



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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES DE NÚCLEO
SAMPANGINA A PARTIR DO LAPACHOL E NORLAPACHOL**

JOSINETE ANGELA DA PAZ

Recife-PE

Janeiro/2015

JOSINETE ANGELA DA PAZ

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES DE NÚCLEO
SAMPANGINA A PARTIR DO LAPACHOL E NORLAPACHOL**

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

Orientador: Prof. Dr. Celso de Amorim Camara

Bolsista CAPES

Recife-PE
Janeiro/2015

JOSINETE ANGELA DA PAZ

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE ALCALÓIDES DE NÚCLEO
SAMPANGINA A PARTIR DO LAPACHOL E NORLAPACHOL**

Dissertação aprovada pela banca examinadora em:

____/____/____

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

Prof. Dr. Kristerson Reinaldo Luna Freire
(CBIOTEC-UFPB)

Prof. Dr. Patricia Lopes Barros de Araújo
(DCM-UFRPE)

Prof. Dr. Antonio Claudio da Silva Lins
(PPGDITM-UFRPE)

Dedico este trabalho a todos os meus familiares, em especial a minha mãe Luzinete da Paz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e saúde que me concedeu nesse transcurso de minha vida. Sou grata a todos os meus familiares pelo apoio, em especial a minha mãe e melhor amiga Luzinete Pereira da Paz, ao meu pai Romualdo Angelo dos Santos, a minha irmã Rozinete Angela,

Ao meu noivo Moacir José da Silva pela paciente companhia e atenção, aos seus lindos filhos, Filipe, Danilo e Bárbara.

Agradeço também aos meus parentes em especial meu primo Helber Elias, por todo seu incentivo acadêmico, e a minha prima Débora Rejane.

À minha amiga Charlene e seus Pais Glaucia e Charles e sua irmã Jessica que sempre me apoiaram.

Também agradeço aos meus amigos do laboratório, Jeiziane, Mauro, Cibelle, Pollyana, Moara, Bruna, Wagner, Rerison, Ingrid, Victoria, Deivson, Antônio, Valentina, Filipe e karol.

Ao meu orientador professor Dr. Celso de Amorim Camara, pela rica oportunidade e ensinamentos. Também agradeço aos professores João Rufino, Taperoá, Hélcio, Wagner, Valberes, Ronaldo. Aos amigos e irmãos da igreja, as amigas, Dina Araújo, Vivian, Michelli Laurentino, Maria Laura, Luiza.

Aos amigos dos outros laboratórios, em especial a Suelâine, Magali, Edilma, Renato, Fabio Paixão, Zenaide, Sandra, Adson, Marcílio, Juliana Moenda, Andersone Dmistoclis. Aos amigos da pós-graduação, principalmente aos amados, keyla Mirelly, Marcones e Jamerson.

Aos amigos “acabados” da graduação, Marlene Barbosa, Ariadne Rodrigues, Danilo Augusto, Helder Rodrigues e sua esposa Velucia, Alberto, José Ricardo.

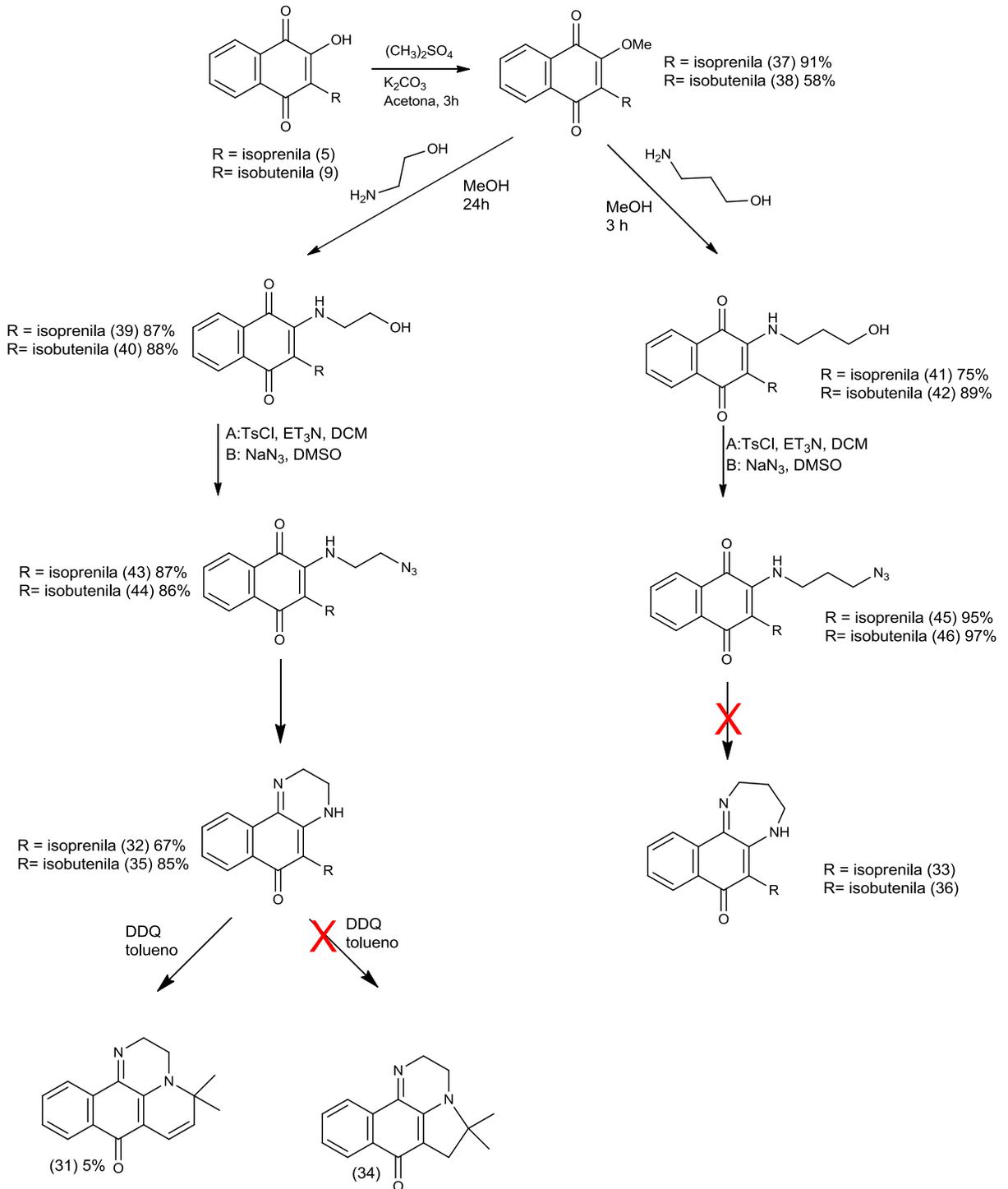
Aos órgãos de fomento e apoio à pesquisa, CNPq, CAPES, FACEPE, Universidade Federal Rural de Pernambuco, PPGQ e CENAPESQ.

RESUMO

Partindo-se de quinonas naturais e sintéticas facilmente disponíveis em nosso laboratório foi sintetizada uma série de 2-amino-quinonas intermediárias e derivados cíclicos nitrogenados, sendo alguns inéditos na literatura. Assim, a partir das 2-hidroxi-quinonas, lapachol e nor-lapachol obteve-se os correspondentes derivados 2-metoxilados via alquilação com sulfato de dimetila em meio básico. A seguir reagiram quimiosseletivamente com 2-etanolamina e 3-propanolamina, formando os amino-álcoois correspondentes. Através da sequência de tosilção seguida de substituição nucleofílica com azida de sódio, obtiveram-se os azido compostos correspondentes, os quais são os intermediários-chave na síntese de análogos cíclicos do alcalóide natural quinonóide sampangina. Os azidos compostos, deram origem a novas quinoxalinas e diazepinas, quando submetidos a hidrogenação catalítica usando-se paládio sobre carvão que oxidadas com DDQ permitiram a ciclização da cadeia lateral prenílica originando um novo composto tetracíclico análogo da sampangina. Os rendimentos globais obtidos variaram de 58 a 91%. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV.

Palavras Chave: lapachol, nor-lapachol, quinoxalina, sampangina, quinonas.

RESUMO GRÁFICO



ABSTRACT

The synthesis of some sampangine analogs was accomplished by using suitable natural and synthetic quinones, namely lapachol and nor-lapachol. These readily available compounds were functionalized by a sequence of O-methylation using dimethylsulfate in basic media, and chemoselective nucleophilic displacement with 2-aminoethanol and 3-aminopropanol. Further transformation of hydroxyl group in azide by a sequence involving tosylation results in the key intermediates. These 2-amino- ω -azido compounds were submitted to catalytic hydrogenation over palladium on charcoal yielding the corresponding quinoxaline and 1,4-diazepine nucleus. Some of these compounds were sequentially cyclized with the aid of DDQ to yield the corresponding tetracyclic analogs of sampangine alkaloids. All compounds were characterized by usual methods including proton and carbon-13 NMR, infrared.

Key words: lapachol, nor-lapachol, quinoxaline, sampangine, quinones

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt- Acetato de etila

CCDA- Cromatografia em camada delgada analítica

d- Duplete

dd- Duplete de duplete

DCM-Diclorometano

DDQ- 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona

DMSO-Dimetil sulfóxido

IV- infravermelho

J- constante de acoplamento em hertz

m- multiplete

MeOH- metanol

Pd/C- Paládio sobre carvão

Ppm- partes por milhão

q- quarteto

qt- quinteto

RMN ¹H- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio -1

RMN ¹³C- Ressonância magnética nuclear de carbono -13

s- simpleto

sl- simpleto largo

t- tripleto

td- tripleto de duplete

LISTA DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1: Reação da antraquinona acetilênica com a guanidina</i>	9
<i>Esquema 2: síntese total da sampangina (15)</i>	10
<i>Esquema 3: Rota sintética para obtenção de sampanginas funcionalizadas</i>	11
<i>Esquema 4: Reação de formação do radical AIBN, iniciação, propagação e fim de uma ciclização radicalar (FARACO et al., 2008)</i>	14
<i>Esquema 5: Síntese dos derivados metoxilados (37) e (38)</i>	18
<i>Esquema 6: Síntese dos hidroxí-etilamina (39) e (40)</i>	19
<i>Esquema 7: Síntese dos derivados tosilato (47) e (48)</i>	22
<i>Esquema 8: Síntese do derivado azido (43) e (44)</i>	23
<i>Esquema 9: Síntese das quinoxalinas (32) e (35)</i>	25
<i>Esquema 10: Proposta mecanística para obtenção dos compostos (32) e (35)</i>	26
<i>Esquema 11: Síntese do 4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-1,3a-diaza-benzo[de]-antracên-7-ona (31)</i>	29
<i>Esquema 12: síntese do 5,5-dimetil-5,6-dehidro-2H-benzo[h]pirrol[1,2,3-de]quinoxalín-7(3H)-one</i>	30
<i>Esquema 13: Síntese dos hidroxí-propilamino (41) e (42)</i>	30
<i>Esquema 14: Síntese dos derivados tosilados (49) e (50)</i>	34
<i>Esquema 15: Síntese dos derivados azido (45) e (46)</i>	35
<i>Esquema 16: Síntese das diazepinas</i>	38
<i>Esquema 17: Resumo das etapas sintéticas</i>	42

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1: 1,2-naftoquinona; 1,4-naftoquinona</i>	1
<i>Figura 2: 2-metil-p- benzoquinona(3); Mitomicina C(4)</i>	2
<i>Figura 3: Lapachol (5)</i>	3
<i>Figura 4: β-Lapachona (6)</i>	3
<i>Figura 5: Porfiromicina (7)</i>	4
<i>Figura 6: Síntese do norlapachol (9) a partir da lausona (8)</i>	4
<i>Figura 7: 2-amino-1,4-naftoquinona (10)</i>	5
<i>Figura 8: Naftoquinonas nitrogenadas com atividade moluscicida</i>	6
<i>Figura 9: 2,2-dimetil-(3H)-3-(N-3'-nitrofenilamino)naftol[1,2-b]furan-4,5-diona (ARAÚJO et al., 2012)</i> .	6
<i>Figura 10: Dehidrobenzoquinoxalinas, tautomero ceto-amina (13-a); tautomero enol-imina (13-b) (GOMES et al., 2013)</i>	8
<i>Figura 11: Benzoquinoxalinas, tautomero ceto-amina (14-a) ; tautomero enol-imina (14-b (GOMES et al., 2013))</i>	8
<i>Figura 12: Sampangina (15) e 11-metoxisampangina (16)</i>	9
<i>Figura 13: 3-metoxi-sampangina (28), 3-metil-sampangina (29), benzo[4,5]sampangina (30)</i>	11
<i>Figura 14: Análogos da sampangina derivados do lapachol e do norlapachol</i>	15
<i>Figura 15: 2-metoxi-3-(3-metil-but-2-enil)-[1,4]-naftoquinona (37) e 2-metoxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]-naftoquinona(38)</i>	15
<i>Figura 16: Hidroxi-aminas do lapachol e norlapachol</i>	16
<i>Figura 17: Azidos compostos</i>	16

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro de infravermelho de 39 (KBr, cm^{-1}).....	20
Espectro 2: Espectro de infravermelho de 43 (KBr, cm^{-1}).....	24
Espectro 3: Espectro de infravermelho de 41 (KBr, cm^{-1}).....	32
Espectro 4: Espectro de infravermelho de 45 (KBr, cm^{-1}).....	36
Espectro 5: Espectro de infravermelho de 52 (KBr, cm^{-1}).....	39
Espectro 6: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 39.....	64
Espectro 7: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 39.....	64
Espectro 8: Espectro de infravermelho de 40 (KBr, cm^{-1}).....	65
Espectro 9: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 40.....	65
Espectro 10: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 40.....	66
Espectro 11: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 43.....	66
Espectro 12: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 43.....	67
Espectro 13: Espectro de infravermelho de 44 (KBr, cm^{-1}).....	67
Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 44.....	68
Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 44.....	68
Espectro 16: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 32.....	69
Espectro 17: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 32.....	69
Espectro 18: Espectro de infravermelho de 35 (KBr, cm^{-1}).....	70
Espectro 19: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 35.....	70
Espectro 20: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 35.....	71
Espectro 21: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 31.....	71
Espectro 22: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 41.....	72
Espectro 23: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 41.....	72
Espectro 24: Espectro de infravermelho de 42 (KBr, cm^{-1}).....	73
Espectro 25: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 42.....	74
Espectro 26: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 42.....	74
Espectro 27: RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 45.....	74
Espectro 28: de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 45.....	75
Espectro 29: Espectro de infravermelho de 46 (KBr, cm^{-1}).....	76
Espectro 30: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 46.....	76
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 46.....	77
Espectro 32: Espectro de infravermelho de 52 (KBr, cm^{-1}).....	77

<i>Espectro 33: Espectro de RMN ^1H (δ, CDCl_3, 400 MHz) de 52</i>	<i>78</i>
<i>Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C (δ, CDCl_3, 100 MHz) de 52</i>	<i>78</i>

Sumário

AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO	VI
ABSTRACT	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	IX
LISTA DE ESQUEMAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE ESPECTROS	XII
SUMÁRIO	XIV
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Naftoquinonas	1
1.2 Naftoquinonas nitrogenadas	5
1.3 Mecanismo de ação das quinonas	7
1.4 Quinoxalinas	7
1.5 Sampangina	8
1.6 Reações de ciclização	12
02 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
3.1 Reação de alquilação para obtenção dos derivados metoxilados (37) e (38)	18
3.2 Síntese dos hidroxí-etilamino (39) e (40)	19
3.3 Síntese dos derivados tosilato (47) e (48)	22
3.4 Síntese dos intermediários chave, os derivados azido (43) e (44)	23

3.5 Síntese das quinoxalinas (32) e (35)	25
3.6 Síntese do (4,4-dimetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,3a-diaza-benzo[<i>de</i>]-antracen-7-ona)(31)	28
3.7 Síntese do 5,5-dimetil-5,6-dehidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]pirrol[1,2,3- <i>de</i>]quinoxalin-7(3 <i>H</i>)-one (34)	30
3.8 Síntese dos hidroxil-propilamino (41) e (42)	30
3.9 Síntese dos derivados tosilados (49) e (50)	34
3.10 Síntese dos intermediários chave, os derivados azido (45) e (46)	35
3.11 Síntese das diazepinas (33) e (36)	38
4 CONCLUSÃO	41
5 PERSPECTIVAS	43
6 EXPERIMENTAL	44
6.1 Material e equipamentos	44
6.2 Síntese do 2-metoxilapachol (37)	45
6.3 síntese do 2-(2-hidroxietilamina)-lapachol (39)	45
6.4 Síntese do 2-(3-hidroxilpropilamino)-3-(3-metilbut-2-enil)-[1,4]-naftoquinona (41)	46
6.5 Síntese dos derivados tosilatos do lapachol (47 e 49)	47
6.6 Síntese dos derivados azidos do lapachol (43 e 45)	47
6.7 Síntese do 5-(3-metilbut-2-eno)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]quinoxalin-6-one	49
6.8 Síntese do produto alvo 31 derivado do lapachol (4,4-dimetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,3a-diaza-benzo[<i>de</i>]-antracen-7-ona)(31)	50
6.9 Síntese do 5-(3-metilbut-2-enil)-4,5-dihidro-2 <i>H</i> -naphtho[1,2- <i>b</i>][1,4]diazepin-7(3 <i>H</i>)-one	51
6.10 Síntese do norlapachol (9)	52
6.11 Síntese do 2-metoxilnorlapachol (38)	52
6.12 síntese do 2-(2-Hidroxietilamino)-norlapachol(21)	53
6.13 Síntese do 2-((3-hidroxipropil)amino)-3-(2-metilprop-1-en-1-il)naftaleno-1,4-dione (42)	54
6.14 Síntese dos derivados tosilatos do norlapachol (48 e 50)	54
6.15 Sínteses dos derivados azidos do norlapachol (44 e 46)	55
6.16 Síntese do 5-(2-metilpropenil)-3,4-di-hidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]quinoxalin-6-ona (35)	56

6.17 Síntese do 6-(2-metilprop-1-en-1-il)-4,5-diidro-2<i>H</i>-naftol[1,2-<i>b</i>][1,4]diazepin-7(3<i>H</i>)-one	57
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICE A – ESPECTROS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 Naftoquinonas

Naftoquinonas (1,2) (figura 1) são compostos orgânicos versáteis que fazem parte de uma importante classe de produtos naturais denominadas quinonas. Caracterizam-se estruturalmente por apresentarem-se como dienonas cíclicas conjugadas, sendo os isômeros 1,4 e 1,2-naftoquinonas os mais comuns (SILVA; FERREIRA e SOUZA 2003, FERREIRA *et al.*, 2010).

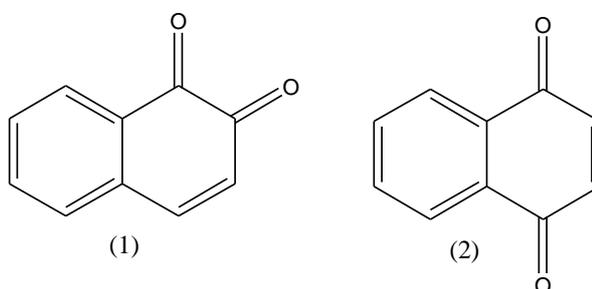


Figura 1: 1,2-naftoquinona; 1,4-naftoquinona

Além de sua origem natural (5) (figura 3) as naftoquinonas são importantes intermediários em síntese orgânica na obtenção de inúmeros compostos naturais ou sintéticos (2) (figura 1). Os derivados naftoquinônicos naturais (CAVALCANTI *et al.*, 2013) representam uma ampla e variada família de metabólitos secundários e são de importância vital para os vegetais, fungos, líquens e algas. A maior ocorrência das quinonas é nos vegetais superiores de família Bignoniácea, mais precisamente do gênero *Tabebuia* (*Tecoma*) (BABULA *et al.*, 2009).

As naftoquinonas funcionalizadas de origem natural são de importância vital para alguns processos bioquímicos dos seres que a constituem (SILVA, FERREIRA e SOUZA 2003). A variedade biossintética encontrada na natureza é bem ilustrada através das biossínteses das naftoquinonas. Que pode ser por diferentes rotas. Como exemplo, pode-se citar através da oxidação dos compostos fenólicos obtidos a partir da via chiquimato, e as unidades isoprênicas presentes em várias quinonas, são fornecidas pela via do mevalonato. (DEWICK, 2002).

O esqueleto base das naftoquinonas é formado por duas carbonilas ao anel naftalênico, as quais podem ser na posição 1,2 (1) ou 1,4 (2) (figura 1). Esta estrutura conjugada é responsável pela capacidade de reatividade química reversível de oxirredução desta classe de compostos (FERREIRA *et al.*, 2010) e também pelas cores próprias desses compostos. Eles geralmente apresentam colorações entre: amarelo, laranja e marrom, e são solúveis em solventes polares como o clorofórmio, DMSO, álcool e ácido acético (BABULA *et al.*, 2009).

Relatos da literatura indicam que o maior interesse nessa classe de compostos está relacionado com algumas áreas como corantes, aplicação como fotoestabilizantes, papéis termosensíveis e na indústria fotográfica. Sua participação é relevante em diversas atividades biológicas, como antitumorais, antifúngicas, antibióticas, antibacterianas, (POWIS, 1989; SILVA, FERREIRA e SOUZA 2003), moluscicida (BARBOSA, *et al.*, 2005), entre outras.

A 2-metil-*p*-benzoquinona (3) (figura 2) foi a primeira quinona utilizada como fármaco em tratamentos quimioterápicos (POWIS, 1989) e a mitomicina C (4) é utilizada na quimioterapia de alguns tumores sólidos além da função antibiótica (SILVA; FERREIRA e SOUZA 2003). Como as quinonas são compostos biologicamente ativos e podem realizar reações com radicais livres, elas tornam-se compostos bastante explorados em síntese orgânica (TSENG *et al.*, 2002).

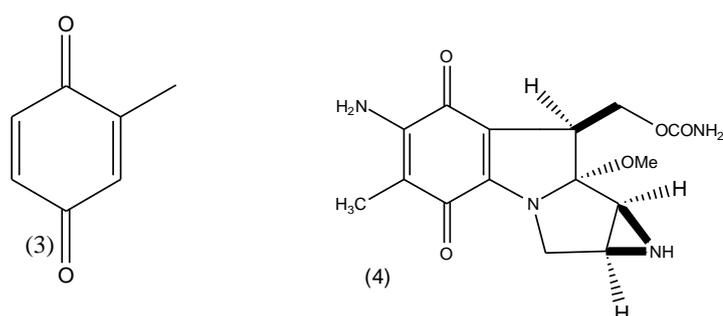


Figura 2: 2-metil-*p*- benzoquinona(3); Mitomicina C(4)

O lapachol (5) (figura 3) é uma naftoquinona funcionalizada de origem natural, obtido facilmente através de extração do cerne de árvores da família Bignoniaceae (SILVA; FERREIRA e SOUZA 2003; FERREIRA *et al.*, 2010) conhecida popularmente como ipê, abundante no Brasil e na América do Sul (BARBOSA *et al.*, 2005). O lapachol (5) apresenta diversas atividades biológicas, tais como: ação contra células

de câncer de esôfago (SUTHANAN *et al.*, 2013), atividade antimicrobiana, tripanocida (FERREIRA *et al.*, 2010), entre outras (FONSECA; BRAGA e SANTANA 2003).

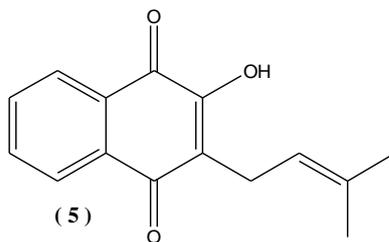


Figura 3: Lapachol (5)

A β -lapachona (6) (figura 4) é uma substância natural, derivada do lapachol (5), é uma das naftoquinonas que se destaca pela atividade apresentada na inibição das enzimas topoisomerases I e II. Porém esse composto é altamente tóxico, por isso estudos vêm sendo realizados em torno da síntese de novas estruturas análogas com o anel quinonoídico intacto, a fim de tornar sua toxicidade mais seletiva (SILVA; FERREIRA e SOUZA 2003, FERREIRA *et al.*, 2010)

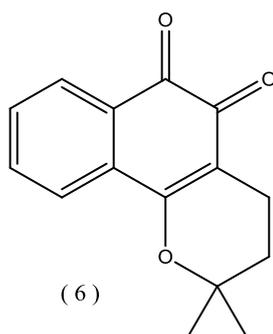


Figura 4: β -Lapachona (6)

Os produtos de origem natural são de grande importância no desenvolvimento de novos fármacos, vistos que extratos de produtos naturais tem sido amplamente usados como medicamentos desde tempos antigos (COSTA, 2009). A literatura relata que, entre os medicamentos de baixo peso molecular produzidos e lançados no mercado no período de 1981-2006, cerca de 30,93% são naturais ou são considerados análogos de produtos naturais. O estudo mostra ainda que 67,53% dos fármacos são obtidos através de síntese total, 27,39% através de semi-síntese e 5,07% são de origem natural. (COSTA, 2009 e BRANDÃO *et al.*, 2010) Com relação ao total de medicamentos consumidos por todo o mundo 85% é de origem sintética. (BARREIRO, 2001)

Visando a descoberta de moléculas potentes e citotoxicamente seletivas contra as células neoplásicas, se faz necessário a busca de novas fontes terapêuticas. E a natureza é a nossa maior inspiração. As moléculas que possuem em si um núcleo quinonoídico também fazem parte desse grupo de compostos bioativos, como por exemplo, a porfiromicina (7) análoga a mitomicina C(4), também de origem natural. E está sendo testada clinicamente, como pró-fármaco com ação biorredutora e com sua citotoxicidade mais seletiva que a mitomicina C(4) (OLIVEIRA E ALVES, 2002).

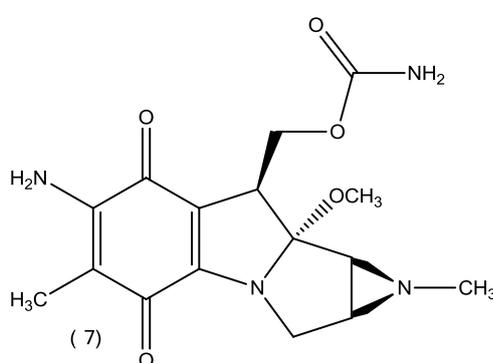


Figura 5: Porfiromicina (7)

A lausona (8) (figura 6) é uma das naftoquinonas mais simples, obtida a partir da extração das folhas de hena (*Lawsonia alba*, *Lythraceae*), ela é conhecida desde a antiguidade pelos egípcios como cosmético e ainda é utilizada nos dias atuais como tintura de cabelo. Além de ter a propriedade de corante ela também era utilizada na medicina popular em tratamentos de micoses e feridas (OLIVEIRA, 2010).

O norlapachol (9) é uma naftoquinona de origem sintética, que possui atividade contra o *Tripanossoma cruzi*, (JUNIOR, 2007) e pode ser obtido a partir de uma reação de condensação da lausona (8) com o isobutiraldeído, catalisados pela beta-alanina em meio ácido.

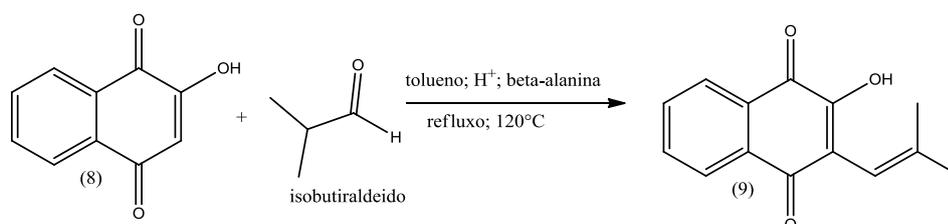


Figura 6: Síntese do norlapachol (9) a partir da lausona (8).

1.2 Naftoquinonas nitrogenadas

Naftoquinonas nitrogenadas são os compostos-alvo desse trabalho, visto que a literatura relata a importância da síntese de compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio, pois podem possuir atividades antitumoral e antimalarial (CAMARA *et al.*, 2001) Existem diversas rotas sintéticas para obtenção desses compostos, por exemplo através de uma semisíntese, partindo do produto natural lapachol. (BARBOSA *et al.*, 2005)

A grande importância do estudo de quinonas nitrogenadas está relacionada à sua estrutura eletrônica, devido à sua capacidade doadora de elétrons e, conseqüentemente, modificar o potencial de redução que induz o estresse oxidativo intracelular. Em razão do que foi mencionado, compostos como a 2-amino-1,4-naftoquinona (10) (figura 7) possuem diversas aplicações biológicas como ações antibacterianas, antimaláricas, antitumorais e moluscidas. (BENITES *et al.*, 2010)

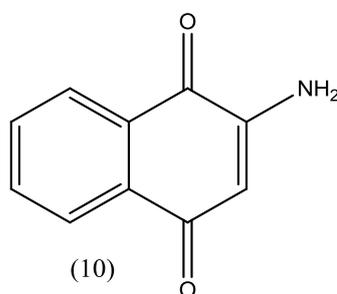


Figura 7: 2-amino-1,4-naftoquinona (10)

Uma boa parte dos artigos, encontrados na literatura sobre quinonas, fala sobre sua capacidade de atuar como agente antitumoral, visto que o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo. Esses artigos também descrevem, síntese total, semi-síntese e avaliação das atividades desses compostos. (ARAÚJO *et al.*, 2012; HANAHAN e WEINBERG 2000)

Outra atividade bastante relevante das quinonas é sua ação moluscida, ou seja, ação contra um tipo de enfermidade causada pelo *Schistosoma mansoni*

(parasita que causa a doença esquistossomose) através do vetor *Biomphalaria glabrata* o qual é o agente transmissor (molusco). Essa doença ocorre em uma boa parte da população mundial que vive em países subdesenvolvidos. Barbosa e colaboradores (2005) descrevem a síntese de novas estruturas que são letais ao molusco, uma delas é o composto 11-a (figura 8). DA SILVA JÚNIOR (2012) e colaboradores relatam seis novos compostos que possuem a ação contra *Biomphalaria glabrata*. Algumas dessas moléculas podem ser observadas na figura 8 (11 b-e).

