

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

RENATA GOMES DE ALMEIDA

ADIÇÕES DE MICHAEL ASSIMÉTRICAS NA OBTENÇÃO DE
NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ANTITUMORAL

BELO HORIZONTE

2017

UFMG/ ICEx/ DQ.1241^a

D.682^a

RENATA GOMES DE ALMEIDA

**ADIÇÕES DE MICHAEL ASSIMÉTRICAS NA OBTENÇÃO DE
NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ANTITUMORAL**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Química Orgânica.

BELO HORIZONTE

2017

A447a Almeida, Renata Gomes de
2017 Adições de Michael assimétricas na obtenção de
D naftoquinonas com potencial antitumoral [manuscrito] /
Renata Gomes de Almeida. 2017.
[xiv], 114 f.: il.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.

Inclui bibliografia e anexos.

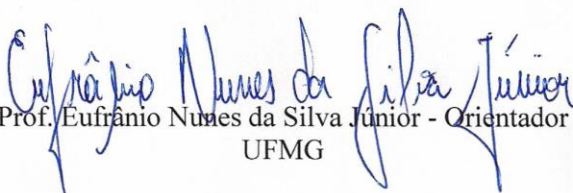
1. Química orgânica - Teses 2. Quinona - Teses 3.
Reações de adição - Teses 4. Agentes antineoplásicos -
Teses 5. Catálise - Teses I. Silva Júnior, Eufrânio
Nunes da, Orientador II. Título.

CDU 043


"Adições de Michael Assimétricas na Obtenção de Naftoquinonas com Potencial Antitumoral"

Renata Gomes de Almeida

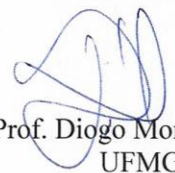
Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior - Orientador
UFMG



Prof. Ricardo José Alves
UFMG



Prof. Diogo Montes Vidal
UFMG

Belo Horizonte, 02 de agosto de 2017.

*“Disse a flor ao pequeno príncipe: É preciso que eu suporte
duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas.”*

(Antoine de Sant-Exupéry)



UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

Ao Prof. Eufrânio N. da Silva Júnior, pela dedicação e pelo entusiasmo com os quais conduziu a minha orientação, me inspirando a ser uma pesquisadora melhor.

Aos professores com quem tive o prazer de conviver e pelos ensinamentos adquiridos ao longo desses dois anos.

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

Aos colegas do laboratório 200, Gleiston Dias, Guilherme Jardim, Gabriel Gomes, Fabíola Santos, Francielly Souto, Fernanda Gouveia e Gabriela Bárbara pela companhia, pelas risadas e pelas discussões, e por tornar mais leves esses anos de trabalho.

Em especial aos amigos Eduardo Cruz, Talita Gontijo, Wagner Valença e Josana Pereira, por todo o apoio, discussões, carinho e preocupação comigo, principalmente nos últimos meses.

Aos meus pais, Exupéria e Geraldo (*in memoriam*) pela educação recebida e por acreditar em mim desde sempre, e me apoiar a cada nova etapa.

À minha filha Maria Luiza com todo seu amor e carinho tornou essa caminhada mais suave.

Aos meus irmãos Daniel e Augusto e minha prima Bel pelo apoio, amizade e paciência durante essa jornada.

Ao meu noivo, Edmilson Tinoco, por ser meu companheiro na vida e na química, estando sempre ao meu lado, e por fazer meus dias mais felizes.



Ao Professor Irishi N. N. Namboothiri (IITB) pela colaboração e pelas discussões durante sua permanência na Universidade como Professor Visitante.

Aos colaboradores, Claudia Pessoa (UFC), Bruno Cavalcante (UFC), Carlo A. de Simone (USP-São Carlos).

À banca examinadora por aceitarem o convite.

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

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



UFMG

RESUMO

No presente trabalho foi avaliada a eficiência de organocatalisadores derivados do alcaloide Cinchona em reações assimétricas de Michael. 2-Hidroxi-1,4-naftoquinona foi selecionada como doador de Michael em reações envolvendo α -bromonitroalcenos como aceptores de Michael. Ensaio para obtenção de furanonaftoquinonas polissubstituídas assimétricas que resultou na formação de produtos com elevado grau de pureza (96% excesso enantiomérico) foram realizados. O uso de um organocatalisador contendo uma unidade esquaramida em sua estrutura foi identificado como o melhor da série. No decorrer do trabalho foram sintetizadas nove substâncias provenientes de adição de Michael sem o uso de organocatalisadores quirais, sendo seis inéditas na literatura. As substâncias sintetizadas foram avaliadas contra linhagens de células tumorais e normais, destacando-se o potencial antitumoral das novas quinonas aqui descritas.

Palavras chaves: naftoquinonas, organocatálise, reação de Michael, câncer.



UFMG

ABSTRACT

In this study the efficiency of organocatalysts derived from Cinchona alkaloid in Michael asymmetric reactions was evaluated. 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone was selected as Michael donor in reactions involving α -bromonitroalkenes as Michael acceptors. Assays were carried out to obtain asymmetric polysubstituted naphthofuranquinones which resulted in the formation of products with a high degree of purity (96% enantiomeric excess). The use of an organocatalyst containing a squaramide unit in its structure was identified as the best. In the course of the work, nine substances from Michael addition were synthesized without the use of chiral organocatalysts and six derivatives are unpublished in the literature. The synthesized substances were evaluated against normal and tumor cell lines, highlighting the antitumor potential of the new quinones described herein.

Keywords: naphthoquinones, organocatalysis, Michael reaction, cancer.



UFMG

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiv
1. Introdução	1
1.1. Catálise Assimétrica.....	1
1.2. Organocatálise.....	3
1.3. Organocatalisadores	5
1.4. Reações via Organocatálise.....	9
1.5. Quinonas no tratamento de câncer	17
1.5.1. Câncer	17
1.5.2. Quinonas	19
2. Objetivos	25
2.1. Objetivos gerais.....	25
2.2. Objetivos específicos.....	25
3. Resultados e discussões	27
3.1. Obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos	27
3.2. Síntese e caracterização dos produtos racêmicos	31
3.2. Síntese e caracterização dos produtos assimétricos	64
3.3. Atividade Citolóxica	74
3.3.1. Ensaio MTT.....	74
4. Conclusões e Perspectivas	77
5. Parte Experimental	78
5.1. Materiais e equipamentos.....	78
5.2. Procedimento geral para os derivados α -bromonitroalcenos	79
5.2.1. Síntese geral dos intermediários β -nitroestirenos. ⁵³	79
5.2.2. Síntese dos derivados α -bromonitroalcenos. ⁵⁴	79
5.3. Procedimento geral para a síntese dos derivados nafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona (43a-i)...	80
5.4. Síntese Assimétrica	85
5.4.1. Síntese geral para os derivados 9-amino(9-desoxi)epicinchona (9a), (10a) e (11a). 86	
5.4.2. Síntese geral para os organocatalisadores derivados da tiouréia (24), (35), (36).....	87



UFMG

5.4.3. Obtenção dos organocatalisadores derivados Esquaramida.....	88
5.4.3.1. Síntese dos derivados 3-amino-4-(fenilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona.....	88
5.5. Procedimento para a síntese dos derivados 2-nitro-2,3-dihidronafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona e 2-nitro-2,3-dihidronafto[1,2- <i>b</i>]furan-4,5-diona.....	89
5.5.1. Produto Racêmico	89
5.5.2. Produto assimétrico	89
5.5. Atividade antitumoral.....	91
5.5.1. Testes com os derivados nafto[2,3- <i>b</i>]furano-4,9-diona (43a-i).....	91
5.6. Cristalografia de Raios X.....	92
5.6.1. Experimental	92
5.6.2. Análise de Raios X.....	93
Apêndice.....	94



UFMG

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

μM	Micromolar
<i>ee</i>	Excesso enantiomérico
C.C.D	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
cm	Centímetros
E2	Eliminação bimolecular
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
MHz	Megahertz
NCI	National Cancer Institute
nm	Nanômetros
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilenediamina
ppm	Partes por milhão
δ	Deslocamento químico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
THF	Tetraidrofurano
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
GSH	Glutathiona reduzida
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
Ph_3	Trifenilfosfina
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Isômeros óticos da substância talidomida.	1
Figura 2: Representação das três partes que compõem dos alcaloides de Cinchona.	6
Figura 3: Estruturas químicas dos dois pares de diastereoisômeros dos alcaloides de Cinchona.	7
Figura 4: Estrutura molecular do fármaco Doxorubicina.	22
Figura 5: Estrutura molecular das vitaminas K ₁ e K ₂ respectivamente.	23
Figura 6: Estrutura de algumas naftoquinonas de interesse biológico.	23
Figura 7: Estrutura molecular dos catalisadores orgânicos quirais que serão utilizados nesse trabalho.	25
Figura 8: Estrutura da substância 2-acetilnafto-[2,3- <i>b</i>]furano-4,9-diona de origem vegetal.	33
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (43d).	39
Figura 10: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (43d).	40
Figura 11: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto (43e).	41
Figura 12: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (43e).	42
Figura 13: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do derivado (43g).	43
Figura 14: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (43g).	44
Figura 15: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do derivado (43h).	45
Figura 16: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (43h).	46
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do derivado (43i).	47
Figura 18: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (43i).	48
Figura 19: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do derivado (43f).	49
Figura 20: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto (43f).	50
Figura 21: Projeção ORTEP-3 do produto (43f).	50
Figura 22: Estrutura molecular dos organocatalisadores DABCO e tiouréia.	52
Figura 23: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do derivado (46).	54
Figura 24: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do derivado (B).	55



UFMG

Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (A).	57
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) para o derivado (A).	58
Figura 27: Cromatograma de CLAE do composto racêmico (A).	60
Figura 28: Cromatograma de CLAE do composto racêmico (B).	61
Figura 29: Estrutura molecular do organocatalisador utilizado em reação de Michael.	64
Figura 30: Estrutura molecular dos catalisadores orgânicos quirais que foram utilizados nesse trabalho.....	66
Figura 31: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 9.	69
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43a).	94
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43a).	94
Figura 34: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43a)	95
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43b)	95
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43b).	96
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43c)	96
Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43c).	97
Figura 39: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43c)	97
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43d)	98
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43d).....	98
Figura 42: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43d).....	99
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43e)	99
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43e).	100
Figura 45: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43e)	100
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43f).....	101
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43f).....	101
Figura 48: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43f).....	102
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43g)	102



UFMG

Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43g)	103
Figura 51: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43g)	103
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43h)	104
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43h)	104
Figura 54: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43h)	105
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43i)	105
Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43i)	106
Figura 57: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43i)	106
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (46)	107
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (A)	107
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (A)	108
Figura 61: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (A)	108
Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (B)	109
Figura 63: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 1, 1% <i>ee.</i>	109
Figura 64: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 2, 64% <i>ee.</i>	110
Figura 65: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 3, 3% <i>ee.</i>	110
Figura 66: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 4, 92% <i>ee.</i>	111
Figura 67: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 5, 87% <i>ee.</i>	111
Figura 68: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 6, 67% <i>ee.</i>	112
Figura 69: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 7, 84% <i>ee.</i>	112
Figura 70: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 8, 89% <i>ee.</i>	113
Figura 71: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 9, 96% <i>ee.</i>	113
Figura 72: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido em sua forma racêmica.....	114
Figura 73: Cromatograma de CLAE do composto (B) obtido em sua forma racêmica.....	114



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Rota sintética patenteada pela Monsanto para a síntese do (<i>S</i>)- DOPA.	3
Esquema 2: Catálise assimétrica da adição de nitrometano a chalcona via organocatálise.	8
Esquema 3: Reação de adição de Michael de 2,4-pentadiona em β -nitroestireno.	9
Esquema 4: Mecanismo geral para reação adição de Michael proposta por Ingold.	11
Esquema 5: Reação de formação de adutos de Michael assimétricos.	12
Esquema 6: Reação de formação da piranonaftoquinona via organocatálise.	13
Esquema 7: Proposta mecanística para obtenção de piranonaftoquinonas assimétricas.	14
Esquema 8: Rota sintética para obtenção de derivados dihidrofuranos assimétricos.	15
Esquema 9: Reação entre 2-Hidroxi-1,4-naftoquinona (20) e (<i>E</i>)- β,β -bromonitroestireno (25).	17
Esquema 10: Equilíbrio redox dos processos biológicos desenvolvidos por quinonas.	20
Esquema 11: Ciclo redox induzido por quinonas. (adaptado da Ref.45).....	21
Esquema 12: Rota sintética para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.	26
Esquema 13: Proposta sintética dos derivados dihidronafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona e dihidronafto[1,2- <i>b</i>]furan-4,9-diona via organocatálise.	26
Esquema 14: Rota sintética para obtenção do intermediário β -nitroestireno.....	27
Esquema 15: Proposta mecanística para obtenção dos intermediários β -nitroestirenícos.	28
Esquema 16: Rota sintética para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.....	29
Esquema 17: Proposta mecanística para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.	30
Esquema 18: Rota sintética de formação dos isômeros naftoquinoidais.	31
Esquema 19: Estrutura e rendimento dos derivados obtidos via reação de Michael.	34
Esquema 20: Proposta mecanística para obtenção dos derivados nafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona. 35	
Esquema 21: Rota sintética para obtenção dos derivados <i>para</i> e <i>orto</i> naftoquinóidais.....	56
Esquema 22: Equilíbrio envolvido na conversão dos isômeros (A) em (B).	59



UFMG

Instituto de Ciências Exatas – DQ UFMG
Dissertação de Mestrado – Renata Gomes de Almeida
Lista de Esquemas

Esquema 23: Proposta mecanística para obtenção dos derivados (A) e (B) em sua forma racêmica.	63
Esquema 24: Proposta mecanística para obtenção do produto (A) via organocatálise.	72
Esquema 25: Proposta mecanística para obtenção do produto (B) via organocatálise.	73
Esquema 26: Compostos avaliados frente às linhagens de células tumorais e células normais	74



UFMG

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reação entre derivados 1,3-dicarbonílicos e (<i>E</i>)- β,β -bromonitroestireno.	16
Tabela 2: Ensaios para obtenção dos produtos na forma racêmica.	32
Tabela 3: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para a substância (43f).	51
Tabela 4: Ensaios para obtenção dos produtos na forma racêmica utilizando organocatalisadores simétricos.	53
Tabela 5: Ensaios para verificar a eficiência do solvente e temperatura.	65
Tabela 6: Ensaios para obtenção dos produtos utilizando organocatalisadores assimétricos.	67
Tabela 7: Rendimentos e excesso enantioméricos obtidos para o produto (A).	68
Tabela 8: Atividade citotóxica expressa por IC ₅₀ (μ M) (IC95%) dos derivados nafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona frente a linhagens de celulares tumorais e normais.	75

1. Introdução

1.1. Catálise Assimétrica

A catálise assimétrica é definida pela habilidade de transferir uma informação tridimensional, por meio de reações químicas e obter moléculas do produto de forma enantiosseletiva, a partir de pequenas quantidades de catalisador.¹ A assimetria envolvida nesse processo de síntese surge devido às interações intermoleculares que existem nos estados de transição das moléculas envolvidas, induzindo assim a formação preferencial de um estereoisômero em relação ao outro.²

A obtenção seletiva de um estereoisômero é importante porque cada um deles pode apresentar propriedades biológicas diferentes.³ A preocupação com a obtenção de produtos em sua forma enantiomericamente pura só ganhou destaque após a tragédia em 1961, com o uso da Talidomida (Figura 1) em sua forma racêmica.

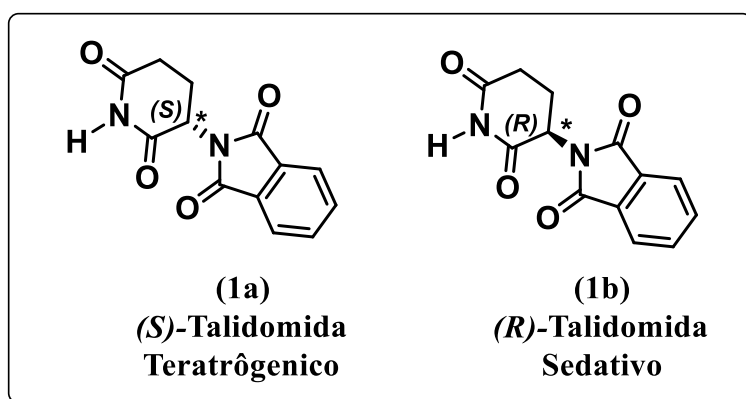


Figura 1: Isômeros óticos da substância talidomida.

Considera-se que em uma mistura racêmica biologicamente ativa, um dos enantiômeros seria responsável pela ação biológica (eutômero) e o outro inativo

1. Pilli, R. A. Catálise assimétrica e o prêmio nobel de química de 2001. Novos paradigmas e aplicações práticas. *Quím. Nova na Escola*. **2001**, *14*, 16-25.

2. Gawley, R. E.; Aubé, J.; Principles of asymmetric synthesis. *Elsevier*, **2012**.

3. Temba, E. S. C.; de Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L. Álcoois quirais: métodos químicos e catalíticos de obtenção por redução assimétrica. *Quím. Nova*. **2003**, *26*, 112-122.

(distômero). O uso da talidomida na forma racêmica, por gestantes, resultou no nascimento de mais de 12.000 crianças deformadas, fora os natimortos.⁴

Em virtude dos avanços obtidos na área de síntese assimétrica, foram desenvolvidos inúmeros processos de síntese patenteados e com aplicação industrial, com impacto imediato na área de síntese de fármacos, agroquímicos, alimentos, perfumaria, saponificantes.⁵

Em 2001 o Prêmio Nobel em química foi recebido pelos químicos, William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori, por suas contribuições no campo da síntese de novos catalisadores quirais e suas aplicações em catálise assimétrica.¹ Seus estudos envolveram processos catalíticos enantiosseletivos de hidrogenação, hidroformilação, epoxidação e di-hidroxilação, o que permitiu a síntese de moléculas enantiomericamente puras ou com alto grau de pureza em escala industrial.⁶

Dentre todos os trabalhos que foram laureados com o Prêmio Nobel, há o desenvolvido por Knowles, que envolveu a produção em escala industrial do fármaco conhecido como (S)-DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina), utilizado no tratamento da doença de Parkinson, e que foi patenteada pela Empresa Monsanto. Esse projeto levou a produção do aminoácido em elevados excessos enantioméricos (*ee*), por meio de uma reação catalítica assimétrica de hidrogenação de um alceno utilizando como ligante uma fosfina quiral, (R,R)-DIPAMP (Esquema 1).^{5,6}

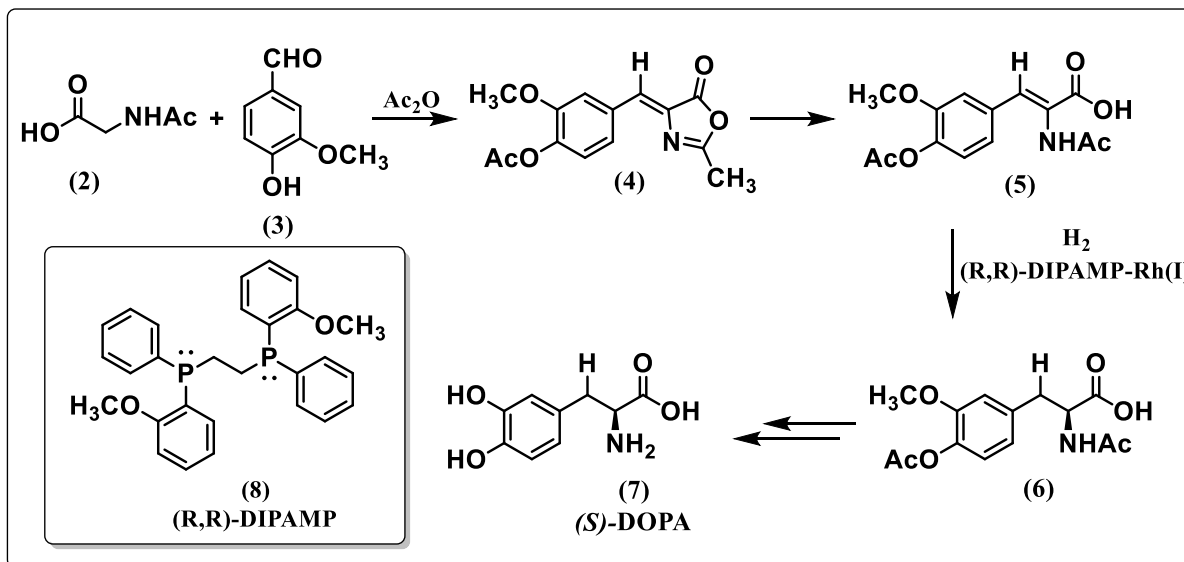
Destaca-se ainda a síntese de diversas classes de fármacos que foram e ainda serão favorecidos pelos avanços na área de síntese assimétrica. Dentre as classes que já foram beneficiadas por esse avanço destacam-se os anti-inflamatórios não estereoidais, beta bloqueadores, agentes anti-hipertensivos, antibióticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, antivirais, antiparkinson, etc. Observa-se que a síntese desses fármacos enantiomericamente puro ou com elevado grau de pureza está centrado na utilização de reações de hidrogenação e oxidação. Ainda há uma grande lacuna a ser

4. Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais. *Quím. Nova.* **1997**, *20*, 647-655.

5. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H. D.; Paixão, M. W. Catálise assimétrica no Brasil: desenvolvimento e potencialidades para o avanço da indústria química brasileira. *Quím. Nova.* **2013**, *36*, 1591-1599.

6. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.

preenchida no que diz respeito à formação enantiocontrolada de ligações carbono-carbono.⁷



Esquema 1: Rota sintética patenteada pela Monsanto para a síntese do (S)- DOPA.

A catálise assimétrica se manteve durante muitos anos consolidada com a utilização de transformações enzimáticas (Biocatálise) e catalisadores metálicos (Organometálicos). Entretanto, novas metodologias vêm se desenvolvendo com a proposta de aprimorar esse tipo de catálise, e é a partir desse conceito que “renasce” a organocatálise, permitindo processos catalíticos ambientalmente mais adequados.^{8,9}

1.2. Organocatálise

A organocatálise é definida como o aumento na velocidade de reações orgânicas promovida por catalisadores não metálicos. A utilização desses catalisadores vem se

7. Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793.

8. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic diels–alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

9. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

destacando ao longo dos anos como um eficiente instrumento para a síntese de novas moléculas. Estas propriedades fazem da organocatálise um forte contribuinte dentro dos princípios da química verde,¹⁰ além de permitir a preparação de rotas sintéticas mais curtas e com a formação de produtos de maior complexidade estrutural.

Esse tipo de catálise é na maioria das vezes utilizado em síntese assimétrica de moléculas orgânicas, utilizando um catalisador orgânico quiral de baixo peso molecular.¹¹ A utilização desses catalisadores é de grande relevância, uma vez que favorece de forma eficiente e enantiosseletiva a formação de novos centros quirais provenientes de novas ligações entre as substâncias iniciais. Sua aplicação encontra-se na busca de melhorias na eficiência química, possibilidade de novas combinações de substratos, desenvolvimento de novos catalisadores e na síntese de produtos naturais e de moléculas bioativas.¹²

A reação envolvendo organocatálise é rápida e os catalisadores podem ser facilmente preparados, quando não são disponíveis comercialmente. Outra vantagem é a isenção de metal no produto final, sendo atrativas para a síntese de compostos que não toleram a contaminação por metais como é o caso dos produtos farmacêuticos.¹³ Esse tipo de catálise normalmente é acompanhado de altos valores de rendimento e excesso enantiomérico.¹⁴

A partir desse conceito, diversos estudos mostram reações que já eram do conhecimento científico há vários anos sendo utilizadas com auxílio de organocatalisadores para promover o processo de síntese.⁹ Com o surgimento de novos métodos para facilitar à síntese orgânica, a organocatálise propõe a utilização de novos

10. Noyori, R. Insight: Green chemistry: the key to our future. *Tetrahedron*. **2000**, *66*, 1028.

11. Amarante, G. W.; Coelho, F. Organocatalysis reactions with chiral amines. Mechanistic aspects and use on organic synthesis. *Quim. Nova*. **2009**, *32*, 469-481.

12. Dondoni, A.; Massi, A. Asymmetric organocatalysis: From infancy to adolescence. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2008**, *47*, 4638-4660.

13. Berkessel, A.; Gröger, H. Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis. *John Wiley & Sons*, **2006**.

14. Ren, C. L.; Wei, F.; Xuan, Q.; Wang, D.; Liu, L. Organocatalytic Enantioselective Reaction of Cyclopent-2-enone-Derived Morita-Baylis-Hillman Alcohols with 4-Hydroxycoumarins. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 132-137.

catalisadores para auxiliar esse processo e que possam levar os níveis de seletividades comparáveis aos observados em processos que são catalisados por enzimas.¹⁵

1.3. Organocatalisadores

Os organocatalisadores possuem duas funções principais que levam ao aumento da velocidade reacional. Eles podem ativar o eletrófilo ou o nucleófilo ou ambos (catalisadores bifuncionais), ou criam um ambiente assimétrico que é responsável pela definição da quiralidade dos produtos.¹⁶

Eles podem ser classificados por meio de sua interação com o substrato como covalente ou não covalente. Em catálise covalente, uma ligação covalente entre o organocatalisador e o substrato é formada, aumentando a interação entre eles.¹² Nessa categoria, enquadram-se os aminocatalisadores (via enamina, via imínio e SOMO) e catálise com bases de Lewis.^{17,18} No caso das interações não covalentes entre catalisador e substrato, a interação envolvida entre eles é mais fraca. Fazem parte dessa classe a catálise intercedida por ligação de hidrogênio, a catálise de transferência de fase e ainda a catálise com ácidos e bases de Brønsted.¹²

Existem algumas classes de catalisadores orgânicos que são consideradas privilegiadas em síntese assimétrica.¹⁹ Essa definição é atribuída a sua estrutura única e muito versátil, aplicação em diversas reações de catálise orgânica e geralmente são facilmente manuseáveis. Dentre esse grupo de catalisadores destacam-se os derivados dos alcaloides de Cinchona.

Os alcaloides derivados de Cinchona são catalisadores importantes em síntese assimétrica. Esses catalisadores preenchem os pré-requisitos gerais para que possam ser

15. Felix, Ana Rita Gomes. Síntese de novos organocatalisadores quirais para reações assimétricas. **2015**. Dissertação de Mestrado.

16. Alemán, J.; Cabrera, S. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774-793.

17. Bressy, C.; Dalko, P. I.; Enamine Catalysis: Direct Conjugate Additions via Enamine Activation. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*. **2007**, 77-94.

18. Brière, J. F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. Recent advances in cooperative ion pairing in asymmetric organocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696-1707.

19. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N.; Privileged chiral catalysts. *Science*. **2003**, *299*, 1691-1693.

utilizados nesse tipo de catálise.^{14,19} Os requisitos observados são: alta estabilidade, comercialmente disponíveis, de baixo custo, sua estrutura pode ser facilmente modificada em função de diversas aplicações catalíticas.¹⁹

Essa família de alcaloides possui em sua estrutura três partes distintas características, são eles, núcleo quinolina, núcleo quinuclidina e o a função 1,2 amino álcool (β -hidroxiamina), como é representado na Figura 2.

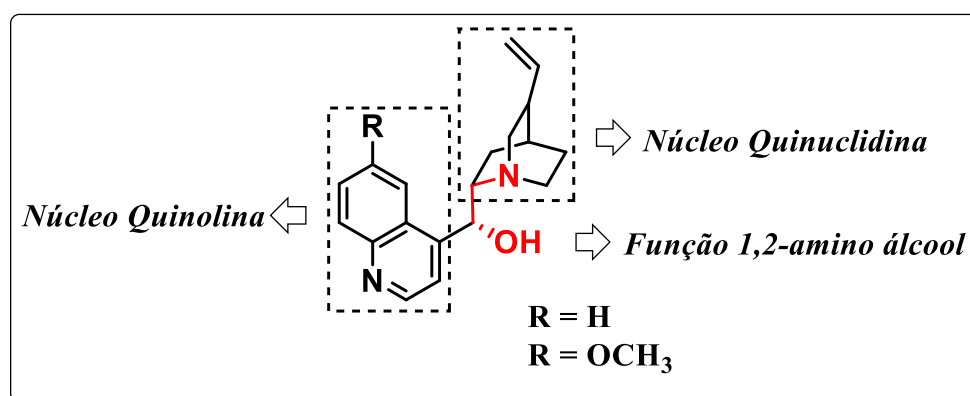


Figura 2: Representação das três partes que compõem dos alcaloides de Cinchona.

Com base em sua estrutura básica, pode-se assumir que cada parte aqui descrita tem fundamental importância no processo catalítico. O álcool secundário atua como um ácido fraco, porque nesse caso ocorre a doação de ligação de hidrogênio. Esse grupo funcional pode ser facilmente substituído levando inversão de configuração desse centro. O grupo R presente no anel quinolínico pode ser facilmente derivatizado levando à formação de vários derivados. O nitrogênio presente no bicyclo quinuclidina pode ser transformado em um sal de amônio quaternário e utilizado como catalisador de transferência de fase.¹⁹ Os locais funcionalizados não atuam no processo catalítico de forma independente, eles agem de forma coordenada, o que faz dessa classe compostos bons catalisadores. Os derivados de Cinchona são constituídos de dois pares de diastereoisômeros e são nomeados como cinchonidina (CD), cinchonina (CN) e quinidina (QD), quinina (QN) como é representado na Figura 3 a seguir.^{20,21}

20. Tian, S. K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. Asymmetric organic catalysis with modified cinchona alkaloids. *Accounts. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631.

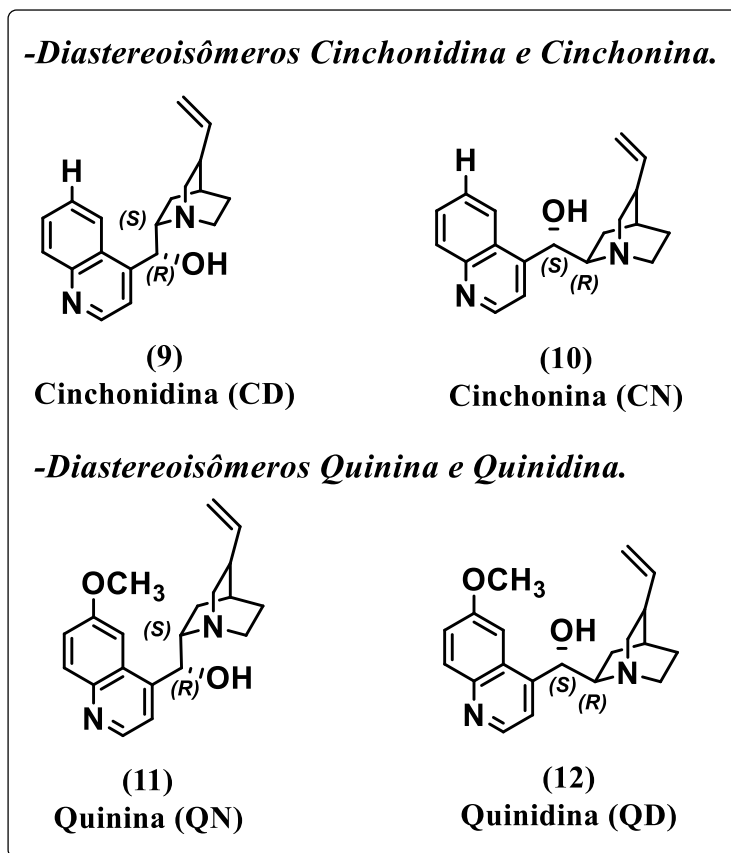


Figura 3: Estruturas químicas dos dois pares de diastereoisômeros dos alcaloides de Cinchona.

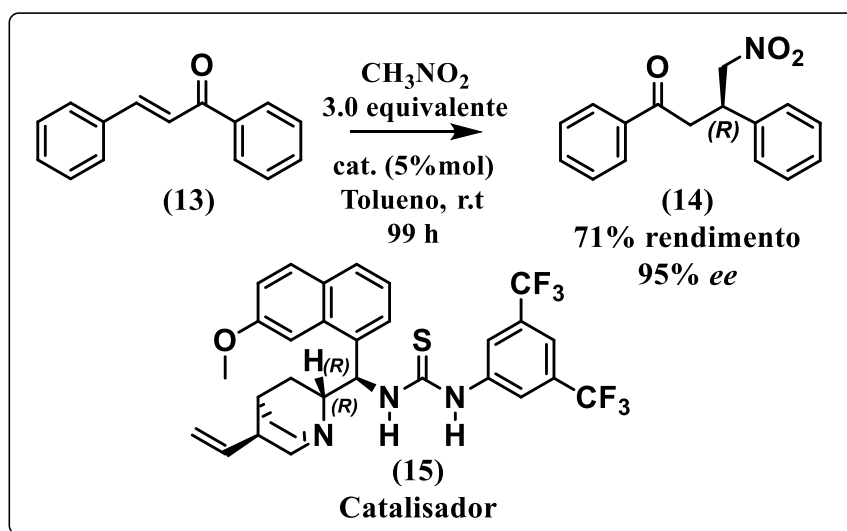
Observa-se que a presença da função amino álcool em sua estrutura é responsável pela indução assimétrica, significando o centro responsável pela função catalítica, como consequência os pares de diastereoisômeros são usualmente chamados de pseudoenantiômeros.²² Esta denominação ocorre quando são utilizados em reações de catálise assimétrica, cada um destes organocatalisadores é responsável pela formação de produto enantiosseletivo com configuração absoluta oposta, atuando desta forma como pares de enantiômeros. Embora quimicamente CD/CN e QD/QN sejam pares de diastereoisômeros (não são a imagem especular um do outro e não são sobreponíveis)

21. Yang, W.; DU, D. Highly enantioselective Michael addition of nitroalkanes to chalcones using chiral squaramides as hydrogen bonding organocatalysts. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450-5453.

22. France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. Nucleophilic chiral amines as catalysts in asymmetric synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.

atuam como enantiômeros com poder catalítico assimétrico, razão pela qual são denominados de pseudoenantiômeros.^{21,23}

Em 2005, Soós e colaboradores²⁴ investigaram o uso de derivados de alcaloides de Cinchona substituídos por tiouréia e utilizaram tais substâncias como catalisadores bifuncionais, foi avaliado seu desempenho em reação de adição do nitrometano a chalcona (Esquema 2). A substituição do grupo hidroxila por um grupo tiouréia levou à inversão de configuração e aumentou a força de ligação de hidrogênio devido ao acréscimo de mais um núcleo doador de ligação de hidrogênio, como consequência ocorre o aumento na força de interação com o eletrófilo, favorecendo a reação.



Esquema 2: Catálise assimétrica da adição de nitrometano a chalcona via organocatálise.

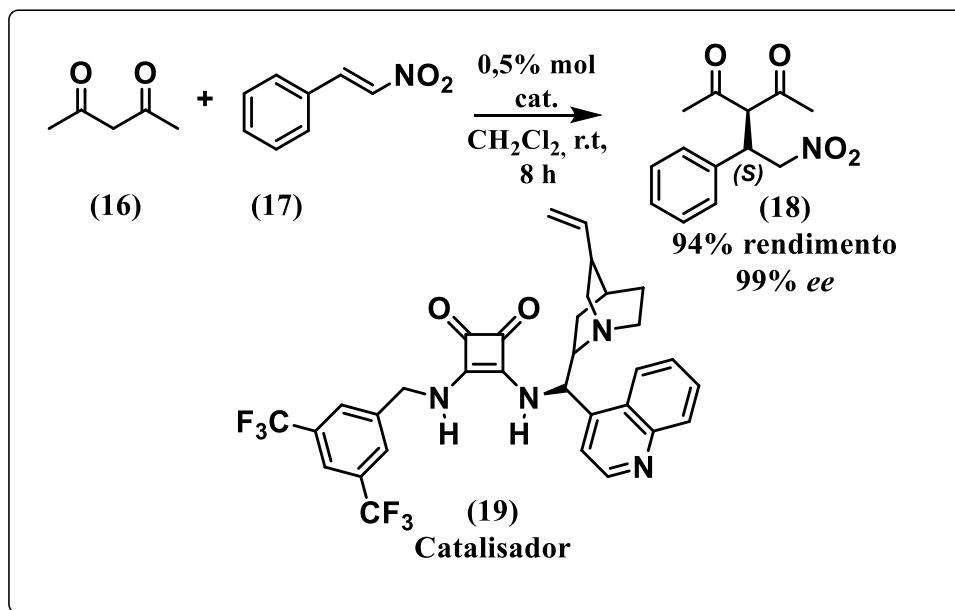
Em 2008, Rawal e colaboradores²⁵ relataram a síntese de novos organocatalisadores bifuncionais derivados do alcaloide de Cinchona substituídos com uma unidade esquaramida. Esses novos organocatalisadores foram testados em reações

23. Marcelli, T.; Hiemstra, H. Cinchona alkaloids in asymmetric organocatalysis. *Synthesis*. **2010**, 2010, 1229-1279.

24. Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. Highly enantioselective conjugate addition of nitromethane to chalcones using bifunctional cinchona organocatalysts. *Org Lett*. **2005**, 7, 1967-1969.

25. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416-14417.

de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a nitroestirenos levando à formação do produto com bons rendimentos e elevada enantiosseletividade quando se compara com catalisadores doadores de ligações de hidrogênio proveniente da tiouréia (Esquema 3).



Esquema 3: Reação de adição de Michael de 2,4-pentadiona em β -nitroestireno.

Organocatalisadores derivados da Cinchona são considerados bifuncionais, isso ocorre devido à presença de uma amina terciária e um álcool secundário, motivo pelo qual se pode ativar nucleófilos por desprotonação através do nitrogênio da quinuclidina e eletrófilos através do álcool presente, um ácido de Brønsted, o que tornam essas substâncias versáteis em várias reações químicas.²⁶

1.4. Reações via Organocatálise

As reações envolvendo formação de ligações carbono-carbono de forma estereosseletiva são de grande importância em síntese de um modo geral. Nesse contexto, a organocatálise tem se mostrado uma excelente ferramenta para a síntese

²⁶ Kiesewetter, M. K.; Shin, E. J.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. Organocatalysis: opportunities and challenges for polymer synthesis. *Macromolecules*. **2010**, *43*, 2093-2107.

assimétrica. Diversas reações foram desenvolvidas utilizando esse método decorrente a seu empenho, destaca-se a reação de adição de Michael assimétrica.

A reação de Michael é muito importante em química orgânica sintética, uma vez que proporciona a formação de ligação carbono-carbono e também carbono-heteroátomo. Essa reação consiste em uma adição conjugada estereosseletiva ou não, de nucleófilos (Doador de Michael) de carbonos a alquenos que possuem deficiência de elétrons (Aceptor de Michael). Embora essa reação tenha sido descoberta por Kommenos e Claisen, foi efetivamente desenvolvida por Michael, que a partir de 1887 relatou em diversos artigos a adição de malonatos a enonas, catalisadas por base em solventes próticos.²⁷

Os primeiros estudos a respeito das reações de adição conjugada foram realizados através do preparo de carbânions estabilizados em solventes polares com derivados β -dicarbonílicos. As adições conjugadas, ou 1,4-adição, de qualquer nucleófilo a sistema π ativado é conhecido como uma adição de Michael ou reação de Michael, devido ao estudo que Arthur Michael conduziu com carbânions estabilizados e sistemas α,β -insaturados, utilizando como base a piperidina e uso de etanol como solvente.^{28,29} As reações de adição de Michael se diferem das demais reações de alquilação por regenerar a base.

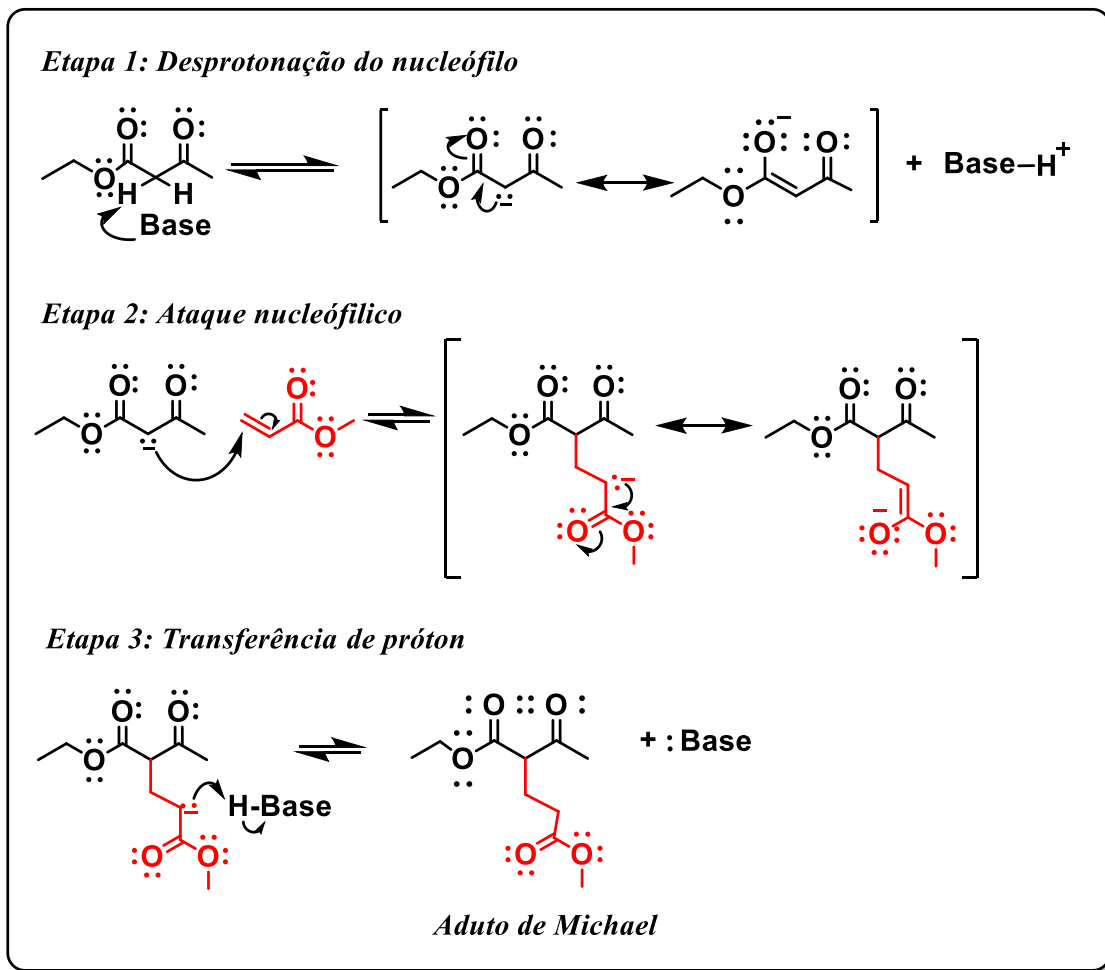
O mecanismo para as reações de Michael foi proposto por Ingold,³⁰ e se desenvolve em três partes fundamentais. Primeiro ocorre à abstração de um próton do nucleófilo pela base, formando um carbânion ou em alguns casos, um enolato (quando o doador de Michael é um composto carbonílico). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico ao carbono β do aceptor (essa etapa é considerada lenta, porque leva a formação de um intermediário aniônico). A última etapa ocorre com a abstração de um próton do meio reacional pelo intermediário aniônico, formando o produto de adição (Aduto de Michael) e regenerando a base no meio reacional.^{27,29} (Esquema 4).

