

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**RAQUEL GERALDA ISIDÓRIO**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
BIOLÓGICA**

Belo Horizonte

2022

RAQUEL GERALDA ISIDÓRIO

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE NATOQUINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
BIOLÓGICA**

Tese apresentada ao Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professor Dr. Ricardo José Alves

Belo Horizonte

2022

**I81s**      **Isidório, Raquel Geralda.**  
**Síntese de derivados de naftoquinonas com potencial**  
**atividade biológica [recurso eletrônico] / Raquel Geralda**  
**Isidório. – 2022.**

**1 recurso online (345 f. : il.) : pdf**

**Orientador: Ricardo José Alves.**

**Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais,**  
**Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em**  
**Ciências de Farmacêuticas.**

**Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.**

**1. Naftoquinona – Teses. 2. Substâncias bioativas –**  
**Teses. 3. Síntese orgânica – Teses. 4. Antimaláricos – Teses.**  
**5. Agentes antimicrobianos – Teses. 6. Atividade antitumoral**  
**– Teses. 7. Fármacos – Teses. I. Alves, Ricardo José. II.**  
**Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de**  
**Farmácia. III. Título.**

**CDD: 615.19**

**Elaborado por Luciene Aparecida Costa – CRB-6/2811**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

### FOLHA DE APROVAÇÃO

“SÍNTESE DE DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA”

### RAQUEL GERALDA ISIDÓRIO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, como requisito para obtenção do grau de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de concentração CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

Prof. Dr. Lucas Lopardi Franco  
Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL

Prof. Dr. Adilson David da Silva  
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof. Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnior  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Profa. Dra. Alaíde Braga de Oliveira  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Prof. Dr. Ricardo José Alves - Orientador  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 28 de março de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Adilson David da Silva, Usuário Externo**, em 31/03/2022, às 15:09, 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 **Lucas Lopardi Franco, Usuário Externo**, em 31/03/2022, às 15:16, 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 Jose Alves, Professor do Magistério Superior**, em 31/03/2022, às 15:22, 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 **Eufranio Nunes da Silva Junior, Professor do Magistério Superior**, em 02/04/2022, às 00:01, 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 **Alaide Braga de Oliveira, Servidora aposentada**, em 11/04/2022, às 16:37, 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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1338436** e o código CRC **53556B45**.

*Dedico este trabalho às duas mulheres que me inspiram a crescer e a encontrar meu lugar no mundo: Minha mãe Maria Geralda Isidório que vive em minhas memórias e a minha filha Ana Carolina Isidório Repolês que torna os meus dias mais alegres.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradecer é preciso.*

Foram tantas mãos que construíram essa tese, tantas e tantas que não me atreveria a nomeá-las pelo risco de falhar a memória.

Começo agradecendo a minha família que respeitou todo o processo de aprendizagem e pesquisa se abdicando de minha presença, especialmente a minha filha única *Ana Carolina Isidório Repolês*, de quem tenho muito orgulho e apesar de nunca saber se eu estaria em casa ou no laboratório, contribuiu de tantas formas nesta caminhada, que só me resta dizer que não sei o que seria de mim se você não existisse...

Minha amada Mãe, *Maria Geralda Isidório*, vulgo *Dona Liota*, minha maior referência, que sempre me apoiou, sempre incentivou os estudos e que apesar de estar partindo sempre foi meu suporte e assim se mantém até após partir. Sua benção minha Mãe, sinto muitas saudades!

A minha família que é meu suporte, meu porto seguro: *Minhas irmãs, irmãos, tios, sobrinhos, cunhadas* e todo meu núcleo familiar onde incluo *dona Dulce, seus filhos e filhas* assim como suas netas, que após tanto tempo de amizade e cumplicidade são parte de meu núcleo familiar.

Agradeço aos meus *Amigos* que tanto me apoiaram e apesar das noites no laboratório, dos encontros desmarcados, atrasos intermináveis, meu cansaço intenso e falta de assunto, nunca deixaram de estar ao meu lado e me dar aquele abraço ou aquele sorriso, obrigada a todos! amo ter vocês em minha vida.

Agradeço ao meu orientador que foi meu Amigo e meu apoio em tantos momentos difíceis. Agradeço imensamente por ter renunciado a tantos sábados com sua família, por ter abdicado de muitas e muitas horas de lazer para se dedicar à minha formação acadêmica e principalmente ao apoio incondicional diante de muitos imprevistos, entre elas uma crise pandêmica que nos impediu de estar na universidade por tanto tempo e testou nossas emoções ao extremo. Não foi fácil, mas conseguimos terminar este projeto... Muito Obrigada professor *Ricardo José Alves*.

Agradeço a toda rede de apoio que recebi na faculdade de farmácia (UFMG) através dos professores *Fernão Castro Braga, Priscila Valadares Campana, Rodrigo Maia de Pádua, Andre Augusto Faraco, Alaide Braga de Oliveira, Renata Barbosa de Oliveira, Simone Odília* da técnica *Juliana Raposo* e de todos os amigos e colegas desta unidade. Agradeço a todos do departamento de toxicologia, departamento de produtos farmacêuticos e todos e tantos parceiros que nos apoiaram. Agradeço a todos do Laboratório de Fitoquímica pelo apoio, pela convivência e pelo incentivo de sempre. Da mesma forma agradeço a todos do Laboratório de Química Farmacêutica, foram tantas risadas, tantos aprendizados e cafezinhos entre as sínteses que só posso agradecer

No *Departamento de Química (UFMG)* é preciso agradecer toda equipe do *Laremar* em especial a *Ivana Lula* que tanto me ajudou a melhorar os espectros e a fazer experimentos sob condições especiais. Agradeço também a equipe do *Laboratório de Análise Térmica e Calorimetria* em especial a *Maria Betânia de Freitas Marques*. No *Departamento de Física (UFMG)* agradeço toda equipe do *LabCri*, especialmente aos professores *Nivaldo Lúcio Spezialli, Carlos Basílio Pinheiro e Marcos Antonio Ribeiro*.

Agradeço muito o apoio da professora *Mariza Alves Nogueira Dias* e ao professor *Gaspar Dias Munõz* que abriram a sua casa e me ajudaram na purificação dos derivados glicosiltriazólicos via CLAE preparativo, do *Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (UFV)*. Agradeço também aos professores *Tiago Belarmino de Souza e Saulo Fehelberg Pinto Braga* do *Laboratório de Química Medicinal e bioensaios da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)*, assim como agradeço imensamente a *Rubia Fernandes* por toda ajuda fornecida.

A todos os *Colaboradores* que trabalharam e trabalharão com as substâncias sintetizadas neste trabalho, realizando ensaios biológicos ou dando continuidade à síntese na busca por derivados naftoquinônicos bioativos, muito obrigada.

Agradeço as Instituições Governamentais *CAPES, FAPEMIG, UFMG* que propiciam a formação acadêmica gratuita no país, permitindo que alunos de lugares diversos tenham formação de excelência.

## RESUMO

Naftoquinonas são substâncias amplamente distribuídas na natureza e que apresentam diversas atividades biológicas tais como antifúngica, antibacteriana, anti-inflamatória, antiplasmodial, tripanocida e antitumoral. Lapachol e lausona são representantes importantes dessa classe de substâncias bioativas. O interesse em suas atividades biológicas tem motivado a preparação de derivados e análogos sintéticos por grupos de pesquisa no mundo inteiro. Destarte, neste trabalho de tese, foi realizada a síntese, a partir de lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), de onze derivados inéditos, oito glicosiltriazóis e três derivados de orto-furanonaftoquinonas. Os glicosiltriazóis foram preparados a partir de reação de cicloadição [2+3] entre glicosilazidas peracetiladas, derivadas de D-glicose, D-galactose, D-N-acetilglicosamina e L-fucose, e 3-*C*-propargilausona. A remoção dos grupos acetila forneceu os derivados desacetilados correspondentes. Para obtenção dos derivados de orto-naftoquinona, inicialmente a 3-*C*-alil-lausona foi convertida no derivado 2-metil-2,3-dihidrofurano-1,2-naftoquinona que, por reação com *N*-bromosuccinimida forneceu o derivado 2-bromometilnafto[1,2-*b*]furano-4,5-diona. Este, por reação com azida de sódio forneceu a azida correspondente. Alternativamente, a 3-*C*-alillausona foi convertida no derivado 2-iodometil-2,3-dihidrofurano-1,2-naftoquinona que foi submetido a uma série de reações químicas nas quais se observou isomerização da *orto*-naftoquinona de partida para a *para*-naftoquinona correspondente. Além dos derivados inéditos supracitados foram sintetizados 18 intermediários de naftoquinona, dentre os quais um derivado de *O*- e *C*-alilação simultânea de lausona, bem como um derivado 3,3-dialilado, provavelmente resultante de rearranjo de Claisen do produto *O,C*-dialquilado. Também foi obtida uma antraquinona durante reação de lausona com propanal, na síntese de 2-metilnafto[1,2-*b*]furano-4,5-diona. A atividade antiplasmodial, antifúngica, antibacteriana, leishmanicida e citotóxica contra algumas linhagens de células tumorais (B16-F10, C6, A549) de diversas substâncias obtidas ao longo deste trabalho foi avaliada, sendo que algumas substâncias apresentaram atividade na faixa micromolar baixa (CI<sub>50</sub> menor que 5 µM) e mesmo submicromolar, reforçando a importância da classe das naftoquinonas como estruturas privilegiadas para o desenvolvimento de fármacos.

Palavras-chave: Síntese de glicosiltriazóis de 1,4-naftoquinonas. Síntese de 1,2-naftoquinonas. Atividades antiplasmodial, antifúngica, antibacteriana, leishmanicida e citotóxica.

## ABSTRACT

The naphthoquinones are substances widely distributed in nature and are endowed with diverse biological activities, such as antifungal, antibacterial, anti-inflammatory, antiplasmodial, trypanocidal and antitumor. Lapachol and lawsone are important representatives of this class of bioactive substances. The interest in their biological activities has motivated the preparation of derivatives and synthetic analogues by research groups worldwide. Therefore, in this thesis work, was conducted the synthesis, starting from lawsone (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone), of eleven new derivatives: eight glycosyltriazaoles and three derivatives of ortho-furanonaphthoquinones. The glycosyltriazaoles were prepared from a [2+3] cycloaddition reaction between peracetylated glycosyl azides, derived from D-glucose, D-galactose, D-*N*-acetylglucosamine and L-fucose, and 3-*C*-propargyl-lawsone. Removal of the acetyl groups provided the equivalent deacetylated derivatives. To obtain the ortho-naphthoquinone derivatives, the 3-*C*-allyl-lawsone was initially converted into the 2-methyl-2,3-dihydrofuran-1,2-naphthoquinone derivative, which, by reaction with *N*-Bromo succinimide, provided the 2-bromomethylnaphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione. The above-mentioned, upon reaction with sodium azide, provided the corresponding azide. Alternatively, the 3-*C*-allyl-lawsone was converted into the 2-iodomethyl-2,3-dihydrofuran-1,2-naphthoquinone derivative, which was subjected to a series of chemical reactions in which isomerization of the starting ortho-naphthoquinone was observed for the corresponding para-naphthoquinone. In addition to the new derivatives, eighteen naphthoquinone intermediates were synthesized, including an *O*- and *C*-allyl derivative of lawsone, as well as a 3,3-diallylated derivative, probably resulting from the Claisen rearrangement of the *O,C*-diallylated product. An anthraquinone was also obtained during the reaction of lawsone with propionaldehyde in the synthesis of 2-methylnaphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione. The antiplasmodial, antifungal, antibacterial, leishmanicidal and cytotoxic activity against some tumor cell lines (B16-F10, C6, A549) of several substances obtained during this work was evaluated and some substances showed activity in the low micromolar range (IC<sub>50</sub> lower than 5 μM) and even submicromolar, reinforcing the importance of the naphthoquinone class as key structures for drug development.

**Keywords:** Synthesis of glycosyltriazaoles from 1,4-naphthoquinones. Synthesis of 1,2-naphthoquinones. Antiplasmodial, antifungal, antibacterial, leishmanicidal and cytotoxic activities.

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 - Representação estrutural de para e orto naftoquinona</i> .....	18
<i>Figura 2 – Representação estrutural de alguns fármacos cujo anel quinolínico é reduzido a metídeo de quinona</i> .....	23
<i>Figura 3 – Substâncias de interesse farmacêutico que contêm anel naftoquinônico em sua estrutura</i> .....	28
<i>Figura 4 – Naftoquinonas contendo grupo nitrogenado com atividade biológica frente a células tumorais HL-60, MDA-MB435, HCT-8, SF295</i> .....	31
<i>Figura 5 – Naftoquinonas contendo grupo triazólico com atividades biológicas diversas</i> .....	35
<i>Figura 6 – Estruturas de derivados glicosídicos com potencial atividade antitumoral</i> .....	36
<i>Figura 8 – Representação estrutural de C-propargil lausona, 56 e O-propargil lausona, 57</i> .....	39
<i>Figura 9 – Perfil cromatográfico obtido a partir do perfil exploratório para separação de lausona, 56 e 57</i> .....	50
<i>Figura 10 – Perfil cromatográfico obtido a partir de método 1 para separação de lausona, 56 e 57</i> .....	51
<i>Figura 11 – perfil cromatográfico obtido a partir de método 2 para separação de lausona, 56 e 57</i> .....	52
<i>Figura 12 – perfil cromatográfico obtido a partir de método 3 para separação de lausona, 56 e 57</i> .....	52
<i>Figura13 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em dmso</i> .....	55
<i>Figura 14 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em DMF</i> .....	56
<i>Figura 15 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em etanol absoluto</i> .....	57
<i>Figura 16 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em terc-butanol</i> .....	58
<i>Figura 17 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em 24 horas</i> Erro! Indicador não definido. ....	62
<i>Figura 18 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em 48 horas</i> Erro! Indicador não definido. ....	63
<i>Figura 19 – Espectro no Infravermelho de 56</i> .....	65
<i>Figura 20 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, 400 MHz, em CDCl<sub>3</sub> de 56</i> .....	66
<i>Figura 21 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> de 56</i> .....	67
<i>Figura 22 – subespectro de DEPT 135 de 56</i> .....	68
<i>Figura 23 – Expansão na região aromática do mapa de contornos HSQC de 56</i> .....	69
<i>Figura 24 – Mapa de contornos HMBC de 56</i> .....	70
<i>Figura 25. a) rede cristalina com a célula unitária destacada arranjada paralela e inversamente uma à outra; – b) representação em bola e bastão dos átomos que compõe o derivado 56</i> Erro! Indicador não definido. ....	72
<i>Figura 26 – Cromatograma obtido por CLUE para 56</i> .....	73
<i>Figura 27 – Espectro de massa no modo positivo por ESI de 56</i> .....	73
<i>Figura 28 – Resultados das análises térmicas da naftoquinona 56: Curvas TGA em vermelho, DTA em azul e DSC em preto</i> .....	74
<i>Figura 29 – Análise termogravimétrica de 56 em presença e ausência de oxigênio</i> .....	75

<i>Figura 30 – Espectros no infravermelho obtidos para a) D-glicose peracetilada e b) azida de D-glicose peracetilada.....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 31 – Espectro no infravermelho de 62.....</i>	<i>83</i>
<i>Figura 32 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 62, 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>.....</i>	<i>84</i>
<i>Figura 33 – Expansão do espectro de correlação espectroscópica COSY de 62.....</i>	<i>85</i>
<i>Figura 35 – Cromatograma em CLUE com Arranjo de diodos para o derivado 62.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 36 – Fragmentação em ESI do derivado 62.....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 37 – Espectros no infravermelho de 56 e 63.....</i>	<i>89</i>
<i>Figura 38 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>.....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 39 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>.....</i>	<i>91</i>
<i>Figura 40 – Subespectro DEPT-135.....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 41 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>.....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 42 – Quadro comparativo dos espectros no infravermelho 4000-600 cm<sup>-1</sup> entre os derivados 62 e 66.....</i>	<i>99</i>
<i>Figura 43 – Quadro comparativo entre RMN de <sup>1</sup>H dos derivados 62 e 66.....</i>	<i>100</i>
<i>Figura 44 – Quadro comparativo entre RMN de <sup>13</sup>C dos derivados 62 e 66.....</i>	<i>100</i>
<i>Figura 45 – Estrutura química de β-lapachona e estrutura geral dos derivados orto-naftoquinona -1,4- propostos.....</i>	<i>105</i>
<i>Figura 46 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, de 70.....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 47 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> de 70.....</i>	<i>110</i>
<i>Figura 48 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> de 84.....</i>	<i>111</i>
<i>Figura 49- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> de 84.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 50 – RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de possível produto de dialquilação, 85 observado no subproduto isolado durante a síntese de 70/84.....</i>	<i>113</i>
<i>Figura 51 – Comparação entre os espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) obtidos para o subproduto oleoso após observar alteração de cor.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 52 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, de 86.....</i>	<i>115</i>
<i>Figura 53 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 87.....</i>	<i>116</i>
<i>Figura 54 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 73.....</i>	<i>117</i>
<i>Figura 55 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o derivado 87.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 56 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o derivado 73.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 57 – Cromatograma de reação de síntese de metildihidrofurano-naftoquinona, 73 e 81.....</i>	<i>119</i>
<i>Figura 58 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do derivado angular 74.....</i>	<i>122</i>
<i>Figura 59 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do derivado linear 89.....</i>	<i>123</i>
<i>Figura 60 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o derivado isolado durante a síntese de 74.....</i>	<i>124</i>
<i>Figura 61 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do derivado isolado durante a síntese de 74.....</i>	<i>125</i>
<i>Figura 62 – Espectro de cristalografia de Raio X obtido para o derivado 90.....</i>	<i>125</i>
<i>Figura 63 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto da reação de síntese de 88 com destaque para os sinais dos núcleos de hidrogênio H15 e H16 relativos a 90.....</i>	<i>128</i>



<i>Figura 64 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 75</i> .....	131
<i>Figura 65 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 75</i> .....	131
<i>Figura 66 – Subespectro DEPT-135 de azidametilfurano-1,2-naftoquinona, 78</i> .....	133
<i>Figura 67 – Organograma das sínteses realizadas a partir da lausona para o obtenção de derivados orto-furanonaftoquinonas</i> .....	134
<i>Figura 68 – Comparação do subespectro DEP-135 de 71 (à esquerda) com o subespectro DEPT-135 de 91 (à direita)</i> .....	136
<i>Figura 69 – Comparação entre o espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 71 e de 91</i> .....	137
<i>Figura 70 – Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 76</i> .....	139
<i>Figura 71 – Espectros de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 76</i> .....	140
<i>Figura 72 – Subespectro DEPT-135 (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 76</i> .....	140
<i>Figura 73 – Representação estrutural de derivados possíveis de avaliar a relação estrutura atividade frente a células tumorais e patógenos diversos</i> .....	141
<i>Figura 74 – Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto da reação de tentativa de síntese de 77</i> ..	142
<i>Figura 75 – Subespectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto da reação de tentativa de síntese de 77</i> .....	143
<i>Figura 76 – Imagem de CCD onde foram comparados os tempos de retenção dos padrões dos derivados 70, 71, 84, 91 com o bruto da reação de tentativa de síntese de 77</i> .....	143
<i>Figura 77 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido para a fração 106-110 da reação entre 71 e periodato de sódio em DMF a 150 °C</i> .....	145
<i>Figura 78 – Subespectro DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 92 e 71</i> .....	147
<i>Figura 79 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C e subespectro de DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) obtido da reação entre 71 e trifenilfosfina</i> .....	148
<i>Figura 80 –a) Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO-D<sub>6</sub>) e b) Subespectro de DEPT-135 (100 MHz, dmsO- D<sub>6</sub>) de 79</i> .....	150
<i>Figura 81 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MH, CDCl<sub>3</sub>) para os derivados 78 e 94</i> .....	152
<i>Figura 82 – Organograma sintético dos derivados obtidos a partir de reações com 71</i> .....	153
<i>Figura 83 – Substâncias testadas frente a cepas W2, de falciparum resistente a cloroquina</i> .....	155
<i>Figura 84 – Substâncias testadas frente a diversas cepas bacterianas e fúngicas</i> .....	163

## LISTA DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1 – Reação de Fenton com geração de radical hidroxila</i> .....	19
<i>Esquema 2 - Desdobramentos da redução de naftoquinonas durante o metabolismo celular</i> .....	21
<i>Esquema 3 – Representação da biotransformação química de daunomicina a metídeo de quinona via catálise enzimática</i> .....	22
<i>Esquema 4 – Reação de alquilação de biomoléculas por metídeo de quinona</i> .....	24
<i>Esquema 5 – Alquilação de base nitrogenada por metídeo de quinona</i> .....	25
<i>Esquema 6 – Síntese simplificado para obtenção de derivados 1,2,3-glicosiltriazóis per e desacetilados de 2-hidroxi-3-C-propargil-1,4-naftoquinona</i> .....	42
<i>Esquema 7– Rota de síntese planejada para obtenção de derivados o-naftoquinônicos a partir da lausona</i> .....	43
<i>Esquema 8 – Síntese de 56</i> .....	45
<i>Esquema 9 – Possíveis isômeros de alquilação a partir da reação entre lausonato e haleto de propargila</i> .....	46
<i>Esquema 10 – Obtenção de isômeros de alquilação por Fieser</i> .....	46
<i>Esquema 11 – Obtenção de 80 a partir de orto-quinona e álcool alílico</i> .....	47
<i>Esquema 12 – Síntese de glicosilazidas de glicose, galactose e fucose peracetiladas</i> .....	77
<i>Esquema 13 – Proposta de mecanismo simplificado para reação de peracetilação de D-glicose</i> .....	78
<i>Esquema 14 – Síntese de cloreto de N-acetilglicosamina</i> .....	79
<i>Esquema 15 - síntese de peracetilglicosiltriazol de 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftoquinona</i> .....	82
<i>Esquema 16 - síntese de peracetilgalactosiltriazol de 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftoquinona</i> .....	88
<i>Esquema 17 - síntese de peracetilfucosiltriazol de 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftoquinona</i> .....	90
<i>Esquema 18 - síntese de peracetil-N-acetilglicosiltriazol de 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftoquinona</i> .....	92
<i>Esquema 19 - proposta mecanística para a reação de desacetilação do derivado 62</i> .....	98
<i>Esquema 20 – Rota de síntese planejada para a obtenção de derivados o-naftoquinona análogos a <math>\beta</math>-lapachona</i> .....	106
<i>Esquema 21 – síntese de 70 segundo Kongkathip e colaboradores, 2003</i> .....	107
<i>Esquema 22 – Obtenção do derivado 39, através do rearranjo de Claisen</i> .....	108
<i>Esquema 23 - Síntese de metildihidrofurano-1,2-naftoquinona (73 e 81)</i> .....	116
<i>Esquema 24 – Síntese de metilfurano-1,2-naftoquinona</i> .....	120
<i>Esquema 25a – sínteses em que foi isolado o derivado 90</i> .....	126
<i>Esquema 25b – proposta de mecanismo de formação da antraquinona, 90</i> .....	127
<i>Esquema 26 – Representação da síntese de 74 e 89 a partir de 56</i> .....	129
<i>Esquema 27 – Proposta de mecanismo de síntese de obtenção de 75</i> .....	130
<i>Esquema 28 – Representação da síntese da azida 78</i> .....	132
<i>Esquema 29 - representação de síntese dos derivados 71 e 85</i> .....	135
<i>Esquema 30 – representação de síntese de (N-morfolino)metilhidrofurano-1,2-naftoquinona</i> .....	138
<i>Esquema 31 – representação de síntese de fluometilhidrofurano-1,2-naftoquinona</i> .....	141
<i>Esquema 32 – Proposta de mecanismo para a formação do aldeído (72) a partir do iodometilfurano (71) ...</i>	144
<i>Esquema 33 – Proposta de mecanismo para a formação do derivado 92</i> .....	146

## LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 - Resultados da atividade (concentração em <math>\mu\text{M}</math>) contra linhagens de células tumorais e citotoxicidade em células normais dos derivados glicosídicos do lapachol</i> .....	38
<i>Tabela 2 - Método cromatográfico perfil exploratório</i> .....	47
<i>Tabela 3 - Método cromatográfico: Método 1 Primeira modificação do perfil exploratório</i> .....	48
<i>Tabela 4 - Método cromatográfico :Método 2. Segunda modificação do perfil exploratório</i> .....	48
<i>Tabela 5- Método cromatográfico: Método 3. Terceira modificação do perfil exploratório</i> .....	49
<i>Tabela 6 – Triagem de bases e solventes para a Síntese de 56</i> .....	54
<i>Tabela 7 – Avaliação da porcentagem de formação de 56 em hidróxido de lítio com diversos solventes nos tempos 24 e 48 horas, usando LiOH como base</i> .....	60
<i>Tabela 8 - Avaliação da porcentagem de formação de 19 em diversos solventes, nos tempos 24 e 48 horas, usando DIPEA como base</i> .....	61
<i>Tabela 9 – Ligações de hidrogênio e códigos de simetrias associados</i> .....	72
<i>Tabela 10 – RMN <math>^1\text{H}</math>: deslocamentos <math>\delta</math> (ppm) observados para os derivados 62-65</i> .....	94
<i>Tabela 11- Deslocamentos químicos (<math>\delta</math>, ppm) observados para os sinais de carbono dos derivados 62-65</i> .....	96
<i>Tabela 12 – Relação composto, íon quasi molecular e fragmento gerado em MS-ESI+ dos derivados 62-65</i> .....	97
<i>Tabela 13 – RMN <math>^1\text{H}</math>: deslocamentos <math>\delta</math> (ppm) observados para os derivados 66-69</i> .....	101
<i>Tabela 14- Deslocamentos químicos (<math>\delta</math>, ppm) observados para os sinais de carbono dos derivados 66-69</i> ....	102
<i>Tabela 15 – Relação composto, íon quasi molecular e fragmento gerado em MS-ESI+ dos derivados 66-69</i> .....	103
<i>Tabela 16 – Rendimento percentual observado para os derivados 75 e-83 quando empregado diferentes métodos.</i> .....	121
<i>Tabela 17. Percentual de redução (% Red) do crescimento de <i>P. falciparum</i> cloroquina-resistente (W2) na presença de diferentes amostras.</i> .....	156
<i>Tabela 18. Concentração inibitória de 50% do crescimento (<math>\text{CI}_{50}</math>) do clone W2 (cloroquina-resistente) de <i>P. falciparum</i> para 56 e 84</i> .....	157
<i>Tabela. 19 . Concentração citotóxica que inibe 50% do crescimento (<math>\text{CC}_{50}</math>) de células HepG2 testadas contra substâncias avaliadas</i> .....	159
<i>Tabela 20. Valores de <math>\text{CC}_{50}</math>, <math>\text{CI}_{50}</math> e índice de seletividade calculado para as substâncias 56 e 84</i> .....	160
<i>Tabela 21 – triagem frente a cepas de bactérias</i> .....	161
<i>Tabela 22 – Porcentagem de inibição de crescimento em B16F10, C6 e A549 após tratamento com as substâncias 56-84, 62-65</i> .....	162
<i>Tabela 23 – Triagem de substâncias frente a cepas bacterianas e fúngicas</i> .....	164

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Å	Unidade de medida que equivale a $10^{-10}$ m
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIBN	azobisisobutironitrila
ATP	Adenosina Trifosfato
CCD	cromatografia em camada delgada
$\text{CDCl}_3$	clorofórmio deuterado
CLAE	Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência
CLUE	Cromatógrafo Líquido de Ultra Eficiência
COSY (do inglês)	Homonuclear Correlation Spectroscopy
CuAAC	reação de cicloadição 1,3-dipolar (C), entre alcino terminal (A) e uma azida orgânica (A), catalisada por cobre (Cu(I))
DAD	Detector de Arranjo de Diodos
dd	duplo duplete
DEPT (do inglês)	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura

DTA .....análise térmica diferencial

ERO's .....Espécies reativas de oxigênio

ESI .....ionização por eletrospray

EtOH .....etanol

HBr .....Ácido Bromídrico

HMBC (do inglês) .....Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC (do inglês)..... Heteronuclear Single Quantun Correlation

Hz .....hertz

IV .....Infravermelho

*J* .....Constante de acoplamento

m/z .....relação massa/carga

METAP2 .....metionina aminopeptidase tipo 2

NBS .....*N*-bromosuccinimida

NMDA ..... *N*-metil-*D*-aspartato

ppm.....partes por milhão

RMN .....Ressonância Magnética Nuclear

RMN .....Ressonância Magnética Nuclear

SIDA .....Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SOD .....Superóxido Dismutase

*t*-BuOH.....*terc*-butanol

TGA .....análise de termogravimetria

THF .....tetrahidrofurano

TMS .....Tetrametilsilano

TOPO2 .....Topoisomerase tipo 2

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Reatividade de naftoquinonas no meio biológico.....	18
1.2 Uso de naftoquinonas no mercado farmacêutico.....	27
1.3 Triazóis como fonte de novos fármacos.....	32
1.4 Carboidratos e glicosiltriazóis, um breve escopo.....	36
2 OBJETIVOS.....	40
3 PLANO DE SÍNTESE.....	41
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1 Otimização, síntese e caracterização de 2-hidroxi-3-C-propargil-1,4-naftoquinona (56).....	45
4.2 Síntese e caracterização de 1,2,3-glicosiltriazóis derivados de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona.....	76
4.2.1 Síntese de azida de carboidratos.....	76
4.2.2 Síntese de glicosiltriazóis peracetilados.....	81
4.2.3 Síntese de glicosiltriazóis desacetilados.....	97
4.3 Síntese de derivados orto-naftoquinônicos.....	105
4.3.1 Síntese de 2-hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona.....	107
4.3.2 Síntese de metildihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	115
4.3.3 Síntese de metilfurano-1,2-naftoquinona.....	120
4.3.4 Síntese de bromometilfurano-1,2-naftoquinona.....	129
4.3.5 Síntese de azidametilfurano-1,2-naftoquinona.....	132
4.3.6 Síntese de iodometildihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	135
4.3.7 Síntese de (N-morfolino)metildihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	138
4.3.8 Tentativa de síntese de fluorometildihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	141
4.3.9 Tentativa de síntese de aldeído dihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	144
4.3.10 Tentativa de síntese de trifenilfosfina dihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	148
4.3.11 Síntese de álcool metildihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	149
4.3.12 Síntese de azidometildihidrofurano-1,2-naftoquinona.....	151
5 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	154
5.1 Teste da atividade antiplasmodial in vitro.....	154
5.1.1 Citotoxicidade.....	157

5.1.2	<i>Índice de seletividade</i> .....	160
5.2	<i>Triagem para determinar possíveis Hits com atividade antibacteriana</i> .....	160
5.3	<i>Atividade antiproliferativa</i> .....	162
5.4	<i>Triagem de frente a cepas bacterianas diversas</i> .....	163
6	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	166
6.1	<b>Análise de parâmetros</b> .....	168
6.2	<b>Síntese de O-PROPARGIL-lausona (57)</b> .....	169
6.3	<b>Síntese de 2-hidroxi-3-C-propargilausona (56)</b> .....	171
6.4	<b>Síntese de carboidratos peracetilados</b> .....	173
6.4.1	<b>Síntese de D-glicose peracetilada</b> .....	174
6.4.2	<b>Síntese de D-galactose peracetilada</b> .....	175
6.4.3	<b>Síntese de D-N-acetilglicosamina peracetilada</b> .....	176
6.4.4	<b>Síntese de L-fucose peracetilada</b> .....	177
6.5	<b>Síntese dos haletos de glicosila</b> .....	178
6.6	<b>Síntese de glicosilazidas peracetiladas, 58-60</b> .....	180
6.6.1	<b>Síntese de azida de D-glicose peracetilada (58)</b> .....	181
6.6.2	<b>Síntese de azida de D-galactose peracetilada (59)</b> .....	182
6.6.3	<b>Síntese de azida de N-acetilglicosamina peracetilada (61)</b> .....	183
6.6.4	<b>Síntese de azida de L-fucose peracetilada (60)</b> .....	184
6.7	<b>Síntese de glicosiltriazóis peracetilados, 62, 63, 64 e 65</b> .....	185
6.7.1	<b>Síntese de 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (62)</b> .....	186
6.7.2	<b>Síntese de 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (63)</b> .....	188
6.7.3	<b>Síntese de 3-C{1-[(3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-N-acetilglicosaminil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (65)</b> .....	190
6.7.4	<b>Síntese de 3-C{1-[(2,3,4-tri-O-acetil-β-L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (64)</b> .....	192
6.8	<b>Síntese dos glicosiltriazóis desacetilados, 66, 67,68 e 69</b> .....	194
6.8.1	<b>Síntese de 3-C-{1-[β-D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (66)</b> .....	194
6.8.2	<b>Síntese de 3-C-{1-[β-D-galactopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (67)</b> .....	196



6.8.3	<i>Síntese de 3-C{1-[β-D-N-acetilglicosaminil]triazol-4-il}metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (69)</i> .....	197
6.8.4	<i>Síntese de 3-C{1-[β-L-fucosil]triazol-4-il}metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (68)</i> .....	198
6.8.5	<i>Síntese 2- hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona</i> .....	199
6.8.6	<i>2-hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (70)</i> .....	200
6.8.7	<i>2-alilóxi-1,4-naftoquinona (84)</i> .....	201
6.8.8	<i>2-alilóxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (85)</i> .....	202
6.8.9	<i>3,3-dialil-1,2,4-naftoquinona (86)</i> .....	203
6.9	<i>Síntese de derivados metil-dihidrofuranonaftoquinona</i> .....	204
6.9.1	<i>2-metil-2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (87)</i> .....	205
6.9.2	<i>4-metil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (73)</i> .....	206
6.10	<i>Síntese de metilfuranonaftoquinona</i> .....	207
6.10.1	<i>4-metilnafto[1,2-b]furan-1,2-diona (74)</i> .....	208
6.10.2	<i>2-metilnafto[2,3-b]furano-1,4-diona (89)</i> .....	209
6.10.3	<i>1,3-dimetilantraceno-1,4-diona (90)</i> .....	210
6.10.4	<i>Síntese de 2-hidroxi-3-C-prop(1,2)enil-1,4-naftoquinona (88)</i> .....	211
6.11	<i>Síntese de (4-bromometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (75)</i> .....	214
6.13.1	<i>(2-iodometil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (91)</i> .....	218
6.13.2	<i>(4-iodometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (71)</i> .....	219
6.14	<i>Síntese de derivados dihidrofurano naftoquinona</i> .....	220
6.14.1	<i>Síntese de 4-[N-(morfolin)metil]3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (76)</i> ....	220
6.14.2	<i>Tentativa de síntese de 4(fluorometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (81)</i> .....	222
6.14.3	<i>Tentativa de síntese de (4-formil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (72)</i> ..	223
6.14.4	<i>2(hidroximetil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (92)</i> .....	224
6.14.5	<i>Tentativa de síntese de 4(trifenilfosfonilmetil)-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (93)</i> .....	225
6.14.6	<i>Síntese de 4(hidroximetil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (83)</i> .....	226
6.14.7	<i>Síntese de 4(azidametil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (82)</i> .....	227
6.14.7.1	<i>4(azidometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (82)</i> .....	227
6.14.7.2	<i>2(azidometil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (94)</i> .....	228
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	229

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>231</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>242</b>
<b>A – Artigo publicado na Revista Acta Crystallographica (2018). E74, 1319 – 1321</b> .....	<b>242</b>
<b>B - Artigo publicado na Revista Acta Crystallographica (2018). E74, 1731 – 1734.</b> .....	<b>242</b>
<b>C - Artigo publicado na Revista Biomedical Center (2021), 662</b> .....	<b>242</b>
<b>D – ESPECTROS DO DERIVADO 3-C-PROPARGIL-LAUSONA (56)</b> .....	<b>243</b>
<b>E- ESPECTROS DO DERIVADO 2-O-PROPARGIL-LAUSONA (57)</b> .....	<b>251</b>
<b>F- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (62)</b> .....	<b>254</b>
<b>G- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (63)</b> .....	<b>262</b>
<b>H- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-N-acetilglicosaminil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (65)</b> .....	<b>265</b>
<b>I- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(2,3,4-tri-O-acetil-β-L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (64)</b> .....	<b>269</b>
<b>J- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C-{1-[β-D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (66)]</b> .....	<b>273</b>
<b>K- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C-{1-[β-D-galactopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (67)</b> .....	<b>277</b>
<b>L- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[β-D-N-acetilglicosaminil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (69)</b> .....	<b>281</b>
<b>M- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(β-L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (68)</b> .....	<b>285</b>
<b>N- ESPECTROS DO DERIVADO 2-Hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (70)</b> .....	<b>289</b>
<b>O- ESPECTROS DO DERIVADO 2-alilóxi-1,4-naftoquinona (84)</b> .....	<b>292</b>
<b>P – ESPECTROS DO DERIVADO 2-alilóxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (85)</b> .....	<b>296</b>
<b>Q – ESPECTRO DO DERIVADO 3,3-dialil-1,2,4-naftoquinona (86)</b> .....	<b>298</b>
<b>R – ESPECTROS DO DERIVADO 4-metil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (73)</b> .....	<b>299</b>
<b>S – ESPECTROS DO DERIVADO 2-metil-2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (87)</b> .....	<b>302</b>
<b>T – ESPECTROS DO DERIVADO 4-metilnafto[1,2-b]furan-1,2-diona (74)</b> .....	<b>310</b>
<b>U – ESPECTROS DO DERIVADO 1,3-dimetilantraceno-1,4-diona (90)</b> .....	<b>313</b>

<b>V - ESPECTROS DO DERIVADO 2-hidroxi-3-C-prop(1,2)enil-1,4-naftoquinona (88)</b>	<b>316</b>
<b>W – ESPECTROS DO DERIVADO 2-metilnafto[2,3-b]furano-1,4-diona (89) .....</b>	<b>317</b>
<b>X – DERIVADO Síntese de (4-bromometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (75) .....</b>	<b>320</b>
<b>Y –ESPECTROS DO DERIVADO (4-azidometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (78) ....</b>	<b>323</b>
<b>Z – ESPECTROS DO DERIVADO (2-iodometil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-dinona (91) .....</b>	<b>326</b>
<b>AA – ESPECTROS DO DERIVADO (4-iodometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (71) .....</b>	<b>329</b>
<b>BB – ESPECTROS DO DERIVADO 4-[N-(morfolin)metil]3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (76) .....</b>	<b>332</b>
<b>CC – ESPECTROS DO DERIVADO 2-(hidroximetil)-2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (92) .....</b>	<b>335</b>
<b>DD – ESPECTRO DO DERIVADO 4(hidroximetil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (83) .....</b>	<b>339</b>
<b>EE – ESPECTROS DO DERIVADO 4(azidametil)-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (82) .....</b>	<b>342</b>
<b>FF – ESPECTROS DO DERIVADO 2(azidometil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (94) .....</b>	<b>345</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Reatividade de naftoquinonas no meio biológico

Naftoquinonas são substâncias contendo dionas cíclicas conjugadas, sendo estruturalmente semelhantes ao anel naftaleno, uma vez que apresentam núcleo benzênico condensado. Essas podem conter carbonilas adjacentes nas posições 1,2 (orto-naftoquinonas) ou nas posições 1,4 (para-naftoquinonas), representadas na Figura 1. As naftoquinonas são amplamente encontradas nos vegetais superiores, fungos, algas, alguns animais e insetos, assim como obtidas a partir do metabolismo em algumas bactérias (CANTÚ GONZÁLEZ et al., 2012; SILVA et al., 2013).

Figura 1 - Representação estrutural de para e orto naftoquinona



-----  
 Fonte: Adaptado de Cantú González, *et al.*, 2012.

A insaturação presente nos carbonos  $\alpha$ ,  $\beta$ -carbonílicos confere alta reatividade às naftoquinonas: 1- movimentação eletrônica do par de elétrons da dupla ligação atuando como nucleófilo para formar ligações covalentes; 2- movimentação eletrônica do par de elétrons dentro do anel estabilizando o produto gerado após reação de adição; 3- possibilitando transferência eletrônica em processos de oxirredução.

Durante o metabolismo celular em processo aeróbico, o ciclo redox de naftoquinonas é catalisado pelo cofator NADPH e por uma flavoproteína, gerando semiquinonas e

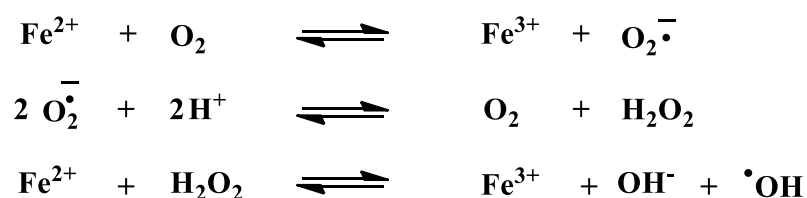
hidroquinonas, pela redução de um e dois elétrons, respectivamente. A redução de naftoquinona por um elétron leva à formação de semiquinona e esta pode participar de outras reações na célula (KUMAGAI et al., 2012).

A formação de hidroquinona ocorre pela redução completa na naftoquinona, ou seja, o intermediário semiquinona reage novamente com um elétron. Uma vez que no meio celular estão presentes quinonas e hidroquinonas, essas podem interagir entre si por meio de reações não enzimáticas e formar uma quantidade adicional de semiquinonas (DE CASTRO; EMERY; DA SILVA JÚNIOR, 2013).

Pelo exposto anteriormente, ao entrar em contato com naftoquinonas as células ficam expostas a concentrações cada vez mais elevadas de semiquinonas que, devido ao caráter radicalar, reagem indistintamente entre si, com oxigênio e com biomoléculas, produzindo quantidades adicionais de espécies reativas de oxigênio (ERO's). No interior da célula, na reação entre semiquinona e oxigênio, a semiquinona transfere elétron para o oxigênio, restabelecendo a formação quinoidal e gerando o ânion superóxido. Este pode ser convertido a peróxido de hidrogênio via reação enzimática promovida por superóxido dismutase (SOD), sendo possível inferir tal mecanismo para 1,4-naftoquinona e 1,2-naftoquinona.

A formação de ânion superóxido e peróxido de hidrogênio ocorre dentro da célula por diversos processos metabólicos e leva à formação de outras espécies reativas. Como exemplo, pode-se citar a transformação do ânion superóxido a peróxido e ao radical hidroxila catalisada por ferro pela reação de Fenton, representada no Esquema 1 (PINTO; DE CASTRO, 2009).

*ESQUEMA 1 – REAÇÃO DE FENTON COM GERAÇÃO DE RADICAL HIDROXILA*



Fonte: Liang *et al*, 2013.

Através da redução de naftoquinonas por um elétron, forma-se o radical semiquinona que, como exposto anteriormente, pode reagir com biomoléculas e induzir a formação de outras espécies reativas de oxigênio como superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio. Para o bom funcionamento celular, é necessário que exista um equilíbrio entre a produção e a eliminação dessas espécies reativas, pois o aumento de radicais dentro da célula leva ao estresse oxidativo que tem sido associado a patologias como câncer, doença cardiovascular, isquemia cerebral, doenças neurodegenerativas, diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, artrite reumatoide, além de doenças pulmonares (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; FERREIRA; MATSUBARA, 1997; J. M. DA SILVA; K. B. FERRARI, 2011).

O desenvolvimento de doenças a partir de estresse oxidativo pode ser associado ao desequilíbrio homeostático e ou perda de funções das biomoléculas devido ao processo de oxidação. Dentre os radicais citados o superóxido é praticamente inócuo à célula, pois é pouco reativo em meio aquoso (RIBEIRO et al., 2005); Embora seja pouco reativo, em meio aquoso gera peróxido de hidrogênio por reação de dismutação por enzimas oxidases ou pela  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos.

O peróxido de hidrogênio apresenta capacidade de permear membranas celulares, atravessando camadas lipídicas, favorecendo reações em locais distantes de onde foi gerado. O peróxido de hidrogênio quando não eliminado do organismo pelas enzimas peroxidase e catalase pode gerar radicais hidroxila através da reação de peróxido de hidrogênio com metais de transição, principalmente  $\text{Cu}^{+1}$  e  $\text{Fe}^{+2}$  (J. M. DA SILVA; K. B. FERRARI, 2011; PIGNATELLO; OLIVEROS; MACKAY, 2006).

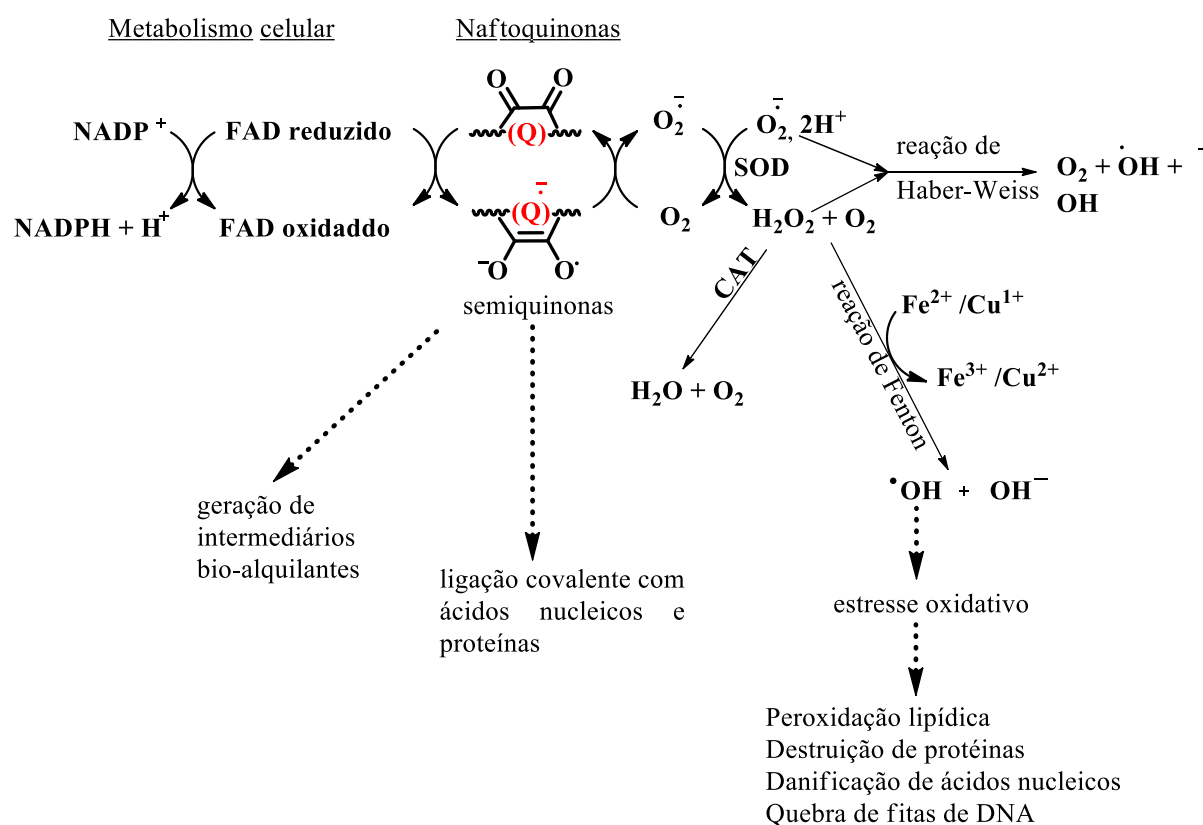
O radical hidroxila é considerado a espécie mais reativa entre as EROs e reage nas proximidades onde é gerada (RIBEIRO et al., 2005). Esse radical causa danos ao ADN, ARN, às proteínas, lipídios e membranas celulares no núcleo mitocondrial. No ADN o radical hidroxila ataca tanto as bases nitrogenadas quanto a desoxirribose. Nos aminoácidos e proteínas o ataque do radical hidroxila ocorre por adição do radical ou abstração do hidrogênio do carbono  $\text{C}\alpha\text{-COO}^-$  ligado ao carboxilato e ao grupo amino.

Nos lipídeos, mais comumente em lipídios de membrana, o radical ataca a cadeia lipídica em locais onde a geração de novo radical é favorecida, como em carbonos metilênicos alílicos (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006). A peroxidação lipídica acarreta alterações na

estrutura e permeabilidade das membranas celulares, causando perda de seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas e formação de produtos citotóxicos, como malonaldeído, levando à morte celular (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

No Esquema 2 é ilustrado resumidamente como as naftoquinonas são reduzidas por um elétron durante o metabolismo celular, formando semiquinona e os desdobramentos a partir dessa reação.

**ESQUEMA 2 - DESDOBRAMENTOS DA REDUÇÃO DE NAFTOQUINONAS DURANTE O METABOLISMO CELULAR**



CAT = catalase  
SOD = superóxido dismutase  
FAD = Flavina Adenina Dinucleotídeo

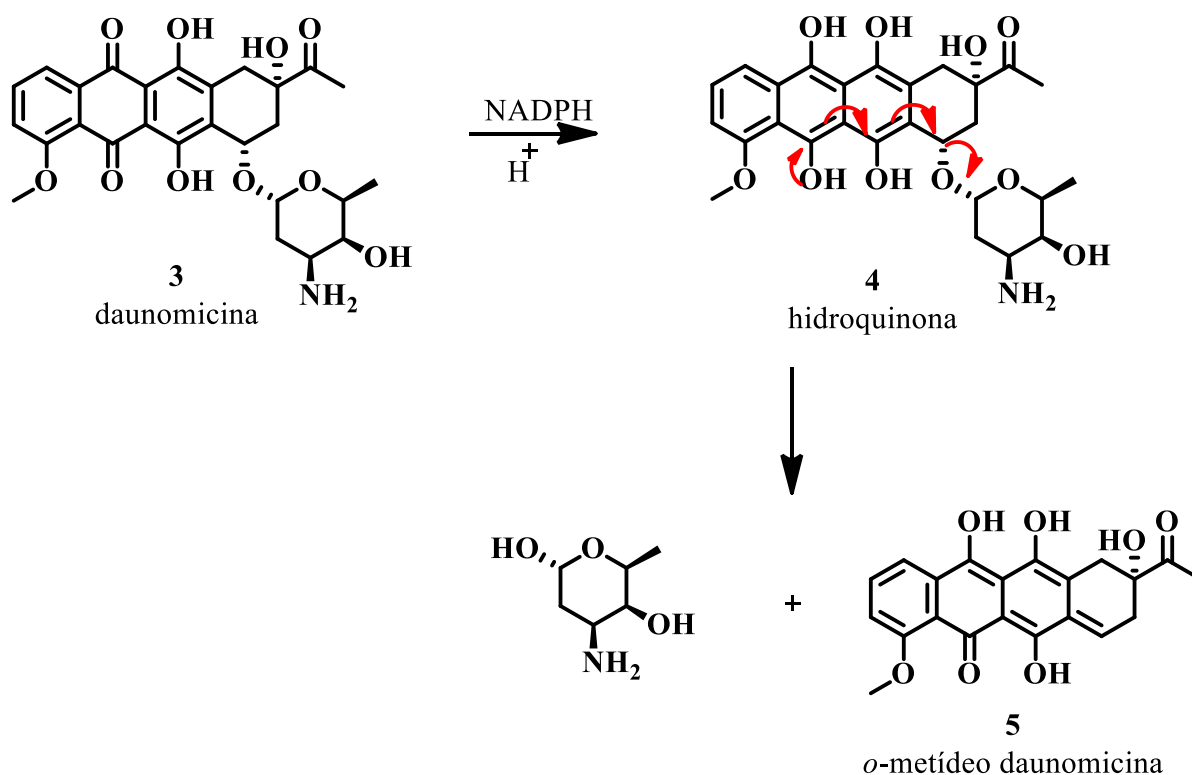
Fonte: Adaptado de Silva *et al*, 2003.

Já na redução de naftoquinonas por dois elétrons, a enzima oxirredutase NADPH-aceptor de quinonas (NQO1, DT-DIAPHORASE, EC 1.6.99.2) é responsável pelo processo catalítico e

formação de hidroquinonas (KLOTZ; HOU; JACOB, 2014). A velocidade em que a hidroquinona é formada pela catálise de NQO1 pode diminuir o efeito tóxico da naftoquinona na célula, devido principalmente à não geração de espécies reativas como semiquinona e superóxidos (KLAUS et al., 2010).

Visto que a biorredução de naftoquinonas é influenciada por sua capacidade em aceitar elétrons, esse potencial oxirredutor pode ser alterado pela modificação do centro redox das naftoquinonas, seja pela heterociclização ou modificação do grupo funcional carbonila (DE CASTRO; EMERY; DA SILVA JÚNIOR, 2013; PINTO; DE CASTRO, 2009). A biorredução de quinonas contendo um bom grupo abandonador a hidroquinonas, pode eventualmente gerar metídeo de quinonas (CAO; PENG, 2014; FERREIRA et al., 2011; SHARMA et al., 2013).

*ESQUEMA 3 – REPRESENTAÇÃO DA BIOTRANSFORMAÇÃO QUÍMICA DE DAUNOMICINA A METÍDEO DE QUINONA VIA CATÁLISE ENZIMÁTICA*



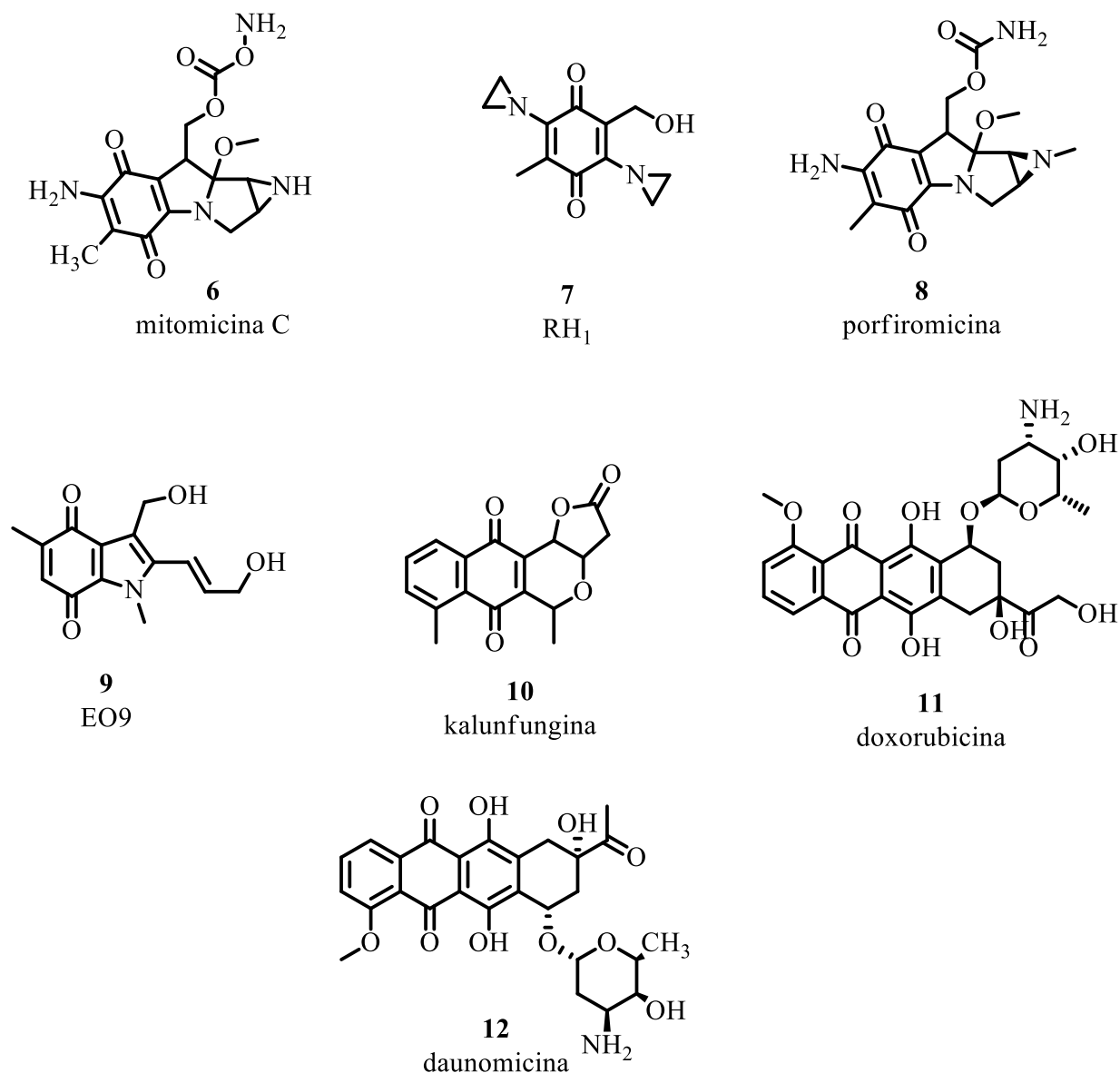
Fonte: Adaptado de CAO; PENG, 2014

Por definição, metídeo de quinona é qualquer derivado análogo à quinona que apresenta uma dupla exocíclica ao anel quinônico, substituindo uma das carbonilas. No Esquema 3 é



representada a biorredução do fármaco antitumoral daunomicina, uma antraquinona glicosilada, a hidroquinona e posteriormente, a metídeo de quinona.

Figura 2 – Representação estrutural de alguns fármacos cujo anel quinolínico é reduzido a metídeo de quinona

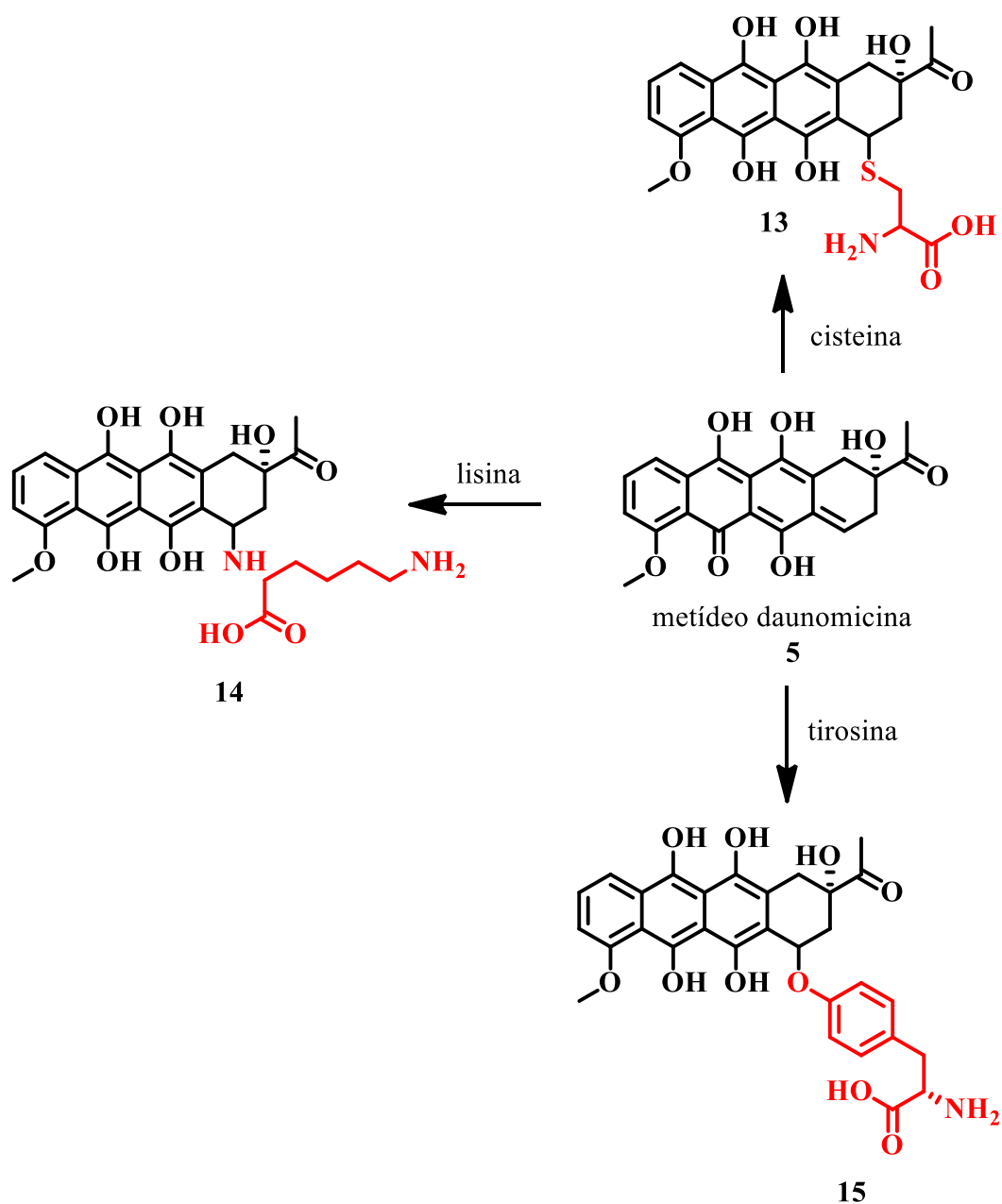


Fonte: CAO; PENG, 2014

Diversos fármacos antitumorais e antibióticos como mitomicina C, RH1, porfiromicina, EO9, kalunfungina, doxorubicina e daunomicina (Figura 2) são transformadas em metídeo de quinona via redução de um ou dois elétrons. A redução com um elétron geralmente ocorre em

condição de hipóxia, enquanto a redução por dois elétrons pode ocorrer tanto em situação de hipóxia como em processos aeróbicos (CAO; PENG, 2014; DE OLIVEIRA; ALVES, 2002).

*ESQUEMA 4 – REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS POR METÍDEO DE QUINONA*

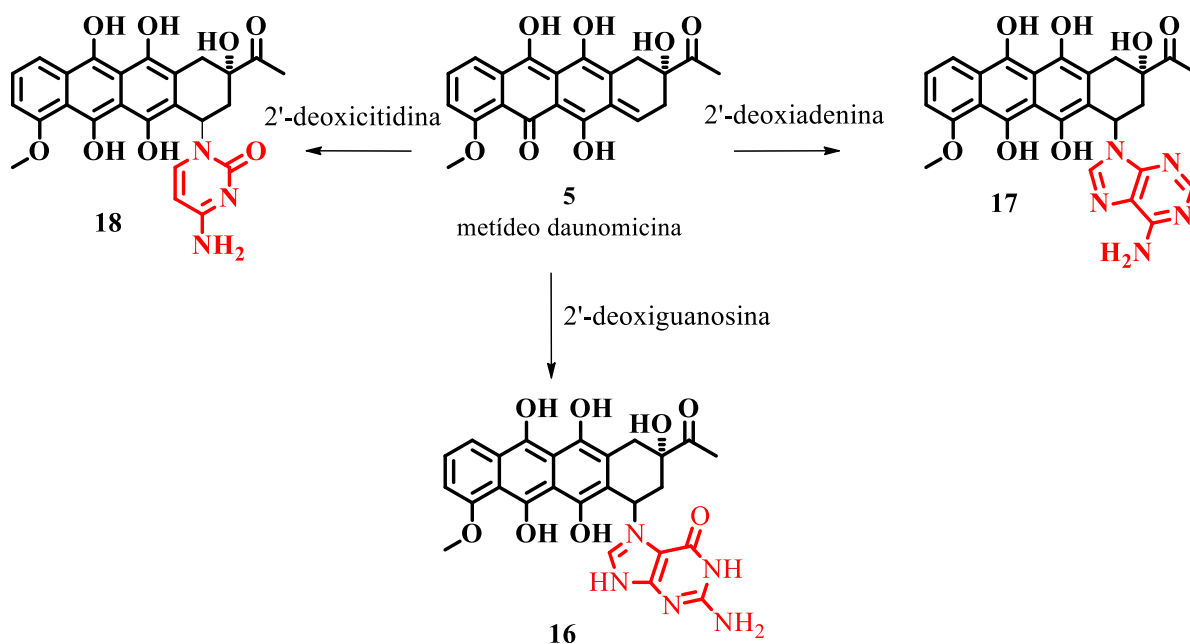


Fonte: Adaptado de Cao; Peng, 2014.

O intermediário metídeo de quinona apresenta forte densidade de carga positiva no carbono contendo a dupla exocíclica sendo, portanto, altamente reativo frente a ataques nucleofílicos. No Esquema 4 é apresentado como metídeo pode se ligar covalentemente a grupos proteicos, formando aduto que leva à inibição da proteína ou enzima (CAO; PENG, 2014).

Como apresentado no esquema 4, metídeos de quinonas podem reagir com diferentes nucleófilos presentes no meio celular, como os grupos tiol, amino e ou hidroxila, presentes em peptídeos, proteínas e ADN. Similarmente, metídeos de quinona podem se ligar covalentemente às bases nitrogenadas, com os grupos amino e ou carbonílico exocíclico presentes em citosina, guanina e adenina. Nitrogênios cíclicos como os presentes em bases nitrogenadas, também são passíveis de serem alquilados, como representado no esquema 5. Da mesma forma fosfodiésteres podem ser alquilados por metídeo de quinona.

*ESQUEMA 5 – ALQUILAÇÃO DE BASE NITROGENADA POR METÍDEO DE QUINONA*



Fonte: Adaptado de Cao; Peng, 2014

Além das reações de redução das naftoquinonas já mostradas anteriormente as naftoquinonas também podem agir como eletrófilos, sendo consideradas aceptores de Michael, uma vez que possuem sistema  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado, conjugado à carbonila. Elas podem formar ligações covalentes com os grupos nucleofílicos tiol, amino e hidroxila presentes em enzimas, proteínas e ácidos nucleicos (HAYASHI; SMITH; LEE, 1987). Essa interação das naftoquinonas com as proteínas do ciclo celular pode alterar o nível proteico na célula e ou modificar a estrutura proteica, inativando-a.

O ciclo celular pode ser dividido em quatro fases claramente distintas, identificadas como G1, S, G2 e M. Na fase G1, a célula se prepara para a replicação da fita de ADN; na fase S a célula sintetiza o novo ADN; na fase G2 a célula se prepara para a divisão celular; e na fase M a célula se divide em duas células filhas idênticas. Dentre os diversos mecanismos de ação no ciclo celular, a atuação das naftoquinonas durante a fase S é relatada de forma extensiva.

Um mecanismo possível de ação das naftoquinonas dentro da fase S é a inibição da enzima topoisomerase. Esta enzima é capaz de alterar a topografia de ADN para aliviar a tensão torcional durante os processos de replicação, transcrição, reparação e outros processos nucleares. A topoisomerase corta a fita de ADN por ataque a pontos de unidade tirosínica na ligação fosfodiéster do ADN e é essencial para o funcionamento celular (KUMAR et al., 2017).

São conhecidas cinco topoisomerases produzidas por três tipos de cromossomos no organismo humano: I, II $\alpha$ , II $\beta$ , III $\alpha$  e III $\beta$ . Entretanto, classifica-se a topoisomerase em tipo I (presente no núcleo) e II (presente nas mitocôndrias), de acordo com sua função catalítica, mecanismo de ação, sequência de aminoácidos e estrutura. O tipo I corta uma única fita de ADN, enquanto o tipo II corta as duas, sendo requerida em ambos a presença de ATP. (DELARMELENA et al., 2015; KUMAR et al., 2017; LIANG et al., 2019).

Estudos com  $\beta$ -lapachona, cuja estrutura é mostrada na Figura 3, demonstram que essa naftoquinona atua sobre as isomerases dos tipos I e II, dependente de NQO1-redutase. Uma hipótese alternativa para a ação da  $\beta$ -lapachona é o ataque, por intercalação, a pontos específicos do ciclo catalítico de ação da topoisomerase I (G1 e S). Estudos indicam que a  $\beta$ -lapachona também atue no complexo topoisomerase II  $\alpha$ -ADN (BIAN et al., 2017; DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003).

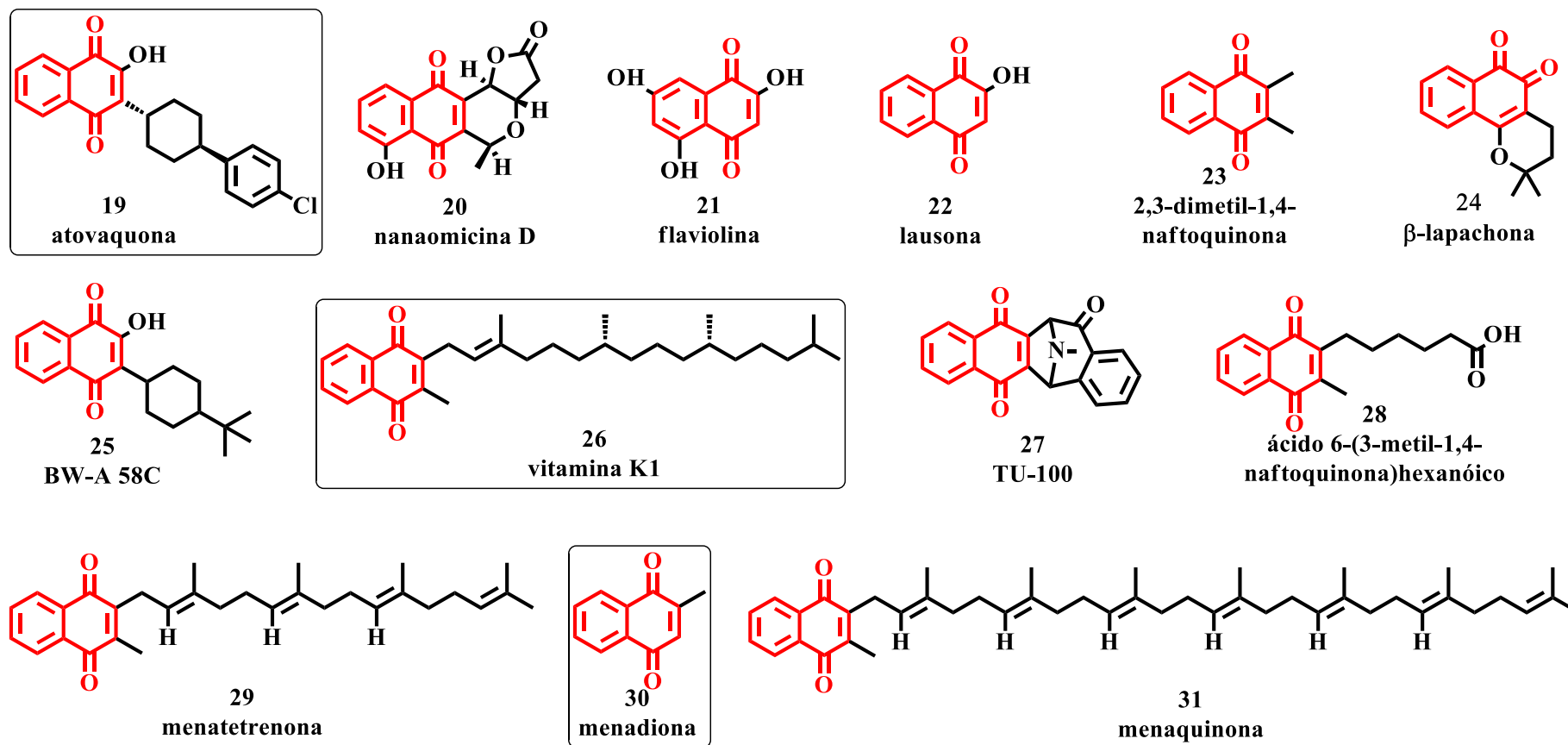
Um estudo que corrobora a hipótese de atuação de quinonas sobre a enzima topoisomerase II (TOPO2) consistiu na incubação de quinonas com TOPO2 em presença de ADN, resultando na redução da quebra de ADN por esta enzima, sugerindo que quinonas interagem quimicamente com TOPO2, tornando-a inativa. Na presença de ADN, observou-se alteração no equilíbrio quebra/ligação entra a quinona e a enzima TOPO2, com acúmulo da enzima. Destarte, supõe-se que a interação com o complexo topoisomerase-ADN seja decorrente da ligação da quinona ao grupo tiol da cisteína. (ZHANG et al., 2019).

Devido à reatividade das naftoquinonas e à sua capacidade de se ligarem covalentemente a nucleófilos, essas podem atuar durante os processos de sinalização, transdução e transcrição celular (XIANG et al., 2016; ZHANG et al., 2019). As características reacionais de naftoquinonas justificam a razão pela qual essa classe de substâncias é geralmente associada a estudos que visam a busca por substâncias com potencial atividade biológica como, por exemplo, antitumoral e antimalárica.

## **1.2 Uso de naftoquinonas no mercado farmacêutico**

Atualmente existem 14 substâncias, com indicação para uso como fármacos que contêm o grupo naftoquinona em sua estrutura. Dentre essas apenas três já foram aprovadas como fármacos sendo que as demais se encontram em estudos. Na Figura 3 é mostrada a representação estrutural dessas substâncias, com destaque para as que foram aprovados como fármacos.

Figura 3 – Substâncias de interesse farmacêutico que contêm anel naftoquinônico em sua estrutura



Fonte: DrugBank, 2020.



Dentre os fármacos apresentados na Figura 3, as vitaminas K1 (**26**), também conhecida como filoquinona, e K3 (**30**), conhecida como menadiona, são compostos pertencentes à família da vitamina K, que é muito importante no controle de coagulação sanguínea, realizando a conversão da protrombina em trombina pelo processo de carboxilação. Essa classe de vitamina também é importante para manutenção de carboidratos no corpo (BEAUDIN; KOKABEE; WELSH, 2019).

Devido à capacidade de reduzir ao receber um elétron, formando semiquinonas e espécies reativas de oxigênio, **26** é usado juntamente com outros quimioterápicos no tratamento de diversos tipos de câncer (HASSAN, 2013). A menadiona (**30**), por sua vez, apresenta atividade anticancerígena *in vitro* contra câncer de mama, no cérebro, no fígado e leucemia multirresistente. Estudos clínicos de fase I indicam que ela é razoavelmente tolerável e apresenta efeito sinérgico com outros fármacos anticancerígenos (DUTHIE; GRANT, 1989; KLAUS et al., 2010; VITA et al., 2011).

Além de efeito antiproliferativo, indução de apoptose e inibição de autofagia, **30** pode ter atividade anti-inflamatória, conforme apontam estudos *in vitro* (AMITI; TAMIZHSELVI; MANICKAM, 2019). As vitaminas K são encontradas em hortaliças e óleos vegetais, e portanto constituinte da alimentação humana, sendo armazenada principalmente no fígado e atuando na produção de proteínas de coagulação, além de participar ativamente na homeostasia do cálcio (AKBARI; RASOULI-GHAHROUDI, 2018).

Outra indicação de **26** concerne ao tratamento de lactantes em condições hemorrágicas como antidoto para anticoagulantes de cumarina na hipoprotombinemia. O uso de suplementação de vitamina K, seja na forma de vitamina **26** ou **31**, no combate a tumor foi questionado porque estudos indicaram que a ação da vitamina **26** não é igual para **31**, logo essas duas substâncias não apresentariam mesmo resultado para o combate ao câncer de mama (BEAUDIN; KOKABEE; WELSH, 2019).

A atovaquona (**19**) apresenta indicação antimalárica em associação a proguanil para o tratamento de casos sem complicações em crianças e adultos acometidos pela doença ou como agente quimioterápico preventivo contra a malária em caso de viagens (NIXON et al., 2013). Esse fármaco também é usado para prevenção e tratamento de pneumonia causada por



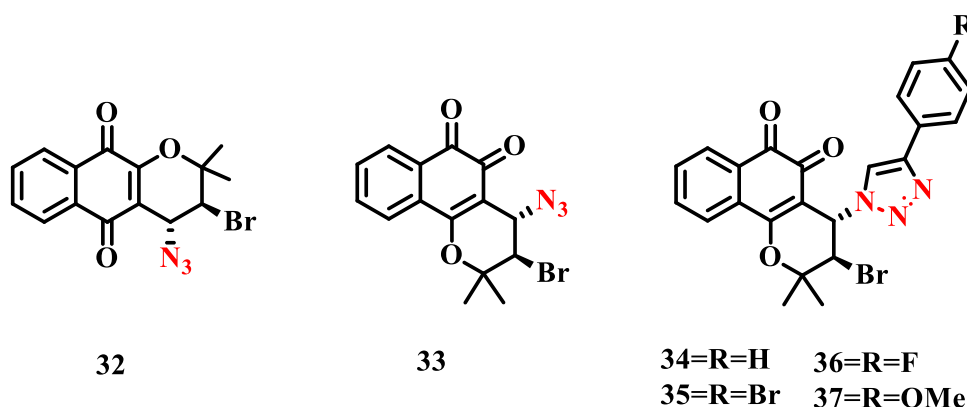
*Pneumocystis carinii* e toxoplasmose em pacientes imunocomprometidos por SIDA (FIORILLO et al., 2016).

Atovaquona (**19**) também apresenta outras atividades biológicas, entre elas o combate à *leishmania* (EL HAGE et al., 2009), ao carcinoma ou fibrosarcoma (ROY et al., 2013), ao câncer, de maneira geral, agindo sobre os sinais de transdução e ativadores de transcrição, (XIANG et al., 2016). Esse fármaco também atua no combate à babesiose, quando combinado à azitromicina (DIKE et al., 2014; WILLIAMS; CLARK, 1998).

Apesar de ser um dos principais fármacos usados no combate à malária, alguns casos de resistência à atovaquona têm sido relatados desde 1998 o que torna a busca por novas substâncias ativas contra malária uma demanda mundial. Outra importante demanda é a busca por substâncias ativas contra os diversos tipos de câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011; HARIECHE; ZENAIDI; MEZGHICHE, 1998; MISHRA et al., 2017).

Como as naftoquinonas apresentam diversos mecanismos de ação, seja alquilando as bases nitrogenadas, seja atuando nas topoisomerasas, seja produzindo espécies reativas de oxigênio ou outros radicais livres, essa classe de substâncias tem sido usada como material de partida para diversas sínteses em que novas substâncias são investigadas no combate ao câncer e à malária (JORDÃO et al., 2015; KIM et al., 2015; MAHAL et al., 2017; WELLINGTON, 2015).

Figura 4 – Naftoquinonas contendo grupo nitrogenado com atividade biológica frente a células tumorais HL-60, MDA-MB435, HCT-8, SF295



-----  
Fonte: Wellington, 2015

Dentre essas novas substâncias, naftoquinonas que apresentam substituintes nitrogenados como as representadas na Figura 4, têm apresentado resultados promissores frente a células tumorais de leucemia (HL-60), melanoma (MDA-MB435), cólon (HCT-8) e sistema nervoso central (SF295).

A presença do grupo triazol foi responsável pela maior atividade biológica das naftoquinonas 32 -37, sintetizadas por Wellington e colaboradores, frente às células supracitadas (WELLINGTON, 2015). Como o grupo triazol apresenta uma grande importância farmacológica, no item seguinte será feita uma abordagem sucinta sobre esse grupo.

### 1.3 Triazóis como fonte de novos fármacos

Triazóis são substâncias hetero-aromáticas de origem sintética classificadas de acordo com sua forma isomérica como vicinais (1,2,3-triazóis) ou simétricas (1,2,4-triazóis). Neste trabalho será dado ênfase à obtenção de triazóis vicinais seguindo método desenvolvido por Sharples e colaboradores, a partir de cobre (I) como catalisador (BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011; MELO et al., 2006).

O núcleo 1,2,3-triazol apresenta estabilidade no meio biológico, não sendo metabolizado ou degradado e pode modular a solubilidade do composto que o contém por ser capaz de fazer ligações de hidrogênio. Ele também não é protonado no pH fisiológico pois apresenta baixa basicidade e pode atuar como bioisómero do grupo amida, por apresentar propriedades físico-químicas semelhantes (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011; BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011).

Substâncias contendo 1,2,3-triazol são relatadas por apresentar diversas atividades biológicas como antihipertensiva, antitumoral, anti-HIV, hipocolesterolêmica, antituberculose, antifúngica, antibacteriana, antiprotzoária, antimalárica, tripanossomicida, inibidora de neuraminidases, antiviral, antiinflamatória (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011; BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011; MELO et al., 2006; PRASAD et al., 2018).

Além de atuarem como grupo farmacofórico, os triazóis conectam duas substâncias para formar uma terceira com características físico-químicas diferentes podendo elevar a ação farmacológica. Como exemplo, pode-se citar o derivado **38** (Figura 5) que foi sintetizado por Fray e colaboradores que, juntamente com outros derivados 6,7-dicloro-1,4-dihidro-(1*H*,4*H*)-quinoxalina-2,3-diona, apresentou afinidade de se ligar à glicina do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), inativando-o. A ativação deste receptor está envolvida em mecanismo de aquisição de memórias e aprendizado (FRAY et al., 2001).

Esse receptor tem papel de destaque na mediação de importantes funções como cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade. O receptor NMDA também é associado ao crescimento e manutenção do cancer de pancreas, mais especificamente, adenocarcinoma de pancreas (NORTH et al., 2017). O derivado **39** apresenta o núcleo básico 4-*aril*-1,2,3-triazol e foi capaz de inibir a enzima metionina aminopeptidase tipo 2 (METAP2) tornando-se de interesse para tratamento de pacientes com câncer (S. KALLANDER et al., 2005).

Essa enzima inibe a angiogênese e parece estar associada ao bloqueio da proliferação de células tumorais, atuando na fase G1 do ciclo celular, tornando-se um potencial alvo terapêutico para o câncer (CHANG, 2017). Derivados triazólicos de resveratrol sintetizados por Pagliai e colaboradores (PAGLIAI et al., 2006) exibem atividade antiproliferativa e na Figura 5 é representada pelo composto **40 (a-e)**. Já o derivado **41** um análogo  $\alpha$ -galactosídeo onde o grupo amida foi substituído por triazol, estimula a produção de citocina IL-4 frente a IFN- $\gamma$  e exibem uma resposta mais forte de citocinas Th2. (LEE et al., 2007).

Citocinas são moléculas glicosiladas ou não, que enviam diversos sinais estimulatórios, modulatórios ou mesmo inibitórios para as diferentes células do sistema imunológico. Atuam em baixas concentrações e sua síntese habitualmente ocorre após estimulação antígena, ou seja por uma substância estranha ao organismo, que promove a produção de anticorpos. As células de defesa são oriundas de células tronco da medula óssea que podem ser diferenciadas em mielóides e linfóides (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; REVISÃO et al., 2011).

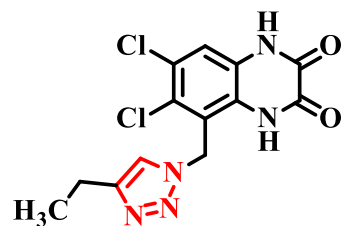
Os progenitores linfóides dão origem aos linfócitos T que deixam a medula óssea e migram para o timo, onde ocorre todo o processo de seleção e maturação. Os linfócitos T maduros deixam o timo e caem na circulação e ao reconhecerem os antígenos sofrem diferenciação gerando células efetoras ou de memória. As células Th1, grandes produtoras de interferon

gama (IFN- $\gamma$ ), responsável pela ativação de macrófagos, é essencial para o combate de patógenos intracelulares. Já as células Th2, responsável pela produção de IL-4, favorece a produção de anticorpos. A IL-4 tem potencial terapêutico em muitas situações clínicas como psoríase, osteoartrite, linfoma e asma (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; REVISÃO et al., 2011).

O derivado **42** é um análogo de podofilotoxina onde o anel lactônico foi substituído pelo anel 1,2,3-triazólico (IMPERIO et al., 2007). Essa substituição permitiu menor efeito citotóxico quando comparado à podofilotoxina e manutenção da atividade antitubulina. As tubulinas são alvo dos fármacos taxol, vimblastina e vincristina, todos antitumorais. Também são alvo da colchicina, fármaco antireumático, que impede a formação de microtúbulos, dificultando a motilidade dos neutrófilos e diminuindo processos inflamatórios.

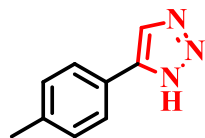
Carvalho e colaboradores (CARVALHO et al., 2010) sintetizaram os derivados de monossacarídeos **43** e **44**, além de uma quimioteca com 46 derivados com bom a excelente rendimento e regioseletividade completa, a fim de explorar possíveis substâncias com potencial atividade antitripanocida. Os triazóis 1,4-dissubstituídos de galactose modificados nas posições C-1 ou C-6, mostraram atividade frente a *Tripanossoma cruzi* na faixa de 100  $\mu$ M, com ação específica e não através de efeito citotóxico generalizado. No próximo tópico será abordado de forma sucinta o uso de carboidratos no campo farmacêutico, principalmente no combate ao câncer.

Figura 5 – Naftoquinonas contendo grupo triazólico com atividades biológicas diversas



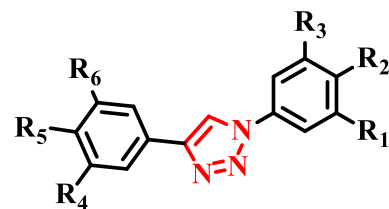
38

Fray, 2001



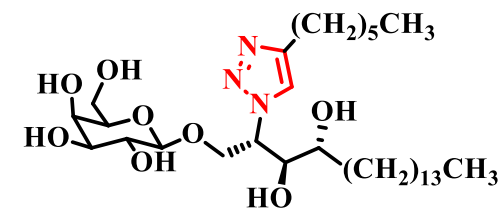
39

Kallander, 2005



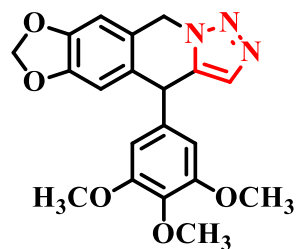
40(a-e) Pagliai, 2006

- a)  $R_1=OH$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OH$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=OH$ ,  $R_6=H$   
 b)  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=OH$ ,  $R_5=H$ ,  $R_6=OH$   
 c)  $R_1=OMe$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OMe$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=OMe$ ,  $R_6=H$   
 d)  $R_1=H$ ,  $R_2=OMe$ ,  $R_3=H$ ,  $R_4=OMe$ ,  $R_5=H$ ,  $R_6=OMe$   
 e)  $R_1=OH$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OH$ ,  $R_4=H$ ,  $R_5=OMe$ ,  $R_6=H$



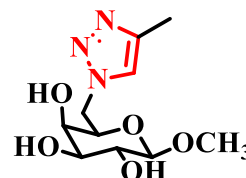
41

Lee, 2007



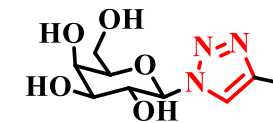
42

Imperio, 2007



43

Carvalho, 2010



44

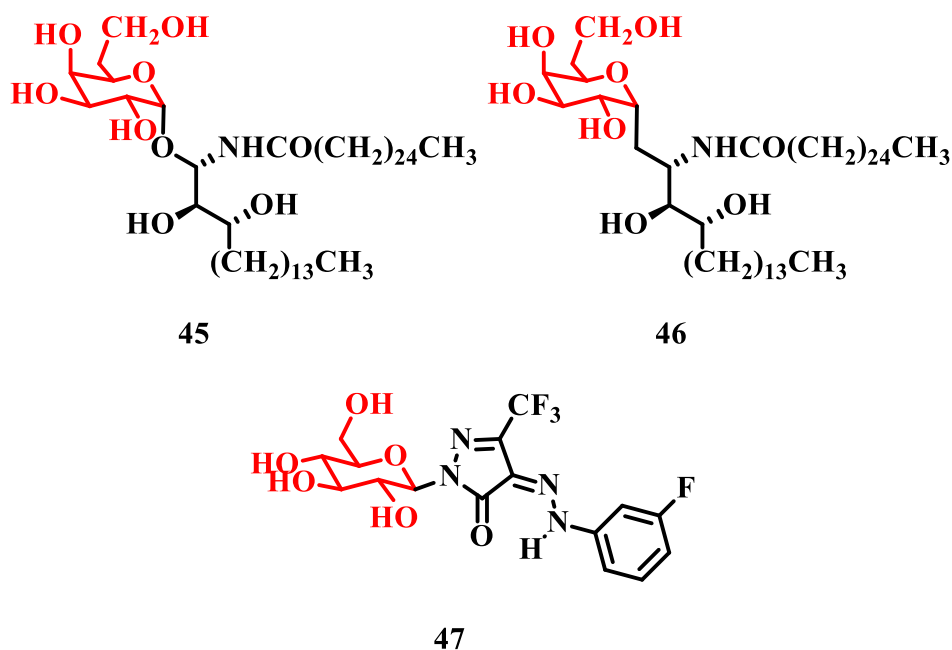
Carvalho, 2010

Fonte: Adaptado de AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011

## 1.4 Carboidratos e glicosiltriazois, um breve escopo

O uso de carboidratos na busca por novos fármacos não é recente. Em 2004, a empresa farmacêutica KirinPharmaceutical relatou a ação de glicolípídeos O- e C-glicosilados, 45 e 46, respectivamente, sendo o segundo de 100 a 1000 vezes mais potente que o análogo O-glicosilado frente a melanoma B16 e malária, respectivamente (XIANG et al., 2016) . No mesmo ano, outro grupo de pesquisa (KANG et al., 2011) relatou a obtenção do azoglicol 47, e teste in vitro frente a células de leucemia humana (HL 60) em escala micromolar (Figura 6).

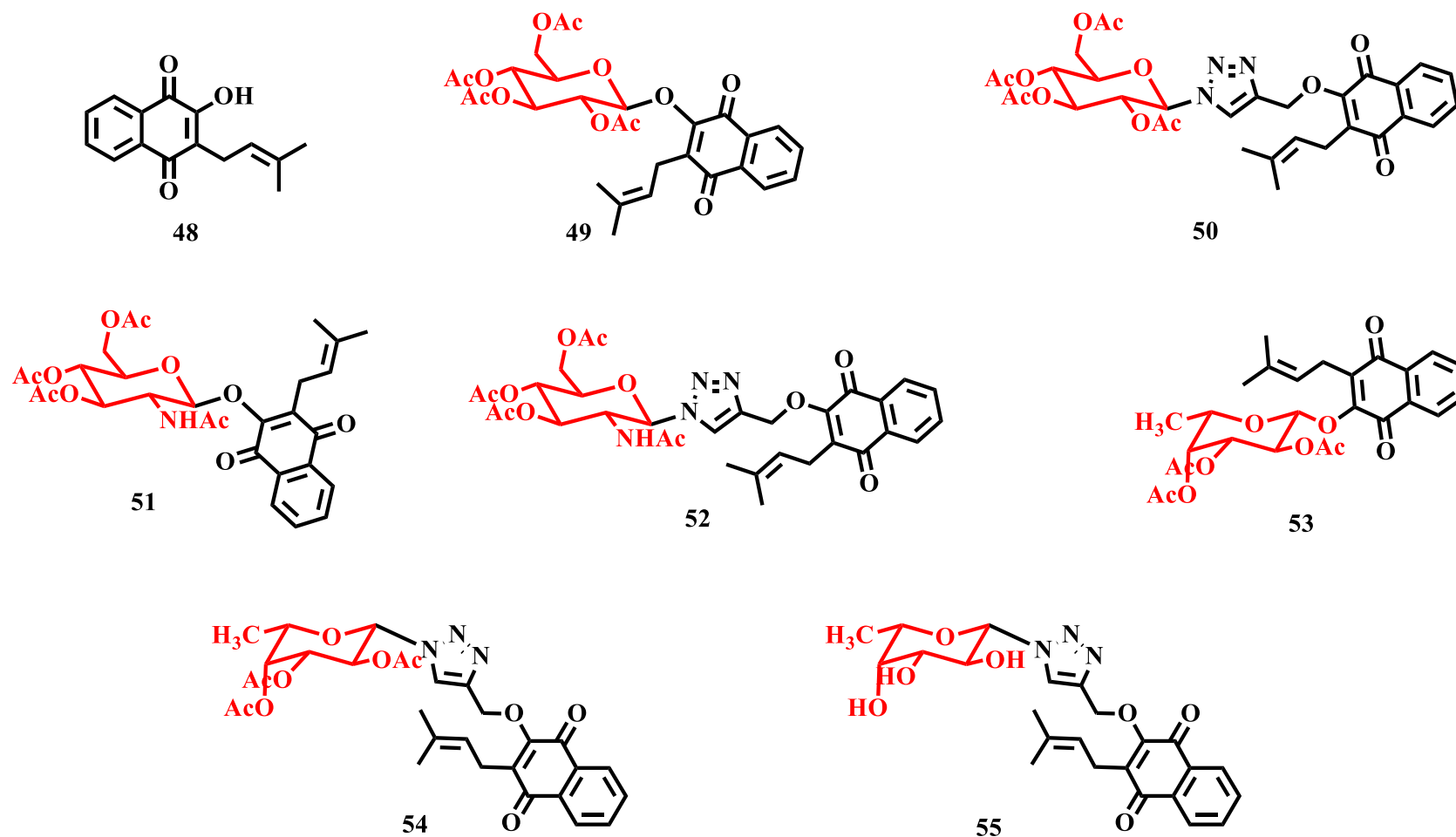
Figura 6 – Estruturas de derivados glicosídicos com potencial atividade antitumoral



Fonte: Adaptado de KANG et al., 2011 e XIANG et al., 2016

Nosso grupo de pesquisa sintetizou outros derivados glicosídicos de naftoquinonas que apresentaram atividade contra diversas linhagens de células tumorais, sendo divididos entre glicosídeos clássicos e não clássicos; como apresentados na Figura 7.

Figura 7 – lapachol (48) e derivados glicosídicos e glicosiltriaziólicos de lapachol sintetizados por Ottoni



.....  
Fonte: Ottoni, 2020

Os glicosídeos clássicos compreendem as estruturas químicas **49**, **51** e **53**, nas quais o grupo naftoquinônico está ligado diretamente ao carboidrato via ligação glicosídica. As substâncias **50**, **52**, **54** e **55**, são classificadas como glicosídeos não clássicos visto que possuem um triazol entre a unidade de naftoquinona e o carboidrato. (OTTONI et al., 2020).

Os derivados glicosídicos **49** – **55** foram sintetizados por Ottoni e foram avaliados em células tumorais THP-1 (leucemia mieloide), HCT (carcinoma de cólon retal) e em células normais (Vero). Os derivados **54** e **55** apresentaram citotoxicidade frente a células tumorais e à célula Vero, indicando serem inespecíficos ou muito tóxicos. Enquanto os derivados **50** e **53** apresentaram seletividade de ação frente as células de leucemia mielóide e os derivados **49**, **51** e **52** se mostraram seletivos frente a carcinoma de cólon retal. Os resultados das atividades observadas são apresentados na Tabela 1.

*Tabela 1 - Resultados da atividade (concentração em  $\mu\text{M}$ ) contra linhagens de células tumorais e citotoxicidade em células normais dos derivados glicosídicos do lapachol*

<i>Derivados</i>	<i>THP-1</i>	<i>HCT</i>	<i>Vero</i>
<b>49</b>	Inativo	28,7	inativo
<b>50</b>	20,8	Inativo	inativo
<b>51</b>	Inativo	22,4	Inativo
<b>52</b>	Inativo	32,4	Inativo
<b>53</b>	62,9	Inativo	Inativo
<b>54</b>	21,0	30,8	31,6
<b>55</b>	23,5	18	91,2





## 2 OBJETIVOS

Com base no exposto, objetivou-se:

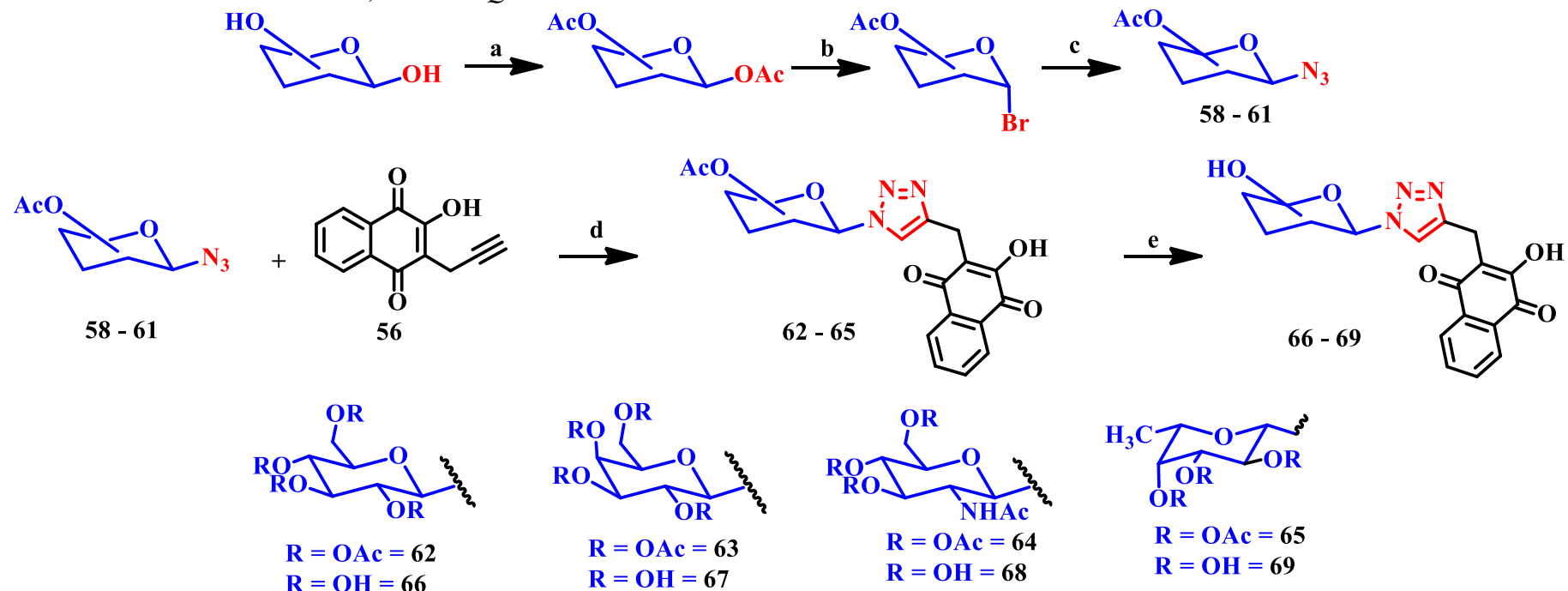
- ✓ otimizar o método de síntese de 2-hidroxi-3-*C*-propargil-1,4-naftoquinona, **25**.
- ✓ sintetizar glicosilazidas peracetiladas e desacetiladas derivadas de monossacarídeos (D-glicose, D-galactose, D-*N*-acetilglicosamina e L-fucose).
- ✓ Sintetizar derivados glicosiltriazólicos pela reação de cicloadição [3+2] alquino-azida de 2-hidroxi-3-*C*-propargil-lausona com derivados glicosilazida.
- ✓ avaliar a citotoxicidade das substâncias triazólicas obtidas em linhagens de células humanas sadias.
- ✓ avaliar a atividade antiplasmodial e citotoxicidade para linhagens de células tumorais dos triazóis que apresentarem baixa citotoxicidade para a linhagem de célula humana, por meio de colaborações com outros grupos de pesquisa.
- ✓ Sintetizar derivados furanonaftoquinônicos e avaliar atividade biológica destes frente a microrganismos resistentes.

### 3 PLANO DE SÍNTESE.

A reação de cicloadição [2+3] entre o derivado **56** e glicosilazidas peracetiladas permite a obtenção dos derivados 1,2,3-glicosiltriazóis correspondentes peracetilados de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona que, após desacetilação, fornecem os derivados 1,2,3-glicosiltriazóis desprotegidos de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. Glicosilazidas peracetiladas podem ser obtidas usando-se método já amplamente descrito na literatura. O esquema de síntese para os derivados glicosiltriazólicos de **56** é apresentado a seguir (Figura 9).

Além dos derivados glicosilnaftoquinona é proposto neste trabalho a obtenção de derivados *orto*-naftoquinonas como esquematizado na Figura 10. Os derivados obtidos foram caracterizados por faixa de fusão, pelas técnicas espectroscópicas usuais (espectrometria no infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas).

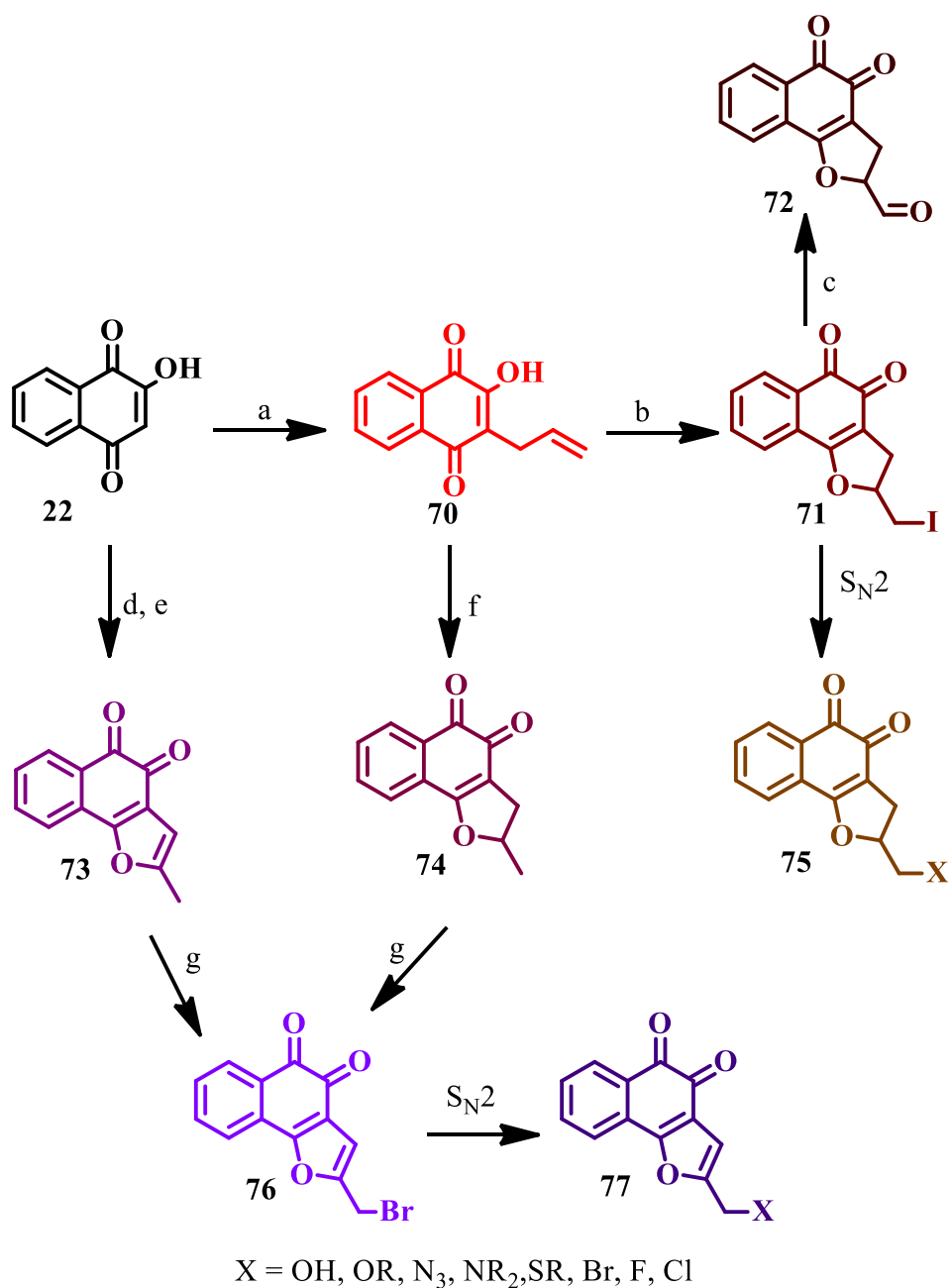
ESQUEMA 6 – SÍNTESE SIMPLIFICADA PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS 1,2,3-GLICOSILTRIAZÓIS PER E DESACETILADOS DE 2-HIDROXI-3-C-PROPARGIL-1,4-NAFTOQUINONA



a-NaOAc, (AcO)<sub>2</sub>O; b-HBr/AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c-NaN<sub>3</sub>, acetona; d-CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, ascorbato de sódio; e-KOH/MeOH

Fonte: a autora

ESQUEMA 7- ROTA DE SÍNTESE PLANEJADA PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS  
O-NAFTOQUINÔNICOS A PARTIR DA LAUSONA



**a** - K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, BrCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, DMF; **b** - I<sub>2</sub>, pirinida; **c** - NaIO<sub>4</sub>, DMF; **d** - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CHO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, **e** - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, AcOHg; **f** - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; **g** - NBS, AIBN

-----  
Fonte: a autora

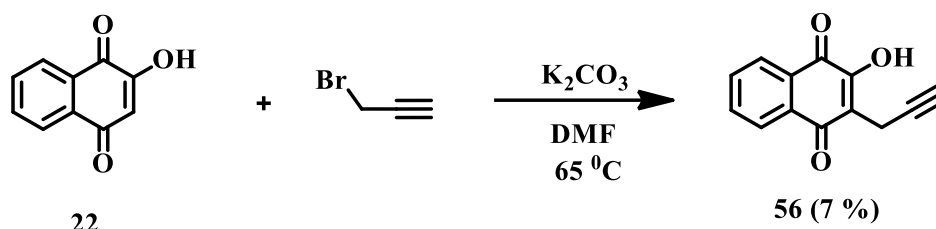
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção da tese será seccionada em subcapítulos para melhor organização dos resultados obtidos. A divisão visa separar os temas de acordo com os objetivos alcançados. O primeiro abordará a otimização para síntese de 2-hidroxi-3-*C*-propargil-1,4-naftoquinona, **56**, e a caracterização deste derivado por métodos espectrométricos (IV, RMN, CLUE-MS), raios X e análise térmica. O seguinte abordará a síntese e a caracterização dos glicosiltriazóis de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. O subcapítulo 4.3 abordará a síntese de derivados furanonaftoquinônicos a partir de 2-hidroxi-3-*C*-alil lausona e por fim, o 4.4 abordará os ensaios biológicos realizados.

#### 4.1 Otimização, síntese e caracterização de 2-hidroxi-3-C-propargil-1,4-naftoquinona (**56**)

Este capítulo aborda a otimização para a síntese de **56** que foi um derivado isolado como subproduto durante a síntese de 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona (**57**), no desenvolvimento de trabalho de tese de Ottoni, com 7 % de rendimento, conforme representado no esquema 8 (MELO OTTONI et al., 2018).

##### ESQUEMA 8 – SÍNTESE DE **56**

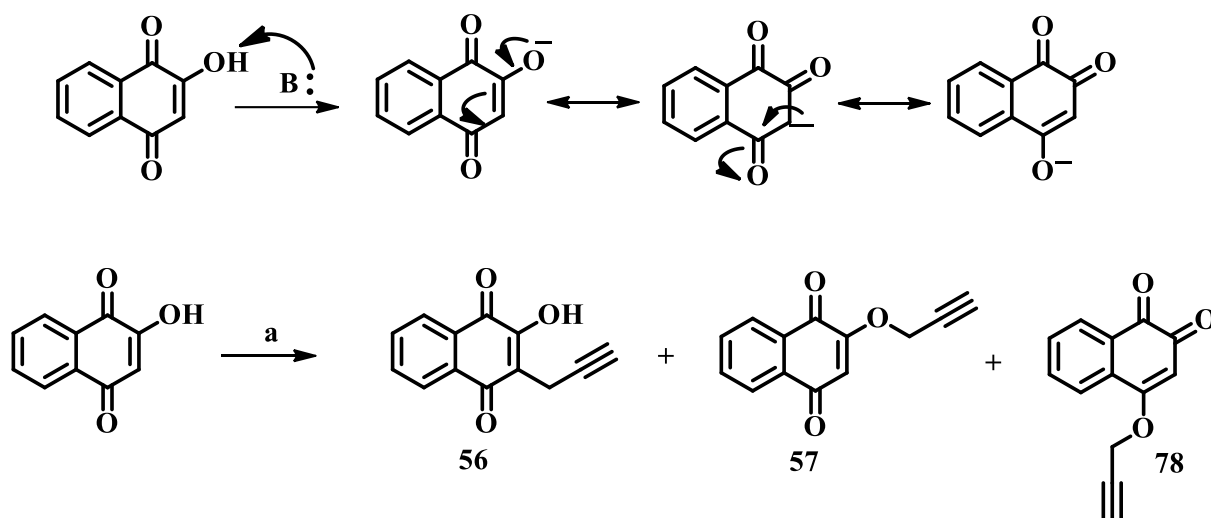


Fonte: Ottoni, 2018

Em meio básico a hidroxila da lausona é desprotonada e, desta forma, três sítios possíveis de serem alquilados podem ser observados o que pode levar à formação de três isômeros, representados no Esquema 9.

Alquilações de lausona usando-se brometo de alila em dimetilformamida e carbonato de potássio a  $45\text{ }^\circ\text{C}$ , levou à obtenção de 2-O-alil-1,4-naftoquinona (**79**), com 72% de rendimento (BIAN et al., 2015). Essa mesma reação a  $55\text{ }^\circ\text{C}$ , favoreceu a formação de **79** com 55% de rendimento (CHIPOLINE; FERREIRA; SILVA, 2015). A substituição do solvente dimetilformamida por acetona ou etanol, sob refluxo, diminuiu o rendimento de **79** para 35% o uso de dimetilformamida e refluxo elevou a obtenção de 2-hidroxi-3-alil-1,4-naftoquinona (**70**) a 81% de rendimento (KONGKATHIP et al., 2003).

ESQUEMA 9 – POSSÍVEIS ISÔMEROS DE ALQUILAÇÃO A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE LAUSONATO E HALETOS DE PROPARGILA

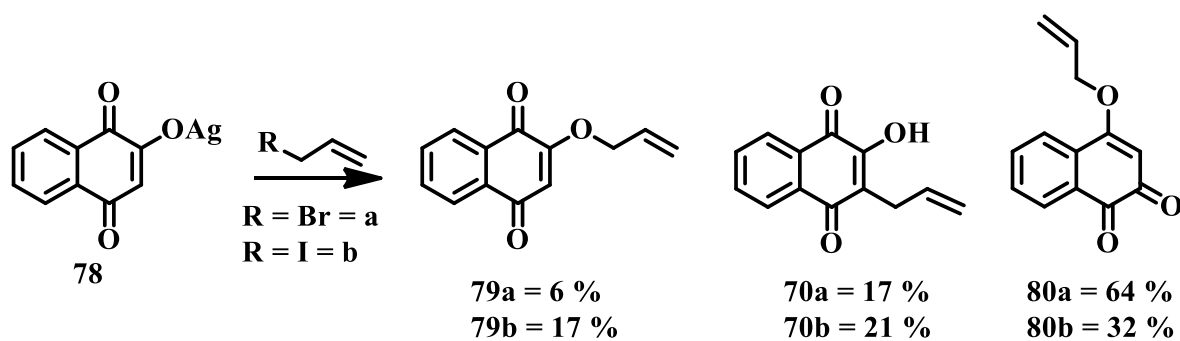


B- base orgânica ou inorgânica usada  
a- condições de reação escolhidas

Fonte: a autora

Interessantemente, em dimetilformamida à temperatura de 65°C, usando-se como agente alquilante brometo de propargila, Ottoni obteve 2-O-propargil-1,4-naftoquinona (**57**), com 70 % e 2-hidroxi-3-C-propargil-1,4-naftoquinona (**56**) com 7 % de rendimento. (OTTONI et al., 2020). O isômero 4-O-alil-1,2-naftoquinona (**80**) foi relatado por Fieser, a partir de sal de prata com brometo ou iodeto de alila, com rendimentos 64 e 32 %, respectivamente, e essa reação é representada no esquema 10 (FIESER, 1926).

ESQUEMA 10 – OBTENÇÃO DE ISÔMEROS DE ALQUILAÇÃO POR FIESER

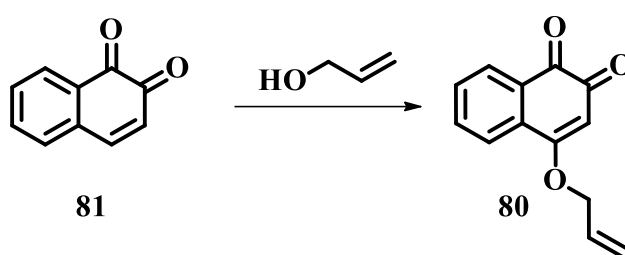


Fonte: Fieser, 1926



Outros autores relatam além da obtenção dos derivados *O*- e *C*- alil correspondentes, a obtenção do derivado **80** a partir de álcool alílico e orto-quinona (**81**), como representado no esquema 11 (TAKUWA et al., 1986).

*ESQUEMA 11 – OBTENÇÃO DE 80 A PARTIR DE ORTO-QUINONA E ÁLCOOL ALÍLICO*



Fonte: Takuwa, 1986

Como discutido anteriormente a obtenção dos isômeros pode ser modulada a partir de escolhas de solvente, temperatura, agente alquilante e da base. A fim de minimizar o tempo gasto neste estudo de parâmetros, considerando que lausona, **56** e **57** podem ser detectados e separados em cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) com detector de arranjo de diodos (DAD), desenvolveu-se método cromatográfico capaz de separar a mistura contendo o material de partida e os isômeros formados. Detalhes de coluna, temperatura e fluxo são descritas em parte experimental. Os métodos desenvolvidos estão apresentados nas Tabelas **2** a **5**.

*Tabela 2 - Método cromatográfico perfil exploratório*

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>A (%)</i>	<i>B (%)</i>
<i>0</i>	5	95
<i>60</i>	95	5

---

70	5	95
----	---	----

---

A: Acetonitrila; B: água. Ambos foram acidificados com ácido *o*-fosfórico 0,1 %.

**Tabela 3 - Método cromatográfico: Método 1 Primeira modificação do perfil exploratório**

---

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>A (%)</i>	<i>B (%)</i>
0	5	95
35	95	5
40	5	95
45	5	95

---

A: Acetonitrila; B: água. Ambos foram acidificados com ácido *o*-fosfórico 0,1 %

**Tabela 4 - Método cromatográfico :Método 2. Segunda modificação do perfil exploratório**

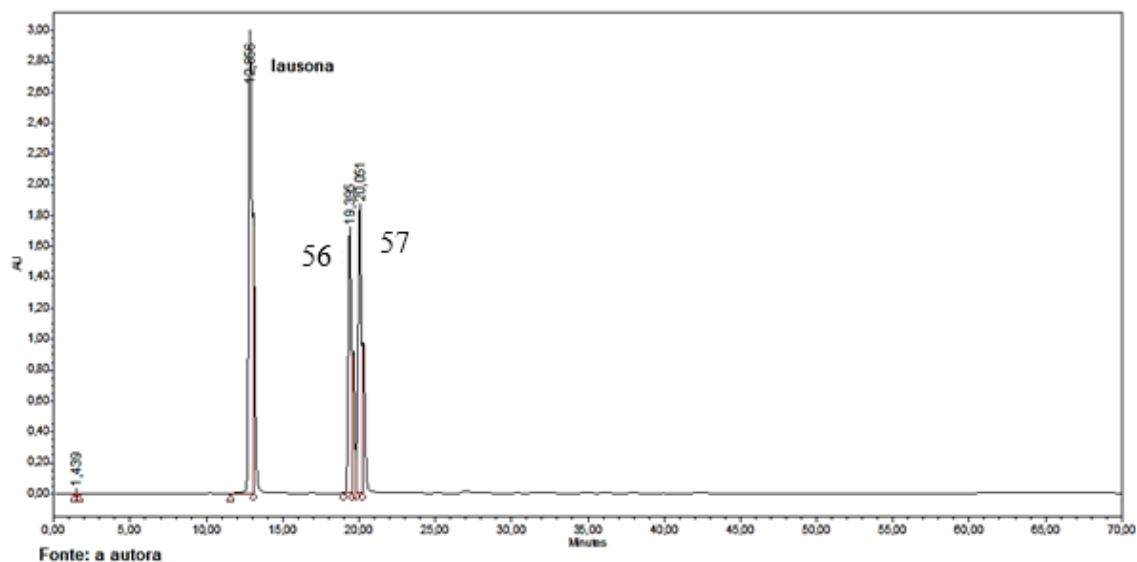
---

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>A (%)</i>	<i>B (%)</i>
0	5	95
3	30	70
35	95	5
40	5	95

---



Figura 9 – Perfil cromatográfico obtido a partir do perfil exploratório para separação de lausona, 56 e 57



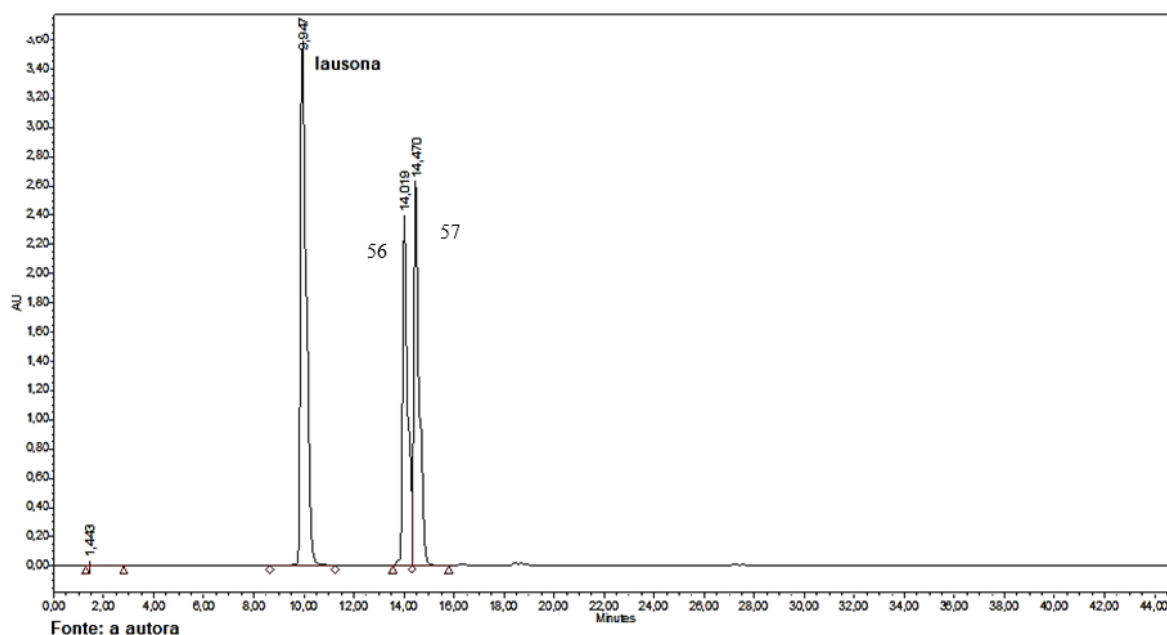
A hidroxila livre em lausona e **56** confere maior polaridade a esses derivados e por isso, menor interação com o suporte da coluna cromatográfica usada, conseqüentemente, menor tempo de retenção. Na Figura 9 pode ser notado um pico em 12,85 minutos referente a lausona além dos picos em 19,39 e 20,05 minutos relativos a **56** e **57**, respectivamente. A partir da equação da curva de eluição (Equação 1) é possível definir a concentração de acetonitrila ( $x$ ) em que as substâncias foram eluídas e, a partir desse dado, propor modificações ao método cromatográfico usado.

Equação 1:  $x = ci + at$

Na equação 1,  $ci$  é concentração inicial da fase orgânica,  $a$  inclinação da curva e  $t$  o tempo que foi observado a eluição da substância. Os compostos **56** e **57** tiveram tempo de retenção muito próximos, quase ocorrendo coeluição dos mesmos, quando usado o perfil exploratório, em que a concentração de acetonitrila aumenta na proporção de 1,5 % de por minuto.

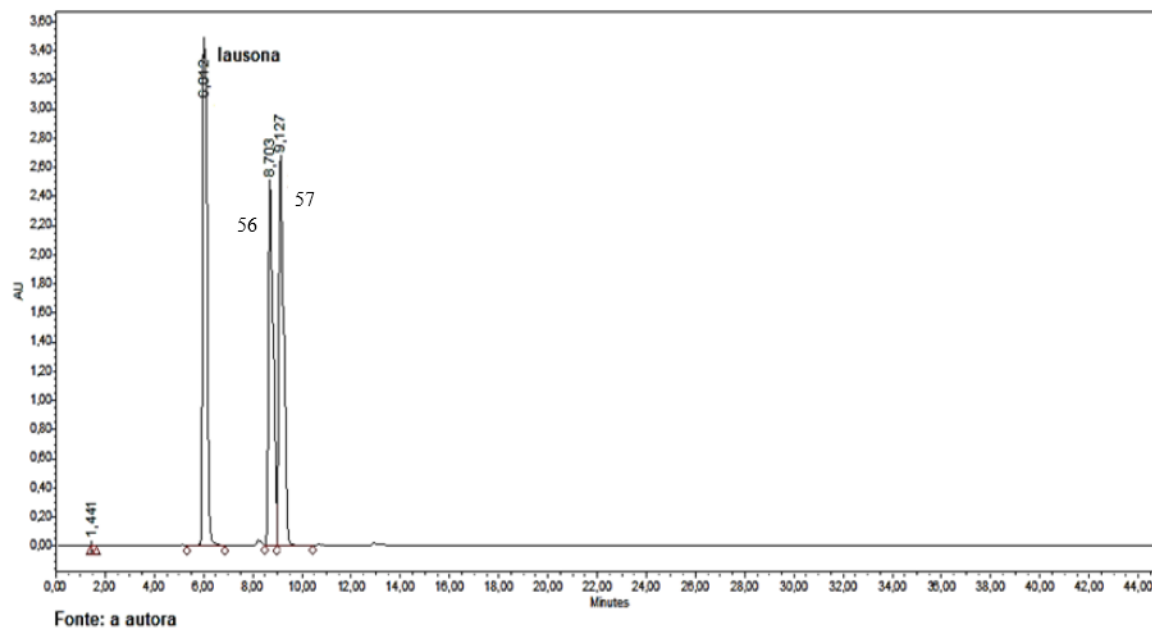
Desta forma, tentou-se modificação nos parâmetros de eluição a fim de melhorar a separação entre eles e, conseqüentemente, a resolução. As primeiras modificações propostas foi o aumento na concentração de acetonitrila por minuto, como pode ser observado na Tabela 3 e o cromatograma obtido é apresentado na Figura 10.

