



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Pedro Costa Barros

**Síntese de Derivados da Naftoquinona e Uso Em Reações
de Heck-lactamização.**

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

BRASÍLIA - DF

1º/2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Pedro Costa Barros

**Síntese de Derivados da Naftoquinona e Uso Em Reações
de Heck-lactamização.**

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

Orientador: Wender Alves da Silva

1º/2022

Dedico este trabalho a Arão de Oliveira Barros Junior,
que nunca duvidou dessa ideia toda.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Wender, pela oportunidade de trabalhar sob sua orientação nesta última etapa da minha graduação e sua extrema ajuda, paciência e solicitude. A professora Talita, pela oportunidade de trabalhar sob sua orientação durante a maior parte da graduação. Também agradeço aos colegas de laboratório LaQMOS que ofereceram todo o suporte durante o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus pais, Abraão e Claudete, pelo suporte e incentivo. Agradeço a minha família, base onipresente.

Aos meus amigos de dentro e fora da UnB, que me acompanharam sempre.

Agradeço a todos professores e membros do IQ que estiveram presentes durante a minha graduação e fizeram parte da minha formação, em especial aos professores Ângelo Henrique e Maria Lucília, por me prestigiarem como parte da banca mais uma vez, suas observações e acompanhamento foram importatíssimas para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

As aza-antraquinonas são uma classe de substâncias muito presente na natureza. Elas apresentam um grande número de atividades e papéis biológicos. Em especial, a Marcanina A, é uma de ocorrência natural de grande interesse recente devido a seus potenciais antimalariais, anticâncer e citotóxicos. Este trabalho busca desenvolver uma nova rota sintética segura, rápida e simples, para derivados inéditos da Marcanina A, gerando intermediários sintéticos também interessantes e de potencial biológico e estudando reações de Heck-lactamização. A rota proposta contém apenas 3 etapas e gera amino-naftoquinonas com potencial de ação biológica e bromo-amino-naftoquinonas, que tem potencial de ação biológica e são compostos que expandem os reagentes disponíveis para reações de Heck-lactamização.

Palavras-chave: Amino-naftoquinonas; NBS; Heck-lactamização

ABSTRACT

Aza-anthraquinones is a class of substances abundantly found in nature. This class of substance shows a great number of biological roles and activities. A special case is Marcanine A, which is found in natural that has been capturing the due to its antimalarial, anticancer and cytotoxic potentials. This work seeks to develop a simple and safe route, to making unpublished Marcanine A derivatives, and also generating synthetic intermediates of interest due to its potential biological activities and as a way to study heck-lactamization reactions. The proposed route has only 3 steps and produces amino-naphtoquinones that have biologic activity potentials and bromo-amino-naphtoquinones, which have biological potential and are new reagents that expand the possibilities of the Heck-lactamization reaction.

Key-Words: Amino-naphtoquinones; NBS; Heck-lactamization

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

Cy – Tricyclohexylphosphine

DMA - Dimetilacetamida

DMF - Dimetilformamida

GDE – Grupo Doador de Elétrons

GRE – Grupo Retirador de Elétrons

NBS - N-Bromossuccinimida

RMN¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

T.A. – Temperatura ambiente

TLC – Thin Layer Chromatography – Cromatografia de Camada Delgada

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reações propostas para este trabalho	15
Esquema 2. Reoxidação da amino-naftoquinona durante a adição de Michael.....	18
Esquema 3. Aminações da naftoquinona (LIU; JI, 2008).....	18
Esquema 4. Síntese de amino-naftoquinonas (FRANCO <i>et al.</i> , 2011).....	19
Esquema 5. Síntese de amino-naftoquinonas (RODRIGUES <i>et al.</i> , 2013)	19
Esquema 6. Condição reacional utilizada por (DONG <i>et al.</i> , 2021).....	20
Esquema 7. Bromação da 2-amino-1,4-naftoquinona (RODRIGUES <i>et al.</i> , 2013)	20
Esquema 8. Bromação de amino-naftoquinona (SOUZA, 2010).	21
Esquema 9. Esquema simplificado do ciclo catalítico da reação de Heck	22
Esquema 10. Reação de Heck-lactonização (ULGHERI <i>et al.</i> , 2007)	23
Esquema 11. Reação de síntese de cumarinas (FERNANDES, 2010).....	23
Esquema 12. Síntese de coumarinas (CHEN <i>et al.</i> , 2018).....	24
Esquema 13. Reação de Heck-lactamização (HECK, 1978)	24
Esquema 14. Reação de Heck-Lactamização (HU, 2019).....	25
Esquema 15. Esquema das reações de aminação da naftoquinona	26
Esquema 16. Esquema das reações de bromação das amino-naftoquinonas.....	27
Esquema 17. Esquema da reação de bromação do 1-naftol.....	27
Esquema 18. Esquema das Reações de Aminação da bromo-naftoquinona.....	28
Esquema 19. Esquema das reações de Heck-lactamização.	28
Esquema 20. Reação 1.	29
Esquema 21. Reação 2.	30
Esquema 22. Reação 3 e 7.	31
Esquema 23. Reação 4.	32
Esquema 24. Reação 5.	33
Esquema 25. Reação 6.	33
Esquema 26. Reação 8.	33

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação das quinonas mais simples	11
Figura 2. Redução da 1,4-benzoquinona	11
Figura 3. Estrutura de Naftoquinonas comuns.....	12
Figura 4. Estrutura das vitaminas K ₁ e K ₂	12
Figura 5. Estrutura da Mitomicina C	13
Figura 6. apresentação estrutural da 9,10-antraquinona (1), 1-aza-antraquinona (2) e kalasinamida (3).....	13
Figura 7. Estruturas das Marcaninas.....	14
Figura 8. Mecanismo de uma adição de Michael.	16
Figura 9. A deslocalização π em uma carbonila conjugada.....	16
Figura 10. Adição de aza-Michael catalisada por ácido (MATHER, 2006).....	17
Figura 11. Esquema geral da adição de aza-michael de uma amina primária ou secundária com um alceno que tem um substituinte retirador de elétrons (GRE).....	17
Figura 12. Estrutura do NBS.....	20
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H da reação 1.....	29
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H da reação 2.....	30
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H da reação 7.....	31
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H da reação 4.....	32

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	7
LISTA DE ESQUEMAS	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	15
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1 Adição de Michael	16
3.2 Bromação por NBS	20
3.3 Reação de Heck	21
3.4 Reação de Heck-Lactonização e Lactamização	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 Considerações Gerais	26
4.2 Purificação do 1-naftol	26
4.2 Sínteses	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1.INTRODUÇÃO

Quinonas são uma classe de substâncias que são amplamente encontradas na natureza (Figura 1). Elas apresentam variadas atividades biológicas, incluindo propriedades anticancerígenas, antibacterianas, antifúngica, antiinflamatória e moluscicida. (KAÇMAZ, 2021). Além disso, o núcleo quinônico, devido às suas capacidades redutivas (Figura 2), está presente em uma série de ciclos essenciais à vida como forma de transferência de elétrons. (LUCAS, 2015).

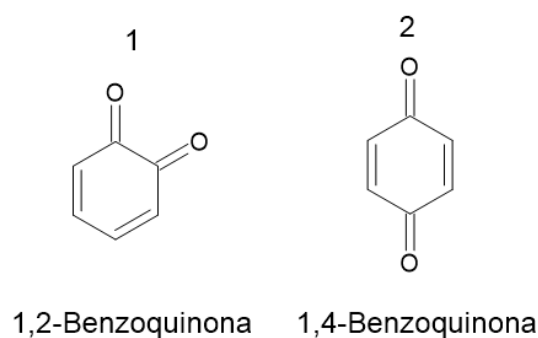


Figura 1. Representação das quinonas mais simples

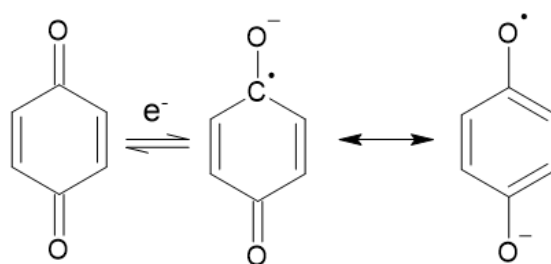


Figura 2. Redução da 1,4-benzoquinona

As naftoquinonas são derivados do naftaleno que possuem o grupo quinona fundido a um anel benzênico. Dois isômeros comuns importantes são as 1-2-naftoquinonas e as 1-4-naftoquinonas (Figura 3). Naftoquinonas são produtos naturais abundantes. Algumas substâncias de importância fundamental no metabolismo humano fazem parte deste grupo, como por exemplo as vitaminas K_1 e K_2 (Figura 4), que fazem parte do mecanismo de coagulação humano (FRANCO 2011). As 1,4-naftoquinonas têm atividades antibacterianas e

antitumorais reconhecidas. Além disso, são importantes intermediários para sínteses de muitos outros compostos biologicamente ativos (JI, 2008).

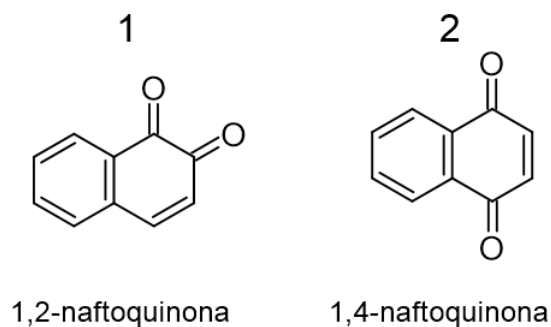


Figura 3. Estrutura geral de Naftoquinonas

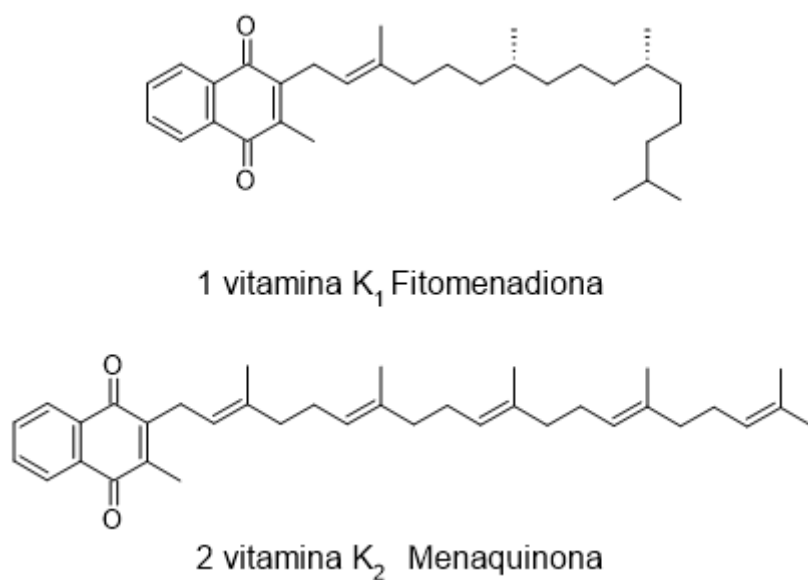


Figura 4. Estrutura das vitaminas K₁ e K₂

As aza-quinonas são parte de uma gama de compostos bioativos. (SILVA, 2003). Entre estas se destaca a Mitomicina C (Figura 5), que é uma droga importante utilizada dentro da quimioterapia. (NADJI-BOUKROUCHE, 2015). As aza-quinonas simples exibem fortes atividades antitumorais, antimalariais, e antibacterianas, além de terem encontrado funções nas áreas de corantes. (COULADOUROS, 1996; DA SILVA, CARLA C. et al., 2020).