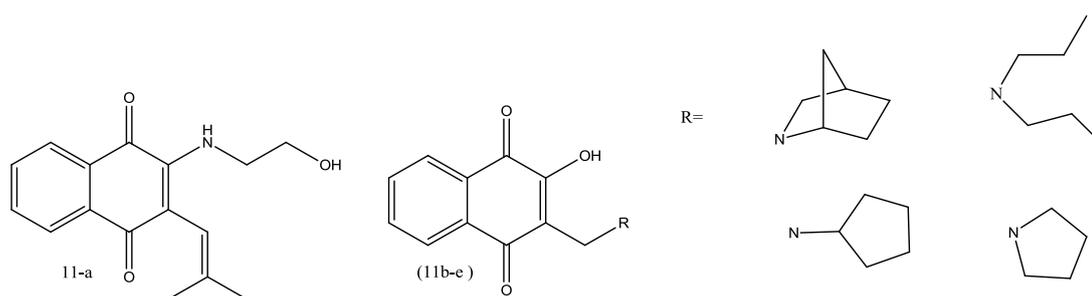


Figura 8: Naftoquinonas nitrogenadas com atividade moluscicida

Da Silva Júnior e colaboradores realizaram e referiram em estudos com o lapachol e seus derivados, através de reações de modificação estrutural, adicionando novos grupos substituintes nos quais podemos observar que esses novos compostos possuem uma maior atividade contra muitas linhas de células cancerígenas humanas (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2012; ARAÚJO *et al.*, 2012). Na figura 9 podemos observar um derivado da nor-beta-lapachona obtido por esse grupo de pesquisa o qual possui uma ótima ação antitumoral.

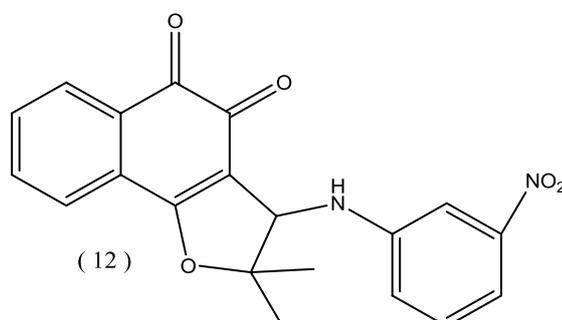


Figura 9: 2,2-dimetil-(3H)-3-(N-3'-nitrofenilamino)naftol[1,2-b]furan-4,5-diona (ARAÚJO *et al.*, 2012)

1.3 Mecanismo de ação das quinonas

A literatura relata que o mecanismo de ação das quinonas não é totalmente conhecido, mesmo assim existem duas propostas de como seria esse funcionamento. A possibilidade mais aceita está relacionada com a geração de espécies reativas do oxigênio (H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot}) no meio intracelular, ocasionando a morte celular programada (CAVALCANTI *et al.*, 2013). Na verdade as quinonas que possuem ação antineoplásica são utilizadas como pró-fármaco, ou seja, o composto entrando em contato com a célula doente é biorreduzido por enzimas específicas, tornando-se então o fármaco.

Outra possibilidade seria através da inibição das enzimas topoisomerase I e II. Essas são enzimas nucleares que auxiliam na replicação do DNA e fazem parte do bom funcionamento de qualquer célula.

Em células normais existem pontos de checagem no DNA que servem para que as enzimas façam a reparação e transcrição, quando necessário. Se não houver como ser feito esses reparos a célula naturalmente interrompe seu ciclo vital e comete o suicídio. Já nas células cancerígenas isso não pode ocorrer, pois não existem pontos de checagem no DNA, isso implica dizer que a apoptose celular não ocorre, mesmo existindo alguns danos genéticos.

Visando o sistema das células neoplásicas, tem se estudado alguns tipos de substâncias que induzissem a formação de pontos artificiais de checagem no processo de divisão celular. As atuais substâncias que atuam no sistema topoisomerase-DNA, são de dois tipos: estabilizadores do complexo DNA-topoisomerase, agindo exatamente quando a enzima se liga ao DNA paralisando assim o sistema ao ponto que eles não possam mais prosseguir com suas funções. E o outro tipo é o inibidor da ação catalítica da topoisomerase I e II. (CAVALCANTI *et al.*, 2013; BRANDÃO *et al.*, 2010).

1.4 Quinoxalinas

Compostos heterocíclicos complexos formados por um anel benzênico e um anel pirazina em sua estrutura são denominados quinoxalinas. Esses compostos e seus derivados têm sido objetos de investigação tanto para a academia quanto para o

campo industrial, pois são considerados ótimos intermediários para a síntese de novos fármacos e de novos materiais (GOMES *et al.*, 2013). Derivados de quinoxalinas possuem propriedades biológicas como ação anti-infecciosa, anti-cândida, citotóxica e anti-protozoários (VIGURI *et al.*, 2013)

Uma nova série de quinoxalinas derivadas da 1,4-naftoquinona (2), foi sintetizada por GOMES e colaboradores (2013), dentre elas um par de tautômeros dehidrobenzoquinoxalinas (figura 10) e outro benzoquinoxalinas (figura 11).

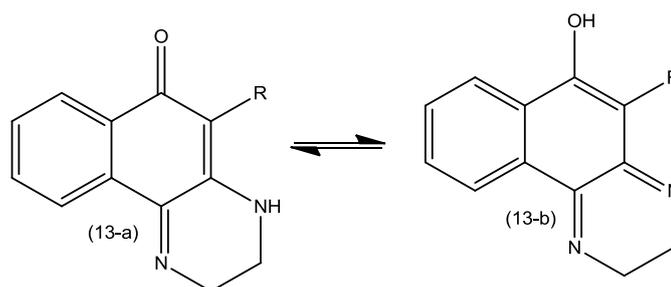


Figura 10: Dehidrobenzoquinoxalinas, tautômero ceto-amina (13-a); tautômero enol-imina (13-b) (GOMES *et al.*, 2013)

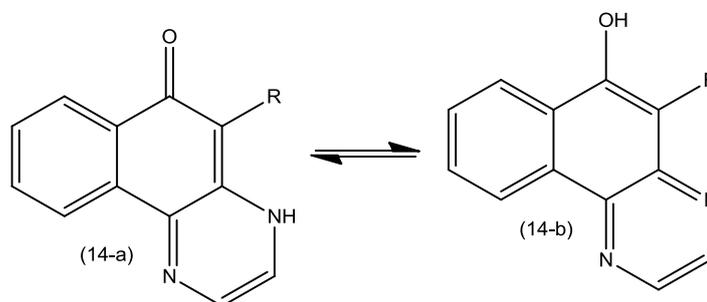


Figura 11: Benzoquinoxalinas, tautômero ceto-amina (14-a) ; tautômero enol-imina (14-b (GOMES *et al.*, 2013))

1.5 Sampangina

A sampangina (15) (figura 12) é um alcaloide tetracíclico de origem vegetal, próprio das plantas da família Annonaceae. Foi isolado primeiramente por RAO e colaboradores (1986) através da extração da haste das árvores do gênero *Cananga odorata*. (RAO *et al.*, 1986) PAN e colaboradores (2011) relatam também a obtenção desse alcaloide e derivados a partir do extrato etanólico de raízes das plantas do gênero *Ambavia gerrardii*. MUHAMMAD *et al.*, 2001 relatam a obtenção da sampangina a partir de um extrato etanólico da casca do caule da *Duguetia hadrantha*.

Relatos da literatura afirmam que a sampangina possui ação eficaz contra fungos e micobacterias (KOLODINA *et al.*, 2012 e KLUZA *et al.*, 2003), atividades antimalária, antifúngica e citotóxica (MUHAMMAD *et al.*, 2001), e potente inibidor da proliferação de células leucêmicas (KLUZA *et al.*, 2003).

Uma pesquisa realizada através de ensaios biológicos revela o ótimo potencial da sampangina contra linhagens de célula do câncer do ovário humano. E também o ótimo potencial da 11-metoxisampangina (16) (figura 11) contra células cancerígenas do câncer de pulmão humano (PAN *et al.* 2011).

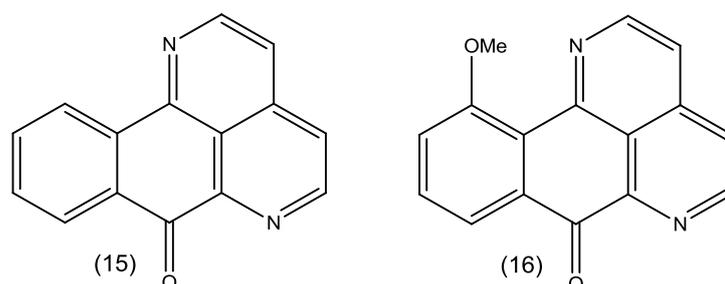
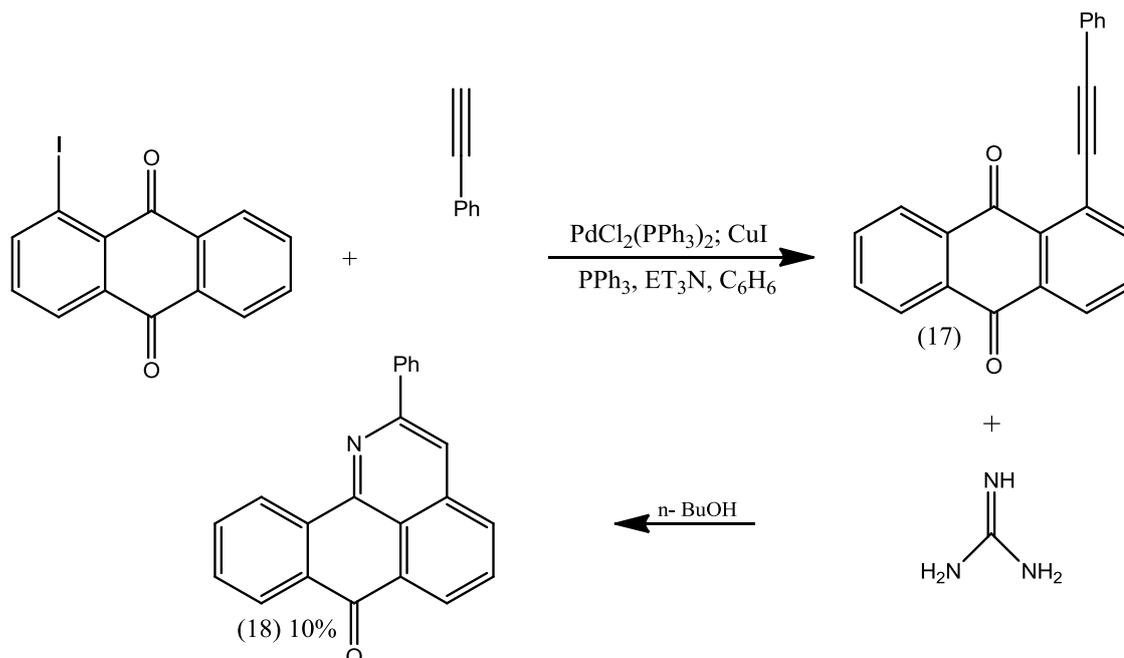


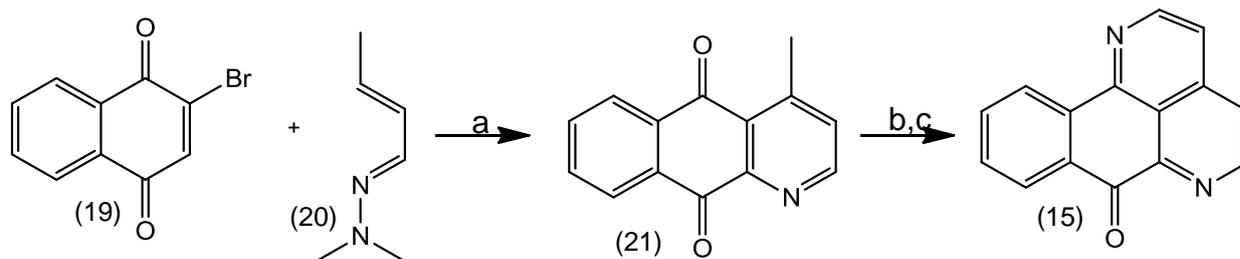
Figura 12: Sampangina (15) e 11-metoxisampangina (16)

Análogos da sampangina podem ser sintetizados seguindo-se diferentes rotas, VASILEVSKY e colaboradores (2009) obtiveram o composto 18 através de uma reação endosseletiva entre a guanidina e o composto 17, com estado de transição cíclico, seguido de um ataque nucleofílico intramolecular ao carbono β acetilênico.



Esquema 1: Reação da antraquinona acetilênica com a guanidina

A síntese total da sampangina (esquema 2) foi realizada pela primeira vez por Peterson e colaboradores (1992). A reação acontece através de uma reação de Diels-Alder entre a 2-bromo-1,4-naftoquinona (19) agindo como dienófilo e a hidrazona (20) reagindo como o dieno. Essa etapa é seguida por uma eliminação *in situ* do brometo de dimetilamônio obtendo a cleistopholina (21) que por sua vez reage através de uma condensação com dimetilformamida dimetil acetal formando a sampangina (15).



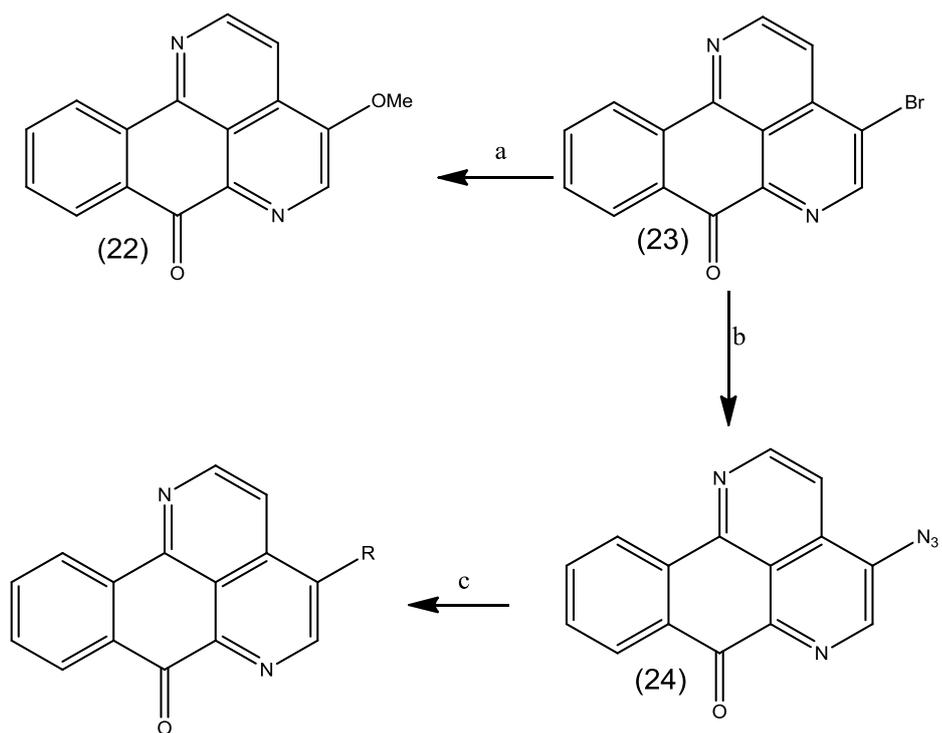
Esquema 2: síntese total da sampangina (15)

a= xileno e refluxo;

b= (MeO)₂CHNMe₂, DMF, 120°C;

c= NH₄Cl, HOAc, 120°C;

Peterson e colaboradores (1992) também realizaram a obtenção de sampanginas substituídas inéditas nos anéis A e B (esquema 3 e figura 13) através de diferentes rotas sintéticas, e verificam o potencial biológico dos compostos obtidos, efetuando uma comparação entre a sampangina e seus análogos substituídos. Foram realizadas as atividades *in vitro*, com ação antifúngica e antimicobacteriana, os medicamentos utilizados em comparação com o padrão foram a anfotericina B e rifamicina. Os compostos 28, 29 e 30 apresentaram uma maior atividade biológica que a sampangina (15) e os resultados dos testes dos compostos 29-30 com relação à substância padrão, foram compatíveis. Já os compostos 25, 26 e 27 apresentaram uma menor atividade que a sampangina (15) (PETERSON *et al.*, 1992).



R= H(15)(sampangina)
 R= halo (25);
 alcoxi (26)
 ou amino (27)

Esquema 3: Rota sintética para obtenção de sampanginas funcionalizadas

a= NaOMe, MeOH, refluxo;

b= NaN₃, Me₂CO, H₂O, refluxo;

c= MeOH, refluxo.

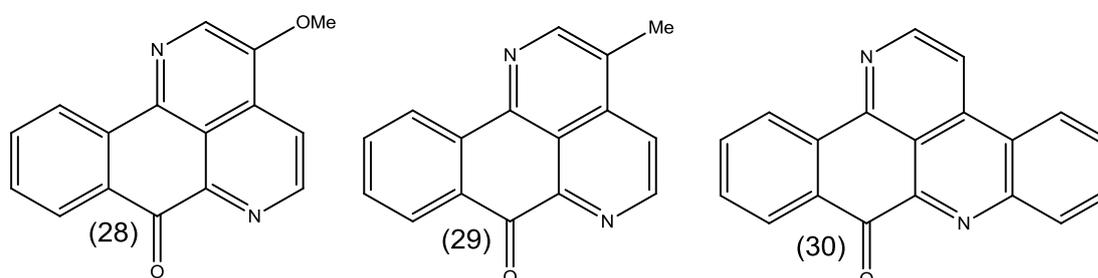


Figura 13: 3-metoxi-sampangina (28), 3-metil-sampangina (29), benzo[4,5]sampangina (30)

1.6 Reações de ciclização

As ciclizações tem um importante papel em síntese orgânica, visto que mais da metade dos compostos cotidianos são cíclicos. Os compostos cíclicos podem ser obtidos a partir de uma ciclização intramolecular ou pela junção de compostos abertos, e podem ser classificados como alíclicos, aromáticos ou heterocíclicos.

De acordo com as regras de Baldwin (CLAYDEN, 2012), as reações de ciclização podem ser classificadas de acordo com:

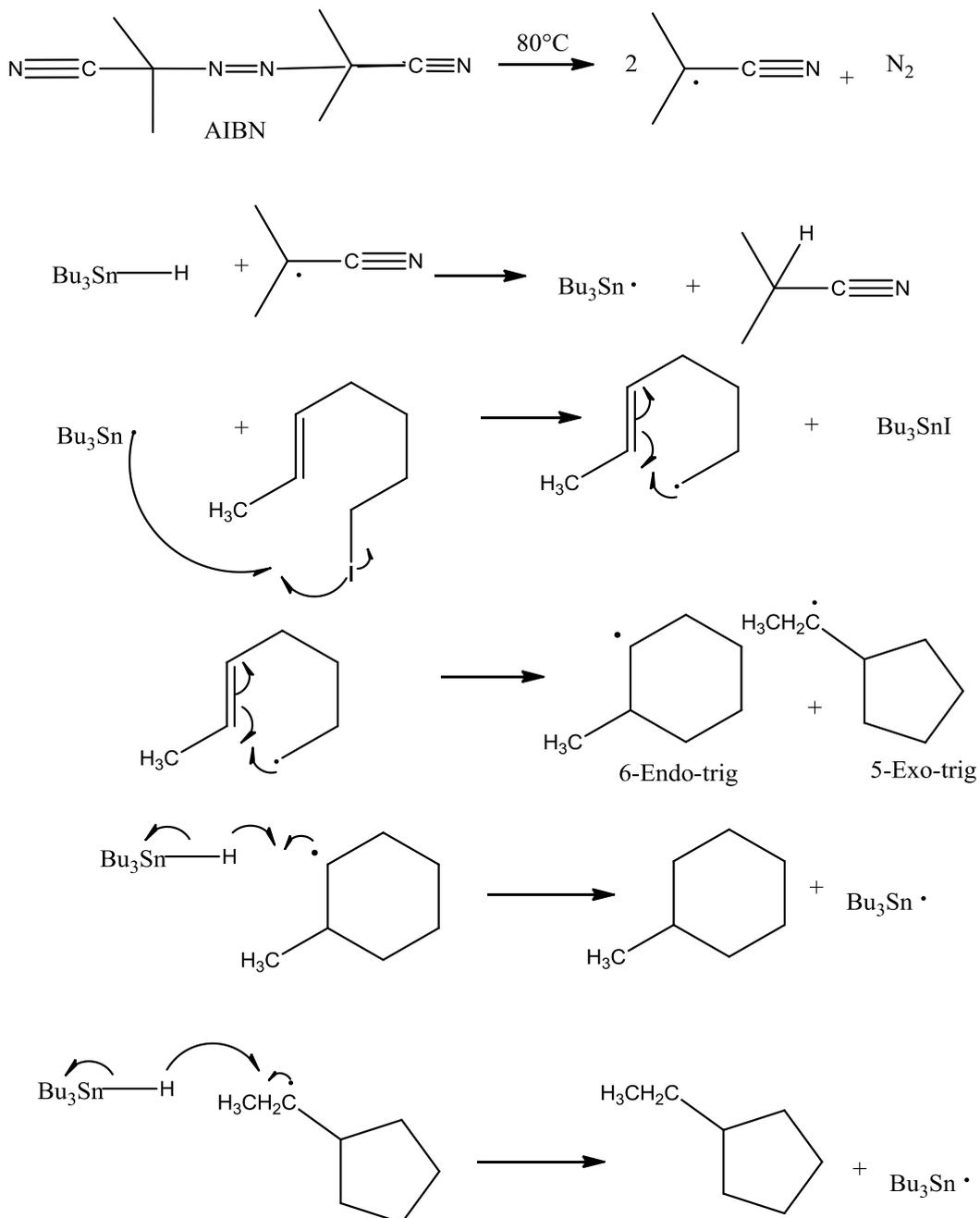
- O tamanho do anel a ser formado;
- Se a ligação que é rompida na formação do ciclo está dentro (endo) ou fora do anel (exo);
- Se o eletrófilo é um átomo sp (dig, digonal), sp^2 (trig, trigonal) ou sp^3 (tet, tetraédrico).

Seguindo essas classificações a reação pode ser favorecida ou desfavorecida.

O mecanismo de formação do composto cíclico pode ocorrer de várias formas. Como por exemplo:

- As reações pericíclicas, são as reações que não possuem intermediários e ocorrem em uma etapa apenas. São ocasionadas em sua maioria pela temperatura e incidência da luz. Por ser uma reação que não forma subprodutos podemos definir com bastante precisão sua estereosseletividade, regioseletividade e quimiosseletividade. As cicloadições e ciclizações intramoleculares, são exemplos desse tipo de reação. As ciclizações intramoleculares acontecem de acordo com a disponibilidade espacial dos orbitais de fronteira levando em consideração a geometria dos átomos que vão se conectar e criarem novas ligações.
- Reações de substituição nucleofílica ao grupo carbonila: na verdade essa reação acontece por meio da adição do nucleófilo à carbonila que está carregada parcialmente positiva, e posterior eliminação do grupo de saída. O mecanismo também pode ocorrer por meio de uma catálise ácida ou básica, vai depender dos reagentes envolvidos. (CLAYDEN, 2012)
- Reações radiculares, são reações que ocorrem por meio da formação de radicais, e são iniciados pela incidência da luz, aumento de temperatura ou

pela adição de algum reagente. Após o início vem a parte da propagação, ou seja, uma sequência de reações geralmente formada por três etapas, onde ocorre a derivatização do substrato e reconstituição do radical sustentador. Alguns compostos se quebram homoliticamente com muita facilidade, como o AIBN (azo diisobutironitrila) (esquema 4) que com apenas 130 KJ mol^{-1} leva a quebra da ligação C-N, por isso ele é utilizado em algumas reações como o reagente de partida (FARACO *et al.*, 2008, TIMÓTEO 2013). Atualmente na química orgânica, reações radicalares utiliza um papel importante na síntese de heterocíclicos e macrociclos (BINATTI *et al.*, 2005). Os macrociclos são anéis que possuem acima de 12 membros. Diferentes metodologias na síntese desses compostos vêm sendo desenvolvidas principalmente aquelas relacionadas à formação de ligação C-C e C=C, visto que uma boa parte dos macrociclos naturais são formados por olefinas isoladas ou conjugadas (SANTOS, KAISER e FÉRÉZOU 2008).



Esquema 4: Reação de formação do radical AIBN, iniciação, propagação e fim de uma ciclização radicalar (FARACO *et al.*, 2008)

02 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antitumoral de novas naftoquinonas cíclicas nitrogenadas, análogas da sampangina (15), tetracíclicas e tricíclicas, derivadas do lapachol e do norlapachol.

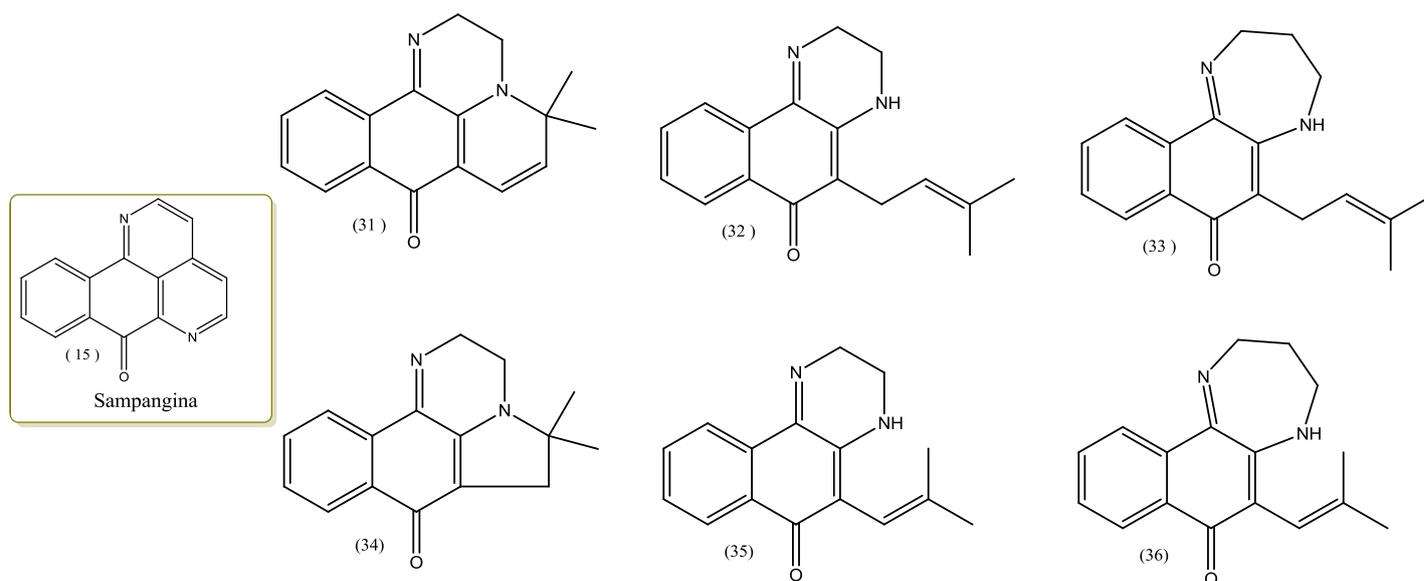
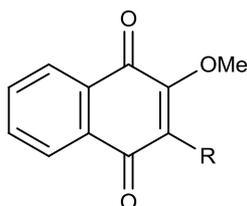


Figura 14: Análogos da sampangina derivados do lapachol e do norlapachol

2.2 Objetivos específicos

- Metilar o lapachol (5) e o nor-lapachol (11).



R=isoprenila (37)
R=isobutenila (38)

Figura 15: 2-metoxi-3-(3-metil-but-2-enil)-[1,4]-naftoquinona (37) e 2-metoxi-3-(2-metil-propenil)-[1,4]-naftoquinona(38).

- Obter os compostos 39-42 de maneira quimiosseletiva.

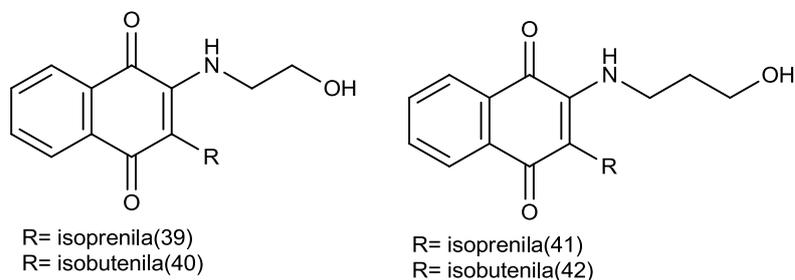


Figura 16: Hidroxi-aminas do lapachol e norlapachol

- Obter os azidos compostos, derivados do lapachol (43 e 45), como também nos derivados do nor-lapachol (44 e 46).

