



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS LIGADOS A 1,4-NAFTOQUINONA
VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR**

WILSON SILVA DO NASCIMENTO

RECIFE – PE
FEVEREIRO/2011

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

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS LIGADOS A 1,4-NAFTOQUINONA VIA REAÇÃO
DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR**

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

Wilson Silva do Nascimento

ORIENTADOR:

Prof^o Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira

CO-ORIENTADOR:

Prof^o Dr. Celso de Amorim Câmara

RECIFE – PE

FEVEREIRO/2011

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS LIGADOS A 1,4-NAFTOQUINONA VIA REAÇÃO DE
CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

DISSERTAÇÃO APROVADA EM:

____/____/____

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

Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara
(Co-orientador)

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho
(Avaliador interno)

Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva
(Avaliador externo)

Prof. Dr. Alexandre José da Silva Góes
(Avaliador externo)

“É melhor atirar-se à luta em busca de dias melhores, mesmo correndo o risco de perder tudo, do que permanecer estático, como os pobres de espírito, que não lutam, mas também não vencem que não conhecem a dor da derrota, nem a glória de ressurgir dos escombros. Esses pobres de espírito, ao final de sua jornada na Terra não agradecem a Deus por terem vivido, mas desculpam-se perante ele, por terem apenas passado pela vida...”

Bob Marley

DEDICATÓRIA

A meus pais, irmãos e aos que sempre acreditaram que eu seria capaz.

AGRADECIMENTOS

A meus pais pela minha educação e pelo suporte dado em minha vida.

Aos professores Ronaldo Nascimento de Oliveira e Celso de Amorim Câmara por suas orientações e pela contribuição que deram para minha formação acadêmica.

Ao professor Hélcio Batista que me ajudou bastante nos cálculos computacionais que realizamos e por sempre ter se mostrado disposto a ajudar.

À todos os professores da pós-graduação, em especial aos que contribuíram diretamente para minha formação ministrando disciplinas que cursei, os professores Bogdan Doboszewski, João Rufino de Freitas, Roberto Antunes de Vasconcelos, Tânia Maria Sarmento Silva.

Aos amigos da UFPE Juliano Rufino por suas conversas, José Adonias por realizar várias vezes meus espectros e ao amigo Lourinaldo por suas orientações e colaborações teóricas.

Ao amigo de bancada Mauro Gomes que trabalhou comigo e me ajudou bastante durante algumas etapas do trabalho, como a batalhada reação de Sonogashira, por sua amizade e pelos conhecimentos que compartilhamos.

À todos os amigos do laboratório e do programa de pós graduação Litivack Jr., Thiago Selva, Maria José, Shalom Pôrto, Mauro Gomes e aos alunos de graduação Edálcio Nascimento, Augusto Lima, Fernanda Gomes, Fábio Paixão, Thamíres, Patrícia e Geziane pela amizade e apoio ao longo deste anos.

À Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE e seus técnicos (Eliete, Abeny e Conceição) por realizar os espectros deste trabalho e ao técnico Ricardo Oliveira, hoje professor do departamento de química fundamental da UFPE

À FACEPE pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	I
LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE ESQUEMAS	IX
LISTA DE ESPECTROS	XI
RESUMO	XIII
RESUMO GRÁFICO	XIV
ABSTRACT	XV
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	1
1.1 Quinonas: compostos de ocorrência natural	1
1.2 Naftoquinonas	4
1.3 Derivados Triazólicos de Naftoquinonas: uma abordagem recente	5
1.4 Reações de cicloadição	7
1.5 1,3-dipolos	8
1.6 Reação de cicloadição 1,3-dipolar	10
1.7 Compostos [1,2,3]-triazólicos	14
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS E ESTRATÉGIA SINTÉTICA	19
2.1 Objetivos	19
2.1.1 Geral	19
2.1.2 Específicos	19
2.2 Estratégias sintéticas	19
CAPÍTULO 3: RESULTADO E DISCUSSÃO	22
3.1 Síntese dos compostos de partida	22
3.1.1 Síntese do 2-bromo e 2-iodo-1,4-naftoquinona 7 e 8	22

3.1.2 Síntese do 2-bromo-1,4-naftoquinona 7 -----	22
3.1.3 Síntese da 2-iodo-1,4-naftoquinona 8 -----	23
3.2 Síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona 11.....	25
3.3 Síntese dos alquinos terminais	28
3.3.1 Síntese do <i>N</i> -[2-etinil]ftalimida 15-----	28
3.3.2 Síntese do etinil-2-mercaptobenzoxazol 16-----	29
3.3.3 Síntese do etinil 4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α - <i>D</i> -eritro-hex-2-enopiranosídeo 17-----	30
3.4 SÍNTESE DE [1,2,3]-TRIAZÓIS LIGADOS COM A 1,4-NAFTOQUINONA VIA REAÇÃO DE CICLCOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR-----	34
3.4.1 Síntese dos Compostos [1,2,3]-triazóis a partir da 2-azido-1,4- naftoquinona -----	34
3.4.2 Aplicação da reação de cilcoadição 1,3-dipolar entre a 2-azido-1,4- naftoquinona 11 e os alquinos de 23 a 28 -----	45
3.5 Aplicação do experimento Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (NOESY) para a determinação do isômero triazólico 1,4- dissubstituído.	46
3.5.1 Análise Conformacional dos isômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos do composto 40. -----	49
3.6 Síntese dos compostos [1,2,3]-triazólicos a partir do 2-etinil-1,4- naftoquinona 50.....	55
3.7 Síntese do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona 48.....	60
3.8 Tentativa de síntese do 2-trimetilsilil-etinil-1,4-naftoquinona 49.....	61
3.9 Tentativa de síntese do 2-etinil-1,4-naftoquinona 50.....	62
CÁPITULO 4: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS-----	64
4.1 Conclusões	64
4.2 Perspectivas	66
CÁPITULO 5: PARTE EXPERIMENTAL -----	67

5.1 Procedimentos Gerais e Equipamentos	67
5.2 Síntese dos compostos de partida.....	68
5.2.1 Síntese do 2-bromo-1,4-naftoquinona 7	68
5.2.2 Síntese do 2-iodo-1,4-naftoquinona 8	69
5.2.3 Síntese do 2-azido-1,4-naftoquinona 11	69
5.2.4 Síntese do 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -glucal 33	71
5.2.5 Síntese do etinil 4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α - <i>D</i> - <i>eritro</i> -hex-2 enopiranosídeo 17	72
5.2.6 Síntese do <i>N</i> -[2-etinil]ftalimida 15.....	72
5.2.7 Síntese do etinil-2-mercaptobenzoxazol16.....	73
5.3 Síntese dos [1,2,3]-triazóis ligados com a 1,4-naftoquinona	74
5.3.1 Procedimento geral para preparação dos compostos de 34-43	74
5.3.2 Síntese do 2-(4-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 34	74
5.3.3 Síntese do 2-[4-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 35	75
5.3.4 Síntese do 2-[4-(<i>N</i> -metilftalimida)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 36.....	76
5.3.5 Síntese do 2-[4-(metil-2-mercaptobenzoxazol)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 37.....	76
5.3.6 Síntese do 2-[4-(etil 4,6-di- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- α - <i>D</i> - <i>eritro</i> -hex-2-enopiranosídeo)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 38	77
5.3.7 Síntese do 2-[4-(etiléster)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 39	78
5.3.8 Síntese do 2-(4-hidroximetil-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 40---	79
5.3.9 Síntese do 2-[4-(2-hidroxi-2-metil-etil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 41	80
5.3.10 Síntese do 2-[4-(<i>R,S</i>)-2-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 42.....	81
5.3.11 Síntese do 2-[4-(<i>R,S</i>)-2-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 43.....	81
5.3.12 Procedimento geral para preparação dos compostos de 44-45.....	82
5.3.13 Síntese do 2-[4-(metil-éster)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 44	82
5.3.14 Síntese do 2-[4-(metil-etil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 45 ---	83

5.3.15 Procedimento geral para preparação dos compostos de 48, 49 e 51 -----	84
5.3.16 Síntese do 2-feniletinil-1,4-naftoquinona 51 -----	84
5.3.17 Síntese do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona 48 -----	85
5.3.18 Síntese do 2-etinil-1,4-naftoquinona 50 -----	85
CAPÍTULO 6: REFERÊNCIAS -----	86
ANEXOS-----	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Exemplos de quinonas e seus esqueletos básicos.....	1
Figura 2- Exemplo de <i>orto</i> e <i>para</i> quinonas, β -lapachona 4 e α -lapachona 5.....	2
Figura 3- Exemplos de estruturas de mitomicina e antraciclina	3
Figura 4- Estrutura do lapachol.....	5
Figura 5- Dipolo do tipo alila com 3 orbitais p_z paralelos com 4 elétrons	9
Figura 6 -Alguns 1,3-dipolos do tipo alila.....	9
Figura 7- 1,3-dipolo do tipo proargila/alenila com 3 orbitais p_z paralelos com 4 elétrons.....	10
Figura 8- Alguns 1,3-dipolos do tipo propargila/alenila	10
Figura 9- Orbitais moleculares de fronteira do dipolarófilo e do dipolo e as interações tipo I e tipo II.....	13
Figura 10- Alquinos utilizados para as reações de cicloadição 1,3-dipolar	28
Figura 11- Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 17.....	32
Figura 12- Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 17	33
Figura 13- Novos derivados triazólicos da 1,4-naftoquinona obtidos via reação de cicloadição 1,3-dipolar	36
Figura 14- Novos derivados triazólicos da 1,4-naftoquinona obtidos via reação de acetilação	38
Figura 15- Expansão do espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 34 região entre 7,26 a 8,92 ppm.....	39
Figura 16- Espectro de infravermelho do composto 34	41
Figura 17- Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 38	44
Figura 18- Isômeros 1,4 e 1,5-dissubstituído da estrutura 40	47
Figura 19- Espectro de correlação espacial NOESY do composto 40.....	47
Figura 20- Isômero 1,4-dissubstituído estrutura 40.....	48
Figura 21- Estrutura 40 conformação otimizada com hidrogênios próximos.....	48
Figura 22- Representação tridimensional do isômero 1 (1,4)-dissubstituído do composto 40 onde se destaca o ângulo diedral (β) entre o anel triazólico e o grupo quinona.....	50
Figura 23- Perfil da energia potencial em relação ao ângulo diedro β	52
Figura 24- Perfil da energia potencial em relação ao ângulo diedro β	54
Figura 25- Espectro de massas do composto 51	59

Figura 26- Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 48	61
Figura 27- Derivados triazólicos sintetizados.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Métodos aplicados e resultados obtidos na síntese do composto 8	23
Tabela 2 - Resultados obtidos para a síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona 11	25
Tabela 3- Otimização da metodologia para a obtenção dos [1,2,3]-triazóis.....	35
Tabela 4- Deslocamentos de RMN ¹ H atribuídos ao composto 34 (CDCl ₃ , δ=ppm) .	40
Tabela 5- Novos derivados triazólicos da 1,4-naftoquinona obtidos via reação de cicloadição 1,3-dipolar	37
Tabela 6- Dados de ponto de fusão e rendimento dos derivados triazólicos acetilados obtidos	38
Tabela 7- Deslocamentos de RMN ¹ H atribuídos ao composto 38 (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ=ppm)	45
Tabela 8- Ângulos β e energias dos rotâmeros conformacionais do isômero 1.....	51
Tabela 9- Ângulos β e energias correspondentes aos isômeros conformacionais referentes ao isômero 2.....	53
Tabela 10- Resultados obtidos para a reação de Sonogashira	58

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
d	duplete
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto de duplete
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido hexa-deuterado
FMOs	Orbitais moleculares de fronteira
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
IC-50	Concentração de inibição de 50% do crescimento das células
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento (em Hertz)
LOMO	Orbital molecular ocupado de mais baixa energia
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
m	multiplete
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídio-P
NOESY	Nuclear overhauser enhancement spectroscopy
RMN^1H	Ressonância nuclear magnética de hidrogênio-1
RMN^{13}C	Ressonância nuclear magnética de carbono-13
s	Simpleto
SOD	Superóxido desmutase
TMS	Trimetilsilil
t	Triplete

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Ciclo redox induzido por quinonas (Adaptado de DA SILVA, 2003 e PINTO, 2009)	4
Esquema 2 -: Reação de Fenton e Haber-Weiss (Adaptado de DA SILVA, 2003)	4
Esquema 3- Síntese da <i>nor</i> - β -lapachona contendo anéis triazólicos	6
Esquema 4- Síntese de derivado naftoquinônico utilizando paládio	7
Esquema 5 -Reação de cicloadição [4+2] do tipo Diels-Alder	7
Esquema 6 -Cicloadição entre o 1,3-dipolo e o dipolarófilo formando um cicloaduto	8
Esquema 7- Cicloadição 1,3-dipolar concertada	11
Esquema 8- Cicloadição 1,3-dipolar não concertada.....	12
Esquema 9- Equilíbrio entre as estruturas isoméricas do [1,2,3]-triazol	14
Esquema 10- Tautomerismo de cadeia: rearranjo de Dimroth.....	15
Esquema 11- Síntese de triazol realizada por Pechmann	15
Esquema 12-Síntese de [1,2,3]-triazóis via aquecimento	16
Esquema 13- Síntese de [1,2,3]-triazóis via catálise com cobre.....	16
Esquema 14- Ciclo catalítico via catálise com cobre	17
Esquema 15- Análise retrossintética para os compostos [1,2,3]-triazóis ligados com o núcleo 1,4-naftoquinônico.....	20
Esquema 16- Estratégia sintética dos derivados [1,2,3]-triazóis ligados com o núcleo 1,4-naftoquinônico	21
Esquema 17- Síntese do 2-bromo-1,4-naftoquinona 7	22
Esquema 18- Síntese da 2-iodo-1,4-naftoquinona 8.....	23
Esquema 19- Síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona 11	25
Esquema 20- Mecanismo proposto para formação dos compostos 11 e 12 (Adaptado de COULADOUROS, <i>et. al.</i> 1997)	27
Esquema 21- Síntese do <i>N</i> -[2-etinil]ftalimida 15	29
Esquema 22- Síntese do etinil-2-mercaptobenzoxazol 16.....	29
Esquema 23- Síntese do glicosídeo 2,3-insaturado 17 a partir da <i>D</i> -glicose.....	30
Esquema 24- Síntese do [1,2,3]-triazol a partir do composto 11 utilizando o fenilacetileno 13.....	34
Esquema 25- Rotas sintéticas para a obtenção do composto 38	42
Esquema 26- Reação de cicloadição 1,3-dipolar.....	46
Esquema 27-Ciclo catalítico para a reação de Sonogashira.....	56

Esquema 28- Síntese do composto 50	57
Esquema 29-Reação de Sonogashira e os produtos formados	58
Esquema 30- Síntese do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona 48	60
Esquema 31-Síntese do 2-trimetilsil-etinil-1,4-naftoquinona 49	62
Esquema 32- Ciclo catalítico para a desproteção do grupo $C(CH_3)_2OH$ do composto 48	62
Esquema 33- Reação para a obtenção do composto 50	63
Esquema 34- Análise retrossintética para obtenção dos compostos [1,2,3]-triazólicos conjugados a 1,4-naftoquinona pela rota B	66

LISTA DE ESPECTROS

- Espectro 1- Espectro de massa do composto 7 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 2- Espectro de massa do composto 8 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 3- Espectro de massa do composto 9 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 4- Espectro de infravermelho do composto 11 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 5- Espectro de infravermelho do composto 12 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 6- Expansão do espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 12 região entre 5,16 e 8,09 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 7- Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 12 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 8- Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 11 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 9- Espectro de RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 11 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 10- Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 15..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 11- Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 16..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 12- Expansão do espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 17 região entre 4,05 e 5,92..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 13- Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 14- Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 34 **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 15- Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 35..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 16- Expansão do espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 35 região entre 6,98 e 8,82 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**
- Espectro 17- Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 35 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 18- Espectro de infravermelho do composto 35 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 19- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 36 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 20- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 36 região entre 7,46 e 8,66 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 21- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 36 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 22- Espectro de infravermelho do composto 36 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 23- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 37 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 24- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 37 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 25- Espectro de infravermelho do composto 37 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 26- Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 38 região entre 2,04 e 6.00 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 27- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 38 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 28- Espectro de infravermelho do composto 38 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 29- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 39 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 30- Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 39 região entre 7,60 e 9,08 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 31- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 39 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 32- Espectro de infravermelho do composto 39 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 33- Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 40 região entre 2,46 e 8,65 ppm **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 34- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 40 região entre 7,75 e 8,65 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 35- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 40 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 36- Espectro de infravermelho do composto 40 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 37- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 41 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 38- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 41 região **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 39- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 41 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 40- Espectro de infravermelho do composto 41 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 41- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 42 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 42- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 42 região entre 7,72 e 8,05 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 43- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 42 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 44- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 43 região entre 7,73 e 8,58 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 45- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 43 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 46- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 44 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 47- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 45 **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 48- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 48, região entre 7,07 e 8,10 ppm..... **Error! Bookmark not defined.**

Espectro 49- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 48 **Error! Bookmark not defined.**

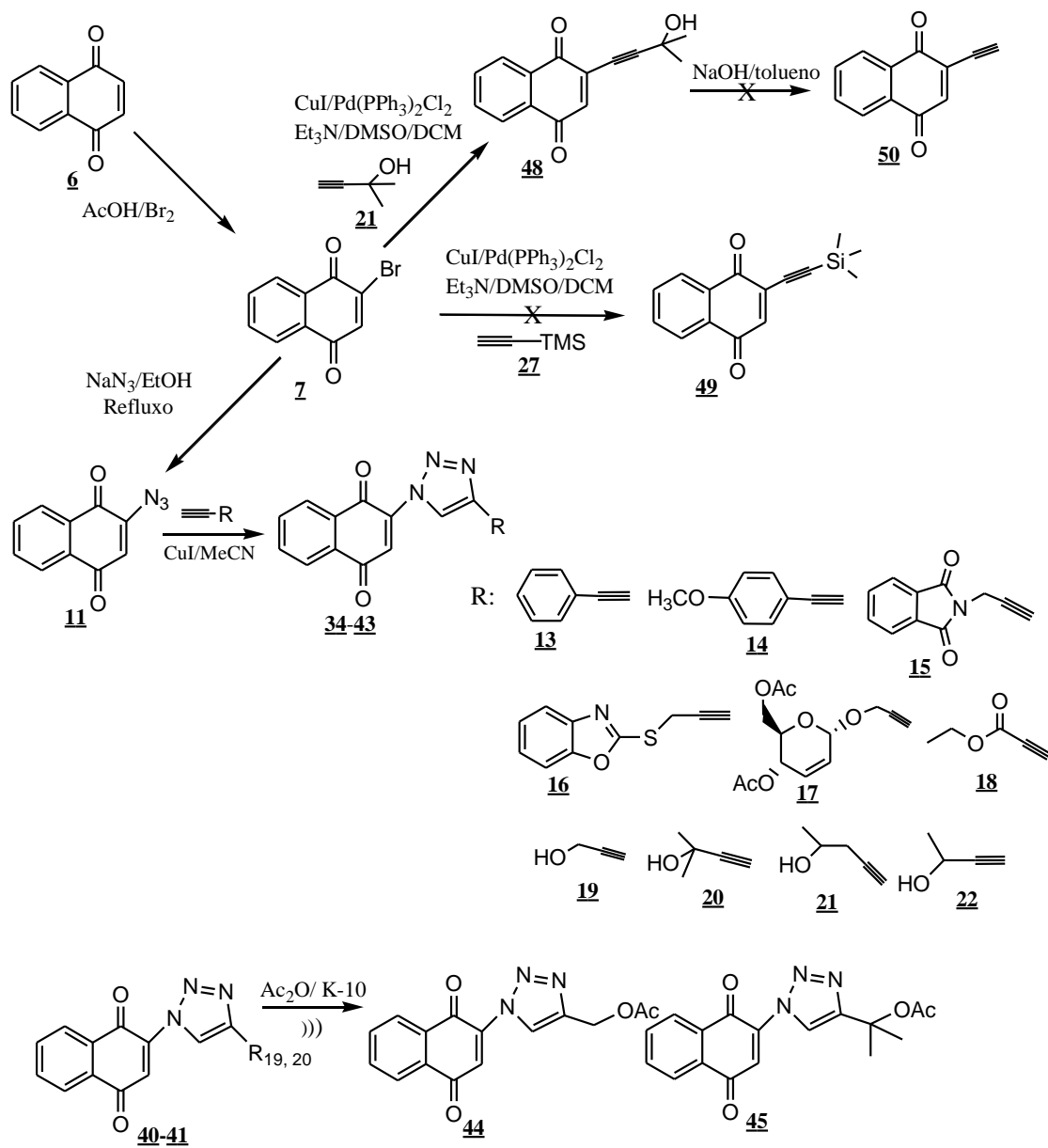
RESUMO

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS LIGADOS A 1,4-NAFTOQUINONA VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

No presente trabalho foi realizada a síntese de uma nova série de derivados 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos contendo o grupo naftoquinona na posição 1 deste anel heterocíclico a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o precursor 2-azido-1,4-naftoquinona e 10 alcinos terminais, utilizando um método que emprega o uso de CuI como espécie catalítica para a formação regioseletiva do anel triazólico e acetonitrila como solvente. Outros métodos também foram testados, entre eles o descrito por Sharpless que utiliza meio redutor, no entanto, estes métodos mostraram-se menos eficiente ou não promoveram a formação do anel triazólico. Dois destes triazóis obtidos tiveram os grupos hidroxilas presente em sua estrutura acetilados por metodologia desenvolvida em nosso laboratório utilizando anidrido acético e montmorillonite K-10 em ultra som, totalizando uma série de 12 novas estruturas de [1,2,3]-triazóis 1,4-dissubstituídos. Uma segunda rota para a obtenção dos derivados triazólicos 1,4-dissubstituídos ligados à 1,4- naftoquinona foi proposta a partir da reação entre o 2-etinil-1,4-naftoquinona e azido composto, para isso, foi sintetizado o 2-(3-hidroxi-3metilbutinil)-1,4-naftoquinona. No entanto, a subsequente reação de desproteção deste composto, assim como, a síntese do precursor 2-trimetilsilil-1,4-naftoquinona não funcionou. Todos os produtos obtidos de estruturas inéditas foram caracterizados por espectroscopia de RMN ^1H e RMN ^{13}C , análise elementar, LC-MS e infravermelho.

Palavras-chaves: 1,4-naftoquinona, cicloadição 1,3-dipolar, 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.

RESUMO GRÁFICO



ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES CONNECTED 1,4-NAPHTHOQUINONE VIA REACTION OF 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION

In the present study was performed the synthesis of a new series of 1,2,3-triazole derivative 1,4-disubstituted naphthoquinone group containing the position of a heterocyclic ring from the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition between the two precursor azido-1,4-naphthoquinone and 10 terminal alkynes, using a method that employs the use of CuI as the catalytic species for the regioselective formation of the triazole and acetonitrile as solvent. Other methods were also tested, including the one described by using Sharpless reducing environment, however, these methods were less effective or not promoted the formation of the triazole ring. Two of these triazoles had obtained the hydroxyl groups present in its structure acetylated methodology developed in our laboratory using acetic anhydride and montmorillonite K-10 by ultrasound, a total number of 12 new structures of [1,2,3]-triazole 1,4-disubstituted. A second route to obtain 1,4-disubstituted triazoles connected to 1,4-naphthoquinone was proposed from the reaction between 2-ethynyl-1,4-naphthoquinone and azido compound, for it was synthesized the 2-(3-hydroxy-3-metilbutinil)-1,4-naphthoquinone. However, the subsequent reaction of deprotection of this compound, as well as the synthesis of the precursor 2-trimethylsilyl-1,4-naphthoquinone did not work. All the products of unknown structures were characterized by ^1H NMR and ^{13}C NMR, elemental analysis, LC-MS and infrared.

Keywords: 1,4-naphthoquinone, 1,3-dipolar cycloaddition, 1,2,3-triazole-1,4-disubstituted.

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1.1 Quinonas: compostos de ocorrência natural

As quinonas representam uma ampla e variada família de metabólitos de distribuição natural que possuem uma larga atividade biológica previamente relatada na literatura, tais como, antibacteriana, antitumoral, antiinflamatória, tripanossomicida, antivirótica e antifúngica (VALENTE, *et. al.* 2007 e OLIVEIRA, *et. al.* 2002). Estes compostos podem ser encontradas em várias partes de tecidos de plantas superiores, algas, fungos e como subproduto do metabolismo de algumas bactérias (THOMSON, 1971). Caracterizam-se estruturalmente como dienonas cíclicas conjugadas e são classificadas quanto ao esqueleto básico que possuem, por associação as estruturas do benzeno, naftaleno e antraceno, cada uma contendo respectivamente um, dois e três anéis aromáticos. Desta forma, pode-se classificar as estruturas abaixo como 2-hidróxi-5-metil-1,4-benzoquinona **1**, 2-metil-1,4-naftoquinona **2** e 2-hidróximetil-antraquinona **3** (figura 1).

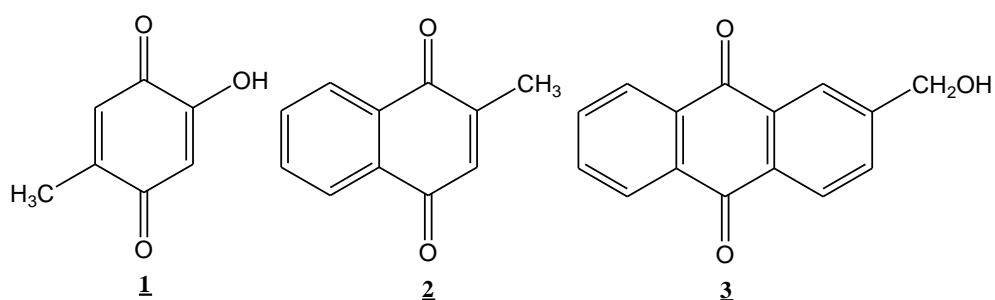


Figura 1- Exemplos de quinonas e seus esqueletos básicos

Observando ainda as estruturas das quinonas percebe-se facilmente a ocorrência de estruturas isoméricas em consequência da posição relativa das carbonilas no anel quinônico, ocasionando diferentes arranjos quinonoídicos. Por exemplo, no arranjo de base naftalênica da β -lapachona e α -lapachona (figura 2) tem-se a forma isomérica 1,2 ou *orto*-quinonoídica, quando as carbonilas são

vizinhas, 4 e 1,4 ou *para*-quinonoídica 5, quando as carbonilas distam dois átomos de carbonos. Outros arranjos também são conhecidos, principalmente em sistemas policíclicos, nos quais os distanciamentos entre as carbonilas podem ser maiores.

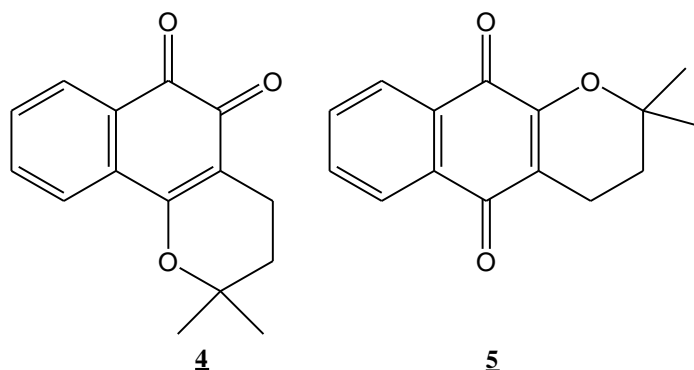


Figura 2- Exemplo de *orto* e *para* quinonas, β -lapachona 4 e α -lapachona 5

Estes arranjos isoméricos possuem diferenças significativas quanto as suas propriedades físicas, químicas e atividades biológicas. Por exemplo, a β -lapachona 4, do grupo das *Tabebuias*, é muito mais ativa contra o *Trypanosoma cruzi* que o seu isômero natural, a α -lapachona 5 (DA SILVA, *et. al.* 2003).

Numa observação mais apurada enfocando a importância das quinonas, especialmente de benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas, pode-se citar o grande número de drogas neste grupo que possuem aplicações reconhecidas. Algumas, inclusive, chegaram à produção industrial, como por exemplo, as mitomicinas e as antraciclina (DA SILVA, *et. al.* 2003) (figura 3).

