

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

WAGNER DE OLIVEIRA VALENÇA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS VISANDO A
PREPARAÇÃO DE QUINONAS CONTENDO CALCOGÊNIO: POTENTES
COMPOSTOS ANTITUMORAIS COM DOIS CENTROS REDOX**

BELO HORIZONTE

2017

UFMG / ICEX / DQ. 1247^a

T. 564^a

WAGNER DE OLIVEIRA VALENÇA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS VISANDO A
PREPARAÇÃO DE QUINONAS CONTENDO CALCOGÊNIO: POTENTES
COMPOSTOS ANTITUMORAIS COM DOIS CENTROS REDOX**

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

BELO HORIZONTE 2017

2017

V234d Valença, Wagner de Oliveira
2017 Desenvolvimento de metodologias sintéticas visando
T a preparação de quinonas contendo calcogênio
[manuscrito]: potentes compostos antitumorais com dois
centros redox / Wagner de Oliveira Valença. 2017.
228 f.: il.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior.

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

1. Química orgânica - Teses 2. Quinona - Teses 3.
Síntese orgânica - Teses 4. Triazóis - Teses 5.
Selênio - Teses 6. Glutathione - Teses 7. Enxofre -
Teses I. Silva Júnior, Eufrânio Nunes da, Orientador
II. Título.

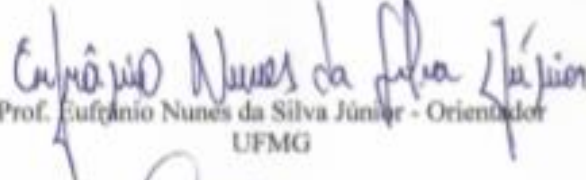
CDU 043



"Desenvolvimento de Metodologias Sintéticas Visando a Preparação de Quinonas Contendo Calcogênio: Potentes Compostos Antitumorais com Dois Centros Redox"

Wagner de Oliveira Valença

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Eufânio Nunes da Silva Júnior - Orientador
UFMG


Prof. Gilson Rogério Zeni
UFSM


Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva
UFPE


Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG


Prof. Eduardo Eliezer Alberto
UFMG

Beio Horizonte, 04 de dezembro de 2017.



Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG
Tese de Doutorado – Wagner de O. Valença
Dedicatória

Dedico este trabalho para a
minha família, em especial a
minha esposa *Geane de Oliveira*
e mãe *Jacira de Oliveira*



AGRADECIMENTOS

Agradeço ao orientador *Prof. Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnior* pela oportunidade, confiança, incentivo e grande contribuição em minha formação acadêmica.

Ao *Prof. Dr. Antônio Luís Braga* e a seus alunos *Alisson Rosário, Gean Carlo e André Vieira*, por ceder gentilmente os derivados do disseleneto e dissulfeto de fenila e contribuição no desenvolvimento de novos métodos sintéticos.

Aos meus amigos e alunos de iniciação científica *Gabriel e Matheus* que me ajudaram bastante nesta árdua jornada.

Aos amigos construídos ao longo da vida *Mauro e Josinete* que sempre me apoiaram nesses 10 anos de amizade e acreditaram no meu potencial.

Aos amigos *Guilherme, Eduardo e Gleiston*, pela contribuição neste trabalho e aos demais colegas do Laboratório de Química Sintética e Heterocíclica: *Wallace, Lucas, Renata, Bruce, Gabriela, Clayton, Samara, Fabiola, Francielly, Talita* e *Fernanda*, pela amizade e atenção em todos esses anos.

Aos professores do PPGQ-UFMG, que contribuíram na minha formação acadêmica: *Adão Sabino, Rosemeire Brondi, Rossimíriam Freitas e José Dias*.

À *Prof.^a Cláudia Pessoa* do Laboratório Nacional de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia (UFC) pela avaliação da atividade antitumoral.

Ao *Prof. Carlos Simone* pela resolução das estruturas por cristalografia de raios-x.

Ao CNPQ, CAPES, FAPEMIG e PRPq-UFMG pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa.



LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CI ₅₀	Concentração necessária para inibir de 50% o crescimento celular
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CCD	Cromatografia em camada delgada
CuTC	Tiofenocarboxilato de cobre (I)
δ	Deslocamento químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
E.M.	Espectrometria de massas
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EtOH	Etanol
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione oxidada
HCT-116	Carcinoma do cólon humano
HCT-8	Carcinoma do cólon humano
HL-60	Leucemia promielocítica humana
I.V.	Espectroscopia no infravermelho
IS	Índice de seletividade
m	Multiplete
MDA-MB- 435	Melanoma humano
MDCK	Células epiteliais caninas
MOLT-4	Leucemia promielocítica humana
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
OVCAR-3	Adenocarcinoma de ovário
OVCAR-8	Adenocarcinoma de ovário
PBMC	Células mononucleares de sangue periférico



UFMG

PC-3	Carcinoma da próstata humana
PC3M	Carcinoma da próstata humana
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Rh ₂ (OAc) ₄	Acetato de ródio (II)
Rh ₂ (Esp) ₂	Bis [ródio (α , α , α' , α' -tetrametil-1,3-ácido benzenopropiônico)]
Rh ₂ (Oct) ₄	Octanoato de ródio (II)
Rh ₂ (CF ₃ COO) ₄	Bis-trifluoroacetato de Ródio(II)
Rh ₂ (S-DOSP) ₄	Pirrolidinocarboxilato de ródio (II)
SF295	Células do sistema nervoso central
s	Simpleto
SOD	Superóxido dismutase
t	Tripleto
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
V79	Fibroblastos murinos



SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	1
1. Introdução.....	1
1.1 Câncer.....	1
1.2 Naftoquinonas.....	2
1.2.1 Lapachol e derivados.....	4
1.3 <i>Stress</i> oxidativo.....	11
1.3.1 <i>Stress</i> oxidativo no combate ao câncer.....	14
2. Objetivo.....	1
2.1 Geral.....	1
2.2 Específicos.....	1
3. Estratégias Sintéticas.....	20
4. Resultados e Discussão.....	22
4.1 Síntese do diaril disseleneto.....	22
4.2 Síntese de compostos naftoquinoidais contendo calcogênio.....	23
4.2.1 β -lapachonas contendo selênio e enxofre.....	24
4.2.2 1,4-naftoquinonas contendo enxofre.....	30
4.2.3 1,2-Naftoquinona contendo enxofre.....	36
4.2.4 Ensaio Biológico.....	43
5. Conclusão.....	48
CAPÍTULO II.....	42
1. Introdução.....	52
1.1 Carbenos.....	52
1.1.1 Definição, configuração eletrônica e efeitos estéreo-eletrônicos.....	52
1.1.2 Métodos de obtenção e reações químicas.....	54
1.2 Carbenoides.....	57
1.2.1 Definição e métodos de obtenção de carbenoide de ródio.....	57
2. Objetivo.....	69



UFMG

2.1	Geral.....	69
2.2	Específicos	69
3.	Estratégias Sintéticas.....	69
4.	Resultados e Discussão.....	71
4.1	Síntese dos alquinos 1,4-naftoquinônicos.....	71
4.2	Síntese dos <i>N</i> -sulfonil 1,2,3-triazóis 1,4-naftoquinônicos	78
4.3	Síntese de derivados indólicos <i>p</i> -naftoquinônicos.....	83
4.4	Ensaio Biológico.....	41
5.	Conclusão.....	94
CAPÍTULO III		97
1.	Procedimento Experimental	97
1.1	Materiais e Métodos.....	97
1.2	Procedimento Experimental para a síntese do diarildisseleneto (54) descrito na literatura	98
1.3	Procedimento geral para a síntese das β -lapachonas ligadas ao calcogênio (76-87).98	
1.4	Procedimento geral para a síntese das 1,4-naftoquinona ligadas ao calcogênio (93-101, 49).	105
1.5	Procedimento geral para a síntese das aminas <i>o</i> -naftoquinoidais (102-109) descritas na literatura	111
1.6	Procedimento geral para a síntese dos alquinos derivados da <i>o</i> -naftoquinona (110-117).	111
1.7	Procedimento geral para a síntese dos <i>N</i> -sulfonil-aril-1,2,3-triazóis derivados da <i>orto</i> -naftoquinona (118-125).	116
1.8	Procedimento experimental para a síntese das aminas <i>p</i> -naftoquinonas (195-200) descritas na literatura	120
1.9	Procedimento para a síntese dos alquinos <i>p</i> -naftoquinônicos (192-194, 201-206, 207 e 208).	121



UFMG

1.10 Procedimento geral para a síntese dos <i>N</i> -sulfonil- <i>aril</i> -1,2,3-triazóis <i>p</i> -naftoquinônicos (209-219).....	127
1.11 Procedimento para a síntese da metilbenzenosulfonamida- <i>p</i> -naftoquinona (221).	133
1.12 Avaliação Antitumoral.....	134