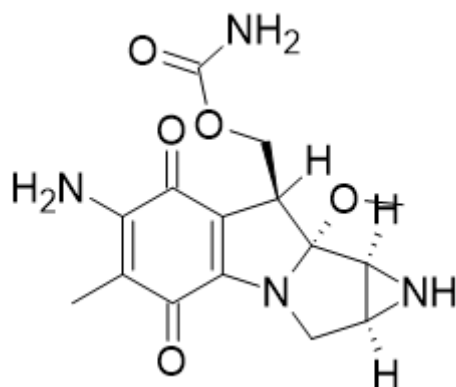


Figura 5. Estrutura da Mitomicina C

As aza-antraquinonas são análogos nitrogenados de antraquinonas que atraem grande atenção devido a suas atividades biológicas (Figura 6). Na natureza existem diversas moléculas deste grupo que têm atividades muito interessantes, como por exemplo a Kalasinamida (Figura 6) que provém da árvore asiática *Polyalthia suberosa*, primeiramente isolada em 2000 . Esta molécula tem atividade anti-HIV pronunciada. (TUCHINDA, 2000, GANDY, 2008 e YUAN, 2019). Outro grupo de interesse que ocorre naturalmente é o grupo das Marcaninas, que são obtidas da árvore asiática *Goniothalamus marcanii*, e da *Annona glabra*, uma árvore nativa brasileira conhecida como Araticum-do-Brejo. As Marcaninas A-E (Figura 7) exibem atividades biológicas, e em especial a Marcanina A, que tem ação antimalarial, anticâncer e citotóxica. A Marcanina A teve sua síntese relatada pela primeir vez em 1994 e utiliza de uma rota reacional que consiste de 7 etapas, utilizando de reagentes bastante complexos. (C. ICHINO, 2006, P&Z et al., 1994; SOONTHORNCHAREONNON, 1999; TSAI, S. e LEE, J., 2010).

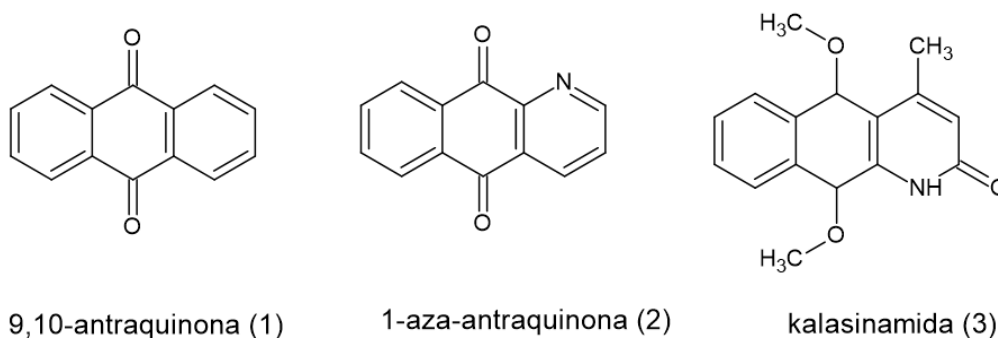


Figura 6. Representação estrutural da 9,10-antraquinona (1), 1-aza-antraquinona (2) e kalasinamida (3)

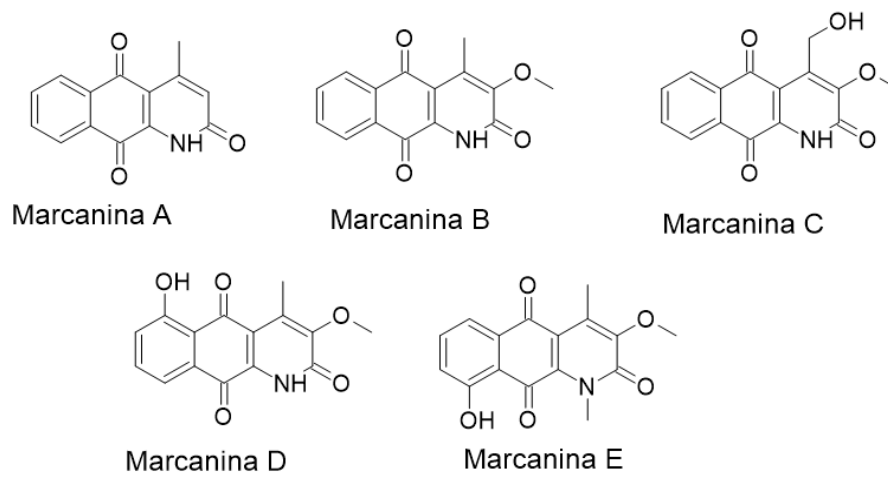
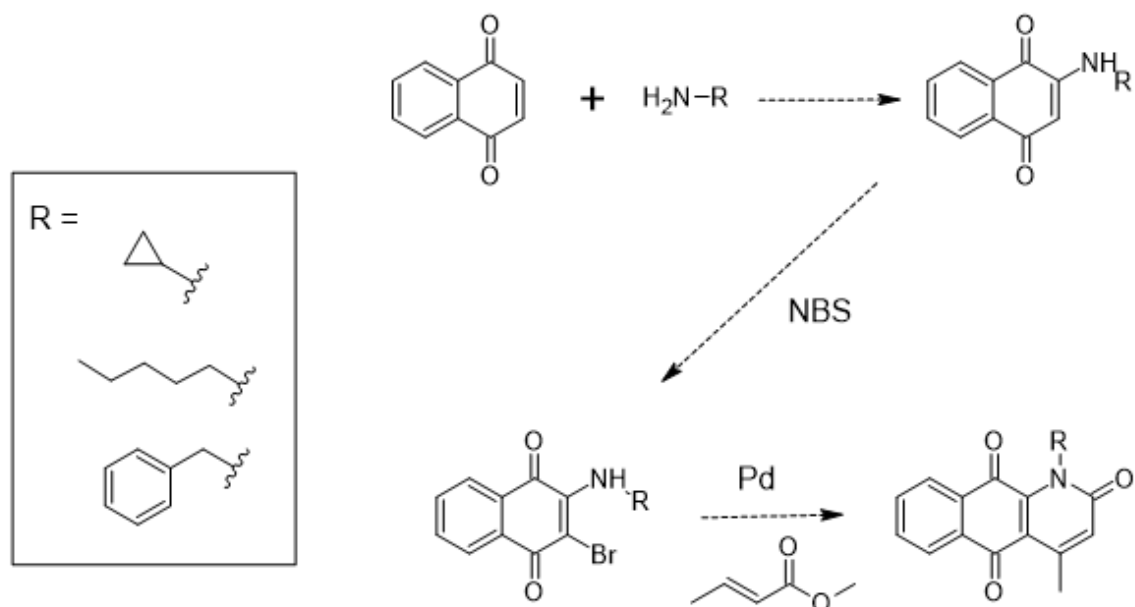


Figura 7. Estruturas das Marcaninas

2.OBJETIVOS

Este trabalho tem o objetivo de propor uma síntese fácil, segura e rápida de análogos da Marcanina-A que tem potencial para ação biológica. A síntese proposta visa estudar reações de aminação, de bromação e de Heck-lactamização.

A rota proposta é constituída de 3 etapas, compostas por condições reacionais suaves e cuja viabilidade e simplificação será explorada durante o trabalho (Esquema 1).



Esquema 1. Reações propostas para este trabalho

3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Adição de Michael

A adição de Michael, também conhecida como adição conjugada, é a reação de um nucleófilo com um composto α,β – insaturado ligado a um grupo retirador de elétrons, este composto é chamado de acceptor de Michael. Compostos carbonílicos α, β – insaturados possuem uma reatividade especial, a deslocalização dos elétrons π , devido a conjugação gera uma carga parcial positiva no carbono β do sistema conjugado, o que facilita o ataque nucleofílico (Figura 8). A adição de Michael muda a natureza nucleofílica comum dos alcenos para um caráter eletrofílico devido a mudança na estrutura. (CLAYDEN, REFERENCIA)

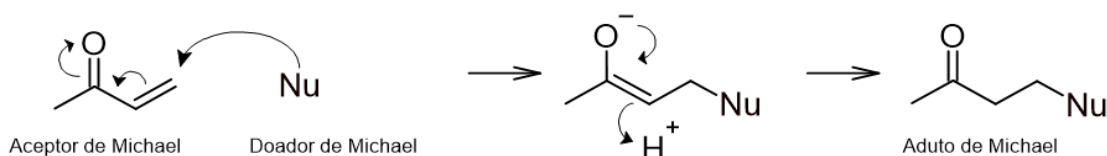


Figura 8. Mecanismo de uma adição de Michael.



Figura 9. A deslocalização π em uma carbonila conjugada

Atualmente, toda reação de adição a um sistema α,β -insaturado é considerada uma adição de Michael. Existe uma gigantesca variedade de compostos que podem ser utilizados como aceptores de Michael, já que um acceptor de Michael consiste de um sistema π conjugado ligado a um grupo retirador de elétrons. Uma grande gama de nucleófilos (cianetos, aminas, tióis etc.) pode ser utilizada como doador de Michael. (REFERENCIA CLAYDEN)

A adição de Michael pode ocorrer com uma grande gama de solventes para ocorrer. Metanol, etanol, éter dietílico, benzeno e dioxano são alguns exemplos que podem ser utilizados. Geralmente, solventes próticos são preferidos para a estabilização de intermediários pela transferência de prótons, mas solventes apróticos podem ser usados, gerando bons rendimentos. Desta forma, a escolha vai depender principalmente da natureza dos reagentes. (MATHER, 2006)

A adição de Michael é feita normalmente sob presença de uma base, utilizada para a desprotonação do doador de Michael, aumentando sua nucleofilicidade. Apesar de serem menos comuns, existe a possibilidade de utilizar ácidos como catalisadores da adição de Michael (MATHER, 2006) como representado na Figura 10.

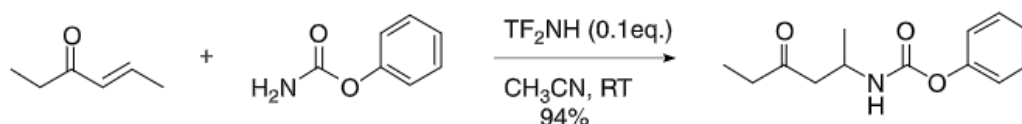


Figura 10. Adição de aza-Michael catalisada por ácido (MATHER, 2006)

A reação aza-Michael (Figura 11) é uma variação da adição de Michael que utiliza compostos nitrogenados como doadores de Michael. Aminas podem agir tanto quanto nucleófilos quanto como bases. Desta forma, normalmente, reações de aza-Michael não precisam de bases. As reações de Michael são uma das condições nas quais catalisadores ácidos foram amplamente estudados (MATHER, 2006). Esta reação é amplamente utilizada na síntese de compostos biologicamente ativos e pode ocorrer rapidamente em temperatura ambiente a depender dos reagentes escolhidos (NOORDZIJ, 2019).

