CENTRO UNIVERSITÁRIO FEI
KARINNE ESTEVES PRADO

SÍNTESE DO FÁRMACO *β*-LAPACHONA E SEUS DERIVADOS: uma nova abordagem

São Bernardo do Campo
2016

KARINNE ESTEVES PRADO

SÍNTESE DO FÁRMACO *β*-LAPACHONA E SEUS DERIVADOS: uma nova abordagem

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro Universitário FEI, para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química Orientado pelo Prof. Dr. Rodrigo Cella.

São Bernardo do Campo

2016

Esteves Prado, Karinne.
Síntese do Fármaco B-lapachona e seus derivados: uma nova abordagem / Karinne Esteves Prado. São Bernardo do Campo, 2016.
103 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário FEI.
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Cella.

1. B-lapachona. 2. Síntese orgânica. 3. Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder. I. Cella, Rodrigo, orient. II. Título.

Elaborada pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da FEI com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

centro universitário FEI

Mestrado

APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO
ATA DA BANCA EXAMINADORA

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Química

PGQ-10

Aluno: Karinne Esteves Prado **Matrícula:** 414305-3

Título do Trabalho: Síntese do fármaco β-lapachona e seus derivados: uma nova abordagem.

Área de Concentração: Engenharia Química

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Cella

Data da realização da defesa: 29/09/2016

ORIGINAL ASSINADA

Avaliação da Banca Examinadora:

São Bernardo do Campo, 29 / 09 / 2016.

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Cella	Ass.: _____
Prof. Dr. Jesus Marcelo Pena	Ass.: _____
Prof. Dr. Rafael Carlos Guadagnin	Ass.: _____

A Banca Julgadora acima-assinada atribuiu ao aluno o seguinte resultado:

APROVADO ☒ REPROVADO ☐

VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

APROVO A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO EM QUE FORAM INCLUÍDAS AS RECOMENDAÇÕES DA BANCA EXAMINADORA

_____

Aprovação do Coordenador do Programa de Pós-graduação

_____

Prof. Dr. Ricardo Belchior Torres

Este trabalho é dedicado a todas as pessoas que acreditaram e que tornaram a conquista desse sonho possível.

AGRADECIMENTOS

Como não podia deixar de ser, agradeço primeiramente à minha família por serem minha estrutura, por terem me apoiado e dado todo o suporte necessário para seguir nessa jornada, tolerando minhas ausências e mudanças de humor.

Ao meu orientador, o professor Dr. Rodrigo Cella por dividir comigo seu conhecimento, seu tempo, paciência e por confiar no meu trabalho, aceitando minhas limitações. Obrigada por me guiar nessa pesquisa, levarei sempre esse importante aprendizado.

Ao colega de laboratório Luccas Lossano pelo auxílio essencial, pela proatividade e pelas ideias mirabolantes.

Agradeço aos avaliadores, Prof. Dr. Rafael Carlos Guadagnin e Prof. Dr. Jesus Marcelo Pena por tão prontamente aceitarem avaliar esse trabalho contribuindo com seus conhecimentos e experiências.

Ao Centro Universitário FEI pela bolsa de estudos ofertada e por toda a estrutura oferecida.

A todos os professores do programa de mestrado que sem sombra de dúvidas contribuíram para meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço à professora Drª. Andréia de Araújo Morandim Giannetti, ao professor Dr. Fernando Bacci Effenberger, ao professor Dr. Ricardo Belchior Torres e ao meu amigo Gustavo Oliveri por terem gentilmente fornecido material para esse trabalho.

Agradeço à UNIFESP e ao Prof. Dr. Rafael Carlos Guadagnin pelas análises de Ressonância Magnética Nuclear.

Obrigada a todos os funcionários do Centro de Laboratório de Química, em especial, Carina da Silva Castro, Mário Feola Junior, Paulo Henrique dos Santos, Simone Munhoz e Sueli Silva de Oliveira.

Muito tenho a agradecer aos meus colegas de mestrado que sempre estiveram prontos a me ajudar. Agradeço em especial à minha grande amiga Juliana Tacacima por todo auxílio que sempre me deu e à querida Aninha - Ana Paula de Queiroz - por gastar muitas horas de estudos comigo, o que lhe custou em me aguentar na sua casa aos sábados, domingos e feriados.

Agradeço ao meu grande amigo e professor da graduação, Maurício Marques Pinto da Silva, por ter me guiado pelo caminho do conhecimento, da pesquisa e do saber, com certeza ele é o grande responsável por eu ter iniciado o mestrado.

Ao meu amigo Diego de Oliveira Rogério, pelas dicas que muito me ajudaram e obrigada às minhas amigas irmãs Fabiana dos Santos Lima, Vanessa Faria Santos e Patrícia Satiko Nakano por suas amizades incondicionais.

Por fim, agradeço a Deus por ser a causa primária de todas as coisas, sem Ele nada disso seria possível. Obrigada Deus pelos desafios, conquistas e pelas pessoas que Você permitiu fazerem parte de minha história.

—Para ter algo que você nunca teve, é preciso fazer algo que você nunca fez.”

Chico Xavier

RESUMO

Por meio da reação dominó Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder, esse trabalho visa o estudo da síntese do fármaco *β*-lapachona e seus derivados. Tendo a lausona como substrato, foram avaliados os efeitos da utilização catalítica de líquidos iônicos e de catalisadores em sistema organometálico. Verificaram-se também os resultados frente a diferentes solventes e principalmente a diferentes dienófilos. As sínteses ocorreram em *one-pot synthesis,* na qual, a lausona primeiramente reage com o aldeído adicionado numa condensação de Knoevenagel gerando assim, um intermediário altamente reativo que irá reagir com o dienófilo por meio do mecanismo Hetero Diels-Alder. Os melhores resultados foram obtidos com a utilização do paraformaldeído e como catalisador o líquido iônico [BMIM]Cl. A metodologia foi validada pela adição de diferentes dienófilos, os quais, tiveram rendimentos de bom a excelente, com destaque ao fenil(vinil)selênio, ao estireno e ao 4-*tert*-butilestireno com rendimentos de 92 %, 94,5 % e 94 % respectivamente. Em comparação à literatura, conseguiram-se condições mais brandas de síntese com tempo reacional de 2 horas e temperatura do sistema em 110 °C. As estruturas dos compostos obtidos foram comprovadas por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H e ^{13}C.

Palavras-chave: *β*-lapachona. Síntese orgânica. Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder.

ABSTRACT

This work aims to study the synthesis of the drug *β*-lapachone through the tandem Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder reaction. Using lawsone as substrate, the effects of the catalytic use of ionic liquids and catalysts in organometallic systems were evaluated. The results obtained when using different solvents and mainly different dienophiles were also verified. The syntheses occurred in one-pot synthesis, in which lawsone first reacts with the aldehyde added in a Knoevenagel condensation, generating a highly reactive intermediate that promptly reacts with the dienophile through Hetero-Diels-Alder mechanism. The best results were obtained with the use of paraformaldehyde and the ionic liquid [BMIM]Cl as a catalyst. The method was validated with the addition of different dienophiles, which had from good to excellent yields, mainly with phenyl(vinyl)selane, styrene and 4-tert-butylstyrene, with yields of 92 %, 94,5 % and 94 %, respectively. When compared with the literature, milder conditions of synthesis were obtained, with a 2-hour-long reaction and the temperature of the system at 110 ºC. The structures of the obtained compound were confirmed by Gas chromatography Mass Spectrometry and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) of ^{1}H and ^{13}C.

Key-words: *β*-lapachone. Organic synthesis. Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder.

LISTA DE CONVENÇÕES

®	marca Registrada
AcOH	ácido acético
$Al(Acac)_3$	acetilacetonato de alumínio (III)
$[BMIM]BF_4$	tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio
[BMIM]Cl	cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio
$[BMIM]HSO_4$	1-butil-3-metilimidazólio sulfato de hidrogênio
[BMIM]TFSI	1-butil-3-metilimidazólio bis(trifluormetilsulfonil)
[EMIM]Cl	cloreto de 1- butil-3-metil-1H-imidazólio
[EMIM]DCA	1-etil-3-metilimidazólio dicianamida
CC	cromatografia em coluna
CCD	cromatografia em camada delgada comparativa
$CDCl_3$	clorofórmio deuterado
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
$Co(Acac)_2$	acetilacetonato de cobalto (II)
$Cu(Acac)_2$	acetilacetonato de cobre (II)
d	dupleto
DCM	diclorometano
dd	duplo dupleto
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucleico
ED	grupo eletro doadores
ER	grupo eletro retiradores
FEI	Fundação Educacional Inaciana Pe. Sabóia de Medeiros
h	horas
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HOMO	orbital molecular ocupado mais alta energia
Hz	Hertz
IV	espectroscopia de infravermelho
J	constante de acoplamento
LI	líquido iônico

LUMO	orbital molecular não ocupado mais baixa energia
m	multipleto
m/z	relação massa carga
MHz	megahertz
min.	Minutos
$NbCl_5$	cloreto de Nióbio (V)
$Ni(Acac)_2$	acetilacetonato de níquel (II)
o-QM	*orto*-Quinona metídio
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)Paládio (0)
ppm	partes por milhão
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^{1}H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	singleto
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
TEAA	acetato de trietilamônio
$Yb(OTf)_3$	trifluormetanosulfonato de Itérbio (III)
ZnO	óxido de zinco
α	alfa
β	beta
δ	deslocamento químico
^{v} máx	frequência de absorção máxima

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Ciclização do lapachol pela metodologia de Hooker (1892) 28
Esquema 2 - Proposta de ciclização do lapachol **(1)** para *β*-lapachona **(6)** 28
Esquema 3 – Modelo de condensação Knoevenagel 30
Esquema 4 - Exemplo de reação de Diels-Alder 31
Esquema 5 - Exemplo de reação hetero Diels-Alder intramolecular 33
Esquema 6 - Mecanismo de ciclização proposto por Dudley e Chiang (1969) 33
Esquema 7 - Reação Lee e Lee (2004) 34
Esquema 8 - Reação Chauder et al. (1998) 34
Esquema 9 - Reação Ferreira; Pinto e Coutada (1980) 35
Esquema 10 - Formação da *o*-QM e formação dos produtos *α*-*β* 36
Esquema 11 - Produtos obtidos por Nair e Treesa (2001) 37
Esquema 12 - Produtos obtidos por Pérez-Sacau et al. (2005) 37
Esquema 13 - Reação Ferreira (2008) 38
Esquema 14 - Reação Barnes e Amaral (1992) 39
Esquema 15 - Reação Claessens; Abonimanaa; De Kimpe (2010) 39
Esquema 16 - Mecanismo ciclização Claessens; Abonimanaa; De Kimpe (2010) 40
Esquema 17 - Reação Salas et al. (2008) 41
Esquema 18 - Reação Bian et al. (2014) 41
Esquema 19 - Mecanismo com e sem excesso de $NbCl_5$ 42
Esquema 20 - Produtos obtidos por Vieira et al. (2015) 43
Esquema 21 - Mecanismo para calcogenação 43
Esquema 22 - Obtenção de acetato de trietilamônio 48
Esquema 23 - Obtenção de acetato de *n*-butilamônio, acetato de *sec*-butilamônio e oleato de *n*-butilamônio 49
Esquema 24 - Reação com catalisadores organometálicos 57
Esquema 25 - Reação com líquidos iônicos (Tabelas 4 e 5) 59
Esquema 26 - Reação com diferentes solventes 62
Esquema 27 - Reação sem utilização de solvente 63
Esquema 28 - Reação com na mistura dos catalisadores [BMIM]Cl/ $NbCl_5$ 64
Esquema 29 - Melhor condição encontrada em testes laboratoriais 65
Esquema 30 - Adição de diferentes dienófilos 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reagentes.....44
Tabela 2 - Catalisadores 45
Tabela 3 - Resultados obtidos na utilização de catalisadores organometálicos 58
Tabela 4 - Resultados obtidos na utilização de líquidos iônicos.....60
Tabela 5 - Resultados obtidos na utilização de líquidos iônicos imidazólios 61
Tabela 6 - Resultados obtidos com utilização de diferentes solventes.....62
Tabela 7 - Resultados obtidos com utilização de líquidos iônicos.....63
Tabela 8 - Resultados obtidos na mistura dos catalisadores [BMIM]Cl/ $NbCl_5$.....65
Tabela 9 - Resultados obtidos com a troca de dienófilos 67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2 - Exemplos de cromenos e cromanos 20
Figura 3 - Possíveis fusões para os anéis cromenos 21
Figura 4 - Composição de cromenos naturais 22
Figura 5 - Cromenos com atividades antifúngica e antiprotozoária 23
Figura 6 - Vitaminas K 23
Figura 7 - Exemplos de quinonas 24
Figura 8 - Quinonas utilizadas no tratamento contra o câncer 25
Figura 9 - Estrutura mitomicina C 25
Figura 10 - Estrutura lapachol 26
Figura 11 - Estrutura lausona 27
Figura 12 - Estrutura *α*-*β* lapachona 28
Figura 13 - Orbitais HOMO-LUMO 31
Figura 14 - Demanda normal e demanda inversa de elétrons 32
Figura 15 - Estrutura de alguns catalisadores utilizados 45
Figura 16 - Melhores rendimentos obtidos por catalisadores 68
Figura 17 - RMN de ^{1}H (300 MHz) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 69
Figura 18 - RMN de ^{1}H (300 MHz) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 70
Figura 19 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 82
Figura 20 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 83
Figura 21 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 84
Figura 22 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 85
Figura 23 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 86
Figura 24 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 87

Figura 25 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 88
Figura 26 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 89
Figura 27 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 90
Figura 28 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 91
Figura 29 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 92
Figura 30 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 93
Figura 31 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 94
Figura 32 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 95
Figura 33 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 96
Figura 34 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 97
Figura 35 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 98
Figura 36 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 99
Figura 37 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 100
Figura 38 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 101
Figura 39 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 102
Figura 40 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 103

SUMÁRIO

1 OBJETIVOS 17
1.1 OBJETIVO GERAL 17
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 17
2 INTRODUÇÃO 18
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 20
3.1 CROMENOS E CROMANOS 20
3.2 QUINONAS 23
3.2.1 Lapachol 26
3.2.2 Lausona 27
3.2.3 *α*-lapachona e *β*-lapachona 27
3.3 CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL 29
3.4 REAÇÕES DE DIELS-ALDER 30
3.5 METODOLOGIAS PARA ROTAS DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS *α* E *β*-LAPACHONAS 33
4 MATERIAIS E MÉTODOS 44
4.1 REAGENTES E CATALISADORES UTILIZADOS 44
4.2 ROTAEVAPOR 46
4.3 BOMBA DE VÁCUO 46
4.4 PONTO DE FUSÃO 46
4.5 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD) 46
4.6 CROMATOGRAFIA EM COLUNA (CC) 46
4.7 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG/EM) 47
4.8 ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) 47
4.9 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR) 47
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL 48
5.1 OBTENÇÃO DE ACETATO DE TRIETILAMÔNIO (TEAA) 48
5.2 OBTENÇÃO DE ACETATO DE *n*-BUTILAMÔNIO, ACETATO DE *sec*-BUTILAMÔNIO E OLEATO DE *n*-BUTILAMÔNIO 48
5.3 OBTENÇÃO DE DERIVADOS *α* e *β*-LAPACHONA 49
5.3.1 Obtenção do composto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 50

5.3.2 Obtenção do composto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 50
5.3.3 Obtenção do composto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona .. 51
5.3.4 Obtenção do composto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona ... 51
5.3.5 Obtenção do composto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 52
5.3.6 Obtenção do composto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 52
5.3.7 Obtenção do composto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 53
5.3.8 Obtenção do composto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 53
5.3.9 Obtenção do composto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 54
5.3.10 Obtenção do composto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 55
5.3.11 Obtenção do composto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona 55
5.3.12 Obtenção do composto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona 56
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 57
6.1 RESULTADOS OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES DOS CATALISADORES 57
6.2 RESULTADOS OBTIDOS NAS ANÁLISES DA ABRANGÊNCIA DA REAÇÃO 65
7 CONCLUSÕES 71
REFERÊNCIAS 73
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN 81

1 OBJETIVOS

Nessa seção serão abordados os objetivos gerais e específicos deste trabalho.

1.1 OBJETIVO GERAL

Síntese de α e β-lapachonas e seus derivados por reação de tandem Knoevenagel-hetero Diels-Alder tendo como substrato a lausona.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reduzir o tempo de reação proposto pela literatura;

Testar diferentes catalisadores na obtenção de derivados α e β-lapachonas;

Avaliar a eficiência de diferentes líquidos iônicos na obtenção de derivados de α e β-lapachonas;

Avaliar a utilização de diferentes solventes;

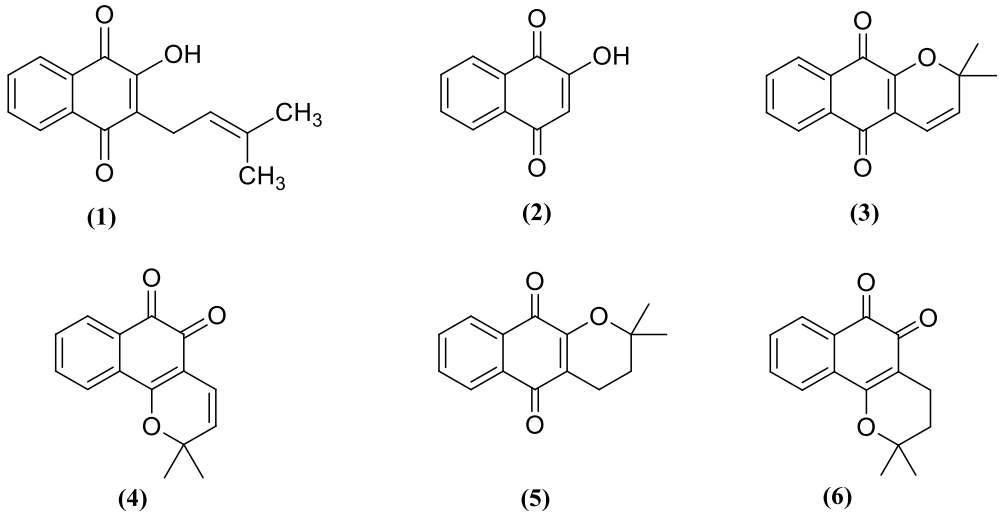
Avaliar a abrangência da metodologia proposta, por meio de utilização de diferentes dienófilos.

2 INTRODUÇÃO

Naftoquinonas são compostos que apresentam grande atividade biológica, sendo substâncias reconhecidas como antifúngicas, antitumorais, anti-inflamatórias, entre outras. A utilização de plantas contendo quinonas remota ao Antigo Egito; extratos dessas plantas eram utilizados como tintura de pele, para tratamento de feridas e úlceras (FERREIRA et al., 2010).

Observando o número crescente de publicações, verifica-se que atualmente as naftoquinonas mais estudadas são o lapachol **(1)**, a lausona **(2)**, α-xiloidona **(3)**, β-xiloidona **(4)**, α-lapachona **(5)** e β-lapachona **(6)** (SILVA; FERREIRA, 2016). Suas estruturas encontram-se na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura das naftoquinonas mais estudadas



Fonte: Autora

Diversos estudos revelaram que esses produtos possuem potencial para atuar frente às mais variadas doenças com destaque à diversas linhagens tumorais e frente às consideradas doenças negligenciadas (FERREIRA, 2008).

São consideradas doenças negligenciadas: a malária, a leishmaniose, a doença de Chagas, a dengue, a doença do sono, a filariose linfática e a esquistossomose, que em geral são causadas por agentes infecciosos ou parasitas, sendo endêmicas principalmente em populações com baixa renda, sendo grande problema para as populações pobres da África, Ásia e América Latina (TROUILLER et al., 2002). Conforme informação da agência Fiocruz, juntas essas doenças matam entre 500 mil e 1 milhão de pessoas todos os anos (VALVERDE,

2013), a dengue ainda continua a ser um problema no Brasil e segundo o Ministério da Saúde, mais de 90 % dos casos de malária concentra-se na Região Amazônica.

Apesar de tantas pessoas sofrerem com esses males, o investimento em pesquisas para tratamentos dessas doenças não é o suficiente, não havendo interesse das grandes indústrias farmacêuticas devido ao baixo retorno financeiro (TROUILLER et al., 2002).

O estudo de novas sínteses e a procura por métodos que representem maior acessibilidade às naftoquinonas se faz necessário. Uma das primeiras obtenções sintéticas de naftoquinonas ocorreu no final do século XIX através da reação de ciclização por catálise ácida do lapachol, uma naftoquinona de ocorrência natural (HOOKER, 1892). Desde então, muita coisa mudou e hoje as reações ocorrem com os mais diversos solventes, temperaturas e reagentes. Na literatura encontram-se diversos artigos descrevendo a utilização de catálise, seja por meio de ácido de Lewis ou por catalisadores organometálicos. Alguns destes relatos serão discutidos a frente.

Entre as metodologias, as reações multicomponentes têm sido amplamente utilizadas em química orgânica, são as chamadas *one-pot synthesis.* O procedimento ocorre em um só recipiente, no qual os reagentes são submetidos a reações sucessivas, simplificando assim aspectos práticos, minimizando resíduos químicos, economizando tempo e aumentando a eficiência da reação (HAYASHI, 2016). Podemos citar a reação dominó Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder como uma das mais significativas (KIRIAZIS, 2007).

Esse trabalho visa avaliar os resultados obtidos frente a utilização de catalisadores em síntese de derivados α e β-lapachonas via reação dominó Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder entre a lausona **(2)** e o paraformaldeído **(7)** com a adição de diferentes dienófilos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

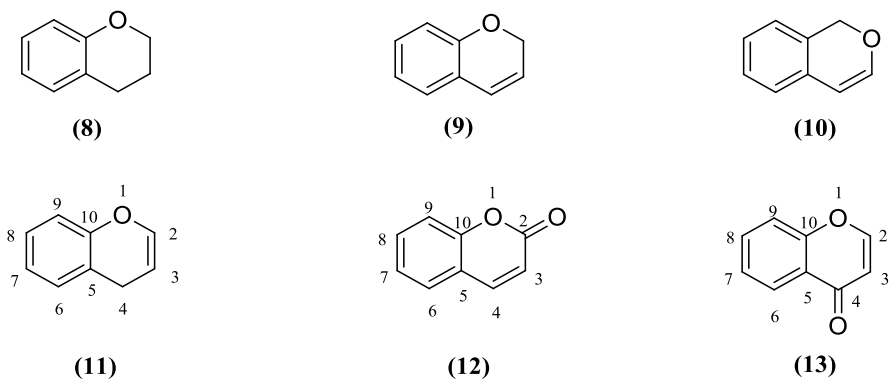
Neste capítulo é realizada uma abordagem teórica sobre as definições e aplicações dos cromenos e cromanos, quinonas, lapachol, lausona, α e β-lapachona. Também é abordado as sínteses orgânicas denominadas condensação de Knoevenagel e reações de Diels-Alder assim como, as rotas de obtenção de derivados α e β-lapachona apontados na literatura.

3.1 CROMENOS E CROMANOS

São compostos orgânicos heterocíclicos formados da fusão de um anel benzênico a um anel pirânico. Estes compostos são encontrados em muitos produtos naturais de grande importância biológica devido à sua capacidade de interagir com diferentes alvos moleculares, tornando-os muito utilizados na síntese de novas moléculas farmacologicamente ativas (HAREL et al., 2013).

Observa-se na Figura 2, que o arranjo estrutural desses compostos varia conforme a orientação da junção desses dois anéis em relação ao oxigênio, resultando em dois isômeros de benzopirano: o 1-benzopirano ou cromeno **(9)** e o 2-benzopirano ou isocromeno **(10)**. Na sua forma saturada o 1-benzopirano é denominado cromano **(8)** e para sua estrutura insaturada a classificação é ditada conforme a localização do carbono saturado: 2*H*-cromeno **(9)** quando o carbono saturado está na posição 2 e 4*H*-cromeno **(11)** quando o carbono saturado está na posição 4. Essa mesma terminologia é seguida para quando o carbono é substituído pela função carbonila passando a chamar 2*H*-cromen-2-ona **(12)** e 4*H*-cromen-4-ona **(13)** (PRATAP; RAM, 2014).

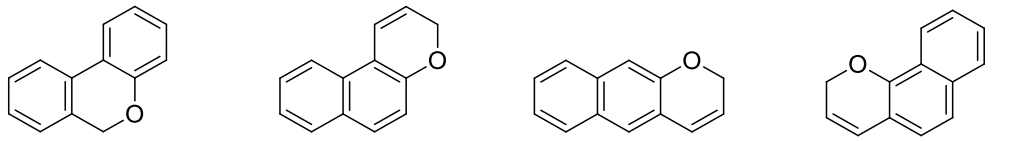
Figura 2 - Exemplos de cromenos e cromanos



Fonte: Autora

Em revisão publicada em 2014, Pratap e Ram ressaltam que a fusão do anel benzênico ou de naftaleno aos anéis cromenos resultam nas mais diversas estruturas de benzo e naftocromenos. Há quatro possíveis fusões para os anéis cromenos (*c*, *f*, *g*, *h*) que, consequentemente, produzem o benzo[*c*], benzo[*f*], benzo [*g*] e benzo[*h*], conforme ilustrado na Figura 3:

Figura 3 - Possíveis fusões para os anéis cromenos



6*H*-benzo[*c*]cromeno 3*H*-benzo[*f*]cromeno 2*H*-benzo[*g*]cromeno 2*H*-benzo[*h*]cromeno

Fonte: Pratap; Ram, 2014

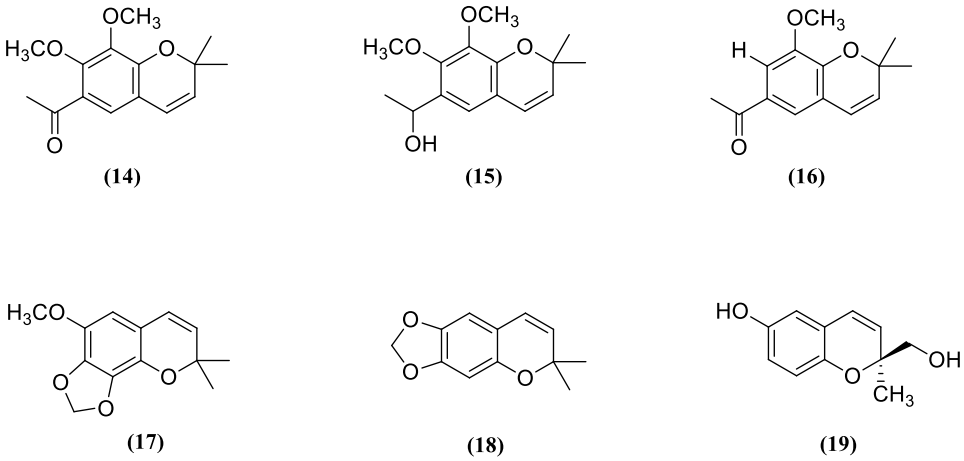
Estas classes de moléculas ocorrem em organismos marinhos, em fungos e em plantas apresentando as mais variadas atividades farmacológicas (ALMEIDA, 2015), entre as quais estão: antitumorais (DONG et al., 2012), indutores de morte celular (AFANTITIS et al., 2006), antimicrobiana (JARDOSH; PATEL, 2013), antioxidante (MLADENOVIĆ et al., 2011) e inibidor do sistema nervoso central (STOLZ et al., 2014).

Muitos gêneros de plantas tiveram seus produtos extraídos e isolados apresentando grande quantidade de cromenos em suas constituições, entre elas destacam-se as famílias *Rutaceae*, *Ageratum mexicanum, Eupatorium riparium, Aggeratum conyzoides, Helianthella unifrora* e *Ageratum houstonianum* (PRATAP; RAM, 2014).

Investigando a composição química presente nas folhas do gênero botânico *Orthosiphom aristatus,* o qual é muito utilizado na medicina tradicional Asiática em tratamentos de hipertensão e diabetes, Shibuya et al. (1999) isolaram três novos substituintes, o 1-(7,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il)etanona **(14)**, 1-(7,8-dimetoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il)etanol **(15)** e 1-(8-metoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-il)etanona **(16)**. CHEN; DUH e CHEN (2005) isolaram da planta *Myriactis humilis* os produtos 4-metoxi-8,8-dimetil-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]cromeno **(17)** e o 2,2-dimetil-6,7-metilenodioxi-2*H*-cromeno **(18)** (Figura 4).

Da cultura micelial do fungo *Daedalea quercina* foi extraído o (S)-2-(hidroximetil)-2-metil-2*H*-cromen-6-ol **(19)** (Quercinol – Figura 4) e as capacidades antioxidante e anti-inflamatória deste composto foram testadas obtendo-se resultados positivos (GEHHARDT et al., 2007).

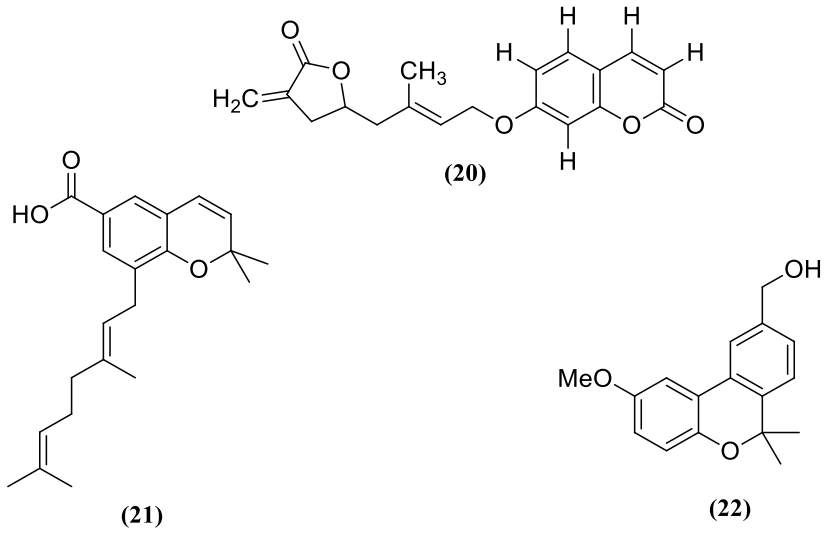
Figura 4 - Composição de cromenos naturais



Fonte: Pratap; Ram, 2014; Gehhardt et al., 2007

Outro exemplo, o excavarin-A((*E*)-7-((3-metil-4-(4-metileno-5-oxotetrahidrofuran-2-il)but-2-en-1-il)oxi)-2*H*-cromen-2-ona)) **(20)** isolado das folhas da *Clausena excavata* possui atividade antifúngica, sendo efetivo contra os patógenos: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus curvatus*, *Mucor circinelloides*, *Richosporon cutaneum* entre outros (KUMAR; S. SAHA, A.; SAHA, D., 2012). Um novo cromeno, o ácido cumanensico ((*E*)-8-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)-2,2-dimetil-2*H*-cromeno-6-ácido carboxílico)) **(21)**, foi isolado da inflorescência da Piperaceae, mostrando atividade antifúngica contra o *Fusarium oxysporum f. sp. dianthi* e o *Botrytis cinerea*. (PARRA; DELGADO; CUCA, 2011). O (2-metoxi-6,6-dimetil-6*H*-benzo[*c*]cromen-9-il)metanol **(22)** foi isolado do extrato da raiz da *Bourreria pulcha* (*Boraginaceae*) apresentando atividade antiprotozoária contra o *Leishmania mexicana* e *Trypanosoma cruzi* (EROSA-REJÓN et al., 2010). Na Figura 5 constam de alguns cromenos com atividades antifúngica e antiprotozoária.

Figura 5 - Cromenos com atividades antifúngica e antiprotozoária

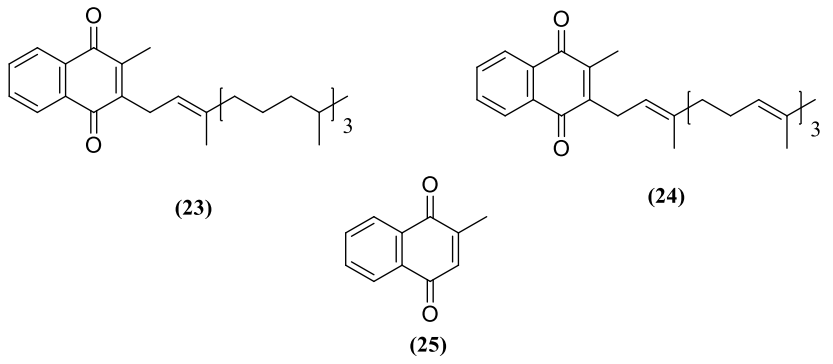


Fonte: Kumar; S. Saha, A.; Saha, D., 2012; Parra; Delgado; Cuca, 2011, Erosa-Rejón et al., 2010

3.2 QUINONAS

As quinonas são substâncias orgânicas de ocorrência natural, principalmente em vegetais superiores, porém, também estão presentes em bactérias, vírus, algas, liquens e em alguns fungos. São de extrema importância para a manutenção da vida dos seres vivos (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003), como é o caso da vitamina K, nome proveniente do dinamarquês *Koagulation*, uma naftoquinona controladora da coagulação sanguínea. Conforme representação na Figura 6 há três denominações para essa vitamina: K1 **(23)** ou filoquinona quando sintetizadas por plantas, K2 **(24)** ou menaquinona quando sintetizadas por bactérias e K3 **(25)** para as sintéticas (BRITANNICA ACADEMIC, 2016; KLACK; CARVALHO, 2006).