Figura 10 – Perfil cromatográfico obtido a partir de método 1 para separação de lausona, 56 e 57



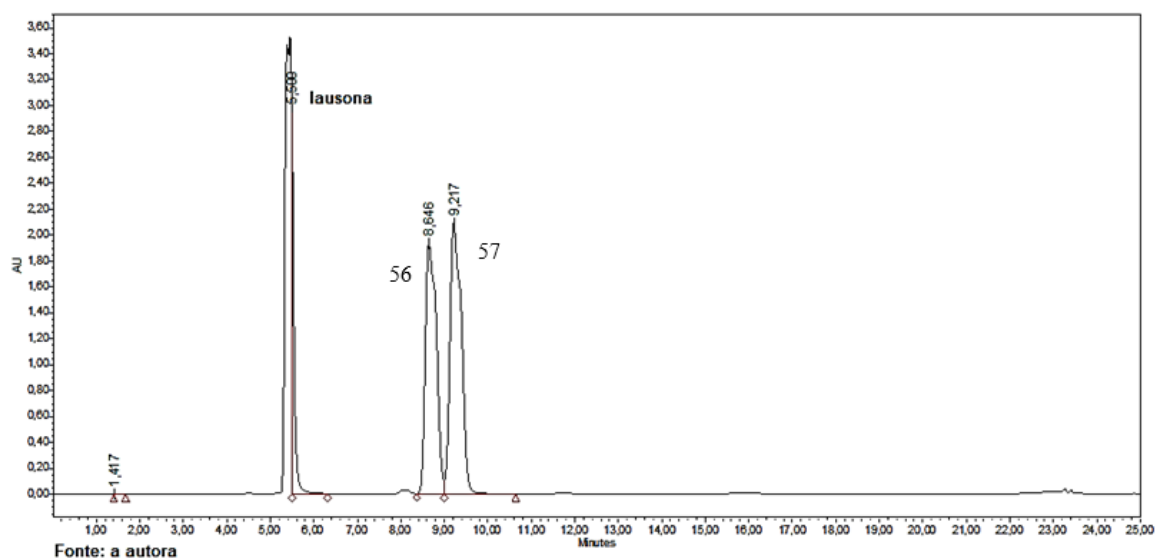
A mudança na inclinação da curva, diminuiu o tempo de eluição da lausona para 9,94 minutos, seguida de **56** e **57** em 14,01 e 14,47 minutos, respectivamente. Neste método os compostos **56** e **57** continuaram a eluir muito próximos, não apresentando resolução entre eles. Assim, tentou-se o método 2, apresentado na tabela 4, em que foi alterado a inclinação da curva, mantendo-se o tempo de corrida em 45 minutos. O perfil cromatográfico obtido para o método 2 é apresentado na Figura 11.

Figura 11 – perfil cromatográfico obtido a partir de método 2 para separação de lausona,



56 e 57

Figura 12 – perfil cromatográfico obtido a partir de método 3 para separação de lausona,



56 e 57

No método 2 a eluição da lausona pode ser observada em 6,01 minutos seguida de **56** em 8,70 minutos e **57** em 9,12 minutos. A nova inclinação da curva parece ter melhorado a separação entre os compostos. O tempo de eluição de todos os derivados foi drasticamente reduzido, entretanto a resolução entre os picos de **56** e **57** não foi obtido. Desta forma tentou-se o método 3, apresentado na tabela 5 e cujo cromatograma pode ser observado na Figura 12. Neste método reduziu-se o tempo da corrida de 45 para 25 minutos, além de reduzir a concentração de acetonitrila por minuto. Esse foi considerado o melhor método.

Definido o método cromatográfico para análise do consumo de lausona e formação dos isômeros *O*- e *C*-propargílicos, realizou-se estudo em microescala, variando-se solventes, força da base, influência do cátion e tempo de reação. A partir de busca na literatura por reações de *C*-alquilação de lausona optou-se por solventes anteriormente relatados, sendo eles dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), etanol absoluto e *terc*-butanol. Para a escolha das bases, além de busca na literatura, a observação referente à troca de carbonato de sódio para carbonato de potássio com aumento na obtenção de **57** de 20 % (VALENÇA et al., 2017) a 65% (MELO OTTONI et al., 2018), motivou a escolha por carbonatos de sódio, potássio e lítio, hidróxidos desses cátions e a base orgânica DIPEA.

De modo a reduzir o número de variáveis manteve-se constante o tempo de reação em 24 horas e a temperatura ambiente. Para cada solvente escolhido foi realizada uma reação na ausência de base e o resultado é plotado nos cromatogramas. A concentração percentual de lausona, **56** e **57** foi obtida através da integração dos picos correspondentes e são apresentados na Tabela 6. Interessa para esse trabalho o método que otimiza a formação de **56**, desta forma, todas as observações seguintes serão em função de quantidade relativa de **56**.

Como pode ser observado na tabela 6 e nos cromatogramas apresentados nas figuras 13 a nos solventes DMSO e DMF as bases hidróxido de lítio, carbonato de lítio e DIPEA apresentaram maior rendimento percentual de **56**. Já em etanol e *terc*-butanol observou-se que DIPEA promoveu a formação do isômero *C*-alquilado com maior rendimento em relação as outras bases. Neste estudo não foi observado correlação com a força da base e a formação de **56**, encontrando-se valores próximos para o uso de carbonatos ou hidróxidos. Já em relação ao cátion observou-se que o lítio foi o melhor para a formação de **56**, seguido do potássio. Escolheu-se continuar com hidróxido de lítio por ser de mais acessível e apresentar melhor solubilidade nos solventes escolhidos.

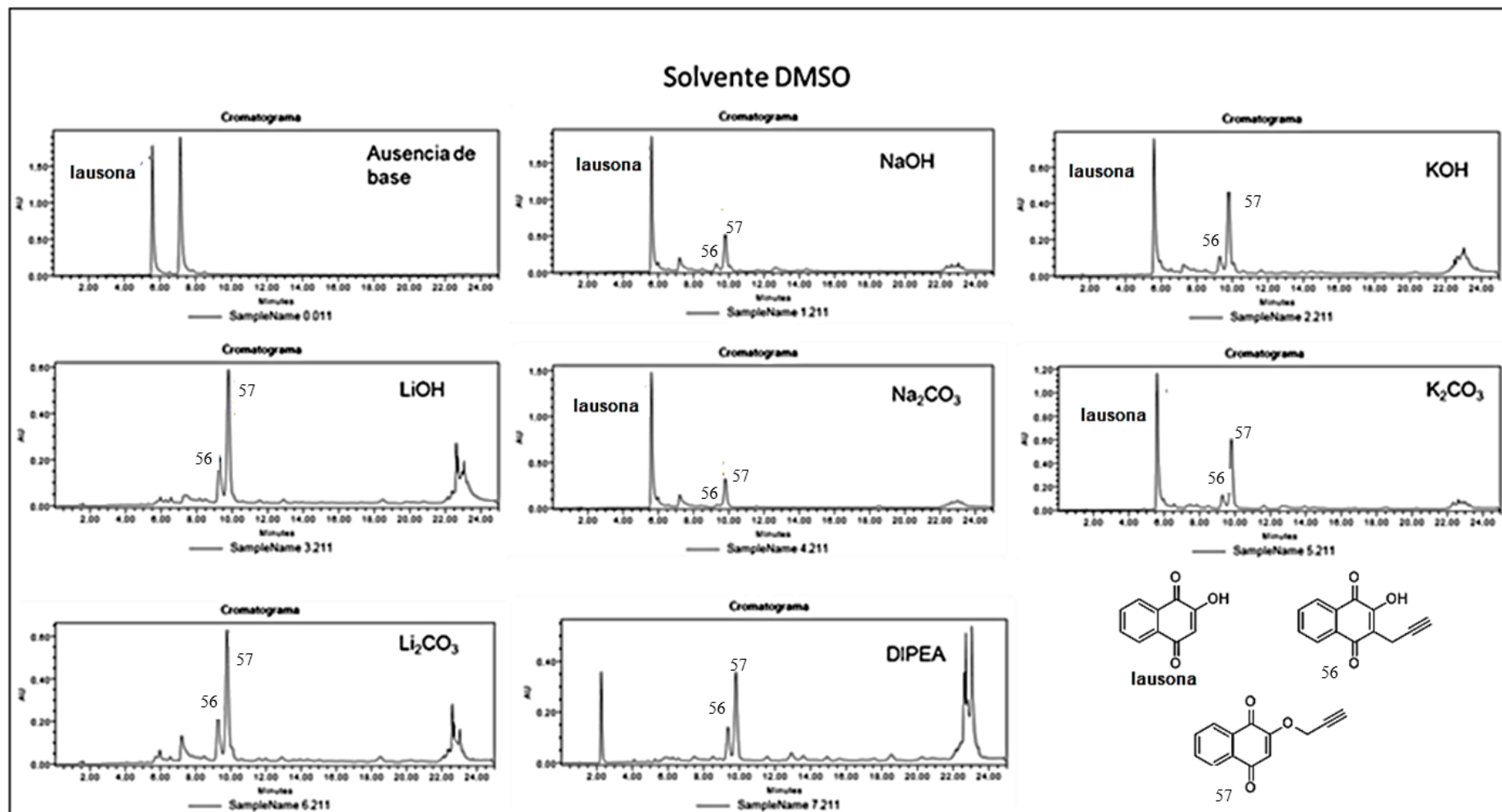
Tabela 6 – Triagem de bases e solventes para a Síntese de 56

		<i>DMSO</i>						
		<i>NaOH</i>	<i>KOH</i>	<i>LiOH</i>	<i>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>DIPEA</i>
<i>lausona</i>		36	24,82	4,14	42,74	35,37	1,34	0,13
<b>56</b>		<b>3,9</b>	<b>5,24</b>	<b><u>12,35</u></b>	<b>1,66</b>	<b>5,76</b>	<b><u>11,70</u></b>	<b>6,44</b>
<b>57</b>		16,7	21,66	34,32	14,79	27,58	29,61	17,02
<i>Derivados rendimento percentual</i>	<i>DMF</i>							
		<i>NaOH</i>	<i>KOH</i>	<i>LiOH</i>	<i>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>DIPEA</i>
<i>lausona</i>		78,03	52,10	15,79	81,99	40,21	14,24	-
<b>56</b>		<b>1,77</b>	<b>4,96</b>	<b><u>11,99</u></b>	<b>0,18</b>	<b>4,53</b>	<b><u>12,01</u></b>	<b>11,15</b>
<b>57</b>		9,49	23,66	27,74	8,23	24,75	33,94	32,81
<i>Derivados rendimento percentual</i>	<i>ETANOL ABSOLUTO</i>							
		<i>NaOH</i>	<i>KOH</i>	<i>LiOH</i>	<i>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>DIPEA</i>
<i>lausona</i>		85,20	91,61	93,08	94,17	94,96	82,84	43,75
<b>56</b>		-	-	-	-	-	<b>0,44</b>	<b><u>13,12</u></b>
<b>57</b>		-	0,37	0,23	-	0,13	3,26	21,12
<i>Derivados rendimento percentual</i>	<i>TERC-BUTANOL</i>							
		<i>NaOH</i>	<i>KOH</i>	<i>LiOH</i>	<i>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></i>	<i>DIPEA</i>
<i>lausona</i>		65,08	81,84	95,52	90,11	95,33	88,46	37,61
<b>56</b>		<b>0,06</b>	-	-	-	-	-	<b><u>13,83</u></b>
<b>57</b>		-	0,15	0,17	-	0,15	0,27	4,42

Nas Figuras 13 a 16 são apresentados os cromatogramas obtidos. 

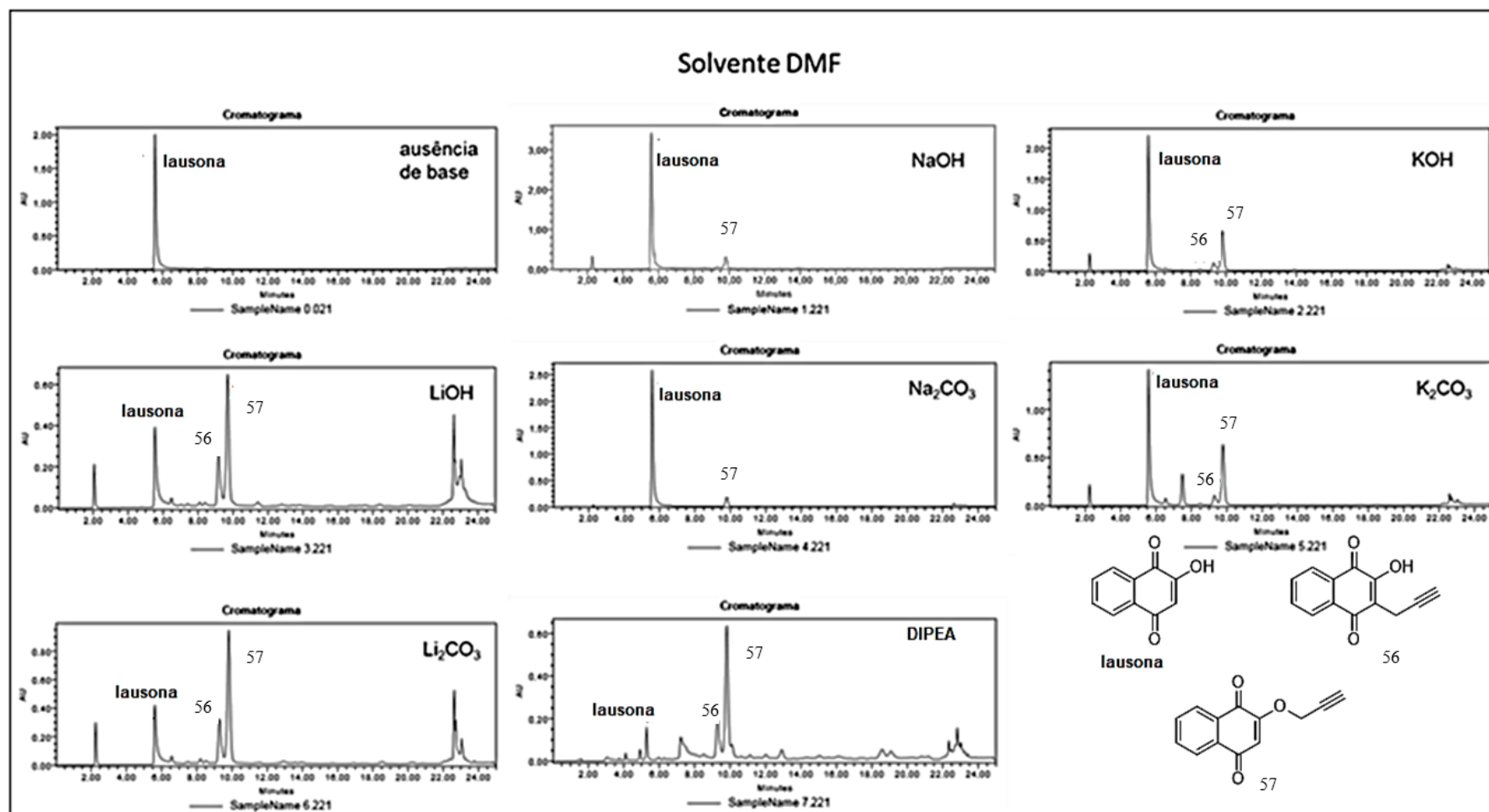


Figura13 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em dmsO



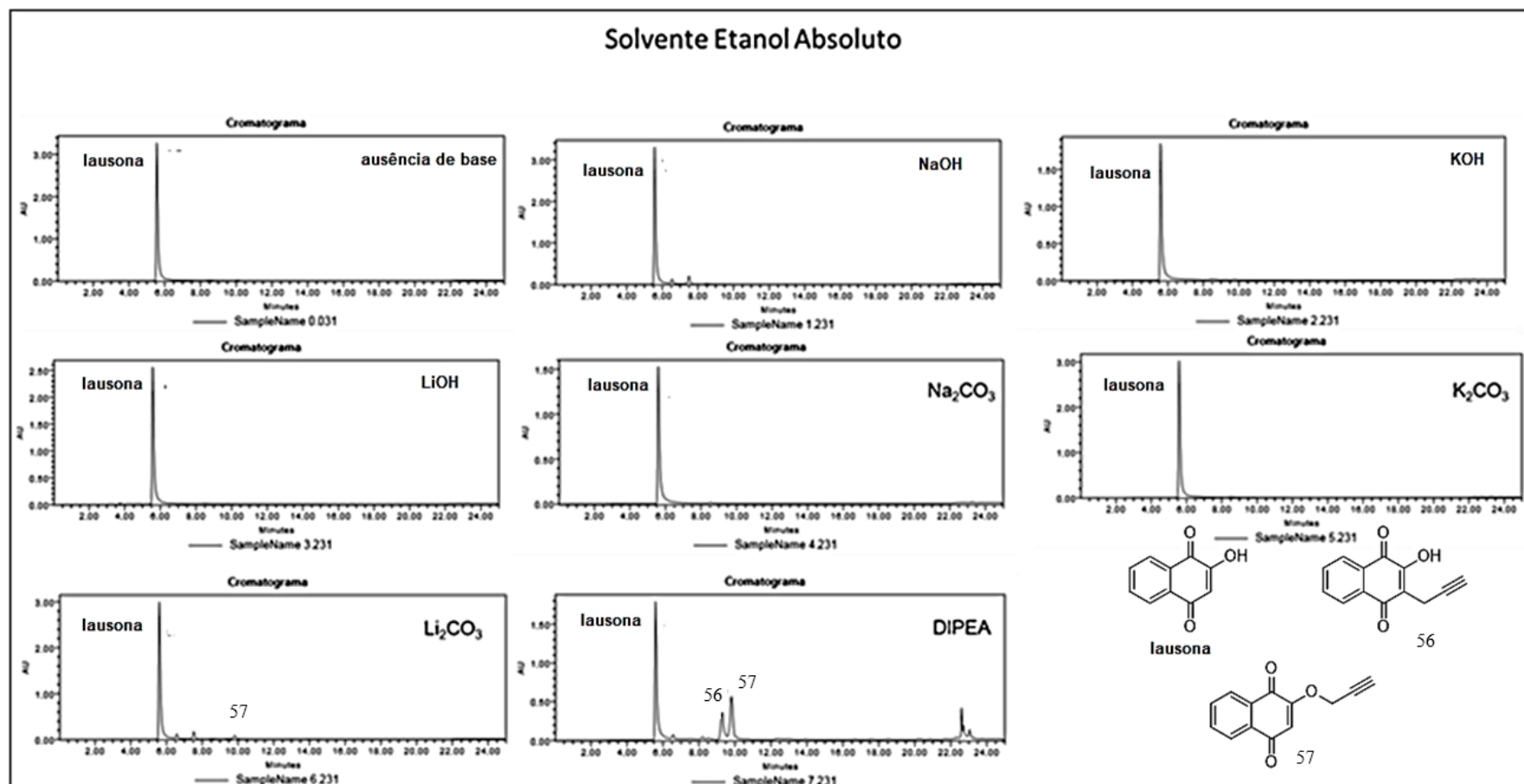
Fonte: a autora

Figura 14 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em DMF



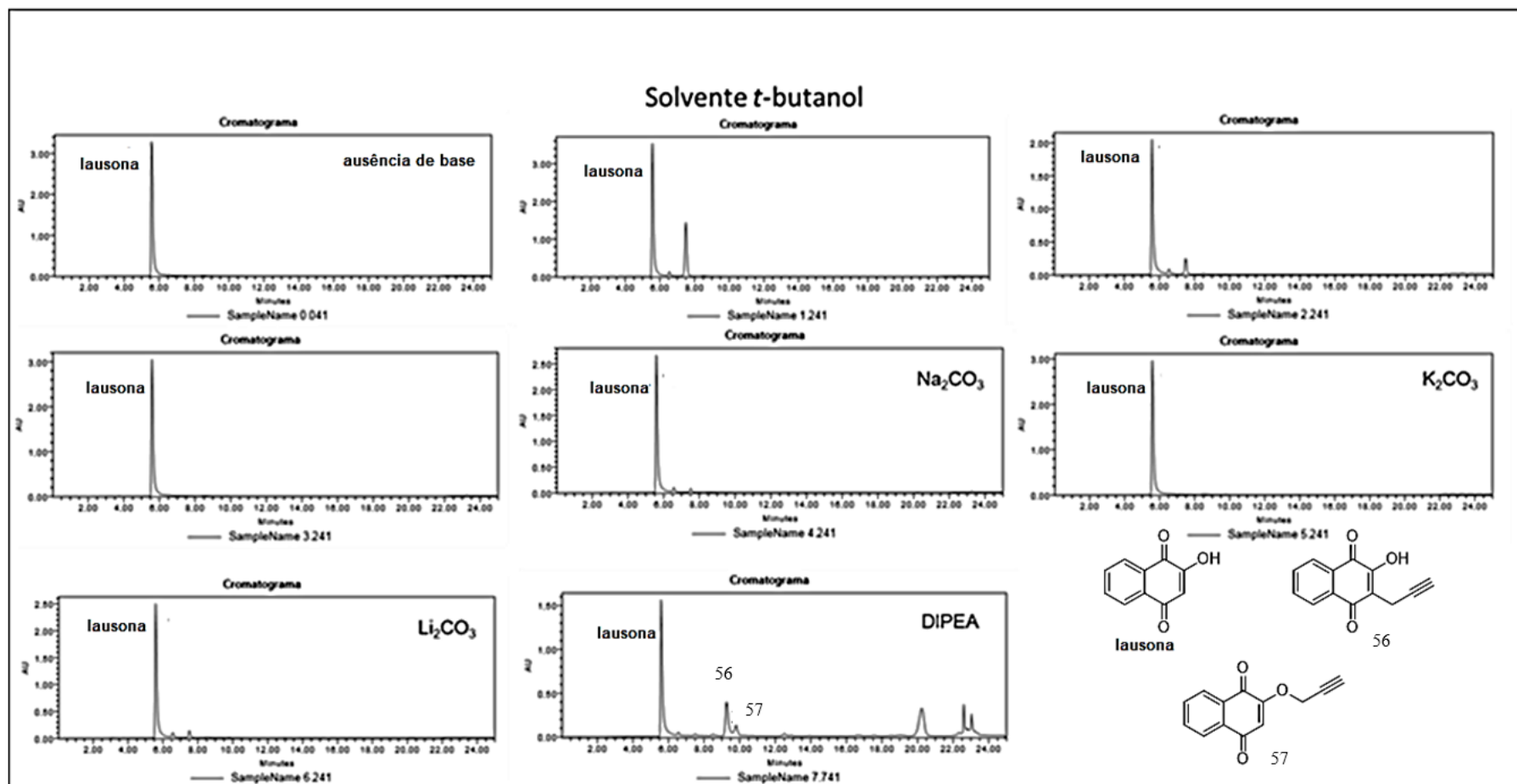
Fonte: a autora

Figura 15 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em etanol absoluto



Fonte: a autora

Figura 16 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em terc-butanol



Fonte: a autora



Para todas as reações foi observado que a lausona não foi toda consumida, por isso, decidiu-se avaliar a reação nos tempos de 24 e 48 horas. Além da variação de tempo, de forma a verificar se o método empregado para a micro elaboração estava correto, decidiu-se pela análise cromatográfica do “bruto” da reação, ou seja, de uma alíquota da reação, sem elaborar. Os resultados são apresentados em duas tabelas distintas, uma para as reações em hidróxido de lítio (Tabela 7) e outra para DIPEA (Tabela 8).

**Tabela 7 – Avaliação da porcentagem de formação de 56 em hidróxido de lítio com diversos solventes nos tempos 24 e 48 horas, usando LiOH como base**

<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>DMSO</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	9,16	9,12	5,97	16,82	2,98	1,28	0,46	1,93
<b>56</b>	<b>8,39</b>	<b>11,52</b>	<b>10,53</b>	<b>10,96</b>	<b>8,42</b>	<b>10,17</b>	<b>9,33</b>	<b>10,05</b>
57	26,49	35,43	40,39	32,99	25,42	36,63	37,74	33,26
<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>DMF</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	11,28	28,41	19,94	20,52	9,12	22,64	9,74	7,95
<b>56</b>	<b>4,86</b>	<b>11,9</b>	<b>13,62</b>	<b>14,99</b>	<b>5,38</b>	<b>12,97</b>	<b>13,02</b>	<b>12,76</b>
57	17,21	39,34	39,98	34,66	14,3	33,37	33,39	28,59
<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>ETANOL ABSOLUTO</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	54,92	84,74	93,18	75,63	54,46	97,88	71,73	92,74
<b>56</b>	<b>0,74</b>	<b>1,01</b>	<b>0,76</b>	<b>2,98</b>	<b>0,56</b>	<b>0,07</b>	<b>1,79</b>	<b>0,95</b>
57					0,05			0,24
<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>TERC-BUTANOL</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	56,5	92,63	93,89	89,62	50,07	96,05	96,71	92,64
<b>56</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
57	0	0,16	0,12	0,24	0	0,31	0,11	0,43

A diferença observada para a porcentagem relativa entre “bruto” e “elaborado” era esperada uma vez que ao injetar o bruto, injeta-se maior concentração de solvente e demais reagentes usados para a reação. Já os desvios observados entre a triplicata, podem ser justificados por se tratar de reação em microescala, onde qualquer erro gera desvios significativos.

**Tabela 8 - Avaliação da porcentagem de formação de 19 em diversos solventes, nos tempos 24 e 48 horas, usando DIPEA como base**

<i>Derivados / rendimento percentual</i>	<i>DMSO</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>56</b>	3,73	5,35	6,27	5,08	3,44	4,14	4,10	3,34
<b>57</b>	37,80	48,64	49,06	49,54	33,18	47,26	46,12	46,30
<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>DMF</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	1,52	4,69	1,47	5,7	1,4	3,92	1,56	4,6
<b>56</b>	2,58	7,69	5,33	8,13	2,64	6,91	5,94	7,21
<b>57</b>	24,02	52,56	53,85	50,61	21,27	43,65	46,1	48,46
<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>ETANOL ABSOLUTO</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	45,35	53,51	58,63	52,7	30,07	36,38	42,11	32,13
<b>56</b>	11,82	16,11	14,66	16,51	14,06	17,94	17,77	17,58
<b>57</b>	9,94	12,08	11,83	8,9	13,03	12,68	12	12,72
<i>Derivados/ rendimento percentual</i>	<i>TERC-BUTANOL</i>							
	24 HORAS				48 HORAS			
	Bruto	1	2	3	Bruto	1	2	3
<i>lausona</i>	26,74	34,05	33,05	40,49	15,61	19,11	20,08	25,34
<b>56</b>	13,91	20,09	19,98	19,3	13,95	18,36	18,29	18,99
<b>57</b>	15,87	14,47	14,73	13,92	11,91	15,31	14,6	15,18

A formação de **56** com maior rendimento relativo foi observado usando-se hidróxido de lítio nos solventes: DMSO e DMF. Com o uso de DIPEA os maiores rendimentos foram observados nos solventes: etanol e *terc*-butanol. Os cromatogramas referentes aos resultados obtidos e descritos nas Tabelas **7** e **8** são apresentados nas Figuras 17 e 18.

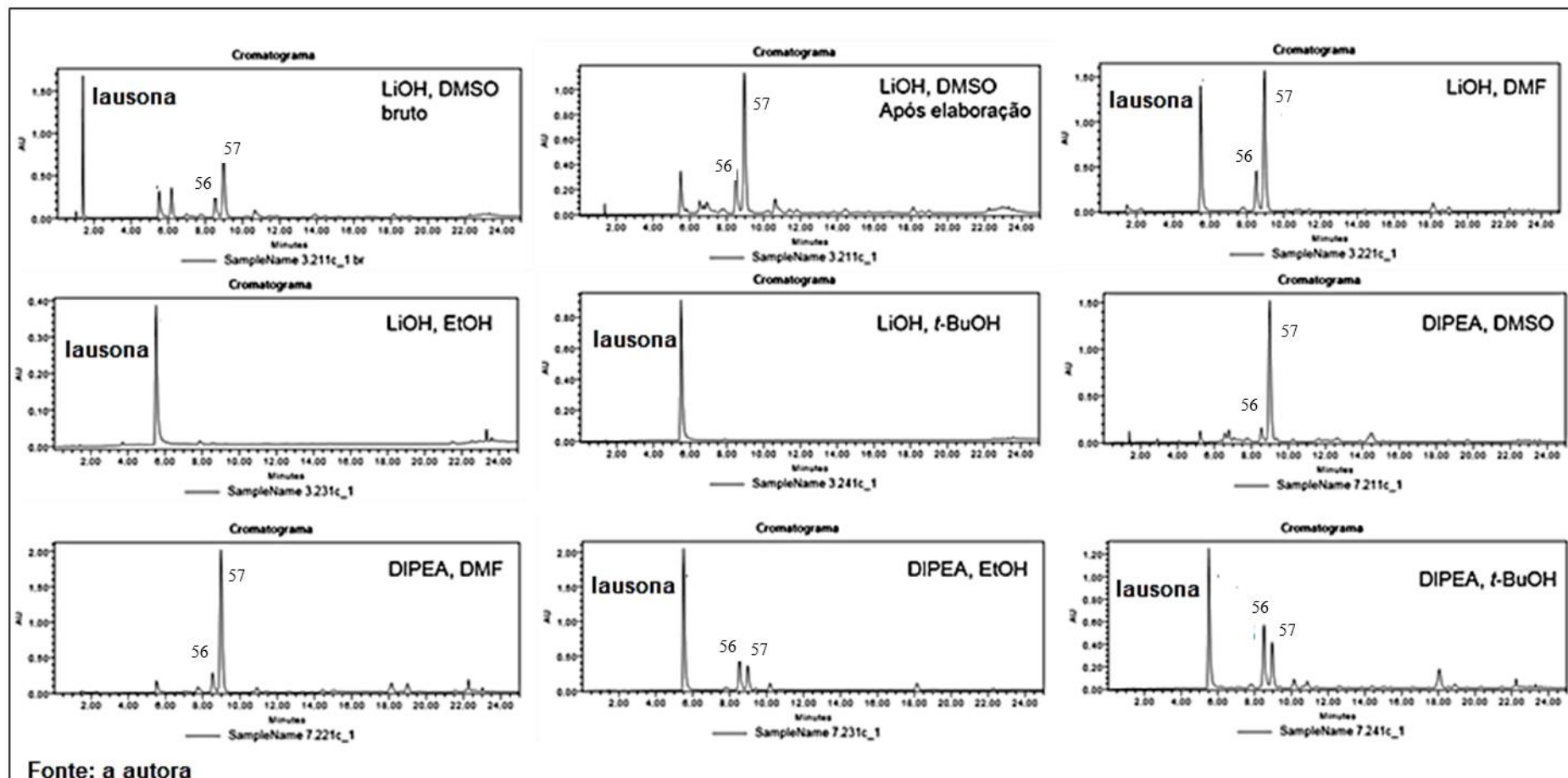
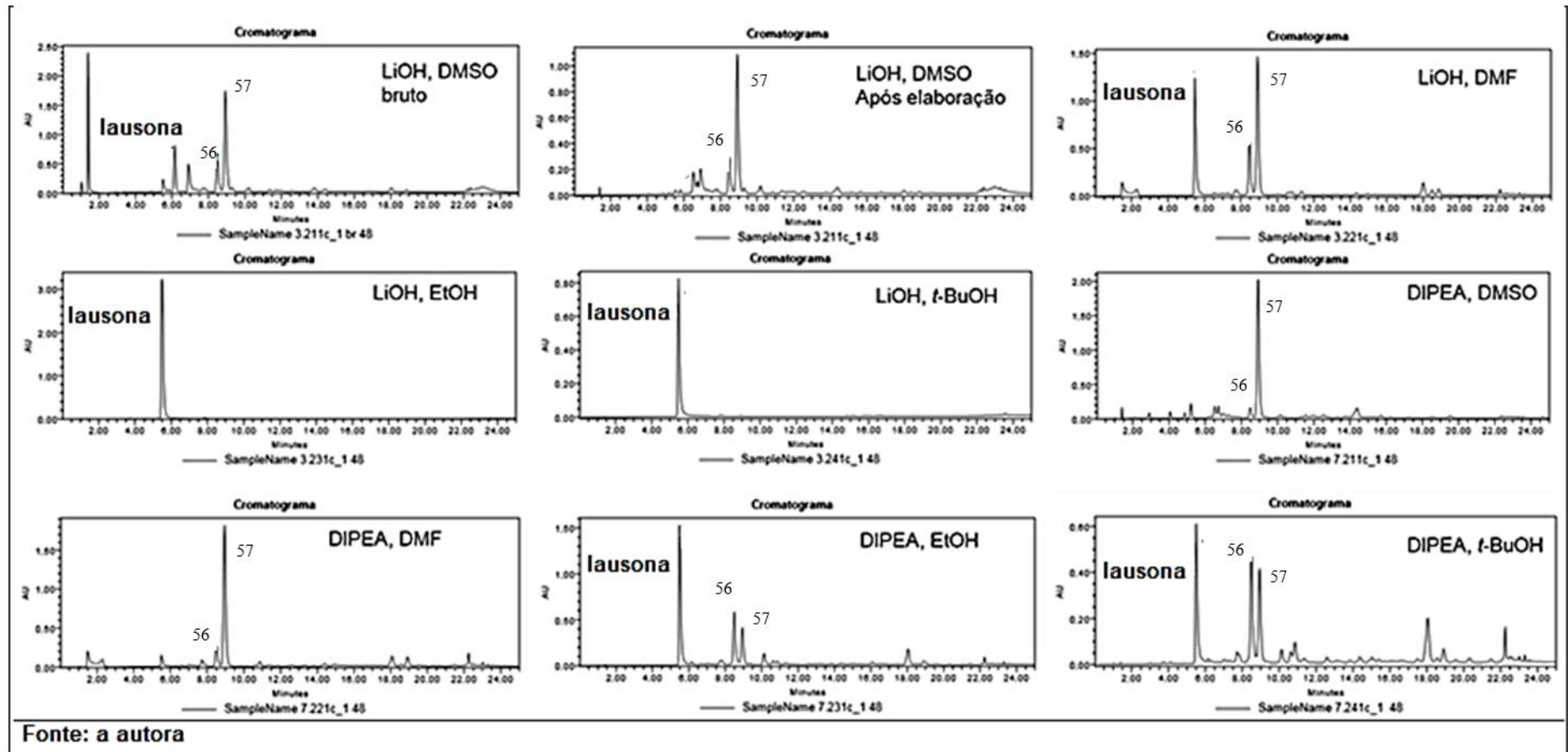
Figura 17 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em 24 horas **Erro! Indicador não definido.**



Figura 18 - Perfis cromatográficos obtidos para a reação de alquilação em 48 horas **Erro! Indicador não definido.**



O método otimizado usando-se DIPEA e *tert*-butanol foi escolhido pois apresentou maior rendimento relativo de **56**. Escolhido o melhor método procedeu-se, conforme descrito em parte experimental, à reação de síntese e purificação em coluna de sílica obtendo-se **56** com 19,8% de rendimento. Esse resultado corrobora os resultados encontrados nas micro reações. Barange relata que a água contida no *tert*-butanol pode favorecer a reação de C-alkilação da lausona (BARANGE et al., 2009). Para os autores a água atua de forma anfotérica podendo atuar na desprotonação da hidroxila ou ativação de outro grupo funcional.

A água é um solvente universal e como nas micro reações esse solvente não foi usado, tentou-se a reação de alkilação substituindo-se o *tert*-butanol por água. Essa reação não ocorreu à temperatura ambiente, mesmo após 36 horas. Tentou-se aquecimento a 80 °C e após 36 horas, observou-se formação de **56** com 10,2 % de rendimento e não foi observado formação de **57**.

A obtenção exclusiva de **56** indicou seletividade na alkilação e por isso se tornou interessante. Misturas contendo *tert*-butanol/água em diversas proporções foram testadas e mesmo sob aquecimento a 80 °C, observou-se que proporções 1:1 não solubilizavam o lausonato. A mistura *tert*-butanol/água (2,0:1,0 v/v) possibilitou obter **56** com 17 % de rendimento e *tert*-butanol/água (2,5:0,5 v/v) levou à formação seletiva de **56** com 19 % de rendimento.

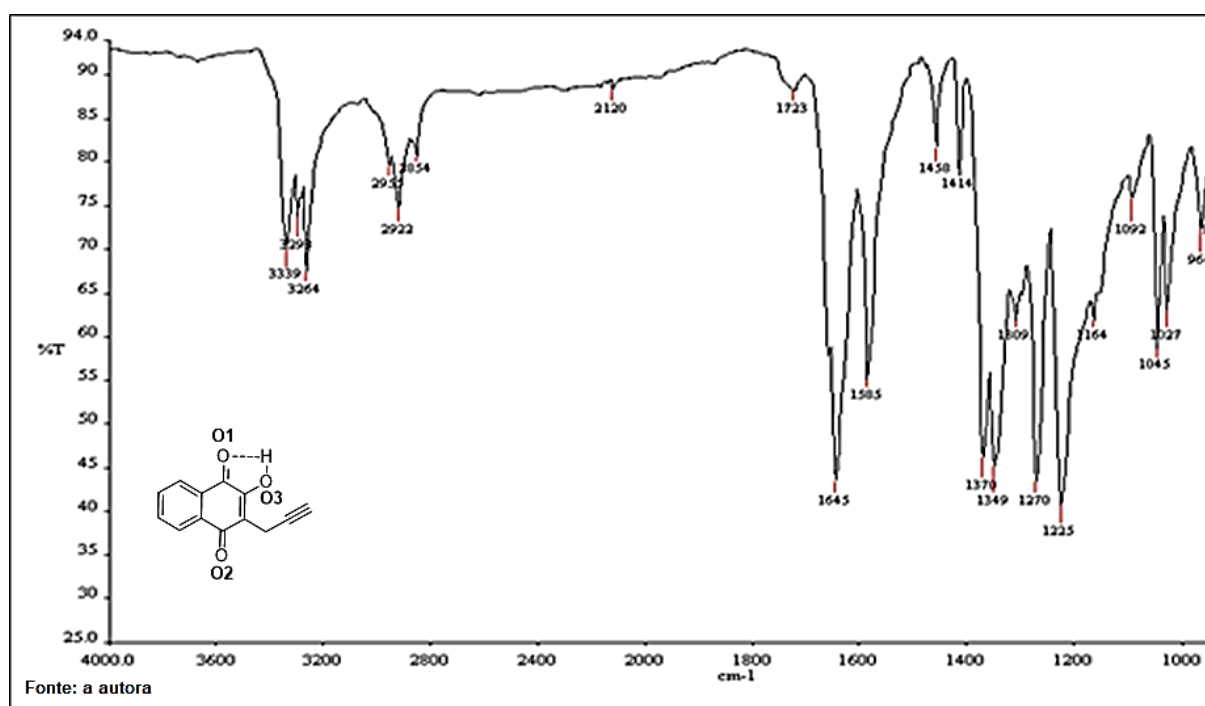
Seguindo a proposta inicial de avaliação dos parâmetros restou a influência do agente alkilante. Enquanto o brometo de propargila é um alkilante comercial, o iodeto de propargila não é comercializado e, portanto, foi sintetizado, conforme descrito em parte experimental. O uso do iodeto de propargila promoveu a formação de **56** com 27 % de rendimento, indicando que o iodeto é melhor agente alkilante.

Pearson classifica os ácidos e as bases em duros e moles a partir de uma regra simples (chamada princípio de Pearson) para predição da estabilidade de compostos formados entre ácidos e bases. Segundo essa regra, base dura tem afinidade por ácido duro e base mole tem afinidade por ácido mole. O iodeto de propargila é mais macio que o brometo de propargila, uma vez que o iodeto é um haleto com maior densidade eletrônica, portanto, mais polarizável, que o íon brometo. Essa propriedade de maior polarizabilidade compreende o comprimento da ligação C---I, que por ser maior que a ligação C---Br, torna o carbono ligado ao iodeto mais “macio” e mais suscetível ao ataque nucleofílico do par de elétrons da quinona.

Definido o método de síntese **56** foi caracterizado por faixa de fusão, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , infravermelho, massas e difração por raios X. A atribuição dos átomos de carbono e hidrogênio foi realizada com auxílio dos mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC. No espectro no infravermelho apresentado na Figura 19 observou-se em  $3339\text{ cm}^{-1}$  e em  $3264\text{ cm}^{-1}$  bandas de estiramento O-H.

A banda de estiramento em  $3264\text{ cm}^{-1}$  está relacionada à hidroxila quelada a O1 e à ligação de hidrogênio intermolecular com O3-H3---O1, conforme demonstrado na análise por Raios X e representada na Figura 25 (RAQUEL GERALDA et al., 2018).

Figura 19 – Espectro no Infravermelho de **56**



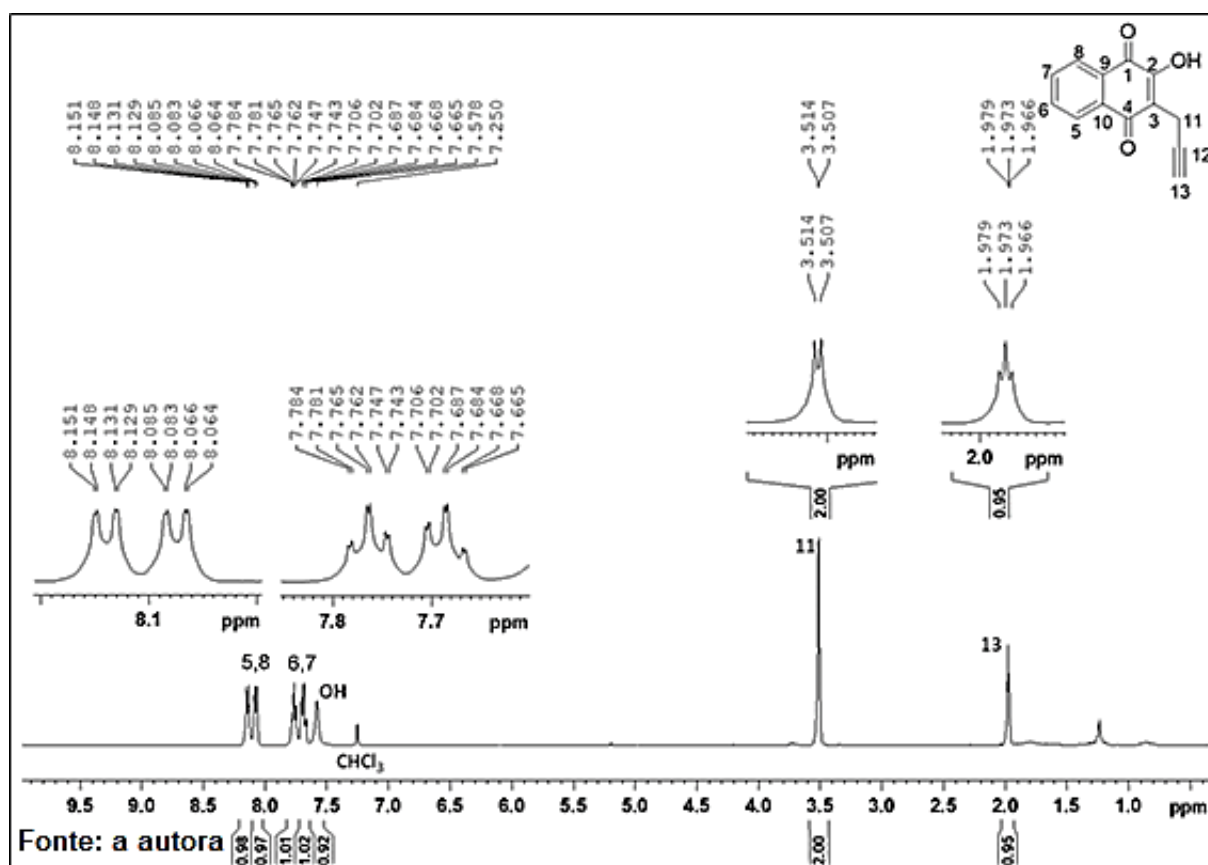
Ainda no espectro no infravermelho em  $2955$ ,  $2922$  e  $2854\text{ cm}^{-1}$  são observadas bandas de estiramento C-H  $\text{sp}^3$ . O estiramento C $\equiv$ C foi observado em  $2120\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1723\text{ cm}^{-1}$  e  $1645\text{ cm}^{-1}$  são observadas bandas de estiramento C=O. As carbonilas estão conjugadas à dupla ligação em  $\alpha,\beta$  e essa conjugação desloca o estiramento para frequências mais baixas, sendo observada uma banda forte em  $1645\text{ cm}^{-1}$ .

A tautomerização ceto-enólica é confirmada pela presença das bandas em  $3298\text{ cm}^{-1}$ ,  $1723\text{ cm}^{-1}$  e  $1645\text{ cm}^{-1}$ . Estiramento C=C de anel aromático foi confirmado pela presença de bandas

em  $1585\text{ cm}^{-1}$  e  $1458\text{ cm}^{-1}$ . Bandas referentes a dobramento e vibrações de estiramento C-CO-C foram observadas em  $1370\text{ cm}^{-1}$  e  $1349\text{ cm}^{-1}$ .

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **56**, apresentado na Figura 20, possibilitou atribuir inequivocamente, de acordo com os valores dos deslocamentos químicos, multiplicidades e integrais, os sinais referentes aos hidrogênios H11 e H13, além do sinal atinente ao hidrogênio da hidroxila. O tripleto observado a 1,97 ppm com constante de acoplamento  $J_{13,11}$  2,8 Hz é atribuído ao hidrogênio H13. O duplete notado a 3,51 ppm com constante de acoplamento  $J_{11,13}$  2,8 Hz é concernente aos hidrogênios H11.

Figura 20 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  de **56**

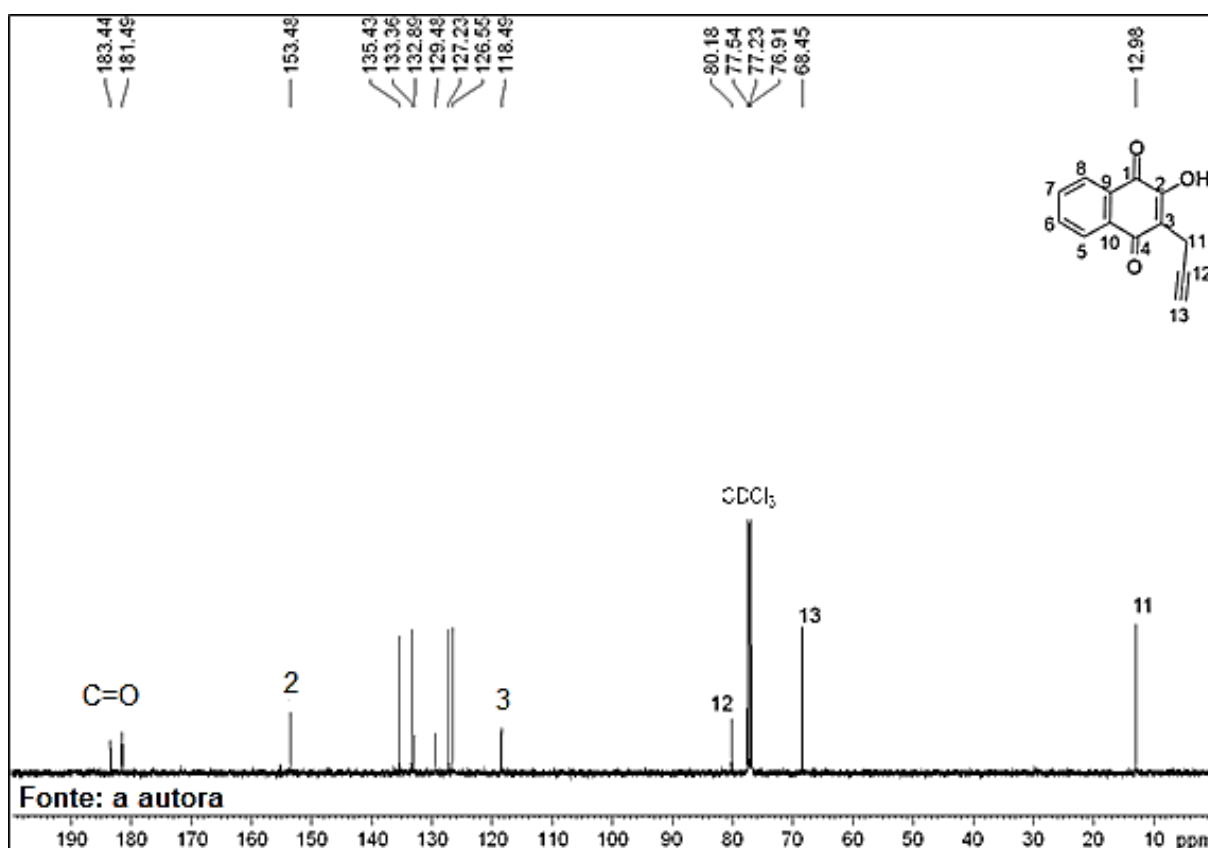


O sinal alusivo ao hidrogênio da hidroxila enólica é observado a 7,58 ppm. Já os sinais referentes aos hidrogênios H5 e H8 não puderam ser definidos inequivocamente pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Esses hidrogênios apresentam vizinhança química e magnética similares e ambos apresentam mesmo número de núcleos de hidrogênios vizinhos. Estes

fatores promovem mesma multiplicidade. Destarte, os sinais dos hidrogênios relativos a H6 e H7 não foram atribuídos pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  permite inicialmente verificar a quantidade de carbonos existente na molécula e o grupo funcional ligado a eles, a partir do deslocamento químico que os núcleos de carbono apresentam. Na Figura 21 pode ser observado o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para **56**. Neste espectro pode ser notado a presença de dois sinais a 183,4 e 181,5 ppm relativos aos núcleos de carbonila. O sinal a 153,5 ppm indica que esse carbono está ligado a um átomo de oxigênio e a outro grupo funcional que desblinda o núcleo. Desta forma, atribuiu-se esse sinal ao carbono C2.

Figura 21 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  de **56**

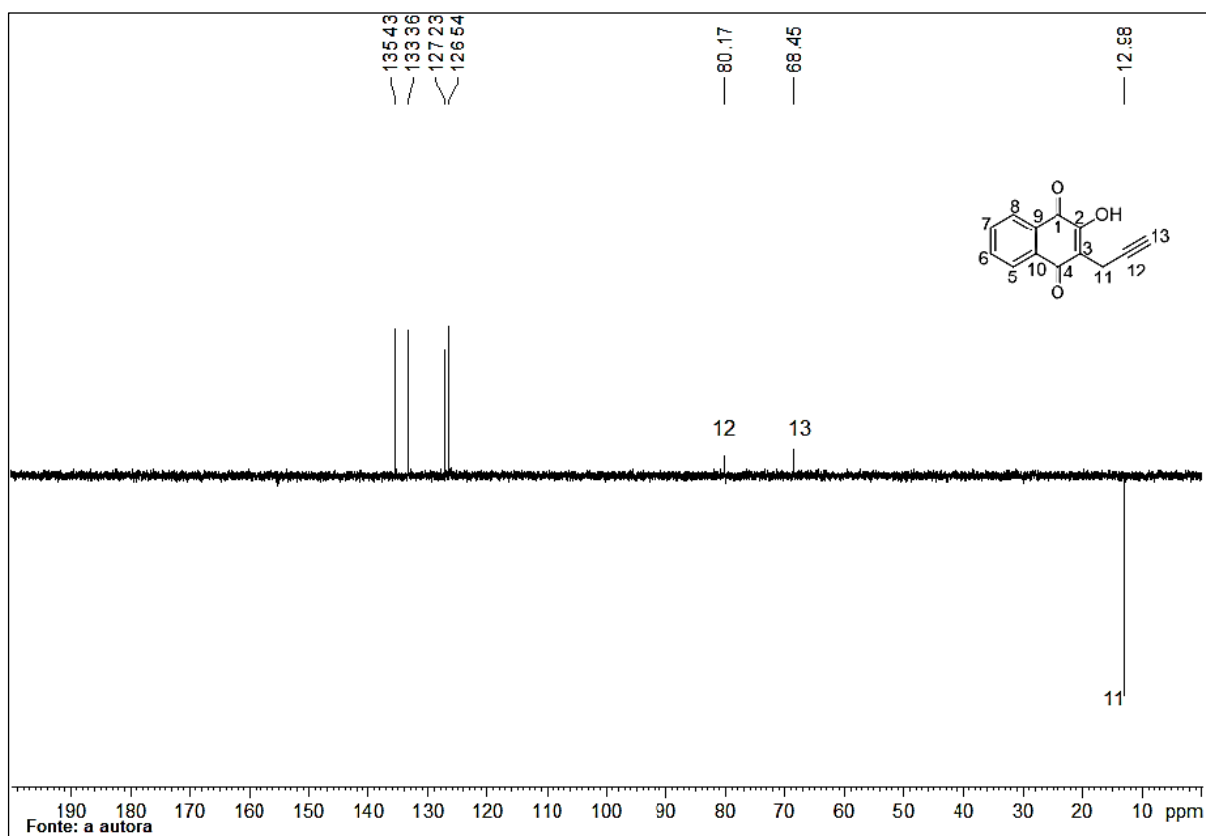


Anéis aromáticos desblindam o núcleo de carbono, que comumente apresentam deslocamento químico entre 110 e 170 ppm. Observou-se a presença de sete sinais entre 135 e 118 ppm, não sendo possível aludir os sinais inequivocamente a todos os carbonos benzenóides e

atribuindo-se o sinal a 118,5 ppm ao carbono C3. Os sinais observados a 80,2 e 68,4 ppm são característicos de carbonos alílicos, desta forma, o carbono C12, não hidrogenado, foi aludido ao sinal a 80,2 ppm e o carbono C13 ao sinal a 68,4 ppm. O sinal a 12,9 ppm foi atribuído ao carbono metilênico C11.

O subspectro DEPT135 permite confirmar algumas atribuições, uma vez que apresenta fases diferentes para carbonos contendo números pares ou ímpares de hidrogênio. Carbonos não hidrogenados não aparecem neste experimento. O subspectro DEPT135 pode ser observado na Figura 22.

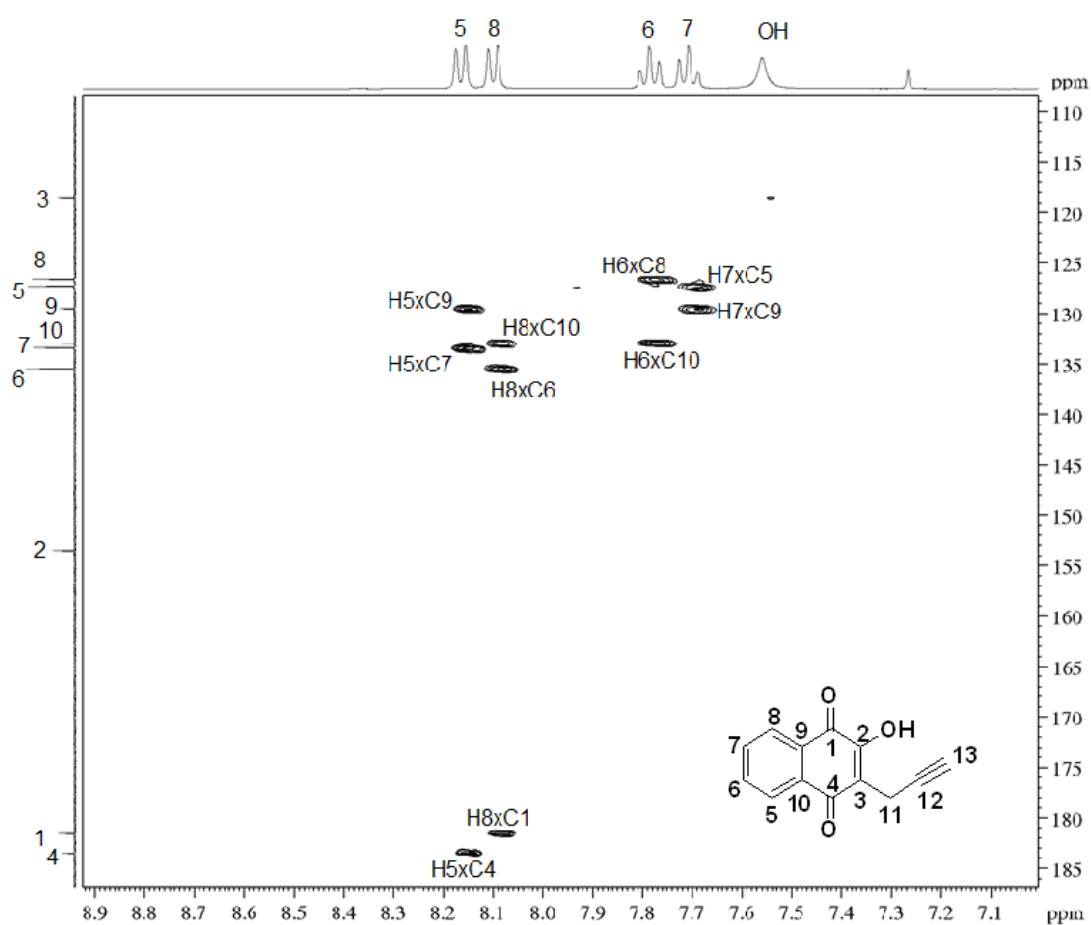
Figura 22 – subspectro de DEPT 135 de 56



Observando-se o subspectro de DEPT 135, apresentado na Figura 22, nota-se na região de carbonos aromáticos apenas quatro sinais de carbono entre 135,4 e 126,5 ppm, indicando que os sinais observados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 132,9, 129,48 e 118,5 ppm são de carbonos não hidrogenados. É comum observar em carbonos alílicos não hidrogenados de

grupo acetileno sinal em DEPT135. Isto porque a tripla ligação diminuiu o comprimento da ligação carbono-carbono, favorecendo o acoplamento do carbono não hydrogenado ao hidrogênio do carbono adjacente. Desta forma, é possível observar no espectro da Figura 22 os sinais referentes aos carbonos C12 e C13.

Figura 23 – Expansão na região aromática do mapa de contornos HSQC de 56

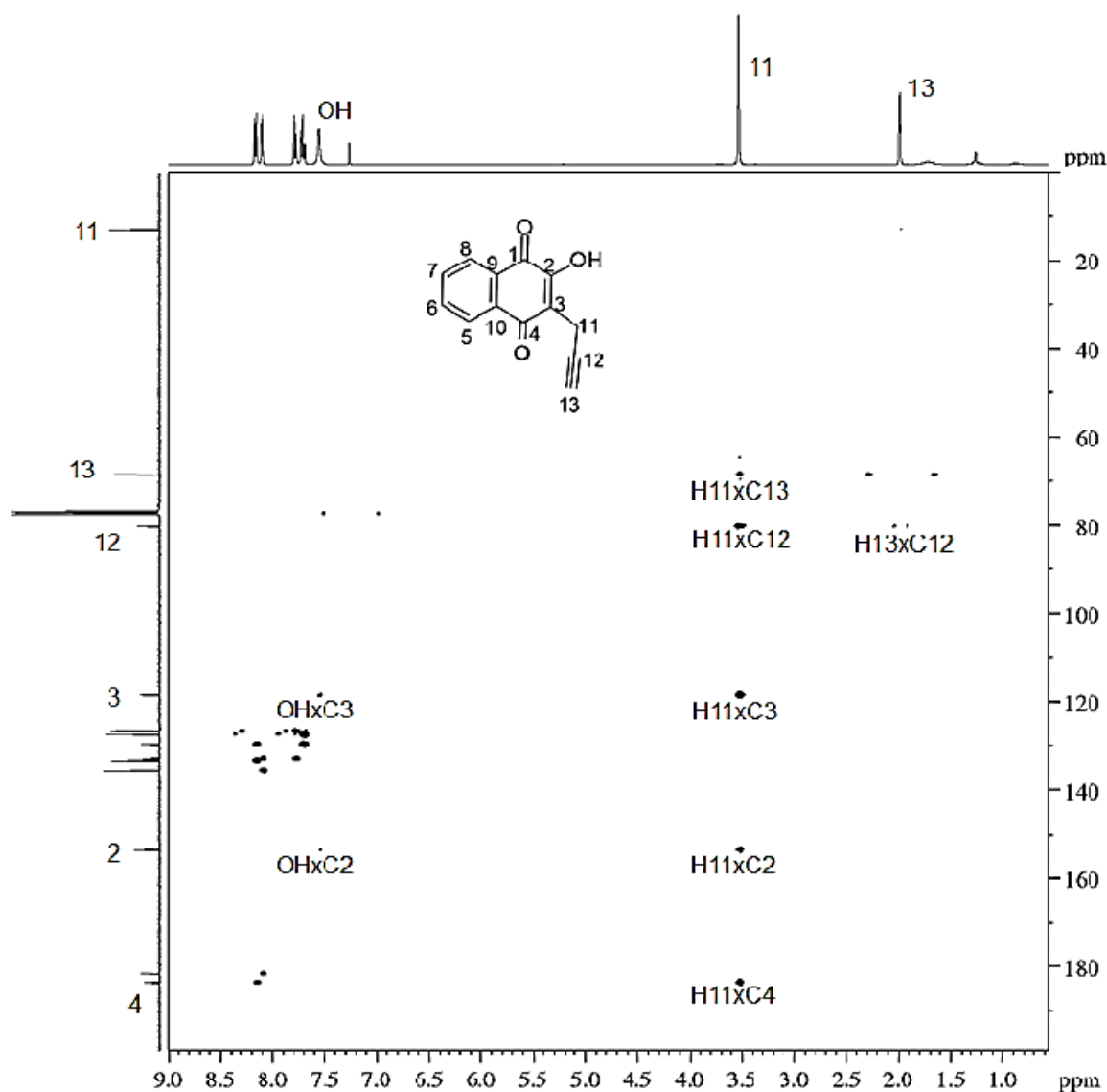


Fonte: a autora

O sinal a 12.9 ppm apresenta fase inversa quando comparado aos demais e corrobora a atribuição ao carbono metilênico, C11. A atribuição dos sinais referentes aos núcleos de

hidrogênio e carbono na região aromática foi realizada através da análise do mapa de correlação hidrogênio e carbono a uma ligação (HSQC). Na Figura 23 pode ser observada a expansão do espectro de HSQC em sua região aromática, assim como a atribuição dos sinais referentes aos núcleos de hidrogênio e carbono.

Figura 24 – Mapa de contornos HMBC de 56



Fonte: a autora



O mapa de correlação hidrogênio-carbono, HMBC, foi fundamental para a atribuição inequívoca dos sinais de hidrogênios e carbonos. O sinal a 181 ppm foi atribuído ao carbono C4 através do acoplamento via três ligações ( $^3J_{CH}$ ) com H11, como pode ser observado na Figura 24. Os hidrogênios H11 acoplam com os carbonos C2 e C13 via três ligações ( $^3J_{CH}$ ). Acoplamento de H11 via duas ligações ( $^2J_{CH}$ ) foram notados com C12 e C3. Acoplamento  $^2J_{CH}$  também foi observado entre H13 e C12 e OH e C2.

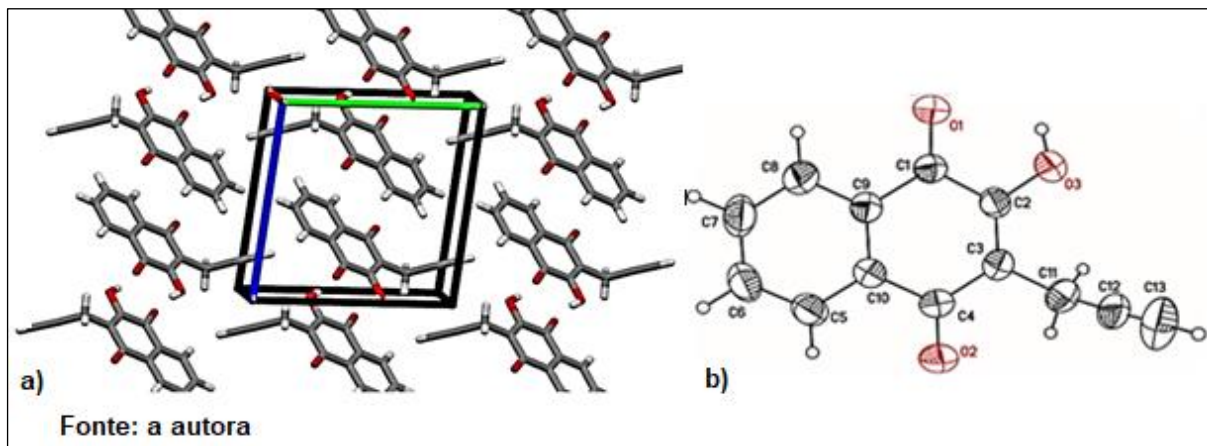
Definindo-se C4 pode-se determinar através de  $^3J_{CH}$  o sinal do hidrogênio H5. Esse hidrogênio acopla via três ligações também, aos carbonos C7 e C9 sendo, portanto, possível definir esses sinais. Tendo elucidado C4, define-se C1 que acopla  $^3J_{CH}$  com H8. Definido o sinal do hidrogênio H8 elucidam-se os sinais para os carbonos C6 e C10. O acoplamento  $^3J_{CH}$  de C9 define o sinal do hidrogênio H7 e do carbono C10, do sinal referente ao hidrogênio H6, como apresentado na Figura 24. Todos os espectros podem ser visualizados nos Anexos.

Além da caracterização através das técnicas espectroscópicas, **56** foi caracterizado por difração de raios X, com a colaboração do professor Nivaldo Speziali, do laboratório LabCri do departamento de física, UFMG. O composto **56** apresentou rede cristalina com sistema triclinico, possuindo apenas uma molécula por unidade assimétrica e duas moléculas por rede unitária. Todas as moléculas são arranjadas paralelamente uma em relação à outra, com o centro quinônico posicionado sobre o centro benzênico, como apresentado na Figura 25a.

A unidade naftoquinônica é essencialmente planar e as distâncias observadas para os carbonos não hidrogenados,  $d_{(C1-O1)}$  1.2217(18) Å,  $d_{(C2-O3)}$  1.3412(18) Å e  $d_{(C4-O2)}$  1.2488(19) Å, confirmam a presença do grupo 2-hidroxinaftaleno-1,4-diona, de acordo com as distâncias encontradas na literatura (DEKKERS et al., 1996). O grupo propargílico encontra-se aproximadamente perpendicular ao grupo naftoquinônico, provavelmente devido ao impedimento estérico promovido pelo grupo hidroxila em C2 e o grupo carbonila em C4.

Foram observadas ligações de hidrogênio do tipo clássico HO---H e do tipo não clássico CH---O (STEINER, 2002), conforme apresentado na Tabela 9. Essas ligações são responsáveis pela cadeia linear infinita observada ao longo da direção [20 T] (Figura 25).

Figura 25. a) rede cristalina com a célula unitária destacada arranjada paralela e inversamente uma à outra; – b) representação em bola e bastão dos átomos que compõe o



derivado 56**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 9 – Ligações de hidrogênio e códigos de simetrias associados

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
<i>O3-H3...O1<sup>i</sup></i>	0.89(3)	2.06(3)	2.8118(19)	142(3)
<i>C5-H5...O2<sup>ii</sup></i>	0.93	2.49	3.231(2)	137

Códigos de simetria: (i)-x+2, -y+1, -z; (ii)-x,-y+1, -z+1. ....D: doador; A: acceptor

A caracterização, via fragmentação por massas, foi realizada em colaboração com o professor Rodrigo Maia de Pádua do laboratório de fitoquímica-FAFAR-UFMG. Para essa fragmentação foi empregado a técnica hifenada por cromatógrafo líquido de ultra eficiência (CLUE) acoplado ao espectrômetro de massas. No cromatograma gerado por CLUE apresentado na Figura 26 foi observado um pico com tempo de retenção em 4,38 minutos.

Figura 26 – Cromatograma obtido por CLUE para 56

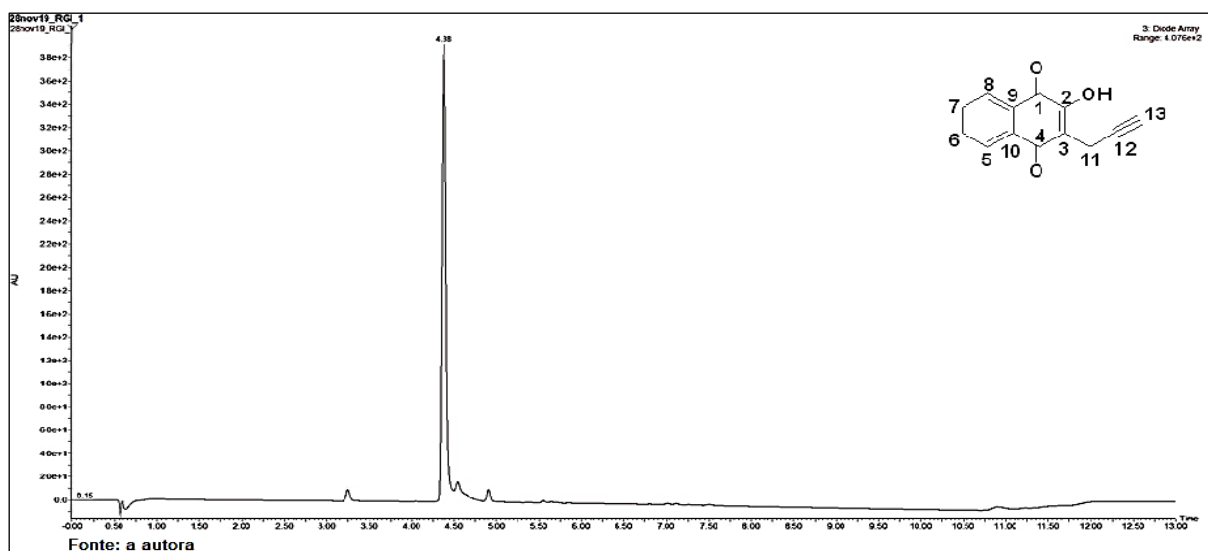
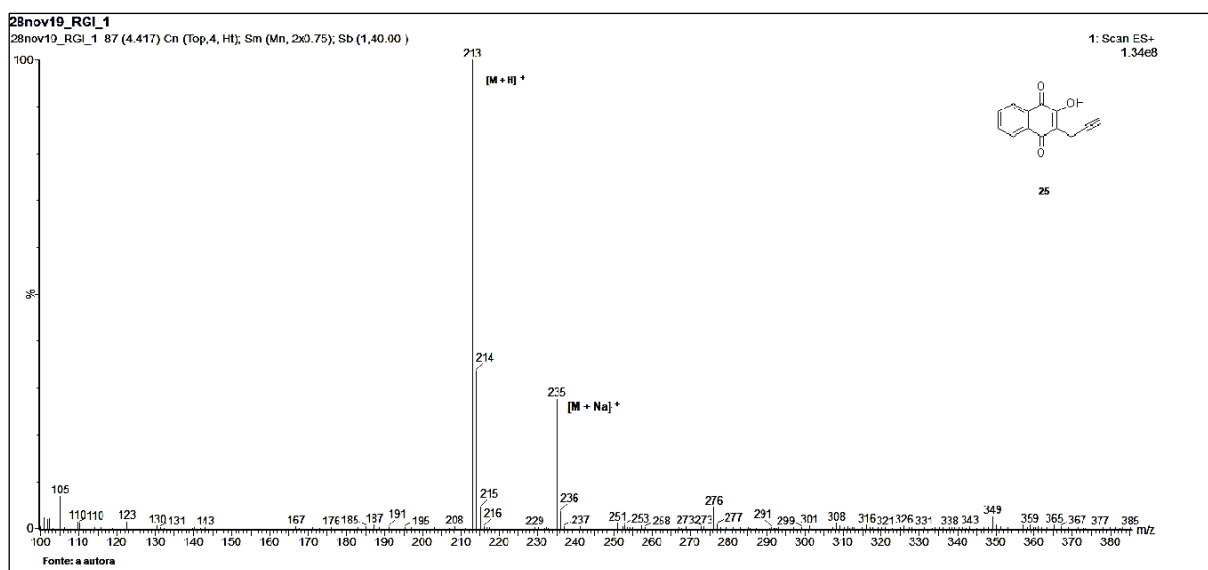


Figura 27 – Espectro de massa no modo positivo por ESI de 56

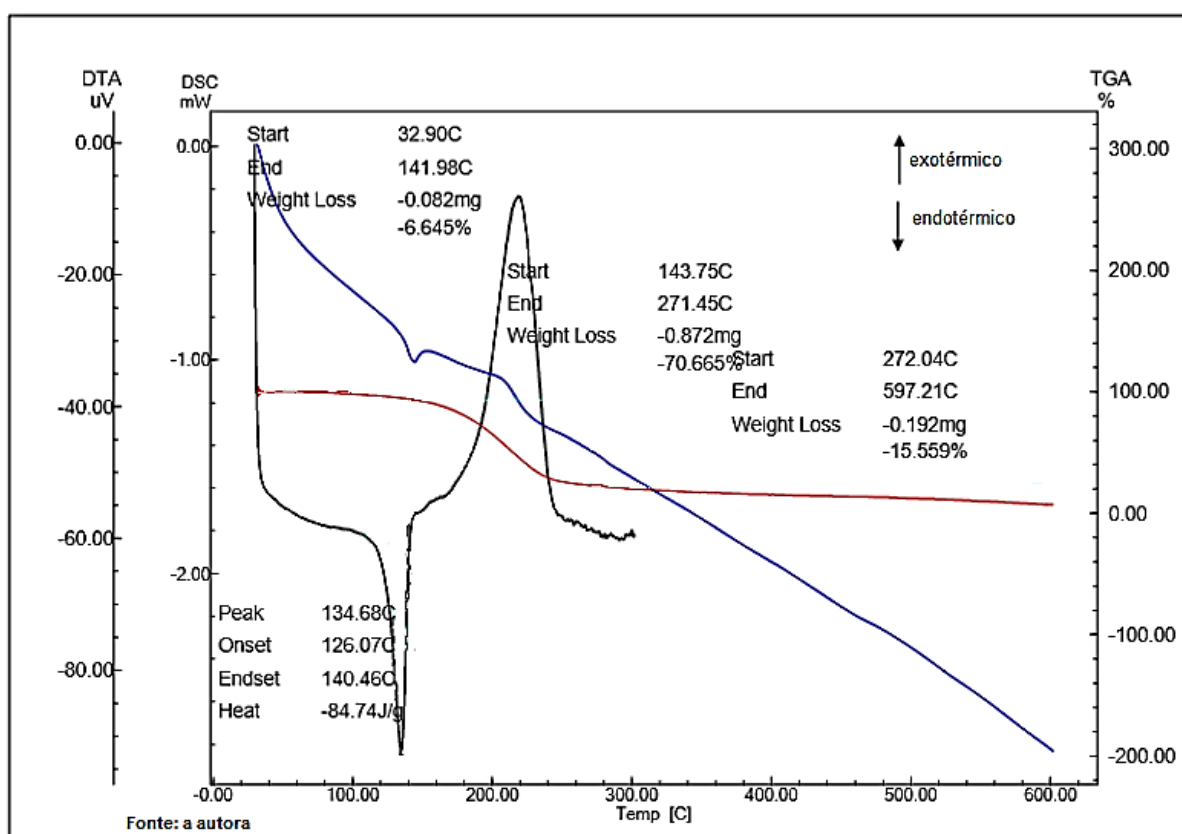


O espectro de massa da substância **56**, correspondente a este pico, por ESI no modo positivo, pode ser observado na Figura 27. Um importante procedimento usado, não apenas para caracterização, mas também para verificar pureza de um composto, é a determinação da faixa de fusão. Durante a determinação da faixa de fusão de **56**, observou-se alteração na cor do cristal, próximo à temperatura de fusão, que ocorreu na faixa de 123,7 a 124,5 °C.

Devido a isto, decidiu-se fazer análises térmicas, usando-se as técnicas de análise de termogravimetria (TGA), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria diferencial de varredura (DSC) em parceria com a professora Maria Irene Yoshida do departamento de química, UFMG e os resultados são apresentados na Figura 28.

A curva de DSC (em preto) indica que a fusão ocorreu em 126 °C ( $T_{\text{onset}}$ ), também evidente na curva de DTA (em azul), com entalpia envolvida no processo de 84,7 J/g. Outro importante dado coletado é a temperatura de degradação do derivado **56** que é observado em torno de 140 °C, marcado pelo pico exotérmico na curva de DSC. Desta forma, a alteração de cor dos cristais, próximo a temperatura de fusão, não ocorre por processo de degradação.

Figura 28 – Resultados das análises térmicas da naftoquinona 56: Curvas TGA em vermelho, DTA em azul e DSC em preto



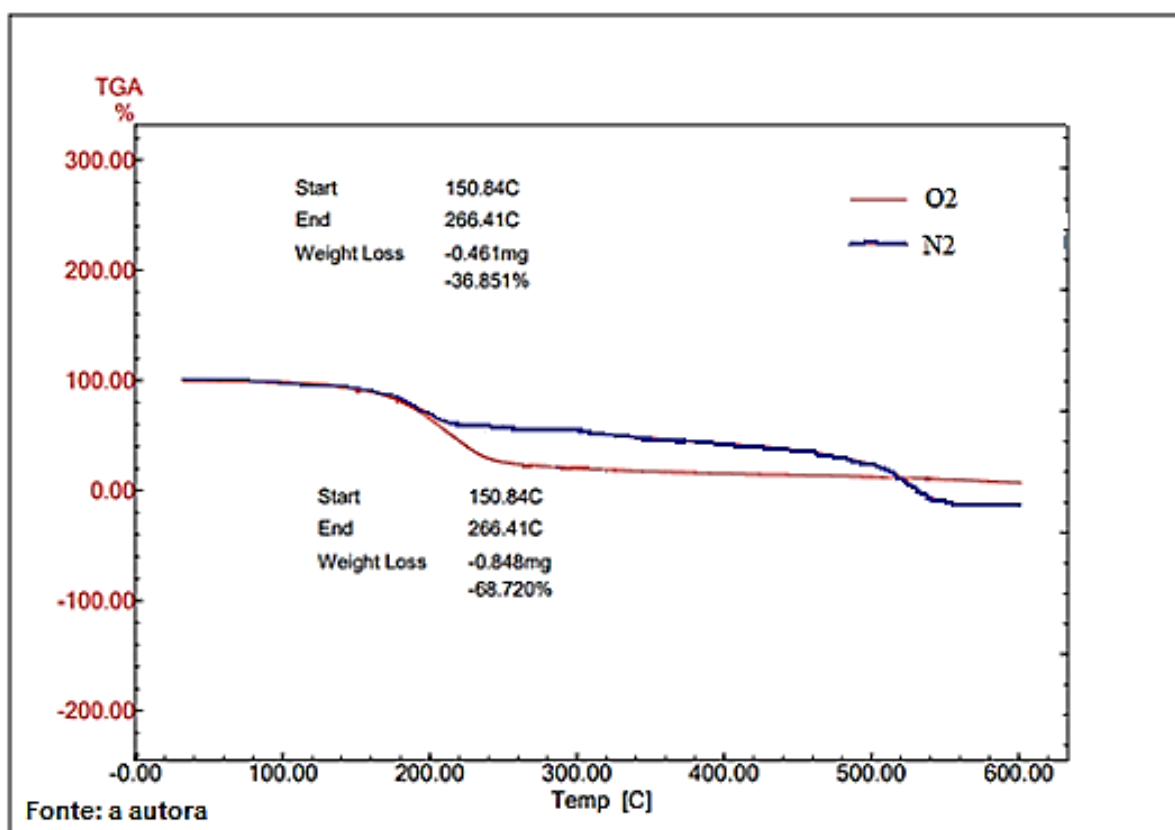
Uma vez que o experimento foi realizado na presença de oxigênio, em busca por entender o processo de alteração de cor observada, assim como a degradação, sabendo-se que

naftoquinonas são suscetíveis à oxidação, repetiu-se o experimento de TGA em atmosfera de nitrogênio. A curva de TGA é apresentada na Figura 29.

O experimento termogravimétrico realizado na faixa de 150 a 266°C em presença de nitrogênio apresentou menor perda de massa, cerca de 37 % enquanto na presença do ar atmosférico, sob mesma faixa de temperatura, a perda de massa observada foi de 69 %. Este resultado indica que o ar atmosférico reage com a naftoquinona, favorecendo a degradação do derivado **56**, provavelmente a partir de reações de oxirredução, favorecidas pela temperatura.

Uma vez que o composto **56** foi devidamente caracterizado, foram realizados ensaios biológicos frente a cepas de bactérias, ao parasito *P. falciparum* e frente a células tumorais. Os resultados serão apresentados e discutidos no capítulo ensaios biológicos

Figura 29 – Análise termogravimétrica de 56 em presença e ausência de oxigênio



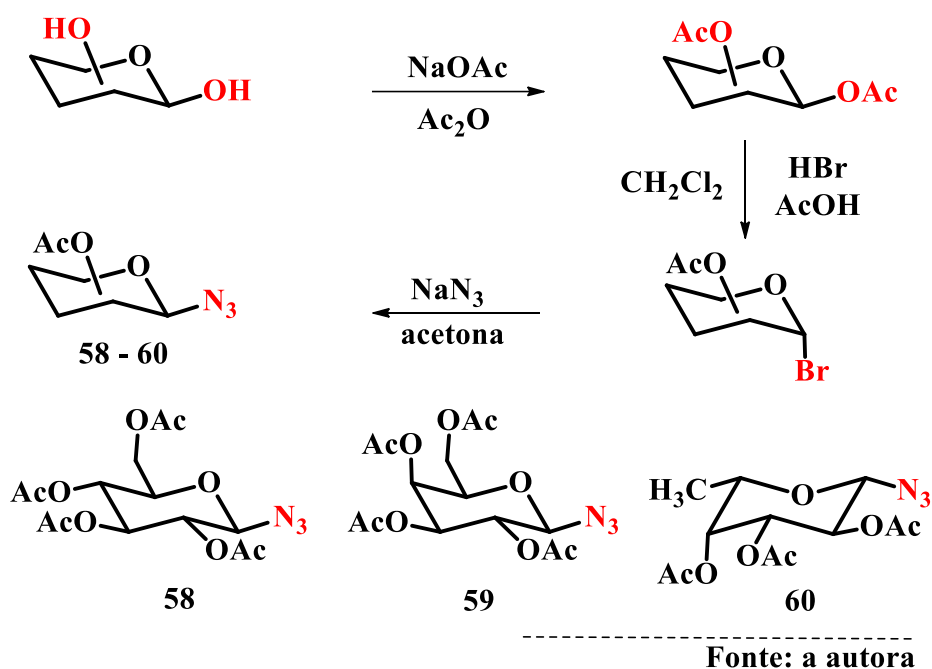
## 4.2 Síntese e caracterização de 1,2,3-glicosiltriazóis derivados de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona

Nesta seção é relatada a síntese e a caracterização dos derivados 1,2,3-glicosiltriazólicos obtidos pela reação de **56** com azidas de glicosilas peracetiladas **58-61** conforme descrito em parte experimental. Todos os triazóis apresentados neste capítulo foram usados para ensaios biológicos frente a cepas de bactérias, ao parasito *P.falciparum* e a células tumorais. Os resultados serão abordados no capítulo Ensaios biológicos. Esta seção foi subdividida em função dos monossacarídeos escolhidos, portanto na subseção 4.2.1 é abordado a síntese e caracterização dos compostos **58-61**, em 4.2.2 dos derivados **62-65** e em 4.2.3 dos derivados **66-69**.

### 4.2.1 Síntese de azida de carboidratos

Os derivados **58**, **59** e **60** foram sintetizados conforme método relatado e amplamente aplicado por nosso grupo de pesquisa. A sequência reacional para obtenção destes derivados está apresentada no esquema 12 que introduz essa subseção e a partir dela, pode-se observar que os monossacarídeos D-glicose, D-galactose e L-fucose são inicialmente peracetilados, a partir de mesma rota sintética, usando-se anidrido acético e acetato de sódio.

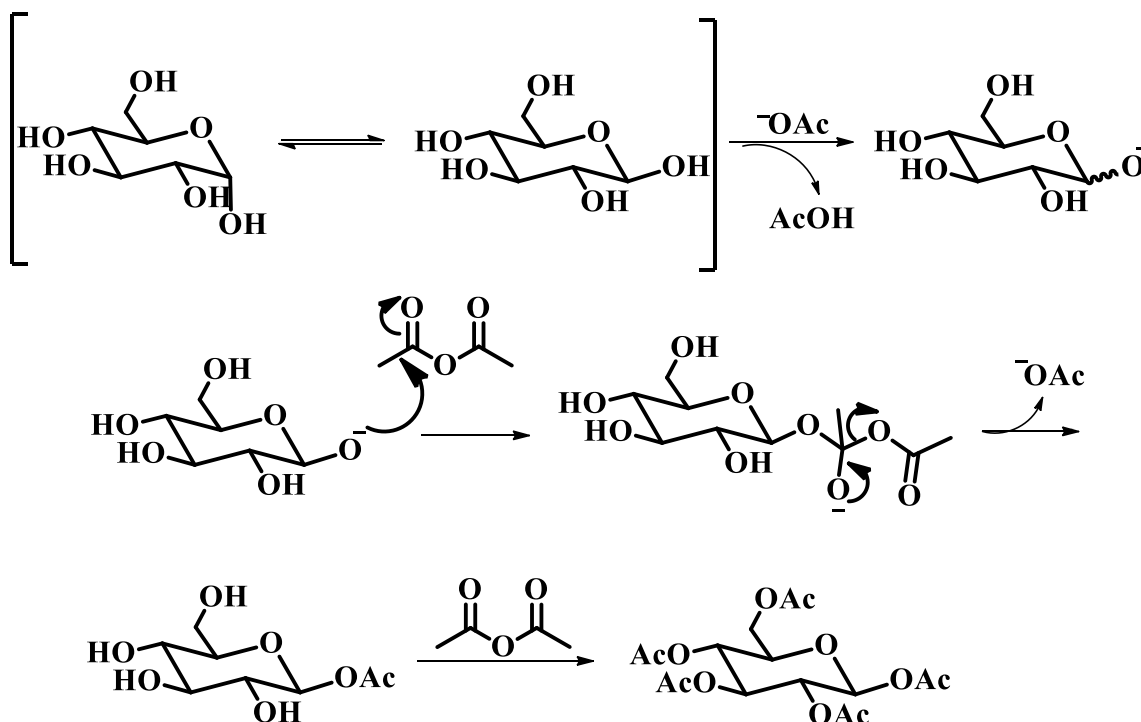
ESQUEMA 12 – SÍNTESE DE GLICOSILAZIDAS DE GLICOSE, GALACTOSE E FUCOSE PERACETILADAS



A desprotonação da hidroxila do carbono anomérico  $\beta$ , promove a formação do oxiânion que interage desfavoravelmente com os pares de elétrons livres do oxigênio O5. Essa interação torna esse íon mais reativo provocando uma rápida acetilação e conseqüentemente, favorecendo a acetilação do anômero  $\beta$  (ROBERT. STICK, 2001). O mecanismo de acetilação proposto é apresentado no esquema 13.

A formação do brometo de  $\alpha$ -D-glicosila peracetilado consiste na reação do carboidrato peracetilado com HBr na presença de ácido acético. Esse derivado é confirmado pela análise em cromatografia em camada delgada (CCD) e usado imediatamente na síntese da azida que ocorre através de reação  $S_N2$  entre o haleto e azida de sódio.

ESQUEMA 13 – PROPOSTA DE MECANISMO SIMPLIFICADO PARA REAÇÃO DE PERACETILAÇÃO DE D-GLICOSE

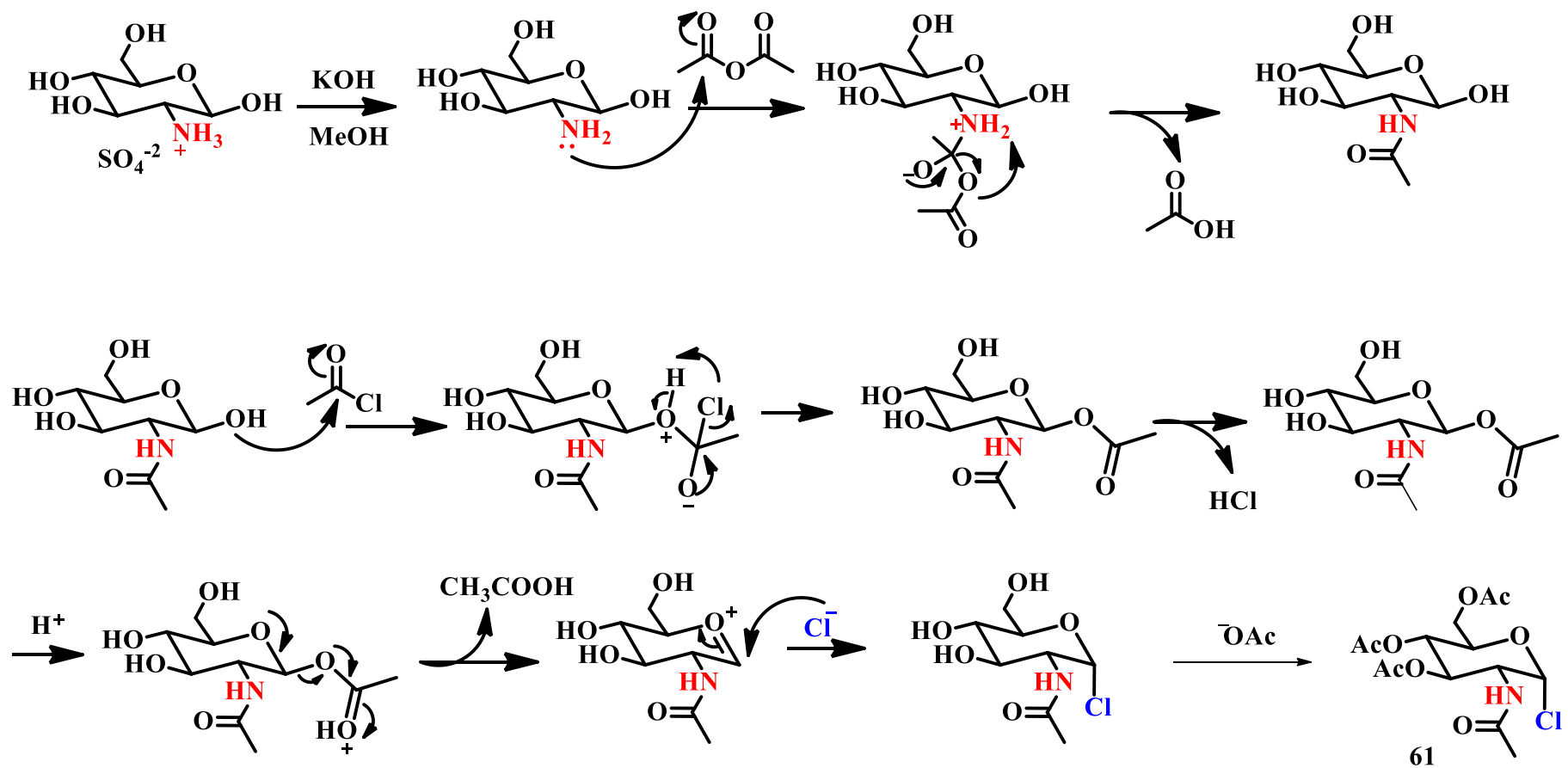


Fonte: adaptado de Robert Stick, 2001

A obtenção do derivado **61** ocorreu também em três etapas, uma vez que nosso grupo de pesquisa trabalha com o sal sulfato de glicosamina como fonte do carboidrato livre. Inicialmente o sal de glicosamina foi reagido com hidróxido de potássio em metanol e anidrido acético o que promove a acetilação do grupo amino. O carboidrato  $\alpha$ -D-N-acetilglicosamina é então peracetilado com cloreto de acetila na ausência de umidade. O cloreto de acetila promove a formação do cloreto de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi-2-N-acetil- $\alpha$ -D-glicopiranosila, como apresentado no esquema 14. O cloreto de N-acetilglicosamina peracetilado reage com azida de sódio para formar o derivado **85** através de reação  $S_N2$ .



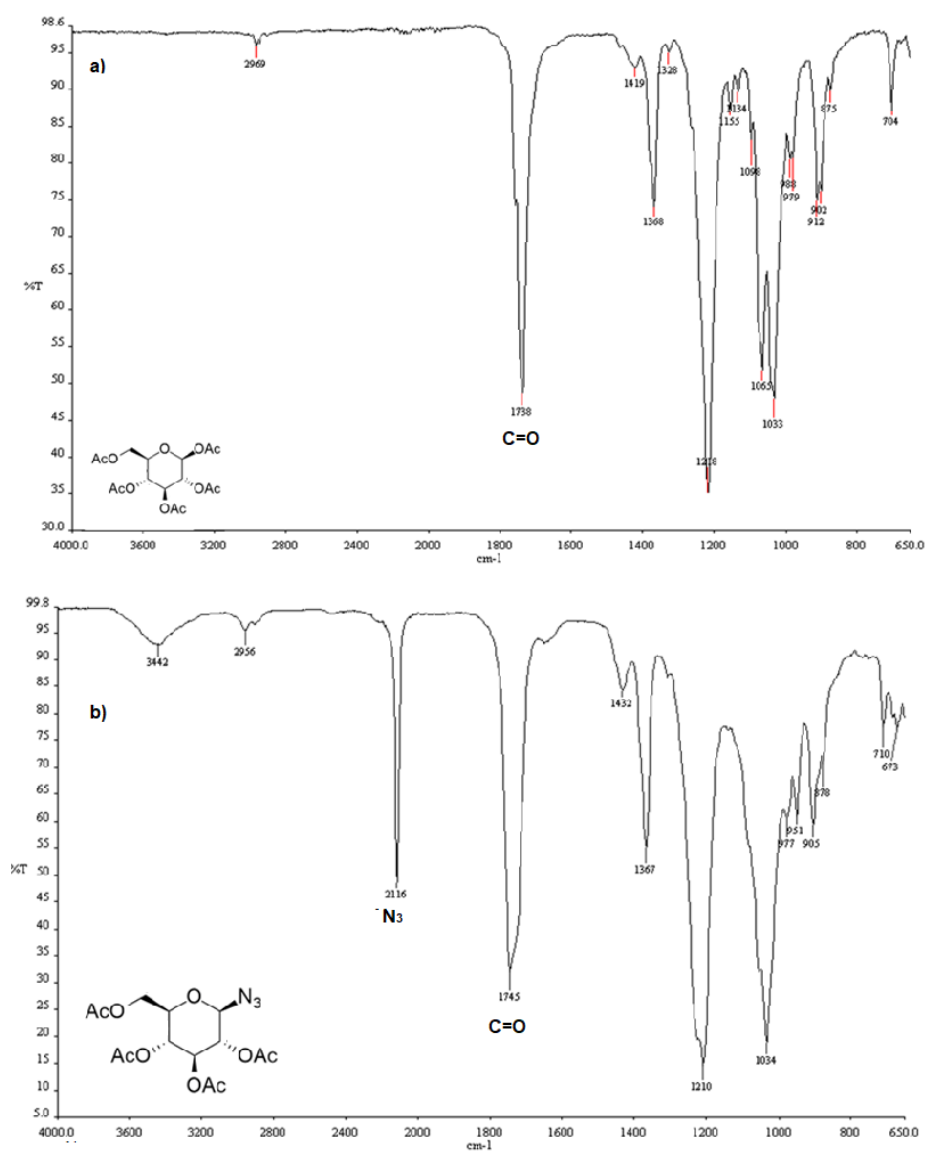
ESQUEMA 14 – SÍNTESE DE CLORETO DE N-ACETILGLICOSAMINA



Fonte: a autora

Os derivados de carboidratos descritos anteriormente foram confirmados por análise em CCD, comparando-se fator de retenção com padrões disponíveis no laboratório e pela análise dos espectros no infravermelho. Na Figura 30 podem ser observados dois espectros no infravermelho onde em a) é apresentado um espectro com banda forte de estiramento de carbonila em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , confirmando a peracetilação da D-glicose. Em b) a banda intensa em  $2116\text{ cm}^{-1}$  confirma a formação de azida de D-glicose peracetilada.

Figura 30 – Espectros no infravermelho obtidos para a) D-glicose peracetilada e b) azida de D-glicose peracetilada



Fonte: a autora

#### 4.2.2 *Síntese de glicosiltriazóis peracetilados*

Derivados triazólicos contendo carboidratos peracetilados e 1,4-naftoquinona foram sintetizados a partir de 2-propargiloxi-1,4-naftoquinona e azida de carboidratos peracetilados pelo nosso grupo de pesquisa (Figura 31), apresentando atividades biológicas promissoras frente a células tumorais (OTTONI et al., 2020). A obtenção de 3-*C*-propargil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**56**), durante a síntese de **57**, possibilitou a síntese de isômeros dos derivados obtidos por Ottoni permitindo comparar a atividade biológica e relatar um pouco sobre a relação estrutura e atividade em relação à hidroxila presente na lausona.

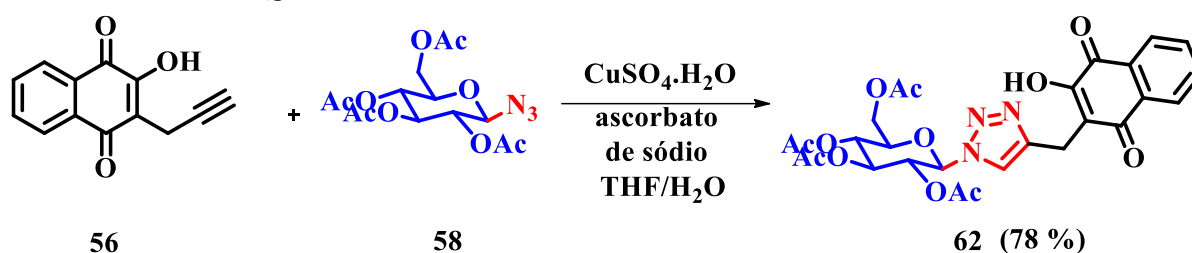
Os triazóis vicinais ou 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos sintetizados neste trabalho seguem a metodologia desenvolvida por Sharples e colaboradores (ROSTOVTSEV et al., 2002) e essa reação é conhecida como reação de cicloadição 1,3-dipolar (C), entre alcino terminal (A) e uma azida orgânica (A), catalisada por cobre (Cu(I)), CuAAC. Essa reação também é comumente conhecida como “click” e durante a formação dos triazóis, quando alcinos assimétricos estão envolvidos, o uso de cobre leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído (HUANG et al., 2013). A reação entre o derivado **56** com azida dos carboidratos peracetilados usando-se sulfato de cobre, como fonte de cobre II, e ascorbato de sódio, promoveu a obtenção dos derivados **62-65**.

A síntese de todos os derivados triazólicos peracetilados seguiram mesma metodologia, usando-se sulfato de cobre pentahidratado como catalisador. Embora existam relatos de uso de cobre I e cobre II na obtenção regioseletiva de triazóis 1,4-dissubstituídos, o uso de sulfato ou acetato de cobre II é mais frequente, associado ao uso do agente redutor ascorbato de sódio (BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011).

Em relação aos solventes usados é relatado água, acetonitrila, diclorometano, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, etanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida e metanol, puros ou em misturas binárias (BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS et al., 2011; DA SILVA et al., 2008). O método de síntese e as técnicas de purificação adotados neste trabalho estão descritos em Parte Experimental.

A glicose é um carboidrato que apresenta como função primordial fornecer energia às células a partir de sua oxidação, sendo imprescindível em algumas células como hemácias e tecidos como o tecido nervoso. A síntese do triazol formado através da reação entre **56** e azida de β-D-glicose peracetilada, (**58**), está representada no esquema 15.

*ESQUEMA 15 - SÍNTESE DE PERACETILGLICOSILTRIAZOL DE 2-HIDROXI-3-METIL-1,4-NAFTOQUINONA*

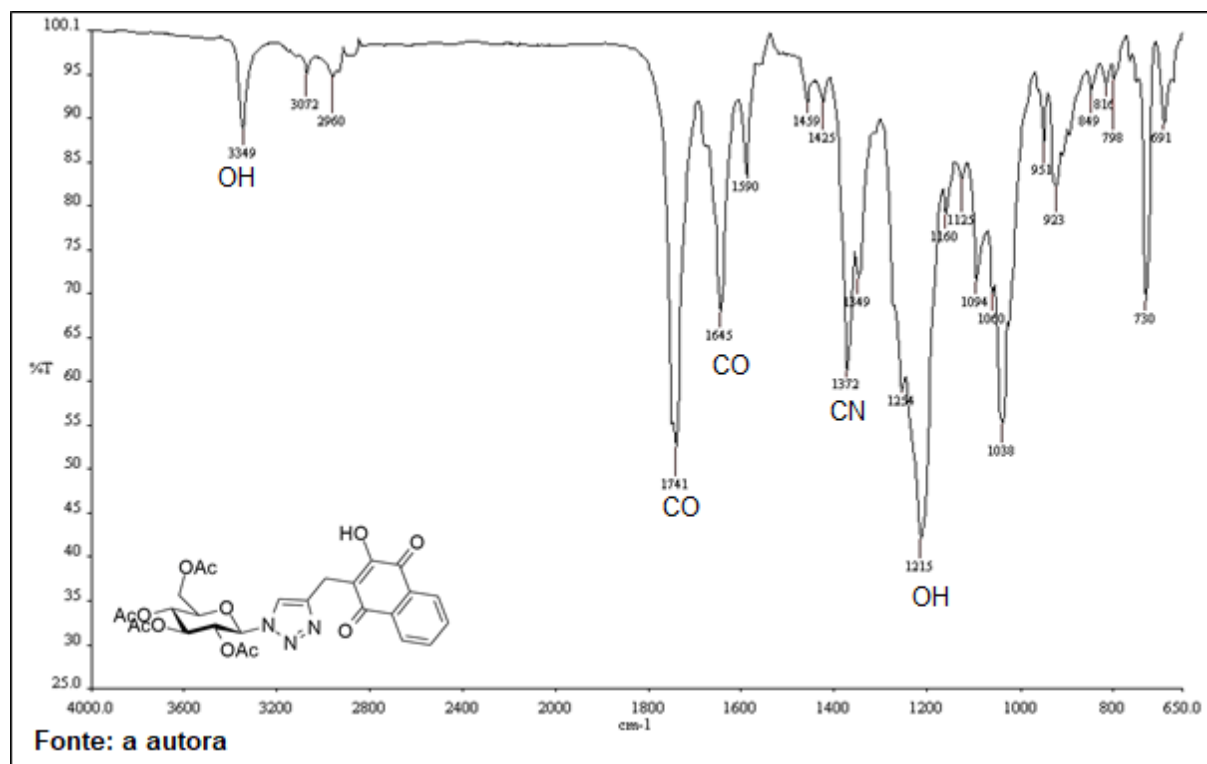


A confirmação de formação do derivado **62** é observada a partir da análise dos espectros no infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e mapas de correlação. Além destes métodos espectroscópicos realizou-se determinação da rotação específica e fragmentação em espectrômetro de massas por eletrospray acoplado a cromatógrafo líquido de ultra eficiência para caracterização completa desta substância.

A indicação de que o grupo triazólico foi formado pode ser inferida pela ausência da banda de estiramento característica de azida em torno de  $2120\text{ cm}^{-1}$  no espectro no infravermelho, e pela presença do grupo funcional CN cuja banda de estiramento em  $1372\text{ cm}^{-1}$  é apresentado na Figura 31. A banda de estiramento observada em  $1741\text{ cm}^{-1}$ , típicas de carbonilas de éster, é atribuída a unidade CO dos grupos da D-glicose (DONALD L. PAVIA, GARY M. LAMPMAN, 2010).

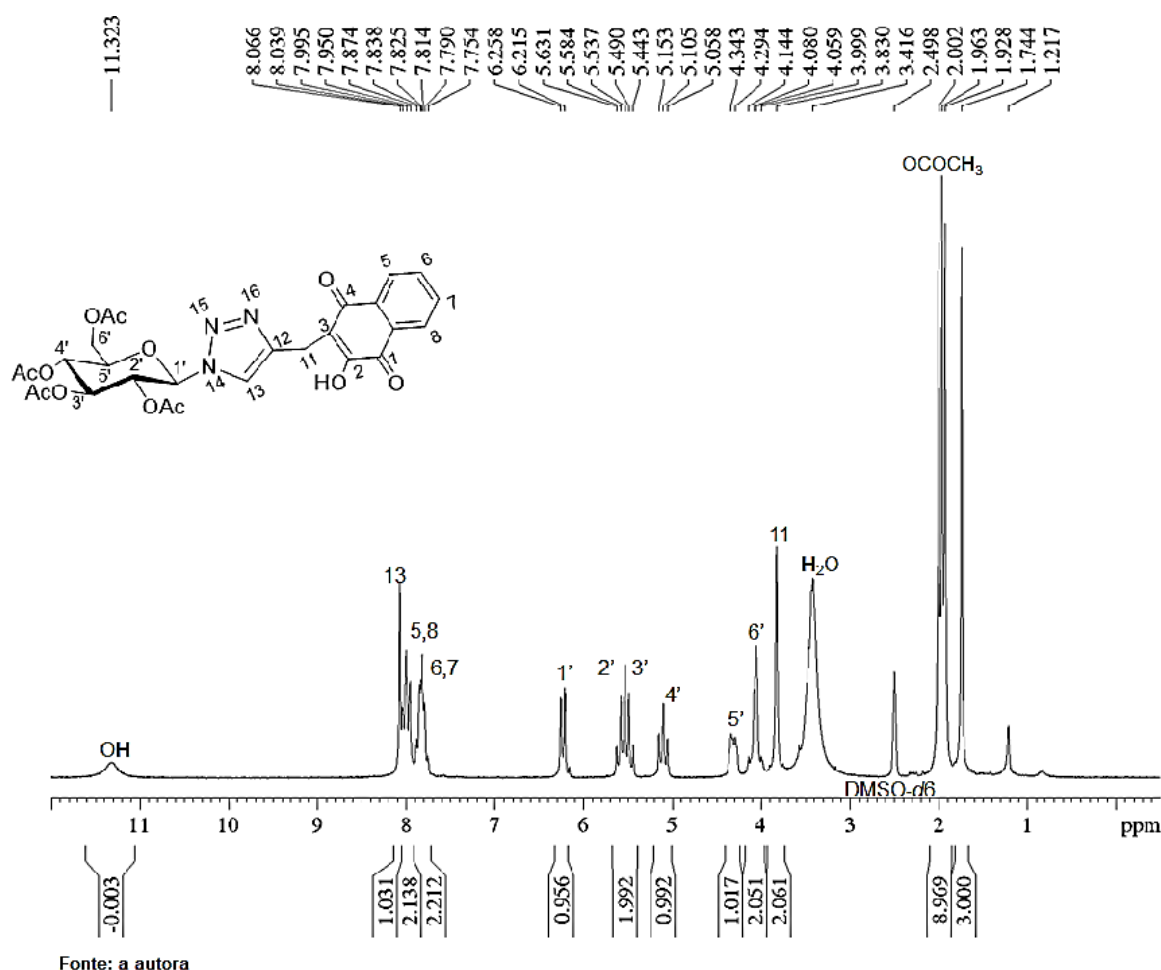
Outra carbonila atribuída a banda de estiramento CO é notada em  $1640\text{ cm}^{-1}$  e esse deslocamento pode ser aludido à conjugação dessa com os carbonos  $\alpha,\beta$ -insaturados, C2 e C3 do anel naftoquinônico (RIBEIRO et al., 2013). A presença do grupo funcional CO pode ser confirmada através das bandas de estiramento características em  $1349\text{ cm}^{-1}$  e em  $1038\text{ cm}^{-1}$ , além da harmônica em  $3351\text{ cm}^{-1}$ . (DONALD L. PAVIA, GARY M. LAMPMAN, 2010).

Figura 31 – Espectro no infravermelho de 62



Uma vez confirmados os grupos funcionais através da análise do espectro no infravermelho, a formação do grupo triazol pode ser associado ao simpleto a 8,06 ppm atribuído a H13. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  pode ser visualizado na figura 32 onde pode ser observado dois outros sinais na região de aromáticos, com integral de dois hidrogênios cada e constante de acoplamento  $J$  7Hz que correspondem aos núcleos de hidrogênios H5, H8, H6 e H7, respectivamente.

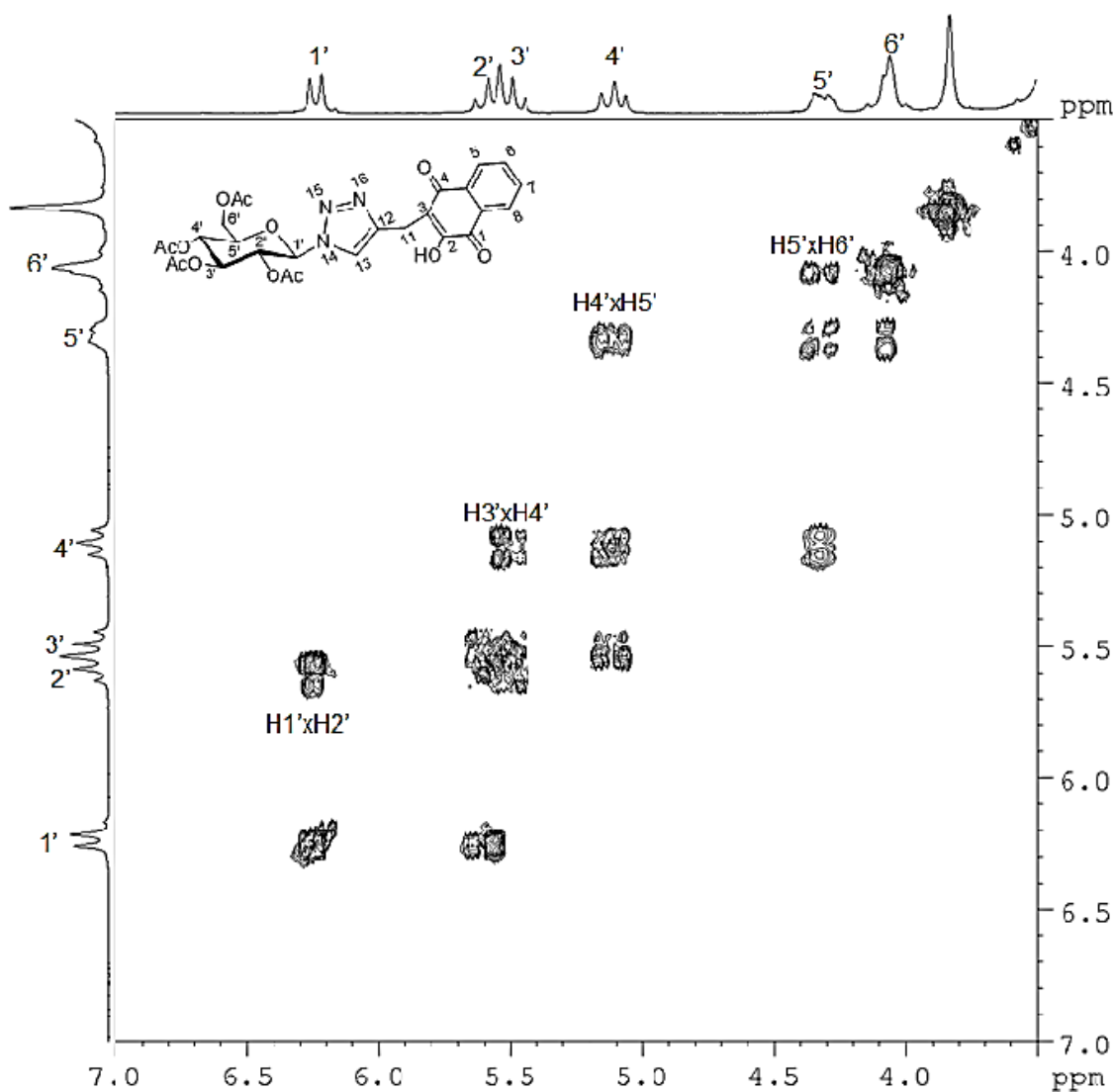
Além dos sinais aromáticos pode ser observado outros sinais entre 6,5 e 0 ppm, entre eles um duplete a 6.24 ppm que foi atribuído ao sinal do hidrogênio H1' e apresenta constante de acoplamento  $J_{1,2}$  9.0 Hz. Constante de acoplamento com esse valor é atribuída à interação trans-diaxial entre os hidrogênios de carboidrato com conformação  $^4\text{C}_1$ , confirmando a formação do anômero  $\beta$  glicosídico (BUBB, 2003; KARPLUS, 1963).

Figura 32 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **62**, 200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ 

O simpleto a 3.83 ppm com integral para dois átomos de hidrogênio foi relacionado aos sinais dos hidrogênios H11 e o sinal a 11.3 ppm ao hidrogênio da hidroxila. Os simpletos entre 2.00 ppm e 1.74 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila. Os demais sinais foram atribuídos aos hidrogênios do carboidrato H2', H3', H4', H5' e H6' via análise do mapa de correlação COSY (Figura 33).

Como citado anteriormente o hidrogênio H1' apresenta o sinal mais deslocado em relação ao TMS e apresenta acoplamento trans-diaxial com o hidrogênio H2', por isso é possível a partir do mapa de correlação COSY, atribuir o sinal de H2'. Além de acoplar-se com H1', H2' também acopla com H3', entretanto, o acoplamento entre H2' e H3' ficou de difícil observação no COSY visto que os sinais desses hidrogênios apresentaram deslocamentos químicos muito próximos.

Figura 33 – Expansão do espectro de correlação espectral COSY de **62**

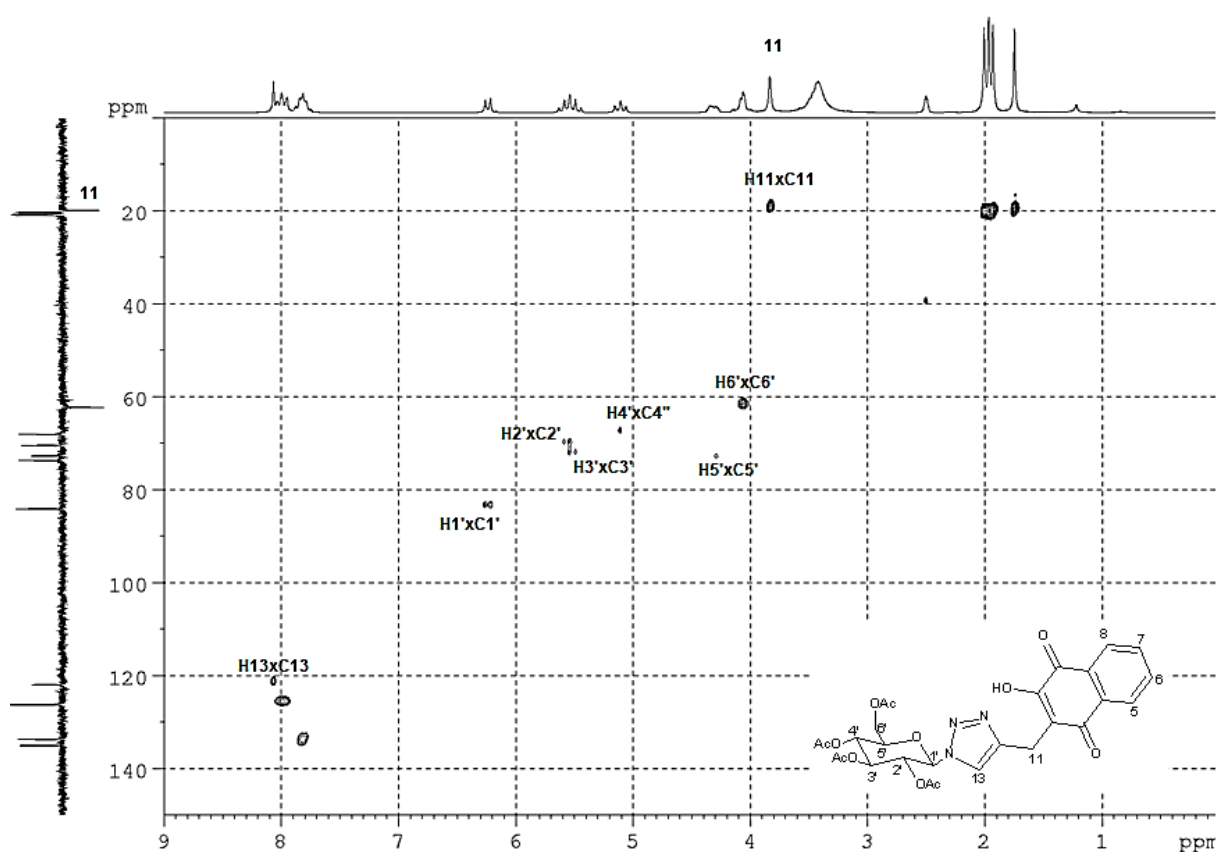


Fonte: a autora

Desta forma, a associação do sinal relativo ao hidrogênio H3' foi possível pela correlação com o sinal de H4'. O sinal de H6' é o único hidrogênio glicosídico que apresenta integral para dois átomos e a atribuição deste sinal permite identificar o sinal referente ao hidrogênio H5' uma vez que ambos acoplam a distância de três ligações. Uma vez associado o sinal relativo ao hidrogênio H5', confirma-se o sinal referente ao hidrogênio H4' que acopla trans-diaxialmente a H3' e H5'.

Assim sendo todos os sinais observados para os hidrogênios glicosídicos foram atribuídos. Os sinais dos carbonos hidrogenados foram definidos a partir do mapa de correlação quântica única heteronuclear, HSQC, apresentado na Figura 34. Com este experimento é possível também confirmar a atribuição do sinal referente ao hidrogênio H6', uma vez que o sinal do carbono contendo estes hidrogênios apresenta fase invertida, assim como o sinal do carbono C11.

Figura 34 – Mapa de correlação quântica única heteronuclear para **62**



Fonte: a autora

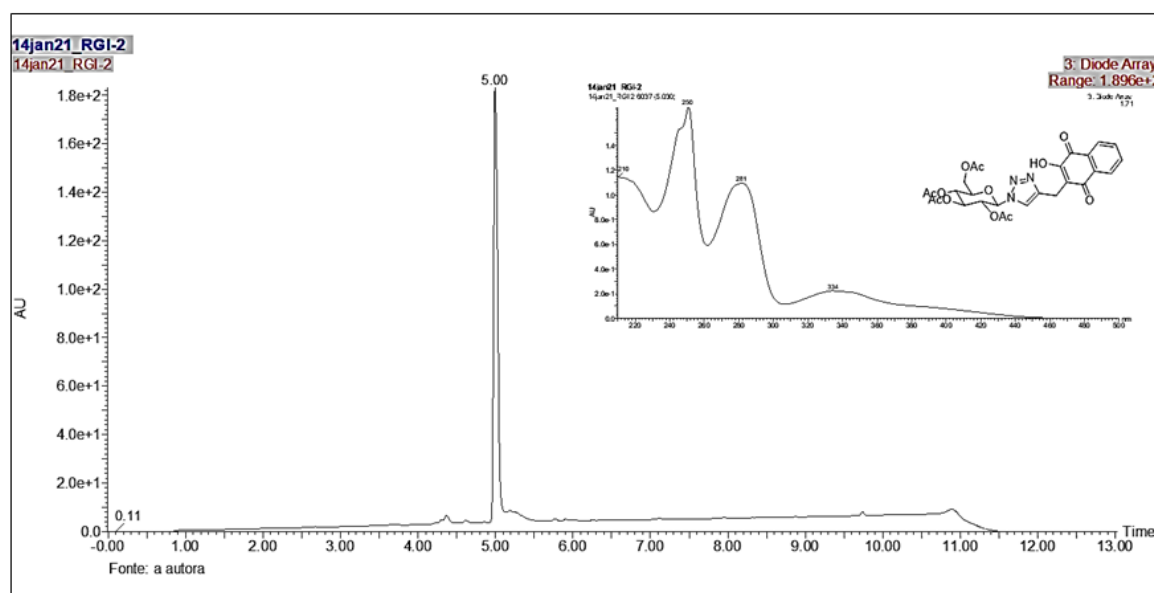
Com os experimentos de RMN e infravermelho, a estrutura química de **62** foi completamente caracterizada. Além desta caracterização estrutural, foi investigado a faixa de fusão, o poder rotatório específico, o perfil cromatográfico e o padrão de fragmentação da substância. O



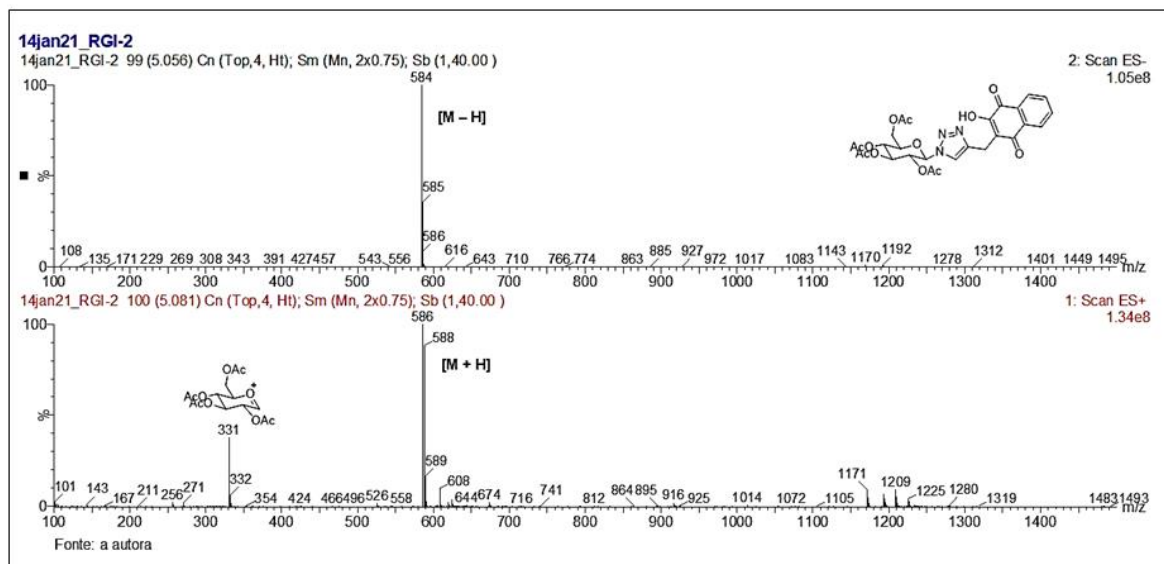
padrão de fragmentação é apresentado na Figura 35, e foi obtido a partir da técnica hifenada CLUE-MS realizado pelo laboratório de fitoquímica da Faculdade de Farmácia, UFMG.