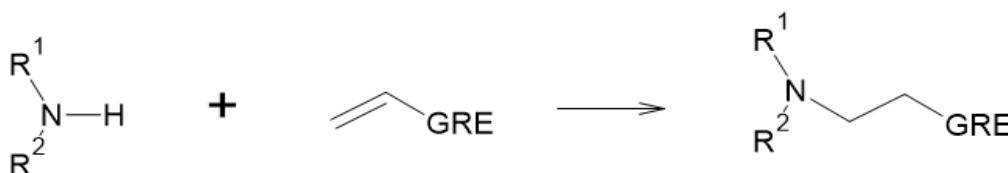
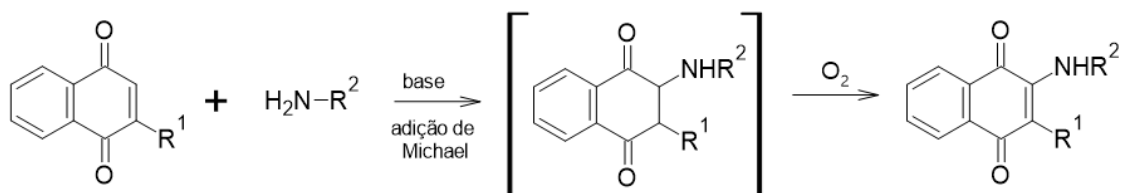


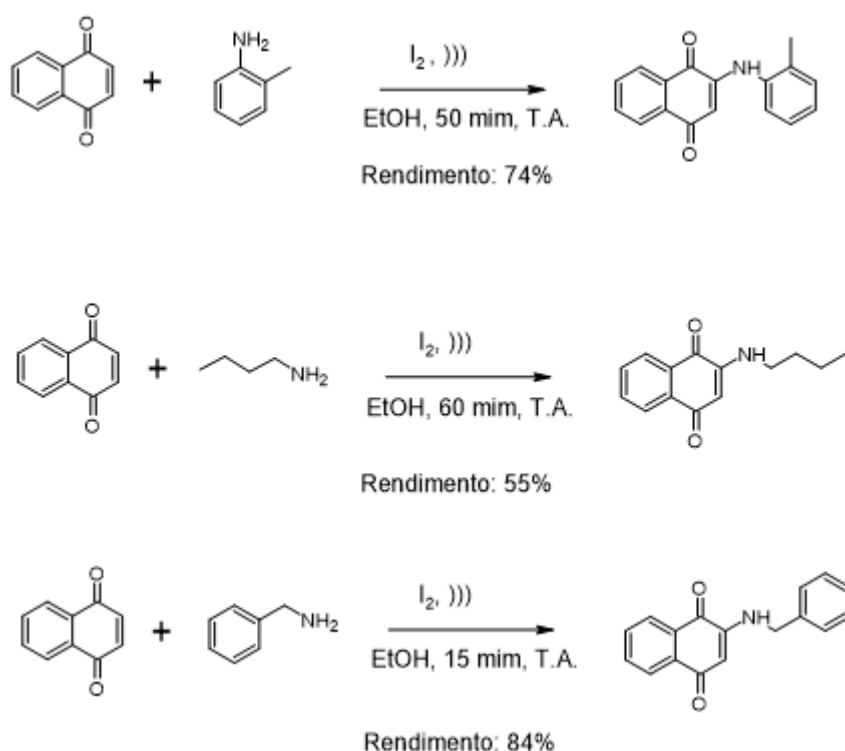
Figura 11. Esquema geral da adição de aza-michael de uma amina primária ou secundária com um alceno que tem um substituinte retirador de elétrons (GRE).

A reação de Michael, quando utilizada para a aminação da naftoquinona, é acompanhada por uma oxidação da naftoquinona, que regenera a ligação dupla. Isto acontece prontamente após a adição de Michael por ação de O_2 ou de outra molécula de naftoquinona (Esquema 2) (DONG, 2021).



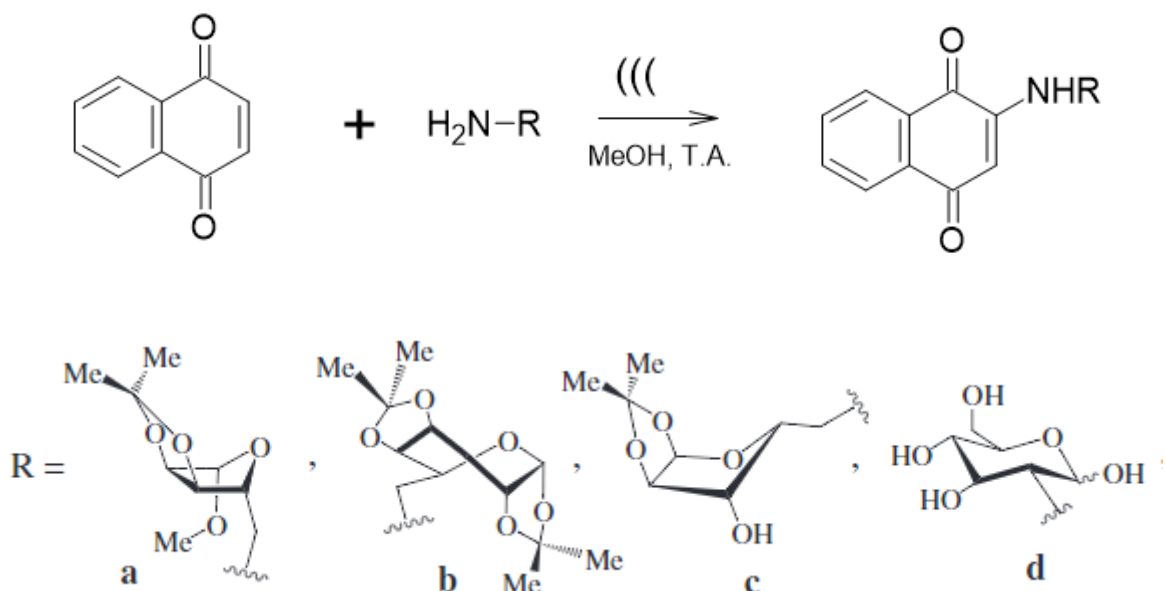
Esquema 2. Reoxidação da amino-naftoquinona durante a adição de Michael

O estudo do efeito de catalisadores na adição de amins à naftoquinona foi realizada por na literatura utilizando o catalisador I_2 e irradiação ultrasonica, gerando três produtos que são intermediários de interesse no presente trabalho, em bons rendimentos (Esquema 3) (Ji , 2008).



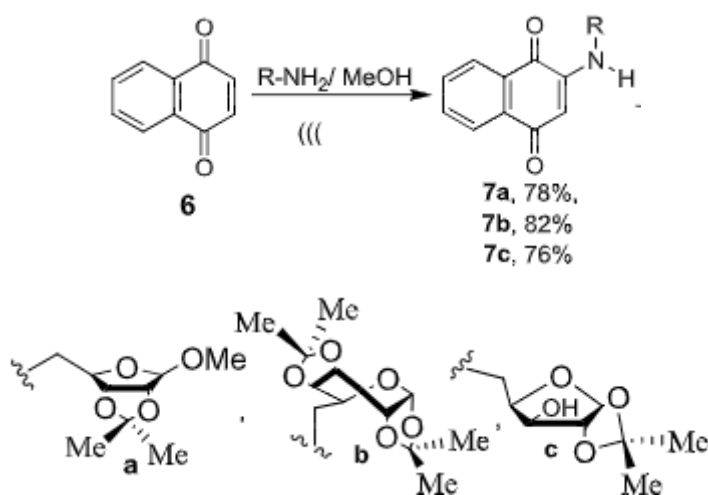
Esquema 3. Aminações da naftoquinona (LIU; JI, 2008).

O efeito do catalisador I_2 na reação de aminação utilizando amino carboidratos (Esquema 4) foi descrita na literatura. Foram obtidos rendimentos variando de 20% a 73%, a depender da amina adicionada. A reação sem I_2 apresentou melhores rendimentos para este tipo de substituinte (FRANCO *et al.*, 2011).



Esquema 4. Síntese de amino-naftoquinonas (FRANCO *et al.*, 2011).

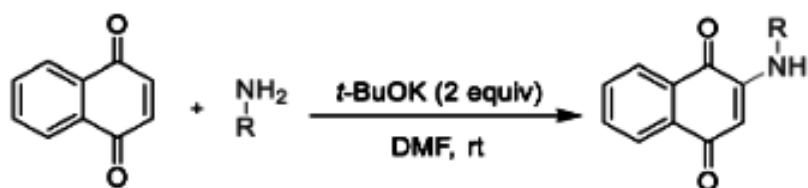
Outras reações de aminação de naftoquinonas também são descritas na literatura. É descrita a reação em condições de ultrassom e utilizando amino-carboidratos como doadores de Michael, gerando rendimentos de 76% a 82% das amino-naftoquinonas derivadas. (RODRIGUES *et al.*, 2013).



Esquema 5. Síntese de amino-naftoquinonas (RODRIGUES *et al.*, 2013)

Existe ainda na literatura o relato da reação de aminação na 1,4-naftoquinona por meio de irradiação de microondas em temperatura ambiente gerando rendimentos de mais de 70%. Também foram preparados diversos derivados nitrogenados da 1,4 naftoquinona utilizando a

base *t*-BuOK. Com a variação da amina, os rendimentos variam de 62% a 89%. (Esquema 6). (DA SILVA, CARLA C. *et al.*, 2020; DONG *et al.*, 2021)).



Esquema 6. Condição reacional utilizada por (DONG *et al.*, 2021).

3.2 Bromação por NBS

Na literatura, a forma clássica de formar a 2-bromo-1,4-naftoquinona é a reação da naftoquinona com bromo elementar, Br₂ (BANSAL, 2006). O bromo elementar é um reagente líquido muito volátil, reativo e altamente tóxico. Desta forma, durante a disciplina de Técnicas de Pesquisa 1 foi otimizada a síntese da 2-bromo-1,4-naftoquinona utilizando a *N*-bromossuccinimida, conhecida como NBS (Figura 12).

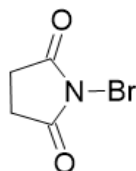
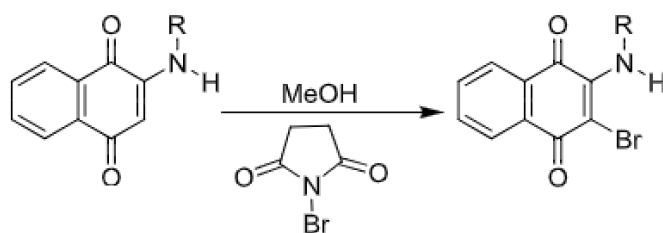


Figura 12. Estrutura do NBS

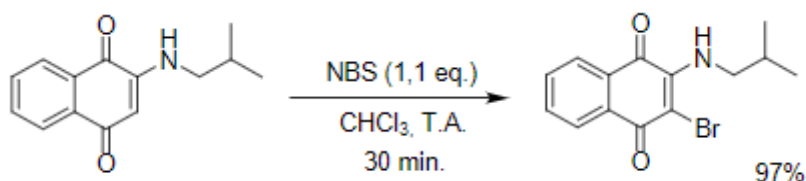
O NBS é um reagente sólido menos agressivo e mais fácil de utilizar, além de gerar resíduos menos danosos ao meio ambiente.

Uma reação análoga à proposta neste trabalho foi realizada na literatura utilizando derivados de amino-carboidratos da naftoquinona e chegando a rendimentos de 68% a 88% (Esquema 7) (RODRIGUES *et al.*, 2013).



Esquema 7. Bromação da 2-amino-1,4-naftoquinona (RODRIGUES *et al.*, 2013)

Existem descrições na literatura demonstrando a bromação simples e rápida pelo NBS a uma amino-naftoquinona simples com um rendimento de 97%. Resultados de estudos na própria Universidade de Brasília (SOUZA, 2010).

