

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

RENATA GOMES DE ALMEIDA

**APLICAÇÃO DE MÉTODOS SINTÉTICOS VIA CATÁLISE COM SAIS DE
COBRE(I) E NANOTUBOS DE CARBONO DECORADOS COM
NANOPARTÍCULAS DE RUTÊNIO PARA A SÍNTESE DE NOVOS
COMPOSTOS ANTITUMORAIS**

BELO HORIZONTE

2022

UFMG/ICEX/DQ. 1.479

T. 673

RENATA GOMES DE ALMEIDA

**APLICAÇÃO DE MÉTODOS SINTÉTICOS VIA CATÁLISE COM SAIS DE
COBRE(I) E NANOTUBOS DE CARBONO DECORADOS COM
NANOPARTÍCULAS DE RUTÊNIO PARA A SÍNTESE DE NOVOS
COMPOSTOS ANTITUMORAIS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

Professor Orientador:
Professor Dr. Eufrânio N. da Silva Júnior

BELO HORIZONTE

2022

Ficha Catalográfica

A447a Almeida, Renata Gomes de
2022 Aplicação de métodos sintéticos via catálise com
T sais de cobre(i) e nanotubos de carbono decorados com
nanopartículas de rutênio para a síntese de novos
compostos antitumorais [manuscrito] / Renata Gomes de
Almeida. 2022.
[xiv], 243 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Quinona - Teses. 3.
Oxidação - Teses. 4. Nanotubos de carbono - Teses. 5.
Reações de adição - Teses. 6. Catálise - Teses. 7.
Rutênio - Teses. 8. Cobre - Teses. 9. Nanopartículas -
Teses. 10. Agentes antineoplásicos - Teses. I. Silva
Júnior, Eufrânio Nunes da, Orientador. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

Programa de Pós-Graduação em Química
Departamento de Química - ICEx



"Aplicação de Métodos Sintéticos via Catálise com Sais de Cobre(i) e Nanotubos de Carbono Decorados com Nanopartículas de Rutênio para a Síntese de Novos Compostos Antitumorais"

Renata Gomes de Almeida

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior - Orientador
UFMG

Prof. Flavio da Silva Emery
USP

Prof. Ricardo Frederico Schumacher
UFSM

Profa. Amanda Silva de Miranda
UFMG

Prof. Jarbas Magalhães Resende
UFMG

Belo Horizonte, 14 de janeiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Flavio da Silva Emery, Usuário Externo**, em 14/01/2022, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eufranio Nunes da Silva Junior, Professor do Magistério Superior**, em 14/01/2022, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Frederico Schumacher, Usuário Externo**, em 14/01/2022, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Amanda Silva de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 14/01/2022, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jarbas Magalhaes Resende, Professor do Magistério Superior**, em 14/01/2022, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1166844** e o código CRC **62C022FD**.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando no fim terás o que colher”

Cora Coralina

*Aos meus pais, Exupéria Aguilar Gomes de Almeida e Geraldo Magela de Almeida,
meus irmãos, Daniel Gomes de Almeida e Augusto Magela Gomes de Almeida.
Ao Edmilson Tinoco e a mais bela flor do meu jardim da vida,
minha filha Maria Luiza Almeida Vilela.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida. Sem Ele nada seria possível.

Ao Prof. Dr. Eufrânio N. da Silva Júnior, pela dedicação e pelo seu entusiasmo com a ciência, me inspirando a ser uma pesquisadora melhor.

Ao Prof. Dr. Eric Doris do Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), França, pela doação dos nanocatalisadores de Rutênio.

Ao Prof. Dr. Leandro F. Pedrosa da Universidade Federal Fluminense (UFF), pelo suporte com a preparação dos compostos BODIPY.

Ao Prof. Dr. Carlos A. de Simone da Universidade de São Paulo (USP), pelos estudos de cristalografia de raios-X realizados neste trabalho.

À Prof. Dra. Cláudia Pessoa da Universidade Federal do Ceará (UFC), pelos ensaios biológicos realizados neste trabalho.

Ao LAREMAR (UFMG), pela possibilidade de realização dos experimentos de RMN.

Aos professores com quem tive o prazer de conviver e pelos ensinamentos adquiridos ao longo desse tempo.

Ao aluno de iniciação científica Mateus Pena, por toda sua dedicação, entusiasmo e ajuda durante o doutorado, com toda certeza, você foi fundamental nessa etapa.

Ao Gleiston Gonçalves Dias pela companhia durante esse tempo, pelas discussões que sempre foram acompanhadas por um café.

Às amigas que a química me proporcionou, Talita Bárbara, Josana Pereira, Raquel Isidoro e Ingrid Duarte, obrigada pelas conversas e pela ajuda durante esse tempo. Vocês foram essenciais.

Aos amigos do laboratório 200, Renato Lúcio, Ícaro Bozzi, Kimberly Cruz, Luana Machado e Esther Paz, pela companhia, pelas risadas, pelas discussões e por tornar essa etapa da minha formação muito mais divertida.

Aos funcionários do Departamento de Química, em especial aos funcionários da Pós-Graduação, sempre tão solícitos em nos ajudar.

À minha família, que são essenciais em todo momento. Aos meus pais, Exupéria Aguilar e Geraldo Magela (in memorian) pelo apoio, educação recebida e por acreditar em mim desde sempre. À minha filha, Maria Luiza, com todo seu amor e carinho tornou essa jornada mais suave, obrigada por tanto. Aos meus irmãos, Daniel e Augusto pelo apoio. Ao meu noivo, Edmilson Tinoco, por ser meu companheiro na vida e na química, estando sempre ao meu lado.

À banca examinadora por aceitarem o convite.

E a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esse trabalho fosse realizado.

Aos órgãos de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq pela bolsa concedida e pelo financiamento da pesquisa.

RESUMO

As quinonas são substâncias que podem exibir várias atividades biológicas, como por exemplo, frente a diversas linhagens de células tumorais. Devido a suas propriedades farmacológicas, substâncias contendo este núcleo despertam o interesse da comunidade científica. O presente trabalho descreve duas estratégias para obtenção de novos derivados dessa classe de compostos: união de dois núcleos quinônicos por meio de um núcleo triazólico e oxidação via nanocatálise de sulfetos, presentes na quinona, a sulfonas. Na primeira parte, dezoito novos derivados quinônicos foram obtidos a partir de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I). Assim, esses derivados apresentam dois centros redox constituídos por uma *orto*-quinona e uma *para*-quinona, conectados por um núcleo 1,2,3-triazólico. Os compostos foram então submetidos a avaliação biológica frente a diversas linhagens de células tumorais e uma linhagem de célula normal. Diversos compostos apresentaram valores de CI_{50} abaixo de $0,5 \mu M$ em linhagens de células tumorais, citotoxicidade mais baixa na linhagem de células de controle e bom índice de seletividade. Na segunda parte, é descrita uma nova metodologia de oxidação de sulfetos, presentes na quinona, para a obtenção de sulfonas. Nesta metodologia de oxidação foram utilizadas nanopartículas de rutênio suportadas em nanotubos de carbono como catalisadores associados a uma combinação de periodato de sódio ($NaIO_4$), em condições brandas. Vinte sulfetos, contendo diferentes substituintes, foram submetidos às condições reacionais desenvolvidas e os produtos foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes. Dentre as vinte sulfonas sintetizadas, doze são inéditas e três tiveram suas respectivas estruturas resolvidas por cristalografia de raios-X. O método desenvolvido conta ainda com a análise de reciclagem do catalisador utilizado, indicando que seu desempenho permaneceu similar após o quinto ciclo de utilização. Desse modo, as duas estratégias utilizadas neste trabalho para a modificação estrutural de quinonas mostraram-se promissoras para a obtenção de compostos com potencial aplicação biológica.

ABSTRACT

Quinones are substances that may exhibit several biological activities, for instance, against different tumor cell lines. Due to their pharmacological properties, substances containing the quinoid moiety come to light the interest of the scientific community. The present work describes two strategies for obtaining new derivatives of this class of compounds: the union of two quinoid moieties through a triazole and oxidation of sulfides, present in quinones, to sulfones *via* nanocatalysis. Therefore, in the first part of this thesis, we describe eighteen new quinone derivatives obtained from a 1,3-dipolar cycloaddition reaction, catalyzed by Cu(I). These compounds possess two redox centers consisting of an *ortho*-quinone and a *para*-quinone, connected by a 1,2,3-triazole ring. The compounds were submitted to biological assays against different tumor and healthy cell lines. Several of them exhibited IC₅₀ values below 0.5 μM in tumor cell lines, lower cytotoxicity in the normal cell line, with a good selectivity index. In the second section, a new methodology for oxidation of sulfide, present at quinone, to obtain sulfones is described. In this oxidation, ruthenium nanoparticles supported on carbon nanotubes were used as catalyst associated with a combination with sodium periodate (NaIO₄), under mild conditions. Twenty sulfides, containing different substituents, were submitted to the developed reaction and the products were obtained in moderate to excellent yields. Among the twenty sulfones synthesized, twelve are new and three of them had their structure solved by X-ray crystallographic studies. The method developed also includes the recycling analysis of the catalyst, indicating that its performance remained similar after the fifth cycle of use. In conclusion, two strategies used in this work for the structural modification of quinones showed to be promising for obtaining compounds with potential biological application.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação das quinonas de acordo com o sistema cíclico.	24
Figura 2. Estrutura molecular da ubiquinona (7).....	25
Figura 3. Estrutura molecular das vitaminas K ₁ (8) e K ₂ (9).....	26
Figura 4. Estrutura molecular da doxorubicina (10), mitomicina C (11), e mitoxantona (12).	26
Figura 5. Estrutura molecular do lapachol (13).....	27
Figura 6. Espectro de RMN de ¹ H do composto (39a) (CDCl ₃ , 400 MHz).....	61
Figura 7. Espectro de RMN de ¹³ C do composto (39a) (CDCl ₃ , 100 MHz).....	62
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H do composto (40c) (CDCl ₃ , 400 MHz).	63
Figura 9. Espectro de RMN de ¹³ C do composto (40c) (CDCl ₃ , 100 MHz).....	64
Figura 10. Espectro de RMN de ¹ H do composto (41e) (CDCl ₃ , 400 MHz).	65
Figura 11. Espectro de RMN de ¹³ C do composto (41e) (CDCl ₃ , 100 MHz).....	66
Figura 12. Representação dos alótropos de carbono: (a) Diamante, (b) Grafite e (c) Fulereo.	101
Figura 13. Representações de nanotubos de carbono: a) Nanotubos de carbono de parede única e b) Nanotubos de carbono de paredes múltiplas.	102
Figura 14. Variação da energia de ativação em reações catalisadas e sem catalisador.	103
Figura 15. Projeção ORTEP-3 do produto (72c), CCDC 1898341.....	124
Figura 16. a) Estrutura do catalisador Ru-NTC, b) estrutura do surfactante anfifílico DANTA, c) estrutura de um monômero do polímero PDADMAC e d) microscopia por transmissão eletrônica do catalisador (Adaptado Ref. 131).	126
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H do composto (73e) (CDCl ₃ , 400 MHz).	133
Figura 18. Expansão dos mapas de contornos COSY do composto (73e) (400 MHz, CDCl ₃).....	134
Figura 19. Espectro de RMN de ¹³ C b) e subespectro de DEPT 135 a) do composto (73e) (100 MHz, CDCl ₃).	135
Figura 20. Correlações assinaladas por análise do mapa de contornos HMBC do composto (73e) (400 MHz, CDCl ₃).....	135
Figura 21. Expansão dos Mapas de contorno HSQC do composto (73e) (400 MHz, CDCl ₃).	136
Figura 22. Projeção ORTEP-3 do produto (73c), CCDC 1896798.....	136

Figura 23. Posições susceptíveis a substituição eletrofílica no BODIPY (82).....	142
Figura 24. Projeção ORTEP-3 do produto Bodipy (82), CCDC 1896800.....	145
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto (39a) (CDCl_3 , 400 MHz).....	180
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39a) (CDCl_3 , 100 MHz).....	180
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do composto (39b) (CDCl_3 , 400 MHz).....	181
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39b) (CDCl_3 , 100 MHz).....	181
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do composto (39c) (CDCl_3 , 400 MHz).	182
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39c) (CDCl_3 , 100 MHz).	182
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do composto (39d) (CDCl_3 , 400 MHz).....	183
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39d) (CDCl_3 , 100 MHz).....	183
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto (39e) (CDCl_3 , 400 MHz).	184
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39e) (CDCl_3 , 100 MHz).	184
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto (39f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	185
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39f) (CDCl_3 , 100 MHz).	185
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto (40a) (CDCl_3 , 400 MHz).....	186
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40a) (CDCl_3 , 100 MHz).....	186
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto (40b) (CDCl_3 , 400 MHz).....	187
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40b) (CDCl_3 , 100 MHz).....	187
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto (40c) (CDCl_3 , 400 MHz).	188
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40c) (CDCl_3 , 100 MHz).....	188
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto (40d) (CDCl_3 , 400 MHz).....	189
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40d) (CDCl_3 , 100 MHz).....	189
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto (40e) (CDCl_3 , 400 MHz).	190
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40e) (CDCl_3 , 100 MHz).	190
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto (40f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	191
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto (40f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	191
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto (41a) (CDCl_3 , 400 MHz).	192
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41a) (CDCl_3 , 100 MHz).....	192
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto (41b) (CDCl_3 , 400 MHz).....	193
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41b) (CDCl_3 , 100 MHz).....	193
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do composto (41c) (CDCl_3 , 400 MHz).	194
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41c) (CDCl_3 , 100 MHz).....	194
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto (41d) (CDCl_3 , 400 MHz).....	195
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41d) (CDCl_3 , 100 MHz).....	195

Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto (41e) (CDCl_3 , 400 MHz).....	196
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41e) (CDCl_3 , 100 MHz).....	196
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto (41f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	197
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41f) (CDCl_3 , 100 MHz).	197
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do composto (72a) (CDCl_3 , 400 MHz).....	198
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72a) (CDCl_3 , 100 MHz).....	198
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do composto (72b) (CDCl_3 , 400 MHz).....	199
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72b) (CDCl_3 , 100 MHz).....	199
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do composto (72c) (CDCl_3 , 400 MHz).	200
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72c) (CDCl_3 , 100 MHz).....	200
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto (72d) (CDCl_3 , 400 MHz).....	201
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72d) (CDCl_3 , 100 MHz).....	201
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do composto (72e) (CDCl_3 , 400 MHz).	202
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72e) (CDCl_3 , 100 MHz).....	202
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do composto (72f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	203
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72f) (CDCl_3 , 100 MHz).	203
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto (72g) (CDCl_3 , 400 MHz).....	204
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72g) (CDCl_3 , 100 MHz).....	204
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do composto (72h) (CDCl_3 , 400 MHz).....	205
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72h) (CDCl_3 , 100 MHz).....	205
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H do composto (72i) (CDCl_3 , 400 MHz).....	206
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72i) (CDCl_3 , 100 MHz).....	206
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H do composto (72j) (CDCl_3 , 400 MHz).....	207
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72j) (CDCl_3 , 100 MHz).	207
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do composto (72k) (CDCl_3 , 400 MHz).....	208
Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72k) (CDCl_3 , 100 MHz).....	208
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H do composto (72l) (CDCl_3 , 400 MHz).....	209
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72l) (CDCl_3 , 100 MHz).....	209
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H do composto (73a) (CDCl_3 , 400 MHz).	210
Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73a) (CDCl_3 , 100 MHz).....	210
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H do composto (73b) (CDCl_3 , 400 MHz).....	211
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73b) (CDCl_3 , 100 MHz).....	211
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H do composto (73c) (CDCl_3 , 400 MHz).	212
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73c) (CDCl_3 , 100 MHz).....	212

Figura 91. Espectro de RMN de ^1H do composto (73d) (CDCl_3 , 400 MHz).....	213
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73d) (CDCl_3 , 100 MHz).....	213
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do composto (73e) (CDCl_3 , 400 MHz).	214
Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73e) (CDCl_3 , 100 MHz)	214
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H do composto (73f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	215
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73f) (CDCl_3 , 100 MHz).	215
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H do composto (73g) (CDCl_3 , 400 MHz).....	216
Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73g) (CDCl_3 , 100 MHz).....	216
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H do composto (73h) (CDCl_3 , 400 MHz).....	217
Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73h) (CDCl_3 , 100 MHz).....	217
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H do composto (73i) (CDCl_3 , 400 MHz).....	218
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73i) (CDCl_3 , 100 MHz).....	218
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H do composto (73j) (CDCl_3 , 400 MHz).....	219
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73j) (CDCl_3 , 100 MHz).	219
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H do composto (73k) (CDCl_3 , 400 MHz).....	220
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73k) (CDCl_3 , 100 MHz).....	220
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do composto (73l) (CDCl_3 , 400 MHz).....	221
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73l) (CDCl_3 , 100 MHz).....	221
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H do composto (78a) (CDCl_3 , 400 MHz).....	222
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (78a) (CDCl_3 , 100 MHz).....	222
Figura 111. Espectro de RMN de ^1H do composto (78b) (CDCl_3 , 400 MHz).....	223
Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (78b) (CDCl_3 , 100 MHz).....	223
Figura 113. Espectro de RMN de ^1H do composto (78c) (CDCl_3 , 400 MHz).	224
Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (78c) (CDCl_3 , 100 MHz).	224
Figura 115. Espectro de RMN de ^1H do composto (78d) (CDCl_3 , 400 MHz).....	225
Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (78d) (CDCl_3 , 100 MHz).....	225
Figura 117. Espectro de RMN de ^1H do composto (78e) (CDCl_3 , 400 MHz).	226
Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (78e) (CDCl_3 , 100 MHz).....	226
Figura 119. Espectro de RMN de ^1H do composto (78f) (CDCl_3 , 400 MHz).....	227
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (78f) (CDCl_3 , 100 MHz).	227
Figura 121. Espectro de RMN de ^1H do composto (82) (CDCl_3 , 400 MHz).....	228
Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (82) (CDCl_3 , 100 MHz).....	228
Figura 123. Espectro de RMN de ^1H do composto (85) (CDCl_3 , 400 MHz).....	229
Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (85) (CDCl_3 , 100 MHz).....	229

Figura 125. Espectro de RMN de ^1H do composto (86) (CDCl_3 , 400 MHz).....	230
Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (86) (CDCl_3 , 100 MHz).....	230
Figura 127. EM-IES (+) do composto (39a).....	231
Figura 128. EM-IES (+) do composto (39b).....	231
Figura 129. EM-IES (+) do composto (39c).....	232
Figura 130. EM-IES (+) do composto (39d).....	232
Figura 131. EM-IES (+) do composto (39e).....	232
Figura 132. EM-IES (+) do composto (39f).....	233
Figura 133. EM-IES (+) do composto (40a).....	233
Figura 134. EM-IES (+) do composto (40b).....	233
Figura 135. EM-IES (+) do composto (40c).....	234
Figura 136. EM-IES (+) do composto (40d).....	234
Figura 137. EM-IES (+) do composto (40e).....	235
Figura 138. EM-IES (+) do composto (40f).....	235
Figura 139. EM-IES (+) do composto (41a).....	236
Figura 140. EM-IES (+) do composto (41b).....	236
Figura 141. EM-IES (+) do composto (41c).....	236
Figura 142. EM-IES (+) do composto (41d).....	237
Figura 143. EM-IES (+) do composto (41e).....	237
Figura 144. EM-IES (+) do composto (41f).....	237
Figura 145. EM-IES (+) do composto (73b).....	238
Figura 146. EM-IES (+) do composto (73c).....	238
Figura 147. EM-IES (+) do composto (73d).....	239
Figura 148. EM-IES (+) do composto (73e).....	239
Figura 149. EM-IES (+) do composto (73g).....	240
Figura 150. EM-IES (+) do composto (73h).....	240
Figura 151. EM-IES (+) do composto (73i).....	241
Figura 152. EM-IES (+) do composto (73j).....	241
Figura 153. EM-IES (+) do composto (73k).....	242
Figura 154. EM-IES (+) do composto (73l).....	242
Figura 155. EM-IES (+) do composto (85).....	243
Figura 156. EM-IES (+) do composto (86).....	243
Figura 157. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39a).....	244
Figura 158. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39b).....	244

Figura 159. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39c).....	245
Figura 160. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39d).	245
Figura 161. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39e).....	246
Figura 162. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39f).	246
Figura 163. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40a).....	247
Figura 164. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40b).	247
Figura 165. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40c).....	248
Figura 166. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40d).	248
Figura 167. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40e).....	249
Figura 168. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40f)	249
Figura 169. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41a).....	250
Figura 170. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41b).	250
Figura 171. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41c).....	251
Figura 172. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41d).	251
Figura 173. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41e).....	252
Figura 174. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41f).	252
Figura 175. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72a).....	253
Figura 176. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72b).	253
Figura 177. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72c).....	254
Figura 178. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72d).	254
Figura 179. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72e).....	255
Figura 180. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72f).	255
Figura 181. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72g).....	256
Figura 182. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72h).	256
Figura 183. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72i).	257
Figura 184. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72j)	257
Figura 185. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72k).	258
Figura 186. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72l).	258
Figura 187. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73a).....	259
Figura 188. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73b).	259
Figura 189. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73c).....	259
Figura 190. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73d).	260
Figura 191. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73e).....	260
Figura 192. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73f).	261

Figura 193. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73g).....	261
Figura 194. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73h).	262
Figura 195. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73i).	262
Figura 196. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73j).	263
Figura 197. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73k).	263
Figura 198. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73l).	264
Figura 199. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (82).....	264
Figura 200. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (84).....	265

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Lapachol (13) e seus derivados, β -lapachona (14) e nor-lapachol (15).....	28
Esquema 2. Resumo esquemático do ciclo redox induzido por quinonas.....	29
Esquema 3. Núcleo e equilíbrio tautomérico em compostos 1,2,3-triazóis.	31
Esquema 4. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.	32
Esquema 5. Reação de cicloadição entre azida e alcino catalisada por cobre(I).....	33
Esquema 6. a) Síntese de derivado com núcleo naftoquinônico e 1,2,3-triazólico. b) Fármacos de referência utilizados no tratamento contra a tuberculose.	35
Esquema 7. Rota sintética para obtenção de substâncias triazólicas derivadas do <i>nor</i> -lapachol (15).....	36
Esquema 8. Rota sintética para obtenção de substância triazólica derivada do <i>nor</i> -lapachol (15) contendo duas porções quinônicas.	37
Esquema 9. Estratégia sintética para obtenção dos alcinos terminais (22).	39
Esquema 10. Estratégia sintética para a obtenção de 3-azido- <i>nor</i> - β -lapachona (27).....	40
Esquema 11. Estratégia sintética para a obtenção da azida (36).....	40
Esquema 12. Estratégia sintética para a obtenção da azida (38).....	41
Esquema 13. Estratégia sintética para formação dos análogos naftoquinônicos.	41
Esquema 14. Síntese dos intermediários <i>N</i> -aril-2-amino-1,4-naftoquinona (32) e seus respectivos rendimentos.	43
Esquema 15. Proposta de mecanismo para formação do intermediário (32).	44
Esquema 16. Síntese dos alcinos terminais derivados da 1,4-naftoquinona, (22), e seus respectivos rendimentos.	45
Esquema 17. Proposta de mecanismo para formação dos alcinos terminais derivados de 1,4-naftoquinona (22).	46
Esquema 18. Síntese de <i>nor</i> -lapachol (15).....	47
Esquema 19. Proposta mecanística para obtenção do <i>nor</i> -lapachol (15).	48
Esquema 20. Síntese da 3-azido- <i>nor</i> - β -lapachona (27).....	49
Esquema 21. Proposta mecanística para obtenção de 3-azido- <i>nor</i> - β -lapachona (27).	49
Esquema 22. Síntese de 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (34).....	50
Esquema 23. Proposta mecanística para obtenção de 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (34). .	50
Esquema 24. Síntese da azida (36).....	51
Esquema 25. Proposta mecanística para obtenção do isômero (35).....	52
Esquema 26. Proposta mecanística para obtenção do isômero (46).....	52
Esquema 27. Proposta mecanística para obtenção da azida (36).	53
Esquema 28. Síntese da β -lapachona (14).....	53
Esquema 29. Mecanismo proposto para obtenção de (14).....	54

Esquema 30. Síntese de 3,4-dibromo- β -lapachona (37).....	54
Esquema 31. Mecanismo proposto para a formação do intermediário 3,4-dibromo- β -lapachona (37).....	55
Esquema 32. Síntese de 3-bromo-4-azido- β -lapachona (38).....	56
Esquema 33. Mecanismo proposto para a formação de 3-bromo-4-azido- β -lapachona (38).....	56
Esquema 34. Rota sintética para obtenção dos análogos 1,2,3-triazólico (39), (40) e (41).	57
Esquema 35. Primeiro mecanismo para reações de cicloadição-1,3-dipolar desenvolvido por Sharpless em 2002.....	58
Esquema 36. Mecanismo proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I).....	59
Esquema 37. Mecanismo atualizado, mostrando o ciclo lento (via acetileto de cobre) e o rápido (com intermediário dinuclear).....	60
Esquema 38. Compostos avaliados frente às linhagens de células tumorais e células normais.	67
Esquema 39. Hidrogenação seletiva de aldeído α,β -insaturado (cinemaldeído).....	105
Esquema 40. Acoplamento cruzado do tipo Suzuki via catálise com paládio.	107
Esquema 41. a) Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por CuFe ₂ O ₄ -NTC. b) Reciclagem do catalisador CuFe ₂ O ₄ -NTC.	107
Esquema 42. Utilização de Ru-NTC como catalisador para a obtenção de <i>N</i> -óxidos.	108
Esquema 43. Uso de Rh-NTC como co-catalisador para a preparação de 1,4-naftoquinonas.	109
Esquema 44. Rota sintética para cicloadição 1,3-dipolar para a formação de <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazóis.....	111
Esquema 45. Rota sintética para obtenção de derivados naftquinônicos contendo enxofre. ...	112
Esquema 46. Rota sintética para obtenção de quinonas contendo enxofre.....	112
Esquema 47. Estratégia sintética para oxidação de sulfetos	113
Esquema 48. Rota sintética para oxidação de sulfetos derivados de <i>nor</i> -lapachol (15).....	114
Esquema 49. Rota sintética para obtenção do substrato antraquinônico funcionalizado.	116
Esquema 50. Esquema geral para o desenvolvimento metodológico para reações de oxidação.	117
Esquema 51. Síntese do composto 1-iodoantraceno-9,10-diona (71).....	119
Esquema 52. Proposta de mecanismo para a síntese de 1-iodoantraceno-9,10-diona (71), via S _N Ar.....	120
Esquema 53. Síntese do intermediário 1-amino-2-iodoantraceno-9,10-dione (74).	121
Esquema 54. Síntese do composto 1,2-di-iodoantraceno-9,10-diona (75).....	121
Esquema 55. Síntese de antraquinonas contendo enxofre (72).....	122
Esquema 56. Proposta de mecanismo para a síntese dos compostos contendo enxofre (72)...	123
Esquema 57. Esquema geral da otimização da oxidação do composto (72a) utilizando o catalisador Ru-NTC.	127

Esquema 58. Síntese de derivados de sulfona acoplados a antraquinona (73a-l).....	131
Esquema 59. Síntese de sulfetos aromáticos (77 a-f).....	138
Esquema 60. Proposta de mecanismo para a formação de do intermediário (77).....	138
Esquema 61. Síntese de sulfetos aromáticos em sulfonas (78 a-f).	139
Esquema 62. Síntese do intermediário BODIPY (81).....	141
Esquema 63. Proposta de mecanismo para a formação do intermediário (81).	142
Esquema 64. Síntese de sulfeto acoplados ao núcleo BODIPY (82).	143
Esquema 65. Proposta de mecanismo para a síntese do BODIPY (82).	144
Esquema 66. Síntese de sulfetos acoplados ao núcleo BODIPY (84).....	145
Esquema 67. Oxidação de sulfetos acoplados ao núcleo BODIPY.	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atividade citotóxica expressa em CI_{50} (μM) após 72h de exposição, obtido por regressão não linear para todas as linhagens celulares a partir de três experimentos independentes	69
Tabela 2. Índice de seletividade [Razão entre as citotoxicidades, expressas como IC_{50} (μM), contra L-929, e as linhas de células tumorais referidas].	70
Tabela 3. Resultados dos experimentos realizados para a reação de oxidação do composto (72a).	129
Tabela 4. Resultados dos experimentos realizados para a reação de oxidação do composto (72a), com alteração do solvente.....	130
Tabela 5. Reciclagem do catalisador Ru-NTC	147

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AMCPB	cido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
ACN	acetonitrila
BODIPY	borodipirrometano
CEA	Comissariado de energia atmica e energias alternativas (<i>Comissariat à l'nergie atomique et aux nergies alternatives</i>)
CI ₅₀	concentração que inibe 50% do crescimento das células
CMA	cinemaldedo
COSY	Homonuclear Correlation Spectroscopy
CuAAC	copper(I)-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition
CuTC	copper(I)-thiophene-2-carboxylate
DANTA	diacetylene nitrilotriacetate amphiphile
DCM	diclorometano
d	duplete
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
DEPT 135	distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135
DMAc	<i>N, N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DOX	doxorubicina
δ	deslocamento químico
EM-IES	espectrometria de massas com ionização por " <i>electrospray</i> "
equiv.	equivalente
EROs	espécies reativas de oxigênio
EtOH	etanol
HMBC	heteronuclear Multiple-Bond Coherence
HSQC	heteronuclear-Multiple-Bond-Correlation Spectroscopy
<i>i</i> -PrOH	lcool isopropílico
IV	espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento (Hz)
m	multiplete

MeOH	metanol
MTT	3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2 <i>H</i> -tetrazólio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NPs	nanopartículas
NTC	nanotubos de carbono
PDAMAC	poly(diallyldimethylammonium chloride)
ppm	parte por milhão
RMN	ressonância Magnética Nuclear
ta	temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOH	álcool <i>terc</i> -butílico
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potássio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	24
1.1. QUINONAS	24
1.2. TRIAZÓIS VIA CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR	30
1.2.1 REAÇÕES “CLICK”	30
1.2.2. QUÍMICA MEDICINAL	33
2. OBJETIVOS	38
2.1 GERAL	38
2.2 ESPECÍFICOS	38
3. ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1 SÍNTESE DOS ALCINOS PARA-NAFTOQUINÔNICOS	42
4.2. SÍNTESE DAS AZIDAS ORGÂNICAS ORTO-NAFTOQUINÔNICAS	47
4.3. SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS	56
4.4. AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA	66
5. CONCLUSÃO	71
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	72
6.1. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS:	72
6.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS ALCINOS 1,4-NAFTOQUINONA:.....	73
6.2.1. Síntese de N-aril-2-amino-1,4-naftoquinona:	73
6.2.2. Síntese de N-aril alcino 1,4-naftoquinona:.....	76
6.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DAS AZIDAS 1,2-NAFTOQUINONAS:	80
6.3.1. Síntese azida (27):.....	80
6.3.2. Síntese azida (36):.....	81
6.3.3. Síntese azida (38):.....	84
6.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA CICLOADIÇÕES 1,3-DIPOLAR CATALISADAS POR Cu(I):.....	86
6.5. AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA	98
CAPÍTULO 2:	100
1. INTRODUÇÃO	101
1.1 NANOTUBOS DE CARBORNO (NTC).....	101
1.2. NTC COMO SUPORTE EM CATÁLISE HETEROGÊNEA	103
1.3. APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA	105
1.5. REAÇÕES ENVOLVENDO QUINONAS.....	110
2. OBJETIVOS	115
2.1 GERAL	115
2.2 ESPECÍFICOS	115
3. ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	116
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	118
4.1. SÍNTESE DE ANTRAQUINONAS CONTENTO ENXOFRE.....	118
4.1.1. Síntese dos intermediários iodados (71) e (75).....	118
4.1.1.1. Síntese de 1-iodoantraceno-9,10-diona (71):	118
4.1.1.2. Síntese de 1,2-di-iodoantraceno-9,10-diona (75):.....	120
4.1.2. Obtenção de antraquinonas contendo enxofre (72)	121

4.2.1. Otimização do sistema de oxidação utilizando Ru-NTC	126
4.3. APLICAÇÃO DO MÉTODO OTIMIZADO	137
6. CONCLUSÃO	148
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	149
6.1.1. SÍNTESE DE 1-iodoantracene-9,10-diona (71):.....	149
6.1.2. SÍNTESE DE 1-amino-2-iodoantraceno-9,10-diona (74):.....	149
6.1.3. SÍNTESE DE 1,2-diodoantraceno-9,10-diona (75):.....	150
6.2. SÍNTESE DE SAIS DE TIOLATOS DE PRATA (I):	151
6.2.1. Síntese de AgSCF ₃ :.....	151
6.2.2. Síntese de AgSR :	152
6.3. SÍNTESE DOS SULFETOS ORGÂNICOS:	152
6.3.1. Síntese de sulfetos derivados de antraquinona (72):	152
6.3.2. Síntese de sulfetos aromáticos (77 a-f).	159
6.3.3. Síntese de moléculas BODIPY:	161
6.3.3.1. Síntese de moléculas BODIPY (82):.....	161
6.3.3.1.1. Síntese de moléculas BODIPY (81):.....	161
6.3.3.2. Síntese BODIPY (84):	163
6.4. SÍNTESE GERAL PARA OXIDAÇÃO DE SULFETOS EM SULFONAS VIA CATÁLISE COM RU-NTC	164
6.5. PROCEDIMENTO PARA RECICLAGEM DO RU-NTC	175
6.6. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE RU-NTC	176
6.6.1. SÍNTESE DE DANTA	176
6.6.2. POLIMERIZAÇÃO DE DANTA SOBRE O NTC	177
6.6.3. ANCORAGEM DE PDADMAC.....	177
6.6.4. ANCORAGEM DE RU-NPS	177
ANEXO	179

Capítulo 1:

Síntese de quinonas contendo dois centros redox com potente atividade antitumoral.

Esse capítulo relata a síntese de dezoito moléculas e sua avaliação contra linhagens de células tumorais e uma linhagem normal, células de fibroblastos murinos (L929), usadas como controle para cálculo do índice de seletividade. Esses compostos foram obtidos via reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I) e combinam dois centros redox, a saber, uma orto-quinona e uma para-quinona que foram conectados por um núcleo 1,2,3-triazólico. Diversos compostos apresentaram valores de CI_{50} abaixo de 0,5 μM em linhagens de células tumorais com citotoxicidade significativamente mais baixa na linhagem L929 e apresentaram bons índices de seletividade.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Quinonas

Quinonas são compostos orgânicos de origem natural ou sintética, que apresentam em sua estrutura básica dois grupos carbonila situados em um anel insaturado de seis átomos de carbono. Sua principal característica estrutural está relacionada à posição dos dois grupos carbonílicos em relação ao anel, que podem estar na posição 1,4 (*para*), 1,2 (*orto*) ou 9,10 para as antaquinonas, formando um sistema conjugado. Utilizando como critério o tipo de sistema cíclico que são advindas, as quinonas são classificadas como benzoquinonas,¹ naftoquinonas,² antraquinonas³ e fenantroquinonas⁴ (Figura 1).

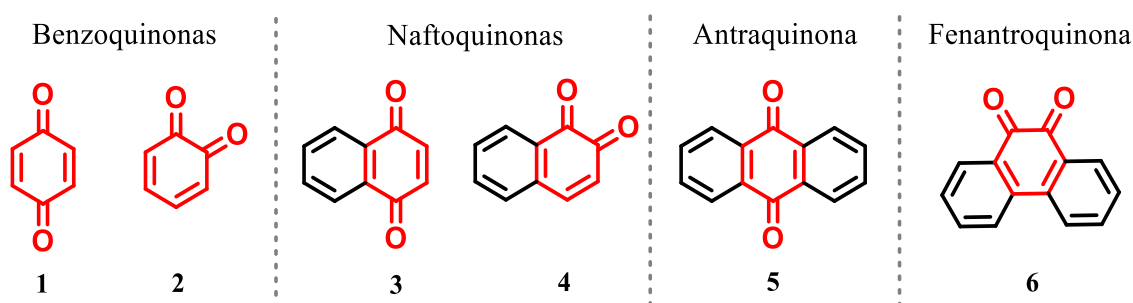


Figura 1. Classificação das quinonas de acordo com o sistema cíclico.

As quinonas são substâncias importantes, porque apresentam diversas atividades biológicas que, basicamente, estão relacionadas à sua estrutura química.⁵ A ação farmacológica dessas substâncias está relacionada a diversas atividades, como por

1. Hu, P.; Huang, S.; Xu, J.; Shi, Z. J.; Su, W. Construction of substituted benzene rings by palladium catalyzed direct cross-coupling of olefins: a rapid synthetic route to 1,4-naphthoquinone and its derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9926-9930.

2. Zakharova, O. D.; Ovchinnikova, L. P.; Goryunov, L. I.; Troshkova, N. M.; Shteingarts, V. D.; Nevinsky, G. A. Cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphthoquinones with diverse substituents in the quinone moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *19*, 256-260.

3. Eyong, K. O.; Krohn, K.; Hussain, H.; Folefoc, G. N.; Nkengfack, A. E.; Schulz, B.; Hu, Q. Newbouldiaquinone and newbouldiamide: a new naphthoquinone-anthraquinone coupled pigment and a new ceramide from newbouldia laevis. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 616-619.

4. Wang, W.; Nykamp, J.; Huang, X. D.; Gerhardt, K.; Dixon, D. G.; Greenberg, B. M. Examination of the mechanism of phenanthrenequinone toxicity of vibrio fischeri: evidence for a reactive oxygen species-mediated toxicity mechanism. *Environ. Toxicol. Chem.*, **2009**, *28*, 1655-1662.

5. Novais, J. S.; Campos, V. R.; Silva, A. C. J. A.; Maria C. B. V. S.; Synthesis and antimicrobial evaluation of promising 7-arylamino-5,8-dioxo-5,8-dihydroisoquinoline-4-carboxylates and their halogenated amino compounds for treating Gram-negative bacterial infections. *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 18311-18320.

exemplo, antitumoral,⁶ antifúngica,⁷ antibacteriana,⁸ tripanocida,⁹ leishmanicida¹⁰ e anti-inflamatória.¹¹

Na natureza, as quinonas desempenham funções importantes no metabolismo dos seres vivos, como por exemplo a ubiquinona (Figura 2). Elas são substâncias endógenas pertencentes à classe das benzoquinonas, estão presentes em todos os tecidos do corpo humano, e fazem parte da cadeia respiratória mitocondrial, pois são responsáveis pelo transporte de elétrons dentro das células.¹²

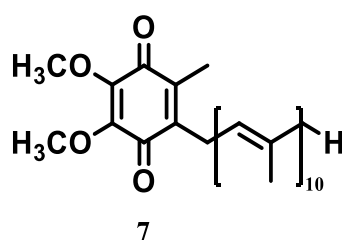


Figura 2. Estrutura molecular da ubiquinona (7).

Outras substâncias, que exibem a porção quinônica e desempenham funções importantes no organismo são as vitaminas K₁ e K₂ (Figura 3). Essas vitaminas pertencem à classe das naftoquinonas e são responsáveis pelo processo de coagulação sanguínea e pelo metabolismo ósseo.¹³

6. Coelho-Cerqueira, E.; Netz, P. A.; do Canto, V. P.; Pinto, A. C.; Follmer, C. Beyond topoisomerase inhibition: antitumor 1,4-naphthoquinones as potential inhibitors of human monoamine oxidase. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2014**, *83*, 401-410.

7. Gafner, S.; Wolfender, J. L.; Nianga, M.; Stoeckli-Evanst, H.; Hostettmann, K. Antifungal and antibacterial naphthoquinones from newbouldia laevis roots. *Phytochem.*, **1996**, *42*, 1315- 1320.

8. Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur-containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agentes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3130-3137.

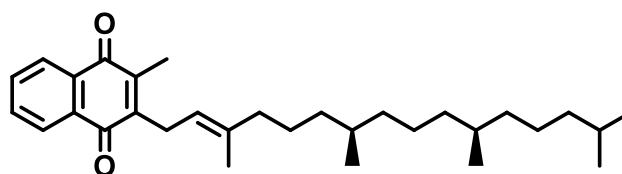
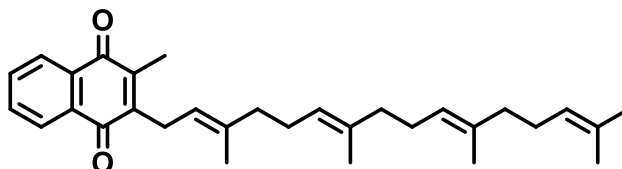
9. Da Silva Júnior, E. N.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; Souza, M. C. B. V.; de Simone, C. A.; de Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1774-1780.

10. Guimarães, T. T.; Pinto, M. C. F. R.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; Monte-Neto, R. L.; Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; de Oliveira, R. N.; Frézard, F.; Silva Júnior, E. N. Potent naphthoquinones against antimony sensitive and resistant leishmania parasites: synthesis of novel α and nor- α -lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *63*, 523-530.

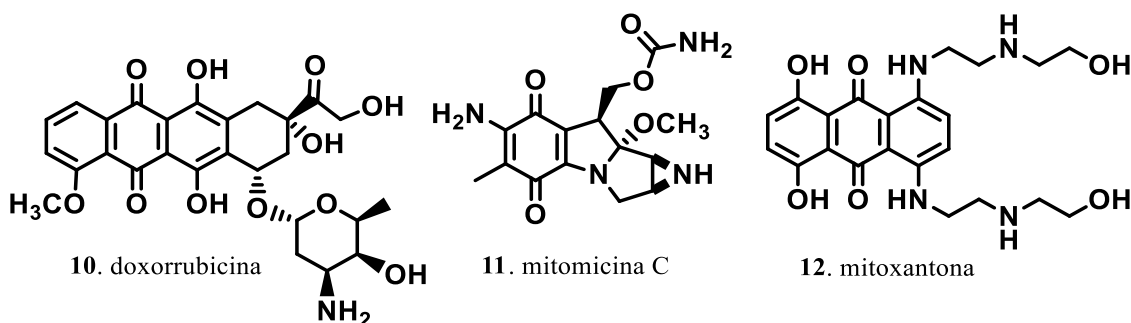
11. Almeida, E. R.; Filho, A. A. S.; Santos, E. R.; Lopes, C. A. C. Antiinflammatory action of lapachol. *J. Ethnopharmacol.*, **1990**, *29*, 239-241.

12. Ernster, L.; Dallner, G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.*, **1995**, *1271*, 195-204.

13. Sies, H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med.*, **1991**, *91*, S31-S38.

8. vitamina K₁9. vitamina K₂**Figura 3.** Estrutura molecular das vitaminas K₁ (8) e K₂ (9).

Além disso, as quinonas estão entre os fármacos utilizados no tratamento contra o câncer, com várias substâncias apresentando atividade antitumoral.¹⁴ Entre os fármacos quimioterápicos mais utilizados estão a doxorubicina (DOX) (10), mitomicina C (11) e mitoxantona (12), os quais apresentam em sua estrutura química o núcleo quinônico (Figura 4). Elas são utilizadas no tratamento de diferentes neoplasias malignas, principalmente tumores sólidos, leucemias e linfomas.^{15,16}

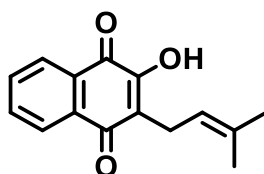
**Figura 4.** Estrutura molecular da doxorubicina (10), mitomicina C (11), e mitoxantona (12).

14. Weiss, R. B. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin. *Semin. Oncol.*, **1992**, 670-686.

15. Salustiano, E. J.; Netto, C. D.; Fernandes, R. F.; da Silva, A. J.; Bacelar, T. S.; Castro, C. P.; Buarque, C. D.; Maia, R. C.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. Comparison of the cytotoxic effect of lapachol, α -lapachone and pentacyclic 1, 4-naphthoquinones on human leukemic cells. *Investig. New Drugs.*, **2010**, 28, 139-144.

16. Hortobagyi, Gabriel N. Treatment of breast cancer. *New. Engl. J. Med.*, **1998**, 339, 974-984.

Por serem consideradas substâncias que apresentam diversas atividades biológicas importantes, as quinonas despertam grande interesse científico, devido a sua versatilidade sintética.^{17,18} Neste âmbito, destaca-se o lapachol (**13**) (Figura 5), uma quinona de origem natural encontrada no cerne de árvores do gênero *Tabebuia*, como por exemplo, os Ipês. O lapachol (**13**) foi isolado pela primeira vez em 1858, por M. Arnaudon.¹⁹ Trata-se de uma naftoquinona com os mais variados tipos de atividade biológica, dentre elas antitumoral,²⁰ anti-inflamatória,²¹ antimicrobiana^{3,22} e antifúngica.²²



13. lapachol

Figura 5. Estrutura molecular do lapachol (**13**).

Devido às propriedades biológicas mencionadas anteriormente, o lapachol (**13**) é considerado um importante precursor sintético para o desenvolvimento de moléculas de interesse medicinal.²³ Por exemplo, a partir do lapachol (**13**) é possível obter a β -lapachona (**14**), através de uma reação de ciclização em meio ácido²⁴ (Esquema 1). Nos últimos anos, a β -lapachona (**14**) vem sendo estudada devido a sua ação farmacológica

17. Da Silva Júnior, E. N.; Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Costa, V. A.; Filho, J. D. S.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Araujo, A. S.; Emery, F. S.; Santos, M. R.; Simone, C. A.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L. 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.*, **2012**, *52*, 304-312.

18. Josey, B. J.; Inks, E. S.; Wen, X.; Chou, C. J. Structure-activity relationship study of vitamin K derivatives yields highly potent neuroprotective agents. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 1007-1022.

19. Arnaudon, J. Recherches sur un novel acide extrait du bois du Paraguay. *Acad. Sci.*, **1858**, *46*, 1152-1156.

20. Araújo, E. L.; Alencar, J. R. B.; Rolim N. P. J. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. *Ver. Bras. de Farm.*, **2002**, *12*, 57-59.

21. Muller, K.; Sellmer, A.; Wiegrebe, W. Potential antipsoriatic agents: lapachol compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 1134-1136.

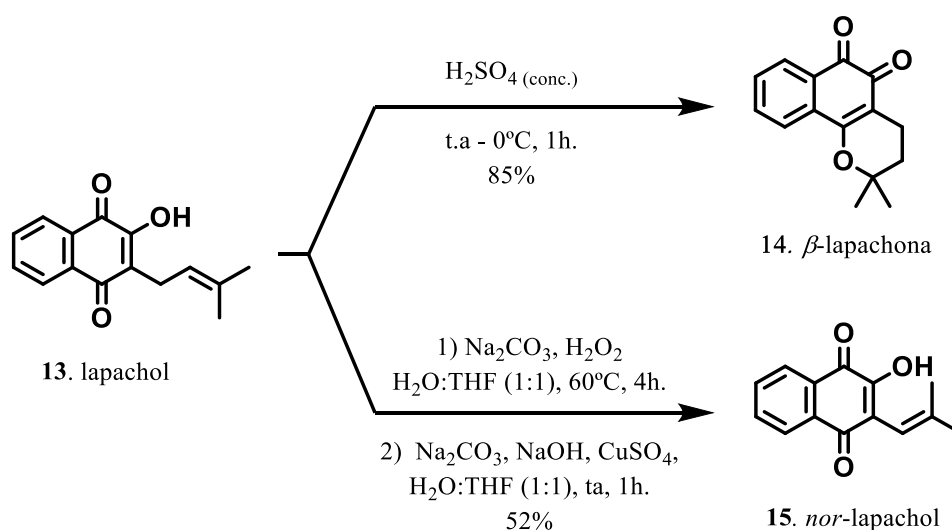
22. Eyong, K. O.; Folefoc, G. N.; Kuete, V.; Beng, V. P.; Krohn, K.; Hussain, H.; Nkengfack, A. E.; Saefel, M.; Sarite, S. R.; Hoerauf, A. Newbouldiaquinone a: a naphthoquinone-anthraquinone ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from newbouldia laevis. *Phytochem.*, **2006**, *67*, 605-609.

23. Fernandez, M. C.; Da Silva Júnior, E. N.; Pinto, A. V.; de Castro, S. L.; Menna-Barreto, R. F. S. A novel triazolic naphthofuranquinone induces autophagy in reservosomes and impairment of mitosis in Trypanosoma cruzi. *Parasitology.*, **2012**, *139*, 26-36.

24. Hooker, S. C.; Steyermark, A. Conversion of ortho into para, and of para into ortho quinone derivatives. Part IV. Synthesis of furan derivatives of α - and β -naphthoquinones. *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 1202-1207.

frente a diversas doenças,²⁵ com destaque à sua ação antitumoral.²⁶ Devido a sua ação antitumoral, a β -lapachona (**14**) encontra-se em testes clínicos para o tratamento do câncer de pâncreas.²⁷ Desse modo, análogos da β -lapachona são sintetizados em busca de novas substâncias com elevado potencial biológico.

O *nor*-lapachol (**15**), também obtido a partir do lapachol (**13**), por meio de uma reação de oxidação de Hooker. Este derivado pode ser preparado, por exemplo, empregando-se a clássica metodologia de oxidação de Hooker²⁸ (Esquema 1).



Esquema 1. Lapachol (**13**) e seus derivados, β -lapachona (**14**) e *nor*-lapachol (**15**).

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse na síntese de compostos que possuem o núcleo quinônico, devido à sua importância farmacológica.²⁹ Essa importância expressiva se deve ao fato de serem substâncias altamente reativas e suas propriedades químicas permitirem interação com alvos biológicos, formando ligações covalentes e

25. Gomes, C. L.; Sales, V. D. A. W.; de Melo, C. G.; da Silva, R. M. F.; Nishimura, R. H. V.; Rolim, L. A.; Neto, P. J. R. Beta-lapachone: natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. *Phytochemistry.*, **2021**, *186*, 112713.

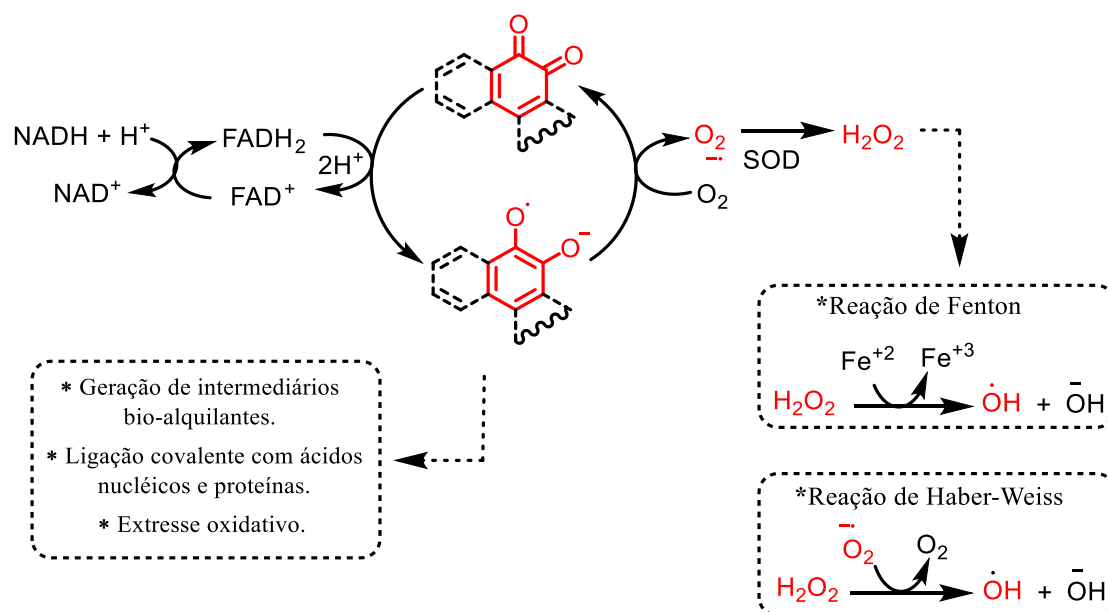
26. Neto, J. L. F.; Presmich, G. M. A.; Rolim, L. A.; Alves, L. D. S.; de Albuquerque, M. M.; Neto, P. J. R. Caracterização físico-química do potencial agente antineoplásico β -lapachona. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, **2012**, *33*, 545-553.

27. Gerber, D. E.; Beg, M. S.; Fattah, F.; Frankel, A. E.; Fatunde, O.; Arriaga, Y.; Boothman, D. A. Phase 1 study of ARQ 761, a β -lapachone analogue that promotes NQO1-mediated programmed cancer cell necrosis. *Br. J. Cancer.*, **2018**, *119*, 928-936.

28. Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W. Concerning the mechanism of the Hooker oxidation. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 461-464.

29. Da Silva Júnior, E. N.; Jardim, G. A.; Jacob, C.; Dhawa, U.; Ackermann, L.; de Castro, S. L. Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *179*, 863-915.

atuando como agentes de transferência de elétrons em reações de bio-oxidação – biorredução (Esquema 2).^{30,31}



Esquema 2. Resumo esquemático do ciclo redox induzido por quinonas.

Este processo se inicia com a redução da quinona, formando o ânion semiquinona via processo catalisado pelas enzimas NADPH citocromo P-450 redutase, NADPH citocromo b5 redutase ou NADPH ubiquinona oxirredutase. Posteriormente, a espécie reduzida, semiquinona, atua como um redutor, levando à redução do oxigênio molecular (O_2) ao ânion-radical superóxido (O_2^-) que, na presença da enzima superóxido desmutase (SOD), se transforma em H_2O_2 e O_2 . O ânion superóxido também reage com outras espécies dentro da célula, na presença de metais de transição, como por exemplo, o ferro, através de uma catálise, ou por reação com H_2O_2 , gerando espécies de radical hidroxila ($\text{HO}\cdot$). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($\text{HO}\cdot$) são as principais espécies responsáveis pelo estresse oxidativo celular.³²

O estresse oxidativo é o termo usado para indicar situações em que o meio celular se encontra com aumento significativo nas concentrações de espécies pró-oxidantes,

30. Kumagai, Y.; Shinkai, Y.; Miura, T.; Cho, A. K. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **2012**, 52, 221-247.

31. Sousa, E. T.; Lopes, W. A.; Andrade, J. B. Sources, formation, reactivity and determination of quinones in the atmosphere. *Quím. Nova.*, **2016**, 39, 486-495.

32. Da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na beta-lapachona e derivados. *Quím. Nova.*, **2003**, 26, 407-416.

como espécies reativas de oxigênio (EROs) ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 e HO^{\cdot}), espécies reativas de nitrogênio (NO^{\cdot} e $ONOO^-$) e íons metálicos livres (íons cobre), em relação às espécies antioxidantes, como o α -tocoferol, β -caroteno, flavonóides e a glutathiona peroxidase (GPx), ocasionando um desbalanço redox, o que pode levar à apoptose celular.³³ O desequilíbrio nas concentrações de espécies pró-oxidantes e antioxidantes pode ocasionar várias doenças inflamatórias, neurodegenerativas, artrites, e alguns tipos de câncer.³⁴

Células tumorais apresentam-se naturalmente em estado de estresse oxidativo, e quando comparadas a células saudáveis seus níveis de espécies reativas de oxigênio são consideravelmente maiores e próximos do limite redox crítico em que a apoptose é induzida.³⁵ Diante desta informação, muitos estudos veem sendo realizados na busca de novos fármacos que apresentem características de geradores de espécies reativas de oxigênio no meio celular, induzindo a apoptose celular de forma bastante seletiva, não atingindo as células normais.³² Devido também a tais características, as quinonas apresentam-se como uma classe promissora para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade antitumoral.

1.2. Triazóis via cicloadição 1,3-dipolar

1.2.1 Reações “click”

O conceito “click” foi introduzido em 2001 por Barry K. Sharpless,³⁶ para definir reações termodinamicamente favoráveis, que levariam à junção de grupos moleculares de forma simples e com elevados rendimentos. Além disso, para serem incluídas neste conceito, as reações devem atender a alguns requisitos, como ser rápida, estereoespecífica, gerar subprodutos inofensivos e que sejam removidos preferencialmente sem o uso de técnicas cromatográficas, as condições reacionais necessárias devem ser simples e as substâncias utilizadas devem ser de fácil acesso, devem ser realizadas sem a necessidade de solventes ou, se necessário, esses devem ser solventes atóxicos. A partir dessa definição, várias reações clássicas são consideradas

33. Sies, H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med.*, **1991**, *91*, S31-S38.

34. Da Silva Júnior, E. N.; de Deus, C. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Goulart, M. O. 3-Arylamino and 3-alkoxy-nor- β -lapachone derivatives: synthesis and cytotoxicity against cancer cell lines. *J. Med. Chem.*, **2009**, *53*, 504-508.

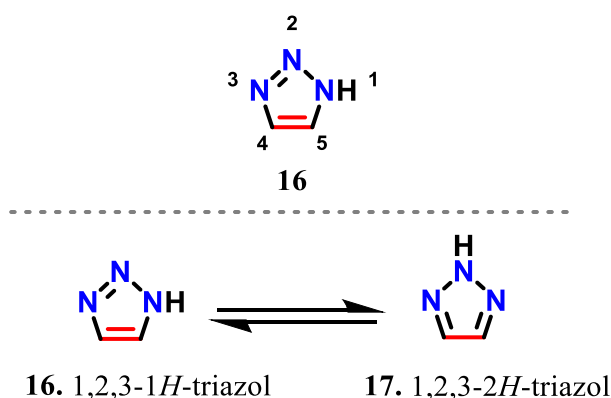
35. Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C.; Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 10920-10928.

36. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, B. K. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.

como reações *click*, como por exemplo as reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I), reação de Diels-Alder, reações de abertura de anéis oxiranos e reações de preparação de oximas.³⁶

Largamente aplicada à síntese regioespecífica para a obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos, a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I)³⁷ é considerada o principal exemplo dentre as reações classificadas como *click*. Esta reação de cicloadição 1,3-dipolar, ocorre entre um alcino terminal ou interno e uma azida orgânica catalisada por cobre(I), *Copper(I)-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition* (CuAAC).

Os núcleos 1,2,3-triazóis são definidos como heterocíclicos aromáticos, apresentam seis elétrons π , sendo que, aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio, podem apresentar estruturas tautoméricas (Esquema 3).³⁸



Esquema 3. Núcleo e equilíbrio tautomérico em compostos 1,2,3-triazóis.

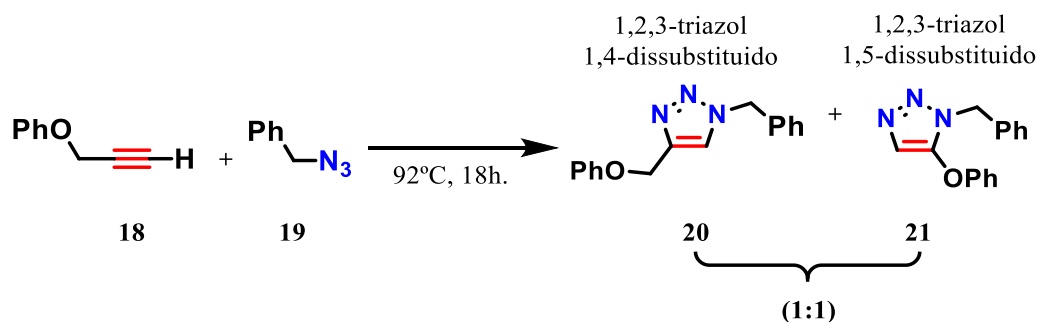
O núcleo 1,2,3-triazólico é uma estrutura obtida exclusivamente de forma sintética,³⁸ via métodos, como por exemplo, cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos, levando à formação de compostos heterocíclicos estáveis com caráter aromático, por meio da formação de duas ligações C–N. Essa reação foi realizada inicialmente por Michael,³⁹ em 1893, e posteriormente

37. Huisgen, R. Cycloadditions-definition, classification, and characterization. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, 321-328.

38. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quim. Nova.*, **2011**, *34*, 1791-1804.

39. Michael, A.; Auf, U. D. E. V. D. Acetylendicarbonsäuremethylester. *J. prakt. Chem.*, **1893**, *48*, 94-95.

desenvolvida por Huisgen, em 1967.⁴⁰ O procedimento desenvolvido por eles, apresenta algumas desvantagens, como a necessidade de longo tempo de reação e de temperaturas elevadas. Além disso, apresentam baixos rendimentos e há formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos, 1,4- e 1,5-dissubstituídos, quando alcinos não simétricos estão envolvidos (Esquema 4).⁴⁰



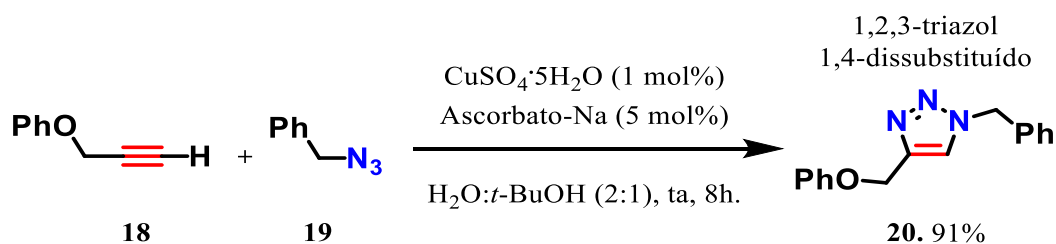
Esquema 4. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

Em 2002, os grupos de pesquisa de Meldal⁴¹ e Sharpless,⁴² de forma independente, realizaram modificações no procedimento desenvolvido por Huisgen.⁴⁰ Eles adicionaram sais de cobre(I) em quantidades catalíticas ao meio reacional e observaram um aumento significativo na velocidade de formação do núcleo 1,2,3-triazólico. Além disso, os autores conseguiram alcançar a regioseletividade da reação, obtendo preferencialmente o isômero 1,4-dissubstituído (Esquema 5). Em relação ao método clássico de cicloadição 1,3-dipolar desenvolvido por Huisgen, a reação de cicloadição entre azida e alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC), utiliza condições mais brandas, resulta em rendimentos elevados, é de fácil elaboração e leva à formação majoritária do regioisômero 1,4-dissubstituído.

40. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. 1,3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen. *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 2494-2507.

41. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057-3064.

42. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596.



Esquema 5. Reação de cicloadição entre azida e alcino catalisada por cobre(I).

Devido a sua eficiência e praticidade, o núcleo 1,2,3-triazólico é muito utilizado como meio de ligação para diferentes núcleos. Este artifício de ligação possui características que podem ser de interesse para a síntese de novos fármacos.

1.2.2. Química Medicinal

Em química medicinal, a reação “click” é considerada uma ferramenta importante para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e, além disso, possibilita modificações estruturais de moléculas já existentes, a fim de potencializar suas propriedades farmacológicas. Além da aplicação sintética ser extremamente eficiente, existem outras vantagens de se incorporar o composto heterocíclico triazólico, porque ele pode interagir com diferentes receptores biológicos através de ligações de hidrogênio e também interações hidrofóbicas.⁴³ Este núcleo pode atuar como conexão, uma ponte, entre duas moléculas, possibilitando a obtenção de compostos híbridos.^{38,44} Os núcleos 1,2,3-triazólicos atuam também como um bioisómero, como por exemplo, na substituição de uma função amida, a fim de evitar reações de hidrólise.^{43,45}

Todas essas propriedades tornam os núcleos triazólicos versáteis e com grande aplicação em química medicinal.⁴⁶ Além disso, destacam-se suas várias atividades

43. Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. Tricks with clicks: modification of peptidomimetic oligomers via copper-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1325.

44. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14, 1829-1852.

45. Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. Application of copper (I)-catalyzed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 9475.

46. Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, B.; Fokin, V. V. Rapid discovery and structure-activity profiling of novel inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 protease enabled by the copper (I)-catalyzed synthesis of 1, 2, 3-triazoles and their further functionalization. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 7697-7710.

biológicas, por exemplo, antiviral,⁴⁷ anti-inflamatória,⁴⁸ antibacteriana,⁴⁹ antitumoral,⁵⁰ antimicrobiana⁵¹ e tripanocida.⁵² Em razão de sua promissora ação biológica frente a diversas doenças, esse núcleo desperta grande interesse da comunidade científica, porque podem ser facilmente inseridos em outras moléculas, que também desempenham diversas atividades biológicas, como as quinonas, com o propósito de potencializar sua ação no organismo.

Neste aspecto, Bala e colaboradores em 2014, exploraram a modificação estrutural na procura de fármacos com melhores atividades antibacterianas contra o *Mycobacterium tuberculosis*.⁵³ Nesse trabalho, os autores sintetizaram diversos análogos naftoquinônicos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, a partir da reação CuAAC utilizando iodeto de cobre(I) e trietilamina em água. Além do desenvolvimento sintético, os autores realizaram estudos *in vitro* dos novos análogos contra a bactéria em questão e tiveram resultados promissores. Entre eles, o composto (**24**) foi considerado o mais ativo (CI₅₀ = 1,87 μM), sendo mais potente que as substâncias utilizadas contra o bacilo da tuberculose, como a cicloserina (CI₅₀ = 12,47 μM), pirimetamina (CI₅₀ = 37,35 μM) e sua ação é equiparada ao etambutol (CI₅₀ = 1,56 μM) (Esquema 6).

47. Gonzaga, D. T. G.; Souza, T. M. L.; Andrade, V. M. M.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C. Identification of 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazoles as potential new antiretroviral agents. *Med. Chem.*, **2018**, *14*, 242.

48. Pacheco, P. A. F.; Galvão, R. M. S.; Faria, A. F. M.; Von Ranke, N. I.; Rangel, M. S.; Ribeiro, T. M.; Bello, M. I.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; da Rocha, D. R.; Faria, R. X. 8-Hydroxy-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinone derivatives inhibited P2X7 receptor-induced dye uptake into murine macrophages. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, *27*, 1449.

49. Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; da Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; da Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; da Silva, G. P.; Costa, C. C. P. Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) Strain. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5988.

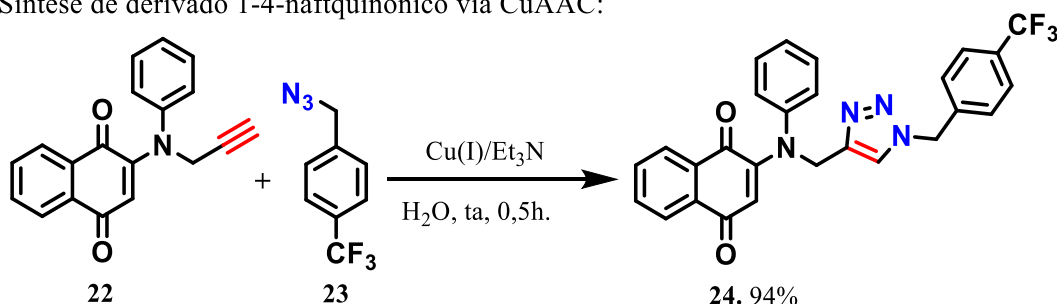
50. Da Cruz, E. H. G.; Hussene, C. M. B.; Dias, G. G.; Diogo, E. B. T.; de Melo, I. M. M.; Rodrigues, B. L.; da Silva, M. G.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; de Paiva, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Da Silva Júnior, E. N. 1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1608.

51. Swetha, Y.; Reddy, E. R.; Kumar, J. R.; Trivedi, R.; Giribabu, L.; Sridhar, B.; Rathod, B.; Prakasham, R. S. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ferrocene-oxime ether benzyl 1*H*-1,2,3-triazole hybrids. *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 8341.

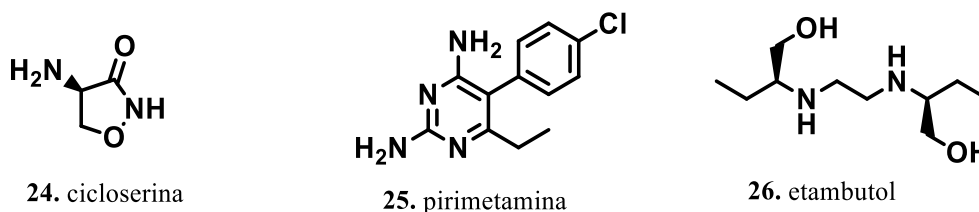
52. Almeida, R. G.; Valença, W. O.; Rosa, L. G.; de Simone, C. A.; de Castro, S. L.; Barbosa, J. M.; da Silva Júnior, E. N. Synthesis of quinone imine and sulphur-containing compounds with antitumor and trypanocidal activities: redox and biological implications. *RSC Med. Chem.*, **2020**, *11*, 1145-1160.

53. Bala, B. D.; Muthusaravanan, S.; Choon, T. S.; Ali, M. A.; Perumal, S. Sequential synthesis of amino-1,4-naphthoquinone-appended triazoles and triazole-chromene hybrids and their antimycobacterial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 737.

a) Síntese de derivado 1-4-naftquinônico via CuAAC:



b) Fármacos de referência utilizados no tratamento da tuberculose:

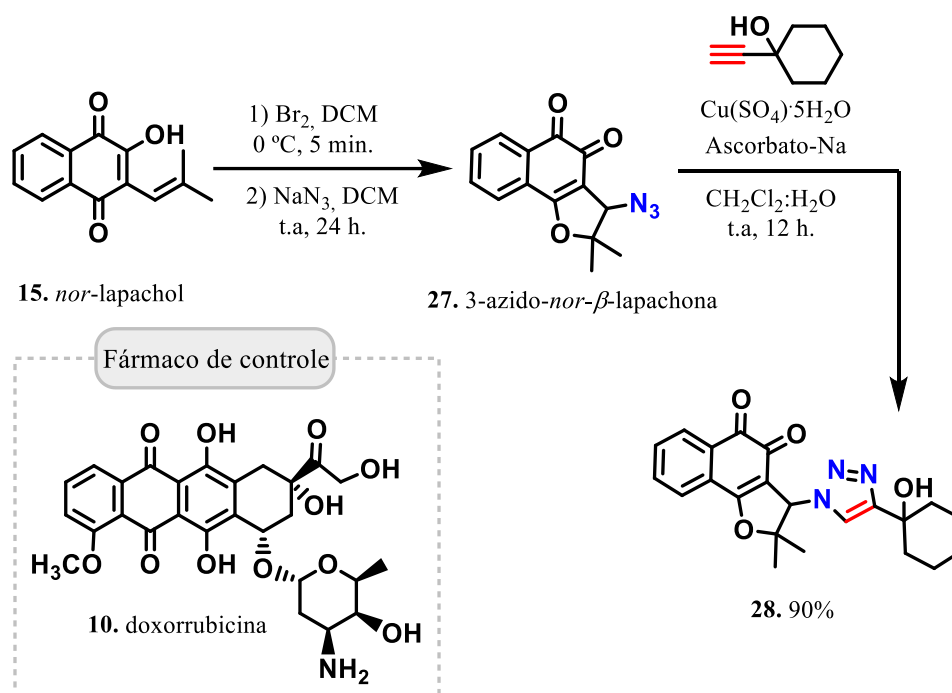


Esquema 6. a) Síntese de derivado com núcleo naftoquinônico e 1,2,3-triazólico. b) Fármacos de referência utilizados no tratamento contra a tuberculose.

Em 2009, Da Silva Júnior e colaboradores,⁵⁴ empregaram a CuAAC para a modificação estrutural de compostos com potencial atividade biológica. Nesse trabalho, foram sintetizados derivados de *nor*-lapachol (**15**), devido às atividades biológicas apresentadas por esse composto base, entre as quais, citotóxica e tripanocida.⁵⁵ Os novos análogos foram avaliados *in vitro* frente a seis linhagens de células tumorais, a saber, SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (cólon), MDAMB-435 (melanoma), HL-60 (leucemia), PC-3 (próstata) e B-16 (melanoma murino). Os novos análogos foram ativos frente a pelo menos um tipo de linhagem celular tumoral testada, sendo que alguns exemplares se mostraram mais citotóxicos para determinados tipos de células tumorais, do que a própria *nor*- β -lapachona (**15**). Além disso, o análogo (**28**) se mostrou também altamente citotóxico para células tumorais do tipo MDAMB-435, apresentando valor de $\text{CI}_{50} = 0,43 \mu\text{M}$, menor do que o encontrado para o controle positivo (doxorrubicina, $\text{CI}_{50} = 0,86 \mu\text{M}$,) (Esquema 7).

54. Da Silva Júnior, E. N.; de Moura, M. A. B.; Pinto, A. V.; Pinto, M. D. C. F.; de Souza, M. C. B.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. Cytotoxic, trypanocidal activities and physicochemical parameters of *nor*- β -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 635-643.

55. Da Silva Júnior, E. N.; de Souza, M. C. B.; Pinto, A. V.; Maria do Carmo, F. R.; Goulart, M. O.; Barros, F. W.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Ferreira, V. F. Synthesis and potent antitumor activity of new arylamino derivatives of *nor*- β -lapachone and *nor*- α -lapachone. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7035-7041.

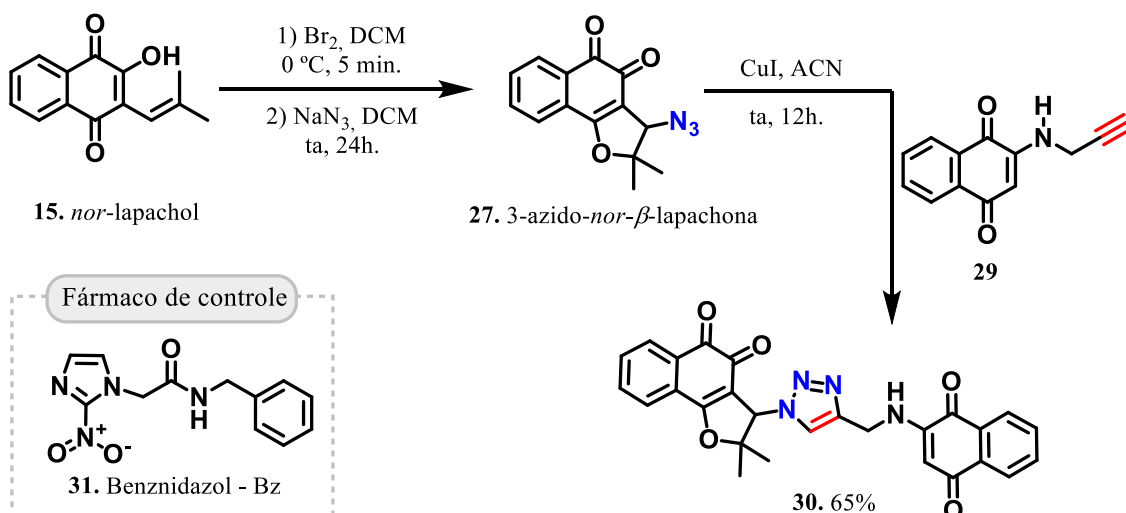


Esquema 7. Rota sintética para obtenção de substâncias triazólicas derivadas do *nor*-lapachol (15).

Diogo e colaboradores em 2013, sintetizaram novos derivados, utilizando azida preparada a partir do *nor*-lapachol (15) e alcinos derivados da 1,4-naftoquinona.⁵⁶ O planejamento para a síntese das novas moléculas foi baseado no aumento de centros geradores de espécies reativas de oxigênio, com a finalidade de potencializar a ação dessas substâncias no organismo. As novas substâncias foram submetidas a testes contra o *Trypanosoma cruzi* e se mostraram mais potentes que o benznidazol (31), fármaco utilizado para o tratamento da Doença de Chagas. A união de porções *orto*- e *para*-quinônico está associada à geração de EROs, que estão intrinsecamente relacionadas à atividade tripanocida e a citotoxicidade. O composto (30) foi considerado altamente ativo, $\text{CI}_{50} = 0,80 \mu\text{M}$, frente a linhagem de célula tumoral (HL-60).⁵⁷ (Esquema 8).

56. Diogo, E. B.; Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Guimarães, T. T.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; da Silva, M. G.; Ferreira, V. F.; Paiva, Y. G.; Goulart, M. O.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; Da Silva Júnior, E. N. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of naphthoquinone-containing triazoles: electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 6337-6348.

57. Jardim, G. A.; Guimaraes, T. T.; Maria do Carmo, F. R.; Cavalcanti, B. C.; de Farias, K. M.; Pessoa, C.; Nair, D. K.; Namboothiri, I. N. N.; da Silva Júnior, E. N. Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: synthesis and potent activity against cancer cell lines. *MedChemComm.*, **2015**, *6*, 120-130.



Esquema 8. Rota sintética para obtenção de substância triazólica derivada do *nor*-lapachol (**15**) contendo duas porções quinônicas.

Devido às características relacionadas às quinonas, elas indicam o quanto ainda há de potencial a ser desenvolvido para esta classe de compostos, do ponto de vista sintético e biológico. Novos derivados mais ativos e mais seletivos são assuntos importantes ainda a serem estudados. Desse modo, incorporando as técnicas de modificação estrutural, é possível sintetizar novas substâncias, empregando a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I), para a união de dois núcleos quinônicos por meio de um núcleo triazólico, a fim de tornar os novos derivados mais potentes e mais seletivos frente a células tumorais.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Este trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização e ensaios *in vitro* contra linhagens de células tumorais e normais de novas substâncias contendo dois núcleos quinônicos acoplados por um anel triazólico.

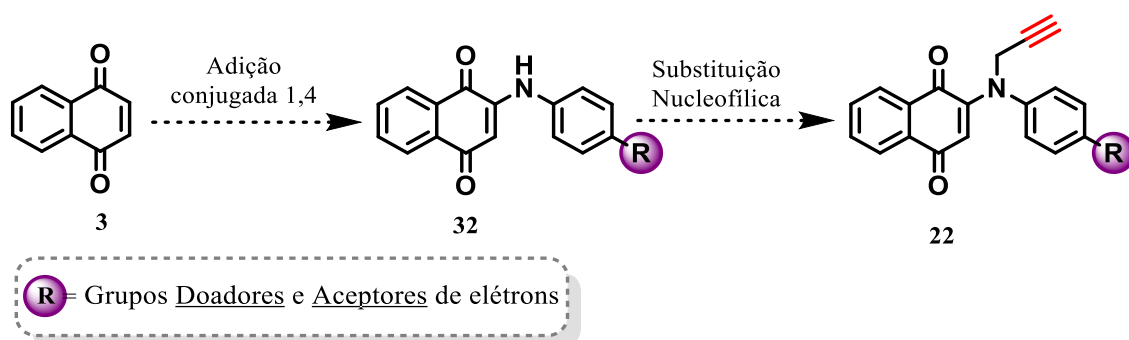
2.2 Específicos

- Síntese e caracterização dos alcinos (**22**) derivados de *para*-naftoquinona.
- Síntese e caracterização das azidas derivadas de *orto*-naftoquinonas (**27**), (**36**) e (**38**).
- Síntese e caracterização de novos derivados 1,2,3-triazólicos via CuAAC, (**39**), (**40**) e (**41**).
- Avaliação *in vitro* dos novos derivados naftoquinônicos contra as linhagens tumorais humanas HL-60, HCT-116, PC-3, SNB-95, e células normais L-929.

3. ESTRATÉGIA DE SÍNTESE

O presente trabalho visa a síntese de substâncias naftoquinônicas 1,2,3-triazólicas com potencial atividade antitumoral, tendo em vista a bioatividade dessa classe de substâncias e a versatilidade dos anéis triazólicos. O desenvolvimento sintético para a obtenção dos novos derivados é dividido em três partes: (A) a síntese dos alcinos terminais provenientes de *para*-naftoquinonas, (B) a síntese das azidas provenientes de *orto*-naftoquinonas (**27**), (**36**) e (**38**), e por fim, (C) será realizada o estudo da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I), a fim de se obterem os novos análogos contendo dois núcleos quinônicos conectados pelo anel triazólico.

Inicialmente, os alcinos serão sintetizados via uma reação de adição conjugada 1,4, utilizando como substratos de partida a 1,4-naftoquinona (**3**) e anilinas com diferentes padrões de substituição, tais como, grupos doadores e grupos aceptores de elétrons. Em seguida, o intermediário sintetizado será submetido a reação de substituição nucleofílica, levando à formação dos respectivos alcinos (**22**) (Esquema 9).

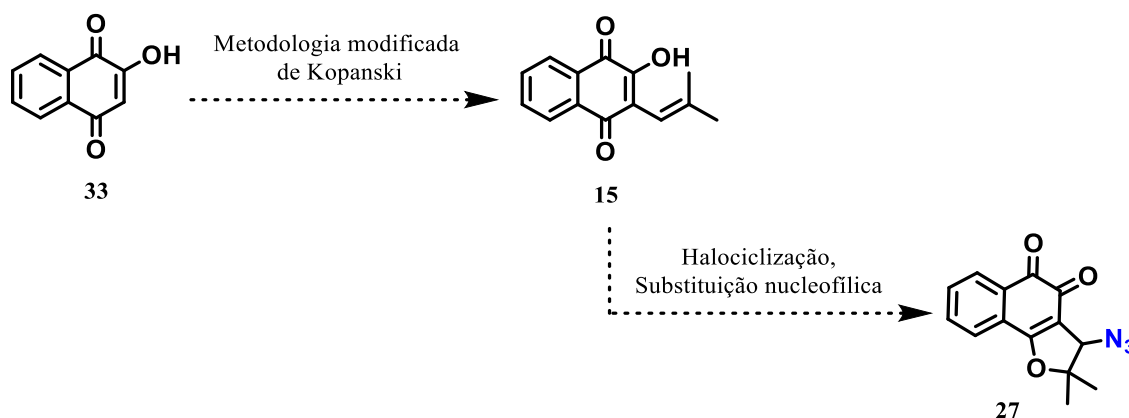


Esquema 9. Estratégia sintética para obtenção dos alcinos terminais (**22**).

A estratégia utilizada para a síntese das azidas (**27**), (**36**) e (**38**) acontece de forma independente e se inicia com a síntese de (**27**). Para isso é necessário a conversão da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**33**) em *nor*-lapachol (**15**) pela metodologia modificada de Kopanski.⁵⁸ O *nor*-lapachol (**15**) irá reagir com bromo molecular e, após ciclização, o intermediário 3-bromo-*nor*- β -lapachona é obtido. Seguindo-se através de uma reação de

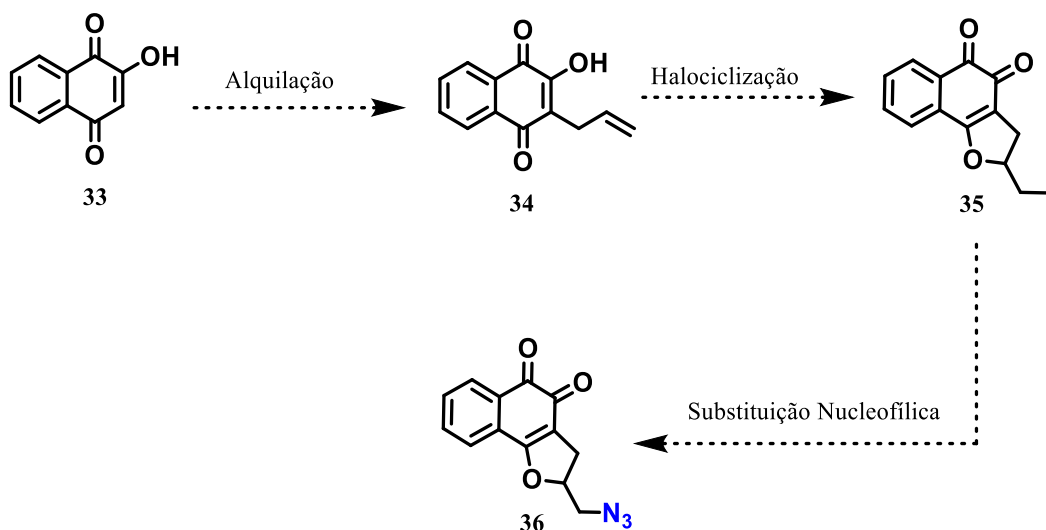
58. Kopanski, L.; Karbach, D.; Selbifsehka, G.; Steglich, W. Vesparion, ein naphtho[2,3-*b*]pyrandion-derivat aus dem schleimpilz metatruchia vesparium (Myxomycetes). *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 53, 793-796.

substituição nucleofílica usando azida de sódio, o grupo azido é inserido para a formação da 3-azido-*nor*- β -lapachona (**27**) (Esquema 10).



Esquema 10. Estrat\u00e9gia sint\u00e9tica para a obten\u00e7\u00e3o de 3-azido-*nor*- β -lapachona (**27**).

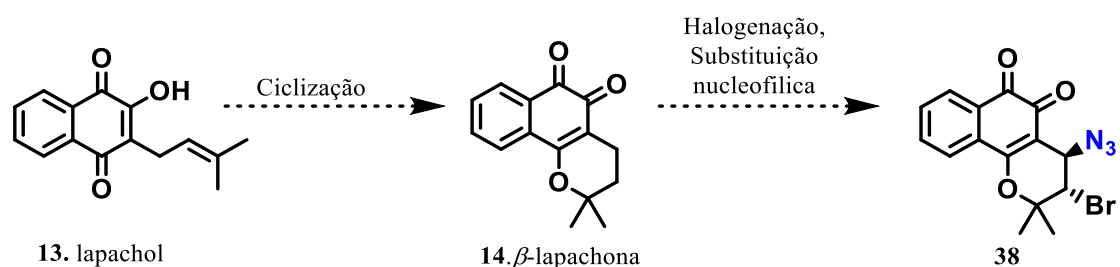
Posteriormente, a azida (**36**) ser\u00e1 obtida a partir da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**33**), por meio de uma rea\u00e7\u00e3o de alquila\u00e7\u00e3o que leva \u00e0 forma\u00e7\u00e3o do intermedi\u00e1rio (**34**). Esse \u00e9 ent\u00e3o submetido a rea\u00e7\u00e3o de halocicli\u00e7\u00e3o, seguindo por uma substitui\u00e7\u00e3o nucleof\u00edlica com azida de s\u00f3dio, que leva \u00e0 forma\u00e7\u00e3o da respectiva azida (**36**) (Esquema 11).



Esquema 11. Estrat\u00e9gia sint\u00e9tica para a obten\u00e7\u00e3o da azida (**36**).

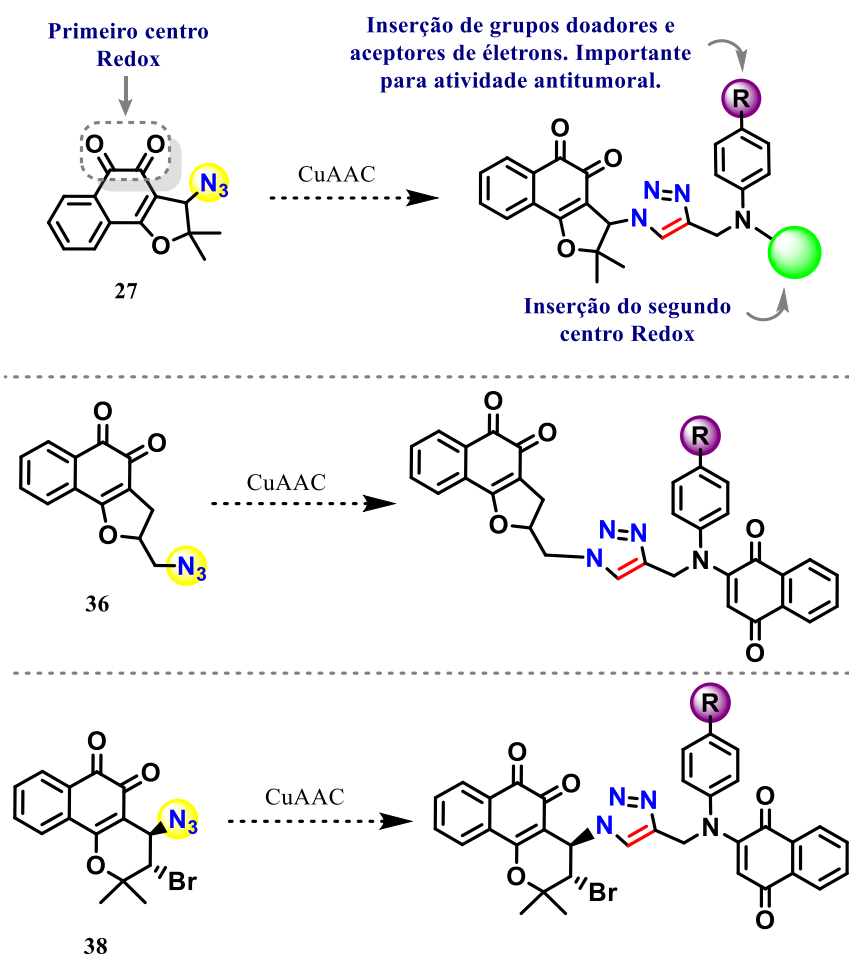
Em seguida, utilizando o lapachol (**13**), ser\u00e1 obtida β -lapachona (**14**), por meio de uma rea\u00e7\u00e3o de cicliza\u00e7\u00e3o em meio \u00e1cido.²⁴ Atrav\u00e9s de uma rea\u00e7\u00e3o de broma\u00e7\u00e3o utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) e per\u00f3xido de benz\u00f3ila, o intermedi\u00e1rio 3,4-dibromo- β -

lapachona (**37**) será obtido e, após uma reação de substituição nucleofílica, tem-se a formação da respectiva azida (**38**) (Esquema 12).



Esquema 12. Estratégia sintética para a obtenção da azida (**38**).

Por fim, os novos derivados foram planejados a partir dos alcinos (**22**) e das respectivas azidas (**27**), (**36**) e (**38**). Esses serão submetidos a reações de CuAAC, para obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos (Esquema 13).



Esquema 13. Estratégia sintética para formação dos análogos naftoquinônicos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

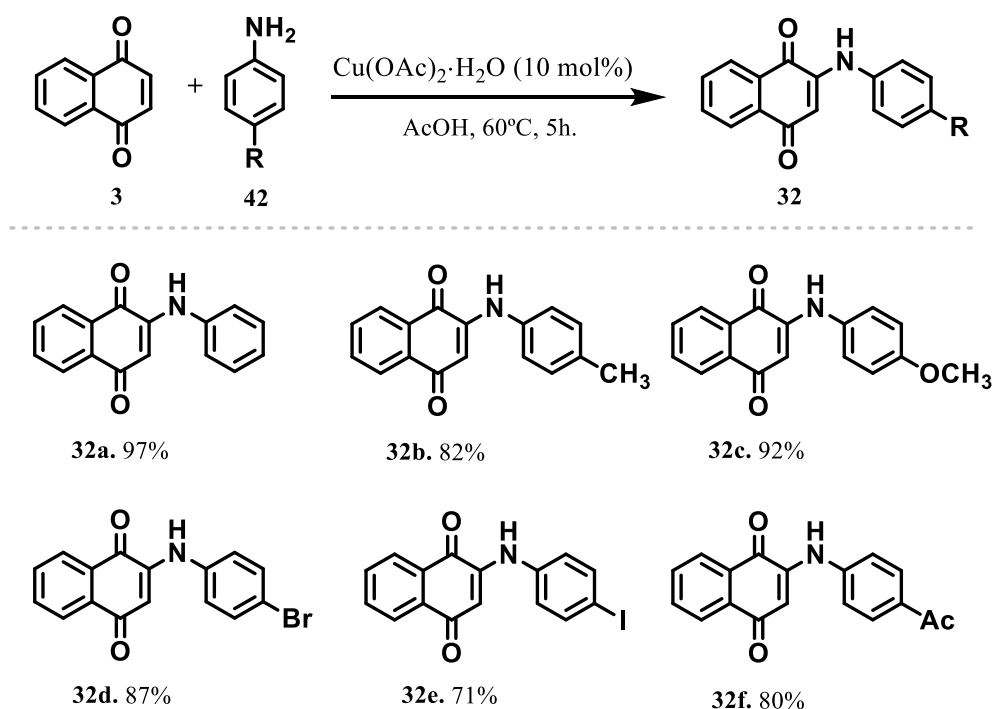
Como mencionado anteriormente, a classe das quinonas e dos compostos 1,2,3-triazólicos, são considerados estruturas que despertam interesse em química medicinal, com base em suas atividades biológicas e propriedades estruturais.²⁹ Dessa forma, as estruturas propostas foram planejadas via modificação estrutural de naftoquinonas com a inclusão de mais uma porção quinônica por meio do núcleo 1,2,3-triazólico. Essas transformações são baseadas na intensificação da atividade biológica, resultante da modificação destes fragmentos.

A discussão sobre a síntese dos compostos propostos neste trabalho, será dividida em três partes: (A) síntese dos alcinos terminais derivados *para*-naftoquinônicos, (B) síntese das azidas orgânicas, derivados *orto*-naftoquinônicos e (C) a síntese dos derivados 1,2,3-triazólicos envolvendo uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I).

4.1 Síntese dos alcinos *para*-naftoquinônicos

Inicialmente, o trabalho consistiu na síntese dos alcinos terminais provenientes de *para*-naftoquinonas, conforme apresentado pelo Esquema 9 (página 39). Esses foram empregados posteriormente nas reações de cicloadição 1,3-dipolar. A obtenção dos alcinos, consistiu em duas etapas distintas. A primeira compreendeu a síntese dos intermediários *N*-aril-2-amino-1,4-naftoquinona (**32**), a partir de uma reação de adição oxidativa de anilinas à 1,4-naftoquinona. Para esta etapa, foram utilizadas anilinas contendo diferentes grupos substituintes, como doadores e aceptores de densidade eletrônica. Como solvente da reação, utilizou-se o ácido acético e, como catalisador, o acetato de cobre(II). Desta forma, foram sintetizados os respectivos intermediários em bons rendimentos, que variaram de 71-97%, como é apresentado pelo Esquema 14.⁵⁹

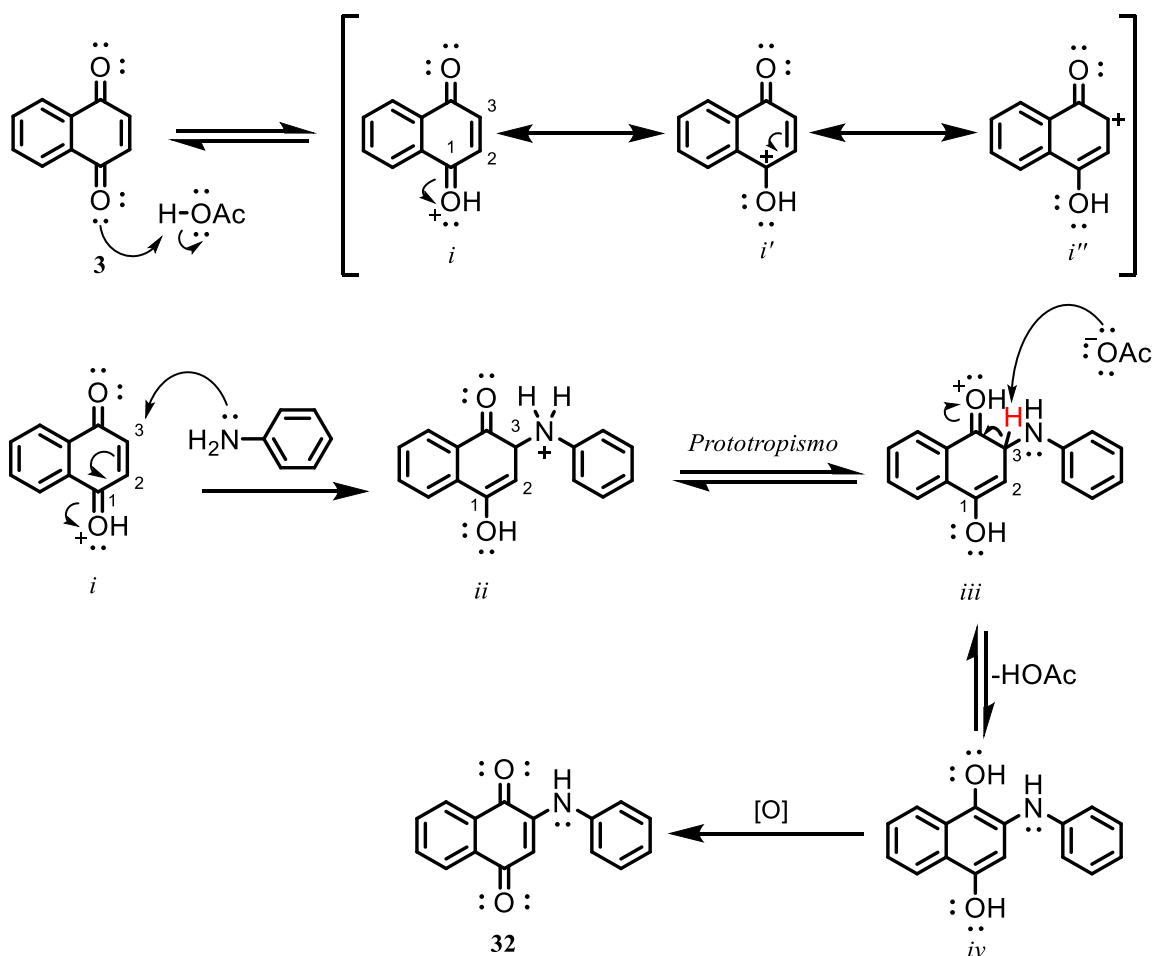
59. Lisboa, C. D. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. C–H functionalization of 1,4-naphthoquinone by oxidative coupling with anilines in the presence of a catalytic quantity of copper (II) acetate. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5264-5273.



Esquema 14. Síntese dos intermediários *N*-aril-2-amino-1,4-naftoquinona (**32**) e seus respectivos rendimentos.

A proposta de mecanismo para a obtenção de *N*-aril-2-amino-1,4-naftoquinona (**32**) é representada pelo Esquema 15, adaptado da literatura.^{59,60} Inicialmente, ocorre uma reação ácido-base, com a protonação do oxigênio do grupo carbonila, mediada pela acidez do meio reacional, levando à formação de (*i*). Essa etapa é importante porque aumenta a eletrofilicidade da enona conjugada, aumentando a contribuição das formas canônicas, onde os átomos de carbono 1 e 3 encontram-se carregados positivamente, estruturas (*i'*) e (*i''*). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico promovido pelo par de elétrons não ligantes da anilina ao carbono 4, levando à formação da espécie (*ii*). Posteriormente (*iii*) é formado por prototropismo, seguido pela abstração do hidrogênio ácido, levando à formação de (*iv*). Este, por sua vez, é oxidado ao intermediário (**32**).

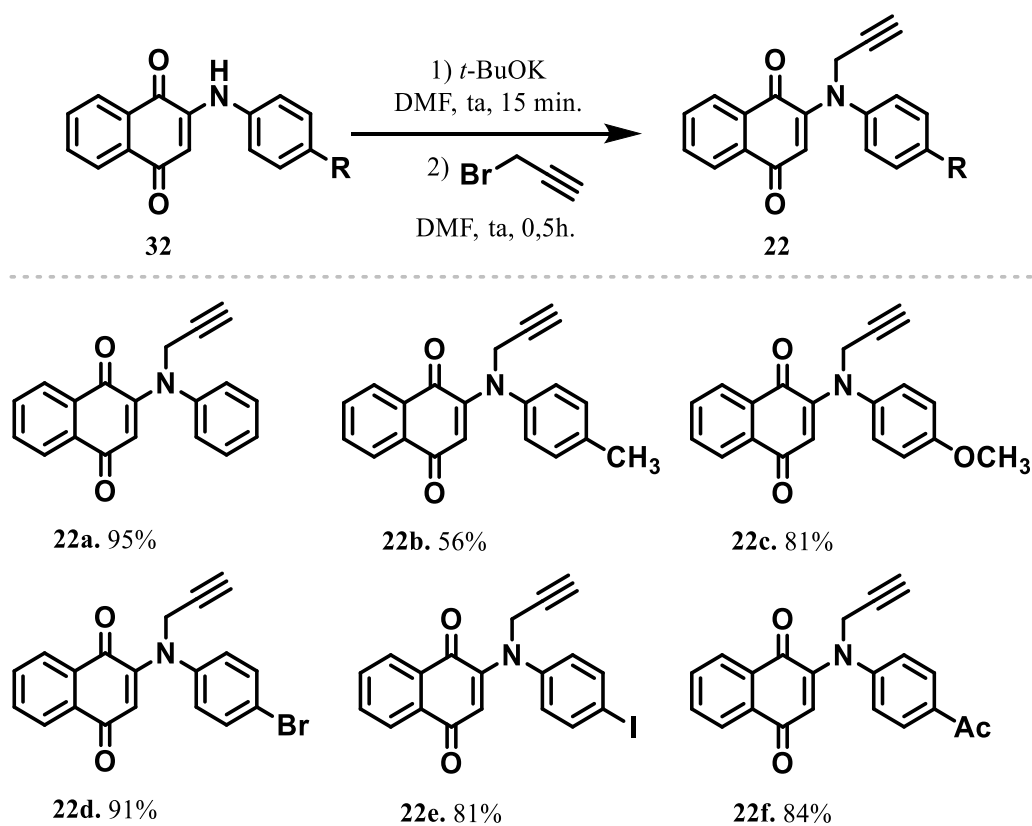
60. Martinez, S. T.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.; Silva, F. D. C. D. Adição de anilinas à naftoquinona em água e em fase sólida. *Quím. Nova.*, **2012**, *35*, 858-860.



Esquema 15. Proposta de mecanismo para formação do intermediário (32).

A segunda etapa de reação para a obtenção dos alcinos, consistiu em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), envolvendo o intermediário (32) e o brometo de propargila. Para isso, utilizou-se a metodologia já descrita na literatura,⁶¹ em que se faz necessária a utilização da base *t*-BuOK e, como solvente, foi utilizada a DMF. Inicialmente a base é adicionada ao meio de reação, que contém o solvente e o intermediário (32). Após 15 minutos, foi adicionado o brometo de propargila. A reação levou à formação dos produtos (22a-f) com rendimentos que variaram de 50-95% (Esquema 16).

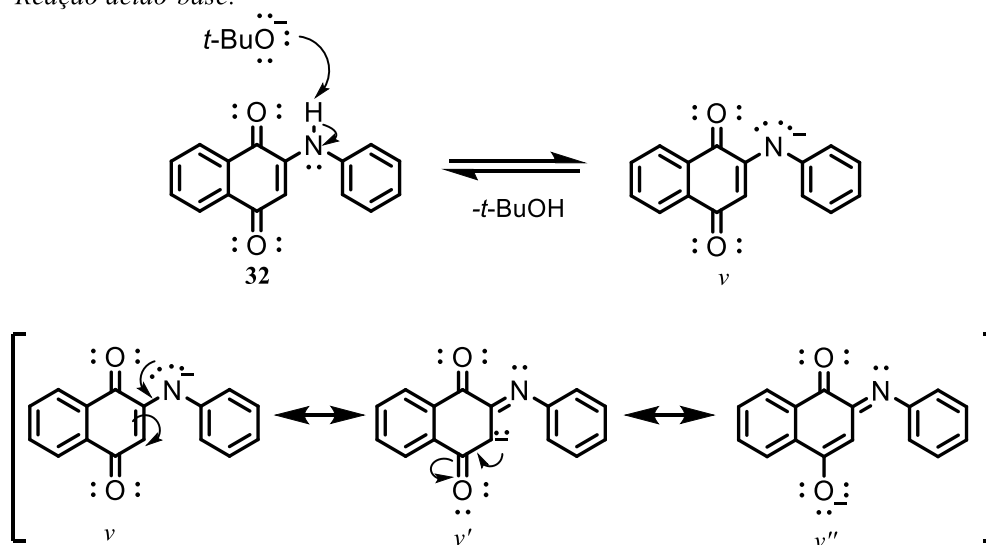
61. Valença, W. O.; Baiju, T. V.; Brito, F. G.; Araujo, M. H.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; de Simone, C. A.; Jacob, C.; Namboothiri, I. N. N.; Da Silva Júnior, E. N. Synthesis of quinone-based N-sulfonyl-1, 2, 3-triazoles: chemical reactivity of Rh (II) azavinyl carbenes and antitumor activity. *ChemistrySelect.*, **2017**, 2, 4301-4308.



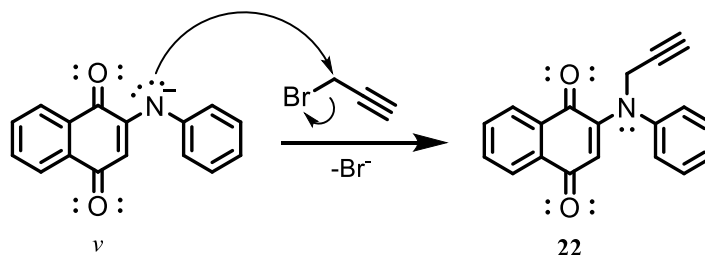
Esquema 16. Síntese dos alcinos terminais derivados da 1,4-naftoquinona, (**22**), e seus respectivos rendimentos.

Uma proposta mecanística para a obtenção dos alcinos terminais derivados da 1,4-naftoquinona é representada pelo Esquema 17. A reação ocorre em duas etapas. Inicialmente ocorre reação ácido-base entre a base e o substrato (**32**), onde a base abstrai o próton ácido presente do grupo amino secundário conjugado (**32**), gerando a espécie reativa (*v*). Essa espécie é bastante reativa e realiza um ataque nucleofílico ao brometo de propargila, formando o produto de interesse (**22**).

Reação ácido-base:



Reação de substituição nucleofílica (S_N2):



Esquema 17. Proposta de mecanismo para formação dos alcinos terminais derivados de 1,4-naftoquinona (**22**).

Todos os seis alcinos sintetizados nesta etapa do trabalho, foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , e espectroscopia no infravermelho (IV) e estão em concordância com os dados apresentados na literatura.^{62,63,64}

62. Bala, B. D.; Muthusaravanan, S.; Choon, T. S.; Ali, M. A.; Perumal, S. Sequential synthesis of amino-1,4-naphthoquinone-appended triazoles and triazole-chromene hybrids and their antimycobacterial evaluation *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 737-746.

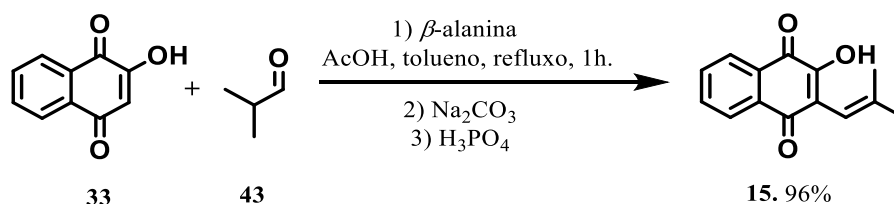
63. Bala, B. D.; Muthusaravanan, S.; Perumal, S. An expedient synthesis of 1,2-dihydrobenzo[g]quinoline-5,10-diones via copper(II) triflate-catalyzed intramolecular cyclization of N-propargylaminonaphthoquinones. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 3735-3739.

64. Valença, W. O.; Baiju, T. V.; Brito, F. G.; Araujo, M. H.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Da Silva Júnior, E. N. Synthesis of quinone-based N-sulfonyl-1, 2, 3-triazoles: chemical reactivity of Rh (II) azavinyl carbenes and antitumor activity. *ChemistrySelect.*, **2017**, *2*, 4301-4308.

4.2. Síntese das azidas orgânicas *orto*-naftoquinônicas

Posteriormente à síntese dos alcinos (seção 4.1), foi necessária a obtenção das azidas (27), (36) e (38), derivados *orto*-naftoquinônicos, para realizar a reação de cicloadição 1,3-dipolar, a fim de se obter os compostos triazólicos naftoquinônicos.

Primeiramente, realizou-se a síntese da azida (27), como apresentado no Esquema 10 (página 40). Inicialmente, o *nor*-lapachol (15), foi obtido a partir de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (33), empregando a metodologia modificada de Kopanski.⁵⁸ A 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (33) foi aquecida juntamente com isobutiraldeído, ácido acético, β -alanina e tolueno como solvente (Esquema 18). Nesta reação a β -alanina é utilizada como um organocatalisador. A purificação foi realizada por meio de uma extração ácido-base, utilizando-se carbonato de sódio seguido de ácido fosfórico, obtendo no final do procedimento um sólido alaranjado com rendimento de 96%, caracterizado como sendo o *nor*-lapachol (15).

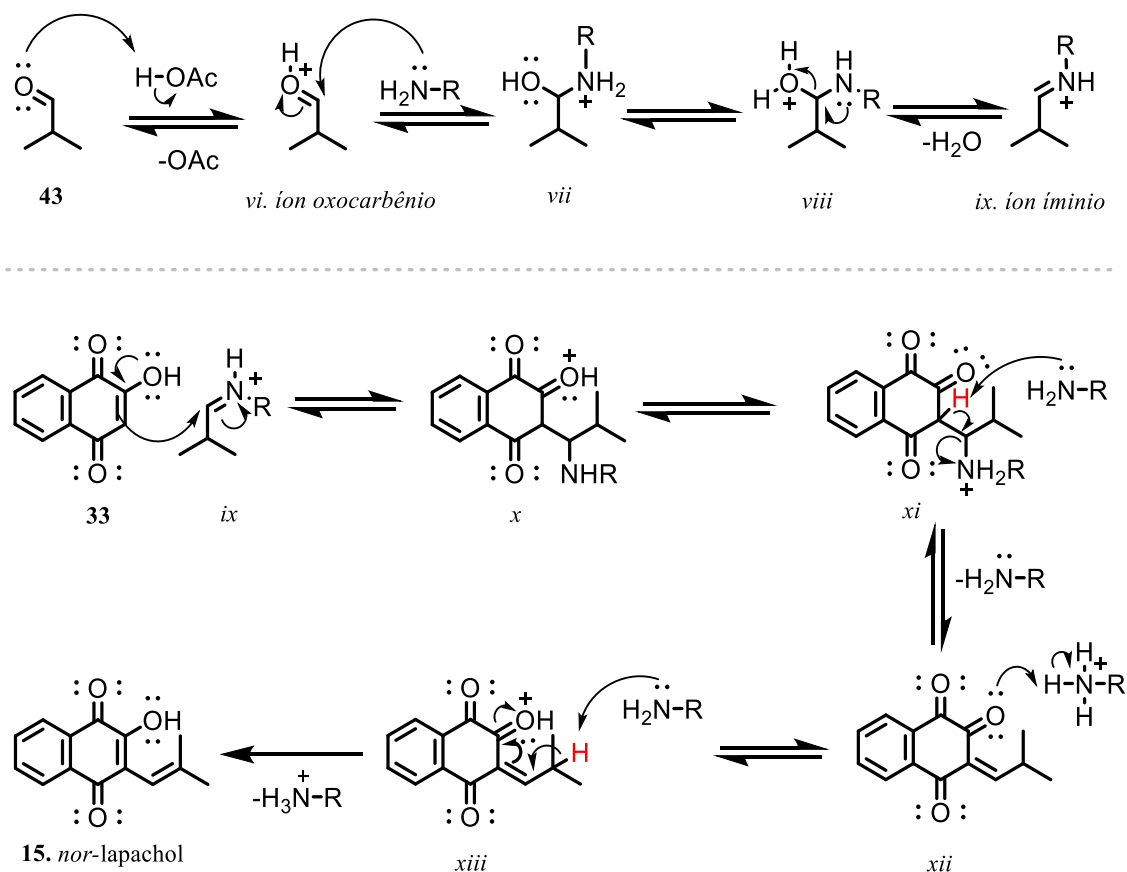


Esquema 18. Síntese de *nor*-lapachol (15).