O cromatograma obtido em 220 nm pode ser observado na Figura 35. Esse comprimento de onda é inespecífico, ou seja, substâncias que apresentem grupo cromofórico são detectadas com intensidade proporcional à concentração de cada substância. Desta forma, a integração dos picos permite encontrar a concentração relativa de cada substância do cromatograma.

Figura 35 – Cromatograma em CLUE com Arranjo de diodos para o derivado **62**

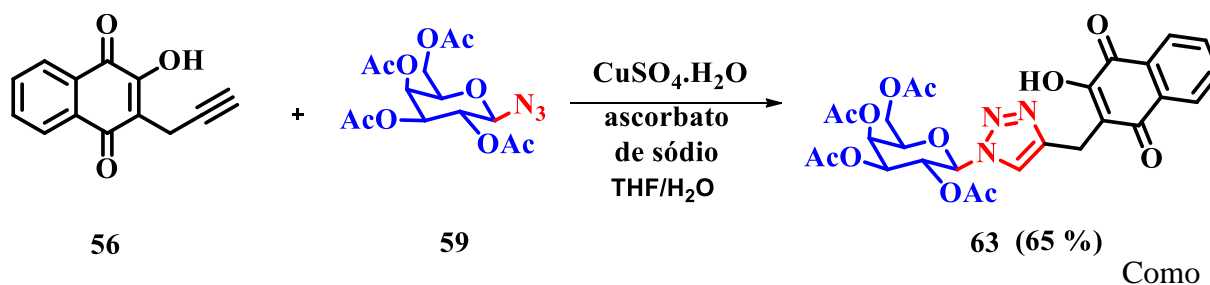


Através da integração dos picos observa-se que, o que apresenta tempo de retenção de 5 minutos representa 99,5% de massa relativa. A análise da fragmentação deste pico é mostrada na Figura 36 e o pico do íon quase molecular em 584,40 (ESI-) e 586,03 (ESI+) confirma a formação do derivado de interesse, cuja massa é de 585,16. A diferença de 0,24 no modo negativo e 0,13 no modo positivo pode estar relacionada à calibração do aparelho.

Figura 36 – Fragmentação em ESI do derivado **62**

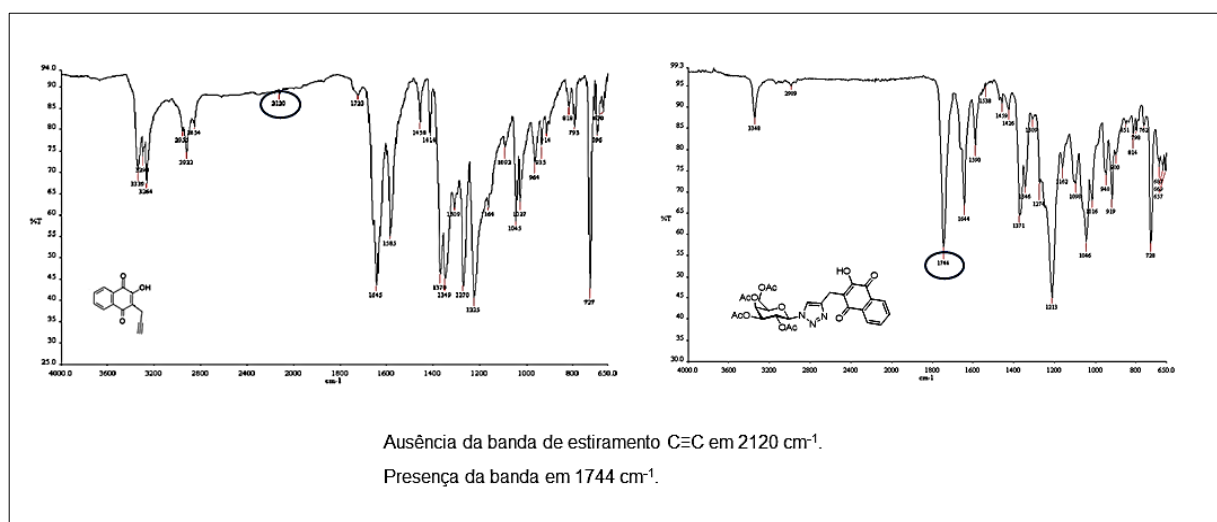
O carboidrato D-galactose é um epímero da D-glicose diferenciando desta pela posição da hidroxila no carbono C4', exercendo diversas funções estruturais específicas em organismos vivos que não podem ser exercidas pela D-glicose. Cerca de 88 % da D-galactose ingerida é retida no fígado e o restante é transportado diretamente para outros órgãos e tecidos, como por exemplo o cérebro (COELHO; BERRY; RUBIO-GOZALBO, 2015). A síntese do triazol formado entre **56** e **59** é representado no esquema 16.

*ESQUEMA 16 - SÍNTESE DE PERACETILGALACTOSILTRIAZOL DE 2-HIDROXI-3-METIL-1,4-NAFTOQUINONA*



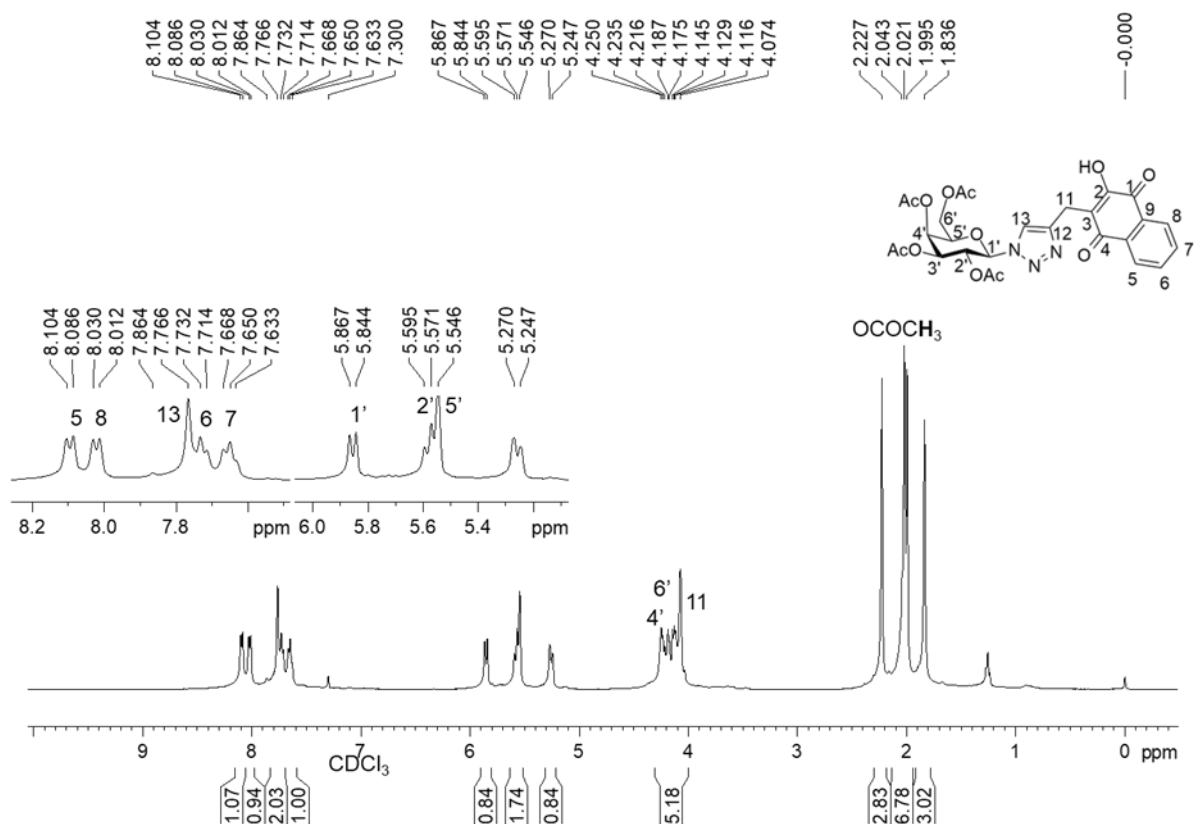
dito anteriormente, o derivado peracetilgalactosiltriazol 1,4-naftoquinônico, **63**, diferencia de **62** apenas pela posição da hidroxila em C4', apresentando por isso os mesmos grupos funcionais. Desta forma, a análise comparativa dos espectros no infravermelho de **56** e **63** permite inferir que o derivado **63** foi formado pela ausência da banda em  $2120\text{ cm}^{-1}$  de estiramento  $\text{C}\equiv\text{C}$  e presença da banda  $1370\text{ cm}^{-1}$  característica de estiramento C-N, além da presença no espectro de **63** da banda de estiramento C-O característico do grupo acetato do carboidrato em  $1744\text{ cm}^{-1}$  (Figura 37).

Figura 37 – Espectros no infravermelho de **56** e **63**



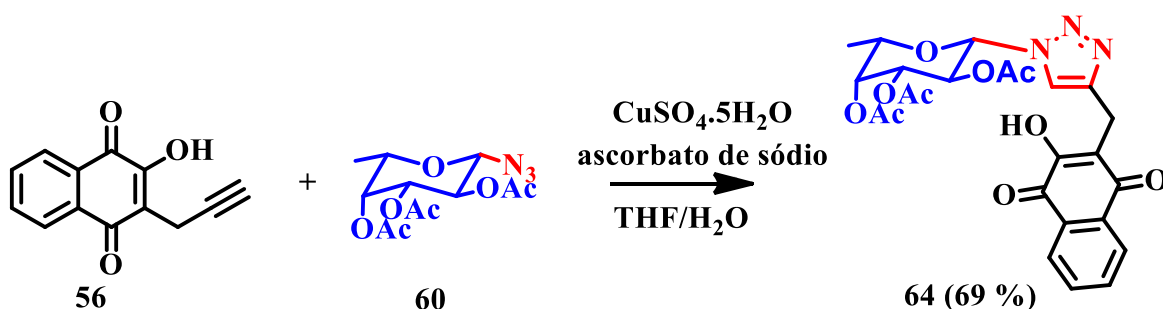
A partir da análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  nota-se que os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos, triazólico e glicosídico apresentaram deslocamentos químico e desdobramentos semelhantes aos observados para os hidrogênios do composto **62**. A constante de acoplamento  $J_{3,4}$  e  $J_{4,5}$  não foi observado uma vez que H2' e H5' apresentaram deslocamentos químicos muito próximos sendo observado um multipeto com integral para dois átomos de hidrogênio.

Os sinais de H4', H6' e H11 também apresentaram deslocamento químico muito próximo sendo observado um multipeto com integral para cinco átomos de hidrogênio, como pode ser observado na Figura 38.

Figura 38 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

O outro carboidrato peracetilado selecionado para a síntese do triazol foi a L-fucose um monossacarídeo presente em diversos organismos vivos e fundamental para o funcionamento celular. A síntese do derivado triazólico da L-fucose peracetilada seguiu mesma técnica aplicada para a formação dos demais triazóis e é apresentada no esquema 17.

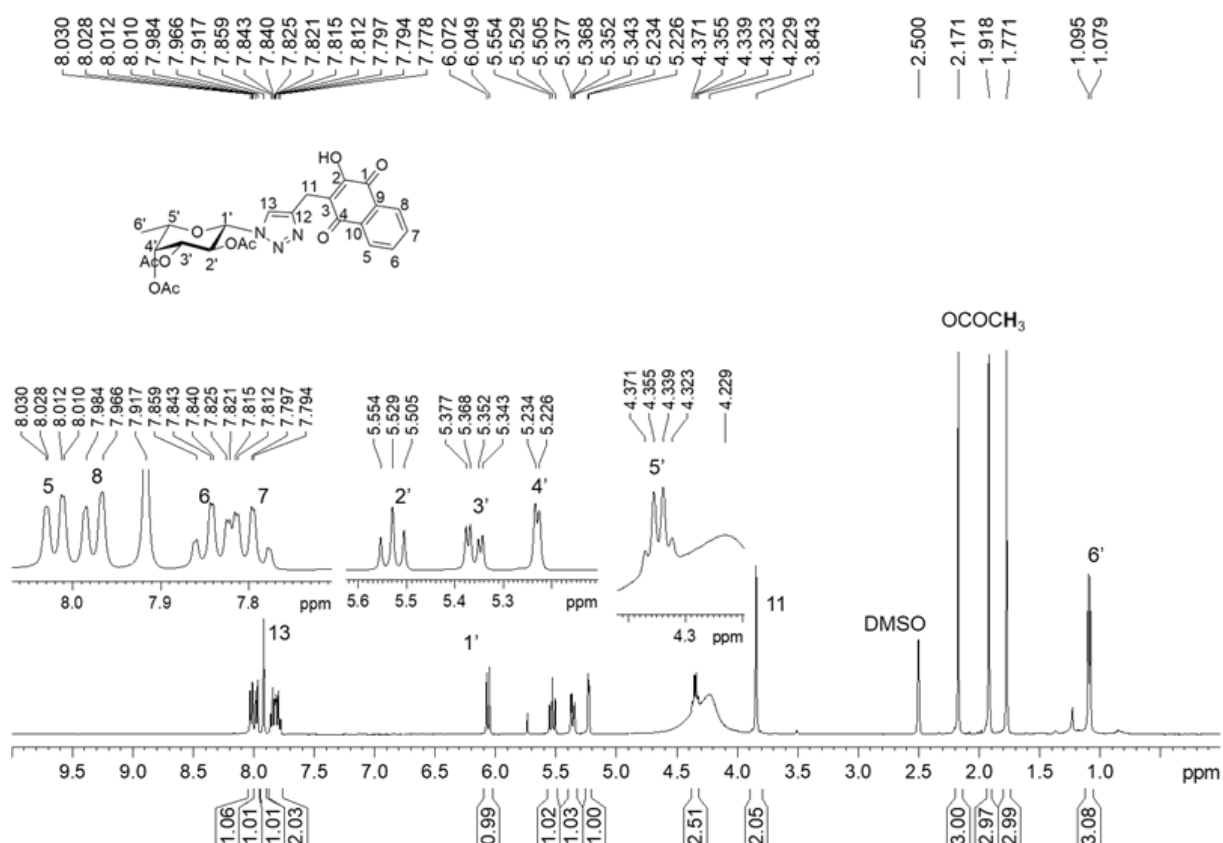
*ESQUEMA 17 - SÍNTESE DE PERACETILFUCOSILTRIAZOL DE 2-HIDROXI-3-METIL-1,4-NAFTOQUINONA*



Como os grupos funcionais deste derivado são os mesmos observados para os outros triazóis discutidos anteriormente, apresenta espectro no infravermelho similar aos dos derivados **62** e **63** e pode ser consultado em anexos. Já o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta algumas diferenças e pode ser observado na figura 39.

As principais diferenças são o duplete com deslocamento a 1,08 ppm de integral três e constante de acoplamento  $J_{6,5}$  6,4 Hz atribuído ao hidrogênio H6' e o duplo duplete de integral um a 5,36 ppm com constante de acoplamento  $J_{3,4}$  3,6 Hz e  $J_{3,2}$  9,6 Hz atribuído a H3'.

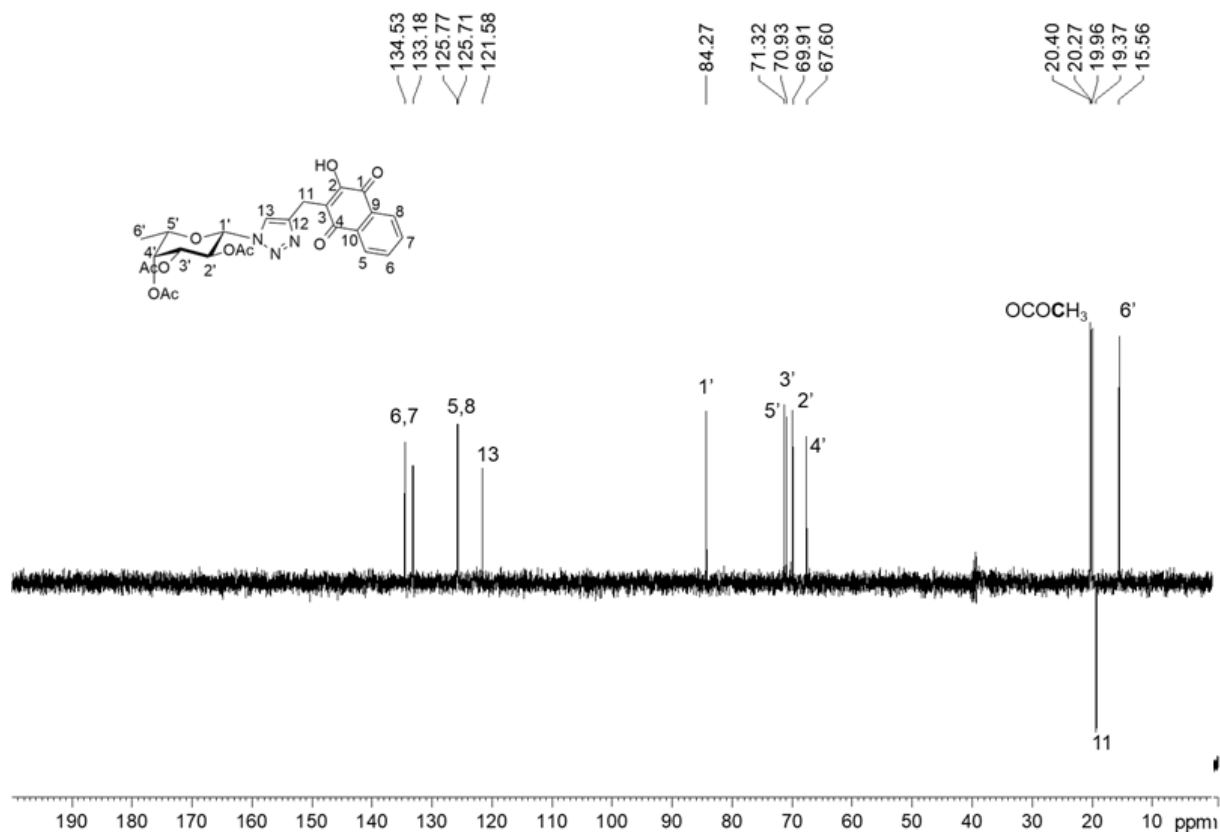
Figura 39 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$



A análise do subspectro DEPT-135 permite observar um sinal a 15,6 ppm de fase normal, atribuído ao carbono C6' e um único sinal invertido indicando que o composto **64** apresenta um único carbono metileno, atribuído a C11, como pode ser notado na figura 40. Os demais

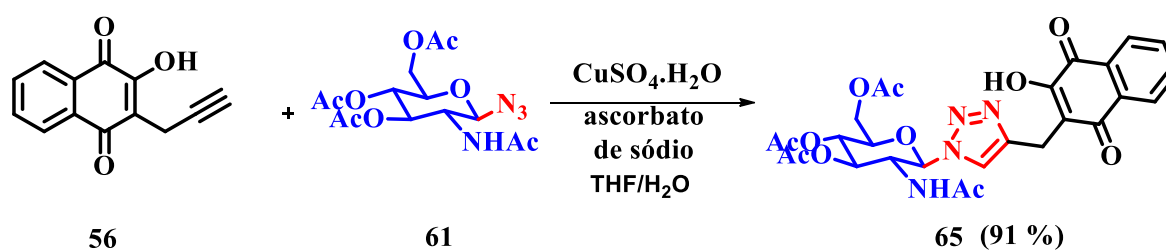
espectros e os cromatogramas obtidos para a caracterização do composto **64** podem ser visualizados em anexos.

Figura 40 – Subespectro DEPT-135



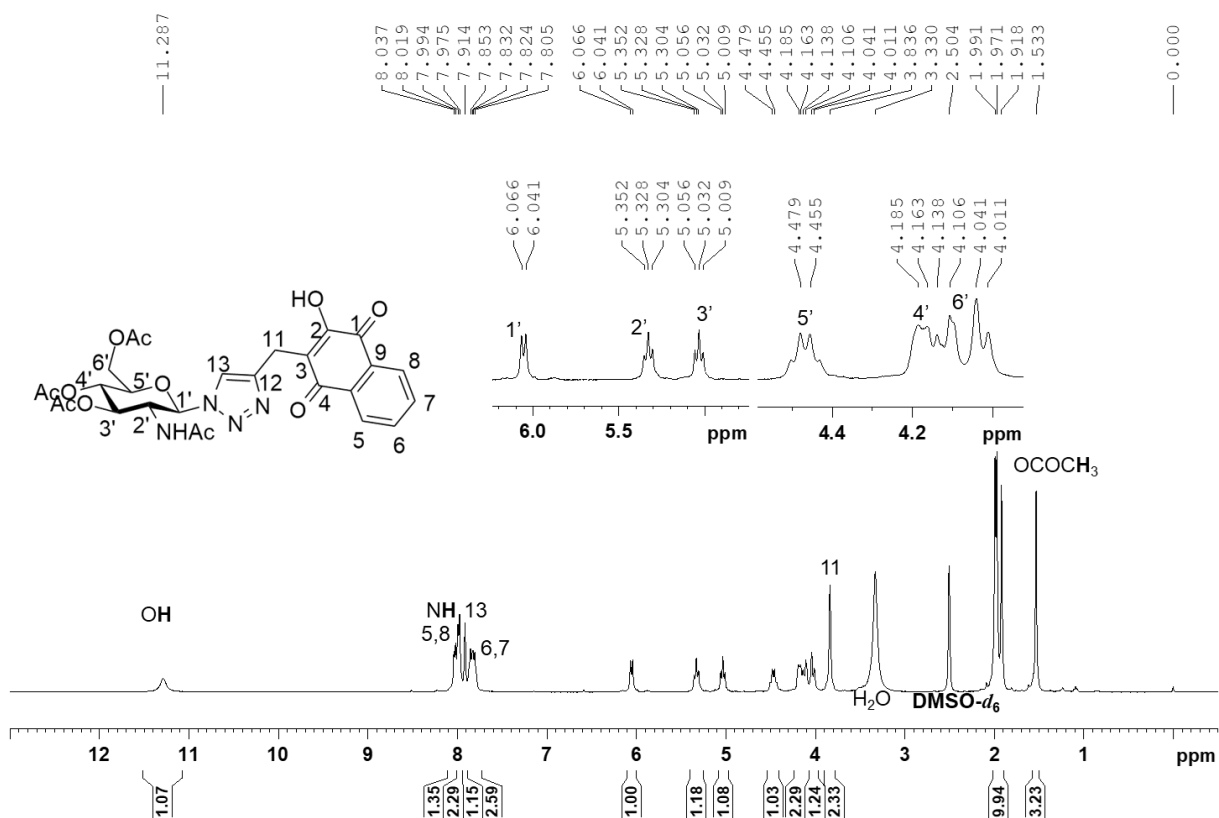
Além dos carboidratos já citados anteriormente outro monossacarídeo análogo da D-glicose e que contém um grupo acetamido em C2, foi selecionada para a síntese de triazol e avaliação da atividade biológica. A *N*-acetilglicosamina apresenta importantes funções biológicas sendo precursora biosintética do ácido siálico e também é encontrada em glicoproteínas, oligossacarídeos e ácido hialurônico. A síntese do triazol seguiu é representada no esquema 18.

*ESQUEMA 18 - SÍNTESE DE PERACETIL-N-ACETILGLICOSILTRIAZOL DE 2-HIDROXI-3-METIL-1,4-NAFTOQUINONA*



A formação do triazol de *N*-acetilglicosamina peracetilada foi confirmada pela análise do espectro no infravermelho, bem como pela análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e massas acoplado a CLUE. No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , figura 41, nota-se a presença de seis núcleos de hidrogênio na região aromática, sendo um deles atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH). Os demais sinais apresentaram deslocamento e desdobramento similares ao derivado **62**, discutidos anteriormente.

Figura 41 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$



O deslocamento químico dos núcleos de hidrogênio e carbono em relação ao TMS é dependente do solvente usado e da vizinhança. Como a região naftoquinônica apresenta a mesma vizinhança para os diversos triazóis sintetizados, a observação de diferentes deslocamentos pode ser atribuída ao uso de solventes deuterados distintos.

Quando observados os deslocamentos químicos dos hidrogênios referentes ao grupo triazol e glicosídeo percebe-se que além da influência de solvente tem-se o efeito da vizinhança. Esse efeito pode ser notado em termos de constante de acoplamento e desdobramento de sinal. Em termos gerais, hidrogênios anoméricos apresentam sinal entre 4,4 e 5,5 ppm, grupos acetila entre 2,0 e 2,1 ppm, metila em torno de 1,2 ppm e os outros hidrogênios relativos aos carboidratos estão distribuídos entre 3,0 e 4,0 ppm (BUBB, 2003).

Na tabela 10, observa-se que os hidrogênios anoméricos dos carboidratos apresentam sinal com deslocamento químico maior que o esperado, o que pode ser associado a eletronegatividade do nitrogênio ligado ao carbono anomérico e à anisotropia devido ao grupo triazol. Os deslocamentos químicos para os átomos de carbono mesmo sofrendo influência do solvente, não foi notado grande variação entre um derivado triazólico e outro, como pode ser visualizado na tabela 11.

**Tabela 10 – RMN <sup>1</sup>H: deslocamentos  $\delta$  (ppm) observados para os derivados 62-65**

<i>Hidrogênio</i>	<i>Derivado 62</i>			<i>Derivado 63</i>			<i>Derivado 64</i>			<i>Derivado 65</i>		
<i>1</i>	-			-			-			-		
<i>2</i>	-			-			-			-		
<i>3</i>	-			-			-			-		
<i>4</i>	-			-			-			-		
<i>5</i>	7,97			8,09			8,03			8,03		
<i>6</i>	7,82			7,72			7,74			7,84		
<i>7</i>	7,82			7,65			7,74			7,80		
<i>8</i>	7,97			8,02			7,98			7,97		
<i>9</i>	-			-			-			-		
<i>10</i>	-			-			-			-		
<i>11</i>	3,83			4,07			3,83			4,22		
<i>12</i>	-			-			-			-		
<i>13</i>	8,06			7,76			7,91			7,91		
<i>1'</i>	6,23			5,85			6,05			6,05		
<i>2'</i>	5,58			5,57			5,32			5,52		
<i>3'</i>	5,49			5,26			5,03			5,36		
<i>4'</i>	5,11			4,18			4,03			5,23		
<i>5'</i>	4,31			5,57			4,47			4,34		
<i>6'</i>	4,07			4,18			4,12			1,08		
<i>OH</i>	11,3			-			11,28			-		
<i>OCH3</i>	2,00;	1,96;	1,93;	2,23;	2,04;	1,99;	1,99;	1,97;	1,91;	2,50;	2,17;	
	1,74.			1,84			1,53			1,92;	1,77	
<i>NH</i>							7,98					
<i>Solvente e</i>	<i>DMSO-d6,</i>			<i>CDCI3,</i>			<i>DMSO- d6</i>			<i>DMSO- d6</i>		



*Campo  
magnético*

*200 MHz*

*400 MHz*

*400 MHz*

*400 MHz*

Tabela 11- Deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) observados para os sinais de carbono dos derivados 62-65

<i>Carbono</i>	<i>Derivado 62</i>	<i>Derivado 63</i>	<i>Derivado 64</i>	<i>Derivado 65</i>
<i>1</i>	181,0	181,5	181,0	181,0
<i>2</i>	156,1	154,4	156,0	156,1
<i>3</i>	120,3	120,6	120,3	120,2
<i>4</i>	183,8	184,3	183,8	183,9
<i>5</i>	125,7	126,9	125,8	125,8
<i>6</i>	134,6	135,0	134,5	134,5
<i>7</i>	133,2	133,1	133,2	133,2
<i>8</i>	125,7	126,4	125,7	125,7
<i>9</i>	131,9	132,8	131,9	131,9
<i>10</i>	130,1	129,8	130,0	130,1
<i>11</i>	19,4	19,9	19,4	19,4
<i>12</i>	145,1	145,5	144,5	144,8
<i>13</i>	121,5	120,8	121,1	121,6
<i>1'</i>	83,7	86,3	84,1	84,3
<i>2'</i>	70,0	71,1	68,0	71,3
<i>3'</i>	72,3	68,0	72,3	70,9
<i>4'</i>	67,6	67,2	52,0	69,9
<i>5'</i>	73,2	74,1	73,3	67,6
<i>6'</i>	61,8	61,4	61,8	15,7
<i>OCH3</i>	20,5; 20,3; 20,2; 19,8	20,8; 20,7; 20,6; 20,4	20,4; 20,3; 20,2	20,4; 20,3; 19,9
<i>OCOCH3</i>	170,0; 169,5; 169,3; 168,3	170,5; 170,2; 170,0; 169,2	169,5; 169,3; 169,2;	170,2; 169,5; 168,4;
<i>NCOCH3</i>	-	-	170,0	-
<i>NCOCH3</i>	-	-	22,1	-
<i>Solvente e Campo magnético</i>	<i>DMSO- d6, 50 MHz</i>	<i>CDCl3 100 MHz</i>	<i>DMSO- d6 100 MHz</i>	<i>DMSO- d6 100 MHz</i>

Os cromatogramas e as fragmentações obtidas através da injeção em CLUE-MS-ESI+ para cada triazol peracetilado discutido anteriormente podem ser visualizados em Anexos, entretanto, o tempo de retenção, a relação massa/carga do íon *quasi* molecular e o fragmento gerado a partir da quebra da ligação *N*-glicosídica entre o triazol e o carboidrato de **62**, **63**, **64** e **65** é apresentado na tabela 12.

Tabela 12 – Relação composto, íon quasi molecular e fragmento gerado em MS-ESI+ dos derivados 62-65.

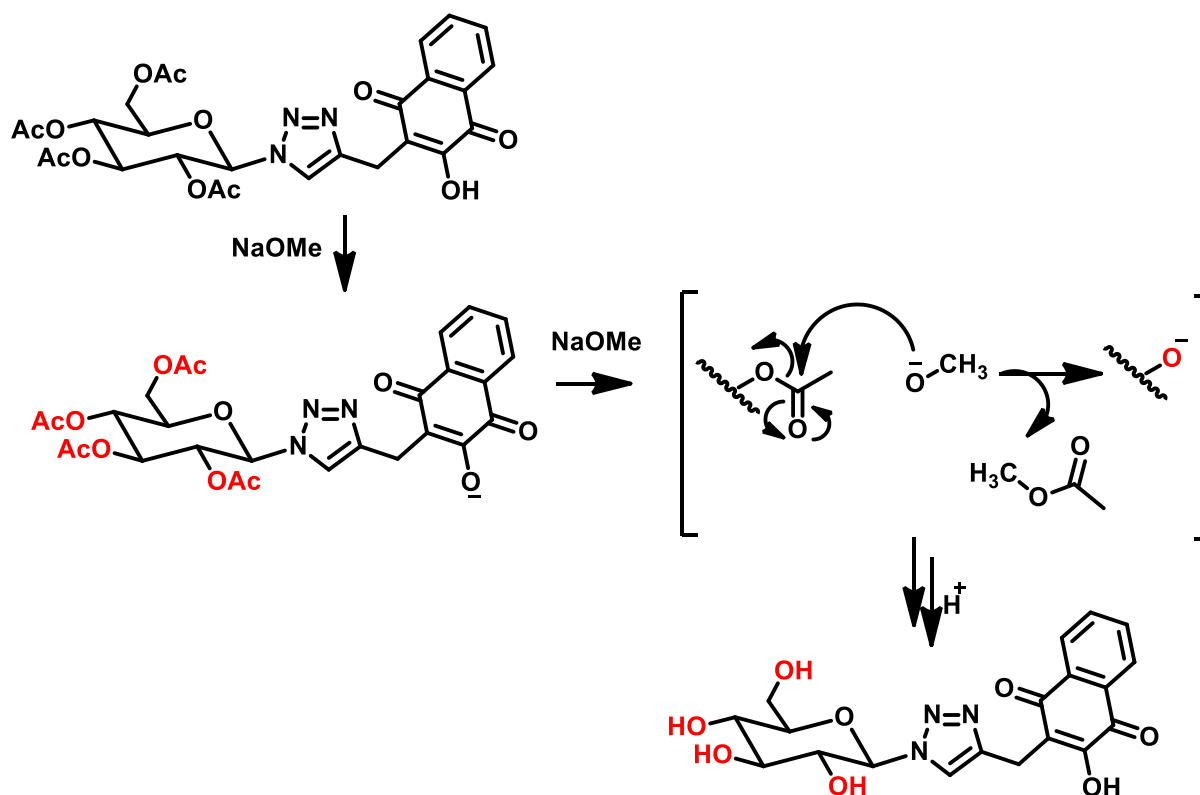
<i>Composto</i>	<i>Tempo de retenção (minutos)</i>	<i>Íon quasi molecular (ESI +) m/z</i>	<i>Fragmento m/z</i>
62	5,00	586,8	331,17
63	4,94	586,04	331,17
64	4,95	528,01	273,13
65	4,26	585,10	330,03

### 4.2.3 *Síntese de glicosiltriazóis desacetilados*

Como um dos objetivos deste trabalho é explorar novas substâncias com potencial atividade biológica no combate a células tumorais, ação antimicrobiana frente a fungos e bactérias além da ação antiparasitária frente ao parasita *Plasmodium sp*, a síntese de derivados glicosídicos desacetilados é relevante na comparação de atividade biológica com os derivados peracetilados. Desta forma, neste tópico será abordado a síntese e a caracterização dos derivados **66-69**.

Para a desacetilação dos derivados **66-69** foi empregado o método de Zemplén no qual um glicosídeo acetilado pode ser completamente desacetilado empregando-se metóxido de sódio como catalizador (P. M. COLLINS, ROBIN FERRIER, 1995; ROBERT. STICK, 2001). O mecanismo de desacetilação é apresentado no esquema 19 .

ESQUEMA 19 -PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A REAÇÃO DE DESACETILAÇÃO DO DERIVADO 62

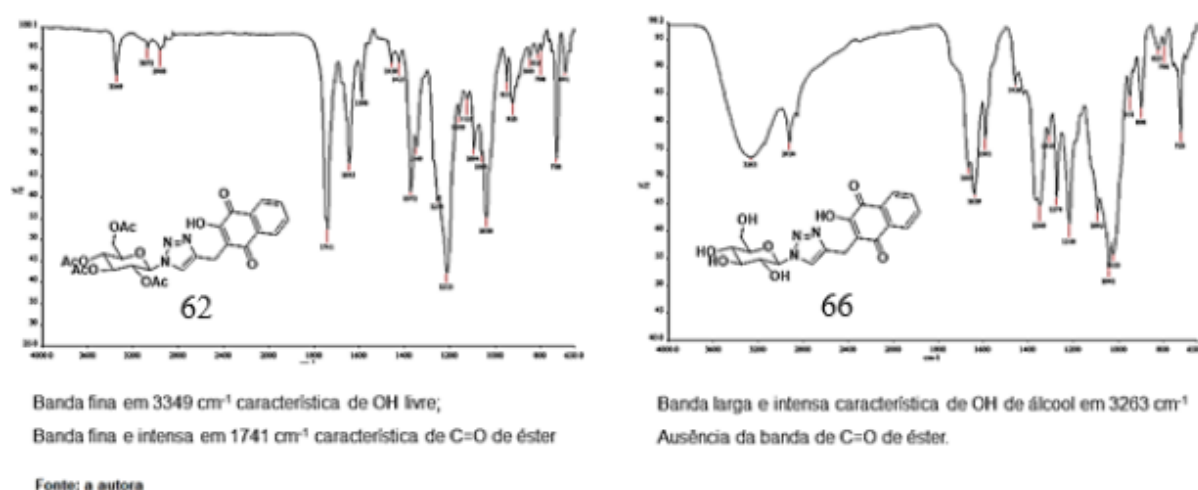


Os derivados **62-65** apresentam uma hidroxila enólica em C2 de caráter ácido que reage com metóxido de sódio o que promove alteração de cor de amarelo para vermelho intenso que pode ser atribuído à desprotonação desta hidroxila. A reação de desacetilação é acompanhada por CCD e ao final da reação é adicionado resina fortemente ácida que promove a protonação dos oxigênios do carboidrato e da hidroxila enólica. A protonação da hidroxila enólica é notada devido a alteração de cor de vermelho para amarelo.

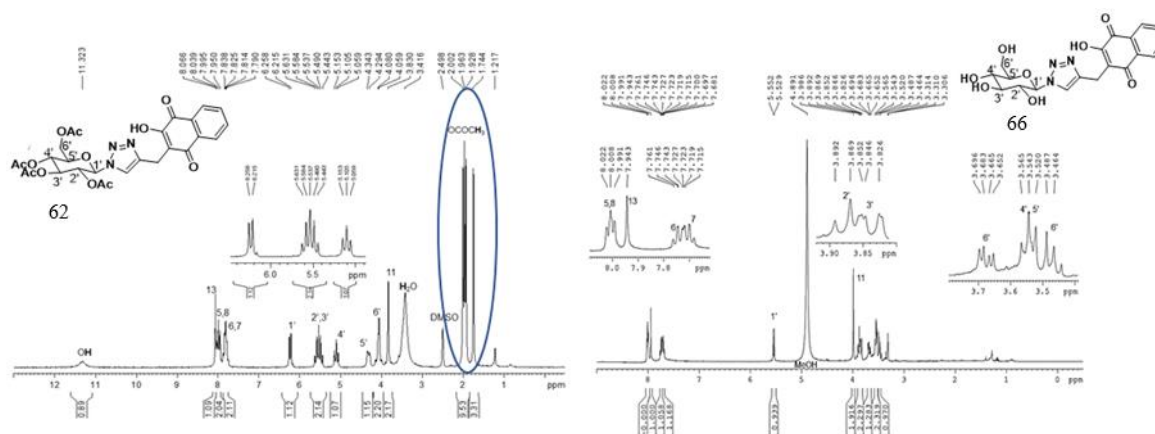
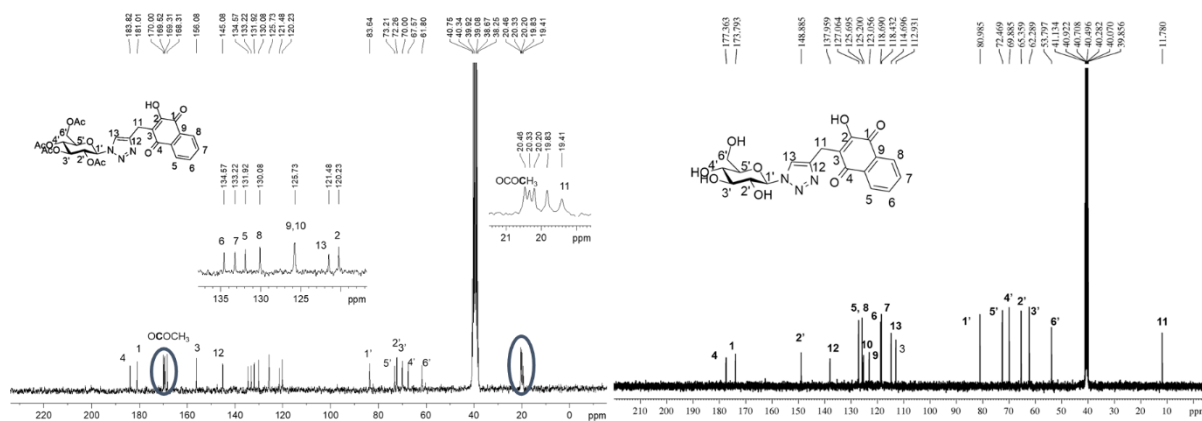
Todos os derivados desacetilados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas como infravermelho, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , cromatografia e massas por ionização em eletrospray. Também foram determinados o poder rotatório específico e a faixa de fusão para cada composto. Os dados obtidos são apresentados em Parte experimental e os espectros em Anexos.

A desacetilação pode ser confirmada pela análise dos espectros no infravermelho que estão mostrados na Figura 42 em que pode ser notada uma banda larga, característica de grupo hidroxila em  $3260\text{ cm}^{-1}$ , além da ausência da banda de carbonila de éster em torno de  $1740\text{ cm}^{-1}$ , característico do grupo acetato.

Figura 42 – Quadro comparativo dos espectros no infravermelho  $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$  entre os derivados 62 e 66



A desacetilação também pode ser confirmada pela análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  uma vez que não são observados os sinais dos hidrogênios entre e  $2,5$  e  $1,5$  ppm característicos do grupo acetila e os demais sinais referentes à porção naftoquinônica, triazólica e glicosídica se mantêm, como pode ser notado na figura 43. Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  também confirmam a desacetilação pela ausência de sinais a  $170\text{-}160$  e  $25\text{-}15$  ppm, características do grupo acetila, mantendo-se os demais sinais característicos dos derivados glicosiltriazólicos propostos, como pode ser verificado na figura 44.

Figura 43 – Quadro comparativo entre RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados 62 e 66Figura 44 – Quadro comparativo entre RMN de  $^{13}\text{C}$  dos derivados 62 e 66

A formação dos derivados **67**, **68** e **69** segue foi confirmado pelas análises espectroscópicas já discutidas e os deslocamentos químicos para os sinais de  $^1\text{H}$  podem ser conferidos na tabela 13. Os deslocamentos químicos para os sinais de  $^{13}\text{C}$  podem ser consultados na tabela 14 e na tabela 15 é possível verificar o tempo de retenção e a relação massa/carga dos íons quase molecular gerados a partir da análise em espectrômetro de massas acoplado a CLUE com arranjo de diodos.

Tabela 13 – RMN 1H: deslocamentos  $\delta$  (ppm) observados para os derivados 66-69

<i>Hidrogênio</i>	<i>Derivado 66</i>	<i>Derivado 67</i>	<i>Derivado 68</i>	<i>Derivado 69</i>
<i>1</i>	-	-	-	-
<i>2</i>	-	-	-	-
<i>3</i>	-	-	-	-
<i>4</i>	-	-	-	-
<i>5</i>	8,00	8,04	8,01	8,02
<i>6</i>	7,74	7,83	7,83	7,85
<i>7</i>	7,72	7,81	7,81	7,80
<i>8</i>	8,00	7,99	8,00	7,98
<i>9</i>	-			
<i>10</i>	-			
<i>11</i>	3,98	3,85	3,85	3,84
<i>12</i>	-			
<i>13</i>	7,94	7,89	7,86	7,76
<i>1'</i>	5,52	5,38	5,35	5,63
<i>2'</i>	3,85	3,94	3,90	3,95
<i>3'</i>	3,54	3,50	3,81	3,67
<i>4'</i>	3,47	3,71	3,81	3,51
<i>5'</i>	3,54	3,64	3,51	3,44
<i>6'</i>	3,85	3,46	1,10	3,37
	3,67			3,21
<u><i>OH</i></u>		3,46		11,27
<u><i>NH</i></u>				7,76
<u><i>NHCOCH<sub>3</sub></i></u>				1,54
<i>Solvente e</i>	<i>MeOD</i>	<i>DMSO- d6</i>	<i>DMSO- d6</i>	<i>DMSO- d6</i>
<i>Campo</i>	<i>400 MHz</i>	<i>400 MHz</i>	<i>400 MHz</i>	<i>400 MHz</i>
<i>magnético</i>				

Tabela 14- Deslocamentos químicos ( $\delta$ , ppm) observados para os sinais de carbono dos derivados 66-69

<i>Carbono</i>	<i>Derivado 66</i>	<i>Derivado 67</i>	<i>Derivado 68</i>	<i>Derivado 69</i>
<i>1</i>	182,4	181,0	181,1	181,0
<i>2</i>	157,5	156,2	156,2	156,4
<i>3</i>	121,6	120,3	120,4	121,0
<i>4</i>	186,0	184,0	184,1	184,4
<i>5</i>	127,3	125,8	125,9	126,3
<i>6</i>	146,6	134,6	134,6	135,0
<i>7</i>	135,7	133,2	133,3	133,7
<i>8</i>	127,1	125,7	125,8	126,2
<i>9</i>	133,8	132,0	132,0	132,4
<i>10</i>	131,7	130,2	130,2	130,6
<i>11</i>	20,4	19,5	19,9	19,9
<i>12</i>	157,3	154,4	144,4	144,5
<i>13</i>	123,3	120,9	120,9	121,4
<i>1'</i>	89,6	88,0	87,8	86,2
<i>2'</i>	74,0	69,2	68,9	70,5
<i>3'</i>	78,5	73,2	73,9	74,4
<i>4'</i>	70,9	68,4	71,1	54,8
<i>5'</i>	81,1	78,4	73,2	80,5
<i>6'</i>	62,4	60,4	16,5	61,0
<i><u>NCOCH3</u></i>				169,6
<i><u>NCOCH3</u></i>				23,1
<i>Solvente e</i>	<i>MeOD</i>	<i>DMSO- d6</i>	<i>DMSO- d6</i>	<i>DMSO- d6</i>
<i>Campo</i>	<i>100 MHz</i>	<i>100 MHz</i>	<i>100 MHz</i>	<i>100 MHz</i>
<i>magnético</i>				

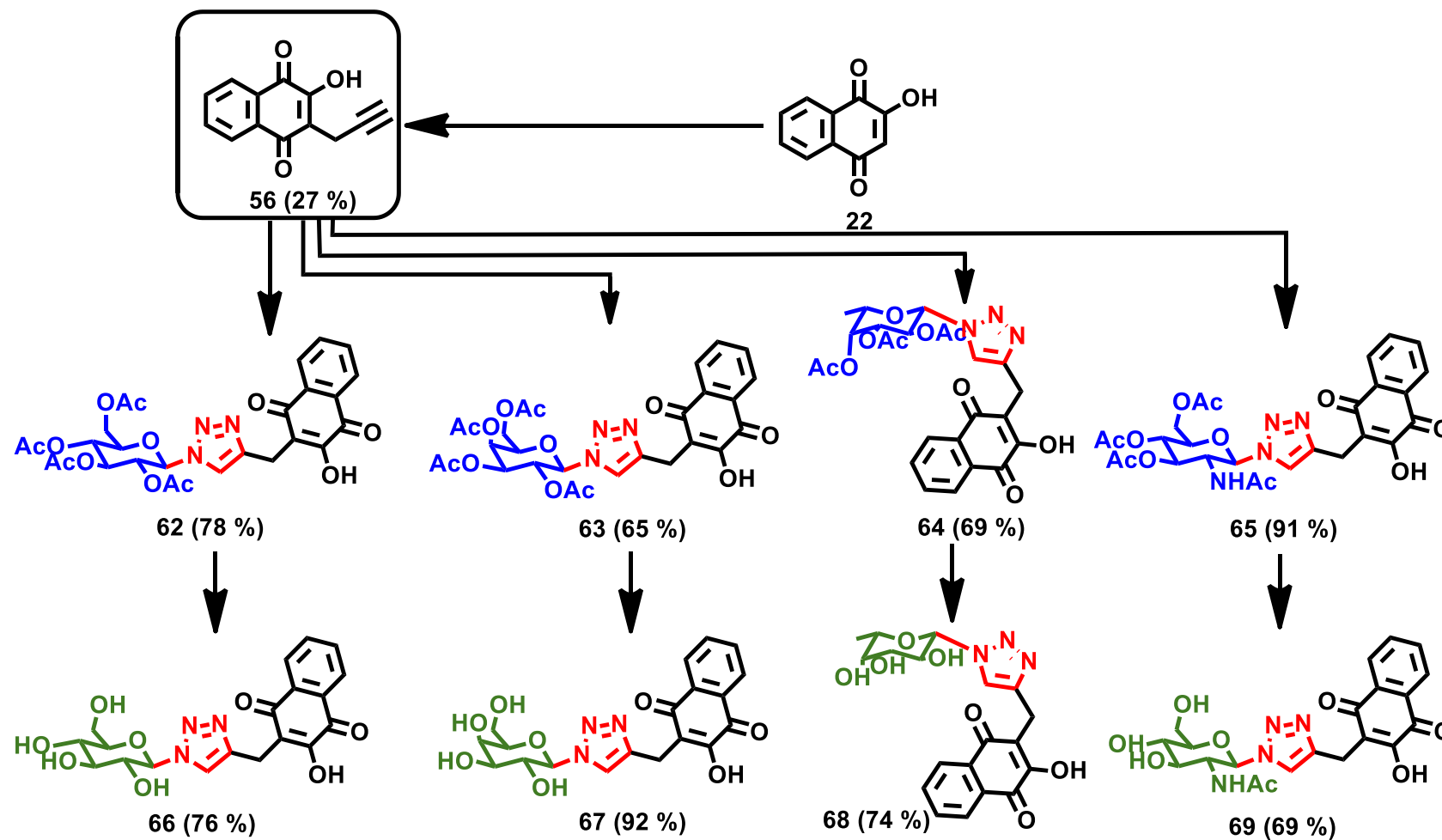


Tabela 15 – Relação composto, íon quasi molecular e fragmento gerado em MS-ESI+ dos derivados 66-69

<i>Composto</i>	<i>Tempo de retenção (minutos)</i>	<i>Íon quasi molecular (ESI +) m/z</i>	<i>Fragmento m/z</i>
<b>66</b>	2,68	418,25	256,12
<b>67</b>	2,59	418,25	256,12
<b>68</b>	3,01	402,05	256,12
<b>69</b>	2,78	459,25	204,12

A síntese de derivados glicosiltriazóis de naftoquinonas que foi proposta neste trabalho resultou na obtenção de oito derivados inéditos e na publicação de um artigo científico em que os derivados peracetilados foram testados frente a linhagem celular de melanoma B16F10, câncer de pulmão A549 e glioma C6 (DE FRANCA et al., 2021). Este e demais resultados biológicos são apresentados no capítulo *Ensaio Biológicos*.

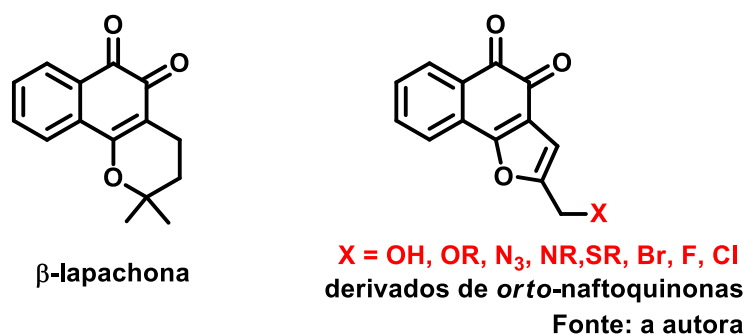
Organograma sintético dos derivados glicosiltriazólicos obtidos a partir dos carboidratos D-glicose, D-galactose, fucose e D-N-acetilglicosamina.



### 4.3 Síntese de derivados *orto*-naftoquinônicos

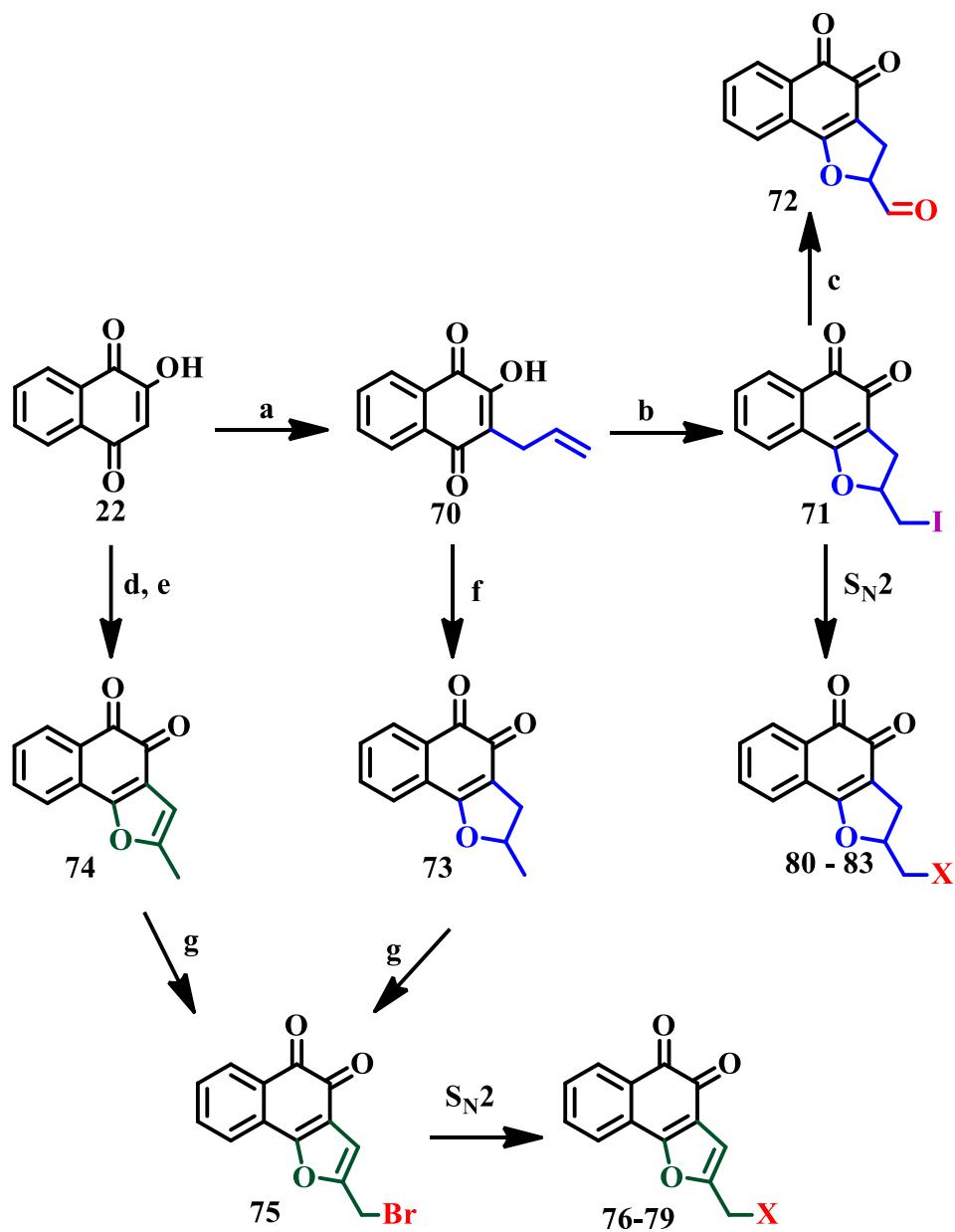
Nesta seção será abordada a síntese de derivados de *orto*-naftoquinonas (*o*-NFQ) análogos à beta lapachona a partir de lausona (22). Os derivados propostos nesta seção são apresentados na figura 45 e a escolha destes se dá, em parte, devido à propriedade das *orto*-naftoquinonas de desempenharem atividades biológicas como: antitumoral, antifúngica, antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória, efeitos neuroprotetivos, nefroprotetivos, cicatrizante de feridas, além de atividade tripanocida e antiangiogênese. (GOMES *et al.*, 2021)

Figura 45 – Estrutura química de  $\beta$ -lapachona e estrutura geral dos derivados *orto*-naftoquinona -1,4-propostos



Para obtenção dos análogos da  $\beta$ -lapachona propostos na Figura 45 seguiu-se o planejamento de síntese apresentado no Esquema 20 e a síntese inicial é uma reação de alquilação em que o produto obtido, 2-hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (**70**) possibilita uma avaliação da relação estrutura atividade, comparando-se a resposta biológica deste e do derivado **57** (2-hidroxi-3-C-prorpagil-1,4-naftoquinona).

ESQUEMA 20 – ROTA DE SÍNTESE PLANEJADA PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS O-NAFTOQUINONA ANÁLOGOS A B-LAPACHONA



**X = MORFOLINO, F, N<sub>3</sub>, OH**

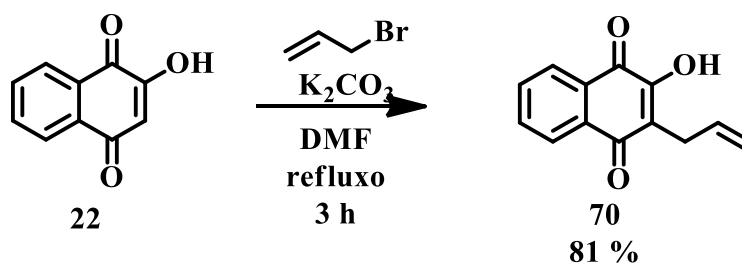
**a** - K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, BrCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, DMF; **b** - I<sub>2</sub>, piridina; **c** - NaIO<sub>4</sub>, DMF; **d** - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CHO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, **e** - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, AcOHg; **f** - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; **g** - NBS, AIBN

-----  
Fonte: a autora

### 4.3.1 Síntese de 2-hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona

A obtenção do derivado 2-hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona, **70**, pela reação entre lausona e brometo de alila já foi amplamente descrita e apresenta rendimentos percentuais que variam entre 55% a 80%. (BIAN *et al.*, 2015; HUOT; BRASSARD, 1974; KOBAYASHI, 2018; KOBAYASHI *et al.*, 1996, 1999; KONGKATHIP *et al.*, 2003). Dentre os relatos de síntese de **70**, destaca-se o método descrito por Kongkathip e colaboradores (2003), com obtenção de 81% a partir de lausona, dimetilformamida e carbonato de potássio, representado no esquema 21 (KONGKATHIP *et al.*, 2003).

ESQUEMA 21 – SÍNTESE DE 70 SEGUNDO KONGKATHIP E COLABORADORES, 2003

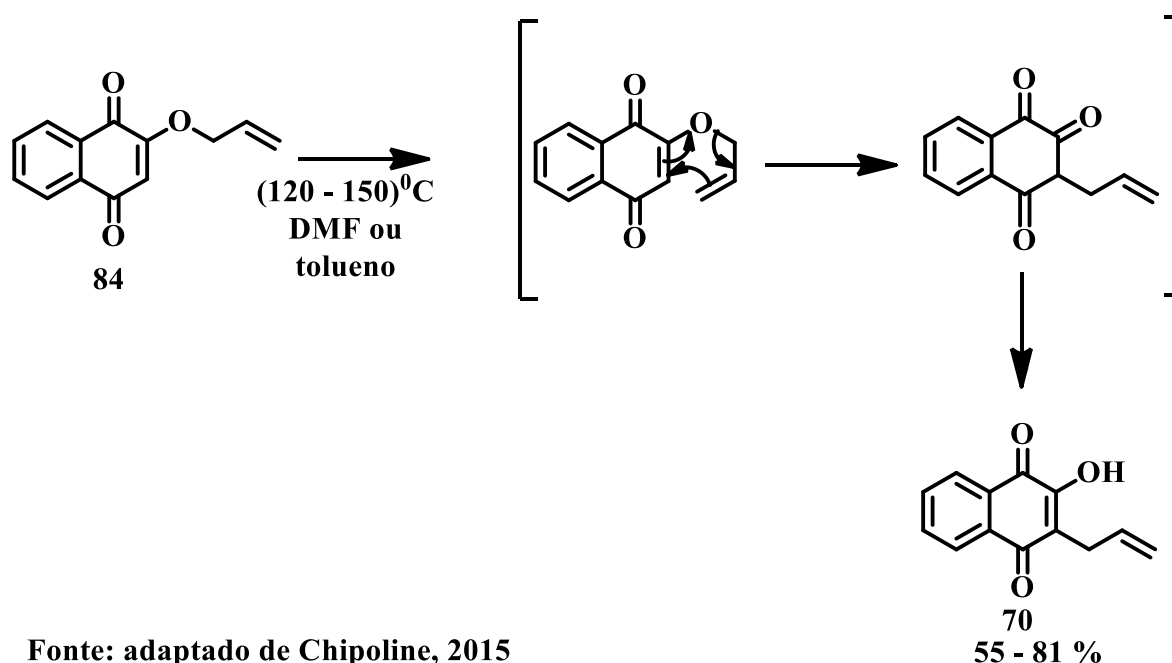


Kongkathip e colaboradores (2003) relatam a obtenção de mistura de isômeros *O*- e *C*-alquilado quando foi empregado acetona e etanol, como solvente da reação, sendo o derivado *O*-alil majoritário. Segundo estes autores o uso de DMF promoveu a obtenção majoritária do derivado **70**, o que não foi observado neste trabalho, sendo obtido os derivados *C*- e *O*-alquilados, **70** e **84**, respectivamente, cuja proporção entre eles esteve diretamente relacionada à variação da temperatura.

Quando empregado temperatura entre 60°C e 100°C, foi obtido majoritariamente o derivado *O*-alquilado enquanto em temperatura entre 105 e 120°C foi observado maior formação do

derivado C-alkilado. Esse fato era esperado, uma vez que existem relatos de obtenção de **70** a partir de **84** por rearranjo de Claisen quando empregado refluxo em tolueno ou dimetilformamida, como apresentado no Esquema 22. (CHIPOLINE; FERREIRA; SILVA, 2015; DA ROCHA et al., 2014; Li et al., 2019a).

ESQUEMA 22 – OBTENÇÃO DO DERIVADO 39, ATRAVÉS DO REARRANJO DE CLAISEN

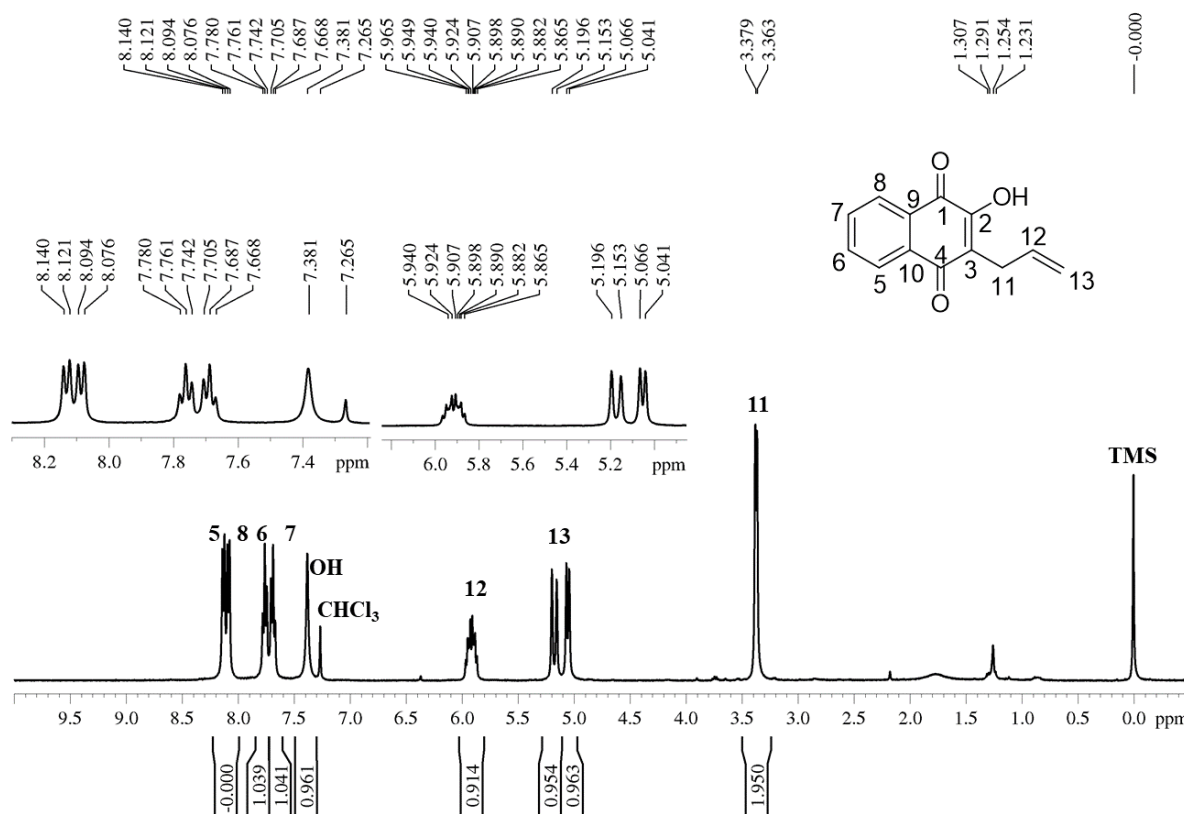


Além da variação de temperatura, o uso de dimetilformamida sem tratamento prévio reduziu o rendimento percentual dos compostos **70** e **84** o que pode estar relacionado a presença de água neste solvente, que promoveu a hidrólise do agente alquilante, reduzindo assim a eficiência da reação. Além da formação de **70** e **84** outro composto foi isolado e após caracterização, propõem-se que seja um derivado dialquilado (**85**).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para **70** é apresentado na figura 46 e nota-se que os dupletos a 8,13 ppm e 8,08 ppm apresentam acoplamento *orto* de cerca de  $J$  7 Hz cada e foram atribuídos aos núcleos dos hidrogênios H5 e H8. Os tripletos a 7,76 e 7,71 ppm também apresentam constante de acoplamento  $J$  7 Hz cada foram relacionados aos núcleos dos hidrogênios H6 e H7.

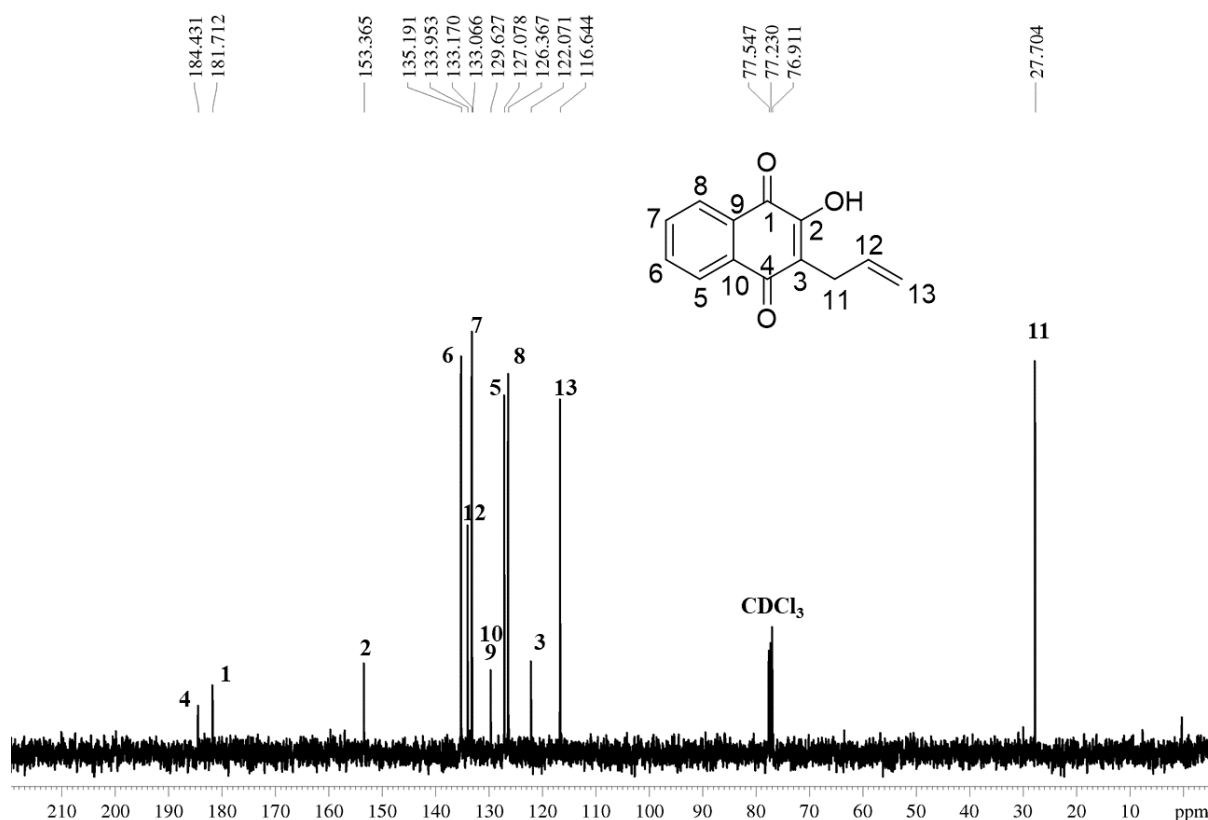
O duplete a 5,17 ppm com constante  $J$  17 Hz foi associado ao núcleo H13, trans a H12, já o duplete a 5,05 foi associado ao núcleo H13 cis a H12 uma vez que apresenta  $J$  10 Hz. Além dos sinais já citados, a presença do duplete a 3,37 ppm concatenado a H11 confirma a formação de **70**.

Figura 46 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , de **70**



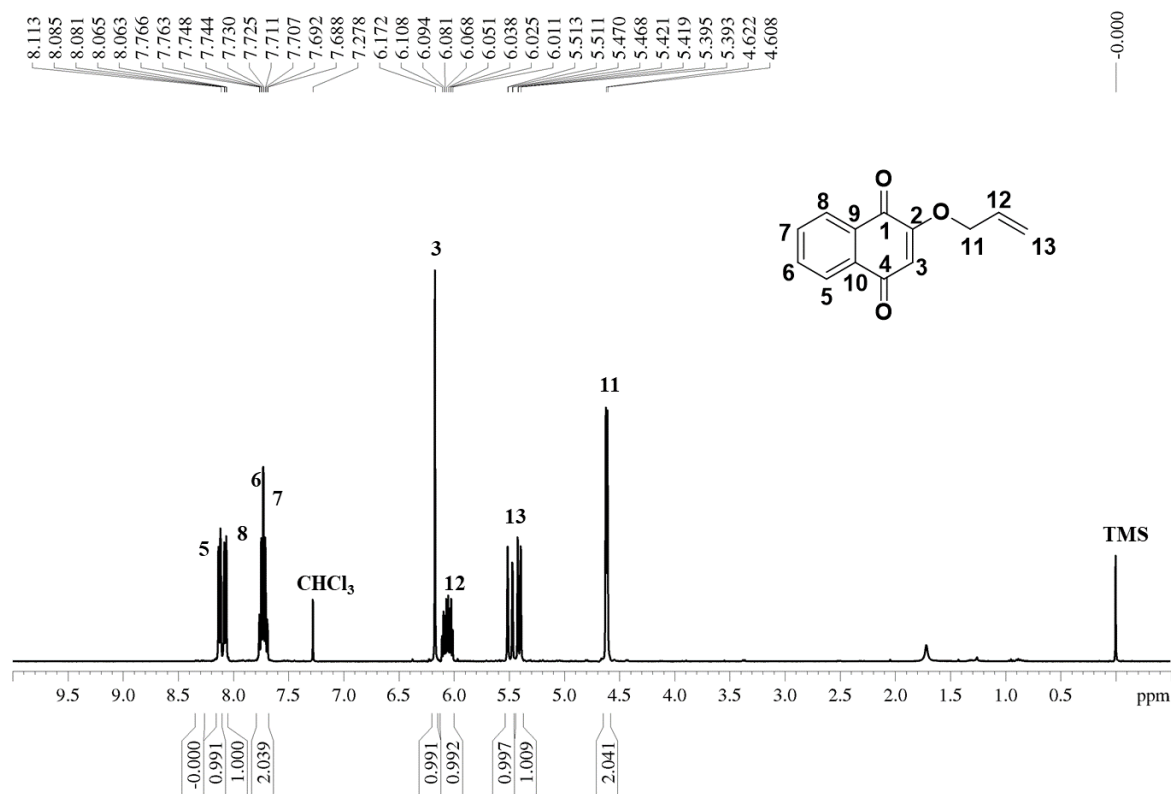
A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , apresentado na Figura 47, permite verificar além dos sinais aromáticos da porção naftoquinônica, um sinal a 27,7 ppm atribuído ao núcleo de carbono C11 que no subespectro de DEPT-135 apresenta fase invertida. Outro sinal que apresenta fase invertida no espectro DEPT-135 a 116 ppm foi relacionado ao núcleo C13. Como já citado, na reação de alquilação da lausona com brometo de alila também foi obtido o composto **78** que, mesmo após refluxo em tolueno, não foi totalmente convertido a **70**.

Figura 47 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  de **70**



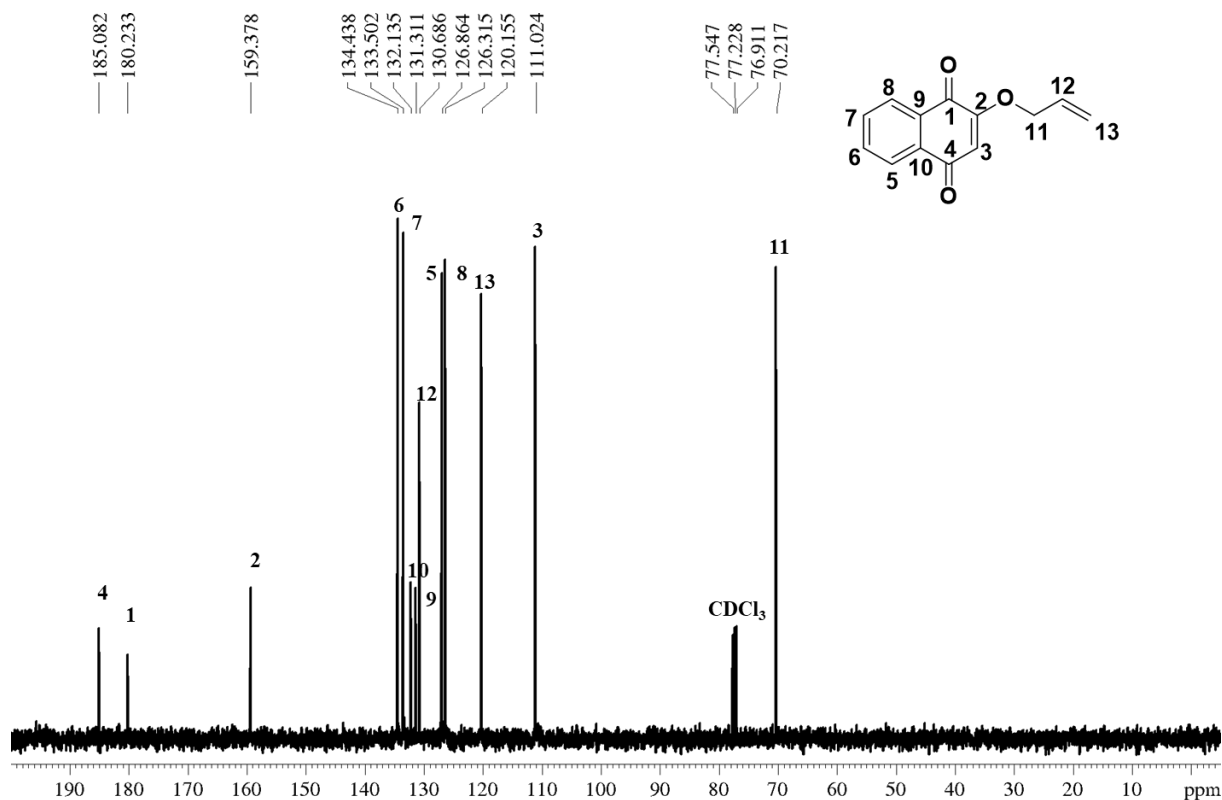
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **84** é apresentada na Figura 48 e além dos sinais relativos aos hidrogênios aromáticos, metilênico e metino já discutidos anteriormente para o derivado **70**, nota-se um simpleto a 6,17 ppm que foi atribuído ao núcleo de hidrogênio H3, além do duplete a 4,61 ppm, atribuído ao núcleo H11. Estes dois sinais confirmam a formação do derivado **84**.



Figura 48 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  de 84

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostrado na Figura 49 pode ser notado o deslocamento químico do núcleo de carbono C11 a 70.3 ppm, confirmando que este núcleo está conectado ao átomo de oxigênio. Ainda no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , pode ser observado um sinal a 126 ppm referente ao carbono C3. Os demais sinais referentes aos carbonos aromáticos, carbonílicos, metilênico e metino estão de acordo com os deslocamentos esperados para **84**.

Figura 49- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  de 84



O outro derivado isolado foi óleo de coloração amarela que, após análise em RMN de  $^1\text{H}$  conclui-se que se trata de um derivado de dialquilação (**85**). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  pode ser visualizado na Figura 50. Este derivado não é inédito, tendo sido descrito por Rocha e colaboradores (DA ROCHA et al., 2014).

Entretanto, não foi encontrado relato da formação deste derivado a partir da técnica de alquilação empregada. Rocha e colaboradores (2014) descrevem a obtenção desse derivado em duas etapas com rendimento moderado e valores descritos para os deslocamentos dos sinais de hidrogênio e carbono compatíveis com os deslocamentos observados, o que corrobora a proposta de dialquilação apresentada.

A primeira análise em RMN foi realizada logo após a obtenção deste material e outra análise foi realizada após um período de cerca de um ano, quando foi notada alteração da cor do óleo de amarelo para laranja. Na Figura 51 pode ser observado que o espectro obtido apresenta

diferenças em relação aos sinais de hidrogênio e é possível notar que há um aumento da intensidade dos sinais considerados anteriormente como impurezas, com redução da intensidade dos sinais característicos de **85**. Diante desta observação, supõe-se que na presença de luz o derivado *O,C*-dialquilado se converta em outro derivado, *C,C*-dialquilado (**80**) provavelmente segundo o rearranjo de Claisen, discutido anteriormente.

Figura 50 – RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de possível produto de dialquilação, **85** observado no subproduto isolado durante a síntese de **70/84**.

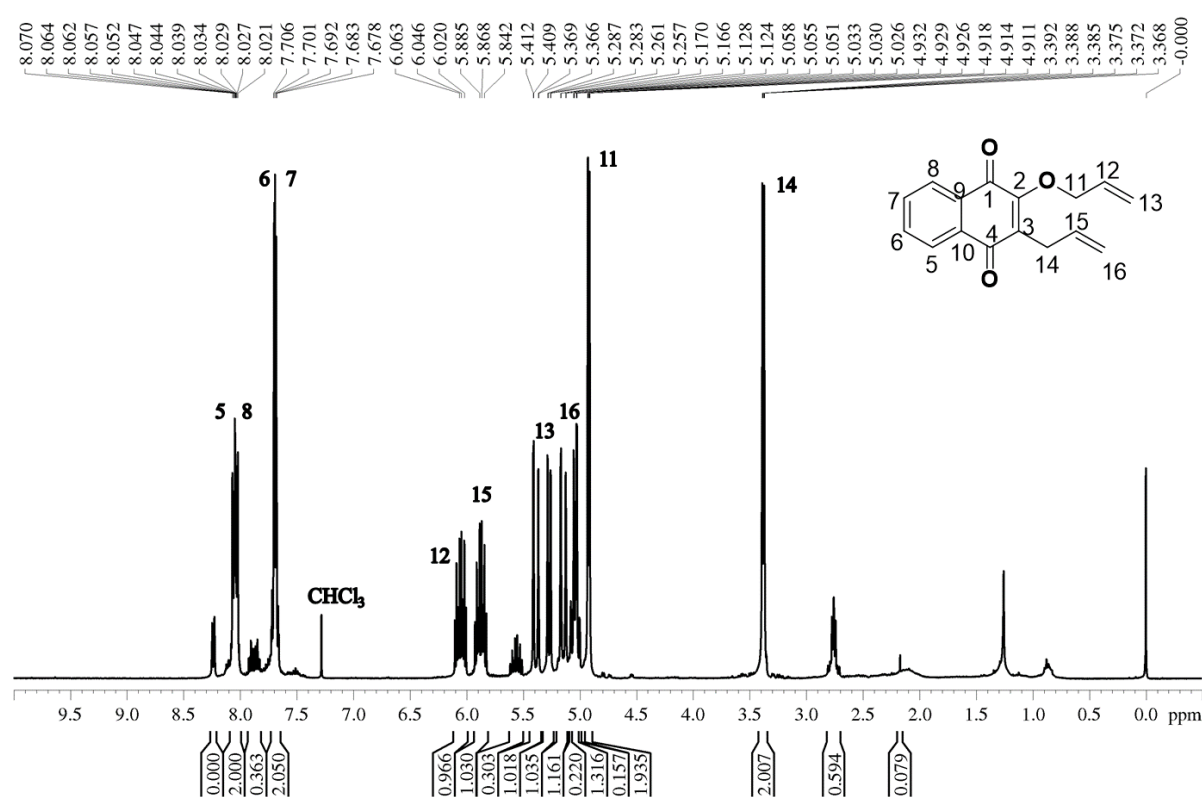
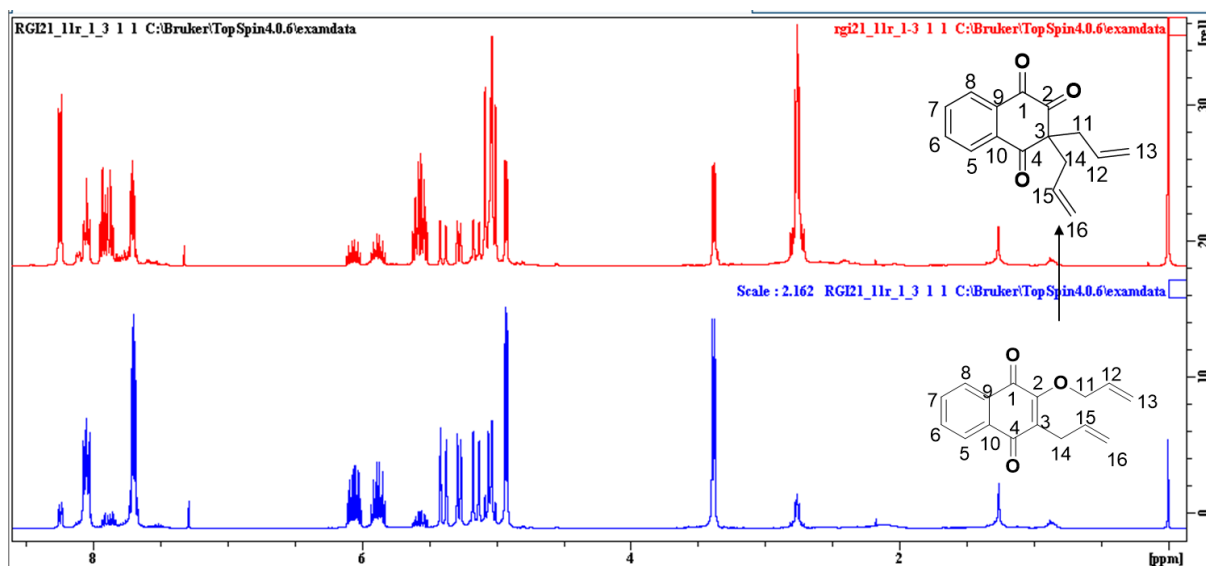
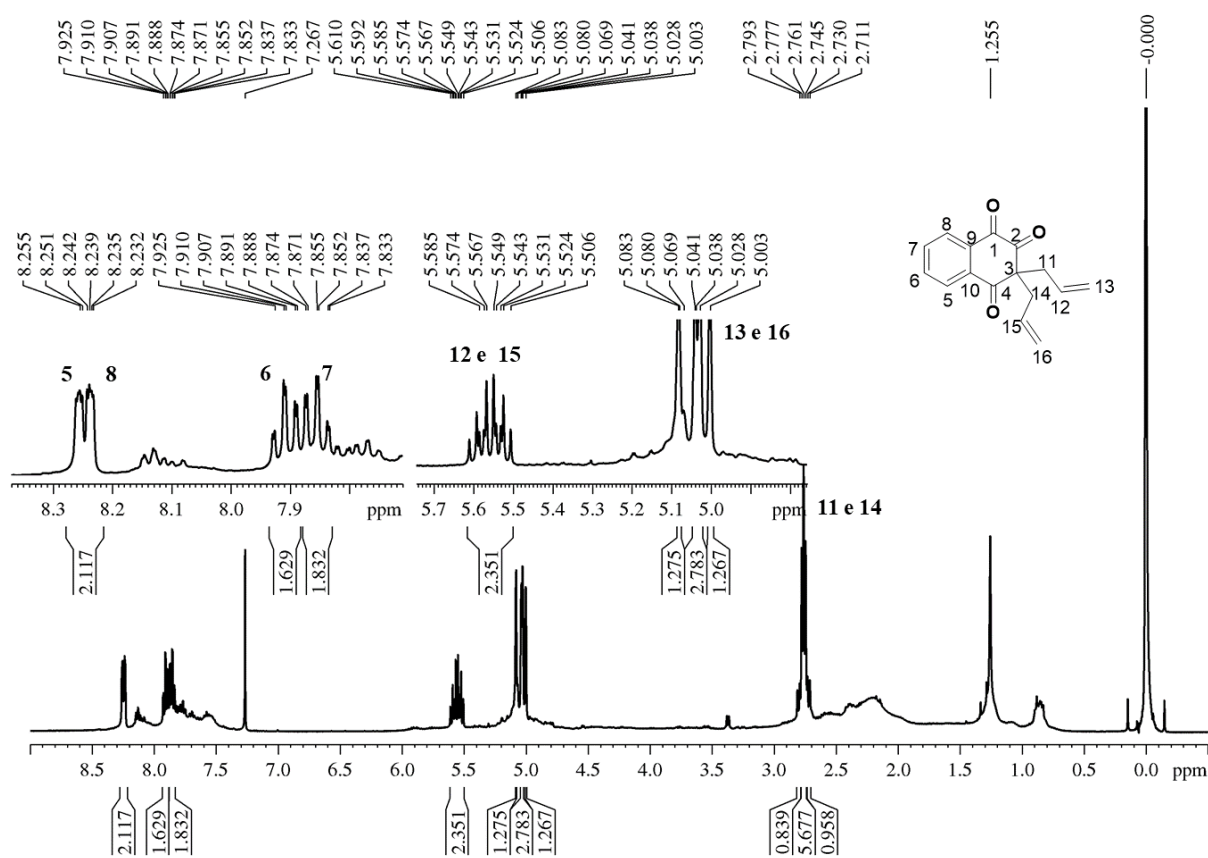


Figura 51 – Comparação entre os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos para o subproduto oleoso após observar alteração de cor



A fim de conseguir isolar o produto *C,C*-dialquilado procedeu-se à tentativa de purificação do óleo, usando-se coluna cromatográfica. Entretanto, não foi obtido êxito na purificação e o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da fração 44-45 é mostrada na Figura 52 onde é observado dois duplos dupletos a 8,25 e 8,23 ppm com constantes de acoplamento 8 Hz e 1,2 Hz, características de acoplamento spin-spin  $J_3$  e  $J_4$ , respectivamente.

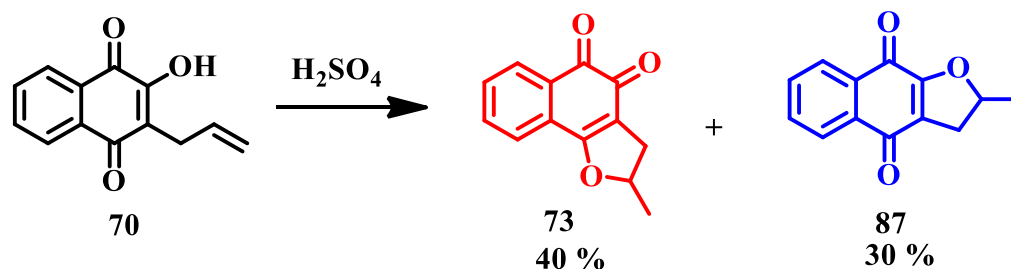
Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios H5 e H8. Os sinais de duplo duplo dupletos a 7,89 e 7,85 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H6 e H7. O multipletto de integral dois a 5,54 ppm foi relacionado aos núcleos de hidrogênio H12 e H15. É possível inferir que a não conversão completa do derivado **84** em **70** e a formação de subprodutos como **85** e **86** pode ser a razão da obtenção do derivado **70** em menor rendimento que o relatado na literatura.

Figura 52 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , de **86**

### 4.3.2 Síntese de metildihidrofurano-1,2-naftoquinona

Dando prosseguimento ao trabalho de síntese o derivado **70** foi convertido nos derivados metildihidrofurano-1,2-naftoquinona, **73** e **87**, pela reação com ácido sulfúrico concentrado. Essa reação é representada no esquema 23.

ESQUEMA 23 - SÍNTESE DE METILDIHIDROFURANO-1,2-NAFTOQUINONA (73 E 81)



Fonte: a autora

Esta reação também é descrita com rendimentos distintos e neste trabalho o derivado **73** foi obtido com 40 % de rendimento e **87** com 30 % de rendimento. A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos apresentados nas Figuras 53 e 54 permite observar que o padrão do desdobramento dos sinais dos hidrogênios aromáticos são distintos para cada isômero tendo **87** o espectro na região aromática similar aos derivados **70** e **84** enquanto o espectro nesta mesma região para o derivado **73** é bem distinto.

Figura 53 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **87**

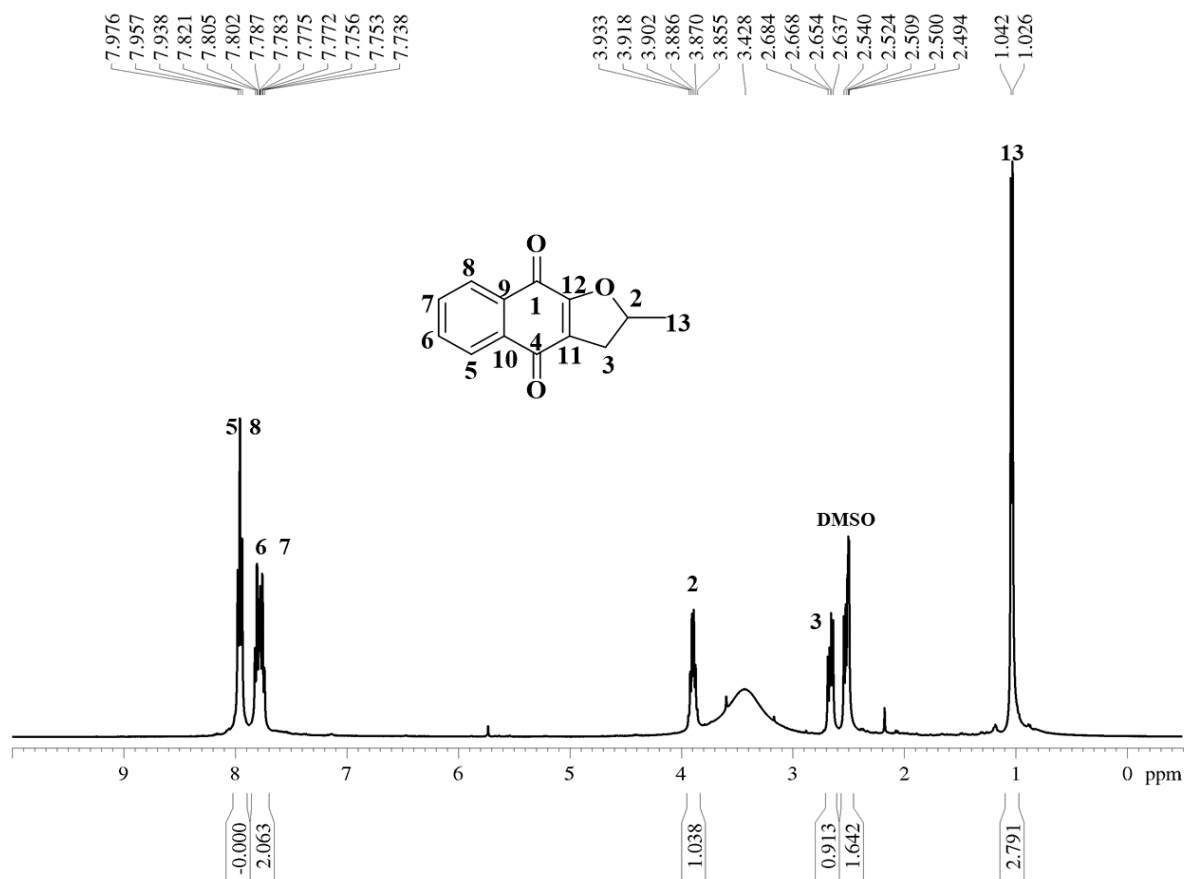
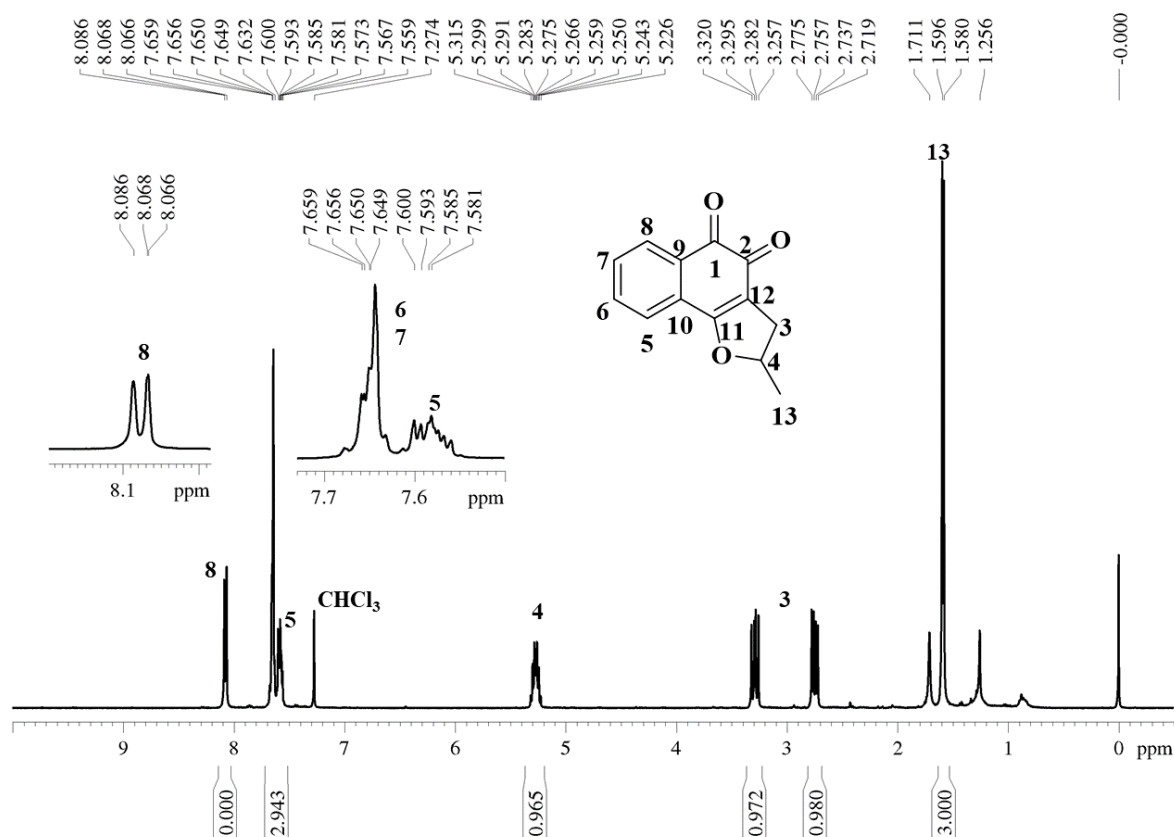


Figura 54 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **73**

A região alifática dos dois isômeros também é bem distinta sendo observado um duplo duplete a 3,28 ppm e outro a 2,74 ppm correspondente aos hidrogênios H3 de **73**. Enquanto para o derivado **81** foi observado um sinal a 2,65 ppm e 2,50 aproximadamente. Diferenças no padrão de deslocamento químico também foi observado quando foram analisados os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostrados nas Figuras 55 e 56. em que os sinais dos núcleos de carbonos na região aromática do derivado linear (**87**) são compatíveis com os deslocamentos químicos observados para **70** e **84**.

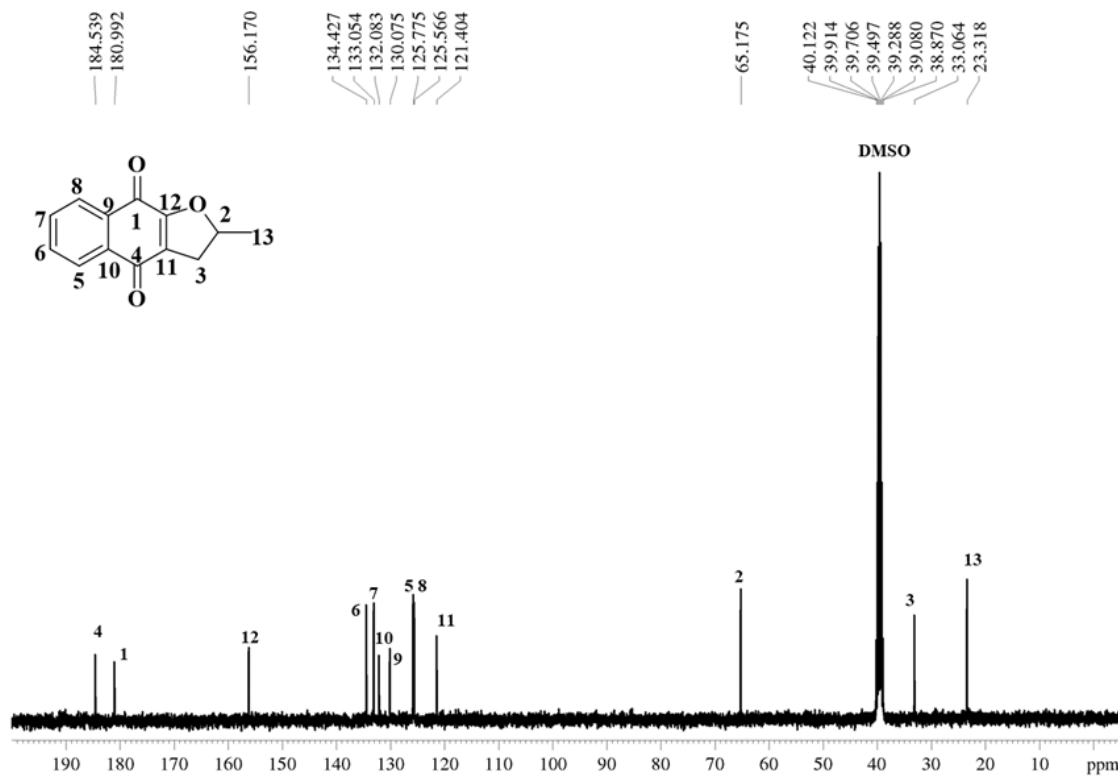
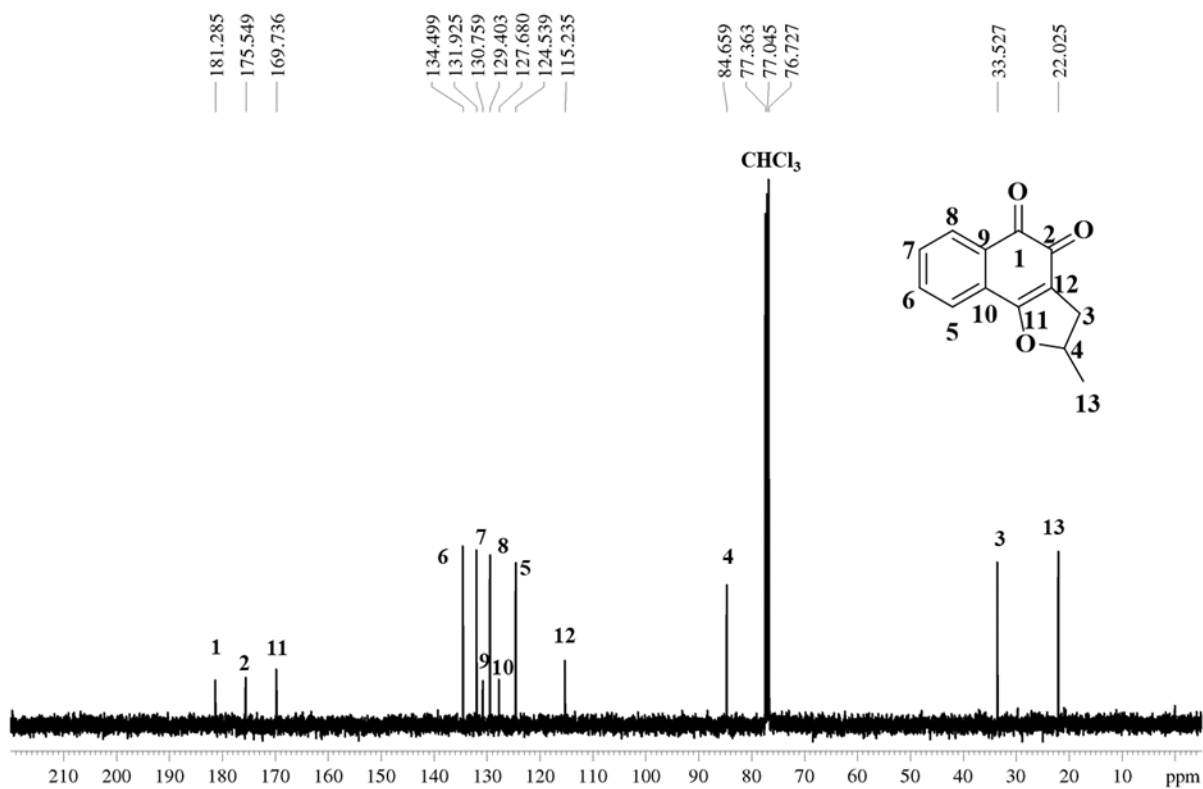
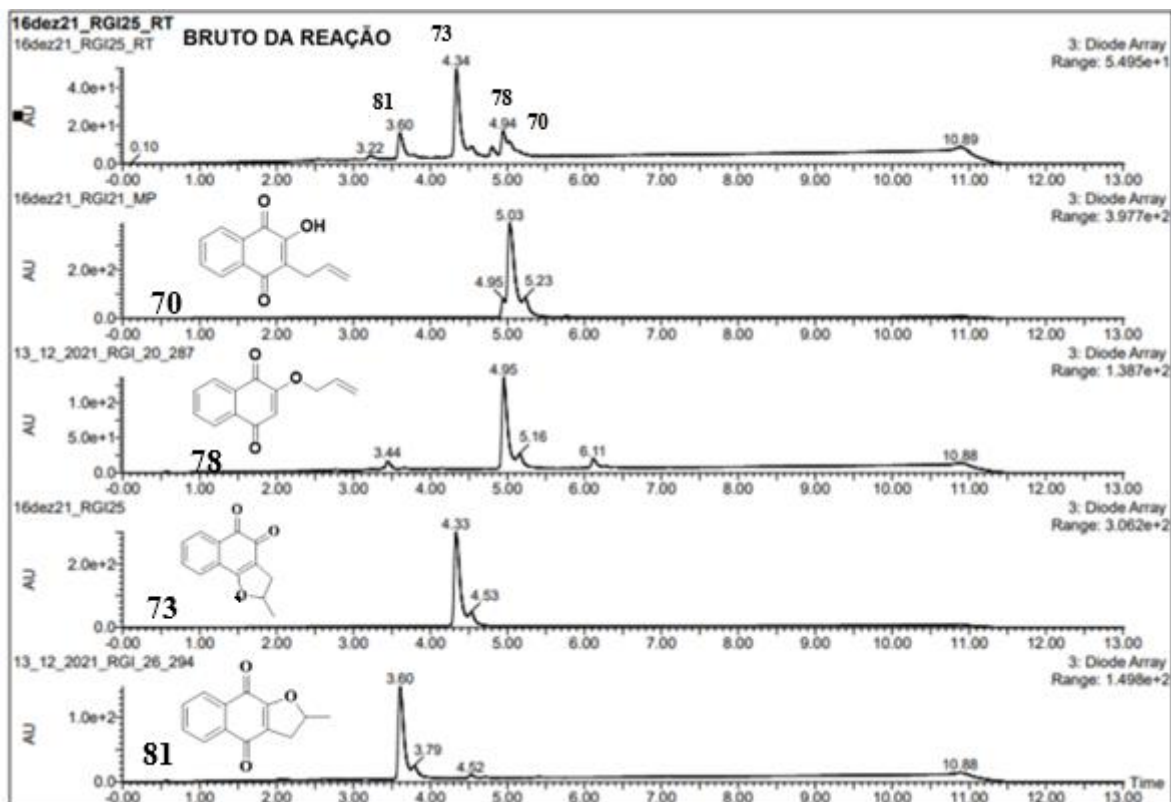
Figura 55 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o derivado **87**Figura 56 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o derivado **73**



Figura 57 – Cromatograma de reação de síntese de metildihidrofurano-naftoquinona, **73** e **81**



Além dos compostos **73** e **87** notou-se formação de diversos outros compostos quando analisado o caminho da reação por CCD e não foi encontrado relato na literatura que esclarecesse essa observação. Desta forma procedeu-se à análise via CLUE acoplado a massas e verificou-se a presença de diversos picos. Dentre os picos observados, foram identificados os derivados **73** e **87**, além dos derivados **70** e **84**, a partir da comparação entre os cromatogramas do bruto da reação e das substâncias isoladas. O cromatograma é apresentado na Figura 57.

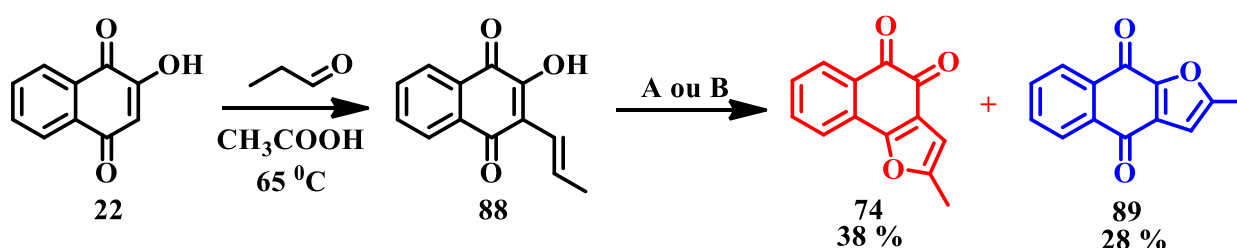
A presença do derivado **70** indica que: ou este não foi totalmente consumido, uma vez que ele foi o material de partida, ou ocorre um equilíbrio entre a ciclização e a reação *retro*-Claisen. A obtenção de **73** é imprescindível para continuidade das sínteses propostas na obtenção de **75** que será precursor na síntese de outras substâncias como mostrado no Esquema 22. Devido ao rendimento moderado de 40% e a presença dos compostos **70**, **84** e **87**, como observado no cromatograma, o que levou a maior dificuldade de purificação de **73**, propusemos a síntese de

**74** que também pode ser usado como precursor de **75** permitindo avaliar qual seria o melhor método a ser empregado.

### 4.3.3 Síntese de metilfurano-1,2-naftoquinona

Liu e colaboradores (2015) relataram a reação de lausona com propionaldeído em ácido acético, sendo obtido inicialmente um derivado intermediário, **88**, que na presença de acetato de mercúrio ou iodo cicliza para formar o derivado **74**, como pode ser visto no Esquema 24. Segundo esses autores o uso de iodo promove seletivamente a formação do derivado angular (**74**) com bons rendimentos (LIU et al., 2015).

ESQUEMA 24 – SÍNTESE DE METILFURANO-1,2-NAFTOQUINONA



A: Hg(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOH, 65 °C

B: I<sub>2</sub>, THF

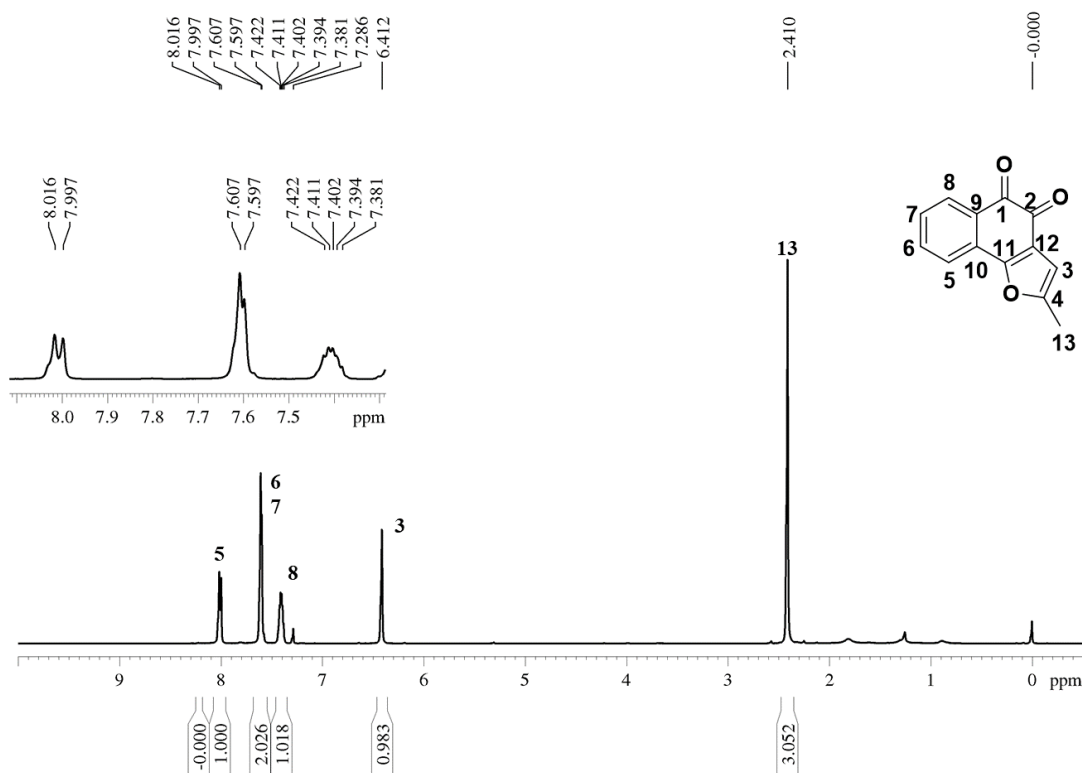
Fonte: a autora

O derivado **74** foi obtido com 38 % e **89** com 26 % de rendimento quando empregada a reação em uma única etapa. Esse baixo rendimento se relaciona ao rendimento global da reação em relação à massa de lausona. Na tabela 17 é apresentado os rendimentos observados para **74** e **89** quando empregado iodo e THF e acetato de mercúrio.

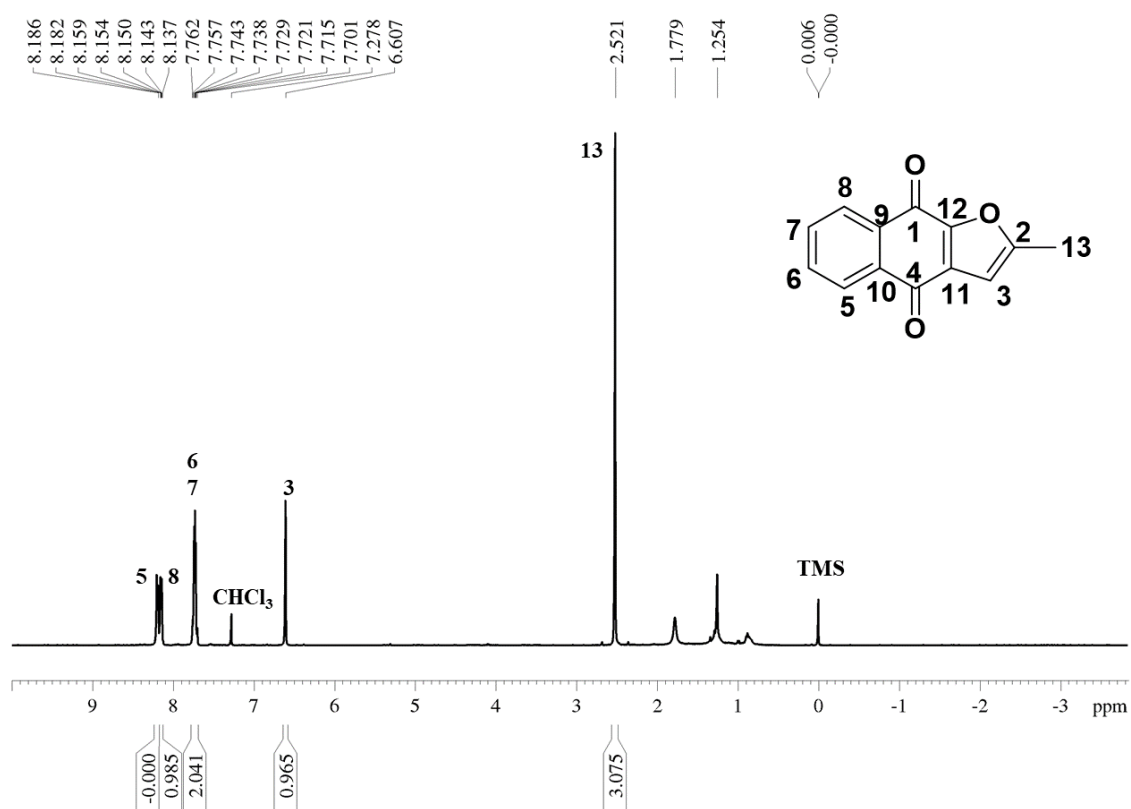
**Tabela 16 – Rendimento percentual observado para os derivados 75 e-83 quando empregado diferentes métodos.**

<b>DERIVADO</b>	<b>I<sub>2</sub>/THF</b>	<b>HgCOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOH</b>
<b>74</b>	68 %	54 %
<b>89</b>	15 %	18 %

A formação dos derivados angular ou linear foi percebida através da análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT 135 das frações obtidas após purificação em coluna aberta de sílica, como descrito em parte experimental. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **74** pode ser visualizado na Figura 58 e nele pode ser observado que os deslocamentos químicos e desdobramentos dos sinais dos núcleos de hidrogênio entre 8.5 e 7.0 ppm são semelhantes aos observados para o derivado **73**, discutido anteriormente.

Figura 58 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado angular 74

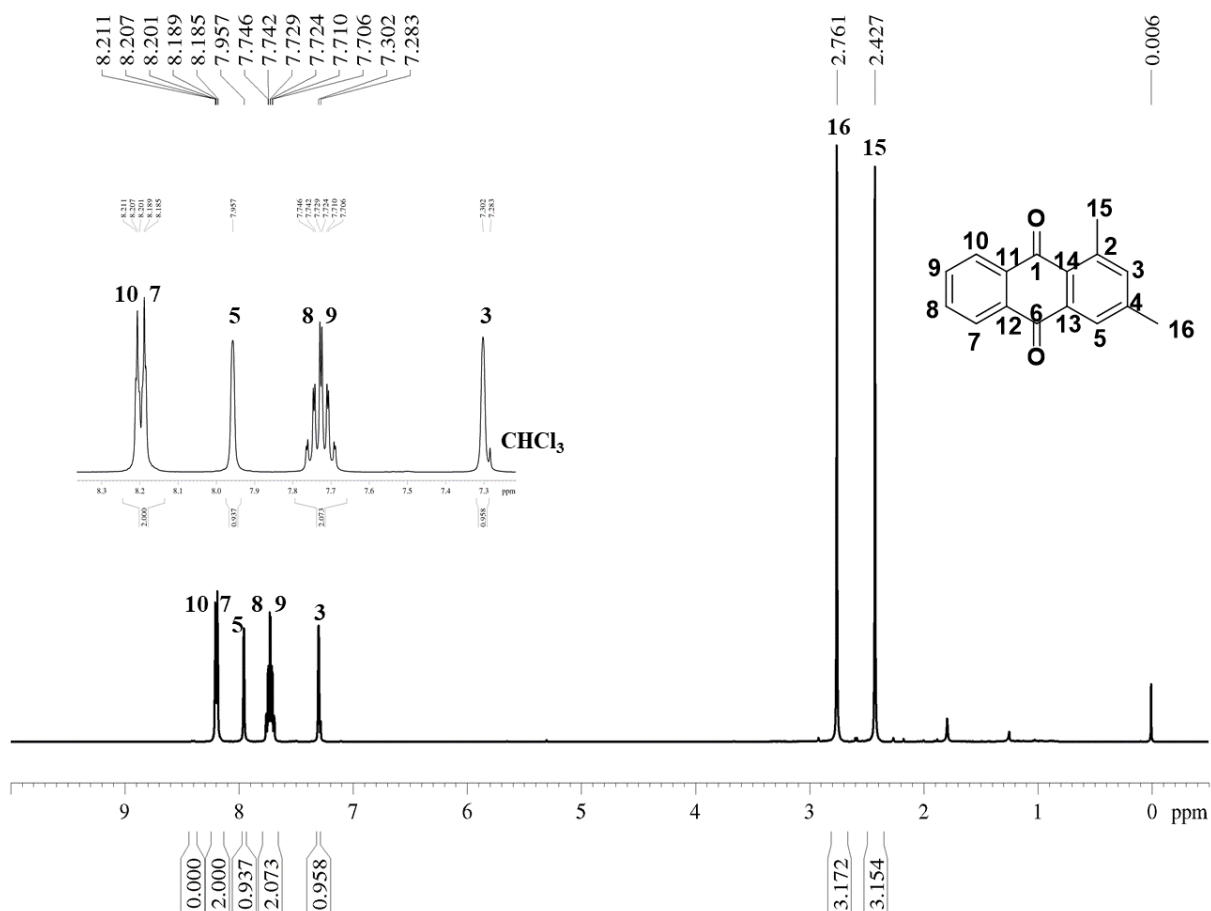
Também é possível observar um simpleto a 6,41 ppm, com integral um que foi atribuído a H3 e um simpleto a 2,41 ppm, com integral três que foi relacionado a H13. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado linear **89** é mostrado na Figura 59 e pode ser observado que os sinais aromáticos apresentam deslocamentos químicos e desdobramentos entre 8,5 e 7,0 ppm, semelhantes aos dos derivados 1,4-naftoquinônicos. O simpleto com integral um referente ao núcleo do hidrogênio H3 pode ser observado a 6,60 ppm e o simpleto com integral três que foi relacionado a H13 pode ser notado a 2,52 ppm.

Figura 59 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado linear 89

A análise por CCD das frações recolhidas durante a purificação em coluna de sílica permitiu observar que além das manchas referentes aos derivados **22**, **74**, **88** e **89**, outras manchas, indicando formação de subprodutos. Um destes subprodutos foi obtido com cerca de 13 %, de rendimento e foi caracterizado por análises espectroscópicas e difração de raios X. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para esse sólido é apresentado na Figura 60 e a análise deste espectro permitiu observar seis sinais na região aromática, um duplo duplete (dd) com integral para dois hidrogênios a 8,20 ppm e um duplo duplete duplo (ddd), também com integral para dois hidrogênios a 7,77 ppm.

Ainda na região aromática, podem ser notados dois simpletos com integral para um hidrogênio cada, a 7,95 ppm e 7,30 ppm. Na região alifática foram observados dois simpletos com integral para três átomos de hidrogênio cada, indicando ser dois grupos metila.

Figura 60 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o derivado isolado durante a síntese de 74



A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 61) permitiu observar a presença de 16 sinais de núcleo de carbono, sendo dois sinais característicos de carbonila, 12 de carbono aromático e dois de carbono alifático. Pelo DEPT-135 foi observado que 8 carbonos são do tipo *ipso*, ou seja, são carbonos não hidrogenados e, portanto, os sinais relativos a este tipo de carbono não são visíveis neste experimento. Também no DEPT-135 confirmou-se a presença das metilas na região alifática uma vez que carbonos com número ímpar de hidrogênio apresentam sinal positivo.

