



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



# SÍNTESE DE DERIVADOS 2,3-DIINO-1,4-NAFTOQUINONAS USANDO A REAÇÃO DE SONOGASHIRA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA

MAURO GOMES DA SILVA

Recife - PE

Março/2012

MAURO GOMES DA SILVA

SÍNTESE DE DERIVADOS 2,3-DIINO-1,4-NAFTOQUINONAS  
USANDO A REAÇÃO DE SONOGASHIRA E AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE CITOTÓXICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Celso de Amorim Camara

Recife - PE

Março/2012

## Ficha Catalográfica

S586s      Silva, Mauro Gomes da  
             Síntese de derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinonas usando  
             a reação de Sonogashira e avaliação da atividade citotóxica /  
             Mauro Gomes da Silva. -- Recife, 2012.  
             141 f. : il.

             Orientador (a): Celso de Amorim Camara.  
             Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal  
             Rural de Pernambuco, Departamento de Ciências Moleculares,  
             Recife, 2012.  
             Inclui apêndice e referências.

             1. Síntese orgânica 2. Sonogashira 3. Antitumoral  
             4. 2,3-diino-1,4naftoquinonas 5. Cicloaromatização de Bergaman  
             I. Camara, Celso de Amorim, Orientador II. Título

CDD 547

MAURO GOMES DA SILVA

SÍNTESE DE DERIVADOS 2,3-DIINO-1,4-NAFTOQUINONAS  
USANDO A REAÇÃO DE SONOGASHIRA E AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE CITOTÓXICA

Dissertação aprovada pela banca examinadora em:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Prof. Dr. Celso de Amorim Camara (DCM-UFRPE)

(Orientador)

---

Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira (CBIOTEC-UFPB)

(Examinador externo)

---

Profa. Dra. Patrícia Lopes Barros de Araújo (DCM-UFRPE)

(Examinador interno)

---

Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro (PNPD-PPGDITM-UFRPE)

(Examinador interno)

*Dedico esta conquista:  
à minha família que amo,  
em especial à minha mãe, Maria Moura.*

## AGRADECIMENTOS

Foram muitos, os que me ajudaram a desenvolver este trabalho.

Meus sinceros agradecimentos...

- ...a Deus por ter me dado força a cada dia para continuar;
- ...ao Professor Celso de Amorim Camara pela orientação, oportunidade, incentivo, paciência e conhecimento passado durante a realização deste trabalho;
- ...à minha família, em especial a minha mãe, Maria Moura, e ao meu pai, Amaro Gomes, pela confiança e pelo apoio dado durante todos esses anos;
- ...aos professores da banca examinadora;
- ...aos professores da Pós-Graduação em Química da UFRPE: Bogdan Doboszewski, Celso Camara, Cláudio Camara, Clécio Ramos, João Rufino, Ronaldo Oliveira, Tania Sarmento, Valberes Nascimento, Hércio Batista;
- ...ao amigo do mestrado Wilson Nascimento pela ajuda no laboratório e amizade ao longo desta jornada;
- ...aos meus amigos Josenildo Gomes e Marcos Venícius pela amizade e apoio dado em vários momentos da minha vida;
- ...a todos os amigos do PPGQ: Thiago Selva, Franciana Pereira, Maria Sarmento, Jucleiton Rufino, Jeziane Alves, Patrícia Santana, Edmilson Clarindo, Fábio da Paixão, Kleyton Holond, Zenaide Severina, Raquel Gomes; Silvana Alves, Carlos Jonnatan, Marcílio Martins, Shalom Pôrto;
- ...aos amigos que fazem iniciação científica em Química Orgânica: Josinete Angela, Wagner Valença, Laura Gabriela, Mirelly dos Santos, Suelaeny de Andrade, Thamiris Queiroz, Camila Soledade, Moara Targino, Bruna Martins;
- ...aos amigos do PPGDITM: Sávio Moita, Pollyanna Leite e Cibelle Cabral;
- ...à Ivoneide Mendes (Técnica do Laboratório de Orgânica da UFRPE);
- ...aos amigos da UFPE: Ronny Marques, Dilmo Marques, Fernanda Barbosa, Augusto Xavier, José Adonias, Priscyla Sobreira;
- ...aos amigos da PIBAJA que acreditaram em mim;
- ...a todos os amigos do Metrorec que me incentivaram e torceram por mim;
- ...à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química;
- ...ao Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos onde foram realizados os experimentos e ao CENAPESQ pelo suporte.
- ...à Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE por realizar as diversas análises deste trabalho, e aos seus colaboradores, em especial à Abene Ribeiro, Eliete Barros, Ricardo Oliveira;
- ...à professora Claudia do Ó Pessoa pela avaliação do potencial citotóxico;
- ...ao CNPQ pela bolsa concedida e à FACEPE pela bolsa de finalização de mestrado;
- ...a todos os que de maneira direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*“O temor do Senhor é o princípio da sabedoria”*

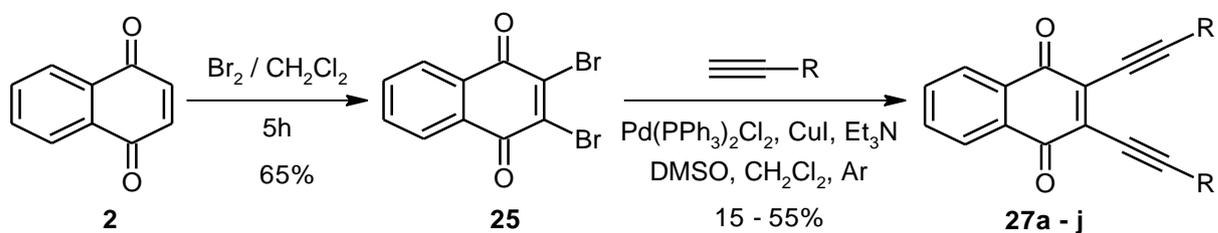
*Provérbios 9.10a*

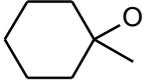
## RESUMO

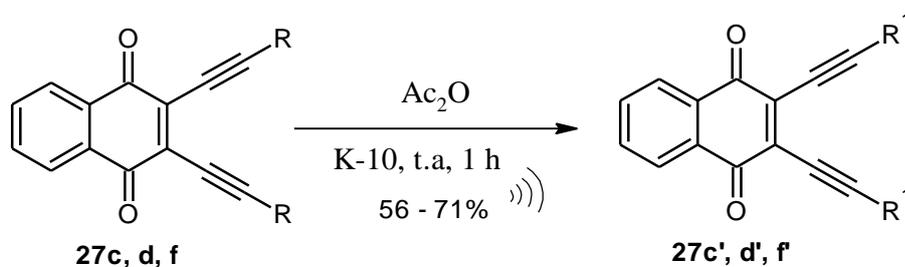
No presente trabalho foram obtidos dez derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinonas, entre estes sete são inéditos na literatura, empregando a reação de acoplamento de Sonogashira entre o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona e diversos alquinos terminais funcionalizados, utilizando um complexo catalítico de paládio (II) e CuI. Entre os alquinos estão o fenilacetileno, o 4-metoxifenilacetileno, o 2-metil-3-butin-2-ol, o 1-etinil-1-cicloexanol, o 4-pentin-2-ol, o 4-pentin-1-ol, o 1-pentino, o 1-hexino, o 1-octino e o 1-decino. Os rendimentos dos produtos obtidos variaram entre 15-55%. Os enediinos que possuem grupos hidroxilas presentes em suas estruturas, como o 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-il)-, o 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etinil]- e o 2,3-di(5-hidroxipent-1-il)-1,4-naftoquinona, foram submetidos à reação de acetilação utilizando anidrido acético e argila montmorillonita K-10 em ultrassom, obtendo assim, três novos derivados enediinos com rendimentos que variaram de 56-71%. Os compostos obtidos foram todos caracterizados por espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , LC-MS e IV. Estes compostos contendo o núcleo 1,4-naftoquinona e substituintes acetilênicos no anel quinônico formam um sistema enediino (*Z*-3-eno-1,5-diino) altamente reativo, possivelmente sujeito a cicloaromatização de Bergman, com potencial atividade antitumoral. Os enediinos foram submetidos à avaliação do potencial citotóxico em três linhagens de células tumorais, OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário – humano), PC-3M (carcinoma de próstata metastático – humano), NCI-H358M (carcinoma bronquioalveolar de pulmão – humano, apresentando, no geral, resultados satisfatórios para inibição do crescimento celular. O composto 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona se destacou dentre as substâncias analisadas por apresentar menor  $\text{CI}_{50}$  ( $< 2 \mu\text{g/mL}$ ) para as três linhagens de células testadas, o que o caracteriza como potente agente citotóxico.

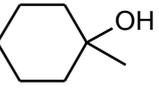
**Palavras Chave:** 2,3-diino-1,4-naftoquinona, Sonogashira, antitumoral, cicloaromatização de Bergman.

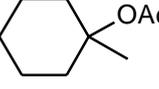
## RESUMO GRÁFICO



R = Ph (a), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH (c),  (d) CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH (e),  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (f), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (g), CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (h), CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> (i), CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub> (j).



R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH (c),  (d), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (f)

R' = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OAc (c'),  (d'), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc (f')

## ABSTRACT

In the present study ten 2,3-diyne-1,4-naphthoquinone derivatives were synthesized by Sonogashira coupling reaction between the 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone and several functionalized terminal alkynes using a catalytic complex of palladium (II) and CuI. Alkynes are among phenylacetylene, 1-ethyl-4-methoxybenzene, 2-methyl-3-butyn-2-ol, 1-ethynyl-1-cyclohexanol, 4-pentyn-2-ol, 4-pentyn-1-ol, 1-pentyne, 1-hexyne, 1-octyne and 1-decyne. The yields of products obtained ranged 15 to 55%. The enediynes having hydroxyl groups, in their structures such as 2,3-di(3-hydroxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)-, 2,3-di[(1-hydroxycyclohexyl)ethynyl]- and 2,3-di(5-hydroxypent-1-yl)-1,4-naphthoquinone were subjected to acetylation reaction using acetic anhydride and montmorillonite clay K-10 under sonication, thereby obtaining three new enediyne derivatives with yields ranging from 56 to 71%. The compounds were all characterized by  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra, IR and MS-LC. These compounds containing the 1,4-naphthoquinone nucleus and acetylenic substituents in the quinonoid ring form a enediyne system (*Z*-3-ene-1,5-diyne) highly reactive, possibly subject to Bergman cycloaromatization, with potential antitumor activity. The enediynes underwent evaluation of the cytotoxic potential against three tumor cell lines, OVCAR-8 (ovarian adenocarcinoma - human), PC-3M (metastatic prostate cancer - human), NCI-H358M (bronchoalveolar lung carcinoma - human), presenting, in general, satisfactory results for inhibition of cell growth. The compound 2,3-di(3-hydroxy-3-methylbut-1-yn-yl)-1,4-naphthoquinone where said among the substances analyzed by presenting a lower  $\text{IC}_{50}$  ( $< 2 \mu\text{g/mL}$ ) for three cell lines tested, which is characterized as a potent cytotoxic agent.

**Keywords:** 2,3-diyne-1,4-naphthoquinone, Sonogashira, antitumor, Bergman cycloaromatization.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
$\text{CDCl}_3$	Clorofórmio deuterado
$\text{cm}^{-1}$	Centímetro recíproco
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
$H_{ax}$	Hidrogênio axial
$H_{eq}$	Hidrogênio equatorial
IV	Infravermelho
Hz	Hertz
$J$	Constante de acoplamento em Hertz
LC-MS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
m	Multiplete
MHz	Megahertz
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetato de paládio (II)
$\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$	Diclorobis(acetonitrila)paládio(II)
$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	Diclorobis(benzonitrila)paládio(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	Diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II)
q	Quarteto
quint	Quinteto
RMN $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio – 1
RMN $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – 13
s	Simpleto
SOD	Superóxido dismutase
t.a	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Deslocamento químico
UV	Ultravioleta
$\nu_{max}$	Freqüência de absorção máxima

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Formação da $\alpha$ -lapachona (6) e $\beta$ -lapachona (7) a partir do lapachol(5)4	
Esquema 2: Síntese da $\beta$ -lapachona (7) a partir da lausona (3) (adaptado de FERREIRA <i>et al.</i> , 2010) .....	5
Esquema 3: Ciclo redox das quinonas .....	6
Esquema 4: Ciclização de Bergman .....	8
Esquema 5: A reação de Sonogashira .....	9
Esquema 6: Mecanismo geral da reação de Sonogashira .....	11
Esquema 7: Derivados acetilênicos a partir do 3-dietilamino-5-iodo-1,4-naftoquinona .....	13
Esquema 8: Síntese de derivados acetilênicos de 1,4-naftoquinonas .....	13
Esquema 9: Derivados 5-acetilenil-1,4-naftoquinona .....	14
Esquema 10: Síntese dos derivados 4-dialquilamino-2-isopropilbenzo[g]quinolina-5,10-diona (23) .....	15
Esquema 11: Derivados acetilênicos de 1,4-naftoquinonas .....	16
Esquema 12: Síntese dos 1,3-dissubstituído 2 <i>H</i> - <i>N</i> -aminobenzeno[f]isoindole-4,9-dionas (28) .....	16
Esquema 13: Derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona .....	17
Esquema 14: Síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona .....	18
Esquema 15: Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (27a-j) .....	20
Esquema 16: Reações de acoplamento sem sucesso .....	25
Esquema 17: Síntese do 2,3-di(feniletinil)-1,4-naftoquinona (27a) .....	25
Esquema 18: Síntese do 2,3-di(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona (27b) .....	27
Esquema 19: Síntese do 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27c) .....	28
Esquema 20: Possíveis fragmentos do composto 27c .....	30
Esquema 21: Síntese do 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etinil]-1,4-naftoquinona (27d) .....	31
Esquema 22: Síntese do 2,3-di(4-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27e) .....	33
Esquema 23: Síntese do 2,3-di(5-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27f) .....	34
Esquema 24: Síntese do 2,3-di(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27g) .....	36
Esquema 25: Síntese do 2,3-di(pent-1-in-il)-1,4-naftoquinona (27h) .....	37
Esquema 26: Síntese do 2,3-di(oct-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27i) .....	39

Esquema 27: Síntese do 2,3-di(dec-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27j) .....	41
Esquema 28: Acetilação dos derivados enediinos (27c, 27d e 27f) .....	43
Esquema 29: Obtenção dos derivados 2-hidroxi-3-alquino-substituídos (30) .....	50
Esquema 30: Derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona não-simétricos (31) .....	50

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Estrutura química da 1,2-naftoquinona (1) e 1,4-naftoquinona (2).....	1
Figura 2: Exemplos de naftoquinonas naturais .....	2
Figura 3: Espécies de ipês .....	2
Figura 4: Estrutura química da $\alpha$ -lapachona (6) e $\beta$ -lapachona (7) .....	3
Figura 5: Enediinos naturais: calicheamicina (11) e dinemicina (12).....	7
Figura 6: Derivados acetilênicos de 1,4-naftoquinonas.....	12

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Deslocamentos atribuídos à estrutura 25 (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	19
Tabela 2: Condições catalíticas testadas para obtenção do produto 27a .....	21
Tabela 3: Derivados acetilênicos da 1,4-naftoquinona (27a-j).....	22
Tabela 4: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27a (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	26
Tabela 5: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27b (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	28
Tabela 6: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27c (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm) .....	30
Tabela 7: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27d (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	32
Tabela 8 Deslocamentos atribuídos à estrutura 27e (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	34
Tabela 9: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27f (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ = ppm) .....	35
Tabela 10: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27g (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	37
Tabela 11: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27h (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	39
Tabela 12: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27i (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	40
Tabela 13: Deslocamentos atribuídos à estrutura 27j (CDCl <sub>3</sub> , δ = ppm).....	42
Tabela 14: Derivados enediinos acetilados .....	43
Tabela 15: Screening da atividade citotóxica dos enediinos em 3 linhagens de células tumorais humana. A tabela apresenta a inibição da proliferação (%) realizada em duplicata pelo método do MTT após 72 horas de incubação. ....	45
Tabela 16: Atividade citotóxica dos enediinos em 3 linhagens de células tumorais humanas. Os resultados são apresentados em valores CI <sub>50</sub> com intervalo de confiança de 95% em µg/mL, obtido por progressão não-linear para todas as linhagens testadas. ....	46

**LISTA DE ESPECTROS**

Espectro 1: Espectro de infravermelho de 25 (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	70
Espectro 2: Espectro de massas EI (70 eV) de 25 .....	70
Espectro 3: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 25.....	71
Espectro 4: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 25 .....	72
Espectro 5: Espectro de infravermelho de 27a (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	73
Espectro 6: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27a.....	73
Espectro 7: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27a.....	74
Espectro 8: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27a .....	75
Espectro 9: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27a .....	76
Espectro 10: Espectro de infravermelho de 27b (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	77
Espectro 11: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27b.....	77
Espectro 12: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27b.....	78
Espectro 13: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27b .....	79
Espectro 14: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27b .....	80
Espectro 15: Espectro de infravermelho de 27c (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ).....	81
Espectro 16: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27c.....	81
Espectro 17: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de 27c.....	82
Espectro 18: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de 27c.....	83
Espectro 19: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ – DEPT ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de 27c.....	84
Espectro 20: Espectro de infravermelho de 25d (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	85
Espectro 21: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27d.....	85
Espectro 22: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de 27d.....	86
Espectro 23: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de 27d .....	87
Espectro 24: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de 27d .....	88
Espectro 25: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ – DEPT ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de 27d.....	89
Espectro 26: Espectro de infravermelho de 27e (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	90
Espectro 27: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27e.....	90
Espectro 28: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27e.....	91
Espectro 29: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27e .....	92
Espectro 30: Espectro de infravermelho de 27f (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	93
Espectro 31: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27f.....	93

Espectro 32: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ , 300 MHz) de 27f .....	94
Espectro 33: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ , 300 MHz) de 27f .....	95
Espectro 34: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ , 75 MHz) de 27f .....	96
Espectro 35: Espectro de infravermelho de 27g (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	97
Espectro 36: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27g .....	97
Espectro 37: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27g .....	98
Espectro 38: Expansão do espectro RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27g .....	99
Espectro 39: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27g .....	100
Espectro 40: Espectro de infravermelho de 27h (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	101
Espectro 41: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27h .....	101
Espectro 42: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27h .....	102
Espectro 43: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27h .....	103
Espectro 44: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27h .....	104
Espectro 45: Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27h .....	105
Espectro 46: Espectro de infravermelho de 27i (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	106
Espectro 47: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27i .....	106
Espectro 48: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de 27i .....	107
Espectro 49: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de 27i .....	108
Espectro 50: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de 27i .....	109
Espectro 51: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ – DEPT ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de 27i .....	110
Espectro 52: Espectro de infravermelho de 27j ( $\text{cm}^{-1}$ ) .....	111
Espectro 53: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27j .....	111
Espectro 54: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27j .....	112
Espectro 55: Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27j .....	113
Espectro 56: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27j .....	114
Espectro 57: Espectro de infravermelho de 27c' (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	115
Espectro 58: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27c' .....	115
Espectro 59: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27c' .....	116
Espectro 60: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27c' .....	117
Espectro 61: Espectro de infravermelho de 27d' (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) .....	118
Espectro 62: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27d' .....	118
Espectro 63: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27d' .....	119
Espectro 64: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27d' .....	120

Espectro 65: Espectro de infravermelho de 27f' (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ).....	121
Espectro 66: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 27f' .....	121
Espectro 67: Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 27f' .....	122
Espectro 68: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 27f'.....	123

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	iv
AGRADECIMENTOS .....	v
EPÍGRAFE .....	vi
RESUMO.....	vii
RESUMO GRÁFICO .....	viii
ABSTRACT .....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
LISTA DE ESQUEMAS .....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE TABELAS .....	xiv
LISTA DE ESPECTROS .....	xv
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Naftoquinonas e sua importância farmacológica.....	1
1.2 Mecanismo de ação biológica das naftoquinonas.....	5
1.3 Enediinos e a cicloaromatização de Bergman .....	7
1.4 Reação de Sonogashira.....	8
1.4.1 Mecanismo .....	10
1.5 Derivados acetilênicos de naftoquinonas .....	12
2 OBJETIVOS .....	17
2.1 Objetivo geral .....	17
2.2 Objetivo específico.....	17
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
3.1 Síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (25).....	18
3.2 Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona .....	19
3.2.1 Síntese do 2,3-di(feniletinil)-1,4-naftoquinona (27a) .....	25
3.2.2 Síntese do 2,3-di(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona (27b) .....	27
3.2.3 Síntese do 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27c).....	28
3.2.4 Síntese do 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etinil]-1,4-naftoquinona (27d).....	31
3.2.5 Síntese do 2,3-di(4-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27e) .....	33
3.2.6 Síntese do 2,3-di(5-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27f) .....	34
3.2.7 Síntese do 2,3-di(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27g) .....	36
3.2.8 Síntese do 2,3-di(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27h) .....	37
3.2.9 Síntese do 2,3-di(oct-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27i) .....	39
3.2.10 Síntese do 2,3-di(dec-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27j) .....	41

3.3 Acetilação dos derivados enediinos (27c, 27d e 27f) .....	42
3.4 Avaliação do potencial citotóxico em células tumorais .....	44
4 CONCLUSÃO .....	48
5 PERSPECTIVAS .....	50
6 EXPERIMENTAL .....	51
6.1 Material e equipamentos .....	51
6.2 Material – avaliação citotóxica .....	51
6.3 Método – avaliação citotóxica .....	52
6.4 Síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (25).....	53
6.5 Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (27a-j).....	54
6.5.1 Síntese do 2,3-di(feniletinil)-1,4-naftoquinona (27a) .....	54
6.5.2 Síntese do 2,3-di(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona (27b) .....	55
6.5.3 Síntese do 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27c).....	56
6.5.4 Síntese do 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etinil]-1,4-naftoquinona (27d).....	56
6.5.5 Síntese do 2,3-di(4-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27e) .....	57
6.5.6 Síntese do 2,3-di(5-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27f) .....	58
6.5.7 Síntese do 2,3-di(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27g) .....	58
6.5.8 Síntese do 2,3-di(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27h) .....	59
6.5.9 Síntese do 2,3-di(oct-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27i) .....	60
6.5.10 Síntese do 2,3-di(dec-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27j) .....	60
6.6 Acetilação dos derivados enediinos (27c, 27d e 27f) .....	61
6.6.1 Composto 27c' .....	62
6.6.2 Composto 27d' .....	62
6.6.3 Composto 27f' .....	62
REFERÊNCIAS .....	64
APÊNDICE A - ESPECTROS .....	70

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Naftoquinonas e sua importância farmacológica

As naftoquinonas fazem parte de uma classe importante de produtos naturais conhecidas como quinonas. As naftoquinonas são compostos dicetônicos derivados do anel naftaleno, onde possuem dois grupos carbonílicos que quando estão nas posições 1,2 do anel naftaleno são chamadas de *orto*-naftoquinonas (**1**) e quando nas posições 1,4 de *para*-naftoquinonas (**2**) (Figura 1) (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003; BALULA *et al.*, 2009).

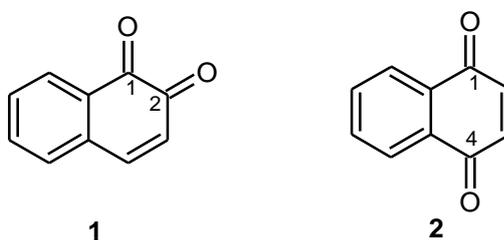


Figura 1: Estrutura química da 1,2-naftoquinona (**1**) e 1,4-naftoquinona (**2**)

As naftoquinonas, de modo geral, são substâncias que apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas, tais como: antitumorais (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003; PÉREZ-SACAU *et al.*, 2007), antibacterianas (PARK *et al.*, 2005), antifúngicas (GAFNER *et al.*, 1996), moluscidas (BARBOSA *et al.*, 2005; CAMARA *et al.*, 2008), leishmanicidas (TEIXEIRA *et al.*, 2001) e anti-inflamatórias (ALMEIDA *et al.*, 1990), entre outras.

As naftoquinonas ocorrem naturalmente em plantas superiores das famílias Bignoniaceae, Droseraceae, Lythraceae, Junglandaceae, Plumbaginaceae, Boraginaceae, Ebanaceae, entre outras (BALULA *et al.*, 2009). As plantas que possuem estas quinonas são utilizadas na medicina popular no tratamento de diversas doenças (DE MOURA *et al.*, 2004). Desde o antigo Egito que o homem utiliza extratos de plantas que possuem naftoquinonas para diversos fins, tais como cosméticos e medicinais. O extrato das folhas de *Lawsonia inermis*, rico em lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) (**3**) (Figura 2), era utilizado como cosmético para a pintura de cabelos, unhas e pele e também para tecidos como seda e lã. Em seguida, o extrato também passou a ser usado no tratamento de micoses e feridas. Na Europa, entre os séculos V e IV a.C, o uso do extrato de raízes de *Alkanna*

*tinctoria*, rico em (S)-alkanina (**4**), era utilizado no tratamento de úlceras, feridas, ferimentos de guerra e picadas de cobras (FERREIRA *et al.*, 2010; PAPAGEORGIOU *et al.*, 1999).

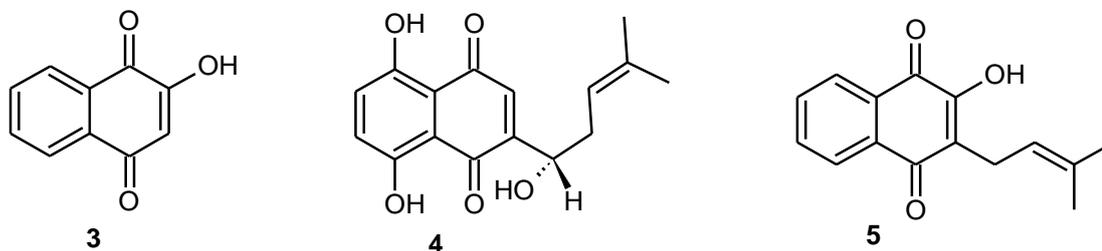


Figura 2: Exemplos de naftoquinonas naturais

Dentre as naftoquinonas naturais destaca-se o lapachol (**5**), 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona, que pode ser considerado um dos principais representantes do grupo de quinonas das tabebuias (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003). Foi isolado pela primeira vez em 1858 (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009) tendo sido encontrado como constituinte de várias plantas das famílias Bignoniaceae, Verbenaceae e Proteaceae, onde sua ocorrência maior é na família Bignoniaceae, particularmente no gênero *Tabebuia* (*Tecoma*) (LINARDI; DE OLIVEIRA; SAMPAIO, 1975; SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003). O lapachol pode ser facilmente extraído da serragem da madeira (FERREIRA, 1996) de diversas espécies de ipê (Figura 3), plantas que podem ser encontradas em todo Brasil e na fronteira com a Argentina.



Fonte: Google imagens

Figura 3: Espécies de ipês

O principal interesse no lapachol (**5**) está relacionado com a capacidade de induzir o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o ânion-radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) e o radical hidroxila ( $HO^{\cdot}$ ). Estas espécies reativas de oxigênio podem causar danos a alguns componentes celulares importantes, tanto de células normais como malignas, interferindo assim, em pontos específicos da divisão celular e podendo levar à morte celular programada (apoptose) (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

Outras naftoquinonas que se destacam na literatura são a  $\alpha$ -lapachona (**6**) e  $\beta$ -lapachona (**7**), Figura 4, que contêm anéis cromanos. A  $\beta$ -lapachona é descrita na literatura como um dos mais importantes cromanos derivados do lapachol (**5**). É encontrado também como o lapachol (**5**) nas árvores da família Bignoniaceae (FERREIRA *et al.*, 2010). A  $\beta$ -lapachona (**7**) exibe *in vitro* variados tipos de atividades farmacológicas contra diferentes linhagens de células, principalmente células malignas humanas dos cânceres de pulmão, mama, colorretal, próstata, melanona e leucemia (LI *et al.*, 1999; HUANG; PARDEE, 1999).

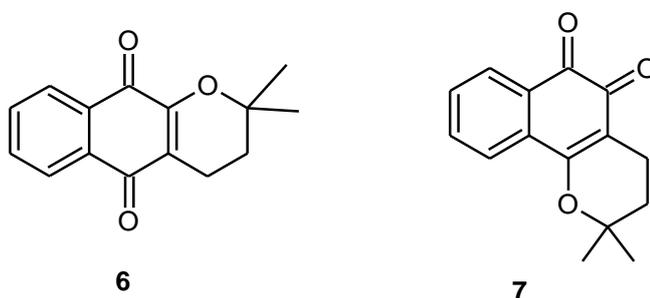
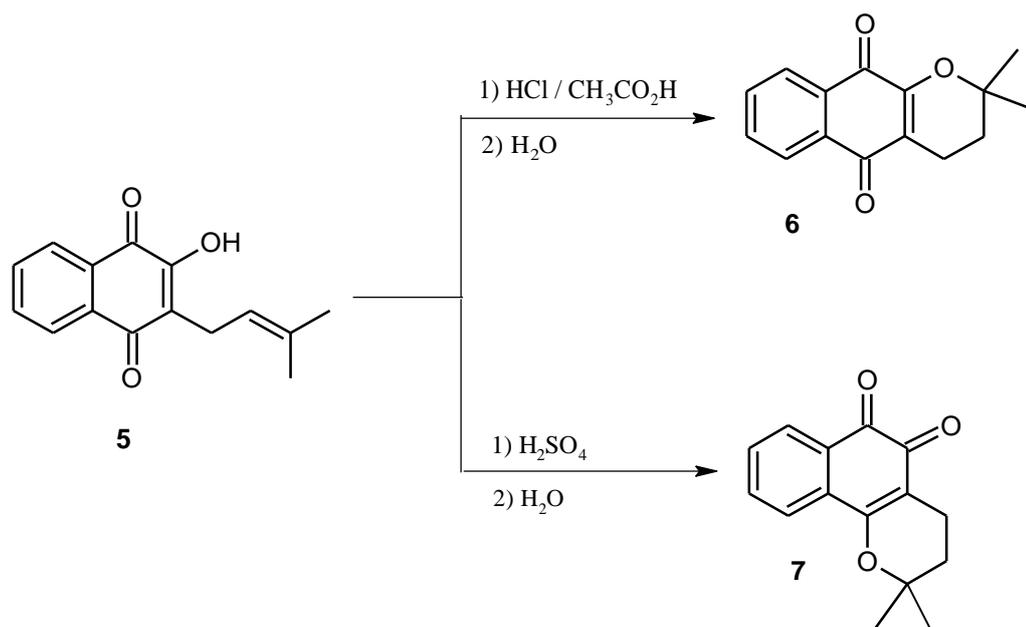


Figura 4: Estrutura química da  $\alpha$ -lapachona (**6**) e  $\beta$ -lapachona (**7**)

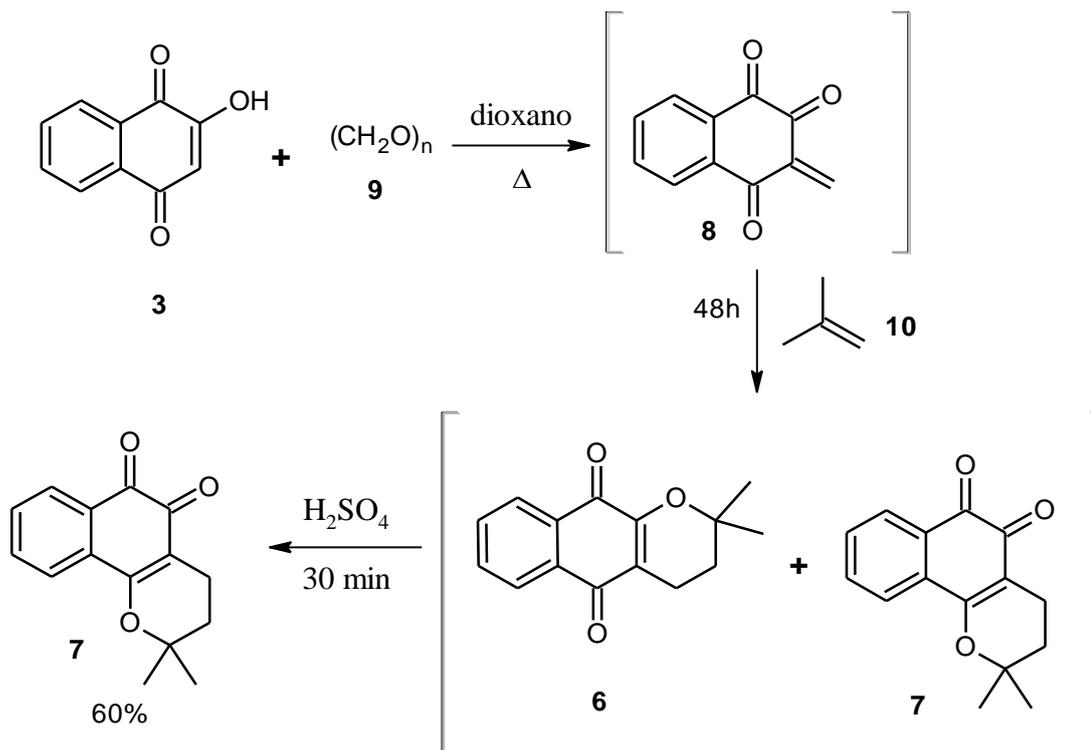
Em 1882, Paternò obteve sinteticamente pela primeira vez a  $\alpha$ -lapachona (**6**) e a  $\beta$ -lapachona (**7**) através de um tratamento ácido do lapachol (**5**), e posteriormente Hooker determinou suas estruturas e as condições reacionais para síntese das mesmas (THOMSON, 1971), de acordo com o Esquema 1.



Esquema 1: Formação da  $\alpha$ -lapachona (6) e  $\beta$ -lapachona (7) a partir do lapachol(5)

Devido às atividades biológicas que os derivados cíclicos do lapachol (5) exibem, grupos de pesquisas vêm estudando suas preparações. Em destaque está a  $\beta$ -lapachona (7) que se encontra em testes clínicos de fase II para o tratamento do câncer de pâncreas (FERREIRA *et al.*, 2010).

As metodologias sintéticas comumente utilizadas para produção da  $\beta$ -lapachona (7) são baseadas na ciclização catalisada por ácido do lapachol (5), ou sintetizado a partir da lausona, 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (3) (FERREIRA *et al.*, 2010; SALAS *et al.*, 2008; SUN; GEISER; FRYDMAN, 1998). Recentemente, Ferreira e colaboradores (2009) sintetizaram a  $\beta$ -lapachona (7) em bom rendimento através de um procedimento de baixo custo, utilizando reagentes comerciais. O mecanismo reacional passa pelo intermediário 8 formado através da condensação tipo Knoevenagel da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (3) com paraformaldeído (9). Em seguida, ocorre uma reação de cicloadição [4+2] tipo hetero Diels-Alder entre o intermediário 8 produzido *in situ* e o isobutileno (10), levando a uma mistura de  $\alpha$ -lapachona (6) e  $\beta$ -lapachona (7). O tratamento da mistura com ácido sulfúrico concentrado leva à piranonaftoquinona desejada (7) em rendimento de 60% (Esquema 2) (FERREIRA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2009).

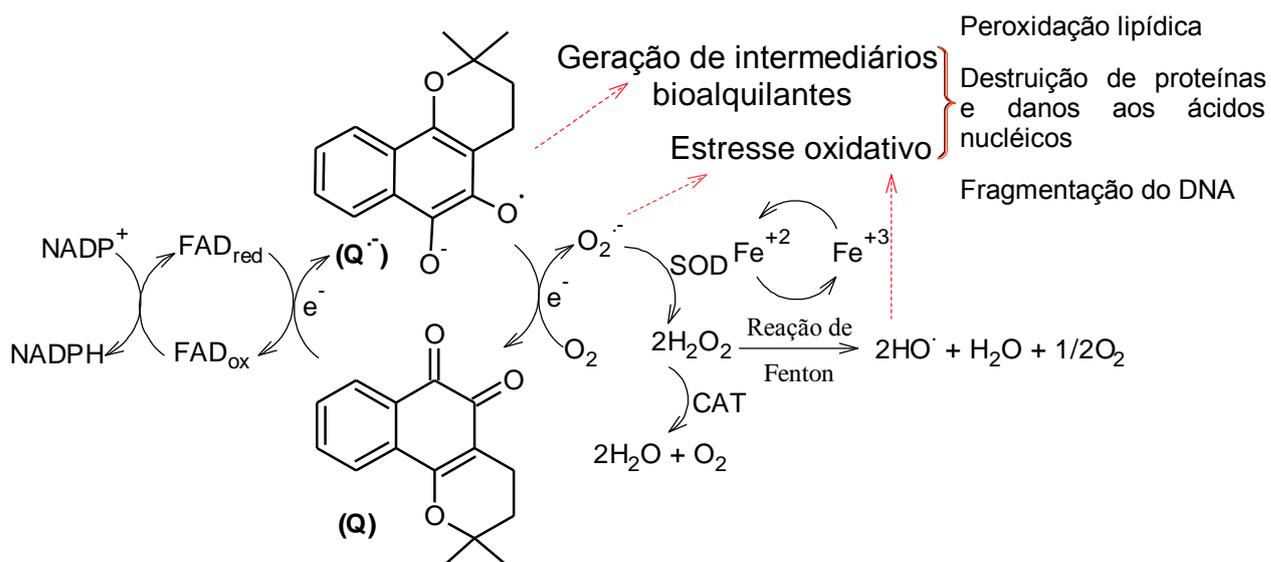


Esquema 2: Síntese da  $\beta$ -lapachona (7) a partir da lausona (3) (adaptado de FERREIRA *et al.*, 2010)

## 1.2 Mecanismo de ação biológica das naftoquinonas

O mecanismo de ação das naftoquinonas nos sistemas biológicos ainda não foi totalmente esclarecido. Mas, se sabe que parte do mecanismo envolve a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) induzidas pela biorredução do núcleo quinônico por enzimas específicas e oxigênio (BENITES *et al.*, 2008), e induzem apoptose e/ou interagem com topoisomerases das células tumorais (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

O processo de formação de EROs é mostrado no Esquema 3 de maneira sucinta, onde o substrato quinônico (Q) passa por uma biorredução na presença da coenzima NADPH, dentre outras, formando pelo ganho de um elétron a espécie ânion-radical semiquinona (Q<sup>•-</sup>) *in situ*. O ânion-radical semiquinona formado (Q<sup>•-</sup>) na presença de oxigênio (O<sub>2</sub>) se oxida, transferindo um elétron, gerando o ânion-radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). Por sua vez, o ânion-radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) sofre a ação da enzima superóxido dismutase gerando peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), e paralelamente ocorre uma reação de Fenton catalisada por Fe<sup>+2</sup> que produz o radical hidroxila (HO<sup>•</sup>) (FERREIRA *et al.*, 2010; SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).



CAT = Enzima catalase; FAD = Flavina adenina dinucleotídeo;  
 NADP = Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; SOD = Enzima superóxido dismutase;

Esquema 3: Ciclo redox das quinonas

A capacidade de estes compostos quinônicos produzirem espécies reativas de oxigênio, e conseqüentemente induzirem o estresse oxidativo no interior da célula, está relacionada com o potencial de redução da molécula envolvida no processo, que, por sua vez, está associado aos substituintes presentes no anel quinônico, bem como a posição em que se encontram (ÖLLINGER; BRUNMARK, 1991; FERREIRA *et al.*, 2010). Öllinger e Brunmark (1991) avaliaram o efeito do substituinte hidroxila em diferentes posições da 1,4-naftoquinona em células hepáticas de rato, e chegaram à conclusão de que a toxicidade da 1,4-naftoquinona está relacionada com a quantidade de substituintes presentes na molécula e a posição do mesmo. Foi observado que o substituinte hidroxila no anel quinônico diminui a toxicidade do composto, enquanto que no anel benzeno aumenta toxicidade, causando alta oxidação da glutathiona, formando a glutathiona dissulfeto, levando a uma diminuição da capacidade da célula de remover radicais livres (ÖLLINGER; BRUNMARK, 1991).

Devido ao processo de produção de espécies reativas de oxigênio, as quinonas são citotóxicas para as células cancerígenas e normais, e também atuam nas enzimas topoisomerasas, que são críticas para replicação do DNA (PARDEE; LI; LI, 2002; FERREIRA *et al.*, 2010).

### 1.3 Enediinos e a cicloaromatização de Bergman

Os compostos enediinos fazem parte de uma pequena classe de produtos naturais que apresentam uma potente atividade antitumoral (BANFI *et al*, 2006). A elevada atividade biológica dos antibióticos enediinos de ocorrência natural como a calicheamicina (**11**) e dinemicina (**12**) (Figura 5) está associada com a formação de um intermediário di-radical benzenóide através de uma ciclização térmica da fração enediino (ALABUGIN; KOVALENKO, 2002), conhecida como ciclização de Bergman (Esquema 4) (JONES; BERGMAN, 1972). Estes compostos estão entre os mais eficazes agentes quimioterápicos conhecidos. Muitas vezes comparado com armas inteligentes, devido à estrutura original e sofisticado mecanismo que removem átomos de hidrogênio do esqueleto de açúcar-fosfato da dupla hélice do DNA resultando em (GREDICAK; JERIC, 2007; BANFI *et al*, 2006).

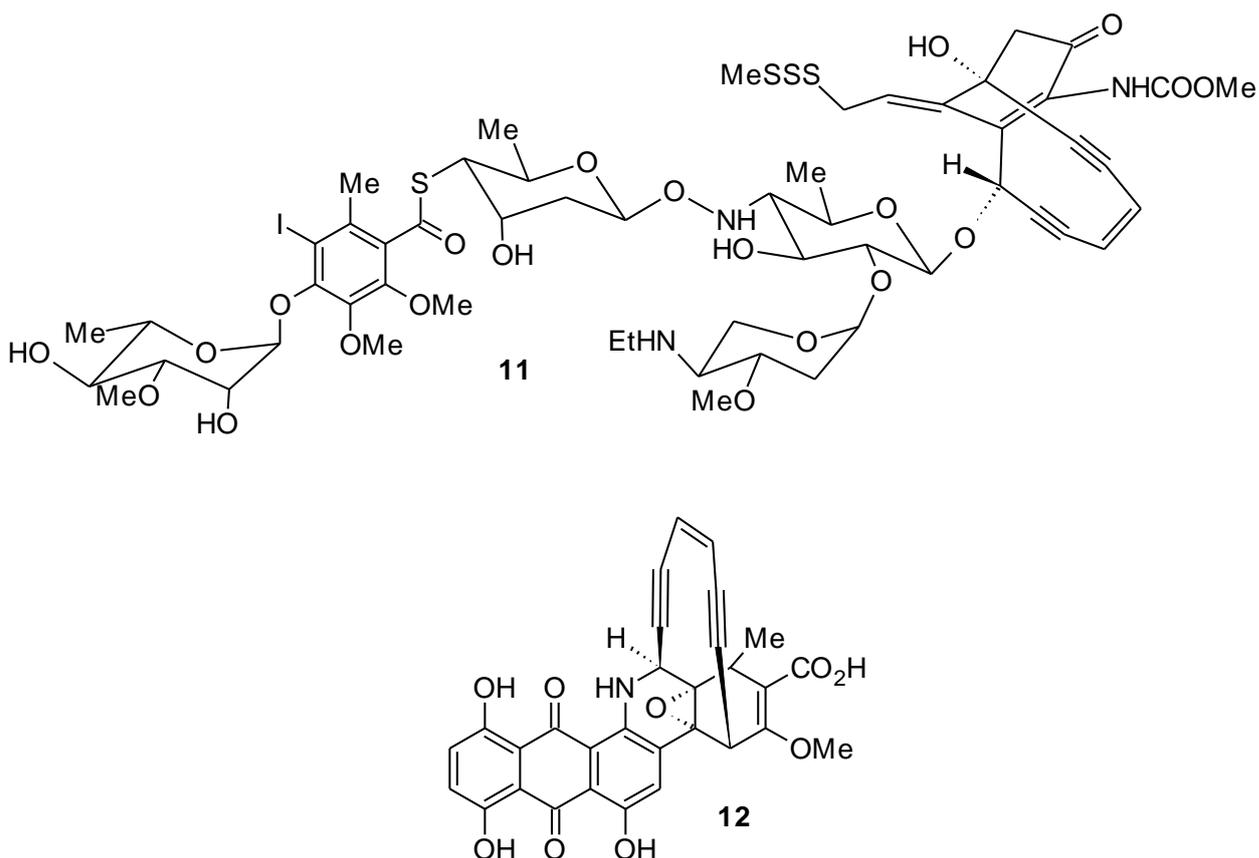
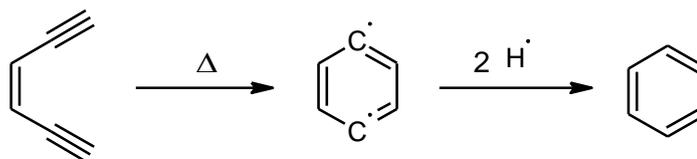


Figura 5: Enediinos naturais: calicheamicina (**11**) e dinemicina (**12**).



Esquema 4: Ciclização de Bergman

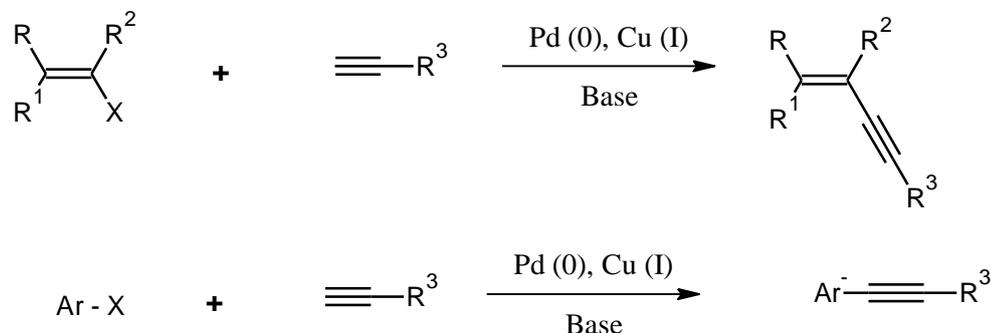
Compostos acíclicos Z-3-eno-1,5-diino, submetem-se à clássica cicloaromatização térmica de Bergman somente em elevadas temperaturas (acima de 200°C). No entanto, os enediinos naturais ciclizam espontaneamente no meio fisiológico (KAR; BASAK, 2007; BANFI *et al*, 2006). Nicolaou e colaboradores (1992) mostraram que ao incluir o enediino em um anel, a tensão estérica no substrato pode reduzir a energia de ativação, a tal ponto que a cicloaromatização ocorre mesmo à temperatura ambiente (NICOLAOU *et al.*, 1992).

Antibióticos antineoplásicos enediinos são extremamente potentes para a clivagem do DNA, mas também são altamente tóxicos. Portanto há uma necessidade de criar novas estruturas do tipo enediino que apresentem uma máxima atividade contra as células tumorais e uma mínima toxicidade para células normais. Nos últimos anos, consideráveis esforços têm sido investidos no desenvolvimento da versão fotoquímica da cicloaromatização de Bergman e, assim, para o desenvolvimento de compostos enediinos ligados com adequados grupos fotolábeis, que, após a irradiação com luz visível ou ultravioleta (UV), possam formar diradicais reativos capazes de efetuar clivagem no DNA. Esta é uma estratégia atraente que permite obter drogas do tipo enediino menos tóxicas, que são ativas em tempo controlado e região apropriada (GREDICAK; JERIC, 2007; ALABUGIN; KOVALENKO, 2002).

#### 1.4 Reação de Sonogashira

A reação de Sonogashira consiste no acoplamento cruzado entre haletos de arila ou vinila com acetilenos terminais catalisada por complexos de paládio e co-catalisada por sais de cobre (I), conforme descrito de maneira geral no Esquema 5 (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975). Esta reação é uma eficiente ferramenta sintética para formação de ligações carbono-carbono do tipo  $C_{sp^2} - C_{sp}$ ,

resultando em compostos que são intermediários importantes na síntese orgânica de produtos naturais, farmacêuticos e materiais orgânicos (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007, SONOGASHIRA, 2002).



X = Cl, Br, I, OTf

#### Esquema 5: A reação de Sonogashira

Em 1975, três grupos de pesquisadores relataram independentemente a reação de acoplamento entre um haleto vinílico ou arílico com acetilenos terminais catalisada por paládio. A reação foi desenvolvida por Dieck e Heck (DIECK; HECK, 1975) e Cassar (CASSAR, 1975) com uma simples extensão da reação de arilação de olefinas de Heck (HECK; NOLLEY, 1972). Ambos os métodos geralmente exigiam altas temperaturas para ocorrerem (até 100 °C). Já a metodologia desenvolvida por Sonogashira e Hagihara (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975) utilizando sais de cobre como co-catalisadores ocorre em condições suaves (temperatura ambiente). Este método mostrou-se mais versátil que os anteriores e, portanto, mais empregado para a funcionalização de acetilenos terminais, sendo assim conhecido como reação de Sonogashira.