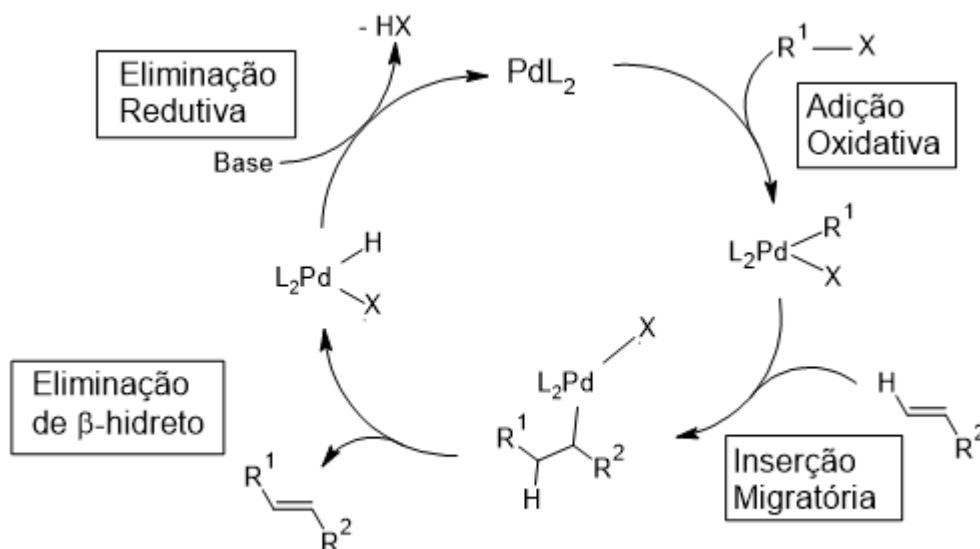


Esquema 8. Bromação de amino-naftoquinona (SOUZA, 2010).

3.3 Reação de Heck

A reação de arilação de um alceno utilizando um haleto de arila catalisada por paládio foi descrita pela primeira vez por Mizoroki (MIZOROKI, 1971) e Heck (HECK, NOLLEY, 1972), no começo dos anos 1970. A reação de Heck é atualmente uma das ferramentas básicas na preparação de compostos orgânicos. A sua gigantesca gama de aplicações e condições reacionais possíveis a faz foco constante de estudos, sempre expandindo o escopo de suas capacidades (WHITECOMBE, 2001). Desta forma, é um tanto complicado estabelecer uma racionalização completa da reação, devido à grande variedade de situações nas quais esta ideia se encaixa. Desta forma, segue uma simplificação do ciclo catalítico que é comumente considerado ao trabalhar com esta reação.

A reação de Heck consiste em um ciclo catalítico baseado em intermediários organometálicos formados com paládio. O paládio, precisa adentrar o ciclo catalítico no estado de oxidação 0, no qual sofre uma reação de adição oxidativa com um haleto orgânico, o que oxida o paládio(0) para paládio(II). Então acontece a inserção do grupo orgânico junto ao paládio na ligação Pd(II)-R (inserção migratória). Uma eliminação β -hidreto forma novamente a ligação múltipla entre os carbonos gerando o composto de interesse. Finalmente uma eliminação redutiva regenera o paládio (0), finalizando o ciclo catalítico (Esquema 9).



Esquema 9. Esquema simplificado do ciclo catalítico da reação de Heck

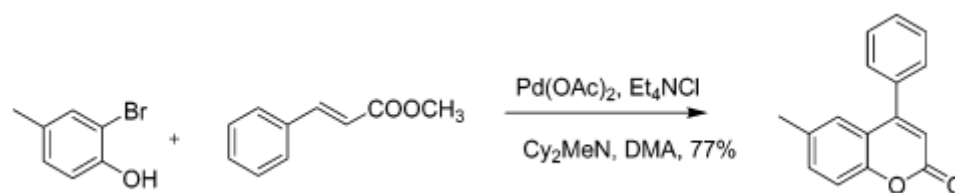
O Pd deve estar no estado de oxidação zero quando adentra o ciclo catalítico. A maioria dos compostos com Pd(0) são muito instáveis para armazenamento, desta forma a prática mais comum é utilizar compostos com o Pd(II), que passam por uma redução para Pd(0) *in situ*. Esta redução ocorre devido a adição de fosfinas ou bases como o Et_3N ao meio reacional ou por meio do próprio solvente. O Pd pode ter no máximo 2 ligantes fortes, para permitir a coordenação com o haleto de arila que vai ser adicionado ao alceno.

A adição oxidativa é uma etapa de reação organometálica que consiste na coordenação e inserção do metal na ligação C-X. É uma etapa fundamental de vários processos organometálicos. Nesta etapa do ciclo catalítico o Pd(0) é oxidado para Pd(II). A inserção migratória é a etapa onde existe a quebra da ligação π do alceno e a formação das ligações C-R e C-Metal. O local de adição depende dos tipos de substituintes do alceno e da carga no centro metálico. O ataque ocorre no carbono menos impedido e mais deficiente em elétrons. A etapa de terminação é quando há a formação do produto, a perda do hidreto metálico e a formação novamente da ligação dupla. Esta é uma eliminação do tipo *syn*, dessa forma é necessário que o metal e o hidrogênio estejam de forma *syn*-periplanarmente para que aconteça a coordenação do Metal com o Hidreto. A reação de Heck favorece a formação de produtos *trans*.

Na etapa da eliminação redutiva, existe a eliminação do haleto como HX, o que gera a redução do Pd de Pd(II) para Pd(0), que é a regeneração do catalisador e permite o recomeço do ciclo catalítico.

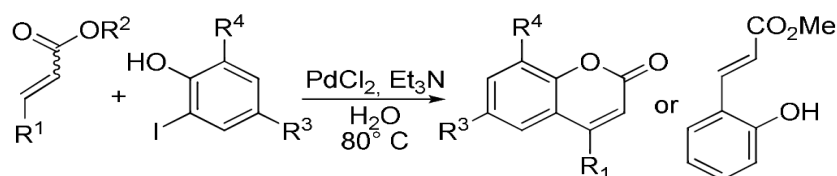
3.4 Reação de Heck-Lactonização e Lactamização

A reação de heck-lactonização acontece quando existe a possibilidade de um ataque nucleofílico intramolecular por um grupo oxigenado durante a formação do produto da reação de Heck. Quando este ataque acontece em uma carboxila, um anel lactona é gerado. Em 2007, Ulgheri F. e colaboradores desenvolveram uma rota sintética utilizando uma heck-lactonização em condições reacionais suaves (Esquema 10).



Esquema 10. Reação de Heck-lactonização (ULGHERI et al, 2007)

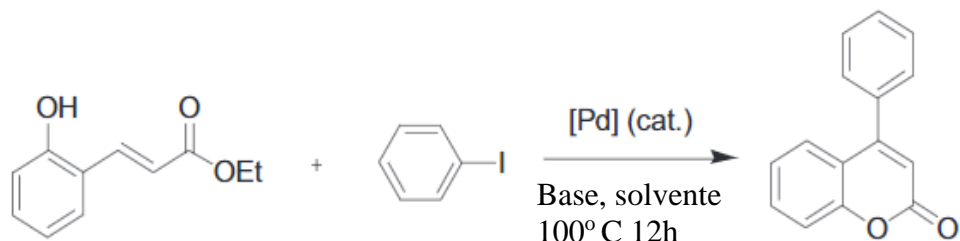
O potencial da reação de heck-lactonização para a produção de produtos bioativos tem sido de relevância em estudos recentes. Na literatura existe a descrição de sínteses com o objetivo de gerar coumarinas. Existe uma gama de possibilidades para a formação de anéis lactona a partir de reações de Heck em água acetona (Esquema 11)(FERNANDES *et al*, 2010; FERNANDES *et al*, 2008).



Acima de 90% de rendimento

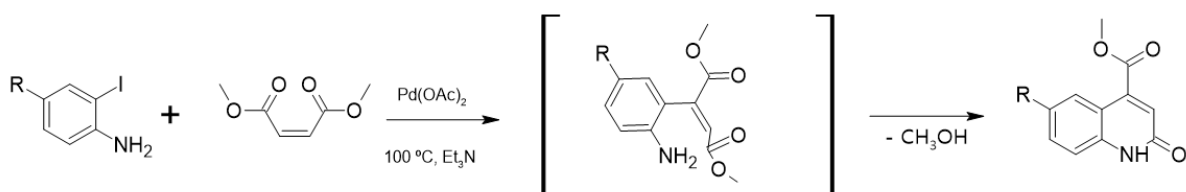
Esquema 11. Reação de síntese de coumarinas (FERNANDES, 2010).

Este tipo de reação tem sido estudada de forma ainda mais recente na literatura, com uma síntese de coumarinas (Esquema 12) , e relatando rendimentos de até 92% em água, utilizando o catalisador PdCl₂ e a base acetato de sódio (CHEN *et al*,2018).



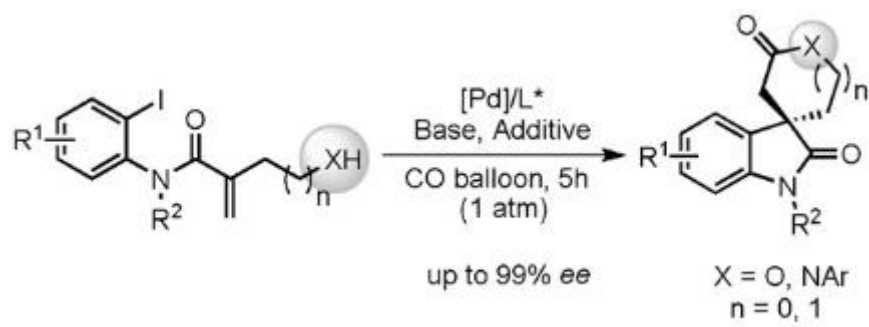
Esquema 12. Síntese de coumarinas (CHEN *et al*, 2018)

A heck-lactamização consiste em uma reação semelhante onde o ataque do oxigênio é substituído pelo ataque de um substituinte nitrogenado, gerando desta forma um anel lactama. Reações catalisadas por Pd que resultam em anéis de lactama formados foram relatadas por Heck ainda em 1978, onde um intermediário é sugerido (Esquema 13). Estas reações realizadas utilizando iodoanilinas foram realizadas utilizando acetonitrila como solvente, em aquecimento de 100 °C e variando o tempo de reação de 2 à 48 horas (HECK, 1978).



Esquema 13. Reação de Heck-lactamização (HECK, 1978)

A formação de lactamas por meio de reações de Heck tem sido assunto de discussões recentes (Esquema 14)(HU, 2019).



Esquema 14. Reação de Heck-Lactamização (HU, 2019)

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Considerações Gerais

Os solventes das reações foram destilados em laboratório. Os reagentes foram utilizados sem purificação adicional, exceto o 1-naftol.

Para a caracterização das moléculas obtidas foi utilizado acompanhamento das reações por TLC utilizando placas cromatofolhas de alumínio com sílica gel 60 F 254 (Merck). A análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H). Os equipamentos de RMN utilizados são da marca Bruker modelo Ascend™ Hidrogênio (600 MHz) com console Avance III HD localizado na Central Analítica do Instituto de Química (CAIQ) da UnB.

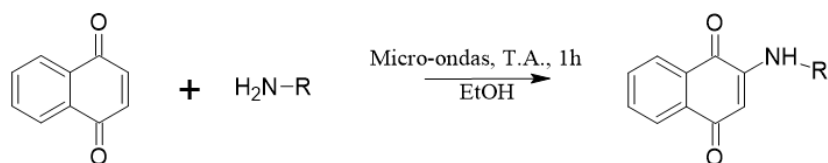
Para visualização e análises de RMN, foi utilizado o programa MestReNova v.12.0.0-20080 da Mestrelab Research. Já as estruturas apresentadas nesse trabalho foram desenhadas no programa ACD/ChemSketch 2021.2.1 Advanced Chemistry Development, Inc.