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos com potente atividade antitumoral. ^{5,6}	2
Figura 2. Estruturas químicas de <i>para</i> e <i>orto</i> -naftoquinonas (4-13).	3
Figura 3. Estrutura química do Ebselen (39).	13
Figura 4. Estrutura química dos selenetos cíclicos (40-45).	13
Figura 5. Estratégias para a síntese de novos fármacos antitumorais.....	15
Figura 6. Estrutura química dos compostos (46-53).....	16
Figura 7. Estrutura química dos intermediários chave sintetizados (65-70) e obtidos comercialmente (71-75).	23
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (79).	27
Figura 9. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (79).	28
Figura 10. Projeção ORTEP-3 do composto (79).	28
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (82).	29
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (82).	30
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do composto (94).	33
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto (94).	34
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (97).	35
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto (97).	36
Figura 17. Projeção ORTEP-3 dos alquinos <i>orto</i> -naftoquinoidais.....	38
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto (120).	42
Figura 19. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (120).	43
Figura 20. Estruturas das β -lapachonas ligadas ao calcogênio que foram avaliadas contra linhagens de células tumorais e normais humanas.....	44
Figura 21. Estrutura das β -lapachonas ligadas ao calcogênio (76-87).	48
Figura 22. Estrutura dos derivados naftoquinoidais ligados ao enxofre (93-101).....	48
Figura 23. Estrutura dos alquinos derivados da 1,2-naftoquinona (110-117).	49
Figura 24. Estrutura dos 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre (118-125).	49
Figura 25. Estruturas moleculares das substâncias candidatas à futuras investigações.	40
Figura 26. Estrutura molecular de carbenos acíclicos e cíclicos.	52
Figura 27. Estrutura molecular de carbenos acíclicos e cíclicos.	53
Figura 28. Estrutura química de carbenoides (155-159).	58



Figura 29. Compostos heterocíclicos bioativos (187-191).....	67
Figura 30. Espectro no IV (KBr) do composto 208.	76
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 208.....	77
Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 208.....	78
Figura 33. Espectro no IV (KBr) do composto 214.	81
Figura 34. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 214.....	82
Figura 35. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto 214.....	83
Figura 36. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 221.	88
Figura 37. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 221.	89
Figura 38. Projeção ORTEP-3 do composto 221.	89
Figura 39. Estrutura química dos compostos que foram testados contra linhagens de células tumorais e sadias.	41
Figura 40. Estrutura dos alquinos <i>p</i> -naftoquinônicos (192-194, 201-206, 207 e 208).....	94
Figura 41. Estrutura dos <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazóis <i>p</i> -naftoquinônicos (209-219).....	94
Figura 42. Estrutura do derivado sulfonamídico <i>p</i> -naftoquinoidal (221).....	95
Figura 43. Estrutura química das substâncias candidatas a futuras investigações	96
Figura 44. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (77).....	137
Figura 45. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (77).....	137
Figura 46. Espectro de massas de alta resolução do composto (77).	138
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (78).....	138
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (78).....	139
Figura 49. Espectro de massas de alta resolução do composto (78).	139
Figura 50. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (79).....	140
Figura 51. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (79).....	140
Figura 52. Espectro de massas de alta resolução do composto (79).	141
Figura 53. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (80).....	141
Figura 54. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (80).....	142
Figura 55. Espectro de massas de alta resolução do composto (80).	142
Figura 56. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (81).....	143
Figura 57. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto (81).....	143
Figura 58. Espectro de massas de alta resolução do composto (81).	144
Figura 59. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (82).....	144



UFMG

Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (82).....	145
Figura 61. Espectro de massas de alta resolução do composto (82).	145
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (83).....	146
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (83).....	146
Figura 64. Espectro de massas de alta resolução do composto (83).	147
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (84).....	147
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (84).....	148
Figura 67. Espectro de massas de alta resolução do composto (84).	148
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (85).....	149
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (85).....	149
Figura 70. Espectro de massas de alta resolução do composto (85).	150
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (86).....	150
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (86).....	151
Figura 73. Espectro de massas de alta resolução do composto (86).	151
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (87).....	152
Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (87).....	152
Figura 76. Espectro de massas de alta resolução do composto (87).	153
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (93).....	153
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (93).....	154
Figura 79. Espectro de IV (KBr) do composto (93).....	154
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (94).....	155
Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (94).....	155
Figura 82. Espectro de IV (KBr) do composto (94).....	156
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (95).....	156
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (95).....	157
Figura 85. Espectro de IV (KBr) do composto (95).....	157
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (96).....	158
Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (96).....	158
Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (97).....	159
Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (97).....	159
Figura 90. Espectro de RMN de DEPT-145 (50 MHz, CDCl_3) do composto (97).....	160
Figura 91. Mapa de contorno de HMQC do composto (97).....	160



UFMG

Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (98)	161
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (98)	161
Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (99)	162
Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (99)	162
Figura 96. Espectro de IV (KBr) do composto (99)	163
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (100)	163
Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (100)	164
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (101)	164
Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (101)	165
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (49)	165
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (49)	166
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (110)	166
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (110)	167
Figura 105. Espectro de IV (KBr) do composto (110)	167
Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (111)	168
Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (111)	168
Figura 108. Espectro de IV (KBr) do composto (111)	169
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (112)	169
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (112)	170
Figura 111. Espectro de IV (KBr) do composto (112)	170
Figura 112. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (113)	171
Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (113)	171
Figura 114. Espectro de IV (KBr) do composto (113)	172
Figura 115. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (114)	172
Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (114)	173
Figura 117. Espectro de IV (KBr) do composto (114)	173
Figura 118. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (115)	174
Figura 119. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (115)	174
Figura 120. Espectro de IV (KBr) do composto (115)	175
Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (116)	175
Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (116)	176
Figura 123. Espectro de IV (KBr) do composto (116)	176



UFMG

Figura 124. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (117).....	177
Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (117).....	177
Figura 126. Espectro de IV (KBr) do composto (117).....	178
Figura 127. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (118).....	178
Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (118).....	179
Figura 129. Espectro de IV (KBr) do composto (118).....	179
Figura 130. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (119).....	180
Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (119).....	180
Figura 132. Espectro de IV (KBr) do composto (119).....	181
Figura 133. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (120).....	181
Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (120).....	182
Figura 135. Mapa de contorno de COSY do composto (120).....	182
Figura 136. Ampliação do mapa de contorno de COSY do composto (120).....	183
Figura 137. Mapa de contorno de HMQC do composto (120).....	183
Figura 138. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (120).....	184
Figura 139. Espectro de IV (KBr) do composto (120).....	184
Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (121).....	185
Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (121).....	185
Figura 142. Espectro de IV (KBr) do composto (121).....	186
Figura 143. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (122).....	186
Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (122).....	187
Figura 145. Espectro de IV (KBr) do composto (122).....	187
Figura 146. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (123).....	188
Figura 147. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (123).....	188
Figura 148. Espectro de IV (KBr) do composto (123).....	189
Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (124).....	189
Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (124).....	190
Figura 151. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (125).....	190
Figura 152. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (125).....	191
Figura 153. Espectro de IV (KBr) do composto (125).....	191
Figura 154. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (201).....	192
Figura 155. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (201).....	192

Figura 156. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (202).....	193
Figura 157. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (202).....	193
Figura 158. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (203).....	194
Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (203).....	194
Figura 160. Espectro de IV (KBr) do composto (203).....	195
Figura 161. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (204).....	195
Figura 162. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (204).....	196
Figura 163. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (205).....	196
Figura 164. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (205).....	197
Figura 165. Espectro de massas de alta resolução do composto (205).....	197
Figura 166. Espectro de IV (KBr) do composto (205).....	198
Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (206).....	198
Figura 168. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (206).....	199
Figura 169. Espectro de massas de alta resolução do composto (206).....	199
Figura 170. Espectro de IV (KBr) do composto (206).....	200
Figura 171. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (212).....	200
Figura 172. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (212).....	201
Figura 173. Espectro de massas de alta resolução do composto (212).....	201
Figura 174. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (213).....	202
Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (213).....	202
Figura 176. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (214).....	203
Figura 177. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (214).....	203
Figura 178. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto (214).....	204
Figura 179. Mapa de contorno de HMQC do composto (214).....	204
Figura 180. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (214).....	205
Figura 181. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (214).....	205
Figura 182. Espectro de massas de alta resolução do composto (214).....	206
Figura 183. Espectro de IV (KBr) do composto (214).....	206
Figura 184. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (215).....	207
Figura 185. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (215).....	207
Figura 186. Espectro de massas de alta resolução do composto (215).....	208
Figura 187. Espectro de IV (KBr) do composto (215).....	208



Figura 188. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (216)	209
Figura 189. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (216)	209
Figura 190. Espectro de massas de alta resolução do composto (216)	210
Figura 191. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (217)	210
Figura 192. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (217)	211
Figura 193. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (192)	211
Figura 194. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (192)	212
Figura 195. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (193)	212
Figura 196. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (193)	213
Figura 197. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (194)	213
Figura 198. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (194)	214
Figura 199. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (209)	214
Figura 200. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (209)	215
Figura 201. Espectro de massas de alta resolução do composto (209)	215
Figura 202. Espectro de IV (KBr) do composto (209)	216
Figura 203. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (210)	216
Figura 204. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (210)	217
Figura 205. Espectro de massas de alta resolução do composto (210)	217
Figura 206. Espectro de IV (KBr) do composto (210)	218
Figura 207. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (211)	218
Figura 208. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto (211)	219
Figura 209. Espectro de massas de alta resolução do composto (211)	219
Figura 210. Espectro de IV (KBr) do composto (211)	220
Figura 211. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (207)	220
Figura 212. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto (207)	221
Figura 213. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (208)	221
Figura 214. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto (208)	222
Figura 215. Espectro de IV (KBr) do composto (208)	222
Figura 216. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (218)	223
Figura 217. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto (218)	223
Figura 218. Espectro de IV (KBr) do composto (218)	224
Figura 219. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (219)	224