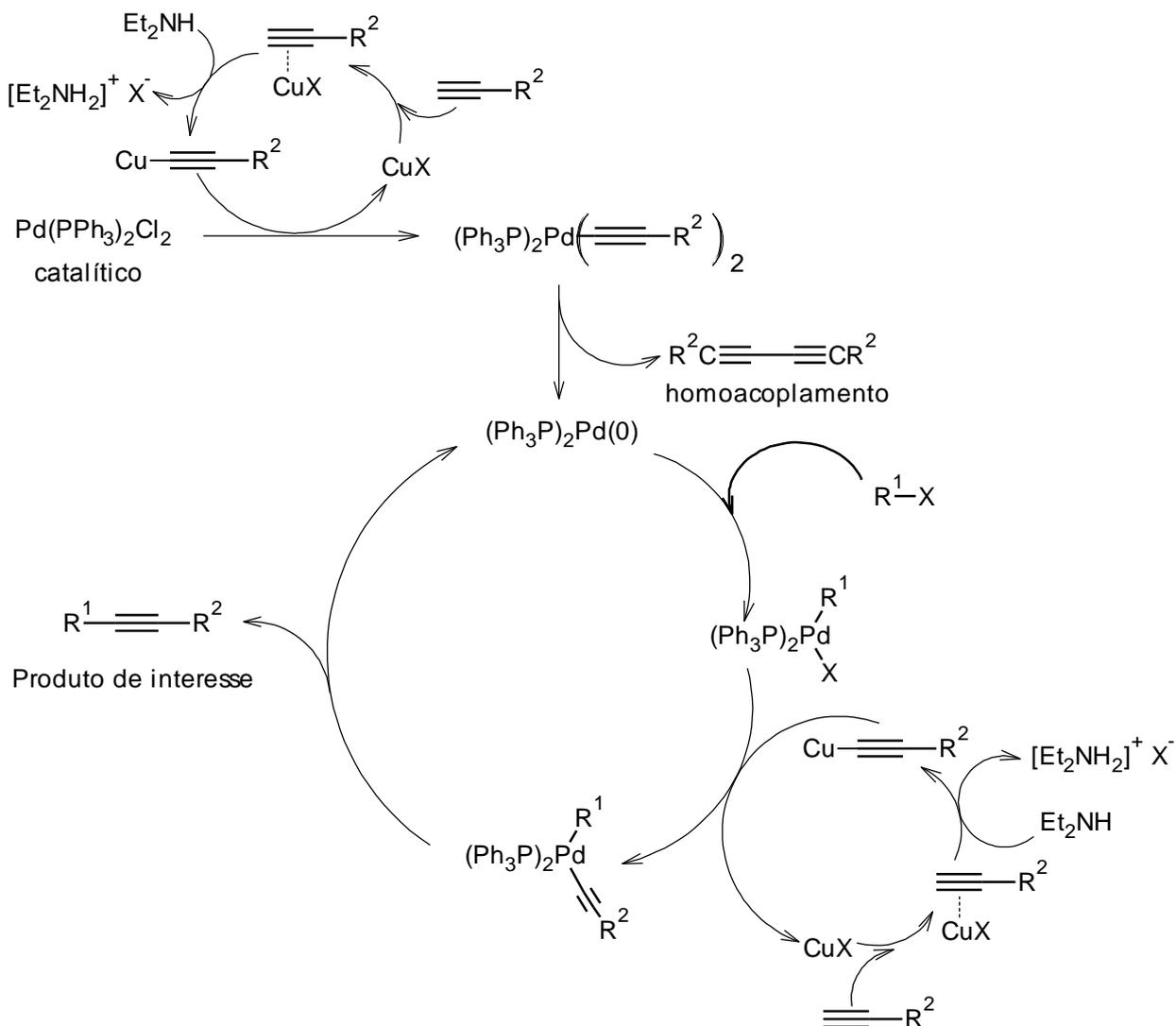
A reação de Sonogashira é geralmente realizada usando sais de cobre (I), que se mostrou um co-catalisador essencial para que a reação ocorresse à temperatura ambiente, e um complexo de paládio com ligantes de fosfina (PPh<sub>3</sub>) como catalisador, onde o complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> é comumente mais utilizado, por ser mais estável, solúvel e econômico. Entretanto, outros complexos catalíticos de paládio são utilizados na reação, como o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007).

### 1.4.1 Mecanismo

O mecanismo exato da reação de Sonogashira catalisada por paládio e co-catalisada por cobre ainda possui alguns pontos obscuros. O ciclo catalítico envolve basicamente uma seqüência de três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva (SONOGASHIRA, 2002).

Diversos complexos de paládio são empregados como precursores catalíticos na reação de acoplamento de Sonogashira, onde o complexo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  é comumente utilizado. Outros complexos bastante utilizados são  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ . O  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  é empregado como fonte de paládio (0). Quando o precursor catalítico é um complexo de Pd(II), como exemplo do  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , este deve ser reduzido a Pd(0) para que se inicie o ciclo catalítico (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007).

Em conformidade com o Esquema 6, o complexo de paládio (II),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , se coordena com acetiletos que são formados no meio reacional a partir de um alquino terminal, sal de cobre (I) e uma base (geralmente uma amina terciária ou secundária), onde ocorre a formação do complexo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}\equiv\text{CR}^2)_2$ . Logo após, por reação de eliminação redutiva, o complexo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}\equiv\text{CR}^2)_2$  gera o complexo de paládio (0),  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ , o componente ativo no ciclo catalítico. Neste processo também é formado um subproduto de homoacoplamento entre alquinos, um diino  $\text{R}^2\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{CR}^2$ . O complexo ativo,  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ , sofre uma rápida adição oxidativa na presença do haleto arílico ou vinílico ( $\text{R}^1\text{X}$ ), resultando no complexo intermediário de paládio (II),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{R}^1\text{X}$ . Em seguida, ocorre a etapa de transmetalção, onde o intermediário  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{R}^1\text{X}$ , perde um íon haleto ( $\text{X}^-$ ) e se coordena com um acetileto do meio para forma o intermediário de paládio (II),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{R}^1(\text{C}\equiv\text{CR}^2)$ . Por último, este complexo por reação de eliminação redutiva forma o produto de acoplamento desejado ( $\text{R}^1\text{C}\equiv\text{CR}^2$ ), regenerando o complexo de paládio (0),  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ , que dá início a um novo ciclo catalítico (CHEN; HONG; HOU, 2008; CHINCHILLA; NÁJERA, 2007; SONOGASHIRA, 2002; SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975).



Esquema 6: Mecanismo geral da reação de Sonogashira

O ciclo catalítico do cobre é ainda pouco entendido. Possivelmente, a base deve abstrair o próton do alquino, formando assim um acetileto de cobre ( $\text{R}^2\text{C}\equiv\text{CCu}$ ) na presença de um sal de cobre (I). Deve-se salientar que as aminas geralmente empregadas não são bases fortes suficiente para desprotonar o alquino, formando o ânion acetileto. Portanto, um complexo  $\pi$ -alquino-Cu deve estar envolvido no ciclo, tornando o próton do alquino mais ácido, facilitando sua abstração. Na verdade, a formação do acetileto de cobre ( $\text{R}^2\text{C}\equiv\text{CCu}$ ) *in situ* nunca foi comprovada, apesar de evidências indiretas recentes (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007).

### 1.5 Derivados acetilênicos de naftoquinonas

Estudos sistemáticos de derivados acetilênicos das mais simples quinonas foram iniciados no final de 1970 e início de 1980. O interesse por estes compostos é devido à presença simultânea de dois fragmentos altamente reativos, a fração quinonoídica e o grupo acetilênico, influenciando um ao outro (Figura 6). Estes compostos foram considerados como intermediários promissores na síntese de quinonas heterocíclicas e compostos insaturados altamente reativos (SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).

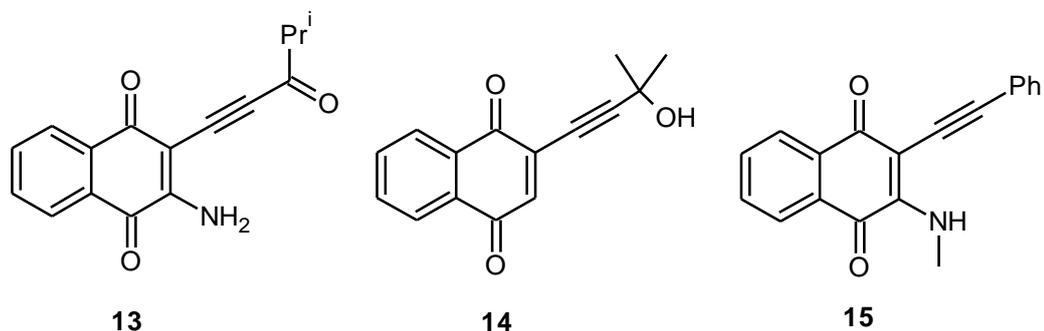
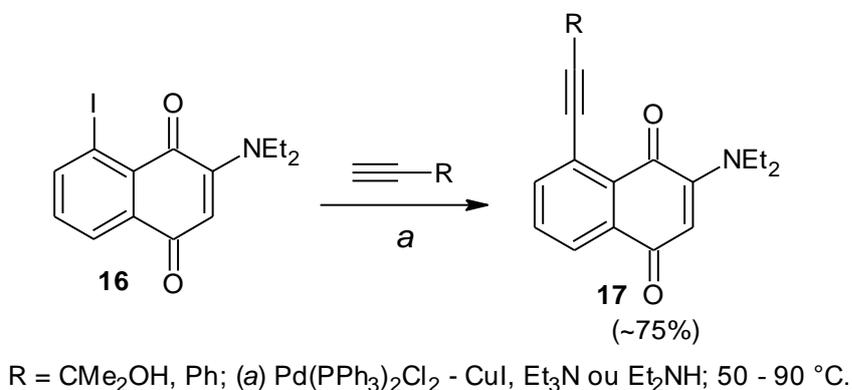


Figura 6: Derivados acetilênicos de 1,4-naftoquinonas

Para a síntese dos derivados acetilênicos de quinonas, o método atualmente mais versátil é o acoplamento cruzado de haloquinonas com alquinos terminais. Este método é baseado na substituição de átomos de halogênios do anel quinônico por grupos acetilênicos, que pode ser conduzido de duas formas, catalítico e com acetileto. Cataliticamente, haloquinonas são acopladas com acetilenos terminais na presença de complexos de Pd (II) ou Pd (0), iodeto de cobre e uma base nitrogenada. Já na versão com acetileto, ou o acoplamento é realizado diretamente com acetileto de Cu (I) ou o último é preparado *in situ* a partir de acetileno terminal na presença de CuI. Em ambas as versões, as reações são realizadas sob atmosfera inerte para evitar a formação do produto de homoacoplamento de acetilenos terminais. (ROMANOV *et al.*, 2005; SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).

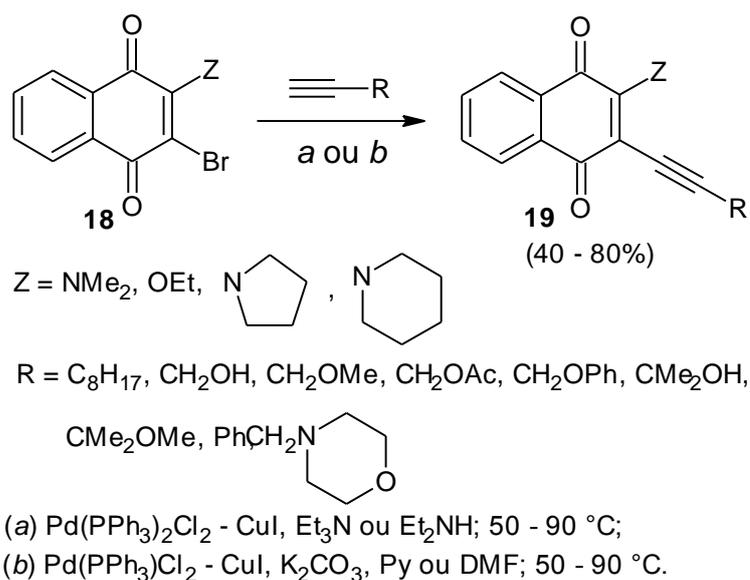
Naftoquinonas contendo um grupo amino ou outro substituinte doador de elétrons no anel quinônico, reduzem a eletrofilicidade do mesmo, possibilitando o acoplamento cruzado de derivados halogenados no anel benzeno da 1,4-naftoquinona com acetilenos. A eficiência desta proteção foi exemplificada na

síntese dos derivados 3-dietilamino-5-acetilenil-1,4-naftoquinona (**17**) a partir do 3-dietilamino-5-iodo-1,4-naftoquinona (**16**) (Esquema 7) (SHVARTSBERG *et al.*, 1986).



Esquema 7: Derivados acetilênicos a partir do 3-dietilamino-5-iodo-1,4-naftoquinona

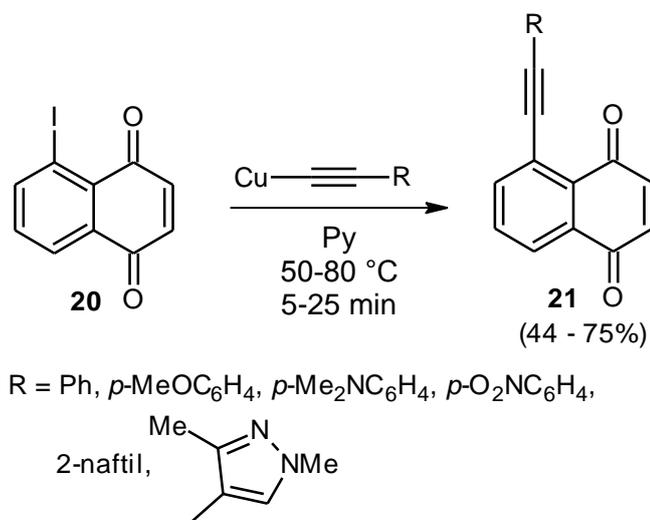
Romanov, Moroz e Shvartsberg (1985) introduziram substituintes acetilênicos no anel quinônico dos derivados 1,4-naftoquinona (**18**) através do acoplamento cruzado na presença do complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e CuI, obtendo assim, os derivados acetilênicos (**19**) com rendimentos entre 40 - 80% (Esquema 8). Vale salientar, que os derivados 1,4-naftoquinona (**18**) são estabilizados por grupos funcionais, doadores de elétrons por ressonância, presentes na posição 2 do anel quinônico (ROMANOV, MOROZ; SHVARTSBERG, 1985; SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).



Esquema 8: Síntese de derivados acetilênicos de 1,4-naftoquinonas

A introdução de substituintes acetilênicos no anel benzeno da 1,4-naftoquinona é possível de ocorrer por meio do acoplamento cruzado com acetiletos cuprosos na ausência de complexos de paládio. Devido à influência de grupos retiradores de elétrons conjugados com o anel benzeno, o átomo de halogênio pode ser substituído por grupos acetilênicos sob condições relativamente brandas (temperatura moderada, nucleofilicidade moderada do meio e na ausência de uma base forte). O átomo de halogênio na posição  $\alpha$  do anel benzeno da 1,4-naftoquinona é mais facilmente substituído sob ação do acetileto de cobre (I) em relação ao halogênio na posição  $\beta$  (SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).

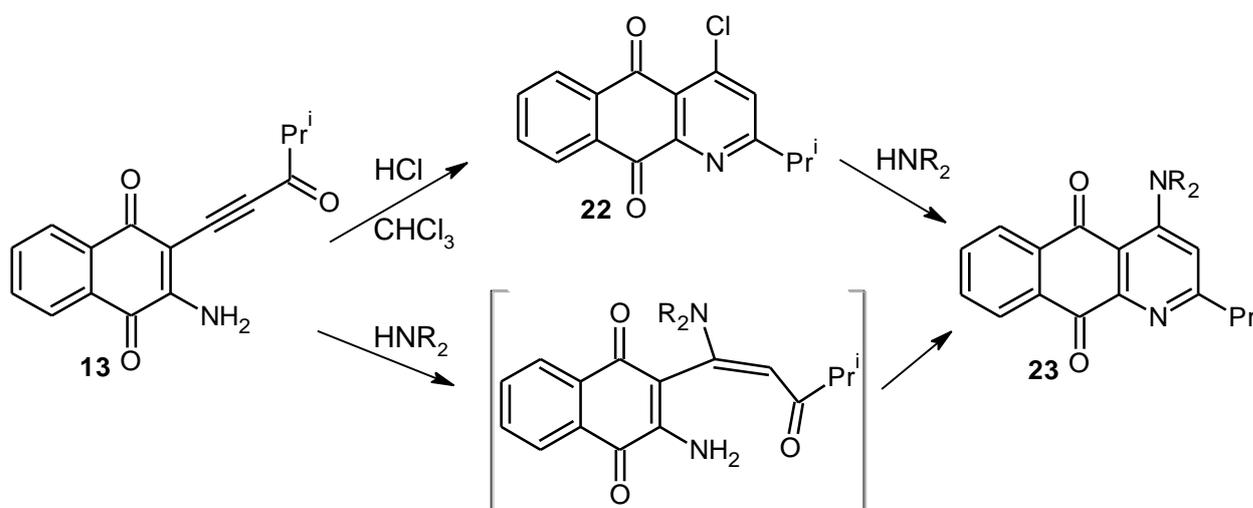
Ivashkina e colaboradores (1984) sintetizaram uma série 5-acetilenil-1,4-naftoquinona (**21**) reagindo a 5-iodo-1,4-naftoquinona (**20**) com variados acetiletos cuprosos em piridina e em temperatura de 50 - 80 °C por 5 - 25 min (Esquema 9). Os produtos foram obtidos em rendimentos entre 44-75%.



Esquema 9: Derivados 5-acetilenil-1,4-naftoquinona

Em derivados acetilênicos de quinonas, a ligação tripla é altamente eletrofílica devido à conjugação com grupos carbonilas presentes na molécula. Estes compostos como outros contendo a ligação tripla ativada podem sofrer adição com *N*-nucleófilos, por exemplo, aminas (SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).

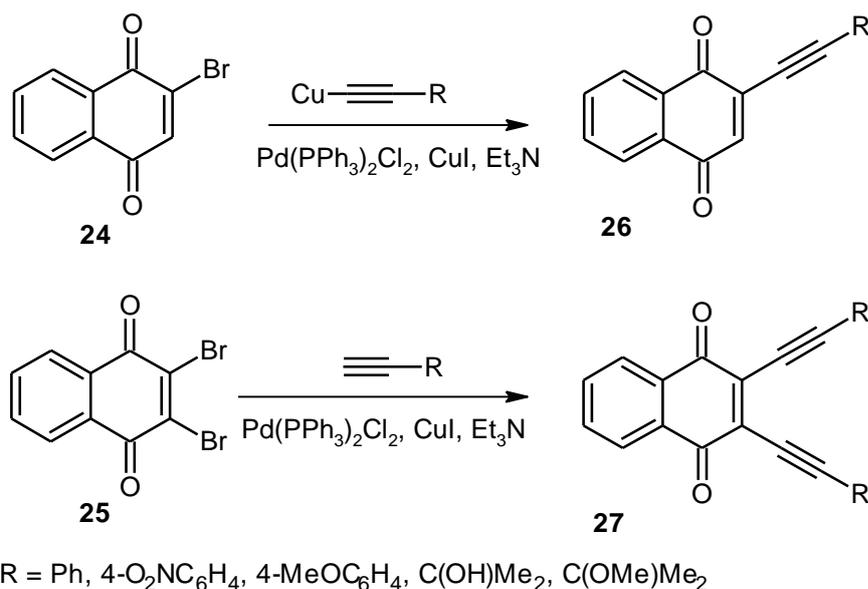
A adição de HCl para o 2-amino-3-(4-metil-3-oxopentínil)-1,4-naftoquinona (**13**) em  $\text{CHCl}_3$  sob temperatura de 20 °C é seguida de uma reação de ciclização para formar o composto 4-cloro-2-isopropilbenzo[g]quinolina-5,10-diona (**22**), onde o átomo de cloro neste composto pode ser facilmente substituído por grupo dialquilamino após tratamento com aminas secundárias, produzindo os derivados 4-dialquilamino-2-isopropilbenzo[g]quinolina-5,10-diona (**23**) (Esquema 10). Os derivados **23** também são formados pela reação direta da cetona de partida (**13**) com aminas secundárias (KOLODINA; LEBEDEVA; SHVARTSBEG, 2007).



$\text{R}_2 = -(\text{CH}_2)_5-$  (a),  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$  (b),  $\text{Et}_2$  (c).

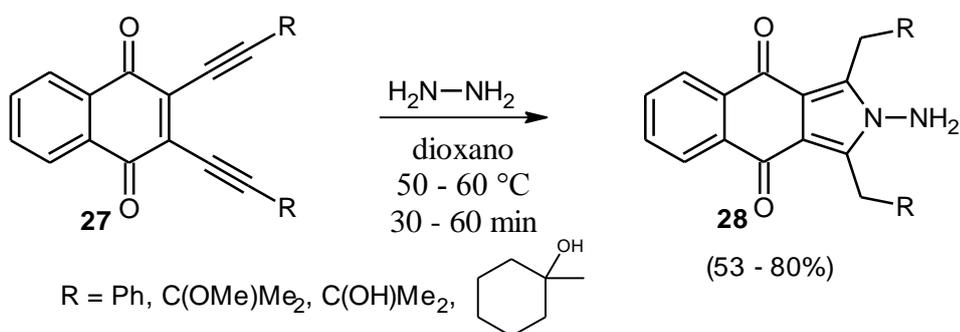
Esquema 10: Síntese dos derivados 4-dialquilamino-2-isopropilbenzo[g]quinolina-5,10-diona (**23**)

Romanov e colaboradores (2005) verificaram que o 2-bromo- (**24**) e o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) reagem com acetiletos cuproso em mistura (1-2):1 de  $\text{DMSO}/\text{CHCl}_3$  na presença de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  em temperatura de 35 – 50 °C produzindo o correspondente 2-acetilenil- (**26**) e 2,3-diacetilenil-1,4-naftoquinona (**27**) em rendimento de 40 - 70% (Esquema 11). A reação pode ser realizada não só com o sólido acetileto cuproso preparado previamente, mas também com aqueles obtidos *in situ* a partir de acetilenos terminais,  $\text{CuI}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$ .



Esquema 11: Derivados acetilênicos de 1,4-naftoquinonas

Derivados acetilênicos de naftoquinonas foram submetidos a uma ciclocondensação com hidrazina (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). Os compostos 2,3-diacetilênil-1,4-naftoquinona (**27**) reagem com NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (dioxano, 50 - 60 °C, 30 - 60 min) para formar os 1,3-dissubstituído 2*H*-*N*-aminobenzeno[*f*]isoindole-4,9-dionas (**28**) em rendimento de 53 - 80% (Esquema 12) (SHVARTSBERG; IVANCHIKOVA; LEBEDEVA, 2000).



Esquema 12: Síntese dos 1,3-dissubstituído 2*H*-*N*-aminobenzeno[*f*]isoindole-4,9-dionas (**28**)

Considerando o que foi mostrado anteriormente, explorar a reatividade da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) com acetilenos terminais de estruturas variadas permitirá a síntese de novos derivados acetilênicos tendo a estrutura simétrica de **27**, que posteriormente poderão ser testados frente à atividade antitumoral.

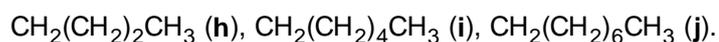
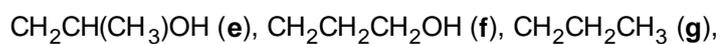
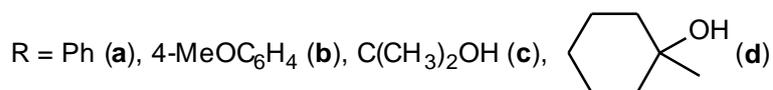
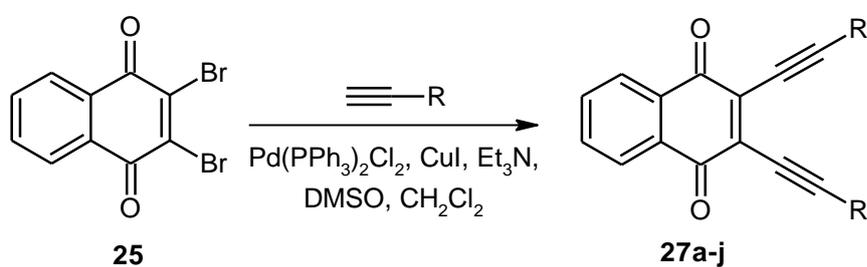
## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Sintetizar e avaliar a atividade antitumoral de novos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona.

### 2.2 Objetivo específico

Obter derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (**27a-j**) através do acoplamento cruzado entre o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) e diversos alquinos terminais catalisados por complexos de paládio (Esquema 13).

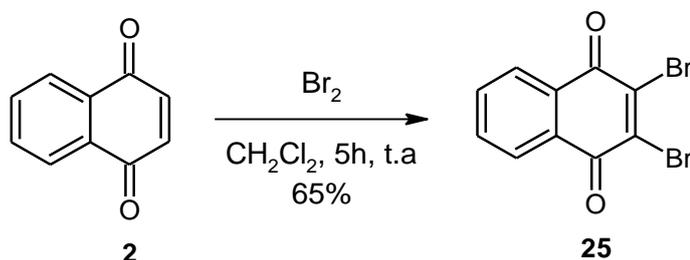


Esquema 13: Derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona

Avaliar a capacidade antitumoral dos derivados sintéticos obtidos (**27a-j**).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (25)



Esquema 14: Síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona

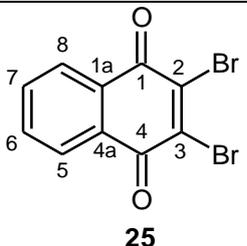
A síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) foi realizada seguindo a metodologia de Buckle e colaboradores (1983) para síntese do 2,3-dibromo-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona. A reação foi realizada a partir da 1,4-naftoquinona (**2**) com bromo (Br<sub>2</sub>) em diclorometano. A mistura reacional ficou sob agitação magnética por um período de 5 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi verificado através de placas de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), onde foi possível observar que o reagente de partida (**2**) foi totalmente consumido na reação. O produto (**25**) foi cristalizado em uma mistura de diclorometano e hexano, obtendo-se assim, cristais de coloração amarelo escuro em rendimento de 65%. O produto teve ponto de fusão na faixa de 220 - 222 °C, de acordo com a faixa já relatada na literatura (223 - 225 °C) (SEMMEHACK; NEU; FOUBELO, 1994).

No espectro de infravermelho (p. 70) foi possível observar uma banda de absorção forte em 1675 cm<sup>-1</sup> referente à deformação axial da ligação C=O característica de dicetonas conjugadas. Um par de absorções em 1583 e 1546 cm<sup>-1</sup> também foram observados, que são característicos de estiramentos axiais de ligações C=C do anel aromático. Além destes, foi visualizado o estiramento em 700 cm<sup>-1</sup> atribuído a uma deformação angular fora do plano para a ligação C-H de anel benzênico *orto*-substituído.

Na análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, p. 71), foi observado na região de hidrogênios aromáticos um duplete de duplete em δ 8,18 (dd, *J* = 5,7 e 3,3 Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *orto* aos grupos carbonila do anel quinona (H-5, 8) e um duplete de duplete em δ 7,79

(dd,  $J = 5,7$  e  $3,3$  Hz) atribuído aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *meta* às carbonilas da quinona (H-6, 7). O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, p. 72) apresentou 5 sinais, como esperado para o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) que se trata de um composto simétrico. Foi observado um sinal em  $\delta$  175,8 característico de carbonila de cetona conjugada, que foi atribuído aos grupos carbonila do anel quinônico (C-1, 4), um sinal em  $\delta$  130,7 referente ao carbono olefínico ligado ao bromo (C-2, 3). Outros sinais em  $\delta$  142,5, 128,2 e 134,5 são referentes aos carbonos aromáticos C-6, 7, C-5, 8 e C-1a, 4a, respectivamente, conforme descrito na tabela abaixo.

Tabela 1: Deslocamentos atribuídos à estrutura **25** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = \text{ppm}$ )

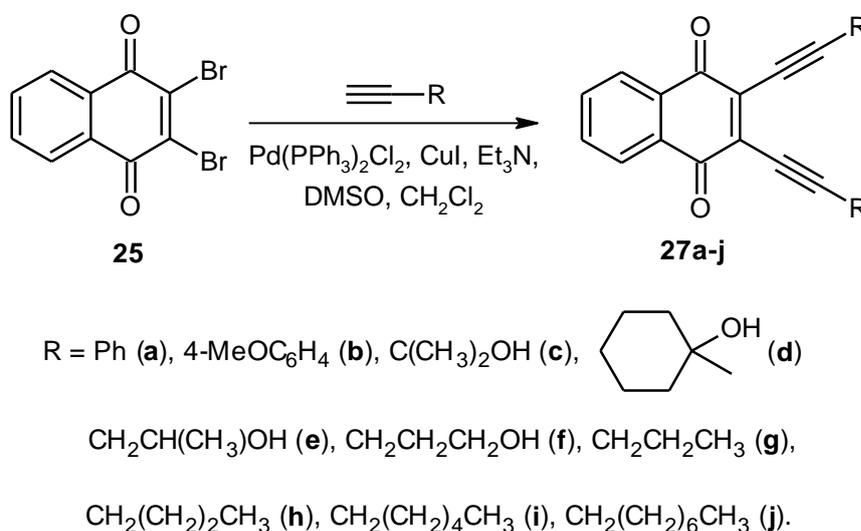
	RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)	 <p style="text-align: center;"><b>25</b></p>
1,4	175,8	-	
2,3	130,7	-	
1a,4a	134,5	-	
5,8	128,2	8,18 (dd, 2H, $J=5,7$ e $3,3$ Hz)	
6,7	142,5	7,79 (dd, 2H, $J=5,7$ e $3,3$ Hz)	

O espectro de massas de baixa resolução (p. 70) apresentou um padrão característico de compostos com dois átomos de bromo, onde estão presentes os isótopos  $^{79}\text{Br}$  e  $^{81}\text{Br}$ , na razão 1:1. Observou-se um pico em  $m/z$  314 que corresponde ao íon molecular, além do pico  $M+2$  em  $m/z$  316 e um pico  $M+4$  em  $m/z$  318 que é referente a íons moleculares que contêm dois átomos de isótopos mais pesados ( $^{81}\text{Br}$ ). Ainda foram visualizados picos (íon base) em  $m/z$  237 e 235 que correspondem aos fragmentos originados pela perda de  $^{79}\text{Br}$  e  $^{81}\text{Br}$ , respectivamente.

### 3.2 Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona

Os derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (**27a-j**) foram sintetizados através do acoplamento cruzado entre o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) e diversos alquinos terminais catalisados por complexos de paládio e co-catalisados por iodeto de cobre (I) (Esquema 15), que consiste na aplicação da reação de Sonogashira (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975). Atualmente, este método é

considerado o mais versátil para síntese de derivados acetilênicos de quinonas (SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).



Esquema 15: Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (**27a-j**)

Para a síntese dos compostos (**27a-j**) foi empregada como referência o trabalho de Romanov e colaboradores (2005), que consiste na substituição de grupos halogênicos por grupos acetilênicos no anel quinônico via reação de Sonogashira. A primeira tentativa foi para produzir o composto **27a** através do acoplamento do fenilacetileno com a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**), usando uma base nitrogenada (Et<sub>3</sub>N) em uma mistura de DMSO e DCM (1:1) como solvente, e CuI como co-catalisador da reação, além de um sistema catalítico de PdCl<sub>2</sub> e PPh<sub>3</sub> para formar *in situ* o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em atmosfera de argônio. O resultado da reação não foi o esperado, já que não ocorreu a formação do produto desejado (**27a**), possivelmente por não ter formado o complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na mistura reacional, que é necessário para gerar a espécie, Pd<sup>0</sup>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ativa no ciclo catalítico. Posteriormente, com o intuito de eliminar o problema na formação do complexo durante a reação, o complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi preparado e isolado previamente a partir do PdCl<sub>2</sub> e PPh<sub>3</sub> (OSKOOIE; HERAVI; BEHBAHANI, 2007). Em seguida, foi executada novamente a reação de acoplamento entre o substrato **25** e o fenilacetileno, usando as mesmas condições anteriores com o complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> já preparado. A reação foi acompanhada por CCDA, onde se observou a formação de um produto de coloração vermelha após 2 horas de reação à temperatura ambiente. O produto (**27a**) foi isolado em coluna de sílica gel com

rendimento de 45% (Tabela 2). Sabendo-se da importância do catalisador para formação do produto de acoplamento, o complexo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  foi utilizado nas mesmas condições reacionais, onde observou-se a formação do produto em menos tempo, 50 minutos, mas com um rendimento de 27%. Outros catalisadores de paládio como o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e o  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  foram utilizados na reação de acoplamento, mas não forneceram o produto de interesse (**27a**) (Tabela 2).

Tabela 2: Condições catalíticas testadas para obtenção do produto **27a**

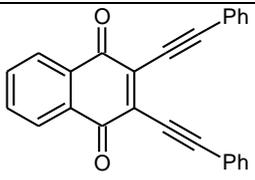
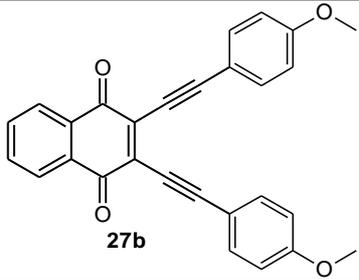
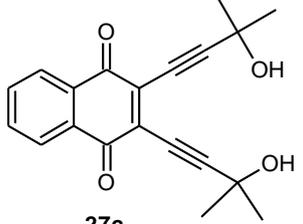
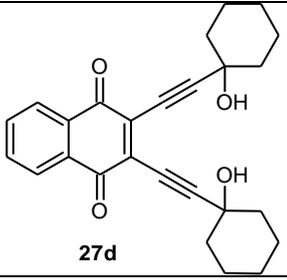
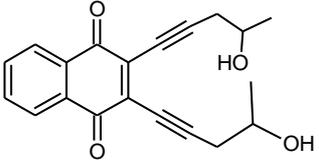
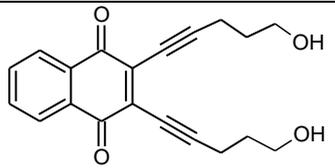
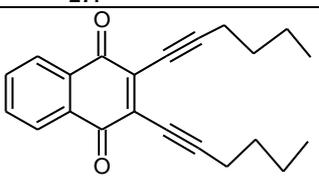
$\text{25} \xrightarrow[\text{Catalisador, CuI, Et}_3\text{N, DMSO, CH}_2\text{Cl}_2, \text{Ar, t.a.}]{\text{Ph-C}\equiv\text{C-H}} \text{27a}$

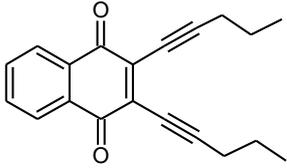
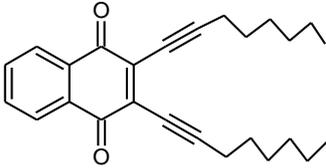
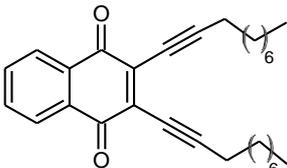
Entrada	Catalisador	Tempo (min)	Rend. (%)
1	$\text{PdCl}_2 + \text{PPh}_3^*$	não formou	-
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	120	45
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	50	27
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	-
5	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$	-	-

\* inseridos na mistura reacional

Devido ao complexo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  apresentar melhor rendimento para formação do composto **27a**, além de ser mais estável e solúvel, este foi escolhido para ser utilizado como catalisador na reação de acoplamento do dibrometo (**25**) com os diversos alquinos terminais, sendo produzidos os compostos **27a-j** com rendimento entre 15-55%, conforme Tabela 3. A escolha do DMSO como solvente foi devido ao relato no trabalho de Romanov e colaboradores (2005), onde é comentado que o dibrometo (**25**) é relativamente estável neste solvente, em oposição aos solventes tradicionais (piridina, DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ , entre outros). Já o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi utilizado como um co-solvente para reduzir a resinificação produzida na reação (ROMANOV *et al.*, 2005). O uso do THF como solvente na síntese do enediino **27a** não foi bem sucedido, ocorrendo a formação de uma mistura reacional bastante complexa, que não permitiu isolamento. Já a reação realizada em acetonitrila (MeCN) forneceu o enediino **27a** em 20 minutos de reação, mas com rendimento de 36% após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.

Tabela 3: Derivados acetilênicos da 1,4-naftoquinona (**27a-j**)

Composto	Rend. (%) <sup>*</sup>	Tempo (h) / temperatura (°C)	P. f. (°C)
 <b>27a</b>	45	2 / t.a	151 – 152 (decomp) (Lit. >150) <sup>1</sup>
 <b>27b</b>	46	1 / t.a	162 – 163 (decomp)
 <b>27c</b>	42	4 / 40	138 – 139 (decomp) (Lit. 140-141) <sup>1</sup>
 <b>27d</b>	30	2,5 / 40	109 – 110
 <b>27e</b>	15	1 / t.a	135 – 136
 <b>27f</b>	25	12 / t.a	130 - 131
 <b>27g</b>	55	1 / t.a	68 – 69

	38	1 / t.a	92 – 93
<b>27h</b>			
	38	1 / t.a	54 - 55
<b>27i</b>			
	30	2 / t.a	52 - 53
<b>27j</b>			

\* Após isolamento em coluna cromatográfica

<sup>1</sup> Romanov *et al.*, 2005.

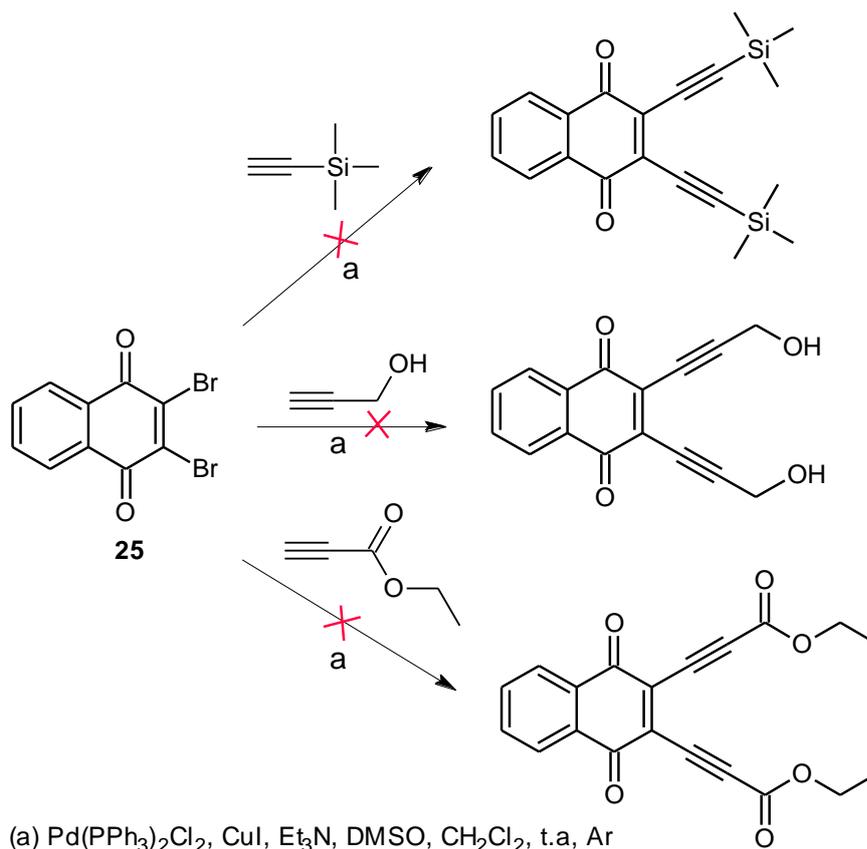
Os baixos rendimentos nos produtos de acoplamento Sonogashira (**27a** – **27j**) estão relacionados com diversos fatores, tais como baixa reatividade da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) nas reações de acoplamento. Os brometos vinílicos são menos reativos do que os análogos iodetos e triflatos nas reações de acoplamento tipo Sonogashira (CHINCHILLA; NÁJERA, 2007). Outro problema está na formação de produto de homoacoplamento do alquino terminal na reação, devido às condições reacionais e a exposição a agentes oxidantes (CHICHILLA; NÁJERA, 2007).

Métodos para introdução de substituintes acetilenos no anel quinona são insuficientemente desenvolvidos. Apenas um procedimento para o acoplamento cruzado catalisado por paládio da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) com acetiletos de cobre é descrito na literatura. Nesta versão da reação, como regra geral, o produto de acoplamento é obtido em baixos rendimentos e não pode ser aplicado para todos os acetilenos terminais (KOLODINA; LEBEDEVA; SHVARTSBERG, 2007).

Diversos alquinos terminais com diferentes substituintes podem ser submetidos ao acoplamento de Sonogashira, mas alguns alquinos específicos apresentam uma baixa reatividade ou até mesmo não reagem. A reação com o 4-metoxifenilacetileno forneceu o composto **27b** com rendimento de 46%, após

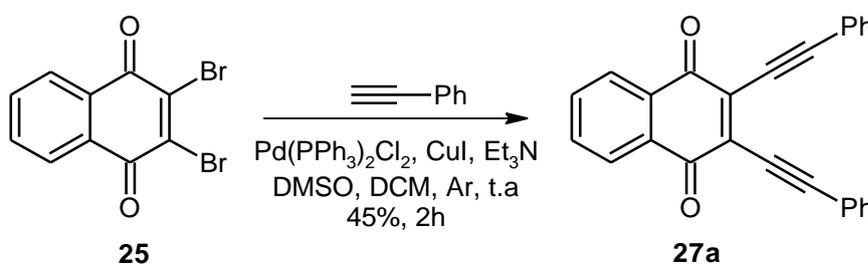
isolamento em coluna cromatográfica de sílica gel. Podemos observar que o substituinte metóxi, doador de elétrons por ressonância, presente no anel benzeno aumentou a reatividade do alquino na reação de acoplamento, já que a reação ocorreu em menor tempo do que com o alquino fenilacetileno, sem substituinte no anel benzeno. No entanto, os rendimentos não foram consideravelmente diferentes. O acoplamento com alquinos contendo a função álcool resultaram nos produtos **27c**, **27d**, **27e** e **27f** com rendimentos de 42, 30, 15 e 25%, respectivamente. Observou-se que o grupo hidroxila influencia no rendimento do acoplamento do alquino com o dibrometo (**25**), de forma que quanto menos impedida a hidroxila, menor é o rendimento da reação. O acoplamento do dibrometo (**25**) com diferentes alquinos alquílicos (1-hexino, 1-pentino, 1-octino e 1-decino) resultaram nos produtos **27g**, **27h**, **27i** e **27j** com rendimentos 55, 38, 38 e 30%, respectivamente. A reação de acoplamento com 1-hexino forneceu o melhor rendimento.

Utilizando as mesmas condições reacionais anteriores, o acoplamento entre a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**25**) e alguns alquinos terminais não foram bem sucedidos (Esquema 16). A reação com o alquino prop-2-in-1-ol (álcool propargílico) resultou em uma mistura complexa de produtos que não foi possível isolamento. A reação com o propiolato de etila também não resultou no produto de acoplamento desejado, provavelmente devido ao alquino está conjugado com o grupo carbonila (grupo retirador de elétrons), baixando assim a reatividade do alquino para reação de acoplamento Sonogashira (SAKAMOTO *et al*, 1992). Outro alquino que não acoplou com o dibrometo (**25**) foi o trimetilsililacetileno, onde o fracasso desta reação já foi relatado (SEMMEHLACK; NEU; FOUBELO, 1994).



Esquema 16: Reações de acoplamento sem sucesso

### 3.2.1 Síntese do 2,3-di(feniletinil)-1,4-naftoquinona (**27a**)

Esquema 17: Síntese do 2,3-di(feniletinil)-1,4-naftoquinona (**27a**)

Nas condições mencionadas anteriormente, o produto **27a** foi sintetizado e submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (30:70) como eluente, onde foi obtido um sólido vermelho com ponto de fusão com decomposição entre 151-152 °C e rendimento de 45%.

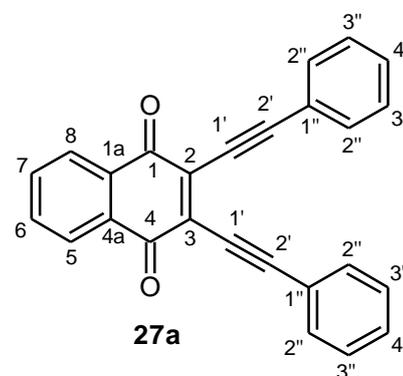
O espectro de infravermelho (p. 73) apresentou uma absorção característica de deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$  em  $2198\text{ cm}^{-1}$ , onde a intensidade da banda se mostrou mais forte do que o esperado devido à conjugação com um grupo carbonila.

Devido aos substituintes fenila presentes na estrutura do composto, podemos visualizar no espectro algumas bandas de absorções de média intensidade em 936, 748, 712 e 682  $\text{cm}^{-1}$  referentes à deformação angular fora do plano para as ligações C-H de anéis aromáticos. Ainda foi possível observar uma absorção de intensidade forte em 1667  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a uma deformação axial da ligação C=O da dicetona conjugada.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, p. 74 e 75) apresentou sinais na região de hidrogênios aromáticos que está em conformidade com a estrutura do composto **27a**. Foram observados dois dupletos de dupletos em  $\delta$  8,16 (dd, 2H,  $J = 5,7$  e 3,3 Hz) e  $\delta$  7,77 (dd, 2H,  $J = 5,7$  e 3,3 Hz) relativos aos carbonos em posição *orto* (H-5, 8) e *meta* (H-6, 7) aos grupos carbonila do anel quinônico, respectivamente (Tabela 4). Referentes aos hidrogênios da fenila foram observados dois multipletos em  $\delta$  7,68 (m, 4H) e  $\delta$  7,42 (m, 6H) atribuídos respectivamente aos hidrogênios *orto* (H-2'') e hidrogênios *meta* e *para* (H-3'' e H-4''). O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, p. 76) mostrou 11 sinais, evidenciando que o composto é simétrico, onde foram observados sinais em  $\delta$  84,9 e 109,4 atribuídos respectivamente aos carbonos C-1' e C-2' dos grupos acetilênicos, e um sinal em  $\delta$  180,7 atribuído ao carbono C-1, 4, que é característico de carbonilas de cetonas conjugadas. Outros sinais são mostrados na Tabela 4, evidenciando o acoplamento do fenilacetileno à quinona.

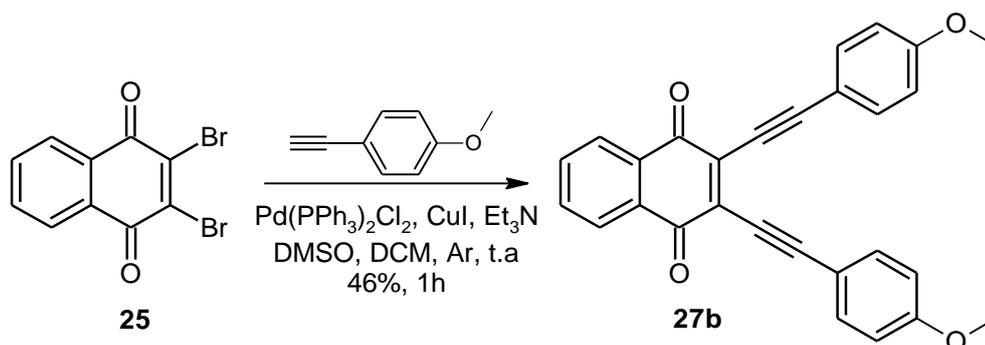
Tabela 4: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27a** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = \text{ppm}$ )

	RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)
1,4	180,7	-
2,3	134,1	-
1a,4a	131,9	-
5,8	126,9	8,16 (dd, 2H, $J=5,7$ e 3,3 Hz)
6,7	133,8	7,77 (dd, 2H, $J=5,7$ e 3,3 Hz)
1'	84,9	-
2'	109,4	-
1''	122,1	-
2''	132,4	7,68 (m, 4H)
3''	128,6	7,42 (m, 6H)
4''	130,1	



O espectro de massas de alta resolução (p. 73) apresentou um íon com valor  $m/z$  359,1111 que corresponde à molécula do composto **27a** protonada (massa calculada: 359,1072),  $[M+H]^+$ , onde este íon protonado foi gerado durante o processo de ionização pela técnica de electrospray.

### 3.2.2 Síntese do 2,3-di(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona (**27b**)



Esquema 18: Síntese do 2,3-di(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona (**27b**)

O composto **27b** foi sintetizado a partir do alquino terminal 4-metoxifenilacetileno com o substrato dibromado (**25**), utilizando o mesmo procedimento reacional do composto **27a**. A reação de acoplamento foi finalizada em 1 hora, após inspeção por CCDA, evidenciando o completo consumo do material de partida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se um sólido de coloração vinho intenso com 46% de rendimento e ponto de fusão com decomposição na faixa de 162-163 °C.

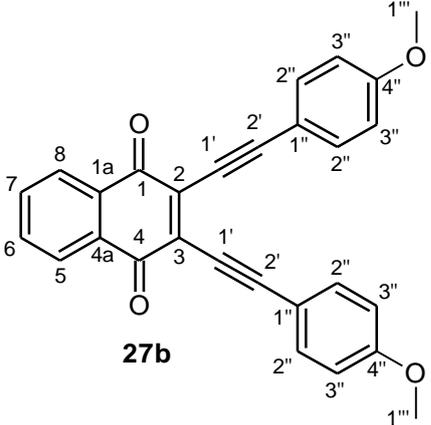
No espectro de infravermelho (p. 77) podemos visualizar algumas bandas de absorções características esperadas para o composto **27b**: uma absorção em 2175  $\text{cm}^{-1}$  que é característica de deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$ ; uma banda de intensidade forte em 1664  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à deformação axial da ligação  $\text{C}=\text{O}$  da dicetona conjugada. Essas absorções, evidenciam o acoplamento do alquino terminal ao composto dibromado (**25**).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, p. 78 e 79) apresentou sinais que estão de acordo com a estrutura do composto **27b**. Foi visualizado um simpleto com integração para seis hidrogênios em  $\delta$  3,86 (s, 6H), que é referente aos hidrogênios dos dois grupos metoxila ( $\text{H}-1''$ ). Na região de hidrogênios aromáticos foram observados quatro sinais que são atribuídos aos hidrogênios do anel quinônico e

aos hidrogênios das fenilas. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, p. 80) mostrou-se bastante coerente com a estrutura do composto **27b**, onde alguns sinais característicos podem ser observados na Tabela 5.