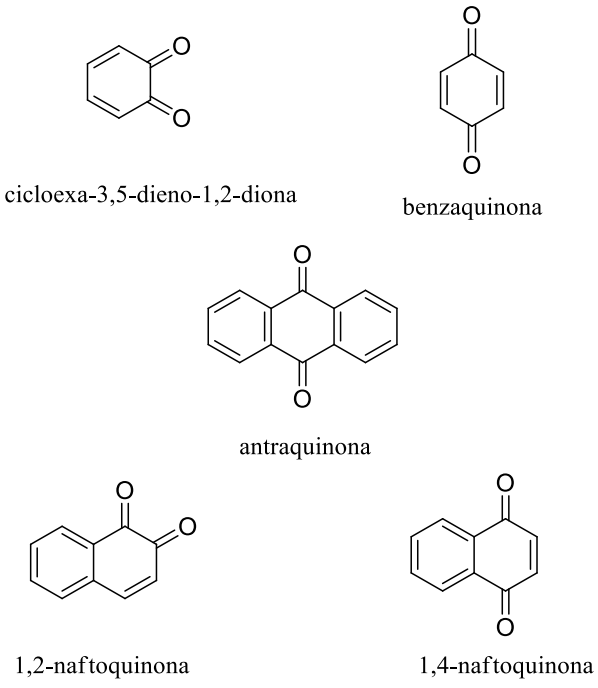
Figura 6 - Vitaminas K



Fonte: Shearear, 1995; Klack; Carvalho, 2006

Na estrutura das quinonas estão presentes dois grupamentos carbonilas em um anel insaturado de seis átomos de carbono, situados relativamente em posições "*orto*" (adjacentes) ou "*para*" (Figura 7). O critério para nomenclatura dos diferentes grupos existentes é definido conforme o sistema aromático que contém o anel: benzoquinonas para um anel benzênico; naftoquinonas quando há um anel naftalênico e antraquinonas na presença de um anel antracênico linear ou angular (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

Figura 7 - Exemplos de quinonas

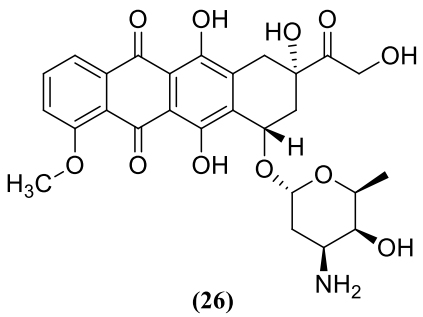


Fonte: Autora

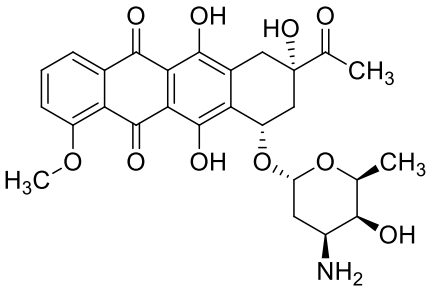
O futuro desse grupo de moléculas é auspicioso e o interesse em suas propriedades vem aumentando a cada ano (FERREIRA, 2008). Segundo Newman (2016) a quantidade de fármacos anti-infecciosos sintéticos cresceu 33 % entre os anos de 2012 e 2014, sendo que grande parte deles são à base de quinonas. Esse intenso interesse justifica-se pela gama de aplicações desses produtos, tais como: antimalarial (PÉREZ-SACAU et al., 2005; REZENDE et al., 2013), anti-helmíntico (SANTOS et al., 2015; EYONG et al., 2015), fungicida (MATES; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, 2000), anti-inflamatória (NICOLAIDES et al., 2004; ALMEIDA et al., 1990; LAUBE et al., 2009), leishmanicida (TEIXEIRA et al., 2001), tripanossomicida (PINTO et al., 2000; MOURA et al., 2001; SILVA JUNIOR et al., 2012; CHEMIN, 2001), antiprotozoária (ZANI et al., 1997; GRELLIER et al., 2010), antitumorais (ZAKHAROVA et al., 2011; LIU; LI; SAKAYA, 2004, SUBRAMANIAN; FERREIRA;

TRSIC, 1998) e inibidoras da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1 (STAGLIANO et al., 2006). Na Figura 8 constam as estruturas de duas quinonas utilizadas no tratamento contra o câncer, a doxorrubicina **(26)** e a daunorrubucina **(27)**.

Figura 8 - Quinonas utilizadas no tratamento contra o câncer



(26)

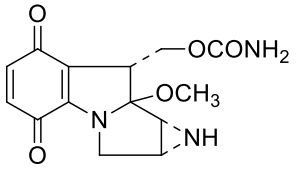


(27)

Fonte: Almeida et al., 2005

Barreiro e Fraga (2008) afirmaram que a eficácia das quinonas é devido a habilidade do grupo quinonódico de atuar como grupo farmacofórico na biorreatividade de algumas enzimas; elas são agentes oxidantes capazes de aceitar até dois elétrons de um agente redutor, como o NADPH. Na Figura 9, segue um exemplo de fármaco que promove danos oxidativos no DNA – o mitomocina C **(28)**; o qual foi isolado de *Streptomyces caespitosus*, apresentando atividade como antibiótico e antimetabólito (ALMEIDA et al., 2005).

Figura 9 - Estrutura mitomicina C



(28)

Fonte: O'Brien, 1991

As naftoquinonas (Figura 7) são compostos cíclicos derivados do naftaleno, constituintes de plantas das famílias *Bignoniaceae, Leguminosae, Sapotaceae, Scrophulariaceae, Malvaceae Verbenaceae e Proteaceae* (HUSSAIN et al., 2007), apresentam função carbonila α e β-insaturadas sendo nomeadas conforme a posição dessas funções, 1,2- naftoquinona ou 1,4- naftoquinona.

Na literatura é possível encontrar lauta pesquisa sobre a eficácia de compostos naftoquinonas atuantes como fármacos, principalmente como anticancerígenos dos mais diversos (D'ANNEO et al., 2010; PARK; CHOI; KWON, 2011) agindo contra a leucemia (INAGAKI, 2015; MOON et al., 2010) e o câncer de mama (DALTOE et al., 2014), por exemplo.

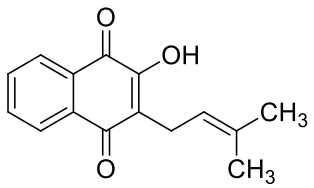
Recentemente Costa et al. (2013) testaram derivados sintéticos de naftoquinonas e obtiveram bons resultados na inibição da replicação do vírus da dengue. Os autores identificaram dois 1,4-pirano naftoquinona que inibiram em mais de 90 % a replicação do vírus da dengue em células de mamíferos e mais três naftoquinonas que reduziram a atividade da enzima ATPase do vírus em testes *in vitro*.

Garkavtsev et al. (2011) realizaram estudos clínicos em ratos com o composto diidro-*α*-lapachona (*α*-xiloidina) **(3)** o qual se mostrou eficaz na atividade antivascular dificultando o crescimento desenfreado dos vasos sanguíneos em tumores malignos, "sufocando-os" pela falta de nutrientes e minimizando seu alastramento pelo organismo.

3.2.1 Lapachol

O lapachol (2-hidroxi-3-(3-metil-but-2-enil)-1,4-naftoquinona) **(1)**, representado na Figura 10, apresenta coloração amarelada e é solúvel em: acetona, etanol, metanol, clorofórmio, benzeno e ácido acético. Foi extraído em 1858 por Arnaudon, sendo isolado posteriormente em 1882, por Paternó do cerne da espécie *Tabebuia avellanedae*, também conhecida como lapacho ou ipê roxo. Paternó (1882) também elucidou sua estrutura, porém a posição da dupla ligação estava erroneamente indicada, sendo corrigida em 1892 por Hooker, o qual deu início aos estudos químicos desse produto. Atualmente, é muito popular por ser ativo biologicamente contra o carcinoma Walker 256 (RAO; MCBRIDE; OLESON, 1968) e contra o sarcoma de Yoshida (SUBRAMANIAN; FERREIRA; TRSIC, 1998).

Figura 10 - Estrutura lapachol



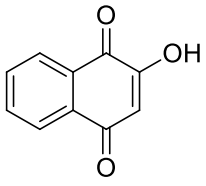
(1)

Fonte: Autora

3.2.2 Lausona

A Lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) **(2)**, representada na Figura 11, apresenta coloração laranja avermelhado podendo ser obtida das folhas das espécies *Lawsonia alba, Lawsonia spinosa* e *Lawsonia inermis* pertencentes à família *Lythraceae* (CHAUDHARY; GOYAL; POONIA, 2010; KAMAL; JAWAID, 2010). Quando da extração, obtém-se aproximadamente de 0,5 % - 1,5 % de lausona (VARGHESE et al., 2010). Devido à posição do grupo hidroxila, seu isômero, 5-hidroxi-1,4-naftoquinona, tem atividade biológica diferente, afetando seu potencial redox e sua atividade pró-oxidante (MURAKAMI et al., 2010). A lausona **(2)** é responsável pelas propriedades corantes da hena, que além de ter uso conhecido como colorante de cabelos, unhas e pele também é utilizada na medicina popular de países em desenvolvimento para tratamento de feridas, dores de cabeça, lombalgia, bronquite, além de ser empregada como analgésico, anti-inflamatório, antibactericida, anti-*Trypanosoma*, antioxidante e anticancerígeno (HABBAL et al., 2011; ANJU et al., 2012). Atualmente é muito utilizada como reagente em sínteses orgânicas para obtenção de compostos biologicamente ativos (SILVA; FERREIRA, 2016).

Figura 11 - Estrutura lausona



(2)

Fonte: Autora

3.2.3 *α*-lapachona e *β*-lapachona

A *α*-lapachona (2,2-dimetil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona) **(5)** e a *β*-lapachona (2,2-dimetil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona) **(6)**, assim como o lapachol **(1)**, são de ocorrência natural podendo ser encontrados como constituintes minoritários durante a extração de outras naftoquinonas (FERREIRA, 2008). Esses compostos (Figura 12), foram sintetizados pela primeira vez por Hooker em 1892 (Esquema 1) tendo como substrato o lapachol **(1)** que, ao ser tratado com H_2SO_4 concentrado (Esquema 2), propiciou ciclização para o isômero *orto*-quinona **(6)** e, ao ser reagido com a mistura HCl / ácido acético (95:5), obteve-se o isômero *para*-quinona **(5)** (RAVELO; ESTÉVEZ-

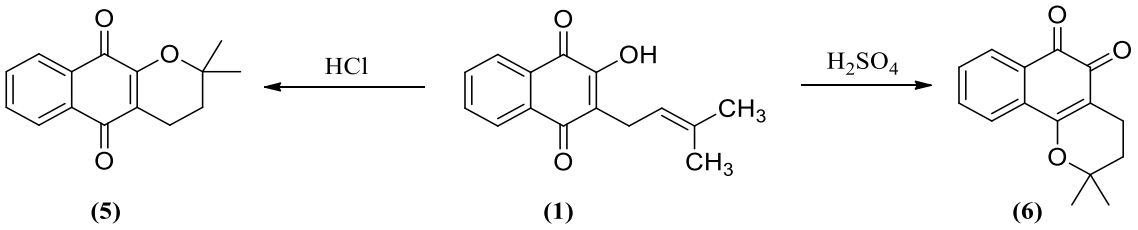
BRAUN; PÉREZ-SACAU, 2003). Porém, esse método apresenta como desvantagem a utilização de grande quantidade de ácidos, tornando-o de difícil manipulação e inviável para aplicação em escala industrial (BIAN et al., 2014).

Figura 12 - Estrutura *α-β* lapachona

(5) **(6)**

Fonte: Autora

Esquema 1**-** Ciclização do lapachol pela metodologia de Hooker (1892)

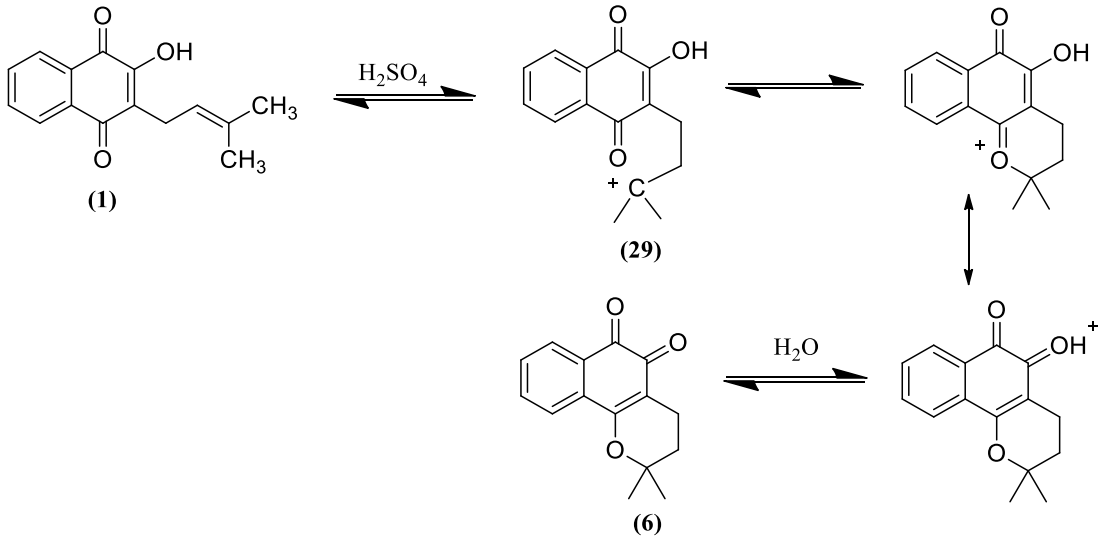


(5) **(1)** **(6)**

Fonte: Autora

Conforme Barbosa e Neto (2013), a formação do produto *β* é favorecida pela formação do carbocátion **(29)**, após uma reação de adição à dupla ligação da cadeia lateral. Ao adicionar água ao meio reacional o *β*-cátion é liberado.

Esquema 2 - Proposta de ciclização do lapachol **(1)** para *β*-lapachona **(6)**



(1) **(29)** **(6)**

Fonte: Autora

A citotoxicidade e o potencial redox da *α*-lapachona **(5)** são menores quando comparados ao seu congênere *β*-lapachona **(6)**, porém ambos apresentam elevada atividade biológica (KRISHNAN; BASTOW, 2000).

Há trabalhos onde relatam que *α*-lapachona **(5)** é ativo contra as cepas da superbactéria *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MACHADO, 2003), possui atividade tripanossomicida (PINTO; CASTRO, 2009) e inibe a enzima nuclear topoisomerase-II induzindo a apoptose (KRISHNAN; BASTOW, 2000; WEI et al., 2009).

O produto *β*-lapachona **(6)** possui forma bem definida de cristais aciculares laranja-avermelhado, visíveis a olho nu (ALVES, 2008), sendo um candidato promissor para tratamentos contra cânceres de pulmão, mama, colo-retal, próstata e leucemia (LI et al., 1999; INAGAKI, 2013), sob codificação de ARQ501, encontra-se na fase clínica II no tratamento de adenocarcinoma de pâncreas (YANG et al., 2008; MIAO, 2009). O *β*-lapachona **(6)** pode ser usado em monoterapia ou em conjunto com fármacos conhecidos; testes em ratos provaram que sua combinação com o fármaco taxol é efetiva contra tumores do ovário e próstata (LI et al., 1999); se combinado com a droga topotecan auxilia na replicação do vírus HIV-1 (LI et al., 1993); quando utilizado como coadjuvante na ação terapêutica da radiação ionizante potencializa o tratamento de cânceres, diminuindo o tempo de exposição e consequentemente minimizando os efeitos nocivos sobre células normais do corpo humano (BOOTHMAN; GREER; PARDEE, 1987).

Ainda há muito a ser explorado no desenvolvimento da metodologia da síntese das naftoquinonas, principalmente no que concerne à construção de novos compostos, gerando assim, diversidade molecular e importantes análogos com possíveis atividades farmacológicas (FERREIRA, 2008; PRATAP; RAM, 2014).

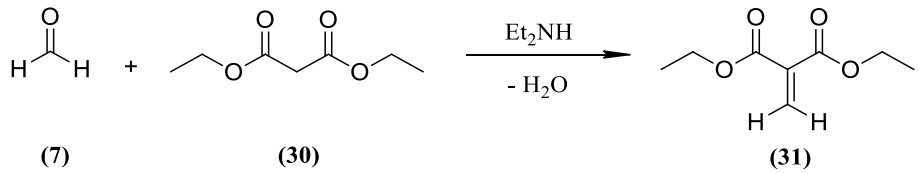
Tendo apresentado essas revisões de componentes heterocíclicos passaremos a discutir na próxima seção sobre as sínteses orgânicas utilizadas nesse trabalho.

3.3 CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

A condensação de Knoevenagel (Esquema 3) foi descoberta em 1894 pelo químico alemão Heinrich Emil Albert Knoevenagel, o qual publicou seu trabalho no jornal *Chemische Berichte*, envolvendo a condensação entre o formaldeído **(7)** e o malonato de dietila **(30)**, em presença de dietilamina formando o produto dietila-2-metilenomaloato **(31)**. Esta reação orgânica é tida hoje como uma clássica formação de ligações C-C, pertence à classe geral das condensações do tipo aldólicas, catalisadas por bases. A condensação aldólica envolve um

composto carbonílico com um íon enolato de aldeídos e cetonas, seguidos por desidratação, onde forma-se uma ligação dupla carbono-carbono dando origem a componentes *α*-*β*-insaturados. Essa reação é muito importante para o aumento e funcionalização de cadeias carbônicas (VOLLHARDT; SCHORE, 2004).

Esquema 3 – Modelo de condensação Knoevenagel



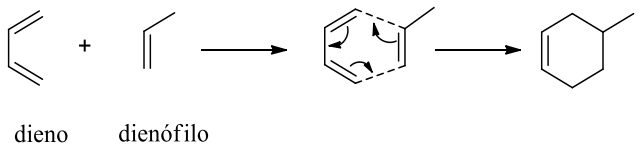
Fonte: Autora

Uma variação da reação de Knoevenagel é a reação sequencial de eletrociclização-Knoevenagel. Essa metodologia utiliza-se de um intermediário *o*-quinona metídio (*o*-QMs) que são compostos altamente reativos e com curto tempo de vida. As *o*-QMs possuem um anel cicloexadieno ligado a um grupo carbonila e a um carbono metilênico, conferindo assim, centros catiônicos e aniônicos que concedem alta polaridade à molécula, podendo reagir tanto com nucleófilos como com eletrófilos (FERREIRA, 2008).

3.4 REAÇÕES DE DIELS-ALDER

As reações de cicloadição consistem na transformação estrutural caracterizada pela reorganização dos compostos onde os mesmos se fecham em forma de uma cadeia cíclica (Esquema 4). A reação de Diels-Alder é um importante representante dessa categoria, sendo aplicada em vários segmentos industriais. Descoberta e desenvolvida no início do século XX, pelos químicos alemães Otto Paul Hermann Diels e Kurt Alder, esta reação é muito utilizada para aumentar a complexidade das estruturas, sendo uma ótima opção sintética. A reação é pericíclica de cicloadição [4+2] composta por um dieno conjugado e um dienófilo, obtendo-se um composto cíclico, com um anel de seis membros carbocíclico ou heterocíclico, tendo por característica a ocorrência em uma única etapa, sem intermediários, e pela presença em um único estado de transição (BROCKSOM, 2010).

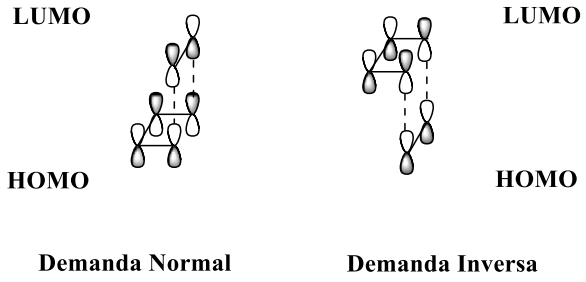
Esquema 4 - Exemplo de reação de Diels-Alder



Fonte: Autora

Conforme Fringelli (2002), a reatividade das reações Diels-Alder depende das energias de separação HOMO-LUMO dos componentes; quanto menor a diferença energética, menor é a energia do estado de transição da reação (Figura 13). Substituintes eletro atratores abaixam as energias de ativação tanto do HOMO quanto do LUMO. Por outro lado, grupo eletro doadores aumentam essas energias.

Figura 13 - Orbitais HOMO-LUMO



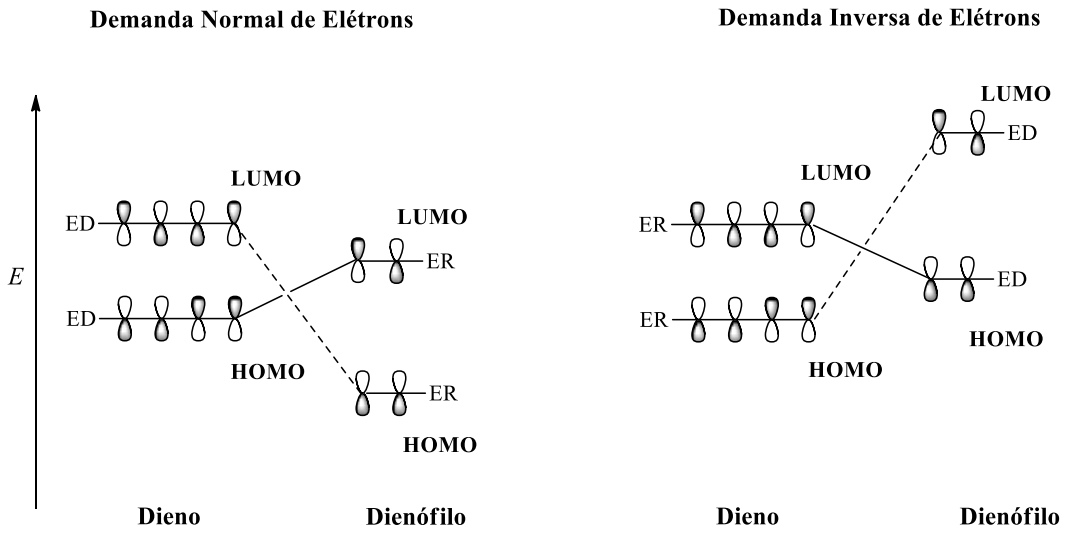
Fonte: Autora “adaptado de” Fringelli, 2002

As reações de Diels-Alder podem acontecer por dois caminhos: por meio da reação do orbital LUMO do dieno com o orbital HOMO do dienófilo, ou vice-versa, sendo classificadas como reações de demanda normal de elétrons; ou como reações de demanda inversa de elétrons (SILVA FILHO, 2006).

Nas reações com demanda normal de elétrons, os substituintes dienos possuem caráter eletro doadores (ED), o que aumenta sua energia HOMO, e os dienófilos apresentam caráter eletro retirador (ER), diminuindo sua energia LUMO, propiciando assim, a diminuição das energias entre os orbitais (Figura 14). Para as reações de demanda inversa de elétrons, os grupos substituintes do dieno apresentam grupos retiradores de elétrons e o dienófilo possui grupos doadores de elétrons, o que diminui a diferença de energia entre os grupos e promove a reação. Em reações Diels-Alder que apresentem dieno com um ou mais heteroátomos reagindo com um dienófilo rico em elétrons a ocorrência de reação de demanda inversa é mais propícia (FRINGELLI, 2002).

As reações de Diels-Alder são comumente utilizadas em sínteses orgânicas devido à sua versatilidade e sua alta regio e estereosseletividade, e podem ser aceleradas através de catálise (BROCKSOM, 2010). Os ácidos de Lewis são exemplos de catalisadores muito utilizados em reações Diels-Alder. A complexação de dienófilos por um ácido de Lewis possui inúmeros efeitos sobre a reação, aumentando drasticamente sua velocidade, a *endo* estereosseletividade e melhorando a seletividade (FRINGELLI, 2002).

Figura 14 - Demanda normal e demanda inversa de elétrons



Fonte: Autora “adaptado de” Silva Filho, 2006

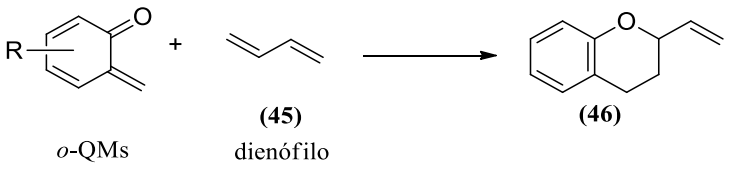
Segundo Silva Filho (2006), o efeito catalítico dos ácidos de Lewis é baseado na complexação do ácido com os pares de elétrons livres dos átomos dos grupos ativantes, sendo assim, a energia dos orbitais de fronteira do dienófilo é diminuída.

Para as reações de demanda normal de elétrons a redução dessa energia gera melhor interação com o orbital HOMO do dieno. Nas reações de demanda inversa de elétrons há diminuição da energia do orbital LUMO do dieno, pois a coordenação ocorre com o grupo retirador de elétrons.

Uma variação da reação de Diels-Alder é a reação denominada hetero Diels-Alder, a qual envolve heteroátomos em ligações π, presentes tanto em dienos como em dienófilos (DESIMONI, 1975).

Conforme FERREIRA (2008), foi publicado em 1963 por Brougidou e Christol uma reação de hetero Diels-Alder intramolecular, na qual foram reagidos uma *o*-QMs com o butadieno **(32)**, obtendo somente o 2-vinilcromano **(33)** (Esquema 5).

Esquema 5 - Exemplo de reação hetero Diels-Alder intramolecular



Fonte: Autora

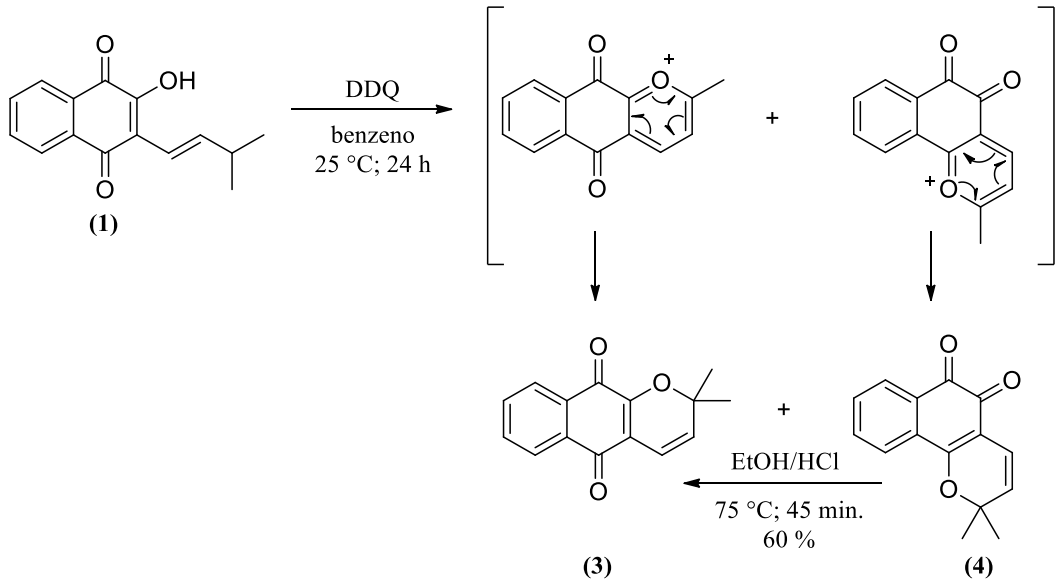
A condensação de Knoevenagel e a reação hetero Diels-Alder são muito aplicadas nas reações sequenciais também chamadas de reações tipo tandem ou dominó, sendo largamente utilizadas em sínteses orgânicas.

3.5 METODOLOGIAS PARA ROTAS DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS *α* E *β*-LAPACHONAS

Constam na literatura diversas metodologias para obtenção de derivados *α*-*β*-lapachonas, nessa seção iremos abordar a revisão desses estudos.

Em 1969, Dudley e Chiang realizaram a síntese de 2,2-dimetil-2*H*-cromenos através da reação do lapachol **(1)** com o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) em benzeno, resultando em ciclização oxidativa na qual se obteve uma mistura de diidro-*α* e *β*-lapachonas. Os produtos foram tratados com uma mistura ácida visando converter a forma *β* para a *α* (Esquema 6).

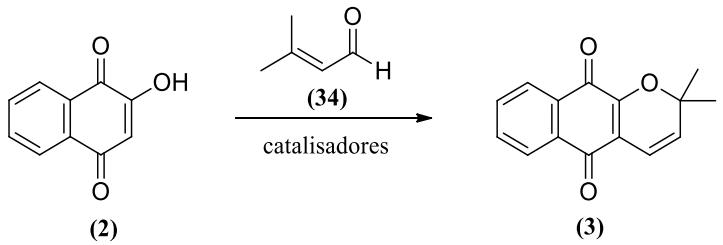
Esquema 6 - Mecanismo de ciclização proposto por Dudley e Chiang (1969)



Fonte: Autora

Em 2004 Lee e Lee reagiram a lausona **(2)** com 3-metil-2-butenal **(34)** utilizando diferentes catalisadores e solventes, fornecendo diidro-*α*-lapachona **(3)** como único produto (Esquema 7). O ácido de Lewis, $Yb(OTf)_3$ foi utilizado como catalisador em DMF a 100 °C por 5 horas com 55 % de rendimento. O melhor resultado foi de 75 % com a utilização de diacetato de etilenodiamina como catalisador em metanol a temperatura ambiente por 5 horas.

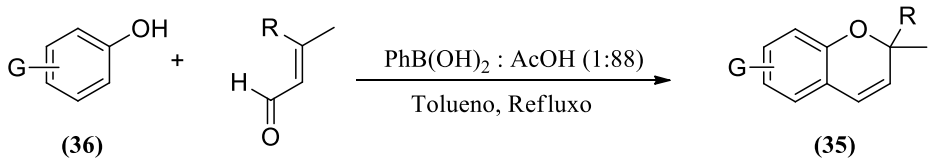
Esquema 7 - Reação Lee e Lee (2004)



Fonte: Autora

Chauder et al. (1998) relataram a preparação de 2*H*-cromenos **(35)** através da condensação de fenóis **(36)** com but-2-enal **(37)** e 3-metil-but-2-enal **(38)** em solução de ácido acético e tolueno na presença de ácido fenilborônico (Esquema 8). Nesse trabalho o grupo destaca que grupos eletro doadores facilitaram a reação, enquanto os substituintes eletro atratores deram resultados menos satisfatórios. Os rendimentos obtidos variaram de razoável a excelentes.

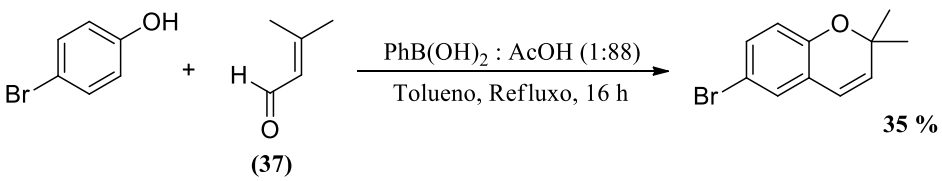
Esquema 8 - Reação Chauder et al. (1998)

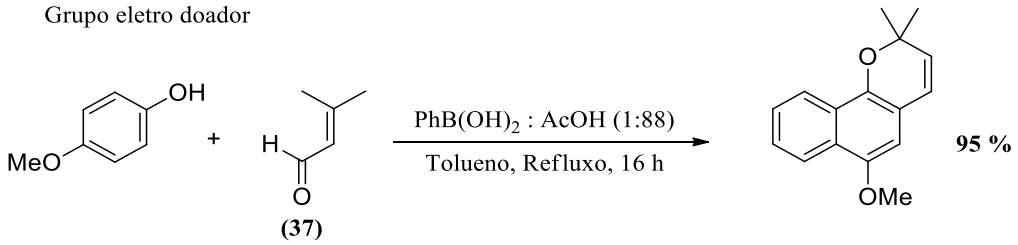


G = grupos eletro retiradores ou doadores

(37) R = H
(38) R = CH_3

Grupo eletro retirador

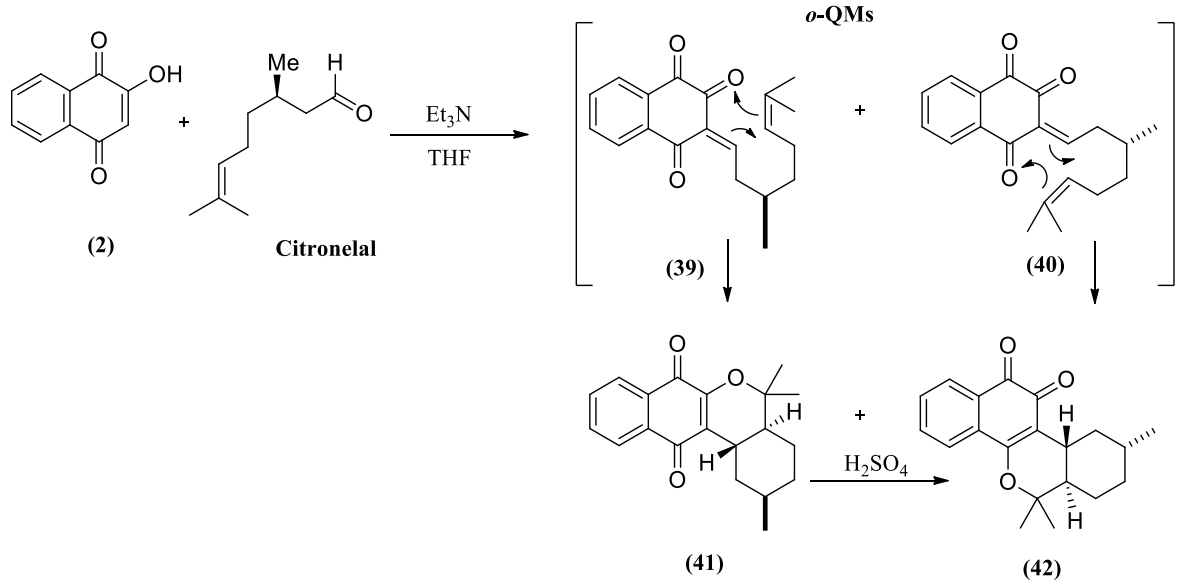




Fonte: Autora

Em 1980, Ferreira, Pinto e Coutada, estudaram a reação da lausona **(2)** com aldeídos que apresentassem a posição da dupla ligação distante do grupamento aldeído. Os autores geraram *in situ* os intermediários *o*-QMs **(39** e **40)**, seguindo com as reações de tandem Knoevenagel e com a reação intramolecular hetero Diels-Alder, a partir da qual se formaram *α*-*β*-piranoftoquinonas tetracíclicas **(41** e **42)** com rendimento de 70 %. Visando-se somente a formação do composto *β*-piranoftoquinona, o produto foi tratado com H_2SO_4 (Esquema 9).