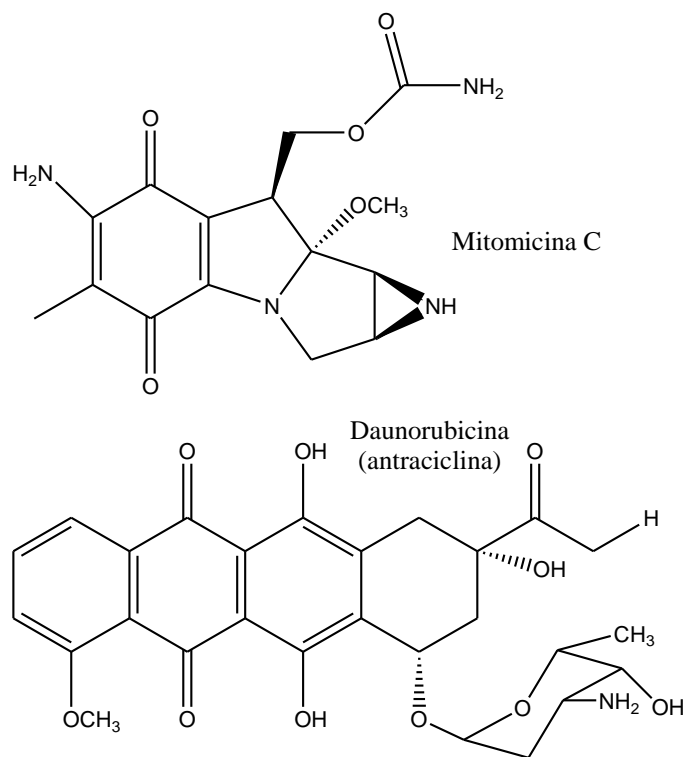
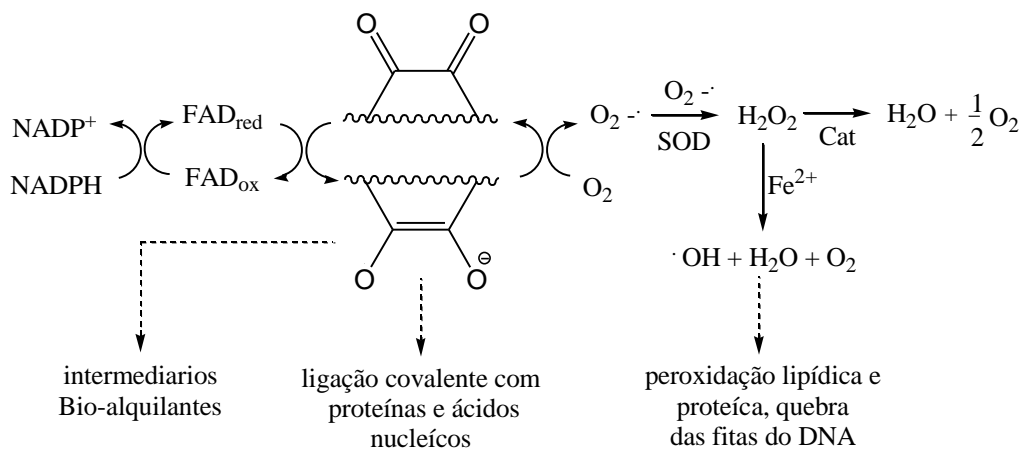


Figura 3- Exemplos de estruturas de mitomicina e antraciclina

Do ponto de vista estrutural, em grande parte, destacam-se nestas substâncias anéis redox acoplados a diversos sistemas heterocíclicos, normalmente nas posições 2,3 ou 3,4 do sistema naftalênico. Estes anéis heterocíclicos podem ser dos tipos furânico, pirânico, pirrólico, entre outros com importância bioativa (DA SILVA, *et. al.* 2003).

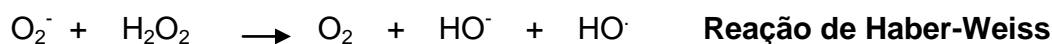
A característica fundamental na química das quinonas é a facilidade que possuem de redução, portanto, podem atuar como agente oxidante induzindo o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas do oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o radical hidroxila (HO^{\cdot}) (PINTO, *et. al.* 2009) (esquema 1).



CAT= catalase; SOD= superóxido dismutase

Esquema 1- Ciclo redox induzido por quinonas (Adaptado de DA SILVA, 2003 e PINTO, 2009)

A redução de quinonas por um elétron é catalisada pelas enzimas NADPH redutase que gera o ânion semiquinona. Este por sua vez transfere esse elétron à molécula de oxigênio formando o ânion-radical superóxido O₂^{-•} e retorna a forma de quinona. O ânion-radical superóxido é convertido pela enzima superóxido desmutase (SOD) a peróxido de hidrogênio. O ânion-radical superóxido O₂^{-•} gera HO• no interior da célula, seja por catálise com metais de transição, via reação de Fenton ou por reação com peróxido de hidrogênio, via reação de Harber-Weiss (esquema 2). O radical hidroxila (HO•) é a principal espécie responsável pelo estresse oxidativo celular (PINTO, *et. al.* 2009 e DA SILVA, *et. al.* 2003).



Esquema 2 - : Reação de Fenton e Haber-Weiss (Adaptado de DA SILVA, 2003)

1.2 Naftoquinonas

As quinonas com arranjo de base naftalênica são consideradas estruturas privilegiadas na química medicinal devido às suas atividades biológicas e

propriedades estruturais (OLIVEIRA, *et. al.* 2002 e VALENTE, *et. al.* 2007). São encontradas abundantemente em várias espécies de plantas distribuídas entre as famílias das *Bignoniaceae*, *Verbenaceae*, *Proteaceae*, *Sapotaceae*, *Malvaceae* e *Leguminosae*, estando envolvidas em vários processos oxidativos como fotossíntese e transferência de elétrons (DA SILVA, *et. al.* 2008 A).

Um dos representantes mais estudados desta classe de quinonas é o Lapachol (figura 4), isolado pela primeira vez por Paternò (1882) no fim do século passado e extensamente explorado por Hooker (1936) e Fieser (1948) que realizaram a síntese de algumas naftoquinonas substituídas com reconhecida atividade antimalárica.

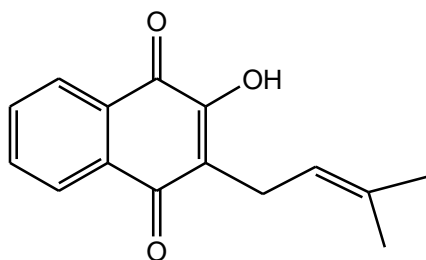


Figura 4- Estrutura do lapachol

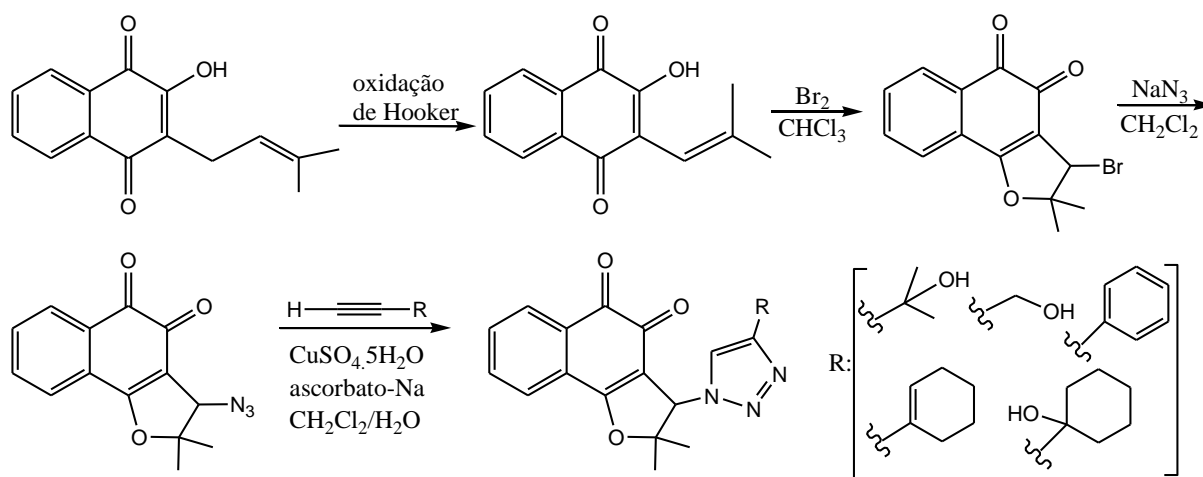
Em estudos subsequentes realizados ao longo dos anos, foram constatadas outras atividades biológicas para o lapachol e seus análogos, dentre elas, destacamos a atividade antitumoral contra o carcinoma Walker 256 (RAO, *et. al.* 1968). A descoberta de propriedades tão nobres a respeito de naftoquinonas naturais e seus derivados sintéticos impulsionaram a busca por novas estruturas que apresentassem atividades biológicas mais seletivas (BARBOSA, *et. al.* 2005).

1.3 Derivados Triazólicos de Naftoquinonas: uma abordagem recente

Têm sido relatado na literatura trabalhos direcionados à síntese de novas naftoquinonas contendo anéis triazólicos em sua estrutura, obtidos por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre um grupo azido presente na estrutura

quinônica e um alquino terminal (DA SILVA, *et. al.* 2008 B) ou entre um grupo azido e o anel quinoidal (ZHANG, *et. al.* 2009).

Reações entre a 3-azido-*nor*- β -lapachona, sintetizada a partir do lapachol, e vários alquinos terminais, foram relatadas na literatura como rota sintética para a obtenção de novas naftoquinonas contendo [1,2,3]-triazóis (DA SILVA, *et. al.* 2008 B, e DA SILVA, *et. al.* 2009) (esquema 3).



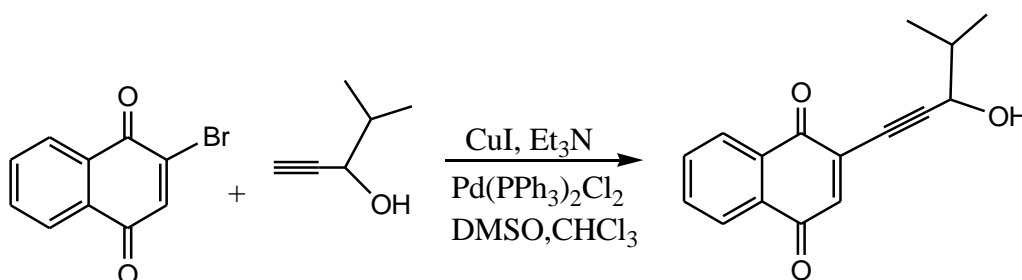
Esquema 3- Síntese da *nor*- β -lapachona contendo anéis triazólicos

Todas as naftoquinonas [1,2,3]-triazólicas sintetizadas mostraram-se mais ativas contra a forma sanguínea (tripomastigota) do *trypanosoma cruzi* do que a quinona original *nor*- β -lapachona, sendo a atividade relacionada diretamente com as características estruturais e o substituinte do anel furânico (DA SILVA, *et. al.* 2008 B).

Estas mesmas moléculas também foram testadas *in vitro* contra seis linhagens de células cancerígenas, SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (colon), MDAMB-435 (melanoma), HL-60 (leucemia), PC-3 (próstata) e B-16 (murina melanoma) sendo todas elas fortemente ou moderadamente citotóxicas contra todas

as células cancerígenas testadas, apresentando concentração de inibição de 50% do crescimento das células (IC_{50}) entre 0.43 a 9.48 μM (DA SILVA, *et. al.* 2009).

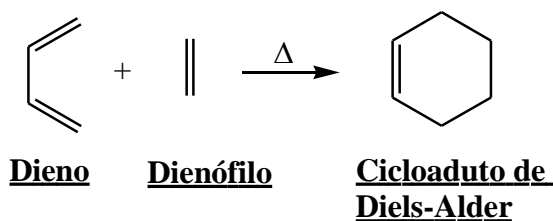
A química das quinonas, em especial as naftoquinonas, já há muito vem sendo descrita na literatura, sendo encontrados vários trabalhos que relatam a síntese de derivados naftoquinônicos por meio de diversas metodologias, incluindo catálise com paládio (SHVARTSBERG, *et. al.* 2008) (esquema 4).



Esquema 4- Síntese de derivado naftoquinônico utilizando paládio

1.4 Reações de cicloadição

Dentre os vários tipos de reações de cicloadição conhecidas em síntese orgânica a representante mais celebre desta classe é a reação de Diels-Alder, uma reação do tipo [4+2] descoberta em 1928 (DIELS e ALDER, 1928). Este tipo de reação envolve um rearranjo entre um dieno e um dienófilo em que cada reagente contribui com quatro e dois elétrons π respectivamente, onde duas ligações π são quebradas e duas ligações σ são formadas, ocorrendo facilmente de forma espontânea ou com aquecimento, originando um composto cíclico de seis membros (PELLISSIER, 2007) (esquema 5).

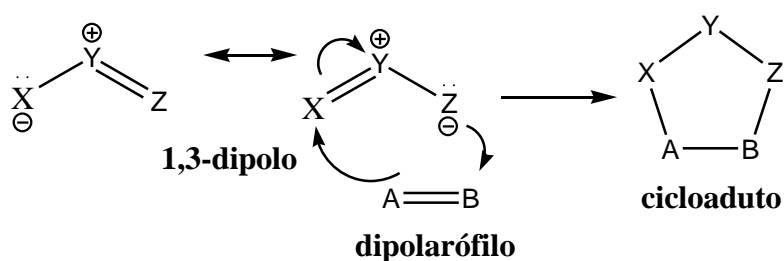


Esquema 5 -Reação de cicloadição [4+2] do tipo Diels-Alder

A aplicação das reações de cicloadição pode ser estendida para promover a formação de anéis heterocíclicos de cinco membros obtidos por meio de reação de cicloadição 1,3-dipolar [3+2].

1.5 1,3-dipolos

1,3-dipolos são espécies que em geral, frente a um dipolarófilo (alquenos ou alquinos) sofrem reações concertadas, fornecendo os respectivos adutos de cicloadição. A seguir é mostrada a reação entre um dipolo e um dipolarófilo (GOTHELF, *et. al.* 1998) (esquema 6).



Esquema 6 -Cicloadição entre o 1,3-dipolo e o dipolarófilo formando um cicloaduto

Existem basicamente duas classificações para os tipos de 1,3-dipolos, são elas: o ânion tipo alila e o ânion tipo propargila/alenila.

O ânion tipo alila abrange os compostos que possuem quatro elétrons π em três orbitais paralelos p_z , que estão ortogonais ao plano do dipolo. O átomo central **Y** pode ser um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo que este possui hibridização sp^2 , o que irá conferir uma geometria angular a este tipo de dipolo (GOTHELF, *et. al.* 1998) (figura 5).

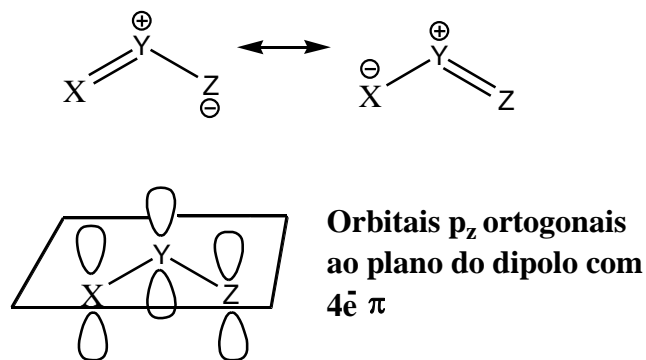


Figura 5- Dipolo do tipo alila com 3 orbitais p_z paralelos com 4 elétrons

Alguns 1,3-dipolos do tipo alila são mostradas a seguir na figura 6 observe a geometria angular destes dipolos devido à hibridização sp^2 do átomo central.

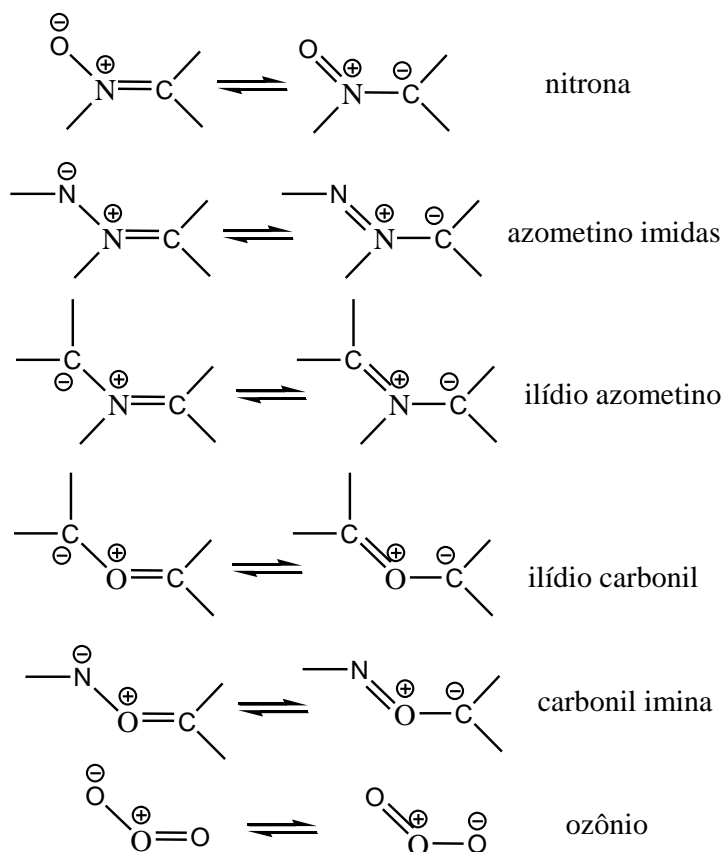
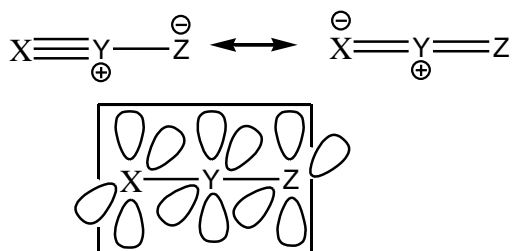


Figura 6 -Alguns 1,3-dipolos do tipo alila

O ânion do tipo propargila/alenila abrange os compostos que apresentam um orbital π extra, localizado no plano ortogonal ao orbital molecular (MO) do plano p_z . No ânion propargil/alenil o átomo central limita-se ao nitrogênio, com hibridização sp

o que confere uma geometria linear a este tipo de ânion (GOTHELF, *et. al.* 1998) (figura 7).



**Orbitais ortogonais ao plano p_z
com $4e^- \pi$**

Figura 7- 1,3-dipolo do tipo proargila/alenila com 3 orbitais p_z paralelos com 4 elétrons

Alguns 1,3-dipolos do tipo propargila/alenila são mostrados na figura 8, perceba a geometria linear destes dipolos devido a hibridização sp do átomo central.

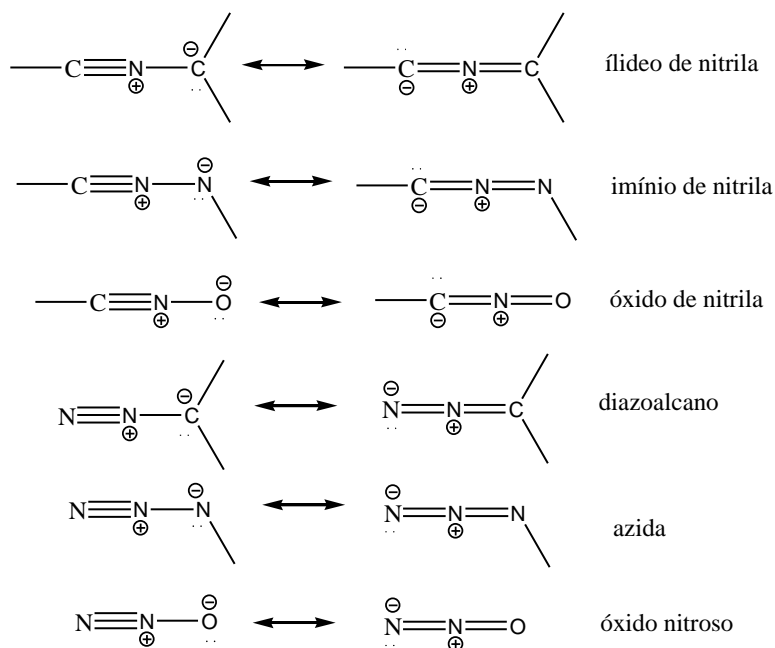
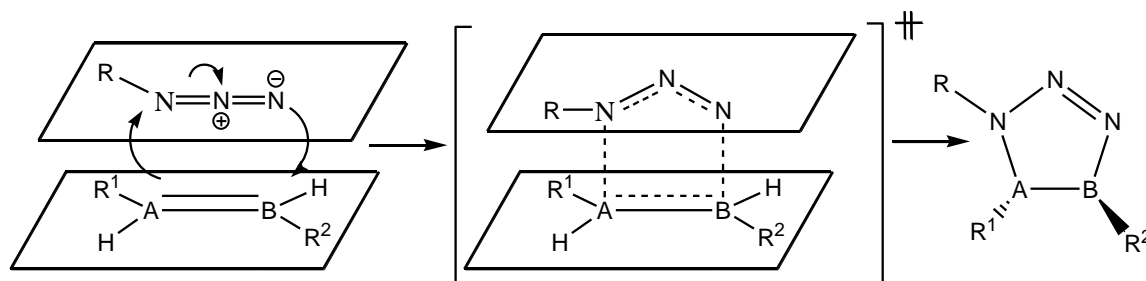


Figura 8- Alguns 1,3-dipolos do tipo propargila/alenila

1.6 Reação de cicloadição 1,3-dipolar

A reação de cicloadição 1,3-dipolar envolve a participação de dois elétrons π do dipolarófilo e quatro elétrons π do dipolo. Este processo ocorre por um

mecanismo concertado (única etapa) e estereoespecífico onde os reagentes interagem em planos paralelos (PELLISSIER, 2007). O esquema 7 mostra um exemplo entre um dipolarófilo e um dipolo azida ($R-N_3$).

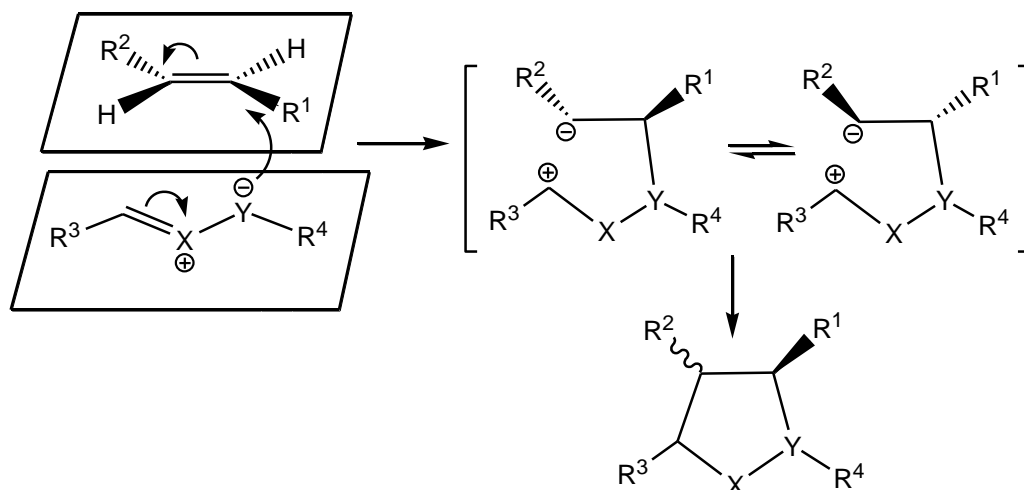


Esquema 7- Cicloadição 1,3-dipolar concertada

Evidências suportam o fato de que o mecanismo ocorra em uma só etapa, são elas: adições a alquenos *Z* ou *E* são estereoespecíficas, pouca ou nenhuma influência do solvente é observada para a reação e a velocidade da reação depende de ambos os reagentes (PADWA, 1984).

Contudo, existem casos em que a estereoquímica do alqueno não é conservada, o que leva a especulação de um mecanismo em duas etapas, reação não concertada (PELLISSIER, 2007) (esquema 8).

As interações entre o dipolo e o dipolarófilo nas reações de cicloadição são governadas pelos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMOs) destes reagentes. A teoria do orbital molecular de fronteira afirma que as interações mais importantes ocorrem entre o Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia (HOMO) de um dos reagentes e o Orbital Molecular Desocupado de mais Baixa Energia (LUMO) de outro reagente (HIMO, 2005).



Esquema 8- Cicloadição 1,3-dipolar não concertada

A maneira pela a qual os FMOs do dipolo e do dipolarófilo irão interagir depende da diferença de energia entre as combinações possíveis para os pares HOMO-LUMO das espécies envolvidas. Segundo Sustmann (1971) as interações HOMO-LUMO com menores diferenças de energia são predominantes. Os tipos de interações possíveis são: HOMO_{dipolo} - LUMO_{dipolarófilo} (TIPO I), LUMO_{dipolo} - HOMO_{dipolarófilo} (TIPO III) ou caso as energias das combinações TIPO I e TIPO III sejam muito próximas as duas interações irão ocorrer (TIPO II) (figura 9).

Quanto a reação específica entre um alquino terminal (dipolarófilo) e um grupo azido (dipolo), esta reação fornece dois regioisômeros o [1,2,3]-triazol-1,5-dissubstituído e o [1,2,3]-triazol-1,4-dissubstituído, geralmente em favor deste último em proporções que variam em função do substituinte. Esta falta de regioseletividade é atribuída à baixa energia do LUMO da ligação tripla C-C, o que acarreta um controle da reação através dos orbitais HOMO_{dipolo} e o LUMO_{dipolo}.

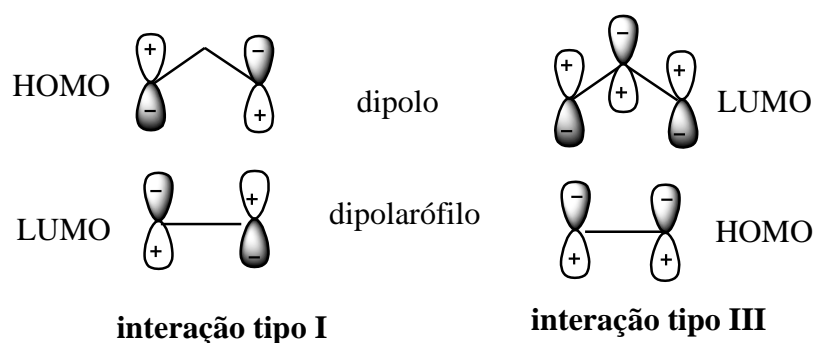
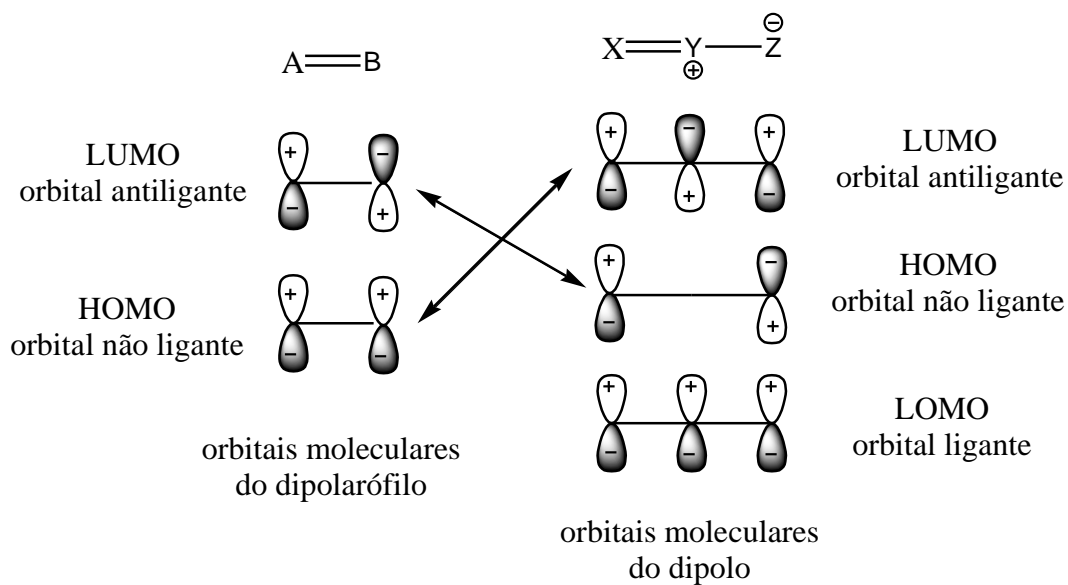


Figura 9- Orbitais moleculares de fronteira do dipolarófilo e do dipolo e as interações tipo I e tipo II

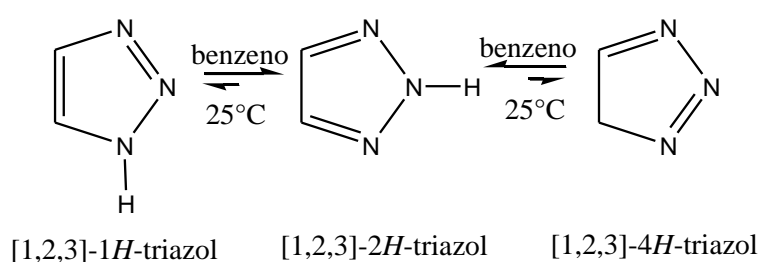
Entretanto, a presença de grupos retiradores ou doadores de elétrons podem manipular o predomínio de cada orbital molecular favorecendo o LUMO_{dipolarófilo} e HOMO_{dipolo}, respectivamente. O uso de metais agem como ácidos de Lewis nas reações de cicloadição 1,3-dipolar e podem alterar as energias dos orbitais dos reagentes envolvidos, influenciando na seletividade da mesma (GOTHELF, 1998).

1.7 Compostos [1,2,3]-triazólicos

Os compostos [1,2,3]-triazólicos possuem larga aplicação na química medicinal e ciência de materiais, sendo relatada a esta classe de heterocíclicos várias propriedades biológicas, tais como, atividade anti-HIV, antimicrobiana e inibição de enzimas, o que corrobora o fato destes compostos estarem dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados nas últimas décadas (CHUPRAKOV, *et. al.* 2007; KLEIN, M. *et. al.* 2009; BARBOSA e DE OLIVEIRA, 2011).