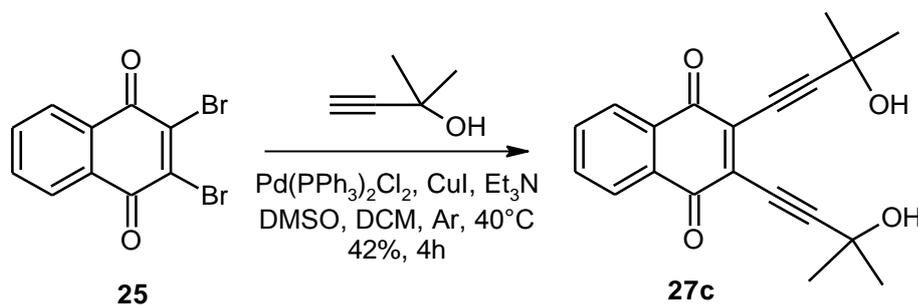
Tabela 5: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27b** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  = ppm)

	RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)
1,4	180,9	-
2,3	133,12	-
1a,4a	132,9	-
5,8	126,9	8,15 (dd, 2H, $J=5,7$ e $3,3$ Hz)
6,7	133,9	7,76 (dd, 2H, $J=5,7$ e $3,3$ Hz)
1'	85,4	-
2'	109,9	-
1''	114,3	-
2''	134,1	7,63 (m, 4H)
3''	114,3	6,92 (m, 4H)
4''	161,1	-
1'''	55,4	3,86 (s, 6H)



O espectro de massas de alta resolução (p. 77) apresentou um íon com valor  $m/z$  419,1261 que corresponde à molécula do composto **27b** protonada (massa calculada: 419,1278),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3.2.3 Síntese do 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27c**)



Esquema 19: Síntese do 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27c**)

O produto **27c** foi obtido através do acoplamento entre o alquino 2-metil-3-butin-2-ol e o composto **25** nas mesmas condições para obtenção do **27a** com a temperatura em  $40^\circ\text{C}$ . Após o término da reação, que ocorreu em 4 horas, o produto foi isolado em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila e

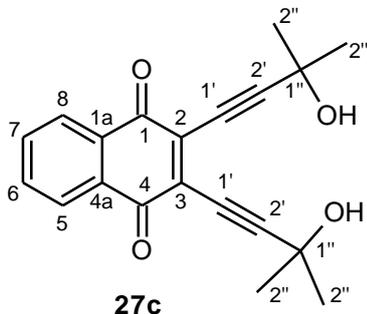
hexano (30:70) na fase móvel, obtendo-se um sólido de coloração amarelo com ponto de fusão com decomposição na faixa de 138-139°C e em 42% de rendimento.

A análise do espectro no infravermelho (p. 81) mostrou uma banda de absorção em 2202  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a uma deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$ , uma absorção em 3323  $\text{cm}^{-1}$  que foi atribuída a uma deformação axial da ligação O-H em ponte de hidrogênio intermolecular, uma vez que a banda foi deslocada para uma menor frequência. As absorções em 2978 e 2931  $\text{cm}^{-1}$  são referentes às deformações axiais das ligações C-H dos grupos metila. Foi observada uma banda de intensidade forte característica da carbonila da quinona em 1671  $\text{cm}^{-1}$ . Ainda no espectro de infravermelho, podemos observar um par de absorções características de deformações axiais de ligações C=C em aromáticos em 1591 e 1540  $\text{cm}^{-1}$ , além de uma absorção característica em 713  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a uma deformação angular fora do plano para a ligação C-H de anel benzênico *orto* substituído.

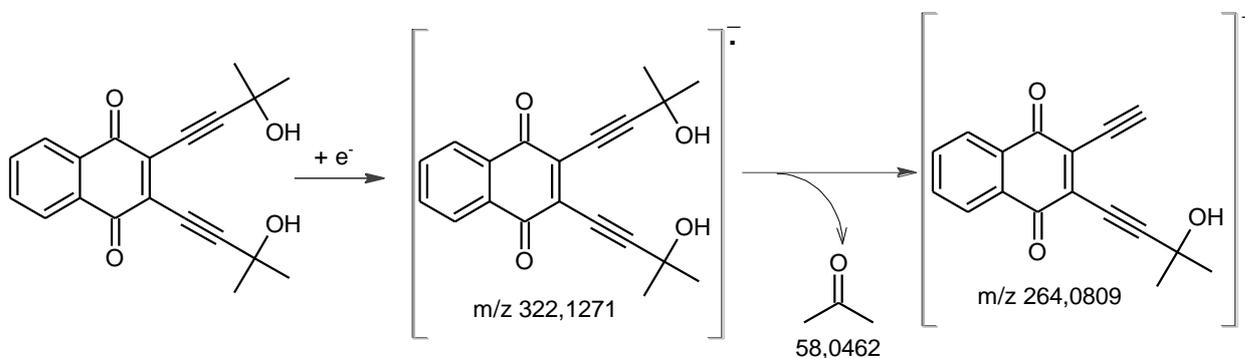
O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, p. 82) apresentou sinais característicos para o produto esperado, como um simpleto com integração para doze hidrogênios em  $\delta$  1,67 que é referente aos hidrogênios dos grupos metila, um simpleto alargado em sua base em  $\delta$  3,74 característico de hidrogênios de grupo –OH. Na região de hidrogênios aromáticos foi observado um pico em  $\delta$  8,06, com aparência de um tripleto, que corresponde aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *orto* aos grupos carbonila do anel quinona (H-5,8), e um duplete em  $\delta$  7,73 atribuído aos hidrogênios em posição *meta* as carbonilas da quinona (H-6, 7). Foi observado que os hidrogênios aromáticos do composto **27b** analisado em um aparelho de 400 MHz, mostrou um padrão diferente dos hidrogênios aromáticos do composto **27a** analisado em espectrômetro de 300 MHz. Na análise do espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, p. 83 e 84) foi observado um sinal em  $\delta$  65,9, característico de carbono ligado a um átomo de oxigênio, um sinal em  $\delta$  30,9 que é referente aos carbonos dos grupos metila. Os sinais em  $\delta$  76,9 e 113,9 correspondem aos carbonos acetilênicos C-1' e C-2', respectivamente. Ainda foi possível observar um sinal em  $\delta$  180,6 característico de carbonilas de cetonas conjugadas (C-1, 4). Outros sinais são mostrados na Tabela 6, que confirmam mais uma vez o acoplamento do alquino na 1,4-naftoquinona.

Tabela 6: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27c** (CDCl<sub>3</sub>, δ = ppm)

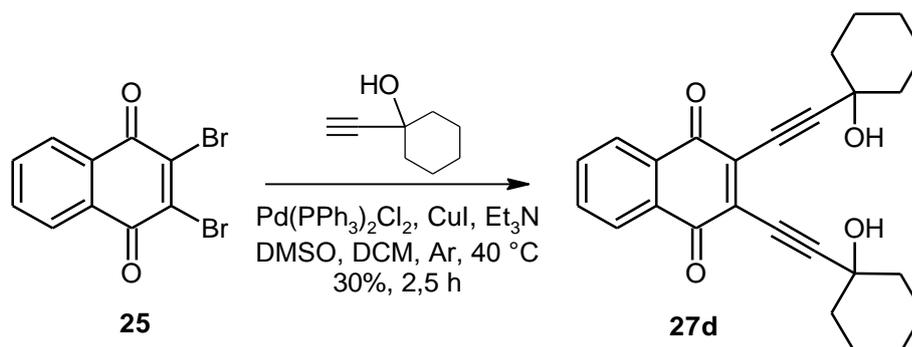
	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz)
1,4	180,6	-
2,3	134,4	-
1a,4a	131,6	-
5,8	126,9	8,06 (2H)
6,7	134,2	7,73 (2H)
1'	76,9	-
2'	113,9	-
1''	65,9	-
2''	30,9	1,67 (s, 12H)
OH	-	3,74 (s, 2H)



O espectro de massas de alta resolução (p. 81) apresentou um íon com o valor  $m/z$  322,1271 que corresponde ao valor calculado (322,1271) da massa do íon molecular para o composto **27c**. Foi observado também um íon de  $m/z$  264,0809 que foi atribuído a um fragmento originado pela perda de um fragmento com massa de 58,0462, possivelmente uma propanona (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O) (Esquema 20).

Esquema 20: Possíveis fragmentos do composto **27c**

### 3.2.4 Síntese do 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etininil]-1,4-naftoquinona (27d)



Esquema 21: Síntese do 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etininil]-1,4-naftoquinona (27d)

O produto **27d** foi obtido nas mesmas condições reacionais para obtenção do **27a**, utilizando o alquino 1-etinil-1-cicloexanol. A reação se processou em 2,5 horas em temperatura de 40 °C. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e hexano (25:75), onde foi isolado um sólido amarelo com ponto de fusão entre 109-110 °C e rendimento de 30%.

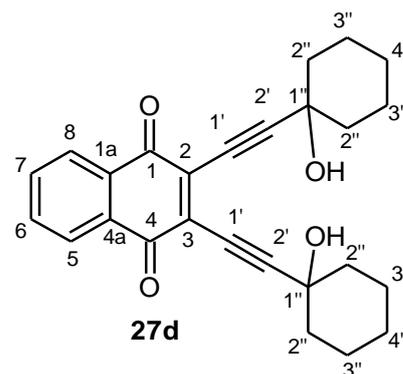
O espectro de infravermelho (p. 85) mostrou uma banda de absorção em 2208 cm<sup>-1</sup> que é característica de deformação axial da ligação C≡C, uma absorção em 3327 cm<sup>-1</sup> referente à deformação axial da ligação OH em ligação de hidrogênio intermolecular e absorções em 2934 e 2856 cm<sup>-1</sup> atribuídas às deformações axiais das ligações C-H dos grupos metilênicos. Ainda foi observado uma absorção forte em 1666 cm<sup>-1</sup> característica de deformação axial da ligação C=O de cetonas conjugadas, um par absorções em 1594 e 1550 cm<sup>-1</sup> atribuídos as deformações axiais de ligações C=C em aromáticos, além de um estiramento característico em 712 cm<sup>-1</sup> que se refere à deformação angular fora do plano para ligação C-H de anel benzênico *orto* substituído.

Na análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, p. 86 e 87) pôde-se observar um simpleto em δ 2,07 com integração para quatro hidrogênios, que corresponde aos hidrogênios equatoriais dos grupos metilênicos (H-2'') mais próximos do grupo hidroxila. Estes hidrogênios são mais desblindados do que os hidrogênios axiais devido ao pequeno efeito anisotrópico dos elétrons δ de ligação C-C do cicloexano. Foi observado um multipeto em δ 1,71 com integração para dezesseis hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios axiais do C-2'' e os hidrogênios

axiais e equatoriais dos outros grupos metilênicos do cicloexano que ficaram sobrepostos no espectro. Ainda no espectro de RMN<sup>1</sup>H foi observado um duplete em  $\delta$  8,07 e um duplete em  $\delta$  7,73 que correspondem aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *orto* e *meta*, respectivamente, aos grupos carbonilas da quinona. No espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, p. 88 e 89) observaram-se os sinais esperados para o composto sintetizado, um sinal em  $\delta$  69,5 característico de carbono ligado a um átomo de oxigênio, sinais em  $\delta$  25,2 e 23,2 referentes aos carbonos metilênicos. Os picos em  $\delta$  79,1 e 113,6 correspondem aos carbonos acetilênicos C-1' e C-2', respectivamente. Outros sinais característicos do composto **27d** são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27d** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = ppm)

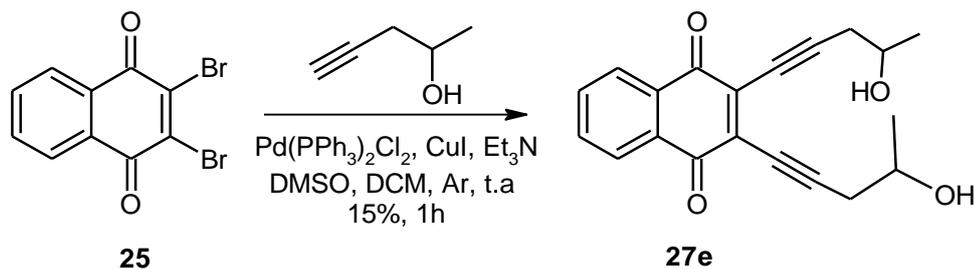
	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz)	
1,4	180,7	-	
2,3	133,9	-	
1a,4a	131,8	-	
5,8	126,8	8,07 (d, 2H, J=3,2 Hz)	
6,7	134,1	7,73 (d, 2H, J=3,6 Hz)	
1'	79,1	-	
2'	113,6	-	
1''	69,5	-	
2''	39,5	H <sub>eq</sub>	2,07 (s, 4H)
		H <sub>ax</sub>	*
3''	23,2	*	
4''	25,2	*	



\*1,71 (m, 16H)

O espectro de massas de alta resolução (p. 85) apresentou um valor *m/z* 425,1705 que corresponde a massa calculada (425,1729) da molécula do composto **27d** associada com o sódio, [M+Na]<sup>+</sup>, o sódio provém do trifluoroacetato de sódio que é utilizado na calibração periódica do equipamento.

### 3.2.5 Síntese do 2,3-di(4-hidroxi-pent-1-ino-1-il)-1,4-naftoquinona (**27e**)



Esquema 22: Síntese do 2,3-di(4-hidroxi-pent-1-ino-1-il)-1,4-naftoquinona (**27e**)

O produto **27e** foi obtido através do acoplamento do alquino 4-pent-2-ol com composto **25** nas mesmas condições utilizadas anteriormente. O isolamento se deu em coluna de sílica gel utilizando AcOEt/hexano (50:50) como eluente, obtendo um sólido amarelo em rendimento de 15% e ponto de fusão na faixa de 135-136 °C.

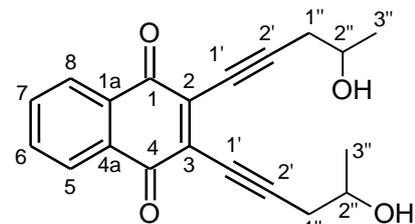
O espectro de infravermelho (p. 90) mostrou um estiramento em  $2214\text{ cm}^{-1}$  característico de deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$ , uma banda de absorção em  $3420\text{ cm}^{-1}$  que diz respeito à deformação axial da ligação  $\text{O-H}$  em ponte de hidrogênio intermolecular, e absorção em  $1116\text{ cm}^{-1}$  característica de deformação axial da ligação  $\text{C-O}$  de álcool secundário. Os estiramentos em 2966, 2925 e  $2854\text{ cm}^{-1}$  são devidos às deformações axiais das ligações  $\text{C-H}$  dos grupos metila e metileno. Ainda no espectro de infravermelho foi possível observar uma absorção característica de deformação axial da ligação  $\text{C=O}$  em  $1670\text{ cm}^{-1}$ , além de absorções em 1588 e  $1552\text{ cm}^{-1}$  atribuídas às deformações axiais das ligações  $\text{C=C}$  em aromáticos.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, p. 91) apresentou sinais na região de hidrogênios aromáticos, dois dupletos de duplete em  $\delta$  8,10 (dd,  $J = 5,7$  e  $3,3$  Hz) e  $\delta$  7,75 (dd,  $J = 5,7$  e  $3,3$  Hz) relativos aos carbonos em posição *orto* e *meta* aos grupos carbonila do anel quinônico, respectivamente. Os hidrogênios dos grupos metilênicos são diastereotópicos e apresentam deslocamentos químicos diferentes, mostrado na Tabela 8. Na análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, p. 92) foi observado um sinal em  $\delta$  65,9, característico de carbono ligado a oxigênio, um sinal em  $\delta$  31,0 que é referente aos carbonos metilênicos e um sinal em  $\delta$  22,4 atribuído aos carbonos dos grupos metila. Os sinais em  $\delta$  78,3 e 108,1 são

referentes aos carbonos acetilênicos C-1' e C-2', respectivamente. Outros sinais podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8 Deslocamentos atribuídos à estrutura **27e** (CDCl<sub>3</sub>, δ = ppm)

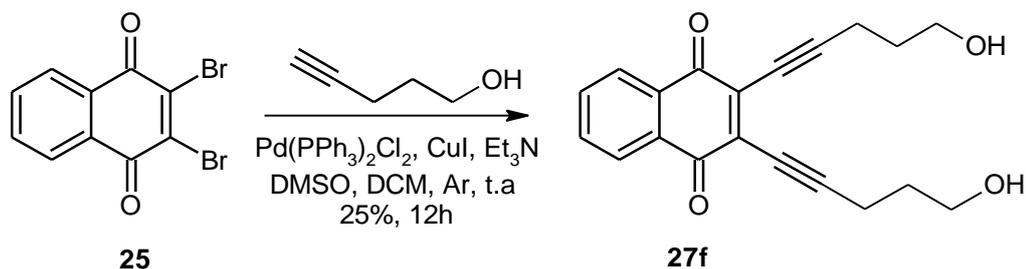
	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)
1,4	181,0	-
2,3	134,1	-
1a,4a	131,7	-
5,8	126,9	8,10 (dd, 2H, J=5,7 e 3,3 Hz)
6,7	134,2	7,75 (dd, 2H, J=5,7 e 3,3 Hz)
1'	108,1	-
2'	78,3	-
1''	31,0	2,84 (dd, 2H, J=17,4 e 4,5 Hz)
		2,72 (dd, 2H, J=17,4 e 4,5 Hz)
2''	65,9	4,13 (m, 2H)
3''	22,4	1,36 (d, 6H, J=6,3 Hz)



**27e**

O espectro de massas de alta resolução (p. 90) apresentou um íon com valor m/z 321,1037 que corresponde à massa calculada (321,1127) da molécula do composto **27e** desprotonada, [M-H]<sup>-</sup>.

### 3.2.6 Síntese do 2,3-di(5-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27f**)



Esquema 23: Síntese do 2,3-di(5-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27f**)

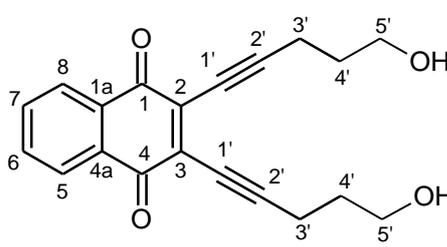
O acoplamento entre o alquino 4-pentin-1-ol e a naftoquinona dibromada (**25**) resultou no enediino **27f**. A reação ocorreu em 12 horas (overnight) em temperatura ambiente e nas mesmas condições reacionais anteriores. O produto foi purificado

em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo assim um sólido amarelo claro em 25% de rendimento e ponto de fusão entre 130 – 131 °C.

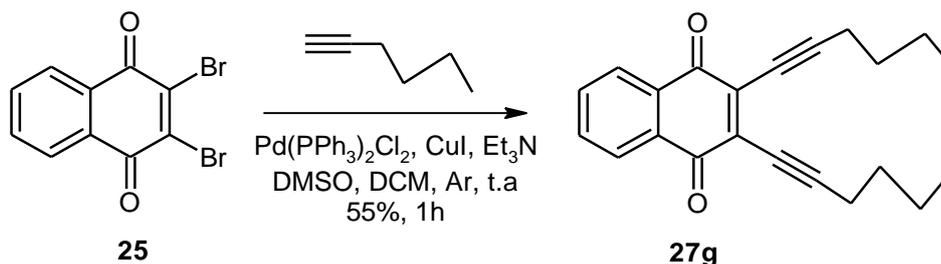
Através do espectro de infravermelho (p. 93), foi possível observar estiramentos condizentes com estrutura do composto **27f**; como um estiramento de intensidade média em 2213  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$ , um estiramento 1667  $\text{cm}^{-1}$  característico de ligação  $\text{C}=\text{O}$  de dicetonas conjugadas.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, p. 94 e 95) mostrou-se coerente com a estrutura do composto **27f**, apresentando um tripleto com integração para quatro hidrogênios em  $\delta$  2,65 (t, 4H,  $J = 7,0$  Hz), referente aos hidrogênios metilênicos H-3', um quinteto em  $\delta$  1,73 (4H,  $J = 6,6$  Hz) atribuído aos hidrogênios H-4'. Ainda foi observado um duplete de duplete em  $\delta$  3,57 (dd, 4H,  $J = 6,3$  e 5,1 Hz) que correspondem aos hidrogênios metilênicos H-5' acoplados com o hidrogênio do grupo OH e com os hidrogênios H-4'. O tripleto em  $\delta$  4,60 (t, 2H,  $J = 5,2$  Hz) é referente aos hidrogênios da hidroxila. Outros sinais (Tabela 9) mostraram-se semelhantes aos sinais dos compostos anteriores. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, p. 96) apresentou 10 sinais como esperados para a estrutura simétrica do composto **27f**.

Tabela 9: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27f** (DMSO- $d_6$ ,  $\delta = \text{ppm}$ )

	RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)	
1,4	180,6	-	 <p style="text-align: center;"><b>27f</b></p>
2,3	133,9	-	
1a,4a	131,5	-	
5,8	126,3	7,96 (dd, 2H, $J=6,0$ e 3,3 Hz)	
6,7	134,3	7,85 (dd, 2H, $J=6,0$ e 3,3 Hz)	
1'	76,3	-	
2'	110,6	-	
3'	16,3	2,65 (t, 4H, $J=7,0$ Hz)	
4'	31,1	1,73 (quint, 4H, $J=6,6$ Hz)	
5'	59,3	3,57 (dd, 4H, $J=6,3$ e $J=5,1$ Hz)	
OH	-	4,60 (t, 2H, $J=5,2$ Hz)	

### 3.2.7 Síntese do 2,3-di(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27g**)



Esquema 24: Síntese do 2,3-di(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27g**)

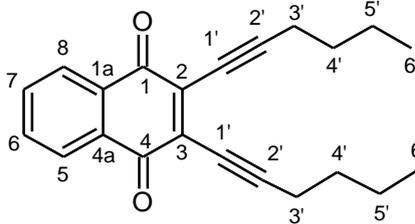
Utilizando as mesmas condições anteriores, o produto **27g** foi obtido em uma hora de reação e purificado em coluna de sílica gel utilizando DCM/Hexano (25:75) como eluente. Foi obtido um sólido amarelo com ponto de fusão entre 68-69°C e em rendimento de 55%.

A análise do espectro de infravermelho (p. 97) revelou uma banda característica de deformação axial da ligação  $\text{C}\equiv\text{C}$  em  $2212\text{ cm}^{-1}$  e absorções em  $2954$ ,  $2928$  e  $2867\text{ cm}^{-1}$  referentes às deformações axiais das ligações C-H de grupos metila e metileno da região alifática. Ainda foi observado uma banda de absorção de forte intensidade em  $1670\text{ cm}^{-1}$  característica de deformação axial da ligação  $\text{C}=\text{O}$  em cetonas conjugadas. Outras absorções características do composto **27g** podem ser analisadas no espectro.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, p. 98 e 99) mostrou-se coerente com a estrutura do composto **27g**, apresentando um tripleto em  $\delta$  2,62 (t,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ) com integração para quatro hidrogênios atribuídos aos hidrogênios metilênicos (H-3') próximos das ligações triplas. Ainda foi observado um multipletto em  $\delta$  1,60 com integração para oito hidrogênios característicos aos hidrogênios dos grupos metilênicos H-4' e H-5', e um tripleto em  $\delta$  0,96 (t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ) que é característico aos hidrogênios dos grupos metila. Além dos sinais referentes aos hidrogênios alifáticos, foi observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  os sinais atribuídos aos hidrogênios na região aromática (H-5, 8 e H-6, 7), ver Tabela 10. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, p. 100) confirma mais uma vez a estrutura **27g**, onde foram observados os 11 sinais que caracterizam o produto. A relação de cada deslocamento químico com os carbonos é mostrado na Tabela 10.

Tabela 10: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27g** (CDCl<sub>3</sub>, δ = ppm)

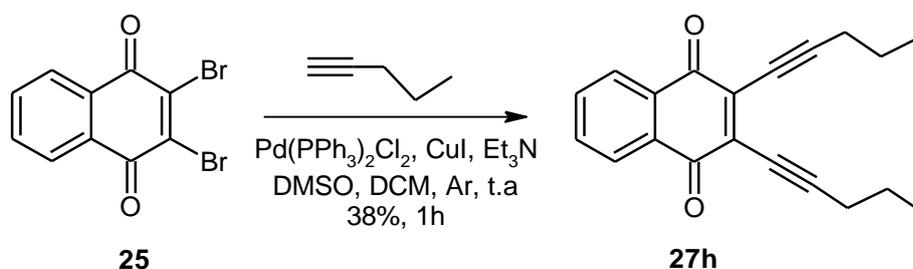
	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)
1,4	181,3	-
2,3	134,5	-
1a,4a	131,8	-
5,8	126,3	8,09 (dd, 2H, <i>J</i> =5,7 e 3,3Hz)
6,7	133,4	7,72 (dd, 2H, <i>J</i> =5,7 e 3,3 Hz)
1'	76,1	-
2'	111,5	-
3'	20,3	2,62 (t, 4H, <i>J</i> =7,0 Hz)
4'	30,3	1,60 (m, 8H)
5'	21,9	
6'	13,7	0,96 (t, 6H, <i>J</i> =7,2Hz)



**27g**

O espectro de massas de alta resolução (p. 97) apresentou um íon com valor *m/z* 319,1731 que corresponde à massa calculada (319,1698) da molécula do composto **27g** protonada, [M+H]<sup>+</sup>. Observou-se também um valor de *m/z* 277,1255 que foi atribuída a um fragmento formado pela perda de C<sub>3</sub>H<sub>6</sub> (42,0476) da cadeia alifática.

### 3.2.8 Síntese do 2,3-di(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27h**)

Esquema 25: Síntese do 2,3-di(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27h**)

O produto **27h** foi obtido em uma hora de reação e purificado em coluna de sílica gel utilizando com eluente uma mistura de DCM/hexano (40:60), onde foi isolado um sólido amarelo em 38% de rendimento e com ponto de fusão na faixa de 92-93 °C.

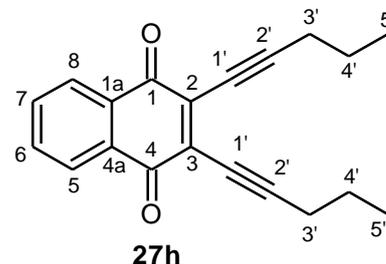
O espectro de infravermelho (p. 101) mostrou uma banda de absorção em 2212 cm<sup>-1</sup> que é característica de deformação axial da ligação C≡C e absorções em

2962, 2932 e 2870  $\text{cm}^{-1}$  referentes às deformações axiais das ligações C-H em grupos metila e metileno. O espectro se mostrou bastante semelhante aos anteriores, apresentando estiramentos característicos do anel 1,4-naftoquinona.

Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, p. 102 e 103), foi observado um tripleto em  $\delta$  2,59 (t,  $J = 7,2$  Hz) com integração para quatro hidrogênios atribuídos aos hidrogênios dos grupos metilênicos (H-3') próximos das ligações triplas, que são afetados pelo efeito anisotrópico gerado por circulação de elétrons  $\pi$  no acetileno. O espectro ainda apresentou um sexteto em  $\delta$  1,69 ( $J = 7,2$  Hz) com integração para quatro hidrogênios metilênicos (H-4') e um tripleto em  $\delta$  1,10 (t,  $J = 7,5$  Hz) com integração para seis hidrogênios atribuídos aos grupos metílicos (H-5'). Além dos sinais característicos dos substituintes nas posições 2 e 3 da 1,4-naftoquinona foram observados os picos referentes aos hidrogênios aromáticos, um duplete de duplete em  $\delta$  8,09 (dd,  $J = 5,7$  e 3,3 Hz) para os hidrogênios ligados aos carbonos *orto* aos grupos carbonila do anel quinona (H-5, 8) e um duplete de duplete em  $\delta$  7,72 (dd,  $J = 5,7$  e 3,3 Hz) para os hidrogênios ligados em posições *meta* aos grupos carbonila do anel quinona (H-6, 7). O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, p. 104 e 105) apresentou 10 sinais, que estão em conformidade com os sinais esperados para estrutura do composto **27h**. Foram observados sinais em  $\delta$  22,5, 21,8 e 13,5 característicos de carbonos alifáticos, e que foram atribuídos aos carbonos C-4', C-3' e C-5', respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos acetilênicos foram observados em  $\delta$  76,6 para C-1' e  $\delta$  111,4 para C-2'. Foi possível observar também sinal em  $\delta$  181,3 característico de carbonilas de cetonas conjugadas (C-1,4) e outros sinais referentes à naftoquinona, que são mostrados na Tabela 11.

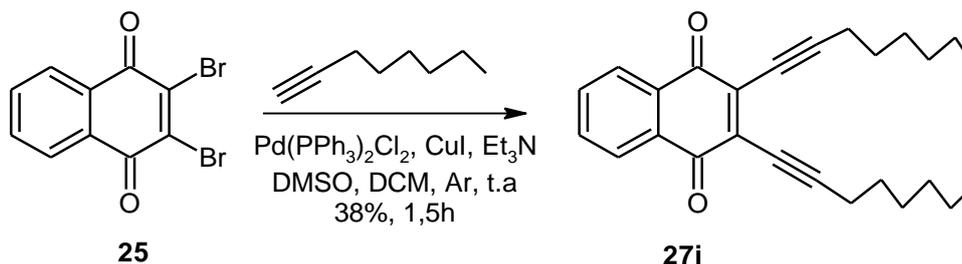
Tabela 11: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27h** (CDCl<sub>3</sub>, δ = ppm)

	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)
1,4	181,3	-
2,3	134,6	-
1a,4a	131,9	-
5,8	126,8	8,09 (dd, 2H, <i>J</i> =5,7 e 3,3 Hz)
6,7	133,9	7,72 (dd, 2H, <i>J</i> =5,7 e 3,3 Hz)
1'	76,6	-
2'	111,4	-
3'	21,6	2,59 (t, 4H, <i>J</i> =7,2 Hz)
4'	22,5	1,69 (sex, 4H, <i>J</i> =7,2 Hz)
5'	13,5	1,10 (t, 6H, <i>J</i> =7,5 Hz)



O espectro de massas de alta resolução (p. 101) apresentou um íon com valor de *m/z* 291,1419 que corresponde à massa calculada (291,1385) da molécula do composto **27h** protonada, [M+H]<sup>+</sup>.

### 3.2.9 Síntese do 2,3-di(oct-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27i**)

Esquema 26: Síntese do 2,3-di(oct-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27i**)

Nas mesmas condições das reações anteriores, o produto **27i** foi obtido através do acoplamento do 1-octino com o composto dibromado (**25**) em 1,5 horas de reação. O produto **27i** foi isolado em coluna de sílica gel utilizando uma mistura DCM/hexano (30:70) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 54-55 °C e rendimento de 38%.

Na análise do espectro de infravermelho (p. 106), foi possível observar uma banda de absorção em 2213 cm<sup>-1</sup> caracterizando a presença de ligação C≡C na estrutura do composto, além de absorções em 2924 e 2853 cm<sup>-1</sup> atribuídas às deformações axiais das ligações C-H dos grupos metila e metileno. Observou-se também uma absorção em 1673 cm<sup>-1</sup> que é referente à deformação axial da ligação

C=O do grupo carbonila da quinona, e outras absorções para o anel quinônico semelhantes aos compostos mostrados anteriormente.

Na análise do espectro de RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, p.107 e 108) foi possível observar sinais coerentes com a estrutura do produto **27i** (Tabela 12), como um tripleto em  $\delta$  2,60 (t,  $J = 7,0$  Hz) que corresponde aos hidrogênios do grupo metileno (H-3') desblindados pelo efeito anisotrópico do sistema  $\pi$  da ligação C $\equiv$ C, um quinteto em  $\delta$  1,68 ( $J = 7,2$  Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-4', um tripleto em 0,90 (t,  $J = 6,0$  Hz) que é característico de hidrogênios metílicos. Ainda na região alifática foi observado um pico em  $\delta$  1,50 que corresponde aos hidrogênios metilênicos H-7', e outro em  $\delta$  1,30 que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-5' e H-6' sobrepostos no espectro. Além dos sinais atribuídos aos hidrogênios na região alifática, foram observados picos em  $\delta$  7,72 e  $\delta$  8,09 característico dos hidrogênios aromáticos do anel da 1,4-naftoquinona. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, p. 109 e 110) apresentou 13 sinais condizentes com a estrutura simétrica do composto. Foram observados os sinais característicos dos carbonos alifáticos na molécula, mostrado na Tabela 12, e os sinais em  $\delta$  76,2 e 111,6 que correspondem aos carbonos acetilênicos C-1' e C-2', respectivamente. Ainda foi observado um sinal em  $\delta$  181,3 característico de carbonilas de cetonas conjugadas (C-1,4), além de outros picos (Tabela 12) que confirmam o acoplamento entre o alquino e a quinona.

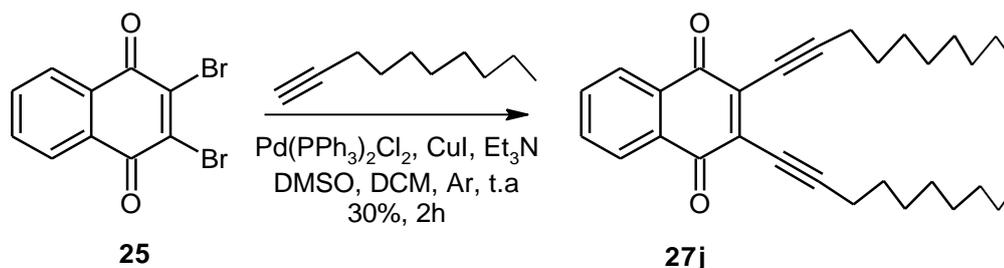
Tabela 12: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27i** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = ppm)

	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz)
1,4	181,3	-
2,3	134,6	-
1a,4a	131,9	-
5,8	126,8	8,09 (2H)
6,7	133,9	7,72 (2H)
1'	76,2	-
2'	111,6	-
3'	20,6	2,60 (t, 4H, $J=7,0$ Hz)
4'	28,6	1,68 (quint, 4H, $J=7,2$ Hz)
5'	28,3	1,33 (8H)
6'	31,3	
7'	22,5	1,50 (4H)
8'	14,0	0,90 (t, 6H, $J=6,0$ Hz)

**27i**

O espectro de massas de alta resolução (p. 106) apresentou um íon com valor de  $m/z$  375,2362, que corresponde à massa calculada (375,2325) da molécula do composto **27i** protonada,  $[M+H]^+$ . Ainda foi observado um íon com valor  $m/z$  397,1500, que é referente a molécula complexada com  $Na^+$ .

### 3.2.10 Síntese do 2,3-di(dec-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27j**)



Esquema 27: Síntese do 2,3-di(dec-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (**27j**)

O composto **27j** foi sintetizado através do acoplamento tipo Sonogashira entre o alquino terminal 1-decino e a quinona dibromada (**25**). A reação levou 2 horas para o consumo do material de partida na mistura reacional. O produto foi isolado por coluna cromatográfica de sílica gel, onde foi obtido um sólido vermelho apresentando ponto de fusão entre 52 – 53 °C e rendimento de 30%.

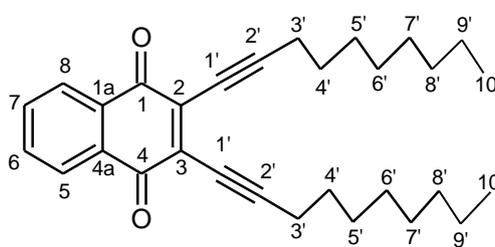
O espectro de infravermelho (p. 111) mostrou-se bastante semelhante ao do composto **27i** descrito anteriormente, sendo possível observar uma banda de absorção em  $2213\text{ cm}^{-1}$  atribuída à deformação axial da ligação  $C\equiv C$ . As absorções em  $2954$ ,  $2917$  e  $2848\text{ cm}^{-1}$  são referentes às deformações axiais das ligações C-H dos grupos metila e metileno. A absorção em  $1670\text{ cm}^{-1}$  é característica da ligação  $C=O$  da naftoquinona.

O espectro de RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, p. 112 e 113) apresentou sinais que estão de acordo com a estrutura do composto **27j**. Foi possível observar um tripleto com integração para quatro hidrogênios em  $\delta$  2,59 (t, 4H,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ), que corresponde aos hidrogênios dos grupos metilenos (H-3') desblindados pelo efeito anisotrópico dos elétrons  $\pi$  da ligação  $C\equiv C$ , um multiplete em  $\delta$  1,66 (m, 4H) atribuído aos hidrogênios H-4', e um multiplete em  $\delta$  1,49 (m, 4H) referente aos hidrogênios H-9'. Ainda foi possível observar na região dos hidrogênios alifáticos, um multiplete em  $\delta$  1,29 (m, 16H) com integração para dezesseis hidrogênios, que

corresponde aos hidrogênios H-5', H-6', H-7' e H-8' sobrepostos no espectro. O tripleto em  $\delta$  0,87 (t, 6H,  $J = 6,7$  Hz) é referente aos hidrogênios metílicos. Os sinais na região aromática mostraram-se bastante semelhantes aos compostos anteriores. O espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, p. 114) apresentou 15 sinais que também estão de acordo com a estrutura simétrica do composto **27j** (Tabela 13).

Tabela 13: Deslocamentos atribuídos à estrutura **27j** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = ppm)

	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz)	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz)
1,4	181,3	-
2,3	134,5	-
1a,4a	131,8	-
5,8	126,8	8,09 (dd, 2H, $J=5,7$ e 3,3 Hz)
6,7	133,9	7,72 (dd, 2H, $J=5,7$ e 3,3 Hz)
1'	76,1	-
2'	111,6	-
3'	20,6	2,59 (t, 4H, $J=7,0$ Hz)
4'	29,1	1,66 (m, 4H)
5'	28,4	1,29 (m, 16H)
6'	28,9	
7'	29,2	
8'	31,8	
9'	22,6	1,49 (m, 4H)
10'	14,0	0,87 (t, 6H, $J=6,7$ Hz)



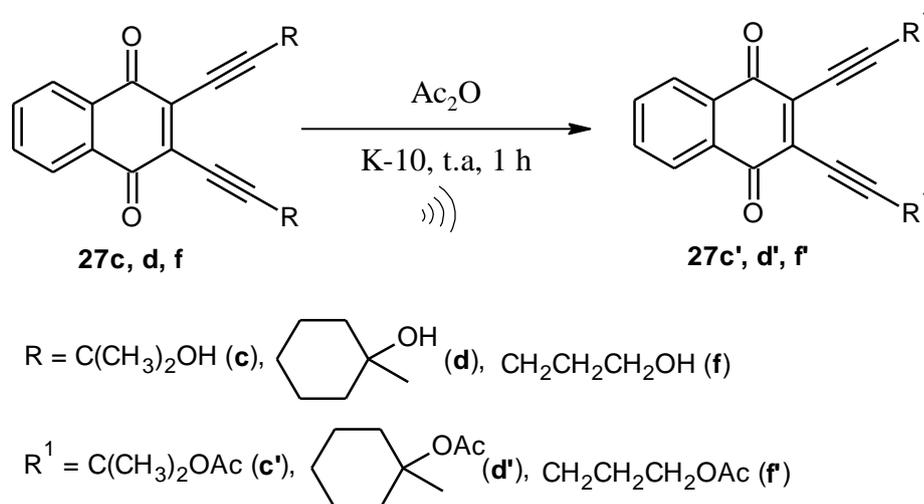
**27j**

O espectro de massas de alta resolução (p. 111) apresentou um íon com valor de  $m/z$  431,2909 que corresponde à massa calculada (431,2951) da molécula do composto **27j** protonada,  $[M+H]^+$ .

### 3.3 Acetilação dos derivados enediinos (**27c**, **27d** e **27f**)

Os compostos enediinos **27c**, **27d** e **27f** que possuem grupos hidroxilas presentes em suas estruturas, foram submetidos à reação de acetilação, utilizando anidrido acético e argila montmorillonita K-10 em ultrassom. Através deste procedimento reacional (Esquema 28), foi possível obter três novos derivados enediinos (**27c'**, **27d'** e **27f'**) com rendimentos que variaram de 56 – 71% (Tabela

14) (SILVA; XAVIER; OLIVEIRA, 2009). A acetilação do composto **27f** foi a que obteve maior rendimento, devido aos grupos hidroxilas estarem menos impedidos estericamente na reação.



Esquema 28: Acetilação dos derivados enediinos (**27c**, **27d** e **27f**)

Tabela 14: Derivados enediinos acetilados

Composto	Rend. (%) <sup>*</sup>	Tempo (h) / temperatura (°C)	P. f. (°C)
<b>27c'</b>	56	1 / t.a	123 - 124
<b>27d'</b>	65	1 / t.a	120 - 121
<b>27f'</b>	71	1 / t.a	91 - 92

\* Após isolamento em coluna cromatográfica de sílica gel

Na análise do espectro de infravermelho do composto **27c'** (p. 115), foi possível observar a ausência da deformação axial característica da ligação O-H presente no espectro do composto **27c** (p. 81) antes da reação; uma absorção forte em  $1739 \text{ cm}^{-1}$  característica de deformação axial da ligação C=O de éster alifático normal. A banda de absorção da carbonila da quinona apareceu em  $1673 \text{ cm}^{-1}$ . Estes fatos evidenciam o sucesso da acetilação do enediino **27c**.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, p.116) apresentou 4 sinais condizentes com a estrutura do composto **27c'**, inclusive um sinal em  $\delta$  2,06 (s, 6H) referente aos hidrogênios dos grupos metilas em posição  $\alpha$  as carbonilas dos ésteres, que são desblindados pelo campo anisotrópico do grupo carbonila. O

espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, p.117) apresentou os 11 sinais esperados para o enediino simétrico (**27c'**).

O derivado enediino acetilado **27d'** apresentou infravermelho (p. 118), RMN<sup>1</sup>H (p. 119), RMN<sup>13</sup>C (p. 120) condizentes com sua estrutura. Os dados espectroscópicos também confirmam a estrutura do enediino acetilado **27f'** (p. 121, 122 e 123).

### 3.4 Avaliação do potencial citotóxico em células tumorais

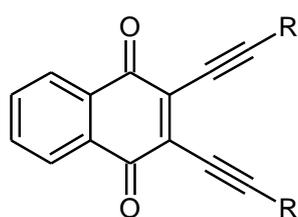
Os derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinonas (**27a-d, f-j, c', d', f'**) tiveram suas citotoxicidades testadas frente às linhagens OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário – humano), PC-3M (carcinoma de próstata metastático – humano) e NCI-H358M (carcinoma bronquioalveolar de pulmão – humano) através do método do MTT (MOSMANN, 1983).

Inicialmente, foi realizado um *screening* onde as amostras foram testadas em concentração única (25 µg/mL) em duplicata. Para concentrações únicas, os experimentos foram analisados segundo suas médias de inibição. Posteriormente, as amostras que apresentaram valores de inibição  $\geq 75\%$  em pelo menos duas linhagens tumorais testadas foram selecionadas como sendo as mais ativas e o cálculo da CI<sub>50</sub> foi realizado através do ensaio do MTT após 72 horas de incubação nas concentrações 0,01-25 µg/mL.

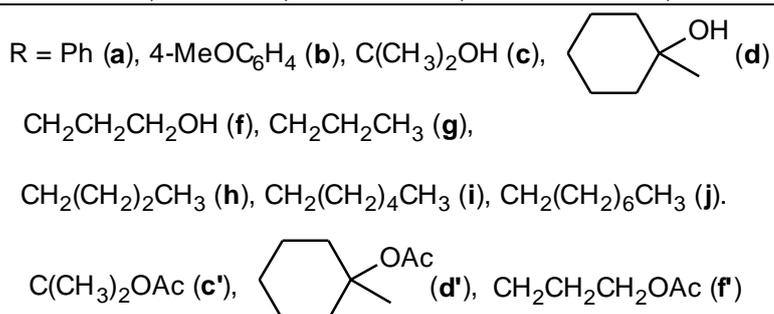
A atividade citotóxica das amostras está apresentada na Tabela 15, com seus respectivos percentuais de inibição do crescimento celular (GI%). Os valores de inibição  $\geq 75\%$  em pelo menos duas linhagens tumorais testadas são escolhidas para avaliações subsequentes, valor esse considerado como *cut-off* para o *screening* de novas substâncias com potencial antitumoral.

Tabela 15: Screening da atividade citotóxica dos enediinos em 3 linhagens de células tumorais humana. A tabela apresenta a inibição da proliferação (%) realizada em duplicata pelo método do MTT após 72 horas de incubação.

Amostra	OVCAR-8		PC-3M		NCI-H358M	
	GI% (média)	SD	GI% (média)	SD	GI% (média)	SD
<b>27a</b>	100,28	0,08	72,52	3,05	85,46	2,55
<b>27b</b>	99,28	0,39	71,12	4,86	77,77	3,97
<b>27c</b>	100,50	0,08	99,63	0,05	98,21	0,13
<b>27c'</b>	97,67	1,41	98,55	2,39	100,84	3,91
<b>27d</b>	104,70	0,00	110,69	1,19	112,75	0,07
<b>27d'</b>	98,61	0,39	90,71	3,26	103,24	1,19
<b>27f</b>	100,89	0,79	100,07	0,00	98,25	0,19
<b>27f'</b>	101,72	3,36	96,85	2,17	99,88	1,87
<b>27h</b>	102,35	1,53	93,89	4,41	84,02	2,98
<b>27g</b>	95,83	1,49	55,51	2,61	59,39	3,82
<b>27i</b>	93,76	3,03	52,17	3,76	98,80	3,06
<b>27j</b>	50,01	3,63	50,82	2,41	32,25	0,70



**27a-d, f-j, c', d', f'**



GI% (percentual de inibição do crescimento celular); SD (desvio padrão); OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário – humano); PC-3M (carcinoma de próstata metastático – humano); NCI-H358M (carcinoma bronquioalveolar de pulmão – humano).

Das doze amostras testadas, dez (**27a**, **27b**, **27c**, **27d**, **27f**, **27h**, **27i**, **27c'**, **27d'** e **27f'**) foram selecionadas como sendo as mais ativas como agentes citotóxicos por apresentarem percentual de inibição de crescimento celular superior a 75% em, no mínimo, duas linhagens tumorais testadas. A amostra **27g** apresentou especificidade para linhagem OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário – humano) com 95,83% de inibição, sendo também selecionada para determinação da CI<sub>50</sub>. Somente a amostra **27j** não apresentou potencial citotóxico  $\geq 75\%$  em nenhuma das três linhagens testadas. O cálculo da CI<sub>50</sub> foi mensurado através do ensaio do MTT após 72 horas de incubação nas concentrações 0,01 – 25  $\mu\text{g/mL}$ . Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Atividade citotóxica dos enediinos em 3 linhagens de células tumorais humanas. Os resultados são apresentados em valores  $CI_{50}$  com intervalo de confiança de 95% em  $\mu\text{g/mL}$ , obtido por progressão não-linear para todas as linhagens testadas.

Amostra	NCI-H358M	OVCAR-8	PC-3M
<b>27a</b>	2,320 (1,747 - 3,082) $R^2 = 0,66$	1,610 (1,484 - 1,779) $R^2 = 0,98$	<b>5,113</b> <b>(4,703 - 5,558)</b> <b><math>R^2 = 0,99</math></b>
<b>27b</b>	1,913 (1,537 - 2,382) $R^2 = 0,90$	1,632 (1,126 - 2,366) $R^2 = 0,89$	3,779 (2,355 - 6,066) $R^2 = 0,84$
<b>27c</b>	0,9613 (0,7856 - 2,743) $R^2 = 0,94$	0,7384 (0,6550 - 0,8323) $R^2 = 0,99$	1,382 (1,111 - 1,719) $R^2 = 0,95$
<b>27c'</b>	2,074 (1,973 - 2,180) $R^2 = 0,99$	2,358 (1,582 - 3,514) $R^2 = 0,88$	2,405 (1,640 - 3,525) $R^2 = 0,89$
<b>27d</b>	2,043 (1,673 - 2,496) $R^2 = 0,92$	2,408 (2,146 - 2,702) $R^2 = 0,96$	2,642 (2,306 - 3,028) $R^2 = 0,98$
<b>27d'</b>	1,334 (1,252 - 1,422) $R^2 = 0,99$	1,503 (1,014 - 2,227) $R^2 = 0,84$	2,561 (2,014 - 3,257) $R^2 = 0,95$
<b>27f</b>	2,009 (1,524 - 2,647) $R^2 = 0,85$	2,117 (1,924 - 2,329) $R^2 = 0,97$	2,882 (2,422 - 3,429) $R^2 = 0,89$
<b>27f'</b>	2,230 (2,077 - 2,394) $R^2 = 0,99$	3,008 (2,543 - 3,559) $R^2 = 0,87$	2,815 (2,177 - 3,640) $R^2 = 0,93$
<b>27g</b>	2,047 (1,397 - 3,001) $R^2 = 0,83$	3,090 (2,384 - 4,005) $R^2 = 0,98$	<b>6,444</b> <b>(4,933 - 8,417)</b> <b><math>R^2 = 0,88</math></b>
<b>27h</b>	2,332 (1,983 - 2,743) $R^2 = 0,91$	2,615 (2,305 - 2,966) $R^2 = 0,94$	2,664 (2,356 - 3,011) $R^2 = 0,98$
<b>27i</b>	1,494 (1,358 - 1,643) $R^2 = 0,98$	2,821 (1,992 - 3,996) $R^2 = 0,91$	<b>6,631</b> <b>(4,934 - 8,912)</b> <b><math>R^2 = 0,90</math></b>

OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário – humano); PC-3M (carcinoma de próstata metastático – humano); NCI-H358M (carcinoma bronquioalveolar de pulmão – humano).