Figura 61 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do derivado isolado durante a síntese de 74

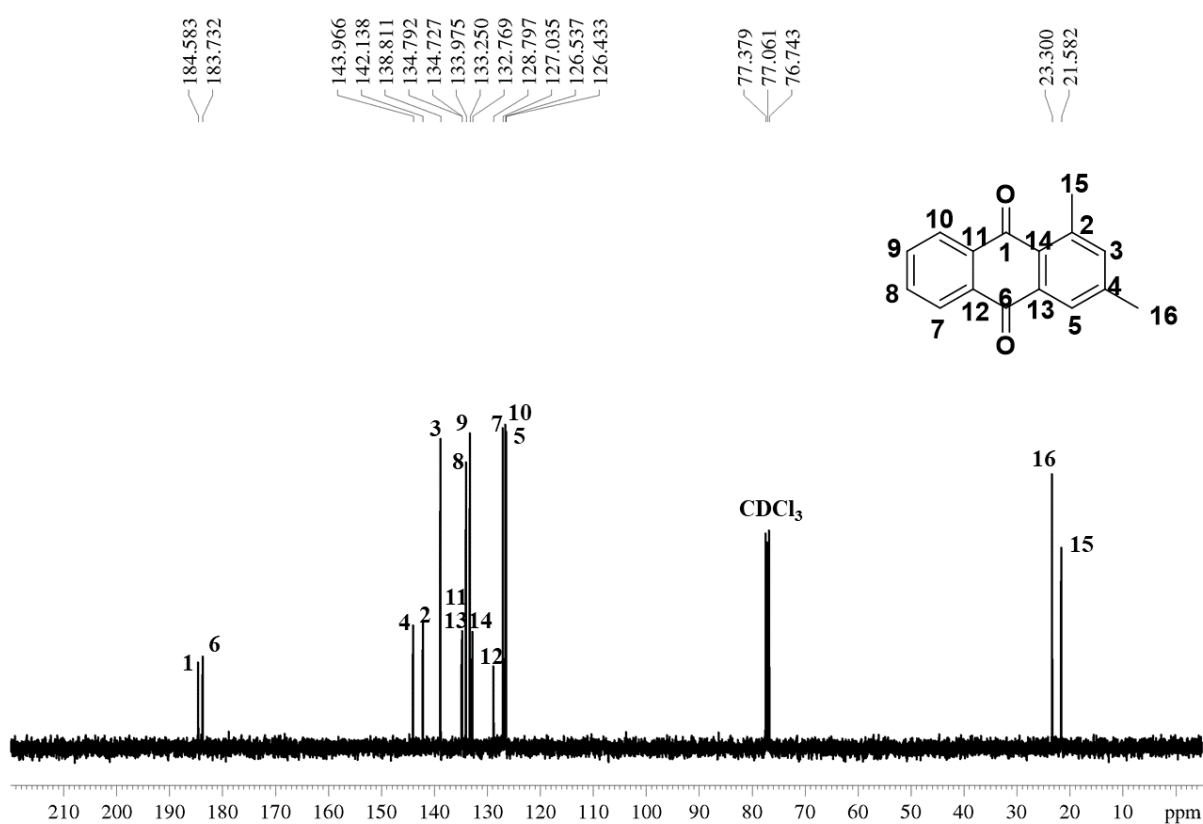
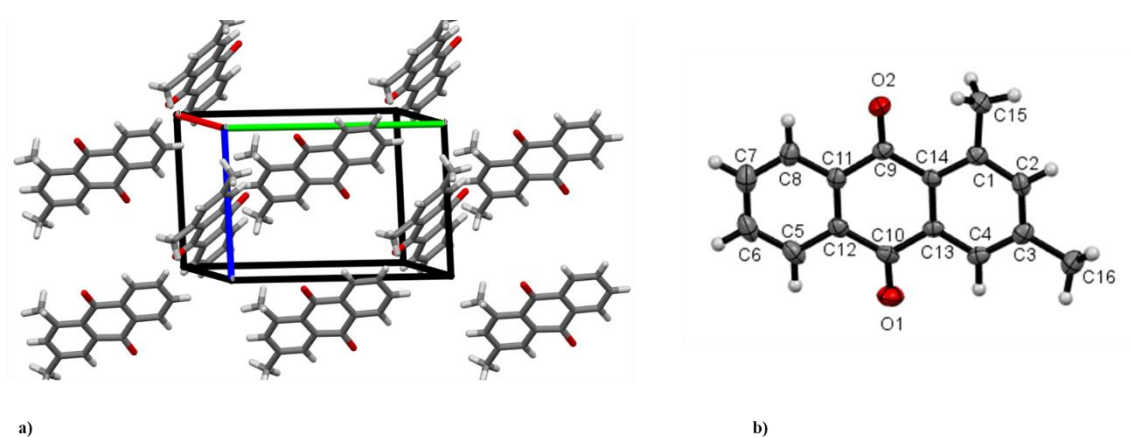


Figura 62 – Espectro de cristalografia de Raio X obtido para o derivado 90



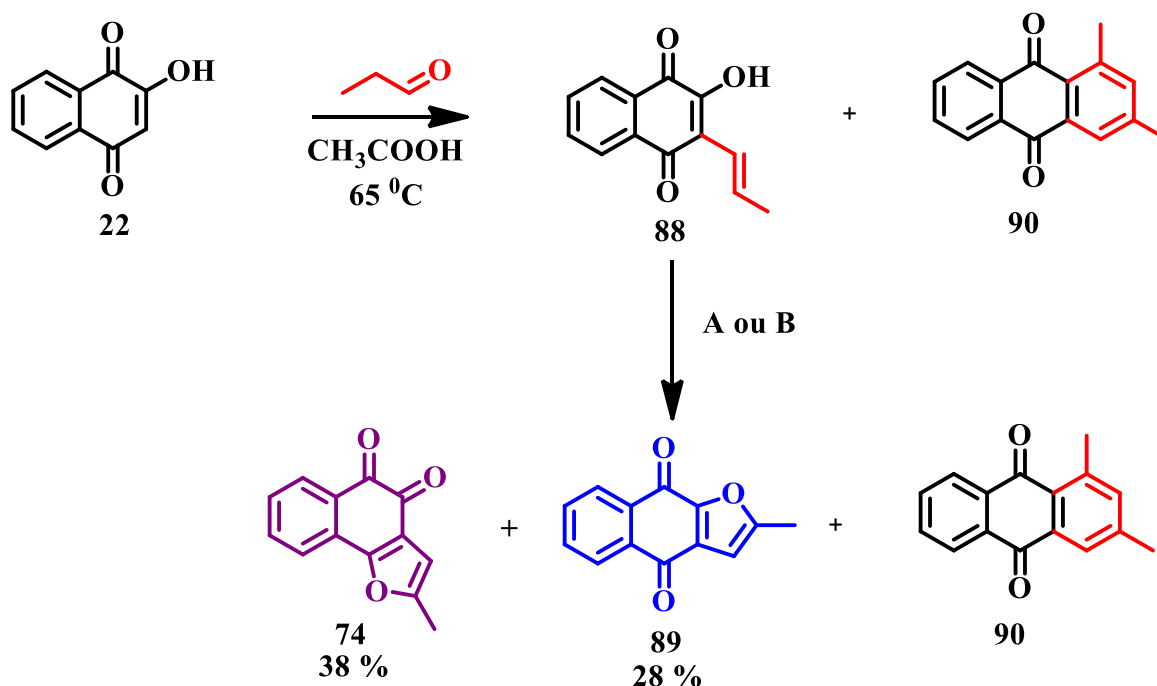
Algumas propostas de estruturas surgiram a partir dos dados espectrais, fazendo-se uso dos mapas de correlação COSY, HSQC e HMBC e espectrometria massas, entretanto a elucidação

inequívoca da estrutura só foi possível a partir da análise do cristal via difração de raios X, que pode ser consultado na Figura 62 e propõe-se que a formação deste derivado ocorreu a partir de duas adições do propanaldeído seguida de ciclização e eliminação de água, favorecendo a aromatização.

A proposta de formação do derivado 2,4-dimetil-1,6-antraquinona, **90** é mostrado no Esquema 25B. Propomos que as adições e a ciclização ocorrem em uma etapa de síntese anterior à adição do iodo, pois os sinais de núcleos de hidrogênio compatíveis com H15 e H16 da antraquinona foram observados quando analisado o RMN de  $^1\text{H}$  apresentado na Figura 63, referente ao bruto da reação de síntese do intermediário 3-(1,2-propenil)-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**88**).

Lembrando que o derivado antraquinônico **90** foi isolado durante a purificação da síntese do intermediário **88**, assim como após a síntese em uma única etapa de **74** como pode ser revisto no Esquema 25A.

*ESQUEMA 25A – SÍNTESSES EM QUE FOI ISOLADO O DERIVADO 90*



A:  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $65^\circ\text{C}$

B:  $\text{I}_2$ , THF

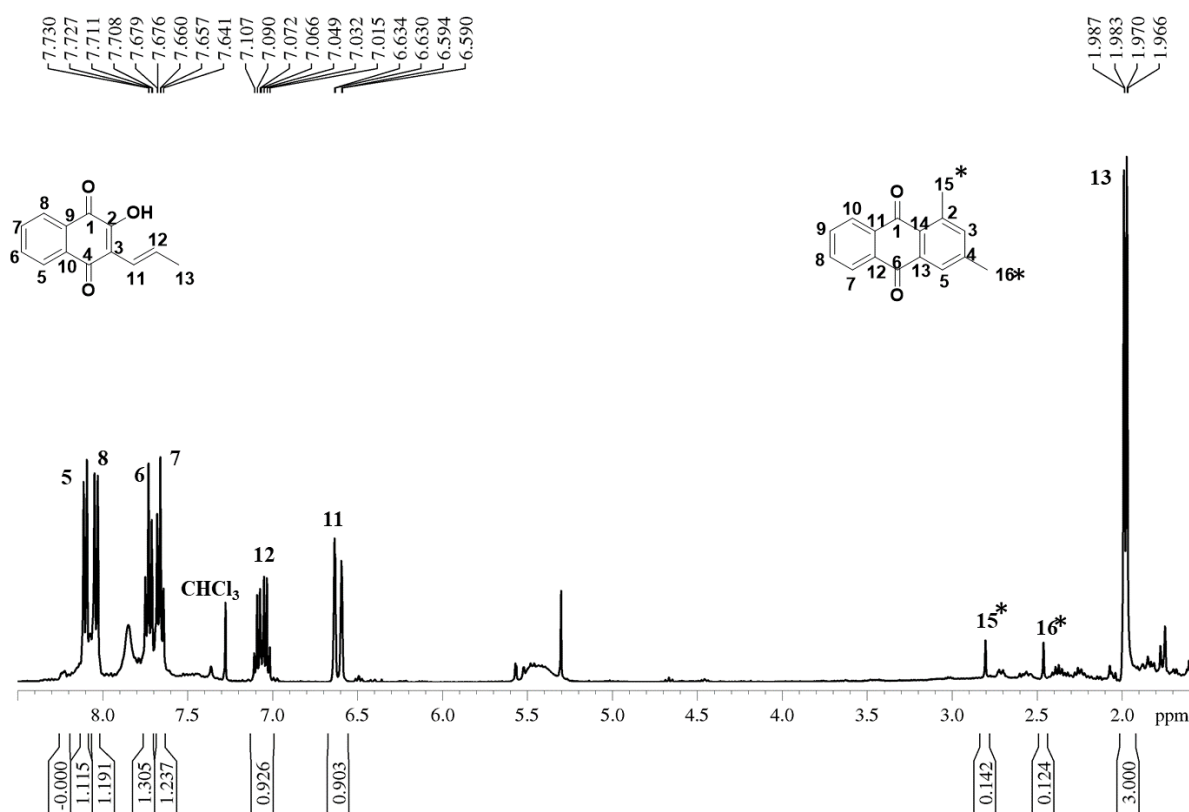
Fonte: a autora





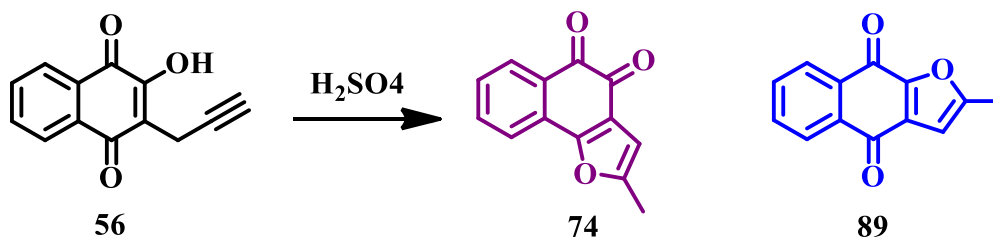
Na figura 63 é possível observar além dos sinais já descritos para H15 e H16, os sinais dos hidrogênios H11, H12 e H13 confirmando a formação do derivado **88**. Outra rota que foi investigada para a síntese de **74** foi a ciclização com ácido sulfúrico concentrado a partir de 2-hidroxi-3-C-propargil-1,4-naftoquinona (**56**).

Figura 63 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto da reação de síntese de **88** com destaque para os sinais dos núcleos de hidrogênio H15 e H16 relativos a **90**



A furanonaftoquinona **74** foi obtida com 72% de rendimento e a representação da reação é mostrada no esquema 26. Postula-se que a obtenção do derivado linear foi dependente do controle de temperatura, visto que quando usado banho de gelo foi obtido maior quantidade do derivado angular, enquanto na ausência deste foi observado quantidade equivalentes de **74** e **89**.

ESQUEMA 26 – REPRESENTAÇÃO DA SÍNTESE DE 74 E 89 A PARTIR DE 56

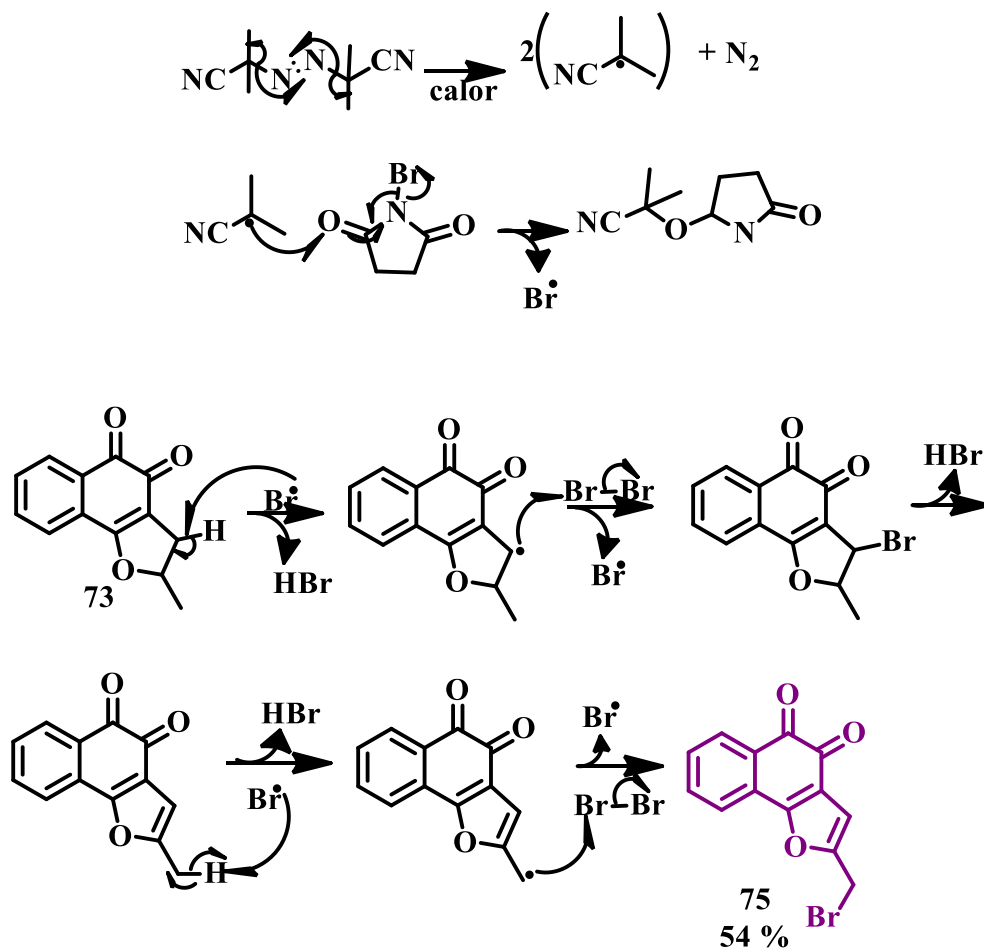


#### 4.3.4 Síntese de bromometilfurano-1,2-naftoquinona

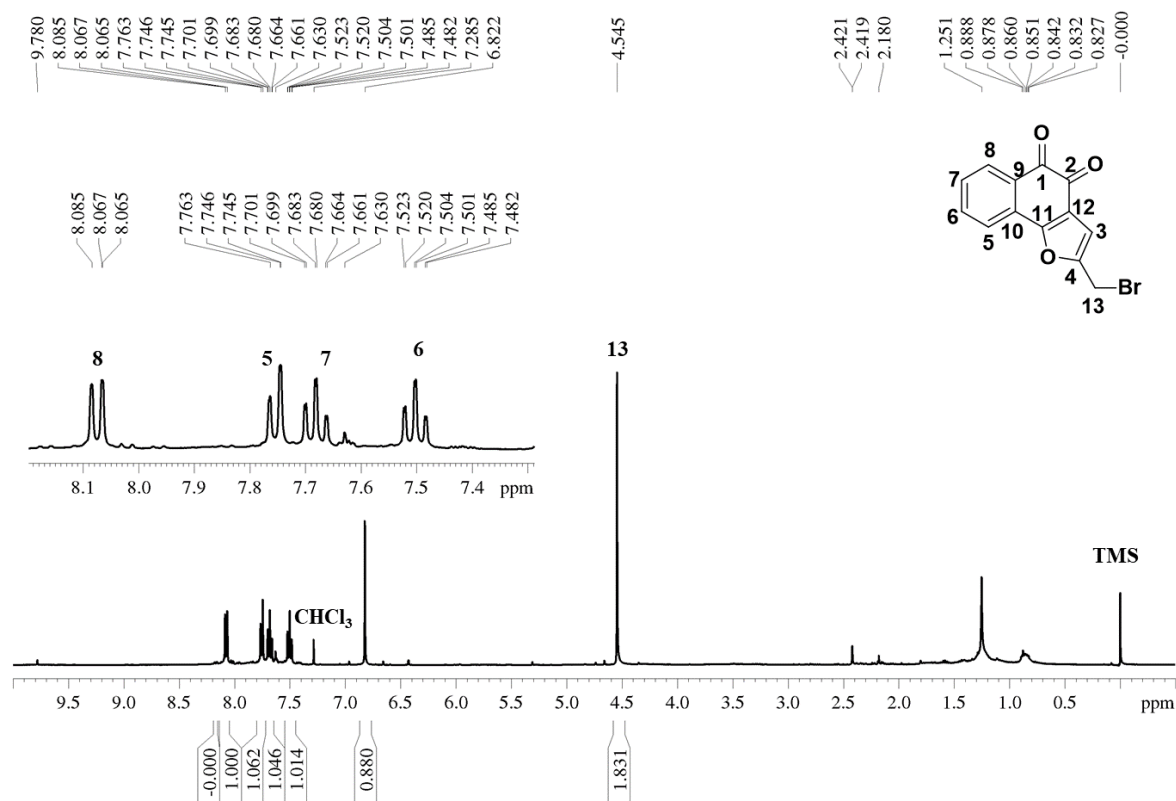
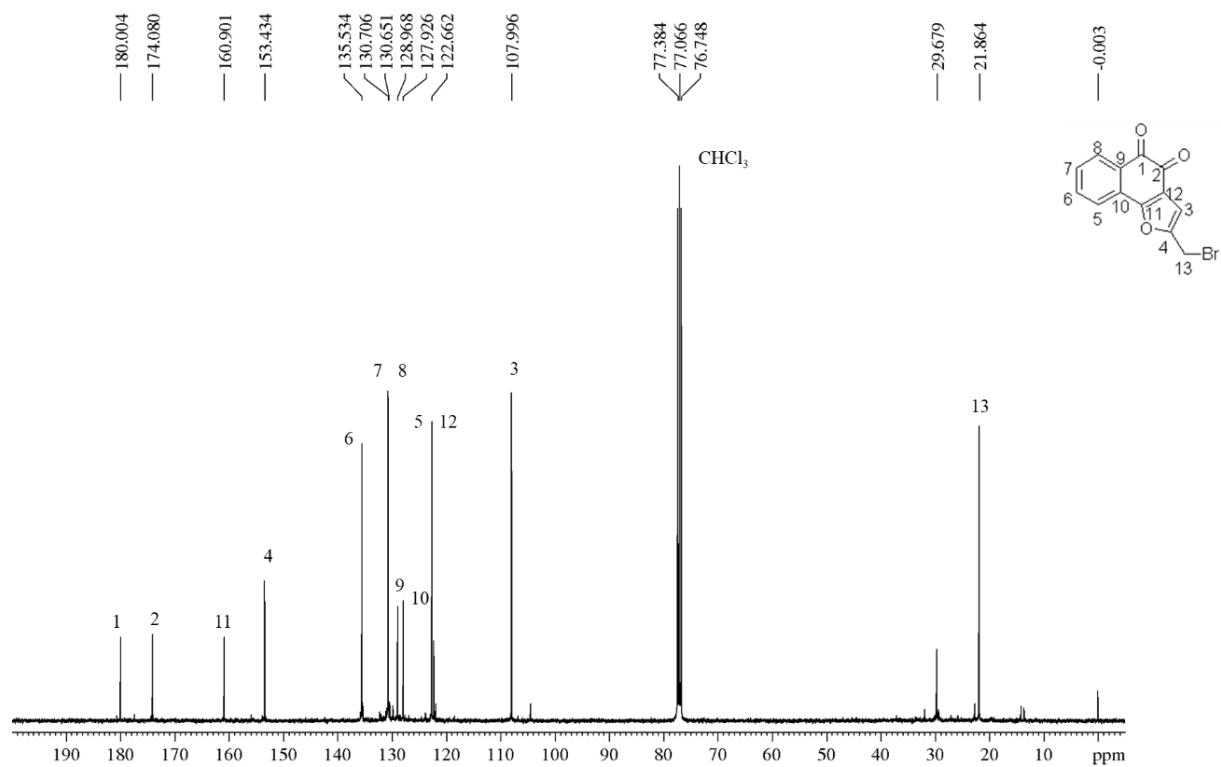
Foi explorada a reação do derivado metildihidrofurano (**73**) com *N*-bromosuccinimida (NBS) e azobisisobutironitrila (AIBN), levando à obtenção do derivado bromometilfurano naftoquinona, **75**. A obtenção deste derivado apresenta mecanismo radicalar e o mecanismo para essa reação é proposto no Esquema 27.

O derivado **75** foi caracterizado por métodos espectrométricos e a partir da análise do espectro de RMN de  $^1H$  (Figura 64) é observado dois duplos dupletos (dd), a 8,07 ppm e 7,74 ppm, correspondentes aos hidrogênios H8 e H5, respectivamente. Os núcleos de hidrogênio H6 e H7 apresentam sinal a 7,67 ppm e 7,50 ppm, ambos com desdobramento de duplo tripleto. O simpleto a 6,82 ppm com integral um foi atribuído ao núcleo de hidrogênio H3 e a 4,54 ppm com integral dois foi atribuído a H13. Esses dados, associados aos dados obtidos por RMN de  $^{13}C$  (Figura 65) e DEPT135, confirmam a formação do derivado **75**.

ESQUEMA 27 – PROPOSTA DE MECANISMO DE SÍNTESE DE OBTENÇÃO DE 75



Fonte: adaptado de H. Shimojo, K.Moriyama, H.Togo, 2015

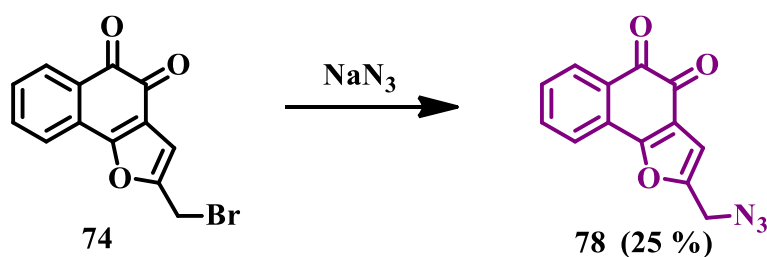
Figura 64 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 75Figura 65 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 75

De posse deste derivado, foi avaliado a substituição do halogênio por azida, uma vez que não apenas reações de adição azida-alcino, mas também reação de redução de azida a amina, abre possibilidades de síntese em busca por derivados com atividades biológicas.

#### 4.3.5 Síntese de azidametilfurano-1,2-naftoquinona

A reação de substituição do brometo por azida não apresentou rendimento satisfatório, cerca de 25 % independentemente da troca de solvente, variação de temperatura ou tempo de reação. A proposta de síntese é mostrada no Esquema 28.

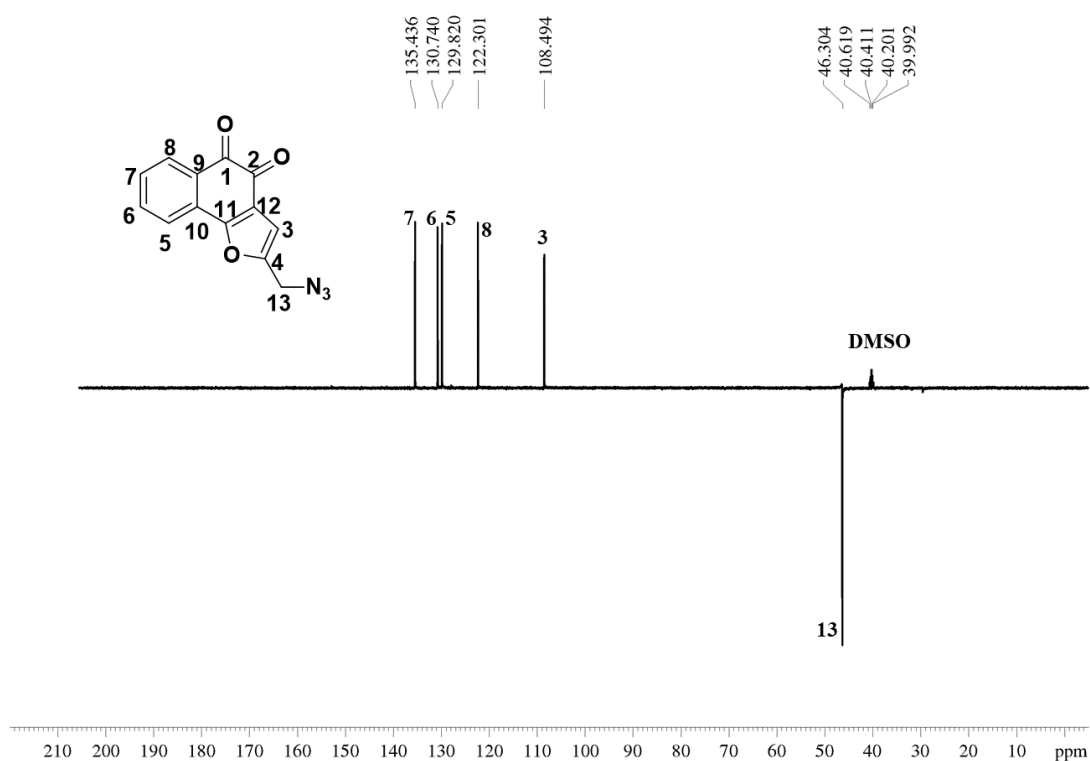
ESQUEMA 28 – REPRESENTAÇÃO DA SÍNTESE DA AZIDA 78



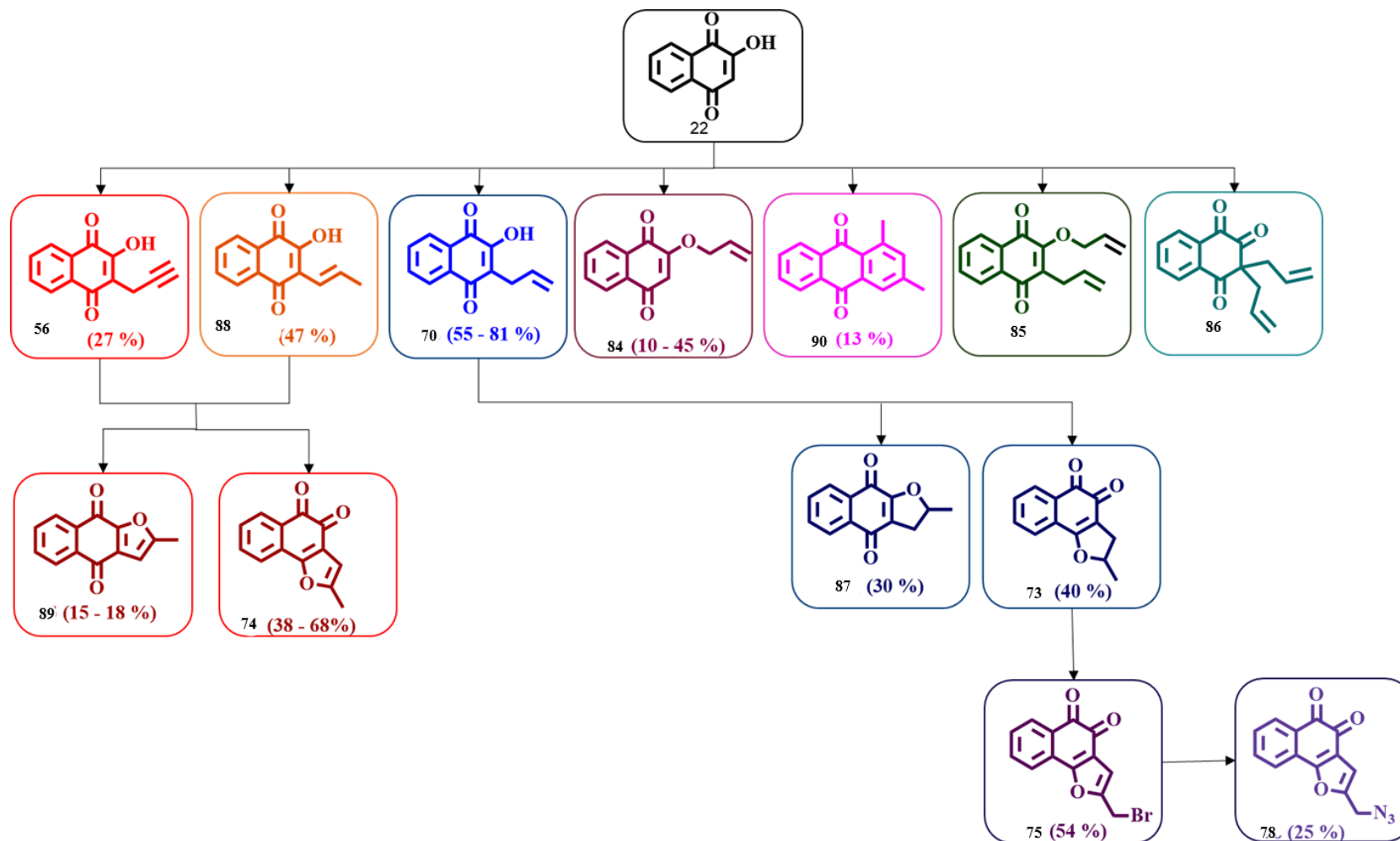
A formação da azida (**78**) pode ser inferida a partir da análise do subespectro DEPT-135 (Figura 66) em que se observa o sinal do núcleo do carbono metilênico a 46,35 ppm. No derivado precursor, **74**, o sinal do desse carbono foi observado a 21,8 ppm. Os demais sinais

de carbono são semelhantes aos sinais observados para **74**. Da mesma forma no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou sinais com deslocamento químico e desdobramentos semelhantes, sendo observado um pequeno deslocamento de cerca de 10 ppm para a região de campo baixo uma vez que o nitrogênio desblinda mais o átomo vizinho que o bromo. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  assim como o cromatograma e o espectro de massas deste derivado podem ser consultados em Anexos.

Figura 66 – Subespectro DEPT-135 de azidametilfurano-1,2-naftoquinona, **78**



Considerando a complexidade advinda de formação de subprodutos diversos o que levou ao baixo rendimento em algumas reações e, também, da realização concomitante de outra rota sintética com melhor rendimento a sequência desta rota foi preterida. Na Figura 67 é apresentado esquematicamente um resumo das sínteses e rendimentos.

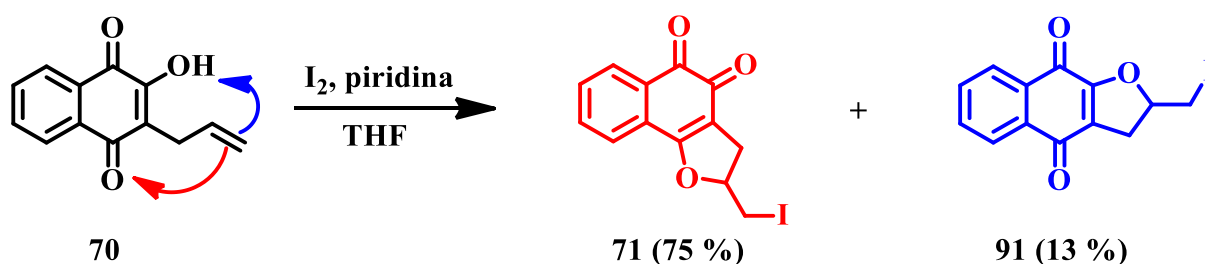
Figura 67 – Organograma das sínteses realizadas a partir da lausona para o obtenção de derivados *orto*-furanonaftoquinonas



### 4.3.6 Síntese de iodometildihidrofurano-1,2-naftoquinona

O derivado iodometildihidrofurano-1,2-naftoquinona, **71**, foi planejado para ser outro importante precursor na busca pela diversificação estrutural e avaliação da relação da estrutura química e sua atividade biológica. A síntese de **71** não é inédita e ocorre a partir da adição eletrofílica entre **70** e iodo com rendimento de 75 % e o derivado linear, iodometildihidrofurano-1,4-naftoquinona (**91**), com rendimento de 13 % cujo esquema de síntese é apresentado no Esquema 29 (BAHIA et al., 2016; CHIPOLINE; FERREIRA; SILVA, 2015; SILVA et al., 2006).

ESQUEMA 29 - REPRESENTAÇÃO DE SÍNTESE DOS DERIVADOS 71 E 85



A formação dos derivados angular (**71**) e linear (**91**) foi confirmada por técnicas espectroscópicas, sendo observado deslocamento químico para o núcleo de carbono ligado ao átomo de iodo a 7,55 ppm e a 7,42 ppm, respectivamente, ambos com fase invertida no subespectro DEPT-135 (Figura 68), confirmando que os carbonos metilênicos estão ligados a um átomo de iodo. A ciclização pode ser confirmada pela presença do multipletto em torno de 5 ppm com integral um, além do duplo dupletto a cerca de 3,3 e 3,0 ppm com integral para um hidrogênio cada (Figura 69).

Figura 68 – Comparação do subespectro DEP-135 de 71 (à esquerda) com o subespectro DEPT-135 de 91 (à direita)

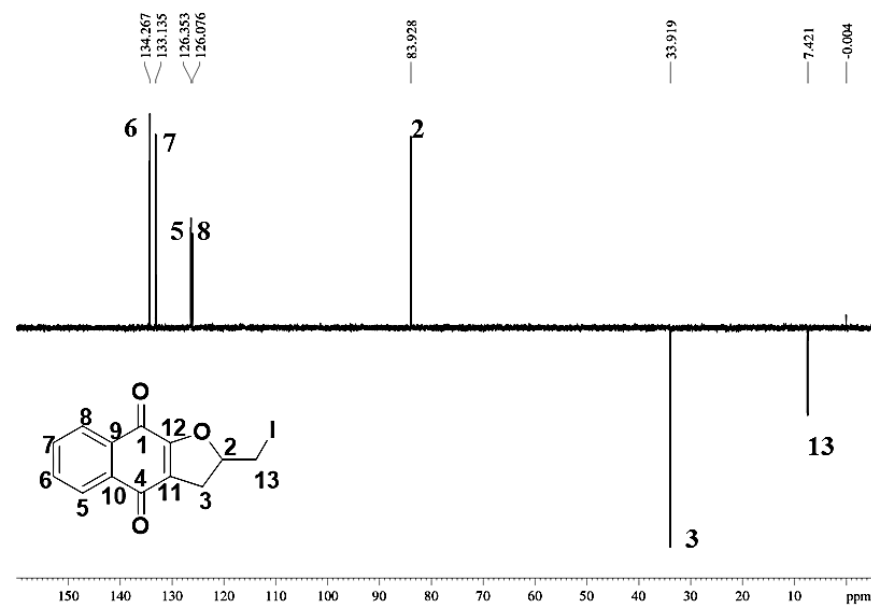
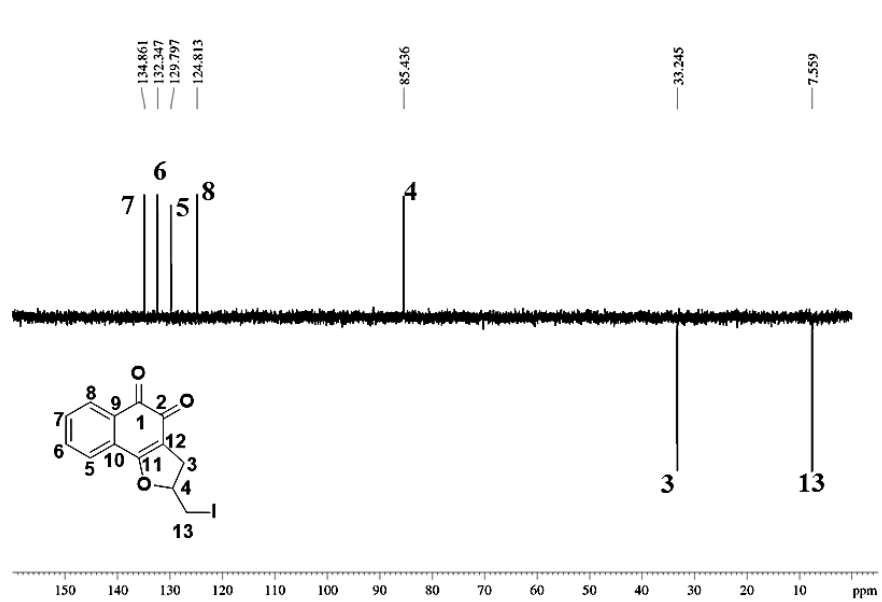
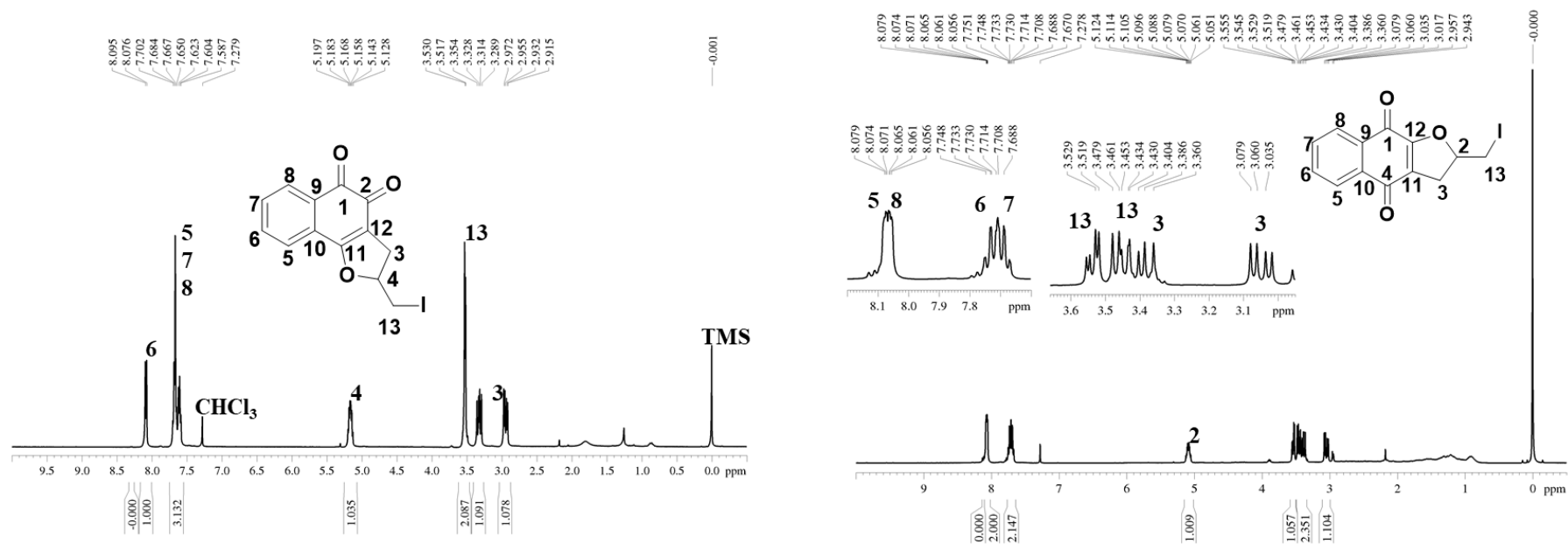


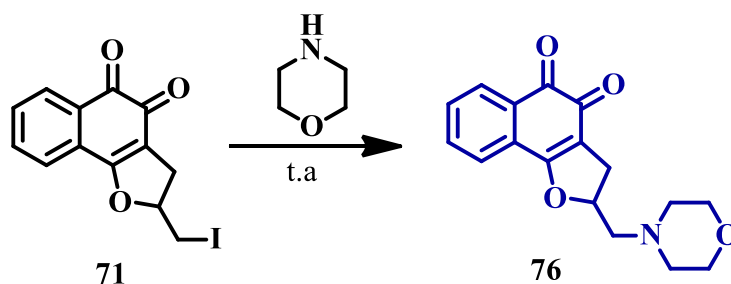
Figura 69 – Comparação entre o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 71 e de 91



### 4.3.7 Síntese de (N-morfolino)metildihidrofurano-1,2-naftoquinona

Reações de substituição nucleofílica são possíveis a partir de derivados halogenados e, desta forma, reagiu-se o derivado **71** com morfolina, como representado no esquema 30, obtendo-se o derivado morfolínico com 78 % de rendimento.

ESQUEMA 30 – REPRESENTAÇÃO DE SÍNTESE DE (N-MORFOLINO)METILHIDROFURANO-1,2-NAFTOQUINONA



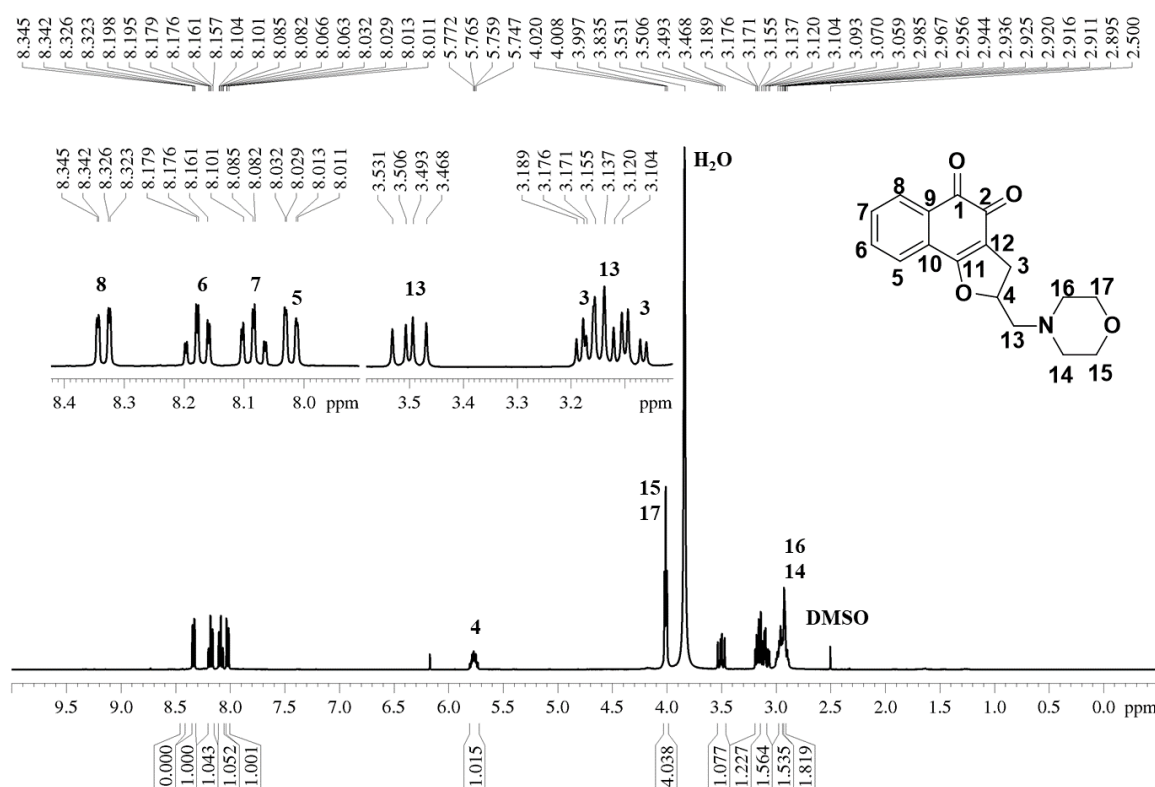
A partir da análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, mostrado na Figura 70, pode-se verificar que, além dos sinais já observados para o derivado **71**, outros sinais de núcleo de hidrogênio podem ser observados e os deslocamentos químico e os desdobramentos dos sinais referentes a estes núcleos são correspondentes a hidrogênios da porção morfolino. A formação do derivado **76** pode ser confirmada pela presença do duplo duplete observado a 3,50 ppm com integral um, atribuído a um dos hidrogênios H13.

O outro duplo duplete relacionado a H13 foi observado na região a 3,19 – 3,10 ppm e este desdobramento indica que cada núcleo de hidrogênio H13 acoplam a dois outros núcleos de

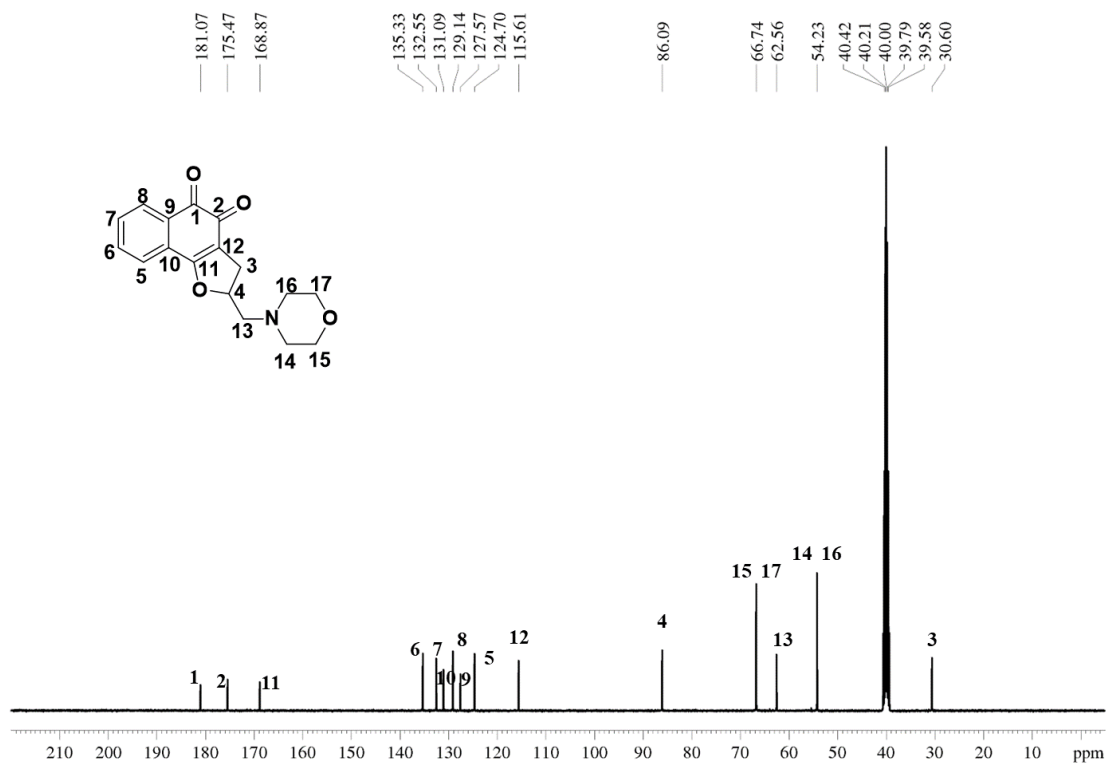
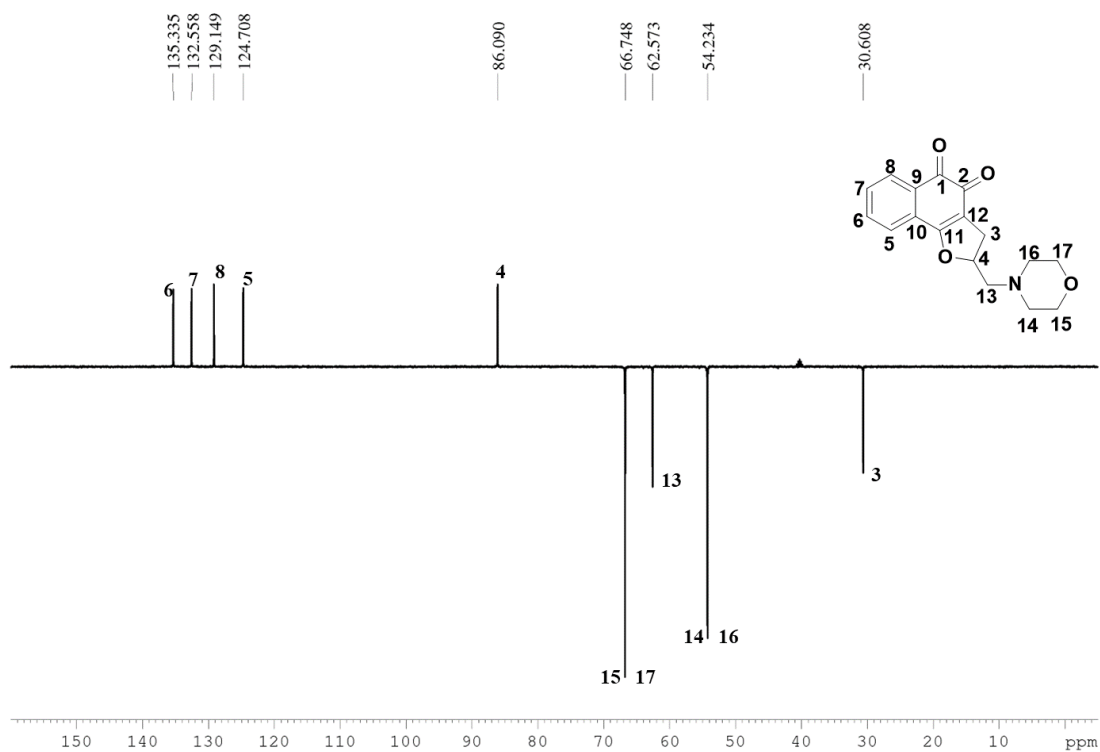
hidrogênio. A constante de acoplamento  $J$  15 confirma que H13 apresenta hidrogênios diastereotópicos (H13 e H13') que se acoplam entre si.

O duplete a 4,01 ppm e o multipletto a 2,94 ppm com integral dois para cada deslocamento foram atribuídos aos hidrogênios H15/H17 e H14/H16, respectivamente.

Figura 70 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **76**



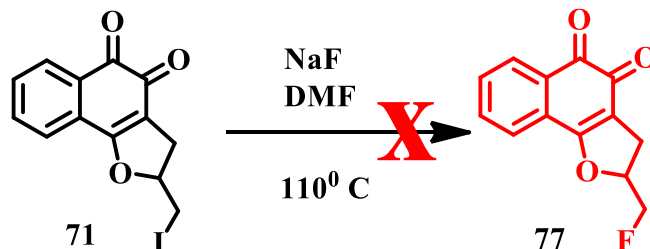
Os sinais observados para os núcleos de carbono também indicam a formação do derivado morfólico, devido à presença dos sinais na região alifática, além do deslocamento notado para o núcleo do carbono C13 a 62,57 ppm. Para o derivado **71**, o sinal referente a este núcleo foi a 7,56 ppm. O subspectro DEPT confirma a presença de carbonos metilênicos a 66,7 ppm (C14 e C16), 62,6 ppm (C13), 54,2 ppm (C15 e C17) e a 30,6 ppm (C3). Os espectros podem ser analisados nas Figuras 71 e 72, respectivamente.

Figura 71 – Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 76Figura 72 – Subespectro DEPT-135 (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 76

### 4.3.8 Tentativa de síntese de fluorometildihidrofurano-1,2-naftoquinona

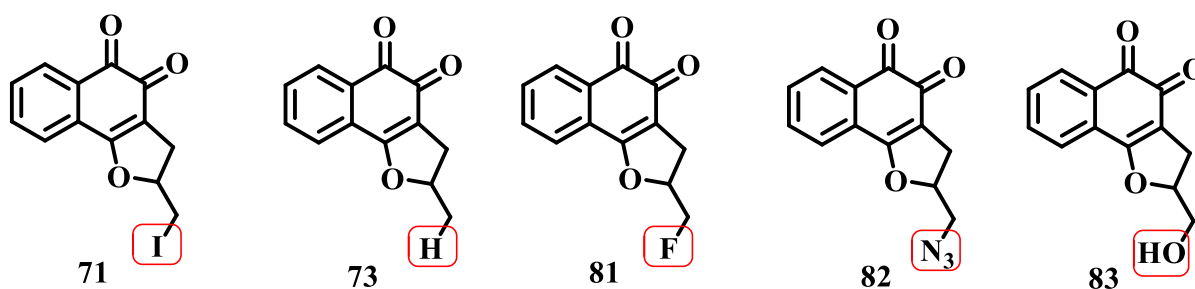
Como alternativa para ampliar o escopo de derivados, propôs-se a substituição do iodeto por flúor, como apresentado no Esquema 31, uma vez que o flúor é um bioisómero do hidrogênio e por isso pode promover alterações da característica tóxica do composto em relação a um patógeno ou a uma célula, modificando o processo de biotransformação celular. A obtenção do derivado fluorometildihidrofurano-1,2-naftoquinona permitiria também comparar a atividade biológica dos derivados mostrados na Figura 73.

ESQUEMA 31 – REPRESENTAÇÃO DE SÍNTESE DE FLUROMETILHIDROFURANO-1,2-NAFTOQUINONA



Fonte: a autora

Figura 73 – Representação estrutural de derivados possíveis de avaliar a relação estrutura atividade frente a células tumorais e patógenos diversos



Fonte: a autora

Como representado no esquema 31 a reação de substituição do flúor pelo iodeto não ocorreu e a observação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto da reação (Figura 74) indica formação de mistura que a partir de análise do subespectro DEPT135 (Figura 75), sugere-se que além do derivado **71**, que não foi todo consumido, houve formação do derivado iodeto *p*-naftoquinônico (**91**) provavelmente devido a abertura do anel uma vez que foram observados sinais compatíveis aos carbonos do derivado *C*-alílico **70**.

Figura 74 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto da reação de tentativa de síntese de **77**

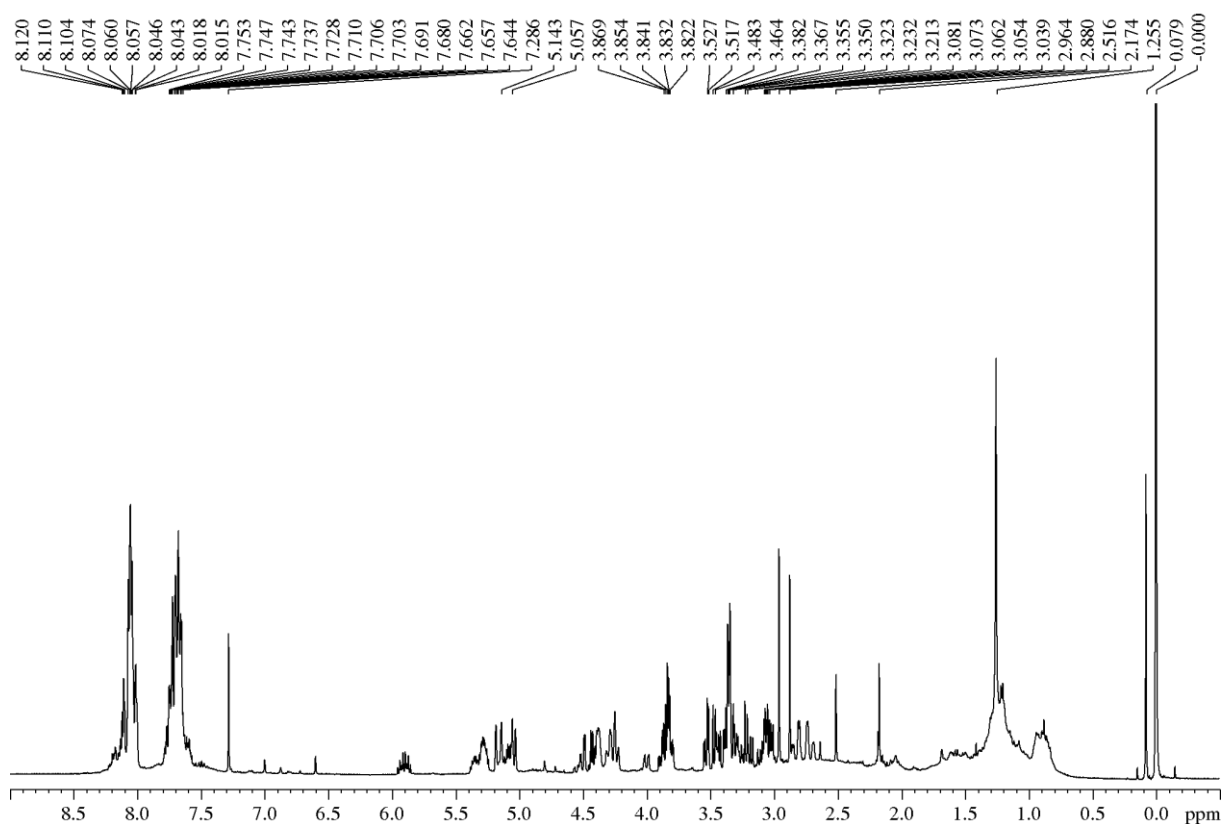
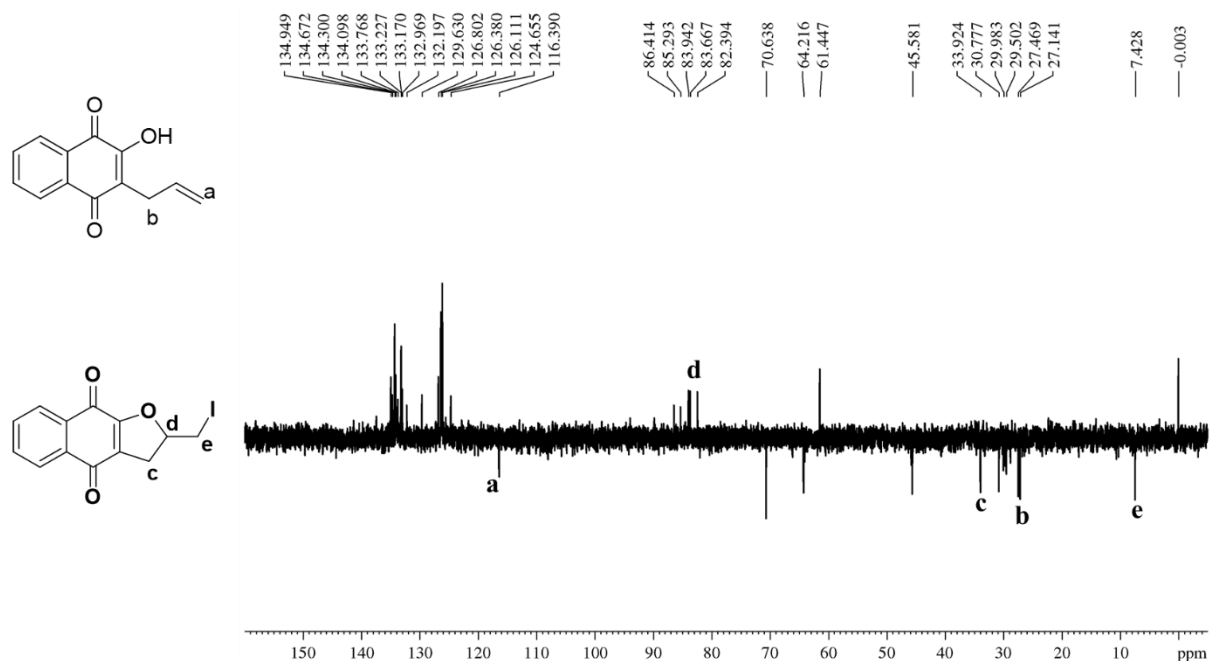


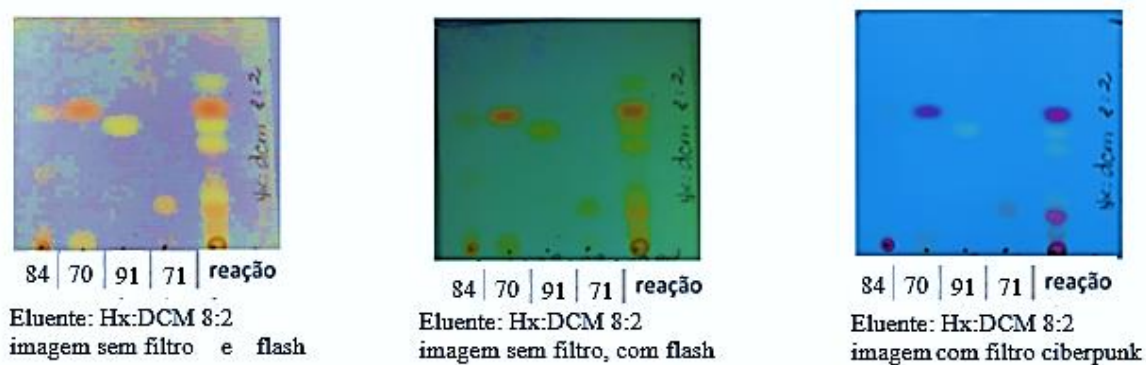


Figura 75 – Subespectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bruto da reação de tentativa de síntese de **77**



De forma a tentar esclarecer os sinais de hidrogênio e carbonos observados nos espectros de hidrogênio e DEPT135, procedemos à análise comparativa via CCD dos padrões de *C*-alil (**70**), *O*-alil (**84**), iodometil-dihidrofurano-naftoquinona angular e linear (**71** e **91**) com o bruto da reação. Essa análise comparativa corroborou a sugestão de provável abertura do anel do derivado **71** e rearranjo com formação do derivado **91**, como pode ser conferido na Figura 76.

Figura 76 – Imagem de CCD onde foram comparados os tempos de retenção dos padrões dos derivados **70**, **71**, **84**, **91** com o bruto da reação de tentativa de síntese de **77**

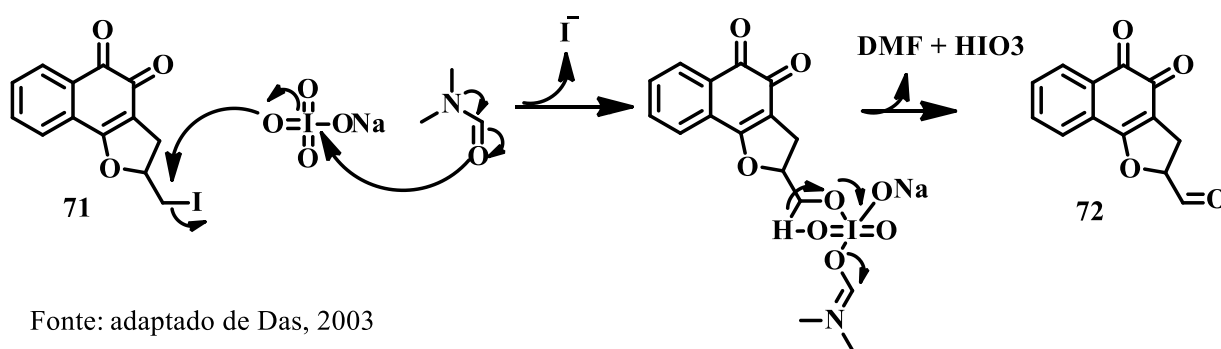


O fator de retenção observado neste sistema de eluente para os derivados **84** e **70** é 0,58, diferenciando-se apenas as cores nas quais são revelados em 2,4-dinitrofenilhidrazina. Já os isômeros **91** e **71** apresentaram fatores de retenção bem diferentes. Enquanto o fator calculado para o derivado **91** foi de 0,52, no derivado **71** o fator de retenção foi 0,17. Quando observado o bruto da reação é possível observar a presença de manchas com fator de retenção igual as encontradas para os padrões.

#### 4.3.9 *Tentativa de síntese de aldeído dihidrofurano-1,2-naftoquinona*

Ainda abrindo o escopo de derivados que poderiam ser obtidos a partir do derivado iodeto (**71**), seguiu-se o protocolo proposto por Das e colaboradores que pesquisaram a substituição do haleto seguida de oxidação promovendo a formação de aldeídos ou cetonas com bons rendimentos, conforme o haleto de escolha. Estes autores propõem que inicialmente se forma um complexo  $\text{NaIO}_4 \cdot \text{DMF}$  que ativa um dos oxigênios presentes no periodato, que, por sua vez, ataca o carbono ligado diretamente ao haleto, gerando um novo derivado. Em uma segunda etapa da reação, esse derivado é oxidado a aldeído. (DAS; PANIGRAHI; MAIKAP, 2003). O mecanismo da reação proposto é apresentado no esquema 32.

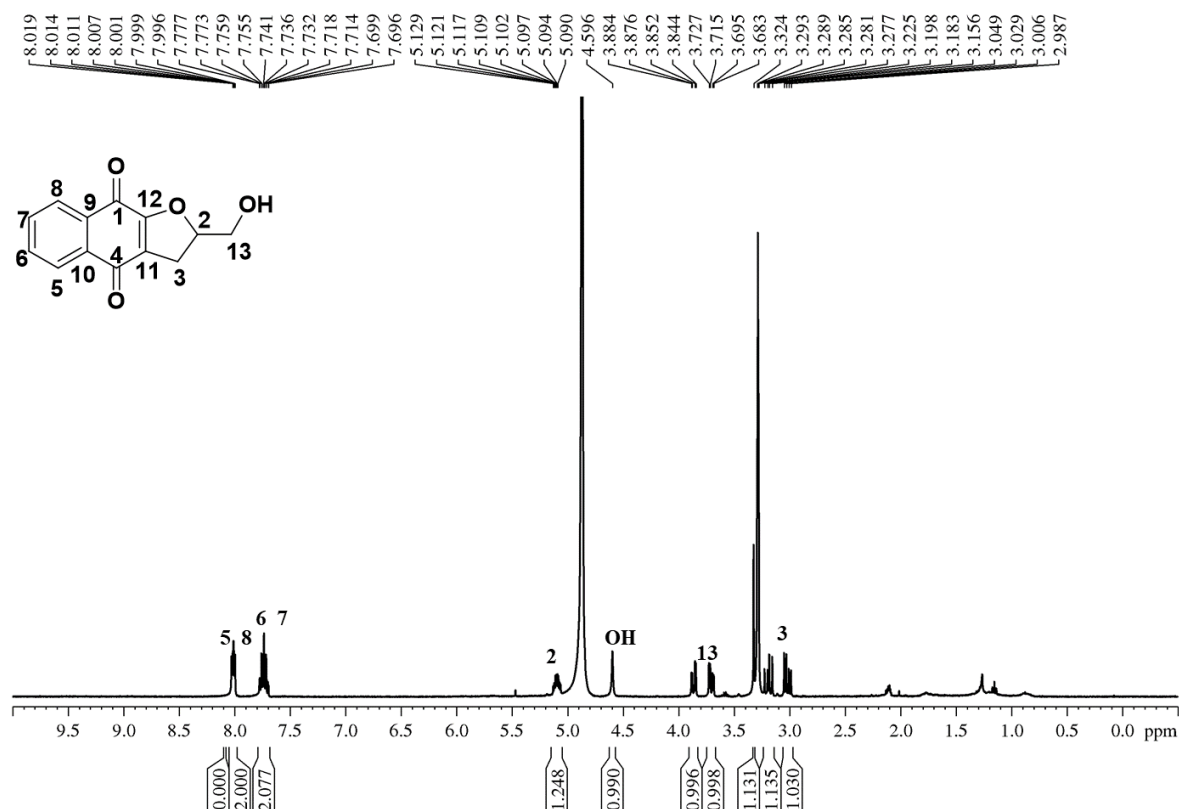
ESQUEMA 32 – PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DO ALDEÍDO (72) A PARTIR DO IODOMETILFURANO (71)



Fonte: adaptado de Das, 2003

A formação do aldeído (**72**) não foi observada, entretanto, foi isolado um sólido amarelo com 12 % de rendimento que foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 77) permitiu observar que os sinais na região aromática apresenta similaridade com os espectros observados para os derivados 1,4-naftoquinônico. Na região alifática pode ser notado o sinal a 5,01 ppm com integral um, atribuído a H2, além de duplo duplete a 3,8 e 3,7 com integral dois atribuído a H13 e o duplo duplete a 3,28 e 3,15 com integral dois atribuído a H3.

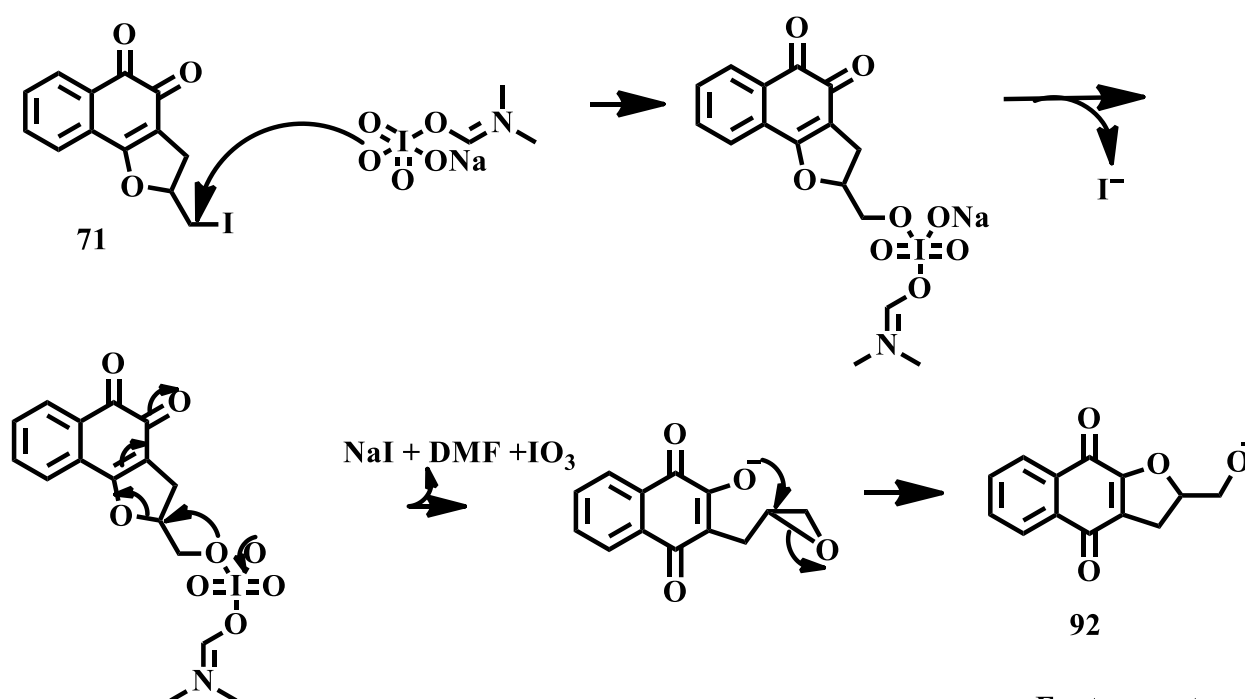
Figura 77 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido para a fração 106-110 da reação entre **71** e periodato de sódio em DMF a  $150^\circ\text{C}$



A formação deste derivado não era esperada, pois implica em abertura do anel furano com nova ciclização, da mesma forma que foi observado na reação de tentativa de síntese do fluoreto (**77**). Vários artigos relatam a obtenção de aldeído a partir de haleto e não foram encontradas informações sobre formação do álcool ou abertura de anel. (ANTOLOVICH et al., 2004; DAS; PANIGRAHI; MAIKAP, 2003; DEWKAR; NARINA; SUDALAI, 1994; FOSTER; STACEY; STEPHENS, 1959; REZAEIVALLA, 2006; SASTRY; RAMAKRISHNA, 2021; SUDALAI; KHENKIN; NEUMANN, 2015). Propomos no esquema 33 um possível mecanismo que justifique a formação de **92**.

ESQUEMA 33 – PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DO DERIVADO

92

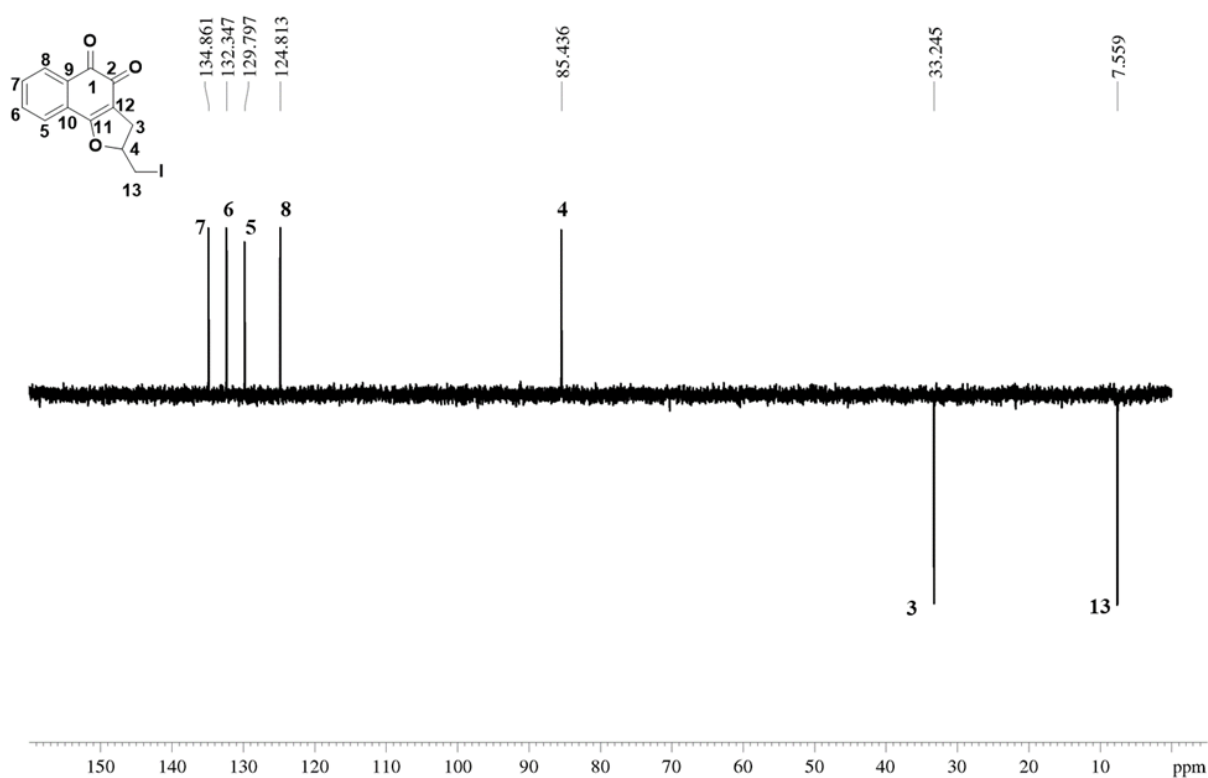
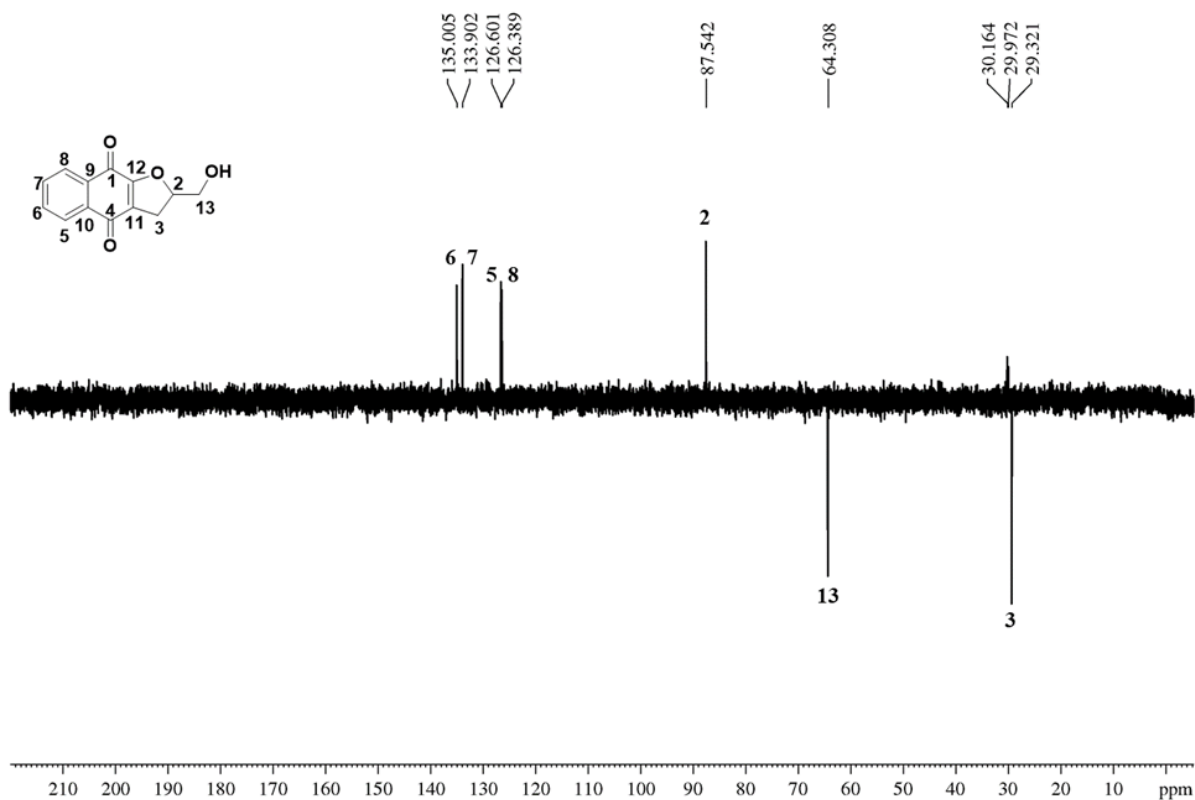


Fonte: a autora

Pela análise do subespectro DEPT-135 foi observado dois grupos metilênicos na região alifática, compatíveis com a proposta de formação do álcool (**92**). A exclusão da reação de hidrólise de **71** e formação do álcool angular foi possível devido à comparação dos

deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono para cada composto. Na Figura 78 são apresentados os subespectros DEPT-135 comparativamente para **71** e **92**.

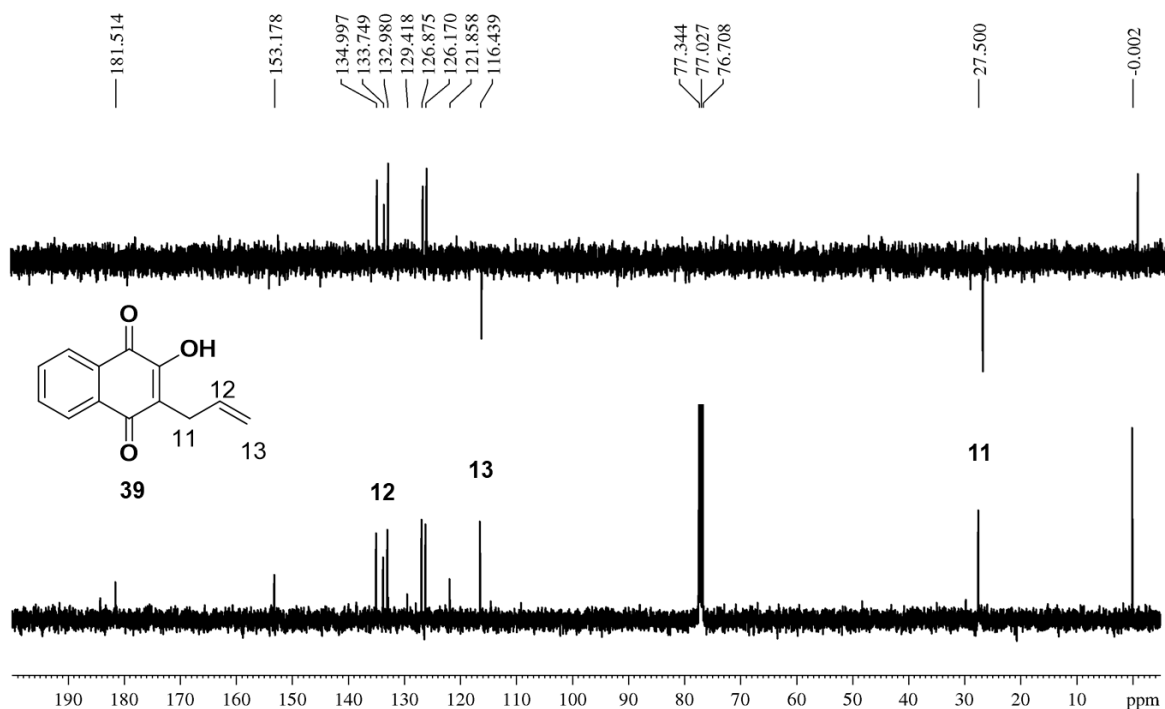
Figura 78 – Subespectro DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **92** e **71**



### 4.3.10 *Tentativa de síntese de trifenilfosfina dihidrofurano-1,2-naftoquinona*

Outra tentativa de reação que reforçou a labilidade do anel furano-*o*-naftoquinônico, quando apresenta o grupo iodometila, foi a reação entre o iodeto **71** e trifenilfosfina, em que foi isolado o derivado **70** com 37% de rendimento; indicando uma reação de abertura de anel. O sinal a 116 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ , que apresenta sinal invertido no subespectro de DEPT-135 (Figura 79), além dos sinais a 133,8 e 27,5 ppm, confirmam a presença do grupo alílico que foi descrito e discutido anteriormente.

Figura 79 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subespectro de DEPT-135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtido da reação entre **71** e trifenilfosfina



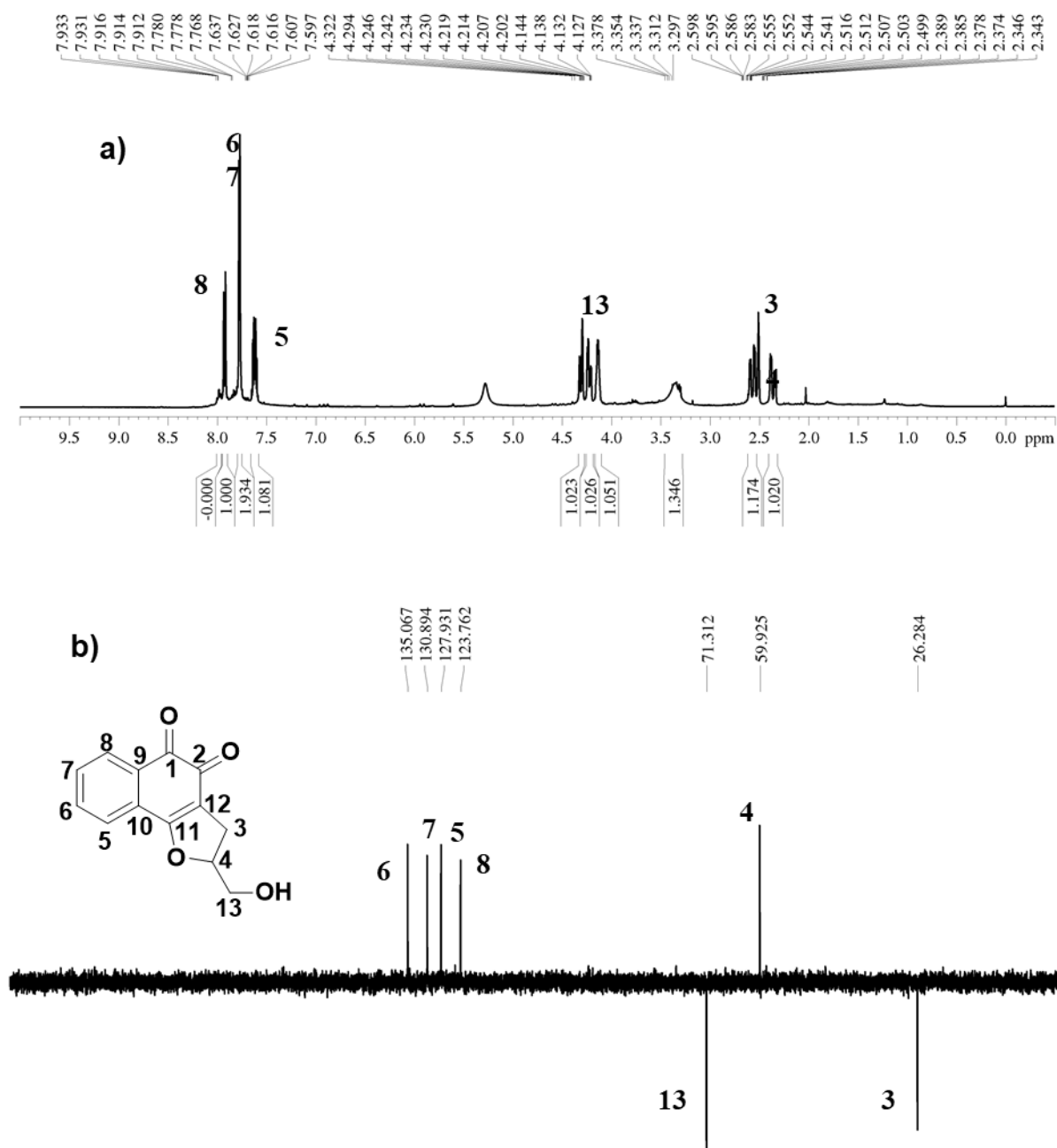
#### 4.3.11 *Síntese de álcool metildihidrofurano-1,2-naftoquinona*

Diante do resultado observado na tentativa de síntese do aldeído (**72**) e do sal de fosfônio (**93**), foi avaliada a substituição do haleto pela hidroxila, uma vez que de posse do álcool (**79**) seira possível sintetizar o aldeído ou o ácido correspondente de acordo com o método escolhido, abrindo uma gama de possibilidades de síntese de novas substâncias potencialmente ativas.

Para a síntese do álcool, foi observado que carbonato de sódio não foi eficiente quando a reação foi lançada em uma mistura THF:H<sub>2</sub>O, pois, mesmo após 49 horas sob aquecimento foi observado material de partida em análise de CCD. Nessas circunstâncias, cerca de 86% do material de partida foi recuperado. O uso de carbonato em água sob aquecimento favoreceu a obtenção do álcool com 40% de rendimento, sendo recuperado cerca de 8% do material de partida.

A análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C permitiu observar sinais a 71 e 26 ppm, que apresentaram fase invertida no subespectro de DEPT-135 (Figura 80b), indicando ser carbonos metilênicos com deslocamentos compatíveis aos núcleos dos carbonos C13 e C3, respectivamente. Estes sinais confirmam a substituição do iodeto por hidroxila, enquanto o grupo metildihidrofurano angular pode ser confirmado pelo padrão de desdobramento observado para os núcleos de hidrogênios aromáticos (Figura 80a), além dos deslocamentos observados para os núcleos de carbonos carbonílicos e aromáticos

Figura 80 –a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{dms}\text{-}D_6$ ) e b) Subespectro de DEPT-135 (100 MHz,  $\text{dms}\text{-}D_6$ ) de 79





#### 4.3.12 *Síntese de azidometildihidrofurano-1,2-naftoquinona*

Ainda abrindo o escopo na síntese de derivados *o*-naftoquinônicos a partir de **71** planejou-se a síntese de azidometildihidrofurano-1,2-naftoquinona (**78**) seguindo método descrito na literatura (BAHIA et al., 2016; JARDIM et al., 2015). Tendo em vista que a redução da azida a amina não foi descrita e que essa reação abre um escopo para obtenção de amidas e sulfonamidas ampliando o número de substâncias na busca por compostos bioativos.

Além da obtenção da azida desejada com rendimento de 65% foi observado que o anel angular de **71** apresentou labilidade com possível abertura do anel seguida de ciclização, promovendo a formação do derivado azido linear (**94**) com 10 % de rendimento. A confirmação da obtenção da azida angular (**78**) e linear (**94**) ocorreu através da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135.

O padrão de desdobramento e deslocamento químico dos hidrogênios e carbonos aromáticos é diferente para os isômeros lineares e angulares (Figura 81), além disto, eles apresentam tempo de retenção na coluna diferente, sendo o derivado linear menos polar, conseqüentemente eluindo primeiro na coluna de sílica durante o processo de purificação.

Os derivados sintetizados nesta seção foram esquematizados e podem ser consultados na Figura 82. Estudos para entender a obtenção dos derivados lineares a partir do derivando angular, assim como a obtenção de **70** estão sendo realizados.

Figura 81 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para os derivados 78 e 94

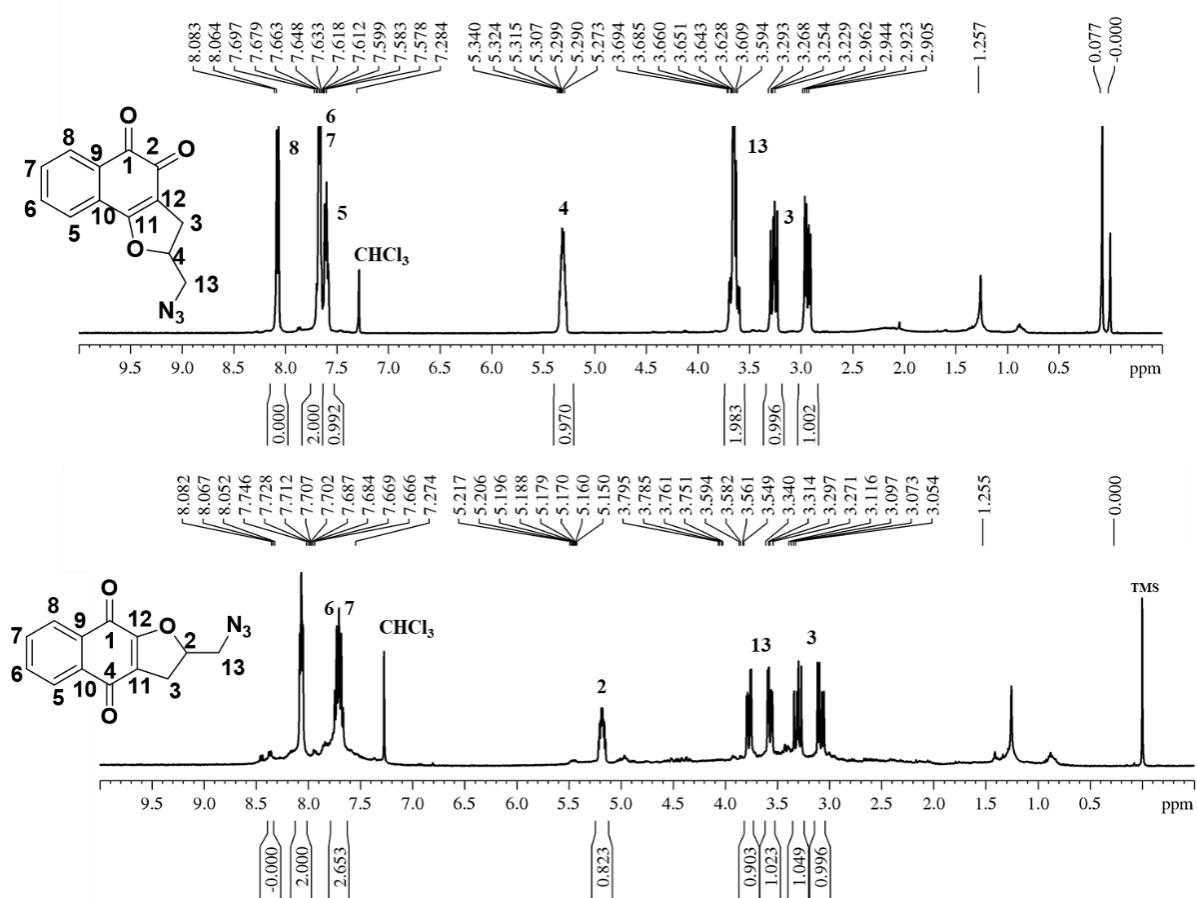
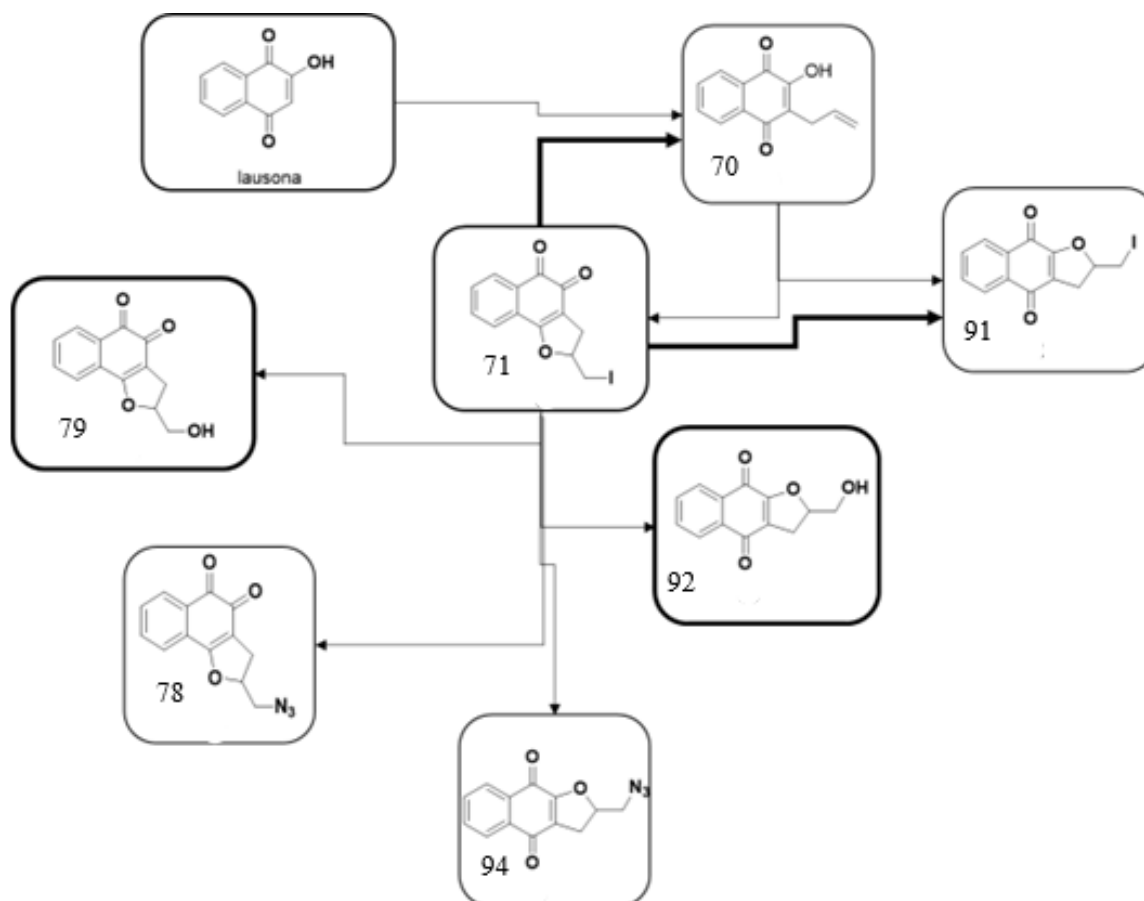


Figura 82 – Organograma sintético dos derivados obtidos a partir de reações com 71



## 5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Foram realizados teste frente a atividade antiplasmodial, antitumoral, antibacteriano, antifúngico, conforme descrito a seguir. Para fins de facilitar a leitura, novamente serão apresentados os organogramas sintéticos assim como as estruturas químicas e as numerações de cada derivado sintetizado.

### 5.1 Teste da atividade antiplasmodial *in vitro*

Esse ensaio biológico foi realizado em parceria com a Rede de Produtos Naturais para Quimioterapia Antimalárica, do Laboratório de Fitoquímica e Bioensaios da Faculdade de Farmácia, UFMG, coordenado pela professora Dra. Alaide Braga de Oliveira. A descrição do ensaio pode ser verificado em artigos do grupo como em Ohashi e colaboradores, 2021.(OHASHI et al., 2021). Os derivados testados são apresentados na figura 83.

Os testes *in vitro* das amostras foram realizadas com hemácias infectadas por *P. falciparum*, clone W2, resistente à cloroquina, pelo método da quantificação da *PfLDH*- Lactato da Desidrogenase do parasito (Makler *et al.*,1993). Resumidamente:

Incubação parasito-droga: 20µl de cada diluição dos compostos testados colocados em microplacas de 96 poços, em triplicata, onde já se encontravam 180µl da suspensão de hemácias infectadas (1% hematócrito, 2% de parasitemia), provenientes de um cultivo mantido no laboratório de Fitoquímica e Bioensaios. Foram usados controles sem drogas, com hemácias infectadas (controle positivo) ou hemácias não infectadas (controle negativo).

As placas foram incubadas em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C por 48h, com amostras e controles. Após esse período as microplacas foram congeladas (-20°C por no mínimo 24h), para promover a quebra das hemácias. O lisado celular foi transferido para placas de 96 poços, aos quais foram adicionados 100µl de reagente Malstat e 25µl de reagente NBT/PES. Após 1h de incubação, a absorbância de cada poço das placas foi registrada em espectrofotômetro (540nm).

**De acordo com os resultados, as amostras foram classificadas como:**

**MUITO ATIVAS – valores de CI<sub>50</sub> abaixo de 1µg/ml;**

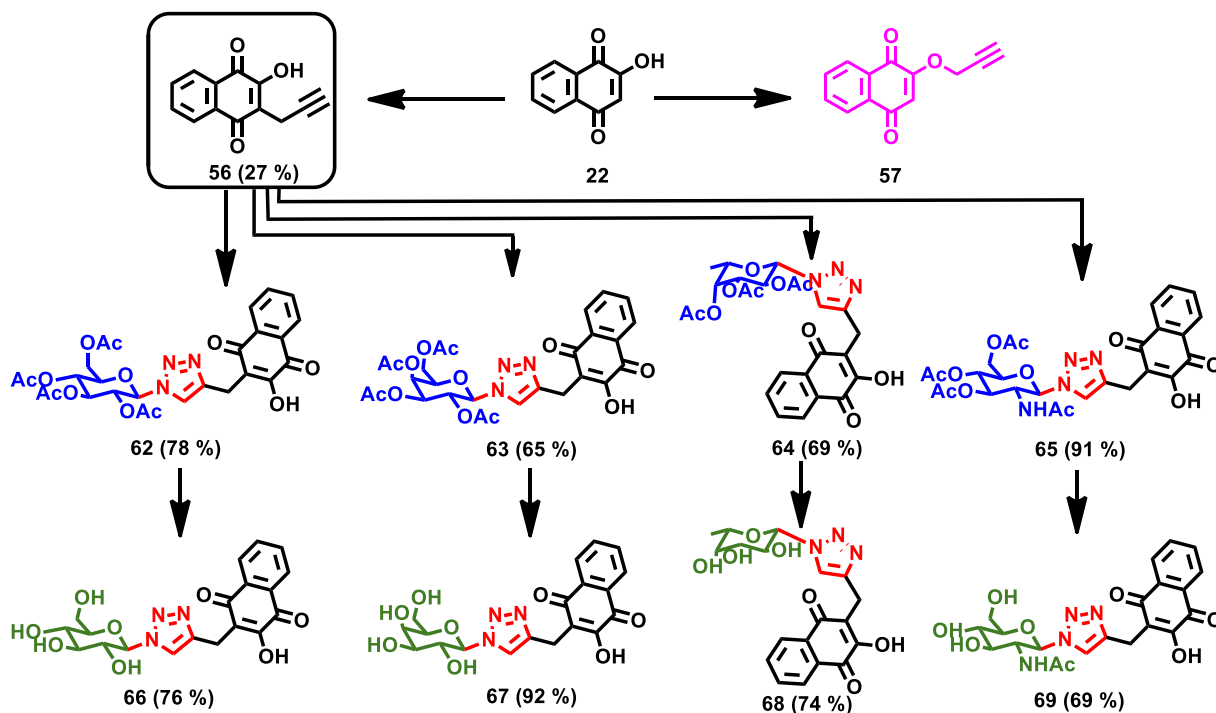
**ATIVAS - valores de CI<sub>50</sub> de 1 até 15µg/ml;**

**MODERADAMENTE ATIVAS - valores de CI<sub>50</sub> entre 15,1 e 25 µg/ml,**

**POUCO ATIVAS – valores de CI<sub>50</sub> entre 25,1 e 50 µg/ml,**

**INATIVAS - CI<sub>50</sub> acima de 50 µg/ml**

Figura 83 – Substâncias testadas frente a cepas W2, de falciparum resistente a cloroquina



**Tabela 17. Percentual de redução (% Red) do crescimento de *P. falciparum* cloroquina-resistente (W2) na presença de diferentes amostras.**

Substâncias	Concentração			
	50µg/ml	25µg/ml	50µg/ml	25µg/ml
<b>56</b>	91	87	89	83
<b>62</b>	37	30	37	34
<b>63</b>	35	24	37	37
<b>65</b>	43	30	43	38
<b>64</b>	50	45	49	40
<b>66</b>	25	25	28	27
<b>67</b>	27	20	17	11
<b>69</b>	28	22	19	14
<b>57</b>	77	75	80	78
<b>lausona</b>	48	31	39	31
<b>CQ</b>	99	98	99	96

**Tabela 18. Concentração inibitória de 50% do crescimento (CI50) do clone W2 (cloroquina-resistente) de *P. falciparum* para 56 e 84**

sustâncias	CI50 (µg/ml)	Classificação
	Média ± DP	
<b>56</b>	9,38±1,06	Ativa
<b>57</b>	1,74±0,4	Ativa
<b>Cloroquina</b>	0,0979±0,0023	Muito ativa

### 5.1.1 Citotoxicidade

As amostras recebidas foram submetidas aos testes de citotoxicidade *in vitro* contra a linhagem celular HepG2 A16, derivada de um hepatoblastoma primário humano (Varotti *et al.*, 2008). Resumidamente:

1. Células HepG2 foram distribuídas em microplacas de 96 poços ( $1 \times 10^4$  células/100µl por poço) e incubadas em estufa de CO<sub>2</sub> a 37°C por 17h - 24h para a adesão das mesmas à placa (70-80% de confluência).

2. Em seguida, 100µl de meio completo contendo diferentes concentrações das amostras testadas, foram adicionados aos poços da microplaca, em triplicata. As placas foram incubadas por mais 24h.

3. Ao final deste período, foram adicionados 28µl/poço de (MTT) (Sigma), na concentração de 2mg/ml (Denizot e Lang, 1986). Após 1h30m de incubação com o MTT, o conteúdo foi descartado, posteriormente foram adicionados 100µl/poço de DMSO. A leitura foi realizada em espectrofotômetro a 510nm.

A dose letal mínima que inibe em 50% o crescimento das células na presença dos compostos testes e de antimaláricos controles será determinada em comparação com células cultivadas sem a presença de compostos, considerada 100% de crescimento.

Os resultados foram avaliados no programa OriginPro 8.5.0 SR1 (2010) com determinação das curvas dose-resposta traçadas com ajuste sigmoidal. Foram determinadas as concentrações citotóxicas que inibem em 50% o crescimento das células (CC<sub>50</sub>) em relação aos controles sem drogas.

As amostras foram testadas em oito concentrações (diluições 1:2), sendo a maior, concentração testada 100µg/ml. Os ensaios de citotoxicidade foram realizados para as substâncias ativas no teste antiplasmódico.



**Tabela. 19 . Concentração citotóxica que inibe 50% do crescimento (CC50) de células HepG2 testadas contra substâncias avaliadas**

<b>Substância</b>	<b>CC<sub>50</sub> (µg/ml)</b>
<b>56</b>	14,79 ± 1,84
<b>62</b>	>100
<b>63</b>	>100
<b>65</b>	>100
<b>64</b>	>100
<b>66</b>	>100
<b>67</b>	>100
<b>69</b>	>100
<b>57</b>	1,43 ± 0,23
<b>lausona</b>	>100
<b>CQ</b>	29,36 ± 2,78

### 5.1.2 *Índice de seletividade*

Para as amostras consideradas ativas foi calculado o índice de seletividade que é dado pela razão entre o valor obtido de CC<sub>50</sub> para células HepG2 e o valor de CI<sub>50</sub> para *P. falciparum*. Por meio do índice de seletividade é possível inferir se a amostra possui um efeito direcionado apenas ao parasito ou se sua ação ocorre devido a sua toxicidade para quaisquer tipos celulares.

**Tabela 20. Valores de CC<sub>50</sub>, CI<sub>50</sub> e índice de seletividade calculado para as substâncias 56 e 84**

Substâncias	CC <sub>50</sub> (µg/ml)	CI <sub>50</sub> (µg/ml)	IS
<b>56</b>	14,79	9,38	1,58
<b>57</b>	1,43	1,74	0,82
<b>Cloroquina</b>	29,36	0,097	302,68

A cloroquina foi utilizada como antimalárico padrão e considerada muito ativa com valor de CI<sub>50</sub> = 0,0979 µg/ml.

### 5.2 *Triagem para determinar possíveis Hits com atividade antibacteriana*

Para este ensaio biológico foram usados os mesmos derivados apresentados na Figura 83 e apenas a substância **84** foi considerada ativa contra cepa de *S. aureus* resistente a metilina

(MRSA), *E. coli* e *S.aureus*. Este ensaio foi realizado no Laboratório de Microbiologia Clínica do departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, UFMG, sob a orientação do professor Dr. Bruno Eduardo Fernandes Mota. A metodologia empregada pode ser conferida em artigos do grupo.(SERAFIM et al., 2019)

A partir da análise da tabela 22 é possível verificar que derivado **26** inibiu parcialmente a turbidez do caldo, indicando ser parcialmente ativa frente a MRSA. As demais substâncias testadas foram consideradas inativas.

**Tabela 21 – triagem frente a cepas de bactérias**

<b>Substância</b>	<b>MRSA (ATCC 43300)</b>	<b><i>E.coli</i> (ATCC 35218)</b>	<b><i>S.aureus</i> (ATCC 29213)</b>
<b>56</b>	>100 Um	-	-
<b>57</b>	100 uM	-	>100 uM
<b>62</b>	>100 uM	-	-
<b>63</b>	-	-	-
<b>65</b>	-	-	-
<b>64</b>	-	-	-
<b>66</b>	-	-	-
<b>67</b>	-	-	-
<b>69</b>	-	-	-

-Ausência de atividade.

### 5.3 *Atividade antiproliferativa*

O Laboratório de Biologia e Imunologia de Câncer e Leishmania do departamento de morfologia da Universidade Federal de Sergipe, sob a coordenação da professora Cristiane Bani Corrêa, foi responsável por este teste em que foi avaliada a atividade de diversas substâncias frente a células tumorais B16-F10, C6 e A549. As estruturas das substâncias **56**, **84**, **62**, **63**, **64** e **65**, podem ser consultadas na Figura 83.

O procedimento para os testes foi descrito por Franca e colaboradores (DE FRANCA et al., 2021). Doxorrubicina foi usada como fármaco controle observou-se que **84** apresentou atividade similar a esse fármaco frente as três linhagens de células tumorais. O derivado 56 apresentou elevada atividade contra a linhagem A549.

Tabela 22 – Porcentagem de inibição de crescimento em B16F10, C6 e A549 após tratamento com as substâncias 56-84, 62-65

Substâncias 25 uM	Melanoma murino (B16-F10)	Glioma murino (C6)	Câncer humano (A549)
	IC %	IC %	IC %
<b>56</b>	55,5 ± 4,9	72,9 ± 6,7	92,7 ± 0,6
<b>57</b>	96,1 ± 1,6	96,5 ± 0,4	93,7 ± 1,5
<b>62</b>	8,6 ± 3,7	14,4 ± 9,6	22,7 ± 4,1
<b>63</b>	7,2 ± 6,2	14,6 ± 9,6	20,1 ± 2,9
<b>65</b>	9,1 ± 3,3	3,5 ± 1,8	28,9 ± 1,4
<b>64</b>	9,0 ± 3,5	19,4 ± 13,0	29,3 ± 4,2
<b>Lausona</b>	ND	78,77 ± 19,8	34,17 ± 3,1
<b>Doxorrubicina</b>	95,2 ± 1,2	87,7 ± 0,9	77,1 ± 3,1

#### 5.4 Triagem de frente a cepas bacterianas diversas

Neste ensaio biológico em parceria com a professora Simone Odília, Departamento de Toxicologia, as substâncias mostradas na Figura 84 foram testadas frente a cepas de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp. O procedimento para o ensaio foi descrito por Fernandes e colaboradores (ANDRADE et al., 2021; LIMA et al., 2021).

Figura 84 – Substâncias testadas frente a diversas cepas bacterianas e fúngicas

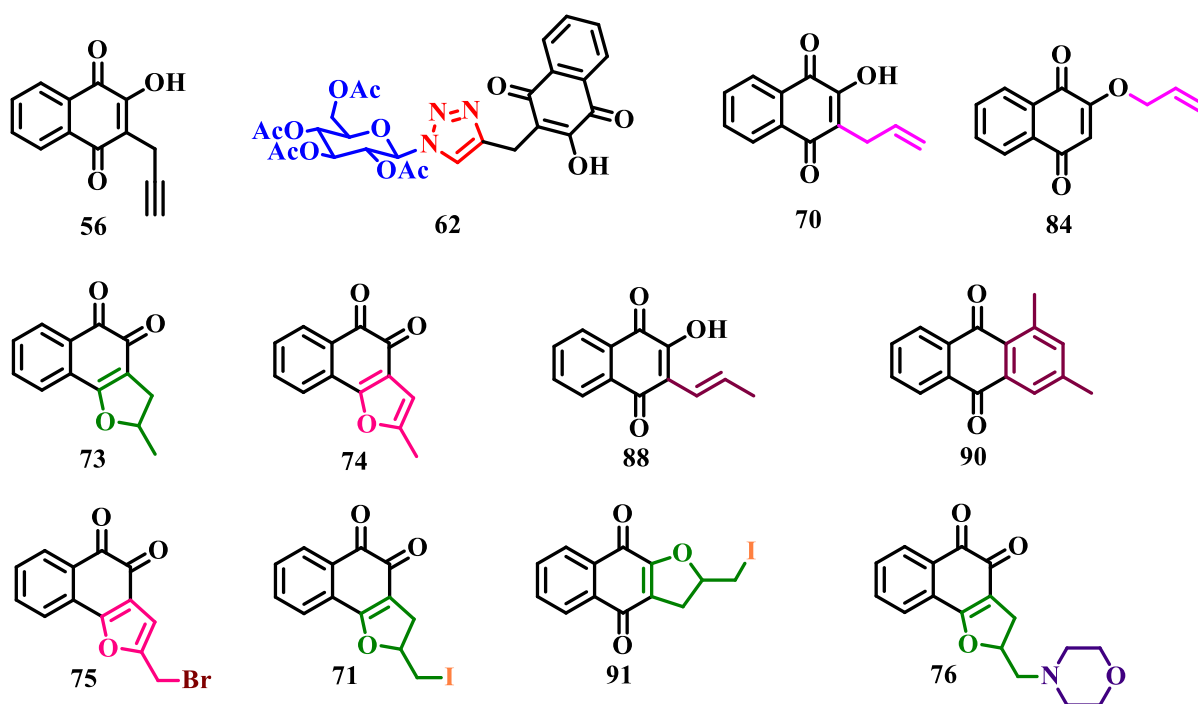


Tabela 23 – Triagem de substâncias frente a cepas bacterianas e fúngicas

Microrganismo	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )											
	56	62	84	70	91	71	73	74	88	90	75	76
<i>Enterococcus faecium</i>	>256	>256	>256	16	32	8	256	>256	8	32	32	128
<i>Staphylococcus aureus 16530</i>	256	>256	256	16	32	2	64	>256	2	16	32	128
<i>Klebsiella pneumoniae 700603</i>	>256	>256	>256	256	>256	128	>256	>256	256	>256	>256	>256
<i>Acinetobacter baumannii 19606</i>	>256	>256	>256	>256	128	64	>256	>256	64	128	128	>256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>256	>256	>256	>256	256	256	>256	>256	256	256	>256	>256
<i>Enterobacter cloacae 23355</i>	>256	>256	>256	64	128	128	256	>256	64	>256	>256	>256
<i>Escherichia coli 8739</i>	>256	>256	>256	-	256	256	256	>256	256	>256	>256	>256
<i>Cândida albicans 10231</i>	256	>256	128	16	32	16	256	>256	16	64	4	>256
<i>Cryptococcus neoformans</i>	128	>256	64	4	4	4	64	256	4	8	$\leq 2$	256

Os derivados **70**, **91**, **71**, **89**, **90** e **75** apresentaram inibição de diversas cepas bacterianas e contra *C. neofarmans*. O derivado **70** foi escolhido para ensaios frente a resistência fúngica e encontra-se em fase de experimentos.

## 6 PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich ou Merck. Os solventes utilizados foram obtidos comercialmente das empresas F. Maia; Synth; Neon; Tedia Brazil e Merck. Todos os solventes P. A. foram previamente destilados e tratados segundo procedimentos descritos na literatura (ARMAREGO; CHAI, 2009).

As substâncias sintetizadas nesse trabalho foram caracterizadas utilizando-se as seguintes técnicas: faixa de fusão, espectrometria de RMN e espectroscopia na região do infravermelho. As faixas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF 301 (Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFMG) e não foram corrigidas.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR (Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFMG). A numeração atribuída aos átomos de hidrogênio e carbono de todas as estruturas químicas presentes nesse trabalho foi realizada para facilitar a identificação dos sinais nos espectros; não há nenhuma correlação com a nomenclatura IUPAC.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em aparelhos Bruker Avance DPX-200 ou Bruker Avance DRX-400 do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, do Departamento de Química, ICEX, UFMG. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do respectivo solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm. Para processar os espectros utilizaram-se os programas BRUKER TOPSPIN 2.1 e 3.4.

A aquisição de difratograma de raios X de monocristais (SCRX) e a Determinação e Refinamento de Estrutura e Validação do CIF File (SECR) foram realizados no laboratório de Cristalografia (LabCri) do Departamento de Física do Instituto de Ciências Exatas (ICEX), UFMG. As análises foram realizadas nos difratômetros Rigaku-Oxford Diffraction Gemini ou Rigaku-Oxford Diffraction Sinergy pelos professores Nivaldo Lucio Speziali (UFMG) e Marcos Antonio Ribeiro (UFES).



Os cromatogramas foram obtidos no Sistema de cromatografia líquida de alta eficiência Waters® 2695, constituído por injetor automático, detector de arranjos de diodos PDA 2996, bomba quaternária L-6200a com degaseificador de linhas, e sistema computadorizado operado pelo programa Empower, Waters®. Este equipamento está localizado no laboratório de Fotoquímica do Departamento de Produtos Farmacêuticos, da Faculdade de Farmácia, UFMG. Usando-se coluna LiChospher® 100 RP18, 125 × 4,6 mm d.i; com partículas de 5µm – Merck; com pré-coluna LiChrospher 100 RP-18 (4 × 4 mm d.i.), partículas de 5 µm.

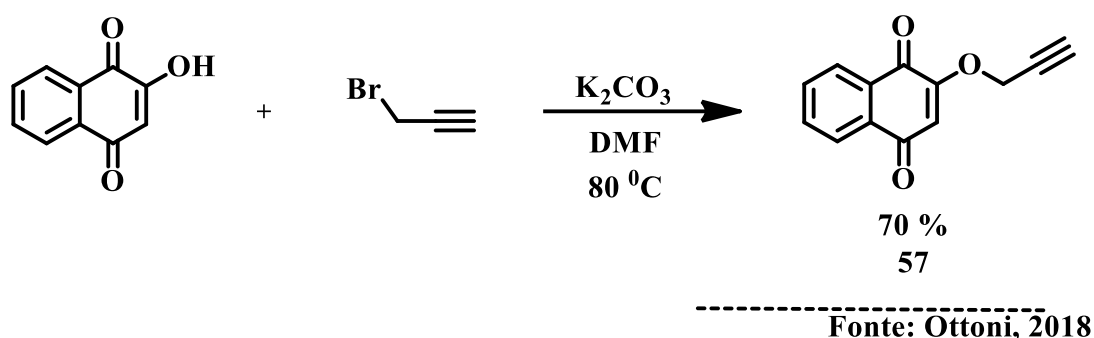
Os espectros de massas foi obtido em Sistema de cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC)- Waters®, composto por detector de arranjos de diodo (DAD) e espectrômetro de massas de alta resolução equipado com fonte de ionização por electrospray (ESI), analisador de massas do tipo quadrupolo e sistema computadorizado operado pelo programa MassLynx. Usando-se coluna para UPLC, ACQUITY BEH C18 Shield, 2,1 x 100 mm, 1,7 µm, Waters. Estas análises foram realizadas pelos professores Rodrigo Maia de Pádua, Priscila Valadares Campana e pela técnica Juliana Raposo

## 6.1 Análise de parâmetros

### PROCEDIMENTO GERAL

Em eppendorf de 1,5 mL adicionaram-se 10 mg (0,057 mmol, 1 equivalente) de lausona, 50  $\mu\text{L}$  de solvente e 1,2 equivalente de base. Após 30 minutos, adicionaram-se 3,1 equivalentes de brometo de propargila (21  $\mu\text{L}$ , 0,18 mmol), deixando sob agitação orbital. Após 24 horas 10  $\mu\text{L}$  da mistura reacional foram transferidos para eppendorf de 2 mL, contendo 40  $\mu\text{L}$  de solução de HCl 3 mol.L<sup>-1</sup> e extraiu-se com 3x800  $\mu\text{L}$  de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas. Secou-se em centrífuga sob vácuo. Retomou-se o sólido com 1000  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, deixou-se em banho de ultrassom por cinco minutos, centrifugou-se a 10 000 rpm por 15 minutos, transferiu-se para vial e injetou-se em CLAE com detector no UV/VIS e arranjo de fotodiodos.

## 6.2 Síntese de O-PROPARGIL-lausona (57)



A um balão de fundo redondo contendo magneto, foram adicionados 100 mg (0,575 mmol) de lausona, 5 mL de DMF, 80 mg de  $K_2CO_3$  (0,575 mmol) e 170 mg (2,88 mmol) de brometo de propargila. O sistema foi acoplado a condensador de refluxo e mantido a 80 °C. Após três horas de reação a temperatura foi aumentada para 100 °C e após seis horas de reação foram adicionados mais 70 mg de brometo de propargila.

A mistura reacional foi então mantida a 80 °C por mais 14 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD usando como eluente hexano:diclorometano:AcOH 4:5:1 e após 20 horas observou-se total consumo do material de partida. Após resfriamento do sistema, sob banho de gelo, adicionou-se HCl concentrado, lentamente, gota a gota, até pH 3-4 e filtrou-se para Erlenmeyer contendo 50 mL de diclorometano. Extraiu-se a fase orgânica com 3x50 mL de água destilada e secou-se com sulfato de sódio anidro.

O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica usando-se como eluente hexano:acetato de etila 9:1. Foram obtidos 85 mg de **57**.

### Dados de caracterização

Sólido amarelo [85 mg (0,4 mmol, 70 %) a partir de 100 mg (0,575 mmol) de **lausona**.

**F.M:**  $C_{13}H_8O_3$

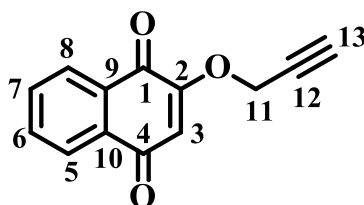
**M.M:** 212,05  $g\ mol^{-1}$

**F.F:**147,0 - 150,1 °C (147-150) (MELO OTTONI et al., 2018)

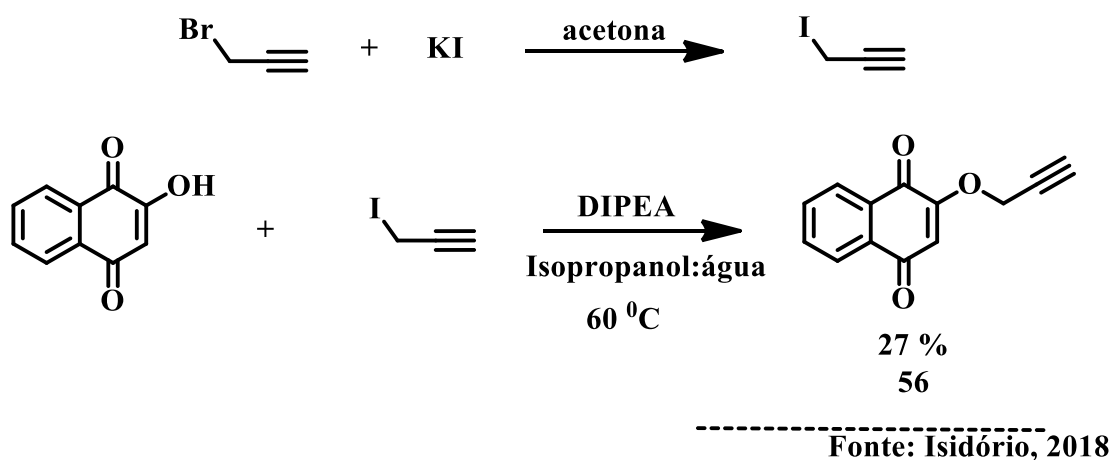
**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3228 (C-H sp), 3061 (C-H sp<sup>2</sup>), 2929 (C-H sp<sup>3</sup>), 2129 (C≡C), 1683, 1642 (C=O), 1607, 1575, 1450 (C=C aromático), 1350, 1331 (C-CO-C), 1242, 1207 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , *J*/Hz, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,09 (1H, d, *J*<sub>5,6</sub> 7, H5), 8,05 (1H, d, <sup>3</sup>*J*<sub>8,7</sub> 7, H8), 7,73 (1H, t, *J*<sub>6,5</sub> 7, *J*<sub>6,7</sub> 7, H6) 7,70 (1H, t, *J*<sub>7,6</sub> 7, *J*<sub>7,8</sub> 7, H7), 6,33 (1H, s, H-3), 4,79 (2H, d, *J*<sub>11,13</sub> 2, H11), 2,66 (1H, s, H13)

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 184,6 (C-4), 179,8 (C-1), 158,1 (C-2), 134,3 (C-6), 133,4 (C-7), 131,9 (C-10), 131,1 (C-9), 126,7 (C-5), 126,2 (C-8), 111,6 (C-3), 78,2 (C-13), 75,5 (C-12), 56,7 (C-11).



### 6.3 Síntese de 2-hidroxi-3-C-propargilausona (56)



A balão de fundo redondo, contendo um magneto, foram adicionados 1,30 g (5,33 mmol) de iodeto de sódio, 3,5 mL de acetona anidra e 0,75 mL (4,47 mmol) de brometo de propargila. A mistura foi submetida à agitação magnética por 30 minutos. Transcorrido esse tempo, adicionou-se mais 0,1 g de iodeto de sódio e em seguida, adicionou-se 0,42 g (2,42 mmol) de lausona, solubilizados em 8 mL de *tert*-butanol e 16 mL de água destilada e 0,38 g de DIPEA (2,93 mmol, 0,51 mL).

A mistura reagente foi submetida a agitação magnética a 60 °C por 24 horas. A mistura reagente foi transferida para funil de separação onde foram adicionados 40 mL de diclorometano e extraiu-se 3x40 mL com uma solução mol/L de ácido clorídrico e 3x40 mL com água destilada. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se sob vácuo, obtendo-se 0,45 g de sólido avermelhado.

O material bruto foi purificado em coluna de sílica gel usando como eluente hexano:*t*-butanol 99,5:0,5 0,1 % de ácido acético, obtendo-se **56** com 27 % de rendimento.

#### Dados de caracterização

Sólido amarelo [143 mg (0,67 mmol), 28 %]. a partir de 420 mg (2,42 mmol) de lausona.