UFMG

Figura 220. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (219).	225
Figura 221. Espectro de IV (KBr) do composto (219).	225
Figura 222. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do composto (221).	226
Figura 223. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) do composto (221).	226
Figura 224. Mapa de contorno de HMQC do composto (221).	227
Figura 225. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (221).	227
Figura 226. Espectro de massas de alta resolução do composto (221).	228
Figura 227. Espectro de IV (KBr) do composto (221).	228



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese da β -lapachona (14) e α -lapachona (15) a partir do lapachol (4).	5
Esquema 2. Modificação no anel B e C da β -lapachona	6
Esquema 3. Síntese do nor-lapachol (5) via metodologia de oxidação de Hooker.	7
Esquema 4. Proposta mecanística para a obtenção do nor-lapachol (2).....	8
Esquema 5. Síntese da nor- β -lapachona (16) e nor- α -lapachona (17) a partir do nor-lapachol (5).....	8
Esquema 6. Síntese de 1,2,3-triazóis ligados à nor- α -lapachonas (19-24).....	9
Esquema 7. Síntese de derivados da nor- β -lapachona ligados à aril-aminas (26-37).	10
Esquema 8. Ciclo redox induzido por quinonas gerando EROs via catálise pelo NADPH-citocromo P450 redutase (Adaptado da ref. 41).....	11
Esquema 9. Ciclo redox da enzima GPx.	12
Esquema 10. Ciclo redox da enzima GPx para monosseletetos.	14
Esquema 11. Reação geral para a obtenção de naftoquinonas contendo calcogênio.	16
Esquema 12. Rota de síntese para a obtenção de novos derivados <i>orto</i> -naftoquinoidais contendo o anel triazólico ligado ao calcogênio.	17
Esquema 13. Rota síntese para a obtenção de novos derivados <i>para</i> -naftoquinoidais contendo o anel triazólico ligado ao calcogênio (62 e 63).....	18
Esquema 14. Proposta para obtenção das β -lapachonas ligadas a organocalcogênio.	20
Esquema 15. Proposta para obtenção dos derivados da 1,4-naftoquinona ligados ao enxofre.....	20
Esquema 16. Proposta para a obtenção de 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre	21
Esquema 17. Síntese do diaril disseleneto (54).	22
Esquema 18. Síntese de β -lapachonas contendo selênio (76-82).	24
Esquema 19. Síntese de β -lapachonas contendo enxofre (83-87).	25
Esquema 20. Proposta mecanística para a formação de β -lapachonas contendo calcogênio (adap. da Ref. 52).	26
Esquema 21. Síntese das 1,4-naftoquinonas contendo enxofre (93-101).....	31
Esquema 22. Proposta mecanística para a formação do composto (8).....	31
Esquema 23. Mecanismo proposto para a formação dos compostos (93-101).	32
Esquema 24. Síntese dos aril alquinos derivados da 1,2-naftoquinona (110-117).....	37



Esquema 25. Proposta mecanística para a obtenção do aril alquino (110) (adap. da Ref. 55).	38
Esquema 26. Síntese dos 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre (118-125).....	40
Esquema 27. Ciclo catalítico para a obtenção de 1,2,3-triazóis	41
Esquema 28. Síntese do primeiro carbeno heterocíclico com grupo adamantano (a) e suas estruturas canônicas de ressonância (b) (adap.das ref. 67 e 68).....	53
Esquema 29. Métodos para obtenção de carbenos (135, 137, 139 e 141).....	54
Esquema 30. Reação de adição catalisada por CuCl (adap. da ref 66).....	55
Esquema 31. Formação de compostos heterocíclicos (150 e 151) a partir do carbeno (147).	55
Esquema 32. Reação de dimerização de carbenos formando isômeros Z/E.....	56
Esquema 33. Ciclo catalítico para obtenção de olefinas (V-E/Z).....	57
Esquema 34. Proposta mecanística para obtenção de carbenoides de ródio (III).....	58
Esquema 35. Obtenção do carbenoide de ródio (III) via anel 1,2,3-triazólico (I).....	59
Esquema 36. Versatilidade sintética de carbenoides de ródio.....	60
Esquema 37. Síntese de novos derivados imidazólicos (162-165).....	61
Esquema 38. Proposta mecanística para a obtenção derivados imidazólicos (162-165).....	62
Esquema 39. Síntese de novos derivados oxazolínicos (168-171).....	62
Esquema 40. Ciclo catalítico para a obtenção dos derivados oxazolínicos (168-171).....	63
Esquema 41. Síntese de novos derivados de enaminonas (174-177).	64
Esquema 42. Proposta mecanística para a obtenção dos derivados de enaminona.	65
Esquema 43. Síntese de novos derivados furanosídicos e cicloalcanos (179-184).....	66
Esquema 44. Síntese de composto heterocíclico fundido (186).....	66
Esquema 45. Proposta para a obtenção de derivados 1,4-naftoquinônicos indólicos.	69
Esquema 46. Proposta para a obtenção de derivados aril-1,4-naftoquinônicos indólicos... 69	
Esquema 47. Proposta sintética para a obtenção do derivado naftoquinoidal a partir do lapachol.	70
Esquema 48. Proposta sintética para a obtenção do derivado naftoquinoidal a partir do nor- lapachol.	70
Esquema 49. Síntese dos alquinos <i>p</i> -naftoquinônicos 192-194.	71
Esquema 50. Proposta mecanística para a obtenção do alquino naftoquinônico 192 (adap. da Ref. 106).....	72



Esquema 51. Preparação do aril - alquino <i>p</i> -naftoquinônico (201) utilizando como base KOH.	73
Esquema 52. Síntese dos aril alquinos <i>p</i> -naftoquinônicos (201-206). ^a Metodologia alternativa: tolueno, NaOH(aq) durante 2 horas sob agitação magnética.	74
Esquema 53. Proposta mecanística para a obtenção do aril alquino (201).....	75
Esquema 54. Síntese dos alquinos derivados de <i>nor</i> -lapachol (207) e lapachol (208).	75
Esquema 55. Síntese dos <i>N</i> -sulfonil 1,2,3-triazóis (209-211).	79
Esquema 56. Síntese dos <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazóis- <i>p</i> -naftoquinônicos 212-217.	79
Esquema 57. Síntese de 1,2,3-triazóis derivados do <i>nor</i> -lapachol e lapachol (218-219)....	80
Esquema 58. Síntese de derivado sulfonamídico-naftoquinoidal (221).	84
Esquema 59. Proposta do ciclo catalítico para a obtenção do derivado sulfonamídico <i>p</i> -naftoquinônico (221).	87



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atividade citotóxica expressa em CI_{50} (μM).....	45
Tabela 2. Índice de seletividade para os compostos mais ativos (somente valores de $CI_{50} < 2 \mu M$, para linhagem de células cancerígenas, foram considerados).....	47
Tabela 3. Otimização para a obtenção dos aril-alquinos <i>p</i> -naftoquinônicos.....	73
Tabela 4. Otimização para obtenção do derivado <i>p</i> -naftoquinoidal-sulfonamídico.....	85
Tabela 5. Reações realizadas na tentativa de obter os derivados <i>p</i> -naftoquinoidal-sulfonamídicos.	86
Tabela 6. Atividade citotóxica expressa em CI_{50} (μM).....	91



RESUMO

No presente trabalho foi realizada a calcogenação de *p*-naftoquinonas (21 exemplos), empregando-se como reagente de partida o lapachol e a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona com excesso de diferentes eletrófilos de selênio e nucleófilos de enxofre. Para a calcogenação do lapachol foi utilizado DMSO como um oxidante em quantidade estequiométrica, iodo molecular como catalisador e diferentes eletrófilos de selênio ou enxofre. Sob a irradiação de microondas os compostos foram obtidos em rendimentos moderados à excelentes (50-94%). A calcogenação da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (10 exemplos) foi realizada em refluxo de etanol com excesso de diferentes nucleófilos de enxofre, desta forma, foram obtidos derivados da 1,4-naftoquinona em rendimentos moderados a excelentes (30-86%). Em seguida, foram preparados novos derivados 1,2,3-triazólicos naftoquinoidais contendo o átomo de enxofre (19 exemplos), empregando como material de partida as naftoquinonas correspondentes com excesso da tosilazida e o CuTC como catalisador. Desta forma, foram obtidos novos *N*-Sulfonil-1,2,3-Triazóis com rendimentos que variaram entre 30 e 98%. Os novos compostos triazólicos derivados da 1,4-naftoquinona foram submetidos a catálise utilizando complexos de ródio, desta forma, obteve-se o derivado sulfonamídico naftoquinoidal com ótimo rendimento (94%) quando foi empregado 10 mol% de Rh₂(Esp)₂ em diclorometano na concentração de 0,05M, à 85°C durante 12h. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. As β-lapachonas ligadas ao calcogênio e as *p*-naftoquinonas triazólicas contendo o átomo de enxofre foram testadas *in vitro* contra linhagens de células tumorais e normais tendo apresentado resultados promissores.

Palavras-chave: naftoquinona, calcogênio, antitumoral, catálise.