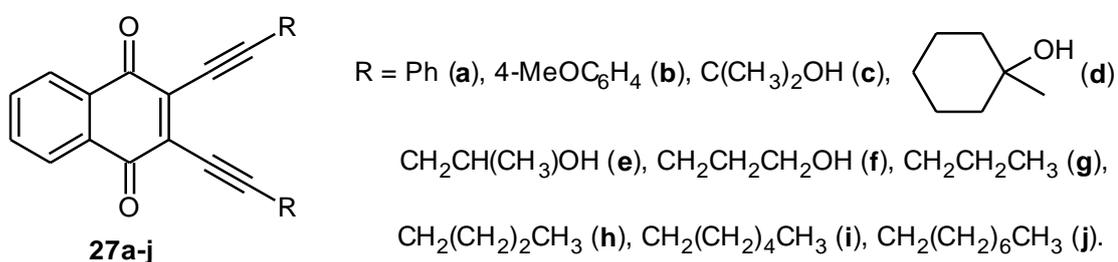
Das onze amostras selecionadas para determinação das  $CI_{50}$ , oito (**27b**, **27c**, **27d**, **27f**, **27h**, **27c'**, **27d'** e **27f'**) demonstraram concentração inibitória  $< 4,0 \mu\text{g/mL}$  para três linhagens testadas, o que as caracterizam potentes agentes citotóxicos. As amostras **27a**, **27g** e **27i** obtiveram  $CI_{50} > 4,0 \mu\text{g/mL}$  para PC-3M, demonstrando

fraca ação citotóxica para essa linhagem e ação inibitória mais seletiva para as linhagens OVCAR-8 e NCI-H358M.

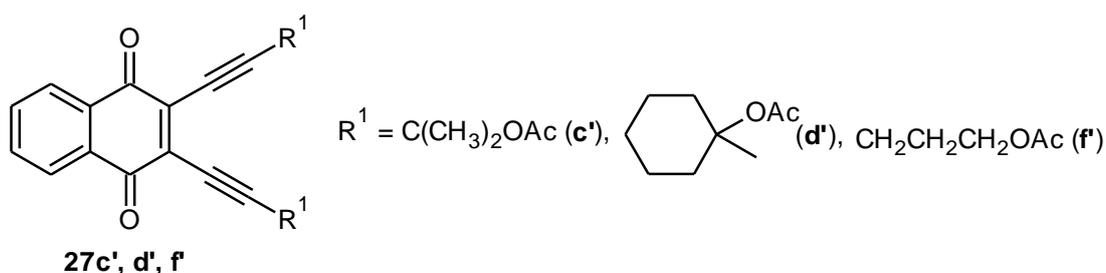
A amostra **27c** se destacou dentre as substâncias analisadas por apresentar menor  $CI_{50}$  para as três linhagens celulares testadas, resultado este significativo para dar continuidade nos estudos de citotoxicidade.

## 4 CONCLUSÃO

A partir das reações de acoplamento tipo Sonogashira foi possível obter uma série de dez derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinonas (**27a-j**), dos quais sete são inéditos na literatura até o momento (**27b**, **27e-j**). Os rendimentos variaram de 15 - 55%. Estes compostos são passíveis de uma cicloaromatização de Bergman térmica ou fotoquímica que geram espécies altamente reativas com potencial atividade antitumoral.



Através da reação de acetilação dos enediinos **27c**, **27d** e **27f** utilizando argila montmorillonita K-10 em ultrassom, foi possível obter três novos derivados enediinos (**27c'**, **27d'** e **27f'**) com rendimentos que variaram entre 56 - 71%.



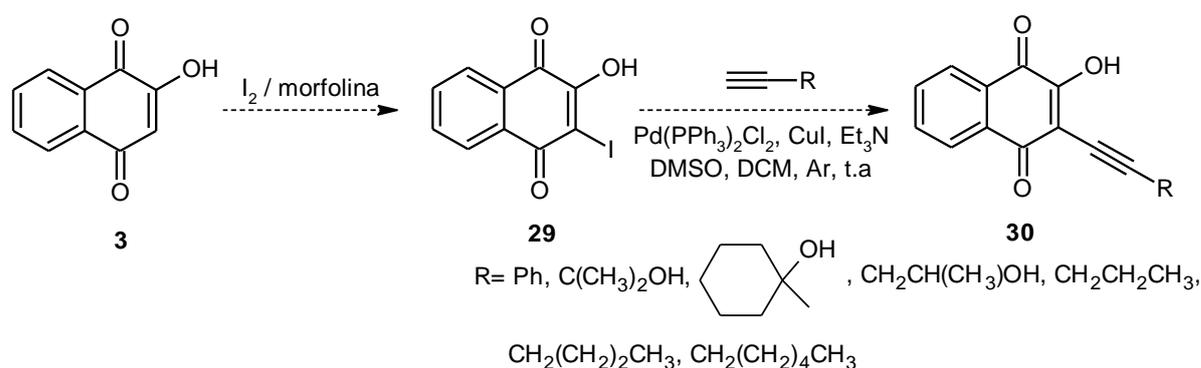
Os enediinos (**27a**, **27b**, **27c**, **27d**, **27f**, **27h**, **27i**, **27c'**, **27d'** e **27f'**) apresentaram percentual de inibição de crescimento celular superior a 75% em, no mínimo, duas linhagens de células tumorais testadas. Já o composto **27j** não apresentou pontencial citotóxico  $\geq 75\%$  em nenhuma das três linhagens testadas.

Os derivados enediinos (**27b**, **27c**, **27d**, **27f**, **27h**, **27c'**, **27d'** e **27f'**) demonstraram concentração inibitória  $< 4,0 \mu\text{g/mL}$  para três linhagens testadas, o que os caracterizam potentes agentes citotóxicos. O composto **27c** se destacou

dentre as substâncias analisadas por apresentar menor  $CI_{50}$  para as três linhagens celulares testadas.

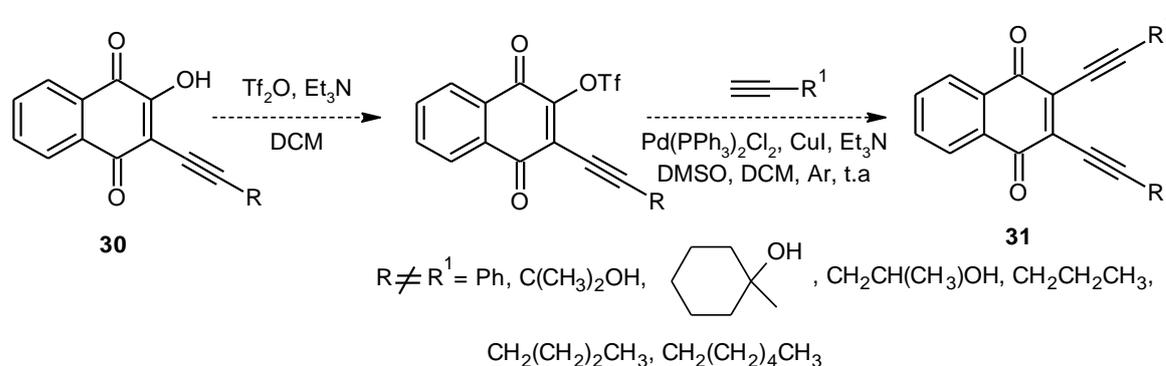
## 5 PERSPECTIVAS

Em prosseguimento a este trabalho, pretende-se obter derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona não-simétricos (**31**). É possível, através da adequada funcionalização do núcleo 1,4-naftoquinona, obter uma variedade de composto com a seqüência metodológica que funcionaliza a posição 3 da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona, **3**), com iodo (PÉREZ *et al*, 2004) (Esquema 29). O 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**29**) pode ser submetido à reação de Sonogashira para obtenção dos derivados 2-hidroxi-3-alquino-substituídos (**30**).



Esquema 29: Obtenção dos derivados 2-hidroxi-3-alquino-substituídos (**30**)

Em seguida, os derivados **30**, devidamente protegidos, poderão ser convertidos a ésteres trifluorometanossulfonato (triflato), com metodologias tradicionais (GOOSEN; RODRIGUEZ; LINDER, 2008) ou alternativas (FRANTZ *et al*, 2002), e resubmetidos à reação de Sonogashira, obtendo assim os 2,3-diino-1,4-naftoquinona não-simétricos (**31**) (Esquema 30).



Esquema 30: Derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona não-simétricos (**31**)

## 6 EXPERIMENTAL

### 6.1 Material e equipamentos

Durante a execução deste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: 1,4-naftoquinona (Fluka), bromo (Merck), 2-metil-3-butin-2-ol (Aldrich), fenilacetileno (Aldrich), 1-etinil-1-cicloexanol (Aldrich), 4-pentin-2-ol (Aldrich), 1-hexino (Aldrich), 1-pentino (Aldrich), 1-octino (Aldrich), iodeto de cobre (Cinética), trietilamina (Vetec), dimetilsulfóxido (Vetec), metanol (Cinética), diclorometano (Dinâmica), n-hexano (Cinética), trifenilfosfina (Vetec), cloreto de paládio (II) (Aldrich), acetato de etila (Cinética).

Nas análises de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram utilizadas placas de (2,0 X 4,0 cm) de sílica gel (F<sub>254</sub> – Merck), visualizadas em luz ultravioleta (254 e 365 nm) e em alguns momentos reveladas em solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando gel de sílica 60 (230 – 400 mesh – Merck) na fase estacionária, e como eluente, uma mistura de solventes adequados.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C) foram obtidos na central analítica da UFPE em aparelho Varian Mercury – 300 e 400 MHz. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR-BOMEM MB-Series-100, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr). Os valores para as absorções são referidos em número de ondas, utilizando a unidade de centímetro recíproco (cm<sup>-1</sup>). Os experimentos de espectrometria de massas com ionização por “electrospray” foram realizados em um LC/MS-IT-TOF da Shimadzu Liquid Chron MS. As medidas do ponto de fusão foram realizadas no aparelho BIO.SAM-PFM II (Biosanlab).

### 6.2 Material – avaliação citotóxica

Células: As linhagens tumorais utilizadas, OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário - humano), PC-3M (carcinoma de próstata metastático - humano); e NCI-

H358M (carcinoma bronquioalveolar de pulmão - humana) foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

Amostras: As amostras (**27a-d**, **27f-j**, **27c'**, **d'** e **f'**) foram diluídas em DMSO puro estéril nas concentrações estoques de 5 mg/mL e 1 mg/mL. As amostras foram testadas no estoque de 5 mg/mL em diluição seriada, sendo a maior concentração de 25 µg/mL.

### **6.3 Método – avaliação citotóxica**

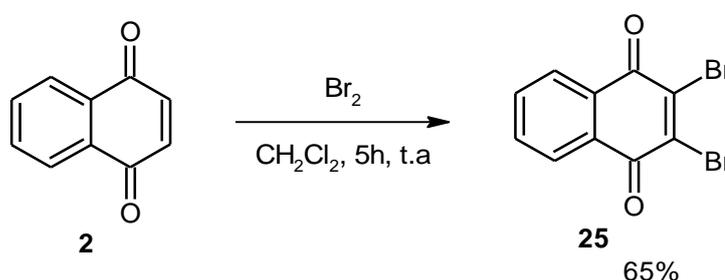
A citotoxicidade foi obtida através do método do MTT (MOSMANN, 1983). O ensaio consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) para formazan, pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável (MOSMANN, 1983) permitindo, dessa maneira, quantificar a porcentagem de células vivas.

As linhagens celulares foram cultivadas em frascos plásticos para cultura (Corning, 25 cm<sup>2</sup>, volume de 50 mL para células aderidas e 75 cm<sup>2</sup>, volume de 250 mL para células em suspensão); utilizando o meio de cultura RPMI 1640 complementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina). As células foram incubadas em estufa a 37°C com atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>, seguido da observação do crescimento celular com ajuda de microscópio de inversão a cada 24 horas, quando necessário as células foram repicadas em novo meio de cultura, em uma concentração de 0,5-1,0 x 10<sup>6</sup> cels/ mL.

As células em suspensão ou monocamadas foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades numa densidade de 0,1 x 10<sup>6</sup> células/mL para as aderidas. As substâncias testes foram incubadas durante 72 horas juntamente com a suspensão de células. A doxorrubicina foi utilizada como controle positivo. Após o período de incubação, as placas foram centrifugadas (1500 rpm/15 min) e o sobrenadante foi descartado. Cada cavidade recebeu 200 µL da solução de MTT (10% em meio RPMI

1640) e foi reincubada durante 3 horas, em estufa a 37 °C e a 5% CO<sub>2</sub>. Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (3000 rpm/10 min), o sobrenadante foi desprezado, e o precipitado foi ressuspenso em 150µL de DMSO. Para a quantificação do sal reduzido nas células vivas, as absorvâncias foram lidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 595 nm. Essa técnica tem a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula, sendo assim, bastante útil para avaliar a citotoxicidade.

#### 6.4 Síntese do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (25)



Em um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 7,908 g (0,05 mol) de 1,4-naftoquinona e dissolveu em 80 mL de diclorometano. Em seguida, foi adicionado lentamente à solução sob agitação magnética 5,13 mL (0,1 mol) de bromo, onde foi mantida sob agitação a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCDA até todo o reagente de partida (1,4-naftoquinona) ser consumido, que ocorreu após 5 horas de reação. Logo após, foi soprado gás nitrogênio para evaporar o solvente e ajudar na retirada do HBr formado como subproduto da reação. Após a retirada do diclorometano apareceu no fundo do balão um sólido amarelo escuro, que foi adicionado água gelada e filtrado a vácuo. O produto foi seco ao ar e cristalizado em uma mistura de diclorometano e hexano, onde forneceu cristais com coloração amarelo e ponto de fusão 220 – 222 °C.

**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 1675 (C=O), 1583 e 1546 (C=C), 700 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,18 (dd, 2H, *J*=5,7 e 3,3 Hz); 7,79 (dd, 2H, *J*=5,7 e 3,3 Hz).

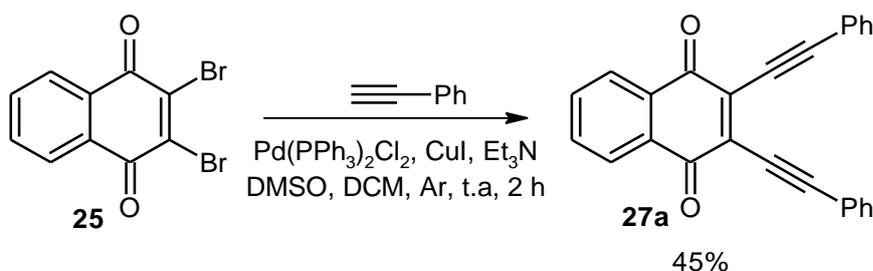
**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 175,8; 142,5; 134,5; 130,6; 128,2.

**CG / MS (70 eV) *m/z* (intensidade relativa)** 314, [M]<sup>+</sup> (35); 316, [M+2]<sup>+</sup> (60); 318, [M+4]<sup>+</sup> (33); 237, [M+2-<sup>79</sup>Br] (100); 235, [M+2-<sup>81</sup>Br] (98).

### 6.5 Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (27a-j)

Em um balão de 25 mL contendo 4 mL de DMSO e 4 mL de diclorometano, adicionou-se em ordem e em atmosfera de argônio 0,130 g (0,68 mmol) de CuI, 1,0 mmol do alquino terminal (**a-j**) e 0,07 g (0,8 mmol) de trietilamina. Após alguns segundos a solução ficou amarela, evidenciando a formação do acetileto de cobre (I). Em seguida, adicionou-se 0,100 g (0,32 mmol) de 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona e 5 mg (0,007 mmol) do complexo catalítico Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Deixou-se a mistura em agitação magnética sob atmosfera de argônio e acompanhou-se a formação do produto através de placas de CCDA. Após o consumo do reagente de partida (**25**), rotaevaporou-se o diclorometano e adicionou-se água gelada à mistura reacional, onde ocorreu a formação de precipitados. A mistura foi filtrada a vácuo e o sólido obtido dissolvido em 50 mL de diclorometano, seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e submetida a uma nova filtração através uma fina camada de celite (terra de diatomáceas) para retenção dos sais de cobre e outros inorgânicos na mistura. O filtrado foi rotaevaporado para remoção do solvente e a massa bruta obtida submetida à coluna cromatográfica de sílica gel para isolamento do produto desejado.

#### 6.5.1 Síntese do 2,3-di(feniletinil)-1,4-naftoquinona (27a)



O produto **27a** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (30:70) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho em rendimento de 45% (51 mg, 0,143 mmol) e ponto de decomposição entre 151-152 °C.

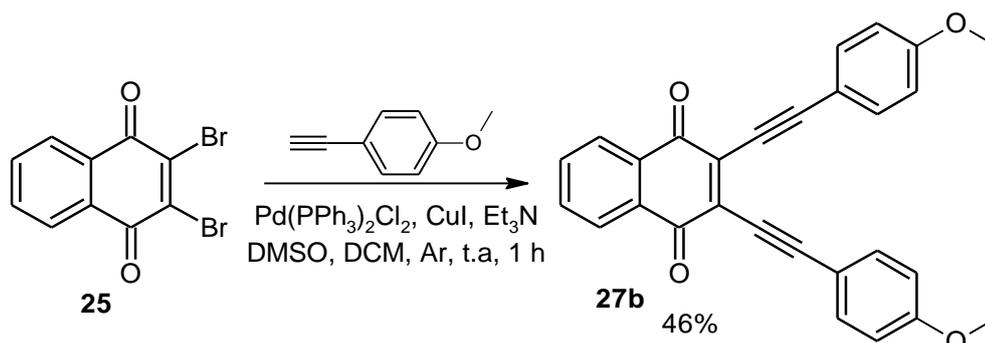
**IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 2198 (C≡C), 1667 (C=O), 1591 e 1534 (C=C), 936, 748, 712 e 682 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,16 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 7,77 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 7,68 (m, 4H); 7,42 (m, 6H).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 181,1; 134,5; 134,2; 132,8; 132,4; 130,5; 129,0; 127,4; 122,6; 109,8; 85,4.

**LC /MS - [(C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 359,1072; encontrado: 359,1111

### 6.5.2 Síntese do 2,3-di(4-metoxifenil-etinil)-1,4-naftoquinona (**27b**)



O produto **27b** foi isolado em coluna cromatográfica de sílica gel. Na fase móvel foi utilizado uma mistura de diclorometano e hexano na proporção 50:50. Foi obtido um sólido de coloração vinho intenso com ponto de decomposição entre 162 – 163 °C e rendimento de 46% (61 mg, 0,146 mmol).

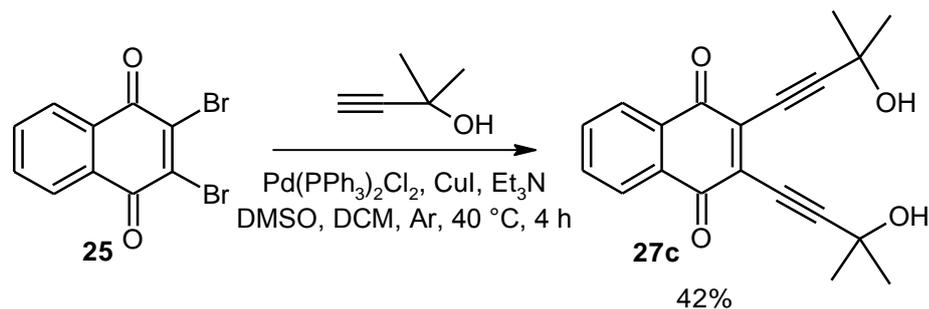
**IV (KBr) v<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>)** 2175 (C≡C), 1664 (C=O), 1605 e 1531 (C=C), 934, 748, 826 e 711 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,15 (dd, 2H, *J*=5,7 e 3,3 Hz); 7,76 (dd, 2H, *J*=5,7 e 3,3 Hz); 7,63 (m, 4H); 6,92 (m, 4H); 3,86 (s, 6H)

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 180,9; 161,1; 134,2; 133,9; 133,1; 132,1; 126,8; 114,3; 109,9; 84,8; 55,4; 42,1.

**LC /MS - [(C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 419,1278; encontrado: 419,1261

### 6.5.3 Síntese do 2,3-di(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27c)



O produto **27c** foi isolado em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano (30:70) na fase móvel, obtendo-se um sólido de coloração amarelo escuro com ponto de decomposição na faixa de 138-139 °C e em 42% (43 mg, 0,134 mmol) de rendimento.

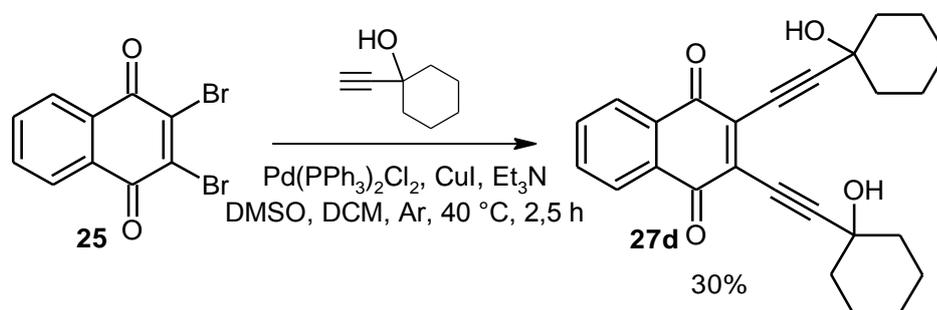
**IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3323 (O-H), 2978 e 2931 (C-H), 2202 (C≡C), 1671 (C=O), 1591 e 1540 (C=C), 951 (C-O), 713 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)** 8,06 (2H); 7,73 (d, 2H); 1,67 (s, 12H); 3,74 (s, 2H).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)** 180,6; 134,4; 134,2; 131,6; 126,9; 113,9; 76,9; 65,9; 30,9.

**LC / MS [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>]<sup>-</sup>** calculado: 322,1205; encontrado: 322,1271

### 6.5.4 Síntese do 2,3-di[(1-hidroxicicloexil)etininil]-1,4-naftoquinona (27d)



O produto **27d** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e hexano (25:75), onde foi obtido um sólido amarelo com ponto de fusão entre 109-110°C e rendimento de 30% (38 mg, 0,095 mmol).

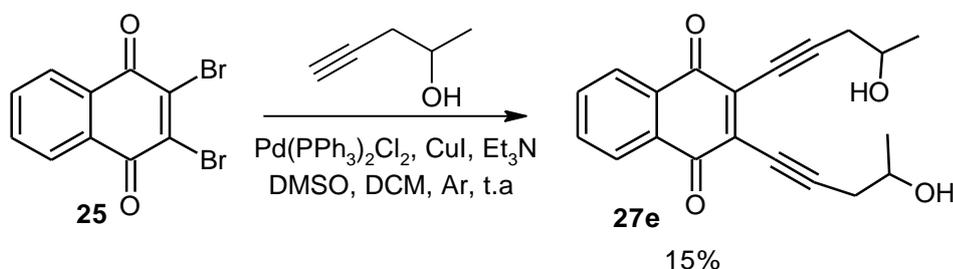
**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3227 (O-H), 2934 e 2856 (C-H), 2208 (C≡C), 1666 (C=O), 1594 e 1550 (C=C), 712 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)** 8,07 (d, 2H, *J*=3,2 Hz); 7,73 (d, 2H, *J*=3,6 Hz); 2,07 (s, 4H); 1,71 (m, 16H).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)** 180,7; 134,1; 133,9; 131,8; 126,8; 113,6; 79,1; 69,5; 39,5; 25,2; 23,2.

**LC / MS [(C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>)+Na]<sup>+</sup>** calculado: 425,1729; encontrado: 425,1705

### 6.5.5 Síntese do 2,3-di(4-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27e)



O produto **27e** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e hexano (50:50) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 15% (15 mg, 0,047 mmol) e ponto de fusão na faixa de 135-136 °C.

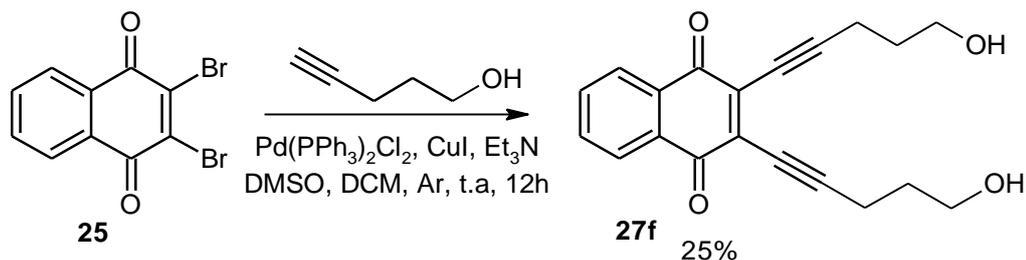
**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3420 (O-H), 2966, 2925 e 2854 (C-H), 2214 (C≡C), 1670 (C=O), 1588 e 1552 (C=C), 1116 (C-O), 714 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,10 (dd, 2H, *J*=5,7 e 3,3 Hz); 7,75 (dd, 2H, *J*=5,7 e 3,3 Hz); 4,13 (m, 2H); 2,78 (m, 4H); 1,37 (d, 6H, *J*=6,3 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 181,0; 134,2; 132,1; 128,5; 126,9; 108,1; 78,4; 65,9; 31,03; 22,4.

**LC / MS [(C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>)-H]<sup>-</sup>** calculado:321,1127; encontrado: 321,1037.

### 6.5.6 Síntese do 2,3-di(5-hidroxipent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27f)



O composto **27f** foi isolado em coluna cromatográfica de sílica gel em um sistema de eluição formado por acetato de etila e diclorometano (80:20), obtendo-se um sólido amarelo claro em 25% (25 mg, 0,078 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 130 – 131 °C.

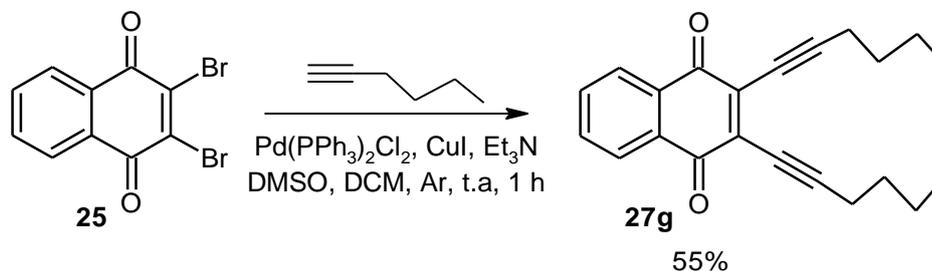
**IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3328 (O-H), 2966, 2949 (C-H), 2213 (C≡C), 1667 (C=O), 1597 e 1547 (C=C), 1031 (C-O), 713 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm)** 7,96 (dd, 2H,  $J=6,0$  e  $3,3$  Hz); 7,85 (dd, 2H,  $J=6,0$  e  $3,3$  Hz); 4,60 (t, 2H,  $J=5,2$  Hz); 3,57 (dd, 4H,  $J=6,3$  e  $5,1$  Hz); ,65 (t, 4H,  $J=7,0$  Hz); 1,73 (quint, 4H,  $J=6,6$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm)** 180,6; 134,3; 133,9; 131,5; 126,3; 110,6; 76,3; 59,2; 31,5; 16,3.

**LC / MS [(C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 323,1284; encontrado: 323,1295.

### 6.5.7 Síntese do 2,3-di(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27g)



O produto **27g** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (25:75) como eluente, sendo obtido um sólido amarelo claro com ponto de fusão entre 68-69 °C e em rendimento de 55% (55 mg, 0,173 mmol).

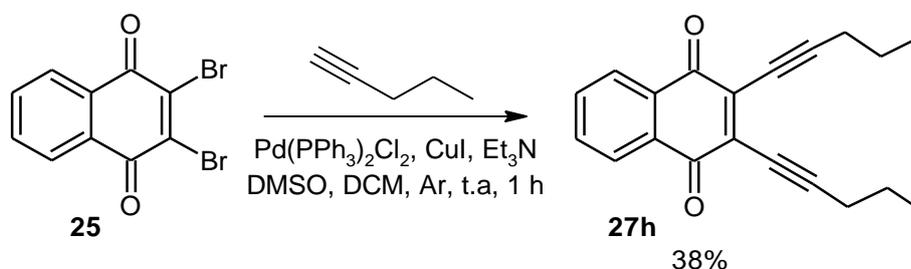
**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2954, 2928 e 2867 (C-H), 2212 (C $\equiv$ C), 1670 (C=O), 1595 e 1546 (C=C), 711 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,09 (dd, 2H,  $J=5,7$  e 3,3 Hz); 7,72 (dd, 2H,  $J=5,7$  e 3,3 Hz); 2,62 (t, 4H,  $J=7,0$  Hz); 1,60 (m, 8H); 0,96 (t, 6H,  $J=7,2$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 181,3; 134,5; 133,4; 131,8; 127,3; 126,3; 111,5; 76,1; 30,3; 21,9; 20,3; 13,8.

**LC / MS [(C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 319,1698; encontrado: 319,1731

### 6.5.8 Síntese do 2,3-di(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27h)



O produto **27h** foi isolado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel uma mistura de diclorometano e hexano (40:60), obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 38% (35,4 mg, 0,122 mmol) e ponto de fusão na faixa de 92-93 °C.

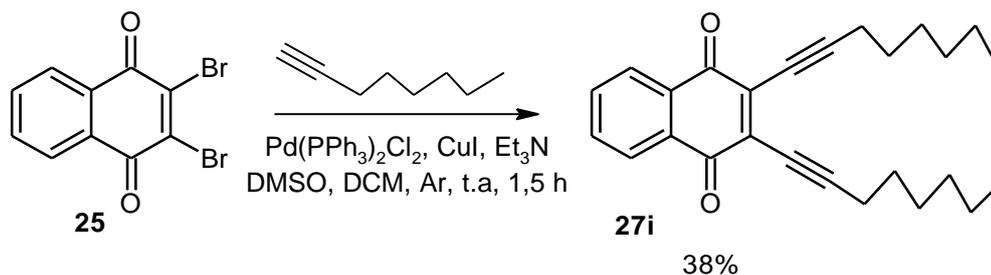
**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2962, 2932 e 2870 (C-H), 2212 (C $\equiv$ C), 1665 (C=O), 1595 e 1547 (C=C), 713 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,09 (dd, 2H,  $J=5,7$  e 3,3 Hz); 7,72 (dd, 2H,  $J=5,7$  e 3,3 Hz); 2,59 (t, 4H,  $J=7,2$  Hz); 1,69 (sexteto, 4H,  $J=7,2$  Hz); 1,10 (t, 6H,  $J=7,5$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 181,3; 134,6; 133,9; 131,9; 126,5; 111,4; 76,6; 22,5; 21,79; 13,5.

**LC / MS [(C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 291,1385; encontrado: 291,1419

### 6.5.9 Síntese do 2,3-di(oct-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27i)



O produto **27i** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (30:70) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 54-55°C e rendimento de 38% (45 mg, 0,120 mmol).

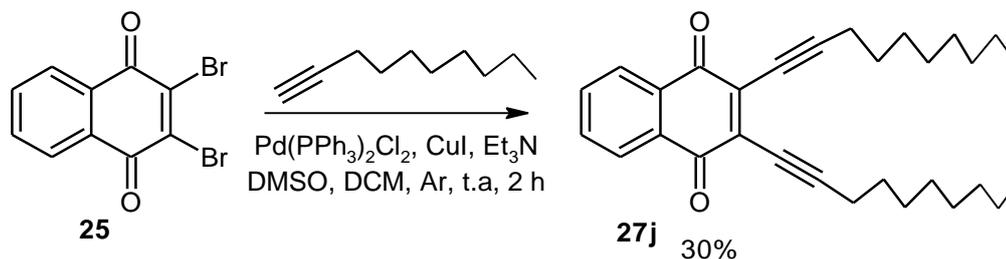
**IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2924 e 2853 (C-H), 2213 (C≡C), 1673 (C=O), 1595 e 1538 (C=C), 711 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)** 8,09 (2H); 7,72 (2H); 2,60 (t, 4H,  $J=7,0$  Hz); 1,68 (quinteto, 4H,  $J=7,2$  Hz); 1,50 (4H); 1,33 (8H); 0,90 (t, 6H,  $J=6,0$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)** 181,3; 134,6; 133,9; 131,9; 126,8; 111,6; 76,2; 31,3; 28,6; 28,3; 22,5; 20,6; 14,0.

**LC / MS [(C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 375,2325; encontrado: 375,2363.

### 6.5.10 Síntese do 2,3-di(dec-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona (27j)



O composto **27j** foi obtido em 30% (40 mg, 0,093 mmol) de rendimento, após isolamento em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando diclorometano e hexano (30:70) como eluente. O sólido vermelho obtido apresentou ponto de fusão entre 52 – 53 °C.

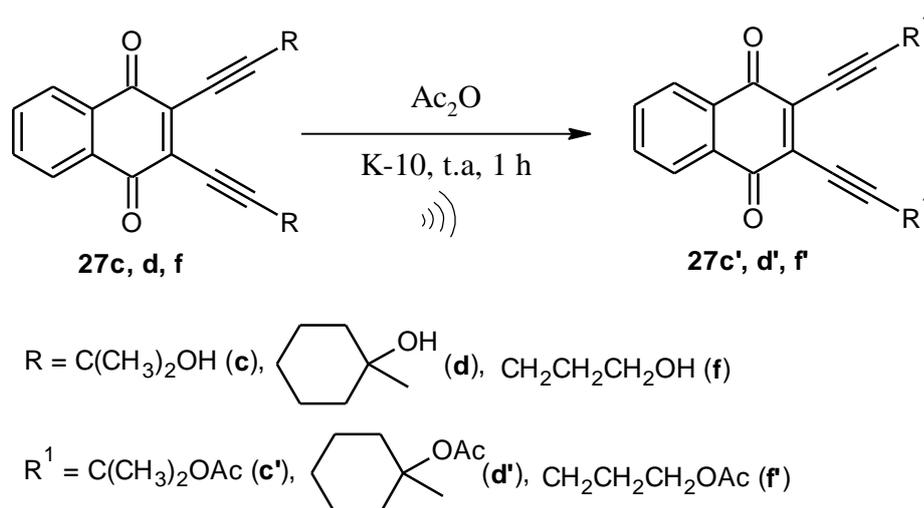
**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 2954, 2917 e 2848 (C-H), 2213 (C≡C), 1670 (C=O), 1594 e 1544 (C=C), 712 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,09 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 7,72 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 2,59 (t, 4H,  $J=7,0$  Hz); 1,66 (m, 4H); 1,29 (m, 16H); 1,49 (m, 4H); 0,87 (t, 6H,  $J=6,7$  Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 181,3; 134,5; 133,9; 131,8; 126,8; 111,6; 76,1; 31,8; 29,2; 29,1; 28,9; 28,4; 22,6; 20,6; 14,1.

**LC / MS [(C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>** calculado: 431,2951; encontrado: 431,2909.

### 6.6 Acetilação dos derivados enediinos (27c, 27d e 27f)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados na ordem descrita, 0,125 mmol do enediino (**27c**, **27d** ou **27f**), montmorillonita K-10 (200% da massa do substrato) e 1 mL de anidrido acético. A mistura reacional foi submetida à energia de ultrassom em temperatura ambiente por 1 hora, sendo monitorada por CCDA. Após o término da reação, adicionou-se 15 mL de diclorometano e o K-10 foi retirado através de uma filtração simples. O filtrado foi neutralizado com uma solução concentrada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL) em um funil de separação, e a fase orgânica seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado em uma rápida coluna cromatográfica de sílica gel.

### 6.6.1 Composto 27c'

O produto (sólido amarelo claro) foi obtido com rendimento de 56% e ponto de fusão entre 123 – 124 °C.

**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 2992 e 2937 (C-H), 2211 (C≡C), 1739 (C=O éster), 1673 (C=O quinona), 1587 e 1547 (C=C), 711 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,06 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 7,73 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 2,06 (s, 6H); 1,80 (s, 12H).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 180,4; 169,0; 134,1; 133,7; 131,7; 126,8; 109,6; 78,5; 71,9; 28,6; 21,7.

**LC / MS [(C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>)+Na]<sup>+</sup>** calculado: 429,1314; encontrado: 429,1325.

### 6.6.2 Composto 27d'

O composto **27d'** apresentou-se como um sólido amarelo claro de ponto de fusão entre 120 – 121 °C, obtido com rendimento de 65%.

**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)** 2954, 2932 e 2860 (C-H), 2205 (C≡C), 1741 (C=O éster), 1671 (C=O quinona), 1550 (C=C), 1276 e 1223 (C-O), 712 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,07 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 7,72 (dd, 2H,  $J=5,7$  e  $3,3$  Hz); 2,29 (m, 4H); 2,08 (s, 6H); 1,94 (m, 4H); 1,71 (m, 12H).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 180,5; 168,8; 133,9; 133,3; 131,8; 126,8; 109,3; 80,9; 75,5; 36,7; 25,2; 22,6; 21,7.

**LC / MS [(C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>)+Na]<sup>+</sup>** calculado: 509,1941; encontrado: 509,1947.

### 6.6.3 Composto 27f'

O sólido amarelo claro foi obtido com rendimento de 71% e apresentou ponto de fusão entre 91 – 92 °C.

**IV (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2215 (C $\equiv$ C); 1735 (C=O éster); 1667 (C=O quinona); 1548 (C=C); 1296 e 1246 (C-O); 713 (C-H).

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)** 8,09 (dd, 2H,  $J=6,0$  e  $3,0$  Hz); 7,74 (dd, 2H,  $J=6,0$  e  $3,0$  Hz); 4,27 (t, 4H,  $J=6,3$  Hz); 2,73 (t, 4H,  $J=7,0$  Hz); 2,07 (s, 6H); 2,01 (m, 4H).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)** 181,1; 171,0; 134,3; 134,0; 131,8; 126,9; 109,6; 62,9; 27,4; 20,9; 17,3.

**LC / MS [(C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>)+Na]<sup>+</sup>** calculado: 429,1314; encontrado: 429,1317.

## REFERÊNCIAS

- ALABUGIN, I. V.; KOVALENKO, S. V. C1-C5 Photochemical cyclization of enediynes. *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 9052-9053.
- ALMEIDA, E. R.; SILVA-FILHO, A. A. A.; SANTOS, E. R.; LOPES, C. A. J. Antiinflammatory action of lapachol. *Journal of Ethnopharmacology*, **1990**, 29, 239-241.
- BABULA, P.; ADAM, V.; HAVEL, L.; KIZEK, R. Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones – their Occurrence, Pharmacological Properties and Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis*, **2009**, 5, 47-68.
- BANFI, L.; BASSO, A.; GUANTI, G.; RIVA, R. Design and synthesis of heterocycle fused enediyne prodrugs activable at Will. *Arkivoc*, **2006**, 261-275.
- BARBOSA, T. P.; CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; MARTINS, R. M.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-anthraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2005**, 13, 6464-6469.
- BENITES, J.; VALDERRAMA, J. A.; RIVERA, F.; ROJO, L.; CAMPOS, N.; PEDRO, M.; NASCIMENTO, M. S. J. Studies on quinones. Part 42: Synthesis of furylquinone and hydroquinones with antiproliferative activity against human tumor cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 862-868.
- BUCKLE, D. R.; SMITH, H.; SPICER, B. A.; TEDDER, J. M. Studies on triazoles. 9. Antiallergic 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d]-v-triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1983**, 26, 714-719.
- CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; SILVA, T. G.; MARTINS, R. M.; BARBOSA, T. P.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]naphthoquinone and derivatives. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **2008**, 80, 329-334.
- CASSAR, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1975**, 93, 253-257.

CHEN, L. P.; HONG, S. G.; HOU, H. Q. Theoretical study on the mechanism of Sonogashira coupling reaction. *Chinese Journal Structural Chemistry*, **2008**, *27*, 1404-1411.

CHINCHILLA, R.; NAJERA, C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 874-922.

DA SILVA JÚNIOR, E. N.; PINTO, M. C. F. R.; DE MOURA, K. C. G.; DE SIMONE, C. A.; NASCIMENTO C. J.; ANDRADE, C. K. Z.; PINTO, A. V. Hooker's 'lapachol peroxide' revisited. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 1575-1577.

DE MOURA, K. C. G.; SALOMÃO, K. B.; MENNA-BARRETO R. F. S.; EMERY, F. S.; PINTO M. C. F. R.; PINTO, A. V.; DE CASTRO S. Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[*b*-4,3]naphtho[1,2-*d*]imidazoles from  $\beta$ -lapachone L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, *39*, 639-645.

DIECK, H. A.; HECK, F. R. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1975**, *93*, 259-263.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T. G.; SANTOS, W. C.; ARAÚJO, K. G. L.; FERREIRA, V. F.  $\beta$ -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Revista Virtual de Química*, **2010**, *2*, 140-160.

FERREIRA, S. B.; KAISER, C. R.; FERREIRA, V. F. An improved one-pot procedure for the preparation of  $\beta$ -lapachone and *nor*- $\beta$ -lapachone, two potent drug prototypes. *Organic Preparations and Procedures International*, **2009**, *3*, 211-215.

FERREIRA, V. F. Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base. *Química Nova na Escola*, **1996**, *4*, 35-36.

FRANTZ, D. E.; WEAVER, D. G.; CAREY, J. P.; KRESS, M. H.; DOLLING, U. H. Practical synthesis of aryl triflates under aqueous conditions. *Organic Letters*, **2002**, *4*, 4717-4718.

GAFNER, S.; WOLFENDER, J. L.; NIANGA, M.; STOECKLI-EVANS, H.; HOSTETTMANN, K. Antifungal and antibacterial naphthoquinones from *Newbouldia laevis* roots. *Phytochemistry*, **1996**, *42*, 1315-1320.

GOOSSEN, L. J.; RODRIGUEZ, N. LINDER, C. Decarboxylative biaryl synthesis from aromatic carboxylates and aryl triflates. *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130, 15248-15249.

GREDECAK, M.; JERIC, I. Eneidyne compounds – new promises in anticancer therapy. *Acta Pharmaceutica*, **2007**, 57, 133-150.

HECK, R. F.; NOLLEY, J. P., JR. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 37, 2320-2322.

OSKOOIE, H. A.; HERAVI, M. M., BEHBAHANI, F. K. A facile, mild and efficient one-pot synthesis of 2-substituted indole derivatives catalyzed by Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. *Molecules*, **2007**, 12, 1438-1446.

HUANG, L.; PARDEE, A. B.  $\beta$ -lapachone induces cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Molecular Medicine*, **1999**, 5, 711-720.

IVASHKINA, N. V.; ROMANOV, V. S.; MOROZ, A. A.; SHVARTSBERG, M. S. 5-(Arylethynyl)-1,4-naphthoquinones. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1984**, 11, 2561-2565.

JONES, R. R.; BERGMAN, R. G. *p*-Benzyne. Generation as an intermediate in a thermal isomerization reaction and trapping evidence for the 1,4-benzenediyl structure. *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94, 660-661.

KOLODINA, E. A.; LEBEDEVA, N. I.; SHVARTSBERG, M. S. Synthesis of benzo[g]quinoline-5,10-diones. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **2007**, 56, 2466-2470.

KAR, M; BASAK, A. Design, synthesis, and biological activity of unnatural enediynes and related analogues equipped with pH-dependent or phototriggering devices. *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 2861-2890.

LINARDI M. C. F.; DE OLIVEIRA, M. M.; SAMPAIO M. R. P. A Lapachol derivative active against mouse lymphocytic leukemia P-388. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1975**, 18, 1159-1161.

LI, Y. Z.; LI, C. J.; PINTO, A. V.; PARDEE, A. B. Release of mitochondrial cytochrome C in both apoptosis and necrosis induced by  $\beta$ -lapachone in human carcinoma cells. *Molecular Medicine*, **1999**, 5, 232-239.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, **1983**, 65, 55-63.

NICOLAOU, K. C.; ZUCCARELLO, G.; RIEMER, C.; ESTEVEZ, V. A.; DAI, W. M. Design, synthesis, and study of simple monocyclic conjugated enediynes. The 10-membered ring enediyne moiety of the enediyne anticancer antibiotics. *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, 114, 7360-7371.

ÖLLINGER K.; BRUNMARK A. J. Effect of Hydroxy Substituent Position on 1,4-Naphthoquinone Toxicity to Rat Hepatocyte. *Journal of Biological Chemistry*, **1991**, 266, 21496-21503.

PAPAGEORGIU, V. P.; ASSIMOPOLOU, A. N.; COULADOURS, E. A.; HEPWORTH, D.; NICOLAOU, K. C. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products. *Angewandte Chemie International Edition*, **1999**, 38, 270-300.

PARDEE, A. B.; LI, Y. Z.; LI, C. J. Cancer therapy with beta-lapachone. *Current Cancer Drug Targets*, **2002**, 2, 227-242.

PARK, B. S.; KIM, J. R.; LEE, S. E.; KIM, K. S.; TAKEOKA, G. R.; AHN, Y. J.; KIM, J. H. Selective growth-inhibiting effects of compounds identified in *Tabebuia impetiginosa* inner bark on human intestinal bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2005**, 53, 1152-1157.

PÉREZ, A. L.; LAMOUREUX, G.; HERRERA, A. Synthesis of iodinated naphthoquinones using morpholine-iodine complex. *Synthetic Communications*, **2004**, 34, 3389-3397.

PÉREZ-SACAU, E.; DIAZ-PEÑATE, R. G.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, A. G.; GARCIA-CASTELLANO, L. P.; CAMPILLO, M. Synthesis and pharmacophore modeling of naphthoquinone derivatives with cytotoxic activity in Human promyelocytic leukemia HL-60 cell line. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 50, 696-706.

ROMANOV, V. S.; IVANCHIKOVA, I. D.; MOROZ, A. A.; SHVARTSBERG, M. S. Substitution of acetylenic groups for halogen in the quinonoid ring. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **2005**, 54, 1686-1689.

ROMANOV, V. S.; MOROZ, A. A.; SHVARTSBERG, M. S. Acetylenic condensation of 2-*N,N*-dialkylamino- and 2-alkoxy-3-bromo-1,4-naphthoquinones. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1985**, 4, 851-854.

SAKAMOTO, T.; SHIGA, F.; YASUHARA, A.; UCHIYAMA, D.; KONDO, Y.; YAMANAKA, H. Preparation of ethyl arylpropiolates from aryl iodides by palladium-catalyzed cross-coupling reaction. *Synthesis*, **1992**, 746-748.

SALAS, C.; TAPIA, R. A.; CIUDAD, K.; ARMSTRONG, V.; ORELLANA, M.; KEMMERLING, U.; FERREIRA, J.; MAYA, J. D.; MORELLO, A. *Trypanosoma cruzi*: activities of lapachol and  $\alpha$ - and  $\beta$ -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 668-674.

SEMMEHACK, M. F.; NEU, T.; FOUBELO, F. Arene 1,4-diradical formation from *o*-dialkynylarenes. *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59, 5038-5047.

SHVARTSBERG, M. S.; BARABANOV, I. I.; FEDENOK, L. G. Acetylenic derivatives of quinones. *Russian Chemical Reviews*, **2004**, 73, 161-184.

SHVARTSBERG, M. S.; IVANCHIKOVA, I. D.; LEBEDEVA, N. I. Na unusual heterocyclization of 2,3-diacetylenyl-1,4-naphthoquinones. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 5757-5760.

SHVARTSBERG, M. S.; MOROZ, A. A.; IVASHKINA, N. V.; CHEREPANOV, S. B. 5-Ethynyl-1,4-naphthoquinone and its derivatives. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1986**, 11, 2485-2491.

SILVA, F. C.; FERREIRA, S. B.; KAISER, C. R.; PINTO, A. C.; FERREIRA, V. F. Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -lapachone derivatives from hetero Diels-Alder trapping of alkyl and aryl *o*-quinone methides. *Journal of Brazilian Chemical Society*, **2009**, 20, 1478-1482.

SILVA, G. B.; XAVIER, A. L.; OLIVEIRA, R. N. Otimização de metodologia pelo uso de argilas e energia de ultrassom para sintetizar derivados de carboidratos. In: IX JEPEX, **2009**, Recife. IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão UFRPE, 2009.

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

SONOGASHIRA, K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with  $sp^2$ -carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2002**, 653, 46-49.