O mecanismo proposto de formação do *nor*-lapachol (15) se inicia com a formação do íon íminio. Nesta etapa, inicialmente ocorre a protonação do oxigênio presente no isobutiraldeído, mediado pela acidez do meio reacional, levando à formação do íon oxocarbênio (*vi*). Em seguida, via ataque nucleofílico do nitrogênio da β -alanina à carbonila ativada do isobutiraldeído, é formado o intermediário protonado (*vii*). Subsequentemente, ocorre prototropismo seguido de desidratação, levando à formação do íon imínio (*ix*). Após a formação do íon imínio, ocorre o ataque nucleofílico da dupla ligação da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (33) ao cátion formado, que é assistido pelo par de elétrons da hidroxila, formando o intermediário (*x*). Uma base fraca presente no meio reacional abstrai o hidrogênio α , levando ao composto tricarbonílico (*xii*). Posteriormente, ocorre a protonação de uma das carbonilas do composto (*xii*), para posterior abstração do

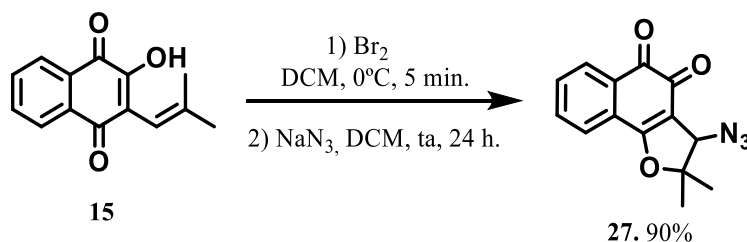
próton ligado ao carbono terciário, levando à formação do *nor*-lapachol (**15**) (Esquema 19).

Formação do íon imínio:



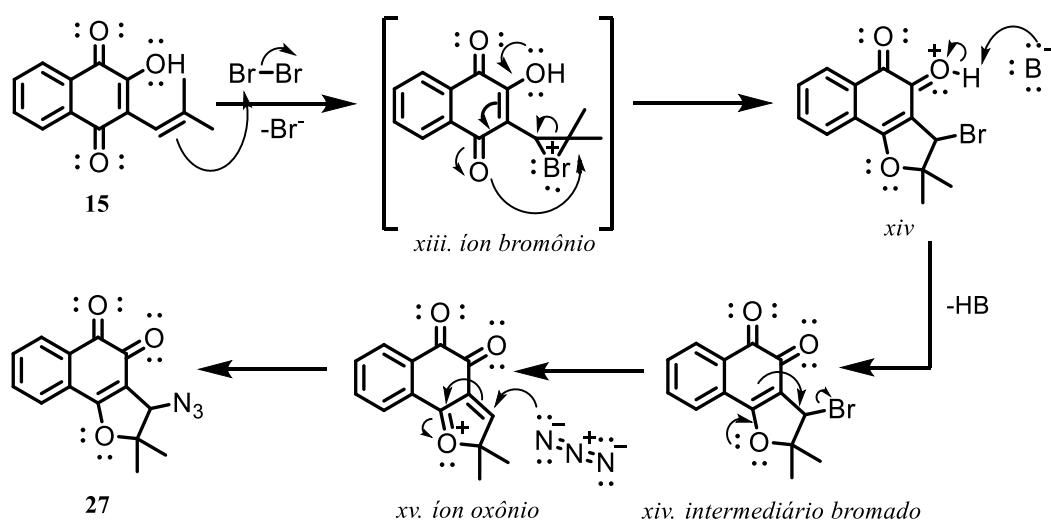
Esquema 19. Proposta mecanística para obtenção do *nor*-lapachol (**15**).

Para a formação da 3-azido-*nor*- β -lapachona (**27**), o *nor*-lapachol (**15**) foi tratado com excesso de bromo molecular em diclorometano à baixa temperatura, obtendo-se o intermediário bromado. O intermediário obtido é instável e se degrada rapidamente e, por isso, foi utilizado imediatamente na próxima etapa, sem qualquer purificação prévia, apenas foi necessária a remoção do excesso de bromo molecular. Então, o intermediário formado foi tratado com excesso de azida de sódio em diclorometano, levando à formação do composto (**27**) (Esquema 20).⁹



Esquema 20. Síntese da 3-azido-*nor*- β -lapachona (**27**).

A reação tem início com a adição do bromo à dupla ligação do *nor*-lapachol (**15**), formando o íon bromônio (*xiii*). Um ataque nucleofílico intramolecular, promovido pelo par de elétrons do oxigênio conjugado à dupla ligação, leva a formação do derivado bromado (*xiv*).⁶⁵ Em seguida, ocorre uma substituição nucleofílica do bromo pelo íon azida, passando pelo intermediário oxônio (*xv*), levando à formação da 3-azido-*nor*- β -lapachona (**27**) (Esquema 21).⁶⁶



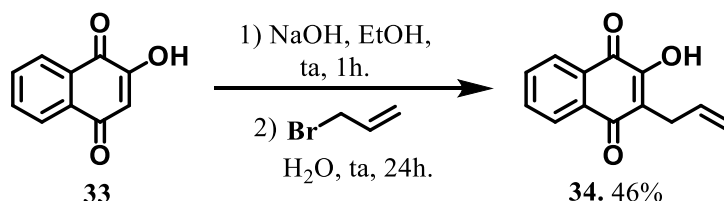
Esquema 21. Proposta mecanística para obtenção de 3-azido-*nor*- β -lapachona (**27**).

Para a síntese da azida (**36**) (Esquema 11, página 40), também derivada da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**33**), foram necessárias três etapas distintas. A primeira etapa consistiu na obtenção da 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (**34**). Para isso, a 2-hidroxi-

65. Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; de Oliveira, C. G. T. Síntese das α e β -*nor*-lapachonas, propriedades em meio ácido e reações com *N*-bromosuccinimida. *An. Acad. Bras. Ci.*, **1982**, *54*, 107-109.

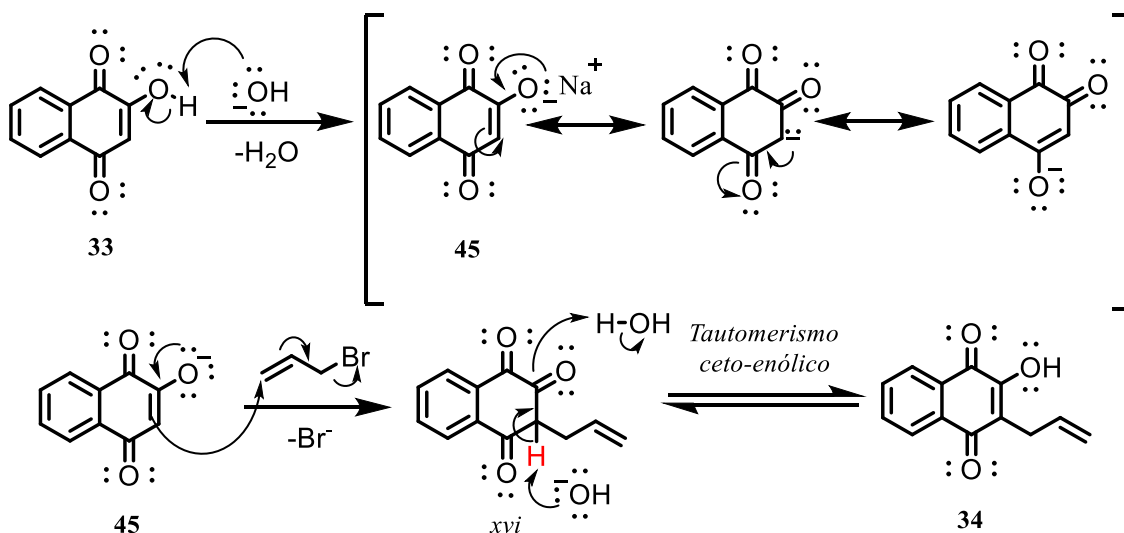
66. Da Silva Júnior, E. N.; Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Souza, M. C. B. V.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F. Cytotoxic, trypanocidal activities and physicochemical parameters of *nor*- β -lapachone-based 1,2,3-triazoles. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 635-643.

1,4-naftoquinona (**33**) foi inicialmente tratada com NaOH em etanol, formando o lausonato de sódio (**45**), que posteriormente reagiu com brometo de alila em água, levando ao intermediário (**34**) (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese de 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (**34**).

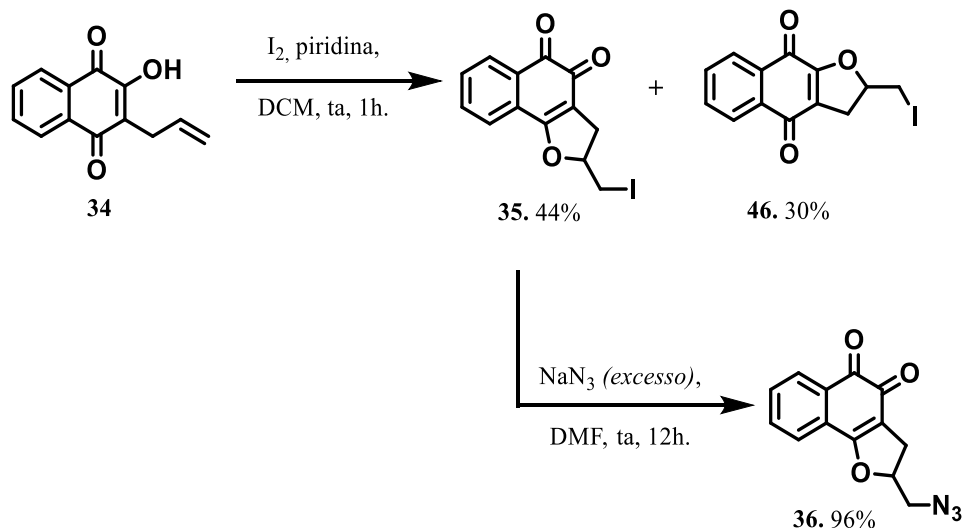
Nessa etapa, o íon hidróxido abstrai o próton da hidroxila presente na 2-hidro-1,4-naftoquinona (**33**) formando o lausonato de sódio (**45**). Em seguida, ocorre uma alilação deste nucleófilo multidentado com brometo de alila, passando por uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, com eliminação do íon brometo e formação do intermediário tricarbonílico (*xvi*), que sofre enolização, levando a formação de 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (**34**) (Esquema 23).



Esquema 23. Proposta mecanística para obtenção de 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (**34**).

Em seguida, reagiu-se a 2-hidroxi-4-alil-1,4-naftoquinona (**34**) com iodo molecular em diclorometano, na presença de piridina, formando o intermediário iodado

(**35**) e seu isômero (**46**). Após separação por cromatografia em coluna de sílica gel, o derivado iodado (**35**) foi tratado com azida de sódio em DMF, levando à formação da azida (**36**) (Esquema 24).⁶⁷

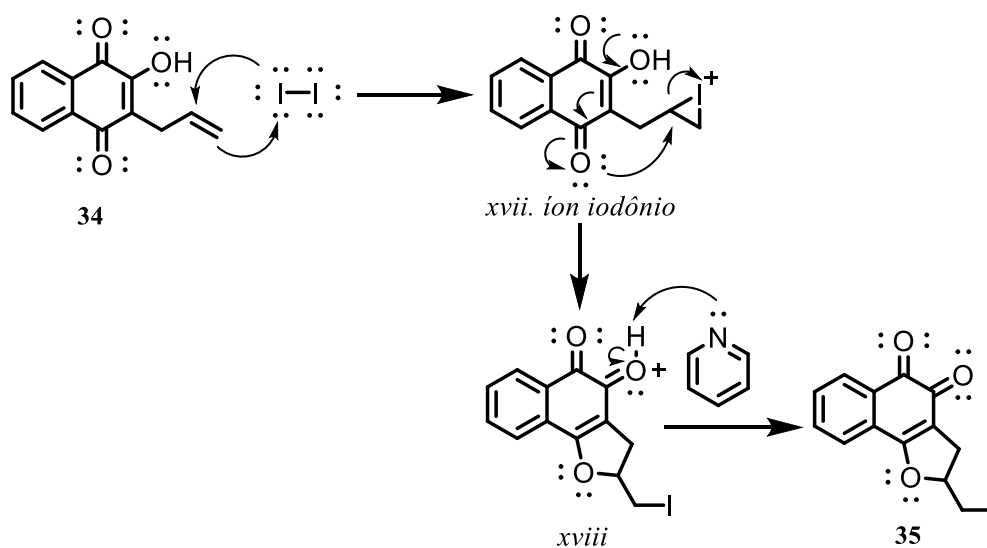


Esquema 24. Síntese da azida (**36**).

Nesta etapa, o composto (**34**) reage com excesso de I_2 , levando a adição de iodo à dupla ligação da cadeia lateral, formando o íon iodônio (*xvii*). Posteriormente, o par de elétrons do oxigênio da carbonila ataca o íon formado, que leva a abertura do anel formado, conseqüentemente, promovendo a formação do novo anel. Este ataque pode ocorrer por dois caminhos, (**A**) e (**B**), sendo que, o caminho (**A**) leva à formação do intermediário iodado (**35**) (Esquema 25) e pelo caminho (**B**) ocorre a formação de (**46**) (Esquema 26).

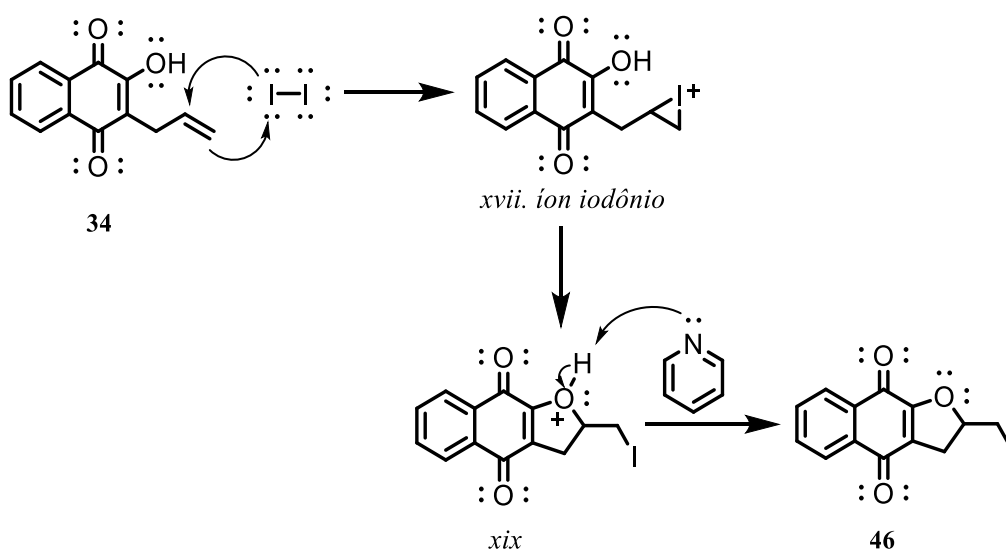
⁶⁷. Da Cruz, G. H. E.; Silvers, A. M.; Jardim, M. A. G.; Resende, M. J.; Cavalcanti, C. B.; Bomfim, S. I.; Pessoa, C.; Simone, A. C.; Botteselle, V. C.; Braga, L. A.; Nair, K. D.; Namboothiri, N. N. I.; Boothman, A. D.; Da Silva Júnior, N. E. Synthesis and antitumor activity of seleniumcontaining quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *122*, 1-16.

Ataque via caminho (A):



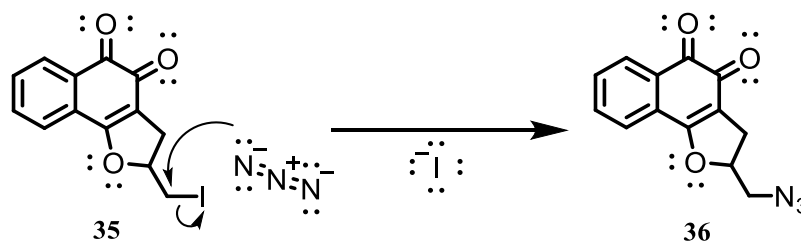
Esquema 25. Proposta mecanística para obtenção do isômero (35).

Ataque via caminho (B):



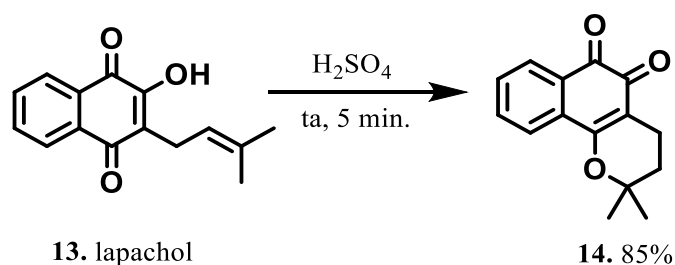
Esquema 26. Proposta mecanística para obtenção do isômero (46).

Após a formação do intermediário (35), ocorre uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, em que o íon azida ataca o carbono halogenado presente no intermediário (35), levando à formação da azida de interesse (36) e saída do íon iodeto (Esquema 27).



Esquema 27. Proposta mecanística para obtenção da azida (**36**).

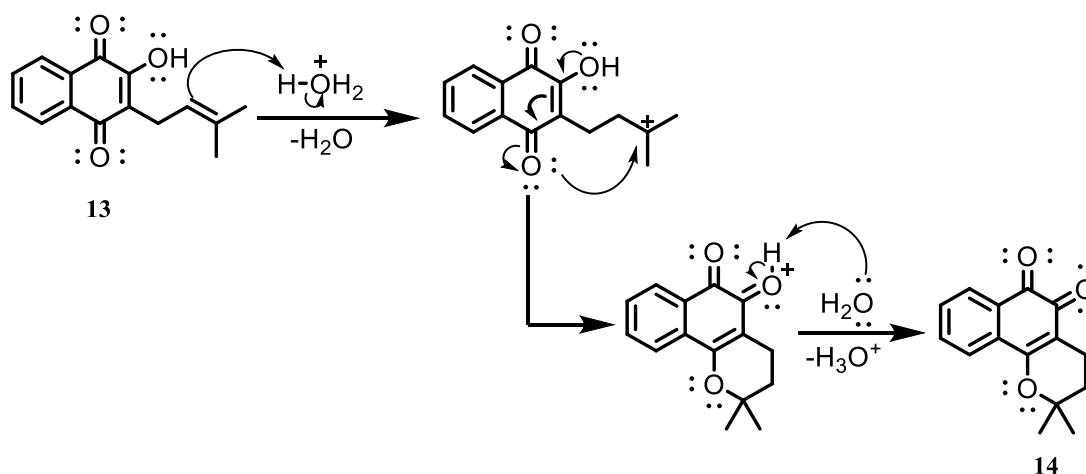
Por fim, realizou-se a síntese da azida (**38**) (Esquema 12, página 41), derivado do lapachol (**13**). Para isso, foi necessária a síntese da β -lapachona (**14**), que foi obtida a partir da ciclização do lapachol (**13**) em meio ácido (Esquema 28).²⁴



Esquema 28. Síntese da β -lapachona (**14**).

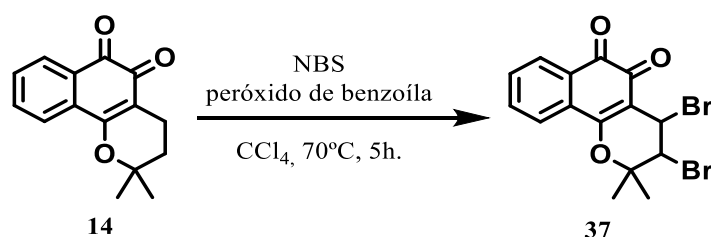
O mecanismo envolve a protonação da ligação dupla presente na cadeia alifática lateral do lapachol (**13**), via uma reação de adição eletrofílica, levando à formação de um carbocátion. Em seguida, acontece o ataque nucleofílico promovido pelo par de elétrons do oxigênio ao carbocátion formado, levando ao produto (**14**) em 85% de rendimento (Esquema 29).⁶⁸

68. Cruz, F. S.; Gilbert, B.; Lopes, J. N.; Pinchin, R.; Pinto, A.V.; Reaction of β -lapachone with *N*-bromosuccinimide. *Rev. Latinoamer. Quim.*, **1977**, *8*, 138-1.



Esquema 29. Mecanismo proposto para obtenção de (14).

A β-lapachona (14) foi submetida a reação de bromação com NBS em tetracloreto de carbono na presença de peróxido de benzoíla, gerando a 3,4-dibromo-β-lapachona (37) (Esquema 30).⁶⁹



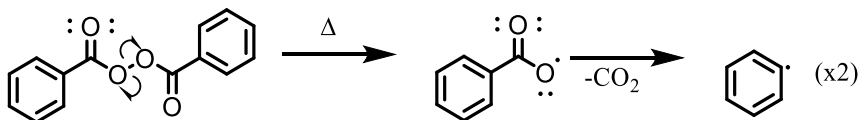
Esquema 30. Síntese de 3,4-dibromo-β-lapachona (37).

O mecanismo de formação desse intermediário é representado pelo Esquema 31, e se passa por uma reação radicalar. Inicialmente, ocorre a quebra homolítica da ligação O–O do peróxido de benzoíla, gerando dois radicais. No entanto, o radical benzoíla formado é bastante instável e sofre uma reação de eliminação de CO₂, levando à formação do radical fenila. O radical formado abstrai um hidrogênio da β-lapachona (14), formando um radical alílico. O radical previamente formado sofre rearranjo, levando à abertura do anel. Uma nova abstração de hidrogênio leva a um intermediário dieno, que sofre novo rearranjo, fechando novamente o anel. Uma espécie de bromo radicalar, reage com a

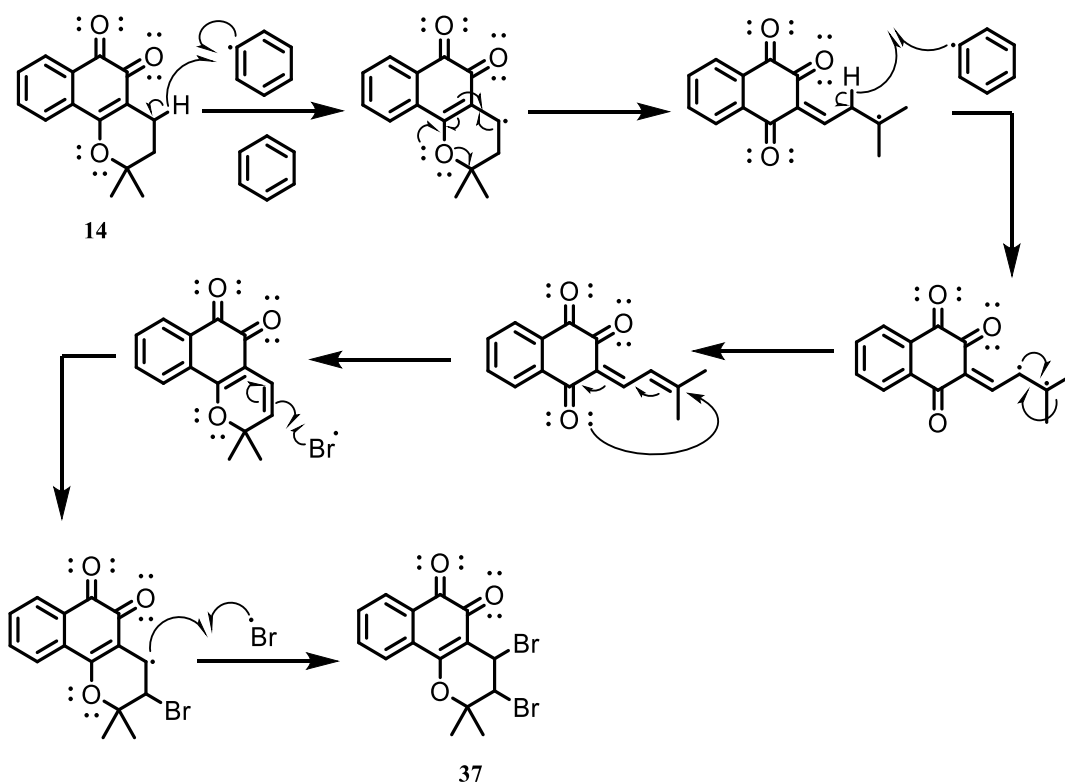
69. Da Silva Júnior, E. N.; Guimarães, T. T.; Menna-Barreto, R. F.; Maria do Carmo, F. R.; de Simone, C. A.; Pessoa, C.; Pinto, A. V. The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: synthesis of imidazolic anthraquinones, nor-β-lapachone derivatives and β-lapachone-based 1, 2, 3-triazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3224-3230.

dupla ligação levando a um radical alílico. Uma nova reação com bromo radicalar leva a formação do produto dibromado (**37**).⁶⁸

Iniciação:

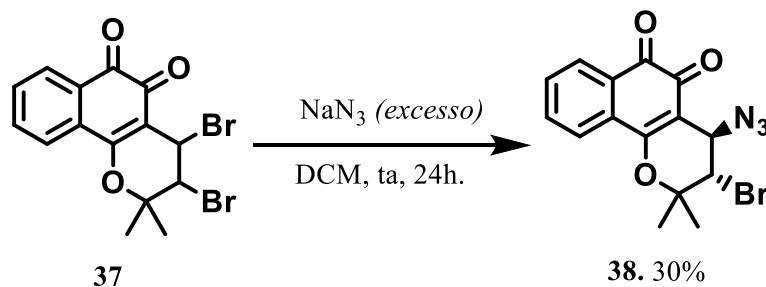


Propagação:



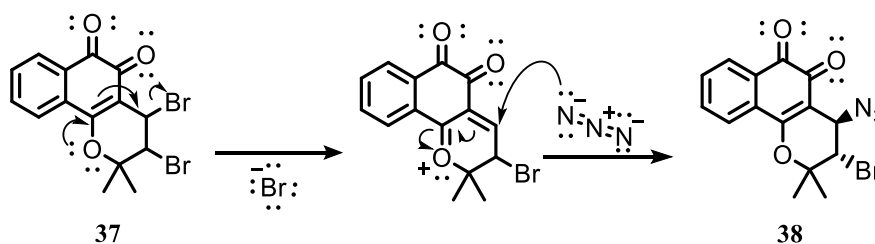
Esquema 31. Mecanismo proposto para a formação do intermediário 3,4-dibromo- β -lapachona (**37**).

Por ser muito instável, a 3,4-dibromo- β -lapachona (**37**) foi submetida à reação com azida de sódio em diclorometano, sem qualquer purificação prévia, fornecendo a 3-bromo-4-azido- β -lapachona (**38**), em 30% de rendimento (Esquema 32). O produto não é obtido enantiomericamente puro, mas a estereoquímica *trans* foi determinada por cristalografia de raios-X conforme previamente descrito na literatura.⁶⁹



Esquema 32. Síntese de 3-bromo-4-azido- β -lapachona (**38**).

A inserção da azida se dá por uma reação de substituição nucleofílica, que ocorre com o auxílio anquimérico do par de elétrons do oxigênio conjugado à dupla ligação no anel, que elimina o átomo de bromo, com posterior ataque do nucleofílico, levando a formação da 3-bromo-4-azido- β -lapachona (**38**) (Esquema 33).



Esquema 33. Mecanismo proposto para a formação de 3-bromo-4-azido- β -lapachona (**38**).

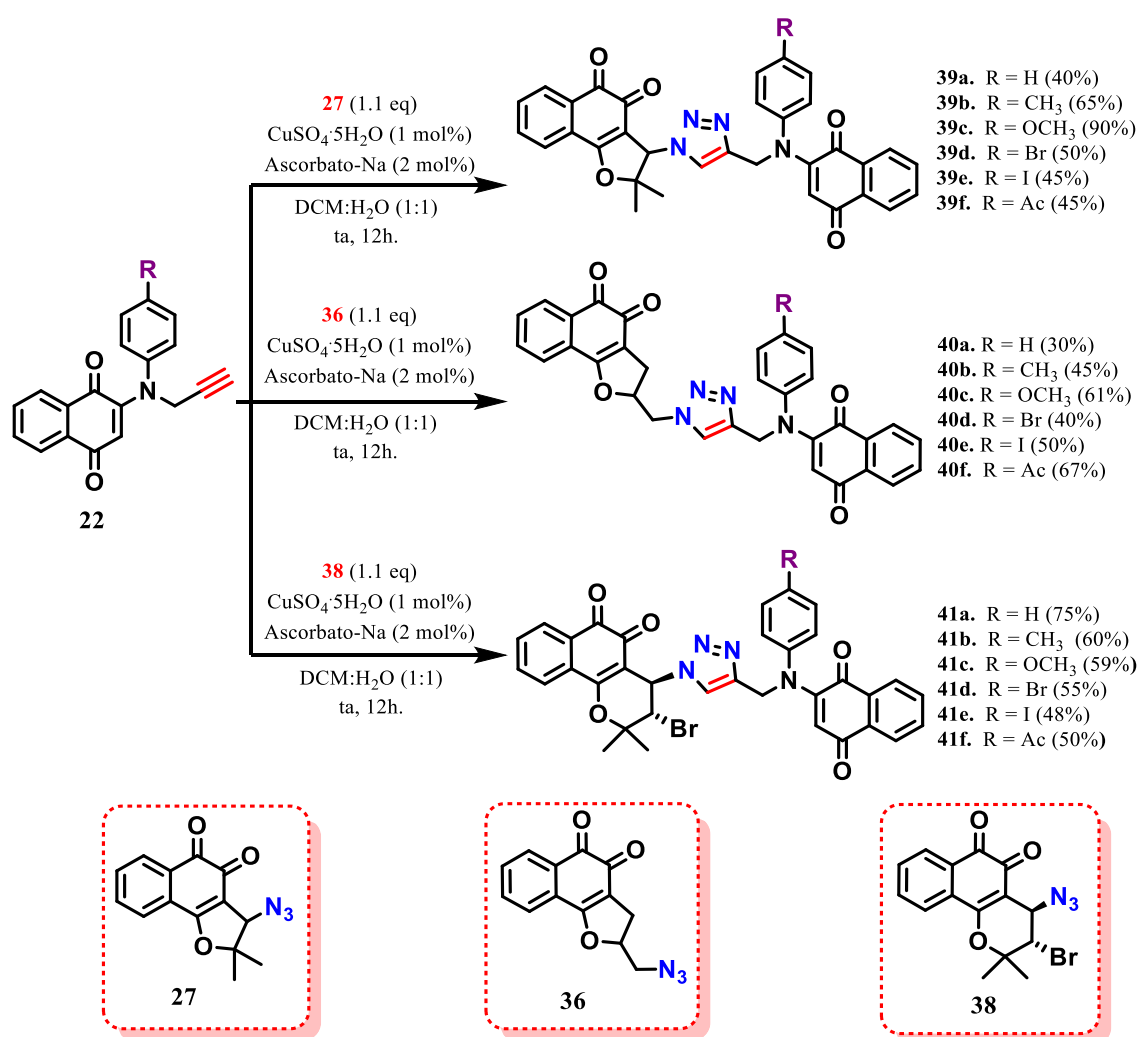
Todas as três azidas sintetizadas neste trabalho, foram caracterizadas por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , e espectroscopia no infravermelho (IV) e os dados obtidos estão em concordância com os apresentados na literatura.^{9,70}

4.3. Síntese dos derivados triazólicos

A etapa final da rota de síntese consistiu na reação entre os alcinos terminais e as azidas sintetizadas, para obtenção dos respectivos triazóis (Esquema 13, página 41).

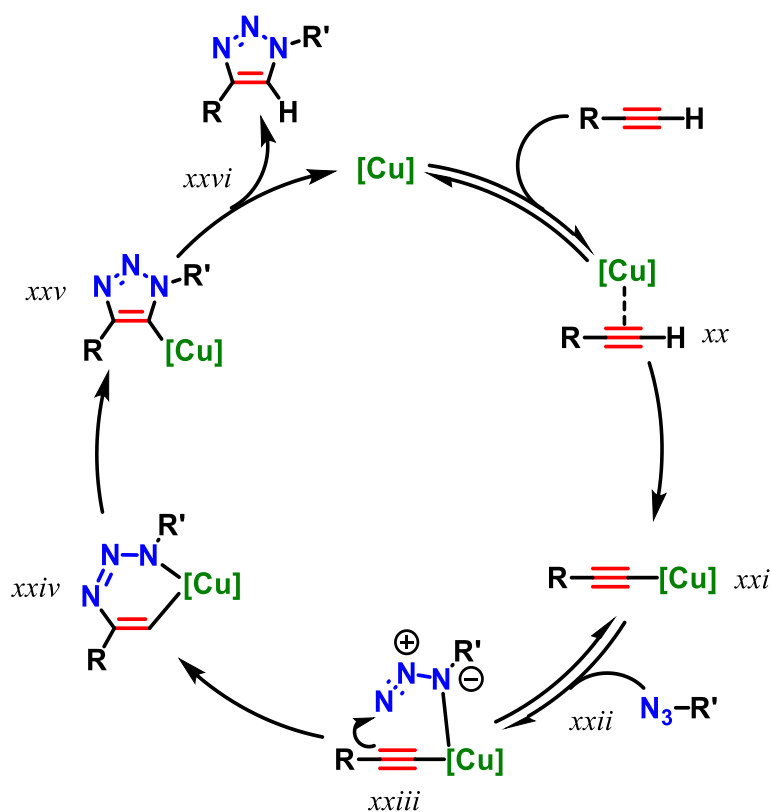
70. Jardim, G. A.; Cruz, E. H.; Valença, W. O.; Resende, J. M.; Rodrigues, B. L.; Ramos, D. F.; Oliveira, R. N.; Silva, P. E. A.; da Silva Júnior, E. N. On the search for potential antimycobacterial drugs: synthesis of naphthoquinoidal, phenazinic and 1, 2, 3-triazolic compounds and evaluation against Mycobacterium tuberculosis. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, 26, 1013-1027.

Assim, como metodologia, utilizou-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I). A reação entre as espécies orgânicas ocorreu na presença de sulfato de cobre(II) e ascorbato de sódio, em diclorometano/água como solvente, à temperatura ambiente. Inicialmente, sulfato de cobre(II) penta-hidratado foi utilizado como catalisador, no qual as espécies de Cu(II) foram reduzidas a Cu(I) pelo ascorbato de sódio presente no meio reacional, favorecendo a ocorrência da reação *click*. De posse dessa estratégia, foi possível obter três classes de derivados, a partir das azidas (27), (36) e (38) respectivamente. Ao total foram sintetizados dezoito novos análogos, contendo duas porções quinonas, bem como o núcleo 1,2,3-triazólico, com bons rendimentos (40-90%) (Esquema 34).



Esquema 34. Rota sintética para obtenção dos análogos 1,2,3-triazólico (39), (40) e (41).

O mecanismo que envolve as reações de cicloadição 1,3-dipolar é amplamente estudado pela comunidade científica e vem sofrendo modificações ao longo dos anos.^{39,71} O primeiro relato sobre o estudo de mecanismo desta reação foi proposto por Sharpless e colaboradores em 2002 e está representado pelo Esquema 35.⁴² Ele se inicia, com a coordenação do catalisador empregado, Cu(I), ao alcino terminal, formando o acetileno de cobre (*xxi*). Posteriormente, a azida se coordena ao cobre, gerando a espécie (*xxiii*). Em seguida, forma-se um metalociclo de seis membros (*xxiv*), que sofre um rearranjo e forma um novo intermediário cíclico de cinco membros coordenado ao cobre (*xxv*). Por fim, ocorre uma eliminação redutiva dando origem ao composto triazólico (*xxvi*). Apesar de esclarecer algumas etapas importantes do mecanismo desta reação, vários estudos posteriores demonstram que o mecanismo pode ser mais complexo, envolvendo a formação de intermediários dinucleares.⁷¹

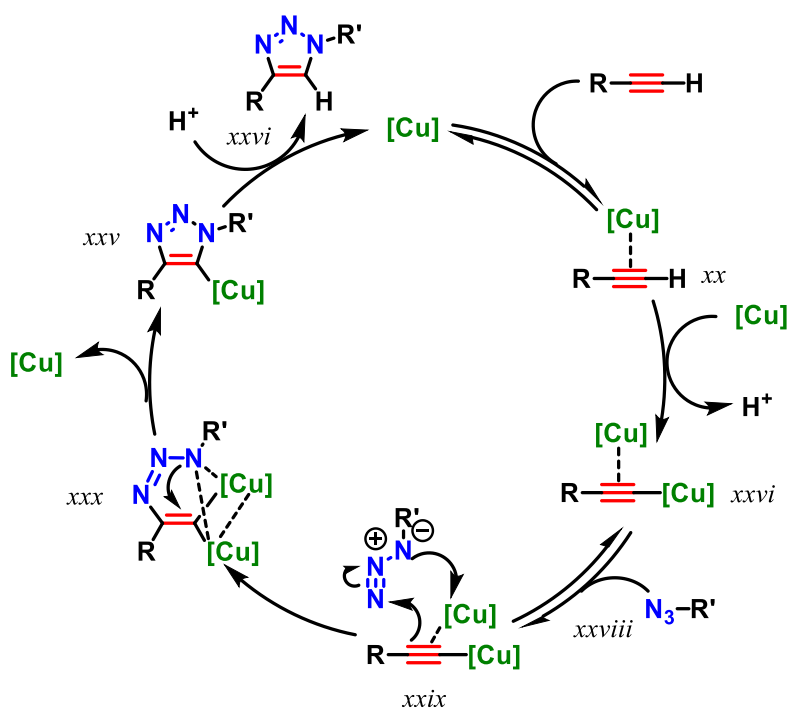


Esquema 35. Primeiro mecanismo para reações de cicloadição-1,3-dipolar desenvolvido por Sharpless em 2002.

71. Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-catalyzed azide – alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2952–3015

Em 2013, surge uma nova proposta de mecanismo para esta reação, onde nessa atualização os autores propõem a participação de duas espécies de cobre na formação do heterocíclico. Para a elucidação do mecanismo, os estudos foram realizados com isótopos marcados de cobre e, posteriormente, houve confirmação dos intermediários acompanhando a reação com espectrometria de massas com ionização por *electrospray*.⁷²

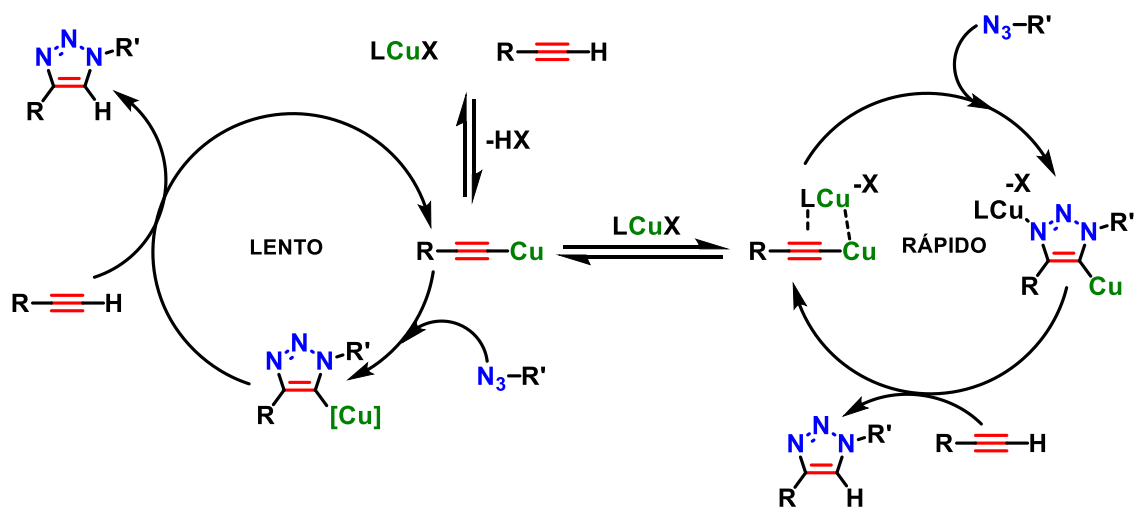
O ciclo mecanístico, representado pelo Esquema 36, se inicia com a formação de uma ligação π entre o alcino e a espécie de cobre(I) (xx), o que aumenta significativamente a acidez do hidrogênio do alcino, seguindo-se formação de uma ligação σ entre o alcino e outra espécie de cobre, que leva ao complexo catalítico ativo (xxvii). O ciclo continua com a coordenação reversível da azida orgânica ao complexo ativo de cobre (xxviii), seguido pelo ataque nucleofílico do carbono α do acetileno ao nitrogênio terminal da azida orgânica (xxix), para formar a primeira ligação C–N. Após o acoplamento oxidativo C–N (xxx), o triazolídeo de cobre (xxv) é formado. Através de eliminação redutiva, o triazol (xxvi) é obtido.⁷²



Esquema 36. Mecanismo proposto para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por espécie de Cu(I).

72. Worrel, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science.*, **2013**, *340*, 457-460.

Novos estudos foram realizados e, em 2015, o mecanismo para reações de cicloadição 1,3-dipolar catalizado por Cu(I) sofre significativa alteração. A nova proposta prevê a união dos dois ciclos reacionais relatados anteriormente. Dessa forma, foi proposto que esta reação pode ocorrer por dois ciclos, um lento (Mecanismo de 2002, Esquema 35) e um rápido (Mecanismo de 2013, Esquema 36). A formação de acetileto de cobre ocorre no ciclo lento, enquanto no rápido forma-se a espécie dinuclear de cobre. Neste caso o cobre é eliminado devido as interações com o alcino, gerando o triazol (Esquema 37).⁷³



Esquema 37. Mecanismo atualizado, mostrando o ciclo lento (via acetileto de cobre) e o rápido (com intermediário dinuclear).

Todos os análogos sintetizados nesta etapa do trabalho, (**39a-f**), (**40a-f**) e (**41a-f**) foram devidamente caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho (IV) e espectrometria de massas. Serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C apenas dos compostos (**39a**), (**40c**) e (**41e**), sendo os espectros dos demais compostos apresentados no Anexo deste trabalho.

O produto (**39a**), foi obtido na forma de um sólido marrom, com 40% de rendimento. No espectro de massas de alta resolução, observou-se o valor de 557,1819 $[\text{M}+\text{H}]^+$, compatível com o valor calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5^+] = 557,1823$.

73. Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne “click reaction”. *Sci. Adv.*, **2015**, *1*,1-5.

A análise no espectro de RMN de ^1H , apresentado na Figura 6 revela o mesmo padrão encontrado em todos os análogos desta classe. Destacam-se os sinais observados com multiplicidade de duplete duplo em δ 8,11, 7,92 e 7,84 que são referentes aos hidrogênios aromáticos a três ligações da carbonila. Em δ 7,51 ppm com integração equivalente a um, tem-se o sinal característico do hidrogênio presente no núcleo triazólico. São ainda observados em δ 6,06, 5,95 e 5,14 ppm, três simpletos com integral relativa para 1H, 1H e 2H respectivamente, e são observados para todos os derivados, e possivelmente são referentes ao hidrogênio ligado no carbono C-4', C-3 e C-2'. Observam-se dois simpletos em δ 1,71 e δ 1,05 ppm, integrados para três hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios metílicos H1'' e H2''.

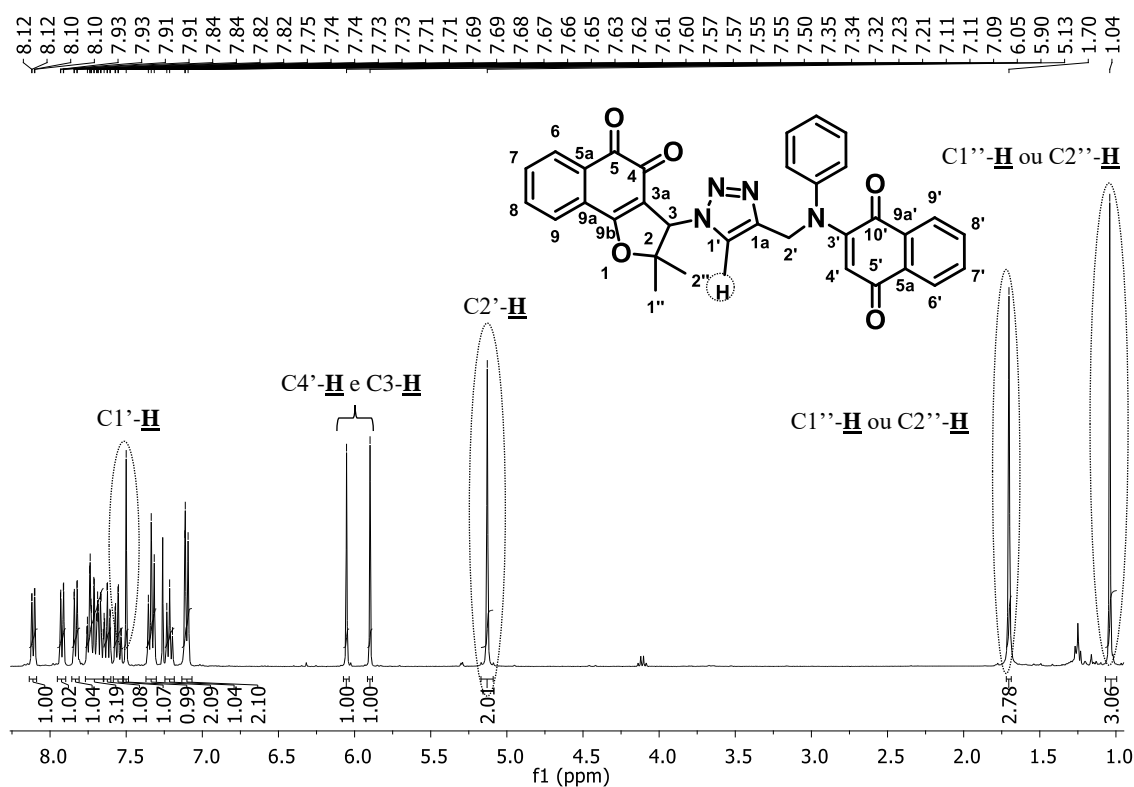


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do composto (39a) (CDCl_3 , 400 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C , apresentado na Figura 7, são observados todos os sinais esperados para o análogo (39a). Destacam-se os quatro sinais em δ 183,7, 183,1, 180,1 e 174,6 ppm, referentes aos quatro carbonos carbonílicos presente na estrutura. Além disso, observam-se os sinais em δ 95,7 ppm e δ 66,9 ppm, que podem ser atribuídos aos carbonos C2 e C3, respectivamente. Os carbonos metílicos resultaram em sinais em δ 21,0 ppm e δ 27,6 ppm e o carbono metilênico (C2') em δ 50,0 ppm.

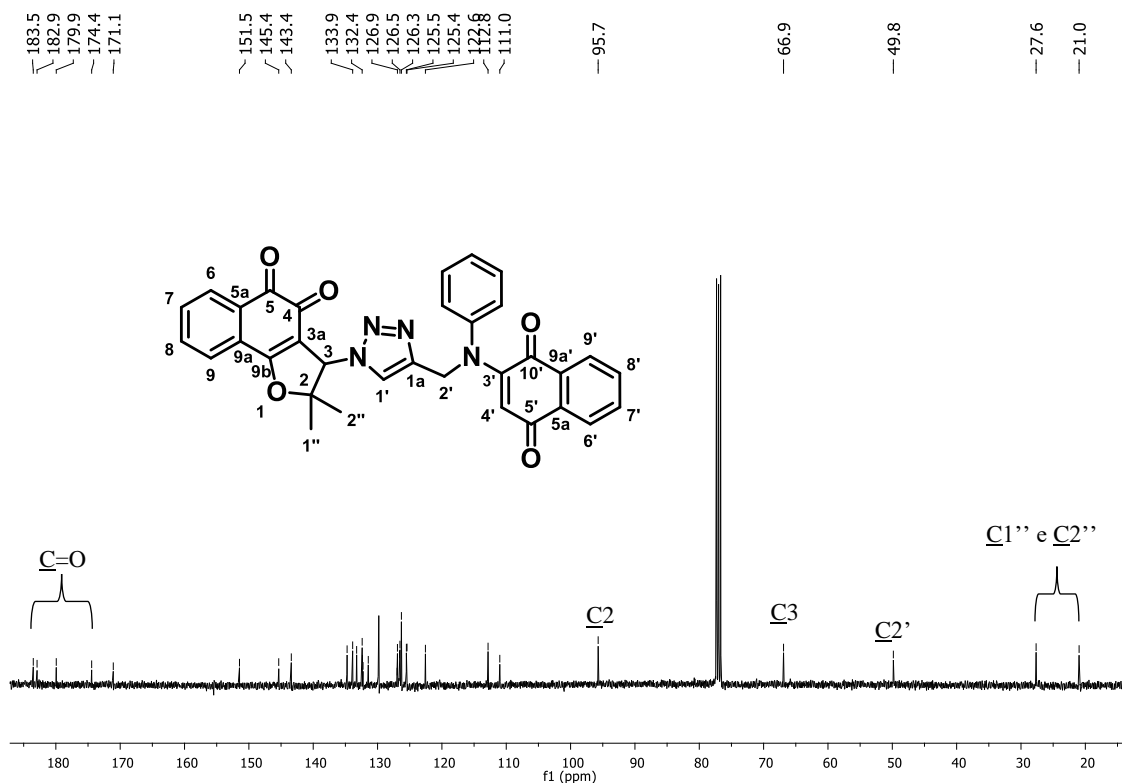


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**39a**) (CDCl_3 , 100 MHz).

O produto (**40c**), foi obtido na forma de um sólido vermelho, com 61% de rendimento. No espectro de massas de alta resolução, observou-se o valor de 573,1724 $[\text{M}+\text{H}]^+$, compatível com o valor calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6]^+ = 573,1774$.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H para o composto (**40c**) (Figura 8), observa-se o mesmo padrão encontrado em todos os análogos dessa classe. Observam-se sinais em δ 8,03-7,97 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos vizinhos à carbonila. Em δ 7,76 ppm, com integração equivalente a um, sinal característico do hidrogênio presente no heterocíclico aromático triazólico. Em δ 5,52 ppm é observado um sinal com integração de 1H, referente ao hidrogênio ligado no carbono C-2. Foram observados dois dupletos na faixa de δ 7,02, atribuídos aos hidrogênios aromáticos do núcleo 1,4-naftoquinônicos e do anel *p*-substituído. Observa-se um simpleto em δ 3,81 ppm, integrado para três hidrogênios, referente aos hidrogênios do substituinte metoxila. Além disso, foi observado um simpleto em 5,92 ppm, referente ao átomo de hidrogênio metínico ($\text{H}-4'$), sendo um sinal característico para o composto em análise. Por fim, foram observados dois sinais em 3,35 e 2,95 ppm referentes aos átomos de hidrogênio ligados ao C-3.

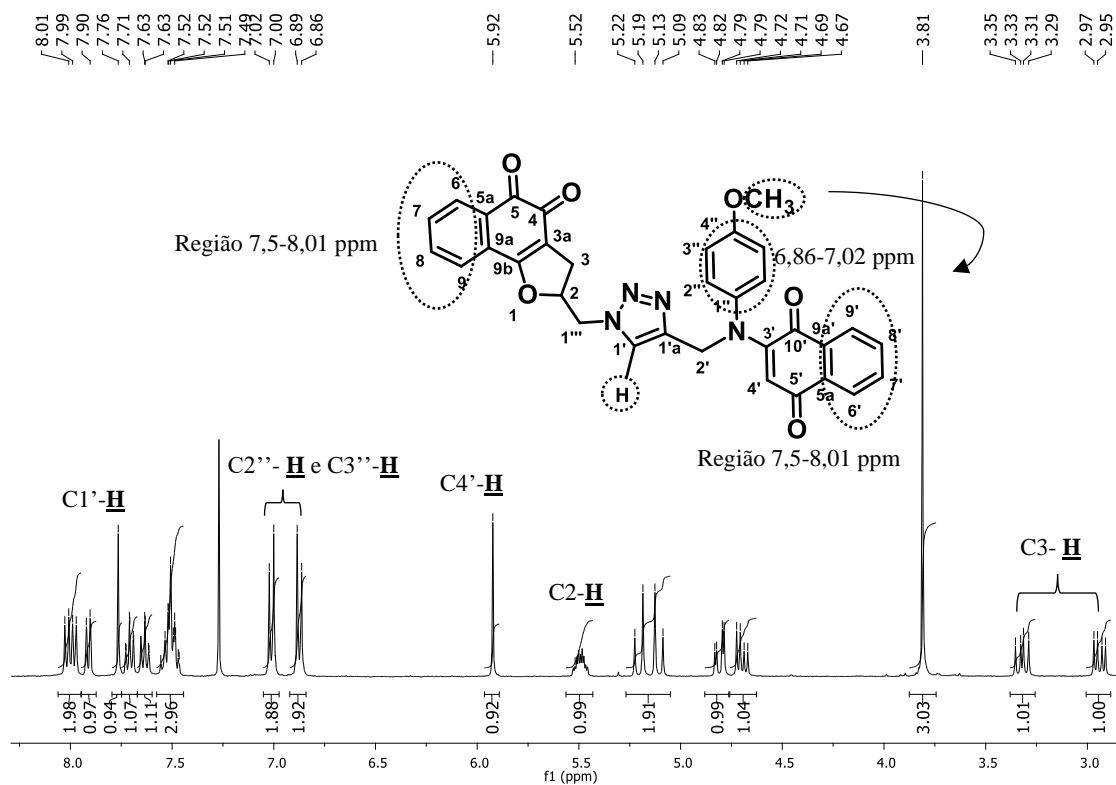


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto (**40c**) (CDCl_3 , 400 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C , apresentado na Figura 9, são observados todos os sinais esperados para o análogo (**40c**). Destacam-se os quatro sinais em δ 183,3, 183,2, 180,3 e 175,1 ppm, referentes aos quatro carbonos carbonílicos presente na estrutura. Além disso, observa-se o sinal em δ 84,3 ppm que pode ser atribuído ao carbono C2. O carbono metílico resultou em um sinal em δ 29,4 ppm e os carbonos metilênicos (C3, C1'' e C2') em δ 55,5, 53,3 e 50,3 ppm.

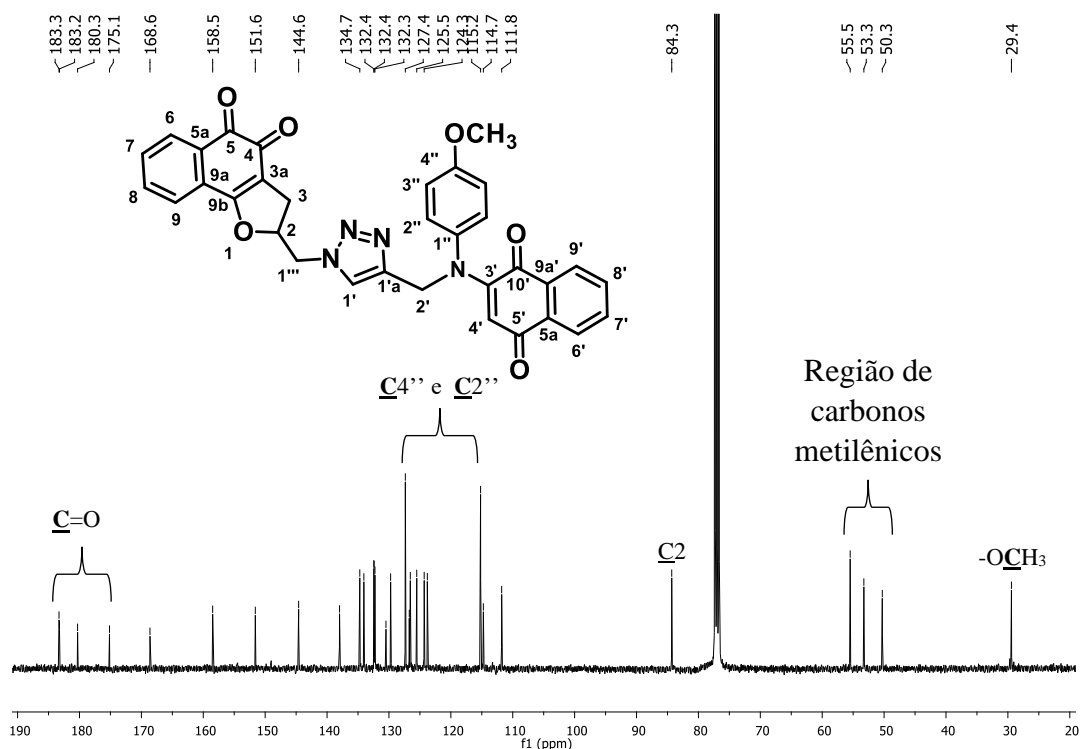


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**40c**) (CDCl_3 , 100 MHz).

O produto (**41e**), foi obtido na forma de um sólido laranja, com 48% de rendimento. No espectro de massas de alta resolução, observou-se o valor de 775,0048 $[\text{M}+\text{H}]^+$, compatível com o valor calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{BrIN}_4\text{O}_5]^+ = 775,0040$.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H , apresentado pela Figura 10, observa-se o mesmo padrão encontrado nos em todos os análogos dessa classe. Destacam-se os sinais observados em δ 8,10, 8,02 e 7,74 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos vizinhos à carbonila. Em δ 7,78 ppm com integração equivalente a um, característico do hidrogênio presente no heterociclo aromático triazólico. Observa-se sinais característicos das metilas em δ 1,74 e 1,63. Também nota um duplete em δ 4,88 referentes ao hidrogênio 3, por estar ligado ao carbono que está ligado diretamente ao átomo de bromo é mais blindado que o hidrogênio 4, ligado ao carbono que está ligado ao nitrogênio, que se apresenta como um duplete em δ 5,58.

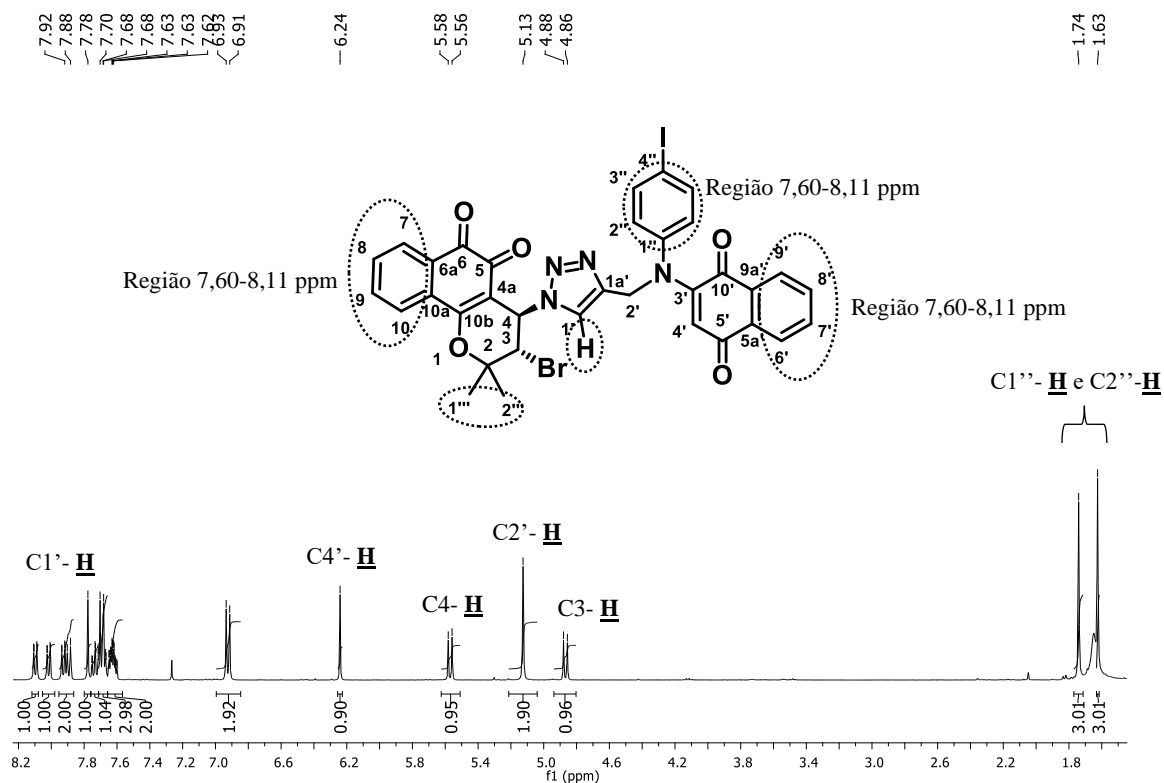


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto (**41e**) (CDCl_3 , 400 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C , apresentado pela Figura 11, são observados todos os sinais esperados para o análogo (**41e**). Destacam-se os quatro sinais em δ 183,7, 182,6, 177,8 e 176,4 ppm, referentes aos quatro carbonos carbonílicos que fazem parte da estrutura. Além disso, observa-se o sinal em δ 91,5 ppm que pode ser atribuído ao carbono C4''. Em 83,5 ppm, nota-se um sinal que pode ser atribuído ao carbono quaternário C2. Os sinais em δ 59,1 e 54,6 ppm são atribuídos aos carbonos C4 e C3, respectivamente. Os carbonos metílicos (C1''' e C2''') resultaram em sinais em δ 20,3 ppm e δ 27,5 ppm e o carbono metilênico (C2') em δ 49,7 ppm.

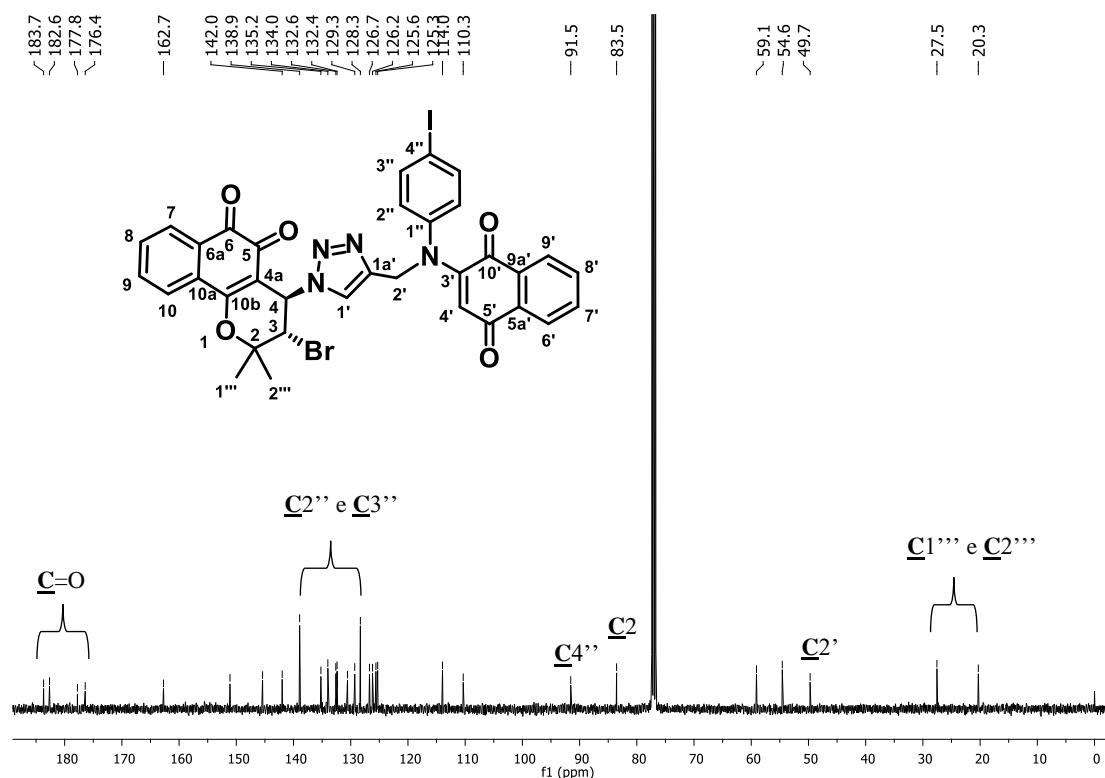


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**41e**) (CDCl_3 , 100 MHz).

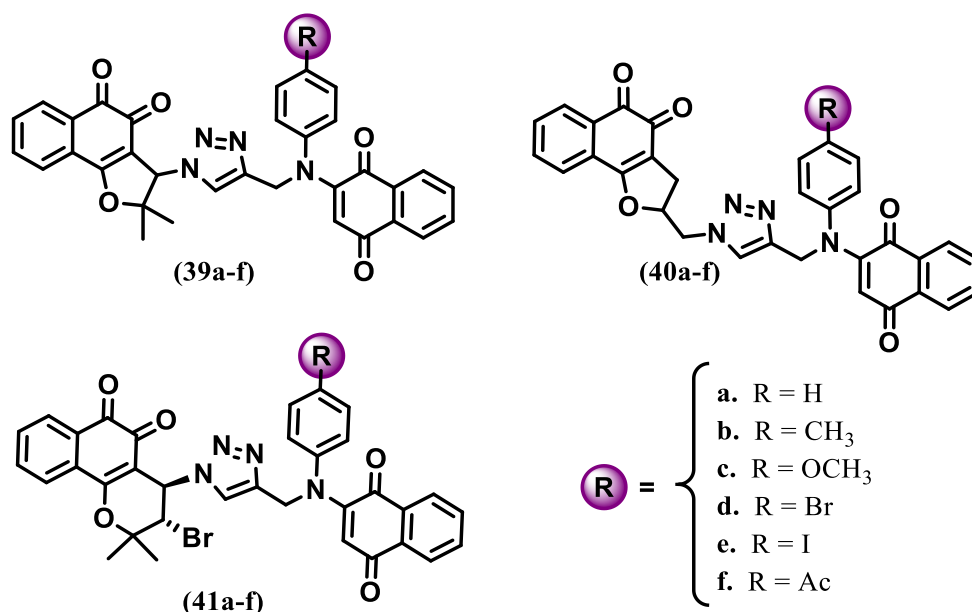
Todos os derivados obtidos nesta etapa do trabalho, foram submetidos a testes biológicos, para avaliação da atividade antitumoral frente a diferentes linhagens de células tumorais.

4.4. Avaliação farmacológica

Foram realizados ensaios biológicos com os derivados obtidos, visando avaliar sua atividade citotóxica contra quatro linhagens de células tumorais e uma linhagem de células normais. Os estudos foram realizados em colaboração com grupo da Professora Dr(a). Cláudia Pessoa, da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os compostos foram avaliados *in vitro*, baseado no ensaio MTT.⁷⁴ Esse ensaio baseia-se na medida da atividade da enzima desidrogenase mitocondrial, que, se ativa, metaboliza o reagente MTT (amarelo) em um composto colorido denominado formazan (roxo). Este é um ensaio clássico para determinar a citotoxicidade de novos compostos e foi utilizado para

⁷⁴ . Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.*, **1983**, *65*, 55–63.

investigar a possibilidade de uso dos novos derivados descritos neste trabalho como potenciais candidatos a fármacos antitumorais (Esquema 38).



Esquema 38. Compostos avaliados frente às linhagens de células tumorais e células normais.

As substâncias foram avaliadas contra as linhagens de células tumorais HCT-116 (Cólon), PC-3 (Próstata), HL-60 (Leucemia) e SNB-19 (Glioblastoma) e células normais L-929 (Fibroblastos murinos). Os novos compostos foram classificados de acordo com a sua atividade: Alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu\text{M}$), moderada atividade ($CI_{50} 2 < 10 \mu\text{M}$) e inativos ($CI_{50} > 10 \mu\text{M}$). Os resultados obtidos no ensaio biológico foram expressos em $CI_{50} \mu\text{M}/72\text{h}$ (concentração que inibe 50% do crescimento das células tumorais, e estão dispostos na Tabela 1). A doxorrubicina foi utilizada como controle positivo.

Os compostos testados apresentaram atividade frente às linhagens de células tumorais testadas, com valores de CI_{50} que variaram de acordo com cada linhagem testada. Os derivados (**39a-f**) foram classificadas com alta atividade frente a todas as linhagens de células tumorais testadas com valores de $CI_{50} < 2 \mu\text{M}$. Dentre esses novos análogos, o (**39a**), sem substituinte, foi considerado o mais promissor da série, com destaque a sua ação frente as linhas de células tumorais HCT-16, $CI_{50} = 0,05 \mu\text{M}$, tendo-se mostrado quatro vezes mais potente que o fármaco de referência, $CI_{50} = 0,21 \mu\text{M}$.

Os análogos (**40a-f**) constituem o grupo que apresentou valores de CI_{50} elevados, com valores que variaram de 0,51 à 17,98 μM , quando comparado aos valores obtidos

para os outros dois grupos de substâncias. Nesse grupo, o composto (**40b**) foi classificado como inativo frente a linhagem de células tumorais SNB-19, e o composto (**40a**) foi classificado como inativo frente a linhagem de células tumorais PC-3.

As naftoquinonas que compõem o grupo (**41a-f**) apresentaram moderada à alta atividade para as linhagens de células tumorais testadas, com valores de CI_{50} variando de 0,15 à 3,17 μ M. Para todas as linhagens, os análogos (**41c**) e (**41d**) foram mais ativos, apresentando alta atividade frente a todas as células tumorais testadas.

Os compostos foram posteriormente testados em células de fibroblastos humanos saudáveis (L-929). Novamente o método de MTT foi utilizado para testar o grau de seletividade desses compostos. Com a realização da comparação entre o CI_{50} das células tumorais e normais, foi capaz de se obter o índice de seletividade ($IS = CI_{50}$ célula normal/ CI_{50} célula tumoral). Para ser considerado com toxicidade seletiva, o composto precisa apresentar $IS > 2,0$, indicando que naquela concentração essa substância mata duas vezes mais células tumorais em comparação com saudáveis. Um valor de IS menor que 2 é considerado potencialmente tóxico, de tal forma que também pode causar citotoxicidade em células normais.

Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 2 e, em geral, os compostos apresentaram valores de $IS > 2$, em pelo menos uma linhagem de célula tumoral, exceto para o composto (**41f**), que apresentou valores de $IS < 2$ para todas as linhagens testadas.

Dentre os compostos testados, (**39a**) foi considerado o mais promissor entre todos os análogos, sendo mais ativo frente a todas as linhagens, com destaque a sua ação frente a linhagem de células HCT-16. Além disso, este composto apresentou um elevado índice de seletividade ($IS = 51$, razão entre CI_{50} da célula saudável L-929 e CI_{50} da célula tumoral HCT-116) ao ser comparado com o fármaco de referência, doxorrubicina ($IS = 8,2$). Este composto é um importante modelo para futuras investigações, visando um novo fármaco para o tratamento do câncer.

Tabela 1. Atividade citotóxica expressa em CI_{50} (μ M) após 72h de exposição, obtido por regressão não linear para todas as linhagens celulares a partir de três experimentos independentes

Compostos	HCT-116	PC-3	HL-60	SNB-19	L-929
39a	0.05 (0.02-0.13)	1.21 (1.07-1.36)	0.30 (0.25-0.37)	0.95 (0.79-1.13)	2.54 (2.29-2.83)
39b	0.82 (0.75-0.90)	1.35 (1.28-1.42)	0.44 (0.38-0.51)	1.19 (1.01-1.38)	2.38 (2.16-2.63)
39c	0.72 (0.66-0.78)	1.26 (1.15-1.38)	0.25 (0.20-0.31)	0.75 (0.67-0.84)	2.40 (2.11-2.73)
39d	0.51 (0.44-0.59)	0.93 (0.85-1.02)	0.26 (0.22-0.30)	1.19 (1.07-1.33)	1.42 (1.27-1.58)
39e	0.53 (0.45-0.63)	0.89 (0.84-0.94)	0.21 (0.17-0.26)	1.15 (1.03-1.29)	1.27 (1.16-1.39)
39f	0.54 (0.40-0.74)	1.01 (0.91-1.11)	0.30 (0.24-0.38)	1.74 (1.60-1.89)	1.81 (1.68-1.95)
40a	4.15 (3.63-4.74)	11.36 (10.42-12.38)	3.92 (3.07-5.01)	6.21 (5.19-7.43)	8.54 (6.44-11.34)
40b	2.14 (1.93-2.37)	4.46 (3.96-5.01)	5.90 (4.74-7.34)	>17.98	14.39 (12.11-17.11)
40c	2.59 (2.29-2.93)	5.36 (4.90-5.87)	0.75 (0.59-0.95)	2.79 (2.45-3.17)	4.16 (3.62-4.78)
40d	2.08 (1.90-2.28)	2.68 (2.45-2.92)	0.74 (0.49-1.11)	2.98 (2.70-3.28)	2.93 (2.58-3.33)
40e	1.12 (1.01-1.24)	2.13 (1.97-2.31)	0.51 (0.34-0.76)	1.82 (1.48-2.23)	2.25 (1.88-2.70)
40f	1.34 (1.15-1.56)	2.60 (2.40-2.82)	1.15 (1.03-1.27)	4.33 (3.43-5.47)	4.56 (3.56-5.84)
41a	0.81 (0.74-0.88)	1.80 (1.62-1.99)	0.50 (0.43-0.60)	1.93 (1.63-2.28)	1.66 (1.51-1.83)
41c	0.68 (0.61-0.75)	1.71 (1.51-1.95)	0.40 (0.35-0.46)	1.52 (1.27-1.82)	2.01 (1.61-2.51)
41c	0.78 (0.70-0.87)	2.40 (2.14-2.69)	0.55 (0.45-0.66)	1.96 (1.62-2.37)	2.42 (1.98-2.96)
41d	0.49 (0.44-0.54)	1.38 (1.24-1.53)	0.15 (0.12-0.19)	1.26 (1.06-1.51)	1.19 (1.05-1.35)
41e	0.68 (0.64-0.73)	1.89 (1.69-2.12)	0.54 (0.47-0.61)	1.78 (1.60-1.98)	1.87 (1.57-2.23)
41f	0.86 (0.76-0.97)	1.75 (1.55-1.98)	0.79 (0.68-0.93)	3.17 (2.67-3.76)	1.16 (1.01-1.33)
<i>doxorubicina</i>	0.21 (0.16-0.29)	0.76 (0.59-0.93)	0.02 (0.01-0.02)	1.20 (1.03-1.39)	1.72 (1.58-1.87)

Tabela 2. Índice de seletividade [Razão entre as citotoxicidades, contra L-929, e as linhagens de células tumorais].

Compostos	HCT-116	PC-3	HL-60	SNB-19
39a	51	2.1	8.4	2.7
39b	2.9	1.8	5.4	2
39c	3.3	1.9	9.6	3.2
39d	2.8	1.5	5.5	1.2
39e	2.4	1.4	6.1	1.1
39f	3.4	1.8	6.1	1.1
40a	2.1	0.8	2.2	1.4
40b	6.7	3.2	2.4	0.8
40c	1.9	0.8	5.5	1.5
40d	1.4	1.1	3.9	0.9
40e	2.0	1.1	4.4	1.2
40f	3.4	1.7	3.9	1.1
41a	2.1	0.9	3.3	0.8
41c	2.9	1.2	5.0	1.3
41c	3.1	1.0	4.4	1.2
41d	2.4	0.8	7.9	0.9
41e	2.8	0.9	3.5	1.1
41f	1.3	0.7	1.5	0.4
<i>Doxorubicina</i>	8.2	2.3	86	1.4

5. CONCLUSÃO

Ao todo, o capítulo 1 relata a síntese de dezoito triazóis inéditos, (**39a-f**), (**40a-f**) e (**41a-f**), que foram alcançados pela união de duas porções naftoquinônicas, sendo elas *para-* e *orto*-naftoquinônicas, por meio do núcleo 1,2,3-triazólico. Todos os compostos obtidos foram caracterizados por técnicas de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho e espectrometria de massas, o que permitiu levar adiante os testes biológicos.

A estratégia de síntese dos triazóis via reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) se mostrou eficiente, para a preparação de moléculas contendo dois centros redox. Por meio dessa síntese, foi possível alcançar diferentes moléculas com rendimentos que variaram de moderados a excelentes, para a etapa de formação do anel triazólico (30-90%).

Foi avaliada a citotoxicidade das substâncias frente a quatro linhagens de células tumorais e uma linhagem de célula normal. Todas as substâncias apresentaram atividade citotóxica, sendo que alguns exemplares, foram classificados com alta atividade ($\text{IC}_{50} < 2 \mu\text{M}$) frente a linhagens de células tumorais. Também foi avaliado o índice de seletividade frente as células tumorais testadas, e os resultados obtidos demonstram que para alguns compostos foram mais seletivos que o fármaco de referência utilizado.

Dentre todas as substâncias sintetizadas neste trabalho, o composto (**39a**) foi considerado o mais promissor entre todos os análogos, destacando sua ação frente a linhagem de células HCT-16 ($0,05 \mu\text{M}$), e elevado índice de seletividade ($\text{IS} = 51$). Este composto é um importante modelo para futuras investigações, visando um novo fármaco para o tratamento do câncer.

Os resultados descritos neste capítulo foram publicados no periódico *RSC Medicinal Chemistry* da *Royal Society of Chemistry*. Daisy J. B. Lima,[‡] **Renata G. Almeida**,[‡] Guilherme A. M. Jardim, Breno P. A. Barbosa, Augusto C. C. Santos, Wagner O. Valença, Marcos R. Scheide, Claudia C. Gatto, Guilherme G. C. de Carvalho, Pedro M. S. Costa, Claudia Pessoa, Cynthia L. M. Pereira, Claus Jacob, Antonio L. Braga and Eufrânio N. da Silva Júnior. It takes two to tango: synthesis of cytotoxic quinones containing two redox active centers with potential antitumor activity. *RSC Med. Chem.*, **2021**, *12*, 1709-1721. [‡]**These authors contributed equally to this work.**

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1. Materiais e Equipamentos:

Para a elucidação estrutural das substâncias sintetizadas neste trabalho, utilizaram-se experimentos de ressonância magnética nuclear que foram realizados no espectrômetro Bruker AVANCE III 400, operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C . Todos os espectros de RMN foram adquiridos a $25,0 \pm 0,1$ °C, utilizando-se o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os valores de deslocamentos químicos foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s-simpleto; d-duplete; q-quarteto; m-multiplete; dd-duplo duplete e dt- duplete triplo.

Os espectros na região do infravermelho foram registrados em aparelho Perkin-Elmer FT-IR. Os compostos foram pastilhados com KBr anidro, utilizando prensa hidráulica e os espectros adquiridos na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

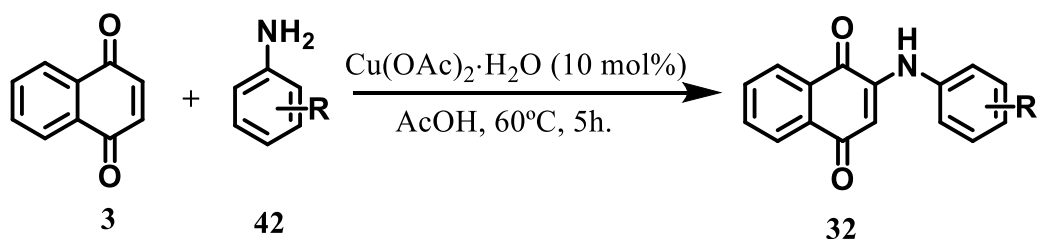
Os espectros de massa foram registados utilizando um espectrômetro Bruker microTOF II ESI (modo ESI⁺).

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em aparelho Fisher-Johns utilizando lâminas de vidro redondas. Os solventes e reagentes, para fins sintéticos foram utilizados da forma que foram obtidos de fornecedores, sem a necessidade de purificação adicional. O monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia em Camada Fina (C.C.F.), em cromatofolhas de gel de sílica 60F-254, com 0,2 mm de espessura de camada (MERCK). Os eluentes foram preparados volume por volume (V/V) e a visualização das substâncias foi efetuada em lâmpada de Ultravioleta. As substâncias foram purificadas por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (Acros Organics 0,035-0,070 mm, diâmetro de poro 6 nm).

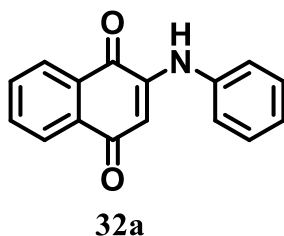
As substâncias foram nomeadas segundo regras da IUPAC, com o auxílio do programa CS ChemDraw Ultra.

6.2. Procedimento geral para síntese dos alcinos 1,4-naftoquinona:

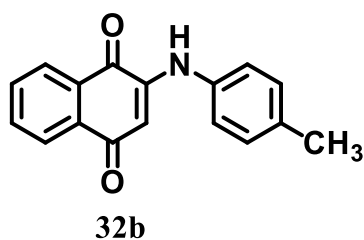
6.2.1. Síntese de *N*-aril-2-amino-1,4-naftoquinona:



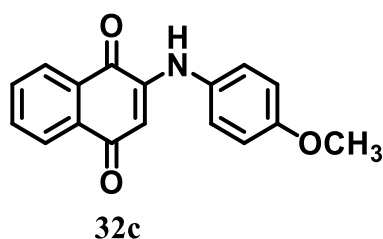
1,4-Naftoquinona (500 mg, 3,15 mmol) e $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (10 mol%, 67,5 mg) foram adicionados a um balão de fundo redondo contendo 10 mL de ácido acético e a mistura resultante foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se a respectiva anilina (3,15 mmol) e a mistura de reagentes permaneceu sob agitação constante e sob aquecimento (60°C) durante 5 h. Ao final, a mistura foi lavada com água e neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), extraído com diclorometano (3 x 15 mL) e depois seco sobre Na_2SO_4 . O produto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁵⁹



2-(fenilamino)naftaleno-1,4-diona (32a): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 3:7), obtendo-se o produto **32a** (761 mg, 3,1 mmol, 97% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão ($^\circ\text{C}$):**182-184; **RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :** 9,21 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :** 183,0, 181,9, 146,6, 138,5, 135,3, 133,1, 132,9, 130,8, 129,7, 126,5, 125,7, 124,1, 102,3. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁵⁹

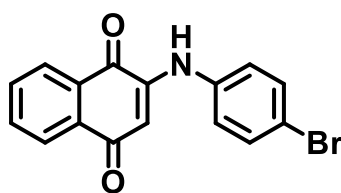


2-((4-metilfenil)amino)naftaleno-1,4-diona (32b): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 3:7), obtendo-se o produto **32b** (680 mg, 2,6 mmol, 82% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 197-199; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,07-8,02 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 2,30 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 182,1, 181,4, 144,9, 135,4, 135,1, 134,8, 132,4, 130,2, 128,7, 126,4, 125,8, 123,8, 122,7, 122,5, 103,0, 20,9. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁵⁹



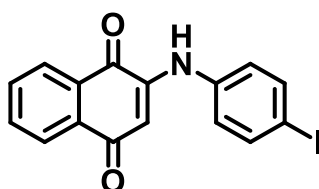
2-((4-metoxifenil)amino)naftaleno-1,4-diona (32c): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 3:7), obtendo-se o produto **32c** (807 mg, 2,89 mmol, 92% de rendimento) como sólido roxo escuro; **Faixa de fusão (°C):** 155-157; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,09 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,82 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 183,7, 182,2, 157,6, 145,7, 134,9, 133,4, 132,2, 130,4, 130,1, 126,4, 126,2, 124,8, 114,9, 102,5, 55,6. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁵

75. Chen, X. L.; Dong, Y.; He, S.; Zhang, R.; Zhang, H.; Tang, L.; Zhang, X. M.; Wang, J. Y. A one-pot approach to 2-(N-substituted amino)-1, 4-naphthoquinones with use of nitro compounds and 1, 4-naphthoquinones in water. *Synlett.*, **2019**, *30*, 615-619.



32d

2-((4-bromofenil)amino)naftaleno-1,4-diona (32d): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 3:7), obtendo-se o produto **32d** (898,8 mg, 2,74 mmol, 87% de rendimento) como sólido vermelho escuro; **Faixa de fusão (°C):** 258-260; **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 9,29 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,85 (td, *J* = 7,42 Hz, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,78 (td, *J* = 7,42 Hz, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,79 Hz), 6,13 (s, 1H). *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁶

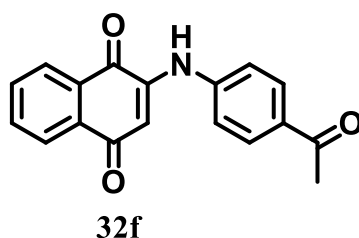


32e

2-((4-iodofenil)amino)naftaleno-1,4-diona (32e): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 3:7), obtendo-se o produto **32e** (840,4 mg, 2,24 mmol, 71% de rendimento) como sólido roxo; **Faixa de fusão (°C):** 235-237; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,12 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,79-7,66 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,40 (s, H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 184,0, 181,9, 144,29, 138,8, 137,4, 135,1, 133,2, 132,6, 130,4, 126,7, 126,3, 124,2, 104,1, 89,2. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁷

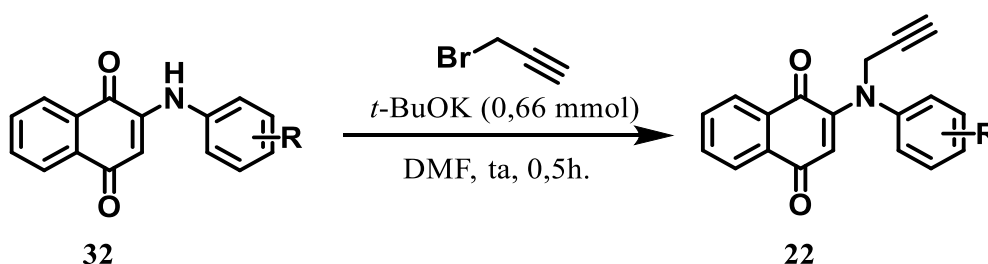
76. Huang, L.; Zhao, J.; Guo, S.; Zhang, C.; Ma, J. Bodipy derivatives as organic triplet photosensitizers for aerobic photoorganocatalytic oxidative coupling of amines and photooxidation of dihydroxynaphthalenes. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5627-5637.

77. Neo Shin, N.; Jeon, H.; Jung, Y.; Baek, S.; Lee, S.; Yoo, H. C.; Bae, G. H.; Park, K.; Yang, S. H.; Han, J. M.; Kim I.; Kim, Y. Fluorescent 1, 4-naphthoquinones to visualize diffuse and dense-core amyloid plaques in APP/PS1 transgenic mouse brains. *ACS Chem. Neurosci.*, **2019**, *10*, 3031-3044.



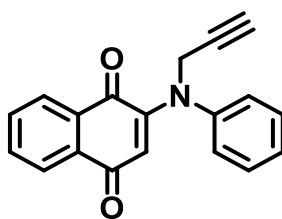
2-(4-acetilfenil)amino)naftaleno-1,4-diona (32f): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 3:7), obtendo-se o produto **32f** (774,4 mg, 2,52 mmol, 80% de rendimento) como um óleo vermelho; **RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD)** δ : 8,05-8,03 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁸

6.2.2. Síntese de *N*-aril alcino 1,4-naftoquinona:



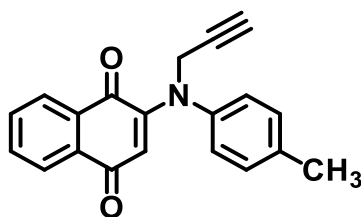
Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 8 mL de DMF, adicionaram-se inicialmente 0,66 mmol da amino naftoquinona correspondente, em seguida, 0,66 mmol de *t*-BuOK e aguardaram-se 15 minutos. Posteriormente, adicionou-se gota-à-gota 1,4 mmol do brometo de propargila (80 wt% em tolueno). A reação foi conduzida à temperatura ambiente sob agitação magnética durante 30 minutos. Ao final, a mistura foi lavada com água, neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 15 mL), e depois seca sobre Na_2SO_4 . O produto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁶¹

⁷⁸ Leyva, E.; Cárdenas-Chaparro, A.; Loredó-Carrillo, S. E.; López, L. I.; Méndez-Sánchez, F.; Martínez-Richa, A. Ultrasound-assisted reaction of 1,4-naphthoquinone with anilines through an EDA complex. *Mol. Divers.*, **2018**, *22*, 281-290.



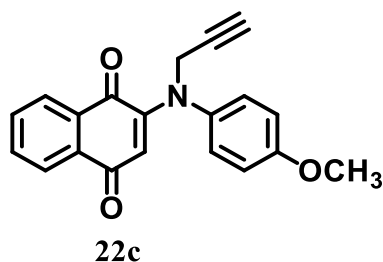
22a

2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (22a): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 95:5), obtendo-se o produto **22a** (180 mg, 0,62 mmol, 95% de rendimento) como óleo marrom; **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ :** 8,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,70-7,55 (2H, m), 7,44-7,32 (3H, m), 7,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 124 6,28 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,37 (1H, s); **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ :** 183,9, 182,1, 150,9, 146,0, 134,0, 132,7, 132,3, 129,7, 127,0, 126,7, 125,9, 125,6, 114,3, 77,7, 74,4, 44,6. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁵³

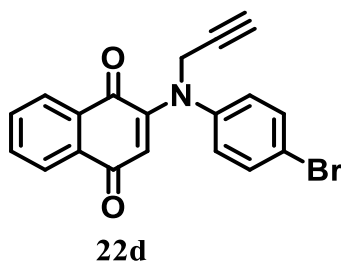


22b

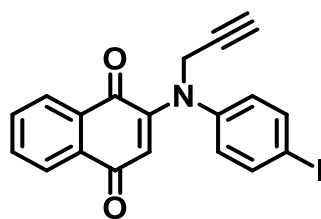
2-((4-metilfenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (22b): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **22b** (111 mg, 0,37 mmol, 56% de rendimento) como óleo vermelho; **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ :** 8,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,71-7,55 (2H, m), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,24 (1H, s), 4,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,37-2,34 (4H, m); **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ :** 184,0, 182,4, 151,1, 143,5, 137,0, 134,0, 132,7, 132,5, 130,5, 126,8, 125,8, 125,7, 113,9, 74,3, 44,8, 21,2. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁵³



2-((4-metoxifenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (22c): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **22c** (170 mg, 0,53 mmol, 81% de rendimento) como óleo vermelho; **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ : 8,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,73-7,62 (2H, m), 7,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,18 (1H, s), 4,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 3,84 (3H, s), 2,35 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ : 183,7, 182,3, 158,4, 150,9, 138,6, 133,8, 132,4, 132,3, 127,2, 126,6, 125,4, 114,9, 113,2, 77,9, 73,9, 55,4, 44,7. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁶¹

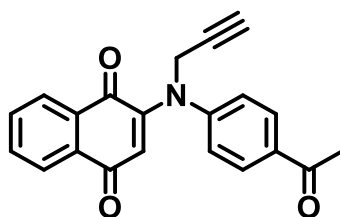


2-((4-bromofenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (22d): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 95:5), obtendo-se o produto **22d** (220 mg, 0,6 mmol, 91% de rendimento) como óleo vermelho; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ : 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 7,5$ Hz), 7,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,37 (1H, s), 4,50 (2H, s), 2,38 (1H, s); **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ : 183,9, 181,9, 150,5, 145,1, 134,1, 132,9, 132,2, 127,4, 126,8, 125,7, 120,3, 115,2, 74,7, 44,5. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁵³



22e

2-((4-iodofenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (22e): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 95:5), obtendo-se o produto **22e** (221 mg, 0,53 mmol, 81% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 186-187; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,71 (3H, m), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,39 (1H, s), 4,49 (2H, s), 2,37 (1H, s); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 183,8, 181,7, 150,3, 145,7, 138,7, 134,1, 132,8, 132,1, 127,5, 126,7, 125,6, 115,2, 91,4, 74,6, 44,3. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁶¹

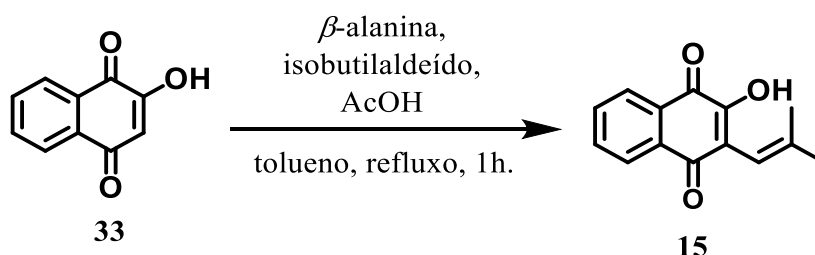


22f

2-((4-acetilfenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (22f): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 95:5), obtendo-se o produto **22f** (191 mg, 0,55 mmol, 84% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 159-160; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,17-8,12 (2H, m), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80-7,78 (2H, m), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (1H, s), 4,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 2,61 (3H, s), 2,36 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 196,6, 183,9, 181,7, 151,3, 150,3, 150,1, 134,4, 134,1, 133,0, 132,1, 130,1, 129,8, 126,8, 125,7, 124,6, 120,7, 117,3, 74,7, 44,0, 26,4. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁶¹

6.3. Procedimento geral para síntese das azidas 1,2-naftoquinonas:

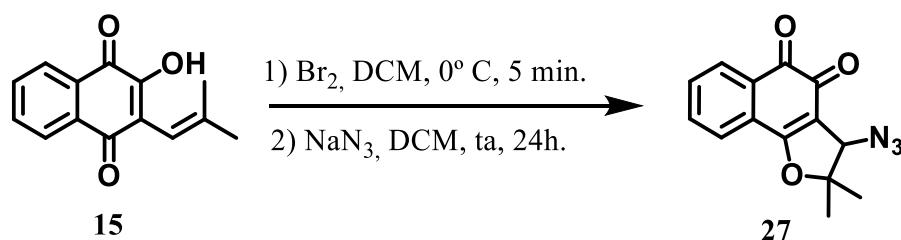
6.3.1. Síntese azida (27):



Adicionaram-se 2-hidroxi-1,4-naftquinona (**33**) (1,74 g, 10 mmol), β -alanina (250 mg, 2,8 mmol) e 100 mL de tolueno em um balão de fundo redondo de 500 mL contendo pedaços de porcelana. Em seguida, adicionou-se ao balão uma mistura de isobutilaldeído (1,44 g, 20 mmol) e ácido acético glacial (150 mg, 2,5 mmol). Adaptou-se o sistema Dean-Stark e uma manta aquecedora e a reação prosseguiu sob refluxo por 1 h. Após confirmação por C.C.F de que os reagentes já haviam sido consumidos, a reação foi encerrada. Em seguida, realizou-se a purificação utilizando extração ácido-base em funil de separação, com 250 mL de solução saturada de carbonato de sódio (Na_2CO_3). A fase aquosa foi neutralizada com ácido fosfórico concentrado (H_3PO_4), ocasionando a precipitação de um sólido alaranjado, que foi filtrado a vácuo, lavado com água e seco, obtendo-se 2,19 g de *nor*-lapachol (**15**) com 96% de rendimento.⁵⁸

2-hidroxi-3-(2-metilprop-1-en-1-il)naftaleno-1,4-diona (15): O produto **15** foi obtido (2,19 g, 9,6 mmol, 96% de rendimento) como sólido alaranjado; **Faixa de fusão (°C):** 119-120; **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 8,10 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); **RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ :** 184,9, 181,7, 151,3, 143,7, 135,0, 133,1, 133,1, 129,6, 127,1, 126,2, 121,1, 113,8, 26,7, 21,8. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁹

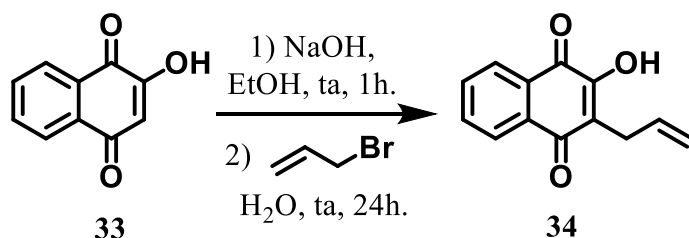
79. Kazimierczuk, Z.; Upcroft, J. A.; Upcroft, P.; Górska, A.; Starościak, B.; Laudy, A. Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro-and halogeno-substituted benzimidazole derivatives. *Acta Biochim. Pol.*, **2002**, *49*, 185-195.



Nor-lapachol (**15**) (456 mg, 2 mmol) e 30 mL de DCM foram adicionados em um balão de fundo redondo de 100 mL. A mistura foi resfriada a 0 °C, em seguida adicionou-se 1 mL de Br₂ e o mistura de reação ficou sob agitação a 0 °C por 5 minutos. Em seguida, o excesso de Br₂ e o DCM foram evaporados sob pressão reduzida. Solubilizou a mistura bruta em 10 mL de DCM e adicionou-se NaN₃ (390 mg, 6 mmol). A reação ficou sob agitação por 24 h. Em seguida, extraiu-se com acetato de etila (3 x 15 mL) e 15 mL de água destilada em um funil de separação e depois seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁹

3-azido-2,2-dimetol-2,3-dihidro-nafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (27): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **27** (484,7 mg, 1,8 mmol, 90% de rendimento) como sólido alaranjado; **Faixa de fusão (°C):** 200-202; **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 8,14 (ddd, *J* = 6,9, 2,1, 0,9, 1H), 7,72-7,65 (3H, m), 4,77 (1H, s), 1,67 (3H, s), 1,55 (3H, s); **RMN de ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ:** 180,3, 175,2, 170,2, 134,5, 132,7, 131,1, 113,5, 129,5, 125,1, 126,7, 95,5, 67,3, 27,1, 21,9. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁹

6.3.2. Síntese azida (36):

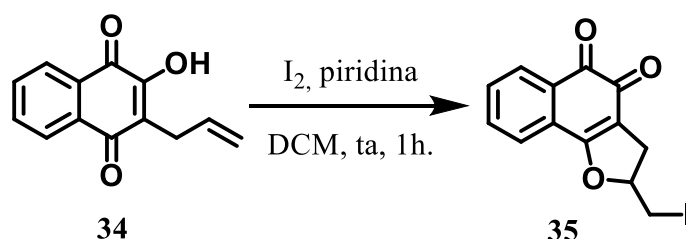


Adicionou-se 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**33**) (5 g, 29 mmol) a um balão de fundo redondo de 250 mL, contendo uma mistura de 50 mL de etanol e NaOH (1,4 g, 35 mmol). A mistura ficou sob agitação magnética por 1h, observando-se a mudança de aspecto da mistura que passou de uma solução laranja para uma suspensão contendo um sólido vermelho. O sólido vermelho foi filtrado a vácuo e lavado com éter etílico, e então seco

em estufa a 70 °C, obtendo-se o sólido em rendimento quantitativo. O sólido vermelho foi caracterizado como lausonato de sódio (**45**) e foi utilizado na etapa seguinte, sem qualquer purificação adicional.

O lausonato de sódio (**45**) (3 g, 15 mmol) e brometo de alila (30 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 250 mL. A solução ficou sob agitação por 1h e, em seguida, adicionaram-se 70 mL de água destilada. A mistura continuou sob agitação a temperatura ambiente por 24h, observando-se mudança de coloração do precipitado de vermelho para amarelo. A reação foi encerrada e, à mistura, acrescentaram-se 30 mL de água destilada. Em seguida extraiu-se a com acetato de etila (3 x 15 mL) em um funil de separação e depois promoveu-se secagem sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁸⁰

3-alil-2-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (34): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **34** (1,48 g, 6,9 mmol, 46% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão (°C):** 112-113; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 3,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 5,00 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 17 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,64 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H); **RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ:** 184,4, 181,7, 153,3, 135,2, 133,9, 133,2, 133,0, 116,6, 1129,6, 127,1, 126,4, 122,0, 27,7. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁸⁰

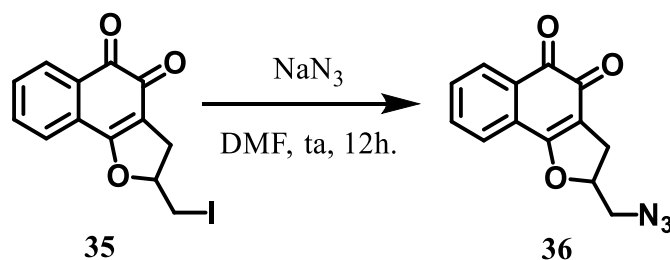


Adicionou-se 2-hidroxi-3-alil-1,4-naftoquinona (**34**) (1 g, 5,9 mmol) a um balão de fundo redondo de 250 mL contendo 100 mL de DCM. Em seguida, adicionou-se uma solução de iodo metálico (7,3 g, 20 mmol) dissolvido numa mistura de 30 mL de

⁸⁰. Kongkathip, N.; Kongkathip, B.; Siripong, P.; Sangma, C.; Luangkamin, S.; Pattanapa, S.; Piyaviriyagul, S.; Kongsaree, P. Potent antitumor activity of synthetic 1,2- naphthoquinones and 1,4-naphthoquinones. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3179.

diclorometano mais 4 mL de piridina. A reação foi mantida por agitação magnética e a temperatura ambiente por 1 h, seguido-se a adição de 100 mL de água fria. A fase orgânica foi lavada com 10% de carbonato de sódio (3 x 50 mL), seguido de lavagem com de água fria (3 x 50 mL) e secagem sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁸¹

2-(iodometil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (35): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **35** (885 mg, 2,6 mmol, 44% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 145-147; **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ:** 8,1 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 3,3 (dd, 1H), 3,0 (dd, 1H); **RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ:** 181,6, 175,1, 150,1, 134,5, 131,9, 130,4, 129,4, 126,9, 124,47, 114,7, 85,7, 32,8, 7,2. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁸¹



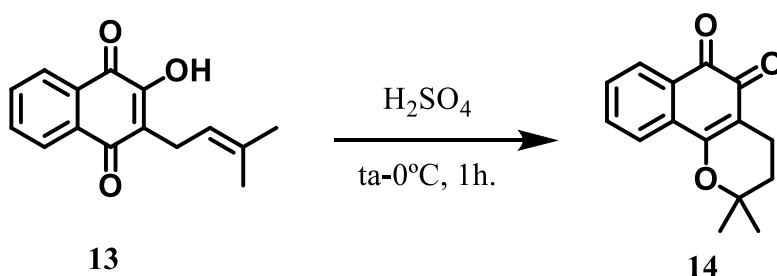
Adicionou-se o composto (**35**) (610 mg, 1,8 mmol) a um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 10 mL de DMF e NaN₃ (216 mg, 3,3 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 h. Em seguida, extraiu-se a com DCM (3 x 15 mL) e fez-se lavagem com 15 mL de água destilada em um funil de separação, seguindo-se secagem sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁷⁰

2-(azidometil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (36): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **36** (440 mg, 1,72 mmol, 96% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 172-174; **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ:** 8,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92-7,32 (3H, m), 5,45-5,21 (1H, m), 3,84-3,49 (2H, m), 3,25 (dd, *J* = 15,6, 10,1 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 15,6, 7,0 Hz, 1H);

81. Silva, R. S.; Costa, E. M.; Trindade, Ú. L.; Teixeira, D. V.; Maria de Carmo, F. R.; Santos, G. L.; Valeria R. S.; Malta, V. R. S.; de Simone, C. A.; Pinto, A. V.; de Castro, S. L. Synthesis of naphthofuranquinones with activity against Trypanosoma cruzi. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 526-530.

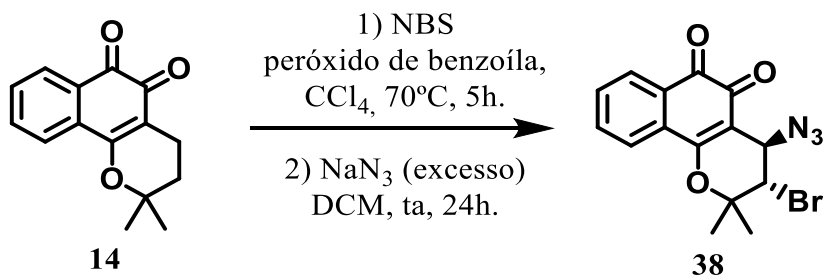
RMN de ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 180,9, 175,4, 169,4, 134,9, 132,3, 130,7, 130,3, 129,7, 127,2, 124,7, 85,8, 54,3, 29,6. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁰

6.3.3. Síntese azida (38):



Em um béquer de 100 mL contendo lapachol (**13**) (2,42 g, 10 mmol), adicionou-se H_2SO_4 concentrado até que todo lapachol (**13**) fosse solubilizado. Após a solubilização completa do lapachol (**13**), adicionou-se gelo, levando à formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com H_2O . O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.

2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (14): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 95:5), obtendo-se o produto **14** (2,40 g, 9 mmol, 85% de rendimento) como sólido alaranjado; **Faixa de fusão ($^\circ\text{C}$):** 153-155; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,06 (dd, $J = 7,6$ e 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,8$ e 1,1 Hz, 1H), 7,65 (ddd, $J = 7,8$, 7,6 e 1,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 2,57 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 179,8, 178,5, 162,0, 134,7, 132,6, 130,6, 130,1, 128,5, 124,0, 112,7, 79,3, 31,6, 26,8, 16,2. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁸²



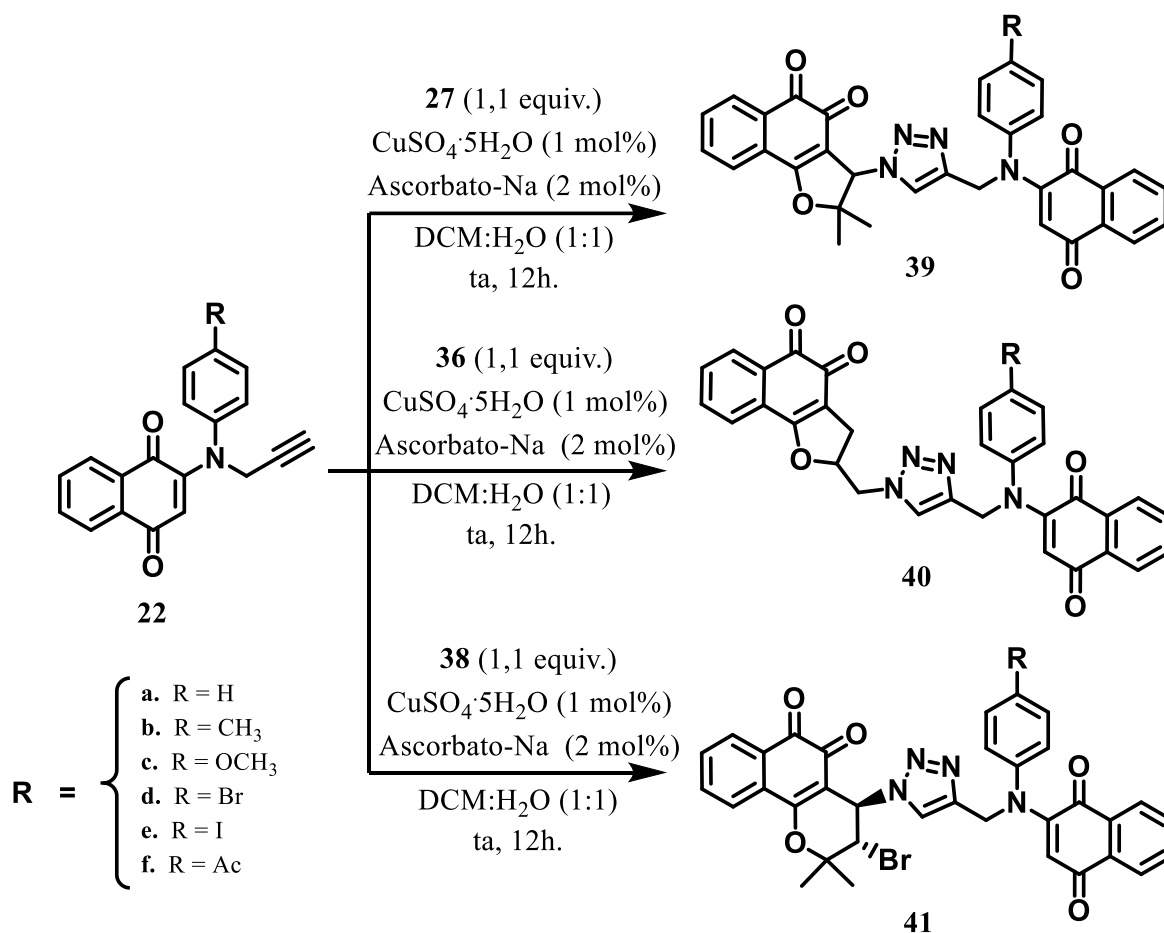
82. Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A. The total synthesis of β -lapachone. *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1457-1460.

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados β -lapachona (**14**) (484 mg, 2 mmol), *N*-bromosuccinimida (NBS) (712 mg, 4 mmol) e 30 mL de tetracloreto de carbono, sob aquecimento. A temperatura foi elevada e mantida a 70 °C, seguindo adição de quantidade catalítica de peróxido de benzoíla. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina e, após cinco horas de reação, todo o material de partida foi consumido. A mistura foi resfriada em banho de gelo e o excesso de NBS foi filtrado e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. O resíduo foi utilizado sem purificação prévia, devido a sua instabilidade. Ao resíduo, foram adicionados azida de sódio (260 mg, 4 mmol) e 30 mL de diclorometano sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. O excesso de azida de sódio foi removido por filtração simples. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.