UFMG

ABSTRACT

In the present work, the chalcogenylation of *p*-naphthoquinones (21 examples) was carried out using lapachol and 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone as starting materials with excess of different electrophiles containing selenium and sulfur nucleophiles. For the calcogenylation of lapachol, DMSO was used as a stoichiometric oxidant, molecular iodine as catalyst and different electrophiles containing selenium or sulfur. Under microwave irradiation the compounds were obtained in moderate to excellent yields (50-94%). The calcogenylation of 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone (10 examples) was performed under reflux in ethanol with excess of different sulfur-containing nucleophiles, in order to obtain 1,4-naphthoquinone derivatives in low to excellent yields (30-86%). Next, novel 1,2,3-triazole naphthoquinoidal derivatives containing the sulfur atom (19 examples) were prepared using the corresponding naphthoquinones with excess tosylazide as starting material and CuTC as the catalyst. In this way, novel *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles were obtained in yields ranging from 30 to 98%. The new triazolic compounds derived from 1,4-naphthoquinone were subjected to catalysis using rhodium complexes, and the sulphonamido-naphthoquinoidal derivative was obtained with excellent yield (94%) when 10 mol% of Rh₂(Esp)₂ catalyst was used in dichloromethane in a 0.05M, at 85°C for 12h. The compounds were characterized by ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy, infrared and high resolution mass spectrometry. Calcogen-bound β-lapachones and sulfur atom-containing triazole *p*-naphthoquinones were tested *in vitro* against normal and tumor lines and showed promising results.

Keywords: naphthoquinone, chalcogen, antitumor, catalysis.

CAPÍTULO I

1. Introdução

1.1 Câncer

O câncer é um problema de saúde pública, sendo a segunda principal causa de morte em todo mundo.¹ Em 2015, cerca de 8,8 milhões de pessoas foram à óbito por possuir algum tipo de tumor maligno.¹ Estudos evidenciam que o câncer está se desenvolvendo principalmente nos idosos, estando previsto para atingir bilhões de pessoas até 2050.²

Estatisticamente, a Organização Mundial da Saúde mostra que, 70% das mortes por câncer ocorreram em países de média e baixa renda e a taxa de óbitos está aumentando drasticamente nesses países que apresentam um sistema de saúde vulnerável.³ Em geral, os tumores malignos podem ser originados devido a alguns fatores, como por exemplo, inatividade física, excesso de peso, tabagismo, alcoolismo, dentre outras causas.⁴

O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células, que invadem os tecidos e órgãos, podendo se espalhar por outras regiões do corpo. O tratamento consiste na remoção do tumor via processos cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos ou na combinação destes tratamentos.^{5,6}

O tratamento quimioterápico é muito utilizado no combate ao câncer, mas apresenta suas limitações. Os tumores que possuem divisão celular lenta, tais como carcinomas de pulmão, cólon e mama, respondem pouco aos agentes quimioterápicos, além de se constatar baixa seletividade dos fármacos aplicados neste tratamento.⁷

¹World Health Organization (WHO), Cancer Health Topics: Ageing. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/>. Acessado em 10 de outubro, 2017.

²World Health Organization (WHO). National Cancer Control Programme. Manuals for Training in Cancer Control. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/index.html>. Acessado em 13 de Fevereiro, 2015.

³World Health Organization (WHO), Cancer Health Topics: Ageing. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>. Acessado em 11 de outubro, 2017.

⁴World Health Organization (WHO). Cancer. Disponível em: <http://www.afro.who.int/en/health-topics/topics/4291-cancer.htm>. Acessado em 26 de Julho, 2015.

⁵Chen, L.; Min, L.; Wang, X.; Zhao, J.; Chen, H.; Qin, J. Loss of RACK1 promotes metastasis of gastric cancer by inducing a miRNA-302c/IL-8 signaling loop. *Cancer Res.* 2015, 15, 3832–3841.

⁶Choi, Y.Y.; Noh, S.H.; Cheong, J.H. Evolution of gastric cancer treatment: from the golden age of surgery to an era of precision medicine. *Med. J.* 2015, 56, 1177–1185.

⁷Oliveira, R.; Alves, R. J.; Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: Uma Nova Alternativa para o Tratamento de Tumores Sólidos. *Quim. Nova.* 2002, 25, 976-984.

Devido à obtenção de resultados insatisfatórios para tumores que apresentam divisão celular lenta e à baixa seletividade dos fármacos administrados no tratamento do câncer, estudos vêm sendo realizados com a finalidade de desenvolver drogas potentes e seletivas no combate a esta doença.

Atualmente, as quinonas vêm se destacando por apresentarem potente atividade antitumoral, como por exemplo, a doxorubicina (1), a daunorrubicina (2) e a mitomicina C (3) (Figura 1).

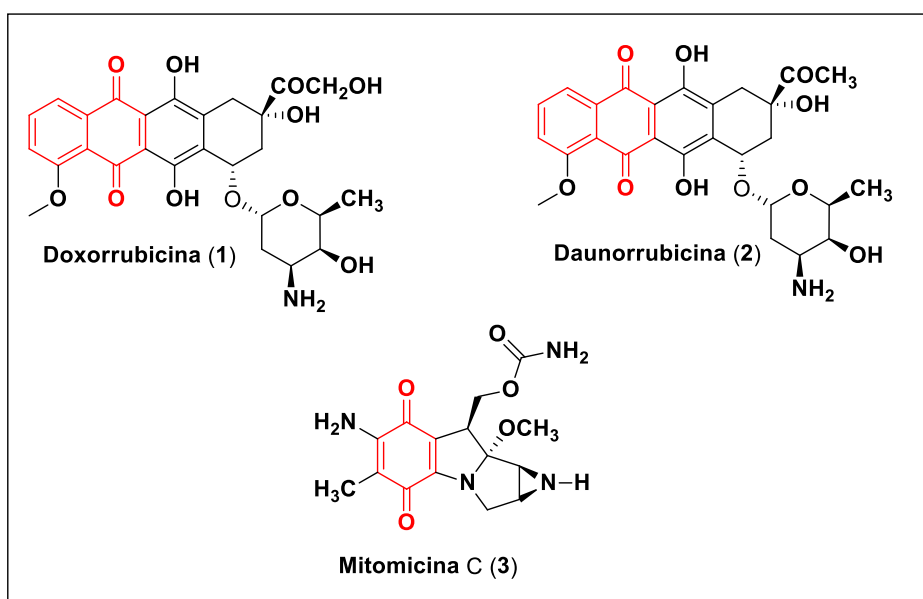


Figura 1. Compostos com potente atividade antitumoral.^{5,6}

1.2 Naftoquinonas

As naftoquinonas, pertencentes à classe das quinonas, podem ser classificadas de acordo com o seu esqueleto carbônico. Na *para*-naftoquinona, as carbonilas se encontram nas posições 1,4 do anel naftalênico, enquanto na *orto*-naftoquinona as carbonilas se encontram nas posições 1,2.^{6,8} Como exemplos de *para*-naftoquinonas se têm o lapachol (4), *nor*-lapachol (5), lausona (6), 1,4-naftoquinona (7), 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (8), 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (9), juglona (10); enquanto que de *orto*-naftoquinona se têm a

⁸ Babula, P.; Adam, V.; Havel, L.; Kizer, R. Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones-their Occurrence, Pharmacological Properties and Analysis, *Curr. Pharm. Anal.* **2009**, *5*, 47-68.

4-hidroxi-1,2-naftoquinona (**11**), 4-metoxi-1,2-naftoquinona (**12**) e o sal do ácido-sulfônico-1,2-naftoquinônico (**13**) (Figura 2).

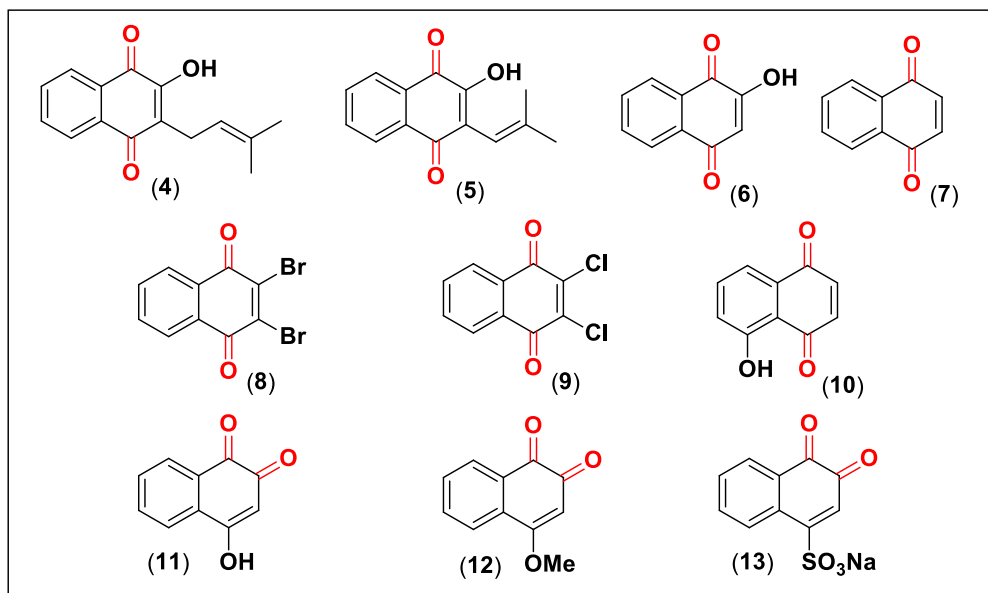


Figura 2. Estruturas químicas de *para* e *orto*-naftoquinonas (**4-13**).

