3	7,92 (dd, 2H, $J_{3,4}=7,5$ e $J_{3,5}=0,9$ Hz)	131,98
4	7,63 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,5$; $J_{4,5}=7,2$ e $J_{4,6}=1,2$ Hz)	125,04
5	7,72 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,2$; $J_{5,6}=7,5$ e $J_{5,3}=0,9$ Hz)	125,73
6	7,85 (dd, 2H, $J_{6,5}=7,5$ e $J_{6,4}=1,2$ Hz)	130,56
7	-	133,90
8	-	182,87
9	-	123,68
10	-	162,70
11	5,18 (t, 1H, $J_{11,12}=8$ Hz)	31,37
12	1,99 (m, 2H)	29,10
13	1,18 (m, 2H)	28,76
14	1,18 (m, 2H)	27,61
15	1,18 (m, 2H)	22,08
16	0,77 (t, 3H, $J_{16,15}=6,9$ Hz)	13,97

6.4. Síntese de **29c**: 2,2'-(fenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

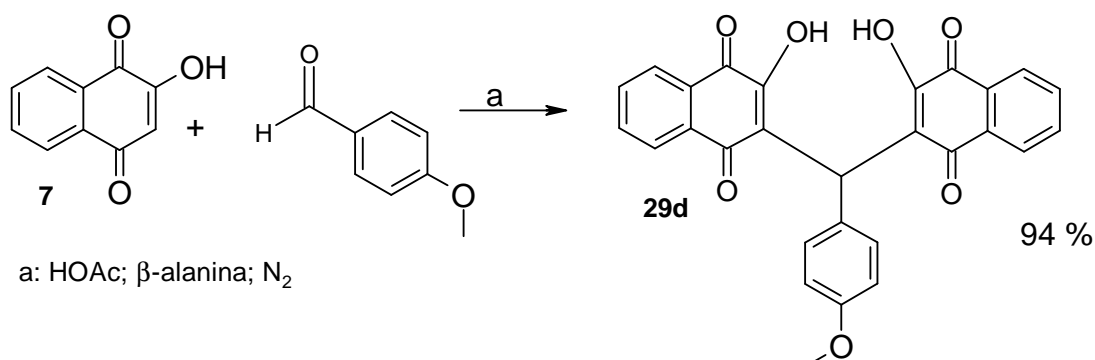
Esquema 36: Condensação com benzaldeído

Esta reação foi realizada utilizando HOAc como solvente, utilizando β -alanina como catalisador. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão reacional logo após é realizada a filtração do precipitado. Este é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do benzaldeído. Tendo como produto final um sólido de coloração amarela, obtido com um rendimento de 93 % e com ponto de decomposição em 273 °C. O espectro de 1H (300 MHz, $DMSO_{d6}$, p. 134) mostra um simpleto do H-metínico em δ 6,70 ppm (s, 1H). Os sinais da fenila apareceram como um multiplete em 7,14 ppm (m, 5H). O espectro de IV mostrado na (p. 136) verifica-se o aparecimento da banda de hidroxila em 3320 cm^{-1} , uma banda aguda e forte em 1570 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C do benzeno. O espectro de ^{13}C ($DMSO_{d6}$, 75 MHz, p. 137) mostra o aparecimento de apenas um pico de carbono alifático com deslocamento de δ 33,08 ppm, e os outros picos apareceram com o de deslocamento de C sp^2 , bem como também dois picos referentes as carbonilas em δ 182,63 e 183, 84 ppm.

Tabela 14: Dados de RMN de **29c** em DMSO_{d6} (δ=ppm, 300 MHz)

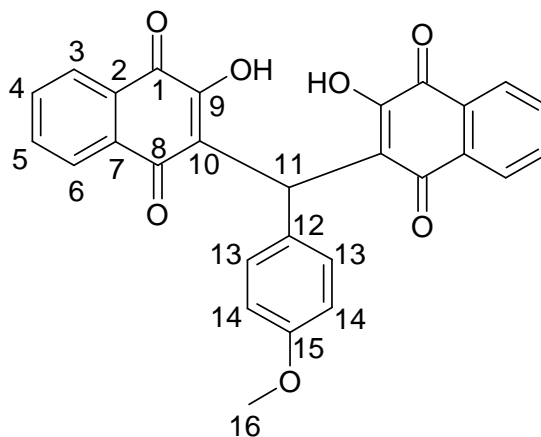
	¹ H	¹³ C
1	-	183,84
2	-	133,27
3	7,72 (d, 2H, $J_{3,4}=7,5$ Hz)	124,90
4	7,76 (t, 2H, $J_{4,3}$ e $4,5}=7,5$ Hz)	132,05
5	7,67 (t, 2H, $J_{5,4}$ e $5,6}=7,5$ Hz)	125,84
6	7,89 (d, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz)	130,89
7	-	133,98
8	-	182,63
9	-	122,84
10	-	164,27
11	6,70 (s, 1H)	33,08
12	-	141,27
13	*	125,22
14	*	127,83
15	*	126,85

* 7,15 (m, 5H)

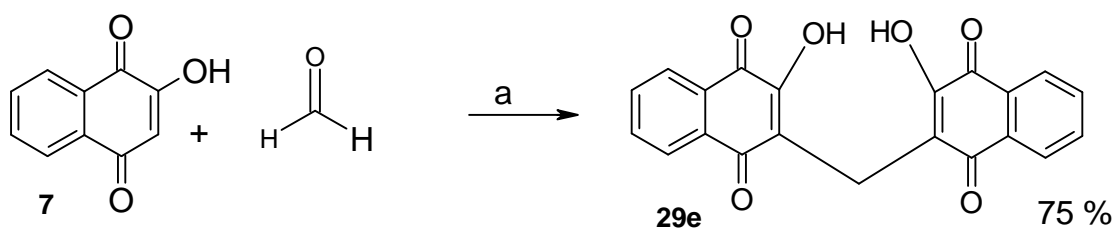
6.5. Síntese de **29d**: 2,2'-(para-metoxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

Esquema 37: Condensação com aldeído anísico

O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do aldeído anísico. Tendo como produto final um sólido de coloração amarela, obtido com um rendimento de 94 % e com ponto de fusão de 224-225 °C. A análise do espectro de RMN 1H ($DMSO_{d6}$, 300 MHz, p. 138) mostra o deslocamento do grupo metoxila como um simpleto em δ 3,69 ppm, e um sistema de integração evidenciando que realmente pode ser o dímero (**29d**). O deslocamento do CH metínico é observado como um simpleto em δ 5,94 ppm, (s,1H). Pode-se evidenciar a metoxila pelo simpleto em δ 3,69 ppm e pelo espectro de ^{13}C ($DMSO_{d6}$, 75 MHz, p. 140) como um pico de deslocamento δ 54,94 ppm. O espectro de IV (p. 141) mostra absorções 3394 cm^{-1} que é a banda dos grupos hidroxilas, duas absorções fortes e agudas que pertencem as duas carbonilas diferentes, 1666 cm^{-1} referente à carbonila conjugada só com o aromático e 1639 cm^{-1} referente a carbonila conjugada com o grupo hidroxila.

Tabela 15: Dados de RMN de **29d** em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)

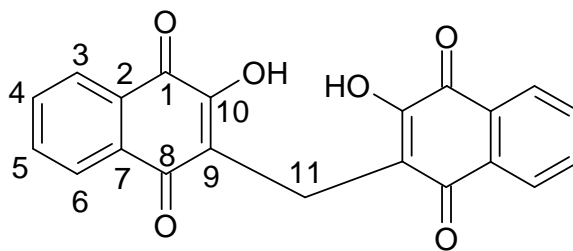
	¹ H	¹³ C
1	-	183,74
2	-	132,70
3	7,98 (dd, 2H, $J_{3,4}=7,0$ e $J_{3,5}=1,2$ Hz)	125,64
4	7,77 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,0$; $J_{4,6}=1,2$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz)	132,21
5	7,77 (dt, $J_{5,3}=1,2$; $J_{5,4}=7,5$ e $J_{5,6}=7,2$ Hz)	126,11
6	7,98 (dd, $J_{6,5}=7,2$ e $J_{6,4}=1,2$ Hz)	129,85
7	-	133,16
8	-	181,28
9	-	155,90
10	-	123,63
11	5,94 (s, 1H)	37,31
12	-	134,73
13	6,78 (dd, 2H, $J_{13,14}=8,7$ Hz)	129,37
14	7,18 (dd, 2H, $J_{14,13}=8,7$ Hz)	113,10
15	-	157,34
16	3,69 (s, 3H)	54,94

6.6. Síntese de **29e**: 2,2'-(metileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

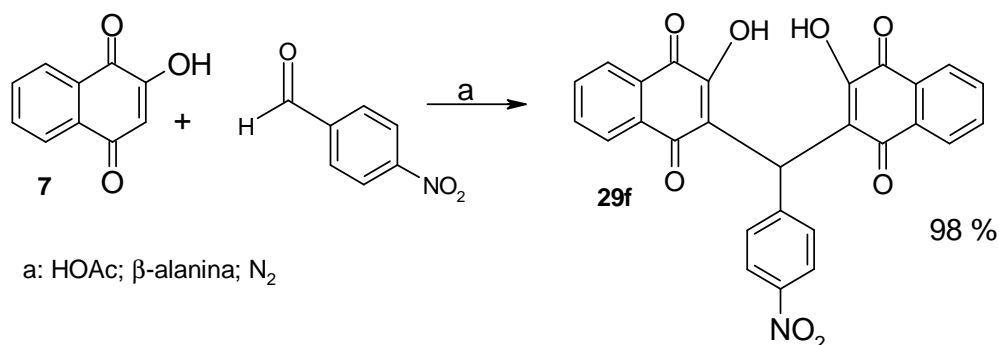
a: HOAc; β -alanina; N_2

Esquema 38: Condensação com formaldeído

Devido ao fato de o formol possuir uma grande quantidade de água em sua composição, para a realização desta reação foi utilizado o paraformaldeído. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do paraformaldeído. Tendo como produto final um sólido de coloração amarela, obtido com um rendimento de 75 % e com ponto de degradação na temperatura de 251 °C e foi comparado com o da literatura que é 249-251 dec. O espectro de 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, p. 142) mostra o sinal de deslocamento do CH_2 metilênico como um simpleto em δ 3,75 ppm e os deslocamentos dos hidrogênios aromáticos na região de δ 7,72 a 7,96 ppm. O espectro de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, p. 143) mostra apenas onze tipos de carbonos sendo o deslocamento deste mesmo CH_2 δ 17,94 ppm. O espectro de IV (p. 144) mostra a absorção do CH_2 como uma banda em 3070 cm^{-1} , a banda das hidroxilas em 3452 cm^{-1} .