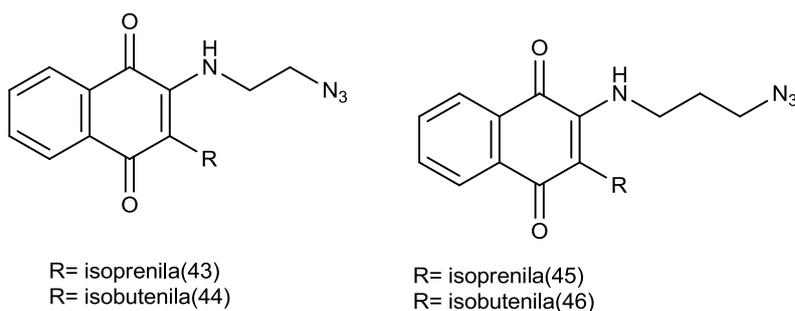
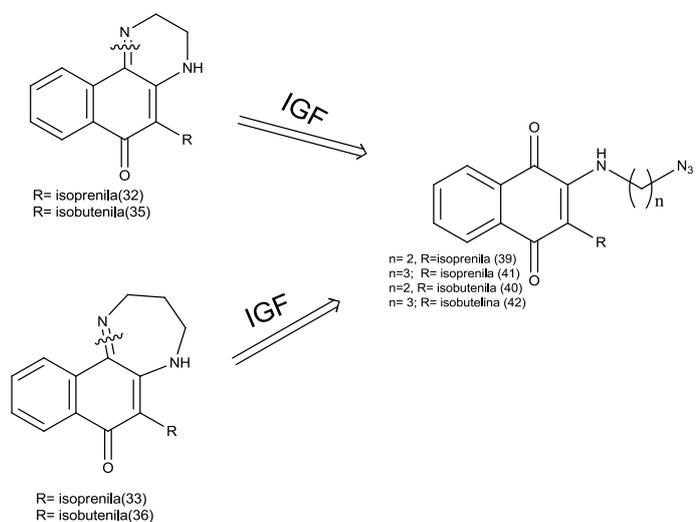


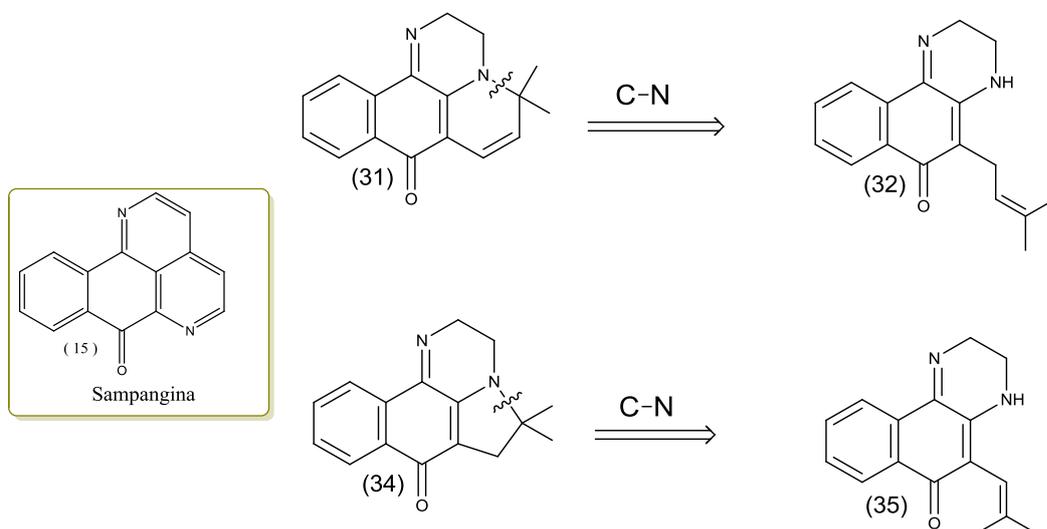
Figura 17: Azidos compostos

- Obter os compostos tricíclicos (quinoxalinas e as diazepinas) a partir de uma ciclização espontânea das aminas.



Esquema 5: Retrossíntese para obtenção das quinoxalinas e diazepinas

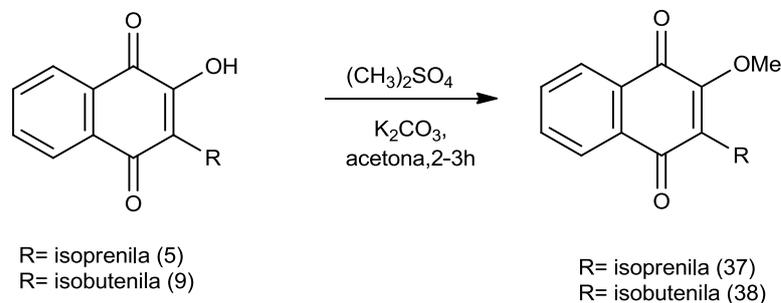
- Obter os compostos tetracíclicos a partir da oxidação das quinoxilinas



Esquema 6: Retrossíntese para obtenção dos análogos da sampangina

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

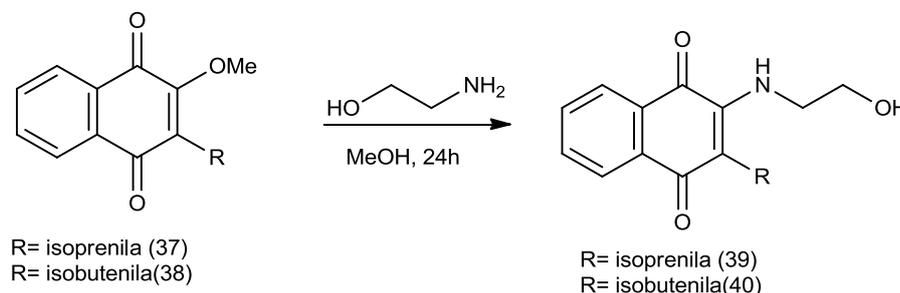
3.1 Reação de alquilação para obtenção dos derivados metoxilados (37) e (38)



Esquema 7: Síntese dos derivados metoxilados (37) e(38)

A síntese do composto (37) foi realizada segundo CAMARA e colaboradores (2001) a do composto 38 foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Barbosa e colaboradores (2005). Esse é um tipo de reação específica de alquilação, chamada de O-alquilação, pois o hidrogênio da hidroxila é substituído por um grupo alquila. No caso, o grupo alquila é a metila pertencente ao sulfato de dimetila. A reação foi iniciada a partir da adição da quinona (reagente) à mistura do carbonato de potássio e acetona, onde se observou a mudança imediata de coloração do reagente de partida de cor amarela para vinho. Isso indica a formação do sal orgânico, essa é uma técnica conhecida na literatura como teste de Borntrager, também utilizada para detectar a presença de hidroxiquinonas livres. Logo após foi adicionado o sulfato de dimetila, a mistura reacional foi deixada sob temperatura ambiente e agitação magnética por um período de 2-3 horas. Ao término da reação é claramente perceptível a metilação do composto, de acordo com a análise realizada por placas de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA). O produto 37 foi obtido em forma de sólido amorfo de coloração amarela com rendimento de 91% e ponto de fusão 52-53°C de acordo com os valores já relatados na literatura 54°C (CORBETT, 1972). O produto 38 foi obtido em forma de sólido amorfo de cor amarela com rendimento de 58% e ponto de fusão 63-64°C. (BARBOSA, T. P. 2006)

3.2 Síntese dos hidroxi-etilamino (39) e (40)



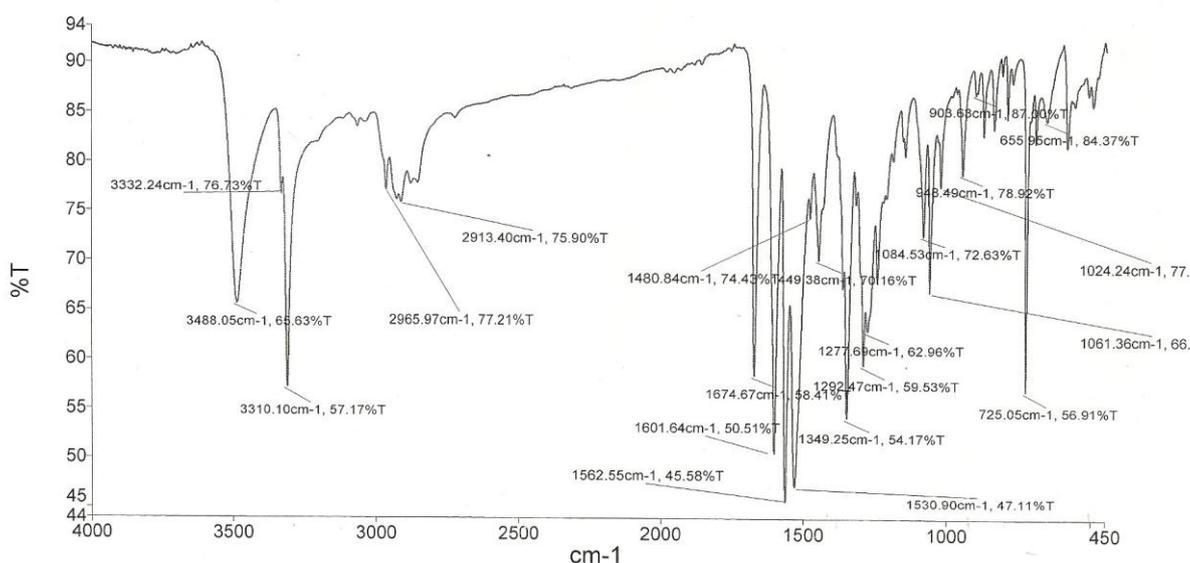
Esquema 8: Síntese dos hidroxi-etilamina (39) e (40)

A síntese do composto (39) foi realizada de acordo com a metodologia de CAMARA e colaboradores (2001), e o composto (40) foi realizada seguindo a metodologia de Barbosa e colaboradores (2005). Esse é um tipo de reação quimiosseletiva do tipo adição-eliminação, na qual inicialmente o nitrogênio da amina ataca o carbono 2 da quinona, posteriormente o grupo metoxila é eliminado. A reação foi deixada sob agitação magnética por um tempo de 24 horas à temperatura ambiente. O término da reação foi verificado através de CCDA, quando foi possível perceber o consumo total do reagente de partida. O produto foi obtido através de uma extração com água gelada e DCM, a porção orgânica extraída foi rota-evaporada e foi necessário realizar uma coluna cromatográfica de sílica gel. O produto 39 foi obtido em forma de cristais vermelhos, com um rendimento de 87% e ponto de fusão de 76°C, (literatura 80-81°C, CAMARA *et al.*, 2001). O produto (40) foi obtido em forma de cristais de cor vermelha com rendimento de 88%. O produto teve ponto de fusão na faixa de 81-82 °C, de acordo com a faixa já relatada na literatura (77-78.5°C) (BARBOSA e colaboradores, 2005).

No espectro de infravermelho do composto (39) (espectro 1) foi possível observar uma banda de absorção em 3488 cm^{-1} referente ao modo vibracional de estiramento da ligação OH e uma forte banda de estiramento em 3310 cm^{-1} referente à ligação NH. Também foi possível observar uma banda de absorção forte em 1674 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=O características de dicetonas conjugadas. Além destes, foi observado um par de absorções em 1601 e 1480 cm^{-1} que são característicos de estiramentos de ligações C=C do anel aromático, e bandas

de estiramento em torno de 3000 cm^{-1} com relação aos estiramentos das ligações sp^3 e sp^2 C-H da cadeia alquílica e do anel aromático, respectivamente.

Para o composto 40 (espectro 8) p.65 os sinais observados no espectro de infravermelho são bastantes parecidos com os do composto (39).



Espectro 1: Espectro de infravermelho de (39) (KBr, cm^{-1})

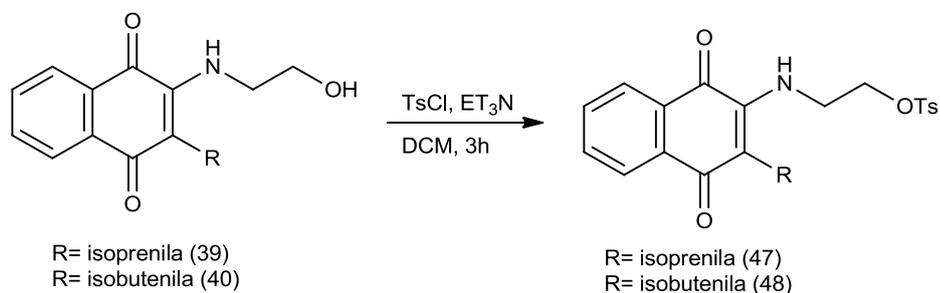
Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, p. 64) para o composto (39) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,71 ppm (s, 3H) e 1,76 ppm (s, 3H) referentes aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 3,36 ppm (d, 2H) é observado um duplete referente a 2 hidrogênios H-1'' alílicos e vizinhos ao anel aromático. Em 3,71 ppm (t, $J=5,2$ Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos 2 hidrogênios H-1' metileno do carbono ligado a amina. Em 3,85 ppm (t, $J=5,5$ Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos dois hidrogênios H-2' metileno do carbono ligado a hidroxila. Em 5,06 ppm podemos observar um multipletto largo e acreditamos que se refere ao hidrogênio H-2'' vinílico. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto de dubleto em cerca de 7,58 ppm (td, $J=1,2; 7,4; 7,4$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6, um outro tripleto de dubleto em cerca de 7,66 ppm (td, $J=1,2; 7,4; 7,4$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7, um duplo duplete em cerca de 7,97 ppm (dd, $J=0,8; 7,4$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-5 aromático e ainda um duplete de duplete em 8,07 ppm (m, 1H) referente ao hidrogênio H-8 .

Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, p.65) para o composto (40) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,51 ppm (s, 3H) e 1,93 ppm (s, 3H) referentes aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 3,41 ppm (t, $J=4,8$ Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos dois hidrogênios H-1' metileno do carbono ligado a amina. Em 3,76 ppm (t, $J=4,8$ Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos 2 hidrogênios H-2' metileno do carbono ligado a hidroxila. Em 6,10 ppm (s, 1H) podemos observar um simpleto largo e acreditamos que se refere ao hidrogênio da amina. Em 7,35 ppm (s, 1H) podemos observar um simpleto hidrogênio H-1'' vinílico. Os sinais do anél aromático são parecidos com os do composto (39).

No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.64) para o composto (39), apresentou 17 sinais. Foi observado um sinal em 18,0 ppm referente ao carbono da metila (C-4''), um sinal em 25,5 ppm referente ao carbono da metila (C-5''). Um sinal em 23,6 ppm referente ao C-1''. Um sinal em 47,0 ppm referente ao carbono metilênico ligado ao grupo amina (C-1'), um sinal em 62,0 ppm referente ao carbono metileno ligado a hidroxila (C-2'), são observados nove sinais entre 116,4 e 134,3 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e da dupla ligação, um sinal em 146,0 ppm referente ao carbono C-2 aromático ligado a carbonila e ao grupo amina e por fim dois sinais em 183,0 ppm característicos de carbonilas (C-1,4).

No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.66) para o composto (40), apresentou 16 sinais, com o esperado. Os sinais observados são parecidos com os do composto (39), não aparecendo apenas o sinal do carbono C-1''.

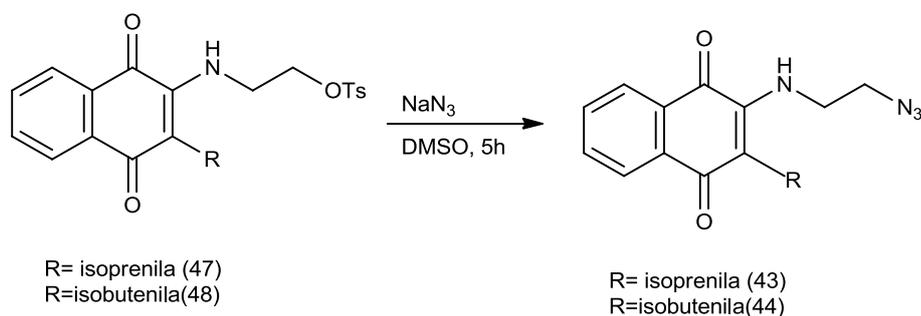
3.3 Síntese dos derivados tosilato (47) e (48)



Esquema 9: Síntese dos derivados tosilato (47) e (48)

A síntese dos compostos (47) e (48) teve como base a metodologia empregada por ZHOU e colaboradores (2009). É uma reação de substituição nucleofílica, onde ocorre a substituição do hidrogênio por um grupo tosilato, para isso foi necessário à utilização de uma base nitrogenada (Et_3N) e DCM com solvente. Faz-se necessária essa etapa na rota, pois como sabemos a hidroxila é um grupo de saída ruim, diferentemente do grupo O-tosilato que é um ótimo grupo abandonador, facilitando a próxima etapa da rota sintética. A reação foi deixada sob agitação por um tempo de 3 horas e acompanhada por CCDA. A mistura reacional foi concentrada sob baixa pressão e posteriormente foi realizada uma coluna cromatográfica. O produto (47) separado em forma de cristais de cor laranja, com um rendimento de 88%, e ponto de fusão 87°C . O produto (48) foi obtido em forma de cristais de cor laranja. O rendimento da reação foi em torno de 75%. O produto teve ponto de fusão na faixa de $116\text{-}117^\circ\text{C}$.

3.4 Síntese dos intermediários chave, os derivados azido (43) e (44)

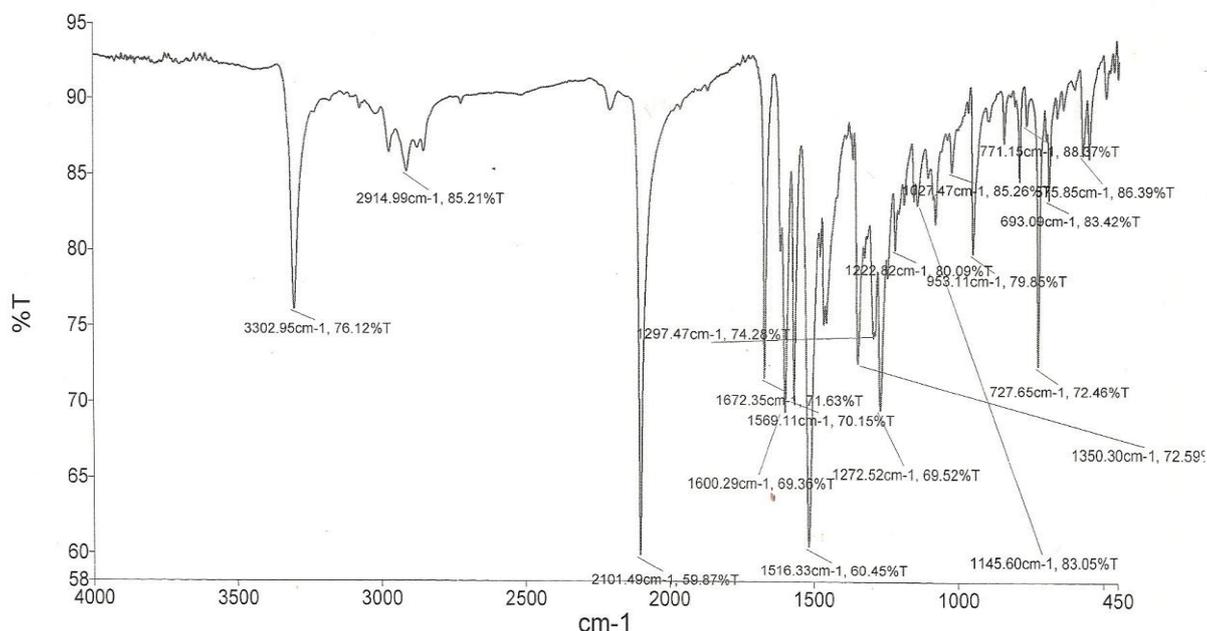


Esquema 10: Síntese do derivado azido (43) e (44)

As reação para obtenção dos derivados azido (43) e (44) foram realizadas seguindo a metodologia de BARBOSA e DE OLIVEIRA (2011). Esse é um tipo de reação de substituição nucleofílica, a qual foi executada a partir do composto tosilado com azida de sódio, o solvente utilizado foi DMSO, pois é polar aprotico e bom solvatador de cátions, e com isso envolve o cátion sódio deixando o grupo azido livre para reagir. A mistura reacional ficou sob um período em média de 5 horas sob agitação magnética, temperatura ambiente e atmosfera inerte. O término da reação foi verificado através da análise feita por CCDA, ao verificarmos que o reagente de partida foi totalmente consumido na reação. Com a reação finalizada, foi feito uma extração em DCM e água gelada, a porção orgânica foi seca por sulfato de sódio anidro e concentrada sob baixa pressão. O produto (43) foi obtido na forma de cristais de cor vermelha com 87% de rendimento e ponto de fusão de 82-83°C. O produto (44) foi obtido na forma de cristais de cor vermelha com 86% de rendimento e ponto de fusão na faixa de 88-90°C.

No espectro de infravermelho (espectro 2) do composto (43) foi possível observar uma forte banda de absorção em 2101 cm^{-1} referente ao modo vibracional de estiramento da ligação $\text{N}\equiv\text{N}$ e uma forte banda de estiramento em 3302 cm^{-1} referente à ligação NH . Também foi possível observar uma forte banda de absorção em 1672 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ características de dicetonas conjugadas. Além destas, também foram observadas bandas de estiramento em torno de 2914 cm^{-1} com relação aos estiramentos das ligações sp^3 e $\text{sp}^2 \text{ C-H}$ da cadeia alquílica e do anel aromático, respectivamente.

O espectro de infravermelho (espectro 13) (p.67) do composto (44) foi possível observar praticamente as mesmas bandas de absorção presente no espectro de IV do composto (43).



Espectro 2: Espectro de infravermelho de (43) (KBr, cm^{-1})

Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz,) (p.66) do composto (43) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,71 ppm (s, 3H) e 1,76 ppm (s, 3H) referente aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 3,37 ppm (d, $J=5,2$ Hz, 2H) é observado um duplete referente aos hidrogênios H-1'' alílicos e vizinhos ao anel aromático. Em 3,54 ppm (t, $J=5,2$ Hz, 2H) e 3,72 ppm (t, $J=5,2$ Hz, 2H) é observado dois tripletos referentes aos 4 hidrogênios H-1' e 2' metilênicos da cadeia alquílica. Em 5,06 ppm podemos observar um multiplete largo que se refere ao hidrogênio vinílico. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto de dubleto em cerca de 7,60 ppm (td, $J=1,2; 7,6; 7,6$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6, um outro tripleto de dubleto em cerca de 7,66 ppm (td, $J=1,6; 7,3; 7,3$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7, um duplo dupleto em cerca de 8,00 ppm (dd, $J=0,8; 7,6$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-8 aromático e ainda um outro duplo dupleto em cerca de 8,08 ppm (dd, $J=0,9; 7,6$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-5 aromático.

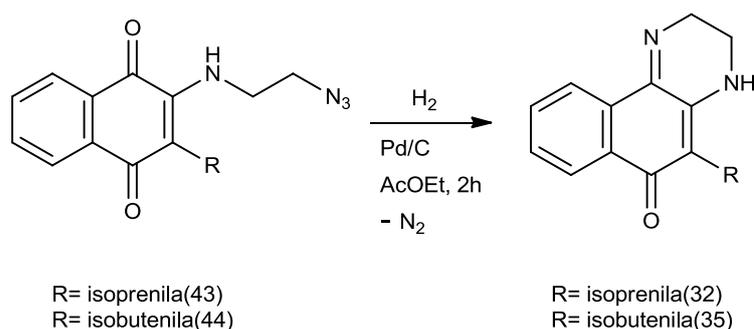
Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz,) (p.68) para o composto (44) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,58 ppm (s, 3H) e 2,01 ppm (s, 3H) referente aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 3,47 ppm (m, 4H) é observado

um multipeto referente aos hidrogênios H-1' e H-2' metileno da cadeia alquílica. Em 6,13 ppm (sl, 1H) podemos observar um sinal acreditamos que se refere ao hidrogênio da amina. Em 6,18 ppm (s, 1H) um singlete que se refere e ao hidrogênio vinílico. Os sinais dos hidrogênios do anel aromático são parecidos com os do composto (43).

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, p.67) para o composto (43) apresentou 17 sinais. Foi observado um sinal em 18,9 ppm e outro em 20,8 ppm referente aos carbonos metílicos, um sinal em 36,1 ppm referente ao carbono alílico, vizinho à dupla ligação, um sinal em 39,3 ppm referente ao carbono metilênico sp^3 ligado diretamente ao grupo azida, um sinal em 46,9 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo amina, dez sinais entre 112,4 e 140,7 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e da dupla ligação e por fim dois sinais em 178,0 e 178,2 ppm característicos de carbonilas.

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, p.68) para o composto (44), apresentou 16 sinais, com o esperado. Os sinais observados são parecidos com os do composto (43).

3.5 Síntese das quinoxalinas (32) e (35)

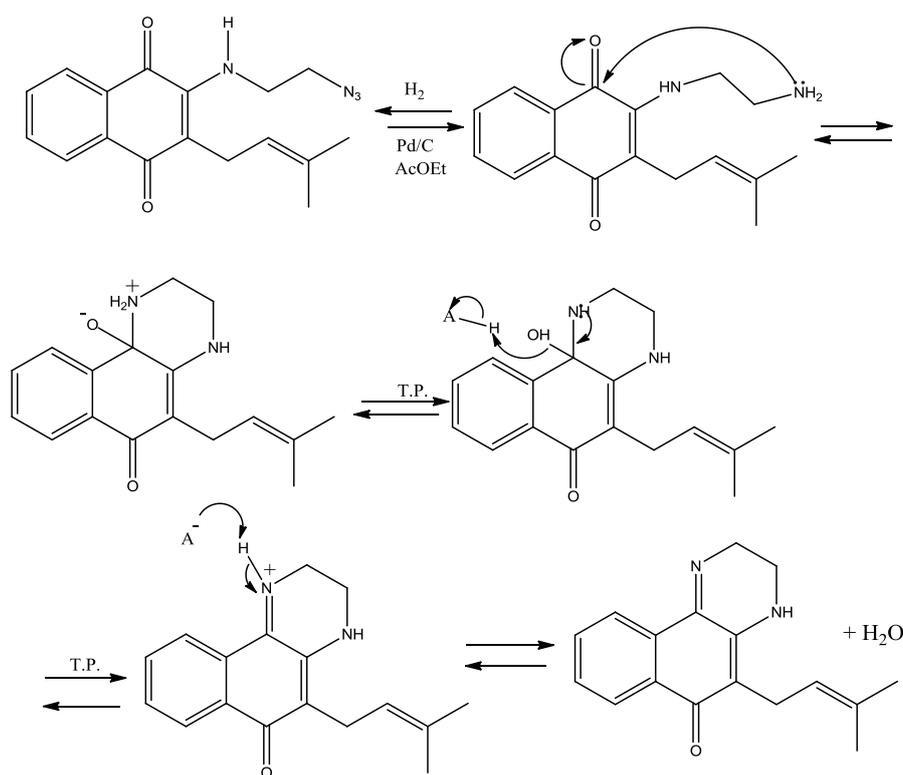


Esquema 11: Síntese das quinoxalinas (32) e (35)

Os compostos (32) e (35) foram sintetizados a partir de uma reação de redução do azido composto em atmosfera de hidrogênio, paládio sobre carvão, catalisador, e acetato de etila como solvente. A reação foi repetida algumas vezes, chegamos a

conclusão que a reação dura cerca de 2 horas sob temperatura ambiente e agitação magnética. No término da reação foi detectado a formação de um produto de cor amarela. O produto (32) foi obtido através da purificação em coluna cromatográfica na forma de sólido amorfo com um rendimento de 67%. A síntese desse produto ainda não é relatada na literatura. O ponto de fusão do produto é de 102-103°C. O produto (35) foi obtido na forma de sólido amorfo com um rendimento de 85%. A síntese desse produto ainda não é relatada na literatura. O ponto de fusão do produto é de 87-88°C.

Uma proposta mecanística para os produtos (32) e (35) é apresentada no esquema (6) em que ocorre por meio da redução do grupo azido para um grupo amina, e este por sua vez ataca o carbono da carbonila, dando origem a um anel estável de seis membros.

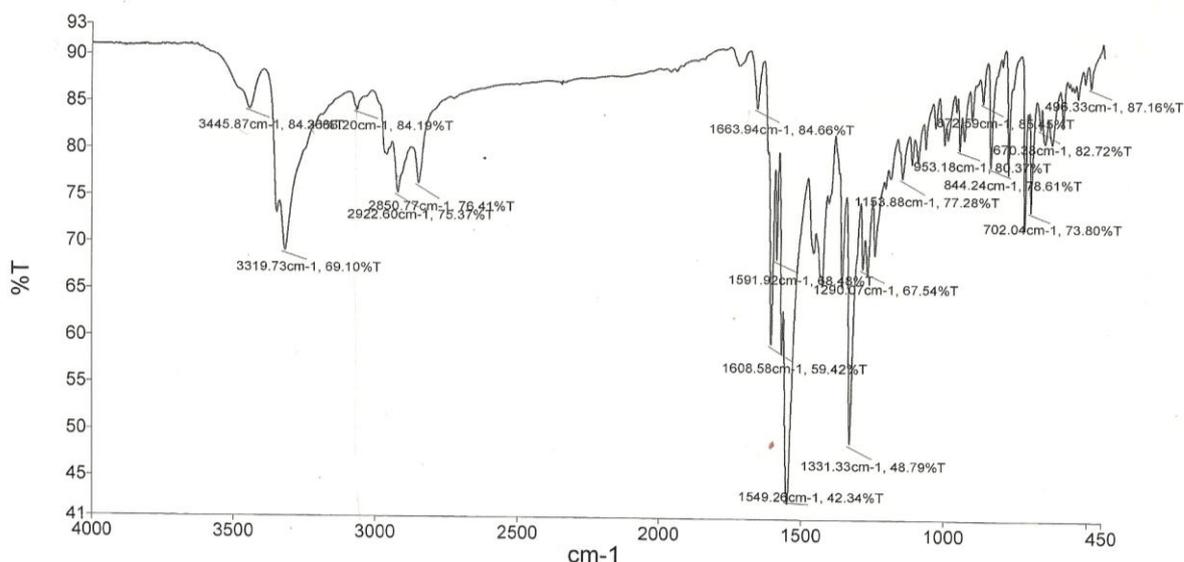


Esquema 12: Proposta mecanística para obtenção dos compostos (32) e (35)

No espectro de infravermelho (espectro 3) para o composto (32) foi possível observar uma banda de absorção em 3445 cm^{-1} referente ao modo vibracional de estiramento da ligação NH . Também foi possível observar algumas bandas de absorção entre $2850\text{-}3319\text{ cm}^{-1}$ aos estiramentos das ligações sp^3 e sp^2 C-H da

cadeia alquílica e do anél aromático, respectivamente. Ainda podemos observar uma forte banda de absorção em 1549 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O cetônica ligada ao anel.