Nos últimos anos vêm crescendo o interesse na síntese de compostos orgânicos, que possuem uma porção quinoidal, devido à sua importância farmacológica.⁹ Em especial, as naftoquinonas, que apresentam além de potente atividade antitumoral^{10,11,12,13,14} outras atividades, tais como antifúngica,^{15,16,17} antibacteriana,¹⁶ moluscicida,^{18,19} tripanocida,^{20,21} leishmanicida,²² anti-inflamatória,²³ dentre outras.

⁹ Novais, J. S.; Campos, V. R.; Silva, A. C. J. A.; Maria C. B. V. S.; Synthesis and antimicrobial evaluation of promising 7-arylamino-5,8-dioxo-5,8-dihydroisoquinoline-4-carboxylates and their halogenated amino compounds for treating Gram-negative bacterial infections. *RSC Adv.* **2017**, 7, 18311–18320.

¹⁰ Coelho-Cerqueira, E.; Netz, P.A.; do Canto, V.P.; Pinto, A.C.; Follmer, C.; Beyond Topoisomerase Inhibition: Antitumor 1,4-Naphthoquinones as Potential Inhibitors of Human Monoamine Oxidase. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2014**, 83, 401-410.

¹¹ Pradidphol, N.; Kongathip, N.; Sittikul, P.; Boonyalai, N.; Kongkathip, B. First Synthesis and Anticancer Activity of Novel Naphthoquinone Amides. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 49, 253-270.

¹² Kongkathip, B.; Akkarasamiyo, S.; Hasitapan, K.; Sittikul, P.; Boonyalai, N.; Kongkathip, N. Synthesis of Novel Naphthoquinone Aliphatic Amides and Esters and Their Anticancer Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 60, 271-284.

¹³ Reichstein, A.; Vortherms, S.; Bannwitz, S.; Tentrop, J.; Prinz, H.; Muller, K.; Synthesis and Structure-Activity Relationships of Lapachol Analogues. 1. Suppression of Human Keratinocyte Hyperproliferation by 2-Substituted Naphtha-[2,3-β]-Furan-4,9-Diones, Activation by Enzymatic one and Two-Electron Reduction, and Intracellular Generation of Superoxide. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7273-7284.

¹⁴ Benites, J.; Valderrama, J. A.; Bettega, K. Pedrosa, R. C.; Calderon, P. B.; Verrax, J. Biological Evaluation of Donor-Acceptor Aminonaphthoquinones as Antitumor Agents., **2010**, 45, 6052-6057.

¹⁵ Gafner, S.; Wolfender, J. L.; Nianga, M.; Stoeckli-Evanst, H.; Hostettmann, K.; Antifungal and Antibacterial Naphthoquinones From *Newbouldia Laevis* Roots. *Phytochem.* **1996**, 42, 1315-1320.

Entre as *para*-naftoquinonas destacam-se o lapachol (**4**) e seus derivados nor-lapachol (**5**), β -lapachona (**14**), α -lapachona (**15**), *nor*- β -lapachona (**16**) e *nor*- α -lapachona (**17**) devido às suas versatilidades sintéticas na preparação de inúmeras classes de compostos bioativos.

1.2.1 Lapachol e derivados

O lapachol (**4**) foi extraído pela primeira vez por Arnaudon em 1858 a partir do cerne da madeira de várias espécies de ipês roxo, amarelo e branco, como por exemplo, *Tabebuia spp.*²⁴ Os derivados do lapachol, α e β -lapachona (**14**, **15**), foram preparados pela primeira vez por Hooker em 1882. A reação do lapachol (**4**) com H₂SO₄ concentrado produziu a β -lapachona (**14**), enquanto que, ao reagir com uma mistura de HCl concentrado e AcOH, produziu a α -lapachona (**15**)^{25,26} (Esquema 1).

¹⁶ Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Nitrogen and Sulfurcontaining Hetero-1,4-Naphthoquinones as Potent Antifungal and Antibacterial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3130-3137.

¹⁷ Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B. Design, Synthesis and Evaluation of Novel 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Antifungal and Anticancer Agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1079-1083.

¹⁸ Silva T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D. Molluscicidal Activity of Synthetic Lapachol Amino and Hydrogenated Derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193-196.

¹⁹ Lima, N. M. F.; Correia, C. S.; Ferraz, P. A. L.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. R. F.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. F. Molluscicidal Hydroxynaphthoquinones and Derivatives: Correlation Between their Redox Potentials and Activity Against *Biomphalaria glabrata*. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 822-829.

²⁰ Diogo, E. B. T.; Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Guimarães, T. T.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; da Silva, M. G.; Ferreira, V. F.; de Paiva, Y. G.; Goulart, M. O.; Mena-Barreto, R. F. S. de Castro, S. L.; da Silva Júnior, E. N. Synthesis and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of Naphthoquinone-Containing Triazoles: Electrochemical Studies on the Effects of the Quinoidal Moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6337-6348.

²¹ Silva Júnior, E. N.; Mena-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; Souza, M. C. B. V.; de Simone, C. A.; de Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V. Naphthoquinoidal [1,2,3]-Triazole, a New Structural Moiety Active Against *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774-1780.

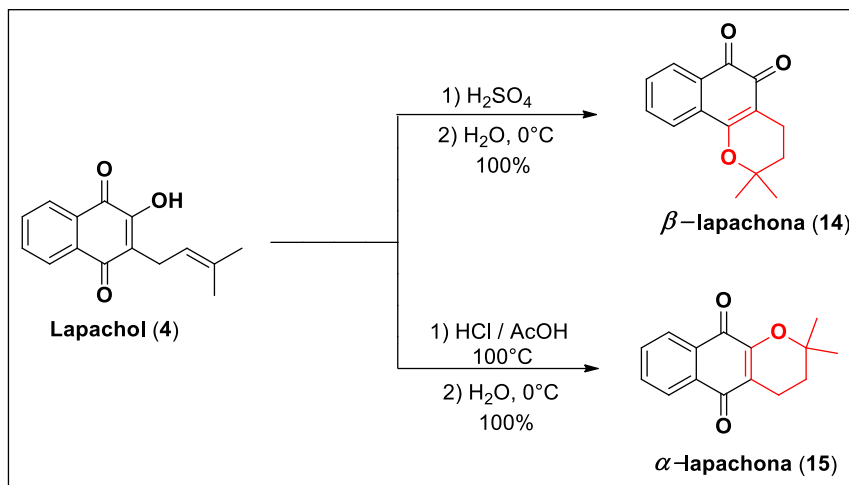
²² Guimarães, T. T.; Pinto, M. C. F. R.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; Monte-Neto, R. L.; Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; de Oliveira, R. N.; Frézard, F.; Silva Júnior, E. N. Potent Naphthoquinones Against Antimony Sensitive and Resistant Leishmania Parasites: Synthesis of Novel α and *nor* α Lapachone Based 1,2,3-Triazoles by Copper-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 523-530.

²³ Almeida, E. R.; Filho, A. A. S.; Santos, E. R. Lopes, C. A. C. Antiinflammatory Action of Lapachol. *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *29*, 239-241.

²⁴ Arnaudon, M.; *Compt. Rend.* **1858**, *46*, 1152.

²⁵ Hooker, S. C. The Constitution of "Lapachic Acid" (Lapachol) and its Derivatives, *Gazzetta.* **1882**, *12*, 337.

²⁶ Hooker, S. C. The Constitution of Lapachol and its Derivatives. The Azines of the Lapachol Group. *J. Chem. Soc. Trans.* **1892**, *61*, 611.



Esquema 1. Síntese da β -lapachona (**14**) e α -lapachona (**15**) a partir do lapachol (**4**).

Relatos na literatura evidenciam que a β -lapachona (**14**) apresenta potente atividade contra células cancerosas e tripanocida, mas devido à sua toxicidade para células sadias não pode ser utilizada no tratamento da doença de Chagas e do câncer.^{6,9} Em virtude desta alta toxicidade, derivados da β -lapachona vem sendo sintetizadas em busca de novas moléculas potentes e seletivas, a fim de combater as doenças em destaque.

Uma estratégia versátil visando a de obtenção de novos derivados da β -lapachona (**14**) trata-se da inserção de grupos no anel C, sendo relatada a presença de iodo, bromo, na posição C-3,^{27,28,29} grupos alquilas,³⁰ arilas³¹ e anel 1,2,3-triazólico³¹ na posição C-4. Também há relatos da modificação no centro redox gerando iminas,³² fenazinas,³³ oximas,³⁴ oxazóis,³⁵ dentre outros (Esquema 2).

²⁷. Malta, V. R. S.; Pinto, A. V.; Molfeta, K. M.; Honório, K. M.; Simone, C. A.; Pereira, M. A.; Santos, R. H. A.; Silva, A. B. F. The Influence of Electronic and Steric Effects in the Structure–Activity Relationship (SAR) Study of Quinone Compounds with Biological Activity Against *Trypanosoma Cruzi*. *J. Mol. Struct.* **2003**, *634*, 271-280.