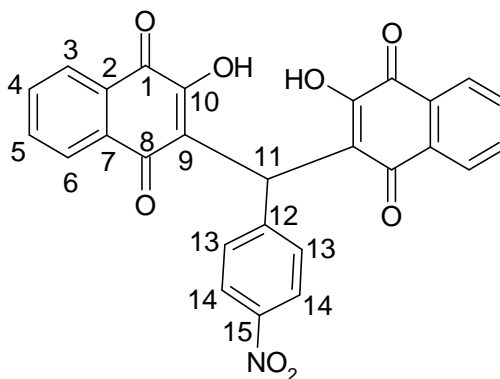
Tabela 16: Dados de RMN de **29e** em DMSO_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)

	¹ H	¹³ C
1	-	183,64
2	-	133,15
3	7,94 (dd, 2H, $J_{3,4}=1,5$ Hz)	131,99
4	7,78 (dd, 2H, $J_{4,5}=1,2$ e $J_{4,3}=1,5$ Hz)	125,65
5	7,78 (dd, 2H, $J_{5,4}=1,2$ e $J_{5,6}=1,5$ Hz)	125,93
6	7,96 (dd, 2H, $J_{6,5}=1,5$ Hz)	129,88
7	-	134,55
8	-	180,78
9	-	122,01
10	-	155,08
11	3,75 (s, 2H)	17,94

6.7. Síntese de **29f**: 2,2'-(para-nitrofenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

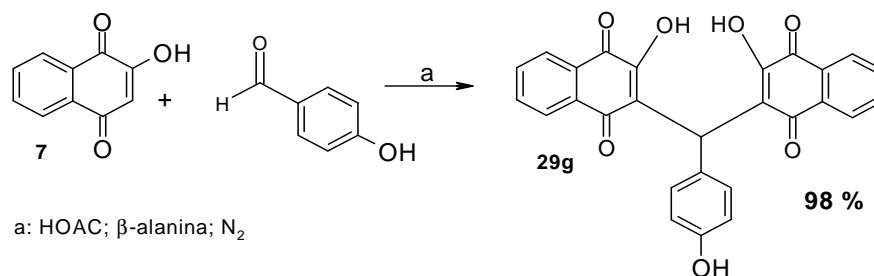
Esquema 39: Condensação com 4-nitro-benzaldeído

A síntese de (**29f**) foi realizada com a utilização do aldeído conhecido como 4-nitro-benzaldeído. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 4-nitro-benzaldeído, o sólido foi recristalizado em etanol, fornecendo cristais vermelhos com rendimento de 98 % e ponto de fusão mostrando decomposição em 257 °C. O espectro de ¹³C (DMSO_{d6}, 75 MHz, p. 145) mostra 15 tipos de carbonos. O deslocamento do CH alifático que une as duas moléculas em δ 33,62 ppm, o carbono da parte aromática que está ligado diretamente ao grupo nitro em δ 150,62 ppm e o carbono em *para* a este em δ 145,30 ppm, dois picos referentes às carbonilas em δ 183,65 e 182,48 ppm. O espectro de ¹H (DMSO_{d6}, 500 MHz, p. 146) mostra um simpleto em δ 6,81 ppm referente ao CH metínico. O espectro de IV (p. 144) mostra as absorções dos grupos hidroxilas com o centro da banda em 3443 cm⁻¹, a banda de deformação axial do CH sp³ em 2924 cm⁻¹.

Tabela 3: Dados de RMN de **29f** em DMSO-_{d6} (δ =ppm, 500 MHz)

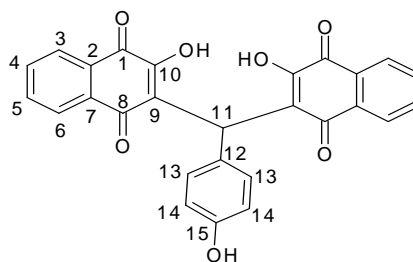
	¹ H*	¹³ C**
1	-	183,65
2	-	133,18
3	7,80 (dt, 2H, $J_{3,5}=2,0$ e $J_{3,4}=7,0$ Hz)	125,37
4	8,15 (dt, 2H, $J_{4,5}=2,0$; $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,6}=1,0$ Hz)	132,20
5	7,88 (dd, 2H, $J_{5,4}=2,0$ e $J_{5,6}=8,0$ Hz)	125,93
6	8,10 (dd, 2H, $J_{6,4}=1,0$ e $J_{6,5}=8,0$ Hz)	130,97
7	-	134,06
8	-	182,48
9	-	121,66
10	-	164,56
11	6,90 (s, 1H)	33,66
12	-	145,30
13	8,01 (dd, 2H, $J_{13,14}=7,0$ Hz)	128,20
14	7,53 (dt, 2H, $J_{14,13}=7,0$ Hz)	123,15
15	-	150,62

* análise em aparelho de 500 MHz; ** Analise em aparelho de 300 MHz

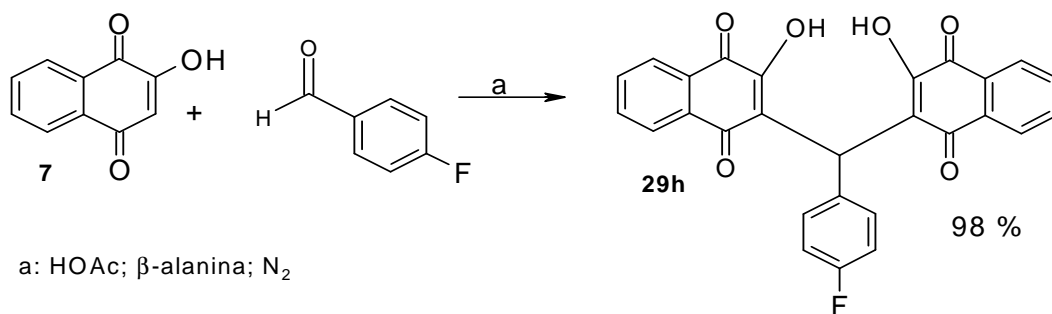
6.8. Síntese de **29g**: 2,2'-(para-hidroxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

Esquema 40: Condensação com 4-hidroxi-benzaldeído

O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 4-hidroxi-benzaldeído, o sólido foi recristalizado em etanol, fornecendo cristais vermelhos escuro com rendimento de 83 % e ponto de fusão em 134-135 °C. O espectro de ^{13}C ($DMSO_{d6}$, 75 MHz, p. 148) mostra o deslocamento de 15 tipos de carbonos, sendo, o deslocamento do CH que une as duas moléculas δ 37,21 ppm, o C-OH da parte aromática em δ 155,90 ppm, o C *para* a este em δ 155,32 ppm, as carbonilas em δ 183,75 e 181,31 ppm. O espectro de 1H ($DMSO_{d6}$, 300 MHz, p. 149) mostra um simpleto referente ao CH metínico em δ 5,89 ppm. O espectro de IV (p. 151) mostra a absorção de hidroxila fenólica encobrendo as absorções das hidroxilas enólicas em 3352 cm^{-1} .

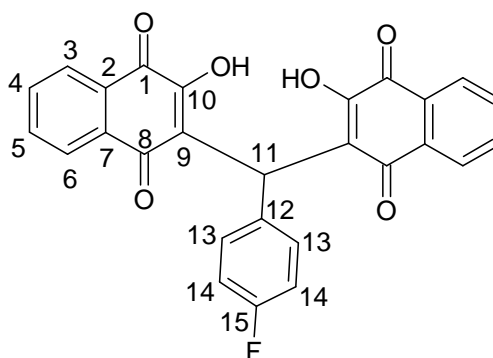
Tabela 18: Dados de RMN de **29g** em DMSO-_{d6} (δ =ppm, 300 MHz)

	¹ H	¹³ C
1	-	183,85
2	-	130,75
3	7,03 (d, 2H, $J_{3,4}=8,0$ Hz)	125,61
4	7,97 (dt, 2H, $J_{4,3}=8,0$; $J_{4,6}=0,6$ e $J_{4,5}=6,6$ Hz)	132,20
5	7,82 (dt, 2H, $J_{5,6}=7,2$ e $J_{5,4}=6,6$ Hz)	129,27
6	7,91 (dd, 2H, $J_{6,5}=7,2$ e $J_{6,4}=0,6$ Hz)	129,83
7	-	134,71
8	-	181,31
9	-	123,81
10	-	155,32
11	5,89 (s, 1H)	37,21
12	-	13,16
13	7,75 (t, 2H, $J_{13,14}=7,5$ Hz)	126,80
14	6,60 (d, 2H, $J_{14,13}=7,5$ Hz)	114,55
15	-	155,90