Os triazóis são compostos hetero-aromáticos, possuem seis elétrons π em sua estrutura e podem apresentar substituintes no átomo de nitrogênio. Quando não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio co-existem como três estruturas tautoméricas [1,2,3]-1*H*-triazol, [1,2,3]-2*H*-triazol e [1,2,3]-4*H*-triazol sendo que este último, também conhecido como isotriazol, não apresenta aromaticidade e raramente é descrito na literatura.

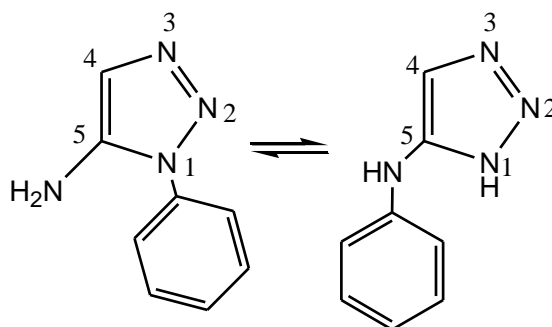
Medidas de momento de dipolo em benzeno a temperatura de 25°C indicam que cerca de três quartos das espécies em equilíbrio está na direção do triazol simétrico [1,2,3]-2*H*-triazol (MELO, *et. al.* 2006) (esquema 9).



Esquema 9- Equilíbrio entre as estruturas isoméricas do [1,2,3]-triazol

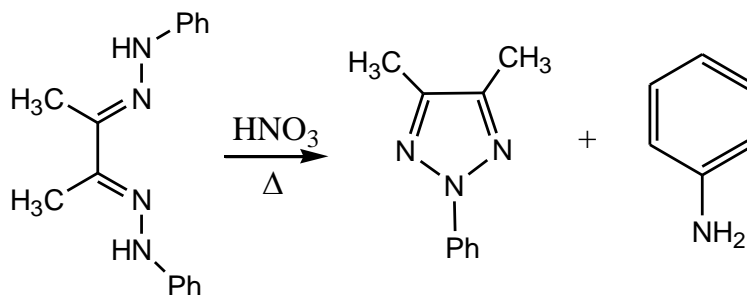
Estes compostos também exibem tautomerismo de cadeia chamado de rearranjo de Dimroth. Esse tautomerismo ocorre em anéis heterocíclicos devido a um rearranjo entre os grupos substituintes do anel e do heteroátomo através de uma

abertura do anel e posterior ciclização sendo fortemente influenciado pelo substituinte presente no anel (El ASHRY, *et. al.* 1999) (esquema 10)



Esquema 10- Tautomerismo de cadeia: rearranjo de Dimroth

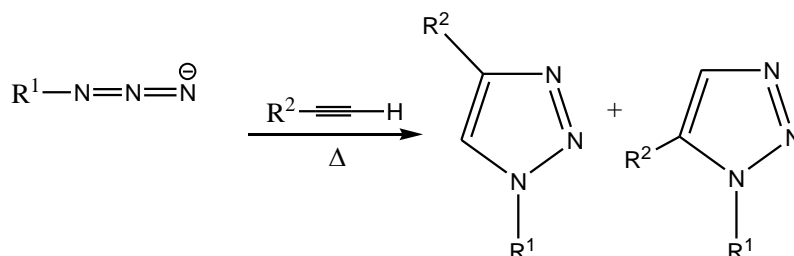
A ocorrência de estruturas triazólicas é essencialmente de origem sintética, não havendo relatos de que estes heterocíclis possam ser encontrados na natureza. A síntese pioneira de [1,2,3]-triazóis foi realizada por Pechmann em 1888, por meio de uma ciclização intra-molecular ao tratar a 2,3-bis[2-fenilhidrazona] com ácido nítrico (MELO, *et. al.* 2006) (esquema 11).



Esquema 11- Síntese de triazol realizada por Pechmann

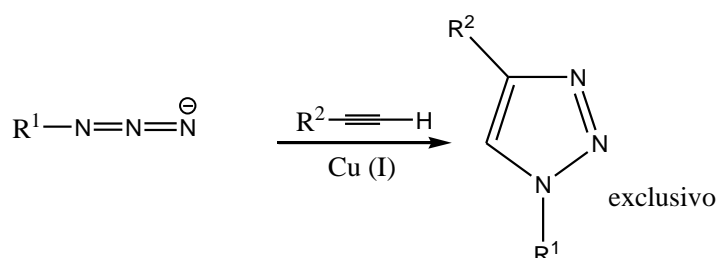
Vários métodos sintéticos para a preparação de triazóis estão descritos na literatura. Entre eles, métodos clássicos como a ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou bis-semicarbazidas, ciclização [2N +1N], ciclização de triazinas, adição de enolatos em azidas, ou ainda a partir da modificação de outros heterocíclicos e claro as reações de cicloadições 1,3-dipolares (KATRIZKY, *et. al.* 1984).

Incontestavelmente, o método mais empregado para a preparação destes heterocíclicos triazólicos é a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida e um alquino terminal, reação que leva o nome de Huisgen (1989), pesquisador que desenvolveu grande parte dos estudos das reações de cicloadição 1,3-dipolar na década de 60 (HUISGEN, 1963); porém, esta reação requer elevadas temperaturas e muito tempo reacional e ainda fornece uma mistura de dois regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos [1,2,3]-triazóis quando alquinos terminais são empregados na reação (esquema 12).



Esquema 12-Síntese de [1,2,3]-triazóis via aquecimento

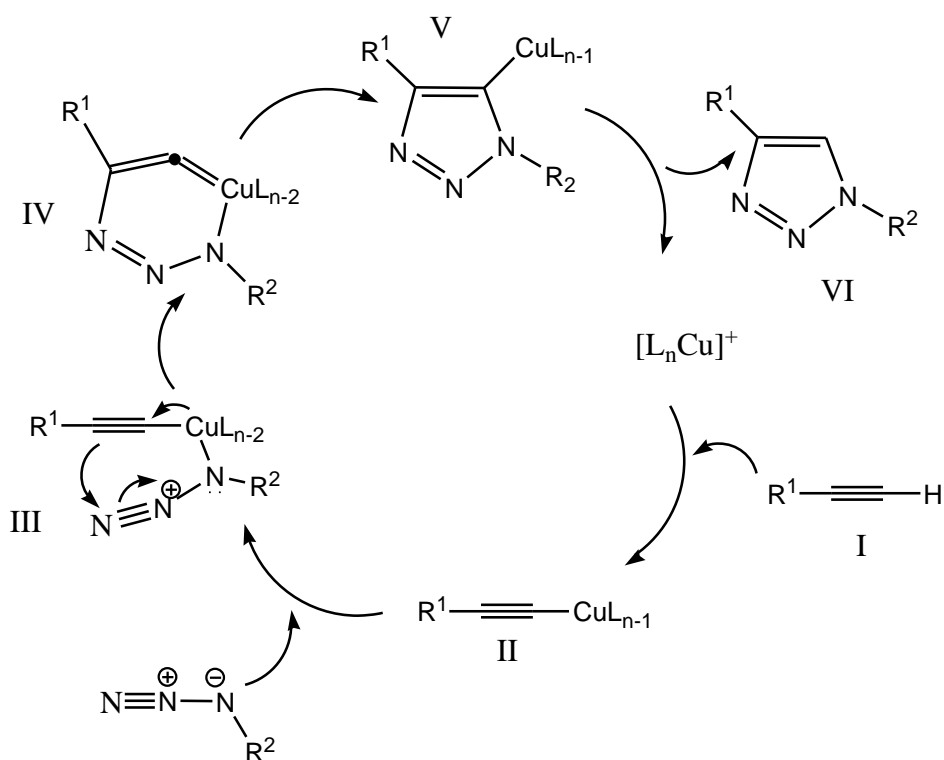
Sharpless (ROSTOVTSEV, *et. al.* 2002) e Meldal (TORNOE, *et. al.* 2002) empregaram independentemente o uso de sais de cobre (I) gerados *in situ* pela redução de sais de cobre (II) por ascorbato de sódio, o que levou a vantagens como: diminuição do tempo reacional e da temperatura, além da formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituídos [1,2,3]-triazol (esquema 13). Além disso, uma grande variedade de solventes pode ser empregada nestas reações, incluindo soluções aquosas de *t*-butanol ou etanol (SHARGHI, *et. al.* 2010).



Esquema 13- Síntese de [1,2,3]-triazóis via catálise com cobre

O mecanismo de catálise empregando sais de cobre foi recentemente estudado por Sharpless e colaboradores (HIMO, *et. al.* 2005), que propôs a formação de acetilídios de cobre (esquema 14).

O ciclo catalítico é iniciado com a formação do acetilídio de cobre II. Em seguida a azida substitui um dos ligantes (água ou outro solvente) do cobre formando o intermediário III, que por sua vez forma uma estrutura cíclica, a espécie IV. No passo seguinte ocorre uma contração do anel formando a espécie V e finalmente a formação regioespecífica do [1,2,3]-triazol 1,4-dissubstituído, espécie VI.



Esquema 14- Ciclo catalítico via catálise com cobre

Cálculos teóricos mostraram que o processo é energeticamente favorável e que as reações catalisadas por cobre podem ser de sete a oito vezes mais rápidas do que as reações puramente térmicas (HIMO, *et. al.* 2005).

Recentemente a reação de cicloadição catalisada por cobre (I), comumente chamada de “*click chemistry*”, tem sido aplicada para sintetizar compostos contendo triazóis ligados a benzoeterociclos (BARBOSA e DE OLIVEIRA, 2011), na reação de carboidratos (DEDOLA, *et. al.* 2006), naftoquinonas (DA SILVA, *et. al.* 2008 B) e a C-glicosídeos contendo unidades de quinonas que apresentaram atividade contra a proteína tirosina fosfatase a qual pode causar diabetes (LIN, *et. al.* 2008).

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS E ESTRATÉGIA SINTÉTICA

2.1 Objetivos

2.1.1 Geral

Este trabalho tem como objetivo principal sintetizar [1,2,3]-triazóis-1,4-dissubstituídos, sendo um dos substituintes o anel 1,4-naftoquinônico através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais.

2.1.2 Específicos

Sintetizar os compostos 2-bromo **7** e 2-iodo-1,4-naftoquinona **8** a partir da 1,4-naftoquinona **6**. Em seguida sintetizar a 2-azido-1,4-naftoquinona **11** a partir dos substratos halogenados ou diretamente a partir da 1,4-naftoquinona **6**.

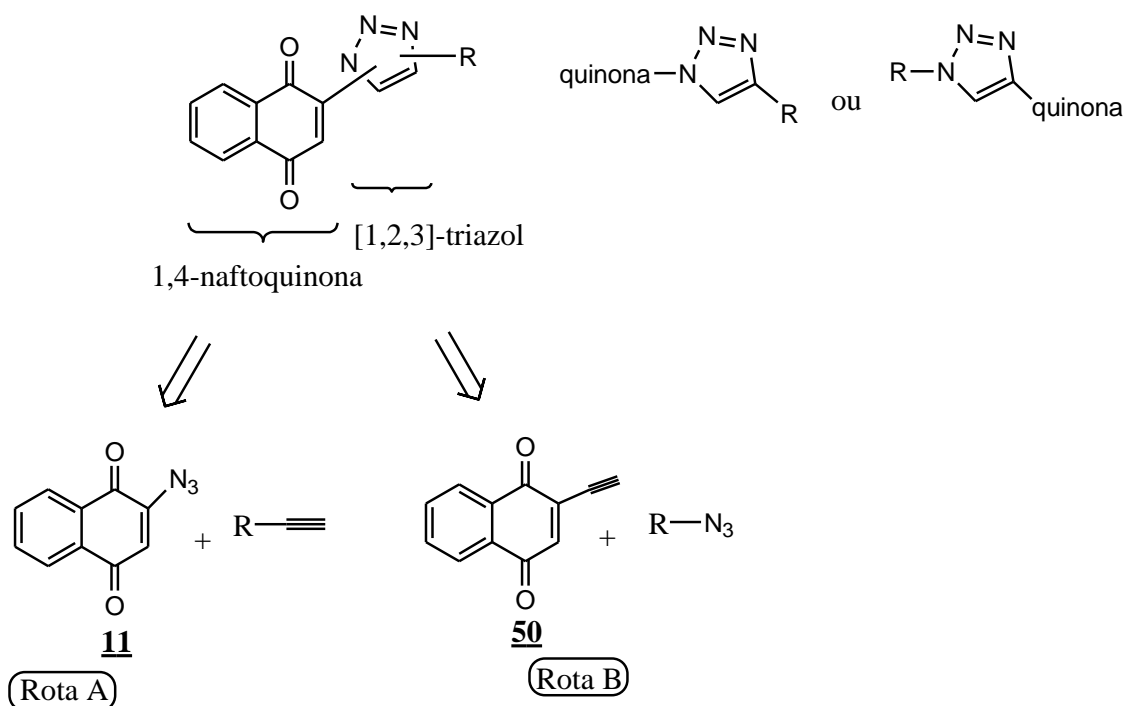
Sintetizar os 2-([1,2,3]-triazóis)-1,4-naftoquinona através da reação com diversos alquinos terminais.

Sintetizar os alquinos terminais **15**, **16**, **17**.

Realizar cálculos teóricos para analisar o isômero triazólico formado.

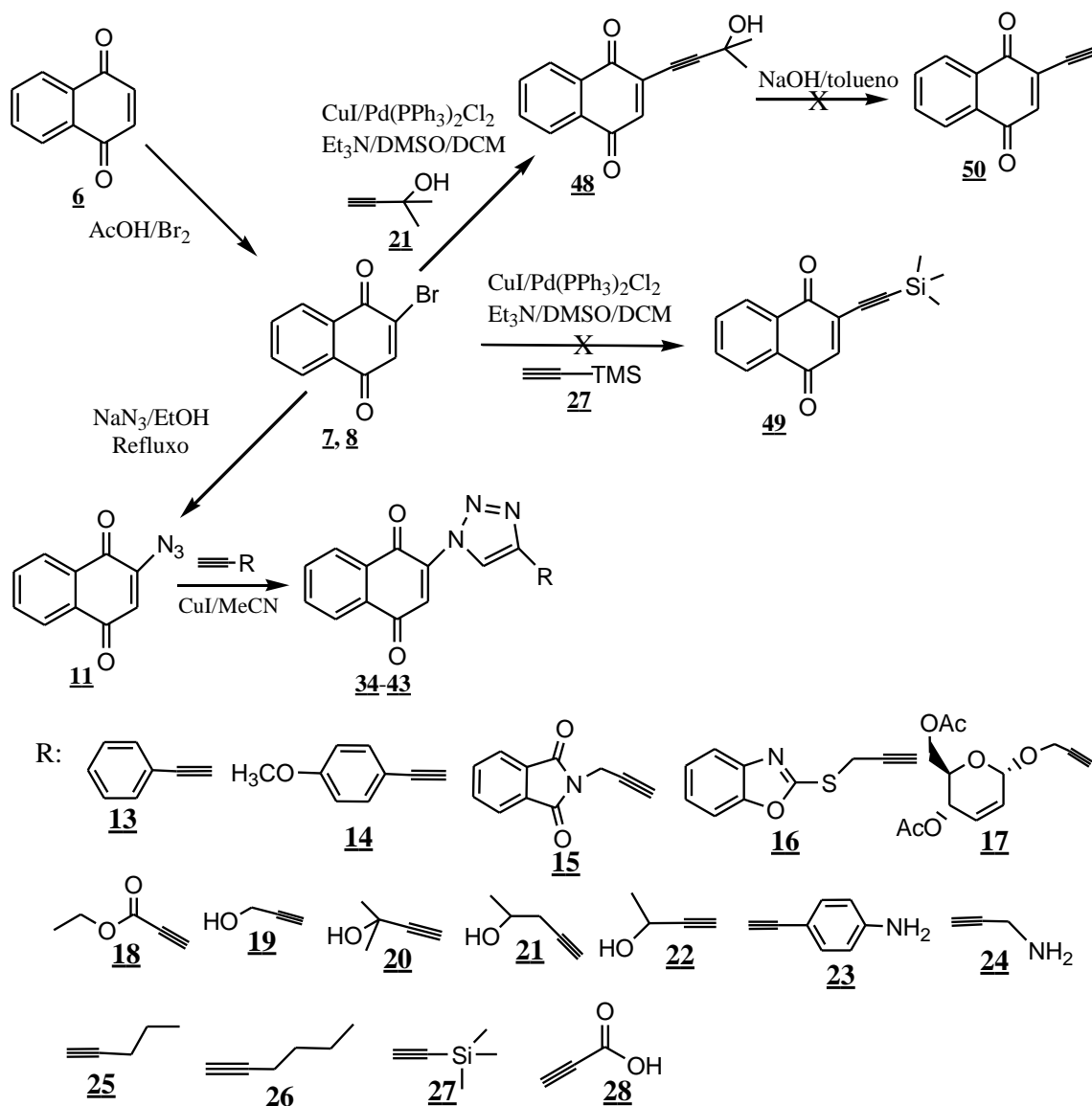
2.2 Estratégias sintéticas

Duas rotas sintéticas foram planejadas. Neste trabalho foram propostas as rotas A e B para a síntese dos [1,2,3]-triazóis ligados ao núcleo 1,4-naftoquinônico, seguindo a análise retrossintética mostrada no esquema 15. A primeira rota (rota A) foi planejada a partir da reação entre a 2-azido-1,4-naftoquinona **11** e alquinos terminais. A outra rota (rota B) estabelece uma inversão de funcionalidade, ou seja, a partir da reação entre 2-etinil-1,4-naftoquinona **50** e compostos contendo o grupo azido.



Esquema 15- Análise retrossintética para os compostos [1,2,3]-triazóis ligados com o núcleo 1,4-naftoquinônico.

De acordo com a análise retrossintética apresentada os compostos sintetizados neste trabalho foram preparados seguindo a estratégia sintética mostrada no esquema 16.



Esquema 16- Estratégia sintética dos derivados [1,2,3]-triazóis ligados com o núcleo 1,4-naftoquinônico

CAPÍTULO 3: RESULTADO E DISCUSSÃO

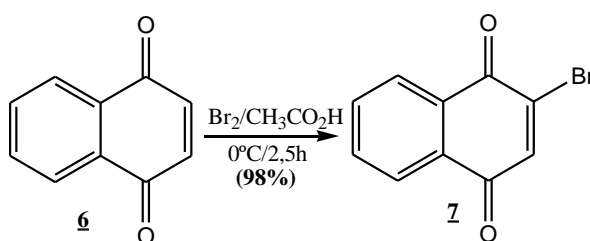
3.1 Síntese dos compostos de partida

3.1.1 Síntese do 2-bromo e 2-iodo-1,4-naftoquinona 7 e 8

Os compostos 2-bromo-1,4-naftoquinona 7 e 2-iodo-1,4-naftoquinona 8 foram preparados com o propósito de se investigar a formação da 2-azido-1,4-naftoquinona 11, a qual foi utilizado nas reações de cicloadição para a obtenção dos derivados triazólicos.

3.1.2 Síntese do 2-bromo-1,4-naftoquinona 7

Para a preparação da 2-bromo-1,4-naftoquinona 7 (esquema 17) foi utilizado ácido acético e bromo seguindo o procedimento descrito na literatura (BOLOGNESI, *et. al.* 2008). A reação ficou sob agitação por 2,5 horas em banho de gelo. Durante esse tempo foi observada a formação de um precipitado marrom. O término da reação foi confirmado pelo total consumo do composto 6 após análise em CCD (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2).



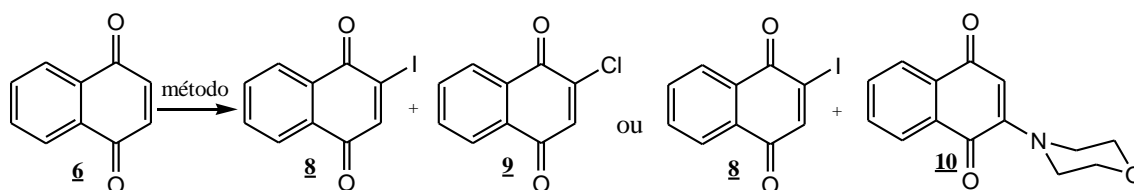
Esquema 17- Síntese do 2-bromo-1,4-naftoquinona 7

O composto 7 foi obtido com rendimento de **98%** e ponto de fusão 125°C (Lit. $127\text{-}128^\circ\text{C}$) (PERUMAL, *et. al.* 1980). O mesmo foi cristalizado em etanol fornecendo cristais marrons.

Através da análise do espectro de massas (espectro 1, página **Error! Bookmark not defined.**) foi possível a caracterização do produto pela observação do pico base m/z 157 referente ao $[M-Br]^+$, um pico em m/z 236 referente a $[M]^+$, e o pico em m/z 238 referente a $[M+2]^+$. Os dados obtidos do espectro de massas estão em concordância com o composto **7**.

3.1.3 Síntese da 2-iodo-1,4-naftoquinona **8**

Uma limitação para reações de halogenação utilizando I_2 é a falta de reatividade dessa molécula. Este problema pôde ser contornado utilizando-se $KICl_2$ como fonte da espécie mais reativa I^+ . Na tentativa de se obter a 2-iodo-1,4-naftoquinona **8**, (esquema 18), foram estudadas a aplicação de três metodologias que fornecem espécies mais reativas do que a molécula de I_2 (tabela 1).



Esquema 18- Síntese da 2-iodo-1,4-naftoquinona **8**

Tabela 1- Métodos aplicados e resultados obtidos na síntese do composto **8**

	Reagentes e condições	Resultado
1 ^(a)	Solução de $KICl_2$, 6 dias sob agitação	% (8:9)= 12,5: 66,4 ^(b)
2 ^(a)	Solução de $KICl_2$, 1 dia sob agitação	% (6:8:9)= 59; 35,: 6 ^(b)
3 ^(a)	Solução de dioxano, H_2O_2 , I_2 sob 1 dia de agitação	Não houve reação
4	DCM/60°C/Ar, complexo iodo-morfolina refluxo 1h.	% (8:10)= 22: 56 ^(c)

^(a) Temperatura ambiente

^(b) % Relativa observado no cromatograma

^(c) Rendimento após coluna em sílica gel

Inicialmente foi utilizada uma solução de $KICl_2$ preparada conforme descrito na literatura (GARDEN, *et. al.* 2001). Esta solução foi adicionada a outra solução de etanol e 1,4-naftoquinona **6** e ficou sob agitação a temperatura ambiente durante 6 dias (linha 1, tabela 1). Um precipitado de coloração alaranjado foi formado e após observação do consumo do produto de partida pela análise em CCD (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2), a mistura reacional foi lavada com água e o material resultante cristalizado em etanol.

Esta amostra foi submetida à cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e pela análise deste espectro foi possível observar que a amostra apresentava uma mistura de dois produtos formados que foram identificados como o composto 2-iodo-1,4-naftoquinona **8**, ionizado em menor proporção relativa (**17%**), que foi caracterizado pela observação dos picos presentes no espectro de massas (espectro 2, página **Error! Bookmark not defined.**) $[M]^+ = 284$ m/z e $[M-I]^+ = 157$ m/z e o composto 2-cloro-1,4-naftoquinona **9** ionizado em maior proporção relativa (**83%**), caracterizado pelos picos presentes no espectro de massas (espectro 3, página **Error! Bookmark not defined.**) em m/z 192 referente a $[M]^+$ e m/z 194 referente a $[M+2]^+$, e.

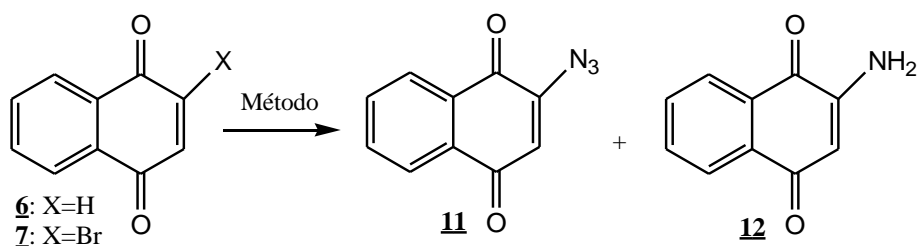
Para se investigar a cinética de formação destes compostos, o tempo da reação foi diminuído para apenas um dia (linha 2, tabela 1), neste caso grande parte do composto **6** não foi consumido (**59%**), após 24 horas de reação a mistura reacional foi lavada com água destilada, o material resultante foi cristalizado em etanol e submetido à espectrometria de massas. A análise do espectro de massas apresentou novamente maior ionização do composto **9** (**35%**) frente ao composto **8** (**6%**).

Em um terceiro teste realizado foi aplicada a metodologia descrita na literatura (GALLO, *et. al.* 2010), que utiliza uma solução de H_2O_2/I_2 para gerar o cátion I^+ (linha 3, tabela 1). Neste método de iodação foi observado através da análise em CCD (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2) que não houve consumo do composto **6**.

No método em que se utilizou o complexo de iodo-morfolina (PEREZ, *et. al.* 2004) foi obtido o composto **8** com ponto de fusão 116-117 °C (Lit. 120° C) (PEREZ, *et. al.* 2004) e do composto **10** com ponto de fusão 155 °C (Lit. 152-154 °C) (YADAV, *et. al.* 2008) ambos purificados em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2) com os respectivos rendimentos **22%** e **56%** (linha 4, tabela 1).

3.2 Síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona **11**

Devido as dificuldades encontradas para a obtenção do composto **8**, optou-se pela síntese do composto **11** utilizando como substrato o composto **6** ou o composto **7** (esquema 19). O derivado naftoquinônico halogenado contendo o átomo de bromo **7** foi escolhido como substrato, uma vez que forneceu excelente rendimento. Os resultados obtidos para a síntese do composto **11** estão sumarizados na tabela 2.



Esquema 19- Síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona **11**

Tabela 2 - Resultados obtidos para a síntese da 2-azido-1,4-naftoquinona **11**

X	Condições do método	Resultados (% 11/ 12)
1 H	NaN_3/ H_3O^+	20/ 80

2	Br	NaN ₃ / EtOH/ H ₂ O refluxo/ 2min.	86/ não observado
---	----	---	-------------------

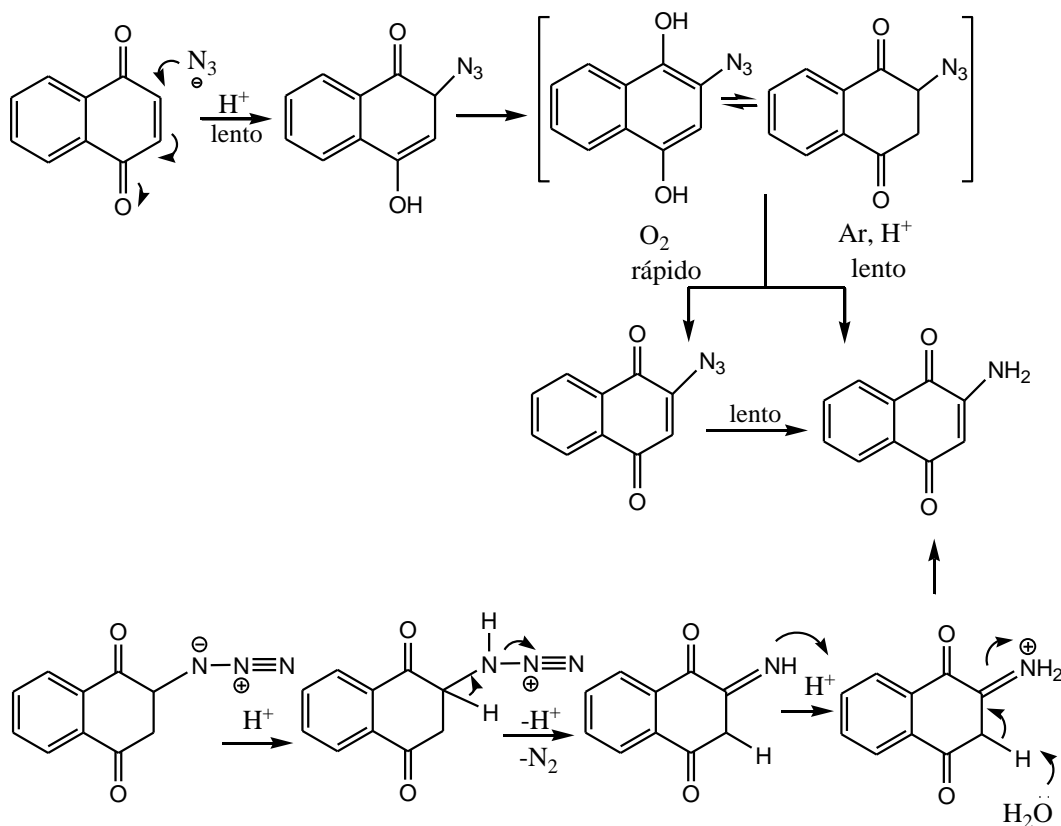
Em uma primeira tentativa, foi adicionada a uma suspensão de 1,4-naftoquinona **6** em metanol, uma solução de NaN₃ com pH 4 regulado com HCl (tabela 2, linha 1). Dois produtos foram obtidos por esta reação após purificação em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila, 9/1), o composto **11** com **20%** de rendimento e ponto de fusão 112 °C (lit. 118 °C) (MOLINA, *et. al.* 1995) e o composto **12** com **80%** de rendimento e ponto de fusão 185 °C, (lit. 202-204 °C) (COULADOUROS, *et. al.* 1997).