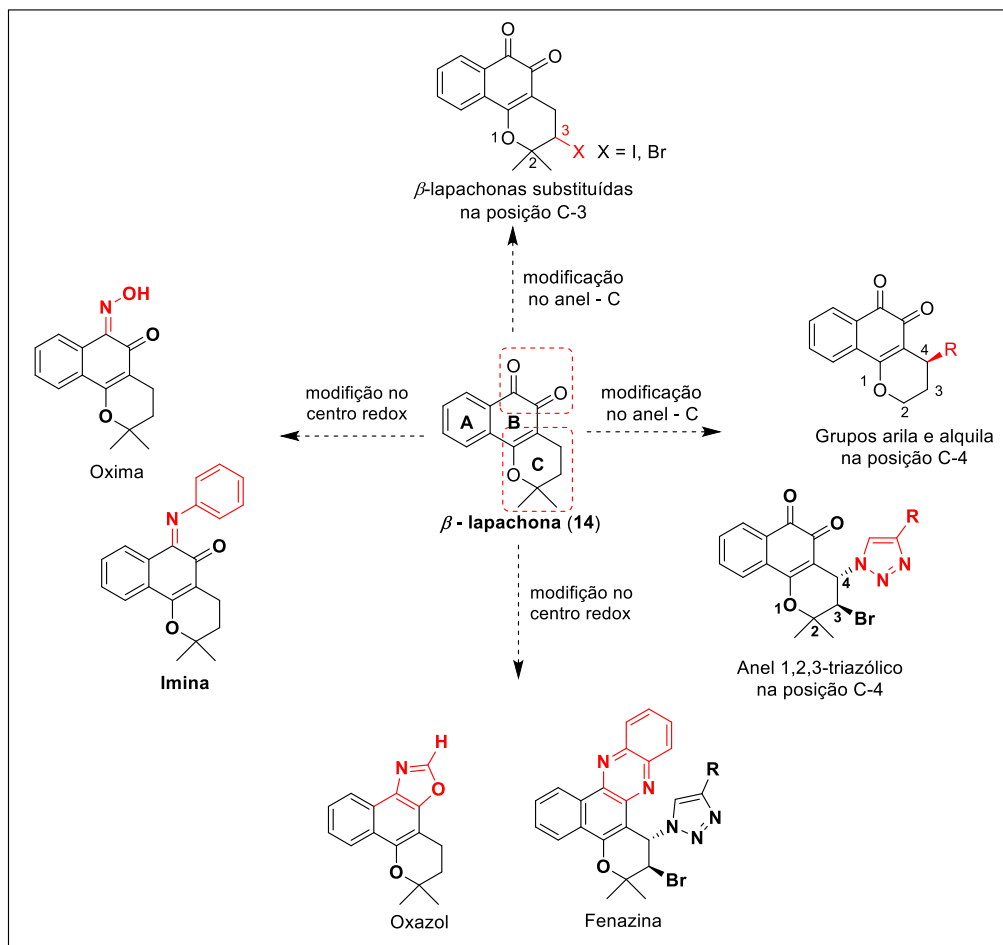
²⁸. Eyong, K. O.; Chinthapally, K.; Senthilkumar, S.; Lamshoft, M.; Folefoc, G. N.; Baskaran, S. Conversion of Lapachol to Lomatiol: Synthesis of Novel Naphthoquinone Derivatives, *New. J. Chem.* **2015**.

²⁹. Souza, M. A. A.; da Silva, A. R.; Ferreira, M. A.; de Lemos, M. J.; Ramos, R. G.; Ferreira, A. B. B.; Souza, S. R. Atividade Biológica do Lapachol e de Alguns Derivados Sobre o Desenvolvimento Fúngico e em Germinação de Sementes. *Quím. Nova.* **2008**, *7*, 1670-1671.

³⁰. Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E. Asymmetric Iminium Ion Catalysis: An Efficient Enantioselective Synthesis of Pyranonaphthoquinones and β -Lapachones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046-3049.

³¹. Silva Júnior, E. N.; Guimarães, T. T.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Simone, C. A. S.; Pessoa, C.; Cavalcanti, B. C.; Sabino, J. R.; Andrade, C. K. Z.; Goulart, M. O. F.; Castro, S. L.; Pinto, A. V. The Evaluation of Quinonoid Compounds Against *Trypanosoma cruzi*: Synthesis of Imidazolic Anthraquinones, *Nor- β -Lapachone* Derivatives and β -Lapachone-Based 1,2,3-Triazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3224-3230.

³². Chenna, P. H.; Doctorovich, V. B.; Baggio, R. F.; Garland, M. T.; Burton, G. Preparation and Cytotoxicity Toward Cancer Cells of Mono(arylimino) Derivatives of β -Lapachone. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2486-2489.



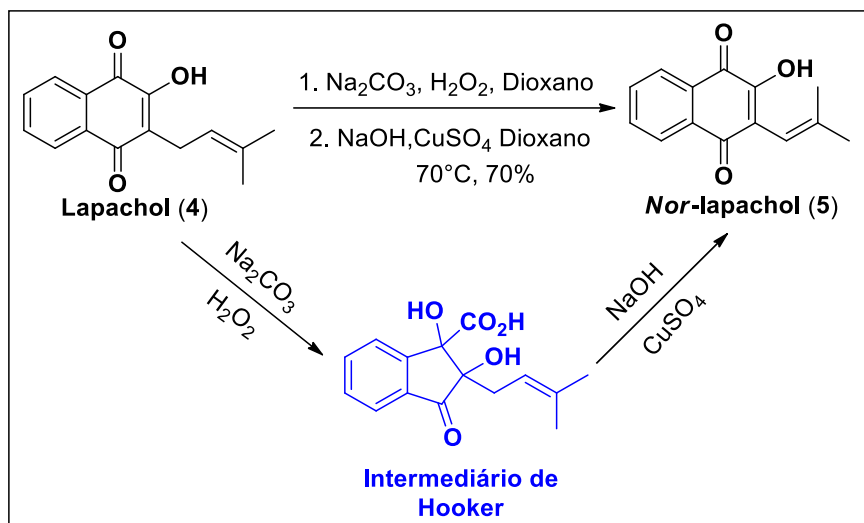
Esquema 2. Modificação no anel B e C da β -lapachona

O *nor*-lapachol (**5**) é um derivado do lapachol (**4**) cuja a diferença é a perda de uma unidade metilênica. Este derivado pode ser preparado empregando-se a metodologia da oxidação de Hooker,³⁶ sendo o produto obtido com bom rendimento (Esquema 3).

³³ Jardim, G. A. M.; Cruz, E. H. G.; Valença, W. O. Resende, J. M.; Rodriguês, B. L.; Ramos, D. F.; Oliveira, R. N.; Silva, P. E. A.; Silva Júnior, E. N. On the Search for Potential Antimycobacterial Drugs: Synthesis of Naphthoquinoidal, Phenazinic and 1,2,3-Triazolic Compounds and Evaluation Against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 1013-1027.

³⁴ Emery, F. S.; Silva, R. S. F.; Moura, K. C. G.; Pinto, M. C. F. R.; Amorim, M. E.; Malta, V. . S.; Santos, R. H. A.; Honorio, K. M.; Silva, A. B. F. Pinto, A. V. 1,4-Addition of Diazomethane to a Heterodiene: a Direct Preparation of the Oxazolic Ring. *An Acad Bras Cienc.* **2007**, *79*, 1, 29-33.

³⁵ Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Resende, J. M. Calado, H. D. R.; Simone, C. A.; Silva, V. H. C.; Neto, B. A. D.; Goulart, M. O. F.; Ferreira, F. R.; Meira, A. S.; Pessoa, C.; Correa, J. R. Silva Júnior, E. N. Selective Endocytic Trafficking in Live Cells with Fluorescent Naphthoxazoles and their Boron Complexes. *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 9141-9144.

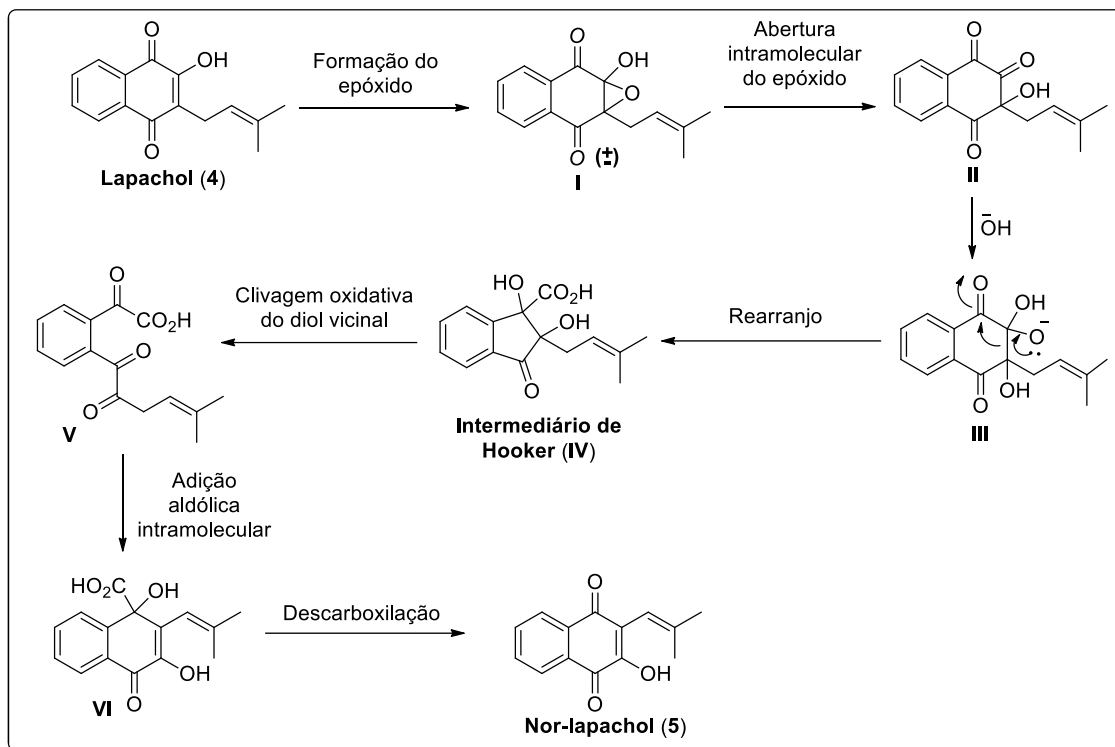


Esquema 3. Síntese do *nor*-lapachol (5) via metodologia de oxidação de Hooker.