**F.M:** C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

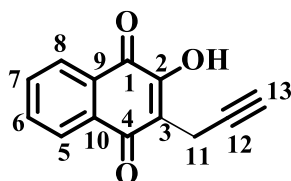
**M.M:** 212,05 gmol<sup>-1</sup>

**F.F:** 123,7 – 124,5 °C (123,7 – 124,5) °C (Isidório et al., 2018)

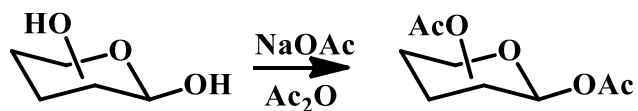
**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3339 (harmônica C=O), 3298 (HC≡C), 3264 (O-H), 2955, 2922, 2854 (C-H sp<sup>2</sup>), 2120 (C≡C), 1723 (C=O), 1645 (C=O), 1585, 1458 (C=C aromático), 1370, 1349 (C-CO-C), 1270 (C-O), 1225 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,14 (1H, dd,  $J_{5,7}$  1,  $J_{5,6}$  8, H5), 8,13 (1H, dd,  $J_{8,6}$  1,  $J_{8,7}$  8, H8), 7,76 (1H, dt,  $J_{6,8}$  1,  $J_{6,5}$  8,  $J_{6,7}$  8, H6), 7,68 (1H, dt,  $J_{7,5}$  1,  $J_{7,6}$  8,  $J_{7,8}$  8, H7), 7,58 (1H, s, HO), 3,51 (2H, d,  $J_{11,13}$  3, H11), 1,97 (1H, t,  $J_{13,11}$  3, H13).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 183,4 (C-4), 181,5 (C-1), 153,5 (C-3), 135,4 (C-6), 133,4 (C-7), 132,9 (C-10), 129,5 (C-9), 127,2 (C-5), 126,6 (C-8), 118,5 (C-2), 80,2 (C-12), 68,5 (C-13), 13,0 (C-11)



## 6.4 Síntese de carboidratos peracetilados



A peracetilação de D-glicose, D-galactose e L-fucose seguiu mesmo procedimento geral. Em balão de fundo redondo contendo um magneto e acoplado a condensador de refluxo, adicionou-se um equivalente molar de carboidrato, 1,76 equivalente molar de acetato de sódio e 9,53 equivalentes molares de anidrido acético.

O sistema foi mantido sob agitação e protegido de umidade a 100-110 °C por cerca de 2,5 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD e após completo consumo do material de partida, deixou-se o sistema esfriar sob agitação. Observou-se formação de precipitado branco que foi separado por filtração a vácuo e lavado com água gelada.

### 6.4.1 Síntese de D-glicose peracetilada

Foram usados 5 g (27,7 mmol) de D-glicose e após filtração obteve-se 11,0 g de sólido branco. O material bruto foi purificado por recristalização em etanol a quente, obtendo-se 10,2 g (26,13 mmol) o que corresponde a 94 % de rendimento.

#### Dados de caracterização

**F.M:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

**M.M:** 390,34 g mol<sup>-1</sup>

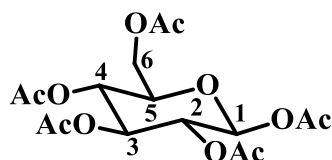
**F.F:** 128,3 – 130,1 °C

**[α]<sub>D</sub>** +8 (0,5, acetona)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2969 (C-H sp<sup>3</sup>), 1738 (C=O éster), 1218 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** (δ/ppm, J/Hz, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,72 (1H, d, J<sub>1,2</sub>8, H1), 5,26 (1H, t, J<sub>5,4</sub>9, J<sub>5,6</sub>9, H5), 5,1 (1H, t, J<sub>2,3</sub>8, J<sub>2,1</sub>8, H2), 5,1 (1H, t, J<sub>4,5</sub>9, J<sub>4,3</sub>8, H4), 4,29 (1H, d, J<sub>3,2</sub>8, J<sub>3,4</sub>8, H3), 4,11 e 3,85 (2H, m, H-6), 2,12, 2,09, 2,04 e 2,02 (15H, s, CH<sub>3</sub>C=O).

**RMN de <sup>13</sup>C** (δ /ppm, CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 170,7, 170,2, 169,5, 169,3 e 169,0 (CH<sub>3</sub>CO), 91,8 (C-1), 72,9 (C-3), 72,85 (C-5), 70,38 (C-2), 67,9 (C-4), 61,6 (C-6).





### 6.4.2 Síntese de D-galactose peracetilada

A partir de 1 g (5,55 mmol) de D-galactose obteve-se 2,18 g de sólido branco. O material bruto foi purificado por recristalização em etanol a quente, obtendo-se 2,1 g (5,38 mmol) do carboidrato peracetilado o que corresponde a 93 % de rendimento.

#### Dados de caracterização

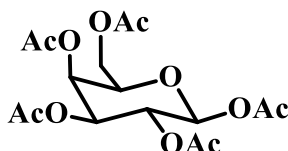
**F.M:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

**M.M:** 390,34 g mol<sup>-1</sup>

**F.F:** 127,9–131,2 °C

**[α]<sub>D</sub>** +32 (0,5, acetona);

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2988 (C-H sp<sup>3</sup>), 1737 (C=O éster), 1209 (C-O)



### 6.4.3 Síntese de D-N-acetilglicosamina peracetilada

A balão de fundo redondo de 250 mL contendo magneto foram adicionados 1,02 equivalentes molares de hidróxido de potássio em 50 mL de metanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética por cerca de cinco minutos até a completa solubilização. Em seguida à solução metanólica de hidróxido de potássio foram adicionados 5 g (18,14 mmol) de sulfato de D-glicosamina.

Após cerca de 10 minutos, foram adicionados 1,57 equivalentes molares (28,56 mmol, 2,7 mL) de anidrido acético. A mistura foi mantida sob agitação magnética por cerca de uma hora. O monitoramento da reação foi feito por CCD (acetato de etila:metanol 1:1). O precipitado branco formado foi filtrado a vácuo e lavado com metanol gelado. Após recristalização em etanol a quente, obteve-se 3,92 g (17,73 mmol) do carboidrato peracetilado, o que corresponde a 98 % de rendimento.

#### Dados de caracterização

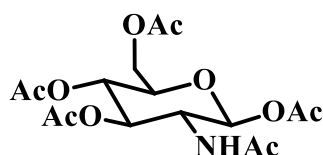
**F.M:** C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>

**M.M:** 221,09 g mol<sup>-1</sup>

**F.F:** 182 – 183 °C.

**[α]<sub>D</sub>** +64 (0,5, acetona)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3322 (OH), 2909 (C-H sp<sup>3</sup>), 1548 (C=O amida).



#### 6.4.4 Síntese de L-fucose peracetilada

Para a síntese deste derivado utilizou-se de 1g (6,09 mmol) de L-fucose. Como após a síntese não foi observado precipitação, adicionou-se de gelo pilado à mistura e procedeu-se à extração com 3x20 mL de diclorometano. A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Obteve-se 2,1 g de óleo translúcido que após ficar em repouso, cristalizou.

O material bruto foi purificado por recristalização em etanol a quente, obtendo-se 1,94 g (5,84 mmol), cerca de 96 % de rendimento.

##### Dados de caracterização

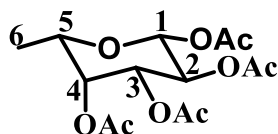
**P.M:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>

**M.M:** 332,30 g mol<sup>-1</sup>

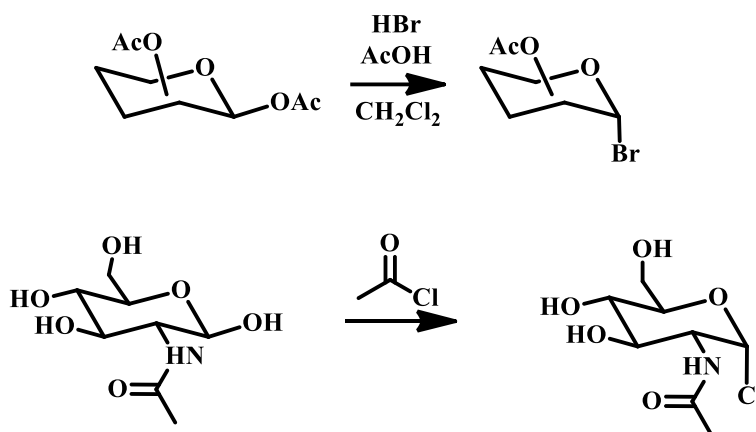
**F.F:** 116,4 - 117,4 °C

**[α]<sub>D</sub>** +64 (0,5, acetona)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2988 (C-H sp<sup>3</sup>), 1737 (C=O éster), 1209 (C-O)



## 6.5 Síntese dos haletos de glicosila



Os haletos de glicosila derivados de D-glicose , D-galactose e L-fucose foram obtidos utilizando-se o mesmo procedimento geral. Em balão de fundo redondo sob banho de gelo e contendo magneto, foi preparada uma solução HBr/AcOH pela adição lenta, gota a gota, com auxílio do funil de adição, de 9 mL de solução aquosa de HBr (45 % p/p) em 41 mL de anidrido acético, mantendo a agitação constante. Após cerca de 20 minutos, foram adicionados à mistura reagente um equivalente molar do monossacarídeo peracetilado, solubilizado em clorofórmio.

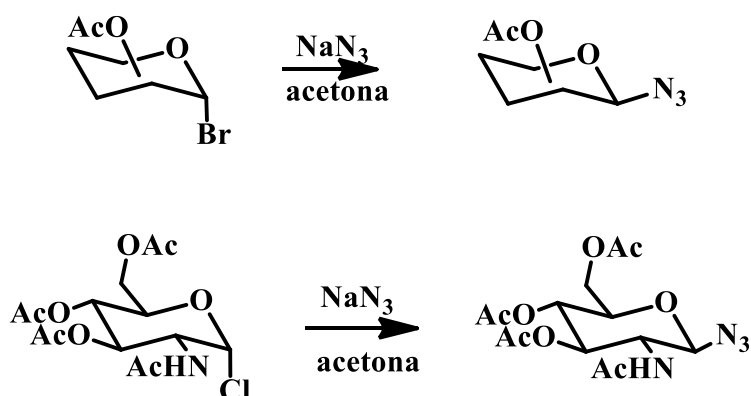
A evolução da reação foi acompanhada por CCD usando-se como eluente hexano:acetato de etila 7:3. Ao fim da reação, a mistura foi vertida em um funil de extração contendo cerca de 20 g de gelo pilado e extraída 3x20 mL com diclorometano. A fase orgânica foi reunida, lavada com 2x20 mL de água destilada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O derivado obtido foi utilizado na etapa posterior sem purificação.

O haleto da *N*-acetilglicosamina peracetilada segue procedimento diferente dos demais carboidratos. A um balão de fundo redondo contendo magneto foram adicionados 880 mg (2,4 mmol) de *N*-acetilglicosamina peracetilada. O balão foi tampado com rolha de borracha e o sistema foi mantido a -15 °C sob atmosfera de nitrogênio, com auxílio de bexiga com gás.

Com auxílio de seringa e agulha foram adicionados 2,5 mL de cloreto de acetila, mantendo agitação constante.

A mistura foi aquecida gradualmente até temperatura ambiente e deixada sob agitação magnética por 48 horas. Transcorrido esse tempo, foram adicionados 20 mL de diclorometano. Extraíu-se a mistura com 2x15 mL de água destilada, 3x15 mL de NaHCO<sub>3</sub> 4 % (p/v) e 1x20 mL com solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O material bruto foi cristalizado em éter etílico.

## 6.6 Síntese de glicosilazidas peracetiladas, 58-60



As glicosilazidas foram sintetizadas a partir dos haletos correspondentes, seguindo-se o procedimento geral: a um balão de fundo redondo contendo magneto, foram adicionados 10 mL de acetona, um equivalente molar de haleto de glicosila e 2,5 equivalentes molares de azida de sódio solubilizada na menor quantidade de água necessária. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD usando-se como eluente hexano:acetato de etila 7:3.

Ao fim da reação o solvente foi removido em evaporador rotatório. Retomou-se com 20 mL de diclorometano e lavou-se com 5x15 mL de água destilada. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, realizou-se sua filtração e, em seguida, removeu-se o solvente em evaporador rotatório. O rendimento foi calculado indiretamente utilizando-se a massa do carboidrato peracetilado, uma vez que o haleto não foi purificado.

### 6.6.1 Síntese de azida de D-glicose peracetilada (58)

Obteve-se 862 mg (2,31 mmol, 96%) de sólido branco a partir de 990 mg (2,1 mmol) do carboidrato peracetilado.

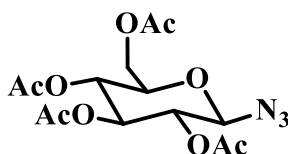
Dados de caracterização

**F.M:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>

**M.M:** 373,23 gmol<sup>-1</sup>

**F.F:** 128,8 – 129,1 °C.

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3442 (harmônica C=O), 2956 (C-H sp<sup>3</sup>), 2116 (C-N), 1745 (C=O), 1210 (C-O).



### 6.6.2 Síntese de azida de D-galactose peracetilada (59)

Para a síntese do haleto foram utilizados 980 mg (2,39 mmol) de D-galactose peracetilada e como foi obtido 860 mg (2,3 mmol) estima-se que o rendimento da reação tenha sido de 96,4%.

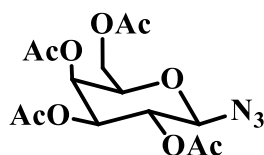
Dados de caracterização

**F.M:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>

**M.M:** 373,23 g mol<sup>-1</sup>

**F.F:** 87,9–89,5 °C

**IV** ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3407 (harmônica C=O), 2949 (C-H sp<sup>3</sup>), 2122 (C-N), 1737 (C=O), 1214 (C-O).





### 6.6.3 Síntese de azida de *N*-acetilglicosamina peracetilada (61)

Foram obtidos 680 mg de material ceroso que foi purificado em coluna de sílica usando-se como eluente hexano:acetato de etila 7:3. As frações foram reunidas conforme perfil cromatográfico e a identificação do derivado azida foi determinada por análise comparativa de fator de retenção usando padrão de referência além de presença de banda de azida no espectro no infravermelho. Obteve-se 270 mg (0,72 mmol) o que corresponde a 29,9 % de rendimento.

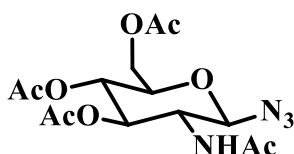
Dados de caracterização

Sólido branco [270 mg (0,72 mmol, 29,9 %) a partir de 880 mg (2,4 mmol) do glicosídeo peracetilado .

**F.M:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

**M.M:** 372,33 g mol<sup>-1</sup>

**F.F:** 151,2-152,7 °C



### 6.6.4 Síntese de azida de L-fucose peracetilada (60)

Foram obtidos 837 mg de material bruto impuro, quando analisado em CCD, desta forma o bruto foi purificado em coluna de sílica usando como eluente (hexano:acetato de etila 6:4). Após purificação obteve-se 695 mg (2,2 mmol) de sólido branco que corresponde a 84,6 % de rendimento em relação a fucose peracetilada (930 mg, 2,6 mmol).

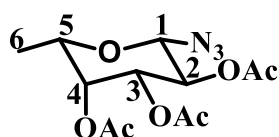
Dados de caracterização

**F.M:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

**M.M:** 315,28 gmol<sup>-1</sup>

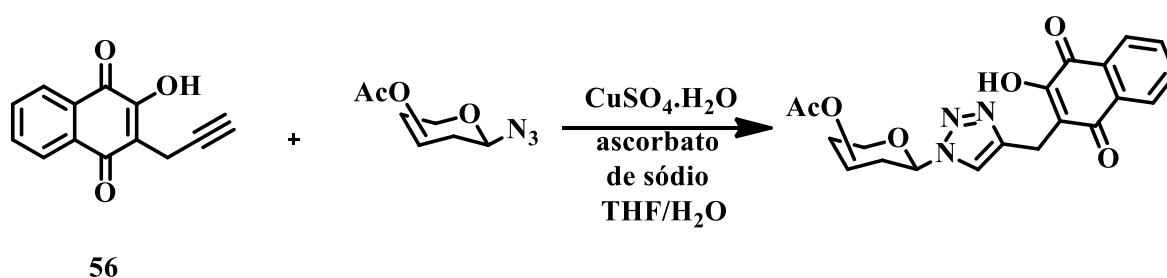
**F.F:** 124,5-125,3 °C

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3475 (harmônica C=O), 2989, 2942 (C-H sp<sup>3</sup>), 2115 (C-N), 1743 (C=O), 1216 (C-O).



## 6.7 Síntese de glicosiltriazóis peracetilados, 62, 63, 64 e 65

PROCEDIMENTO GERAL:



A um balão de fundo redondo contendo um magneto, adicionaram-se 50 mg (0,23 mmol) de C-propargilausona (**56**) 5 mL de THF e um equivalente de glicosilazida peracetilada. A mistura foi mantida sob agitação magnética até completa solubilização. Adicionou-se 0,5 equivalente (0,12 mmol) de solução a 10 % de sulfato de cobre e 0,6 equivalente (0,14 mmol) de ascorbato de sódio solubilizados em 500  $\mu$ L de água destilada. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética e a evolução da reação foi acompanhada por CCD (hexano:acetato de etila 8:2).

Após completo consumo do material de partida, o THF foi removido em evaporador rotatório e ao balão foram adicionados 20 mL de diclorometano. Procedeu-se à partição com 5x10 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e após filtrar o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se sólido avermelhado. O sólido foi dissolvido novamente em 20 mL de diclorometano e extraído 2x10 mL de solução de HCl 0,1 mol/L. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e removida em evaporador rotatório, obtendo-se sólidos coloridos.

**6.7.1 Síntese de 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (62)**

Foram obtidos 140,25 mg de sólido alaranjado, impuro pela análise em CCD. Desta forma, procedeu-se à purificação em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura de hexano:acetato de etila 4:6. Após análise e reunião de frações foram obtidos 104,9 mg de sólido amarelo que, após análises foi caracterizado como o produto de interesse.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [104,9 mg (0,18 mmol, 78 %) a partir de 50 mg (0,23 mmol) de **56**.

**F.M:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

**M.M:** 585,16 gmol<sup>-1</sup>

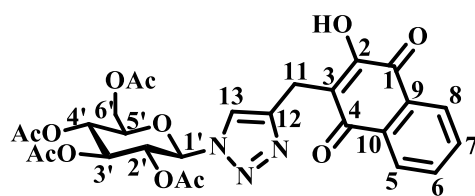
**F.F:** 217,0 - 217,6 °C

**[α]<sub>D</sub>** -3,07 (2,6, diclorometano)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3349 (C=O harmônica), 3072 (C-H sp<sup>2</sup>), 2960 (C-H sp<sup>3</sup>), 1741 (C=O), 1645 (C=O), 1590, 1459 (C=C aromático), 1425 (C-H sp<sup>3</sup>), 1372, 1349 (C-CO-C), 1215 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , J/Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz): 11,3 (1H, s, OH), 8,06 (1H, s, H13), 7,97 (2H, d, *J*<sub>5,6</sub> 7, H5, H8), 7,82 (1H, d, *J*<sub>6,7</sub> 7, H6, H7), 6,23 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 9, H1'), 5,58 (1H, t, *J*<sub>2,1</sub> 9, *J*<sub>2,3</sub> 9, H2'), 5,49 (1H, t, *J*<sub>3,2</sub> 9, *J*<sub>3,4</sub> 9, H3') 5,11 (1H, t, *J*<sub>4,3</sub> 9, *J*<sub>4,5</sub> 9, H4'), 4,31 (1H, m, H5'), 4,07 (2H, m, H6'), 3,83 (2H, s, H11), 2,00 (3H, s, O=CCH<sub>3</sub>), 1,96 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,93 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,74 (3H, s, COCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz): 183,8 (C4), 181,0 (C1), 170,0 (C=OCH<sub>3</sub>), 169,5 (C=OCH<sub>3</sub>), 169,3 (C=OCH<sub>3</sub>), 168,3 (C=OCH<sub>3</sub>), 156,1 (C2), 145,1 (C12), 134,6 (C6), 133,2 (C7), 131,9 (C9), 130,1 (C10), 125,7 (C5), 125,7 (C8), 121,5 (C13), 120,3 (C3), 83,7 (C1'), 73,2 (C5'), 72,3 (C3'), 70,0 (C2'), 67,6 (C4'), 61,8 (C6'), 20,5 (C=OCH<sub>3</sub>), 20,3 (C=OCH<sub>3</sub>), 20,2 (C=OCH<sub>3</sub>), 19,8 (C=OCH<sub>3</sub>), 19,4 (C11).



**6.7.2 Síntese de 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (63)}**

Após a elaboração da reação, procedendo-se à técnica descrita em método geral, obteve-se 85,2 mg de sólido vermelho que quando analisado em CCD indicou impurezas. A purificação foi realizada em coluna de sílica gel e eluente hexano:acetato de etila 4:6, obtendo-se 79,9 mg de sólido amarelo.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [79,9 mg (0,15 mmol, 65 %) a partir de 50 mg (0,23 mmol) de **56**].

**F.M:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

**M.M:** 585,16 gmol<sup>-1</sup>

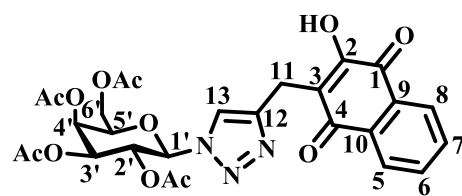
**F.F:** 40,9 – 42,9 °C

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** - 1,6 (0,5, diclorometano)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2969 (C-H sp<sup>3</sup>), 1745 (C=O), 1644 (C=O), 1592, 1459 (C=C), 1425 (C-H sp<sup>3</sup>), 1367 (C-CO-C), 1211, 1044 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,09 (1H, d,  $J_{5,67}$ , H5), 8,02 (1H, d,  $J_{8,77}$ , H8), 7,76 (1H, s, H13), 7,72 (1H, t,  $J_{6,57}$ ,  $J_{6,77}$ , H6), 7,65 (1H, t,  $J_{7,67}$ ,  $J_{7,87}$ , H7), 5,85 (1H, d,  $J_{1',2'9}$ , H1'), 5,57 (2H, m, H2', H5'), 5,26 (1H, d,  $J_{3,49}$ ,  $J_{3,29}$ , H3'), 4,18 (2H, m, H4', H6'), 4,07 (2H, s, H11), 2,23 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 2,02 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,99 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,84 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 184,3 (C4), 181,5 (C1), 170,5 (C=OCH<sub>3</sub>), 170,2 (C=OCH<sub>3</sub>), 170,0 (C=OCH<sub>3</sub>), 169,2 (C=OCH<sub>3</sub>), 154,4 (C2), 145,5 (C12), 135,0 (C6), 133,1 (C7), 132,8 (C9), 129,8 (C10), 126,8 (C5), 126,4 (C8), 120,8 (C13), 120,6 (C3), 86,3 (C1'), 74,1 (C5'), 71,1 (C2'), 68,0 (C3'), 67,2 (C4'), 61,4 (C6'), 20,8 (C=OCH<sub>3</sub>), 20,7 (C=OCH<sub>3</sub>), 20,6 (C=OCH<sub>3</sub>), 20,4 (C=OCH<sub>3</sub>), 19,9 (C11).



**6.7.3 Síntese de 3-C{1-[(3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-N-acetilglicosaminil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (65)}**

A evolução da reação foi acompanhada por CCD e após observar total consumo do material de partida, **56**, o THF foi eliminado em evaporador rotatório e ao balão foram adicionados 20 mL de solução de HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. A mistura foi extraída com 4x20 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi reunida, lavada com 2x50 mL com solução 1 % de EDTA, seguida de 2x50 mL com água destilada.

A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e removida em evaporador rotatório obtendo-se 112 mg de sólido amarelo que em análise por CCD, indicou que a reação foi limpa. As análises espectrométricas confirmaram a formação do produto de interesse.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [112 mg (0,20 mmol, 91 %) a partir de 50 mg (0,23 mmol) de **56**].

**F.M:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>

**M.M:** 584,18 g mol<sup>-1</sup>

**F.F:** 254 °C decomposição sem fusão

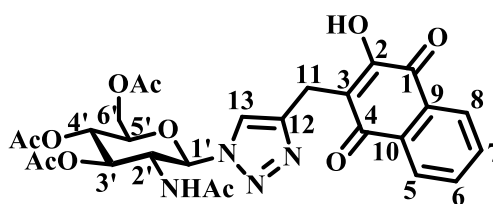
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** - 6,9 (0,26, diclorometano)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3349 (C=O harmônica), 3069 (C-H sp<sup>2</sup>), 2881(C-H sp<sup>3</sup>), 1741 (C=O), 1646 (C=O), 1589, 1459 (C=C), 1425 (C-H sp<sup>3</sup>), 1370, 1350 (C-CO-C), 1231(C-N), 1215, 1046 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , J/Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 11,28 (1H, s, **HO**), 8,03 (1H, d, *J*<sub>5,6</sub>7, H5), 7,98 (2H, d, *J*<sub>8,7</sub>7, H8, **NH**), 7,91 (1H, s, H13), 7,74 (2H, m, H6, H7), 6,05 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub>·10, H1'), 5,32 (1H, t, *J*<sub>2,1</sub>10, *J*<sub>2,3</sub>9, H2'), 5,03 (1H, t, *J*<sub>3,2</sub>9, *J*<sub>3,4</sub>10, H3'), 4,47 (1H, q, *J*<sub>5,4</sub> 9, *J*<sub>5,6</sub> 9 H5'), 4,12 (2H, m, H6'), 4,03 (1H, m, H4') 3,83 (2H, s, H11), 1,99 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,97 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,91 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,53 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>).



**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz): 183,8 (C4), 181,0 (C1), 170,0 ( $\text{NCOCH}_3$ ), 169,5 ( $\text{COCH}_3$ ), 169,3 ( $\text{COCH}_3$ ), 169,2 ( $\text{COCH}_3$ ), 156,0 (C2), 144,5 (C12), 134,5 (C6), 133,2 (C7), 131,9 (C9), 130,0 (C10), 125,8 (C5), 125,7 (C8), 121,1 (C13), 120,3 (C3), 84,4 (C1'), 73,3 (C5'), 72,3 (C3'), 68,0 (C2'), 61,8 (C6'), 52,0 (C4'), 22,1 ( $\text{NC}=\text{OCH}_3$ ), 20,4 ( $\text{C}=\text{OCH}_3$ ), 20,3 ( $\text{C}=\text{OCH}_3$ ), 20,2 ( $\text{C}=\text{OCH}_3$ ), 19,4 (C11).



#### 6.7.4 Síntese de 3-C{1-[(2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (64)

A formação deste derivado também não procedeu com o emprego do método geral, sendo recuperado material de partida, **25**, o que levou ao baixo rendimento em relação à formação do produto de interesse, **34**. Devido a isso, adicionou-se a esta reação cerca de 0,5 mL de isopropanol, obtendo-se uma “laca” amarelada que em análise em CCD foi observado impurezas.

O sólido amarelo, solúvel em éter etílico foi purificado empregando-se coluna de sílica flash e isocrático contendo hexano:diclorometano:isopropanol:ácido acético 1:1:0,5:0,1% v/v. Foram recolhidas 59 frações de 13 mL cada. A reunião das frações 44-59 levou à obtenção de 83,9 mg de sólido amarelo.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [83,9 mg (0,16 mmol, 69%) a partir de 50 mg (0,23 mmol) de **25**].

**F.M:** C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

**M.M:** 527,48 gmol<sup>-1</sup>

**F.F:** 254 °C decomposição sem fusão

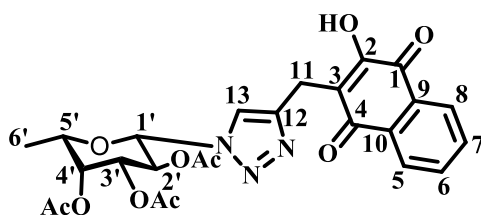
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +2,0 (0,3, diclorometano)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3343 (C=O harmônica), 3104, 3071, (C-H sp<sup>2</sup>), 2998, 2934 (C-H sp<sup>3</sup>), 1749 (C=O), 1642 (C=O), 1590, 1458 (C=C), 1426 (C-H sp<sup>3</sup>), 1369, 1348 (C-CO-C), 1244 (C-N), 1210, 1042 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , J/Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,02 (1H, dd, *J*<sub>5,6</sub>7, *J*<sub>5,7</sub>0,8, H5), 7,97 (1H, d, *J*<sub>8,7</sub>7, H8), 7,91 (1H, s, H13), 7,84 (1H, ddd, *J*<sub>6,7</sub>7, *J*<sub>6,8</sub>0,6, H6), 7,80 (1H, ddd *J*<sub>7,6</sub>7, *J*<sub>7,5</sub>0,8, H7), 6,05 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub>9, H1'), 5,52 (1H, t, *J*<sub>2,1</sub>9, *J*<sub>2,3</sub>9, H2'), 5,36 (1H, dd, *J*<sub>3,2</sub>9, *J*<sub>3,4</sub>4, H3'), 5,23 (1H, d, *J*<sub>4,5</sub> 3, H4'), 4,34 (2H, q, *J*<sub>5,6</sub> 6, H5', H<sub>2</sub>O), 4,22 (2H, s, H11), 2,50 (3H, s,

C=OCH<sub>3</sub>), 2,17 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,91 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,77 (3H, s, C=OCH<sub>3</sub>), 1,08 (1H, d,  $J_{6,5}$  6, H6').

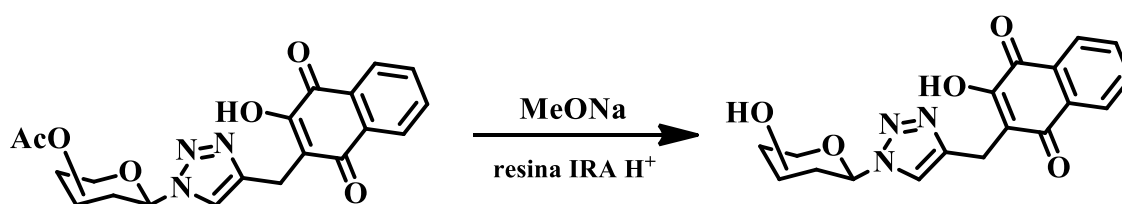
**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta$ /ppm, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 100 MHz): 183,9 (C4), 181,0 (C1), 170,2 (C=OCH<sub>3</sub>), 169,5 (C=OCH<sub>3</sub>), 168,4 (C=OCH<sub>3</sub>), 156,1 (C2), 144,8 (C12), 134,5 (C6), 133,2 (C7), 131,9 (C9), 130,1 (C10), 125,8 (C5), 125,7 (C8), 121,6 (C13), 120,2 (C3), 84,3 (C1'), 71,3 (C2'), 70,9 (C3'), 69,9 (C-4'), 67,6 (C5'), 20,4 (C=OCH<sub>3</sub>), 20,3 (C=OCH<sub>3</sub>), 19,9 (C=OCH<sub>3</sub>), 19,4 (C11), 15,7 (C6').



## 6.8 Síntese dos glicosiltriazois desacetilados, 66, 67, 68 e 69

### PROCEDIMENTO GERAL:

A um balão de fundo redondo contendo um magneto foram adicionados 50 mg (1 equivalente molar) de glicosiltriazol peracetilado, 1 mL de metanol anidro e 1,7 equivalente molar de metóxido de sódio, a partir da solução 2 mol.L<sup>-1</sup> recentemente preparada. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após completo consumo do material de partida, foram adicionados cerca de, 50 mg de resina IRA 120 H<sup>+</sup> e a mistura reacional foi deixada sob agitação vigorosa, até observar alteração de cor de vermelho intenso para amarelo pálido. A mistura reacional foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório.



### 6.8.1 Síntese de 3-C-{1-[β-D-glicopiranosil]triazol-4-il}metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (66)

Foram obtidos 34 mg de sólido amarelo que ficou retido no balão e cuja análise por CCD indicava presença de impurezas. Adicionou-se pentano aos poucos, lavando o balão, até não mais observar coloração amarela no sobrenadante, o que favoreceu a purificação do produto de interesse.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [27,2 mg (0.065 mmol, 76 %) a partir de 50 mg (0.085 mmol) de **62**.

**F.M:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

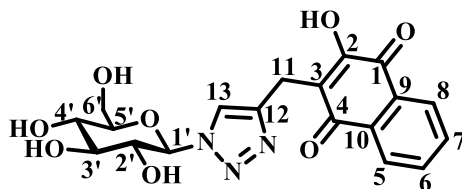
**M.M:** 417.37 g mol<sup>-1</sup>

**[α]<sub>D</sub>** -3,07 (0,26, metanol)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3263 (O-H), 2924 (C-H sp<sup>3</sup>), 1639 (C=O), 1591, 1458 (C=C), 1349 (C-CO-C), 1274, 1218 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , *J*/Hz, (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8,00 (2H, m H5, H8), 7,94 (1H, s, H13), 7,74 (1H, ddd, *J*<sub>6,5</sub> 7, *J*<sub>6,7</sub> 7, *J*<sub>6,8</sub> 1, H6), 7,72 (1H, ddd *J*<sub>7,6</sub> 7, *J*<sub>7,8</sub> 7, *J*<sub>7,5</sub> 1, H7), 5,52 (1H, d, *J*<sub>1',2'</sub> 9, H1'), 3,98 (2H, s, H11), 3,85 (2H, m, H6', H2'), 3,67 (1H, dd *J*<sub>5',6'</sub> 7, H6'), 3,54 (2H, t, *J*<sub>5',6'</sub> 7, H5', H3'), 3,47 (1H, m, H4').

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 186,0 (C4), 182,4 (C1), 157,5 (C2), 157,3 (C12), 146,6 (C6), 135,7 (C7), 133,8 (C9), 131,7 (C10), 127,3 (C5), 127,1 (C8), 123,3 (C13), 121,6 (C3), 89,6 (C1'), 81,1 (C5'), 78,5 (C3'), 74,0 (C2'), 70,9 (C4'), 62,4 (C6'), 20,4 (C11).



### 6.8.2 Síntese de 3-C-{1-[ $\beta$ -D-galactopiranosil]triazol-4-il}metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (67)

O material bruto foi lavado com *n*-pentano, obtendo-se 32,9 mg de sólido amarelo.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [32,9 mg (0.078 mmol, 92 %) a partir de 50 mg (0.085 mmol) de **63**.

**F.M:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

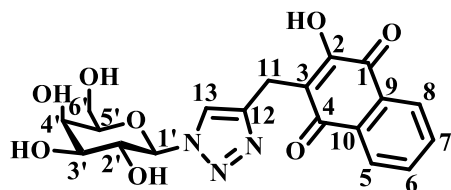
**M.M:** 417.37 g mol<sup>-1</sup>

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** -0,7 (0,3, metanol)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3513 (O-H), 3186 (OH), 2921 (C-H sp<sup>3</sup>), 1689, 1617 (C=O), 1594, 1459 (C=C), 1356 (C-CO-C), 1274, 1218 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , *J*/Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,04 (1H, dd, *J*<sub>5,6</sub> 7 *J*<sub>5,8</sub> 1, H5), 7,99 (1H, dd, *J*<sub>8,7</sub> 7 *J*<sub>8,5</sub> 1, H8), 7,89 (1H, s, H13), 7,83 (1H, ddd, *J*<sub>6,7</sub> 7 *J*<sub>6,8</sub> 1, H6), 7,81 (1H, ddd, *J*<sub>7,6</sub> 7 *J*<sub>7,5</sub> 1, H7), 5,38 (1H, d, *J*<sub>1',2'</sub> 9, H1'), 3,94 (1H, t, *J*<sub>2',1'</sub> = *J*<sub>2',3'</sub> 9, H2'), 3,85 (2H, s, H11), 3,71 (1H, d, *J*<sub>4',3'</sub> = *J*<sub>4',5'</sub> 3, H4'), 3,64 (2H, t, *J*<sub>6',5'</sub> 5, H5'), 3,50 (1H, d, *J*<sub>3',4'</sub> 3, H3'), 3,46 (5H, m, H6', OH).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 184,0 (C4), 181,0 (C1), 156,2 (C2), 154,4 (C12), 134,6 (C6), 133,2 (C7), 132,0 (C9), 130,2 (C10), 125,8 (C5), 125,7 (C8), 120,9 (C13), 120,3 (C3), 88,0 (C1'), 78,4 (C5'), 73,2 (C3'), 69,2 (C2'), 68,4 (C4'), 60,4 (C6'), 19,5 (C11).



### 6.8.3 Síntese de 3-C{1-[β-D-N-acetilglicosaminil]triazol-4-il}metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (69)

O material bruto foi lavado com pentano a quente, obtendo-se sólido amarelo.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [27,4 mg (0,059 mmol, 69 %) a partir de 50 mg (0,085 mmol) de **65**].

**F.M:** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

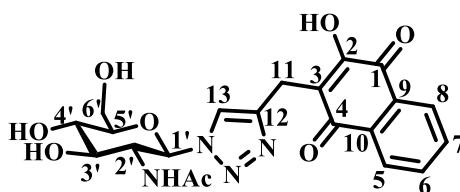
**M.M:** 458,42 g mol<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub> - 1,3 (0,3, metanol)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3285 (OH), 2927(C-H sp<sup>3</sup>), 1678 (C=O), 1630 (C=O), 1594, 1457 (C=C), 1426 (C-H sp<sup>3</sup>), 1371, 1348 (C-CO-C), 1275(C-N), 1217 (C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** (δ/ppm, J/Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 11,27 (1H, s, OH), 8,02 (1H, dd, *J*<sub>5,6</sub>7, *J*<sub>5,7</sub>1, H5), 7,98 (1H, d, *J*<sub>8,7</sub>7, H8), 7,85 (1H, d, *J*<sub>6,5</sub>7, H6), 7,80 (1H, ddd, *J*<sub>7,8</sub>7, *J*<sub>7,5</sub>1, H7), 7,76 (2H, m, H13, NH), 5,63 (1H, d, *J*<sub>1',2'</sub>10, H1'), 3,95 (1H, q, *J*<sub>2',1'</sub>10, *J*<sub>2',3'</sub>9, *J*<sub>2',NH</sub>10, H2'), 3,84 (1H, d, *J*<sub>11,11</sub>14, H11), 3,79 (1H, d, *J*<sub>11,11</sub>14, H11), 3,67 (1H, d, *J*<sub>3',2'</sub>10, H3'), 3,51 (1H, t, *J*<sub>4',3'</sub>=*J*<sub>4',5'</sub>10, H4'), 3,44 (1H, d, *J*<sub>5',6'</sub>6, *J*<sub>5',4'</sub>10, H5'), 3,37 (1H, ddd, *J*<sub>5',6'</sub>6, H6'), 3,21 (1H, m, H6'), 1,54 (3H, s, CH<sub>3</sub>CONH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (δ/ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 184,4 (C4), 181,0 (C1), 169,6 (NCOCH<sub>3</sub>), 156,4 (C2), 144,5 (C12), 135,0 (C6), 133,7 (C7), 132,4 (C9), 130,6 (C10), 126,3 (C5), 126,2 (C8), 121,4 (C13), 121,0 (C3), 86,2 (C1'), 80,5 (C5'), 74,4 (C3'), 70,5 (C2'), 61,0 (C6'), 54,8 (C4'), 23,1 (NCOCH<sub>3</sub>), 19,9 (C11).



### 6.8.4 Síntese de 3-C{1-[( $\beta$ -L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (68)

Após lavar o balão com pentano a quente até não se observar cor amarelada no sobrenadante, obteve-se 28,2 mg de sólido amarelo.

Dados de caracterização

Sólido amarelo [28,2 mg (0,070 mmol, 74 %) a partir de 50 mg (0,095 mmol) de **64**]

**F.M:** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

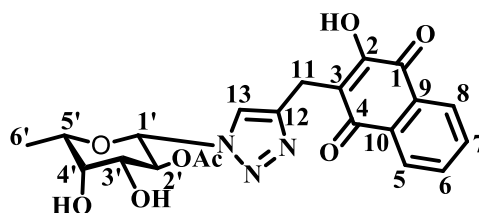
**M.M:** 401,37 gmol<sup>-1</sup>

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = - 0,7 (0,3, metanol)

**IV** ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3364 (OH), 2916(C-H sp<sup>3</sup>), 1645 (C=O), 1593, 1458 (C=C), 1421 (C-H sp<sup>3</sup>), 1372, 1352 (C-CO-C), 1275, 1220 (C-O).

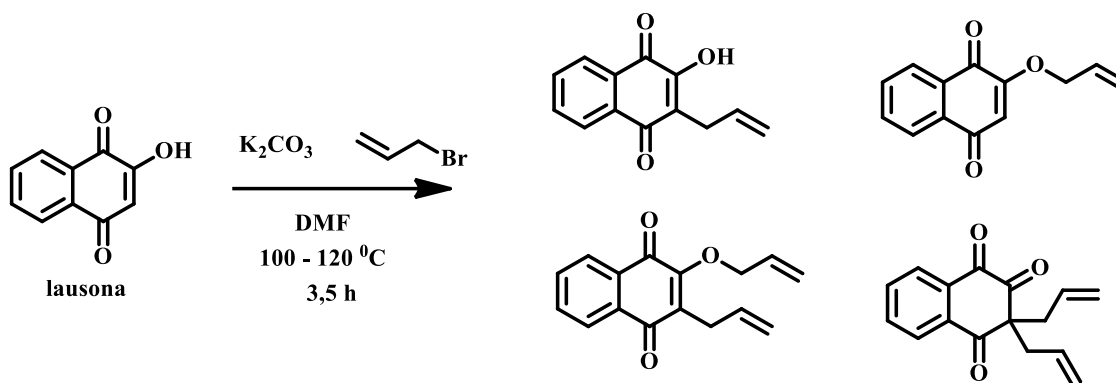
**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ , J/Hz, (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,01 (1H, dd, *J*<sub>5,6</sub>7, *J*<sub>5,7</sub>1, H5), 8,00 (1H, dd, *J*<sub>8,7</sub>7, *J*<sub>8,6</sub>1, H8), 7,86 (1H, s, H13), 7,83 (1H, dd, *J*<sub>6,5</sub>7, *J*<sub>6,8</sub>1, H6), 7,81(1H, dd, *J*<sub>7,6</sub>7, *J*<sub>7,5</sub>1, H7), 5,35 (1H, d, *J*<sub>1',2'</sub>7, H1'), 3,90 (1H, t, *J*<sub>2',1'</sub>9, *J*<sub>2',3'</sub>9, H2'), 3,85 (2H, s, H11), 3,81 (2H, t, *J*<sub>3',4'</sub>=*J*<sub>4',3'</sub>6, H3', H4'), 3,51 (1H, m, H5'), 1,10 (3H, d, *J*<sub>6',5'</sub>6, H6').

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):184,1 (C4), 181,1 (C1), 156,2 (C2), 144,4 (C12), 134,6 (C6), 133,3 (C7), 132,0 (C9), 130,2 (C10), 125,9 (C5), 125,8 (C8), 120,9 (C13), 120,4 (C3), 87,8 (C1'), 73,9 (C3'), 73,2 (C5'), 71,1(C4'), 68,9 (C2'), 19,9 (C11), 16,5 (C6').





### 6.8.5 Síntese 2- hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona



Pesou-se 1,0 g (5,75 mmol) de lausona, 570 mg (5,75 mmol) de  $K_2CO_3$  e solubilizou-se em 15 mL de DMF anidra e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Transcorrido esse tempo, adicionaram-se 2,5 equivalente de brometo de alila (1,74 mg, 1,24 mL, 14,37 mmol). Após 15 minutos em agitação magnética, aqueceu-se o sistema até 110 °C. A reação foi acompanhada por CCD usando-se eluente hexano:acetato de etila 9:1.

Após completo consumo do material de partida, deixou-se o sistema resfriar até temperatura ambiente e filtrou-se a mistura. O funil foi lavado com 50 mL de diclorometano. O filtrado foi transferido para funil de extração e lavado com água 5x30 mL. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em rotaevaporador. Obteve-se material vermelho intenso que foi purificado em coluna de sílica, usando-se hexano:acetato de etila 9:1.

### 6.8.6 2-hidroxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (70)

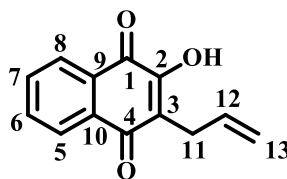
Dados de caracterização

Sólido amarelo [721,22 mg (3,33 mmol, 58 %) a partir de 1,0 g (5,75 mmol) de lausona]

Faixa de fusão ( °C): 113.7 – 114.7

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$ /ppm, J/Hz, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.13 (d, 1H,  $J_{5,6}$  7.6, H-5), 8.08 (d, 1H,  $J_{8,7}$  7,6, H-8), 7,76 (t, 1H,  $J_{6,5}$  7,6,  $J_{6,7}$  7,6, H-6), 7,69 (t, 1H,  $J_{7,6}$  7,6,  $J_{7,8}$  7,6, H-7), 7,40 (s, 1H, HO), 5.91 (m, 1H, H-12), 5,11 (ddd, 2H,  $J_{12,13}$  2.8, H-13), 3,36 (d, 2H,  $J_{11,13}$  2.8, H-11).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ /ppm, J/Hz, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 184,4 (C-4), 181,7 (C-1), 153,4 (C-2), 135,2 (C-6), 133,9 (C-12), 133,2 (C-7), 129,6 (C-10, C-9), 127,1 (C-5), 126,4 (C-8), 122,1 (C-3), 116,6.2 (C-13), 27,7 (C-11).



**6.8.7 2-alilóxi-1,4-naftoquinona (84)**

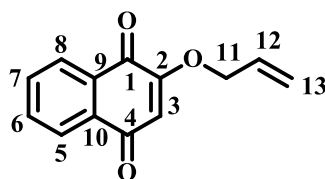
Dados de caracterização

Sólido amarelo [130 mg (1,20 mmol, 10,5 %) a partir de 5,75 mmol de lausona].

**Faixa de fusão ( °C):** 99.7 – 100.3

**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,12 (dd, 1H, *J*<sub>5,6</sub>7,2, *J*<sub>5,7</sub>1,2, H-5), 8,07 (dd, 1H, *J*<sub>8,7</sub>7,2, *J*<sub>6,8</sub>1,2, H-8), 7,73 (m, 2H, H-6 e H-7), 6,17 (s, 1H, H-3), 6,07 (m, 1H, H-12), 5,49 (dd, 1H, *J*<sub>13,12</sub>17,2, *J*<sub>13,12</sub>0,8, H-13), 5,40 (dd, 1H, *J*<sub>13,12</sub>10,4, *J*<sub>13,12</sub>0,8, H-13) 4,61 (d, 2H, *J*<sub>11,13</sub>6, H-11).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**185,1 (C-4), 180,3 (C-1), 159,4 (C-2), 134,4 (C-6), 133,5 (C-7), 132,1 (C-10), 131,1 (C-9), 130,7 (C-12), 126,8 (C-5), 126,3 (C-8), 120,1 (C-13), 111,0 (C-3), 70,2 (C-11).

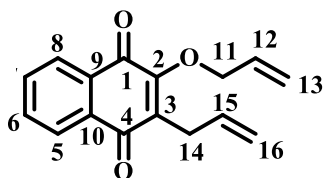


**6.8.8**      *2-alilóxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (85)*

Dados de caracterização

Óleo amarelo

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,04 (m, 2H, H-5, H-8), 7,70 (m, 2H, H-6, H-7), 6,05 (m, 2H, H-12), 5,87 (m, 2H, H-15), 5,32 (m, 2H, H-13), 5,09 (m, 2H, H-16), 4,91 (m, 2H, H-11), 3,37 (m, 2H, H-14).

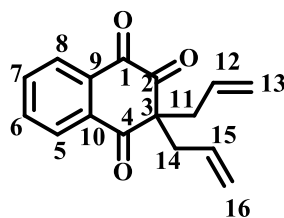


**6.8.9 3,3-dialil-1,2,4-naftoquinona (86)**

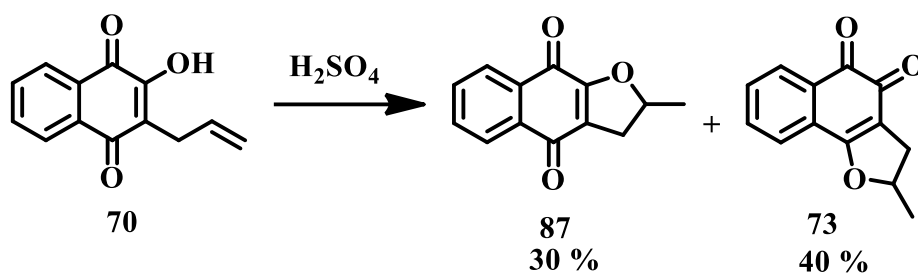
Dados de caracterização

óleo amarelo

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,25 (m, 1H, H-5), 8,23 (m, 1H, H-8), 7,91 (dd, 1H,  $J_{8,7}$  6,0,  $J_{8,6}$  1,2, H-6), 7,85 (dd, 1H,  $J_{7,8}$  6,  $J_{7,5}$  1,2, H-7), 5,5 (m, 2H, H-12 e H-15), 5,03 (m, 4H, H-13 e H-16), 2,77 (t, 2H,  $J_{11,12}$  6, H-11), 3,73 (t, 2H,  $J_{14,15}$  6, H-14).



## 6.9 Síntese de derivados metil-dihidrofuranonaftoquinona



Pesou-se 100 mg (0.236 mmol) de **70** e adicionou-se 1 mL de ácido sulfúrico concentrado e após 10 minutos, adicionou-se 40 g de gelo pilado. Deixou-se sob agitação vigorosa até que todo o gelo fundisse. A mistura foi extraída com 3x20 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 96,4 mg de sólido vermelho.

Pela análise em CCD usando a mistura hexano:acetato de etila 8:2 como eluente observou-se duas manchas. A análise em RMN 400 MHz, indica presença dos produtos **79** e **87** na proporção 3,5x1 respectivamente. Foi realizada a separação em coluna cromatográfica de sílica comum, usando-se eluente isocrático de hexano:acetato de etila 9:1.

**6.9.1 2-metil-2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (87)**

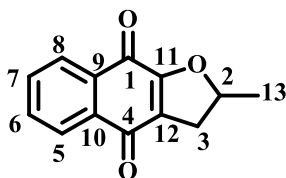
Dados de caracterização

Sólido amarelo [15,2 mg (0,07 mmol, 30 %) a partir de 0,236 mmol de **70**].

**Faixa de fusão ( °C):** 96.7 – 102.1

**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,95 (t, 2H, *J*<sub>5,6</sub> 7,6, H-5 e H-8), 7,77 (m, 2H, H-6 e H-7), 3,89 (m, 1H, H-2), 2,60 (m, 2H, H-3), 1,03 (d, 1H, *J*<sub>13,2</sub> 6,4, 3H, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 184,5 (C-4), 181,0 (C-1), 156,2 (C-12), 134,4 (C-6), 133,1 (C-7), 132,1 (C-10), 130,1 (C-9), 125,8 (C-5), 125,6 (C-8), 121,4 (C-11), 65,2 (C-2), 33,1 (C-3), 23,3 (C-13).



### 6.9.2 4-metil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (73)

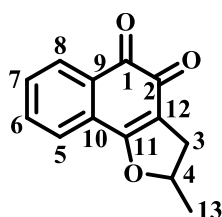
Dados de caracterização

Sólido vermelho [20,5 mg (0,095 mmol, 40 %) a partir de 0,236 mmol de **70**].

**Faixa de fusão** ( °C): 135,0 – 137,3

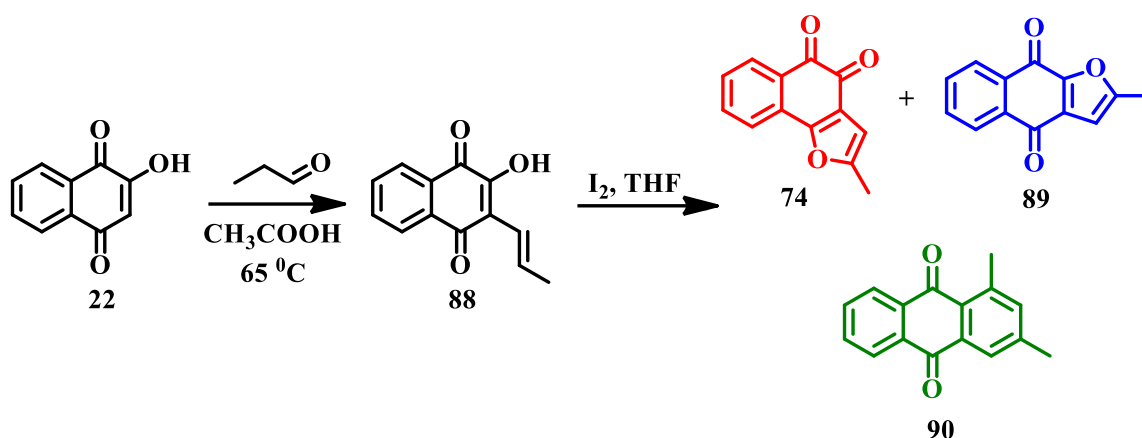
**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta$ /ppm, *J*/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,07 (d, 1H, *J*<sub>5,6</sub> 8, H-5), 7,65 (m, 3H, H-6, H-7 e H-8), 5,28 (m, 1H, H-4), 3,29 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub> 10, H-3), 2,74 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub>10, H-3), 1,59 (d, *J*<sub>13,4</sub> 6,4, 3H, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta$ /ppm, *J*/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):181,3 (C-1), 175,6 (C-2), 169,7 (C-11), 134,5 (C-6), 131,9 (C-7), 130,8 (C-9), 129,4 (C-8), 127,7 (C-10), 124,5 (C-5), 115,2 (C-12), 84,7 (C-4), 33,5 (C-3), 22,0 (C-13).





## 6.10 Síntese de metilfuranonaftoquinona



### PROCEDIMENTO GERAL

#### Método 1

Em um balão contendo 5 mL de ácido acético foi adicionado 1g de lausona (5,75 mmol) e 3,5 mL de propanal (4,35 g, 7,53 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento a 65 °C até completo consumo do material de partida. A resfriamento do sistema, adicionou-se gelo e após fusão do gelo, a mistura foi transferida para funil de extração e extraída com diclorometano (5x50 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução de ácido clorídrico 1,0 mol/L (3x75 mL), água (5x75 mL) e solução saturada de HCl (2x75 mL).

A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório fornecendo o intermediário chave 2-hidroxi-3-C-prop[1,2]enil-1,4-naftoquinona, **88** que não foi purificado em coluna de sílica, sendo usado diretamente na segunda etapa da reação que consistiu em adicionar ao balão 5 mL de tetrahydrofurano e I<sub>2</sub> (1,5 g, 0,5 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 4 horas.

Transcorrido esse tempo, adicionou-se água ao sistema e transferiu-se a mistura para funil de extração. A mistura foi extraída com diclorometano (5x20 mL) e a fase orgânica reunida, lavada com tiosulfato de sódio (3x40 mL) e água (3x40 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se sólido de cor avermelhada escura que foi purificado em coluna cromatográfica com hexano:acetato de

etila 9:1, fornecendo 2,4-dimetil-1,6-antraquinona (47), além das substâncias 2-metilnafto[1,2-b]furan-4,5-diona angular e linear (74 e 89).

### 6.10.1 4-metilnafto[1,2-b]furan-1,2-diona (74)

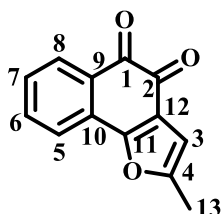
Dados de caracterização

Sólido vermelho [440 mg (2,07 mmol, 36 %) a partir de 0,236 mmol de 22].

**Faixa de fusão ( °C):** 146,0 – 148,8

**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,07 (d, 1H, *J*<sub>5,6</sub> 7.6 Hz, H-8), 7,60 (m, 2H, H-6 e H-7), 7,40 (m, 1H, H-5), 6,41 (s, 1H, H-3), 2,410 (s, 3H, H-13)

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**184,5 (C-4), 181,0 (C-1), 156,2 (C-12), 134,4 (C-6), 133,1 (C-7), 132,1 (C-10), 130,1 (C-9), 125,8 (C-5), 125,6 (C-8), 121,4 (C-11), 65,2 (C-2), 33,1 (C-3), 23,3 (C-13).



**6.10.2 2-metilnafto[2,3-b]furano-1,4-diona (89)**

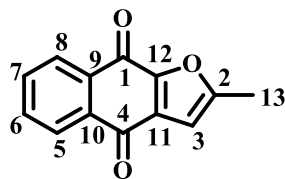
Dados de caracterização

Sólido vermelho [183,4 mg (0,86 mmol, 14 %) a partir de 0,236 mmol de **22**].

**Faixa de fusão ( °C):** 235 - 240

**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,20 (m, 2H, H-5 e H-8), 7,73 (m, 2H, H-6, H-7), 6,61 (s, 1H, H-3), 2,52 (s, 3H, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**180,8 (C-4), 173,1 (C-1), 160,5 (C-12), 151,7 (C-2), 133,8 (C-6), 133,6 (C-7), 133,1 (C-10), 132,5 (C-9), 131,9 (C-11), 126,9 (C-5), 126,8 (C-8), 105,0 (C-3),14,1 (C-13).



### 6.10.3 1,3-dimetilantraceno-1,4-diona (90)

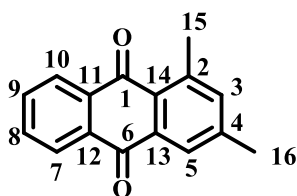
Dados de caracterização

Sólido amarelo [166,5 mg (0,7 mmol, 12 %) a partir de 0,575 mmol de **22**].

**Faixa de fusão ( °C):** 158,5 – 159,3

**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,20 (dd, 2H,  $J_{10,9} = J_{7,8}$  8,8,  $J_{10,8} = J_{7,9}$  1,6, H-10 e H-7), 7,95 (s, 1H, H-5), 7,73 (m, 2H,  $J_{5,6}$ , H-8 e H-9), 7,30 (s, 1H, H-3), 2,76 (s, 3H, H-15), 2,43 (s, 3H, H-16).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 184,6 (C-1), 183,7 (C-6), 144,0 (C-4), 142,1 (C-2), 138,8 (C-3), 134,8 (C-13), 134,7 (C-11), 134,0 (C-8), 133,3 (C-9), 132,8 (C-14), 128,8 (C-12), 127,1 (C-7), 126,5 (C-10), 126,4 (C-5), 23,3 (C-16), 21,6 (C-15).



Em reações posteriores de síntese do derivado **74** a partir de **88** optou-se pela purificação de **88** usando-se coluna de sílica e mistura eluente de hexano:diclorometano 7:3.

#### 6.10.4 Síntese de 2-hidroxi-3-C-prop(1,2)enil-1,4-naftoquinona (88)

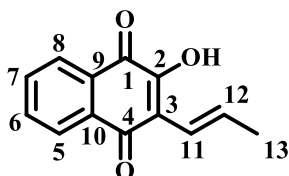
Dados de caracterização

Sólido alaranjado [900 mg (4,2 mmol, 47 %) a partir de 8,94 mmol de lausona].

**Faixa de fusão ( °C):** 131,4 – 133,1

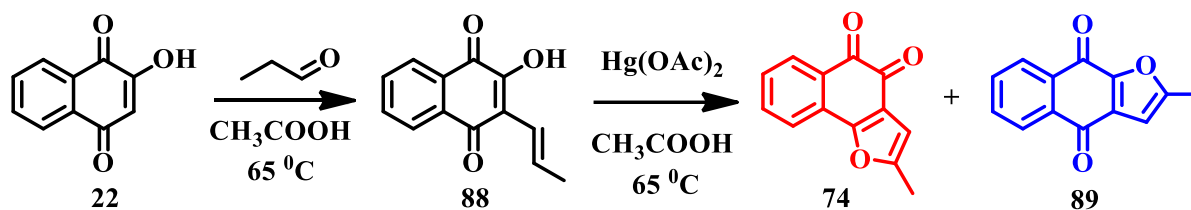
**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,10 (d, 1H, *J*<sub>5,6</sub> 7,6, H-5), 8,03 (d, 1H, *J*<sub>8,7</sub> 7,6, H-8), 7,78 (td, 1H, *J*<sub>6,7</sub> 7,6, *J*<sub>6,8</sub> 1,2, H-6), 7,66 (td, 1H, *J*<sub>7,8</sub> = *J*<sub>7,6</sub> 7,6, *J*<sub>7,5</sub> 1,2, H-7), 7,05 (m, 1H, H-12), 6,61 (m, 1H, H-11), 1,97 (m, 3H, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 184,5 (C-4), 181,6 (C-1), 151,5 (C-2), 139,0 (C-6), 135,2 (C-7), 133,2 (C-12), 132,8 (C-10), 129,6 (C-9), 127,2 (C-5), 126,1 (C-8), 120,1 (C-11), 118,8 (C-3), 20,7 (C-13).



## Método 2.

Esse método de síntese de **74** seguiu protocolo relatado por Duran-Lengua e colaboradores pela reação do derivado **88** com acetato de chumbo em ácido acético.

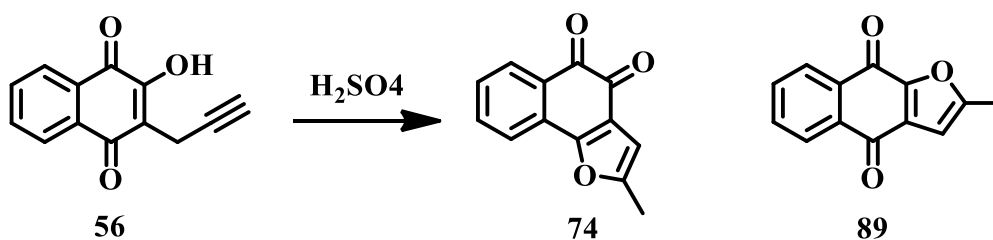


Em um balão contendo 5 mL de ácido acético foram adicionados 100 mg de **88** (0,46 mmol) e 298 mg de acetato de chumbo (0,93 mmol), mantendo-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos seguido de aquecimento a  $80^\circ\text{C}$  por 60 minutos ou até consumo do material de partida. O consumo do material de partida foi verificado em análise de CCD em eluente hexano:acetato de etila 9:1.

Observado o consumo do material de partida foi adicionado 5 mL de etanol e 5 mL de solução de ácido clorídrico 2,0 mol/L sob aquecimento a  $70^\circ\text{C}$  por cerca de 45 minutos. Após resfriamento do sistema até temperatura ambiente, adicionou-se 20 mL de água, a mistura foi transferida para funil de extração e extraída com acetato de etila (5x20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com água (5x25 mL) e solução saturada de NaCl (2x50 mL).

A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O bruto da reação foi purificado em coluna obtendo-se o 50,7 mg (0,24 mmol, 51 %) do derivado **74** e 9,8 mg (0,05 mmol, 10%) de **89**.

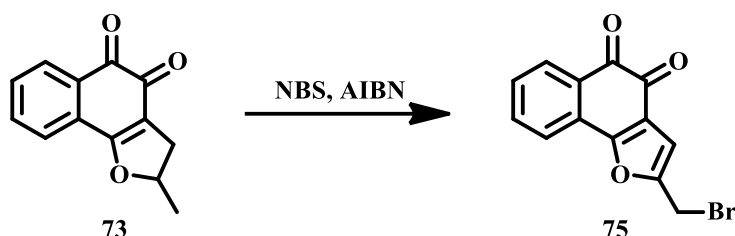
## Método 3.



A um balão de 25 mL sob sistema de resfriamento em banho de gelo foram adicionados 100 mg (0,47 mmol) de 2-hidroxi-3-*C*-propargil-1,4-naftoquinona (**56**) e 5 mL de ácido sulfúrico concentrado, tomando-se o cuidado de manter todo o sistema sob agitação moderada por 15 minutos. Ao final deste tempo cerca de 30 g de gelo pilado foi acrescentado e o sistema foi mantido sob agitação até completa fusão do gelo.

A mistura foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. A mistura foi purificada em coluna de sílica e eluente hexano:acetato de etila 9:1. O derivado **74** foi isolado como sólido vermelho com 77 % de rendimento (76,4 mg, 0,36 mmol). Em reações seguintes, quando a reação ocorreu à temperatura ambiente, foi observado cerca de 27 % do derivado **89** e cerca de 38 % do derivado **74**.

### 6.11 Síntese de (4-bromometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (75)



A balão contendo 50 mL de clorofórmio anidro foram adicionados 50 mg (0,23 mmol) de **73**, 100 mg (0,6 mmol) de NBS e 100 mg (0,3 mmol) de AIBN e a mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 70 °C por cerca de 2 horas. Após verificação de consumo de todo material de partida o aquecimento foi desligado e após atingir a temperatura ambiente foram adicionados cerca de 10 g de gelo pilado.

Após completa fusão do gelo, a mistura foi transferida para funil de separação e lavada com água destilada (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório obtendo-se um material vermelho que foi purificado em coluna de sílica com hexano:acetato de etila 8:2.

#### Dados de caracterização

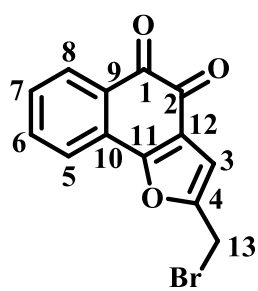
Sólido vermelho [36,5 mg (0,12 mmol, 54 % de **75**) a partir de 0,23 mmol de **73**].

**Faixa de fusão ( °C):** 138,8 – 140,3

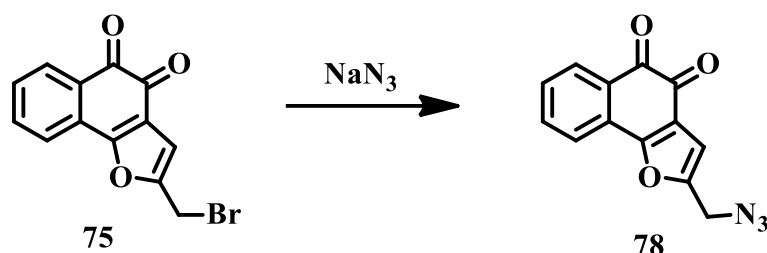
**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,07 (dd, 1H,  $J_{8,7}$ ,  $J_{8,61}$ , H-8), 7,75 (d, 1H,  $J_{5,67}$ , H-5), 7,68 (dt, 1H,  $J_{7,8}=J_{7,67}$ ,  $J_{7,5}$ , H-7), 7,50 (dt, 1H,  $J_{6,7}=J_{6,77}$ ,  $J_{6,81}$ , H-6), 4,54 (s, 2H, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 180,0 (C-1), 174,1 (C-2), 160,9 (C-11), 153,4 (C-4), 135,5 (C-7), 130,7 (C-6), 130,6 (C-5), 129,0 (C-9), 127,9 (C-10), 122,7 (C-8), 122,3 (C-12), 108,0 (C-3), 21,9 (C-13).





## 6.12 Síntese de (4-azidometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (78)



A balão contendo 20 mL de DMF anidra foram adicionados 100 mg (0,34 mmol) de **75**, 221 mg (3,4 mmol) de azida de sódio e a mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 70 °C por cerca de 12 horas. Após verificação de consumo de todo material de partida o aquecimento foi desligado e após atingir a temperatura ambiente foram adicionados 50 mL de água destilada. A mistura foi transferida para funil de separação e extraída com acetato de etila (5x30 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório obtendo-se um material vermelho que foi purificado em coluna de sílica com hexano:acetato de etila 9:1.

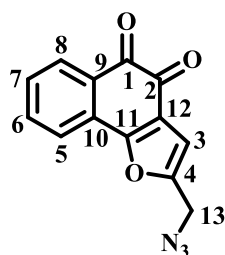
### Dados de caracterização

Sólido alaranjado [19,5 mg (0,07 mmol, 25 %) a partir de 0,34 mmol de **75**].

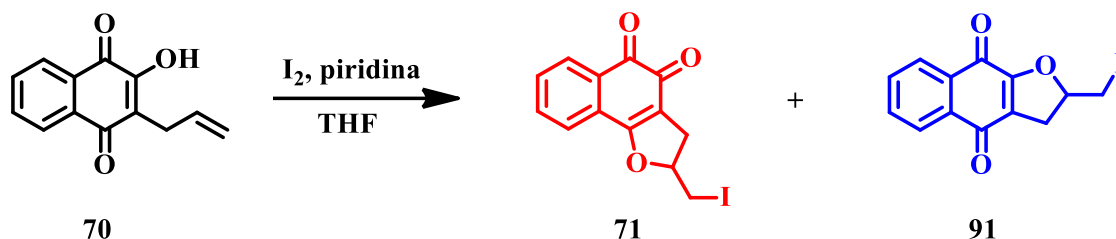
**Faixa de fusão ( °C):** 149,7 – 151,0

**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,90 (dd, 1H, *J*<sub>8,7</sub>7,6, *J*<sub>8,6</sub>1,6, H-8), 7,73 (dt, 1H, *J*<sub>7,8</sub>=*J*<sub>7,6</sub>7,6, *J*<sub>7,5</sub>1,6 H-7), 7,69 (dd, 1H, *J*<sub>5,6</sub>7,6, *J*<sub>5,7</sub>1,6, H-5), 7,55 (dt, 1H, *J*<sub>6,7</sub>=*J*<sub>6,5</sub>7,6, *J*<sub>6,8</sub>1,6, H-6), 7,54 (s, 1H, H-3), 4,64 (s, 2H, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 179,6 (C-1), 174,5 (C-2), 160,0 (C-11), 152,9 (C-4), 135,5 (C-7), 130,8 (C-6), 130,1 (C-10), 129,9 (C-5), 127,9 (C-9, C-12), 122,3 (C-8), 108,5 (C-3), 46,3 (C-13).



### 6.13 Síntese de (4-iodometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona



Pesou-se 150 mg (0.672 mmol) de **70** e solubilizou-se em diclorometano anidro. A essa solução adicionou-se uma solução contendo I<sub>2</sub> (726 mg, 2 mmol) 18 mL de diclorometano anidro e 2,4 mL de piridina tratada com KOH. Deixou-se em agitação à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi acompanhada por CCD, usando-se como eluente hexano/acetato de etila 7:3.

Após completo consumo do material de partida, adicionou-se gelo pilado ao balão e 5 mL de solução 3 mol/L de HCl. Deixou-se por 5 minutos, sob agitação. A mistura foi transferida para funil de extração e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída 3x20 mL com diclorometano. A fase orgânica foi reunida e extraída 3x50 mL com solução gelada de tiosulfato de sódio 1%.

A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se sólido vermelho intenso que foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com hexano:acetato de etila 7:3.



**6.13.2 (4-iodometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (71)**

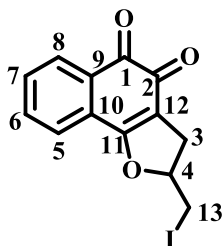
Dados de caracterização

Sólido vermelho [157 mg (0,46 mmol, 66 %) a partir de 0,70 mmol de **70**].

**Faixa de fusão ( °C):** 142,6 – 143,4

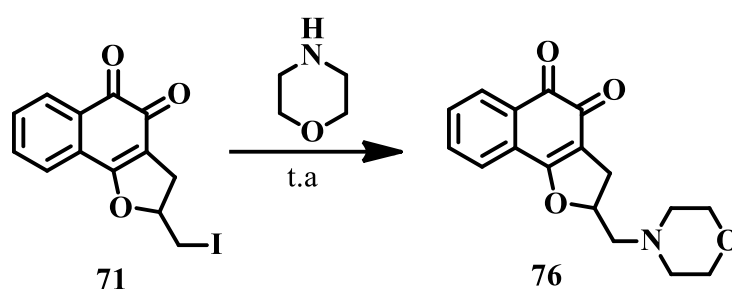
**RMN de <sup>1</sup>H (δ/ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,08 (d, 1H, *J*<sub>8,7</sub>7,6, H-8), 7,66 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 5,16 (m, 1H, H-4), 3,52 (d, 2H, *J*<sub>13,4</sub>5,2, H-13), 3,32 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub>6, *J*<sub>3,4</sub> 10, H-3), 2,94 (dd, 1H, *J*<sub>3,4</sub>6, *J*<sub>3,4</sub>10, H-3).

**RMN de <sup>13</sup>C (δ/ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**180,9 (C-1), 175,5 (C-2), 169,4 (C-11), 134,9 (C-7), 132,3 (C-6), 130,8 (C-9), 129,8 (C-5), 127,3 (C-10), 124,8 (C-8), 115,0 (C-12), 85,4 (C-4), 33,2 (C-3), 7,6 (C-13).



## 6.14 Síntese de derivados dihidrofurano naftoquinona

### 6.14.1 Síntese de 4-[N-(morfolin)metil]3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (76)



A balão contendo 2 mL de morfolina foram adicionados 100 mg (0,29 mmol) de **71** e a mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 1 hora. Após verificação de consumo de todo material de partida via análise em CCD, foi adicionado 15 mL de água destilada gelada. A mistura foi transferida para funil de separação e extraída com diclorometano (6x30 mL).

A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Como a fase orgânica apresentou cheiro de morfolina, essa foi retomada em 50 mL de diclorometano e transferida para funil de extração. A mistura foi então extraída com solução de ácido clorídrico 0,1 mol/L (2x30 mL). A fase aquosa ácida apresentou coloração vermelha, enquanto a fase orgânica ficou amarela.

Após secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar em rota, foi obtido 12,2 mg de um sólido graxo. À fase aquosa ácida foi adicionado bicarbonato de sódio até pH 7,0. A fase aquosa neutra foi extraída com diclorometano (6x30 mL), a fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

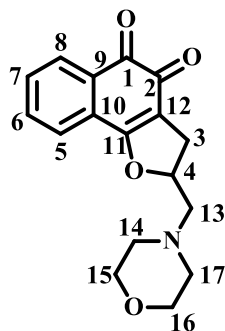
Foram obtidos 78,1 mg de material vermelho ceroso que por análise em RMN  $^1\text{H}$  indicou ser o produto de interesse.

#### Dados de caracterização

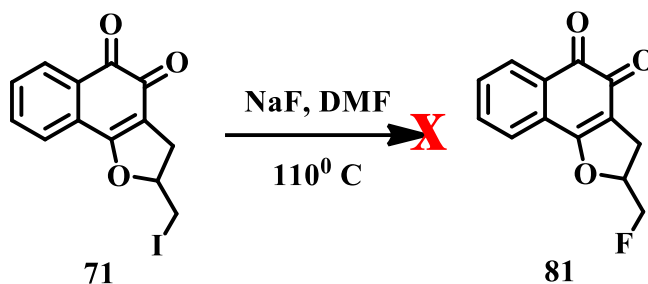
Material ceroso vermelho [78,1 mg (0,26 mmol, 90 %) a partir de 0,29 mmol de **52**].

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,33 (dd, 1H,  $J_{8,7,7,6}$ ,  $J_{8,6,1,2}$ , H-8), 8,17 (dt, 1H,  $J_{6,7}=J_{6,5,7,6}$ ,  $J_{6,8,1,2}$ , H-6), 8,08 (dt, 1H,  $J_{7,6}=J_{7,6,7,6}$ ,  $J_{7,5,1,2}$ , H-7), 8,02 (dd, 1H,  $J_{5,6}$ ,  $J_{5,7,1,2}$ , H-5), 5,76 (m, 1H, H-4), 4,01 (t, 4H,  $J_{17,16}=J_{15,14,5}$ , H-15, H-17), 3,50 (dd, 1H,  $J_{13,4,5}$ ,  $J_{10}$ , H-13), 3,16 (m, 2H, H-3, H-13), 3,08 (m, 1H, H-3), 2,96 (m, 2H, H-14), 2,91 (m, 2H, H-16).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 181,1 (C-1), 175,5 (C-2), 168,9 (C-11), 135,3 (C-6), 132,5 (C-7), 131,1 (C-10), 129,1 (C-8), 127,6 (C-9), 124,7 (C-5), 115,6 (C-12), 86,1 (C-4), 66,7 (C-14, C-17), 62,3 (C-13), 54,2 (C-15, C-16), 30,6 (C-3).



6.14.2 *Tentativa de síntese de 4(fluorometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (81)*

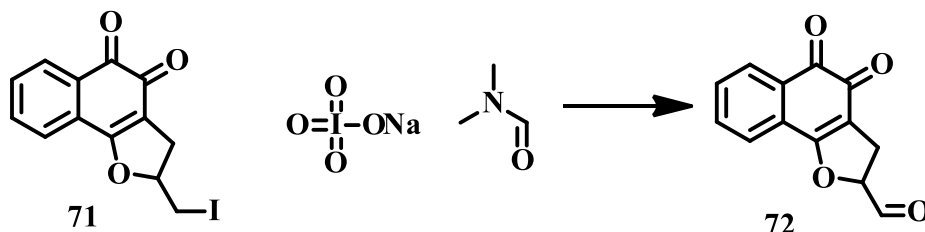


A balão contendo 5 mL de DMF foram adicionados 25 mg (0,07 mmol) de **71** e 31 mg (0,7 mmol) de NaF sob agitação magnética e aquecimento a 110 °C. Após 24 horas de reação foi observado via análise em CCD completo consumo do material de partida. Desta forma após resfriar o sistema foi adicionado 50 mL de água destilada gelada e a mistura foi transferida para funil de extração.

A mistura foi extraída com DCM (3x50 mL), a fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi obtido um líquido vermelho que foi colocado em dessecador sob pressão reduzida até formação de sólido. Pela análise em RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi percebido formação de **70**, **84** e **91**, não sendo observado nenhum sinal correspondente ao derivado fluorado, **81**.



6.14.3 *Tentativa de síntese de (4-formil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (72)*



Fonte: adaptado de Das, 2003

A balão contendo 15 mL de DMF foram adicionados 100 mg (0,29 mmol) de **71** e 62 mg (0,29 mmol) de  $\text{NaIO}_4$  sob agitação magnética e aquecimento a 150 °C. Após 60 minutos de reação foi observado via análise em CCD completo consumo do material de partida. Desta forma após resfriar o sistema foram adicionados 50 mL de água destilada gelada e a mistura foi transferida para funil de extração.

A mistura foi extraída com acetato de etila/metanol 8:2 (5x50 mL), a fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de NaCl (2x50 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi obtido um líquido vermelho que foi colocado em dessecador sob pressão reduzida até formação de sólido. O sólido foi purificado em coluna cromatográfica com hexano:acetato de etila 9:1, seguido de hexano:acetato de etila 7:3 e hexano:acetato 1:1. Foi isolado um produto, característico do álcool **79**.

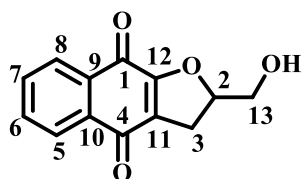
#### 6.14.4 2(hidroximetil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (92)

Dados de caracterização

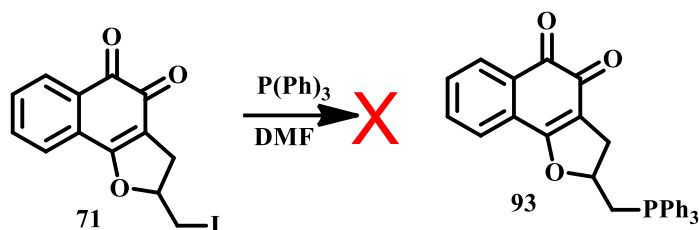
Sólido cristalino amarelo [16,6 mg (0,07 mmol, 25 %) a partir de 0,29 mmol de **51**].

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,01 (dd, 2H,  $J_{5,6}=J_{7,8}=J_{7,8}7,5$ , H-5 , H-8), 7,80 (td, 2H,  $J_{7,6}=J_{7,8}=J_{6,7}=J_{6,5}7,5$ ,  $J_{7,5}=J_{7,5}1,2$ , H-6, H-7), 5,15 (m, 1H, H-2), 4,30 (m, 1H, H-O), 3,90 (d, 1H,  $J_{13,2}12$ , H-13), 3,76 (m, 1H, H-13), 3,21 (dd, 1H,  $J_{3,2}10$ , H-3), 3,07 (dd, 1H,  $J_{3,2}10$ , H-3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**182,6 (C-4), 178,3 (C-1), 161,1 (C-12), 135,0 (C-6), 134,0 (C-7), 133,9 (C-9), 132,7 (C-10), 126,6 (C-5), 126,4 (C-8), 125,5 (C-11), 87,5 (C-2), 64.3 (C-13).

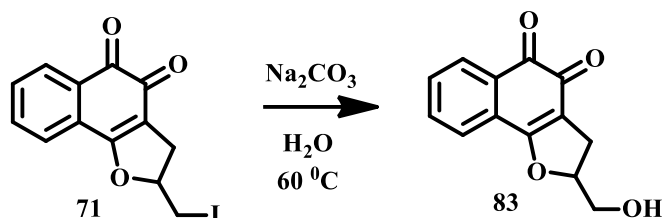


6.14.5 *Tentativa de síntese de 4(trifenilfosfonilmetil)-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (93)*



A balão contendo 15 mL de THF foi adicionado 50 mg (0,14 mmol) de **71** e 46 mg (0,18 mmol) de  $PPH_3$  sob agitação magnética e temperatura ambiente. Após 24 horas a análise por CCD indicava que o material de partida não tinha sido consumido, desta forma o sistema foi aquecido a  $60^\circ C$  e a reação foi acompanhada por CCD. Após 30 horas foi observado completo consumo do material de partida e após o sistema alcançar a temperatura ambiente, o solvente foi extraído sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o sólido foi purificado em coluna cromatográfica com hexano:acetato de etila 9:1, seguido de hexano:diclorometano 6:4 Foi isolado 9,4 mg (0,04 mmol, 31%) o derivado .C-alil-1,4-naftoquinona (**71**).

6.14.6 Síntese de 4(hidroximetil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona)  
(83)



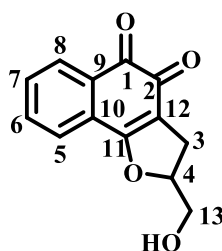
A balão contendo 40 mL de solução de carbonato de sódio 3% (m/V) foi adicionado 50 mg (0,15 mmol) de **71** sob agitação magnética à 80 °C. Após 12 horas a análise por CCD indicava que o material de partida havia sido todo consumido, desta forma o aquecimento foi desligado. Após o sistema alcançar a temperatura ambiente, à mistura foi adicionado HCl concentrado até pH neutro ou levemente ácido (~pH 5-6). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (5x30 mL), a fase orgânica reunida, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica com hexano:acetato de etila 7:3 contendo 0,1% de ácido acético.

Dados de caracterização

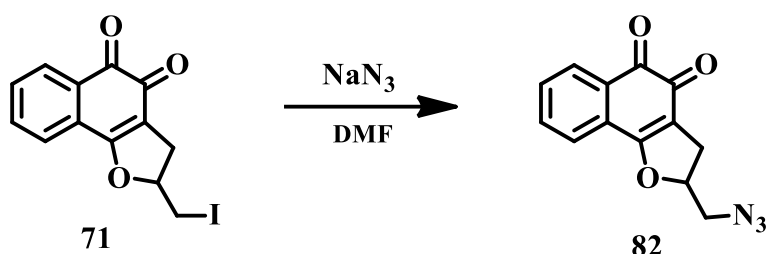
Sólido vermelho [16,5 mg (0,07 mmol, 48 %) a partir de 0,29 mmol de **71**].

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta$ /ppm, J/Hz, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,92 (dd, 1H,  $J_{8,7}$  7,6,  $J_{8,6}$  1,2, H-8), 7,78 (m, 2H, H-6, H-7), 7,61 (td, 1H,  $J_{5,6}$  7,5, H-5), 4,30 (d, 1H,  $J_{13,4}$  12, H-13), 4,22 (dd, 1H,  $J_{13,4}$  7,5), 4,13 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  5,  $J_{3,4}$  2, H-3), 3,33 (m, 1H, H-3).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta$ /ppm, J/Hz, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 178,8 (C-1), 178,2 (C-2), 161,3 (C-11), 135,1 (C-6), 131,5 (C-10), 130,9 (C-7), 129,6 (C-9), 127,9 (C-5), 123,8 (C-8), 111,7 (C-12), 71,3 (C-13), 59,9 (C-4), 26,2 (C-3).



### 6.14.7 Síntese de 4(azidometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (82)



A balão contendo 5 mL de DMF foi adicionado 391 mg (1,15 mmol) de **71** e 150 mg (2,30 mmol) de azida de sódio solubilizada em 2 mL de DMF. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 12 horas à temperatura ambiente. Após completo consumo do material de partida, adicionou-se 20 g de gelo pilado à reação, observando-se formação de precipitado vermelho que foi separado por filtração.

O filtrado foi extraído com 3x30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. Análise por CCD e no infravermelho indicam que o sólido e o extraído são iguais, assim após reunião procedeu-se à purificação por coluna cromatográfica em hexano acetato de etila 8:2.

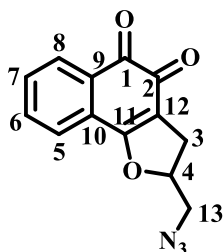
#### 6.14.7.1 4(azidometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (82)

Dados de caracterização

Sólido vermelho [160,2 mg (0,62 mmol, 54 %) a partir de 1,15 mmol de **71**].

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,07 (d, 1H,  $J_{8,7,5}$ , H-8), 7,62 (m, 3H, H-6, H-7, H-5), 5,30 (m, 1H, H-4), 3,67 (dd, 1H,  $J_{13,4}$  13,5, H-13), 3,62 (dd, 1H,  $J_{13,4}$  13,5, H-13), 3,26 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  10, H-3), 2,93 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  8, H-3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**180,9 (C-1), 175,4 (C-2), 169,5 (C-11), 134,9 (C-6), 132,3 (C-7), 130,7 (C-10), 129,8 (C-8), 127,2 (C-9), 124,8 (C-5), 115,2 (C-12), 85,8 (C-4), 54,3 (C-13), 29,6 (C-3).



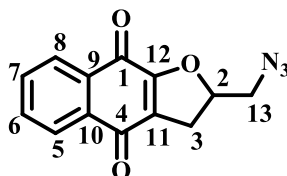
#### 6.14.7.2 2(azidometil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (94)

Dados de caracterização

Sólido amarelo palha [31,6 mg (0,12 mmol, 11 % de **60**) a partir de 1,15 mmol de **51**].

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,06 (t, 2H,  $J_8$ , H-5, H-8), 7,70 (m, 2H, H-6, H-7), 5,18 (m, 1H, H-2), 3,77 (dd, 1H,  $J_4$ , H-13), 3,57 (dd, 1H,  $J_4$ , H-13), 3,30 (dd, 1H,  $J_{10}$ , H-3), 3,08 (dd, 1H,  $J_{10}$ , H-3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ,  $J/\text{Hz}$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**182,1 (C-4), 177,4 (C-1), 159,7 (C-12), 134,3 (C-6), 133,2 (C-7), 132,9 (C-10), 131,5 (C-9), 126,4 (C-5), 126,1 (C-8), 124,1 (C-11), 83,7 (C-2), 53,9 (C-13), 30,2 (C-3).



## 7 CONCLUSÃO

Podemos dividir os resultados da presente tese em dois grupos gerais de acordo com os objetivos propostos. O primeiro se relaciona a otimização da síntese de 2-hidroxi-3-C-propargil-1,4-naftoquinona (**56**), e a caracterização deste derivado por métodos espectrométricos (IV, RMN, UPLC-MS), difração de raios X e análise térmica. Essa otimização da síntese de **56** se concretiza através da utilização de diversas técnicas com rendimentos variados. No geral, pode-se afirmar que o rendimento foi otimizado cerca de 300% em comparação com a obtenção de referência (MELO OTONI, 2018). Dentre os principais métodos utilizados cabe destacar a realização de operações em microescala, trabalhando com a alteração de variáveis e realizando diversas repetições. Embora, devido a proposta metodológica, tenham sido realizadas diversas reações - com variação de quatro solventes, cinco bases e do tempo de reação dentro dos parâmetros estabelecidos-, o método de microescala permite a redução do gasto de solventes e da produção de resíduos. Essa variação de parâmetros permitiu inferir que a mistura de água e terc-butanol, associada a trietilamina, levou à formação exclusiva do derivado C-propargílico. A formação desse derivado, até então não publicado, abre o escopo para novas propostas de síntese na busca por substâncias bioativas. Observa-se que a literatura é não consensual quanto a hidroxila livre da lausona, sendo encontrados relatos de melhor e pior atividade em função desse grupo. Derivados triazólicos de lausona já haviam sido sintetizados, apresentando atividades biológicas frente a células tumorais B16-F10, C6, A549. A síntese dos derivados glicosiltriazólicos de 3-C-alillausona (**56**), foi efetuada com sucesso, tendo-se obtido os derivados acetilados **62-65** e desacetilados **66-69** com rendimentos entre 65 e 92%. Essas substâncias não apresentaram atividade biológica relevante nos ensaios que foram submetidas. A segunda parte do trabalho, que objetivou produzir derivados análogos a  $\beta$ -lapachona, propõe uma diversidade estrutural significativa entre os intermediários. Em outros trabalhos, esses intermediários poderiam servir como material de partida na construção de novas substâncias, ampliando a quimioteca na busca por derivados ativos. Propomos obter derivados orto-furanonaftoquinônicos de forma simples em poucas etapas, a partir da lausona. Inicialmente a lausona foi alquilada produzindo o derivado **70**, que em ácido sulfúrico, leva a

formação do derivado **73**. Este derivado foi submetido a uma reação radicalar em NBS e AIBN para gerar o derivado 2-bromometil (**75**). Por apresentar bom grupo abandonador, o derivado **75** pode ser convertido por reações  $S_N2$  a uma infinidade de novas substâncias. Durante a reação de alquilação observamos formação de subprodutos que foram isolados e caracterizados. O produto de interesse sofreu reação com NBS para formar o bromometil com bom rendimento. A substituição do bromo levou a formação da azida. Esse grupo é um ótimo precursor de novas substâncias, uma vez que, além de reação de cicloadição alcino-azida, o grupo  $N_3$  pode ser reduzido a amina, permitindo modificação estrutural para amida, sulfonamida etc. A formação do derivado aromático também foi avaliada pela reação de **56** com ácido sulfúrico. Essa reação foi limpa e com bom rendimento quanto mantida a temperatura próxima a zero graus Celsius. A temperatura ambiente, observamos formação do derivado aromático linear. Esse fato está relacionado, provavelmente, a formação do derivado cinético e termodinâmico. O derivado **70** já foi descrito, entretanto a rota de síntese a partir de um alcino terminal não foi relatada na literatura. A reação de ciclização usando iodo em piridina levou a formação de **71** e **91** com bons rendimentos e reações  $S_N2$  foram propostas para este derivado. Na reação de **71** com fluoreto de sódio foi observado que o anel furânico apresenta labilidade e o derivado 1,2-naftoquinona se converte ao derivado 1,4-naftoquinona. A mesma tendência foi observada na tentativa de síntese de aldeído com periodato de sódio. Na reação com azida de sódio também foi isolado o derivado linear, o que reforça a proposta de labilidade do anel furânico. Estudos para esclarecimento das observações estão em andamento. Quanto aos testes biológicos da segunda parte do trabalho, observamos que algumas substâncias apresentaram atividade na faixa micromolar baixa ( $CI_{50}$  menor que 5  $\mu M$ ) e mesmo submicromolar, reforçando a importância da classe das naftoquinonas como estruturas privilegiadas para o desenvolvimento de fármacos



## REFERÊNCIAS

**AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S.** Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores *Chemistry - An Asian Journal*, **4 out. 2011.**

**AKBARI, S.; RASOULI-GHAHROUDI, A. A.** Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. *BioMed Research International*, **v. 2018, 2018.**

**AMITI; TAMIZHSELVI, R.; MANICKAM, V.** Menadione (vitamin K3) inhibits hydrogen sulfide and substance P via NF- $\kappa$ B pathway in caerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice. *Pancreatology*, **v. 19, n. 2, p. 266–273, 2019.**

**ANDRADE, J. T. et al.** Design, synthesis, and biodistribution studies of new analogues of marine alkaloids: Potent in vitro and in vivo fungicidal agents against *Candida* spp. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **v. 210, p. 113048, jan. 2021.**

**ANTOLOVICH, M. et al.** LC-MS Investigation of Oxidation Products of Phenolic Antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **v. 52, n. 4, p. 962–971, 17 fev. 2004.**

**ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L.** Purification of Organic Chemicals. *Purification of Laboratory Chemicals*, **p. 88–444, 1 jan. 2009.**

**BAHIA, S. B. B. et al.** Molecular hybridization as a powerful tool towards multitarget quinoidal systems: Synthesis, trypanocidal and antitumor activities of naphthoquinone-based 5-iodo-1,4-disubstituted-, 1,4- and 1,5-disubstituted-1,2,3-triazoles. *MedChemComm*, **v. 7, n. 8, p. 1555–1563, 2016.**

**BAPTISTA DE OLIVEIRA FREITAS, L. et al.** A REAÇÃO “CLICK” NA SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS: ASPECTOS QUÍMICOS E APLICAÇÕES *Quim. Nova.* [s.l: s.n.].

**BARANGE, D. K. et al.** Facile and highly efficient method for the C-alkylation of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone to nitroalkenes under catalyst-free “on water” conditions.

Tetrahedron Letters, v. 50, n. 36, p. 5116–5119, 9 set. 2009.

**BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.** ESTRESSE OXIDATIVO: RELAÇÃO ENTRE GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS E DEFESA DO ORGANISMO. *Quim. Nova*. [s.l.: s.n.].

**BEAUDIN, S.; KOKABEE, L.; WELSH, J.** Divergent effects of vitamins K1 and K2 on triple negative breast cancer cells. *Oncotarget*, v. 10, n. 23, p. 2292–2305, 2019.

**BIAN, J. et al.** Synthesis and evaluation of (±)-dunnione and its ortho-quinone analogues as substrates for NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 25, n. 6, p. 1244–1248, 15 mar. 2015.

**BIAN, J. et al.** Discovery of quinone-directed antitumor agents selectively bioactivated by NQO1 over CPR with improved safety profile. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 129, p. 27–40, 2017.

**BUBB, W. A.** NMR spectroscopy in the study of carbohydrates: Characterizing the structural complexity. *Concepts in Magnetic Resonance Part A: Bridging Education and Research*, v. 19, n. 1, p. 1–19, set. 2003.

**CANTÚ GONZÁLEZ, R. N. et al.** Naftoquinonas: de simples pigmentos a moléculas terapéuticas. *Biológicas*, v. 14, n. 2, p. 48–56, 2012.

**CAO, S.; PENG, X.** Exploiting Endogenous Cellular Process to Generate Quinone Methides In Vivo. *Current Organic Chemistry*, v. 18, n. 1, p. 70–85, 2014.

**CARVALHO, I. et al.** “Click chemistry” synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 18, n. 7, p. 2412–2427, 1 abr. 2010.

**CHANG, Y.-H.** Common therapeutic target for both cancer and obesity. *World Journal of Biological Chemistry*, v. 8, n. 2, p. 102, 2017.

**CHIPOLINE, I. C.; FERREIRA, V. F.; SILVA, F. D. C.** One-Step Synthesis of 1. p. 565–569, 2015.

**COELHO, A. I.; BERRY, G. T.; RUBIO-GOZALBO, M. E.** Galactose metabolism and health *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* **Lippincott Williams and Wilkins**, , 1 jul. 2015.

**DA ROCHA, D. R. et al.** Synthesis of fused chromene-1,4-naphthoquinones via ring-closing metathesis and Knoevenagel-electrocyclization under acid catalysis and microwave irradiation. *Tetrahedron*, v. 70, n. 20, p. 3266–3270, maio 2014.

**DA SILVA, E. N. et al.** Naphthoquinoidal [1,2,3]-triazole, a new structural moiety active against *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, n. 8, p. 1774–1780, 2008.

**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. *Química Nova*, v. 26, n. 3, p. 407–416, 2003.

**DAS, S.; PANIGRAHI, A. K.; MAIKAP, G. C.** NaIO<sub>4</sub>—DMF: A Novel Reagent for the Oxidation of Organic Halides to Carbonyl Compounds. *ChemInform*, v. 34, n. 19, 13 maio 2003.

**DE CASTRO, S. L.; EMERY, F. S.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.** Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 69, p. 678–700, nov. 2013.

**DE FRANCA, M. N. F. et al.** Anti-proliferative and pro-apoptotic activity of glycosidic derivatives of lawsone in melanoma cancer cell. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1, p. 662, 2 dez. 2021.

**DE OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J.** Agentes antineoplásicos biorredutíveis: Uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. *Química Nova*, v. 25, n. 6 A, p. 976–984, 2002.

**DEKKERS, J. et al.** 2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 52, n. 11, p. 2896–2899, 1996.

**DELARMELINA, M. et al.** Synthesis, antitumor activity and docking of 2,3-

**(substituted)-1,4-naphthoquinone derivatives containing nitrogen, oxygen and sulfur.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 26, n. 9, p. 1804–1816, 2015.

**DEWKAR, G. K.; NARINA, S. V; SUDALAI, A. Comprehensive Organic Transformation: A Guide to Functional Group Preparation.** Tetrahedron Lett, v. 59, n. 2, p. 4501–4504, 1994.

**DIKE, S. Y. et al. A single-pot synthesis of atovaquone: An antiparasitic drug of choice.** Organic Process Research and Development, v. 18, n. 5, p. 618–625, 2014.

**DONALD L. PAVIA, GARY M. LAMPMAN, G. S. K. E J. R. V.** Introdução a espectroscopia. 5. ed. Bellingham, Washington: [s.n.].

**DUTHIE, S. J.; GRANT, M. H.** The role of reductive and oxidative metabolism in the toxicity of mitoxantrone, adriamycin and menadione in human liver derived hep G2 hepatoma cells. British Journal of Cancer, v. 60, n. 4, p. 566–571, 1989.

**EL HAGE, S. et al. Synthesis and antimalarial activity of new atovaquone derivatives.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 44, n. 11, p. 4778–4782, 2009.

**FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S.** Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 43, n. 1, p. 95–100, mar. 1997.

**FERREIRA, S. B. et al. A new method to prepare 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones: Synthesis of lapachol and phthiocol.** Synlett, n. 11, p. 1551–1554, 2011.

**FIESER, L. F.** The alkylation of hydroxynaphthoquinone II. Carbon alkylation. Journal of the American Chemical Society, v. 48, n. 12, p. 3201–3214, 1926.

**FIORILLO, M. et al. Repurposing atovaquone: Targeting mitochondrial complex III and OXPHOS to eradicate cancer stem cells.** Oncotarget, v. 7, n. 23, p. 34084–34099, 2016.

**FOSTER, A. B.; STACEY, M.; STEPHENS, R. W.** Reaction of some alkyl iodides with periodate. Journal of the Chemical Society (Resumed), v. 2681, n. Vi, p. 2681–2687, 1959.

**FRAY, M. J. et al. Structure–Activity Relationships of 1,4-Dihydro-(1H,4H)-quinoxaline-2,3-diones as N -Methyl- d -aspartate (Glycine Site) Receptor Antagonists. 1. Heterocyclic Substituted 5-Alkyl Derivatives. Journal of Medicinal Chemistry, v. 44, n. 12, p. 1951–1962, 1 jun. 2001.**

**GOMES, C. L. et al. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesisPhytochemistryElsevier Ltd, , 1 jun. 2021.**

**HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer Review Douglas. Cell, v. 100, n. 7, p. 57–70, 2000.**

**HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.**

**HARIECHE, S.; ZENAIDI, N.; MEZGHICHE. Malaria chemoprophylaxis. Fourth Edition. [s.l.] Elsevier Inc., 1998. v. 62**

**HASSAN, G. S. Menadione. [s.l: s.n.]. v. 38**

**HAYASHI, T.; SMITH, F. T.; LEE, K. HSIUNG. Antitumor Agents. 89.1 Psychorubrin, a New Cytotoxic Naphthoquinone from Psychotria rubra and Its Structure-Activity Relationships. Journal of Medicinal Chemistry, v. 30, n. 11, p. 2005–2008, 1987.**

**HUANG, Z. H. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel mansonone e derivatives prepared via CuAAC click chemistry as topoisomerase II inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 68, p. 58–71, 2013.**

**HUOT, R.; BRASSARD, P. Synthèse de méthyl-3 furoquinones. Canadian Journal of Chemistry, v. 52, n. 1, p. 88–94, 1 jan. 1974.**

**IMPERIO, D. et al. Replacement of the lactone moiety on podophyllotoxin and steganacin analogues with a 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole via ruthenium-catalyzed click chemistry. Bioorganic and Medicinal Chemistry, v. 15, n. 21, p. 6748–6757, 1 nov. 2007.**

**J. M. DA SILVA, W.; K. B. FERRARI, C. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento Mitochondrial Metabolism, Free Radicals and Aging. Rev. Bras. Geriatr. 2007.**

Gerontol., v. 14, n. 1, p. 441–451, 2011.

**JARDIM, G. A. M. et al. On the search for potential antimycobacterial drugs: Synthesis of naphthoquinoidal, phenazinic and 1,2,3-triazolic compounds and evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 26, n. 5, p. 1013–1027, 2015.**

**JORDÃO, A. K. et al. Lawsone in organic synthesis. RSC Advances, v. 5, n. 83, p. 67909–67943, 2015.**

**KANG, S. Y. et al. Glucosides with cyclic diarylpolyenoid as novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, v. 21, n. 12, p. 3759–3763, 2011.**

**KARPLUS, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. Journal of the American Chemical Society, v. 85, n. 18, p. 2870–2871, set. 1963.**

**KIM, E. E. et al. Synthesis of a monofluoro 3-alkyl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinone: a potential anti-malarial drug. Tetrahedron Letters, v. 56, n. 48, p. 6707–6710, 2015.**

**KLAUS, V. et al. 1,4-Naphthoquinones as inducers of oxidative damage and stress signaling in HaCaT human keratinocytes. Archives of Biochemistry and Biophysics, v. 496, n. 2, p. 93–100, 2010.**

**KLOTZ, L. O.; HOU, X.; JACOB, C. 1,4-naphthoquinones: From oxidative damage to cellular and inter-cellular signaling. Molecules, v. 19, n. 9, p. 14902–14918, 2014.**

**KOBAYASHI, K. et al. Ceric Ammonium Nitrate Mediated Cycloaddition of Hydroxyquinones with Alkenes for the One-Step Construction of Furoquinone Derivatives. Chemistry Letters, v. 25, n. 6, p. 451–452, jun. 1996.**

**KOBAYASHI, K. et al. A Simple Synthesis of Benzocarbazolequinones via o-Nitroarylation of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinones. HETEROCYCLES, v. 51, n. 2, p. 349, 1999.**

**КОБАЯШИ, К. Особенности Потерь Электроэнергии В Сельской Электросети 0, 4 Кв. Международный Научно-Исследовательский Журнал, n. 12– 1 (78), p. 4614–4618,**

2018.

**KONGKATHIP, N. et al. Potent antitumor activity of synthetic 1,2-naphthoquinones and 1,4-naphthoquinones.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 11, n. 14, p. 3179–3191, 17 jul. 2003.

**KUMAGAI, Y. et al. The Chemical Biology of Naphthoquinones and Its Environmental Implications.** *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 52, n. 1, p. 221–247, 2012.

**KUMAR, B. S. et al. Synthesis of pharmacologically important naphthoquinones and anticancer activity of 2-benzyllawsone through DNA topoisomerase-II inhibition.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 25, n. 4, p. 1364–1373, 2017.

**LEE, T. et al. Synthesis and Evaluation of 1,2,3-Triazole Containing Analogues of the Immunostimulant  $\alpha$ -GalCer.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 50, n. 3, p. 585–589, jan. 2007.

**LI, C. et al. A novel series of napabucasin derivatives as orally active inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3).** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 162, p. 543–554, 15 jan. 2019a.

**LI, S. Y. et al. Potent cytotoxicity of novel L-shaped ortho-quinone analogs through inducing apoptosis.** *Molecules*, v. 24, n. 22, 2019b.

**LIANG, X. et al. A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 171, p. 129–168, 2019.

**LIMA, W. G. et al. In-depth characterization of antibacterial activity of melittin against *Staphylococcus aureus* and use in a model of non-surgical MRSA-infected skin wounds.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 156, p. 105592, jan. 2021.

**LIU, S. et al. The iodine-mediated highly regioselective synthesis of angular and linear naphthofuroquinones.** *Tetrahedron Letters*, v. 56, n. 48, p. 6730–6733, 2015.

**MAHAL, K. et al. Improved anticancer and antiparasitic activity of new lawsone**

- Mannich bases.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 126, p. 421–431, 2017.
- MELO, J. O. F. et al.** HETEROCICLOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS: HISTÓRICO, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO, APLICAÇÕES E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS *Quim. Nova*. [s.l: s.n.].
- MELO OTTONI, F. et al.** Two polymorphs of 2-(prop-2-yn-1-yloxy)naphthalene-1,4-dione: solvent-dependent crystallization. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, v. 74, n. 12, p. 1731–1734, 1 dez. 2018.
- MESQUITA JÚNIOR, D. et al.** Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 5, p. 552–580, 2010.
- MISHRA, M. et al.** Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 125, p. 1300–1320, 2017.
- NIXON, G. L. et al.** Antimalarial pharmacology and therapeutics of atovaquone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 68, n. 5, p. 977–985, 2013.
- NORTH, W. G. et al.** NMDA receptors are important regulators of pancreatic cancer and are potential targets for treatment. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, v. 9, p. 79–86, 17 jul. 2017.
- OHASHI, L. H. et al.** Extraction and Fractionation Effects on Antiplasmodial Activity and Phytochemical Composition of *Palicourea hoffmannseggiana*. *Planta Medica International Open*, v. 8, n. 01, p. e34–e42, 2021.
- OTTONI, F. M. et al.** Synthesis and cytotoxicity evaluation of glycosidic derivatives of lawsone against breast cancer cell lines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 30, n. 2, 15 jan. 2020.
- PAGLIAI, F. et al.** Rapid synthesis of triazole-modified resveratrol analogues via click chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, n. 2, p. 467–470, 26 jan. 2006.
- PIGNATELLO, J. J.; OLIVEROS, E.; MACKAY, A.** Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the fenton reaction and related chemistry *Critical*



Reviews in Environmental Science and Technology, **jan. 2006.**

**PINTO, A. V.; DE CASTRO, S. L.** The trypanocidal activity of naphthoquinones: A review. *Molecules*, v. **14**, n. **11**, p. **4570–4590**, 2009.

**PRASAD, C. V. et al.** Novel menadione hybrids: Synthesis, anticancer activity, and cell-based studies. *Chemical Biology & Drug Design*, v. **91**, n. **1**, p. **220–233**, **jan. 2018.**

**RAQUEL GERALDA, I. et al.** Crystal structure of 2-hydroxy-3-(prop-2-yn-1-yl)naphthalene-1,4-dione. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, v. **74**, n. **9**, p. **1319–1321**, 1 set. 2018.

**REVISÃO, A. DE et al.** Citocinas e Dor *Revista Brasileira de Anestesiologia*. [s.l: s.n.].

**REZAEIVALLA, M.** Sodium Periodate (NaIO<sub>4</sub>) -A Versatile Reagent in Organic Synthesis. *Synlett*, v. **2006**, n. **20**, p. **3550–3551**, dez. 2006.

**RIBEIRO, M. A. et al.** Cobalt lawsone complexes: Searching for new valence tautomers. *Dalton Transactions*, v. **42**, n. **15**, p. **5462–5470**, 21 abr. 2013.

**RIBEIRO, S. M. R. et al.** A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. *Biosci. j*, p. **133–149**, 2005.

**ROBERT. STICK.** Carbohydrates: The Sweet Molecules of Life (by Robert V. Stick). Elsevier ed. [s.l.] Elsevier, 2001.

**ROSTOVTSEV, V. V et al.** A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. **41**, n. **14**, p. **2596–2599**, 15 jul. 2002.

**ROY, B. N. et al.** A novel process for synthesis of atovaquone. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, v. **52**, n. **10**, p. **1299–1312**, 2013.

**S. KALLANDER, L. et al.** 4-Aryl-1,2,3-triazole: A Novel Template for a Reversible Methionine Aminopeptidase 2 Inhibitor, Optimized To Inhibit Angiogenesis in Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. **48**, n. **18**, p. **5644–5647**, ago. 2005.

**SASTRY, T. M.; RAMAKRISHNA, K. J.** Application of Oxidative Coupling Reaction

using Brucine and Sodium Periodate as Chromogenic Reagent for the Assay of Perindopril Erbumine in Formulations. v. 8, n. 3, p. 803–810, 2021.

SERAFIM, M. S. M. et al. Antibacterial activity of synthetic 1,3-bis(aryloxy)propan-2-amines against Gram-positive bacteria. *MicrobiologyOpen*, v. 8, n. 11, 17 nov. 2019.

SHARMA, A. et al. Addition of thiols to o-quinone methide: New 2-hydroxy-3-phenylsulfanylmethyl[1,4]naphthoquinones and their activity against the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* (3D7). *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 59, p. 48–53, 2013.

SILVA, A. M. P. DA et al. Atividade Biológica de Naftoquinonas de Espécies de *Bignoniaceae*. *Revista Fitos*, v. 7, n. 04, p. 207–215, 2013.

SILVA, R. S. F. et al. Synthesis of naphthofuranquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 41, n. 4, p. 526–530, 2006.

STEINER, T. *The Hydrogen Bond in the Solid State*. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, n. 1, p. 48–76, jan. 2002.

SUDALAI, A.; KHENKIN, A.; NEUMANN, R. *Organic & Biomolecular Chemistry Sodium periodate mediated oxidative transformations in organic synthesis*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 13, p. 4374, 2015.

TAKUWA, A. et al. The Addition of Alcohol to 1,2-Naphthoquinone Promoted by Metal Ions. A Facile Synthesis of 4-Alkoxy-1,2-naphthoquinones *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1986.

VALENÇA, W. O. et al. Synthesis of Quinone-Based N-Sulfonyl-1,2,3-triazoles: Chemical Reactivity of Rh(II) Azavinyl Carbenes and Antitumor Activity. *ChemistrySelect*, v. 2, n. 16, p. 4301–4308, 31 maio 2017.

VITA, M. F. et al. Pankiller effect of prolonged exposure to menadione on glioma cells: Potentiation by vitamin C. *Investigational New Drugs*, v. 29, n. 6, p. 1314–1320, 2011.

**WELLINGTON, K. W.** Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones-a review. *RSC Advances*, v. 5, n. 26, p. 20309–20338, 2015.

**WILLIAMS, D. R.; CLARK, M. P.** Synthesis of atovaquone. *Tetrahedron Letters*, v. 39, n. 42, p. 7629–7632, 1998.

**XIANG, M. et al.** Gene expression-based discovery of atovaquone as a STAT3 inhibitor and anticancer agent. *Blood*, v. 128, n. 14, p. 1845–1853, 2016.

**ZHANG, Y. et al.** The design of 1,4-naphthoquinone derivatives and mechanisms underlying apoptosis induction through ROS-dependent MAPK/Akt/STAT3 pathways in human lung cancer cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 27, n. 8, p. 1577–1587, 2019.