A análise do espectro de infravermelho revelou a presença do grupo azido no composto **11** através da absorção intensa em 2.102 cm⁻¹ (espectro 4, página **Error! Bookmark not defined.**) enquanto a presença do grupo amino no composto **12** foi caracterizada por uma absorção em 3.300 cm⁻¹ (**Error! Reference source not found.**, página **Error! Bookmark not defined.**). Ambas as bandas de absorções observadas são característica para os grupos azido e amino respectivamente (SILVERSTEIN, *et. al.* 2007). Os compostos **11** e **12** também foram caracterizados por RMN¹H (300 MHz) e RMN¹³C (75 MHz) em CDCl₃ (espectros 6-9, página **Error! Bookmark not defined.** e **Error! Bookmark not defined.**).

Uma proposta para o mecanismo de formação dos compostos **11** e **12** ressaltando a influência da acidez do meio, do processo oxidativo e também a conversão do composto **11** no composto **12** pela protonação do grupo azido e liberação de N₂ (COULADOUROS, *et. al.* 1997) é mostrado no esquema 20.

Em uma segunda tentativa optou-se por um método em que o meio não fosse ácido. Na linha **2** (tabela 2), seguindo a literatura (LOUIS, *et. al.* 1935) a 2-azido-1,4-naftoquinona **11** foi obtida na forma de um sólido amorfo de coloração amarela que

foi cristalizado em etanol fornecendo **86%** de rendimento e ponto de fusão 113 °C (lit. 118 °C) (MOLINA, *et. al.* 1995).



Esquema 20- Mecanismo proposto para formação dos compostos **11 e **12** (Adaptado de COULADOUROS, *et. al.* 1997)**

Pela análise do espectro de infravermelho (espectro 4, página **Error! Bookmark not defined.**) foi possível observar uma absorções de 1596 cm^{-1} e 1571 cm^{-1} características da deformação axial ($\text{C}=\text{C}$), absorções de 1678 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} características da deformação axial ($\text{C}=\text{O}$) e a absorção em 2102 cm^{-1} característica de deformação axial (CN_3) estando estes valores de absorções em acordo com a estrutura do composto **11**.

Na análise do espectro de RMN^1H (300 MHz) em CDCl_3 (espectro 8, página **Error! Bookmark not defined.**) foi possível observar um simpleto em 6,45 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio 3 do anel naftoquinônico. Os sinais dos hidrogênios

aromáticos do anel naftoquinônico são divididos em dois grupos, os hidrogênios *orto* às carbonilas da quinona que se apresentaram como multiplete em 8,05 ppm (m, 2H) e os hidrogênios *meta* às carbonilas da quinona que se apresentaram como multiplete em 7,71 ppm (m, 2H). A integração e os valores de deslocamento químico e acoplamentos entre os hidrogênios são compatíveis com a estrutura proposta para o composto **11**.

Na análise do espectro de RMN¹³C (espectro 9, página **Error! Bookmark not defined.**) destacam-se os carbonos das carbonilas que tiveram os seus sinais observados em 180,7 e 183,6 ppm.

3.3 Síntese dos alquinos terminais

Os alquinos terminais de fonte comercial utilizados neste trabalho foram escolhidos em função da disponibilidade em nosso laboratório (**13**, **14**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **28**, figura 10). Três dos alquinos que foram utilizados nas reações de cicloadição 1,3-dipolar que não são de fonte comercial (**15**, **16** e **17**, figura 10), foram sintetizados por metodologias conhecidas e serão descritas a seguir.

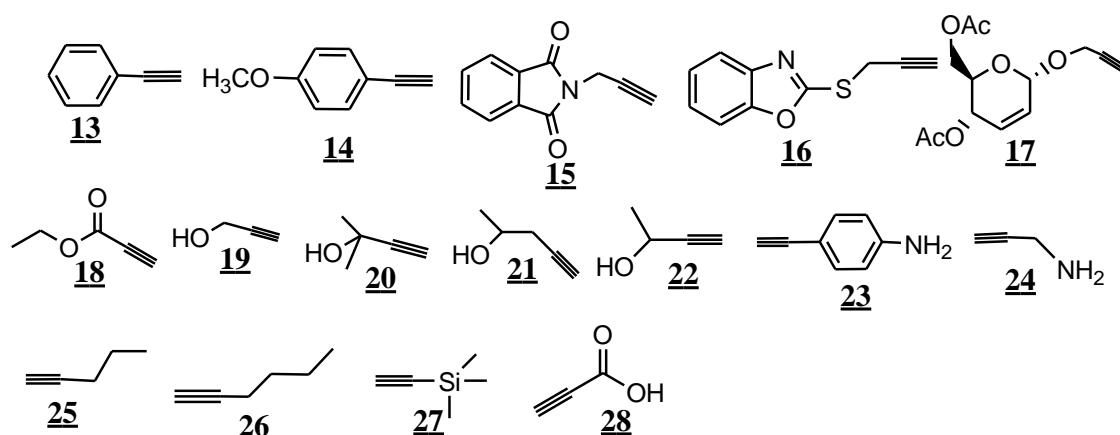
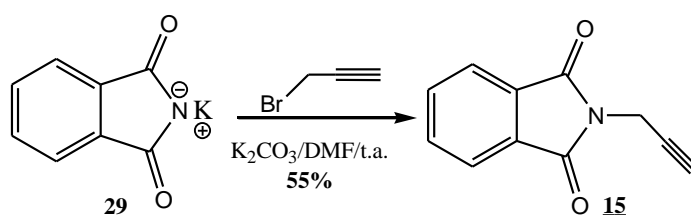


Figura 10- Alquinos utilizados para as reações de cicloadição 1,3-dipolar

3.3.1 Síntese do *N*-[2-etinil]ftalimida **15**

A síntese do composto *N*-[2-etinil]ftalimida **15** seguiu o procedimento adaptado da literatura (RIYADH, *et. al.* 2001 e VERKHOZINA, *et. al.* 2002). A ftalimida de potássio foi dissolvida e misturada em DMF e carbonato de potássio a temperatura ambiente por 20 horas (esquema 21). O composto **15** foi obtido como um sólido branco com **55%** de rendimento e ponto de fusão 135-137 °C (Lit. 147° C) (GAUDEMAR, 1956).

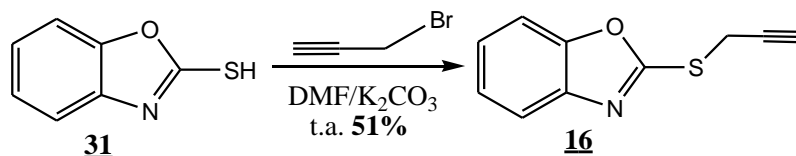


Esquema 21- Síntese do *N*-[2-etinil]ftalimida **15**

Este composto foi submetido à análise espectroscópica de RMN ¹H (300 MHz) em CDCl₃. Através da análise do espectro de RMN ¹H (espectro 10, página **Error! Bookmark not defined.**) foi possível observar um tripleto em 2,22 ppm (t, 1H, *J*= 2,7 Hz) referente aos hidrogênio do grupo etinila e um duplete em 4,45 ppm (d, 2H, *J*=2,7 Hz) referente ao grupo CH₂ e dois mutipletos em 7,74 ppm (m, 2H) e em 7,88 ppm (m, 2H) referente aos hidrogênios *orto* e para às carbonilas do anel ftalimida.

3.3.2 Síntese do etinil-2-mercaptobenzoxazol **16**

Seguindo o mesmo procedimento descrito para a obtenção do composto *N*-[2-etinil]ftalimida **15**, o composto etinil-2-mercaptobenzoxazol **16** foi obtido (esquema 22) com **51%** de rendimento e ponto de fusão 125-127 °C.

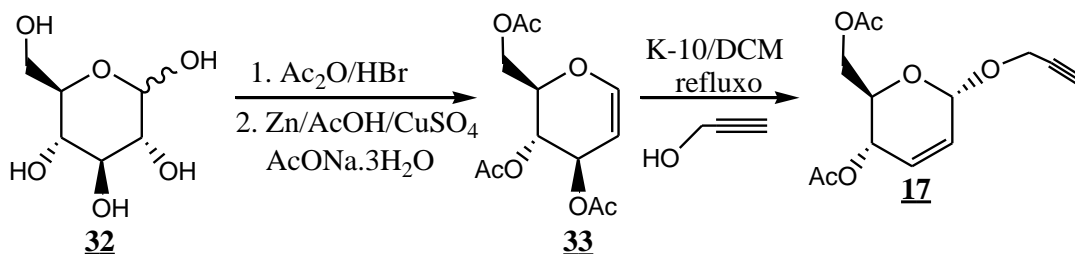


Esquema 22- Síntese do etinil-2-mercaptopbenzoxazol 16

Este composto foi submetido à análise espectroscópica de RMN¹H (400 MHz) em CDCl₃. Através da análise do espectro de RMN¹H (espectro 11, página **Error! Bookmark not defined.**) foi possível observar um simpleto em 4,44 ppm (s, 2H) referente aos hidrogênios do grupo metileno, um outro em 5,24 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio metínico e dois mutipletos em 7,31 ppm (m, 2H) e em 7,86 ppm (m, 2H) referente aos hidrogênios aromáticos.

3.3.3 Síntese do etinil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 17

Hexenopiranos 1,2-insaturados são conhecidos como glicais e podem ser preparados a partir de vários monossacarídeos, por exemplo, a *D*-glicose fornece o mais conhecido membro desta família de compostos insaturados, o 3,4,6-tri-*o*-acetil-*D*-glucal (SHULL, *et. al.* 1996). Os glicais podem fornecer glicosídeos 2,3-insaturados através da reação de Ferrier (1969) originando *o*-glicosídeos quando alcoóis são utilizados na reação. No presente trabalho foi utilizado o álcool propargílico como nucleófilo nesta reação (esquema 23).



Esquema 23- Síntese do glicosídeo 2,3-insaturado 17 a partir da *D*-glicose.

Inicialmente foi preparado o 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal **33** sintetizado a partir da *D*-glicose seguindo a metodologia da literatura (SHULL, *et. al.* 1996). O composto **33** foi obtido como um óleo com **90%** de rendimento após purificação em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2).

Seguindo o procedimento descrito na literatura (TOSHIMA, *et. al.* 1995). o composto **33** foi utilizado para sintetizar o composto **17** de configuração α , separado do seu diastereoisômero β através de cristalização em éter etílico e obtido com **81%** de rendimento, ponto de fusão 58 °C (Lit. 59 °C) (KAVITA DE, *et al.* 2008) e rotação específica $[\alpha]_D^{28} = + 154,4^\circ$ ($c= 0,1$, CH₂Cl₂) (Lit. 156,4° $c= 1$, CH₃Cl) (MOUFID, *et al.* 1992).

O composto **17** foi submetido à análise espectroscópica de RMN¹H (300 MHz) em CDCl₃(figura 11, página 32) Através da análise do espectro de RMN¹H foi possível observar em 2,06 ppm e em 2,08 ppm dois simpletos de três hidrogênios referentes aos hidrogênios das metilas presentes na molécula. Um tripleto em 2,45 ppm (t, 1H) é observado referente ao hidrogênio do grupo etinila.

Os demais hidrogênios que caracterizam o anel piranosídico do composto **17** apresentaram um multipletto em 4,07 ppm (m, 1H) referente ao hidrogênio 5, um dupletto de dupletto em 4,22 ppm (dd, 2H, $J= 5,1$ e $7,2$ Hz) referente aos hidrogênios 6, um simpleto em 5,22 ppm referente ao hidrogênio 1, um dupletto de dupletto de dupletto em 5,33 ppm (ddd, 1H, $J= 9,6$, $1,5$ e $1,5$ Hz) referente ao hidrogênio 4, um dupletto de dupletto de dupletto em 5,83 ppm (ddd, 1H, $J= 1,8$, $4,5$ e $10,2$ Hz) e em 5,92 ppm (d, 1H, $J= 10,2$ Hz) referente aos hidrogênios 2 e 3. Por fim, os hidrogênios metilênicos da aglicona são caracterizados pela observação de um dupletto de dupletto em 4,29 ppm (dd, 2H, $J= 2,4$ Hz). Uma expansão deste espectro

compreendendo a região entre 4,05 e 5,92 ppm é mostrada na página **Error!**

Bookmark not defined. (espectro 12).

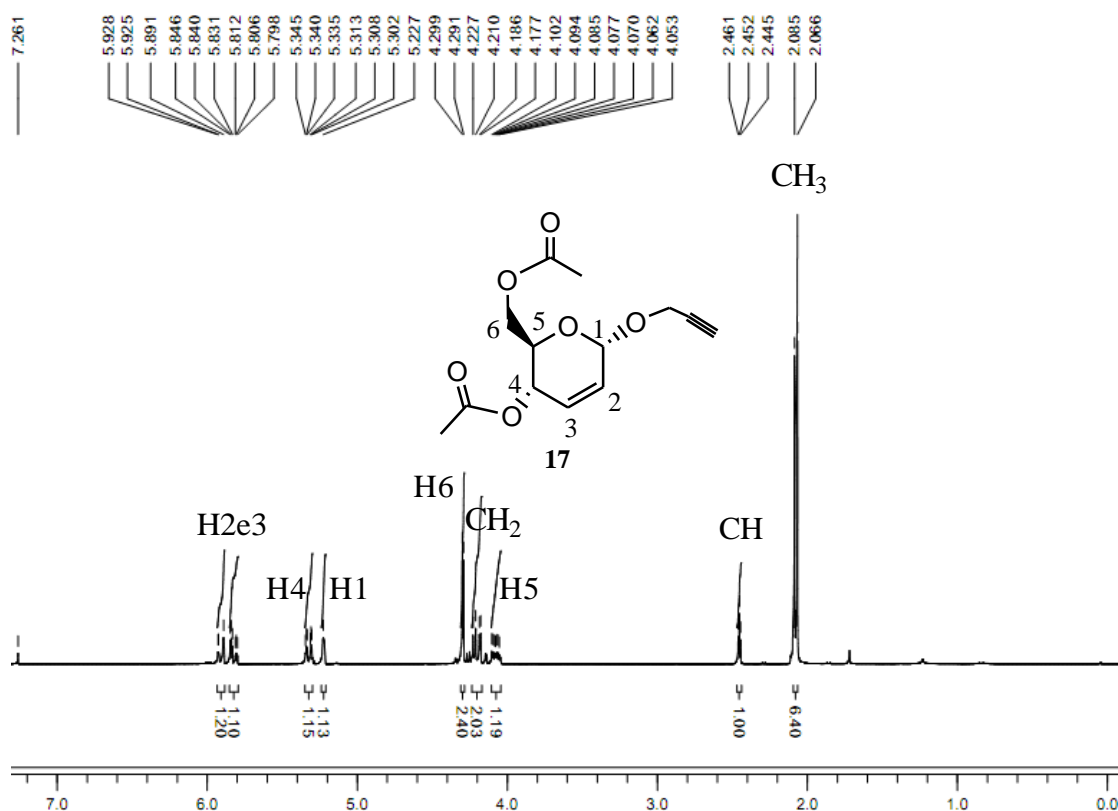


Figura 11- Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **17**

A análise do espectro de RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **17** está em concordância com a estrutura proposta (figura 12, página 33). Entre os sinais observados destacam-se na caracterização do produto os sinais observados em 20,75 ppm e 20,91 ppm referentes aos carbonos das metilas, em 92,68 ppm o sinal referente ao carbono anomérico, em 127,13 ppm e 129,69 ppm os sinais referentes aos carbonos 2 e 3, por fim destacam-se os sinais em 170,19 ppm e 170,72 ppm referentes aos carbonos das carbonilas.

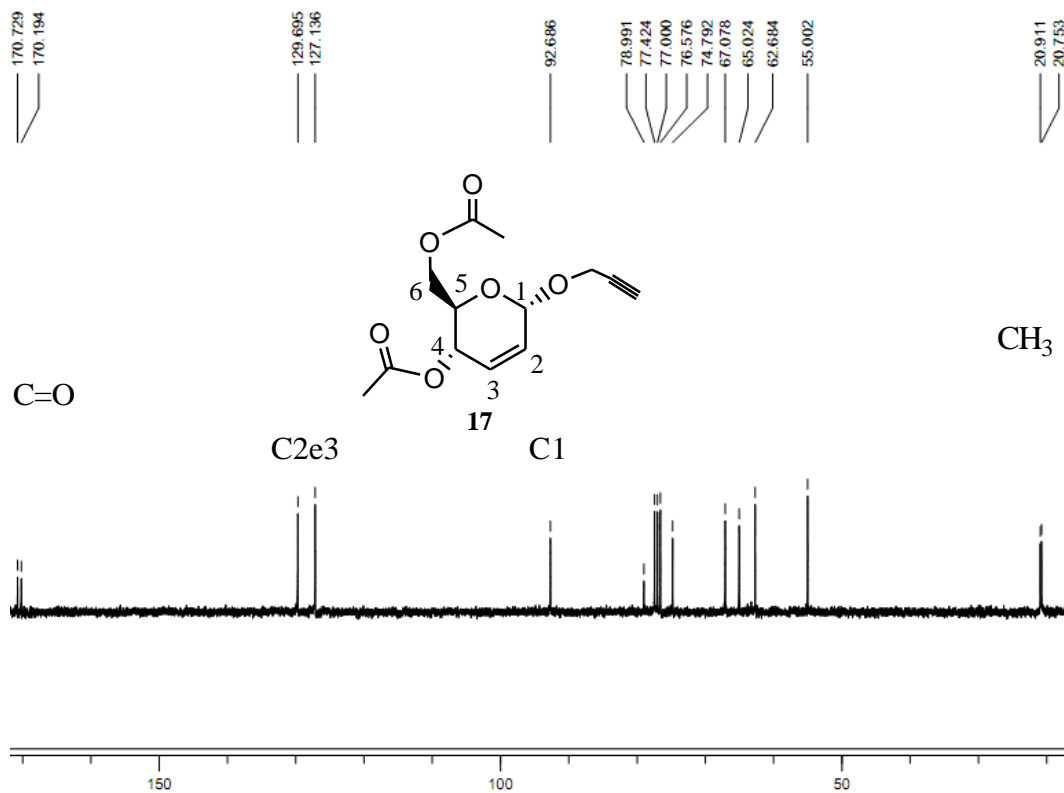


Figura 12- Espectro de RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3) do composto **17**

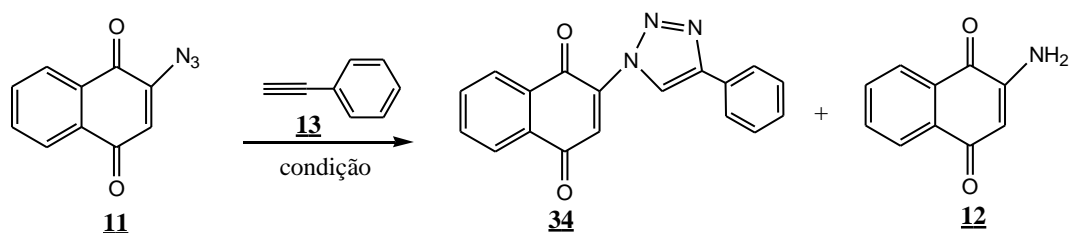
3.4 Síntese de [1,2,3]-triazóis ligados com a 1,4-naftoquinona via reação de cicloadição 1,3-dipolar

3.4.1 Síntese dos Compostos [1,2,3]-triazóis a partir da 2-azido-1,4-naftoquinona

A literatura tem relatado nos últimos anos a síntese de [1,2,3]-triazóis 1,4-dissubstituídos catalisada por sais de Cu(I) fornecendo excelentes rendimentos usando água como co-solvente (ROSTOVTSEV, *et. al.* 2002).

Nas primeiras tentativas para se preparar os compostos [1,2,3]-triazóis 1,4-dissubstituídos foi adotado o procedimento descrito por Sharpless e colaboradores (ROSTOVTSEV, *et. al.* 2002) que emprega o uso de *t*-butanol como solvente e Cu(I) como catalisador da reação, gerado *in situ* a partir da redução de CuSO₄·5H₂O pelo agente redutor ascorbato de sódio.

Outras metodologias também foram testadas optando-se por sistemas mais simples, variando-se o solvente, temperatura da reação e equivalência molar do fenilacetileno **13**, alquino escolhido para a otimização das condições reacionais (esquema 24). Os resultados obtidos estão sumarizados a seguir na tabela 3.



Esquema 24- Síntese do [1,2,3]-triazol a partir do composto **11** utilizando o fenilacetileno

13

Tabela 3- Otimização da metodologia para a obtenção dos [1,2,3]-triazóis

	Catal.	Prop. molar (11/13)	Solvente	Temp. (°C)	Rend % ^(a) 34/ 12 (Tempo)
1	CuSO ₄ ^(b)	1/ 1.2	<i>t</i> -BuOH/ H ₂ O (1:1)	30	14/ 80 (24 h)
2 ^(c)	CuI	1/ 1.2	DCM	30	0/ 20 (48 h)
3 ^(c)	CuI	1/ 1.2	DCM/H ₂ O (1:1)	30	0/ 23 (48 h)
4 ^(c)	CuI	1/ 1.2	DCM/Et ₃ N(gotas)	30	0/ 17 (24 h)
5 ^(c)	CuI	1/ 1.5	CH ₃ CN	30	71/ 12 (24 h)
6	CuI	1/ 2	CH ₃ CN	30	80/ 11 (15 h)
7 ^(c)	CuI	1/ 2	CH ₃ CN	60	55/ 28 (1 h)

^(a) Rendimento após coluna em sílica gel.

^(b) pentahidratado, ascorbato de sódio

^(c) Composto **11** recuperado de 10%- 80%

Na linha 1 (tabela 3) utilizando 1.2 equivalentes molar do alquino **13** o método descrito por Sharpless promoveu a formação do composto **34** (14%) com a formação majoritária do composto 2-amino-1,4-naftoquinona **12** (80%). De acordo com a literatura (LUND, *et. al.* 2001) em meio redutor o grupo azido pode sofrer uma reação de eliminação redutiva formando amina, neste caso o uso do ascorbato de sódio explica a formação majoritária do composto **12**.

Diante do resultado observado, o CuI passou a ser empregado nos métodos seguintes como fonte da espécie catalítica Cu⁺ em substituição ao sistema CuSO₄·5H₂O/ ascorbato de sódio.

Nas linhas 2, 3 e 4 (tabela 3) foram testados outros solventes: DCM, DCM/H₂O e DCM/ Et₃N (gotas), os quais promoveram apenas a formação do composto **12**. Optou-se pelo uso de acetonitrila como solvente e 1,5 equivalentes molar do alquino **13** linha 5. Este procedimento forneceu a molécula alvo com 71% de rendimento, além do composto **12** (12%), sendo o produto de partida **11** recuperado (10%).

Para promover o total consumo do composto de partida **11** a quantidade do alquino foi aumentada para 2 equivalentes molar linha 6 (tabela 3) este

procedimento aumentou o rendimento do composto **34** para **80%** e consumiu totalmente o substrato inicial.

A influência da temperatura na reação foi verificada realizando o procedimento a 60 °C, a esta temperatura a conversão do grupo azido em amino ocorreu mais rapidamente, sendo obtido o produto de interesse em **55%** de rendimento e o composto **12** em **28%** de rendimento em apenas uma hora de reação (linha 7, tabela 3).

Dentre os resultados obtidos o melhor método para a formação do composto triazólico **34** foi o descrito na linha 6 (tabela 3) que utilizou 2 equivalentes molar do alquino **13**, temperatura de 30°, Cul e acetonitrila como solvente. Por esta razão, este método foi adotado para a obtenção dos demais compostos triazólicos sintetizados neste trabalho. Os compostos **35-39** e **41-43** foram obtidos utilizando 1,5 equivalentes molar do alquino correspondente, esta proporção consumiu totalmente o substrato **11**. Na figura 13 é mostrado um resumo gráfico dos compostos obtidos via reação de cicloadição 1,3-dipolar e na tabela 4 um resumo com os respectivos pontos de fusão, rendimentos e tempo reacional.

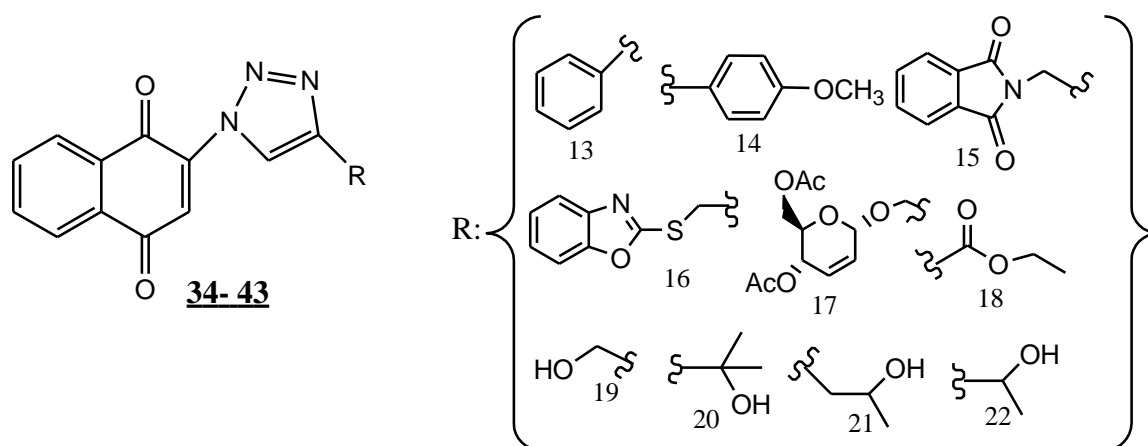


Figura 13- Novos derivados triazólicos da 1,4-naftoquinona obtidos via reação de cicloadição 1,3-dipolar

Tabela 4- Dados de ponto de fusão, rendimento e tempo de reação dos derivados triazólicos de **34-43**

Composto	Grupo (R)	Ponto de Fusão	Rendimento (%) Tempo
34	13	213-215 °C	80 (15 h)
35	14	217-219 °C	77 (17 h)
36	15	214-216 °C	80 (15 h)
37*	16	182-184 °C	66 (17 h)
38* (Rota 1)	17	108-110 °C	51 (20 h)
38* (Rota 2)	17	109-111 °C	69 (2,5 h)
39	18	148-150 °C	90 (24 h)
40*	19	202-204 °C	73 (17 h)
41*	20	150-152 °C	76 (17 h)
42*	21	143-145 °C	66 (20 h)
43*	22	194-196 °C	70 (18 h)

* Com purificação em coluna de sílica gel

Os compostos sintetizados apresentaram rendimentos que variaram de 51 a 90%. O composto **39** sintetizado utilizando o alquino **18**, o qual apresenta um grupo retirador de elétrons mais forte e mais próximo da função alquino quando comparado aos demais alquinos utilizados neste trabalho, foi obtido em maior rendimento 90%, enquanto o alquino **17** utilizado na síntese do composto **38** se mostrou menos reativo fornecendo o composto **38** com 51% de rendimento.

Os triazóis preparados **40** e **41** tiveram o grupo hidroxila, presente em suas estruturas, acetilado utilizando metodologia desenvolvida em nosso laboratório, que utiliza anidrido acético e montmorillonite K-10 durante 1 hora de reação em ultrassom (XAVIER, A. L.; 2010). Este procedimento resultou na obtenção de dois novos derivados triazólicos da 1,4-naftoquinona os compostos **44** e **45**. Na figura 14 é mostrado um resumo gráfico dos compostos obtidos via reação de acetilação e na tabela 5 um resumo com os respectivos pontos de fusão, rendimentos e tempo reacional para a síntese destes compostos.

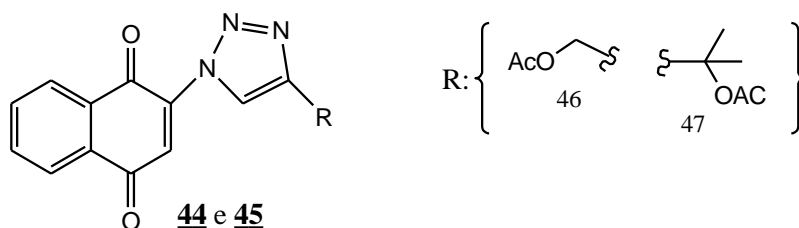


Figura 14- Novos derivados triazólicos da 1,4-naftoquinona obtidos via reação de acetilação

Tabela 5- Dados de ponto de fusão, rendimento e tempo de reação dos derivados triazólicos acetilados

Composto	Grupo (R)	Ponto de Fusão	Rendimento (%) Tempo
44	46	153-155 °C	70 (1 h)
45*	47	146-148 °C	58 (1 h)

* Com purificação em coluna de sílica gel

Os [1,2,3]-triazóis sintetizados via reação de cicloadição 1,3-dipolar e seus derivados foram caracterizados por cromatografia líquida acoplada a espectro de massas (LC-MS), análise elementar, espectroscopia de infravermelho e ou RMN ^1H (300 ou 400 MHz) e RMN ^{13}C (75 ou 100 MHz) em CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$.

