



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Thiago Bezerra Lima

**SÍNTESE DE PIRANONAFTOQUINONAS VIA REAÇÃO DE HECK-
LACTONIZAÇÃO**

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

Brasília – DF

2º/2018



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Thiago Bezerra Lima

Síntese de piranonaftoquinonas via reação de Heck-lactonização

Trabalho de Conclusão de Curso em Química apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharelado em Química.

Orientadora: Talita de Almeida Fernandes

2º/2018

“Festina Lente!”
Imperador Augustus

AGRADECIMENTOS

A realização desse trabalho foi possível graças a pequenos ou grandes atos, palavras, momentos e experiências que tive com diversas pessoas durante a minha graduação. Elas puderam acrescentar algo ao meu conjunto de conhecimentos e experiências que tornaram a realização dessa monografia possível.

Agradeço a idealizadora desse projeto, a professora, doutora e orientadora Talita de Almeida Fernandes, a banca composta pelos professores Ângelo Henrique de L. Machado e Mauro Vicentini Correia pelas orientações, ajudas, correções e conselhos durante o período de realização dessa monografia.

Agradeço a professora, doutora Valéria Regina Bellotto e as doutorandas Jackeline do Socorro Benassuly Barbosa e Damiana Silva pela orientação, conselhos, momentos e oportunidades fornecidas no decorrer dos quase três anos que tive a oportunidade de participar de duas iniciações científicas.

Agradeço aos laboratórios AQQUA, LAQMOS, LITMO e LIMA. Ao AQQUA pelo fornecimento de instrumentos, reagentes e por ser um espaço agradável para estudar e escrever. Ao LAQMOS e LITMO pelo espaço, reagentes e vidrarias necessárias para a execução dos experimentos. Ao LIMA por disponibilizar a utilização do micro-ondas.

Agradeço aos doutorandos(as) Gabriel Brito pela ajuda e conselhos na escrita científica, Hadassa Ramos por ter feito todos os espectros de massas desse trabalho. Ao doutorando Saulo e ao mestrando Felipe por terem feito as análises das minhas amostras no RMN de ^1H . Aos alunos de técnicas de pesquisa Hugo e Gabriel pela ajuda no laboratório e nas sínteses.

Agradeço a minha família, em especial ao meu pai com quem convivi durante todo esse tempo. Agradeço a todos os meus amigos de graduação, em especial a Gabriela, Watanabe, Lucas, Paulo e a todos os graduandos do semestre de 2014/2 de bacharel em química.

Sem essas pessoas a realização dessa monografia se tornaria um trabalho mais árduo.

SUMÁRIO

Introdução.....	7
Fundamentação Teórica.....	11
Materiais e Métodos	21
Resultados e Discussão.....	29
Análise.....	36
Considerações finais.....	40
Referências	41
Anexos.....	44

RESUMO

As piranonaftoquinonas possuem ampla aplicação medicinal, por isso, existem diversas maneiras de se sintetizar essa classe de compostos na literatura. Esse trabalho propõe um novo método para a síntese de piranonaftoquinonas pela reação derivada das reações de Heck, a Heck-lactonização, em duas etapas. Primeiramente, realizando a síntese dos agentes de arilação a partir da halogenação de uma naftoquinona conhecida como lausona. Obtivemos com grande êxito os compostos bromolausona e iodolausona utilizados na próxima etapa. Os reagentes sintetizados anteriormente reagiram com ésteres conjugados com insaturações beta à carbonila, o crotonato de metila ou o maleato de metila, em diversas condições com diferentes bases, catalisadores de sais de paládio e solventes. Obtivemos, no geral, três produtos apenas para o crotonato. O produto de Heck com seus isômeros *cis* e *trans*, um produto de esterificação e o produto desejado, a 4-metil-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-triona, confirmada por ressonância magnética de hidrogênio e espectrometria de massas.

Palavras-chaves: Heck; Heck-lactonização; Piranonaftoquinona;

INTRODUÇÃO

As piranonaftoquinonas pertencem a um grupo da família das quinonas – (Figura 1a). Há diversos grupos presentes nessa família, eles são diferenciados entre si pelo tipo de anel que está ligado à quinona (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003). Como por exemplo, se um anel benzeno estiver ligado a quinona teremos uma naftoquinona – (Figura 1b). Entretanto, se tivermos um anel pirano e um benzeno adicionados ao anel quinóidico teremos uma piranonaftoquinona – (Figura 1c). Podemos diferencia-las pelos substituintes ligados ao anel pirano e ao anel aromático. As piranonaftoquinonas também podem possuir um sistema adicional de anéis fundidos no anel pirano como uma γ -lactona (NAYSMITH et al., 2017).

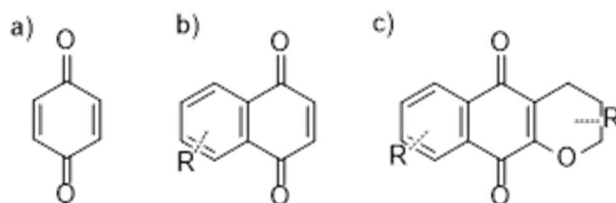


Figura 1 – Estruturas moleculares intituladas a) quinona, b) naftoquinona e c) piranonaftoquinona

As piranonaftoquinonas podem ser isoladas e extraídas a partir de plantas e fungos (BRIMBLE, 2000). Elas possuem diversas aplicações medicinais, entre elas destacam-se as propriedades antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antimicrobiana, antitumoral e antiviral (NAYSMITH et al., 2017). Grande parte de suas atividades fisiológicas deve-se ao seu núcleo estrutural quinona, que é um importante grupo farmacológico (RUEPING; SUGIONO; MERINO, 2008).

Exemplos da aplicabilidade medicinal e dos organismos vivos que produzem as piranonaftoquinona são diversos. Pode-se mencionar o composto conhecido como Fusarubina – (Figura 2a) - um pigmento vermelho que foi isolado, separadamente, a partir de dois fungos fitopatogênicos: o *Fusarium solani*, encontrado frequentemente no solo, e o *Phomopsis sp*, encontrado geralmente em pecíolos secos de plantas. Esse composto apresenta atividade antimicrobiana contra leveduras e contra bactérias gram-positivas, além de apresentar

propriedades fitotóxicas, antitumorais, ser um bom inibidor da atividade do HIV-1 e possuir citotoxicidade contra células do câncer de mama e pancreático. Outra pirano-naftoquinona com aplicabilidade na medicina é a Eleutherina (Figura 2b), que pode ser isolada das hastes amarelas da planta *Eleutherine bulbosa* e do bulbo da planta *Cipura Paludosa*. Esse composto possui atividade contra certos tipos de bactérias e também é utilizado no tratamento de doenças no coração, como a angina pectoris (BRIMBLE; DUNCALF; NAIRN, 1999; NAYSMITH et al., 2017).

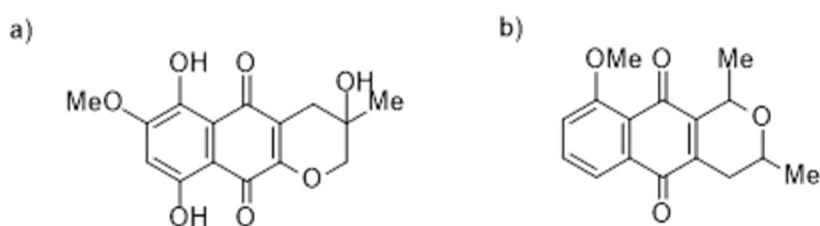
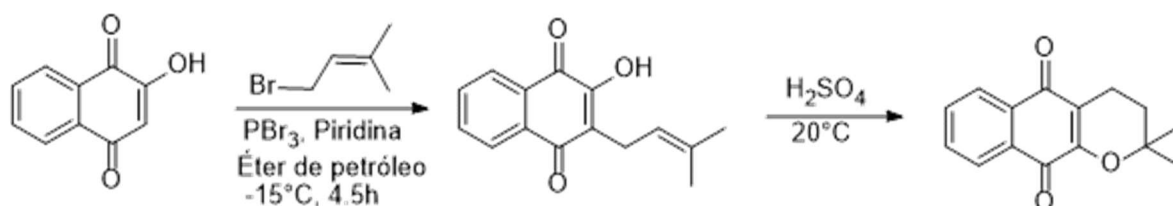


Figura 2 – Estruturas moleculares do a) Fusarubina e b) Eleutherina

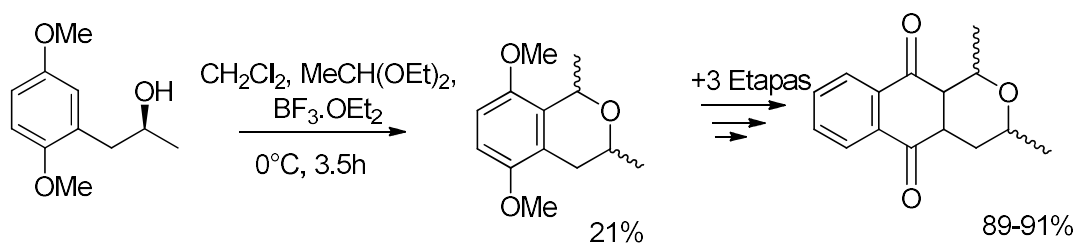
Por causa da ampla aplicabilidade desse grupo de quinonas no campo da medicina e a grande quantidade de organismos que produzem essa classe de composto, encontra-se na literatura várias formas de se isolá-los e sintetizá-los (NAYSMITH et al., 2017). Um dos métodos mais comuns para a síntese desses derivados é a ciclização catalisada por ácido a partir do composto lapachol. Porém, esse método é limitado devido a formação de subprodutos e a utilização de reagentes tóxicos como o tribrometo de fósforo (Esquema 1). Isso faz com que haja a necessidade de melhorar os métodos sintéticos (LEE et al., 2005; SCHAFFNER-SABBA et al., 1984).



Esquema 1 – Síntese do β -Lapachol e da pironaftoquinona correspondente. Adaptado de (SCHAFFNER-SABBA et al., 1984)

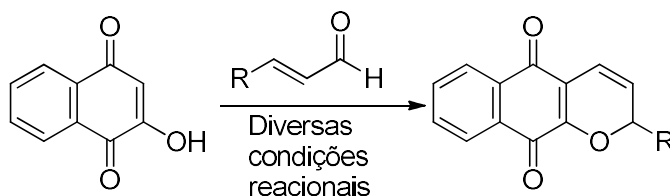
Outros métodos comuns para síntese desses compostos são a cicloadição de Diels-Alder, a adição conjugada radicalar pelo método de Donner, a reação de oxa-Pictet-Spengler (OPS), a anelação de Hauser-Kraus e a adição de ânions de orto-toluoatos pelo acoplamento da reação de Michael-Dieckmann/Claisen, também conhecido como anelação de Staunton-Weinreb

(Esquema 2, NAYSMITH et al., 2017). Esses métodos convencionais de se sintetizar essa classe de compostos muitas vezes exigem várias etapas, além de utilizar condições reacionais extremas (NAYSMITH et al., 2017). Além dos métodos supracitados, outros meios de sintetizar esses compostos já foram desenvolvidos (BRIMBLE, 2000; JACOBS; CLAESSENS; DE KIMPE, 2008; LEE et al., 2005; NGUYEN VAN; DE KIMPE, 2004).



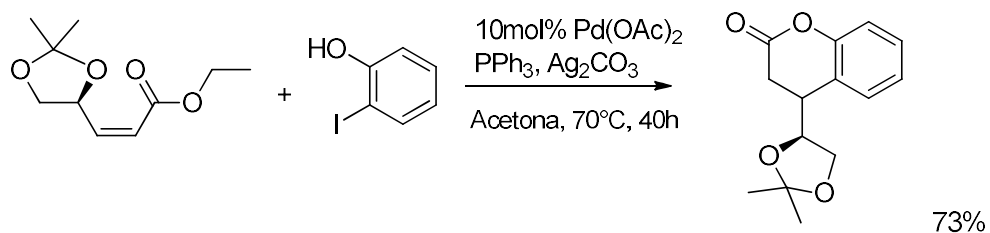
Esquema 2 – Síntese de piranonaftoquinonas pela reação de oxa-Pictet-Splenger(OPS). Adaptado de (NAYSMITH et al., 2017; SAWANT; JADHAV; WAGHMODE, 2010)

No trabalho de Lee *et al.* (2005), por exemplo, propõe-se a síntese de piranonaftoquinonas reagindo o composto 2-hidróxi-1,4-naftoquinona com diversos aldeídos α , β -insaturados utilizando os catalisadores InCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ e diacetato de etilenodiamina em diversas condições reacionais – (Esquema 3). O autor reporta rendimentos na faixa dos 50% em 5 horas de refluxo e que as piranonaftoquinonas foram sintetizadas em uma única etapa.



Esquema 3 – Reação do 1-hidróxi-naftoquinona com aldeídos α , β – insaturados utilizando diversos catalisadores. Adaptado de LEE et al., 2005.

Devido a necessidade de ampliar metodologias práticas para a sínteses dessa classe de composto com importantes aplicações no ramo da medicina, esse trabalho de conclusão de curso se propôs sintetizar piranonaftoquinonas pela reação de Heck-lactonização catalisada por paládio. Essa reação é abordada no trabalho de FERNANDES, 2008 que a utilizou para sintetizar cumarinas partindo de um enoato e um *orto*-iodofenol (Esquema 4). A autora reporta a obtenção de seu produto com bons rendimentos e em uma única etapa.



Esquema 4 – Reação de Heck-lactonização entre um enoato e um *orto*-iodofenol do trabalho de Fernandes,2008

O trabalho aborda as contribuições para a química orgânica provenientes das reações de Heck, a Heck-lactonização. Utilizou-se os conceitos das reações de Heck em água. As sínteses foram feitas buscando as melhores condições reacionais para a obtenção do nosso produto de maneira a atingir uma síntese economicamente viável com menos etapas, ambientalmente adequada e com o intuito de contribuir para a literatura com uma nova forma de se obter piranonaftoquinonas e de seus derivados.

CAPÍTULO 1

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

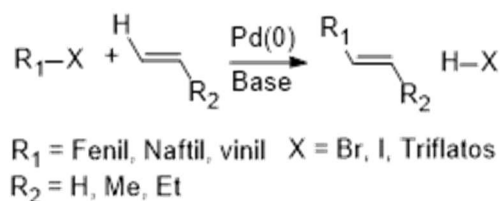
Reação de Heck

Os químicos orgânicos sempre buscam encontrar novas estratégias sintéticas para aumentar a eficiência e a estereosseletividade das reações. Por décadas, desenvolveu-se maneiras de aprimorar rotas sintéticas de forma a diminuir as etapas reacionais, fazer ligações carbono-carbono e promover reações enantiosseletivas (DE MEIJERE; MEYER, 1995).

Fazer novas ligações carbono-carbono é um dos maiores desafios na síntese de compostos complexos. Isso se deve a dificuldade em perturbar as propriedades eletrônicas dos átomos de carbono de maneira a fazer com que eles se acoplem (HART, 1984). Apesar disso, o desenvolvimento das estratégias sintéticas diminuiu essas dificuldades. Como exemplo, podemos citar as reações de acoplamento cruzado com espécies de organometálicos com metais de transição como o paládio (NEGISHI, 1982). As sínteses com esse tipo de organometálico são importantes nas sínteses orgânicas modernas e ampliam significativamente a quantidade de reações e moléculas que um químico espera fazer (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012)

A reação de Heck, descoberta no final dos anos sessenta, recebeu bastante atenção no seu início por ser uma nova maneira de formar novas ligações carbono-carbono. Apesar disso, caiu em desuso até meados dos anos oitenta devido à falta de regioseletividade, a formação de isômeros do produto e a restrição a substratos com bromo e iodo. Problemas esses que nos dias atuais têm sido superado, mas há ainda muito a melhorar (DE MEIJERE; MEYER, 1995).