4.2 Purificação do 1-naftol.

A purificação do 1-naftol é feita por recristalização. O procedimento foi feito na solubilização de 1-naftol (2 g) em água destilada (50 mL) e pequenas quantidades de etanol (10 mL) e então a filtração das impurezas. Este procedimento é repetido diversas vezes até que o 1-naftol adquira a coloração branca (SOUZA, 2010).

4.2 Sínteses

Procedimento Geral de Aminoação da Naftoquinona:

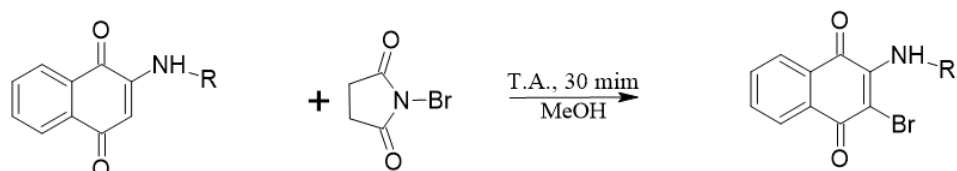


Esquema 15. Esquema das reações de aminoação da naftoquinona.

A naftoquinona (1 mmol) foi solubilizada em etanol (2 mL) e a amina escolhida foi adicionada a solução (1,5 mmol). A reação foi colocada em reator de microondas durante uma

hora a temperatura ambiente. Após a reação, o sólido é lavado com etanol, seco e analisado. Durante o desenvolvimento do trabalho, foi verificado que o método de filtragem não é eficiente para todas as sínteses. Deste modo, uma forma alternativa utilizada foi a extração utilizando CH_2Cl_2 (30 mL) e água (20 mL). A fase orgânica foi deixada na geladeira durante 48 horas e o produto recristalizado é filtrado e seco.

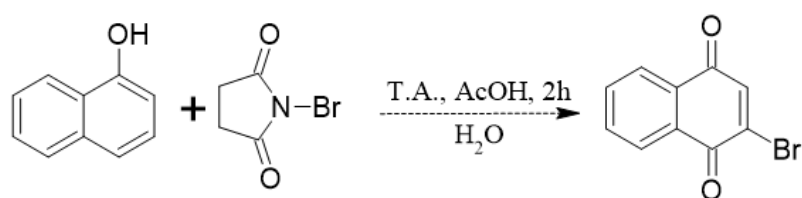
Procedimento Geral de Bromação da Amino-naftoquinona:



Esquema 16. Esquema das reações de bromação das amino-naftoquinonas.

Essa reação consiste na solubilização da amino-naftoquinona sintetizada (1,3 mmol) em metanol (3 mL), a qual foi adicionado o NBS (1,5 mmol) e foi realizada em 30 minutos em temperatura ambiente. Ao final da reação, foram adicionados 10 mL de CH_2Cl_2 à mistura reacional e esta foi lavada 3 vezes com 5 mol de água. A fase orgânica separada foi seca com Na_2SO_4 e teve o solvente removido utilizando evaporador rotatório em pressão reduzida (SOUZA, 2010).

Procedimento Geral de Bromação da Naftoquinona:

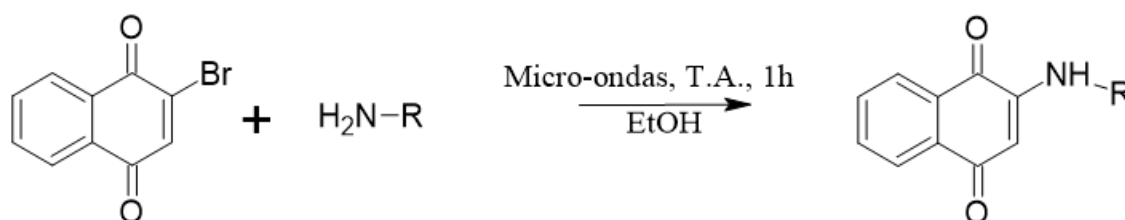


Esquema 17. Esquema da reação de bromação do 1-naftol.

Uma forma alternativa para a formação bromo-naftoquinona consistiu na solubilização do NBS (15 mmol) em água (90 mL) e a adição de AcOH (45 mL). Nesta mistura reacional foi adicionada, lentamente, uma solução de 1-naftol (4,5 mmol) em AcOH (45 mL). A reação foi mantida sob aquecimento ($60\text{ }^\circ\text{C}$) e agitação durante 2 horas. Assim que foi adicionado o 1-naftol a mistura reacional foi de incolor para um vermelho intenso. Após o fim da reação, a mistura reacional foi lavada com CH_2Cl_2 (90 mL), água (30 mL), e solução saturada de

NaHCO₃ (15 mL). A fase orgânica é separada, seca com Na₂SO₄ e o solvente foi retirado por meio de evaporador rotatório em pressão reduzida (SOUZA, 2010).

Procedimento Geral da Aaminação da bromo-naftoquinona:

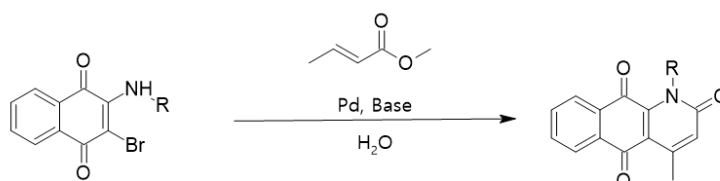


Esquema 18. Esquema das Reações de Aaminação da bromo-naftoquinona.

A naftoquinona (1,6 mmol) foi solubilizada em etanol (2 mL) e a amina escolhida foi adicionada a solução (1,8 mmol). A reação foi colocada em reator de microondas durante uma hora a temperatura ambiente. Após a reação, o sólido formado foi lavado com etanol, é seco e analisado.

Procedimento Geral da Heck-lactamização da bromo-amino-naftoquinona:

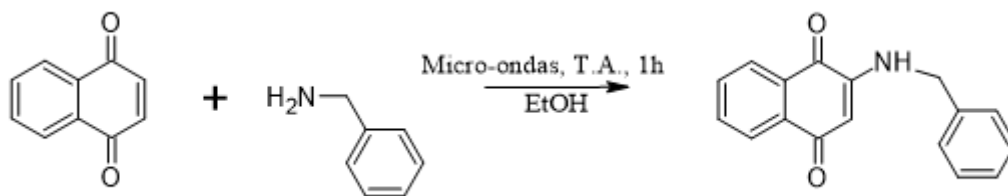
A reação foi realizada em água, com atmosfera inerte de N₂, utilizando PdCl₂ como pré catalisador e NaOAc como base. A reação foi realizada sob aquecimento no microondas durante uma hora a 100° C. Após o resfriamento e fim da reação, esta foi filtrada. Ao filtrado, foram adicionados água (5 mL) e acetato de etila (10 mL). A fase aquosa foi acidificada, utilizando uma solução 25 % (v/v) de H₃PO₄, e então foi feita extração da fase líquida, utilizando-se acetato de etila. As fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄ e o solvente foi retirado por meio de evaporador rotatório em pressão reduzida. Estas foram guardadas em recipientes separados.



Esquema 19. Esquema das reações de Heck-lactamização.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reação 1



Esquema 20. Reação 1.

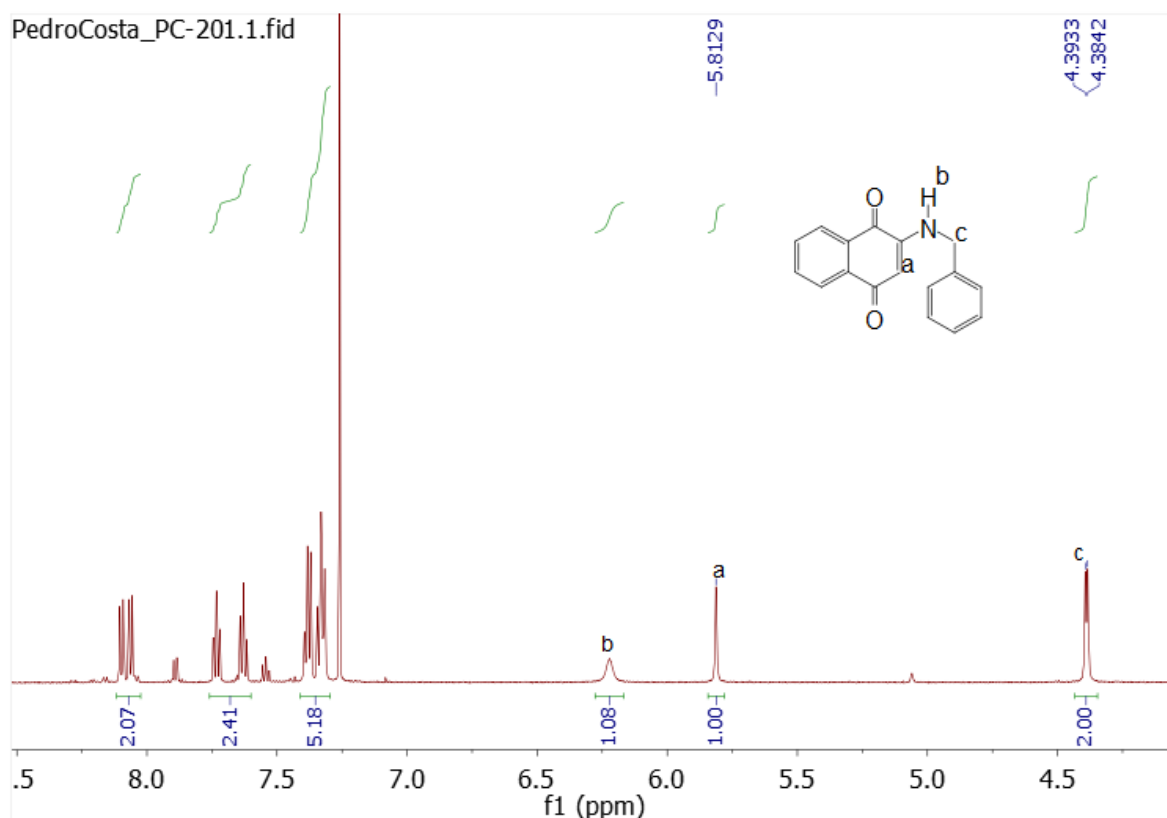
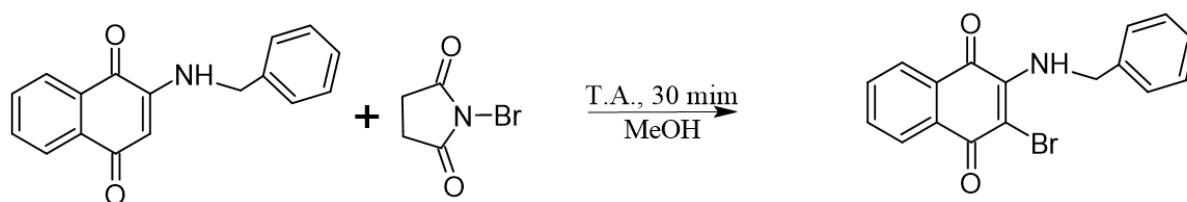


Figura 13. Espectro de RMN ^1H da reação 1.

A reação gera um produto com o espectro esperado para a amino-naftoquinona de interesse, apesar do produto não estar com um alto grau de pureza. Se destaca o sinal do simpleto em 5.81, que indica adição ao sistema naftoquinonico. A reação obteve um rendimento de 20%. Foi constatado que a amina utilizada na reação não estava puro, se infere que este fato atrapalhou o rendimento da reação.