## APÊNDICES

A – Artigo publicado na Revista Acta Crystallographica (2018). E74, 1319 – 1321. - *Crystal structure of 2-hydroxy-3-(prop-2-yn-1-yl)- naphthalene-1,4-dione.*

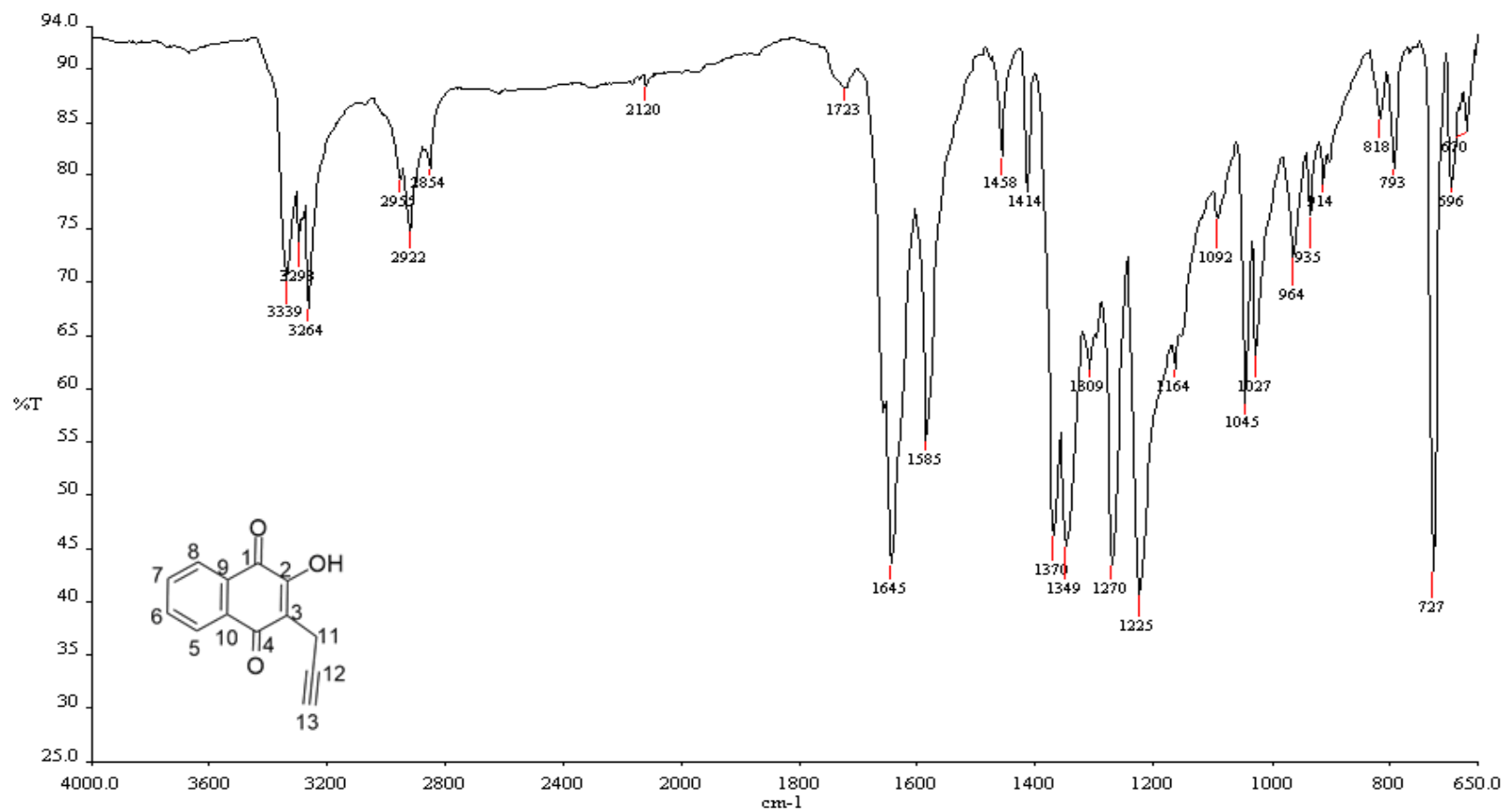
**Link:** <https://journals.iucr.org/e/issues/2018/09/00/is5498/is5498.pdf>

B - Artigo publicado na Revista Acta Crystallographica (2018). E74, 1731 – 1734. - *Two polymorphs of 2-(prop-2-yn-1-yloxy)- naphthalene-1,4-dione: solvent-dependent crystallization.*

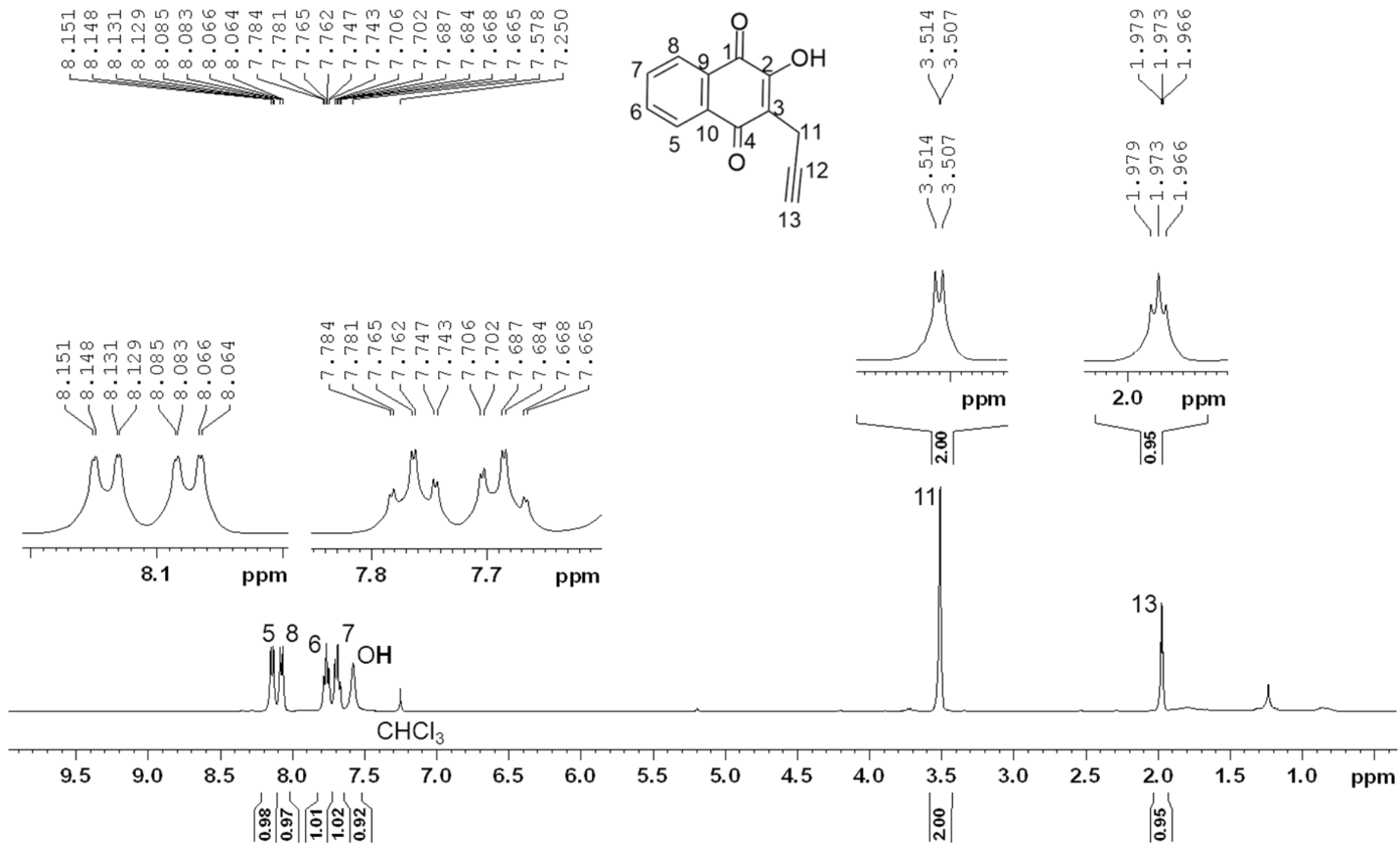
**Link:** <https://journals.iucr.org/e/issues/2018/12/00/is5501/is5501.pdf>

C - Artigo publicado na Revista Biomedical Center (2021), 662 - *Anti-proliferative and pro-apoptotic activity of glycosidic derivatives of lawsone in melanoma cancer cell.*

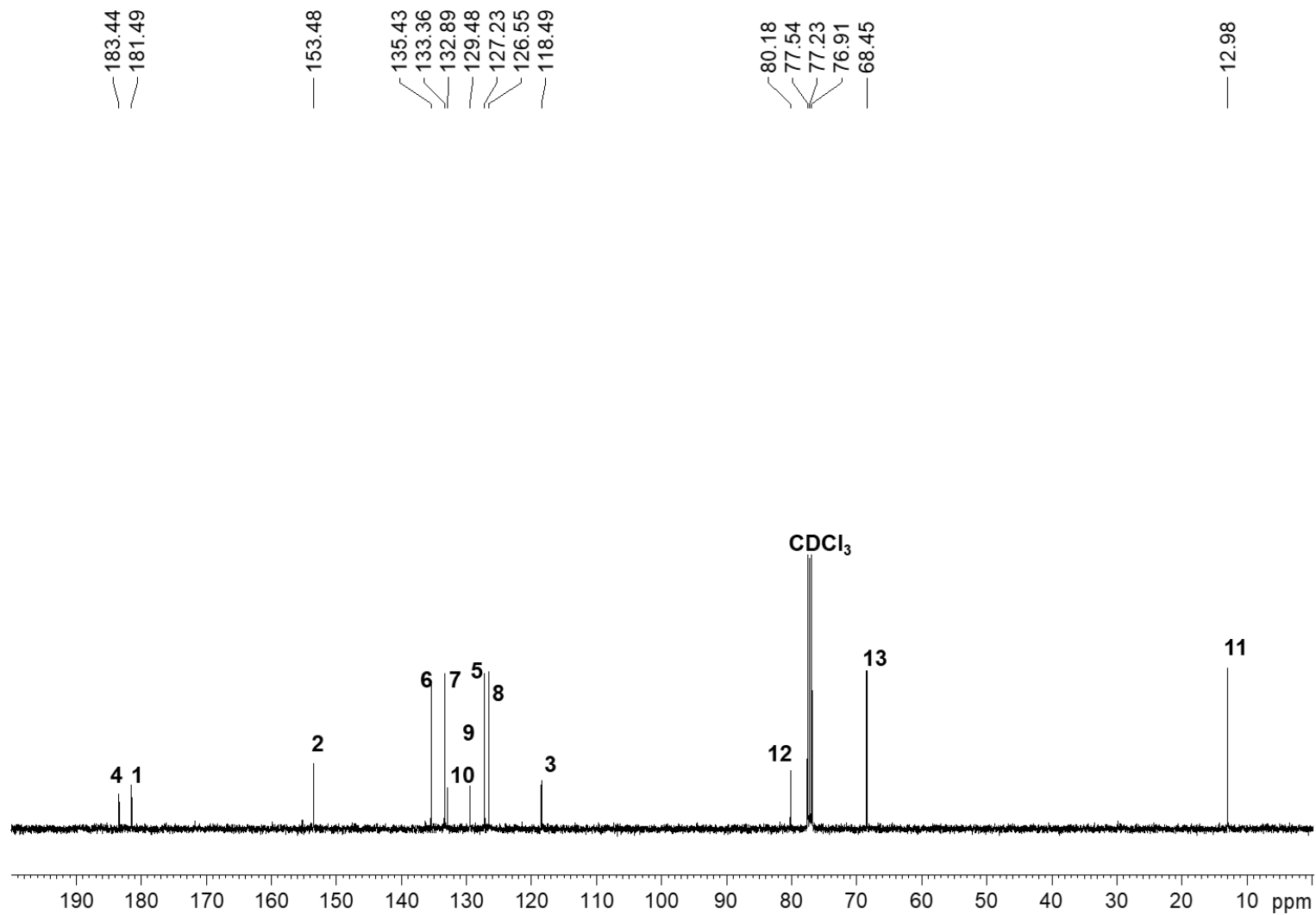
**Link:** <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08404-4>

**D – ESPECTROS DO DERIVADO 3-C-PROPARGIL-LAUSONA (56)***D.1 Espectro no infravermelho (4000 – 650) cm<sup>-1</sup>*

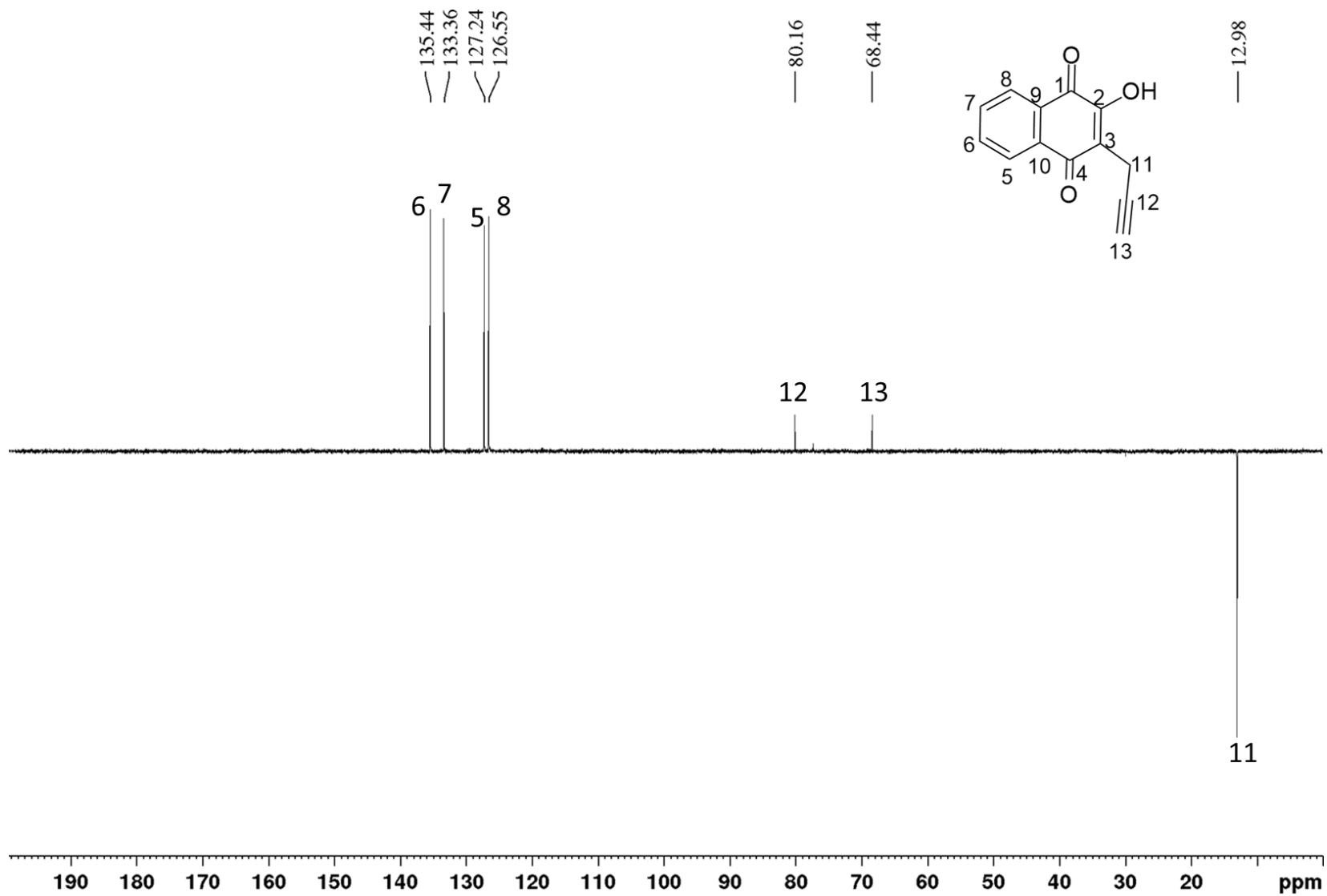
*D.2 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*



*D.3 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

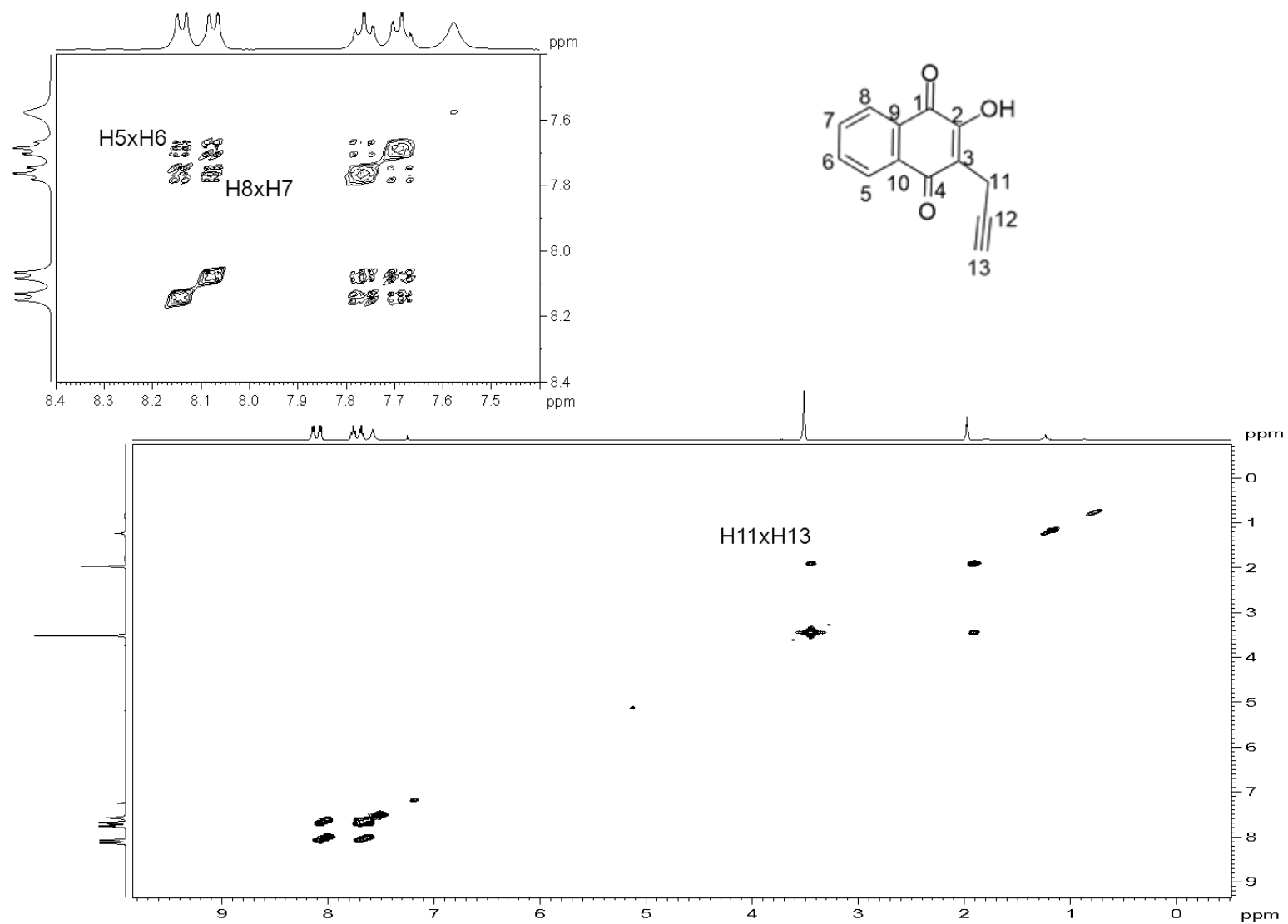


D.4 – Espectro de DEPT 135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]

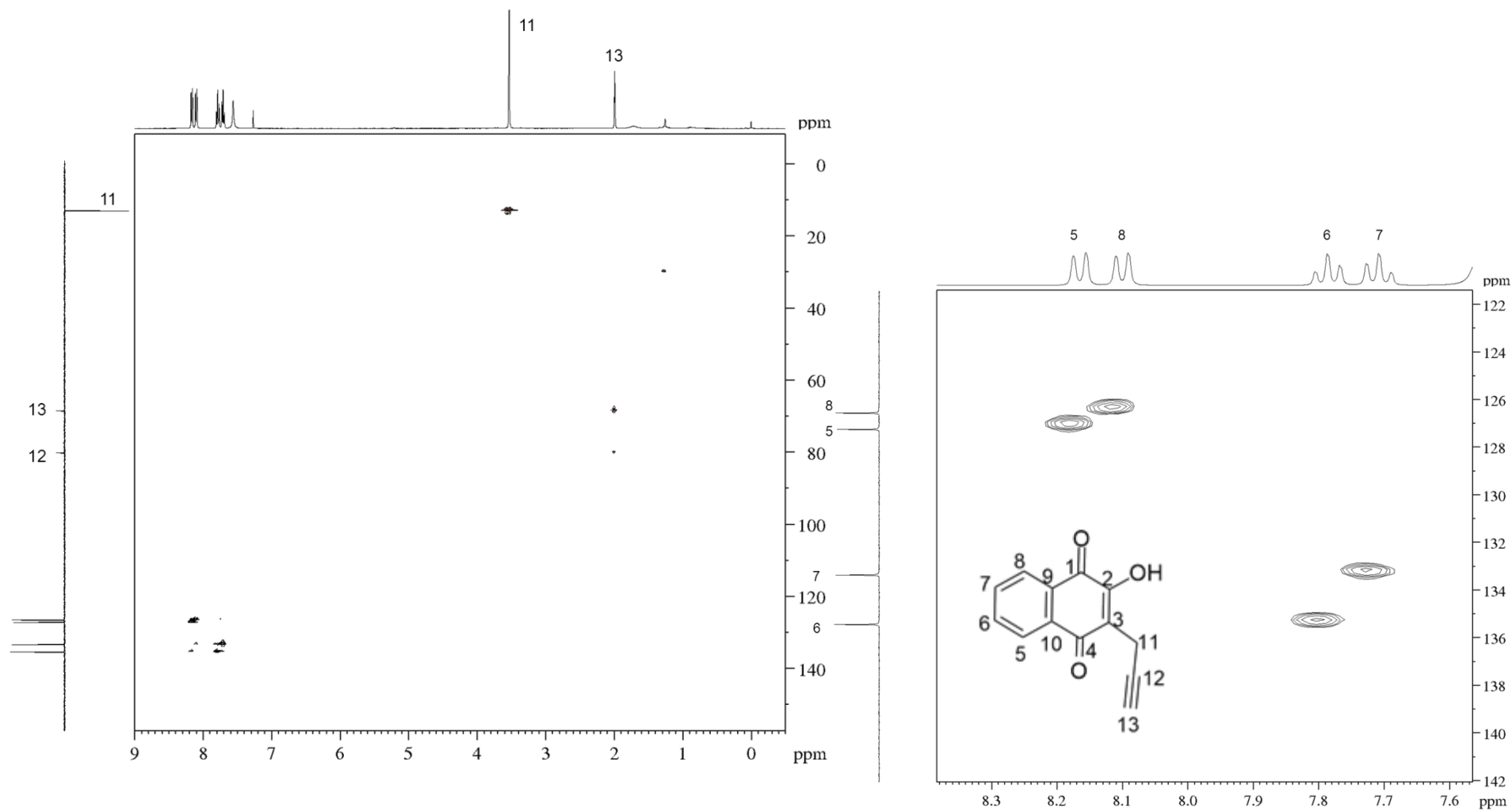


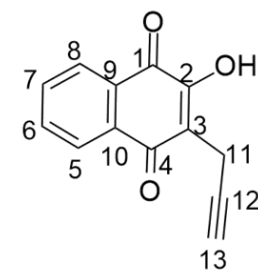
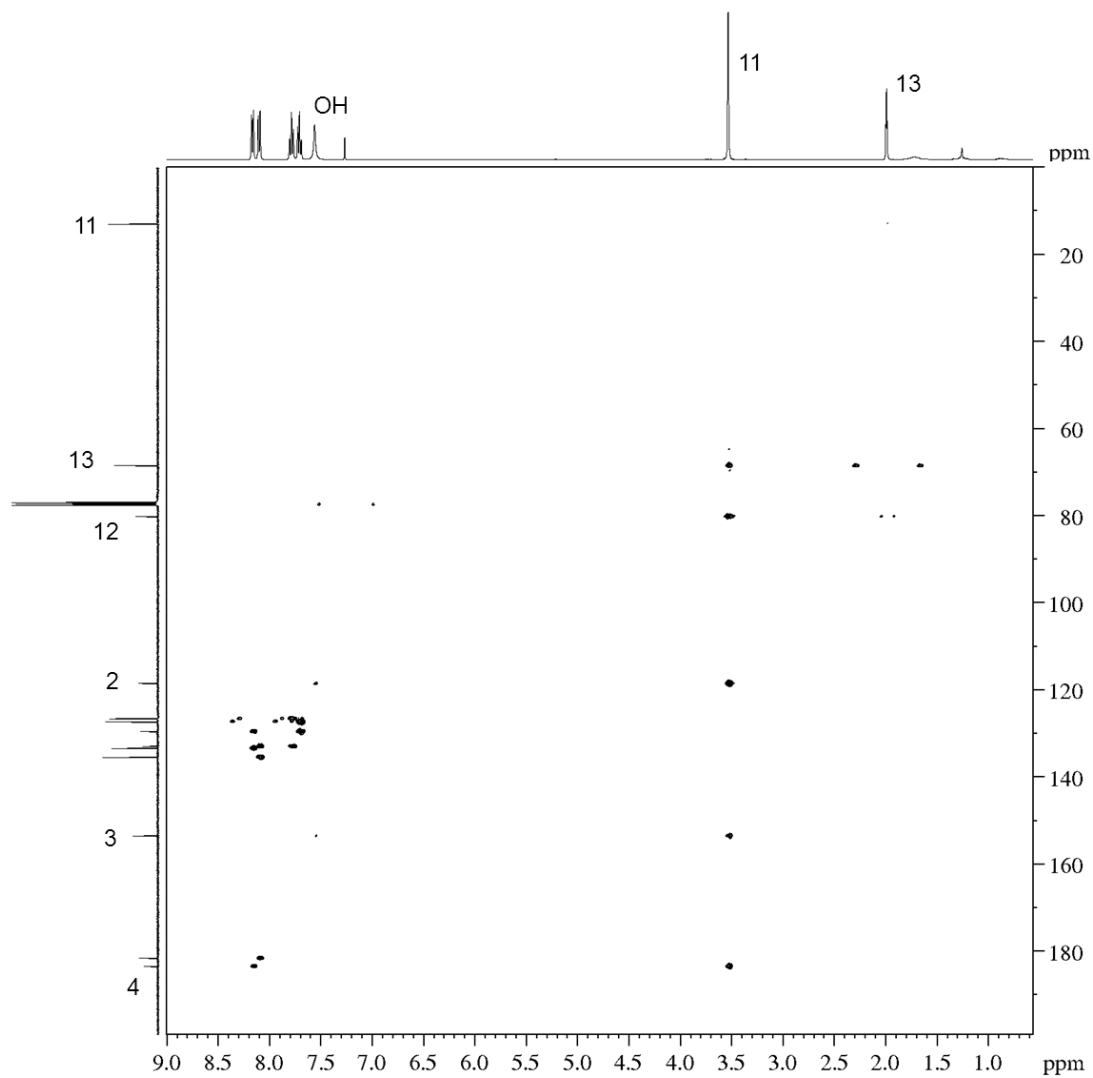


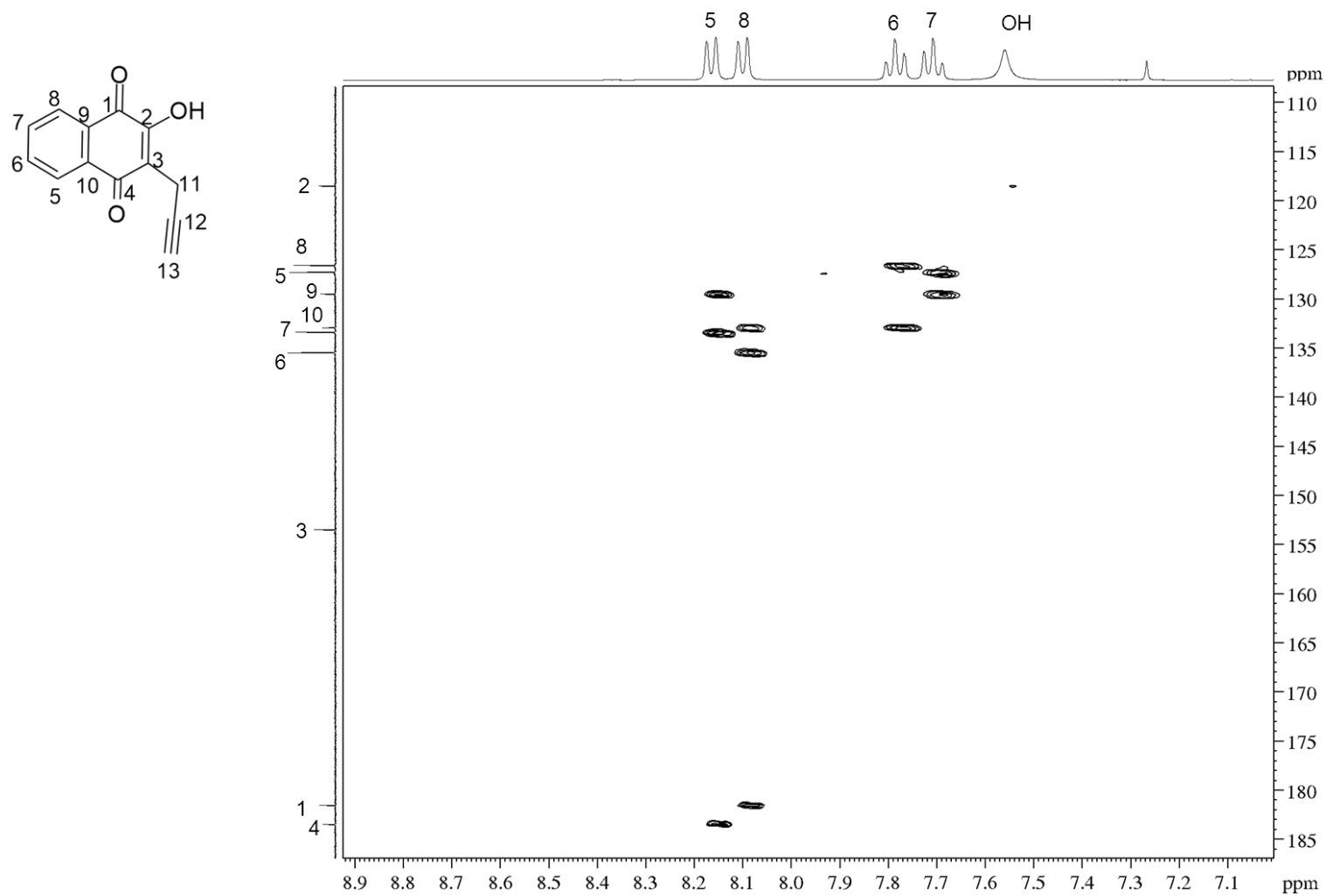
*D.5 – Mapa de contorno COSY (CDCl<sub>3</sub>)*



D.6 – Mapa de contorno, HSQC (CDCl<sub>3</sub>) com expansão da região aromática

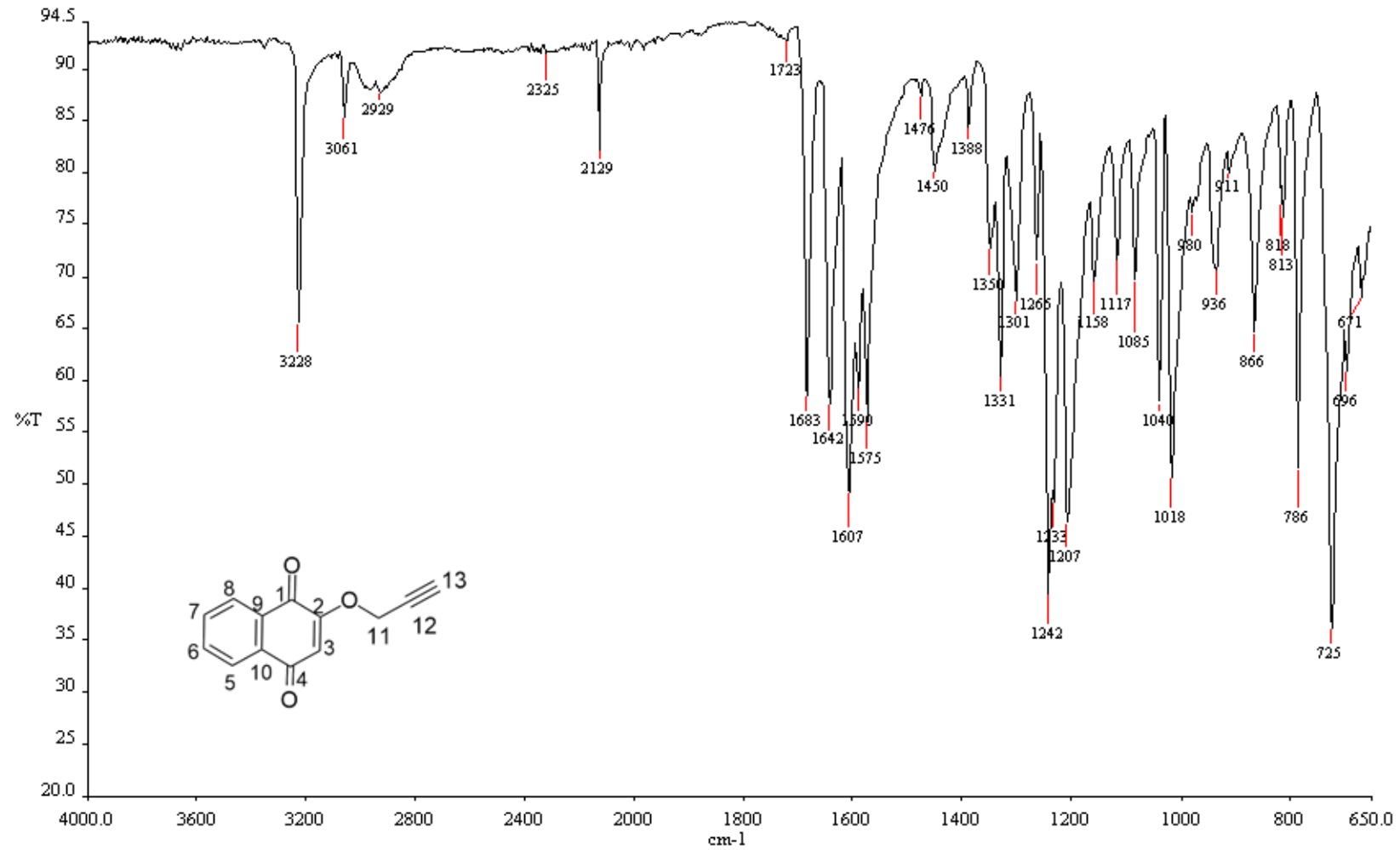


*D.7 – Mapa de contorno, HMBC (CDCl<sub>3</sub>)*

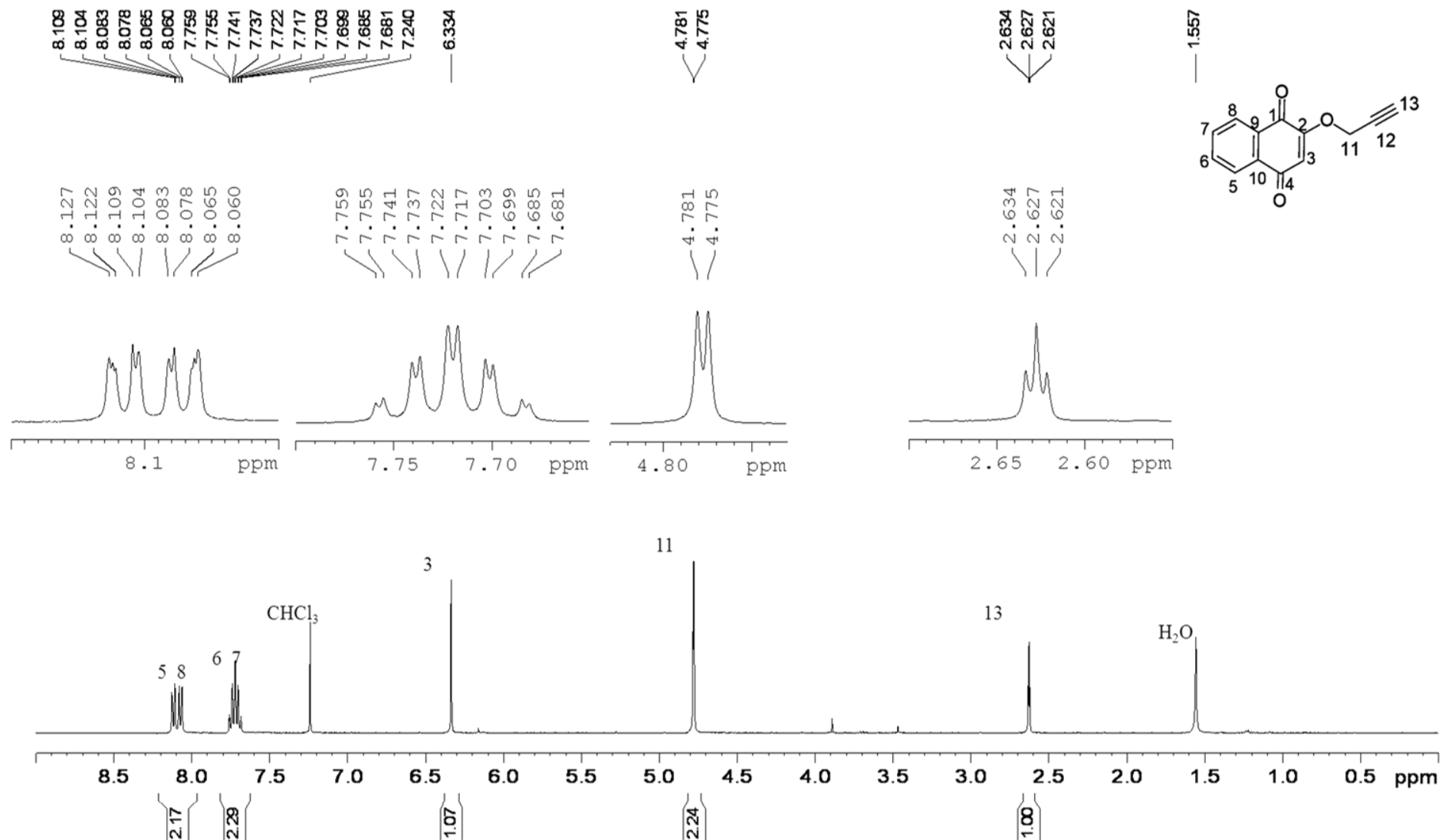
*D.7.1 – Mapa de contorno HMBC (CDCl<sub>3</sub>) – expansão da região aromática*

## E- ESPECTROS DO DERIVADO 2-O-PROPARGIL-LAUSONA (57)

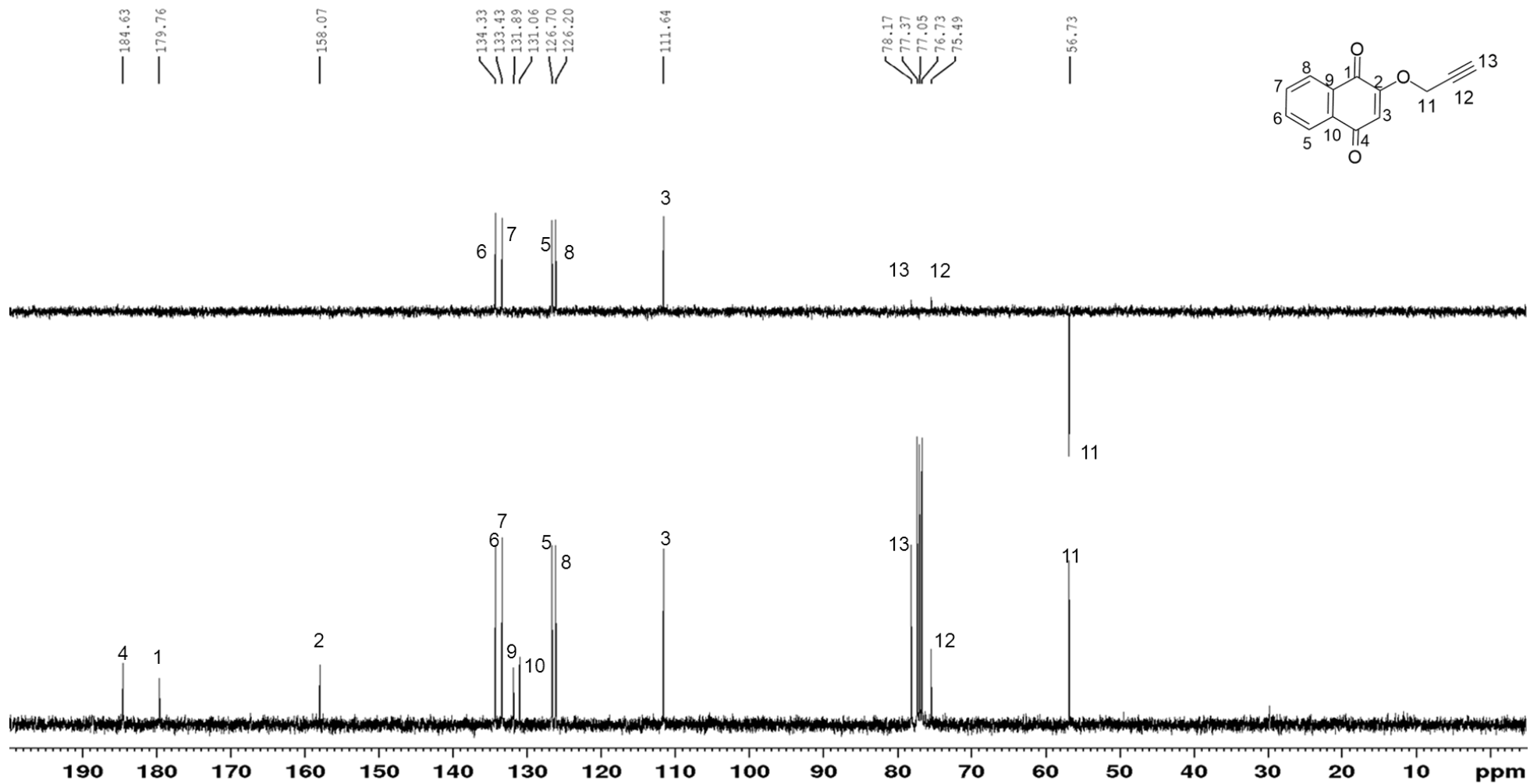
### E.1 - Espectro no infravermelho (4000-650) $\text{cm}^{-1}$

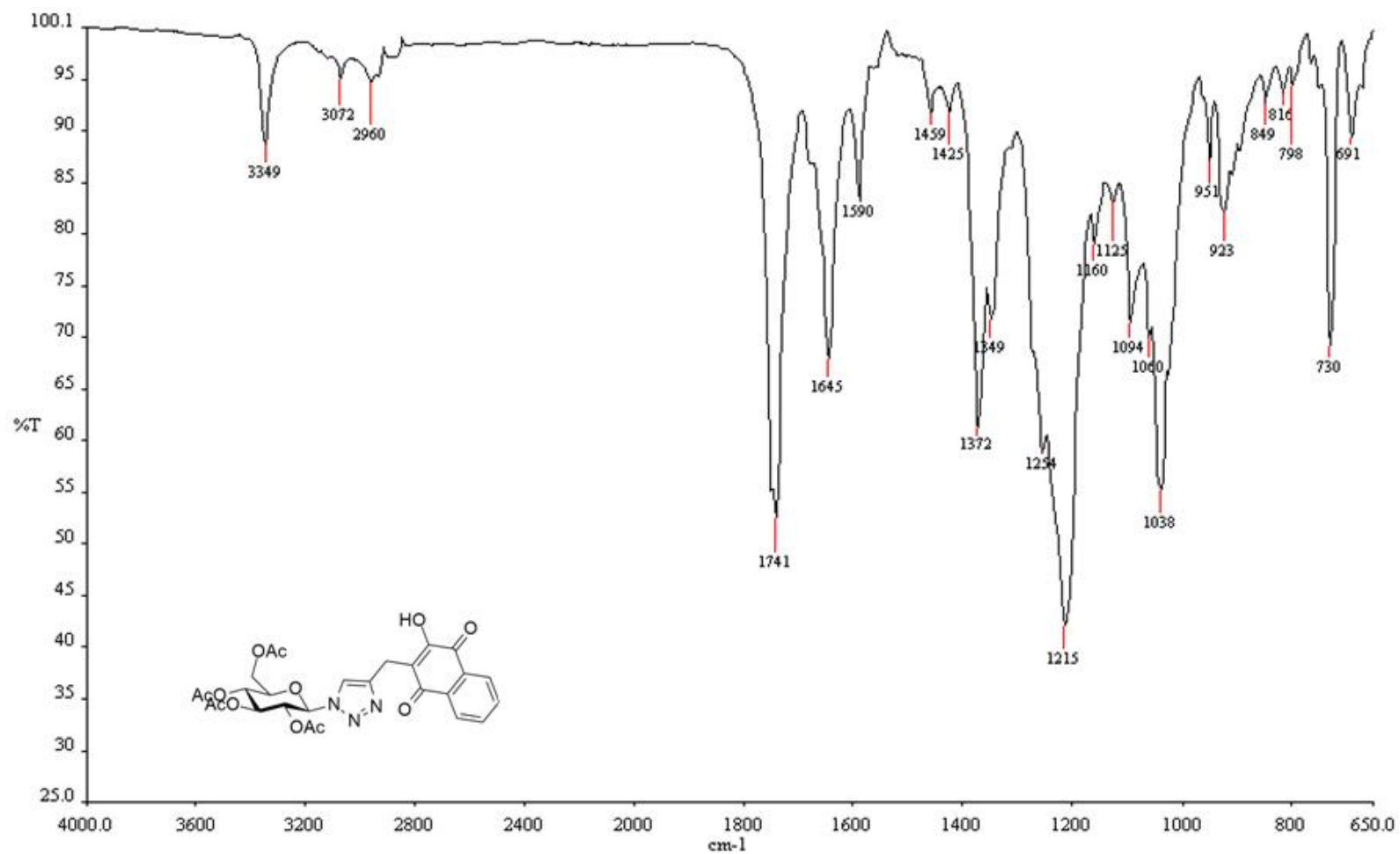


*E.2 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*



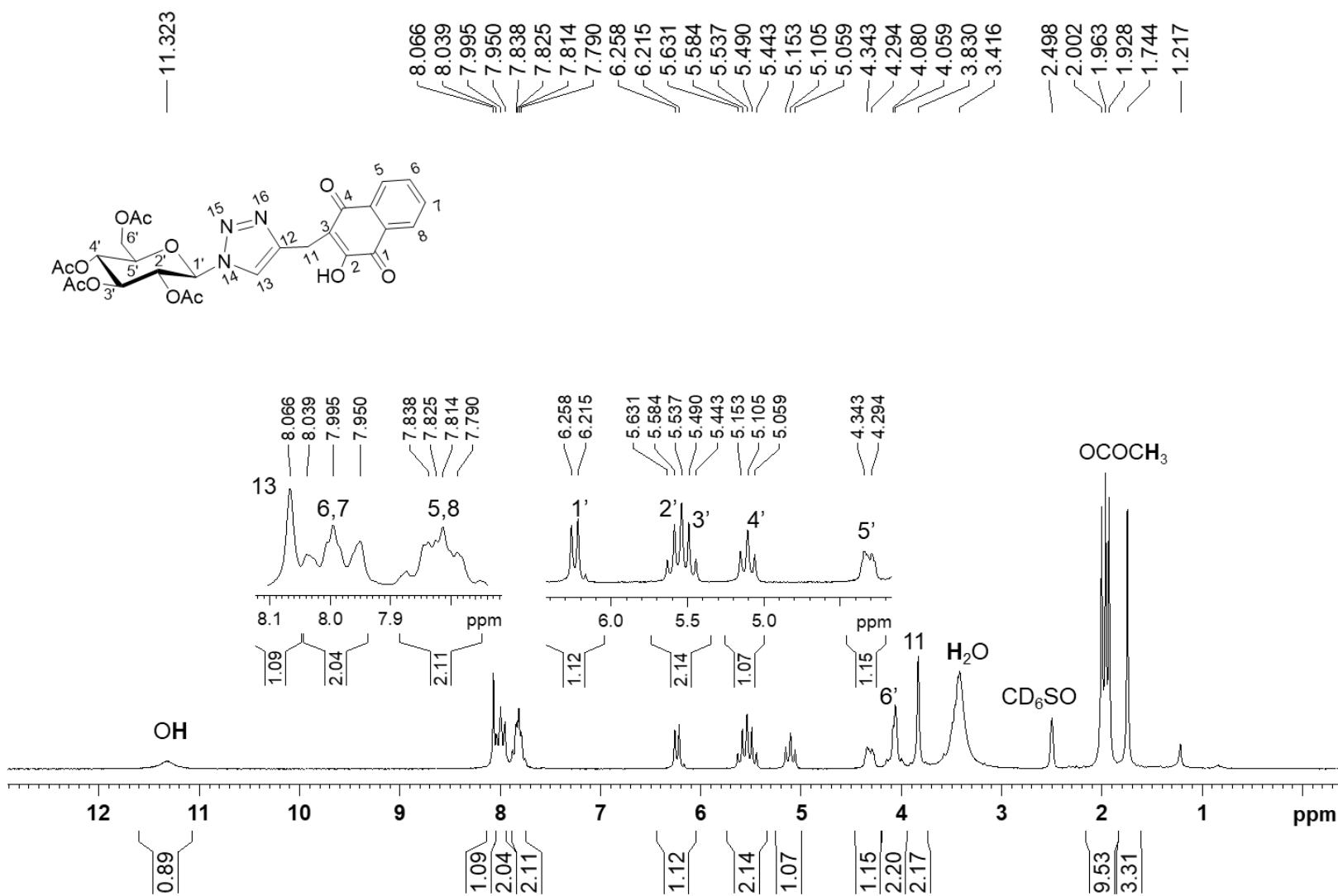
E.3 – Subespectro de DEPT 135 e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



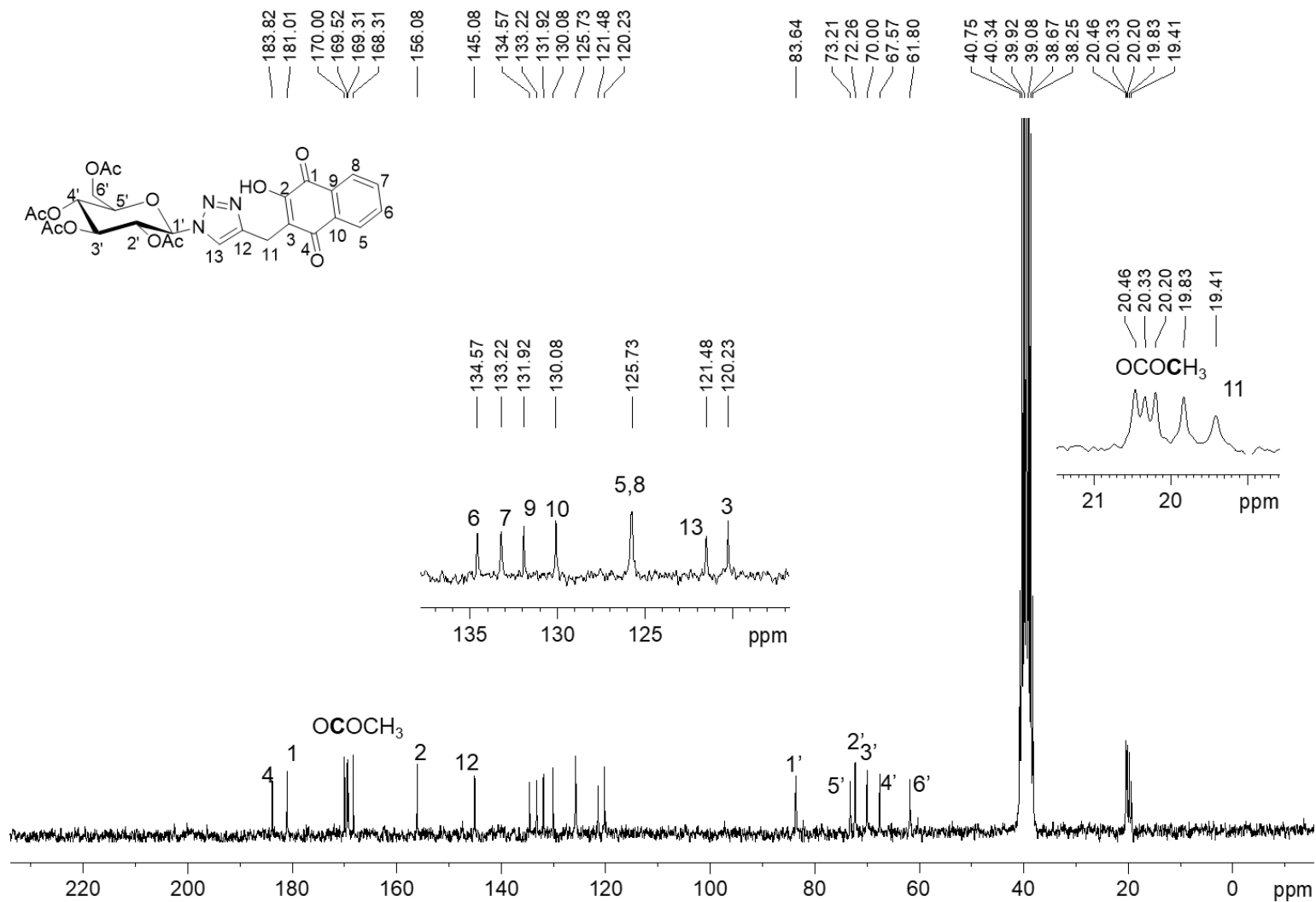
**F- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (62)***F.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650) cm<sup>-1</sup>*



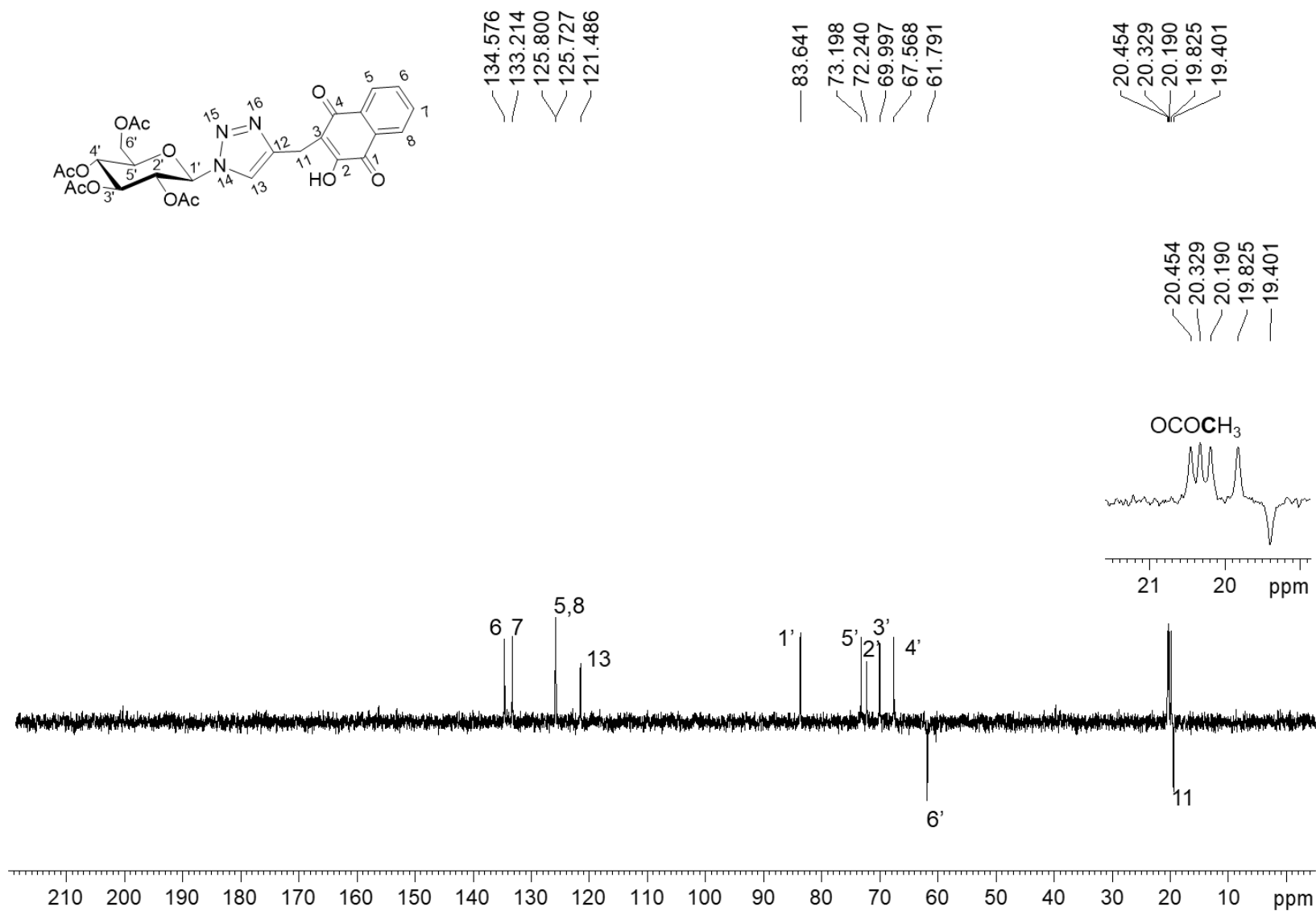
F.2. - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



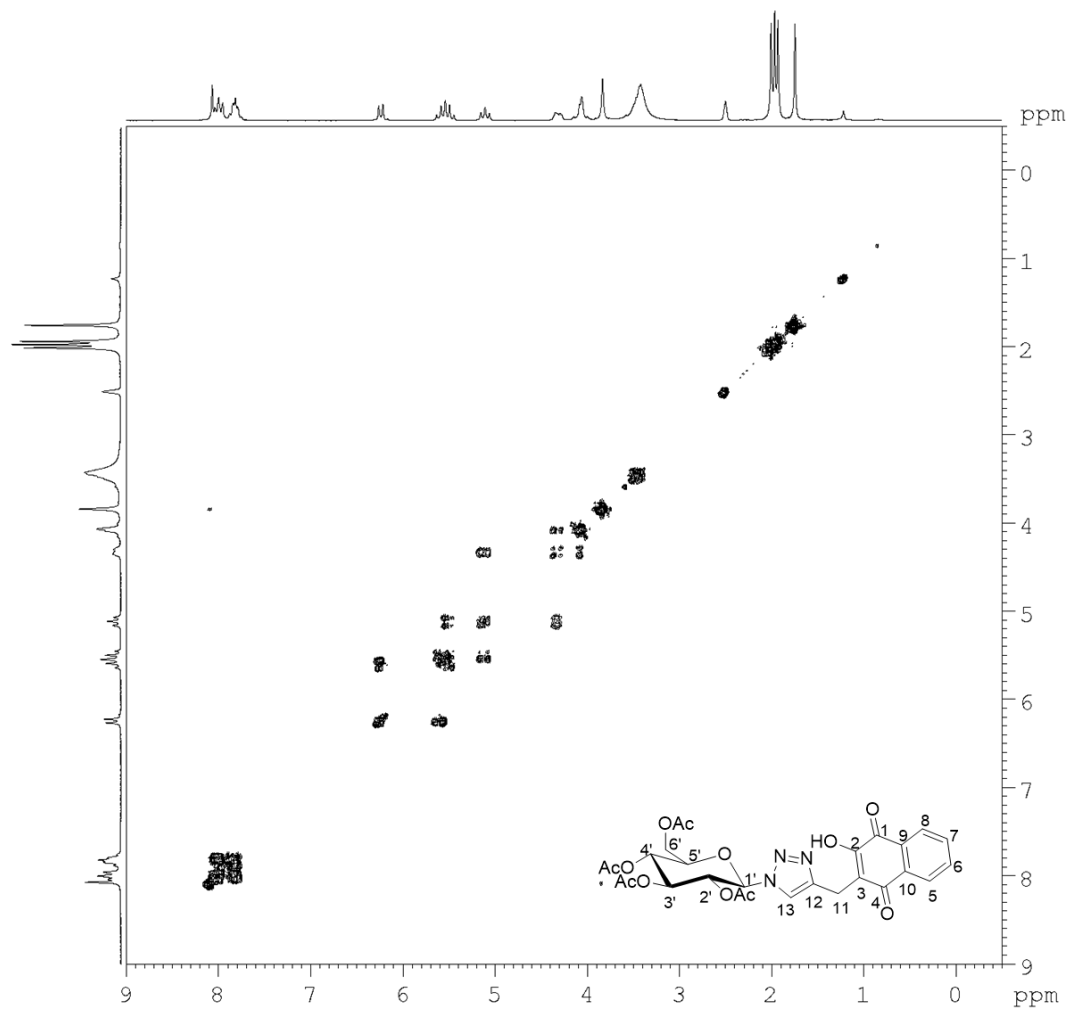
**F.3 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [50 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**



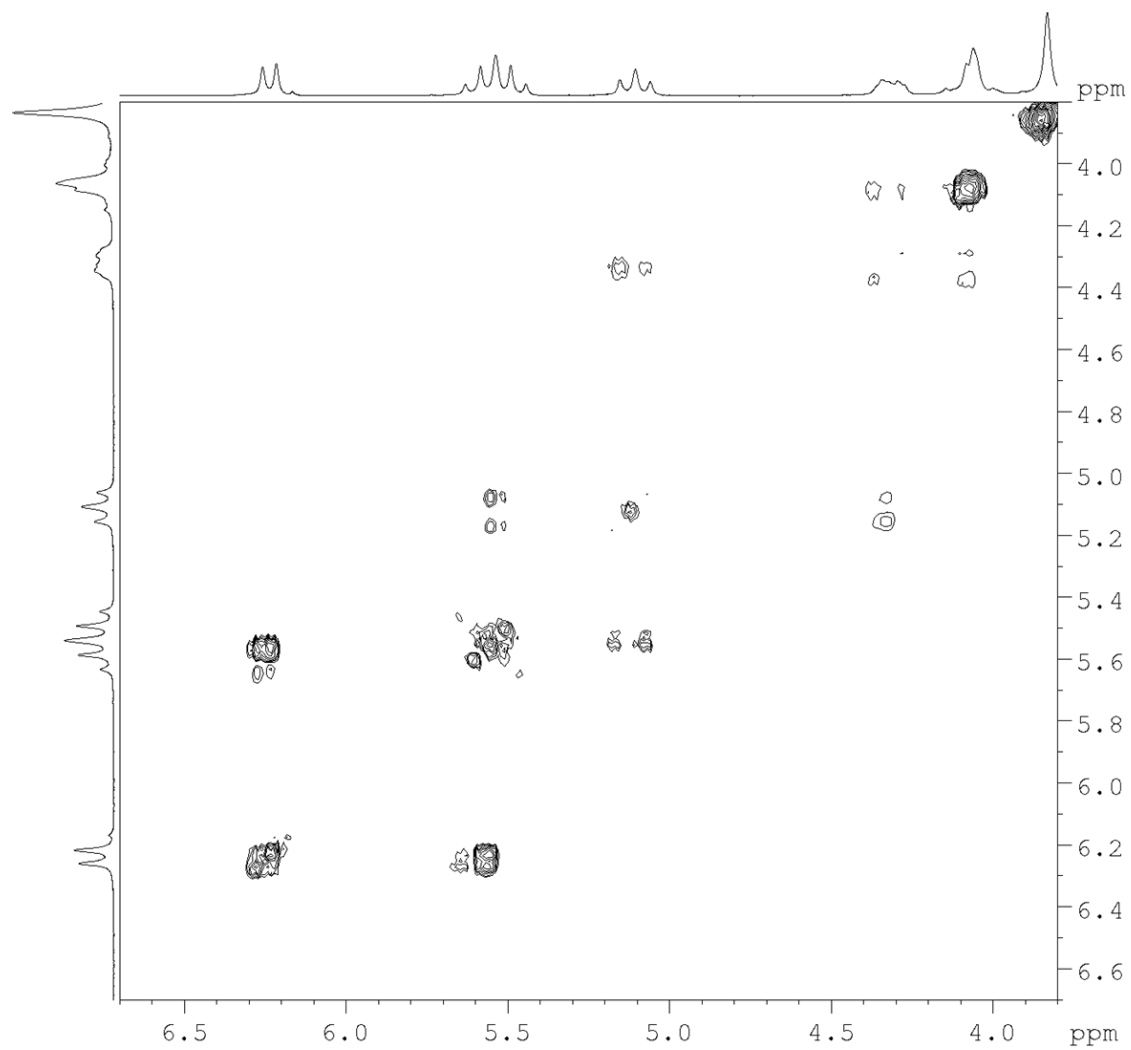
*F.4 – Subspectro DEPT 135 [50 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

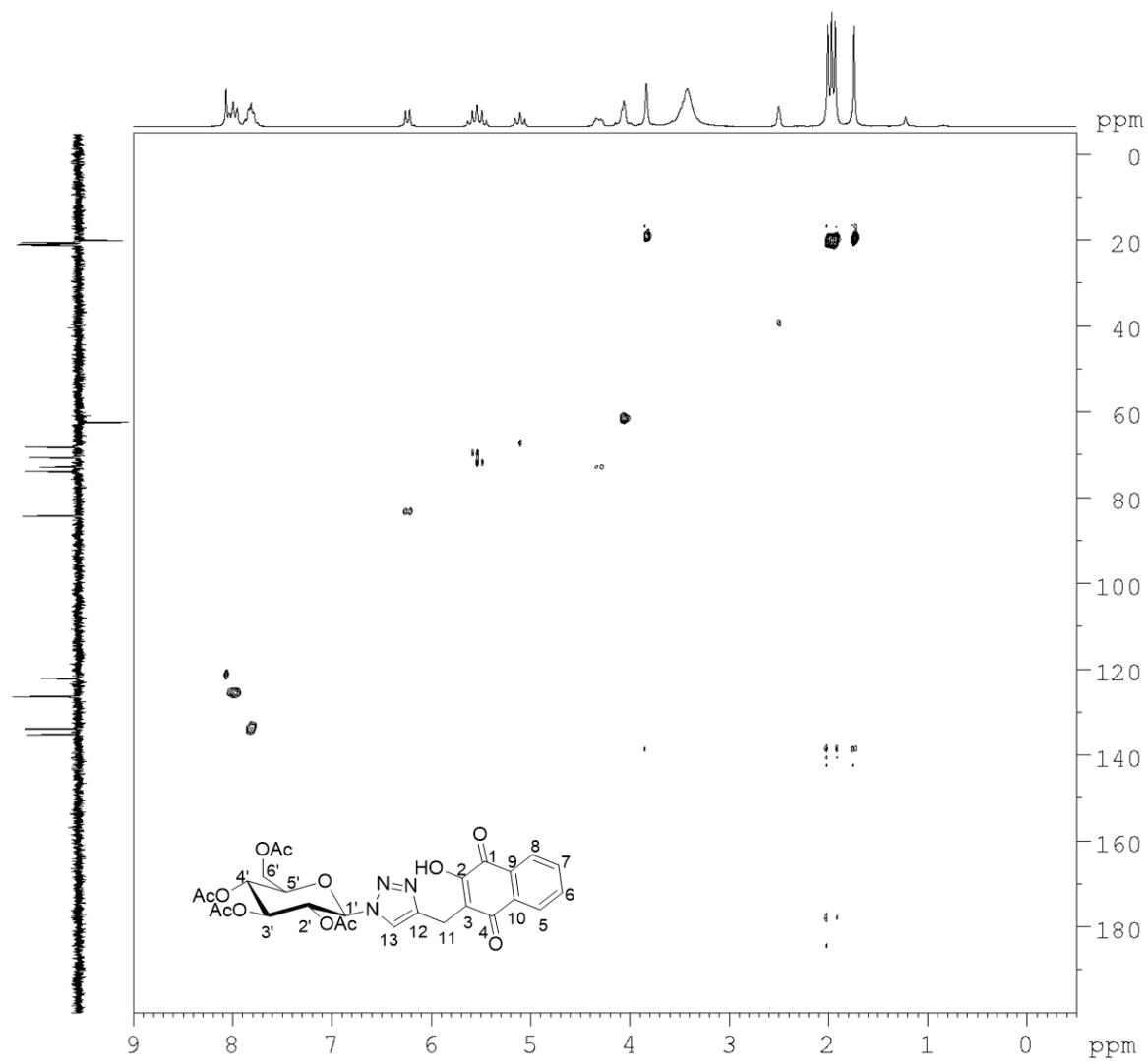


F.5 - Mapa de contorno, COSY [400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]

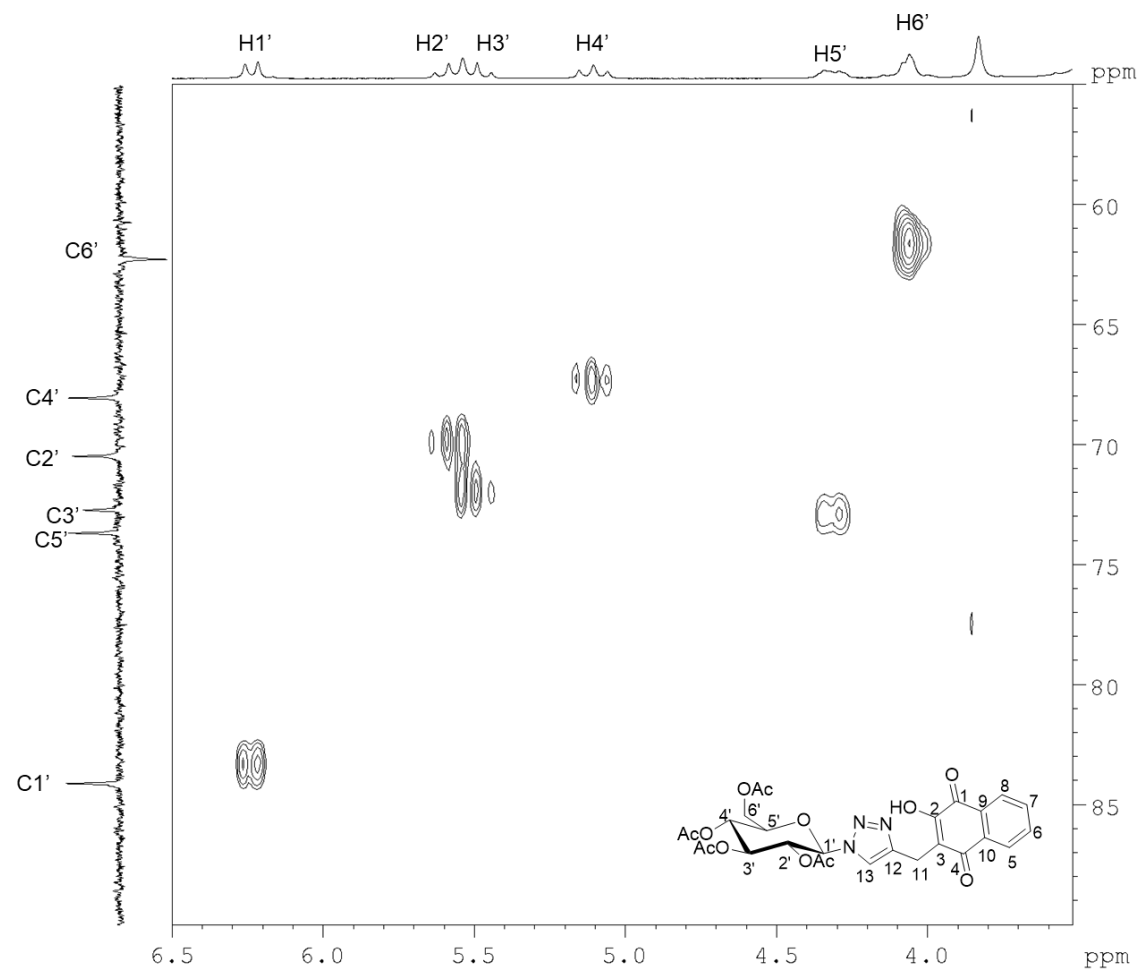


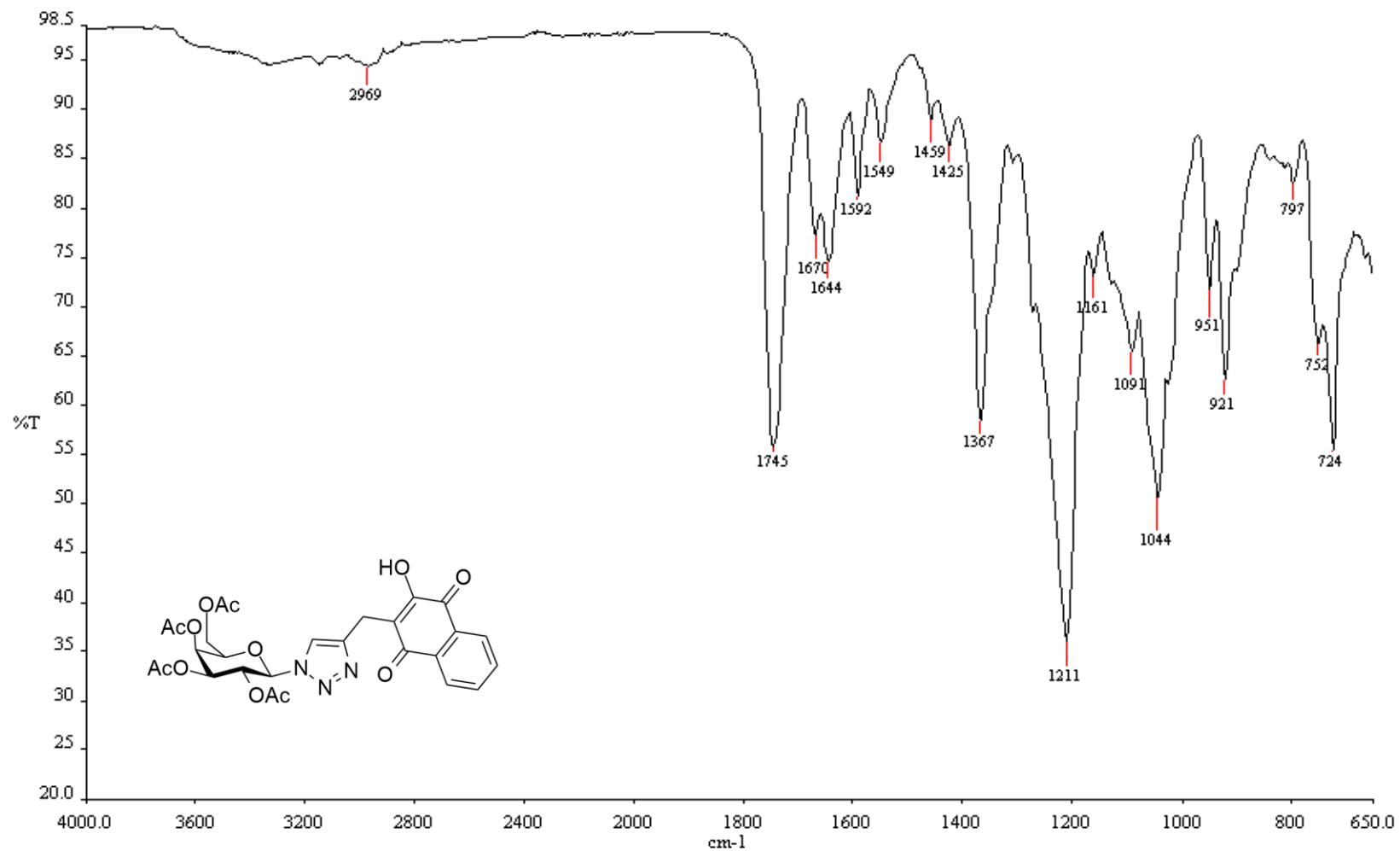
*F.5.1 - Mapa de contorno COSY [400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)] – expansão da região glicosídica*



*F.6 - Mapa de contorno HSQC [400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

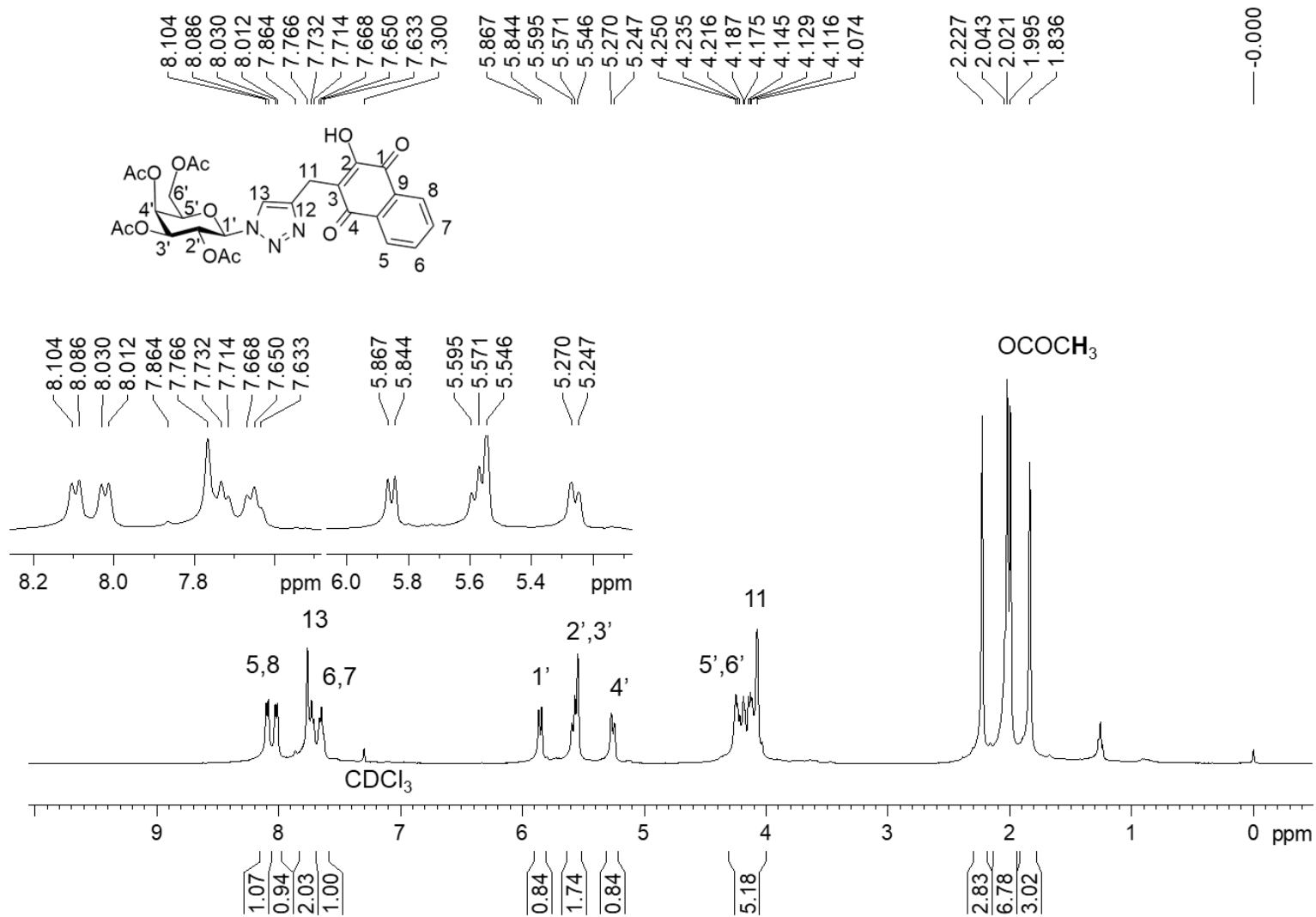
*F.6.1 - Mapa de contorno HSQC [400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]- expansão das regiões glicosídicas.*



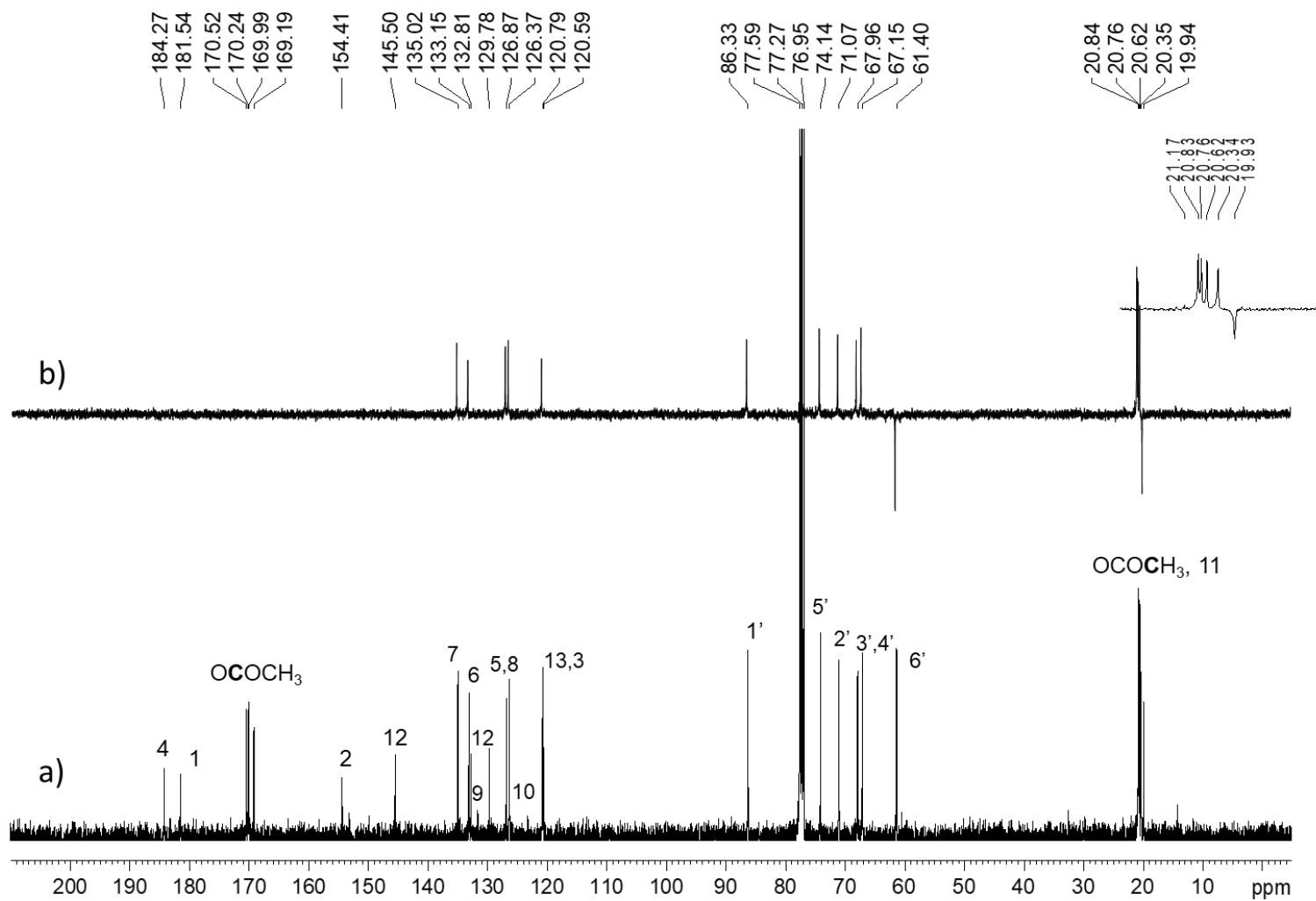
**G- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (63)****G.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650  $\text{cm}^{-1}$ )**

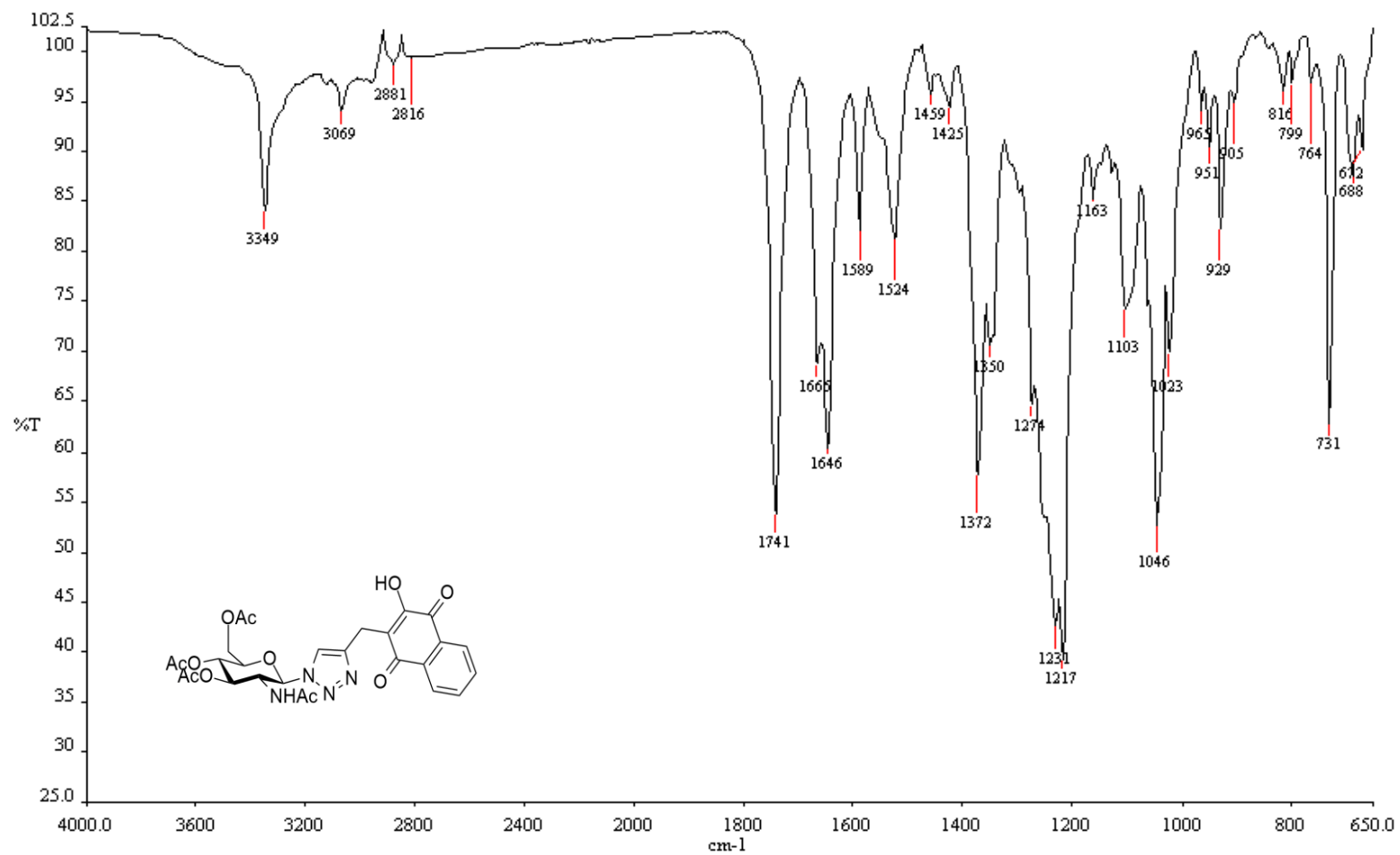


**G.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**

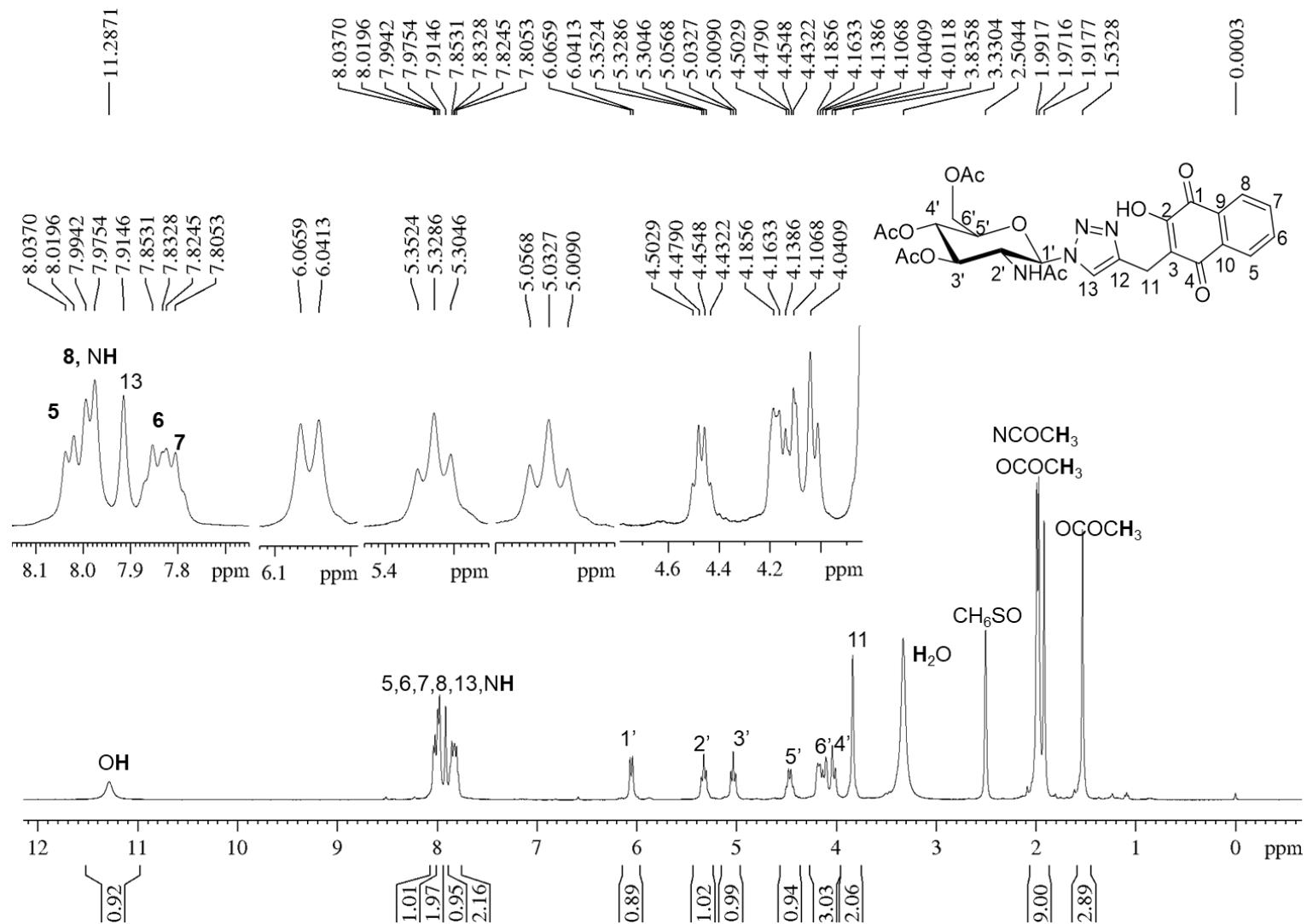


G.3 – a) Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono<sup>13</sup>C [100 MHz, (CDCl<sub>3</sub>)] b) Subespectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]

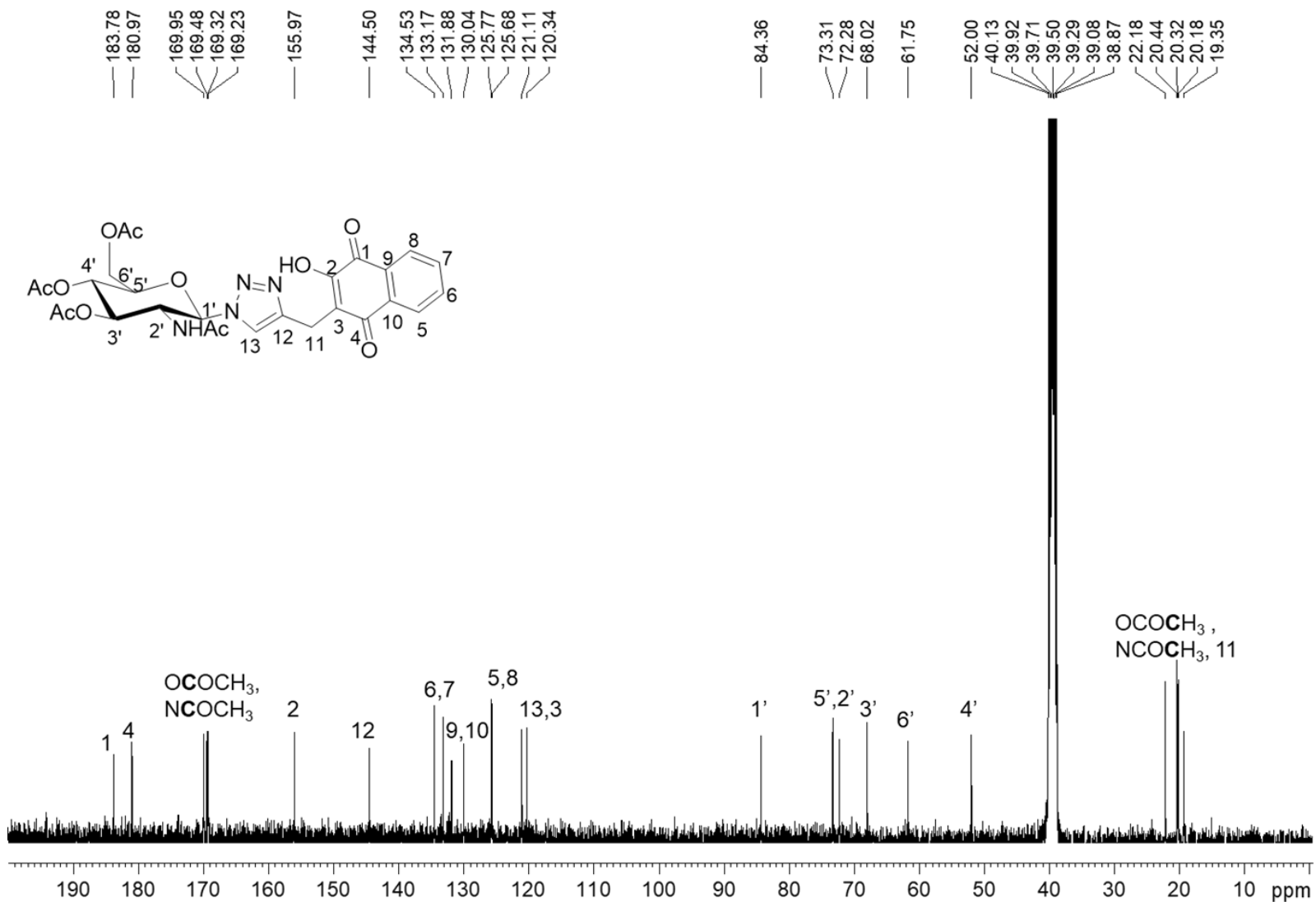


**H- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-*N*-acetilglicosaminil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona****(65)*****H.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650)  $\text{cm}^{-1}$*** 

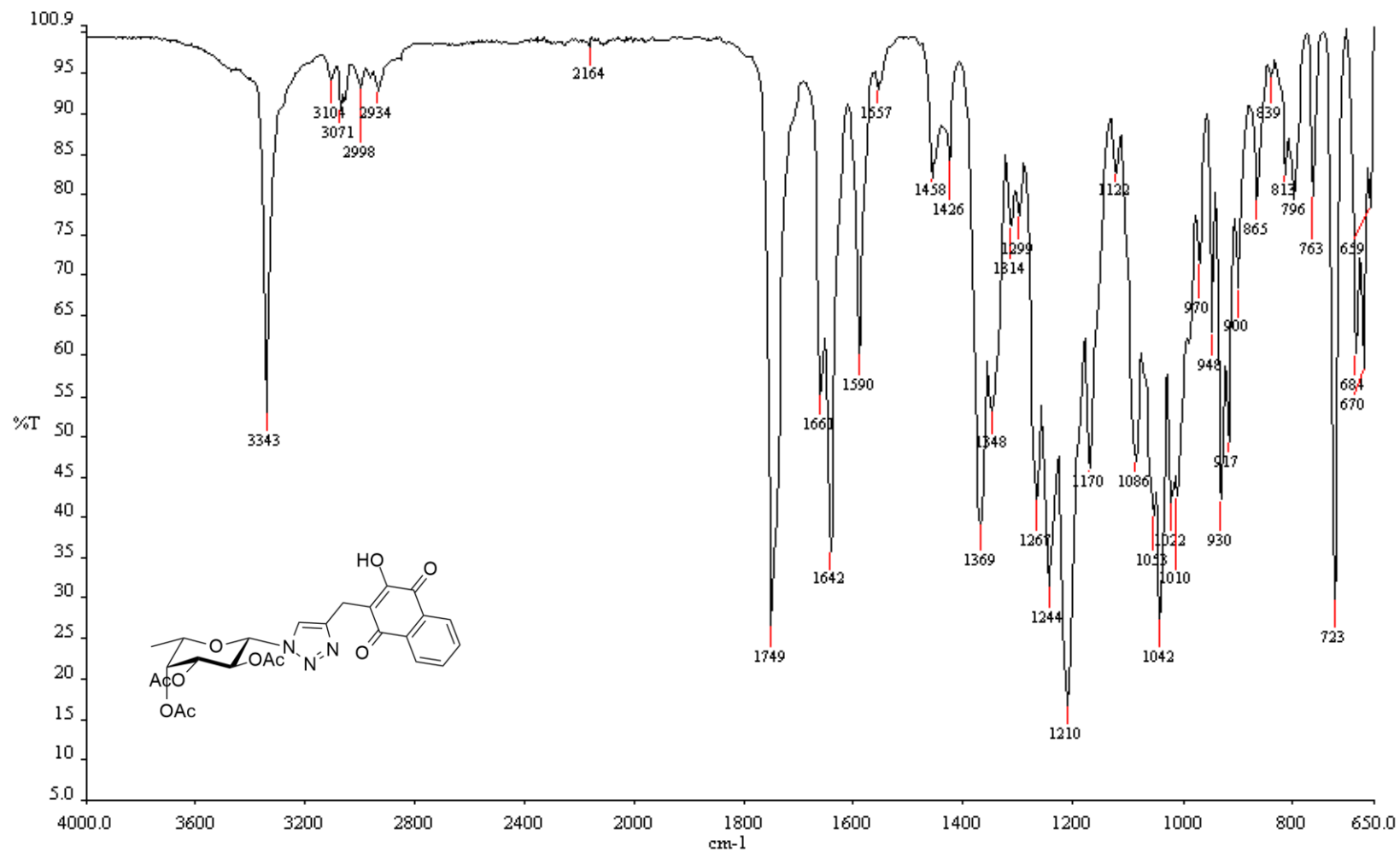
**H.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (DMSO- $d_6$ )]**



H.3 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]



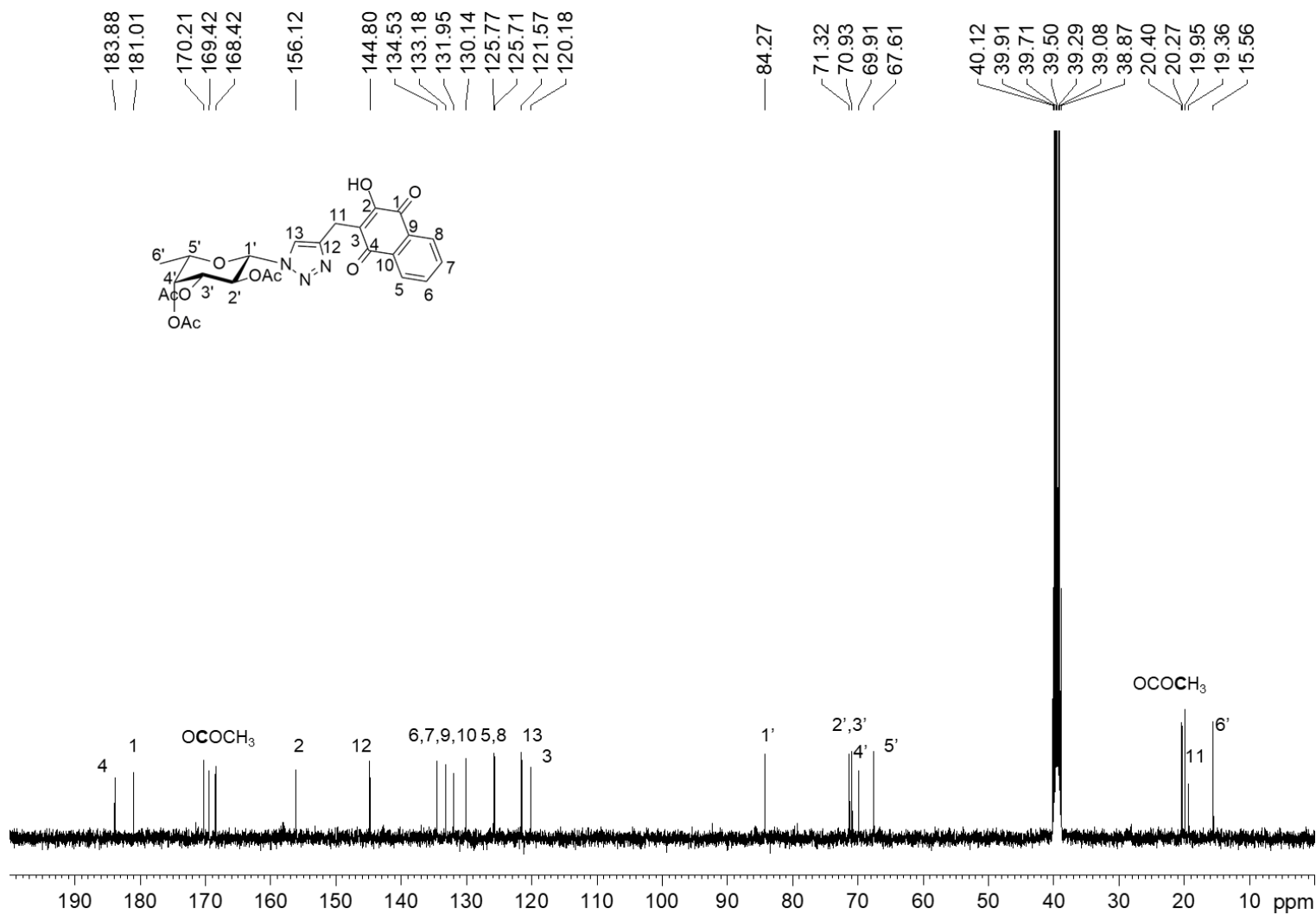


**I- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[(2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (64)****I.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650)  $\text{cm}^{-1}$** 

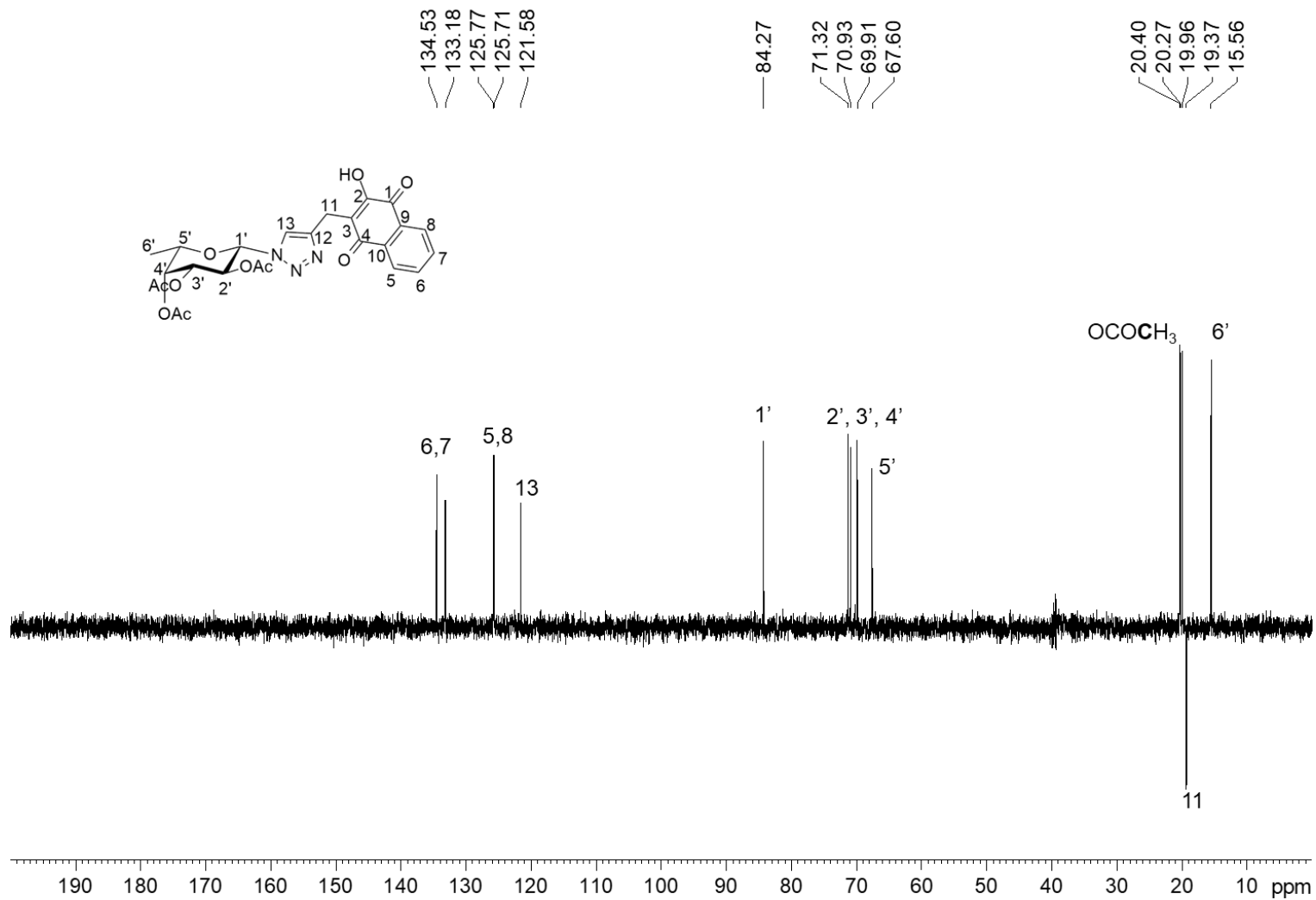


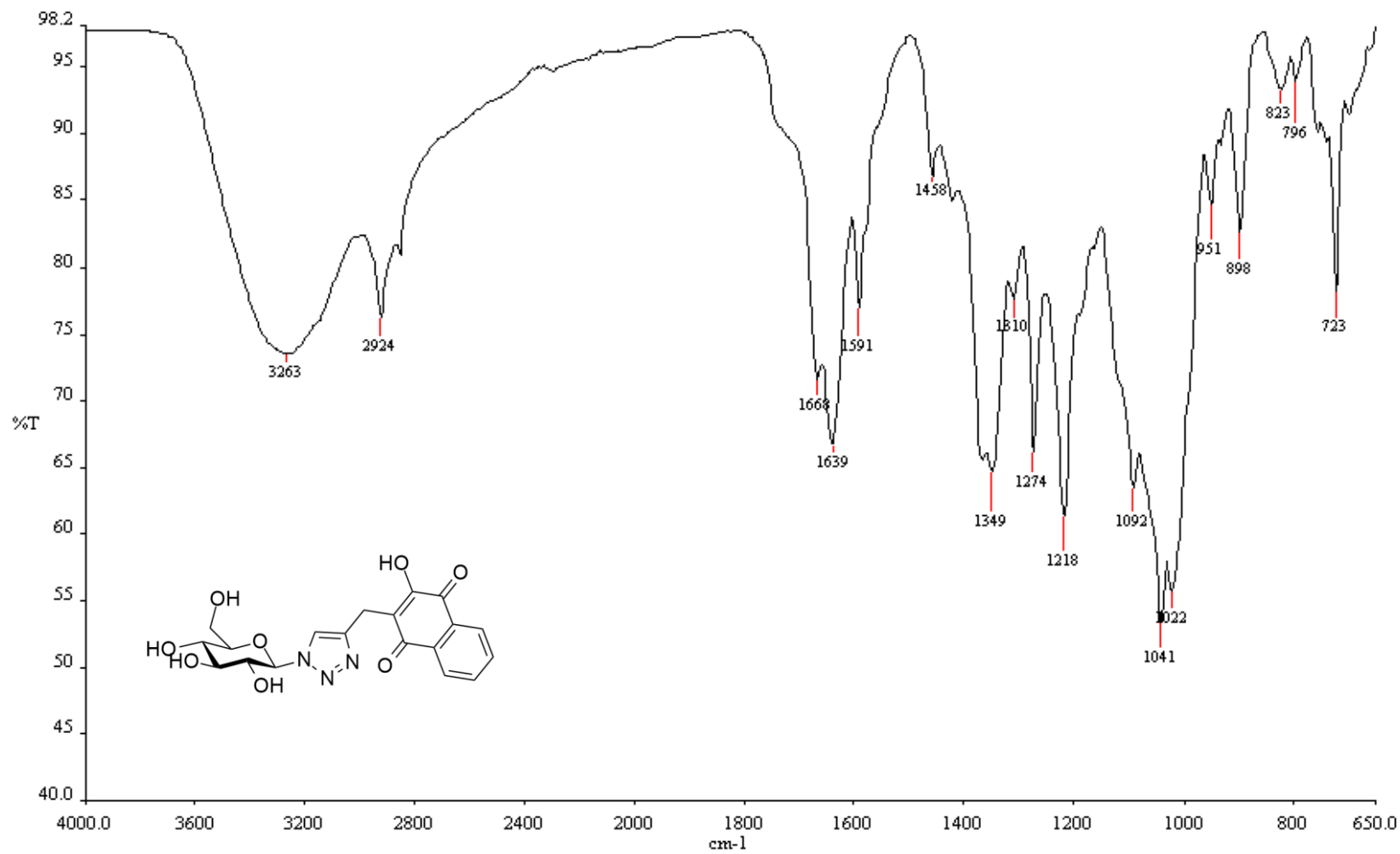


I.3 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]

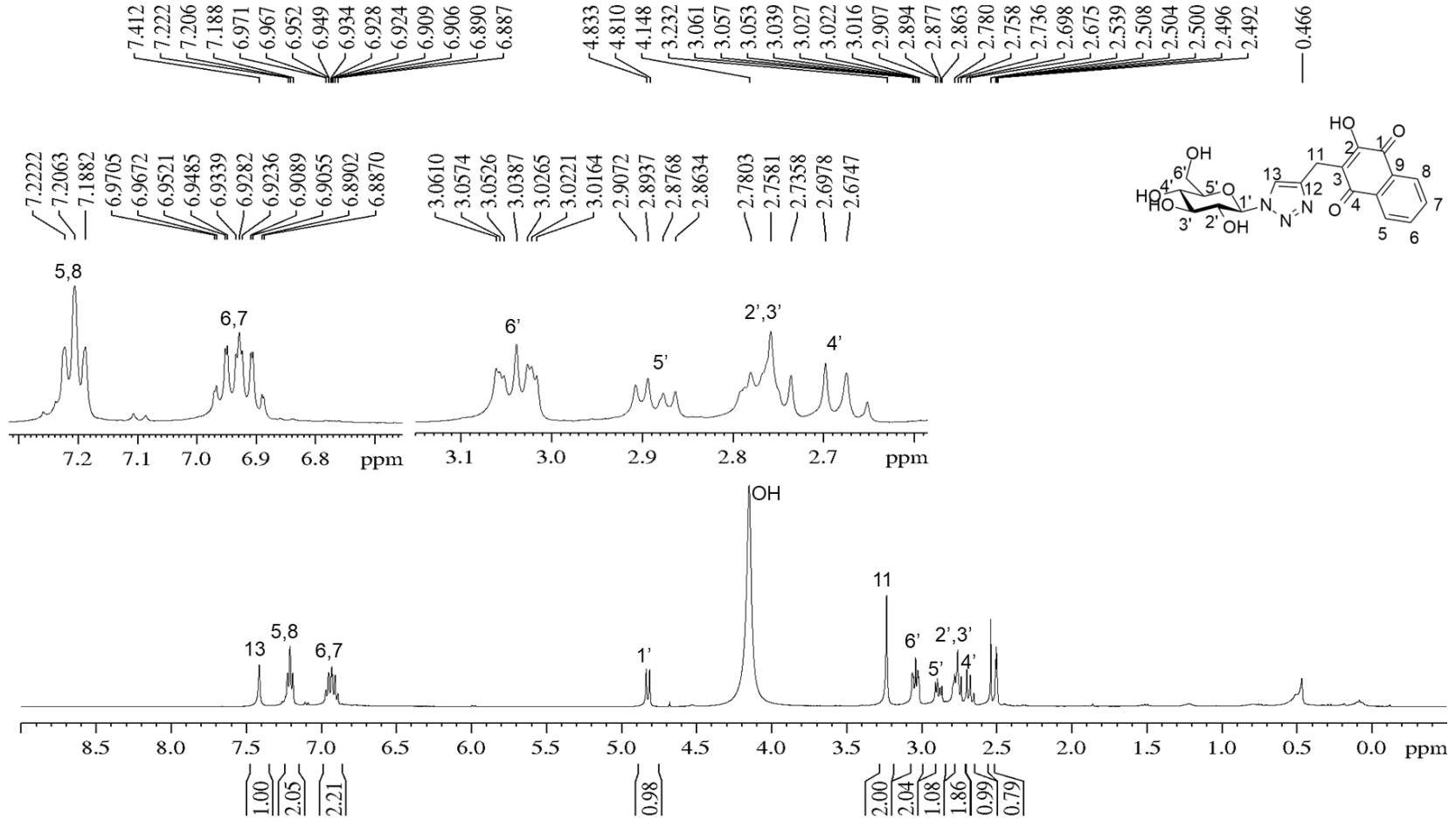


*I.4 - Subspectro DEPT [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

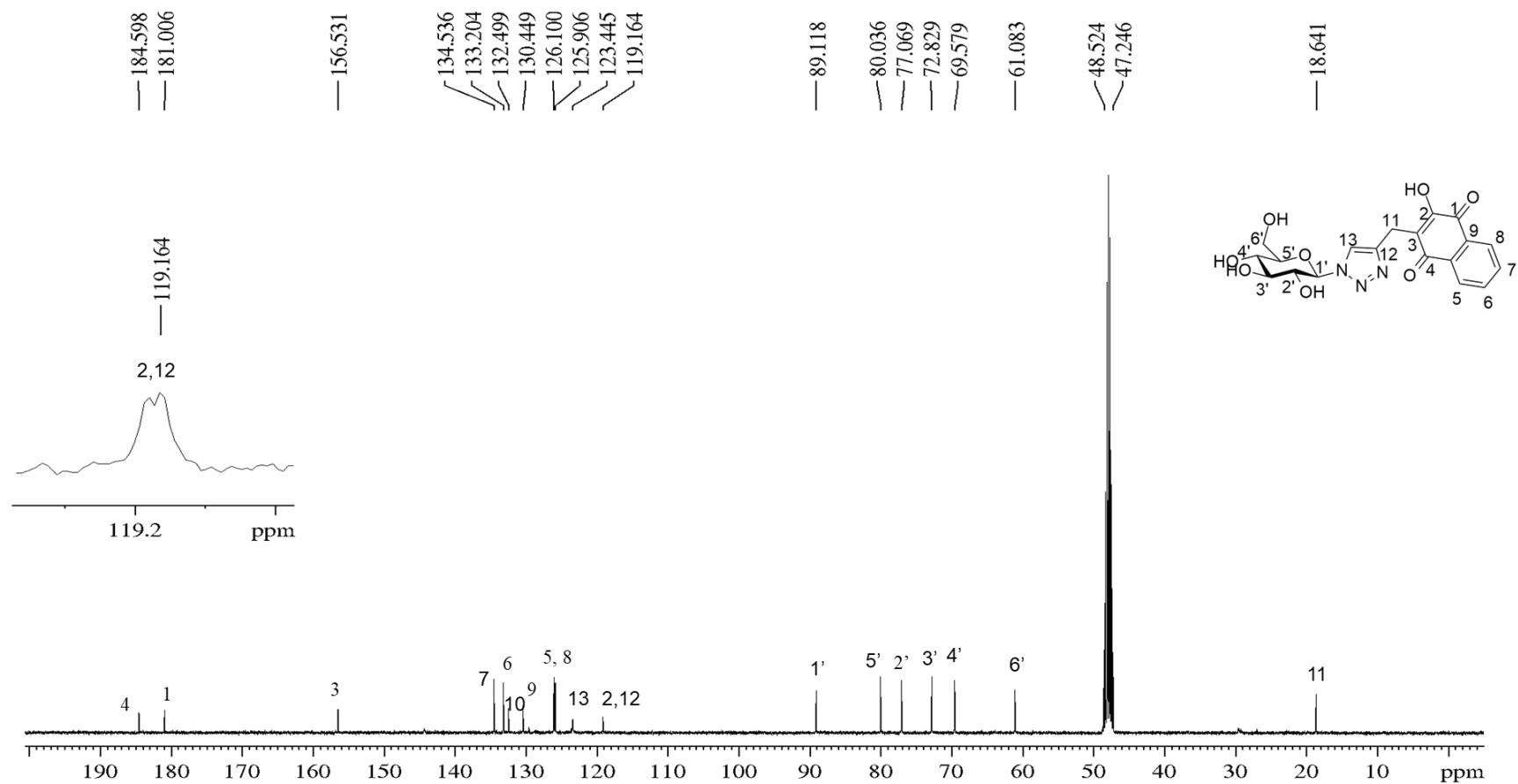


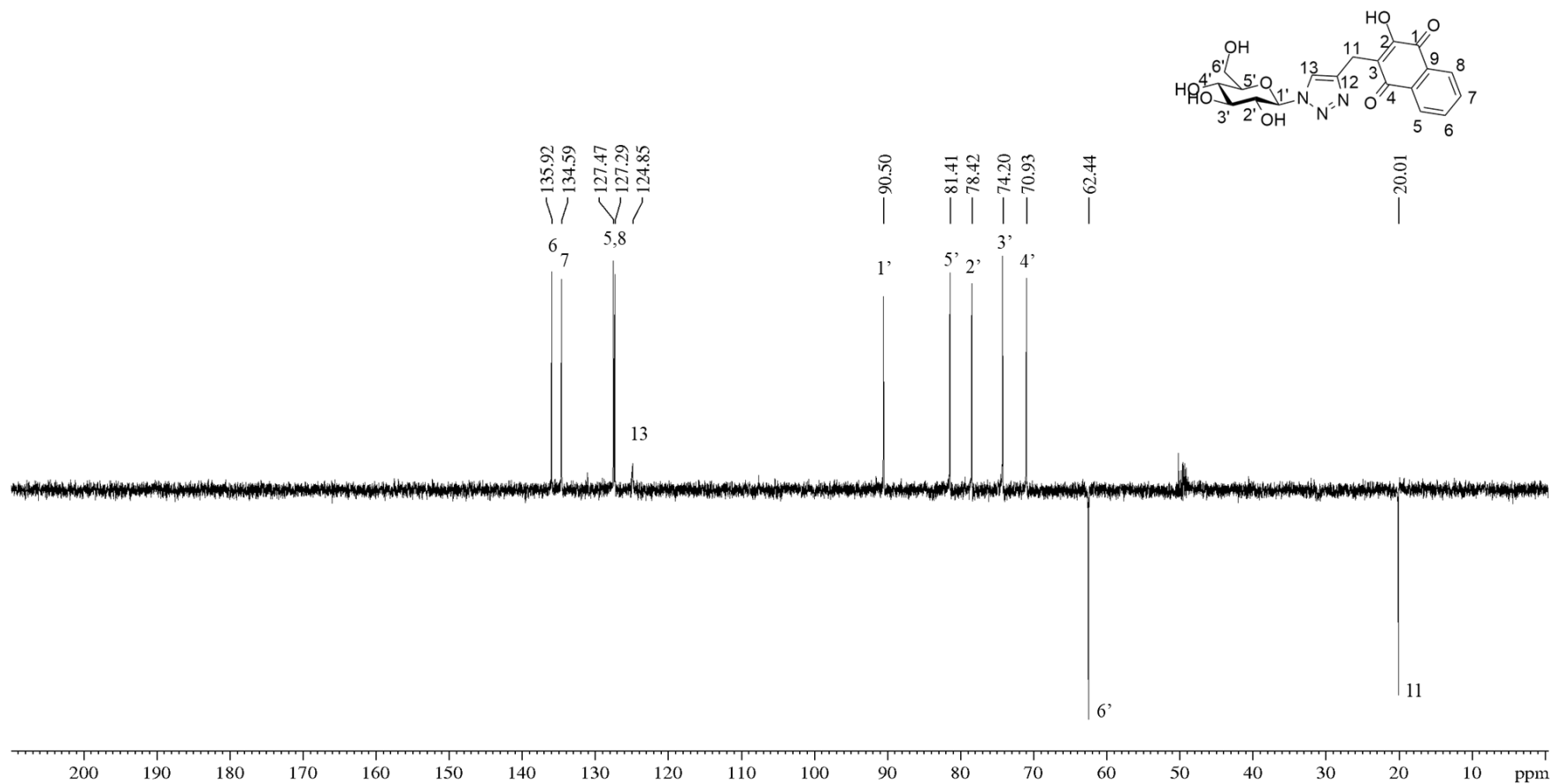
**J- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C-[1-[ $\beta$ -D-glicopiranosil)triazol-4-il]metil]-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (66)*****I.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650)  $\text{cm}^{-1}$*** 

*J.2 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio <sup>1</sup>H [400 MHz (MeOD)]*



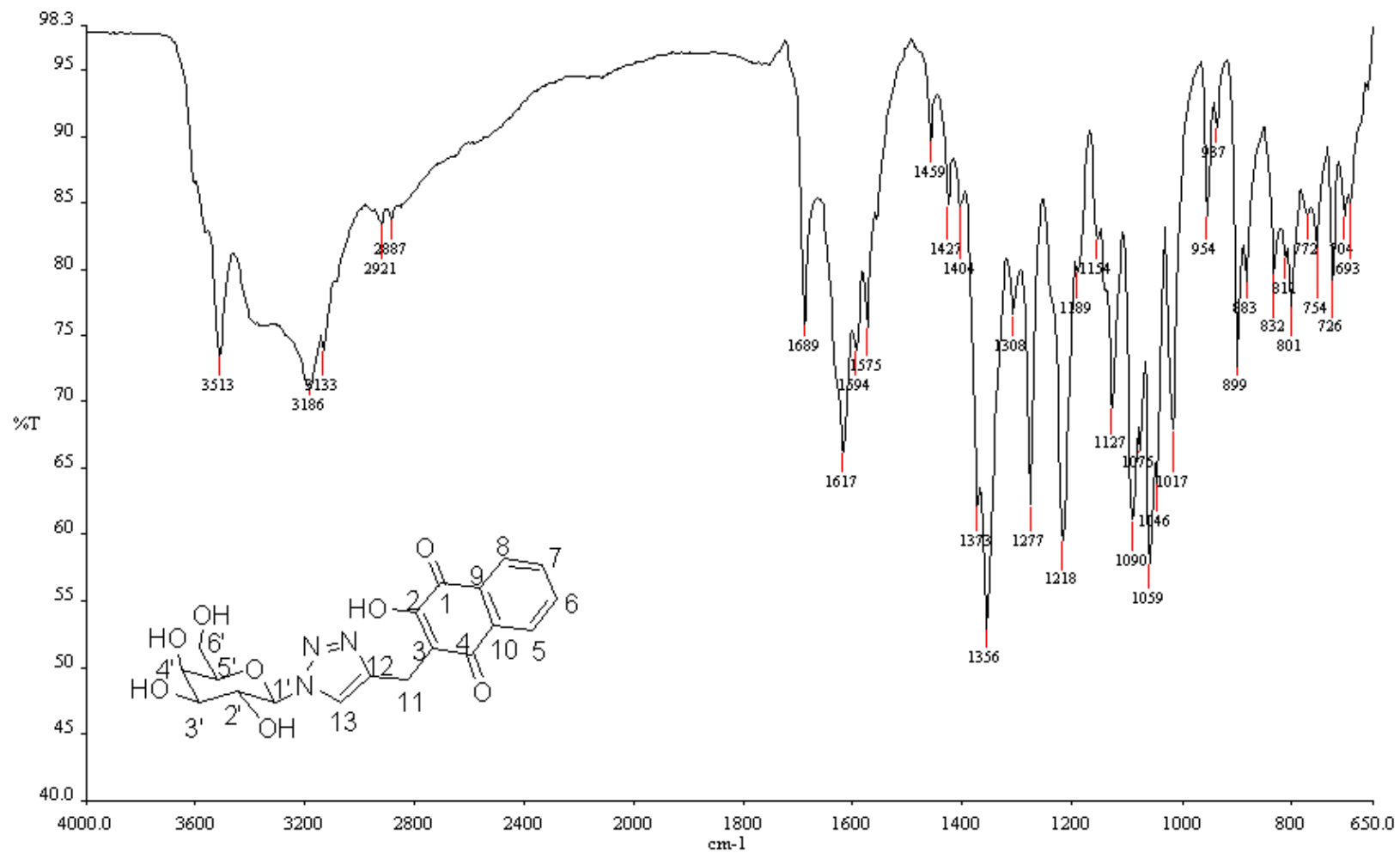
**J.3 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (MEOD)]**



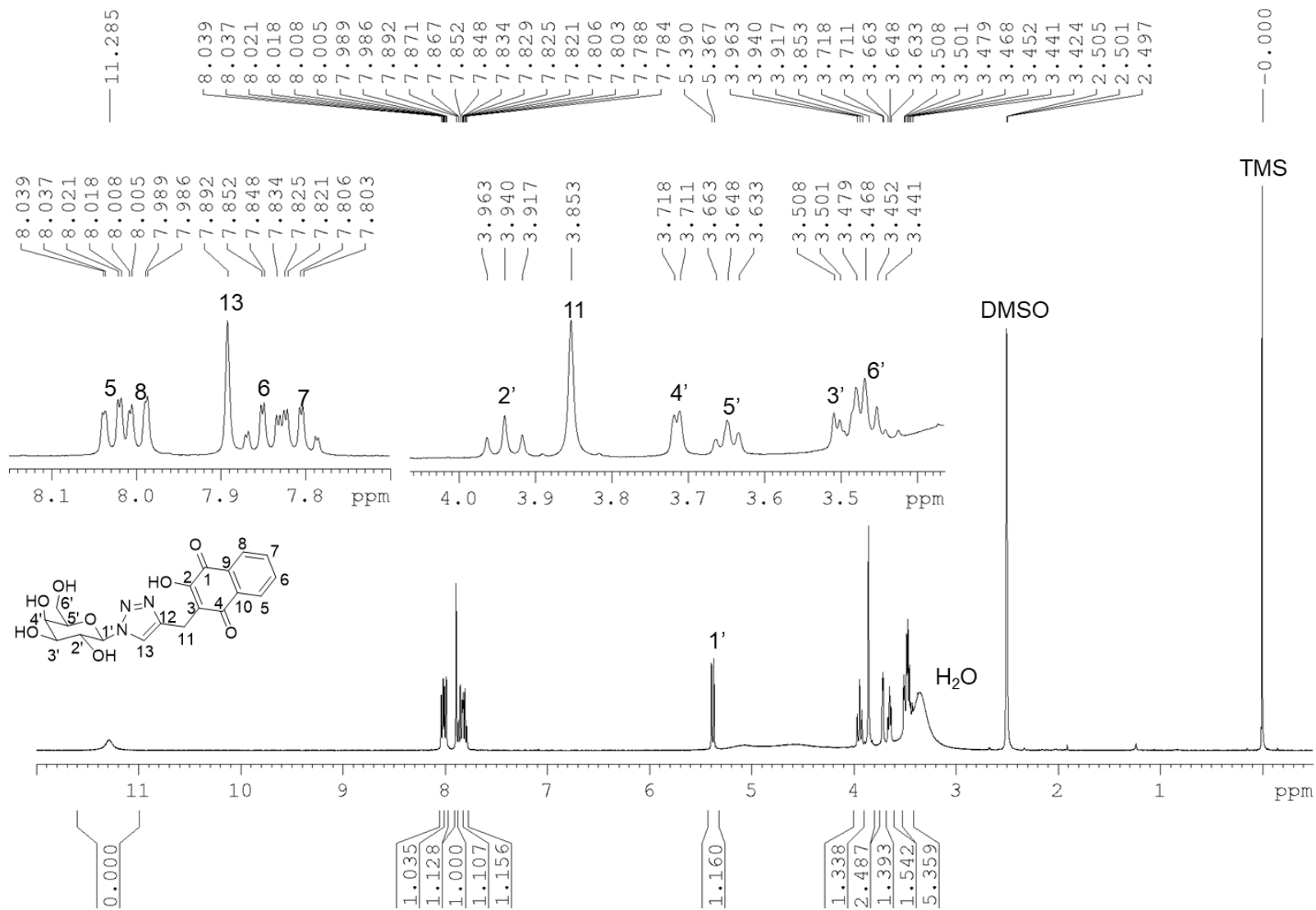
*J.4 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

**K- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C-{1-[ $\beta$ -D-galactopiranosil]triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (67)**

***K.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650)  $\text{cm}^{-1}$***

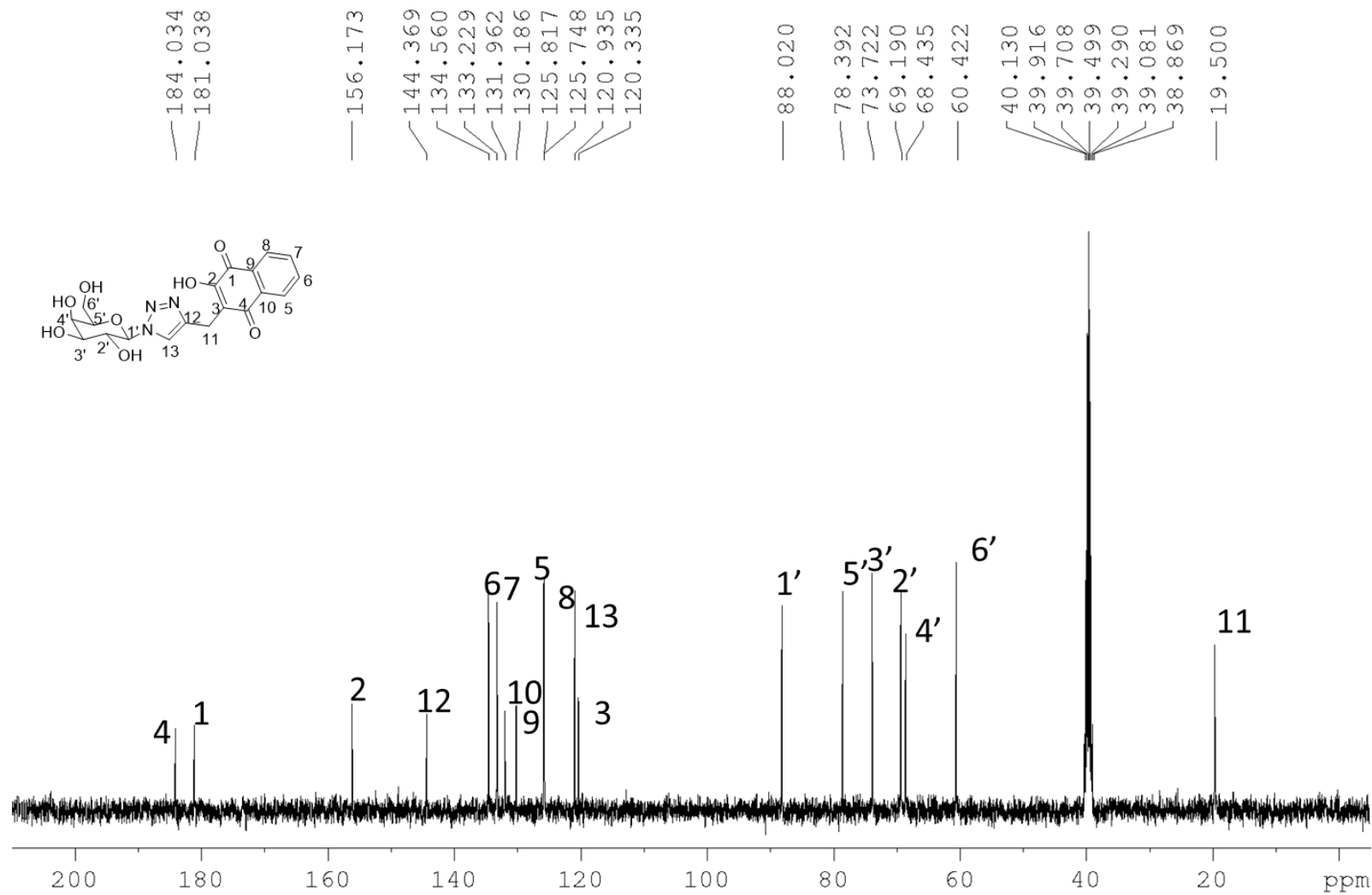


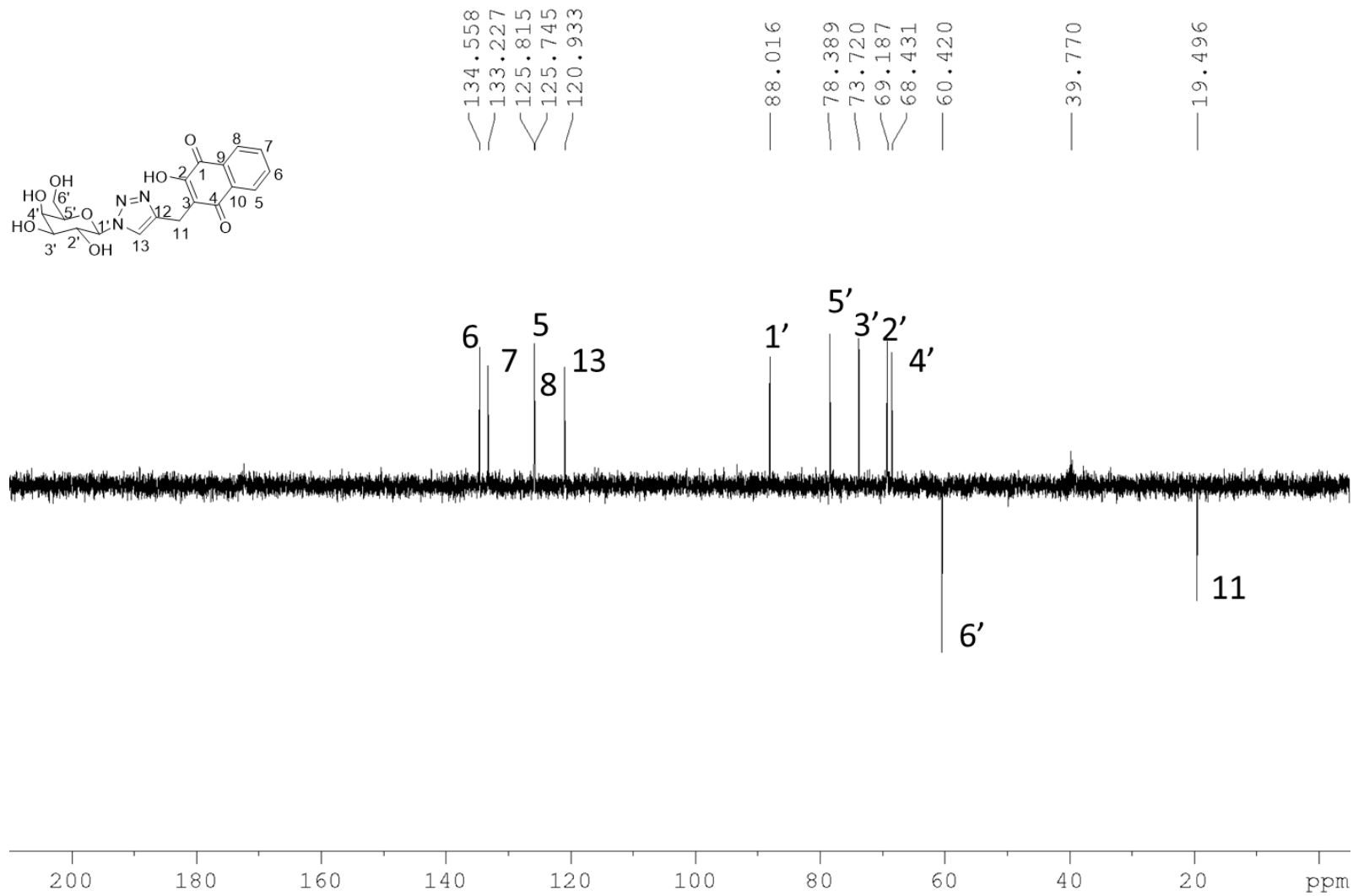
**K.2 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz, (DMSO- $d_6$ )]**