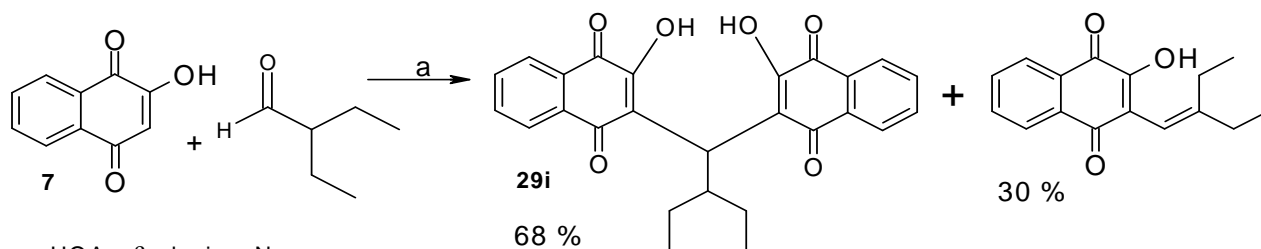
6.9. Síntese de **29h**: 2,2'-(para-fluorfenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

Esquema 41: Condensação com 4-fluor-benzaldeído

O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 4-fluor-benzaldeído, o sólido foi obtido com um rendimento de 98 % e possui coloração amarelada, possuindo ponto de fusão em 136-137 °C. O espectro de IV (p. 152) mostra a absorção dos grupos hidroxilas como uma banda forte e larga em 3414 cm^{-1} . Devido a possibilidade de acoplamento entre o carbono e o átomo de flúor, o espectro de RMN ^{13}C (DMSO_{d6} , 125 MHz, p. 153) aparece com picos de acoplamento que ocorre entre o flúor e os átomos de carbono do aromático. O espectro de RMN ^1H (DMSO_{d6} , 500 MHz, p. 154) mostra o simpleto em 6,11 ppm referente ao CH do carbono 11 e os outros sinais são todos aromáticos.

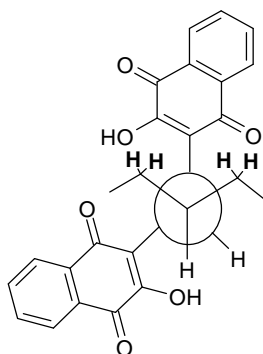
Tabela 19: Dados de RMN de **29h** em DMSO-_{d6} (δ =ppm, 500 MHz)

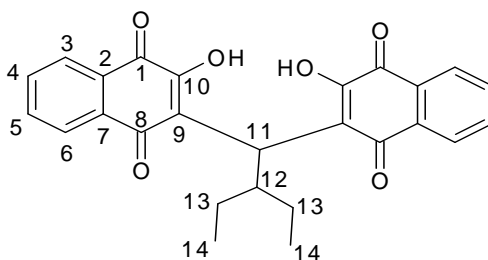
	¹ H	¹³ C
1	-	183,52
2	-	132,26
3	7,83 (dt, 2H, $J_{3,5}=1,5$ e $J_{3,4}=7,5$ Hz)	125,58
4	8,10 (dd, 2H, $J_{4,6}=1,0$ e $J_{4,5}$ e $J_{4,3}=7,5$ Hz)	126,06
5	7,93 (dt, 2H, $J_{5,3}=1,5$; $J_{5,4}$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz)	133,09
6	8,04 (dd, 2H, $J_{6,4}=1,0$ e $J_{6,5}=7,5$ Hz)	129,97
7	-	134,66
8	-	181,29
9	-	156,44
10	-	123,07
11	6,11 (s, 1H)	37,10
12	-	136,95
13	7,37 (t, 2H, $J_{13,14}=9,0$ Hz)	129,93
14	7,11 (t, 2H, $J_{14,13}=9,0$ Hz)	114,29
15	-	161,48

6.10. Síntese de **29i**: 2,2'-(2-etilbutilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

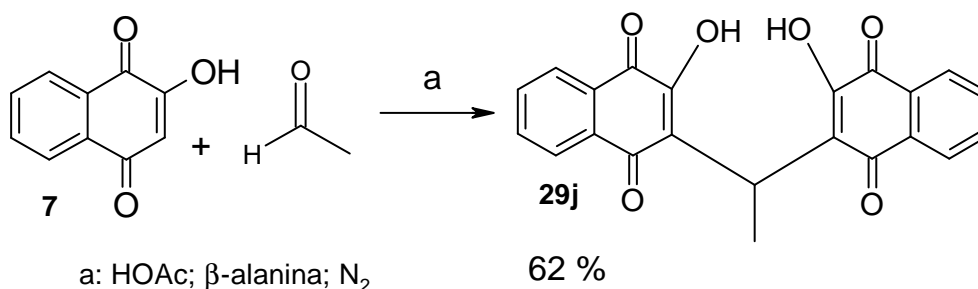
Esquema 42: Condensação com 2-etil-butiraldeído

O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 2-etil-butiraldeído, o sólido foi obtido com um rendimento de 68 % e possui coloração alaranjada, possuindo ponto de decomposição em 183 °C. O espectro de RMN 1H ($DMSO_{d6}$, 500 MHz, p. 155), mostra um duplo triplete em δ 0,83 ppm, um septeto em δ 1,29 ppm, um duplete referente ao CH que une as duas moléculas com δ 5,25 ppm que podem ser melhor vistos pela expansão mostrada na p 151 e 152. O espectro de ^{13}C ($DMSO_{d6}$, 75 MHz, p. 158) mostra o aparecimento de 14 tipos de carbono. A diferença que se observa no espectro de 1H entre os dois (-CH₂-) das posições 13, pode ser explicada se observar o ambiente químico em que cada um se encontra, através da projeção de Newman deste composto, Figura 13:

Figura 12: Projeção de Newman de **29i**

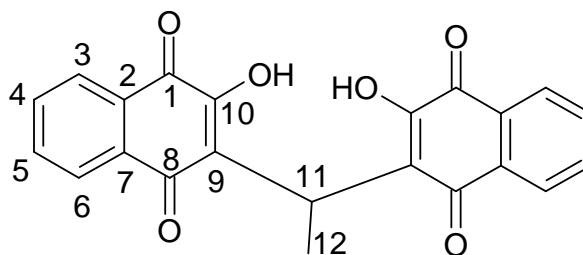
Tabela 20: Dados de RMN de **29i** em DMSO_{d6} (δ =ppm, 500 MHz)

	¹ H	¹³ C
1	-	183,49
2	-	132,35
3	8,03 (dt, 2H, $J_{3,4}=7,0$ Hz)	134,16
4	7,74 (dd, 2H, $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz)	125,19
5	7,82 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,5$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz)	125,93
6	7,94 (d, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz)	130,25
7	-	132,80
8	-	182,71
9	-	123,40
10	-	160,57
11	5,34 (d, 1H, $J_{12,11}=12$ Hz)	35,61
12	1,43 (m, 1H)	33,73
13	1,28 (q, 4H, $J_{13,14}=7,5$ Hz)	22,03
14	0,83 (t, 6H, $J_{14,13}=7,5$ Hz)	10,01

6.11. Síntese de **29j**: 2,2'-(etilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

Esquema 43: Condensação com acetaldeído

O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do acetaldeído. Foi obtido um sólido de coloração amarelo escuro com um rendimento de 72 %, possuindo ponto de fusão na faixa de 175-176 °C. O espectro de ¹H (DMSO-_{d6}, 300 MHz, p. 159) mostra os três sinais básicos da estrutura do dímero, um duplete em δ 1,60 ppm e um duplo duplete com centro em δ 4,61 ppm. A análise do espectro de ¹³C (DMSO-_{d6}, 75 MHz, p. 160) mostra que estes dois carbonos alifáticos correspondem ao deslocamento de δ 28,51 e 17,23 ppm. Foi observado por CCDA um produto de polaridade menor, porém sua caracterização não foi realizada.

Tabela 21: Dados de RMN de **29j** em DMSO_{d6} (δ=ppm, 300 MHz)

	¹ H	¹³ C
1	-	181,30
2	-	132,16
3	7,72 (dt, 2H, $J_{3,4}=6,3$ Hz)	134,61
4	7,93 (dt, 2H, $J_{4,5}=7,5$ e $J_{4,6}=1,5$ Hz)	125,76
5	7,83 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,5$; $J_{5,6}=7,5$ e $J_{5,3}=1,8$ Hz)	125,97
6	7,91 (dt, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz)	129,61
7	-	133,02
8	-	183,84
9	-	125,49
10	-	155,07
11	4,61 (q, 1H, $J_{11,12}=7,2$ Hz)	28,51
12	1,61 (d, 3H, $J_{12,11}=7,2$ Hz)	17,23

O espectro de carbono mostra o aparecimento de 12 tipos de picos, evidenciando a simetria molecular. Não se pode distinguir, por este espectro alguns carbonos que têm o deslocamento muito próximos. Para se conseguir estas definições com uma maior certeza seria necessário um espectro que distinguísse entre os CH e os C quaternários.

A tabela 22 mostra os dados de análise elementar para os dímeros:

Tabela 22: Análise elementar dos dímeros

Composto	% (C)t/e	% (H)t/e	% (O)t/e
29e	70,00/68,79	3,36/3,05	26,64/28,14
29j	70,59/62,10	3,77/3,23	25,64/34,65
29a	71,64/56,77	4,51/3,58	23,86/39,64
29	71,64/65,68	4,51/3,81	23,86/30,49
29i	72,55/44,34	5,15/2,99	22,30/52,65
29b	72,55/61,76	5,15/4,00	22,30/34,23
29c	74,31/64,49	3,70/3,60	22,00/31,90
29g	71,68/55,89	3,56/2,95	24,76/41,14
29d	72,10/72,36	3,89/3,91	24,01/23,71
29h	68,94/69,92	3,21/3,09	23,81/21,00

Devido a diversos fatores experimentais, só foi possível concluir, por esta técnica, a caracterização de 29d

7. CONCLUSÃO

Reações utilizando DDQ em solvente apolar, como o hexano, como foi proposto na metodologia inicial, não foram bem sucedidas, com a formação de muitos subprodutos e o produto desejado (**11**) teve um rendimento muito baixo. Era perceptível que o DDQ não se solubilizava completamente. Quando foi trocado o solvente para metanol a reação forneceu um produto cíclico de cinco membros com uma adição do próprio solvente à molécula.