Reação 2



Esquema 21. Reação 2.

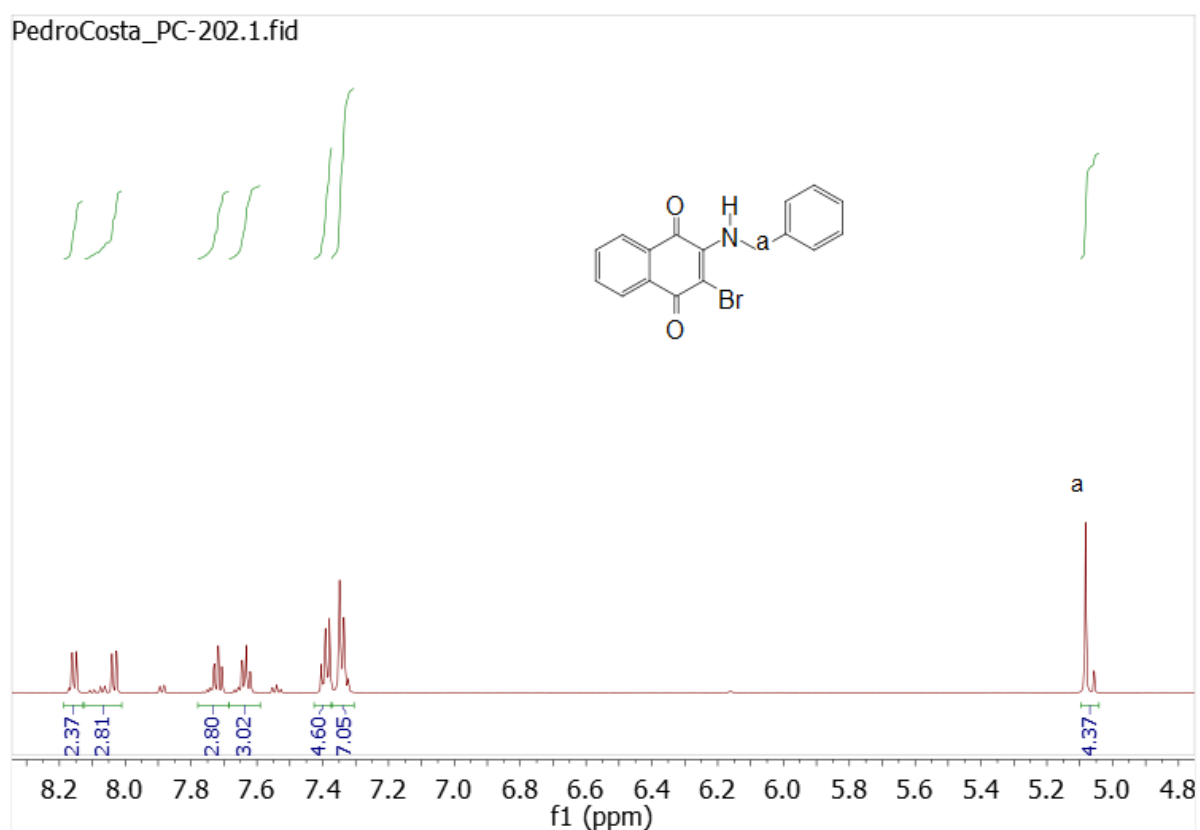
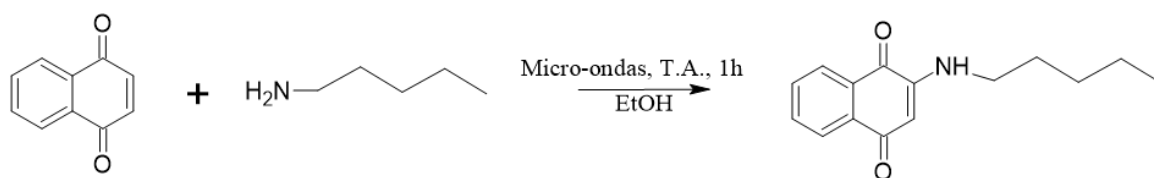


Figura 14. Espectro de RMN ¹H da reação 2.

O que se destaca na análise de RMN ¹H desta reação é o desaparecimento do sinal em 5,82 ppm, com isso podemos inferir que houve a adição do bromo na estrutura obtida anteriormente. H. A bromo-amino-naftoquinona obtida na reação 2 não teve número CAS correspondente ou citação na literatura encontrada, o que leva a crer que este composto é inédito. Está síntese apresentou uma ótima recuperação de massa do produto, com rendimento de 79%.

Reação 3 e 7



Esquema 22. Reação 3 e 7.

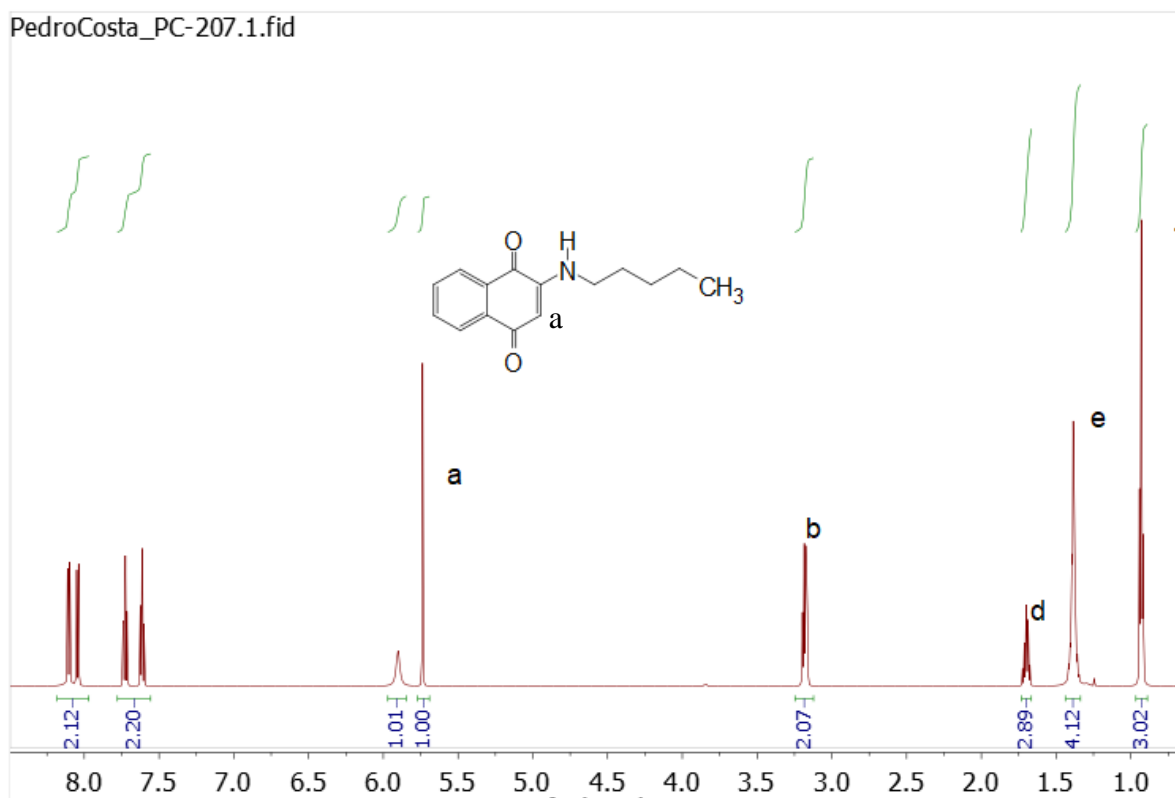
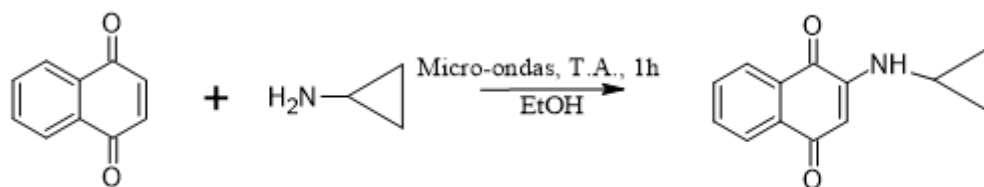


Figura 15. Espectro de RMN ^1H da reação 7.

A reação 3 não gerou produto em forma sólida. Foi então repetida na reação de número 7, na qual o produto foi recuperado por meio de extração utilizando diclorometano e água. Na análise de RMN ^1H do produto recuperado é possível observar o simpleto a, que indica a adição ao anel naftoquinônico, o sinal b, cujo deslocamento indica o grupo $-\text{CH}_2$ ligado ao nitrogênio. Os sinais d, e e f indicam a cadeia relativa à amina. Além disso, pode ser observado ainda o sinal alongado em torno de 5,9 que indica o H ligado ao nitrogênio.

Reação 4



Esquema 23. Reação 4.

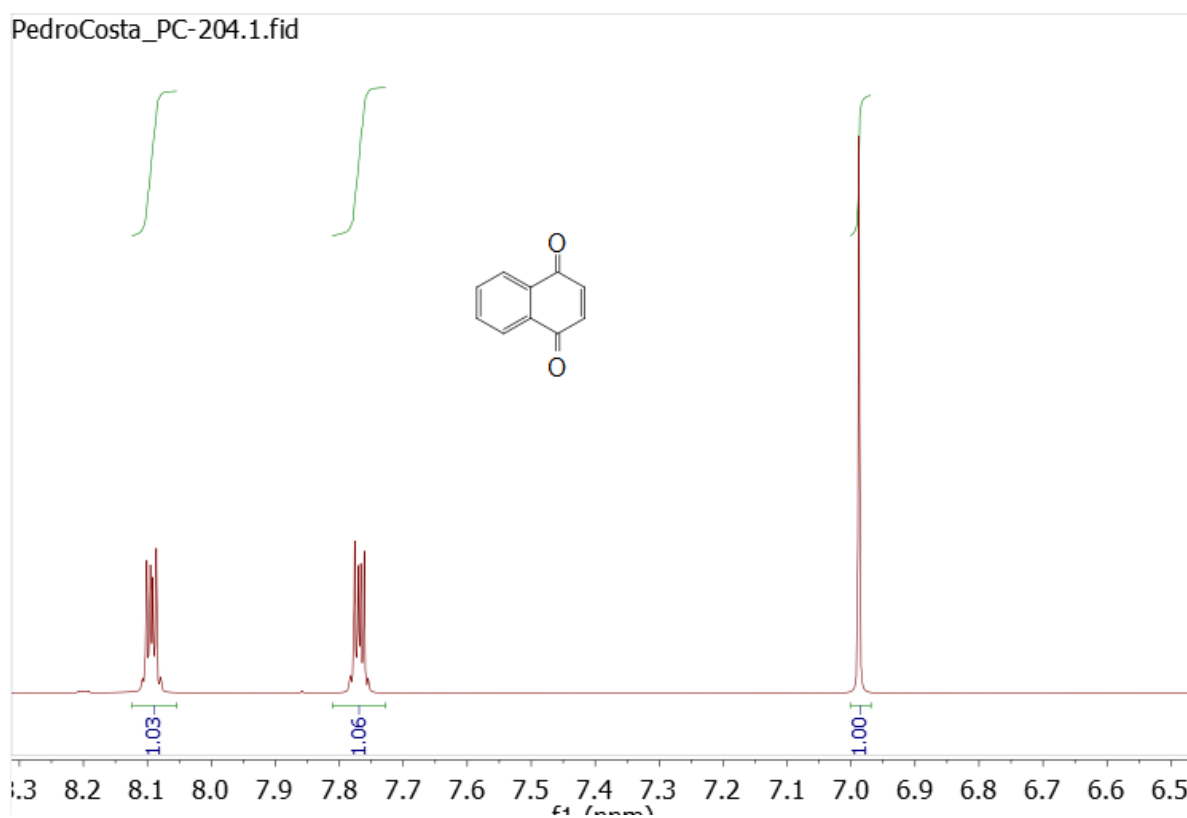
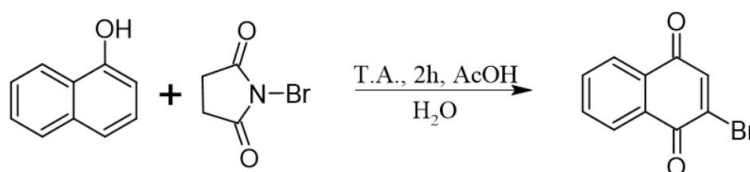


Figura 16. Espectro de RMN ^1H da reação 4.