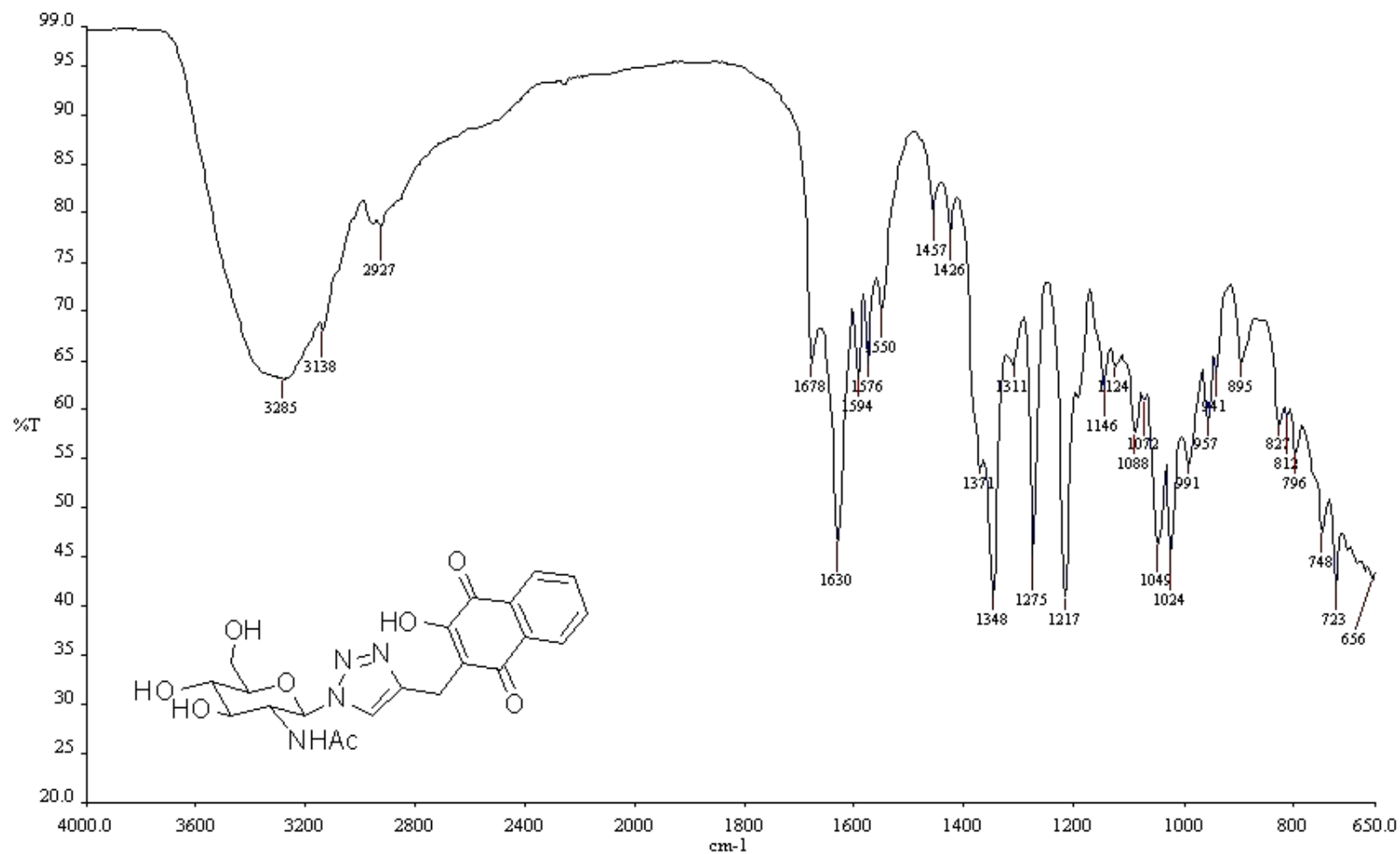




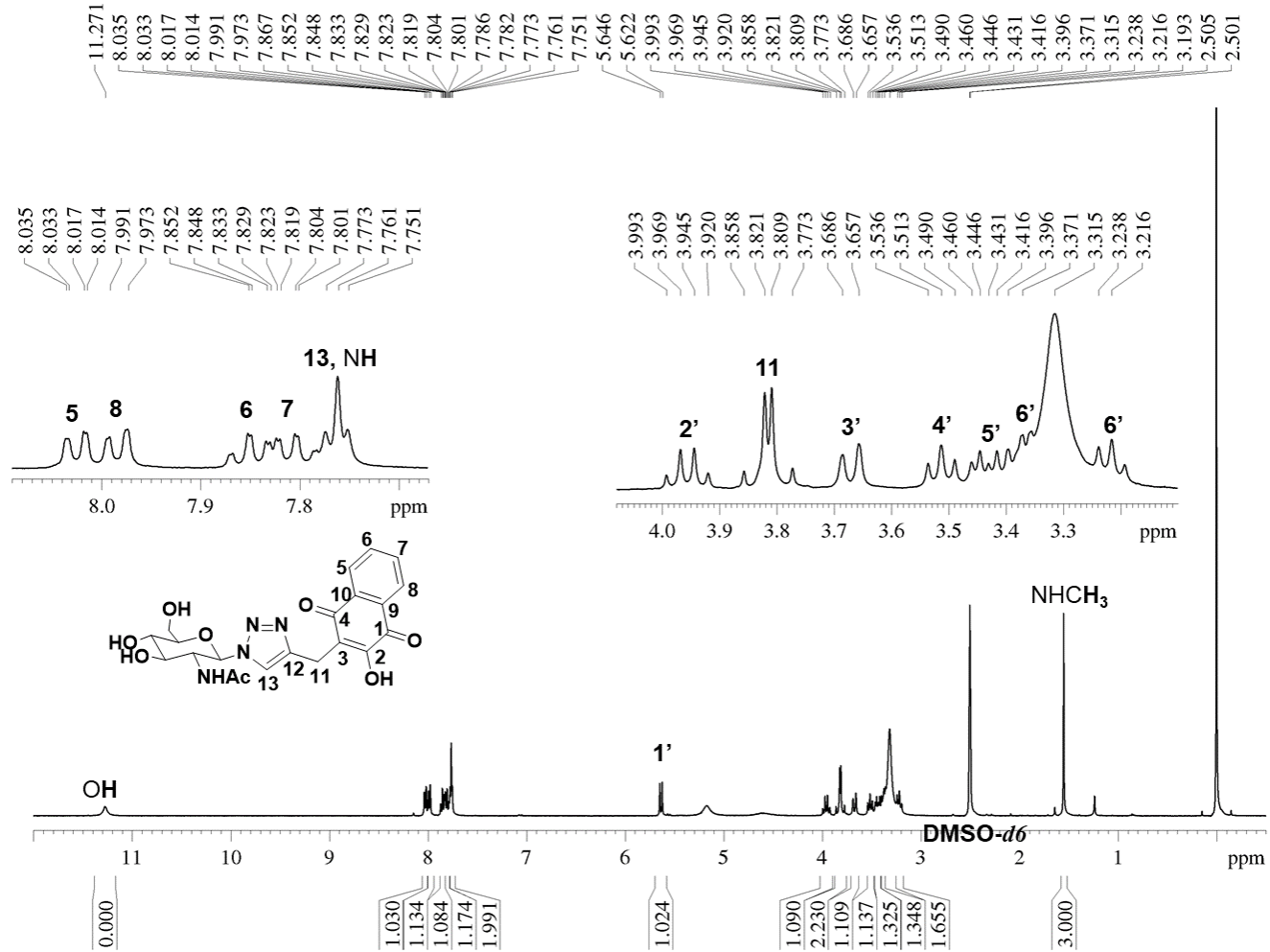
**K.3 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]**



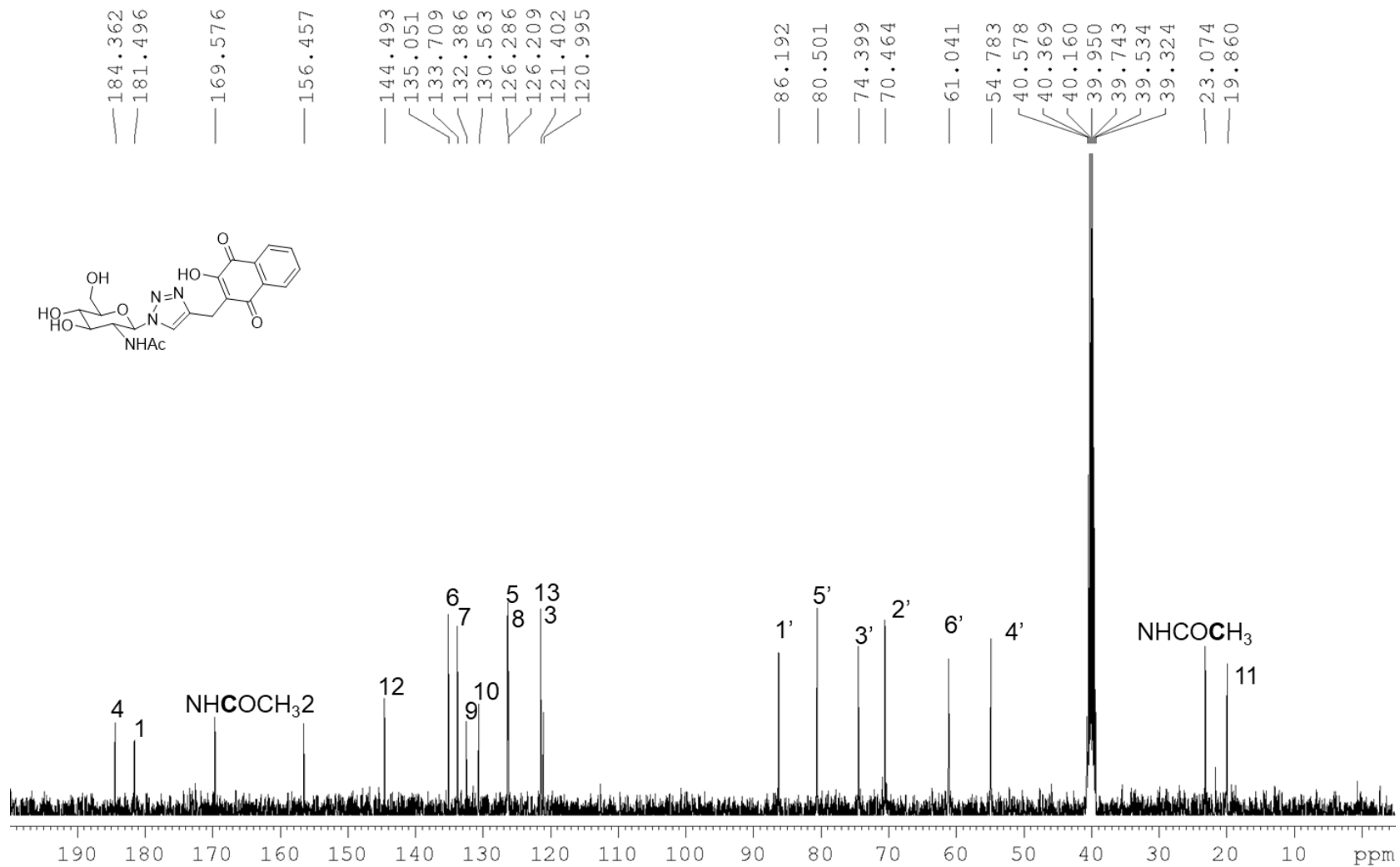
*K.4 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

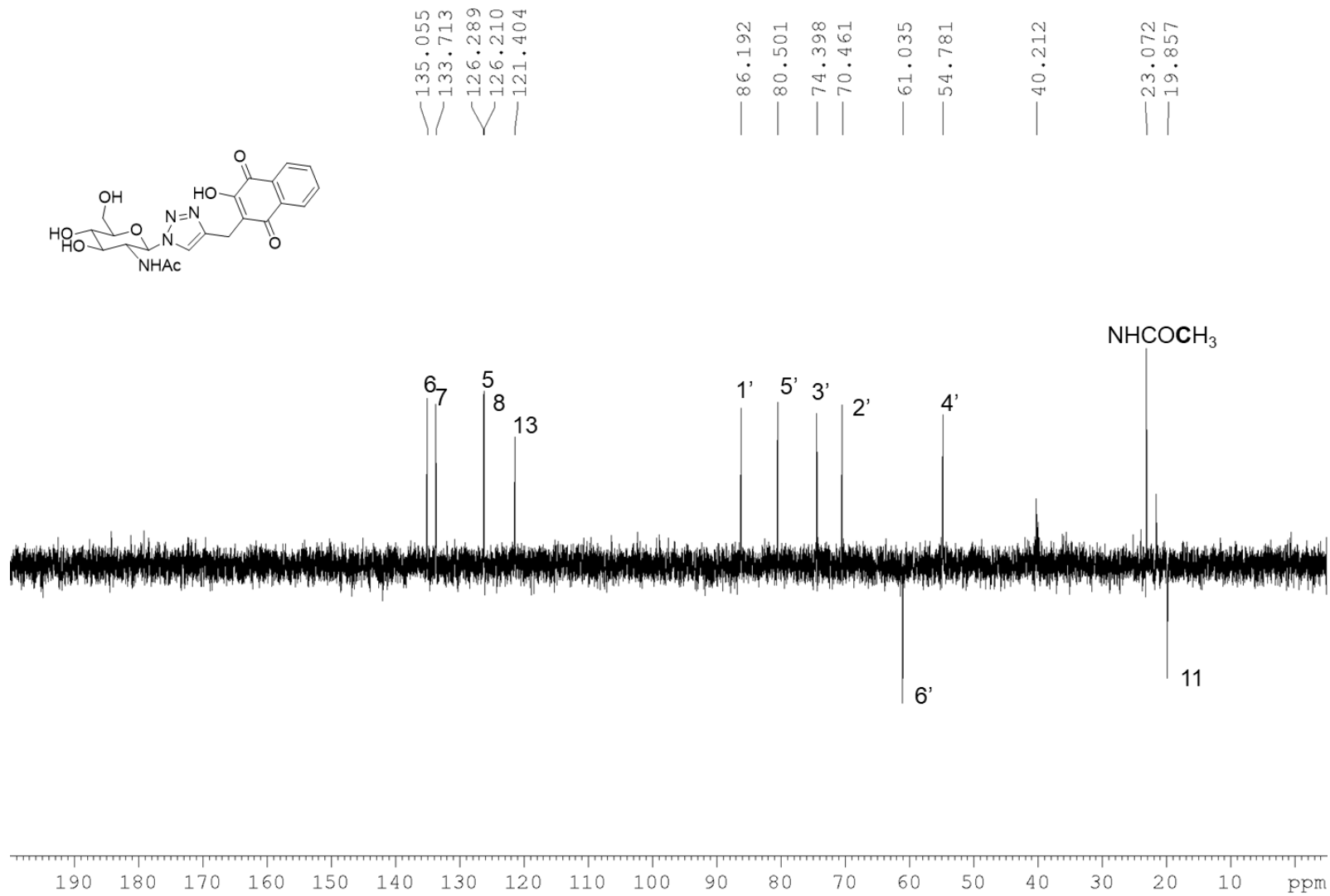
**L- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[ $\beta$ -D-N-acetilglicosaminil]triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (69)****L.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650)  $\text{cm}^{-1}$** 

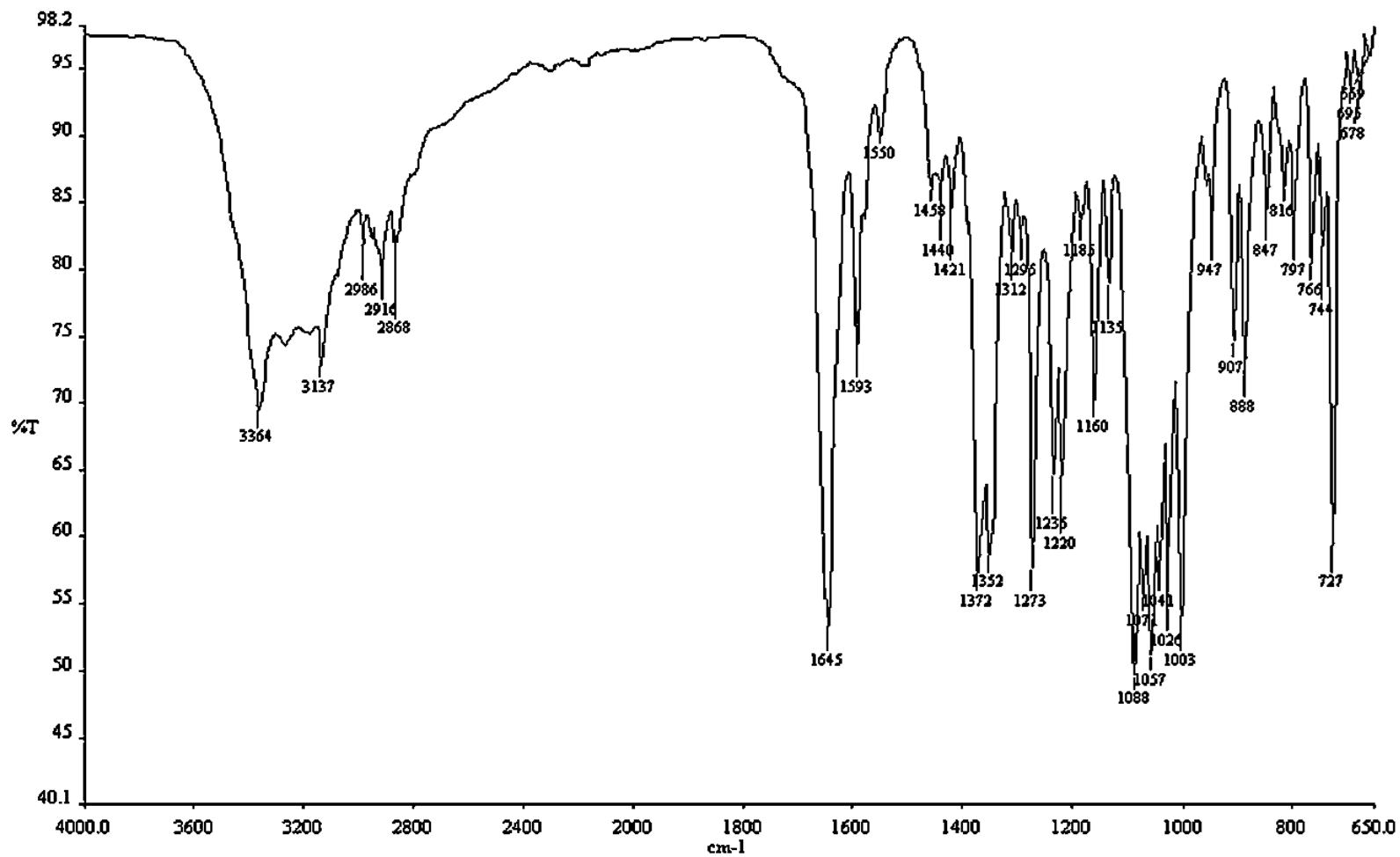
*L.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio <sup>1</sup>H [400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*



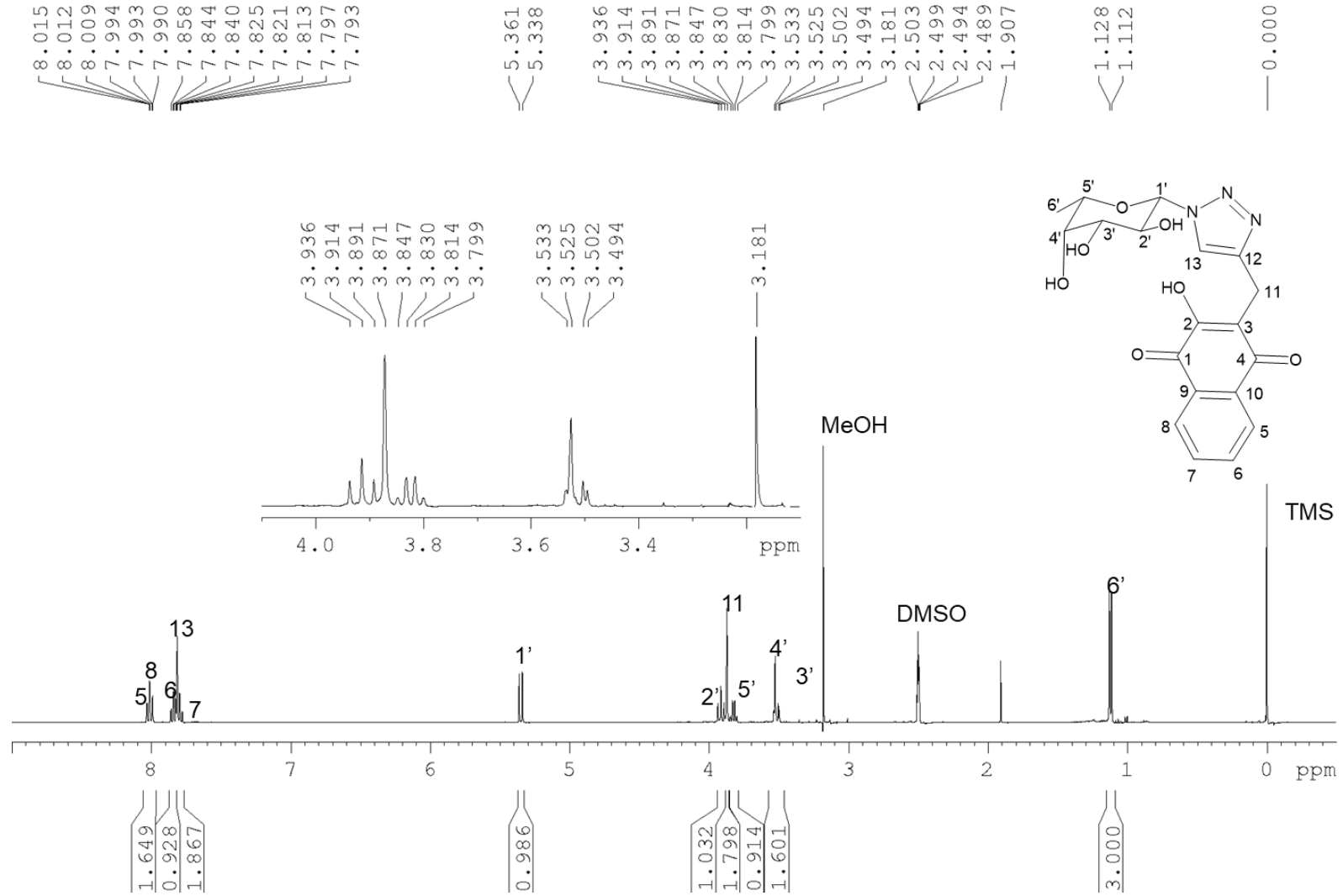
**L.3 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]**



*L.4 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

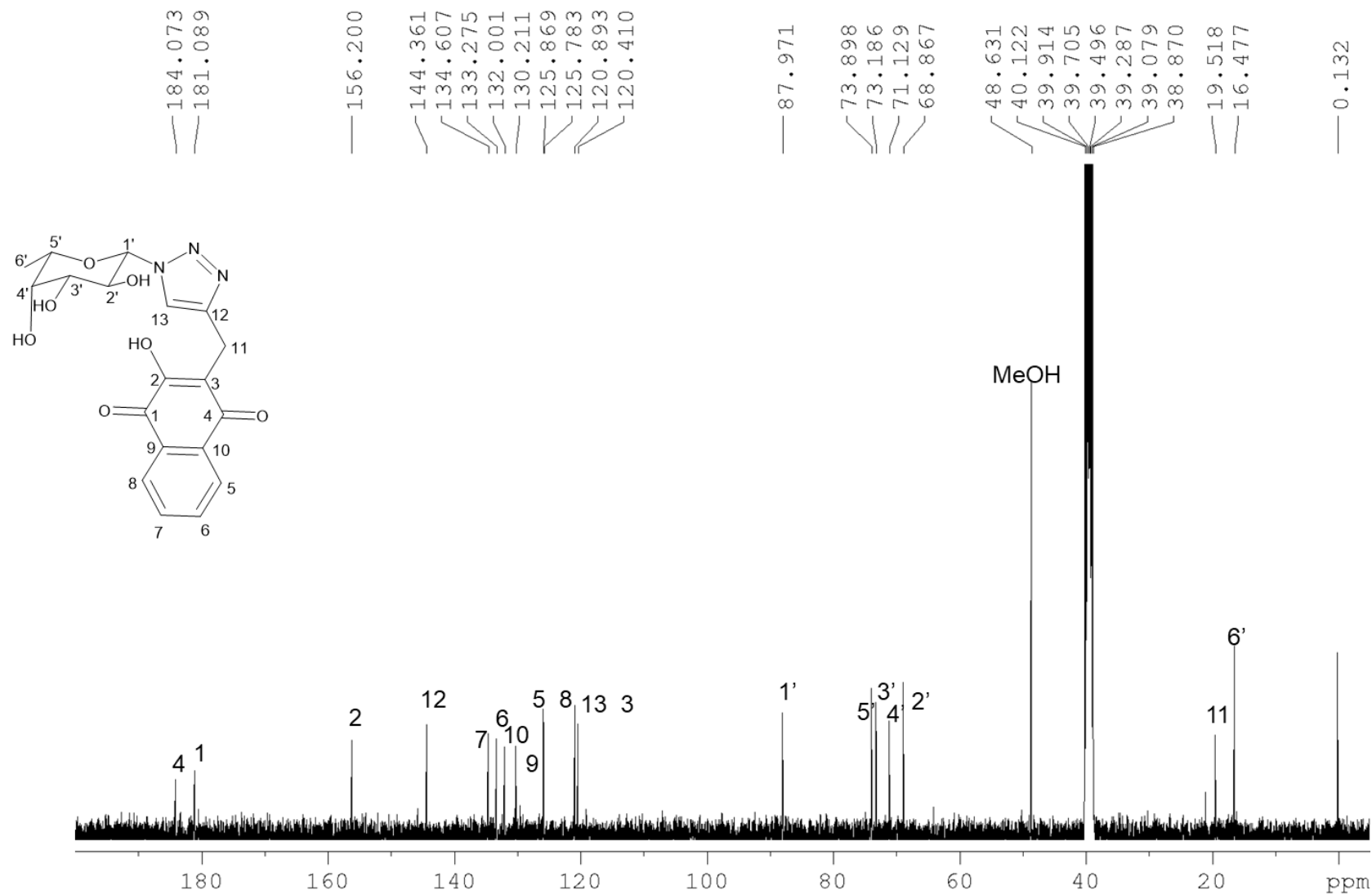
M- ESPECTROS DO DERIVADO 3-C{1-[( $\beta$ -L-fucosil)triazol-4-il]metil}-2-hidroxi-1,4-naftoquinona (68)M.1 - Espectro no infravermelho (4000 – 650)  $\text{cm}^{-1}$ 

M.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio <sup>1</sup>H [400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]

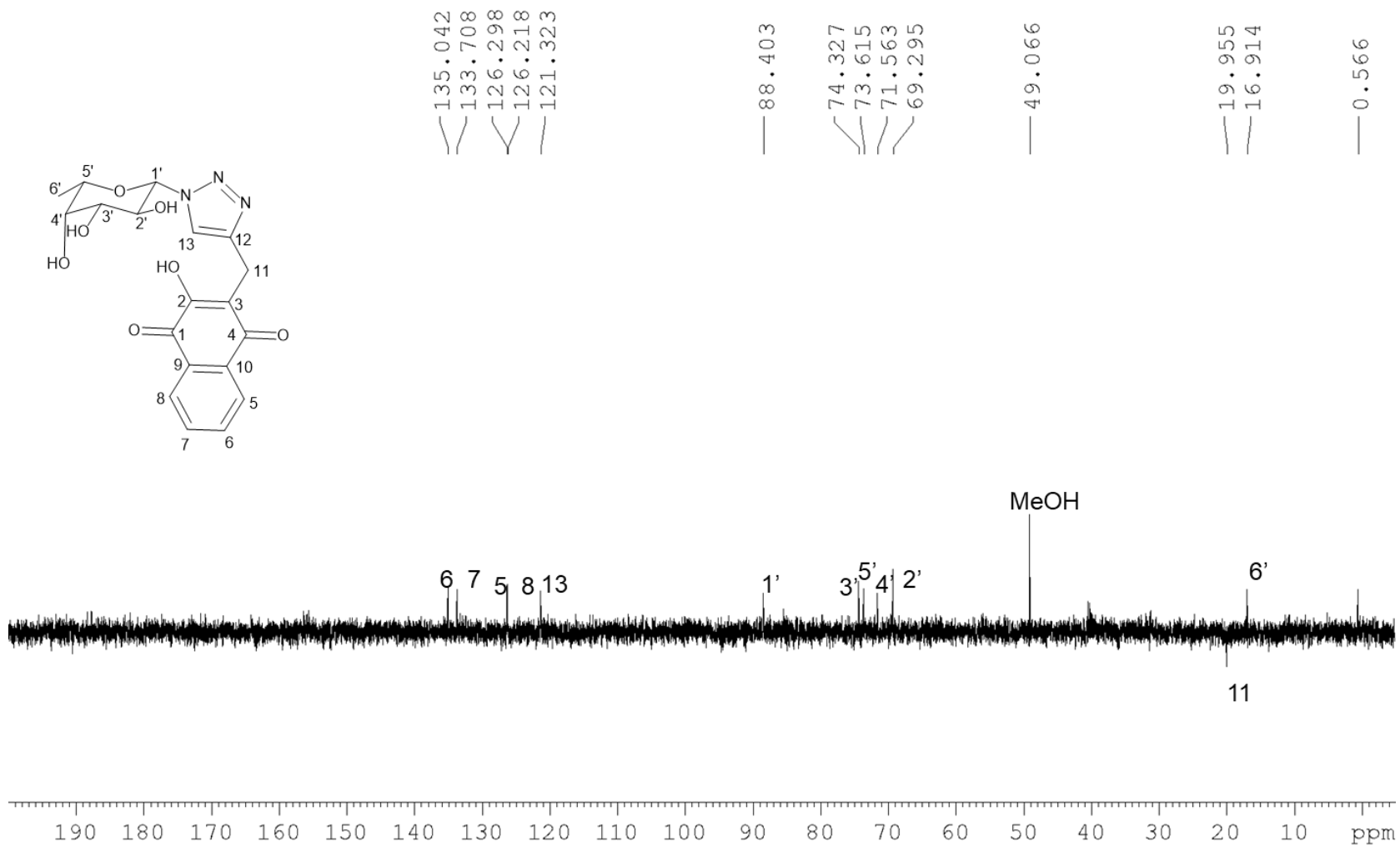




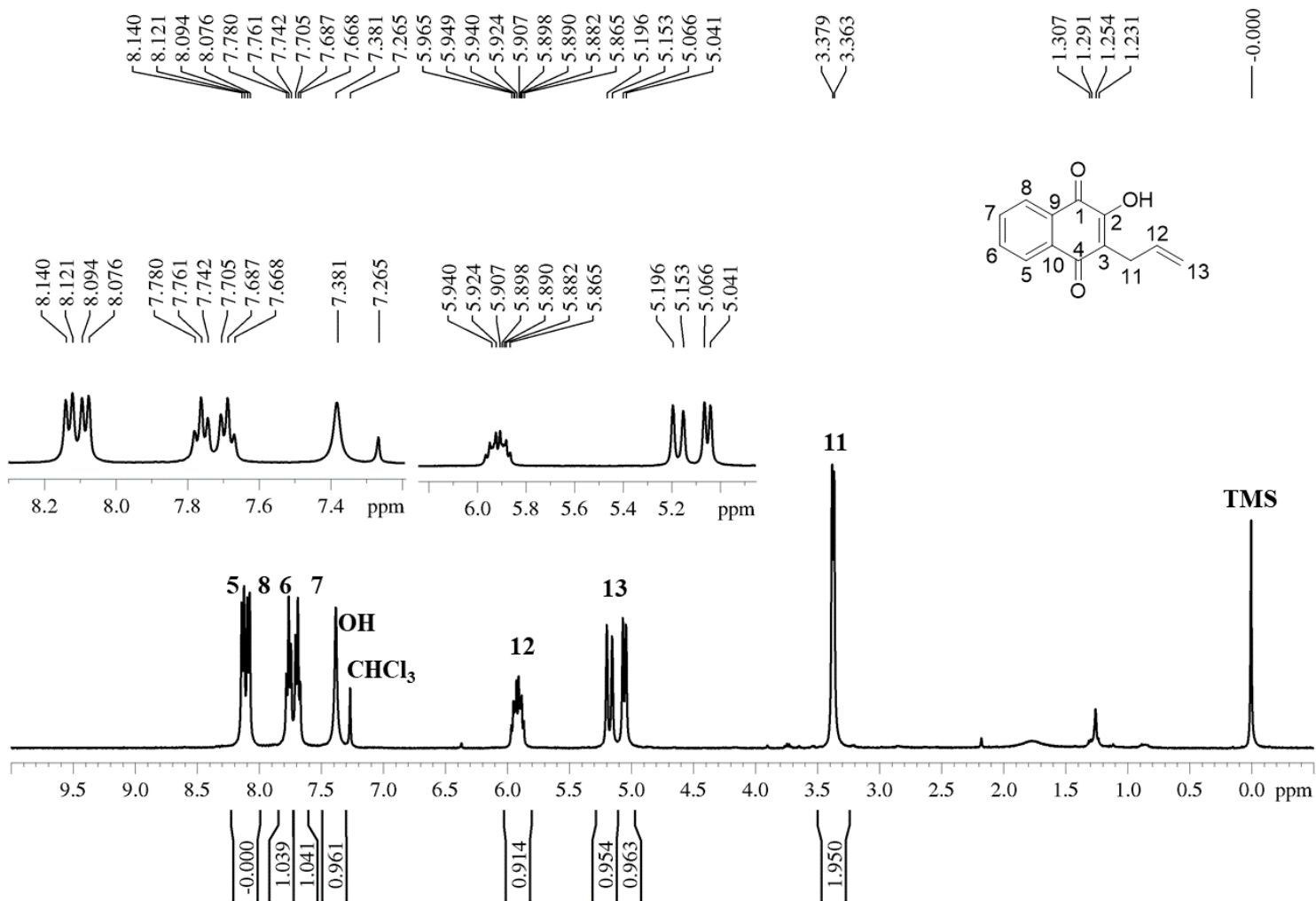
*M.3 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]*



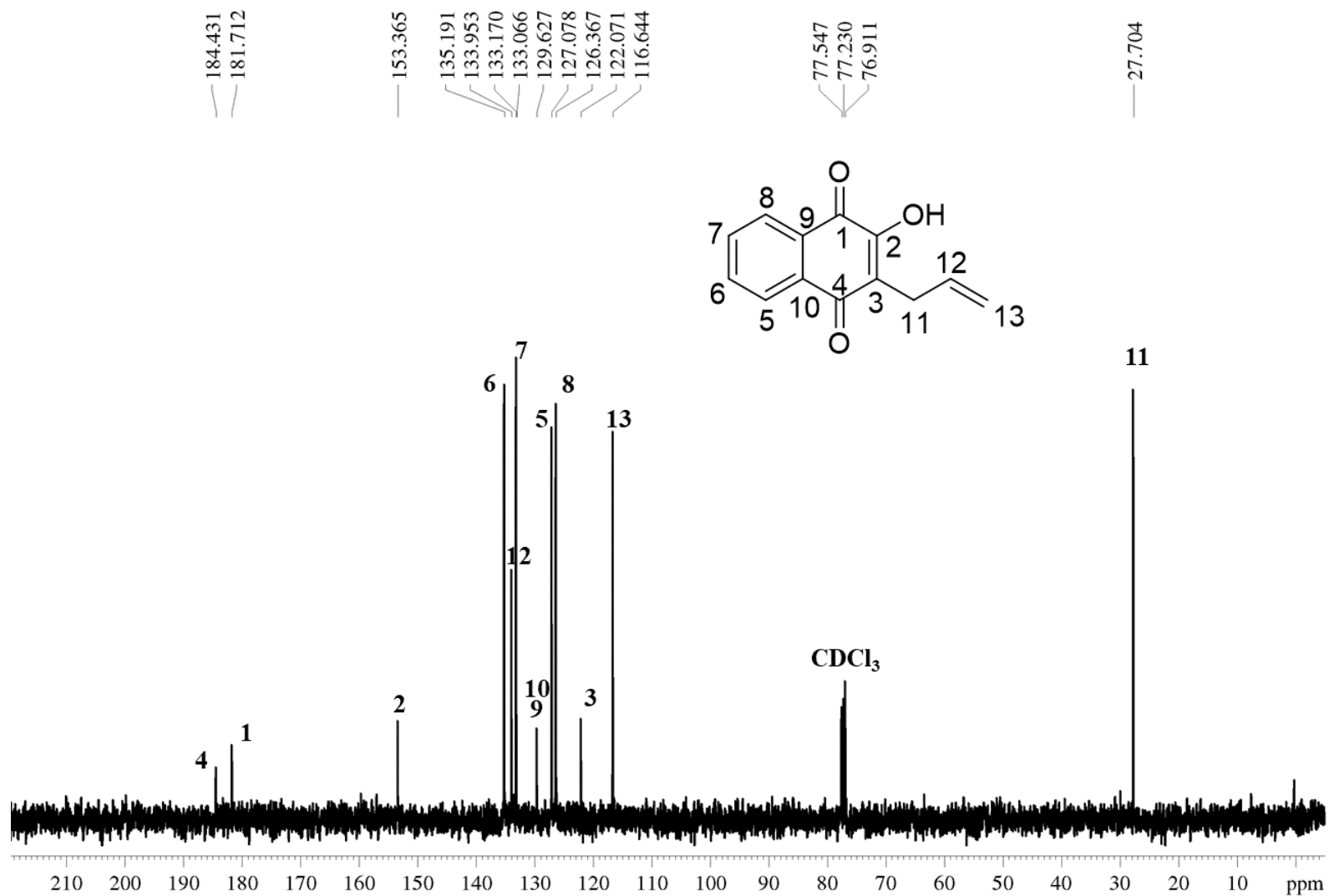
*M.4 - Subespectro de DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

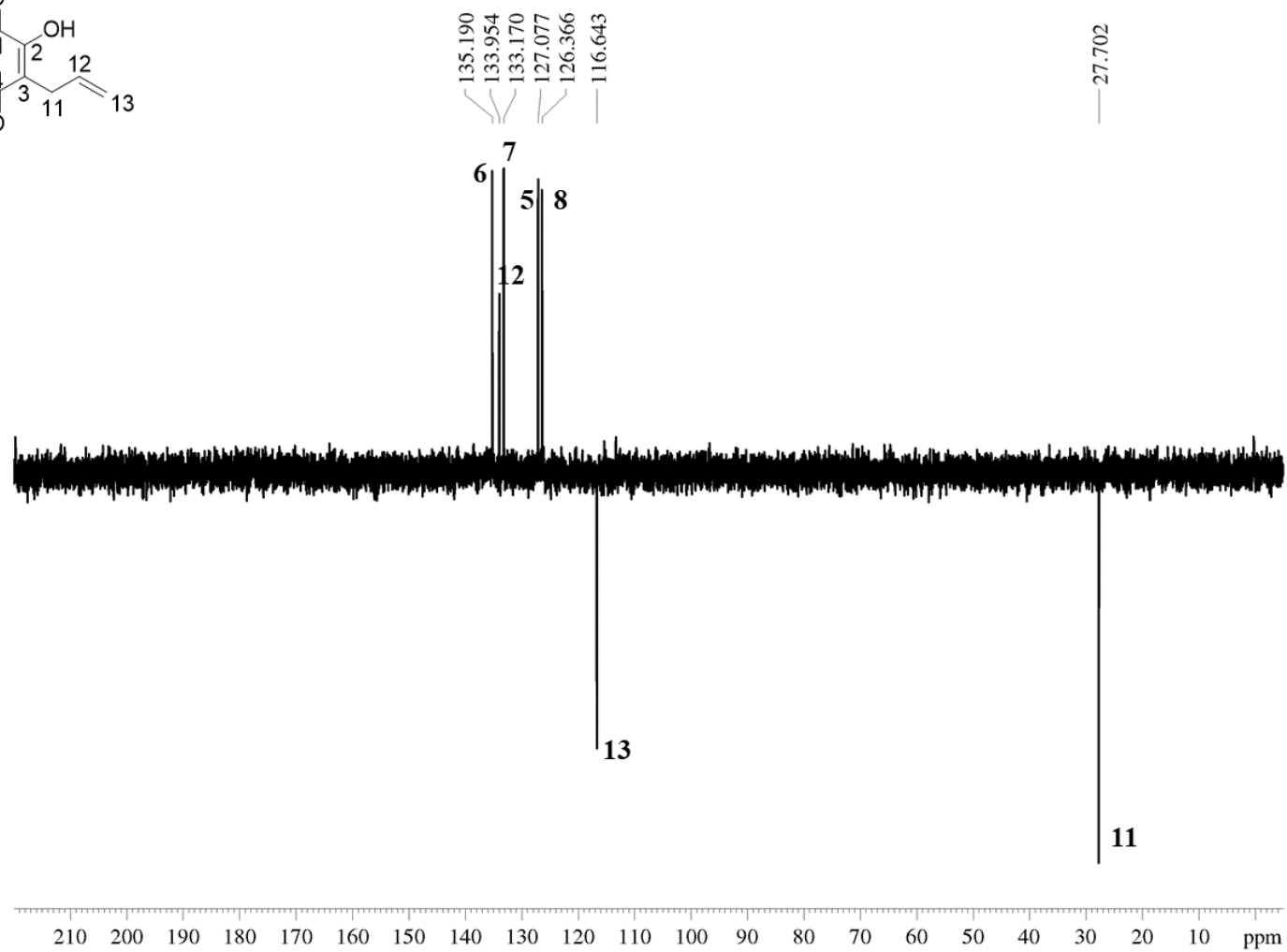
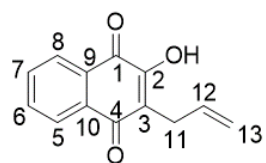


**N- ESPECTROS DO DERIVADO 2-Hidroxi-3-C-alil-1,4-nafoquinona (70)**  
*N.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*

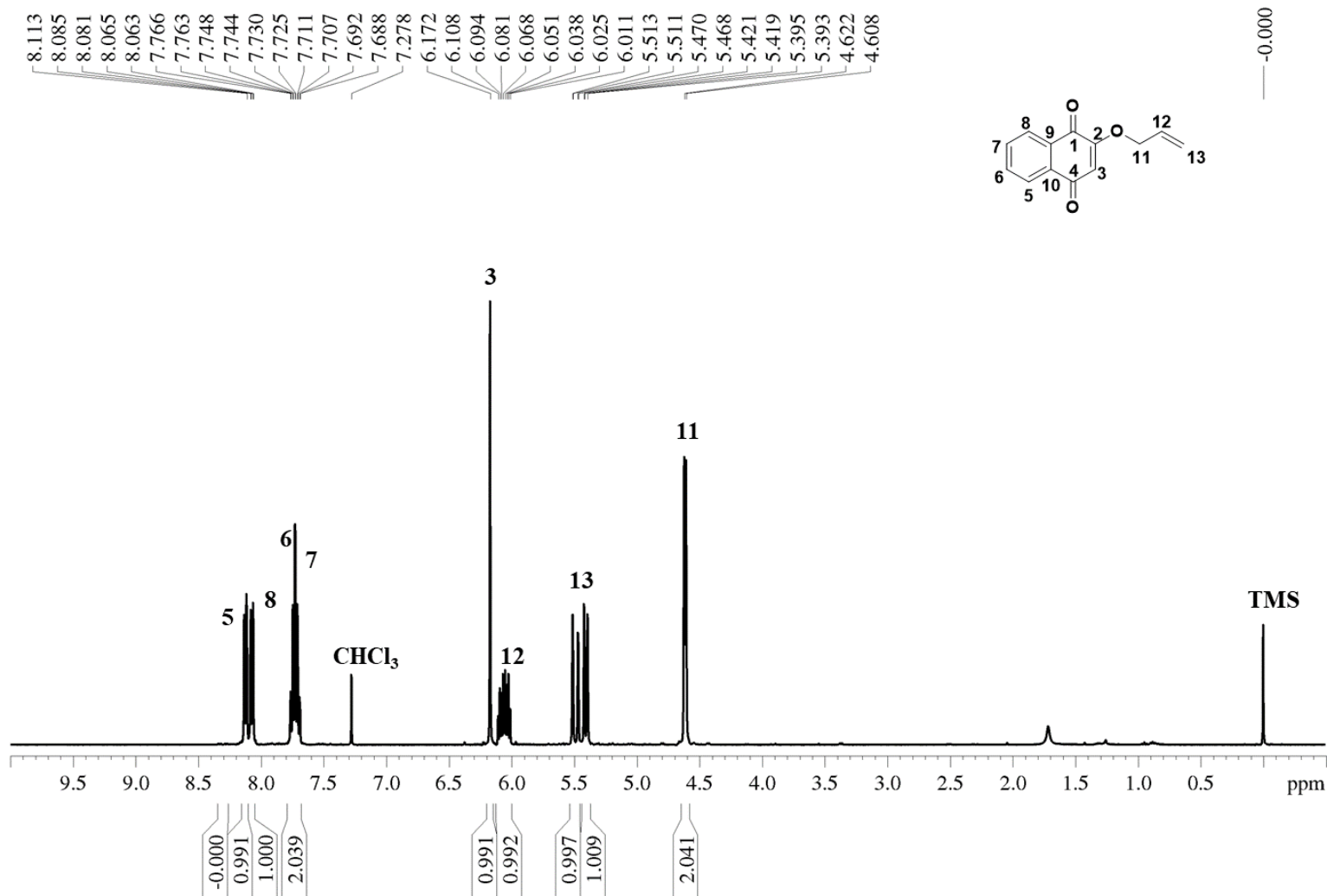


N.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]

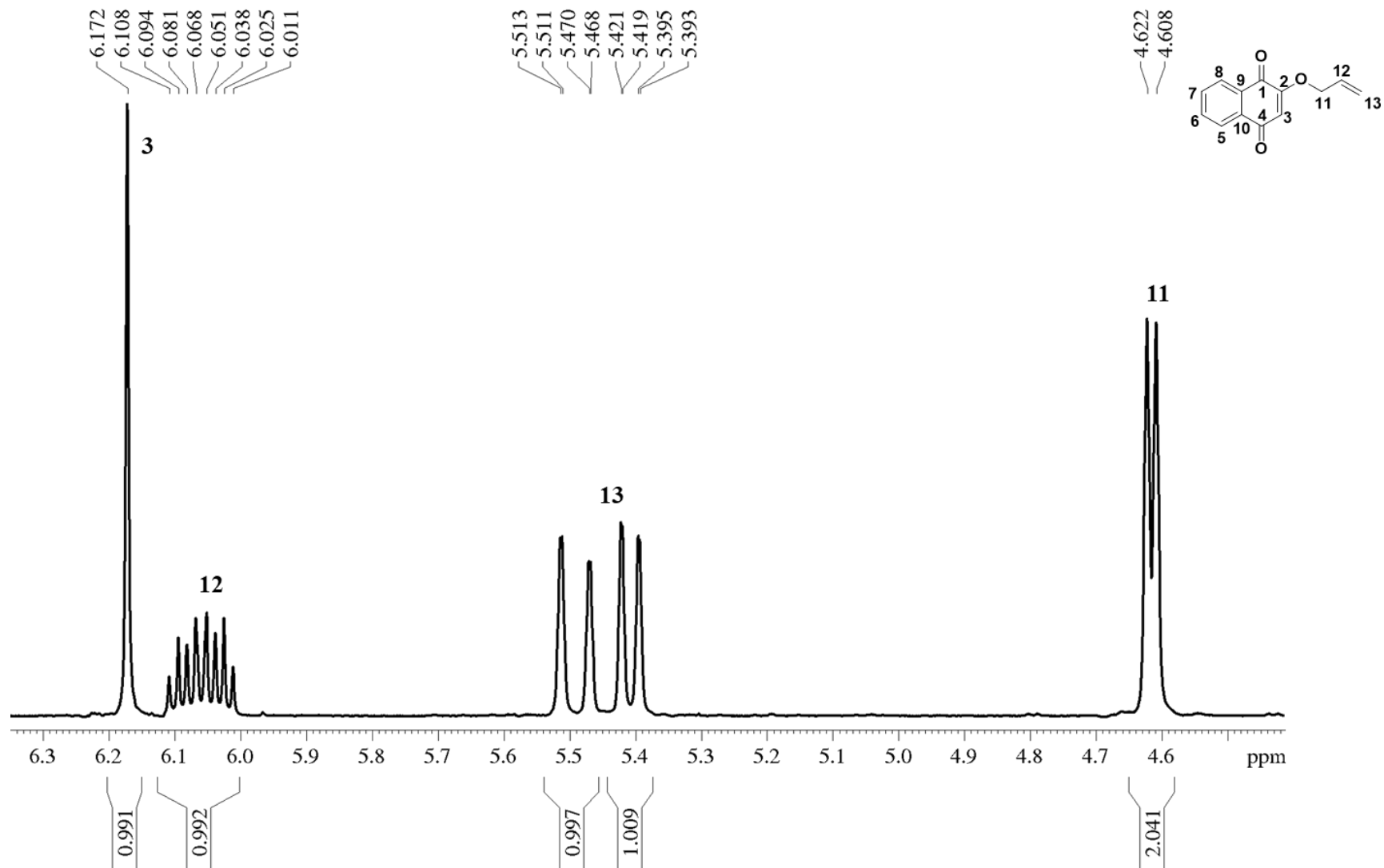


*N.3 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

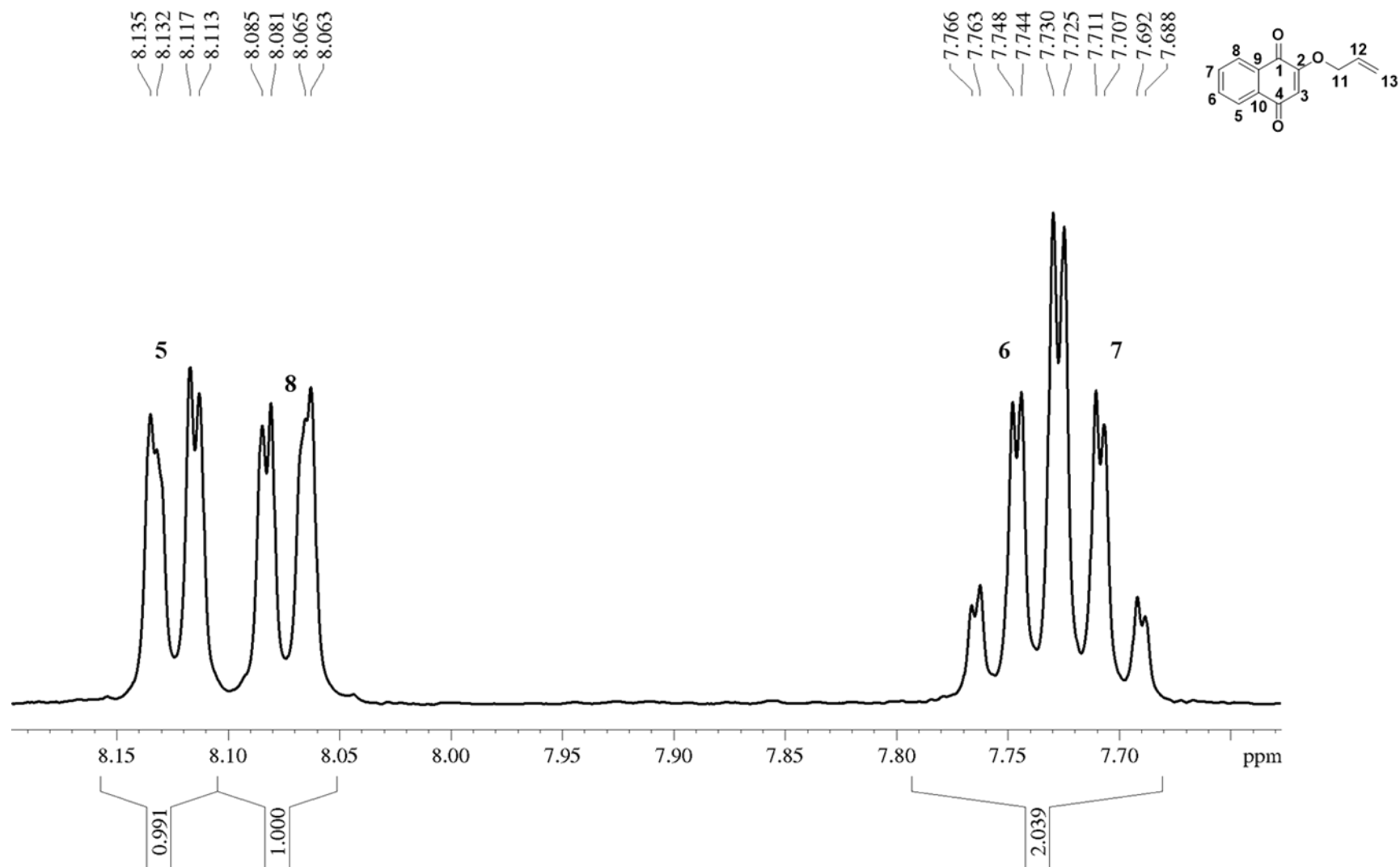
**O- ESPECTROS DO DERIVADO 2-alilóxi-1,4-naftoquinona (84)**  
*O.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*



*O.1.1 Expansão [(4,4-6,3) ppm] do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*

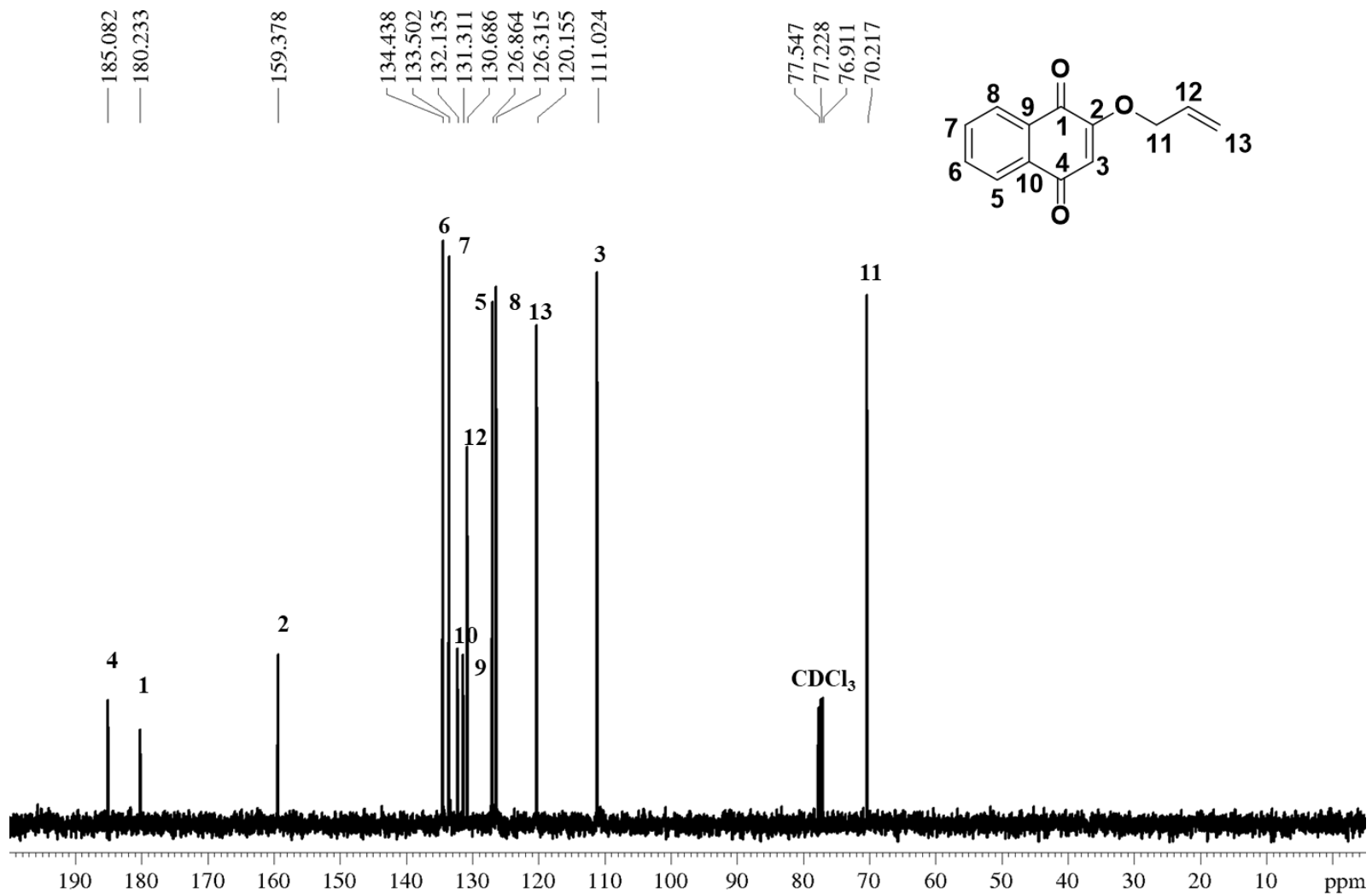


*O.1.2 Expansão [(7,3-8,2)ppm] do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*

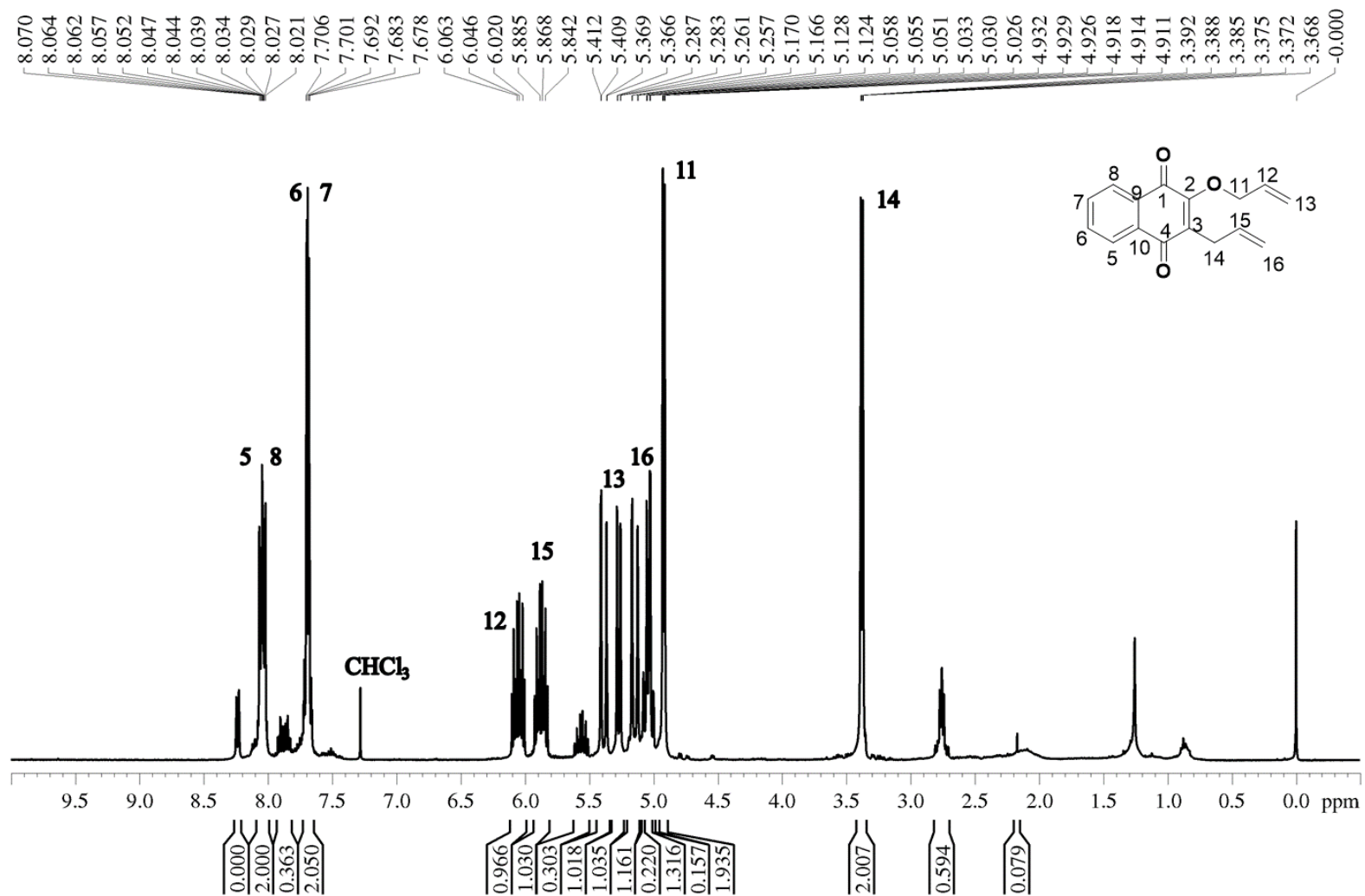




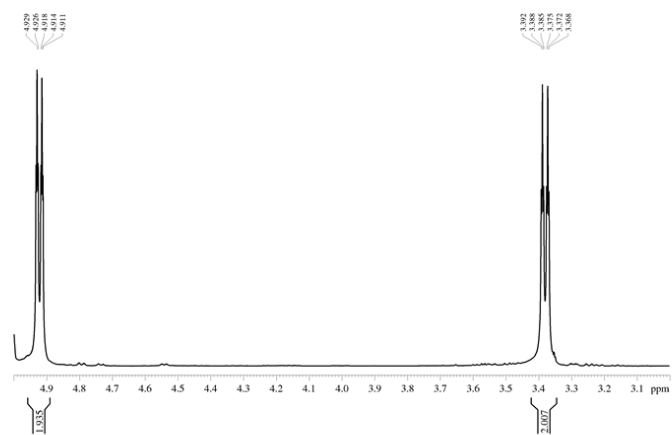
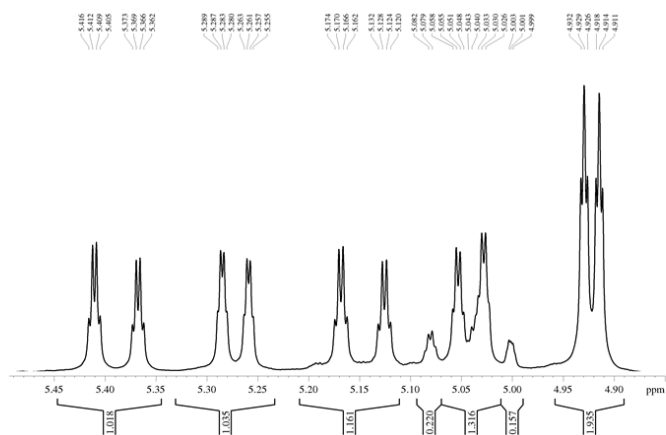
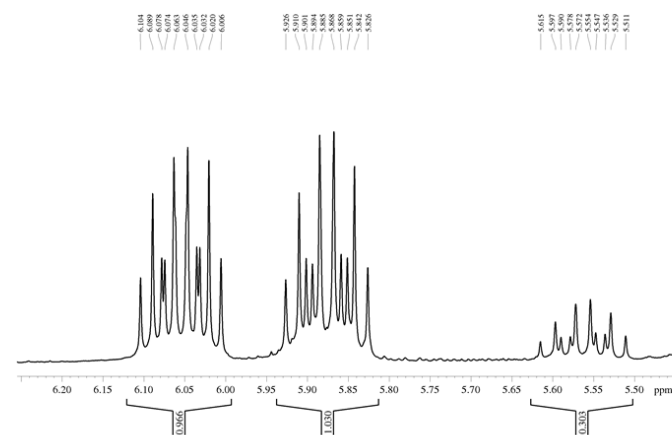
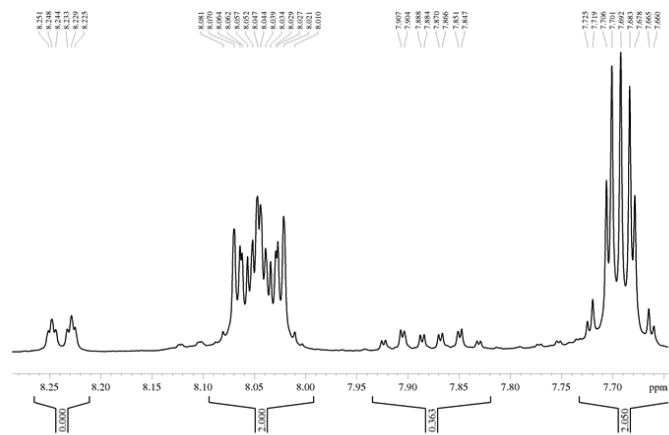
O.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



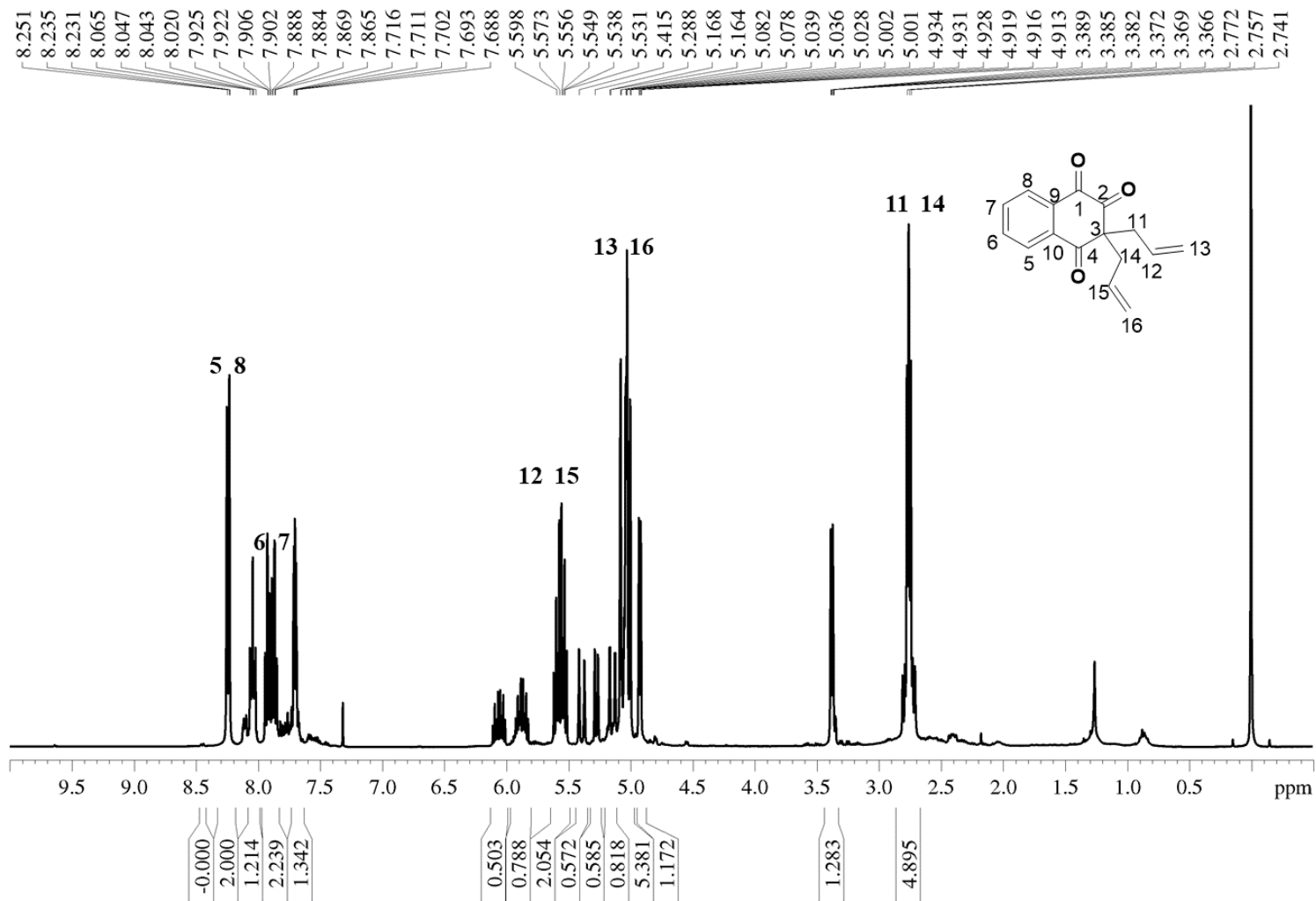
**P – ESPECTROS DO DERIVADO 2-alilóxi-3-C-alil-1,4-naftoquinona (85)**  
**P.1 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**



**P.1.1 Expansões diversas do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**

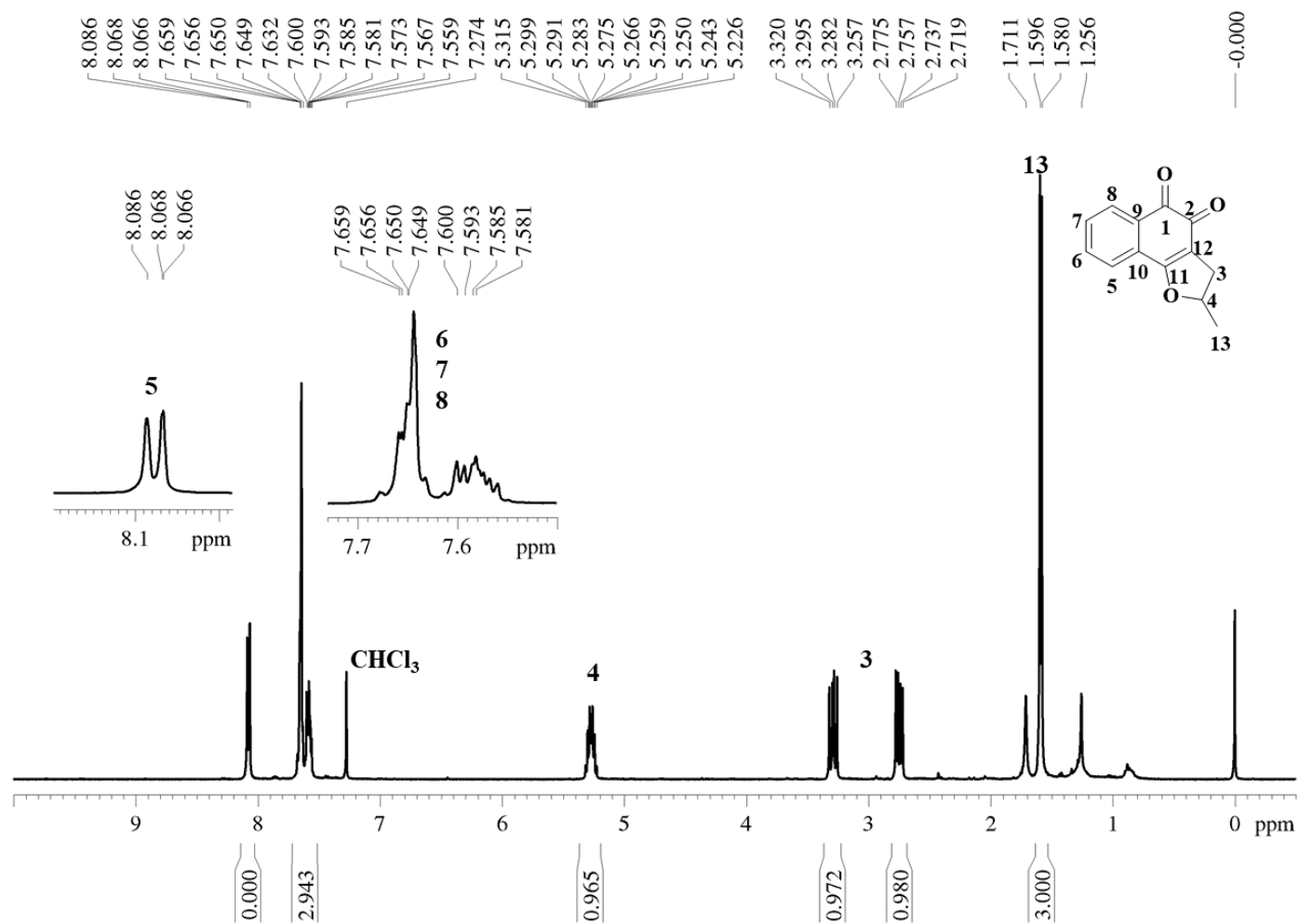


**Q – ESPECTRO DO DERIVADO 3,3-dialil-1,2,4-naftoquinona (86)**  
**Q.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**

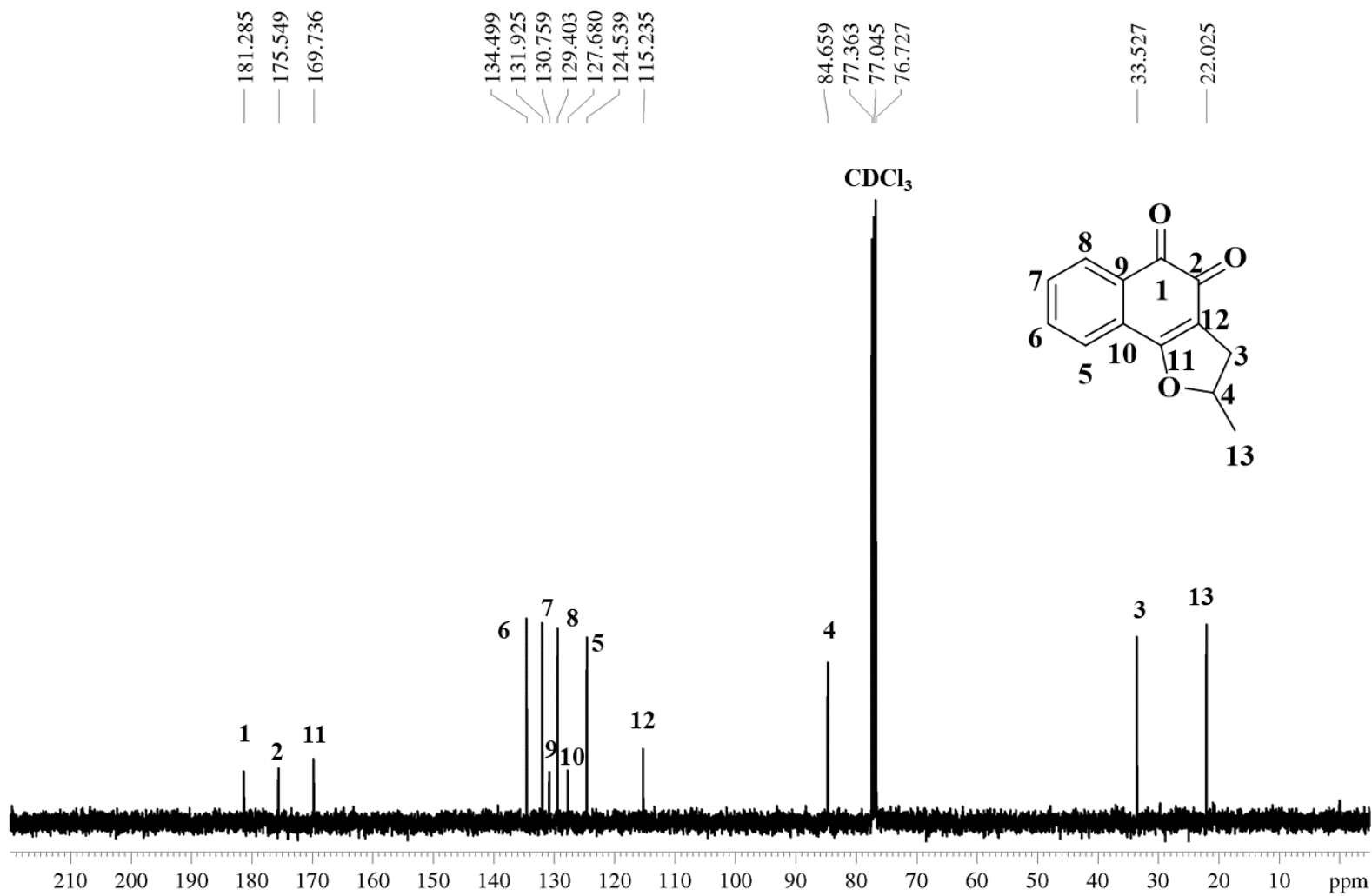


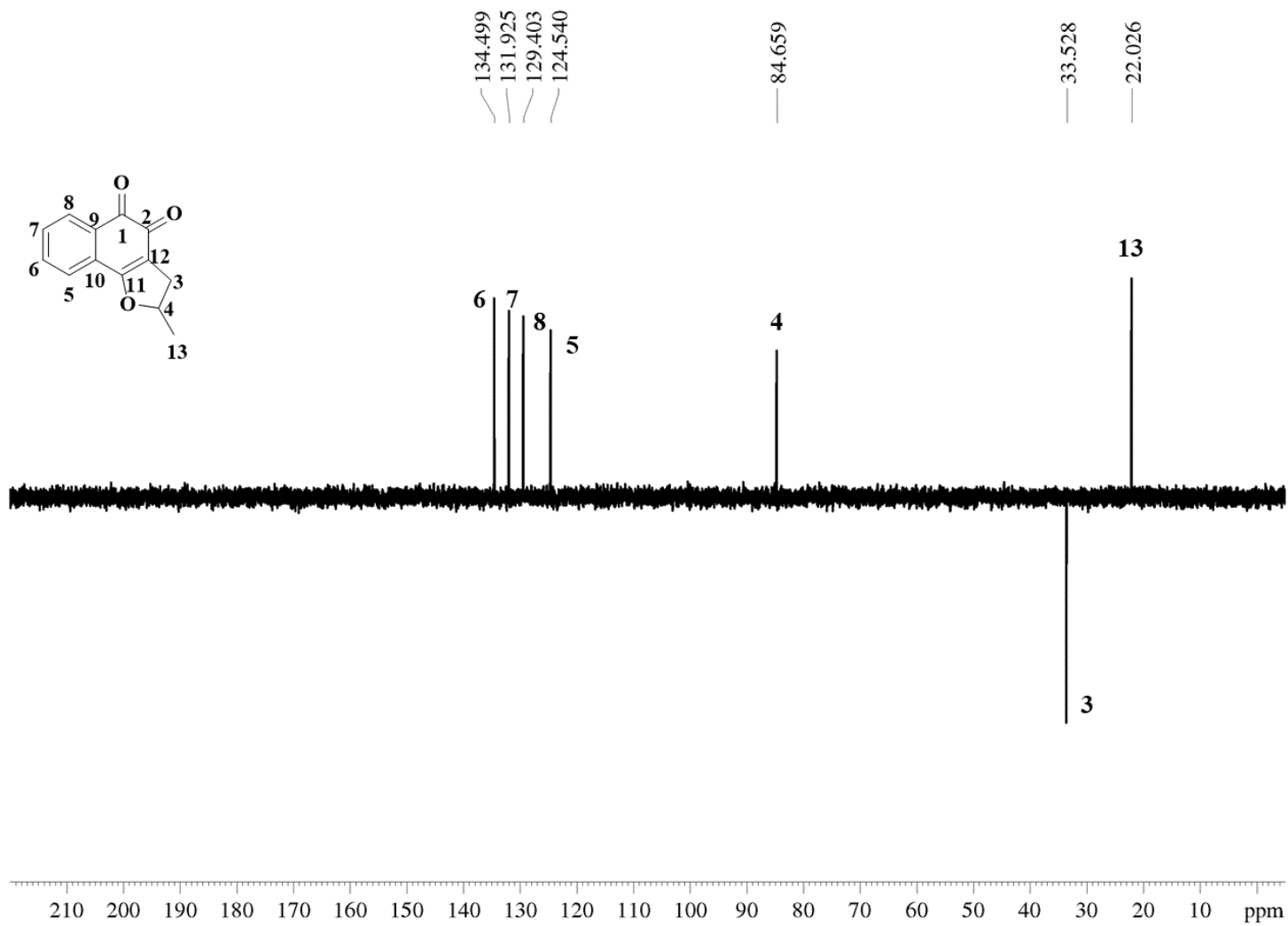
R – ESPECTROS DO DERIVADO *4-metil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (73)*

*R.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*

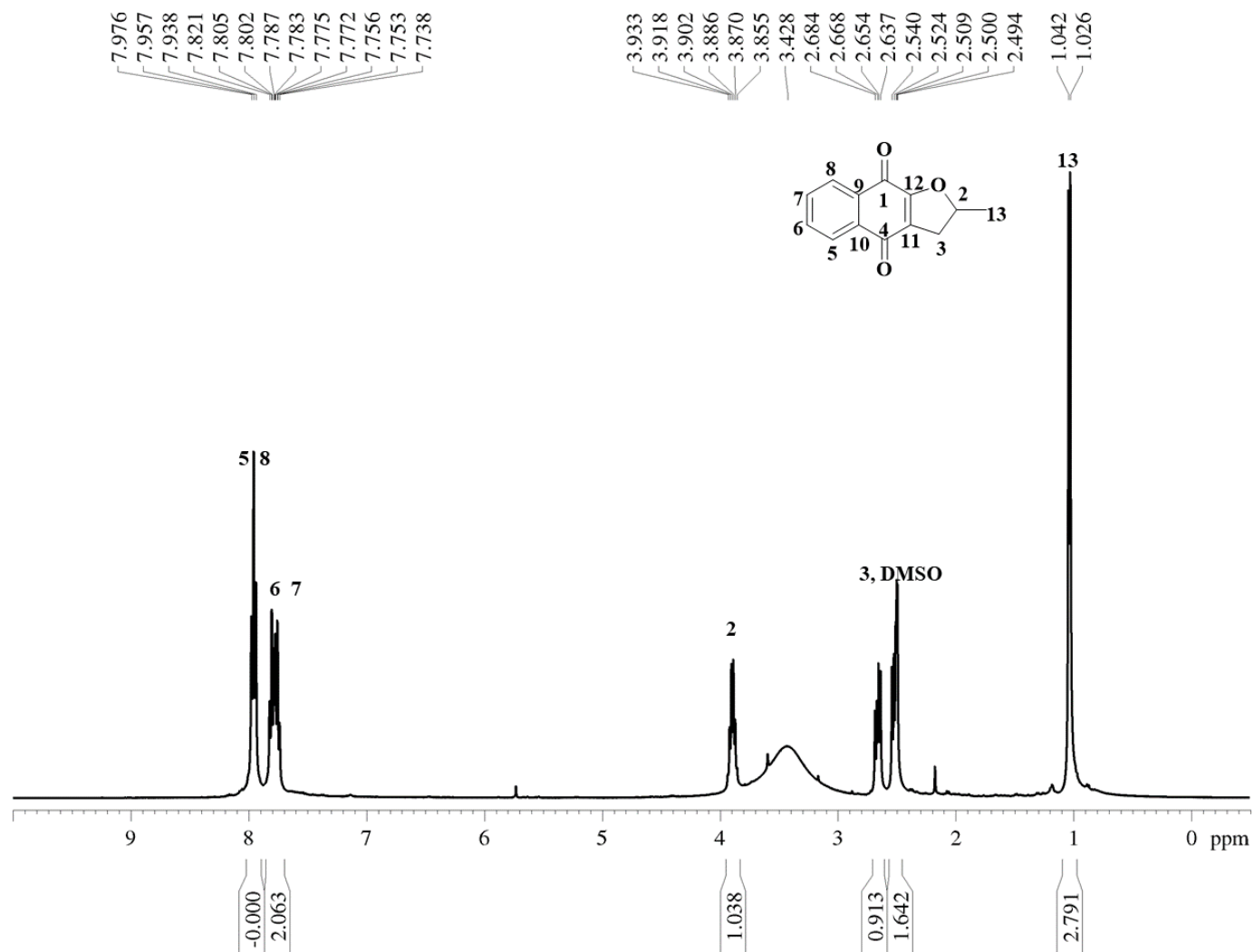


R.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



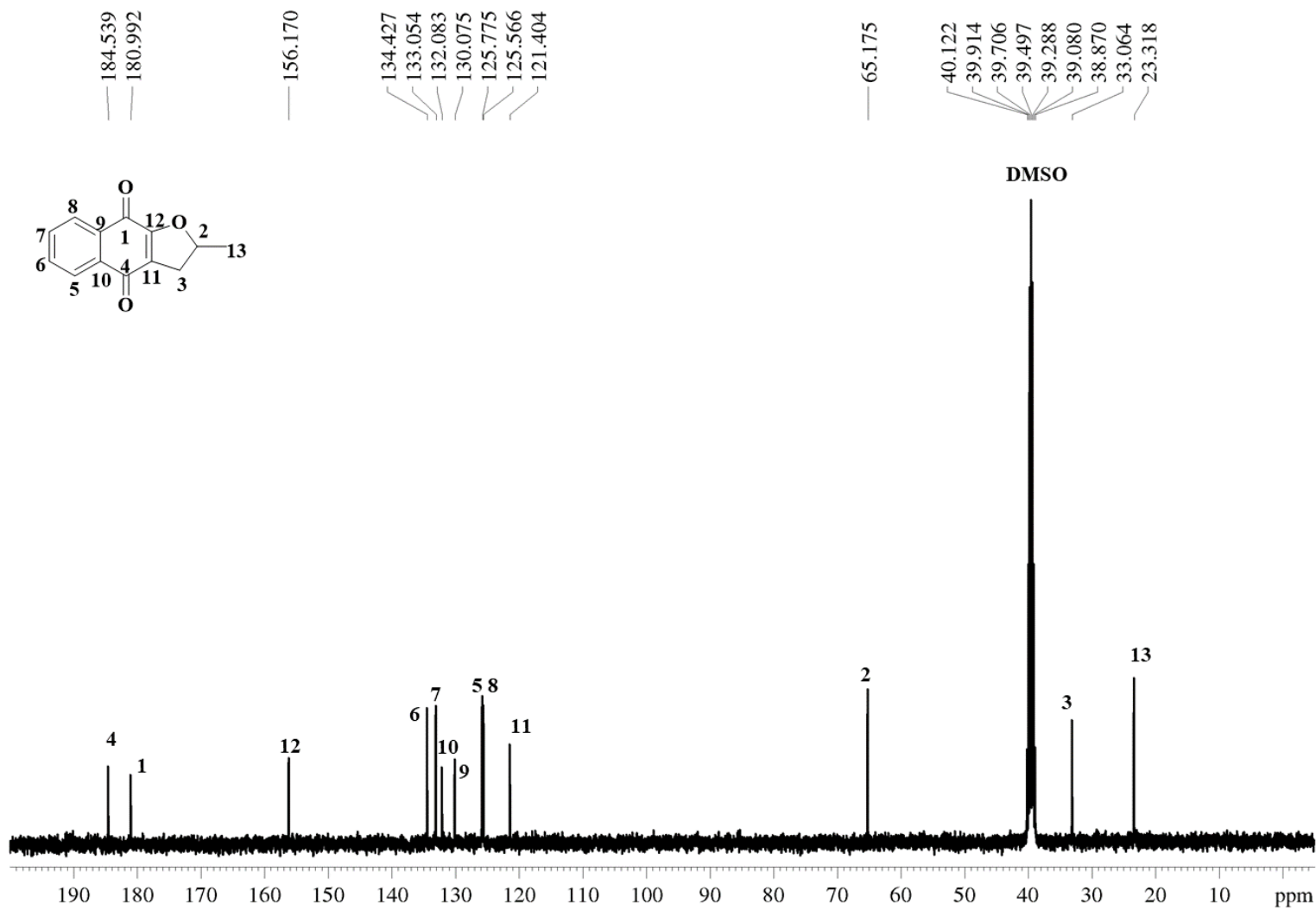
*R.3 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

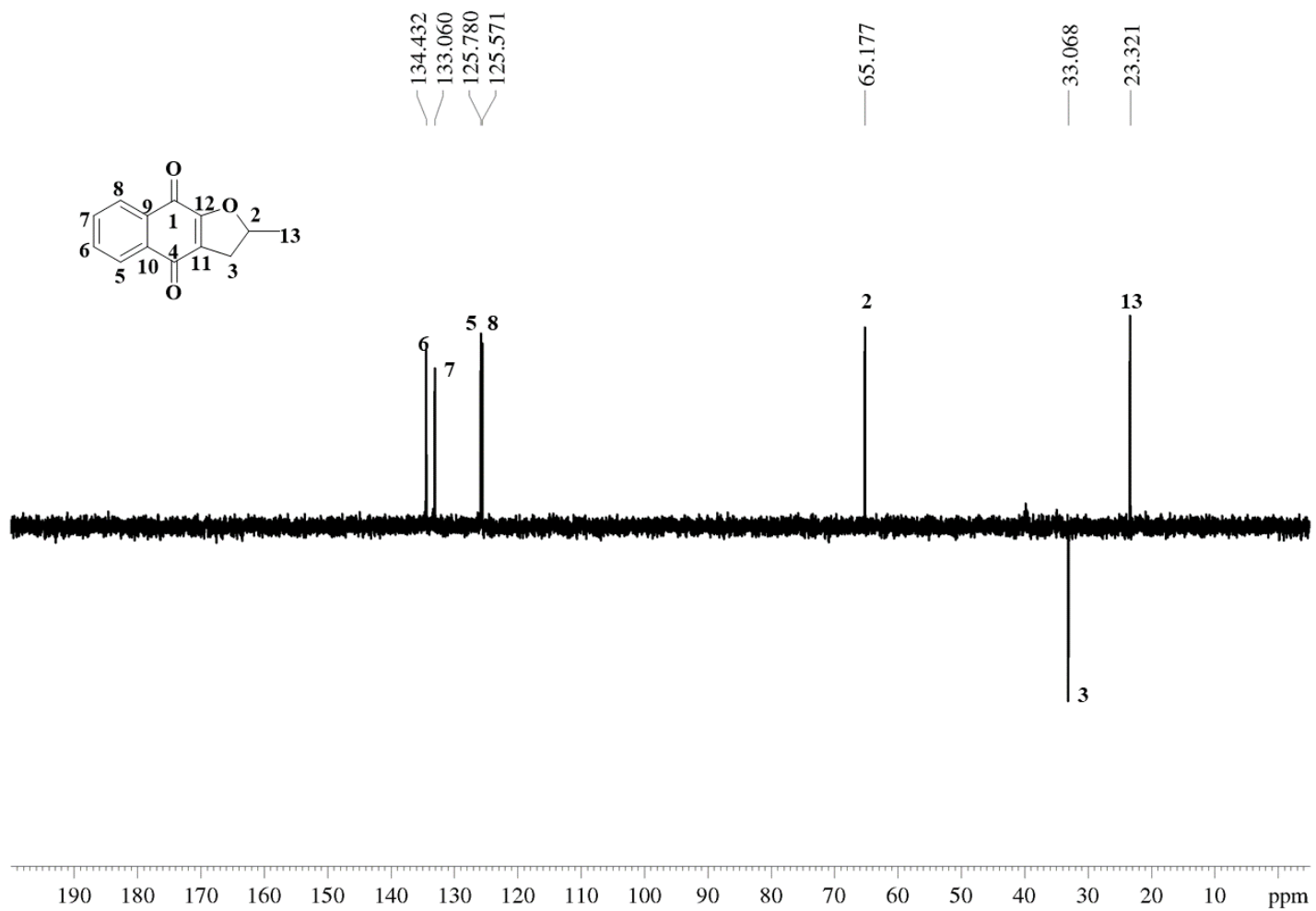
**S – ESPECTROS DO DERIVADO 2-metil-2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (87)**  
**S.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (DMSO -  $d_6$ )]**





*S.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO -  $d_6$ )]*

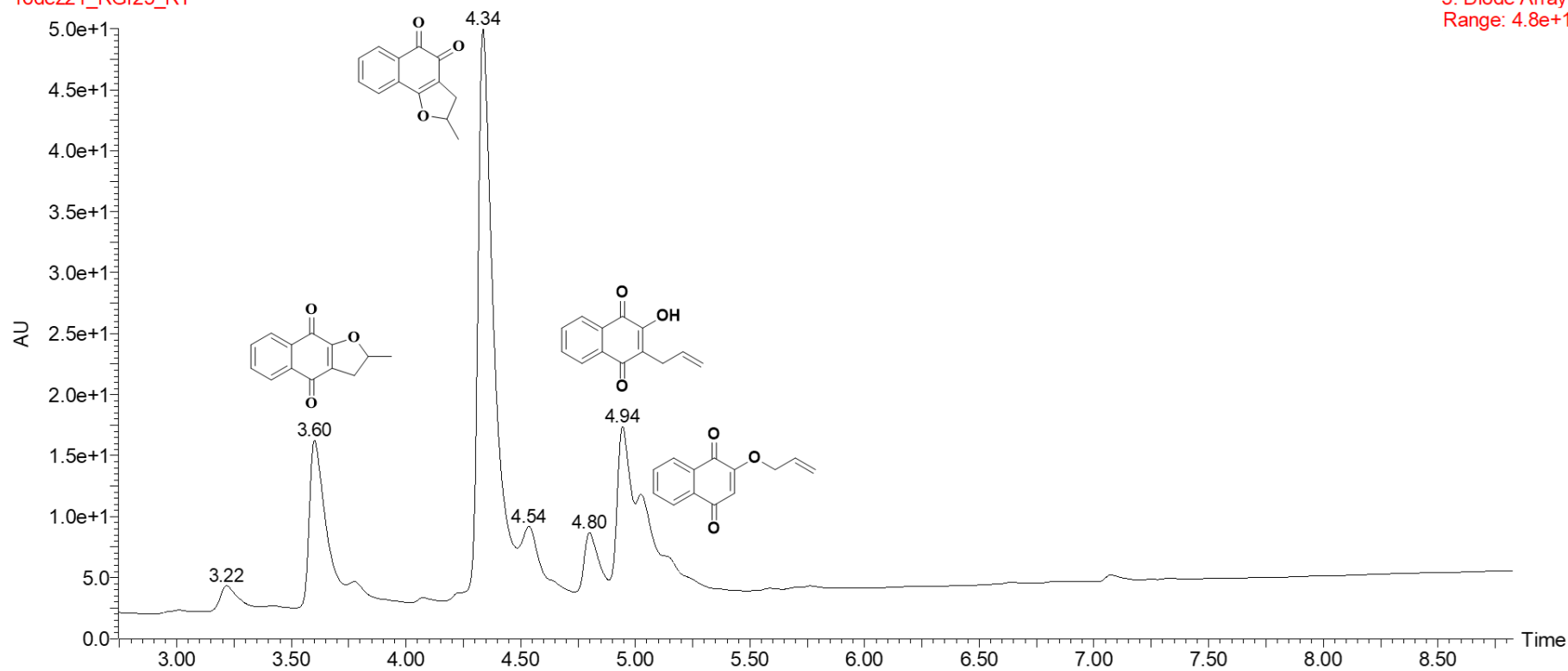


*S.3 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

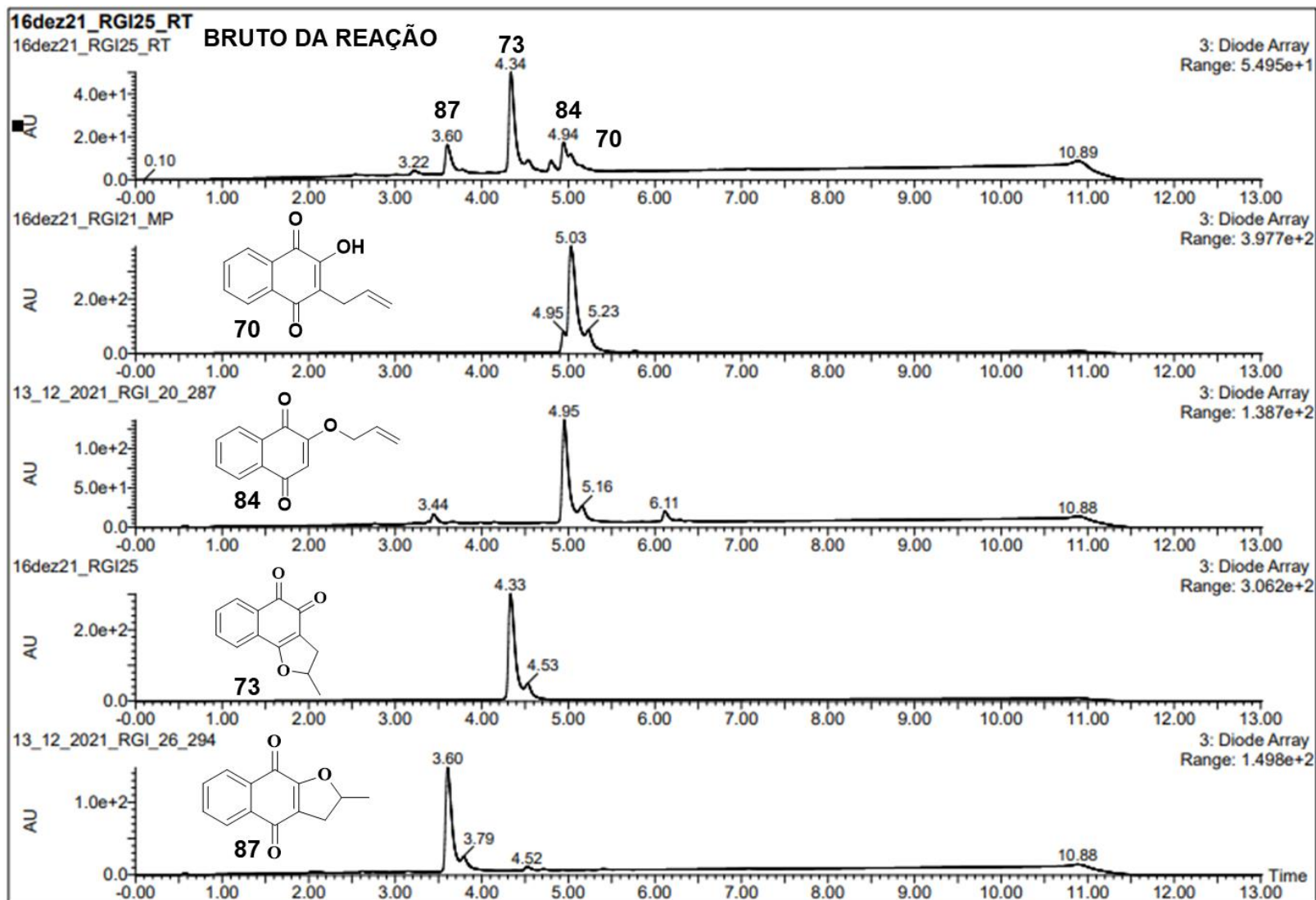
*S.4 – CROMATOGRAMA CLAE (210 nm) do bruto da reação de síntese de 73*

16dez21\_RGI25\_RT

16dez21\_RGI25\_RT

3: Diode Array  
Range: 4.8e+1

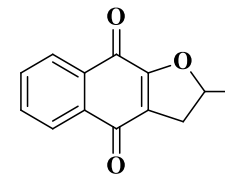
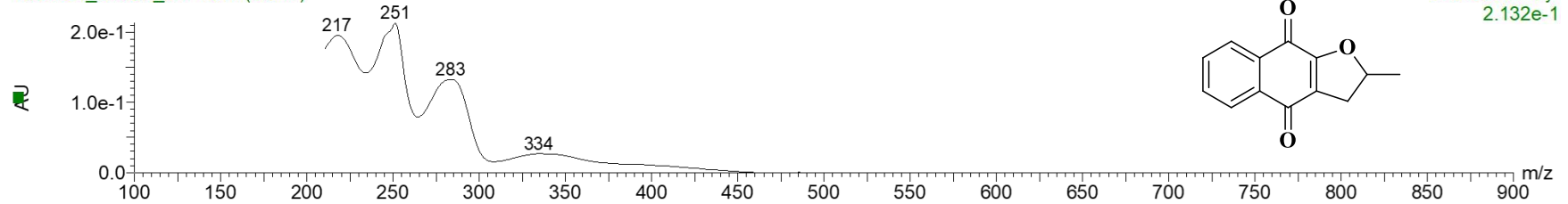
S.5 CROMATOGRAMA CLAE (210 nm) DO BRUTO DA REAÇÃO E DOS DERIVADOS ISOLADOS



*S.5.1 – em ordem decrescente: espectro no ultravioleta CLUE-DAD-MASSAS (210 nm), espectro de fragmentação ESI+ e espectro de fragmentação ESI – do pico a 3,6 minutos*

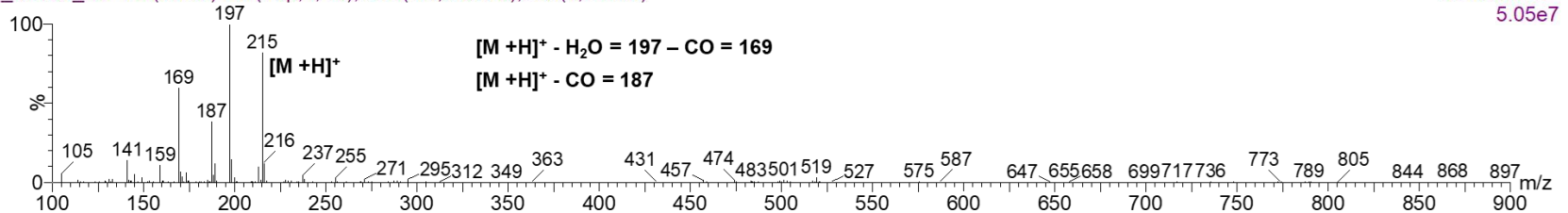
16dez21\_RGI25\_RT

16dez21\_RGI25\_RT 4341 (3.617)



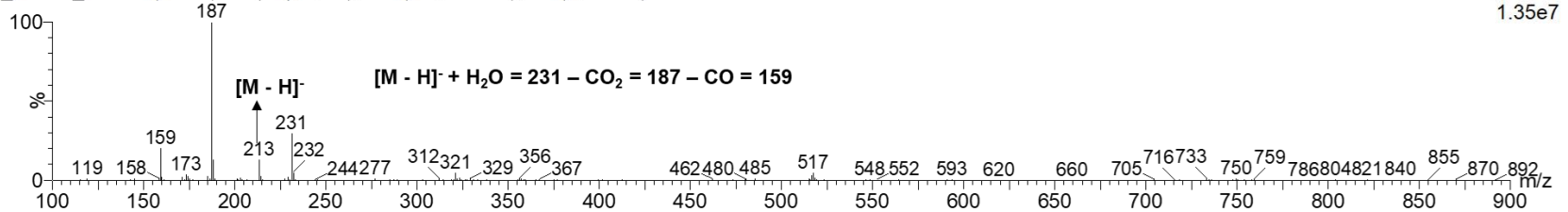
16dez21\_RGI25\_RT 73 (3.702) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)

1: Scan ES+  
5.05e7



16dez21\_RGI25\_RT 72 (3.677) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)

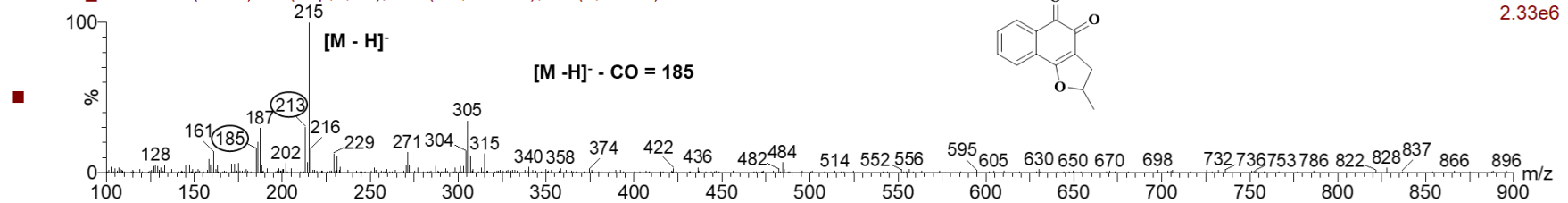
2: Scan ES-  
1.35e7



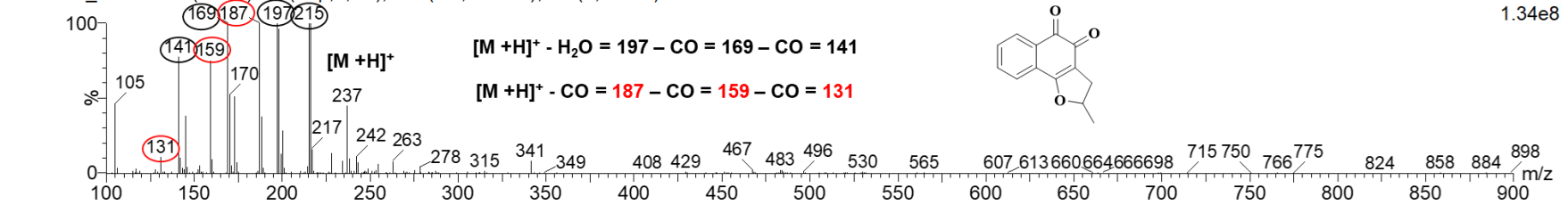
*S.5.3 – em ordem decrescente: espectro no ultravioleta, espectro de fragmentação ESI<sup>+</sup> e espectro de fragmentação ESI<sup>-</sup> do pico a 4,34 minutos*

16dez21\_RGI25

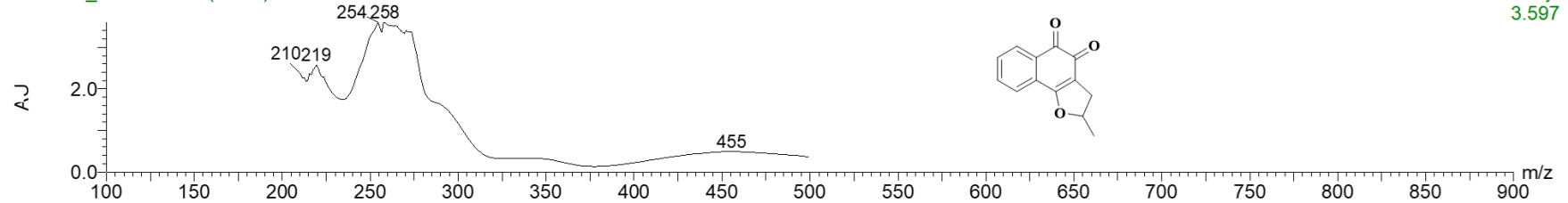
16dez21\_RGI25 86 (4.392) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)



16dez21\_RGI25 87 (4.417) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)



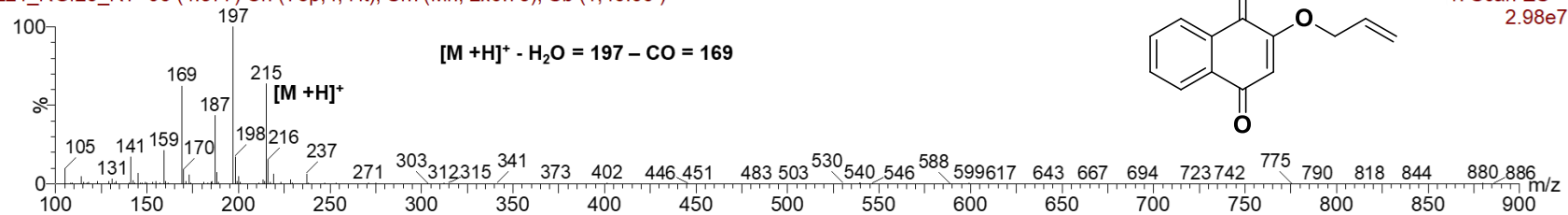
16dez21\_RGI25 5208 (4.339)



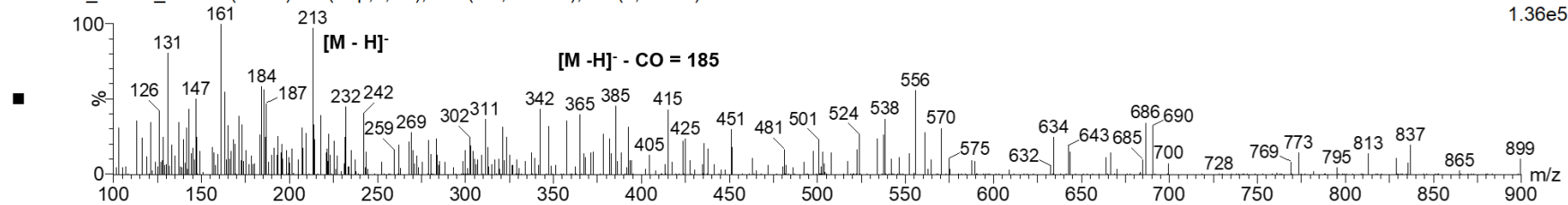
**S.5.4 – em ordem decrescente: espectro no ultravioleta, espectro de fragmentação ESI<sup>+</sup> e espectro de fragmentação ESI<sup>-</sup> do pico a 4,94 minutos**

16dez21\_RGI25\_RT

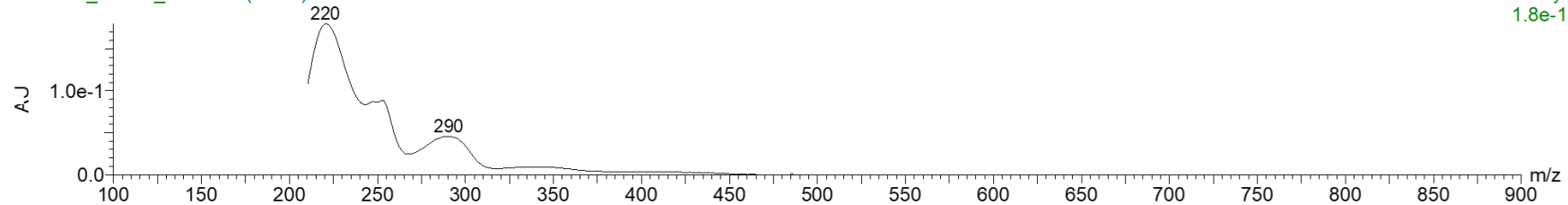
16dez21\_RGI25\_RT 96 (4.877) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)



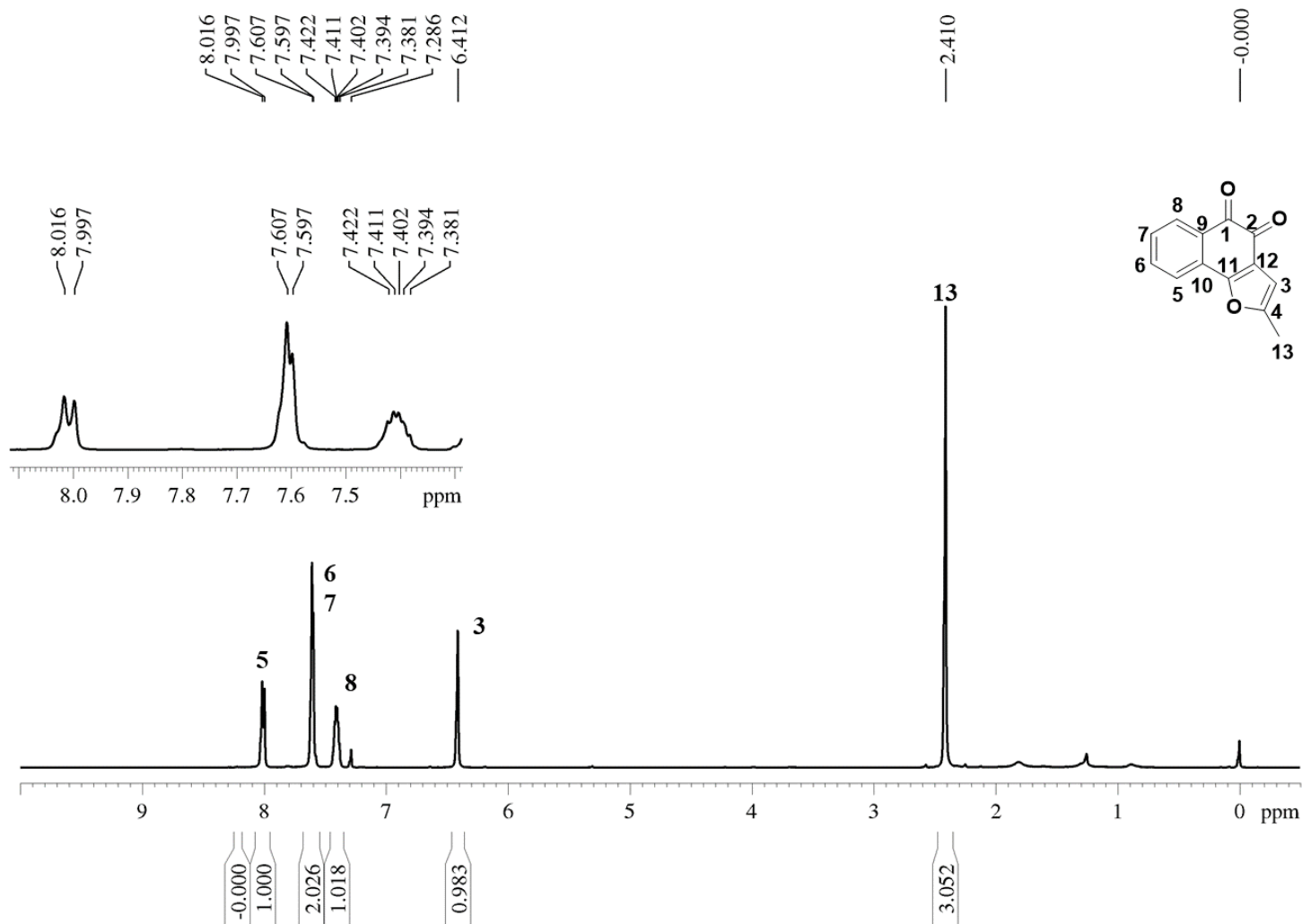
16dez21\_RGI25\_RT 95 (4.851) Cn (Top,4, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00)



16dez21\_RGI25\_RT 5776 (4.813)

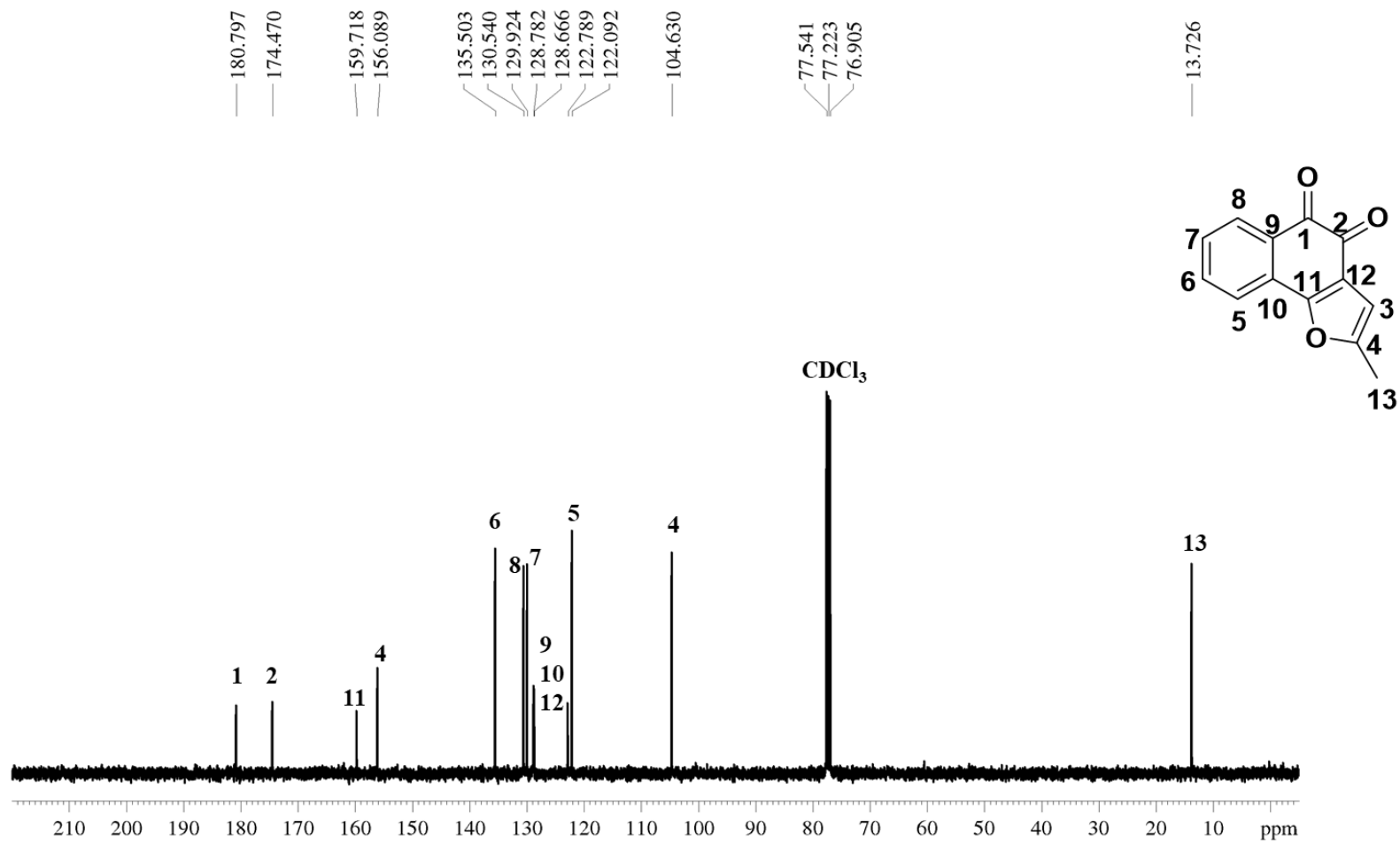


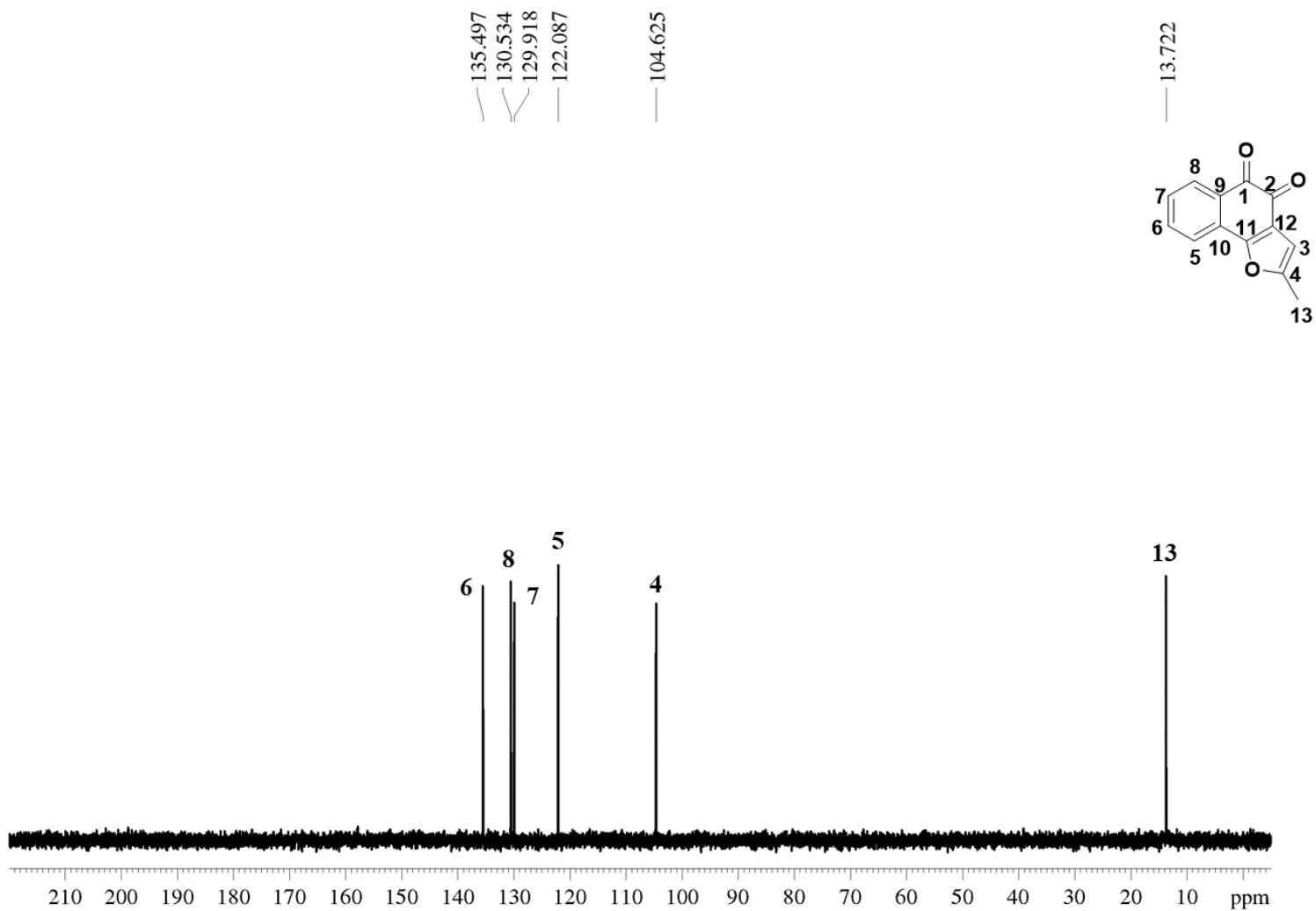
**T – ESPECTROS DO DERIVADO 4-metilnafto[1,2-b]furan-1,2-diona (74)**  
**T.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**