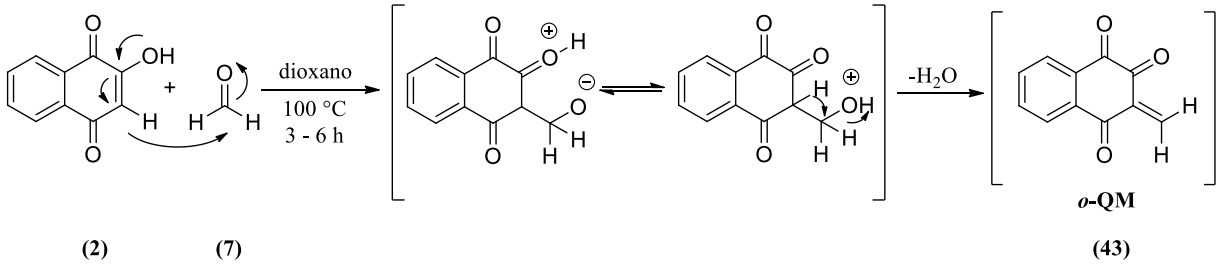
Esquema 9 - Reação Ferreira; Pinto e Coutada (1980)



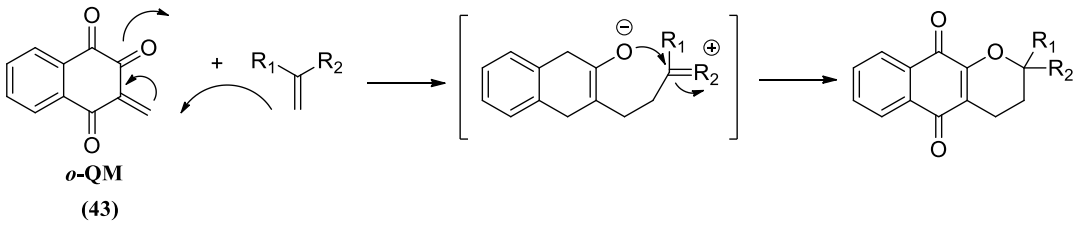
Fonte: Autora

O mecanismo proposto por Ferreira, Pinto e Coutada (1980) para a formação da *o*-QM **(43)** consiste no ataque nucleofílico na carbonila do formaldeído **(7)** seguido por desidratação. Conforme a *o*-QM **(43)** é formada, ela é capturada pelo dienófilo transferindo-se a carga do dienófilo para a *o*-QM **(43)** em uma reação hetero Diels-Alder. No Esquema 10 o mecanismo proposto pelos autores para a formação da *o*-QM **(43)** e dos produtos *α*-*β* é apresentado.

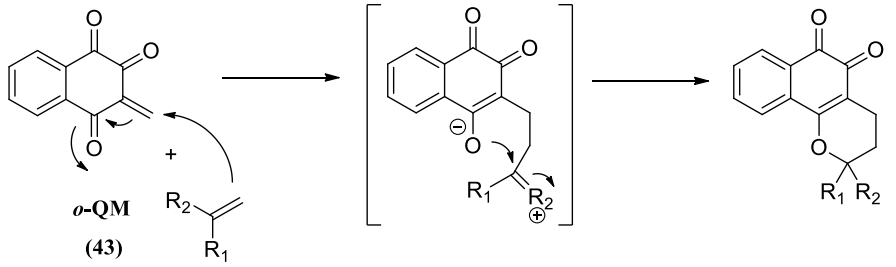
Esquema 10 - Formação da *o*-QM e formação dos produtos *α*-*β*



Formação produtos *α*:



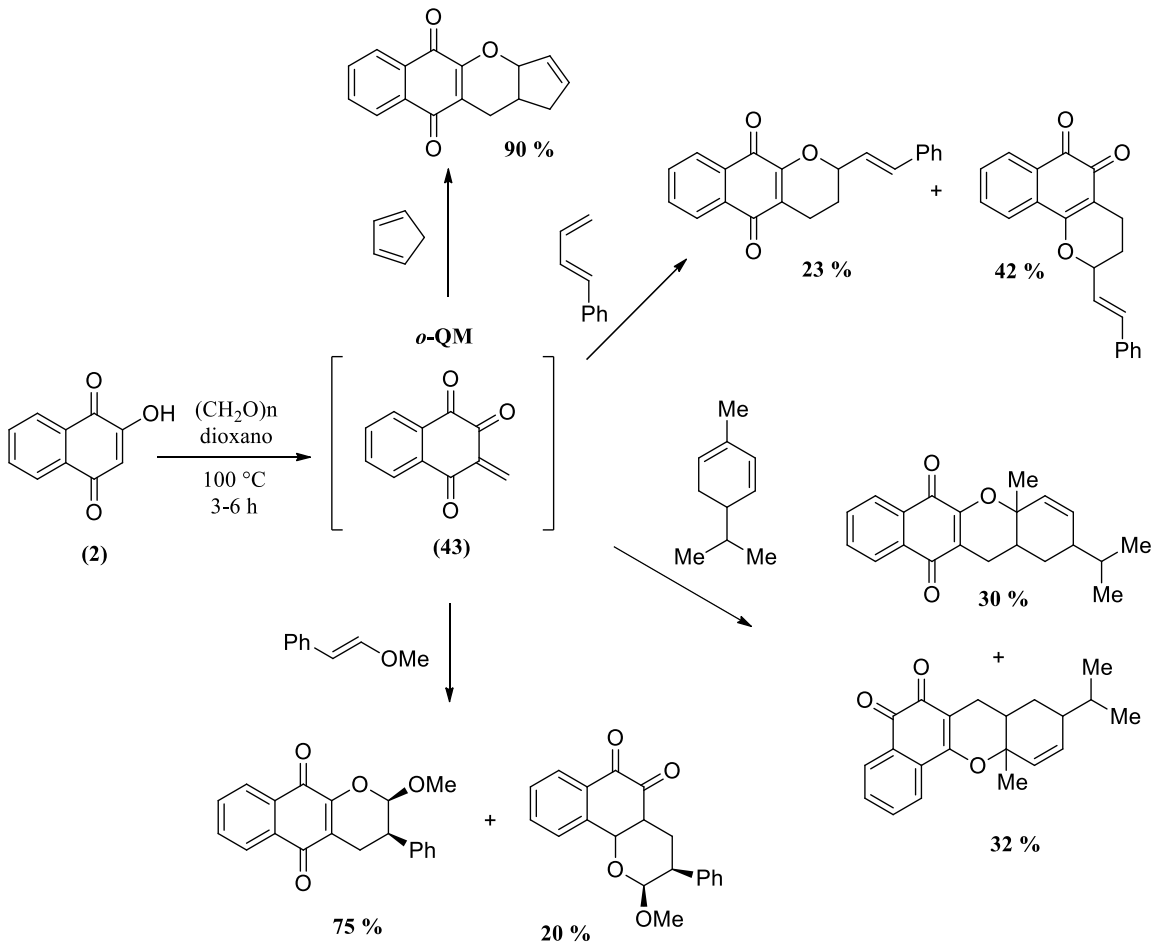
Formação produtos *β*:



Fonte: Autora

Seguindo nessa linha de pesquisa, Nair e Treesa (2001) realizaram diversos estudos envolvendo uma condensação do tipo Knoevenagel entre a lausona **(2)** e o paraformaldeído **(7)** em 1,4-dioxano, gerando uma *o*-QM (3-metileno-1,2-4-[3*H*]naftalenotriona) **(43)**, a qual reage *in situ* em sistema de hetero Diels-Alder com diferentes dienófilos em *one-pot synthesis*. Essa metodologia se mostrou eficaz para a síntese de *α*-e *β*-lapachona, obtendo bons rendimentos (Esquema 11).

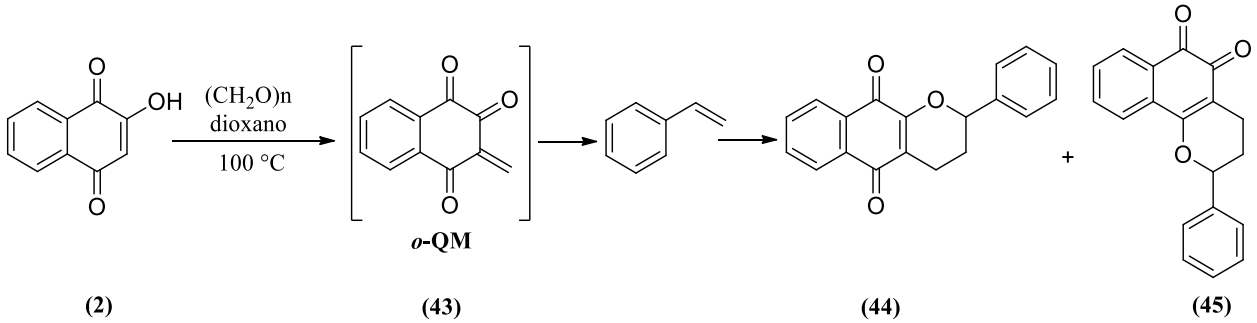
Esquema 11 - Produtos obtidos por Nair e Treesa (2001)



Fonte: Autora

Pérez-Sacau et al. (2005) utilizaram a metodologia proposta por Nair e Treesa (2001) empregando o estireno como dienófilo para a obtenção de derivados α e β piranos **(44** e **45)** (Esquema 12). O rendimento obtido e o tempo reacional não constam na publicação.

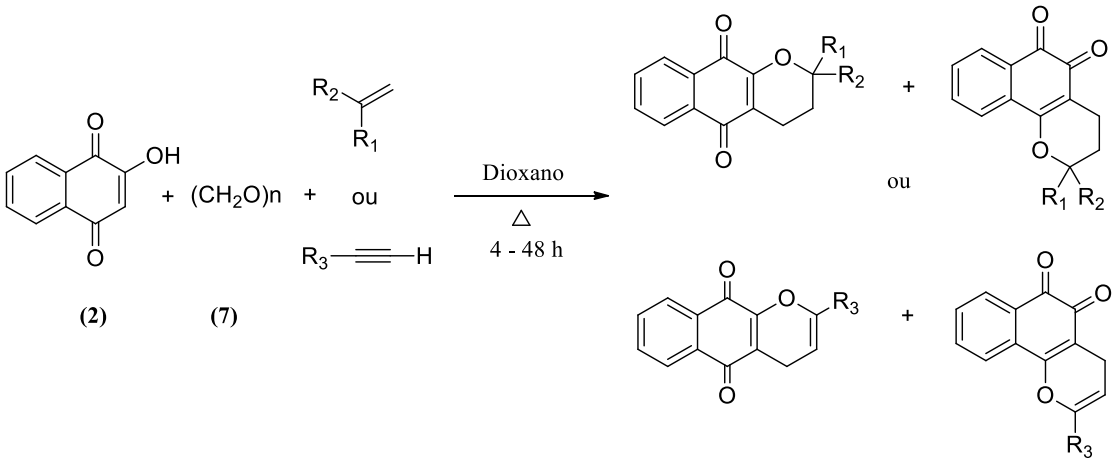
Esquema 12 - Produtos obtidos por Pérez-Sacau et al. (2005)



Fonte: Autora

Seguindo com as metodologias de Nair e Treesa (2001) e de Pérez-Sacau et al. (2005), em 2008 Ferreira testou a síntese de derivados *α*- e *β*-lapachonas utilizando-se de reações dominó. Ferreira partiu da condensação de Knoevenagel entre a lausona **(2)** com o paraformaldeído **(7)**, obtendo o intermediário *o*-QM (3-metileno-1,2,4-[3*H*]naftalenotriona) **(43)**, onde no mesmo recipiente reacional seguiu-se a cicloadição de hetero Diels-Alder intermolecular com diferentes olefinas e alcinos (Esquema 13). O tempo das análises variou entre 4 - 48 horas.

Esquema 13 - Reação Ferreira (2008)



Fonte: Autora “adaptado de” Ferreira, 2008

Para o dienófilo estireno, Ferreira (2008) utilizou tempo reacional de 48 horas e obteve rendimentos de 65 % do derivado *α* (2-fenil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona) **(44)** e de 15 % do derivado *β* (2-fenil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona) **(45)**.

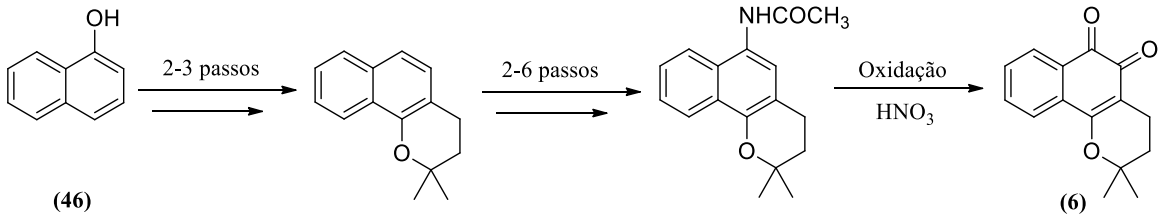
Entretanto, Ferreira (2008) repetiu a síntese de alguns compostos utilizando como solvente água e etanol como co-solvente na proporção de 1:1 e relatou ter observado diminuição do tempo reacional para 6 horas, além de aumento nos rendimentos dos derivados *α* e *β* piranos. Numa confirmação da aceleração das reações de Diels-Alder por ácidos de Brönsted através de protonação, uma quantia catalítica de ácido acético foi adicionada à reação com estireno e foi relatada a redução de tempo reacional de 6 para 4 horas.

Em continuidade aos trabalhos iniciados por Ferreira (2008), Da Silva et al. (2009) relataram os resultados da investigação do efeito do solvente nas reações dominó Knoevenagel hetero Diels-Alder. Após mudança do solvente 1,4-dioxano para uma solução aquosa de etanol (1:1), observaram que a mistura de solventes etanol/água teve efeito positivo sobre os rendimentos, tempo de reação e sobre a proporção entre os isómeros *α* e *β*. Outros resultados importantes foram os rendimentos de aldeídos aromáticos, que apesar de terem

variado entre bom e regular já apresentaram ganho, visto que em 1,4-dioxano a reação não era possível.

Em 1992 Amaral e Barnes, utilizaram o α-naftol **(46)** como reagente de partida para obtenção de β-lapachona com rendimento total de 23 %. O processo ocorreu em diversos passos e os autores utilizaram-se de ciclização com reagentes ácidos, redução com hidreto de alumínio e lítio, desidratação sob condições ácidas, redução da dupla ligação por hidrogenação catalítica, nitração e oxidação com ácido nítrico (Esquema 14).

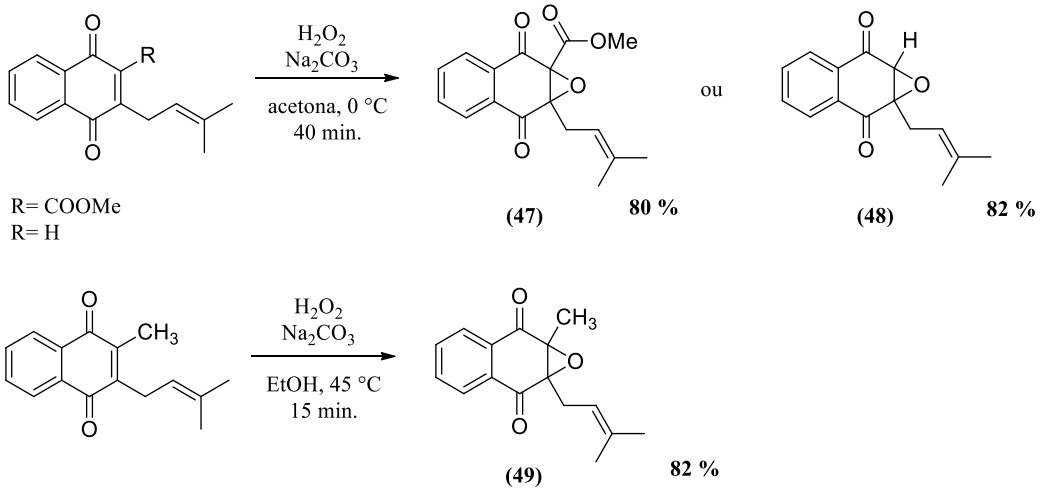
Esquema 14 - Reação Barnes e Amaral (1992)



Fonte: Autora

Claessens, Abonimanaa, De Kimpe (2010), epoxidaram 1,4-naftoquinonas utilizando peróxido de hidrogênio como oxidante em presença de Na_2CO_3. Os melhores resultados foram obtidos utilizando-se acetona como solvente à 0 °C, com rendimentos de 80 % e 82 % para os compostos **(47)** e **(48)**, respectivamente, e etanol à 45 °C por 15 minutos, com rendimento de 82 % para o composto **(49),** conforme apresentado no Esquema 15.

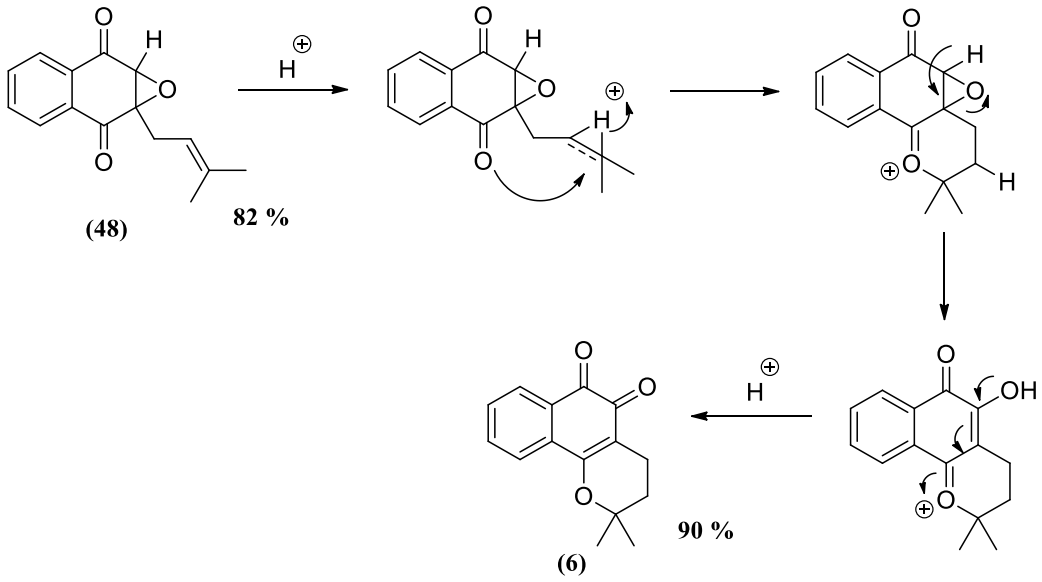
Esquema 15 - Reação Claessens; Abonimanaa; De Kimpe (2010)



Fonte: Autora

O composto **(48)** foi ciclizado para *β*-lapachona **(6)** com bons rendimentos utilizando H_2SO_4 concentrado em ácido acético (Esquema 16). O sistema foi deixado em temperatura ambiente por 20 minutos (CLAESSENS; ABONIMANAA; DE KIMPE, 2010).

Esquema 16 - Mecanismo ciclização Claessens; Abonimanaa; De Kimpe (2010)

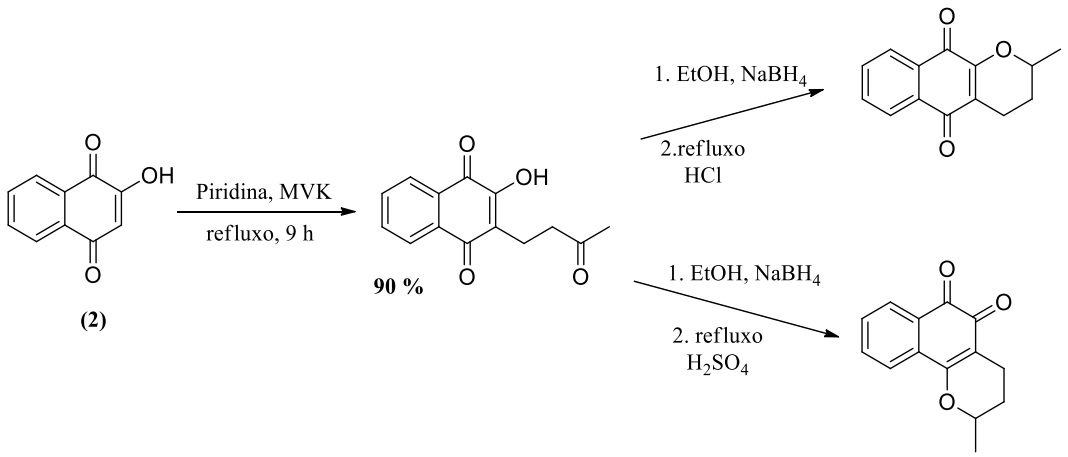


Fonte: Autora

Salas et al. (2008) prepararam piranonaftoquinonas a partir da lausona **(2)**. Primeiramente realizaram a adição de Michael para a formação de novos compostos, os quais sofreram redução com borohidreto de sódio ($NaBH_4$), seguindo-se com a ciclização em condições ácidas (Esquema 17). Os rendimentos obtidos para esses compostos variaram de bons a excelentes.

Bian et al. (2014), avaliaram os efeitos da ciclização do lapachol **(1)** com diversos ácidos de Lewis. As reações ocorreram por 4 horas à temperatura ambiente tendo diclorometano (DCM) como solvente. Eles utilizaram 1,5 equivalentes dos catalisadores $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3, $BiCl_3$, $NbCl_5$, $ZrCl_4$ e $ZnCl_2$, obtendo rendimentos de bom a excelente (Esquema 18).

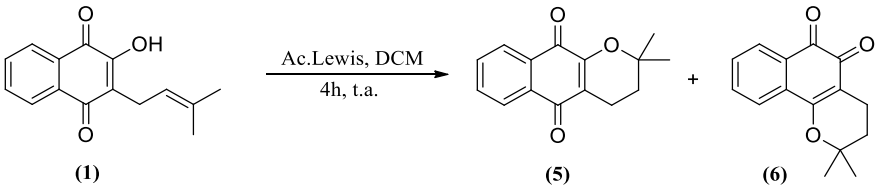
Esquema 17 - Reação Salas et al. (2008)



Fonte: Autora

A regioseletividade dos produtos variou conforme o ácido de Lewis utilizado. Empregando o $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3 e $BiCl_3$ a porção β foi propiciada, já para os catalisadores $BiCl_3$, $NbCl_5$ as frações α e β mostraram-se muito próximas e para o $ZrCl_4$ a produção preferencialmente foi de α-lapachona. Tentando reproduzir esses rendimentos utilizando ácidos mais fracos foi observado que a reação não ocorria mesmo após 12 horas, sendo estes ácidos incapazes de catalisar a reação. Os resultados indicaram que a atividade dos ácidos de Lewis para promover a ciclização catalítica está de acordo com a força do ácido.

Esquema 18 - Reação Bian et al. (2014)



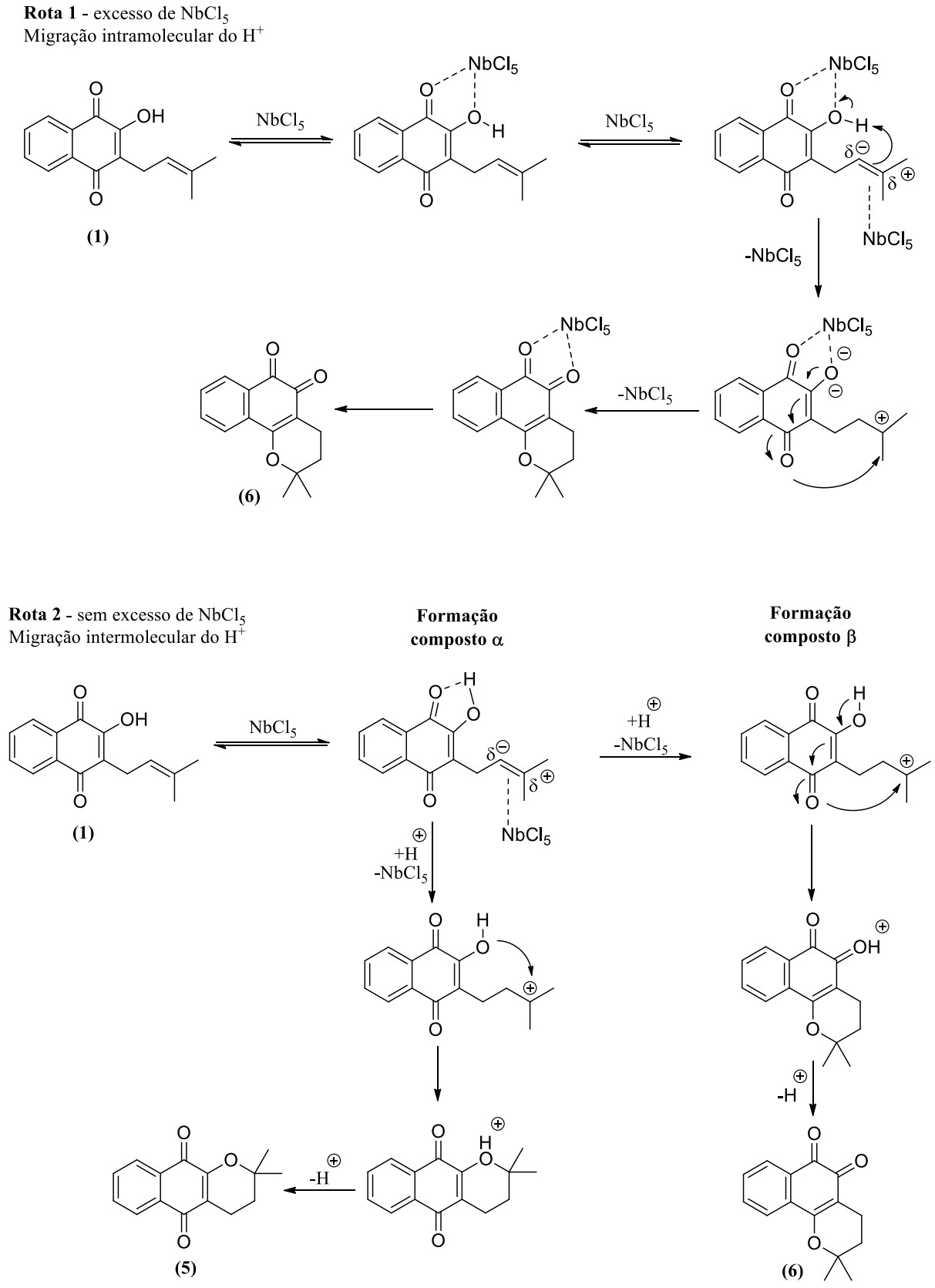
Seletividade (β:α): 0,67:1,0 à 1,0:0,41
Rend.: 80 - 100 %

Ac. Lewis: $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3, $BiCl_3$, $NbCl_5$, $ZrCl_4$,$ZrCl_2$

Fonte: Autora

Para avaliar a regioseletividade desses ácidos, os autores aumentaram gradativamente seus valores equimolares obtendo como condição ideal o uso de 5 equivalentes molares do $NbCl_5$ com 97 % de rendimento de β-lapachona **(6)**. Quando essa quantidade foi reduzida para 4 equivalentes a porção α começou a ser formada, ocorrendo a formação das frações α-β. No Esquema 19 constam as propostas de rotas para as reações com e sem excesso de $NbCl_5$, sugeridas por Bian et al. (2014).

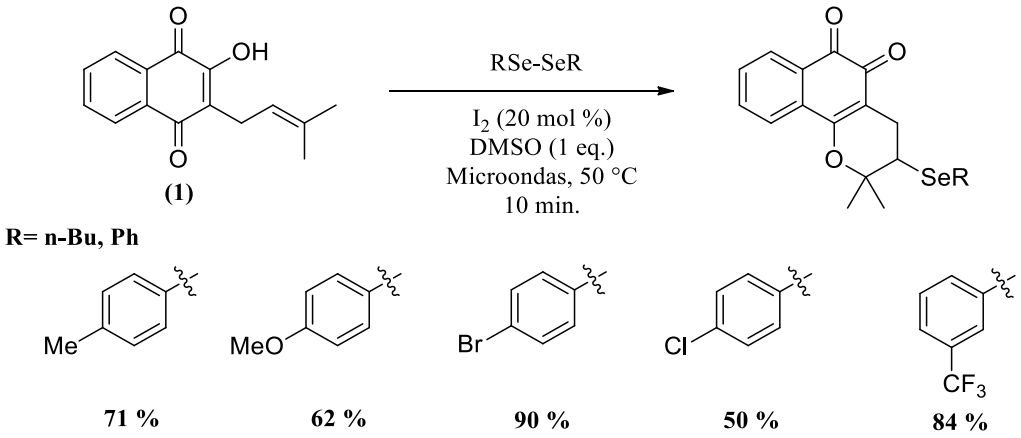
Esquema 19 - Mecanismo com e sem excesso de $NbCl_5$



Fonte: Autora “adaptado de” Bian et al., 2014

Recentemente Vieira et al. (2015) publicaram uma metodologia para síntese de derivados da *β*-lapachona que continham calcogênios conjugados. A reação ocorre com a utilização do lapachol **(1)** utilizando-se de iodo molecular como catalisador e dimetilsulfóxido (DMSO) como agente oxidante em irradiação de micro-ondas (Esquema 20). Os autores descrevem a obtenção dos produtos em apenas 10 minutos e com excelentes rendimentos.

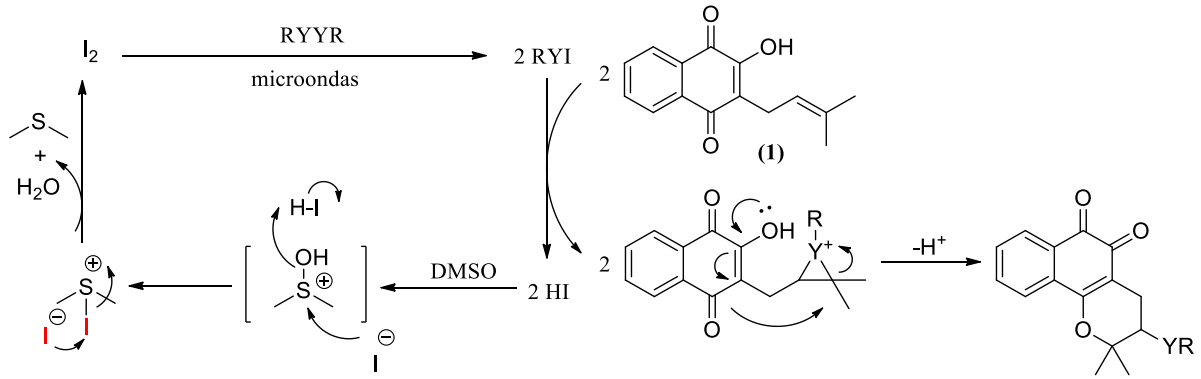
Esquema 20 - Produtos obtidos por Vieira et al. (2015)



Fonte: Autora

No esquema proposto pelo grupo, a espécie eletrofílica RYI (Y=S ou Se) é formada pela reação do diorganil dicalcogeneto com o catalisador. O eletrófilo gerado sofre ataque nucleofílico na dupla ligação da cadeia lateral do isoprenil do lapachol conduzindo à formação do íon intermediário *"calcogeniranium*". O próximo passo foi a ciclização e a eliminação do H^+ permitindo a formatação do calcogênio contendo a *β*-lapachona (Esquema 21). Apenas a porção *orto*-quinona foi observada.

Esquema 21 - Mecanismo para calcogenação



Fonte: Autora

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nessa seção serão descritos os reagentes e os catalisadores utilizados assim como, a estrutura de alguns dos catalisadores. Os métodos e equipamentos usados para purificação e caracterização dos produtos obtidos também serão abordados.

4.1 REAGENTES E CATALISADORES UTILIZADOS

Os produtos utilizados para a realização dos experimentos são apresentados abaixo em duas tabelas: na Tabela 1 constam os reagentes utilizados e na Tabela 2 os catalisadores. Na Figura 15 estão presentes as estruturas de alguns catalisadores.