A análise do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34** (espectro 13, página **Error! Bookmark not defined.**) apresentou um simpleto em 7,83 ppm referente ao hidrogênio 3 e um simpleto em 8,92 ppm referente ao hidrogênio 5' presente no anel triazólico. A parte aromática do anel naftoquinônico apresentou um multiplete em 7,86 ppm (m, 2H) referentes ao hidrogênio 7 e ao hidrogênio 6; em 8,18 ppm (m, 1H) e em 8,24 ppm (m, 1H) dois multipletos referentes aos hidrogênios 5 e 8. Os hidrogênios do anel benzeno apresentaram-se como um duplete de duplete em 7,95 ppm (dd, 2H, $J=7,2$ Hz e 1,2 Hz) referente aos hidrogênios 2", um multiplete em 7,40 ppm (m, 1H) referente ao hidrogênio 4" e por fim, um duplete de duplete em 7,48 ppm (dd, 2H, $J=6,8$ Hz e 6,8 Hz) referente aos hidrogênios 3" (ver figura 15).

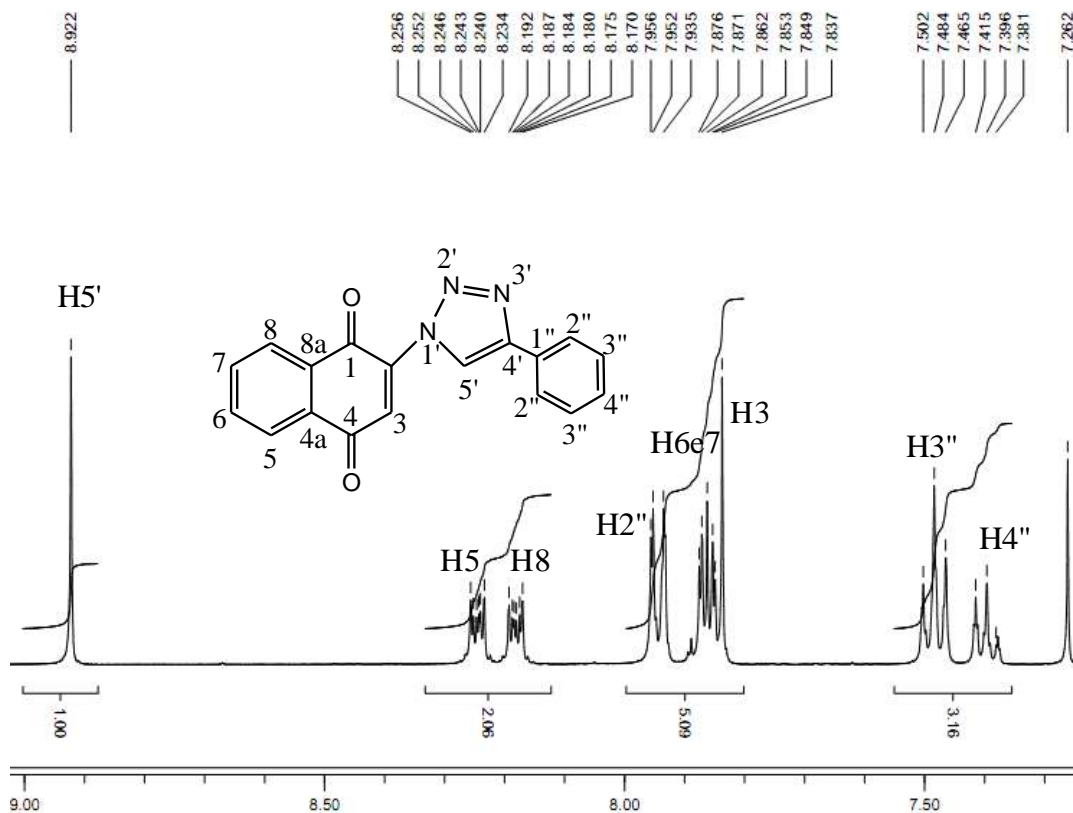


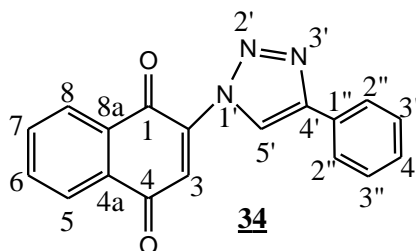
Figura 15- Expansão do espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **34** região entre 7,26 a 8,92 ppm.

Quanto a análise do espectro de RMN¹³C (espectro 14, página **Error! Bookmark not defined.**) foi possível observar os sinais referentes aos carbonos 4' e 5' que caracterizam o anel triazol em 134,38 e 135,07 ppm respectivamente, em 179,49 e 183,79 ppm foram observados os sinais dos carbonos das carbonilas 4 e 1 respectivamente, em 139,24 e 148,84 ppm os sinais referentes aos carbonos 3 e 2 do anel quinônico e em 129,61 o sinal referente ao carbono 1'' do anel benzeno ligado ao triazol. Os demais sinais para os carbonos sp² restantes da molécula encontram-se em região esperada para o deslocamento destes carbonos aromáticos.

A tabela 6 resume as atribuições de RMN¹H obtidas para a estrutura **34**. A integração e os valores de deslocamentos químicos dos sinais estão em concordância com a estrutura proposta.

Tabela 6- Deslocamentos de RMN¹H atribuídos ao composto **34 (CDCl₃, δ=ppm)**

	RMN ¹ H (400 MHz)
1	-
2	-
3	7,83, s, 1H
4	-
4a	-
5	8,24, m, 1H
6	7,84, dt, <i>J</i> =2, 3,6 e 5,6 Hz, 2H
7	7,84, dt, <i>J</i> =1,6, 3,6 e 5,2 Hz, 2H
8	8,18, m, 1H
8a	-
4'	-
5'	8,92, s, 1H
1''	-
2''	7,93, dd, <i>J</i> = 1,6 e 6,8 Hz, 1H
3''	7,48, dd, <i>J</i> = 7,6 Hz e 14,8 Hz,
4''	7,39, m, 1H



Na análise do espectro de infravermelho (figura 16) foi possível constatar que não se observar a banda em 2102 cm⁻¹ referente aos estiramentos das ligações entre os nitrogênios do grupo azido, o aparecimento de uma absorção em 3149 cm⁻¹ correspondente aos estiramentos das ligações C-H *sp*² dos anéis aromáticos, a absorção em 1608 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=C e em 1651 cm⁻¹ as bandas de deformação C=O referente às carbonilas.

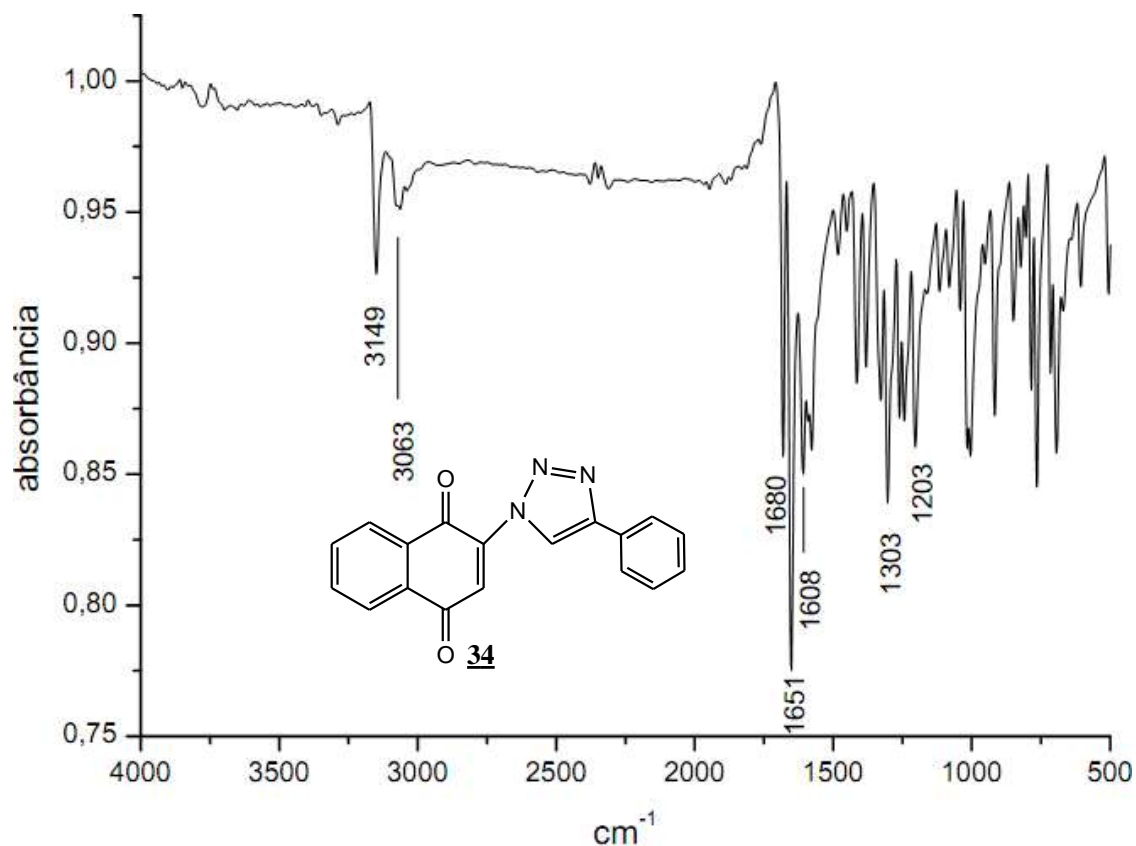
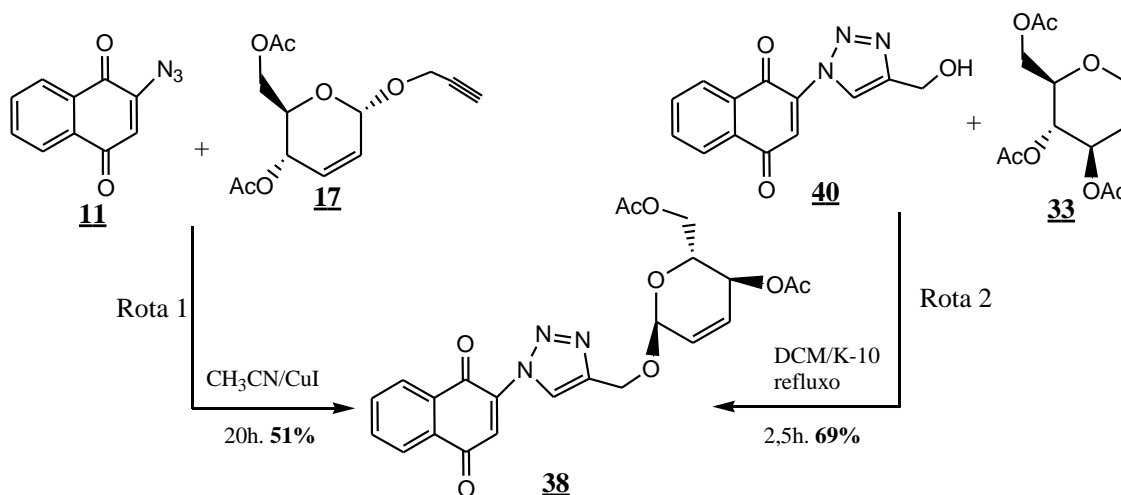


Figura 16- Espectro de infravermelho do composto **34**

Os demais derivados triazólicos obtidos utilizando o método descrito para a síntese do composto **34** apresentaram dados de espectroscopia bastante semelhante aos que foram mostrados para o composto **34**, uma vez que todos os compostos da série apresentam a mesma estrutura básica, sendo observada diferenças significativas apenas para o substituinte presente no carbono 4” do anel

A análise dos espectros de RMN ^1H dos compostos sintetizados não mostrou a presença de misturas isoméricas, caso houvesse haveriam sinais de hidrogênios duplicados. Sendo ratificada a formação do isômero 1,4-dissubstituído através da técnica bidimensional de espectroscopia por correlação à distância ^1H - ^1H COSY e por cálculos computacionais que serão descritos na seção 3.5.

Cabe aqui comentar que o triazol **40** foi utilizado em uma reação de glicosidação que forneceu o composto **38** sintetizado por duas rotas diferentes como mostra o esquema 25.



Esquema 25- Rotas sintéticas para a obtenção do composto 38

Pela rota 1 foi utilizado o mesmo procedimento otimizado nas demais reações de cicloadição 1,3-dipolar. Por este método o triazol **38** foi obtido com o tempo reacional de 20 horas. Após ser purificado em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 8:2) forneceu um sólido com 51% de rendimento, ponto de fusão 108-110°C e $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +56^\circ$ ($c=0,4$, CHCl_3).

Pela rota 2, foi utilizado o procedimento de glicosidação (TOSHIMA, *et. al.* 1995) descrito para a obtenção do composto **17** (página 30). Por este método o triazol **38** foi obtido como um sólido, após purificação em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 8:2) com 69% de rendimento, ponto de fusão 109-111 °C e $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +55^\circ$ ($c=0,4$, CHCl_3).

Este método foi mais eficiente do que o método aplicado pela rota 1, em função da reação não fornecer produtos de degradação como é observado na rota 1

em que ocorre a conversão do composto 2-azido-1,4-naftoquinona **11** no composto 2-amino-1,4-naftoquinona **12**.

No espectro de RMN¹H do composto **38** (figura 17) o substituinte açúcar é caracterizado pela observação de um simpleto em 2,05 ppm que corresponde aos hidrogênios dos grupos metilas (s, 6H), um simpleto em 5,36 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio 1", um duplete de duplete de duplete em 4,02 ppm (ddd, 1H, $J= 9,6$ Hz, 3,6 Hz e 3,6 Hz) referente ao hidrogênio 5", um mutiplete em 4,15 ppm (m, 2H) referente aos hidrogênios 6", dois dupletos em 4,74 ppm (d, 1H, $J= 12$ Hz) e em 4,86 ppm (d, 1H, $J= 12$ Hz) referentes aos hidrogênios CH₂, um mutiplete em 5,90 ppm (m, 2H) referente aos hidrogênios 2" e 3", um duplete em 5,27 ppm (d, 1H, $J= 2,1$ Hz) referente ao hidrogênio 1" e por fim um duplete de duplete em 5,21 ppm (dd, 1H, $J= 1,2$ e 9,6 Hz) referente ao hidrogênio 4".

Os demais hidrogênios presentes nos anéis quinônicos e triazólicos apresentaram valores de deslocamento e integração esperados para estes sinais.

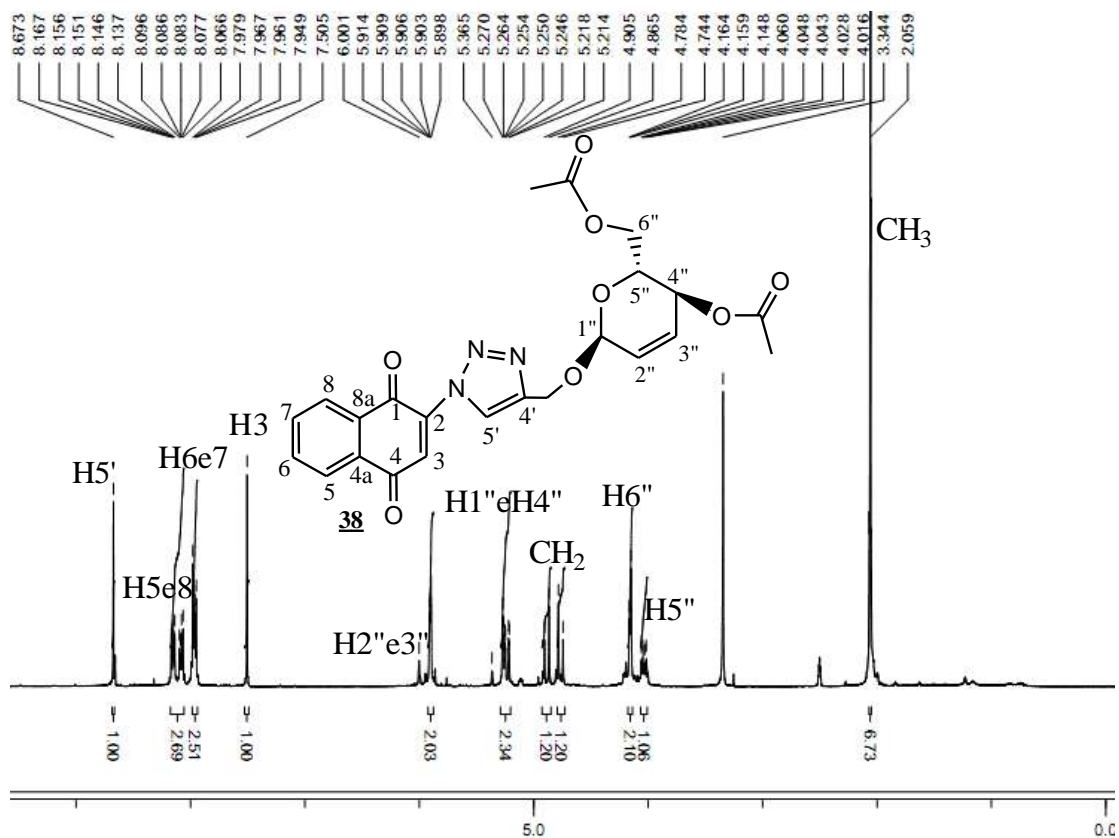


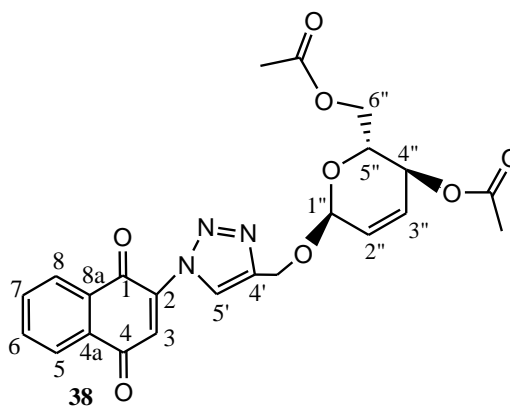
Figura 17- Espectro de RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **38**

Na análise do espectro de RMN¹³C (75 MHz) em DMSO-*d*₆ (espectro 27, página **Error! Bookmark not defined.**) destacam-se na caracterização do substituinte açúcar os sinais em 20,5 e em 20,7 ppm referentes aos carbonos dos grupos CH₃, o sinal em 66,56 ppm referente ao carbono do grupo CH₂, o sinal em 92,9 ppm referente ao carbono anomérico e os sinais em 170,2 e 169,9 ppm referentes aos carbonos das carbonilas dos grupos OAc.

A tabela 7 resume as atribuições de RMN¹H obtidas para a estrutura **38**. A integração e os valores de deslocamentos químicos dos sinais estão em concordância com a estrutura proposta.

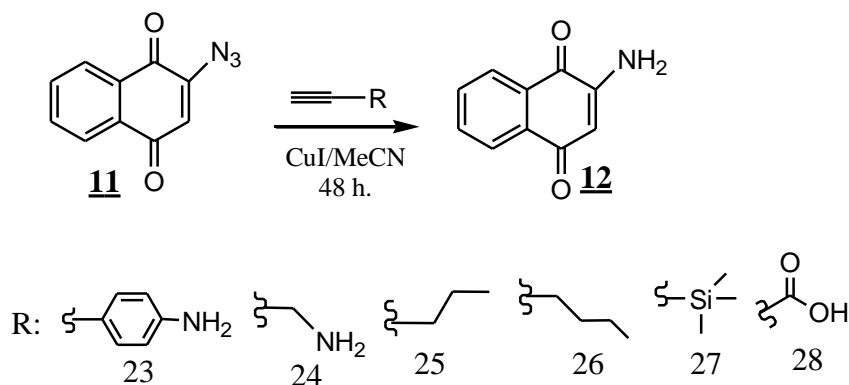
Tabela 7- Deslocamentos de RMN¹H atribuídos ao composto **38** (DMSO-d₆, δ=ppm)

	RMN ¹ H (400 MHz)
1	-
2	-
3	7,50, s, 1H
4	-
4a	-
5	8,07, m, 2H
6	7,96, m, 2H
7	7,96, m, 2H
8	8,15, m, 2H
8a	-
4'	-
5'	8,67, s, 1H
CH ₂	4,74, d, J= 12 Hz, 1H e 4,86, d, J= 12 Hz, 1H
1''	5,27, d, J= 2,1 Hz, 1H
2''	5,90, m, 2H
3''	5,90, m, 2H
4''	5,21, dd, J= 1,2 e 9,6 Hz, 1H
5''	4,02, m, 1H
6''	4,15, m, 2H
C=O	-
CH ₃	2,05, s, 6H



3.4.2 Aplicação da reação de cilcoadição 1,3-dipolar entre a 2-azido-1,4-naftoquinona **11** e os alquinos de **23** a **28**

De um modo geral, foi observado que alquinos elétron deficientes, onde X são grupos retiradores ($\text{C}=\text{X}$) a reação ocorre sem grandes dificuldades. Por outro lado, quando grupos doadores de elétrons ($x = \text{NH}_2, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{Si}(\text{CH}_3)_3$) foram utilizados a reação não ocorreu mesmo após 48 horas (esquema 26). Nas reações com os alquinos 23, 24, 25, 26 e 27 foi formado o composto **12** e recuperado o substrato de partida **11**, enquanto que a reação com o alquino **28** levou a conversão total do composto **11** ao composto **12**, devido a fatores já mencionados sobre a redução em meio ácido de azido compostos para amina (esquema 26).



Esquema 26- Reação de cicloadição 1,3-dipolar

Essa falta de reatividade apresentada está relacionada à baixa energia do orbital LUMO dos dipolarófilos, em geral as reações de cicloadições dipolares são favorecidas quando os dipolarófilos possuem grupos retiradores de elétrons (SUSTAMM, 1971).

3.5 Aplicação do experimento Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (NOESY) para a determinação do isômero triazólico 1,4-dissubstituído.

De um modo geral, o uso de sais de cobre nas reações de cicloadição 1,3 dipolar envolvendo o grupo azido e alquinos terminais fornecem triazóis 1,4-dissubstituídos (MELDAL, M. e TØRNOE, C. W.; 2008). Analisando a estrutura dos derivados triazólicos sintetizados neste trabalho, parece evidente a possibilidade de confirmar a formação do isômero 1,4-dissubstituído através da correlação espacial entre os hidrogênios destacados como mostrado na estrutura A da figura 18. Caso houvesse a ocorrência do isômero 1,5-disubstituído, seria observada a correlação espacial entre o hidrogênio da quinona e os hidrogênios metilênicos do substituinte, como mostrado na estrutura B da figura 18.

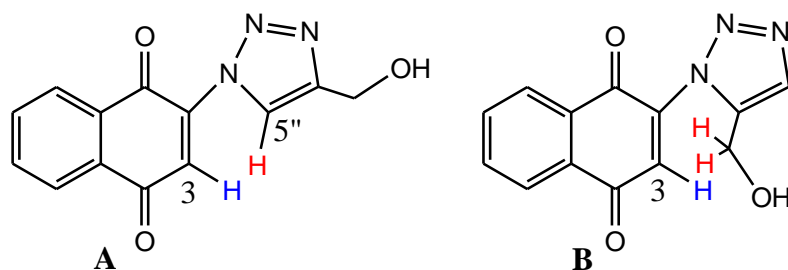


Figura 18- Isômeros 1,4 e 1,5-dissubstituído da estrutura **40**

Na tentativa de observar esta correlação espacial foi aplicada a técnica de NOESY à estrutura do composto **40**, no entanto, analisando o espectro de NOESY na figura 19 não se observou nenhum efeito NOE entre os hidrogênios destacados.

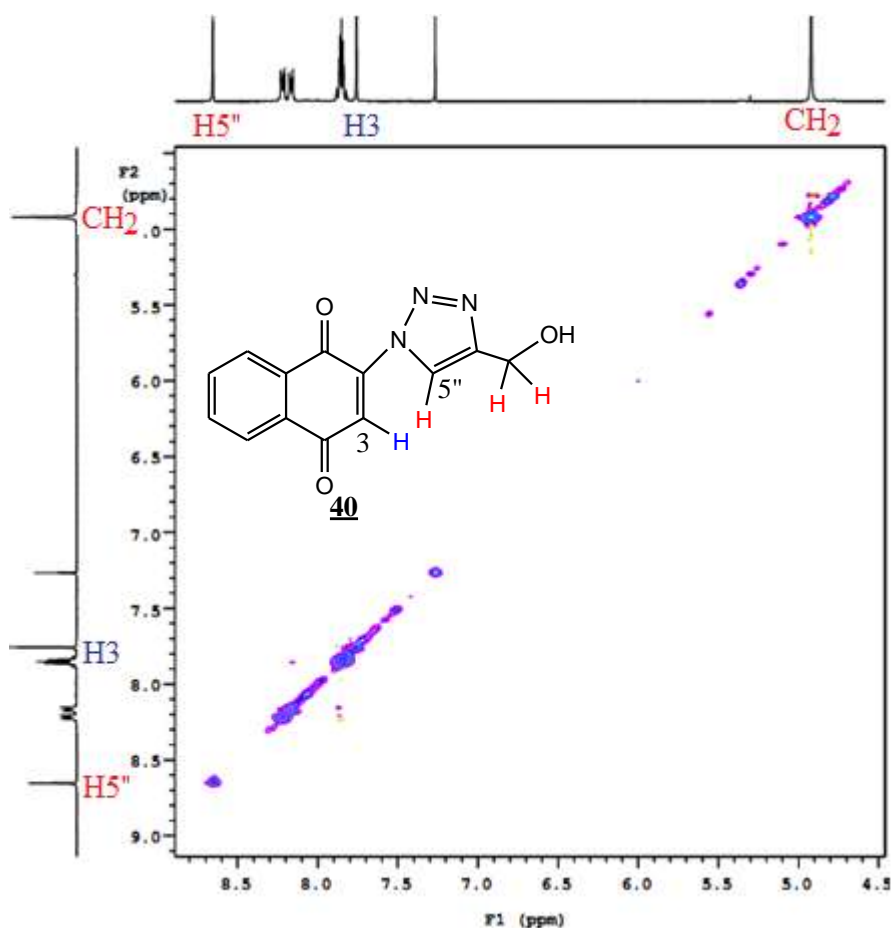


Figura 19- Espectro de correlação espacial NOESY do composto **40**

Uma das explicações para não se observar o efeito NOE na estrutura desejada é a possibilidade de uma distância entre os hidrogênios destacados maior

que 4 Å Angstrons (SILVERSTEIN, *et. al.* 2007) ou de uma conformação mais estável para esta estrutura em que os hidrogênios de interesse estejam mais afastados no espaço como mostrado na figura 20.

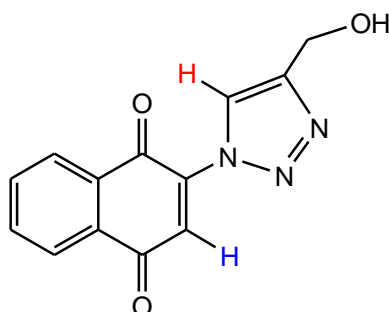


Figura 20- Isômero 1,4-dissubstituído estrutura 40

Para se avaliar a distância entre os hidrogênios analisados no espectro de NOESY foi realizado um cálculo computacional implementado no programa GaussianTM 2003, para a conformação mostrada na figura 18 A do composto 40. A geometria foi otimizada inicialmente com o método semi-empírico AM1 implementado no pacote MOPACTM 2007. O mesmo estudo foi realizado posteriormente com o método funcional de densidade B3LYP, mais robusto, utilizando-se a base 6-31G para todos os átomos das geometrias de partida (figura 21).

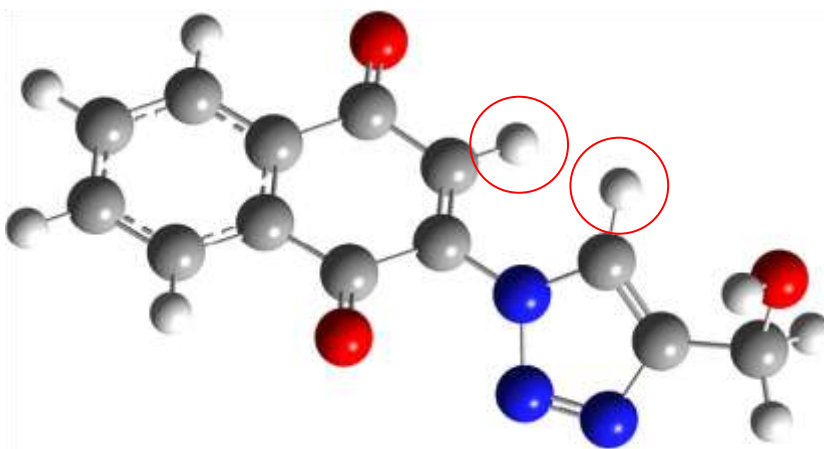


Figura 21- Estrutura 40 conformação otimizada com hidrogênios próximos

A distância entre os hidrogênios destacados para a conformação mostrada na figura 21 foi calculada sendo igual a 2,37 Å, para essa distância deveria ser observado o efeito NOE já que este efeito alcança distâncias de até 4 Å. Este resultado sugere que existe uma conformação mais estável para a estrutura do composto **40** onde os hidrogênios destacados encontram-se mais afastados.

Para corroborar esta hipótese, fez-se novamente uso de ferramentas teóricas de modelagem computacional, neste experimento o isômero 1,5-dissubstituído também foi investigado.