No espectro de infravermelho (espectro 18) (p.70) para o composto (35). Foi possível observar praticamente as mesmas bandas de absorção observadas no composto (32).



Espectro 3: Espectro de infravermelho de (32) (KBr, cm^{-1})

Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, p.69) para o composto (32) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,70 ppm (s, 3H) e 1,77 ppm (s, 3H) referente aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 3,24 ppm (d, $J=8\text{Hz}$, 2H) é observado um duplete referente a 2 hidrogênios alílicos e vizinhos ao anel aromático. Em 3,36 ppm (m, 2H) é observado um multipletto referente aos hidrogênios ligados ao carbono metilênico sp^3 do anel que está diretamente ligado a amina secundária. Em 4,10 ppm (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) há um triplete referente a 2 hidrogênios que estão ligados ao carbono metileno sp^3 do anel que está diretamente ligado a imina. Em 5,00 ppm podemos observar um multipletto largo, que acreditamos que seja um sinal sobreposto referente ao hidrogênio da amina ao hidrogênio vinílico, isso pode ser explicado pelo fato de possuírem o mesmo deslocamento químico, possuindo também desblindagem semelhantes. E por fim foi observado na região dos aromáticos em 7,52 ppm um multipletto (m, 2H) referente ao H-5,8 que são os hidrogênios ligados aos carbonos em posição *orto* aos grupos carbonila ao do anel quinona e ainda em cerca de 8,14 ppm

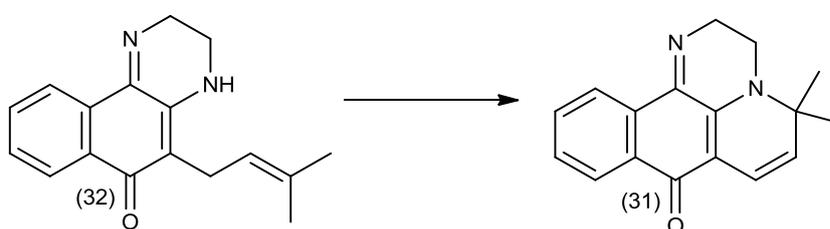
um outro multipletto (m, 2H) atribuídos aos hidrogênios *meta* as carbonilas da quinona (H-6, 7).

Para o composto (35) espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, p.70). Em 3,37 ppm (m, 2H) é observado um multipletto referente aos hidrogênios ligados ao carbono metileno sp^3 que está diretamente ligado a amina secundaria. Em 4,12 ppm (t, $J=8\text{Hz}$, 2H) há um triplete referente a 2 hidrogênios que estão ligados ao carbono metileno sp^3 que está diretamente ligado a imina. Em 5,02 ppm (s, 1H) um singletto referente ao hidrogênio da amina e em 5,83 ppm (s, 1H) um singletto referente ao hidrogênio vinílico. Os sinais dos hidrogênios do anél aromático são parecidos com os do composto (32).

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, p.69) apresentou 17 sinais, como esperado para o composto (32). Foi observado um sinal em 13,9 ppm referente ao carbono metílico, um sinal em 17,78 ppm referente ao carbono alílico vizinho a dupla ligação, um sinal em 33,0 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo amina secundaria, um sinal em 43,5 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo imina, dez sinais entre 108,2 e 149,2 ppm referente aos carbonos sp^2 do anél aromático e da dupla ligação e por fim um sinal em 177,1 ppm característico de carbonila.

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.69) apresentou 16 sinais, como esperado para o composto (35). Foi observado um sinal em 37,4 ppm referente ao carbono metileno ligado a amina, um sinal em 48,2 ppm referente ao carbono ligado ao grupo imina, e como esperado o aparecimento de apenas um sinal na região de carbonilas 181,7 ppm.

3.6 Síntese do (4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-1,3a-diaza-benzo[de]-antracen-7-ona)(31)



Esquema 13: Síntese do 4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-1,3a-diaza-benzo[de]-antracên-7-ona (31)

O produto cíclico (31) análogo da sampangina foi sintetizado a partir de uma reação de oxidação de (32) através do 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) que é um reagente oxidante. Essa reação foi realizada algumas vezes e através de diferentes agentes oxidantes.

Primeira tentativa: Como foi uma reação de teste, utilizamos apenas 7mg do reagente 32 e 7mg do DDQ. Com 5 horas de reação o reagente não era observado pela CCDA e também não havia formação de produto, apenas era possível ver o DDQ. Acreditamos que o fracasso da reação foi devido à baixa quantidade em massa do reagente.

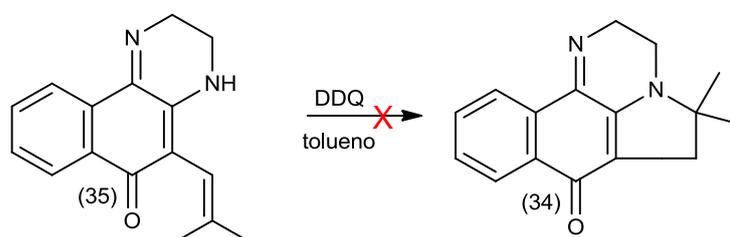
Segunda tentativa: Utilizamos 200mg do reagente (32) (0,75 mmol) e 256mg do DDQ (1,1 mmol), com 4 horas de reação foi possível ver a formação de um produto de cor lilás, porém ainda tinha muito do material de partida então deixou-se reagir por mais 16 horas e tivemos como conclusão o término da reação, ou seja, o reagente de partida não é totalmente consumido.

Terceira tentativa: Utilizamos 1 equivalente do reagente de partida (32), 1 equivalente de DDQ e 1 equivalente de um outro agente oxidante a 1,4 benzoquinona, com 1 hora e meia de reação foi possível observar a formação do produto de cor lilás, deixamos por 20 horas acompanhando por CCDA, mas observamos que ainda possuía material de partida, então resolvemos aquecer a reação durante 30 minutos com 110°C, como não foi possível observar mudanças benéficas então o aquecimento foi desligado. O aquecimento da reação só fez aumentar a quantidade de subprodutos. Realizamos uma coluna cromatográfica de sílica gel, porém o produto não foi obtido puro, então realizamos uma placa preparativa, conseguimos obter apenas 5% mais puro do produto. Ainda restou produto impuro.

Foi realizado RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz, p.71) Foi observado em 3,33 ppm (t, $J=6,28$ Hz, 2H) um tripleto referente aos dois hidrogênios metilênicos sp^3 ligados ao carbono vizinho da amina terciária. Em 4,10 ppm (t, $J=6,28\text{Hz}$, 2H) há um tripleto referente a 2 hidrogênios que estão ligados ao carbono metileno sp^3 do anel que está diretamente ligado a imina. Em 5,74 ppm (dd, $J=4,72$, 1H) podemos observar um

duplo duplete, referente ao hidrogênio vinílico. Em 5,29 ppm) podemos observar um multiplete, referente ao hidrogênio da vinílico. E por fim foi observado na região dos aromáticos em 7,52 ppm um multiplete (m, 2H) referente ao H-5,8 e ainda em cerca de 8,18 ppm um outro multiplete (m, 2H) atribuídos aos hidrogênios (H-6, 7).

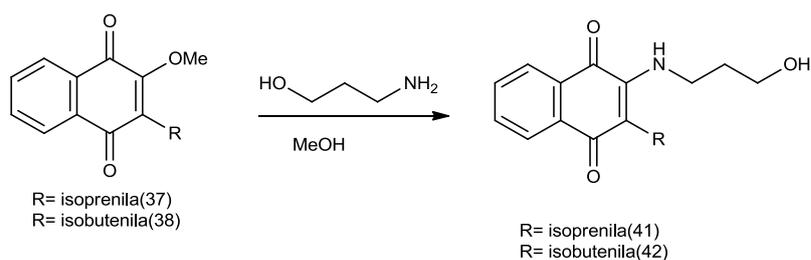
3.7 Síntese do 5,5-dimetil-5,6-dehidro-2*H*-benzo[*h*]pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-7(3*H*)-one (34)



Esquema 14: síntese do 5,5-dimetil-5,6-dehidro-2*H*-benzo[*h*]pirrol[1,2,3-*de*]quinoxalin-7(3*H*)-one

A reação de oxidação da quinoxalina 35 para obtenção do produto cíclico (34) foi realizada algumas vezes, porém não foi possível obter o produto almejado, análogo da sampangina. Esse é um tipo de reação onde o objetivo é obter um composto cíclico de 5 membros, e pelas regras de Baldwin podemos afirmar que essa não é uma ciclização favorecida, tendo em vista que é uma formação de um anel de 5 membros, a ligação que é rompida está para o lado de dentro do anel, os orbitais não se alinham com uma posição favorável para o fechamento do anel 5-endo-trig.

3.8 Síntese dos hidroxi-propilamino (41) e (42)

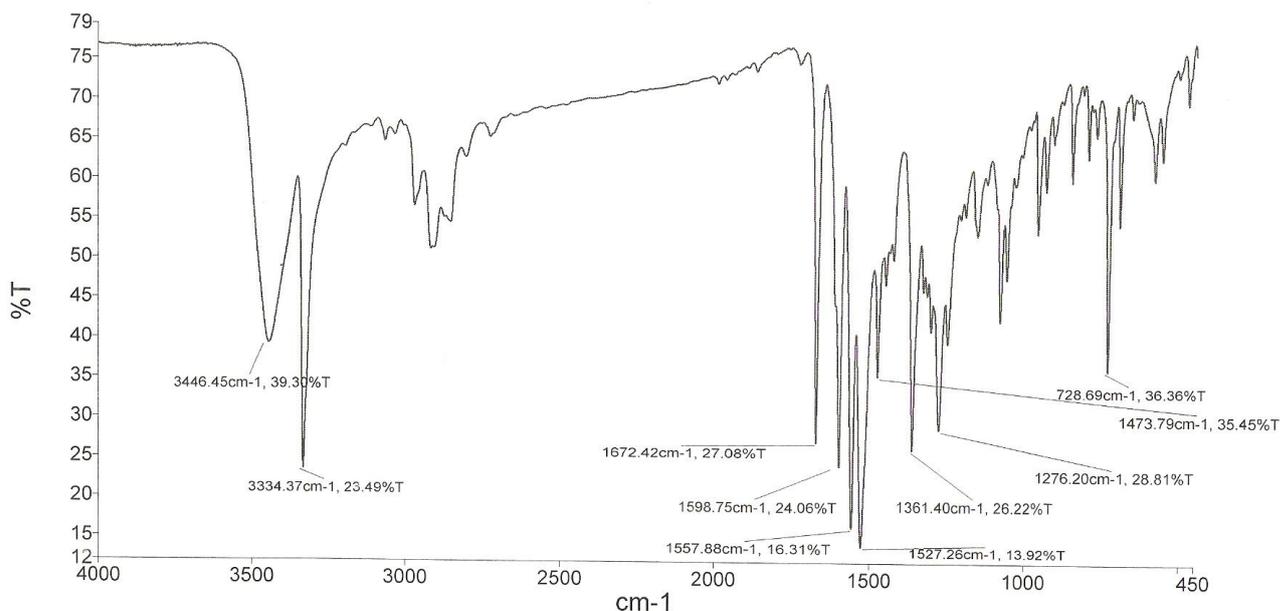


Esquema 15: Síntese dos hidroxi-propilamino (41) e (42)

A síntese do composto hidroxilado (41) foi realizada de acordo com a metodologia de CAMARA e colaboradores (2001). A síntese do composto (42) foi realizada seguindo a metodologia de Barbosa e colaboradores (2005). Essa é uma reação quimiosseletiva do tipo adição-eliminação, entre o reagente metilado e o amino-álcool. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética por um tempo de 3 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi verificado através de CCDA, onde foi possível perceber o consumo total do reagente de partida, e formação do produto. Os compostos foram obtidos através de uma coluna cromatográfica de sílica gel. O produto (41) foi obtido em forma de cristais vermelhos, com um rendimento de 75% e ponto de fusão de 69°C. O produto (42) foi obtido em forma de óleo de cor vermelha com rendimento de 89%.

No espectro de infravermelho do composto (41) (espectro 3), foi possível observar uma banda de absorção em 3446 cm^{-1} referente ao modo vibracional de estiramento da ligação OH e uma forte banda de estiramento em 3334 cm^{-1} referente a ligação NH. Também foi possível observar uma banda de absorção forte em 1672 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=O características de dicetonas conjugadas. Além destes, foi observado um par de absorções em 1598 e 1473 cm^{-1} que são característicos de estiramentos de ligações C=C do anel aromático.

As bandas de absorção do espectro de infravermelho do composto (42) (espectro24) (p.73), são bastantes semelhantes as do espectro do composto 41.



Espectro 3: Espectro de infravermelho de 41 (KBr, cm⁻¹)

Na análise do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, p.72) do composto (41) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,68 ppm (s, 3H) e 1,74 ppm (s, 3H) referentes aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 1,89 ppm (qt, 2H) é observado um quinteto referente a 2-hidrogênios H-2' metileno. Em 3,39 ppm (d, 2H) é observado um duplete referente a 2 hidrogênios H-1'' alílicos e vizinhos ao anel aromático. Em 3,69 ppm (t, *J*=6,6 Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos dois hidrogênios H-1' metileno do carbono ligado a amina. Em 3,80 ppm (t, *J*= 6,0 Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos 2 hidrogênios H-3' metilênico do carbono ligado a hidroxila. Em 5,08 ppm (t, *J*= 5,7 Hz, 1H) podemos observar um tripleto largo que se refere ao hidrogênio H-2'' vinílico. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto em cerca de 7,54 ppm (t, *J*= 7,5 Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6 meta a carbonila da quinona C-4, um outro tripleto em cerca de 7,65 ppm (t, *J*= 7,5 Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7 *meta* a carbonila da quinona C-1, um duplete em cerca de 7,95 ppm (d, *J*=7,5 Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-5 aromático ligado ao carbono em posição *orto* ao grupo carbonila C-4 e ainda um duplete em 8,05 ppm (d, *J*=7,5 Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-8 .

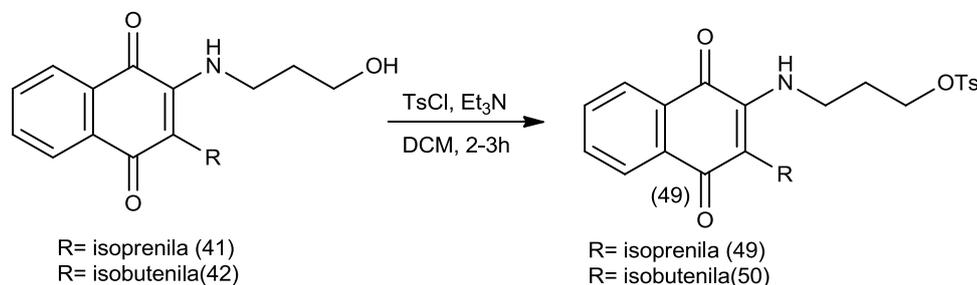
Na análise do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, p74) do composto (42) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,51 ppm (s, 3H) e 1,93 ppm (s, 3H) referentes aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 1,78 ppm um quinteto (qt, *J*= 6,3 Hz, 2H) referente aos dois hidrogênios metileno H-2' da cadeia alquila . Em 1,88 ppm

um simpleto largo (sl, 1H) referente ao H da hidroxila. Em 3,37 ppm (q, $J=6,3$ Hz, 2H) é observado um quarteto referente aos dois hidrogênios H-1' metileno do carbono ligado à amina. Em 3,75 ppm (t, $J=5,8$ Hz, 2H) é observado um tripleto referente aos 2 hidrogênios H-3' metileno do carbono ligado à hidroxila. Em 6,14 ppm (s, 1H) podemos observar um singleto e acreditamos que se refere ao hidrogênio da amina. Em 6,24 ppm (sl, 1H) é observado um singleto largo referente ao hidrogênio H-1'' vinílico. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto de dubleto em cerca de 7,57 ppm (td, $J=1,1; 7,4; 7,4$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6, um outro tripleto de dubleto em cerca de 7,67 ppm (td, $J=1,5; 7,4; 7,4$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7, um duplo dupleto em cerca de 7,99 ppm (dd, $J=1,1; 7,8$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-5 aromático e ainda um duplo dupleto em cerca 8,06 ppm (dd, $J= 1,1; 6,2$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-8 .

No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.72) para o composto (41), apresentou 18 sinais, como esperado. Foi observado um sinal em 17,8 ppm e outro em 25,3 ppm referente aos carbonos das metilas(C-4'' e C-5''), um sinal em 42,4 ppm referente ao carbono metileno ligado ao grupo amina(C-1'), um sinal em 60,3 ppm referente ao carbono metileno ligado a hidroxila(C-3'), são observados nove sinais entre 115,3 e 134,3 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e da dupla ligação, um sinal em 145,6 ppm referente ao carbono C-2 aromático ligado a carbonila e ao grupo amina e por fim dois sinais em 182,7 ppm característicos de carbonilas (C-1,4).

No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, p.74) para o composto (42), apresentou 17 sinais, como o esperado. E os sinais observados são bastantes semelhantes aos do composto (41).

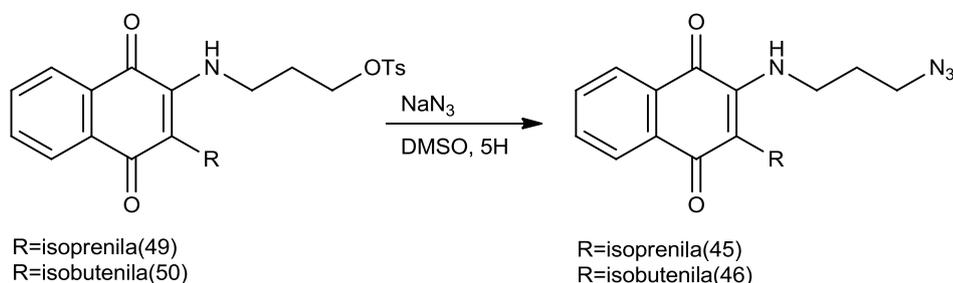
3.9 Síntese dos derivados tosilados (49) e (50)



Esquema 16: Síntese dos derivados tosilados (49) e (50)

A reação para obtenção dos intermediários (49) e (50) teve como base a metodologia empregada por ZHOU e colaboradores (2009). É uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, onde ocorre a substituição do hidrogênio por um grupo tosilato, para isso foi necessário à utilização de DCM com solvente e Et_3N como base que serve para retirar o próton do oxigênio da hidroxila quando ele estiver carregado positivamente e com isso facilitar o mecanismo da reação. Na primeira tentativa da reação foi deixada sob agitação por um tempo de 21 horas e acompanhada por CCDA, porém observamos que em 2 horas de reação havia sido formado um produto majoritário. Contudo o reagente de partida hidroxilado não tinha sido consumido totalmente. De 2 até 5 horas de reação não havia alguma mudança. Após esse tempo percebemos apenas a formação de subproduto. A mistura reacional foi concentrada sob baixa pressão e posteriormente foi realizada uma coluna cromatográfica. O produto (49) foi obtido em forma de cristais de cor laranja, com um rendimento de 60% e ponto de fusão de 90-91 °C. O produto (50) foi obtido em forma de cristais de cor vermelha, com rendimento de 86 %. O produto teve ponto de fusão na faixa de 142-143 °C.

3.10 Síntese dos intermediários chave, os derivados azido (45) e (46)

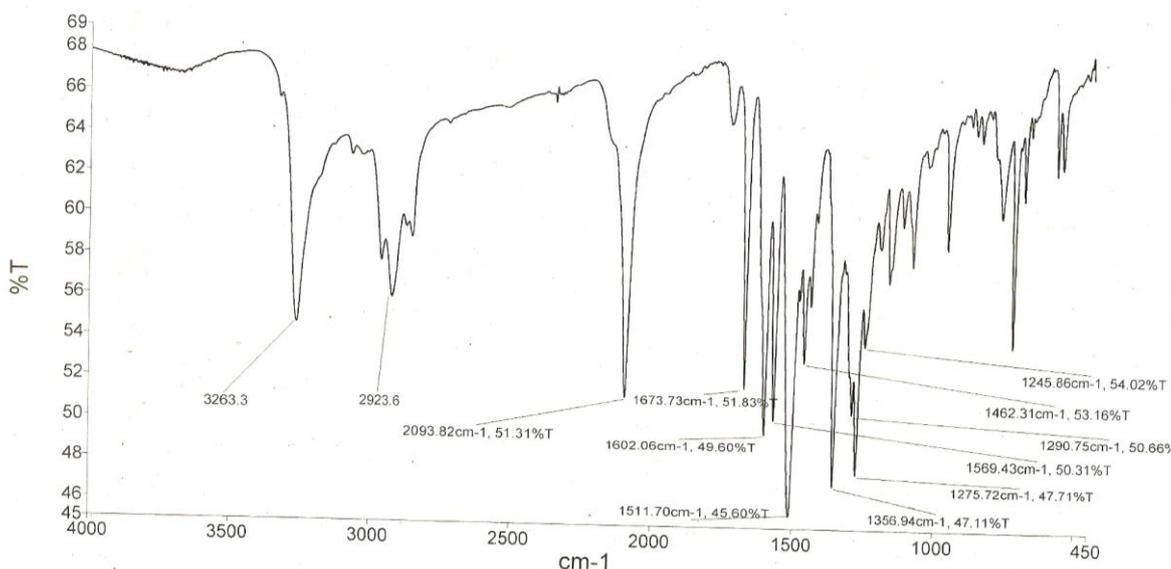


Esquema 17: Síntese dos derivados azido (45) e (46)

A síntese dos derivados (45) e (46) foi realizada seguindo a metodologia de BARBOSA e DE OLIVEIRA (2011). A reação de substituição nucleofílica bimolecular foi executada a partir do reagente tosilado com azida de sódio em DMSO. A mistura reacional ficou sob um período de 5 horas sob agitação magnética, temperatura ambiente e atmosfera inerte ao término da reação foi verificado que o reagente de partida foi totalmente consumido. Com a reação finalizada, foi praticada uma extração em DCM e água gelada, a porção orgânica foi seca por sulfato de sódio anidro e concentrada sob baixa pressão. O produto (45) foi obtido na forma de cristais de cor vermelha com 95% de rendimento e ponto de fusão de 70°C. O produto (46) foi obtido na forma de óleo de cor vermelha com 97% de rendimento.

No espectro de infravermelho do produto (45) (espectro 4) foi possível observar uma forte banda de absorção em 2093 cm^{-1} referente ao modo vibracional de estiramento da ligação $\text{N}\equiv\text{N}$ e uma forte banda de estiramento em 3263 cm^{-1} referente à ligação NH . Também foi possível observar uma forte banda de absorção em 1673 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ características de dicetonas conjugadas. Além destas, também foram observadas bandas de estiramento em torno de 2923 cm^{-1} com relação aos estiramentos das ligações sp^3 e sp^2 C-H da cadeia alquílica e do anel aromático, respectivamente.

As bandas de absorção do espectro de infravermelho do composto (46) (espectro 29) (p.76), são bastantes semelhantes as do espectro do composto(45).



Espectro 4: Espectro de infravermelho de (45) (KBr, cm^{-1})

Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz,) (p.74) do composto (45) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,63 ppm (s, 3H) e 1,68 ppm (s, 3H) referente aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 1,80 ppm (qt, 2H) é observado um quinteto referente a 2-hidrogênios H-2' metileno. Em 3,31 ppm (d, $J=5,8$ Hz, 2H) é observado um duplete referente aos hidrogênios H-1'' alílicos e vizinhos ao anel aromático. Entre 3,35ppm (t, $J=6,6$ Hz, 2H) e 3,56 ppm (t, $J=6,2$ Hz, 2H) é observado dois tripletos referentes aos 4 hidrogênios H-1' e 3' metileno da cadeia alquílica. Em 5,01 ppm podemos observar um multiplete largo que se refere ao hidrogênio vinílico. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto de dubleto em cerca de 7,49 ppm (td, $J=1,2; 7,4; 7,8$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6 *meta* a carbonila da quinona C-4, um outro tripleto de dubleto em cerca de 7,59 ppm (td, $J=1,2; 7,4; 7,4$ Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7 *meta* a carbonila da quinona C-1, um duplo duplete em cerca de 7,89 ppm (dd, $J=0,8; 7,8$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-5 aromático ligado ao carbono em posição *orto* ao grupo carbonila C-4 e ainda um outro duplo duplete em cerca de 8,01 ppm (dd, $J=0,8; 7,8$ Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-5 aromático ligado ao carbono em posição *orto* ao grupo carbonila C-1.

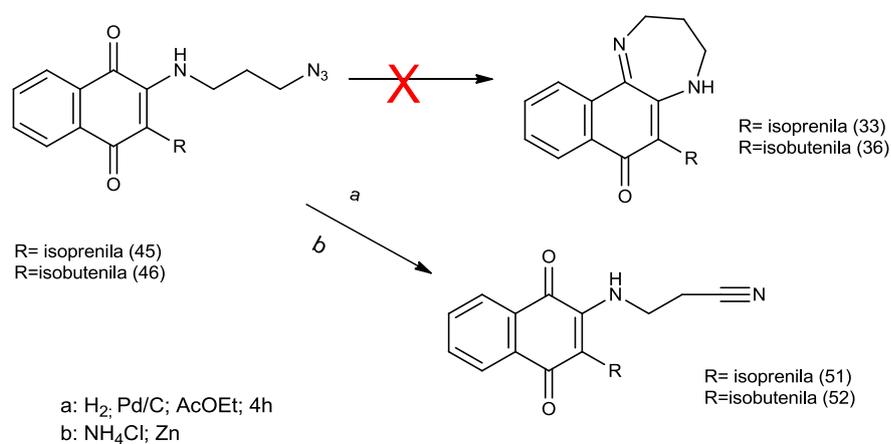
Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz,) (p.76) do composto (46) foi observado em 1,77 (qt, $J=6,6$ Hz, 2H) referente aos dois hidrogênios metileno H-2'

da cadeia alquila. Em 3,34 ppm (m, 4H) é observado um multiplete referentes aos 4 hidrogênios H-1' e 2' metileno da cadeia alquílica. Em 5,99 ppm (sl, 1H) podemos observar um singlete largo referente ao hidrogênio H-1'' vinílico. Em 6,14 ppm é observado um singlete largo referente ao hidrogênio da amina. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto em cerca de 7,59 ppm (t, $J= 7,4\text{Hz}$, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6, um outro tripleto em cerca de 7,69 ppm (t, $J= 7,4\text{Hz}$, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7, um duplete em cerca de 8,01 ppm (d, 1H) referente ao hidrogênio H-5 e ainda um outro duplete em cerca de 8,08 ppm (d, 1H) referente ao hidrogênio H-8 aromático.

No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.75) para o composto (45), apresentou 18 sinais. Foi observado um sinal em 18,1 ppm referente ao carbono da metila(C-4''), e um sinal em 25,6 ppm referente ao outro carbono da metila (C-5''). Um sinal em 23,6 ppm referente ao carbono alílico, vizinho à dupla ligação, um sinal em 29,9 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo azida, um sinal em 48,8 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo amina, dez sinais entre 116,0 e 145,4 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e da dupla ligação e por fim dois sinais em 182,8 e 182,9 ppm característicos de carbonilas.

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.76) apresentou 17 sinais, para o composto (46). Foi observado um sinal em 20,1 ppm e outro em 25,4 ppm referente aos carbonos metílicos, um sinal em 29,1 referente ao carbono sp^2 - C^{2'} da cadeia alquílica. Um sinal em 41,4 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo azida, um sinal em 48,9 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo amina, dez sinais entre 113,8 e 141,1 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e da dupla ligação e por fim dois sinais em 182,7 e 183,3 ppm característicos de carbonilas.

3.11 Síntese das diazepinas (33) e (36)

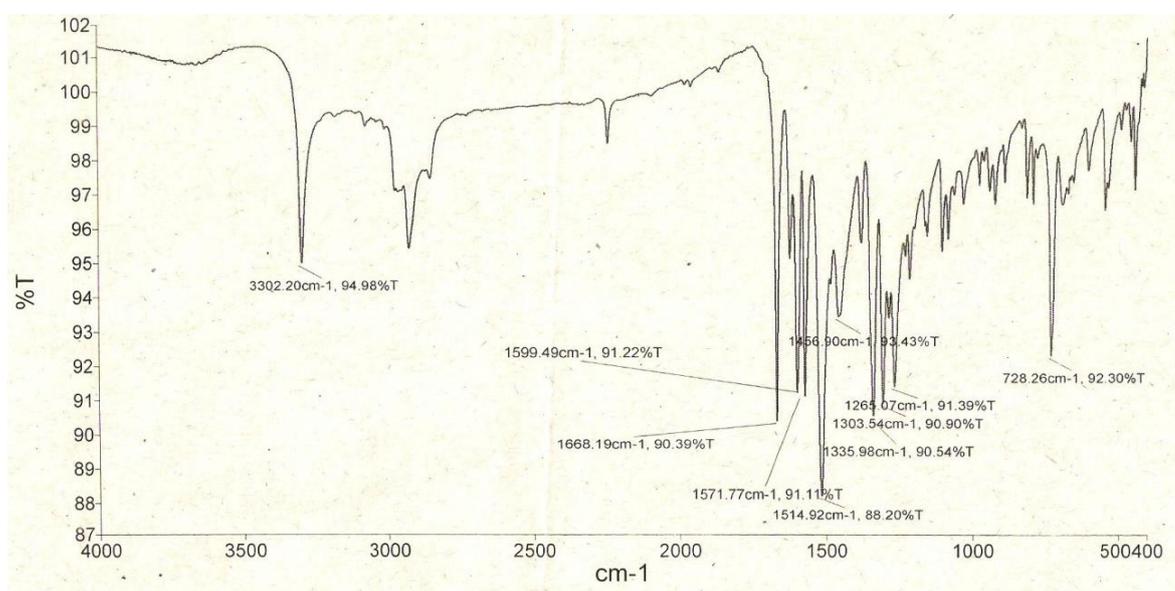


Esquema 18: Síntese das diazepinas

Essa reação ocorre através da redução do grupo azida a amina primária, seguida pela ciclização da mesma formando uma imina e eliminando água. Essa ciclização não é tão espontânea quanto à formação do anel de seis membros, mas é possível de acordo com as regras de Baldwin. Utilizou-se atmosfera de H₂ e paládio sobre carvão para realizar a redução. A reação foi repetida algumas vezes, e chegamos à conclusão que se o reagente nunca é totalmente consumido. Os produtos foram obtidos após a realização da coluna cromatográfica. Com o resultado dos espectros de infravermelho e RMN ¹H e ¹³C observamos que o produto obtido foi uma nitrila. O produto 52 tem cor vermelha, e foi obtido na forma de cristal com um rendimento de 12%. O ponto de fusão do produto é de 127-128°C. (52). O produto 51 foi obtido na forma de sólido amorfo de cor amarela com um rendimento de 15%.