As reações de Heck podem ser resumidas como um acoplamento entre alceno e um agente de arilação ou vinilação. Esse acoplamento forma um novo alceno como mostrado no Esquema 5. Os substituintes R_1 podem ser compostos arila, vinila ou qualquer grupo de alquila sem hidrogênios β no carbono sp^3 . O substituinte R_2 tolera diversas olefinas, tanto as ricas quanto as pobres em densidade eletrônica, o grupo X suporta halogênios, triflatos e uma série de outros compostos como os sais de diazônio. A base utilizada nessas reações não necessita ser forte e há diversos sais de paládio existentes que são utilizado em quantidades catalíticas (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).



Esquema 5 – Mecanismo geral da Reação de Heck (Adaptado de (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012)

As reações de Heck possuem grande aplicabilidade em síntese devido aos diversos agentes de arilação, agentes de vinilação, substratos, bases, complexos metálicos, solventes e condições reacionais que podem ser utilizadas. Entre os agentes de arilação e vinilação empregados nas reações de Heck, destacam-se os triflatos e os haletos: brometos, iodetos e cloretos (Figura 4, FERNANDES, 2008). Outros agentes têm sido empregados como os mesilatos, tosilatos, cloretos de sulfonil, derivados carboxílicos e sais de diazônio (WANG; YANG, 2016).

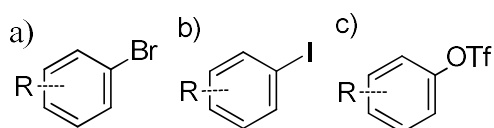


Figura 4 – Estrutura molecular dos a) Brometos, b) Iodetos e c) Triflatos

Dentre os substratos várias olefinas são possíveis. Aquelas com ligações duplas ricas em elétrons como as enamidas e os enol éteres (DE MEIJERE; MEYER, 1995), as com ligações duplas pobres em elétrons como os crotonatos e os maleatos, e até mesmo as impedidas estericamente (Figura 5, FERNANDES, 2008).

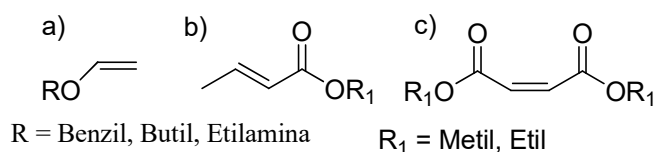


Figura 5 – Estrutura molecular do a) Enol éter, b) Crotonatos e c) Maleatos

Os tipos de complexos com paládio desenvolvidos e utilizados para a síntese de Heck são diversos. Como a demanda mundial por paládio vem crescendo, e as fontes do mesmo são limitadas na crosta terrestre, e o seu preço é equiparável com o do ouro. Recentes estudos demonstram a utilização de outros metais, mais disponíveis e baratos, alternativos ao paládio como níquel, ferro e cobre (WANG; YANG, 2016). Apesar disso, o paládio continua sendo o metal mais utilizado nesse tipo de síntese (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012). Suas

aplicabilidades são diversas e a escolha do tipo de complexo de paládio para cada tipo de reação é essencial para a obtenção de bons resultados (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000). Os principais complexos com paládio utilizados nas reações de Heck são o acetato de paládio, o cloreto de paládio e o tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) – (Figura 6).

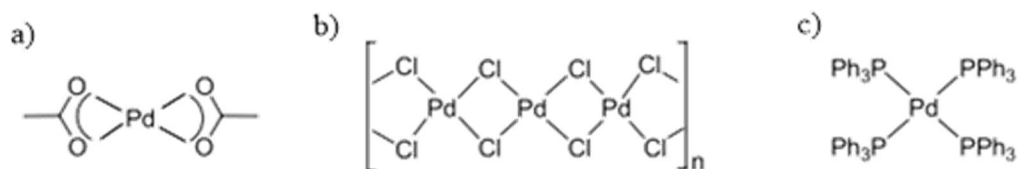


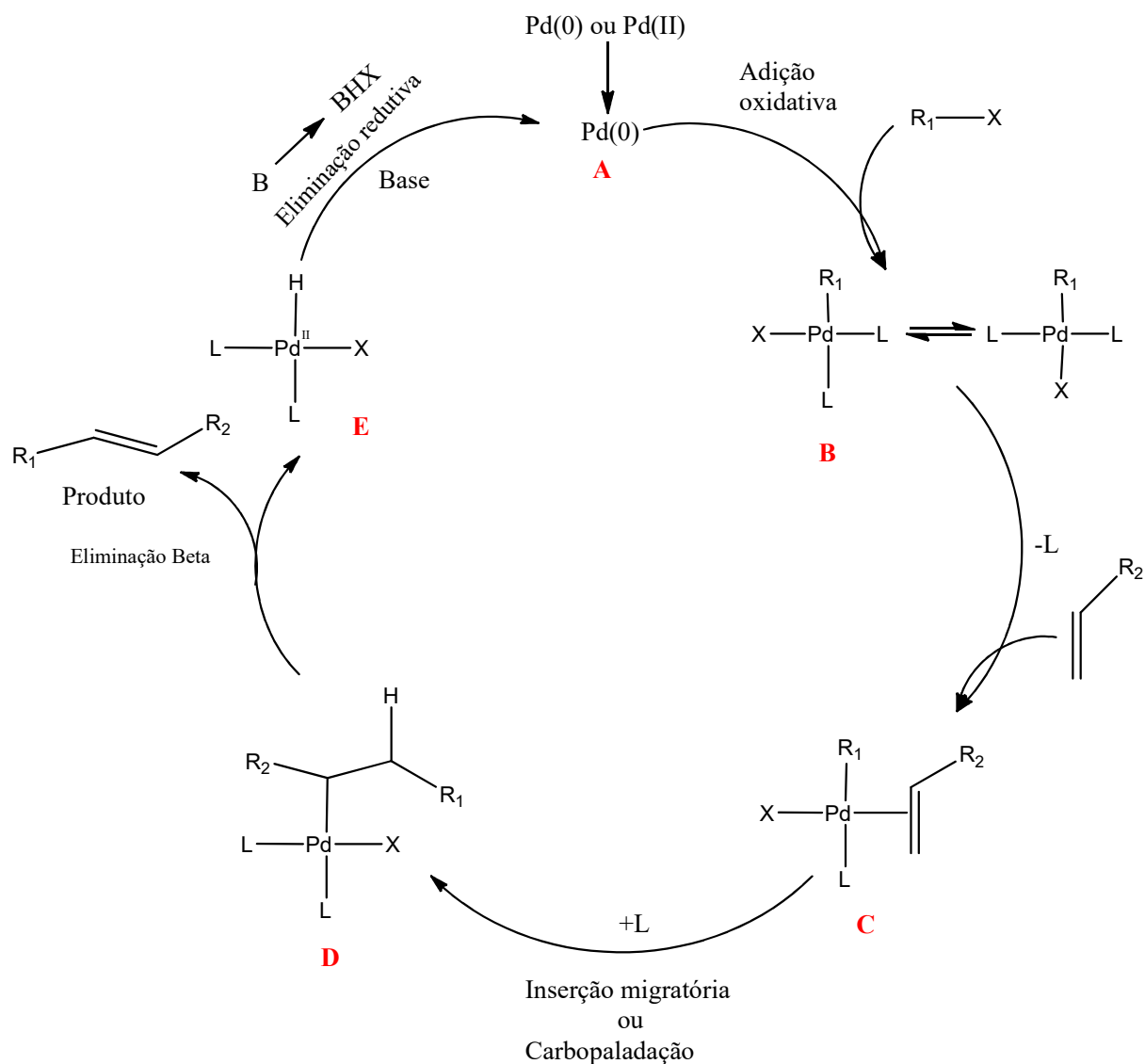
Figura 6 – Estrutura molecular do a) Acetato de Paládio, b) Cloreto de Paládio e c) Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0).

As condições de temperatura, pressão e tempo reacional na síntese de Heck também possuem sua importância. Existem reações que são realizadas e obtidas com bons rendimentos à temperatura ambiente e pressão atmosférica. Apesar disso, na maioria dos casos é necessário aquecimento ou aumento de pressão. O aquecimento do meio reacional pode ser feito por micro-ondas ou refluxo (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).

As reações aquecidas por micro-ondas no geral demonstram menor tempo reacional e maior seletividade em relação as aquecidas por refluxo. Isso se deve ao aquecimento uniforme do meio reacional e a possibilidade do aumento da pressão no micro-ondas. A pressão pode afetar positivamente as reações por acelerarem algumas etapas do ciclo catalítico, aumentar o tempo no qual o paládio permanece reativo e favorecer a complexação e dissociação dos ligantes no paládio. Entretanto, ela pode afetar negativamente ao retardar a eliminação do hidreto de paládio, que é essencial para a continuação do ciclo (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; CHRISTOFFEL; WARD, 2018; LARHED; HALLBERG, 1996).

O ciclo catalítico contém várias etapas. Para o início do ciclo é necessário a pré-ativação do paládio, ou seja, reduzir todas as espécies de Pd(II) à Pd(0). O paládio, pela dissociação de seus ligantes, em um equilíbrio químico, torna-se uma espécie reativa. Essa espécie reativa sofrerá adições oxidativas com os diversos substratos, como por exemplo, os haletos e triflatos. Novamente, por um equilíbrio químico no meio reacional, ocorre a descomplexação de um dos ligantes que estavam coordenados ao paládio e uma olefina pode se ligar ao metal. Assim, através de uma inserção-syn da olefina na ligação Pd-C há a formação da nova ligação carbono-carbono pela etapa denominada inserção migratória. Posteriormente acontece uma eliminação β , na qual o produto com a estereoquímica já definida é formado junto com hidreto de paládio.

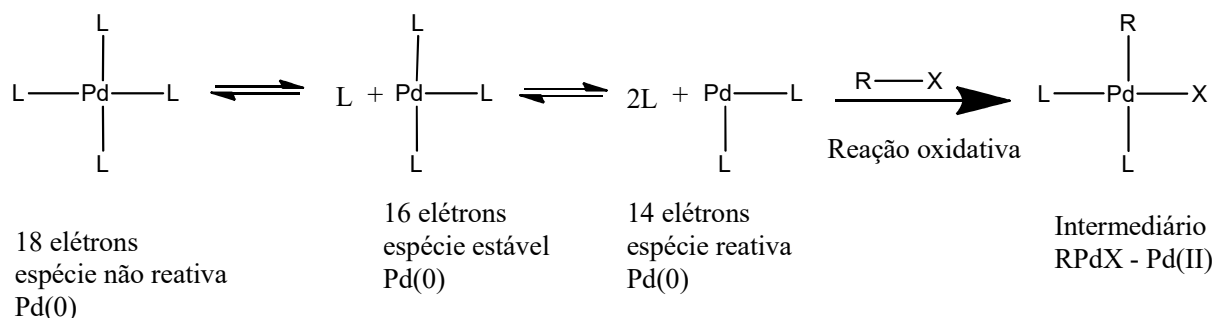
Esse hidreto de paládio(II), sofre uma eliminação redutiva por uma base. Essa eliminação transforma o Pd(II) em Pd(0) para que o ciclo possa recomeçar – (Esquema 6)(BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012; DE MEIJERE; MEYER, 1995)



Esquema 6 – ciclo catalítico da reação de Heck adaptado de (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012)

Com o Pd(0)(A), a primeira etapa, denominada de adição oxidativa, pode ocorrer. Ela é dita como a etapa limitante do ciclo catalítico (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000). Esse estágio apresenta um mecanismo concertado no qual a espécie reativa de Pd(0), com catorze elétrons formada pela dissociação de ligantes com o complexo metálico em solução, se insere nas ligações C-X (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012). Essas ligações são quebradas

ocorrendo a formação quase que simultânea de duas novas, a paládio-carbono e a paládio-X. Após a adição, o paládio é oxidado perdendo dois elétrons e formando o intermediário RPdX (**B**). Os dois novos ligantes podem estar em posição *cis* ou *trans* em relação um com o outro (Esquema 7; BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).

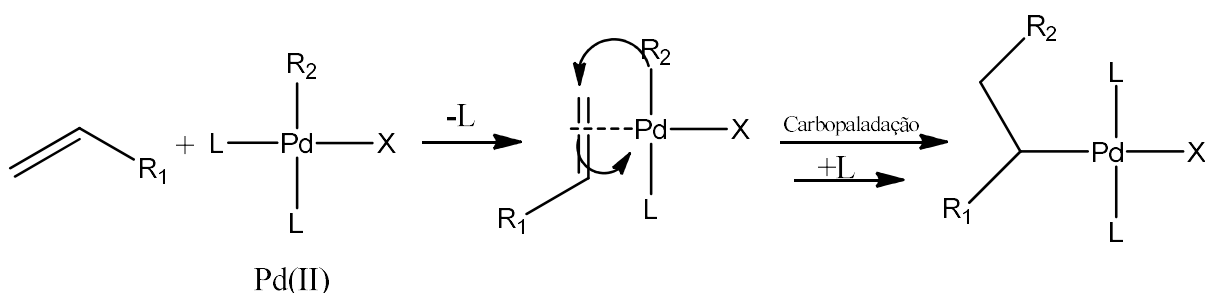


Esquema 7 – Espécies de paládio e a adição oxidativa Adaptado de (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

A segunda etapa, é na literatura, denominada de inserção migratória, carbometalação ou carbopaladação. Nessa parte do ciclo ocorre a formação de uma nova ligação carbono-carbono e é segundo, Beletskaya *et al.* (2000, p.3012) “a etapa de maior impacto na discriminação da regioquímica, estereoquímica e na seletividade do substrato”. Essa etapa acontece em dois estágios. No primeiro, ocorre a coordenação da olefina, após a descomplexação de um dos ligantes do paládio, liberando um sítio onde a olefina pode fazer uma ligação σ com o metal (**C** – Esquema 6). No segundo, a olefina se insere na ligação do agente de arilação ou vinilação com o metal (**D** – Esquema 6). É liberado um sítio para a inserção de outro ligante no metal. A olefina necessita estar na posição *cis* em relação aos agentes de arilação ou vinilação para que suceda a formação da nova ligação entre os carbonos – (Esquema 8, BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; JONATHAN CLAYDEN, NICK GREEVES, 2012).

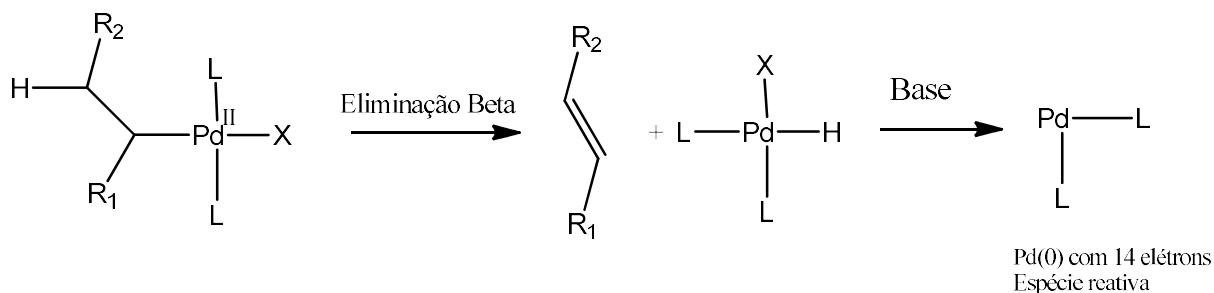
A descomplexação de um dos ligantes do paládio para a complexação da olefina com o mesmo, durante a primeira etapa da inserção migratória, é explicada por duas rotas a polar e a apolar. Ambas as rotas dependem da natureza dos ligantes coordenados ao paládio. Na rota apolar os ligantes são eletronicamente neutros, como a fosfina que é o ligante mais utilizado nesse caso. Na polar, também encontrado na literatura como catiônica, os ligantes são, na maioria dos casos, aniônicos. No caso de fosfinas monodentadas ambas as rotas são possíveis (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).