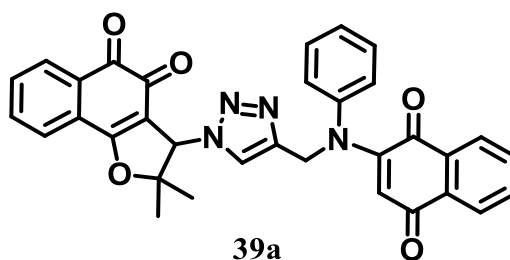
4-azido-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona (38):

Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 98:2), obtendo-se o produto **38** (217,3 mg, 0,6 mmol, 30% de rendimento) como sólido alaranjado; **Faixa de fusão** (°C): 163-164; **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ** : 8,14 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,71 (3H, s), 1,67 (3H, s); **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ** : 178,6, 178,3, 162,2, 135,4, 132,3, 131,0, 130,6, 129,3, 125,4, 110,3, 81,9, 59,2, 54,3. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*⁷⁰

6.4. Procedimento geral para cicloadições 1,3-dipolar catalisadas por Cu(I):

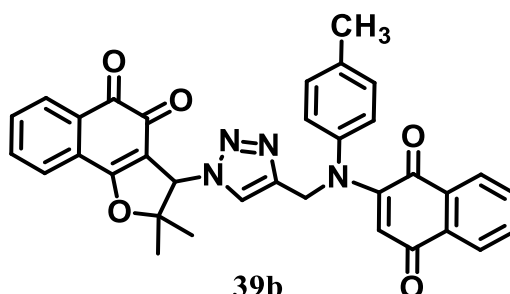


Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados a azida *orto*-naftoquinona correspondente (**27**), (**36**) ou (**38**) (0,4 mmol), o respectivo alcino *para*-naftoquinona (**22**) (0,44 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2,0 mg, 0,004 mmol, 1 mol%) e ascorbato de sódio (8,0 mg, 0,020 mmol, 5 mol%). Em seguida, 8 mL de uma mistura de DCM: H₂O (1:1) foram adicionados ao recipiente. A reação foi submetida a agitação constante à temperatura ambiente por 12 h e a análise por C.C.F mostrou consumo completo da azida. Ao final, a mistura foi extraída com DCM (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.⁵⁴



39a

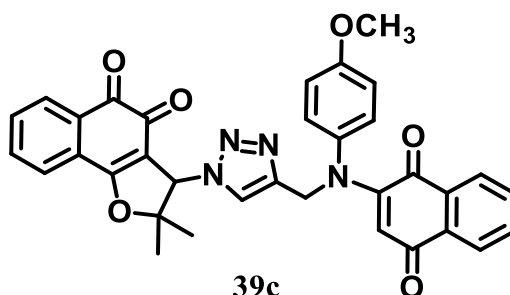
3-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (39a): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **39a** (44,5 mg, 0,08 mmol, 40% de rendimento) como sólido marron; **Faixa de fusão (°C):** 146-148; **IV (pastilha KBr) ν :** 3130, 2852, 1621, 1591, 1565, 1406, 1297, 1260, 777; **EM-IES (+):** 557,1819 $[M+H]^+$. Calculado para $[C_{33}H_{25}N_4O_5]^+$: 557,1825; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,11 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,76–7,66 (m, 3H), 7,63 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,05 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,7, 183,1, 180,1, 174,6, 171,2, 151,6, 145,5, 143,6, 134,9, 134,0, 133,4, 132,5, 132,5, 132,4, 130,0, 129,8, 127,1, 126,7, 126,6, 126,4, 125,7, 125,6, 122,7, 113,0, 111,2, 95,9, 67,1, 50,0, 27,8, 21,1.



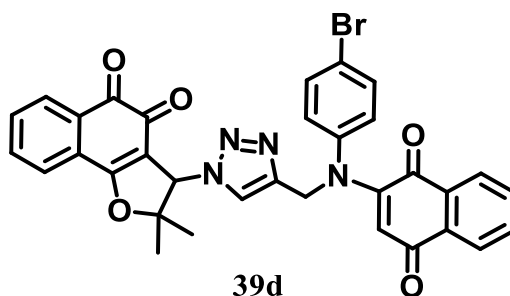
39b

3-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(p-tolil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (39b): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **39b** (74,2 mg, 0,13 mmol, 65% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 156-158; **IV (pastilha KBr) ν :** 3125, 2922, 1659, 1623, 1556, 1591, 1412, 1261, 776, 722; **EM-IES (+):** 571,1976 $[M+H]^+$. Calculado para $[C_{34}H_{27}N_4O_5]^+$ 571,1981; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,79–7,66 (m, 3H), 7,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,5, 183,2,

180,1, 174,6, 171,2, 151,7, 143,7, 142,8, 137,0, 134,9, 134,0, 133,4, 132,6, 132,5, 132,4, 131,6, 130,6, 130,0, 126,8, 126,6, 126,3, 125,7, 125,5, 122,7, 112,4, 111,2, 95,9, 67,1, 53,6, 50,1, 27,8, 21,2.

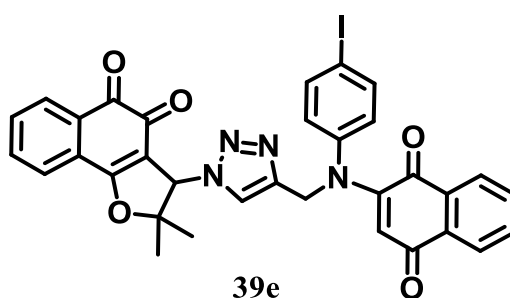


3-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(4-metoxifenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (39c): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **39c** (105,5 mg, 0,18 mmol, 90% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 155-157; **IV (pastilha KBr) ν :** 3132, 2932, 1655, 1623, 1588, 1509, 1414, 1248, 780, 725; **EM-IES (+):** 587,2073 $[M+H]^+$. Calculado para $[C_{34}H_{27}N_4O_6]^+$: 587,1931; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 4H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,53 (dt, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,3, 183,0, 180,0, 174,5, 171,0, 158,4, 151,6, 143,6, 137,9, 134,7, 133,7, 133,1, 132,4, 132,3, 132,2, 131,5, 129,7, 127,9, 126,7, 126,4, 125,5, 125,2, 123,0, 115,1, 111,3, 111,1, 95,8, 67,0, 60,4, 55,5, 50,2, 27,7, 21,1, 14,2.

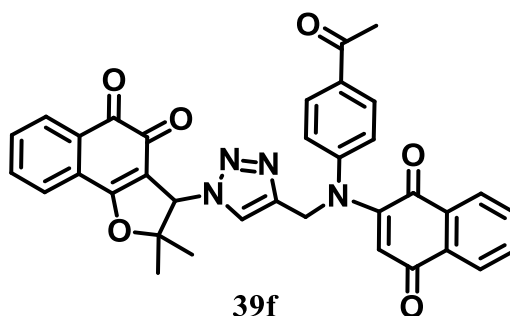


3-(4-(((4-bromofenil)(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (39d): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **39d** (63,5 mg, 0,10 mmol, 50% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 235-237;

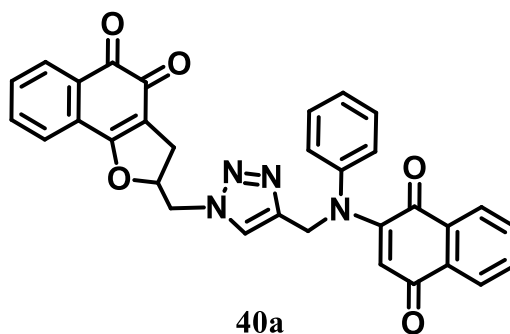
IV (pastilha KBr) ν : 3137, 1654, 1591, 1560, 1488, 1407, 1295, 1258, 1224, 1114, 1046, 777, 719; **EM-IES (+):** 635,1196 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₃H₂₄BrN₄O₅]⁺: 635,0930. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,71–7,60 (m, 3H), 7,58–7,53 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 183,6, 182,7, 180,0, 174,6, 171,2, 151,1, 144,8, 143,1, 134,9, 134,1, 133,4, 133,0, 132,7, 132,7, 132,4, 132,3, 131,6, 130,0, 128,1, 126,7, 126,7, 125,7, 125,6, 122,8, 120,4, 113,8, 111,1, 95,8, 67,2, 49,8, 27,8, 21,2.



3-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(4-iodofenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (39e): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **39c** (61,4 mg, 0,09 mmol, 45% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 159-161; **IV (pastilha KBr) ν :** 3130, 1656, 1622, 1558, 1482, 1407, 1297, 1258, 1115, 1084, 1047, 776, 723; **EM-IES (+):** 683,0831 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₃H₂₄IN₄O₅]⁺: 683,0791. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,11 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 6,5, 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (m, , 2H), 7,63 (m, 3H), 7,56 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 183,7, 182,7, 180,0, 174,6, 171,2, 151,1, 145,6, 143,1, 139,0, 134,9, 134,1, 133,4, 132,7, 132,4, 132,3, 131,7, 130,1, 128,2, 126,8, 126,7, 125,7, 122,7, 114,1, 111,1, 95,8, 91,5, 67,2, 49,8, 27,9, 21,2.

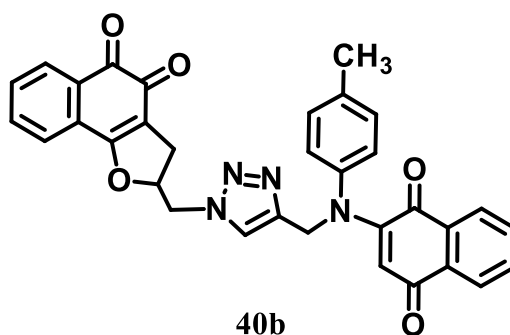


3-(4-(((4-acetilfenil)(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (39f): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **39f** (53,9 mg, 0,09 mmol, 45% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 223-225; **IV (pastilha KBr) ν :** 3126, 2926, 1655, 1591, 1570, 1408, 1261, 1225, 1115, 780; **EM-IES (+):** 599,1925 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₅H₂₇N₄O₆]⁺: 599,1931; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76–7,64 (m, 5H), 7,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,01 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 196,9, 183,9, 182,4, 180,0, 174,6, 171,3, 151,0, 150,1, 142,9, 134,9, 134,4, 134,2, 133,5, 133,0, 132,4, 132,3, 131,6, 130,1, 126,9, 126,7, 125,9, 125,7, 124,9, 122,6, 116,8, 111,1, 95,8, 67,2, 49,5, 27,8, 26,6, 21,2.

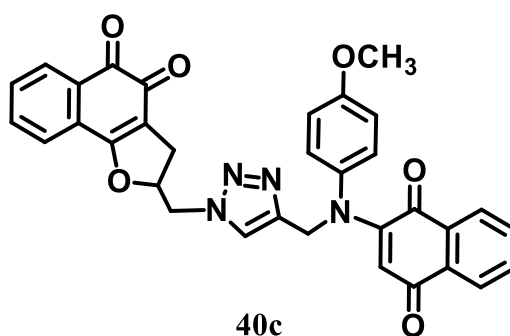


2-(((4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (40a): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **40a** (32,5 mg, 0,06 mmol, 30% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 141-142; **IV (pastilha KBr) ν :** 2922, 1618, 1592, 1574, 1558; **EM-IES (+):** 543,1663 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₃H₂₃N₄O₅]⁺: 543,1700; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73–7,70 (m, 2H), 7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58–7,52 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,50–5,48

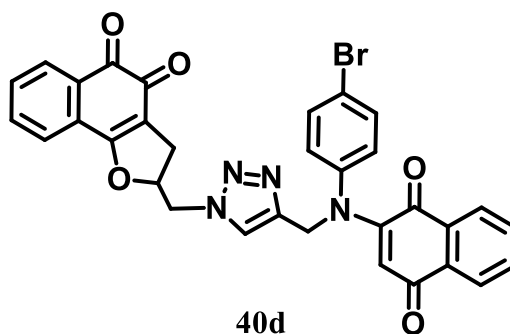
(m, 1H), 5,23–5,12 (m, 2H), 4,80 (dd, $J = 14,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 15,5, 10,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 16,0, 7,0$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : 183,6, 183,0, 182,2, 180,5, 175,3, 168,8, 151,5, 145,7, 135,1, 134,9, 134,2, 132,7, 132,6, 132,4, 130,7, 130,0, 129,9, 127,0, 126,9, 126,3, 125,9, 122,8, 114,9, 113,3, 103,6, 84,5, 53,6, 50,1, 32,1, 29,8.



2-((4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(p-tolil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (40b): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **40b** (50,1 mg, 0,09 mmol, 45% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$)**: 213-215; **IV (pastilha KBr) ν** : 3125, 1620, 1595, 1553, 1403; **EM-IES (+)**: 557,1925 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5]^+$: 557,1825. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** : 8,04–7,99 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,74–7,70 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55–7,47 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,50–5,48 (m, 1H), 5,23–5,10 (m, 2H), 4,80 (dd, $J = 15,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 15,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 16,0, 10,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 16,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : 183,5, 183,2, 180,5, 175,3, 168,7, 151,6, 144,7, 143,0, 137,2, 134,9, 134,2, 132,6, 132,6, 132,4, 130,7, 130,6, 129,9, 126,9, 126,7, 125,9, 125,7, 124,5, 123,8, 114,9, 112,6, 84,4, 53,5, 50,3, 29,6, 21,2.

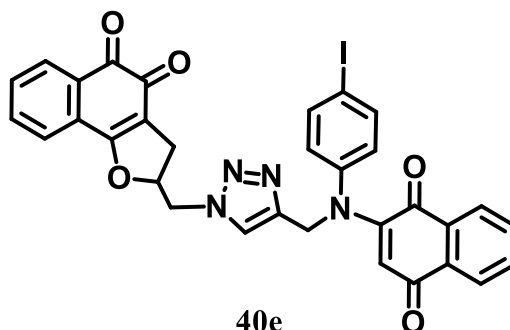


2-((4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-yl)(4-metoxifenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (40c): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **40c** (69,8 mg, 0,122 mmol, 61% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 202-204; **IV (pastilha KBr) ν :** 3117, 1619, 1591, 1560, 1507, 1246, 774; **HRMS (ESI⁺):** 573,1724 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₃H₂₅N₄O₆]⁺: 573,1774. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,99 (dd, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,55–7,45 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,48 (ddt, *J* = 10,5, 7,0, 3,5 Hz, 1H), 5,22–5,08 (m, 2H), 4,80 (dd, *J* = 14,5, 3,5 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 14,5, 7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31 (dd, *J* = 16,0, 10,5 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 15,5, 7,0 Hz, 1H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 183,5, 183,4, 180,5, 175,3, 168,8, 158,6, 151,7, 144,7, 138,1, 134,9, 134,2, 132,6, 132,6, 132,4, 130,6, 1290,9, 127,5, 126,9, 126,7, 125,7, 124,5, 124,0, 115,3, 114,9, 111,9, 84,5, 55,6, 53,4, 50,5, 29,6.



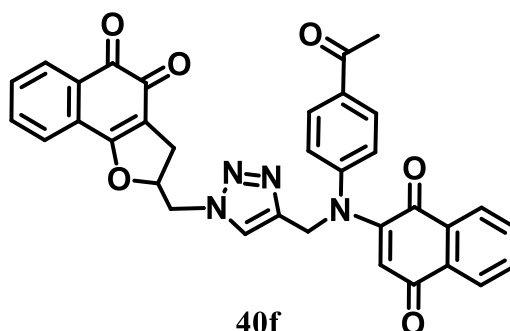
2-((4-(((4-bromofenil)(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-yl)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (40d): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **40d** (49,7 mg, 0,08 mmol, 40% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 193-195; **IV (pastilha KBr) ν :** 3132, 2944, 1620, 1591, 1556, 1489, 773; **EM-IES (+):** 621,0768 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₂H₂₂BrN₄O₅]⁺: 621,0774. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,02 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,89 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,74–7,73 (dt, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,51–7,46 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,48 (ddt, *J* = 10,5, 7,0, 3,5 Hz, 1H), 5,17–5,06 (m, 2H), 4,79 (dd, *J* = 14,5, 3,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 16,0, 10,5 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 16,0, 7,0 Hz, 1H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 183,6, 182,7,

180,4, 175,3, 168,7, 151,0, 145,0, 144,0, 135,0, 134,4, 133,1, 132,9, 132,5, 132,4, 130,7, 129,9, 127,4, 126,9, 126,8, 125,8, 124,5, 123,7, 120,3, 114,8, 114,3, 84,4, 53,5, 50,0, 29,7.



40e

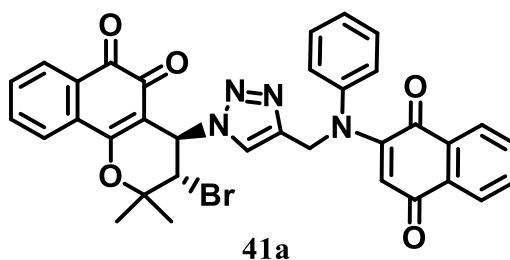
2-((4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(4-iodofenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (40e): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **40e** (66,8 mg, 0,10 mmol, 50% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 208-210; **IV (pastilha KBr) ν :** 3120, 2923, 1625, 1556, 1486, 1408, 1296, 1259, 776; **EM-IES (+):** 669,0645 $[M+H]^+$. Calculado para $[C_{32}H_{22}IN_4O_5]^+$: 669,0635; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 5H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,47 (ddt, $J = 10,5, 7,5, 3,5$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 15,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 15,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 16,0, 10,5$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 16,0, 7,0$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,6, 182,6, 180,4, 175,3, 168,8, 151,0, 145,8, 143,9, 139,0, 134,9, 134,3, 132,9, 132,4, 132,3, 132,2, 132,1, 130,6, 129,8, 127,6, 126,9, 126,8, 124,5, 123,9, 114,9, 114,4, 91,2, 84,5, 53,5, 49,9, 29,6.



40f

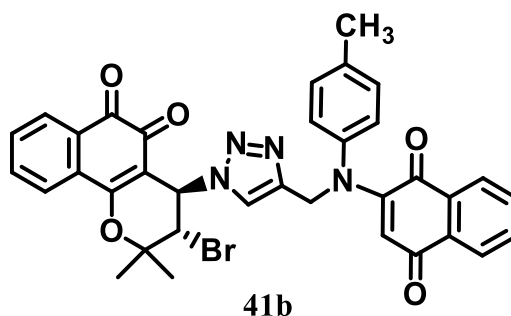
2-((4-(((4-acetilfenil)(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-4,5-diona (40f): Purificação em

coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **40f** (78,3 mg, 0,134 mmol, 67% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 231-233; **IV (pastilha KBr) ν :** 3125, 2923, 1677, 1623, 1590, 1551, 1405, 1261, 1184, 1125, 778; **EM-IES (+):** 585,1759 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₄H₂₅N₄O₆]⁺: 585,1775; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,75 (dd, *J* = 13,7, 5,6 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (dt, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 5,26 – 5,09 (m, 2H), 4,81 (dd, *J* = 14,7, 3,2 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 14,7, 7,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 15,8, 10,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 15,9, 7,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 196,8, 183,8, 182,3, 180,4, 175,3, 168,8, 151,0, 150,2, 135,0, 134,4, 134,2, 133,2, 132,5, 132,4, 132,3, 130,6, 130,1, 129,9, 127,0, 126,8, 126,0, 124,5, 124,0, 117,5, 114,8, 84,4, 77,4, 53,5, 49,6, 29,6, 26,6.



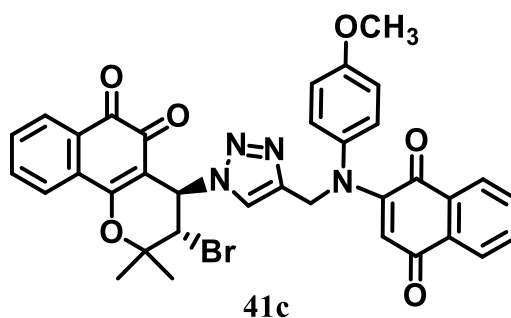
3-bromo-4-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona(41a):

Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **41a** (97,4 mg, 0,15 mmol, 75% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão (°C):** 153-155; **IV (pastilha KBr) ν :** 2956, 1669, 1590, 1554, 1490, 1370, 1324, 1293, 1119, 775, 722, 698; **EM-IES (+):** 649,1081 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₄H₂₆BrN₄O₅]⁺: 649,1087; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 18,0, 7,5 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 183,7, 183,1, 177,9, 176,5, 162,8, 151,7, 145,6, 142,7, 135,3, 133,9, 132,6, 132,5, 132,5, 132,4, 130,7, 130,7, 130,0, 129,3, 127,1, 126,8, 126,6, 126,2, 125,6, 125,4, 113,0, 110,4, 83,5, 59,1, 54,7, 50,0, 27,6, 20,7.



3-bromo-4-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(*p*-tolil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona (41b):

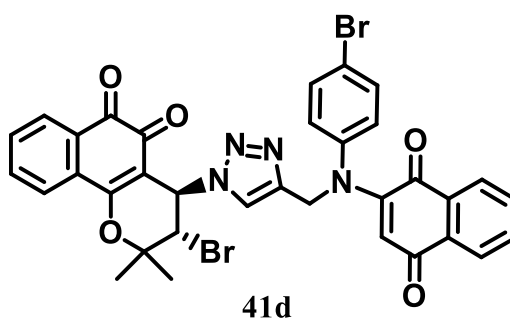
Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **41b** (79,6 mg, 0,12 mmol, 60% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C):** 155-157; **IV (pastilha KBr) ν :** 2952, 1668, 1591, 1508, 1480, 1369, 1324, 1293, 1260, 1245, 1118, 1044, 777, 720, 688; **EM-IES (+):** 663,1238 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₅H₂₈BrN₄O₅]⁺: 663,1243; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 17,5, 7,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,78–7,70 (m, 1H), 7,70–7,55 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 183,7, 183,3, 177,9, 176,5, 162,8, 151,8, 142,9, 142,8, 137,0, 135,3, 134,0, 132,7, 132,6, 132,5, 130,7, 130,7, 129,4, 126,8, 126,5, 126,2, 125,6, 125,4, 112,5, 110,5, 83,6, 59,1, 54,7, 50,2, 27,6, 21,2, 20,6.



3-bromo-4-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(4-metoxifenil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona (41c):

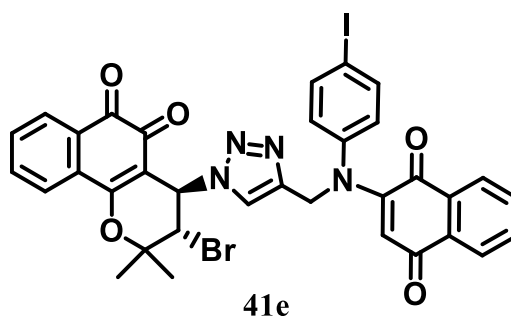
Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **41c** (80,2 mg, 0,118 mmol, 59% de rendimento) como sólido roxo; **Faixa de fusão (°C):** 165-167; **IV (pastilha KBr) ν :** 2937, 2298, 1668, 1591, 1553, 1506, 1454, 1370, 1324, 1290, 1243, 1118, 778, 720, 682; **EM-IES (+):** 679,1187 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₅H₂₈BrN₄O₆]⁺: 679,1192; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz,

1H), 8,00–7,98 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (dt, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,69–7,56 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 4,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 183,6, 183,4, 177,9, 176,5, 162,8, 158,6, 152,1, 142,9, 138,0, 135,3, 133,9, 132,7, 132,6, 132,4, 132,4, 130,7, 130,6, 129,3, 128,1, 126,7, 126,3, 125,5, 125,4, 115,2, 111,9, 110,5, 83,6, 59,1, 55,6, 54,7, 50,3, 27,6, 20,6.



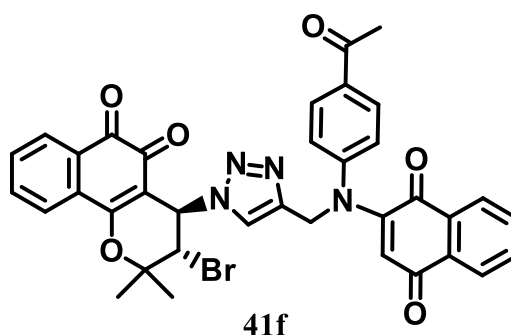
3-bromo-4-(4-(((4-bromofenil)(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (41d):

Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **41d** (80,1 mg, 0,11 mmol, 55% de rendimento) como sólido laranjado; **Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$):** 161-163; **IV (pastilha KBr) ν :** 2959, 2297 1655, 1591, 1559, 1486, 1370, 1324, 1294, 1259, 1119, 777, 722, 688; **EM-IES (+):** 727,0186 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_5]^+$: 727,0192; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,77–7,65 (m, 2H), 7,65–7,59 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 183,7, 182,8, 177,9, 176,5, 162,8, 151,3, 144,8, 142,1, 135,3, 134,1, 133,1, 132,7, 132,5, 132,4, 132,4, 130,7, 129,4, 128,3, 126,8, 126,3, 125,7, 125,4, 120,5, 113,9, 110,4, 83,6, 59,2, 54,7, 49,9, 27,7, 20,5.



3-bromo-4-(4-(((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)(4-iodofenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (41e):

Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **41e** (74,4 mg, 0,096 mmol, 48% de rendimento) como sólido laranjado; **Faixa de fusão (°C):** 159-161; **IV (pastilha KBr) v:** 2951, 1591, 1557, 1483, 1454, 1371, 1324, 1294, 1259, 1118, 777, 723, 688; **EM-IES (+):** 775,0048 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₄H₂₅BrIN₄O₅]⁺: 775,0053. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,10 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,95–7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,72–7,66 (m, 3H), 7,62 (ddt, *J* = 7,5, 4,0, 1,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 183,8, 182,8, 177,9, 176,5, 162,8, 151,2, 145,5, 142,1, 139,1, 135,3, 134,1, 132,7, 132,5, 132,5, 132,4, 130,7, 129,4, 128,4, 126,9, 126,3, 125,7, 125,4, 114,1, 110,5, 91,7, 83,7, 59,2, 54,7, 49,7, 27,7, 20,5.



4-(4-(((4-acetilfenil)(1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (41f):

Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **41f** (68,15 mg, 0,10 mmol, 50% de rendimento) como sólido laranjado; **Faixa de fusão (°C):** 161-163; **IV (pastilha KBr) v:** 2958, 1673, 1590, 1558, 1454, 1370, 1324, 1294, 1183, 1118, 1087, 778, 723, 688; **EM-IES (+):** 691,1187 [M+H]⁺. Calculado para [C₃₆H₂₈BrN₄O₆]⁺: 691,1192; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,05 (dd, *J* = 17,0, 7,5

Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,92–7,87 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,74–7,67 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 12,5, 7.0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,61 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 197,2, 184,0, 182,4, 178,0, 176,6, 163,0, 151,1, 150,3, 142,0, 135,4, 134,4, 134,3, 133,1, 132,6, 132,5, 132,4, 130,8, 130,7, 130,2, 129,5, 127,0, 126,2, 125,9, 125,5, 125,3, 116,8, 110,4, 83,7, 59,3, 54,8, 49,7, 27,7, 26,8, 20,6.

6.5. Avaliação farmacológica

Os derivados triazólicos (**39a-f**), (**40 a-f**) e (**41 a-f**), foram testados frente a 5 tipos de linhagens de células, HCT-116 (Cólon), PC-3 (Próstata), HL-60 (Leucemia) e SNB-19 (Glioblastoma) e células normais L-929 (Fibroblastos murinos), que foram obtidas a partir do Instituto Nacional de Câncer, NCI. Todas as linhagens de células foram mantidas em meio RPMI 1640, e os meios de culturas foram suplementados com 10% de soro fetal bovino, 2mM de glutamina, 100 UmL⁻¹ penicilina e 100 μmL^{-1} de estreptomicina a 37°C com 5% de CO_2 .

O crescimento das células tumorais foi quantificado pela capacidade das células vivas em reduzir o corante amarelo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) a um produto de formazana púrpura. As células foram plaqueadas em placas de 96 poços (0,1 x 10⁶ células/ml) e o composto dissolvido em DMSO. Em seguida, adicionou-se a cada placa poço o composto numa concentração final de 200 μM . O grupo de controle recebeu a mesma quantidade de veículo. Após 60 minutos de incubação, o sobrenadante foi substituído por meio fresco contendo MTT (0,5 mg/mL). Depois de três horas, o produto de formazana de MTT foi dissolvido em 150 mL de DMSO e a absorbância foi medida a 595 nm (DTX-880, Beckman Coulter®). A concentração final de DMSO no meio de cultura foi mantida constante, abaixo de 0,1% (v/v). Todos os tratamentos com as células foram realizados com três repetições.⁸³

Em algumas experiências, a contribuição de EROs para a citotoxicidade dos compostos testados foi avaliada por células co-tratadas com GSH-OEt (15 mM). Experiências preliminares demonstraram que o éster etílico de GSH não foi citotóxico e fornecia uma proteção mais eficaz do que a GSH na mesma concentração (15 mM). A

83. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.*, **1983**, 65, 55-63.

GSH não é facilmente transportada para a maioria das células. Assim, nos ensaios MTT, utilizou-se éster etílico de GSH, que é mais lipofílica, facilmente absorvido pelas células e hidrolisado de GSH por esterases inespecíficas celulares. Em seguida as placas foram centrifugadas e o meio substituído por meio fresco (150 uL) contendo 0,5 mg/ml de MTT. Três horas após, o produto de formazano de MTT foi dissolvido em 150 mL de DMSO, e a absorvância foi medida utilizando um leitor multiplacas (Contagem Spectra, Packard, Ontário, Canadá). Os efeitos citotóxicos foram quantificados como porcentagem da absorvância do corante reduzido em 550 nm. As experiências foram realizadas em triplicada e repetidas pelo menos três vezes.⁸⁴

84. Baglolle, C. J.; Bushinsky, S. M.; Garcia, T. M.; Kode, A.; Rahman, I.; Sime, P. J.; Phipps, R. P. Differential induction of apoptosis by cigarette smoke extract in primary human lung fibroblast strains: implications for emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **2006**, *291*, 19–29.

Capítulo 2:

Nanopartículas de Rutênio suportadas em nanotubos de carbono (Ru-NTC) para a oxidação de sulfetos: Eficiente síntese de moléculas com aplicações biológicas.

Este capítulo apresenta uma nova e eficiente metodologia para obtenção de sulfonas a partir de reações de oxidação de sulfetos, com rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Para o desenvolvimento desta metodologia, utilizou-se uma simples combinação de periodato de sódio (NaIO_4) e quantidades catalíticas de nanopartículas de rutênio suportadas em nanotubos de carbono, em condições brandas.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Nanotubos de Carbono (NTC)

O carbono é um dos elementos químicos mais importantes e compõe toda matéria viva. É um dos principais componentes em diversos alimentos, fármacos e tecidos.⁸⁵ Além disso, o carbono possui quatro elétrons de valência e é capaz de formar até quatro ligações químicas, consequência de seus diferentes estados de hibridização (sp^3 , sp^2 e sp), o que resulta em diferentes formas alotrópicas.^{85,86}

Durante muito tempo, se conheciam somente duas formas cristalinas de carbono elementar. Uma delas, o diamante, consiste de estrutura formada por um arranjo tridimensional tetraédrico com hibridização sp^3 (Figura 12a). A outra, o grafite, consiste de estrutura composta por inúmeras camadas de átomos de carbono ligados entre si com hibridização sp^2 (Figura 12b).^{85,87} Somente em 1985, Kroto e colaboradores⁸⁸ descobriram uma nova forma alotrópica de carbono elementar, denominada fulereno. (Figura 12c). Essa nova forma, foi definida por moléculas esferoidais, insaturadas com propriedades de olefinas deficientes de elétrons.^{88,89} Devido a esse feito, o prêmio Nobel de química de 1996 foi outorgado aos Professores Robert F. Curl Jr, Harold W. Kroto e Richard E. Smalley.^{90,91}

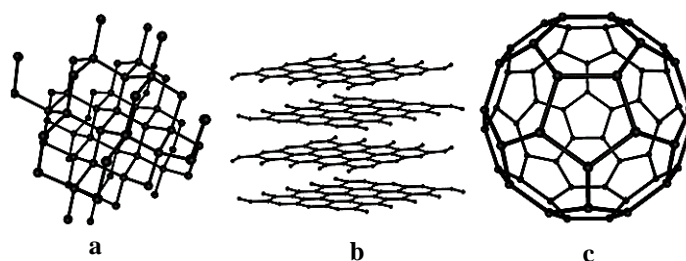


Figura 12. Representação dos alotropos de carbono: a) Diamante, b) Grafite e c) Fulereno.

85. Fonseca, J. Carbon nanotubes: Properties and functionalization. *Egitania Scientia*. **2011**, 9, 7.

86. Popov, I. V.; Görne, A. L.; Tchougréeff, A. L.; Dronskowski, R. Relative stability of diamond and graphite as seen through bonds and hybridizations. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, 21, 10961.

87. Elena, D. An overview of advance materials for hydrogen storage. *J. Mat. Proc. Tech.*, **2005**, 162, 169-177.

88. Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. C60: buckminsterfullerene. *Nature.*, **1985**, 318, 162.

89. Stankevich, I. V.; Sokolov, V. I. Advances in fullerene chemistry. *Russ. Chem. Bull.*, **2004**, 53, 1824-1845.

90. Levinovitz, A. W.; Ringertz, N. The nobel prize: the first 100 years. *World Scientific*. **2001**.

91. Rocha-Filho, R. C. Os fulerenos e sua espantosa geometria molecular. *Quím. Nova Esc.*, **1996**, 4, 7-11.

Em 1991, motivado pelas descobertas relacionadas à nova estrutura de carbono, o cristalógrafo Iijima,⁹² especialista em ciência do carbono, realizou alguns experimentos com o intuito de investigar se outras estruturas de carbono poderiam ser formadas. A partir de uma modificação no método de síntese do fulereno, Iijima observou a formação de fibras de carbono moleculares, com formas cilíndricas e fechadas nas extremidades por seis anéis pentagonais.⁹² Empregando a técnica de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (HRTEM), confirmou que as fibras eram constituídas por estruturas tubulares concêntricas, com comprimentos da ordem de nanômetros. Essas estruturas foram denominadas posteriormente como nanotubos de carbono (NTC).^{92,93}

Os nanotubos de carbono são classificados de acordo com a quantidade de paredes que possuem. Podem ser definidos como de parede única, que são caracterizados por uma única folha de grafeno enrolada sobre si mesma para formar um tubo cilíndrico (Figura 13a). Podem também ser caracterizados como de paredes múltiplas, que consistem num conjunto de nanotubos concêntricos estabilizados por forças de van der Waals (Figura 13b).⁹⁴ Seu diâmetro está na escala nanométrica, enquanto seu comprimento pode atingir vários microns.^{92,95}

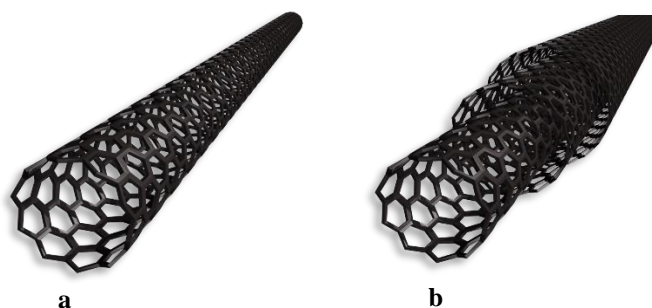


Figura 13. Representações de nanotubos de carbono: a) Nanotubos de carbono de parede única e b) Nanotubos de carbono de paredes múltiplas.

Essa categoria de compostos apresenta propriedades eletrônicas, mecânicas e químicas muito interessantes. Algumas propriedades são relacionadas à sua elevada

92. Iijima, S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature.*, **1991**, 354, 56.

93. Pastrana-Martínez, L.; Morales-Torres, S.; Gomes, H.; Silva, A. Nanotubos e grafeno: os primos mais jovens na família do carbono! *Química.*, **2013**, 128, 21-27.

94. Dai, L.; Mau, A. W. Controlled synthesis and modification of carbon nanotubes and C60: carbon nanostructures for advanced polymeric composite materials. *Adv. Mater.* **2001**, 13, 899-913.

95. Wu, B.; Kuang, Y.; Zhang, X.; Chen, J. Noble metal nanoparticles/carbon nanotubes nanohybrids: synthesis and applications. *Nano Today.*, **2011**, 6, 75-90.

condutividade, ou seja, são capazes de transportar uma corrente elétrica com uma intensidade superior ao cobre, sua resistência à tensão é superior à de uma liga metálica e sua estabilidade química, porque são substâncias estáveis a elevadas temperaturas.⁹⁶ Essas características possibilitam a utilização dos nanotubos de carbono em várias aplicações, como por exemplo, tratamento de água,⁹⁷ nanofios,⁹⁸ sensores,⁹⁹ e como suporte em catálise heterogênea.¹⁰⁰

1.2. NTC como suporte em catálise heterogênea

A catálise ocorre quando a velocidade de uma reação é influenciada pela adição de uma substância química, para diminuir a energia de ativação e, então, alterar o mecanismo de reação, fornecendo assim um caminho alternativo de reação, com energia de ativação menor que o caminho convencional (Figura 14).¹⁰¹

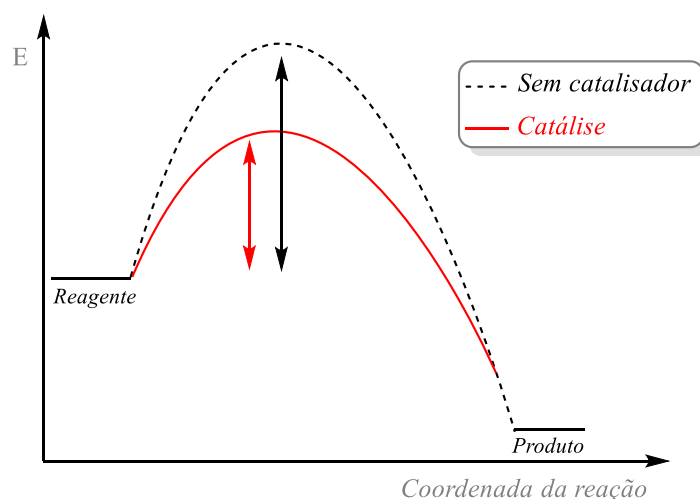


Figura 14. Variação da energia de ativação em reações catalisadas e sem catalisador.

96. Dresselhaus, M. S.; Avouris, P. Introduction to carbon materials research. In *Carbon nanotubes*. Springer, Berlin, Heidelberg, **2001**.

97. Lee, B.; Baek, Y.; Lee, M.; Jeong, D. H.; Lee, H. H.; Yoon, J.; Kim, Y. H. A carbon nanotube wall membrane for water treatment. *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 7109.

98. Lima, M. D.; Fang, S.; Lepró, X.; Lewis, C.; Ovalle-Robles, R.; Carretero-González, J.; Haines, C. S. Biscrolling nanotube sheets and functional guests into yarns. *Science.*, **2011**, *331*, 51-55.

99. Zaporotskova, I. V.; Boroznina, N. P.; Parkhomenko, Y. N.; Kozhitov, L. V. Carbon nanotubes: sensor properties. *Mod. Electron. Mater.*, **2016**, *2*, 95-105.

100. John, J.; Gravel, E.; Namboothiri, I. N.; Doris, E. Advances in carbon nanotube-noble metal catalyzed organic transformations. *Nanotechnol Rev.*, **2012**, *1*, 515-539.

101. Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The growing impact of catalysis in the pharmaceutical industry *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1825.

As substâncias que permitem que as transformações químicas aconteçam de forma rápida, são denominadas catalisadores. Os catalisadores permitem com que as reações ocorram com maior velocidade e a temperaturas mais baixas. Além disso, essas espécies devem ser utilizadas em pequenas proporções e serem recuperadas ao final da reação.¹⁰¹

As reações catalíticas são classificadas quanto à fase em que o catalisador e os reagentes se encontram, ou seja, a catálise homogênea acontece quando os reagentes e o catalisador estão em uma mesma fase. Em catálise heterogênea, os reagentes e o catalisador estão em fases diferentes. Neste tipo de catálise, inicialmente ocorre a adsorção dos reagentes à superfície dos catalisadores, seguido pela ativação dos reagentes adsorvidos, em seguida, ocorre a transformação química, levando a formação dos produtos e, finalmente, segue a dessorção desses da superfície do catalisador.¹⁰²

Nos últimos anos, a utilização de nanotubos de carbono como suporte em catálise heterogênea tem recebido muita atenção, pois apresentam propriedades catalíticas superiores às dos catalisadores preparados por outras formas de carbono.⁹⁵ Além disso, existem outras características, como o baixo valor associado, boa estabilidade química, térmica e mecânica.¹⁰³ Desse modo, os nanotubos de carbonos aumentam a taxa de transferência de elétrons em muitas reações redox e são capazes de estabilizar melhor os maiores estados de oxidação dos metais suportados.^{92,100} Essas propriedades tornam os NTC úteis como suporte para nanopartículas metálicas (NPs), com excelente dispersão, alta área de superfície e fácil recuperação dos metais suportados.¹⁰³

Em virtude de suas propriedades, vários métodos de síntese foram desenvolvidos para a preparação de nanopartículas metálicas suportadas em NTC, fornecendo estruturas nano híbridas, que são utilizadas como nanocatalisadores híbridos em catálise heterogênea. Os métodos de obtenção dessas estruturas são divididos em quatro categorias, que são: a deposição eletroquímica, a deposição via redução química, dispersão de NPs de metais nobres sobre os nanotubos de carbono funcionalizados e via métodos físicos.⁹⁵

A interação entre nanopartículas metálicas e os nanotubos de carbono, formam uma microestrutura característica, aumentando a densidade eletrônica do metal, que leva a aumento significativo da atividade catalítica. Em síntese orgânica, observa-se que a utilização desse tipo de catalisador é bastante beneficiada, devido as interações de Van

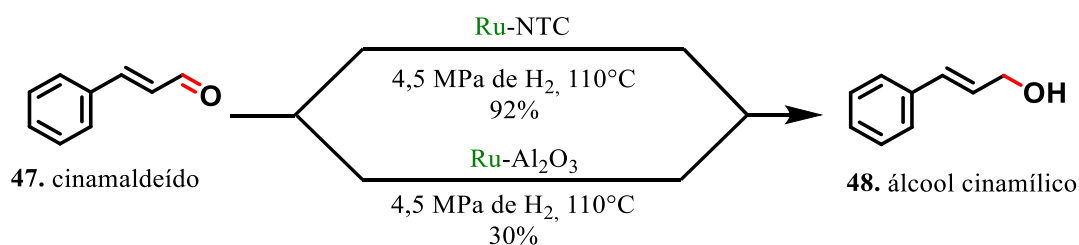
102. Augustine, R. L. *Heterogeneous catalysis for the synthetic chemist*. CRC Press. 2020.

103. Gravel, E.; Namboothiri, I. N.; Doris, E. Supramolecular assembly of gold nanoparticles on carbon nanotubes and catalysis of selected organic transformations. *Synlett.*, **2016**, 27, 1179-1186.

der Walls entre os nanotubos de carbono e as moléculas orgânicas, favorecendo a transformação química.¹⁰³

1.3. Aplicações em Síntese Orgânica

A utilização de catalisadores baseados em nanopartículas metálicas suportadas em NTC teve início em 1994.¹⁰⁴ Plainex e colaboradores¹⁰⁴ descreveram a utilização de nanopartículas de rutênio suportadas em NTC para a hidrogenação de aldeídos α,β -insaturados. A síntese do catalisador ocorreu pela adsorção de 2,5-pentanodionato de rutênio(III) sobre o nanotubo de carbono, seguido pela redução do metal, que foi ocasionada por um fluxo de hidrogênio. O catalisador desenvolvido pelos pesquisadores, Ru-NTC, apresenta 0,2% de Ru, e as partículas metálicas apresentavam um tamanho médio de 3,5 nm. A hidrogenação do cinamaldeído (CMA) foi realizada a 110°C sob 4,5 MPa de H₂ (Esquema 39). O catalisador permitiu a redução seletiva da ligação de C=O do CMA para produzir álcool cinamílico em 92% de seletividade. Além disso, os autores descobriram que o catalisador Ru-NTC se mostrou mais seletivo que as partículas rutênio suportadas em alumina (Al₂O₃), sob as mesmas condições.



Esquema 39. Hidrogenação seletiva de aldeído α,β -insaturado (cinamaldeído).

Posteriormente, vários trabalhos envolvendo catalisadores de metais suportados em nanotubos de carbono, por exemplo, Pt, Pd, Au, Rh, Ru e Ag, os quais exibiram bom comportamento sobre várias reações químicas, tais como acoplamento do tipo

104. Planeix, J. M.; Coustel, N.; Coq, B.; Brotons, V.; Kumbhar, P. S.; Dutartre, R.; Ajayan, P. M. Application of carbon nanotubes as supports in heterogeneous catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7935-7936.

Suzuki,^{105,106} hidrogenação seletiva,¹⁰⁷ oxidação de CO,¹⁰⁸ síntese de NH₃¹⁰⁹ e desalogenação.¹¹⁰

Nesta perspectiva, o grupo de Doris e Namboothiri,¹¹¹ explorou a utilização de nanotubos de carbono revestidos com nanopartículas metálicas como catalisadores heterogêneos sob condições brandas e eficientes.^{103,112}

Esses pesquisadores utilizaram Pd-NTC em reações de acoplamento cruzado tipo Suzuki de substratos aromáticos iodados, bromados e clorados, na presença de ácidos fenilborônicos (Esquema 40). O sistema mostrou-se eficaz em vários substratos, incluindo benzenos substituídos e heterocíclicos. Os resultados obtidos se comparam favoravelmente a relatos anteriores,¹¹³ além disso, o catalisador se mostrou eficiente em solventes verdes¹¹⁴ (mistura de EtOH:H₂O), sem a necessidade de uma atmosfera controlada, e, mais importante, à temperatura ambiente, mesmo para substratos clorados, o que é sem precedentes para sistemas catalíticos heterogêneos.

105. Zhang, P. P.; Zhang, X. X.; Sun, H. X.; Liu, R. H.; Wang, B.; Lin, Y. H. Pd–CNT-catalyzed ligandless and additive-free heterogeneous Suzuki–Miyaura cross-coupling of arylbromides. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4455-4458.

106. Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A. Catalytic activity of palladium supported on single wall carbon nanotubes compared to palladium supported on activated carbon: study of the Heck and Suzuki couplings, aerobic alcohol oxidation and selective hydrogenation. *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2005**, *230*, 97-105.

107. Tessonnier, J. P.; Pesant, L.; Ehret, G.; Ledoux, M. J.; Pham-Huu, C. Pd nanoparticles introduced inside multi-walled carbon nanotubes for selective hydrogenation of cinnamaldehyde into hydrocinnamaldehyde. *Appl. Catal. A-Gen.*, **2005**, *288*, 203-210.

108. Lu, C. Y.; Wey, M. Y. The performance of CNT as catalyst support on CO oxidation at low temperature. *Fuel.*, **2007**, *86*, 1153-1161.

109. Guo, S.; Pan, X.; Gao, H.; Yang, Z.; Zhao, J.; Bao, X. Probing the electronic effect of carbon nanotubes in catalysis: NH₃ synthesis with Ru nanoparticles. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5379-5384.

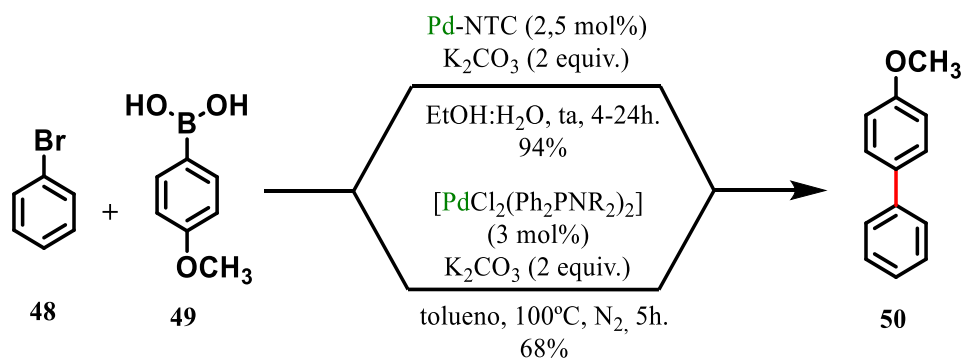
110. Kim, J. Y.; Jo, Y.; Lee, S.; Choi, H. C. Synthesis of Pd–CNT nanocomposites and investigation of their catalytic behavior in the hydrodehalogenation of aryl halides. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6290-6292.

111. Jawale, D. V.; Gravel, E.; Boudet, C.; Shah, N.; Geertsen, V.; Li, H.; Doris, E. Room temperature Suzuki coupling of aryl iodides, bromides, and chlorides using a heterogeneous carbon nanotube-palladium nanohybrid catalyst. *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 2388-2392.

112. Melchionna, M.; Marchesan, S.; Prato, M.; Fornasiero, P. Carbon nanotubes and catalysis: the many facets of a successful marriage. *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 3859-3875.

113. Lamola, J. L.; Shilubana, J. C.; Ngodwana, L.; Vatsha, B.; Adeyinka, A. S.; Maumela, M. C.; Mmutlane, E. M. Easily prepared mono (N, N-dialkylamino) phosphine palladium (II) complexes: structural and catalytic evaluation. *Eur. J. Inorg.*, **2021**, *2021*, 2578-2582.

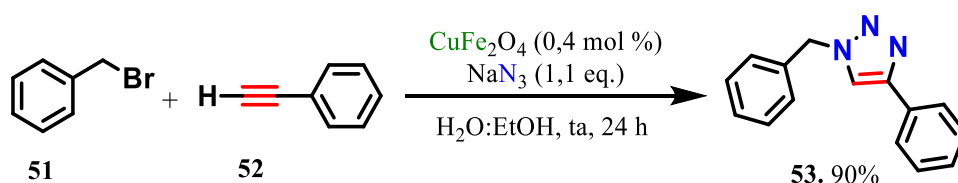
114. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 927-934.



Esquema 40. Acoplamento cruzado do tipo Suzuki via catálise com paládio.

Prakash e colaboradores¹¹⁵, 2018, descreveram um novo catalisador nanohíbrido desenvolvido através da montagem de cobre e nanopartículas de ferrita suportadas em nanotubos de carbono. O catalisador supramolecular foi utilizado em pequenas quantidades (0,4 mol%) em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, reação *click*, entre alcinos terminais e azidas orgânicas, que são geradas *in situ*, à temperatura ambiente, e em meio aquoso (Esquema 41a). Esse trabalho descreve um método eficiente e direto para esse tipo de reação, sem a necessidade de sintetizar intermediários e, o catalisador é facilmente reciclado por meio de simples recuperação magnética (Esquema 41b).

a) Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por CuFe₂O₄-NTC:



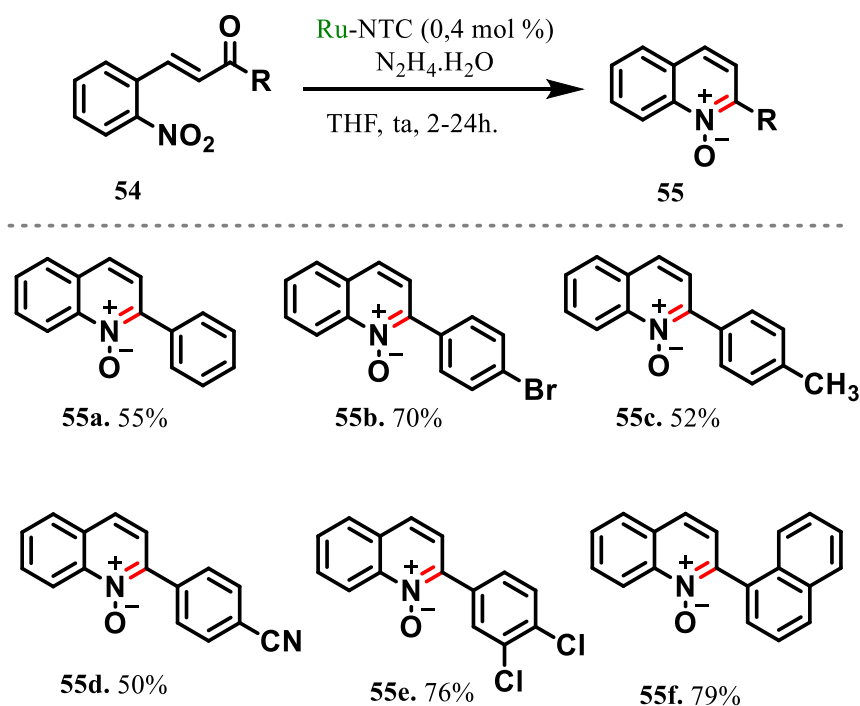
b) Reciclagem do CuFe₂O₄-NTC por separação magnética



Esquema 41. a) Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por CuFe₂O₄-NTC. b) Reciclagem do catalisador CuFe₂O₄-NTC.

115. Prakash, P.; Kumar, R. A.; Miserque, F.; Geertsen, V.; Gravel, E.; Doris, E. Carbon nanotube–copper ferrite-catalyzed aqueous 1,3-dipolar cycloaddition of *in situ*-generated organic azides with alkynes. *Chem. Comm.*, **2018**, *54*, 3644-3647.

Em 2016, Basu e colaboradores,¹¹⁶ desenvolveram um método para uma reação em *tandem*, de nitrochalconas em *N*-óxidos de quinolina, empregando como catalisador Ru-NTC (Esquema 42). Neste trabalho, os autores relatam a redução parcial do grupo nitro a uma hidroxilamina, seguido por condensação intramolecular *in situ* com a carbonila fornecendo os *N*-óxidos de quinolina em condições satisfatórias. A redução do grupo nitro foi seletiva e independente de mudanças nas condições reacionais.



Esquema 42. Utilização de Ru-NTC como catalisador para a obtenção de *N*-óxidos.

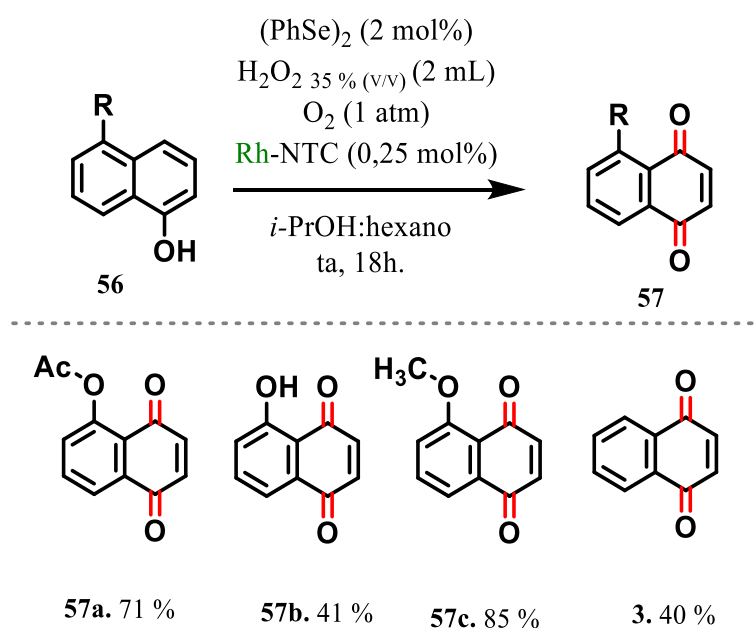
Os destaques deste método incluem, uma carga de catalisador muito baixa em relação à necessária para métodos convencionais de síntese de *N*-óxidos de quinolina, além de condições de reações moderadas. Ademais, a análise de reciclo do catalisador verificou que o mesmo é eficiente após o quinto ciclo, não tendo sido notada nenhuma modificação significativa nos rendimentos. A reação não ocorreu quando realizada na ausência do catalisador Ru-NTC ou na presença de $RuCl_3$ como catalisador, porém, quando utilizado apenas RuNPs não suportados em nanotubos de carbono menores

116. Basu, P.; Prakash, P.; Gravel, E.; Shah, N.; Bera, K.; Doris, E.; Namboothiri, I. N. Carbon nanotube–ruthenium hybrids for the partial reduction of 2-nitrochalcones: easy access to quinoline N-oxides. *ChemCatChem.*, **2016**, 8, 1298-1302.

rendimentos foram obtidos, e o catalisador foi totalmente desativado após o primeiro ciclo.

Devido aos resultados promissores descritos na literatura com a utilização de nanopartículas de metais suportado em nanotubos de carbono em catálise heterogênea, nosso grupo de pesquisa resolveu seguir por esse caminho, com o objetivo de desenvolver rotas eficientes para síntese de quinonas com elevado potencial biológico.

Neste contexto, destaca-se o trabalho desenvolvido em 2018 por de Carvalho e colaboradores,¹¹⁷ no qual, elaboraram uma combinação eficiente de disselenetos de arila, peróxido de hidrogênio e pequenas quantidades de Rh-NTC (0,25 mol%), que foi utilizado como co-catalisador, para a oxidação de naftóis, visando à preparação de quinonas funcionalizadas (Esquema 43). Os resultados indicaram que a presença do nanocatalisador se mostrou eficiente, desencadeando um melhor rendimento, em comparação às reações realizadas na sua ausência.



Esquema 43. Uso de Rh-NTC como co-catalisador para a preparação de 1,4-naftoquinonas.

117. de Carvalho, R. L.; Jardim, G. A.; Santos, A. C.; Araujo, M. H.; Oliveira, W. X.; Bombaça, A. C. S.; Da Silva Júnior, E. N. Combination of aryl diselenides/hydrogen peroxide and carbon-nanotube/rhodium nanohybrids for naphthol oxidation: an efficient route towards Trypanocidal quinones. *Chem. A Eur. J.*, **2018**, *24*, 15227-15235.

1.5. Reações envolvendo Quinonas

Na busca incessante por moléculas que apresentam elevada importância farmacológica, compostos contendo enxofre, possuem significativa importância.¹¹⁸ O uso de compostos organossulfurados como fármacos é datado pelos antigos egípcios, que descreveram uma pomada com efeitos antissépticos.^{118,119} Em 1920, o enxofre era administrado regularmente a pacientes que sofriam de artrite reumatoide.¹¹⁹

O uso clínico de compostos contendo enxofre crescem significativamente e são utilizados como agentes antibacterianos,¹¹⁹ anti-inflamatórios,^{119,120} em tratamentos dermatológicos, além de alguns compostos apresentarem uma promissora atividade antitumoral.¹¹⁹

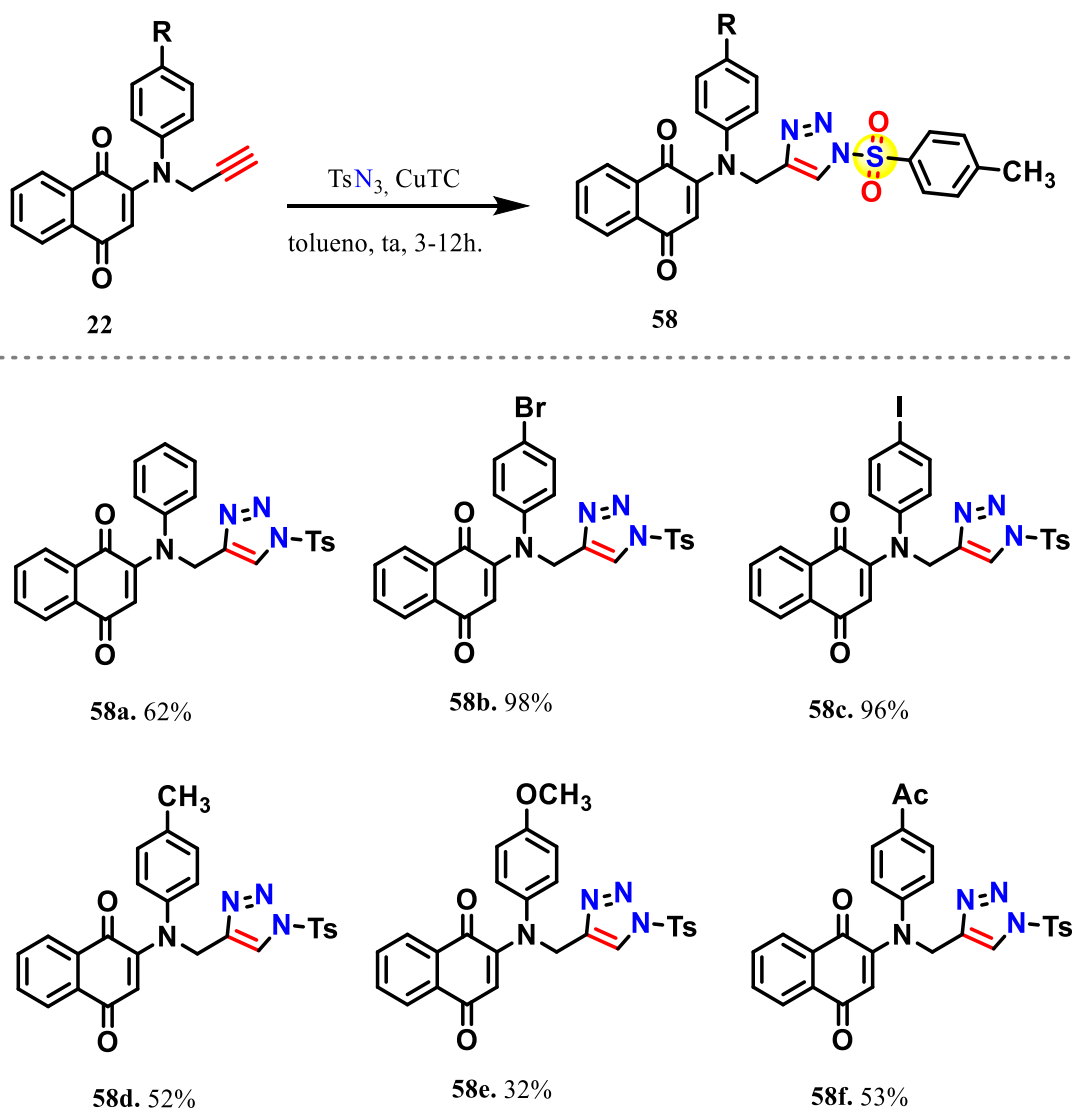
Consciente da importância biológica dos derivados de enxofre, vários grupos de pesquisa, inclusive o nosso, vêm desenvolvendo trabalhos que visam quinonas acopladas ao enxofre, com a finalidade de obter compostos com elevado potencial biológico.

Recentemente, Valença e colaboradores⁶⁴ desenvolveram uma rota sintética para a síntese de quinonas contendo o grupo sulfonila, por reações de cicloadição 1,3-dipolar, envolvendo alcinos terminais derivados naftoquinônicos e toluenossulfonilazida (Esquema 44). Foram obtidos vários *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis contendo o núcleo quinônico em rendimentos que variam de 32 a 98% e os mesmos foram avaliados *in vitro* contra linhagens de células tumorais. Os resultados da atividade antitumoral mostraram que, no geral, as *para*-naftoquinonas triazólicas foram ativas frente às linhagens de células tumorais testadas, SF295, HCT-116, MDA-MB435, MCF7 NCIH460, Jurkat, OVCAR-8 e DU-145 e apresentaram valores de CI_{50} que variaram de 0,28 a 3,63 μ M.

118. Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. Data-mining for sulfur and fluorine: an evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery: miniperspective. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 2832.

119. Acton, Q. A. Sulfur compounds-advances in research and application. *ScholarlyMedia*. **2012**.

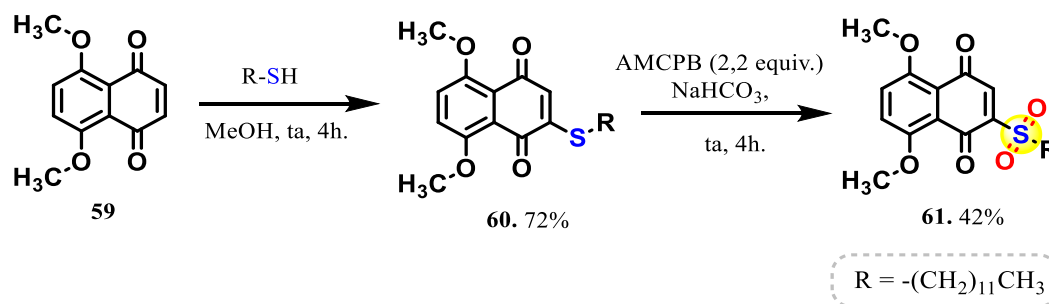
120. Jones, C. J.; Thornback, J. R. Medicinal applications of coordination chemistry. *Royal Society of Chemistry*. **2007**.



Esquema 44. Rota sintética para cicloadição 1,3-dipolar para a formação de *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis.

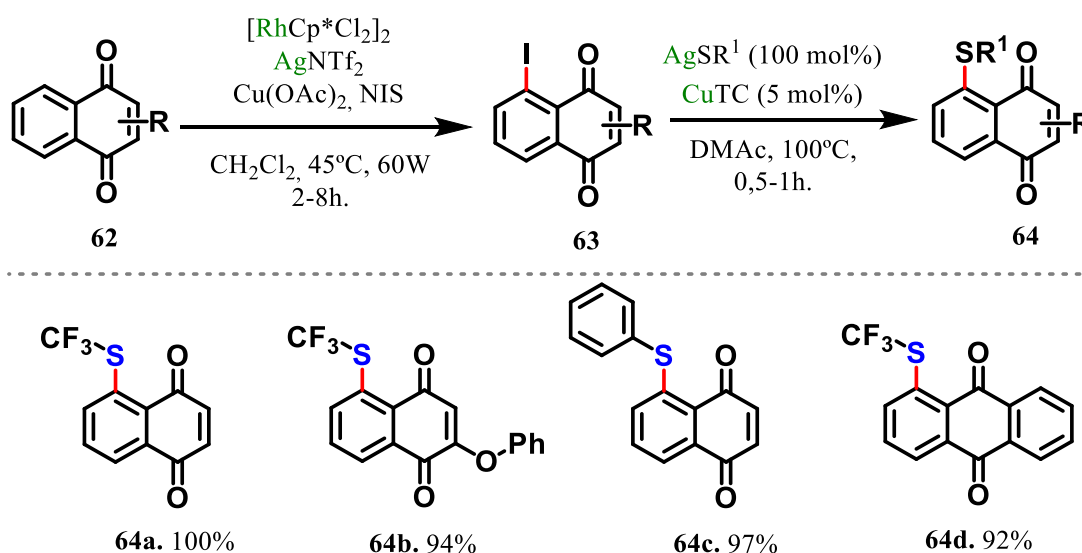
Em 2013, Lee e colaboradores¹²¹ relataram uma metodologia para o desenvolvimento de uma nova série de derivados contendo naftoquinonas acopladas ao enxofre (Esquema 45). Neste trabalho, os autores realizaram uma oxidação, de sulfetos em sulfonas, os quais provaram ser inibidores contra linhagens celulares HepG2 (Hepatocarcinoma Humano). O CI_{50} igual a $1,66 \mu\text{M}$ para a forma reduzida diminui para $0,44 \mu\text{M}$ quando os sulfetos são oxidados em sulfonas.

121. Lee, K.; Cho, S. H.; Lee, J. H.; Goo, J.; Lee, S. Y.; Boovanahalli, S. K.; Choi, Y. Synthesis of a novel series of 2-alkylthio substituted naphthoquinones as potent acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 62, 515-525.



Esquema 45. Rota sintética para obtenção de derivados naftquinônicos contendo enxofre.

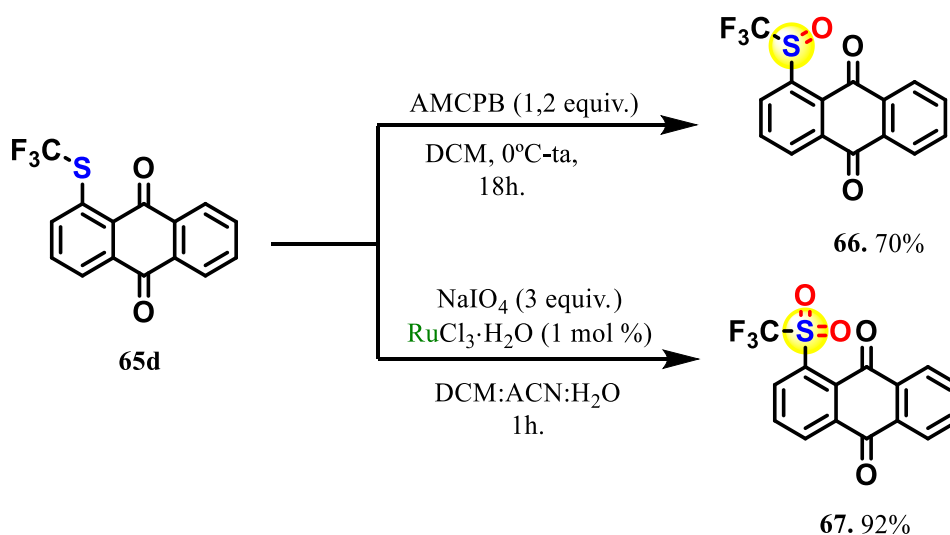
Jardim e colaboradores em 2018,¹²² desenvolveram uma metodologia para a síntese de quinonas substituídas por enxofre com resultados tripanocidas promissores, apresentando valores de CI_{50} que variaram de 2,5 a 31,3 μM . A síntese para obtenção desses compostos ocorre em duas etapas. Inicialmente se tem a ativação de uma ligação C–H, promovendo a formação do intermediário iodado (**63**), envolvendo catalisadores de ródio. Em um segundo momento, o iodo é facilmente substituído com uma combinação de tiolatos de prata(I) na presença de cobre(I). Essa metodologia se mostrou bastante eficiente, uma vez que os produtos foram obtidos em bons rendimentos. (Esquema 46)



Esquema 46. Rota sintética para obtenção de quinonas contendo enxofre.

122. Jardim, G. A.; Oliveira, W. X.; de Freitas, R. P.; Menna-Barreto, R. F.; Silva, T. L.; Goulart, M. O.; Da Silva Júnior, E. N. Direct sequential C–H iodination/organoyl-thiolation for the benzenoid A-ring modification of quinonoid deactivated systems: a new protocol for potent trypanocidal quinones. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 1686.

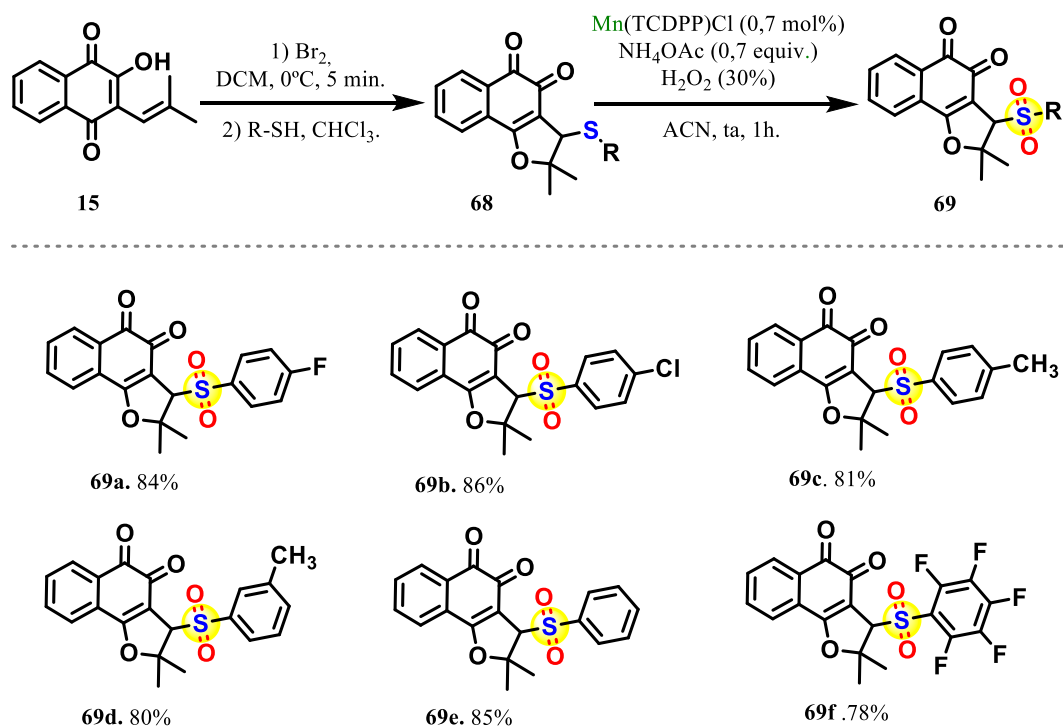
Ainda neste trabalho, os autores descrevem a oxidação de sulfetos acoplados ao núcleo antraquinônico e, dependendo das condições reacionais utilizadas, ocorre a formação de sulfóxidos ou a formação de sulfonas (Esquema 47). Apesar dos bons resultados, apresentados nesse trabalho envolvendo reações de oxidação, vale ressaltar que esse tipo de reação, do ponto de vista sintético, é pouco favorecido, devido à utilização de grandes quantidades (1 mol%) do catalisador $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, por causa do seu alto valor.



Esquema 47. Estratégia sintética para oxidação de sulfetos.

Em 2017, Cardoso e colaboradores¹²³ desenvolveram uma metodologia para oxidação de sulfetos derivados de *nor*-lapachol (**15**). O método desenvolvido pelos autores utiliza complexo de manganês(III) como catalisador e peróxido de hidrogênio aquoso como oxidante, a fim de promover a oxidação dos sulfetos naftoquinônicos (Esquema 48). Os compostos foram considerados como protótipos para futuros agentes antibacterianos.

123. Cardoso, M.; Gomes, A.; Moreira, C.; Simões, M.; Neves, M.; da Rocha, D.; Cavaleiro, J. Efficient catalytic oxidation of 3-arylthio- and 3-cyclohexylthio-lapachone derivatives to new sulfonyl derivatives and evaluation of their antibacterial activities. *Molecules.*, **2017**, 22, 302.



Esquema 48. Rota sintética para oxidação de sulfetos derivados de *nor*-lapachol (**15**).

Tentativas de se alcançar a oxidação de sulfetos em sulfonas acopladas ao núcleo quinônicos não são recentes. Há relatos na literatura que em 1912¹²⁴ e, posteriormente, em 1959,¹²⁴ pesquisadores iniciaram uma busca por metodologias que fossem eficientes para essa transformação. Alguns trabalhos relatam a oxidação de sulfetos em sulfonas utilizando peróxido de hidrogênio em meio ácido e também utilizando trióxido de cromo (CrO₃).¹²⁴ As duas metodologias necessitam de meio ácido, o que pode interferir no processo de derivatização. Vale ressaltar que o CrO₃ é um oxidante forte, também utilizado em condições drásticas além de ser extremamente tóxico.

Reações envolvendo oxidações de sulfetos acoplados a quinonas merecem atenção, visando o seu melhor desenvolvimento, devido à relevância biológica que esses compostos apresentam.

¹²⁴ P. Panico, C. R. Thioeters anthaquinoniques a et leurs derives d'oxydation. *Hebd. Seances Acad. Sci.*, **1959**, 248, 697.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um método eficaz para a obtenção de sulfonas a partir de reações de oxidação de sulfetos, via catálise heterogênea, empregando o uso de Ru-NTC.

2.2 Específicos

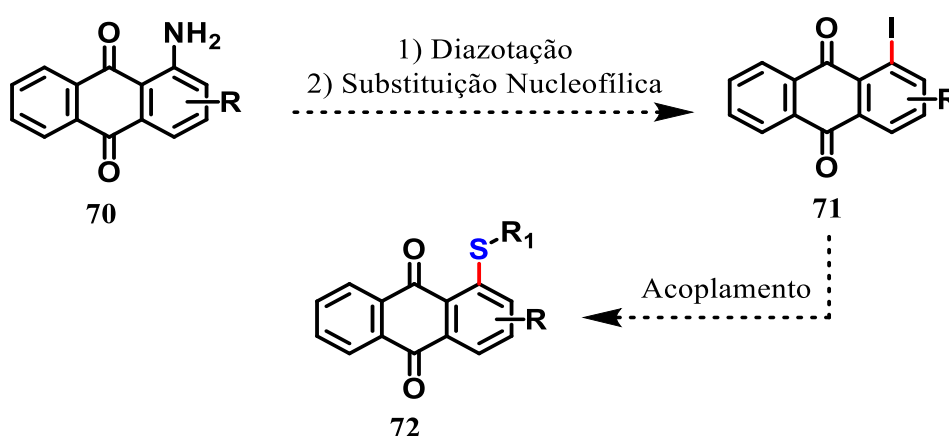
- Síntese e caracterização dos sulfetos acoplados ao núcleo quinônico (**72**).
- Síntese e caracterização dos sulfetos aromáticos (**77**).
- Síntese e caracterização dos sulfetos acoplados ao núcleo BODIPY (**81**) e (**82**).
- Oxidação dos sulfetos (**72**), (**77**), (**81**) e (**82**) em suas respectivas sulfonas, (**73**), (**78**), (**85**) e (**86**) via catálise heterogênea empregando Ru-NTC.

3. ESTRATÉGIA DE SÍNTESE

A partir do que foi apresentado anteriormente, percebe-se que as metodologias de obtenção de sulfonas acopladas ao núcleo quinônico, via oxidação de seus respectivos sulfetos até então descritas na literatura, são insuficientes em alguns aspectos importantes, como o emprego de materiais caros e perigosos ao meio-ambiente. Dessa forma, o objetivo principal deste trabalho se resume no desenvolvimento de um método eficaz para a obtenção de sulfonas a partir de reações de oxidação de sulfetos, via catálise heterogênea empregando o uso de Ru-NTC.

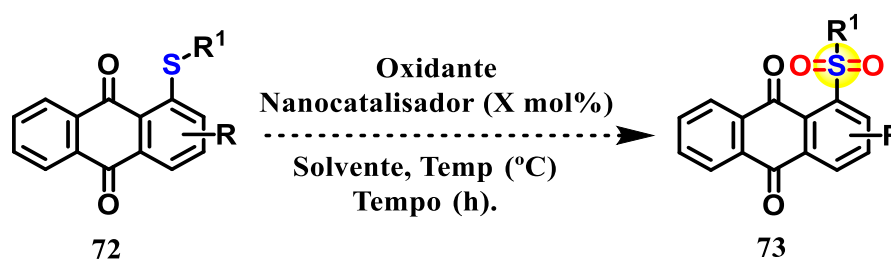
O desenvolvimento sintético para a obtenção dos novos derivados que serão apresentados neste trabalho será dividido em três partes. São elas (A) a síntese e caracterização dos intermediários iodados e dos derivados contendo enxofre, (B) o desenvolvimento do método de oxidação dos compostos organossulfurados e, por fim, (C) apresentação da aplicação do método desenvolvido para outras moléculas estruturalmente distintas, bem como a reciclagem do nanocatalisador utilizado.

Inicialmente, deve-se obter a 1-iodo-antraquinona a partir de uma reação de diazotação de (70), seguida de uma substituição nucleofílica aromática, com a finalidade de obtenção da antraquinona iodada (71). Em seguida, esse intermediário será submetido a uma catálise com cobre(I) para a formação do substrato (72), que posteriormente será submetido a reações de oxidação. (Esquema 49)



Esquema 49. Rota sintética para obtenção do substrato antraquinônico funcionalizado.

Uma vez obtido o derivado antraquinônico funcionalizado com enxofre (**72**), um estudo de otimização será então estrategicamente realizado, a fim de se alcançar o método para a obtenção do produto esperado da melhor maneira possível. Para isso, serão modificados os parâmetros envolvidos na reação, como, quantidade de catalisador, solvente, oxidante, temperatura e tempo de reação. (Esquema 50)



Esquema 50. Esquema geral para o desenvolvimento metodológico para reações de oxidação.

Com o método otimizado, outros sulfetos acoplados à antraquinona devem ser submetidos ao mesmo procedimento. Com isso, uma série de diferentes antraquinonas deve ser obtida, contendo diferentes grupos substituintes.

Após a aplicação do método desenvolvido para antraquinonas, serão sintetizados diversos sulfetos para posteriormente aplicar a metodologia desenvolvida. Para esta etapa, busca-se por sulfetos com estruturas mais simples, devido a sua aplicabilidade na síntese de fármacos, agroquímicos e por ser um intermediário importante em síntese orgânica. Também pretende-se aplicar o método a ser desenvolvido, em moléculas contendo o núcleo BODIPY, devido a suas propriedades luminescentes, esses compostos apresentam diversas aplicações em biologia molecular.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesta etapa do trabalho, serão apresentados e discutidos em três partes. Na primeira parte, serão apresentados os resultados e discussão referentes à síntese e caracterização dos intermediários iodados e dos derivados contendo enxofre. Na segunda, será realizada a discussão do desenvolvimento do método para a oxidação dos compostos organossulfurados. Por fim, serão apresentadas aplicações do método desenvolvido para outras moléculas estruturalmente distintas, bem como a reciclagem do catalisador utilizado.

Todos os derivados aqui sintetizados foram devidamente caracterizados utilizando as espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e no infravermelho, bem como espectrometria de massas. Os espectros destes derivados encontram-se no Anexo deste trabalho.

4.1. Síntese de antraquinonas contendo Enxofre

Inicialmente este trabalho descreve a síntese dos compostos organossulfurados acoplados ao núcleo quinônico. A obtenção desses intermediários consistiu em três etapas distintas. A primeira consiste na obtenção dos intermediários iodados, a segunda narra a síntese dos sais contendo enxofre e por fim, a terceira consistiu no acoplamento dos sulfetos ao composto quinônico.

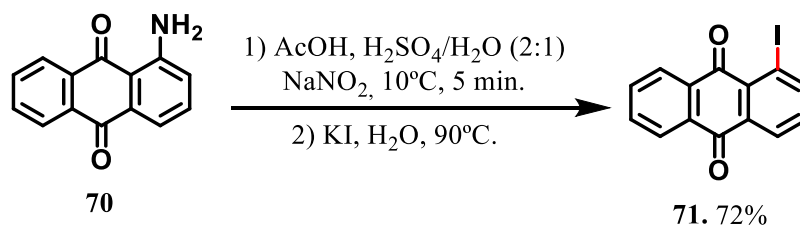
4.1.1. Síntese dos intermediários iodados (71) e (75)

4.1.1.1. Síntese de 1-iodoantraceno-9,10-diona (71):

Para a síntese do intermediário (71), baseou-se na metodologia proposta por Ivashkina e colaboradores¹²⁵ em 1984. Foi utilizado como material de partida a 1-aminoantraquinona (70), obtida comercialmente, sem qualquer necessidade de purificação prévia, e nitrito de sódio em meio ácido. Em um segundo momento,

125. Ivashkina, N. V.; Romanov, V. S.; Moroz, A. A.; Shvartsberg, M. S. 5-arylethynyl-1, 4-naphthoquinones. *Russ. Chem. Bull.*, **1984**, 33, 2345-2348.

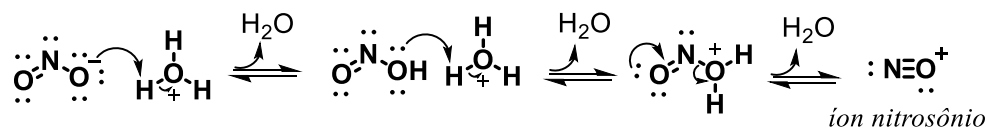
adicionou-se iodeto de potássio e elevou-se a temperatura. Por fim, obteve-se o produto desejado com 72 % rendimento, como um sólido laranja. (Esquema 51).



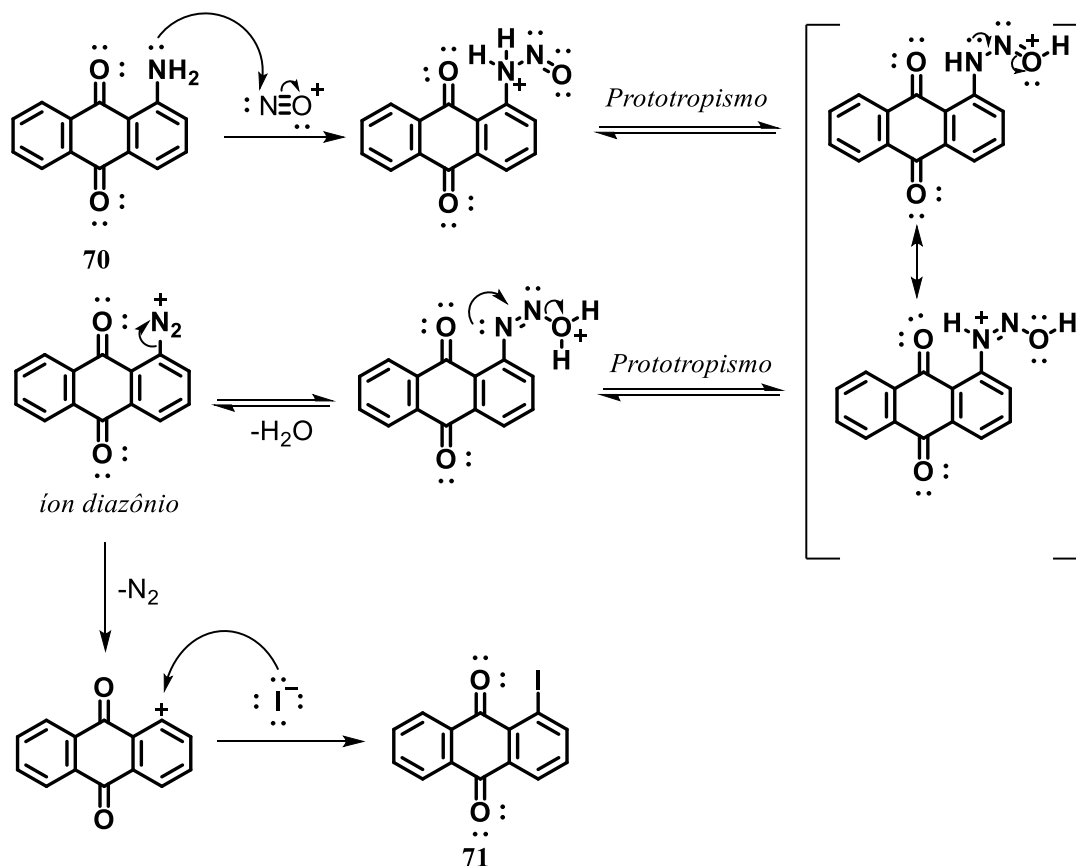
Esquema 51. Síntese do composto 1-iodoantraceno-9,10-diona (**71**).

O mecanismo da reação de formação do intermediário iodado se inicia com a formação do íon nitrosônio (NO^+) através da reação do NaNO_2 com o excesso de H_3O^+ presente no meio reacional. Este íon, por sua vez, sofre um ataque nucleofílico promovido pelo par de elétrons não ligantes presente nitrogênio do grupo amino, formando um intermediário instável que, após sucessivas transferências de prótons, mediada pela acidez do meio, gera o íon diazônio como intermediário. Sob aquecimento, o íon diazônio se decompõem, liberando N_2 , e o intermediário arílico positivamente carregado reage então com o iodeto, gerando o produto desejado (Esquema 52).¹²⁶

Etapa de formação do íon nitrosônio:



Etapa de formação de (71):



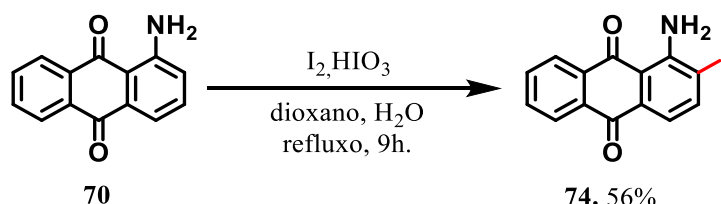
Esquema 52. Proposta de mecanismo para a síntese de 1-iodoantraceno-9,10-diona (71), via S_NAr .

4.1.1.2. Síntese de 1,2-di-iodoantraceno-9,10-diona (75):

Para a síntese do intermediário (75), baseou-se na metodologia proposta por Shvartsberg e colaboradores em 1990.¹²⁷ A obtenção desse intermediário consistiu em duas etapas distintas. A primeira etapa compreendeu a síntese do intermediário (74). Para isso, foi utilizado como material de partida a 1-aminoantraquinona (74), iodo molecular

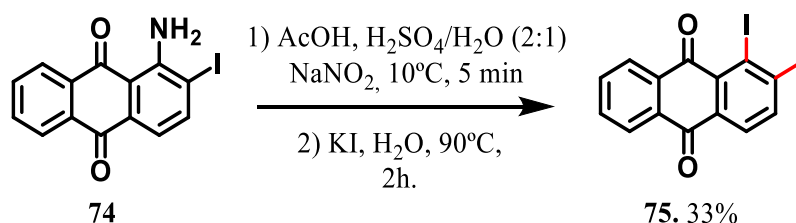
¹²⁷. Shvartsberg, M. S.; Piskunov, A. V.; Moroz, A. A. Aminoiodoanthraquinones. *Russ. Chem. Bull.*, **1990**, 39, 987-990.

e ácido iódico (agente oxidante), utilizando mistura de dioxano e água (3:1) como solvente. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando mistura de hexano e acetato de etila como eluente, obteve-se o produto desejado como um sólido vermelho, com 56% de rendimento (Esquema 53).



Esquema 53. Síntese do intermediário 1-amino-2-iodoantraceno-9,10-dione (**74**).

Em um segundo momento, o intermediário formado foi submetido à reação de formação do composto di-iodado de maneira similar à apresentado anteriormente para a síntese da 1,2-di-iodoantraceno-9,10-dione (**75**), levando ao produto almejado com 33% de rendimento, como um sólido amarelo claro. (Esquema 54).

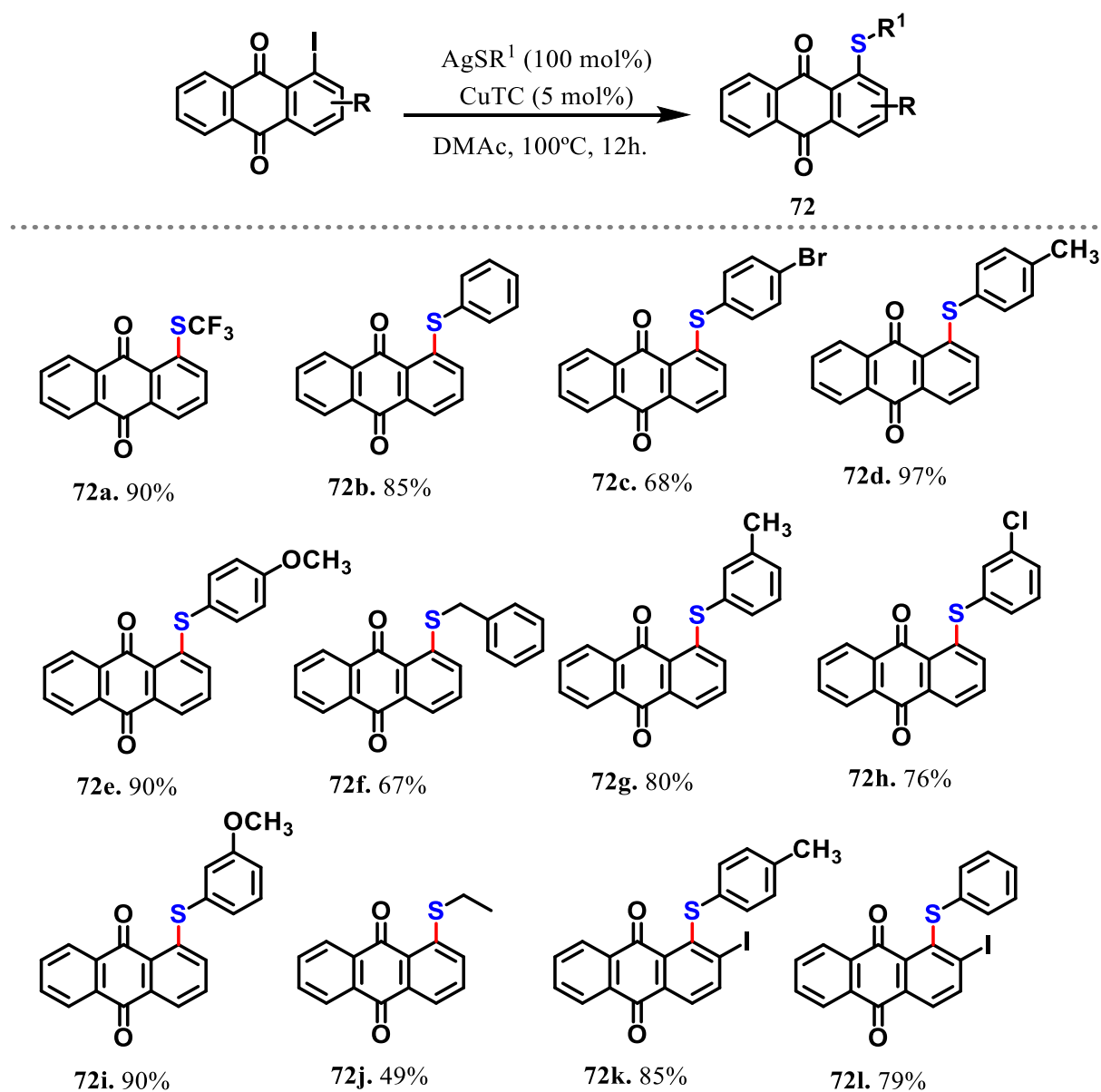


Esquema 54. Síntese do composto 1,2-di-iodoantraceno-9,10-dione (**75**).

4.1.2. Obtenção de antraquinonas contendo enxofre (**72**)

De posse dos intermediários (**71**) e (**75**) previamente sintetizados e caracterizados, a etapa seguinte levou à obtenção dos organossulfurados acoplados à antraquinona. Assim, como metodologia, utilizou-se o procedimento desenvolvido por nosso grupo de pesquisa.¹²² A escolha desta metodologia se deve aos bons rendimentos obtidos para esse tipo de reação. Utilizou-se os compostos iodados (**71**) e (**75**), na presença dos respectivos tiolatos de prata(I). CuTC foi utilizado como catalisador da reação e como solvente usou-se o DMAc. Após purificação em sílica gel, os derivados organossulfurados foram

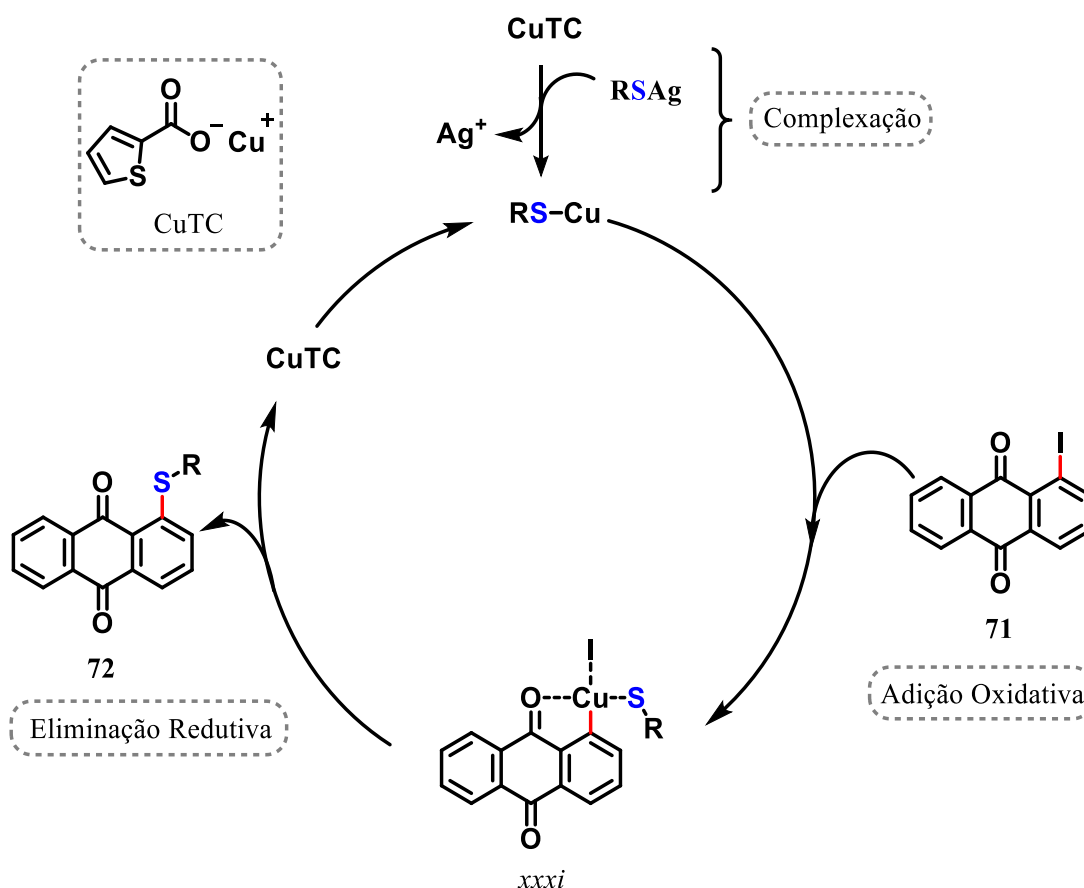
obtidos com padrões de substituições diferentes e com rendimentos que variam de 49% a 97%. (Esquema 55).



Esquema 55. Síntese de antraquinonas contendo enxofre (72).

O mecanismo proposto para a obtenção dos compostos organossulfurados é constituído das seguintes etapas: complexação, adição oxidativa e eliminação reductiva. Inicialmente, ocorre a complexação entre o tiolato de prata(I) e o complexo de cobre(I) (CuTC), substituindo o grupo ácido carboxílico pelo grupo S-R, para gerar a espécie reativa CuSR e um cátion Ag^+ , em uma reação similar a um acoplamento de Liebeskind

– Srogl.¹²² Em seguida, ocorre a adição oxidativa, com isso o metal sofre um aumento de duas unidades no estado de oxidação e no número de coordenação, formando assim um intermediário (*xxxi*) com Cu(III), que sofre posteriormente uma eliminação redutiva obtendo a composto organossulfurado (**72**) e regenerando a espécie de Cu(I). (Esquema 56)



Esquema 56. Proposta de mecanismo para a síntese dos compostos contendo enxofre (**72**) (Adaptado Ref. 122).

Todos os derivados organossulfurados sintetizados nesta etapa do trabalho (**72a-l**) foram devidamente caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho (IV) e espectrometria de massas. Os dados dos compostos (**72a**), (**72b**) e (**72f**) foram comparados com os listados na literatura.^{122,128} Vale ressaltar que, nesta etapa do trabalho, apesar da síntese já ser

128. Xu, Y.; Ji, X.; Ge, F.; Wang, C. Synthesis of transparent covalently self-colored polyurethane based on anthraquinone chromophore chain extenders. *Prog. Org. Coat.*, **2018**, *123*, 1-9.

descrita anteriormente, nove derivados organossulfurados foram aqui sintetizados pela primeira vez, sendo eles (72c), (72d), (72e), (72g), (72h), (72i), (72j), (72k) e (72l).

Para o composto (72c) foi possível a obtenção de cristais alaranjados, através da difusão de vapor de éter de petróleo em solução do composto em diclorometano. Estes cristais possuíam qualidade adequada para estudos de cristalografia de raios-X, que corroboraram a estrutura proposta. A Figura 15 apresenta o diagrama Ortep-3 para o composto (72c).

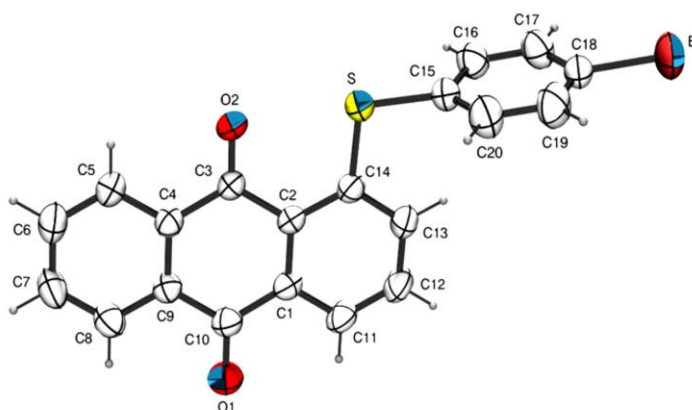


Figura 15. Projeção ORTEP-3 do produto (72c), CCDC 1898341.

4.2. Oxidação de sulfetos orgânicos

De posse dos substratos organossulfurados sintetizados anteriormente, efetuou-se uma análise sobre a obtenção de sulfonas acopladas ao núcleo quinônico, desta vez sob uma nova perspectiva. Essa nova ideia se baseia em uma reação de oxidação utilizando um catalisador formado por nanopartículas de rutênio suportadas em nanotubos de carbono (Ru-NTC), que nos foi cedido pelo Prof. Dr. Eric Doris, do Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM), CEA, Université Paris-Saclay, França.

De um modo geral, o rutênio possui características peculiares já bastante conhecidas. O rutênio aparece como um dos catalisadores mais eficientes em muitas reações químicas, tais como: síntese de Fischer-Tropsch, síntese de amônia, hidrogenólise, hidrogenação, síntese de álcoois superiores, ou a reação de Kobel-Engelhardt. Seu desempenho catalítico é ainda superior ao se utilizar nanopartículas de

rutênio (NPsRu), devido à sua alta superfície de contato.¹²⁹ O desempenho catalítico das nanopartículas de rutênio pode ainda ser acrescido, quando elas são combinadas a outro nano material, como os nanotubos de carbono (NTC).¹³⁰

A metodologia para síntese e caracterização de catalisadores formados por nanotubos de carbono decorados com nanopartículas de rutênio (Ru-NTC) foi descrita por Jawale e colaboradores em 2015.¹³¹ A estrutura do Ru-NTC consiste em quatro camadas: uma camada interna de NTC, seguida por uma camada de surfactante anfifílico de nitrilotriacetato de diacetileno (DANTA), envolta por uma camada de um polímero policatiônico (PDADMAC), sobre a qual NPs de rutênio foram depositadas, compondo assim a quarta camada (Figura 16). O Ru-NTC tem sido utilizado como catalisador para várias reações orgânicas, como a hidrogenação de benzeno,¹³² redução de grupo nitro,¹³¹ oxidações de álcoois,¹³³ etc.

129. Ni, X.; Zhang, B.; Li, C.; Pang, M.; Su, D.; Williams, C. T.; Liang, C. Microwave-assisted green synthesis of uniform Ru nanoparticles supported on non-functional carbon nanotubes for cinnamaldehyde hydrogenation. *Catal. Commun.*, **2012**, *24*, 65-69.

130. Deng, W.; Tan, X.; Fang, W.; Zhang, Q.; Wang, Y. Conversion of cellulose into sorbitol over carbon nanotube-supported ruthenium catalyst. *Catal. Lett.*, **2009**, *133*, 167.

131. Jawale, D. V.; Gravel, E.; Boudet, C.; Shah, N.; Geertsen, V.; Li, H.; Doris, E. Selective conversion of nitroarenes using a carbon nanotube–ruthenium nanohybrid. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 1739-1742.

132. Sun, Z.; Liu, Z.; Han, B.; Wang, Y.; Du, J.; Xie, Z.; Han, G. Fabrication of ruthenium-carbon nanotube nanocomposites in supercritical water. *Adv. Mater.*, **2005**, *17*, 928-932.

133. Jahjah, M.; Kihn, Y.; Teuma, E.; Gómez, M. Ruthenium nanoparticle supported on multi-walled carbon nanotubes: highly effective catalytic system for hydrogenation processes. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2010**, *332*, 106-112.

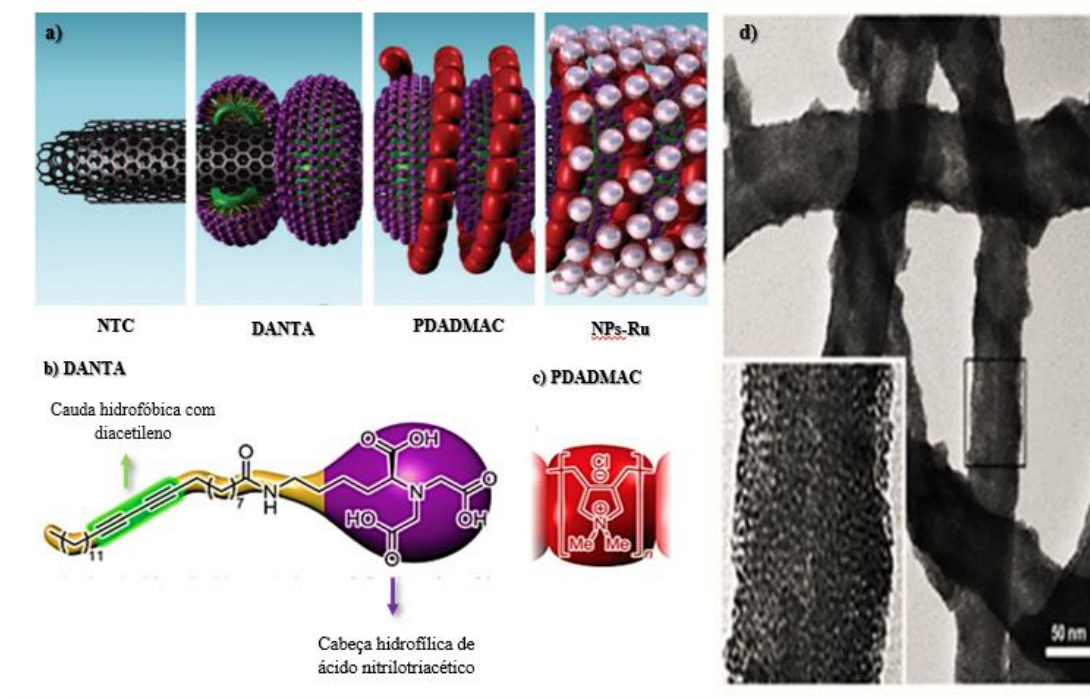


Figura 16. (a) Estrutura do catalisador Ru-NTC, (b) estrutura do surfactante anfifílico DANTA, (c) estrutura de um monômero do polímero PDADMAC e (d) microscopia por transmissão eletrônica do catalisador (Adaptado Ref. 131).

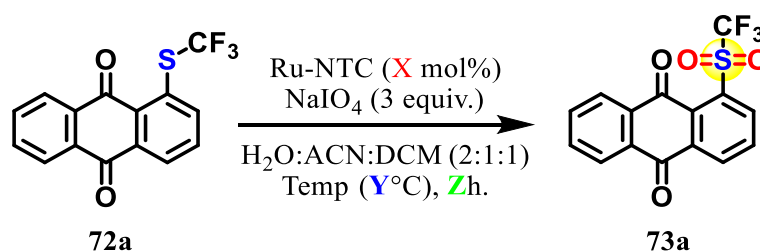
4.2.1. Otimização do sistema de oxidação utilizando Ru-NTC

Para tornar possível o emprego do Ru-NTC como catalisador da reação de oxidação estudada neste trabalho, foi necessário primeiro fixar alguns parâmetros, tais como: o substrato a ser oxidado, agente oxidante e o solvente inicialmente utilizado. Devido à metodologia descrita na literatura¹²² para a oxidação de sulfetos, escolheu-se o composto (**72a**) como substrato chave para esta otimização.

Entre a ampla variedade de fontes oxidantes, foi selecionado o periodato de sódio (NaIO_4). A escolha desse agente oxidante se deve ao seu baixo custo e à baixa toxicidade, em comparação com outros reagentes à base de cromo ou outros oxidantes tóxicos e também pela sua versatilidade em ser utilizado em meio aquoso e em solventes orgânicos.

A escolha da mistura de solventes utilizado neste momento se fundamenta em reações previamente descritas na literatura,¹³⁴ envolvendo oxidação de sulfetos em sulfonas (Esquema 57).

134. Su, W. An efficient method for the oxidation of sulfides to sulfones. *Tetrahedron. Lett.*, **1994**, 35, 4955.



Esquema 57. Esquema geral da otimização da oxidação do composto (**72a**) utilizando o catalisador Ru-NTC.

De posse dos parâmetros de reação iniciais fixados, bem como o catalisador baseado em rutênio, realizaram-se estudos preliminares envolvendo a reação de 1-((trifluorometil)tio)antraceno-9,10-diona, (**72a**), com NaIO_4 à temperatura ambiente. Utilizando-se 0,05 mol% de Ru-NTC, a reação foi submetida a agitação constante durante 1h, mas o produto (**73a**) foi obtido em apenas 18% rendimento (Tabela 3, entrada 1).

Seguindo outra estratégia, decidiu-se investigar a eficácia de aumentar a quantidade de Ru-NTC no sistema de reação. Os experimentos com 0,1, 0,2, 0,3 e 0,5 mol% de Ru-NTC revelaram resultados promissores (Tabela 3, entradas 2, 3 e 4). Nestes casos, a formação do produto (**73a**) foi obtida com 44%, 48% e 87% de rendimento respectivamente. Nesses ensaios, pode-se verificar que o aumento da concentração de catalisador aumentou significativamente o rendimento do produto esperado. Já para a reação apresentada pela entrada 5, verificou-se que um aumento de Ru-NCT não foi eficiente, obtendo-se um rendimento de 35%. Com as entradas 2-5, pode-se verificar a eficiência do catalisador até 0,3 mol%, mas quando o mesmo é adicionado em uma quantidade maior, não é eficaz para a reação em estudo.

Com os resultados obtidos até o momento, buscou-se por um refinamento adicional, visando minimizar a quantidade de catalisador utilizada. Decidiu-se usar 0,1 mol% de Ru-NTC e manter a reação sob agitação durante 24h, para verificar se o tempo de reação auxiliaria em um melhor rendimento. Nestas condições, (**73a**) foi obtido em apenas 48% rendimento (Tabela 3, entrada 6). Assim quando se compara com o resultado da reação apresentado na entrada 2, pode-se verificar que o tempo reacional não é um parâmetro determinante, uma vez que os resultados obtidos foram próximos do obtido anteriormente com um tempo reacional de uma hora.

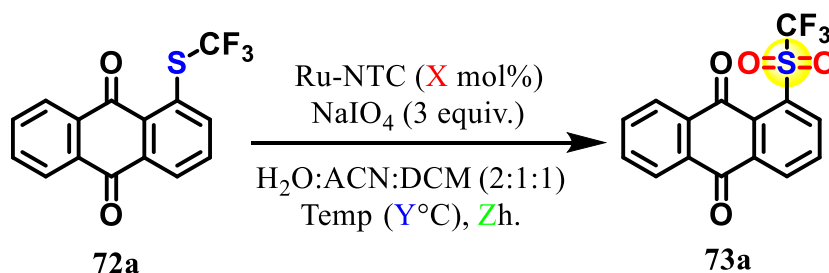
Apesar da eficiência do catalisador em temperatura ambiente (entrada 4), continuaram-se os esforços para a melhoria das condições de reação. A estratégia utilizada neste momento foi de aumentar a temperatura, com a intenção de se obter um melhor rendimento. O aumento da temperatura ocasiona o aumento de energia cinética das moléculas, ou seja, aumenta a velocidade média das moléculas e número de choques efetivos entre as moléculas, tendo-se conseqüente aumento da velocidade da reação.¹³⁵ Para este ensaio, utilizou-se a quantidade de 0,1 mol% de Ru-NTC e o meio reacional foi aquecido a 50°C, obtendo-se 84% de rendimento de (**73a**) com apenas 1h (entrada 7). Subseqüentemente, usando as mesmas condições, mas aquecendo o sistema reacional em 75°C, (**73a**) foi obtido com 97% de rendimento (entrada 8). Outro experimento foi feito, com a temperatura em 100 °C e o produto foi obtido em 94% de rendimento (entrada 9). Com base nos resultados obtidos nas entradas 6, 7 e 8, pode-se verificar que a temperatura do meio afeta significativamente o rendimento, quando se compara os resultados com os obtidos pela entrada 2.