Realizamos então outras tentativas com outra metodologia de acordo com Lin e colaboradores (2002). A nova reação para o produto 33 se procede por meio de zinco e cloreto de amônio para a redução de azidas a amins. O cloreto de amônio é um sal com caráter ácido, facilitando assim a protonação da carbonila e conseqüentemente o ataque da mesma pela amina formada. O produto obtido foi isolado por coluna cromatográfica. Porém ao receber os espectros de infravermelho e RMN ¹H e ¹³C pudemos perceber que o produto obtido tinha os mesmos resultados obtidos nas análises anteriores, ou seja, obtivemos o produto (51).

No espectro de infravermelho do composto (52) (espectro 5) (p. 77). Foi possível observar uma banda de absorção forte em 1668 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=O características de cetonas. Também foi possível observar uma banda em 3302 cm^{-1} referente ao modo vibracional de estiramento da ligação N-H da amina secundária e uma banda fina em cerca de 2250 cm^{-1} referente ao modo vibracional da C≡N nitrila. Além destes, bandas de estiramento em torno de 3000 cm^{-1} foram observadas, com relação aos estiramentos das ligações sp^3 e sp^2 C-H da cadeia alquílica e do anel aromático, respectivamente.



Espectro 5: Espectro de infravermelho de 52 (KBr, cm^{-1})

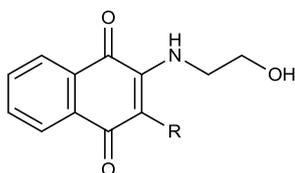
Na análise do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz,) (p.78) foi observado em campo alto dois simpletos em 1,56 ppm (s, 3H) e 1,98 ppm (s, 3H) referente aos 6 hidrogênios das duas metilas. Em 2,51 ppm (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H) é observado um tripleto referente aos hidrogênios H-2' metileno da cadeia alquílica. Em 3,63 ppm (q, $J=6,6\text{Hz}$, 2H) é observado um quarteto referente aos hidrogênios H-1' metileno da cadeia alquílica. Em 6,06 ppm (m, 1H) um multipletto que se refere e ao hidrogênio vinílico. Em 6,13 ppm (sl, 1H) podemos observar um sinal acreditamos que se refere ao hidrogênio da amina. E por fim foi observado na região dos aromáticos um tripleto de dubleto em cerca de 7,62 ppm (td, $J=0,8; 7,0; 7,0\text{Hz}$, 1H) atribuído ao hidrogênio H-6, um outro tripleto de dubleto em cerca de 7,70 ppm (td, $J=0,8; 6,3; 6,3\text{Hz}$, 1H) atribuído ao hidrogênio H-7, um dupleto em cerca de 8,03 ppm (dd, $J=0,8; 7,4\text{ Hz}$, 1H) referente

ao hidrogênio H-5 e ainda um outro duplete em cerca de 8,09 ppm (d, $J=0,8$; 7,0 Hz, 1H) referente ao hidrogênio H-8.

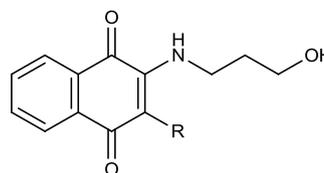
O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz, p.78) apresentou 17 sinais, para o composto (52). Foi observado um sinal em 20,3 ppm e outro em 25,5 ppm referente aos carbonos metílicos, um sinal em 18,5 ppm referente ao carbono metileno sp^3 (C-2') ligado diretamente ao grupo nitrila, um sinal em 39,4 ppm referente ao carbono metileno sp^3 ligado diretamente ao grupo amina, dez sinais entre 115,3 e 143,0 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e da dupla ligação e por fim dois sinais em 182,3 e 183,3 ppm característicos de carbonilas.

4 CONCLUSÃO

- Através de reações de adição eliminação os compostos hidroxilados foram obtidos com bons rendimentos, (39) a (42).

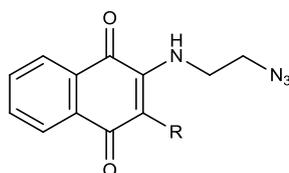


R = isoprenila (39) 87%
R = isobutenila (40) 88%

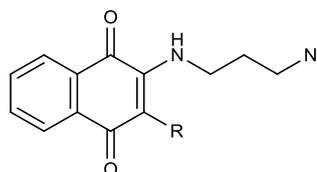


R = isoprenila (41) 75%
R = isobutenila (42) 89%

- A metodologia sintética utilizada para obtenção dos inéditos intermediários azido (43) (87%) e (45) (95%) derivados do lapachol, (44) (86%) e (46) (97%) derivados do norlapachol, mostrou-se eficiente uma vez que obteve-se bons rendimentos. Essa reação acontece a partir de substituição da hidroxila ativada pelo grupo tosila (47 a 50);

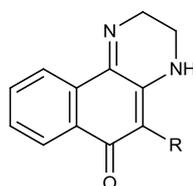


R = isoprenila (43) 87%
R = isobutenila (44) 86%



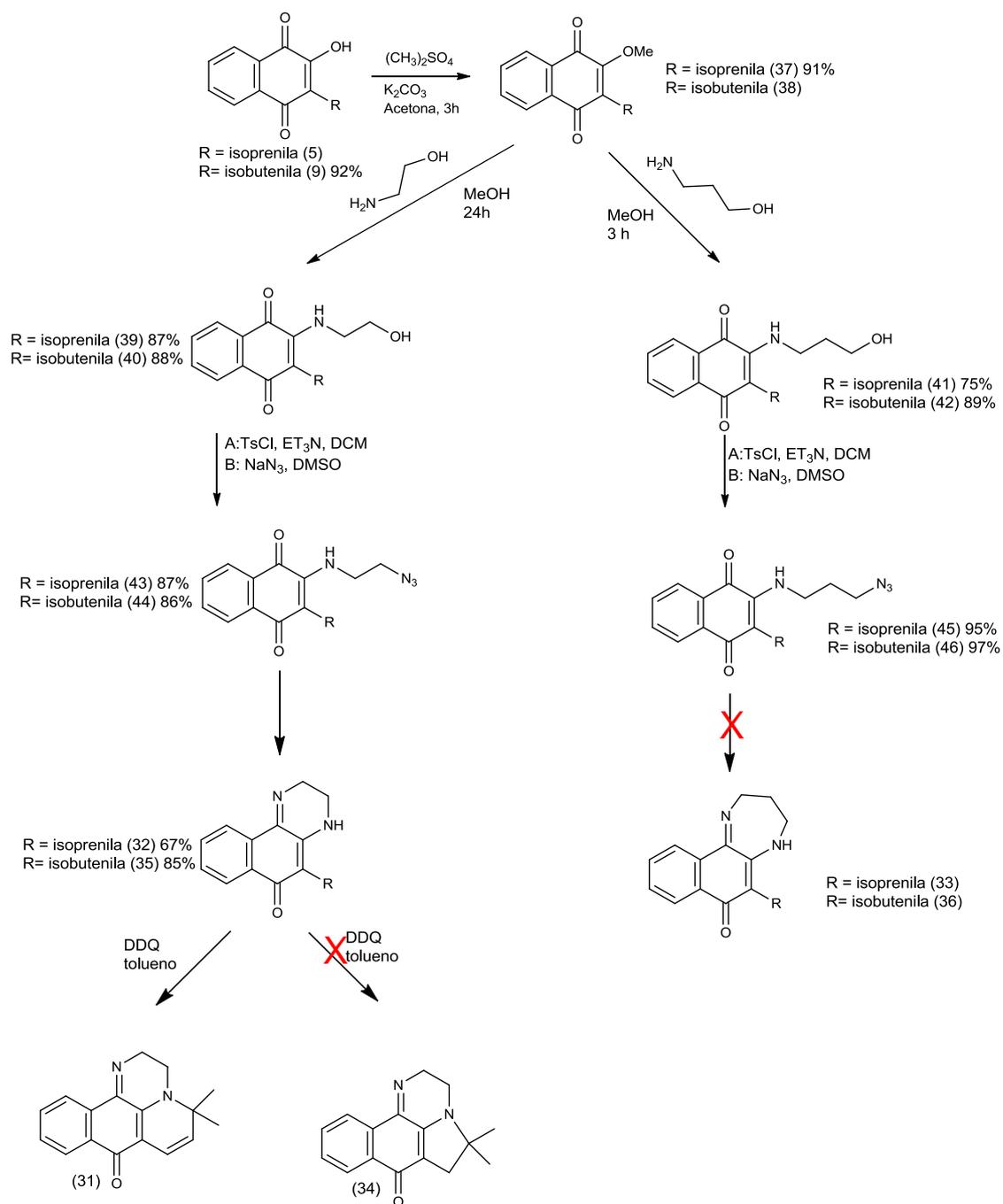
R = isoprenila (45) 95%
R = isobutenila (46) 97%

- Os compostos inéditos (32) e (35) foram formados por ciclização espontânea das aminas obtidas pela redução das azido (43) e (44) com paládio sobre carvão a 10 % em atmosfera de H₂ (1 atm) sob condições moderadas.



R = isoprenila (32) 67%
R = isobutenila (35) 85%

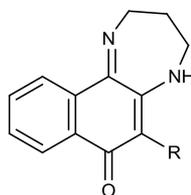
- O rendimento global para obtenção do composto (32) (derivado do lapachol) foi de 29,7 %; O rendimento global para obtenção do composto (35) (derivado do norlapachol) foi de 27,9%.



Esquema 19: Resumo das etapas sintéticas

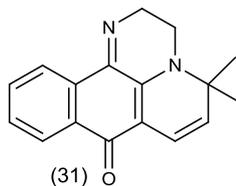
5 PERSPECTIVAS

- Até esse momento não conseguimos a obtenção das diazepinas (33) e (36). Então em prosseguimento a esse trabalho pretende-se obtê-las, e realizar as devidas caracterizações.



R = isoprenila (33)
R = isobutenila (36)

- Encontrar uma melhor metodologia de obtenção e purificação para o análogo da sampangina (31).

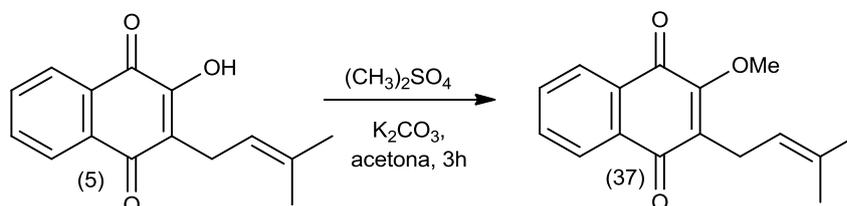


6 EXPERIMENTAL

6.1 Material e equipamentos

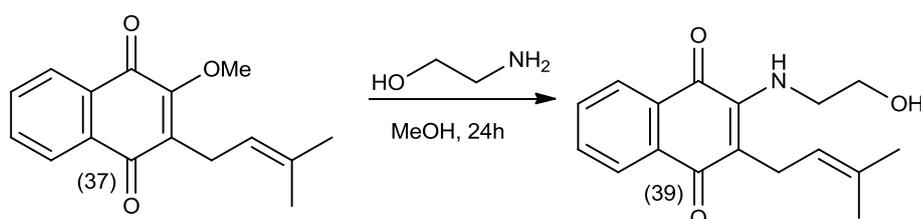
Durante a execução deste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: Azida de sódio (Merck), monoetanolamina (vetec), 3-aminopropanol (Sigma-Aldrich), DDQ (Merck), Carbonato de potássio (Neon), Cloreto de Tosila (Sigma-Aldrich), lausona (Sigma-Aldrich), trietilamina (Vetec), Paládio sobre carvão (Sigma-Aldrich), Sulfato de sódio anidro (Dinâmica) dimetilsulfóxido (Vetec), metanol (Cinética), acetona (Vetec), diclorometano (Dinâmica), n-hexano (Cinética), acetato de etila (Cinética), hidrogênio (Linde) e argônio (Linde). Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando gel de sílica 60 (230 – 400 mesh – Merck) na fase estacionária, e como eluente, uma mistura de solventes adequados. Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN¹H e RMN¹³C) foram obtidos na central analítica da UFPE em aparelho Varian Mercury – 400 MHz. 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 (KBr). Os valores para as absorções são referidos em número de ondas, utilizando a unidade de centímetro recíproco (cm⁻¹). As medidas do ponto de fusão foram realizadas no aparelho BIO. SAM-PFM II (Biosanlab).

6.2 Síntese do 2-metoxi-lapachol (37)



Em um balão de 100 mL, adicionou-se 6,2 mmol (867 mg) de K_2CO_3 e 5 mL de acetona, deixou-se agitando um pouco, em seguida, adicionou-se 2 mmol (500 mg) de lapachol(5) e por fim adicionou-se aos poucos 1,5 ml de Me_2SO_4 . Deixou-se a reação agitando em temperatura ambiente por um tempo reacional de 3 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual foi observada a formação do produto. Ao termino da reação adicionou-se farelo de gelo e esperou-se a precipitação do produto, logo após realizou-se uma filtração a vácuo. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por CAMARA e colaboradores (2001), obteve-se o produto como um sólido amorfo de cor amarela e com 91% de rendimento e ponto de fusão 52-53°C.

6.3 síntese do 2-(2-hidroxi-etilamina)-lapachol (39)



Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,7mmol (200mg) do lapachol metilado (37), 2,3 mmol (140mg) de etanolamina e utilizou-se também 2 mL de MeOH apenas para solubilizar os reagentes. Deixou-se a reação agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Acompanhou-se por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%) e ao termino da reação adicionou-se água e realizou-se uma extração em DCM. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi

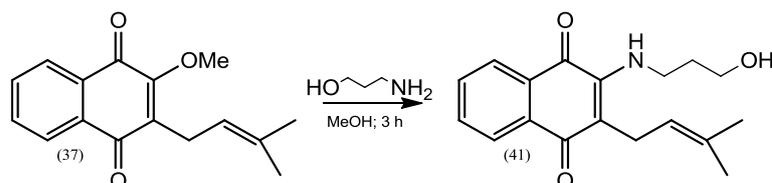
purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 30%. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por CAMARA e colaboradores (2001), obteve-se o produto como um cristal de cor vermelha e com 87% de rendimento e ponto de fusão 75-76°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3488 (O–H), 3310 (N–H), 1674 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,69 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 3,37 (d, 2H); 3,71 (t, $J=5,2$ Hz, 2H); 3,85 (q, $J=4,6; 5,5$ Hz, 2H); 5,06 (m, 2H); 7,58 (td, $J=1,2; 7,4; 7,4$ Hz, 1H), 7,66 (td, $J=1,2; 7,4; 7,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=0,8; 7,4$ Hz, 1H), (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm). 18,0; 23,6; 25,5; 46,9; 62,0; 116,3; 122,4; 125,9; 126,1; 130,4; 131,8; 132,7; 133,2; 134,2; 145,9; 182,9; 183,0.

6.4 Síntese do 2-(3-hidroxi-propilamino)-3-(3-metil-but-2-enil)-[1,4]-naftoquinona (41)



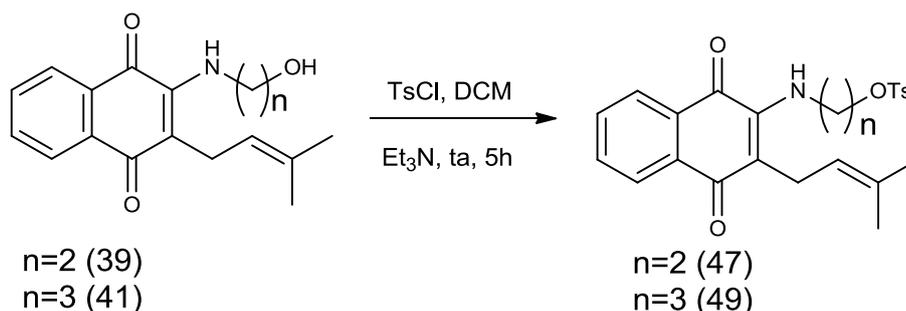
Em um balão de 100 mL, adicionou-se 3,9 mmol (1000mg) do lapachol metilado (37), 12,5 mmol (943 mg) de 3-aminopropanol e utilizou-se também 4 mL de MeOH apenas para solubilizar os reagentes. Deixou-se a reação agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. Acompanhou-se por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%) e ao termino da reação adicionou-se água e realizou-se uma extração em DCM. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 30%. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por CAMARA e colaboradores (2001), obteve-se o produto 41 como um cristal de cor vermelha com 75% de rendimento e ponto de fusão na faixa de 69-70°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3446(O–H), 3334 (N–H), 1672 (C=O).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,68 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,88 (q, J= 6,2; 6,16 Hz, 2H); 3,39 (d,2H); 3,69 (t, J=6,6 Hz, 2H); 3,80 (t, J= 6,2; 5,5 Hz, 2H); 5,08 (t, J= 5,8; 2H); 7,54 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 (td, J=7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, 1H); 8,04 (d, 1H).

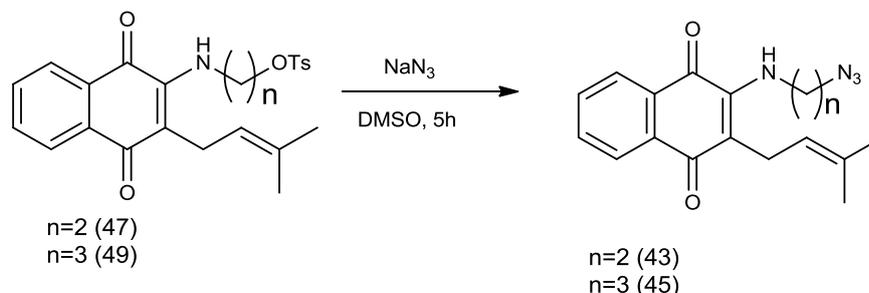
RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm). 17,8; 23,3; 23,4; 32,8; 42,4; 60,3; 115,3; 122,7; 125,6; 125,9; 130,1; 131,5; 132,1; 133,1; 134,0; 145,6; 182,74; 182,76.

6.5 Síntese dos derivados tosilotos do lapachol (47 e 49)



Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,68 mmol (196mg, 1equivalente) do 2-(2-hidroxi-etilamina)-lapachol (39) ou (41), o qual foi solubilizado em cerca de 4 mL de DCM, acrescentou-se 1,5 equivalente de cloreto de tosila e por fim adicionou-se 1,5 equivalente de trietilamina. Deixou-se a reação ocorrer em agitação sob atmosfera inerte de argônio e temperatura ambiente. O produto foi isolado em coluna de sílica gel, na fase movel um sistema eluente de hexano/AcOEt em gradiente de 10 a 30%. O produto (47) foi obtido em forma de cristais de cor laranja e com 88% de rendimento e ponto de fusão na faixa de 86-87°C. O produto 49 foi obtido em forma de cristais de cor vermelha e com 57% de rendimento e ponto de fusão na faixa de 90-91°C. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por ZHOU e colaboradores (2009).

6.6 Síntese dos derivados azidos do lapachol (43 e 45)



Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,4mmol (176 mg) do 2-tosila-etilamino-lapachol (47) ou (49), o qual foi solubilizado em cerca de 3mL de DMSO, seguido da adição de 1,5 mols equivalente de azida de sódio, cerca de 0,62 mmol (40 mg). Deixou-se a mistura sob agitação, em temperatura ambiente, atmosfera inerte de argônio durante 5 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto e consumo total do reagente. Ao término da reação adicionou-se gelo a mistura reacional e realizou-se uma extração em DCM/H₂O, seguida de uma coluna cromatografica de sílica gel em sistema de eluente hexano/AcOET em gradiente de 10 a 30%. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por BARBOSA E DE OLIVEIRA (2011).

O produto(43) em forma de cristais de cor vermelha e com 87% de rendimento e ponto de fusão 82-83°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3488 (O—H), 3302 (N—H), 1672 (C=O), 2101 (N≡N) 2914 (C-H)

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,71 (s, 3H); 1,76 (s, 3H); 3,37 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H); 3,54 (t, *J*=5,2 Hz, 2H); 3,72 (t, *J*=5,2 Hz, 2H); 5,06 (m, 2H); 7,60 (td, *J*=1,2; 7,6; 7,6Hz, 1H); 7,66 (td, *J*=1,6; 7,3; 7,3Hz, 1H); 8,00 (dd, *J*=0,8; 7,6 Hz, 1H); 8,08 ppm (dd, *J*=0,9; 7,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm). 18,9; 20,8; 36,1; 39,4 ; 46,9 ; 112,5; 117,2; 121,3; 121,5; 125,8; 127,3; 128,5; 129,6; 140,8; 178,0; 178,2.

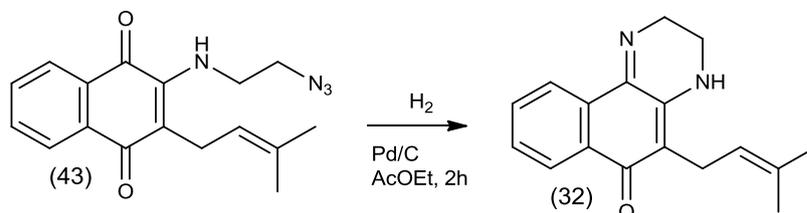
O produto (45) foi obtido em forma de cristais de cor vermelha com 95% de rendimento e ponto de fusão 79°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3263 (N—H), 1673 (C=O), 2093 (N≡N) 2923 (C-H)

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,63 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,82 (q, *J*= 6,6; 13,3Hz, 2H) 3,31 (d, 2H); 3,35 (t, *J*=6,3 Hz, 2H); 3,56 (t, *J*=6,6 Hz, 2H); 5,01 (m, 2H); 7,49 (td, *J*=1,2; 7,4; 7,4Hz, 1H); 7,60 (td, *J*=1,2; 7,4; 7,4Hz, 1H); 7,89 (dd, *J*=0,8; 7,0 Hz, 1H); 7,99 (dd, *J*=1,1; 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm). 18,1; 23,6; 25,6; 29,9; 42,4; 48,8; 116,0; 122,7; 125,9; 126,2; 130,3; 131,8; 132,6; 133,2; 134,3; 146,4; 182,8; 182,9.

6.7 Síntese do 5-(3-metil-but-2-eno)-3,4-diidro-2H-benzo[f]quinoxalin-6-ona (32)



Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,58 mmol (180mg) de 2-(2-azidaetilamina)-lapachol (43), o qual foi solubilizado em 5 mL de acetato de etila seco e destilado, logo após adicionou-se 18 mg de paládio Carbono e por fim o gás hidrogênio. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a temperatura ambiente durante um tempo de 2 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao termino da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 40%.

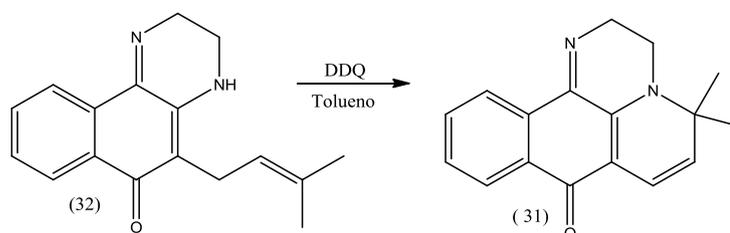
O produto foi obtido em forma de sólido amorfo de amarela e com 67% de rendimento, e ponto de fusão 102-103°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3445 (N—H), 1549 (C=O), 2101 (N≡N) 2850-3319 (C-H)

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,70 (s, 3H); 1,77 (s, 3H); 3,24 (d, *J*=8Hz, 2H); 3,36(m, 2H); 4,10 ppm (t, *J*=8Hz, 2H); 4,10(t, 2H); 5,00 (m, 2H); 7,52 (m, 2H); 8,14(m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm) 17,2; 20,8; 33,1; 43,5; 110,0; 115,9; 118,8; 121,1; 126,1; 126,6; 126,8; 129,2; 136,1; 149,2; 177,2.

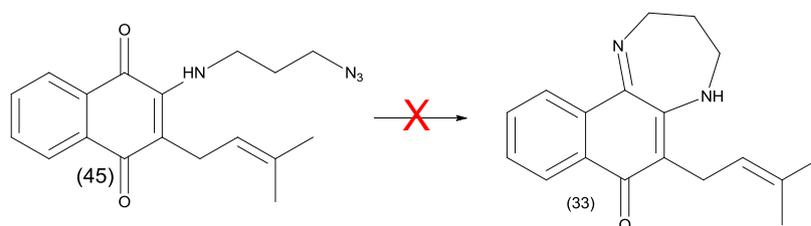
6.8 Síntese do produto alvo 31 derivado do lapachol (4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-1,3a-diaza-benzo[de]-antracên-7-ona)(31)



Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,1mmol (30mg) de 5-(3-metil-but-2-eno)-3,4-dihidro-2H-benzo[f]quinoxalin-6-one (32), o qual foi solubilizado em 4 mL de tolueno destilado, logo após adicionou-se 30 mg de DDQ. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a temperatura ambiente durante um tempo de 4 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao termino da reação realizou-se uma extração em acetato de etila seco e uma solução saturada de bicarbonato de sódio, a porção orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e seca sob baixa pressão . Depois se fez necessário uma melhor purificação por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 40%.

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,43 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 3,33 (t, $J=6,28$ Hz, 2H); 4,10 ppm (t, $J=6,28$ Hz, 2H); 5,74 (dd, $J= 4,72$ Hz, 1H); 5,29 (m, 1H); 7,52 (m, 2H); 8,18(m, 2H).

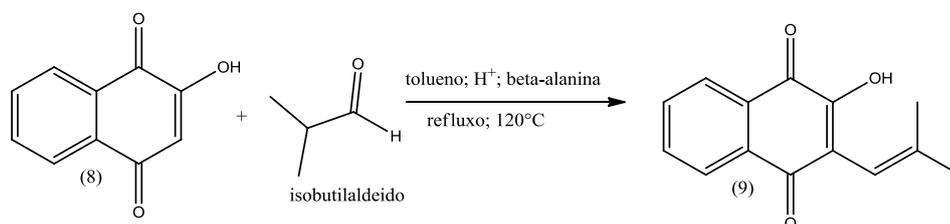
6.9 Síntese do 5-(3-metilbut-2-enil)-4,5-dihidro-2*H*-naphtho[1,2-*b*][1,4]diazepin-7(3*H*)-one



Metodologia A: em um balão de 50 mL adicionou-se 0,09 mmol (30mg) de 2-(3-azida-propilamina)-lapachol (45), o qual foi solubilizado em 5 mL de acetato de etila seco e destilado, logo após adicionou-se 3 mg de paládio Carbono e por fim o gás hidrogênio. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a temperatura ambiente durante um tempo de 2 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao término da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 40%. O produto foi obtido em forma de sólido amorfo de cor amarela.

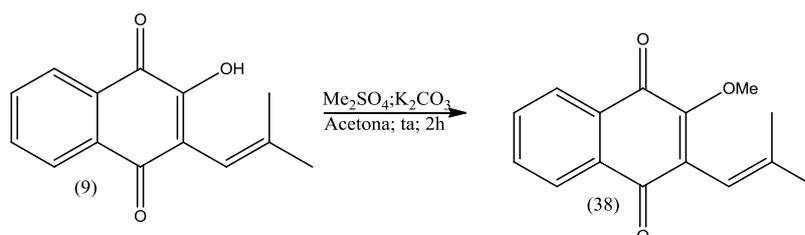
Metodologia B: em um balão de 250 mL adicionou-se 50 mg da azida (45) e etanol, posteriormente adicionou-se uma mistura de zinco com cloreto de amônia. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a temperatura ambiente durante um tempo de até 20 horas. Com uma hora de reação observamos a formação de um produto, mas ainda continha material de partida, então deixamos por mais tempo. Contudo apenas aumentou a quantidade de impureza. Essa reação também foi realizada sob temperatura de 60°C.

6.10 Síntese do norlapachol (9)



Em um balão de 250 mL adicionou-se 17 mmol (3 g) de lausona, 4,8 mmol (0,4g) de β -alanina e 120 mL de tolueno. Deixou-se a mistura sob agitação magnética sob temperatura de 120°C até a transformação em uma mistura homogênea. Logo após adicionou-se 0,25 mL de ácido acético glacial e 3,12 mL de isobutilaldeído, foi adicionado um sistema de refluxo com Dean-stark. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao termino da reação o balão foi deixado esfriar até a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida e ao produto obtido adicionou-se etanol (o mínimo possível) a quente e ao termino da solubilização, adicionou-se água gota a gota até a formação dos novos cristais, quando não há mais formação de cristais, realiza-se uma filtração a vácuo. O norlapachol foi obtido como cristais vermelho com 92% de rendimento e ponto de fusão 119-120°C.