Segundo Beletskaya *et al.* (2000, p.3012): “Existem três propostas que explicam o mecanismo dessa etapa”. Na primeira, o intermediário RPdX age, similarmente, a um organometálico. O produto formado pela inserção migratória, então, é explicado por uma adição nucleofílica. A prova desse mecanismo é apenas observada em compostos altamente reativos como acrilatos e acrilonitrilas. No segundo, o intermediário RPdX se liga a olefina através de uma adição eletrofílica. E na terceira proposta, o intermediário RPdX se adiciona à dupla por um mecanismo concertado (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).



Esquema 8 – coordenação de uma olefina no paládio seguido pela inserção migratória. Adaptado de (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012)

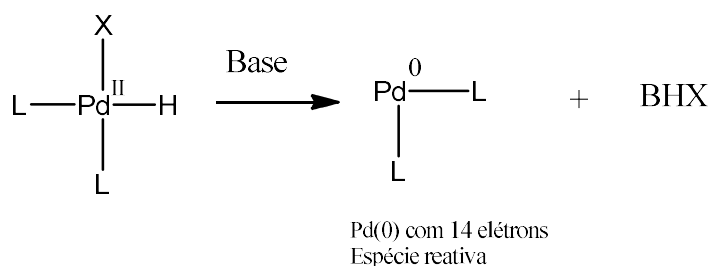
A terceira etapa é intitulada de eliminação β . Nessa fase do ciclo, devido à forte interação agóstica entre o paládio e o hidrogênio do carbono β , ocorre rotação entre ligações carbono, de maneira a deixar o paládio e o hidrogênio em uma relação *syn* para que eles possam formar uma nova ligação. Assim, o hidreto de paládio (E – Esquema 6) é liberado e o produto formado. A ligação dupla do produto é formada com sua geometria espacial definida ou com uma mistura de isômeros espaciais (Esquema 10). Por ser nessa parte que há a formação do produto, esta etapa define a estereoseletividade da reação de Heck (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).



Esquema 10 – Eliminação beta seguido pela eliminação redutiva. Adaptado de (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

O hidreto de paládio (E – Esquema 6) formado é de extrema importância para a continuação do ciclo catalítico, pois se ele não for reduzido rapidamente por uma base à Pd(0),

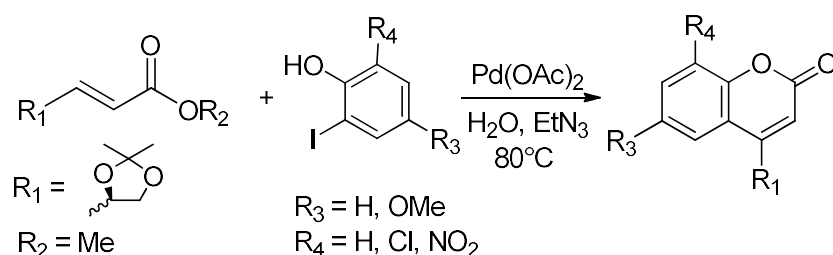
produtos indesejado são formados. Por isso, é necessário a última etapa que é essencial para a continuação do ciclo catalítico. Essa parte do ciclo é denominada eliminação redutiva. Ela é o inverso da adição oxidativa e também ocorre por um mecanismo concertado. O hidreto de paládio é reduzido à Pd(0) pela eliminação do hidrogênio e do ligante X, que estão coordenados ao metal, com o auxílio de uma base – (Esquema 10). Para essa etapa ocorrer, o hidrogênio e o ligante X necessitam estar *cis*. Com a eliminação desses substituintes, o paládio se encontra como sua espécie reativa com catorze elétrons, logo, o ciclo continua como mostrado no Esquema 6 (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).



Esquema 10 – Eliminação redutiva. Adaptado de (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

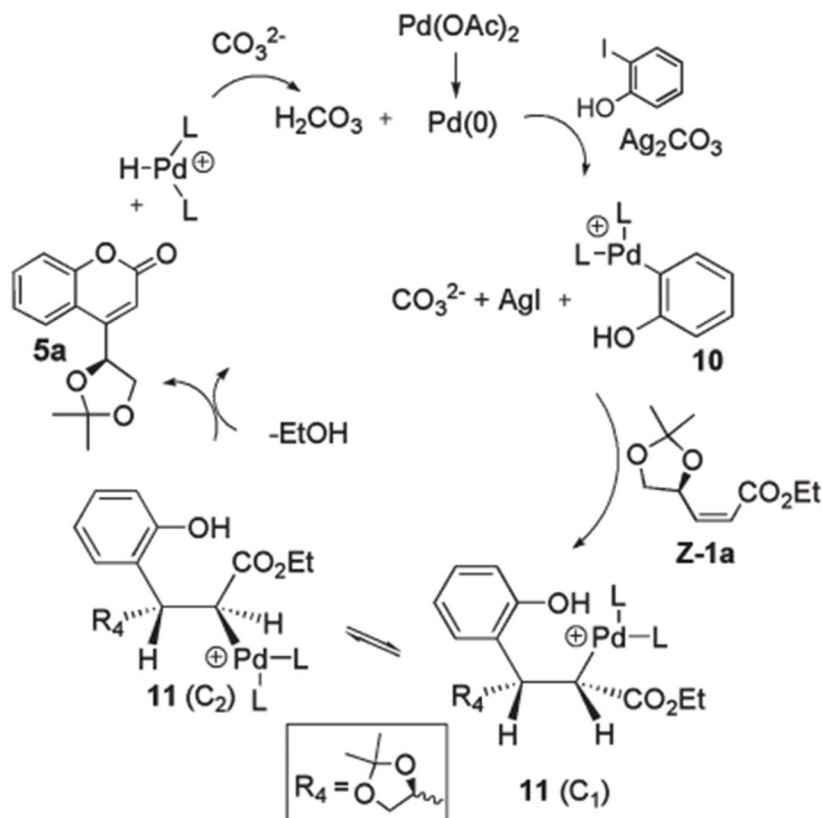
A reação de Heck-lactonização

Os avanços na química de Heck levaram ao desenvolvimento da Heck-lactonização. Essa reação ocorre quando o intermediário de paládio (RPdX) possui, na posição *orto*, grupos hidroxila ou amina. Esses intermediários reagem com olefinas por reações em tandem ou em efeito dominó levando a formação de compostos heterocíclicos (Esquema 11, FERNANDES et al., 2010). As autoras Fernandes *et al.* reportam que olefinas com geometria espacial *Z* demonstram melhores rendimentos e que ligantes com alto impedimento estereo diminuem o rendimento da reação.



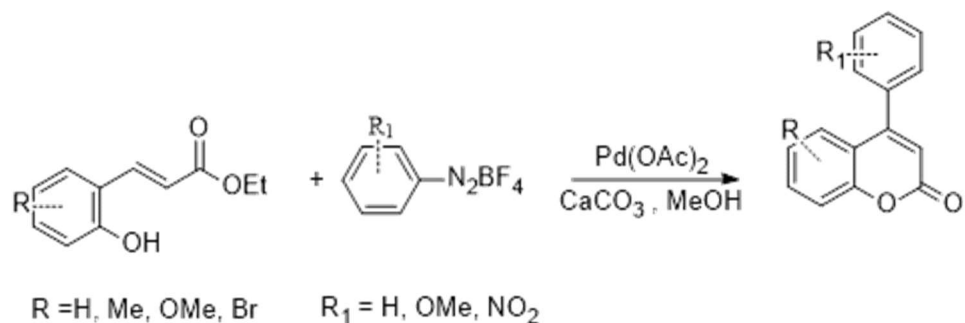
Esquema 11 – Reação de Heck-lactonização. Adaptado de (FERNANDES et al., 2010).

O mecanismo para esse tipo de reação foi proposto por FERNANDES et al., 2010 pelo monitoramento por espectrometria de massa com uma fonte de ionização do tipo electrospray – (Esquema 12).



Esquema 12 – Mecanismo reação de Heck-lactonização. Imagem retirada de FERNANDES et al., 2010 **Palladium-Catalyzed Tandem Heck-Lactonization from o-Iodophenols and Enoates: Synthesis of Coumarins and the Study of the Mechanism by Electrospray Ionization Mass Spectrometry.**

Essa reação tem sido aplicada, nos dias atuais, na síntese de compostos com interesse biológico e medicinal, como mostrado nos trabalhos de BARANCELLI et al., 2012 e ULGHERI et al., 2007. Ambos os trabalhos relatam a síntese de cumarinas, composto com grande interesse farmacológico. As autoras Barancelli *et al.* reportam a síntese de cumarinas partindo de o-hidróxi-cinamatos com sais de diazônio pela reação de Heck-lactonização (Esquema 13). O trabalho ainda relata que o prevalectimento dessa reação sobre o acoplamento diazônio, que seria o produto esperado, é algo incrível.



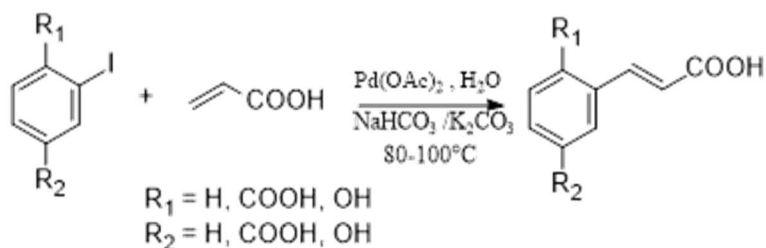
Esquema 13 – Reação de *o*-hidróxi-cinamato com sais de diazônio. Adaptado de (BARANCELLI et al., 2012).

Reação de Heck em água

A escolha do tipo de ligante utilizado é de extrema importância para garantir o estado estável das espécies reativas de paládio. Na solução, devido ao equilíbrio químico, os ligantes coordenados ao metal podem ser o solvente, uma base ou uma molécula orgânica. Existem dois tipos de reações de Heck baseado em seus ligantes. As reações assistidas por fosfina e as sem fosfina (CHRISTOFFEL; WARD, 2018).

As sínteses sem ligantes fosfinas são aquelas nas quais os ligantes complexados ao paládio não são fosfinas. Nesse tipo de reação há a utilização de solventes polares, em destaque a água. A água, como solvente, pode reduzir a produção de resíduos orgânicos e evitar condições reacionais extremas. Além de poder oferecer diversos benefícios, como a simplificação na purificação do produto e do catalisador, aprimorar a seletividade de reações intramoleculares e por ter seu uso viável economicamente e ecologicamente (CHRISTOFFEL; WARD, 2018).

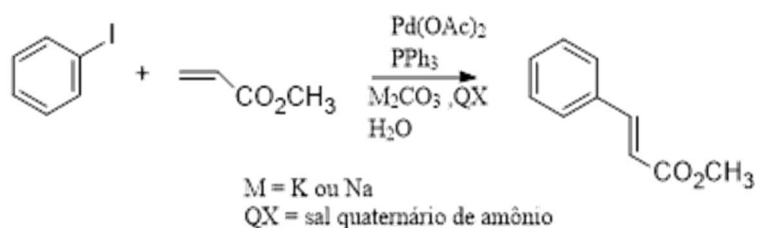
Uma das primeiras reações de Heck em meio aquoso homogêneo foi descrita por Beletskaya em 1989 – (Esquema 14). O trabalho de Beletskaya reporta bons rendimentos em poucas horas de refluxo e em temperaturas de até 100°C. Apesar de inicialmente, as reações reportadas nesse trabalho serem limitadas aos ácidos acrílicos, atualmente não há mais esse problema (BUMAGIN; MORE; BELETSKAYA, 1989). O método sem ligantes fosfinas tem sido bastante desenvolvido, principalmente para aplicação industrial (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).



Esquema 14 – Arilação de ácido acrílico com haleto de arila em água. Adaptado de (BUMAGIN; MORE; BELETSKAYA, 1989)

As reações em água podem ser aplicadas, com bons rendimentos, em sínteses diastereosseletivas e sobre aquecimento em forno micro-ondas. Também pode-se realizar reações com a água em condições supercríticas, ou seja, em altas temperaturas e pressões. Esse tipo de reação resulta em rendimentos moderados e produtos indesejados, porém esse método facilita a redução das espécies de Pd(0) e diminui os tempos reacionais (CHRISTOFFEL; WARD, 2018).

Nas assistidas por fosfina, o paládio é complexado, na maioria dos casos, por ligantes fosfinas. Existem uma infinidade de compostos que representam esse tipo de ligante. Como essa classe de composto, geralmente, é apolar esperava-se que não fossem utilizados em sínteses onde o solvente é extremamente polar, como a água. Apesar disso, o trabalho desenvolvido por Jeffery demonstra a utilização de sais quaternários de amônio em água com ligantes fosfina nas reações de Heck – (Esquema 15)(JEFFERY, 1996). O autor foi pioneiro nesse tipo de síntese a reportar rendimentos na faixa dos 90%. Sais quaternários de amônio e a inclusão de grupos sulfonatos ou sais de amônio aos ligantes fosfina aumentam a solubilidade desses ligantes na água e a estabilidade do ciclo catalítico (CHRISTOFFEL; WARD, 2018). Síntese com a utilização de fosfinas constituem um método clássico e bem estabelecido que fornece bons resultados na maioria dos casos. Apesar disso, está em desuso devido ao alto custo desses ligantes, a sua toxicidade e por serem irre recuperáveis no final da síntese (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).



Esquema 15 – Arilação do acrilato de metila em água. Adaptado de (JEFFERY, 1996)

CAPÍTULO 2

MATERIAIS E MÉTODOS

O material de partida (lausona), as bases e os catalisadores de paládio foram utilizados sem uma purificação prévia e são disponíveis comercialmente. Os solventes acetato de etila e hexano foram purificados por destilação simples. As análises das reações foram feitas por cromatografia de camada delgada. Os produtos foram confirmados através de espectro de ressonância magnética de hidrogênio, ponto de fusão e por espectrometria de massas.

Todas as reações de Heck foram feitas sob atmosfera inerte de nitrogênio. O aquecimento das reações de Heck foram feitos em micro-ondas ou sob refluxo. Utilizou-se o micro-ondas da marca Anton Paar, do modelo monowave 300. Esse aparelho para sínteses encontra-se no laboratório LIMA no instituto de química, universidade de Brasília.

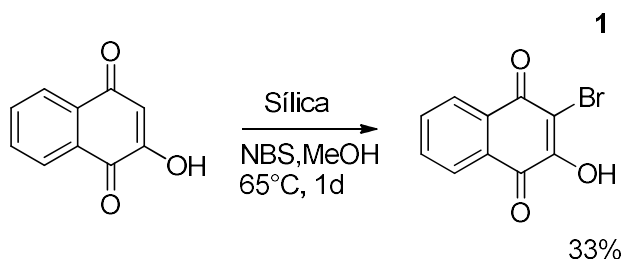
Os espectros de ressonância magnética nuclear de 600MHz foram obtidos em um equipamento da marca Bruker, do modelo magneto ascend 600 console avance III HD. Para os espectros de 300MHz, utilizou-se o equipamento da marca Varian, do modelo magneto Oxford YH300 console Mercury plus 300. Os equipamentos encontram-se disponíveis na central analítica do instituto de química. Os valores do deslocamento químico (δ) são expressos em ppm em referência ao tetrametilsilano (TMS) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

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

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

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

Procedimento para preparação da 2 – Bromo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona



Esquema 16 – Síntese da 2-hidróxi-3-bromo-naftoquinona

Uma mistura de lausona (87 mg, 0,5 mmol), *N*-Bromosuccinimida (97,9 mg, 0,55 mmol), sílica (8,70 mg, 10% m/m,) e metanol (10 mL) foi agitada a 65°C por 1 dia (Esquema 16). Após este tempo, a mistura foi resfriada, o metanol foi evaporado no evaporador disponível no laboratório. Adicionou-se acetato de etila ao produto e em uma extração líquido-líquido, o produto foi lavado com tiosulfato de sódio (10% m/m) e água três vezes (10mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e depois evaporada. Uma nova mistura com nosso produto, éter etílico (10mL) e carvão ativado foi deixada sob agitação por 1 dia. O éter etílico foi rotoevaporado e o produto foi recristalizado à temperatura ambiente por 24 horas com benzeno, formando cristais amarelados (**1**) com rendimento de 33% (LOUVIS et al., 2016; MOHAN REDDY et al., 2014; RAO; RAO; PADMANABHA RAO, 1986).