27. Mattos, M. C.; Marzorati, L. Michael addition. Mechanistic aspects. *Quím. Nova*. **1999**, 22, 710-714.

28. Kurti, L.; Czako, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. *Elsevier*. **2005**.

29. Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487-531.

30. Ingold, C. K. Structure and mechanism in organic chemistry. Cornell University Press; Ithaca; New York, **1953**.

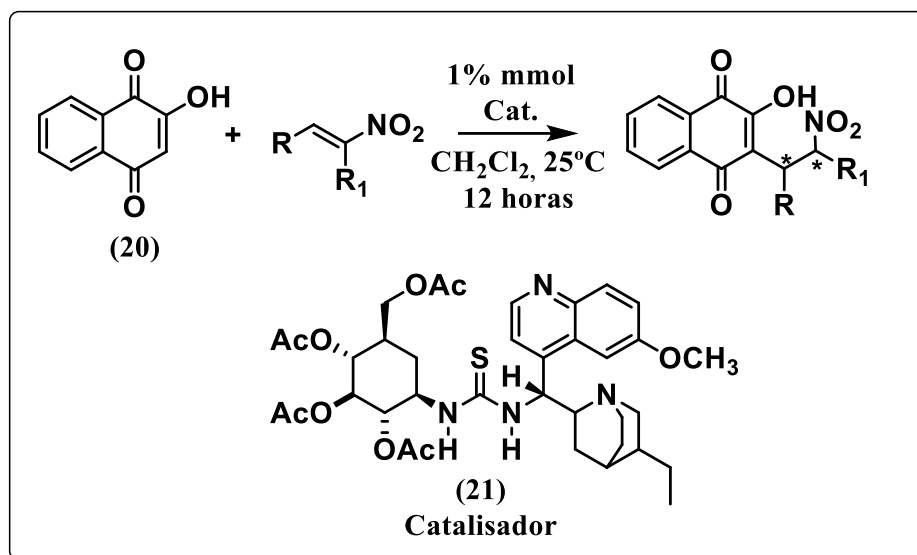


Esquema 4: Mecanismo geral para reação adição de Michael proposta por Ingold.

Em 2013, Reddy e colaboradores³¹ relataram a primeira síntese utilizando um catalisador orgânico quiral derivado da Cinchona substituído por uma glicose para a adição enantiosseletiva de Michael de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona a β -nitroestirenos. A glicose é muito atraente devido à sua disponibilidade e estereoquímica definida. Os resultados alcançados por esses pesquisadores demonstraram a utilização desses novos organocatalisadores quirais como um método que oferece significativas vantagens tais

31. Reddy, B. S., Reddy, S. M., & Swain, M. Sugar thiourea catalyzed highly enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1, 4-naphthoquinone to β -nitroalkenes. *RSC. Adv.* **2013**, 3, 930-936.

como: pequenas quantidades de catalisador (1% molar), alta enantiosseletividade (até 99% *ee*), tempo de reação curto (Esquema 5).³¹

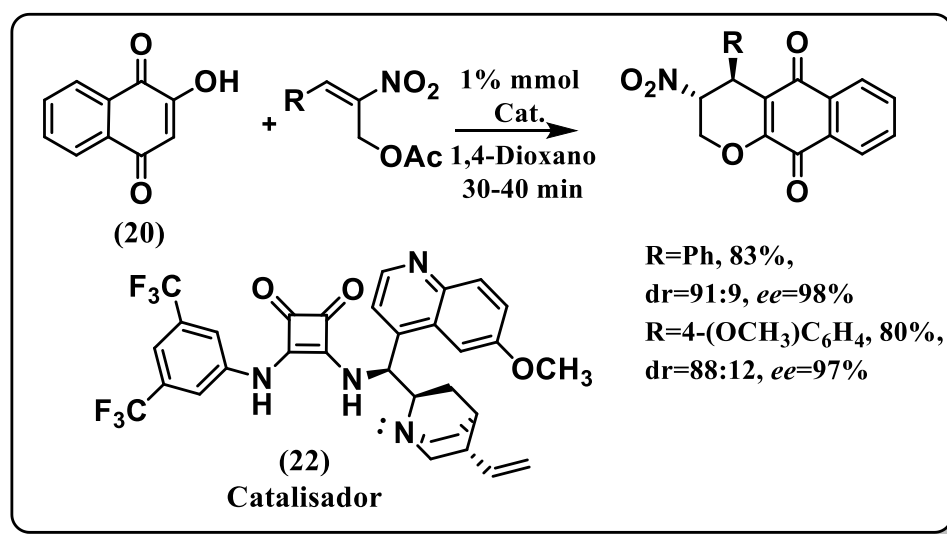


Esquema 5: Reação de formação de adutos de Michael assimétricos.

Os produtos obtidos nas reações de adição de Michael em alguns casos são altamente reativos. Quando esses produtos são formados, eles são considerados intermediários importantes para a obtenção de novas substâncias. Nesses casos, reações intramoleculares no meio reacional ocorrem, levando à formação de um produto cíclico. Quando essas reações ocorrem, sem a necessidade de se isolar o intermediário, denominam-se reações em cascata ou dominó. Reações do tipo *one-pot* são consideradas importantes devido à diminuição no número de etapas reacionais. Nesse aspecto reações de proteção e desproteção de grupos funcionais são evitadas, tornando a reação mais rápida, mais barata, com melhores rendimentos além de ser menos prejudicial ao meio ambiente.²⁷ É nesse âmbito que a organocatálise vem se desenvolvendo.³² Diversos grupos desenvolveram reações dominó envolvendo uma adição de Michael seguida de uma alquilação intramolecular como auxílio de um organocatalisador quiral, para a síntese de compostos funcionalizados.^{27,29}

32. Pellissier, H.; Recent developments in asymmetric organocatalytic domino reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 237-294.

Em 2014, nosso grupo de pesquisa apresentou, em colaboração com grupo de pesquisa do Prof. Namboothiri, a reação em cascata envolvendo compostos quinônicos com adutos derivados de Morita-Baylis-Hilman. A reação leva à formação de produtos assimétricos utilizando como catalisador uma esquaramida quiral derivada do alcaloide Cinchona. Essa síntese levou à formação de piranonaftoquinonas em bons rendimentos e excelente diastereosseletividade e enantiosseletividade (Esquema 6).³³

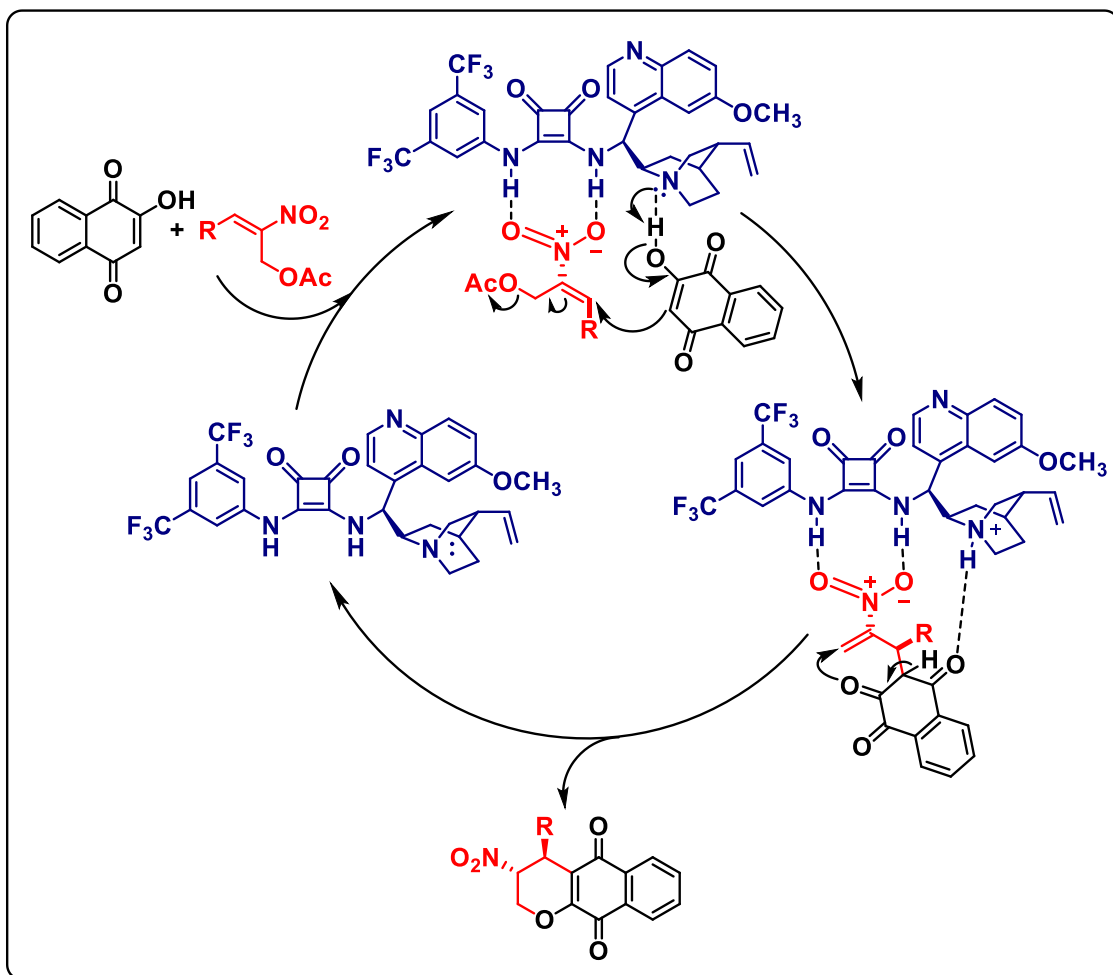


Esquema 6: Reação de formação da piranonaftoquinona via organocatálise.

O mecanismo proposto para a síntese de piranonaftoquinonas assimétricas é representado no Esquema 7, ele se inicia pela desprotonação de (20) pela amina terciária da porção quinuclidina resultando num enolato. Em seguida, o enolato formado é adicionado ao aduto de Morita-Baylis-Hilman pela face Si, via adição de Michael. Essa adição é facilitada pela ativação do grupo nitro que está envolvido em ligação dupla de hidrogênio com o grupo esquaramídeo presente no catalisador quiral, levando à eliminação do acetato via substituição nucleofílica bimolecular. No segundo passo, o enolato gerado pela ligação do grupo carbonilo com a quinuclidina protonada adiciona

33. Nair, D. K.; Menna-Barreto, R. F.; da Silva Júnior, E. N.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. Chiral squaramide-catalyzed asymmetric synthesis of pyranones and pyranonaphthoquinones via cascade reactions of 1, 3-dicarbonyls with Morita-Baylis-Hillman acetates of nitroalkenes. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6973-6976.

ao nitroalceno ativado pela porção esquaramídeo a partir da face Re em uma reação intramolecular oxa-Michael levando a formação da piranonaftoquinona assimétrica.²⁸

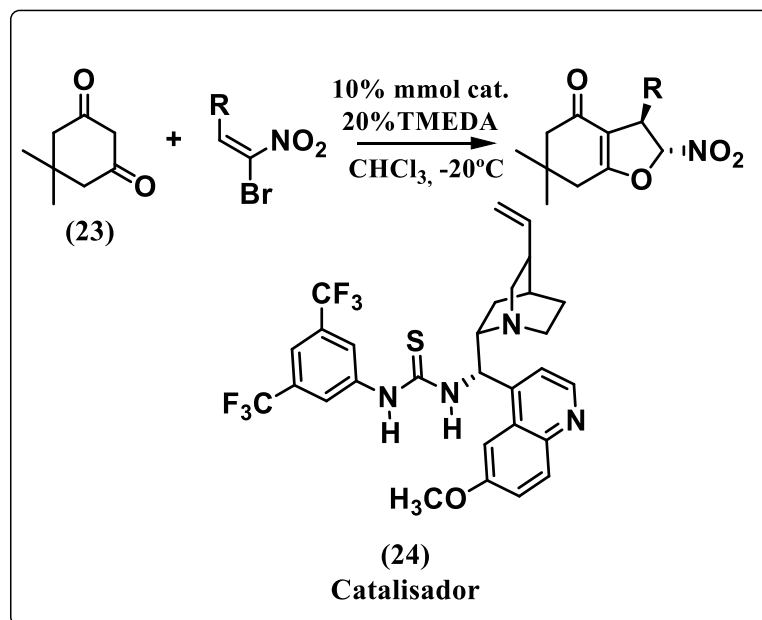


Esquema 7: Proposta mecanística para obtenção de piranonaftoquinonas assimétricas.

Rueping e colaboradores³⁴ reportaram a síntese enantiosseletiva de adição de Michael seguida por uma alquilação intramolecular utilizando organocatalisador quiral bifuncional derivado de Cinchona, levando à formação de di-hidrofuranos polissubstituídos. Para a preparação dos derivados di-hidrofuranos, utilizaram-se como doador de Michael compostos 1,3-dicarbonílicos e como aceptor de Michael derivados

34. Rueping, M.; Parra, A.; Uria, U.; Besselievre, F.; Merino, E. Catalytic asymmetric domino Michael addition – alkylation reaction: enantioselective synthesis of dihydrofurans. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5680-5683.

(*E*)- β - β -bromonitroestirenos (Esquema 8). Para essa reação, Rueping obteve bons resultados, utilizando um composto 1,3-dicarbonílico como nucleófilo.

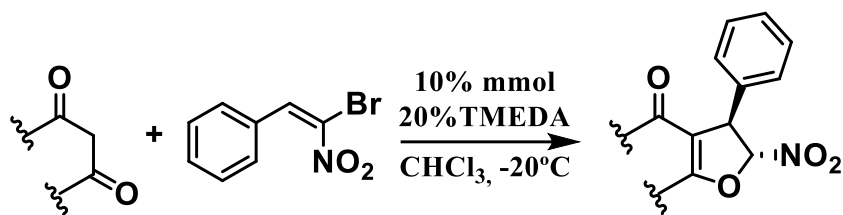


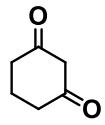
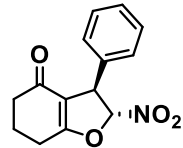
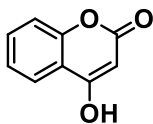
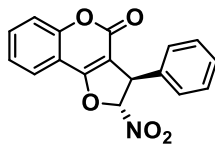

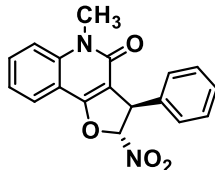
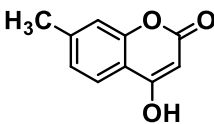
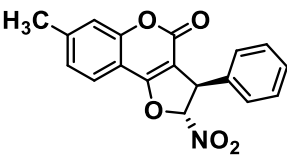
Esquema 8: Rota sintética para obtenção de derivados dihidrofuranos assimétricos.

A proposta mecanística descrita pelos autores envolve a adição de Michael de uma dicetona no composto (*E*)- β , β -bromonitroestireno. A diastereosseletividade da ciclização requer a substituição nucleofílica do brometo (que é convertido no meio reacional a ácido bromídrico) para a formação do produto polissubstituído. Além disso, os autores propõe que a indução quiral pode ser obtida por ativação do bromonitroestireno empregando-se o catalisador doador de ligação de hidrogênio. Devido à formação do ácido bromídrico foi necessária à utilização de uma base para auxiliar a reação (TMEDA), verificou-se que a utilização desse reagente foi necessária uma vez que o ácido formado pode protonar sítios básicos do organocatalisador desfavorecendo assim a enantiosseletividade da reação.³⁴

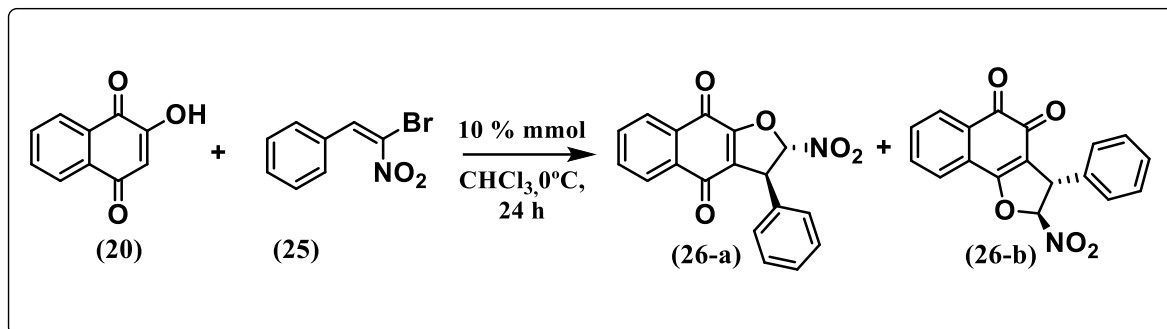
Ainda nesse trabalho, Rueping e colaboradores destacam o desenvolvimento dessa reação utilizando outros nucleófilos (Tabela 1), pode-se verificar que a mudança dos nucleófilos levou a formação de produtos polissubstituídos com bons rendimentos e elevada enantiosseletividade.

Tabela 1: Reação entre derivados 1,3-dicarbonílicos e (*E*)-β,β-bromonitroestireno.



<i>Entrada</i>	<i>Nucleófilo</i>	<i>Produto</i>	<i>Rendimento%</i>	<i>ee%</i>
1			82	80
2			71	77
3			67	86
4			45	74

Em outro estudo, Rueping relata ainda a utilização de um derivado quinônico (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) como nucleófilo para esse tipo de reação, resultando em um produto polissubstituído com elevada enantiosseletividade. Nesse estudo, utilizou-se como eletrofílo o (*E*)-β,β-bromonitroestirenos, sem a presença de um aditivo básico. A síntese proposta por esse grupo (Esquema 9) leva a formação de dois produtos (isômeros) que foram obtidos numa proporção de 1:1. Estes compostos foram identificados como os dois regioisômeros (**26a**) e (**26b**) e foram isolados em rendimentos de 37 e 42% e com enantiosseletividades de 90 e 92% *ee*, respectivamente.³⁴



Esquema 9: Reação entre 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (20) e (*E*)-β,β-bromonitroestireno (25).

Por falta de informação disponível na literatura sobre a síntese de furanonaftoquinonas polissubstituídas assimétricas através de reação de adição de Michael, se faz necessário aprofundar os estudos na busca por metodologias que facilitam a formação de produtos derivados naftoquinóidais, devido ao seu alto potencial biológico. Nesse contexto, a reação proposta por Rueping e colaboradores³⁴ para a síntese de novos derivados furanonaftoquinonas polissubstituídas merecem atenção, visando o seu melhor desenvolvimento.

1.5. Quinonas no tratamento de câncer

1.5.1. Câncer

O câncer é uma doença desenvolvida em células, caracterizada por um desvio nos mecanismos de controle, que conduz à proliferação e à diferenciação celular.³⁵ É um nome geral que representa várias doenças que tem em comum o crescimento descontrolado de células modificadas.³⁶

Suas causas são variadas e inter-relacionadas, podendo ser externas ou internas ao organismo. Aproximadamente 80% dos casos estão relacionados ao ambiente, fator

35. De Oliveira, R. B.; Alves, R. J.; Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. *Quim. Nova.* **2002**, *25*, 976-984.

36. Almeida, V. D.; Leitão, A.; Reina, L. D. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim. Nova.* **2005**, *28*, 118-129.

externo, no qual deparamos com um grande número de fatores de risco. Define-se como ambiente, o meio em geral, o ambiente ocupacional (quando insalubre), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida) e o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos). As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os hábitos e estilos de vida adotados pelas pessoas podem determinar os diferentes tipos de câncer. Os fatores genéticos são as mutações espontâneas, herança de genes codificando proteínas com diferentes eficiências no controle da proliferação celular, apoptose e/ou sistemas de reparo do DNA. As causas internas agem em conjunto com os fatores ambientais gerando a susceptibilidade para o desenvolvimento do câncer.³⁷

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde divulgados em Fevereiro de 2017, indicam que a cada ano 8,8 milhões de pessoas morrem de câncer, a maioria em países de baixa e média renda. O câncer é atualmente responsável por uma em cada seis mortes no mundo. Mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todos os anos, e esse número deve subir para mais de 21 milhões de pessoas em 2030.³⁸ De acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer, os tipos de câncer mais incidentes no mundo são pulmão, mama, intestino e próstata. Nos homens, os mais frequentes são pulmão, próstata, intestino, estômago e fígado. Em mulheres, as maiores frequências encontradas são mama, intestino, pulmão, colo de útero e estômago.³⁹

O tratamento do câncer é desenvolvido por método cirúrgico, radioterapia, imunoterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de um procedimento.³⁷

A técnica cirúrgica pode levar à remoção de tumores com eficiência, se não houver metástase. O tratamento radioterápico consiste na utilização de radiações para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem. O transplante de medula óssea é utilizado no tratamento para algumas doenças malignas que afetam as células do sangue. Ele consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por

37. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é câncer? <http://www1.inca.gov.br/> Acesso em: 23/04/2016.

38. Nações Unidas do Brasil. Notícias das Agências OPAS/OMS. <http://www.nacoesunidas.org/>. Acesso em 23/04/2017.

39. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estatísticas do Câncer www.inca.gov.br/estimativa/2016. Acesso em 27/04/2017.

células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula.⁴⁰

A quimioterapia consiste na utilização de fármacos, com o objetivo de eliminar células neoplásicas, preservando as normais.⁴¹ Os agentes antineoplásicos que são utilizados na quimioterapia são classificados pelo tipo de mecanismo de ação, citotóxicos (agentes alquilantes e antimetabólitos), origem (produtos naturais), ação fisiológica (hormônios) e outros agentes. A maioria dos fármacos utilizados nessa terapia não é seletiva o suficiente, ocasionando lesões tanto nas células neoplásicas como nas normais, gerando diversos efeitos colaterais, tornando o tratamento doloroso e agressivo.³⁷

O desafio é desenvolver um fármaco mais seletivo e que se torne menos agressivo ao paciente. É nesse contexto que pesquisas são realizadas para o desenvolvimento de novos fármacos que auxiliem esse tratamento.

1.5.2. Quinonas

As quinonas são substâncias orgânicas cíclicas, aromáticas e dienônicas, representam uma extensa classe de compostos. Essa classe de substâncias apresenta em sua estrutura molecular propriedades que influenciam diversos processos biológicos, sendo consideradas estruturas privilegiadas e de grande interesse pelos pesquisadores.⁴²

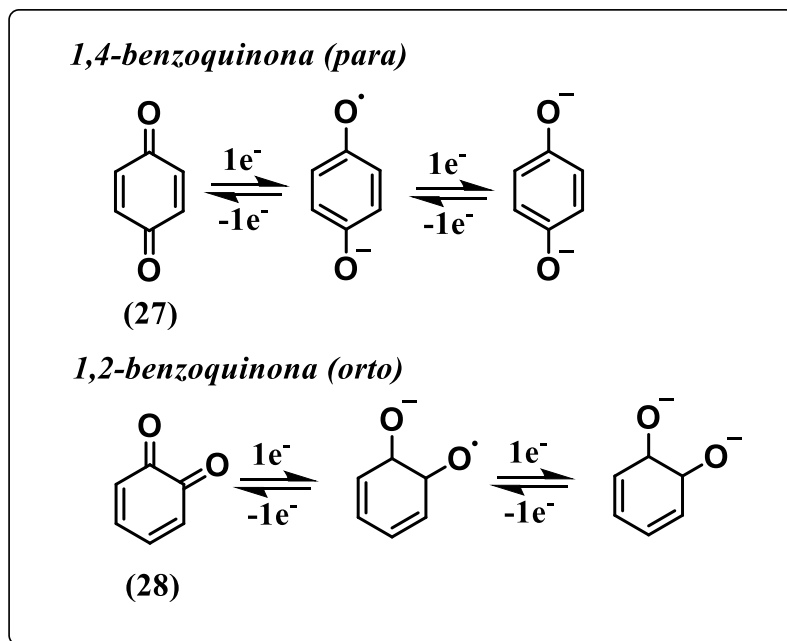
Sua principal característica é a presença de dois grupos carbonílicos, que podem estar em posição *para* (1,4-) ou *orto* (1,2-) em relação ao anel aromático, formando um sistema conjugado. São substâncias altamente reativas e suas propriedades químicas permitem interação com alvos biológicos, formando ligações covalentes e, agindo como

40. Murad, André Márcio; Katz, Artur. Oncologia: bases clínicas do tratamento. In: Oncologia: bases clínicas do tratamento. Guanabara Koogan, 1996.

41. Formariz, T. P.; Wanczinski, B. J.; Júnior-Silva, A. A.; Scarpa, M. V.; Oliveira, A. G. Biotecnologia de sistemas coloidais aplicável na otimização do efeito terapêutico de fármacos usados no tratamento do câncer. *Infarma*. 2004, 16.

42. Costantino, L.; Barlocco, D. Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* 2006, 13, 65-85.

agentes de transferência de elétrons em reações de biooxidação - biorredução (Esquema 6).^{43,44}



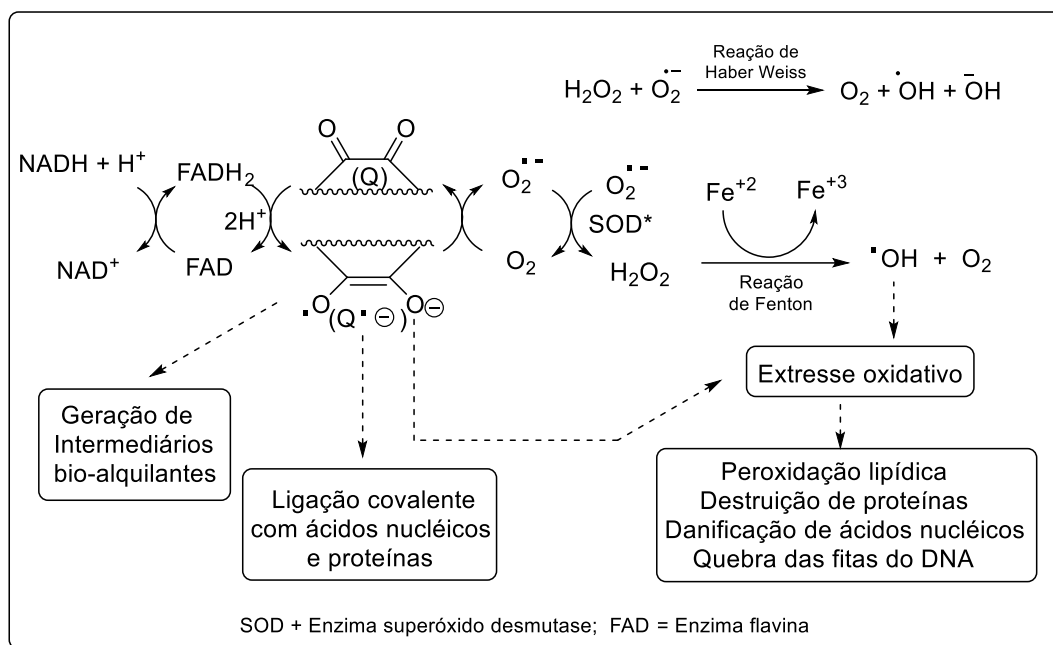
Esquema 10: Equilíbrio redox dos processos biológicos desenvolvidos por quinonas.

Além dos processos de transferências de elétrons desenvolvidos por quinonas, vários estudos envolvendo tais substâncias são de grande interesse científico. Destaca-se a capacidade de induzir estresse oxidativo nas células, gerando espécies reativas de oxigênio (EROS), como é representado no Esquema 11.⁴⁵ Outra característica é a capacidade dessas substâncias em agir como inibidores do complexo das topoisomerasas, via intercalação no DNA da célula, ação que desencadeia a apoptose celular.⁴⁵

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

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

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



Esquema 11: Ciclo redox induzido por quinonas. (adaptado da Ref.45)

Inicialmente a quinona (Q) é reduzida com um elétron, formando o ânion semiquinona (Q^{•-}), esse processo é catalisado pelas enzimas NADPH citocromo P-450 redutase, NADPH citocromo b5 redutase ou NADPH ubiquinona oxiredutase. Posteriormente, a espécie reduzida, semiquinona, atua como um redutor, levando a redução do oxigênio molecular (O₂) ao ânion-radical superóxido (O₂^{•-}) que, na presença da enzima superóxido desmutase (SOD), se transforma em H₂O₂ e O₂. O ânion superóxido também reage com outras espécies dentro da célula, na presença de metais de transição, como o Fe, através de uma catálise, ou por reação com o H₂O₂, gerando espécies de radical hidroxila (HO[•]). O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e a radical hidroxila (HO[•]) são as principais espécies responsáveis pelo estresse oxidativo celular.⁴⁵

O estresse oxidativo é o termo usado para designar situações em que o meio celular encontra-se com aumento apreciável nas concentrações de espécies pró-oxidantes, como espécies reativas de oxigênio (EROS, O₂^{•-}, ânion superóxido; H₂O₂, peróxido de hidrogênio; HO[•], radical hidroxila), espécies reativas de nitrogênio (ERN, NO[•] e o peróxido de nitrito ONOO⁻) e íons metálicos livres (íons cobre), em detrimento de espécies antioxidantes como o α-tocoferol, β-caroteno, flavonóides e a glutatona

peroxidase (GPx); ocasionando um desbalanço redox, o que pode levar à apoptose celular.^{43,46} O desequilíbrio nas concentrações de espécies pró-oxidantes e antioxidantes pode gerar várias doenças inflamatórias, neurodegenerativas, artrites, e alguns tipos de câncer.⁴⁷

As células neoplásicas apresentam-se em estado de estresse oxidativo, e quando comparadas a células saudáveis seus níveis de EROs são maiores e próximos do limite redox crítico em que a apoptose é induzida.⁴⁸ Diante desta informação, muitos estudos são realizados na busca de novos fármacos que apresentem características de geradores de EROS no meio celular, que proporcione o aumento do nível de EROs nas células neoplásicas, induzindo a apoptose celular de forma bastante seletiva, não atingindo as células normais.⁴⁹

Existem várias quinonas com atividades antitumorais conhecidas, destacando-se a Doxorrubicina (Figura 4), que é um antibiótico citotóxico e pertence à família das antraquinonas. É utilizada na prática clínica e tem atividade antineoplásica alta frente a vários tipos de câncer.⁴⁹

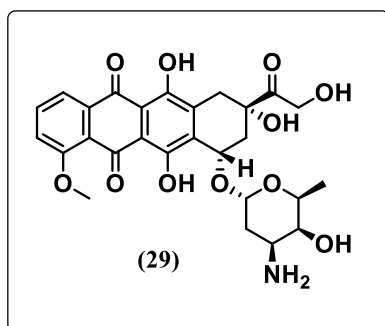


Figura 4: Estrutura molecular do fármaco Doxorrubicina.

Dentre as várias classes de compostos que possuem o núcleo quinônico, destacam-se a classe das naftoquinonas. Esses compostos possuem o núcleo quinônico

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

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

48. Jamier, V.; Ba, L.; A.; Jacob, C. Selenium-and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10920-10928.

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

ligado diretamente a um anel naftalênico e são distribuídas em diferentes famílias de plantas e fungos, são substâncias de grande interesse pelos pesquisadores por possuir ou já ter possuído importância econômica como corantes, síntese orgânica e na área de desenvolvimento de fármacos. Algumas naftoquinonas desempenham uma função vital nos processos bioquímicos, pode-se considerar as vitaminas K₁ e K₂ (Figura 5), são naftoquinonas naturais responsáveis pelos processos de coagulação sanguínea.⁴⁶

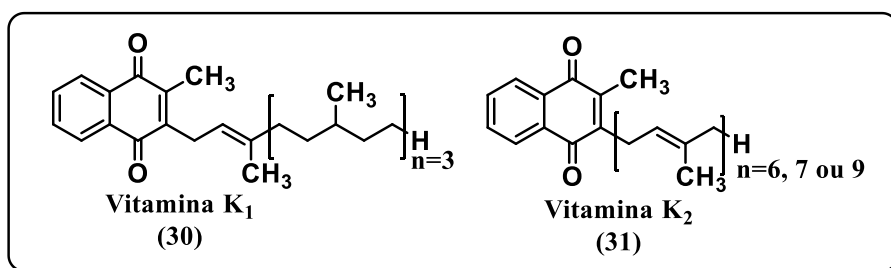


Figura 5: Estrutura molecular das vitaminas K₁ e K₂ respectivamente.

Entre as naftoquinonas destacam-se o lapachol (2-Hidroxi-3-[3-metil-2-butenil]-1,4-naftoquinona), a lausona (2-Hidroxi-1,4-naftoquinona) e a β-lapachona (3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-nafto[1,2-*b*]pirano-5,6-diona)⁵⁰ que apresentam elevada citotoxicidade contra várias linhagens de células neoplásicas (Figura 6).

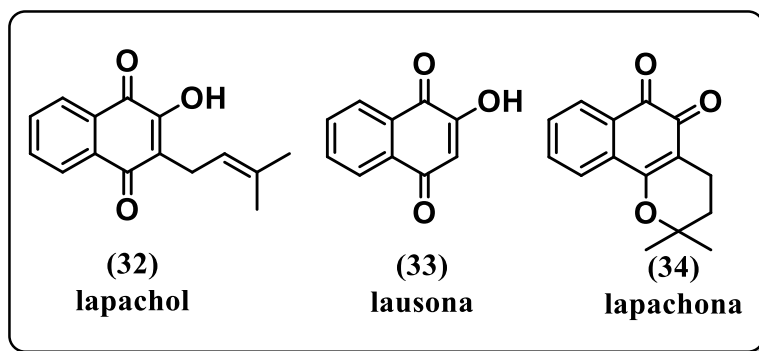


Figura 6: Estrutura de algumas naftoquinonas de interesse biológico.

50. Ribeiro, C. M. R.; de Souza, P. P.; Ferreira, L. L.; Pinto, L. A.; de Almeida, L. S.; de Jesus, J. G. Ciclização do lapachol induzida por sais de tálio III. *Quim. Nova.* **2008**, *31*, 759-762.



UFMG

Os primeiros relatos da utilização de extratos vegetais que possuem naftoquinonas ocorreram no Antigo Egito, cerca de 4.000 anos atrás. O extrato das folhas de *Lawsonia inermis*, rico em lausona, uma das naftoquinonas estruturalmente mais simples obtida naturalmente, era usado como cosmético para a pintura de cabelo, unhas e pele. Em seguida, o extrato também passou a ser usado no tratamento de micoses e feridas.^{51,52}

Devido às características mencionadas pelas espécies que exibem um núcleo quinoídal, elas apresentam-se como uma classe promissora para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade antitumoral.⁴⁵ Vinculada a organocatálise a síntese de novos derivados naftoquinônicos entantiomericamente puros ou com elevado grau de pureza são de grande interesse para o desenvolvimento de novos fármacos. Esse interesse se deve ao fato que os compostos que estão na forma enantiomericamente puro apresentam interações distintas com meios biológicas.

51. Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Da Silva, F. C. Strategies for the synthesis of bioactive pyran naphthoquinones. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4793-4802.

52. Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C. The Chemistry And Biology Of Alkannin, Shikonin, And Related Naphthazarin Natural Products. *Angew. Chem. Int .Edit.* **1999**, *38*, 270-301.

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

- ✓ O presente trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização, avaliação antitumoral de substâncias naftoquinoidais via reação de Michael utilizando organocatalisadores derivados da Cinchona.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Investigar a eficiência catalítica dos derivados de Cinchona em reação de adição de Michael assimétrica (Figura 7).

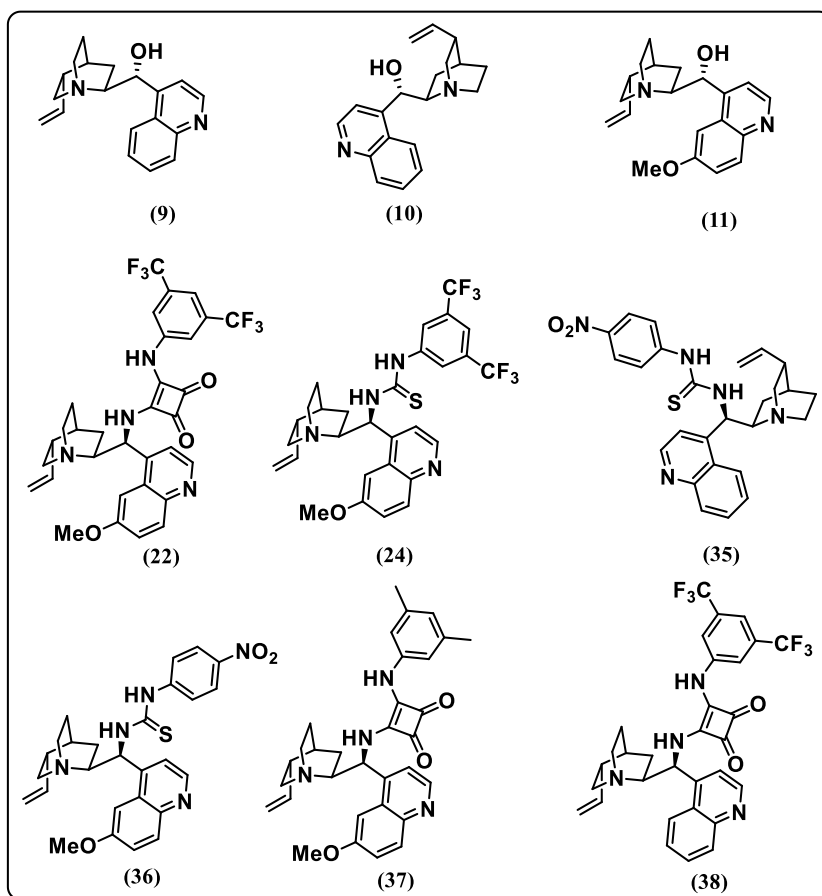
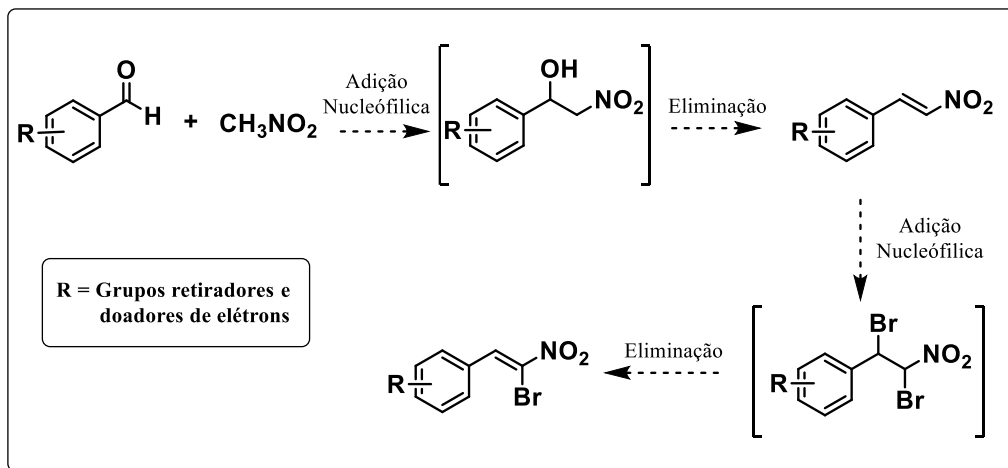


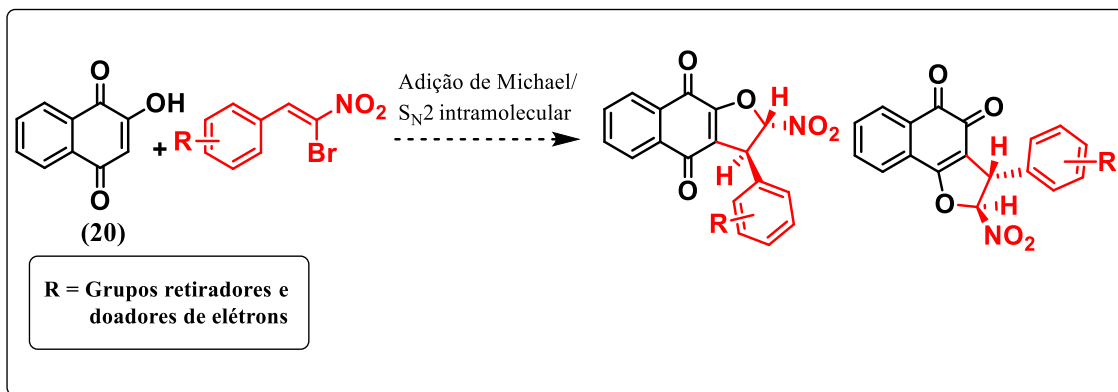
Figura 7: Estrutura molecular dos catalisadores orgânicos quirais que serão utilizados nesse trabalho.

- ✓ Síntese e caracterização dos derivados α -bromonitroalcenos que serão utilizados como aceptores de Michael (Esquema 12).



Esquema 12: Rota sintética para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.

- ✓ Síntese e caracterização dos derivados dihidronafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona e dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,9-diona via organocatálise (Esquema 13).



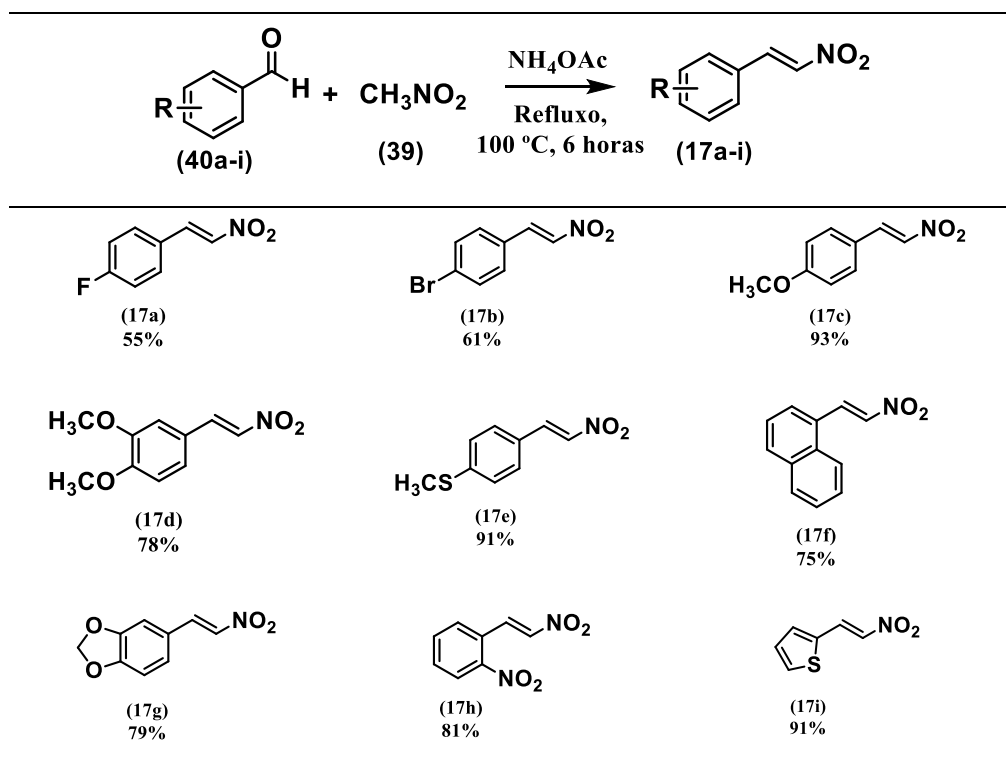
Esquema 13: Proposta sintética dos derivados dihidronafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona e dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,9-diona via organocatálise.