Com os resultados obtidos até o momento, alterou-se a concentração de Ru-NTC (0,3 mol%) e aumentou-se a temperatura do meio reacional para 100°C, obtendo-se o produto com 84% rendimento (entrada 10). Assim, pode-se verificar que o aumento da concentração de catalisador não foi eficiente, quando se compara com a entrada 9.

Realizaram-se experimentos de controle negativo, inicialmente sem a presença de Ru-NTC (entradas 11 e 15), alterando-se a temperatura do meio reacional e, nestes casos, a formação de (**73a**) não foi observada. Além disso, realizaram-se experimentos sem presença de NaIO₄ (entradas 13 e 14), mas a formação de (**73a**) não foi observada. Outros experimentos foram realizados, sem a presença de catalisador e do oxidante. O único parâmetro que difere um experimento do outro é a temperatura. Na entrada 12 usou-se temperatura ambiente e na entrada 16 100°C, sendo que, em ambos os experimentos, não ocorreu a formação do produto. Com base nos resultados obtidos nestes ensaios de controle, verificou-se que a reação apenas ocorre na presença do catalisador de Ru-NTC e do oxidante NaIO₄.

135. Atkins, P.; De Paula, J.; Friedman, R. *Físico-química*. 2008, 1. LTC: Rio de Janeiro.

Tabela 3. Resultados dos experimentos realizados para a reação de oxidação do composto (**72a**).



Entrada	Ru-NTC (mol%)	Temp/°C	Tempo/h	Rendimento (%)
1	0,05	t.a	1	18
2	0,1	t.a	1	44
3	0,2	t.a	1	48
4	0,3	t.a	1	87
5	0,5	t.a	1	35
6	0,1	t.a	24	48
7	0,1	50	1	84
8	0,1	75	1	97
9	0,1	100	1	94
10	0,3	100	1	84
11	0	t.a	1	S.R
12*	0	t.a	1	S.R
13*	0,1	t.a	1	S.R
14*	0,1	100	1	S.R
15	0	100	1	S.R
16*	0	100	1	S.R

S.R = Sem reação.

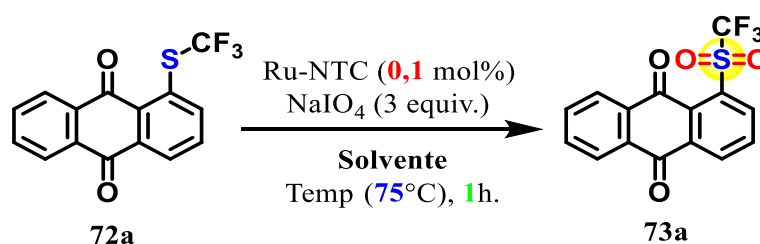
* Ausência de NaIO₄.

Com os resultados apresentados pela Tabela 3, pode-se fixar os três parâmetros de reação e, apesar do excelente resultado apresentado na entrada 8, a etapa seguinte consistiu em verificar a eficiência da reação frente a outros solventes.

Em geral, diclorometano (DCM) e acetonitrila (ACN) são solventes preferencialmente utilizados em diversas reações orgânicas envolvendo antraquinonas e

compostos de enxofre.^{136,61,137,138} Com base nestas informações, foram realizados outros experimentos utilizando H₂O, ACN, DCM, H₂O:ACN (1: 1) e H₂O:DCM (1: 1) como solventes para a reação de oxidação (Tabela 4). O produto (**73a**) não foi obtido quando H₂O, ACN, DCM e ACN:H₂O (1:1) foram utilizados como solvente e, quando a mistura de DCM:H₂O (1:1) foi empregada, (**73a**) foi isolado em apenas 9% de rendimento.

Tabela 4. Resultados dos experimentos realizados para a reação de oxidação do composto (**72a**), com alteração do solvente.



Entrada	Solvente	Temp/°C	Tempo/h	Rendimento (%)
16	H ₂ O	75	1	S.R
17	ACN	75	1	S.R
18	DCM	75	1	S.R
19	H ₂ O:ACN	75	1	S.R
20	H ₂ O:DCM	75	1	9
21	H₂O:DCM:ACN	75	1	97

S.R = Sem reação.

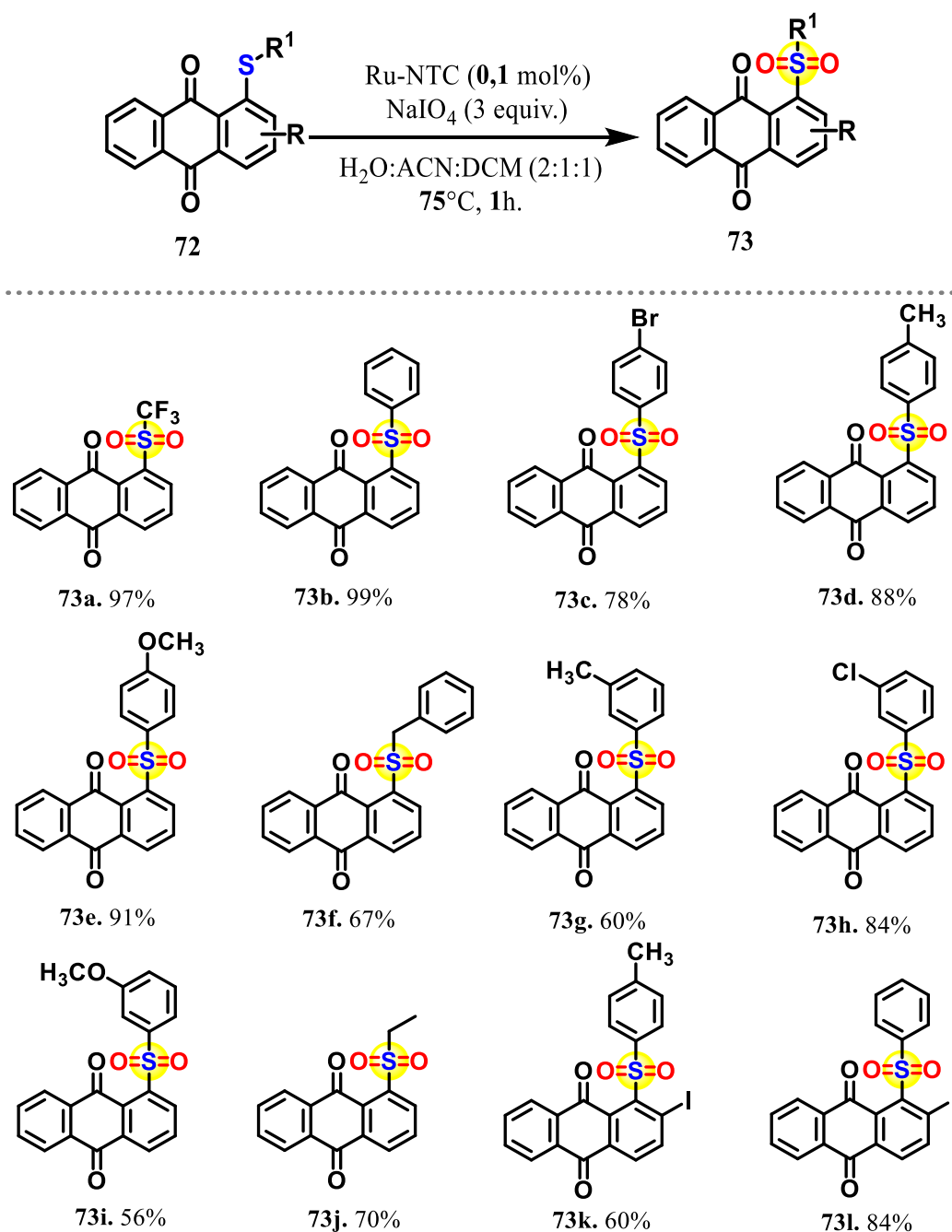
Com os dados apresentados pela Tabela 4, observou-se que a mudança de solvente não se mostrou eficiente, logo fixou-se o método otimizado como sendo aquele obtido pela entrada 8 (Tabela 3), no qual o produto de interesse foi obtido com 97% de rendimento.

136. Vieira, A. A.; Brandão, I. R.; Valença, W. O.; de Simone, C. A.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Da Silva, E. N. Hybrid compounds with two redox centres: modular synthesis of chalcogen-containing lapachones and studies on their antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *101*, 254-265.

137. Dias, G. G.; King, A.; de Moliner, F.; Vendrell, M.; Da Silva Júnior, E. N. Quinone-based fluorophores for imaging biological processes. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 12.

138. dos Santos, F. S.; Dias, G. G.; de Freitas, R. P.; Santos, L. S.; de Lima, G. F.; Duarte, H. A.; Neto, B. A. Redox center modification of lapachones towards the synthesis of nitrogen heterocycles as selective fluorescent mitochondrial imaging probes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *26*, 3763.

Com as respectivas antraquinonas previamente sintetizadas (Esquema 55), os compostos foram submetidos ao método otimizado de oxidação discutido anteriormente visando a obtenção das respectivas sulfonas, conforme apresentado pelo Esquema 58.



Esquema 58. Síntese de derivados de sulfona acoplados a antraquinona (**73a-l**).

Os produtos contendo o grupo sulfona (**73a-l**) foram obtidos em excelentes rendimentos, com a exceção de três compostos, (**73g**), (**73i**) e (**73k**), que foram obtidos em rendimentos moderados, de 60%, 56% e 60%, respectivamente.

Este novo método prossegue com o uso de baixa quantidade de Ru-NTC (0,1 mol%) a temperatura moderada e não requer condições especiais, tais como tratamento prévio de solventes e atmosfera inerte. O trabalho é bastante simples, e os produtos obtidos foram purificados, utilizando coluna cromatográfica de sílica gel. Além disso, todas as doze antraquinonas obtidas nesta etapa foram devidamente caracterizadas. Dentre elas, as quinonas (**73b**), (**73c**), (**73d**), (**73e**), (**73g**), (**73h**), (**73i**), (**73j**), (**73k**) e (**73l**) são inéditas. Por essa razão, além dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , também foram realizadas análises de espectrometria de massas e espectroscopia na região do IV destes compostos. Para efeito de ilustração, os resultados espectrais do composto (**73e**) serão discutidos neste trabalho.

No espectro de RMN de ^1H de (**73e**) (Figura 17), pode-se observar um sinal em 3,86 ppm com multiplicidade simpleto, com integral relativa para 3H, referentes aos hidrogênios do grupo metoxila ligada ao anel aromático. Observam-se também sinais de hidrogênios aromáticos entre 8,91- 7,00 ppm, como por exemplo os sinais em 8,90, e 8,65 ppm, com multiplicidade duplo duplo, integrado para 1H cada um, que pode ser atribuído ao H2 e H4 respectivamente, estes sinais são mais desblindados dos hidrogênios aromáticos devido a presença do grupo sulfona substituído no anel em que eles estão presentes. Observa-se a presença de dois sinais em 8,03 e 7,01 ppm com multiplicidade de duplo, com integração referente a dois hidrogênios cada, a este sinal pode ser atribuído aos hidrogênios aromáticos (H2', H6' e H3', H5') presentes na estrutura do grupo substituinte.

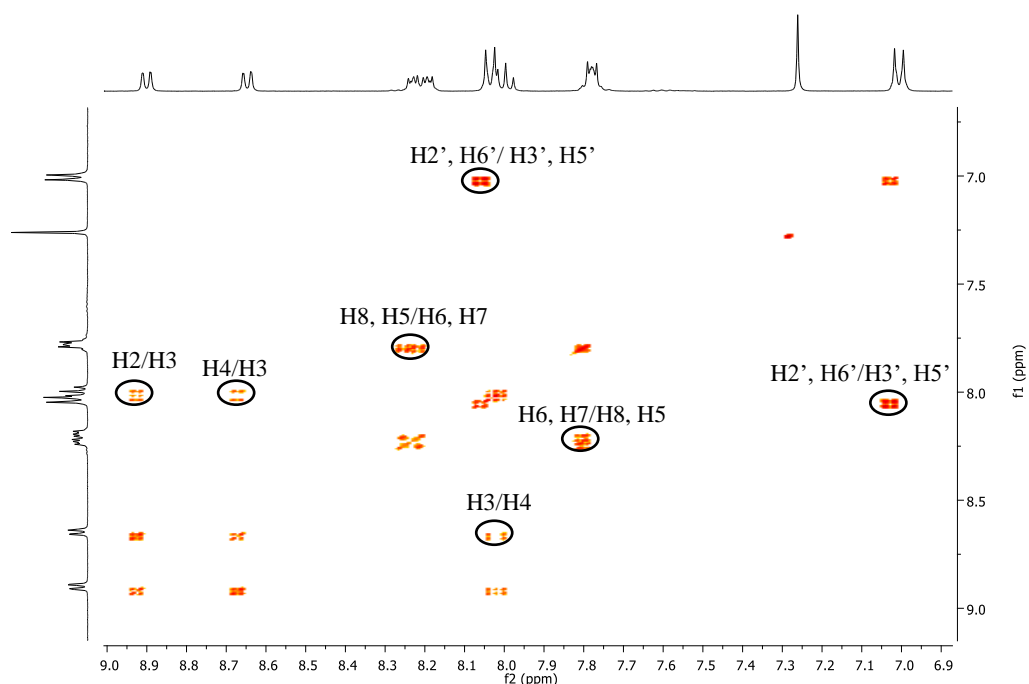


Figura 18. Expansão dos mapas de contornos COSY do composto (**73e**) (400 MHz, CDCl_3)

No espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 do composto (**73e**) (Figura 19 a e b, respectivamente), observam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos, bem como o sinal em 55,6 ppm, que é associado ao carbono presente no grupo metoxila ligado ao anel aromático. Notam-se também dois sinais das carbonilas, em 182,8 e 181,2 ppm referente às carbonilas C10 e C9, respectivamente. Observa-se dois sinais de carbonos não hidrogenados em 163,1 e 136,6 ppm está mais desblindado, quando comparado aos demais carbonos aromáticos, o que é característica da presença de um carbono ligado a um heteroátomo, a esses sinais foram atribuídos como sendo os C4' e C1 respectivamente. Outros sinais importantes a se destacar são em 130,0 e 113,8 ppm, sua maior intensidade deve-se ao fato de representarem dois átomos de carbonos com mesmo ambiente químico cada um, referente aos carbonos C3', C5' e C2', C6', respectivamente.

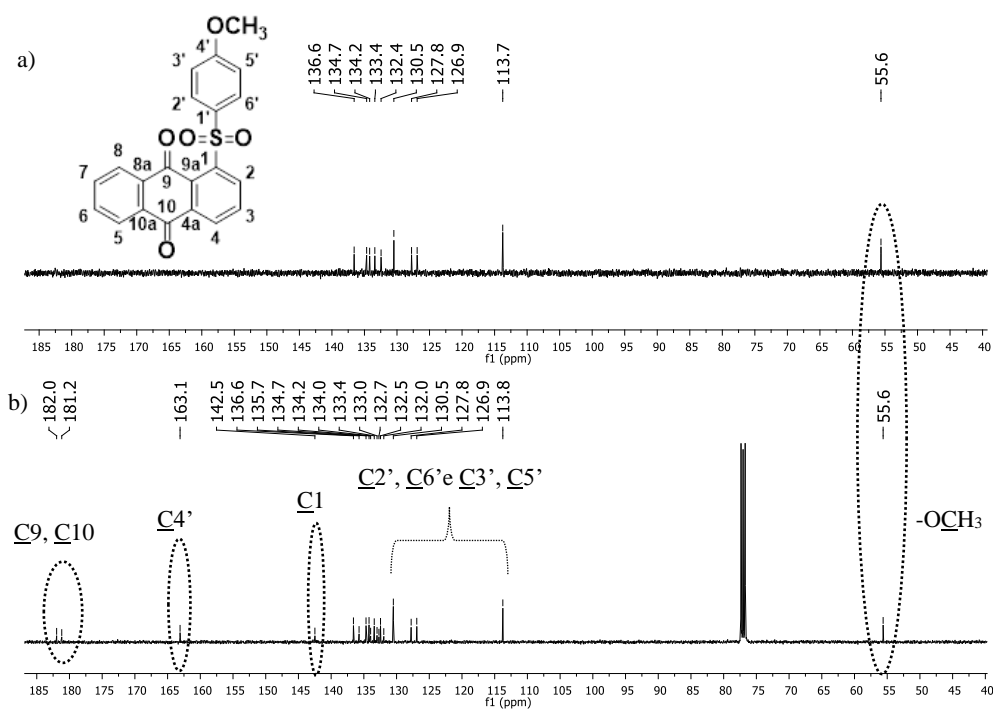


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (b) e subspectro de DEPT 135 (a) do composto (**73e**) (100 MHz, CDCl_3).

Os sinais dos carbonos e hidrogênios do composto (**73e**) foram atribuídos com o auxílio da análise dos mapas de contornos HMBC (Figura 20) e HSQC (Figura 21).

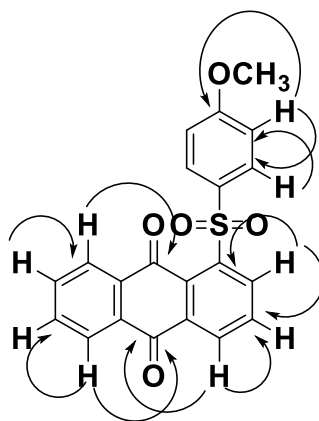


Figura 20. Correlações assinaladas por análise do mapa de contornos HMBC do composto (**73e**) (400 MHz, CDCl_3).

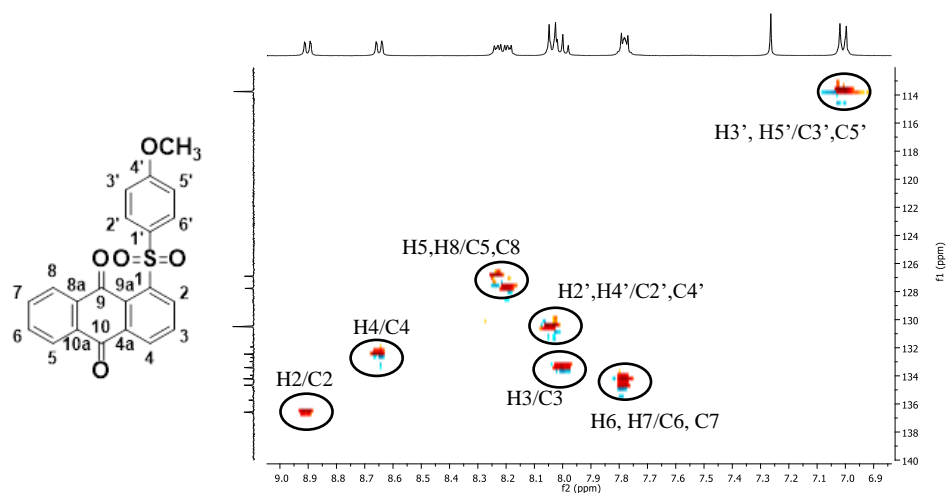


Figura 21. Expansão dos Mapas de contorno HSQC do composto (**73e**) (400 MHz, CDCl_3).

Ainda nesta perspectiva de elucidação estrutural para os novos compostos obtidos, foi possível a obtenção de cristais amarelos através da difusão de vapor de éter de petróleo em solução de (**73e**) em diclorometano. Estes cristais apresentaram qualidade adequada para estudos de cristalografia de raios-X, estudo o qual corroborou a estrutura proposta. A Figura 22 apresenta a projeção Ortep-3 da molécula (**73c**), com 50% de probabilidade.

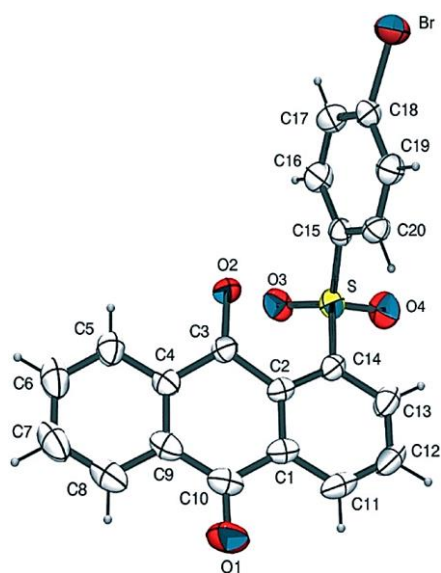


Figura 22. Projeção ORTEP-3 do produto (**73c**), CCDC 1896798.

A elevada capacidade oxidante da combinação Ru-NTC e NaIO₄, é provavelmente ocasionada pela formação *in situ* de um maior estado de oxidação do metal, como demonstrado anteriormente para RuCl₃¹³⁹ e outros metais de transição.¹⁴⁰ Esta espécie de rutênio exibe um melhor poder oxidante comparado ao NaIO₄ sozinho,¹⁴¹ e pode oxidar diretamente sulfetos em sulfonas. Nesta metodologia, não foi detectada a formação de sulfóxido durante o percurso de todos os experimentos realizados. Além disso, como as espécies de NTC são eletronicamente ativas,¹⁴² elas poderiam contribuir ativamente para o desempenho catalítico do sistema nano híbrido, estabilizando os elevados estados transição de oxidação do rutênio.

4.3. Aplicação do método otimizado

Com os resultados obtidos até o momento, esta etapa do trabalho consiste em verificar a eficiência do método anteriormente obtido, em outras substâncias. Assim, foram planejados seis sulfetos com estruturas simples, como é representado pelo Esquema 59, os quais foram devidamente sintetizados e purificados em coluna de sílica gel, aumentando gradativamente a polaridade, utilizando uma mistura de hexano e acetado de etila. Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos e os espectros de RMN de ¹H e ¹³C estão de acordo com os dados listados na literatura.^{143,144,145}

139. Piccialli, V. Ruthenium tetroxide and perruthenate chemistry. Recent advances and related transformations mediated by other transition metal oxo-specie. *Molecules.*, **2014**, *19*, 6534.

140. Mirkhani, V.; Tangestaninejad, S.; Moghadam, M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Kargar, H. Efficient oxidation of sulfides with sodium periodate catalyzed by manganese (III) schiff base complexes. *J. Mol. Catal. Chem.*, **2005**, *242*, 251.

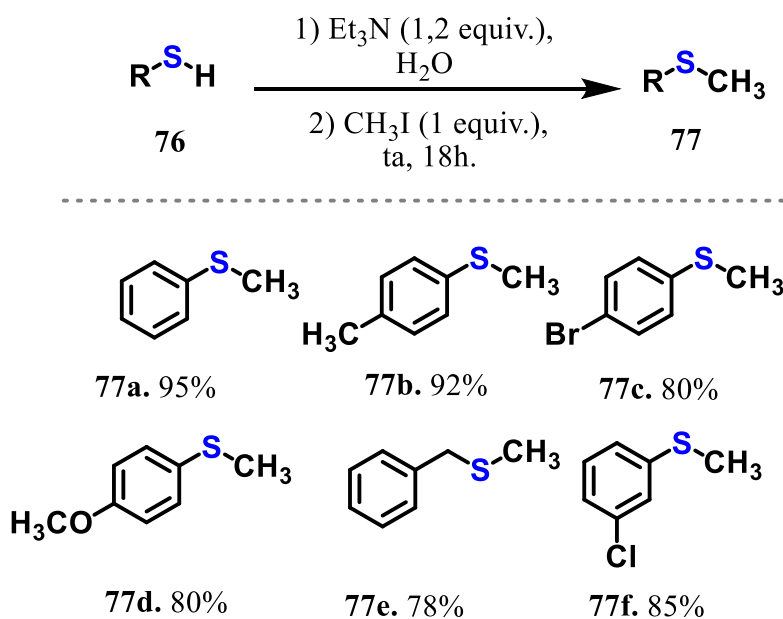
141. Fuchs, P. L.; Charette, A. B.; Rovis, T.; Bode, J. W. Essential reagents for organic synthesis. John Wiley and Sons. *Hoboken*. **2016**.

142. Eder, D. Carbon nanotube–inorganic hybrids. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1348.

143. Azizi, N.; Amiri, A. K.; Bolourtchian, M.; Saidi, M. R. A green and highly efficient alkylation of thiols in water. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, *6*, 749-753.

144. Majek, M.; Von Wangelin, A. J. Organocatalytic visible light mediated synthesis of aryl sulfides. *Chem. Comm.*, **2013**, *49*, 5507-5509.

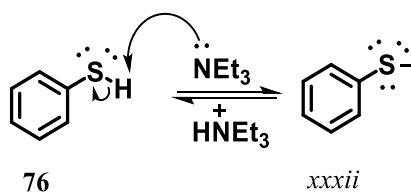
145. Ding, F.; Jiang, Y.; Gan, S.; Bao, R. L. Y.; Lin, K.; Shi, L. B(C₆F₅)₃-Catalyzed deoxygenation of sulfoxides and amine N-oxides with hydrosilanes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*, 3427-3430.



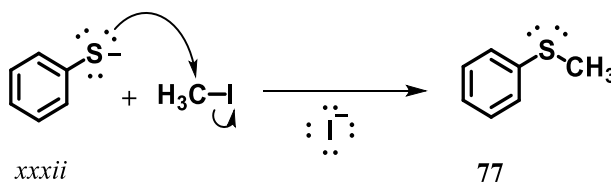
Esquema 59. Síntese de sulfetos aromáticos (77 a-f).

Uma proposta mecanística para a obtenção dos sulfetos aromáticos (77) é representada pelo (Esquema 60). A reação ocorre em duas etapas. Inicialmente ocorre uma reação ácido-base entre a amina e o substrato (76), sendo removido o próton ácido presente na estrutura do tiofenol, obtendo-se a espécie nucleofílica (xxxii). Essa espécie é bastante reativa e, por sua vez, realiza um ataque nucleofílico ao iodeto de metila, formando o produto de interesse (77).¹²⁶

Reação ácido-base:



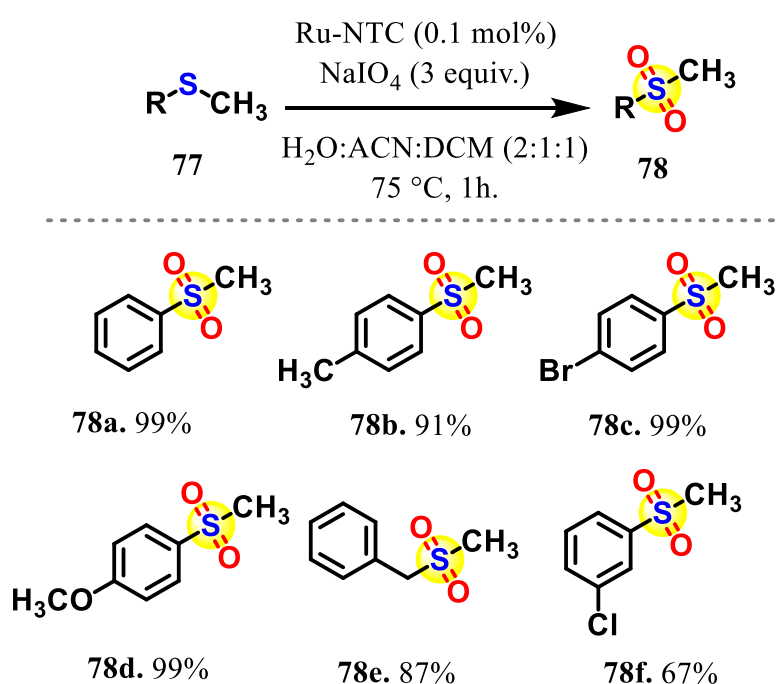
Reação de substituição nucleofílica (S_N2):



Esquema 60. Proposta de mecanismo para a formação de do intermediário (77).

De posse dos sulfetos preparados, os mesmos foram submetidos à reação de oxidação (Esquema 61), visando avaliar a aplicabilidade do método desenvolvido para as antraquinonas. Todas as sulfonas obtidas por esse método foram purificadas por recristalização, utilizando-se uma mistura de hexano:CHCl₃.

Os produtos foram devidamente caracterizados e os espectros de RMN de ¹H e ¹³C estão de acordo com os dados listados na literatura.^{146,147,148} Os rendimentos obtidos nesta etapa foram excelentes para obtenção das sulfonas (**78a-e**), entre 87% a 100%. Apenas o composto (**78f**) foi obtido com rendimento moderado, 67%.



Esquema 61. Síntese de sulfetos aromáticos em sulfonas (**78 a-f**).

Seguindo a estratégia para o desenvolvimento de uma metodologia eficiente para a oxidação de sulfetos a sulfonas e, decidiu-se aplicar o método desenvolvido para a obtenção de compostos fluorescentes. Os compostos fluorescentes são de grande importância para a síntese de sondas, que possuem relevância em estudos de

146. Kar, A.; Sayyed, I. A.; Lo, W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. A general copper-catalyzed sulfonylation of arylboronic acids. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3405-3408.

147. Lutz, M.; Wenzler, M.; Likhovvorik, I. An efficient oxidation of sulfides to sulfones with urea-hydrogen peroxide in the presence of phthalic anhydride in ethyl acetate. *Synthesis.*, **2018**, *50*, 2231-2234.

148. Laudadio, G.; Straathof, N. J.; Lanting, M. D.; Knoops, B.; Hessel, V.; Noël, T. An environmentally benign and selective electrochemical oxidation of sulfides and thiols in a continuous-flow microreactor. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4061-4066.

bioimagem.^{149,150,151,152} Ciente de que a oxidação de sulfetos a sulfonas aplicada a compostos fluorescentes representa um caminho promissor em biologia molecular,^{153,154,155,156} buscou-se por aplicar o método aqui descrito em compostos que apresentassem tais características.

De acordo com a estratégia aqui utilizada, foram planejados e sintetizados dois compostos fluorescentes (BODIPYS **82** e **84**), com elevado potencial para aplicação em biologia molecular, para posteriormente serem submetidos ao método desenvolvido para a preparação das suas contrapartes oxidadas. Inicialmente, foi realizada a síntese do intermediário BODIPY (**81**), em uma reação do tipo *one-pot*, em que a estrutura da molécula BODIPY foi formada em uma única reação, sem a necessidade de purificações dos intermediários formados. Nesta síntese, o 2,4-dimetilpirrol (**79**) e o 4-metoxibenzaldeído (**80**) foram tratados com gotas de ácido trifluoroacético (TFA) em DCM seco. Em seguida, no mesmo meio reagente, adicionou-se o agente oxidante, neste caso o DDQ. Finalmente, acrescentou-se Et₂O·BF₃ e trietilamina à reação, fornecendo (**81**) com 75% de rendimento. (Esquema 62)

149. Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Resende, J. M.; Calado, H. D.; de Simone, C. A.; Silva, V. H.; Pessoa, C.; Da Silva Júnior, E. N. Selective endocytic trafficking in live cells with fluorescent naphthoxazoles and their boron complexes. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 9141.

150. Dias, G. G.; Pinho, P. V.; Duarte, H. A.; Resende, J. M.; Rosa, A. B.; Correa, J. R.; Da Silva Júnior, E. N. Fluorescent oxazoles from quinones for bioimaging applications. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 76056.

151. Dias, G. G.; King, A.; de Moliner, F.; Vendrell, M.; Da Silva Júnior, E. N. Quinone-based fluorophores for imaging biological processes. *Front. Chem.*, **2018**, *6*, 339.

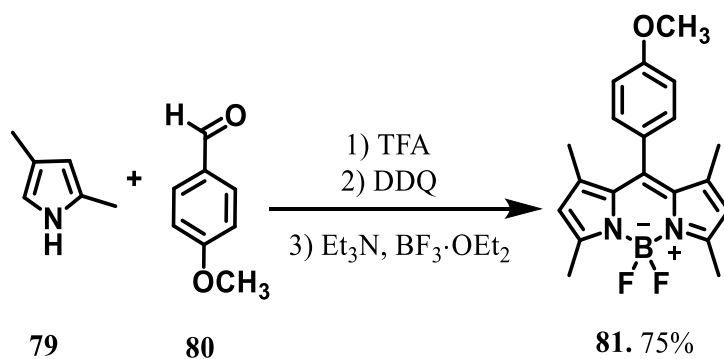
152. dos Santos, F. S.; Dias, G. G.; de Freitas, R. P.; Santos, L. S.; de Lima, G. F.; Duarte, H. A.; Neto, B. A. Redox center modification of lapachones towards the synthesis of nitrogen heterocycles as selective fluorescent mitochondrial imaging probes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *26*, 3763.

153. Soni, D.; Gangada, S.; Duvva, N.; Roy, T. K.; Nimesh, S.; Arya, G.; Chitta, R. Hypochlorite-promoted inhibition of photo-induced electron transfer in phenothiazine–borondipyromethene donor–acceptor dyad: a cost-effective and metal-free “turn-on” fluorescent chemosensor for hypochlorite. *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 5322.

154. Yudhistira, T.; Mulay, S. V.; Lee, K. J.; Kim, Y.; Park, H. S.; Churchill, D. G. Thiomaleimide functionalization for selective biological fluorescence detection of peroxynitrite as tested in HeLa and RAW 264.7 cells. *Chem. Asian J.*, **2017**, *12*, 1927.

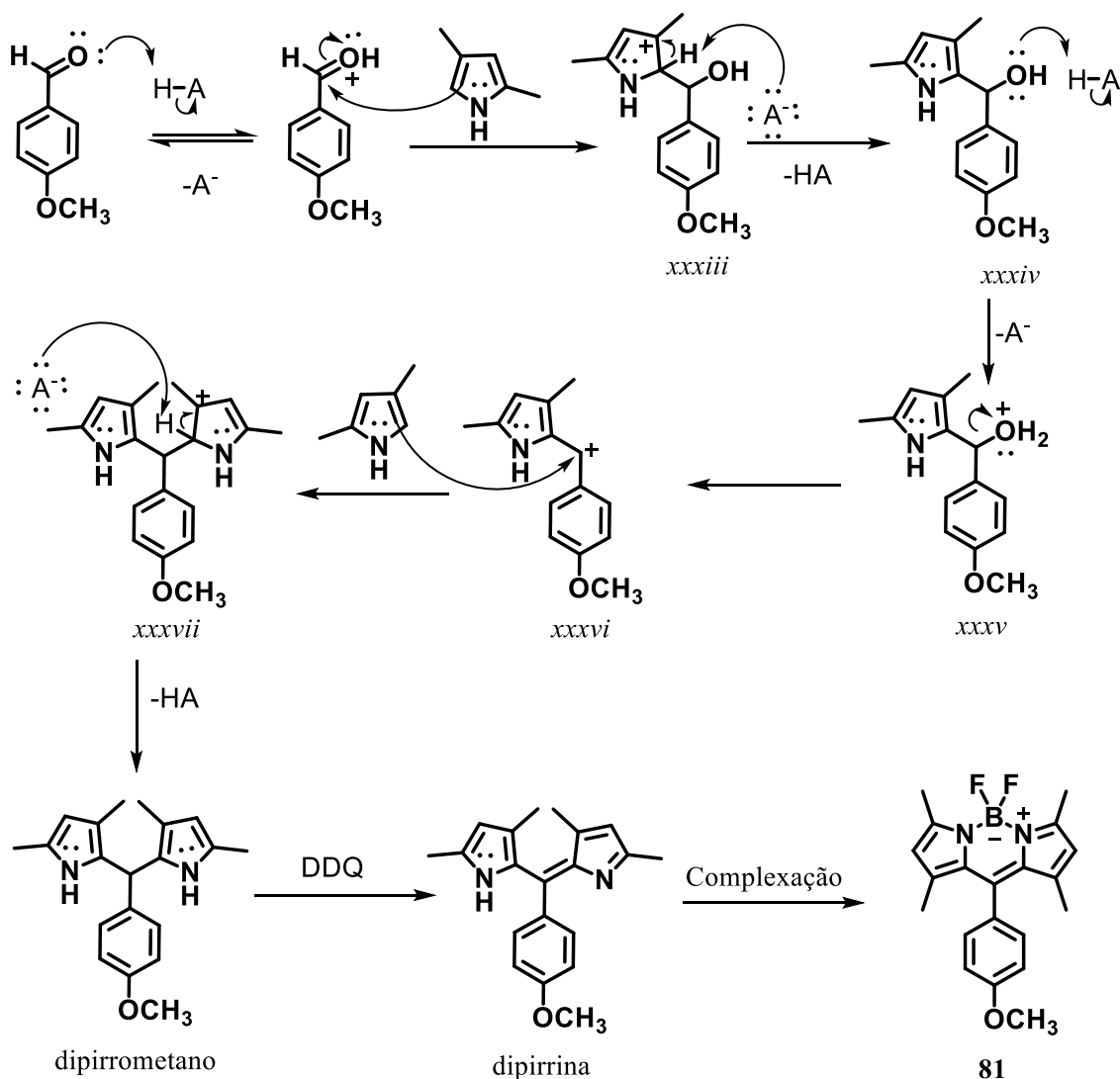
155. Soni, D.; Duvva, N.; Badgurjar, D.; Roy, T. K.; Nimesh, S.; Arya, G.; Chitta, R. Hypochlorite-mediated modulation of photoinduced electron transfer in a phenothiazine–boron dipyrromethene electron donor–acceptor dyad: a highly water soluble “turn-on” fluorescent probe for hypochlorite. *Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 1594.

156. Singh, A. P.; Lee, K. M.; Murale, D. P.; Jun, T.; Liew, H.; Suh, Y. H.; Churchill, D. G. Novel sulphur-rich BODIPY systems that enable stepwise fluorescent O-atom turn-on and H₂O₂ neuronal system probing. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7298.



Esquema 62. Síntese do intermediário BODIPY (**81**).

O mecanismo se inicia com a ativação do aldeído, promovido pela acidez do meio. Subsequentemente, ocorre o ataque dos elétrons da dupla ligação do pirrol à carbonila ativada, formando o intermediário (*xxxiii*) o qual, por meio uma reação ácido-base seguida por uma rearomatização, leva à formação do álcool (*xxxiv*). Este então é protonado, mediado pela acidez do meio, formando o cátion (*xxxv*), pela concomitante perda de água, levando à formação do carbocátion benzílico (*xxxvi*), que é estabilizado por ressonância. Então, uma segunda molécula de pirrol ataca o carbocátion benzílico, formando o intermediário (*xxxvii*). Nova rearomatização acontece no meio, formando o dipirrometano. A oxidação do dipirrometano, realizada pelo DDQ, leva à formação da dipirrina, que, numa reação de complexação em meio básico, é convertida no intermediário BODIPY (**81**). (Esquema 63)



Esquema 63. Proposta de mecanismo para a formação do intermediário (81).

Considerações sobre as estruturas mesoméricas do BODIPY (81), revelam que as posições 2 e/ou 6 do núcleo BODIPY são ricas em elétrons e, portanto, susceptíveis a substituição eletrofílica. (Figura 23)

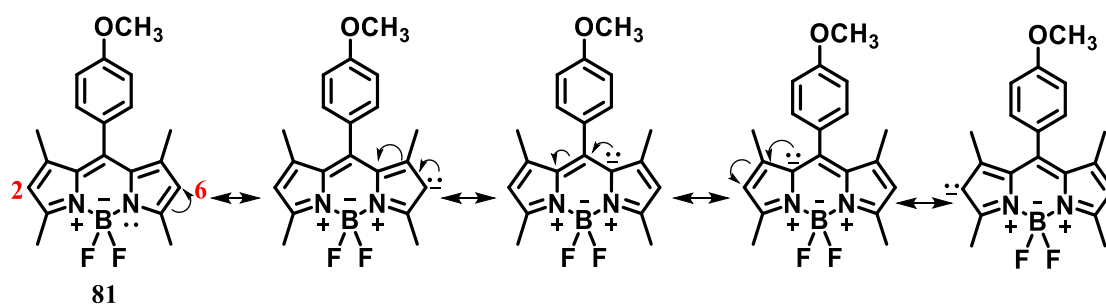
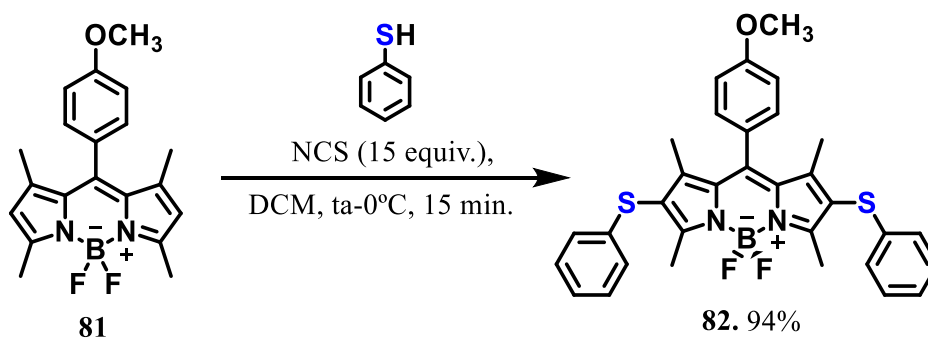


Figura 23. Posições susceptíveis a substituição eletrofílica no BODIPY (82)

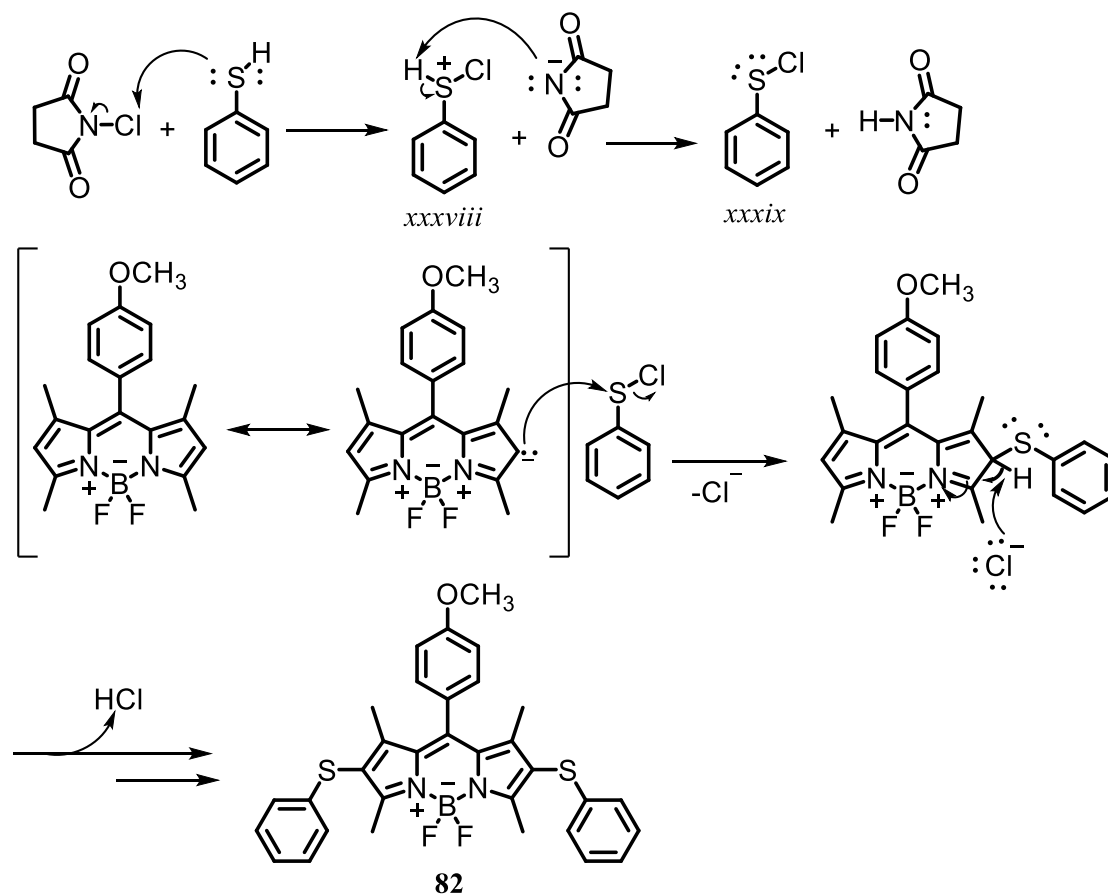
Nesta perspectiva, o intermediário (**81**) foi tratado com uma mistura de tiofenol e NCS em DCM seco, com a finalidade de se obter o BODIPY (**82**) (Esquema 64). Durante a etapa de formação do intermediário (**82**), a temperatura do meio reacional deve permanecer a 0°C para evitar a formação de dímeros.¹⁵⁷ O produto (**82**) foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano e DCM como eluente, e foi obtido com 94% de rendimento.



Esquema 64. Síntese de sulfeto acoplados ao núcleo BODIPY (**82**).

A primeira etapa do mecanismo proposto (Esquema 65) consiste na formação da espécie eletrofílica (*xxxix*), que é gerada *in situ*, através de uma reação onde os elétrons não ligantes do enxofre presente na estrutura do tiofenol atacam o átomo de cloro da NCS, formando o intermediário positivamente carregado (*xxxviii*). O ânion formado pela perda desse átomo de cloro, é estabilizado pela ressonância com as carbonilas e, em seguida, abstrai o hidrogênio desse intermediário, formando o cloreto de fenilsulfenila (*xxxix*) e succinamida como subproduto. Após esta etapa, o BODIPY (**81**) é adicionado, e então uma reação de substituição eletrofílica aromática ocorre nas posições 2 e 6 do núcleo BODIPY.

¹⁵⁷ Ahrens, J.; Böker, B.; Brandhorst, K.; Funk, M.; Bröring, M. Sulfur-bridged BODIPY dyemers. *Chem. A Eur. J.*, **2013**, *19*, 11382–11395.



Esquema 65. Proposta de mecanismo para a síntese do BODIPY (**82**).

O composto (**82**), foi sintetizado pela primeira vez neste trabalho e foi possível a obtenção de cristais rosa através da difusão de vapor de éter de petróleo em solução do composto em diclorometano. Estes cristais apresentaram qualidade adequada para estudos de cristalografia de raios-X, estudo corroborou a estrutura proposta. (Figura 24)

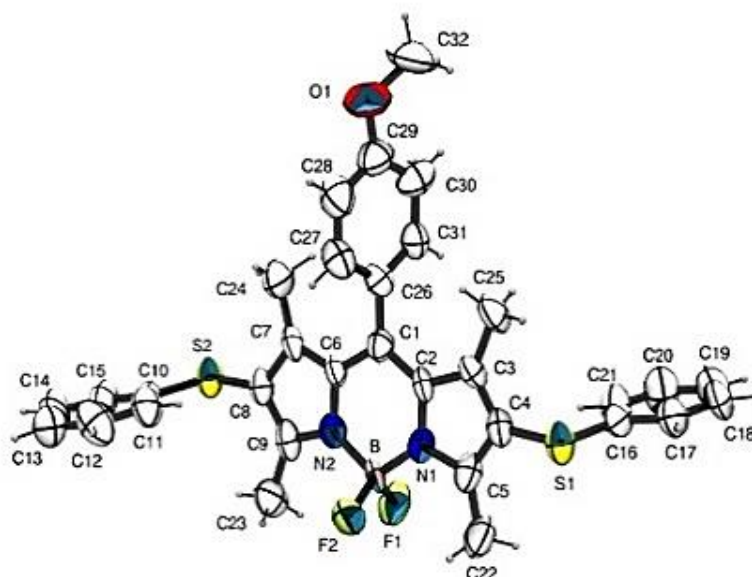
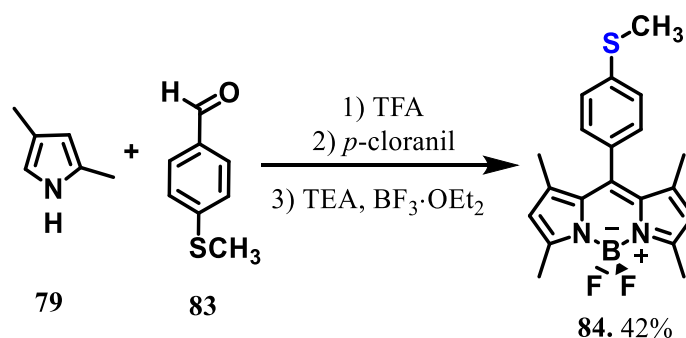


Figura 24. Projeção ORTEP-3 do produto Bodipy (**82**), CCDC 1896800.

A etapa seguinte levou a formação do BODIPY (**84**), que ocorreu de forma similar ao BODIPY (**81**). O produto foi obtido na forma de um sólido rosa com 42% de rendimento. (Esquema 66)

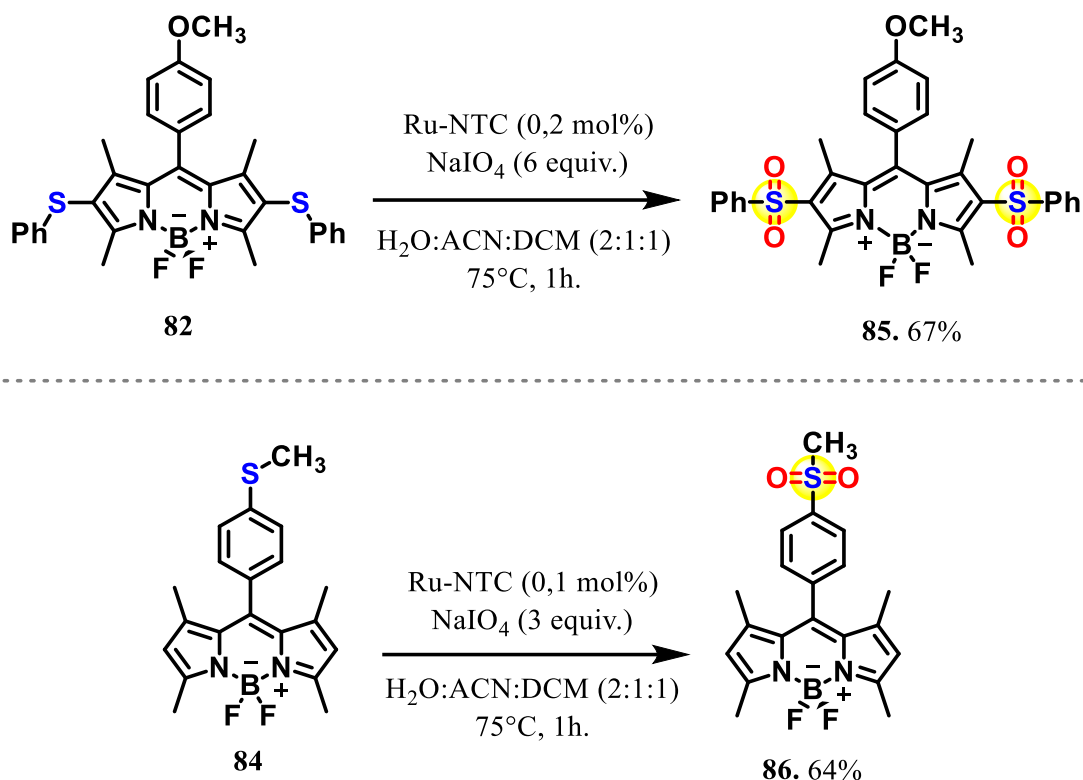


Esquema 66. Síntese de sulfetos acoplados ao núcleo BODIPY (**84**).

De posse dos dois compostos BODIPY (**82**) e (**84**) preparados e caracterizados, os mesmos foram submetidos à reação de oxidação, visando avaliar a aplicabilidade do método de oxidação desenvolvido anteriormente. Para a oxidação do BODIPY (**82**), foi necessário duplicar as quantidades de Ru-NTC e NaIO₄. Os aumentos nas quantidades de catalisador e oxidante foram necessários, devido à presença de dois grupos sulfetos presentes em sua estrutura. (Esquema 67)

As reações de oxidação conduzidas para essas novas estruturas (**82**) e (**84**) apresentaram rendimentos de 64% e 67%, respectivamente. Apesar dos modestos

rendimentos, a aplicabilidade do método se mostrou bastante eficaz, uma vez que compostos contendo o núcleo BODIPY, apresentam maior complexibilidade estrutural, quando comparado aos sulfetos utilizados anteriormente. Vale ressaltar a sua importância na preparação de sondas para o estudo em biologia molecular.

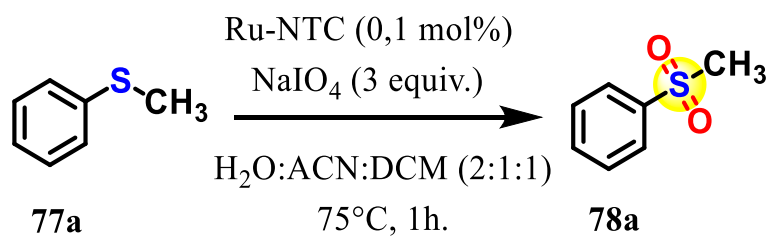


Esquema 67. Oxidação de sulfetos acoplados ao núcleo BODIPY.

4.4. Reciclagem do Ru-NTC

Além de todos os aspectos apresentados anteriormente, como o desenvolvimento de uma metodologia em que se utilizam pequenas quantidades de catalisador e a sua ampla aplicação, decidiu-se por analisar qual seria a eficiência na reciclagem do catalisador das reações de oxidação (Ru-NTC).

Após algumas análises, pode-se confirmar que a reutilização do Ru-NTC também mostrou ser eficiente. Depois que a reação foi finalizada, o catalisador foi cuidadosamente recuperado por centrifugação e reutilizado em reações de oxidação subsequentes (Tabela 5). Destaca-se que o rendimento não alterou significativamente até a segunda reciclagem, obtendo-se rendimentos maiores que 99%. Após a quarta reciclagem, o produto foi obtido em 99% de rendimento evidenciando o intenso potencial de Ru-NTC.

Tabela 5. Reciclagem do catalisador Ru-NTC

Entrada	Reciclo	Rendimento (%)
1	Novo	> 99
2	1º reciclo	> 99
3	2º reciclo	> 99
4	3º reciclo	99
5	4º reciclo	99

De posse dos dados obtidos até o momento, destaca-se que o método aqui descrito se mostrou eficiente, não apenas envolvendo reações com quinonas, mas também com substâncias estruturalmente simples e com elevado grau de complexidade. Por fim, a reciclagem do catalisador utilizado se mostrou eficiente, podendo ser reutilizado até o quinto ciclo catalítico sem redução no rendimento observado.

6. CONCLUSÃO

Ao todo, este capítulo descreve a obtenção de doze sulfetos derivados de antraquinonas, de seis sulfetos aromáticos e de dois sulfetos acoplados ao núcleo BODIPY. Todos os sulfetos foram sintetizados e submetidos ao método de oxidação aqui desenvolvido, levando a obtenção de vinte sulfonas, sendo doze delas inéditas.

Os compostos inéditos obtidos foram caracterizados através de experimentos de ressonância magnética nuclear, infravermelho e espectrometria de massas. Três compostos inéditos tiveram suas estruturas confirmadas por estudos de cristalografia de raios-X.

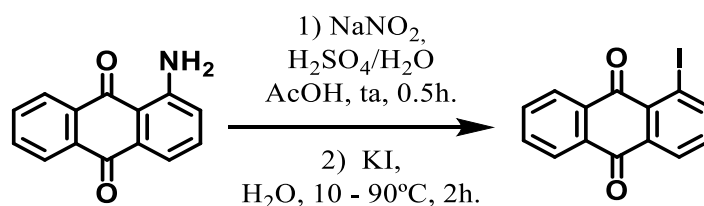
Foi relatado um método eficiente e confiável para a preparação de derivados de sulfonas a partir da oxidação de sulfetos. O sistema é eficiente para a oxidação de vários substratos e permitiu a preparação de compostos com potencial atividade biológica de forma simples e versátil.

Verificou-se a eficiência do catalisador utilizado neste trabalho e, com as análises realizadas, observou-se que sua utilização ocorre em pelo menos cinco ciclos, sem que haja perda de sua elevada eficiência, o que corrobora seu potencial.

Os resultados descritos neste capítulo foram publicados no periódico *Catalysis Science & Technology* da *Royal Society of Chemistry*. **Renata G. Almeida**, Renato L. de Carvalho, Mateus P. Nunes, Roberto S. Gomes, Leandro F. Pedrosa, Carlos A. de Simone, Elumalai Gopi, Valérie Geertsen, Edmond Gravel, Eric Doris and Eufrânio N. da Silva Júnior. Carbon nanotube–ruthenium hybrid towards mild oxidation of sulfides to sulfones: efficient synthesis of diverse sulfonyl compounds. *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, 2742. Além disso, o trabalho foi selecionado para estampar a capa da revista.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

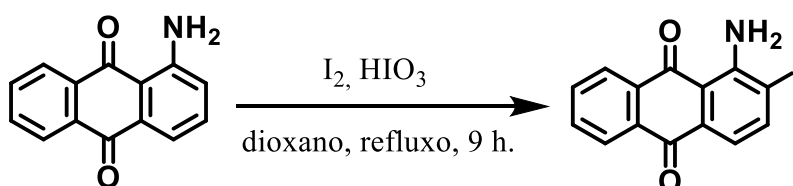
6.1.1. Síntese de 1-iodoantracene-9,10-diona (71):



Em uma solução contendo 1-aminoantraquinona (**70**) (1,0 g, 4,5 mmol) e 30 mL de H_2SO_4 diluído (16 mL de H_2SO_4 concentrado e 14 mL de água) foram adicionados, gradualmente, 20 mL de AcOH . Em seguida, a solução foi filtrada para a remoção de sólidos e 80 mL de água foram adicionados. A solução foi resfriada a 10 °C e adicionou-se uma mistura NaNO_2 (600 mg, 8,7 mmol) em 1 mL de água. A solução formada, foi rapidamente vertida em uma solução de KI (3,0 g, 17,7 mmol) em 80 mL de água a 90 °C e vigorosamente agitada durante 30 min. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e seco. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.¹²⁵

1-iodoantracene-9,10-diona (71): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno:acetato e etila, 3:1), obtendo-se o produto **71** (3,24 mmol, 1,10 g, 72% de rendimento) como um sólido laranja; **Faixa de fusão (°C):** 173-175; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,41 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 182,1, 181,7, 148,9, 136,1, 134,8, 134,2, 134,1, 134,0, 132,8, 132,5, 128,6, 128,0, 127,0, 93,4. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*^{122, 125}

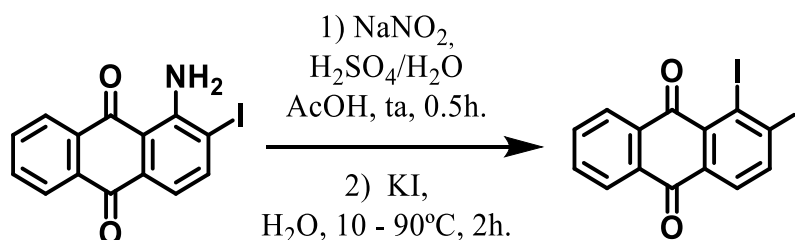
6.1.2. Síntese de 1-amino-2-iodoantraceno-9,10-diona (74):



Foram adicionados em um balão de fundo redondo de 250 mL, uma solução de 1-aminoantraquinona (**70**) (1,5 g, 8,6 mmol) em dioxano (75 mL). Em seguida, adicionou-se uma solução contendo I₂ (0,95 g, 3,9 mmol) e HIO₃ (1,5 g, 8,5 mmol) em H₂O (20 mL). A mistura foi colocada em refluxo durante 9 h e então foi vertida em água (1 L), seguindo-se extração com CHCl₃ (3×100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de Na₂SO₃ (2×100 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.¹²⁷

1-amino-2-iodoantraceno-9,10-diona (74): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno:acetato e etila, 3:1), obtendo-se produto **74** (6,0 mmol, 2,0 g, 72% de rendimento) como um sólido laranja escuro; **Faixa de fusão (°C):** 163-165; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,06 (ddd, *J* = 12,2, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 189,2, 183,1, 154,8, 142,5, 134,3, 133,7, 133,2, 130,2, 126,3, 120,6, 114,8, 73,7. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹²⁷

6.1.3. Síntese de 1,2-diiodoantraceno-9,10-diona (**75**):

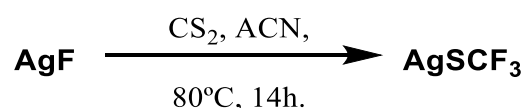


Em uma solução contendo 1-amino-2-iodoantraceno-9,10-diona (**74**) (1,6 g, 4,5 mmol) e 30 mL de H₂SO₄ diluído (16 mL de H₂SO₄ concentrado e 14 mL de água), foi adicionada gradualmente, 20 mL de AcOH. Em seguida, a solução foi filtrada para remover sólidos precipitados e 80 mL de água foi adicionado. A solução foi resfriada a 10 °C e adicionou-se uma mistura NaNO₂ (600 mg, 8,7 mmol) em 1 mL de água. A solução formada, foi rapidamente vertida em uma solução de KI (3,0 g, 17,7 mmol) em 80 mL de água a 90°C e vigorosamente agitada durante 30 min. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e seco. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.

1,2-diiodoantraceno-9,10-diona (75): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno:acetato e etila, 3:1), obtendo-se o produto **75** (1,5 mmol, 680 mg, 33% de rendimento) como um sólido laranja claro; **Faixa de fusão (°C)** 236-238; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,21 (ddd, $J = 16,1, 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (ddt, $J = 18,0, 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 184,6, 183,0, 149,9, 144,8, 134,5, 134,1, 134,1, 133,4, 132,8, 127,1, 126,7, 125,5, 117,6, 113,3, 95,0. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁵⁸

6.2. Síntese de sais de Tiolatos de Prata (I):

6.2.1. Síntese de AgSCF₃:



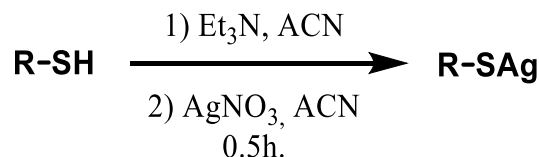
Em um tubo Schlenk de 30 mL seco em estufa e equipado com agitador magnético, adicionou-se AgF (2,50 g, 19,7 mmol). O frasco foi evacuado e reabastecido com argônio (três vezes) para se chegar à atmosfera inerte. Adicionou-se, com o auxílio de uma seringa, 15 mL de acetonitrila e 2,5 mL de CS₂. O tubo foi então colocado em banho de óleo a 80 °C. Após 14 h, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente. O excesso de acetonitrila e de CS₂ foram removidos sob pressão reduzida, para produzir um resíduo preto, que foi então dissolvido em acetato de etila e filtrado através de funil sinterizado de celite. O solvente foi novamente removido sob pressão reduzida e o sólido amarelo resultante foi dissolvido em uma quantidade mínima de acetonitrila, para produzir uma solução amarela clara. 30 mL de Et₂O foram cuidadosamente colocados em cima da solução amarela. O frasco foi colocado em um congelador ajustado para -10 °C por 24 h, para produzir cristais brancos. Os cristais foram coletados por filtração, secos

¹⁵⁸. Gouda, M; Berghot, M.; Shoeip, A.; Elattar, K.; Khalil, A. E. G. Chemistry of 2-aminoanthraquinones. *Turk. J. Chem.*, **2010**, *34*, 651-709.

sob pressão reduzida, fornecendo AgSCF_3 (1,25 g, 5,98 mmol, 90% de rendimento);

Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$) = 224-225.^{159,160}

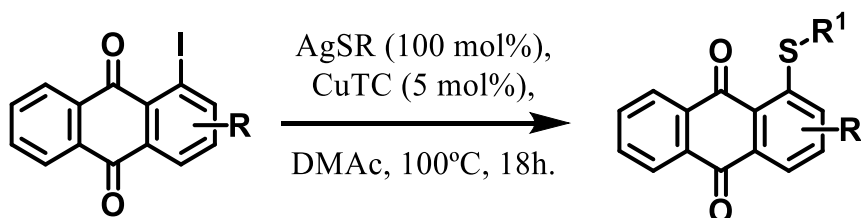
6.2.2. Síntese de AgSR :



Em um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou o respectivo tiol (2,00 mmol), Et_3N (2,00 mmol, 280 μL) e acetonitrila (5,0 mL). A mistura foi agitada e em seguida foi adicionada, gota a gota, solução de AgNO_3 (339,7 mg, 2,00 mmol) em acetonitrila (10 mL). A suspensão foi agitada durante 30 min sob agitação e o sólido resultante foi filtrado, lavado com acetonitrila (30 mL) e seco sob pressão reduzida. Os rendimentos para todos os sais de AgSR foram quantitativos.^{161,162}

6.3. Síntese dos sulfetos orgânicos:

6.3.1. Síntese de sulfetos derivados de antraquinona (72):



Adicionou-se, em um tubo de reação, 0,20 mmol da respectiva antraquinona iodada (**71** ou **75**), AgSR (0,20 mmol) e CuTC (1,6 mg, 5 mol%). DMAc (2,0 mL) e o tubo foi selado. A mistura foi agitada a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 18h. Após o tempo indicado, resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão

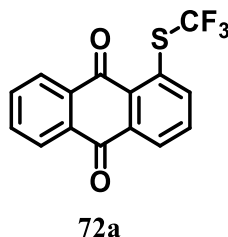
159. Teverovskiy, G.; Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Pd-Catalyzed Synthesis of Ar- SCF_3 Compounds under mild conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7312-7314.

160. Clark, J. H.; Jones, C. W.; Kybett, A. P.; McClinton, M. A.; Miller, J. M.; Bishop, D.; Blade, R. J. The introduction of SCF_3 into aromatic substrates using CuSCF_3 and alumina-supported CuSCF_3 . *J. Fluor. Chem.*, **1990**, *48*, 249-253.

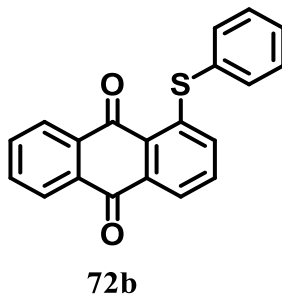
161. Baena, M. J.; Espinet, P.; Lequerica, M. C.; Levelut, A. M. Mesogenic behavior of silver thiolates with layered structure in the solid state: covalent soaps. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4182-4185.

162. Dance, I. G.; Fisher, K. J.; Banda, R. H.; Scudder, M. L. Layered structure of crystalline compounds silver thiolates (AgSR). *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 183-187.

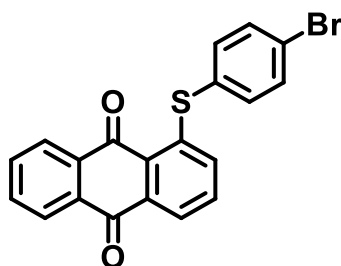
reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.¹²²



7-((trifluorometil)tio)-1,6-antraquinona (72a): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72a** (56,7 mg, 0,18 mmol, 92% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** (°C) 173-175; **IV (pastilha KBr) ν :** 1671, 1274, 1098, 698; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{15}H_8F_3O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 331,0011, encontrado 331,0011; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,91-7,70 (m, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,9, 182,1, 135,3 (q, $J = 2,6$ Hz), 134,6, 134,5, 133,9, 133,2, 132,5 (q, $J = 3,1$ Hz), 132,2, 131,1, 129,7, 128,0, 127,5, 127,2, 126,2. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹²²

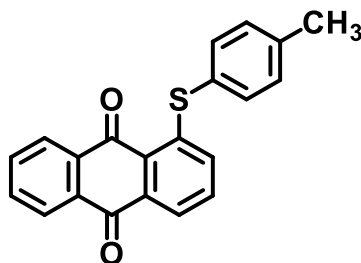


1-(feniltio)antraceno-9,10-diona (72b): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72b** (53,8 mg, 0,17 mmol, 85% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão** (°C) 173-175; **IV (pastilha KBr) ν :** 3068, 2165, 1979, 1666, 1442, 1417, 962, 698; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{12}O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 339,0455, encontrado 339,0457; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{13}O_2S$ $[M+H]^+$ 317,0636, encontrado 317,0640; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,90-7,71 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 6,3, 2,9$ Hz, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,6, 183,1, 146,5, 136,1, 135,1, 134,4, 134,0, 133,8, 132,8, 132,7, 131,9, 131,9, 130,1, 129,8, 128,1, 127,5, 126,9, 124,1. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹²⁸



72c

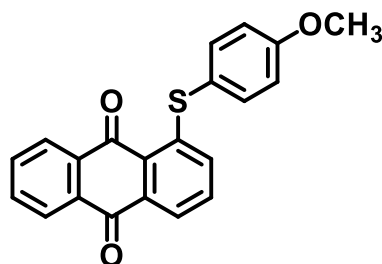
1-((4-bromofenil)tio)antraceno-9,10-diona (72c): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72c** (53,7 mg, 0,14 mmol, 68% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão (°C)** 192-195; **IV (pastilha KBr) ν :** 3075, 1662, 1647, 1567, 704, 658; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{11}BrO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 416,9560, encontrado 416,9558; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{12}BrO_2S$ $[M+H]^+$ 394,9741, encontrado 394,9745; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,92-7,70 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 15,1, 7,7$ Hz, 3H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,6, 182,9, 145,5, 137,6, 135,1, 134,4, 133,9, 133,3, 132,9, 132,7, 131,7, 131,2, 128,2, 127,5, 127,4, 126,9, 124,6, 124,3.



72d

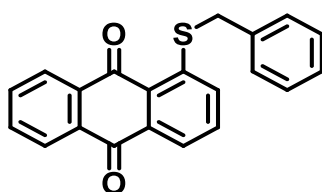
1-(p-toliltio)antraceno-9,10-diona (72d): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72d** (64,9 mg, 0,19 mmol, 97% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão (°C)** = 213-215; **IV (pastilha KBr) ν :** 3040, 1664, 1569, 1417, 802, 705; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{14}O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 353,0612, encontrado 353,0616; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{15}O_2S$ $[M+H]^+$ 331,0792, encontrado 331,0799; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,95-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,5, 183,1, 146,9, 140,1, 136,1, 135,1, 134,3,

134,1, 134,0, 133,7, 132,7, 132,7, 131,8, 130,8, 128,3, 128,0, 127,5, 127,2, 126,9, 123,9, 21,4.



72e

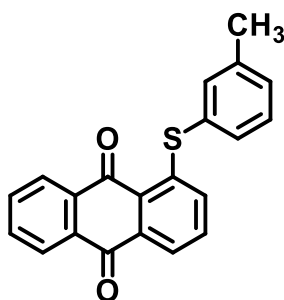
1-((4-metoxifenil)tio)antraceno-9,10-diona (72e): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72e** (62,3 mg, 0,18 mmol, 90% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão (°C)** = 210-213; **IV (pastilha KBr) ν :** 2919, 1665, 1592, 1568, 1493, 802, 701; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{14}O_3SNa$ $[M+Na]^+$ 369,0561, encontrado 369,0559; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{15}O_3S$ $[M+H]^+$ 347,0741, encontrado 347,0739; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,81 (dt, $J = 15,7, 7,9$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,6, 183,2, 161,0, 147,5, 137,7, 135,1, 134,4, 134,1, 134,0, 133,8, 132,7, 132,7, 131,7, 127,9, 127,5, 126,9, 123,9, 122,4, 115,7, 55,5.



72f

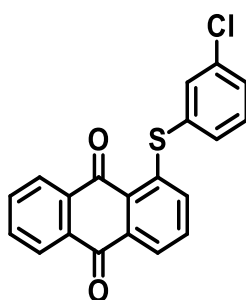
1-(benziltio)antraceno-9,10-diona (72f): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72f** (44,3 mg, 0,13 mmol, 67% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão (°C)** = 173-175; **IV (pastilha KBr) ν :** 2923, 1668, 1271, 704; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{15}O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 353,0612, encontrado 353,0613; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{15}O_2S$ $[M+H]^+$ 331,0792, encontrado 331,0781; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,31 (dd, $J = 17,7, 7,5$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz,

1H), 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 183,5, 183,1, 145,3, 135,4, 134,3, 133,9, 133,7, 133,1, 132,5, 130,1, 129,2, 128,8, 127,8, 127,6, 127,5, 126,8, 124,9, 123,6, 37,5. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹²²



72g

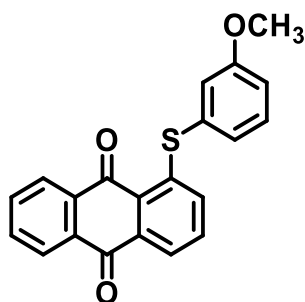
1-(*m*-toliltio)antraceno-9,10-diona (72g): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72g** (52,8 mg, 0,16 mmol, 80% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$)** = 167-169; **IV (pastilha KBr) ν :** 2920, 1669, 1569, 1309, 697; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353,0612, encontrado 353,0615; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331,0792, encontrado 331,0797; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,88-7,69 (m, 2H), 7,54-7,34 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 183,4, 183,0, 146,6, 140,0, 136,6, 135,0, 134,3, 133,9, 133,7, 133,0, 132,7, 132,6, 131,9, 131,5, 130,6, 129,8, 127,9, 127,4, 126,8, 124,0, 21,3.



72h

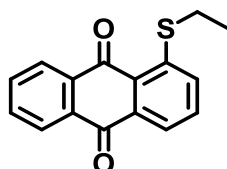
1-((3-clorofenil)tio)antraceno-9,10-diona (72h): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72h** (53,3 mg, 0,15 mmol, 76% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$)** = 159-161; **IV (pastilha KBr) ν :** 3061, 1668, 1592, 1567, 725, 699; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373,0066,

encontrado 373,0071; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{20}H_{12}ClO_2S$ $[M+H]^+$ 351,0246, encontrado 351,0251; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 8,36 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,90-7,74 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58-7,39 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ : 183,6, 182,9, 145,3, 135,7, 135,6, 135,1, 134,4, 134,2, 134,0, 133,9, 133,8, 133,0, 132,6, 131,8, 131,1, 130,1, 128,2, 127,5, 127,0, 124,4.



72i

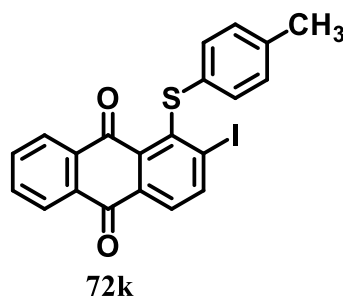
1-((3-metoxifenil)tio)antraceno-9,10-diona (72i): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72i** (62,3 mg, 0,18 mmol, 90% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 118-121; **IV (pastilha KBr) ν** : 3071, 1668, 1587, 1569, 802, 701; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{21}H_{14}O_3SNa$ $[M+Na]^+$ 369,0561, encontrado 369,0567; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{21}H_{15}O_3S$ $[M+H]^+$ 347,0741, encontrado 347,0747; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 8,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,94-7,67 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ : 183,5, 183,0, 160,6, 146,3, 135,0, 134,3, 134,0, 133,8, 132,9, 132,8, 132,7, 132,0, 130,9, 128,2, 127,5, 126,9, 124,1, 120,8, 116,0, 55,4.



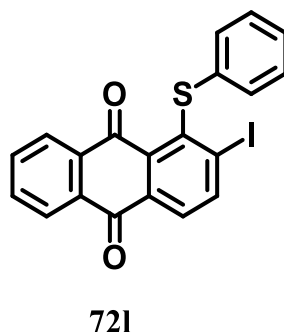
72j

1-(etiltio)antraceno-9,10-diona (72j): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72j** (26,3 mg, 0,01 mmol, 49% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 165-167; **IV (pastilha KBr) ν** : 3071, 2925, 1662, 1595, 1567, 1311; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{16}H_{12}O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 291,0455, encontrado

291,0450; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{16}H_{13}O_2S$ $[M+H]^+$ 269,0636, encontrado 269,0639; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 8,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 5,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 3,01 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 183,4, 183,1, 145,5, 135,5, 134,3, 134,0, 133,6, 132,9, 132,5, 129,8, 128,7, 127,4, 126,7, 123,3, 26,1, 12,8.



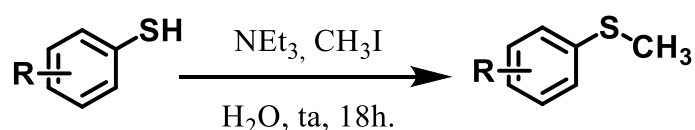
2-iodo-1-(*p*-toliltio)antraceno-9,10-diona (72k): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72k** (77,6 mg, 0,17 mmol, 85% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 170-173; **IV (pastilha KBr) ν** : 3062, 1665, 1584, 1549, 1489, 708; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{21}H_{13}IO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 478,9578, encontrado 478,9573; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{21}H_{14}IO_2S$ $[M+H]^+$ 456,9759, encontrado 456,9765; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 5,7, 3,3$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 5,6, 3,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,02 (s, 4H), 2,26 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 182,6, 182,3, 145,0, 141,4, 136,6, 136,3, 136,2, 135,3, 134,6, 134,5, 133,8, 133,7, 132,2, 129,9, 128,7, 128,3, 127,4, 126,6, 119,4, 21,0.



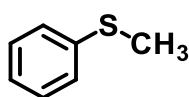
2-iodo-1-(feniltio)antraceno-9,10-diona (72l): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **72l** (69,8 mg, 0,16 mmol, 79% de rendimento) como sólido vermelho; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 148-150; **IV (pastilha KBr) ν** : 2922, 1671, 1662,

1582, 1547, 707; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{20}H_{11}IO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 464.9422, encontrado 464,9425; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{20}H_{12}IO_2S$ $[M+H]^+$ 442.9602, encontrado 442,9609; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 8,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26-8,17 (m, 1H), 8,08-7,96 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 5,7, 3,3$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J = 15,1, 7,3$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 182,5, 182,3, 145,1, 140,7, 137,4, 136,7, 135,4, 134,6, 134,6, 133,7, 132,2, 129,2, 128,5, 128,3, 127,4, 126,6, 126,2, 119,7.

6.3.2. Síntese de sulfetos aromáticos (77 a-f).



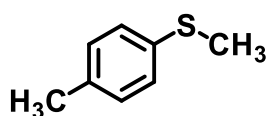
Em um balão de fundo redondo (50 mL) equipado com agitador magnético, adicionaram-se 10 mL de H_2O e o tiol correspondente (3 mmol). Em seguida adicionou-se NEt_3 (3,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação constante durante 15 minutos e, em seguida, adicionou-se CH_3I (3 mmol). A mistura foi mantida sob temperatura ambiente e agitação constante durante 18 horas. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) e seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.¹⁴³



77a

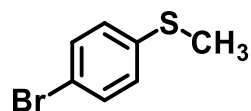
(metiltio)benzeno (77a): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **77a** (353 mg, 2,84 mmol, 95% de rendimento) como óleo amarelo claro; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 7,32-7,25 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 1H), 2,49 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 138,4, 128,9, 126,7, 125,1, 15,9.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴³



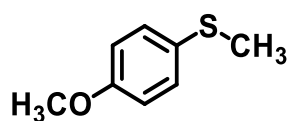
77b

(metiltio)benzeno (77b): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **77b** (380 mg, 2,76 mmol, 92% de rendimento) como óleo amarelo claro; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 134,1, 133,7, 128,6, 126,3, 19,9, 15,6. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴³



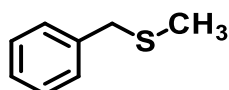
77c

(metiltio)benzeno (77c): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **77c** (485 mg, 2,41 mmol, 80% de rendimento) como óleo amarelo claro; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 137,8, 131,8, 128,2, 118,7, 19,9, 16,0. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴³



77d

(metiltio)benzeno (77d): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **77d** (369 mg, 2,39 mmol, 80% de rendimento) como óleo amarelo claro; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 157,3, 129,2, 128,0, 113,7, 54,3, 17,2. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴⁴

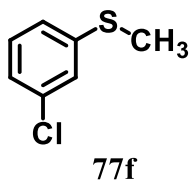


77e

(Metiltio)benzeno (77e): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **77e** (322 mg, 2,33 mmol, 78% de rendimento) como óleo

amarelo claro; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ : 7,52-6,86 (m, 5H), 3,67 (s, 2H), 1,99 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ : 138,4, 129,0, 128,6, 127,0, 38,4, 15,0.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴⁵

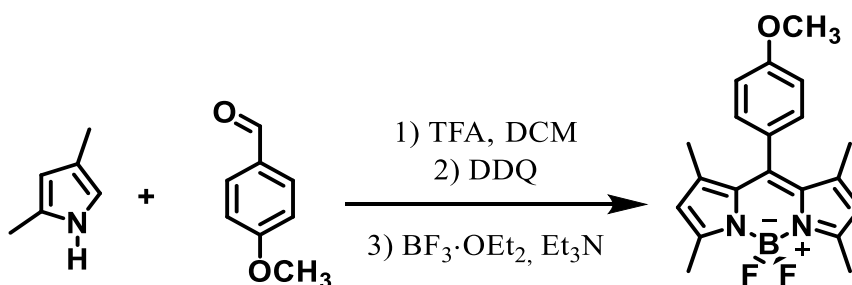


(metiltio)benzeno (77f): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 9:1), obtendo-se o produto **77f** (405 mg, 2,54 mmol, 85% de rendimento) como óleo amarelo claro; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ : 7,21 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 2,48 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ : 140,7, 134,8, 129,8, 125,8, 125,1, 124,5, 15,6. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴⁴

6.3.3. Síntese de moléculas BODIPY:

6.3.3.1. Síntese de moléculas BODIPY (82):

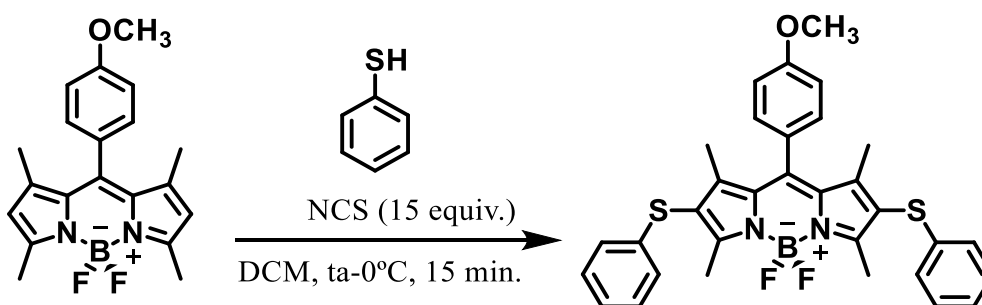
6.3.3.1.1. Síntese de moléculas BODIPY (81):



Em um balão de fundo redondo (250mL), foram adicionadas soluções de 4-metoxibenzaldeído (2,5 mmol) e 2,4-dimetil-1H-pirrol (0,64 mL, 6,25 mmol) em DCM (125 mL). Em seguida, foi adicionada uma solução de ácido trifluoroacético (25 μL , 0,33 mmol) em DCM seco (2,5 mL) lentamente à temperatura ambiente. 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,56 g, 2,5 mmol) foi adicionada após 3 h de agitação sob banho de gelo e agitação durante 10 min. A solução foi agitada durante mais 1 h à temperatura ambiente. Adicionou-se Et_3N (5 mL, 36 mmol), seguido pela lenta adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5 mL, 40,5 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 h, a

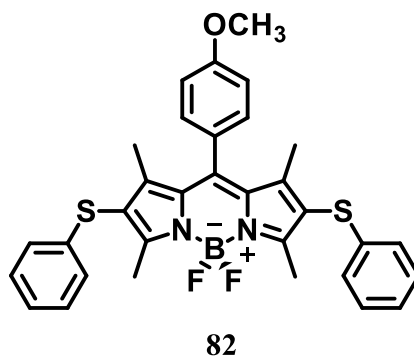
mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de Na_2CO_3 (3×25 mL), seca sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.

5,5-difluoro-10-(4-metoxifenil)-1,3,7,9-tetrametil-5H-414,514-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinino (81): Purificação em coluna cromatográfica (hexano: DCM, 8:2), obtendo-se o produto **81** (67 mg, 0,19 mmol, 75% de rendimento) como sólido vermelho; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 1,42 (s, 6H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 160,1, 155,2, 143,1, 141,8, 131,8, 129,2, 127,0, 121,0, 114,5, 55,3, 14,5. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁶³



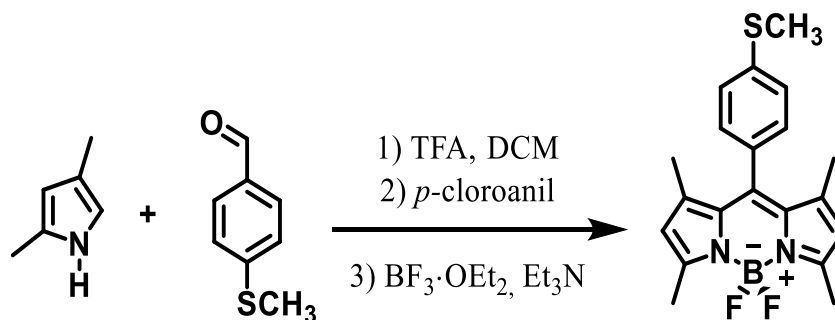
A uma solução contendo tiofenol (220,4 mg, 2 mmol) em DCM previamente seco (10 mL), foi adicionada, gota a gota, uma suspensão de *N*-clorossuccinimida (267 mg, 2 mmol) em DCM seco (10 mL). A mistura foi mantida sob agitação constante e temperatura ambiente durante 30 min e, em seguida, resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se, gota a gota durante 15 minutos, uma solução contendo BODIPY (**81**) (50,0 mg, 0,135 mmol) em DCM seco (10 mL). A mistura foi submetida a agitação constante à temperatura ambiente por mais 15 min. Adicionou-se H_2O (20 mL) e após a separação de fases, a fase orgânica foi lavada com H_2O (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.¹⁵⁷

163. Wang, M.; Zhang, Y.; Wang, T.; Wang, C.; Xue, D.; Xiao, J. Story of an age-old reagent: an electrophilic chlorination of arenes and heterocycles by 1-chloro-1, 2-benziodoxol-3-one. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1976-1979.



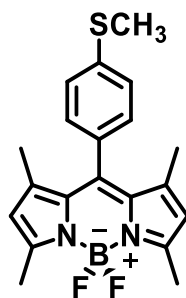
5,5-difluoro-10-(4-metoxifenil)-1,3,7,9-tetrametil-2,8-bis(fenilsulfonil)-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinina (82): Purificação em coluna cromatográfica (hexano: DCM, 8:2), obtendo-se o produto **82** (72,4 mg, 0,13 mmol, 94% de rendimento) como um sólido rosa; **Faixa de fusão** (°C) = 225-228; **IV (pastilha KBr) ν :** 2930, 1606, 1517, 1289, 1243, 1173, 991, 726, 681; **EM-IES (+):** Calculado para C₃₂H₃₀BF₂N₂OS₂ [M+H]⁺ 571,1860, encontrado 571,1842; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,24-7,17 (m, 6H), 7,10 (ddd, *J* = 6,9, 2,1, 1,1 Hz, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 7,00 (dt, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 160,5, 159,9, 148,4, 143,2, 137,4, 131,7, 129,0, 128,9, 126,6, 125,9, 125,9, 125,2, 120,6, 114,9, 55,3, 13,4, 13,2.

6.3.3.2. Síntese BODIPY (84):



4-(metiltio)benzaldeído (0,67 mL, 5,0 mmol) e 2,4-dimetil-1*H*-pirrol (1,03 mL, 10,0 mmol) foram misturados em um balão de fundo redondo. Em seguida, adicionaram-se cinco gotas de ácido trifluoroacético (TFA) através de uma pipeta e a mistura foi mantida sob agitação contante durante cerca de 2 minutos. Foram adicionados, CHCl₃ (2,0 mL) e *p*-cloranil (1,81 g, 7,4 mmol) e, em seguida, trietilamina (Et₃N) (6,0 mL, 43,0 mmol), deixando-se o meio sob agitação durante 5 minutos. Subsequentemente, adicionou-se BF₃·OEt₂ (6,0 mL, 47,4 mmol) lentamente, gota à gota, e a mistura permaneceu sob agitação constante até se formar uma pasta vermelha escura. A mistura

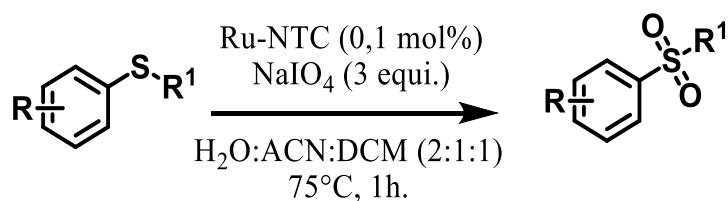
foi dissolvida em CHCl_3 (200 mL), transferida para um funil de separação e lavada com Na_2CO_3 saturado (3 x 200 mL) e com salmoura (2 x 200 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.



84

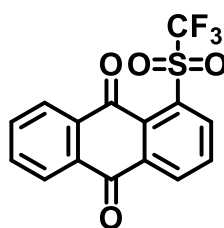
5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-10-(4-(metiltio)fenil)-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina (84): Purificação em coluna cromatográfica (hexano: CHCl_3 , 9:1), obtendo-se o produto **84** (778 mg, 2,1 mmol, 42% de rendimento) como sólido rosa; **Faixa de fusão** ($^\circ\text{C}$) = 186-187; **IV (pastilha KBr) ν :** 3021, 1538, 1460, 1300, 1158, 1055, 850, 725; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 393,1384, encontrado 393,1382; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,1564, encontrado 371,1563; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,98 (s, 2H), 2,55 (d, $J = 3,7$ Hz, 9H), 1,43 (s, 6H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 155,6, 143,2, 140,9, 140,2, 131,5, 128,6, 126,6, 121,4, 119,0, 77,2, 29,9, 15,5, 14,8.

6.4. Síntese geral para oxidação de sulfetos em sulfonas via catálise com Ru-NTC.



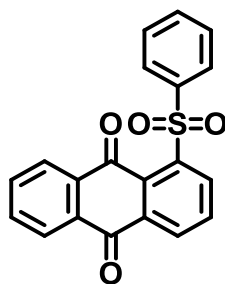
R = Quinonas, aromáticos e Bodipy
 R¹ = Aromáticos, -CF₃, -CH₃ e Bodipy

Em um tubo de reação equipado com agitador magnético, adicionou-se 0,1 mmol do sulfeto correspondente em H₂O:ACN: DCM (2: 1: 1, 4 mL). Em seguida foi adicionado Ru-NTC (0,1 mol%, 333 μL de suspensão aquosa a 0,3 mM). Subsequentemente, adicionou-se NaIO₄ (63,9 mg, 0,3 mmol) e a mistura foi aquecida e mantida a 75°C durante 1h. A mistura resultante foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.



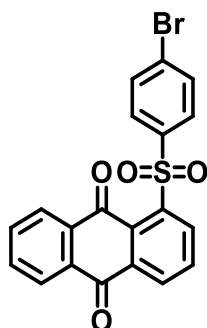
73a

7-((trifluorometil)sulfonyl)-1,6-antraquinona (73a): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73a** (33,0 mg, 0,097 mmol, 97% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** (°C) = 214.9-216; **IV (pastilha KBr)** ν : 2923, 1685, 1190, 704; **EM-IES (+):** Calculado para C₁₅H₇F₃O₄SNa [M+Na]⁺ 362,9914, encontrado 362,9913; **EM-IES (+):** Calculado para C₁₅H₈F₃O₄S [M+H]⁺ 341,0095, encontrado 341,0099; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 8,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97-7,81 (m, 2H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 181,0, 180,8, 138,3, 135,9, 135,1, 134,9, 134,6, 134,0, 133,4, 132,1, 128,0, 127,3. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹²²



73b

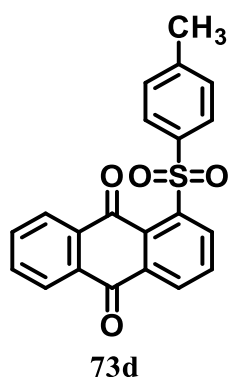
1-(fenilsulfonyl)antraceno-9,10-diona (73b): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73b** (34,8 mg, 0,1 mmol, 100% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** (°C) = 218-221; **IV (pastilha KBr) ν :** 3074, 1684, 1670, 1578, 1304, 1153, 748, 688; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{12}O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 371,0354, encontrado 371,0353; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{13}O_4S$ $[M+H]^+$ 349,0534, encontrado 349,0533; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 5,7, 2,9$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 5,7, 3,1$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,0, 5,0$ Hz, 3H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,63-7,46 (m, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 181,8, 181,0, 141,8, 141,5, 136,8, 135,8, 134,7, 134,3, 133,8, 133,5, 132,7, 132,0, 128,6, 127,8, 127,5, 126,9.



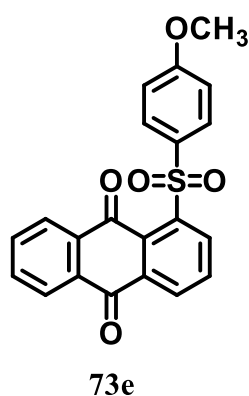
73c

1-((4-bromofenil)sulfonyl)antraceno-9,10-diona (73c): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73c** (33,3 mg, 0,78 mmol, 78% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** (°C) = 215-218; **IV (pastilha KBr) ν :** 3080, 1673, 1573, 1388, 808, 701, 664; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{11}O_4BrSNa$ $[M+Na]^+$ 448,9459, encontrado 448,9458; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{12}O_4BrS$ $[M+H]^+$ 425,9561, encontrado 425,9568; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,30-8,19 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); **RMN**

de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,7, 181,1, 141,1, 140,9, 136,8, 135,9, 134,8, 134,4, 133,7, 133,6, 133,0, 132,7, 132,0, 131,8, 129,2, 127,8, 127,0.

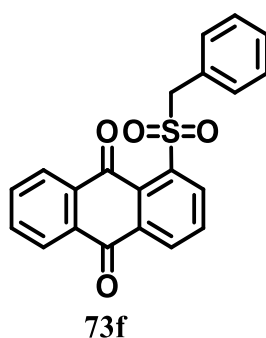


1-tosilanthracene-9,10-diona (73d): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73d** (31,8 mg, 0,088 mmol, 88% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** ($^{\circ}\text{C}$) = 210-212; **IV (pastilha KBr) ν :** 3082, 1675, 1580, 1462, 815, 704; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385,0510, encontrado 385,0508; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,0691, encontrado 363,0692; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,17 (dt, $J = 7,5, 3,7$ Hz, 1H), 8,01 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83-7,68 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 181,9, 181,1, 143,7, 142,0, 138,8, 136,7, 135,8, 134,7, 134,2, 133,9, 133,4, 132,8, 132,6, 132,0, 129,2, 127,8, 126,9, 21,6.

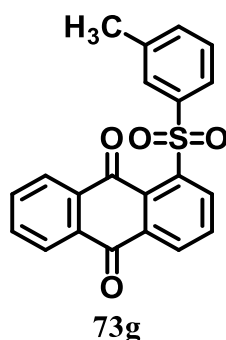


1-((4-metoxifenil)sulfonyl)anthraceno-9,10-diona (73e): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73e** (34,4 mg, 0,091 mmol, 91% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** ($^{\circ}\text{C}$) = 220-222; **IV (pastilha KBr) ν :** 2920, 1685, 1666, 1576, 1308, 836, 703; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 401,0459, encontrado 401,0459; **EM-IES (+):** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{S}$

$[M+H]^+$ 379,0640, encontrado 379,0639; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,90 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 5,9, 3,1$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 6,0, 3,1$ Hz, 1H) 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,84- 7,72 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 182,0, 181,2, 163,1, 142,5, 136,6, 135,7, 134,7, 134,2, 134,0, 133,4, 133,0, 132,7, 132,5, 132,0, 130,5, 127,8, 126,9, 113,8, 55,6.

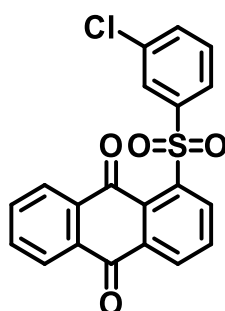


5-(benzilsulfonyl)-1,6-antraquinona (73f): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73f** (24,6 mg, 0,068 mmol, 68% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 210-212; **IV (pastilha KBr) ν :** 1680, 1303, 1110, 692; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{15}O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 385,0510 encontrado 385,0513; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{15}O_4S$ $[M+H]^+$ 363,0686 encontrado 363,0680; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,71 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 3H), 5,25 (s, 2H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 183,4, 181,7, 139,8, 137,8, 135,4, 134,9, 134,5, 134,4, 134,1, 133,1, 132,4, 132,2, 131,1, 128,9, 128,7, 128,2, 127,8, 127,1, 62,4. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹²²



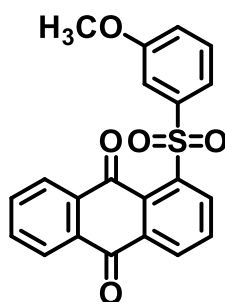
1-(m-tolilsulfonyl)antraceno-9,10-diona (73g): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73g** (21,7 mg, 0,06 mmol, 60% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 204-206; **IV (pastilha KBr) ν :** 3075, 1684, 1670,

1576, 1315, 1148, 787; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{21}H_{14}O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 385,0510, encontrado 385,0510; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{21}H_{15}O_4S$ $[M+H]^+$ 363,0691, encontrado 363,0697; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 8,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,03 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,88-7,72 (m, 4H), 7,48-7,34 (m, 2H), 2,43 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 181,9, 181,0, 141,7, 141,5, 138,8, 136,8, 135,8, 134,7, 134,3, 133,8, 133,6, 133,5, 132,8, 132,7, 132,0, 128,4, 127,8, 127,5, 126,9, 124,6, 21,4.



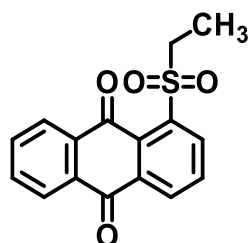
73h

1-((3-clorofenil)sulfonyl)antraceno-9,10-diona (73h): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73h** (32,2 mg, 0,084 mmol, 84% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão ($^{\circ}C$)** = 200-203; **IV (pastilha KBr) ν** : 3078, 1682, 1578, 1316, 955, 790; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{20}H_{11}O_4ClSNa$ $[M+Na]^+$ 404,9964, encontrado 404,9967; **EM-IES (+)**: Calculado para $C_{20}H_{12}O_4ClS$ $[M+H]^+$ 383,0144, encontrado 383,0149; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 8,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 6,0, 2,9$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 5,8, 3,2$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,81–7,76 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 181,7, 180,9, 143,7, 140,7, 136,9, 135,9, 134,8, 134,5, 133,7, 133,1, 132,8, 131,9, 129,8, 127,8, 127,4, 127,0, 125,6.



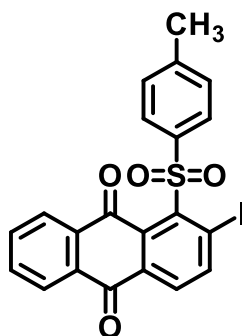
73i

1-((3-metoxifenil)sulfonyl)antraceno-9,10-diona (73i): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73i** (21,2 mg, 0,056 mmol, 56% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** (°C) = 189-191; **IV (pastilha KBr) ν :** 3077, 1682, 1578, 1478, 1311, 956, 703; **EM-IES (+):** Calculado para C₂₁H₁₄O₅SNa [M+Na]⁺ 401,0459, encontrado 401,0457; **EM-IES (+):** Calculado para C₂₁H₁₅O₅S [M+H]⁺ 379,0640, encontrado 379,0638; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,31-8,20 (m, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 8,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 5,3, 3,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 181,8, 180,9, 159,5, 143,1, 141,3, 136,6, 135,8, 134,7, 134,3, 133,8, 133,5, 132,8, 132,7, 131,9, 129,6, 127,8, 126,9, 119,3, 119,0, 112,4, 55,8.



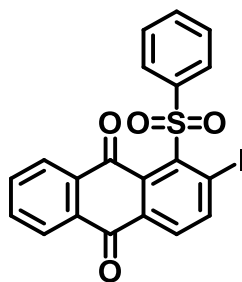
73j

1-(etilsulfonyl)antraceno-9,10-diona (73j): Purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obtendo-se o produto **73j** (21,0 mg, 0,07 mmol, 70% de rendimento) como sólido amarelo; **Faixa de fusão** (°C) = 208-210; **IV (pastilha KBr) ν :** 3092, 1683, 1662, 1575, 1112; **EM-IES (+):** Calculado para C₁₆H₁₂O₄SNa [M+Na]⁺ 323,0354, encontrado 323,0358; **EM-IES (+):** Calculado para C₁₆H₁₃O₄S [M+H]⁺ 301,0534, encontrado 301,0537; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 8,65 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 2H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,98 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 182,9, 181,6, 140,1, 137,5, 135,7, 134,9, 134,5, 134,3, 134,0, 133,5, 132,7, 132,0, 127,7, 127,0, 50,7, 7,6.



73k

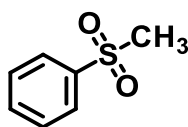
2-iodo-1-tosilantraceno-9,10-diona (73k): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:tolueno, 4:1), obtendo-se o produto **73k** (29,3 mg, 0,06 mmol, 60% de rendimento) como sólido amarelo claro; **Faixa de fusão** (°C) = 220-223; **IV (pastilha KBr) ν :** 3075, 1673, 1596, 1554, 1302, 814, 706; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{13}IO_4SNa$ $[M+Na]^+$ 510,9477, encontrado 510,9470; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{21}H_{14}IO_4S$ $[M+H]^+$ 488,9657, encontrado 488,9655; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,21-8,14 (m, 1H), 8,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,78 (p, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :** 185,1, 181,2, 147,2, 145,9, 144,5, 140,9, 138,0, 135,6, 134,9, 134,6, 133,9, 132,0, 131,1, 129,5, 128,8, 127,0, 126,8, 104,5, 21,7.



73l

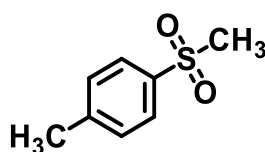
2-iodo-1-(fenilsulfonyl)antraceno-9,10-diona (73l): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:tolueno, 4:1), obtendo-se o produto **73l** (16,6 mg, 0,035 mmol, 84% de rendimento) como sólido amarelo claro; **Faixa de fusão** (°C) = 228-230; **IV (pastilha KBr) ν :** 3054, 1681, 1575, 1446, 1303, 706; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{11}IO_4SNa$ $[M+Na]^+$ 496,9320, encontrado 496,9322; **EM-IES (+):** Calculado para $C_{20}H_{12}IO_4S$ $[M+H]^+$ 474,9501, encontrado 474,9501; **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ :** 8,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 2H), 7,64 (dt, $J = 14,9, 7,2$ Hz, 3H); **RMN de ^{13}C**

(100 MHz, CDCl₃) δ : 182,5, 182,3, 145,1, 140,6, 137,4, 135,3, 134,6, 133,7, 132,2, 129,2, 128,9, 128,5, 128,3, 127,4, 126,6, 126,2, 119,7.



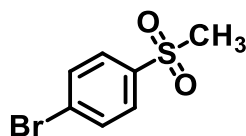
78a

(metilsulfonyl)benzeno (78a): Purificação por recristalização (hexano:CHCl₃), obtendo-se o produto **78a** (31,2 mg, 0,2 mmol, 99% de rendimento) como sólido branco cristalino; **Faixa de fusão** (°C) = 85-87; **IV (pastilha KBr) ν** : 3024, 1448, 1282, 1143, 788, 746, 687; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** : 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ** : 140,4, 133,5, 129,2, 127,1, 44,5. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁶⁴



78b

1-metil-4-(metilsulfonyl)benzeno (78b): Purificação por recristalização (hexano:CHCl₃), obtendo-se o produto **78b** (31,0 mg, 0,18 mmol, 91% de rendimento) como sólido branco cristalino; **Faixa de fusão** (°C) = 82-84; **IV (pastilha KBr) ν** : 3010, 1448, 1287, 1143, 780, 680; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** : 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ** : 151,1, 144,6, 129,9, 127,4, 44,6, 21,6. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁴⁸

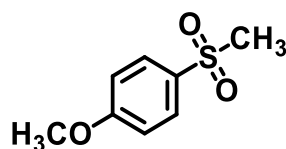


78c

1-bromo-4-(metilsulfonyl)benzeno (78c): Purificação por recristalização (hexano:CHCl₃), obtendo-se o produto **78c** (47,1 mg, 0,2 mmol, 100% de rendimento)

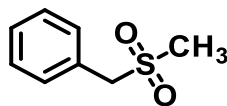
¹⁶⁴ Kar, A.; Sayyed, I. A.; Lo, W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. A general copper-catalyzed sulfonylation of arylboronic acids. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3405-3408.

como sólido branco cristalino; **Faixa de fusão** (°C) = 100-102; **IV (pastilha KBr) ν** : 3093, 1572, 1464, 1306, 823, 660; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** : 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : 139,6, 132,7, 129,0, 128,9, 44,5. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁶⁵



78d

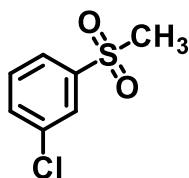
1-metoxi-4-(metilsulfonyl)benzeno (78d): Purificação por recristalização (hexano: CHCl_3), obtendo-se o produto **78d** (37,2 mg, 0,2 mmol, 100% de rendimento) como sólido branco cristalino; **Faixa de fusão** (°C) = 113-115; **IV (pastilha KBr) ν** : 3010, 1593, 1499, 1290, 833; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** : 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,04 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : 163,6, 132,2, 129,4, 114,4, 55,6, 44,8. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁶⁵



78e

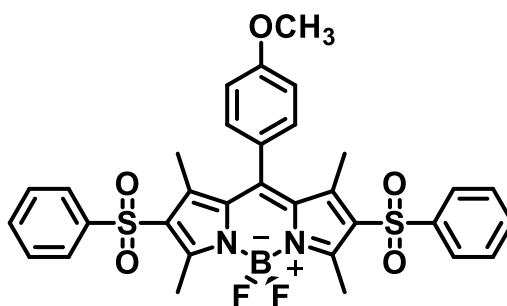
((metilsulfonyl)metil)benzeno (78e): Purificação por recristalização (hexano: CHCl_3), obtendo-se o produto **78e** (22,8 mg, 0,13 mmol, 87% de rendimento) como sólido branco cristalino; **Faixa de fusão** (°C) = 123-125; **IV (pastilha KBr) ν** : 3013, 1603, 1458, 1412, 1299; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** : 7,41 (s, 5H), 4,25 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ** : 130,5, 129,1, 128,2, 61,2, 38,9. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁶⁵

165. Laudadio, G.; Straathof, N. J.; Lanting, M. D.; Knoop, B.; Hessel, V.; Noël, T. An environmentally benign and selective electrochemical oxidation of sulfides and thiols in a continuous-flow microreactor. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4061-4066.



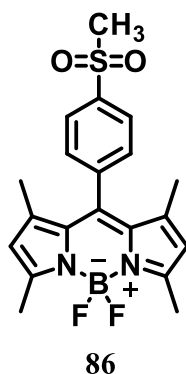
78f

1-cloro-3-(metilsulfonyl)benzeno (78f): Purificação por recristalização (hexano:CHCl₃), obtendo-se o produto **78f** (25,6 mg, 0,2 mmol, 67% de rendimento) como sólido branco cristalino; **Faixa de fusão** (°C) = 55-57; **IV (pastilha KBr) ν :** 3028, 1570, 1450, 1306, 823; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,08 (s, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 142,2, 135,6, 133,9, 130,7, 127,5, 125,5, 44,4. *Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*¹⁶⁴



85

5,5-difluoro-10-(4-metoxifenil)-1,3,7,9-tetrametil-2,8-bis(fenilsulfonyl)-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina (85): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 7:3) obtendo-se o produto **85** (21,3 mg, 0,033 mmol, 67% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão** (°C) = 198-200; **IV (pastilha KBr) ν :** 2922, 1738, 1538, 1464, 1305, 1150, 1055, 963, 835, 749; **EM-IES (+):** Calculado para C₃₂H₂₉BF₂N₂O₅S₂Na [M+Na]⁺ 657,1476, encontrado 657,1467; **EM-IES (+):** Calculado para C₃₂H₃₀BF₂N₂O₅S₂ [M+H]⁺ 635,1657, encontrado 635,1657; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,06 (q, $J = 8,7$ Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (s, 6H), 1,71 (s, 6H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 161,2, 158,0, 147,1, 146,9, 142,6, 133,3, 131,8, 129,3, 128,7, 126,6, 125,0, 115,4, 102,3, 55,5, 14,3, 13,4.



5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-10-(4-(metilsulfonil)fenil)-5H-4λ⁴,5λ⁴dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina (86): Purificação em coluna cromatográfica (hexano:acetato de etila, 7:3) obtendo-se o produto **86** (25,7 mg, 0,064 mmol, 64% de rendimento) como sólido laranja; **Faixa de fusão** (°C) = 193-196; **IV (pastilha KBr) ν:** 2922, 1538, 1464, 1305, 1150, 1055, 835, 749; **EM-IES (+):** Calculado para C₂₀H₂₁BF₂N₂O₂SNa [M+Na]⁺ 425,1282, encontrado 425,1281; **EM-IES (+):** Calculado para C₂₀H₂₂BF₂N₂O₂S [M+H]⁺ 403,1463, encontrado 403,1461; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 8,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,1, 3,9 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,16 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 2,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H); **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 159,0, 156,6, 151,3, 144,3, 142,5, 141,8, 141,5, 141,1, 140,6, 138,9, 138,7, 130,8, 129,6, 129,5, 128,3, 128,2, 122,6, 121,8, 44,6, 14,7, 14,6, 12,3, 11,9.

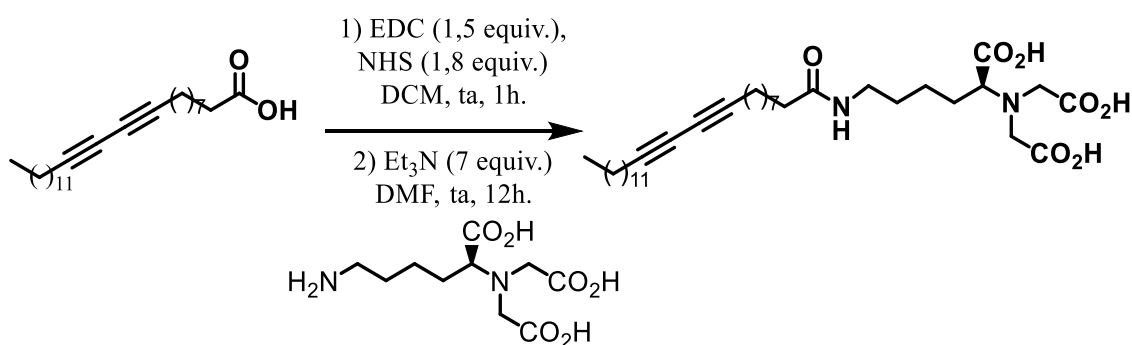
6.5. Procedimento para reciclagem do Ru-NTC

Em um tubo de reação equipado com agitador magnético, adicionou-se uma solução de (**77a**) (12,4 mg, 0,1 mmol) em H₂O:ACN: DCM (2: 1: 1, 4 mL). Em seguida foi adicionado Ru-NTC (0,1 mol%, 333 μL de suspensão aquosa a 0,3 mM). Subsequentemente, adicionou-se NaIO₄ (63,9 mg, 0,3 mmol) e a mistura foi aquecida e mantida a 75°C durante 1h. Após o tempo indicado, a mistura resultante reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e adicionou-se metanol (4 mL). A mistura foi então transferida para o tubo *Eppendorf* e centrifugada para dar um sedimento constituído por sais nano-híbrido e inorgânicos. O sobrenadante foi recolhido e o sedimento foi disperso e centrifugado com metanol (2 x 2 mL). Todos os sobrenadantes foram combinados, secos e purificados por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mistura de hexano:AcOEt com polaridade crescente para fornecer quantitativamente a sulfona pura (**78a**). O sedimento foi lavado com água (2 x 2 mL), para remover os sais inorgânicos do nano-

híbrido. O catalisador (Ru-NTC) recuperado foi utilizado sem tratamento adicional em experiências de reciclagem subsequentes.