Tabela 1 - Reagentes

1,4-dioxano	Dipropileno glicol
2-propanol	Estireno
4-(trifluormetil)estireno	Fenil(vinil)selênio
4-bromoestireno	Glicerina (1,2,3-Propanotriol)
4-cloroestireno	Hexeno
4-metilestireno	Lausona
4-metoxiestireno	*n*-butilamina
4-*tert*-butilestireno	*n*-propanol
Acetaldeído	Paraformaldeído
Ácido acético glacial	Propileno glicol (1-Metoxi-2-propanol)
Ácido oleico	*sec*-butilamina
Água destilada	Tiofeno
Benzaldeído	Tolueno
Butanol	Trietilamina
Cicloexeno	Vinil(selênio)benzeno
Difenilfosfinoestireno	

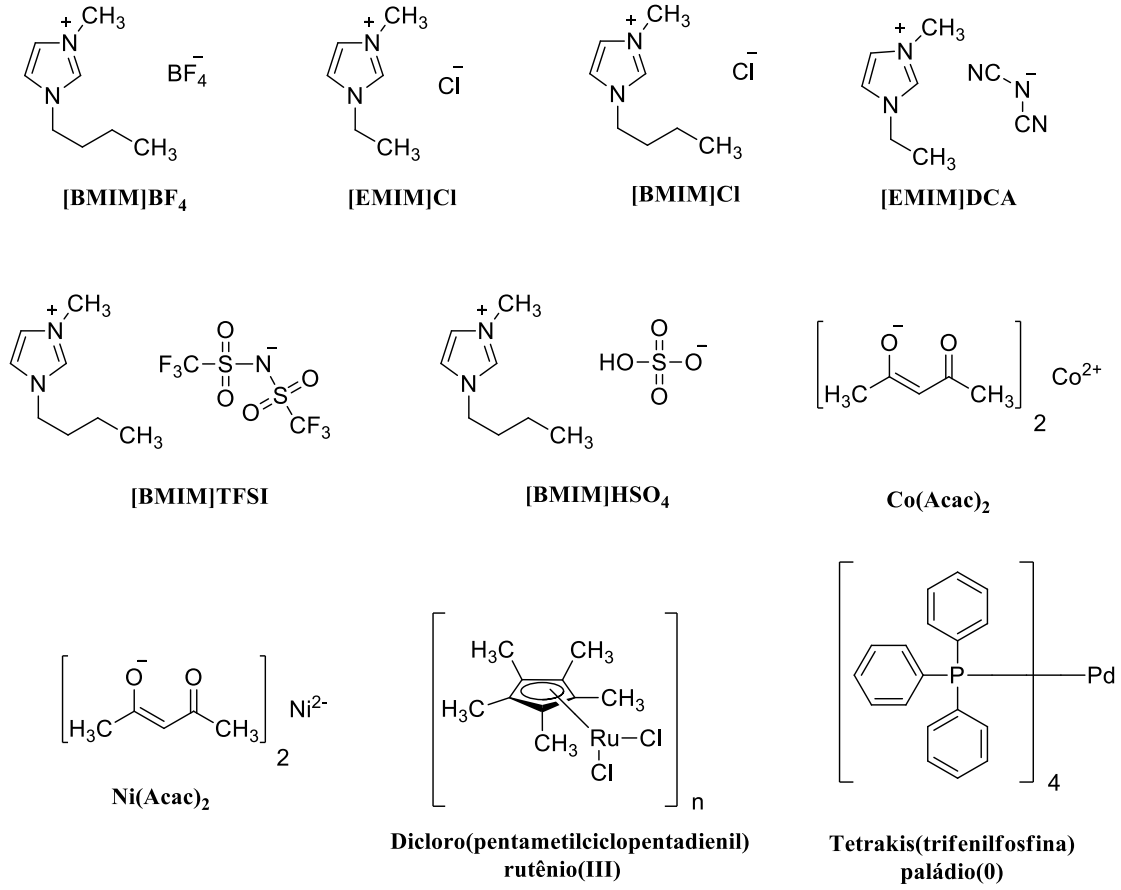
Fonte: Autora

Tabela 2 - Catalisadores

[BMIM]BF_4	$Al(Acac)_3$ -acetilacetonato de alumínio(III)
[BMIM]Cl	Cloreto de Nióbio(V)
[BMIM]HSO_4	$Co(Acac)_2$ -acetilacetonato de cobalto(II)
[BMIM]TFSI	$Cu(Acac)_2$ -acetilacetonato de cobre(II)
[EMIM]Cl	Dicloro(pentametilciclopentadienil)rutênio(III)
[EMIM]DCA	$Ni(Acac)_2$ -acetilacetonato de níquel(II)
Acetato de *n*-butilamônio	Oleato de *n*-Butilamônio
Acetato de *sec*-butilamônio	($Pd(PPh_3)_4$)
Acetato de trietilamônio (TEAA)	Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)

Fonte: Autora

Figura 15 - Estrutura de alguns catalisadores utilizados



Fonte: Autora

4.2 ROTAEVAPOR

A evaporação dos solventes foi realizada em rotaevaporador modelo IKA® 10 que opera em rotação que varia de 20 a 280 rpm e com banho de aquecimento de até 180 °C. O aparelho é acoplado a uma bomba de vácuo e a um chiller modelo KV 600®, que atinge temperatura de até -20 °C.

4.3 BOMBA DE VÁCUO

O solvente residual foi retirado por meio de sistema de alto vácuo.

4.4 PONTO DE FUSÃO

Os valores de ponto de fusão foram medidos em aparelho marca GEHAKA® modelo PF 1500 e os resultados obtidos foram confirmados por duplicata das análises.

4.5 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

O monitoramento das reações foi efetuado por meio de CCD utilizando-se cromatofolhas comerciais de sílica gel 60 (Merck®) em placas de alumínio com espessura de 0,2 mm e indicador de fluorescência. Utilizaram-se como eluentes soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. As revelações das cromatoplacas foram efetuadas pela inspeção em câmara com emissão de luz ultravioleta (UV) com comprimento de onda de 254 nm, assim como mediante o uso de iodo e solução de vanilina.

4.6 CROMATOGRAFIA EM COLUNA (CC)

A purificação dos produtos foi realizada com CC na qual foram utilizadas colunas de vidro com variados diâmetros. A fase estacionária utilizada foi de sílica gel com poros tamanho de 60 Å e granulometria entre 70 e 230 Mesh, 63 – 200 μm (Sigma-Aldrich®).

4.7 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG/EM)

As amostras foram analisadas em sistema de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) em equipamento modelo GCMS-QP2010 Ultra, da empresa Shimadzu®, com analisador quadrupolo, taxa de varredura de 20.000 u/sec, m/z de 1.5 – 1090 e amostrador automático modelo AOC-6000.

Utilizou-se coluna capilar Rtx®-5MS apolar com comprimento de 30 m, diâmetro interno de 0,25 mm e espessura do filme de 0,25 μm, apresentando fase estacionária de 5 % difenil / 95 % dimetil polisiloxano e podendo operar em temperaturas que variam entre -60 °C a 350 °C. As condições de operação do Cromatógrafo gasoso e da Espectrometria de massas são descritas a seguir.

Cromatógrafo gasoso: Temperatura injetor de 250 °C; temperatura inicial da corrida de 100 °C; temperatura final da corrida de 250 °C, tempo de análise de 30 minutos em sistema Split.

Espectrometria de massas: temperatura da fonte de íons de 250 °C em modo SCAN.

4.8 ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada através dos métodos instrumentais de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear: de Hidrogênio a 300 MHz (RMN de ^{1}H) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C) a 75 MHz.

4.9 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

Os espectros na região do Infravermelho foram realizados no espectrofotômetro marca Nicolet™ modelo 6700 e os valores de absorção estão expressos em número de onda.

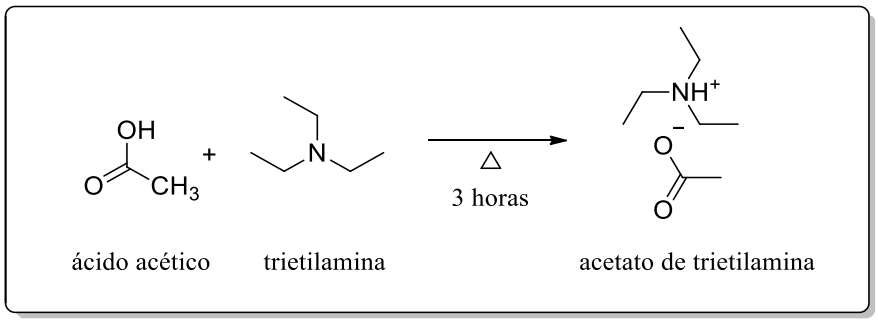
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os procedimentos experimentais e as estruturas das moléculas obtidas serão detalhados nessa seção. Para as moléculas obtidas há dados de estado físico, ponto de fusão, valores de espectroscopia das carbonilas no infravermelho, RMN de ^{1}H (300 MHz) e RMN de ^{13}C (75 MHz).

5.1 OBTENÇÃO DE ACETATO DE TRIETILAMÔNIO (TEAA)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL bitubulado e munido de agitador magnético e condensador de refluxo sob atmosfera de N_2 adicionaram-se ácido acético (0,480 g; 8 mmol) e trietilamina (0,808 g; 8 mmol). O sistema foi mantido em banho de óleo a 70 ºC por 1 hora. Após o final da primeira hora a mistura foi mantida em 80 ºC com agitação constante por mais 2 horas (Esquema 22). Posteriormente o solvente residual foi retirado utilizando bomba de vácuo.

Esquema 22 - Obtenção de acetato de trietilamônio

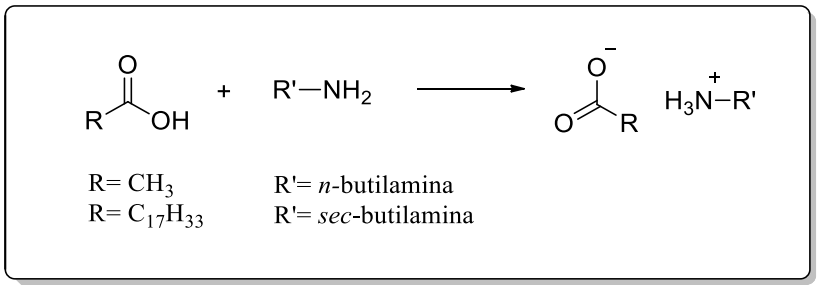


Fonte: Autora

5.2 OBTENÇÃO DE ACETATO DE *n*-BUTILAMÔNIO, ACETATO DE *sec*-BUTILAMÔNIO E OLEATO DE *n*-BUTILAMÔNIO

Em um balão de fundo redondo tritubulado angular, munido de agitador magnético e condensador de refluxo, adicionou-se a amina e por um funil de adição gotejou-se lentamente o ácido. O sistema foi mantido em banho de gelo, sendo a temperatura controlada entre 20 e 30 ºC (Esquema 23).

Esquema 23 - Obtenção de acetato de *n*-butilamônio, acetato de *sec*-butilamônio e oleato de *n*-butilamônio

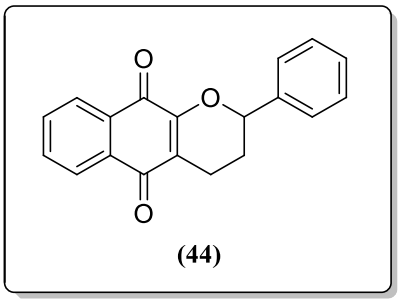


Fonte: Autora

5.3 OBTENÇÃO DE DERIVADOS α E β-LAPACHONA

Em um balão de fundo redondo de 25 mL bitubulado, munido de agitador magnético com aquecimento e condensador de refluxo sob atmosfera de N_2 contendo 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (0,174 g; 1 mmol) e 2 mL de solvente, adicionaram-se paraformaldeído (0,240 g; 8 mmols) e catalisadores em concentrações diversas. O sistema foi mantido em banho de óleo e agitação constante. Adicionou-se 3 mmols do dienófilo, com a temperatura em 110 ºC. Manteve-se a reação sob refluxo e agitação por 2 horas. Em seguida, o produto da reação foi dissolvido em diclorometano (100 mL), lavado com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 50 mL) e com água destilada (2 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por rotaevaporador e bomba de vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando a mistura hexano/acetato de etila como eluente em diversas proporções. Após a purificação, os solventes foram novamente removidos por rotaevaporador e bomba de vácuo, obtendo-se dois sólidos um de coloração amarela e outro de coloração laranja. Seus rendimentos isolados foram calculados e a obtenção dos produtos desejados foi confirmada por análise de CG/EM e por espectroscopias de RMN de ^{1}H e de ^{13}C. Vale salientar que todas as análises foram realizadas no mínimo em duplicata.

5.3.1 Obtenção do composto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



(44)

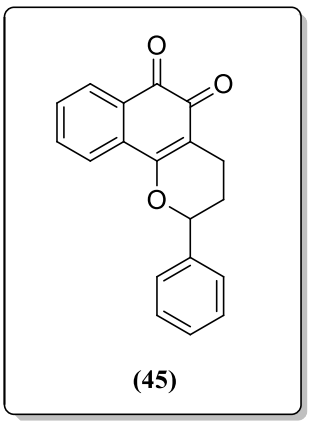
Sólido amarelo

Ponto de fusão: 146 °C – 147 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1679 e 1679 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,19 – 8,03 (m, 2H), 7,83 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,30 (m, 5H), 5,22 (dd, *J* = 9,4; 2,9 Hz, 1H), 2,81 – 2,59 (m, 2H), 2,32 (m, *J* = 14,1; 5,8; 4,4; 2,9 Hz, 1H), 2,09 (m, *J* = 14,2; 9,3; 6,1 Hz, 1H).

5.3.2 Obtenção do composto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



(45)

Sólido laranja

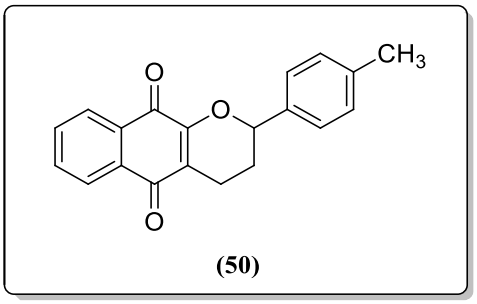
Ponto de fusão: 153 °C – 156 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1600 e 1644 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 5H), 5,28 (dd, *J* = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 2,76 (m, *J* = 17,5; 5,6; 3,3 Hz, 1H), 2,59 (m, *J* = 17,4, 10,7, 6,0 Hz, 1H), 2,33 (m, *J* = 14,1; 6,0; 3,0 Hz, 1H), 2,07 (m, *J* = 14,1; 10,5; 5,6 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 178,56; 162,91; 139,38; 134,91; 132,10; 130,80; 129,97; 128,79; 128,74; 128,56; 125,82; 124,08; 114,03; 80,15; 28,44; 18,38.

5.3.3 Obtenção do composto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



(50)

Sólido amarelo

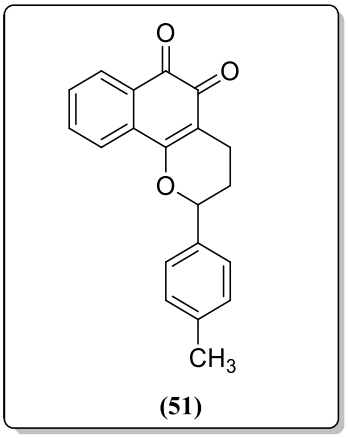
Ponto de fusão: 125 °C – 130 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1679 e 1643 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,16 – 7,99 (m, 2H), 7,78 – 7,58 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,18 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 2,82 – 2,53 (m, 2H), 2,45 – 2,20 (m, 4H), 2,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 184,19; 155,48; 138,04; 136,31; 133,86; 133,02; 131,95; 131,00; 129,28; 126,27; 125,99; 125,78; 121,53; 78,92; 27,70; 21,12; 18,50.

5.3.4 Obtenção do composto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



(51)

Sólido laranja

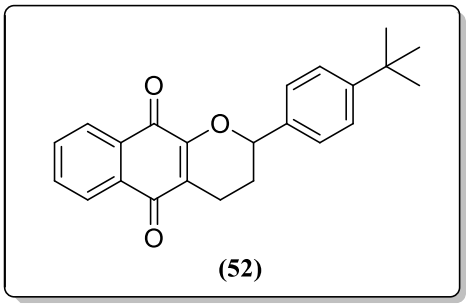
Ponto de fusão: 157 °C – 160 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1572 e 1605 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,11 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,8; 1,2 Hz, 1H), 7,60 (m, *J* = 32,5; 7,6; 1,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,23 (m, 4H), 5,26 (d, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 2,79 (m, *J* = 17,5; 5,5; 3,2 Hz, 1H), 2,61 (m, *J* = 17,4; 10,7; 6,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (m, *J* = 12,0; 6,0; 3,0 Hz, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 179,62; 178,62; 163,06; 138,51; 136,42; 134,89; 132,18; 130,79; 130,02; 129,47; 128,76; 125,90; 124,13; 114,02; 80,22; 28,37; 21,20; 18,47.

5.3.5 Obtenção do composto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



(52)

Sólido amarelo

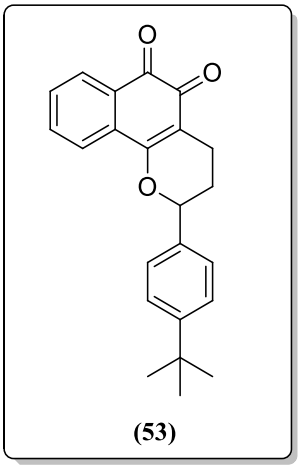
Ponto de fusão: 150 °C – 153 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1667 e 1651 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,21 – 7,92 (m, 2H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,46 – 7,25 (m, 4H), 5,19 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 2,85 – 2,54 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 184,21; 179,37; 155,52; 151,31; 136,20; 133,85; 133,01; 131,95; 126,28; 125,97; 125,68; 125,54; 121,51; 78,94; 34,53; 31,26; 27,52; 18,56.

5.3.6 Obtenção do composto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



(53)

Sólido laranja

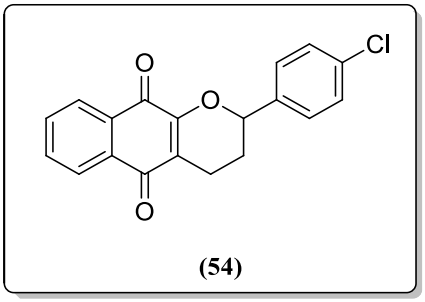
Ponto de fusão: 185 °C – 190 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1694 e 1641 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,74 (m, 1H), 7,62 (t, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,26 (dd, *J* = 10,2; 2,6 Hz, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 1H), 2,59 (m, *J* = 17,3, 10,7, 6,0 Hz, 1H), 2,31 (m, *J* = 12,0; 9,1; 4,4 Hz, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 179,07; 163,03; 151,65; 136,35; 134,87; 132,17; 130,75; 129,98; 128,70; 125,68; 125,63; 124,13; 114,01; 80,10; 34,63; 31,28; 28,28; 18,41.

5.3.7 Obtenção do composto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



(54)

Sólido amarelo

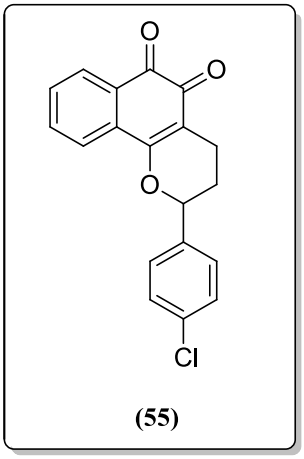
Ponto de fusão: 125 °C – 128 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1672 e 1646 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (m, *J* = 8,8; 6,6; 3,1; 1,5 Hz, 2H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 1,1 Hz, 4H), 5,17 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 2,82 – 2,57 (m, 2H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 184,10; 155,16; 137,83; 134,13; 133,98; 133,15; 131,88; 130,94; 128,86; 127,24; 126,32; 126,06; 121,58; 78,25; 27,87; 18,51.

5.3.8 Obtenção do composto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



(55)

Sólido laranja

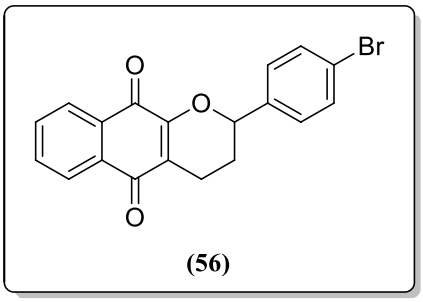
Ponto de fusão: 158 °C – 162 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1697 e 1644 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,09 (d, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5; 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 4H), 5,25 (dd, *J* = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 2,77 (m, *J* = 17,6; 5,6; 3,2 Hz, 1H), 2,59 (m, *J* = 17,5; 10,8; 6,0 Hz, 1H), 2,32 (m, *J* = 14,1; 6,0; 3,0 Hz, 1H), 2,04 (m, *J* = 14,1; 10,6; 5,6 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 179,40; 178,57; 162,66; 137,88; 134,96; 134,46; 131,96; 130,90; 129,98; 129,04; 128,87; 127,29; 124,00; 114,01; 79,45; 28,42; 18,36.

5.3.9 Obtenção do composto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



(56)

Sólido amarelo

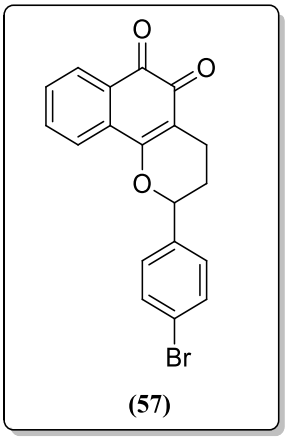
Ponto de fusão: 133 °C – 136 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1668 e 1645 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,22 – 7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 5,15 (dd, *J* = 9,6; 2,7 Hz, 1H), 2,92 – 2,44 (m, 2H), 2,42 – 2,17 (m, 1H), 2,12 – 1,92 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 184,08; 179,26; 155,13; 138,35; 133,98; 133,15; 131,87; 131,80; 130,93; 127,54; 126,32; 126,05; 122,24; 121,58; 78,25; 27,82; 18,49.

5.3.10 Obtenção do composto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



(57)

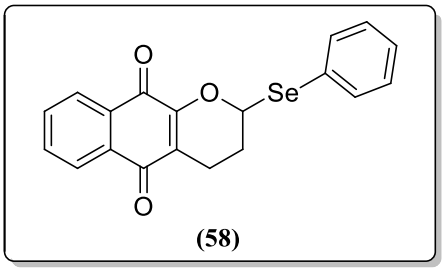
Sólido laranja

Ponto de fusão: 168 °C – 170 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1695 e 1646 (C=O)

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,09 (dd, *J* = 7,4; 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,7; 1,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,49 (m, 5H), 7,33 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 2H), 5,24 (dd, *J* = 10,4; 2,6 Hz, 1H), 2,73 (m, *J* = 5,9; 3,0 Hz, 1H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 2H).

5.3.11 Obtenção do composto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



(58)

Sólido amarelo

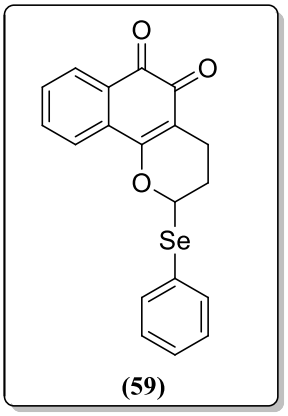
Ponto de fusão: 115 °C – 117 °C

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1677 e 1641 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,14 – 8,06 (m, 2H), 7,76 – 7,61 (m, 4H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 6,19 (m, *J* = 3,8; 3,0; 1,5 Hz, 1H), 2,84 (m, *J* = 19,0; 6,0; 3,0; 1,5 Hz, 1H), 2,66 (m, *J* = 19,0; 11,0; 6,4 Hz, 1H), 2,49 – 2,26 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 183,93; 179,00; 153,03; 134,85; 133,99; 133,16; 131,95; 130,97; 129,27; 128,38; 127,84; 126,33; 126,16; 122,24; 80,58; 26,92; 16,94.

5.3.12 Obtenção do composto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



(59)

Óleo laranja avermelhado

IV ν_{max} (cm^{-1}, filme): 1698 e 1650 (C=O)

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,09 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7,72 – 7,60 (m, 4H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 6,19 (m, *J* = 3,9; 1,1 Hz, 1H), 2,81 – 2,58 (m, 2H), 2,41 (m, *J* = 7,8; 5,0; 3,.9; 1,2 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 179,22; 178,49; 160,62; 135,28; 134,94; 131,91; 130,82; 129,93; 129,28; 128,86; 128,60; 127,46; 123,93; 114,23; 80.94; 27,03; 16,75.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os experimentos iniciaram tendo por base a coleta de informações presentes na literatura sobre a obtenção de derivados α e β–lapachonas por meio da condensação de Knoevenagel entre a lausona **(2)** e o paraformaldeído **(7)** obtendo-se um intermediário *o*-QM **(43)**, que é reagido *in situ*, seguindo-se de uma cicloadição de hetero Diels-Alder em *one-pot synthesis*, na qual se utiliza estireno **(60)** como dienófilo.

Num primeiro momento, as pesquisas foram iniciadas com a utilização de diferentes catalisadores, porém, com maior interesse sobre os líquidos iônicos, posto que até a presente data não constam dados disponíveis na literatura sobre testes semelhantes. Através dos resultados experimentais, alcançou-se a melhor condição estudada (Figura 16), iniciando-se assim novos testes, com alguns aldeídos, solventes e dienófilos nessa condição.

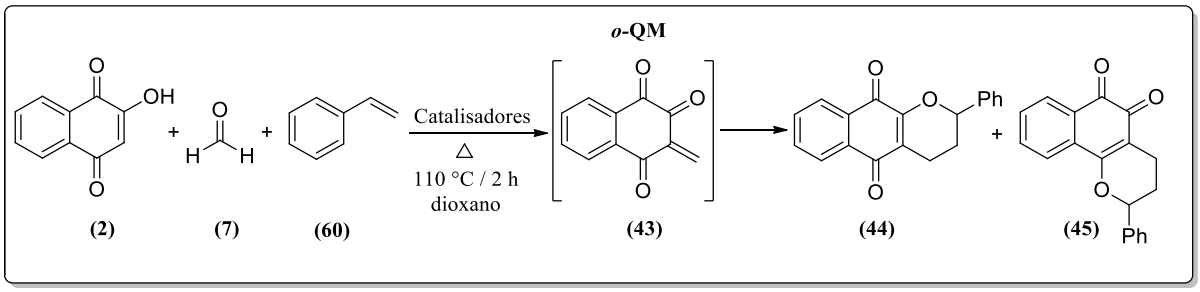
Os reagentes escolhidos, assim como suas estequiometrias, tiveram por base as condições apresentadas na literatura por Pérez-Sacau et al. (2005), que utilizaram lausona **(2)** (0,174 g; 1 mmol), paraformaldeído **(7)** (0,240 g; 8 mmol), e estireno **(60)** (0,35 mL; 3 mmol), tendo 1,4-dioxano como solvente.

6.1 RESULTADOS OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES DOS CATALISADORES

Bian et al. em 2014 descreveram os resultados obtidos na ciclização de naftoquinonas a partir do lapachol **(1)** utilizando diversos ácidos de Lewis (Esquema 24), dentre os quais o pentacloreto de nióbio ($NbCl_5$) se destacou.

Neste trabalho os testes foram iniciados com $NbCl_5$, prosseguindo com outros catalisadores organometálicos. As reações foram acompanhadas por CCD e constatou-se que após 2 horas não havia mais lausona **(2)** no meio reacional, sendo totalmente consumida pela formação de derivados **(44)** e **(45)**.

Esquema 24 - Reação com catalisadores organometálicos



Fonte: Autora

Na Tabela 3 é possível verificar rendimento de 37 % do derivado *α* ao utilizar 0,25 equivalentes do $NbCl_5$ (Entrada 1) e aumento significativo de rendimento no uso de 1 equivalente de $NbCl_5$ (Entrada 2). Somando-se *α* e *β,* obtém-se 74 % de produtos formados, dos quais 40 % são *α* e 34 % são *β*. Esses resultados são interessantes visto que, anteriormente, Ferreira (2008) obteve para as mesmas condições reacionais, excluindo-se o uso do catalisador, 65 % de *α* e 15 % de *β,* porém em tempo reacional de 48 horas.

Tabela 3 - Resultados obtidos na utilização de catalisadores organometálicos

Entrada	Catalisador	Equivalente	Rendimentos Derivado *α*[a]	Rendimentos Derivado *β*[a]
1	$NbCl_5$	0,25	37 %	NO
2	**$NbCl_5$**	**1**	**40 %**	**34,2 %**
3	**Dicloro Ru III[b]**	**0,25**	**23 %**	**46 %**
4	$Pd(PPh_3)_4$	0,25	4,6 %	NO
5	$Al(Acac)_3$	0,2	14 %	8,5 %
6	$Co(Acac)_2$	0,2	12 %	NO
7	$Cu(Acac)_2$	0,2	NO	NO
8	$Ni(Acac)_2$	0,2	NO	NO

[a] rendimento isolado
[b] Dicloro (pentametillciclopentadienil) Rutênio III
NO: não observado

Fonte: Autora

Seguindo a vertente de catálise por complexos metálicos, testaram-se o Dicloro(pentametilciclopentadienil) Rutênio III e o $Pd(PPh_3)_4$, compostos catalisadores, disponíveis no Centro Universitário da FEI. Os resultados com o Dicloro(pentametillciclopentadienil) Rutênio III (entrada 3) foram satisfatórios com a soma das frações de 69 %, mostrando maior seletividade para o derivado *β*. Utilizando o $Pd(PPh_3)_4$ (entrada 4) não foi observado o isômero *β,* contando com apenas 4,6 % de *α*.

Também foram testados sistemas catalíticos acetilacetonatos nas reações tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder. Os catalisadores organometálicos $Al(Acac)_3$ e $Co(Acac)_2$ (Entradas 5 e 6, respectivamente) tiveram rendimentos totais baixos: 22,5 % e 12 % respectivamente, para os sistemas $Cu(Acac)_2$, $Ni(Acac)_2$ (Entradas 7 e 8 respectivamente) não foi observada a presença dos derivados *α* e *β,* tanto em CCD quanto em CG/EM. Dentre os catalisadores metálicos analisados os melhores rendimentos foram obtidos com os catalisadores $NbCl_5$ e Dicloro(pentametilciclopentadienil) Rutênio III, os demais por terem

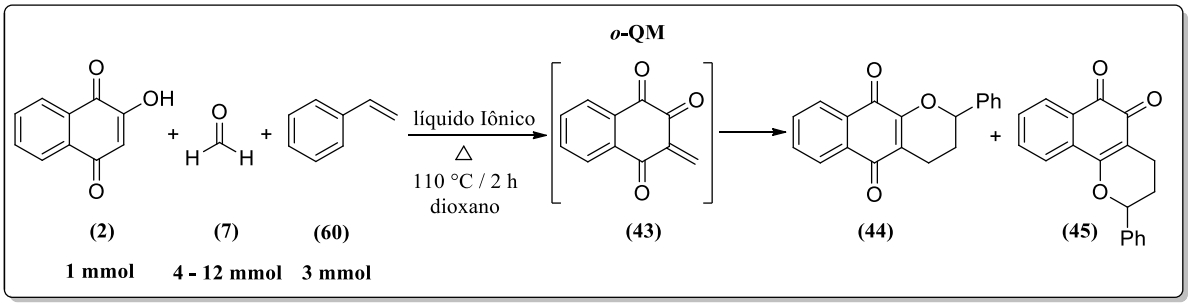
demonstrado resultados inferiores em condições semelhantes, não tiveram seus testes continuados.

Abrangendo outra classe de possíveis catalisadores, iniciou-se a utilização de líquidos iônicos derivados da reação entre o ácido acético e diferentes aminas. Tais catalisadores foram sintetizados conforme descrito nos itens 5.1 e 5.2, tendo seu uso justificado pela fácil obtenção, por serem considerados do segmento de química verde e principalmente por suas propriedades catalíticas.

Parmar et al. (2012) utilizaram o líquido iônico Acetato de trietilamônio (TEAA) em sínteses de novos compostos policíclicos via reação dominó Knoevenagel hetero Diels-Alder em tempos reacionais menores e com rendimentos entre 64 % - 67 %. O grupo descreveu como vantagens desse catalisador seus altos pontos de ebulição com baixas pressões de vapor, boa atuação como solventes em altas temperaturas e boa solubilidade em água devido ao seu caráter iônico.

Neste trabalho, também foi utilizado o TEAA (Esquema 25) e o melhor resultado alcançado foi na utilização de TEAA na proporção de 0,25 equivalente (Tabela 4; Entrada 6), obtendo-se rendimento total de 60 % sendo, 40 % de α e 20 % de β. Apesar do aumento da quantidade de TEAA para 1 equivalente (Tabela 4; entrada 7), o rendimento angariado não apresentou diferenças significativas. Novamente percebeu-se que o produto α apresentou maiores rendimentos que o produto β, estando de acordo com as observações feitas por Ferreira (2008).

Esquema 25 - Reação com líquidos iônicos (Tabelas 4 e 5)



Fonte: Autora

Tabela 4 - Resultados obtidos na utilização de líquidos iônicos

Entrada	Catalisador	Equivalente	Rendimentos Derivado α[a]	Rendimentos Derivado β[a]
1	Acetato de *n*-butilamônio	0,25	25 %	15 %
2	Acetato de *n*-butilamônio	1	38,3 %	NO
3	Acetato de *sec*-butilamônio	0,25	30 %	NO
4	Oleato de *n*-butilamônio	0,2	20 %	11,8 %
5	Oleato de *n*-butilamônio	1	29,4 %	NO
6	**Acetato de trietilamônio**	**0,25**	**40 %**	**20 %**
7	**Acetato de trietilamônio**	**1**	**39 %**	**24,6 %**

[a] rendimento isolado
NO: não observado

Fonte: Autora

Outra classe de LI´s muito utilizada é a de cátions imidazólios combinados com diferentes ânions. Os catalisadores utilizados (Tabela 5) foram adquiridos comercialmente.

Observando a Tabela 5, Entrada 11**,** verificou-se que o [BMIN]Cl (1 equivalente) obteve excelente rendimento com apenas duas horas de síntese. A lausona **(2)** foi totalmente consumida e o rendimento global foi de 94,5 % sendo 60 % de α e 34,5 % de β. Notou-se que apenas os líquidos iônicos que continham o ânion cloreto, apresentaram tendência favorável à reação, enquanto os demais produtos apresentaram resultados abaixo de 25 %.

Notou-se através da Tabela 5, Entrada 12, que o rendimento com apenas 1 hora de reação é baixo. Observou-se que, na primeira hora, já estão presentes os derivados α e β e que a seletividade α:β é constante até o final das 2 horas, sendo de aproximadamente 1:0,6. Os resultados indicaram que o período mais relevante é justamente após a primeira hora, pois ao final das 2 horas de reação a concentração dos produtos chega a triplicar, indicando aceleração da síntese, talvez ocasionada pela redução da energia de ativação do meio.

Outro ponto verificado foi a estequiometria entre a lausona **(2)** e o paraformaldeído **(7)** (Tabela 5, Entradas 13 e 14). Ao se reduzir pela metade (4 mmol) a concentração do paraformaldeído **(7)** os rendimentos também caíram para abaixo de 50 %, e quando aumentou-se a concentração do paraformaldeído **(7)** em 50 % (12 mmol), além de não ter ocorrido melhora no rendimento, foram obtidos resultados abaixo do alcançado com 8 mmol de paraformaldeído **(7)**, corroborando assim a relação estequiométrica apresentada na literatura por Pérez-Sacau et al. (2005).