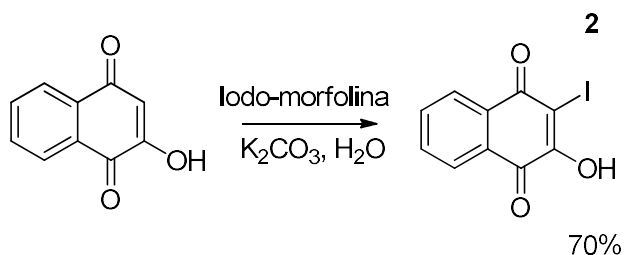
FM: C₁₂H₅O₃Br

PM: 253,051 g.mol⁻¹

Ponto de fusão: 190°C

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H).

Procedimento para preparação da 2 – Iodo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona



Esquema 17 – Iodação da lausona

Uma mistura de lausona (205 mg, 0,0019 mmol), complexo de iodo-morfolina (500,0 mg, 0,00147 mmol), carbonato de potássio (0,00359 mmol, 495,2 mg) e água (1mL) foi colocada sob agitação. As quantidades do complexo de iodo-morfolina foram adicionadas aos poucos, de quinze em quinze minutos durante duas horas. A mistura permaneceu sob agitação por 24h (Esquema 17). Após este tempo, a mistura foi filtrada com água. O sólido retido foi levado para descarte. O produto dissolvido na água, foi resfriado em um banho de gelo e acidificado com uma solução de 25% H₃PO₄ até alcançar o pH 2. Nessa condição de pH, houve a formação de um precipitado. Esse precipitado é a 2-hidróxi-3-iodo-naftoquinona. O precipitado foi então filtrado para a obtenção do nosso produto, um sólido alaranjado escuro (**2**), com o rendimento de 70% (DA FROTA et al., 2009a; GOMES et al., 2017; LOUVIS et al., 2016).

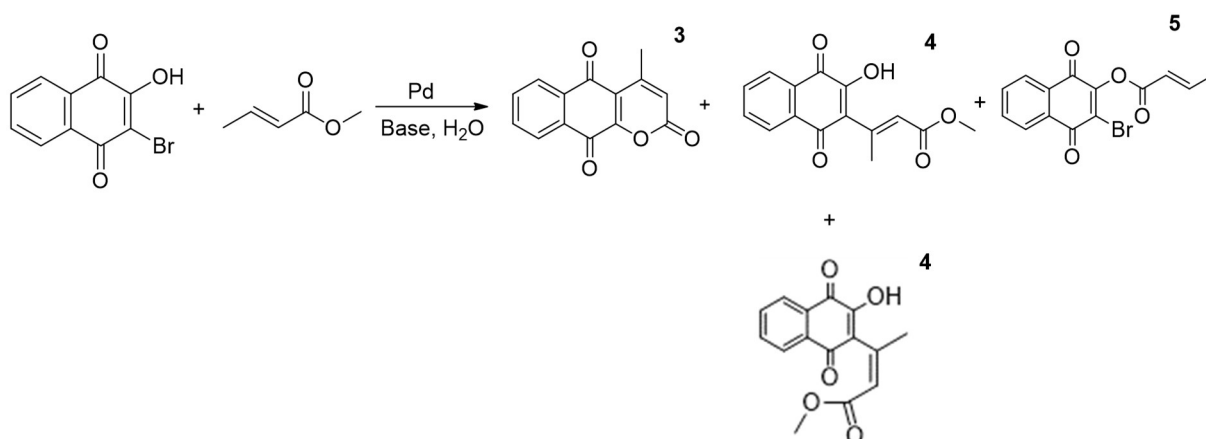
FM: C₁₂H₅O₃I

PM: 300,05 g.mol⁻¹

Ponto de fusão: 170°C

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, *J* = 6.6, 1.0 Hz, 3H), 8.15 (dd, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 7.75 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H).

Reação de Heck-lactonização entre a 2 – Bromo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona com o crotonato de metila. Síntese da piranonaftoquinona



Esquema 18 – Reação entre o crotonato e a bromolausona

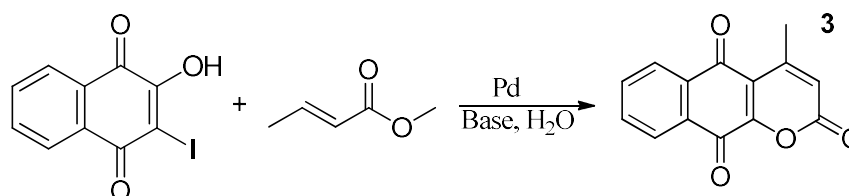
Uma mistura de bromolausona (25mg; 0,1mmol), crotonato de metila (53µL; 0,5mmol), paládio (0,01 mmol), base (0,3mmol) e água (4mL) foi aquecida por micro-ondas ou sob refluxo em diversos tempos reacionais – Tabela 1. Após resfriamento da mistura reacional, ela foi filtrada e adicionou-se mais 5 mL de água e 10mL de acetato de etila em um funil de separação. Posteriormente uma extração líquido-líquido foi realizada com acetato de etila (3 x 15mL) e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e a aquosa acidificada aos poucos com uma solução 25%(v/v) de H₃PO₄. A fase orgânica teve o seu solvente evaporado e a aquosa, agora acidificada, foi extraída com acetato de etila (2 x 15mL) para a posterior evaporação do solvente com auxílio de um rotoevaporador. A massa residual (**3**, **4**, **5**) de ambas as fases fora guardada em frascos separados. As reações que após análise por RMN ¹H se mostraram possíveis de possuir nosso produto (**3**), foram purificadas em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 3:1).

Catalisador	Base	Aquecimento	Temperatura (°C)	Tempo reacional	Resultado
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	80	40 minutos	4, 5
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	80	40 minutos	4, 5
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Refluxo	80	2 dias	4
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8μL	Refluxo	100	2 dias	4
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	100	60 minutos	3, 4
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	100	60 minutos	3, 4
Pd ₂ (dba) ₃ ; 9,16mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	100	60 minutos	4
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Refluxo	100	4 dias	4
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	100	60 minutos	3
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	80	60 minutos	3
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	100	2 horas	3
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	120	60 minutos	3
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	140	60 minutos	3
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	140	60 minutos	3
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	100	2 horas	3

Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	80	40 minutos	3
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	80	40 minutos	3
Pd(OAc) ₂	DIPEA; 70μL	Micro-ondas	80	40 minutos	3

Tabela 1 – Condições reacionais utilizadas na reação da bromolausona com o crotonato de metila

Reação de Heck-lactonização entre a 2-Iodo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona com o crotonato de metila. Síntese da piranonaftoquinona



Esquema 19 – Reação entre a iodolausona e o crotonato de metila

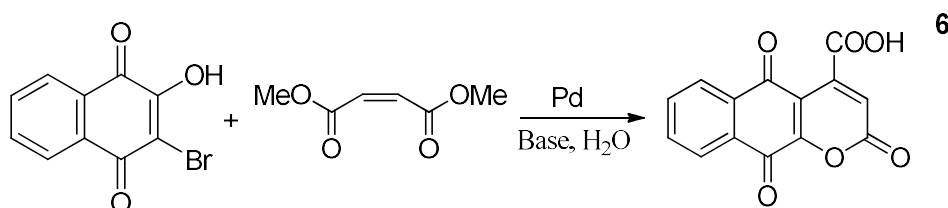
Uma mistura de bromolausona (25mg, 0,1mmol), crotonato de metila (53μL, 0,5mmol), paládio (0,01 mmol), base (0,3mmol) e água (4mL) foi aquecida por micro-ondas ou sob refluxo em diversos tempos reacionais – Tabela 2. Após resfriamento da mistura reacional, adicionou-se mais 5 mL de água e extraiu-se a mistura reacional com acetato de etila (3 x 15mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e aquosa acidificada com H₃PO₄ (25% v/v) até o pH 2. O solvente da fase orgânica foi evaporado com auxílio de um rotoevaporador e a massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 3:1) resultando em um resíduo marrom. Adicionou-se o mais 15mL de acetato de etila na fase aquosa, agora acidificada, e fez-se uma extração líquido-líquido. O solvente foi rotoevaporador obtendo-se uma massa residual avermelhada (**3**).

Catalisador	Base	Aquecimento	Temperatura (°C)	Tempo reacional	Rendimento
-------------	------	-------------	---------------------	--------------------	------------

PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	100	60 minutos	42%
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	120	60 minutos	36%
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 41mg	Micro-ondas	100	2 horas	21%
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	140	60 minutos	33%
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8μL	Micro-ondas	100	2 horas	33%

Tabela 2 - Condições reacionais utilizadas na reação da iodolausona com o crotonato de metila

Reação de Heck-lactonização entre a 2-Bromo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona com o maleato de metila. Síntese da piranonaftoquinona



Esquema 20 – Reação da bromolausona com o maleato de metila

Uma mistura de bromolausona (25mg, 0,1mmol), maleato de metila (37,6μL, 0,5mmol), paládio (0,01 mmol), base (0,3mmol) e água (4mL) foi aquecida por micro-ondas ou sob refluxo em diversos tempos reacionais – Tabela 3. Após resfriamento da mistura reacional, adicionou-se mais 5 mL de água e extraiu-se a mistura reacional com acetato de etila (3 x 15mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e aquosa acidificada com H₃PO₄ (25% v/v) até o pH 2. O solvente da fase orgânica foi evaporado com auxílio de um rotoevaporador e a massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt/Hex 3:1) resultando em um resíduo marrom. Adicionou-se o mais 15mL de acetato de etila na fase aquosa, agora acidificada, e fez-se uma extração líquido-líquido. O solvente foi rotoevaporador obtendo-se uma massa residual avermelhada (6).

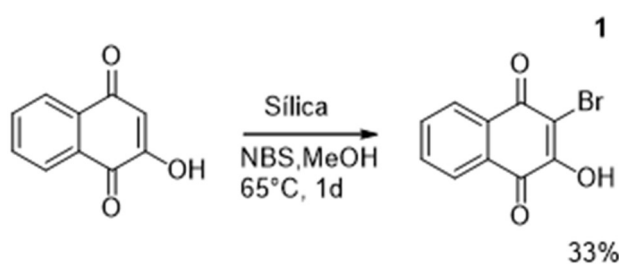
Catalisador	Base	Aquecimento	Temperatura (°C)	Tempo reacional
Pd(OAc) ₂ ; 2,24mg	Et ₃ N; 41,8µL	Micro-ondas	80	60 minutos
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8µL	Micro-ondas	80	2 dias
PdCl ₂ ; 1,77mg	CH ₃ COONa; 81mg	Micro-ondas	100	60 minutos
PdCl ₂ ; 1,77mg	Et ₃ N; 41,8µL	Micro-ondas	140	60 minutos

Tabela 3 - Condições reacionais utilizadas na reação da bromolausona com o maleato de metila

CAPÍTULO 3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

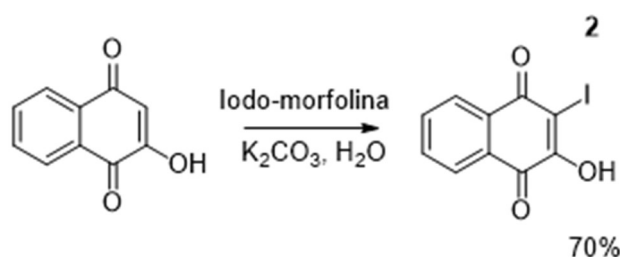
A primeira parte do projeto consistiu em realizar a síntese dos materiais de partida, a bromolausona (**1**) e a iodolausona (**3**). Inicialmente, seguiu-se os procedimentos realizados por MOHAN REDDY et al., 2014, porém para tornar a síntese desse composto mais prática e rápida buscou-se na literatura uma maneira de se purificar nosso produto sem a necessidade de fazer uma coluna cromatográfica. Então, utilizou-se o procedimento descrito no trabalho de RAO; RAO; PADMANABHA RAO, 1986, onde propõe-se uma recristalização com benzeno. Mesmo após a recristalização a bromolausona (**1**) ainda apresentava impurezas visualizadas a olho nu, resíduos sólidos avermelhados, e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Por isso, utilizou-se o trabalho de LOUVIS et al., 2016, que solubiliza o produto em éter etílico e trata-o com carvão ativado sob agitação. Esse procedimento demonstrou um espectro sem impurezas, porém com um baixo de rendimento se comparado com os trabalhos supracitados, onde são reportados rendimentos na faixa de 70%. Enquanto que o rendimento desse trabalho foi de 33%.



Esquema 21 – Síntese da bromolausona

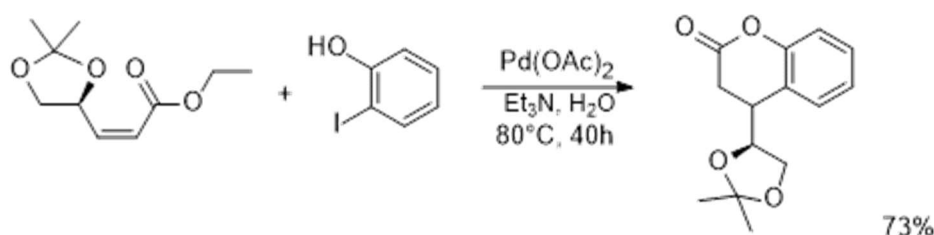
A síntese da iodolausona (**2**) foi desenvolvida com a ajuda do estudante que cursava a matéria de técnica de pesquisa em química, onde sintetizou-se um dos reagentes necessários, o complexo de iodo-morfolina. Após testes e otimizações o melhor método para se obter o material de partida da reação de Heck foi desenvolvido. Utilizou-se o trabalho de LOUVIS et al., 2016, que demonstrou ser um método de fácil produção do produto sem a necessidade de

recristalização, porém, a reação durou um dia. O rendimento da primeira reação foi de 64,8% e na segunda houve um aumento para 70%. Apesar de ser inferior ao do trabalho supracitado, que é de 80%, a eficiência dessa reação mostrou-se superior à da bromolausona. O precipitado de iodolausona demonstrou boa pureza por ressonância magnética de hidrogênio, espectrometria de massas e pelo ponto de fusão. Ao utilizar-se o procedimento de DA FROTA et al., 2009, não foi possível obter o produto, pois após a acidificação, seguida pela filtração, formou-se um precipitado com aparência escura e pequenos traços do nosso produto (2).