6.6. Síntese e caracterização de Ru-NTC¹³¹

6.6.1. Síntese de DANTA



Ácido pentacosano-10,12-diinoico (5g, 13,4 mmol), 3-(etiliminometilenoamino)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (EDC, 3,1g, 20,1mmol) e *N*-hidroxissuccinimida (NHS, 2,8 g, 24,1 mmol) foram solubilizados em 250 mL de DCM seco. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1h sob atmosfera de N₂ e depois vertida em H₂O. A fase aquosa foi extraída duas vezes com DCM e as fases orgânicas foram recolhidos, secas e concentradas sob vácuo. O sólido branco obtido foi dissolvido em DMF (250 mL) e adicionado a uma solução de *N*,*N*-bis(carboximetil)-*L*-lisina (4,2 g, 16,0 mmol) e Et₃N (13 mL, 96,5 mmol) em DMF (500 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 12h, concentrada sob vácuo, tomada em H₂O e acidificada com 37% HCl. O sólido foi então filtrado, lavado com água e seco de um dia para o outro sob vácuo, obtendo-se o produto como sólido branco, com 76% de rendimento.

IV (pastilha KBr) ν : 3323, 2925, 2853, 1929, 1732, 1645, 1546, 1464, 1425, 1256, 983, 892, 720; **EM-IES (+):** Calculado para C₃₅H₅₇N₂O₇ [M+H]⁺ 617.4166, encontrado 617.4165; **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 7,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,39–3,50 (*J* = 17,6 Hz, 4H), 3,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,1–1,6 (m, 38H), 0,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); **RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆)** δ :174,3, 173,6, 172,2, 78,0, 65,7, 64,7, 53,7, 38,6, 35,8, 31,7, 28,0, 25,7, 23,5, 22,5, 18,7, 14,3.

6.6.2. Polimerização de DANTA sobre o NTC

DANTA (20 mg) foi dissolvido em 25 mM de tampão aquoso (2 mL, pH 8). Em seguida, acrescentaram-se 50 mg de NTC. Após 10 min de sonicação com uma sonda ultrassônica (5 min, 300 ms impulsos por segundo, 25 W de potência de energia), foi obtida uma suspensão estável e transferida para dois tubos *Eppendorf*[®] de 1,5 mL e centrifugado a 5000 ×g durante 3 min para remover o carbono amorfo. Os sobrenadantes foram recolhidos e centrifugado a 11000×g durante 45 min para separar os nanotubos decorados com DANTA, que foram submetidos a irradiação UV (254 nm) durante 8h para polimerizar os grupos de diacetileno. A polimerização reforça a adesão do DANTA à superfície do nanotubo.

6.6.3. Ancoragem de PDADMAC

Após a polimerização, o volume do tampão é ajustado para 1,5 mL e a suspensão foi agitada na presença de PDADMAC (700 µL de uma solução aquosa a 20%) durante 1 h, para permitir a formação das duas camadas. O polímero em excesso foi removido por centrifugação a 11000×g durante 30 min e os sobrenadantes foram ressuspensos em 2 mL de tampão. Esta etapa foi repetida duas vezes com o tampão e mais duas vezes com água pura. As pastilhas finais foram ressuspensas em 1 mL de água e divididas em 10 partes iguais em tubos *Eppendorf*[®].

6.6.4. Ancoragem de NPs-Ru

5 mL de uma solução aquosa de RuCl₃.6H₂O (95,0 mg, 0,30 mmol) foram adicionados a 100 mL de etilenoglicol, seguido de 5 mL de NaOH aquoso (0,5 M) com agitação. A mistura de reação foi aquecida e mantida a 160°C por 3h, para permitir a dispersão homogênea do NP-Ru. A cada tubo *Eppendorf*[®], contendo o híbrido NTC/DANTA/PDADMAC, foram adicionados a mistura contendo NP-Ru e deixada à temperatura ambiente. A suspensão foi então centrifugada a 3000×g durante 5 min e o sobrenadante quase incolor foi descartado e substituído por uma suspensão coloidal NP-Ru (1 mL). O mesmo processo foi repetido mais duas vezes para assegurar que ocorra a inserção de RuNPs. Os sólidos obtidos foram lavados três vezes por centrifugação/redispersão em água. Todos os aglomerados foram combinados e

redisperso em 12 mL de água para produzir a suspensão Ru-NTC que foi utilizada para a catálise

.

ANEXO**ANEXO I: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C** **ANEXO II: Espectros de Massas****ANEXO III: Espectros na região do IV**

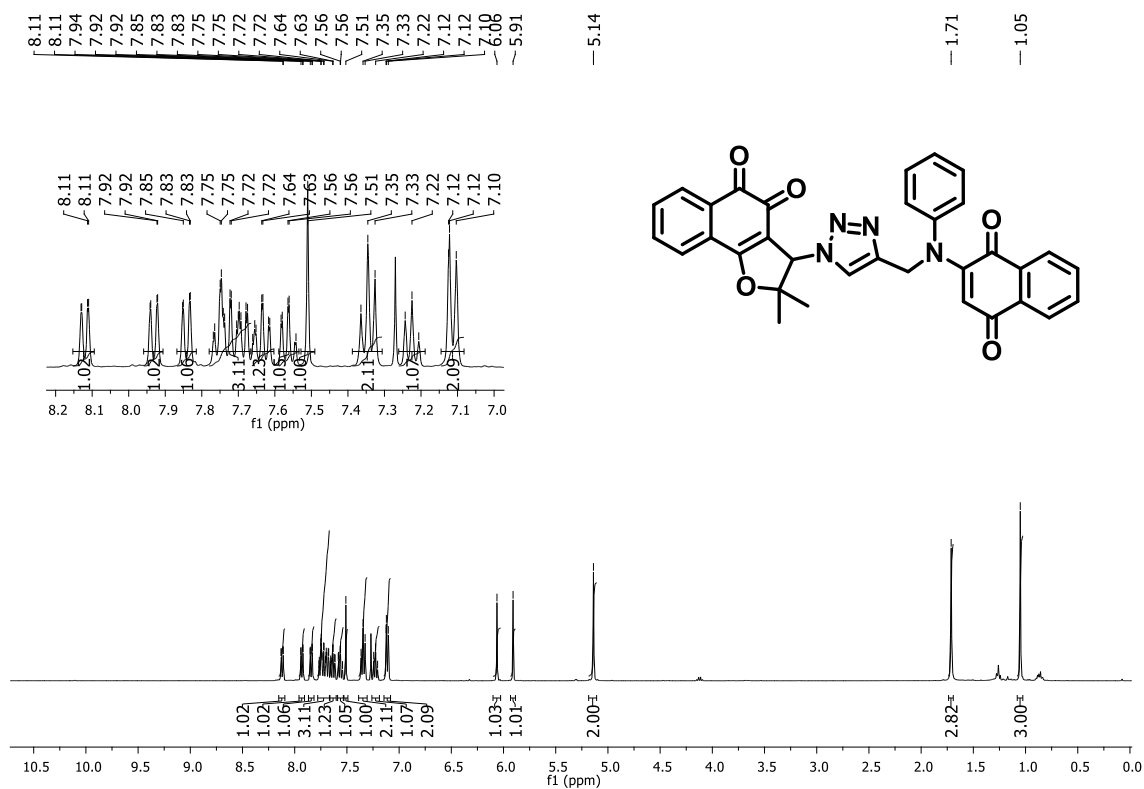


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto (39a) (CDCl_3 , 400 MHz).

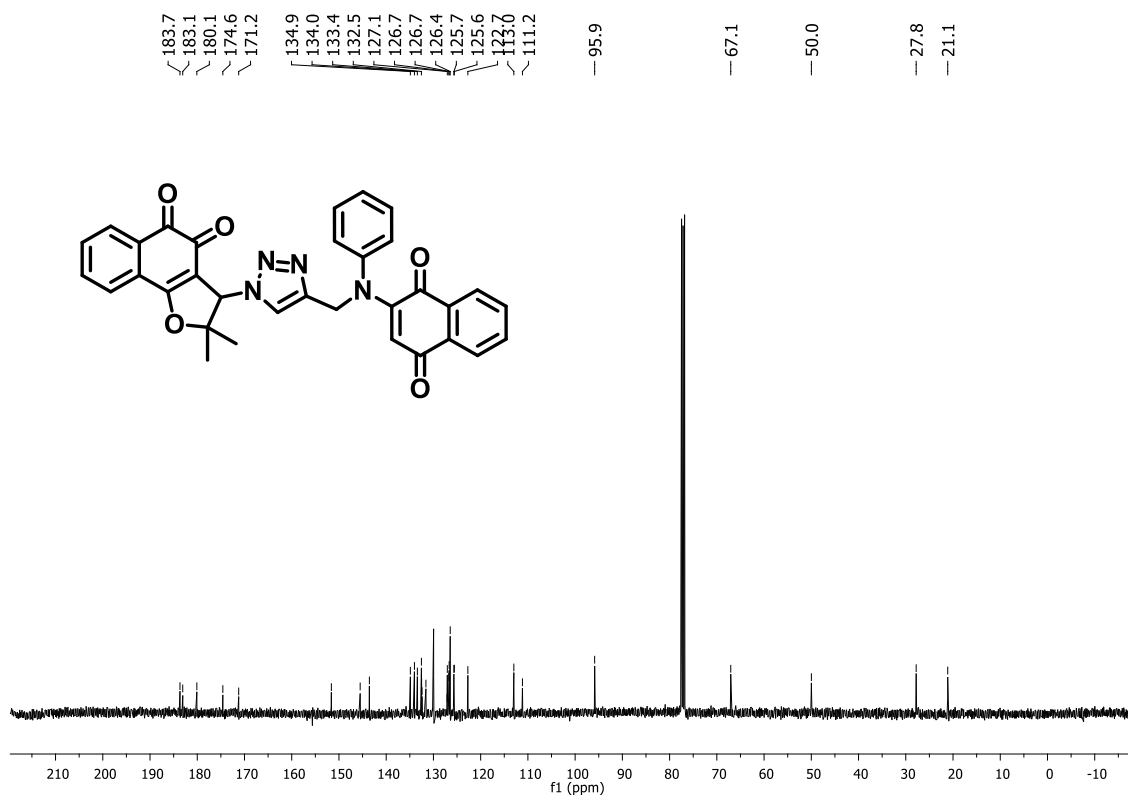


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39a) (CDCl_3 , 100 MHz).

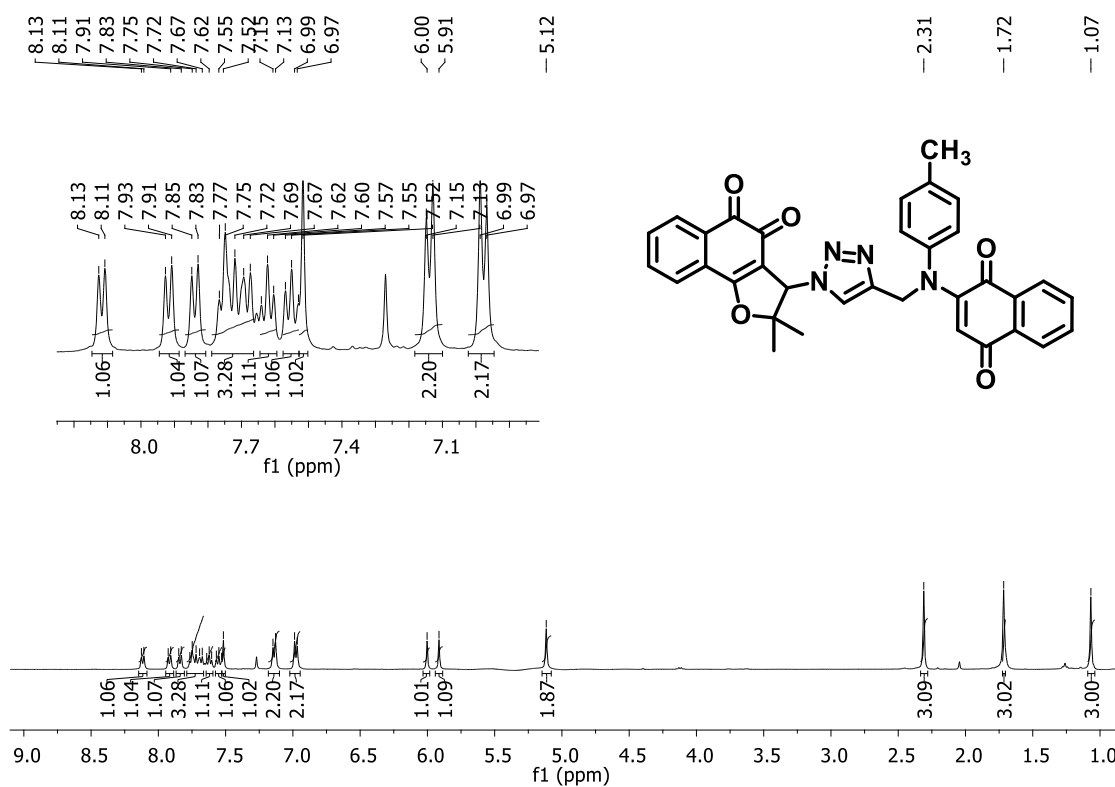


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H do composto (39b) (CDCl₃, 400 MHz).

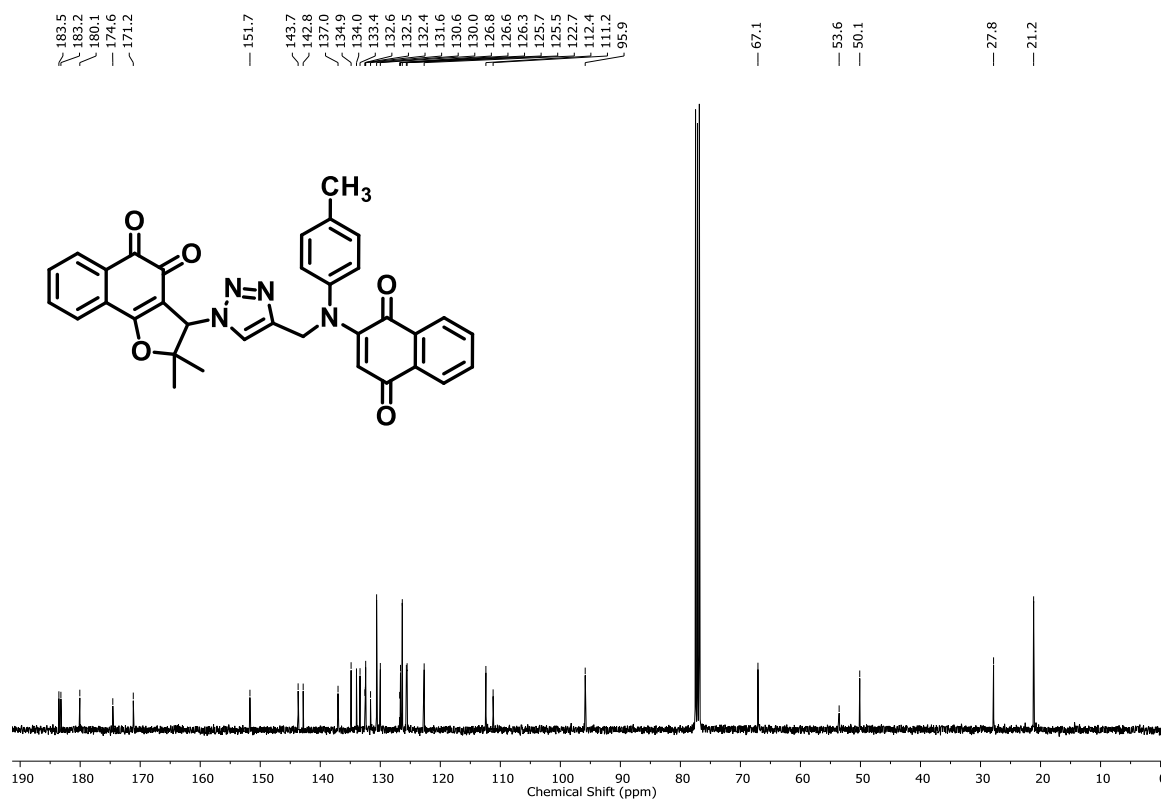


Figura 28. Espectro de RMN de ¹³C do composto (39b) (CDCl₃, 100 MHz).

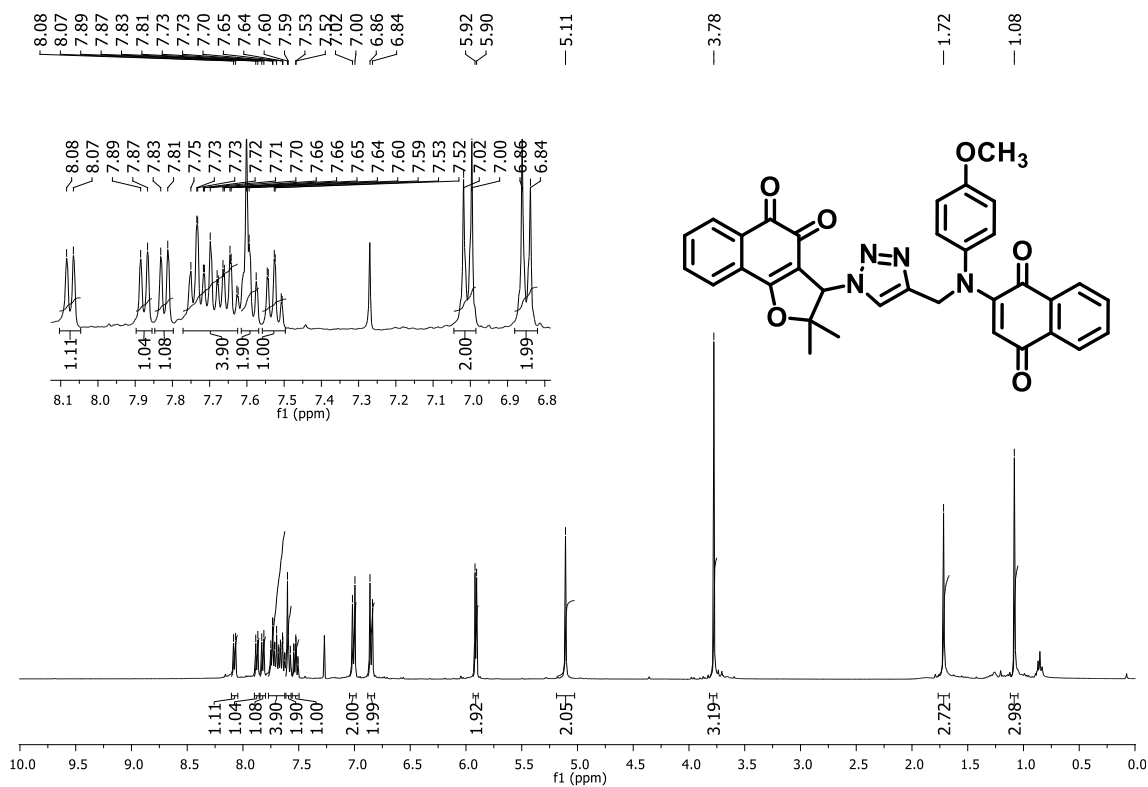


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do composto (**39c**) (CDCl_3 , 400 MHz).

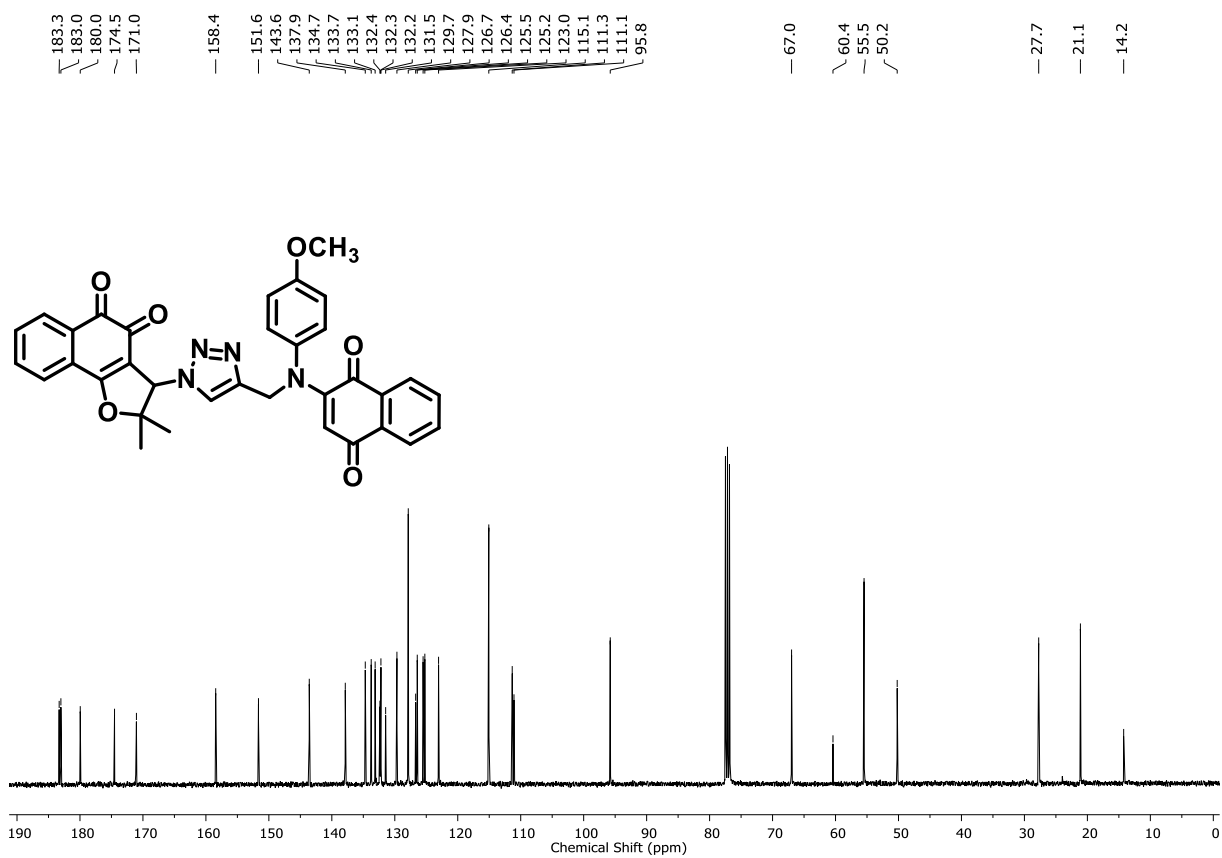


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**39c**) (CDCl_3 , 100 MHz).

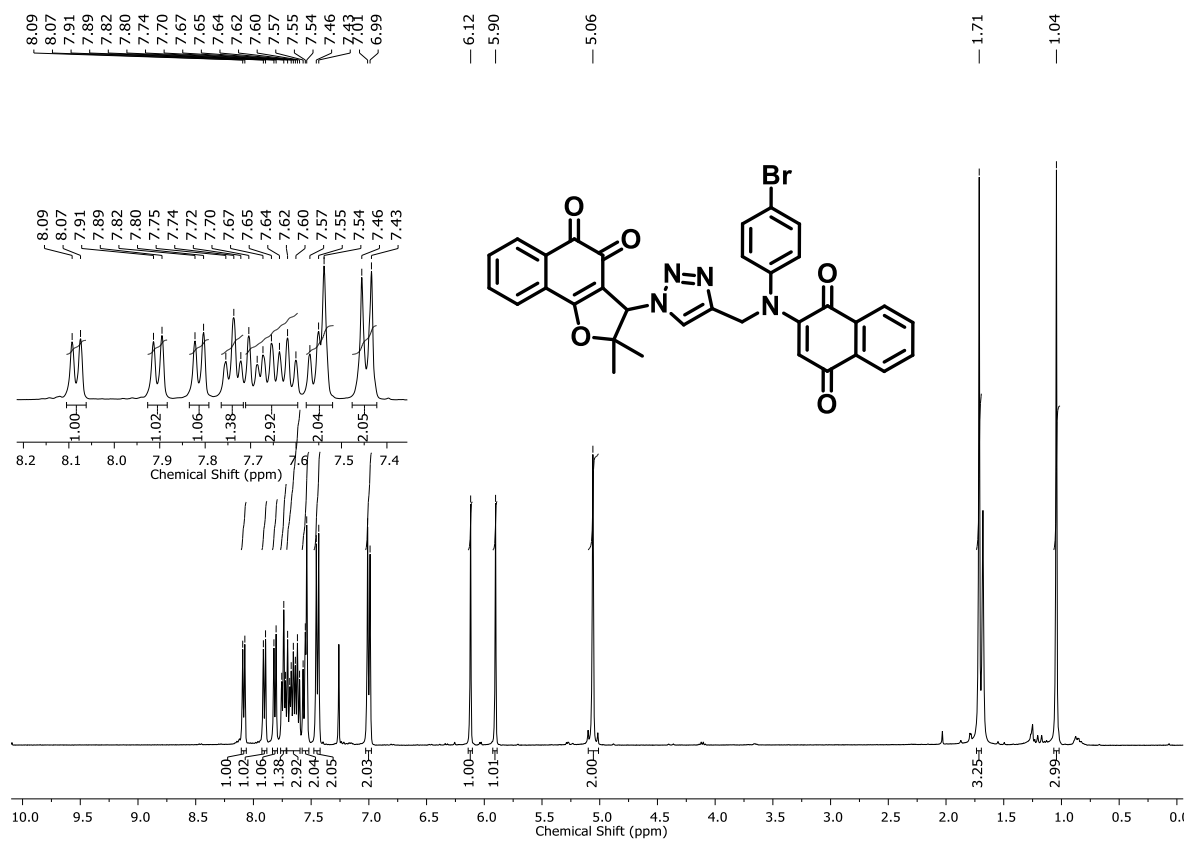


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do composto (**39d**) (CDCl_3 , 400 MHz).

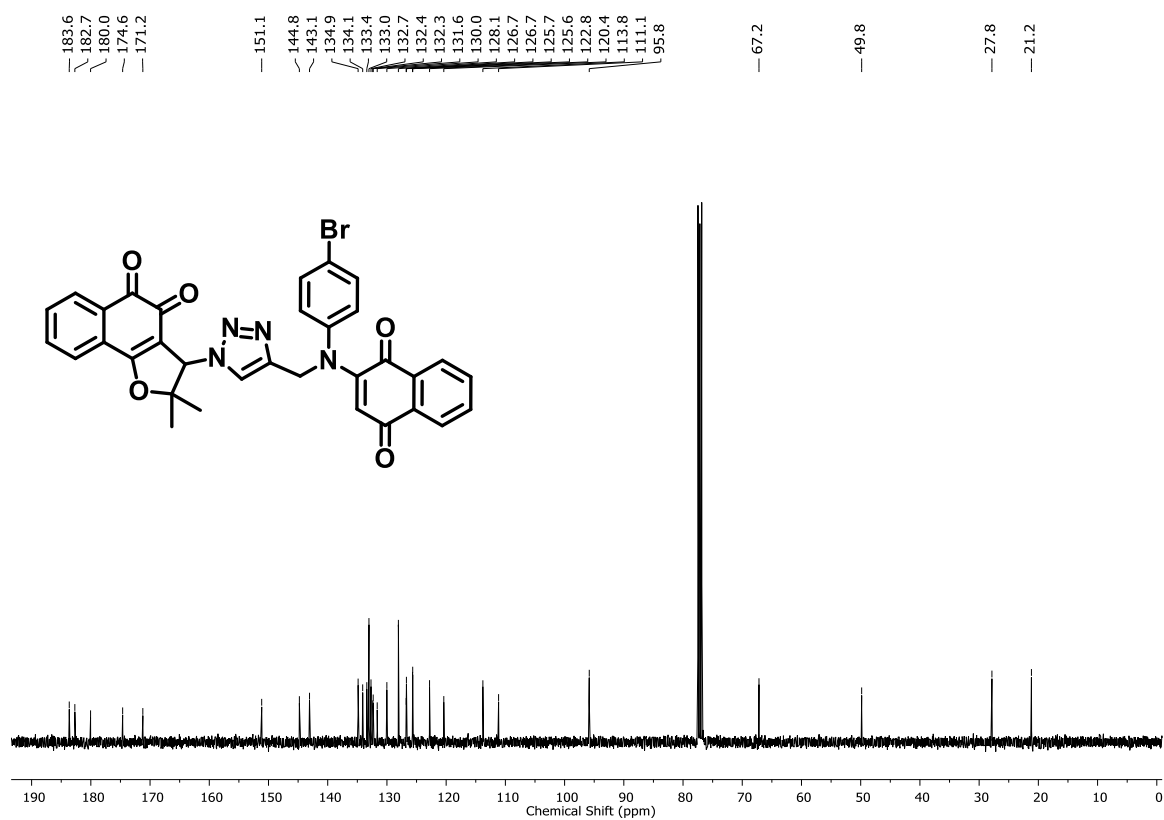


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**39d**) (CDCl_3 , 100 MHz).

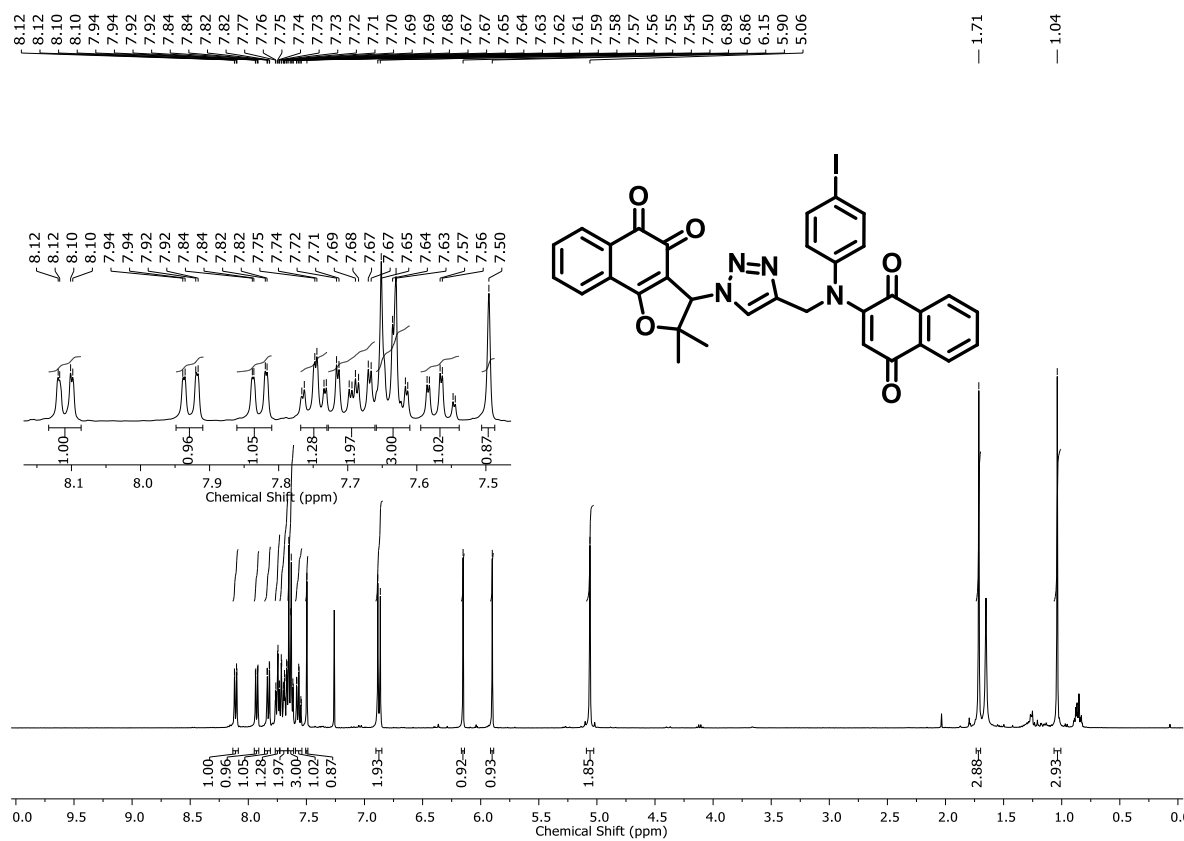


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto (**39e**) (CDCl_3 , 400 MHz).

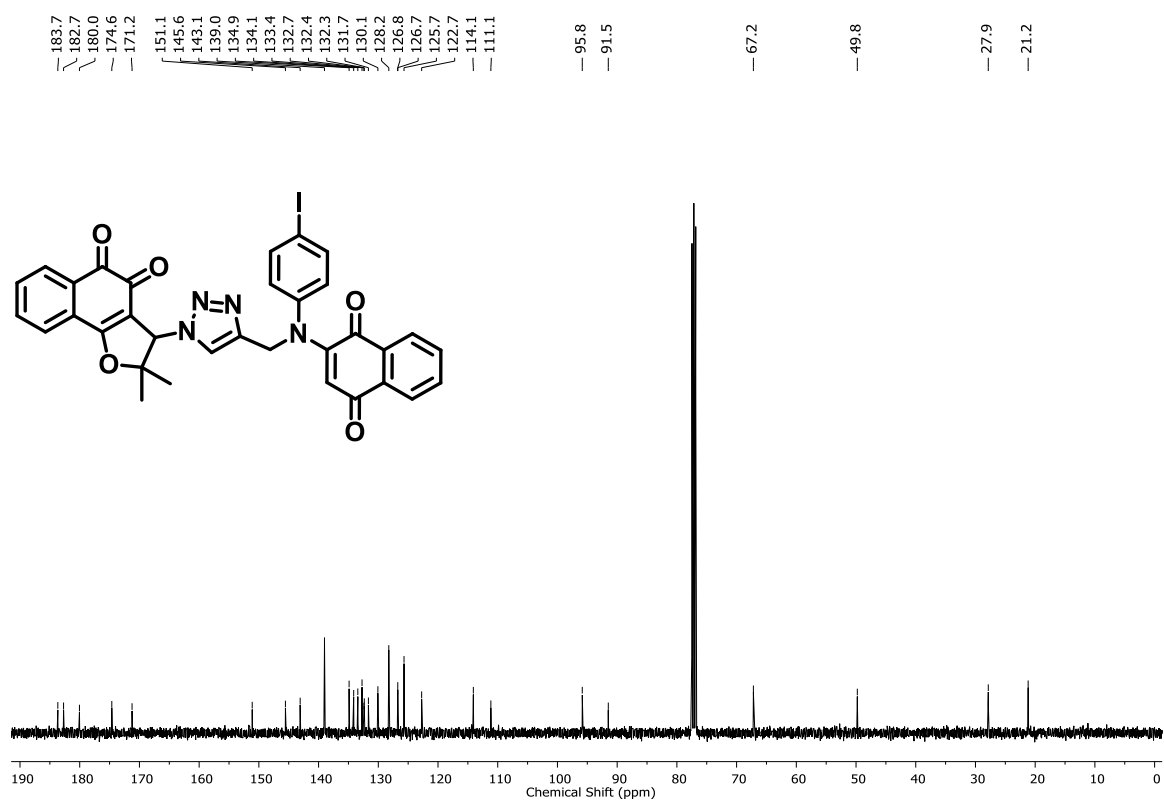


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**39e**) (CDCl_3 , 100 MHz).

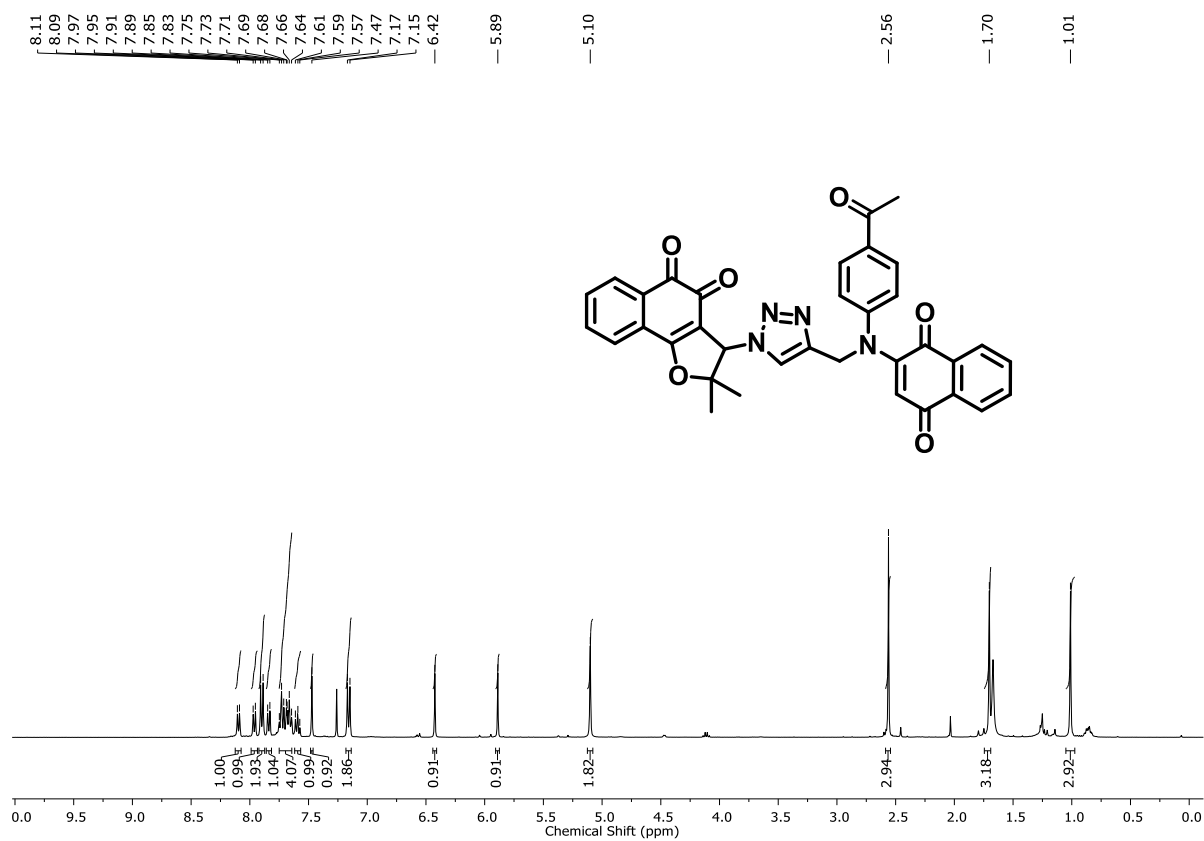


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H do composto (**39f**) (CDCl₃, 400 MHz).

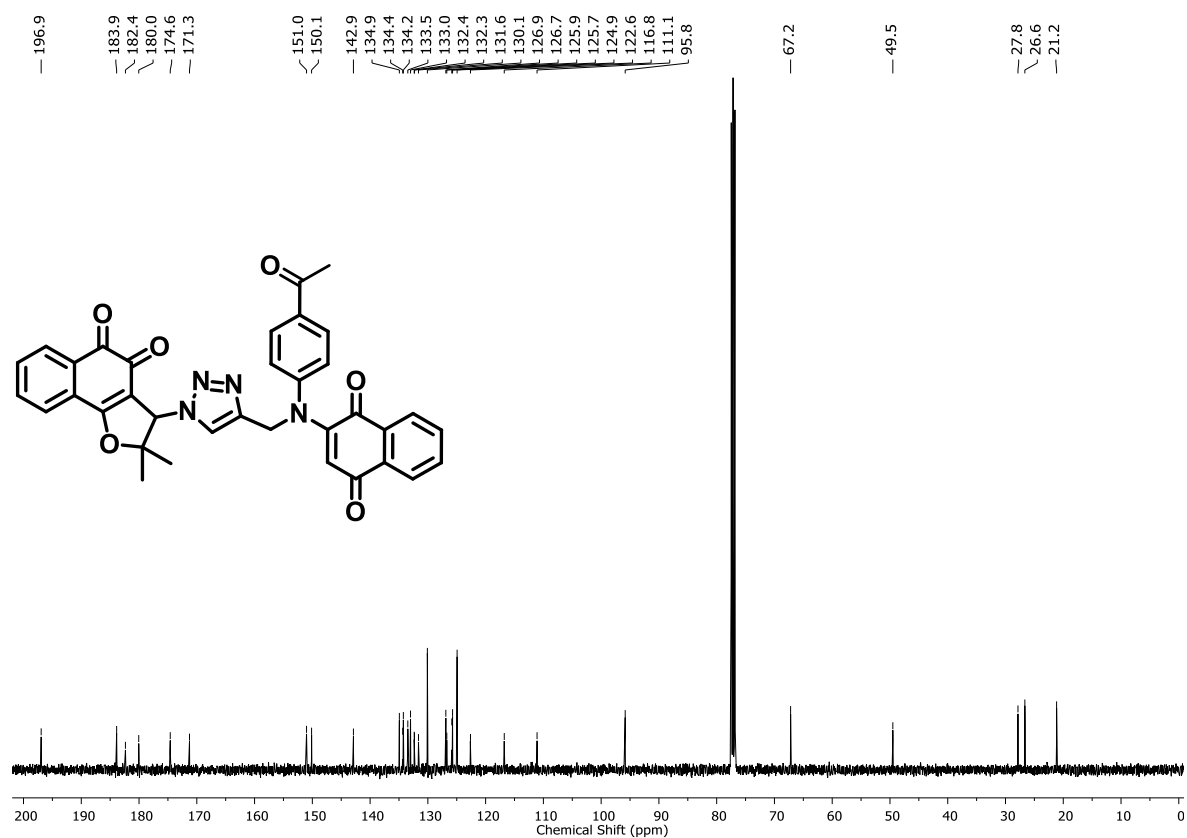


Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C do composto (**39f**) (CDCl₃, 100 MHz).

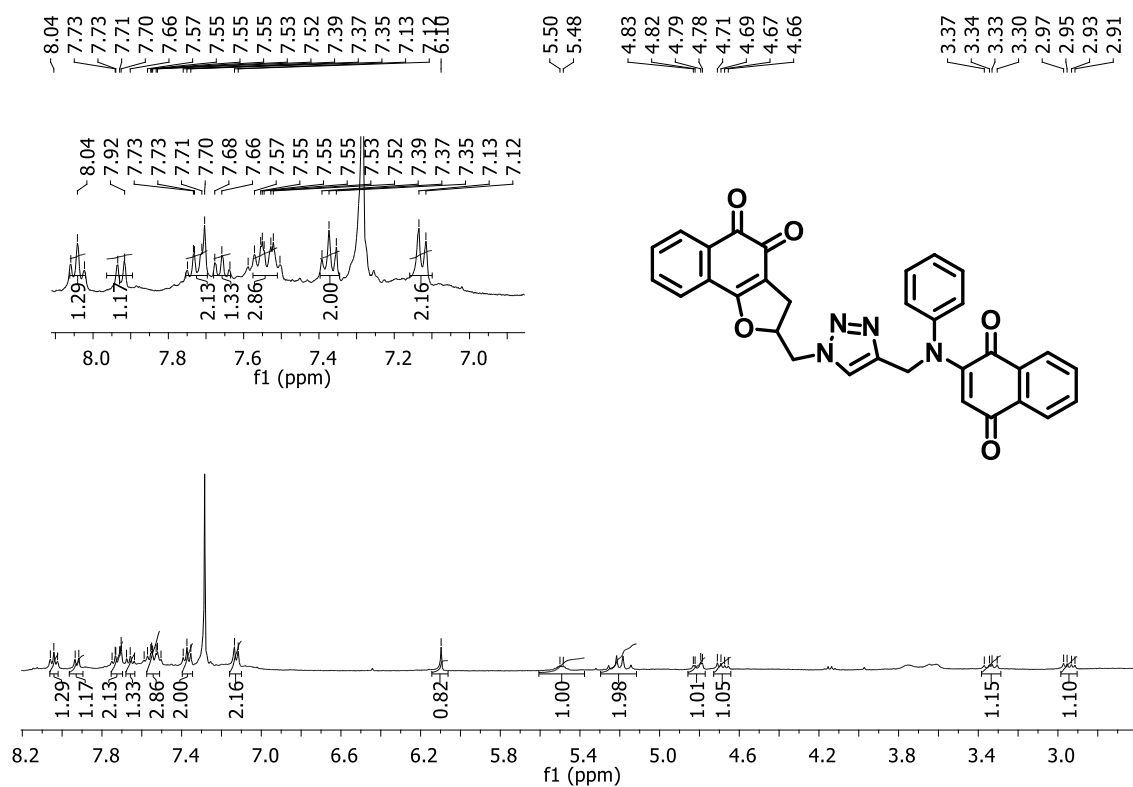


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto (40a) (CDCl_3 , 400 MHz).

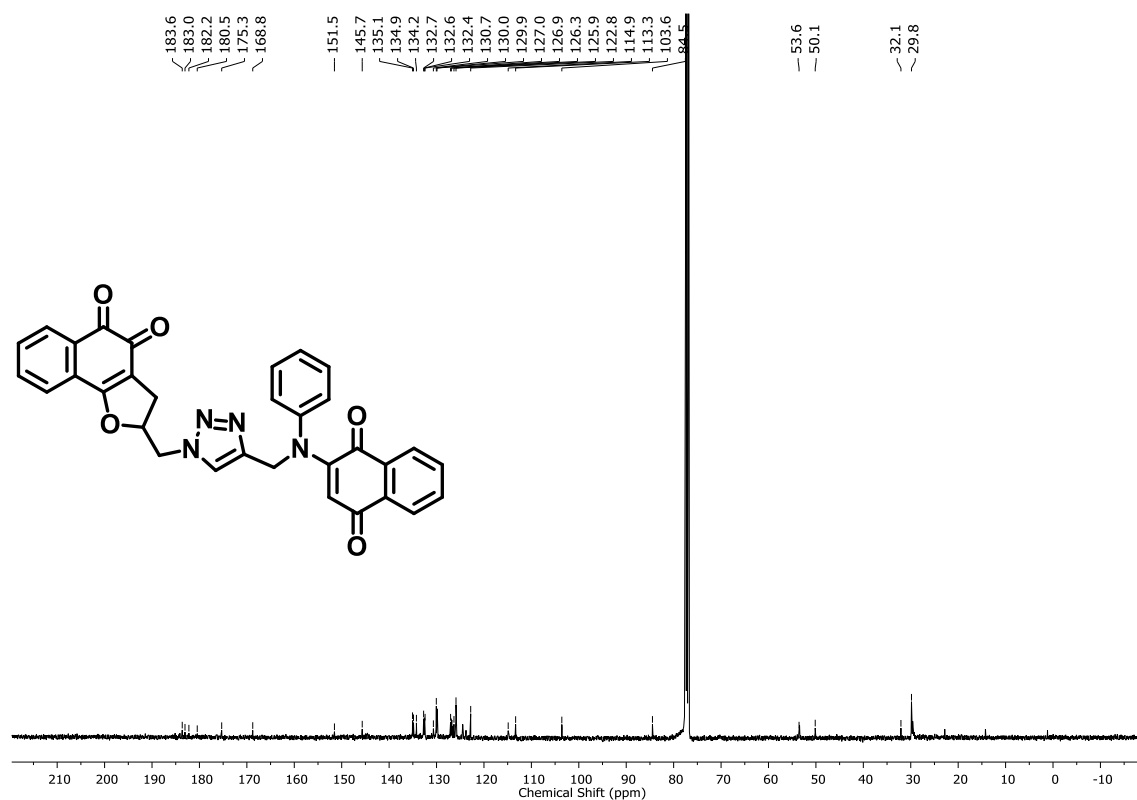


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40a) (CDCl_3 , 100 MHz).

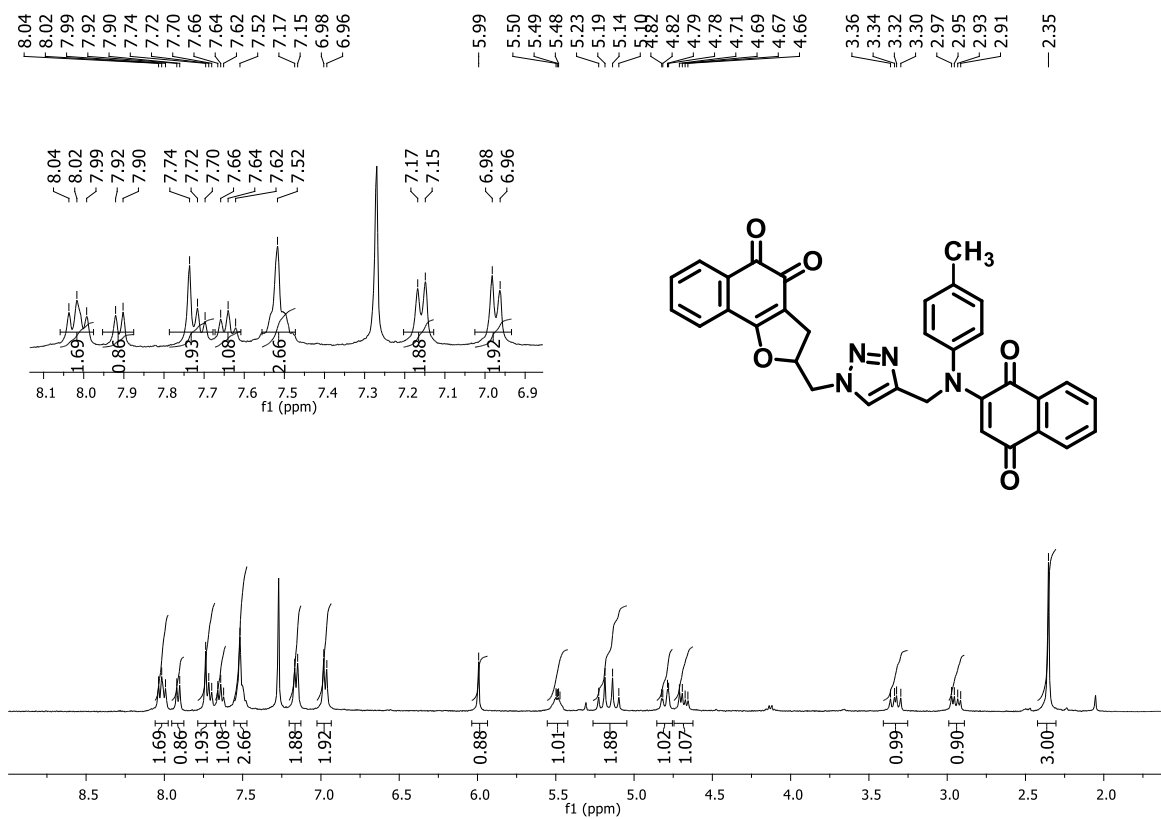


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H do composto (40b) (CDCl₃, 400 MHz).

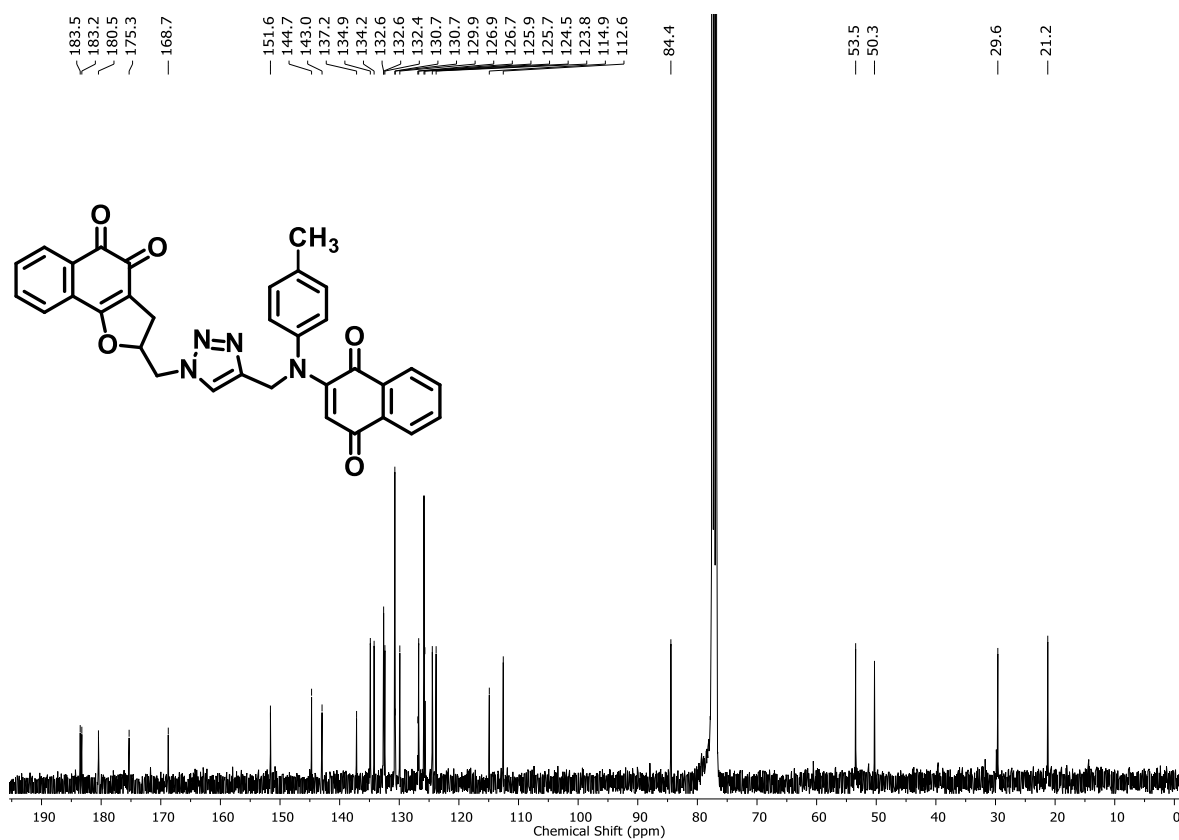


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C do composto (40b) (CDCl₃, 100 MHz).

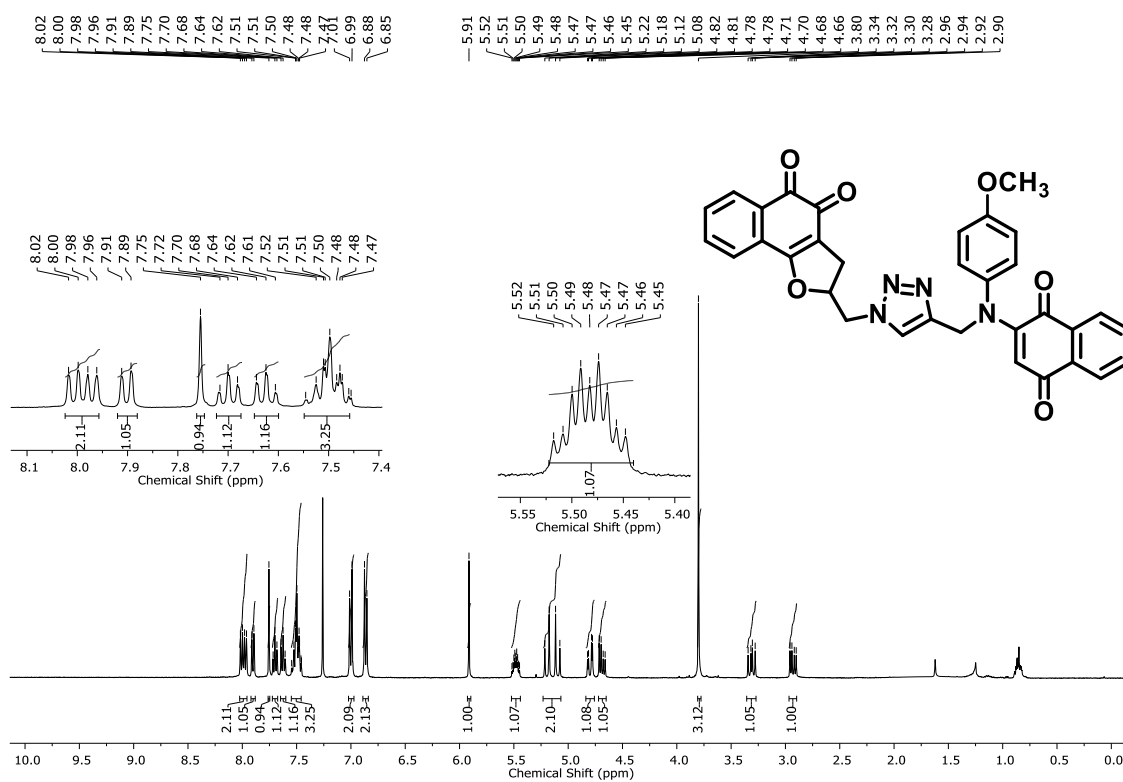


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto (40c) (CDCl_3 , 400 MHz).

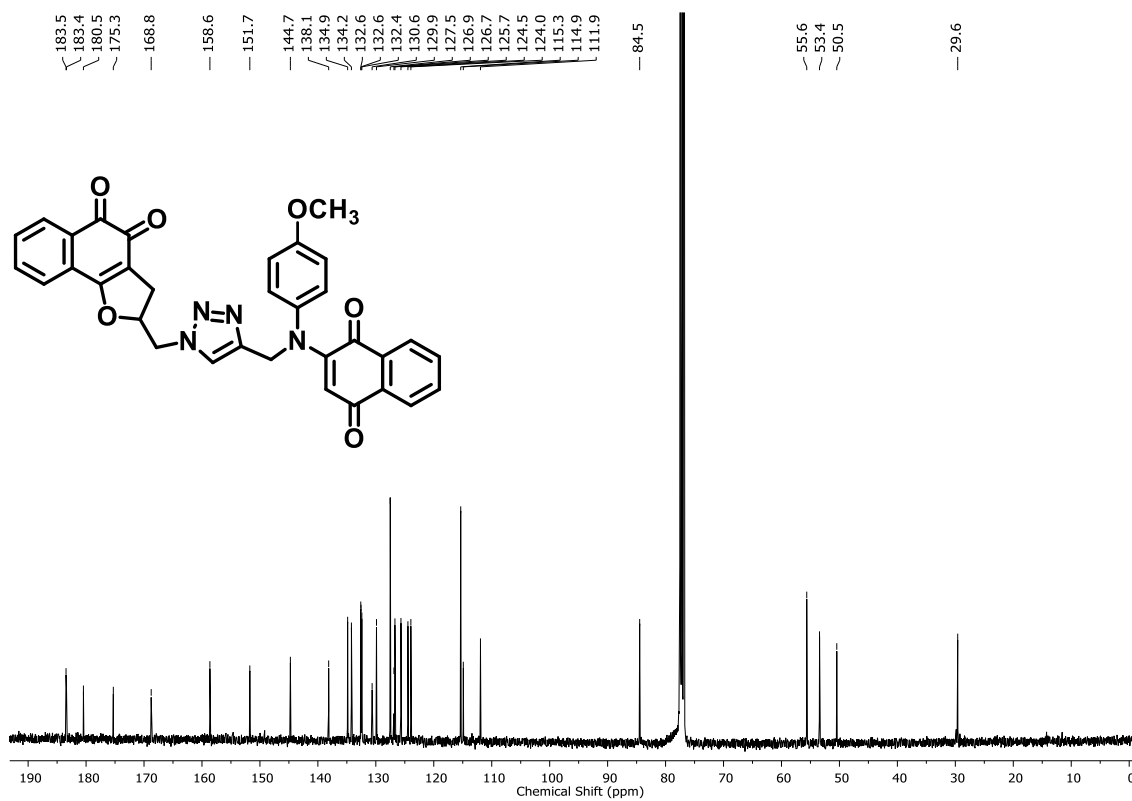


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40c) (CDCl_3 , 100 MHz).

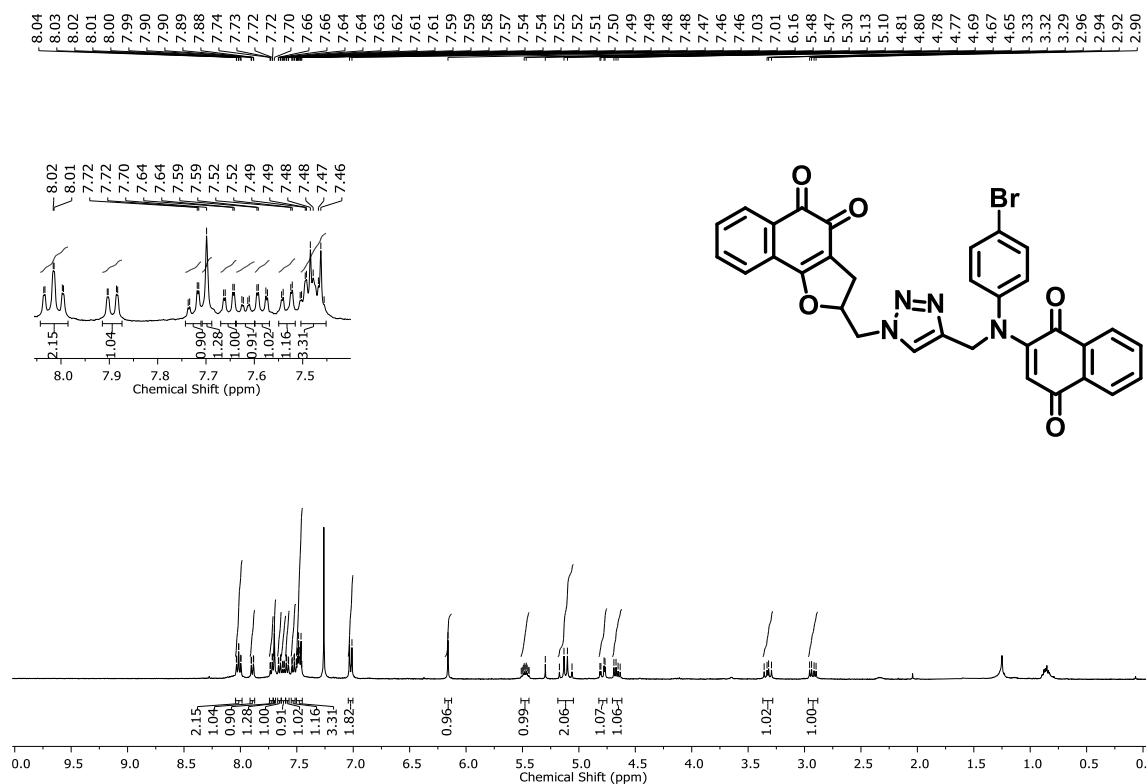


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto (**40d**) (CDCl_3 , 400 MHz).

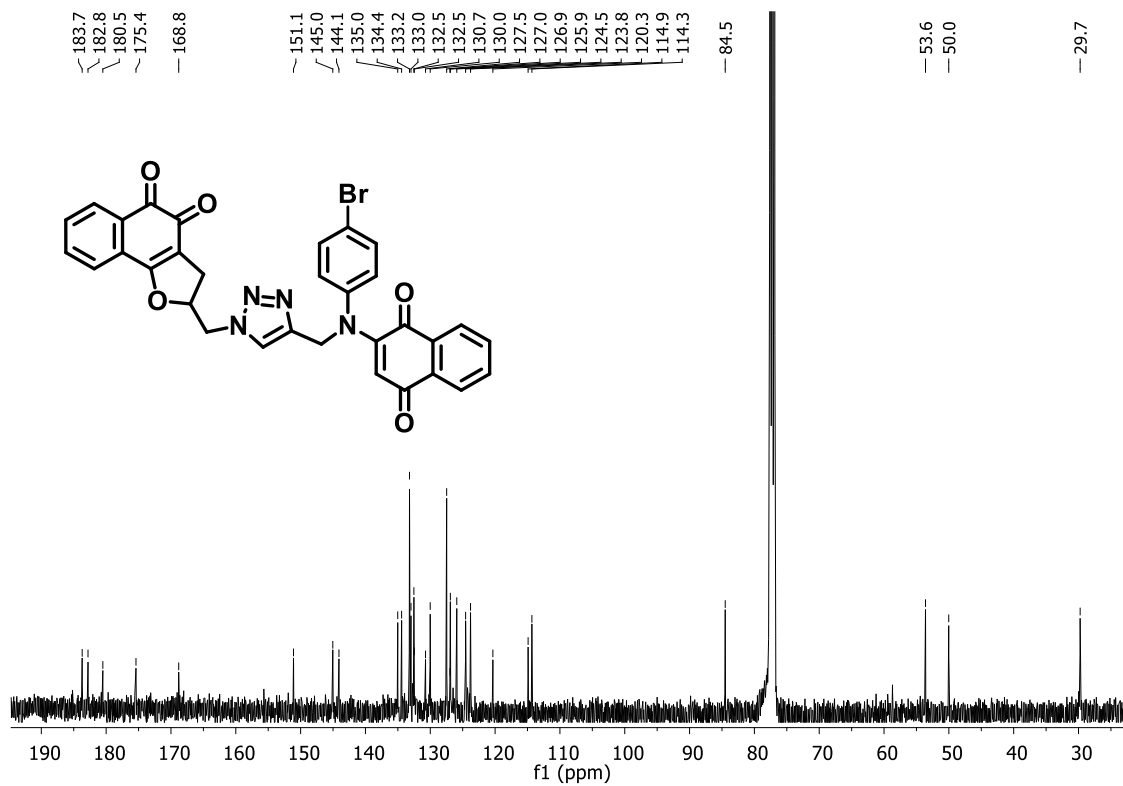
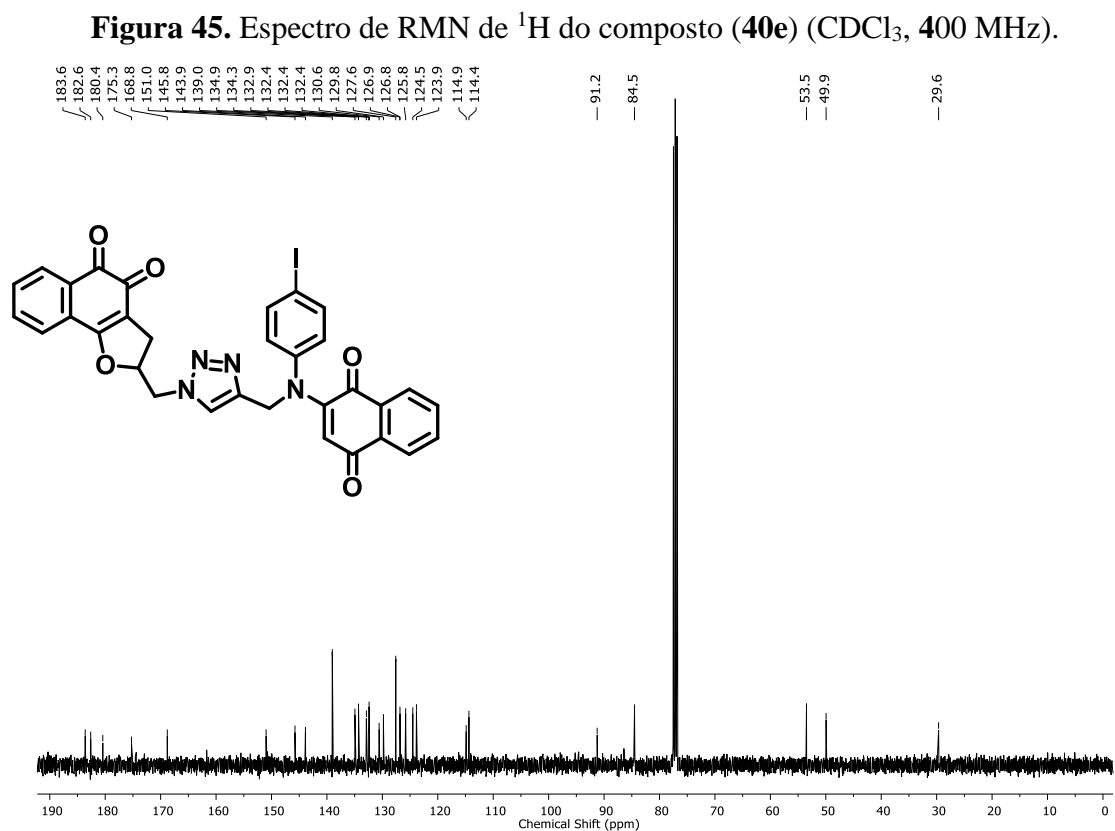
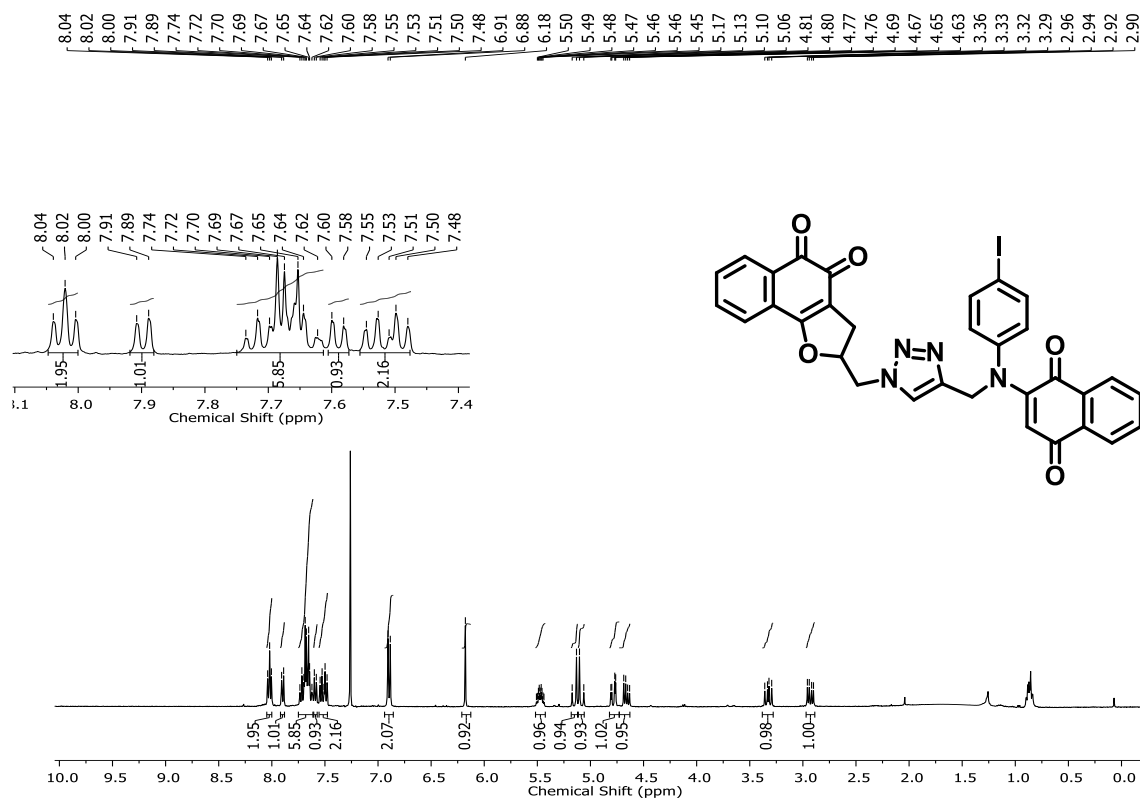


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**40d**) (CDCl_3 , 100 MHz).



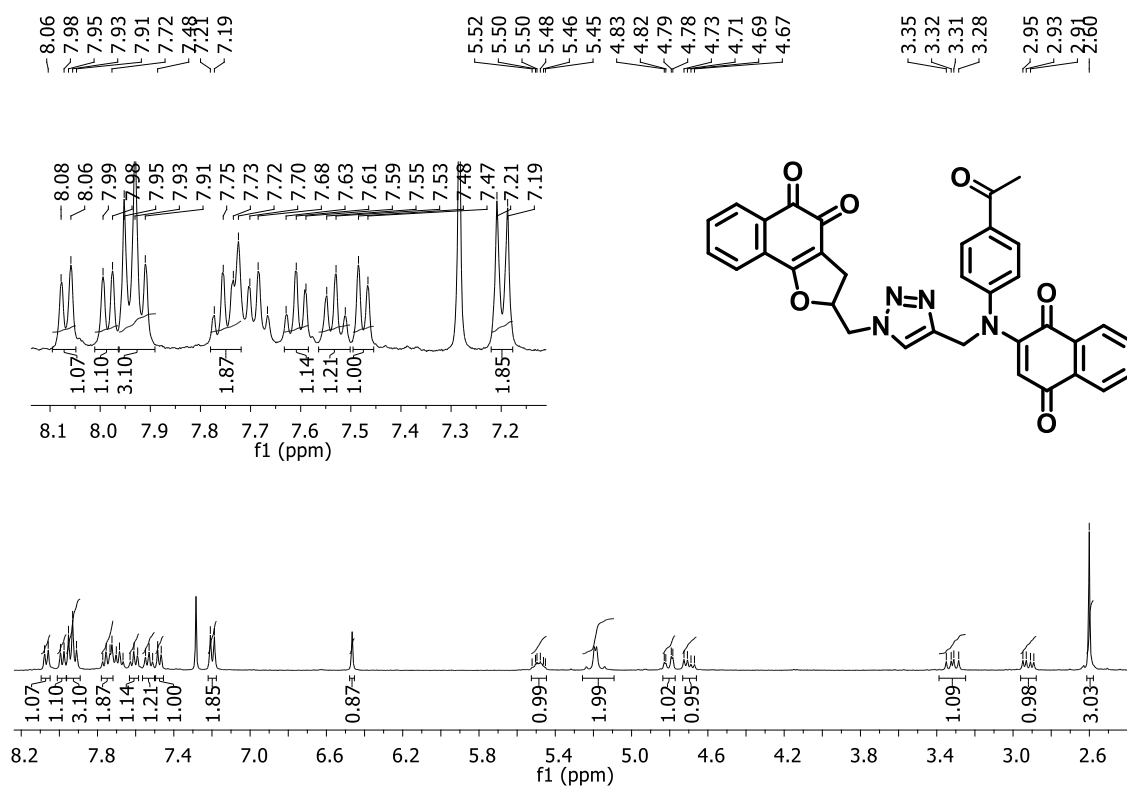


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto (40f) (CDCl_3 , 400 MHz).

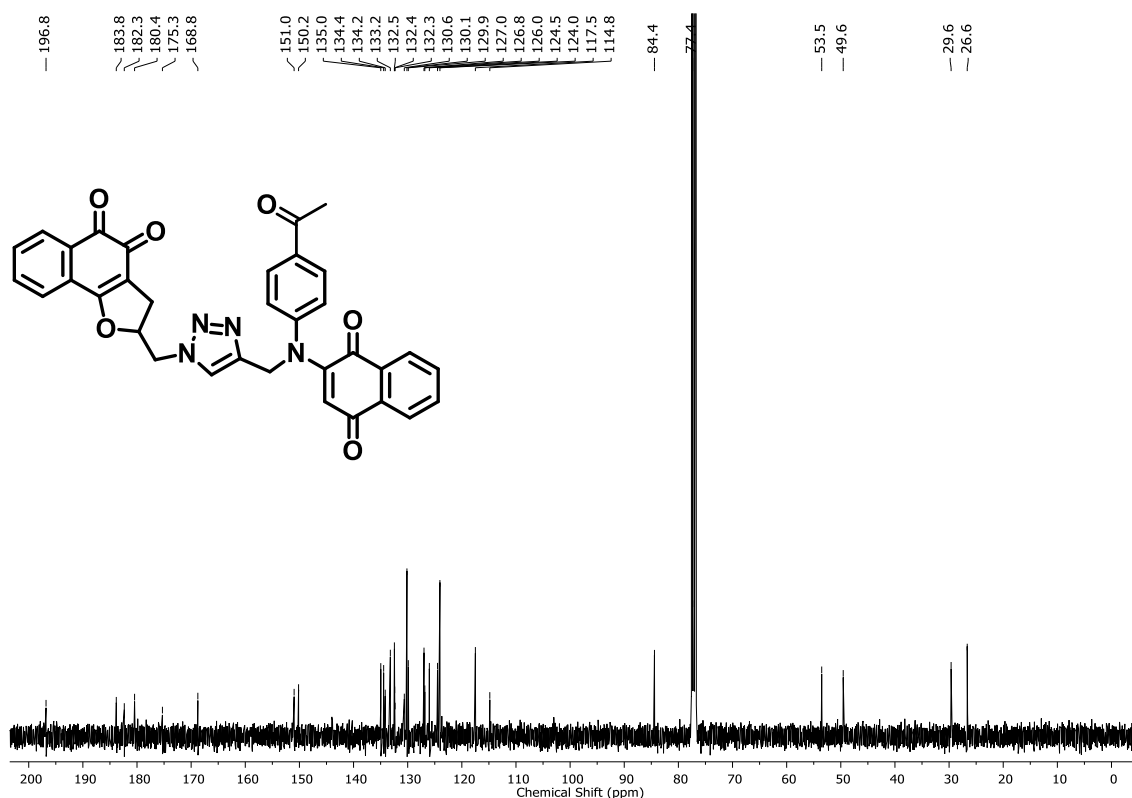


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40f) (CDCl_3 , 400 MHz).

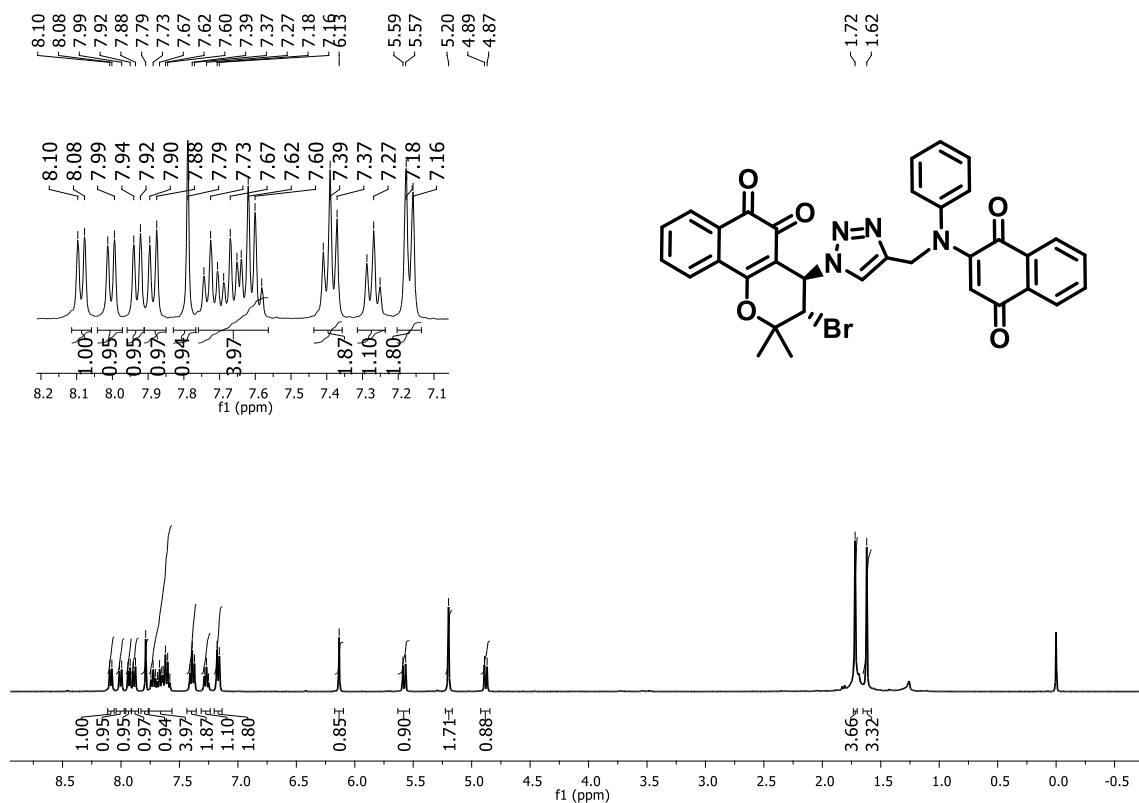


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto (**41a**) (CDCl_3 , 400 MHz).

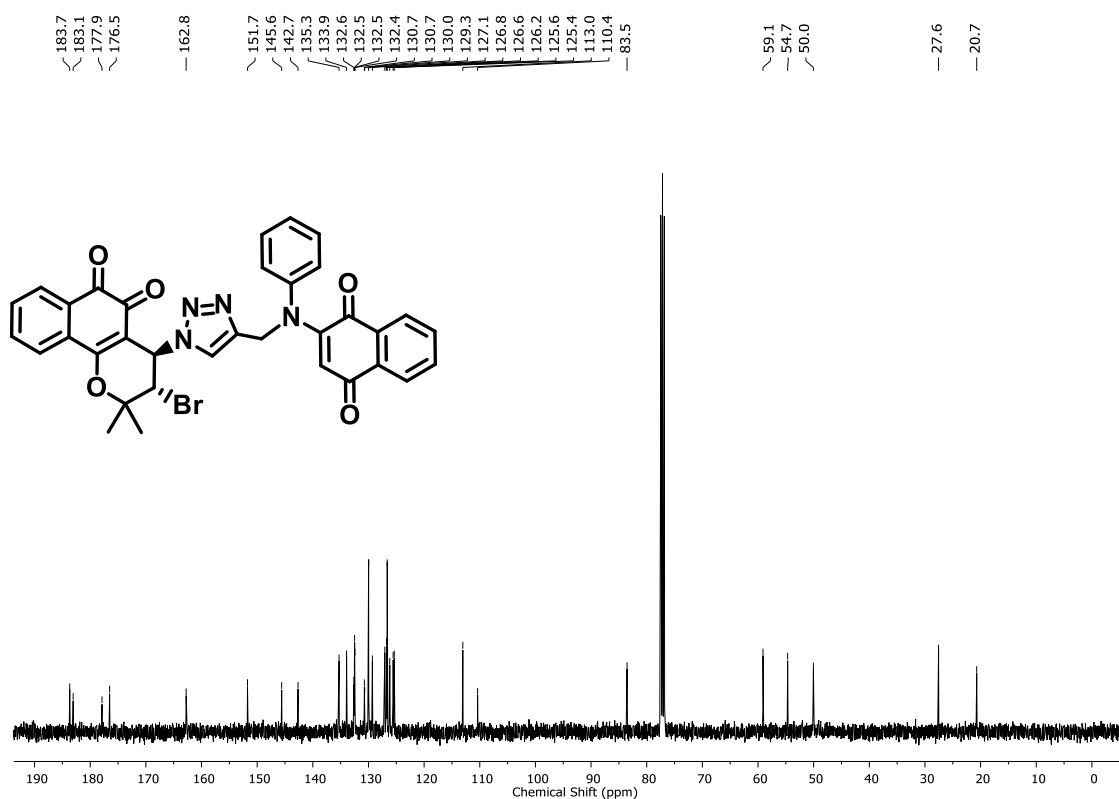


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**41a**) (CDCl_3 , 100 MHz).

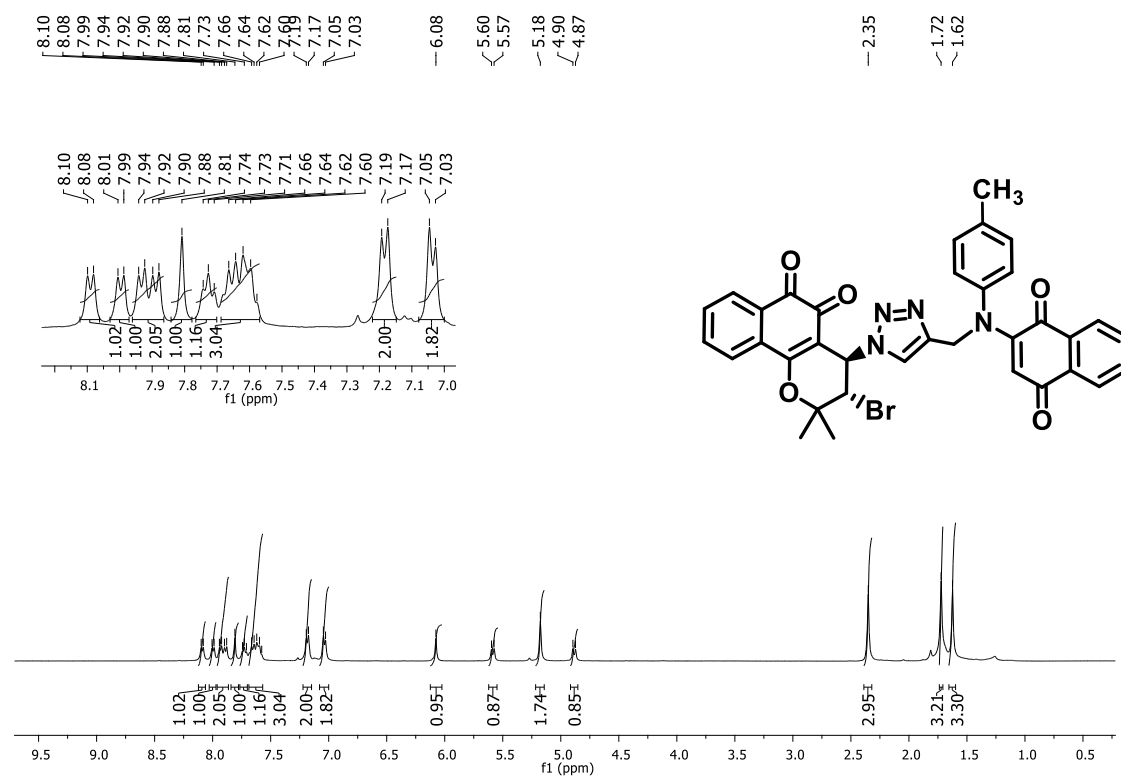


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto **(41b)** (CDCl₃, 400 MHz).

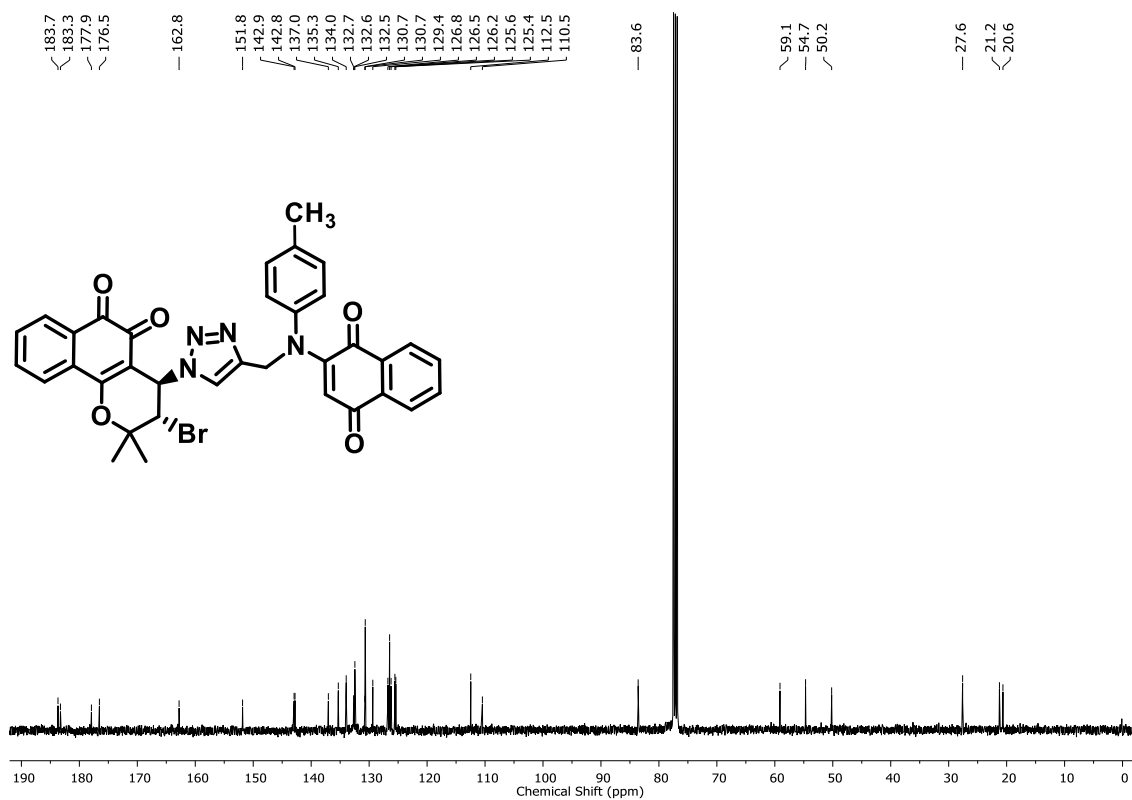


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(41b)** (CDCl₃, 100 MHz).

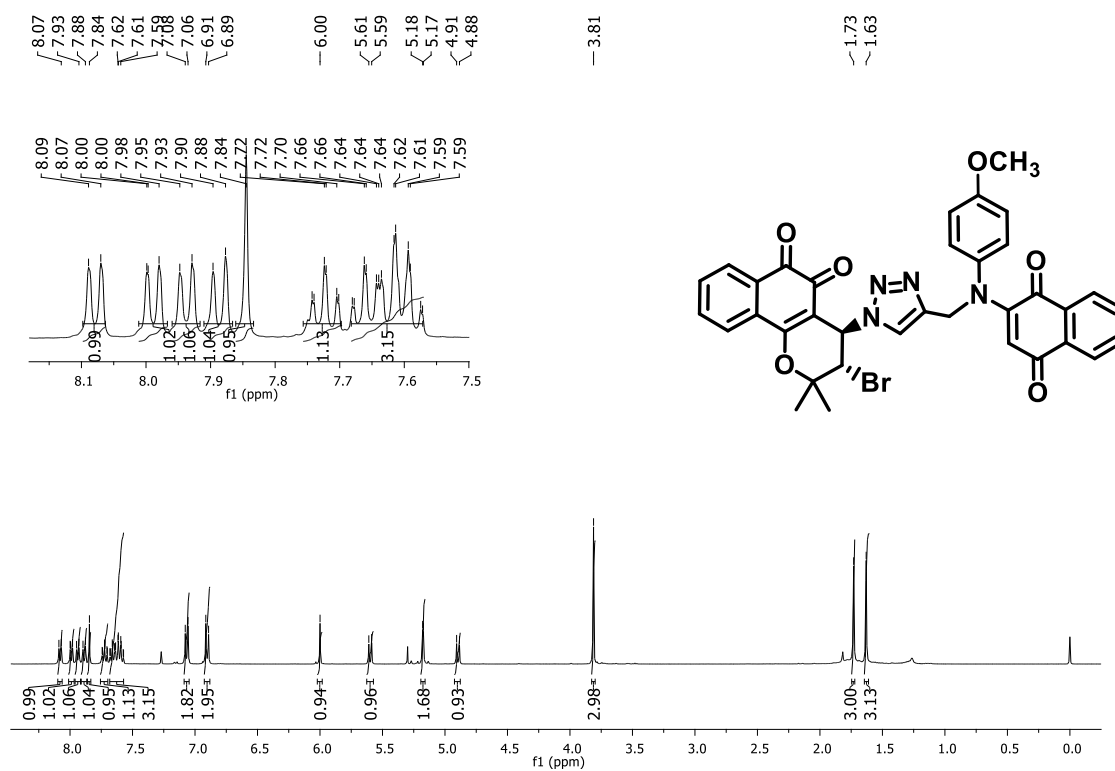


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H do composto (41c) (CDCl₃, 400 MHz).

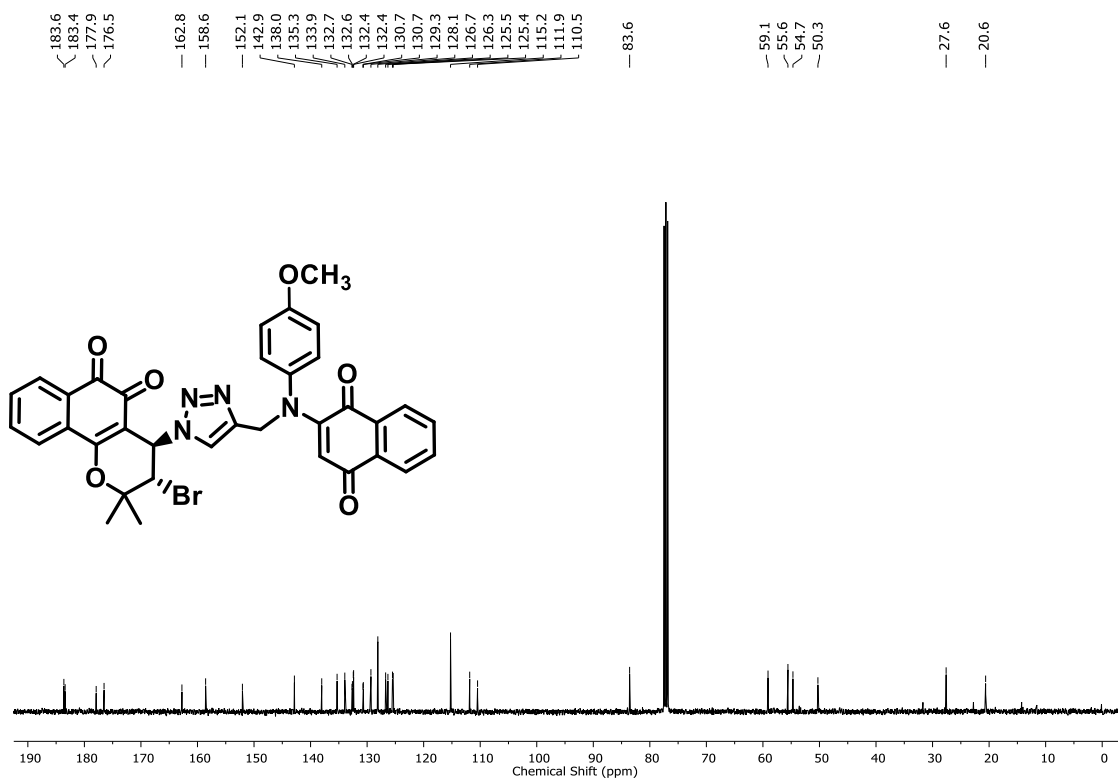


Figura 54. Espectro de RMN de ¹³C do composto (41c) (CDCl₃, 100 MHz).

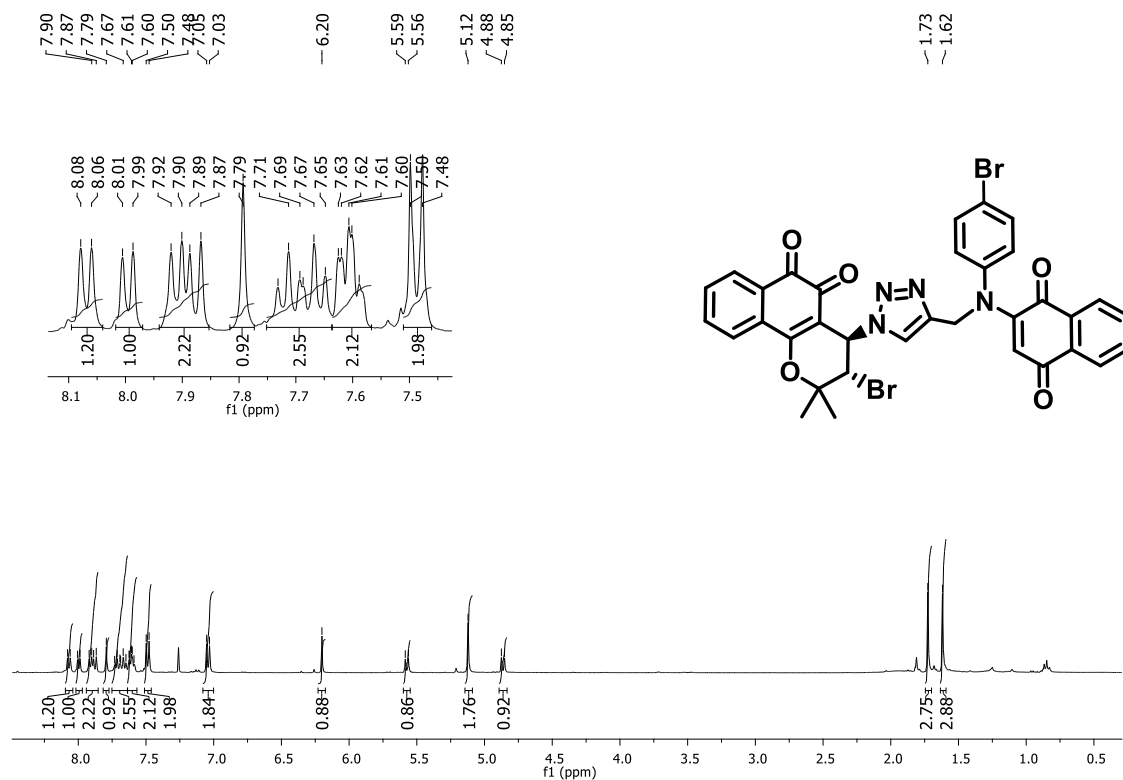


Figura 55. Espectro de RMN de ¹H do composto (41d) (CDCl₃, 400 MHz).

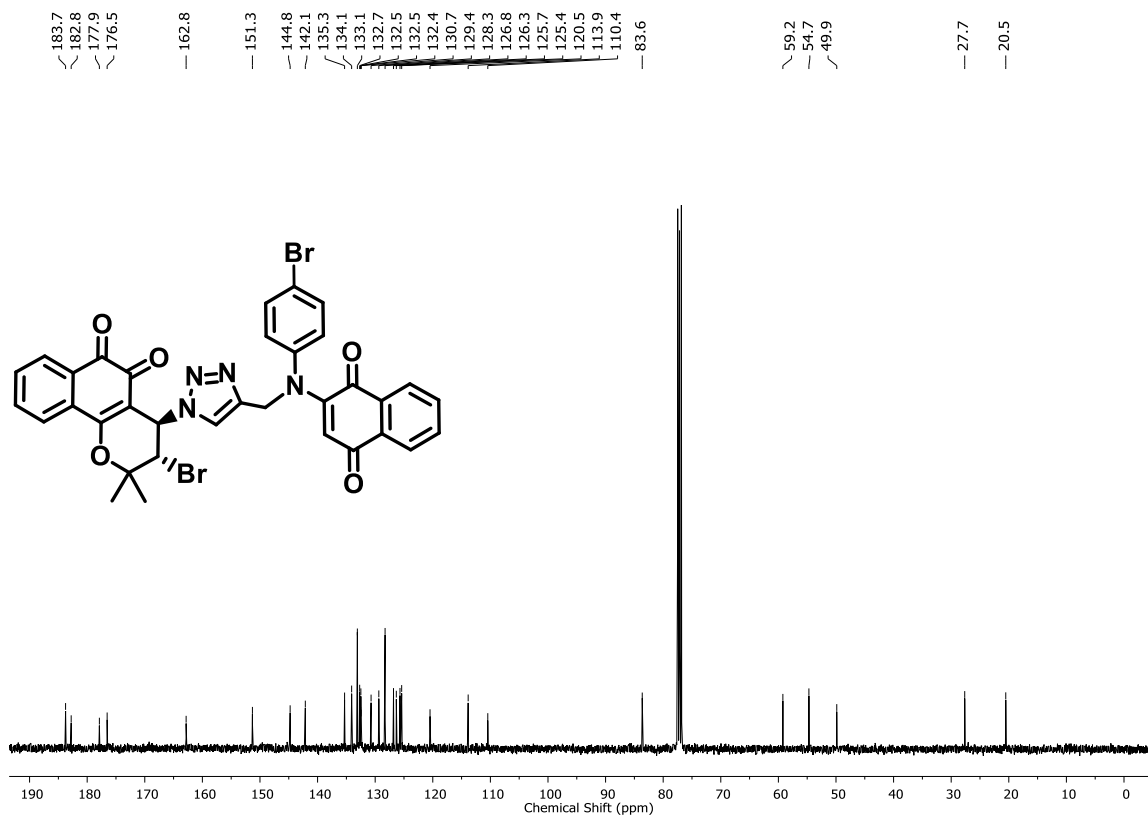
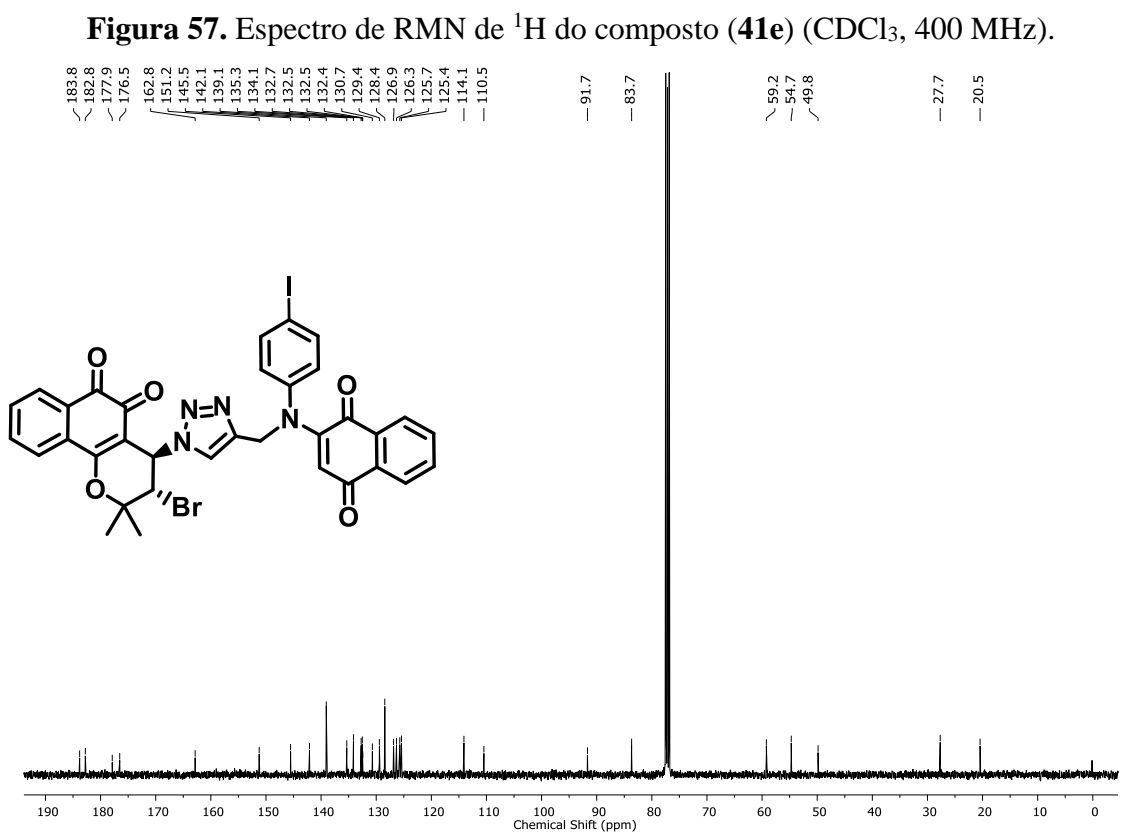
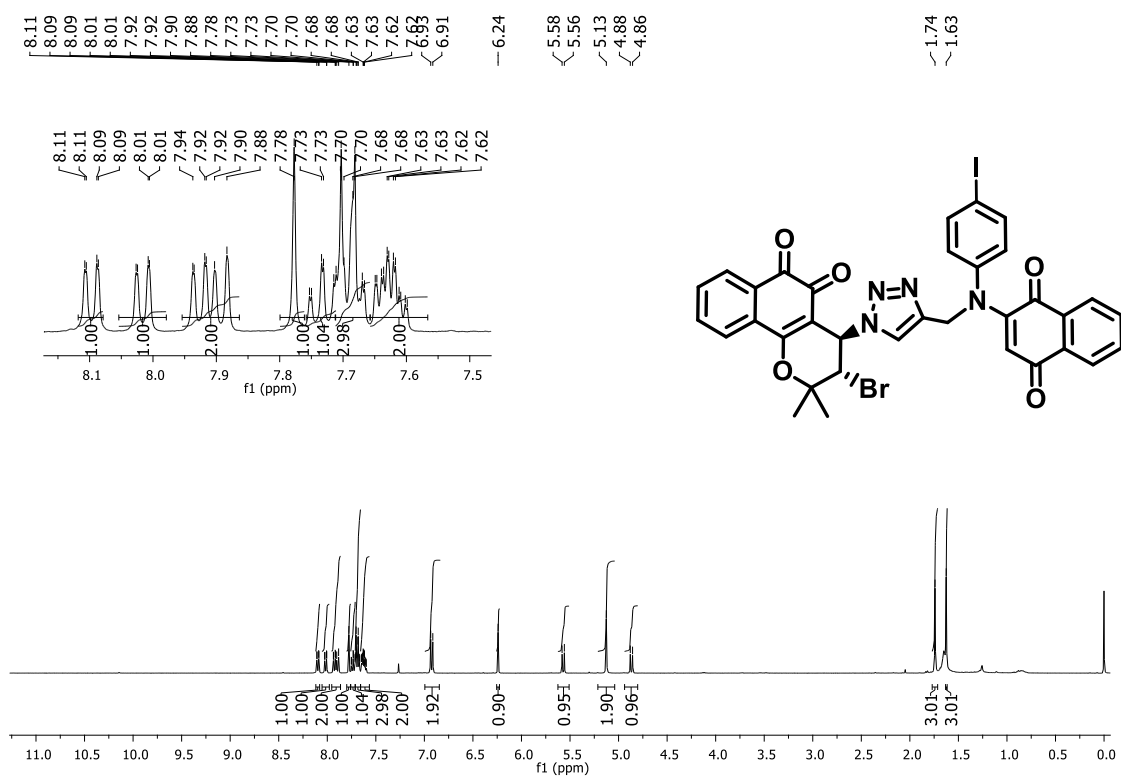


Figura 56. Espectro de RMN de ¹³C do composto (41d) (CDCl₃, 100 MHz).



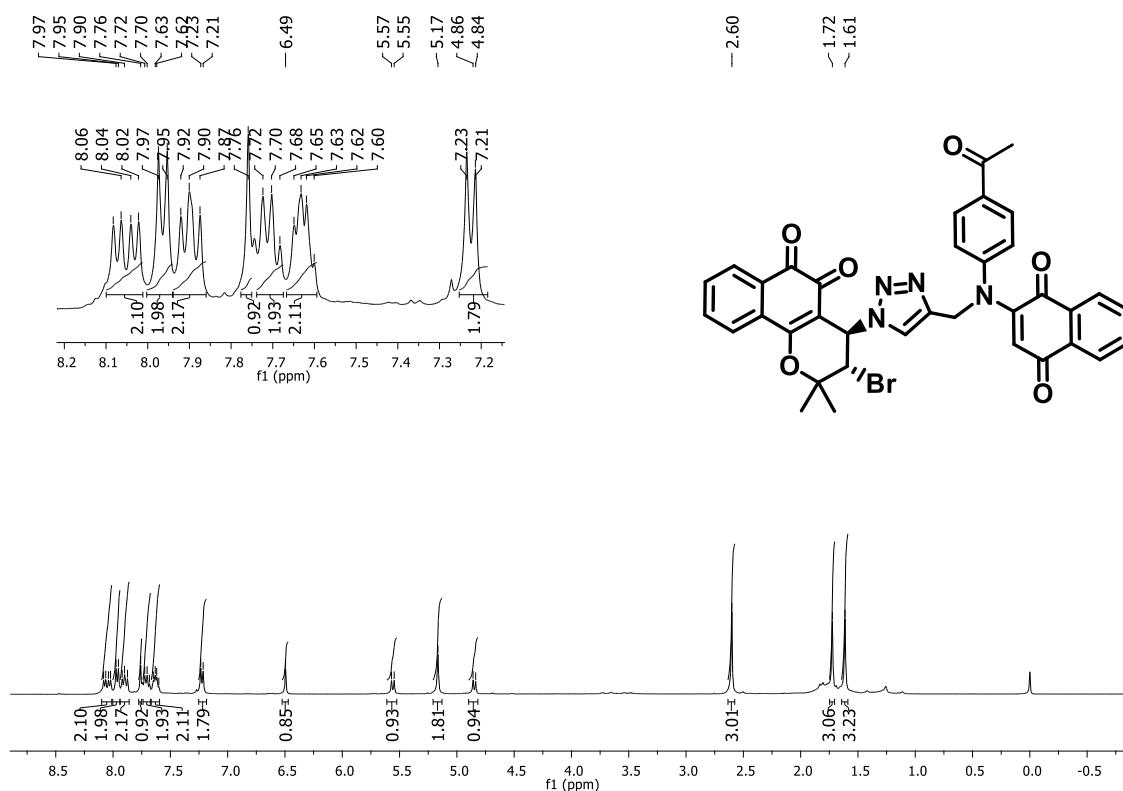


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H do composto (41f) (CDCl₃, 400 MHz).

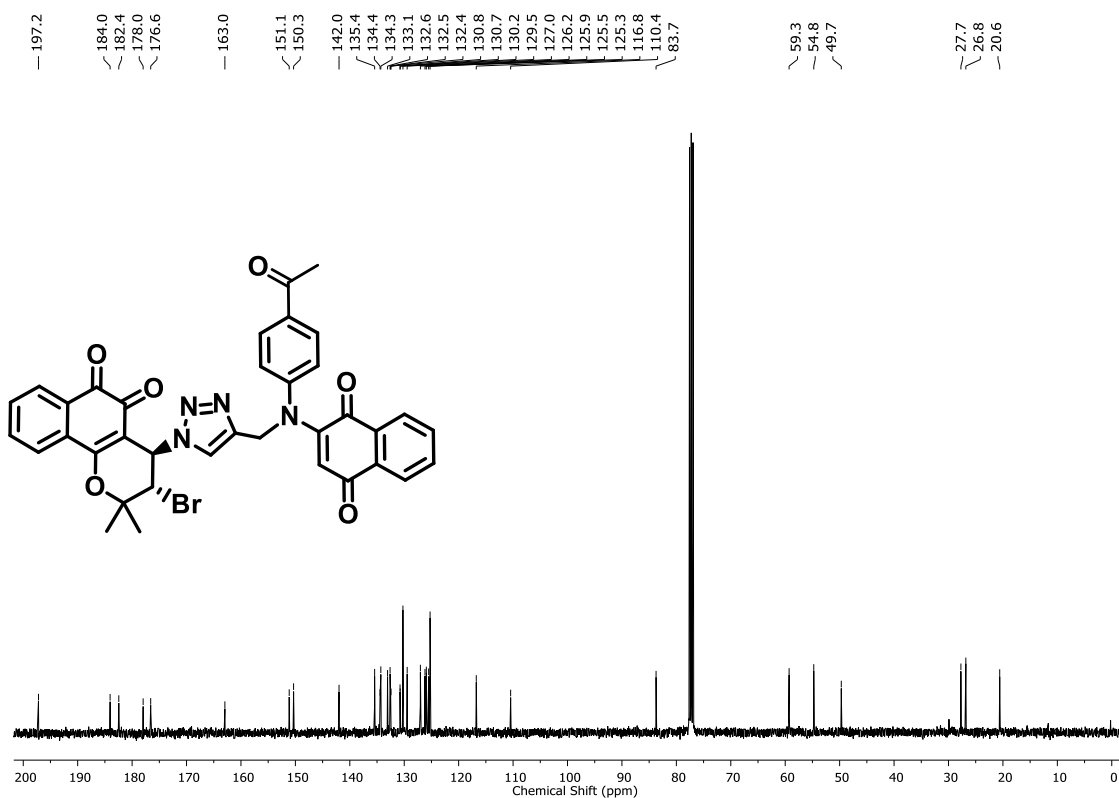


Figura 60. Espectro de RMN de ¹³C do composto (41f) (CDCl₃, 100 MHz).