Tabela 5 - Resultados obtidos na utilização de líquidos iônicos imidazólios

Entrada	Catalisador	Equivalente	Rendimentos Derivado α[a]	Rendimentos Derivado β[a]
1	[EMIM]DCA	0,25	24 %	NO
2	[EMIM]DCA	1	NO	NO
3	[EMIN]Cl	0,25	40,5 %	NO
4	[EMIN]Cl	0,5	43,84 %	30,18 %
5	[EMIN]Cl	1	45,92 %	20 %
6	[BMIM]TSFI	0,1	16 %	NO
7	[BMIM]BF_4	0,2	9,2 %	5,8 %
8	[BMIM]HSO_4	0,7	5,9 %	3,3 %
9	[BMIN]Cl	0,25	22,8 %	15,5 %
10	[BMIN]Cl	0,5	35,2 %	31,6 %
11[b]	**[BMIN]Cl**	**1**	**60 %**	**34,5 %**
12[c]	[BMIN]Cl	1	16 %	10 %
13[d]	[BMIN]Cl	1	27 %	16,7 %
14[e]	[BMIN]Cl	1	47,3 %	25 %

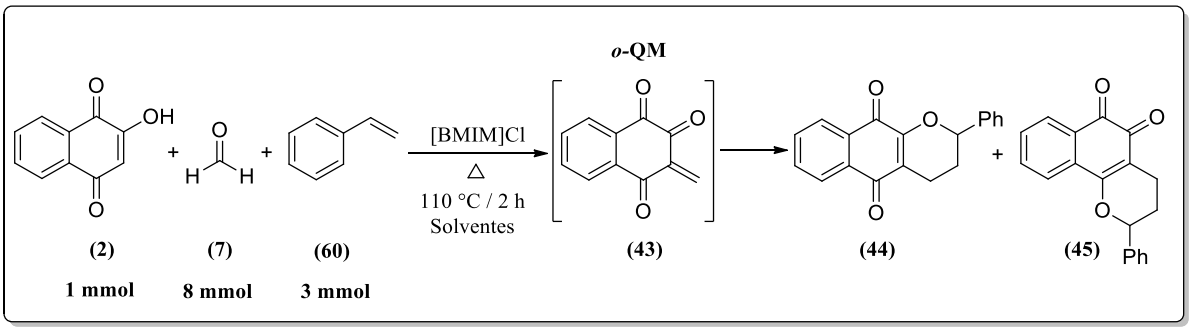
[a] rendimento isolado
[b] média das duplicatas da reação
[c] uma hora de reação
[d] redução de 50 % de paraformaldeído (4 mmol)
[e] aumento de 50 % de paraformaldeído (12 mmol)
NO: não observado

Fonte: Autora

Sarma et al. (2006), relataram os efeitos do uso de água, álcoois e de um glicol como solventes em reações de Diels-Alder. Os autores obtiveram resultados de razoáveis a bons, destacando-se o uso da água, pois favoreceu a redução do tempo reacional e a formação de compostos na posição β. O tolueno foi utilizado por Parmar et al. (2013) em reações Knoevenagel-hetero-Diels-Alder com resultados entre 7 a 23 % do produto desejado. Já Silva et al. (2009) utilizaram a mistura 1,4-dioxano/AcOH com excelentes rendimentos, onde relataram maior formação de compostos β propiciada pelo meio ácido.

Seguindo essas linhas de pesquisa foram avaliadas 10 condições diferentes (Esquema 26), onde o volume total de solvente utilizado para cada reação foi de 2 mL. Verificou-se por meio dos resultados apresentados na Tabela 6 que no geral os rendimentos não foram satisfatórios, entretanto, alguns resultados mostraram predileção ao composto β.

Esquema 26 - Reação com diferentes solventes



Fonte: Autora

Tabela 6 - Resultados obtidos com utilização de diferentes solventes

Entrada	Solvente	Volume	Rendimentos Derivado α[a]	Rendimentos Derivado β[a]
1	Tolueno	2 mL	4,9 %	8,16 %
2	*n*-Propanol	2 mL	8,3 %	5,42 %
3	Propan-2-ol	2 mL	21,5 %	22,4 %
4	**Propileno Glicol**	**2 mL**	**48,5 %**	**21,2 %**
5	Dipropileno Glicol	2 mL	40,9 %	NO
6	Glicerina	2 mL	NO	NO
7	Água	2 mL	1,3 %	3,8 %
8	Butanol-água	1 mL/ 1 mL	15,2 %	24,2 %
9[b]	AcOH	2 mL	31 %	28 %
10[b]	1,4-dioxano/AcOH	1 mL/ 1 mL	44,2 %	46 %

[a] rendimento isolado
[b] produtos com dificuldade de separação das frações α e β
NO: não observado

Fonte: Autora

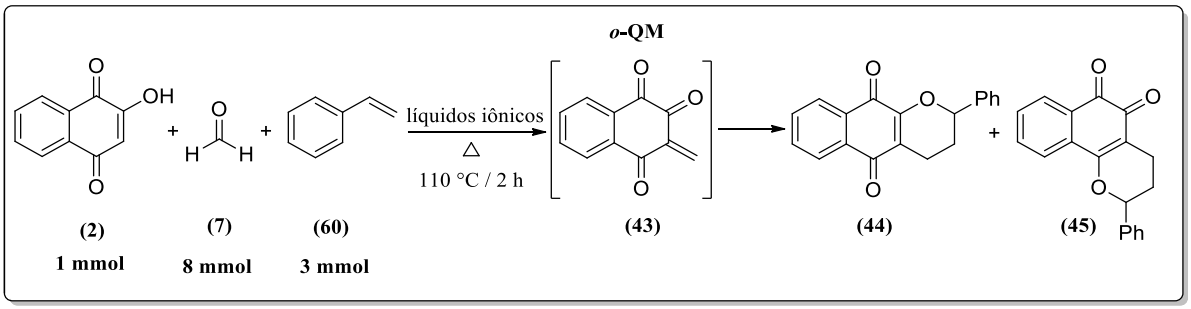
Usando o tolueno os rendimentos foram abaixo de 15 % (Tabela 6, Entrada 1), porém observou-se preferência para formação de produto β. O propan-2-ol (Tabela 6, Entrada 3) teve rendimento total de aproximadamente 44 %, apresentando quantidades equivalentes entre os produtos α e β. Os solventes propileno glicol, dipropileno glicol, AcOH e a mistura 1,4-dioxano/AcOH (Tabela 6, Entradas 4, 5, 9 e 10, respectivamente) favoreceram a interação entre os produtos α e β e não foi possível isolar por completo as frações. Mas, notou-se que conforme indica a literatura houve aumento na formação do produto β.

A glicerina por ser de fácil obtenção e atóxica foi inclusa na bateria de testes, porém, a formação dos compostos de interesse não foi observada (Tabela 6, Entrada 6).

Como previsto, somente com a utilização de água não ocorreu dissolução completa dos reagentes, mesmo assim o teste foi continuado apresentando rendimento global de 5,1 % sendo 3,8 % do produto *β* (Tabela 6, Entrada 7), a solução butanol-água apresentou melhorias na solubilização dos reagentes refletindo em rendimentos de aproximadamente 40 % (Tabela 6, Entrada 8).

Com o objetivo de verificar qual o efeito do uso dos catalisadores sem a presença do solvente 1,4-dioxano, pois esse solvente apresenta elevada toxicidade, foram realizados ensaios porém, o uso dos catalisadores teve a dupla função de solvente/catalisador (Esquema 27). A escolha dos compostos teve como critério de seleção alguns produtos que apresentaram rendimentos de bom a excelente, salvo a inclusão do oleato de *n*-$BuNH_3$ e do [BMIM]BF_4 que não obstante seus baixos rendimentos, houve interesse em verificar suas performances em diferentes condições.

Esquema 27 - Reação sem utilização de solvente



Fonte: Autora

Tabela 7 - Resultados obtidos com utilização de líquidos iônicos

Entrada	Catalisador	Peso (g)	Rendimentos Derivado *α*[a]	Rendimentos Derivado *β*[a]
1	Oleato de *n*-butilamônio	5	NO	NO
2	Acetato de trietilamônio	5	12 %	12 %
3	[BMIM]BF_4	5	43,8 %	NO
4	**[BMIN]Cl**	**5**	**51,4 %**	**35 %**

[a] rendimento isolado
NO: não observado

Fonte: Autora

Com base na Tabela 7, verifica-se que os resultados para o oleato de *n*-$BuNH_3$ (Entrada 1) e para o TEAA (Entrada 2) foram inferiores aos obtidos anteriormente (Tabela 4, Entradas 4 e 6, respectivamente). Houve melhora significativa para o [BMIM]BF_4, passando

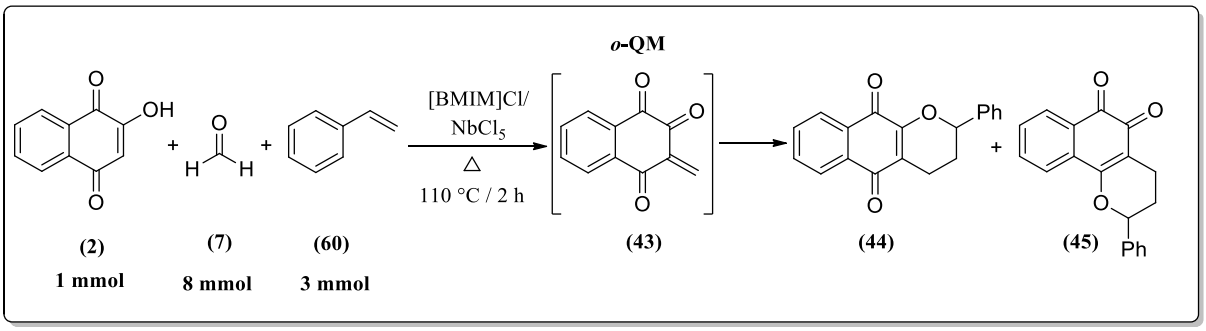
de 15 % de rendimento total para 43,8 %, porém não foi observado a formação do produto *β* (Entrada 3).

Verifica-se na Tabela 7, entrada 4, os valores encontrados para o [BMIM]Cl foram de 86,4 % de rendimento total, com leve aumento do produto *β,* entretanto os resultados permaneceram próximos à percentagem total de 94,5 % encontrados na utilização de 1 equivalente (Tabela 5, Entrada 11). Sugerindo ser uma boa alternativa para a substituição do solvente 1,4-dioxano, já que o mesmo tem por propriedades ser tóxico e inflamável.

Em 2012 Parmar et al., estudaram as possibilidades da mistura do TEAA com o catalisador óxido de zinco (ZnO) obtendo bons resultados. Também nos interessamos em estudar a possibilidade de mistura de catalisadores. Tendo em vista os bons resultados obtidos pelo [BMIM]Cl e por $NbCl_5$ experimentou-se os efeitos da mistura desses catalisadores (Esquema 28). Primeiramente examinou-se, sem a adição do solvente 1,4-dioxano utilizando-se 2 g do [BMIM]Cl e concentrações catalíticas do $NbCl_5$ (Tabela 8, Entrada 1). Contudo, os resultados não foram os esperados com rendimento de 14 % da *α* sem presença da *β*.

Numa segunda possibilidade, adicionou-se os dois catalisadores em concentrações catalíticas com presença de 1,4-dioxano, houve um aumento de rendimento se comparado ao teste anterior, porém de apenas 24 % (Tabela 8, Entrada 2). Conforme mostrado nas tabelas anteriores (Tabela 3, Entrada 2 e Tabela 5, Entrada 11), constatou-se, que os catalisadores atuando separadamente apresentam resultados superiores.

Esquema 28 - Reação com na mistura dos catalisadores [BMIM]Cl/ $NbCl_5$



Fonte: Autora

Tabela 8 - Resultados obtidos na mistura dos catalisadores [BMIM]Cl/ $NbCl_5$

Entrada	Catalisador	Peso (g)	1,4-dioxano	Rendimentos Derivado α[a]	Rendimentos Derivado β[a]
1	[BMIM]Cl/ $NbCl_5$	2 g / 0,04	isento	14 %	NO
2	[BMIM]Cl/ $NbCl_5$	0,04 / 0,04	2 mL	24 %	NO

[a] rendimento isolado
NO: não observado

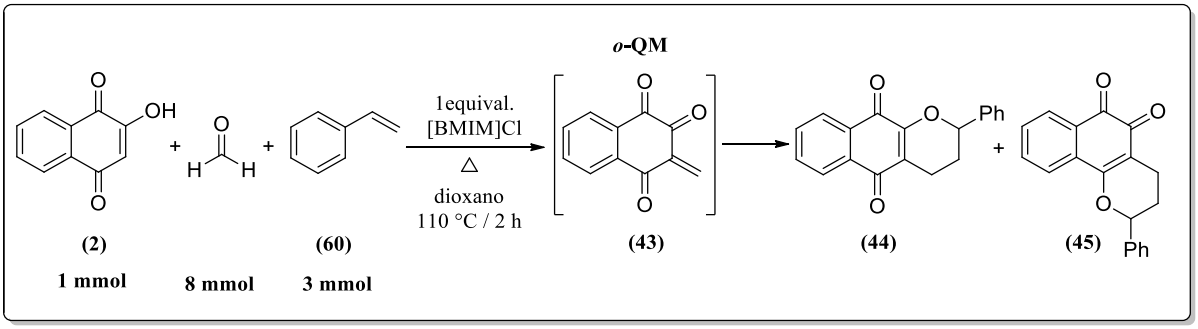
Fonte: Autora

Paralelamente, verificou-se que com apenas 2 mL de 1,4-dioxano os resultados permaneciam inalterados, dado interessante, visto que a princípio os volumes utilizados foram de 20 mL de solvente conforme constam nas literaturas consultadas (FERREIRA, 2008). Portanto, os testes foram continuados utilizando-se 2 mL de solvente.

6.2 RESULTADOS OBTIDOS NAS ANÁLISES DA ABRANGÊNCIA DA REAÇÃO

Mantendo as melhores condições estequiométricas da reação: lausona (0,174 g; 1 mmol), paraformaldeído (8 mmol), dienófilo (3 mmol) e [BMIM]Cl (1 mmol) (Esquema 29). Iniciou-se estudo sobre uma possível substituição do aldeído na reação de Knoevenagel para a preparação do dieno intermediário, visto que a literatura dispõe de diversas informações sobre o uso de paraformaldeído e carece em dados com outros tipos de aldeídos. Realizaram-se dois experimentos utilizando aldeídos disponíveis no laboratório do Centro Universitário da FEI: o benzaldeído e o acetaldeído. Os resultados obtidos foram aquém dos desejados, pois não ocorreu a formação dos produtos pretendidos.

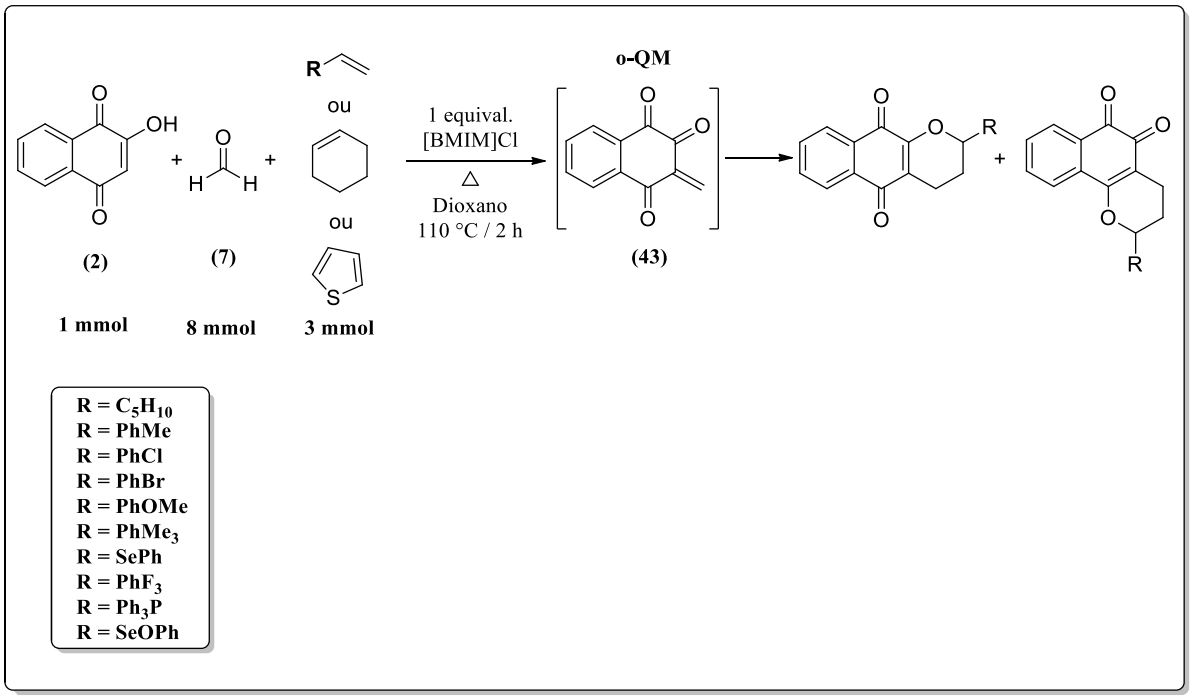
Esquema 29 - Melhor condição encontrada em testes laboratoriais



Fonte: Autora

Nessa parte dos experimentos, alternou-se os dienófilos adicionados (Esquema 30). Iniciou-se com o hexeno e o cicloexeno, onde não foram observadas as presenças dos produtos desejados (Tabela 9, Entradas 1 e 2). Aparentemente a reação não funciona com alquenos de cadeias alifáticas, visto que não se encontra na literatura testes com alquenos alifáticos para reações dominó Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder.

Esquema 30 - Adição de diferentes dienófilos

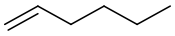
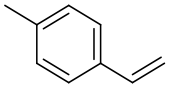
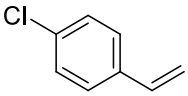
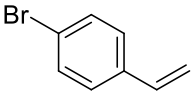
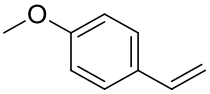
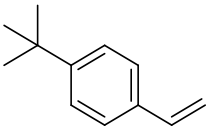
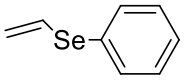
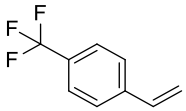
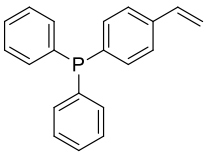
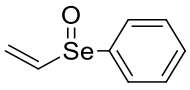


Fonte: Autora

Observa-se na Tabela 9, que obtive-se ótimos resultados para a metodologia aplicada, entre as entradas 4 à 9, os rendimentos foram acima de 70 % com destaque para o 4-*tert*-butilestireno (Entrada 8) com 94,2 % e o fenil(vinil)selênio (Entrada 9) com 92 % de rendimento. A utilização do 4-metoxiestireno (Entrada 7) gerou quantidade majoritária do produto *β,* porém os demais produtos apresentaram maior formação de produtos *α*.

O produto 4-(trifluormetil)estireno (Tabela 9, Entrada 10) apresentou somente 20 % de rendimento total e os produtos das entradas 11 e 12 não formaram os compostos desejados.

Tabela 9 - Resultados obtidos com a troca de dienófilos

Entrada	Dienófilos	Rendimento Derivado α[a]	Rendimento Derivado β[a]
1		NO	NO
2		NO	NO
3[b]		3,8 %	
4		**44,8 %**	**29,4 %**
5		**41 %**	**33 %**
6		**42,6 %**	**33,4 %**
7[c]		**34 %**	**25 %**
8		**58 %**	**36,2 %**
9		**61 %**	**31 %**
10		15 %	5 %
11		NO	NO
12		NO	NO

[a] rendimento isolado
[b] necessária análise detalhada para saber se o produto está na posição α ou β
[c] produto com impurezas, necessitando ser melhor analisada
NO: não observado

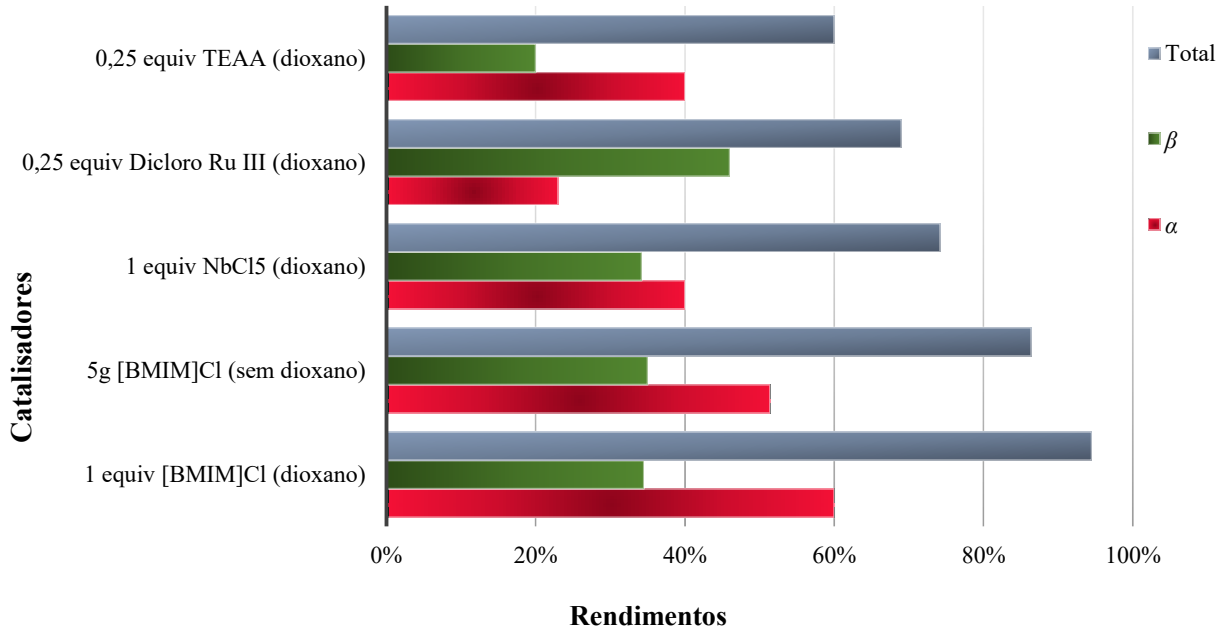
Fonte: Autora

Ferreira (2008), utilizou em suas pesquisas o 2-bromotiofeno como dienófilo, na qual descreve que após 48 horas de reação em 1,4-dioxano obteve somente o derivado α-pirano observando a perda de HBr no produto final. Entretanto, o rendimento obtido não foi mencionado. Neste trabalho utilizou-se o tiofeno como dienófilo e observou-se que após 2 horas de reação obteve-se rendimento de 3,8 % de um produto amarelo escuro com razão m/z de 270, coincidindo com a massa do produto desejado. Faltando ainda maiores estudos para confirmação de sua estrutura.

Em suma, os melhores rendimentos obtidos por catalisador testado encontram-se na Figura 16. As duas melhores condições foram com o líquido iônico [BMIN]Cl em concentração de 1 equivalente e presença de 2 mL de 1,4-dioxano, assim como na utilização de 5 gramas do [BMIN]Cl como solvente/catalisador. Porém, considerando-se o elevado custo do [BMIN]Cl se comparado ao 1,4-dioxano, a opção [BMIN]Cl/1,4-dioxano seria a mais viável, já que a quantidade de solvente utilizado nesse sistema é de baixo volume.

A metodologia [BMIN]Cl/1,4-dioxano, mostrou-se viável conforme resultados presentes na Tabela 9, na qual testou-se diferentes dienófilos onde obteve-se excelentes resultados.

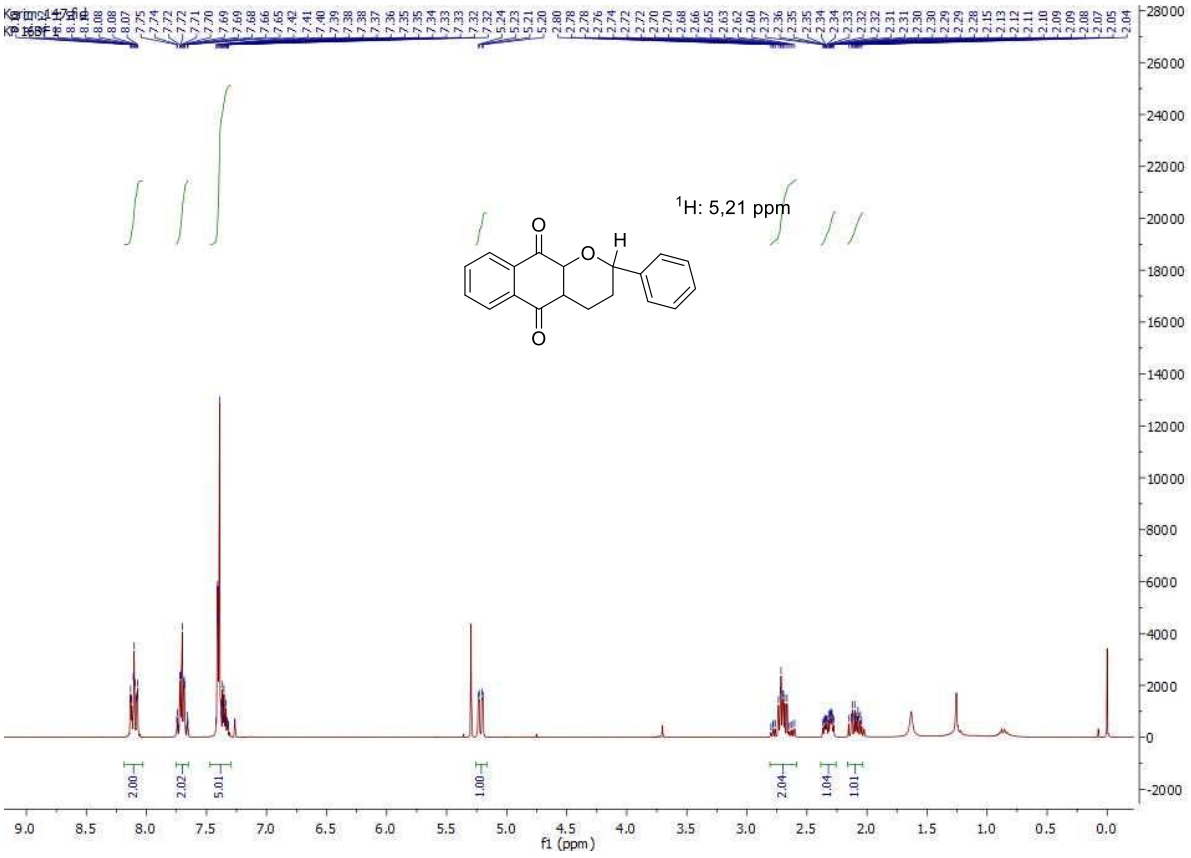
Figura 16 - Melhores rendimentos obtidos por catalisadores



Fonte: Autora

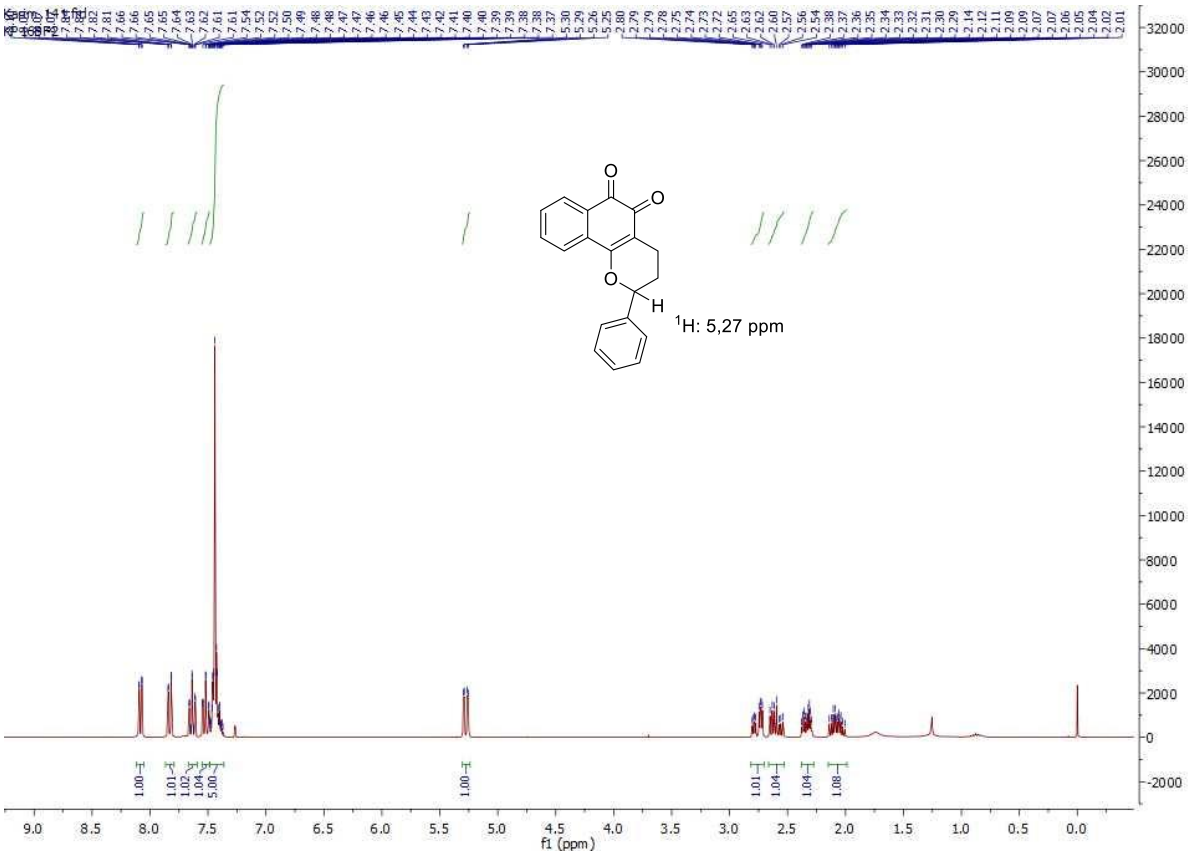
Os compostos α e β pirano derivado da reação entre a lausona, paraformaldeído e estireno, tiveram suas estruturas determinadas utilizando-se principalmente a técnica de RMN de ^{1}H e de ^{13}C (Figuras 17 e 18). Como pode-se observar em seu espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz; $CDCl_3$) principalmente o sinal em 5,21 ppm para o derivado-α **(44)** e 5,27 ppm para o derivado-β **(45)** correspondente ao hidrogênio presente no carbono *orto* do anel cromânico formado, onde se encontra a porção do dienófilo. Além dos sinais referentes aos hidrogênios do anel cromânico formado na região de 7,30 e 8,08 ppm. A diferenciação em derivados α e β se dá principalmente pela região aromática no espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz; $CDCl_3$). No derivado β pirano os sinais dos hidrogênios aromáticos se diferenciam em diversos sinais enquanto que o derivado α pirano apresenta menor quantidade de sinais, onde se tem uma simetria da molécula.

Figura 17 - RMN de ^{1}H (300 MHz) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



Fonte: Autora

Figura 18 - RMN de ^{1}H (300 MHz) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



Fonte: Autora

7 CONCLUSÕES

Esse trabalho foi realizado visando estudar uma forma de obtenção de derivados de α e β-lapachona em condições reacionais mais brandas que as encontradas na literatura. O principal meio reacional testado para chegar a esse fim, foi a utilização de diversos catalisadores avaliando assim, se os mesmos diminuiriam o tempo de reação ao mesmo tempo que proporcionariam bons rendimentos.

Como descrito na literatura, observou-se que em geral, a formação do derivado α prevaleceu sobre o β e que a maioria das razões encontradas entre os derivados foi de 1:0,6, salvo alguns casos, principalmente onde haviam presença de água, álcool ou ácido acético.

Os produtos apresentam coloração forte sendo facilmente identificados: os compostos α-naftoquinônicos são sólidos amarelos e os betas são sólidos ou óleos laranjas.

As melhores condições observadas foram com o líquido iônico cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio [BMIM]Cl, sendo utilizado em quantidades catalíticas e presença de 1,4-dioxano, assim como, em quantia na qual atua simultaneamente como solvente e catalisador. Os rendimentos totais para os dois casos variaram de 86 % a 94,5 %.

Sabe-se que o solvente 1,4-dioxano apresenta toxicidade elevada indicando que seu uso deve ser minimizado, nesse quesito as análises foram bem sucedidas, pois o volume utilizado foi reduzido para 2 mL contra os 20 mL descrito na literatura como volume ideal.

O tempo de síntese também sofreu redução significativa sendo possível finalizar a reação com 2 horas; na literatura as reações encontradas variaram de 4 a 48 horas.

Apesar das duas condições apresentarem excelentes percentagem em termo de rendimentos, o custo da aquisição do LI ainda é elevado o que torna a alternativa de uso [BMIN]Cl/1,4-dioxano como a opção mais atraente.

Diante do exposto acima, o uso de catalisadores em reações de obtenção de α e β-naftoquinonas a partir da lausona em reações de cicloadição tandem Knoevenagel hetero-Diels-Alder mostrou-se uma opção viável e a metodologia [BMIN]Cl/ 1,4-dioxano, justifica-se por meio dos excelentes resultados obtidos na utilização de diferentes dienófilos (Tabela 8, Entradas 4 ao 9).

Como sugestão para trabalhos futuros, são importantes os seguintes pontos:

a) realizar mais testes com diferentes dienófilos, principalmente utilizando-se de selenetos devido ao excelente resultado obtido com o fenil(vinil)selênio (92 % de rendimento);

b) avaliar outros tipos de catalisadores visando redução de custos;

c) avaliar uma metodologia para reutilização do catalisador;

d) tendo em vista que a reação não ocorreu com o benzaldeído e com o acetaldeído, é interessante verificar os possíveis resultados quando da substituição por outros aldeídos;

e) avaliar as atividades farmacológicas dos produtos obtidos frente a diferentes alvos.

REFERÊNCIAS

AFANTITIS, A. et al. Novel QSAR model for predicting induction of apoptosis by 4-aryl-4H-chromene. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 14, p. 6686-6694, 2006.

ALMEIDA, E. R. et al.; Antiinflammatory action of lapachol. **J. Ethnoph.,** v. 29, n. 2, p. 239-241, 1990.

ALMEIDA, P. C. **Extração de cromenos a partir de ageratum conyzoides l. : identificação Quím. e modelagem matemática do processo.** 2015. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul / Faculdade de Engenharia / Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, Porto Alegre, 2015.

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. São Paulo, **Quím. Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ALVES, G. M. C et al. Purificação e caracterização da beta-lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. **Quím. Nova**, v. 31, n. 2, p. 413-416, 2008.