Esquema 22 – Síntese da iodolausona

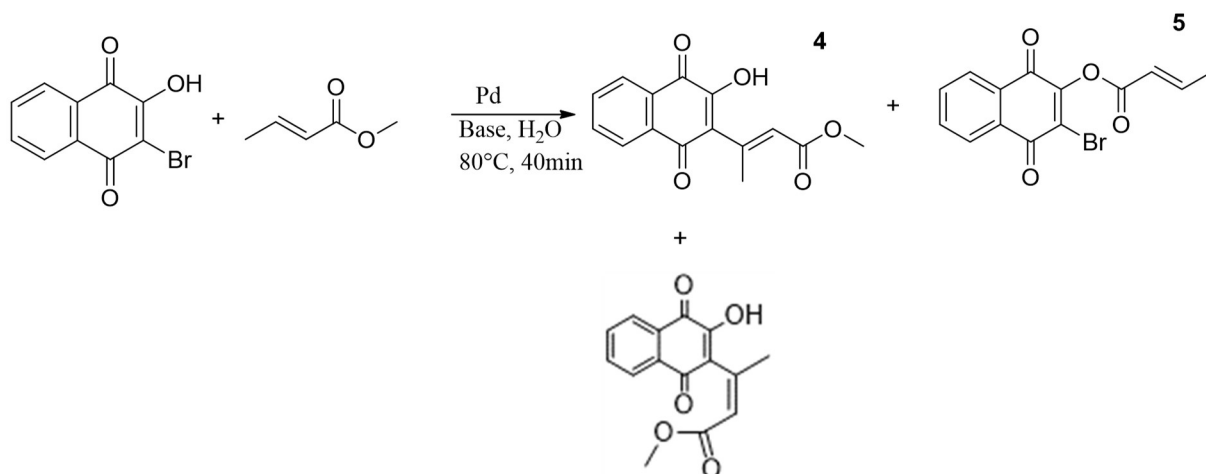
As primeiras condições reacionais para a reação de Heck-lactonização tiveram como base o trabalho de mestrado da doutora e orientadora desse projeto, Talita Fernandes (FERNANDES, 2008). Logo, as primeiras condições testadas foram aquelas de maior êxito no seu trabalho, em relação as que foram feitas em meio aquoso (Esquema 23). Buscou-se estabelecer primeiramente os melhores meios de se obter a piranoftoquinona desejada partindo da bromolausona, ao invés da iodolausona.



Esquema 23 – Heck-lactonização em água. Adaptado de (FERNANDES, 2008)

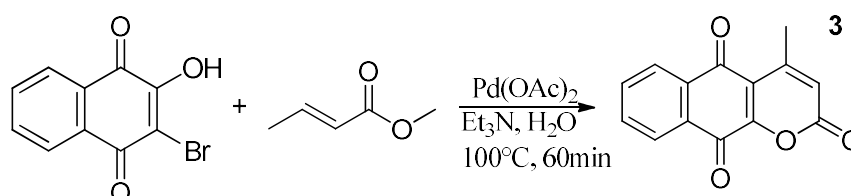
Inicialmente, fez-se uma mistura reacional com acetato de paládio ou cloreto de paládio, trietilamina ou DIPEA, crotonato de metila e bromolausona em água. Para o aquecimento optou-se pela utilização do micro-ondas, tendo em vista os diversos benefícios reportados na literatura e o menor tempo reacional necessário (DU; WANG, 2007). No trabalho de Fernandes, 2008 o tempo reacional em refluxo para essa reação foi de 40 horas. Entretanto,

nessas condições, tanto por micro-ondas quanto por refluxo, a piranonaftoquinona desejada não foi sintetizada. Apenas os produtos da reação de Heck com seus isômeros E e Z (**4**) e o produto de esterificação (**5**) foram observados por ressonância magnética de hidrogênio (Esquema 24).



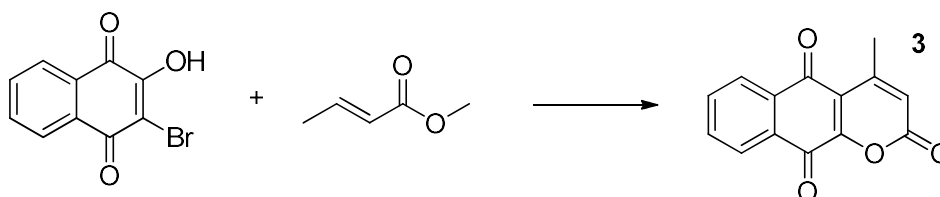
Esquema 24 – Reação de Heck e esterificação

Devido à falta de seletividade confirmada pela formação de três produtos que não são o de interesse nesse trabalho, optou-se por aumentar o tempo reacional de quarenta minutos para uma hora e a temperatura de 80°C para 100°C (Esquema 25). Com isso, pode-se observar no espectro de hidrogênio, pela primeira vez, a possível formação do nosso produto (**3**), mas com muitas impurezas. Impurezas essas identificadas pelos sinais e suas integrações no espectro de hidrogênio. Uma coluna cromatográfica foi realizada, contudo, provavelmente, o hexano utilizado continha graxa, o que acabou impossibilitando a obtenção de um produto mais puro e a realização dos espectros bidimensionais. Apesar disso, nosso produto foi observado por espectrometria de massas com o seu pico m/z de 241,0503 Da, enquanto que o esperado é de 241,0495 Da. Há um erro de 3ppm em relação ao esperado e o encontrado, um erro aceitável para essa técnica de até 5ppm (GROSS, 2004).



Esquema 25 – Reação de Heck-lactonização

Com o possível sucesso da reação reportada no esquema 25, novas condições reacionais e outra base, o acetato de sódio, foram testadas como mostra o Esquema 26.

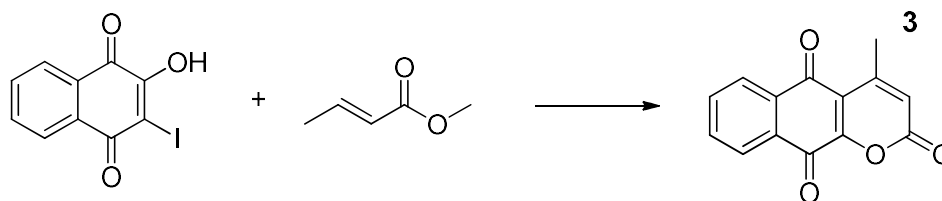


Condição 1 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 80°C, 60 min, MW)
Condição 2 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 100°C, 60 min, MW)
Condição 3 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 100°C, 2h, MW)
Condição 4 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 120°C, 60 min, MW)
Condição 5 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 140°C, 60 min, MW)

Esquema 26 – Reações com o acetato de sódio

Das condições citadas no esquema 26, a condição 1 não se demonstrou eficiente para a formação do produto. As condições 2,3 e 5, de início, aparentaram ter ótimos resultados devido ao espectro de ressonância magnética de hidrogênio, com o sinal do hidrogênio adjacente a carbonila do anel pirano, um singlete, bem intenso em 6,37 ppm. Porém, o espectro não apresentava o sinal dos hidrogênios da metila ligada do anel pirano, que deveria estar entre 2 e 2,5 ppm, mas o único sinal que realmente integrava para 3 hidrogênios encontrava-se em 1,25 ppm. Logo, esse sinal não é característico de uma metila adjacente a um carbono sp², portanto, não é do nosso produto esperado. Até o final desse trabalho ainda não se conseguiu identificar o produto encontrado nessas condições. Porém, a condição 3 aparenta ter sido bem-sucedida com o espectro de hidrogênio esperado para o nosso produto (**3**) como está mostrado na parte de anexos espectro 5, nele podemos ver os hidrogênios característicos do nosso produto. Porém, há ainda material de partida, identificado pela integração dos sinais dos hidrogênios do anel aromático. Uma coluna cromatográfica foi realizada de maneira a separar o produto do material de partida, mas após a separação nosso produto degradou. A degradação foi confirmada por ressonância magnética de hidrogênio, onde os sinais do produto (**3**) não foram identificados.

As primeiras reações com iodolausona foram realizadas com a base acetato de sódio e posteriormente com trietilamina em condições reportadas no esquema 27.



Condição 1 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 100°C, 60 min, MW)

Condição 2 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 120°C, 60 min, MW)

Condição 3 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 100°C, 2h, MW)

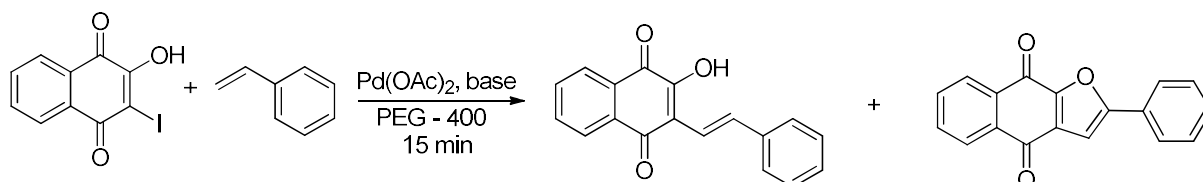
Condição 4 (PdCl₂, Et₃N, H₂O, 140°C, 60 min, MW)

Condição 5 (Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 100°C, 2 h, MW)

Esquema 27 – Reações com a iodolausona

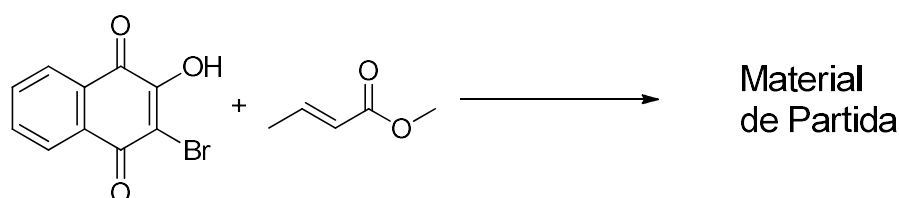
Apesar de ser conhecido pela literatura que a iodolausona é mais reativa que a bromolausona devido ao iodo ser um melhor grupo de saída frente ao bromo, o nosso produto desejado deveria ter maior chance de ser formado com a utilização da iodolausona, porém as condições testadas não confirmaram o que era esperado, pois nas cinco condições os espectros de RMN de ¹H não apresentavam o sinal dos hidrogênios da metila em torno de 2,0 e 2,5 ppm, porém em 6,37 ppm há o singlete referente ao hidrogênio adjacente à carbonila no anel pirano. Esse produto deverá ser analisado futuramente, pois esse tipo de espectro foi encontrado tanto para a iodolausona quanto para a bromolausona em reações com o crotonato de metila.

Não se restringiu a utilização de água como solvente nesse trabalho, um diferente solvente para obter a síntese do produto (3) foi procurado na literatura e testado. Como o do trabalho de DEMIDOFF; DE SOUZA; NETTO, 2017 onde é relatado a síntese de diversos estilbenos-quinonas, partindo da iodolausona e estireno, utilizando como solvente o polímero PEG-400, como catalisador o acetato de paládio, diversas bases em quinze minutos de reação e com temperaturas entre 80°C e 140°C (Esquema 28). Tanto o produto da reação de Heck foi obtido, com rendimentos na faixa de 14% a 81%, quanto o de Heck-ciclização, com rendimento em torno de 3%.



Esquema 28 – Reação de Heck entre a iodolausona e o estireno. Adaptado de (DEMIDOFF; DE SOUZA; NETTO, 2017)

Ao aplicar-se as condições relatadas pelo trabalho supracitado, misturas de bromolausona, crotonato de metila, cloreto de paládio, trietilamina e PEG-400 em diversas condições como mostra o esquema 29 foram realizadas. Em nenhuma delas obteve-se êxito em sintetizar o nosso produto. Provavelmente devido ao uso da bromolausona que é menos reativa que a iodolausona e pelo uso do cloreto de paládio ao invés do acetato. Porém, vale ressaltar, que os aquecimentos com PEG-400 foram realizados em uma chapa de aquecimento, logo, o micro-ondas não foi utilizado e verificou-se dificuldades na separação do solvente e do produto formado, pois o PEG-400 demonstrava sinais nos espectros de RMN de ^1H . Como não foi possível interpretar os sinais dos espectros de hidrogênio, constatou-se somente a formação do material de partida nas reações.



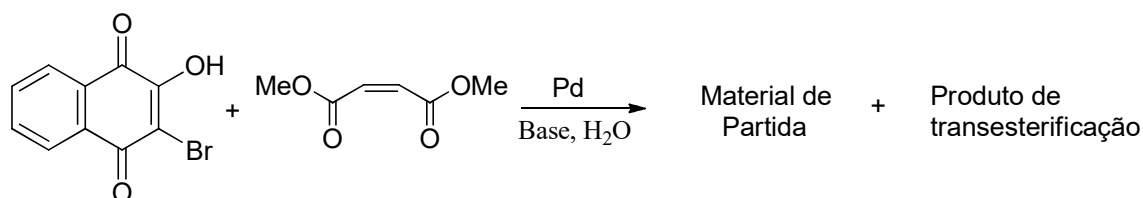
Condição 1 (PdCl_2 , Et_3N , PEG - 400, 80°C , 3 horas)

Condição 2 (PdCl_2 , Et_3N , PEG - 400, 60°C , 1 hora)

Condição 3 (PdCl_2 , Et_3N , PEG - 400, 80°C , 2 dias)

Esquema 29 – Reação de Heck entre a bromolausona e o crotonato de metila com PEG-400

Outro enoato também foi utilizado nesse trabalho, o maleato de metila. Utilizou-se o aquecimento tanto por micro-ondas como por refluxo. Entretanto, as reações com maleato não foram bem-sucedidas, apenas o produto de transesterificação e o próprio material de partida foram observados (Esquema 30).



Condição 1 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , 80°C , 40min, MW)

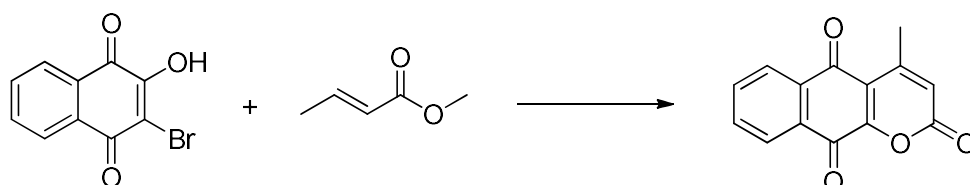
Condição 2 (PdCl_2 , Et_3N , 80°C , 2 dias, refluxo)

Condição 3 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , 80°C , 2 dias, refluxo)

Condição 4 (PdCl_2 , Et_3N , 140°C , 60 min, MW)

Esquema 30 – Condições reacionais com o maleato de metila

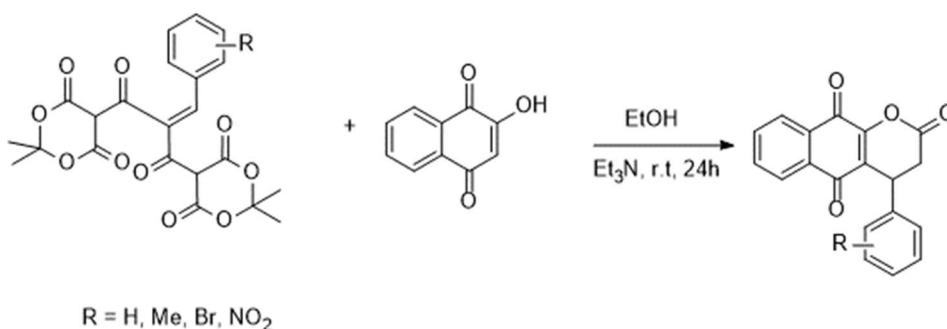
Interpretou-se que para as melhores condições reportadas, esquema 31, seria necessário a repetição das mesmas, porém com uma nova maneira de se purificar o nosso produto, pois a coluna cromatográfica não se demonstrou eficiente para isso. Além de aumentar as quantidades dos materiais de partida e reagentes para adquirir mais massa do produto, essencial para a realização dos espectros bidimensionais e a síntese e utilização de novos enoatos.



Condição 1 (Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 60min, 100°C, MW)
 Condição 1 (PdCl₂, Et₃N, H₂O, 60min, 100°C, MW)
 Condição 2 (PdCl₂, CH₃COONa, H₂O, 120min, 100°C, MW)

Esquema 31 – Melhores condições reacionais utilizadas

Porém, as necessidades relatadas acima, não foram realizadas durante a confecção dessa monografia, mas no artigo de VAJARGAHY; DABIRI; BAZGIR, 2017, os autores reportam a síntese de uma piranoftoquinona, semelhante a desejada nesse trabalho, a 4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-triones (Esquema 32). Eles realizaram a purificação desse produto por recristalização com uma mistura de clorofórmio e etanol. Essa recristalização poderá fornecer uma melhor alternativa para purificação do nosso produto, tanto para as reações com iodolausona quanto bromolausona, frente a coluna cromatográfica, que durante esse trabalho degradou ou não removeu todas as impurezas do nosso produto desejado.