- ✓ Resolução enantiomérica dos derivados dihidronafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona e dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,9-diona.
- ✓ Avaliação Antitumoral dos derivados dihidronafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona e dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,9-diona.

3. Resultados e discussões

3.1. Obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos

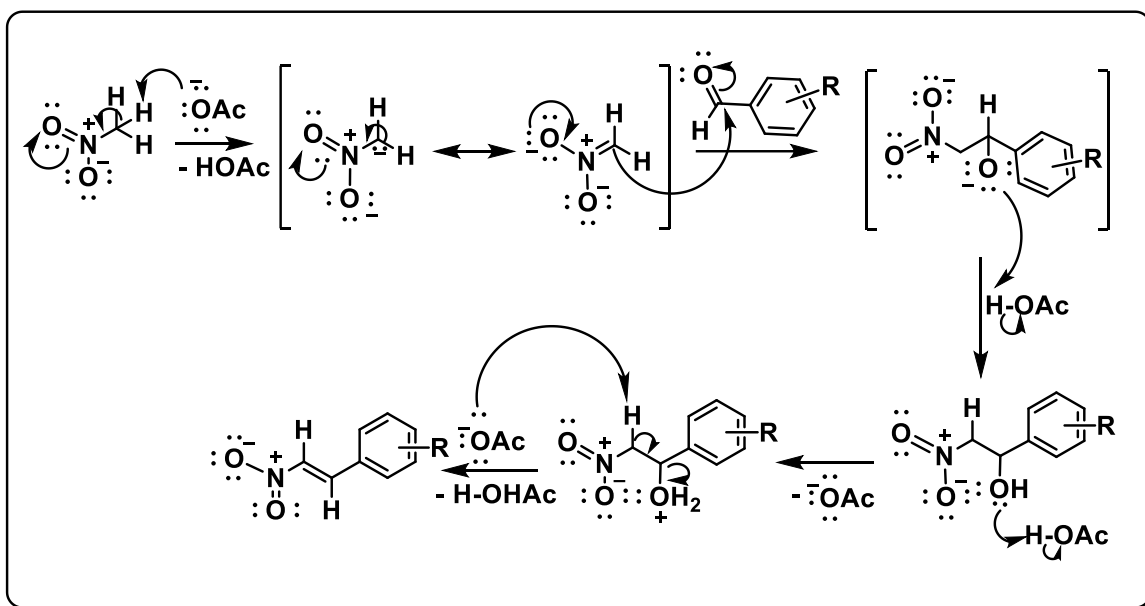
A primeira parte do trabalho consistiu na síntese dos intermediários α -bromonitroalcenos, conforme apresentado no Esquema 12 (página 26), e posteriormente utilizados como aceptores de Michael em reações envolvendo organocatálise. A obtenção desses intermediários consistiu em duas etapas distintas. A primeira etapa compreendeu a síntese dos intermediários β -nitroestireno, via reação de Henry (reação nitroaldol), que consiste em uma adição nucleofílica catalisada por base, seguida por uma desidratação. Para essa etapa foram utilizados aldeídos substituídos, utilizou-se como solvente da reação o próprio nitrometano e como catalisador o acetato de amônio (NH_4OAc). Os intermediários sintetizados estão apresentados no Esquema 14 acompanhados dos seus respectivos rendimentos.⁵³



Esquema 14: Rota sintética para obtenção do intermediário β -nitroestireno.

53. Ford, P. W.; Narbut, M. R.; Belli, J.; Davidson, B. S. Synthesis and structural-properties of the benzopentathiepins varacin and isolissoclinotoxin-a. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5955-5960.

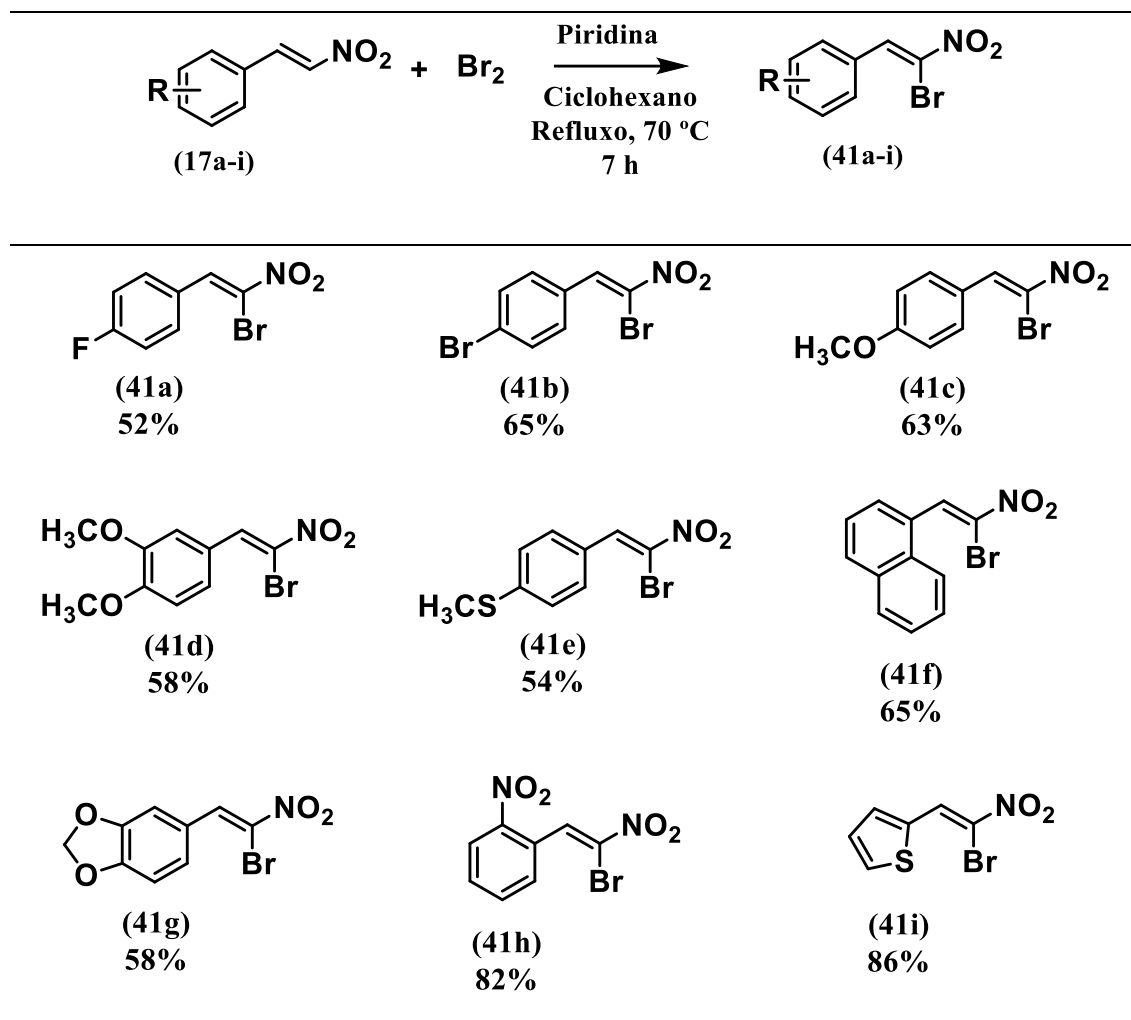
A proposta mecanística para obtenção dos intermediários β -nitroestirenícos está representada no Esquema 15. Inicialmente ocorre a remoção de um próton do nitrometano pela base, ocasionando a formação do íon nitronato, essa remoção do próton é facilitada pelo grupo nitro, forte retirador de elétrons, tornando o hidrogênio α extremamente ácido. Em seguida, ocorreu a adição nucleofílica entre o íon nitronato formado e a carbonila presente no aldeído, essa etapa levou a formação do intermediário alcóxido tetraédrico. Posteriormente, ocorreu a protonação do intermediário alcóxido gerando o aduto β -hidroxinitroalcano, seguido de uma nova protonação levou a eliminação de uma molécula de água, provavelmente por um mecanismo do tipo E2, obtendo-se o composto β -nitroestireno. A desidratação é favorecida para esse tipo de reação, porque leva a obtenção de um sistema conjugado tornando a molécula mais estável.



Esquema 15: Proposta mecanística para obtenção dos intermediários β -nitroestirenícos.

A segunda etapa consistiu na reação entre o β -nitroestireno sintetizado anteriormente e o bromo molecular, utilizando como solvente ciclohexano em meio alcalino, nessa etapa utilizou-se a piridina como base. A reação se processa sob refluxo

durante 7 horas, o Esquema 16 apresenta a rota sintética para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos acompanhados dos seus respectivos rendimentos.⁵⁴

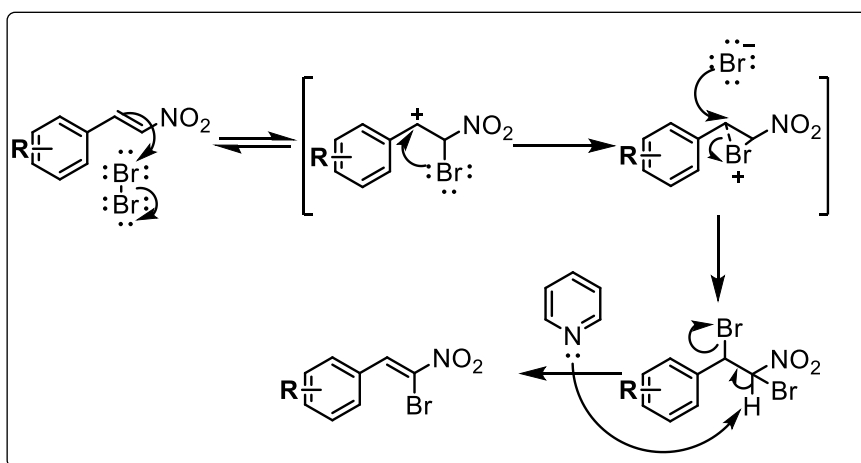


Esquema 16: Rota sintética para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.

O mecanismo da reação de formação dos derivados α -bromonitroalcenos está representado pelo Esquema 17, se inicia com a adição nucleofílica entre a ligação dupla presente na molécula de β -nitroestireno ao bromo molecular, essa adição é favorecida devido aproximação do bromo molecular a ligação dupla, favorecendo a polarização da

⁵⁴ Ganesh, M.; Namboothiri, I. N. N. Stereospecific approach to alpha,beta-disubstituted nitroalkenes via coupling of alpha-bromonitroalkenes with boronic acids and terminal acetylenes. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 11973-11983.

molécula de bromo, ocasionando o ataque eletrofílico, gerando o cátion halogenado e consequentemente liberando íon brometo no meio. Nesse momento o cátion formado é estabilizado pelo par de elétrons não ligantes presentes no bromo, formando o íon bromônio, a estrutura do anel formado pelo auxílio anquimérico é mais estável que o cátion halogenado, porque todos os átomos envolvidos possuem o octeto completo, aumentando assim a estabilidade. Em seguida, ocorre a abertura do anel formado, pelo ataque nucleofílico do íon brometo presente no meio, ocasionando à formação do intermediário dibromado. Após a formação desse intermediário ocorre à eliminação do íon brometo assistido pelo par de elétrons não ligantes presente na piridina que remove o próton α ao grupo nitro, a remoção desse próton levou a obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.

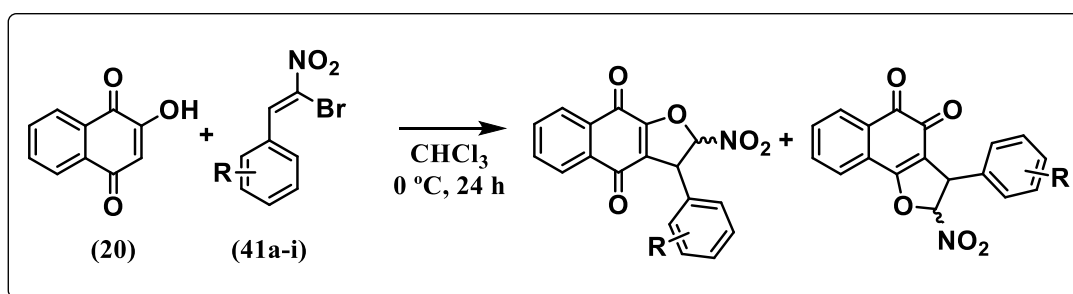


Esquema 17: Proposta mecanística para obtenção dos derivados α -bromonitroalcenos.

Os derivados α -bromonitroalcenos sintetizados nessa etapa foram purificados em coluna de sílica em gel, aumentando gradativamente a polaridade utilizando uma mistura de hexano e acetado de etila. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C estão de acordo com os dados listados na literatura.⁵⁴

3.2. Síntese e caracterização dos produtos racêmicos

De posse dos derivados α -bromonitroalcenos sintetizados anteriormente, o objetivo nessa etapa do trabalho consistiu na obtenção do produto racêmico, que será utilizado posteriormente como referência para verificar a eficiência dos organocatalisadores (Figura 7, página 25) utilizados na síntese assimétrica. Os produtos obtidos pela reação entre a lausona (2-Hidroxi-1,4-naftoquinona) (**20**) e os derivados α -bromonitroalcenos ocorre via reação de adição de Michael, seguido por uma substituição nucleofílica intramolecular, levando a formação de dois isômeros, como é apresentado pelo Esquema 18.



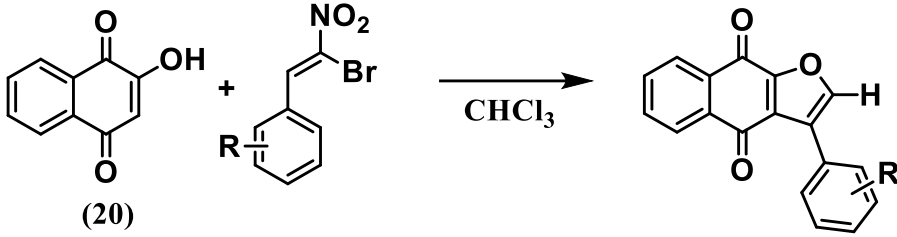
Esquema 18: Rota sintética de formação dos isômeros naftoquinoidais.

Em um primeiro ensaio, realizou-se o procedimento descrito por Rueping e colaboradores. Inicialmente os reagentes foram solubilizados em clorofórmio e submetidos à agitação magnética durante 24 horas em uma temperatura de 0 °C, sem a presença de base no meio. Ao final do procedimento verificou-se por C.C.D a presença dos reagentes e a formação de um único produto em baixo rendimento e foi devidamente purificado em coluna cromatográfica de sílica e caracterizado por métodos espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . Pelos espectros obtidos para esse produto, pode-se concluir que o produto formado não era o esperado inicialmente.

Por análise de RMN de ^1H e ^{13}C foi possível concluir que o produto obtido seguindo o procedimento descrito por Rueping, é proveniente da eliminação do grupo nitro, levando a formação de mais um anel aromático na estrutura final da molécula. Na tentativa de se obter o produto almejado inicialmente, foram realizados vários ensaios

para se alcançar o resultado esperado, como é representado pela Tabela 2. Em todas as tentativas apresentadas, observou-se a formação de um único produto, sempre em baixos rendimentos.

Tabela 2: Ensaios para obtenção dos produtos na forma racêmica.



<i>Entrada</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Base</i>	<i>Rendimento (%)</i>
<i>1</i>	0	24	-	Traços
<i>2</i>	25	24	-	9
<i>3</i>	25	72	-	12
<i>4</i>	25	24	Na ₂ CO ₃	18
<i>5</i>	60	24	-	15
<i>6</i>	60	24	Na ₂ CO ₃	25
<i>7</i>	60	72	Na ₂ CO ₃	30

De acordo com os ensaios apresentados pela Tabela 2, verificou-se que o aumento da temperatura acompanhado pela presença de uma base favorece o produto de eliminação do grupo nitro. De acordo com a literatura,⁵⁵ o aumento de temperatura favorece reações de eliminação, devido ao fator entrópico. Pode-se destacar ainda, a presença de um próton que é facilmente removível pela base presente no meio que forneceria um composto altamente conjugado, resultando em um produto mais estável.

De posse dos resultados obtidos até o momento, buscou-se por informações para melhorar os rendimentos, devido ao alto potencial biológico advindo de furanonaftoquinonas. Muitos estudos são realizados com a perspectiva de desenvolver novos fármacos que sejam derivados de naftoquinonas. Nesse contexto, alguns

55. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic Chemistry*. Springer Spektrum. 2013.

resultados apresentam-se promissores para as furanoquinonas. Diversas furanoquinonas com atividade citotóxica já foram isoladas das plantas, por exemplo, 2-acetilnafto-[2,3-*b*]furano-4,9-diona (Figura 8) que foi isolada de *Tabebuia cassinoides* (Lam.) DC (Bignoniaceae).⁵⁶

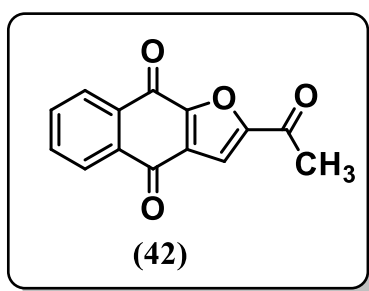


Figura 8: Estrutura da substância 2-acetilnafto-[2,3-*b*]furano-4,9-diona de origem vegetal.

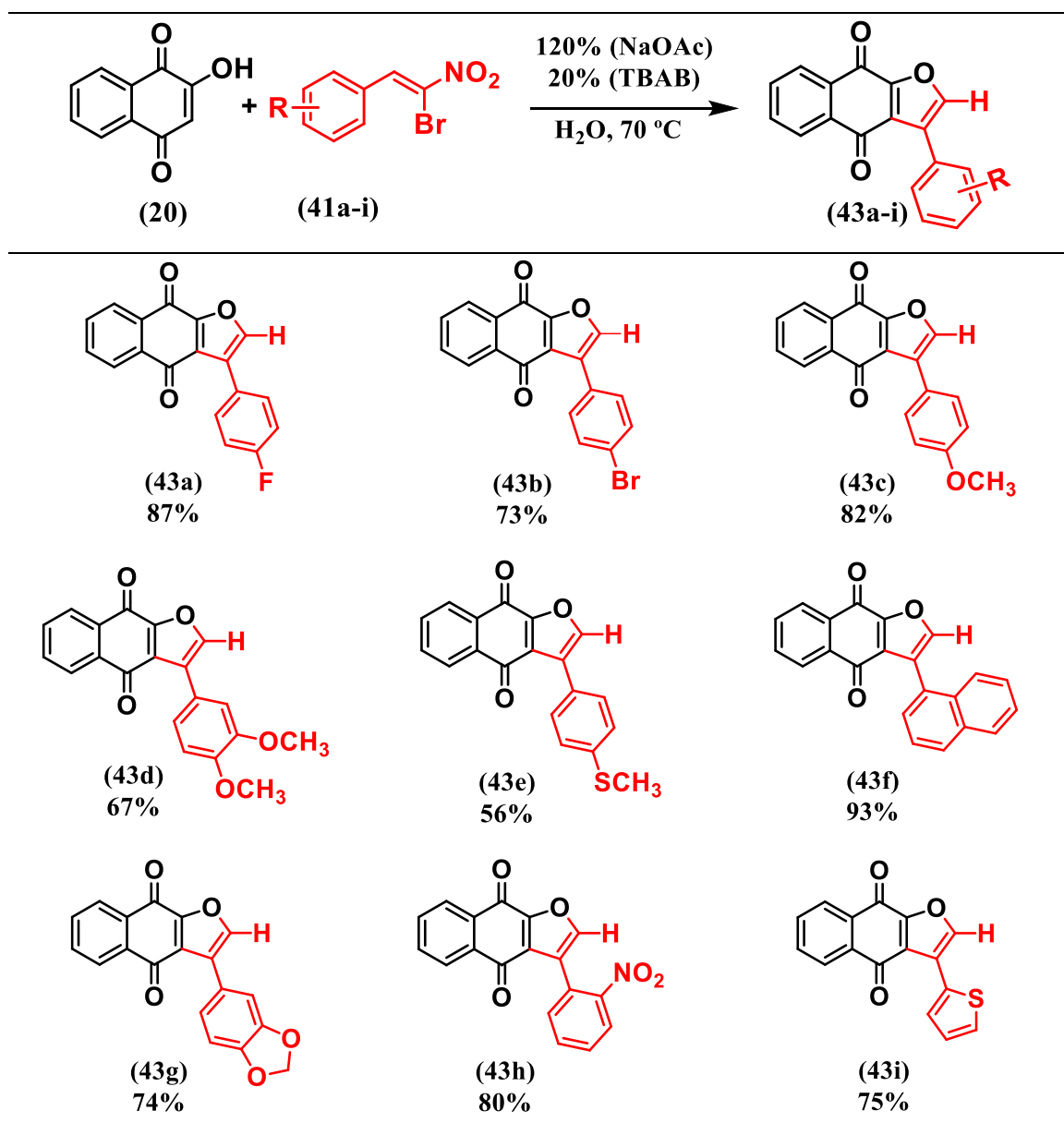
Em 2006, Ogawa e colaboradores⁵⁶ descreveram a síntese de furanoquinonas substituídas com atividade citotóxica frente a linhagens de células KB (carcinoma epidermoide de boca). Os resultados apontam que as furanoquinonas possuem excelente perfil de atividade anticâncer.

Em 2012, Zhang e colaboradores⁵⁷ realizaram a síntese de nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona, com bons rendimentos utilizando água como solvente e acetato de sódio como base e TBAB um agente de transferência de fase à 70 °C durante 7 horas. De posse do estudo realizado por Zhang e do alto potencial biológico advindo de furanonaftoquinonas substituídas, dedicamos esforços também na preparação de novas quinonas advindas da reação de adição de Michael que levou a formação de derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona. Em relação ao procedimento descrito por esses pesquisadores modificou-se o modo de purificação dos produtos, utilizou-se a cromatografia em coluna de sílica aumentando gradualmente a polaridade com a mistura de hexano e acetato de etila.

56. Ogawa, M., Koyanagi, J., Sugaya, A., Tsuda, T., Ohguchi, H., Nakayama, K.;Tanaka, A. Cytotoxic activity toward KB cells of 2-substituted naphtho [2, 3-*b*] furan-4, 9-diones and their related compounds. *Biosc. Biotech. Bioch.* **2006**, *70*, 1009-1012.

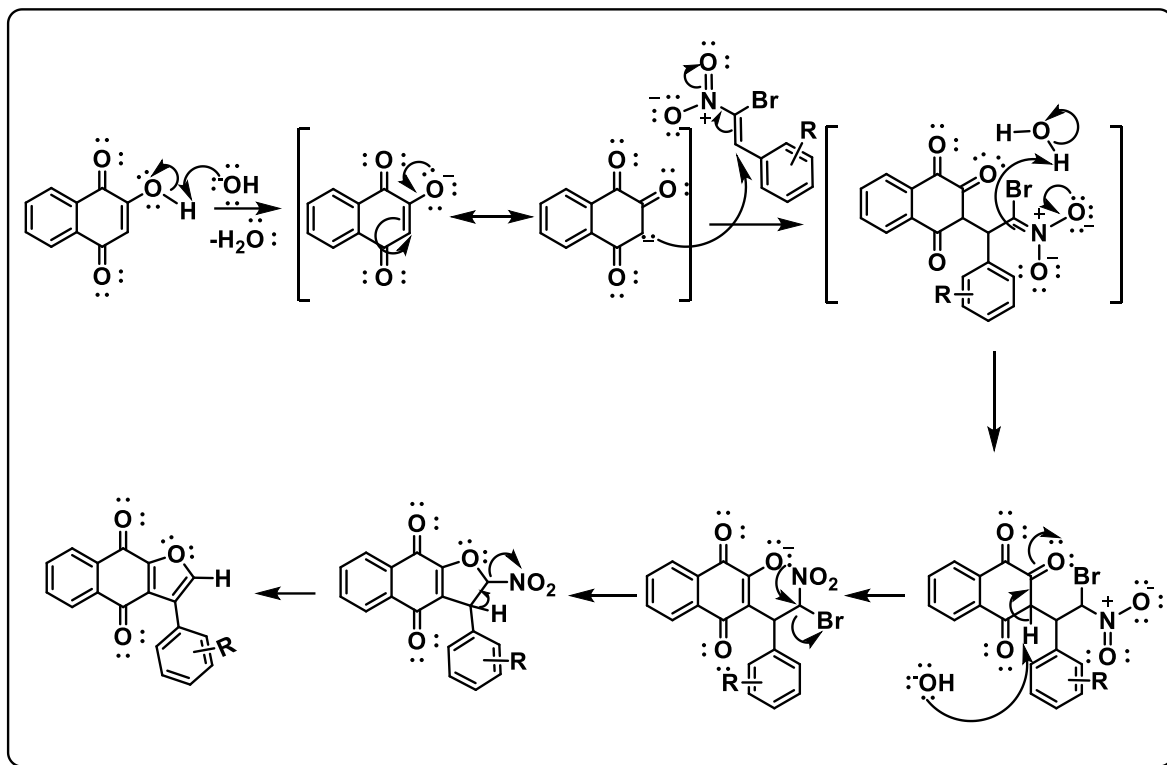
57. Zhang, R. Z.; Xu, D. C.; Xie, J. W. Efficient Synthesis of 3-Phenyl-naphtho 2,3-*b* furan-4,9-diones in Water and Their Fluorimetric Study in Solutions. *Chinese. J.Chem.* **2012**, *30*, 1690-1694.

Neste sentido, foram sintetizados nove derivados utilizando a rota sintética descrita por Zhang, destacando-se os derivados **(43d-i)** que são inéditos, descritos nesse trabalho pela primeira vez. Os derivados sintetizados estão representados no Esquema 19, e os rendimentos obtidos nas reações variam de moderados a bons, de acordo com o substituinte presente no anel aromático.



Esquema 19: Estrutura e rendimento dos derivados obtidos via reação de Michael.

A reação de formação dos derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona é considerada uma reação em cascata ou dominó, esse tipo de reação permite que várias reações ocorram no meio reacional, sem a necessidade de isolar os intermediários formados. A proposta mecanística é apresentada pelo Esquema 20.



Esquema 20: Proposta mecanística para obtenção dos derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona.

O mecanismo se inicia com a dissociação do sal básico (NaOAc) em água, essa dissociação libera no meio íons acetato que reagem com moléculas de água gerando íons hidroxila. O aumento da concentração de íons OH^- favorece a desprotonação da lausona (**20**), gerando íons lausonato no meio que irão atuar como agente nucleofílico (Doador de Michael), esse momento da reação pode ser verificado pela mudança de coloração do meio, a solução laranja passa para vermelho, evidenciando a formação dos íons lausonato. O enolato ataca a espécie eletrofílica, α -bromonitroalceno (Aceptor de Michael), levando a formação do aduto de Michael. O aduto de Michael formado é um



UFMG

intermediário importante e muito reativo, por possuir um carbono com baixa densidade eletrônica, porque está conectado diretamente ao grupo nitro que é um forte retirador de densidade eletrônica e também está conectado a um átomo de bromo, que por sua vez também é um átomo eletronegativo. Após a formação do intermediário, ocorre a substituição nucleofílica intramolecular causada pela remoção de um hidrogênio presente na estrutura, favorecendo a saída do íon brometo. Em seguida ocorre a eliminação do grupo nitro promovido por base presente no meio possivelmente por uma eliminação do tipo E2, formando um anel furânico levando a formação de um sistema altamente conjugado.

De acordo com os rendimentos obtidos nessa síntese, podemos relacionar a eficiência da reação de acordo com o substituinte presente no anel aromático. Pode-se verificar entre os compostos (43a) e (43b) a presença do átomo de flúor por ser mais eletronegativo que o bromo favoreceu a formação do produto. Isso ocorre porque o átomo de flúor retira a densidade eletrônica por efeito indutivo do anel aromático tornando o substrato mais eletrofílico, favorecendo assim a adição de Michael. Para o átomo de bromo o efeito retirador de elétrons é menor, porque o átomo de bromo é menos eletronegativo quando se compara com o átomo de flúor. Nesse contexto, podemos associar que a eletronegatividade afeta diretamente a formação dos produtos.

Ao verificar os produtos (43c) e (43e) pode-se associar que a eletronegatividade do átomo presente no grupo substituinte em posição *para* do anel aromático favorece efetivamente a reação. O átomo de oxigênio presente no grupo funcional metoxila é mais eletronegativo que o enxofre por isso a ressonância entre o oxigênio e o anel aromático é pouco efetiva, sendo assim, o carbono mais eletrofílico não será favorecido pela densidade eletrônica advinda da ressonância o que o torna mais acessível ao ataque nucleofílico, como podemos verificar pelo rendimento de 82%. Ao passo que o enxofre, por sua vez é pouco eletronegativo, quando comparado com o oxigênio. Nesse caso, ressaltou o efeito doador por ressonância, esse efeito pode ser associado ao tamanho do átomo de enxofre, por ser maior a doação de densidade eletrônica para o anel aromático é facilmente favorecida tornando o carbono menos eletrofílico e desfavorecendo significativamente a formação do produto, como é observado pelo rendimento de 56%.



UFMG

Ao analisar os derivados **(43c)** e **(43d)**, pode-se constatar que o número que substituintes do anel aromático está associado ao rendimento dos produtos. Observa-se que para o derivado dissubstituído a reação ocorre com menor rendimento (67%) que o derivado monossubstituído (82%). Nesse caso, pode-se destacar que com aumento de substituintes aumenta a densidade eletrônica por ressonância para o anel aromático, desfavorece a formação do produto, como é observado pelo rendimento obtido pela formação do derivado **(43d)**. Para o derivado monossubstituído, a densidade eletrônica por ressonância é menor, o que torna esse substrato mais reativo, favorecendo significativamente a formação do produto **(43c)**.

Pode-se destacar que a reação é favorecida quando existe um grupo retirador de densidade eletrônica por ressonância na posição *orto* do anel aromático, como é observado pelo rendimento do produto **(43h)**, obtido em 80%. Para esse derivado em questão, verifica-se que a presença de um grupo fortemente retirador de densidade eletrônica, como o grupo nitro, a densidade eletrônica é deslocalizada para próximo do grupo retirador, tornando o substrato mais eletrofílico e como consequência favorecendo o rendimento da reação.

O melhor rendimento obtido foi observado na formação do produto **(43f)**, quando o substituinte é o grupo naftil (93%), pode-se relacionar que a densidade eletrônica está situada em torno dos dois anéis aromáticos dificultando a doação de densidade eletrônica para o carbono mais eletrofílico da molécula, o que favorece significativamente a reação, porque como o carbono não é estabilizado pela densidade eletrônica existente nos substituintes, ele é altamente reativo, favorecendo a formação do produto.

De posse dos rendimentos obtidos, pode-se destacar que o substituinte ligado ao anel aromático está diretamente relacionado com a reatividade do aceptor de Michael. Nesse contexto, podemos destacar que, anéis aromáticos substituídos em posição *orto* com grupos fortemente retiradores favorece a reatividade do aceptor de Michael, tornando-o mais eletrofílico, além disso, podemos associar o substituinte naftil, embora seja um grupo doador de densidade eletrônica por ressonância foi observado o melhor rendimento, podemos associar que a ressonância está situada apenas nos anéis aromáticos o que favorece a reação.



UFMG

A caracterização dos compostos (**43a-i**) foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados de RMN obtidos para os derivados (**43a-c**) estão de acordo com os dados reportados na literatura⁵⁷ e estão apresentados no Apêndice. Será discutida a caracterização de RMN de ^1H e ^{13}C para os derivados inéditos (**43d-i**).

Para o derivado (**43d**) o espectro de RMN de ^1H é apresentado na Figura 9. Observou-se a presença de sinais de hidrogênio não aromáticos que são representados na forma de dois simpletos em δ 3,89 e 3,85 ppm respectivamente com uma integração para três hidrogênios cada um, esses sinais são esperados devido a presença dos hidrogênios presentes nos grupos metoxila ($\text{H7}'$ e $\text{H8}'$). Ainda em relação ao espectro de RMN de ^1H , pode-se afirmar que as carbonilas presentes na estrutura estão em posição *para* em relação ao anel aromático, isso ocorre pela simetria existente em relação aos hidrogênios H6 e H7, e entre os hidrogênios H5 e H8. Verifica-se que o sinal mais desblindado registrado em δ 8,09-8,14 ppm com integração para dois hidrogênios é referente aos hidrogênios H5 e H8, porque estão mais próximos da carbonila e pela simetria, possuem o mesmo ambiente químico. Para os hidrogênios H6 e H7 verifica-se que o sinal é mais blindado, porque estão mais afastados da carbonila, observou-se para esses hidrogênios o sinal com integração para dois hidrogênios em δ 7,67 ppm, devido a simetria existente para esses dois átomos de hidrogênio o sinal aparece na mesma região. Além desses sinais, observou-se a presença de um simpleto, em δ 7,76 ppm (região de hidrogênios aromáticos) com integração igual a um, referente ao hidrogênio H2 o que confirma a presença de apenas um hidrogênio no anel formado, característico do hidrogênio presente no anel furânico, e por meio desse simpleto pode-se confirmar que ocorreu a eliminação do grupo nitro, como discutido anteriormente.

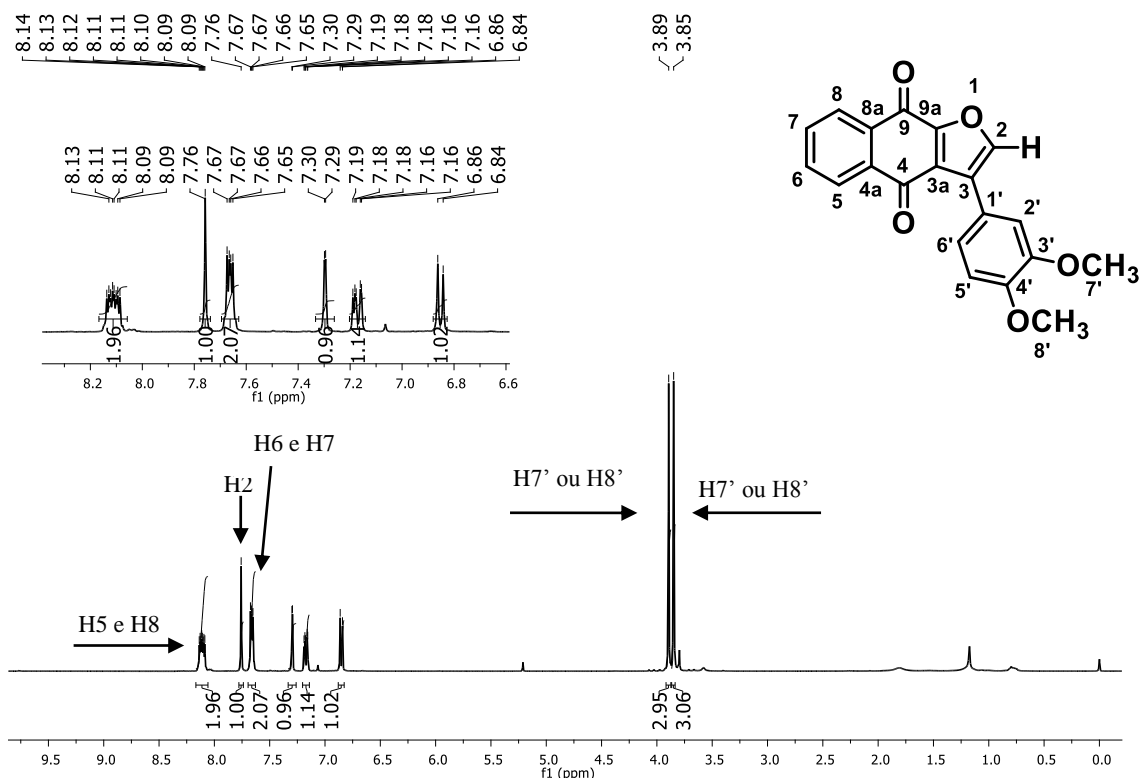


Figura 9: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto (43d).

O espectro de RMN de ¹³C para o derivado sintetizado (43d) é apresentado na Figura 10. Pode-se verificar a presença de vinte sinais que são oriundos de carbonos aromáticos e não aromáticos. Destacam-se dois sinais mais desblindados e de baixa intensidade, registrados em δ 180,7 e 173,8 ppm, característicos de carbonila, logo pode-se confirmar a presença de duas carbonilas (C4 e C9) na estrutura da molécula. Em uma região mais blindada do espectro em δ 56,1 e 56,0 ppm, pode-se verificar a presença de dois sinais característicos de carbonos não aromáticos vizinhos a um oxigênio, o que está de acordo com a estrutura proposta, uma vez que possui dois carbonos não aromáticos, nesse caso são os carbonos presentes nos substituintes metoxila (C7' e C8'). Os outros sinais observados foram todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos *sp*², de posse dessa informação adquirida pelo espectro, é correto afirmar que só existem os carbonos provenientes do substituinte metoxila que não são aromáticos, com isso é possível confirmar o que já foi discutido, que síntese levou a eliminação do grupo nitro favorecendo a formação de

mais um anel aromático de cinco membros (furânico) na estrutura da molécula, o que a torna mais estável.

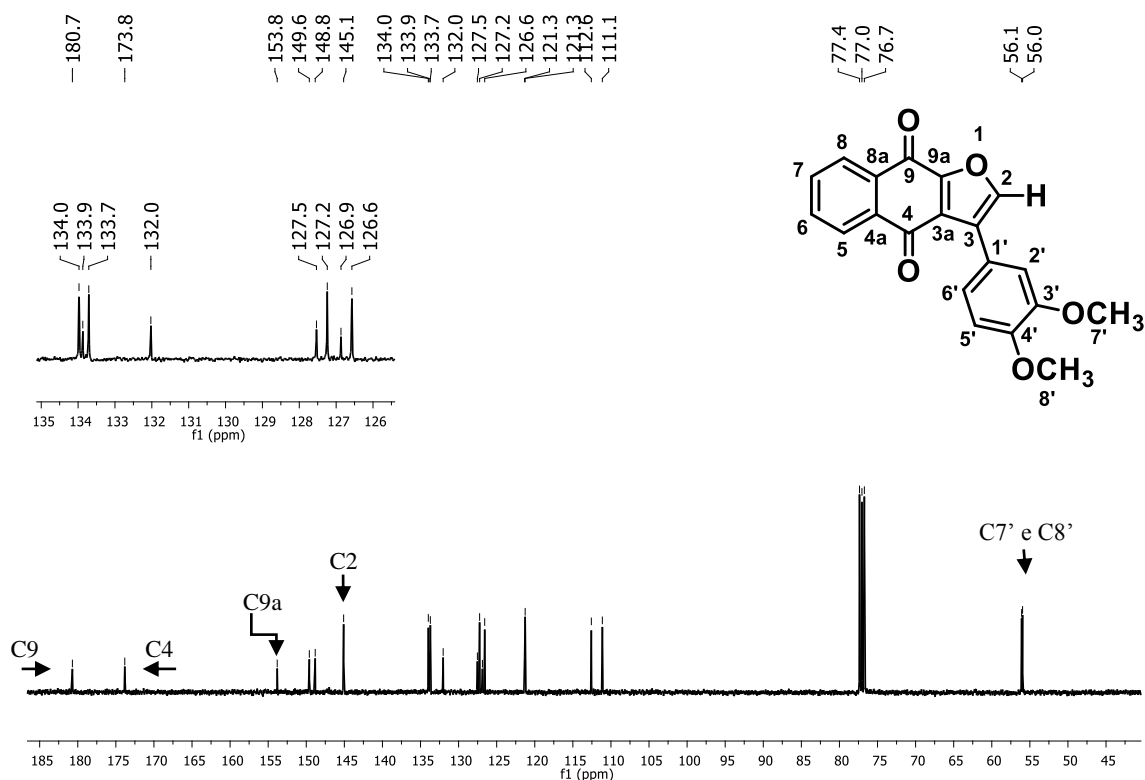


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (**43d**).

O espectro de RMN de ^1H obtido para o composto (**43e**) é apresentado na Figura 11. Pode-se destacar o simpleto de integração igual a um, em δ 7,77 ppm, que é devidamente atribuído ao H2 presente no anel aromático de cinco membros. Outro indicio que confirme a estrutura da molécula formada é a presença de um simpleto de integração igual a três em δ 2,45 ppm que faz referência aos hidrogênios presentes na metila que está ligada diretamente ao enxofre em posição *para* ao anel aromático (H7'), para essa estrutura esperava-se a existência de apenas esse sinal de hidrogênios não aromáticos. A posição em *para* das carbonílas são confirmadas pela simetria entre os hidrogênios H6, H7 e entre os hidrogênios H5 e H8, para essa análise utilizou-se a mesma estratégia realizada anteriormente. Observa-se ainda uma simetria em relação aos hidrogênios H3' e H5' que são associados ao duplete em δ 7,56 ppm com integração igual a dois. Em um δ 7,25 ppm apresenta outro duplete com integração

igual a dois que são referentes aos hidrogênios H2' e H6' esse sinal aparece devido ao mesmo ambiente químico em que estes hidrogênios estão localizados. Pela análise do espectro de ^1H adquirido para essa molécula, pode-se confirmar a estrutura formada pela síntese, levando a formação do produto.

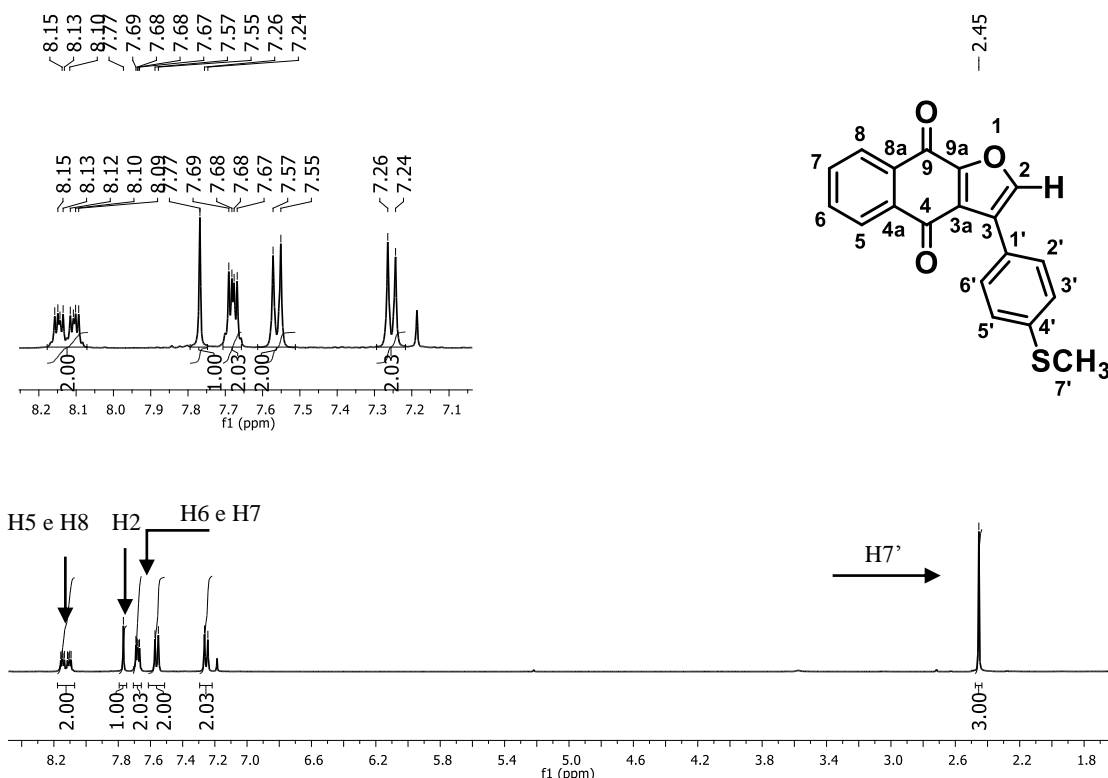


Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (**43e**)

O espectro de RMN de ^{13}C para o derivado sintetizado (**43e**) é apresentado na Figura 12. Pode-se verificar a presença de dezessete sinais que são de origem de carbonos aromáticos e não aromáticos. Destacam-se dois sinais mais desblindados e de baixa intensidade em δ 180,7 e 173,8 ppm, esses sinais são característicos de carbonila, C9 e C4 respectivamente. Em uma região mais blindada do espectro em δ 15,6 ppm, pode-se verificar a presença de um sinal característico de carbono não aromáticos, nesse caso destaca-se o carbono vizinho ao enxofre C7', o que está de acordo com a estrutura proposta, uma vez que possui apenas um carbono não aromático, esse carbono é o que faz parte do substituinte em *para* do anel aromático. Os outros sinais observados foram

todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos sp^2 , levando em consideração que existe uma simetria, entre os carbonos C3' e C5' e também entre os carbonos C2' e C6', essa simetria leva a observar apenas dois sinais ao invés de quatro, por possuírem o mesmo ambiente químico.