Em 2013 foi relatada uma proposta mecanística para obtenção do *nor*-lapachol (5).³⁷ O mecanismo tem início com a formação do epóxi-álcool **I**. Em seguida, ocorre a abertura intramolecular do epóxido, gerando a espécie **II**; posteriormente ocorre o ataque do hidróxido à carbonila gerando o intermediário **III**. Este, por sua vez, sofre um rearranjo levando ao intermediário de Hooker **IV**. Em seguida, ocorre uma clivagem oxidativa do diol vicinal, gerando a espécie reativa **V**, que por sua vez, sofre uma adição aldólica intramolecular conduzindo ao intermediário **VI**. Por fim, ocorre uma descarboxilação para obtenção do *nor*-lapachol (5) (Esquema 4).

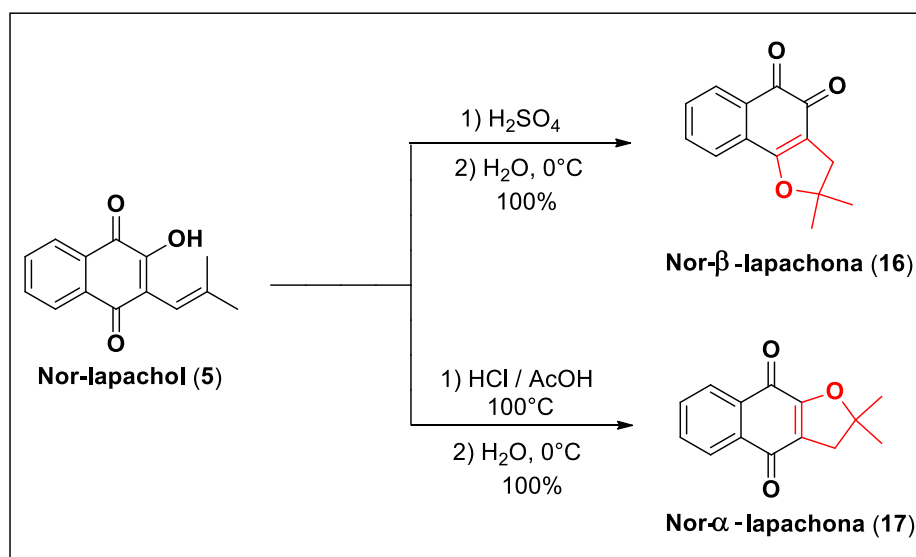
³⁶ Lee, K.; Turnbull, P.; Moore, H. W. Concerning the Mechanism of the Hooker Oxidation. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 461-464.

³⁷ Eyong, K. O.; Puppala, M.; Kumar, P. S.; Lamshöft, M.; Folefoc, G. N.; Spitteller, M.; Baskaran S.; A Mechanistic Study on the Hooker Oxidation: Synthesis of Novel Indane Carboxylic Acid Derivatives from Lapachol. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 459-468.



Esquema 4. Proposta mecanística para a obtenção do *nor*-lapachol (2)

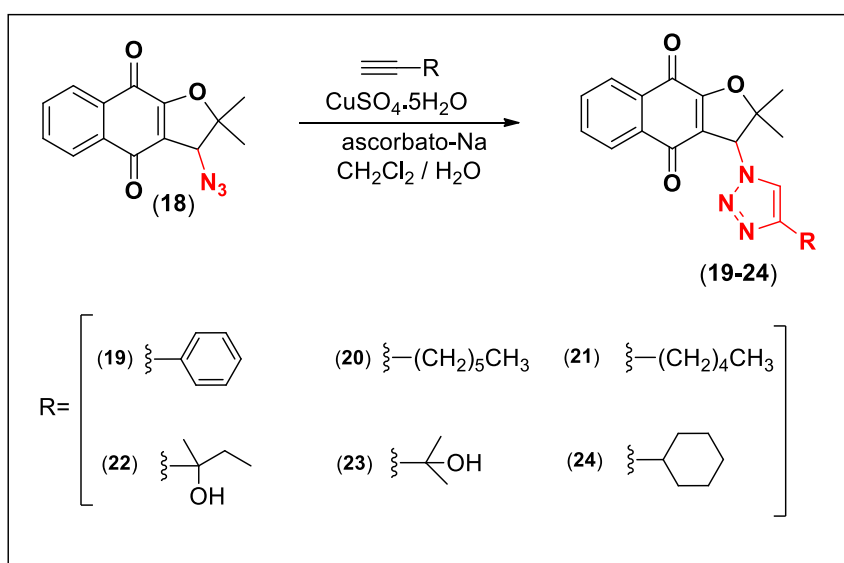
Os derivados do *nor*-lapachol (5), *nor*- β -lapachona (16) e *nor*- α -lapachona (17), podem ser preparados seguindo a mesma metodologia para os derivados (14, 15) do lapachol (4)^{25,26} (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese da *nor*- β -lapachona (16) e *nor*- α -lapachona (17) a partir do *nor*-lapachol (5).

Relatos na literatura mostram modificações no anel C da *nor-α*-lapachona e da *nor-β*-lapachona como uma estratégia eficiente para a obtenção de compostos bioativos.²²

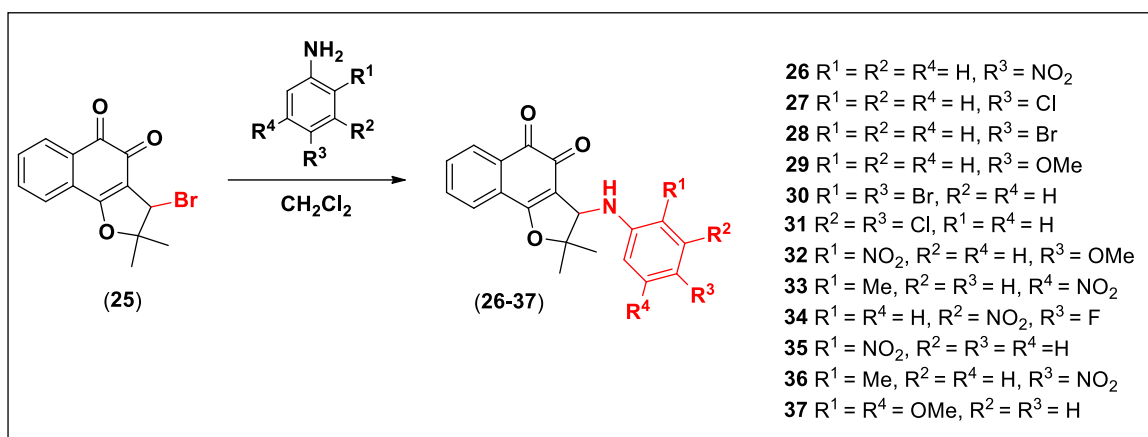
Em 2013 nosso grupo de pesquisa relatou reações de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo a *nor-α*-azida (**18**) e alquinos terminais comerciais em uma rota eficiente para a obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (**19-24**). Os compostos foram submetidos à atividade contra linhagens de *Leishmania selvagem* apresentando resultados promissores²² (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese de 1,2,3-triazóis ligados à *nor-α*-lapachonas (**19-24**).

Também foram relatados pelo nosso grupo de pesquisa derivados da *nor-β*-lapachona ligados à aril-aminas com rendimentos moderados a excelentes (65-95 %). Os compostos foram submetidos à atividade antitumoral *in vitro* contra linhagens tumorais humanas utilizando-se a doxorrubicina como controle positivo. Em geral, os compostos foram ativos ($\text{CI}_{50} < 2 \mu\text{M}$). O composto **37** foi o mais potente dentre as substâncias analisadas e mais seletivo do que a doxorrubicina, merecendo destaque para futuras investigações, com a finalidade de encontrar um novo fármaco no combate ao câncer³⁸ (Esquema 7).

³⁸. Silva Júnior, E. N.; de Deus, C. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Pinto, M. C. F. R. Simone, C. A. Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F.; Andrade, C. K. Z.; Pinto, A. V. 3-Arylamino and 3-Alkoxy-*nor-β*-Lapachone Derivatives: Synthesis and Cytotoxicity Against Cancer Cell Lines. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 504-508.