A busca pela síntese das amino-naftoquinonas acarretou a produção de uma molécula inédita na literatura (**4b**), esta molécula foi analisada por difração de raios-X e seus dados foram submetidos à revista *Journal Molecular Structure*.

Elaborou-se um processo de síntese do nor-lapachol com um rendimento de 96 % e a purificação é realizada só por extração em meio básico.

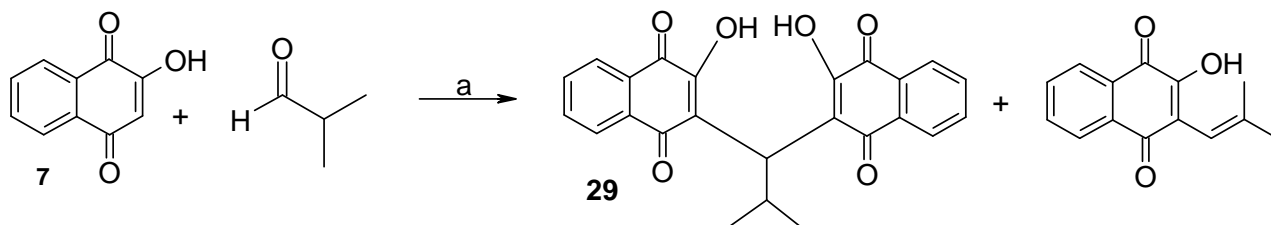
Ao realizar-se a síntese do nor-lapachol utilizando a metodologia de Kopanski houve a formação de moléculas dímeras. Desenvolveu-se uma metodologia para sintetizá-las com bons rendimentos, e os produtos foram caracterizados por espectroscopia de RMN, Infravermelho, análise elementar.

Os produtos foram obtidos com bons rendimentos, obtidos da condensação da lausona com os aldeídos alifáticos e aromáticos.

A alteração do solvente benzeno pelo ácido acético resultou em melhores rendimentos e tempos de reação menores.

Os produtos foram caracterizados pelas técnicas convencionais.

8. EXPERIMENTAL

9. Síntese de **29**: 2,2'-(2-metilpropilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

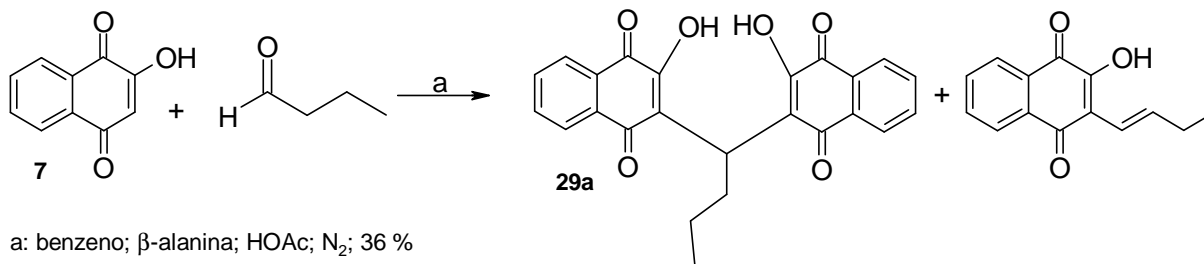
a: benzeno; β -alanina; HOAc; N_2 ; 58 %

Para a preparação do dímero (**29**) foi utilizado a metodologia em que o benzeno é o solvente da reação, foi pesado 10 mmol de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**7**) (1,74 g), 20 mmol de isobutiraldeído (1,4688 g), 0,15 g de β -alanina e 0,25 g de HOAc. A reação é realizada em atmosfera de nitrogênio e mantida sob aquecimento de 50 °C por 24 horas. O isolamento foi realizado pela retirada do benzeno sob rotaevaporador à baixa pressão, logo após e feita uma coluna cromatográfica usando sílica gel como fase fixa e hexano/acetato de etila (9:1) para retirar a parte do alceno correspondente que se forma. Isolando um produto de coloração alaranjada com ponto de decomposição entre 185-186 °C. Sendo o seu rendimento de 58 %. Na análise do espectro de infravermelho foi possível observar uma banda de absorção na região de compostos com hidroxilas, a absorção foi larga e forte em 3452 cm^{-1} , característica de um estiramento assimétrico da ligação -O-H, uma absorção bem característica de ligação -C-H sp^3 referente aos grupos metilas em 2952 cm^{-1} a absorção da parte da carbonila, como esperado, apareceu como duas bandas fortes referentes a carbonilas aromáticas em 1670 cm^{-1} e carbonila conjugada em 1627 cm^{-1} .

IV (KBr) ν_{max} 3452, 2952, 1670, 1627, 1597, 1570, 1458, 1361, 1280, 1222, 1107, 968, 729, cm^{-1} .

RMN¹H (DMSO_{d6}, 300 MHz, ppm) 7,90 (d, 2H, $J_{3,4}=7\text{ Hz}$); 7,62 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,5}=5,5\text{ Hz}$); 7,71 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,2$ e $J_{5,6}=6,6\text{ Hz}$); 7,83 (d, 2H, $J_{6,5}=7,5\text{ Hz}$); 4,93 (d, 1H, $J_{11,12}=10,8\text{ Hz}$); 2,98 (m, 1H, $J_{12,13}=6,3$ e $J_{12,11}=10,8\text{ Hz}$); 0,78 (d, 6H, $J_{13,12}=6,3\text{ Hz}$).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 75 MHz, ppm) 183,14; 133,14; 131,82; 125,69; 124,89; 130,79; 133,71; 183,09; 163,44; 123,48; 36,39; 24,16; 21,65.

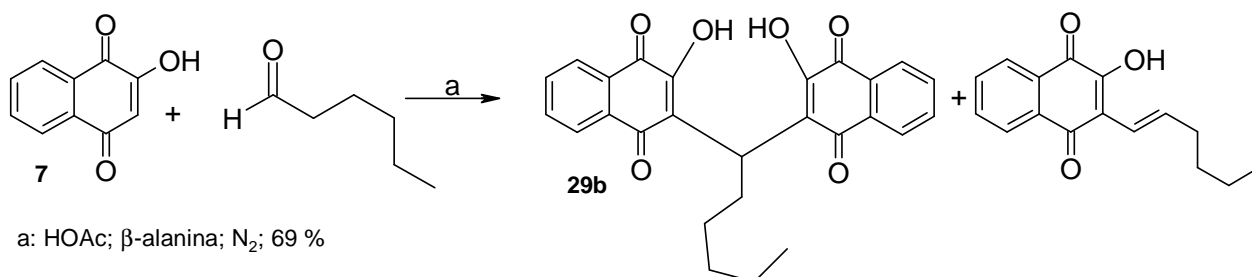
9.1. Síntese de **29a**: 2,2'-(2-butilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

Para a síntese do dímero (**29a**) foi utilizado a metodologia em que o benzeno é o solvente da reação, foi pesado 10 mmol de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**7**) (1,74 g), 20 mmol de *n*-butiraldeído (1,4688 g), 0,15 g de β -alanina e 0,25 g de HOAc. A reação é realizada em atmosfera de nitrogênio e mantida sob aquecimento de 50 °C por 24 horas. O isolamento é realizado pela retirada do benzeno sob rotaevaporador à baixa pressão, logo após e feita uma coluna cromatográfica usando sílica gel como fase fixa e hexano/acetato de etila (9:1) para retirar a parte do alceno correspondente que se forma. Isolando um produto de coloração alaranjada com ponto de decomposição entre 206-207 °C, sendo o seu rendimento de 36 %.

IV (KBr) ν_{\max} 3452, 2958, 2927, 1666, 1627, 1597, 1570, 1458, 1361, 1280, 1261, 1122, 964, 732 cm^{-1} .

RMN¹H (DMSO_{d6}, 300 MHz, ppm) 7,91 (d, 2H, $J_{3,4}=7,0$ Hz); 7,62 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz); 7,72 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,5$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz); 7,83 (t, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz); 5,31 (t, 1H, $J_{11,12}=8,1$ Hz); 1,54 (dd, 2H, $J_{12,11}=8,1$ e $J_{12,13}=7,5$ Hz); 1,15 (dt, 2H, $J_{13,12}=7,5$ e $J_{13,14}=7,2$ Hz); 0,83 (t, 2H, $J_{14,13}=7,2$ Hz)

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 75 MHz, ppm) 184,12; 133,24; 125,05; 131,92; 125,74; 130,72; 133,90; 182,77; 163,82; 123,54; 38,66; 30,87; 21,09; 14,11.