AMARAL, A. C. F; BARNES, R. A. The total synthesis of *β*-lapachone. **J. Heter. Chem**., v. 29, n 6, p. 1457-1460, 2006.

ANJU, D. et al. Determination of lawsone content in fresh and dried leaves of lawsonia inermis linn. and its quantitative analysis by HPTLC. **J. Pharma. Sci innov.**,v. 1, p. 17-20, 2012.

ARNAUDON, M. Recherches sur un nouvel acide extrait du bois de taigu du Paraguay. **Comptes Rendus**, v. 46, p. 1152-1156, 1858.

BARBOSA, T. P.; NETO, H. D. Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de química orgânica experimental. **Quim. Nova**., v. 36, n 2, p. 331-334, 2013.

BARREIRO, E.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BIAN, J. et al. $NbCl_5$ mediated biomimetic cascade reaction: efficient and scalable one-pot synthesis of dunnione and nor-*β*-lapachone. **Tetrahedron Lett.**, v.56, n 2, p. 397-400, 2014.

BOOTHMAN, D. A.; GREER, S.; PARDEE, A. B. Potentiation of Halogenated Pyrimidine Radiosensitizers in Human Carcinoma Cells by *β*-Lapachone (3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-2H-naphtho[l,2-b]pyran-5,6-dione), a Novel DNA Repair Inhibitor. **Cancer Res.**, v. 47, p. 5361-5366, 1987.

BRETON, C. S. et al. Combinative effects of b-Lapachone and APO866 on pancreatic cancer cell death through reactive oxygen species production and PARP-1 activation. **Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire**, v. 116, p. 141-153, 2015.

BRITANNICA ACADEMIC. **Vitamin K**. 2016. Disponível em: < http://academic-eb-britannica.ez328.periodicos.capes.gov.br/EBchecked/topic/631165/vitamin-K>. Acesso em: 24 Maio 2016

BROCKSOM, T. J., et. al. A reação de Diels-Alder no início do século vinte um. **Quím. Nova.**, v. 33, n 10, 2010.

BROUGIDOU, J.; CHRISTOL, H. Chimie organique - reaction dienique des bases de mannich du phenol et synthese de chromannes 2-substitues. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de L Academie des Sci.**, v. 256, n 14, p. 3149, 1963.

BURNETT, A.R.; THOMSON, J. Naturally occurring quinones. Part X. The quinonoid constituents of Tabebuia avellanedae (Bignoniaceae**). J. Chem. Soc. C: Organic, parte II**, p. 2100-2104, 1967.

CAMARA, C. A. et al. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]naphthoquinone and derivatives. **Annals Brazilian Academy of Sci.**, v. 80, n 2, p. 329-334, 2008.

CHAUDER, B. A. et al. Phenylboronic acid-mediated synthesis of 2h-chromenes. **Synthesis,** v. 3, p. 279-282, 1998.

CHAUDHARY, G.; GOYAL, S.; POONIA, P. Lawsonia inermis Linnaeus: A Phytopharmacological Review. **Inter. J.Pharm. Sci. Drug Res.**, v. 2, n 2, p. 91-98, 2010.

CHEMIN, L. S. et al. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from Trypanosoma cruzi: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity", **J. Med. Chem.**, v. 44, n 4, p. 548-565, 2001.

CLAESSENS, S; ABONIMANAA, P.; DE KIMPE, N. Synthesis of naturally occurring naphthoquinone epoxides and application in the synthesis of *β*-lapachone. **Org. Biomol. Chem**., v. 8, p. 3790-3795, 2010.

CONSTANTINO, M. G. **Quím. orgânica - curso básico universitário** - v. 2, 2005.
COSTA, E. C. B. et al. Synthetic 1,4-Pyran Naphthoquinones Are Potent Inhibitors of Dengue Virus Replication. **J.s PLoS ONE**, v. 8, n 12: e82504, 2013. Disponível em: <http://J.s.plos.org/plosone/article?id=10.1371/J..pone.0082504>. Acessado em: 12 Abr. 2016.

D'ANNEO.A et al. Paclitaxel and beta-lapachone synergistically induce apoptosis in human retinoblastoma Y79 cells by downregulating the levels of phospho-akt. **J. Cell. Physiol.**, v. 222, p. 433–443, 2010.

DALTOE, R. D. et al. Novel naphtoquinone PIC21 targets PI3K in triple negative breast cancer cell line. **Cancer Res.**,v. 74, n 19, p. 2626, 2014.

DESIMONI, G.; TACCONI, G. Heterodiene Syntheses with *α*,*β*-Unsaturated Carbonyl Compounds, **Chem. Rev.**, v. 75, n 6, p. 651-692, 1975.

DONG, Y. et al. Antitumor Agents 289. Design, Synthesis, and Anti-breast Cancer Activity in Vivo of 4-Amino-2H-benzo[h]chromen-2-one (ABO) and 4-Amino-7,8,9,10-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one (ATBO) Analogues with Improved Water Solubility. **J. Natural Products**, v. 75, n 3, p. 370-377, 2012.

DUDLEY, K. H.; CHIANG, R. W. Naphthoquinones. Oxidative cyclization of isolapachol to dehydro-.alpha.-lapachone and prototypal studies related to the synthesis of lapachol and its derivatives. **J. Org. Chem.**, v. 34, n 1, p. 120-126, 1969.

EROSA-REJÓN, G. J. et al. Benzochromenes from the roots of *Bourreria pulchra.* **Phytochem. Lett.**, v. 3, n 1, p. 9-12, 2010.

EYONG, K. O et al. Chemical constituents, the stereochemistry of 3-hydroxy furonaphthoquinones from the root bark of Newbouldia laevis Seem (Bignoniaceae), and screening against Onchocerca ochengi parasites. **Med. Chem. Res.**, v. 24, n 3, p. 965-969, 2015.

FERREIRA, S. B. **Síntese e atividades farmacológicas de novos 1,2,3-triazóis glicoconjugados e naftoquinonas**. 2008. 281 f. Tese de Doutorado, IQ - Departamento de Quím. orgânica, Programa de Pós-Graduação em Quím. Orgânica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

FERREIRA, V. F.; PINTO, A. V.; COUTADA, L. C. M. A novel synthesis of α and β pyranaphthoquinones tetracyclic. **Synt. Com.**, v. 12, n 3, p. 195-199, 1980.

FERREIRA; et al. β-Lapachona: Sua Importância em Química Medicinal e Modificações Estruturais. **Rev. Virtual Quim**., v 2, n 2, p. 140-160, 2010.

FRINGUELLI, F.; TATICCHI, A. **The diels-alder reaction selected practical methods**.,1. ed. Itália: Willey, 2002.

GARKAVTSEV, I. et al. Dehydro-α-lapachone, a plant product with antivascular activity. **Proc. Nat. Acad. of Sci. of the United States of America**, v. 108, n 28, p.11596-11601, 2011.

GEHHARDT, P. et al. Quercinol, an anti-inflammatory chromene from the wood-rotting fungus Daedalea quercina (Oak Mazegill). **Bioorg. Med. Chem.**, v. 17, n 9, p. 2558–2560, 2007.

GONZALÉZ, R. N. C. et al. Naftoquinonas: de simples pigmentos a moléculas terapéuticas. **Biológicos**, v. 14, n 2, p. 48-56, 2012.

GRELLIER, P. et al. Antiplasmodial activity of quinones: Roles of aziridinyl substituents and the inhibition of Plasmodium falciparum glutathione reductase. **Archives Biochem. Bioph.**, v. 494, p. 32-39, 2010.

HABBAL, O. et al. Antibacterial activity of Lawsonia inermis Linn (Henna) against Pseudomonas aeruginosa. **Asian Pacific J. Tropical Biomedicine,** v.1, n 3, p. 173-176, 2011.

HAREL, D. et al. Natural product derived antiprotozoal agents: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships of novel chromene and chromane derivatives. **J. Med. Chem.**, v. 56, n 18, p. 7442-7448, 2013.

HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis, **Chem. Sci**, v. 7, p. 866-880, 2016.

HOOKER, S. C. LVII - The constitution of lapachic acid (lapachol) and its derivatives, **J. Chem. Soc.**, v. 61, p. 611-650, 1892.

HUSSAIN, H.et al. Lapachol: an overview. **Arkivoc**, v. 2, p. 145-171, 2007.

INAGAKI, R. et al. Synthesis, Characterization, and Antileukemic Properties of Naphthoquinone Derivatives of Lawsone. **ChemMedChem**, v. 10, p. 1413–1423, 2015.

JARDOSH, H.H.; PATEL, M.P. Microwave-assisted CAN-catalyzed solvent-free synthesis of *n*-allyl quinolone-based pyrano[4,3-*b*]chromene and benzopyrano[3,2-*c*]chromene derivatives and their antimicrobial activity**. Med. Chem. Res.**, v. 22, n 2, p. 905-915, 2013.

KAMAL, M; JAWAID, T. Pharmacological Activities of Lawsonia Inermis Linn.: A Review. **Int. J. Biomedical Res.**, v. 1, n 2, p. 62-68, 2010.

KIRIAZIS, A. et al. Stereoselective Aza Diels-Alder Reaction on Solid Phase: A Facile Synthesis of Hexahydrocinnoline Derivatives. **J. Comb. Chem**., v 9, p. 263-266, 2007.

KLACK, K.; CARVALHO, F. J. Vitamin K: metabolism, sources and interaction with the anticoagulant warfarin. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n 6, p. 398-406, 2006.

KRISHNAN, P.; BASTOW, K. F. Novel Mechanisms of DNA Topoisomerase II Inhibition by Pyranonaphthoquinone Derivatives - Eleutherin, α-Lapachone, and β-Lapachone. **Biochem. Pharm.**, v. 60, p. 1367–1379, 2000.

KUMAR, R.; SAHA. A.; SAHA. D. A new antifungal coumarin from Clausena excavate. **Fitoterapia**, v. 83, n 1, p. 230-233, 2012.

LAUBE, T. et al. Synthesis and pharmacological activities of some sesquiterpene quinones and hydroquinones. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 17, n 4, p. 1422-1427, 2009.

LEE, Y. R.; LEE, W. K. Efficient synthesis of biologically interesting dehydro-α-lapachone and β-lapachone. **Synth. Comm.**, v. 34, n 24, p. 4537-4543, 2004.

LI, C. J. et al. Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. **Proceedings of the National Academy of Sci. of the United States of America**, v. 90, n 5, p.1839-1842, 1993.

LI, Y. Z. et al. Release of mitochondrial cytochrome C in both apoptosis and necrosis induced by beta-lapachone in human carcinoma cells. **Molecular Medicine**, v. 5, n 4, p. 232-239, 1999.

LIU, K. C.; LI, J.; SAKAYA, S. Synthetic approaches to the 2003 new drugs. **Mini-Rev. Med. Chem.**, v. 4, p. 1105-1125, 2004.

MACHADO, T. B et al. In vitro activity of Brazilian Med. plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Inter. J. Antimicrobial Agents,** v. 21, p. 279-284, 2003.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, n 3, p. 54-57, 2014 .

MATES, J. M.; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, F. M.; Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy, **Inter. J. Biochem. and Cell Biology**, v. 32, n 2, p.157-170, 2000.

MIAO, X. S et al. In vitro metabolism of beta-lapachone (ARQ 501) in mammalian hepatocytes and cultured human cells. **Rapid Comm. Mass Spectrometry**, v.23, p. 12-22, 2009.

MLADENOVIĆ, M. et al. In Vitro Antioxidant Activity of Selected 4-Hydroxy-Chromene-2-One Derivatives—SAR, QSAR and DFT Studies. **Inter. J. Molecular Sci.**, v. 12, n 5, p. 2822–2841, 2011.

MOON, D.O et al. *β*-Lapachone (LAPA) decreases cell viability and telomerase activity in leukemia cells: suppression of telomerase activity by LAPA. **J. Med. Food**, v. 13, p. 481–488, 2010.

MOURA, K. C. G. et al. Trypanocidal Activity of Isolated Naphthoquinones from Tabebuia and Some Heterocyclic Derivatives: A Review from an Interdisciplinary Study. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 12, n 3, p. 325-338, 2001.

MURAKAMI, K. et al. Effect of hydroxy substituent on the prooxidant action of naphthoquinone compounds. **Toxicology in Vitro**, v. 24, p. 905-909, 2010.

NAIR, V.; TREESA, P. M. Hetero Diels–Alder trapping of 3-methylene-1,2,4-[3H]naphthalenetrione: an efficient protocol for the synthesis of *α*- and *β*-lapachone derivatives, **Tetrahedron Lett.**, v.42, n 27, p. 4549-4551, 2001.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **J. Nat. Prod.,** v. 79, n 3, p. 629-61, 2016.

NICOLAIDES, D. N. et al. Synthesis and evaluation of the antioxidant and antiinflammatory activities of some benzo[1]khellactone derivatives and analogues. **Eur. J. Med. Chem.,** v. 39, n 4, p. 323-332, 2004.

O'BRIEN, P. J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 80, n 1, p. 1-41, 1991.

PARK, E.J.; K.S. CHOI, K. S.; KWON, T.K. *β*-Lapachone-induced reactive oxygen species (ROS) generation mediates autophagic cell death in glioma U87 MG cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 189, p. 37–44, 2011.

PARMAR, N. J. et al. Triethylammonium acetate-mediated domino-Knoevenagel-hetero-Diels–Alder reaction: synthesis of some angular polyheterocycles. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, v. 144, n 6, p. 865-878, 2012.

PARRA, J. E.; DELGADO, W. A.; CUCA, L. E. Cumanensic acid, a new chromene isolated from Piper cf. cumanense Kunth. (Piperaceae). **Phytochemistry Lett.**, v. 4, n 3, p. 280-282, 2011.

PATERNÓ, E. Richerce sull acido lapachico. **Gazz. Chim. Ital.**, , v. 12, p. 337-392, 1882.

PÉREZ-SACAU, E. et al. Antiplasmodial Activity of Naphthoquinones Related to Lapachol and *β* -Lapachone. **Chem. Biod.**, v. 2, p. 264 -274, 2005.

PINTO, A. V.; Castro, S. L. The Trypanocidal Activity of Naphthoquinones: A Review. **Molecules**, v. 14, p. 4570-4590, 2009.

PINTO, C. N. et al. Chemical Reactivity Studies with Naphthoquinones from Tabebuia with Anti-trypanosomal Efficacy. **Arzneimittelforschung Drug Res.,** v. 50, n 12, p. 1120-1128, 2000.

PRATAP, R.; RAM, V. J. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 114, n 20, p. 10476-10526, 2014.

RAO, K. V.; McBRIDE, T. J.; OLESON, J. J. Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor agent, **Cancer Res.**, v. 28, n 10, p. 1952–1954, 1968.

RAVELO, A. G.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; PÉREZ-SACAU, E. The chemistry and biology of lapachol and related natural products *α* and *β*-lapachones. **Studies in Natural Products Chem.**,v. 29, p. 719-760, 2003.

REZENDE, L. C. D et al. In vivo antimalarial activity of novel 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinones obtained by epoxide ring-opening reaction. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 23, n 16, p. 4583 -4586, 2013.

SALAS, C. et al. Trypanosoma cruzi: Activities of lapachol and α- and β-lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. **Bioorg. Med. Chem**; v.16, n 2, p. 668-74, 2008

SANTOS, M. T. et al. Anthelmintic activity of lapachol, *β*-lapachone and its derivatives against toxocara canis larvae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57.3, p. 197–204, 2015.

SARMA, D. et al. Hydrophobic effects in a simple Diels–Alder reaction in water. **Tetrahedron Lett.**, v.47, n 23, p. 3957-3958, 2006.

SHEARER, M. J. Vitamin K. **The Lancet**, v. 345, n 8944, p. 229-234, 1995.

SHIBUYA, H., T. et al. Chemical structures of two new isopimarane-type diterpenes, Orthosiphonones A and B and a new benzochromene, orthochromene a from the leaves of Orthosiphon aristatus (Lamiaceae). **Pharm. Society Japan**, v. 47, n 5, p. 695-698, 1999.

SILVA FILHO, L. C. **Pentacloreto de Nióbio como ácido de Lewis em reações de cicloadição [2+2] e [4+2].** 2006. 310 f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo / Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto / Departamento de química / Programa de Pós Graduação em Química, Ribeirão Preto, 2006.

SILVA JÚNIOR, E. N. S. et al. 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 reactions. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 52, p. 304-312, 2012.

SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F. Natural Naphthoquinones with Great Importance in Med. Chemistry. **Current Org. Synt.**, v. 13, n 3, p. 334-371, 2016.

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

STAGLIANO, K. W. et al. Regiocontrolled synthesis and HIV inhibitory activity of unsymmetrical binaphthoquinone and trimeric naphthoquinone derivatives of conocurvone. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 14, n. 16, p. 5651-5665, 2006.

STOLZ, E. D. et al. Uliginosin B, a natural phloroglucinol derivative, presents a multimediated antinociceptive effect in mice. **J. Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, p. 1774–1785, 2014.

SUBRAMANIAN, S.; FERREIRA, M. M. C.; TRSIC, M. A structure-activity relationship study of lapachol and some derivative of 1,4 naphtoquinones against carsinosarcome walker 256. **Structure Chem.**, v. 9, n 1, p. 47-57, 1998.

TEIXEIRA, M. J. et al. In vitro and in vivo Leishmanicidal activity of 2-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone (lapachol). **Phytotherapy Res.**, v. 15, n 1, p. 44-48, 2001.

TROUILLER, P.; et al. Drug Development for neglected diseases: a deficient market and a public health failure. **The Lancet**, v. 359, p.2188-2194, 2002.

VALVERDE, R.; Agência Fiocruz de Notícias - Ministério da Saúde. Doenças Negligenciadas. 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doenÃ§as-negligenciadas>. Acesso em: 21 jul. 2016.

VARGHESE, K.J. et al. *Lawsonia inermis* (Henna): A natural dye of various therapeutic uses - a review. **Inventi Impact Cosmeceuticals**, v.2, p.3-10, 2010.

VIEIRA, A. et al. Hybrid compounds with two redox centres: Modular synthesis of chalcogen-containing lapachones and studies on their antitumor activity. **Eur. J. Med. Chem**., v. 101, p. 254-265, 2015.

VOLLHARDT, K. Peter C.; SCHORE, Neil E. **Química Orgânica:** ESTRUTURA E FUNÇÃO. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2004.

WEI, P. et al. New potential inhibitors of DNA topoisomerase. Part II: Design and synthesis of a-lapachone derivatives under microwave irradiation. **Bioorg. Med. Chem.**, v.19, p. 828-830, 2009.

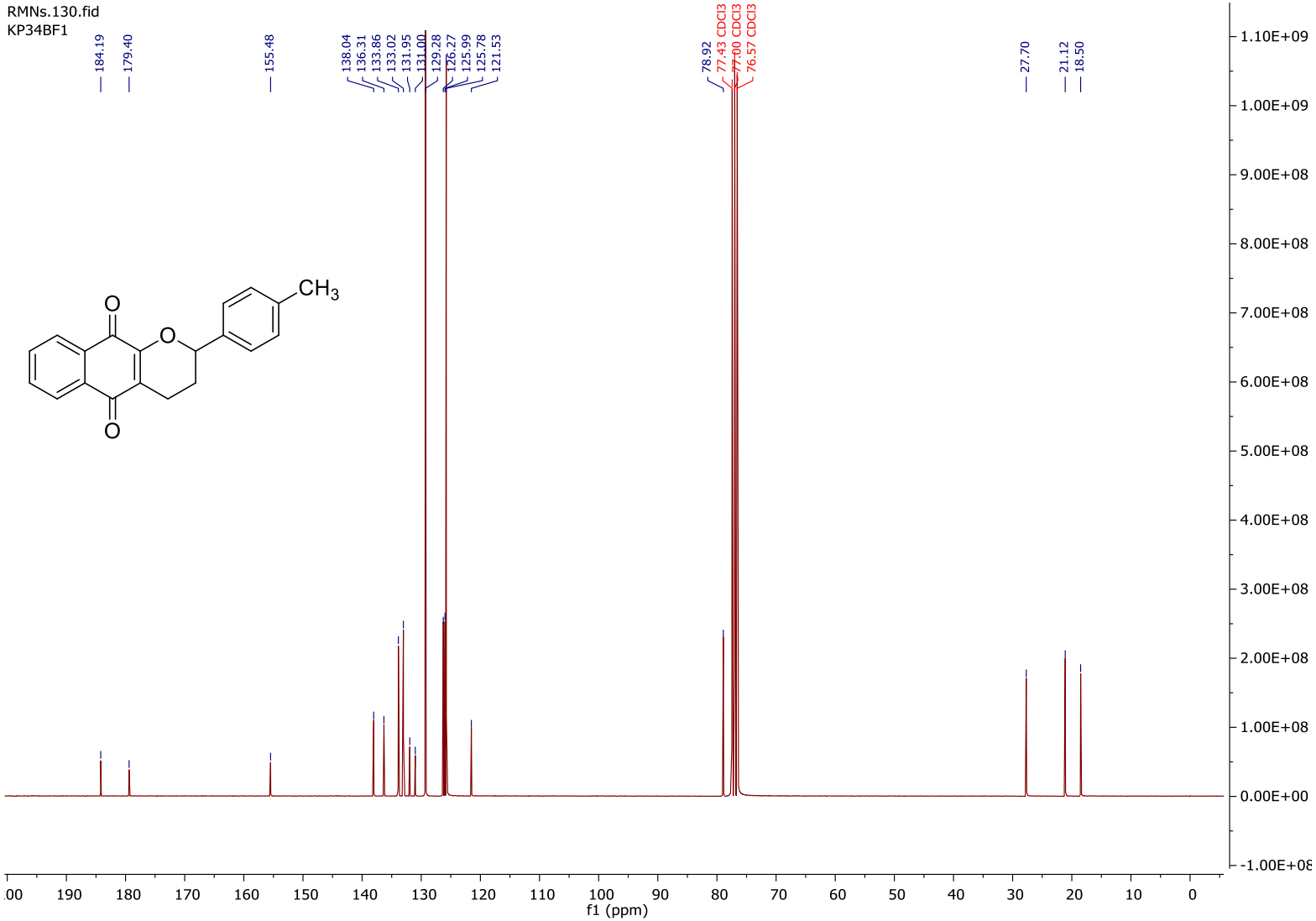
YANG, R. Y. et al. Synthetic methods for the preparation of ARQ 501 (*β*-Lapachone) human blood metabolites. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, n 10, p. 5635–5643, 2008.

ZAKHAROVA, O. D. et al. Cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphtoquinones with diverse substituents in the quinone moiety. Bioorganic & Med. Chemistry, **Bioorg. Med. Chem**, v. 19, p. 256-260, 2011.

ZANI, C. L. et al. Anti-Plasmodial and Anti-Trypanosomal Activity of Synthetic Naphtho [2,3-b] thiophen-4,9-quinones. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 5, n 12, p. 2185-2192, 1997.

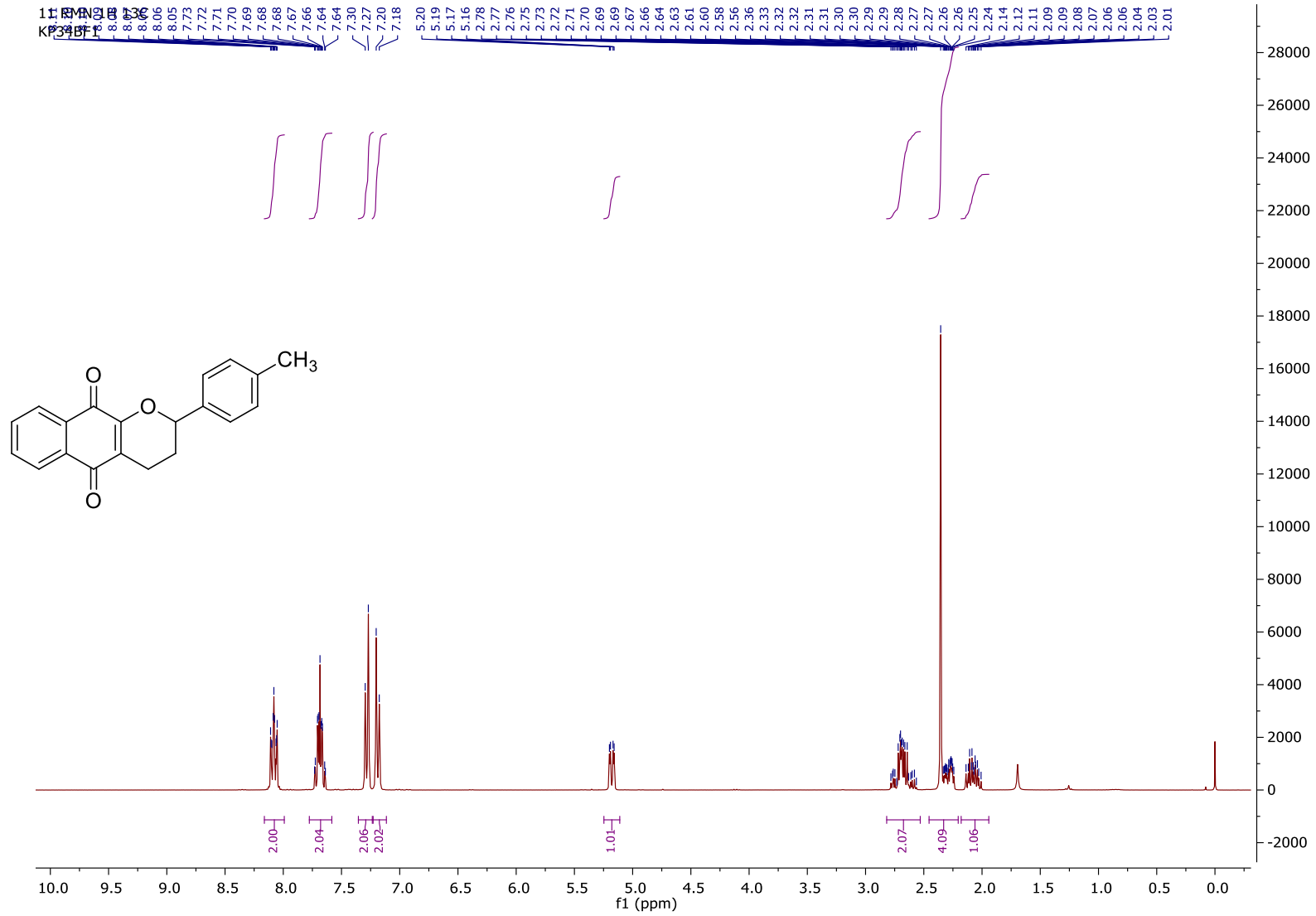
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN

Figura 19 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



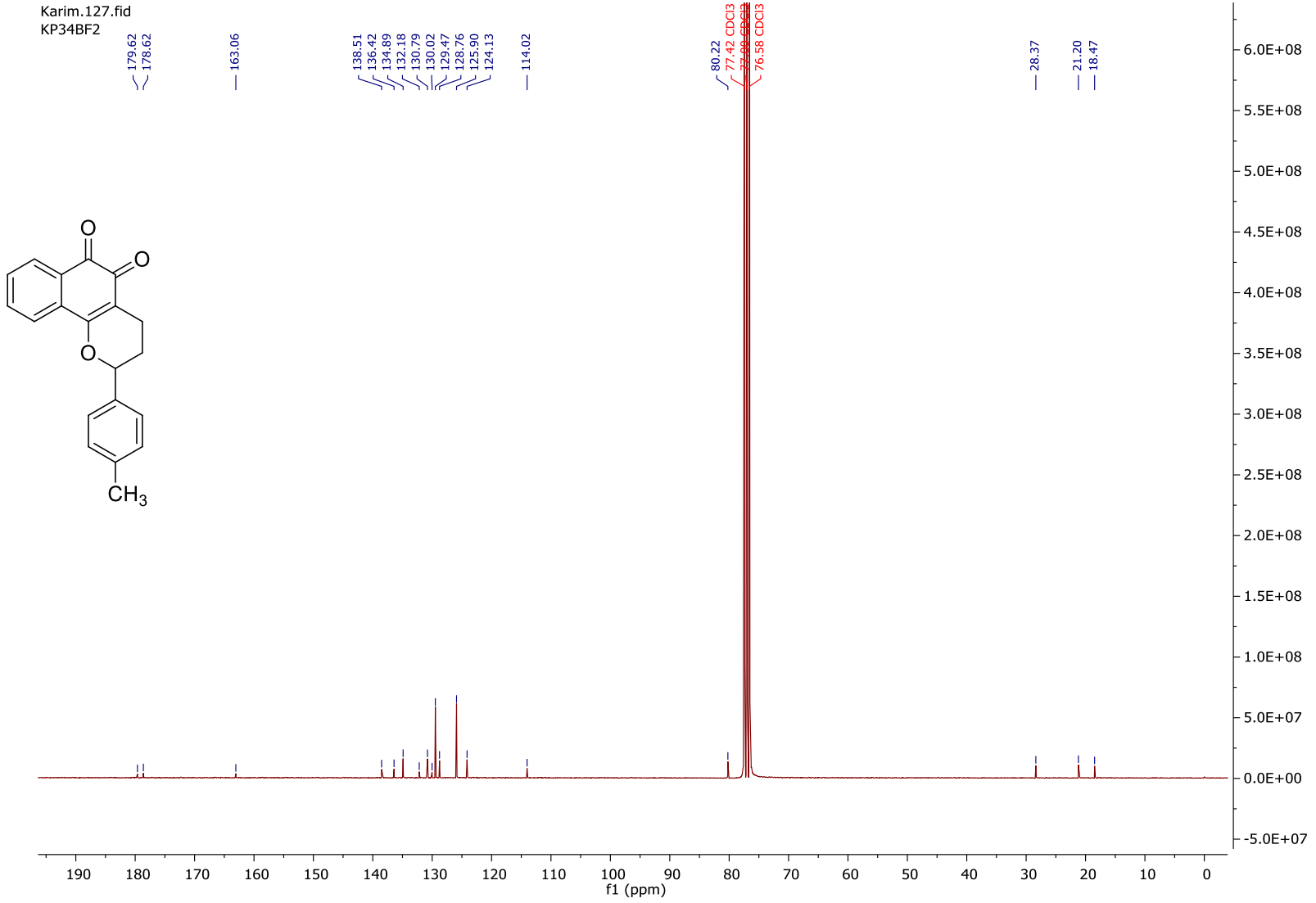
Fonte: Autora

Figura 20 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



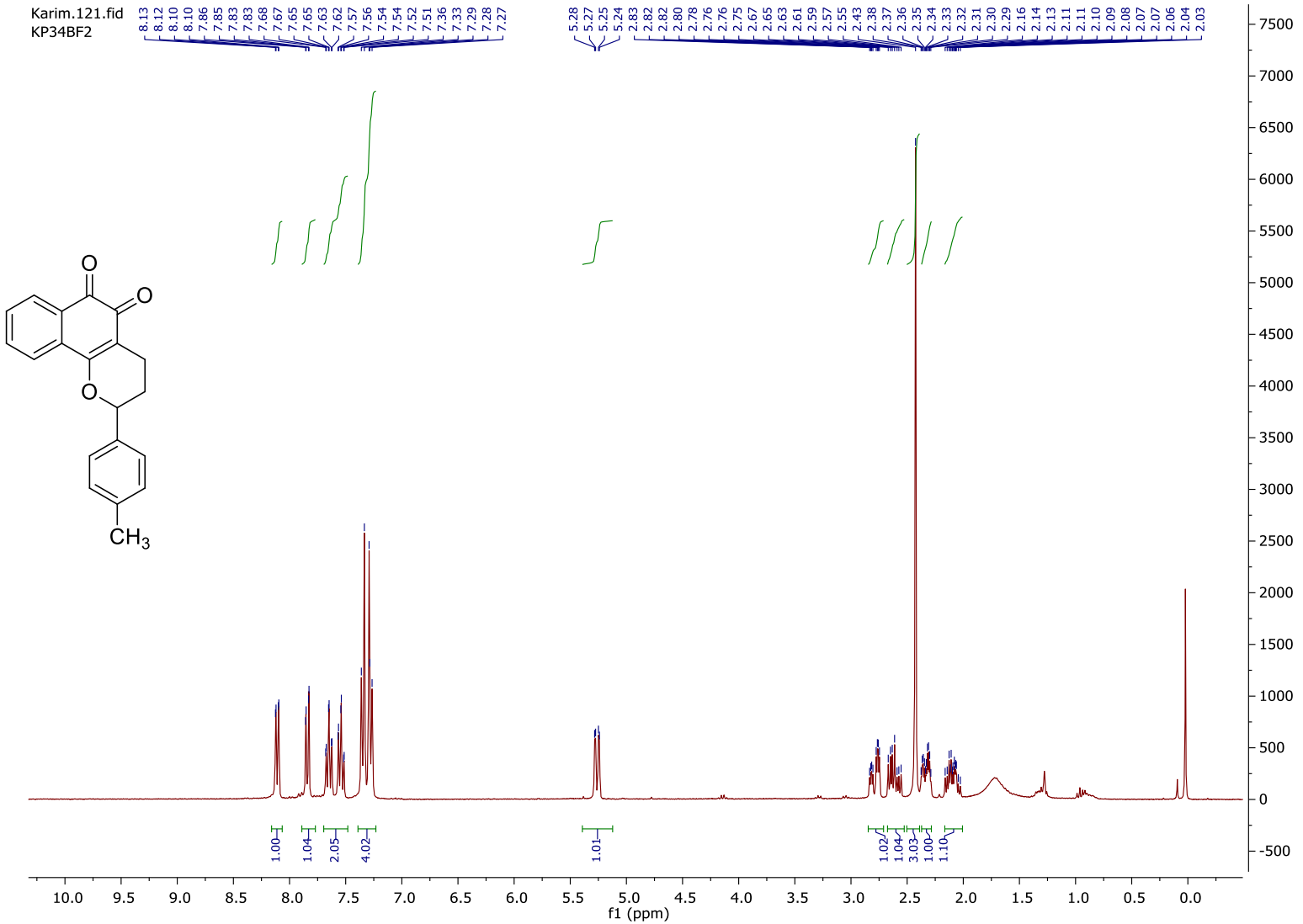
Fonte: Autora

Figura 21 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



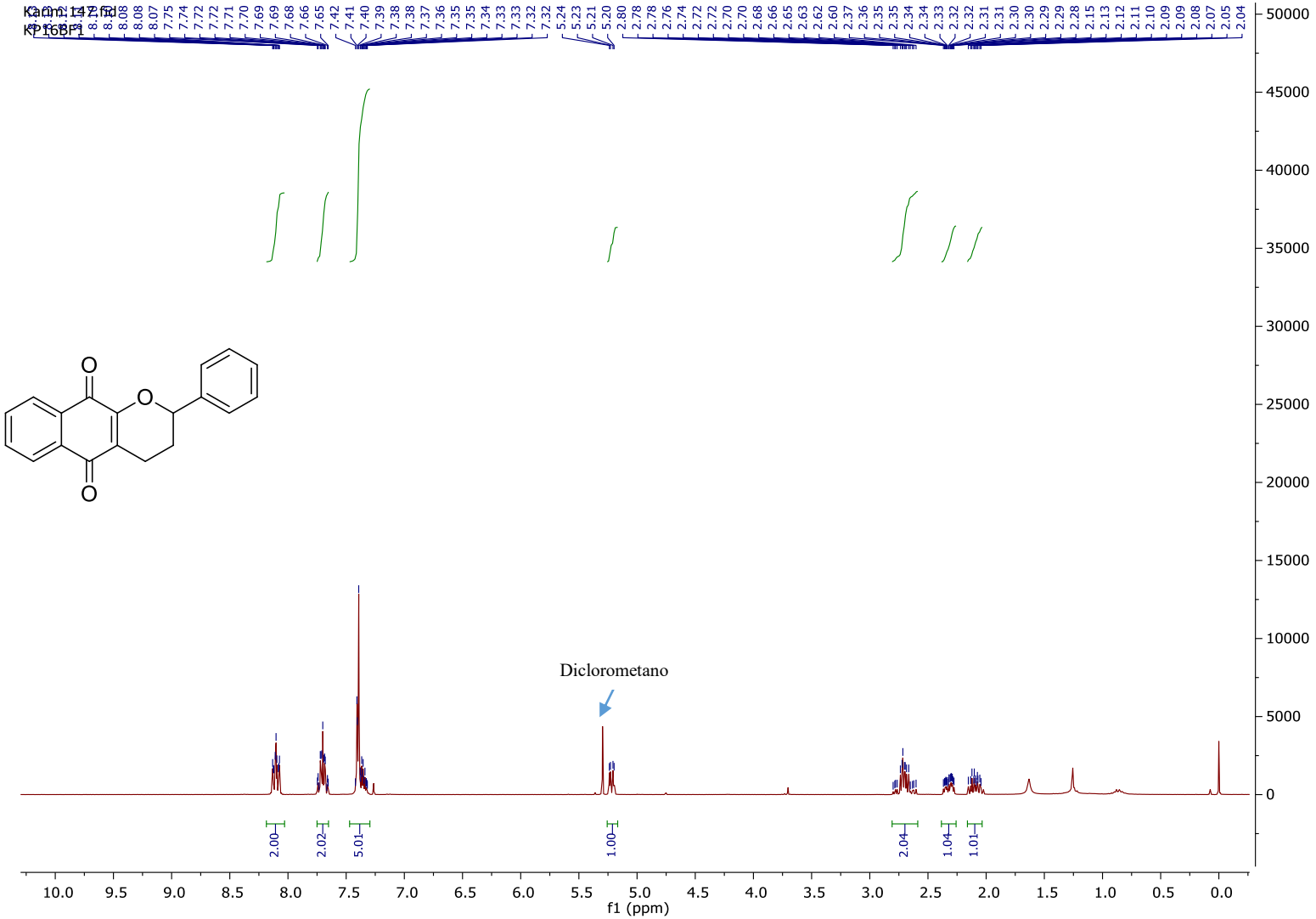
Fonte: Autora

Figura 22 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(*p*-tolil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