3.5.1 Análise Conformacional dos isômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos do composto 40.

Nesta seção, o composto **40** obtido, 1,4-dissubstituído, foi chamado de *isômero 1* enquanto o seu régio-isômero, 1,5-dissubstituído, foi chamado de *isômero 2*. A análise conformacional desses isômeros, onde o principal grau de liberdade monitorado é o ângulo diedral entre o anel triazólico e o grupo quinona (ângulo β ilustrado na figura 22), foi proposta por dois métodos bastante distintos: (i) busca sistemática pelo método químico quântico AM1 no programa Gaussian 2003; (ii) busca aleatória por método clássico PCM, no programa Spartan, onde as populações dos isômeros conformacionais (confôrmeros) mais estáveis são estimadas pela distribuição de Boltzmann. Neste trabalho, serão apresentados apenas os resultados referentes ao método (i).

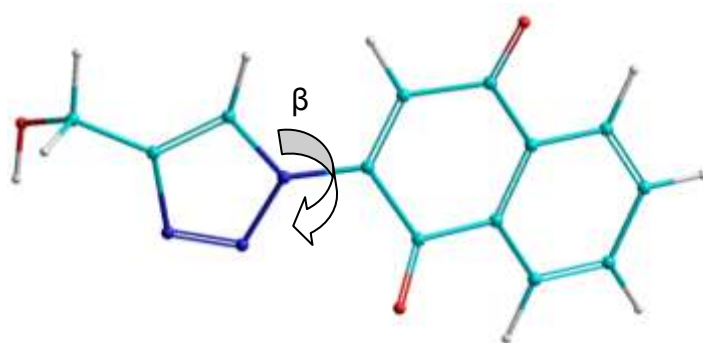


Figura 22- Representação tridimensional do isômero 1 (1,4)-dissubstituído do composto 40 onde se destaca o ângulo diedral (β) entre o anel triazólico e o grupo quinona.

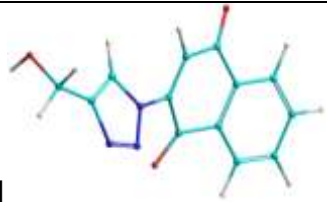
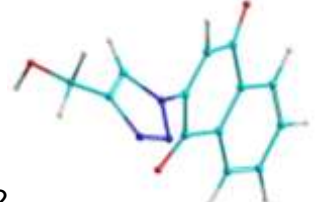
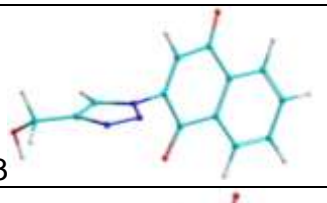
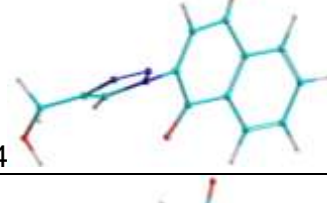

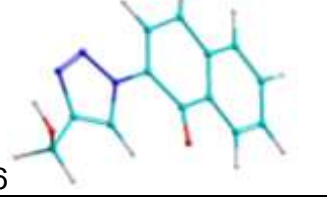
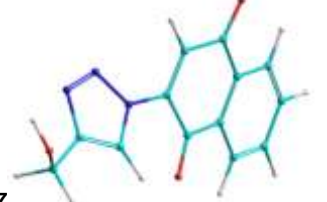
Busca sistemática pelo método químico quântico AM1

O ângulo β foi variado de 30 em 30 graus gerando 12 estruturas as quais foram otimizadas pelo método AM1 no programa Gaussian 2003 (*relaxed scan*).

ISÔMERO 1

Ao proceder a busca sistemática tendo como referência a estrutura representada na Figura 22, observa-se que ao girar o anel triazólico de cerca de 180 graus em relação a esta estrutura obtêm-se isômeros mais estáveis, como ilustrado na tabela 8 abaixo, pelas estruturas 6 e 7, sendo esta última a mais estável energeticamente, resultando numa energia em unidades atômicas (Hartree) de 0,054. Observa-se também entre os isômeros a variação de outro ângulo diedro, menos importante energeticamente, mas não desprezível, referente ao giro do grupo hidroxila, bastante evidente, por exemplo, entre as estruturas 5 e 6 da tabela 8. As estruturas de 8 a 12 não estão representadas pois o padrão se repete, como pode ser visto pelo gráfico da variação da energia potencial, figura 23.

Tabela 8- Ângulos β e energias dos rotâmeros conformacionais do isômero 1.

Isômero conformacional	Ângulo β (graus)	Energia (Hartree)*
1 	29,7	0,059
2 	59,7	0,060
3 	89,7	0,061
4 	119,7	0,058
5 	149,7	0,056
6 	179,7	0,055
7 	207,7	0,054

* Energias são relativos entre si.

Como resultado principal destes cálculos (sem levar em conta o efeito solvente) tem-se dois efeitos importantes. Primeiramente, a grande estabilidade

conferida pela coplanaridade entre os sistemas π dos anéis vizinhos, quinônico e triazólico, observando-se também uma elevada barreira de energia potencial. Segundo, que há duas possibilidades de se atender a esta condição de quase coplanaridade, mas uma delas é a preferida energeticamente e este fato é demonstrado pela comparação das energias totais dos confôrmeros correspondentes ($\beta = 0^\circ$ e 180°). O isômero conformacional mais estável corresponde ao da estrutura 7 da tabela 8 (em contraponto ao confôrmero 12), o qual apresenta a maior distância possível entre os átomos de hidrogênio dos grupos vizinhos, anel triazólico e quinona, corroborando com os ensaios experimentais NOESY

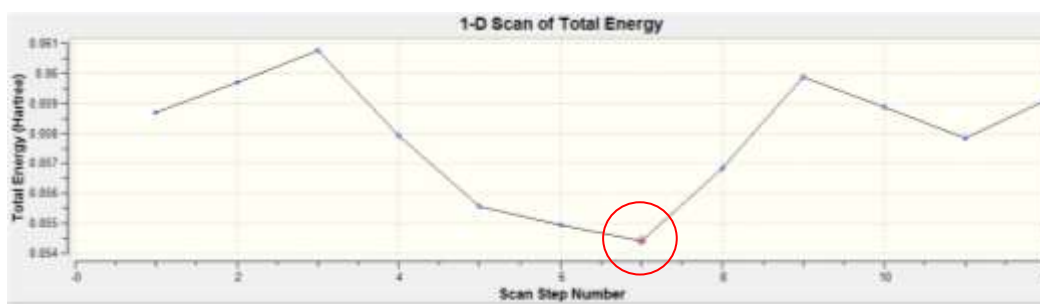


Figura 23- Perfil da energia potencial em relação ao ângulo diedro β .

ISÔMERO 2

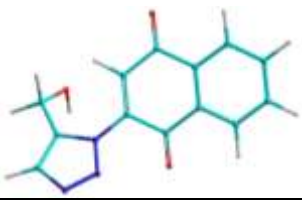
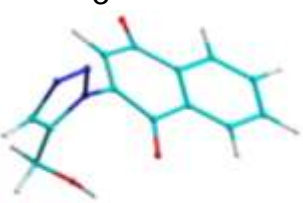
Será realizada agora à análise conformacional do isômero 2, ou seja, o 1,5-dissubstituído.

O padrão encontrado neste caso é similar ao do isômero 1, com a diferença que, neste caso, o grupo hidroximetila apresenta maiores impedimentos estéricos em relação ao anel quinônico, gerando estruturas menos estáveis energeticamente e impedindo que a coplanaridade antes encontrada (isômero 1) se configure nesta situação. O desvio da coplanaridade estimada, mediante os cálculos, está em cerca de 40° . Este valor segue uma restrição dada, no isômero conformacional de número

3 (Tabela 9), pela melhor condição de formação de ligação de hidrogênio intramolecular, quando o grupo hidroximetila se encontra do mesmo lado que a carbonila do anel quinônico e, no isômero conformacional de número 1, pela repulsão entre este grupo e o hidrogênio naftoquinônico.

Observa-se também neste caso uma grande barreira rotacional. A tabela 9, apresenta os dois confôrmeros, 1 e 3, mais estáveis em representações 3D correspondentes aos cálculos com seus ângulos e energias correspondentes. A figura 24 apresenta o perfil de variação da energia potencial rotacional para este caso, ilustrando a elevada barreira conformacional e os seus mínimos locais.

Tabela 9- Ângulos β e energias correspondentes aos isômeros conformacionais referentes ao isômero 2.

Isômero conformacional	Ângulo (graus)	Energia (Hartree)*
<p>1</p> 	40,0	0,062
<p>3</p> 	80,0	0,060

* Energia são relativas entre si.

Como resultado principal destes cálculos (sem levar em conta o efeito solvente) tem-se, analogamente ao caso do isômero 1, que o isômero conformacional mais estável, o da estrutura 3 da tabela 9, apresenta a maior distância possível entre os átomos de hidrogênio dos grupos vizinhos, anel triazólico e quinona, corroborando mais uma vez os ensaios experimentais NOESY.

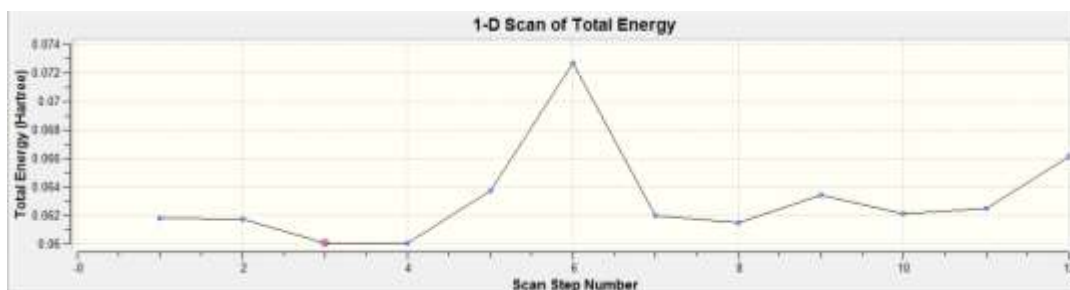


Figura 24- Perfil da energia potencial em relação ao ângulo diedro β .

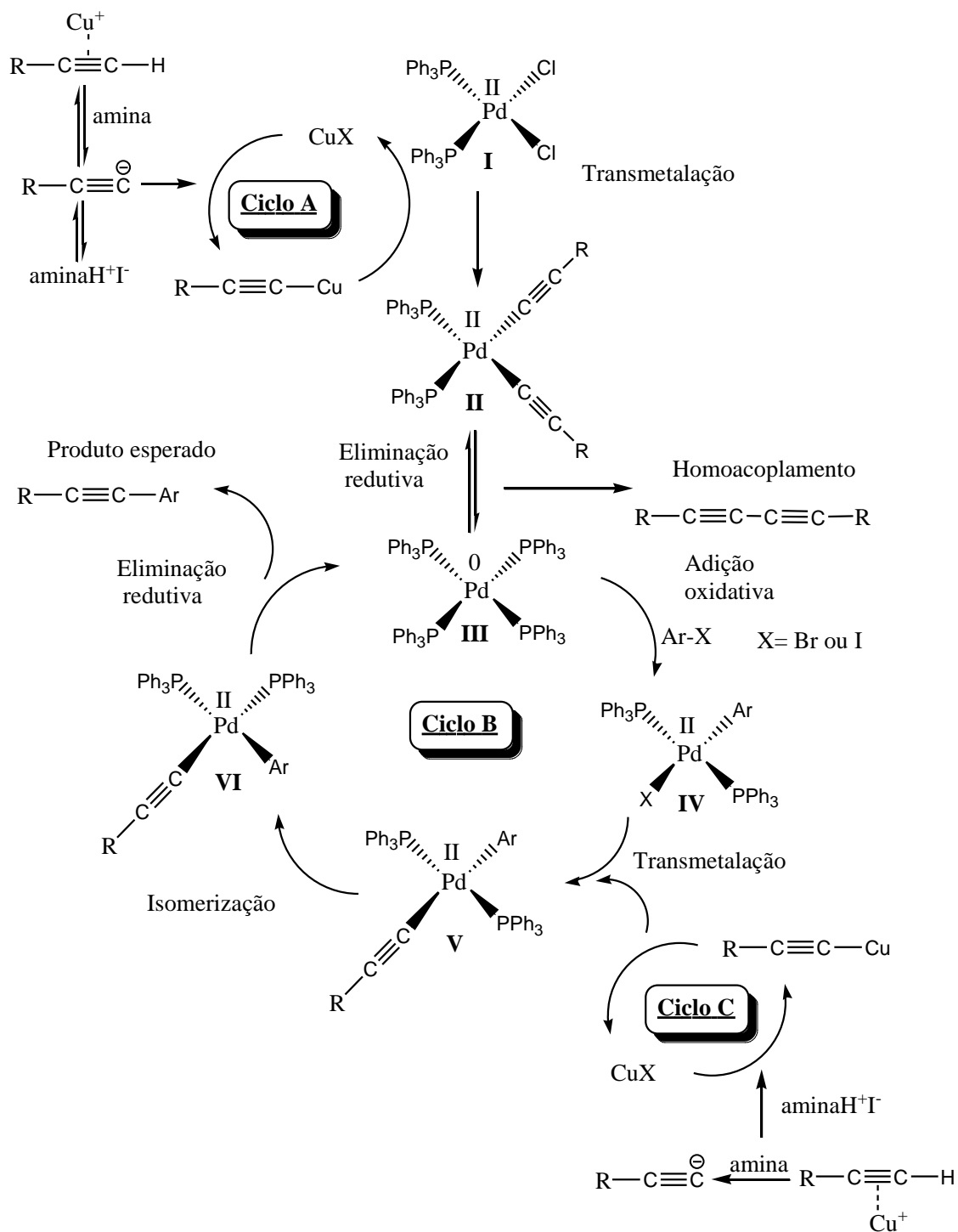
Considerando que a conformação do triazol estudado é a de menor energia como mostrada na figura 20 na página 48, uma possibilidade para se observar o efeito NOE entre os hidrogênios destacados seria promover a rotação do grupo triazol em torno da ligação sigma entre o carbono sp^2 do anel quinona e o nitrogênio 1 do anel triazol. Para tanto, a temperatura em que o experimento de NOESY, realizado em $CDCl_3$, foi aumentada de $27^\circ C$ para $40^\circ C$, entretanto, a energia fornecida a esta temperatura não foi suficiente para vencer a barreira energética para rotacionar a ligação.

O solvente utilizado no experimento foi substituído por metanol deuterado (CD_3OD), para que se pudesse realizar o experimento a temperatura maior que $40^\circ C$, entretanto, a amostra não solubilizou bem neste solvente não sendo possível a observação do espectro de NOESY.

Conclui-se que a conformação mais estável para os triazóis sintetizados neste trabalho é a conformação que apresenta o hidrogênio do anel triazólico e o hidrogênio do anel naftoquinônico 11, o mais afastado possível, estando ainda, estes anéis no mesmo plano. Estas observações estão em concordância com o experimento de NOESY analisado, e apesar de, não ter sido observado a correlação entre os hidrogênios de interesse estas observações corroboram para a indicação da formação do isômero 1,4-dissubstituído.

3.6 Síntese dos compostos [1,2,3]-triazólicos a partir do 2-etinil-1,4-naftoquinona 50

Esta etapa do trabalho exigiu a formação de uma ligação carbono carbono entre um haleto vinílico e um alquino, este tipo de ligação é descrita na literatura pelo acoplamento cruzado catalisado por paládio e cobre conhecido como reação de Sonogashira (SONOGASHIRA, *et. al.* 1975). O mecanismo de atuação do ciclo catalítico da reação de Sonogashira não é totalmente compreendido, entretanto, existe um ciclo catalítico que é proposto e aceito como mostrado a seguir (esquema 27) (CHINCILLA, *et. al* 2007).

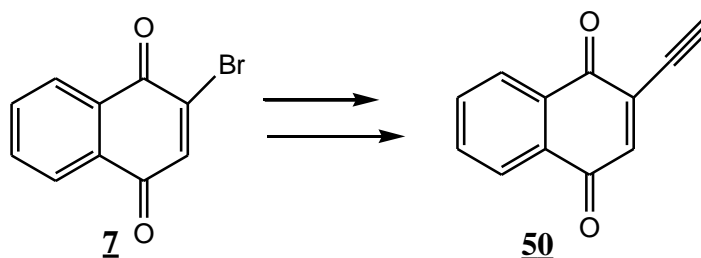


Esquema 27-Ciclo catalítico para a reação de Sonogashira

O ciclo catalítico das reações catalisadas por paládio ocorre em três etapas; o ciclo A inicia-se com a desprotonação do alquino terminal pela base usada, geralmente uma amina e formação do acetilídeo de cobre, em seguida ocorre

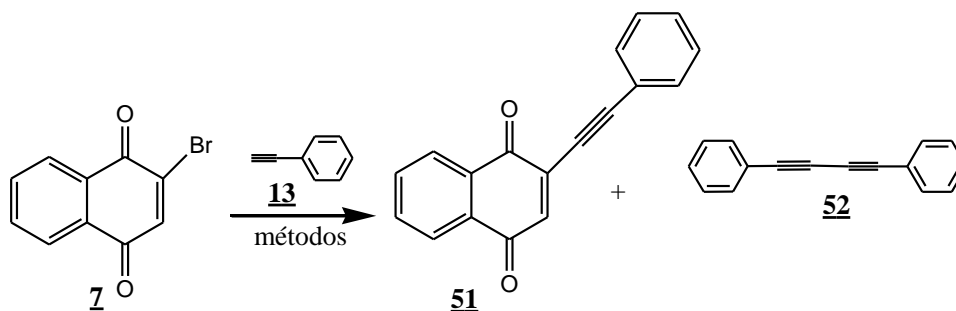
transmetalização com o complexo de Pd^{2+} (I) gerando o complexo (II) que sofre uma eliminação redutiva, formando o produto resultado do acoplamento entre duas moléculas do alcino (homoacoplamento) e Pd^0 (III) que inicia o ciclo B sofrendo uma adição oxidativa por um halogeneto de arila que leva a formação do complexo *trans* IV. Novamente há a participação do acetilídido de cobre no ciclo C semelhante ao primeiro ciclo, ocorrendo mais uma transmetalização formando o complexo σ -acetilídido (V). Em seguida o intermediário sofre uma isomerização (VI) promovendo a liberação do produto acoplado regenerando (III) dando início novamente ao ciclo B (CHINCHILLA, *et. al.* 2007).

Nos primeiros testes realizados para a obtenção dos compostos a serem usados como precursores para a síntese do 2-etinil-1,4-naftoquinona **50** (esquema 28)



Esquema 28- Síntese do composto **50**

foi utilizado o fenilacetileno **13** com o intuito de melhorar as condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira a partir do composto **7** (esquema 29). As condições reacionais testadas e os resultados obtidos estão sumarizados na tabela 10.



Esquema 29-Reação de Sonogashira e os produtos formados

Tabela 10- Resultados obtidos para a reação de Sonogashira

	Catalisador	Solvente	Temp. (°C)	^(b) Rend. (%) (51/52) Tempo
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/THF (7/ 3)	25	0/ 48 (24 h)
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/DMF (7/ 3)	25	0/ 46 (24 h)
3 ^(a)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/THF (7/ 3)	25	0/ 46 (24 h)
4	Cul	Et ₃ N/DMF (7/ 3)	25	0/ 0 (24 h)
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/THF (7/ 3)	50	0/ 0 (24 h)
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade 3x molar)	Et ₃ N/DMSO/ CHCl ₃ (5/ 3/ 2)	40	10/ 20 (50min.)
7	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/DMSO/ CHCl ₃ (5/ 3/ 2)	25	0/ 15
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/DMSO/ CHCl ₃ (5/ 3/ 2)	40	0/ 28
9	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ / PPh ₃ / Cul (quantidade catalítica 10% molar)	Et ₃ N/THF (7/ 3)	Realizada no microondas	Não observado (15 min.)

^(a) Complexo Pd(PPh₃)₂Cl₂ gerado *in situ* pela reação entre PdCl₂ e PPh₃.

^(b) Rendimento após purificação em coluna de sílica gel

Na linha 1 (tabela 10) utilizando a condição reacional descrita, o composto **52**, produto de homoacoplamento, foi obtido como um sólido de coloração branca com **48%** de rendimento e ponto de fusão 64-65 °C (Lit. 63-65° C) (GABER, *et. al.* 2005). Este composto foi caracterizado por espectroscopia de RMN¹H e infravermelho.

Outras variações aplicadas na metodologia descrita na linha 1 da tabela 10 foram testadas em que foi variado o solvente, usando DMF/Et₃N (linha 2), a preparação do complexo de paládio Pd(PPh₃)₂Cl₂ *in situ* (linha 3), reação livre do complexo de paládio (linha 4), tempo reacional e temperatura (linha 5, 6 e 7) e também foi realizada uma tentativa em microondas (linha 8), entretanto, nenhum destes métodos forneceu o produto de interesse formando apenas o composto **52** e misturas complexas de vários produtos visualizados em CCD.

Na linha 9 (tabela 10), utilizando as condições descritas na literatura (ROMANOV, *et. al.* 2005), o composto **51** foi obtido como um sólido de coloração amarelo escuro após purificação em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2 a 6/4) com **10%** de rendimento e ponto de fusão 143-145 °C (Lit. 147-148 °C) (ROMANOV, *et. al.* 2005). A reação foi acompanhada da formação do composto **52** com **20%** de rendimento e ponto de fusão 63-64 °C (Lit. 63-65° C) (GABER, *et. al.* 2005)

O composto **51** foi submetido a espectrometria de massas e caracterizado pela análise do espectro de massas (figura 25) pela observação do pico m/z 258 referente a espécie [C₁₈H₁₀O₂]⁺

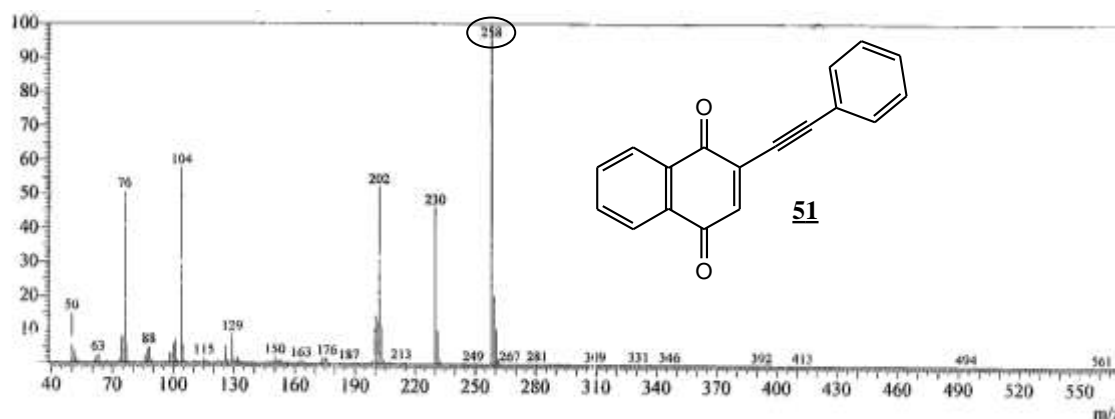
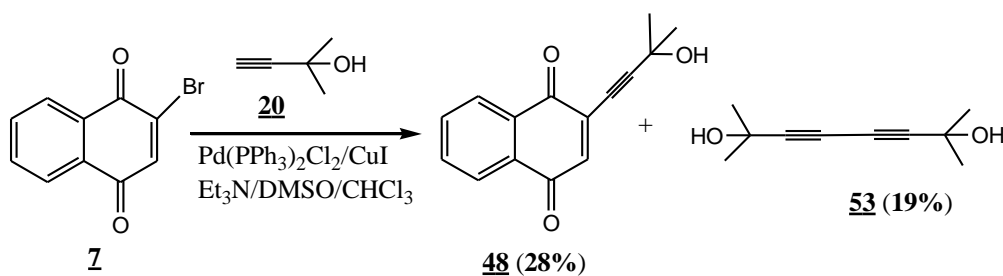


Figura 25- Espectro de massas do composto **51**

Diante dos resultados obtidos para a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, foi escolhido o método apresentado na linha 9, tabela 10 para sintetizar os precursores de interesse para a obtenção do 2-etinil-1,4-naftoquinona **50**. Este método, apesar de fornecer o produto de interesse em somente 10% de rendimento e o subproduto homoacoplado em 20% de rendimento, foi o único entre os métodos testados que promoveu o acoplamento cruzado de Sonogashira.

3.7 Síntese do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona **48**

Utilizando a condição descrita na linha 9 da tabela 10 foram obtidos os compostos **48** e **53** (esquema 30) após purificação em coluna de sílica gel (eluente: hexano e acetato de etila 6:4). O derivado naftoquinônico **48** foi obtido com **28%** de rendimento e ponto de fusão 78–80 °C (Lit. 82-83 °C) (ROMANOV, *et. al.* 2005), enquanto o produto resultado do homoacoplamento do alquino **15** apresentou rendimento de **19%** e ponto de fusão de 127-129°C (Lit. 131-130 °C) (ZHOU, L. *et. al.* 2007).



Esquema 30- Síntese do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona **48**

A caracterização do composto **48** foi realizada através da análise do espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) (figura 26) onde destacam-se o sinal em 1,65 ppm (s, 6H) um simpleto com 6 hidrogênios referente aos hidrogênios da metila e o sinal do hidrogênio referente a hidroxila em 2,37 ppm que aparece como um simpleto largo

(sl, 1H). A diferença no valor da integração no sinal das metilas pode ser atribuído ao resíduo de água na amostra.

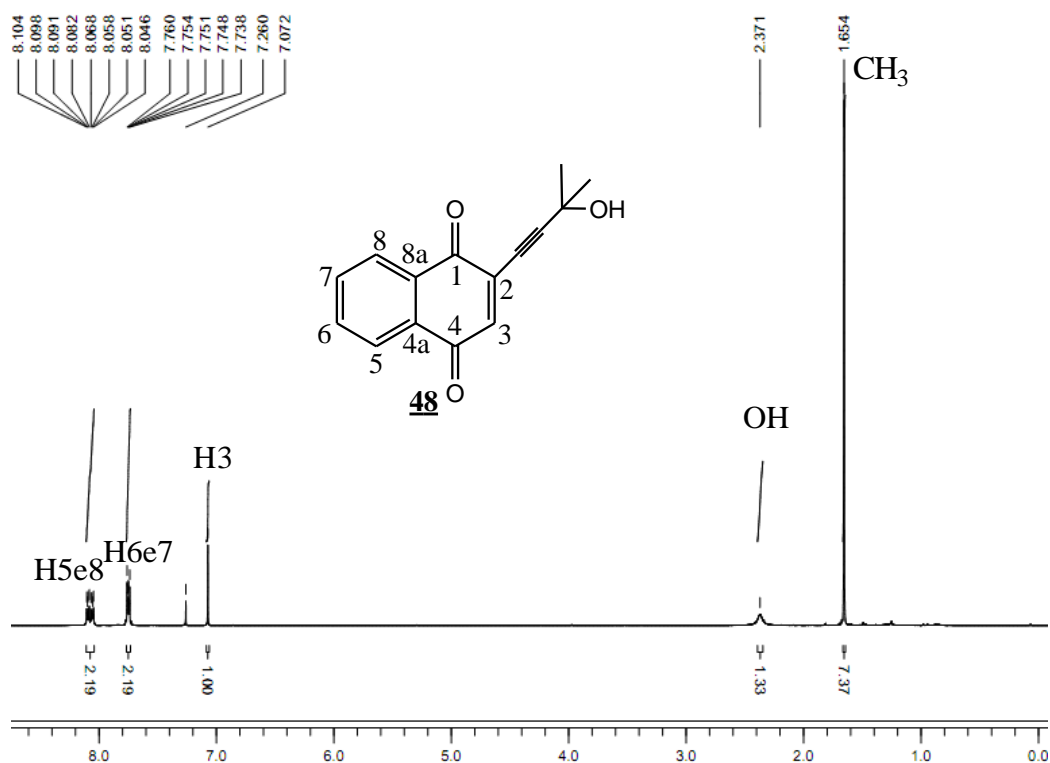
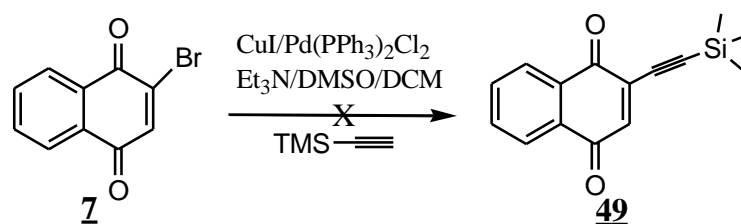


Figura 26- Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **48**

3.8 Tentativa de síntese do 2-trimetilsilil-etinil-1,4-naftoquinona **49**

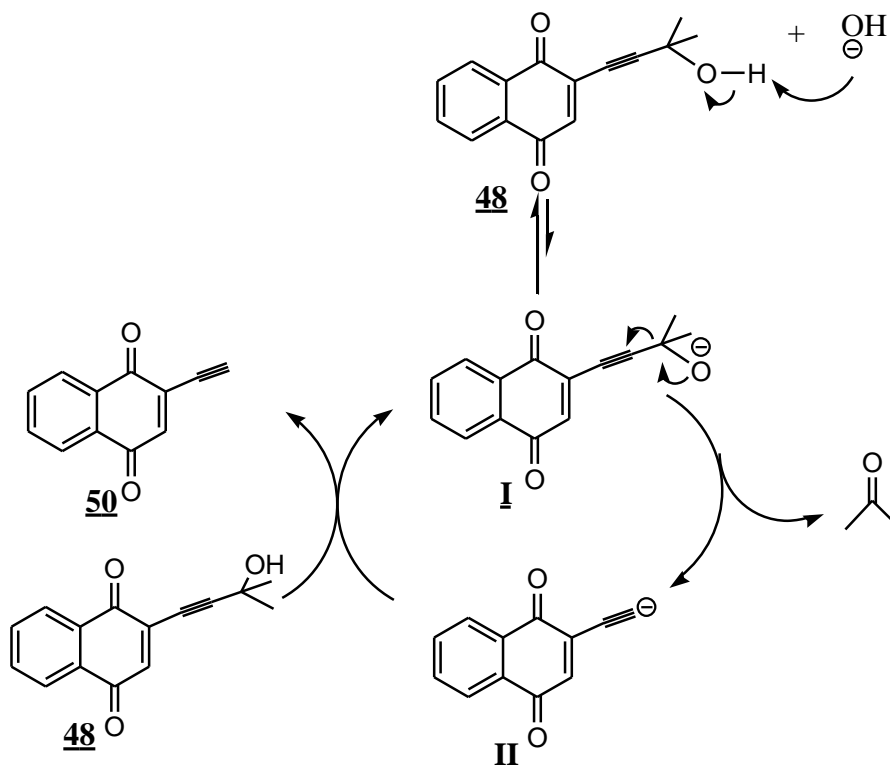
Utilizando do mesmo procedimento adotado para a síntese dos compostos **51** e **48** foi realizada a reação entre a 2-bromo-1,4-naftoquinona **7** e o alquino etinil-trimetilsilano **27** (esquema 31). Entretanto, através da análise em CCD (eluente: diclorometano/ acetato de etila, 9/1) realizada a cada 20 minutos durante o período de uma hora, foi observada a formação de uma complexa mistura de produtos que não apresentavam teste positivo para a presença de carbonilas frente à 2,4-dinitrofenilhidrazina.