A análise do espectro de RMN ^1H da reação 4 indica claramente que o produto de interesse não foi formado.

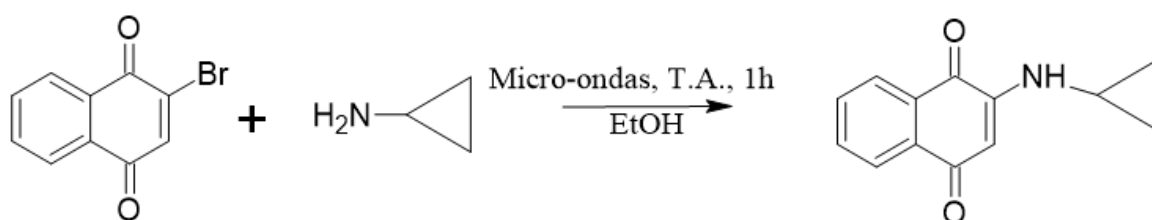
Reação 5



Esquema 24. Reação 5.

A síntese da bromo-naftoquinona a partir do 1-naftol foi estudada durante o trabalho de técnicas de pesquisa. É uma reação simples e com bons rendimentos (SOUZA, 2010).

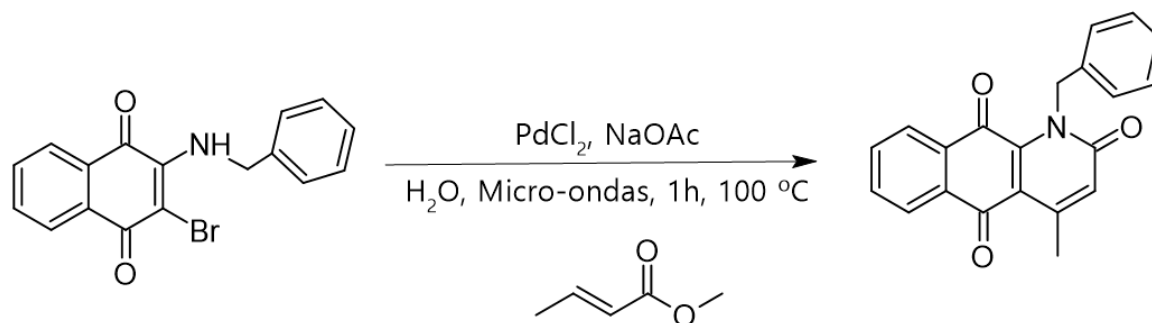
Reação 6



Esquema 25. Reação 6.

A reação 6 não gerou o produto desejado, após análise por RMN de Hidrogênio. Assim sua síntese não foi concluída necessitando de mais ajustes metodológicos.

Reação 8



Esquema 26. Reação 8.

A reação 8 não gerou o produto desejado, após análise por RMN de Hidrogênio. Assim sua síntese não foi concluída necessitando de mais ajustes metodológicos.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta o objetivo de estudar reações de aminação, bromação e heck-lactamização com o intuito de oferecer uma nova rota sintética para a síntese de derivados de Marcanina A.

Apesar de não ter sido alcançada uma rota final otimizada, foram apresentadas evidências fortes de que a proposta de uma rota sintética de 3 etapas é possível. A rota proposta neste trabalho é segura, utilizando NBS como fonte de bromo e temperaturas e solventes simples. É rápida, apresentando tempos reacionais de por volta de uma hora para cada etapa. É fácil, sem utilizar equipamentos muito inacessíveis ou apresentar uso ou técnicas elaboradas para o desenvolvimento de cada etapa.

Foram apresentadas a descrição da síntese de novas amino-naftoquinonas utilizando condições de irradiação em microondas, contribuindo para o repertório de sínteses de substratos que podem ser utilizados em reações de Heck-lactamização.

Se destaca os resultados obtidos em relação ao produto da reação 2, que é uma rota simples que utiliza conhecimentos que têm sido produzidos ao longo da graduação e apresenta um resultado ainda não descrito na literatura e evidências de uma fácil bromação de amino-naftoquinonas que pode levar a mais produtos inéditos com potenciais biológicos que podem ser utilizados em reações de Heck.

As principais dificuldades encontradas foram os métodos de purificação e coleta dos produtos. Como perspectivas futuras, se buscaria otimizar cada síntese e encontrar ainda mais evidências dos produtos formados em cada uma. Além disso, é de interesse aprofundar em como cada fator influencia no rendimento a fim de buscar a rota sintética mais otimizada. Além disso também é uma perspectiva futura o estudo da atividade biológica dos produtos inéditos na literatura.

O trabalho desenvolvido permitiu o acesso a várias facetas da pesquisa, requerendo a leitura de extensa literatura, propondo sínteses e hipóteses e as testando em laboratório. Além disso, o trabalho permitiu o uso de habilidades e técnicas adquiridas nos laboratórios de ensino além de o acesso a novas técnicas que tiveram que ser utilizadas dentro do laboratório de pesquisa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANSAL, Vandana et al. Microwave induced selective bromination of 1,4-quinones and coumarins. *Synthetic Communications*, v. 26, n. 5, p. 887–892, 1996.
- CHEN, Junmin et al. Palladium catalyzed Heck-arylation/cyclization cascade: An environmentally benign and efficient synthesis of 4-aryl coumarins in water. *Tetrahedron Letters*, v. 59, n. 26, p. 2526–2531, 27 jun. 2018.
- COULADOUROS, Elias A; PLYTA, Zoi F; PAPAGEORGIOU, Vassilios P. A General Procedure for the Efficient Synthesis of (Alkylamino)naphthoquinones. *J. Org. Chem.* v. 61, p. 3031-3033. 1996.
- DA SILVA, Carla C. et al. Antibacterial Activity of 2-Amino-1,4-naphthoquinone Derivatives against Gram-Positive and Gram-Negative Bacterial Strains and Their Interaction with Human Serum Albumin. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 31, n. 9, p. 1838–1851, 1 set. 2020.
- DONG, Yu et al. t-BuOK mediated oxidative coupling amination of 1,4-naphthoquinone and related 3-indolynaphthoquinones with amines. *RSC Advances*, v. 11, n. 12, p. 6776–6780, 1 fev. 2021.
- FERNANDES, Talita De A et al. Palladium catalyzed Heck-lactonization from orthiodophenols and enoates: Synthesis of coumarins and the study of the mechanism by electrospray ionization mass spectrometry. *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 2011.
- FRANCO, Caroline F J et al. Synthesis of New 2-Aminocarbohydrate-1,4-Naphthoquinone Derivatives Promoted by Ultrasonic Irradiation. *J. Braz. Chem. Soc.* [S.l: s.n.], 2011.
- GANDY, Michael N.; PIGGOTT, Matthew J. Synthesis of kalasinamide, a putative plant defense phototoxin. *Journal of Natural Products*, v. 71, n. 5, p. 866–868, maio 2008.
- ICHINO, C. et al. Screening of Thai medicinal plant extracts and their active constituents for in vitro antimalarial activity. *Phytotherapy Research*, v. 20, n. 4, p. 307–309, abr. 2006.
- KACMAZ, Aysecik. Synthesis of some NH-and NH,S-substituted 1,4-quinones. *Turkish Journal of Chemistry*, v. 45, n. 2, p. 475–484, 2021.
- LIMA, Thiago. B. Síntese da Marcanina A e de Derivados de Pirnanonaftoquinonas Via Reações de Heck-Lactonização. *Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2021*
- LIU, Bing; JI, Shun Jun. Facile synthesis of 2-amino-1,4-naphthoquinones catalyzed by

molecular iodine under ultrasonic irradiation. *Synthetic Communications*, v. 38, n. 8, p. 1201–1211, jan. 2008.

LOPEZ, Lluvia et al. Naphthoquinone: Bioactivity and Green Synthesis Enzyme production from agroindustrial residues View project Naphthoquinone: Bioactivity and Green Synthesis. ,2015. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/285588988>>.

LUCAS, Nanci C. De; FERREIRA, Aurélio B. B.; NETTO-FERREIRA, José Carlos. Photochemistry of Naphthoquinones. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 1, 2015.

MATHER, Brian D. et al. Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Progress in Polymer Science*. v. 31, p. 487–531, maio 2006.

MIZOROKI, Tsutomu. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. v. 44, n.2, p 581-581, 1971.

NADJI-BOUKROUCHE, Aïda R. et al. Original synthesis of benzo[f]indole-4,9-dione derivatives using TDAE strategy. *Tetrahedron Letters*, v. 56, n. 17, p. 2272–2275, 22 abr. 2015.

NOORDZIJ, Geert J.; WILSENS, Carolus H.R.M. Cascade aza-Michael Addition-Cyclizations; Toward Renewable and Multifunctional Carboxylic Acids for Mel-Polycondensation. *Frontiers in Chemistry*, v. 7, 14 nov. 2019.

P&Z, Josh Mgrh et al. Regioselectivity of the Diels-Alder Reactions of 2,5,8(IH)-Quinolinetriones. *Tetrahedron*. v. 50. n. 26. p.7923-7932, 1994.

RODRIGUES FINTELMAN DIAS, Flaviana et al. Synthesis of a new class of 2-bromo-3-amino-1,4-naphthoquinone glycoconjugates. *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 2013.

SOUZA, A. C. B. Estudos Visando à Síntese de Compostos com Potencial Atividade Biológica, Contendo o Núcleo Naftoquinônico, via Reações Multicomponentes (RMC) do tipo Hantzsch e Reações de Acoplamento de Sonogashira. 2010, Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2010

SOONTHORNCHAREONNON, Noppamas et al. New cytotoxic 1-azaanthraquinones and 3-aminonaphthoquinone from the stem bark of *Goniothalamus mareanii*. *Journal of Natural Products*, v. 62, n. 10, p. 1390–1394, out. 1999.

TSAI, Sheng Fa; LEE, Shoen Sheng. Characterization of acetylcholinesterase inhibitory constituents from *annona glabra* assisted by HPLC microfractionation. *Journal of Natural Products*, v. 73, n. 10, p. 1632–1635, 22 out. 2010.

TUCHINDA, Patoomratana et al. An azaanthracene alkaloid from *Polyalthia suberosa*. . [S.l: s.n.], [S.d.]. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/phytochem>.

ULGHERI, Fausta; MARCHETTI, Mauro; PICCOLO, Oreste. 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, ago. 2007.

WHITCOMBE, Nicole J *et al.* Tetrahedron report number 582 Advances in the Heck chemistry of aryl bromides and chlorides. *Tetrahedron* v. 57. p. 7449-7476. 2001.