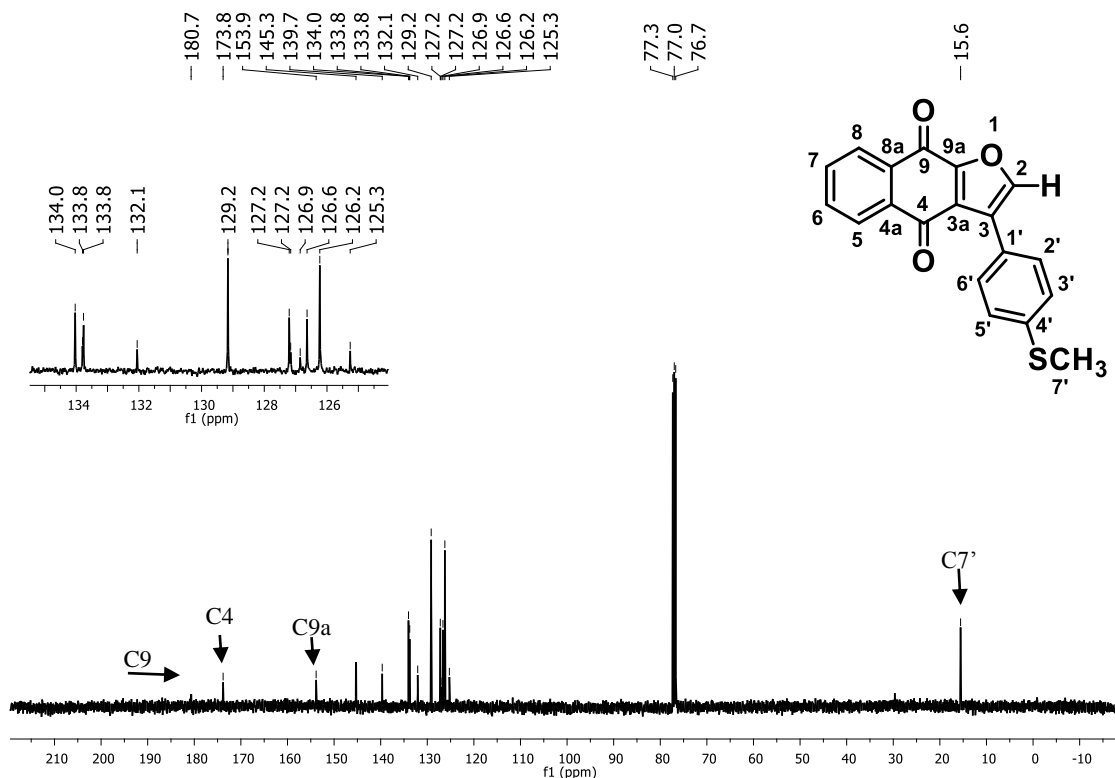


Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (43e).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 13) obtido para o composto (43g) pode-se elucidar a estrutura do produto. Destacam-se o simpleto de integração igual a um em δ 7,73 ppm, referente ao H2 presente no anel aromático de cinco membros. Outro indicio que confirme a estrutura da molécula formada é a presença de um multiplete de integração igual a dois em δ 8,14 ppm, pode-se relacionar esse sinal com os hidrogênios H8 e H5, essa multiplicidade pode ser justificado pela sobreposição de sinais, isso ocorre devido ao ambiente químico semelhante existente entre esses dois átomos. Em δ 5,59 ppm observa-se outra presença de um simpleto com integração equivalente a dois, pode-se associar esse sinal com os hidrogênio H7'. Verifica-se a

presença de um simpleto em 7,14 ppm com integração igual a um, esse sinal pode ser associado ao hidrogênio H2' presente no substituinte aromático. Observa-se um multiplete com integração igual a dois em δ 7,69 ppm, esses sinais são associados aos hidrogênios H6 e H7 do anel naftoquinônico.

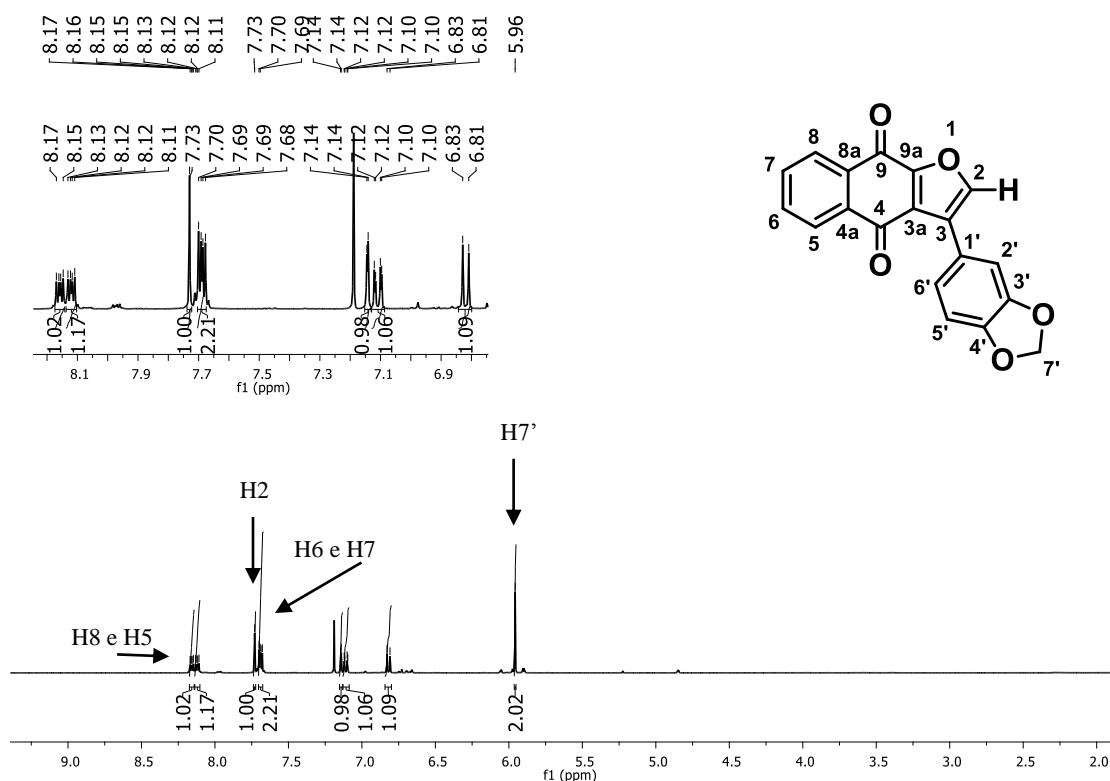


Figura 13: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43g).

O espectro de RMN de ¹³C para o derivado (43g) é apresentado pela Figura 14, pode-se verificar a presença de dezenove sinais que estão associados apenas a carbonos aromáticos. Destacam-se dois sinais mais desblindados e de baixa intensidade, registrados em δ 180,7 e 173,8 ppm, esses sinais são característicos de carbonila e pode-se atribuir aos carbonos, C9 e C4 respectivamente, logo pode-se caracterizar a presença de duas carbonilas na estrutura da molécula, que são provenientes do núcleo quinônico. Observa-se quatro sinais que estão em δ 153,8, 147,2, 147,2 e 145,2 ppm esses sinais são atribuídos aos carbonos que estão próximos a um heteroátomo, pode-se atribuir esses sinais aos carbonos C9a, C3', C4' e C7' respectivamente. Os outros sinais

observados foram todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos sp^2 o que caracteriza uma estrutura altamente conjugada.

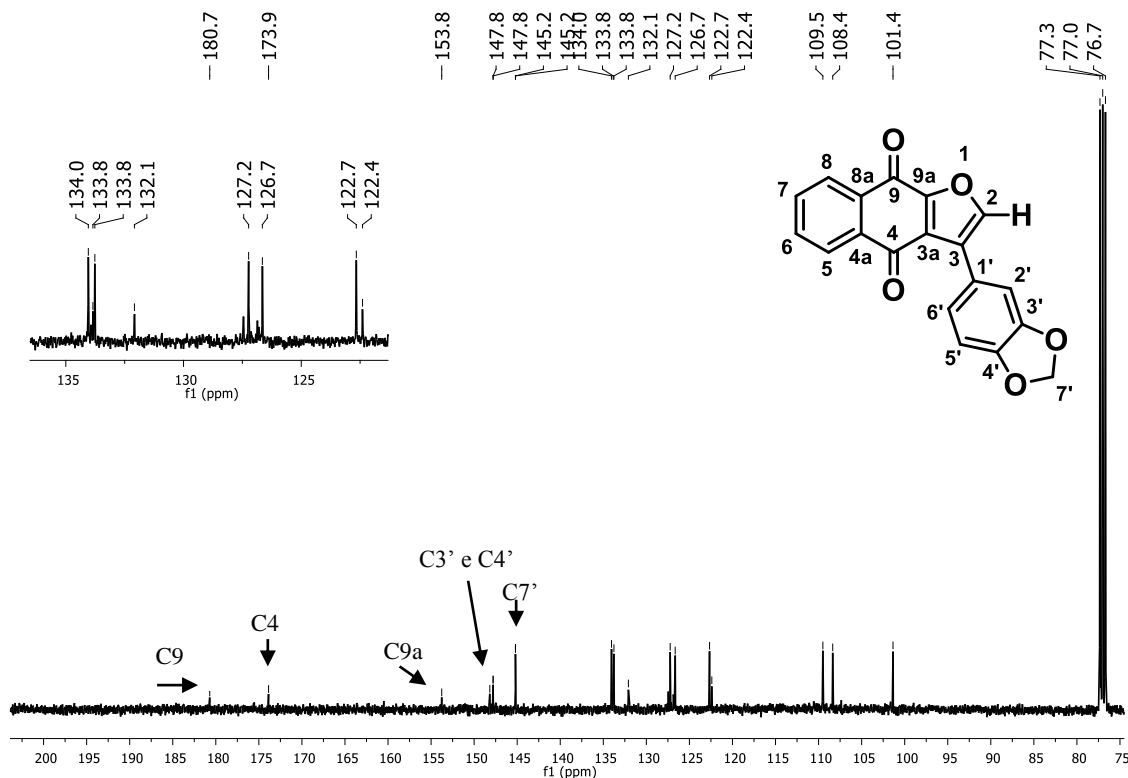


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **(43g)**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 15) obtido para o composto **(43h)** pode-se elucidar a estrutura do produto. Destaca-se o simpleto de integração igual a um em δ 7,76 ppm que é referente ao H2 presente no anel aromático de cinco membros. Outro indício que confirma a estrutura da molécula formada é a presença de um multipletto de integração igual a dois em δ 8,17 ppm, pode-se relacionar esse sinal com os hidrogênios H5 e H8, esse sinal pode ser justificado pela sobreposição de sinais, isso ocorre devido ao ambiente químico semelhante existente entre esses dois átomos. Em δ 7,64 ppm observa-se outra presença de um multipletto com integração equivalente a quatro, pode-se associar esse sinal com os hidrogênios H6, H7, H4' e H5', esses hidrogênios possuem um ambiente químico semelhante por isso ocorre uma sobreposição de sinais. Verifica-se a presença de um multipletto em δ 8,00 ppm com

integração igual a um, que pode ser associado ao hidrogênio H3'. Seu maior deslocamento químico pode ser justificado pela presença do grupo nitro ligado ao carbono adjacente.

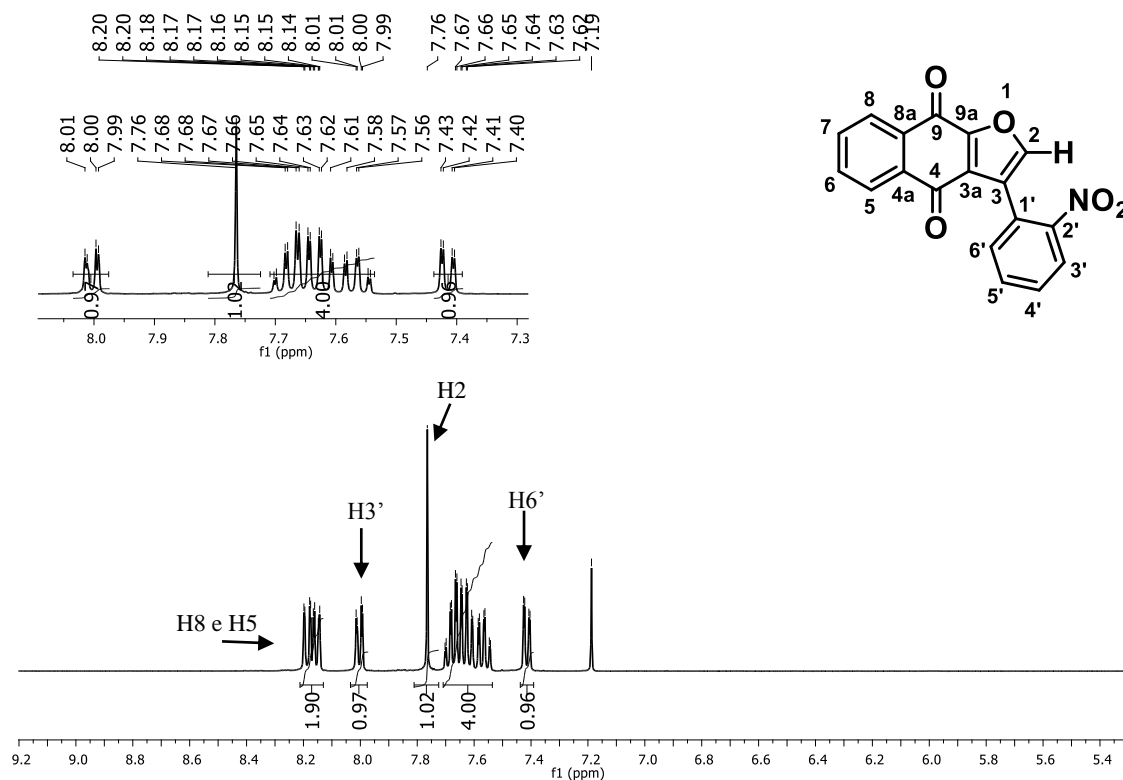


Figura 15: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43h).

O espectro de RMN de ¹³C para o derivado (43h) é apresentado na Figura 16. Pode-se verificar a presença de vinte sinais que estão associados apenas a carbonos aromáticos. Destacam-se dois sinais mais desblindados e de baixa intensidade em δ 180,7 e 173,8 ppm, esses sinais são característicos de carbonila, C9 e C4 respectivamente, logo pode-se caracterizar a presença de duas carbonilas na estrutura da molécula. Observam-se três sinais que estão em δ 153,1, 148,7 e 145,1 ppm, atribuídos aos carbonos que estão próximos a um heteroátomo pode-se atribuir esses sinais aos carbonos C9a, C2' e C2, respectivamente. Os outros sinais observados foram todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos *sp*² que caracteriza uma estrutura altamente conjugada.

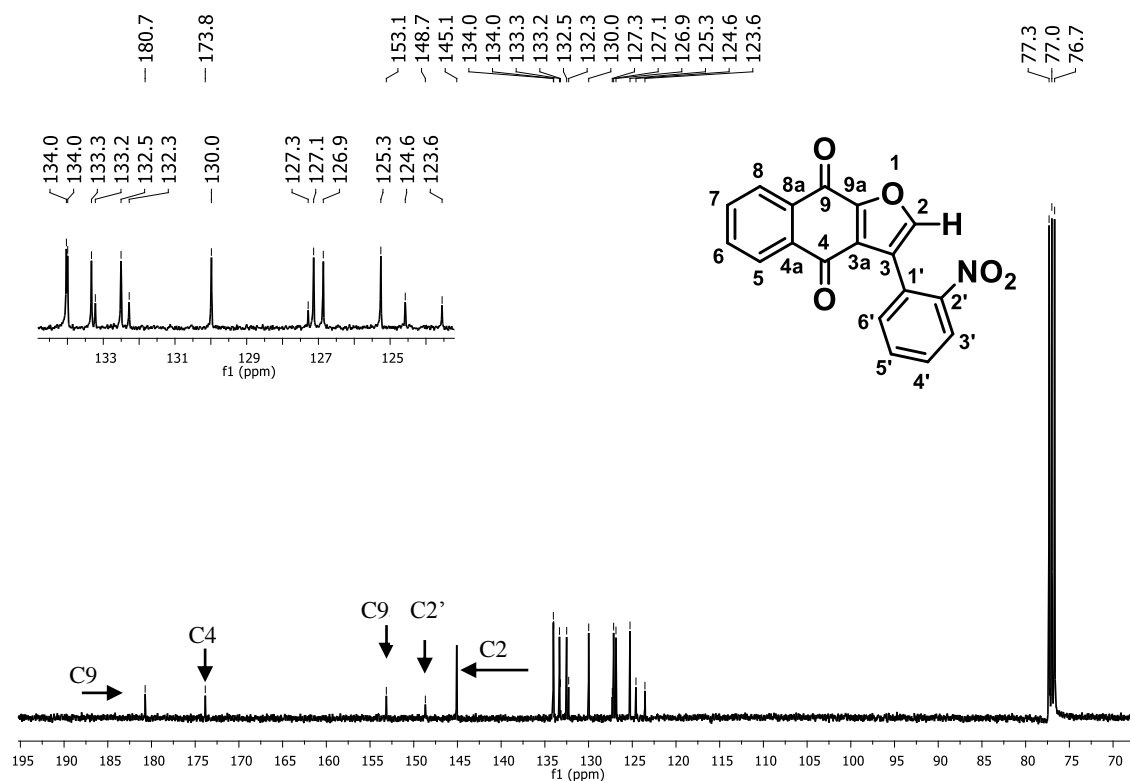


Figura 16: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (43h).

O espectro de RMN de ¹H obtido para o composto (43i) é representado pela Figura 17. Pode-se destacar o simpleto de integração igual a um em δ 7,91 ppm que é referente ao H2 presente no anel furânico. A posição em *para* das carbonilas são confirmadas pela simetria entre os hidrogênios H5 e H8, H6 e H7. Observou-se um multipletto em δ 8,16 ppm esses sinais são atribuídos aos hidrogênios H5 e H8, para os hidrogênios H6 e H7 observam-se outro multipletto em δ 7,70 ppm. Observa-se ainda a presença de um dupletto com integração equivalente a um em δ 7,82 ppm, esse sinal é atribuído ao hidrogênio H2', por ser vizinho ao enxofre possui maior deslocamento químico. Em δ 7,07 ppm observa-se um tripletto com integração igual a um, esse sinal é atribuído ao hidrogênio H3'. Em δ 7,29 ppm verifica-se a presença de dupletto com integração equivalente a um, esse sinal é atribuído aos hidrogênios do radical tiofenil H4'.

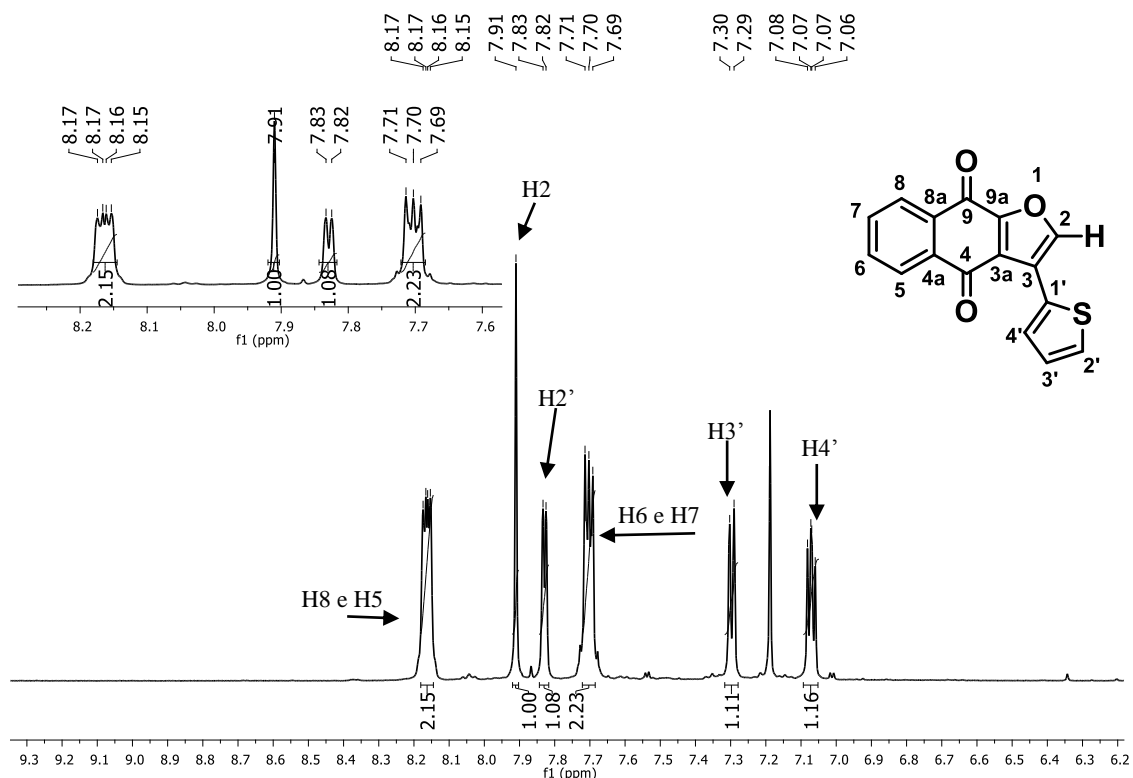


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43i).

O espectro de RMN de ^{13}C para o derivado (43i) é apresentado pela Figura 18, pode-se verificar a presença de dezesseis sinais que estão associados apenas a carbonos aromáticos. Destacam-se os dois sinais mais desblindados e de baixa intensidade, registrados em δ 180,4 e 173,7 ppm, esses sinais são característicos de carbonila, e são atribuídos aos carbonos C9 e C4 respectivamente, logo pode-se confirmar a presença de duas carbonilas na estrutura da molécula. Observa-se três sinais que estão em δ 153,8, 144,8 e 144,7 ppm esses sinais são atribuídos aos carbonos que estão próximos a um heteroátomo pode-se atribuir esses sinais aos carbonos C9a, C1' e C2' respectivamente. Os outros sinais observados foram todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos sp^2 o que caracteriza uma estrutura altamente conjugada.



UFMG

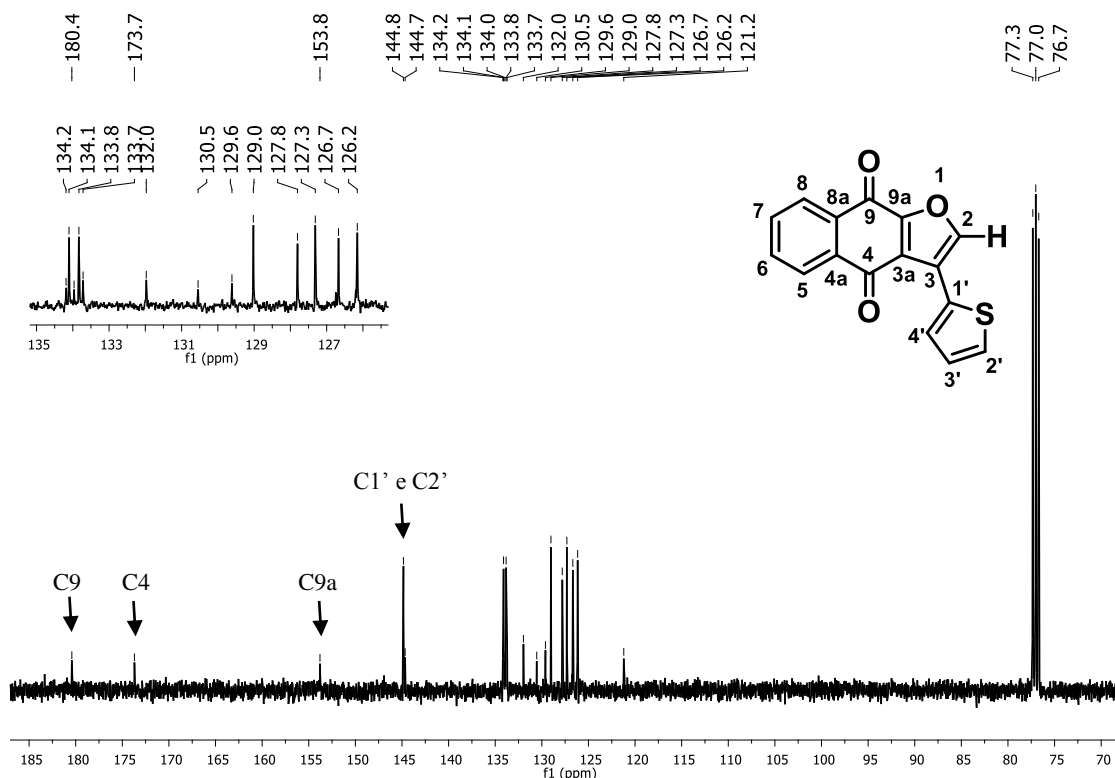


Figura 18: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (43i).

Para o derivado (43f) o espectro de RMN de ¹H é apresentado pela Figura 19, pela sua análise pode certificar-se que a estrutura possui apenas hidrogênios aromáticos, o que está de acordo com o esperado. Verifica-se um simpleto intenso em δ 7,77 ppm com integração igual a um, esse simpleto pode ser associado ao hidrogênio presente no anel furânico H2. Destacam-se a presença de dois dupletos em δ 8,17 e em 7,96 ppm com integração igual a um cada sinal, para esses sinais pode-se relacionar os hidrogênios H8 e H5 respectivamente. Outro sinal que evidencia a estrutura formada é o representado em δ 7,86 ppm com integração correspondente a dois. Esse sinal pode ser relacionado a dois átomos de hidrogênio H6 e H7, pelo espectro verifica-se a formação de um duplo duplete, esse sinal pode ser justificado pela sobreposição dos sinais referentes a esses dois hidrogênios, porque possuem o mesmo ambiente químico. Observa-se em δ 7,64 ppm a presença de um multipletto com integração igual a três e pode ser relacionado aos hidrogênios H6', H7' e H8'.

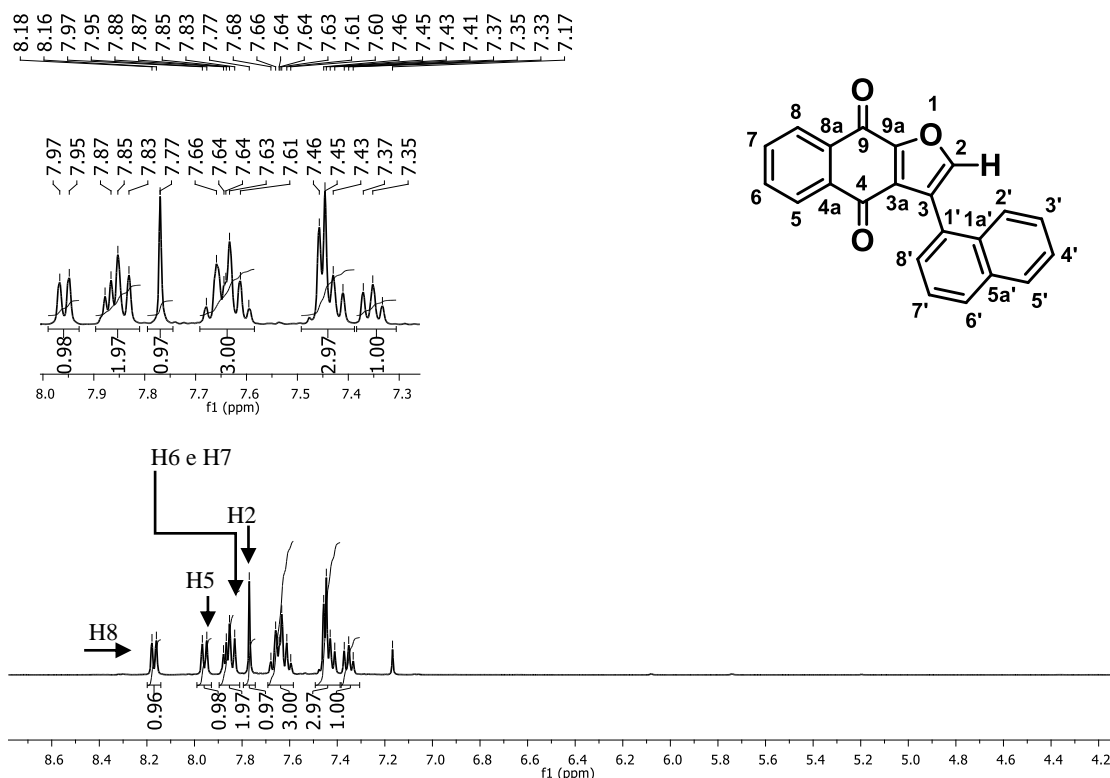


Figura 19: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43f).

O espectro de RMN de ¹³C para o derivado (43f) é apresentado pela Figura 20, pode-se verificar a presença de vinte e um sinais que estão associados apenas a carbonos aromáticos. Destacam-se dois sinais mais desblindados e de baixa intensidade em δ 180,2 e 174,0 ppm, C9 e C4 respectivamente. Esses sinais são característicos de carbonila, logo se pode caracterizar a presença de duas carbonilas na estrutura da molécula. Os outros sinais observados foram todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos *sp*,² o que caracteriza uma estrutura altamente conjugada. De posse dessas informações podemos confirmar a estrutura da molécula (43f).

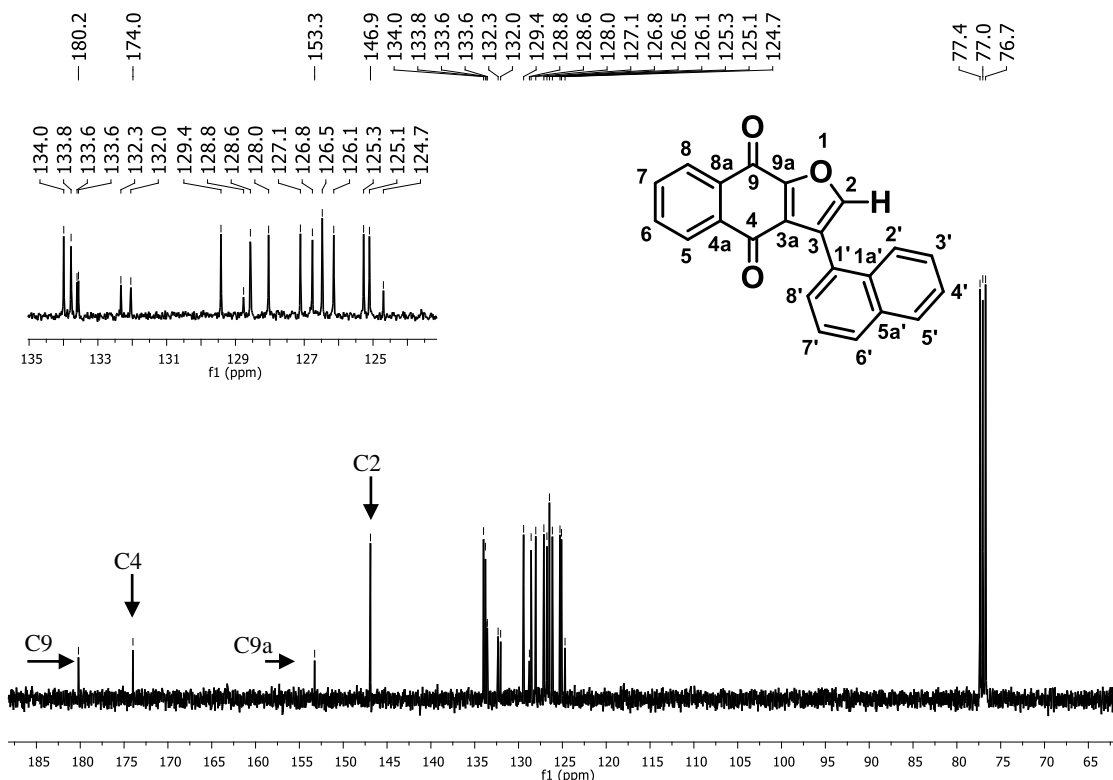


Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (**43f**).

O produto (**43f**) foi recristalizado em diclorometano para a obtenção de cristais apropriados a estudos de cristalografia de Raios X e seu estudo foi obtido em parceria com o grupo de pesquisa do Professor Dr. Carlo A. de Simone (USP-São Carlos). A imagem gerada pelo programa ORTEP-3 e WINGX da estrutura resolvida é apresentada pela Figura 21.

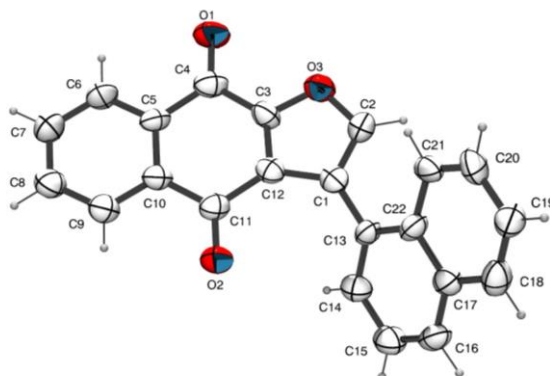


Figura 21: Projeção ORTEP-3 do produto (**43f**).



UFMG

Os dados cristalográficos obtidos pela resolução da estrutura da substância (**43f**) estão representados pela Tabela 3.

Tabela 3: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para a substância (**43f**).

Identificação	Substância (43f)	
Fórmula empírica	$C_{22}H_{12}O_3$	
Massa molar	324.32	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo de pontos	P21/c	
Dimensões da célula unitária	$a = 12.484(5)$ Å	$a = 90^\circ$
	$b = 7.767(3)$ Å	$b = 90.83(5)^\circ$
	$c = 15.583(8)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1510.8(4)$ Å ³	
Z	4	
Densidade (Calculada)	1.426 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0.095 mm ⁻¹	
F(000)	672	
Tamanho do cristal	0.30 x 0.24 x 0.16 mm ³	
Alcance Teta para coleta de dados	2.6 to 34.3°	
Alcance dos índices	$-19 \leq h \leq 18$, $-11 \leq k \leq 11$, $-24 \leq l \leq 23$	
Reflexões coletadas	21067	
Reflexões independentes	6059 [R(int) = 0.06]	
Correção da absorção	nenhum	
Método de refinamento	Matrix completa de mínimos quadrados em F ²	
Dados / Restrições / Parâmetros	960/ 0 / 226	
Melhoria de ajuste em F ²	0.933	
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.14, wR2 = 0.27	
Maior diferença entre pico e ruído	0.30 e -0.37 e Å ⁻³	

Apesar da rota sintética para obtenção de derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona em bons rendimento ter sido relatada em 2012 por Zhang e colaboradores,⁵⁷ o estudo realizado durante essa etapa se mostrou interessante, uma vez que foi possível a síntese de seis derivados naftoquinoidais inéditos e para uma das moléculas foi possível a resolução da estrutura por cristalografia de Raios X, que também é reportada pela primeira vez.

Após a síntese e a caracterização dos derivados que foram obtidos pela eliminação do grupo nitro (nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona), o interesse nessa etapa é a obtenção dos produtos em sua forma racêmica, para posteriormente realizar a comparação da eficiência dos organocatalisadores que serão utilizados. Foram realizadas outras tentativas com o intuito de se chegar ao objetivo traçado inicialmente. Nesse contexto, foram realizados vários ensaios utilizando o DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) e a tiouréia (Figura 22) como organocatalisadores.

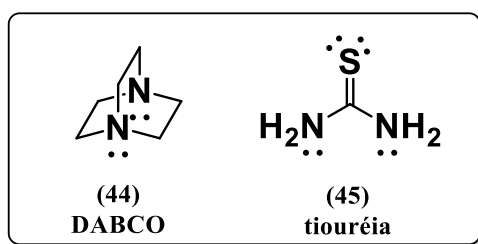


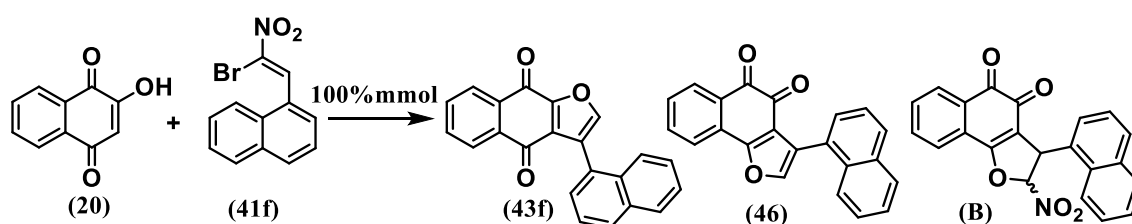
Figura 22: Estrutura molecular dos organocatalisadores DABCO e tiouréia.

A utilização dessas duas substâncias é justificada pela simetria existente em sua estrutura, o que não afetaria a configuração absoluta dos produtos formados, levando a formação de produtos em forma de mistura racêmica.

Em um primeiro estudo foram realizados alguns ensaios utilizando 100% mmol dos catalisadores e variaram-se os solventes e a temperatura, como é apresentado na Tabela 4, nesse estudo utilizou-se como acceptor de Michael o derivado α -bromonitroalceno com substituinte naftila. Observou-se que para as entradas 4 e 5 onde utilizou-se a tiouréia como organocatalisador simétrico, não ocorreu reação, mesmo alterando-se o solvente. Quando são analisadas as entradas 1, 2 e 3 em que se utilizou o DABCO como catalisador orgânico simétrico, verifica-se que ocorreu a formação de

produtos. Verificou-se o final da reação utilizando a C.C.D e pode-se certificar a presença de um produto majoritário e a presença de dois subprodutos, todos os produtos obtidos foram devidamente purificados e caracterizados por e métodos espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 4: Ensaios para obtenção dos produtos na forma racêmica utilizando organocatalisadores simétricos.



<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Catalisador</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Tempo(h)</i>	<i>Rendimentos (%)</i>
<i>1</i>	Dioxano	DABCO	10	24	- 43f : 45 -Traços 46 e B
<i>2</i>	Tolueno	DABCO	10	24	- 43f : 52 - 46 : 12 - B : Traços
<i>3</i>	Tolueno	DABCO	25	24	- 43f : 52 - 46 : 24,6 - B : 15,8
<i>4</i>	Tolueno	Tiouréia	25	24	-
<i>5</i>	Dioxano	Tiouréia	25	24	-

Para o produto majoritário, (**43f**), o espectro de RMN de ^1H é apresentado na Figura 19 (página 49), e o RMN de ^{13}C é apresentado na Figura 20 (página 50), a sua

interpretação foi mencionada anteriormente. Além desse produto, observou-se a formação de mais dois subprodutos. Para a substância (46) o espectro de RMN de ^1H é apresentado na Figura 23. Observou-se que após alguns dias ocorreu a degradação, inicialmente ocorre alteração na sua coloração, que passa de um sólido vermelho para um sólido alaranjado, após essa observação analisou-se por C.C.D e foi possível constatar que ocorreu a conversão de parte do produto (46) em (43f).

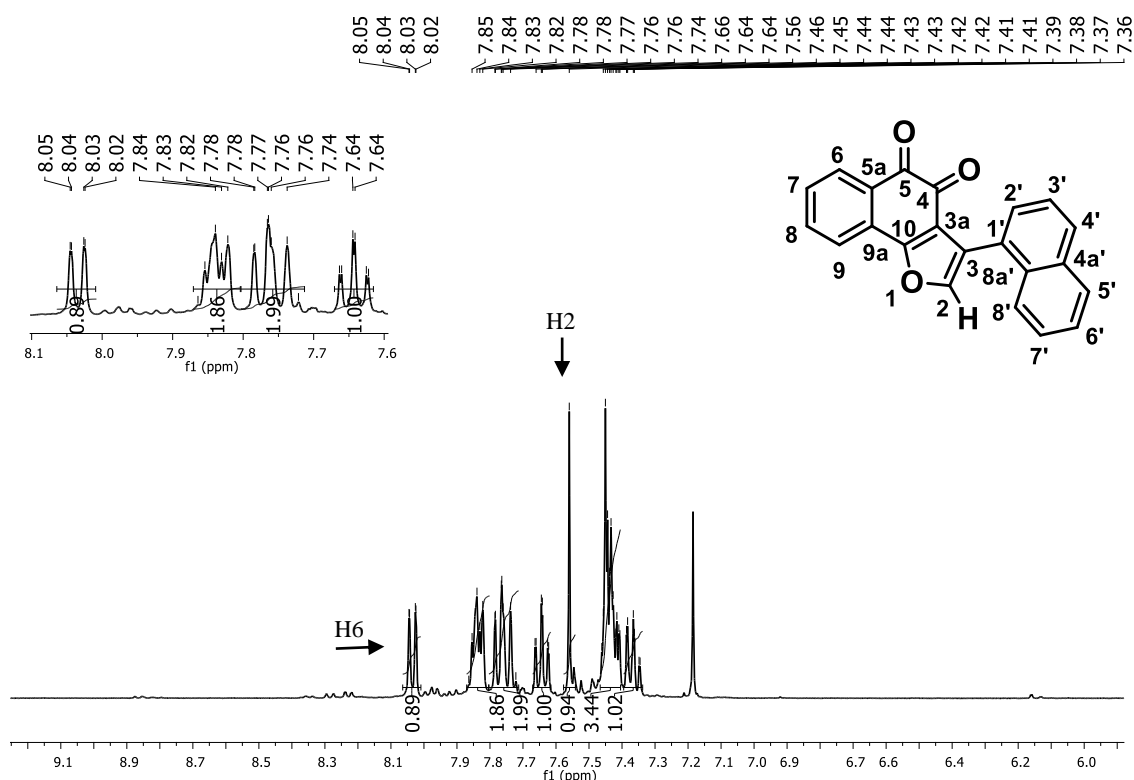


Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (46).

Pela análise do espectro de RMN ^1H (Figura 23), pode-se verificar um duplete com integração igual a um, mais desblindado em δ 8,3 ppm, pode ser atribuído ao hidrogênio H6 que é vizinho a carbonila, por isso seu maior deslocamento químico, outro sinal característico é um simpleto com integração equivalente a um, registrado em δ 7,66 ppm que é devidamente atribuído ao H2 presente no anel furânico.