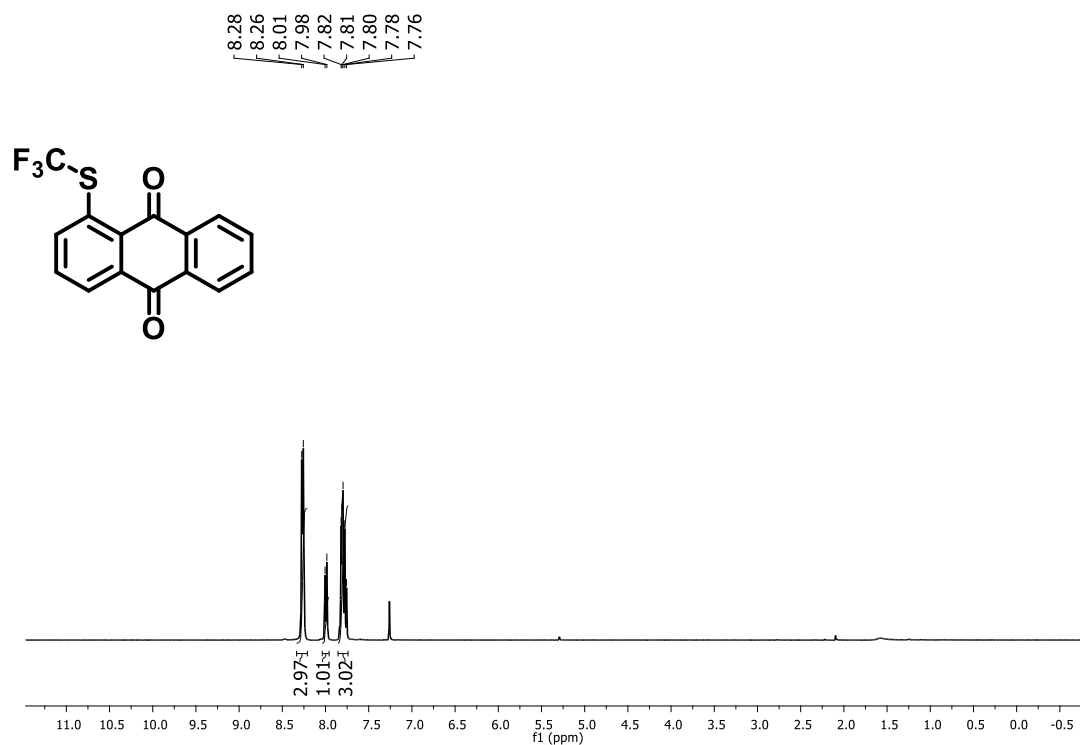


Figura 61. Espectro de RMN de ¹H do composto (72a) (CDCl₃, 400 MHz).

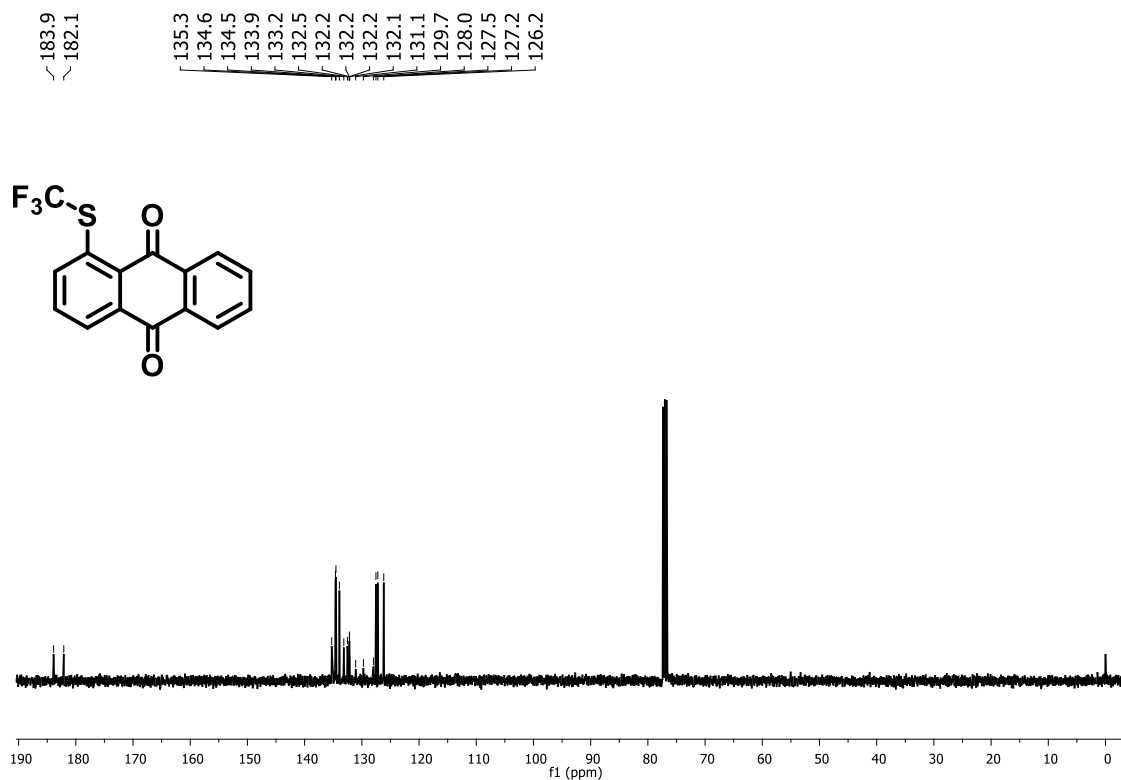


Figura 62. Espectro de RMN de ¹³C do composto (72a) (CDCl₃, 100 MHz).

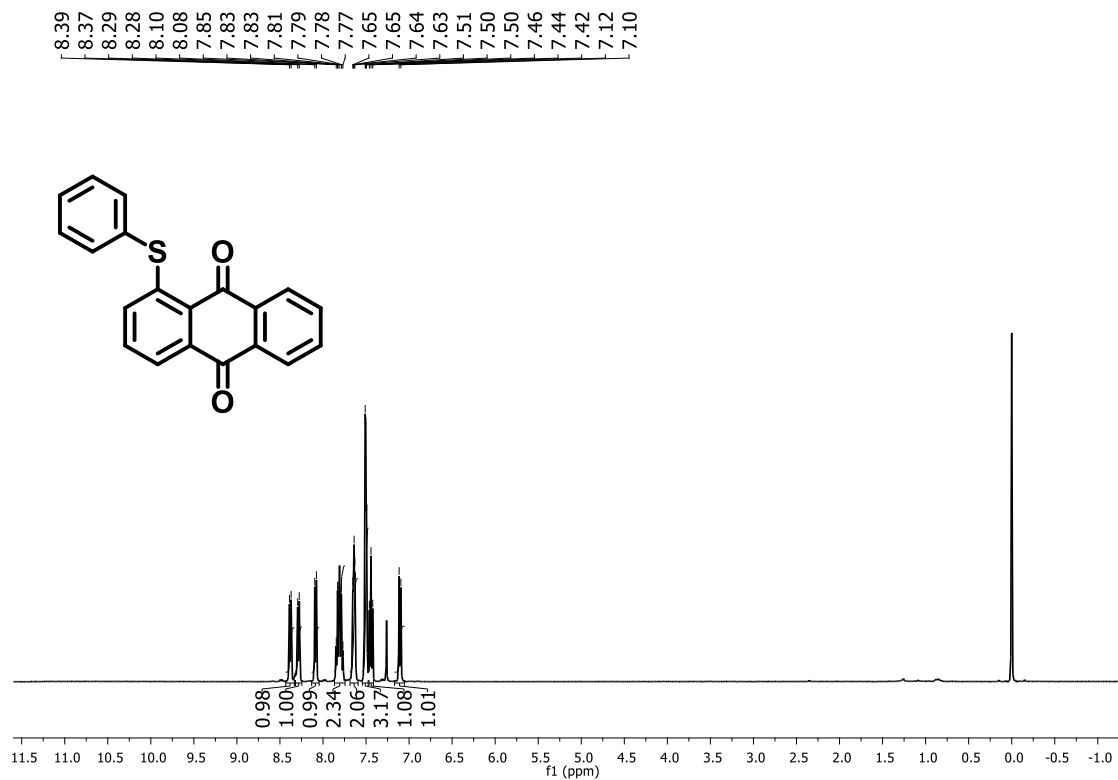


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H do composto (**72b**) (CDCl₃, 400 MHz).

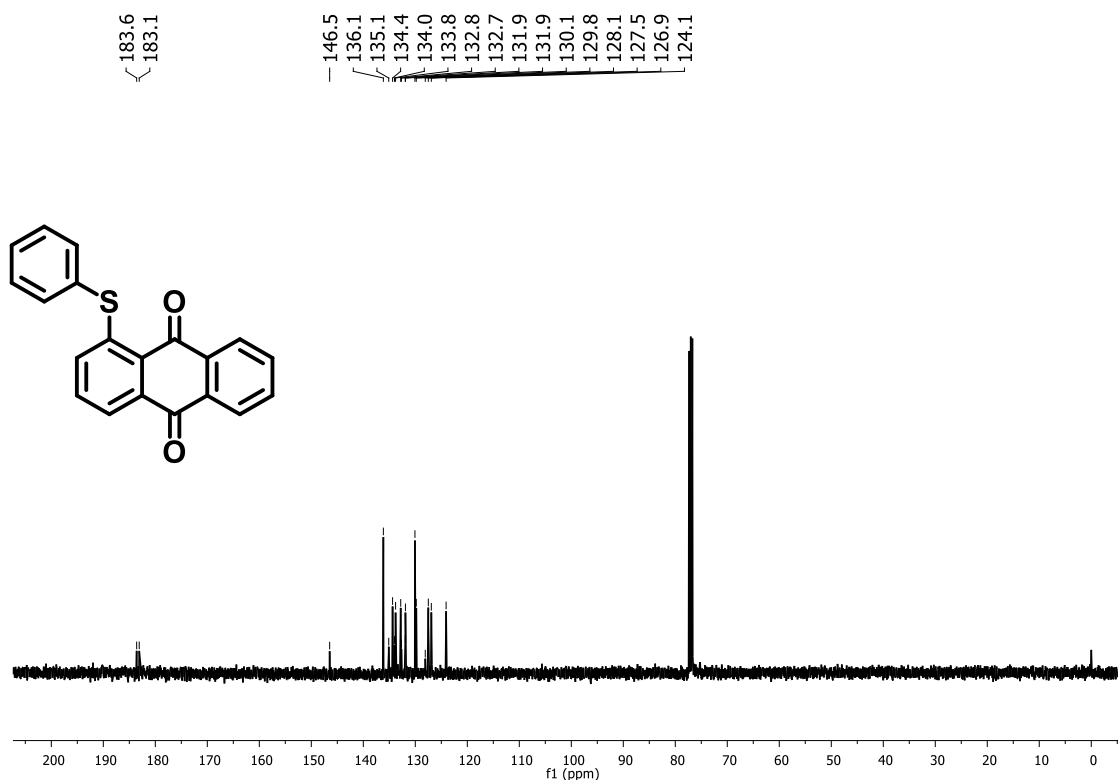


Figura 64. Espectro de RMN de ¹³C do composto (**72b**) (CDCl₃, 100 MHz)

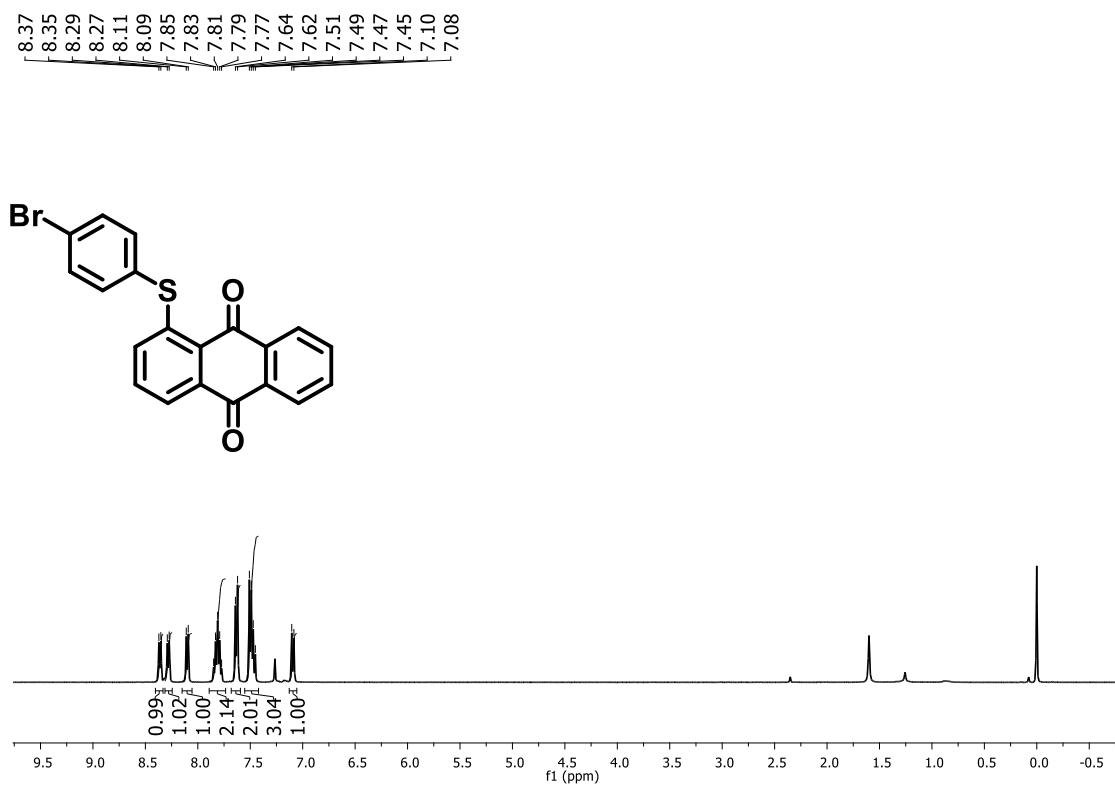


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do composto (**72c**) (CDCl₃, 400 MHz).



Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**72c**) (CDCl₃, 100 MHz).

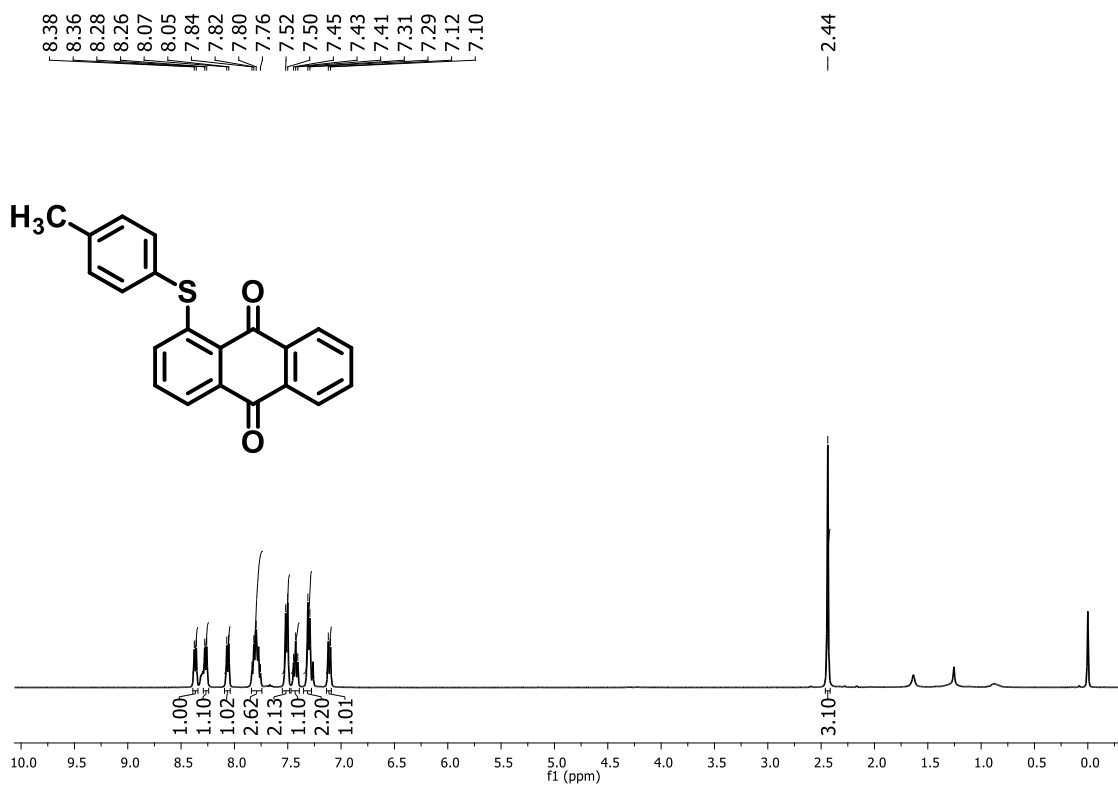


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto (72d) (CDCl₃, 400 MHz).

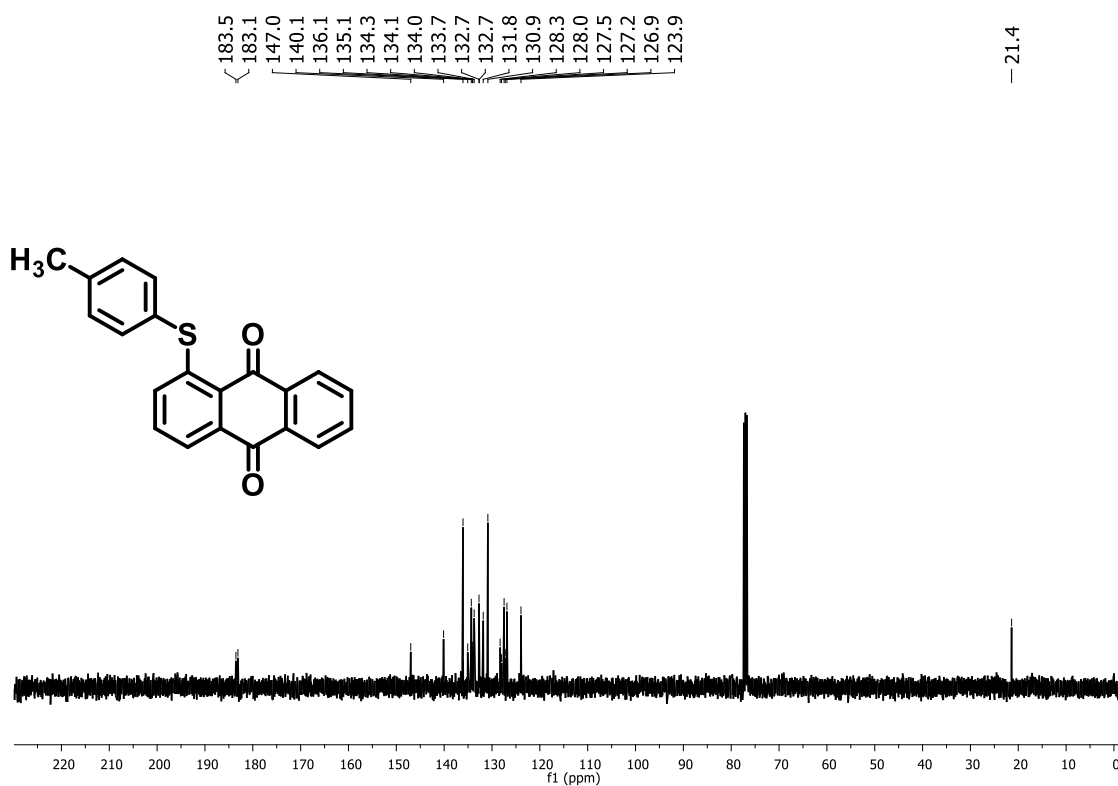


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72d) (CDCl₃, 100 MHz).

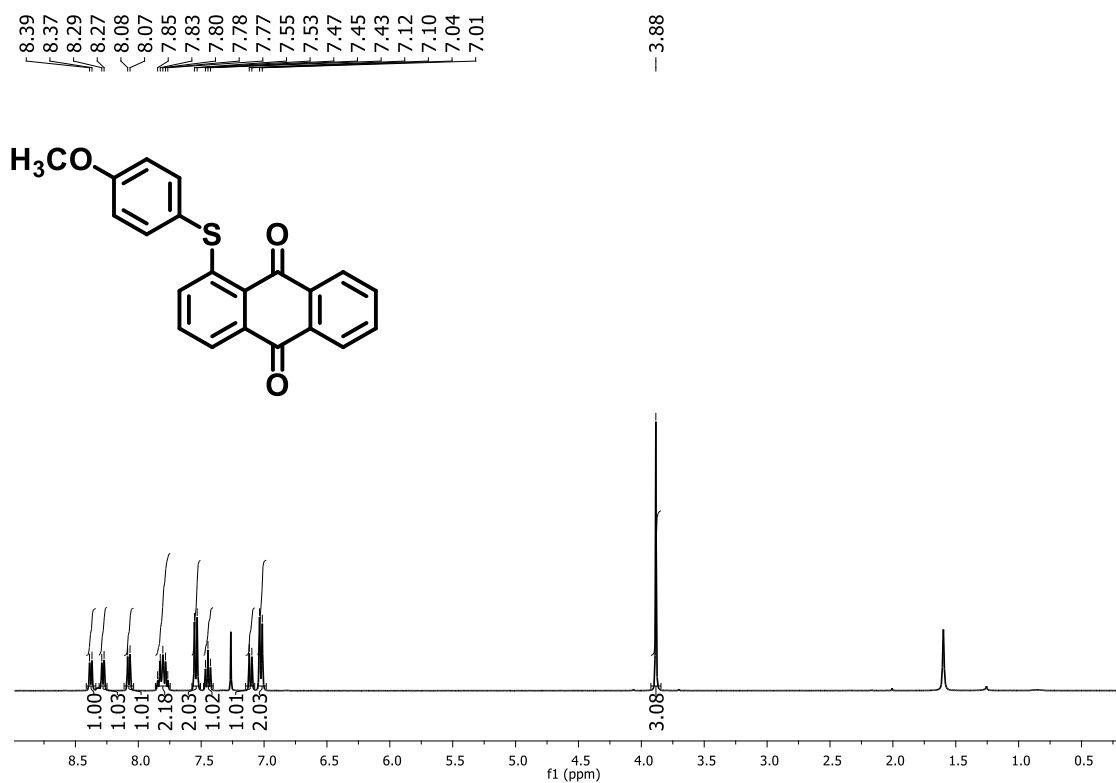


Figura 69. Espectro de RMN de ¹H do composto (72e) (CDCl₃, 400 MHz).

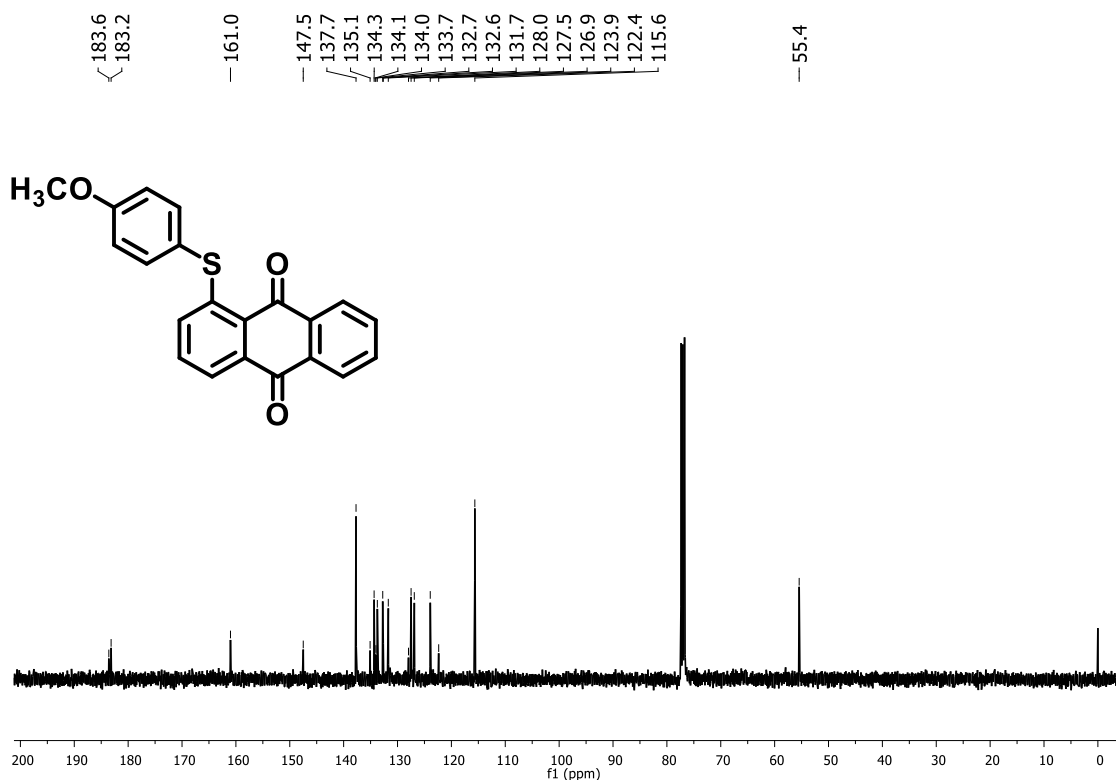


Figura 70. Espectro de RMN de ¹³C do composto (72e) (CDCl₃, 100 MHz).

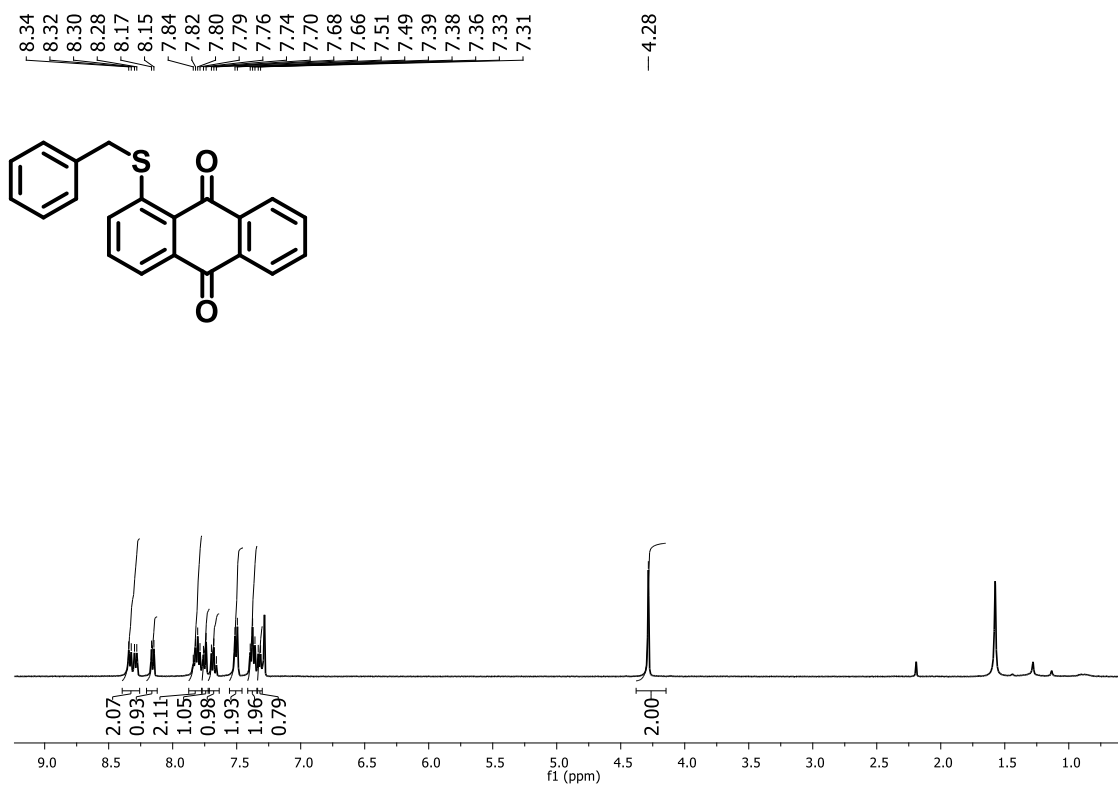


Figura 71. Espectro de RMN de ¹H do composto **(72f)** (CDCl₃, 400 MHz).

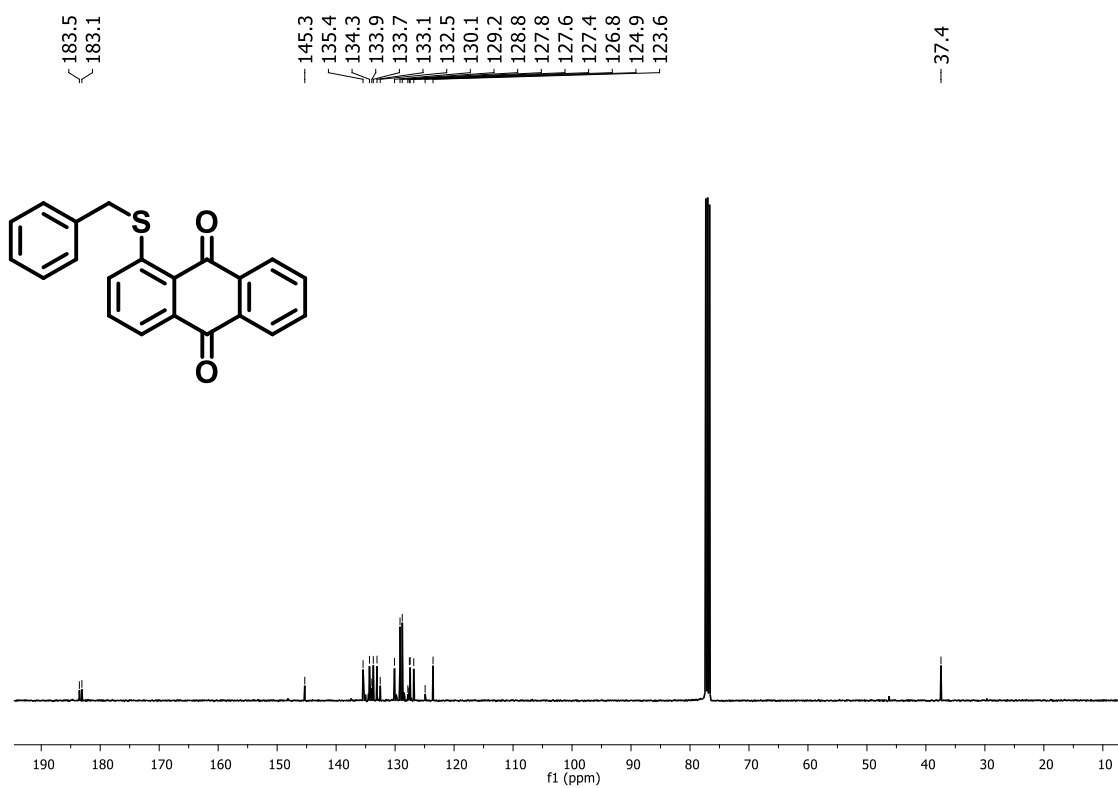


Figura 72. Espectro de RMN de ¹³C do composto **(72f)** (CDCl₃, 100 MHz).

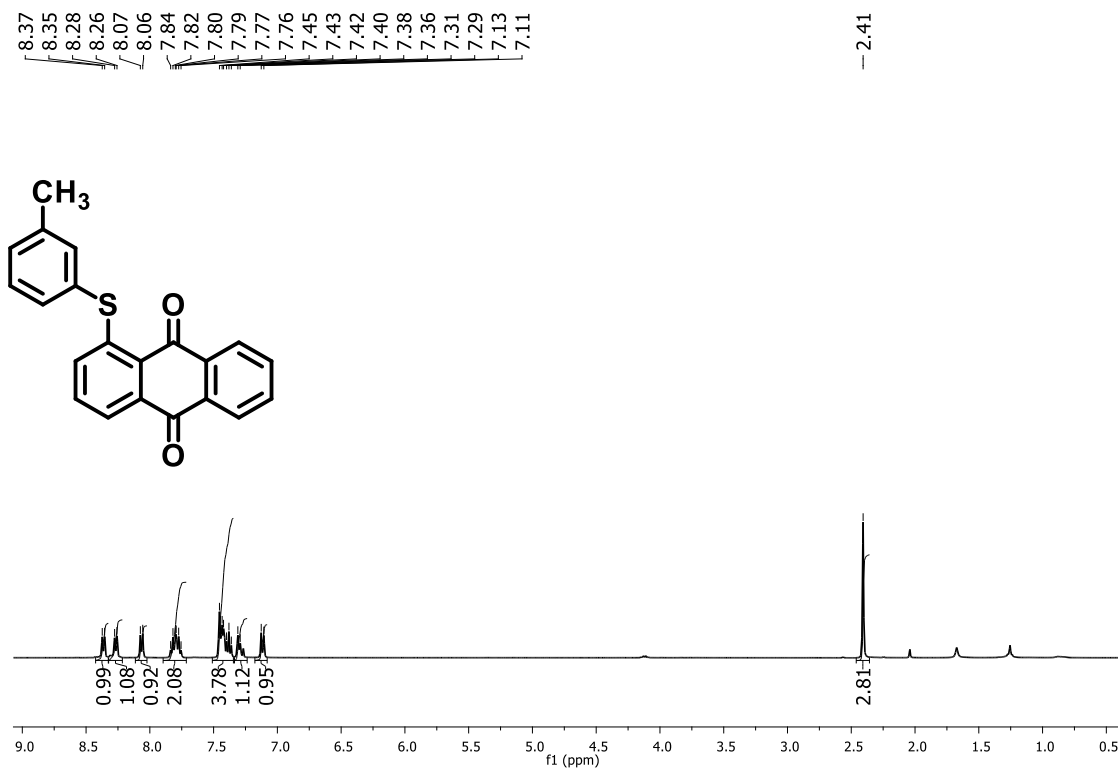


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto (72g) (CDCl₃, 400 MHz).

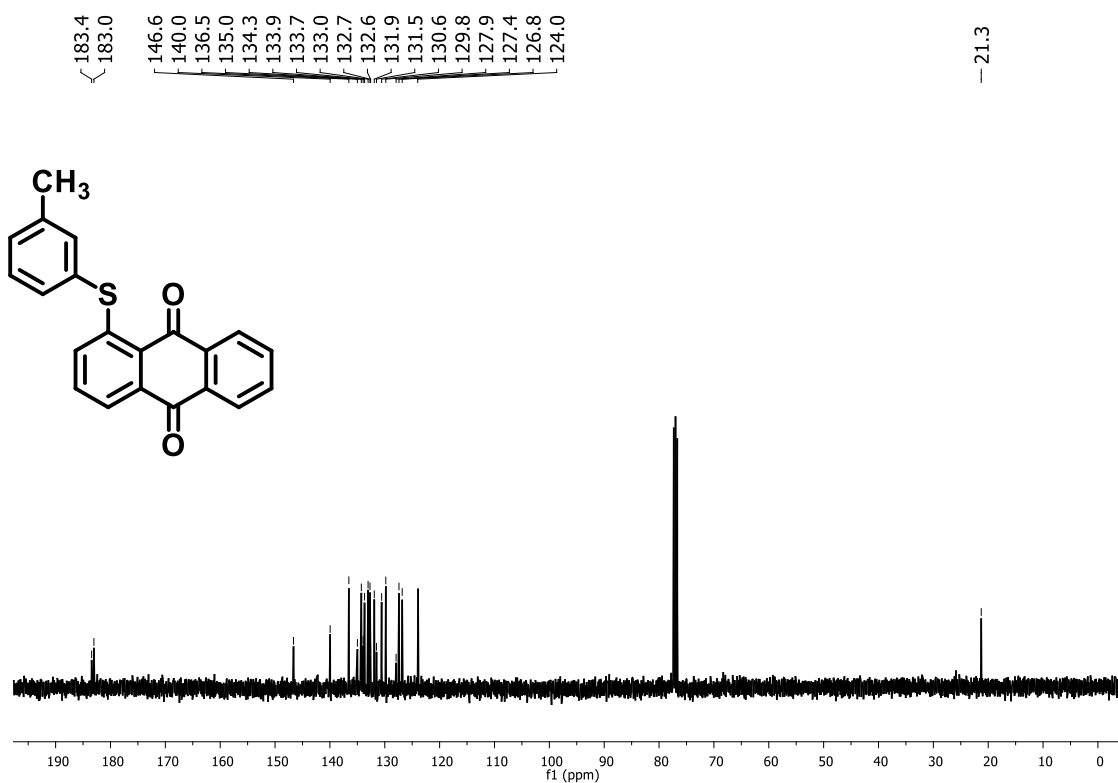


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72g) (CDCl₃, 100 MHz).

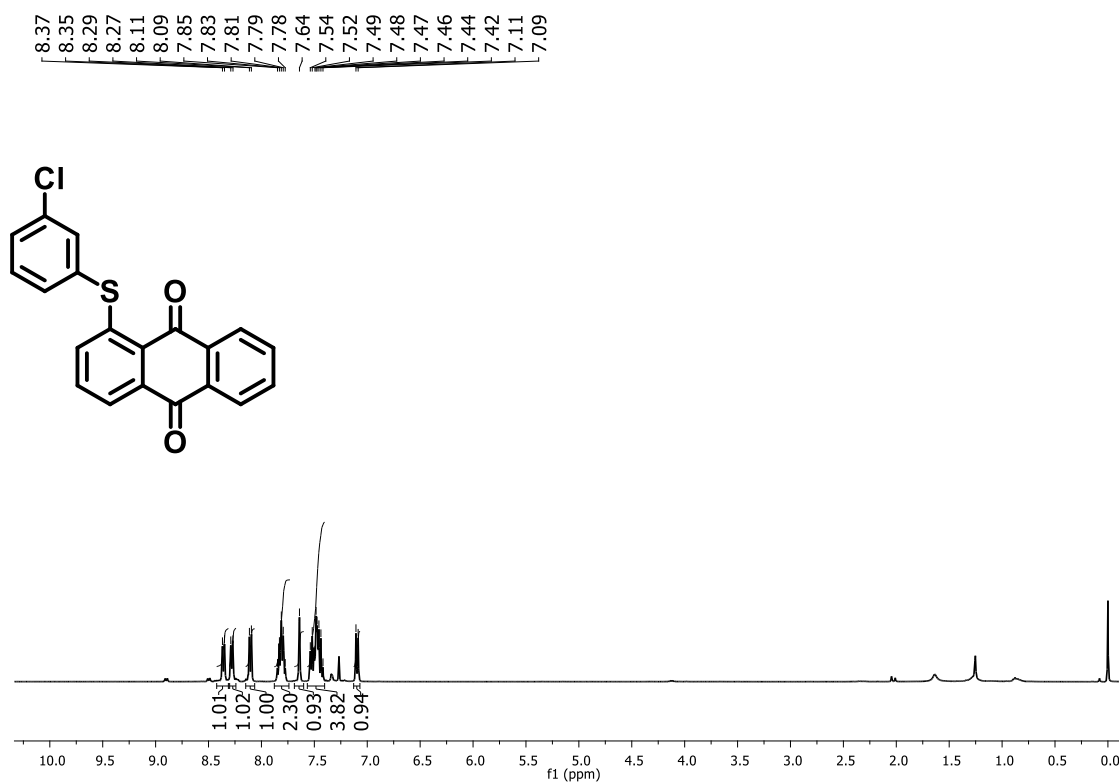


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H do composto (**72h**) (CDCl₃, 400 MHz).

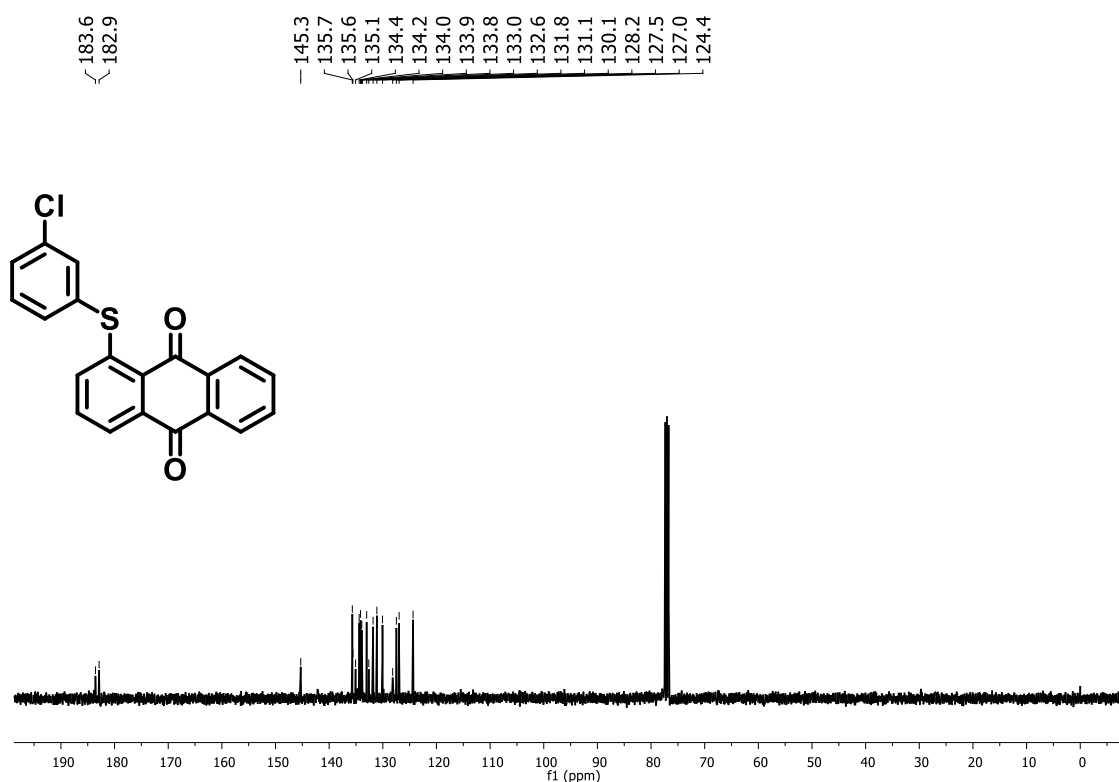


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C do composto (**72h**) (CDCl₃, 100 MHz).

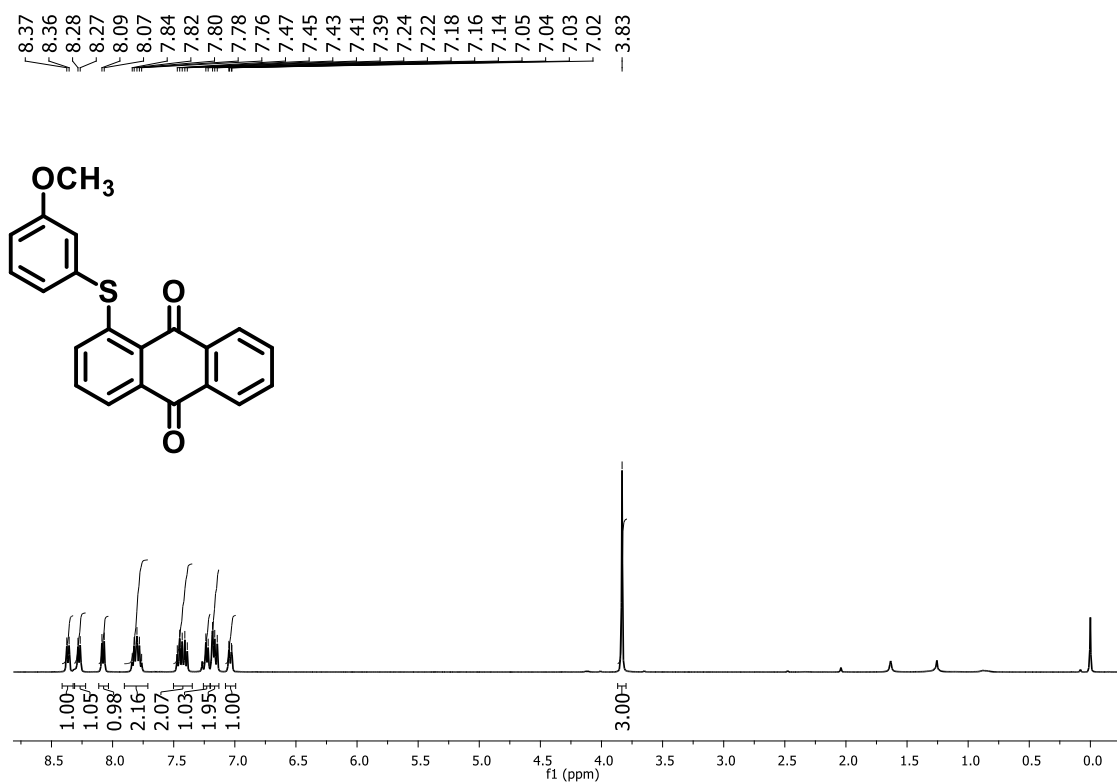


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H do composto (72i) (CDCl₃, 400 MHz).

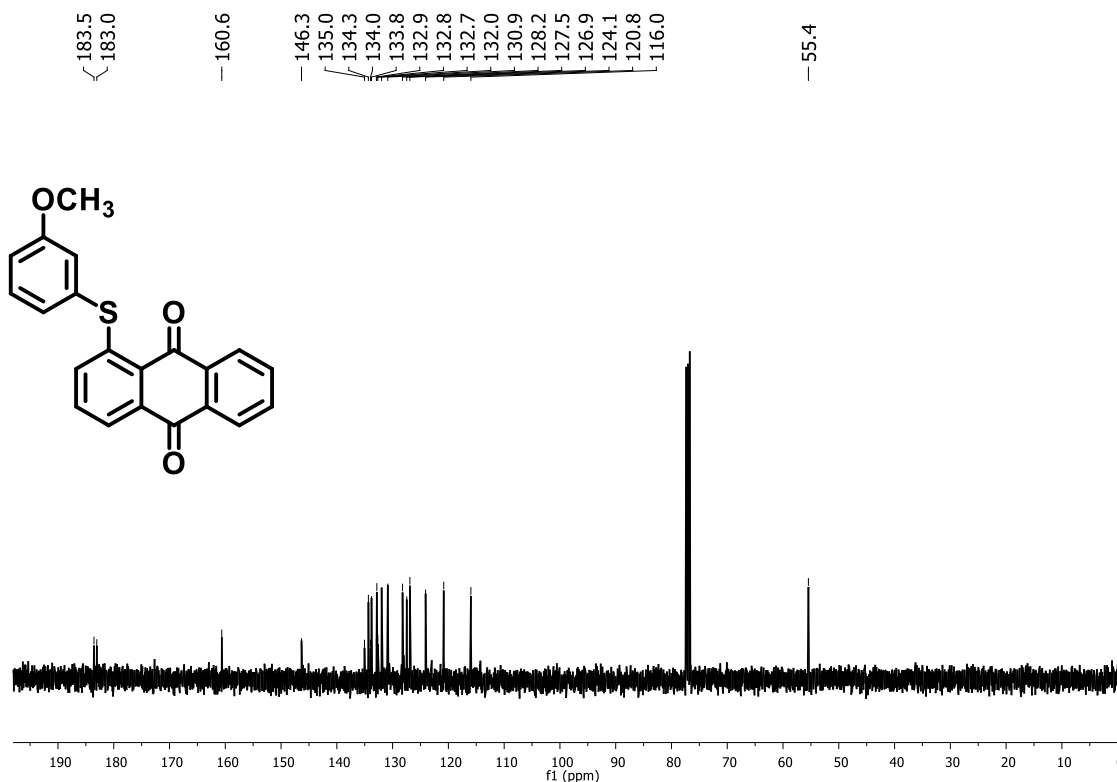


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72i) (CDCl₃, 100 MHz).

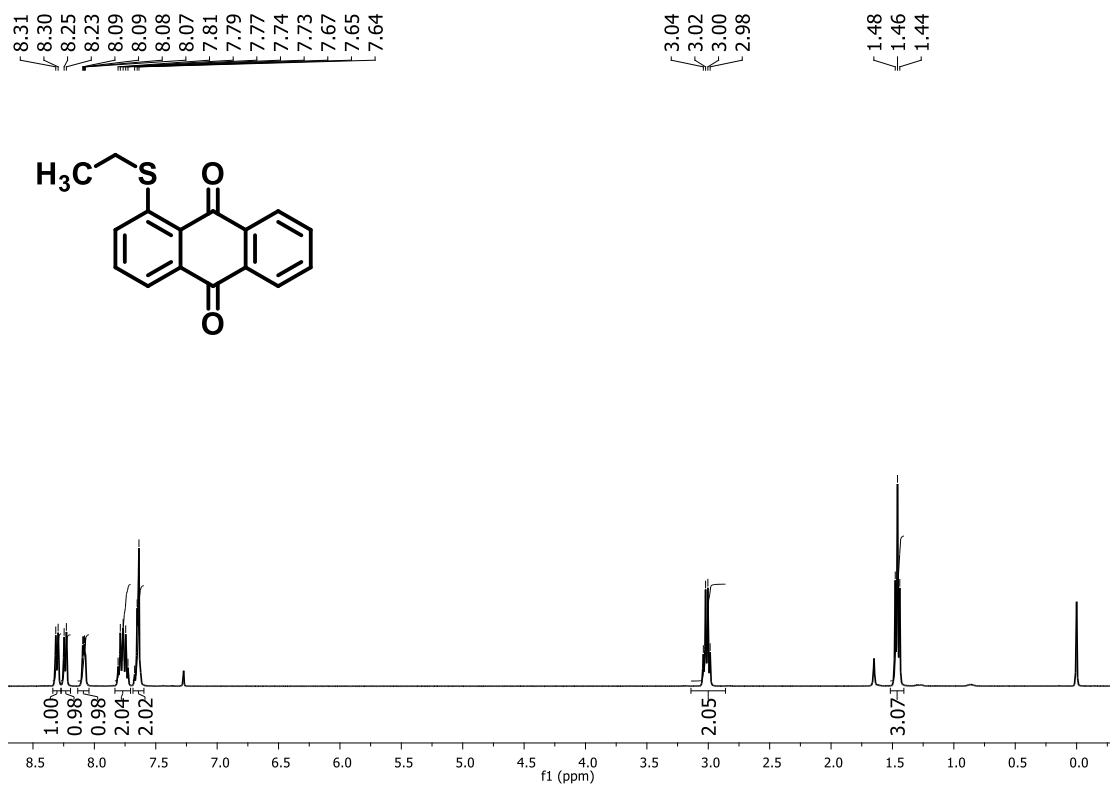


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H do composto (72j) (CDCl₃, 400 MHz).

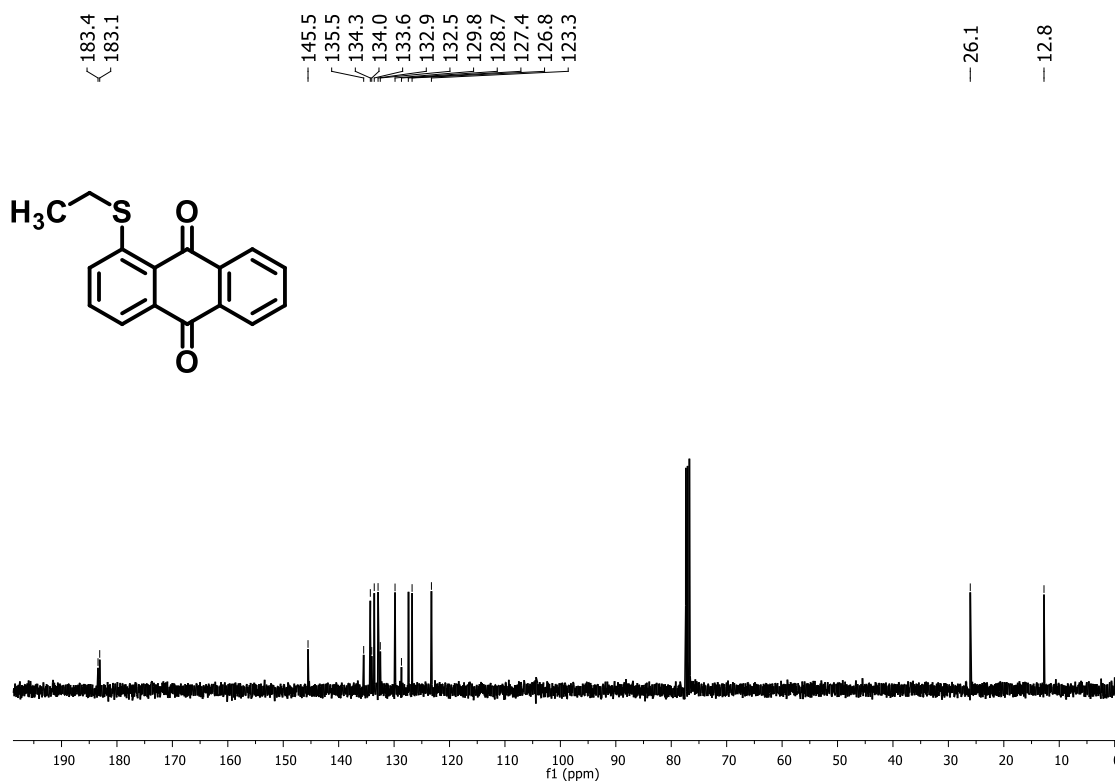


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (72j) (CDCl₃, 100 MHz).

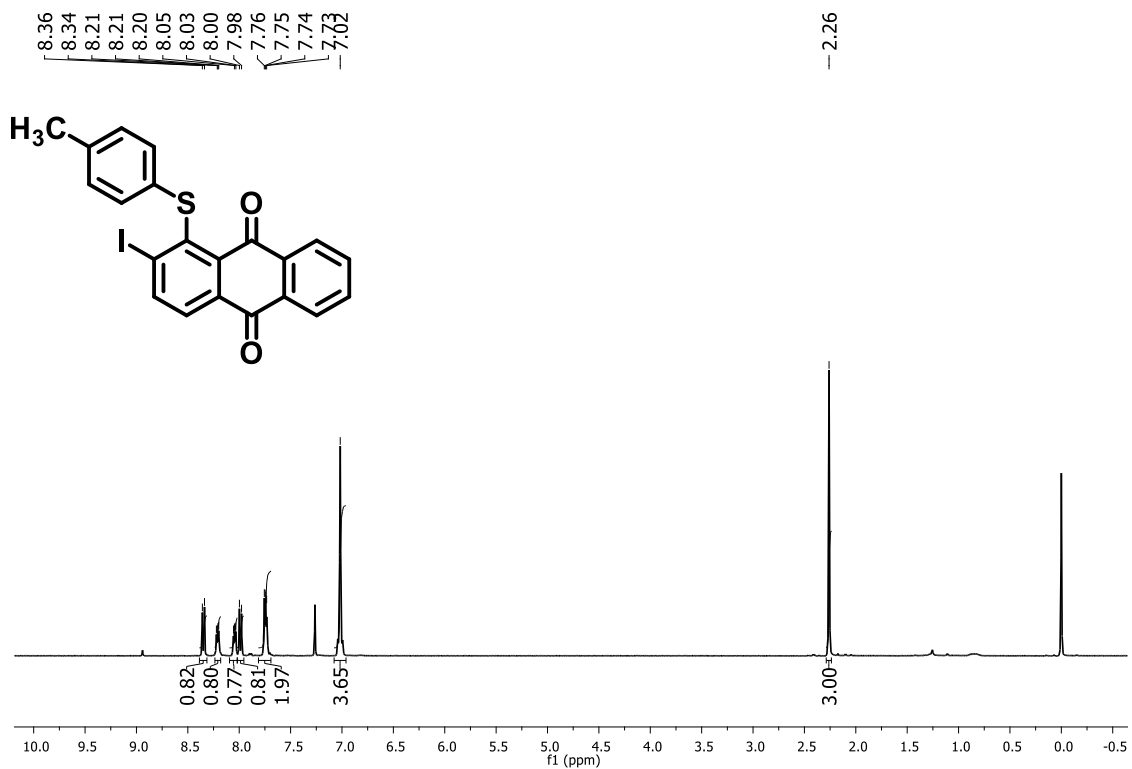


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do composto (**72k**) (CDCl₃, 400 MHz).

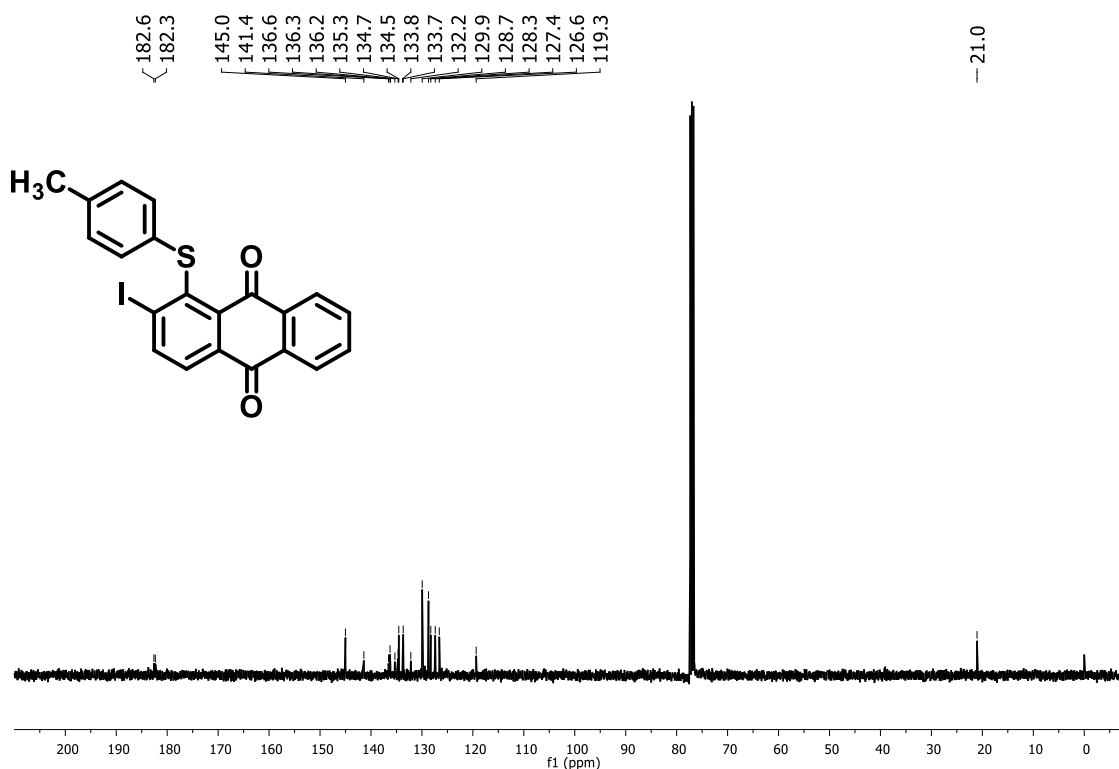


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**72k**) (CDCl₃, 100 MHz).

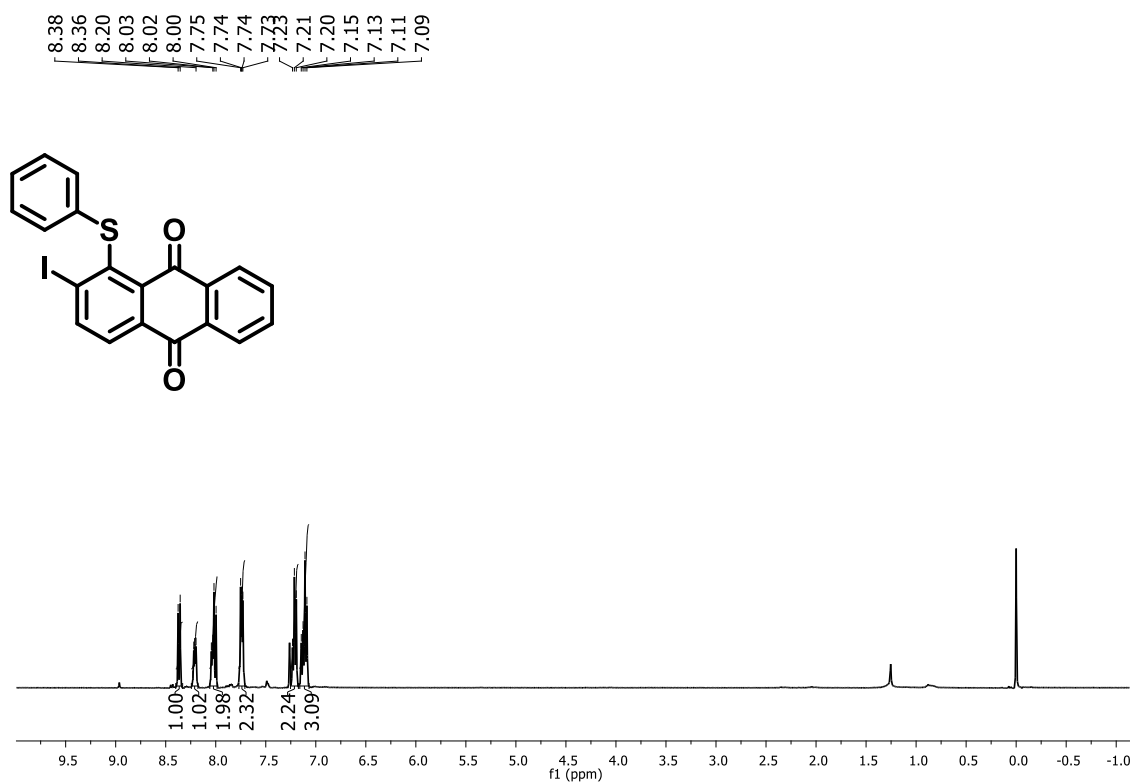


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H do composto (721) (CDCl₃, 400 MHz).

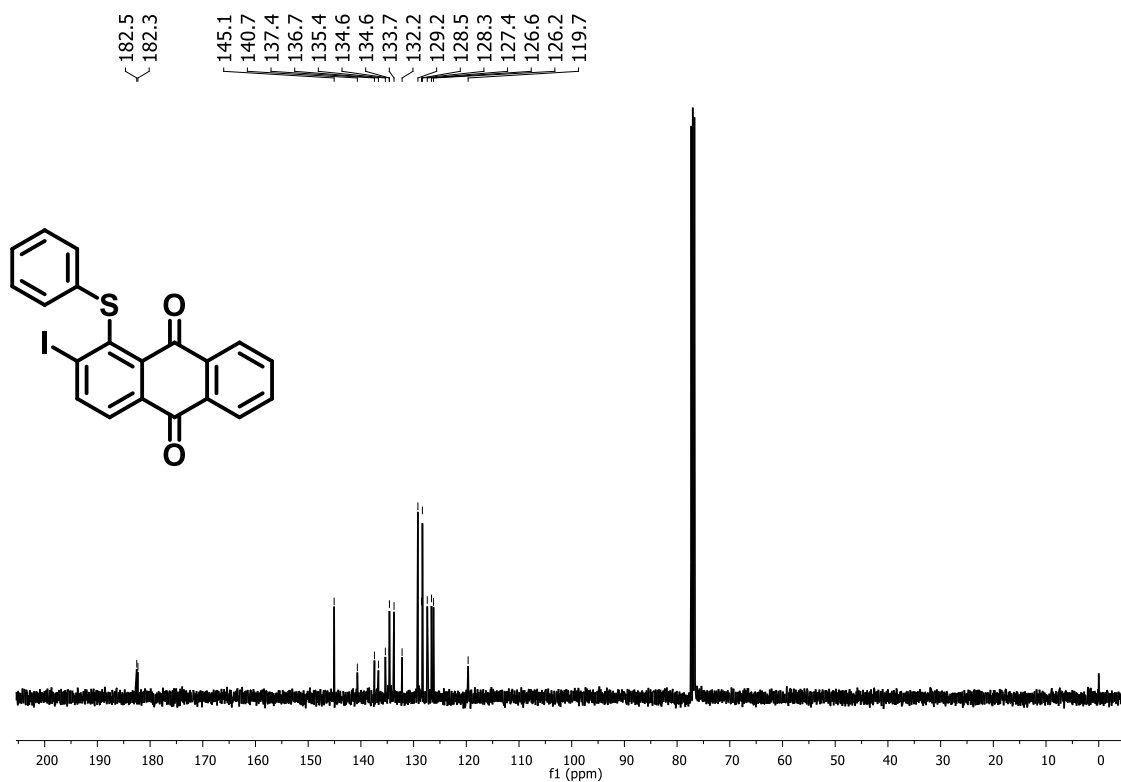


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (721) (CDCl₃, 100 MHz).

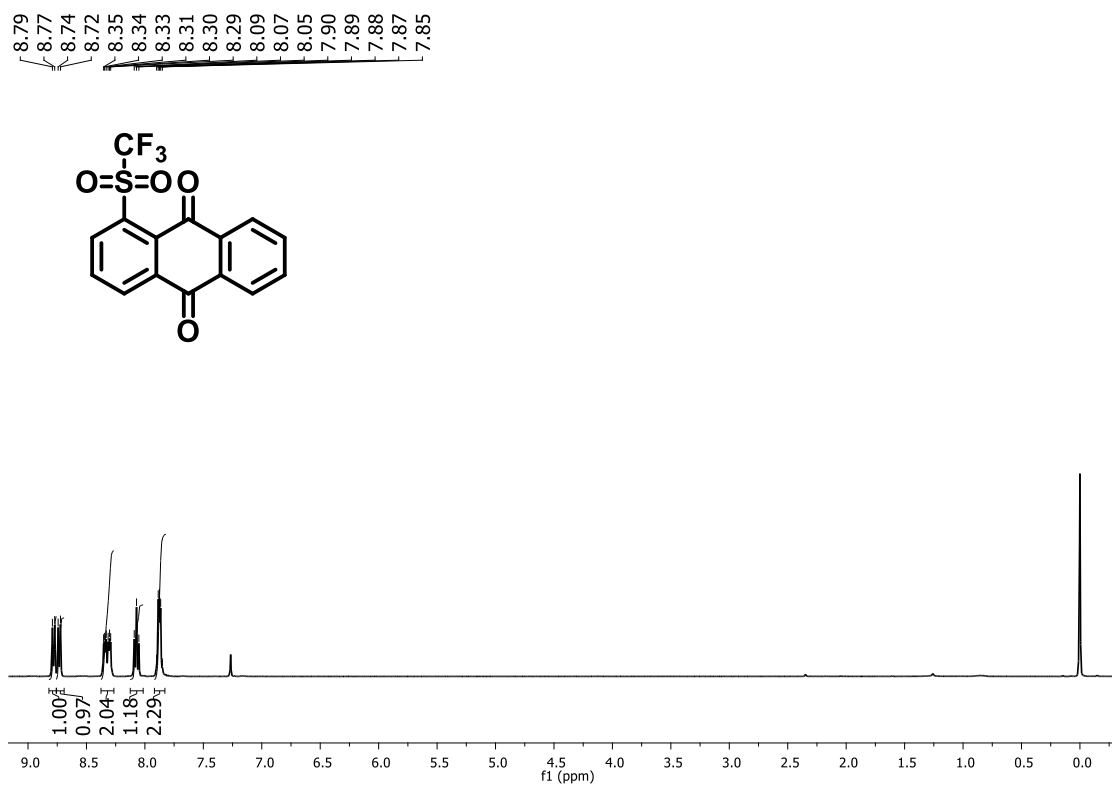


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H do composto **(73a)** (CDCl₃, 400 MHz).

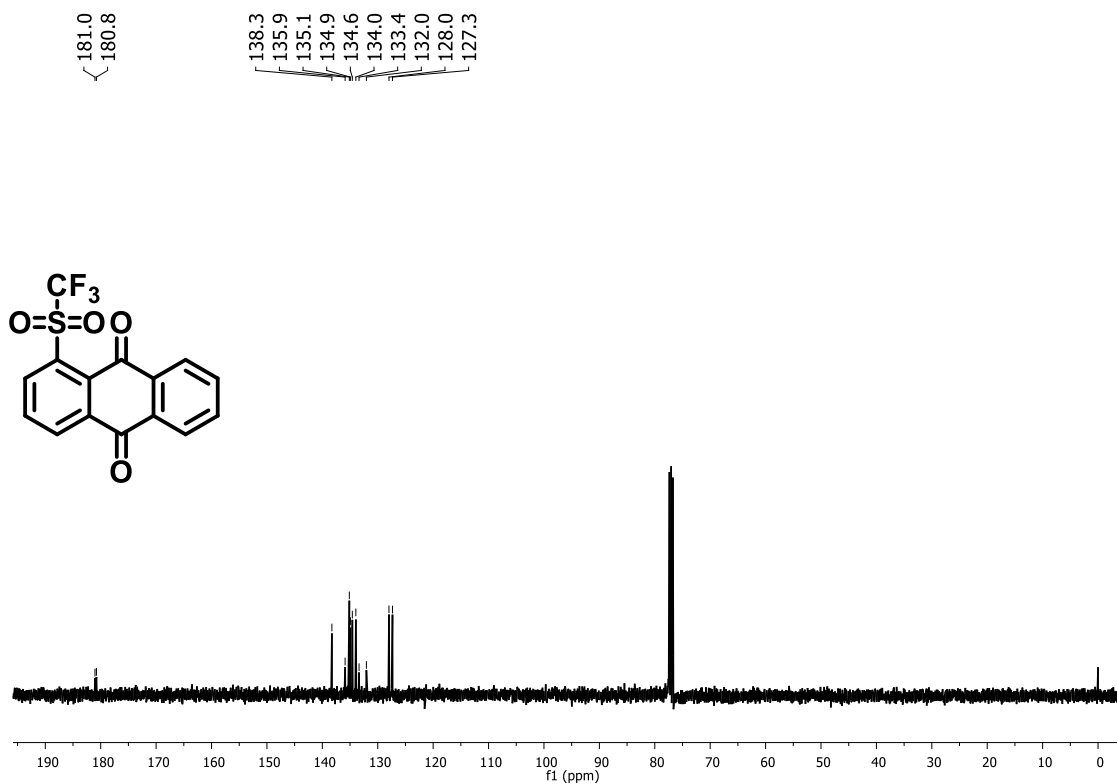


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(73a)** (CDCl₃, 100 MHz).

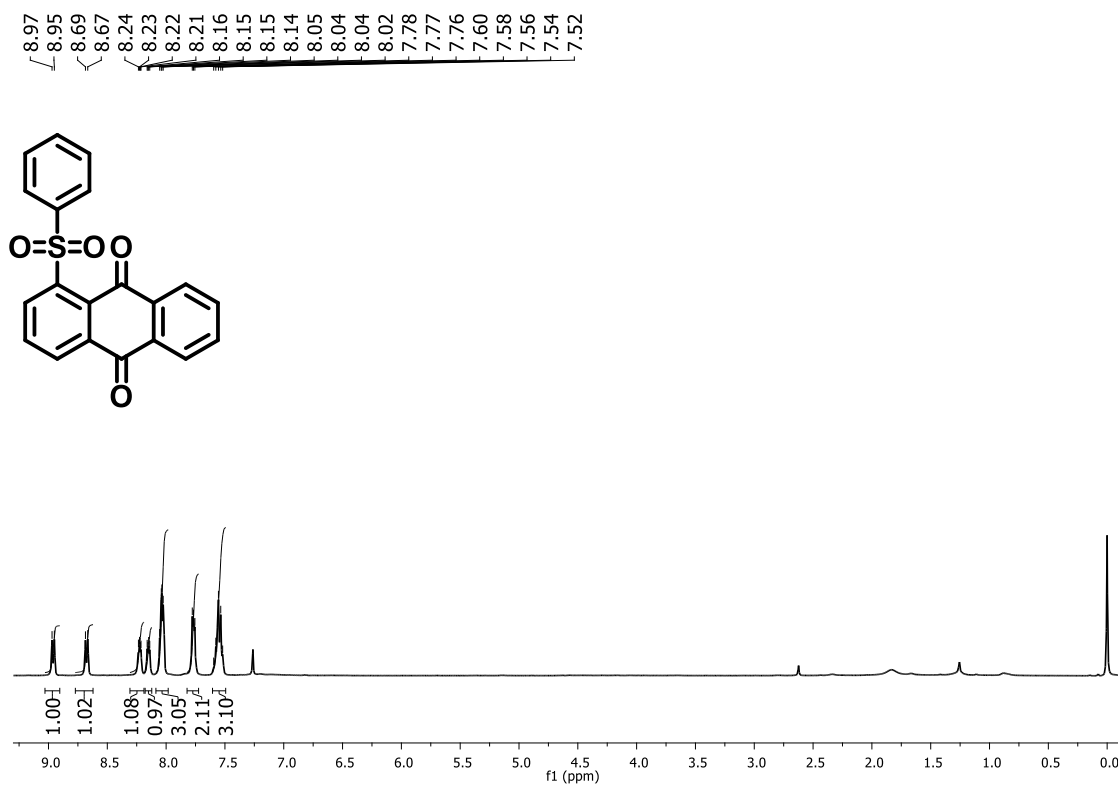


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H do composto **(73b)** (CDCl₃, 400 MHz).

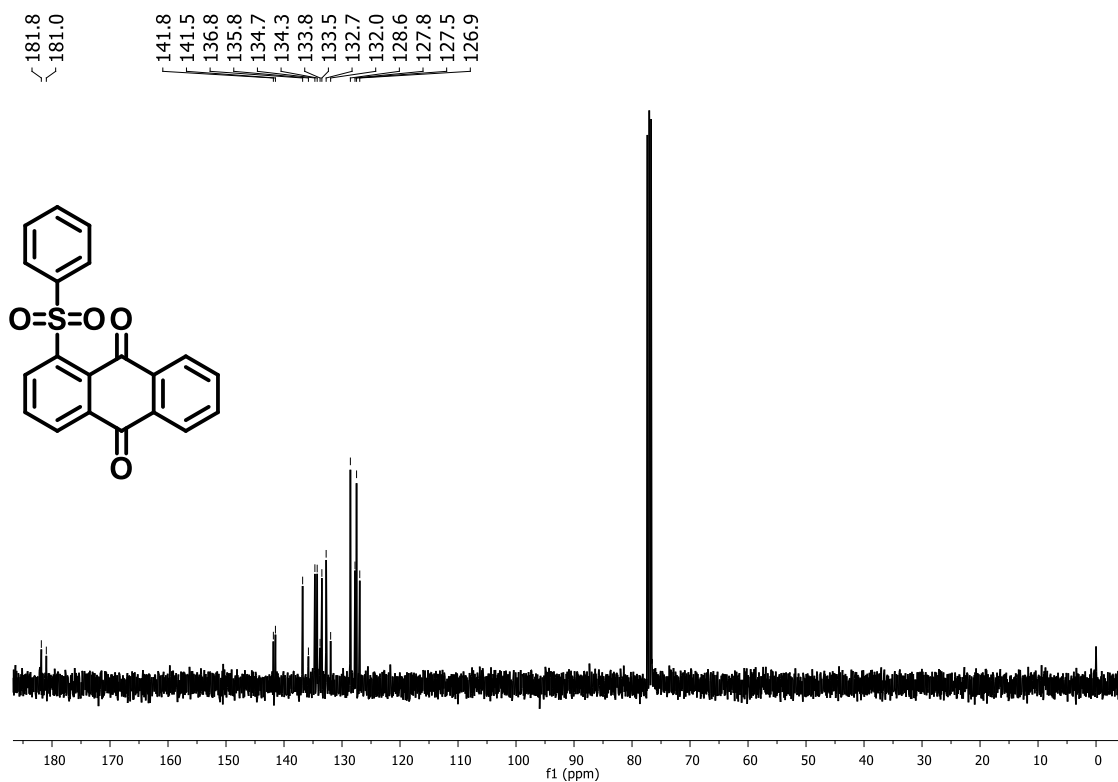


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **(73b)** (CDCl₃, 100 MHz).

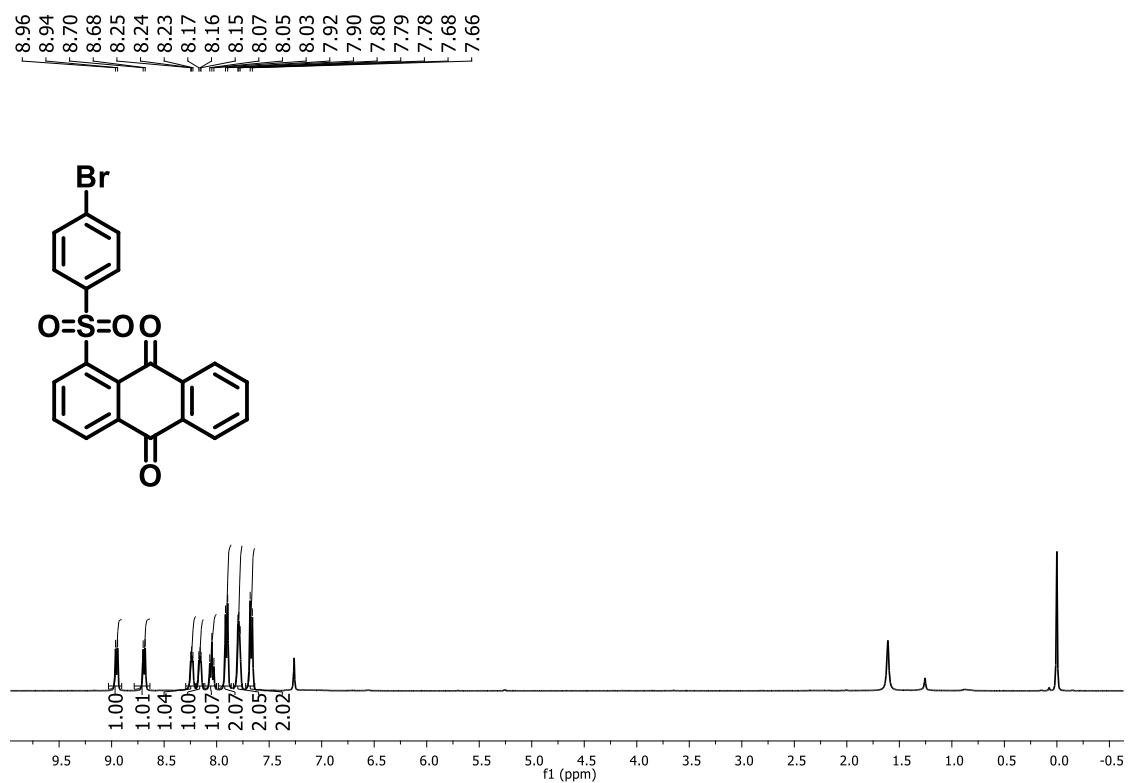


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H do composto (**73c**) (CDCl₃, 400 MHz).

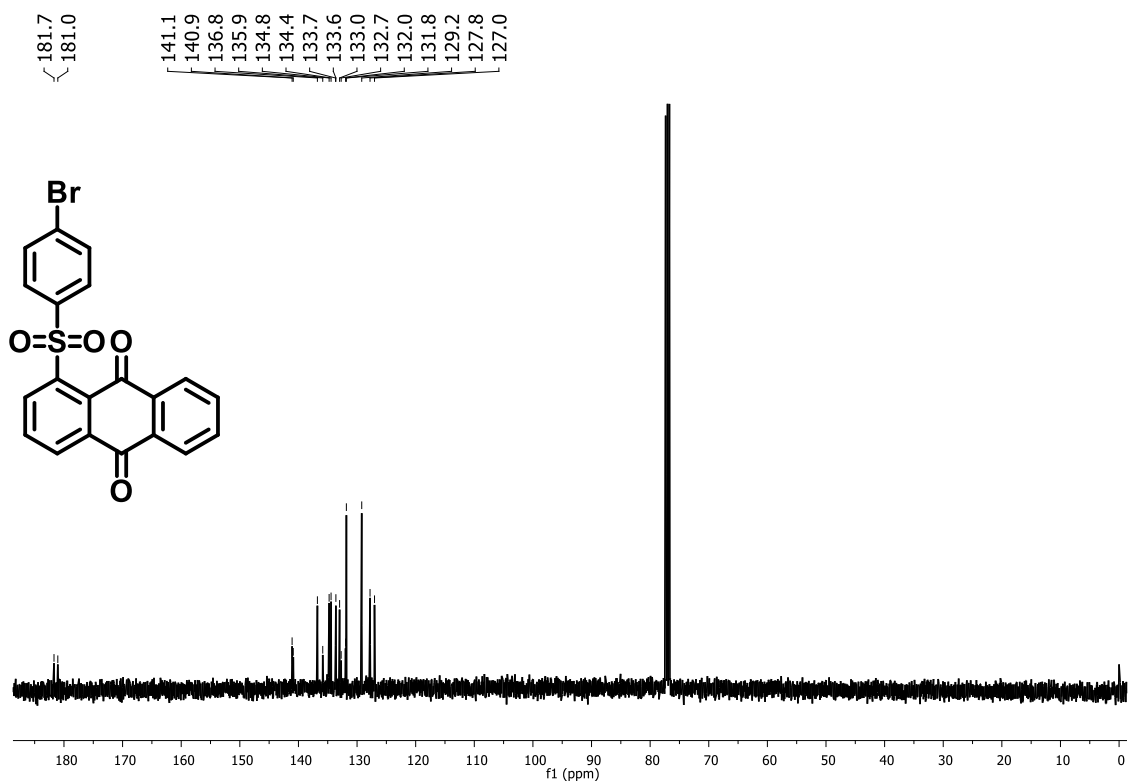


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**73c**) (CDCl₃, 100 MHz).

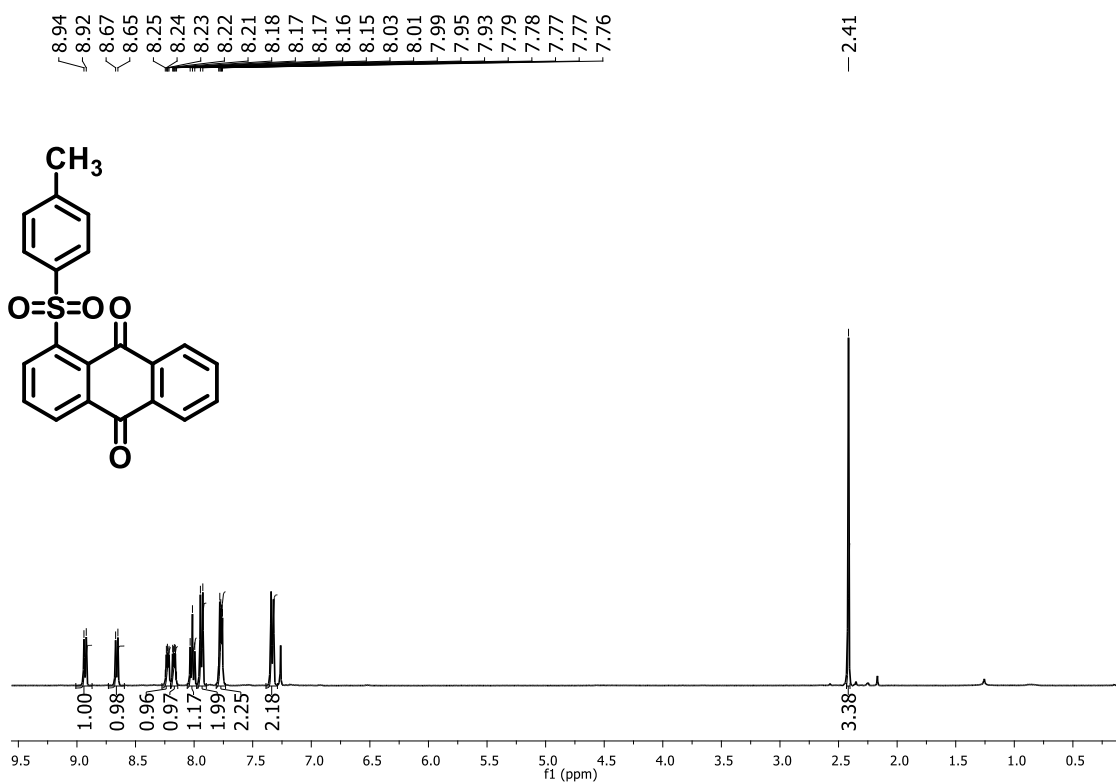


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H do composto (**73d**) (CDCl_3 , 400 MHz).

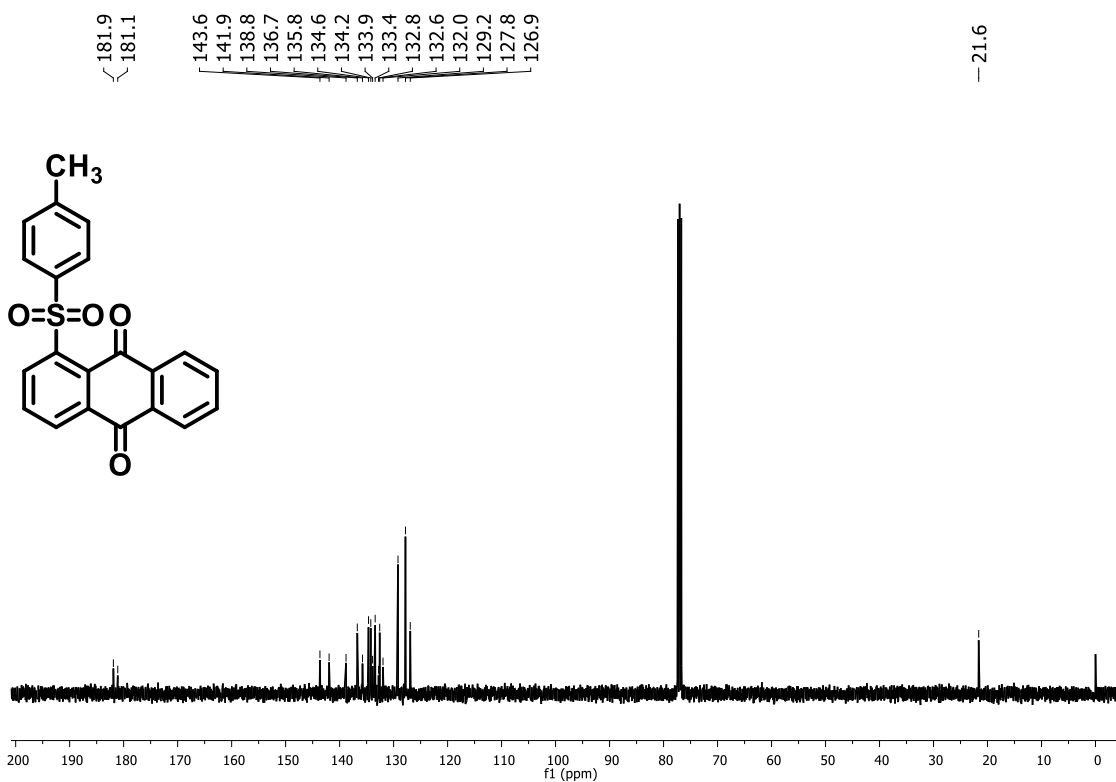


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**73d**) (CDCl_3 , 100 MHz).

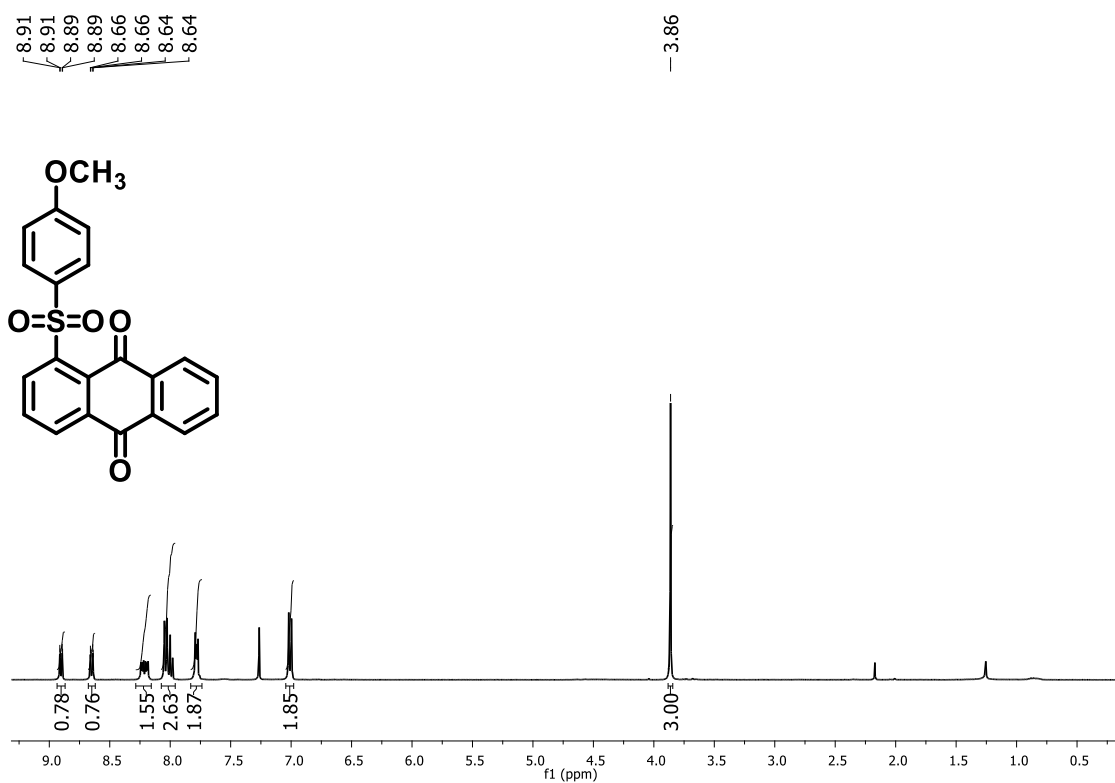


Figura 93. Espectro de RMN de ¹H do composto **(73e)** (CDCl₃, 400 MHz).

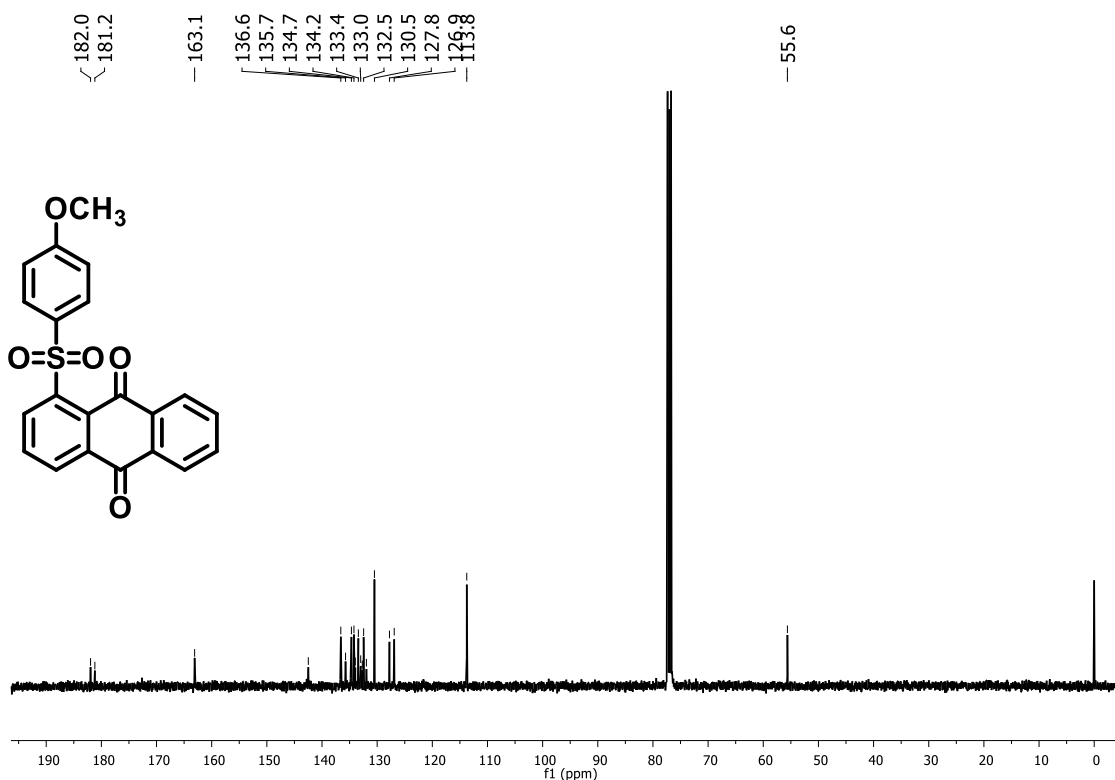


Figura 94. Espectro de RMN de ¹³C do composto **(73e)** (CDCl₃, 100 MHz)

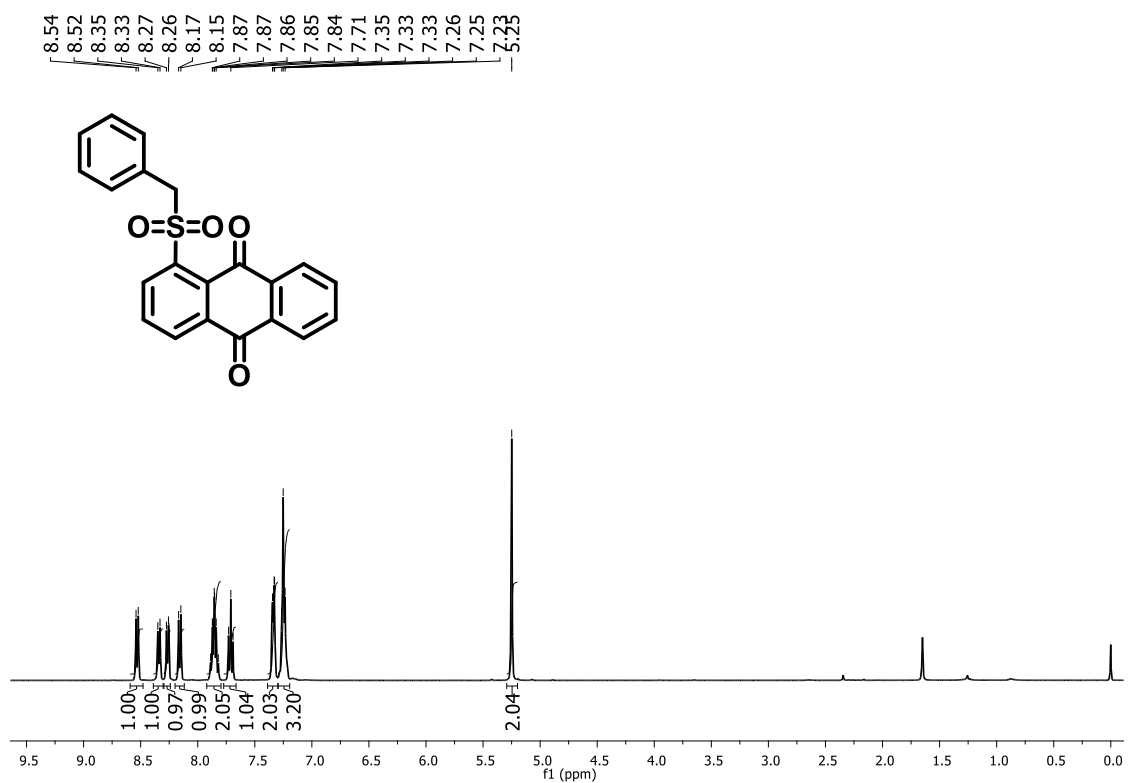


Figura 95. Espectro de RMN de ¹H do composto (73f) (CDCl₃, 400 MHz).

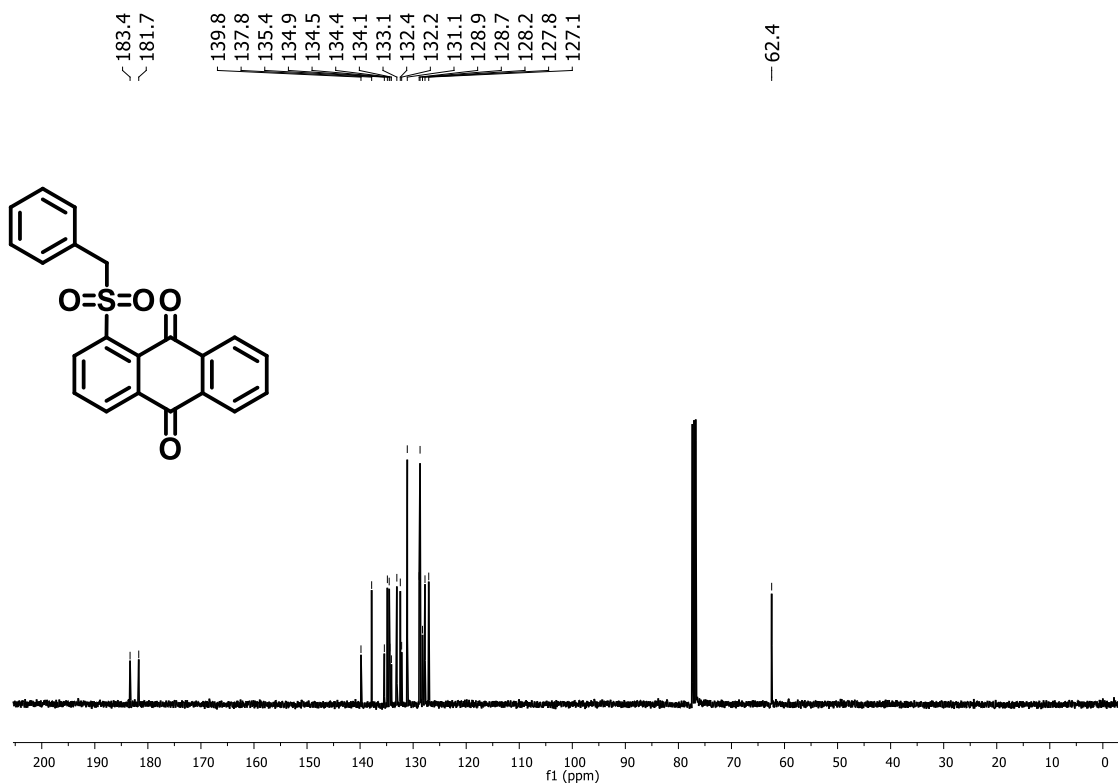


Figura 96. Espectro de RMN de ¹³C do composto (73f) (CDCl₃, 100 MHz).

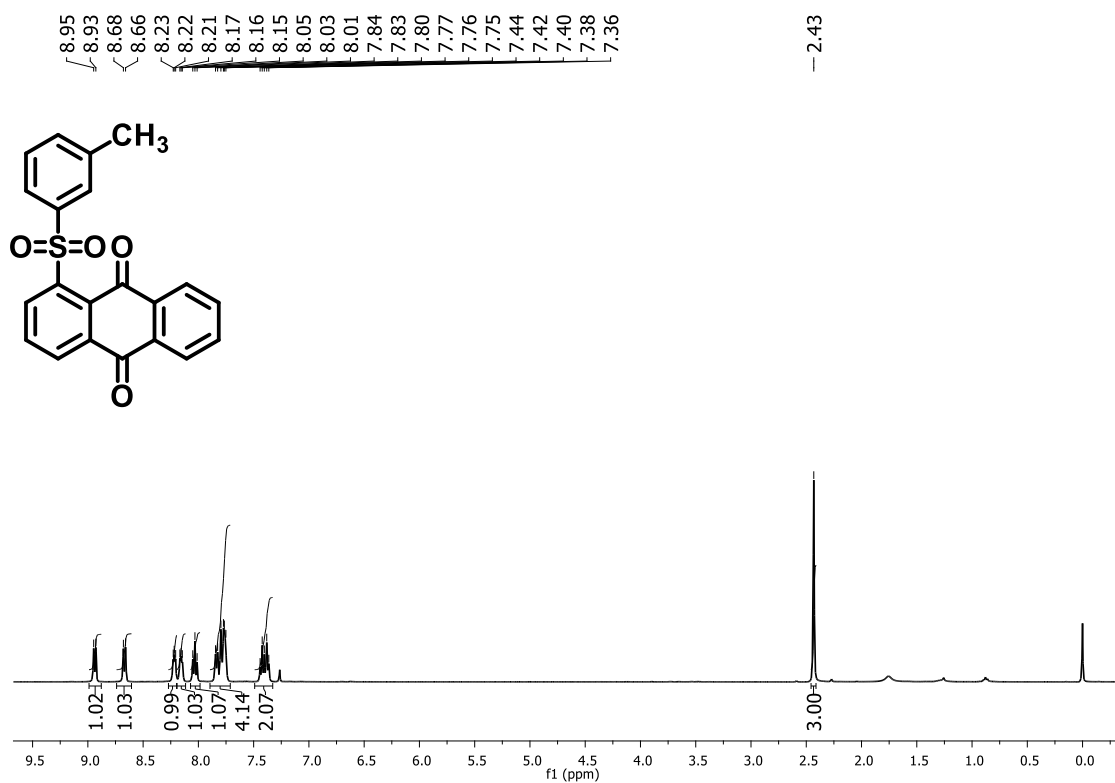


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H do composto (**73g**) (CDCl₃, 400 MHz).

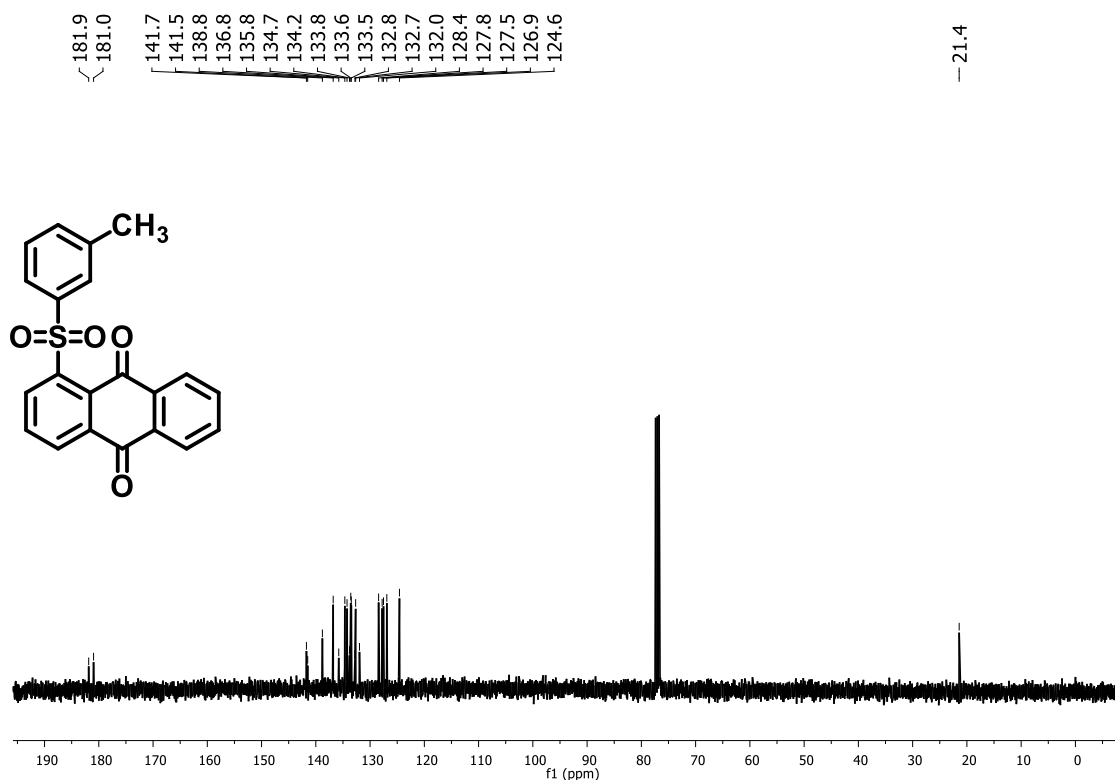


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**73g**) (CDCl₃, 100 MHz).

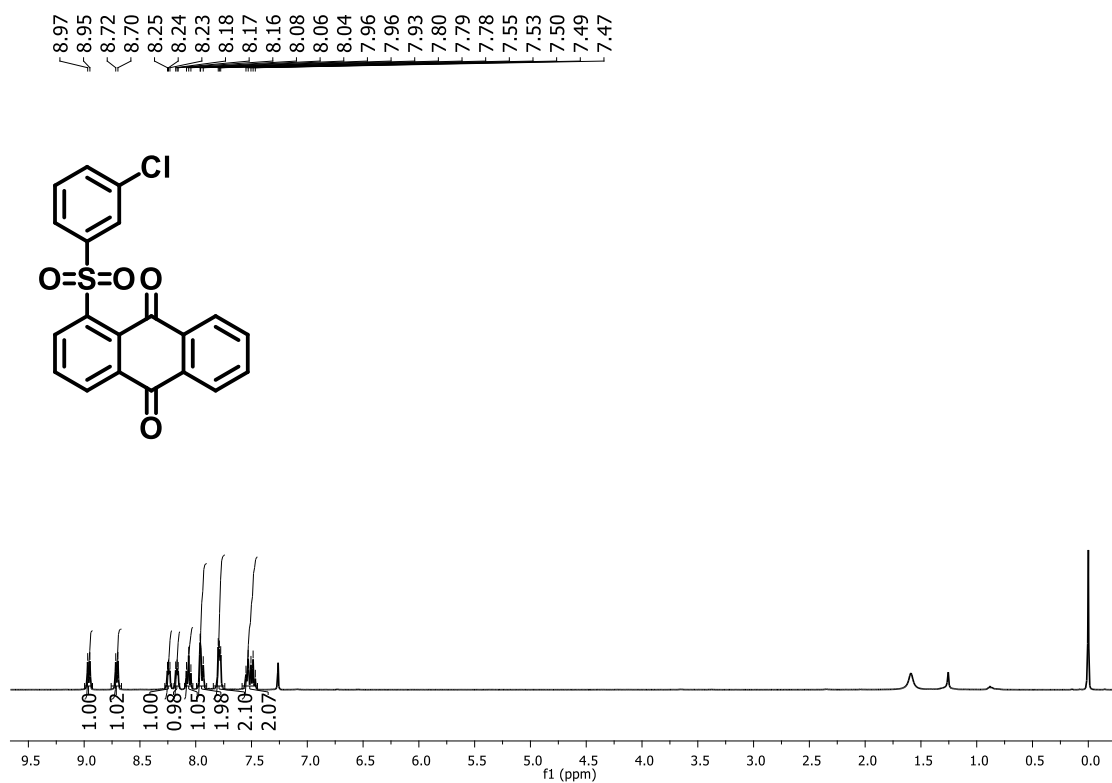


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H do composto (**73h**) (CDCl_3 , 400 MHz).

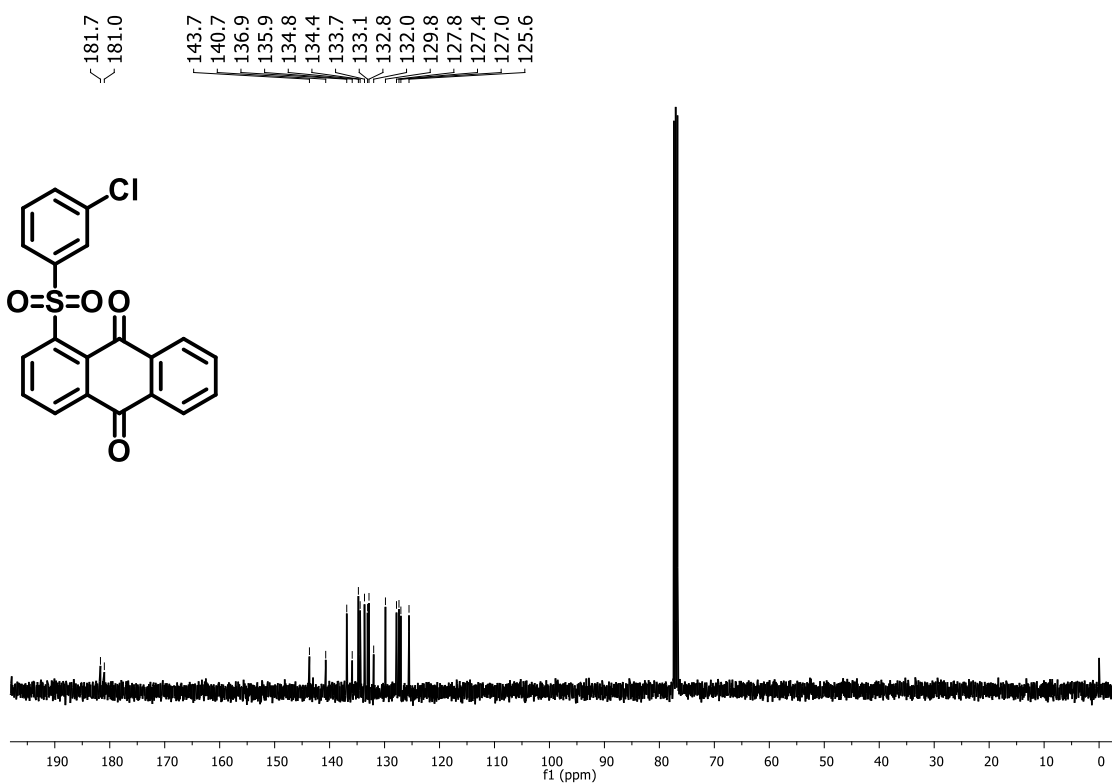


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**73h**) (CDCl_3 , 100 MHz).