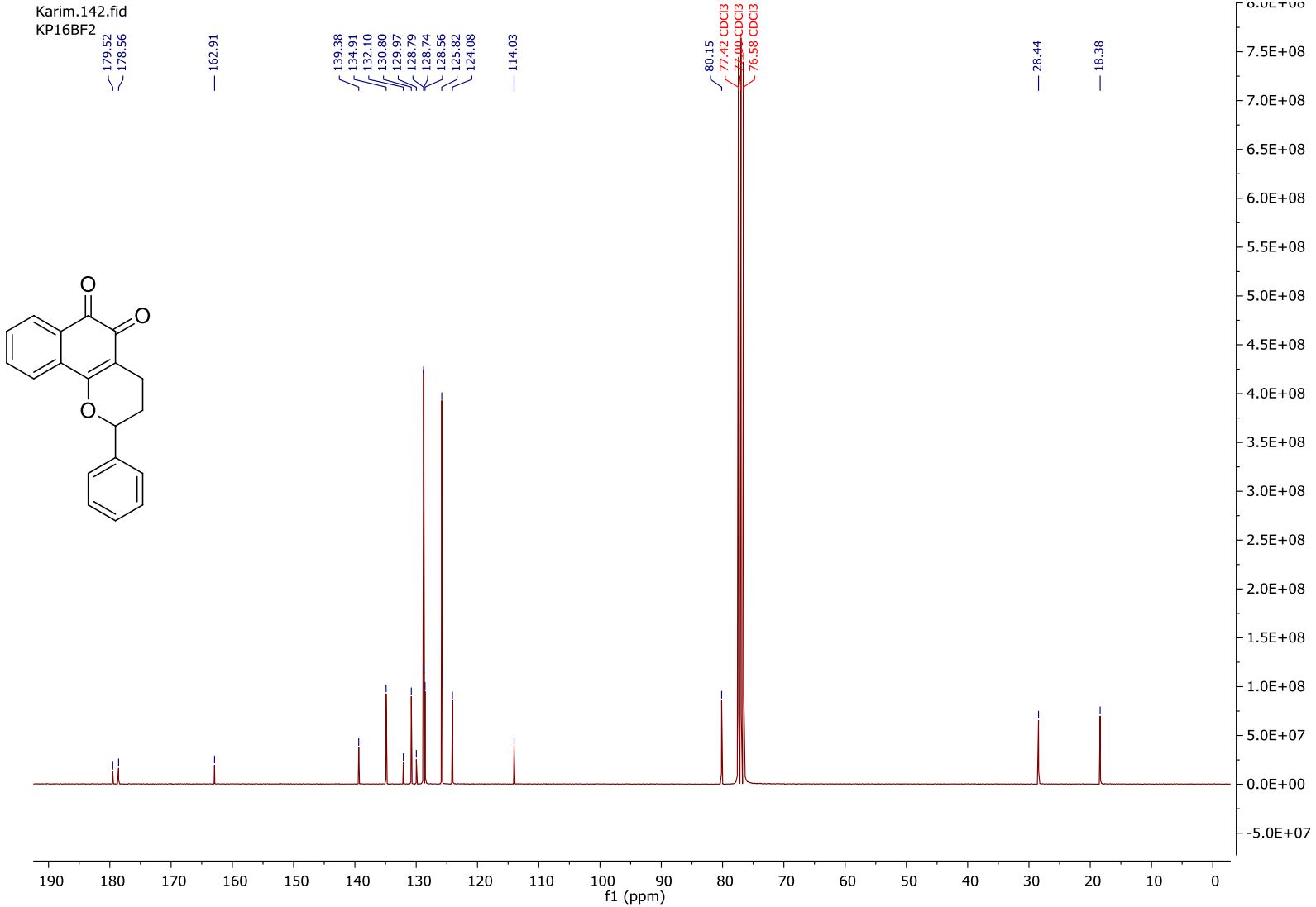
Fonte: Autora

Figura 23 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



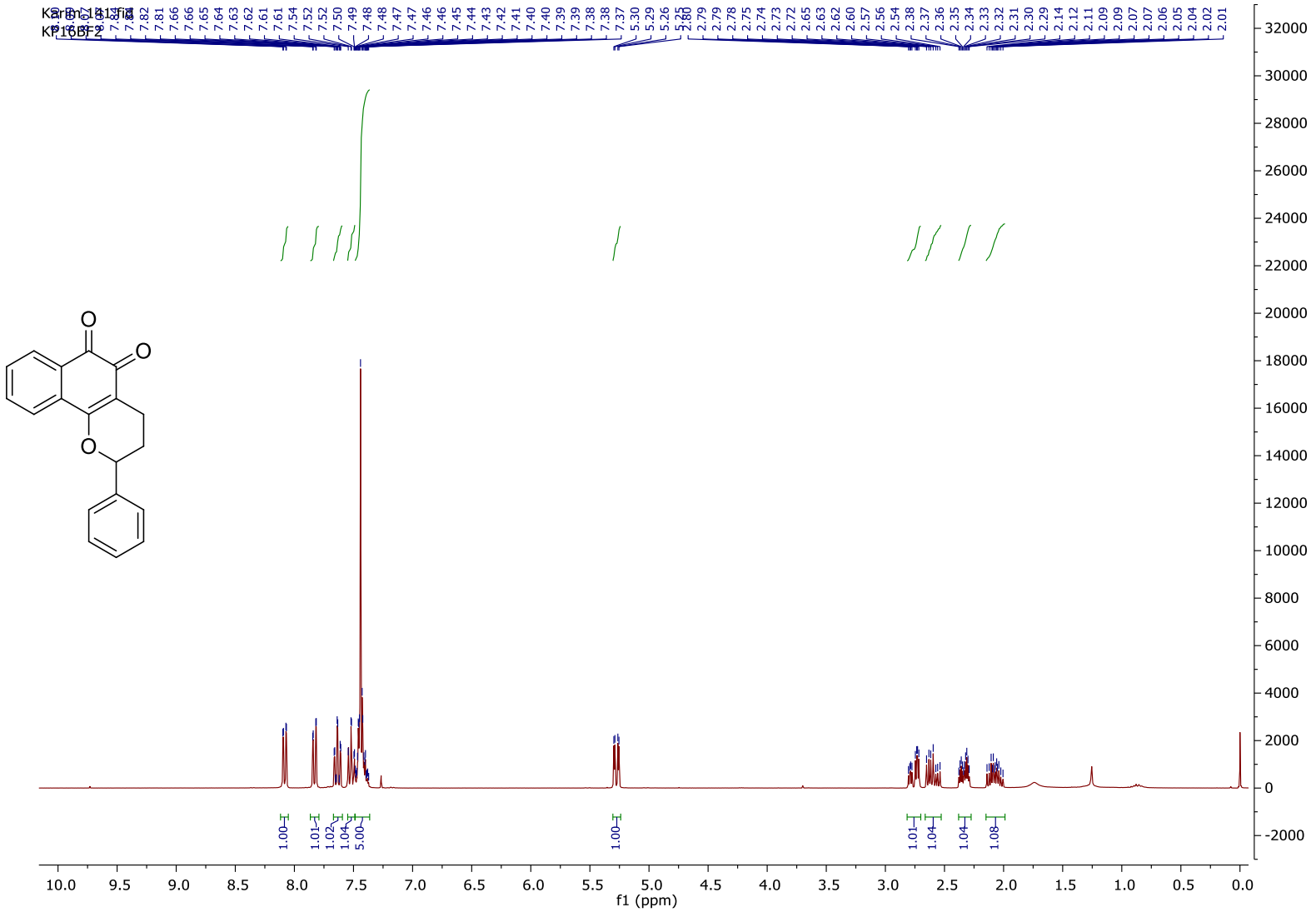
Fonte: Autora

Figura 24 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



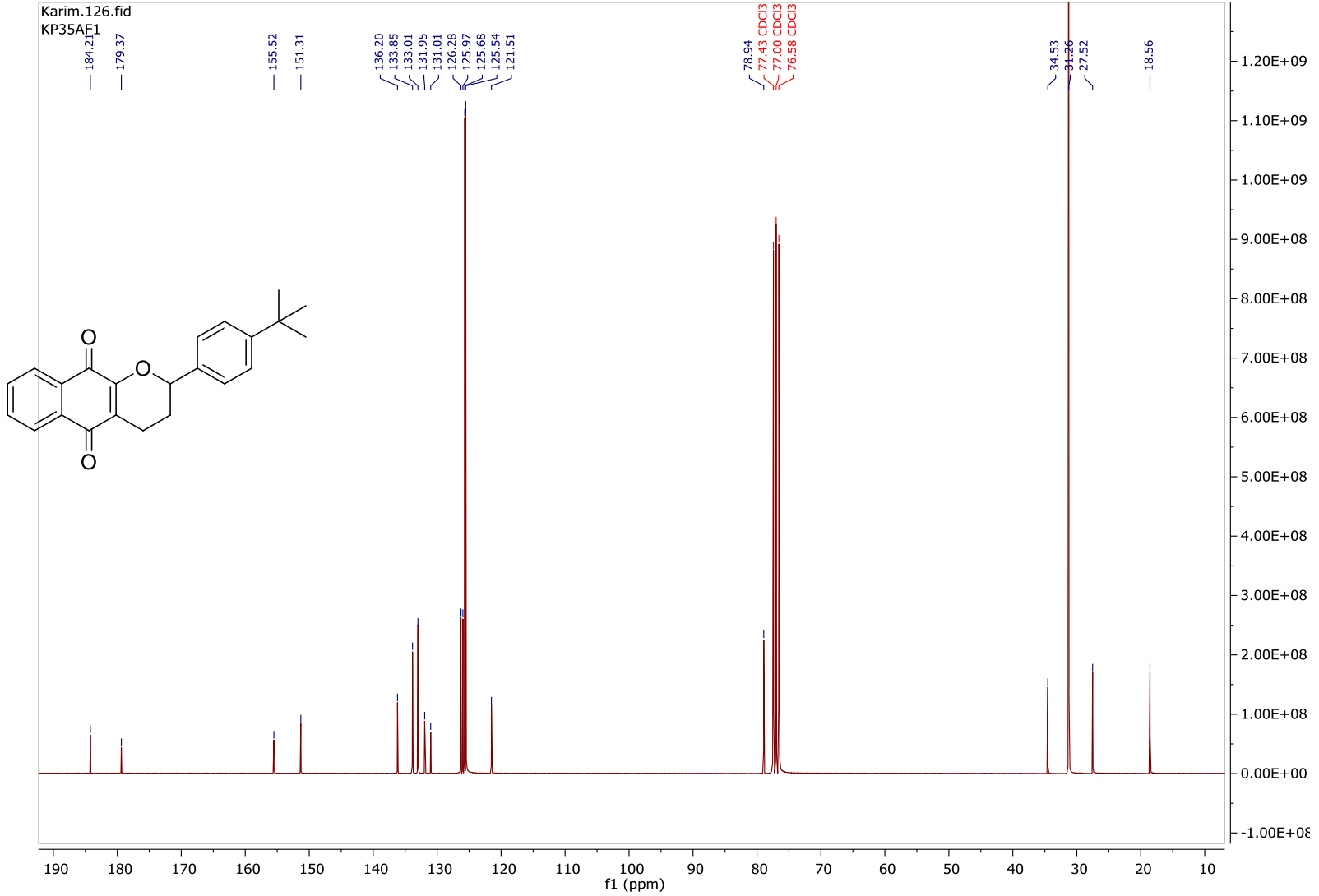
Fonte: Autora

Figura 25 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



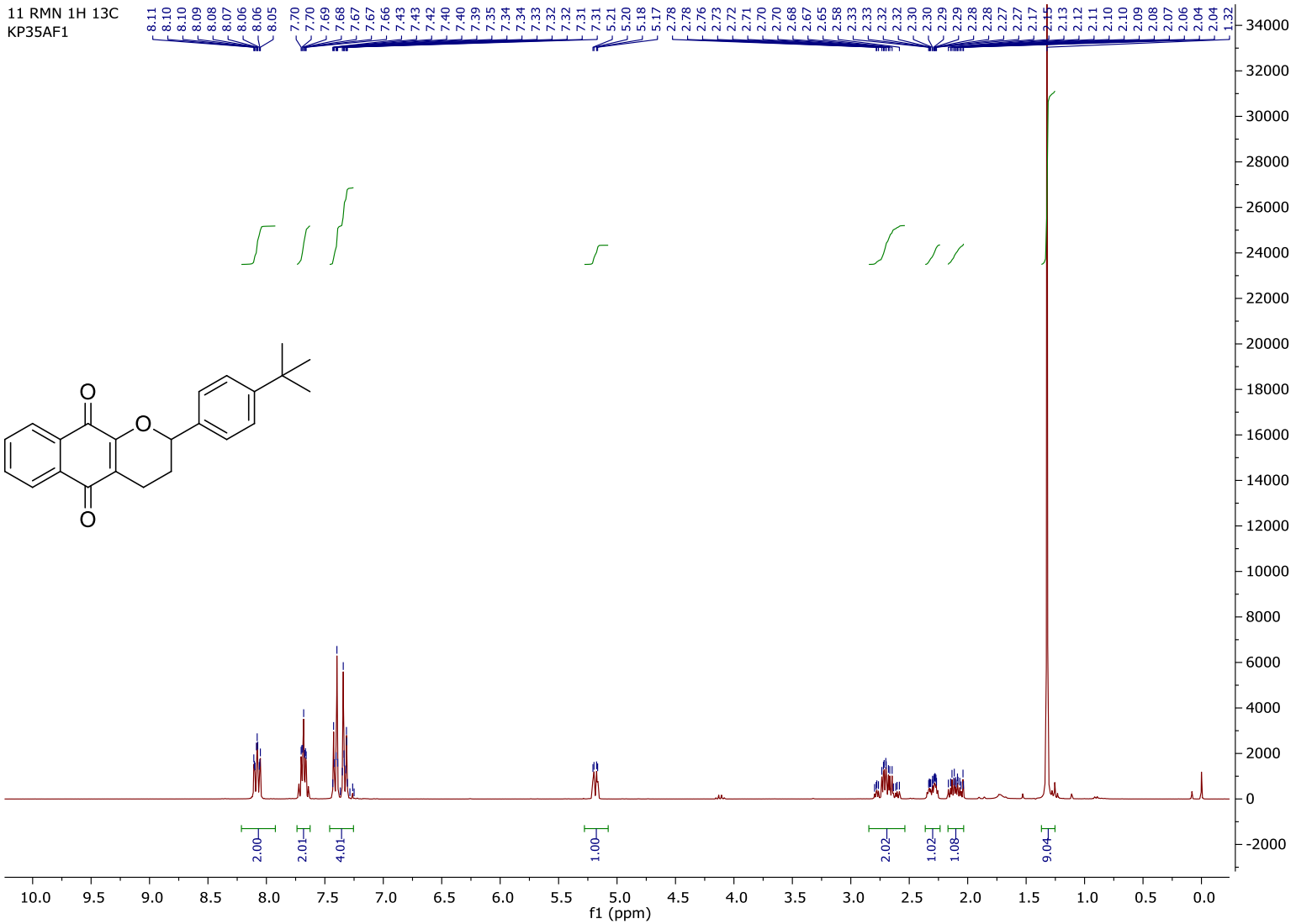
Fonte: Autora

Figura 26 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



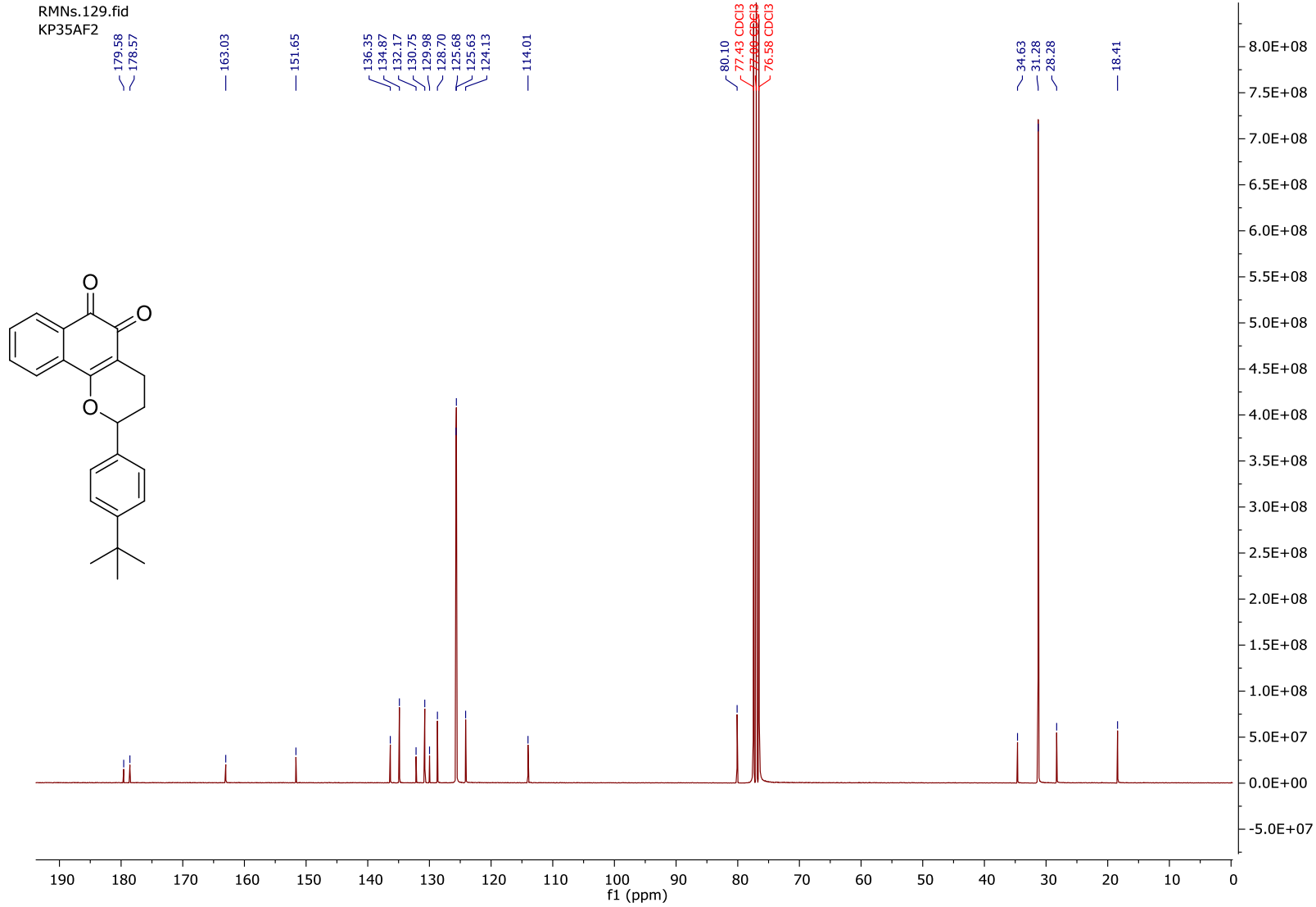
Fonte: Autora

Figura 27 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



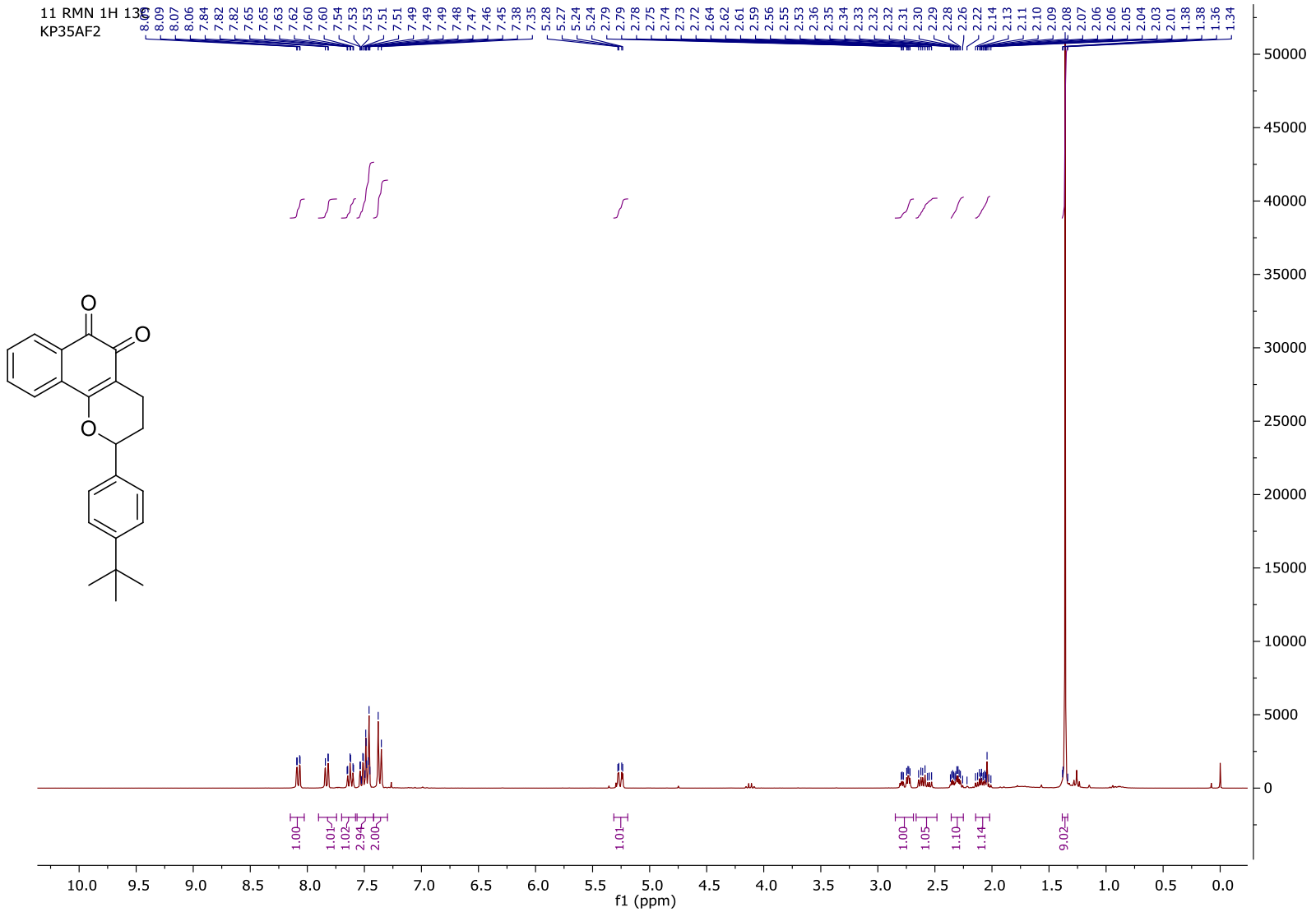
Fonte: Autora

Figura 28 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



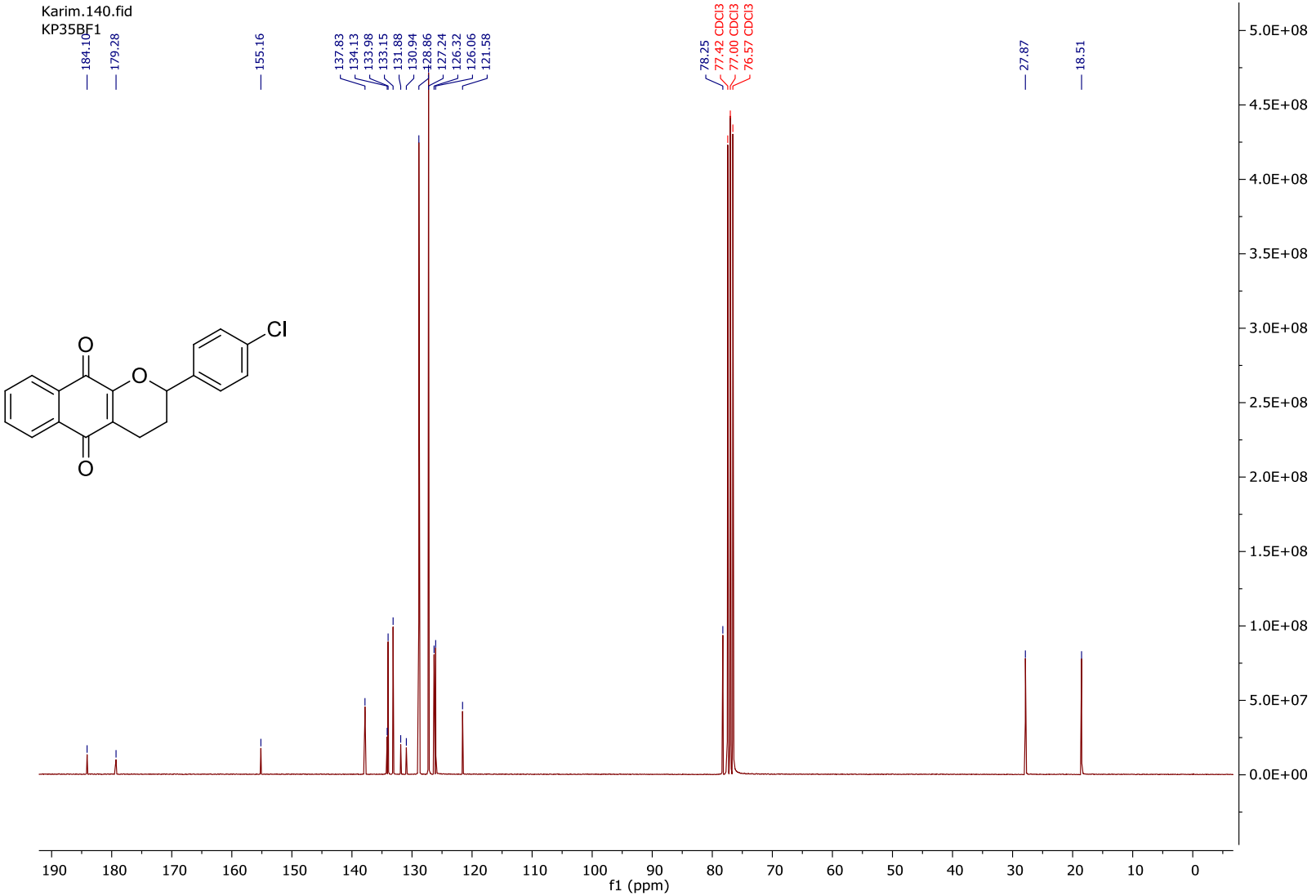
Fonte: Autora

Figura 29 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



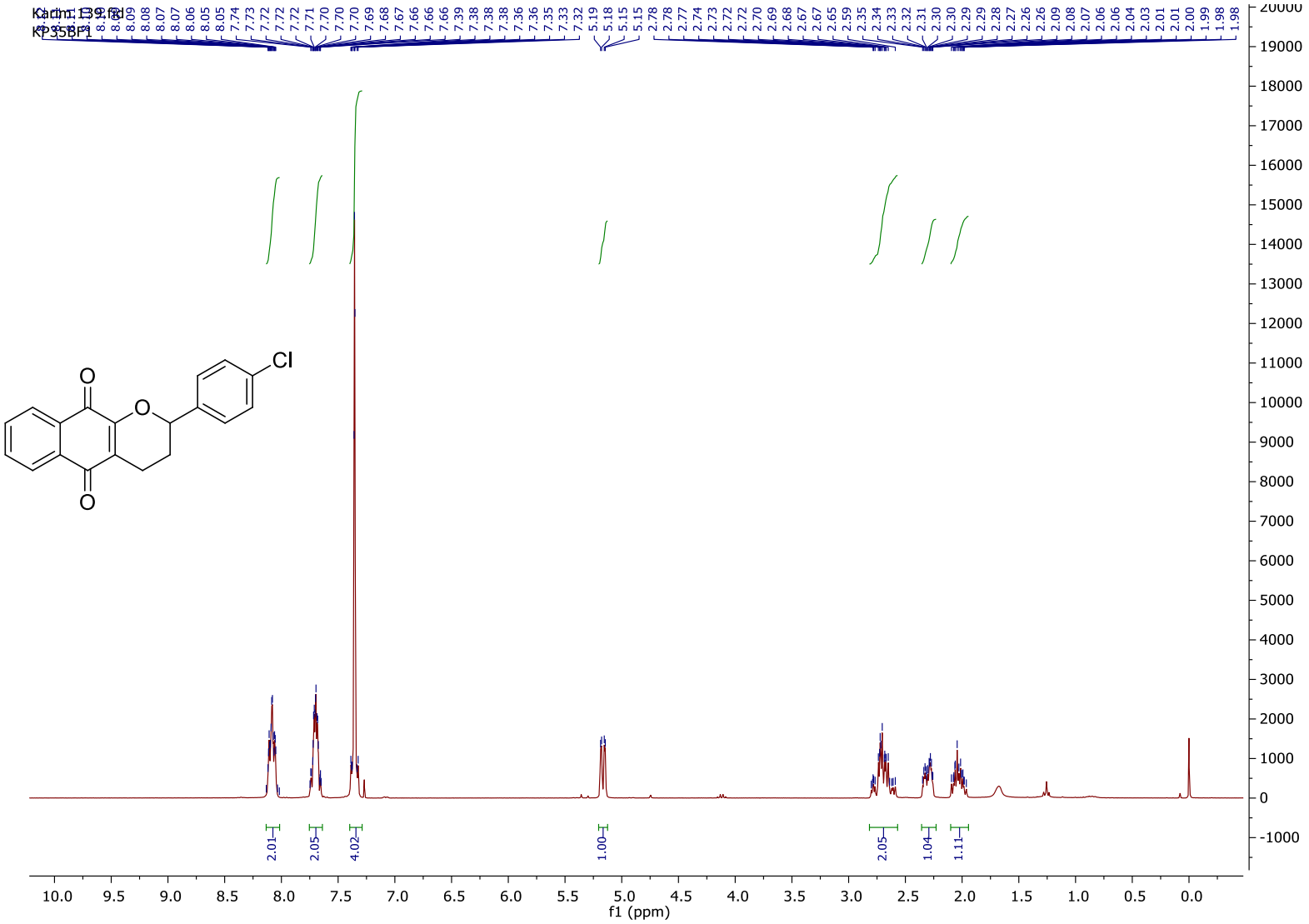
Fonte: Autora

Figura 30 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



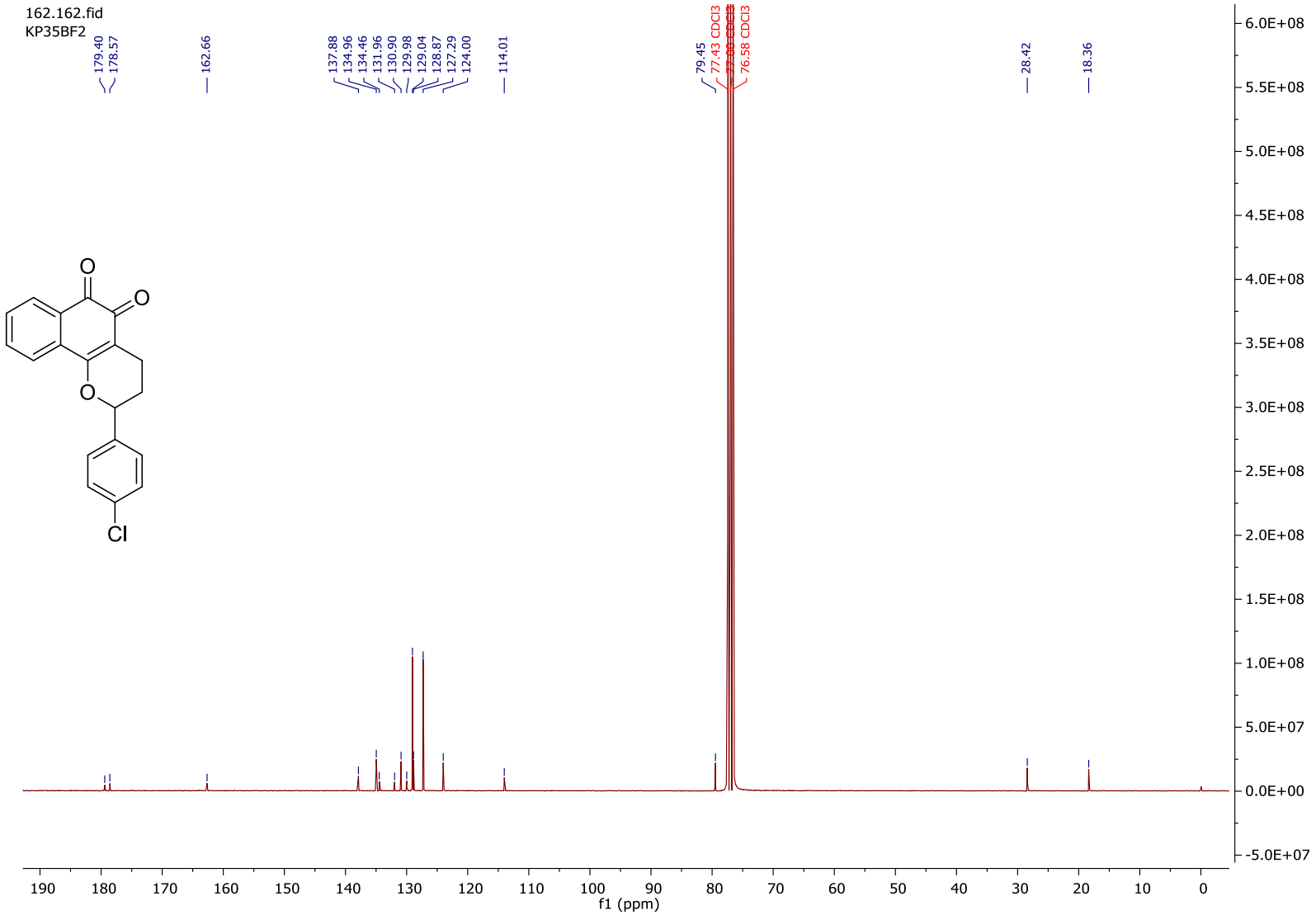
Fonte: Autora

Figura 31 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



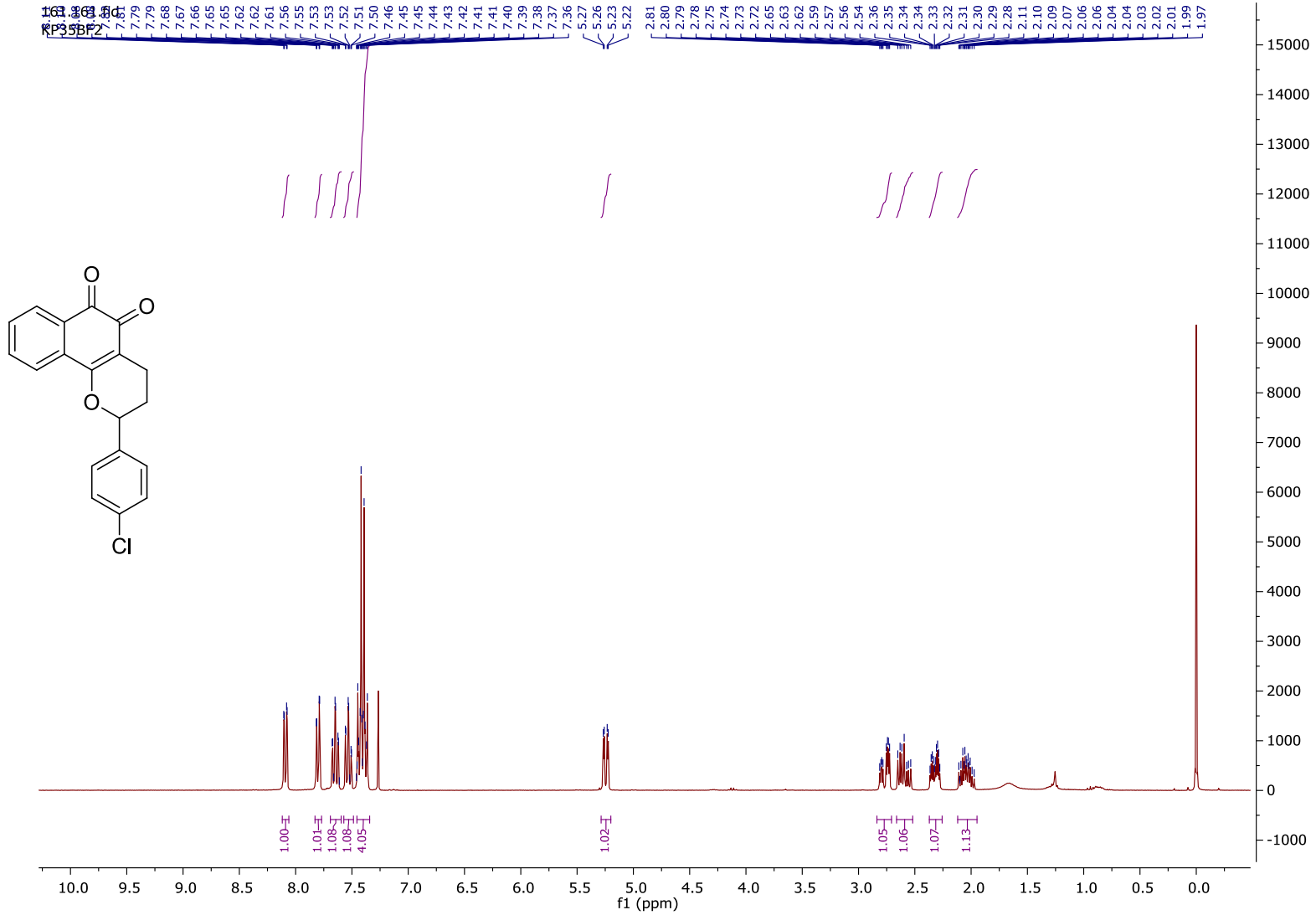