9.2. Síntese de **29b**: 2,2'-(hexilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

A síntese de (**29b**) foi realizada usando as condições de ácido acético como solvente. Pesou-se 20 mmol de hexanaldeído (2,0 g), 1,74 g de lausona (10 mmol),

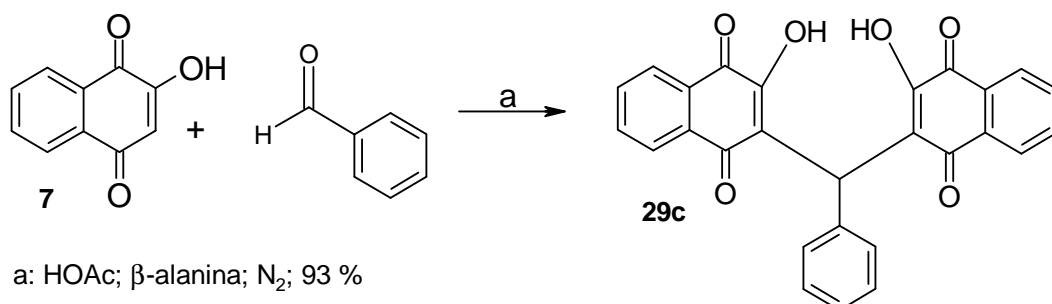
0,15 g de β -alanina e aproximadamente 25 mL de HOAc. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 35 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do hexanaldeído. Tendo como produto final um sólido de coloração alaranjada, obtido com um rendimento de 69 % e com ponto de decomposição em 256 °C. A análise do espectro de ^1H realizado em (DMSO_{d6} , 300 MHz) mostra um tripleto em 0,77 ppm referente a metila terminal da cadeia alifática com o CH_2 vizinho, um tripleto com o deslocamento de 5,2 ppm referente ao CH que une as duas moléculas. Absorções de IV mostram duas bandas de absorção em 2927 e 2854 cm^{-1} que são devido ao estiramento assimétrico de CH sp^3 . As mesmas absorções das carbonilas observadas para (**29a**) são observadas em (**29b**), que são as bandas em 1666 e 1627 cm^{-1} .

IV (KBr) ν_{max} 3433, 2927, 2854, 1666, 1627, 1585, 1566, 1458, 1365, 1280, 1230, 952, 736 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO_{d6} , 300 MHz, ppm) 7,92 (dd, 2H, $J_{3,4}=7,5$ e $J_{3,5}=0,9$ Hz); 7,63 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,5$; $J_{4,5}=7,2$ e $J_{4,6}=1,2$ Hz); 7,72 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,2$; $J_{5,6}=7,5$ e $J_{5,3}=0,9$ Hz); 7,85 (dd, 2H, $J_{6,5}=7,5$ e $J_{6,4}=1,2$ Hz); 5,18 (t, 1H, $J_{11,12}=8$ Hz); 1,99 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 0,77 (t, 3H, $J_{16,15}=6,9$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO_{d6} , 75 MHz, ppm) 183,64; 133,10; 125,04; 131,98; 125,73; 130,56; 133,90; 182,87; 162,70; 123,68; 27,61; 31,37; 28,76; 22,08; 29,10; 13,97.

9.3. Síntese de **29c**: 2,2'-(fenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]



Para realizar a síntese de (**29c**) foi utilizada a metodologia de utilização de ácido acético como solvente. Pesou-se 20 mmol de benzaldeído (1,92 g), 1,74 g de laurona (10 mmol), 0,15 g de β -alanina e aproximadamente 25 mL de HOAc. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 4 horas. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do

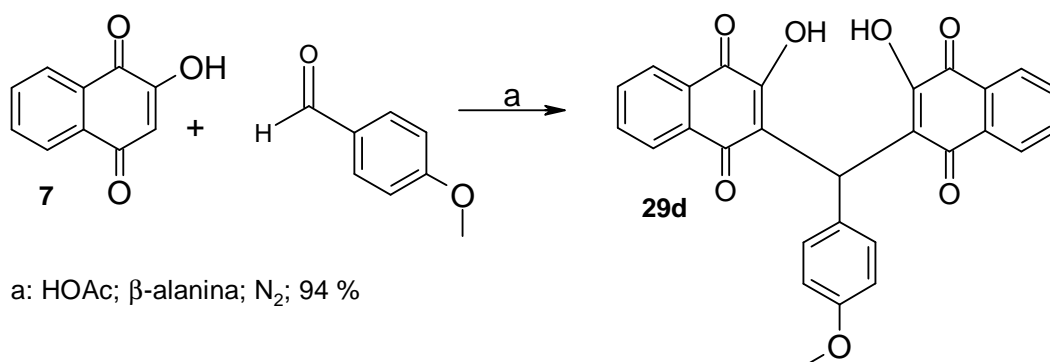
excesso de HOAc e do benzaldeído. Tendo como produto final um sólido de coloração amarela, obtido com um rendimento de 93 % e com ponto de decomposição em 273 °C.

IV (KBr) ν_{\max} 3450, 1674, 1597, 1570, 1361, 1284, 1222, 1111, 1056, 729 cm^{-1}

RMN¹H (DMSO_{d6}, 300 MHz, ppm) 7,72 (d, 2H, $J_{3,4}=7,5$ Hz); 7,76 (t, 2H, $J_{4,3}$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz); 7,67 (t, 2H, $J_{5,4}$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz); 7,89 (d, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz); 6,70 (s, 1H).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 75 MHz, ppm) 183,84; 133,27; 124,90; 132,05; 125,84; 130,89; 133,98; 182,63; 164,27; 122,84; 33,08; 141,27; 125,22; 127,83; 126,85.

9.4. Síntese de **29d**: 2,2'-(para-metoxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]



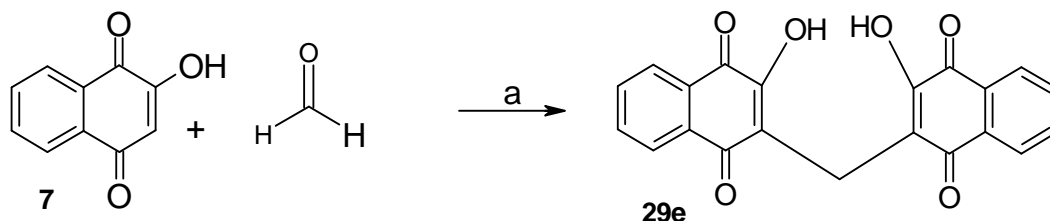
Esta reação foi realizada seguindo a metodologia de utilização de ácido acético como solvente. Para tanto, pesou-se 20 mmol de aldeído anísico (2,7744 g), 10 mmol de laurona (1,74 g), 0,15 g de β-alanina e aproximadamente 25 mL de ácido acético glacial. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 4 horas. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do aldeído anísico. Tendo como produto final um sólido de coloração amarela, obtido com um rendimento de 94 % e com ponto de fusão na faixa de 224-225 °C

IV (KBr) ν_{\max} 3394, 1666, 1639, 1593, 1512, 1458, 1361, 1338, 1276, 1261, 1238, 1045, 1018, 721 cm^{-1}

RMN¹H (DMSO_{d6}, 300 MHz, ppm) 7,98 (dd, 2H, $J_{3,4}=7,0$ e $J_{3,5}=1,2$ Hz); 7,77 (dt, 2H, $J_{4,3}=7,0$; $J_{4,6}=1,2$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz); 7,77 (dt, $J_{5,3}=1,2$; $J_{5,4}=7,5$ e $J_{5,6}=7,2$ Hz); 7,98 (dd, $J_{6,5}=7,2$ e $J_{6,4}=1,2$ Hz); 5,94 (s, 1H); 6,78 (dd, 2H, $J_{13,14}=8,7$ Hz); 7,18 (dd, 2H, $J_{14,13}=8,7$ Hz); 3,69 (s, 3H).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 75 MHz, ppm) 183,74; 132,70; 125,64; 132,21; 126,11; 129,85; 133,16; 181,28; 123,63; 155,90; 37,31; 134,73; 129,37; 113,10; 157,34; 54,94.

9.5. Síntese de **29e**: 2,2'-(metileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]



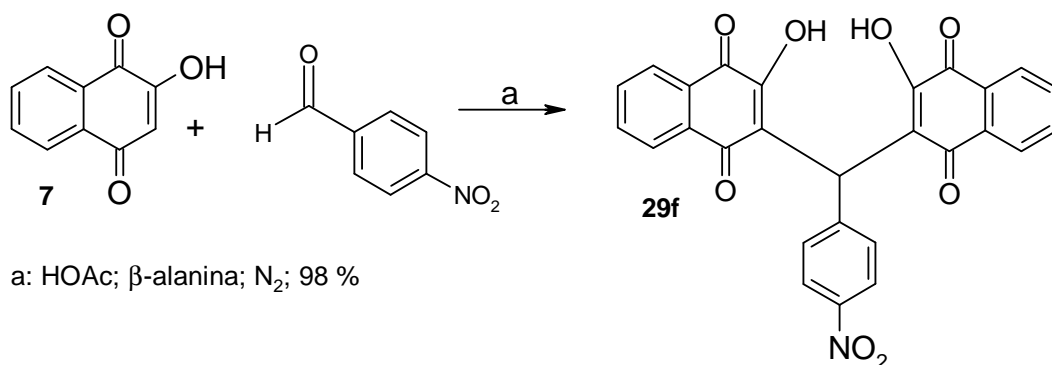
a: HOAc; β-alanina; N₂; 75 %

Devido ao fato de o formaldeído possuir uma grande quantidade de água em sua composição, para a realização desta reação foi utilizado o sólido conhecido como paraformaldeído. Foi utilizado 20 mmol do aldeído (612 mg), 10 mmol de lausona (1,74 g), 0,15 g de β-alanina e aproximadamente 25 mL de HOAc. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 6 horas. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do paraformaldeído. Tendo como produto final um sólido de coloração amarela, obtido com um rendimento de 75 % e com ponto de degradação na temperatura de 251 °C. e o da literatura é 249-251 dec.