Esquema 32 - Síntese da 4-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-triones, realizada no trabalho de VAJARGAHY; DABIRI; BAZGIR, 2017

massas observa-se o sinal correspondente a ionização negativa, perda de um próton, em 298,9203 m/z. O sinal esperado é de 298,9211 m/z, um erro de 2,6 ppm (Espectro 9).

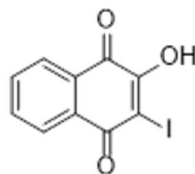


Figura 8 - Iodolausona

Os produtos das reações de Heck Produto Heck E e Z (4)

Ao analisarmos o RMN de ^1H , no deslocamento químico em 2,16 e 2,44 ppm observamos dois dupletos que são referentes a metila da ligação *cis* e *trans* com o seu acoplamento de longo alcance característico com uma constante de acoplamento de 1,5 Hz. Mais à frente encontramos dois singletos de ambos os isômeros. Esse singlete é referente a metila ligada diretamente ao oxigênio. Em 5,92 e 6,12 temos o sinal do hidrogênio adjacente a carbonila. Esses hidrogênios fazem um acoplamento a longa distância com os da metila formando um quarteto. Isso é comprovado pelo valor da constante de acoplamento característica 1,5 Hz. Os hidrogênios mais desblindados, entre 7,78 e 8,35, são referentes aos do anel benzênico (Figura 9; Espectro 3).

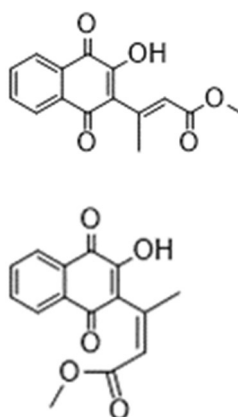


Figura 9 – Produtos E e Z da reação de Heck

Os produtos da reação de esterificação (5)

O primeiro sinal de nosso produto, em 1,92, é um duplete referente aos hidrogênios da metila ligada ao carbono sp^2 . Eles realizam um acoplamento com o hidrogênio desse carbono. Em 5,86 temos o pico referente ao hidrogênio da dupla que está acoplado com o hidrogênio adjacente a carbonila. Encontramos uma constante de acoplamento referente a uma geometria trans, 14,1Hz. Em 7,09 temos um triplo duplete do outro hidrogênio da ligação π . Esse sinal é ocorre devido a um acoplamento a longa distância com os hidrogênios da metila e a um com o hidrogênio trans. Entre 7,72 e 8,18 ppm temos os sinais referentes aos hidrogênios do anel benzênico (Figura 10; Espectro 4).

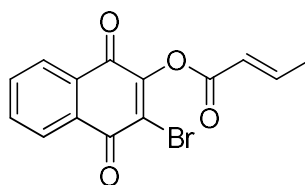


Figura 10 – Produto de esterificação

O produto da reação de Heck-lactonização (3)

O produto foi caracterizado primeiramente por RMN de 1H , nele pode-se observar o singlete característico de uma metila ligada a um carbono sp^2 , sinal em 2,1 ppm, que torna o sinal mais desblindado em relação a uma ligada a sp^3 . Em seguida temos outro singlete, esse referente ao hidrogênio do carbono sp^2 que está no anel lactona ao lado da carbonila. O deslocamento químico desse sinal se pronuncia em 6,37 e corresponde a um hidrogênio pela integração de seu sinal. Já entre 7,73 a 8,20 ppm observa-se os hidrogênios ligados ao anel benzênico (Espectro 5).

Por espectrometria de massas através de uma ionização positiva observamos o pico do nosso produto em 241,0503 m/z. A massa carga esperada para o nosso produto é de 241,0495 m/z, logo, há um desvio de 3,31ppm (Espectro 6). Constatamos também as possíveis fragmentações do nosso íon precursor que ao ser ionizado perde quatro vezes uma massa carga correspondente a 28 m/z e em seguida 1 m/z. Esses 28 m/z são, provavelmente, devido a perda de grupos C_2H_4 ou de grupos carbonilas seguida pela perda de um hidrogênio (Espectro 7).

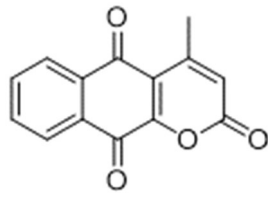


Figura 11 – Produto da Heck-lactonização

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho obteve com alto rendimento o composto 2-Iodo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona e com baixo o 2-Bromo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona verificadas por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e ponto de fusão.

Reportamos que talvez seja possível obter a piranonaftoquinona desejada nesse trabalho, a 4-metil-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-triona, porém uma real confirmação de nosso produto não pôde ser realizada, pois falta a realização de outra técnica que possa corroborar com os dados já obtidos de RMN de ^1H e espectrometria de massas. Esse método que falta deverá ser os métodos bidimensionais, como HSQC, HMBC e COSY. Eles não foram realizados nesse trabalho devido a baixa massa obtida do nosso produto, em torno de 12 mg, e a tentativas frustradas de purificação através de coluna cromatográfica, que degradaram ou não purificaram de maneira desejada o produto. Uma nova forma de purificação, a recristalização, e quantidades maiores dos materiais de partida deverão ser testados, além da síntese e utilização de outros enoatos.

As melhores condições utilizadas para a obtenção do nosso produto foram sob aquecimento de micro-ondas a 100°C com tempos reacionais entre uma e duas horas. O cloreto de paládio teve melhor desempenho frente ao acetato de paládio e as bases trietilamina e acetato de sódio ambas se demonstraram uma opção na obtenção do produto. Reações a 80°C refletiram um melhor desempenho para obtenção dos produtos de Heck e de esterificação. As reações com maleato de metila não foram bem-sucedidas.

REFERÊNCIAS

- BARANCELLI, D. A. et al. Coumarins from free ortho -hydroxy cinnamates by Heck-Matsuda arylations: A scalable total synthesis of (R)-tolterodine. **Organic Letters**, v. 14, n. 23, p. 6036–6039, 2012.
- BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 100, n. July, p. 3009–3066, 2000.
- BRIMBLE, M. A. Synthetic studies toward pyranonaphthoquinone antibiotics. **Pure and Applied Chemistry**, v. 72, n. 9, p. 1635–1639, 2000.
- BRIMBLE, M. A.; DUNCALF, L. J.; NAIRN, M. R. Pyranonaphthoquinone antibiotics - isolation, structure and biological activity. **Natural Product Reports**, v. 16, n. 3, p. 267–281, 1999.
- BUMAGIN, N. A.; MORE, P. G.; BELETSKAYA, I. P. Synthesis of substituted cinnamic acids and cinnamitriles via palladium catalyzed coupling reactions of aryl halides with acrylic acid and acrylonitrile in aqueous media. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 371, n. 3, p. 397–401, 1989.
- CHRISTOFFEL, F.; WARD, T. R. Palladium-Catalyzed Heck Cross-Coupling Reactions in Water: A Comprehensive Review. **Catalysis Letters**, v. 148, n. 2, p. 489–511, 2018.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2° ed. New York: OXFORD, 2012.
- DA FROTA, L. C. R. M. et al. Iodination of phenols in water using easy to handle amine-iodine complexes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 10, p. 1916–1920, 2009a.
- DA FROTA, L. C. R. M. et al. Iodination of phenols in water using easy to handle amine-iodine complexes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 10, p. 1916–1920, 2009b.
- DE MEIJERE, A.; MEYER, F. E. Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 33, n. 2324, p. 2379–2411, 3 jan. 1995.
- DEMIDOFF, F. C.; DE SOUZA, F. P.; NETTO, C. D. Synthesis of Stilbene-Quinone Hybrids through Heck Reactions in PEG-400. **Synthesis (Germany)**, v. 49, n. 23, p. 5217–5223, 2017.
- DU, L. H.; WANG, Y. G. Microwave-promoted heck reaction using Pd(OAc)₂ as catalyst under ligand-free and solvent-free conditions. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 2, p. 217–222, 2007.
- FERNANDES, T. D. A. et al. Palladium-catalyzed tandem heck-lactonization from o-

iodophenols and enoates: Synthesis of coumarins and the study of the mechanism by electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 21, p. 7085–7091, 2010.

FERNANDES, T. DE A. **Estudos da reação de Heck entre enoatos e iodetos de arila: um novo método para a síntese de cumarinas**. [s.l.] Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

GOMES, S. et al. Suzuki-Miyaura Coupling between 3-Iodolawsone and Arylboronic Acids. Synthesis of Lapachol Analogues with Antineoplastic and Antileishmanial Activities. **Journal of Brazilian Chemistry Society**, v. 28, n. 8, p. 1573–1584, set. 2017.

GROSS, J. **Mass spectrometry**. 2. ed. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004.

HART, D. J. Free-Radical Carbon-Carbon Bond Formation in Organic Synthesis. **Science**, v. 223, n. 4639, p. 883–887, 2 mar. 1984.

JACOBS, J.; CLAESSENS, S.; DE KIMPE, N. First straightforward synthesis of 1-hydroxy-3,4-dihydro-1H-benz[g]isochromene-5,10-dione and structure revision of a bioactive benz[g]isochromene-5,10-dione from *Psychotria camponutans*. **Tetrahedron**, v. 64, n. 2, p. 412–418, 2008.

JEFFERY, T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions. **Tetrahedron**, v. 52, n. 30, p. 10113–10130, 1996.

LARHED, M.; HALLBERG, A. MW promoted Pd catalyzed coupling reactions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 26, p. 9582–9584, 1996.

LEE, Y. R. et al. A concise route for the synthesis of pyranonaphthoquinone derivatives. **Synthesis**, n. 18, p. 3026–3034, 2005.

LOUVIS, A. DA R. et al. Synthesis, characterization and biological activities of 3-aryl-1,4-naphthoquinones – green palladium-catalysed Suzuki cross coupling. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 7643–7656, 2016.

MOHAN REDDY, B. et al. Silica gel catalyzed α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide: An easy and rapid method. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, n. 1, p. 179–182, 2014.

NAYSMITH, B. J. et al. Pyranonaphthoquinones-isolation, biology and synthesis: An update. **Natural Product Reports**, v. 34, n. 1, p. 25–61, 2017.

NEGISHI, E. ICHI. Palladium- or Nickel-Catalyzed Cross Coupling. A New Selective Method for Carbon-Carbon Bond Formation. **Accounts of Chemical Research**, v. 15, n. 11, p. 340–348, 1982.

NGUYEN VAN, T.; DE KIMPE, N. Synthesis of pyranonaphthoquinone antibiotics involving the ring closing metathesis of a vinyl ether. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 17, p. 3443–3446, 2004.

RAO, M. S.; RAO, V. R.; PADMANABHA RAO, T. V. Photohalogenation of lawsone and preparation of 3-substituted 5H-naphtho-[2,3-e]-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-6,11-dione. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 18, n. 2, p. 104–108, 1986.

RUEPING, M.; SUGIONO, E.; MERINO, E. Asymmetric iminium ion catalysis: An efficient enantioselective synthesis of pyranonaphthoquinones and β -lapachones. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, n. 16, p. 3046–3049, 2008.

SAWANT, R. T.; JADHAV, S. G.; WAGHMODE, S. B. Intra- And intermolecular oxapictet-spengler cyclization strategy for the enantioselective synthesis of deoxy analogues of (+)-nanomycin A methyl ester, (+)-eleutherin, (+)-allo-eleutherin, and (+)-thysanone. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 23, p. 4442–4449, 2010.

SCHAFFNER-SABBA, K. et al. B-Lapachone : Synthesis of Derivatives and Activities in Tumor Models. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 8, p. 990–994, 1984.

SILVA, M. N. DA; FERREIRA, V. F. .; SOUZA, M. C. B. V. DE. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na beta-lapachona e derivados. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 407–416, 2003.

TAKAHASHI, KAZUHIKO; WATANABE, SHOJI; UCHIYAMA, KATSUYA; SENAMI, K. **METHOD FOR PRODUCING 2-ALKYLCARBONYLNAPHTHO[2,3-b]FURAN-4,9-DIONE-RELATED SUBSTANCE, AND SAID RELATED SUBSTANCE** Japan, 2017.

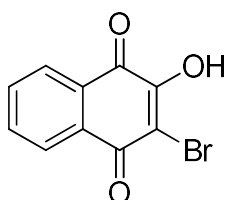
ULGHERI, F.; MARCHETTI, M.; PICCOLO, O. Enantioselective synthesis of (S)- and (R)-tolterodine by asymmetric hydrogenation of a coumarin derivative obtained by a Heck reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 16, p. 6056–6059, 2007.

VAJARGAHY, M. P.; DABIRI, M.; BAZGIR, A. Carbon-based leaving group capability of Meldrum's acid in substitution reactions: a new strategy toward the synthesis of 4-phenyl-3, 4-dihydro-2H-benzo[g]chromene-2, 5, 10-triones. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 14, n. 9, p. 1899–1907, 2017.

WANG, S.-S.; YANG, G.-Y. Recent developments in low-cost TM-catalyzed Heck-type reactions (TM = transition metal, Ni, Co, Cu, and Fe). **Catalysis Science & Technology**, v. 6, n. 9, p. 2862–2876, 2016.

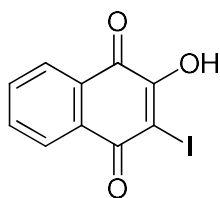
ANEXOS

2 – Bromo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona



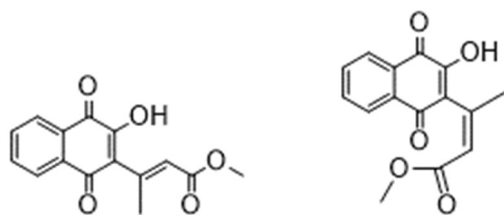
Aspecto: Sólido amarelo. **FM** C₁₂H₅O₃Br. **PM** 253,051 g.mol⁻¹. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H). **EM (m/z):** calculado para C₁₀H₄O₃Br [M – H]⁺: 250,9351 encontrado. **Ponto de Fusão:** 190°C. **Rendimento:** 33%

2 – Iodo-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona



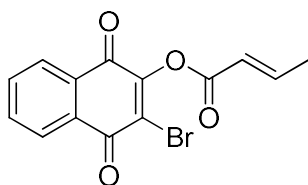
Aspecto: Sólido laranja escuro. **FM** C₁₂H₅O₃I. **PM** 300,05 g.mol⁻¹. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H). **EM (m/z):** calculado para C₁₀H₄O₃I [M – H]⁺: 298,9203 encontrado. **Ponto de Fusão:** 170°C. **Rendimento:** 70%

3 – Produto Heck E e Z



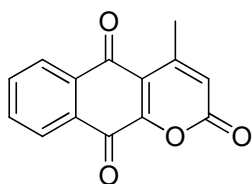
Aspecto: Sólido Marrom. **FM** C₁₅H₁₂O₅. **PM** 272,25 g.mol⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, cdcl₃) δ 8.35 – 8.07 (m, 10H), 7.78 (dddd, *J* = 13.9, 7.6, 4.5, 1.4 Hz, 12H), 6.12 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.92 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 2.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H).