O produto em menor rendimento foi obtido como um sólido de coloração alaranjada e seu espectro de RMN de ^1H está apresentado na Figura 24. Em relação a

análise do espectro de RMN de ^1H obtido para essa substância (**B**) pode-se elucidar a estrutura do produto. Destaca-se o simpleto de integração igual a um em δ 5,69 ppm que é referente ao H2 presente no anel de cinco membros. Outro indicio que confirme a estrutura da molécula formada é a presença de um duplete com integração igual a um, registrado em δ 6,14 ppm, pode-se associar esse sinal com o hidrogênio (H2) próximo ao grupo nitro, por ser um sinal mais desblindado. Destaca-se a presença de um duplete com integração equivalente a um que é devidamente atribuído ao hidrogênio, H6, mais próximo a carbonila presente no núcleo naftoquinônico, por isso possui um maior deslocamento químico. Observa-se a presença de dois multiplitos com integração equivalente a um hidrogênio cada, em δ 7,31 e 7,55 ppm esses sinais são atribuídos aos átomos de hidrogênio H7 e H8 respectivamente, situado no núcleo naftoquinônico respectivamente.

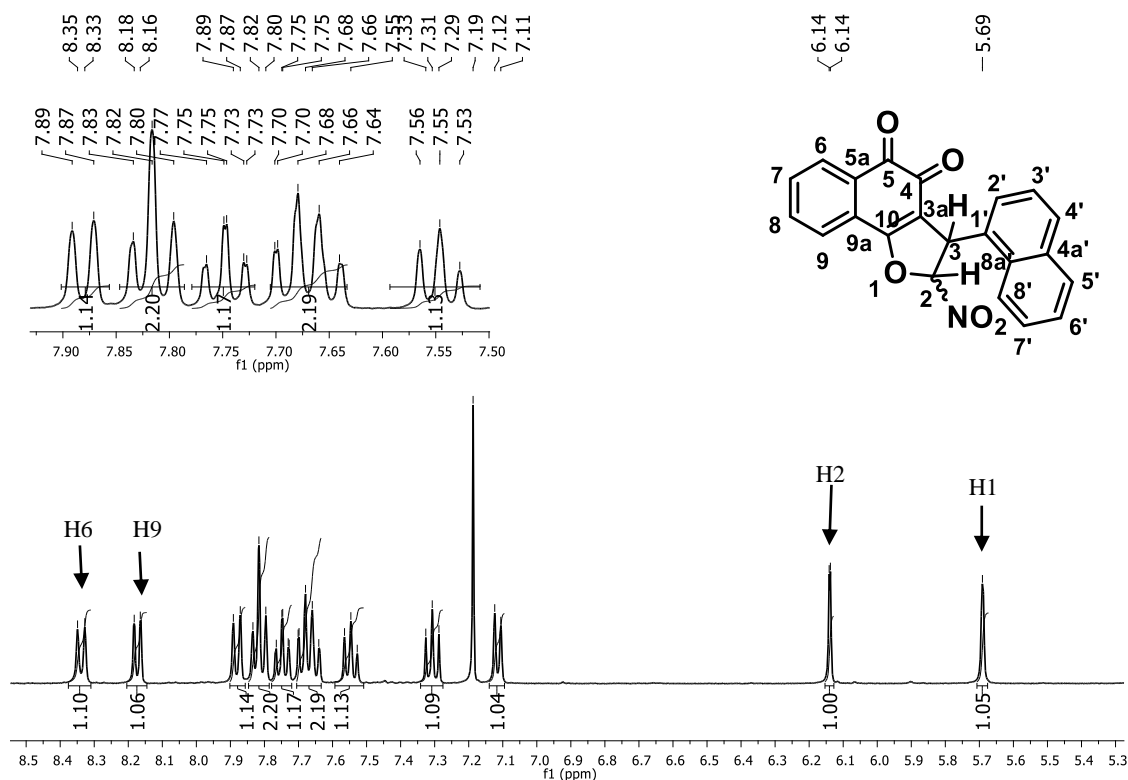
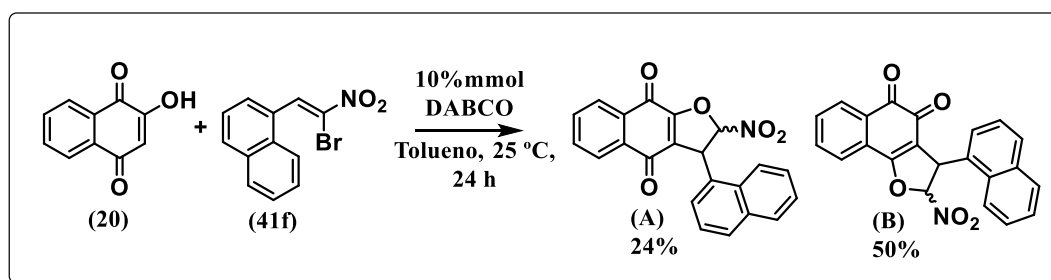


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (**B**).

Com base nos resultados obtidos, começou uma vasta investigação na tentativa de se chegar aos produtos em sua forma racêmica. Para isso, realizou-se outro experimento partindo do melhor rendimento, obtido pela entrada 3, apresentado na Tabela 4. Utilizou-se como solvente o tolueno devidamente seco, a reação se processou em 25 °C durante 24 horas. Nessa tentativa a reação ocorreu em atmosfera de argônio, e também diminuiu a quantidade de catalisador utilizada, 10% mmol de DABCO. A redução da quantidade de catalisador foi necessária para evitar a formação dos derivados furanonaftoquinônicos monossustituídos. Ao final de 24 horas observou-se a formação de dois produtos (Esquema 21), os produtos foram isolados e caracterizados.



Esquema 21: Rota sintética para obtenção dos derivados *para* e *orto* naftoquinoidais racêmicos.

A reação realizada nesse ensaio levou a formação dos produtos almeçados inicialmente e foram devidamente purificados, utilizando métodos cromatográficos de coluna de sílica, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila, aumentando gradualmente a polaridade. Verificou-se que o derivado com a presença das carbonilas em posição *para* apresenta uma baixa polaridade em relação ao derivado que possui as carbonilas em posição *orto* ao anel naftoquinoidal. Os derivados foram devidamente caracterizados utilizando métodos espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C . O composto obtido em 50% de rendimento (**B**) é um sólido de cor laranja e seu espectro de RMN de ^1H foi obtido e comparado com o espectro apresentado na Figura 24.

O produto obtido em rendimento igual a 24% (**A**) é um sólido amarelo e seu espectro de RMN ^1H é apresentado pela Figura 25. Observa-se um duplete na região de hidrogênio não aromáticos em δ 5,75 ppm com integração equivalente a um, pode-se

associar esse sinal ao hidrogênio não aromático representado por H3. Outro sinal característico é um duplete também característico de um hidrogênio não aromático em δ 6,09 ppm com integração igual a um e representa o H2, esse sinal é mais desblindado o que confirma a proximidade do grupo nitro, o que ocasiona um maior deslocamento químico. Destacam-se o sinal mais desblindado na região de aromáticos em δ 8,15 ppm com integração equivalente a um, esse sinal pode ser atribuído ao hidrogênio (H8) vizinho a carbonyla. Em δ 8,16 e 7,99 ppm verifica-se a presença de dois multipletos com integração igual um respectivamente, esses sinais são atribuídos aos hidrogênios H7 e H6. Os demais sinais são atribuídos aos hidrogênios aromáticos presente no substituinte naftil.

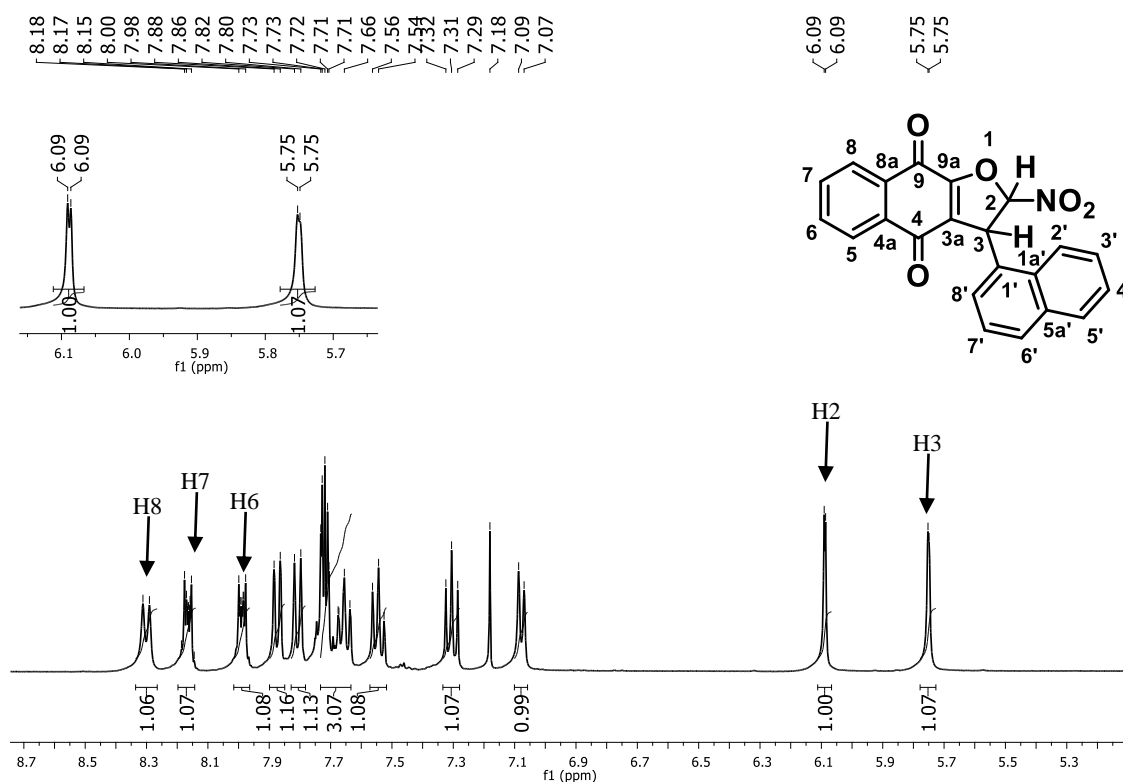


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (A).

O espectro de RMN de ^{13}C para o derivado sintetizado (A) é apresentado pela Figura 26. Pode-se verificar a presença de vinte e um sinais que são de origem de carbonos aromáticos e não aromáticos. Destacam-se dois sinais mais desblindados e de

baixa intensidade em δ 180,3 e 175,9 ppm, característicos de carbonila, logo pode-se confirmar a presença de duas carbonilas na estrutura da molécula, C9 e C4 respectivamente. Observa-se um sinal em δ 159,2 ppm que é atribuído ao carbono C9a, seu deslocamento químico está associado a sua conectividade com o oxigênio. Em uma região mais blindada do espectro em δ 50,2 ppm, pode-se verificar a presença de um sinal característico de carbono não aromáticos, nesse caso destaca-se o carbono presente no anel de cinco membros C3, seu deslocamento químico está associado a sua vizinhança que no caso são carbonos, e estão afastados de átomos eletronegativos como o oxigênio e o nitrogênio. Os outros sinais observados foram todos apresentados em região com deslocamento químico característicos de carbonos sp^2 o que caracteriza uma estrutura altamente conjugada. De posse dessas informações podemos elucidar a estrutura da molécula.

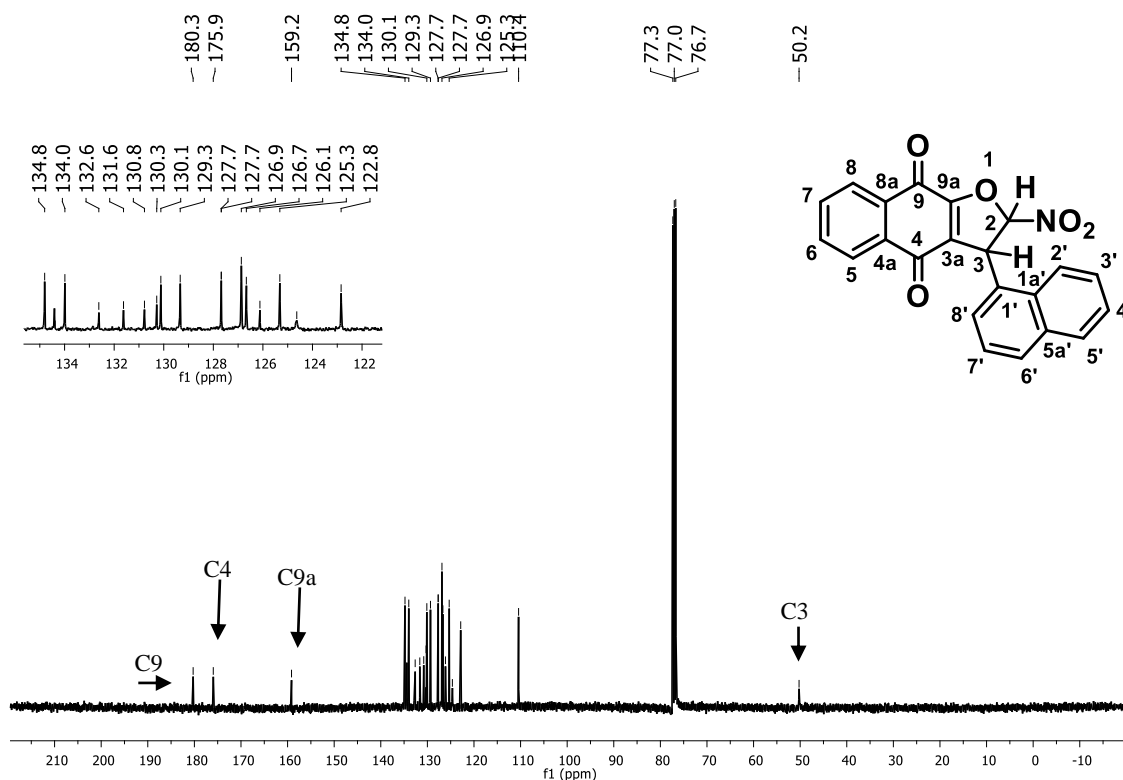
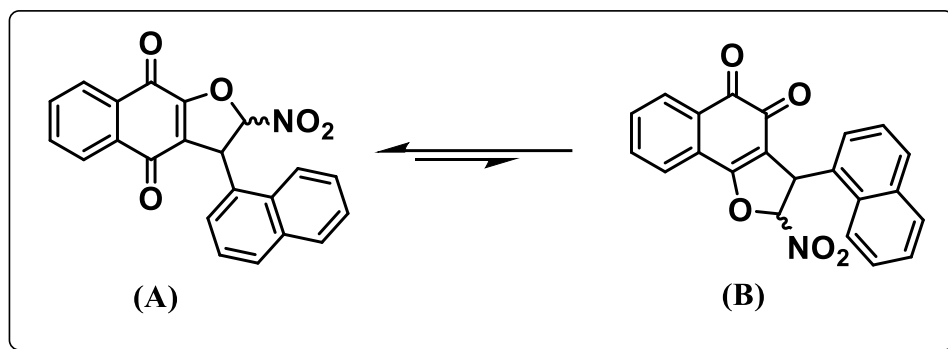


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) para o derivado (A).

As determinações dos compostos em sua forma racêmica, bem como as análises posteriores dos produtos obtidos utilizando os catalisadores quirais, foram realizadas em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Irishi N. N. Namboothiri, do Indian Institute of Technology em Bombay (IITB), utilizaram Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

Essa análise só foi possível para a resolução do produto **(A)**, observou-se que após alguns dias a amostra contendo o produto **(B)** havia degradado, visivelmente ocorreu uma alteração na sua coloração, passou de uma coloração laranja para amarelo. Verificou-se por C.C.D que ocorreu uma parcial conversão do produto **(B)** no produto **(A)**,⁵⁸ como é apresentado pelo Esquema 22.



Esquema 22: Equilíbrio envolvido na conversão dos isômeros **(A)** em **(B)**.

Foram realizadas várias tentativas de recristalização do produto **(B)**, em todas as tentativas não foi possível obter o produto em sua forma pura, sempre se verificava a contaminação da amostra com o produto **(A)**. Devido a esse fator, só foi possível à determinação da forma racêmica para o composto **(A)**, como é apresentado o cromatograma de CLAE pela Figura 27, confirmando assim a obtenção do produto em sua forma racêmica, observa-se pela Figura 28 o cromatograma do produto **(B)**, podemos verificar a existências dos dois produtos **(A)** e **(B)**.

⁵⁸. 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. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 678-700.

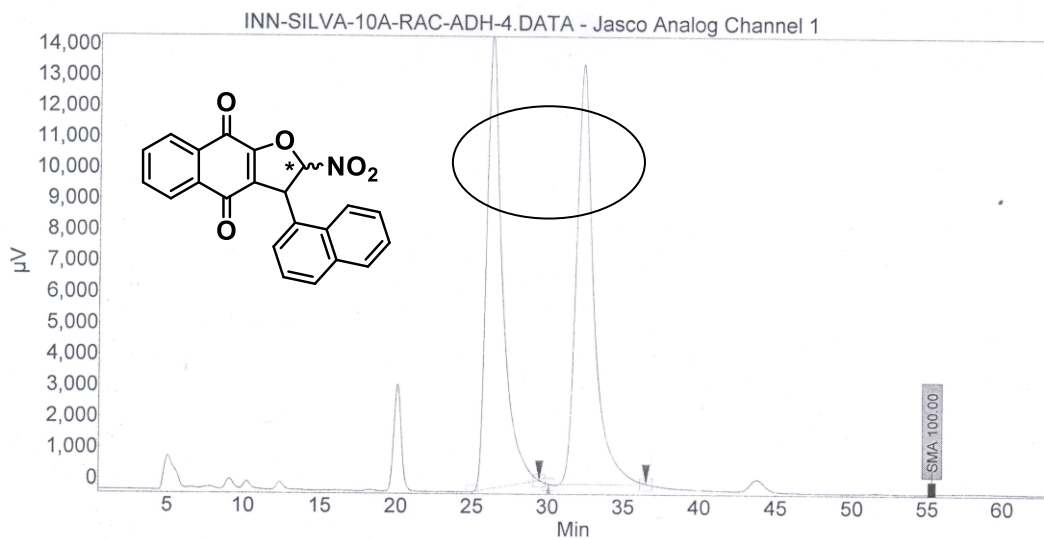


UFMG

Chromatogram : INN-SILVA-10A-RAC-ADH-4_channel12

System : JASCO HPLC system
Method : NSS-15%-05f-240nm
User : User1

Acquired : 6/22/2017 4:18:32 PM
Processed : 6/22/2017 7:00:05 PM
Printed : 6/22/2017 7:00:18 PM



Peak results :

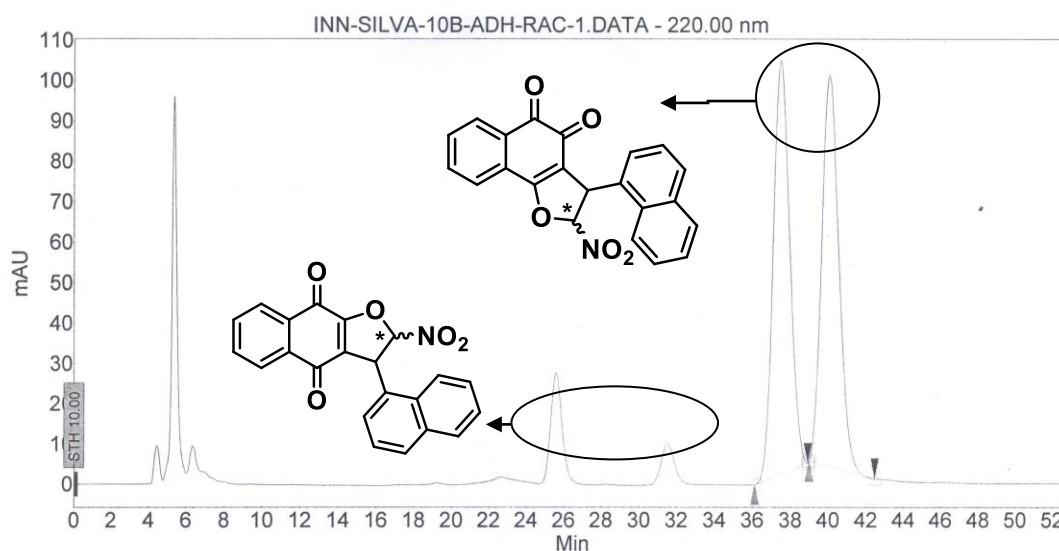
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	26.183	49.43	14667.7	17658.2	49.429
2	UNKNOWN	32.233	50.57	13549.9	18066.0	50.571
Total			100.00	28217.6	35724.1	100.000

Figura 27: Cromatograma de CLAE do composto racêmico (A).

Chromatogram : INN-SILVA-10B-ADH-RAC-1_channel3

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 11:23:28 PM
 Processed : 6/24/2017 12:20:28 AM
 Printed : 6/24/2017 12:20:47 AM



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	37.477	50.36	102.6	103.6	50.357
2	UNKNOWN	40.050	49.64	97.0	102.1	49.643
Total			100.00	199.6	205.7	100.000

Figura 28: Cromatograma de CLAE do composto racêmico (B).

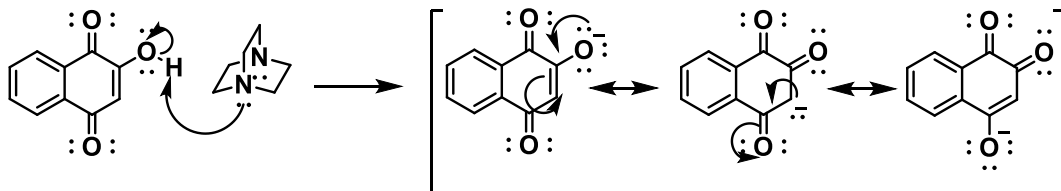
A proposta mecanística para obtenção dos derivados (A) e (B) (Esquema 23) em sua forma racêmica se inicia com desprotonação da lausona (20) com o auxílio do par de elétrons não ligantes presente no átomo de nitrogênio da molécula de DABCO, que atua como base de Lewis, gerando íons lausonato, essa etapa é facilmente verificada pela mudança de coloração no meio, a solução laranja passa para uma coloração vermelha. O lausonato formado no meio que irá atuar como agente nucleofílico (Doador de Michael). O enolato formado é estabilizado por ressonância, como é representado pela etapa 1 do mecanismo proposto. Em seguida esse nucleófilo se adiciona a espécie eletrofílica, α -bromonitroalceno (Aceptor de Michael) e leva a formação de um intermediário que captura o próton presente na molécula de DABCO, regenerando



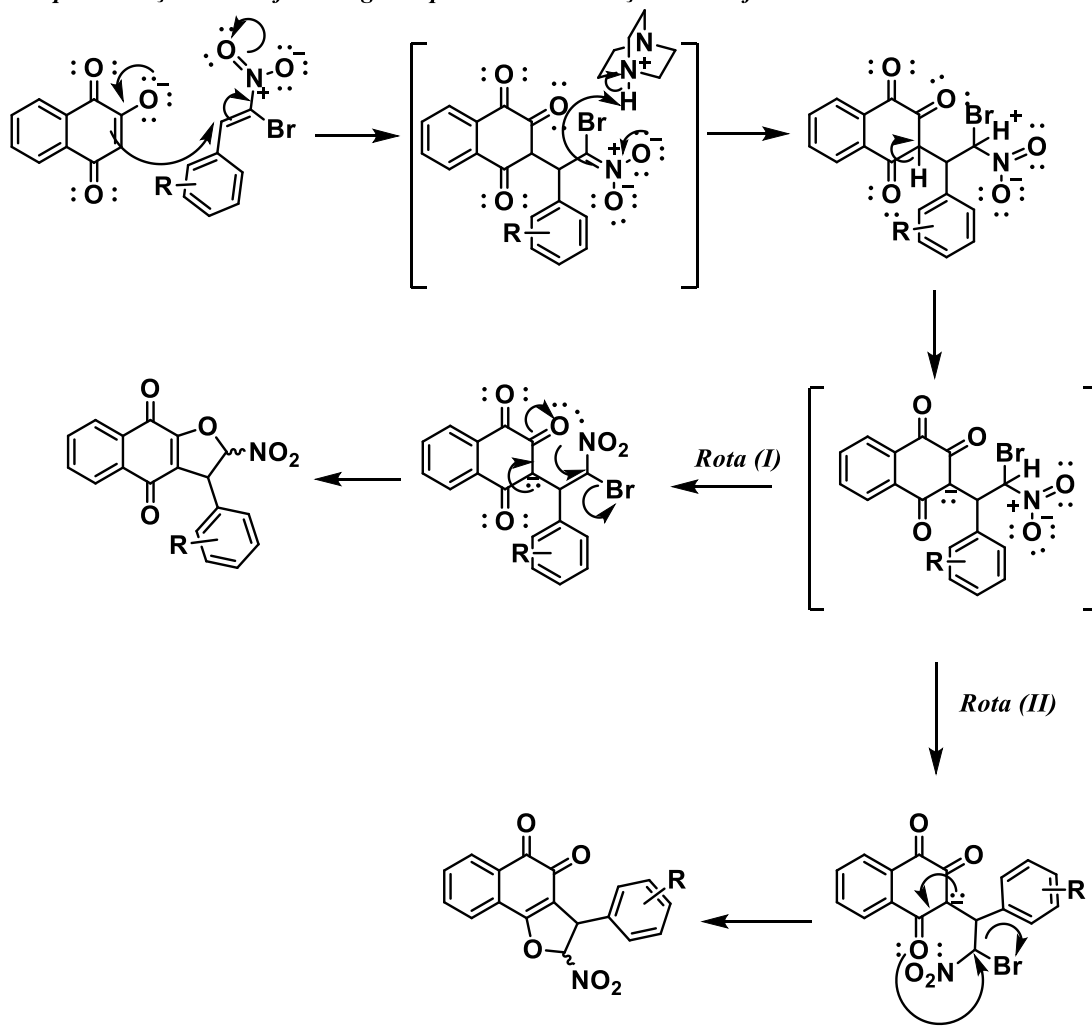
UFMG

assim a base utilizada, conseqüentemente leva a formação do aduto de Michael. O aduto de Michael formado é considerado um intermediário importante e muito reativo, por possuir um carbono com baixa densidade eletrônica (eletrofílico), devido à sua conectividade com o grupo nitro que é um forte retirador de densidade eletrônica e também com um átomo de bromo, que por sua vez é um átomo eletronegativo. Após a formação do aduto de Michael no meio, a base regenerada remove facilmente um próton presente na estrutura, formando um enolato que é estabilizado por ressonância e desencadeia uma substituição nucleofílica intramolecular, levando a saída do íon brometo, essa substituição pode ser ocasionada por duas partes da molécula. Quando o oxigênio em posição *orto* atua como nucleófilo ele ataca o carbono eletrofílico como é apresentado pela rota (I) levando a formação de uma *para*-furanonaftoquinona. Ao passo que, quando o oxigênio em posição *para* ao anel naftoquinônico atua como nucleófilo e ataca o eletrófilo leva a formação de *orto*-furanonaftoquinona, como é representado pela rota (II). Pode-se afirmar que devido à estrutura do DABCO e também pela quantidade catalítica utilizada nesse ensaio (10% mmol), não verificou a formação do produto derivado da eliminação do grupo nitro (furanonaftoquinonas monossustituídas).

Etapa 1: Formação do enolato (lausonato)



Etapa 2: Adição nucleofílica seguida por uma substituição nucleofílica intramolecular



Esquema 23: Proposta mecanística para obtenção dos derivados (A) e (B) em sua forma racêmica.

3.2. Síntese e caracterização dos produtos assimétricos

Após a síntese e caracterização dos compostos em sua forma racêmica, a próxima etapa do trabalho constituiu-se na obtenção dos produtos utilizando organocatalisadores quirais, dessa forma foi possível obter um produto enantiomericamente puro ou com alto grau de pureza, e verificar a eficiência dos catalisadores derivados da Cinchona, que é o objetivo central desse trabalho. Inicialmente nossos esforços foram concentrados na verificação de se determinar qual seria o melhor catalisador para essa síntese.

O primeiro estudo realizado foi para a escolha do solvente, embora o tolueno devidamente seco tenha sido eficiente na síntese dos produtos em sua forma racêmica, verificou-se a sua eficiência para o uso dos organocatalisadores quirais. Para esse estudo utilizou-se o organocatalisador (**22**) e como aceptor de Michael utilizou o derivado α -bromonitroalceno com substituinte naftila. A escolha deste organocatalisador está associado ao seu bom desempenho em reações de adição de Michael utilizando a 2-Hidroxi-1,4-naftoquinona como nucleófilo, como mencionado anteriormente.³³

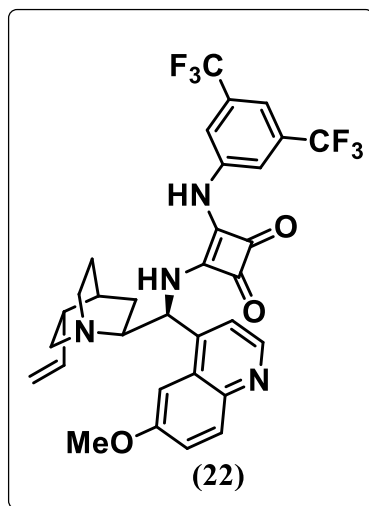
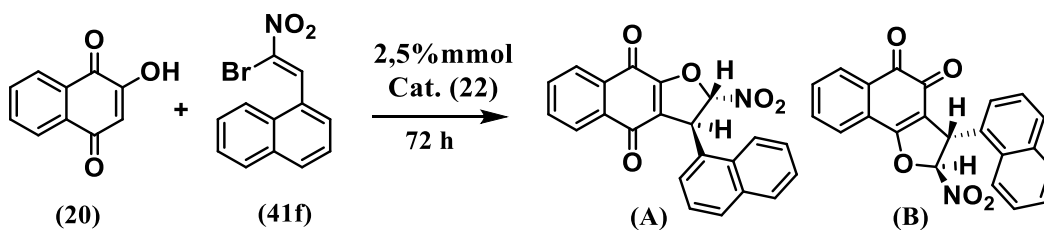


Figura 29: Estrutura molecular do organocatalisador utilizado em reação de Michael.

Os resultados para esses ensaios são apresentados pela Tabela 5. Os solventes utilizados foram tolueno, 1-4-dioxano e THF e os mesmos foram devidamente tratados

para evitar qualquer interferência. Pode-se constatar a eficiência da utilização do solvente tolueno levando a um rendimento superior aos outros solventes utilizados.

Tabela 5: Ensaios para verificar a eficiência do solvente e temperatura.



<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Produtos</i>
1	1,4-Dioxano	10 °C	A: 45% B: 27%
2	THF	10 °C	A: 34% B: -
3	Tolueno	10 °C	A: 55% B: 35%
4	Tolueno	25 °C	A: 53% B: 32 %

De posse da escolha do solvente, a próxima etapa consistiu na verificação da melhor temperatura em que a síntese seria realizada. Nesse contexto, realizou-se um novo ensaio, utilizando o tolueno como solvente em temperatura equivalente a 25 °C, como é apresentado pela entrada 4 (Tabela 5). Verificou-se que o rendimento obtido para temperatura de 25 °C não variou de forma significativa em relação à entrada 3.

A partir da escolha do solvente, e da temperatura, realizaram-se os ensaios para verificar a eficiência dos organocatalisadores quirais (Figura 30). Para a realização da síntese assimétrica utilizaram-se pequenas quantidades dos organocatalisadores (2,5% mmol). Os reagentes foram devidamente solubilizados em tolueno devidamente seco e a reação foi submetida em agitação magnética vigorosa em temperatura de 25 °C durante

72 horas em atmosfera de argônio. O ponto final da reação foi verificado por C.C.D após 72 horas, verificou-se a formação dos produtos desejados. A purificação foi realizada utilizando coluna cromatográfica de sílica aumentando a polaridade, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila. A pastilha foi feita utilizando sílica e diclometano, o solvente foi evaporado com o auxílio do rota evaporador (banho sem aquecimento). Foi necessário esse cuidado para evitar a formação do produto de eliminação do grupo nitro. Os produtos obtidos pela reação de adição de Michael assimétrica seguida de uma substituição nucleofílica bimolecular intramolecular levou a formação de dois regioisômeros, como descrito por Rueping e colaboradores.³⁴

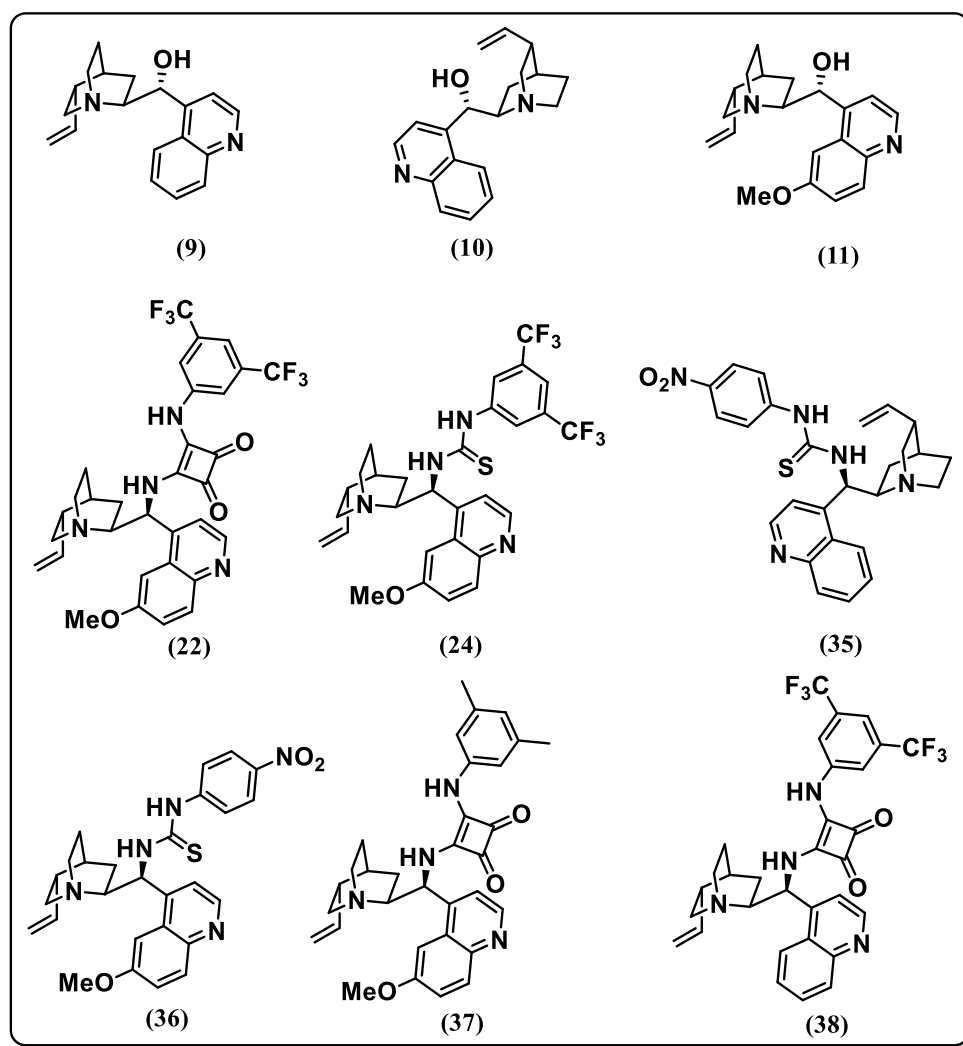
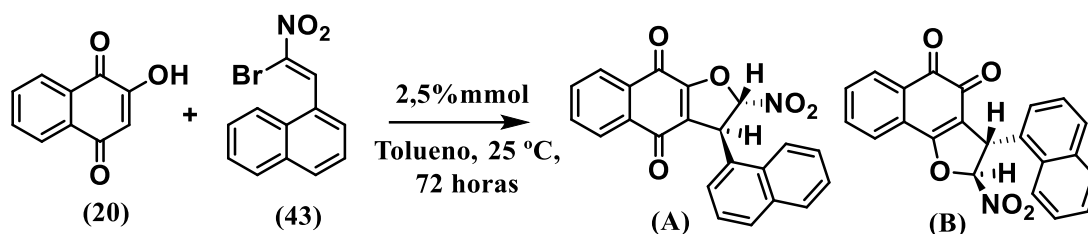


Figura 30: Estrutura molecular dos catalisadores orgânicos quirais que foram utilizados nesse trabalho.

Os produtos foram devidamente caracterizados utilizando métodos espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C , os dados obtidos foram comparados com os obtidos espectros obtidos anteriormente confirmando a formação dos produtos. Os ensaios realizados nessa etapa estão apresentados na Tabela 6 juntamente com seus respectivos rendimentos.

Tabela 6: Ensaios para obtenção dos produtos utilizando organocatalisadores assimétricos.

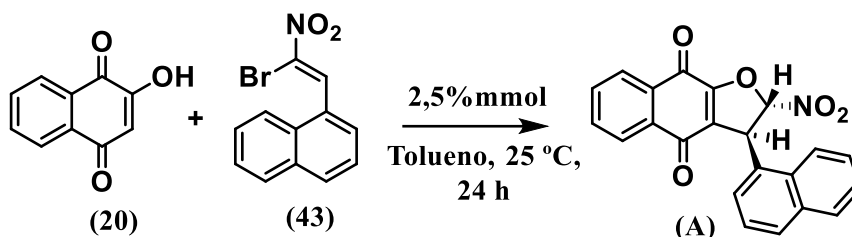


<i>Entrada</i>	<i>Catalisador</i>	<i>Rendimento (%) : A</i>	<i>Rendimento (%) : B</i>
<i>1</i>	-	-	-
<i>2</i>	(9)	21,2	21,8
<i>3</i>	(10)	32,7	18,2
<i>4</i>	(11)	19,2	14,7
<i>5</i>	(22)	35,3	20,5
<i>6</i>	(24)	47,7	21,5
<i>7</i>	(35)	13,7	20,6
<i>8</i>	(36)	20,3	13,7
<i>9</i>	(37)	37,0	12,2
<i>10</i>	(38)	56,8	-

Observou-se que para a entrada 1, foi realizada sem a presença de organocatalisador não obteve reação, logo pode-se concluir que reações desse tipo só são favorecidas na presença de um catalisador.

A determinação enantiomérica dos produtos obtidos, utilizando organocatalisadores quirais foi realizada utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Como discutido anteriormente só foi possível a análise cromatográfica para o produto (A) devido à isomerização entre o produto (B) em (A). Os rendimentos com seus respectivos excessos enantioméricos estão apresentados pela Tabela 7.

Tabela 7: Rendimentos e excesso enantioméricos obtidos para o produto (A).



<i>Entrada</i>	<i>Catalisador</i>	<i>Rendimento (%)</i> : A	<i>ee%</i>
1	(9)	21,2	1
2	(10)	32,7	64
3	(11)	19,2	3
4	(22)	35,3	92
5	(24)	47,7	87
6	(35)	13,7	67
7	(36)	20,3	84
8	(37)	37,0	89
9	(38)	56,8	96

Todos os cromatogramas estão no Apêndice deste trabalho, destaca-se o cromatograma obtido pela entrada 9, que é representado pela Figura 31, para verificação da elevada seletividade obtida pelo uso deste organocatalisador.

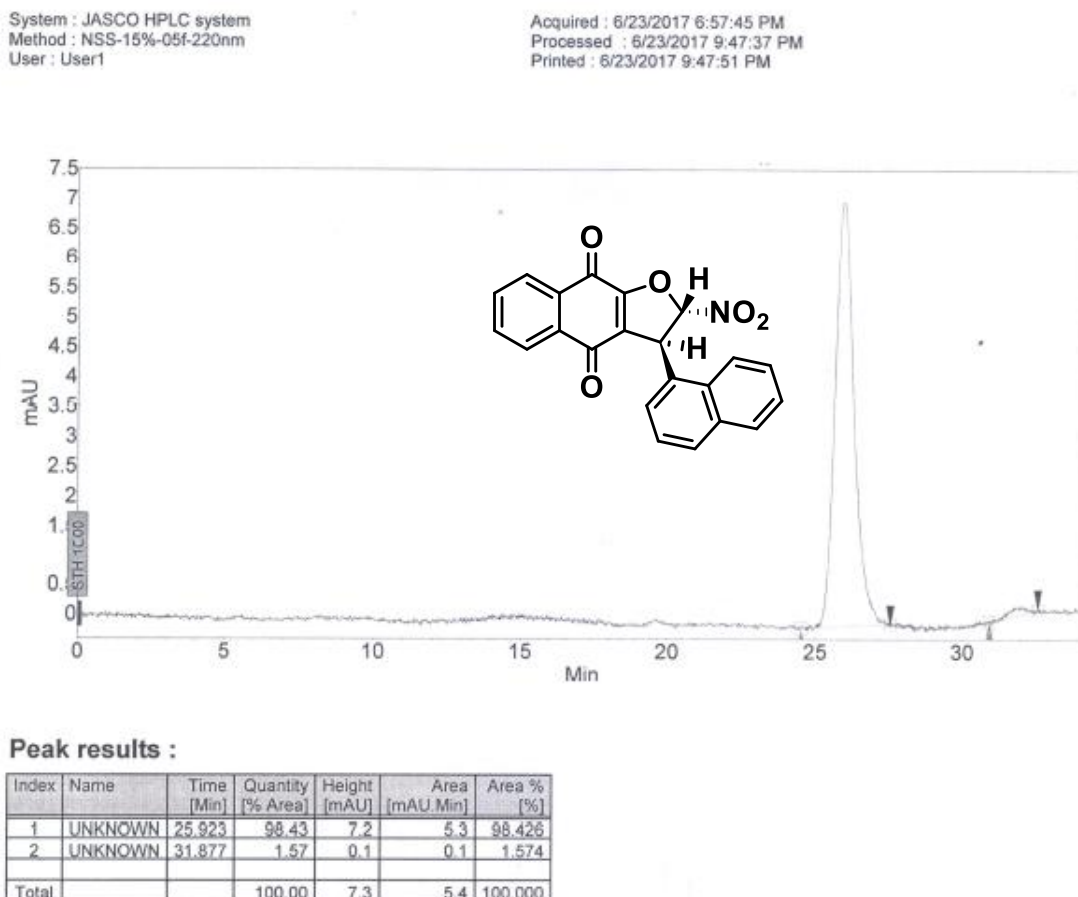


Figura 31: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 9.

De posse dos dados obtidos pela Tabela 7, é possível verificar a eficiência dos organocatalisadores utilizados.

Podemos destacar que os catalisadores utilizados nas entradas 1, 2 e 3, são catalisadores que possuem apenas um núcleo doador de ligação de hidrogênio e esperava-se que a interação com o aceptor de Michael fosse desfavorecida, devido à presença do grupo nitro que não seria devidamente estabilizado e como consequência dificultaria assim a aproximação entre os reagentes, com isso esses organocatalisadores



UFMG

não atuaria como catalisadores bifuncionais levando a um baixo rendimento e baixa seletividade.

Observa-se ainda que para as entradas 1 (1% *ee*) e 3 (3% *ee*), não foi possível obter moléculas com alto grau de pureza, nesse contexto pode-se justificar que essas moléculas atuaram como uma base de Lewis, o que favoreceu a desprotonação da lausona e desencadeou a reação. A baixa seletividade está associada diretamente a sua estrutura, uma vez que não obteve interação com os dois reagentes. Observou-se pela entrada 2, que apesar da estrutura do organocatalisador utilizado possuir uma interação baixa com o grupo nitro, foi possível verificar uma modesta seletividade para a formação do produto (**A**), o rendimento de 32,7% para esse produto, apesar de baixo, foi possível obter 64% *ee*.