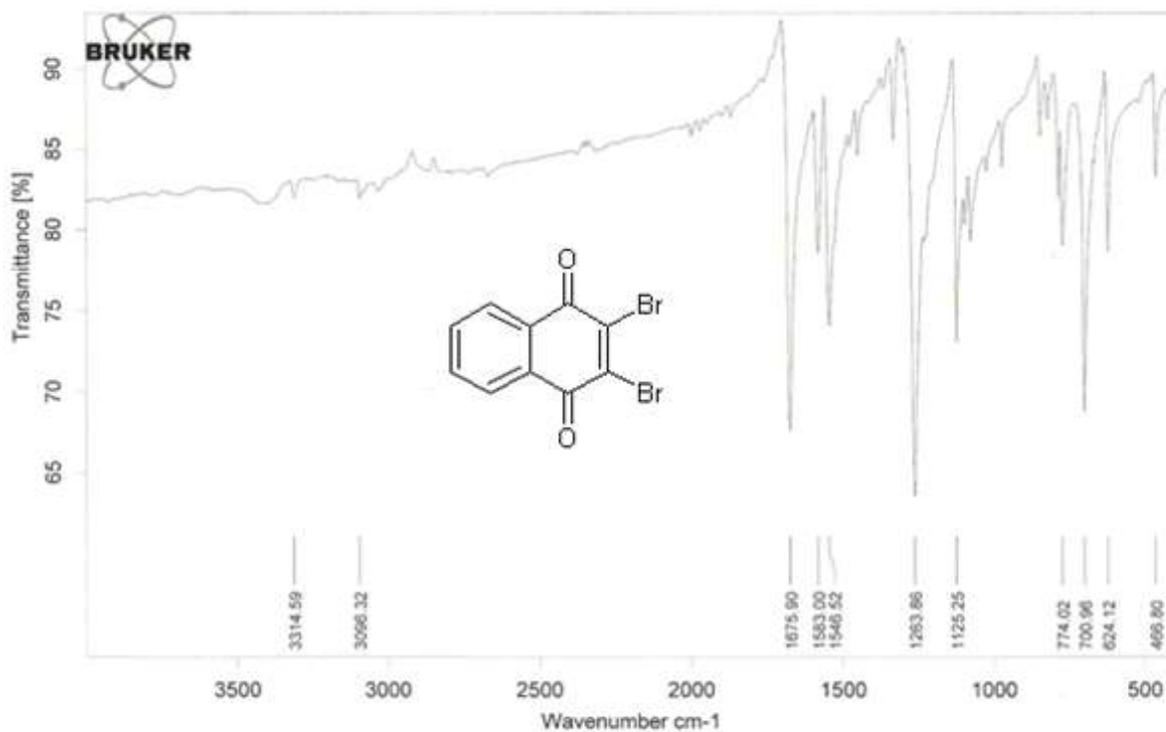
SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, **1975**, 16, 4467-4470.

SUN, J. S.; GEISER, A. H.; FRYDMAN, A. H. A preparative synthesis of lapachol and related naphthoquinones. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 8221-8224.

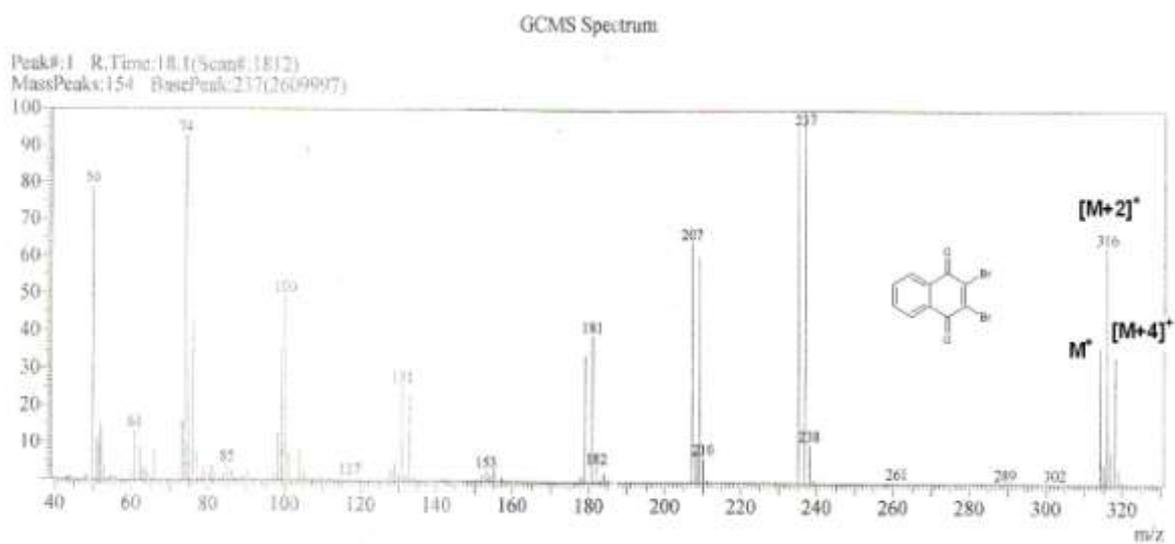
TEIXEIRA, M. J.; ALMEIDA, Y. M.; VIANA, J. R.; HOLANDA FILHA, J. G.; RODRIGUES, T. P.; PRATA, J. R. C. JR.; COELHO, I. C. B.; RAO, V. S. POMPEU, M. M. L. In vitro and in vivo Leishmanicidal activity of 2-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone. *Phytotherapy Research*, **2001**, 15, 44-48.

THOMSON, R. H. *Naturally Occurring Quinones*. 2<sup>a</sup> ed. Academic Press, New York-USA, **1971**.

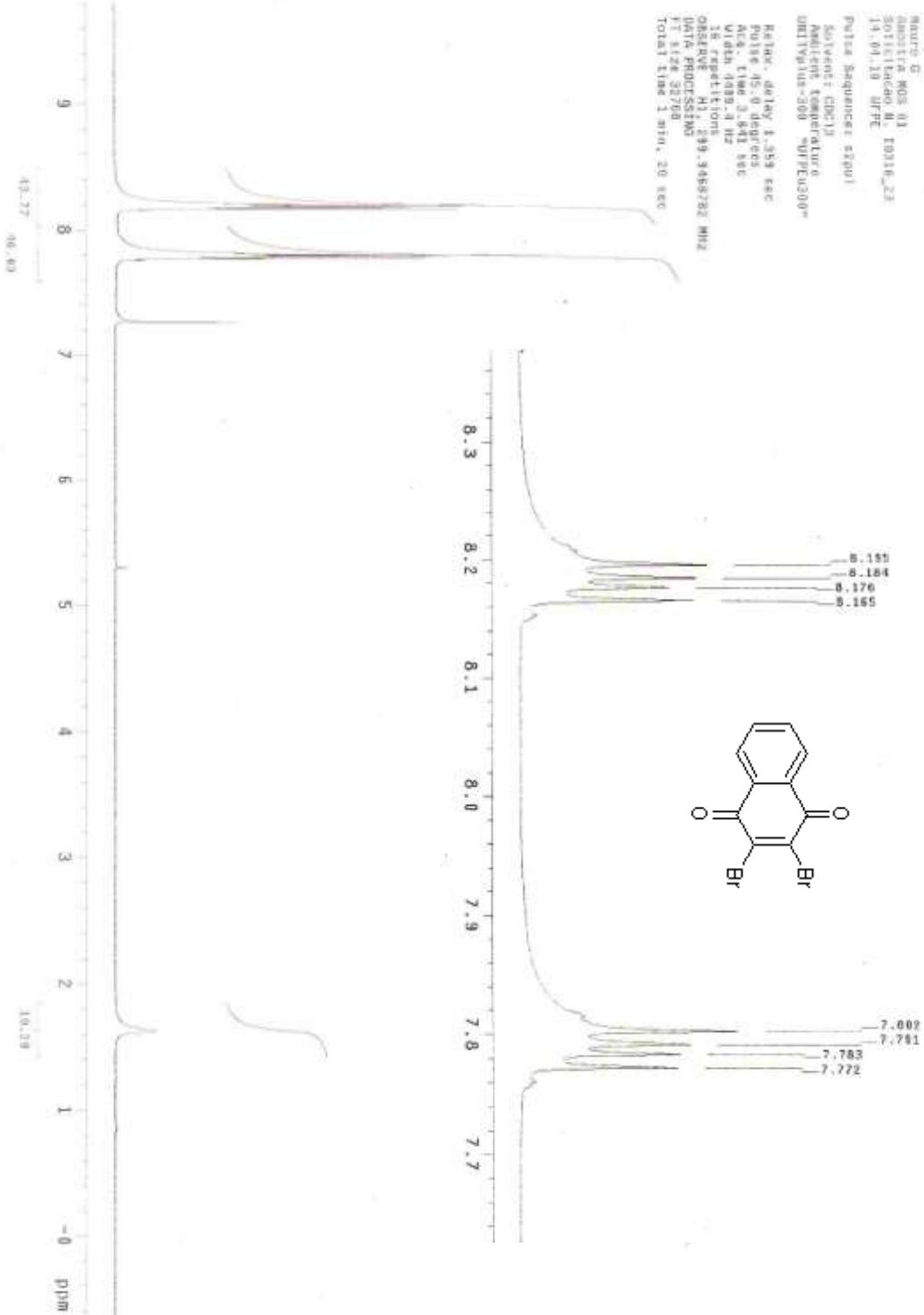
## APÊNDICE A - ESPECTROS



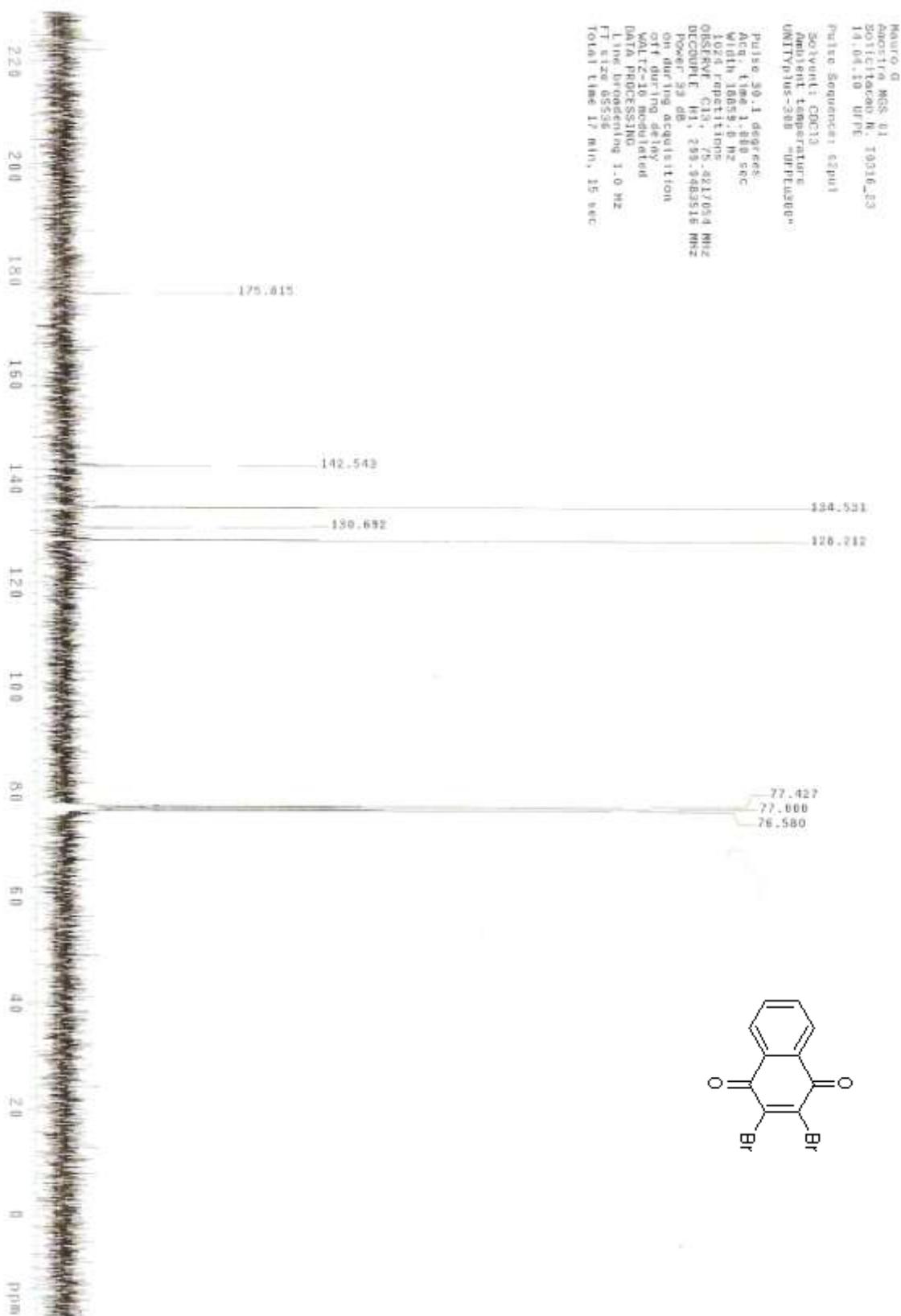
Espectro 1: Espectro de infravermelho de **25** (KBr, cm<sup>-1</sup>)



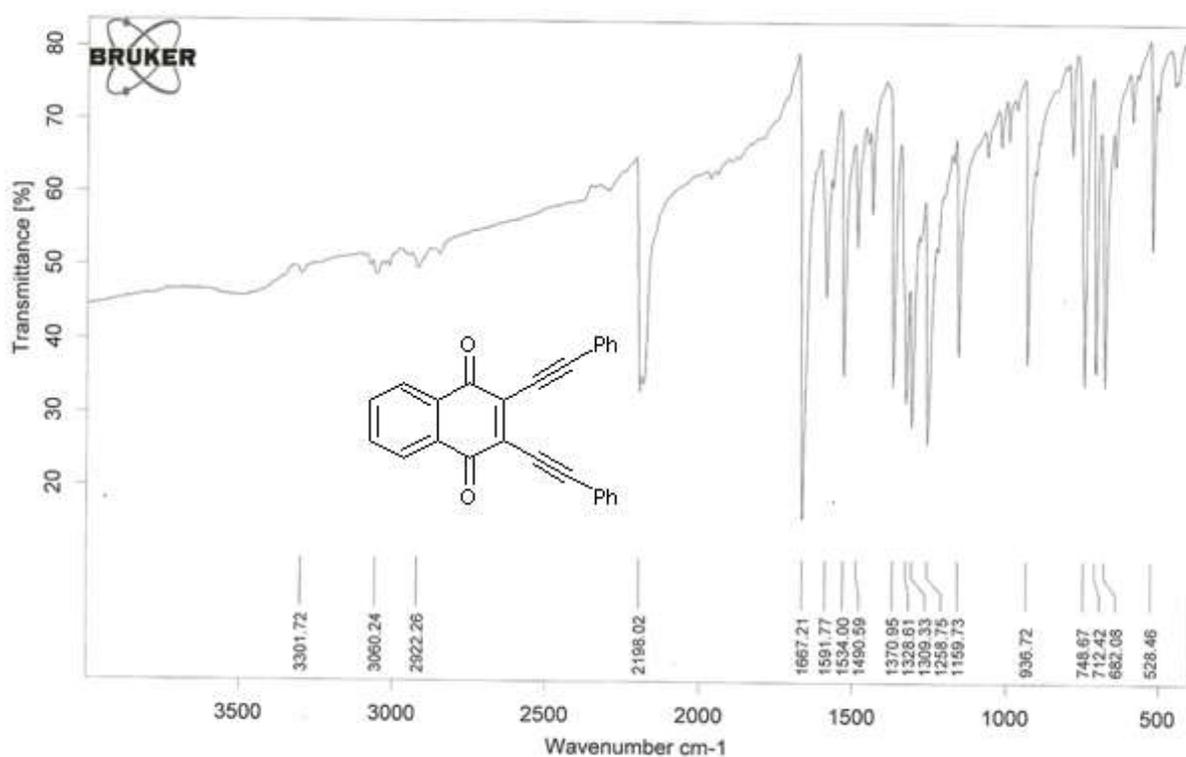
Espectro 2: Espectro de massas EI (70 eV) de **25**



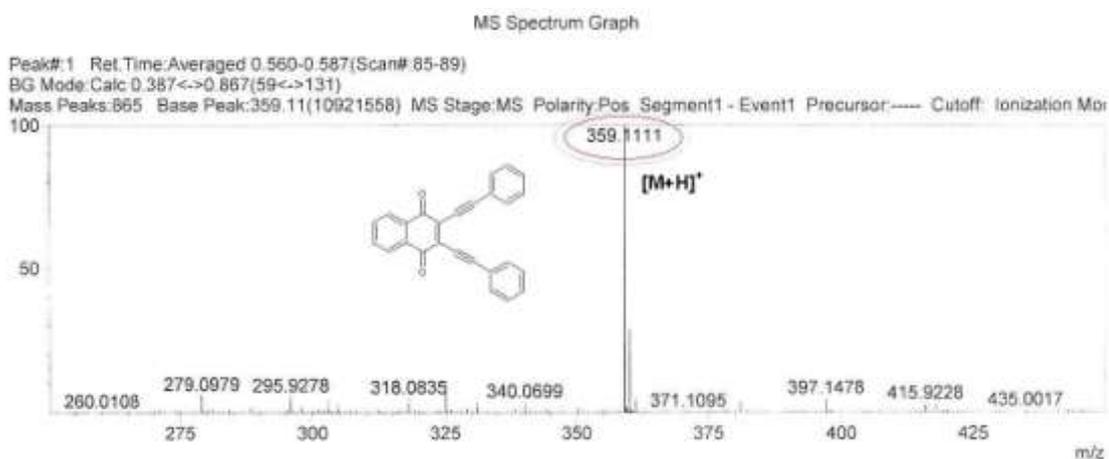
Espectro 3: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **25**



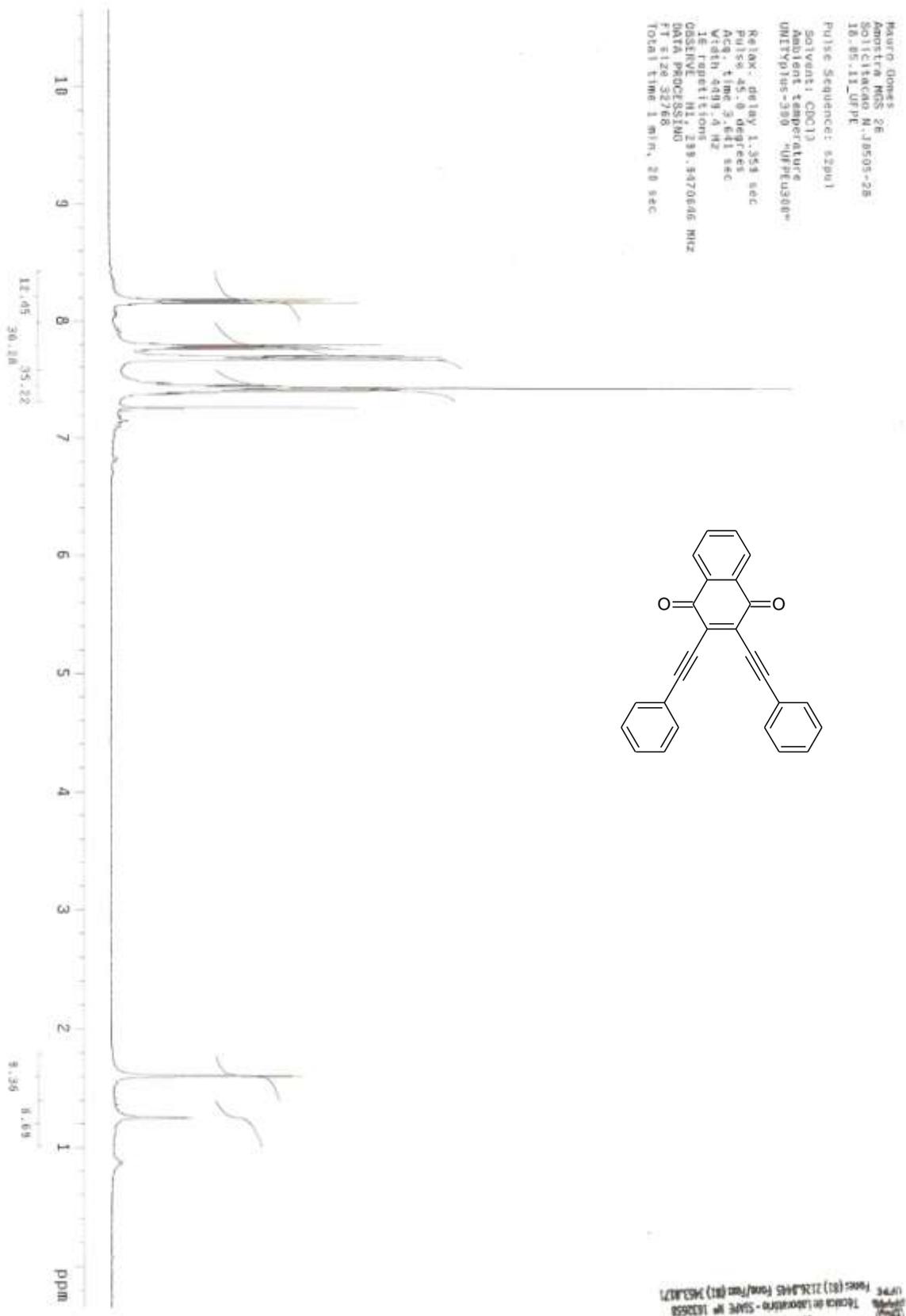
Espectro 4: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **25**



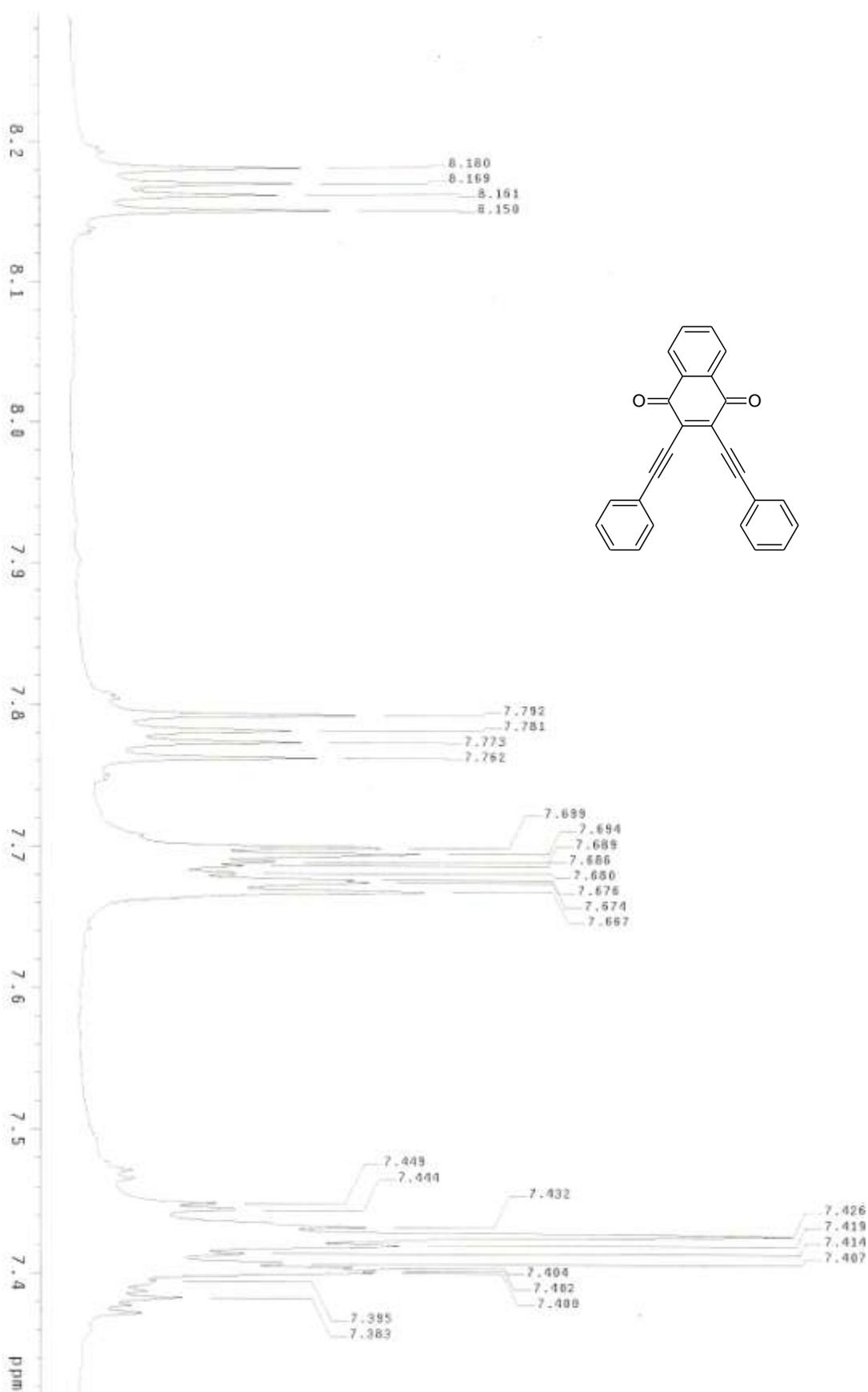
Espectro 5: Espectro de infravermelho de **27a** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )



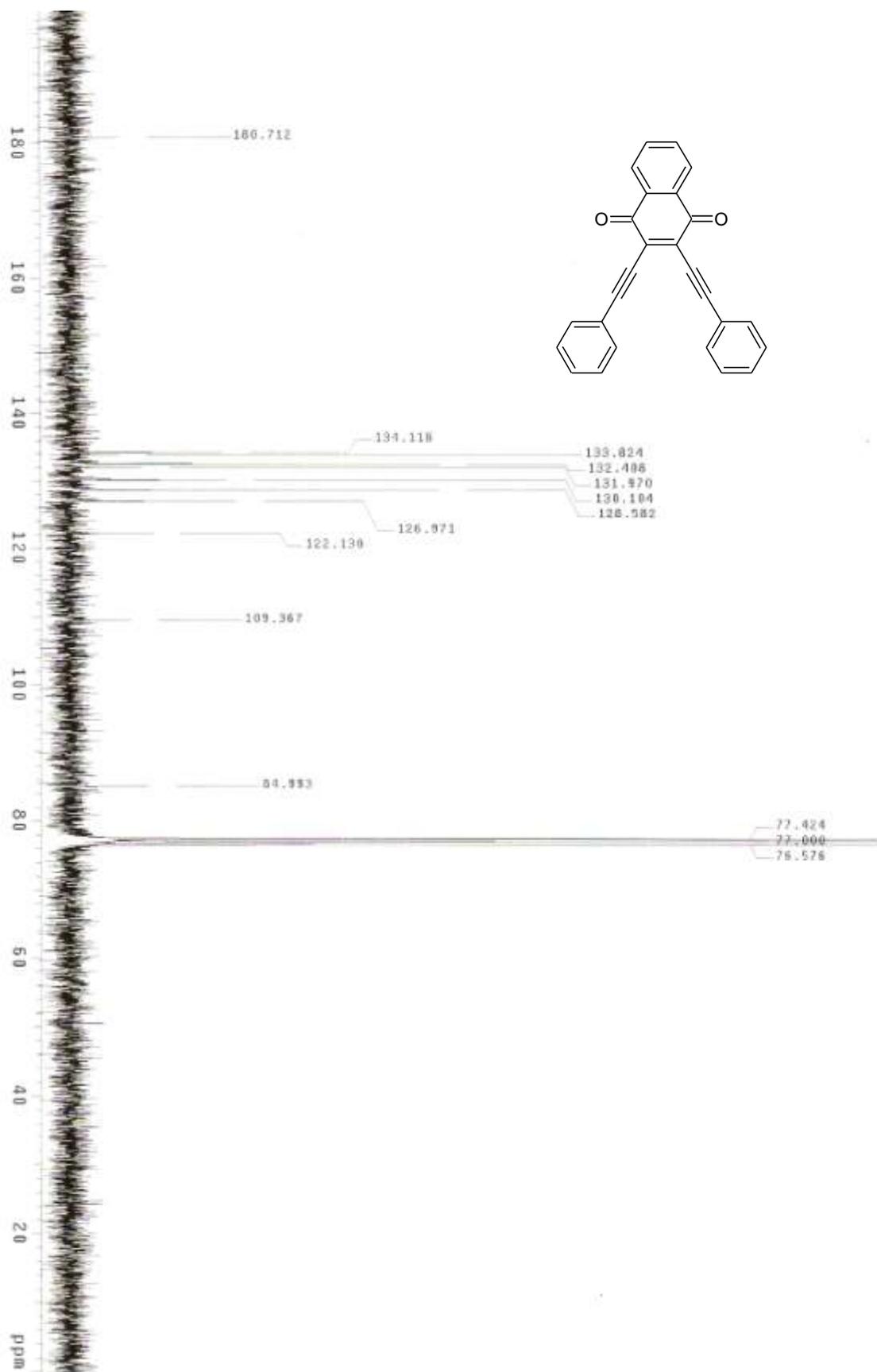
Espectro 6: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27a**

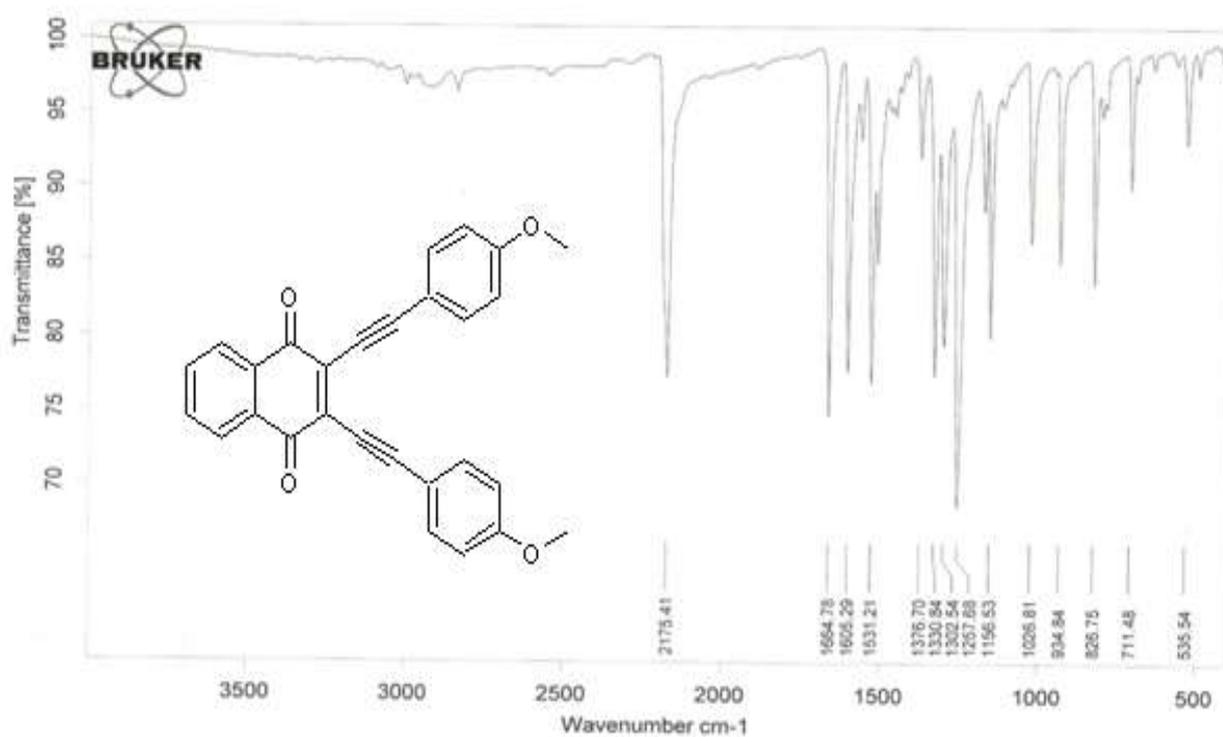


Espectro 7: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27a**



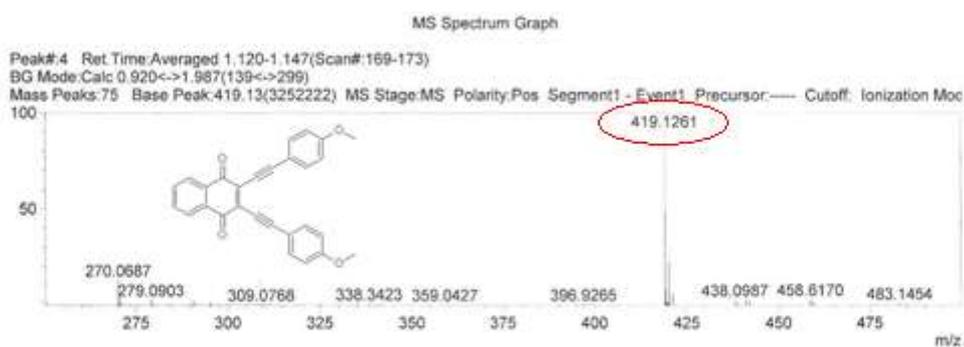
Espectro 8: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27a**

Espectro 9: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (δ, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de **27a**

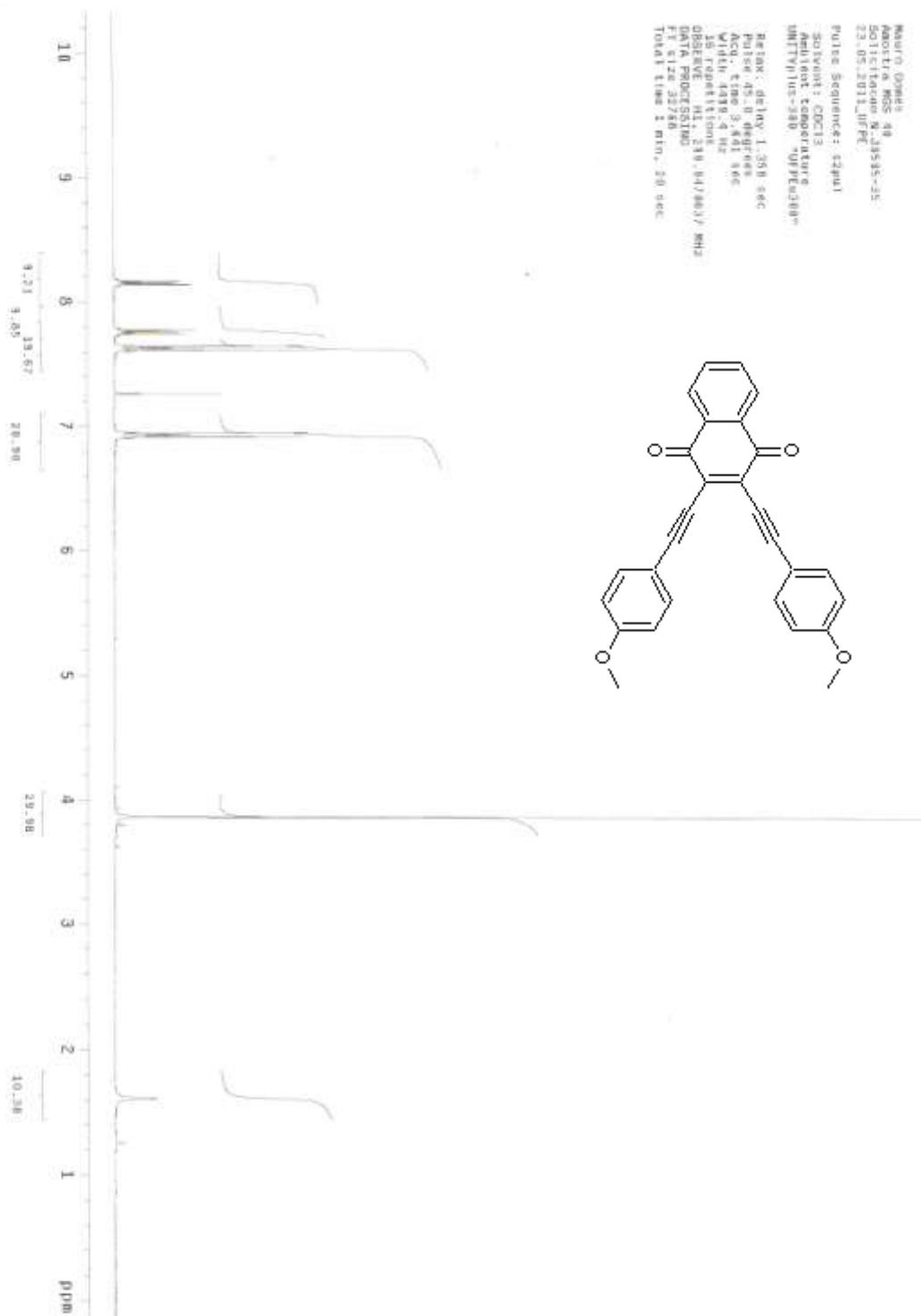


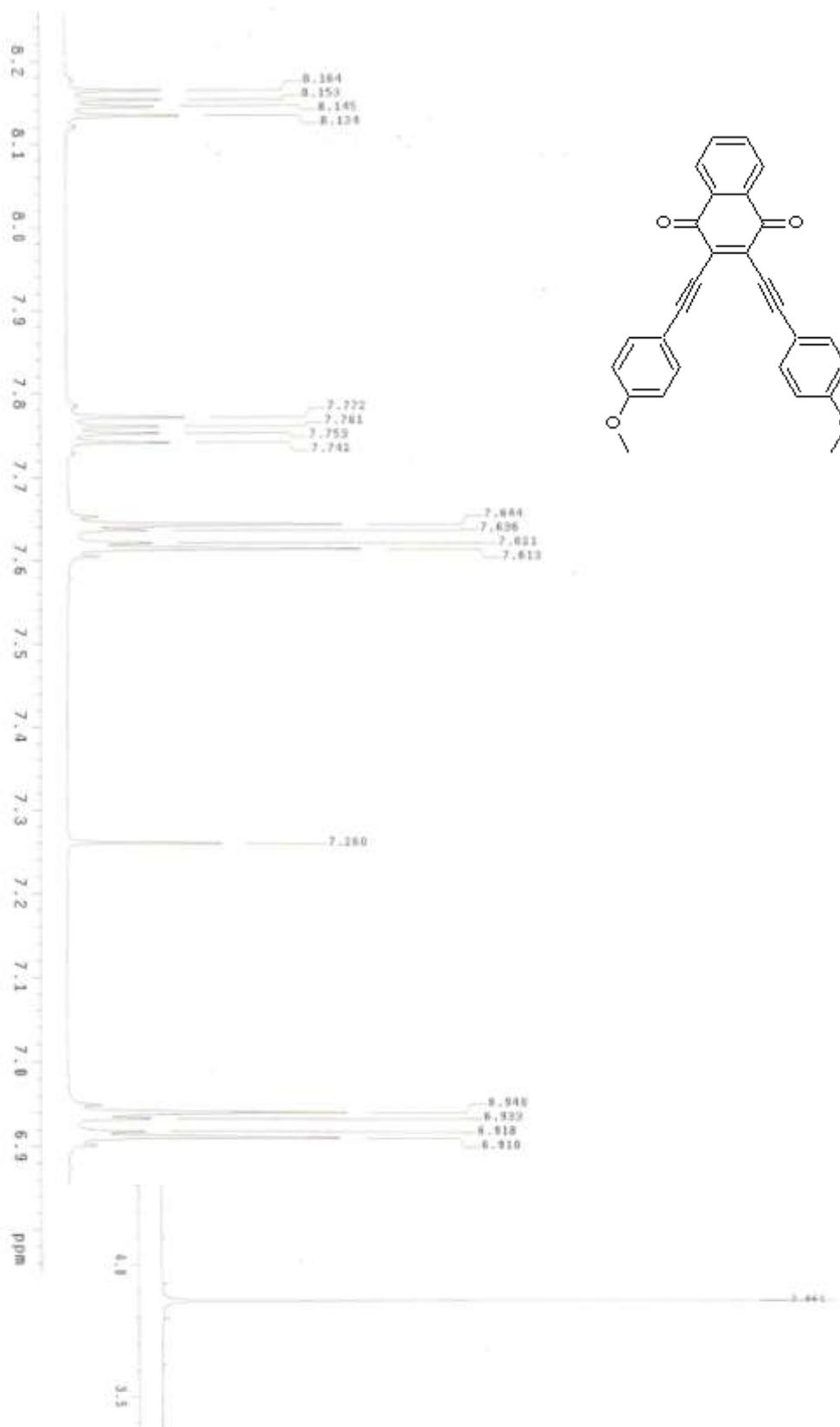
Espectro 10: Espectro de infravermelho de **27b** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

### ESPECTRO DE MASSAS



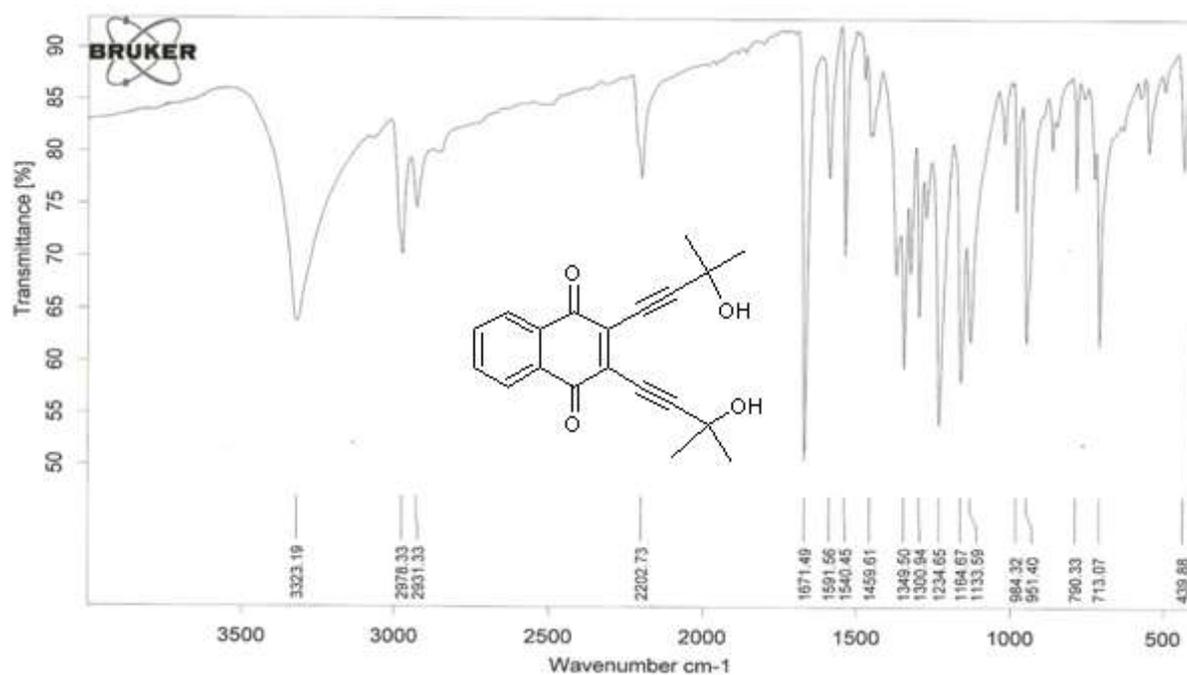
Espectro 11: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27b**

Espectro 12: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27b**

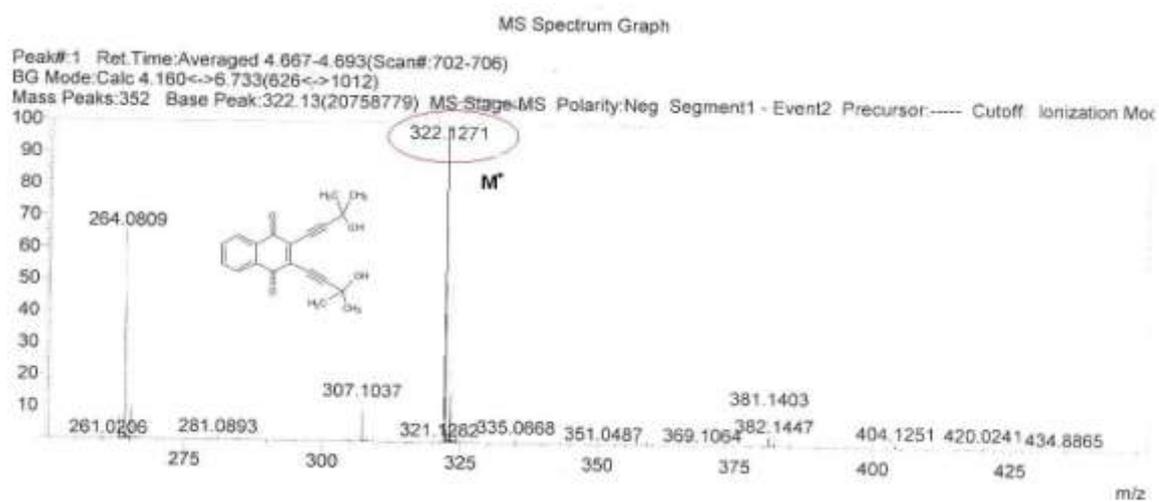


Espectro 13: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27b**

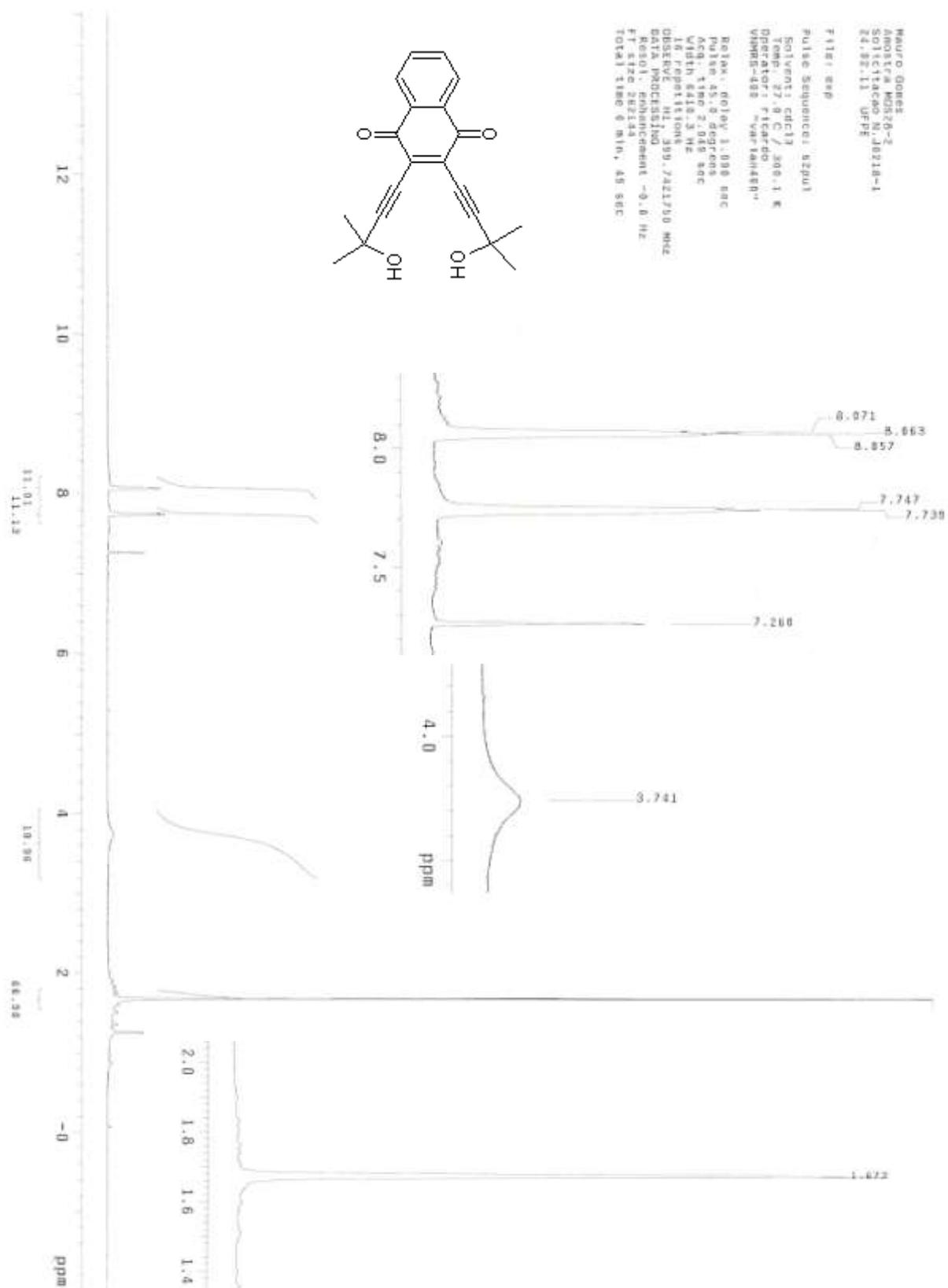




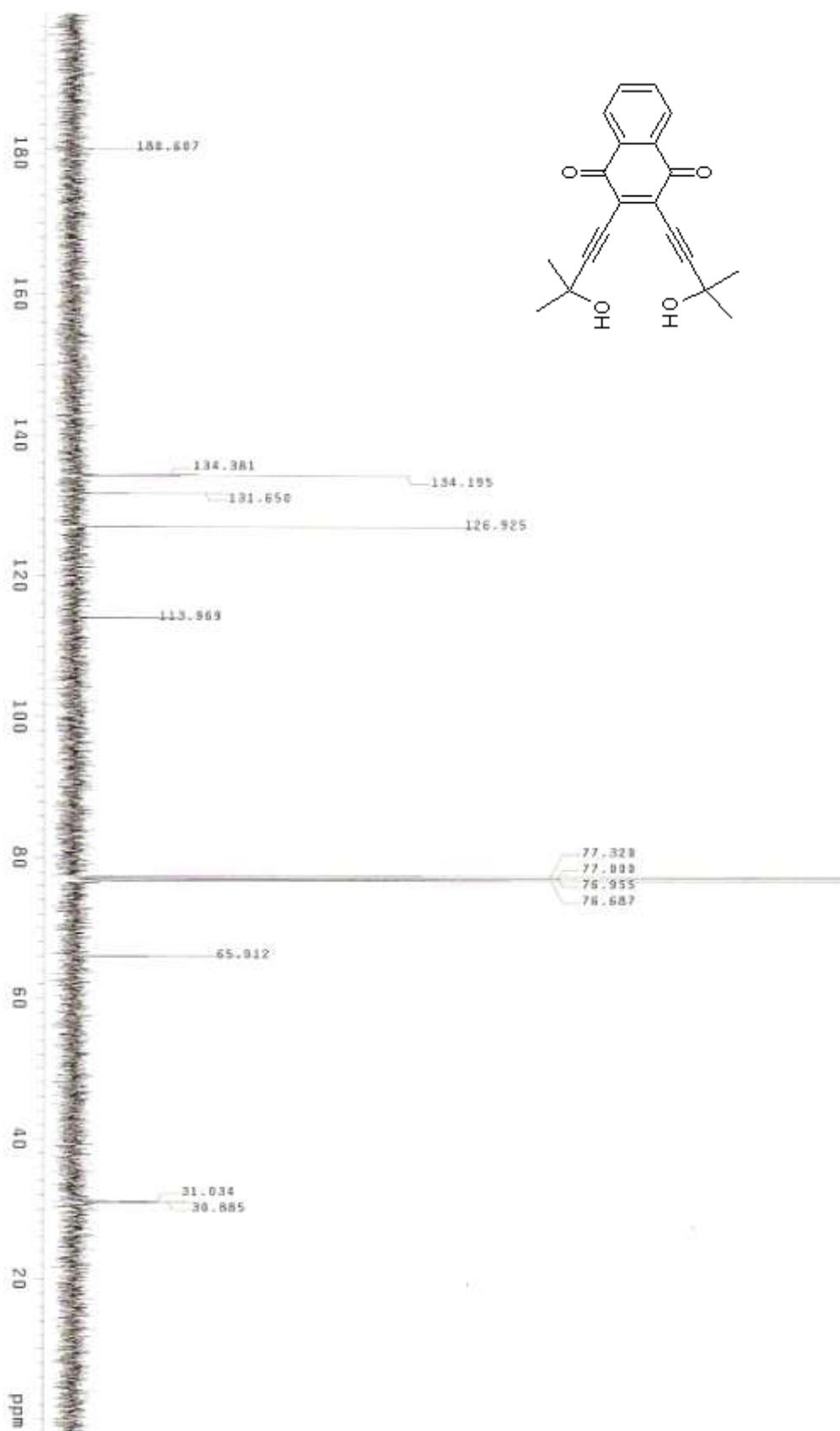
Espectro 15: Espectro de infravermelho de **27c** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