4 – Produto de esterificação



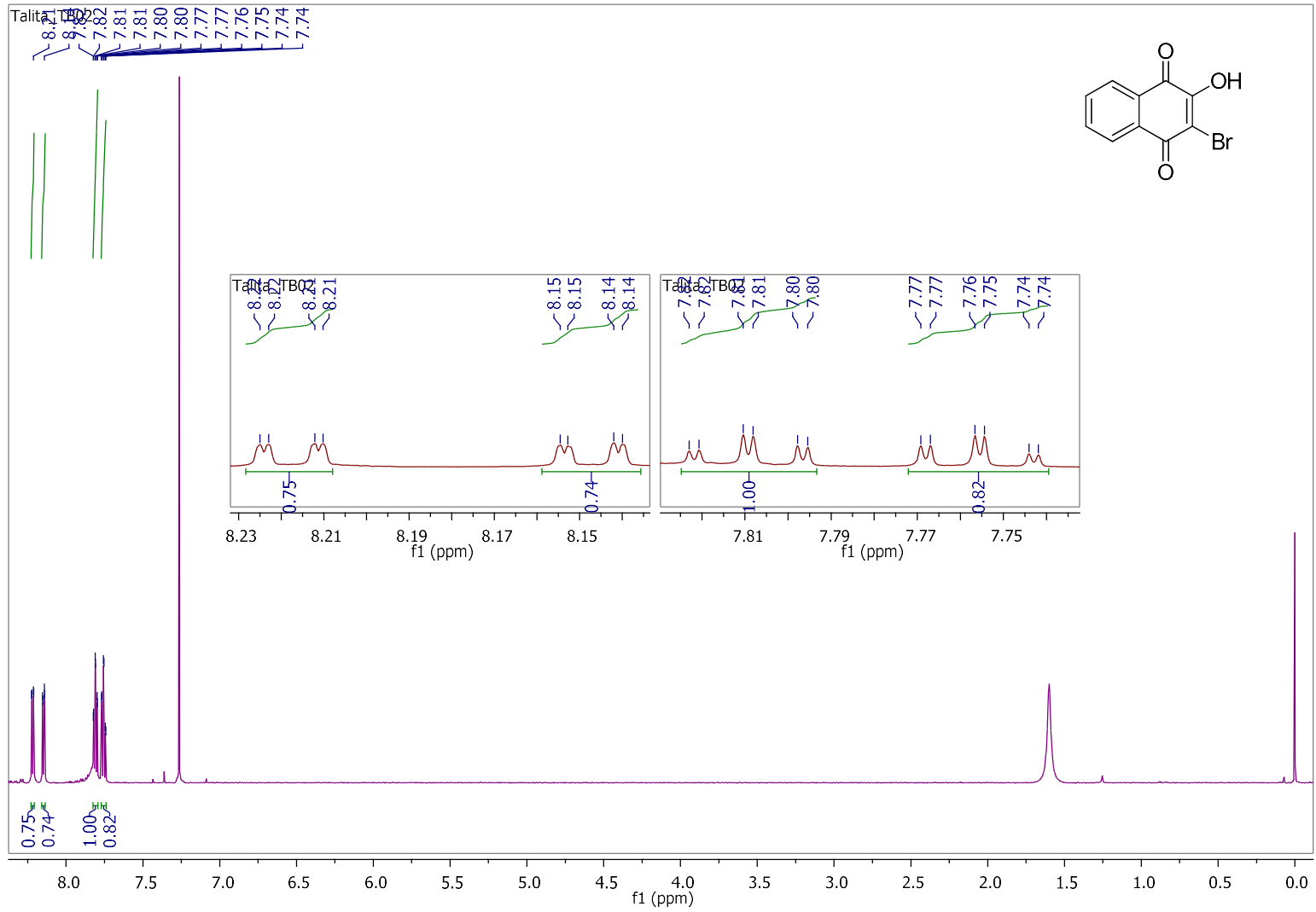
Aspecto: Sólido Avermelhado. **FM** C₁₄H₉O₄Br. **PM** 321,12 g.mol⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, cdcl₃) δ 8.18 (dd, *J* = 20.7, 7.5 Hz, 4H), 7.85 – 7.72 (m, 4H), 7.09 (td, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

5 - 4-methyl-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-trione

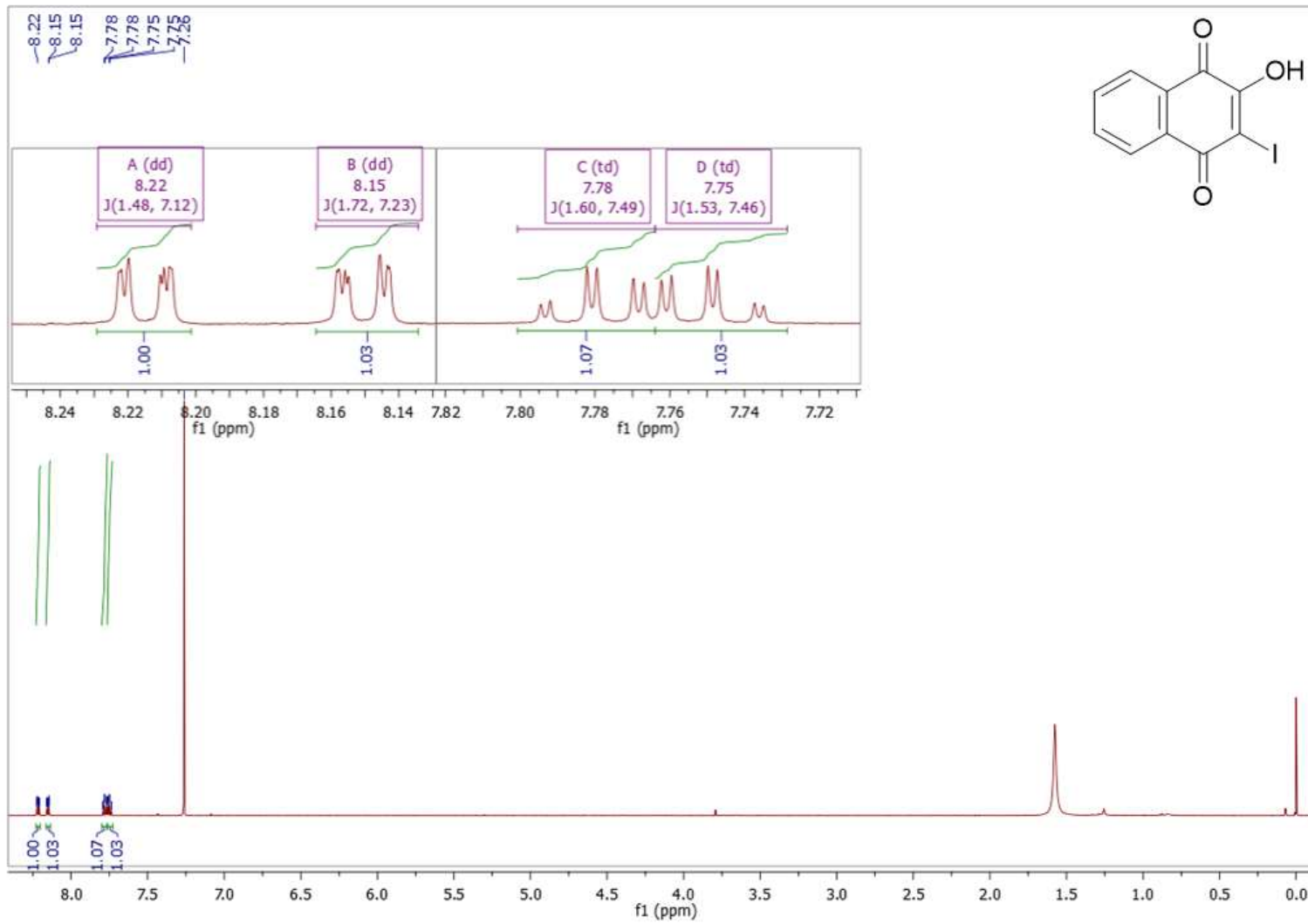


Aspecto: **FM** C₁₄H₈O₄. **PM** 240,21 g.mol⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, cdcl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 8.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 7.85 – 7.71 (m, 6H), 6.37 (s, 1H), 2.10 (s, 3H). **EM (m/z):** calculado para C₁₄H₈O₄ [M + H]⁺: 241,0503 encontrado.