Esquema 31-Síntese do 2-trimetilsil-etinil-1,4-naftoquinona 49

3.9 Tentativa de síntese do 2-etinil-1,4-naftoquinona 50

Na última etapa para a síntese do composto 50 foi utilizado o protocolo de Trofimov e colaboradores (1996) que utiliza hidróxido de sódio em tolueno sob refluxo para promover a desproteção do grupo $C(CH_3)_2OH$ conforme o mecanismo mostrado para o ciclo catalítico desta reação no esquema 32.

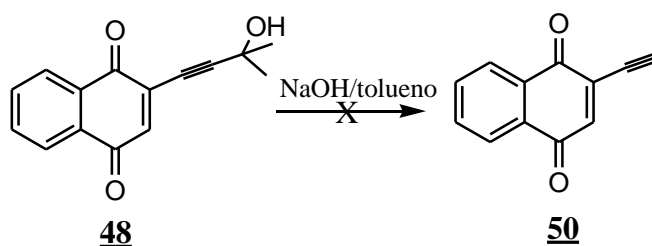


Esquema 32- Ciclo catalítico para a desproteção do grupo $C(CH_3)_2OH$ do composto 48

A pesar do equilíbrio da desprotonação do composto 48 pela base hidróxido ser deslocado no sentido do do compsto 48, uma vez que o pKa da água é 15,74 e

o pKa de álcoois terciários são da ordem de 18 (HOWARD e MEYLAN, 1997), o ânion **I** formado rapidamente elimina acetona gerando o ânion **II** que remove um próton do alquino **48** formando o composto **50** e novamente o ânion **I** reiniciando o ciclo catalítico.

Entretanto, a reação para obtenção do composto **50** aplicando o protocolo de Trofimov não funcionou (esquema 33) fornecendo apenas uma mistura complexa de produtos que foram visualizados através da análise em CCD (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1) realizada a cada 1 hora durante o período de 4 horas.



Esquema 33- Reação para a obtenção do composto **50**

CÁPITULO 4: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4.1 Conclusões

As reações realizadas neste trabalho para a obtenção dos derivados triazólicos a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 2-azido-1,4-naftoquinona **11** com os alquinos **13-22** forneceram, sob condição de temperatura ambiente utilizando CuI e acetonitrila como solvente, rendimentos que variaram de **51-90%**. A síntese do composto **38** explorada por uma rota adicional a partir da reação de glicosidação entre o composto triazólico **40** e o 3,4,6-tri-*o*-acetil-*D*-glucal **33**, apresentou melhor resultado, **69%** de rendimento, em comparação a rota de cicloadição 1,3-dipolar, **51%** de rendimento.

O método de acetilação de grupos hidroxilas desenvolvido em nosso laboratório proporcionou a síntese de dois dos [1,2,3]-triazóis, obtidos pela reação de cicloadição 1,3-dipolar, sob condição de temperatura ambiente utilizando montmorillonite K-10 em ultrassom durante 1 hora de reação, os compostos **44** e **45** totalizando uma série de 12 compostos triazólicos sintetizados (figura 27).

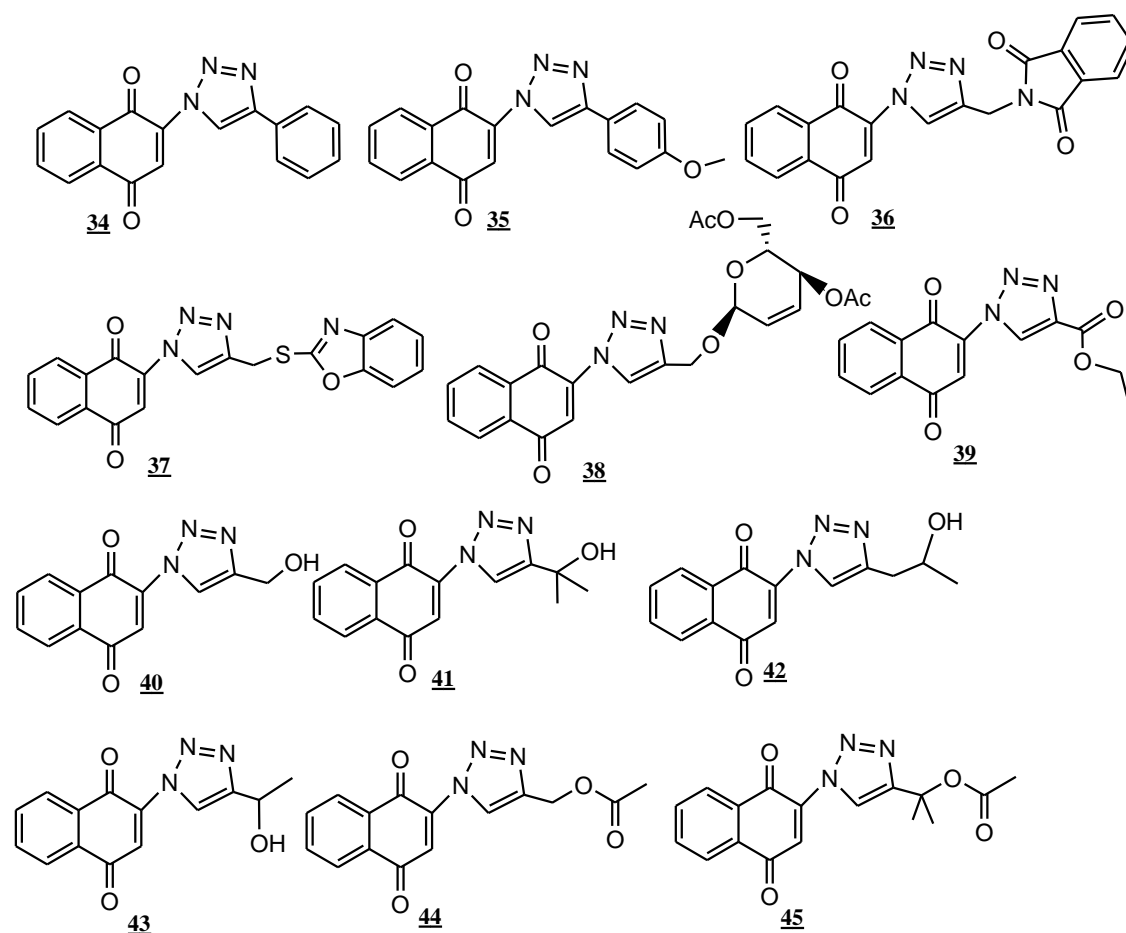


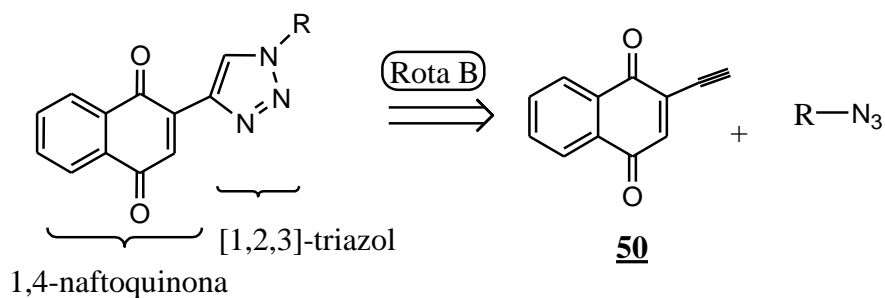
Figura 27- Derivados triazólicos sintetizados

Através do experimento de NOESY não foi possível a visualização do efeito NOE entre os hidrogênios que caracterizam a formação do isômero 1,4-dissubstituído, entretanto, o uso de cálculos computacionais ratificaram a sua formação através da análise conformacional realizada.

A tentativa de sintetizar os compostos [1,2,3]-triazólicos por uma segunda rota de obtenção a partir do composto 2-etinil-1,4-naftoquinona **50**, não foi possível, uma vez que, a reação de desproteção do composto **48** não foi bem sucedida.

4.2 Perspectivas

Otimizar a rota B para a obtenção dos compostos [1,2,3]-triazólicos conjugados a 1,4-naftoquinona a partir do composto **50** (esquema 34)



Esquema 34- Análise retrossintética para obtenção dos compostos [1,2,3]-triazólicos conjugados a 1,4-naftoquinona pela rota B

Modificações no método para a obtenção dos [1,2,3]-triazóis para as reações com os alquinos que não foram reativos estão em andamento.

Teste de atividade biológica anti-tumoral e antifúngica estão em andamento.

Por fim, a realização de cálculos computacionais para determinar a energia dos rotâmeros possíveis para as estruturas dos triazóis sintetizados e assim determinar o confômero mais estável, para a confirmação do regioisômero 1,4-dissubstituído.

CÁPITULO 5: PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Procedimentos Gerais e Equipamentos

Para as reações realizadas neste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: 1,4-naftoquinona (FLUKA), bromo (MERCK), ácido acético (VETEC), azida de sódio (MERCK), etanol absoluto (CINÉTICA), 2-metil-3-butin-2-ol (ALDRICH), Fenilacetileno (ALDRICH), iodeto de cobre (CINÉTICA), trietilamina (VETEC), dimetilsulfoxido (VETEC), álcool propargílico (ALDRICH), montimorilonita K-10 (ALDRICH), ácido bromídrico (VETEC), acetato de sódio tri hidratado (CINÉTICA), acetato de sódio anidro (CINÉTICA), zinco em pó (ALDRICH), sulfato de cobre penta hidratado (CINÉTICA), brometo propargílico (ALDRICH), ftalimida de potássio (ALDRICH), iodo (ALDRICH), ácido clorídrico (VETEC), metanol (CINÉTICA), clorofórmio (DINÂMICA), diclorometano (DINÂMICA), hexano (CINÉTICA), tetraidrofurano (VETEC) seco em sistema de destilação com sódio metálico na presença de benzofenona (FLUKA). As medidas do ponto de fusão foram efetuadas no aparelho BIO SAM-PFM II (de marca Biosanlab) e não foram corrigidas.

As reações foram monitoradas por CCD em placas de espessura de 0,20 mm. A visualização das substâncias em CCD foi feita através de luz UV com $\lambda = 254$ nm.

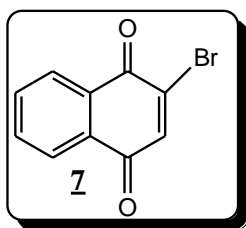
Para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN¹H e RMN¹³C) utilizou-se o aparelho Varian Mercury-300 e 400, como referencial interno foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) 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. Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}); a análise elementar e massa de alta resolução (LCMS-IT-TOF da Shimadzu Liquid Chrom MS) utilizando metanol ou acetonitrila como solvente.

As rotações óticas obtidas para os compostos analisados foram determinadas utilizando um polarímetro digital (A. Krüss, model Px800, Germany) em 589 nm e a temperatura de 28°C

5.2 Síntese dos compostos de partida

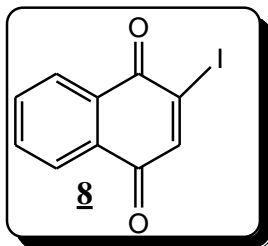
5.2.1 Síntese do 2-bromo-1,4-naftoquinona **7**



Em um balão de fundo redondo de 125 mL contendo 10 mL de ácido acético glacial foi adicionado 0,25 mL de bromo (4,8 mmol). Esta solução foi gotejada em 0,75 g (4,8 mmol) de 1,4-naftoquinona **6** previamente dissolvida em 20 mL de ácido acético glacial em banho gelado entre 0-5° C. A reação ficou sob agitação e após 2,5 h foi filtrada e lavada com água gelada e o produto cristalizado em etanol. Rendimento **98%**; sólido de cor marrom, ponto de fusão 125° C (Lit. 127-128° C) (PERUMAL, *et. al.* 1980); R_f 0,4 (eluente: hexano/ acetato de etila, 6/4).

CG-MS – m/z (intensidade relativa): 239 (9); 237 (83) [M^+]; 208 (5); 157 (100); 129 (95); 101 (77); 90 (6); 75 (51); 66 (27); 50 (49).

5.2.2 Síntese do 2-iodo-1,4-naftoquinona **8**



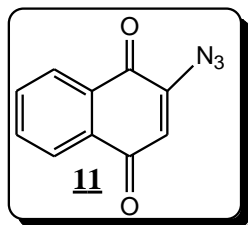
Em um balão de fundo redondo de 125 mL contendo 10 mL de diclorometano foi adicionado 157 mg (1 mmol) de 1,4-naftoquinona. e 1,02 g (3 mmol) do complexo de iodo-morfolina. A mistura reacional foi refluxada por uma hora a temperatura de 50 °C. Após esse período o solvente foi removido sob pressão reduzida e o composto purificado em coluna de sílica gel (sistema eluente: hexano/ acetato de etila, 8/2), sendo obtido com rendimento de **22%** e com ponto de fusão 116-117 °C (Lit. 120° C) (PEREZ, *et. al.* 2004)

Infravermelho (KBr) ν_{\max} : 3048, 1591, 1484, 1438, 1275, 1176, 1067, 1024, 914, 848, 755, 685, 524, 462 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm): 8,1 (m, 1H); 8,2 (m, 1H); 7,78-787 (m, 2H); 7,92 (s, 1H).

CG-MS – m/z (intensidade relativa): 285 (23); 284 (M^+); 156 (5); 157 (41); 129 (47); 101 (51); 75 (53); 50 (28).

5.2.3 Síntese do 2-azido-1,4-naftoquinona **11**



Método A

A uma solução contendo 1,58 g (10 mmol) de 1,4-naftoquinona em 10 mL de metanol a 0° C. foi adicionada uma solução contendo 3,9 g de NaN₃ (60 mmol) em 39 mL de água com pH 4 ajustado com HCl. Essa mistura ficou sob agitação por 1 hora a 0° C, em seguida o produto foi extraído com acetato de etila, lavado com água, seco com Na₂SO₄ em seguida filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna sílica gel (eluente Hexano/acetato de etila, 9/1), rendimento **20%** e ponto de fusão 112 °C (Lit. 118°C) (MOLINA, *et. al.* 1995), R_f 0,4 (Hexano/acetato de etila, 8/2).

Método B

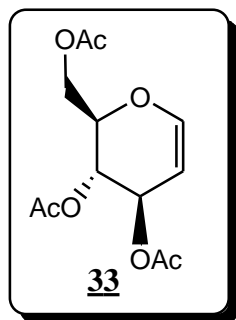
Uma suspensão contendo 2 g de 2-bromo-1,4-naftoquinona (8,4 mmol) e 12mL de etanol foi colocada em refluxo e adicionada uma solução saturada de azida de sódio contendo 715 mg (11 mmol) e deixada em refluxo por dois minutos. Após esse período a mistura reacional foi esfriada em banho gelado e um precipitado de cor amarela se formou no fundo do balão, este precipitado foi filtrado, lavado e cristalizado com etanol. Rendimento **86%** , Ponto de fusão 110 °C (Lit. 118°C) (MOLINA, *et. al.* 1995).

Infravermelho (KBr) u_{max} 2102 (C-N₃), 1571 (C=C), 1650 (C=O).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 120,1; 126,3; 126,8; 130,9; 132,0; 133,5; 134,8; 146,2; 180,7; 183,6.

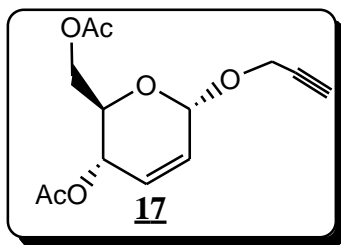
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 6,45 (s, 1H); 8,05 (m, 2H, *J* = 9,6 Hz); 7,71 (m, 2H, *J* = 7,5 Hz).

5.2.4 Síntese do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal 33



A uma suspensão contendo 5 g de glicose anidra em 20 mL de Ac_2O foi adicionada a uma solução de contendo 10 ml de Ac_2O e 2,5 mL de HBr à 0 °C, esta solução de Ac_2O e HBr foi preparada previamente adicionando-se lentamente HBr ao Ac_2O a 0 °C. Esta mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente sob agitação por 1 hora. Em seguida esta solução foi então tratada com uma quantidade adicional de 60 mL de Ac_2O e 15 mL de HBr à 0 °C e ficou sob agitação por toda a noite. A reação foi neutralizada com 10 g de acetato de sódio anidro e a esta mistura adicionou-se uma suspensão de 4,3 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 47 g de acetato de sódio tri-hidratado, 63 g de zinco em 150 ml de H_2O e 50 ml de ácido acético. Esta mistura ficou sob forte agitação durante 4 horas a temperatura ambiente. o sólido foi removido por filtração a vácuo e primeiro lavado com acetato de etila (100 mL) e em seguida água (100 mL) . A fase orgânica do filtrado foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 e finalmente seco com NaSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal foi obtido e levado a coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila, 8/2) o composto foi obtido com rendimento **90%**.

5.2.5 Síntese do etinil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2 enopiranosídeo 17

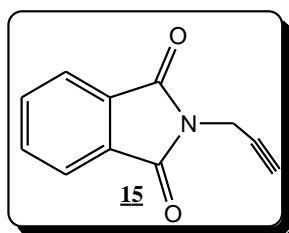


Em um sistema contendo 2,7 g de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (10 mmol) em 20 mL de diclorometano seco foram adicionados 800 mg de montmorillonite K-10 (30% em massa do glucal) e agitados à 0 °C, em seguida foram adicionados 840 mg do álcool propargílico (15 mmol) a mistura e esta refluxada por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada e o solvente removido a pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna sílica gel (eluente: ciclohexano/acetato de etila, 9/1) rendimento 81% e posteriormente cristalizado em éter etílico. Ponto de fusão 58 °C (Lit. 59 °C) (KAVITA DE, *et al.* 2008); Rotação específica $[\alpha]_D^{28} = + 154,4^\circ$ (Lit. 156,4° $c= 1$, CH₃Cl) (MOUFID, *et al.* 1992).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 20,7; 20,9; 55,0; 62,6; 65,0; 67,0; 74,7; 92,6; 127,1; 129,6; 170,1; 170,7.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 2,06 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,45 (t, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,22 (dd, 2H, $J= 5,1$ e $7,2$ Hz); 5,22 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H, $J= 1,8$ Hz e $3,3$ Hz); 5,83 (ddd, 1H, $J= 1,8$, $4,5$ e $10,2$ Hz); 5,92 (d, 1H, $J= 10,2$ Hz); 4,29 (dd, 2H, $J= 2,4$ Hz).

5.2.6 Síntese do N-[2-etinil]ftalimida 15

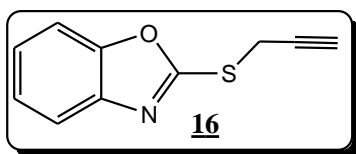


Para um balão de 50 mL foi transferido 184 mg (1 mmol) de ftalimida de potássio, 117 mg (1,5 mmol) de brometo propargílico, dissolvidos em 5 mL de DMF e 99 mg (1 mmol) de carbonato de potássio (K_2CO_3). A reação foi deixada sob agitação e temperatura ambiente durante 20 horas. O final da reação foi observado pela análise em CCD (eluente: hexano/acetato de etila, 1:1). Em seguida a mistura reacional foi lavada com água e o produto extraído com DCM. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Rendimento de **55%** e ponto de fusão 135-137 °C.

Infravermelho (KBr) ν_{max} 3292 (C-H), 2016 ($C\equiv C$), 1718 (C=O).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,22 (dd, 1H, $J=2,7$ e 5,1 Hz); 4,45 (d, 2H, $J=2,7$ Hz); 7,74 (m, 2H); 7,88 (m, 2H).

5.2.7 Síntese do etinil-2-mercaptobenzoxazol**16**



Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 5 mL de DMF e 99 mg (1 mmol) de carbonato de potássio foram adicionados 190 mg (1 mmol) do 2-mercaptobenzoxazol e 119 mg (1mmol) de brometo propargílico. A mistura reacional ficou sob agitação a temperatura ambiente por 20 horas após esse período a mistura reacional foi lavada com água, o produto extraído com diclorometano (3x 10 mL), seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado com DCM e purificado em coluna sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila, 7/3). O composto **16** foi obtido como um sólido amarelo. Rendimento **51%**, ponto de fusão 125-127 °C, R_f : 0,4 (eluente: hexano/acetato de etila 6/4)

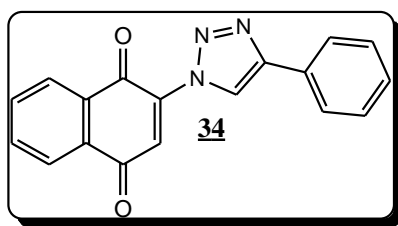
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 4,44 (s, 2H); 5,24 (s, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,86 (m, 2H).

5.3 Síntese dos [1,2,3]-triazóis ligados com a 1,4-naftoquinona

5.3.1 Procedimento geral para preparação dos compostos de 34-43

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 3 mL de acetonitrila (grau HPLC) degaseificada com argônio, foram adicionados para a síntese dos compostos **34**, **36**, **40** e **41**, 200 mg (1 mmol) da 2-azido-1,4-naftoquinona **11**, 2 mols do alquino apropriado (**13**, **15**, **19**, **20**) e 38 mg (0,2 mmol) de CuI, para a síntese dos compostos **35**, **37**, **38**, **39**, **42** e **43**, foram adicionados 100 mg (0,5 mmol) da 2-azido-1,4-naftoquinona **11**, 1,5 mols do alquino apropriado (**14**, **16** e **17**, **18**, **21** e **22**) e 19 mg (0,1 mmol) de CuI. A mistura foi agitada a temperatura de 30° entre 15 e 24 horas após esse período a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3x 10 mL), o solvente removido sob pressão reduzida e o produto cristalizado em diclorometano (**34**, **35**, **36**, **39**) ou purificado em coluna de sílica gel (**37**, **38**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45**) sistema eluente: hexano/acetato de etila, 8/2.

5.3.2 Síntese do 2-(4-fenil-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona **34**



Produto sólido amarelo, 15 horas de reação, rendimento **80%**, ponto de fusão 213-215 °C, R_f : 0,5 (eluente: hexano/acetato de etila 6/4).

Análise elementar (C₁₈H₁₁N₃O₂·0,6 H₂O, 301,29 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	69,27	3,94	13,46
- Encontrado:	69,27	3,91	13,37

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3149 (C-H), 1608 (C=C), 1651 (C=O), 1124 (C-N).

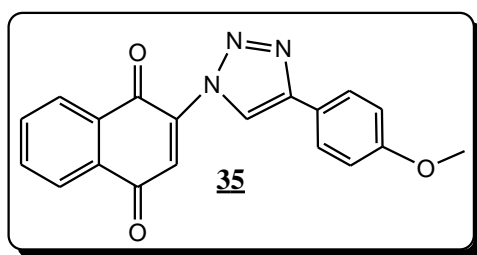
LC-MS - m/z [M + H]⁺ calculado: 302,0930; encontrado: 302,0211.

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 121,4; 125,9; 126,3; 129,6; 126,5; 127,2; 128,7; 128,9; 131,1; 134,3; 131,5; 135,0; 139,2; 148,8; 179,2; 183,7.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 7,39 (m, 1H); 7,48 (dd, 2H, $J = 7,6$ e $14,8$ Hz); 7,93, (dd, 1H, $J = 1,6$ e $6,8$ Hz) 7,83 (s, 1H); 7,84 (dt, 2H $J = 3,6$ e $5,6$ Hz), 8,18 (m, 1H). 8,24 (m, 1H), 8,92 (s, 1H).

5.3.3 Síntese do 2-[4-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona

35



Produto sólido laranja, 17 horas de reação, rendimento **77%**, ponto de fusão 217-219 °C, R_f : 0,8 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₉H₁₃N₃O₃·0,5 H₂O, 331,32 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	67,05	4,15	12,35
- Encontrado:	66,51	3,46	12,18

Infravermelho (KBr) ν_{\max} 3156 (C-H); 2835 (C-H); 16,13 (C=C), 1654 (C=O)

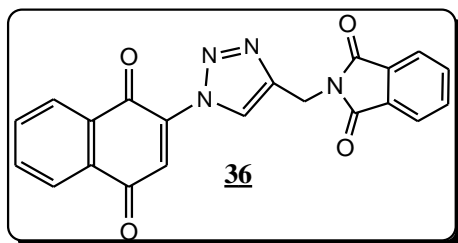
LC-MS - m/z [M + H]⁺ calculado: 332,1035; encontrado: 332,0405

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 55,3; 114,3; 120,4; 122,2; 126,1; 126,5; 127,2; 127,2; 131,0; 131,0; 134,3; 135,0; 139,2; 160,0; 179,5; 182,9.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 3,86 (s, 3H); 6,98 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 7,81 (s, 1H); 7,85 (m, 4H); 8,17 (m, 1H); 8,23 (m, 1H); 8,82 (s, 1H).

5.3.4 Síntese do 2-[4-(*N*-metilftalimida)-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il]-[1,4]-naftoquinona

36



Produto sólido verde, 15 horas de reação, rendimento **80%**, ponto de fusão 214-216 °C, R_f : 0,6 (eluente: hexano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₂₁H₁₂N₄O₄·1,05 H₂O, 384,34 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	62,69	3,51	13,92
- Encontrado:	62,74	3,42	13,61

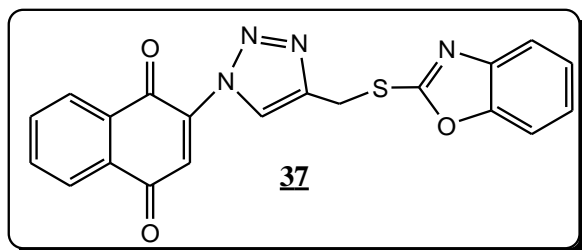
Infravermelho (KBr) ν_{max} 3186 (C-H), 1655 (C=C), 1709 (C=O)

LC-MS - m/z [M + H]⁺ calculado: 385,0937; encontrado: 385,0888

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 32,6; 123,2; 125,4; 125,7; 126,0; 126,6; 131,1; 131,2; 131,5; 134,4; 134,5; 134,6; 140,0; 143,1; 167,2; 178,5; 183,9.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 4,99 (s, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,87 (ddd, 2H, $J=3,2$ e 5,2Hz); 7,93 (m, 4H); 8,06 (m, 1H); 8,13 (m, 1H); 8,66 (s, 1H).

5.3.5 Síntese do 2-[4-(metil-2-mercaptobenzoxazol)-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il]-[1,4]-naftoquinona **37**



Produto sólido marrom, 17 horas de reação, Rendimento 56%, ponto de fusão 143-145 °C, R_f: 0,7 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₂₀H₁₂N₄O₃S·1,15 H₂O, 388,39 g/mol)

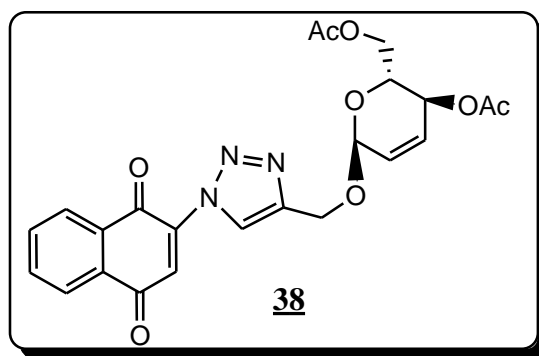
	%C	%H	%N	%S
- Calculado:	60,45	3,30	14,10	8,07
- Encontrado:	60,40	3,56	11,96	8,76

Infravermelho (KBr) u_{max} 3483 (C=O), 3146 (C-H), 3076 (C-H), 1656 (C=O), 1590 (C=C).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 20,5; 109,9; 118,5; 123,9; 124,0; 124,3; 125,2; 126,5; 126,6; 127,2; 130,9; 131,4; 134,9; 139,1; 144,5; 152,0; 179,1; 183,6.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 4,72 (s, 2H); 7,27 (m, 2H); 7,45 (d, 1H, J= 7,2 Hz); 7,66, (d, 1H, J= 7,2 Hz); 7,73 (s, 1H); 7,83 (m, 2H); 8,13 (dd, 1H, J=2,4 e 6 Hz); 8,18 (d, 1H, J= 6,4 Hz); 8,81 (s, 1H).