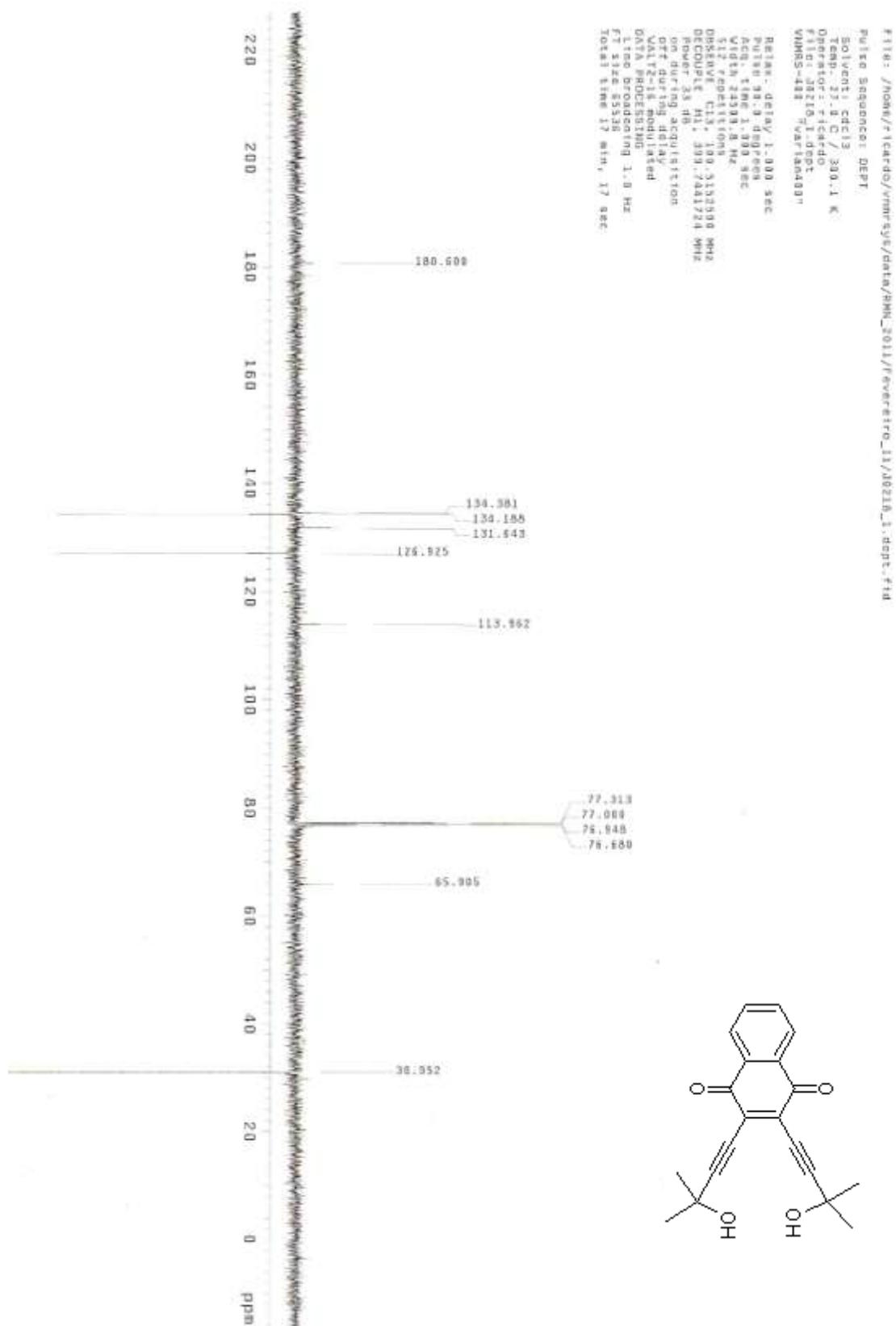


Espectro 16: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27c**

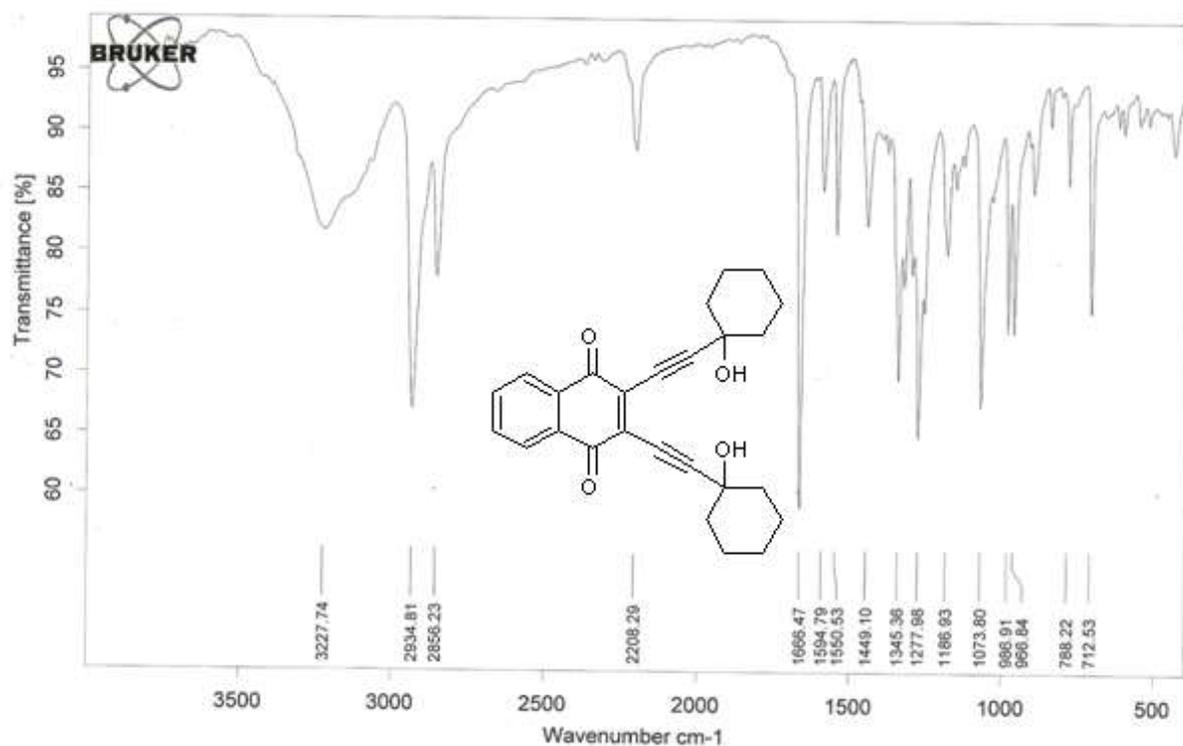


Espectro 17: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de **27c**

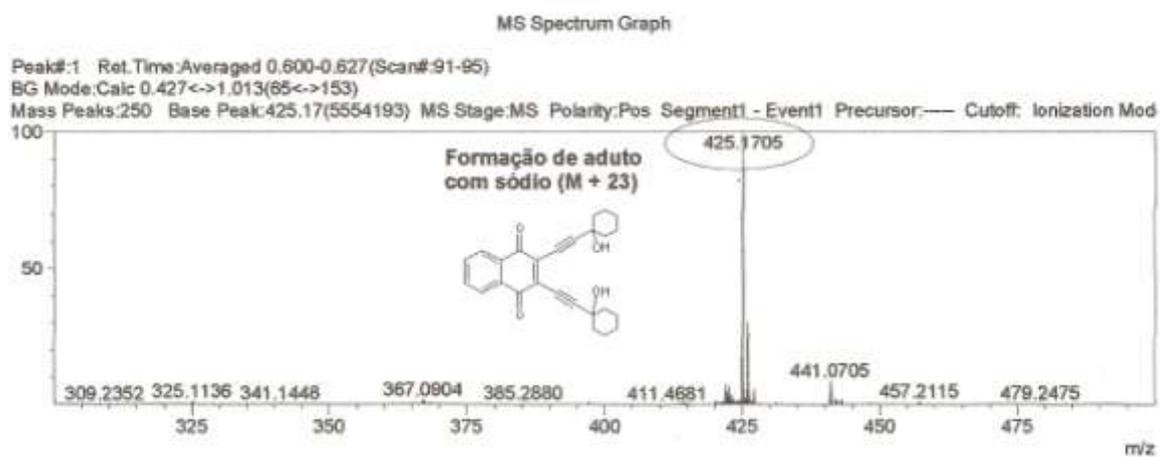
Espectro 18: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de **27c**



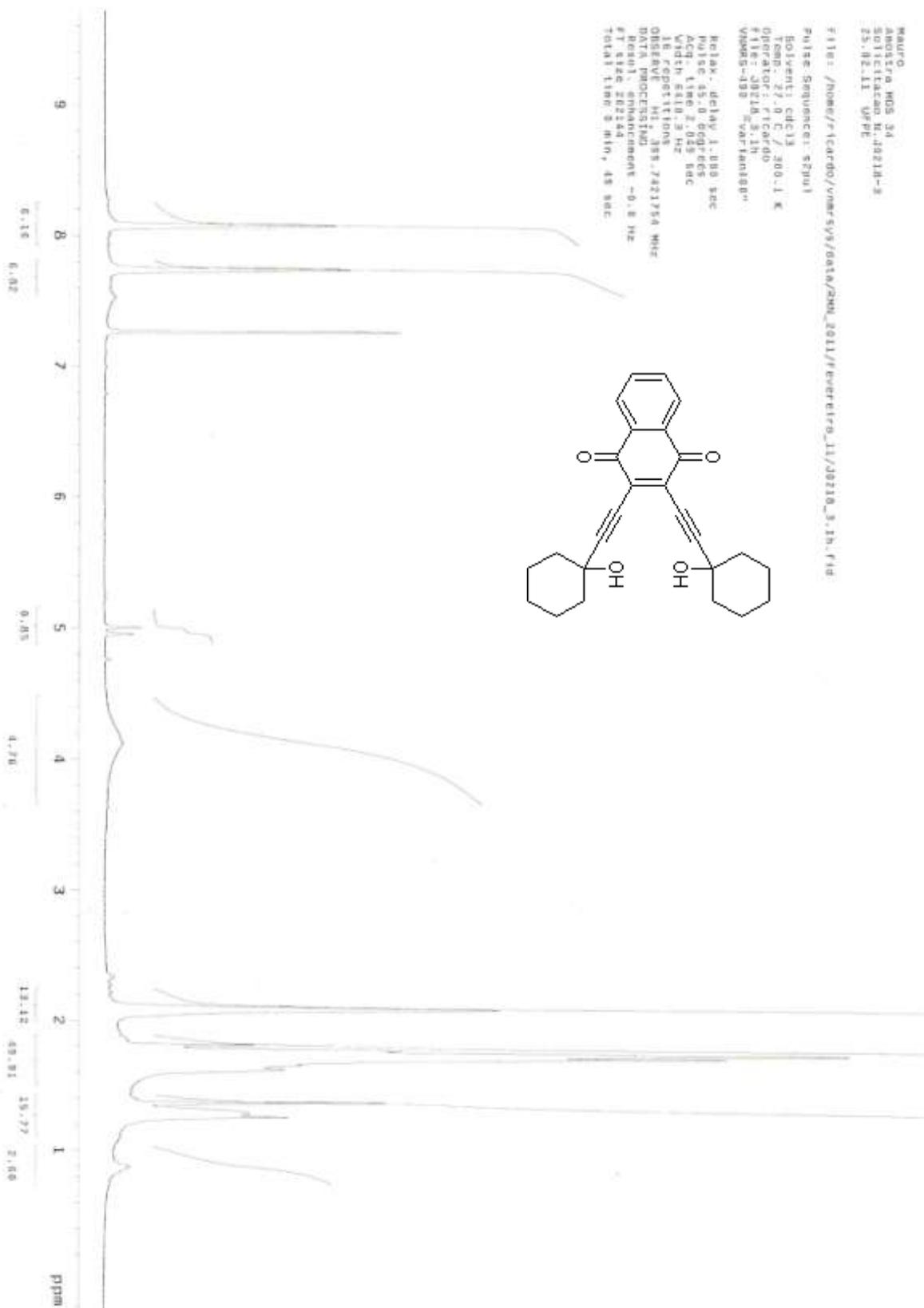
Espectro 19: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  – DEPT ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de **27c**



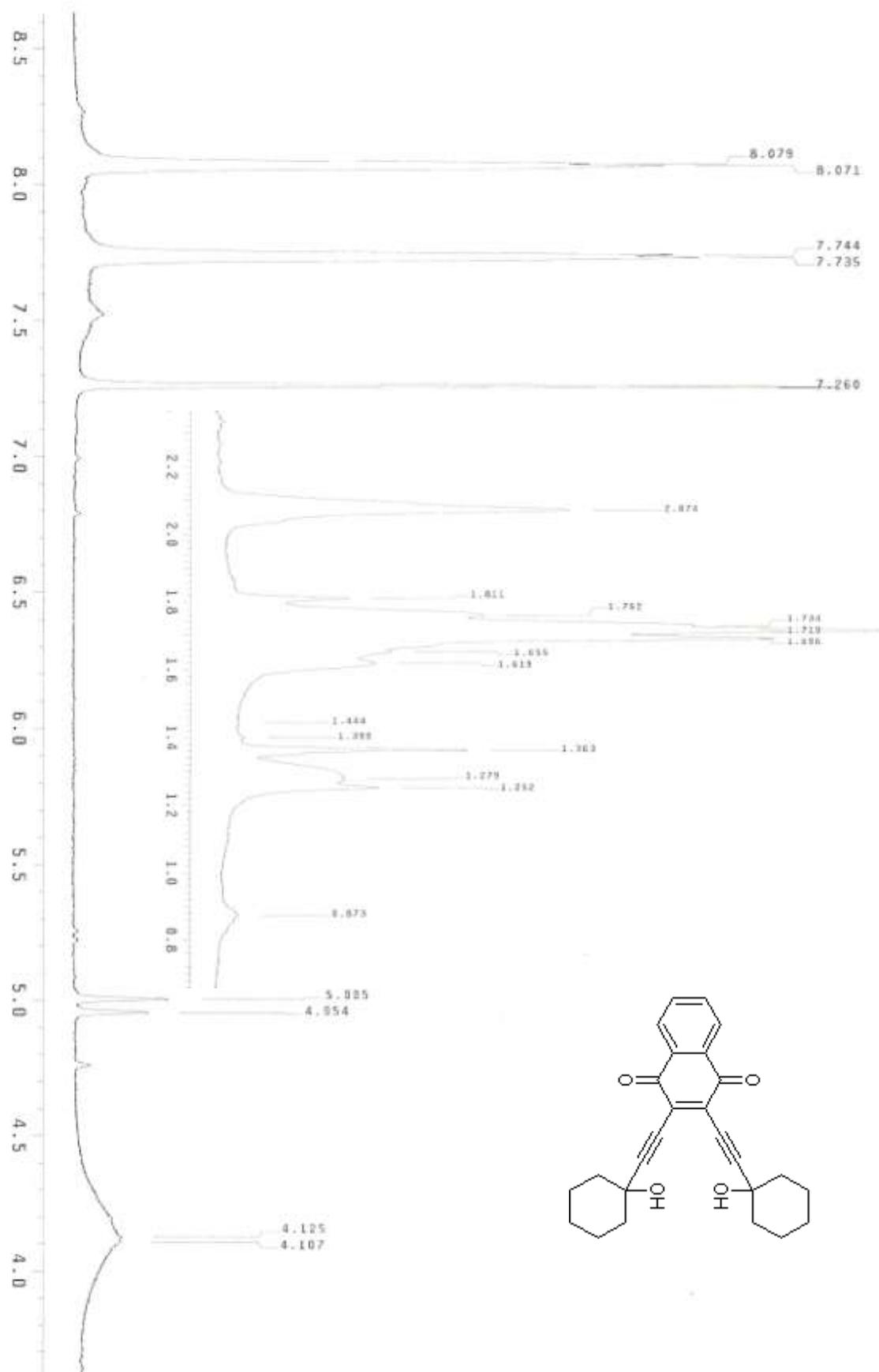
Espectro 20: Espectro de infravermelho de **25d** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )



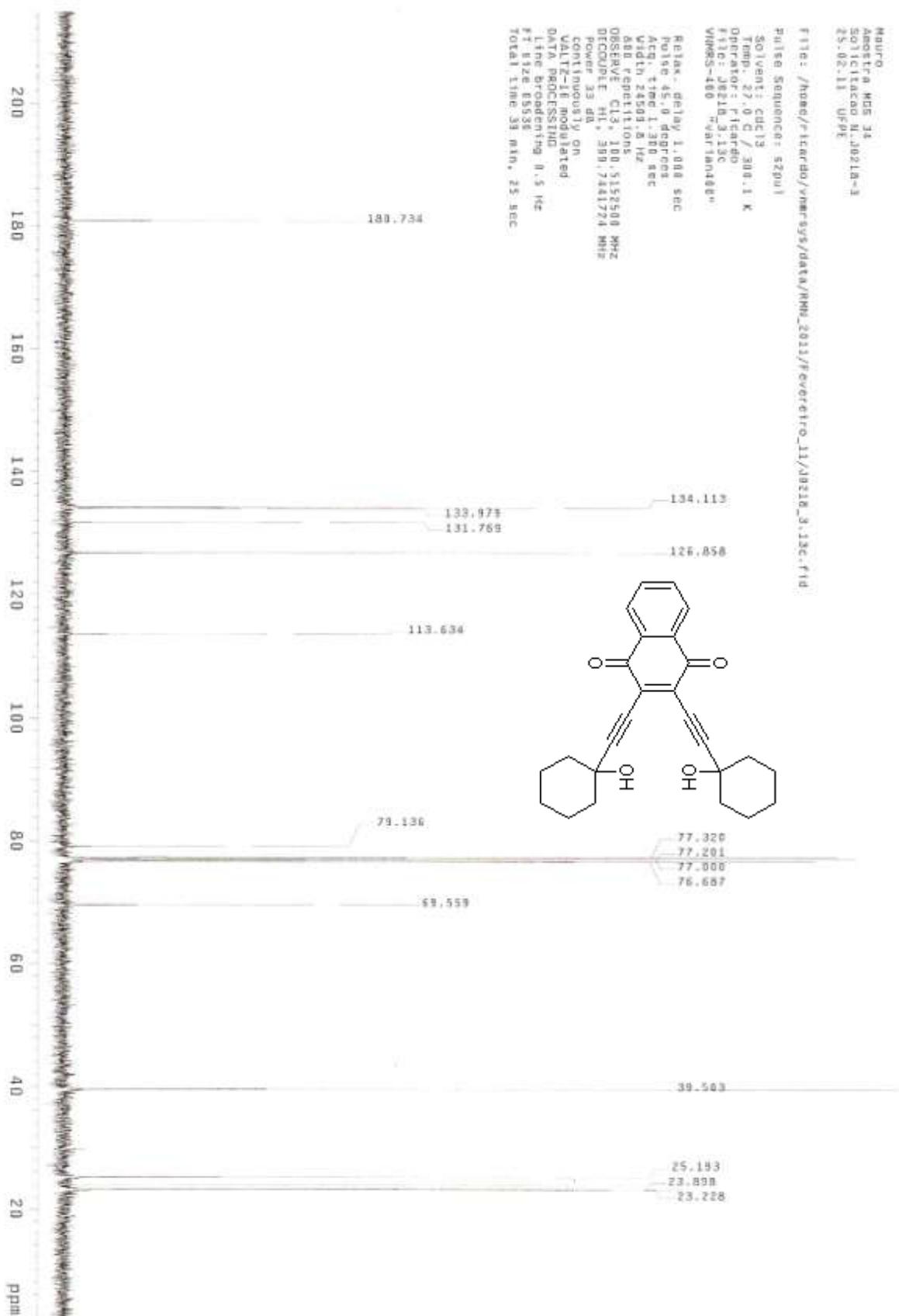
Espectro 21: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27d**

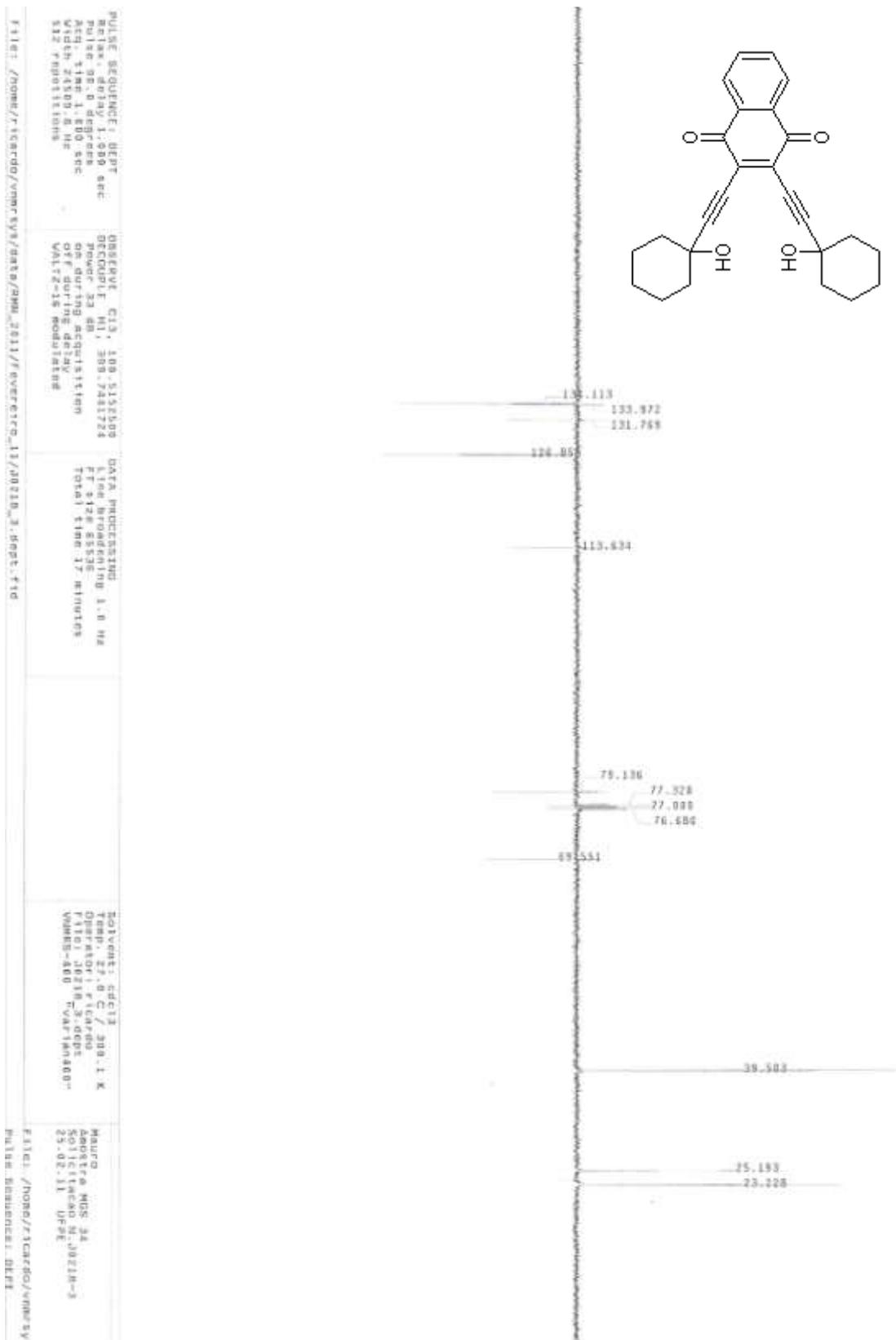


Espectro 22: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de **27d**

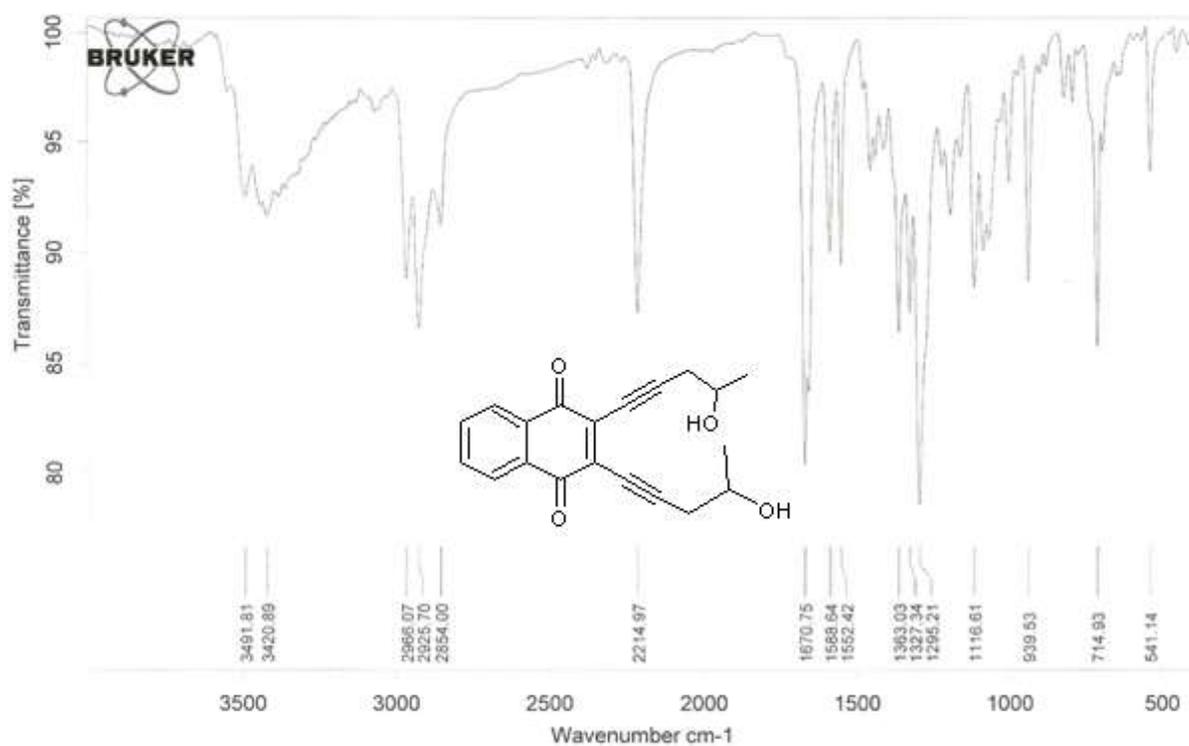


Espectro 23: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de **27d**


 Espectro 24: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de **27d**

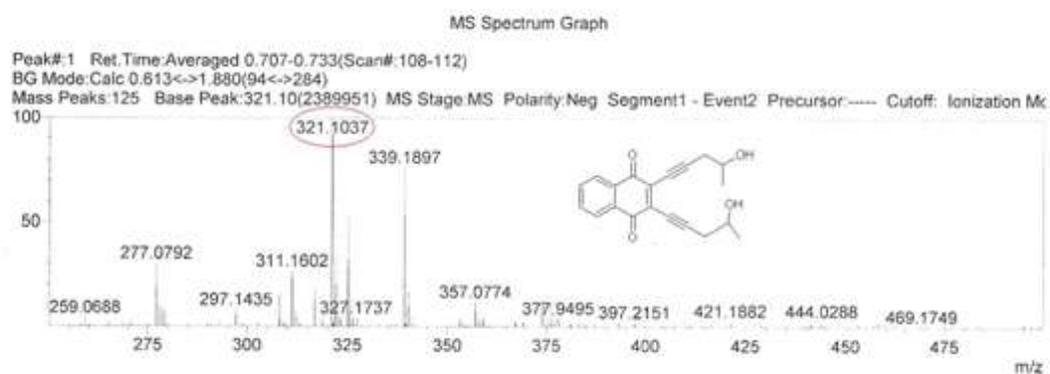


Espectro 25: Espectro de RMN <sup>13</sup>C – DEPT (δ, CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) de **27d**

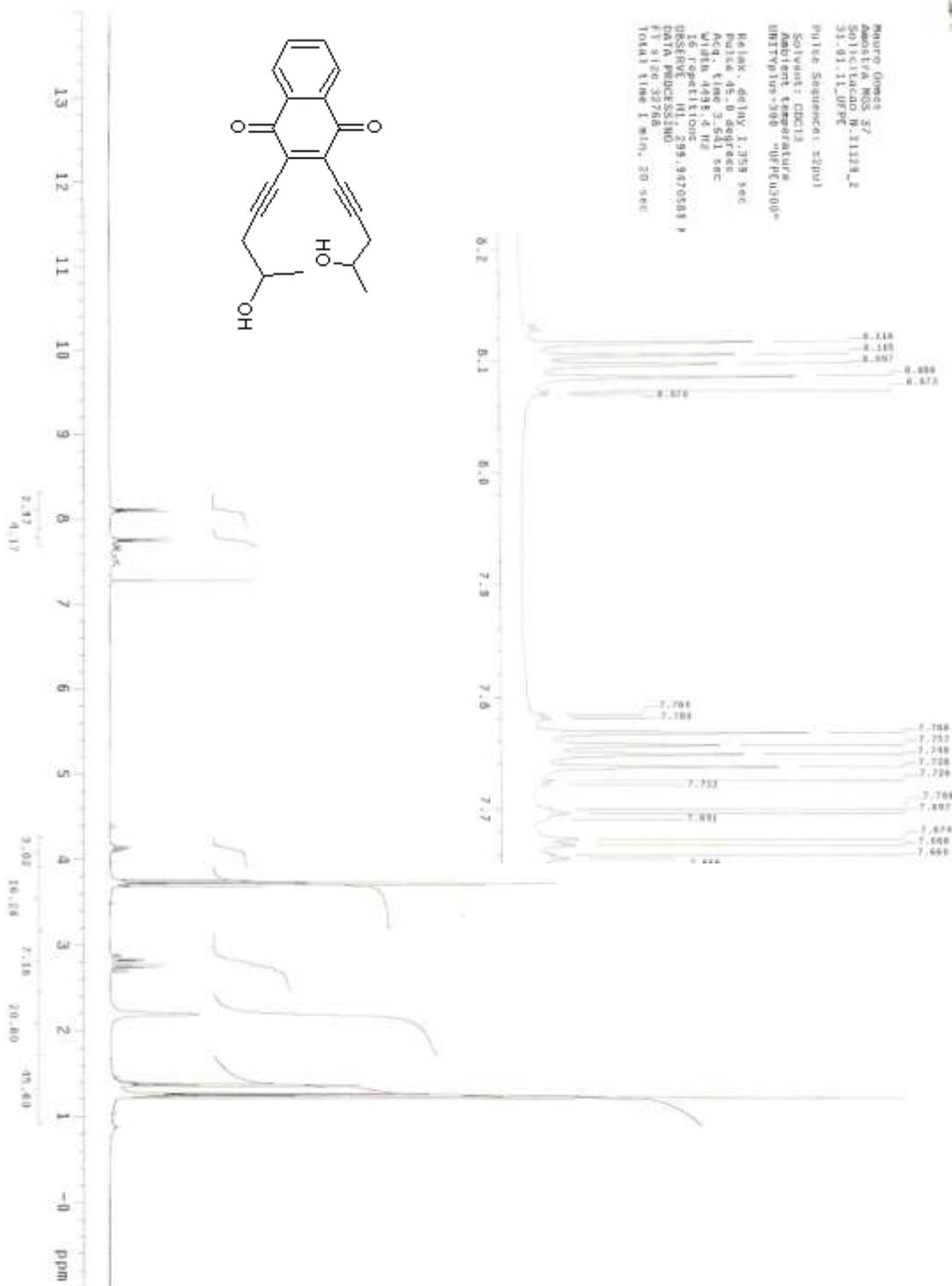


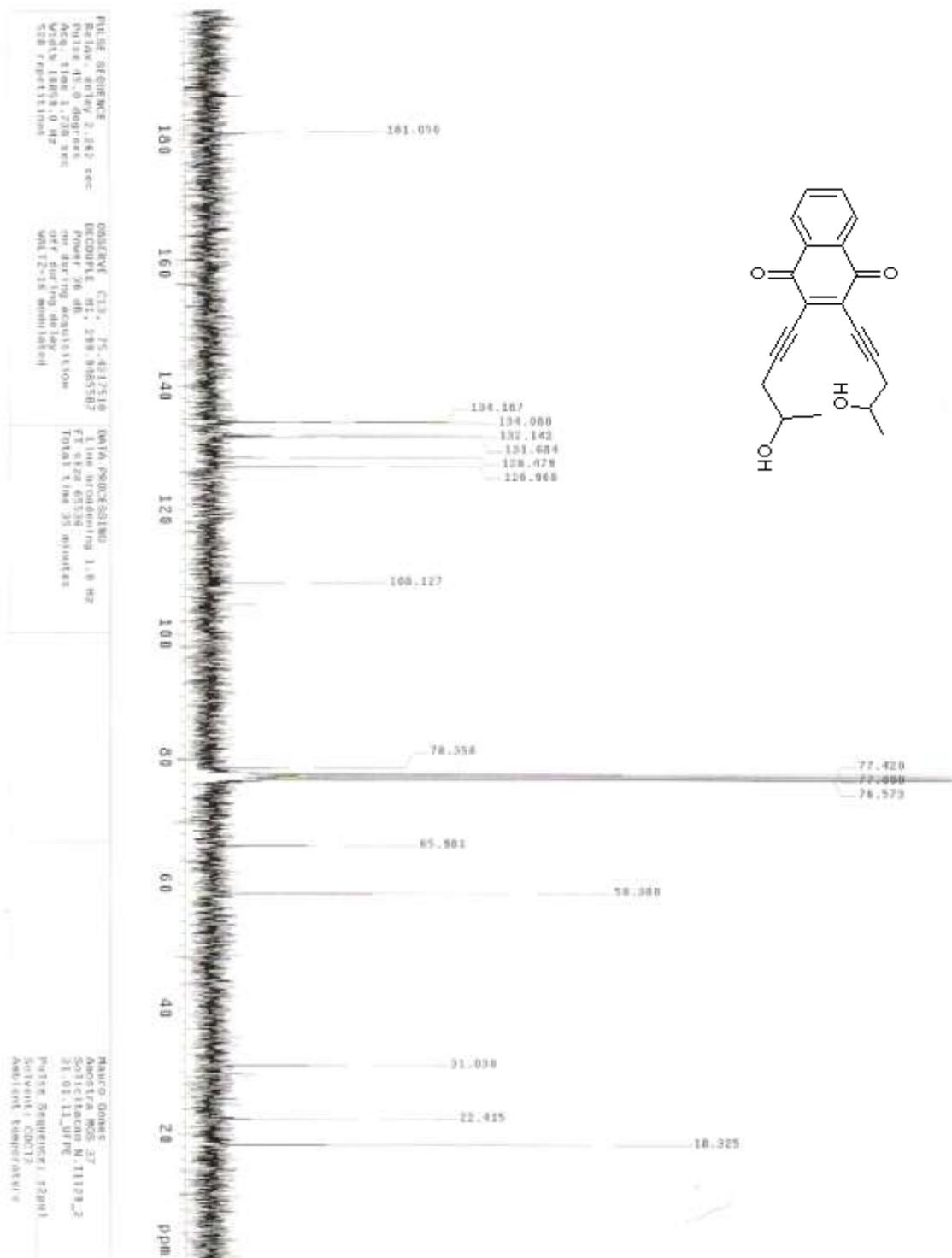
Espectro 26: Espectro de infravermelho de **27e** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

## ESPECTRO DE MASSAS

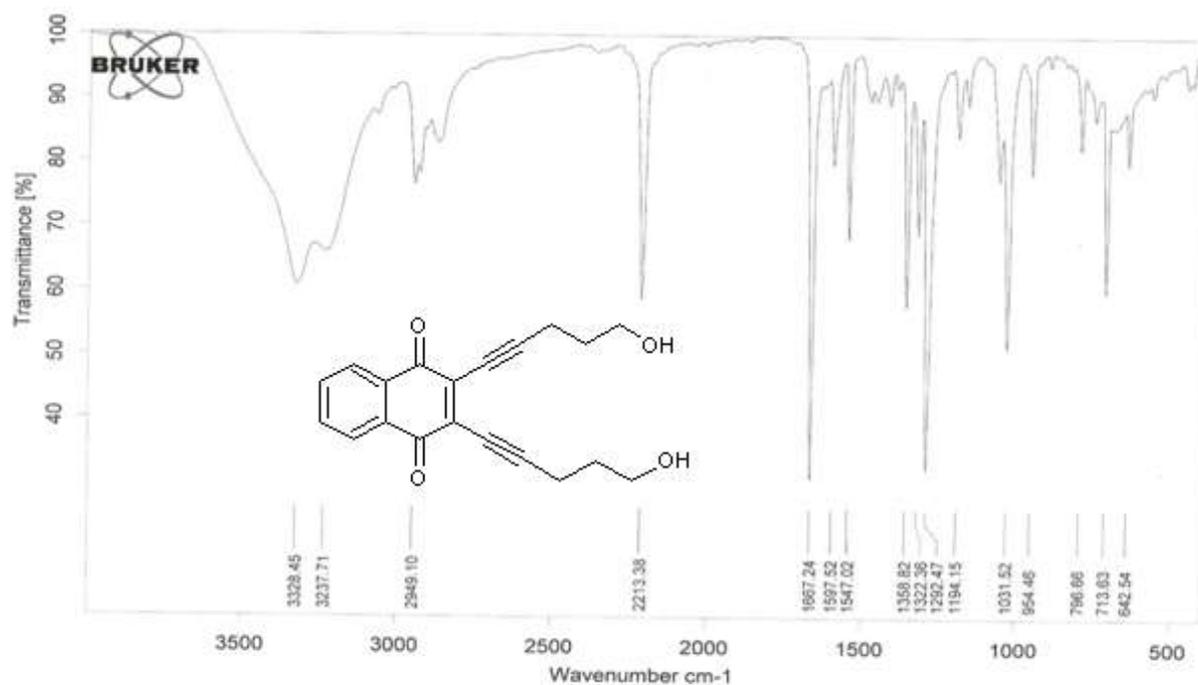


Espectro 27: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27e**





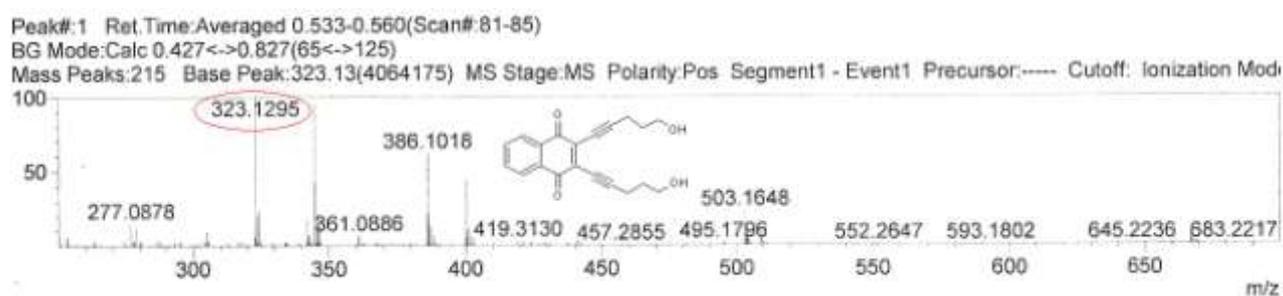
Espectro 29: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **27e**



Espectro 30: Espectro de infravermelho de **27f** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

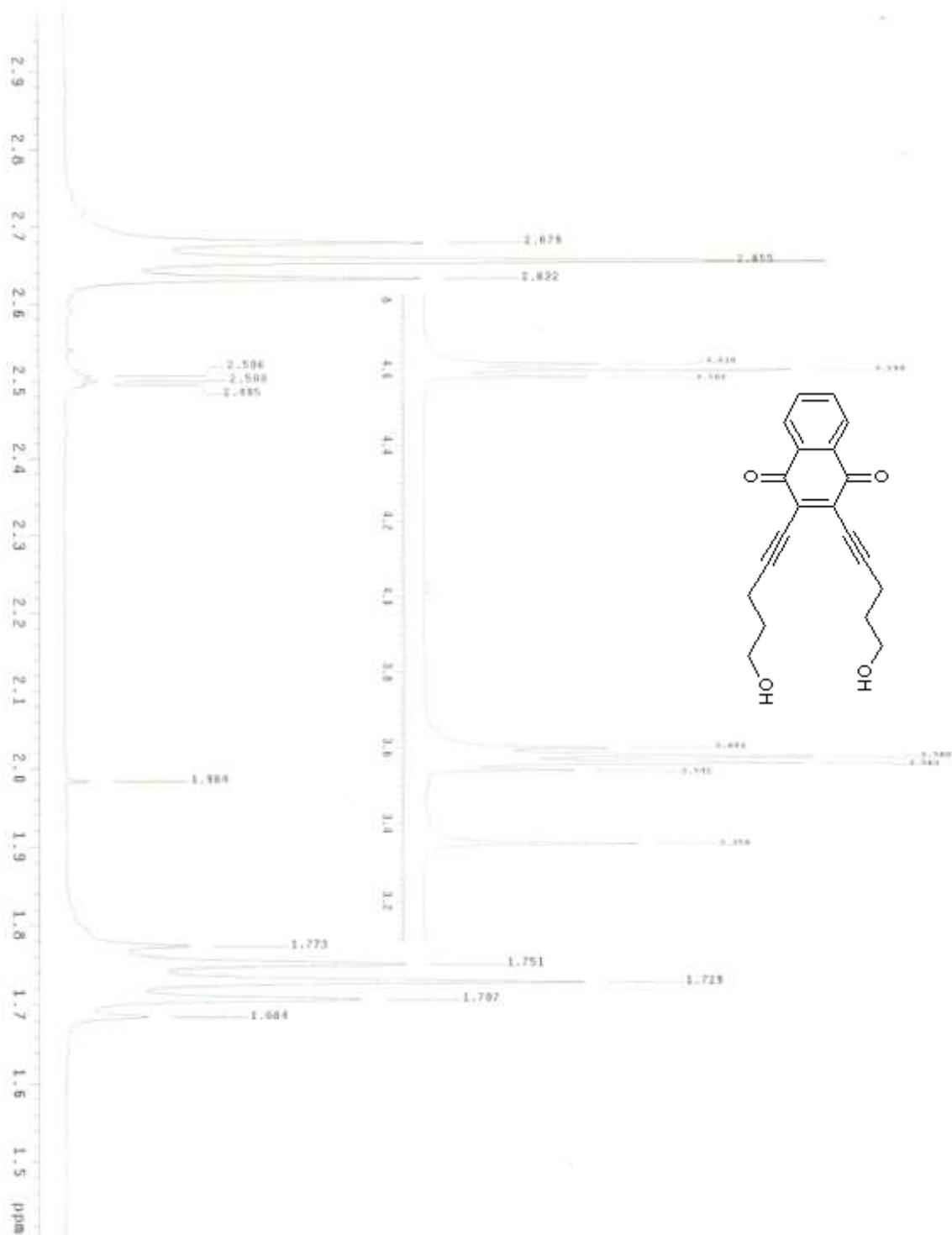
### ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)

MS Spectrum Graph

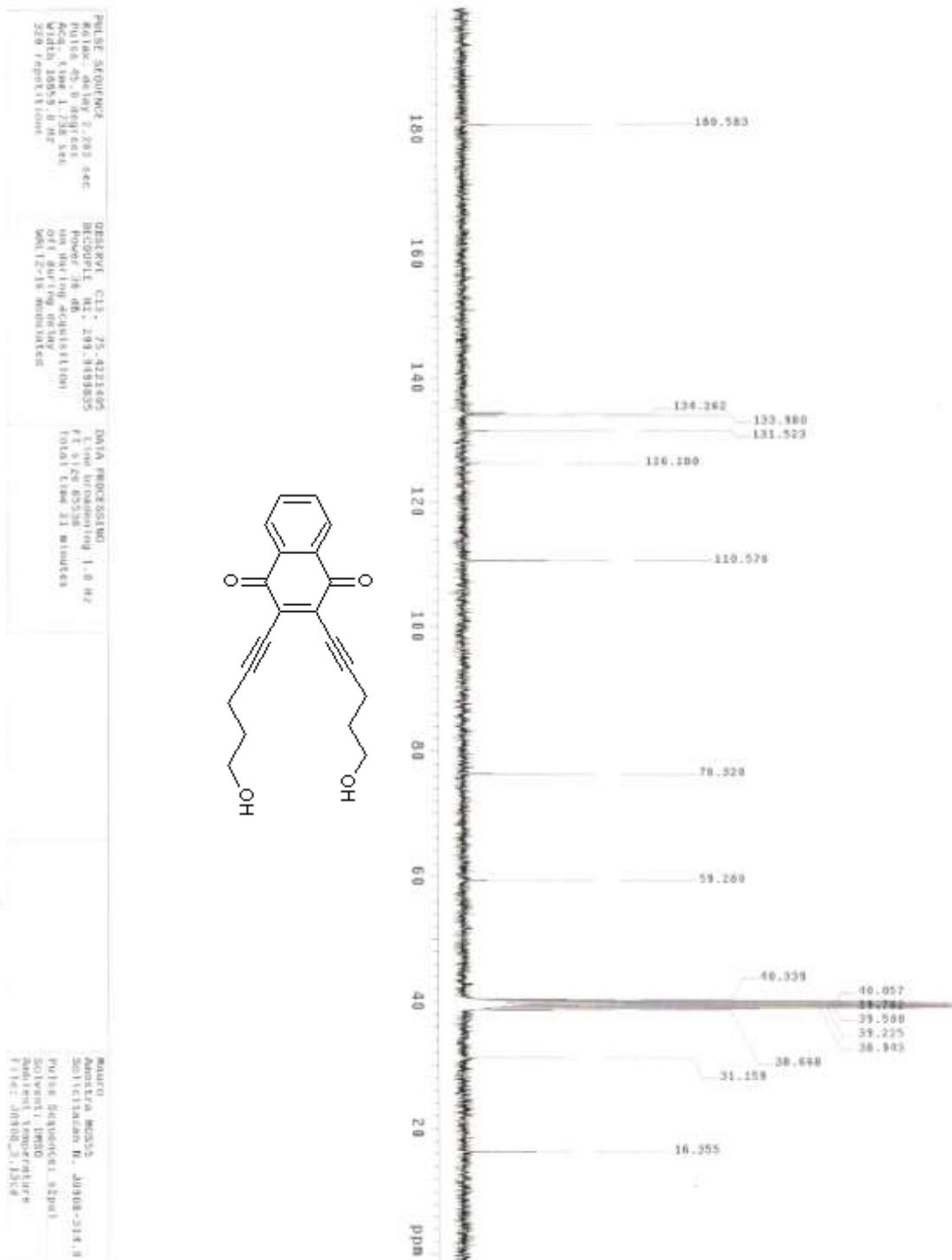


Espectro 31: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27f**

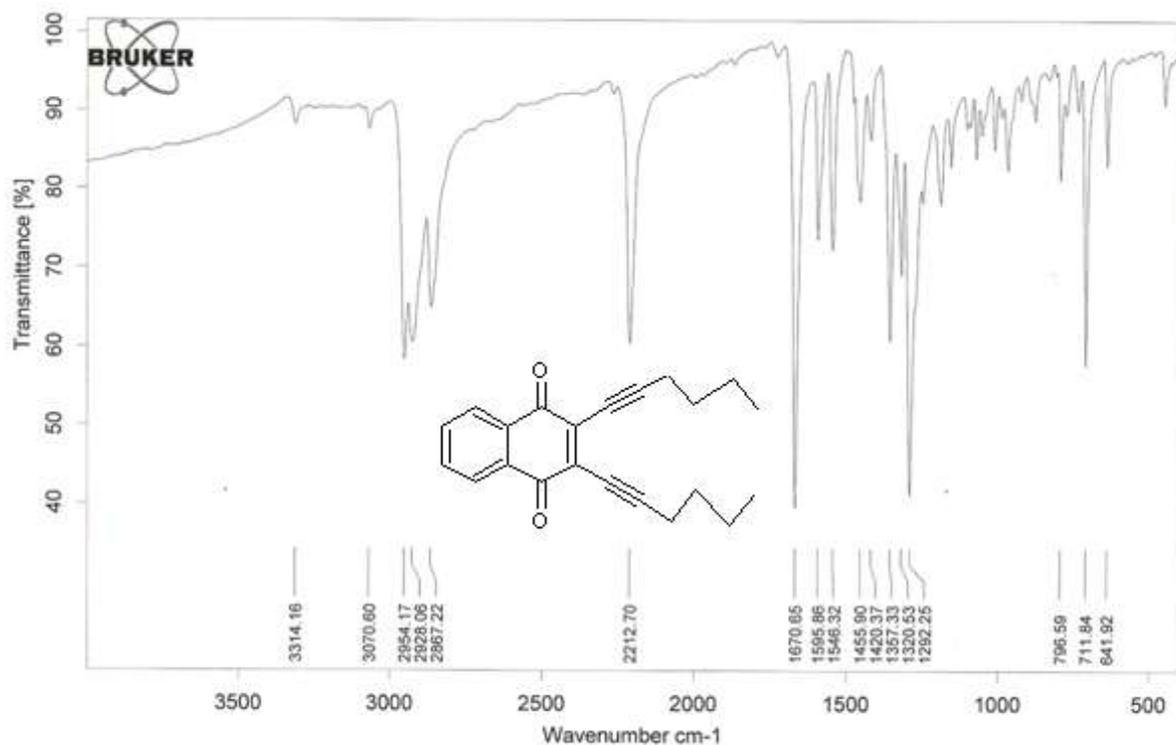




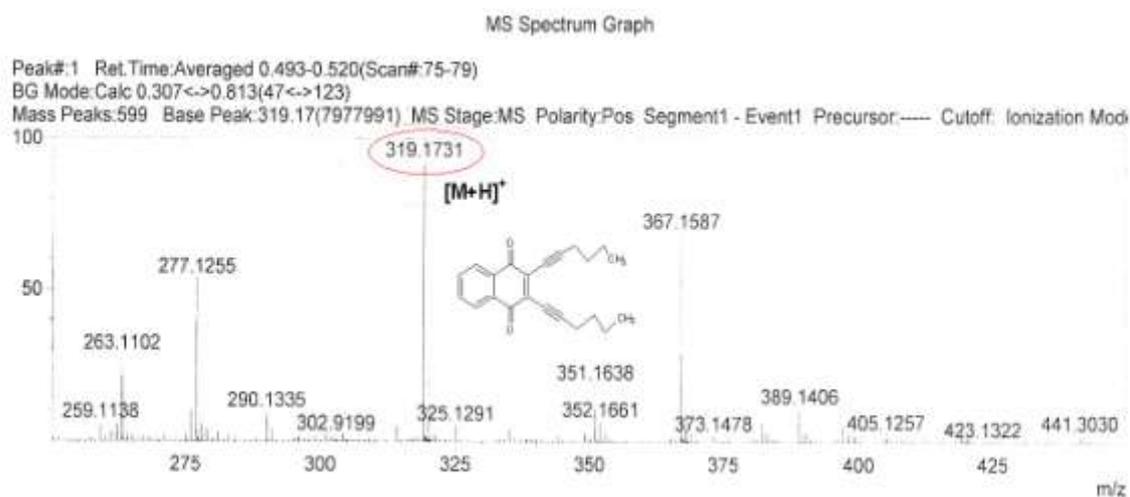
Espectro 33: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz) de **27f**