YUAN, Jiaqi et al. One pot and metal-free approach to 3-(2-Hydroxybenzoyl)-1-aza-anthraquinones. *Molecules*, v. 24, n. 16, 20 ago. 2019.

ANEXOS

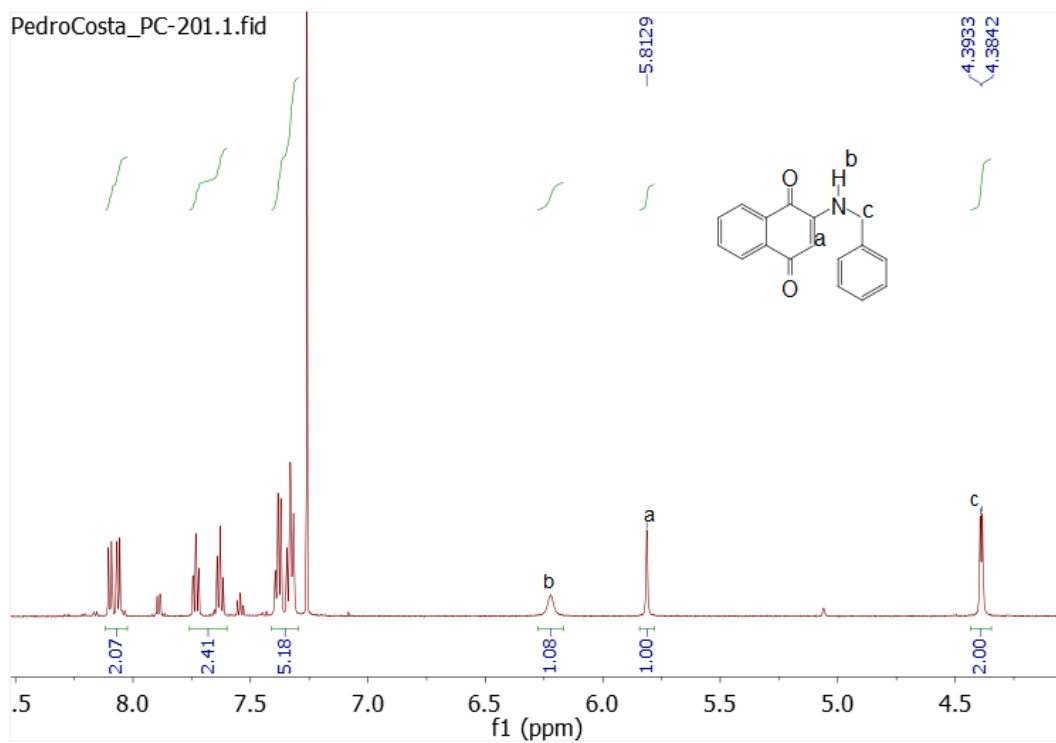


Figura 13. Espectro de RMN da reação 1.

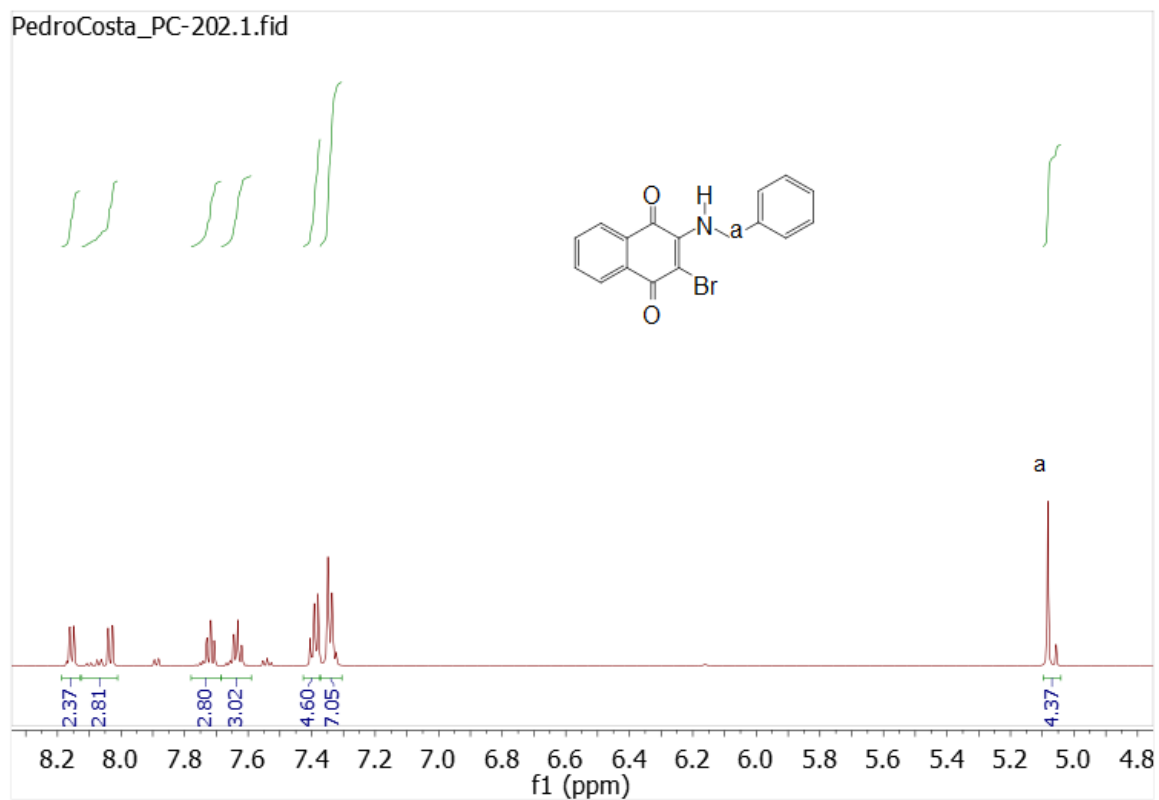


Figura 14. Espectro de RMN da reação 2.

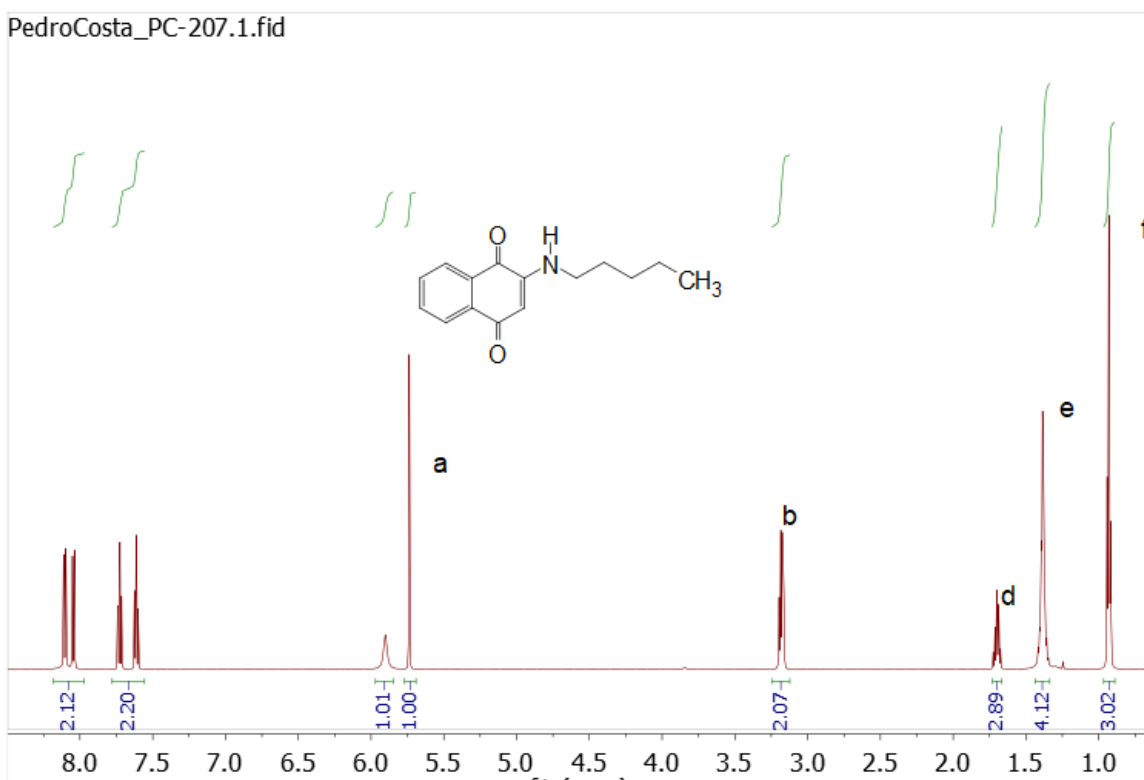


Figura 15. Espectro de RMN da reação 7.

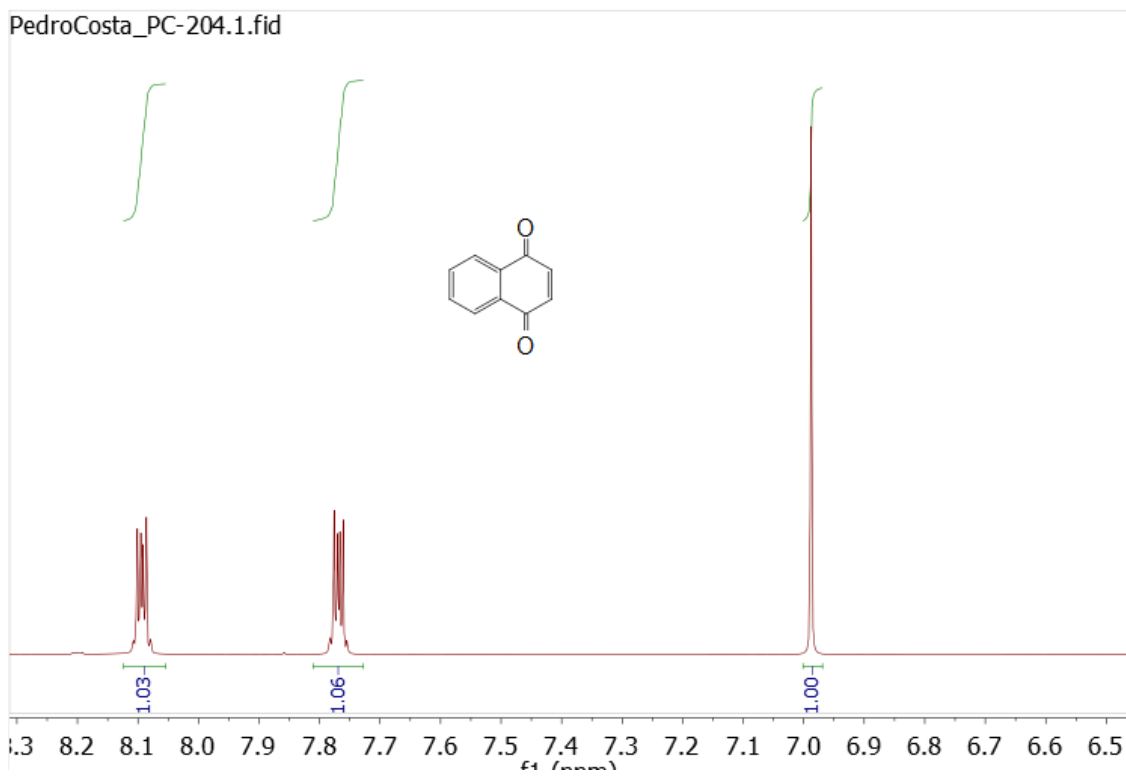


Figura 16. Espectro de RMN da reação 4.