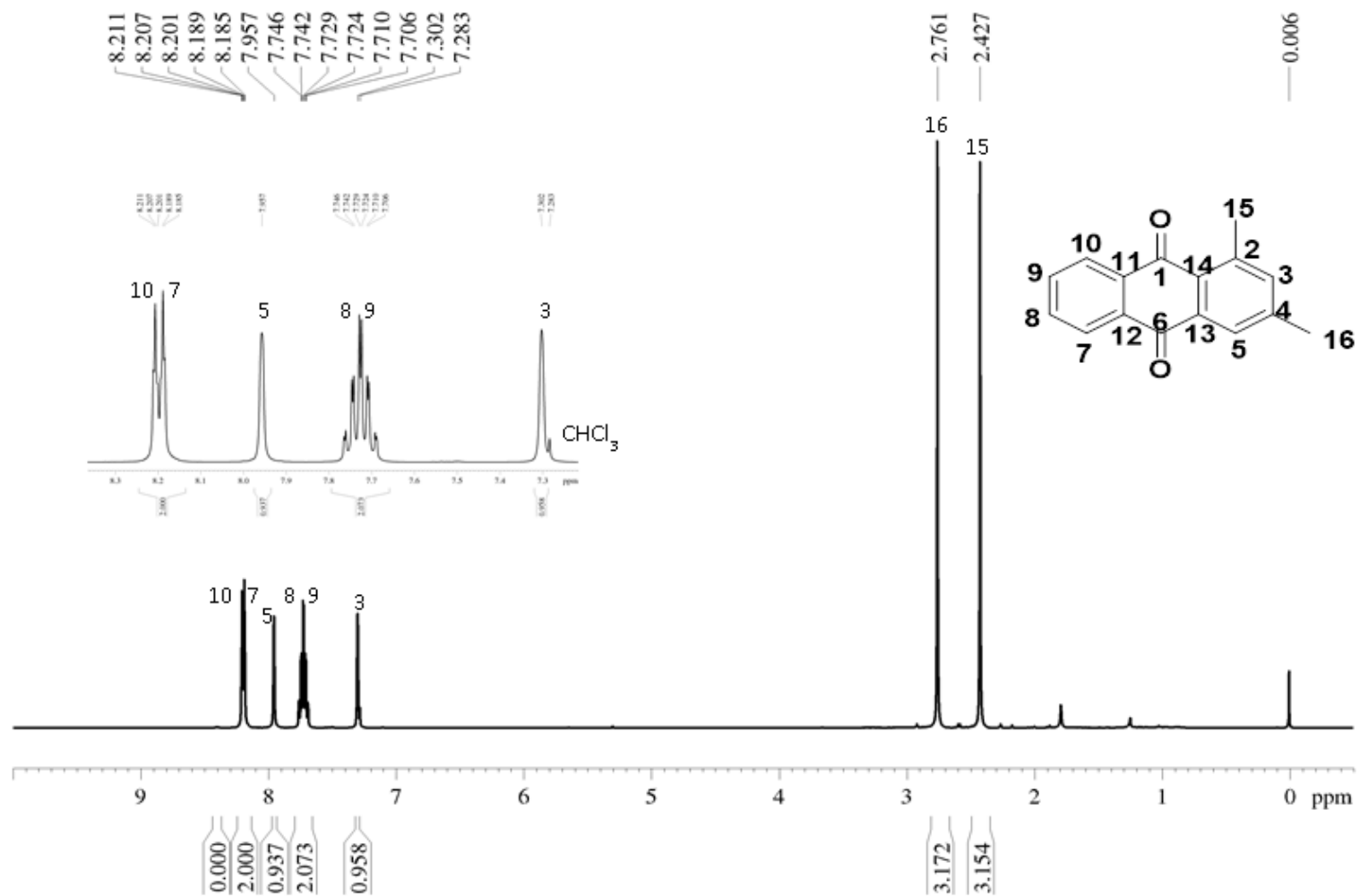


T.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]

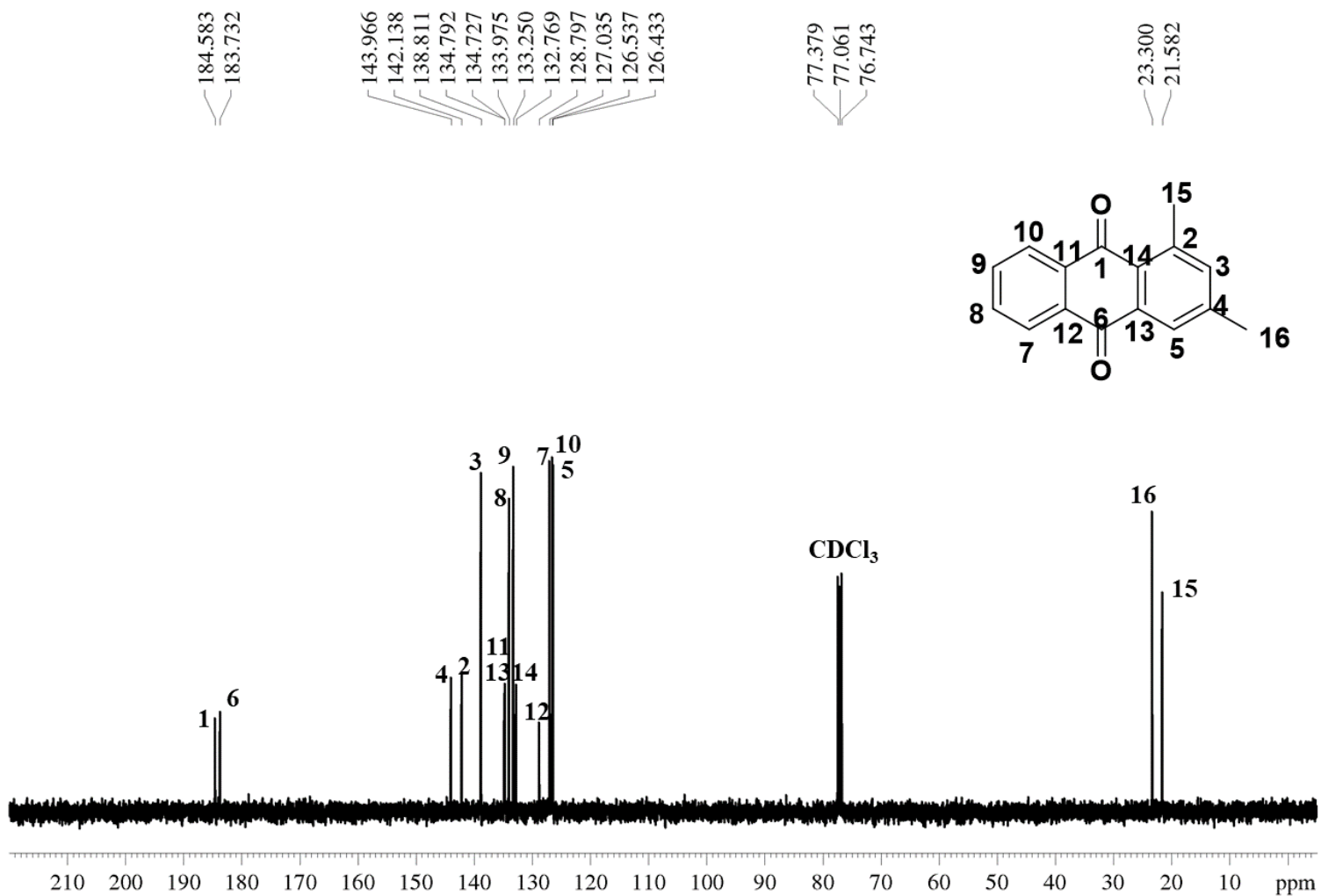


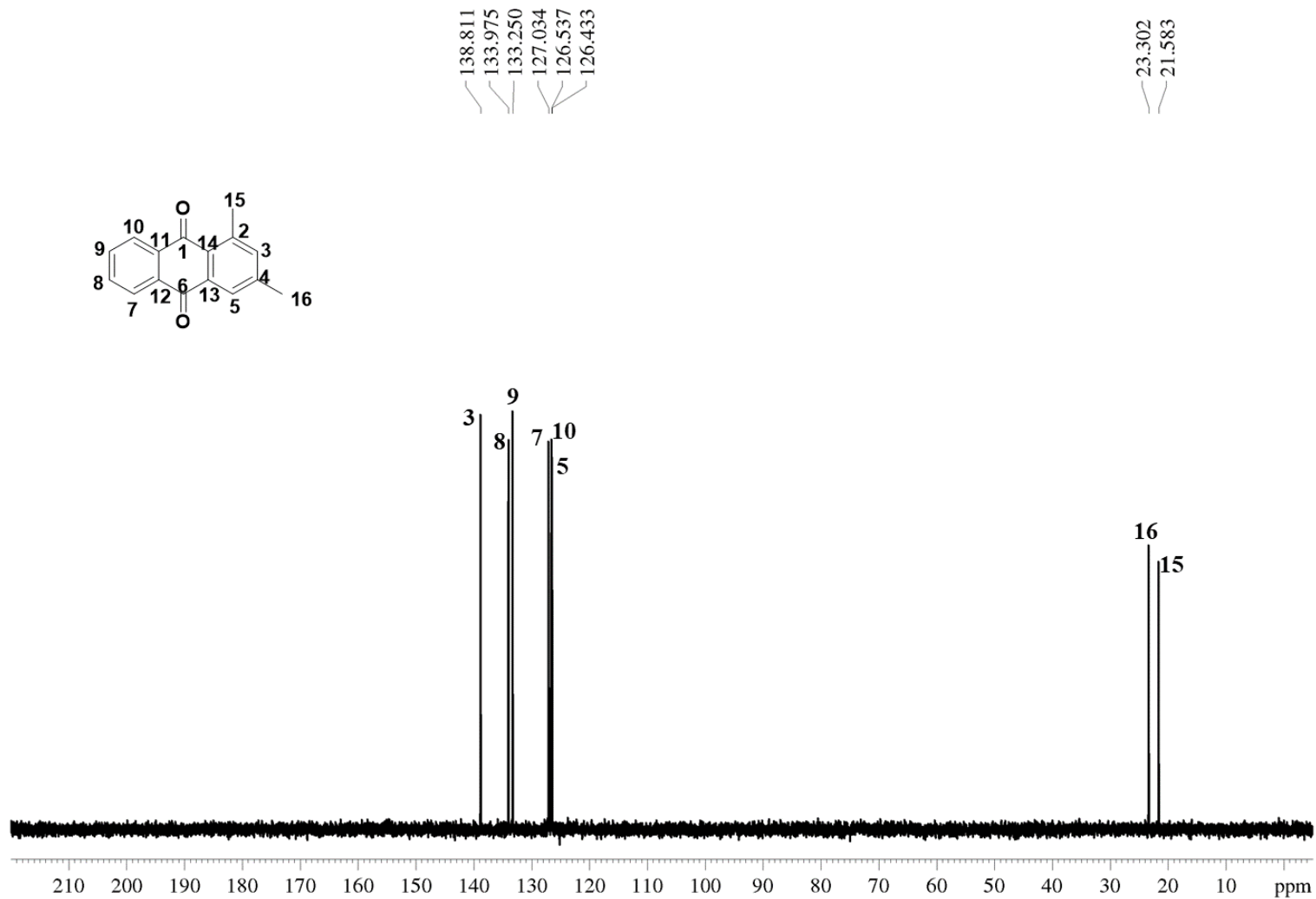
*T.3 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

U – ESPECTROS DO DERIVADO *1,3-dimetilantraceno-1,4-diona (90)*  
 U.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



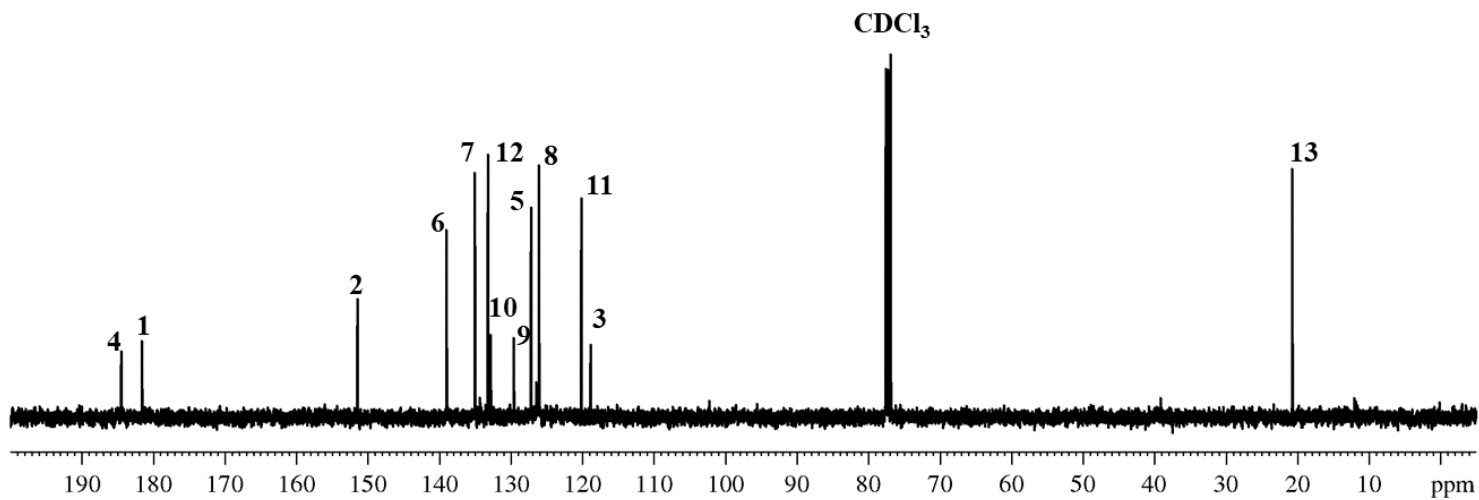
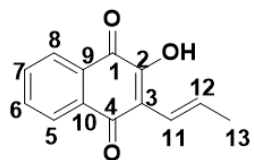
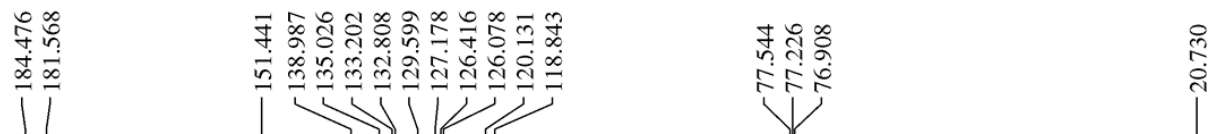
*U.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*



*U.3 Subespectro de DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

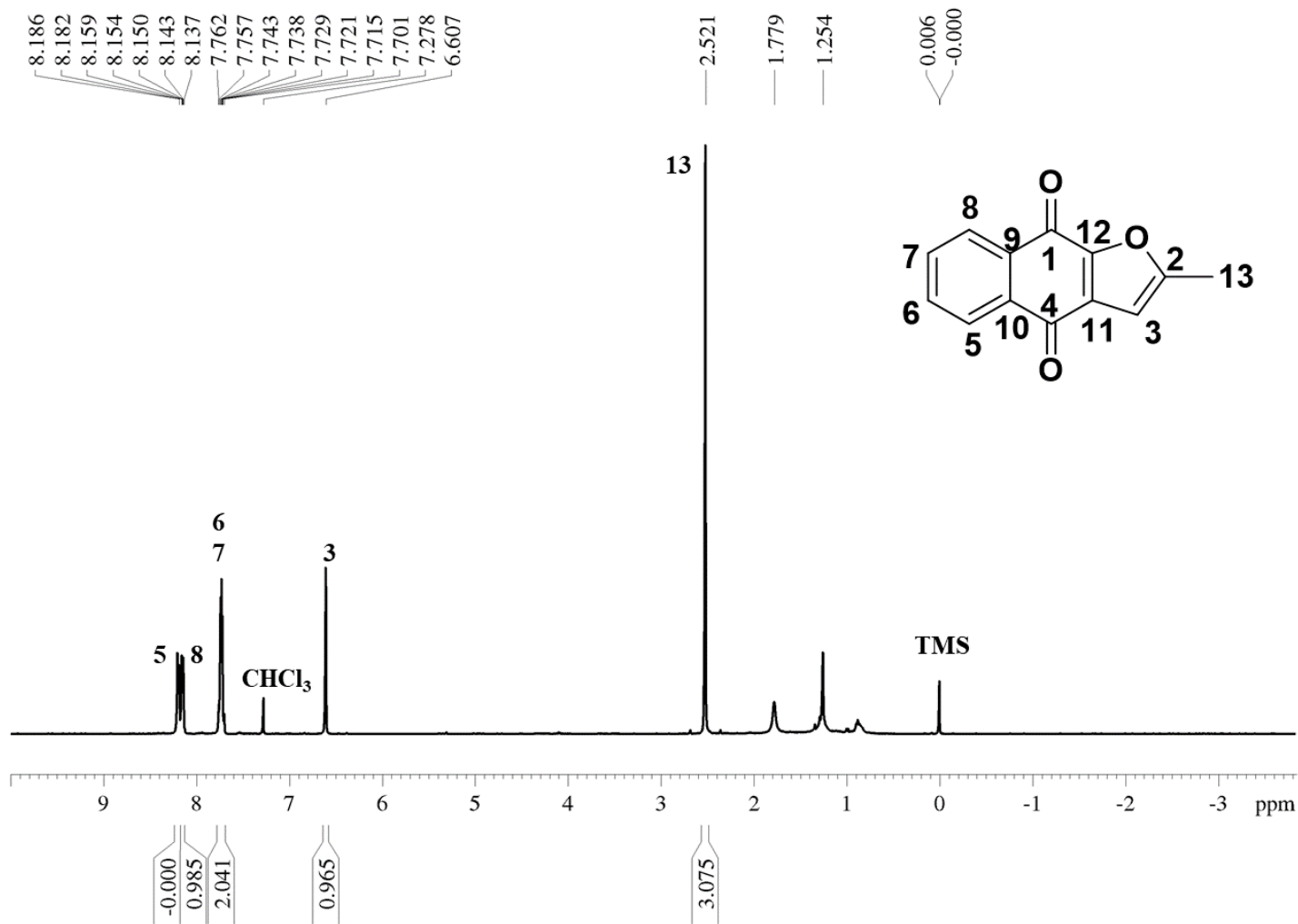
## V - ESPECTROS DO DERIVADO 2-hidroxi-3-C-prop(1,2)enil-1,4-naftoquinona (88)

V12 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono<sup>13</sup>C [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]

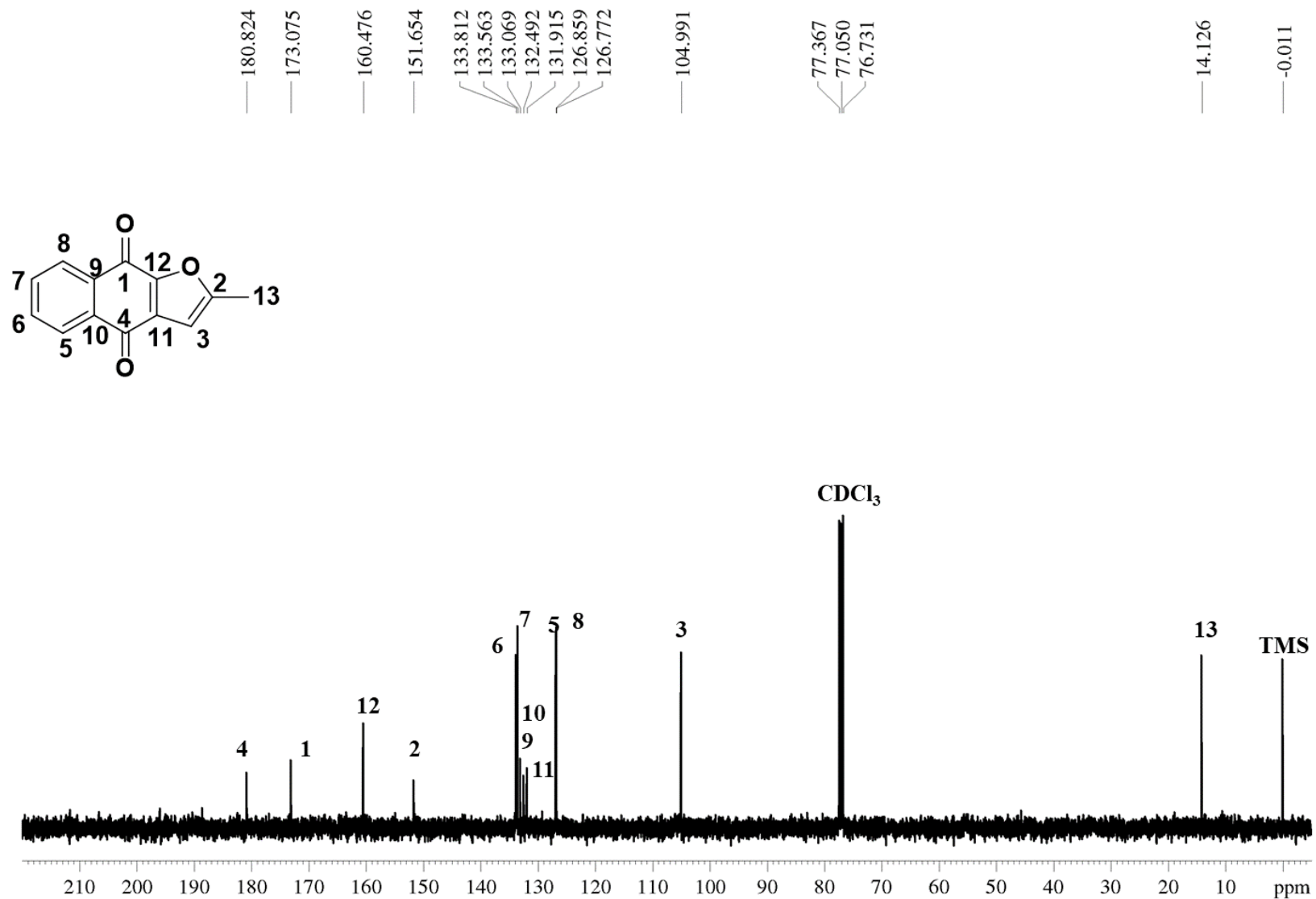


W – ESPECTROS DO DERIVADO *2-metilnafto[2,3-b]furano-1,4-diona (89)*

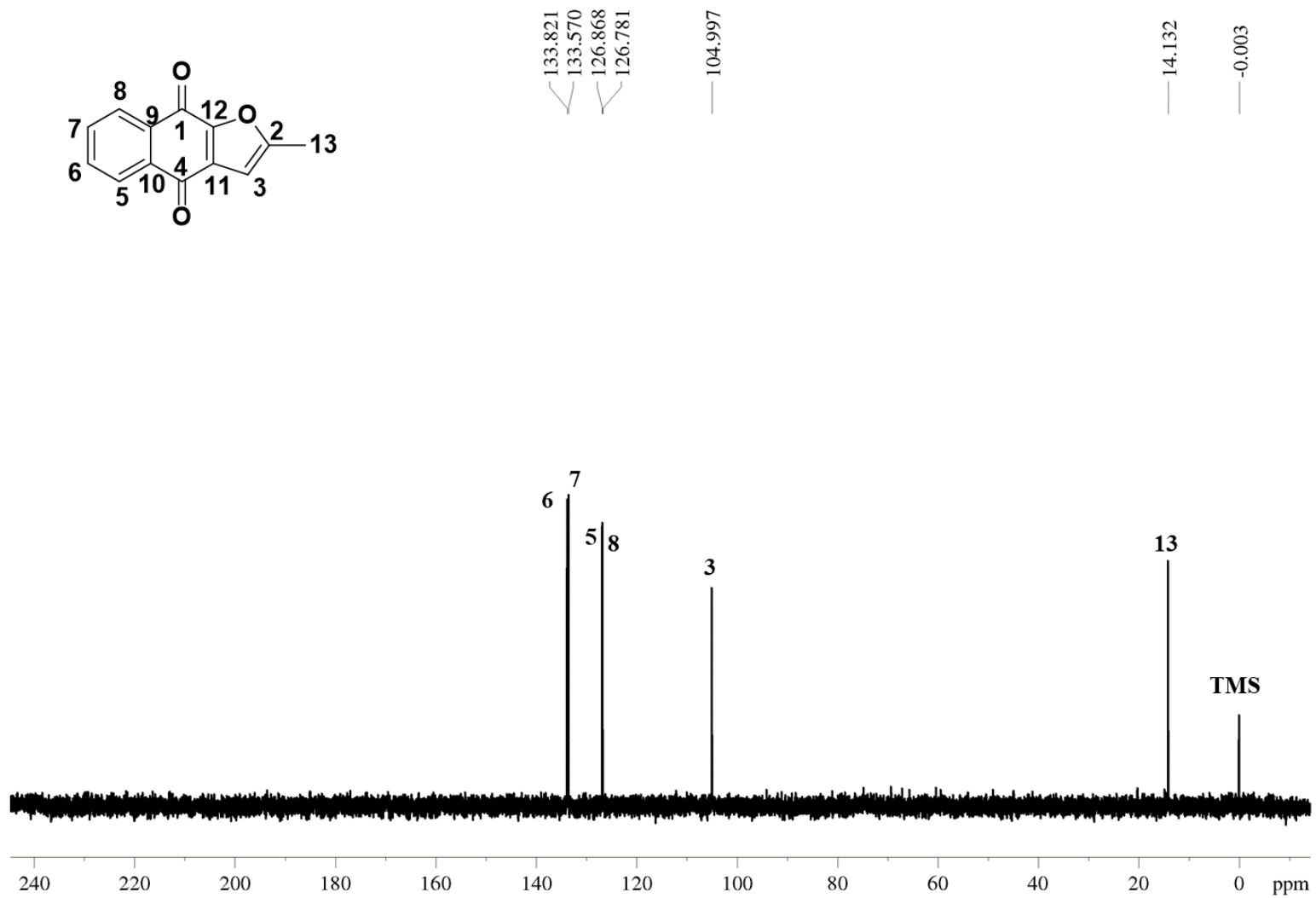
W.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



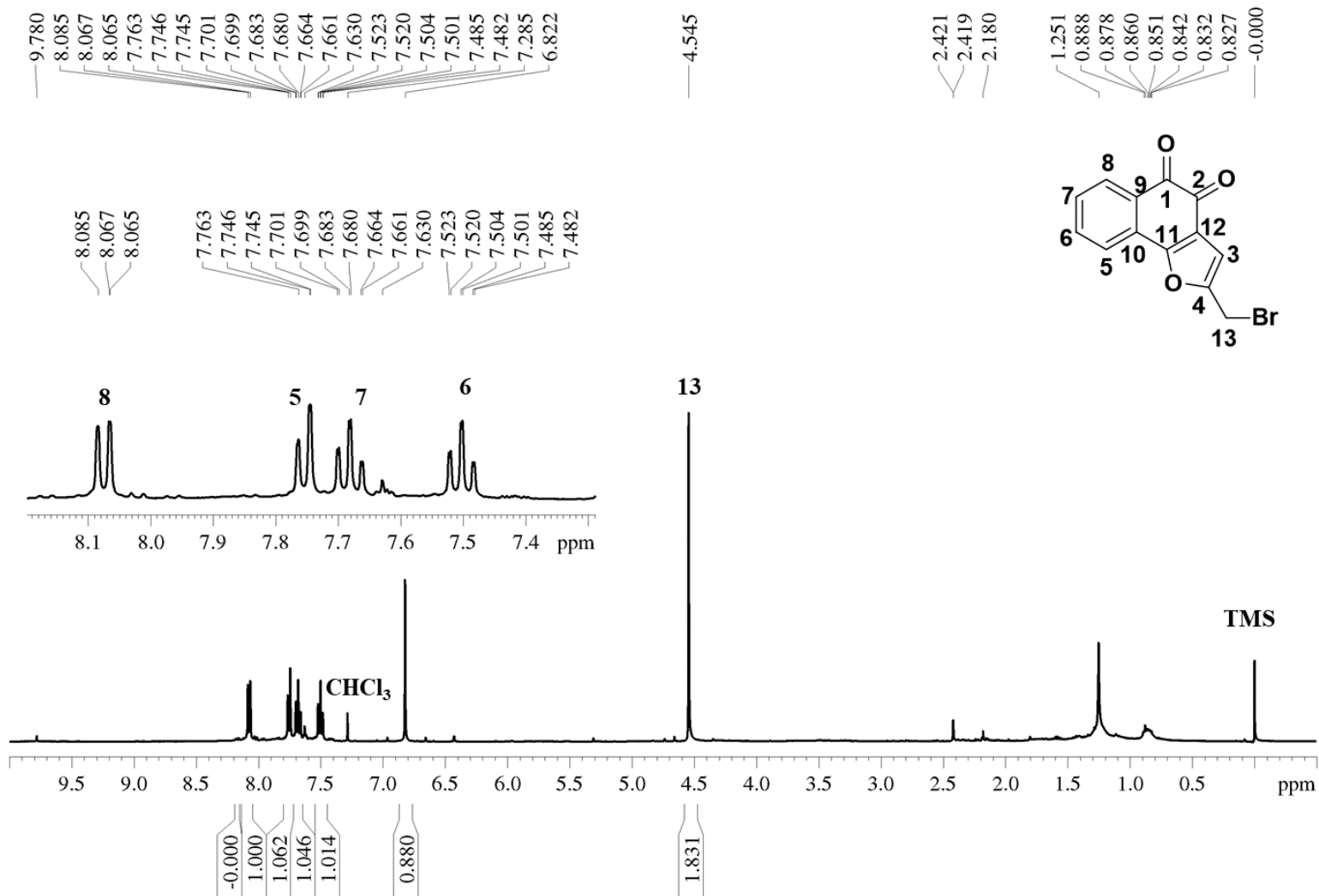
W.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



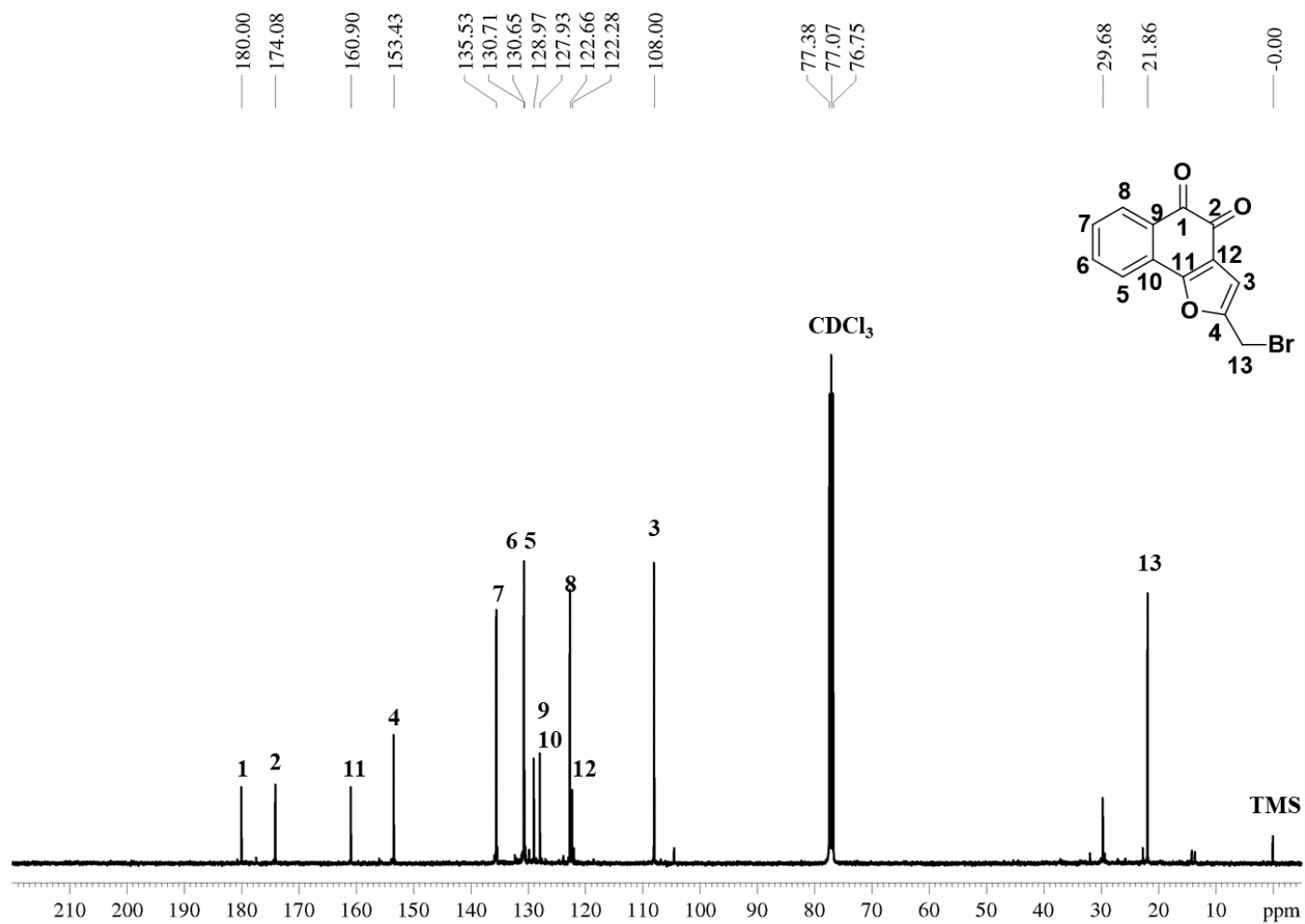


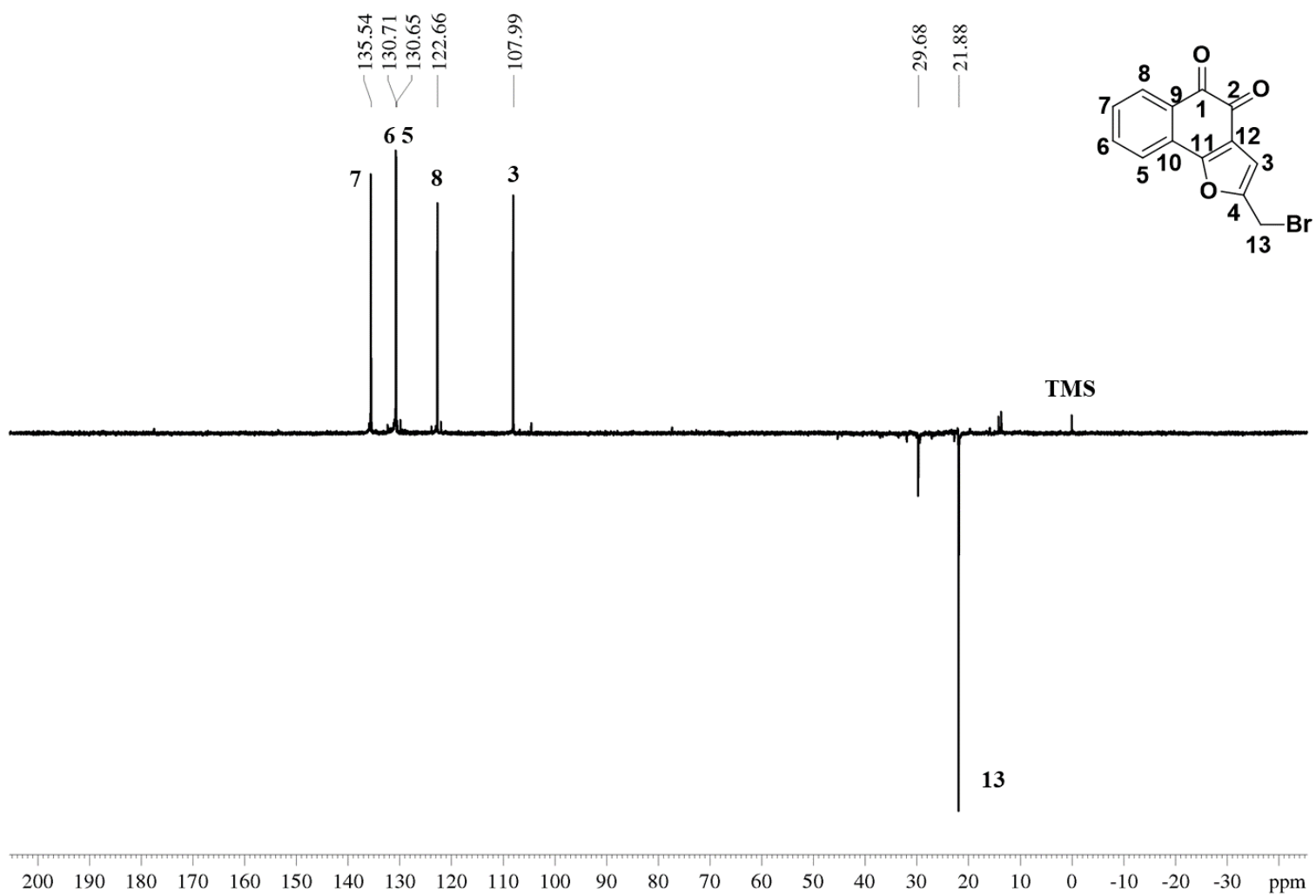
W.3 Espectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]

**X – DERIVADO Síntese de (4-bromometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (75)**  
**X.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**

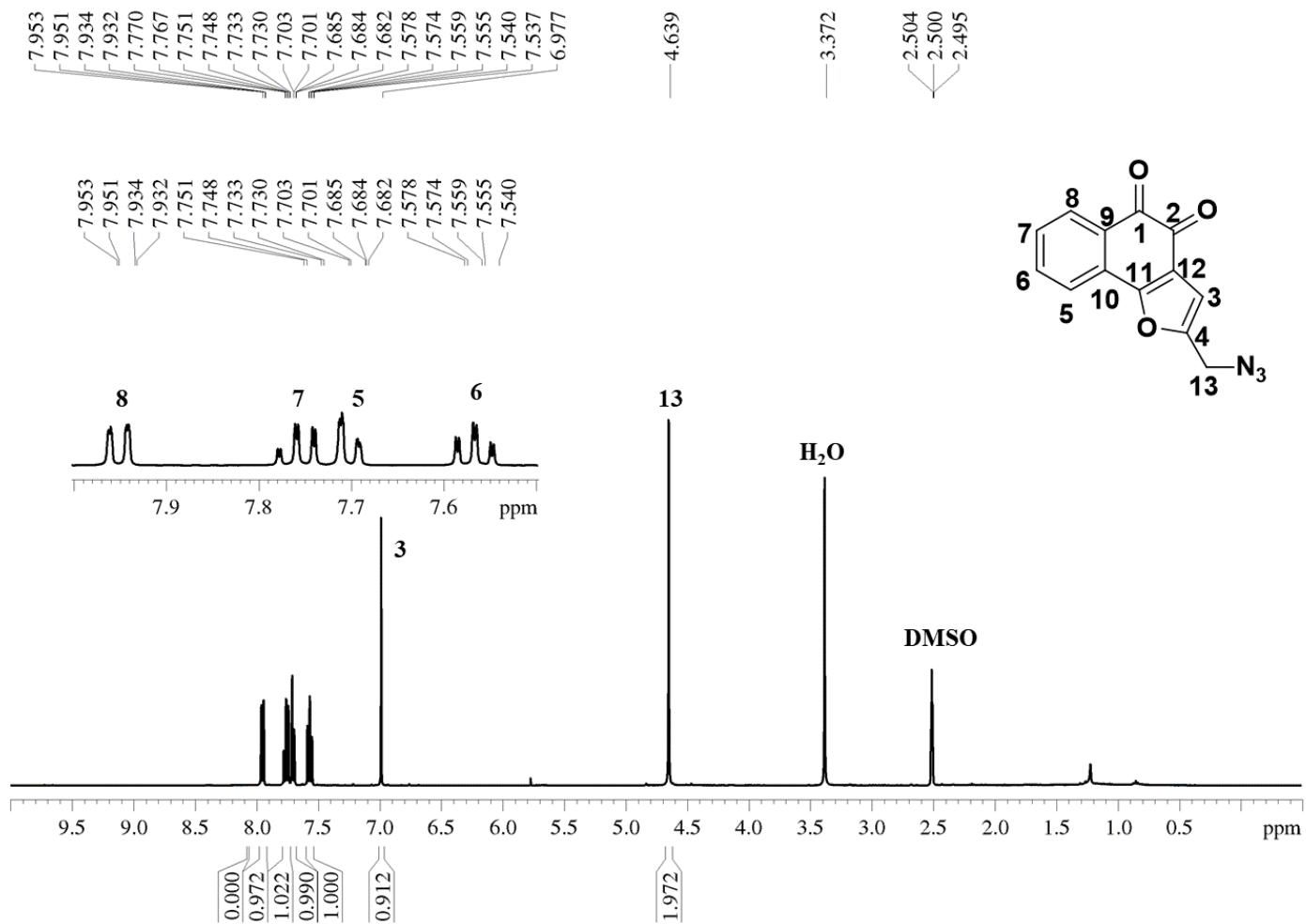


X.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]

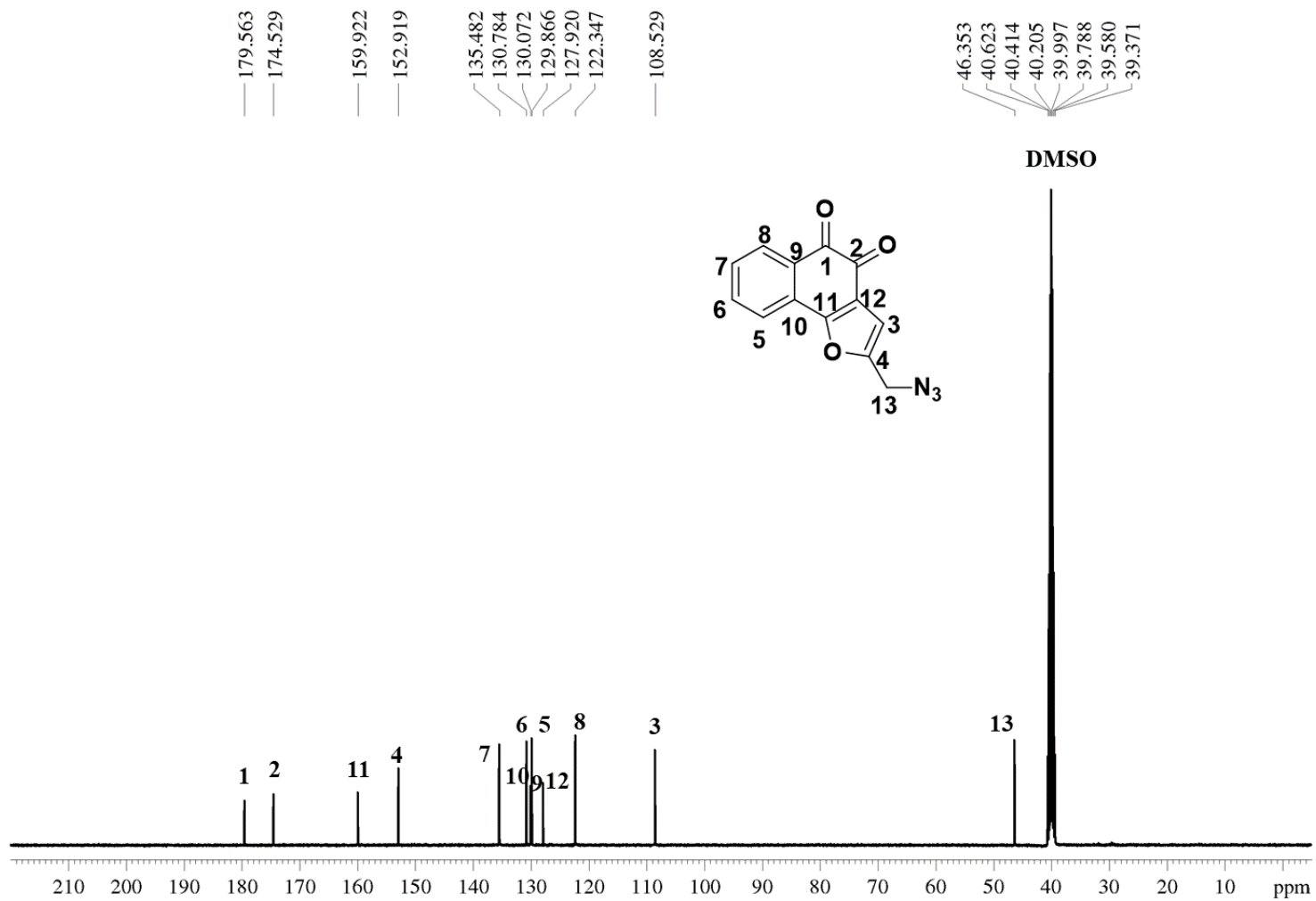


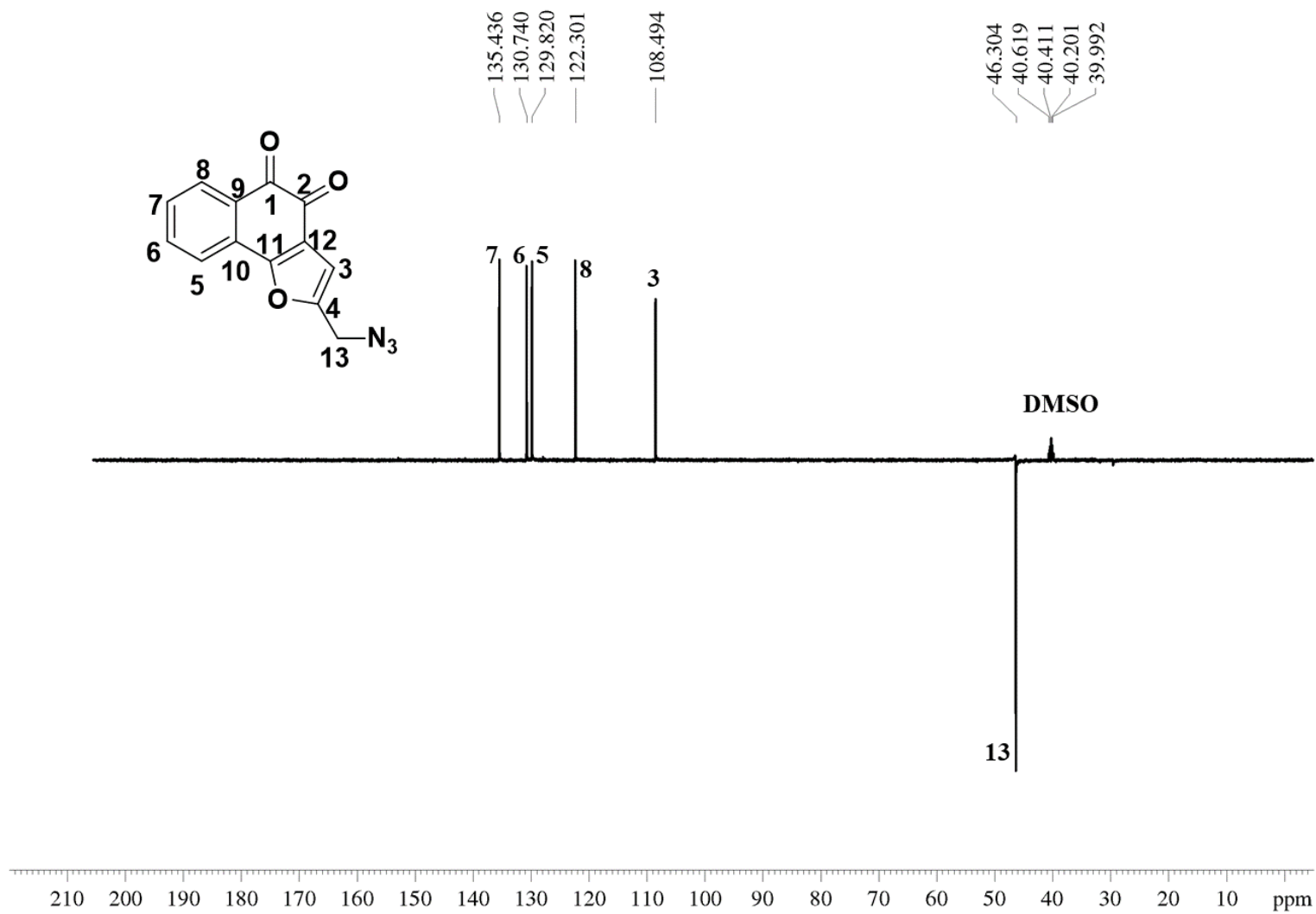
*X.3 subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

**Y – ESPECTROS DO DERIVADO (4-azidometil)nafto[3,4-b]furano-1,2-diona (78)**  
**Y.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (DMSO- $d_6$ )]**

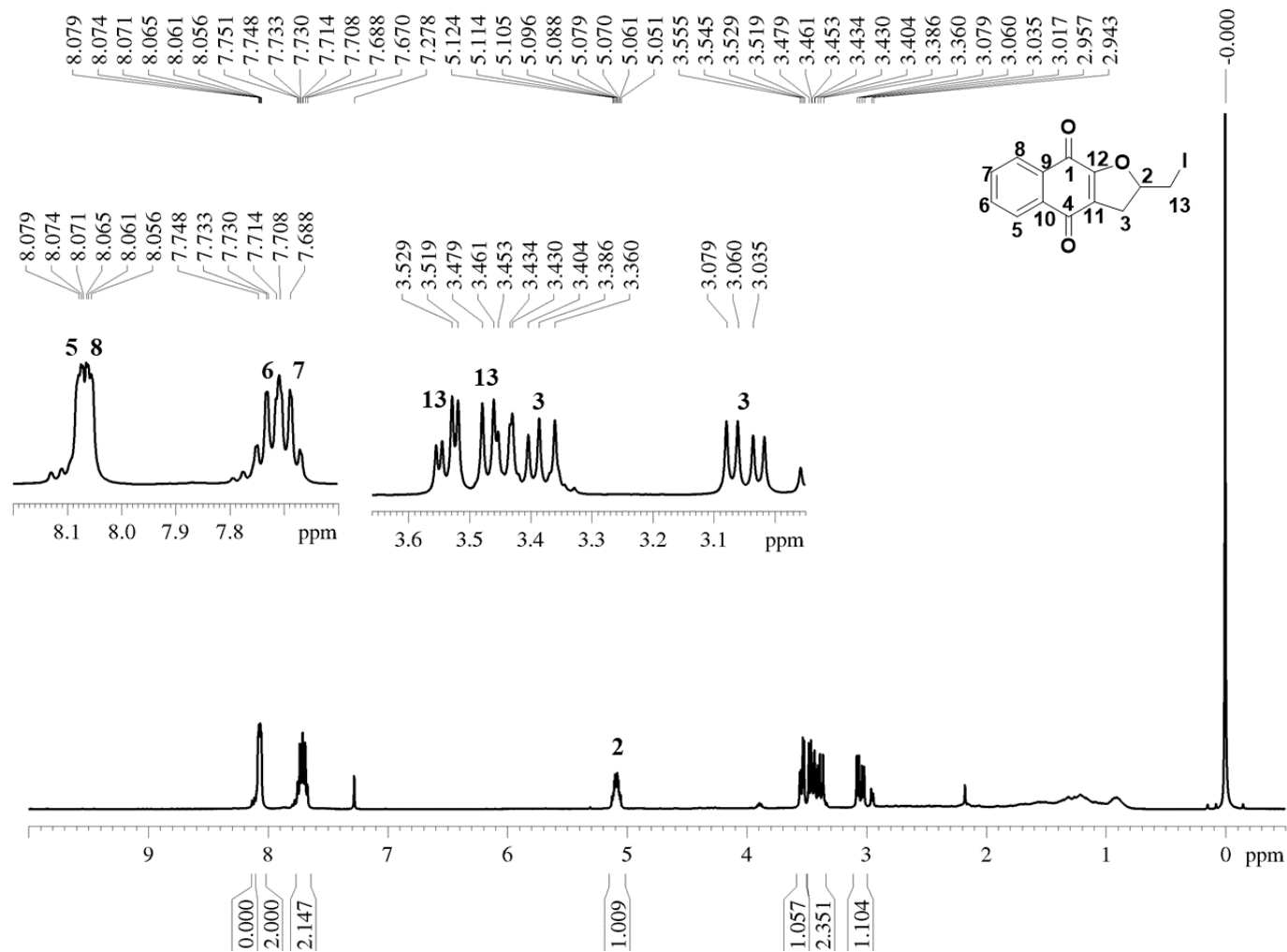


*Y.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]*



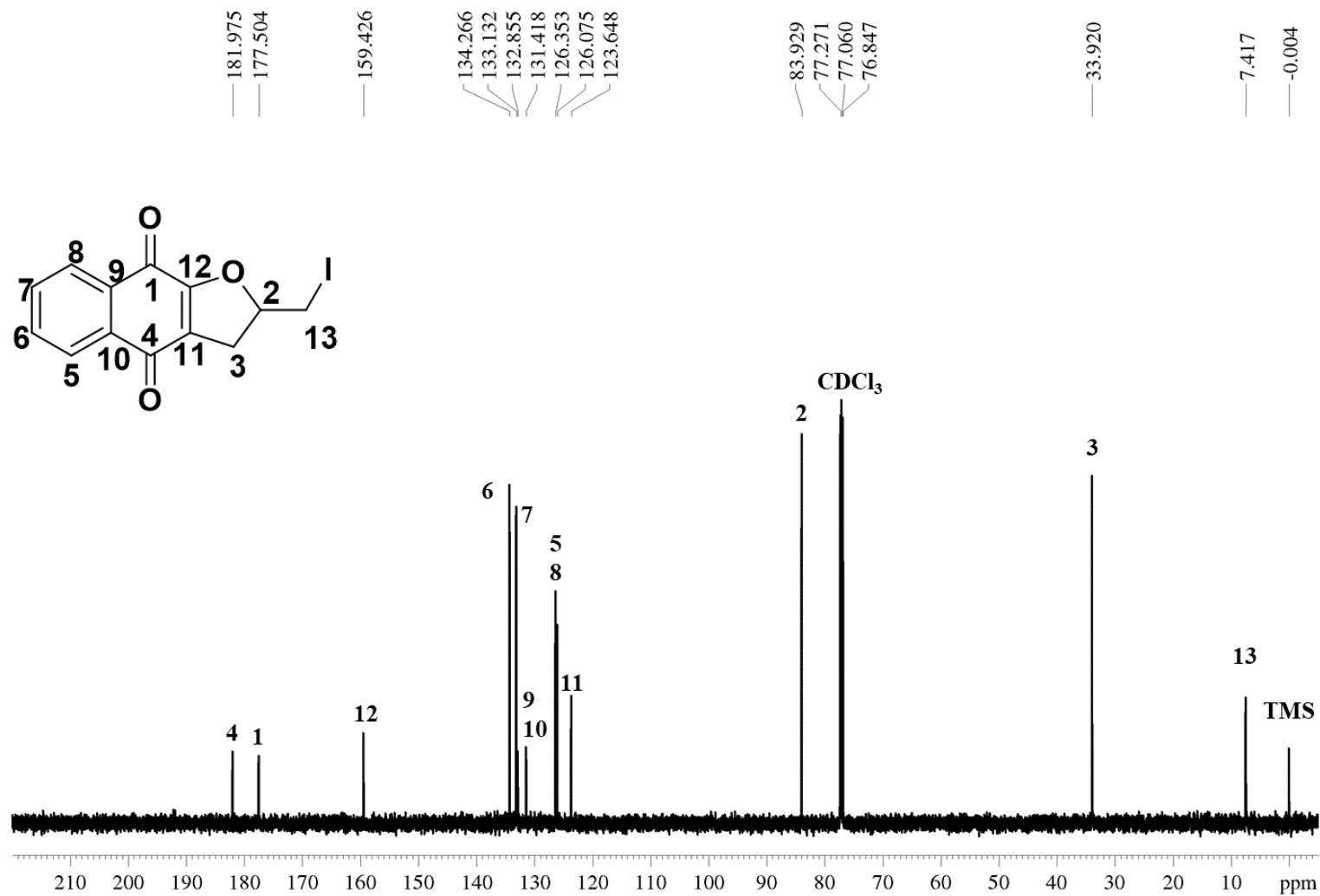
*Y.3 Subspectro DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

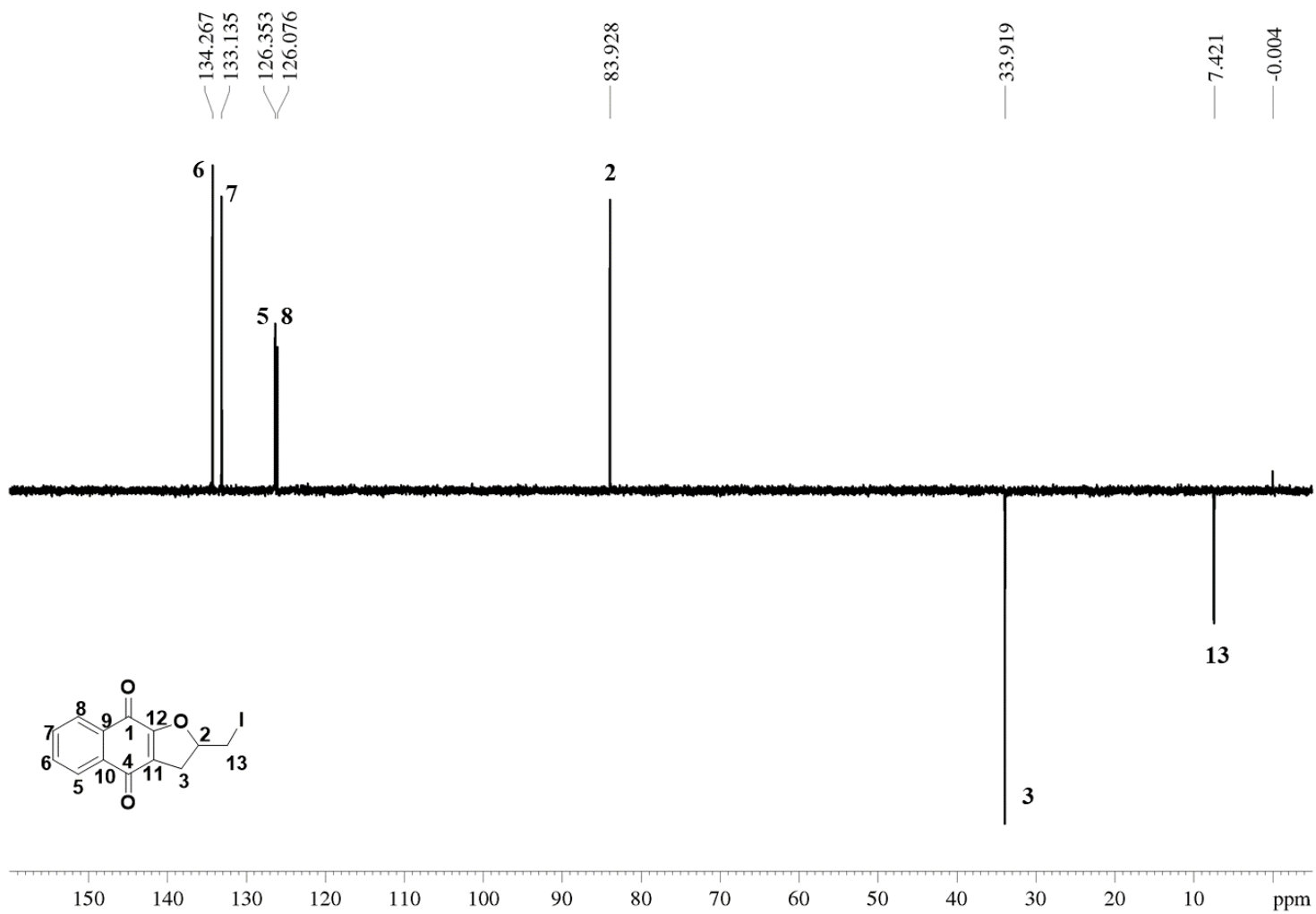
**Z – ESPECTROS DO DERIVADO (2-iodometil)2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-dinona (91)**  
**Z.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]**



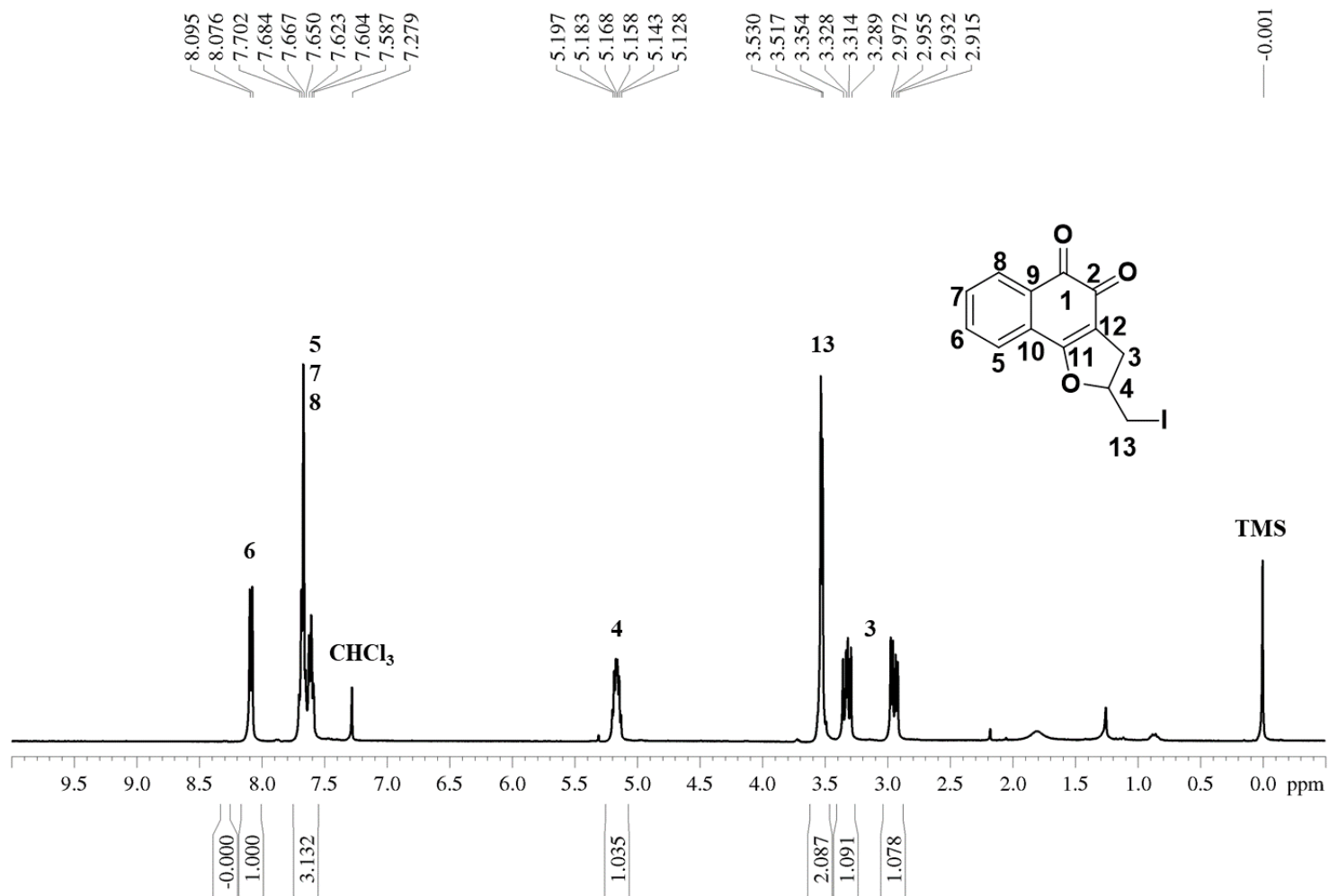


Z.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]

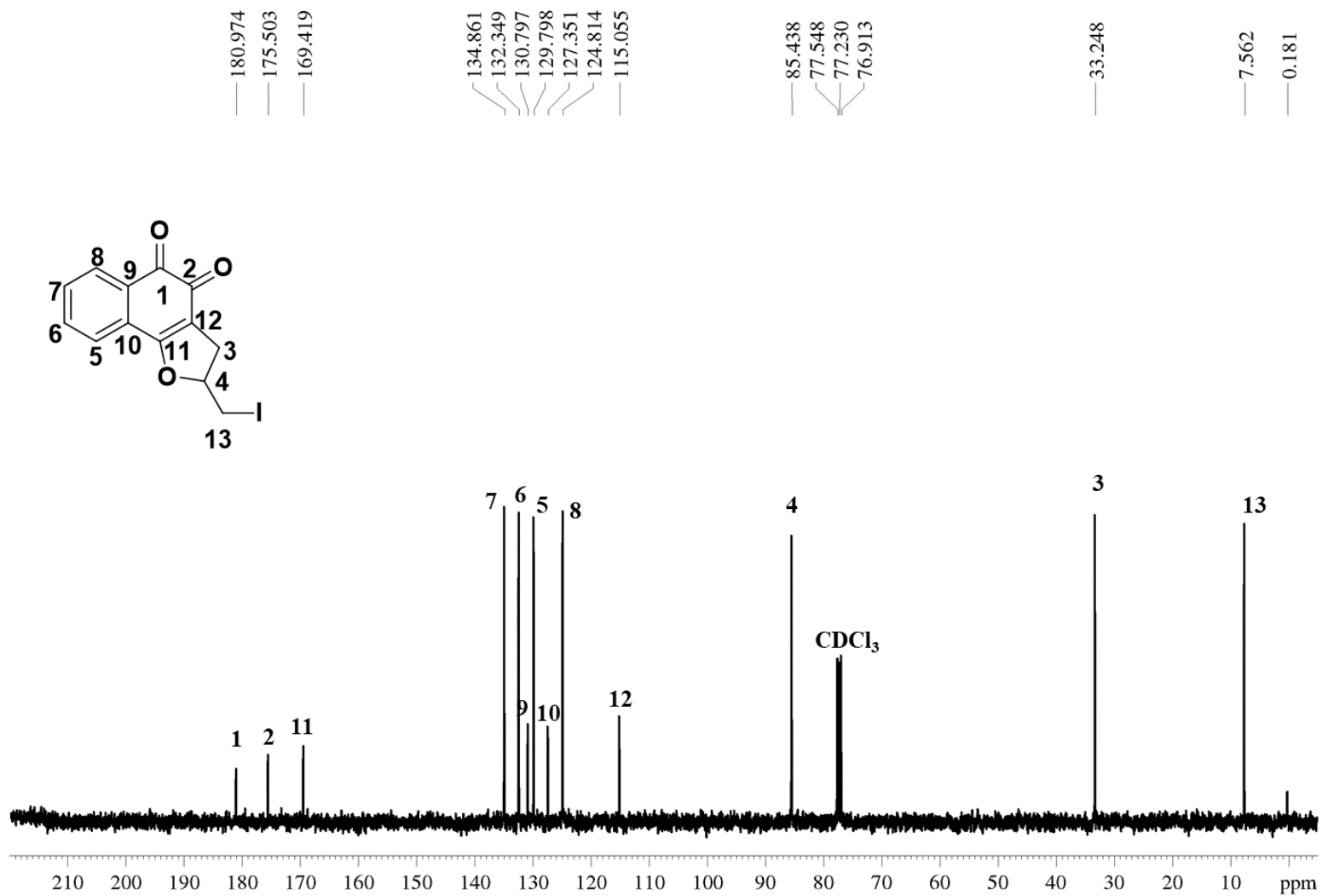


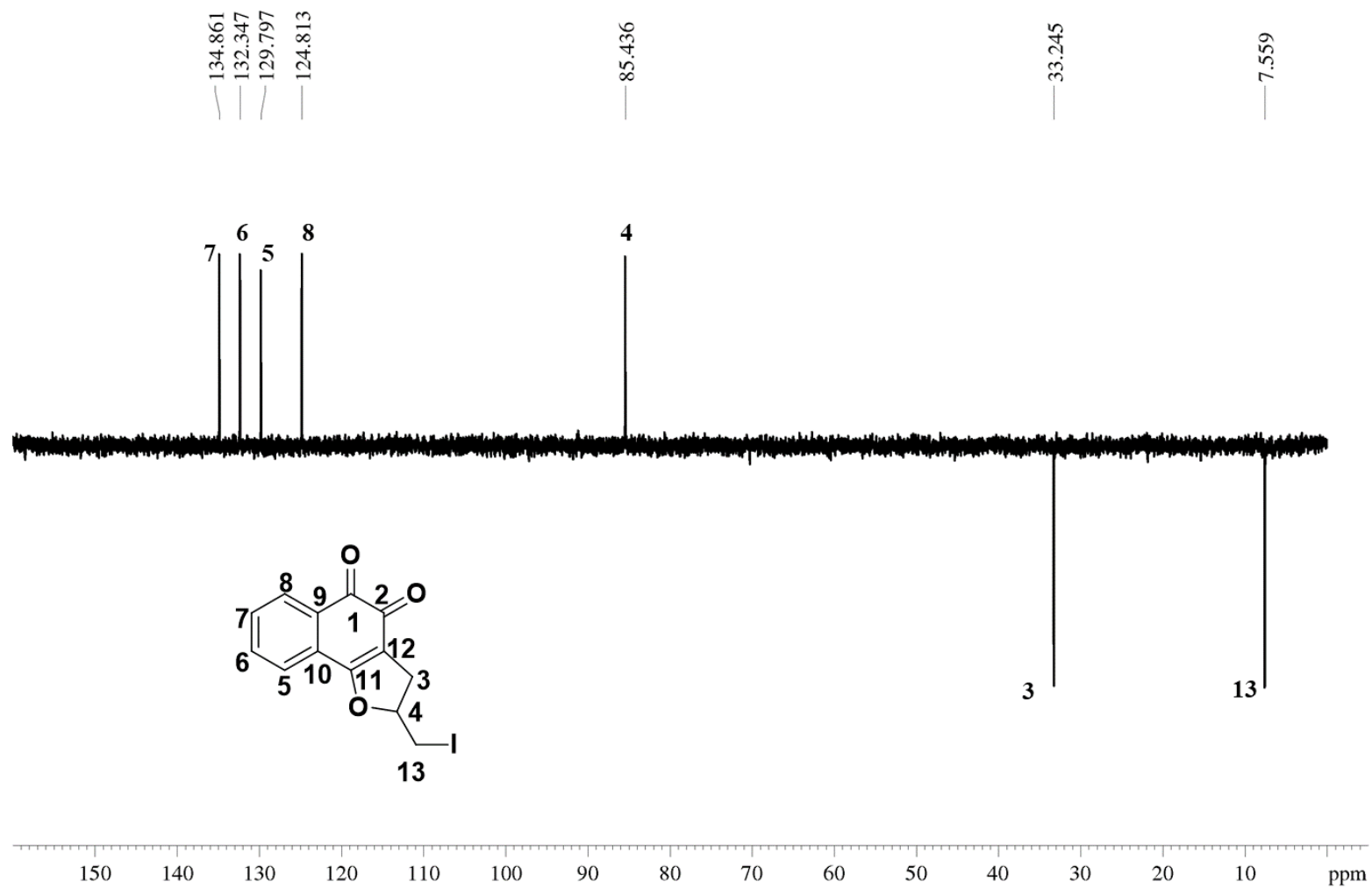
*Z.3 Subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

AA – ESPECTROS DO DERIVADO (4-iodometil)3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (71)  
 AA.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



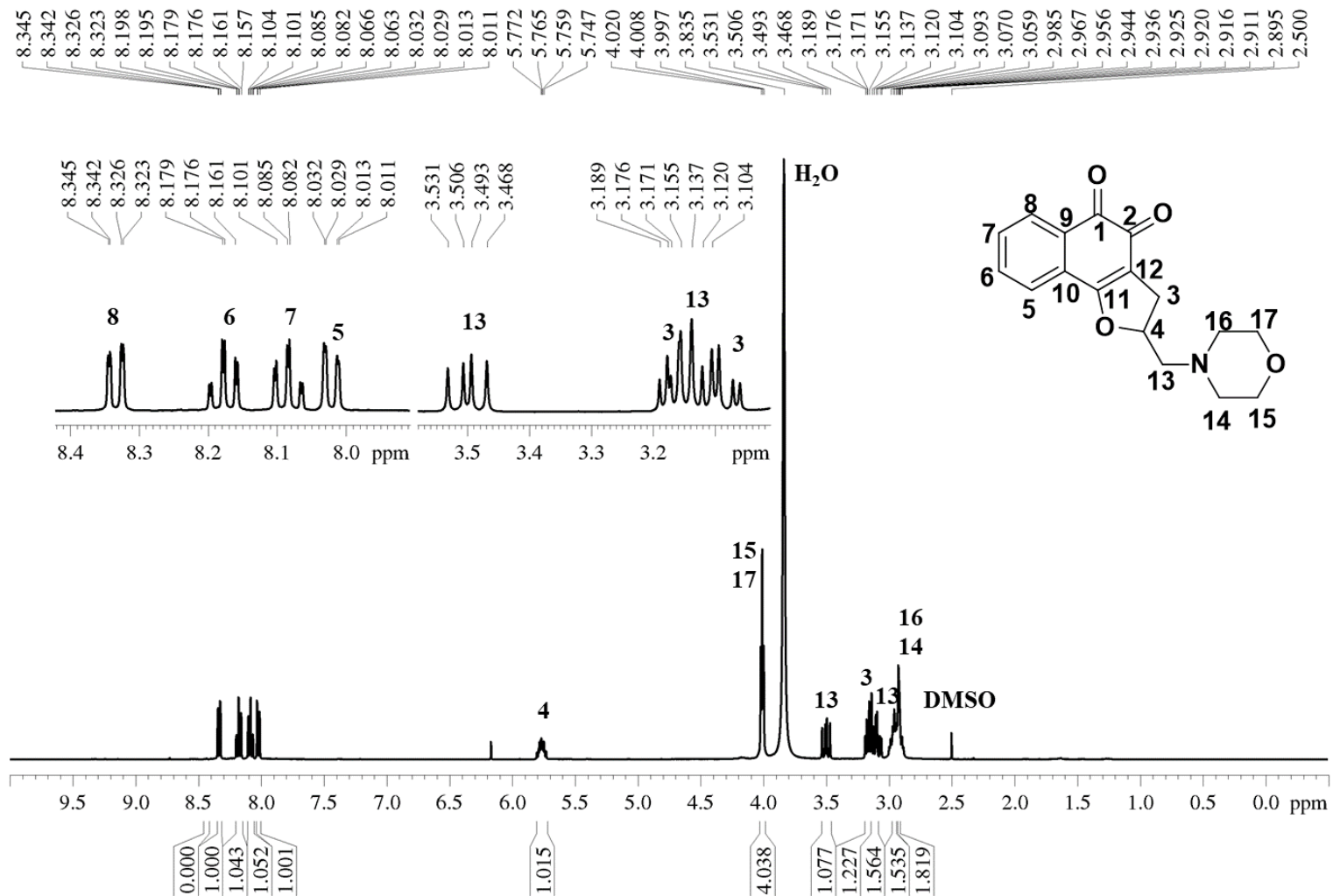
AA.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]



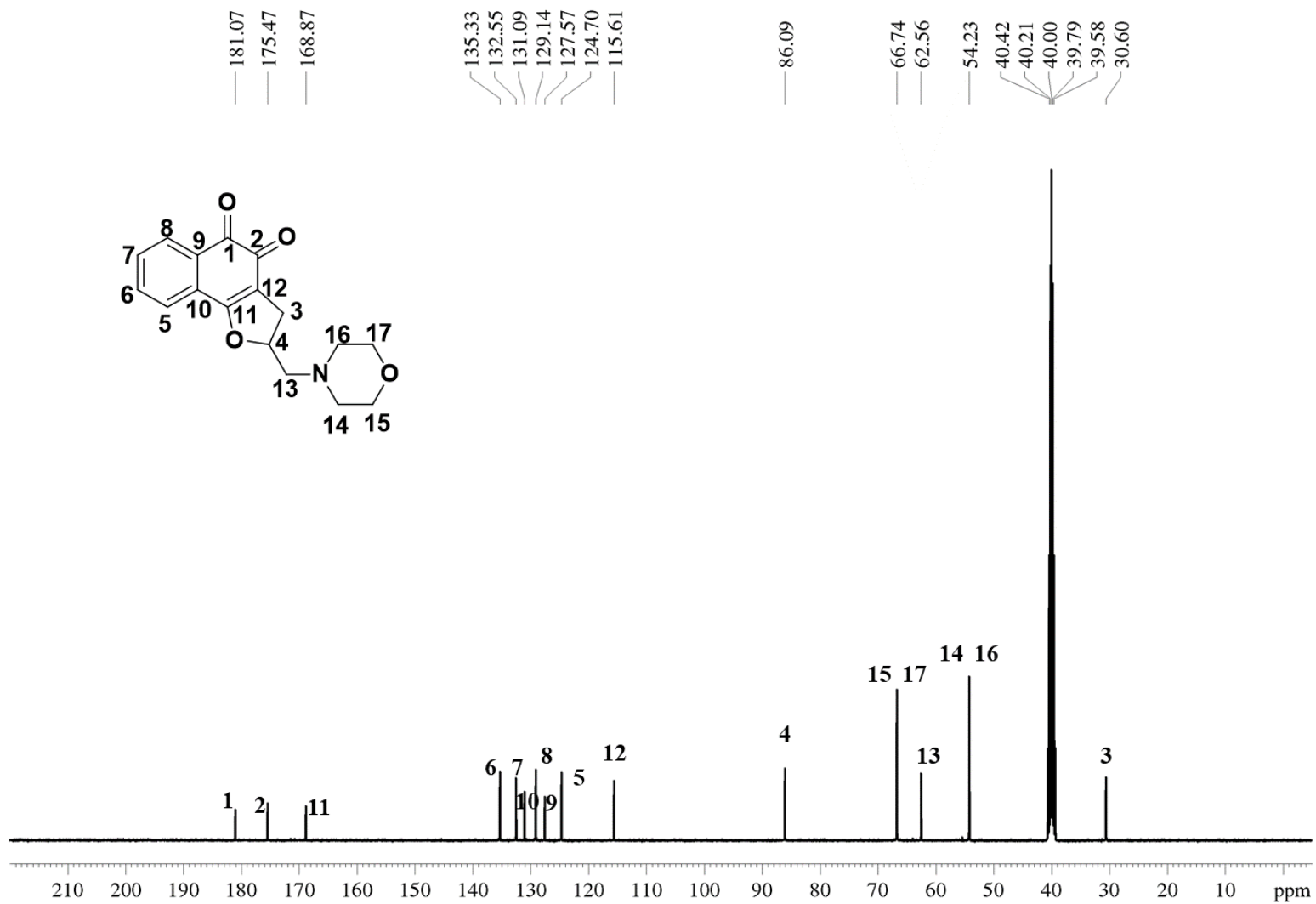
AA.3 Subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]

**BB – ESPECTROS DO DERIVADO 4-[N-(morfolin)metil]3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (76)**

**BB.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (DMSO- $d_6$ )]**



**BB.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz (DMSO- $d_6$ )]**

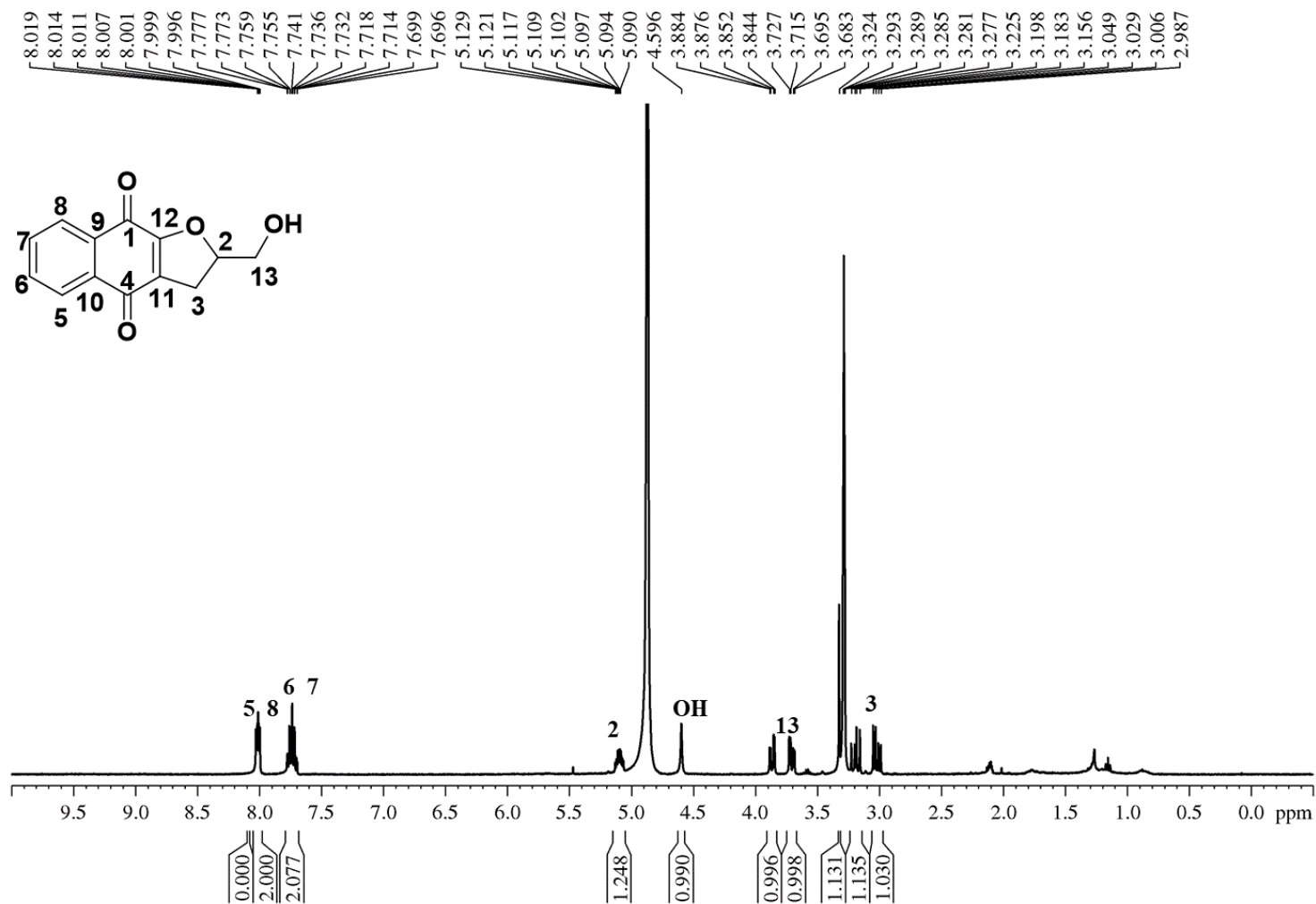




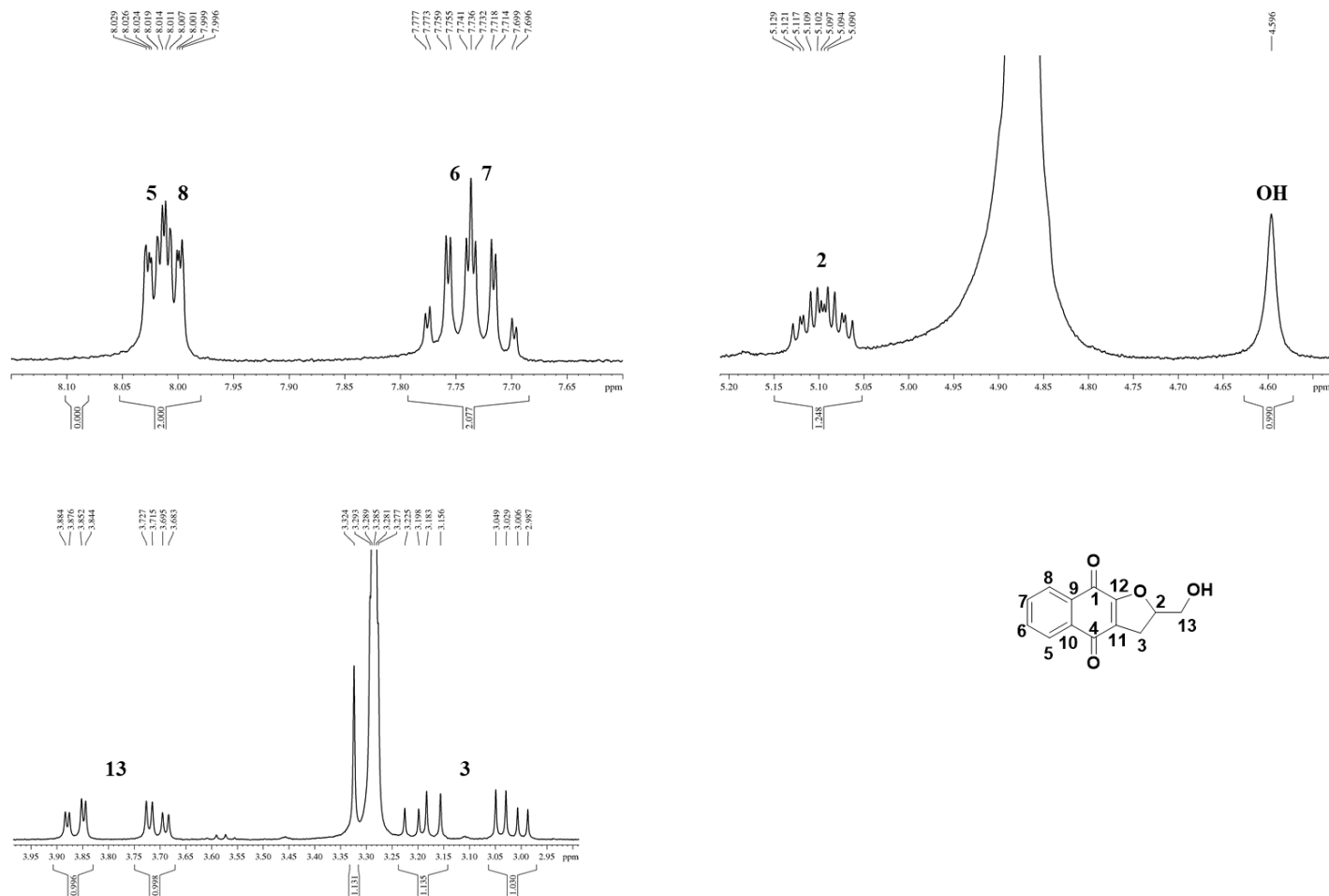


CC – ESPECTROS DO DERIVADO 2-(hidroximetil)-2,3-diidronafto[2,3-b]furano-1,4-diona (92)

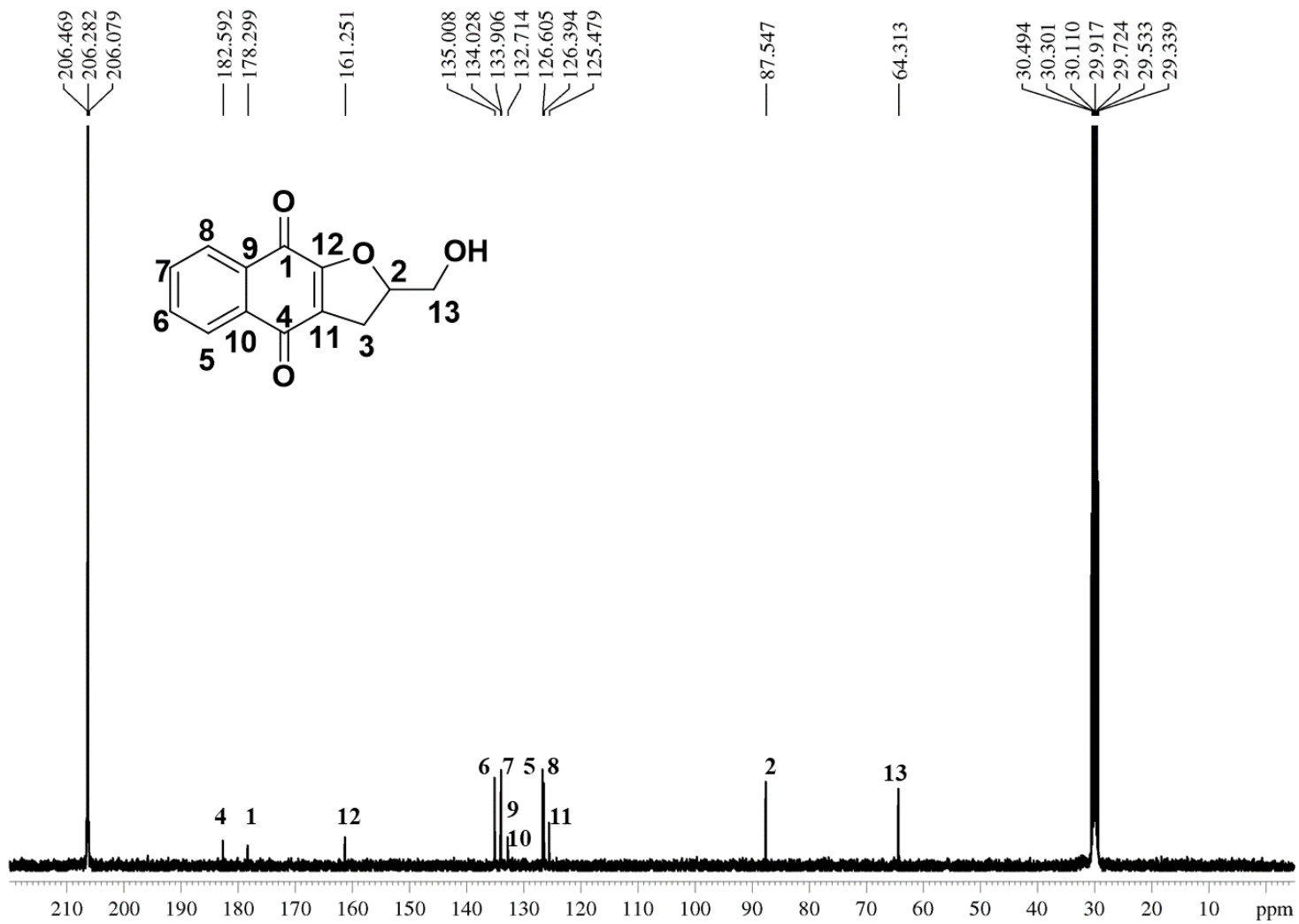
CC.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (MeOD)]



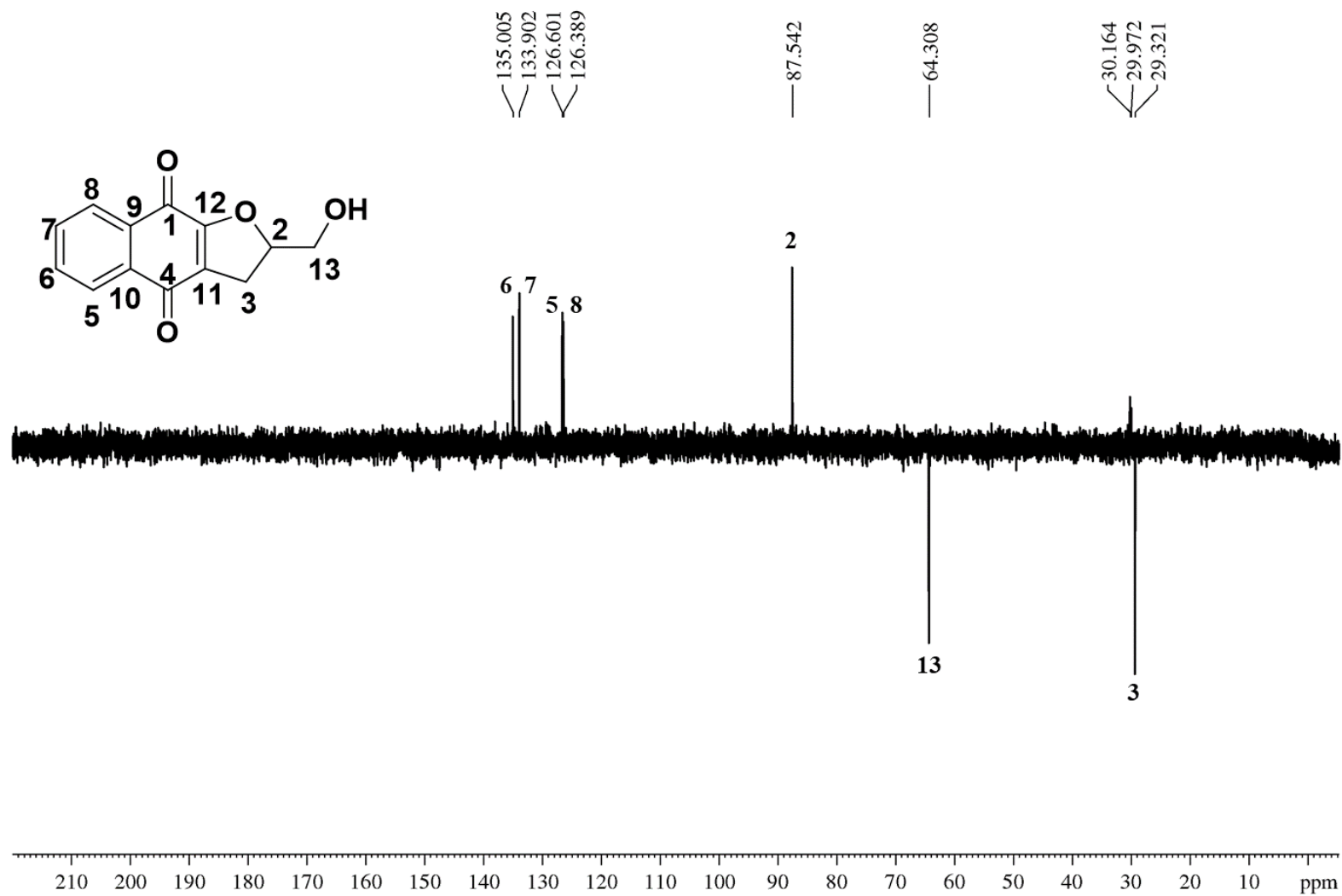
CC.1.1 – Expansões do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (MeOD)]



## CC.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono [100 MHz (MeOD)]

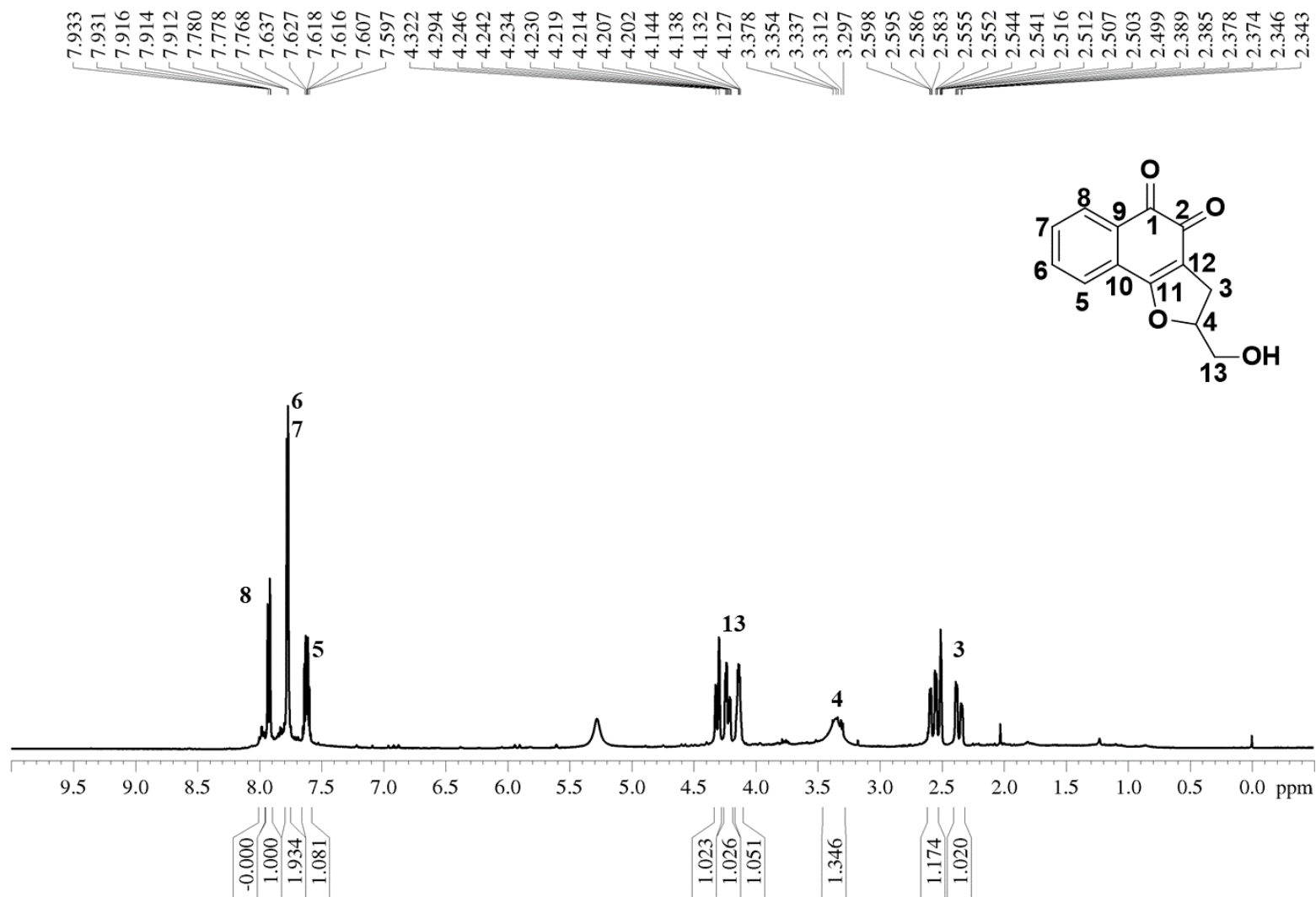


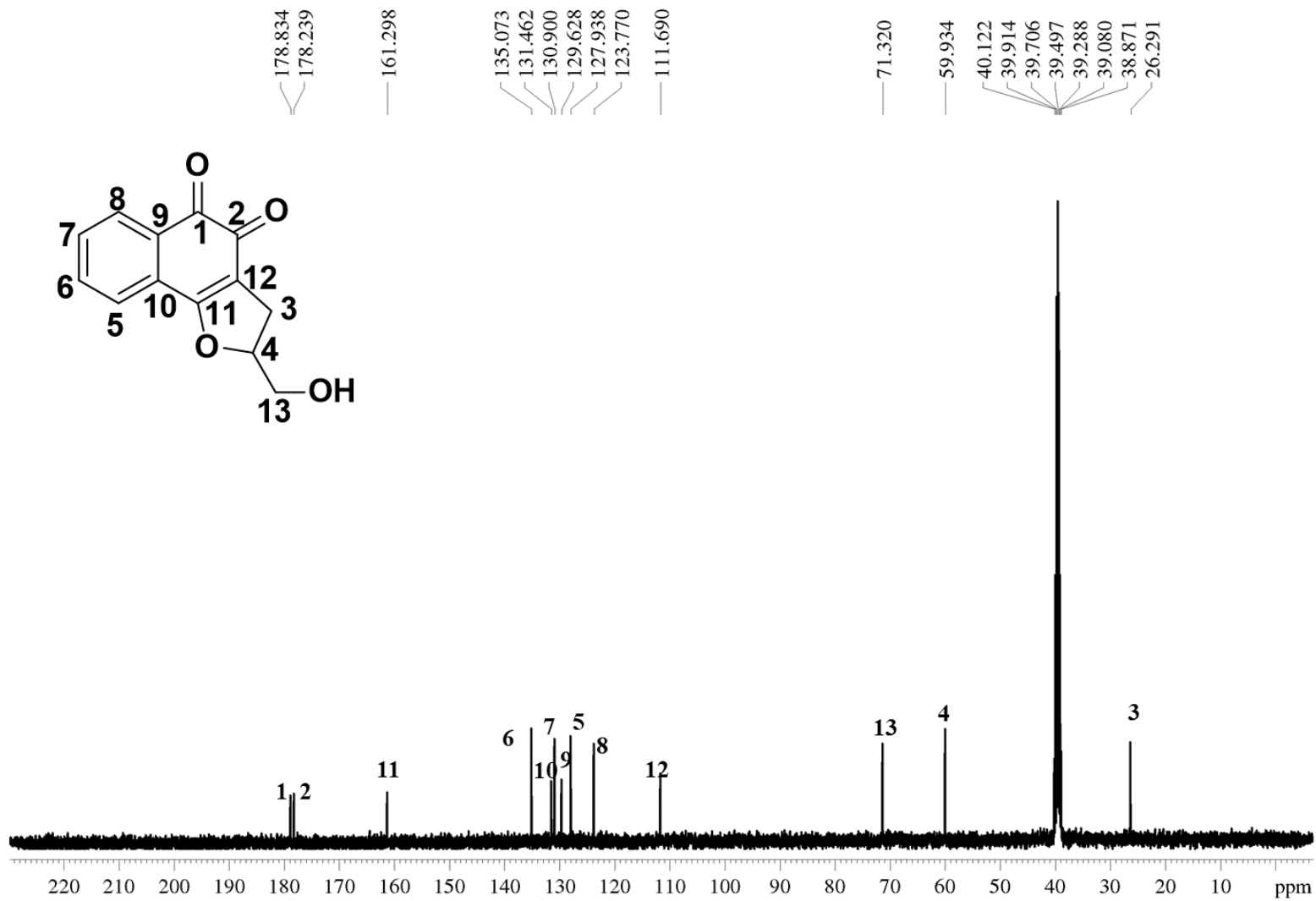
## CC.3 Subspectro DEPT135 [100 MHz (MeOD)]

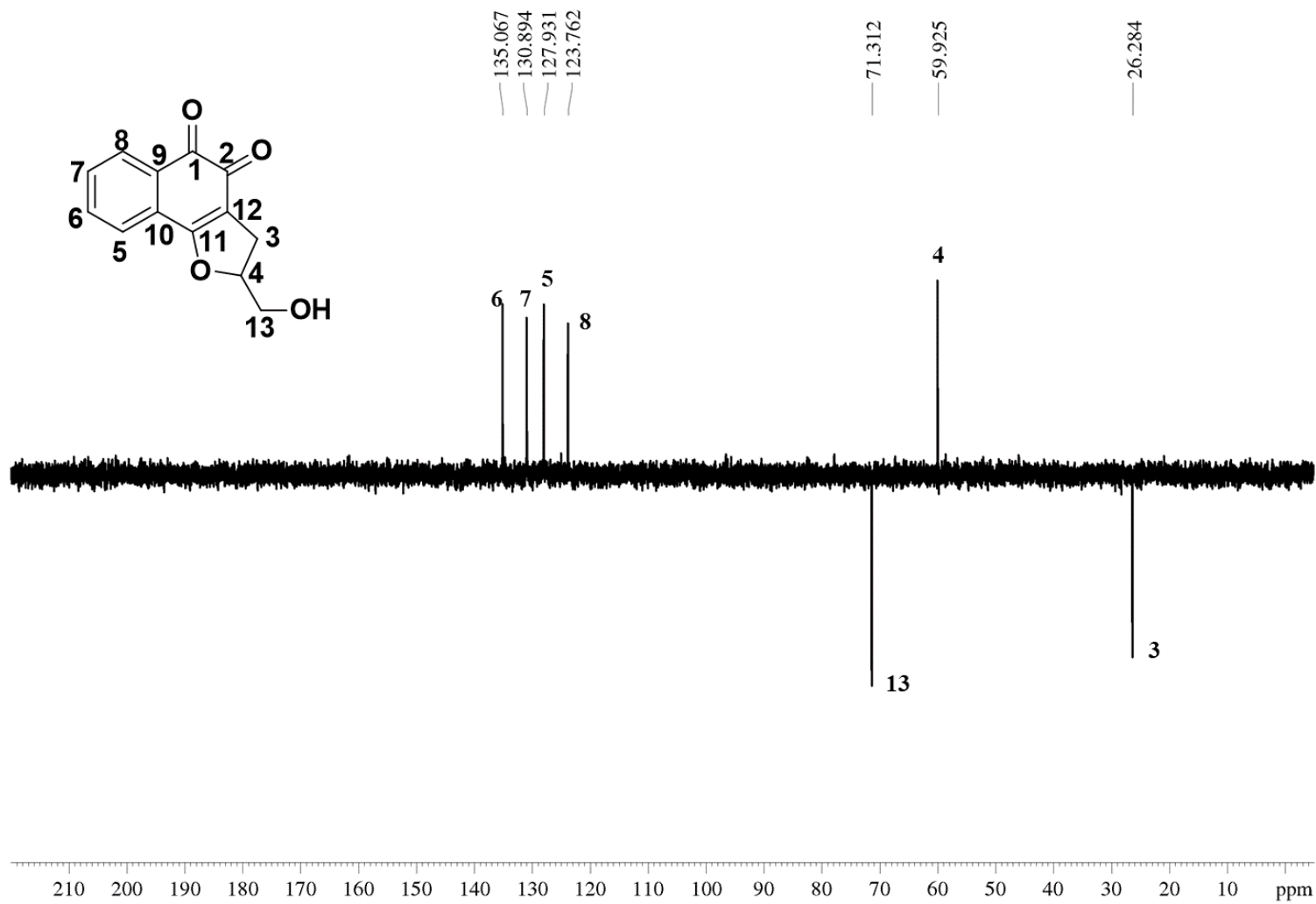


**DD – ESPECTRO DO DERIVADO 4(hidroximetil-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (83)**

**DD.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (DMSO- $d_6$ )]**

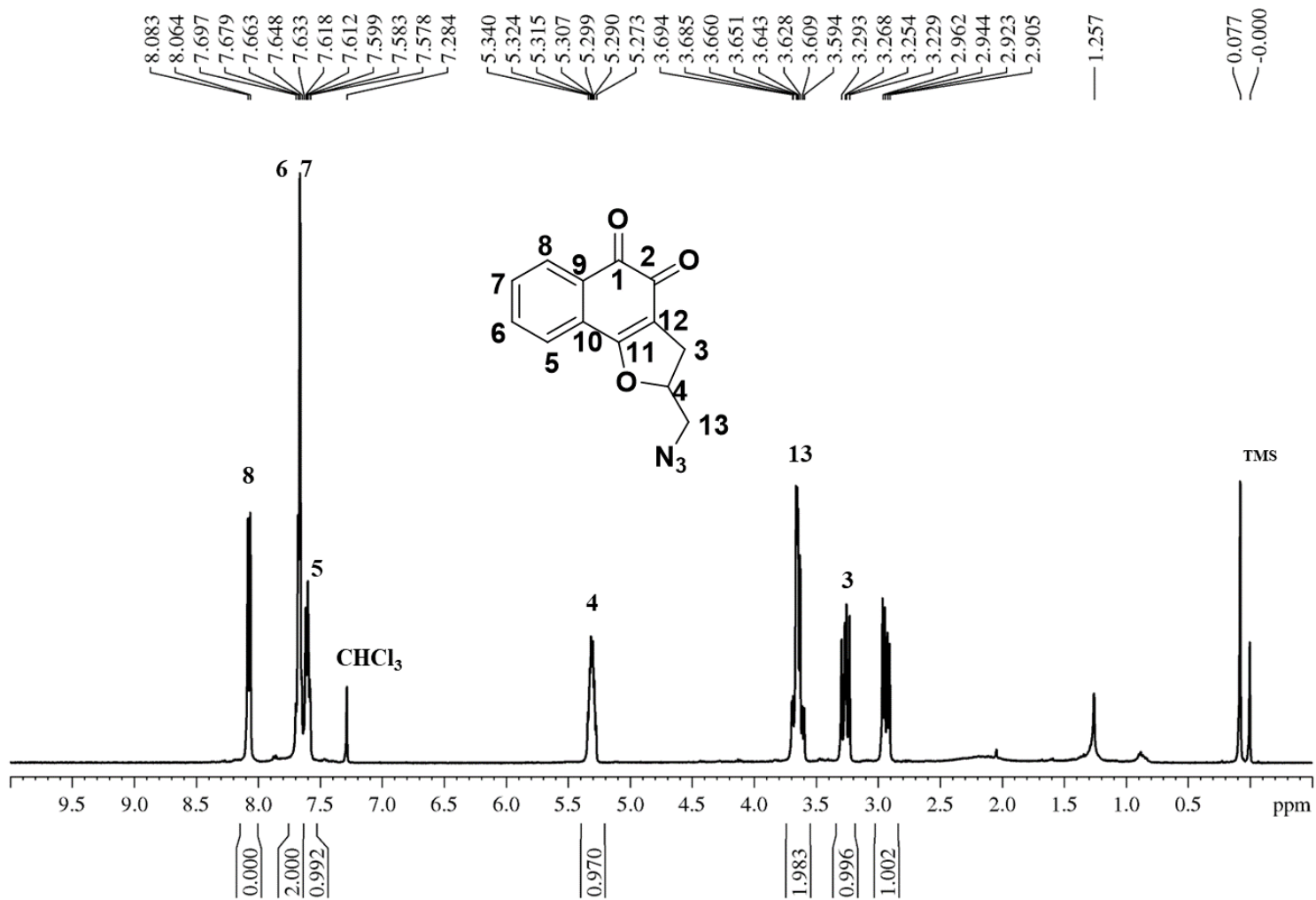


*DD.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de CARBONO [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

*DD.3 Subspectro DEPT135 [100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)]*

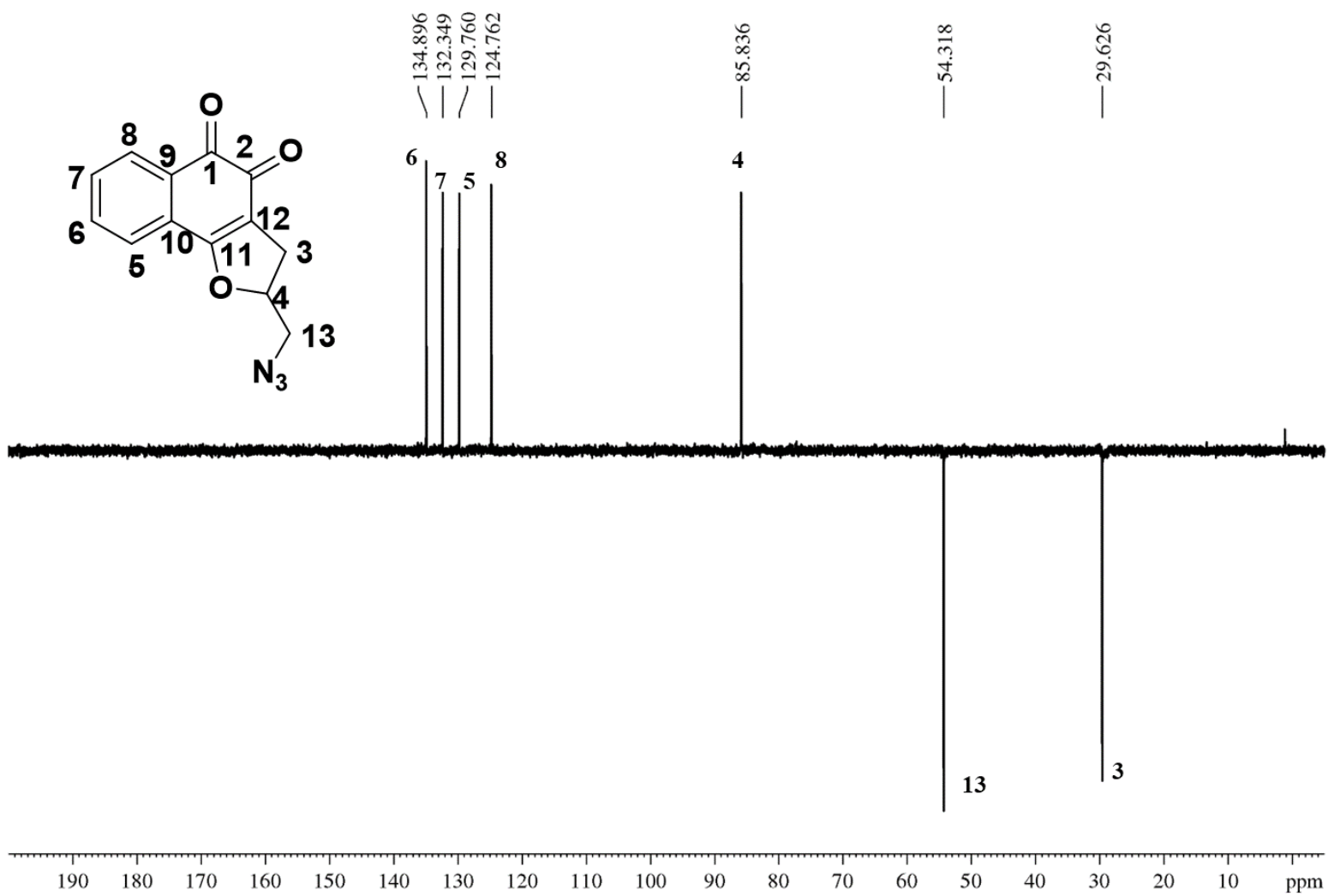
EE – ESPECTROS DO DERIVADO 4(azidametil)-3,4-diidronafto[3,4-b]furano-1,2-diona (82)

EE.1 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]



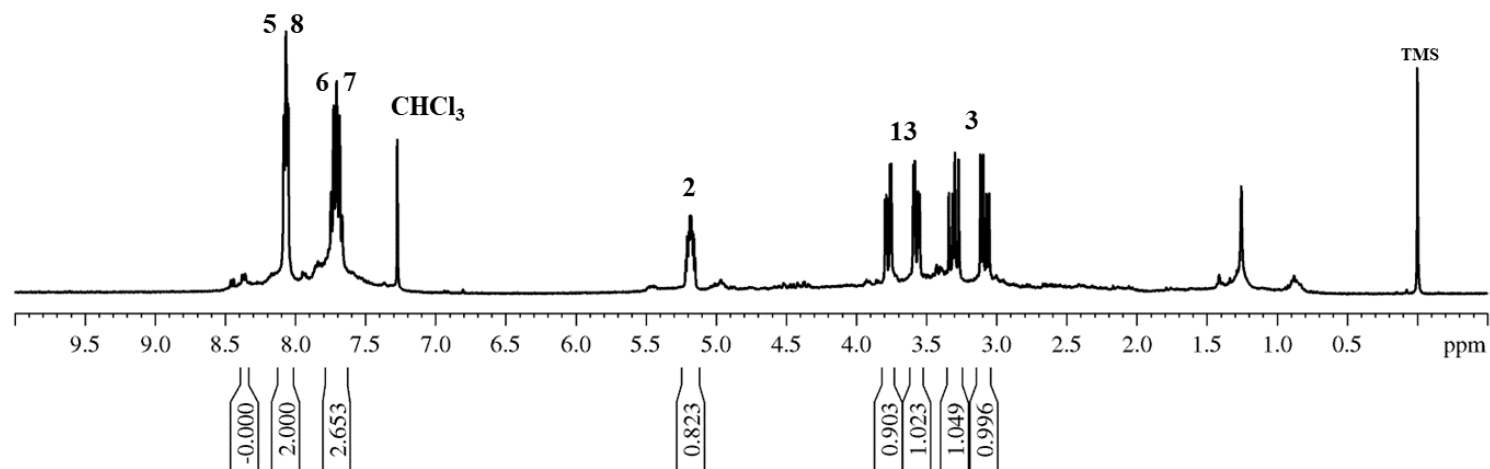
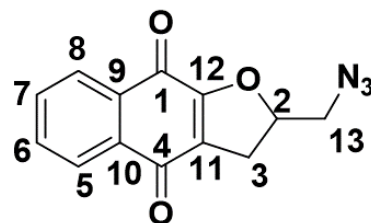
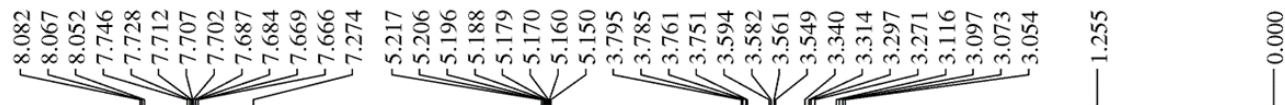




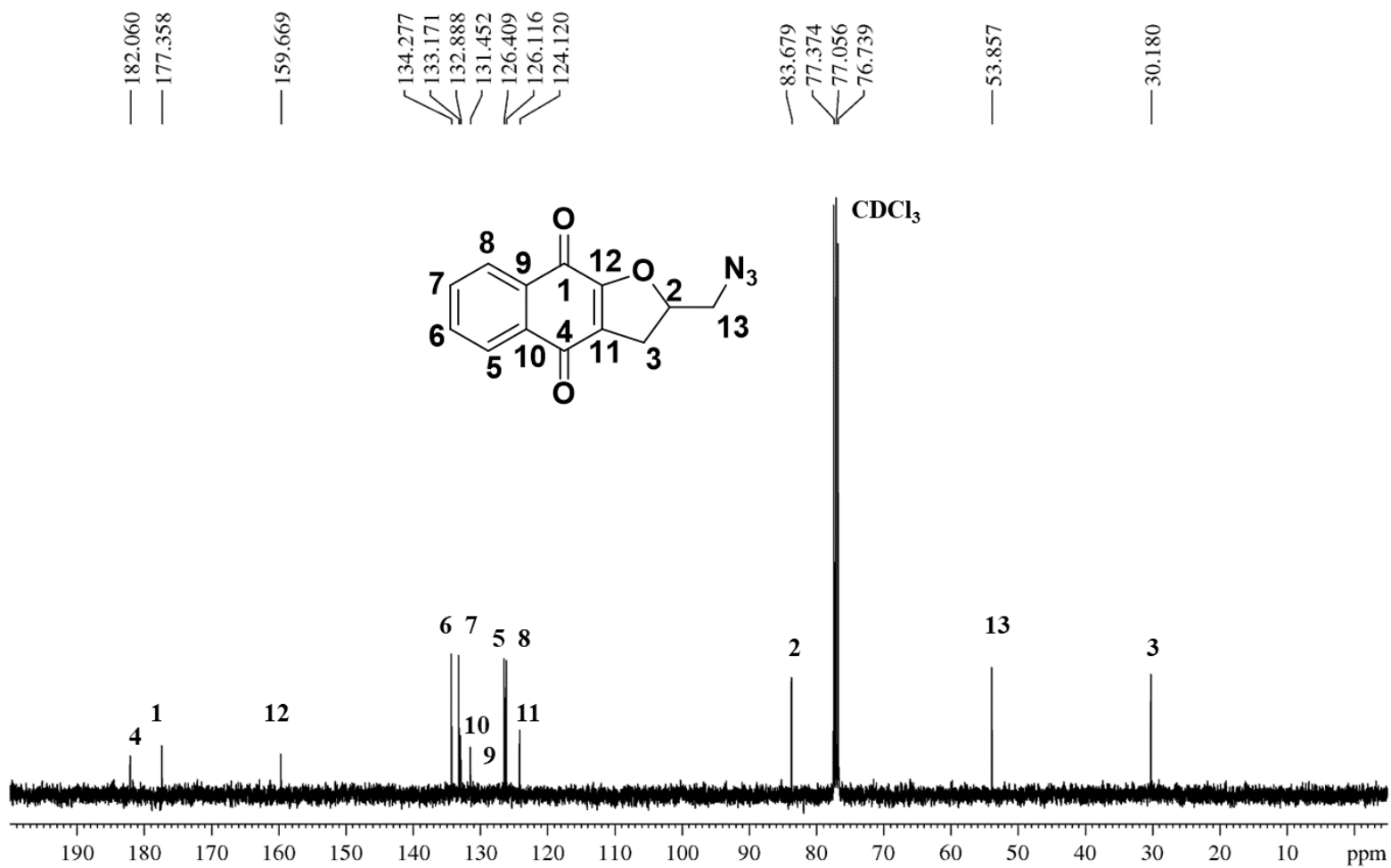
*EE.3 - Subspectro DEPT135 [100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*

FF – ESPECTROS DO DERIVADO *2*(azidometil)*2,3*-diidronafto[*2,3-b*]furano-*1,4*-diona (*94*)

*FF.1* Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  $^1\text{H}$  [400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]



*FF.2 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  $^{13}\text{C}$  [100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )]*



*FF.3 - Subespectro de DEPT135 [( 100 MHz (CDCl<sub>3</sub>)]*