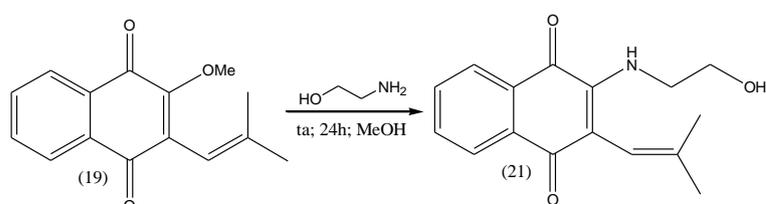
6.11 Síntese do 2-metoxi-norlapachol (38)



Em um balão de 100 mL, adicionou-se 25 mmol (3,5 g) de K₂CO₃ e 20 mL de acetona, deixou-se agitando um pouco, em seguida, adicionou-se 8,2 mmol (2 g) de norlapachol (9) e por fim adicionou-se aos poucos 2,5 ml de Me₂SO₄. Deixou-se a reação agitando em temperatura ambiente por um tempo reacional de 2 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente Hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao termino da reação adicionou-se farelo de gelo e esperou-se a precipitação do produto, logo após realizou-se uma filtração a vácuo. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a

metodologia empregada por BARBOSA *et al* (2005), obteve-se o produto como um sólido amorfo de cor amarela e com 58% de rendimento e ponto de fusão 41-42°C.

6.12 síntese do 2-(2-Hidroxiethylamino)-norlapachol(21)



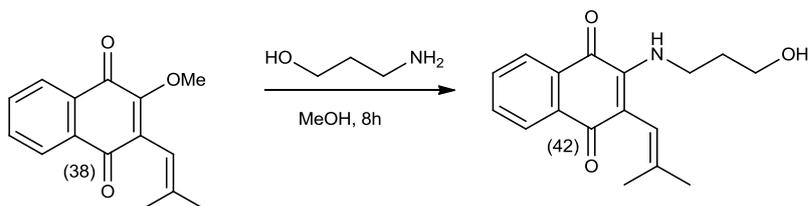
Em um balão de 25 mL, adicionou-se 1,6 mmol (400mg) do nor-lapachol metilado(19), 4,9 mmol (300mg) de etanolamina e utilizou-se também 3 mL de MeOH apenas para solubilizar os reagentes. Deixou-se a reação agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. acompanhou-se por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%) e ao termino da reação adicionou-se água e realizou-se uma extração em DCM. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 30%. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por Barbosa *et al* (2005), obteve-se o produto como um cristal de cor vermelha e com 88% de rendimento e ponto de fusão 81-82°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3450 (O—H), 3250 (N—H), 1674 (C=O), 3000 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,51(s, 3H); 1,93(s, 3H); 3,41 (t, $J= 4,8$ Hz, 2 H); 3,76 (t, $J= 4,8$ Hz, 2H); 6,10 (s, 1H); 7,35 (s,1H); 7,55 (td, $J=1,2; 7,4; 7,4$ Hz, 1H); 7,66 (td, $J=1,5; 7,4; 7,4$ Hz, 1H); 7,95 (dd, $J=1,1; 8,4$ Hz, 1H); 8,04 (dd, $J= 0,8; 6,6$ Hz 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm) 20,1; 25,4; 47,0; 62,0; 113,7; 117,7; 126,2; 128,3; 130,4; 131,9; 133,4; 134,4; 139,0; 144,8; 182,7; 183,4.

6.13 Síntese do 2-((3-hidroxipropil)amino)-3-(2-metilprop-1-en-1-il)naftaleno-1,4-dione (42)



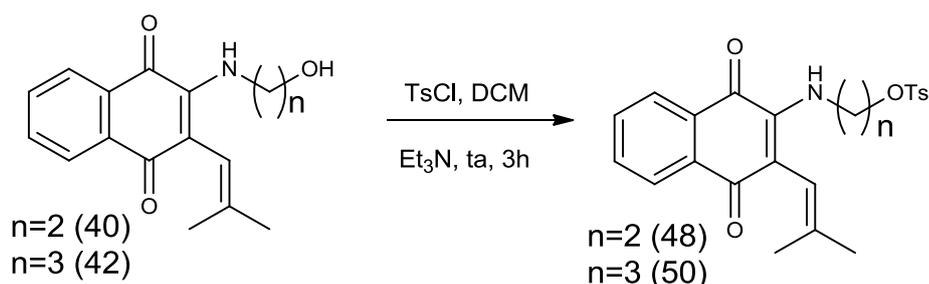
Em um balão de 100 mL, adicionou-se 2 mmol (484,4mg) do nor-lapachol metilado (38), 4 mmol (300mg) de propanolamina e utilizou-se também 10 mL de MeOH apenas para solubilizar os reagentes. Deixou-se a reação agitando a temperatura ambiente durante 8 horas. acompanhou-se por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%) e ao termino da reação adicionou-se água e realizou-se uma extração em DCM. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacionl foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 30%. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por Barbosa *et al* (2005), obteve-se o produto como um óleo de cor vermelha e com 89% de rendimento.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3446 (O—H), 1671 (C=O), 3000 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,51(s, 3H); 1,78 (qt, $J= 6,3$ Hz, 2H); 1,88 (sl, 1H); 1,93 (s, 3H); 3,37 (q, $J= 6,3$; Hz, 2 H); 3,75 (t, $J= 5,8$ Hz, 2H); 6,14 (s,1H); 6,24 (s, 1H); 7,57 (td, $J=1,2$; 7,4; 7,4Hz, 1H); 7,67 (td, $J=1,5$; 7,4; 7,4Hz, 1H); 7,99 (dd, $J=1,2$; 7,8 Hz, 1H); 8,06 (dd, $J= 1,2$; 6,2 Hz 1H).

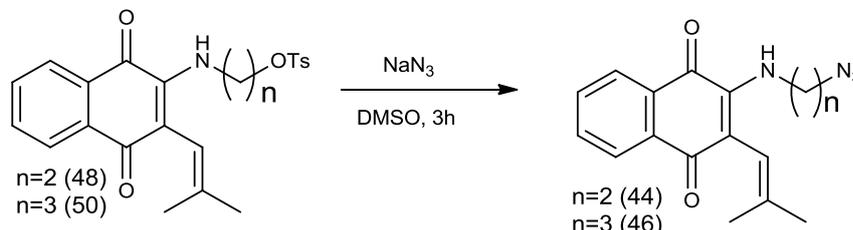
RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm) 20,9; 25,4; 32,3; 41,9; 60,5; 113,3; 117,7; 125,9; 126,2; 130,4; 131,8; 135,5; 134,4; 138,7; 144,8; 182,9; 183,3.

6.14 Síntese dos derivados tosilatos do norlapachol (48 e 50)



Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,7 mmol (200mg) do 2-hidroxi-etilamino-nor-lapachol (40) ou 3-hidroxi-propilamino-nor-lapachol (42), o qual foi solubilizado em 4 mL de DCM, acrescentou-se 1,1 mmol (210 mg) de cloreto de tosilato, quantidade referente a 1,5 equivalente do hidroxi-norlapachol. Por fim adicionou-se 1,1 mmol (111 mg) trietilamina. Deixou-se a reação ocorrer em agitação sob atmosfera inerte de argônio e temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao término da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 30%. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por ZHOU e colaboradores (2009). Obteve-se o produto 48 como cristais de cor laranja e com 75% de rendimento e ponto de fusão 116-117°C. O produto 50 foi obtido como cristais de cor vermelha com 86% de rendimento e ponto de fusão 142-143°C.

6.15 Sínteses dos derivados azidos do norlapachol (44 e 46)



Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,5 mmol (219 mg) do composto 48 ou 50, o qual foi solubilizado em 5mL de DMSO, seguido da adição de azida de sódio(1,5 equivalente). Deixou-se a mistura sob agitação, em temperatura ambiente, atmosfera inerte de argônio durante 3 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente Hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao término da reação adicionou-se farelos de gelo a mistura reacional e realizou-se uma extração em DCM. As condições e quantidades estequiométricas foram ajustadas segundo a metodologia empregada por BARBOSA E DE OLIVEIRA (2011).

O produto 44 foi obtido em forma de cristais de cor vermelha e com 86% de rendimento e ponto de fusão 89-90°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 2086 (N \equiv N), 3350 (N—H), 1667 (C=O), 3000 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,58 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,47 (m, 4H); 6,13 (sl, 1H); 6,18 (s, 1H); 7,65 (td, $J=0,8; 7,4; 7,4\text{Hz}$, 1H); 7,74 (td, $J=0,8; 7,4; 7,4\text{Hz}$, 1H); 8,08 (dd, $J=0,8; 7,8\text{ Hz}$, 1H); 8,12 ppm (dd, $J=0,8; 7,8\text{ Hz}$, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm). 20,2; 25,5; 42,7; 50,6; 114,5; 117,4; 126,0; 126,2; 130,3; 132,4; 133,2; 134,5; 139,9; 143,9; 182,5; 183,4.

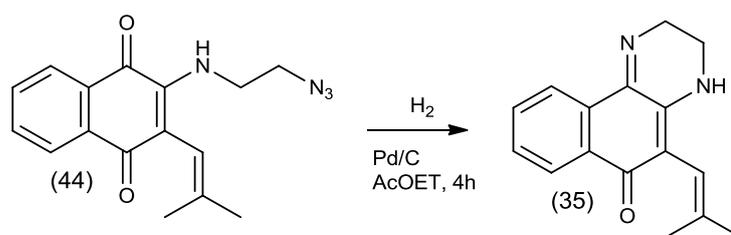
O produto 46 foi obtido em forma de óleo de cor vermelha com 97% de rendimento.

IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) 3400(N—H),1672 (C=O), 2090 (N \equiv N), 2924 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,51 (s, 3H); 1,77 (qt, $J=6,6; 13,3\text{Hz}$, 2H)1,96 (s, 3H); 3,34 (m, 4H); 5,99 (sl, 1H); 6,14 (s,1H) 7,59 (t, $J= 7,4\text{Hz}$, 1H); 7,69 (t, $J= 7,4\text{Hz}$, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,08 (d, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃,100 MHz, ppm). 20,13; 25,4; 29,1; 41,4; 48,9; 113,8; 117,5; 126,2; 130,3; 131,9; 133,4; 134,4; 139,2; 141,1; 182,7; 183,3.

6.16 Síntese do 5-(2-metil-propenil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[*f*]quinoxalin-6-ona (35)



Em um balão de 50m L adicionou-se 0,6 mmol (200mg) de 2-azida-etanol-amino-nor-lapachol (25), o qual foi solubilizado em 5 mL de acetato de etila seco e destilado, logo após adicionou-se 20 mg de paládio Carbono e por fim o gás hidrogênio. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a temperatura ambiente durante um tempo de 4 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao termino da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente

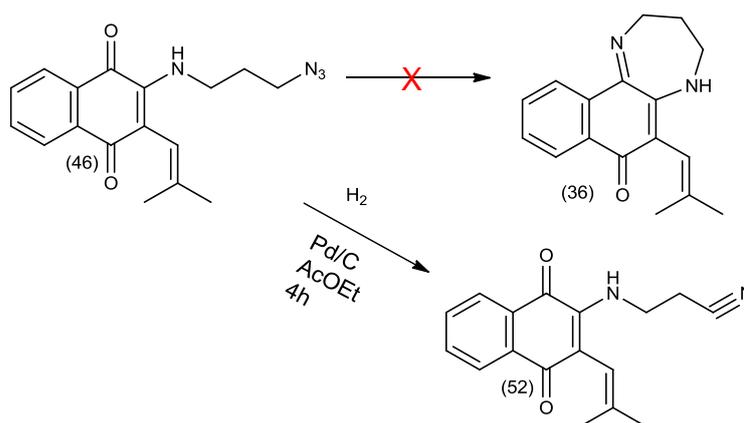
de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 40%. Obteve-se o produto em forma de cristais de cor amarela e com 85% de rendimento e o ponto de fusão 87-88°C.

IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) 3500 (N—H), 1605 (C=O), 3000 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 1,58 (s, 3H); 1,92 (s, 3H); 3,37 (td, $J=2,2$; 6,1Hz, 2H); 4,12 (t, 2H); 5,03 (sl, 1H); 5,83 (sl, 1H); 7,52 (m, 2H); 8,09 (m, 1); 8,15 (m, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 20,2; 25,3; 37,4; 48,2; 111,2; 115,3; 122,9; 125,4; 130,4; 130,9; 131,4; 132,5; 139,3; 140,0; 153,3; 181,7.

6.17 Síntese do 6-(2-metilprop-1-en-1-il)-4,5-diidro-2H-naftol[1,2-b][1,4]diazepin-7(3H)-one



Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,48 mmol (150mg) de 2-azida-etanol-amino-nor-lapachol (46), o qual foi solubilizado em 5 mL de acetato de etila seco e destilado, logo após adicionou-se 15 mg de paládio carbono e por fim o gás hidrogênio. Deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética, a temperatura ambiente durante um tempo de 4 horas. A reação foi acompanhada por CCDA com sistema eluente hexano/AcOET (30%), na qual observou-se a formação do produto. Ao termino da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel em sistema eluente de hexano/AcOET em gradiente de 10 a 40%. Obteve-se o produto em forma de cristais de cor vermelha e com 12% de rendimento e o ponto de fusão 127-128°C.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. J.; SOUZA, A. A. de; JÚNIOR, E. N. da S.; MARINHO-FILHO, J. D. B.; MOURA, M. A. B. F. de; ROCHA, D. D. ; VASCONCELLOS, M. C.; COSTA, C.O.; PESSOA, C. MORAES, M.O. de; FERREIRA, V.F.; ABREU, F.C. de; PINTO, A.V.; MONTENEGRO, R.C.; LOTUFO, L. V. C.; GOULART, M. O. F. Grow inhibitory effects of 3'-nitro-3-phenylamino nor-beta-lapachone against HL-60: A redox-dependent mechanism. *Toxicology in vitro*, 2012, 26, 585-594.
- BABULA, P.; ADAM, V.; HAVEL, L.; KIZEK, R. Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones- their Occurrence, Pharmacological properties and Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2009, 5, 47- 68. DOI: 10.2174/157341209787314936
- BARBOSA, F. C. G.; DE OLIVEIRA, R. N. Synthesis of a new class of triazole-linked benzoheterocycles via 1,3-dipolar cycloaddition. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2011, 22, 592-596.
- BARBOSA, T. P. Derivados Nitrogenados do norlapachol: Síntese e atividade biológica, Dissertação de mestrado, João Pessoa, 2006.
- BARBOSA, T. P.; CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; MARTINS, R. M.; PINTO, A.C.; VARGAS, M. D. New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-anthraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13, 6464–6469.
- BARREIRO, J.E. Sobre a química dos remédios, dos fármacos e dos medicamentos. *Cadernos temáticos de química nova na escola*, 2001, 3, 4-9.
- BENITES, J.; VALDERRAMA, J. A.; KARINA, B.; PEDROSA, R. C.; CALDERON, P. B.; VERRAX, J. Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45, 6052-6057.
- Bey, E. A.; Bentle, M. S.; Reinicke, K. E.; Dong, Y.; Yang, C.R.; Girard, L.; Minna, J. D.; Bornmann, W. G.; Gao, J.; Boothman, D. A.; An NQO1- and PARP-1-mediated cell death pathway induced in non-small-cell lung cancer cells by β -lapachone.

Proceedings of the National Academy of Sciences – PNAS, 2007, 104, 11832-11837

BINATTI, I.; ALVES, R. B.; FILHO, J. D. de S.; DIAS, D. F.; PRADO, M. A. F.; ALVES, J. R. Reações de carbociclicização redicalar de orto-iodoaliloxibenzoatos derivados de D-glicose e D-galactose e comparação com as reações de seus análogos benzamidas. *Química Nova*, 2005, 28, 6, 1023-1029.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, P. J.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Química Nova*, 2010, 33, 06, 1 -11.

CAMARA, C. A.; PINTO, A. C.; ROSA, M. A.; VARGAS, M. D. Secondary amines and unexpected 1-aza-anthraquinones from 2-methoxylapachol. *Tetrahedron*, 2001, 57, 9569-9574.

CAVALCANTI, B. C.; CABRAL, I. O.; RODRIGUES, F. A. R.; BARROS, F. W. A.; ROCHA, D. D.; MAGALHÃES, H. I. F.; MOURA, D. J.; SAFFI, J.; HENRIQUES, J. A. P.; CARVALHO, T. S. C.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; MELO, I. M. M.; JÚNIOR, E. N. S. Potent Antileukemic Action of Naphthoquinoidal Compounds: Evidence for an Intrinsic Death Mechanism based on Oxidative Stress and Inhibition of DNA Repair. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2013, 24, 1, 145-163. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532013000100019>

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. *Organic chemistry*, oxford, second edition, 2012, 810-814.

CORBETT, J. F. Benzoquinone imenes. IX. Mechanism and kinetics of the reaction of p-benzoquinone diimines with m-aminophenols. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions-2*, 1972, 5, 539.

COSTA, P. R. R. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. *Revista Virtual de Química*, 2009, 1, 1, 58-66.

DEWICK, P. D. *Medicinal Natural Products*. 2ª ed. Wiley & Sons, Ltd. 2002, 158-164.

FARACO, R. F. P.; PIRES, M. C.; ROCHA, A. P. C.; PRADO, M. A. F. Macrolactamas bioativas e síntese de macrociclos por reação de carbociclicização radicalar mediada por hidreto de tri-n-butilestanho, *Química Nova*, 2008, 31, 6, 1499-1513

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

FONSECA, S. G. da C.; BRAGA, R. M. C.; SANTANA, D. P. Lapachol- química, farmacologia e métodos de dosagem. *Revista Brasileira de Farmacologia*, 2003, 84, 1, 9-16.

GOMES, J.A.G.; LAGE, M. R.; CARNEIRO, J. W. M.; RESENDE, J. A. L. C.; VARGAS, M.D. Tautomerism in Quinoxalines Derived from the 1,4-Naphthoquinone Nucleus. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2013, 24, 2, 219-229. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20130028>

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100, 57-70.

da SILVA JÚNIOR, E. N.; MELO, I. M.M. de ; DIOGO, E. B. T.; COSTA, V. A.; FILHO, J. D. S.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA, R. N.; ARAÚJO, A. S. de; EMERY, F. S.; SANTOS, M. R. dos; SIMONE, C. A. de; MENNA- BARRETO, R. F. S.; CASTRO, S. L. de. On the search for potential anti-Trypanosoma cruzi drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reaction. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 52, 304-312.

ISENMANN, A. F. Princípios da síntese orgânica, Timóteo-MG, 2011.

JÚNIOR E. N. da S. Síntese de novos derivados de lapachonas e nor-laopachonas: Veredas à atividade farmacológica. Dissertação de mestrado, 2007.

KLUZA, J.; CLARK, A. M.; BAILLY, C. Apoptosis Induced by the Alkaloid Sampangine in HL-60 Leukemia Cells. Correlation between the effects on the Cell Cycle Progression and Changes of Mitochondrial Potential. PDFlib PLOP: PDF Linearization, Optimization, Protection. *Annals New York Academy of Sciences*, 2003, 331-334.

KOLODINA, E. A.; LEBEDEVA, N. I.; SHVARTSBERG, M. S. One-pot synthesis of 4-alkynyl-1-aza-9,10-anthraquinones from 2-acylethynyl-3-amino-1,4-naphthoquinones. *Mendeleev Communications*, 2012, 22, 332-333.

KOPANSKI, L., KARBACH, D., SELBITSCHKA, G. , STEGLICH, W. Vesparion, ein Naphto[2,3-b]pyrandion - Derivate aus dem Schleimplz. **Liebigs Annalen der Chemie**, 1987, 793-796.

LIN, W.; ZHANG, X.; HE, Z. JIN, Y.; GONG, L.; MI, A. Reduction of azides to amines or amides with zinc and ammonium chloride as reducing agent. **Synthetic Communications**, 2002, 32,21, 3279-3284.

MUHAMMAD, I.; DUNBAR, C. D.; TAKAMATSU, S.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. Antimalarial, citotoxic, and antifungal alkaloids from *Duguetia hadrantha*. **Journal of Natural Products**, 2001, 64, 559-562.

OLIVEIRA, A.S. Síntese de novas poliaminas naftoquinônicas da lausona: aplicação como inibidor de corrosão e como potencial agente antineoplásico. Dissertação de mestrado, 2010.

OLIVEIRA, R. B. de; ALVES, R. J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química Nova**, 2002, 25,6,976-984.

POWIS, G. Free radical formation by antitumor quinones, **Free Radical Biology & Medicine**. 1989, 6, 63-105.
[http://dx.doi.org.ez19.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0891-5849\(89\)90162-7](http://dx.doi.org.ez19.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0891-5849(89)90162-7)

PAN, E.; CAO, SHUGENG.; BRODIE, P. J.; CALLMANDER, M. W.; RANDRIANAIVO, RICHARD.; RAKOTONANDRASANA, S.; RAKOTOBÉ, E.; RASAMISON, V. E.; TENDYKE, K.; SHEN, YONGCHUN, S.; SUH, E. M.; KINGSTON, D. G. Isolation and synthesis of antiproliferative eupolauride alkaloids of *ambavia gerrardii* from the Madagascar dry forest. **Journal of Natural Products**, 2011, 74, 1169-1174.

PETERSON, J. R.; ZJAWIONY, J. K.; LIU, S.; HUFFORD, D. C.; CLARK, A. M.; ROGERS, R.D. Copryrine alkaloids: synthesis, spectroscopic characterization, and antimycotic/ antimycobacterial activity of A-and B-ring-functionalized sampangines. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1992, 36, 22, 4069-4077.

SANTOS, A. R.; KAISER, C. R.; FÉRÉZOU, J. P.; Metátese de oleifinas aplicada ao fechamento de áneis: Uma ferramenta poderosa para a síntese de macrociclos naturais. **Química Nova**, 2008, 31, 3, 655-668, 2008.

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

SUTHANAN, S. N.; VEALE, C. G. L.; GOUNDEN, N. S.; OSONIYI, O. HENDRICKS, D.T.; CAIRA, M. R.; DE LA MARE, J. A.; EDKINS, A. L.; PINTO, A. V.; JÚNIOR, E. N. DA S.; COLEMAN, M. T. D. Cytotoxicity of lapachol, β -lapachone and related synthetic 1,4- naphthoquinones against oesophageal cancer cells, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2013, 62, 98-100.

TAKEYA, T.; DOI, H.; OGATA, T.; OKAMOTO, I.; KOTANI, E. Aerobic oxidative dimerization of 1-naphthols to 2,2'-binaphthoquinone mediated by SnCl₄ and its application to natural products synthesis. **Tetrahedron**, 2004, 60, 9049-9060. DOI: 10.1016/j.tet.2004.07.073

TSENG, C..C.; WU, Y.L.; CHUANG, C.P. Cerium salts in the oxidative free radical between 2-amino-1,4-naphthoquinones and β -dicarbonyl compounds. **Tetrahedron**, 2002, 58, 7625-7633.

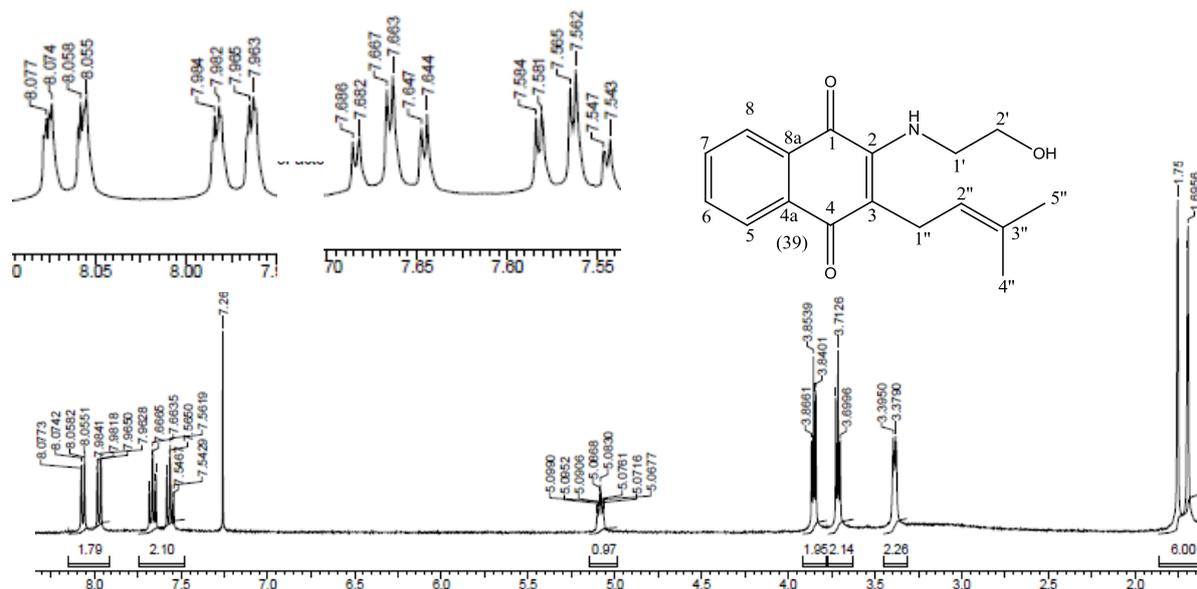
VASILEVSKY, S. F.; BARANOV, D. S.; MAMATYUK, V. I.; GATILOV, Y. V.; ALABUGIN, I. V. An Unexpected Rearrangement That Disassembles Alkyne Moiety Through Formal Nitrogen Atom Insertion between Two Acetylenic Carbons and Related Cascade Transformations: New Approach to Sampangine Derivatives and Polycyclic Aromatic Amides. **Journal of Organic Chemistry**, 2009, 74, 6143-6150.

VIGURI, M.E.; SILANES, P. S. Quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives: interest in the treatment of Chagas disease. Revista **Virtual de Química**, 2013,5 (6), 1101-1119.

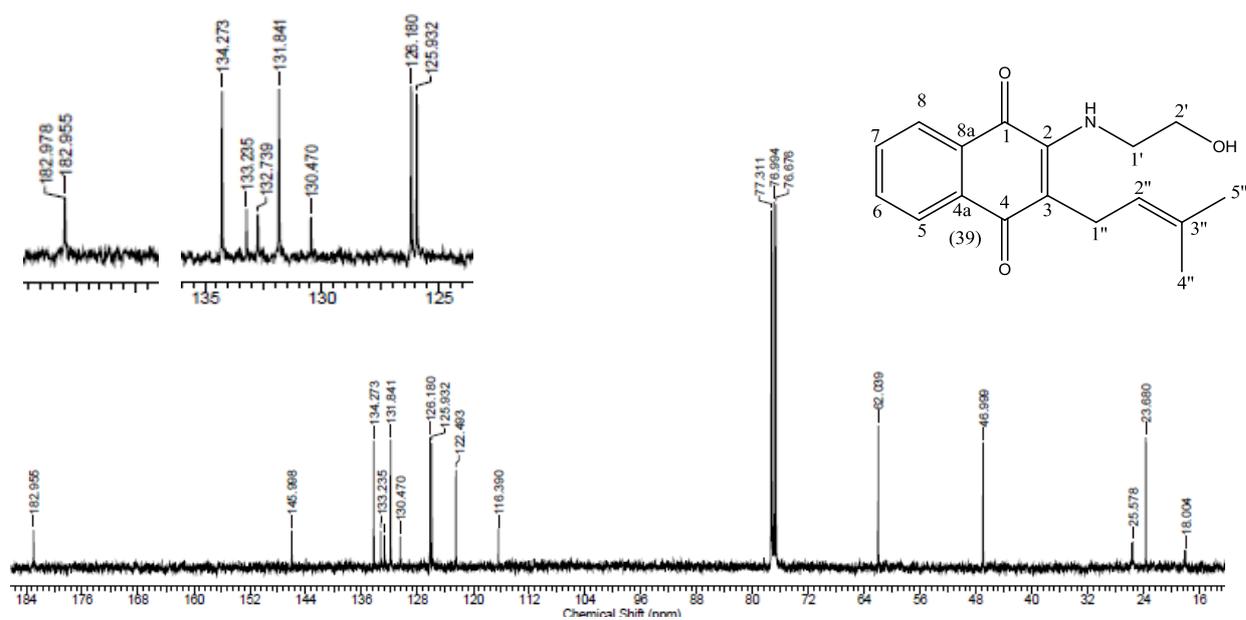
RAO, J.U.M.; GIRI, G. S.; HANUMAIH, T.; RAO, K. V. J.Sampangine, a new alkaloid from *cananga odorata*. **Journal of Natural Products**, 1986, 49, 2, 346-347.

ZHOU, Z.; TANG, Y.; WHITTEN,G,D.;ACHYUTHAN,E,K. New Hight- Throughput Screening Protease Assay Based upon Supramolecular Self- assembly. ***Applied Materials and Interfaces***, 2009, 1, 1, 162-170.