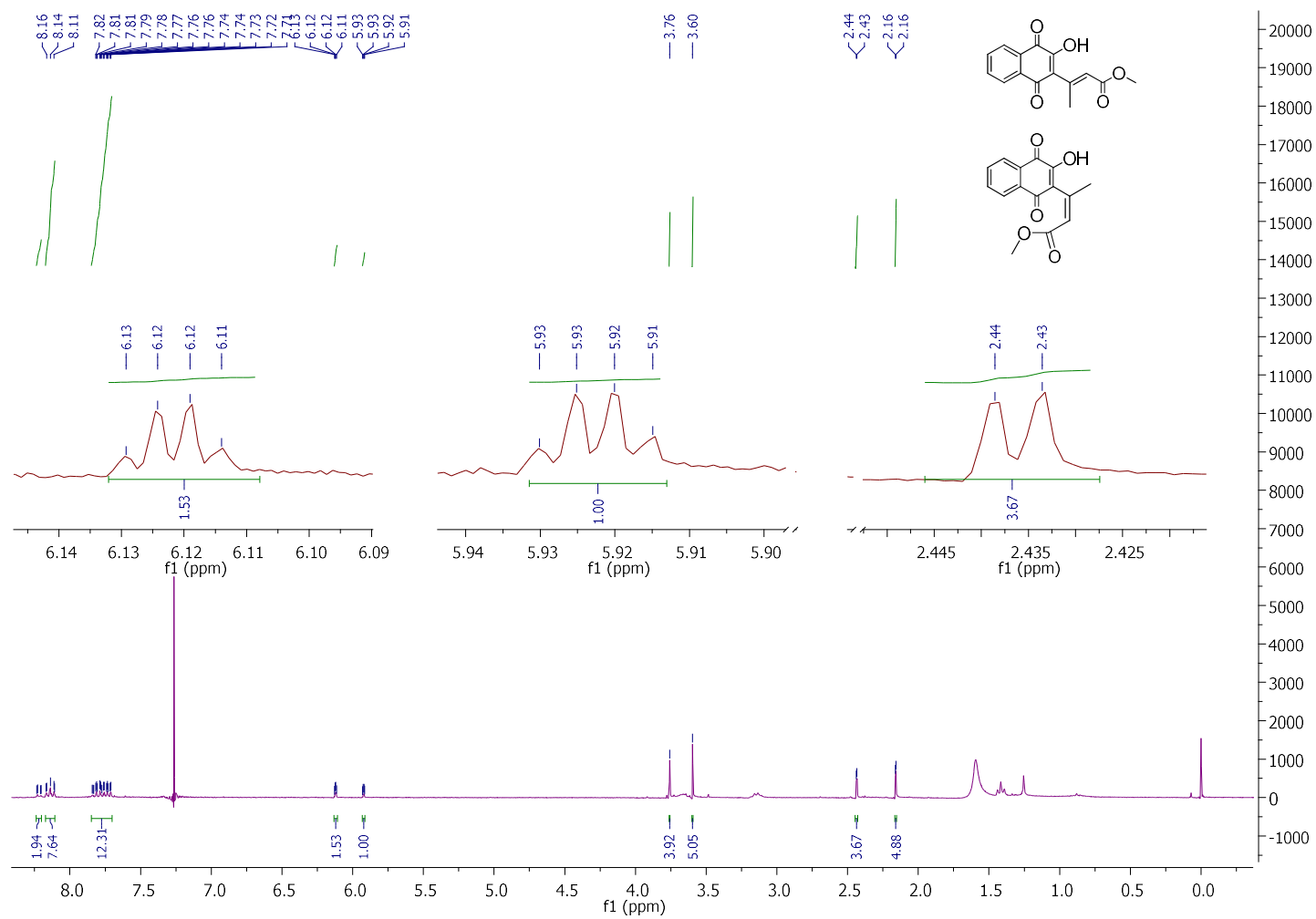
Espectro 1. RMN ¹H da bromolausona



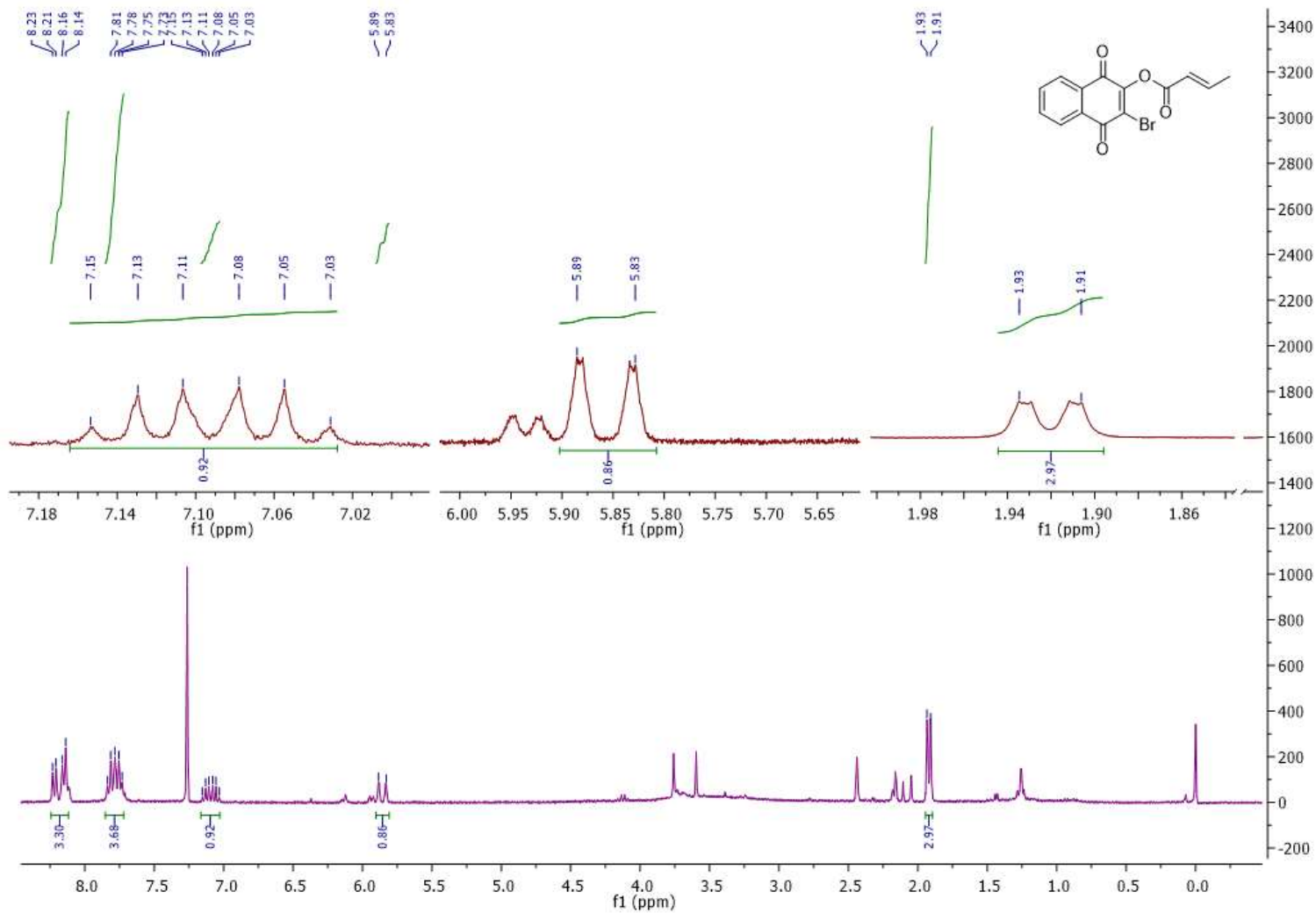
Espectro 2. RMN ¹H da iodolausona



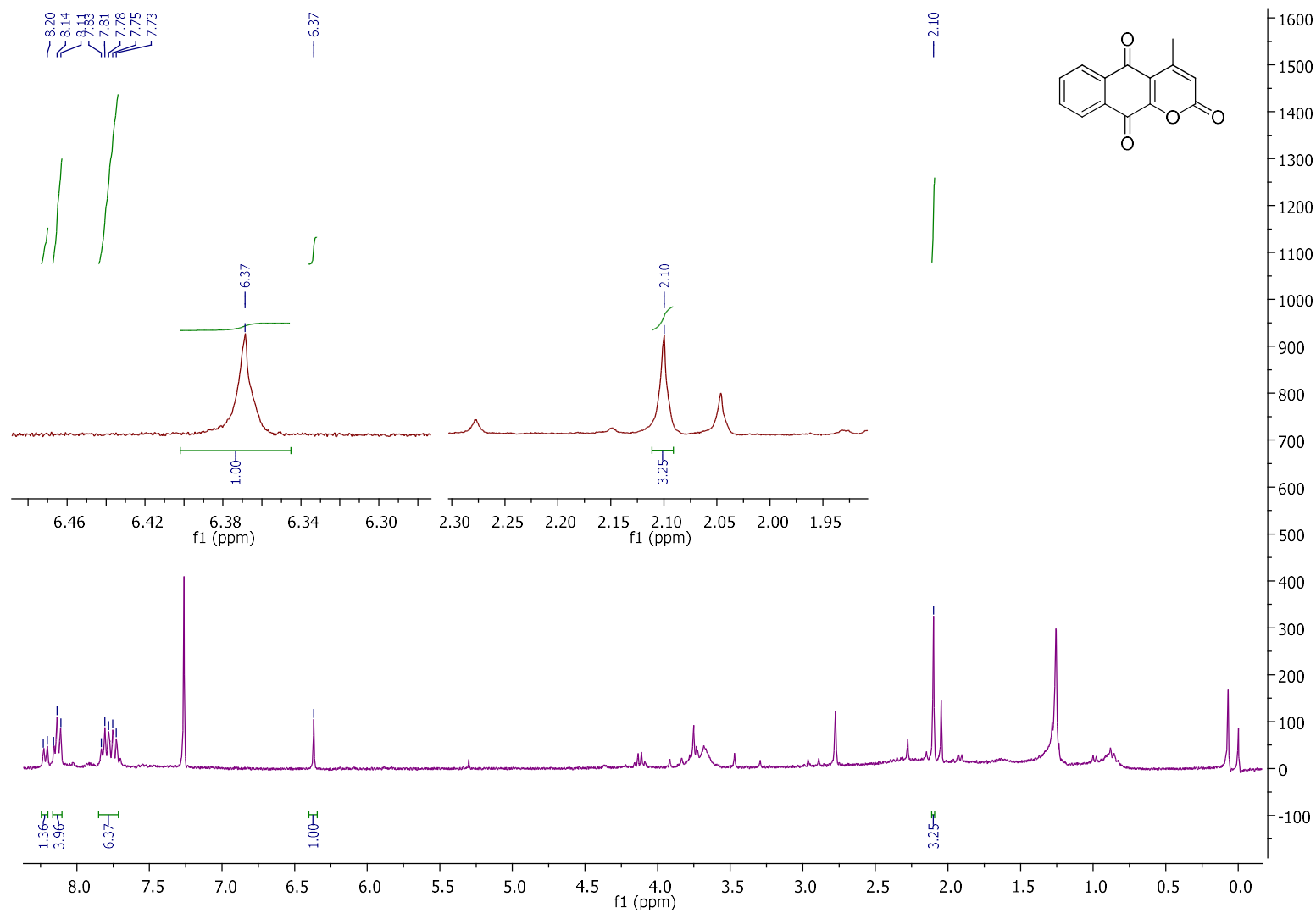
Espectro 3. RMN ¹H do produto de Heck E e Z



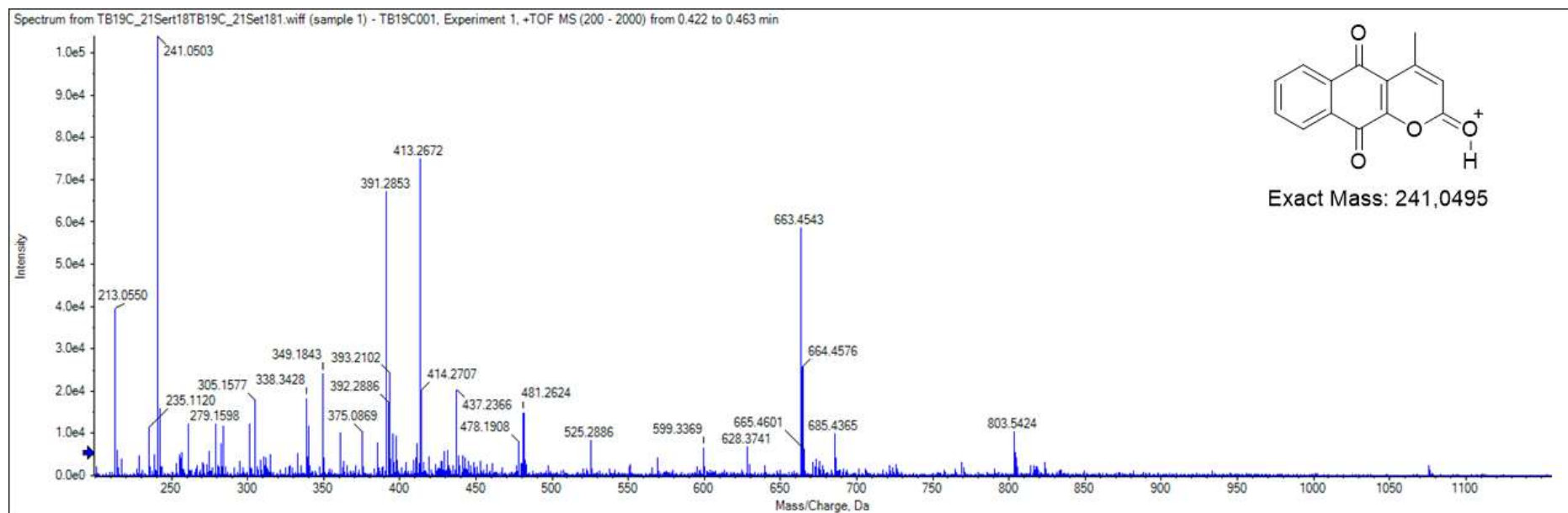
Espectro 4. RMN ¹H do produto de esterificação



Espectro 5. RMN ¹H da 4-methyl-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-trione

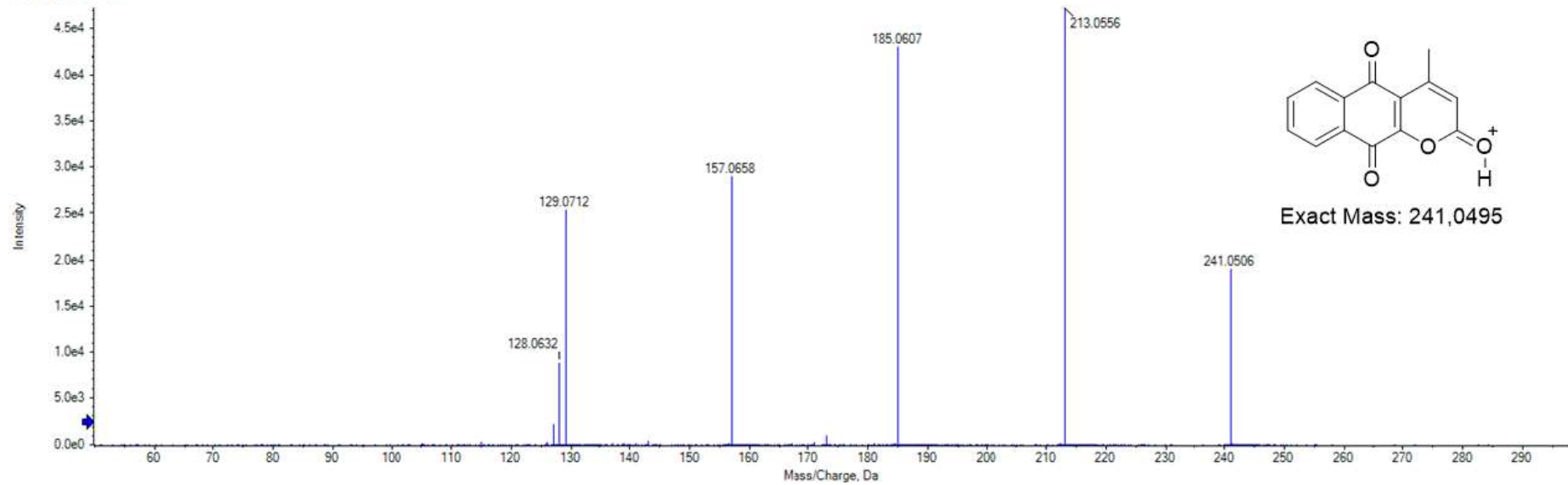


Espectro 6. Massas da 4-methyl-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-trione

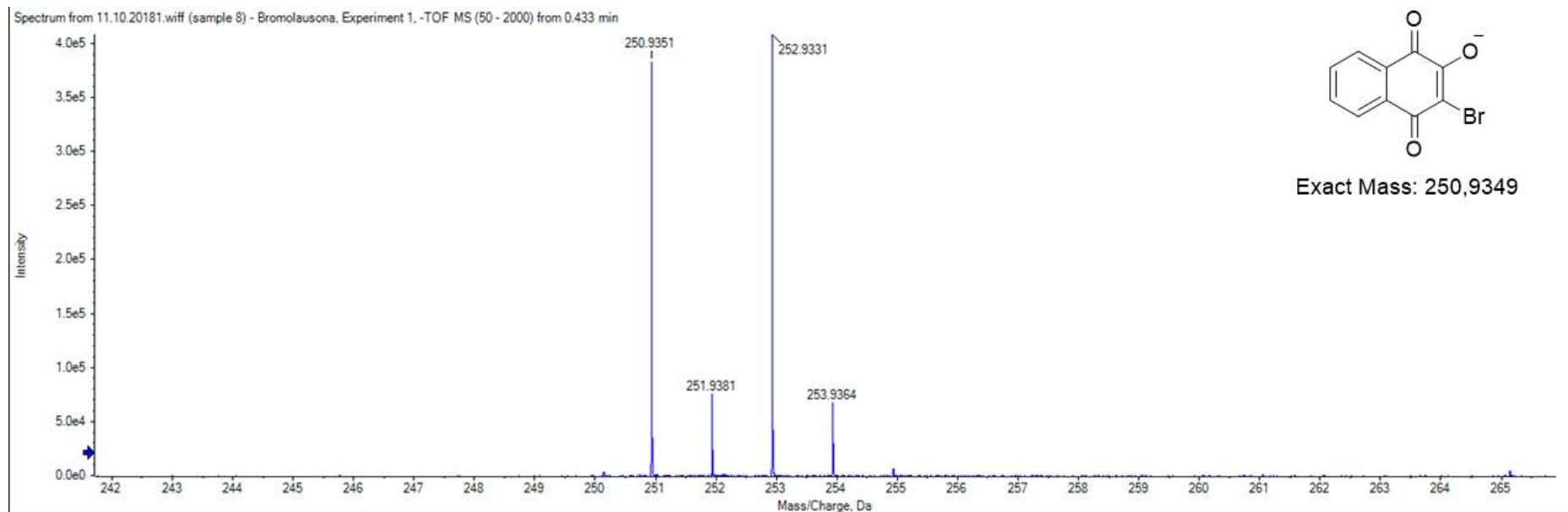


Espectro 7. Fragmentações da 4-methyl-2H-benzo[g]chromene-2,5,10-trione

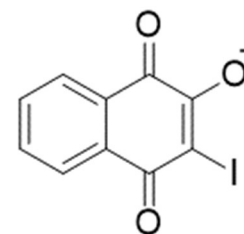
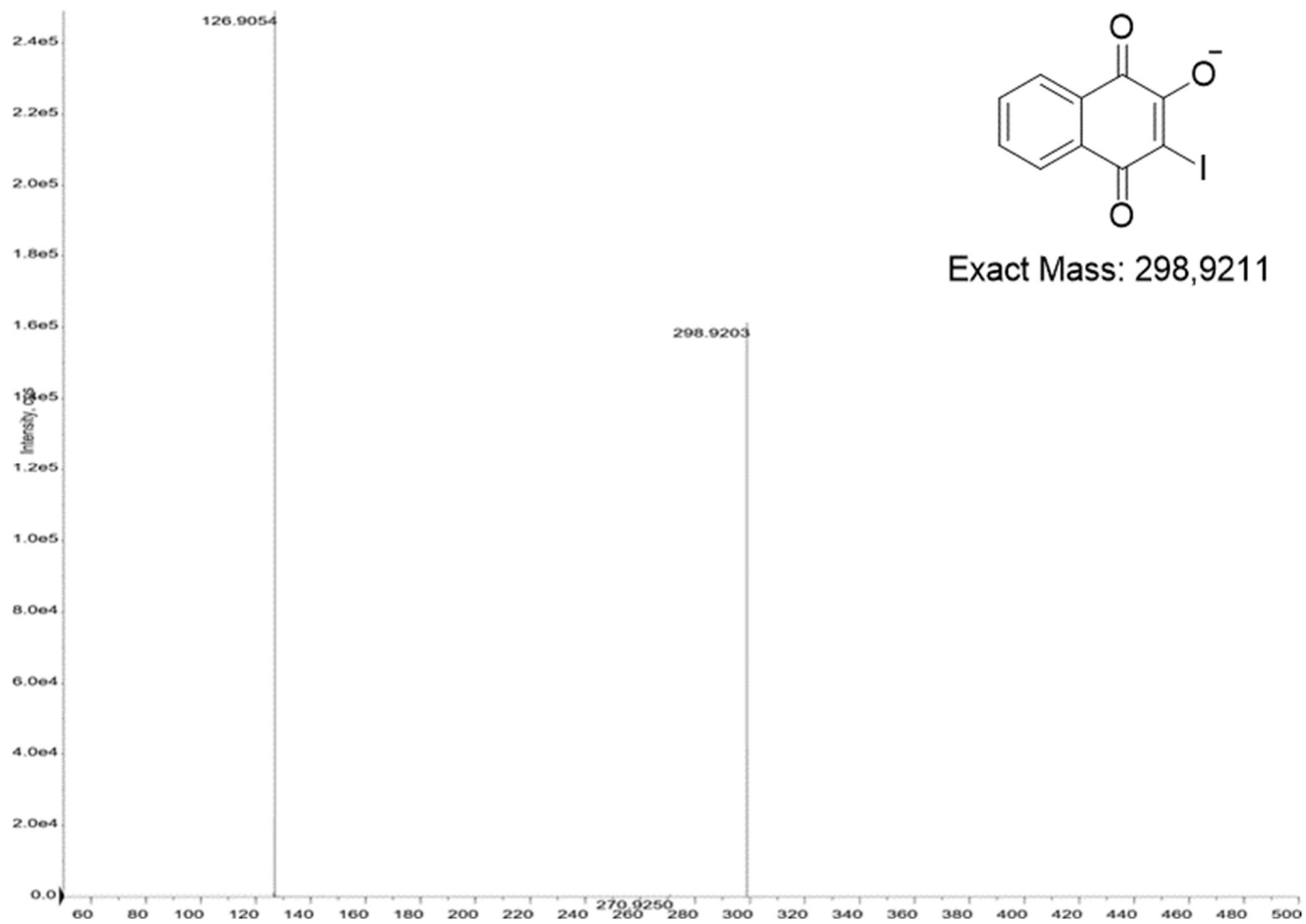
Spectrum from TB19C_21Set18TB19C_21Set181.wiff (sample 1) - TB19C001, Experiment 3, +TOF MS² (50 - 1000) from 0.395 min
Precursor: 241.1 Da



Espectro 8. Espectro de massas da bromolausona



Espectro 9. Espectro de massas da iodolausona



Exact Mass: 298,9211