IV (KBr) ν_{\max} 3452, 3070, 1678, 1610, 1573, 1458, 1350, 1323, 1265, 1215, 975, 937, 771, 736, 466 cm^{-1}

RMN¹H (DMSO_{d6}, 300 MHz, ppm) 7,94 (dd, 2H, $J_{3,4}=1,5$ Hz); 7,78 (dd, 2H, $J_{4,5}=1,2$ e $J_{4,3}=1,5$ Hz); 7,78 (dd, 2H, $J_{5,4}=1,2$ e $J_{5,6}=1,5$ Hz); 7,96 (dd, 2H, $J_{6,5}=1,5$ Hz); 3,75 (s, 2H).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 75 MHz, ppm) 183,64; 133,15; 125,65; 131,99; 125,93; 129,88; 134,55; 180,78; 122,01; 155,08; 17,94.

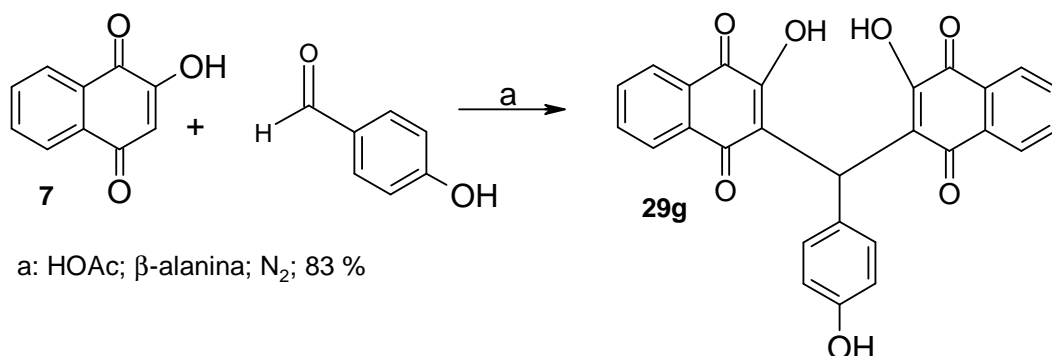
9.6. Síntese de **29f**: 2,2'-(para-nitrofenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

A síntese de (**2f**) foi realizada com a utilização do aldeído conhecido como 4-nitro-benzaldeído, foi utilizado 2 mmol deste aldeído (302 mg), 1 mmol de lausona (0,174 g), 0,05 g de β -alanina e 10 mL de ácido acético glacial. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 1 hora e 15 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 4-nitro-benzaldeído, o sólido foi recristalizado em etanol, fornecendo cristais vermelhos com rendimento de 98 % e ponto de decomposição em 257 °C.

IV (KBr) ν_{\max} 3433, 2924, 1670, 1597, 1570, 1512, 1350, 1280, 1111, 732 cm^{-1}

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz, ppm) 7,80 (dt, 2H, $J_{3,5}=2,0$ e $J_{3,4}=7,0$ Hz); 8,15 (dt, 2H, $J_{4,5}=2,0$; $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,6}=1,0$ Hz); 7,88 (dd, 2H, $J_{5,4}=2,0$ e $J_{5,6}=8,0$ Hz); 8,10 (dd, 2H, $J_{6,4}=1,0$ e $J_{6,5}=8,0$ Hz); 6,90 (s, 1H); 8,01 (dd, 2H, $J_{13,14}=7,0$ Hz); 7,53 (dt, 2H, $J_{14,13}=7,0$ Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 183,65; 133,18; 125,37; 132,20; 125,93; 130,97; 134,06; 182,48; 121,66; 164,56; 33,66; 145,30; 128,20; 123,15; 150,62.

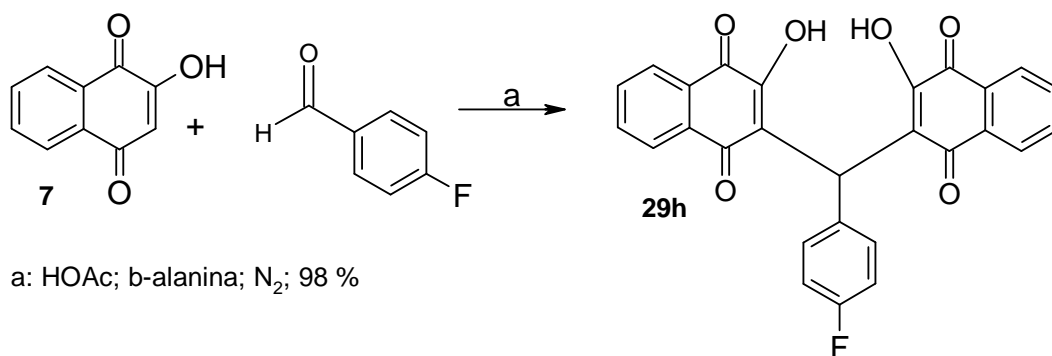
9.7. Síntese de **29g**: 2,2'-(para-hidroxifenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

Para efetuar-se a síntese de (**29g**), utilizou-se o 4-hidroxi-benzaldeído na proporção de 20 mmol (2,44 g), 10 mmol de lausona (1,74 g), 0,15 g de β -alanina e aproximadamente 25 mL de ácido acético glacial. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 55 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 4-hidroxi-benzaldeído, o sólido foi recristalizado em etanol, fornecendo cristais vermelhos escuro com rendimento de 83 % e ponto de fusão em uma faixa de 134-135 °C

IV (KBr) ν_{\max} 3352, 1647, 1593, 1512, 1458, 1365, 1276, 1045, 1010, 972, 902, 725 cm^{-1}

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 7,03 (d, 2H, $J_{3,4}=8,0$ Hz); 7,97 (dt, 2H, $J_{4,3}=8,0$; $J_{4,6}=0,6$ e $J_{4,5}=6,6$ Hz); 7,82 (dt, 2H, $J_{5,6}=7,2$ e $J_{5,4}=6,6$ Hz); 7,91 (dd, 2H, $J_{6,5}=7,2$ e $J_{6,4}=0,6$ Hz); 5,89 (s, 1H); 7,75 (t, 2H, $J_{13,14}=7,5$ Hz); 6,60 (d, 2H, $J_{14,13}=7,5$ Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 183,85; 130,75; 125,61; 132,20; 129,27; 129,83; 134,71; 181,31; 123,81; 155,32; 37,21; 13,16; 126,80; 114,55; 155,90.

9.8. Síntese de **29h**: 2,2'-(para-fluorfenilmetileno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

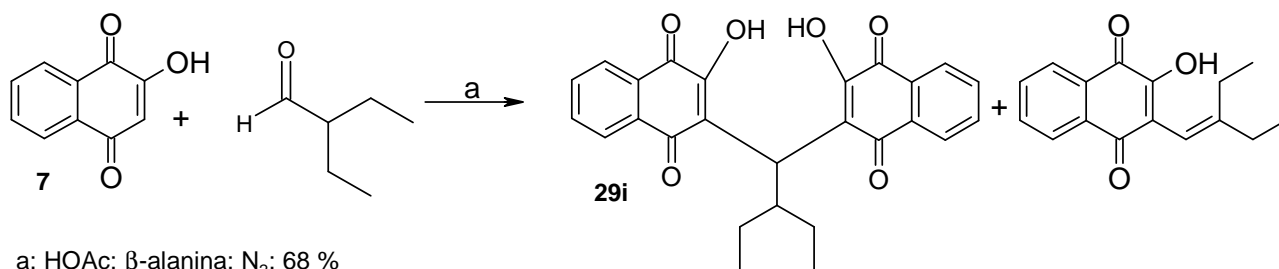
A síntese do dímero (**29h**) foi realizada partindo-se do 4-fluor-benzaldeído, onde para tanto, foi utilizado 20 mmol deste aldeído (2,44 g), 10 mmol de lausona (1,74 g), 0,15 g de β -alanina e aproximadamente 25 mL de ácido acético glacial. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 1 hora e 15 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 4-fluor-benzaldeído, o sólido foi obtido com um rendimento de 98 % e possui coloração amarelada, possuindo ponto de fusão na faixa de 136-137 °C.

IV (KBr) ν_{\max} 3414, 3348, 1666, 1625, 1593, 1508, 1458, 1365, 1342, 1276, 1230, 1161, 1041, 833, 725 cm^{-1}

RMN¹H (DMSO_{d6}, 500 MHz, ppm) 7,83 (dt, 2H, $J_{3,5}=1,5$ e $J_{3,4}=7,5$ Hz); 8,10 (dd, 2H, $J_{4,6}=1,0$ e $J_{4,5}$ e $J_{4,3}=7,5$ Hz); 7,93 (dt, 2H, $J_{5,3}=1,5$; $J_{5,4}$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz); 8,04 (dd, 2H, $J_{6,4}=1,0$ e $J_{6,5}=7,5$ Hz); 6,11 (s, 1H); 7,37 (t, 2H, $J_{13,14}=9,0$ Hz); 7,11 (t, 2H, $J_{14,13}=9,0$ Hz).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 125 MHz, ppm) 183,52; 132,26; 125,58; 133,09; 126,06; 129,97; 134,66; 181,29; 123,07; 156,44; 37,10; 136,95; 129,93; 114,29; 161,48.