Para os ensaios 5 (87% *ee*) e 7 (84% *ee*), verifica-se que alterando os substituintes ocorre o aumento na seletividade do produto. Pode-se constatar que o aumento de substituintes retiradores de densidade eletrônica favorece a enantiosseletividade, como consequência favorece a interação entre os hidrogênios e o aceptor de Michael, em decorrência do aumento da interação intermolecular que ocorre entre os reagentes e o catalisador, pode-se favorecer a formação do produto em alto grau de pureza.

A diferença existente entre os organocatalisadores utilizados nas entradas 4 e 8 são caracterizadas pela presença de grupos doadores de densidade eletrônica por efeito indutivo, como destaca-se o catalisador (**37**), e a presença de grupos retiradores de densidade eletrônica, como o catalisador (**22**). Verifica-se que a enantiosseletividade foi favorecida quando se utiliza organocatalisadores substituídos com grupos retiradores de densidade eletrônica (**22**), para esse ensaio obteve-se excesso enantiomérico equivalente a 92%, esse efeito é justificado pelo aumento na interação de hidrogênio que ocorre entre o organocatalisador e o substrato (Aceptor de Michael).

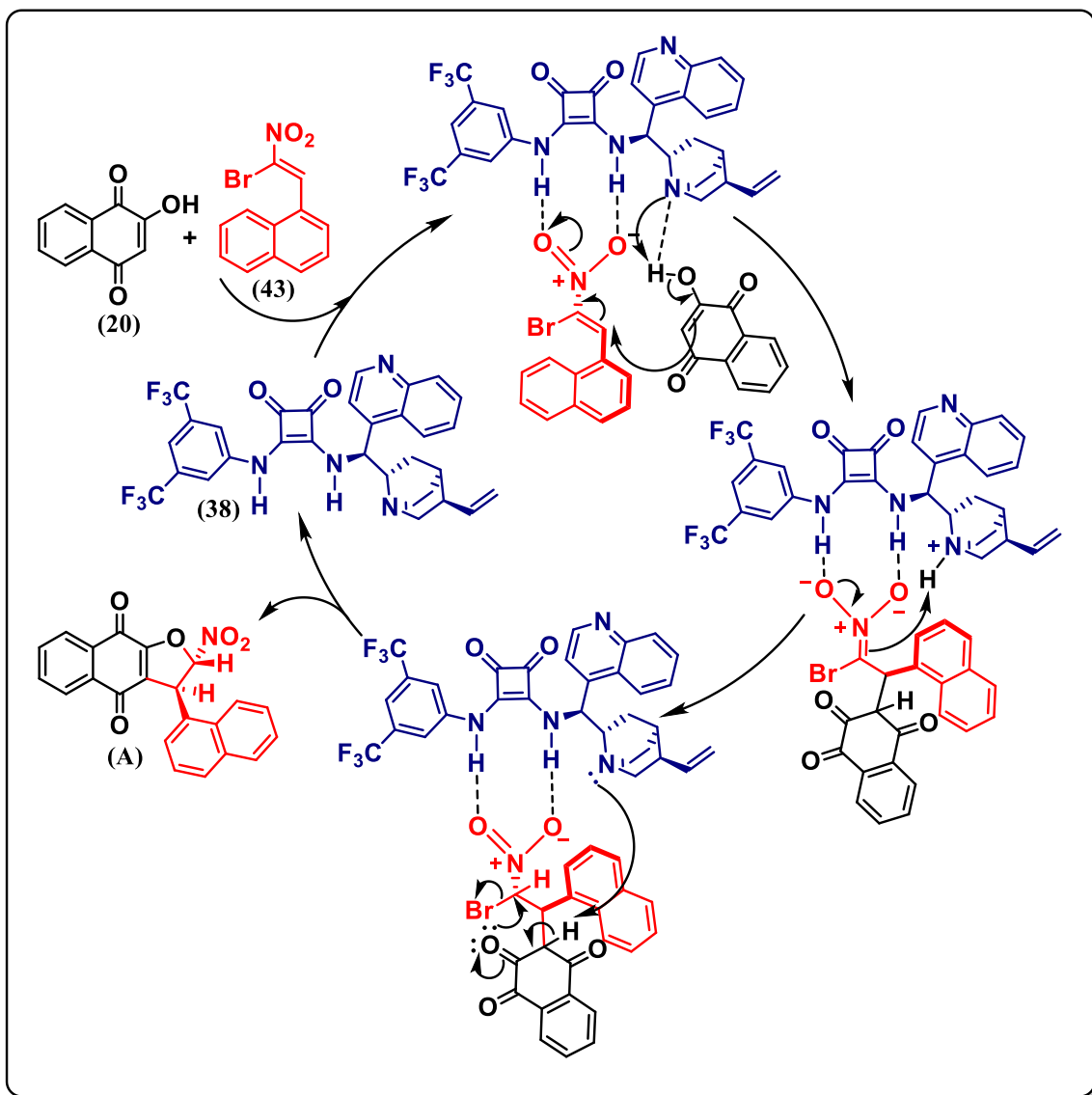
Observou-se uma melhora significativa na seletividade presente nos ensaios 4 e 9, a diferença associada a estrutura dos organocatalisadores é caracterizada pelo substituinte presente no núcleo quinolina. Destaca-se que a presença do substituinte metoxila presente nesse núcleo desfavorece a enantiosseletividade, ao passo que para o núcleo quinolina que possui como substituinte o hidrogênio é favorecida, o uso deste

organocatalisador (**38**) levou a formação do produto com alto grau de pureza, obtendo 96% *ee*.

Pode-se associar a diferença obtida na utilização de organocatalisador contendo a esquaramida e o organocatalisador derivado da tiouréia. Observou-se que para catalisadores contendo a esquaramida a seletividade foi obtida em 92%, como é possível verificar pela entrada 9. Quando se analisa a entrada 6, observa-se a presença de um organocatalisador derivado da tiouréia, a seletividade nesse ensaio foi de 84% *ee*. Com base nesses estudos, pode-se definir que catalisadores contendo a unidade esquaramida são considerados importantes porque possui ligação de hidrogênio mais forte, bem como a distância que existe entre os dois hidrogênios presentes na unidade da esquaramida o que favorece a interação com o reagente quando se compara com os derivados da tiouréia.⁵⁹

O mecanismo proposto para a síntese de furanonaftoquinonas assimétricas é representado no Esquema 24, foi fundamenta a partir de publicações anteriores.^{33,34} A sequência de reação envolve a adição enantiocontrolada de Michael da lausona ao derivado α -bromonitroestireno, seguido de uma ciclização enantiosseletiva, que leva a substituição nucleofílica do brometo para produzir os di-hidrofuranos polissubstituídos. Ele se inicia pela desprotonação da lausona (**20**) pela amina terciária da unidade quinuclidina, resultando num enolato. Em seguida, o enolato formado é adicionado ao eletrófilo pela face *Re*, via adição de Michael. Essa adição é facilitada pela ativação do grupo nitro que está envolvido em ligação dupla de hidrogênio com o grupo esquaramídeo presente no catalisador quiral. No segundo passo, o nitrogênio presente na unidade quinuclidina abstrai um próton do aduto formado levando a formação de um enolato. O enolato formado adiciona pelo oxigênio em posição *orto* ao núcleo naftoquinônico ao nitroalceno ativado pela unidade esquaramida em uma reação intramolecular que é facilitada pela saída de íons brometo, levando a formação da furanonaftoquinona assimétrica.

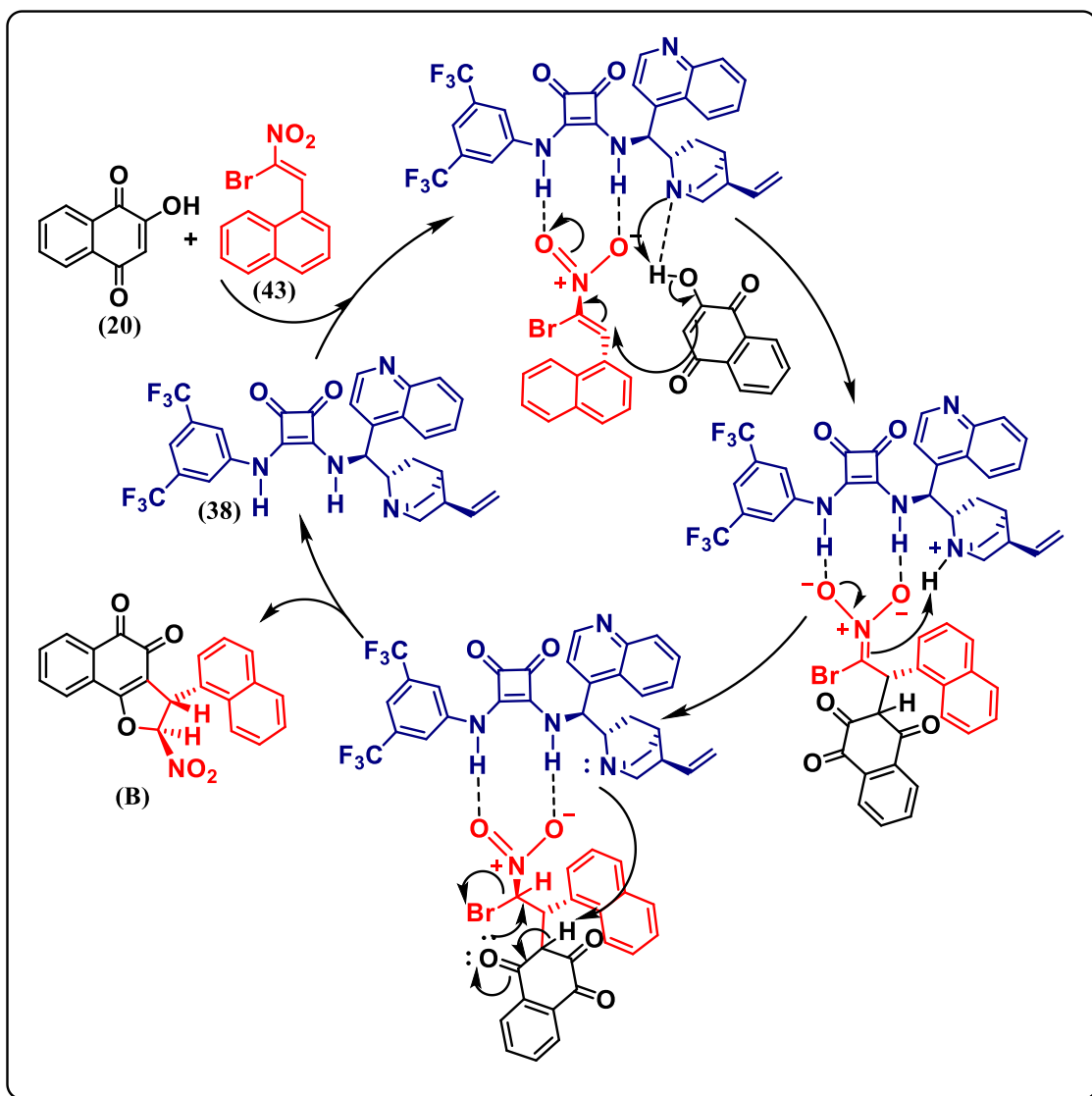
59. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalysts. *J Am Chem Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.



Esquema 24: Proposta mecanística para obtenção do produto (A) via organocatálise.

Para o produto (B), embora não foi possível a sua análise enantiomérica foi proposto o mecanismo para a sua formação. O mecanismo proposto para a síntese de *orto*-furanonaftoquinonas assimétricas é representado no Esquema 25. A sequência de reação ocorre de maneira semelhante à formação do produto (A). A diferença que está relacionada ao produto (B) é na etapa que ocorre a substituição nucleofílica intramolecular, quando o nitrogênio presente no grupo quinuclidina abstrai o próton levando a formação do enolato. Esse enolato formado leva o oxigênio em posição *para*

ao anel naftoquinônico atuar como nucleófilo e atacar o nitroalceno ativado pela unidade esquamídica que é facilitada pela saída de íons brometo, levando a formação do produto **(B)**.



Esquema 25: Proposta mecanística para obtenção do produto **(B)** via organocatálise.

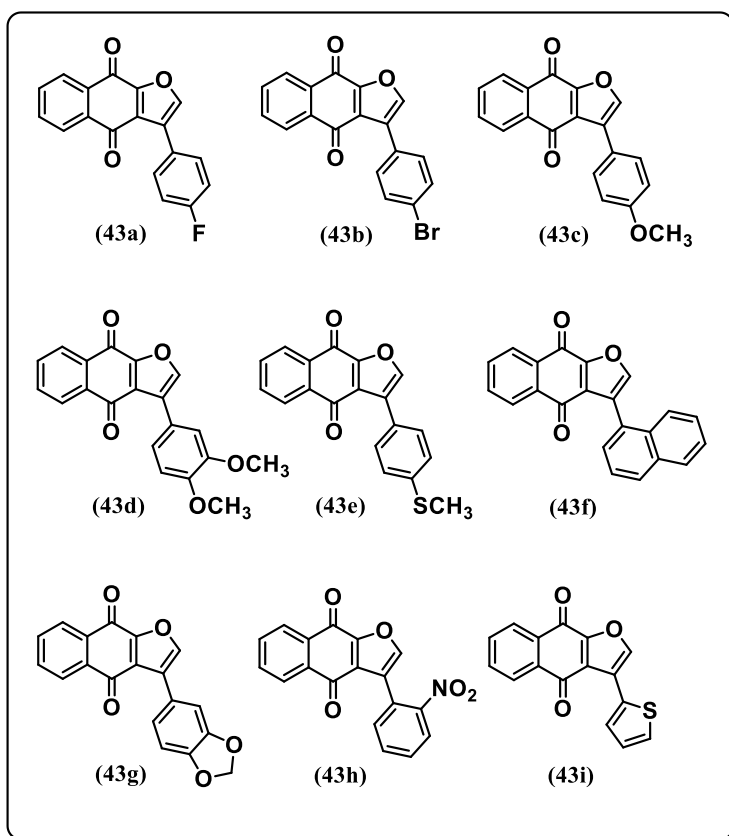
De posse dos resultados obtidos nessa etapa do trabalho, pode-se verificar a eficiência de organocatalisadores derivados do alcaloide Cinchona em reações assimétricas de adição de Michael. Embora não seja possível a análise enantiomérica do

produto (B) devido a sua baixa estabilidade, obteve-se o estudo completo para o produto (A) e pode-se verificar a seletividade do organocatalisador (38).

3.3. Atividade Citotóxica

3.3.1. Ensaio MTT

Os testes de atividade citotóxica dos derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (Esquema 26) foram realizados em parceria com o grupo de pesquisa da Prof. Dra. Claudia Pessoa, da Universidade Federal do Ceará, a fim de avaliar a atividade citotóxica dos mesmos frente a células tumorais e normais. Os compostos foram avaliados *in vitro*, baseado no ensaio MTT.⁶⁰



Esquema 26: Compostos avaliados frente às linhagens de células tumorais e células normais

⁶⁰ Mosmann, T.; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* **1983**, *65*, 55–63.



UFMG

As substâncias (**43a-i**) foram submetidas a testes frente a cinco linhagens de células tumorais, são elas: HCT-116 (Cólon humano), PC3 (Próstata), OVCAR-8 (Ovário), MX-1 (Carcinoma de mama), JURKAT (Leucemia de células T) e células normais do tipo PBMC (células mononucleares de sangue periférico). Os testes foram realizados empregando o ensaio MTT e a Doxorrubicina como controle positivo. Os resultados obtidos no teste farmacológico dos derivados nafto[2,3-*b*]furano-4,9-diona foram expressos em $CI_{50}\mu M/72h$ (concentração que inibe 50% do crescimento das células tumorais, e estão dispostos na Tabela 8 e comparados com o controle positivo.

Tabela 8: Atividade citotóxica expressa por IC_{50} (μM) ($IC_{95\%}$) dos derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona frente a linhagens de celulares tumorais e normais.

<i>MTT 72h</i>	<i>IC₅₀ μM (CI95%)</i>					
	<i>HCT-116</i>	<i>PC3</i>	<i>OVCAR-8</i>	<i>MX-1</i>	<i>JURKAT</i>	<i>PBMC</i>
43a	6.02 5.51-6.43	3.97 3.76-4.21	5.43 4.75-4.86	5.20 5.03-5.47	3.45 3,01-3,76	>17.10
43b	5.39 5.25-5.59	2.61 2.41-2.95	2.98 2.58-3.32	3.23 3.09-3.49	2.78 2.61-3.04	>14.15
43c	5.78 5.19-6.38	4.96 4.66-5.19	6.01 5.32-6.67	5.59 5.45-5.75	3.81 3.55-3.97	>16.43
43d	5.20 4.84-5.56	3.89 3.62-4.31	4.69 4.51-4.84	5.05 4.72-5.29	3.71 3.56-3.89	>14.95
43e	6.03 5.84-6.12	2.49 2.28-2.74	4.09 3.87-4.37	4.74 4.37-5.24	2.18 2.06-2.59	>15.60
43f	6.17 5.89-6.38	1.82 1.57-1.97	3.88 3.76-3.98	3.30 2.65-3.51	2.09 1.88-2.28	>15.41
43g	2.76 2.60-2.95	2.54 2.26-3.01	3.08 2.98-3.36	2.92 2.76-3.04	2.04 1.82-2.20	>15.70
43h	1.28 1.03-1.53	1.59 1.50-1.66	2.25 1.91-2.60	2.85 2.53-3.25	1.47 1.31-1.66	>15.66
43i	5.17 4.92-5.53	4.85 4.64-5.17	5.39 5.21-5.78	4.92 4.46-5.32	4.21 3.96-4.53	>17.83
*	0.21 0.16-0.25	0,05 0.01-0.06	0,45 0,41-0,49	0.42 0.39-0.45	0.02 0.01-0.03	0.55 0.41-0.58

* Controle positivo utilizado: Doxorrubicina



A atividade de um composto pode ser classificada de acordo com os valores de CI_{50} obtidos em testes: elevada atividade ($CI_{50} < 2 \mu M$), atividade moderada ($2 \mu M < CI_{50} < 10 \mu M$) e inativos ($CI_{50} > 10 \mu M$). De posse dessa informação pode-se classificar a atividade dos derivados testados como moderadas para todas as linhagens de células tumorais testadas. Destacando-se o composto **(43h)**, que obteve uma classificação elevada frente às linhagens de células tumorais de cólon humano, próstata e atividade moderada frente às linhagens de ovário e leucemia de células T, embora a alta atividade citotóxica para essas linhagens vale ressaltar que essa substância não conseguiu ser mais ativa que o controle positivo utilizado, a Doxorrubicina.

É possível concluir com esses testes, que embora os derivados nafto[2,3-*b*]furano-4,9-diona tenham apresentado resultados positivos frente as linhagens testadas, pode-se observar que esses derivados não possuíram um resultado próximo ou melhor do obtido pelo controle utilizado. Observou-se também que os compostos **(43a-i)** apresentaram baixa citotoxicidade frente a células normais, PBMC, quando comparado com o controle positivo.

Com estes resultados, conclui-se que as substâncias testadas apresentaram atividade citotóxica frente a linhagens de células tumorais, sendo ambos derivados de reações de adição de Michael utilizando a naftoquinona lausona **(20)** como nucleófilo,



4. Conclusões e Perspectivas

Foram sintetizados nove derivados naftoquinoidais proveniente de reação de adição de Michael seguido por reações intramoleculares utilizando como nucleófilo a naftoquinona 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. Destacando-se os derivados **(43d-i)** que são relatados pela primeira vez, bem como a estrutura cristalográfica resolvida para o derivado **(43f)**. Todos os derivados foram submetidos a testes citotóxicos frente a linhagens de células neoplásicas, e apresentaram atividade citotóxica elevada, destacando-se o **(43h)**, apresentou elevada citotoxicidade frente a todas as linhagens de células neoplásicas avaliadas.

Foi estudada e desenvolvida metodologia de reação de adição de Michael visando compostos assimétricos utilizando organocatalisadores quirais, destacando organocatalisadores com unidade esquamida que resultou em elevada seletividade, 96 % *ee*, para a síntese realizada.

Como perspectivas futuras será realizado o escopo da reação de adição de Michael via organocatálise, variando-se os aceptores de Michael com o intuito de se obter novos derivados naftoquinoidais e realizar testes biológicos para os derivados obtidos via organocatálise.

Os resultados obtidos serão submetidos para publicação e o Grupo de pesquisa continuará investigando reações via organocatálise, com o objetivo de se obter derivados naftoquinoidais com alto potencial biológico.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e equipamentos

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

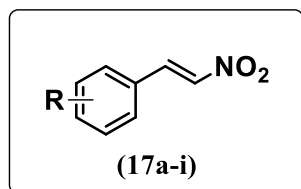
Os espectros na região do infravermelho foram registrados em aparelho Perkin-Elmer FT-IR, os compostos foram pastilhados com KBr anidro utilizando prensa hidráulica e os espectros adquiridos na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se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

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em aparelho Fisher-Johns utilizando lâminas de vidro arredondadas. Os solventes e reagentes, para fins sintéticos foram tratados, destilados e secos conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas. O monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia em Camada Fina (C.C.F.), em cromatofolhas de gel de sílica 60F-254, com 0,2 mm de espessura de camada (MERCK). Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias foi efetuada em lâmpada de Ultravioleta. As substâncias foram purificadas por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (Acros Organics 0,035-0,070 mm, diâmetro de poro 6 nm).

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

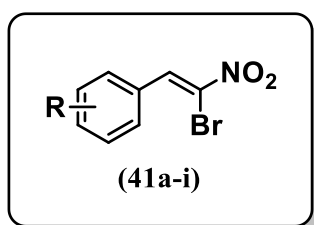
5.2. Procedimento geral para os derivados α -bromonitroalcenos

5.2.1. Síntese geral dos intermediários β -nitroestirenos.⁵³



Em um balão de 100 mL de fundo redondo, previamente limpo e seco, equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo, adicionou-se 5 mmol do aldeído correspondente (**40a-i**), 282 mmol de nitrometano (**39**) (15 mL), 5,00 mmol de NH₄OAc (385,4 mg). A mistura de reagentes foi submetida à agitação magnética vigorosa e refluxo a uma temperatura de 100°C durante 6 horas. O fim da reação foi verificada por C.C.D, onde observou-se que todo o material de partida foi consumido. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e vertida em 100 mL de água destilada fria. Em seguida verteu-se a mistura reacional em um funil de separação e lavou-se com acetato de etila (3 x 25 mL), recolheu-se a fase orgânica e lavou-se com uma solução saturada de NaCl, adicionou-se Na₂SO₄ anidro para garantir a secagem do meio, filtrou-se e removeu todo o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. A mistura residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila em ordem crescente de polaridade

5.2.2. Síntese dos derivados α -bromonitroalcenos.⁵⁴



Em um balão de fundo redondo de 125 mL, previamente limpo e seco, equipado com agitador magnético foram adicionados 10 mL de ciclohexano, 3,5 mmol de β -nitroestireno (**17a-i**), 8,1 mmol de piridina. A mistura de reagentes foi submetida a banho de gelo e em seguida foram adicionados 7,7 mmol de bromo gota-a-gota ao longo



UFMG

de 5 minutos, em seguida o sistema foi lentamente aquecida em refluxo, durante 7 horas. O produto foi extraído com solvente, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com Na₂S₂O₃ aquoso saturado (10 mL), água (20 mL), solução de saturada de NaCl (20 mL). Após separação do produto com acetato de etila, secou-se (Na₂SO₄ anidro) e filtrou-se o mesmo. A camada orgânica foi concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatografia de sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila em ordem crescente de polaridade.

5.3. Procedimento geral para a síntese dos derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (**43a-i**)

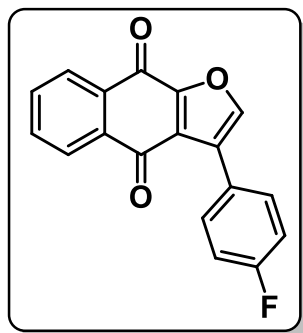
O procedimento para a síntese dos derivados nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (**43a-i**) foi desenvolvido segundo Zhang e colaboradores⁵¹, com alterações na purificação das substâncias.

Foram solubilizados sob agitação magnética em um tubo de 5 mL previamente limpo e seco, 0,3 mmol do substrato α -bromonitroalceno (**41a-i**), 0,15 mmol de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**20**), 0,18 mmol de acetato de sódio (NaOAc), 0,03 mmol de brometo de tetrabutilamonio (TBAB) em 1 mL de H₂O destilada. A reação permaneceu sob agitação vigorosa durante 7 horas e temperatura de 70°C. Verificou-se o ponto final da reação utilizando C.C.D, observou-se que os materiais de partidas foram totalmente consumidos dando origem ao produto. Lavou-se o produto bruto utilizando acetato de etila, separou-se a fase orgânica da fase aquosa. Adicionou-se a fase orgânica o agente secante Na₂SO₄ anidro, para garantir que toda água fosse eliminada do meio orgânico. Filtrou-se e concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.



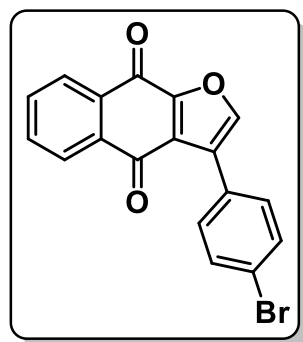
UFMG

3-(4-fluorofenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43a)



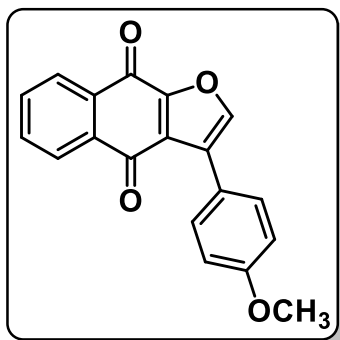
Rendimento: 87%; sólido amarelo; faixa de temperatura de fusão 225 – 228°C [Lit* (208 – 210°C)]; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,25-8,20 (m, 1H), 8,17 (dt, $J = 9,3, 3,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 5,7$ e $3,3$ Hz, 2H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,1, 164,5, 162,1, 154,1, 145,5, 134,3, 134,1, 134,0, 132,2, 131,1, 131,0, 127,4, 127,0, 125,1, 125,0, 115,8, 115,6. I.V (KBr) ν : 3075, 1684, 1584, 1424, 1326, 1295, 808, 708 cm^{-1} .

3-(4-bromofenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43b)



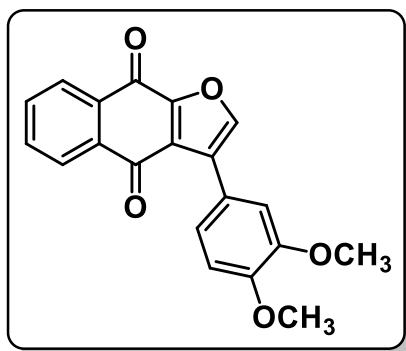
Rendimento: 73%; sólido amarelo; faixa de temperatura de fusão 242 – 245°C [Lit* (228 – 230°C)]; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (dd, $J = 5,8$ e $3,1$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 5,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 5,7$ e $3,3$ Hz, 2H), 7,60 (s, 4H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,0, 154,2, 145,6, 134,4, 134,1, 134,0, 132,3, 132,0, 130,7, 128,0, 127,5, 127,0, 126,8, 123,3. I.V (KBr) ν : 2922, 1673, 1586, 1172, 839 cm^{-1} .

3-(4-metoxifenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43c)



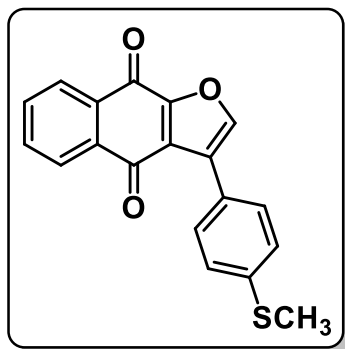
Rendimento: 82%; sólido vermelho; faixa de temperatura de fusão 232 – 235°C [Lit* (214 – 216°C)]; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.21–8.05 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H), 7.63–7.53 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).; RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,1, 160,3, 145,3, 134,2, 134,1, 134,0, 132,4, 130,4, 127,6, 127,4, 127,2, 126,8, 121,3, 115,3, 114,2, 55,6. I.V (KBr) ν : 3126, 2924, 1678, 1536, 1498, 1378, 1256, 824 cm^{-1} .

3-(3,4-dimetoxifenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43d)



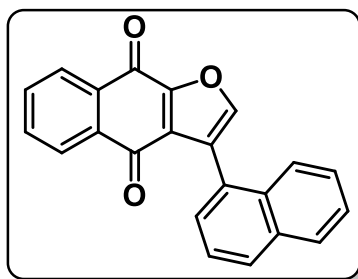
Rendimento: 67%; sólido alaranjado; faixa de temperatura de fusão 175°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,15-8,08 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,0, 154,00, 149,8, 149,0, 145,3, 134,2, 134,1, 133,8, 132,2, 127,7, 127,4, 127,1, 126,8, 121,5, 121,4, 112,8, 111,3. I.V (KBr) ν : 3116, 2928, 1662, 1499, 1388, 1232, 802 cm^{-1} .

3-(4-(tiometil)fenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43e)



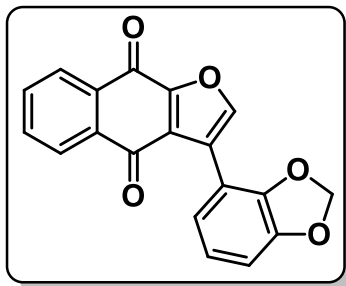
Rendimento: 56%; sólido roxo; faixa de temperatura de fusão 205 - 208°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,20 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 5,7$ e $3,3$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,0, 154,1, 145,5, 140,0, 134,3, 134,1, 134,0, 132,3, 129,4, 127,5, 127,4, 127,1, 127,0, 126,5, 125,5, 15,8. I.V (KBr) ν : 3118, 2926, 1778, 1528, 1408, 1374, 1278, 804, 528 cm^{-1} .

3-(naftalen-1-il)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43f)



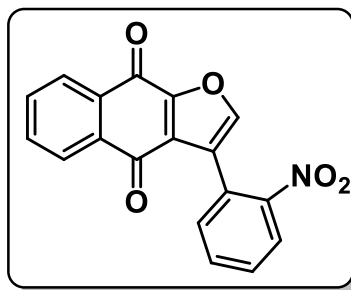
Rendimento: 93%; sólido amarelo; faixa de temperatura de fusão 204 - 206°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 180,4, 174,2, 153,5, 147,1, 134,2, 134,0, 133,8, 133,7, 132,52, 132,2, 129,6, 129,0, 128,7, 128,2, 127,3, 127,0, 126,6, 126,3, 125,5, 125,3, 125,0. I.V (KBr) ν : 3146, 1670, 1400, 1208, 716 cm^{-1} .

3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (43g)



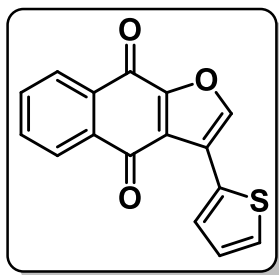
Rendimento: 74%; sólido alaranjado; faixa de temperatura de fusão 243 - 245°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,27-8,15 (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 11,8$ e $8,5$ Hz, 3H), 7,29-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,1, 154,0, 148,4, 148,0, 145,4, 134,3, 134,1, 134,0, 132,3, 127,7, 127,5, 127,1, 127,0, 123,0, 122,6, 109,8, 108,6, 101,6. I.V (KBr) ν : 3132, 1674, 1490, 1400, 1240, 928, 710 cm^{-1} .

3-(2-nitrofenil)nafto[2,3-*b*]furano-4,9-diona (43h)



Rendimento: 80%; sólido amarelo claro; faixa de temperatura de fusão 242 - 244°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,28-8,21 (m, 2H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78-7,61 (m, 4H), 7,49 (dd, $J = 7,4$ e $1,6$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 174,1, 153,4, 149,0, 145,3, 134,3, 134,2, 133,6, 133,5, 132,7, 132,50, 130,2, 127,5, 127,4, 127,1, 125,5, 124,8, 123,8. I.V (KBr) ν : 3132, 1676, 1586, 1524, 1348, 1196, 794 cm^{-1} .

3-(tiofen-2-il)nafto[2,3-*b*]furano-4,9-diona (43i)



Rendimento: 75%; sólido alaranjado; faixa de temperatura de fusão 175°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 180,6, 174,0, 154,0, 145,1, 144,8, 134,3, 134,1, 132,2, 130,8, 129,8, 129,2, 128,0, 127,5, 127,0, 126,4, 121,4. I.V (KBr) ν : 3120, 1670, 1400, 1374, 1248, 1194, 716 cm^{-1} .

5.4. Síntese Assimétrica

Obtenção dos catalisadores orgânicos quirais

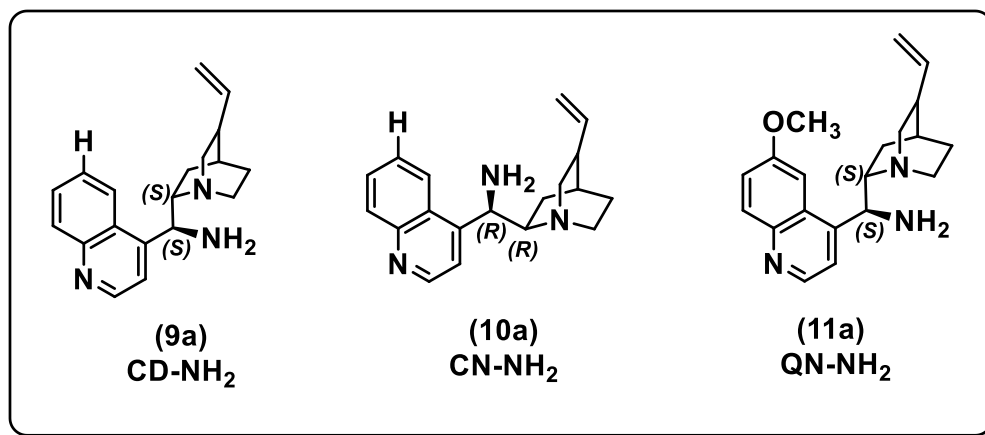
Os compostos Cinchonidina (**9**), Cinchonina (**10**), Quinina (**11**), Isotiocianatos (isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benzeno e isotiocianato-4-nitrobenzeno)) Aminas (3,5-bis(trifluorometil)anilina e 3,5-dimetilanilina) e 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona foram adquiridos comercialmente. Os organocatalisadores utilizados nesse trabalho foram sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura,^{61,62,63} conforme o procedimento discutido a seguir.

61. Cassani, C., Martín-Rapún, R., Arceo, E., Bravo, F., & Melchiorre, P.. Synthesis of 9-amino (9-deoxy) epi cinchona alkaloids, general chiral organocatalysts for the stereoselective functionalization of carbonyl compounds. *Nature protocols*. **2013**, 8, 325-344.

62. Yang, W., Du, D. M.. Highly enantioselective Michael addition of nitroalkanes to chalcones using chiral squaramides as hydrogen bonding organocatalysts. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5450-5453.

63. Jakubec, P., Cockfield, D. M., Hynes, P. S., Cleator, E., Dixon, D. J.. Enantio- and diastereoselective Michael additions of C-succinimidyl esters to nitro olefins using cinchonine-derived bifunctional organocatalysts. *Tetrahedron Asymmetr.* **2011**, 22, 1147-1155.

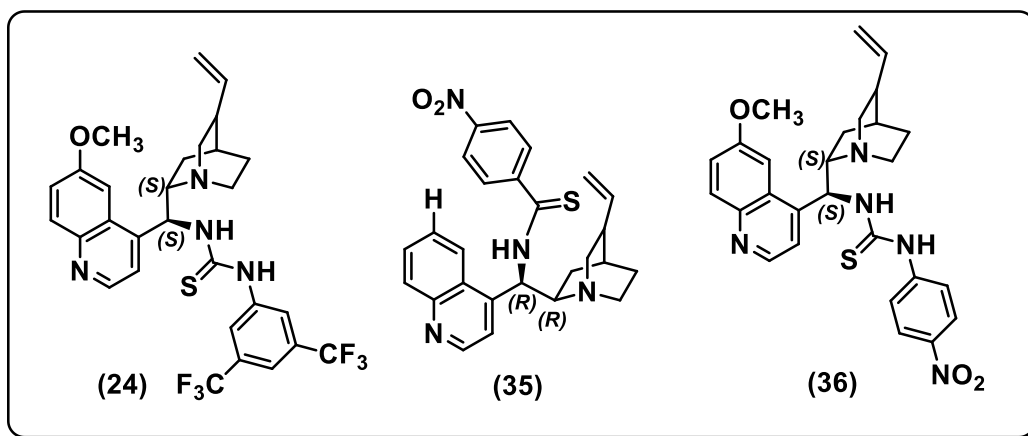
5.4.1. Síntese geral para os derivados 9-amino(9-desoxi)epicinchona (9a), (10a) e (11a).



Em um balão de fundo redondo de 250 mL, previamente limpo e seco, adaptado com um condensador, um septo de borracha e agitador magnético, foram adicionados 15,4 mmol do alcalóide cinchona, 18,5 mmol de PPh₃ (trifenilfosfina). Em seguida, foram adicionados 60 mL de THF seco com auxílio de uma seringa durante 5 minutos. Resfriou-se o sistema a 0°C e permaneceu sob agitação vigorosa durante 5 minutos. Adicionou-se lentamente 18,5 mmol de DIAD (azodicarboxilato di-isopropila) com uma seringa à solução fria durante aproximadamente 6 minutos. O sistema continuou em agitação durante 5 minutos e em seguida foram adicionados 18,5 mmol de DPPA (Azida de difenilfosforilo) gota a gota durante 15 minutos e, após agitação a mistura permaneceu em banho de gelo por 15 minutos. Removeu-se o banho de resfriamento e deixou a mistura aquecer até 25°C. A mistura foi mantida sob agitação magnética e atmosfera de argônio durante 4 horas. Em seguida, o sistema foi deixado sob aquecimento a 45°C e continuou agitando sob essa temperatura durante 2 horas. Adicionou à mistura 18,5 mmol de PPh₃. Observou-se uma evolução moderada do gás. O sistema reacional foi deixado sob agitação durante 2 h em temperatura de 45 °C. Adicionou-se 3,5 mL de água e agitou-se a solução durante 20 h em uma temperatura igual a 45 °C. Resfriou-se mistura reacional até à temperatura ambiente e depois transferiu a solução para um balão de fundo redondo de 500 ml utilizando DCM (15 ml)

para enxaguar o balão de reação. Removeu os solventes sob vácuo com a ajuda de um evaporador rotativo. Adicionou-se um agitador magnético ao balão de fundo redondo e 80 mL de DCM. Agitou-se a mistura até a obtenção uma solução homogênea. Adicionou-se lentamente 80 mL de uma solução aquosa de HCl (ácido clorídrico, 2 M) e agitou-se vigorosamente durante 10 min. Separou-se a fase orgânica da fase aquosa com auxílio de um funil de separação e lavou-se a fase aquosa duas vezes com DCM (2 x 40 mL). Recolheu-se a fase orgânica e adicionou-se Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.

5.4.2. Síntese geral para os organocatalisadores derivados da tiouréia (24), (35), (36).

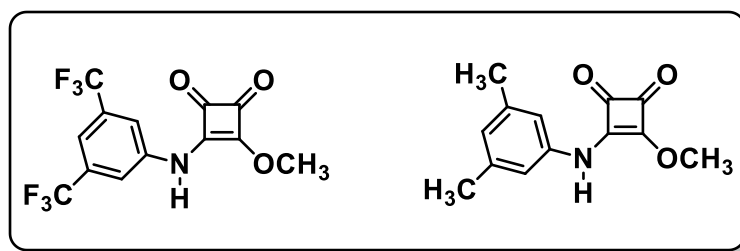


Em um balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, foram adicionados 1,53 mmol do intermediário amino (9-amino(9-desoxi)epicinchona), 1 mL de THF anidro, e, em seguida o sistema reacional foi submetido ao resfriamento em banho de gelo, sob uma temperatura de 0°C. Adicionou-se 1,68 mmol isotiocianato e removeu-se o banho de gelo, deixou-se a reação aquecer até a temperatura ambiente durante 3 horas. Verificou-se o final da reação por C.C.D e percebeu-se que toda amina foi consumida. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificou-se o produto

por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.

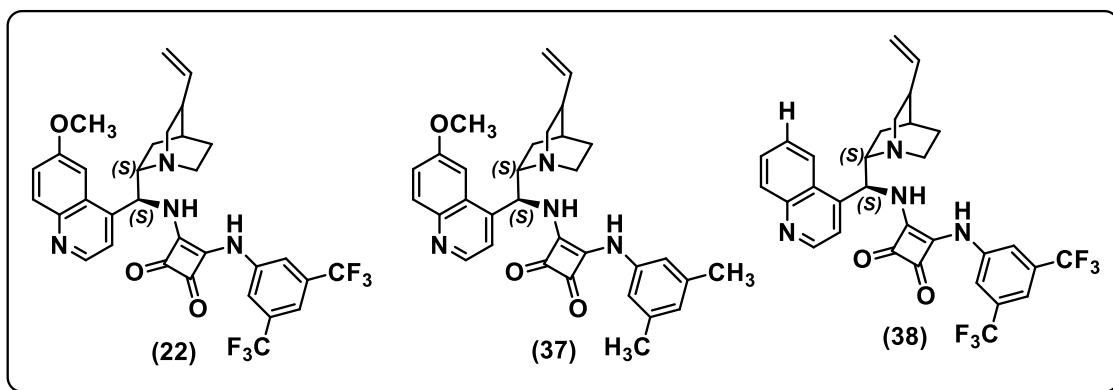
5.4.3. Obtenção dos organocatalisadores derivados Esquaramida.

5.4.3.1. Síntese dos derivados 3-amino-4-(fenilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona.



Em um balão de fundo redondo de 100 mL previamente limpo e seco, equipado com agitador magnético foram adicionados 10 mmol de 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona em 20 mL etanol em seguida adicionou-se amina aromática (3,5-bis(trifluorometil)anilina, 3,5-dimetilanilina). A mistura reacional foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente observou-se a formação de um precipitado. Obteve-se o produto por filtração a vácuo.

5.4.3.2. Síntese geral para os organocatalisadores derivados Esquaramida (22), (37), (38).





UFMG

Em um balão de 25 mL equipado com um agitador magnético, foram adicionados 1 mmol 9-amino(9-desoxi)epicinchona [(9a), (10a), (11a)] em 5 mL de DCM, em seguida foram adicionados 1 mmol de 3-amino-4-(fenilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. A mistura foi submetida à agitação vigorosa durante 48 horas sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e purificou-se o produto por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.

5.5. Procedimento para a síntese dos derivados 2-nitro-2,3-dihidronafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona e 2-nitro-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona.