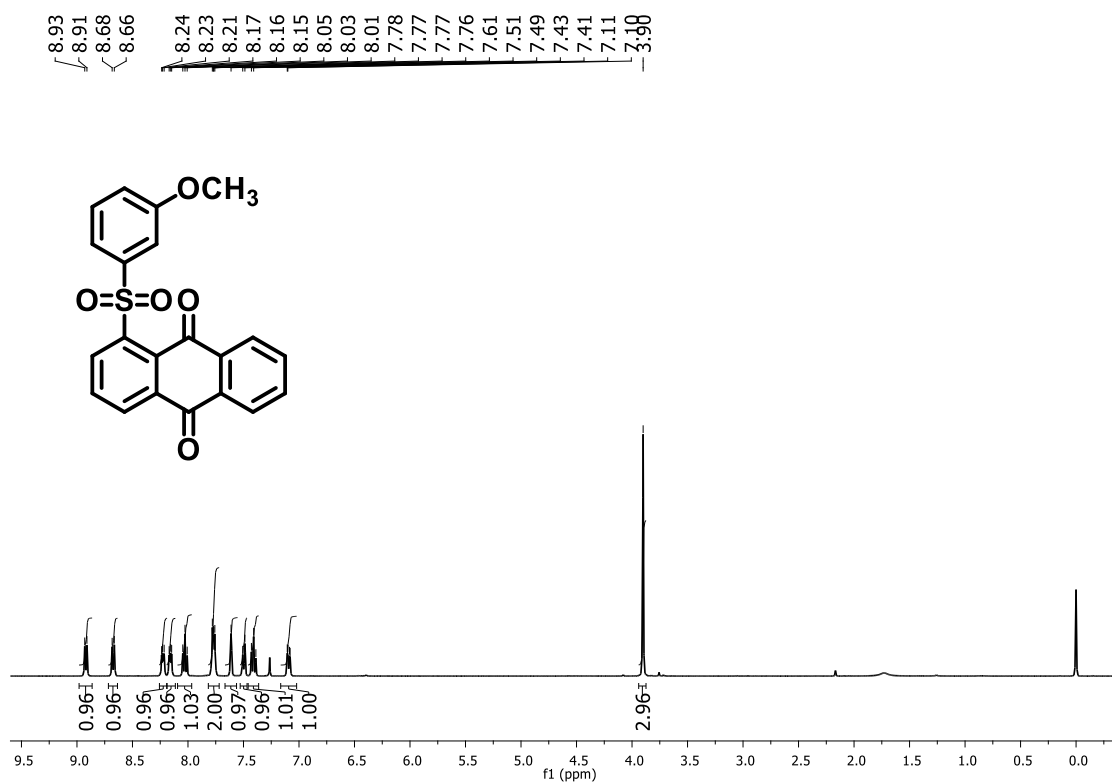


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H do composto (73i) (CDCl₃, 400 MHz).

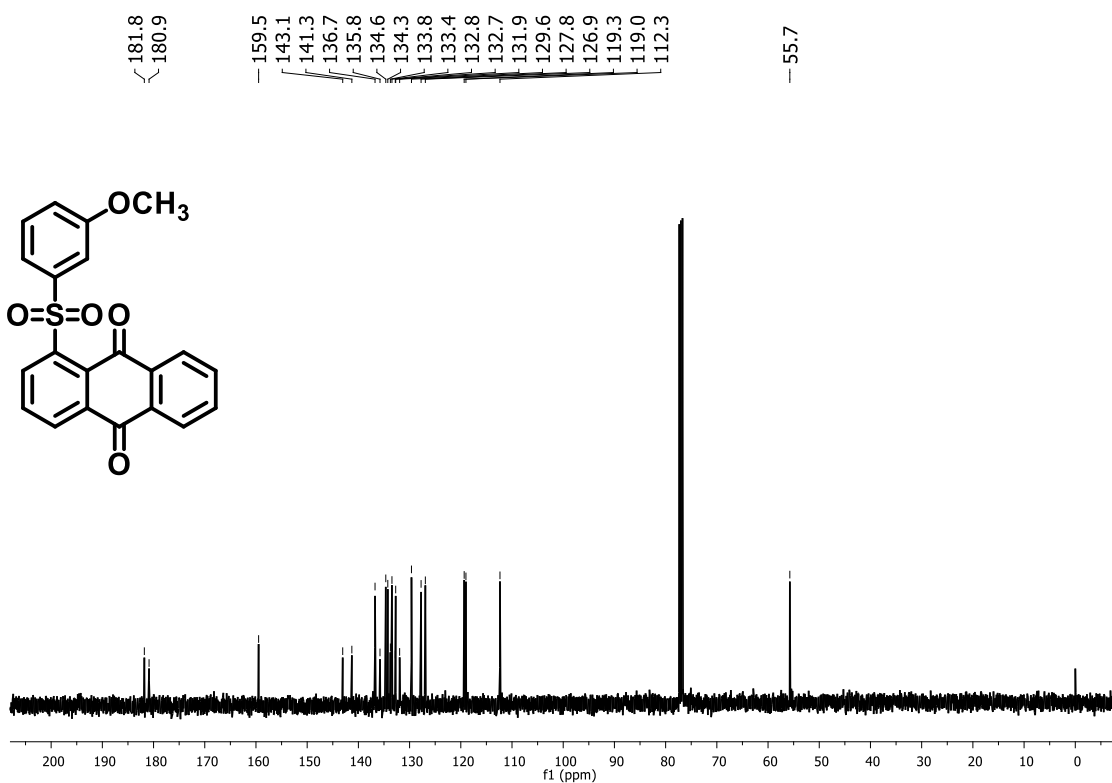


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73i) (CDCl₃, 100 MHz).

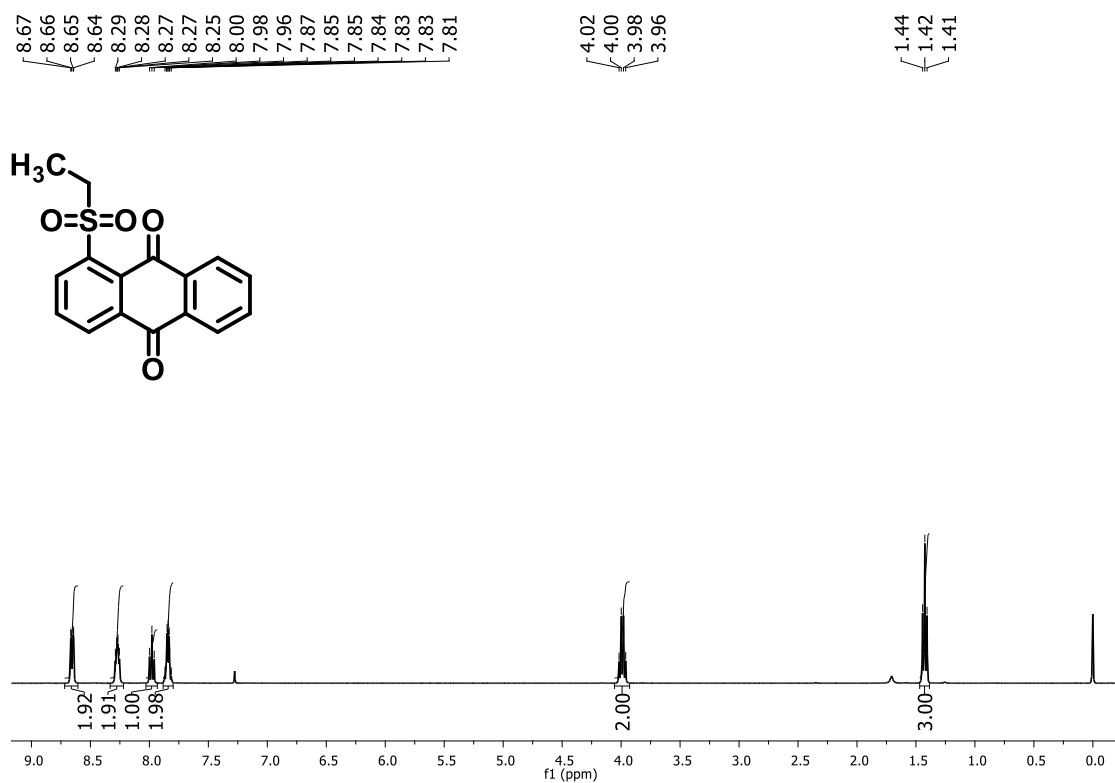


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H do composto (73j) (CDCl₃, 400 MHz).

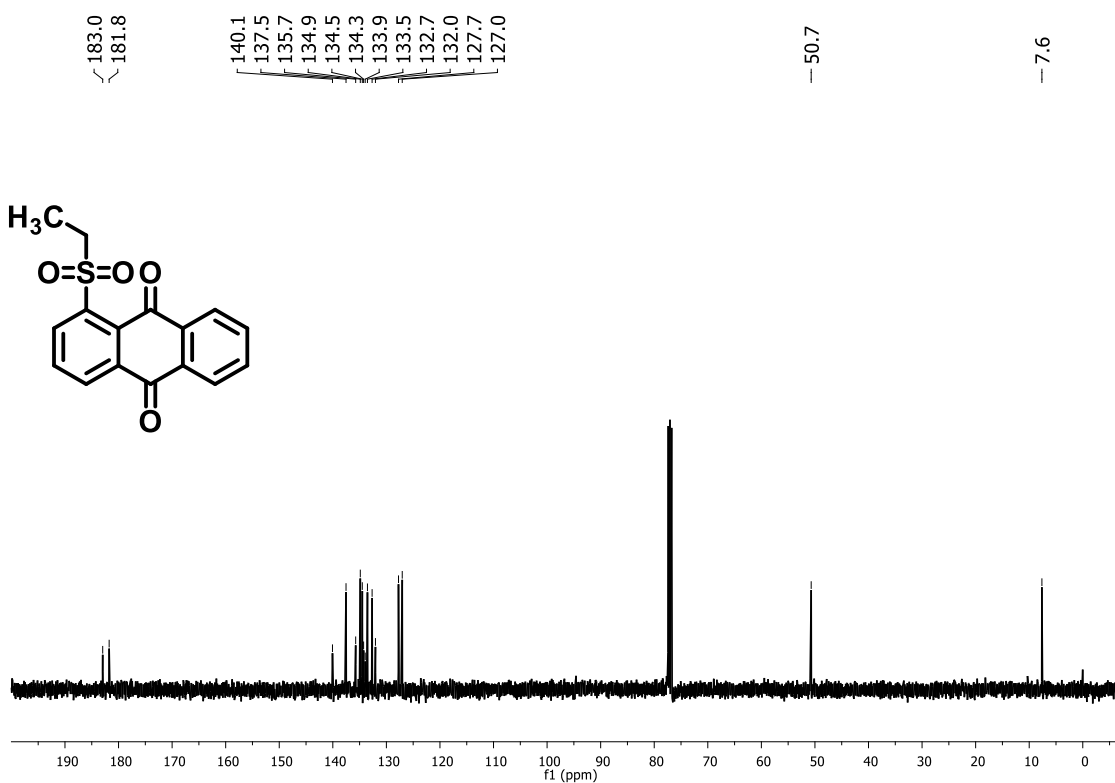


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73j) (CDCl₃, 100 MHz).

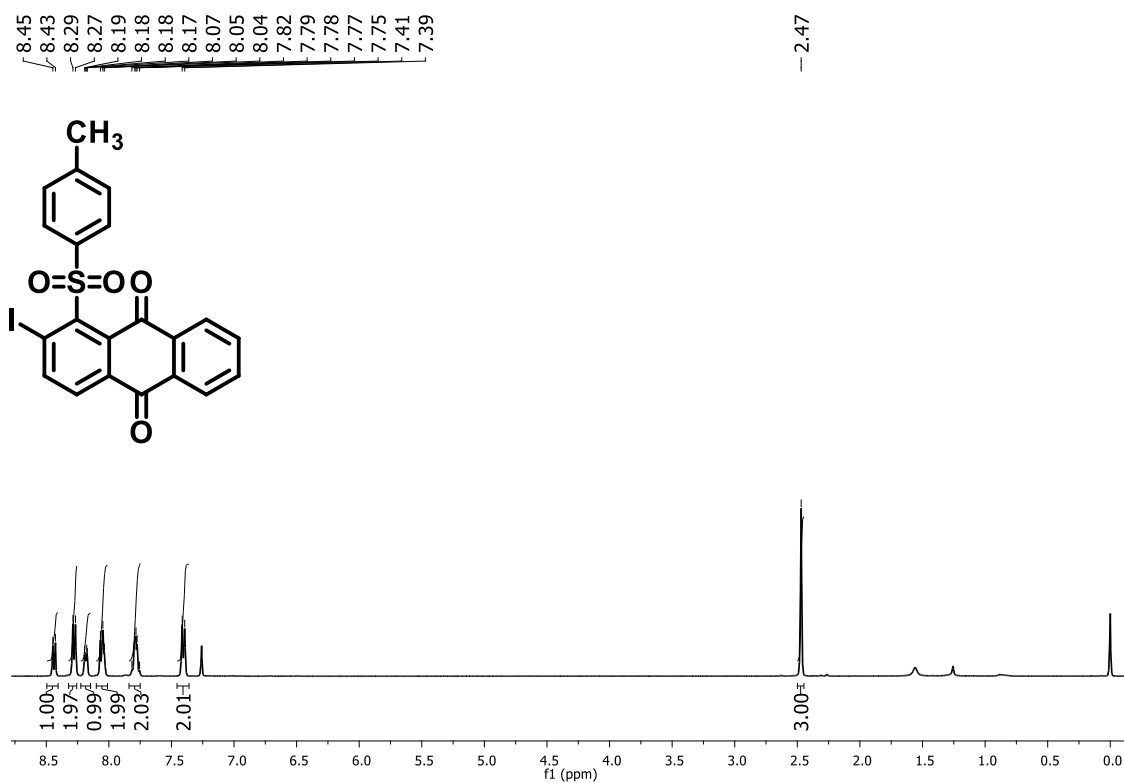


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H do composto (**73k**) (CDCl₃, 400 MHz).

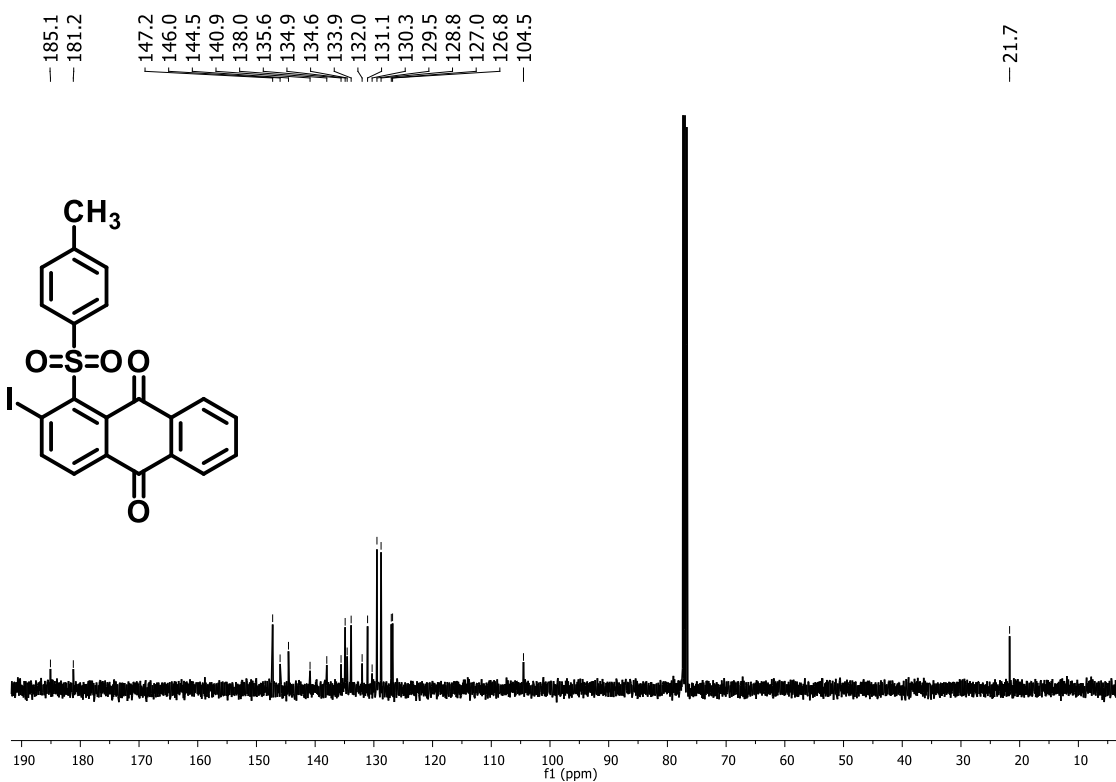


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**73k**) (CDCl₃, 100 MHz)

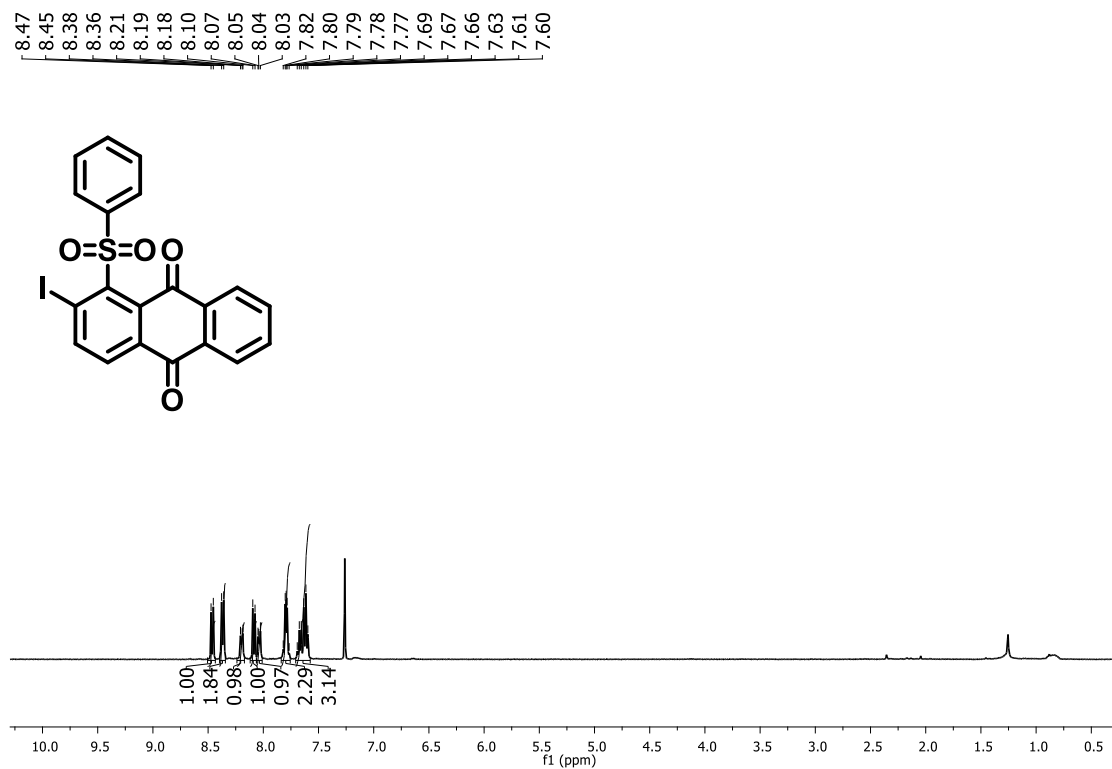


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do composto (73I) (CDCl₃, 400 MHz).

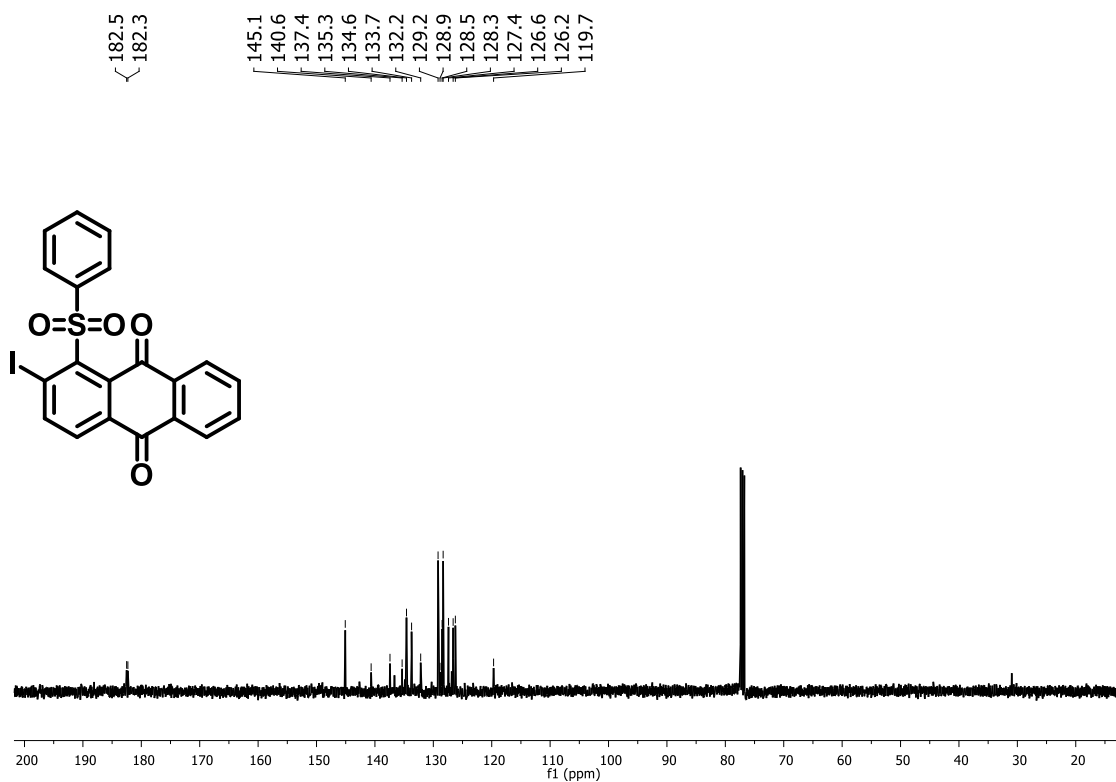


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (73I) (CDCl₃, 100 MHz).

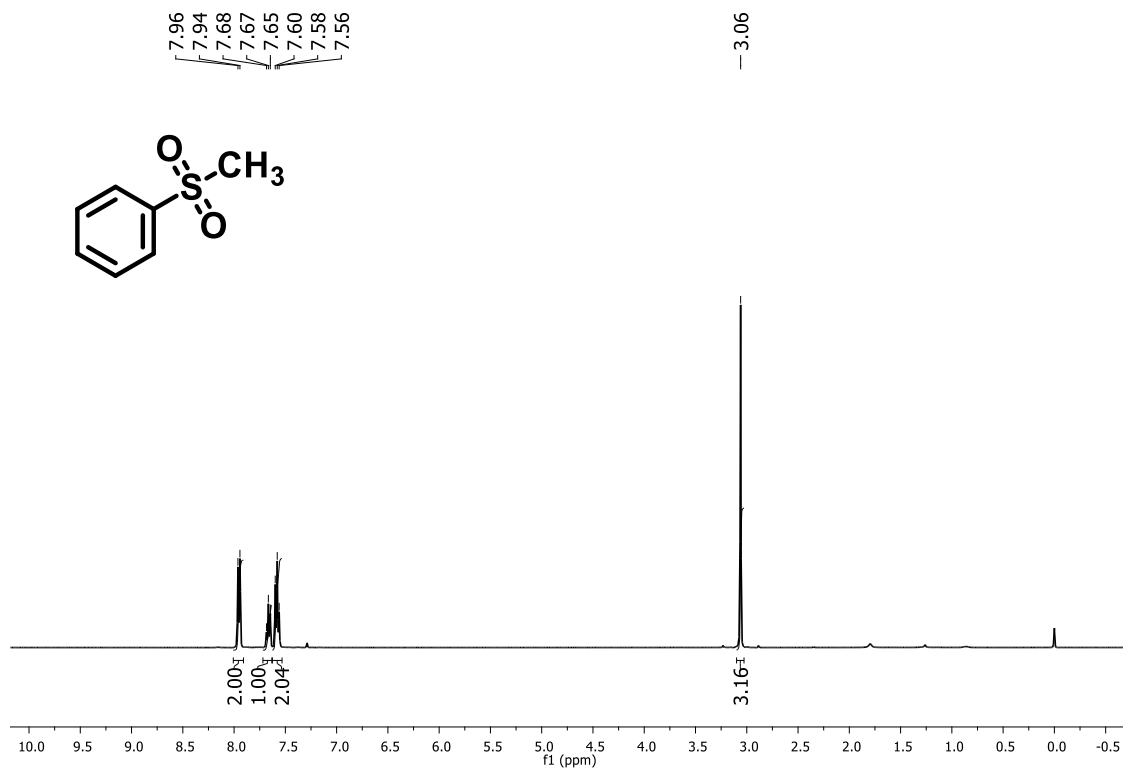


Figura 109. Espectro de RMN de ¹H do composto (78a) (CDCl₃, 400 MHz).

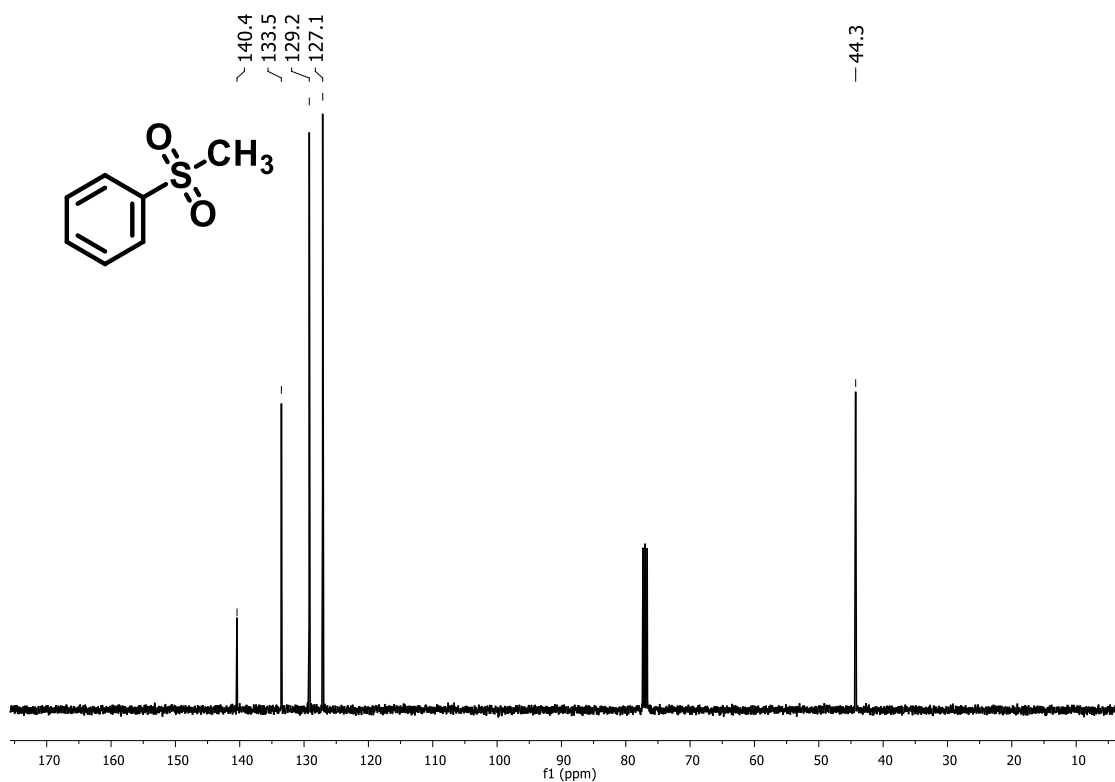


Figura 110. Espectro de RMN de ¹³C do composto (78a) (CDCl₃, 100 MHz).

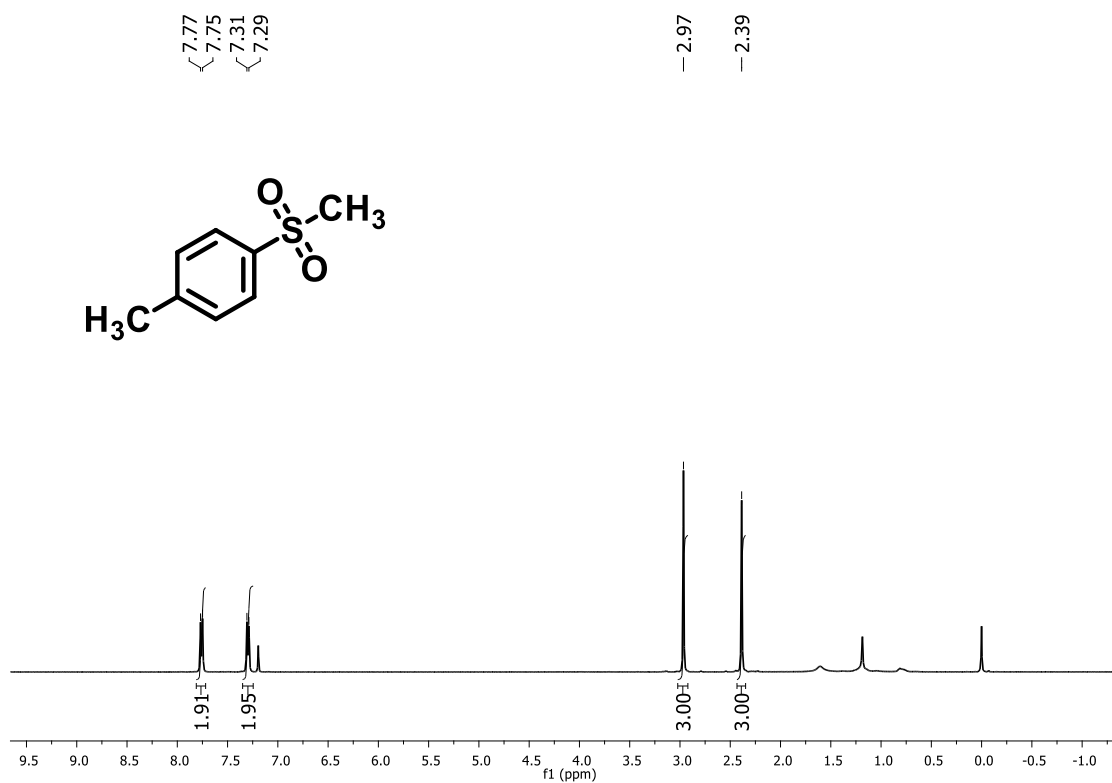


Figura 111. Espectro de RMN de ^1H do composto (**78b**) (CDCl₃, 400 MHz).

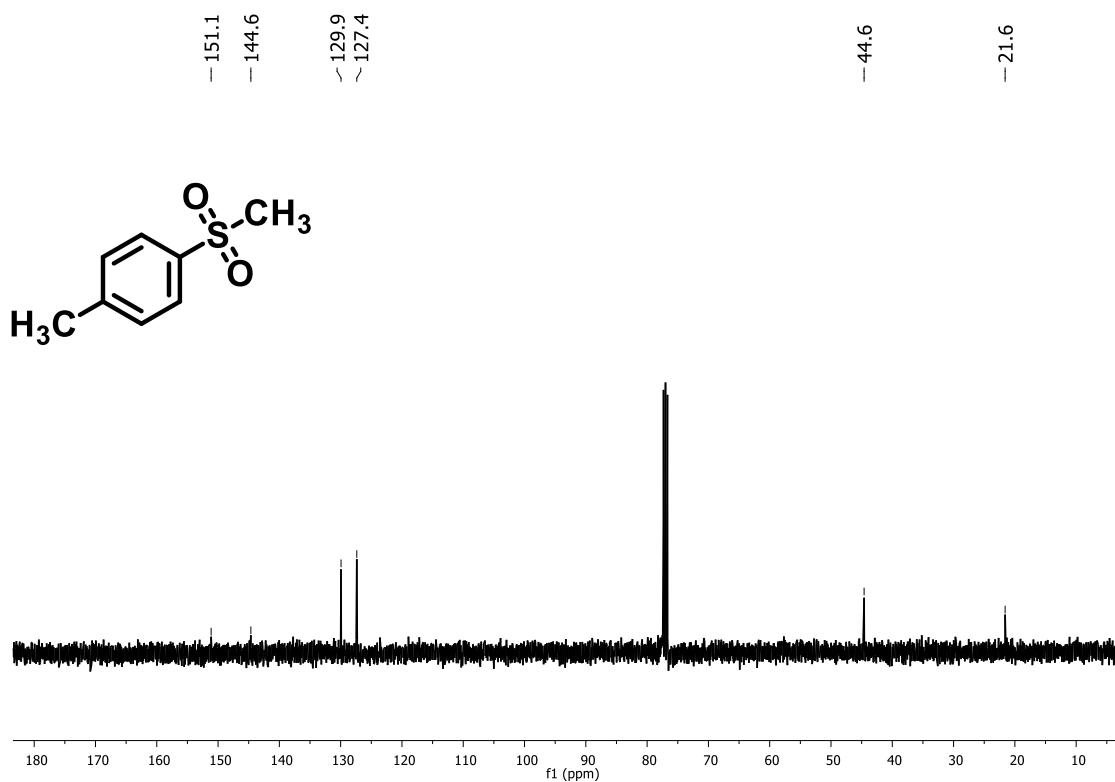


Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**78b**) (CDCl₃, 100 MHz).

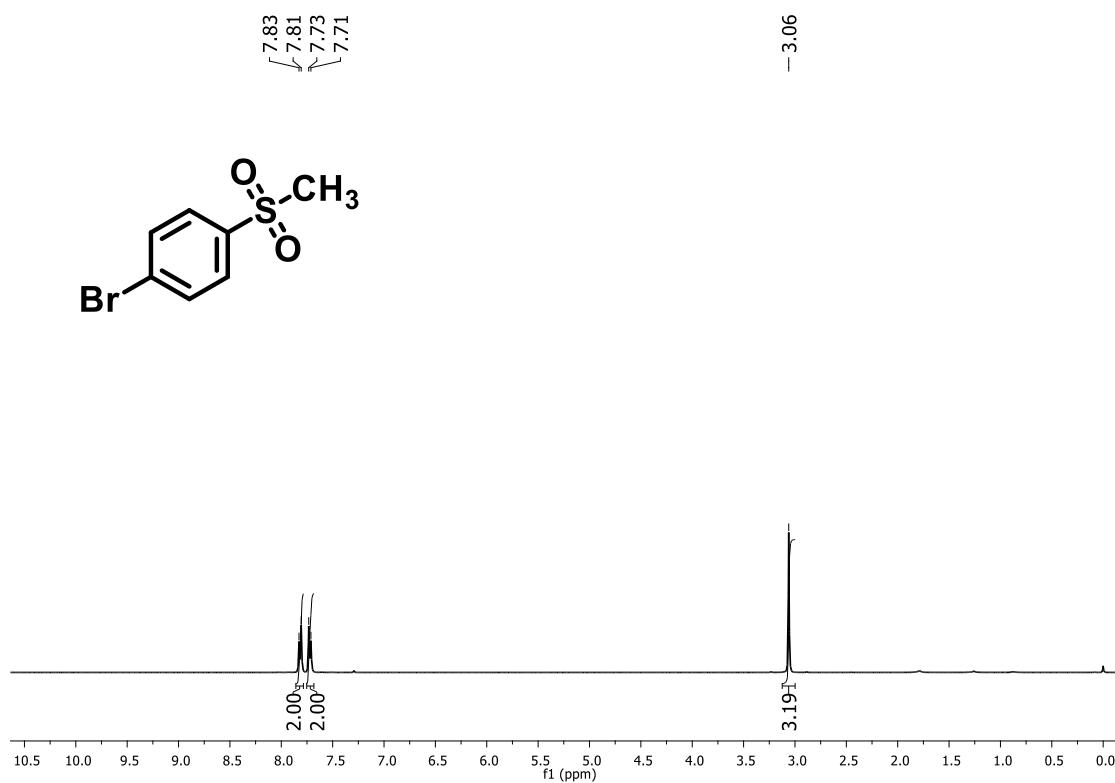


Figura 113. Espectro de RMN de ¹H do composto (78c) (CDCl₃, 400 MHz).

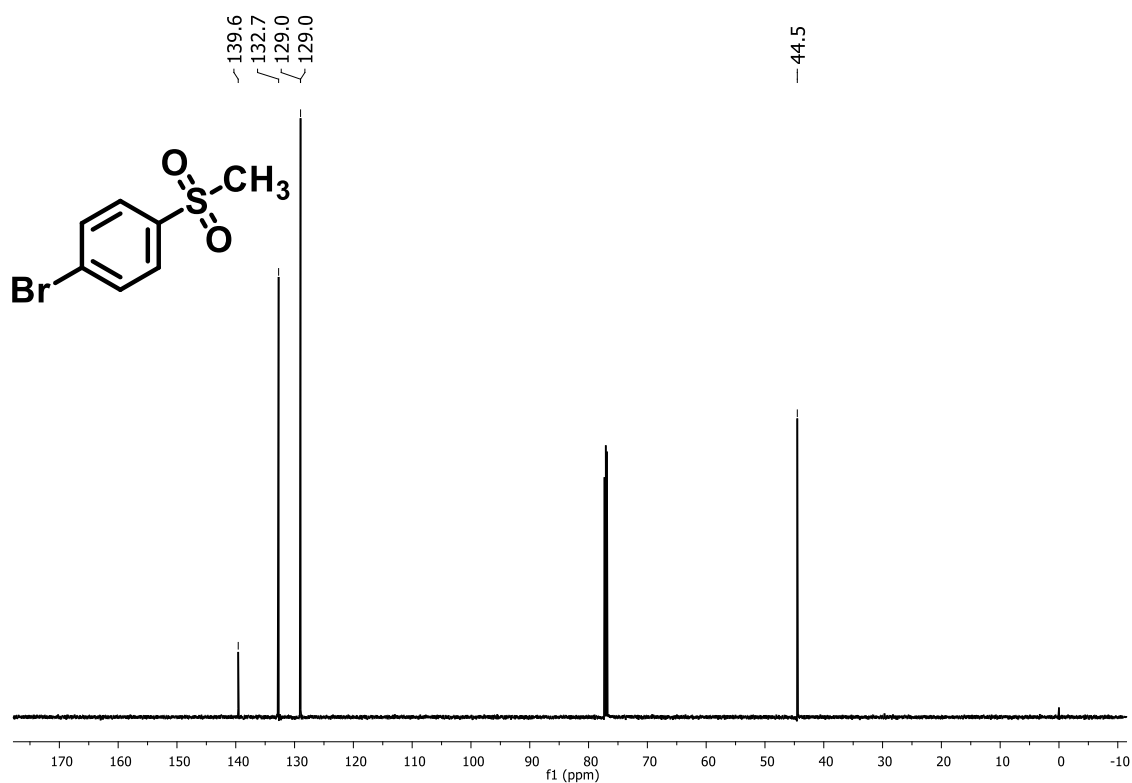


Figura 114. Espectro de RMN de ¹³C do composto (78c) (CDCl₃, 100 MHz).

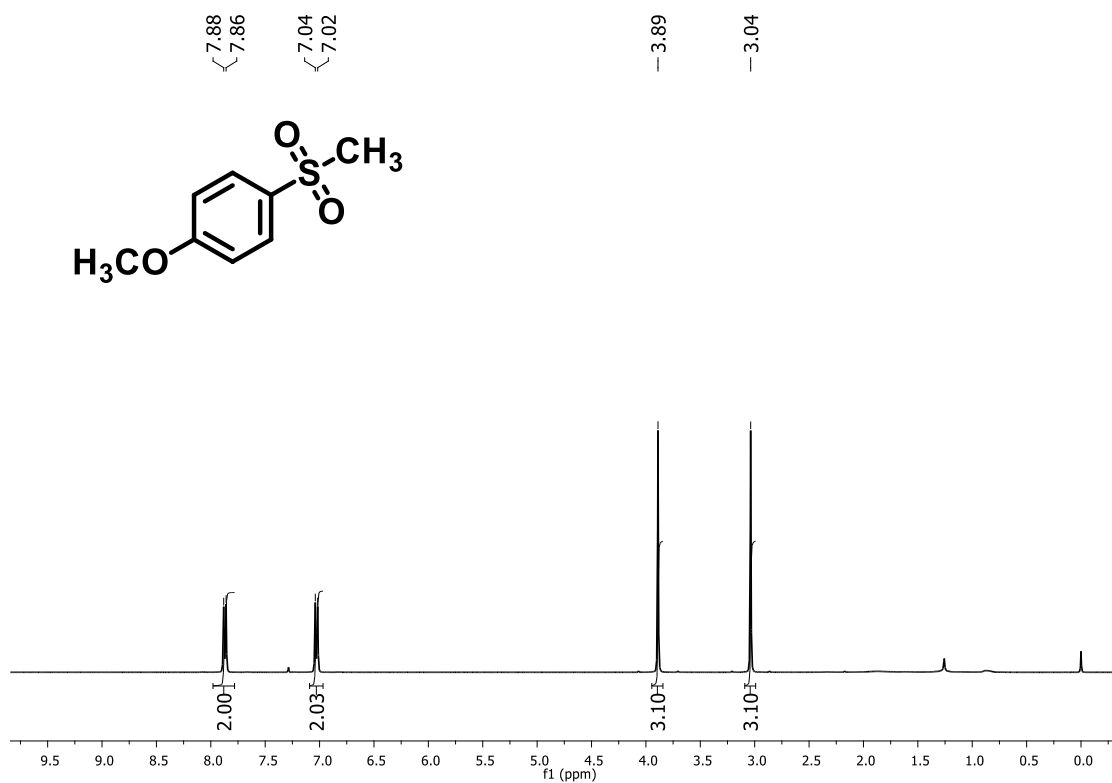


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H do composto (**78d**) (CDCl₃, 400 MHz).

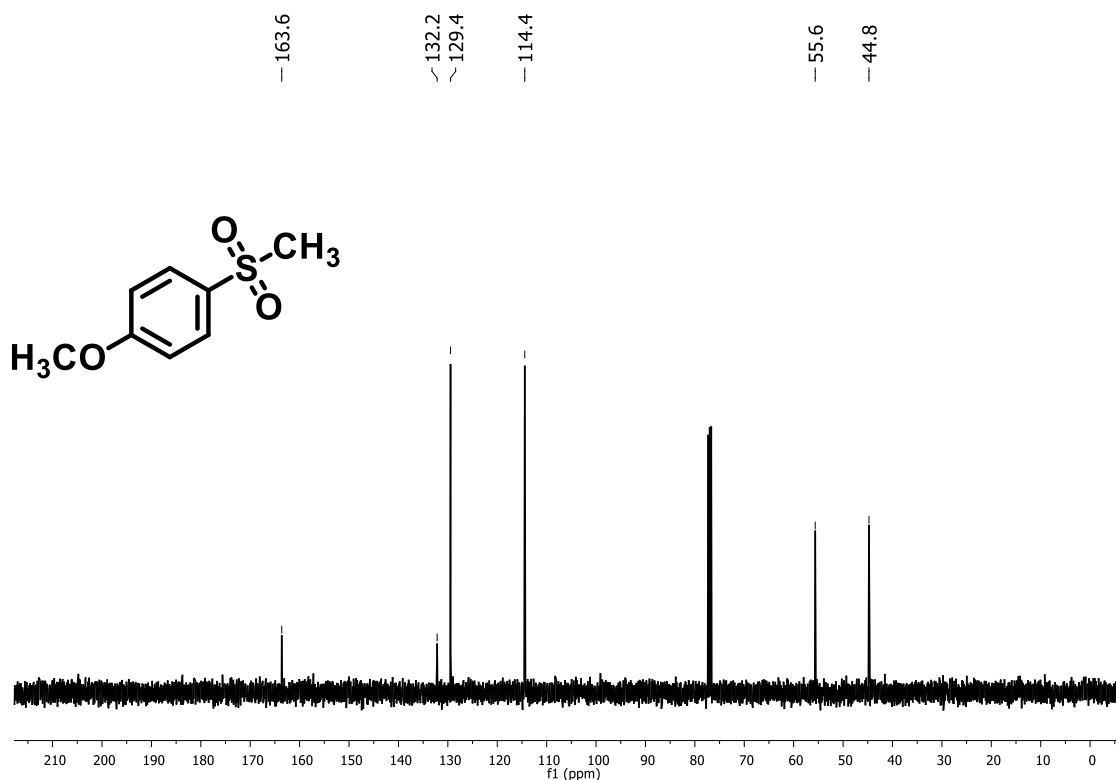


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**78d**) (CDCl₃, 100 MHz).

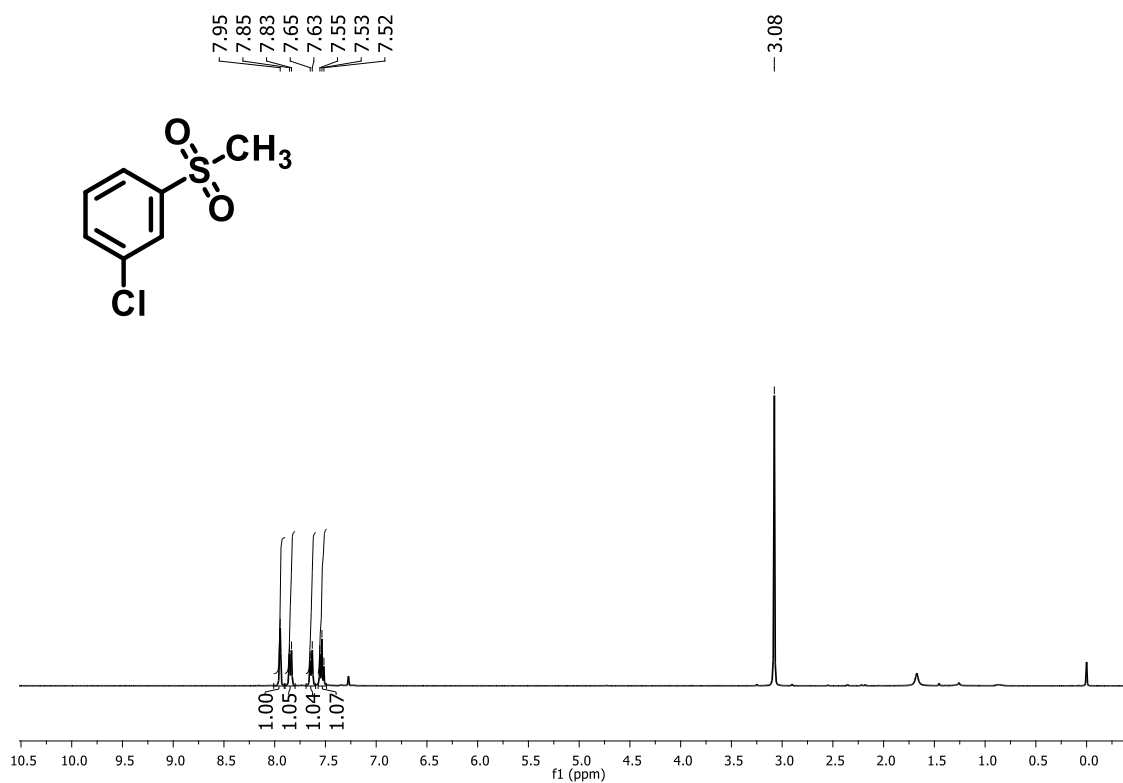


Figura 117. Espectro de RMN de ¹H do composto (78e) (CDCl₃, 400 MHz).

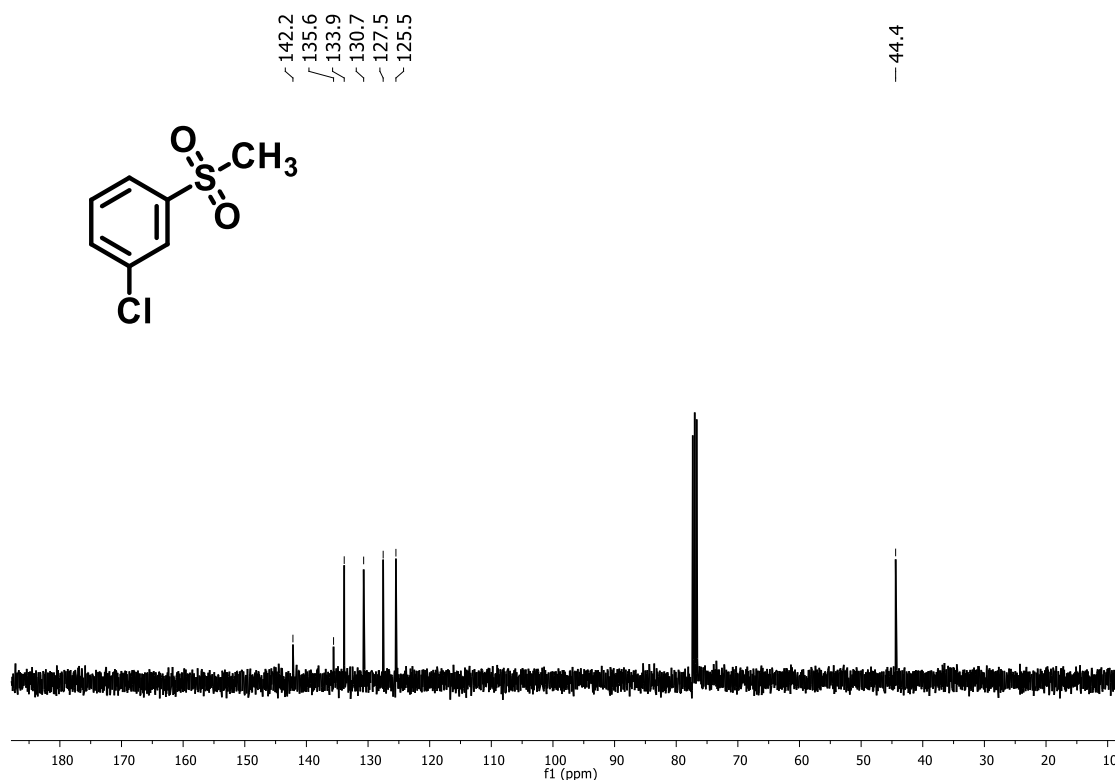


Figura 118. Espectro de RMN de ¹³C do composto (78e) (CDCl₃, 100 MHz).

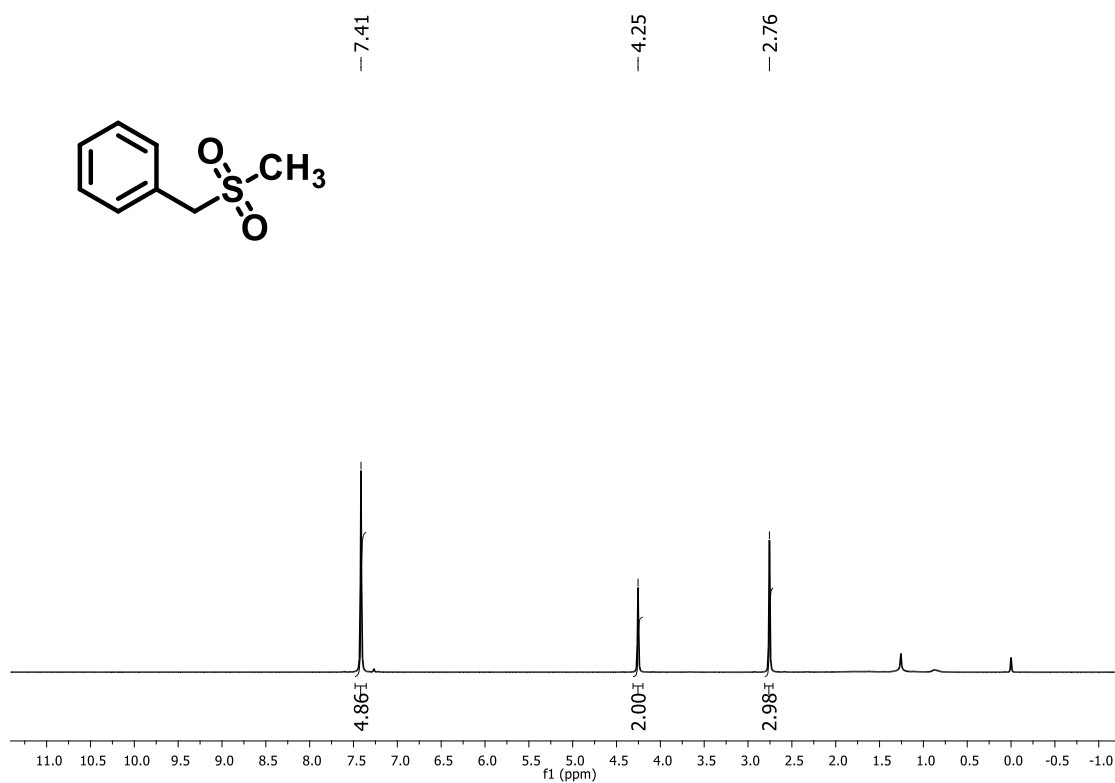


Figura 119. Espectro de RMN de ¹H do composto (78f) (CDCl₃, 400 MHz).

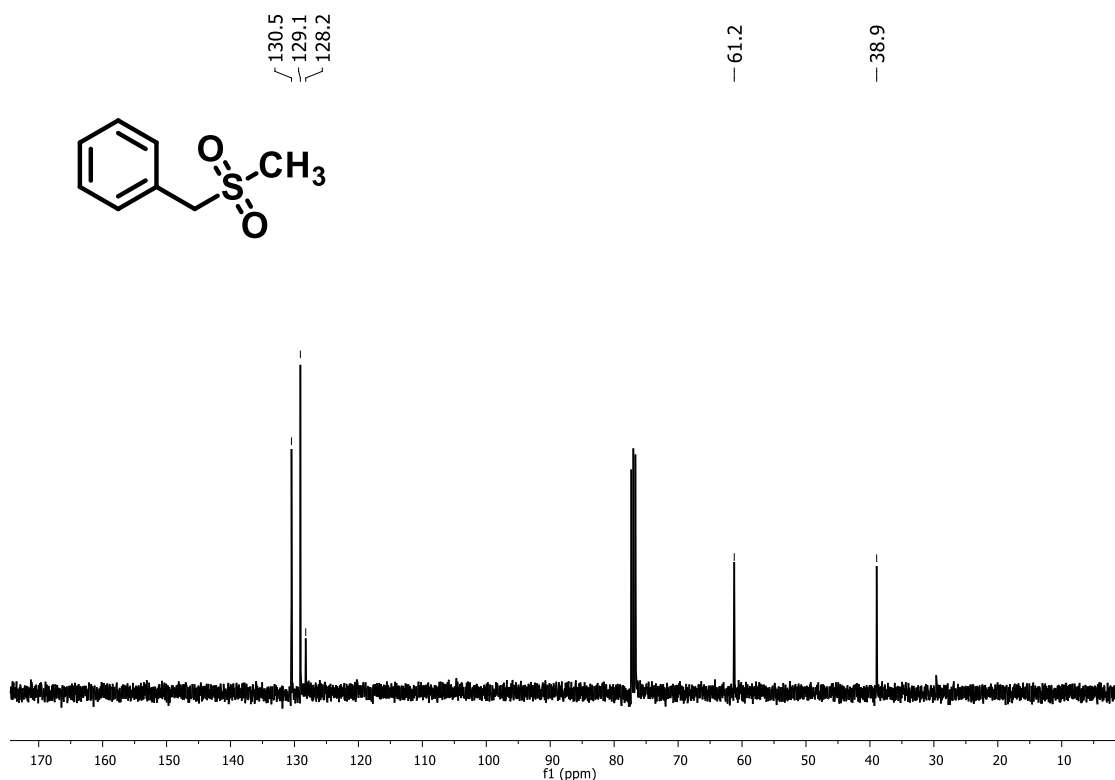


Figura 120. Espectro de RMN de ¹³C do composto (78f) (CDCl₃, 100 MHz).

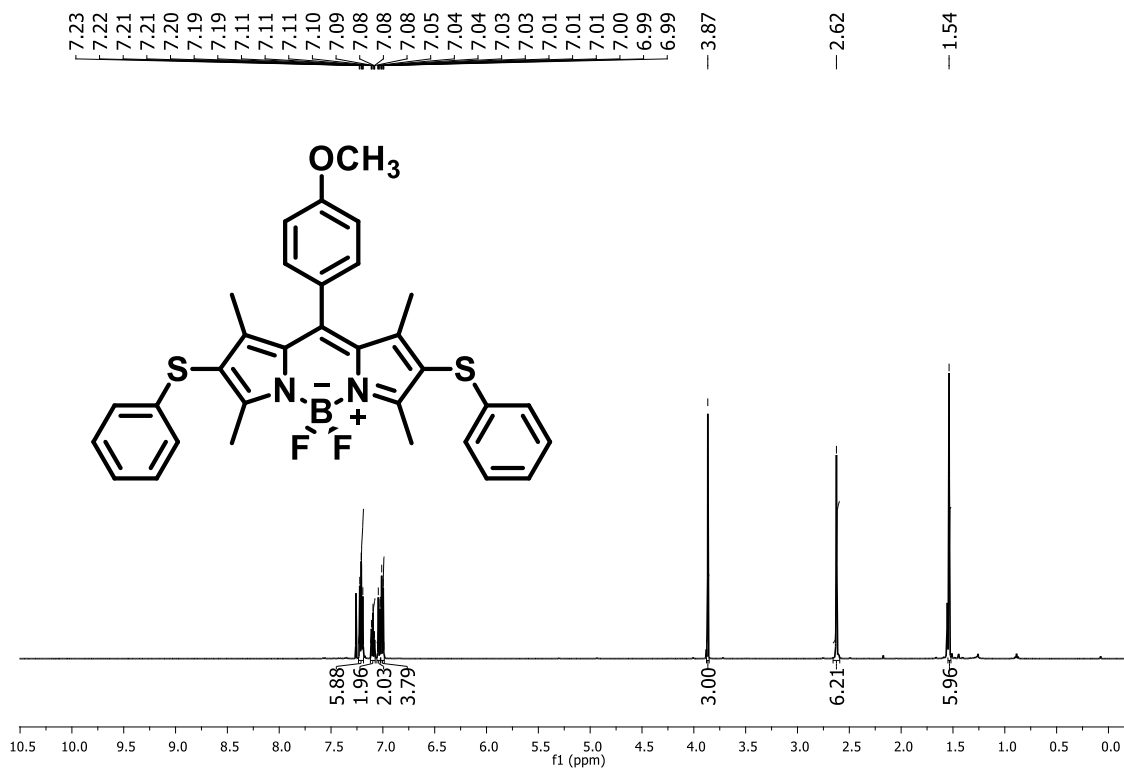


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H do composto (82) (CDCl₃, 400 MHz).

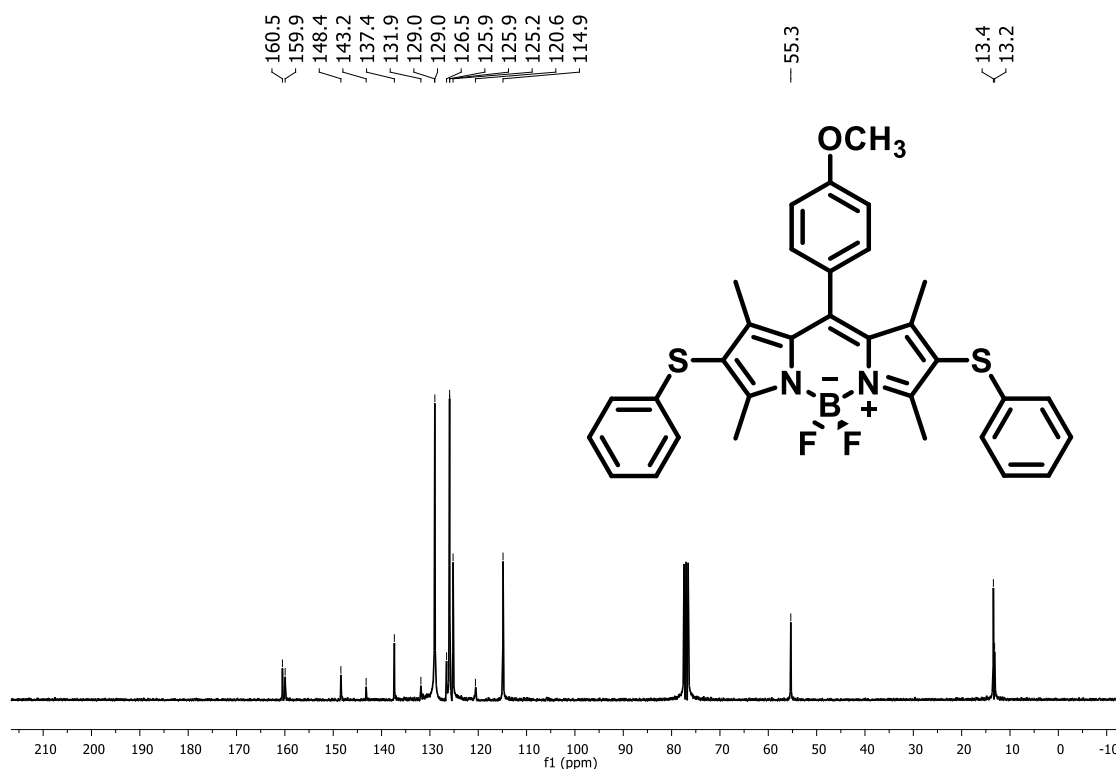


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (82) (CDCl₃, 100 MHz).

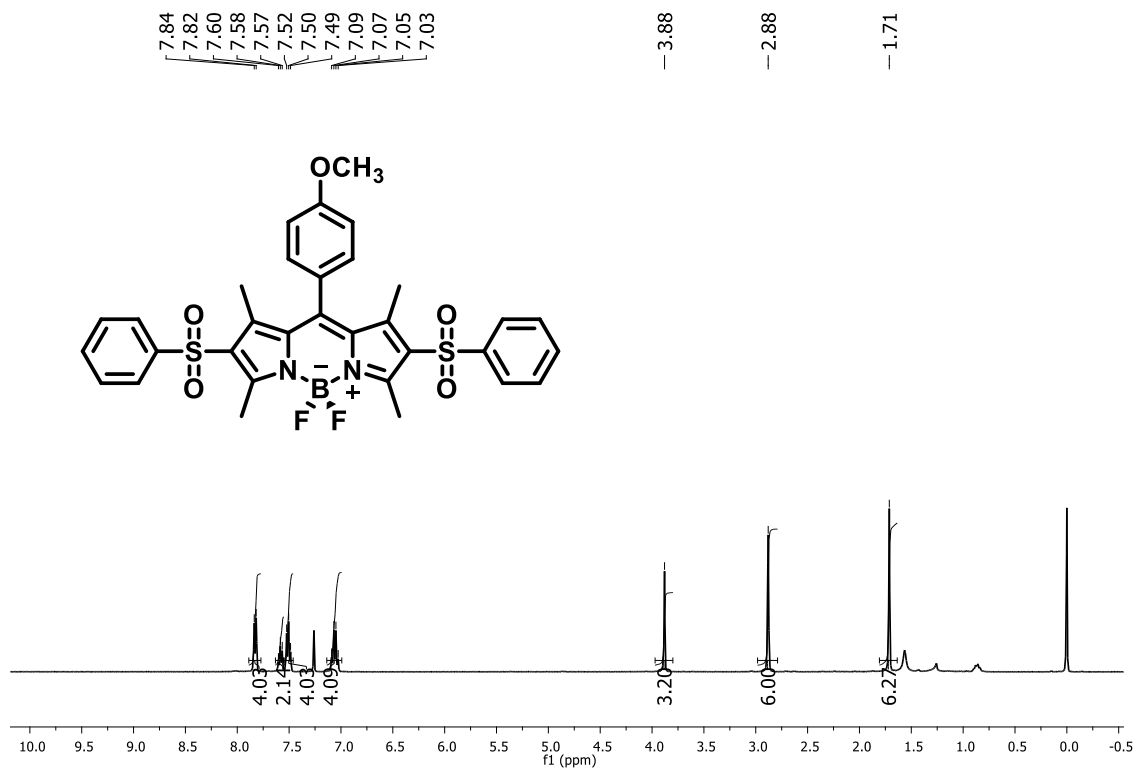


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H do composto (85) (CDCl₃, 400 MHz).

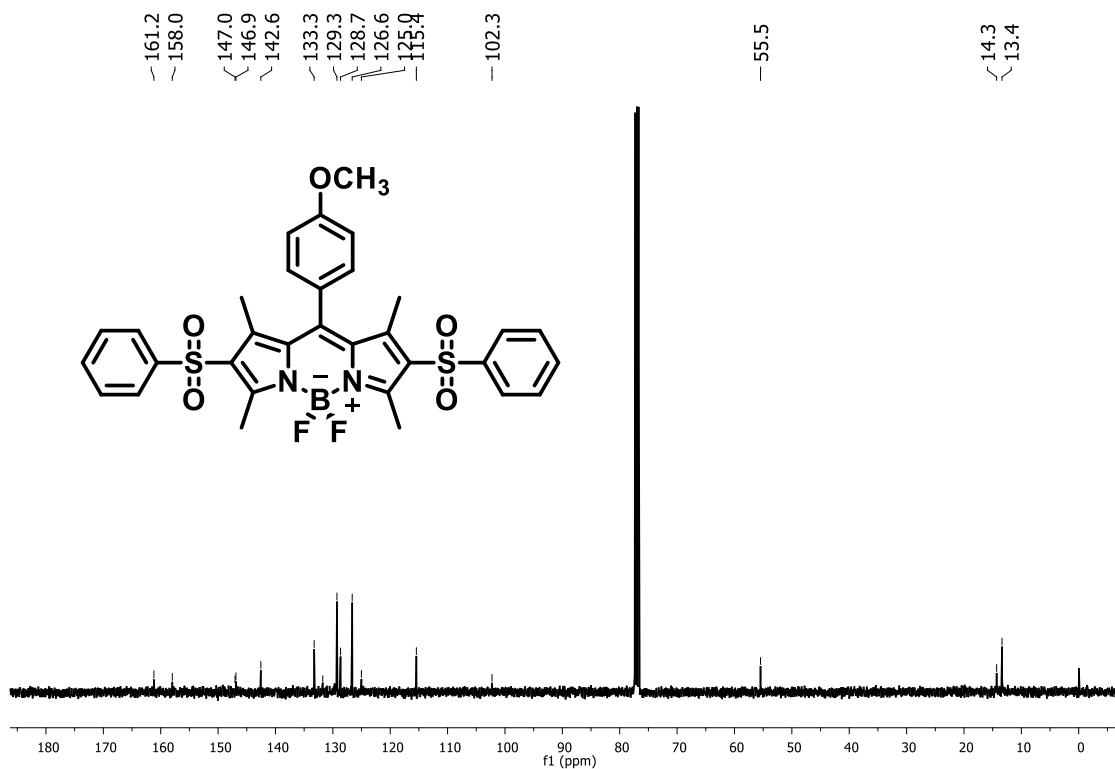


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (85) (CDCl₃, 100 MHz).

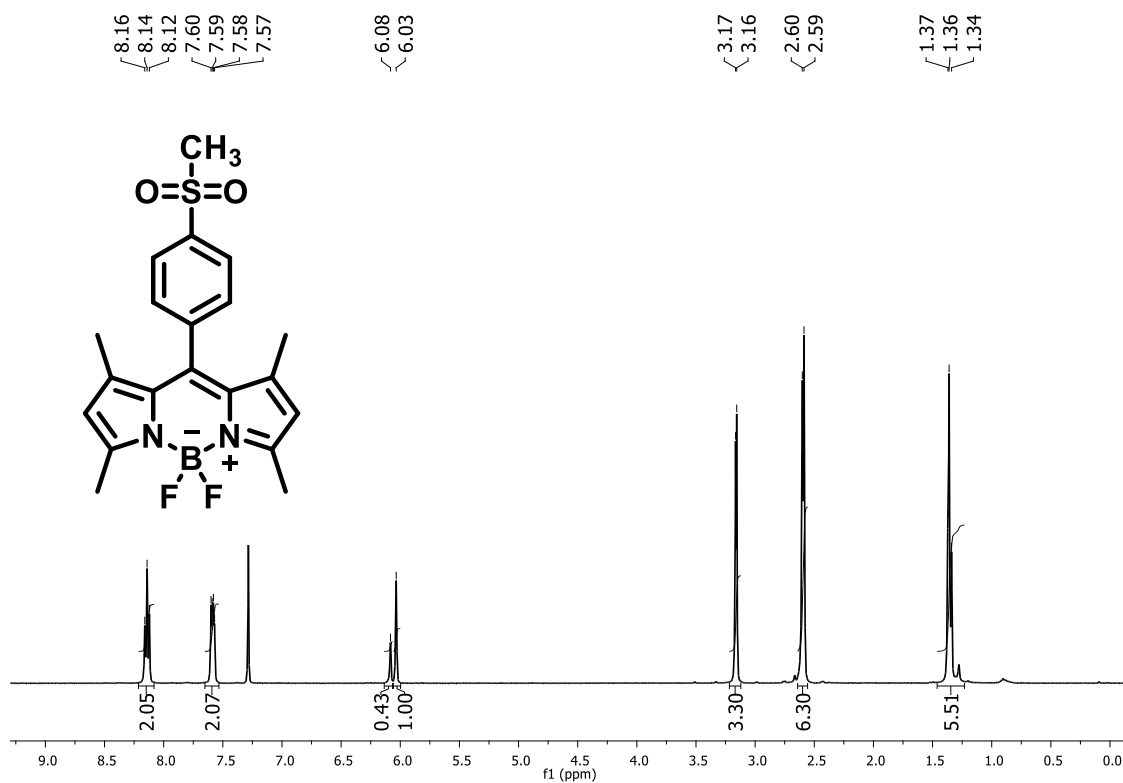


Figura 125. Espectro de RMN de ^1H do composto (86) (CDCl₃, 400 MHz).

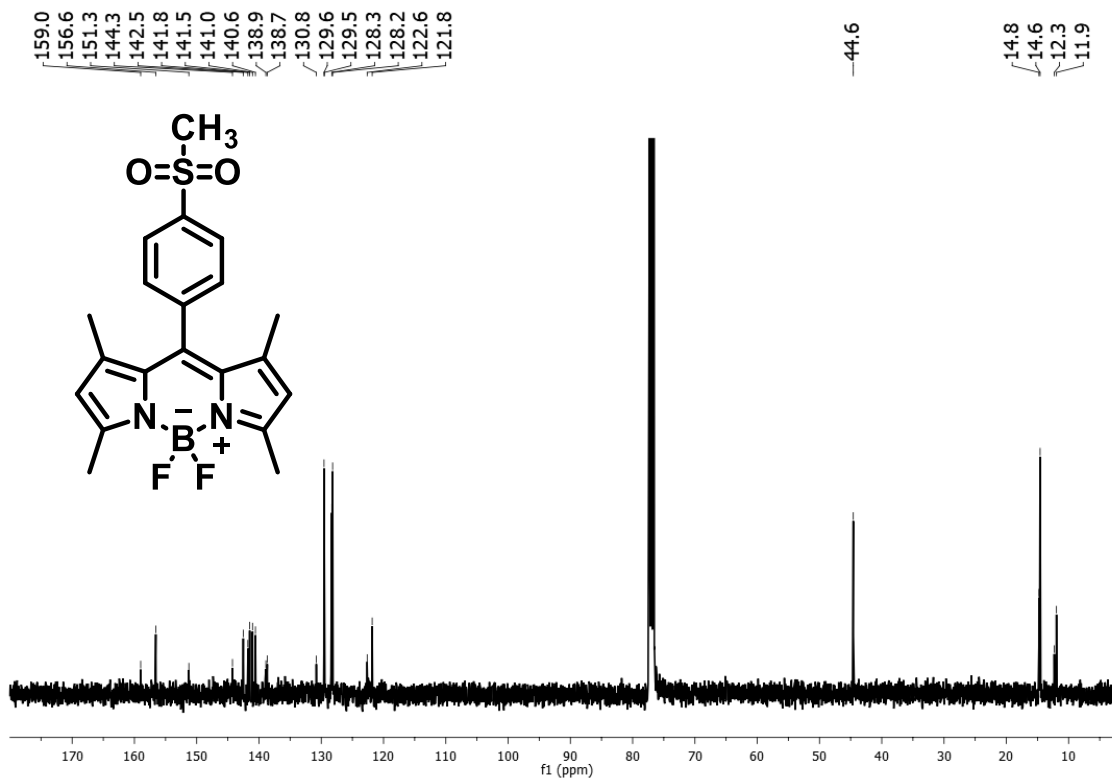


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (86) (CDCl₃, 100 MHz)

Espectros de Massas

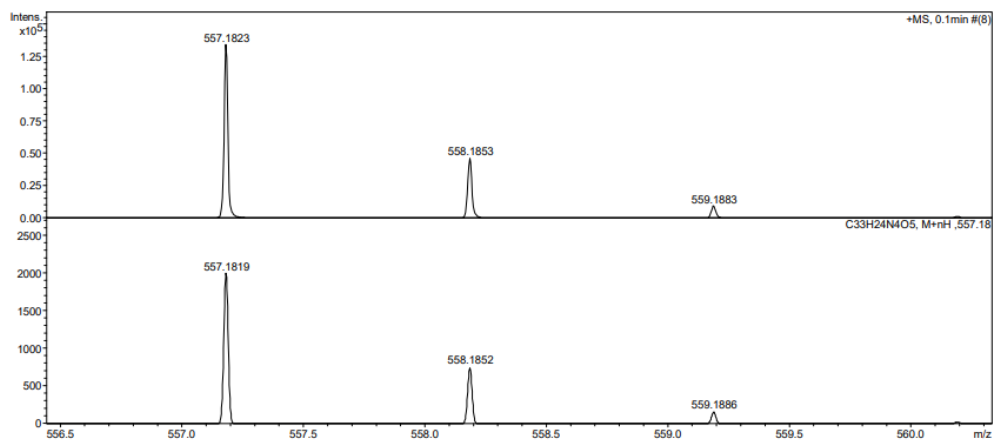


Figura 127. EM-IES (+) do composto (39a).

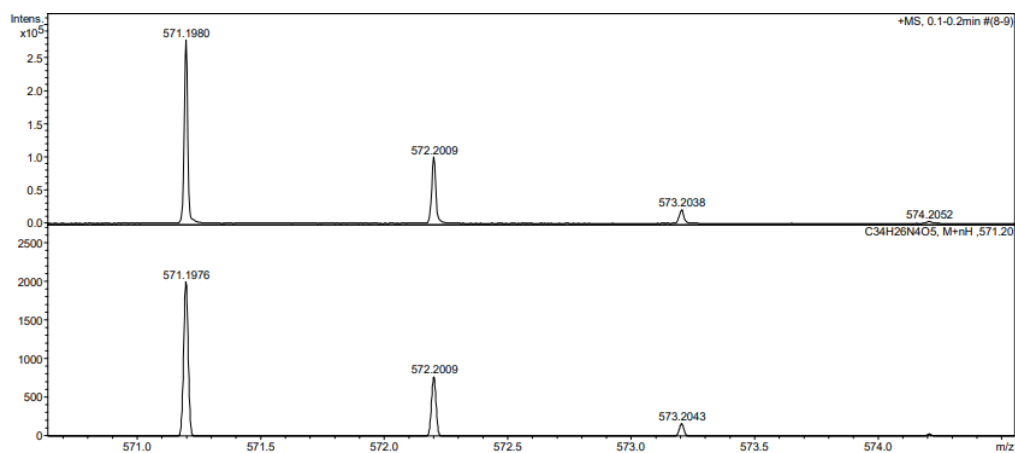


Figura 128. EM-IES (+) do composto (39b).

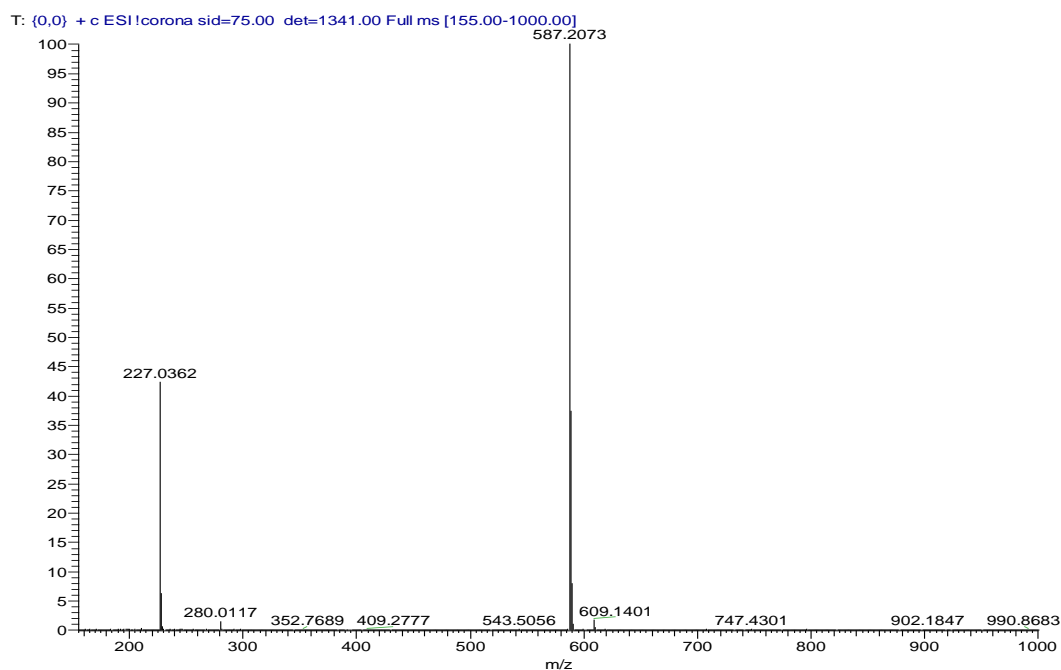
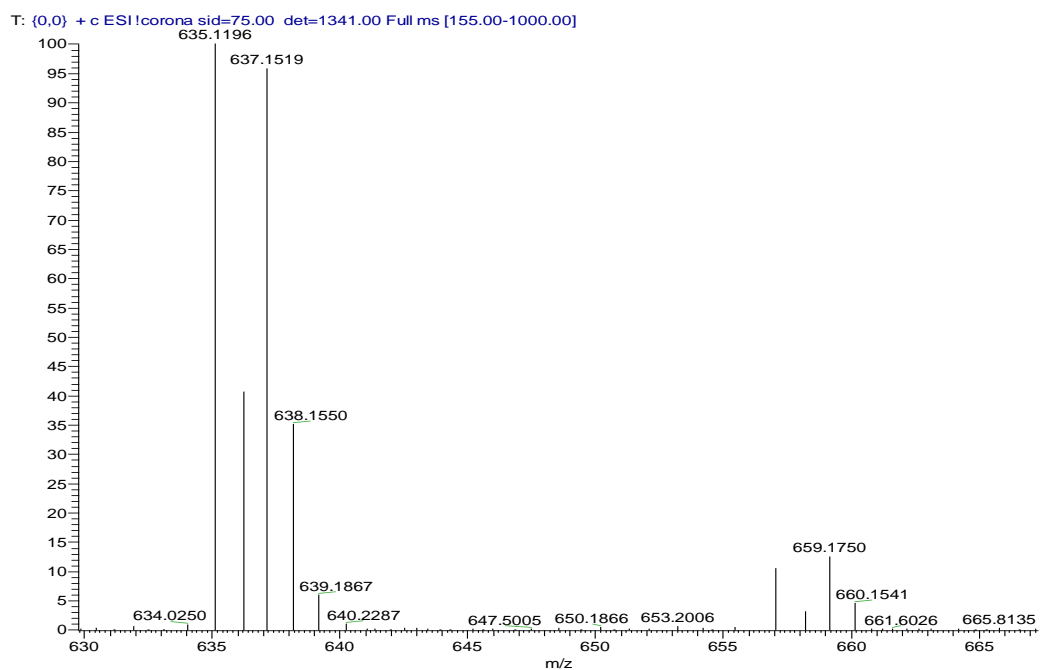
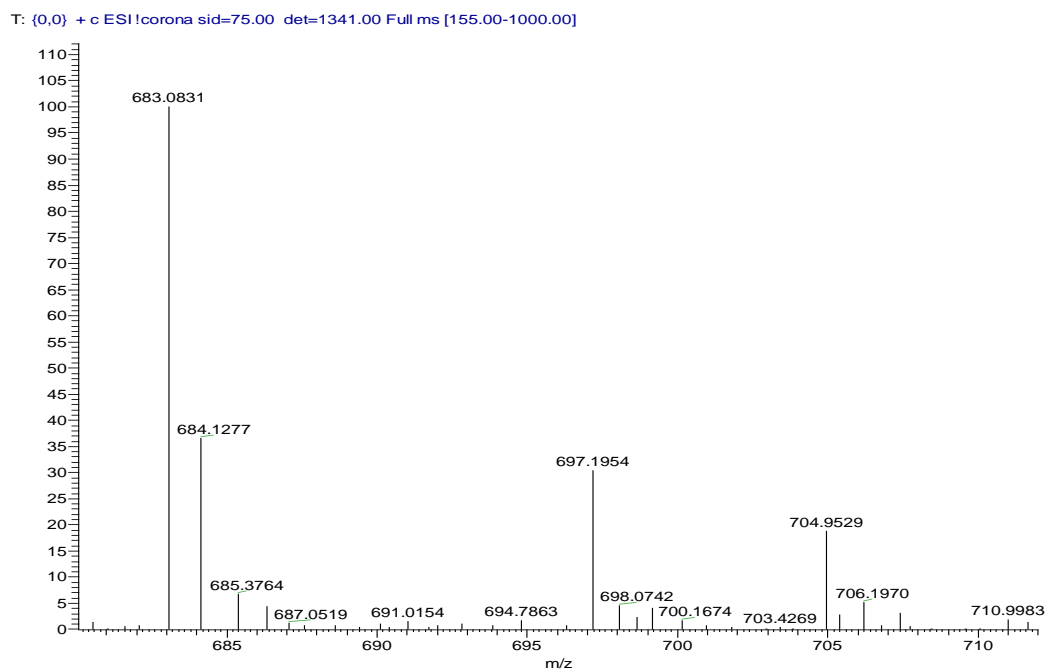


Figura 129. EM-IES (+) do composto (**39c**).**Figura 130.** EM-IES (+) do composto (**39d**).**Figura 131.** EM-IES (+) do composto (**39e**).

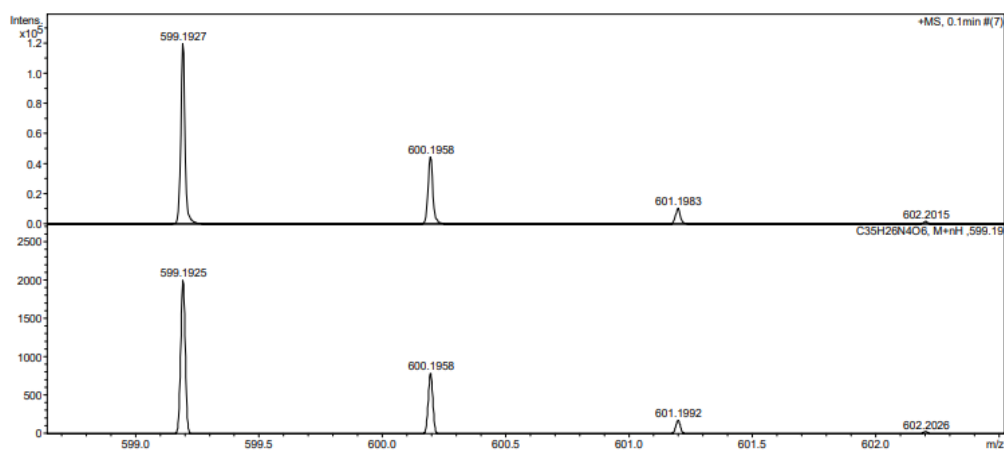


Figura 132. EM-IES (+) do composto (39f).

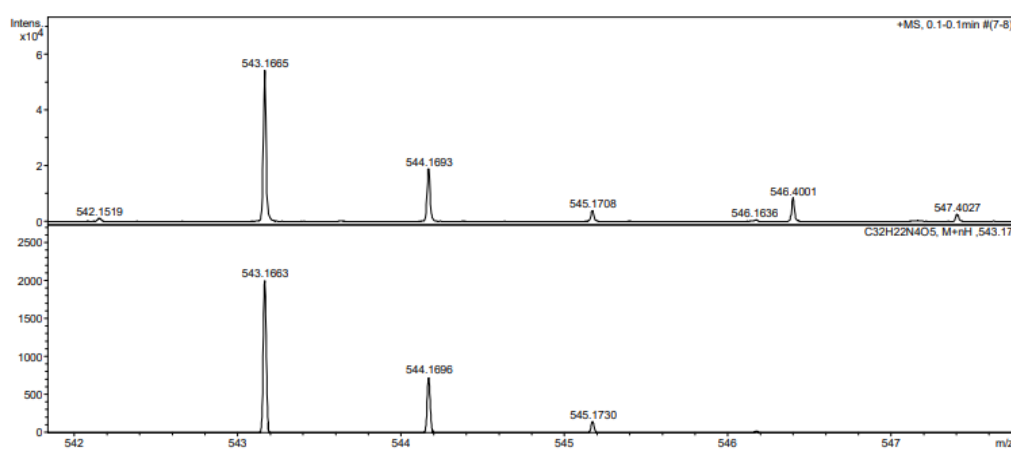


Figura 133. EM-IES (+) do composto (40a).

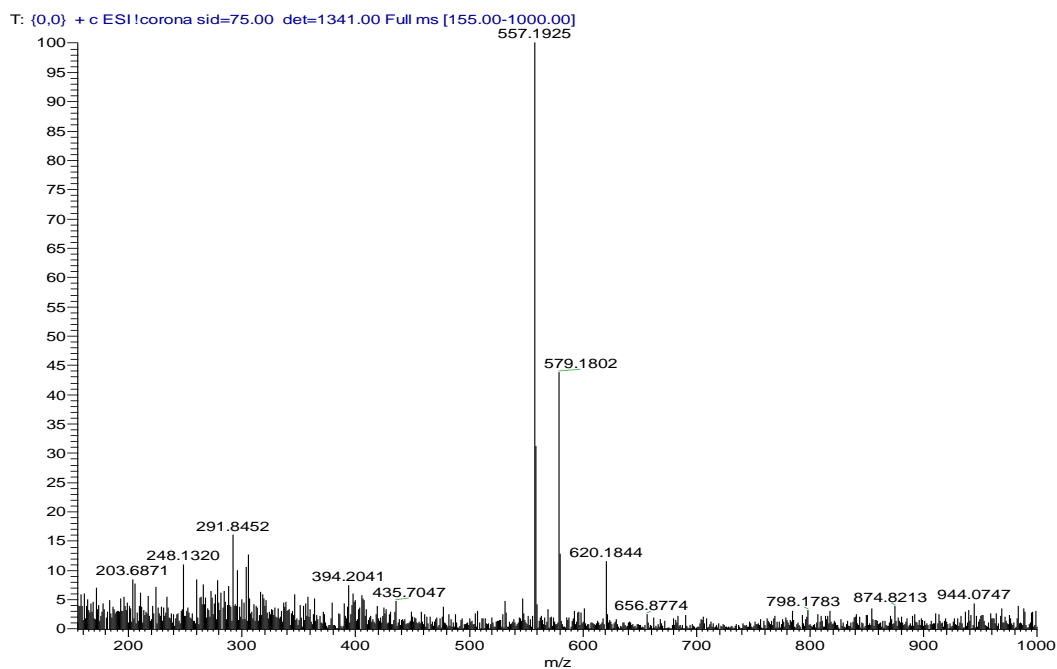


Figura 134. EM-IES (+) do composto (40b).

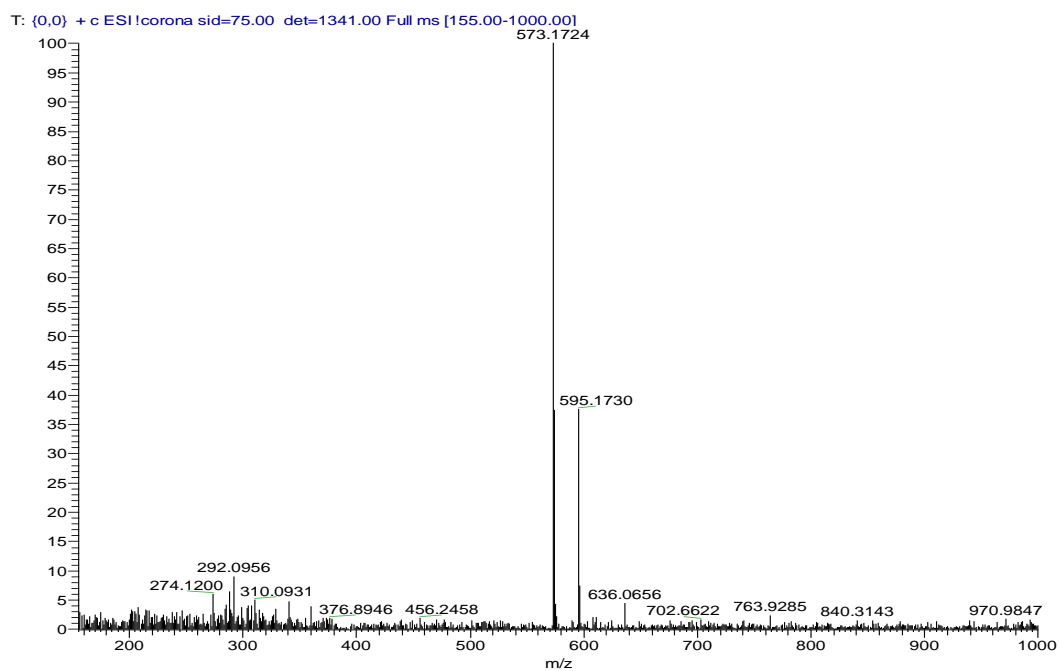


Figura 135. EM-IES (+) do composto (40c).

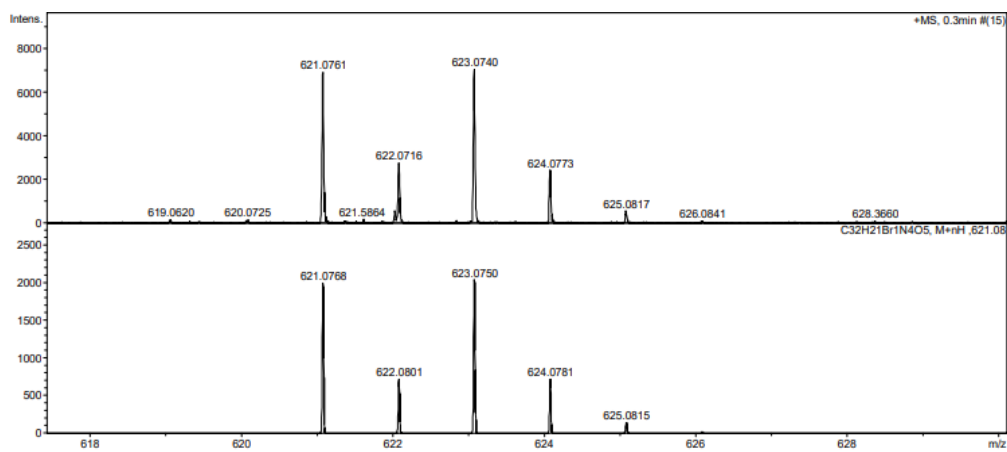


Figura 136. EM-IES (+) do composto (40d).

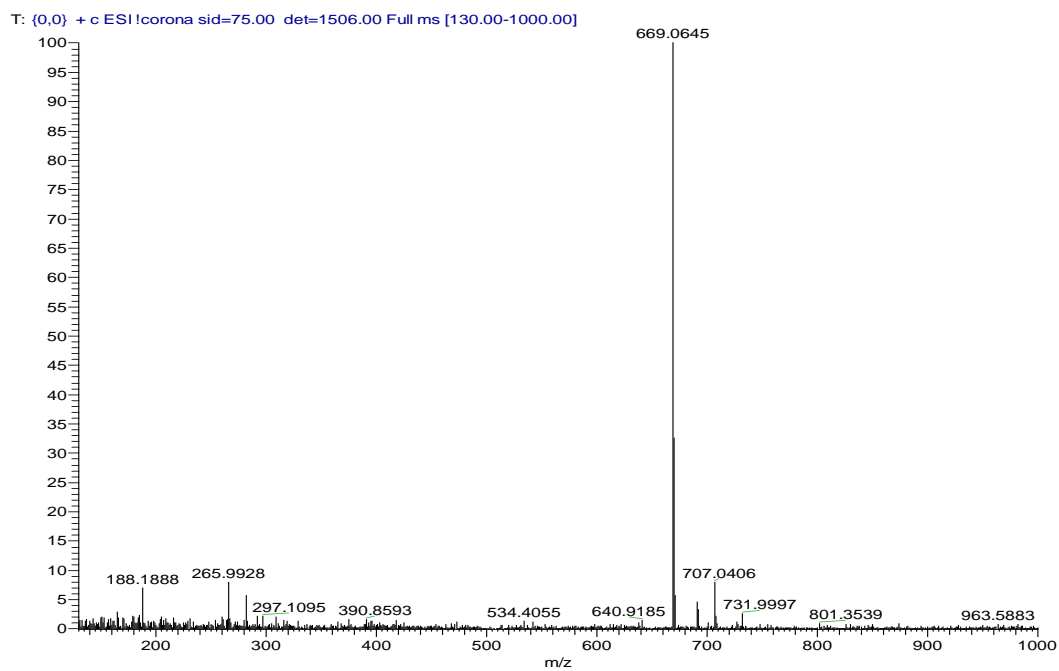


Figura 137. EM-IES (+) do composto (40e).

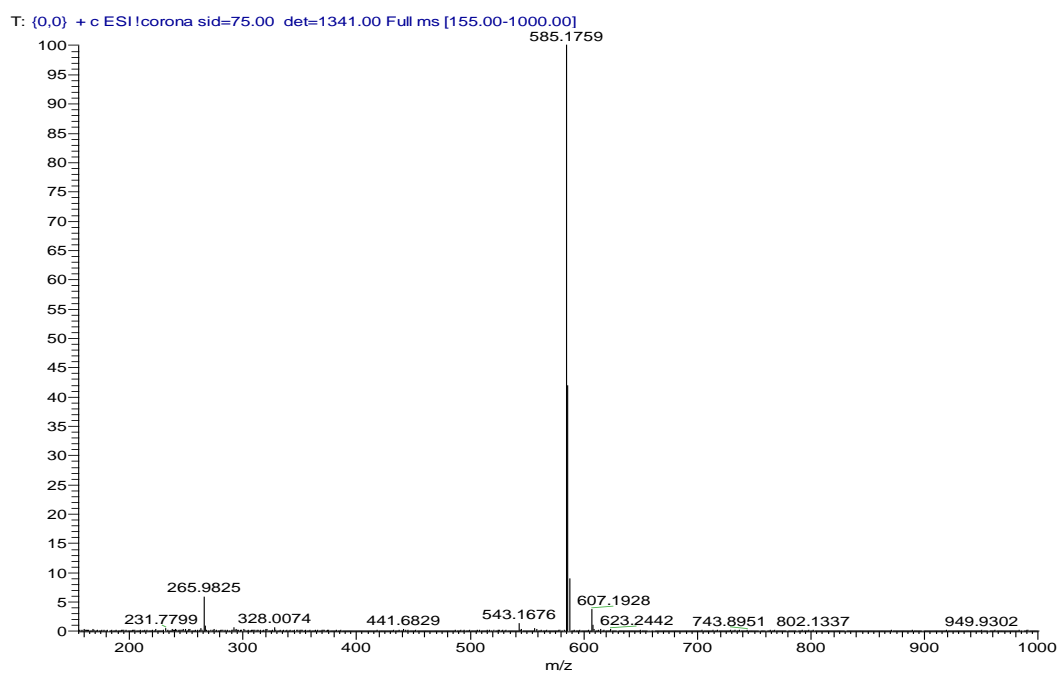


Figura 138. EM-IES (+) do composto (40f).

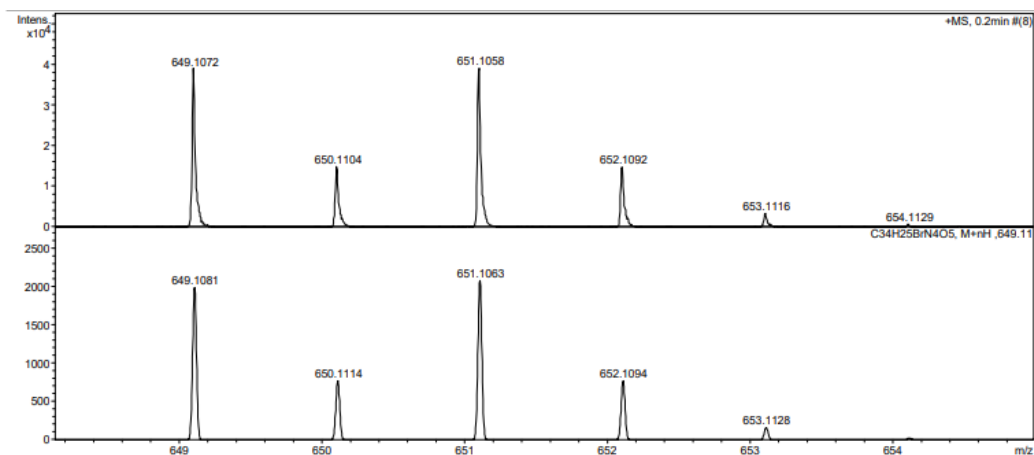


Figura 139. EM-IES (+) do composto (41a).

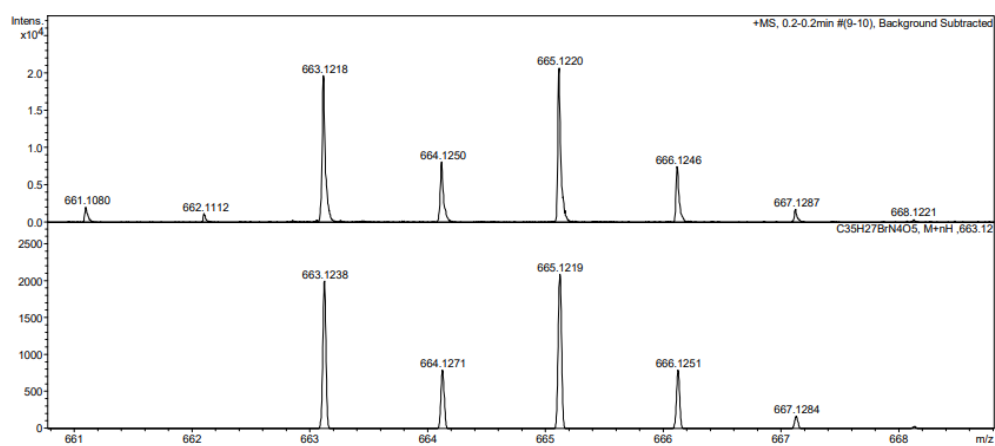


Figura 140.. EM-IES (+) do composto (41b).

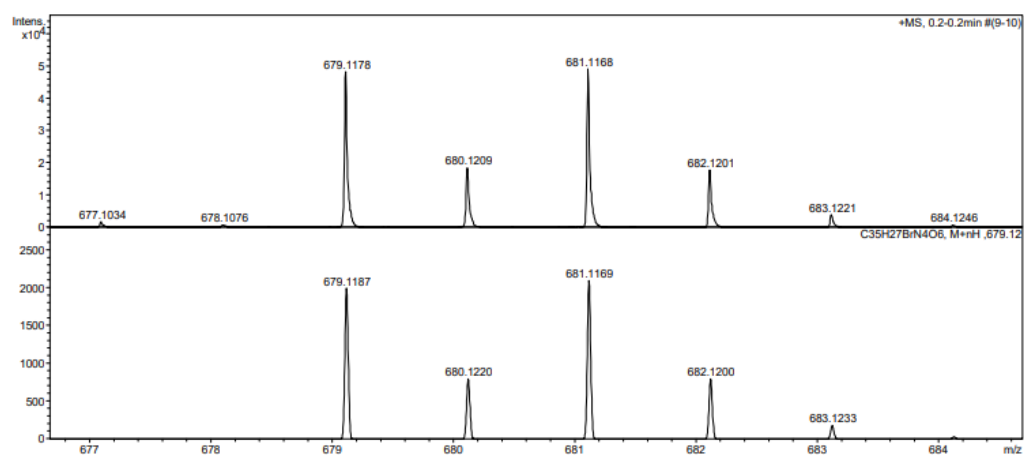


Figura 141. EM-IES (+) do composto (41c).

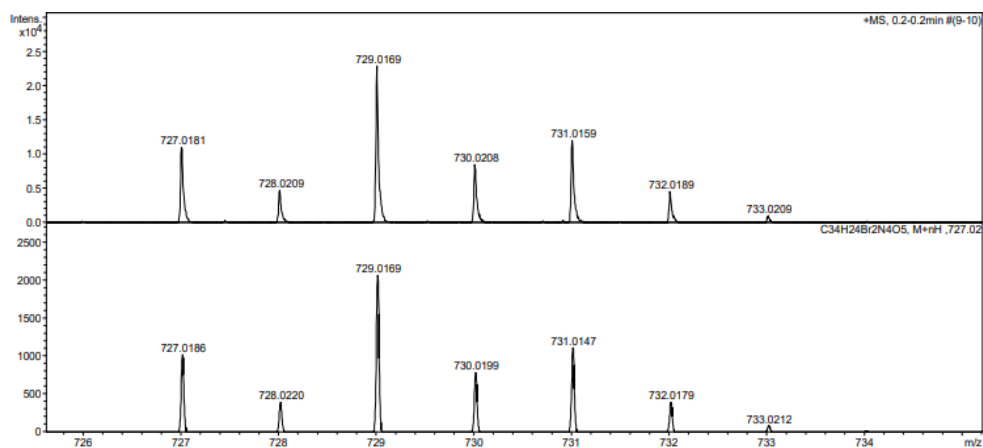


Figura 142.. EM-IES (+) do composto (41d).

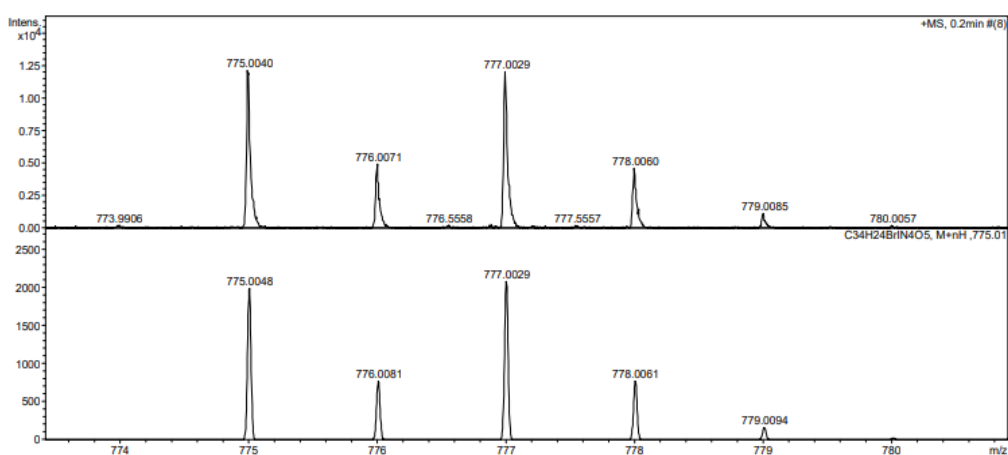


Figura 143. EM-IES (+) do composto (41e).

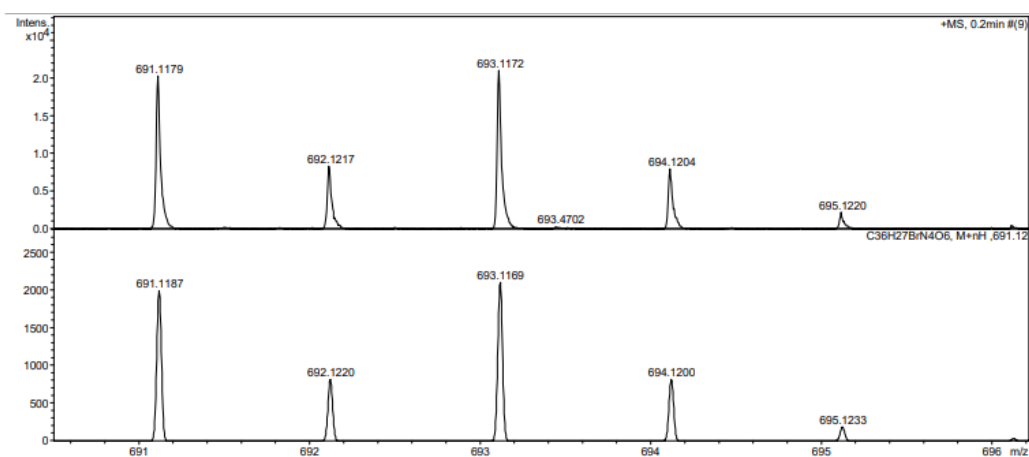


Figura 144. EM-IES (+) do composto (41f).

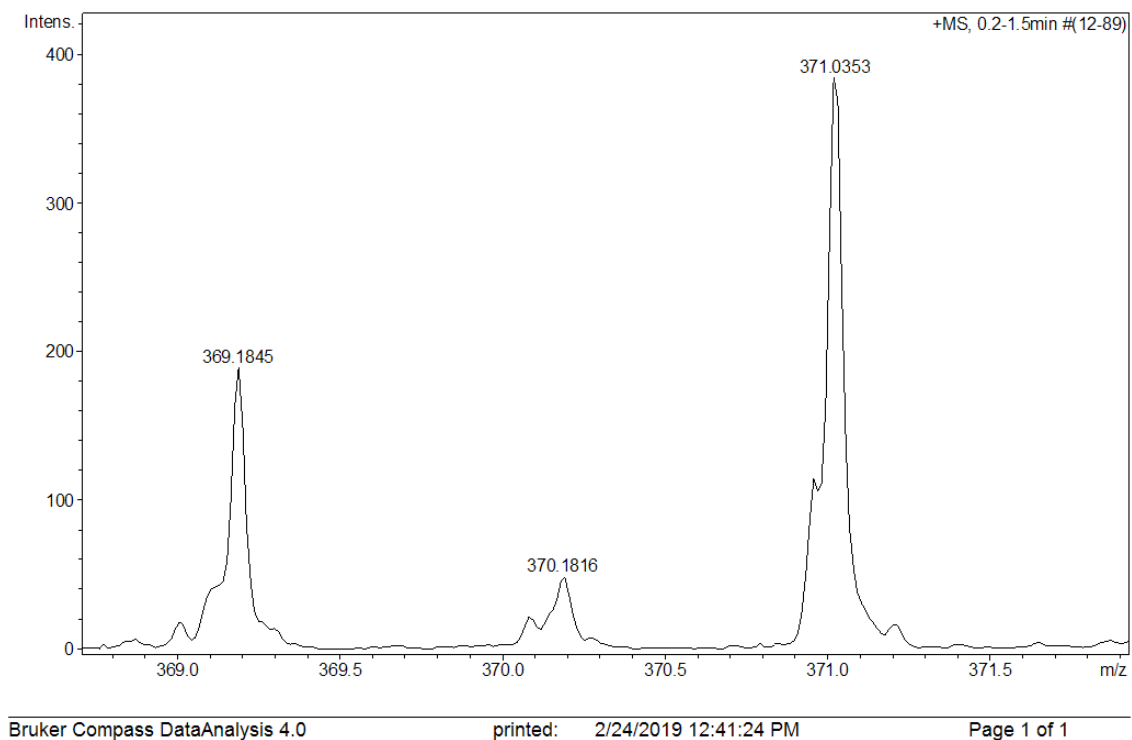


Figura 145. EM-IES (+) do composto (73b).