9.9. Síntese de **29i**: 2,2'-(2-etilbutilideno)bis[3-hidroxi-1,4-naftalenodiona]

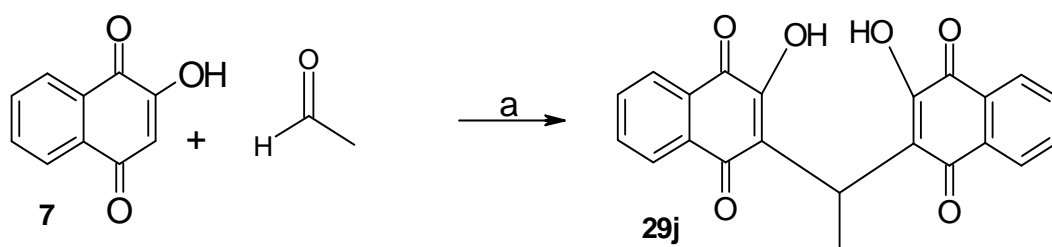


A síntese do dímero (**29i**) foi proposta com um aldeído alifático, conhecido como 2-etil-butiraldeído, onde para a reação utilizou-se 20 mmol do aldeído em questão (2,0 g), 10 mmol de lausona (1,74 g), 0,15 g de β -alanina e aproximadamente 25 mL de ácido acético glacial. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio por 2 horas e 15 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do 2-etil-butiraldeído, o sólido foi obtido com um rendimento de 68 % e possui coloração alaranjada, possuindo ponto de decomposição na faixa de 183 °C.

RMN¹H (DMSO_{d6}, 500 MHz, ppm) 8,03 (dt, 2H, $J_{3,4}=7,0$ Hz); 7,74 (dd, 2H, $J_{4,3}=7,0$ e $J_{4,5}=7,5$ Hz); 7,82 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,5$ e $J_{5,6}=7,5$ Hz); 7,94 (d, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz); 5,34 (d, 1H, $J_{12,11}=12$ Hz); 1,43 (m, 1H); 1,28 (q, 4H, $J_{13,14}=7,5$ Hz); 0,83 (t, 6H, $J_{14,13}=7,5$ Hz).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 125 MHz, ppm) 183,49; 132,35; 125,19; 134,16; 125,93; 130,25; 132,80; 182,71; 123,40; 160,57; 35,61; 33,73; 22,03; 10,01.

9.10. Síntese de **29j**: 2,2'-(etilideno)bis[3-hidroxi--1,4-naftalenodiona]



a: HOAc; β -alanina; N₂; 72 %

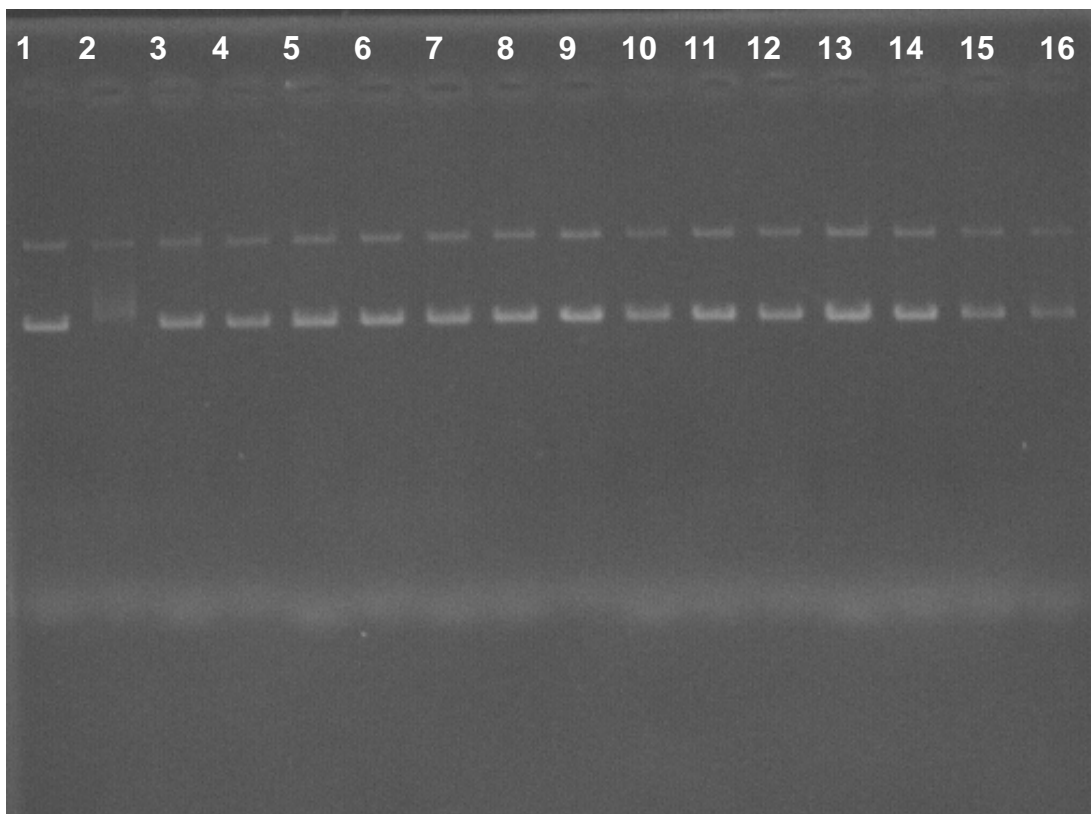
A realização desta síntese torna-se difícil pelo fato do acetaldeído ser um líquido de alta pressão de vapor, o que dificulta sua coleta com uma pipeta. Mesmo assim foi possível coletar aproximadamente 20 mmol (0,885 g), 1,74 g de lausona, correspondendo a 10 mmol, 0,15 g de β -alanina e aproximadamente 25 mL de ácido acético glacial. O sistema é mantido sob temperatura de 50 °C em atmosfera de nitrogênio e após 5 minutos foi observado que o meio reacional torna-se límpido, voltando a ficar turvo depois de mais alguns minutos, sendo finalizada a reação após 1 hora e 15 minutos. O isolamento procedeu-se por adição de água destilada ao balão e filtração do precipitado que é lavado em abundância com água destilada para a remoção do excesso de HOAc e do acetaldeído. Foi obtido um sólido de coloração amarelo escuro com um rendimento de 72 %, possuindo ponto de fusão na faixa de 175-176 °C.

RMN¹H (DMSO_{d6}, 500 MHz, ppm) 7,72 (dt, 2H, $J_{3,4}=6,3$ Hz); 7,93 (dt, 2H, $J_{4,5}=7,5$ e $J_{4,6}=1,5$ Hz); 7,83 (dt, 2H, $J_{5,4}=7,5$; $J_{5,6}=7,5$ e $J_{5,3}=1,8$ Hz); 7,91 (dt, 2H, $J_{6,5}=7,5$ Hz); 4,61 (q, 1H, $J_{11,12}=7,2$ Hz); 1,61 (d, 3H, $J_{12,11}=7,2$ Hz).

RMN¹³C (DMSO_{d6}, 125 MHz, ppm) 183,49; 132,35; 125,19; 134,16; 125,93; 130,25; 132,80; 182,71; 123,40; 160,57; 35,61; 33,73; 22,03; 10,01.

10. Testes Biológicos

10.1. Testes Com A Enzima Topoisomerase Humana II



1-DNA (0,152 µg/mL) plasmídeo pB322; 2-DNA+topo II (1Unid.); 3-DNA+topo II+1Unid.)+etoposida (100µM); 4-DNA+topo II+1Unid.)+Riparina 1 (50µM) 5-DNA+topo II+1Unid.)+JFB ; 6- DNA+topo II+1Unid.)+JFC (100µM); 7- DNA+topo II+1Unid.)+JFD (100µM); 8- DNA+topo II+1Unid.)+ JFE (100µM); 9- DNA+topo II+1Unid.)+JFF (100µM); 10- DNA+topo II+1Unid.)+JFH (100µM); 11- DNA+topo II+1Unid.)+ác. JFI (100µM); 12- DNA+topo II+1Unid.)+JFJ (100µM); 13- DNA+topo II+1Unid.)+JFL (100µM); 14- DNA+topo II+1Unid.)+JFM (100µM); 15- DNA+topo II+1Unid.)+Waref. (100µM);16- DNA+topo II+1Unid.)+ DMSO 2%

Esses resultados nos mostram que as substâncias apresentaram atividade de inibição da ação catalítica das enzimas topoisomerasas humana II. Porém, o teste branco, que corresponde ao 16 mostrou atividade. Esse fato provavelmente ocorreu

por ter uma contaminação no solvente ou sua concentração estava muito elevada na dissolução da amostra orgânica à ser estudada.

10.2. Testes de toxicidade frente à *Artemia salina* Leach

Foi realizado um *screening* com concentrações de 50 µg/ml de todos os dímeros, exceto o 29f, e a solução foi realizada com água do mar, coletada em aproximadamente 50 metros de distâncias dos banhistas.

Foi pesado 20 mg de cada dímero e adicionado três gotas de cremofor®, um detergente para facilitar a solubilização, e 2 ml de DMSO. O volume final foi de 10 ml, completando-se com água do mar.

Foram utilizadas 10 amostras e um branco com 2 ml de DMSO e 8 ml de água do mar, de onde foi retirado 125 µl e completado para 5 ml com a água salina. Este procedimento foi realizado para todas as 10 amostras.

O resultado obtido foi que não houve nenhuma morte em nenhuma amostra, agora falta realizar este mesmo experimento com uma concentração de 500 µg/ml.