Espectro 34: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ , 75 MHz) de **277**

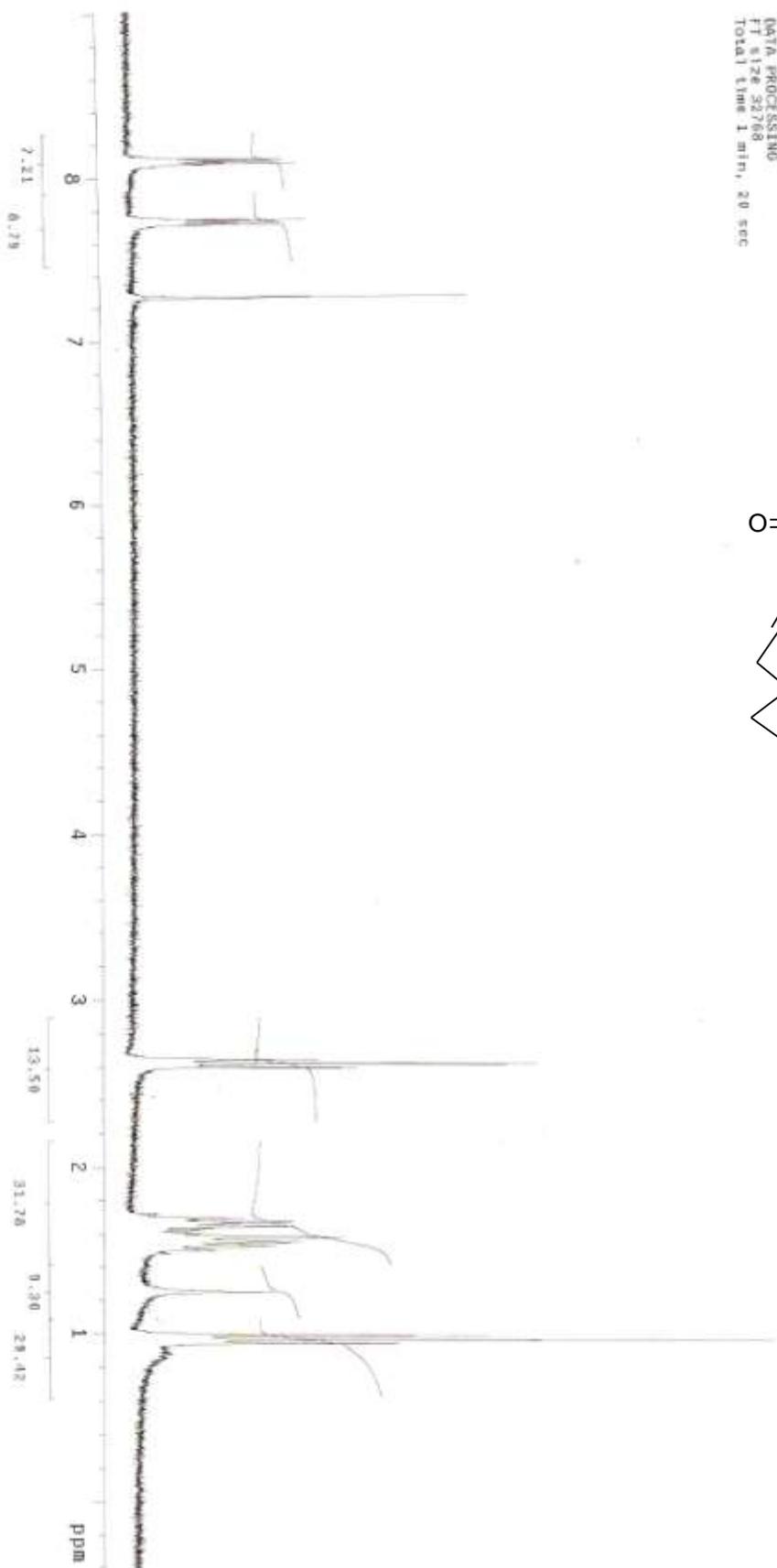
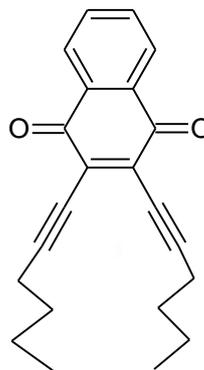


Espectro 35: Espectro de infravermelho de **27g** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

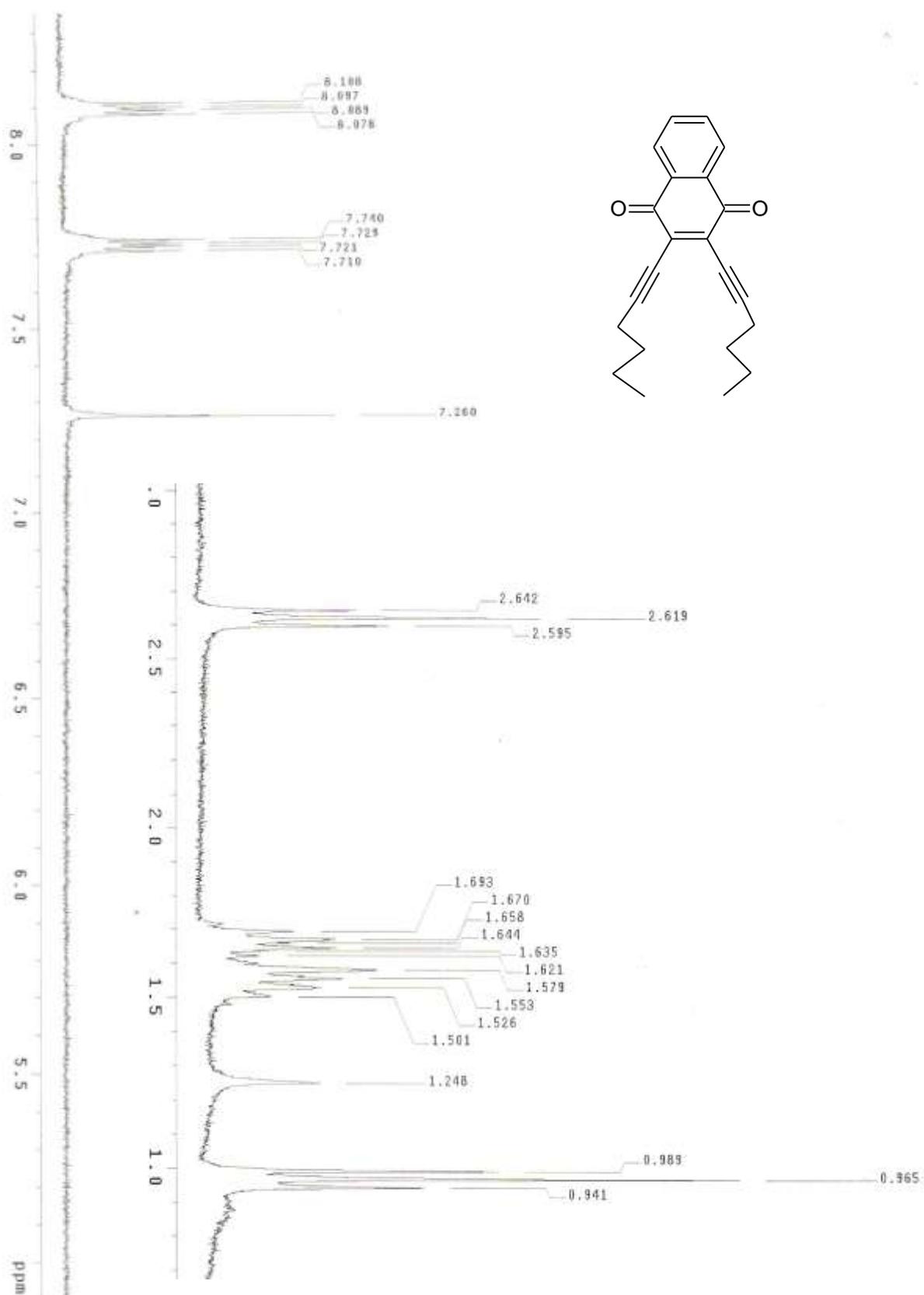


Espectro 36: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27g**

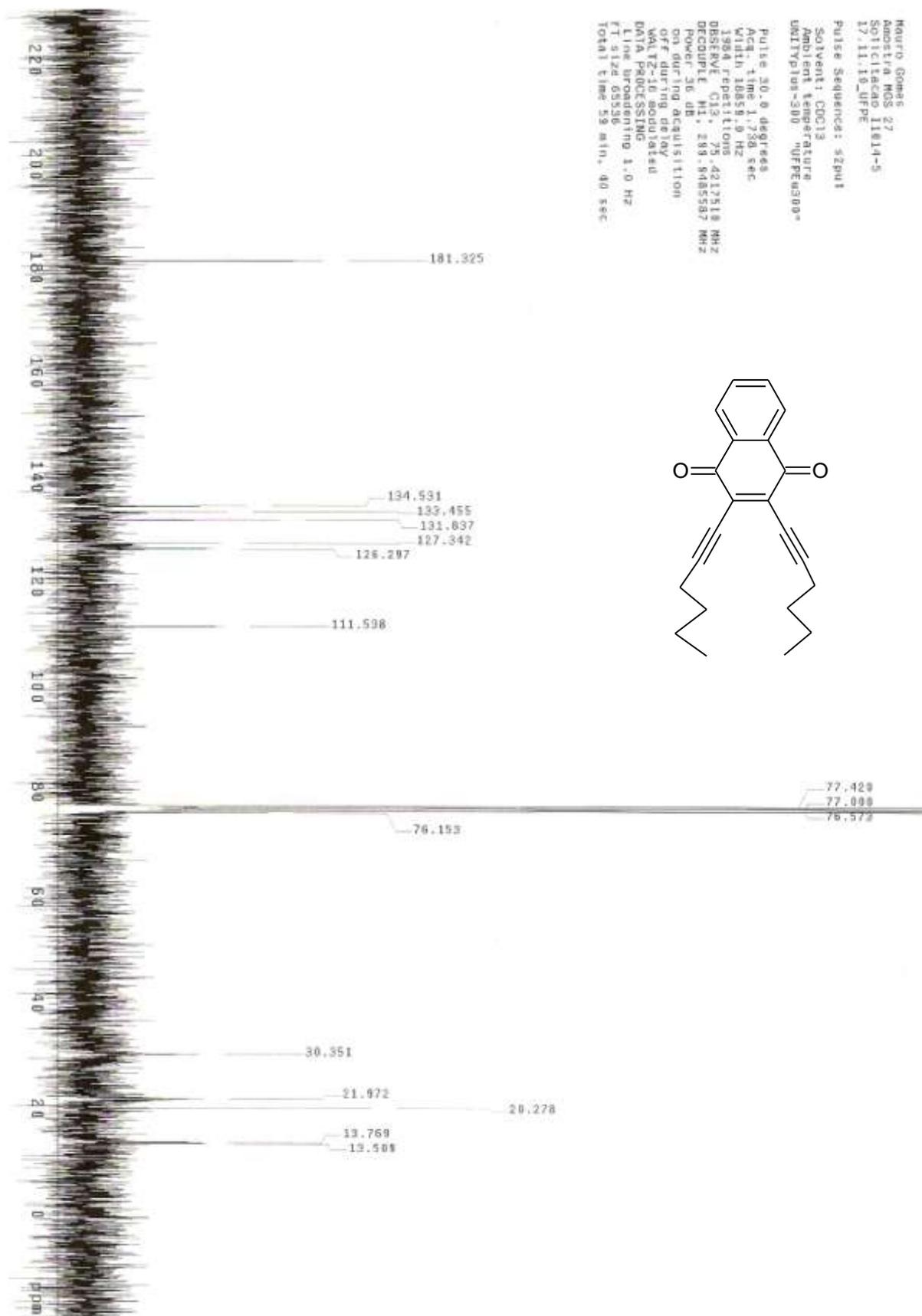
MAURO COMAR  
 ANOSTRA ROS 27  
 SOLICITADO 11014-5  
 18-11-10\_DJPE  
 Pulse Sequence: zgpg30  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient temperature  
 UNITY: us-300 "VFPE300"  
 Relax. delay 1.358 sec  
 Pulse 45.0 degree  
 Acq. time 3.641 sec  
 Width 6499.4 Hz  
 16 repetitions  
 OBSERVE H1 299.942051 MHz  
 DATA PROCESSING  
 FI size 32768  
 Total time 1 min, 20 sec



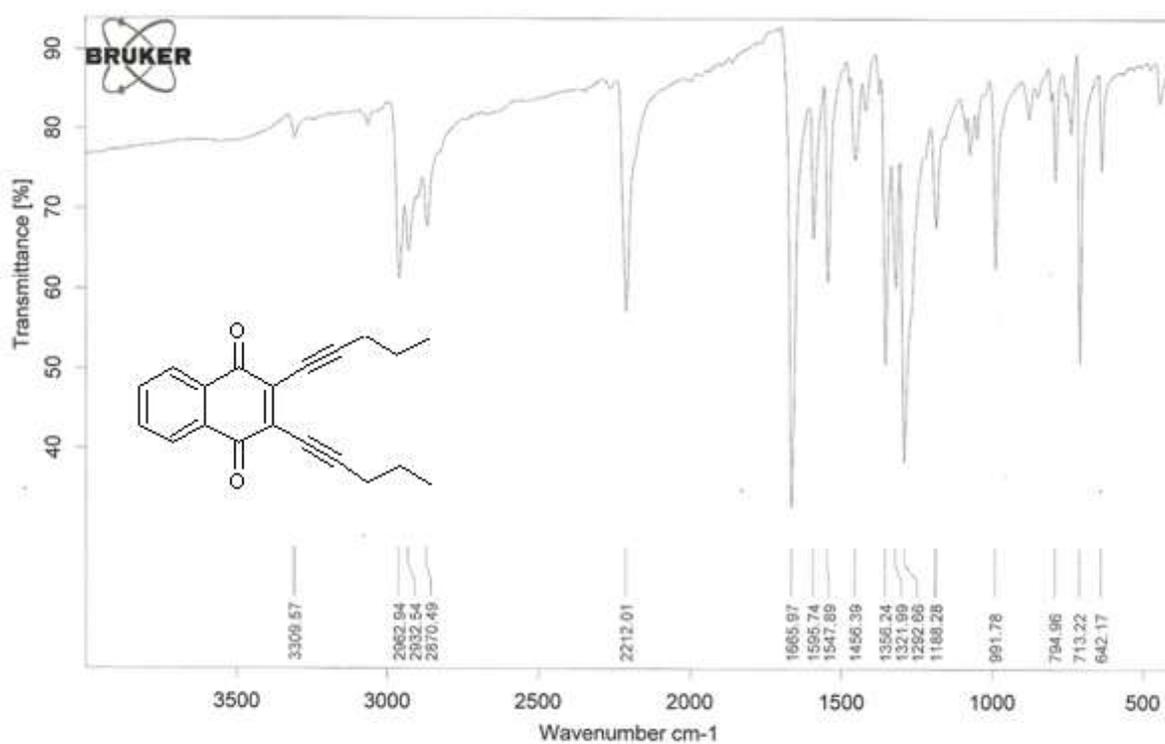
Espectro 37: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27g**



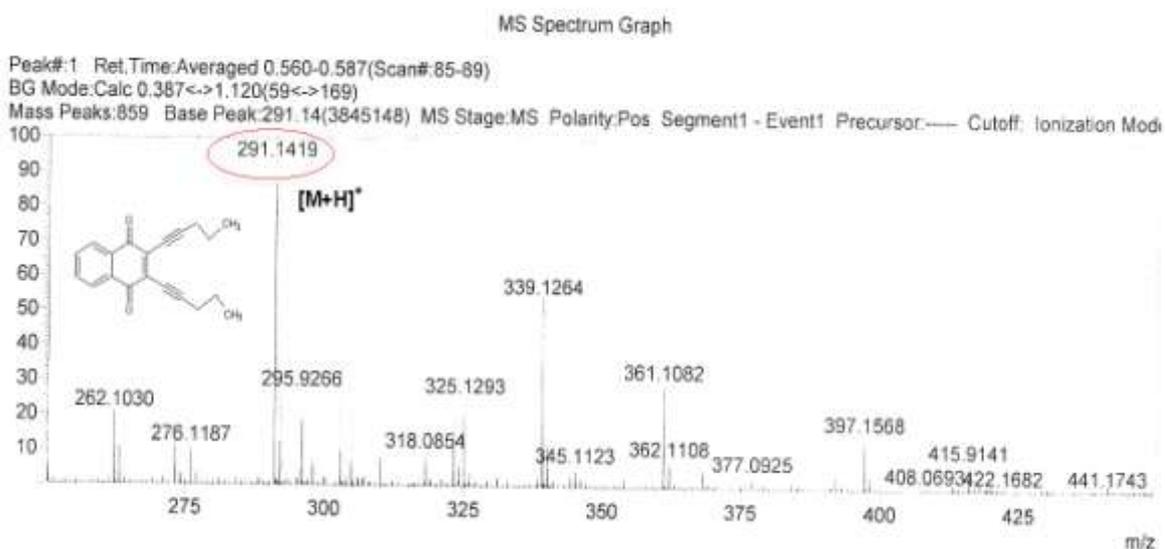
Espectro 38: Expansão do espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27g**



Espectro 39: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (δ, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de **27g**

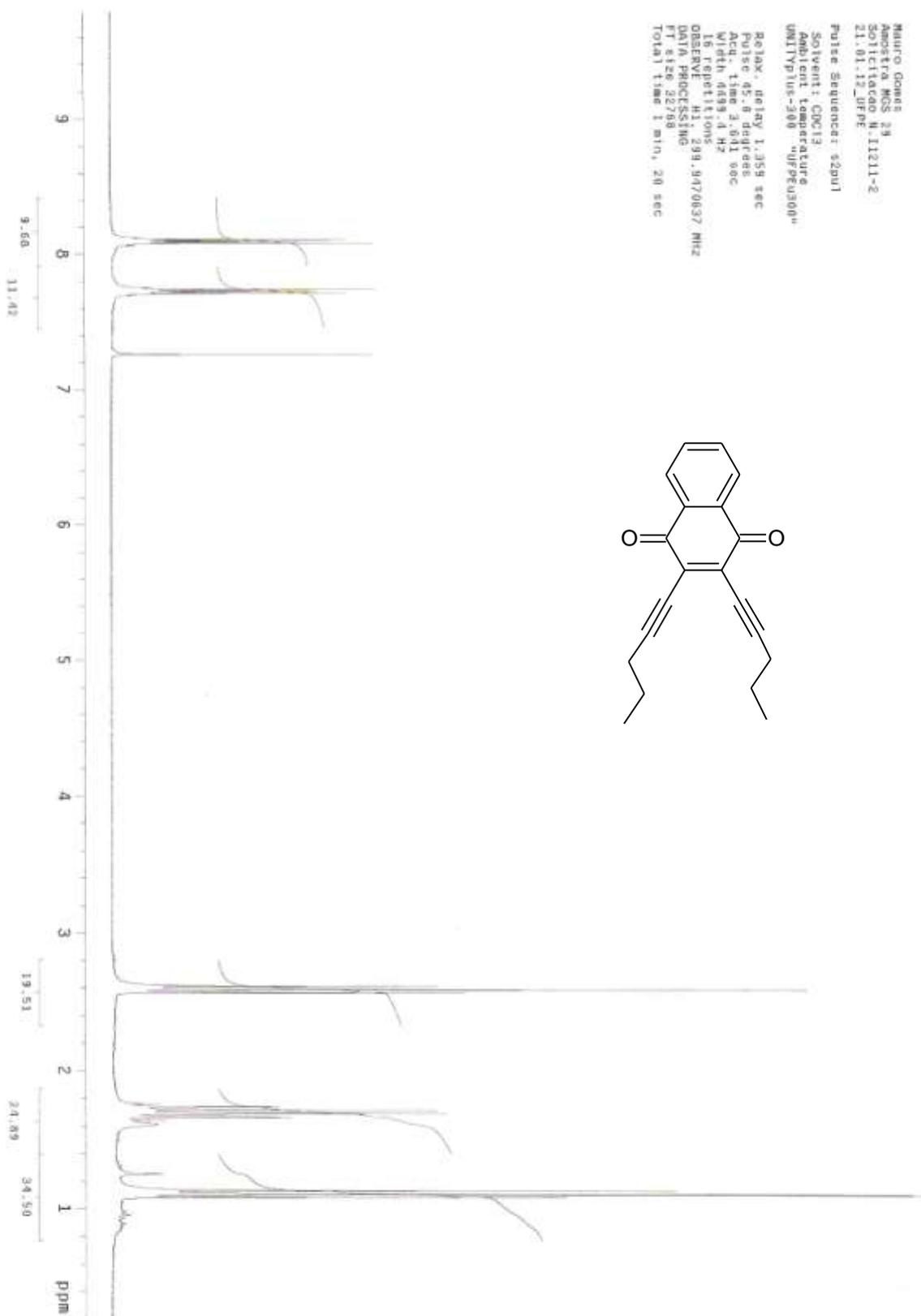
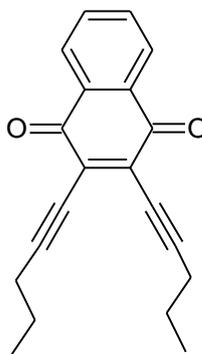


Espectro 40: Espectro de infravermelho de **27h** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

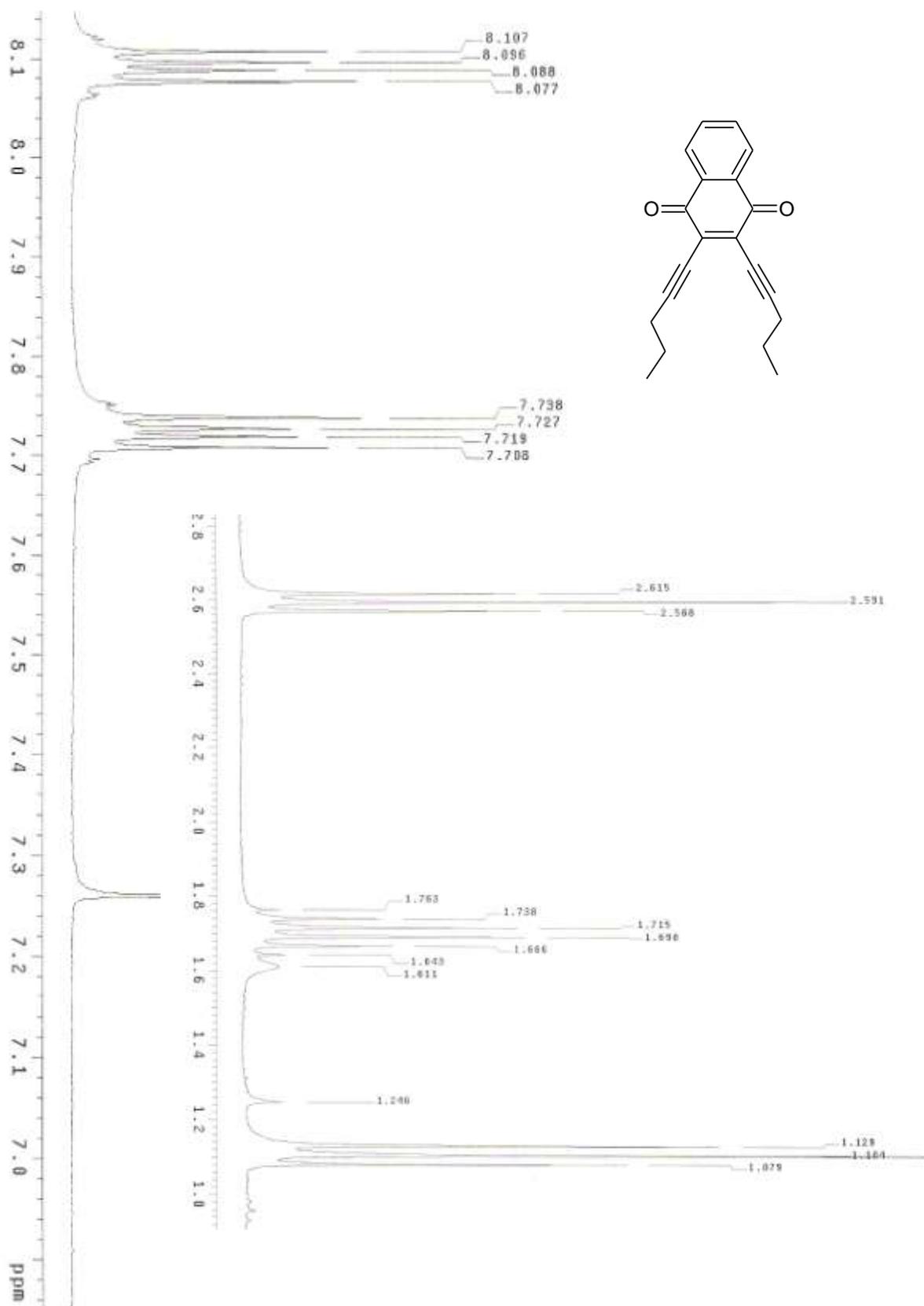


Espectro 41: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27h**

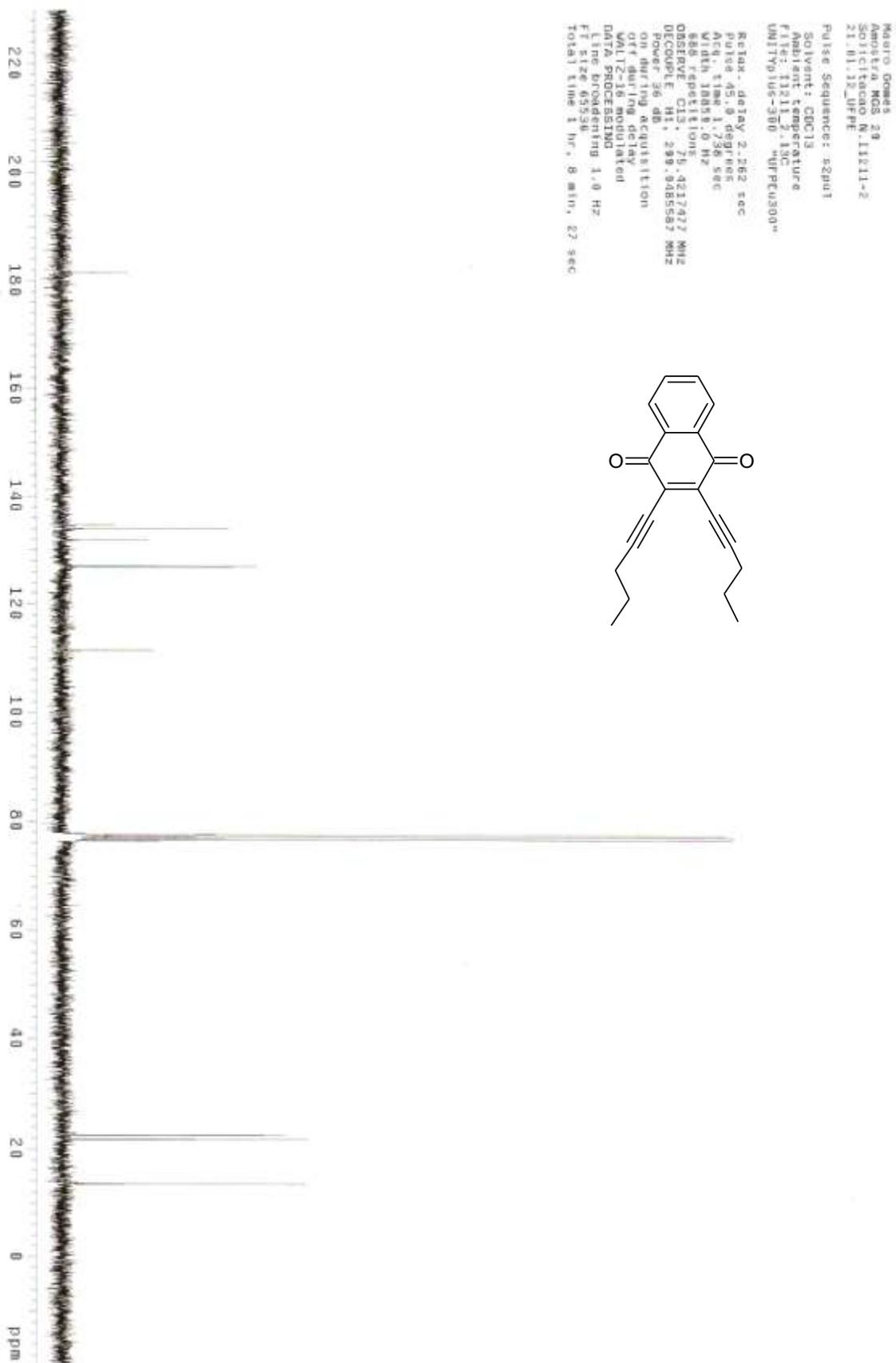
Mauro Gomez  
 Amostra MCS 19  
 Solvente: CDCl<sub>3</sub>  
 21.01.12\_UFPE  
 Pulse Sequence: zgpg30  
 Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
 Acq. Temp: 29.700000  
 Multiplier: 300 "ufpeuz300"  
 Relax. delay: 1.359 sec  
 Pulse: 45.0 degrees  
 Acq. time: 3.041 sec  
 Width: 6693.4 Hz  
 16 repetitions  
 OBSERVE: H1: 299.9470937 MHz  
 DATA PROCESSING  
 FT size: 32768  
 Total time: 1 min, 20 sec

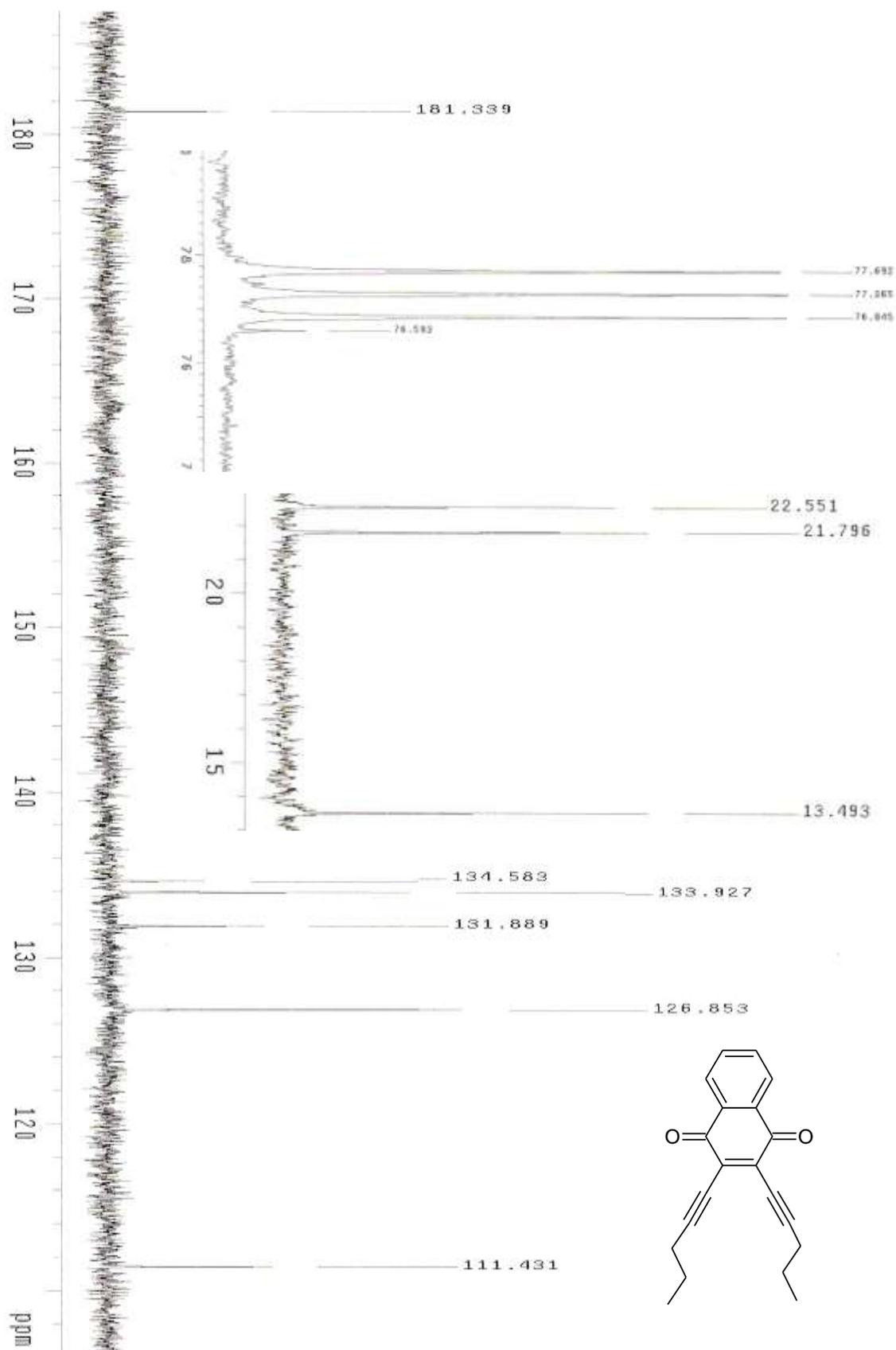


Espectro 42: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de **27h**

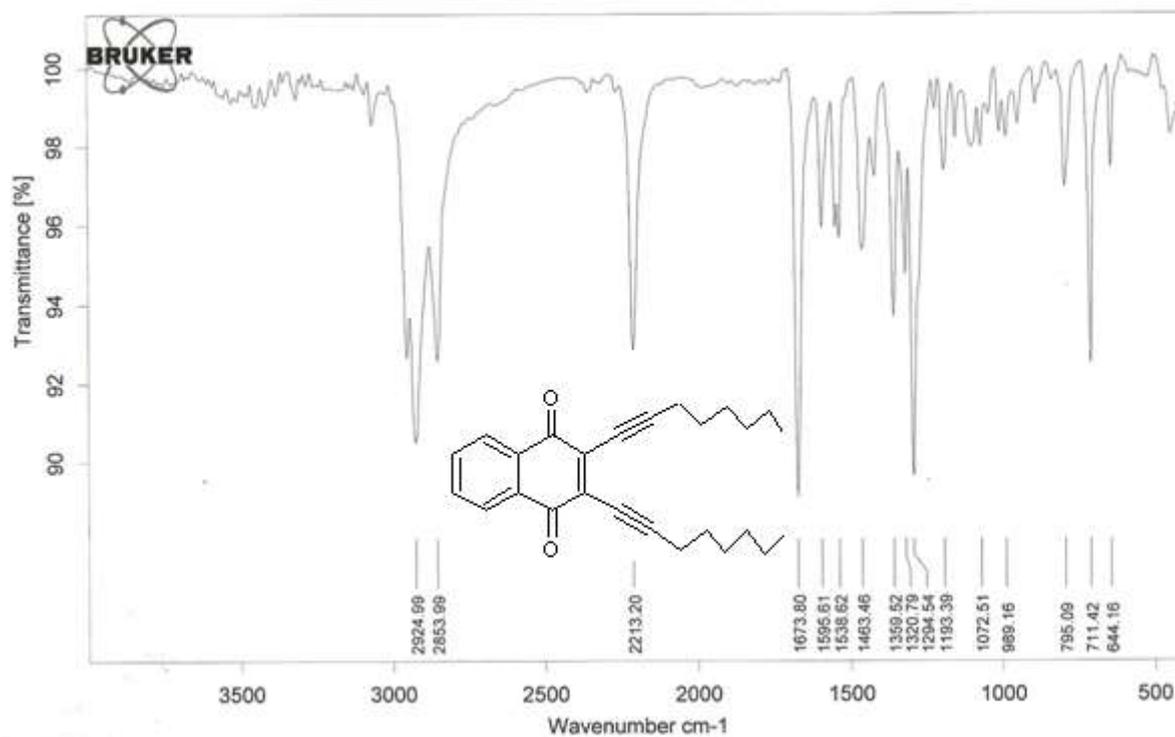


Espectro 43: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27h**

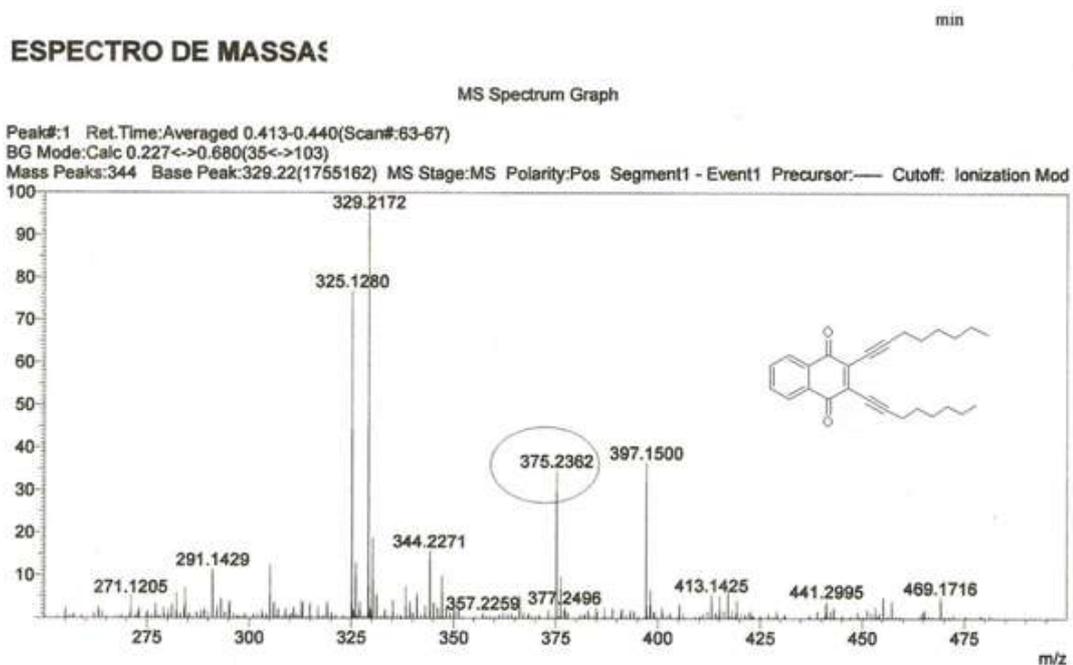
Espectro 44: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **27h**



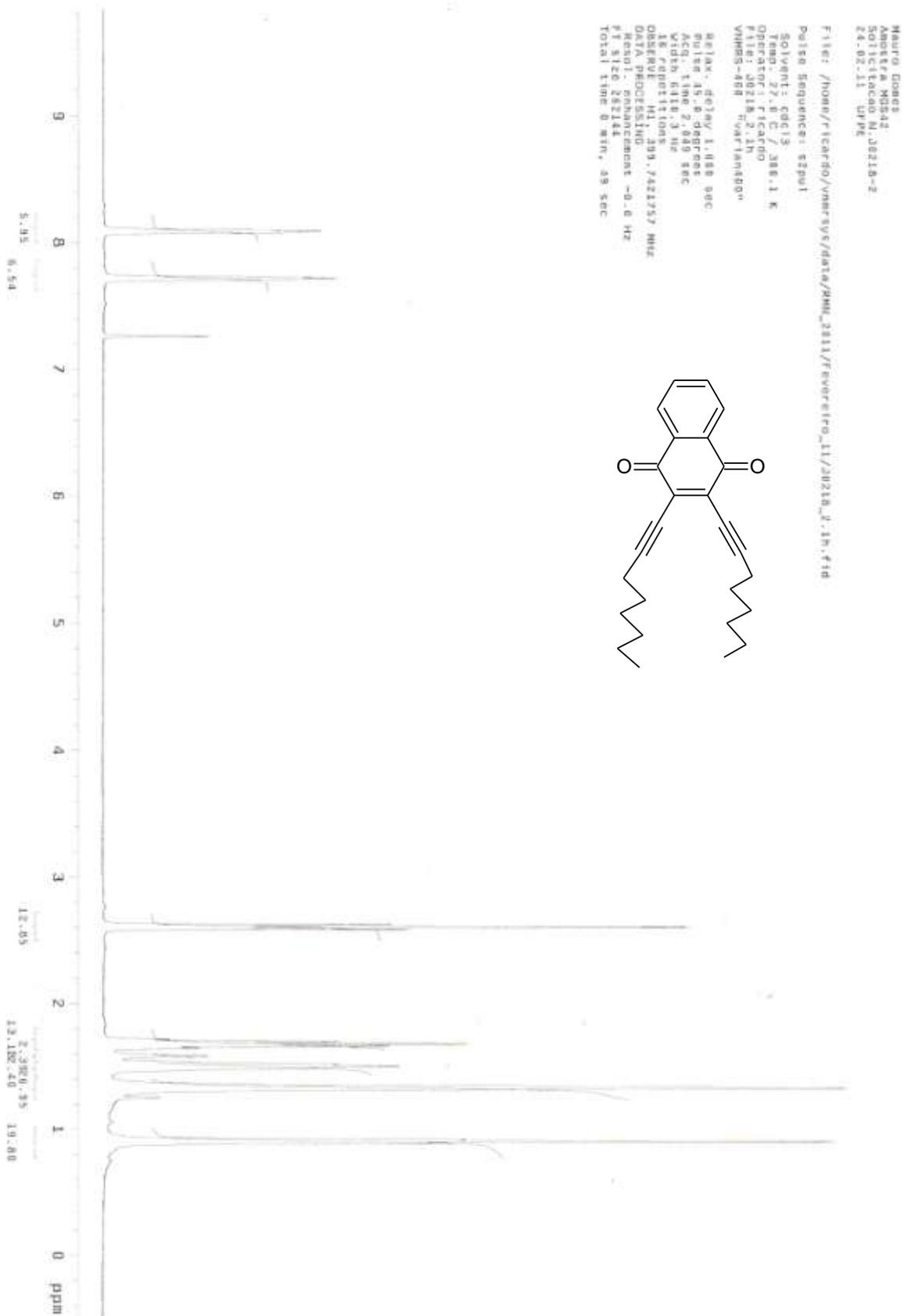
Espectro 45: Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **27h**



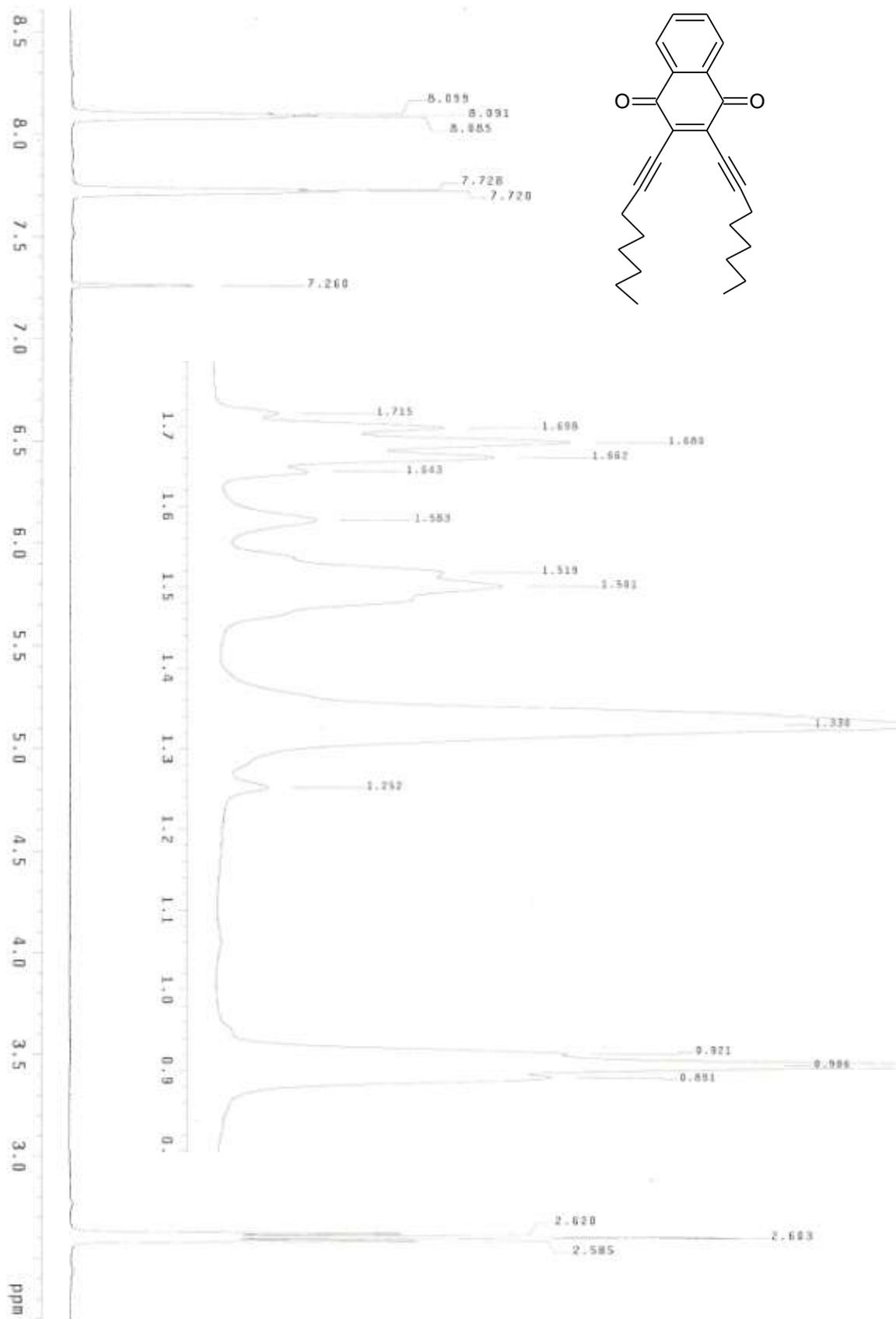
Espectro 46: Espectro de infravermelho de **27i** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )