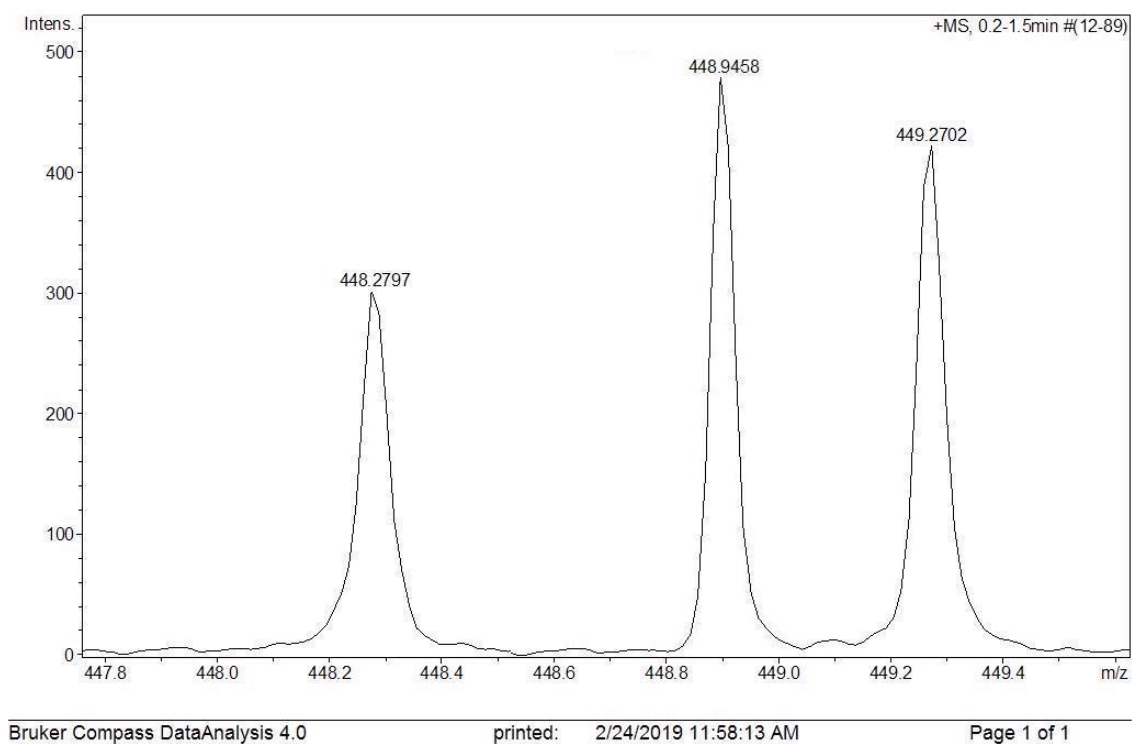
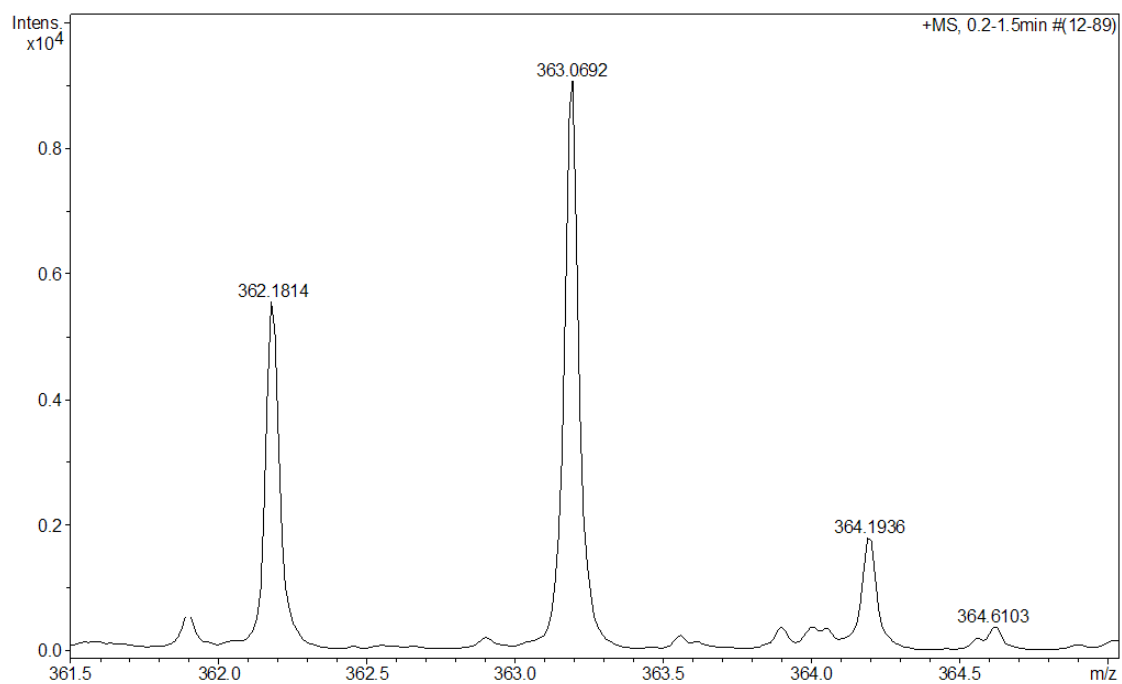


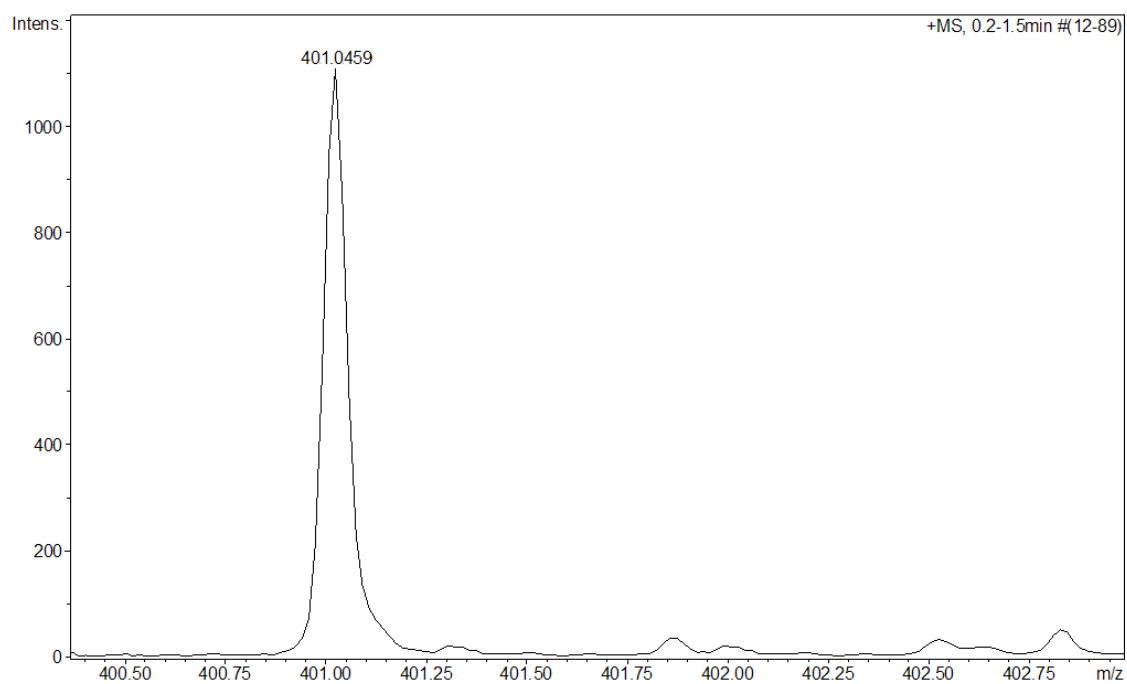
Figura 146. EM-IES (+) do composto (73c).



Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:19:47 PM

Page 1 of 1

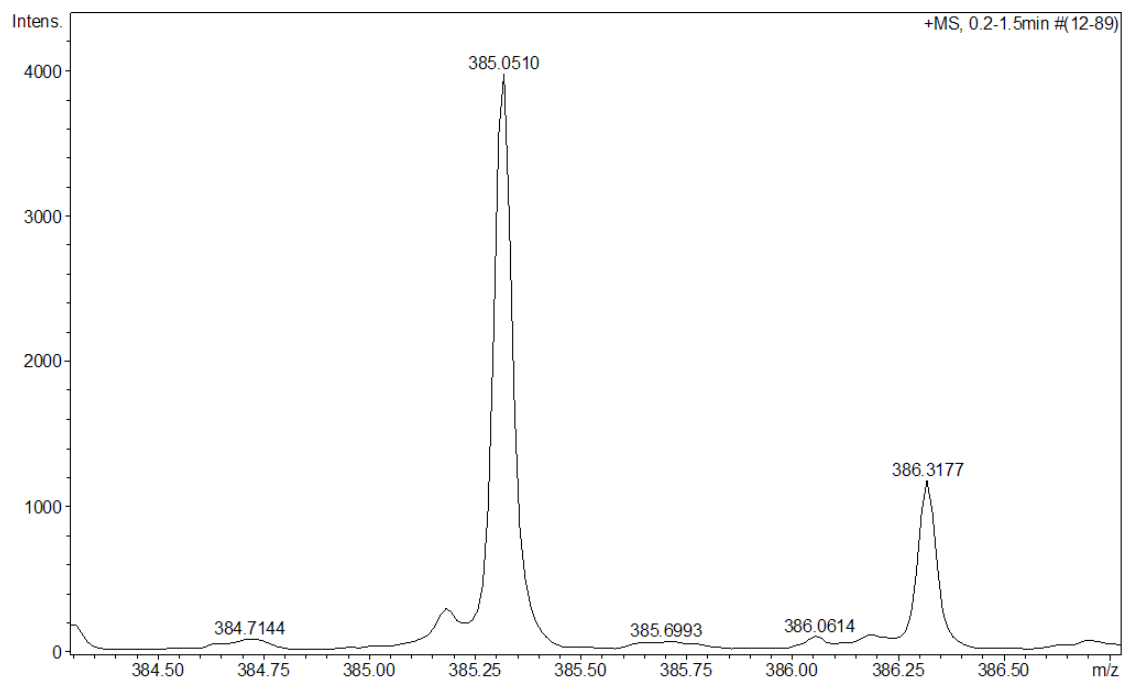
Figura 147. EM-IES (+) do composto (73d).

Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:22:59 PM

Page 1 of 1

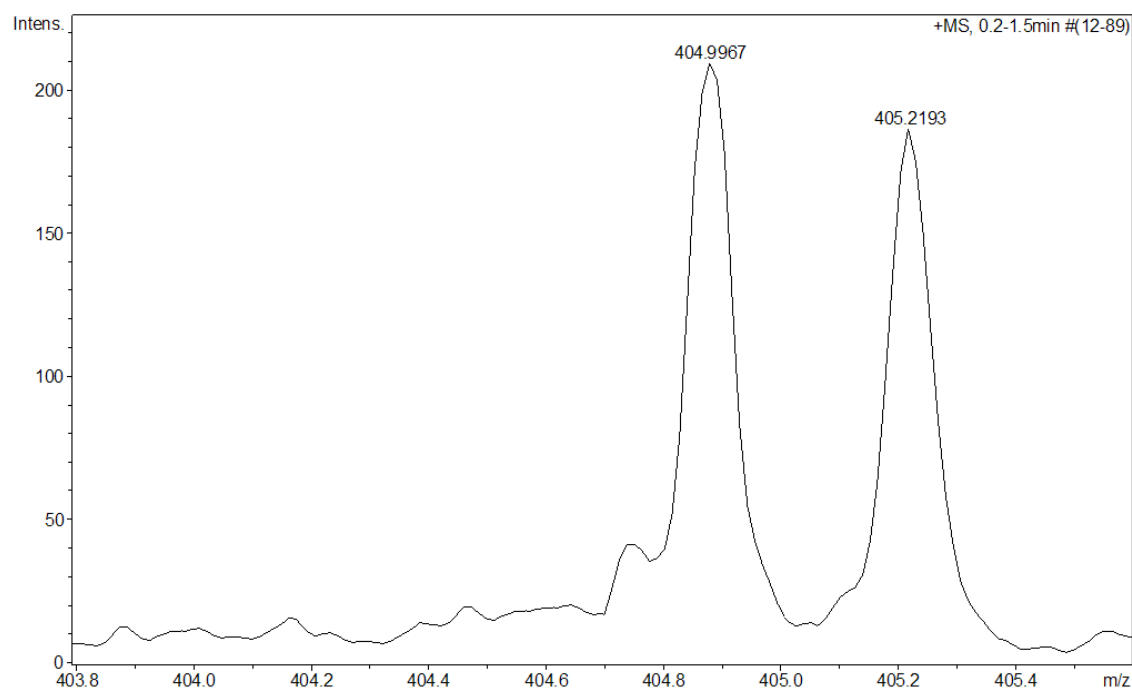
Figura 148. EM-IES (+) do composto (73e).



Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:28:50 PM

Page 1 of 1

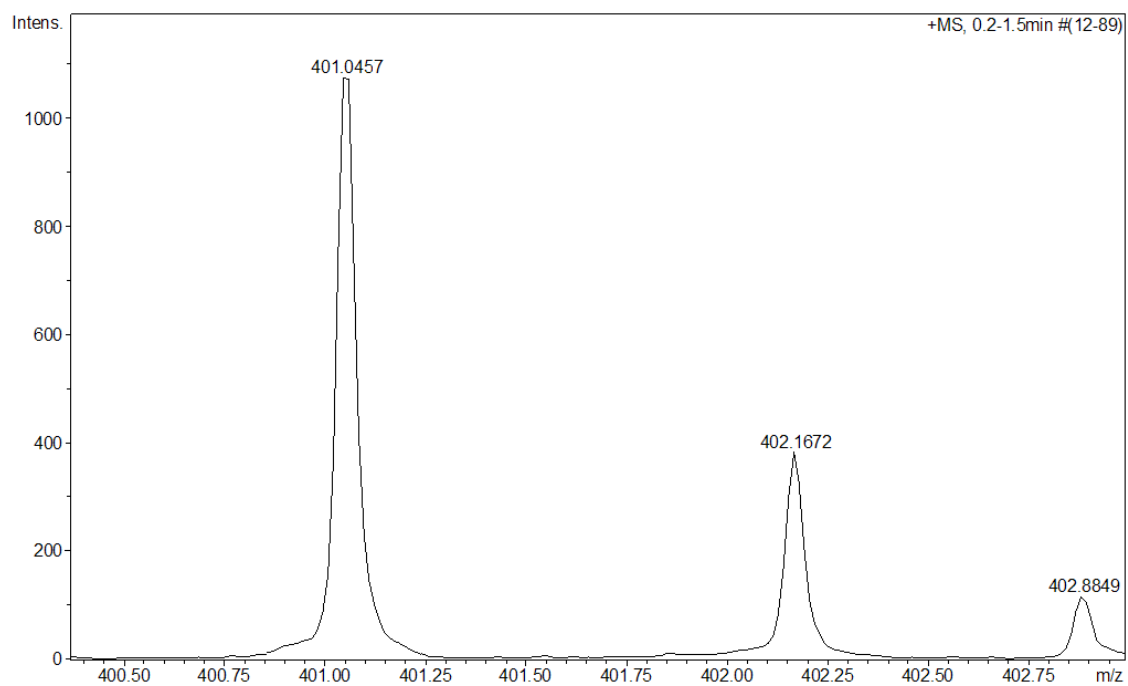
Figura 149. EM-IES (+) do composto (73g).

Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:35:42 PM

Page 1 of 1

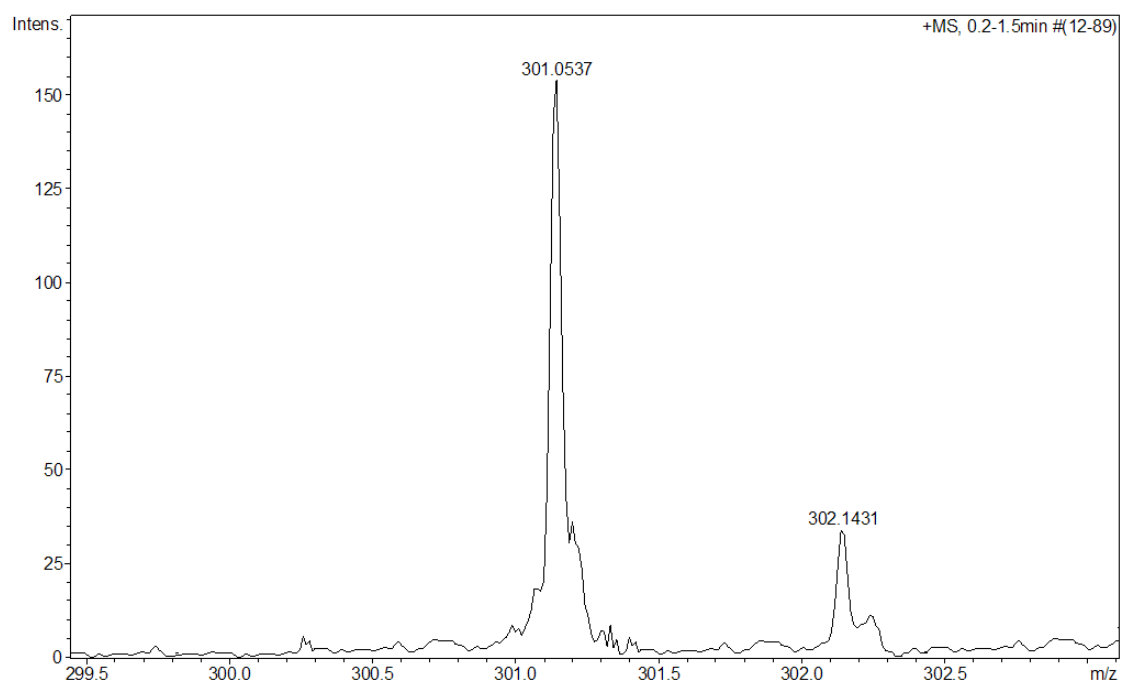
Figura 150. EM-IES (+) do composto (73h).



Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:32:15 PM

Page 1 of 1

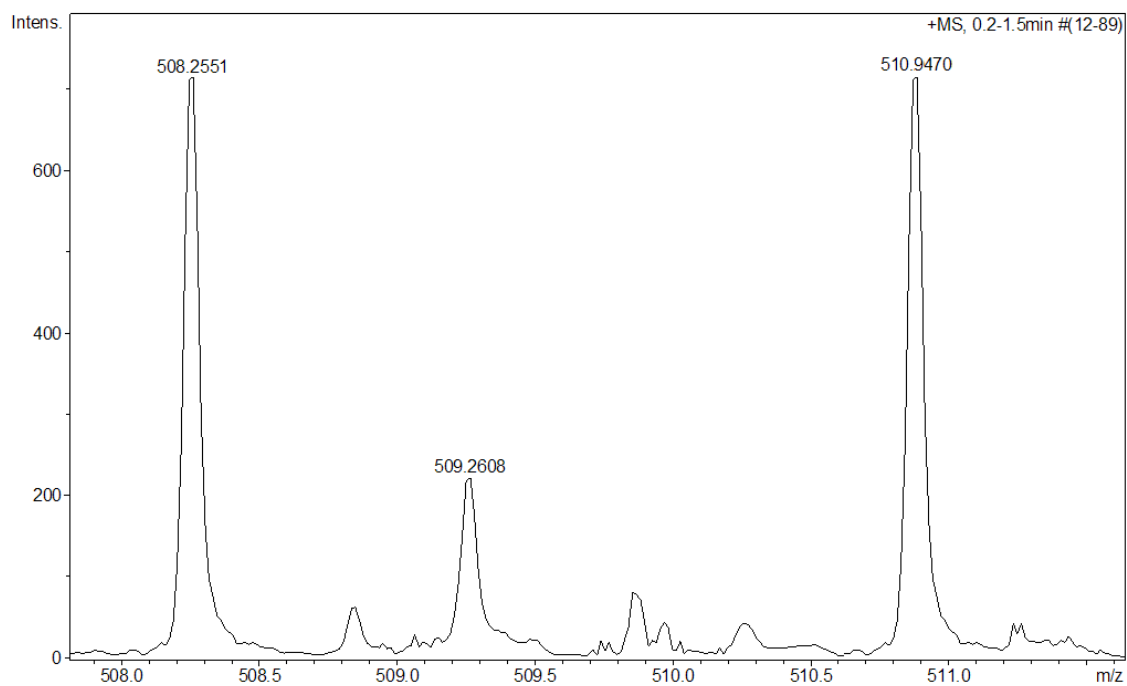
Figura 151. EM-IES (+) do composto (73i).

Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:08:27 PM

Page 1 of 1

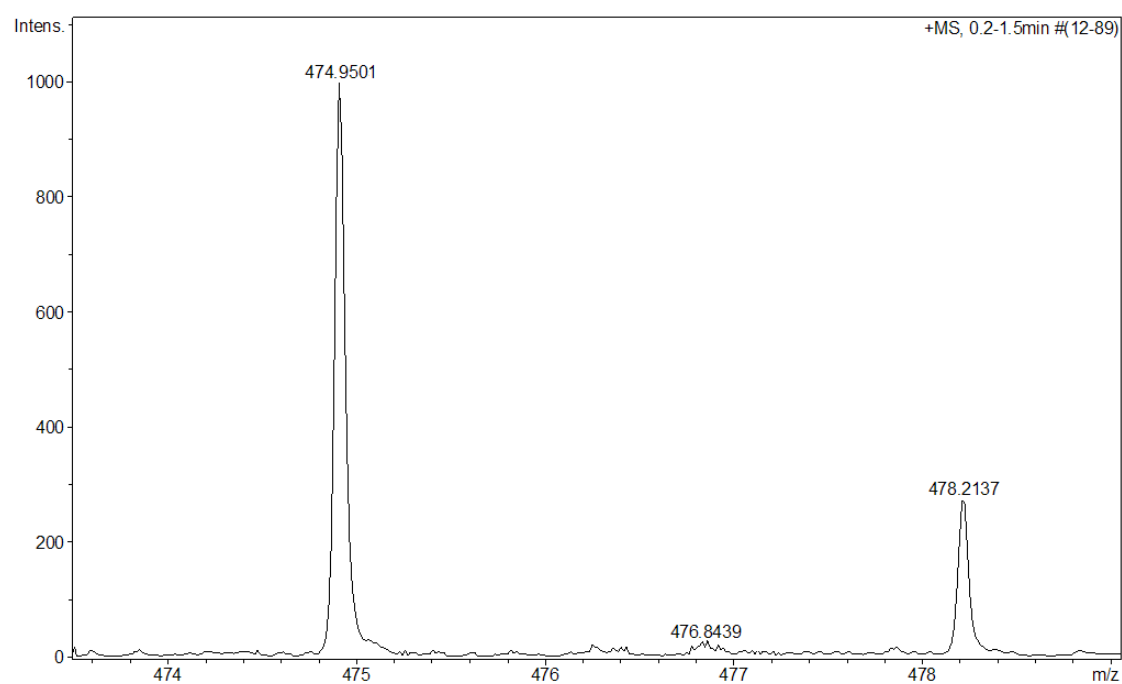
Figura 152. EM-IES (+) do composto (73j).



Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:25:59 PM

Page 1 of 1

Figura 153. EM-IES (+) do composto (73k).

Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 2/24/2019 12:06:30 PM

Page 1 of 1

Figura 154. EM-IES (+) do composto (73l).

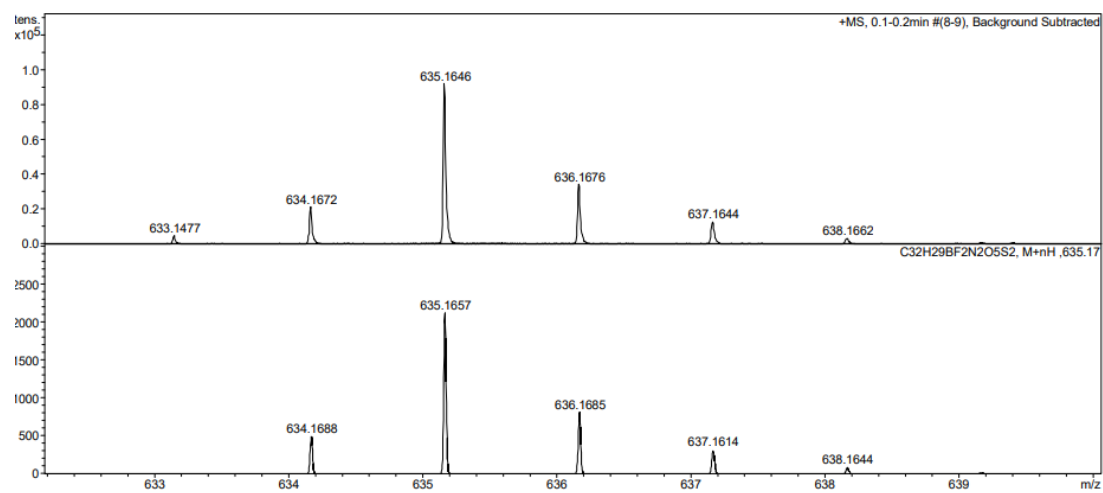


Figura 155. EM-IES (+) do composto (85).

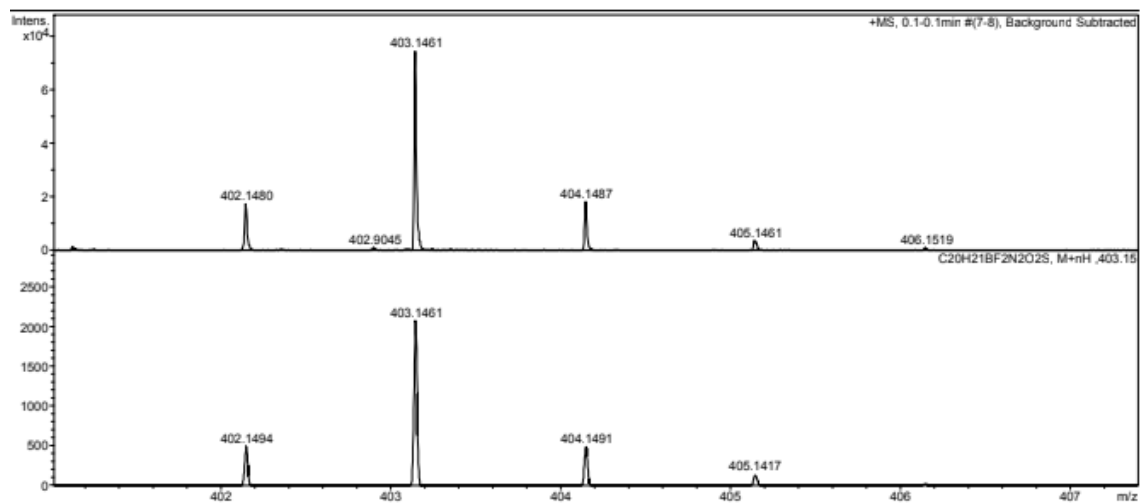


Figura 156.. EM-IES (+) do composto (86).

Espectros na região do IV

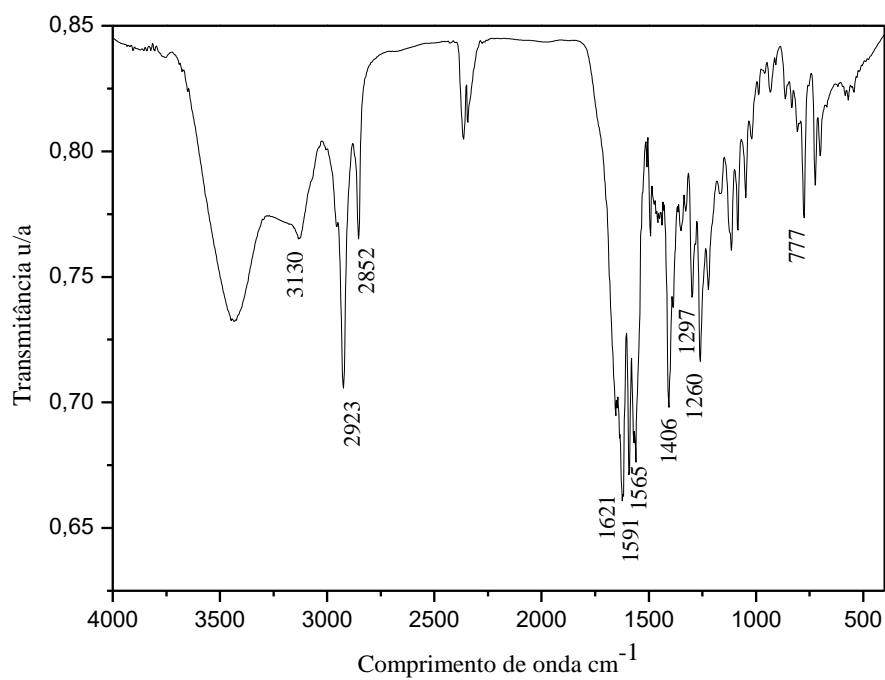


Figura 157. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39a).

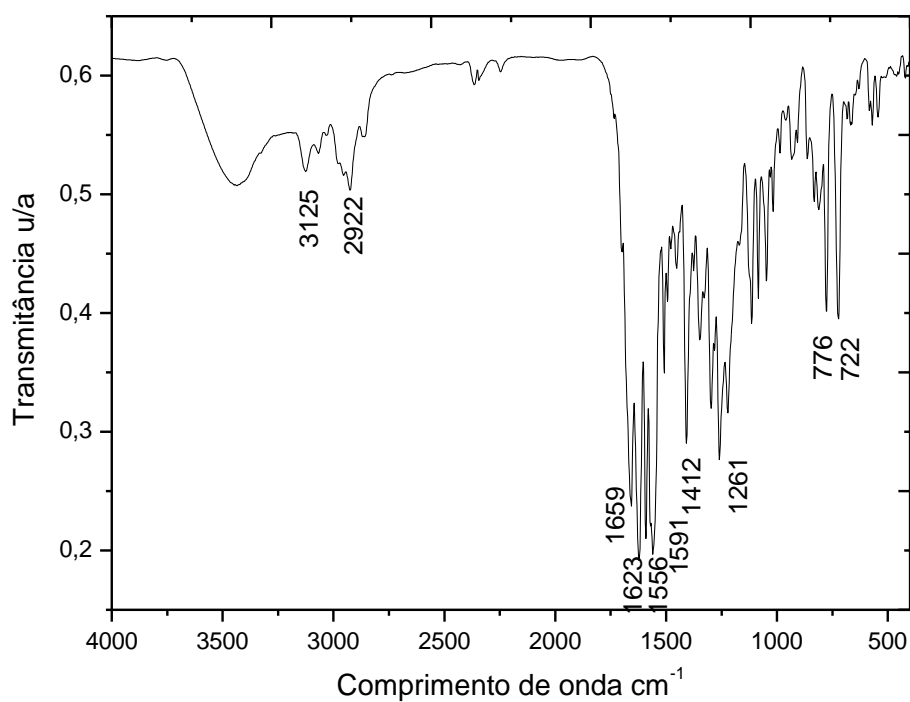


Figura 158. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39b).

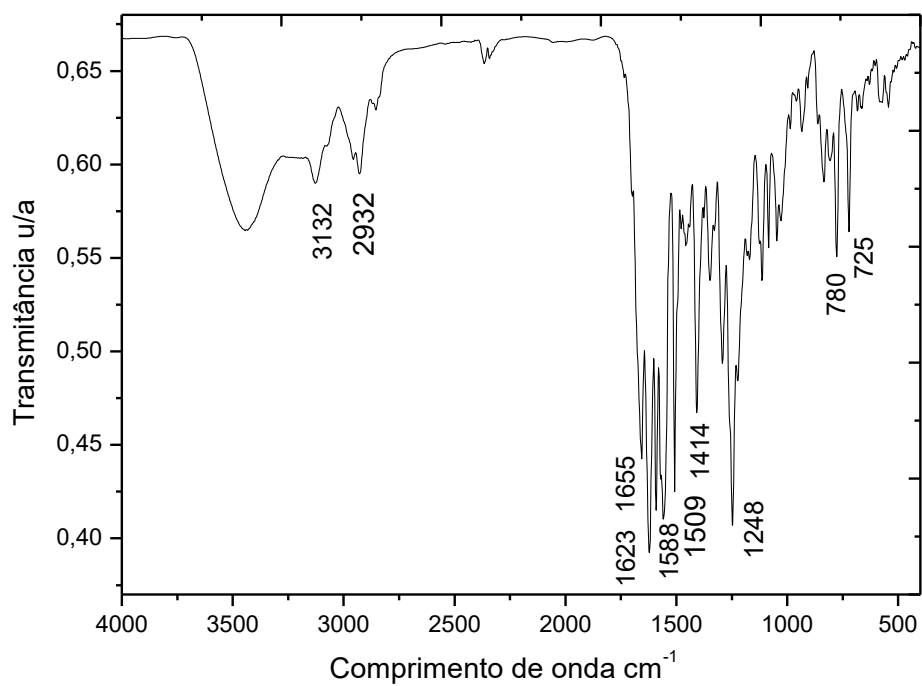


Figura 159. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39c).

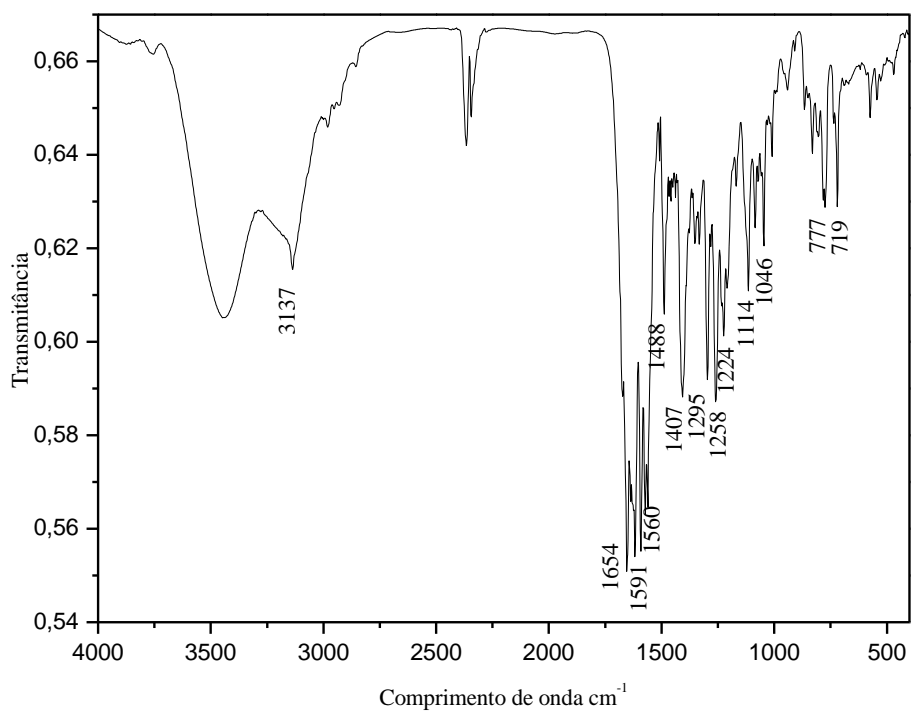


Figura 160. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39d).

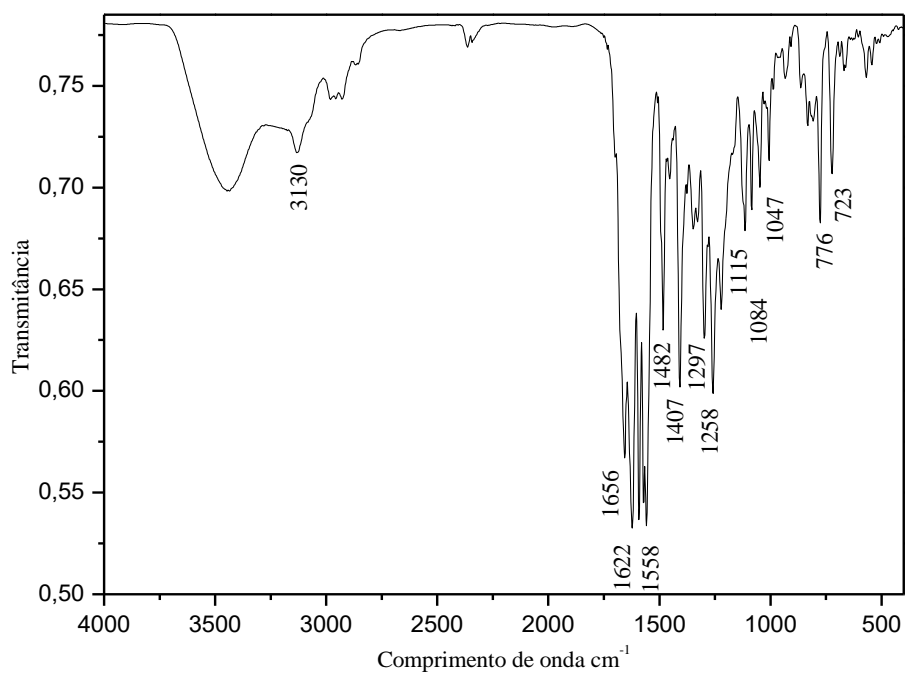


Figura 161. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39e).

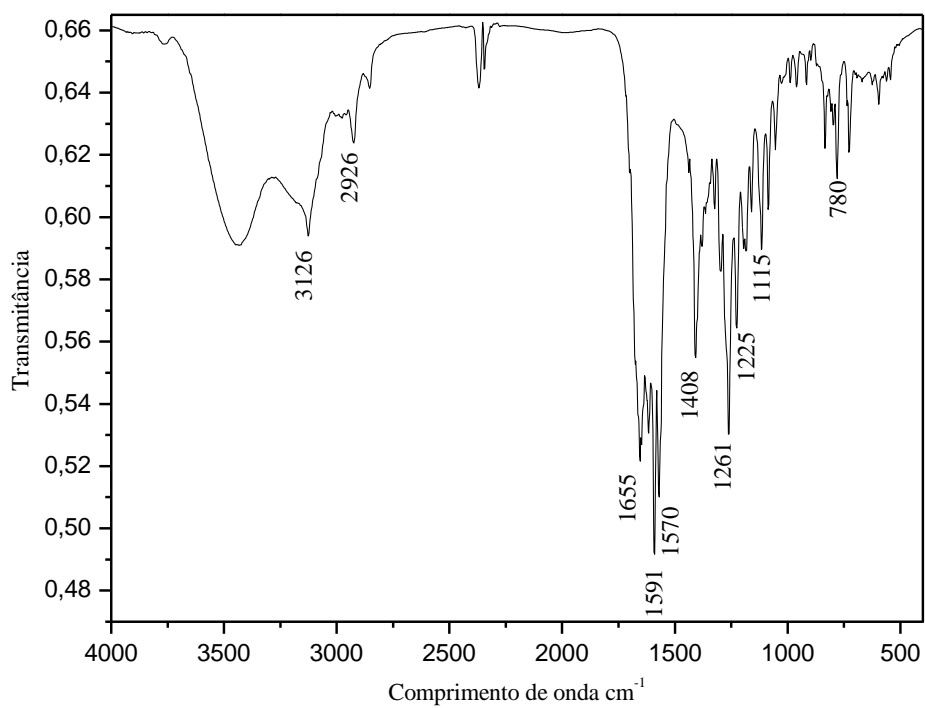


Figura 162. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (39f).

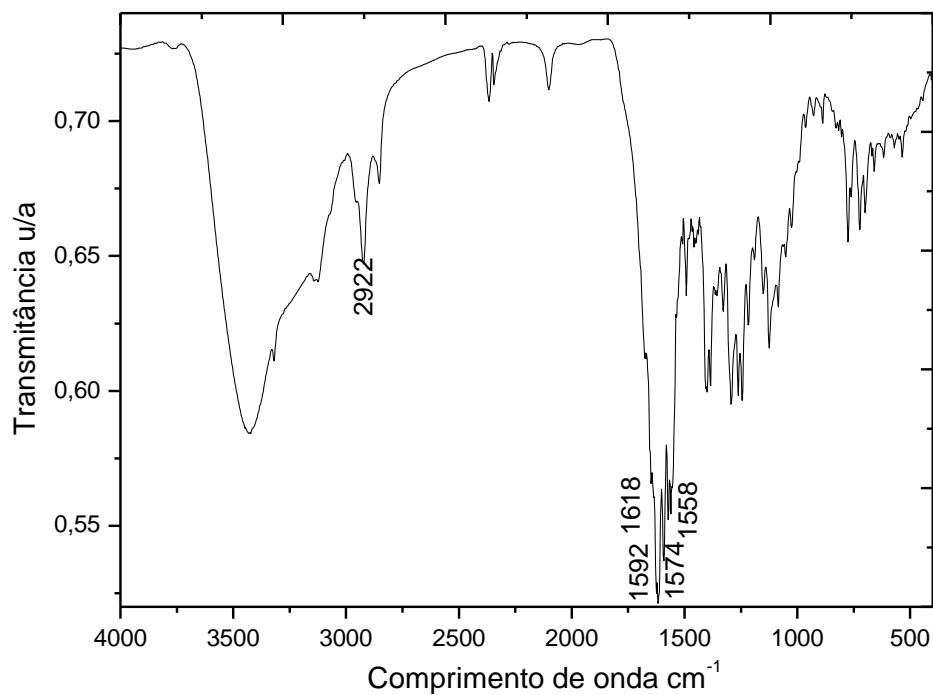


Figura 163. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40a).

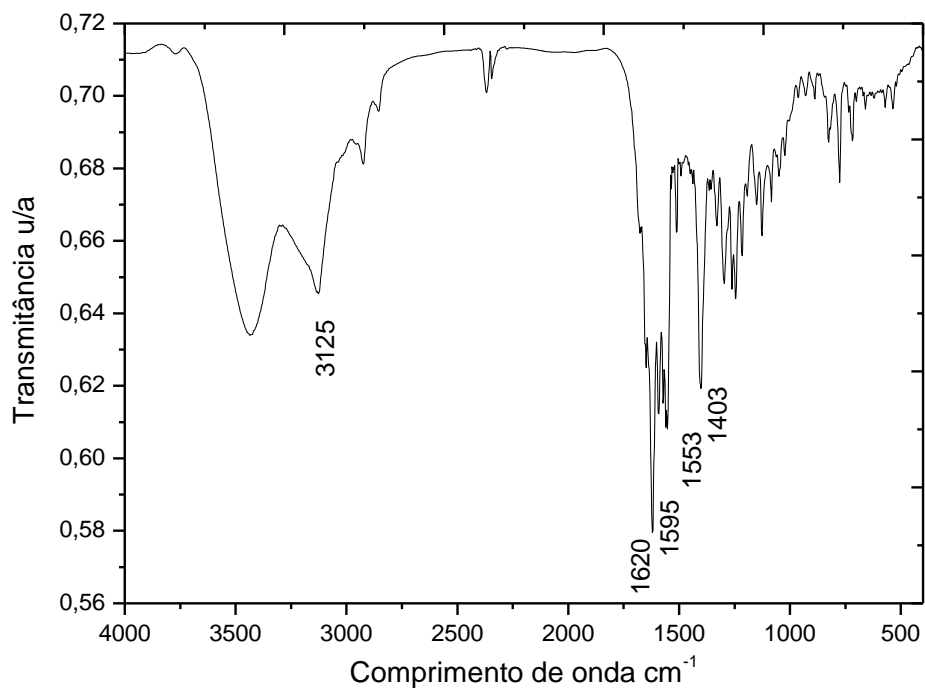


Figura 164. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40b).

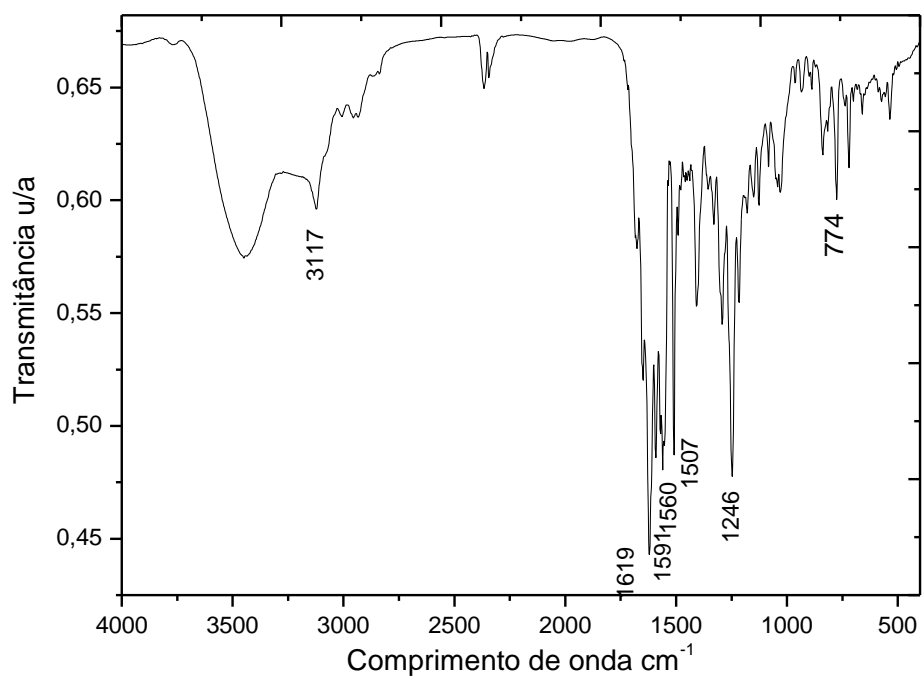


Figura 165. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40c).

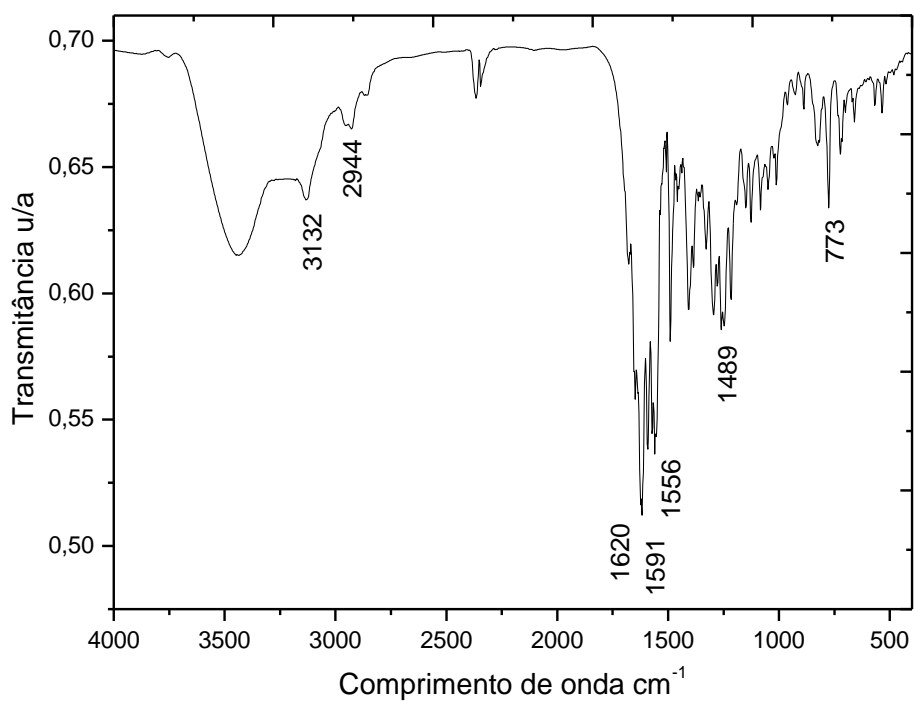


Figura 166. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40d).

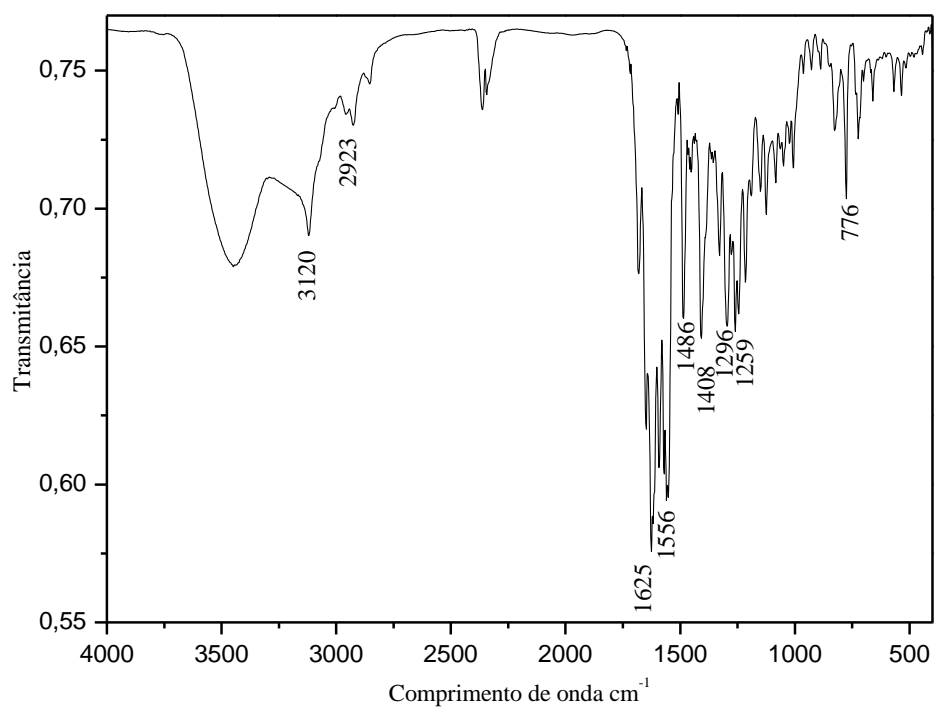


Figura 167. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40e).

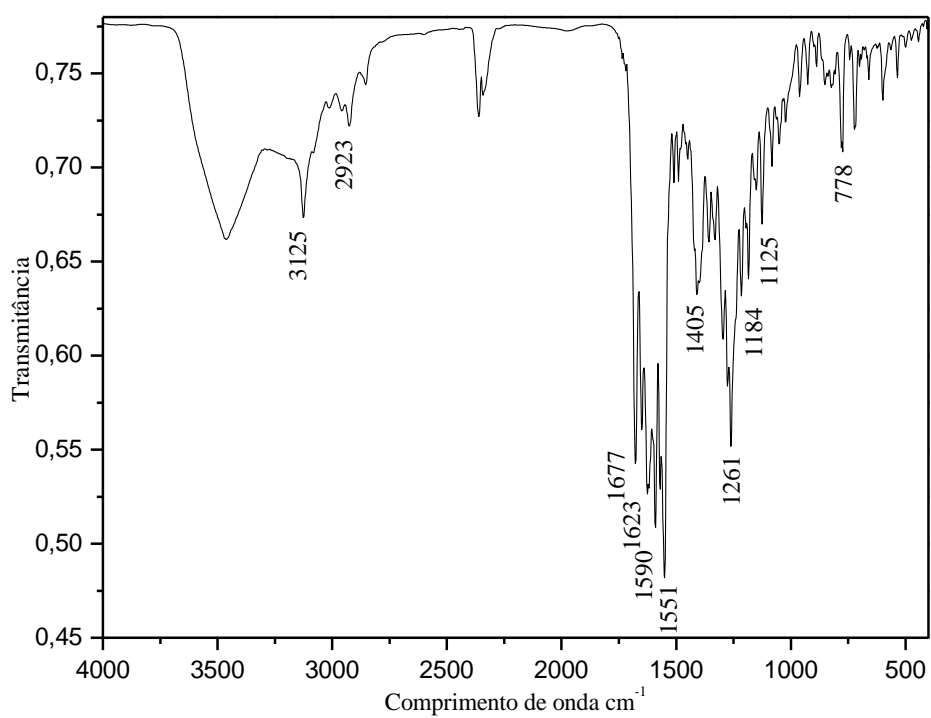


Figura 168. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (40f).

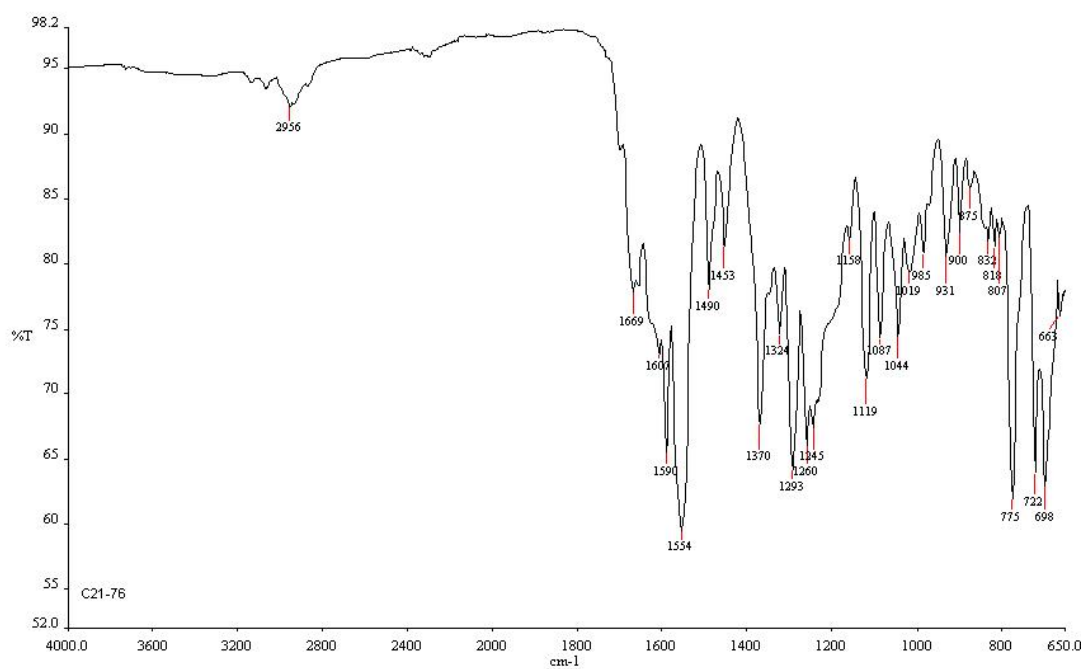


Figura 169. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41a).

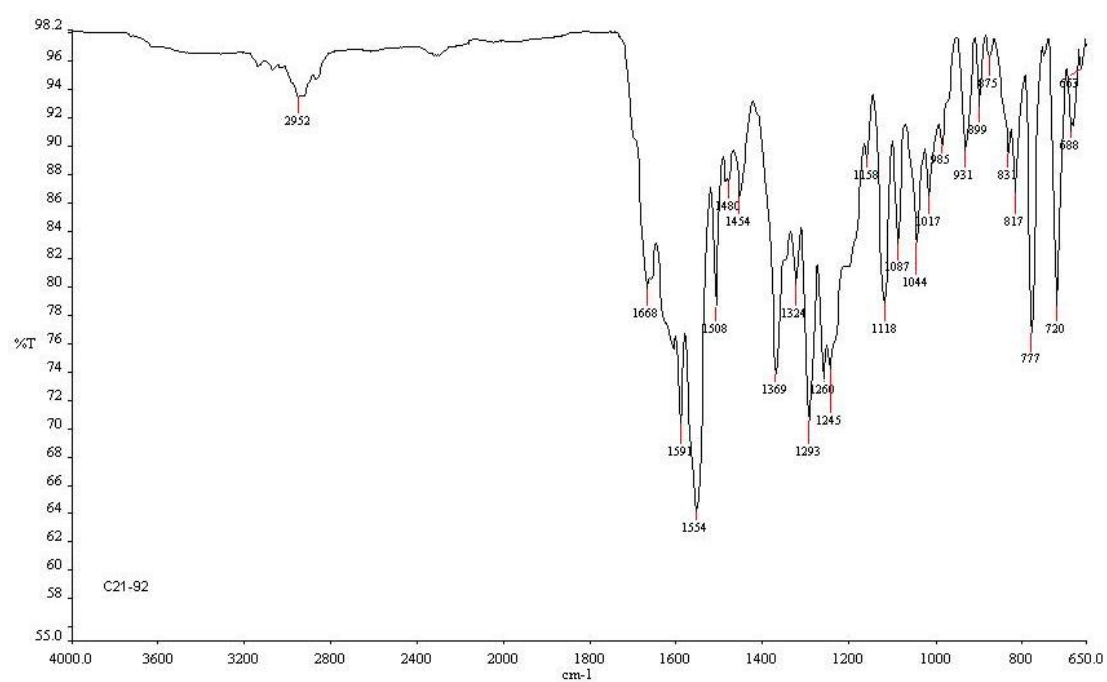


Figura 170. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41b).

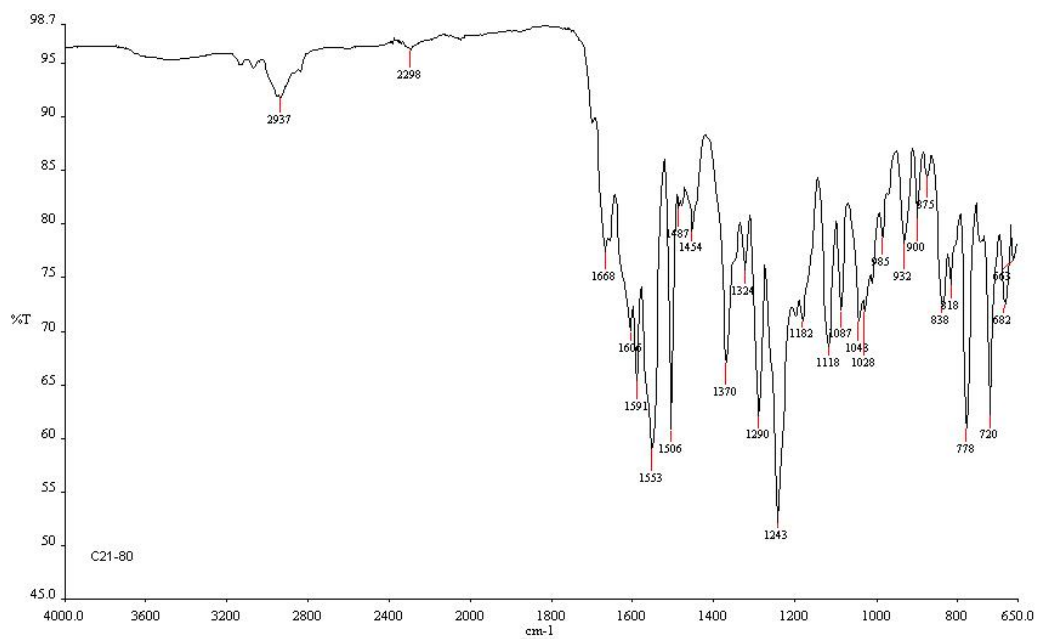


Figura 171. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41c).

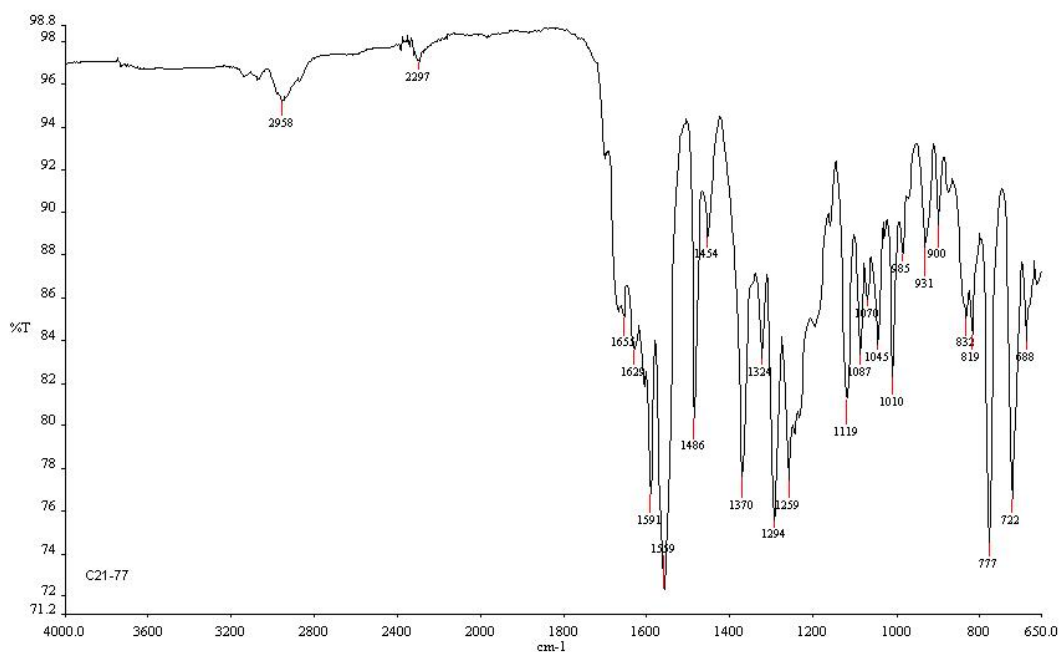


Figura 172. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41d).

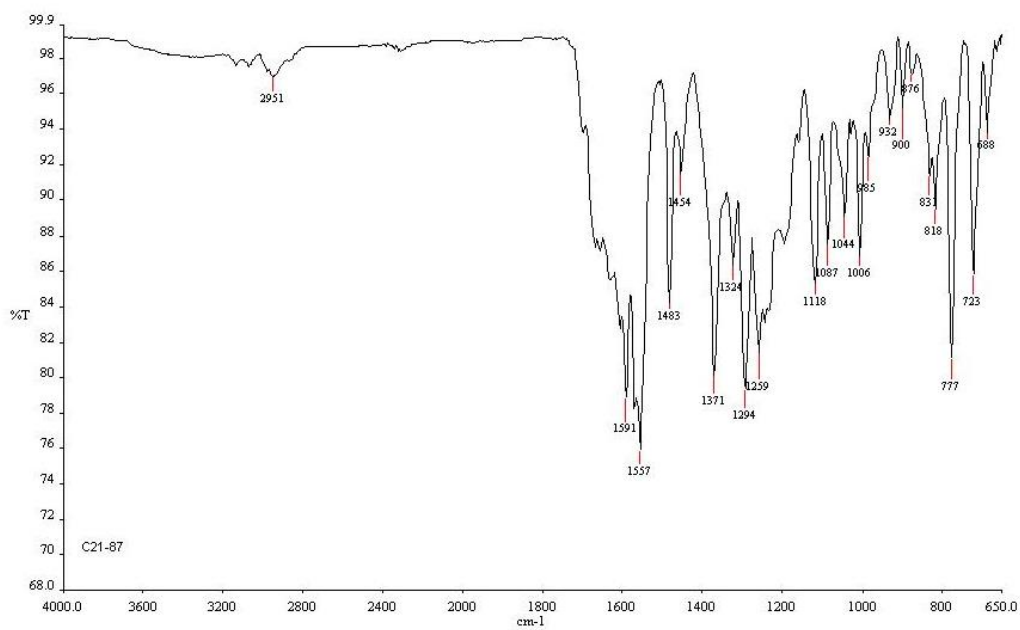


Figura 173. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41e).

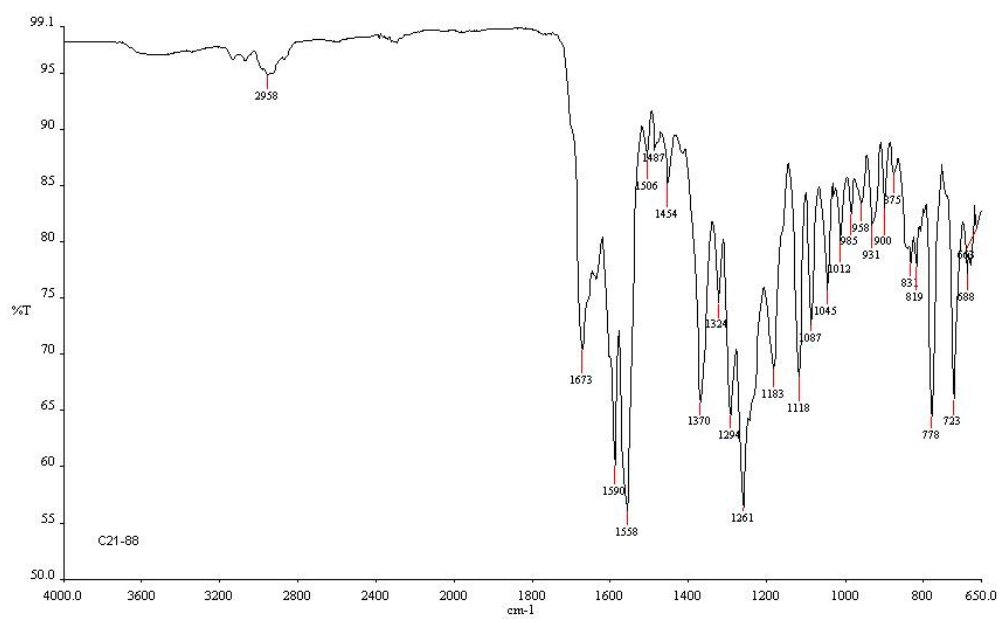


Figura 174. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (41f).

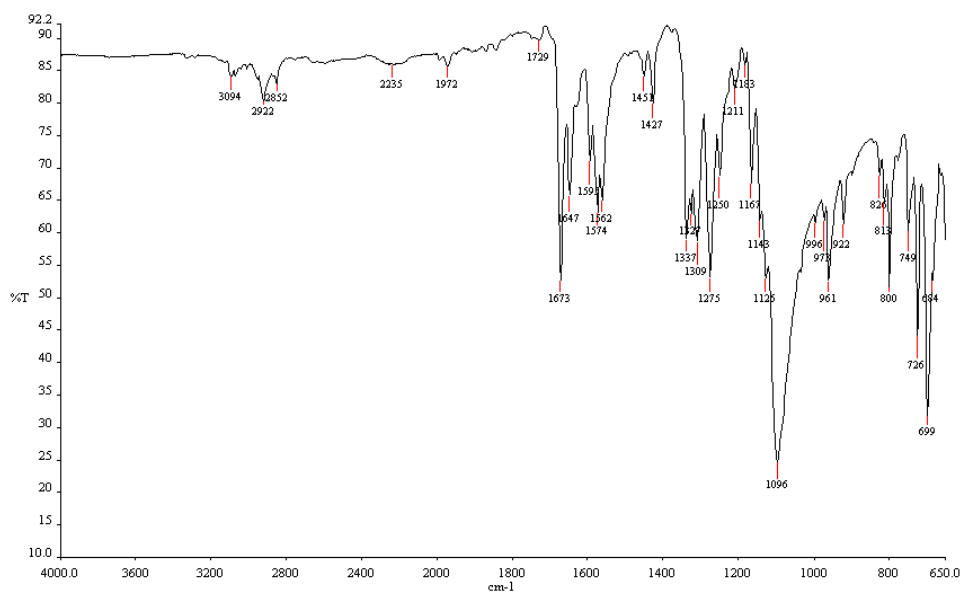


Figura 175. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72a).

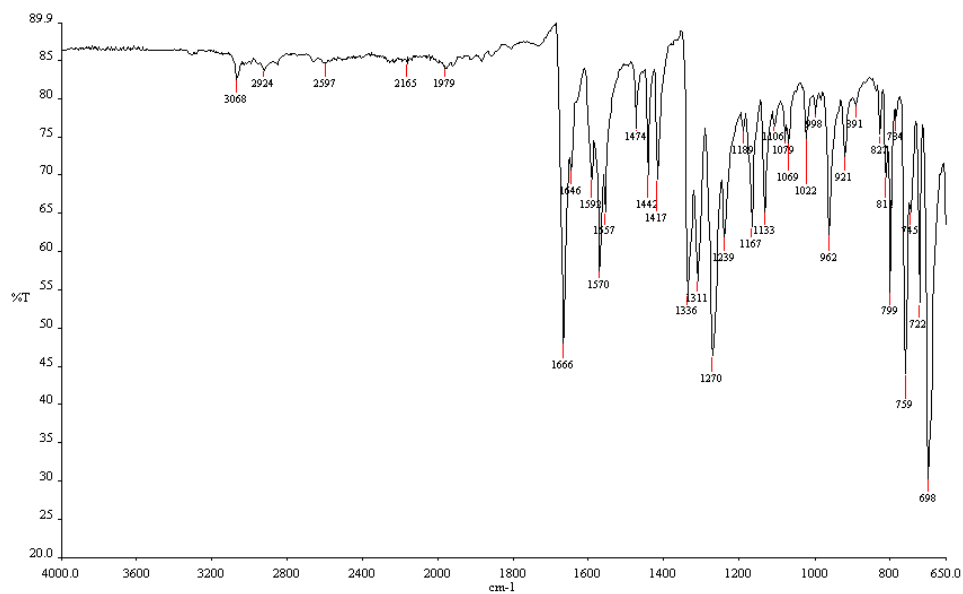


Figura 176. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72b).

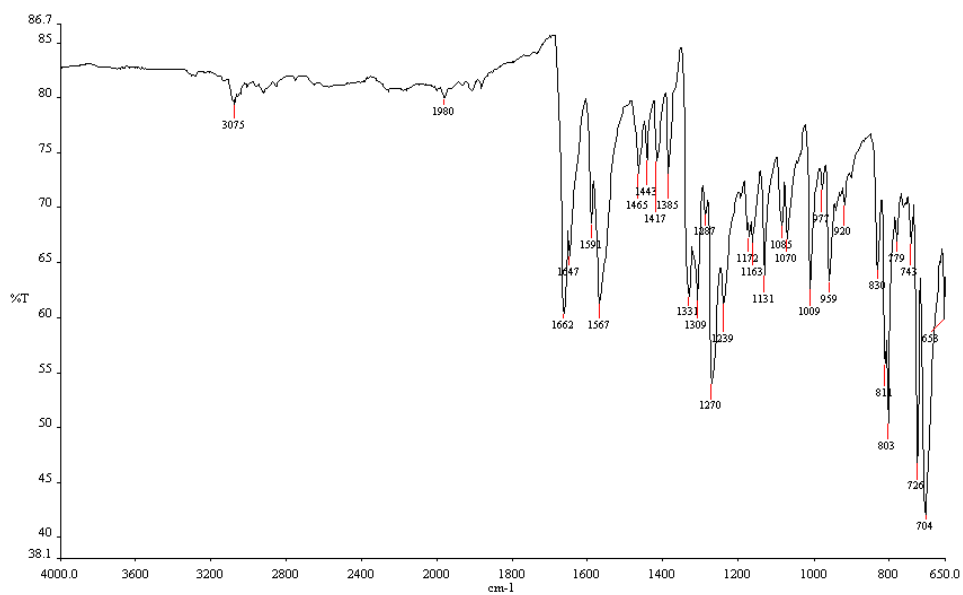


Figura 177. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72c).

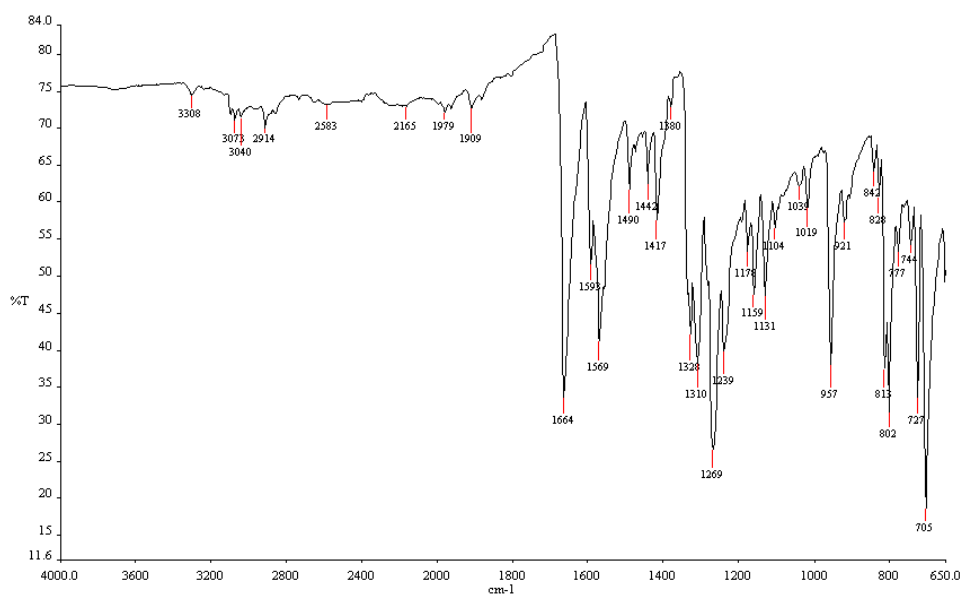


Figura 178. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72d).

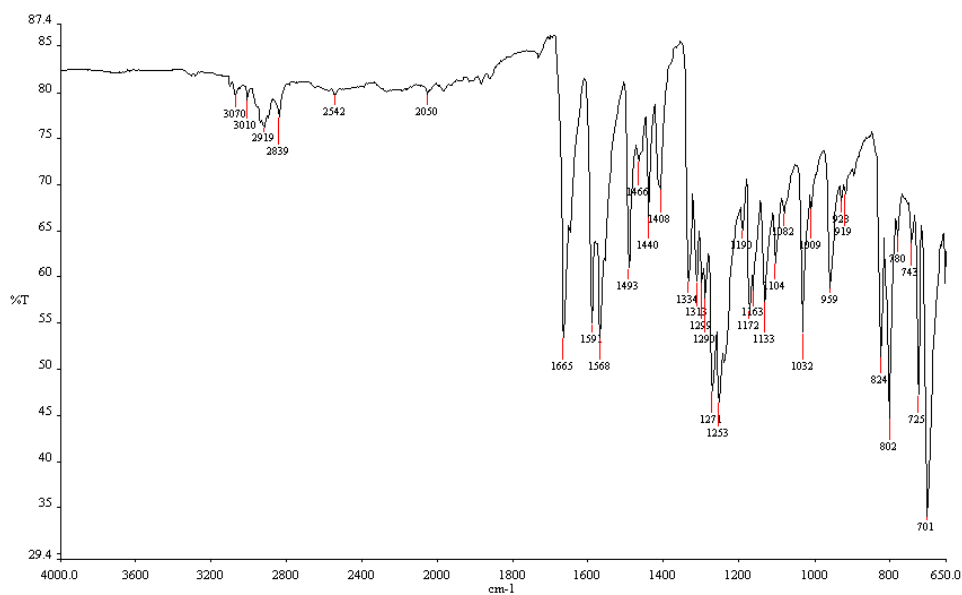


Figura 179. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72e).

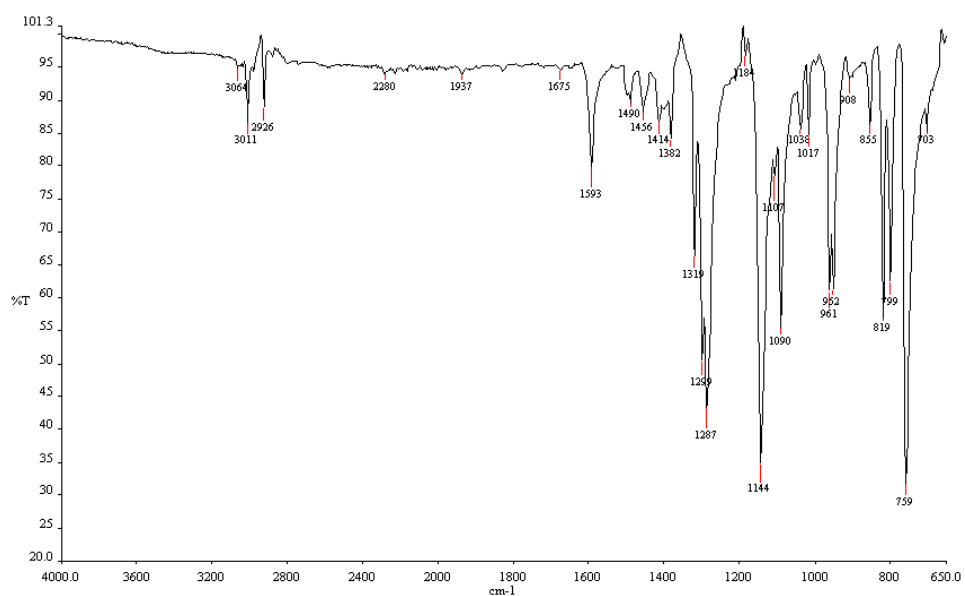


Figura 180. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72f).

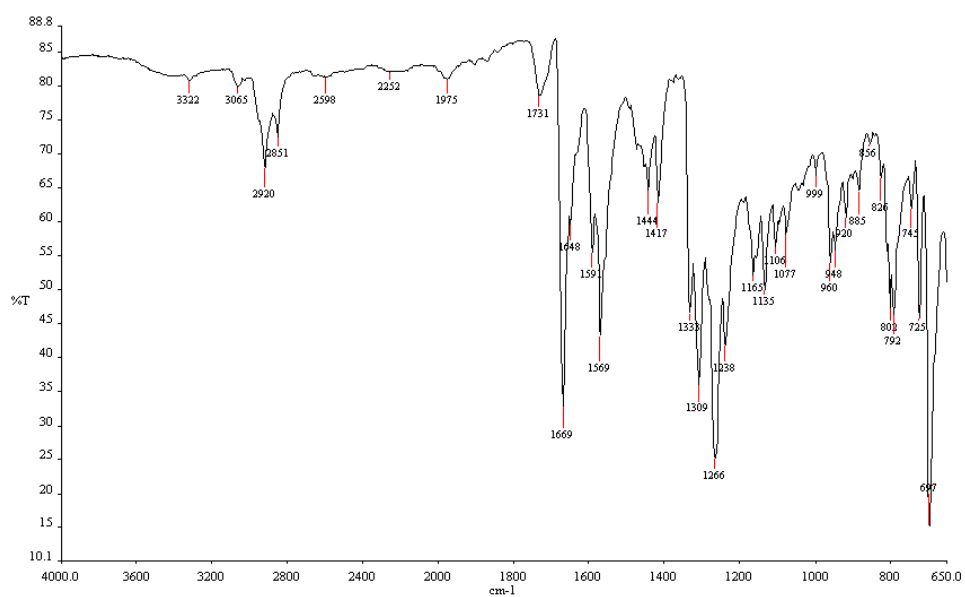


Figura 181. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72g).

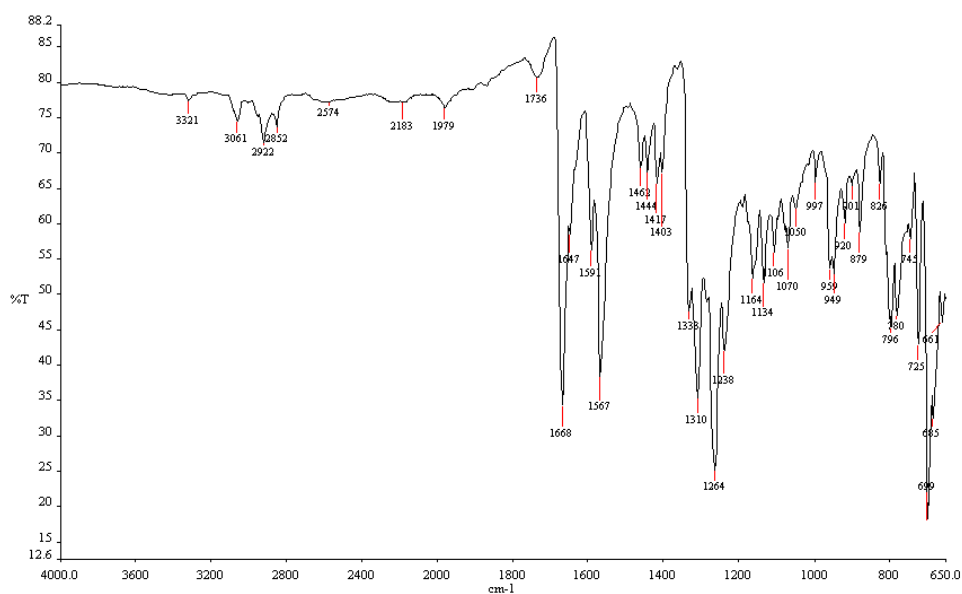


Figura 182. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72h).

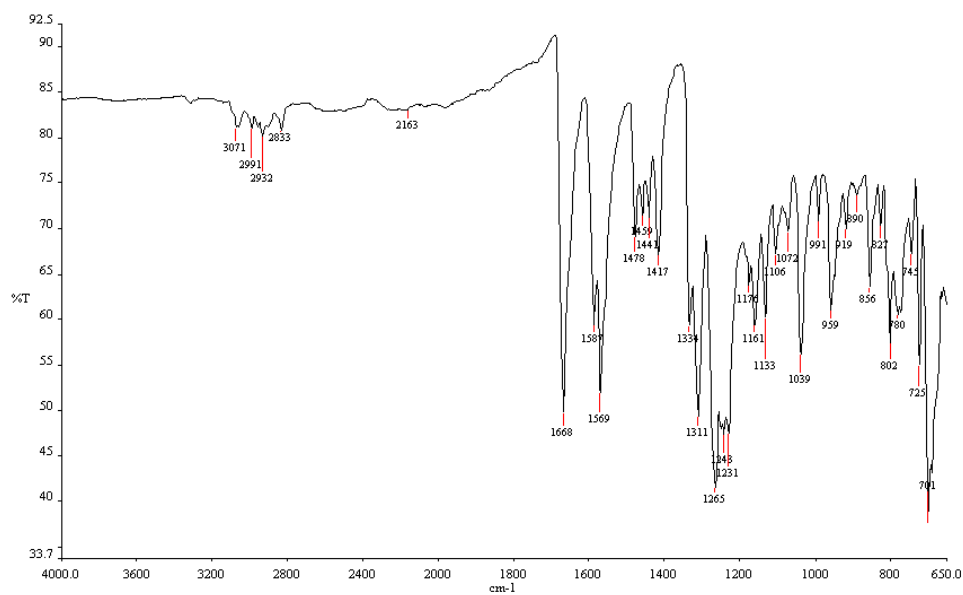


Figura 183. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72i).

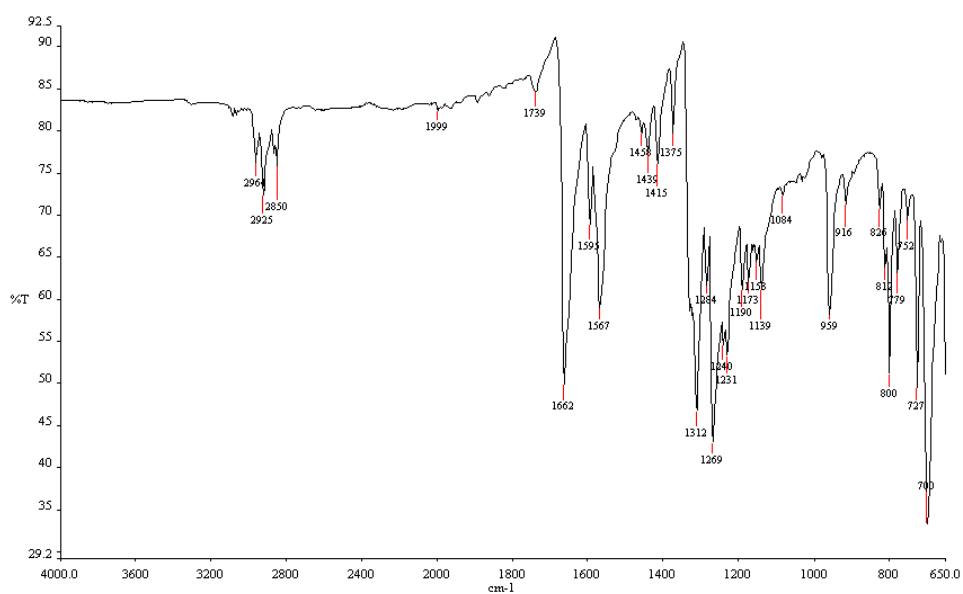


Figura 184. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72j).

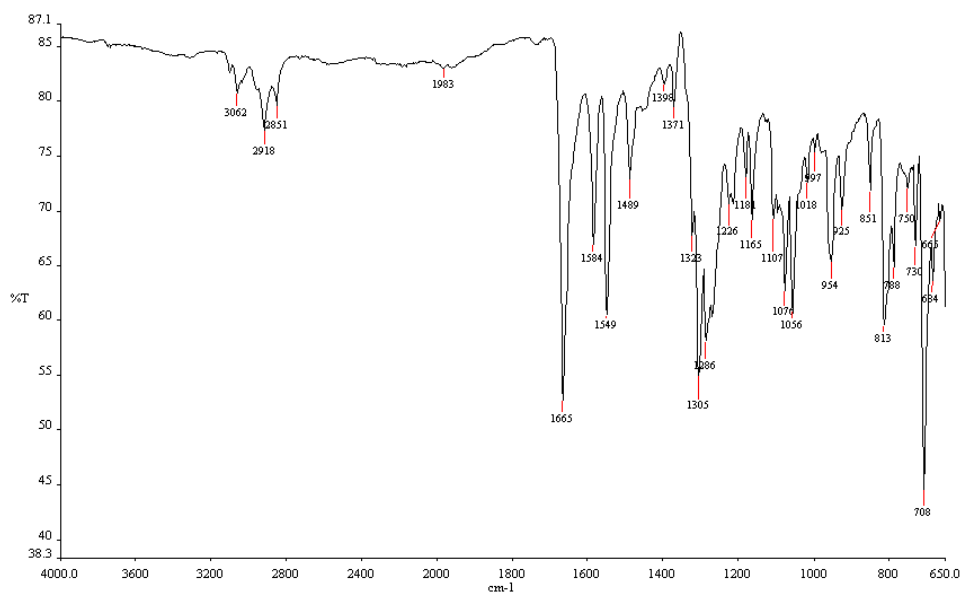


Figura 185. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72k).

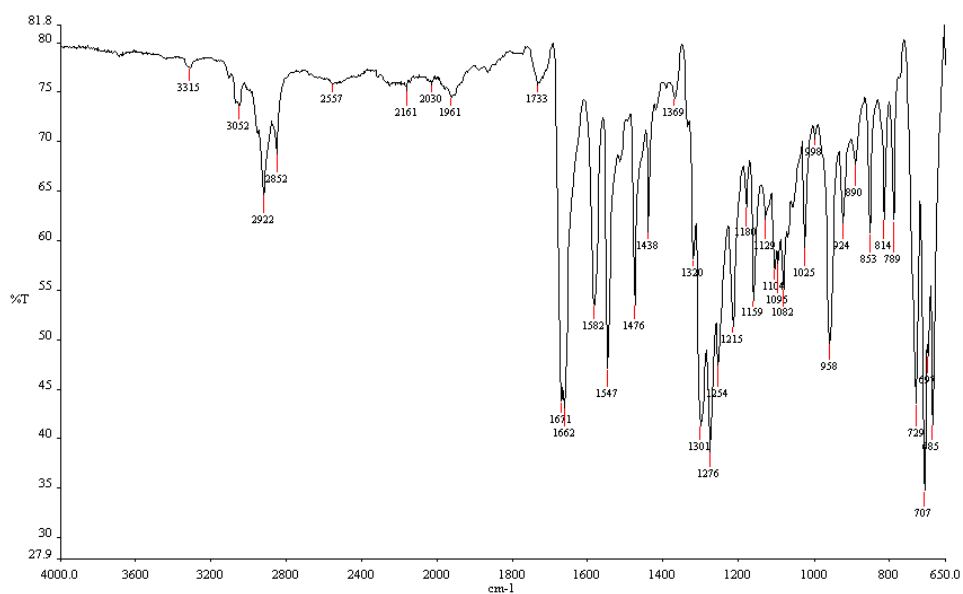


Figura 186. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (72l).

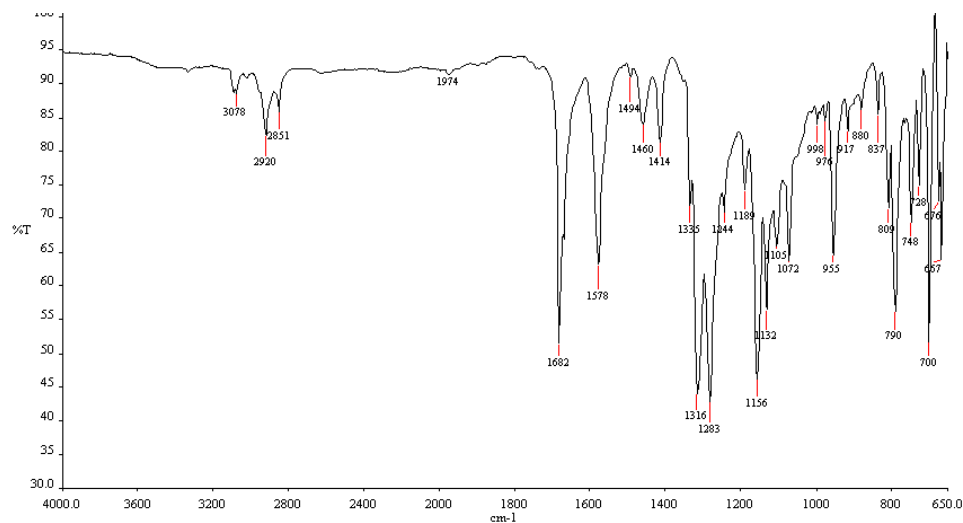
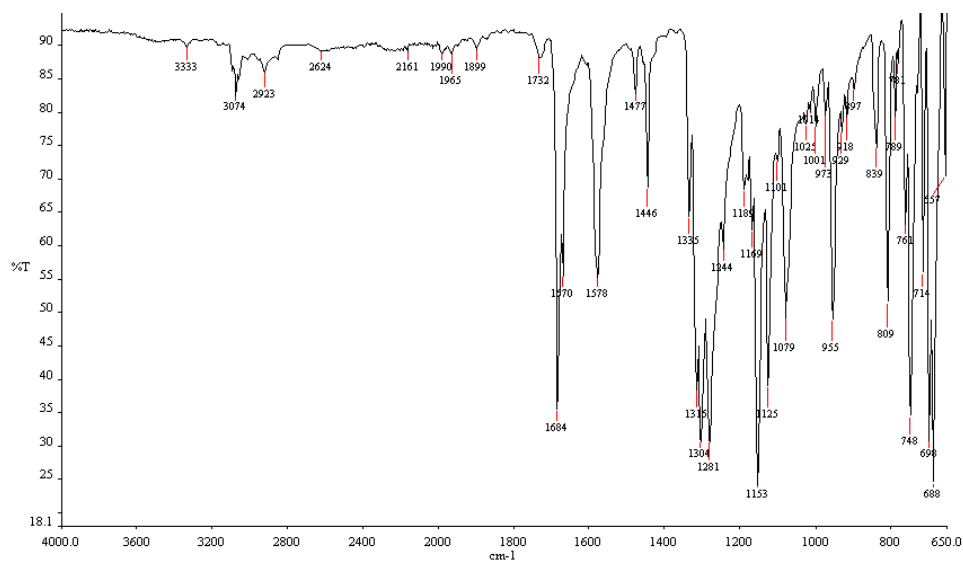
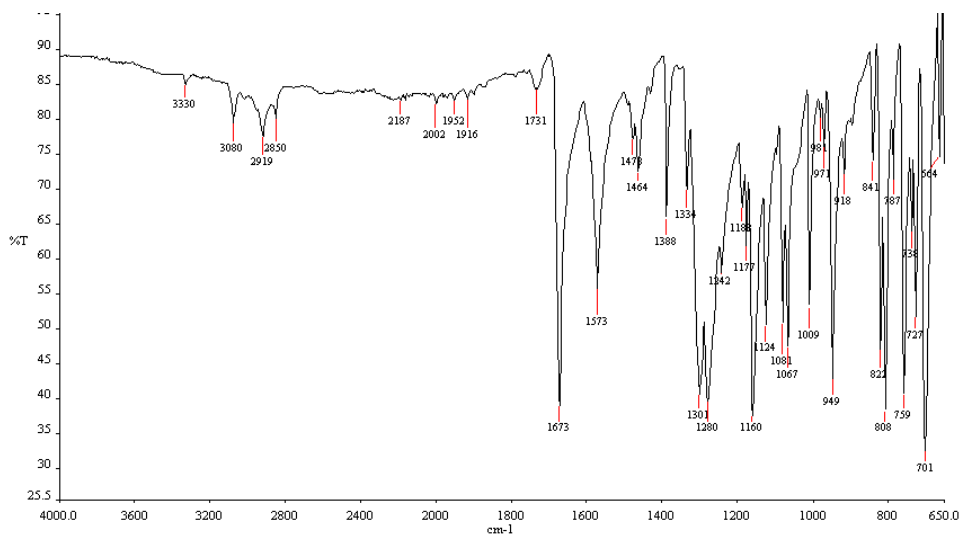


Figura 187. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73a).**Figura 188.** Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73b).**Figura 189.** Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73c).

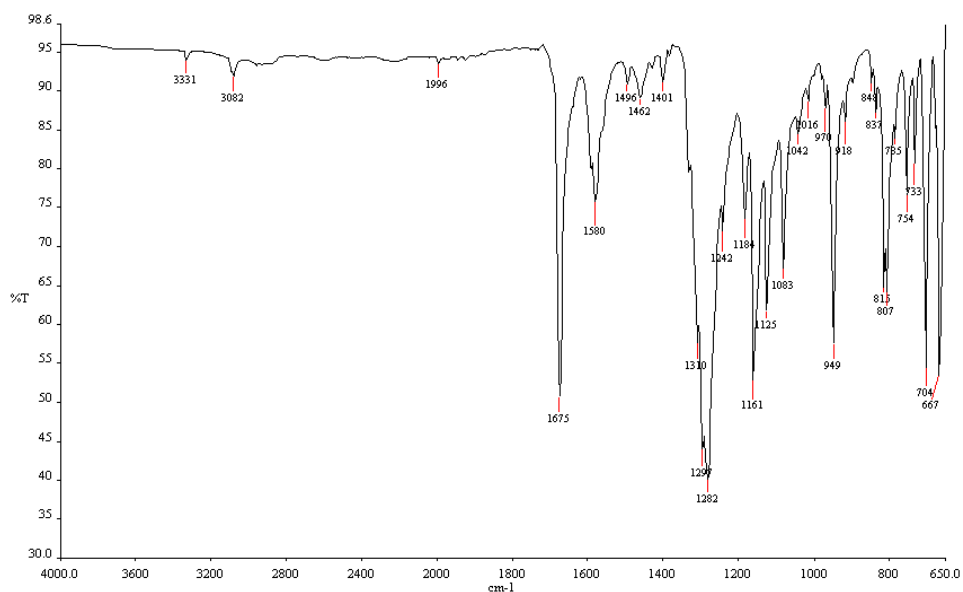


Figura 190. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73d).

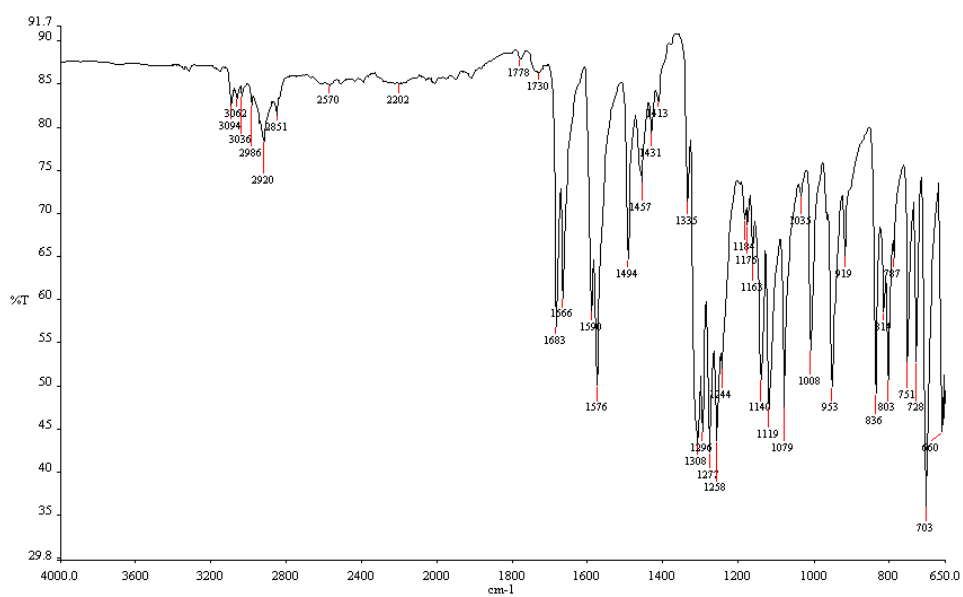


Figura 191. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73e).

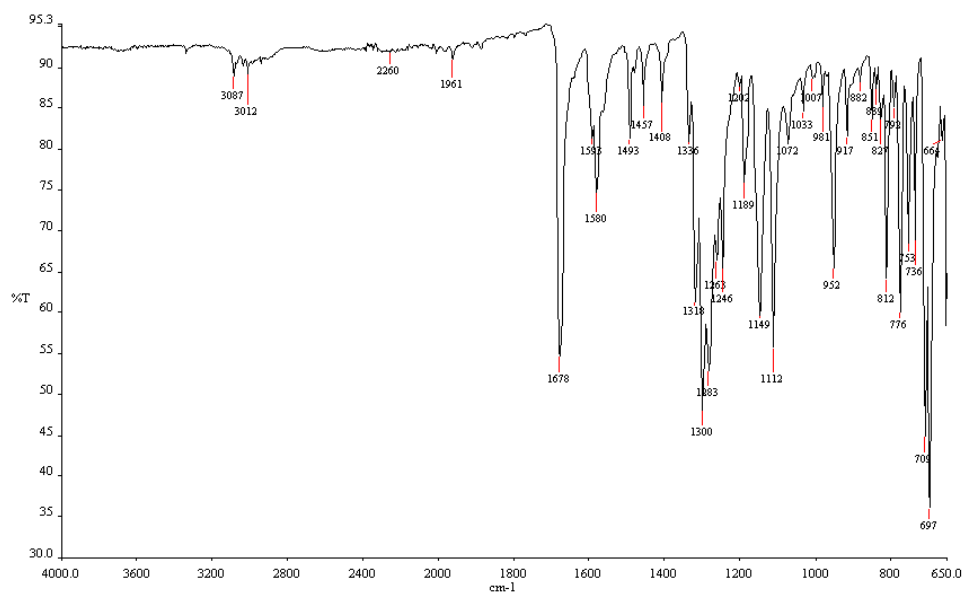


Figura 192. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73f).

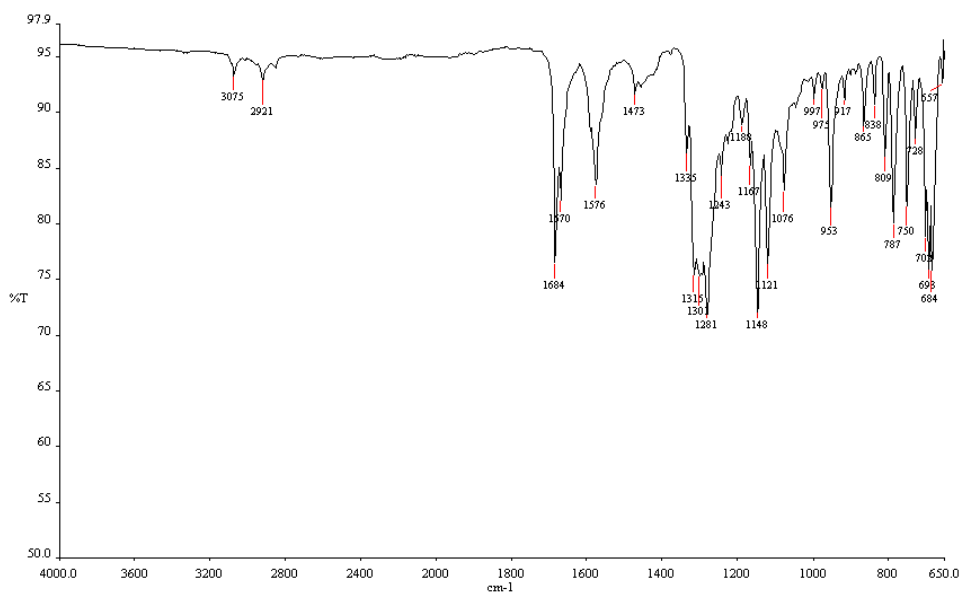


Figura 193. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73g).

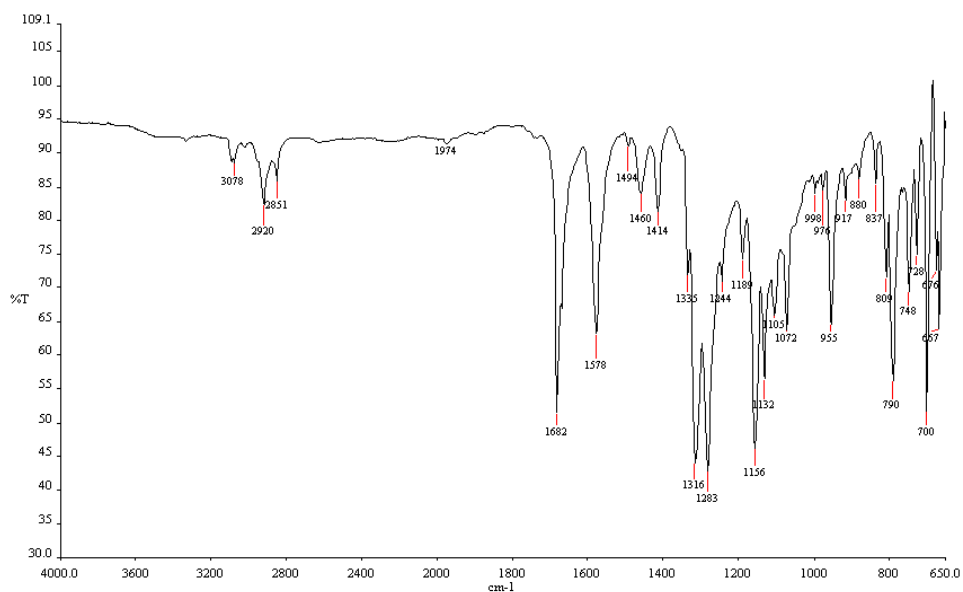


Figura 194. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73h).

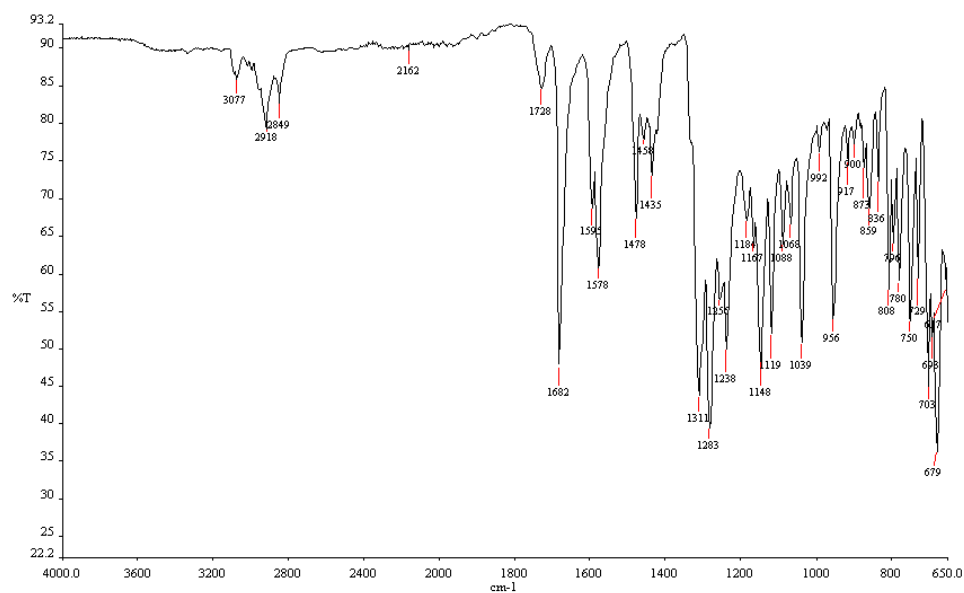


Figura 195. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73i).

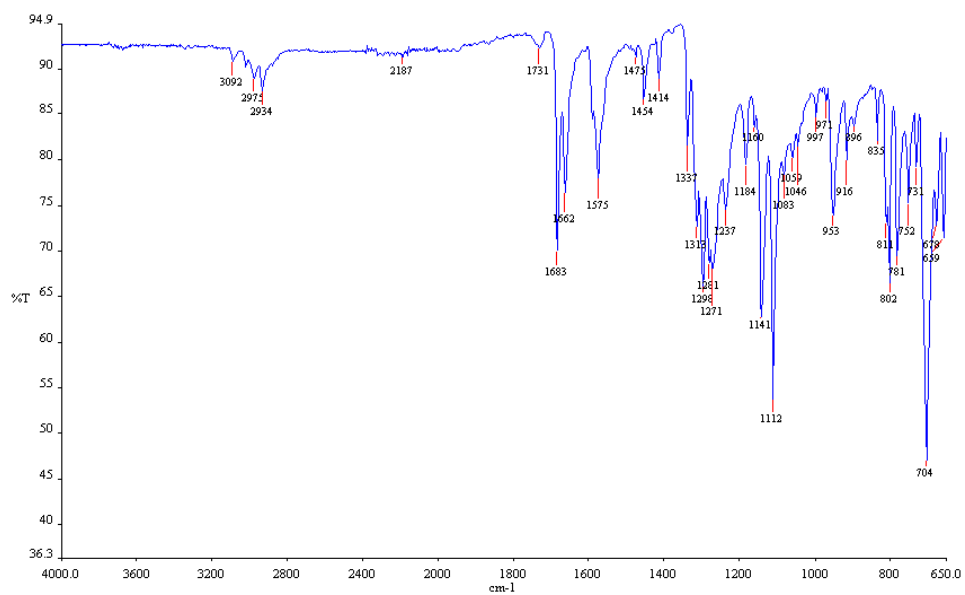


Figura 196. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73j).

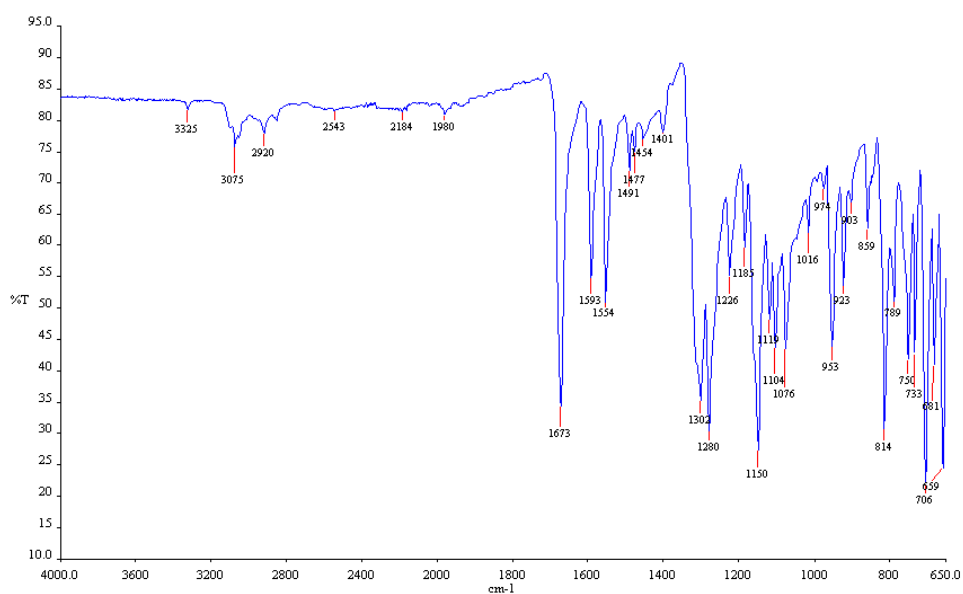


Figura 197. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (73k).

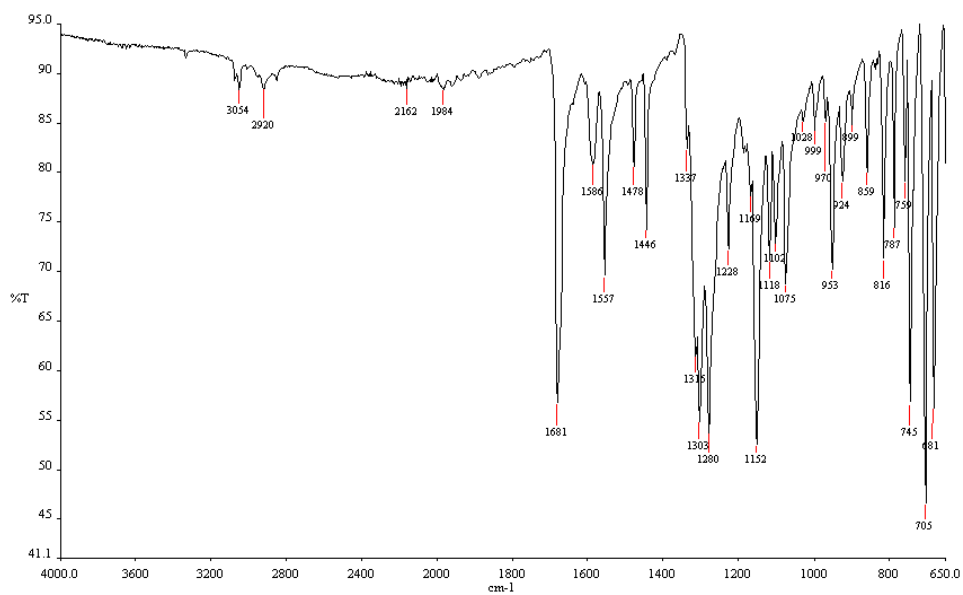


Figura 198. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (731).

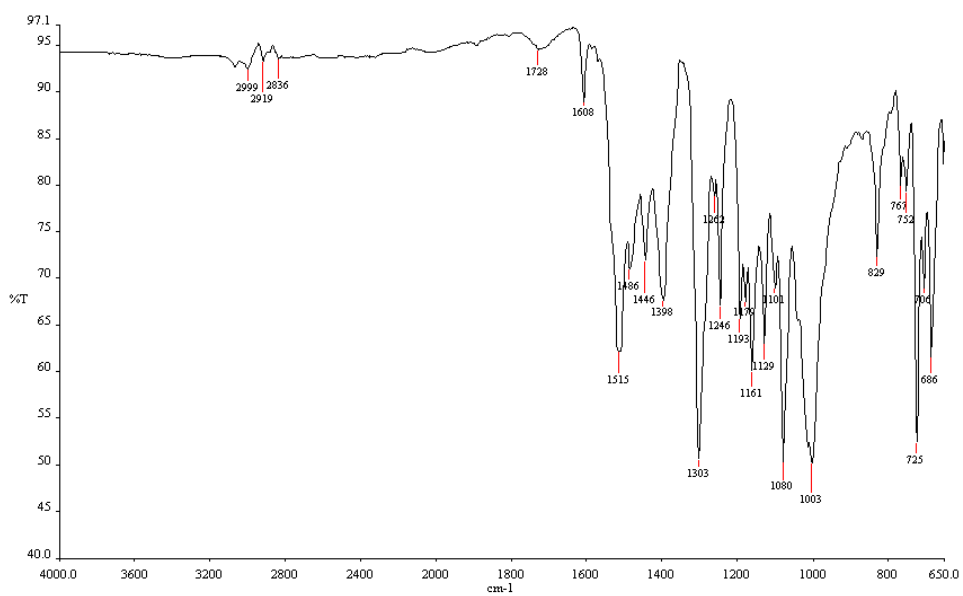


Figura 199. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (82).

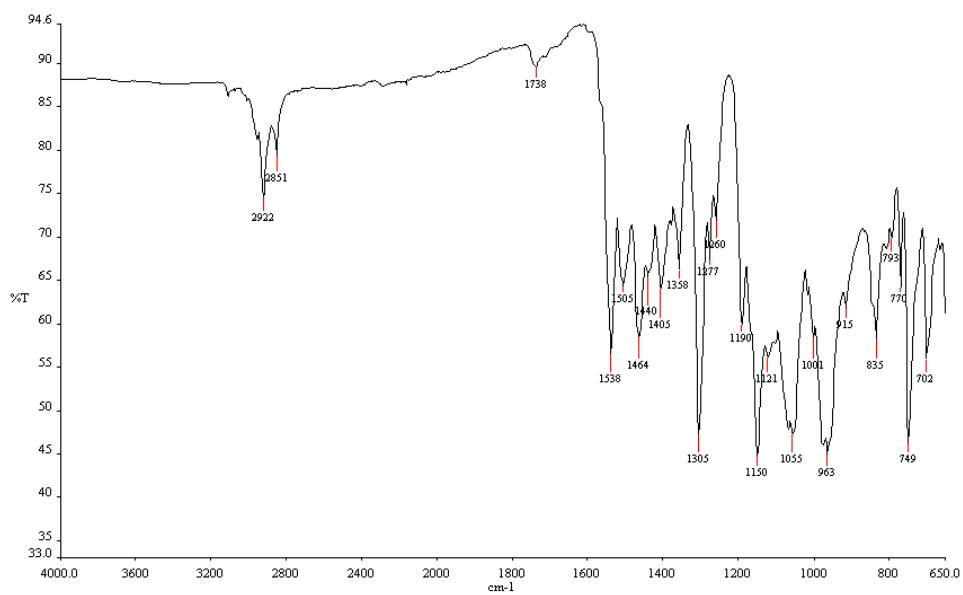


Figura 200. Espectro no Infravermelho (IV) do composto (84).