5.5.1. Produto Racêmico

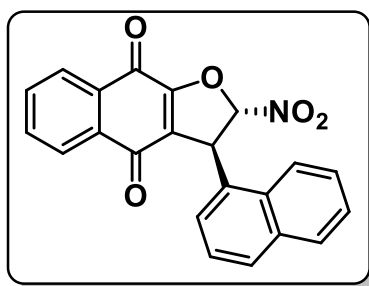
Em um Schlenk previamente limpo e seco, equipado com um agitador magnético, foram adicionados 0,36 mmol de (*Z*)-1-(2-bromo-2-nitrovinil)naftaleno, 0,36 mmol de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, 0,036 mmol do organocatalisador simétrico, DABCO, e 2 mL de tolueno. O sistema foi mantido sob agitação vigorosa e atmosfera inerte durante 72 horas. Ao final verificou-se a formação dos produtos. A mistura residual foi concentrada sob vácuo e resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.

5.5.2. Produto assimétrico

Em um Schlenk previamente limpo e seco, equipado com um agitador magnético, foram adicionados 0,36 mmol de (*Z*)-1-(2-bromo-2-nitrovinil)naftaleno, 0,36 mmol de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, 0,009 mmol do organocatalisador e 2,00 mL de tolueno. O sistema foi mantido sob agitação vigorosa e atmosfera inerte durante 72 horas. Ao final verificou-se a formação dos produtos. A mistura residual foi concentrada

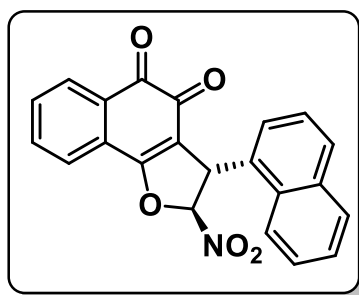
sob vácuo e resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, variando-se a proporção de forma a aumentar gradativamente a polaridade.

3-(naptalen-1-il)-2-nitro-2,3-dihidronafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona (A)



Rendimento: 48%; sólido amarelo; faixa de temperatura de fusão 214 – 216 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,20–8,13 (m, 1H), 8,02–7,96 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75–7,70 (m, 2H), 7,68–7,63 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,76 – 5,74 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 180,5, 176,2, 159,4, 135,0, 134,6, 134,2, 132,8, 131,8, 131,0, 130,5, 130,3, 129,6, 128,0, 127,1, 127,0, 126,9, 126,3, 125,5, 124,9, 123,1, 110,6, 50,5.

3-(naftalen-1-il)-2-nitro-2,3-dihidronafto[1,2-*b*]furan-4,5-diona (B)



Rendimento: 22%; sólido laranjado; faixa de temperatura de fusão 245 - 247 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,75 (td, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m,



UFMG

2H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,69 (s, 1H).

5.5. Atividade antitumoral

5.5.1. Testes com os derivados nafto[2,3-*b*]furano-4,9-diona (43a-i).⁶⁴

Os derivados nafto[2,3-*b*]furano-4,9-diona, foram testados frente a 5 tipos de linhagens de células, PC3 (próstata), OVCAR-8 (ovários), HCT-116 (cólon), MX-1 (mama) e JURKAT (leucemia de células T), que foram obtidas a partir do Instituto Nacional de Câncer, NCI. Todas as linhagens de células foram mantidas em meio RPMI 1640, e os meios de culturas foram suplementados com 10% de soro fetal bovino, 2mM de glutamina, 100 UmL⁻¹ penicilina e 100 µgmL⁻¹ de estreptomicina a 37°C com 5% de CO₂.

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

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

⁶⁴. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65, 55-63.



UFMG

utilizou-se éster etílico de GSH, que é mais lipofílica, facilmente absorvido pelas células e hidrolisado de GSH por esterases inespecíficas celulares.⁶⁵

Em seguida as placas foram centrifugadas e o meio substituído por meio fresco (150 μ L) contendo 0,5 mg / ml de MTT. Três horas após, o produto de formazano de MTT foi dissolvido em 150 mL de DMSO, e a absorvância foi medida utilizando um leitor multiplacas (Contagem Spectra, Packard, Ontário, Canadá). Os efeitos citotóxicos foram quantificados como porcentagem da absorvância do corante reduzido em 550 nm. As experiências foram realizadas em triplicada e repetidas pelo menos três vezes.

5.6. Cristalografia de Raios X

5.6.1. Experimental

A estrutura do composto foi determinada a partir de difração de raios-X em um difratômetro Rigaku XtaLAB Mini (câmara CCD de 75 mm) utilizando radiação MoK α monocromada de grafite (0,71073 Å), à temperatura ambiente. Os dados foram coletados utilizando o software CrysAlisPro⁶⁶ até 50° em 2 θ . Os parâmetros finais da célula unitária foram baseados em 460 reflexões. Integração e dimensionamento das reflexões, correção de Lorentz e efeitos de polarização foram realizados com o software CrysAlisPro⁹. A estrutura do composto foi resolvida por métodos diretos com SHELXS-97.⁶⁷ Os modelos foram refinados por mínimos quadrados de matriz completa em F² utilizando SHELXL-97.⁶⁸ O programa ORTEP-3⁶⁹ foi utilizado para representação gráfica e o programa WINGX⁷⁰ para preparar materiais para publicação. Todos os átomos de H foram localizados por considerações geométricas colocadas (C-H

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

66. CrysAlisPro – Rigaku Oxford Diffraction, **2015**.

67. G.M. Sheldrick, SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

68. G.M. Sheldrick, SHELXL-97. Program for Crystal Structure Refinement. University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

69. L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.

70. L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *32*, 837-838.

= 0,93 Å) e refinados como equitação com $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5 U_{\text{eq}}$ (C-metilo) ou $1,2 U_{\text{eq}}$ (outros). A Tabela 1 relata os principais dados cristalográficos para a substância (25f)

5.6.2. Análise de Raios X

Os comprimentos e ângulos de ligação estão disponíveis em informações de suporte e estão de acordo com os valores relatados na literatura.⁷¹ Os átomos do anel furanaftoquinônico são coplanares e o maior desvio [0,051(2)Å] do plano de mínimos quadrados é apresentado pelo átomo C3. Os átomos O1 e O2 encontram-se no plano médio menos quadrado do anel furanaftoquinônico com desvios de -0,011 (1) e -0,101 (2), respectivamente. Os átomos dos anéis [C13-C22] são coplanares e o maior desvio [-0,036(2)Å] do plano do menor quadrado é exibido pelo átomo C14. O ângulo diedro entre o plano de mínimos quadrados calculado através dos átomos de anel furanaftoquinônico e anéis [C13-C22] é 127,6(1)°. No empacotamento, a única interação significativa indicada por uma análise PLATON⁷² da estrutura é uma interação fraca C2-H2 ----- O2 [C2-O2 = 3,09 (2) Å; H2O2 = 2,34(1) Å; C2-H2 = O2 = 138,1°

71. F. H. Allen and I. J. Bruno, *Acta Cryst.* **2010**, B66, 380-386.

72. Spek, A. L. *Acta Cryst.* **2009**, D65, 148–155.

Apêndice

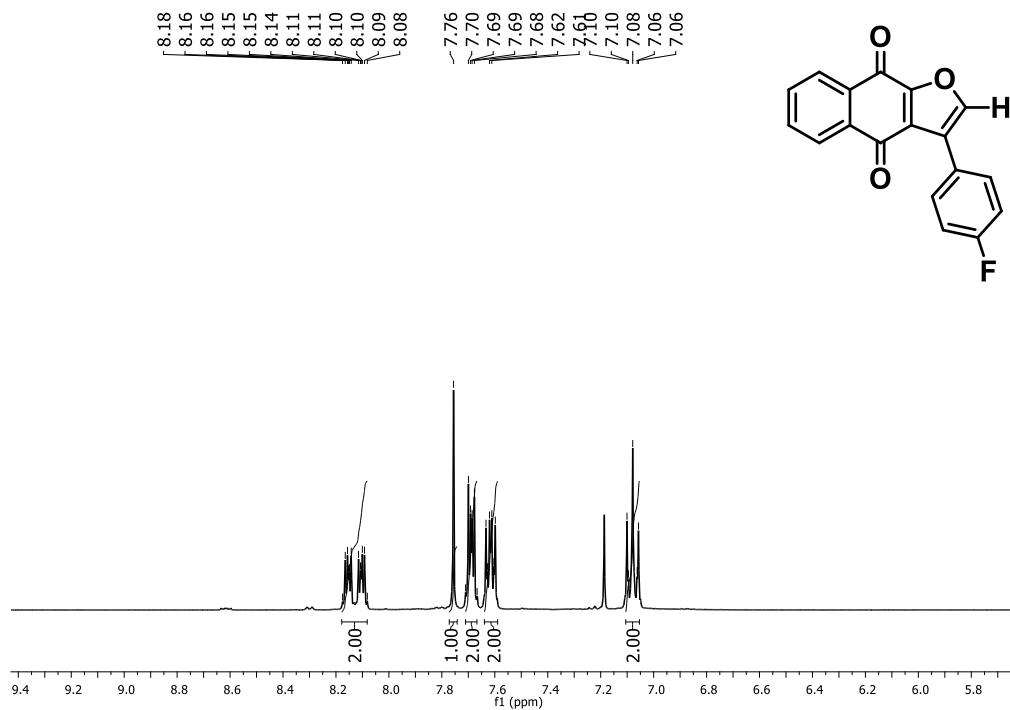


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43a).

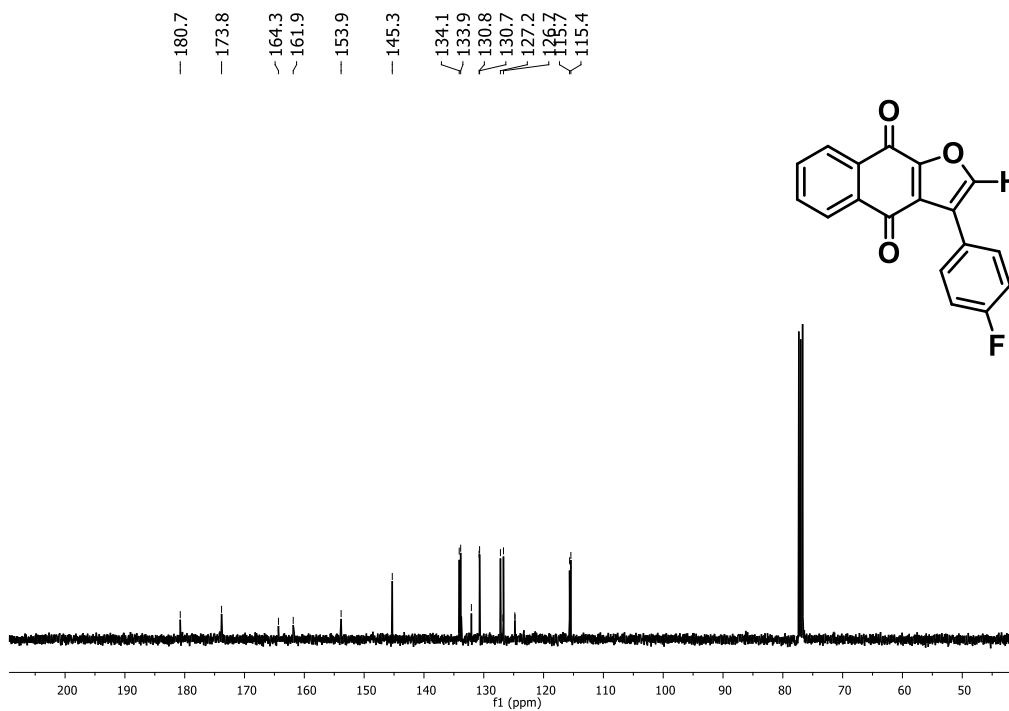


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do derivado (43a).

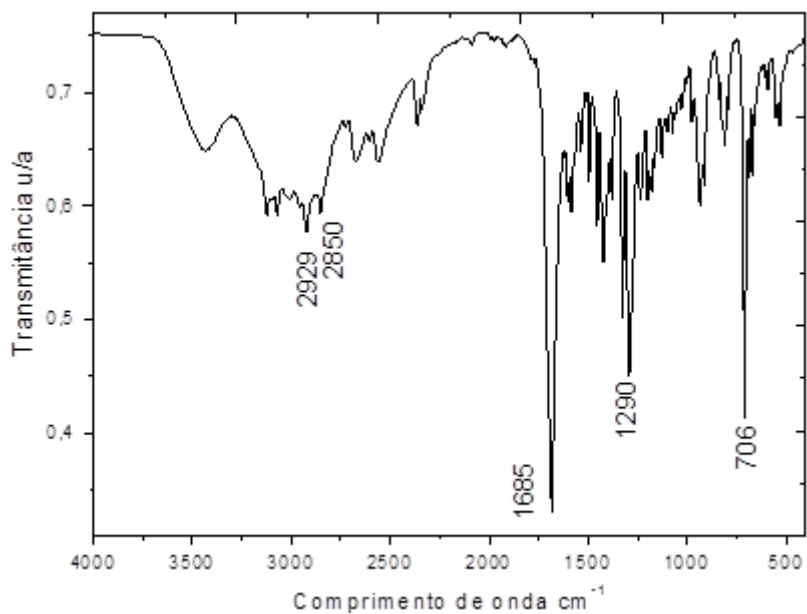


Figura 34: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43a)

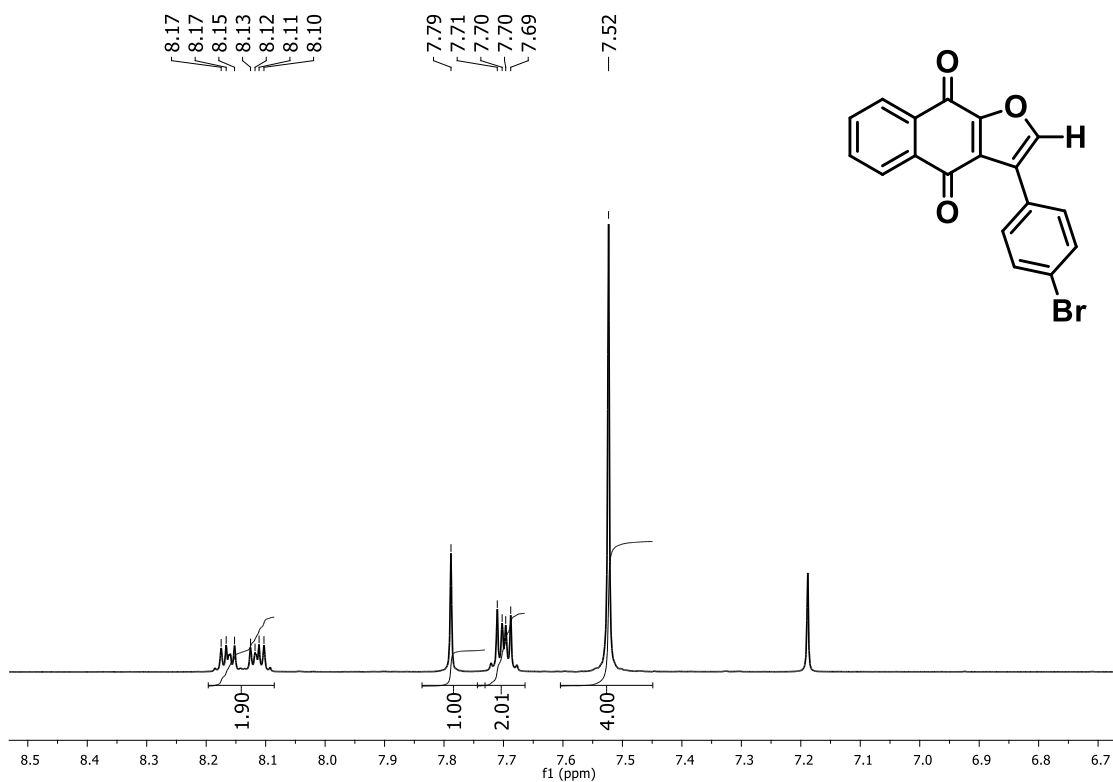


Figura 35: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43b)

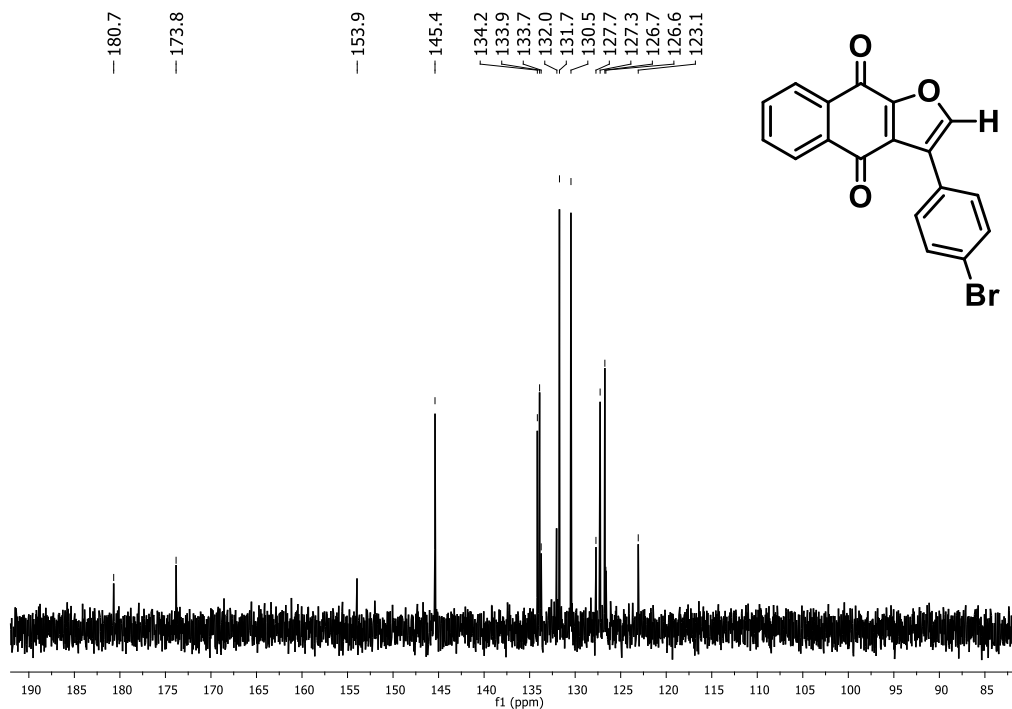


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43b).

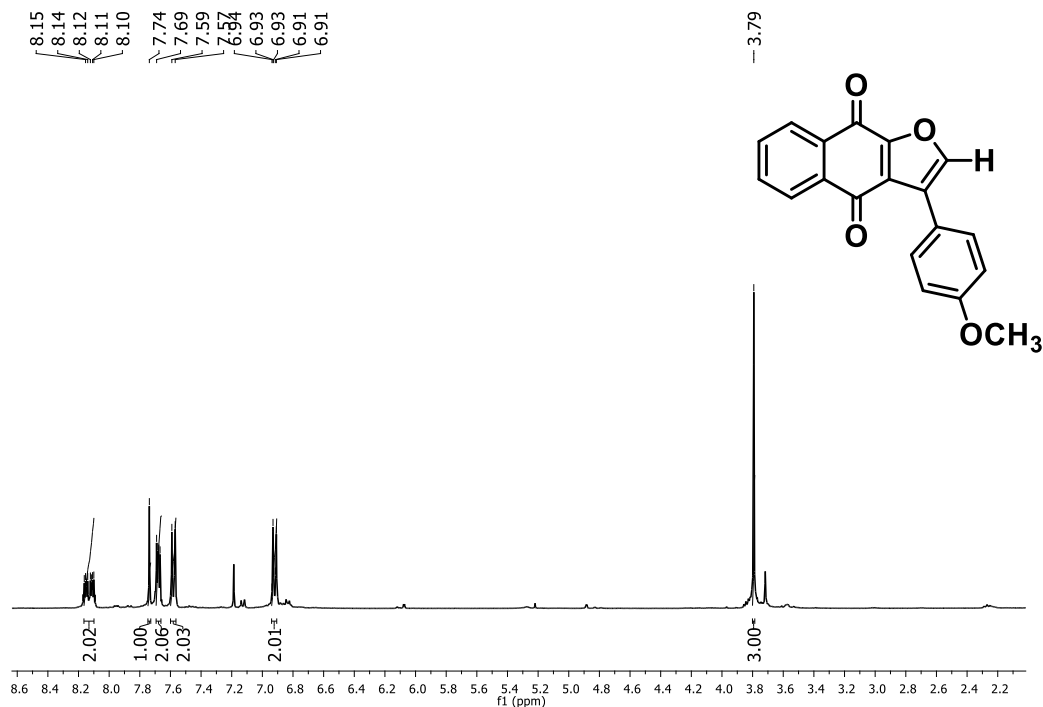


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43c)

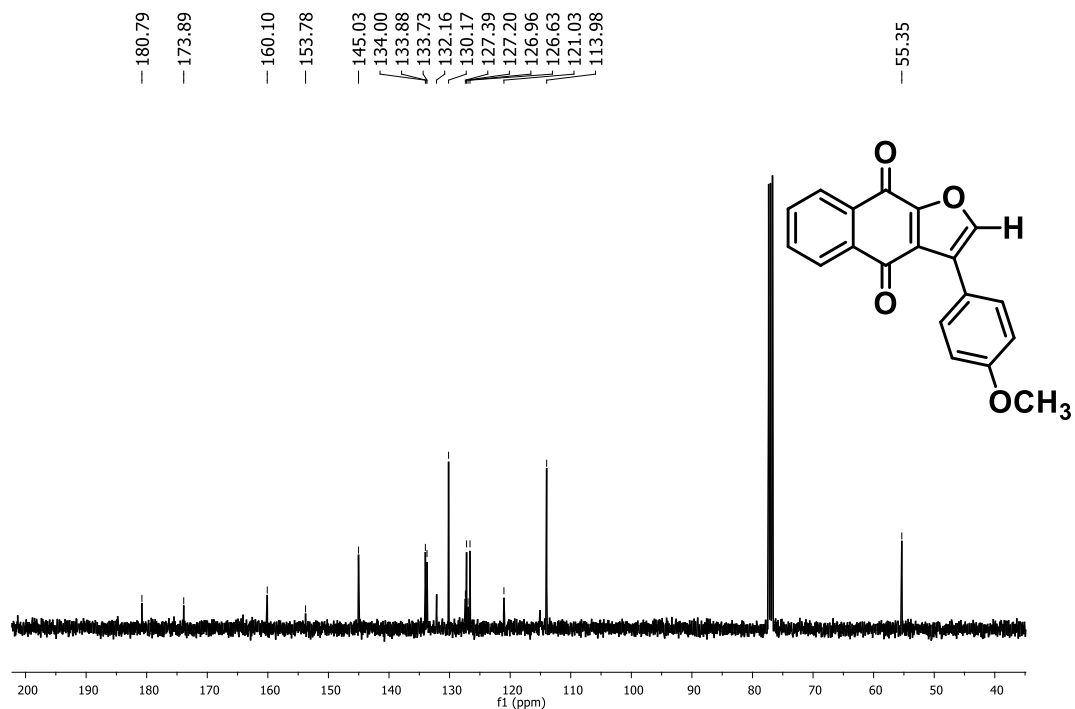


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43c).

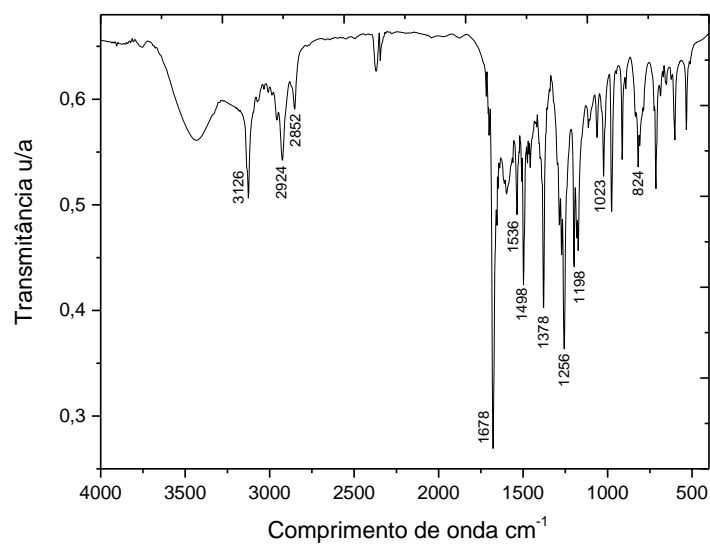


Figura 39: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43c)

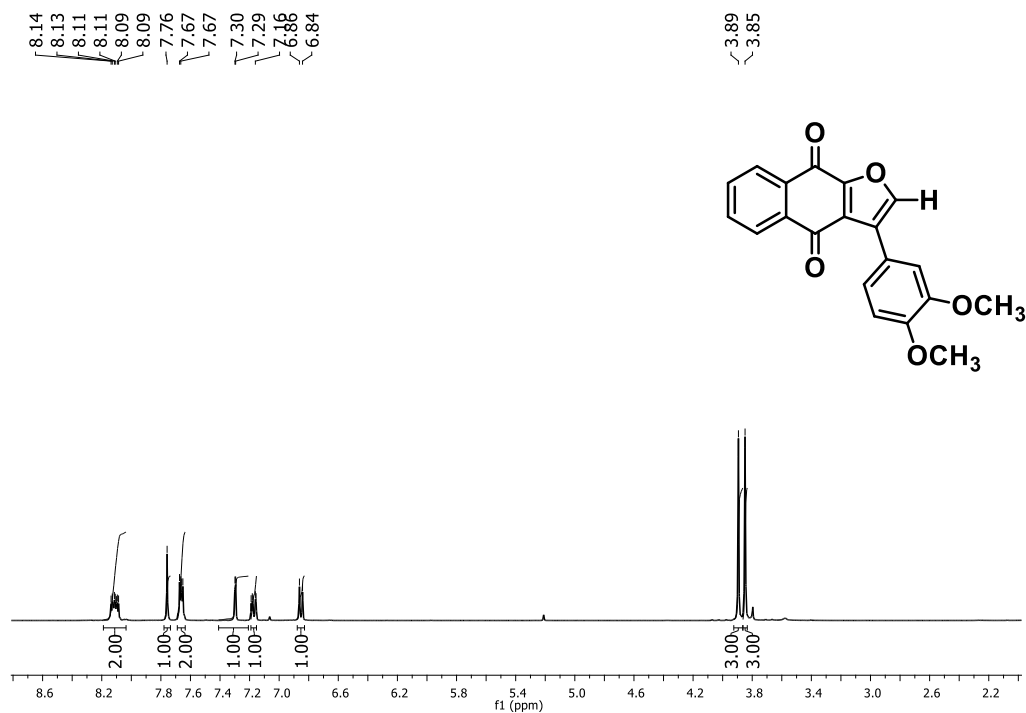


Figura 40: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43d)

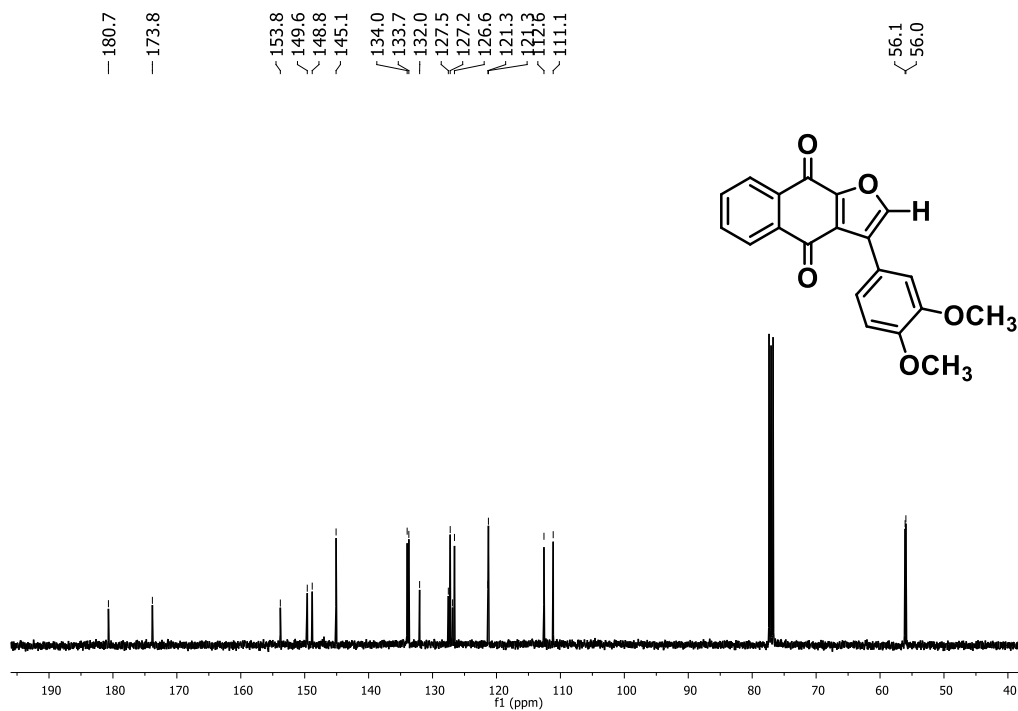


Figura 41: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do derivado (43d).

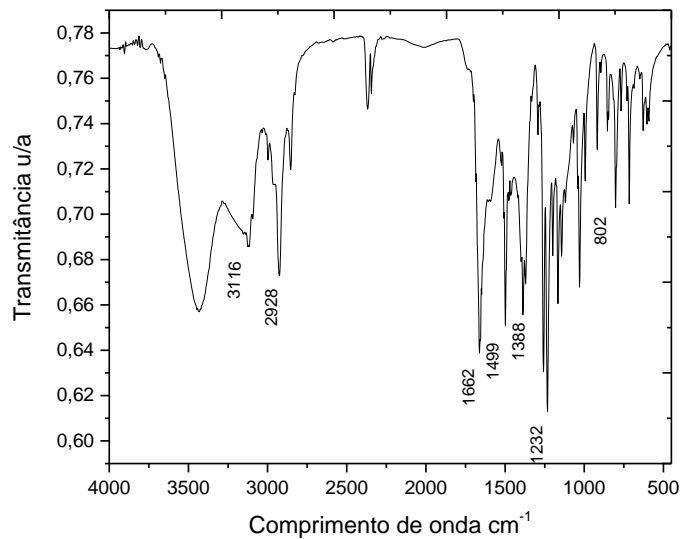


Figura 42: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43d)

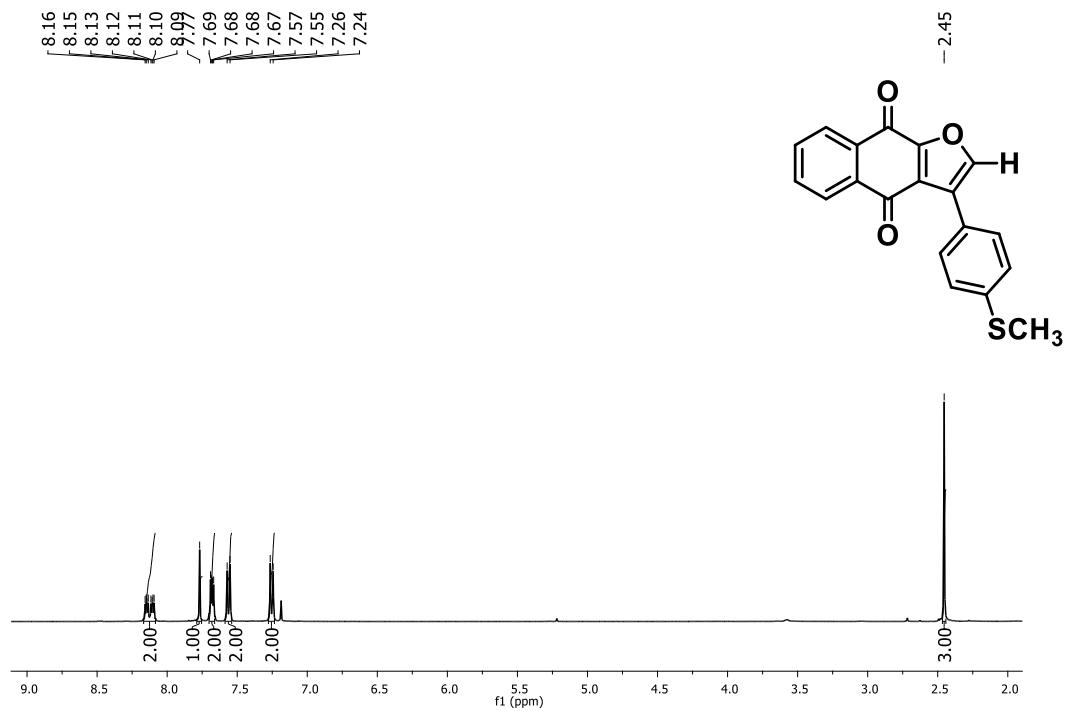


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43e)

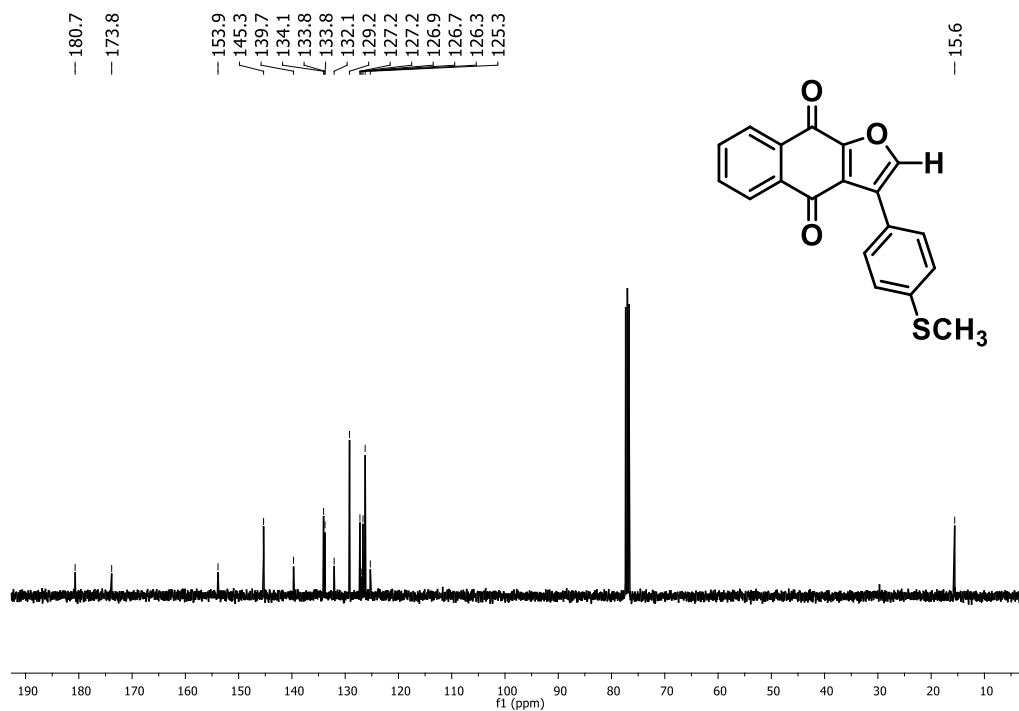


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43e).

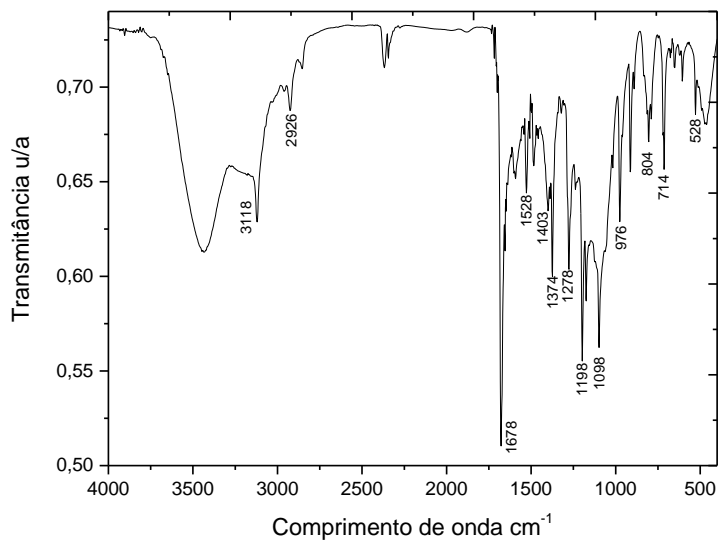


Figura 45: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43e)

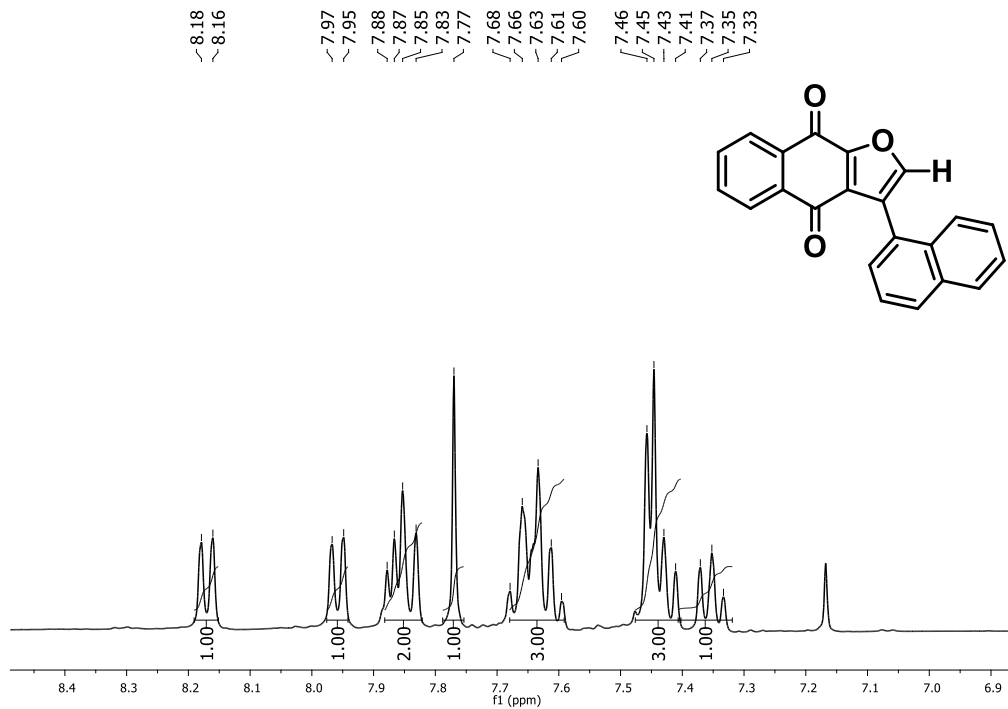


Figura 46: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do derivado (43f)

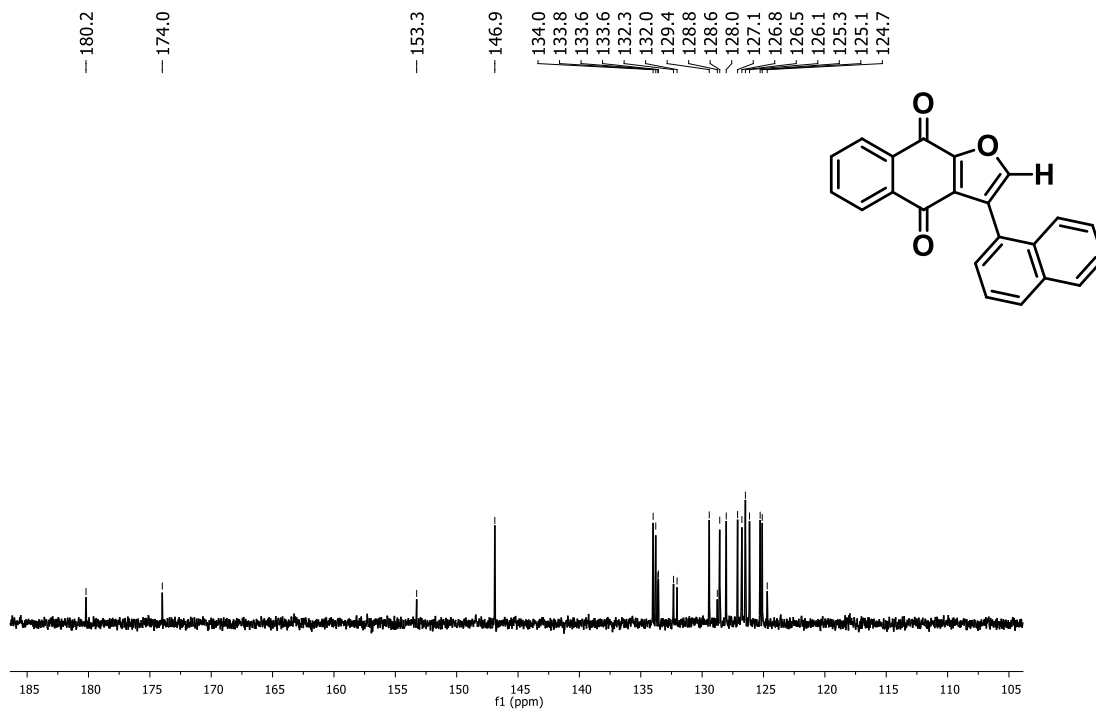


Figura 47: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do derivado (43f)

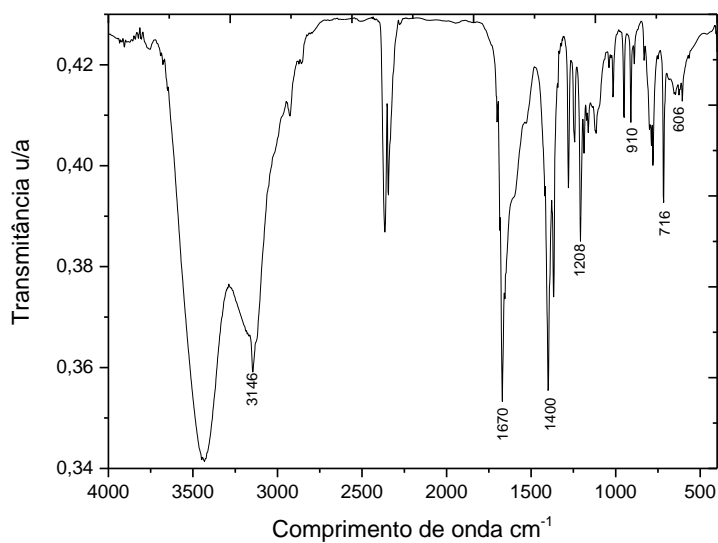


Figura 48: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43f)

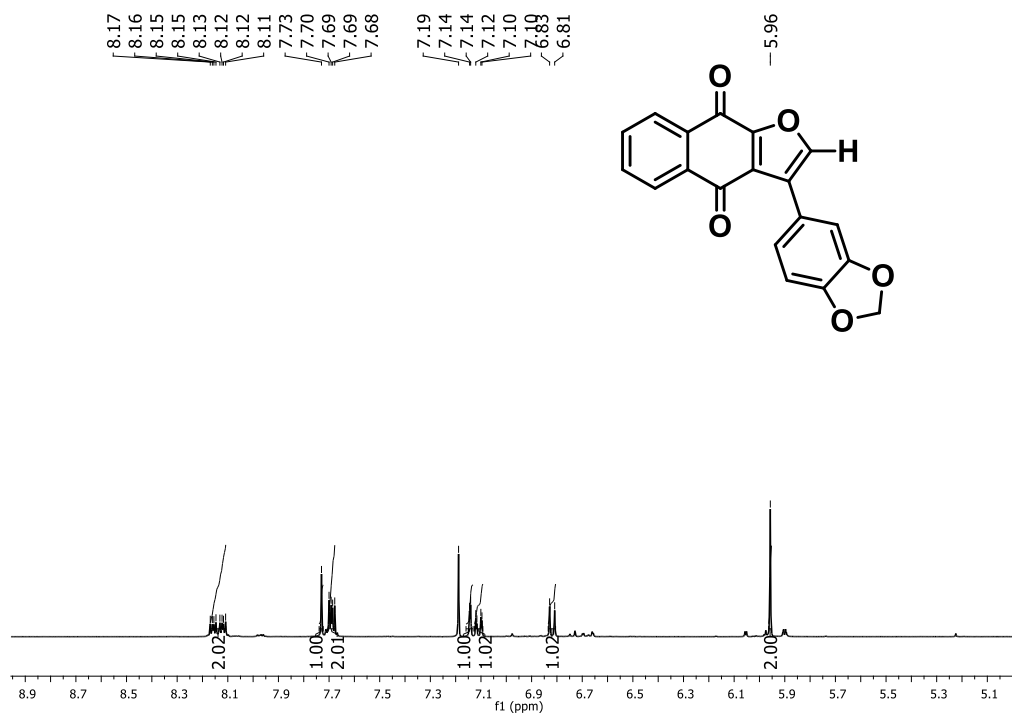


Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43g)