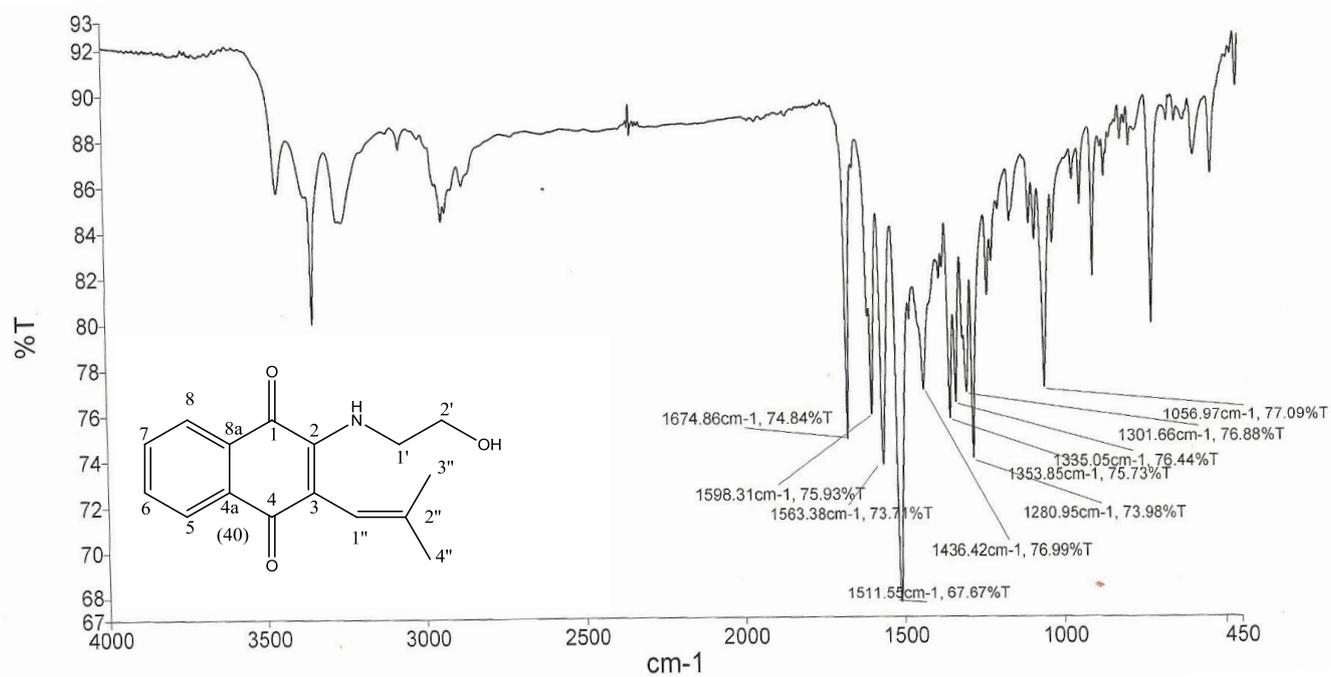
APÊNDICE A – ESPECTROS



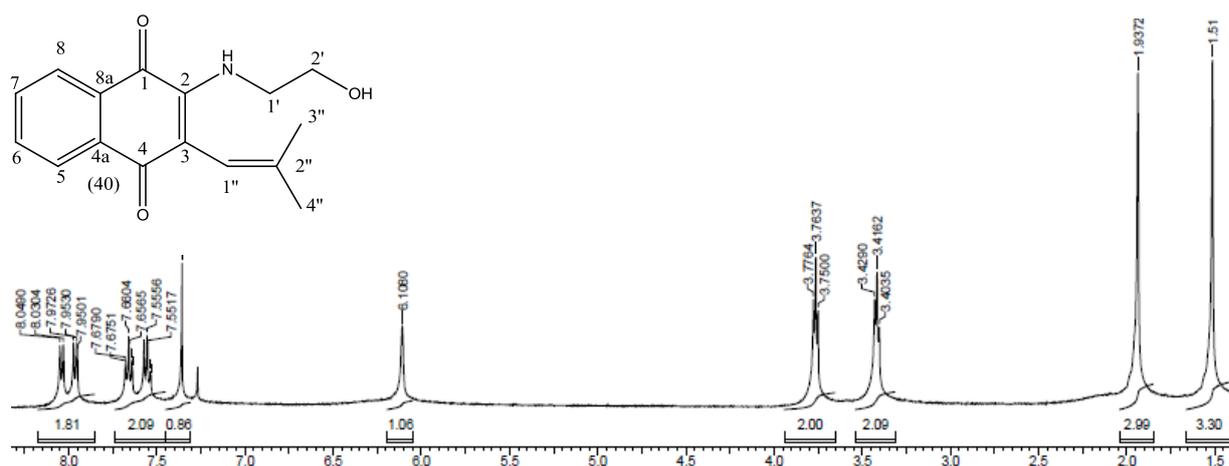
Espectro 6: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 39



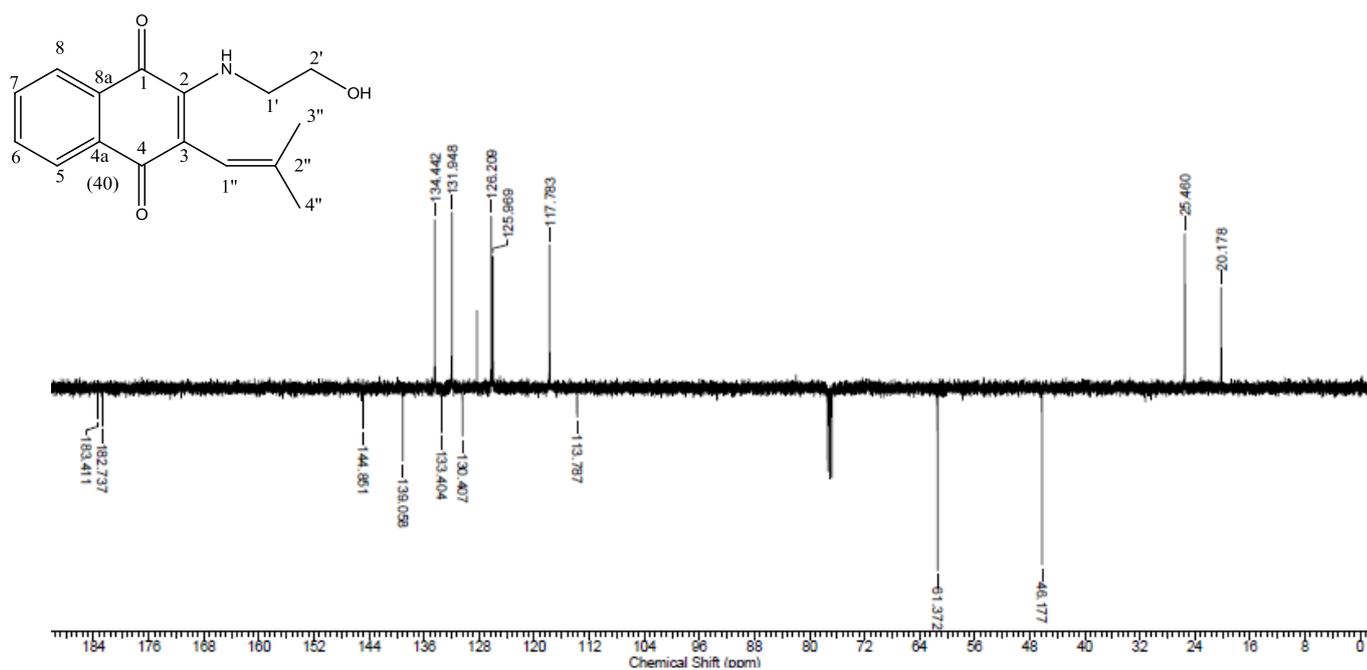
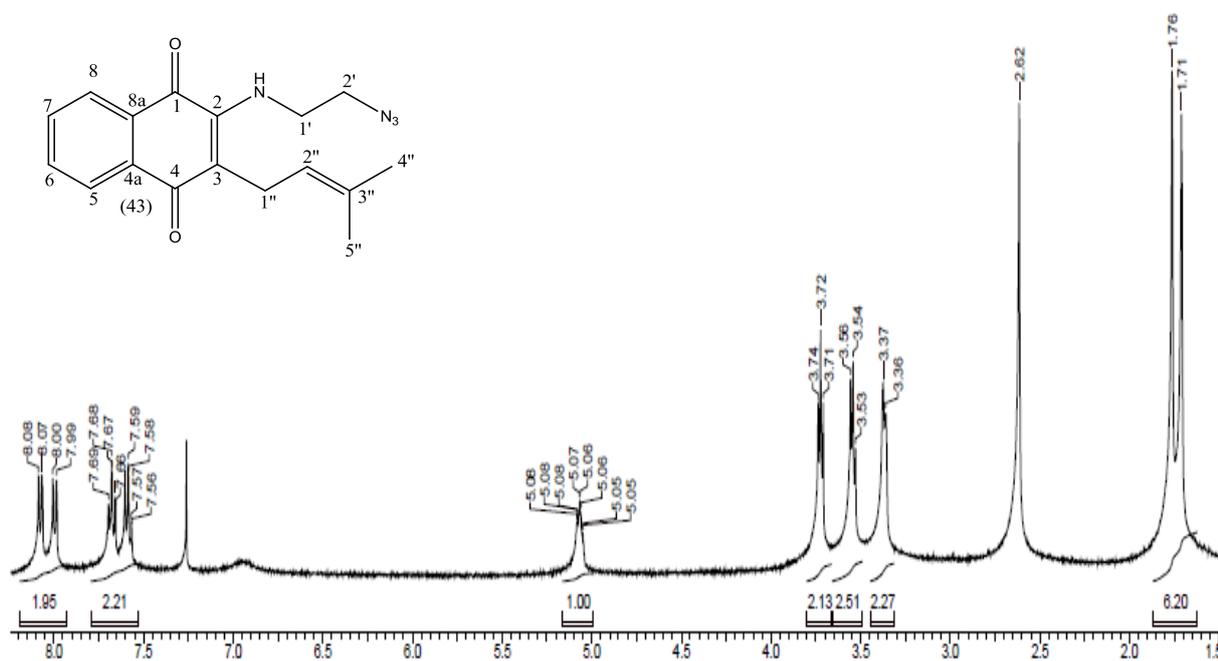
Espectro 7: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 39

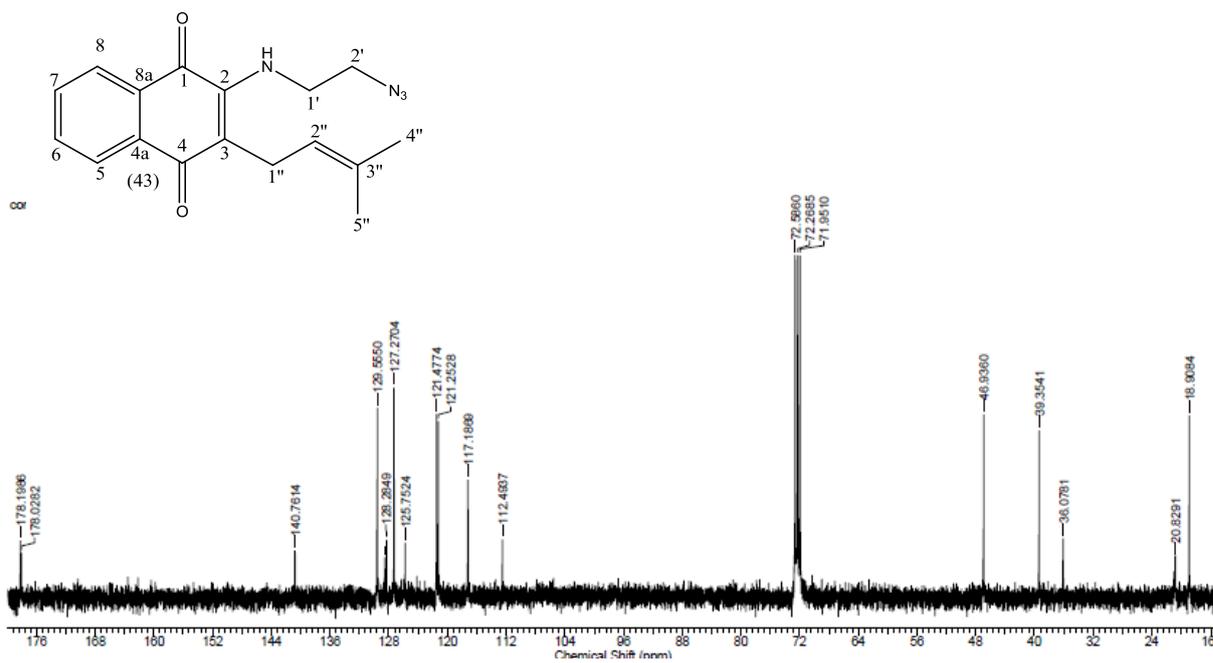


Espectro 8: Espectro de infravermelho de 40 (KBr , cm^{-1})

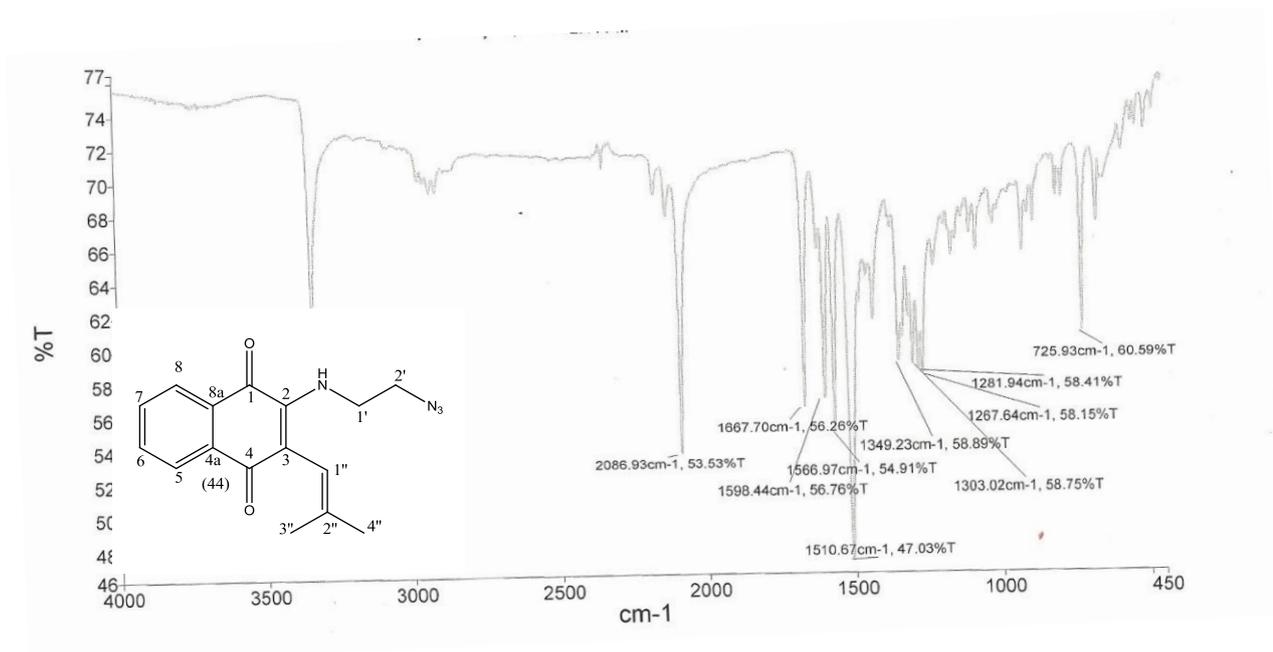


Espectro 9: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 40

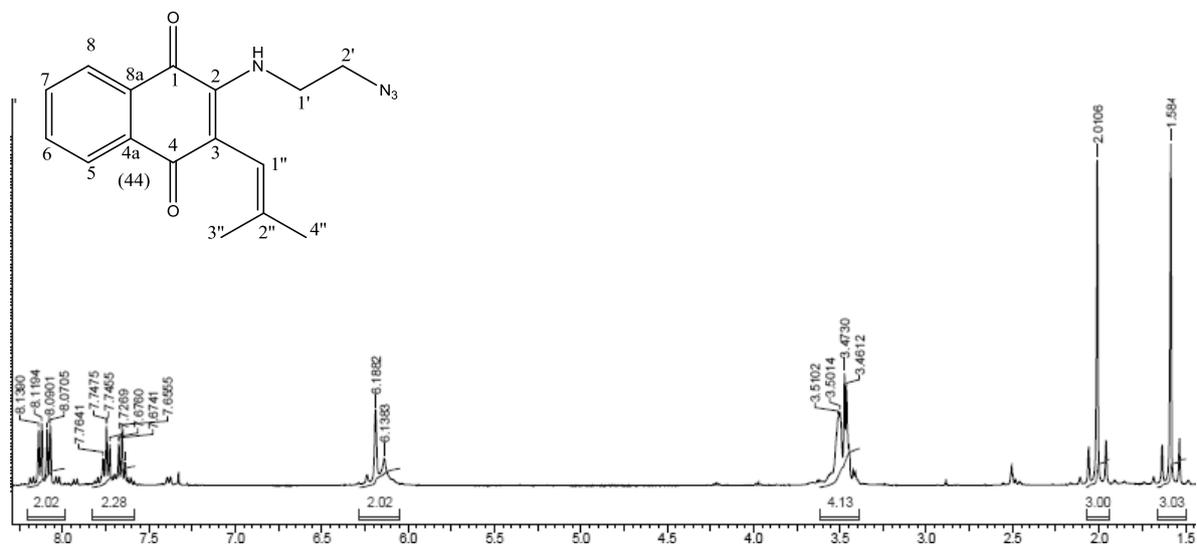
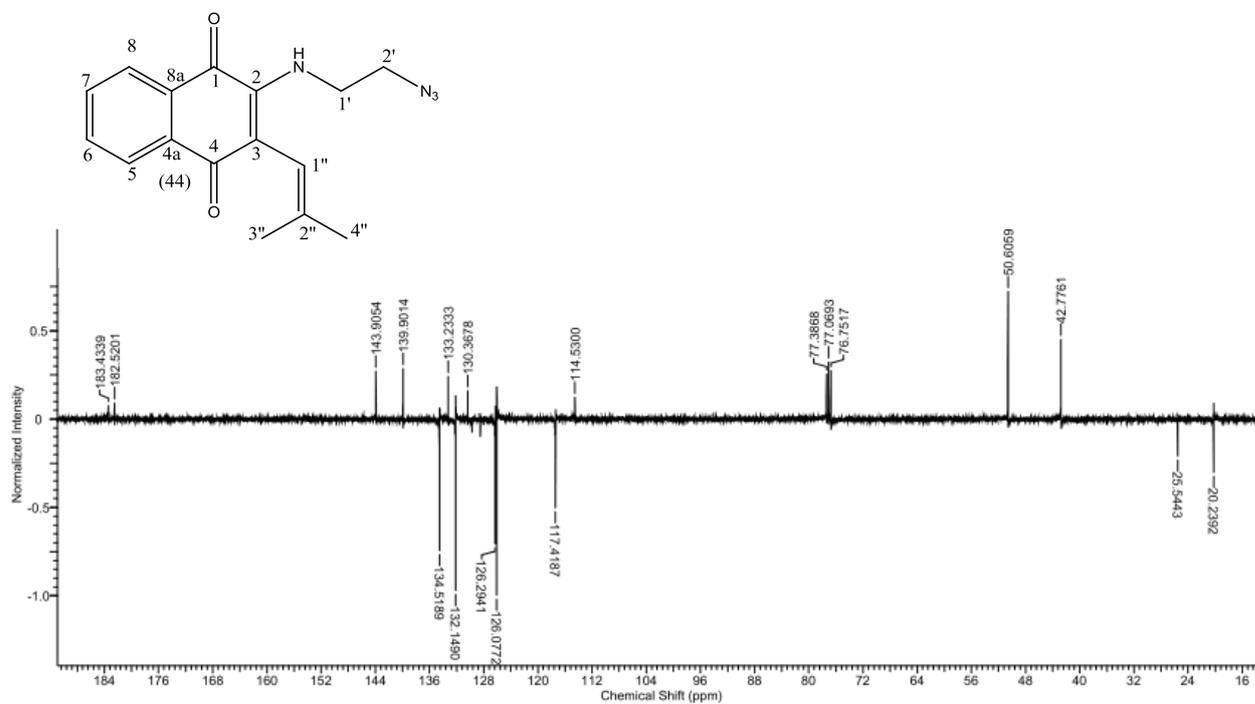
Espectro 10: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 40Espectro 11: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 43

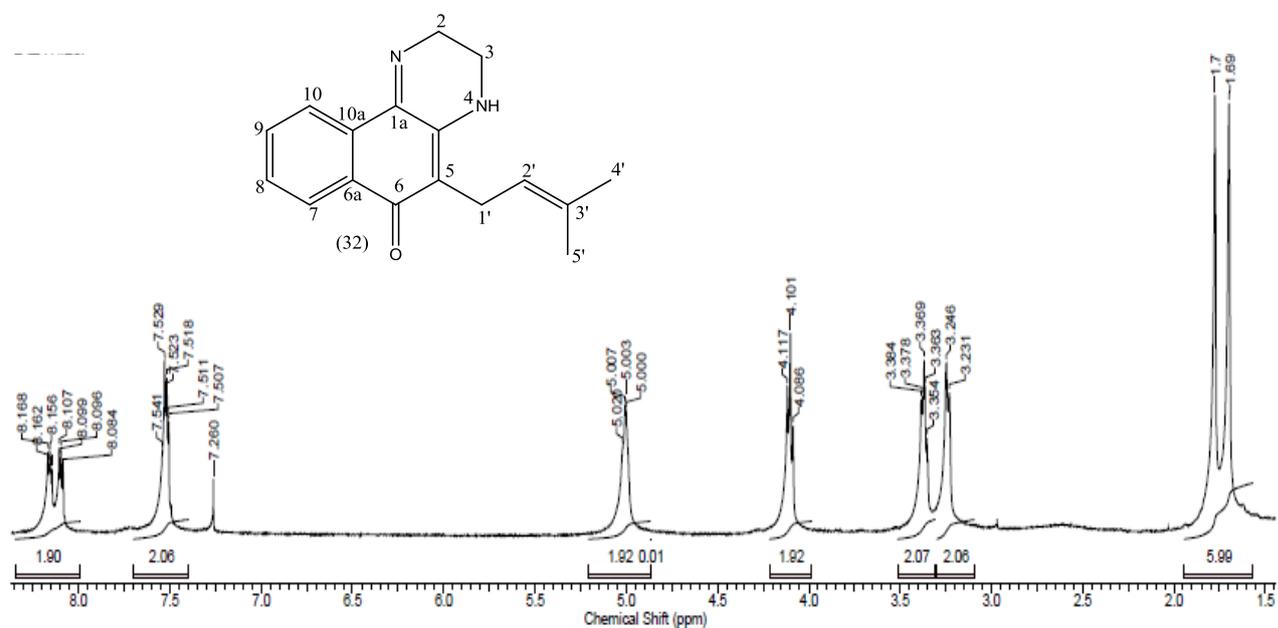


Espectro 12: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 43

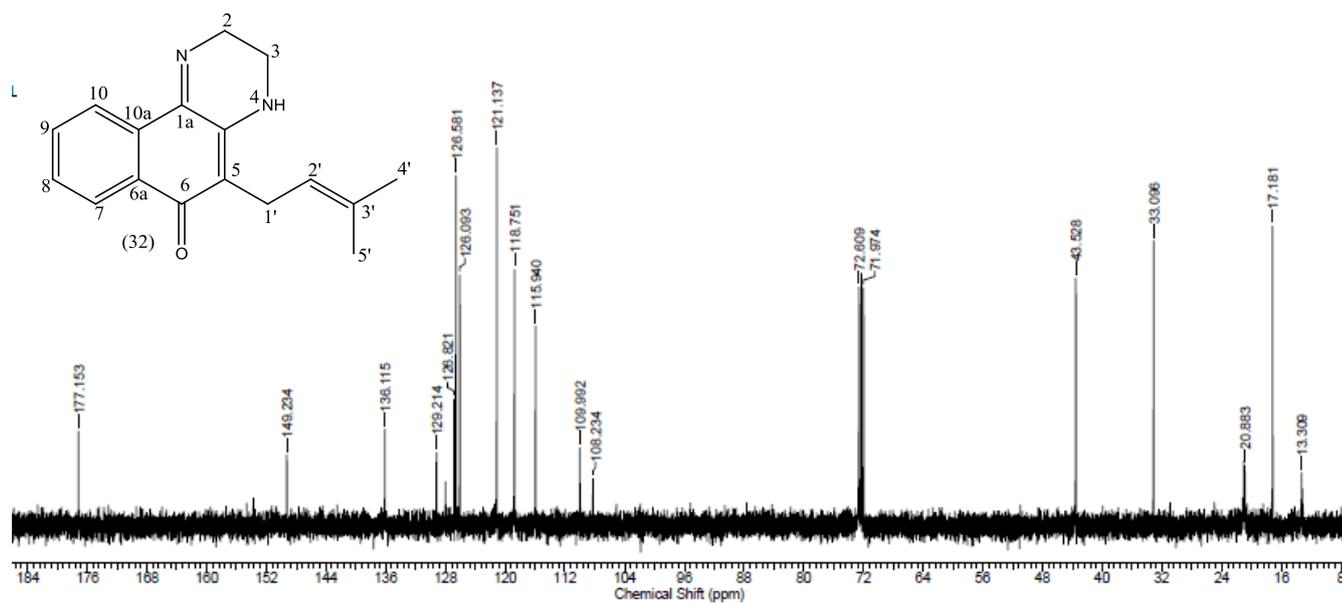


Espectro 13: Espectro de infravermelho de 44 (KBr , cm^{-1})

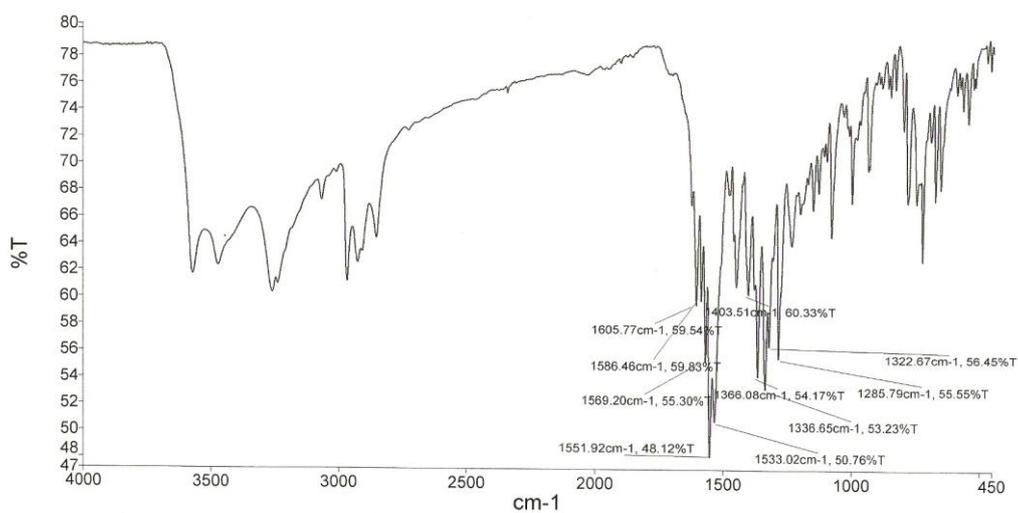
Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 44Espectro 15: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 44



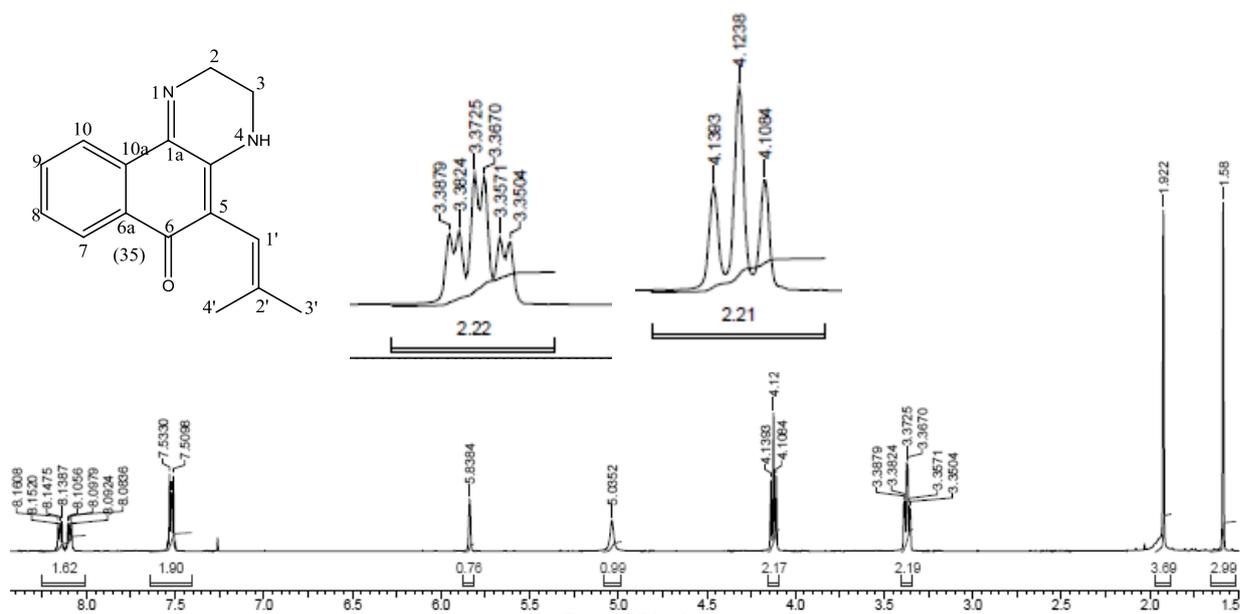
Espectro 16: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 32