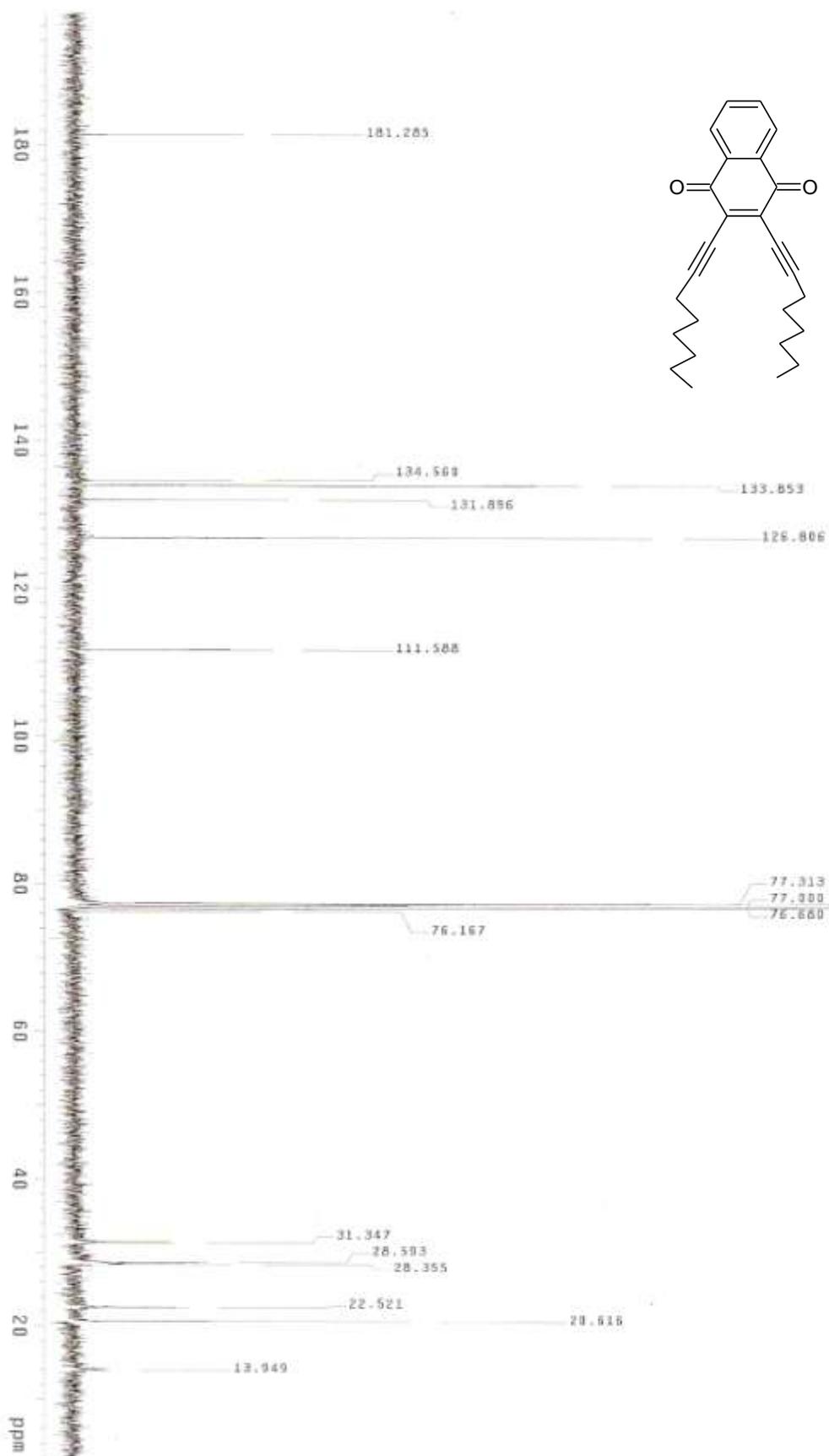
Espectro 47: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27i**



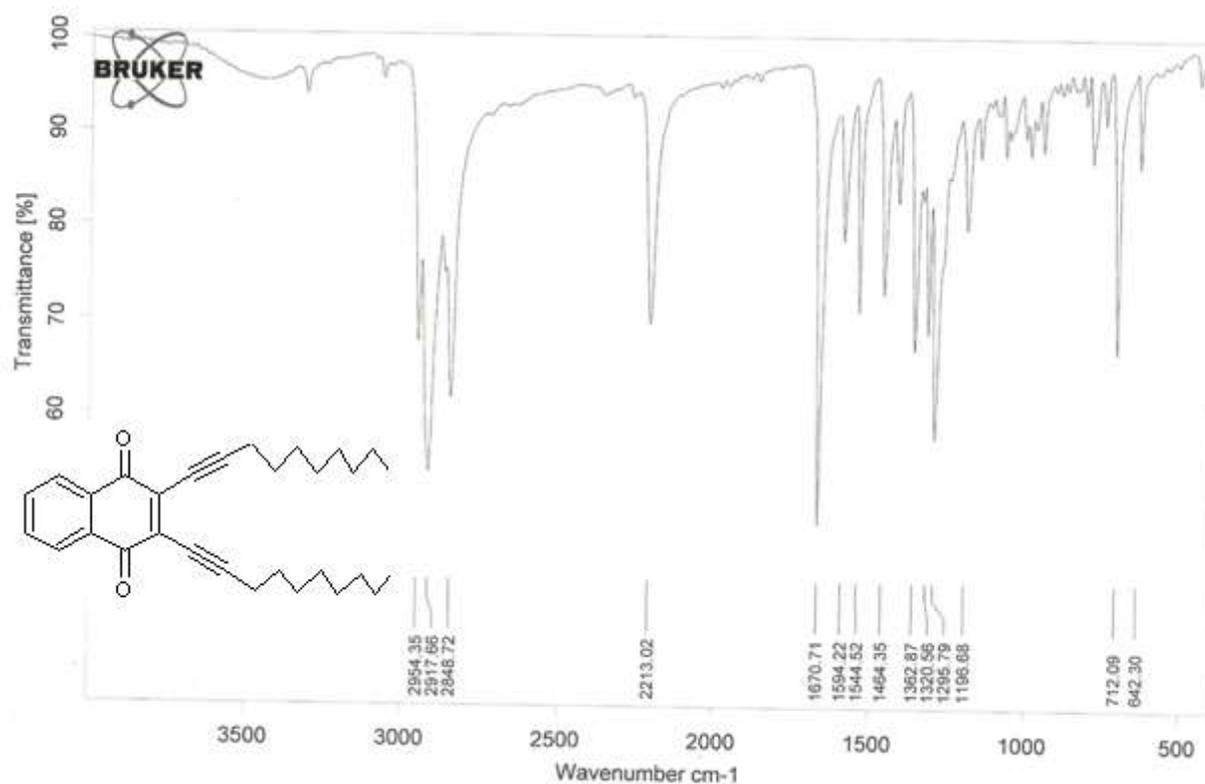
Espectro 48: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de **271**



Espectro 49: Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) de **27i**

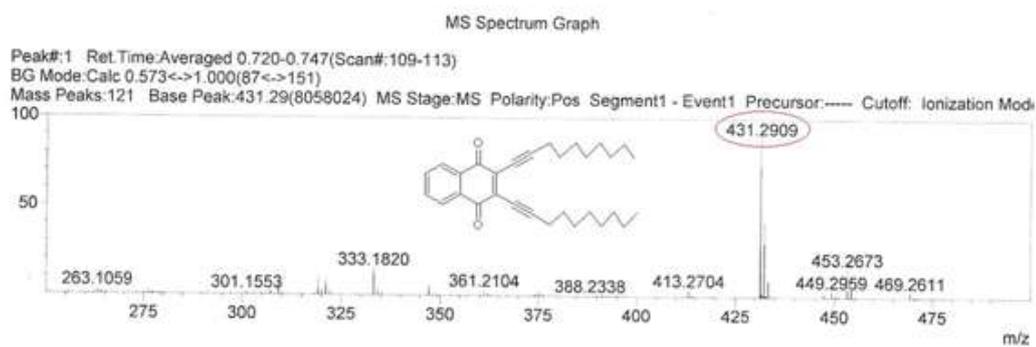
Espectro 50: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de **27i**



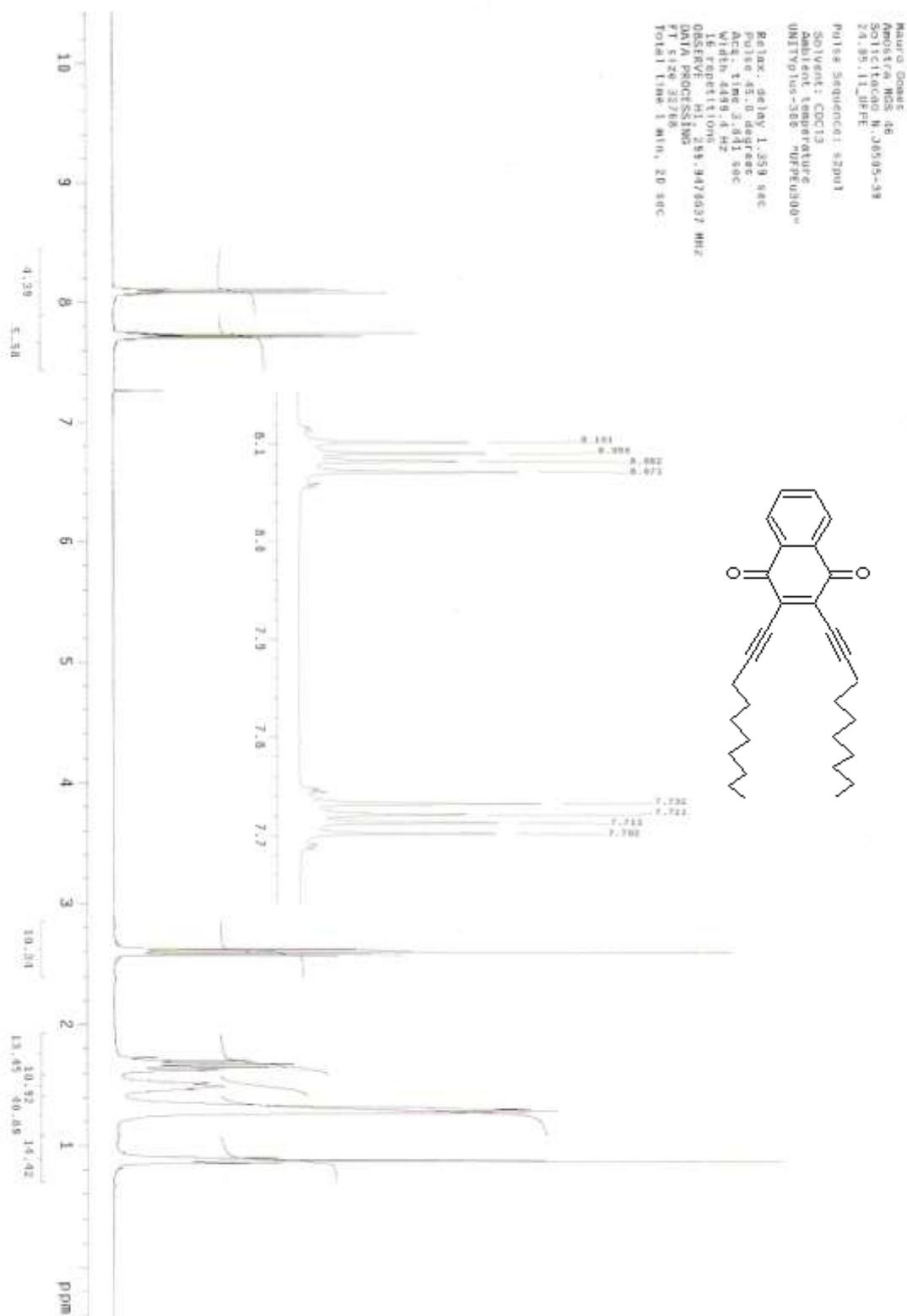


Espectro 52: Espectro de infravermelho de **27j** ( $\text{cm}^{-1}$ )

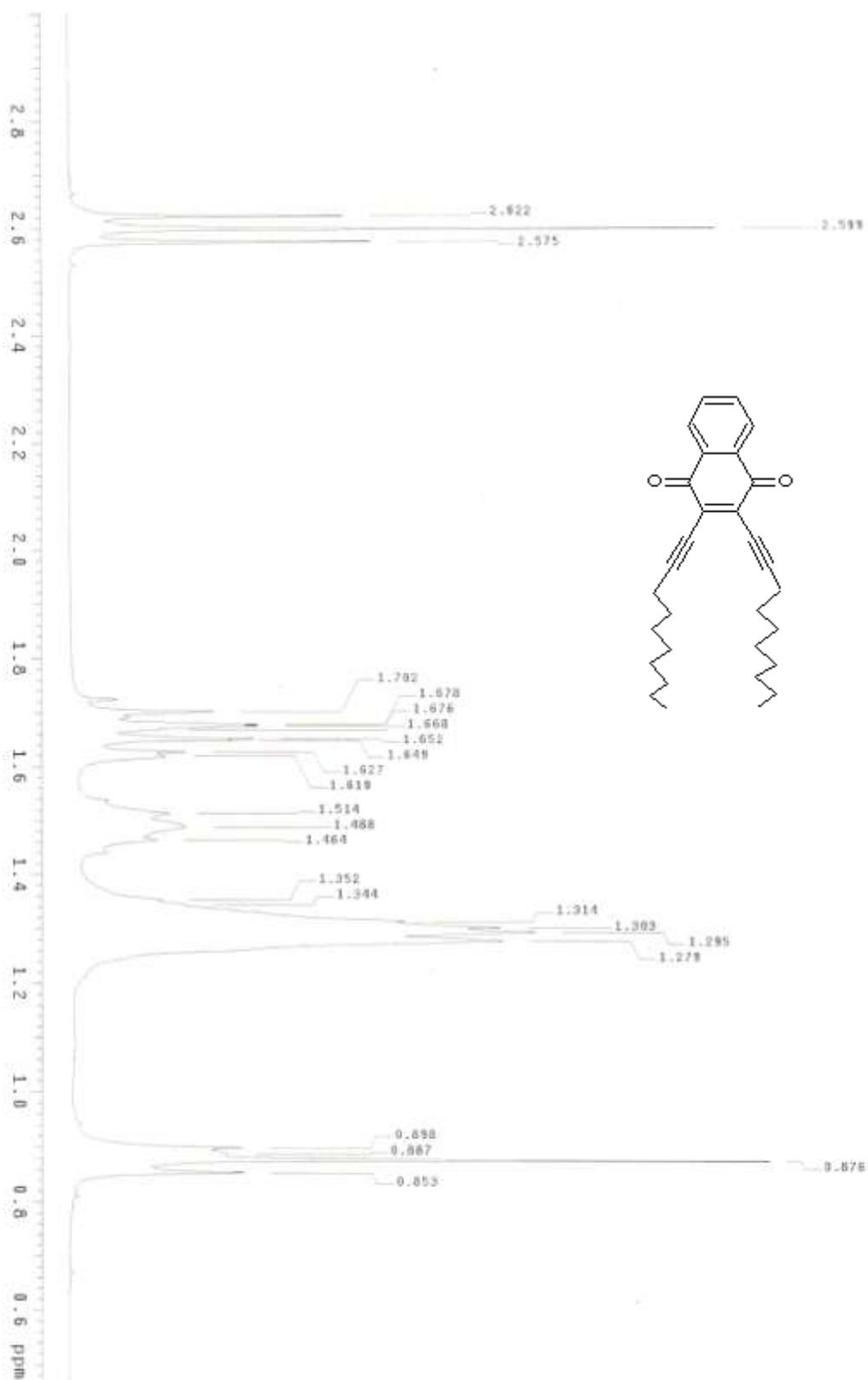
### ESPECTRO DE MASSAS



Espectro 53: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27j**

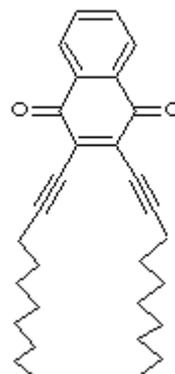


Espectro 54: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27j**

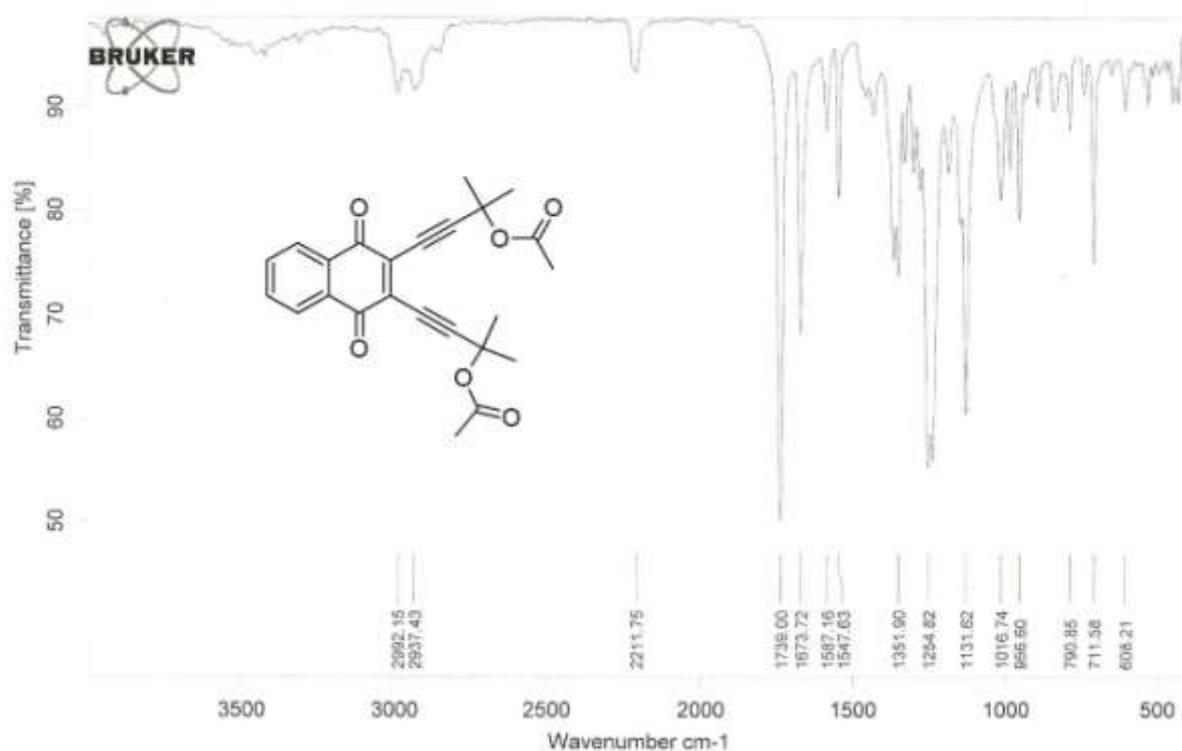


Espectro 55: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27j**

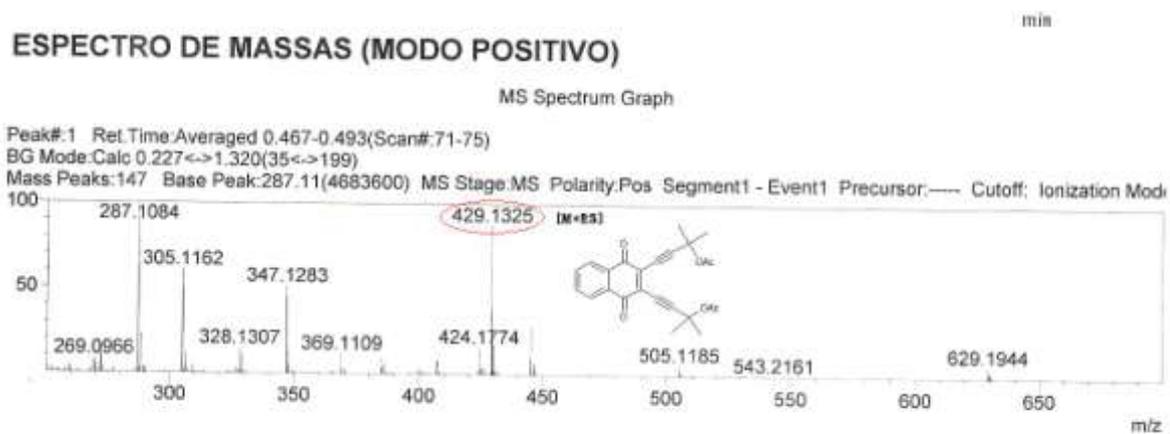
Mauro Gomez  
 AMERICA MOS 46  
 SOTICACAO N. J8595-38  
 24.05.11 UFPE  
 Pulse Sequence: zgpg30  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient Temperature  
 UNITYP: 308 "UFPELAB"  
 Relax - delay 2.251 sec  
 Pulse 45.0 deg. sec  
 Acq. time 1.728 sec  
 Width 18853.0 Hz  
 1024 repetitions  
 OBSERVE C13 - 75.4217439 MHz  
 DECOUPLE H1 - 239.848587 MHz  
 Power 36 dB  
 on during acquisition  
 off during delay  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 1.0 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



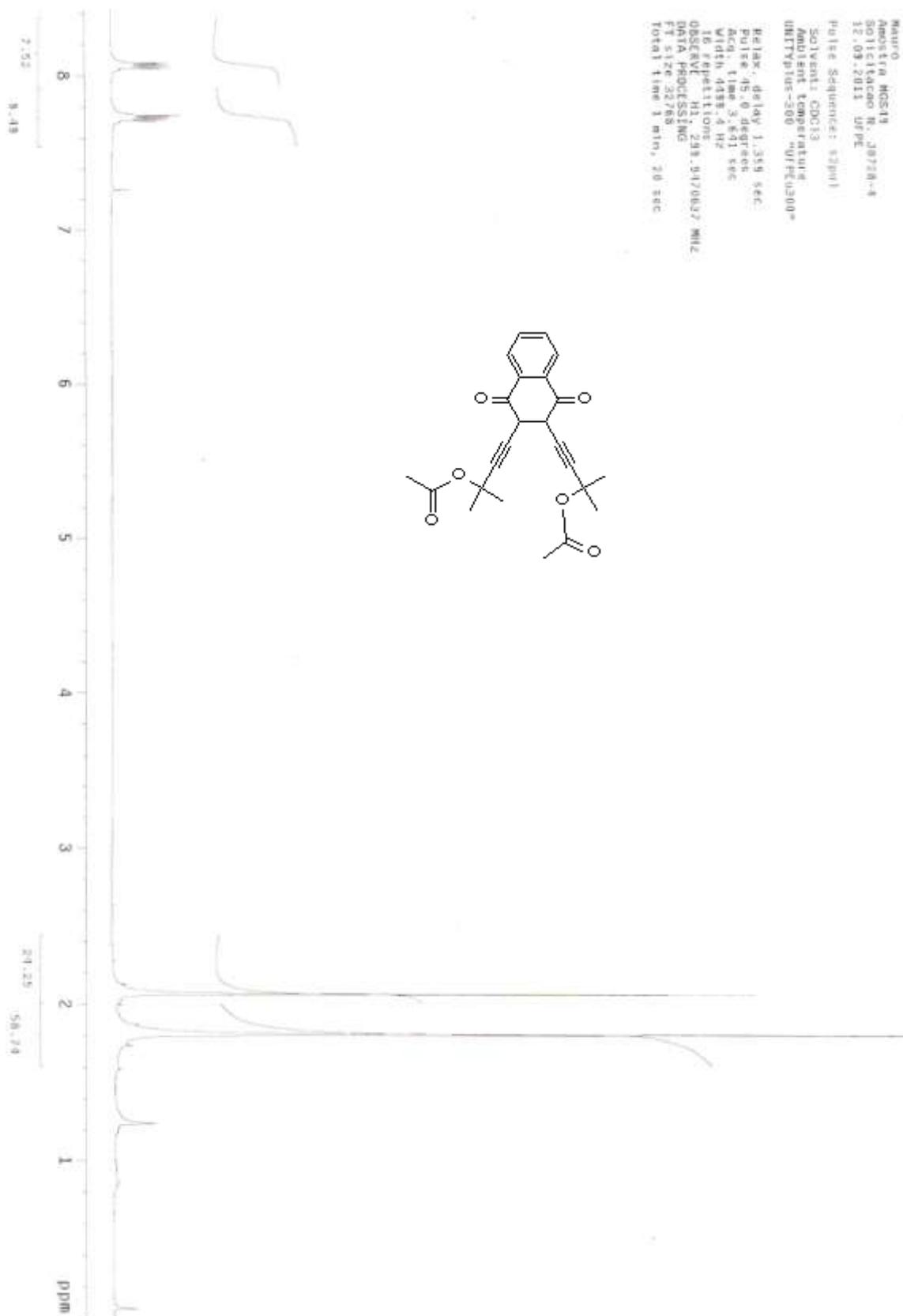
Espectro 56: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (δ, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de **27j**



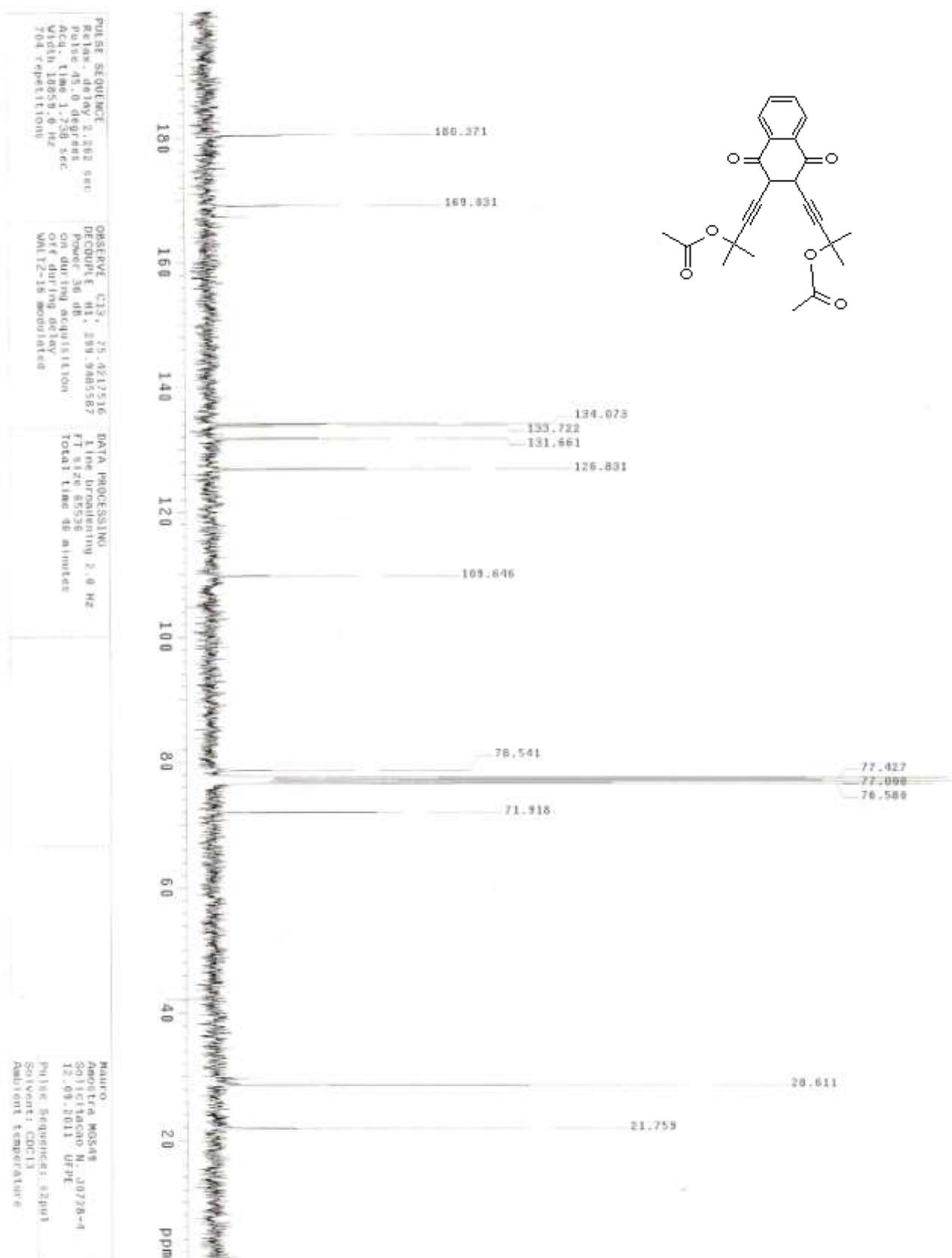
Espectro 57: Espectro de infravermelho de **27c'** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )



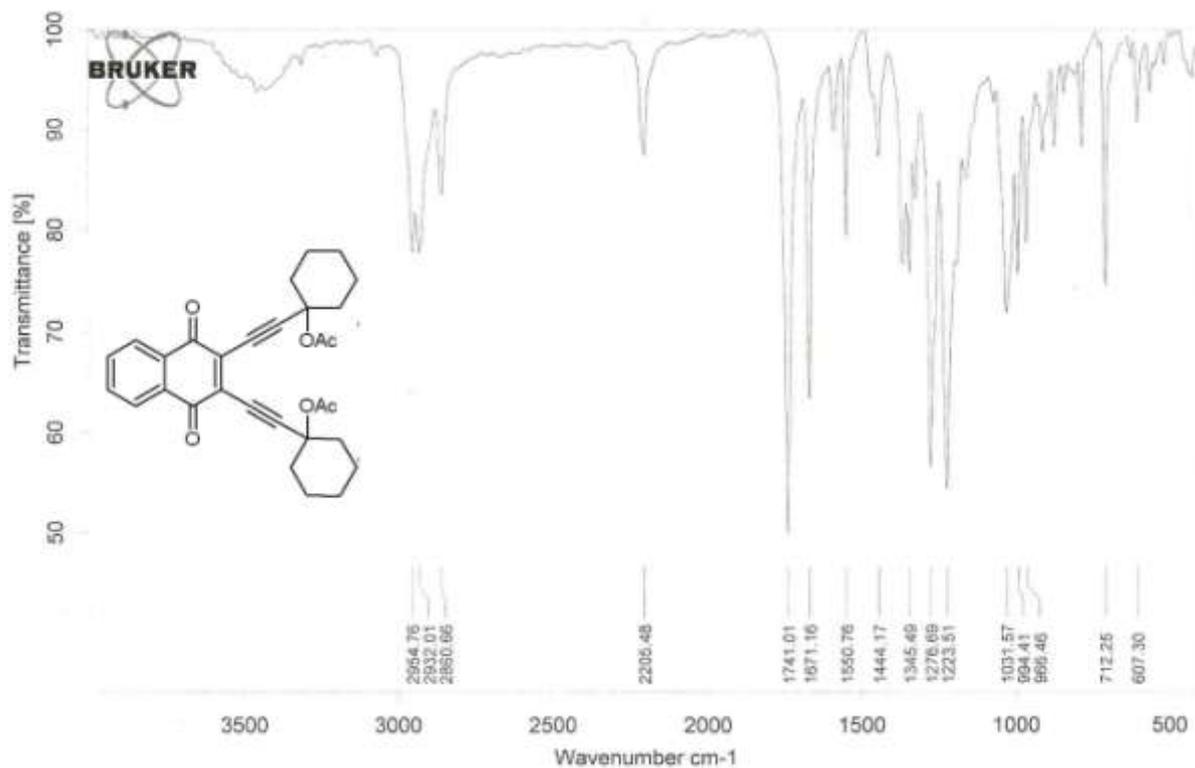
Espectro 58: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27c'**



Espectro 59: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27c'**



Espectro 60: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **27c'**



Espectro 61: Espectro de infravermelho de **27d'** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

### ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)

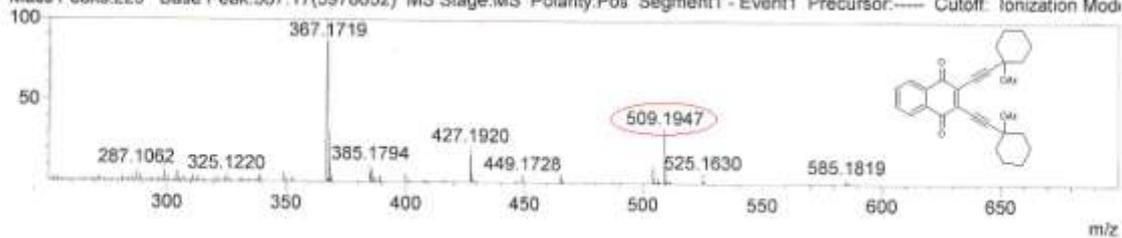
min

MS Spectrum Graph

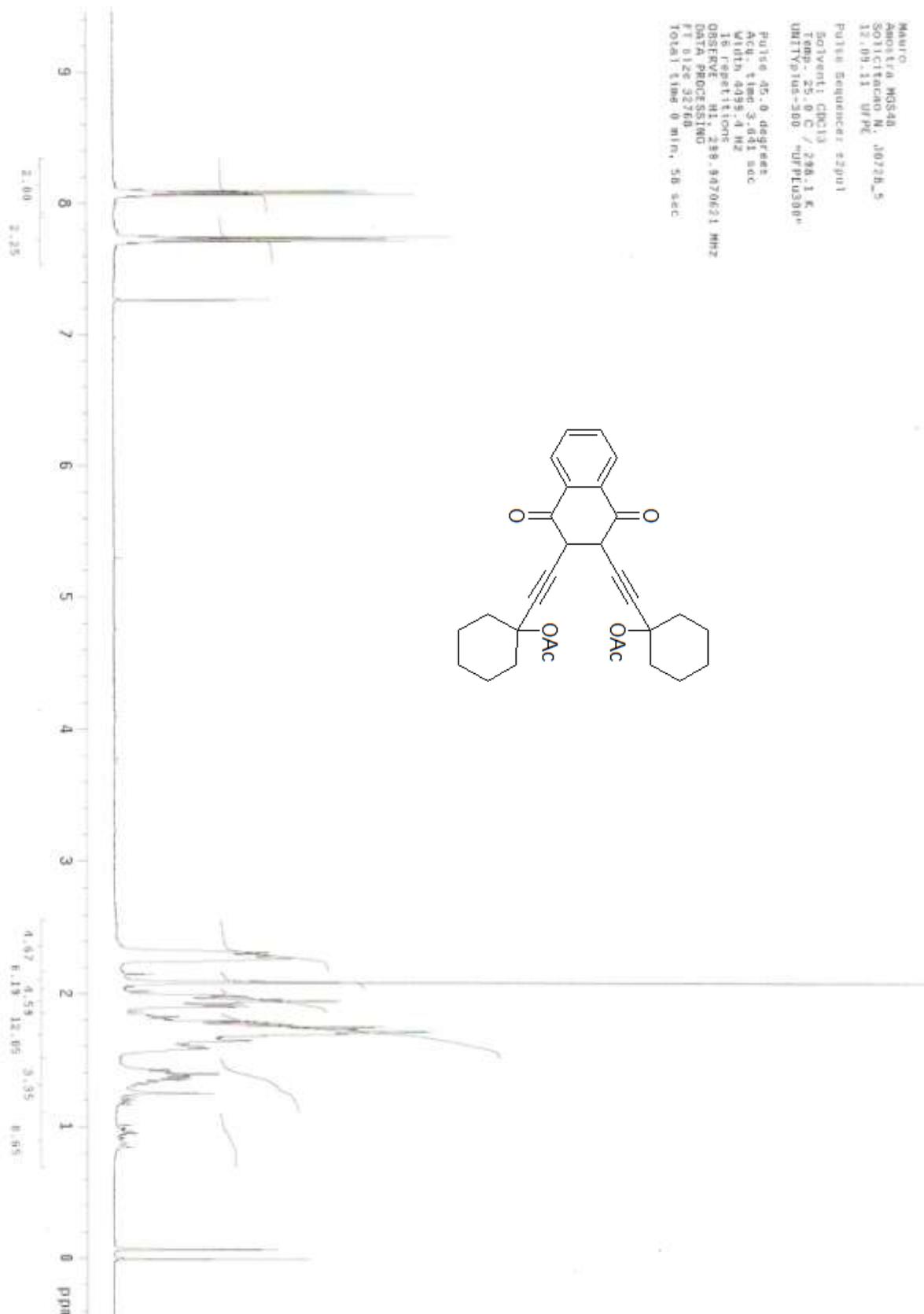
Peak#:1 Ret.Time:Averaged 0.507-0.533(Scan#:77-81)

BG Mode:Calc 0.253&lt;-&gt;1.187(39&lt;-&gt;179)

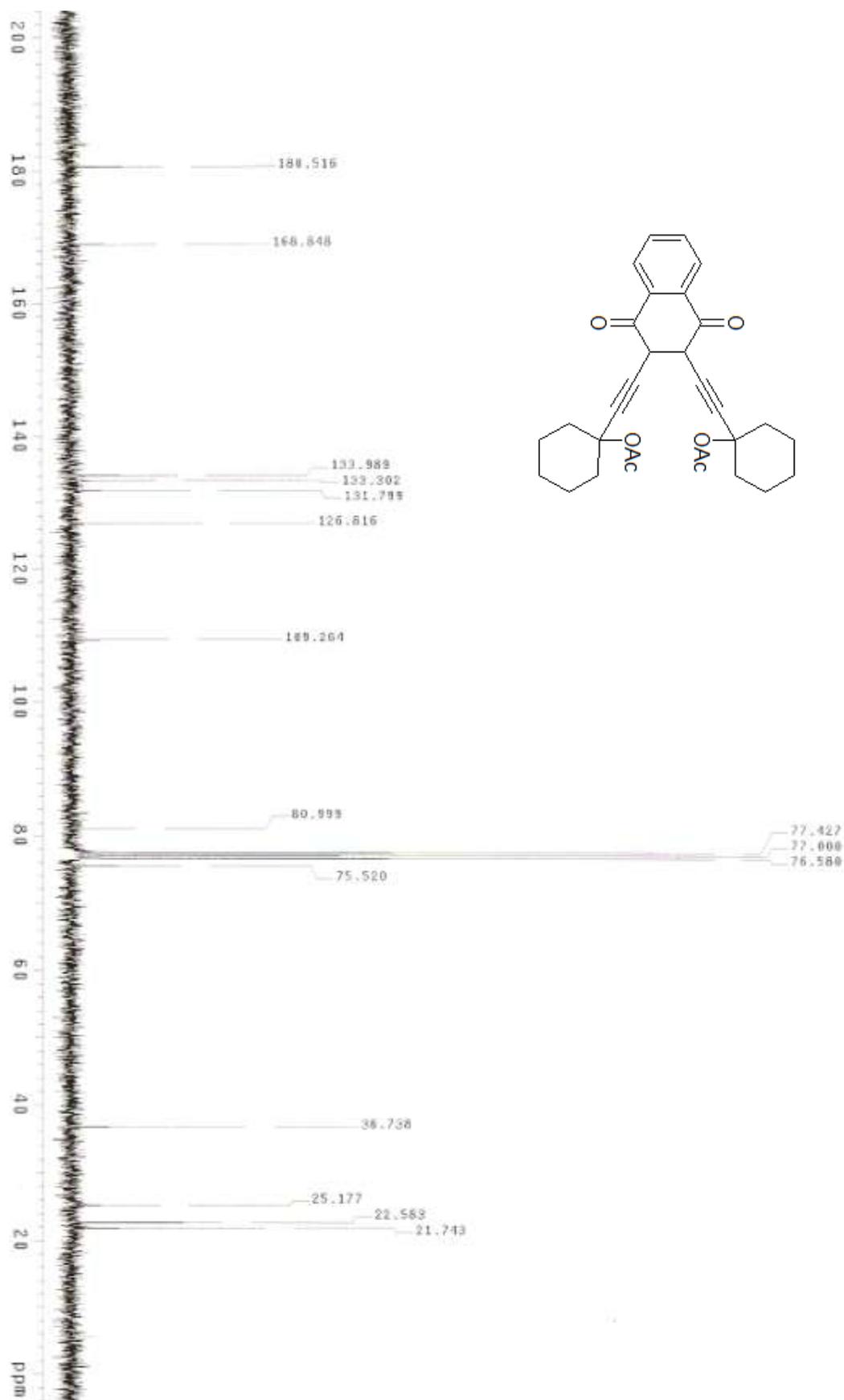
Mass Peaks:225 Base Peak:367.17(5978652) MS Stage:MS Polarity:Pos Segment1 - Event1 Precursor:---- Cutoff: Ionization Mod:

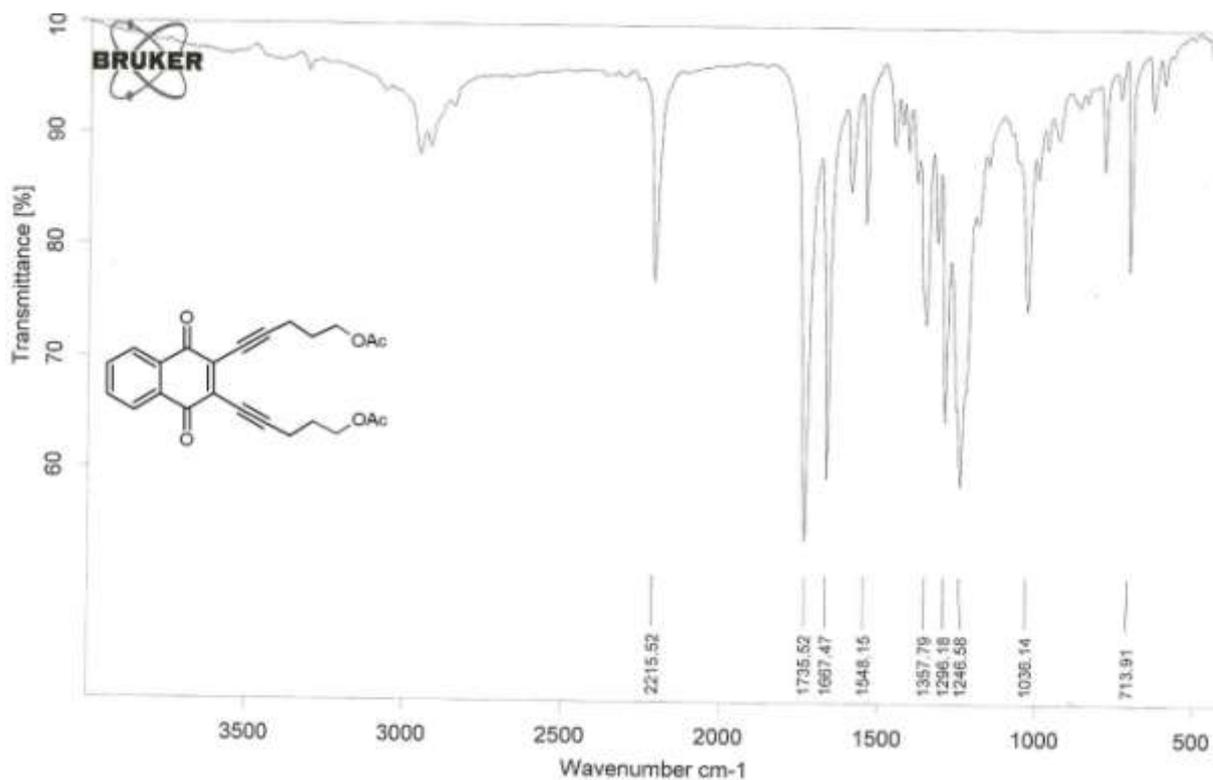


Espectro 62: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27d'**



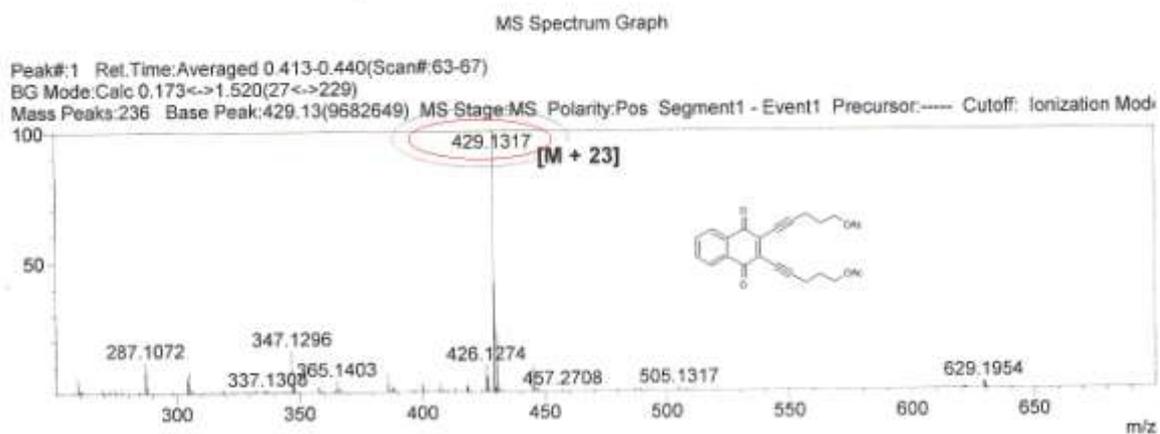
Espectro 63: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27d'**

Espectro 64: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (δ, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de **27d'**

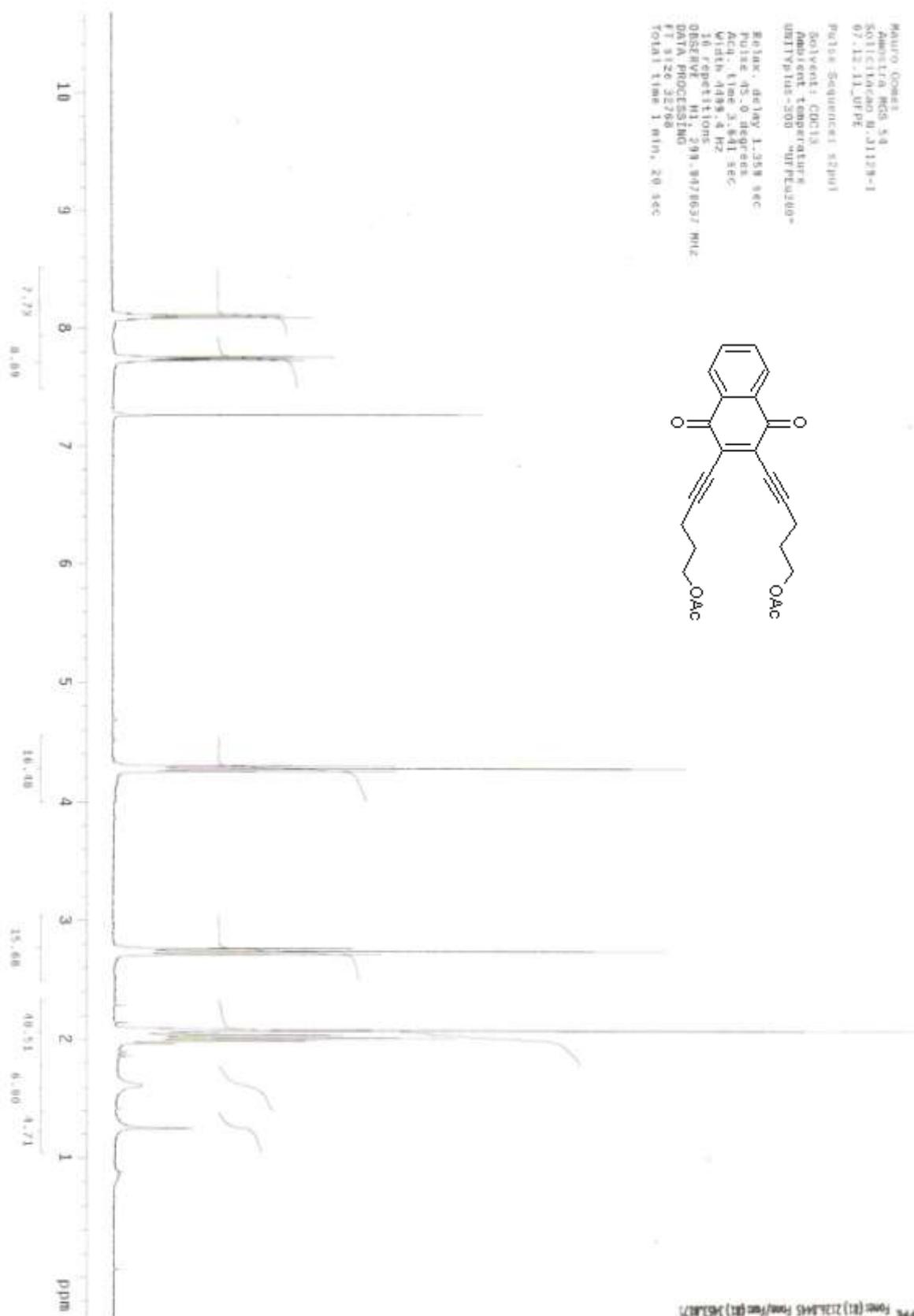


Espectro 65: Espectro de infravermelho de **27f'** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

### ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)

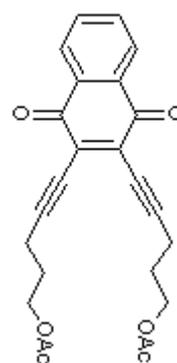


Espectro 66: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **27f'**



Espectro 67: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **27f**

Mauro Gomez  
 AMOSTRA N05 54  
 SOLICITACAO N.01129-1  
 07.12.11\_UFPE  
 PULSA SEQUENCIA: (2P01)  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient temperature  
 QM1TPJ01-508 "OFFE0400"  
 Relax. delay 2.262 sec  
 Pulse: 45.0 degrees  
 Acq. time 1.758 sec  
 Width 10859.8 Hz  
 688 REPETITIONS  
 OBSERVE: C13, 75.4237595 MHz  
 DCouple: H1, 298.8465587 MHz  
 Power: 28 dB  
 on during acquisition  
 off during delay  
 WALTZ-16 modulated  
 QATA PROCESSING  
 Line broadening 1.0 Hz  
 FT size 65536  
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



LRF  
 AVENE SILVA RIBEIRO  
 Centro Analítico / DCF  
 Tabela de Lixantes - SIAPE nº 102658  
 Fone: (81) 2126.4465 Fax: (81) 2126.3127

Espectro 68: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **27f**