11. ESPECTROS

Espectro 1: Espectro e RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **17**

Espectro 2: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **17**

Espectro 3: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **17**

Espectro 4: Espectro de RMN ^1H em expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **17**

Espectro 5: Espectro no IV de **4** (KBr, cm^{-1})

Espectro 6: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **20**

Espectro 7: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **20**

Espectro 8: Espectro de RMN ^1H em expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **20**

Espectro 9: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **20**

Espectro 10: Espectro no IV de **20** (KBr, cm^{-1})

Espectro 11: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **11**

Espectro 12: Espectro no IV de **4b** (KBr, cm^{-1})

Espectro 13: Espectro no IV de **21**(KBr, cm^{-1})

Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de **21**

Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de **21**

Espectro 16: Espectro no IV de **22** (KBr, cm^{-1})

Espectro 17: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de **22**

Espectro 18: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de **22**

Espectro 19: Espectro no IV de **25** (KBr, cm^{-1})

Espectro 20: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **25**

Espectro 21: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **25**

Espectro 22: Espectro de RMN ^1H expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **25**

Espectro 23: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **25**

Espectro 24: Espectro no IV de **26** (KBr, cm^{-1})

Espectro 25: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **26**

Espectro 26: Espectro de RMN ^1H em expansão alifática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **26**

Espectro 27: Espectro de RMN ^1H expansão aromática (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **26**

Espectro 28: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) de **26**

Espectro 29: Espectro no IV de **27** (KBr, cm^{-1})

Espectro 30: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **27**

Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de **27**

Espectro 32: Espectro no IV de **29** (KBr, cm^{-1})

Espectro 33: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO-d_6 , 300 MHz) de **29**

Espectro 34: Espectro de RMN ^1H expansão alifática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de **29**

Espectro 35: Espectro de RMN ^1H expansão aromática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de **29**

Espectro 37: Espectro no IV de **29a** (KBr, cm^{-1})

Espectro 38: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29a**

Espectro 39: Espectro ^1H de expansão alifática (δ , DMSO-d_6 , 300 MHz) de **29a**

Espectro 40: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , DMSO-d_6 , 300 MHz) de **29a**

Espectro 41: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29b**

Espectro 42: Espectro ^1H de expansão alifática (δ , DMSO-d_6 , 300 MHz) de **29b**

Espectro 43: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de **29b**

Espectro 44: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO-d_6 , 75 MHz) de **29b**

Espectro 45: Espectro no IV de **29b** (KBr, cm^{-1})

Espectro 46: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29c**

Espectro 47: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de **29c**

Espectro 48: Espectro no IV de **29c** (KBr, cm^{-1})

Espectro 49: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **29c**

Espectro 50: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29d**

Espectro 51: Espectro ^1H de expansão aromática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de **29d**

Espectro 52: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **29d**

Espectro 53: Espectro no IV de **29d** (KBr, cm^{-1})

Espectro 54: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29e**

Espectro 55: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **29e**

Espectro 56: Espectro no IV de **29e** (KBr, cm^{-1})

Espectro 57: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO-d_6 , 75 MHz) de **29f**

Espectro 58: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 500 MHz) de **29f**

Espectro 59: Espectro no IV de **29f** (KBr, cm^{-1})

Espectro 60: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **29g**

Espectro 61: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29g**

Espectro 62: Espectro ^1H em expansão aromática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) de **29g**

Espectro 63: Espectro no IV de **29g** (KBr, cm^{-1})

Espectro 64: Espectro no IV de **29h** (KBr, cm^{-1})

Espectro 65: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 125 MHz) de **29h**

Espectro 66: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 500 MHz) de **29h**

Espectro 67: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 500 MHz) de **29i**

Espectro 68: Espectro ^1H em expansão alifática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) de **29i**

Espectro 69: Espectro ^1H em expansão aromática (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) de **29i**

Espectro 70: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **29i**

Espectro 71: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **29j**

Espectro 72: Espectro de RMN ^{13}C -APT (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **29j**

12. REFERENCIAS

Barbosa, T. P.; Camara, C. A.; Silva, T. M. S.; Martins, R. M. Pinto, A. C. e Vargas, M. D. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2005, 13, 6464-6469.

Behforouz, M.; Gu, Z; Stelzer, L. S.; Ahmadian, M.; Haddad, J. and Scherschel, J. A. *Tetrahedron. Lett.*, 1997, 38, 2211-2214.

Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Torres, J. C.; e Vargas, M. D. Resumos da *XVI Reunião da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas – Minas Gerais, maio de 2003, QO 044.

Camara, C. A.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D. e Zuckermann, S., J. *Tetrahedron*, 2002, 58, 6135-6140.

Camara, C. A.; Rosa, M. A.; Pinto, A. C. e Vargas, M. D. *Tetrahedron*, 2001, 57, 9569-9574.

Catti, F.; Kiuru, P. S.; Slawin, A. M. Z. and Westwood, N. J. *Tetrahedron*, 2008, 64, 9561–9566.

Cunha, A. S.; Lima, E. L. S.; Pinto, A. C.; Souza, A. E.; Echevarria, A.; Camara, C. A.; Vargas M. D. and. Torres, J. C. *J. Braz. Chem. Soc*, 2006, 17, 439-442.

Dudley, K. H. and Chiang, R. W. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 120-126.

Farouk, A.; Giles, R. G. F.; Green, I. R. and Pearce, R. *Synth. Comm.*, 2004, 1247-1258p.

Ghera, E.; David, Y. B. and Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2059-2065.

Gontijo, B. and Carvalho, M. L. R. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2003, 36, 71-80.

Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T. and Aakermark, B. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 975-84.

Hayashi, T.; Smith, F. T. and Lee, K. *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 2005-2008.

Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, 1985, 74p.

Hooker, S. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 1163-1167.

Hsieh, T.; Chang, F.; Chia, Y.; Chen, C.; Chiu, H. and Wu, Y. *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 616-619.

Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monographies series, NY, 1990.

Jones, G. *The Quinolines*. London: Wiley-Interscience, 1977, p. 93-318.

Kar, A. and Nargade, N.P. *Tetrahedron*, 2003, 59, 2991-2998.

Kirchlechner, R.; Casutt, M.; Heywang, U. and Schwarz, M. W. *Synthesis*, 1994, 247.

Kolodina, E. A.; Lebedeva, N. I. and Shvartsberg, M. S. *Rus. Chem. Bull.*, 2007, 56, 2466—2470.

Kopanski, L.; Karbach, D.; Selbifsehka, G. and Steglich, W. *Annal. Chem.* 1987, 53, 793-796.

Koyamad, J.; Tagahaya, K. and Nishinob, H. *Cancer Lett.*, 1997. 113, 47-53.

Kumar, S.; Malachowski, W. P.; DuHadaway, J. B.; LaLonde, J. M.; Carroll, P. J.; Jaller, D.; Metz, R.; Prendergast, G. C. and Muller, A. J. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1706–1718.

Larock, R. C. and Kuo, M., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 569-572.

Lee, K.; Turnbull, P. and Moore, H. W. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 461-464.

Lee, Y. R. and Lee, W. K., *Synthetic Com.* 2004, 34, 4537–4543.

Lima, N. M. F.; Correia, C. S.; Ferraz, P. A. L.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. R. F.; Santana, A. E. G. and Goulart, M. O. F., *J. Braz. Chem. Soc.*, 2002, 13, 822-829.

Liu, D.; Wikstro, H. K.; Dijkstra, M. D. D.; de Vries, J. V. and Bastiaan, J. V. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1494 1498.

Loredana, B. and Palitti, F. *Gen. Mol. Biol.*, 2000, 23, 1065-1069.

Mahindra, T. M. and Vithal, M. H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1483-1497.

Mahindra, T. M. and Vithal, M. K. *J. Comp. Aid Molecular. Des.*, 2001, 15, 961-978.

McKinney, J. D. *Nat. Med.*, 2000, 6, 1330–1333.

Nagabhushana, K. S.; Ameer, F. and Green, I. R. *Synthetic. Com.* 2001, 719-724.

Nelson, D. L. and Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, third edition, 2002, p. 723-724.

Palmer, M. H. *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*. London: Edward Arnold, 1967, p.105-144.

Peterson, J. R.; Zjawiony, J. K.; Liu, S.; Hufford, C. D.; Clark, A. M. and Rogers, R. D. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4069–4077.

Ribeiro, C. M. R.; de Souza, P. P.; Ferreira, L. L. D. M.; Pinto, L. A.; de Almeida, L. S. e de Jesus, J. G. *Quim. Nova*, 2008, 31, 759-762.

Riffel, A.; Medina, L. F.; Stefani, V.; Santos, R. C.; Bizani, D. and Brandelli, A. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2002, 35, 811-818.

Souza, A. E.; Figueiredo D. V.; Esteves, A.; Camara, C. A.; Vargas, M. D.; Pinto, A. C and Echevarria, A. *Braz. J. of Med. and Biol. Res.*, 2007, 40, 1399-1402.

Sriram, D.; Yogeeswari, P. and Thirumurugan, R., *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2004, 14, 3923-3924.

Tapia, R. A.; Lizama, C.; López, C. and Valderrama, J. A. *Synthetic. Com.* 2001, 31, 601–606.

THOMSON, R. H. em *Naturally Occurring Quinones*; Academic Press, London: New York, 585, 1971.

Tonholo, J.; Freitas, L. R.; de Aneu, F. C.; Azevedo, D. C.; Zani, C. L.; de Oliveira, A. B. and Goulart, M. O. F. *J. Braz. Chem. Soc.* 1998, 9, 163-169.

Tran, T.; Saheba, E.; Arcerio, A. V.; Chavez, V.; Li, Q.; Martinez, L. E. and Primm, T. *P. Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4809-4813.

Tsuji, J. John Wiley & Sons Ltd. *Materials Transactions*. England, 1995

Vaitilingam, B.; Nayyar, A.; Palde, P. B.; Monga, V.; Jain, R.; Kaur, S. and Singh, P. *P. Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4179-4188.

Waterman, P. G. and Muhammad, I. *Phytochemistry*. 1985, 24, 523–527.

Watson. J. D.;[et al.]. *Biologia Molecular dos Genes* 5. Ed.- Porto Alegre : Artmed, SA, 2006. 760p.

Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G. and Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 13888-13889.

Xu, Z.; Barrow, W. W.; Suling, W. J.; Westbrook, L.; Barrow, E.; Lina, Y. and Flavina, M. T. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 1199–1207.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)