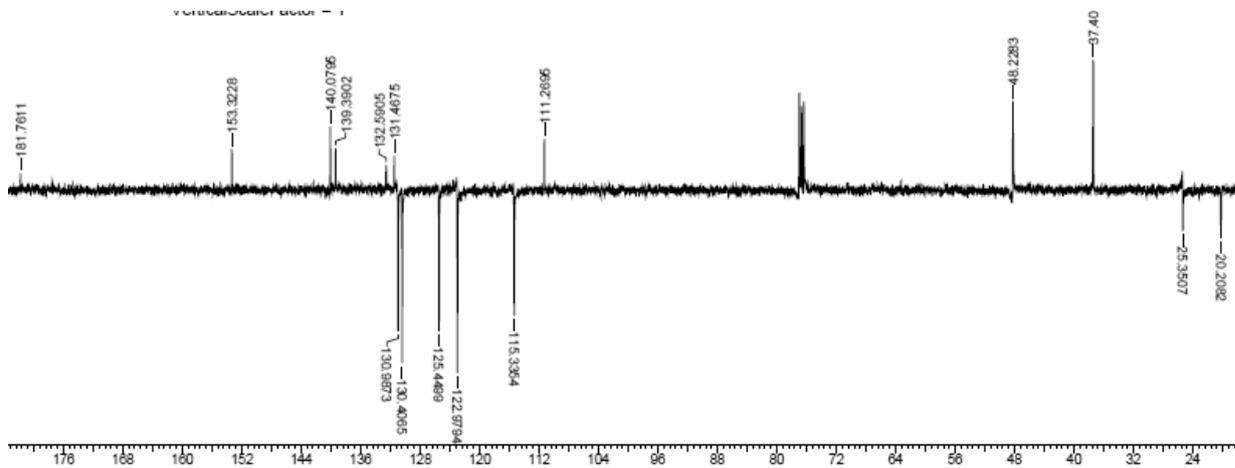
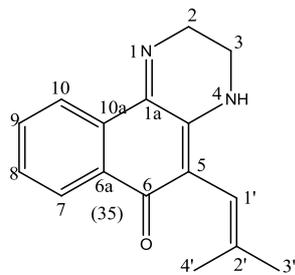
Espectro 17: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 32



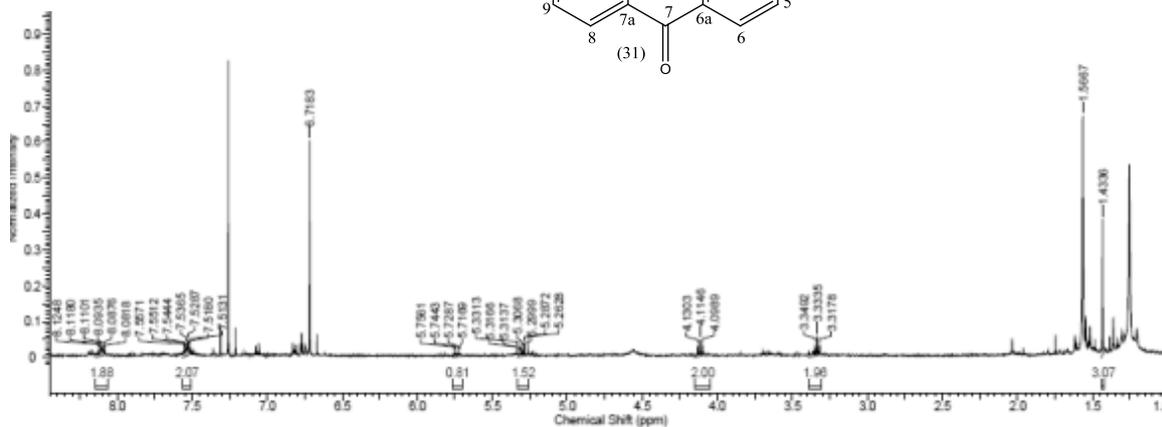
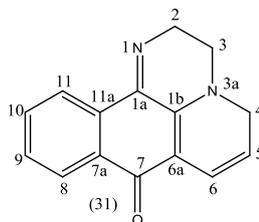
Espectro 18: Espectro de infravermelho de 35 (KBr , cm^{-1})



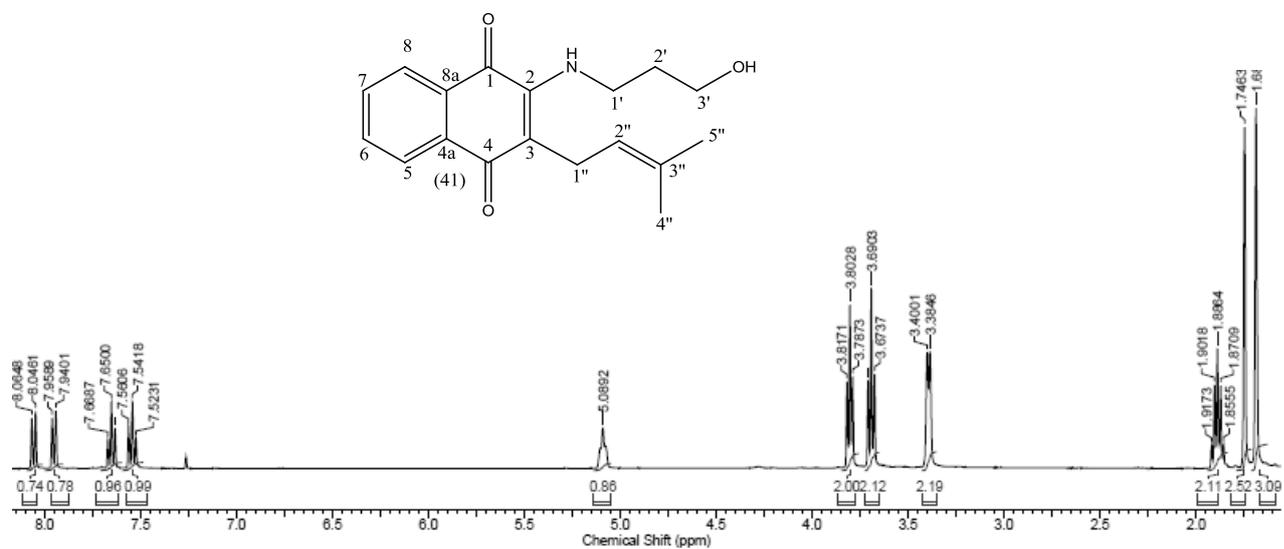
Espectro 19: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 35



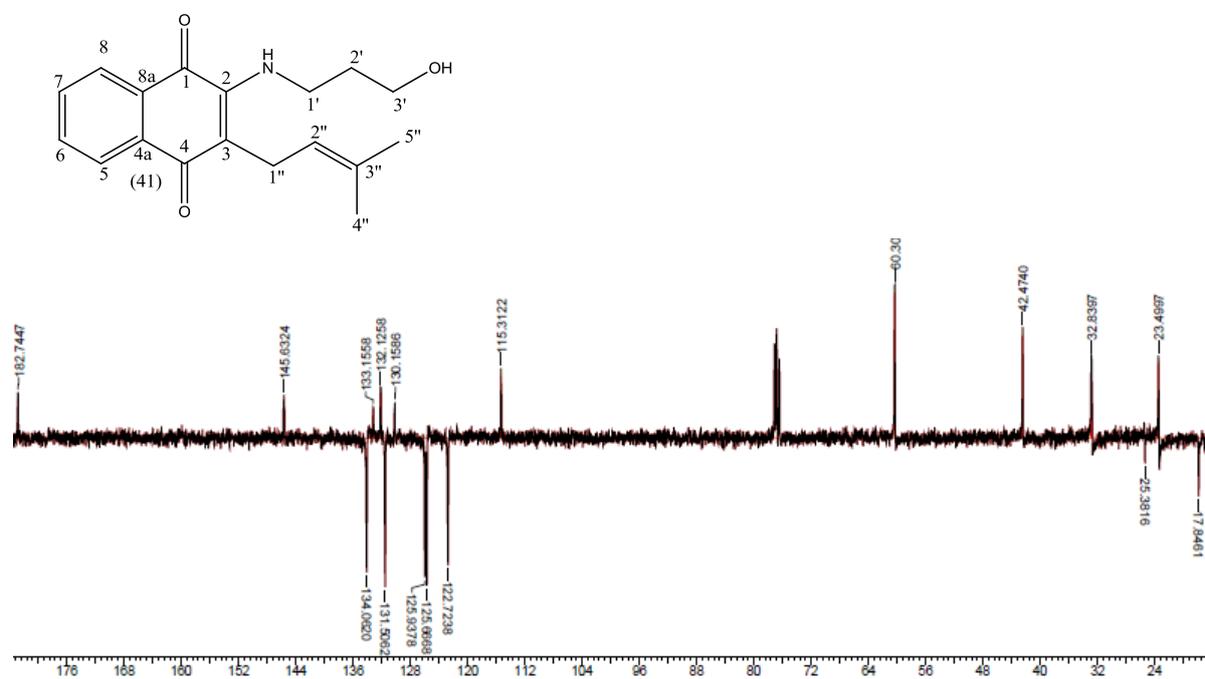
Espectro 20: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 35



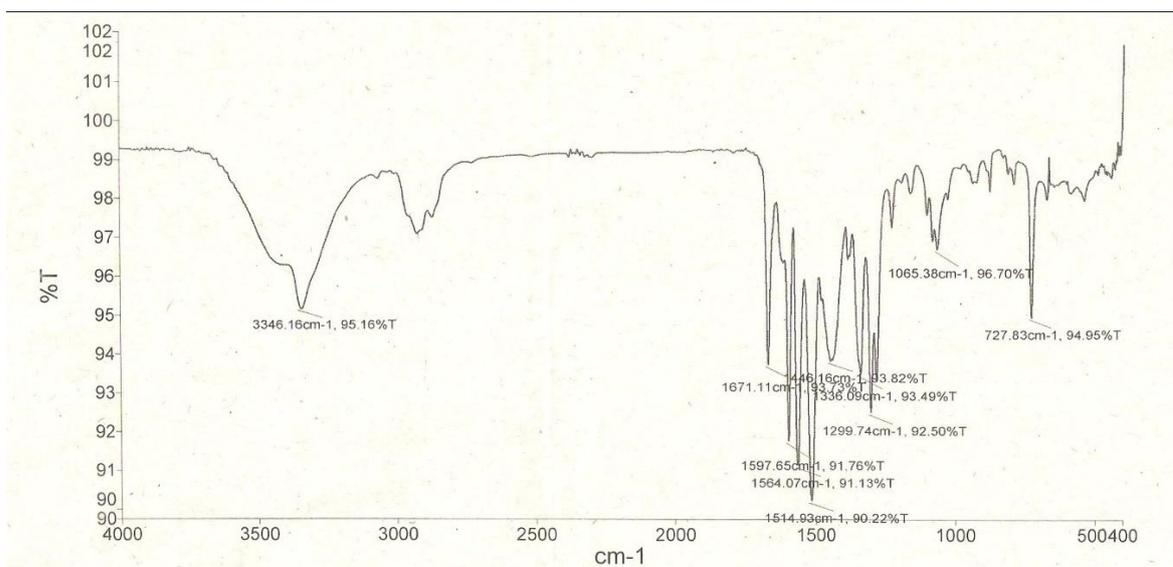
Espectro 21: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 31



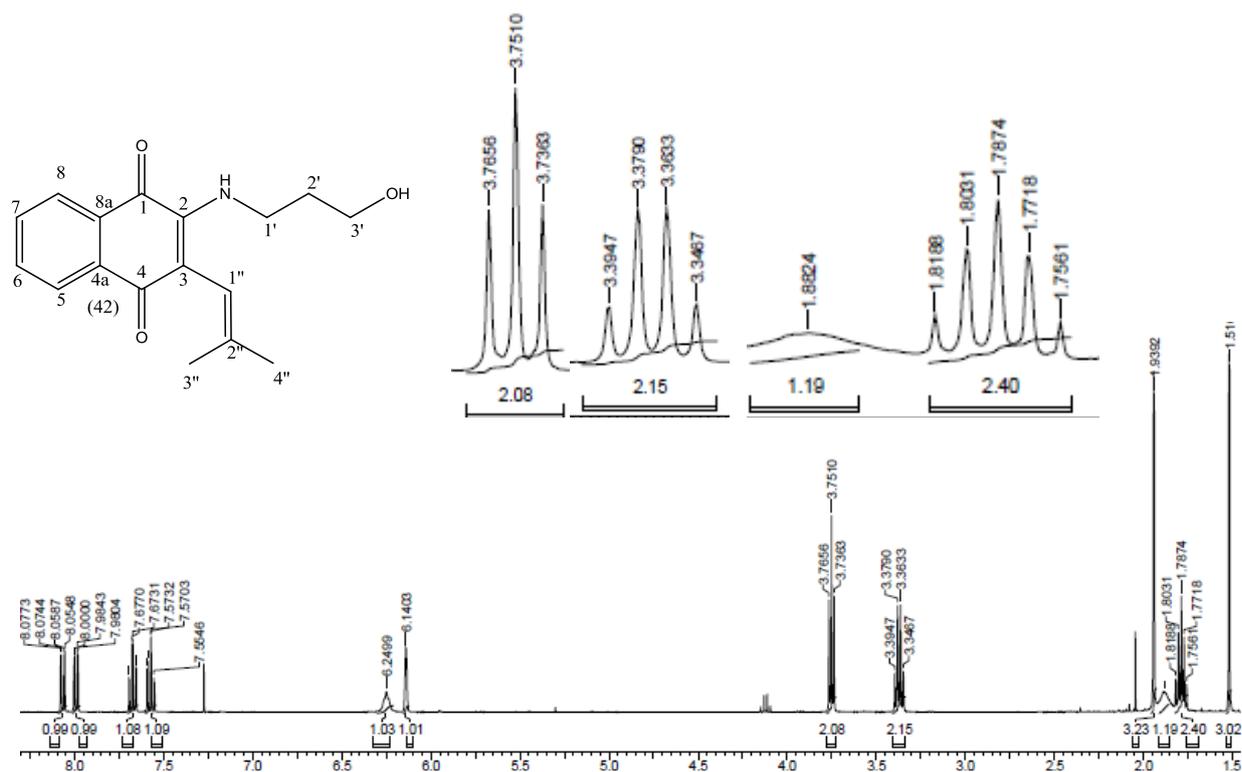
Espectro 22: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de 41

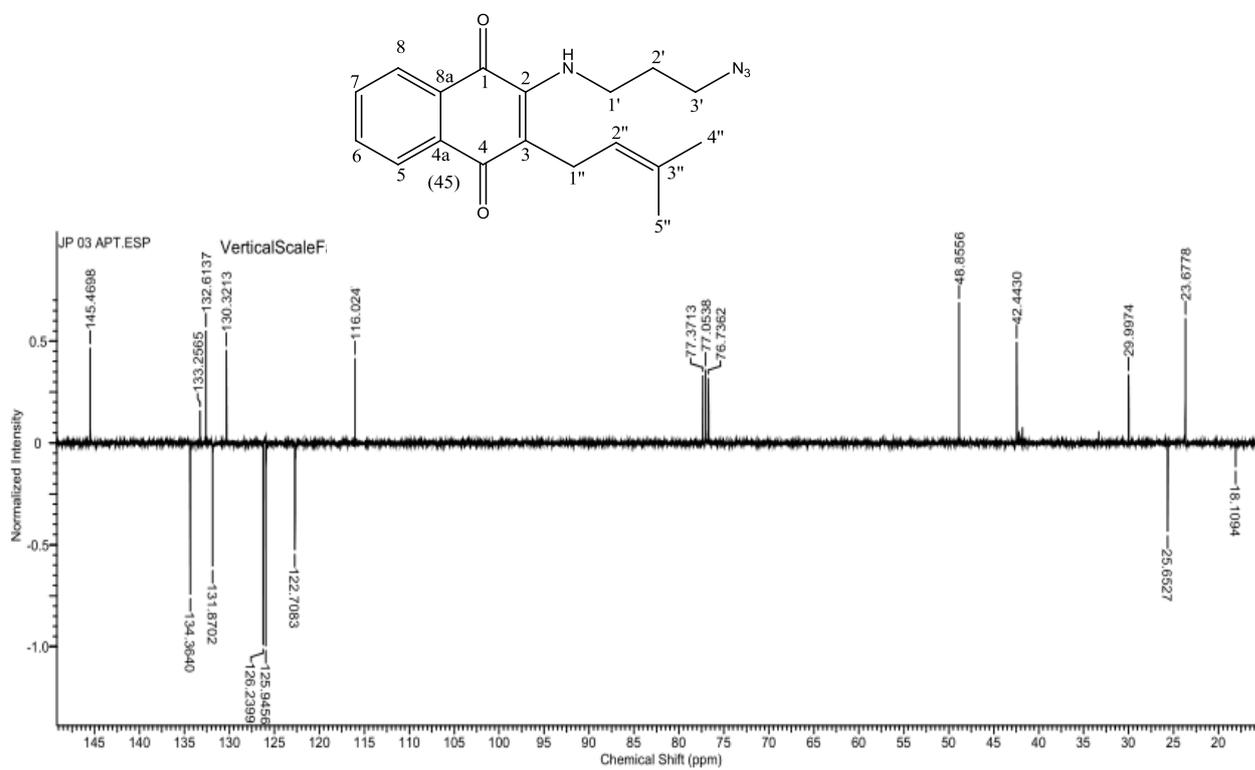


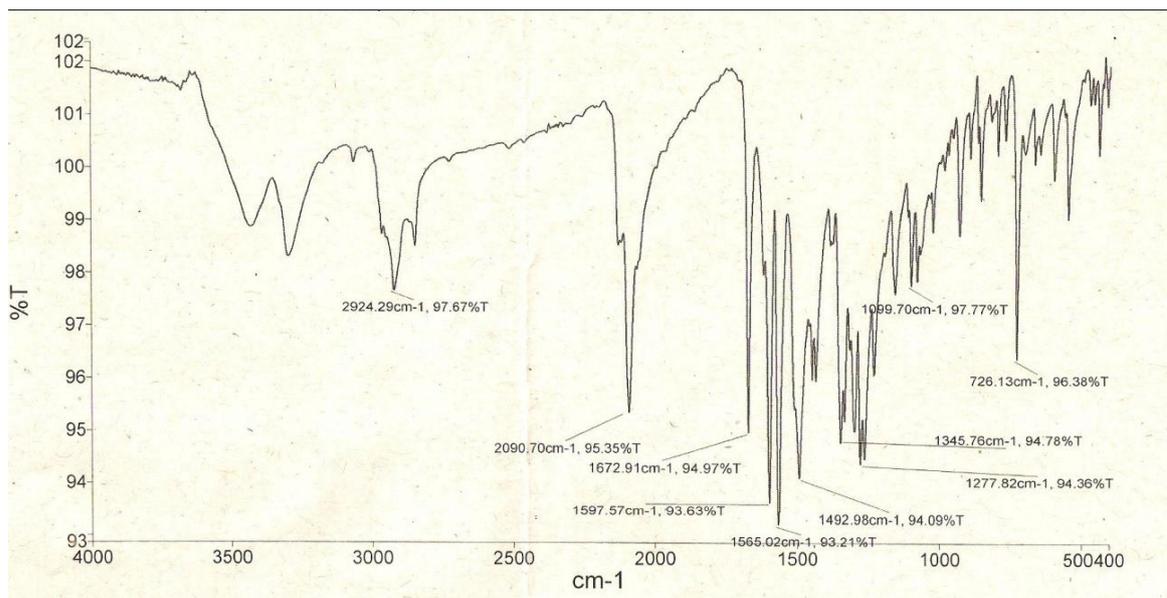
Espectro 23: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de 41



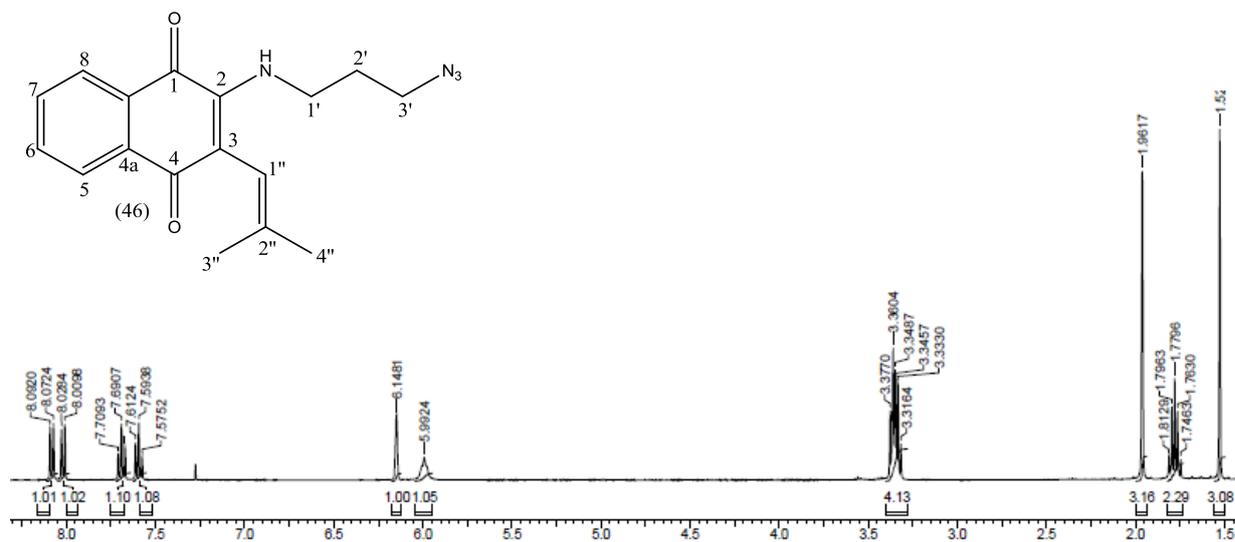
Espectro 24: Espectro de infravermelho de 42 (KBr, cm⁻¹)



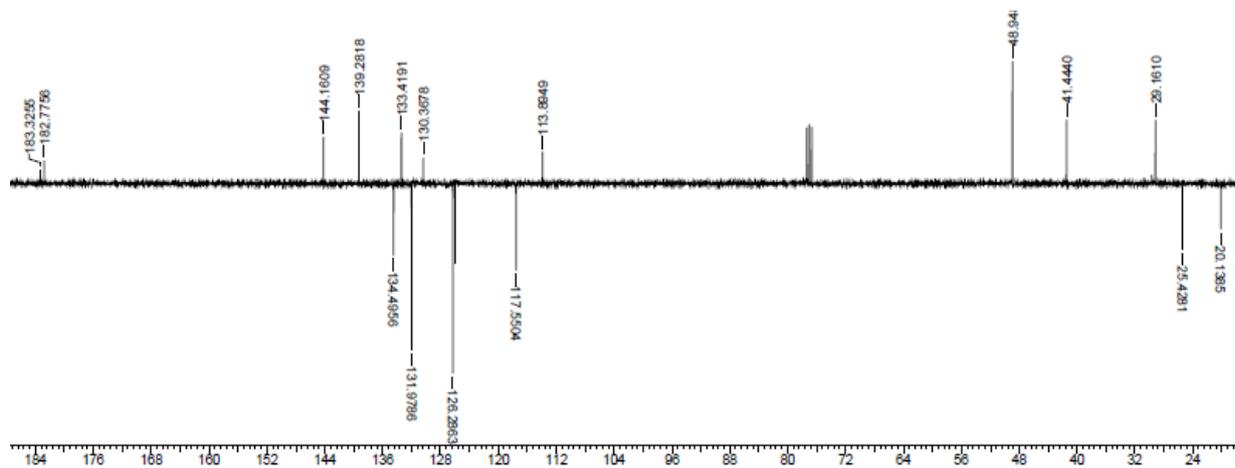
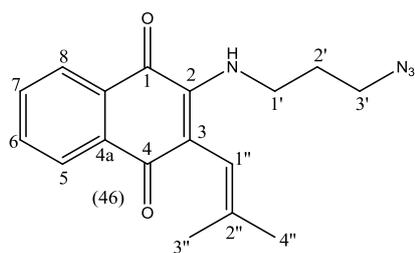
Espectro 28: de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 45



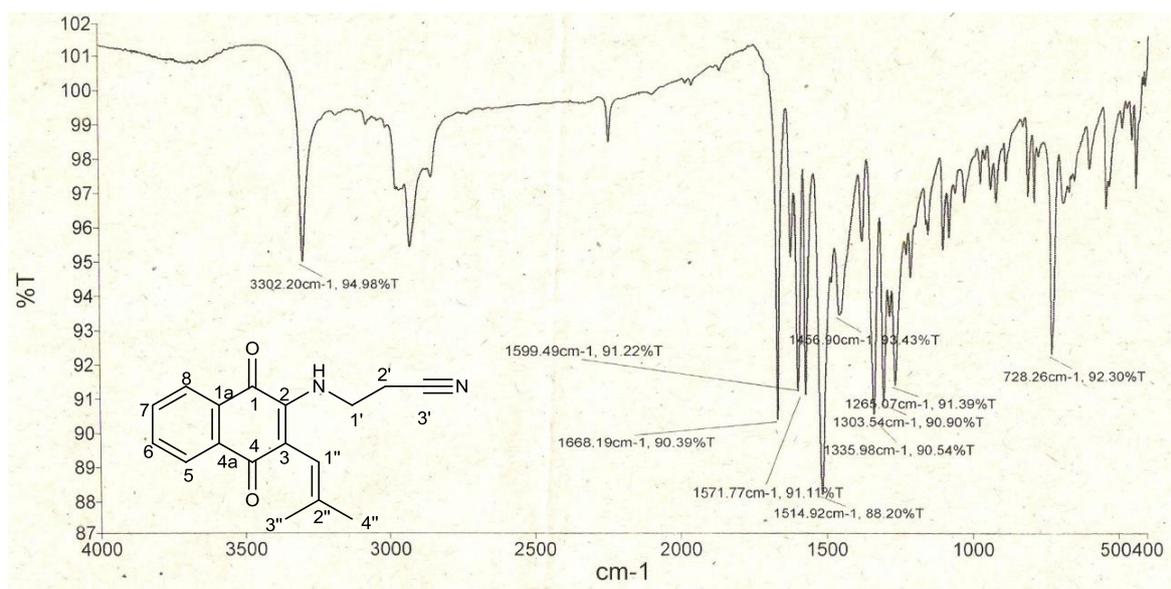
Espectro 29: Espectro de infravermelho de 46 (KBr, cm⁻¹)



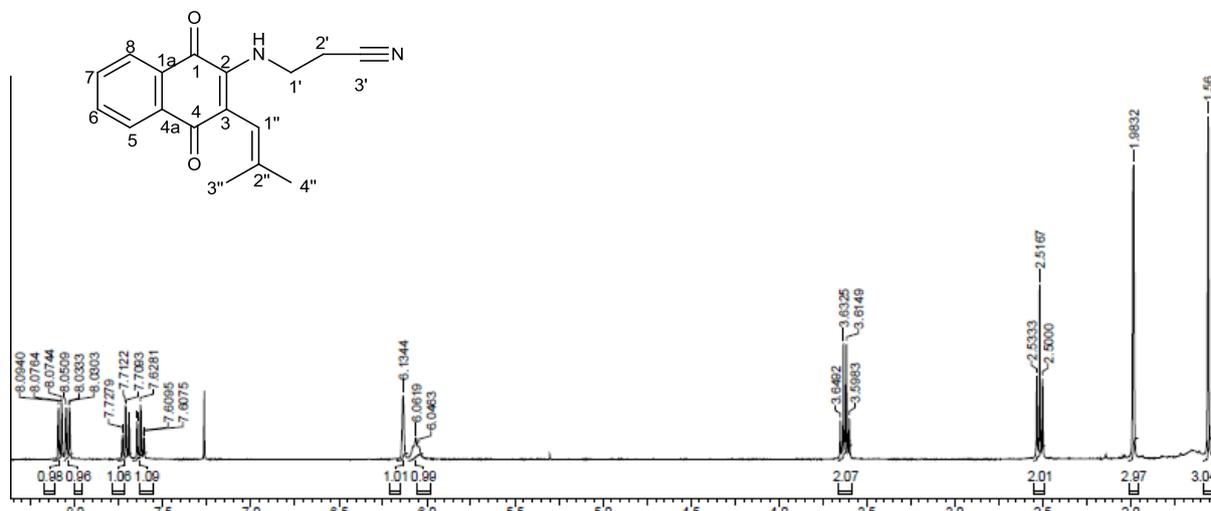
Espectro 30: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de 46



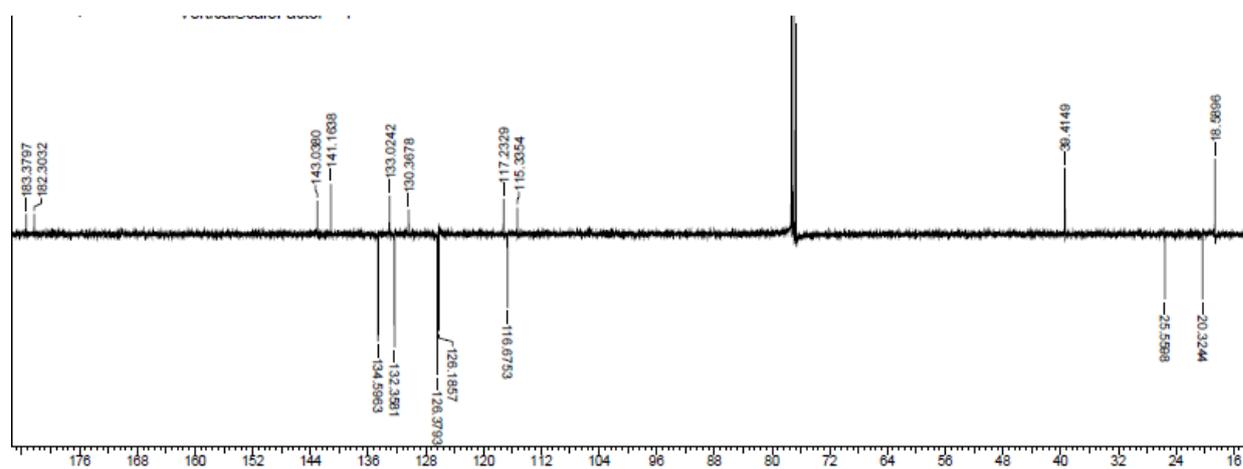
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 46



Espectro 32: Espectro de infravermelho de 52 (KBr , cm^{-1})



Espectro 33: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 52



Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 52