5.3.6 Síntese do 2-[4-(etil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 38



Procedimento via 1: Produto sólido verde, 20 horas de reação, rendimento 51%, ponto de fusão 108-110 °C, [α]_D²⁸ = + 56° (c= 0,4, CHCl₃), R_f: 0,7 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Procedimento via 2: Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 20 mL de diclorometano foi adicionado 136 mg (0,5 mmol) do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal **33**, 41 mg de montmorillonite K-10 (30% em massa do composto **33**) e 127,5 mg (1mmol) do composto **40**. O produto foi purificado em coluna sílica gel, rendimento **69%**, ponto de fusão 109-111 °C, $[\alpha]_D^{28} = + 55^\circ$ (c= 0,4, CHCl₃), R_f: 0,7 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₈H₁₁N₃O₂, 467,42 g/mol)

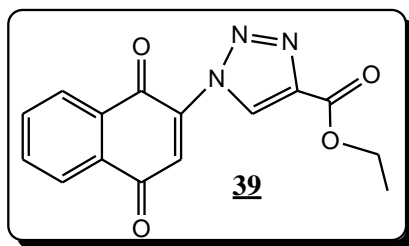
	%C	%H	%N
- Calculado:	59,10	4,53	8,99
- Encontrado:	59,12	4,80	8,63

Infravermelho (KBr) u_{max} 3163 (C-H), 2931 (C-H), 28,99 (C-H), 16,54 (C=C), 1741 (C=O).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 20,5; 20,7; 60,1; 62,5; 64,7; 66,5; 92,9; 125,8; 126,3; 126,4; 126,7; 128,0; 128,9; 131,2; 131,3; 134,6; 134,8; 140,2; 144,5; 169,9; 170,2; 178,7; 184,0.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 2,05 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 4,05 (ddd, 1H, *J*=3,6, 6,3 e 9,6 Hz); 4,15 (m, 2H); 4,74 (d, 1H, *J*= 12 Hz); 4,86 (d, 1H, *J*= 12 Hz); 5,21 (dd, 1H, *J*= 1,2 e 9,6 Hz); 5,27 (d, 1H, *J*= 2,1 Hz); 5,90 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,96 (m, 2H); 8,07 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,67 (s, 1H).

5.3.7 Síntese do 2-[4-(etiléster)-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il]-[1,4]-naftoquinona **39**



Produto sólido amarelo, 24 horas de reação, rendimento 90%, ponto de fusão 148-150 °C, R_f: 0,6 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₅H₁₁N₃O₄, 297,26 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	60,61	3,73	14,14
- Encontrado:	61,10	3,52	14,46

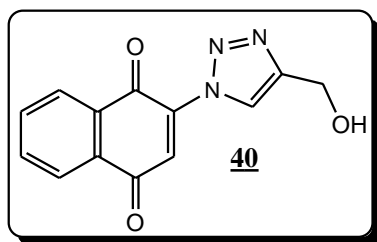
Infravermelho (KBr) u_{max} 3164 (C-H), 3070 (C-H), 1735 (C=O), 1650 (C=O).

LC-MS - m/z [M + Na]⁺ calculado: 320,0647; encontrado: 320,0598

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 14,1; 61,0; 104,3; 126,0; 126,8; 130,9; 131,3; 134,7; 139,3; 139,9; 159,7; 178,2; 183,8.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 1,34 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 4,39 (q, 2H, *J*= 7,2 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,98 (dd, 2H, *J*= 5,7 e 5,7 Hz); 8,09 (dd, 1H, *J*= 3,3 e 5,9 Hz); 8,16 (dd, 1H, *J*= 3,3 e 5,9 Hz); 9,08 (s, 1H).

5.3.8 Síntese do 2-(4-hidroximetil-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 40



Produto sólido verde, 17 horas de reação, rendimento **73%**, ponto de fusão 202-204 °C, R_f: 0,4 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₃H₉N₃O₃·0,15 H₂O, 255,22 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	60,54	3,63	16,29
- Encontrado:	60,10	3,20	16,39

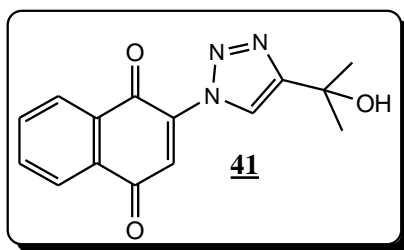
Infravermelho (KBr) u_{max} 3302 (O-H), 3164 (C-H), 1650 (C=O).

LC-MS - m/z [M + Na]⁺ calculado: 278,0542; encontrado: 278,0522

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 54,4; 124,0; 126,5; 126,6; 127,2; 131,0; 131,4; 134,4; 135,0; 139,2; 148,5; 179,2; 183,7.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 2,46 (s, 1H); 4,91 (s, 2H); 8,51 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,85 (dt, 2H, $J=2, 3,6$ e $5,6$ Hz); 8,16 (m, 1H); 8,22 (m, 1H); 8,65 (s, 1H).

5.3.9 Síntese do 2-[4-(2-hidroxi-2-metil-etil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 41



Produto sólido verde, 17 horas de reação, rendimento **76%**, ponto de fusão 150-152 °C, R_f : 0,3 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₅H₁₃N₃O₃·0,1 H₂O, 283,28 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	63,00	4,67	14,74
- Encontrado:	63,85	4,70	13,84

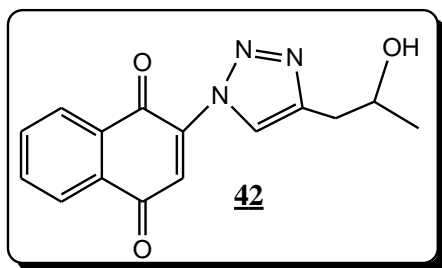
Infravermelho (KBr) ν_{max} 3378 (O-H), 3165 (C-H), 1661 (C=O).

LC-MS - m/z [M + Na]⁺ calculado: 306,2718; encontrado: 306,0782

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 30,2; 68,5; 121,5; 126,5; 127,2; 131,0; 131,4; 134,3; 135,0; 139,3; 156,5; 179,3; 183,7.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,71 (s, 6H); 2,54 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,83 (dd, 1H, $J=3,6$ e $5,6$ Hz); 7,85 (dd, 1H, $J=3,6$ e $5,6$ Hz); 8,51 (s, 1H).

5.3.10 Síntese do 2-[4-(*R,S*)-2-hidroxiopropil]-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 42



Produto sólido amarelo, 20 horas de reação, rendimento 66%, ponto de fusão 188-190 °C, R_f : 0,3 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

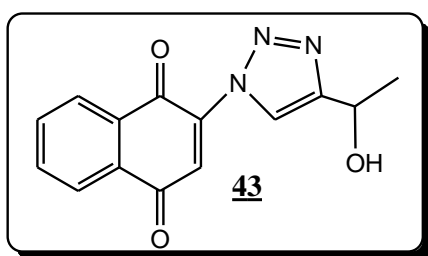
Análise elementar ($C_{15}H_{13}N_3O_3 \cdot 0.1 H_2O$, 283,28 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	63,20	4,67	14,74
- Encontrado:	63,18	4,62	14,83

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 23,0; 34,8; 67,0; 124,1; 126,4; 126,5; 127,2, 131,07; 131,4; 134,3; 134,9; 139,3; 146,2; 179,3; 183,7.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 1,26 (s, 1H); 1,31 (d, 3H, $J=9,6$ Hz); 2,59 (s, 1H); 2,91 (dd, 1H, $J=8$ e 14,8 Hz); 3,02 (dd, 1H, $J=8$ e 14,8 Hz); 4,23 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,83 (m, 2H); 8,14 (d, 1H, $J=6,8$ Hz); 8,18 (d, 1H, 6,8 Hz); 8,51 (s, 1H).

5.3.11 Síntese do 2-[4-(*R,S*)-2-hidroxi-etil]-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 43



Produto sólido amarelo, 18 horas de reação, rendimento 70%, ponto de fusão 194-196 °C, R_f : 0,4 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

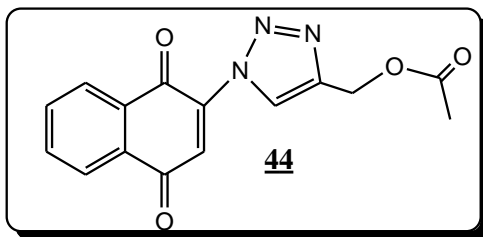
RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 22,3; 62,4; 121,9; 125,9; 125,9; 126,6; 130,8; 134,3; 133,7; 138,6; 152,6; 178,6; 183,1

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 1,69 (d, 3H, $J=6,4$ Hz); 2,08 (s, 2H); 5,20 (q, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,84 (m, 2H); 8,15 (dd, 1H, $J=2$ e 4 Hz); 8,21 (dd, 1H, $J=1,6$ e 4,4 Hz); 8,58 (s, 1H).

5.3.12 Procedimento geral para preparação dos compostos de 44-45

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 3 mL de anidrido acético foram adicionados 50 mg (0,2 mmol) do 2-(4-hidroximetil-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 40 e 50 mg (0,17 mmol) do 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 41, para fornecer respectivamente os triazóis 44 e 45, 100 mg (200% em massa do substrato) de montmorillonite K-10. A mistura ficou por 1 hora em ultrasom a temperatura ambiente, após esse período a mistura reacional foi tratada com água, o produto extraído com acetato de etila (3x 10 mL, neutralizado com solução de NaHCO₃ novamente extraído com acetato de etila (3x 10 mL) seco com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Este procedimento forneceu diretamente o composto 44, enquanto o triazol 45 foi obtido após purificação em coluna de sílica gel (eluente: hexano/ acetato de etila, 8/2).

5.3.13 Síntese do 2-[4-(metil-ester)-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il)-[1,4]-naftoquinona 44



Cristais amarelos, rendimento 70%, ponto de fusão 153-155 °C, R_f: 0,8
(eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₅H₁₁N₃O₄, 297,26 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	60,61	3,73	14,14
- Encontrado:	61,43	3,54	14,46

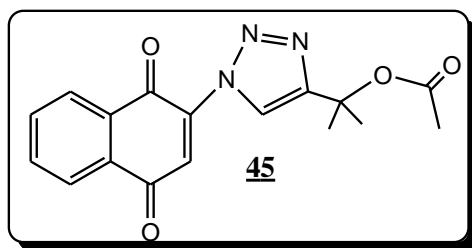
Infravermelho (KBr) u_{max} 3164 (C-H); 3070 (C-H), 1736 (C=O); 1650 (C=O); 1586 (C=C).

LC-MS - m/z [M + Na]⁺ calculado: 320,0647; encontrado: 320,0639

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 20,5; 56,7; 125,8; 126,2; 126,5; 126,7; 126,9; 131,2; 134,5; 134,7; 140,1; 142,8; 170,0; 178,0; 183,9.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 2,08 (s, 3H); 5,26 (s, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,95 (dl, 2H, *J*=3,6); 8,07 (dl, 1H, *J*=3,8 Hz); 8,15 (dl, 1H, *d*, *J*=3,8 Hz); 8,70 (s, 1H).

5.3.14 Síntese do 2-[4-(metil-etil)-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il]-[1,4]-naftoquinona 45



Cristais verdes, rendimento 58%, ponto de fusão 146-148 °C, R_f: 0,7
(eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

Análise elementar (C₁₇H₁₅N₃O₄, 325,31 g/mol)

	%C	%H	%N
- Calculado:	62,76	4,65	12,92
- Encontrado:	63,90	5,08	12,65

Infravermelho (KBr) u_{max} 16,63 (C=O); 17,30 (C=O); 31,82 (C-H)

LC-MS - m/z [M + H]⁺ calculado: 348,0960; encontrado: 348,0849

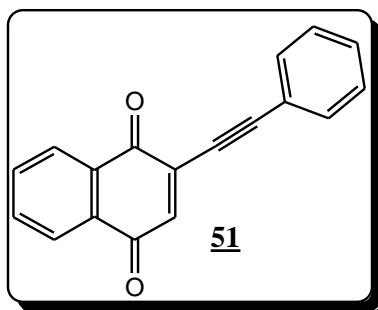
RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 20,3; 21,9; 27,2; 75,9; 113,3; 123,0; 123,8; 125,9; 126,7; 131,3; 132,8; 134,6; 140,1; 147,3; 148,1; 151,6; 169,3; 178,9; 184,0.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 1,91 (s, 6H); 2,02 (s, 3H); 7,75 (s, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,15 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,60 (s, 1H).

5.3.15 Procedimento geral para preparação dos compostos de **48**, **49** e **51**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 5 mL de DMSO (grau HPLC) e 3,5 mL de CHCl₃ (grau HPLC) foram adicionados sob atmosfera de argônio 170 mg (1,7 mmol) Et₃N (destilada e seca com KOH), 2 mmol do alquino apropriado, 4 mg (0,006 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 360 mg (1 mmol) da 2-bromo-1,4-naftoquinona **7** e 855 mg (4,5 mmol) de CuI. A mistura ficou sob agitação a 35°C por 50 minutos, após esse período a mistura reacional foi lavada com água a parte orgânica extraída com acetato de etila (3x 20 mL), filtrada em terra de diatomácea, seca com Na₂SO₄ o solvente removido sob pressão reduzida e o produto purificado em coluna sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila, 6/4). O protocolo adotado para fornecer o composto **49** não funcionou.

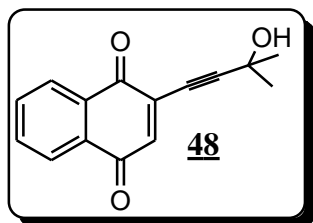
5.3.16 Síntese do 2-feniletinil-1,4-naftoquinona **51**



Sólido amarelo escuro, rendimento **10%**, ponto de fusão 143-145 °C (Lit. 147-148 °C) (ROMANOV, *et. al.* 2005), R_f: 0,6 (eluente: DCM/acetato de etila, 9/1).

LC-MS – m/z (intensidade relativa): 258 (100) [M^+]; 230 (45); 202 (53); 129 (12); 104 (58); 76 (55); 50 (17).

5.3.17 Síntese do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona **48**

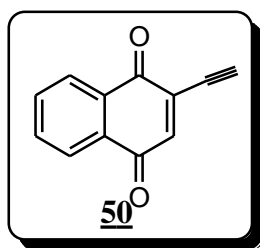


Sólido marrom, rendimento **28%**, ponto de fusão 78–80 °C (Lit. 82-83 °C) (ROMANOV, *et. al.* 2005), R_f : 0,4 (eluente: diclorometano/acetato de etila, 9/1).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 30,9; 65,6; 75,7; 108,7; 126,3; 126,9; 131,6; 132,0; 133,8; 133,9; 134,1; 139,2; 181,4; 184,1.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 1,65 (s, 7H); 2,37 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,05 (m, 1H) ; 8,09 (m, 1H).

5.3.18 Síntese do 2-etinil-1,4-naftoquinona **50**



Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 10 mL de tolueno foram adicionados 240 mg do 2-(3-hidroxi-3-metilbutinil)-1,4-naftoquinona **48** e 80 mg de KOH. A mistura ficou sob refluxo a 45°C por 4 horas. Este procedimento não forneceu o composto **50**.

CAPÍTULO 6: REFERÊNCIAS

- ✓ BARBOSA, F. C. G.; DE OLIVEIRA, R. N.; Synthesis of a new class of triazole-linked benzoheterocycles via 1,3-dipolar cycloaddition. *J. Braz. Chem. Soc.* 22, 592-597, 2011.
- ✓ 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 nor-lapachol with molluscicidal activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13: 6464-6469, 2005.
- ✓ BOLOGNESI, M. L.; LIZZI, F.; PEROZZO, R.; BRUN, R. ; AND CAVALLI, A. ; Synthesis of a small library of 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone and 2-phenoxy-1,4-antraquinone derivates bearing anti-tripanosomal and anti-leishmanial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 2272-2276, 2008.
- ✓ CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C.; *Chem. Rev.* 874-922, 2007.
- ✓ CHUPRAKOV, S.; CHERNYAK, N.; DUDNIK. A. S.; GEVORGYAN, V.; direct Pd-catalyzed arylation of 1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* 9: 2333-2336, 2007.
- ✓ COULADOUROS, E. A.; PLYTA, Z. F.; HAROUTOUNIAN, S. A. ; Efficient syntheses of aminonaphthoquinones and azidobenzohydroquinones: Mechanistic considerations of the reaction of hydrazoic acid with quinones. An overview, *J. Org. Chem.* 62 : 6-10, 1997.
- ✓ DA SILVA JÚNIOR, E. N.; DE MOURA, M. A. B. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; SOUZA, M. C. B. V.; ARAÚJO, A. J.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MOTENEGRO, R. C.; DE MORAIS, M. O.; FERREIRA, V. F.; GOULART, M. O. F.; Cytotoxic, trypanocidal activities and

- physicochemical parameters of *nor*- β -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *J. Braz. Chem. Soc.* 20: 635-643, 2009.
- ✓ DA SILVA JÚNIOR, E. N.; SOUZA, M. C. B. V.; FERNANDES, M. C.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; PINTO, M. C. F. R.; LOPES, F. A.; DE SIMONE, C. A.; ANDRADE, C. K. Z.; PINTO, A. V.; FERREIRA, V. F.; DE CASTRO, S. L.; Synthesis and anti-trypanosoma cruzi activity of derivatives from *nor*-lapachones and lapachones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16: 5030–5038, 2008 A.
 - ✓ DA SILVA JÚNIOR, E. N.; SOUZA, M. C. B. V.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; FERREIRA, V. F.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; SILVA, R. S. F.; TEIXEIRA, D. V.; DE SIMONE, C. A.; DE CASTRO, S. L.; Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.* 43: 1774-1780, 2008 B.
 - ✓ DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quim. Nova.* 26: 407-416, 2003.
 - ✓ DEDOLA, S.; NEPOGODIEV, S. A.; FIELD, R. A.; Recent applications of the CuI-catalysed Huisgen azide–alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in carbohydrate chemistry. *Org. Biomol. Chem.* 5: 1006-1017, 2007.
 - ✓ DIELS, O.; ALDER, K.; Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 460: 98-122, 1928.
 - ✓ EL ASHRY, E. S. H.; EL KILANY, Y.; RASHED, N.; ASSAFIR, H.; Dimroth rearrangement: Translocation of heteroatoms in heterocyclic rings and its role in ring transformations of heterocycles. *Adv. Heterocycl. Chem.* 75: 79-167, 1999.

- ✓ FERRIER, R. J.; PRASAD, N.; Unsaturated Carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-Dideoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetyl-D-glucal. *J. Am. Chem. Soc.* 570-575, 1969.
- ✓ FIESER, L. F.; BERLINGER, E.; BONDHUS, F. J. Naphthoquinone antimalarials. *J. Am. Chem. Soc.* 70: 3151-3165, 1948.
- ✓ GABER A. E. M. ; MOHAMED O. S. ; ALY M. M. Thermal rearrangement of some benzoin arylsulfonylhydrazone derivatives. *J. Anal. Appl. Pyrol.* 73: 53–57, 2005.
- ✓ GALLO, R. D. C., GEBARA, K. S.; MUZZI, R. M.; RAMINELLI, C.; Efficient and selective Iodination of phenols promoted by iodine and hydrogen peroxide in water. *J. Braz. Chem. Soc.* 21: 770-774, 2010.
- ✓ GARDEN, S. J. ; TORRES, J. C. ; MELO, S. C. S. ; LIMA, A. S. ; PINTO, A. C. ; LIMA, E. L. S. Aromatic iodination in aqueous solution. A new lease of life for aqueous potassium dichloriodate. *Tetrahedron Lett.* 42 : 2089-2092, 2001.
- ✓ GAUDEMAR, M. ; Propargyl-allenic rearrangement in heterolytic substitutions and in electron-transfer reactions. *Ann. Chim.* 1: 161-213, 1956.
- ✓ GOTHELF, K. V.; JØRGENSEN, K. A.; Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* 98: 863-909, 1998.
- ✓ HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOLKIN, V. V.; Cooper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT Study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* 127: 210-216, 2005.

- ✓ HOOKER, S. C.; Condensation of aldehydes with β -hydroxy- α -naphthoquinone. Synthesis of hydrolapachol. *J. Am. Chem. Soc.* 58: 1163-1167, 1936.
- ✓ HOWARD, P. H.; MEYLAN, W. M.; Handbook of physical properties of organic compounds. CRC Press. 1997.
- ✓ HUISGEN, R.; Kinetics and mechanisms of 1,3-dipolar cycloadditions. *Angew. Chem.* 2: 633-645, 1963.
- ✓ HUISGEN, R.; Kinetics and reaction mechanisms: selected examples from the experience of forty years. *Pure Appl. Chem.* 61: 613-628, 1989.
- ✓ KATRITZKY, A.R., RESS, C.W., In Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compound. *Pergamon Press Ltd. New York.* 5: 669-732, 1984.
- ✓ KAVITA DE; LEGROS, J.; CROUSSE, B.; BONNET-DELPON, D.; Synthesis of 2,3-unsaturated glycosides via metal-free Ferrier reaction. *Tetrahedron*, 64: 10497–10500, 2008.
- ✓ KLEIN, M.; KRAINZ, K.; REDWAN, I. T.; DINÉR, P.; GROTLI, M.; Synthesis of chiral 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole derivatives from amino Acids. *Molecules.* 14: 5124-5143, 2009.
- ✓ LIN, L.; SHEN, Q.; CHEN, G.R.; XIE, J.; Synthesis of triazole-linked β -C-glycosyl dimers as inhibitors of PTP1B. *Bioorg. Med. Chem.* 16: 9757–9763, 2008.
- ✓ LOUIS, F. FIESER; JONATHAN, L. HARTWELL; The reaction of hydrazoic acid with the naphthoquinones. *J. Am. Chem. Soc.* 57: 1482-1484, 1935.

- ✓ LUND, H. Cathodic reduction of nitro and related compounds. In: LUND, H.; HAMMERICH, O. *Organic Electrochemistry*. New York: Marcel Dekker, Inc.4 : 403, 2001.
- ✓ MELDAL, M. ; TORNOE, C. W. ; Cu-Catalyzed azide- alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* 108 : 2952-3015, 2008.
- ✓ MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA V. F.; SOUZA M. C. B. V.; FERREIRA M. L. G.; CUNHA A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: históricos, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Quim. Nova*, 29: 569-579, 2006.
- ✓ MOLINA, P.; PASTOR, A.; VILAPLANA, M. J.; Vinyliminophosphorane-mediated preparation of 2-arylquinoline and 4-aryl-1-azaanthraquinone derivatives. x-ray crystal structure of 1,2 dihydro-3H-indazolo[2,3-a]quinolin-4-one. *Tetrahedron*, 51: 1265-1276, 1995.
- ✓ MOUFID, N.; CHAPLEUR, Y.; MAYON, P.; Free radicals in carbohydrate chemistry. 4. radical cyclization of some unsaturated carbohydrate-derived propargyl ethers and acetals. *J. Chem. Soc.* 8: 999-1007, 1992.
- ✓ OLIVEIRA, M. F.; LEMOS, T. L. G.; DE MATTOS, M. C.; SEGUNDO, T. A.; SANTIAGO, G. M. P.; BRAZ, R.; New enamine derivatives of lapachol and biological activity. *An. Acad. Bras. Cienc.* 74: 211-221, 2002.
- ✓ PADWA, A.; 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry, *Wiley & Sons: New York*, 1: 1984.
- ✓ PATERNÓ, E.; Ricerche sull'acido lapico. *Gazz. Chim. Ital.* 12: 337-662, 1882.
- ✓ PELLISSIER, H.; Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron* 63: 3235–3285, 2007.

- ✓ PEREZ, A.; LAMOUREUX, G.; HERRERA, A. Synthesis of iodinated naphthoquinones using morpholine-iodine complex, *Synthetic Commun.* 34: 3389–3397, 2004.
- ✓ PERUMAL, P.; THIRUMALAI; BHATT, M.; Oxidation of halophenols and highly substituted phenols with lead (IV) acetate. *Synthesis.* 11: 943-5, 1980.
- ✓ PINTO, A. V.; DE CASTRO, S. L.; The trypanocidal activity of naphthoquinones: a review. *Molecules.* 14: 4570-4590, 2009.
- ✓ RAO, K. V.; MCBRIDE, T. J.; OLESON, J. J.; Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor agent. *Cancer Res.* 28: 1952-1954, 1968.
- ✓ RIYADH, S. M.; ISHII, H.; FUCHIGAMI, T.; *Electrolytic partial fluorination of organic compounds. Part 57: Regioselective anodic monofluorination of nitrogen-containing heterocyclic propargyl sulfides. Tetrahedron,* 57: 8817-8821, 2001.
- ✓ ROMANOV, V.S.; IVANCHIKOVA, I. D.; MOROZ, A. A.; SHVARTSBERG; Substitution of acetylenic groups for halogen in the quinonoid ring. *Russ Chem Bull.* 54: 1686-1689, 2005.
- ✓ ROSTOVTSEV, V. V., GREEN, L.G., FOKIN, V.V., SHARPLESS, K.B., A Stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “Ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem.* 41: 2596-2599, 2002.
- ✓ SHARGHI, H.; SARVARI, M. H.; MOEINI, F.; KHALIFEH, R.; BENI, A. S.; One-Pot three-component synthesis of 1-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazole Derivatives by Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of 2-Azido Alcohols and Terminal Alkynes under Mild Conditions in Water. *Helv. Chim. Acta.* 93: 435-449, 2010.

- ✓ SHULL, B. K.; WU, Z.; KORREDA, M.; A Convenient Highly Efficient One-Pot Preparation of Peracetylated Glycals From Reducing Sugars. *J. Carbohydr. chem.* 15: 955-964, 1996.
- ✓ SHVARTSBERG, M. S.; KOLODINA, E. A.; Synthesis of 4-haloquinolines and their fused polycyclic derivatives. *Mendeleev Commun.* 18: 109–111, 2008.
- ✓ SILVERSTEIN, R. M. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, Tradução Ricardo Bicca de Alencastro, 7. Ed., Rio de Janeiro, LTC, 2007, Título Original: Spectrometric identification of organic compounds.
- ✓ SONOGASHIRA, K. ; TOHDA, Y. ; HAGIHARA, N. ; A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* 16: 4467-4470, 1975.
- ✓ SUSTMANN, R.; A Simple Model for Substituent Effect In Cycloaddition Reactions I. 1,3- dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.* 29: 2717-2720, 1971.
- ✓ THOMSON, R. H.; *Naturally Occurring Quinones*; Academic Press, London: New York, 585, 1971.
- ✓ TØRNOE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M.; Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* 67: 3057-3064, 2002.
- ✓ TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA. M.; Practical Glycosidation Method of Glycals Using Montmorillonite K-10 as an

- Environmentally Acceptable and Inexpensive Industrial Catalyst. *Synllet.* 4, 306-308, 1995.
- ✓ TRIPATHI, R. P.; YADAV, A. K.; AJAY, A.; BISHT, S. S.; CHATURVEDI, V.; SINHA, S. K.; Application of Huisgen (3+2) cycloaddition reaction: Synthesis of 1-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-methyl [1,2,3]-triazoles and their antitubercular evaluations. *Eur. J. Med Chem.* 45: 142–148, 2010.
 - ✓ VALENTE, C.; MOREIRA, R.; GUEDES, R. C.; JAFFAR, J. M.; KENNET, T. D.; The 1,4-naphthoquinone scaffold in the design of cysteine protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 15: 5340–5350, 2007.
 - ✓ VERKHOZINA, O. N.; KIZHNYAEV, V.N.; VERESHCHAGIN, L. I.; ROKHIN, A.V.; SMIRNOV, A. I.; Synthesis of Polynuclear Nonfused Azoles, *Russ. J. Org. Chem.* 39: 1792-1796, 2003.
 - ✓ XAVIER, A. L. ; Uso de argilas e energia de ultrassom na reação de acetilação de carboidratos. Monografia, UFRPE, 2010.
 - ✓ YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; Swamy, T.; Shankar, K. S.; *Monatsh*; Green protocol for conjugate addition of amines to p-quinones accelerated by water. *Monatsh. Chem.* 139: 1317–1320, 2008.
 - ✓ ZHANG, J.; CHANG, C. W. T.; One-pot synthesis of 1- and 2-substituted naphtho[2,3-*d*][1,2,3]triazole-4,9-diones. *J. Org. Chem.* 74: 4414–4417, 2009.
 - ✓ ZHOU, L.; ZHAN, H. Y.; LIU, H. L.; JIANG, H. F.; An efficient and practical process for Pd/Cu cocatalyzed homocoupling reaction of terminal alkynes using sodium percarbonate as a dual reagent in aqueous media. *Chin. J. Chem.* 25: 1413-1416, 2007.