Fonte: Autora

Figura 32 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



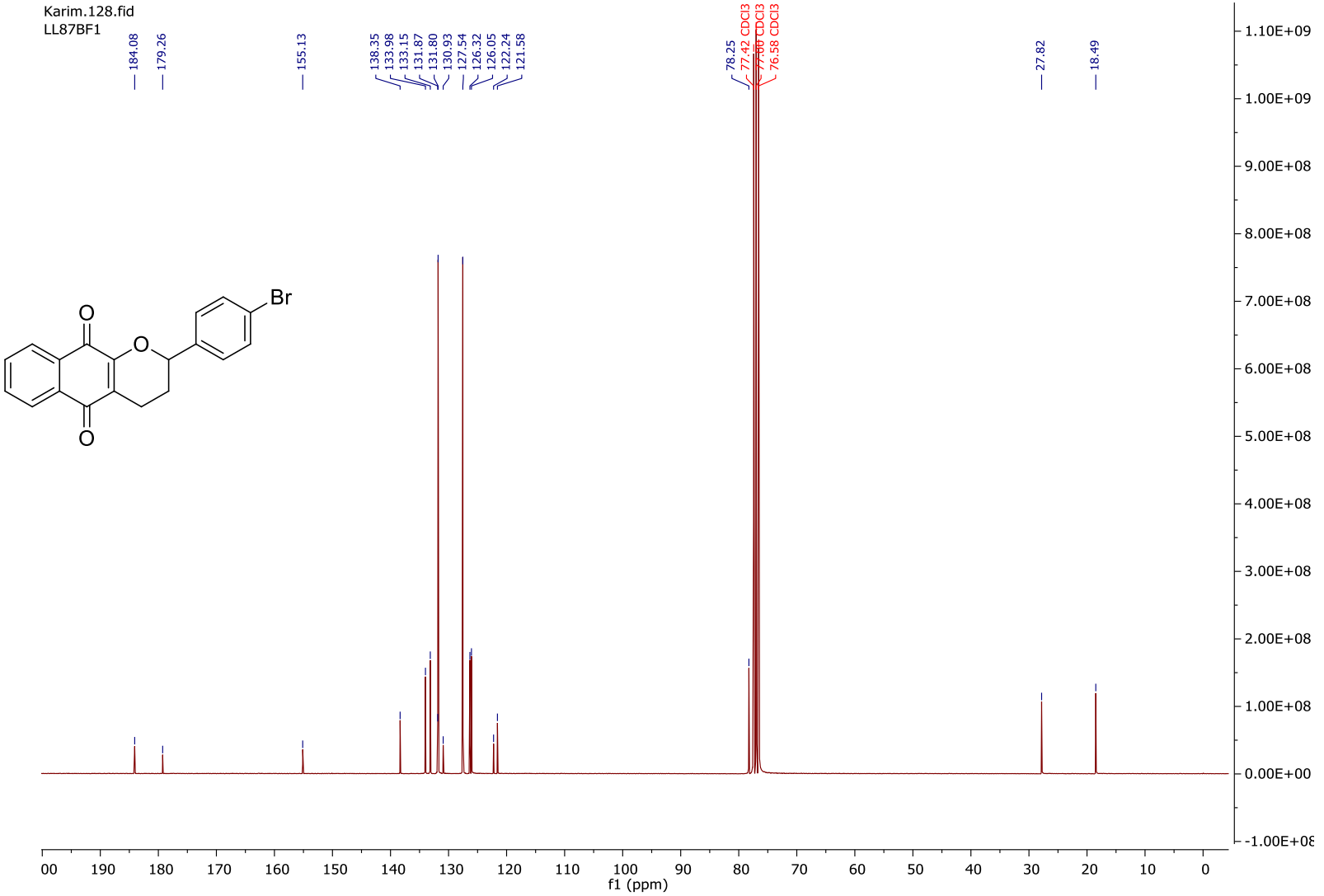
Fonte: Autora

Figura 33 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



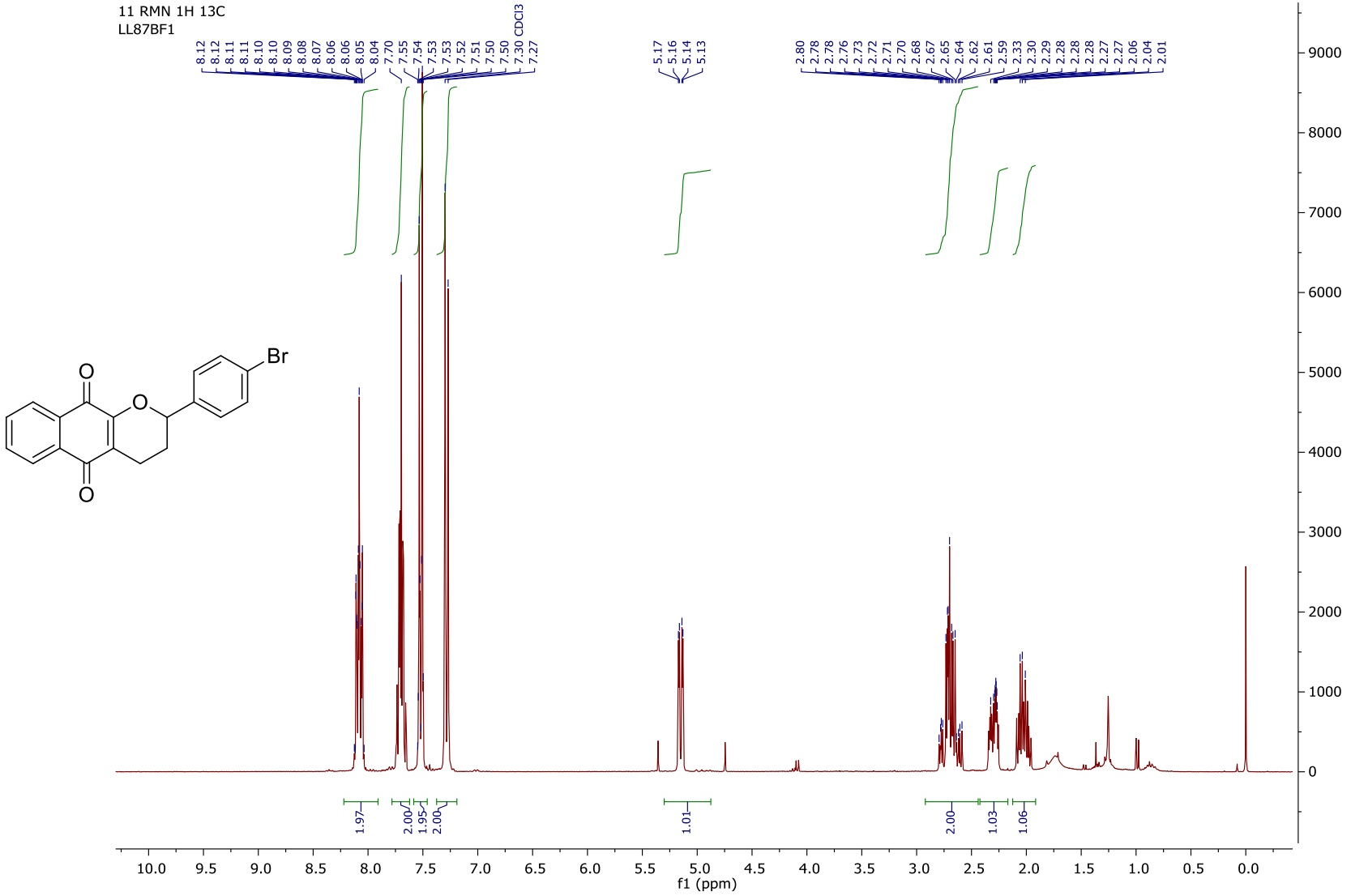
Fonte: Autora

Figura 34 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



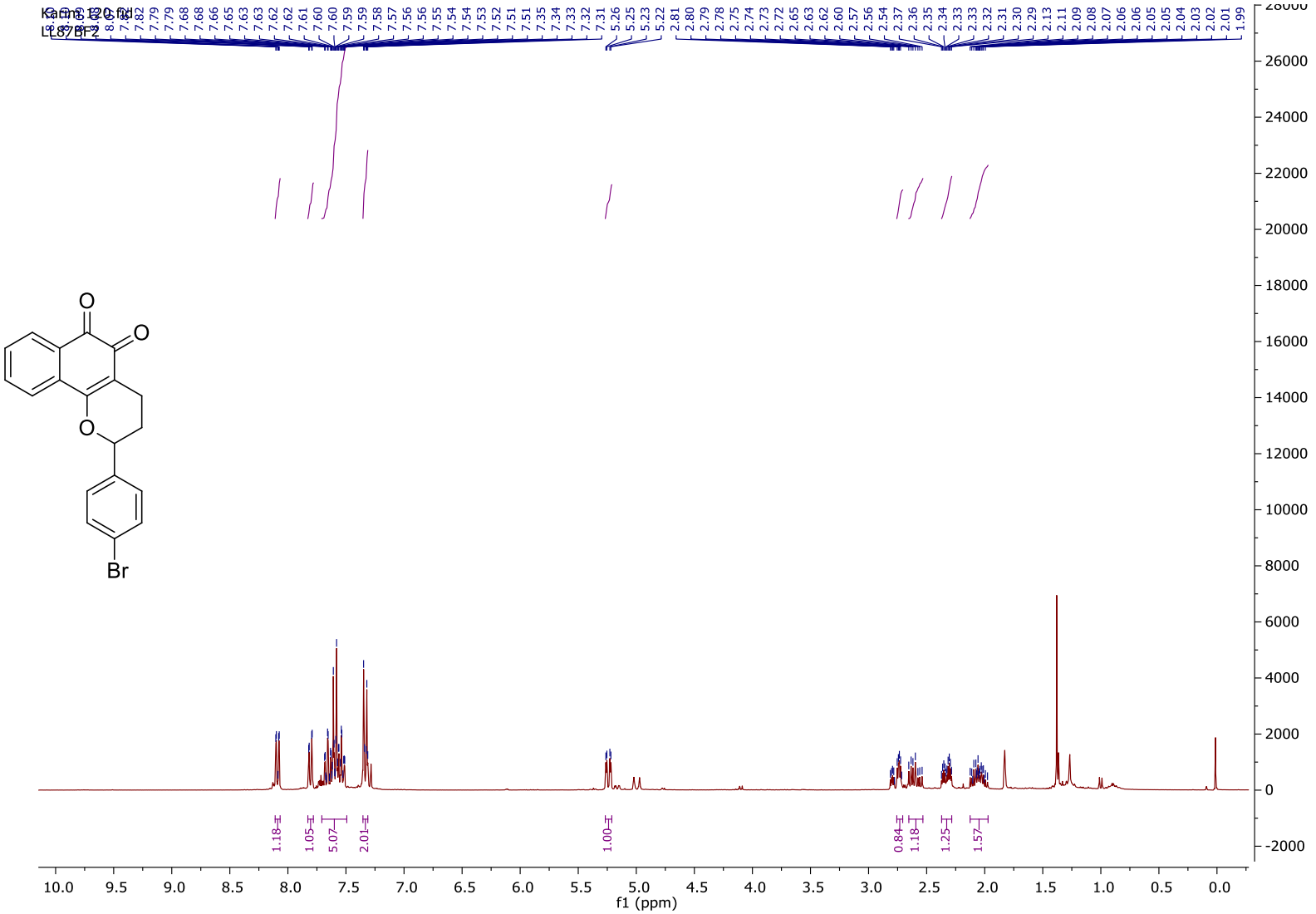
Fonte: Autora

Figura 35 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



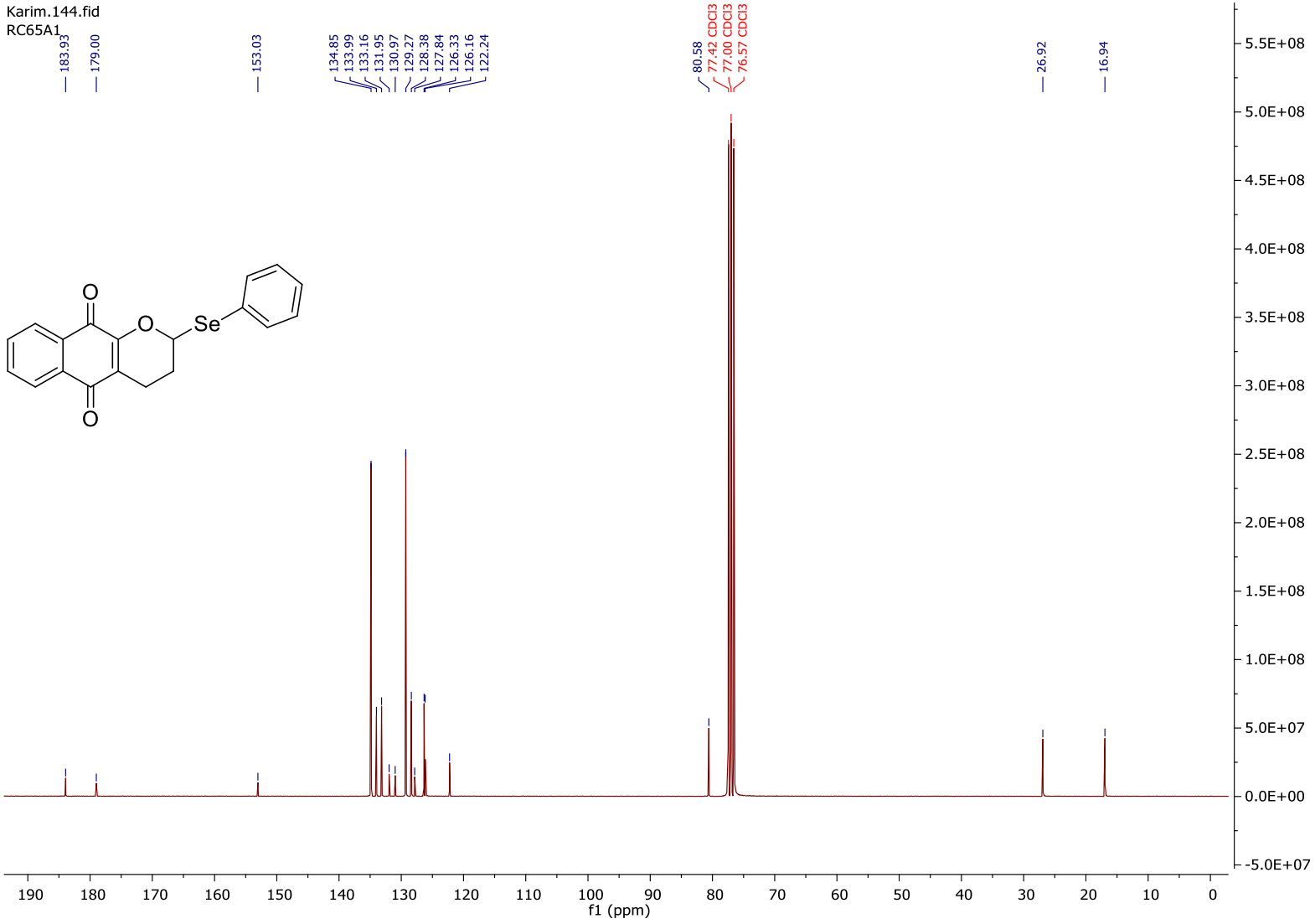
Fonte: Autora

Figura 36 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



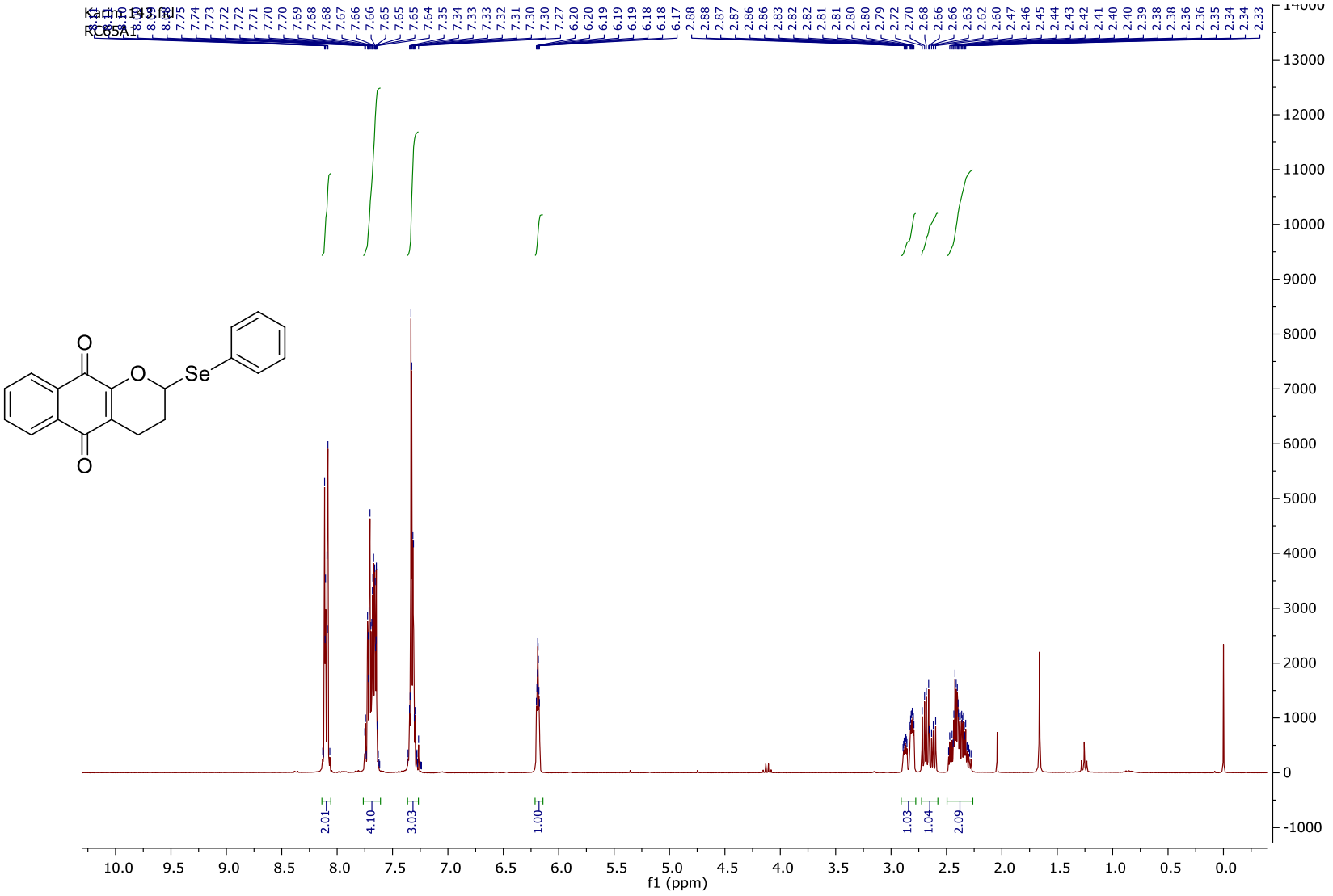
Fonte: Autora

Figura 37 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



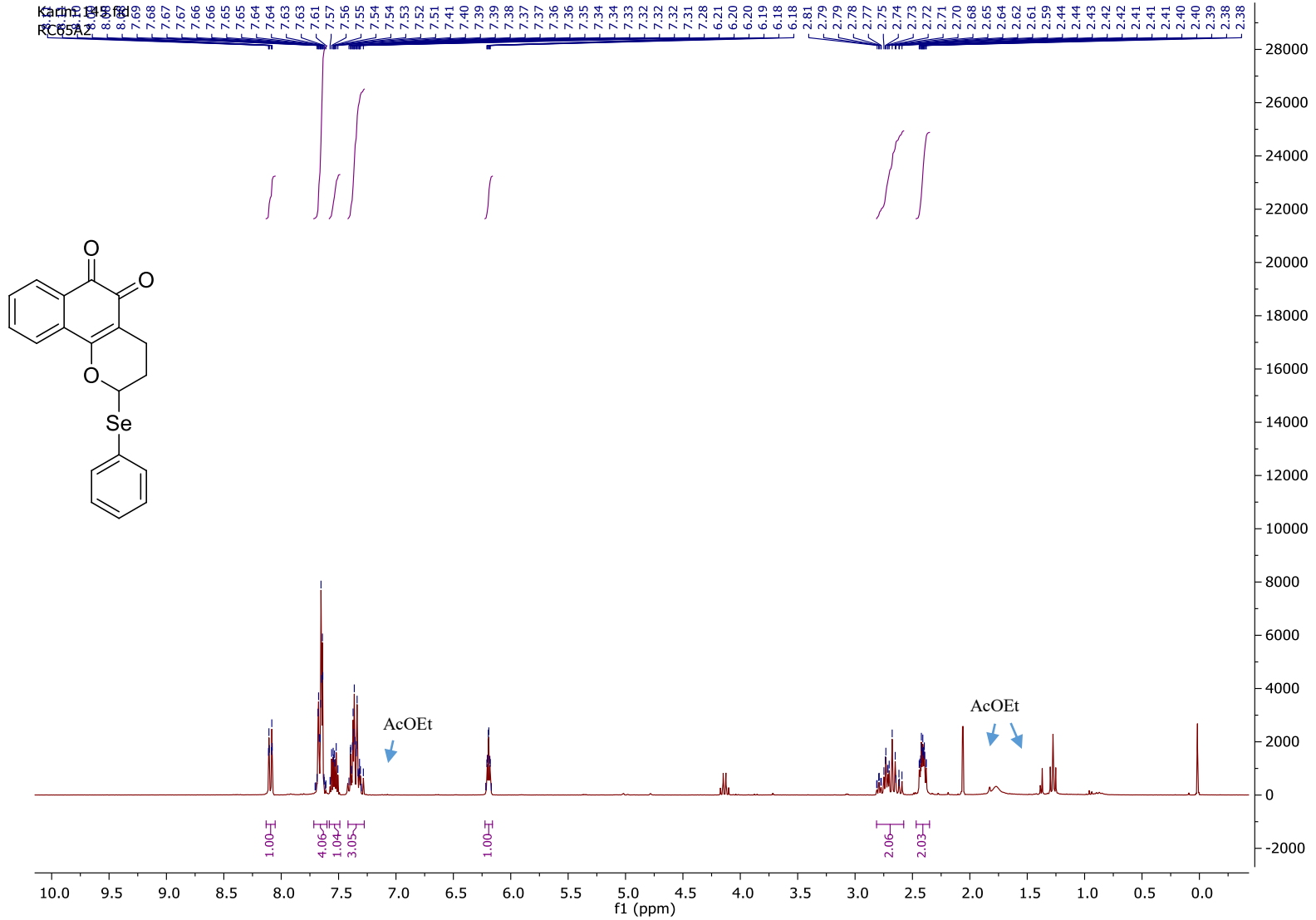
Fonte: Autora

Figura 38 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona



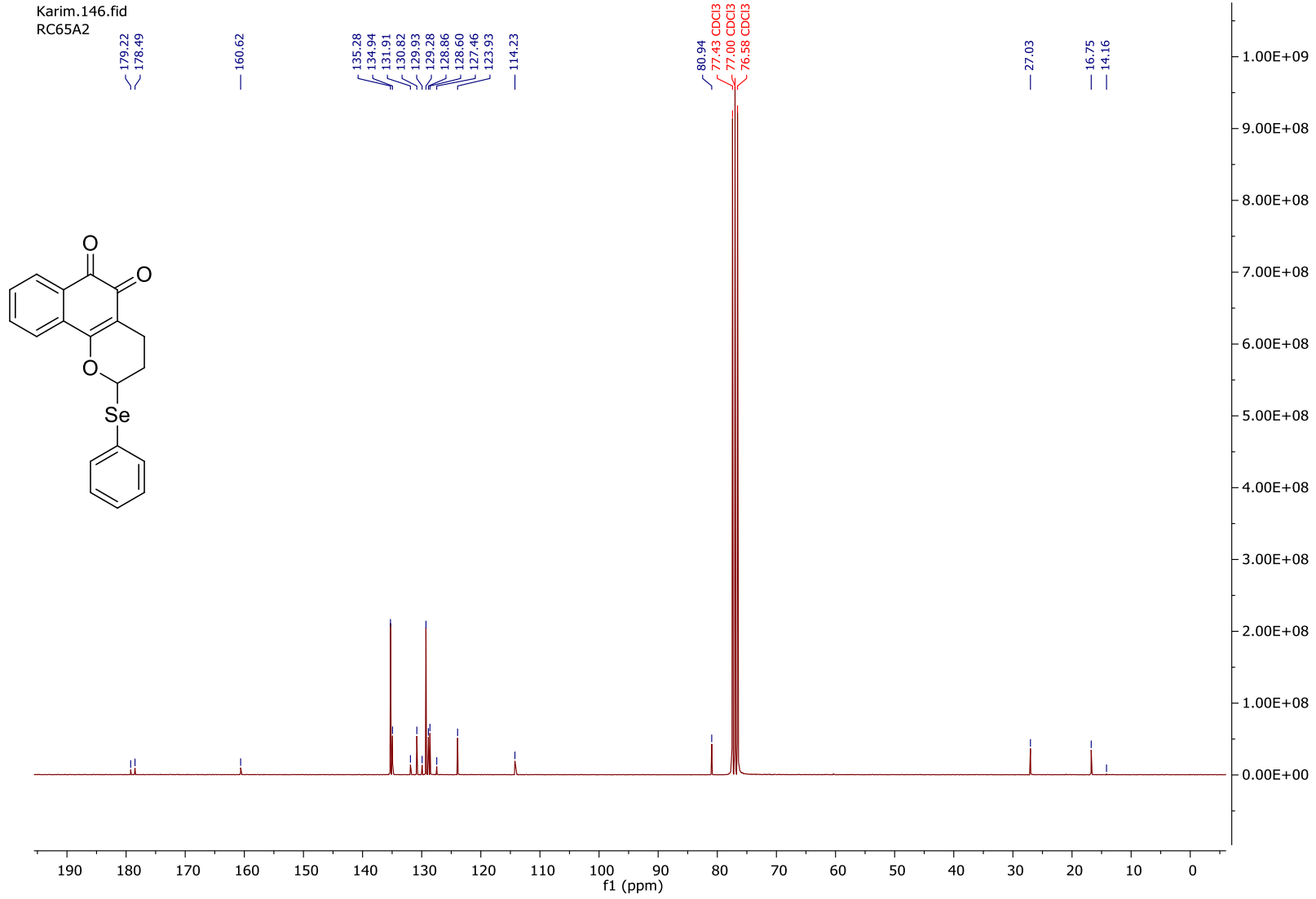
Fonte: Autora

Figura 39 - Espectro de ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



Fonte: Autora

Figura 40 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) do produto produto 2-(fenilselanil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona



Fonte: Autora