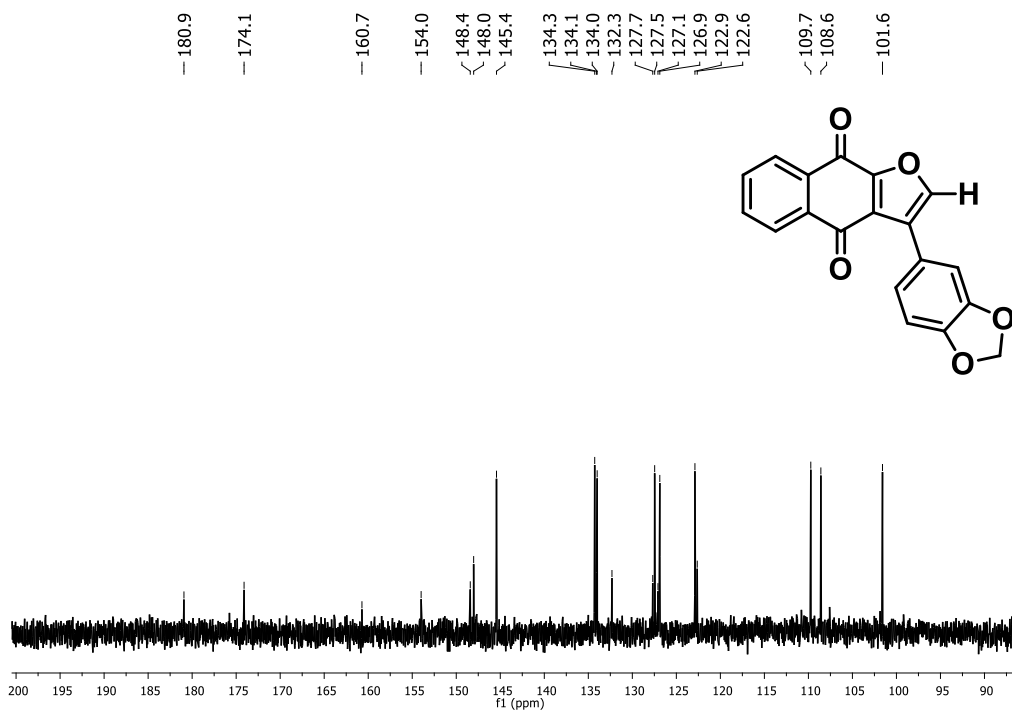


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43g)

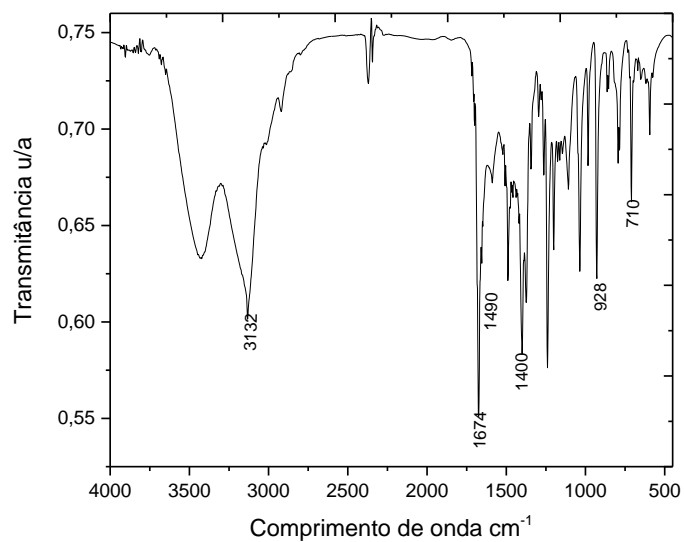


Figura 51: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43g)

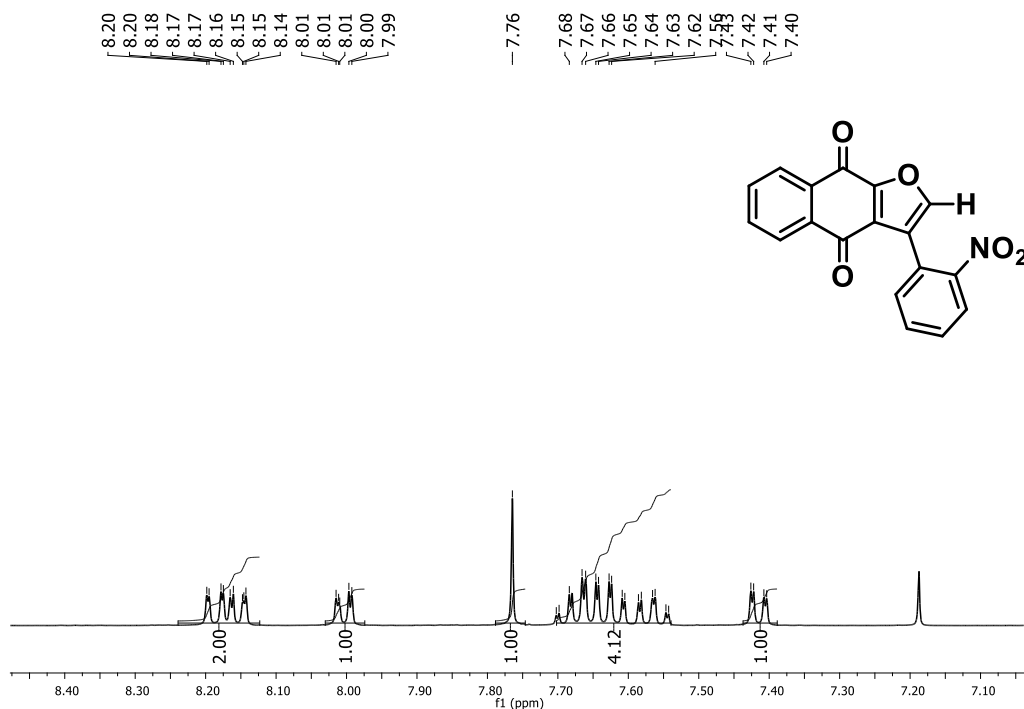


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43h)

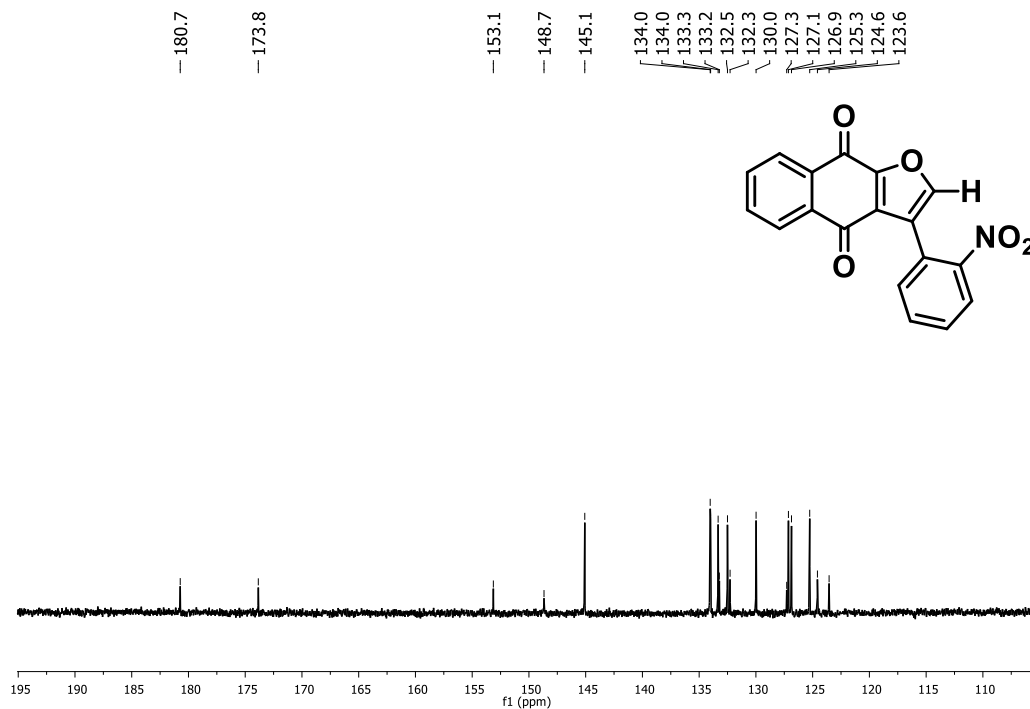


Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43h)

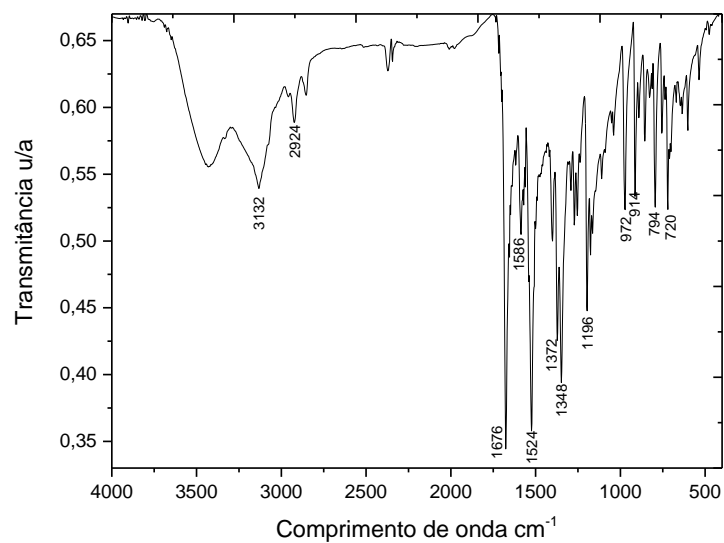


Figura 54: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43h)

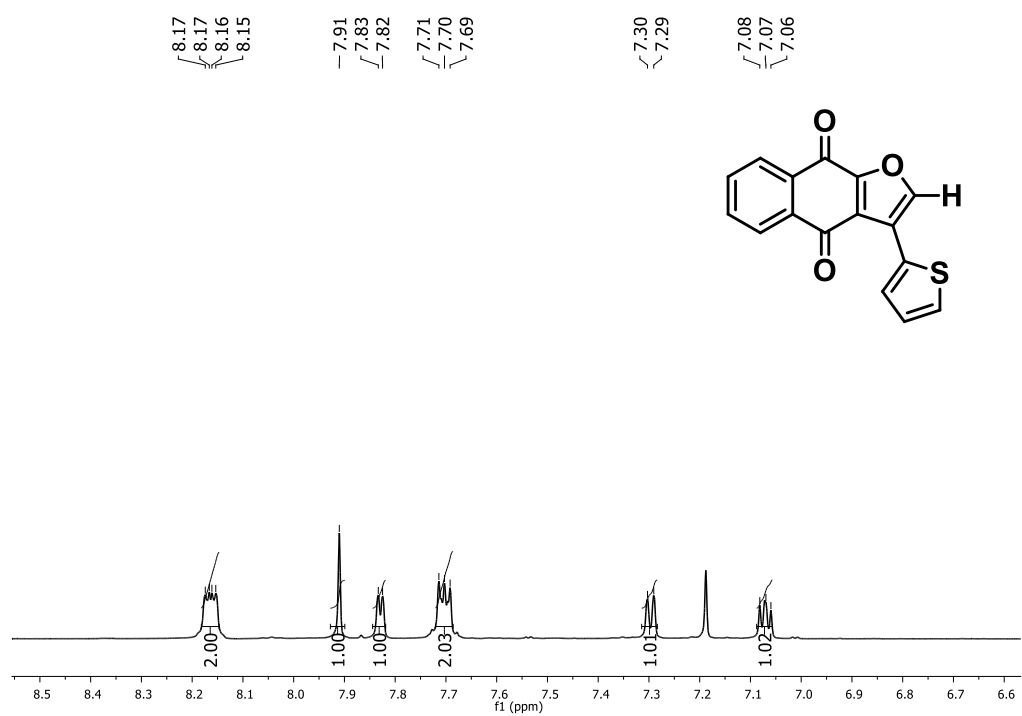


Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (43i)

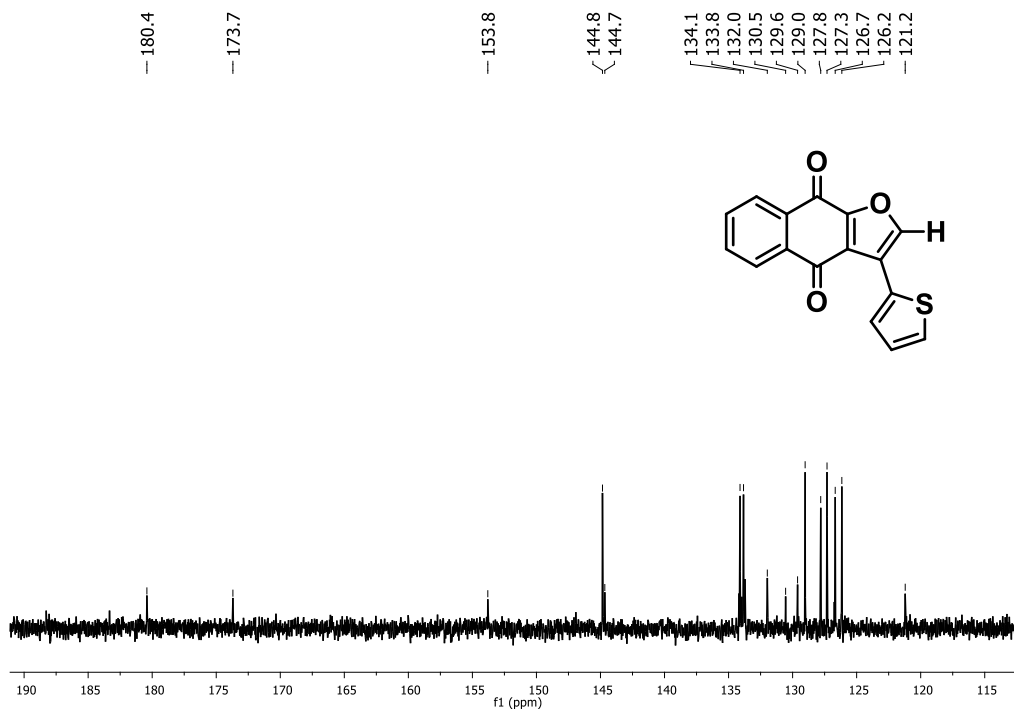


Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (43i)

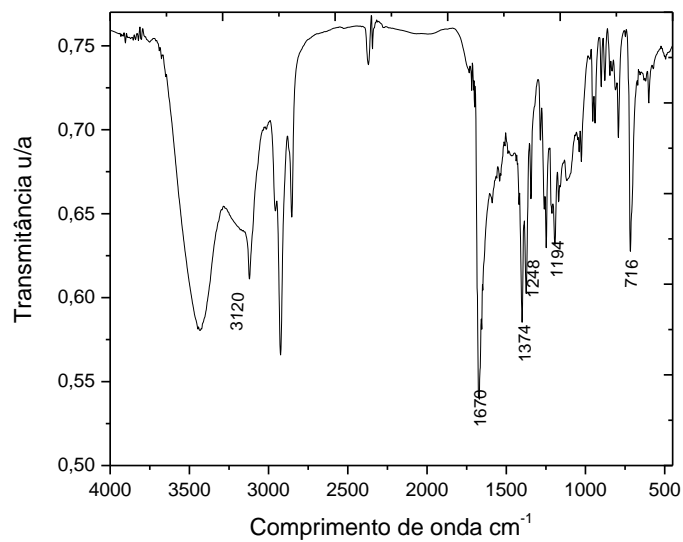


Figura 57: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (43i)

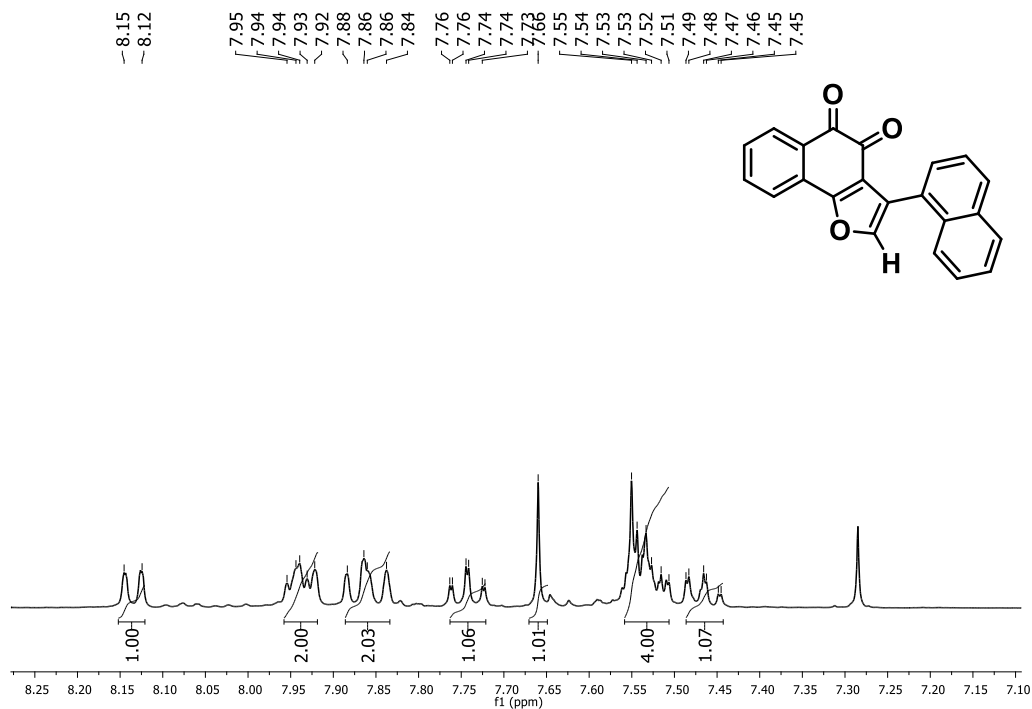


Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (46)

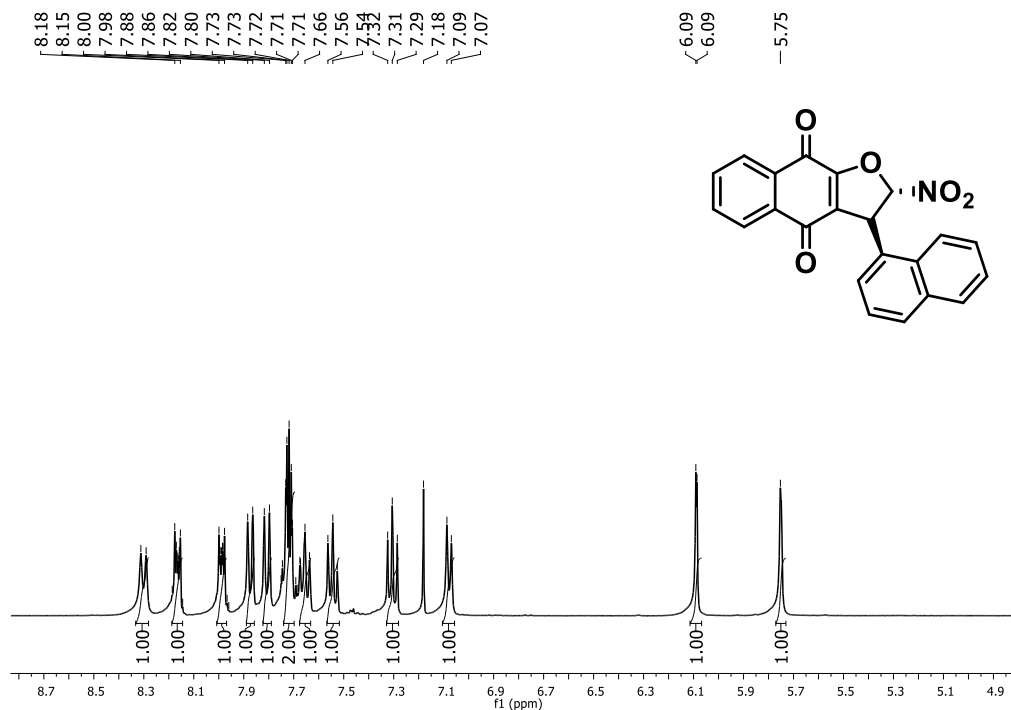


Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (A)

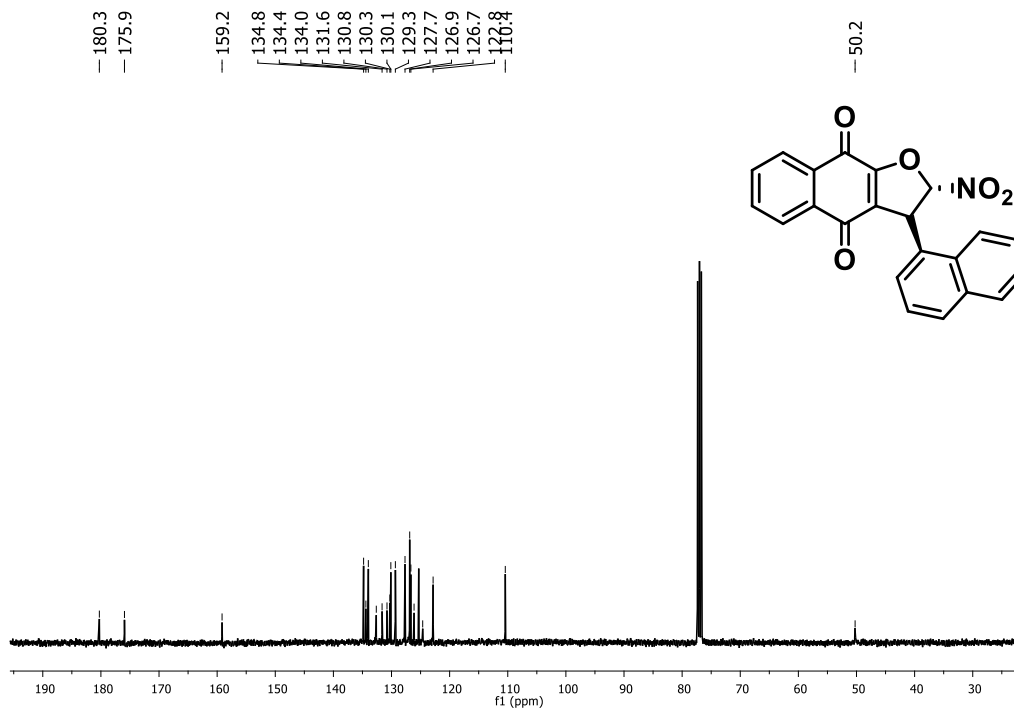


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do derivado (A)

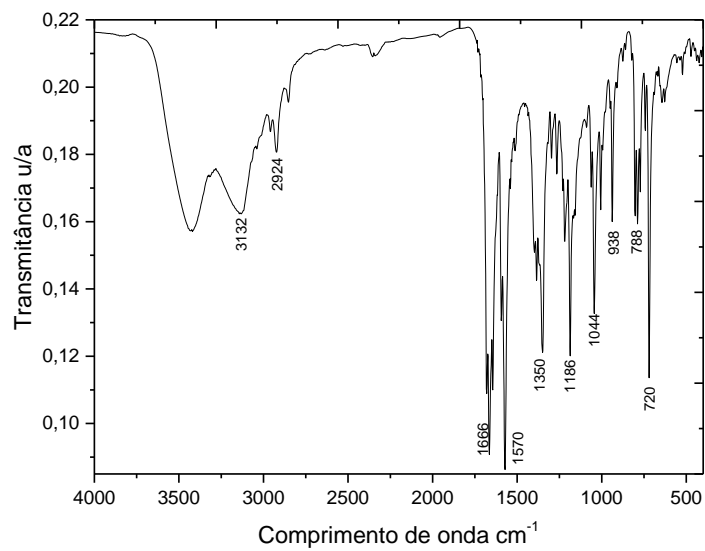


Figura 61: Espectro no Infravermelho (IV) do composto (A)

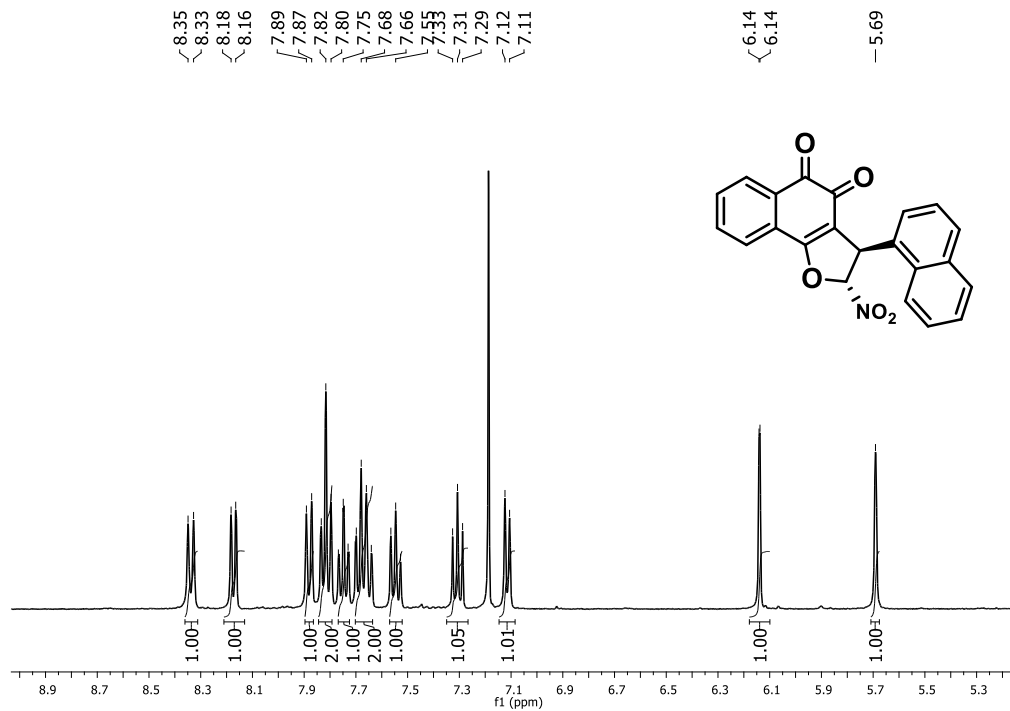
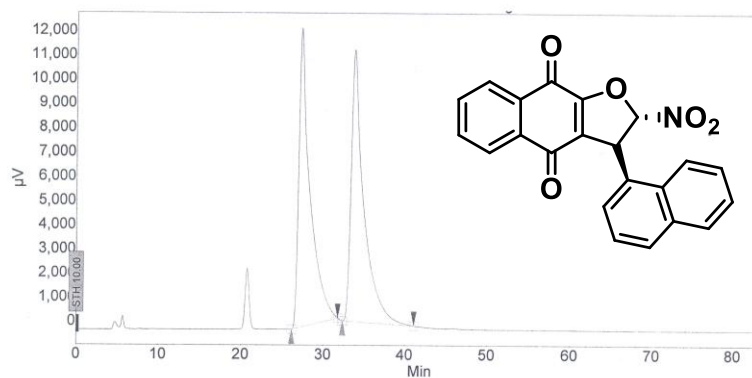


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do derivado (B)

Chromatogram :

System : JASCO HPLC system
Method : NSS-15%-05f-220nm
User : User1

Acquired : 6/22/2017 10:24:00 PM
Processed : 6/22/2017 11:50:14 PM
Printed : 6/22/2017 11:50:25 PM



Peak results :

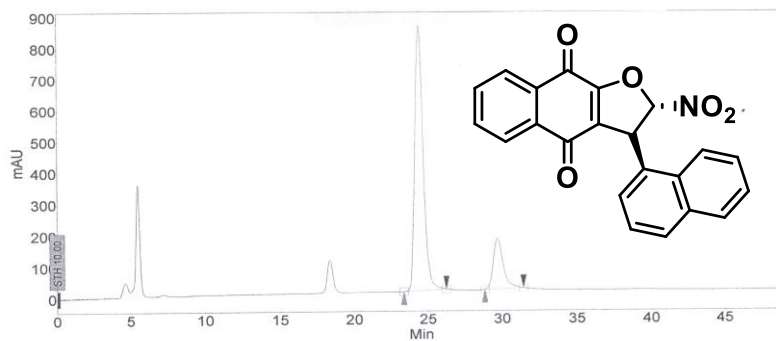
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	27.258	49.21	12356.0	19426.0	49.213
2	UNKNOWN	33.742	50.79	11232.7	20047.5	50.787
Total			100.00	23588.6	39473.5	100.000

Figura 63: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 1, 1% ee.

Chromatogram

System : JASCO HPLC system
Method : NSS-15%-05f-220nm
User : User1

Acquired : 6/23/2017 12:53:21 AM
Processed : 6/23/2017 1:43:53 AM
Printed : 6/23/2017 1:44:42 AM



Peak results :

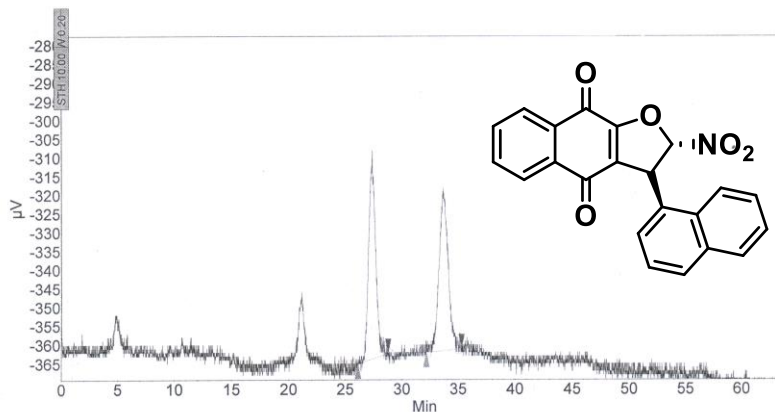
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	24.412	81.74	849.9	555.0	81.737
2	UNKNOWN	29.691	18.26	161.2	124.0	18.263
Total			100.00	1011.1	679.0	100.000

Figura 64: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 2, 64% ee.

Chromatogram

System : JASCO HPLC system
Method : NSS-15%-05f-240nm
User : User1

Acquired : 6/22/2017 8:07:12 PM
Processed : 6/22/2017 9:29:13 PM
Printed : 6/22/2017 9:29:56 PM



Peak results :

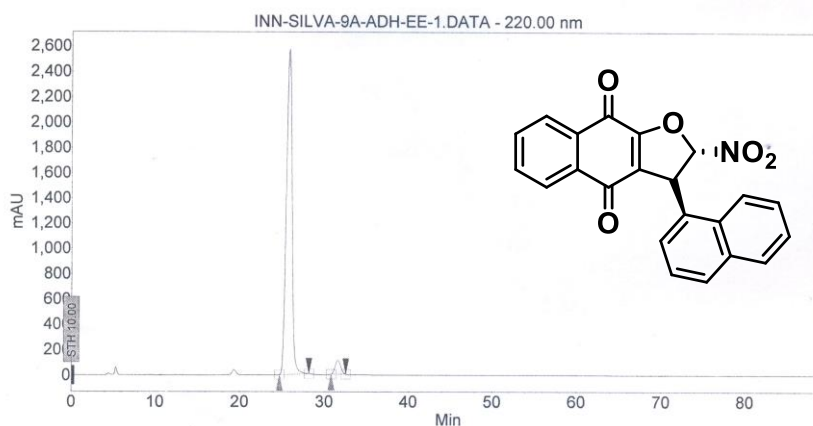
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	27.367	48.59	52.8	38.1	48.587
2	UNKNOWN	33.675	51.41	40.6	40.3	51.413
Total			100.00	93.4	78.4	100.000

39, ee

Figura 65: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 3, 3% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 9:50:21 PM
 Processed : 6/23/2017 11:24:41 PM
 Printed : 6/23/2017 11:24:54 PM



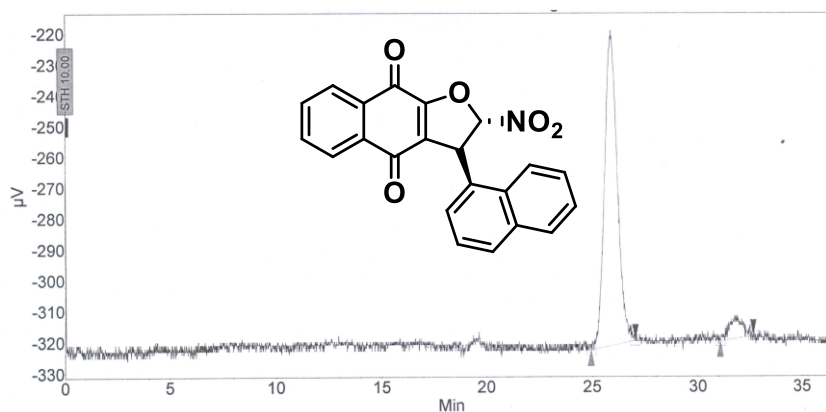
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	25.764	95.92	2571.1	2000.3	95.921
2	UNKNOWN	31.615	4.08	110.6	85.1	4.079
Total			100.00	2681.6	2085.4	100.000

Figura 66: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 4, 92% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 5:03:21 PM
 Processed : 6/23/2017 5:42:15 PM
 Printed : 6/23/2017 5:42:32 PM



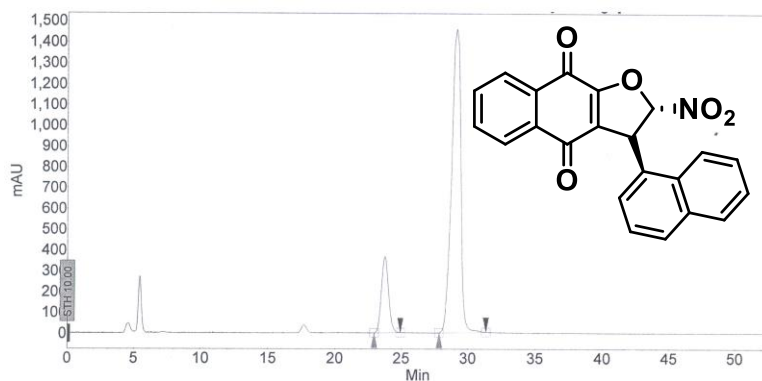
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	25.867	93.28	100.5	70.6	93.283
1	UNKNOWN	31.833	6.72	6.2	5.1	6.717
Total			100.00	106.7	75.7	100.000

Figura 67: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 5, 87% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 2:39:26 AM
 Processed : 6/23/2017 3:36:30 AM
 Printed : 6/23/2017 3:36:48 AM



Peak results :

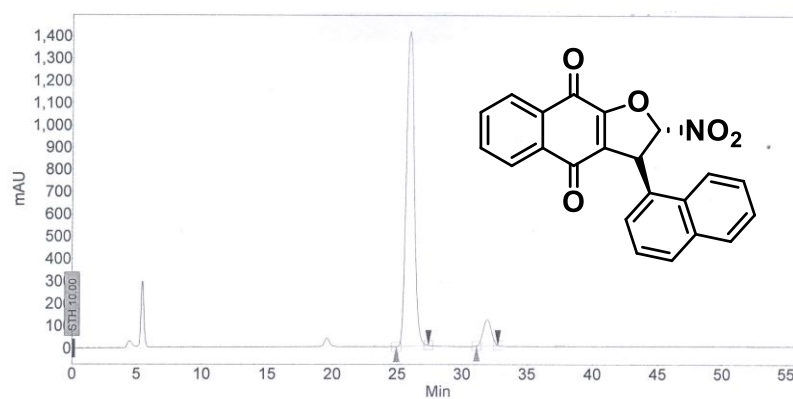
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	23.745	16.32	367.0	228.1	16.322
2	UNKNOWN	29.105	83.68	1458.6	1169.4	83.678
Total			100.00	1825.6	1397.5	100.000

67% ee

Figura 68: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 6, 67% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 4:05:36 PM
 Processed : 6/23/2017 5:13:19 PM
 Printed : 6/23/2017 5:14:12 PM



Peak results :

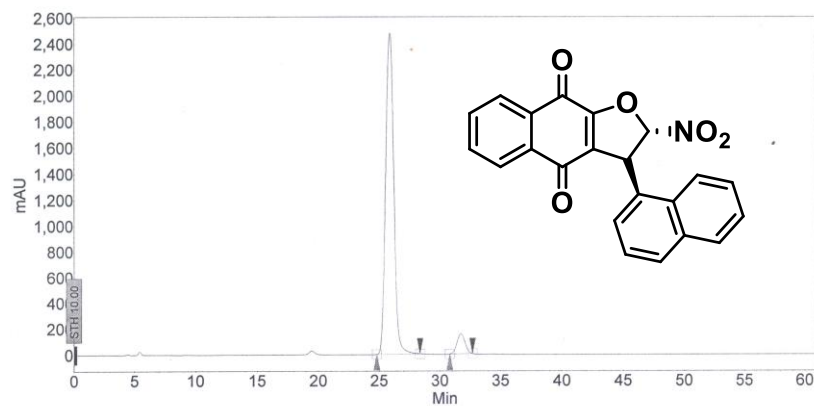
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	25.958	92.16	1412.4	1019.2	92.161
2	UNKNOWN	31.944	7.84	118.0	86.7	7.839
Total			100.00	1530.4	1105.9	100.000

84% ee

Figura 69: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 7, 84% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 5:55:48 PM
 Processed : 6/23/2017 7:03:01 PM
 Printed : 6/23/2017 7:03:12 PM



Peak results :

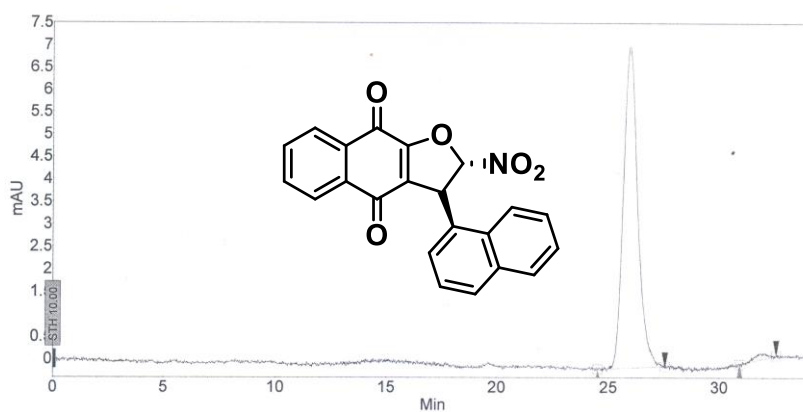
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	25.851	94.24	2482.4	1934.2	94.237
2	UNKNOWN	31.718	5.76	153.8	118.3	5.763
Total			100.00	2636.2	2052.5	100.000

89%, ee

Figura 70: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 8, 89% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05f-220nm
 User : User1

Acquired : 6/23/2017 6:57:45 PM
 Processed : 6/23/2017 9:47:37 PM
 Printed : 6/23/2017 9:47:51 PM



Peak results :

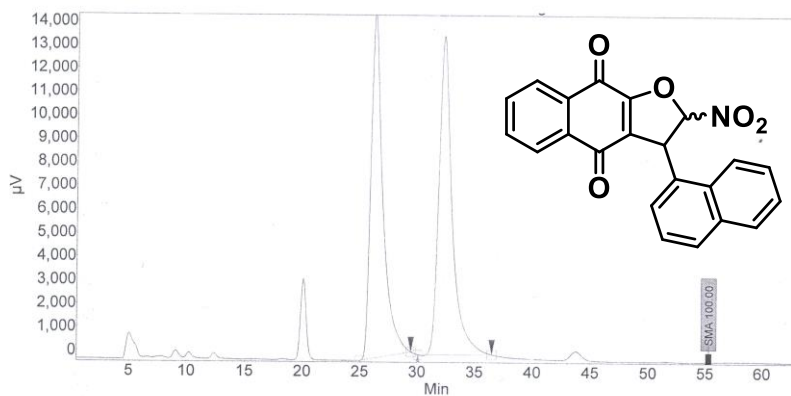
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	25.923	98.43	7.2	5.3	98.426
2	UNKNOWN	31.877	1.57	0.1	0.1	1.574
Total			100.00	7.3	5.4	100.000

97%, ee

Figura 71: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido pela entrada 9, 96% ee.

System : JASCO HPLC system
 Method : NSS-15%-05F-240nm
 User : User1

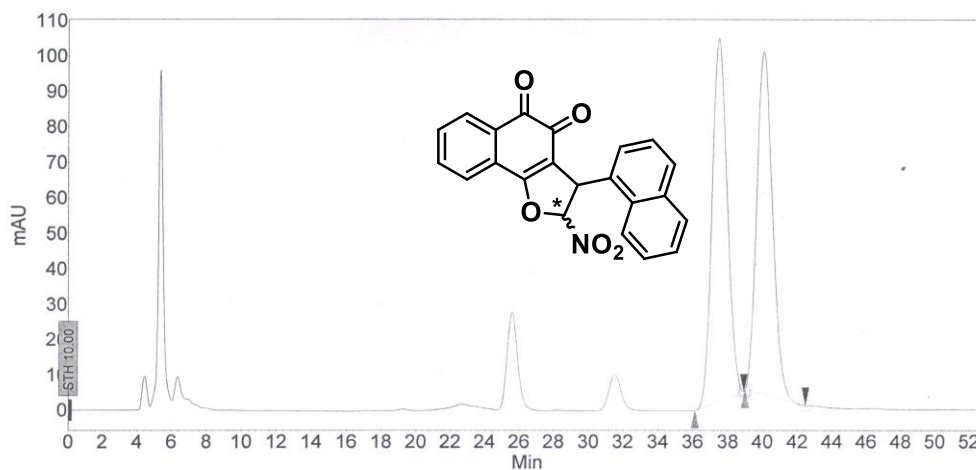
Acquired : 6/22/2017 4:18:32 PM
 Processed : 6/22/2017 7:00:05 PM
 Printed : 6/22/2017 7:00:18 PM



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [μV]	Area [μV Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	26.183	49.43	14667.7	17658.2	49.429
2	UNKNOWN	32.233	50.57	13549.9	18086.0	50.571
Total			100.00	28217.6	35724.1	100.000

Figura 72: Cromatograma de CLAE do composto (A) obtido em sua forma racêmica.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	37.477	50.36	102.6	103.6	50.357
2	UNKNOWN	40.050	49.64	97.0	102.1	49.643
Total			100.00	199.6	205.7	100.000

Figura 73: Cromatograma de CLAE do composto (B) obtido em sua forma racêmica.