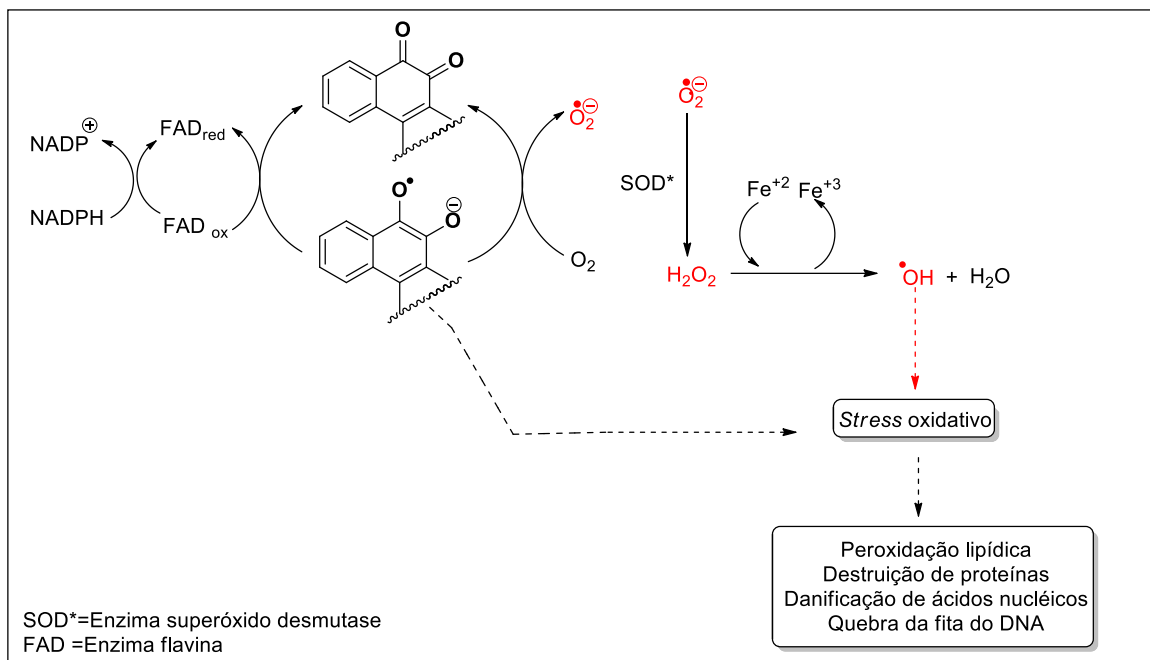
Esquema 7. Síntese de derivados da nor- β -lapachona ligados à aril-aminas (**26-37**).

O principal interesse no lapachol (**4**) e seus derivados reside em sua capacidade de geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), como o ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($HO\cdot$).³⁹ Essas espécies promovem o *stress* oxidativo, comprometendo o funcionamento de componentes importantes, tanto em células normais quanto tumorais, levando à apoptose celular.⁴⁰ No Esquema 8 é mostrado o ciclo redox das quinonas, que, sob ação enzimática, por exemplo, o NADPH-citocromo P-450 redutase, um substrato quinonoídico reduz para gerar o ânion radical semiquinona. Este, por sua vez, reduz o oxigênio molecular ao ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que, na presença da enzima, superóxido dismutase (SOD), é transformado em peróxido de hidrogênio. O H_2O_2 , ao ser catalisado por metais de transição (Fe^{+2} ; Cu^{+1}) gera EROs e, consequentemente, o *stress* oxidativo, levando a morte celular programada.⁴¹

³⁹. 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.

⁴⁰. Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Um Panorama Atual da Química e da Farmacologia de Naftoquinonas, com Ênfase na β -Lapachona e Derivados. *Quím. Nova.* **2003**, *26*, 407-416.

⁴¹. Castro, S.; Emery, F. S.; 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.



Esquema 8. Ciclo redox induzido por quinonas gerando EROs via catálise pelo NADPH-citocromo P450 redutase (Adaptado da ref. 41).

1.3 Stress oxidativo

O termo *stress oxidativo* é caracterizado por um aumento acentuado na concentração das espécies oxidantes, como as espécies reativas de oxigênio ($O_2^{\cdot-}$, ânion radical superóxido; H_2O_2 , peróxido de hidrogênio; HO^{\cdot} , radical hidroxila), espécies reativas de nitrogênio (NO, óxido nítrico; $ONOO^-$, peróxido de nitrito) e íons metálicos livres (mais comum íons de cobre), em relação as espécies antioxidantes como o α -tocoferol, β -caroteno, flavanóides e a glutathiona peroxidase (GPx), gerando um desequilíbrio intracelular.⁴² Esse desequilíbrio em favor das espécies oxidantes pode ocasionar doenças neurodegenerativas, auto-inflamatórias, artrite, infecção viral, inclusive vários tipos de câncer.³⁹

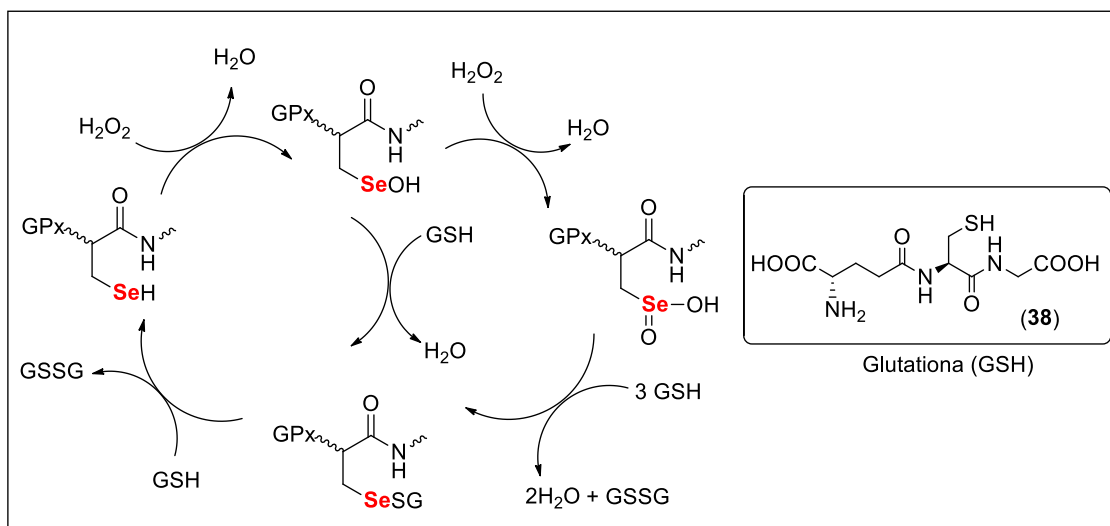
Nas últimas décadas compostos organoselênicos vêm se destacando por apresentar aplicações na prevenção de doenças relacionadas ao *stress oxidativo*.⁴³ Estudos realizados mostraram a capacidade dos compostos monoselenetos em mimetizar a atividade da

⁴². Sies, H.; Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. *Am. J. Med.* **1991**, *91*, 31S-38S.

⁴³. Antony, S.; Bayse, C. A.; Modeling the Mechanism of the Glutathione Peroxidase Mimic Ebselen. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12075-12084.

enzima GPx.⁴⁴ Esta enzima faz parte do sistema de defesa antioxidante enzimático celular, convertendo agentes oxidantes nocivos à saúde humana, como por exemplo, o peróxido de hidrogênio em espécies menos reativas ou neutras, como a água.

No Esquema 9 é apresentado uma proposta para o ciclo redox da enzima GPx envolvendo selenol (E-SeH), ácido selenênico (E-SeOH) e sulfeto de selenenila (E-SeSG), que são intermediários chave na conversão de peróxido de hidrogênio em água. Destaca-se que o ácido selenênico (E-SeOH) utiliza a glutatona (GSH) para auxiliar nesta conversão. Quando o meio intracelular apresenta concentrações mais elevadas de peróxido, o ácido selenênico (E-SeOH) é oxidado a ácido selenínico (E-SeO₂H), que pode estar fora da principal via catalítica.⁴⁵



Esquema 9. Ciclo redox da enzima GPx (38).

Diante da importância biológica apresentada pelo ciclo da enzima GPx fármacos vêm sendo preparados com a finalidade de mimetizar sua atividade. O primeiro fármaco desenvolvido capaz de desempenhar funções semelhantes à da GPx foi a 1,2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3-(2*H*)-ona (39), conhecido usualmente como Ebselen. Este fármaco tem atraído interesse dos químicos e biólogos por exibir inúmeras atividades, tanto *in vitro* como em sistemas *in vivo*.^{46a} Dentre as atividades apresentadas por este fármaco destacam-

⁴⁴ Arai, K.; Kumakura, F.; Takahira, M.; Sekiyama, N.; Kurod, N.; Suzuki, T. Effects of Ring Size and Polar Functional Groups on the Glutathione Peroxidase-Like Antioxidant Activity of Water-Soluble Cyclic Selenides. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5633-5642.

⁴⁵ Sarma, B. K.; Mugesh, G.; Antioxidant Activity of the Anti-Inflammatory Compound Ebselen: A Reversible Cyclization Pathway via Selenenic and Seleninic Acid. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10603-10614.

se a anti-inflamatória e antioxidante. Este composto se encontra em estudos clínicos para o tratamento de doenças inflamatórias e derrames^{46b} (Figura 3).

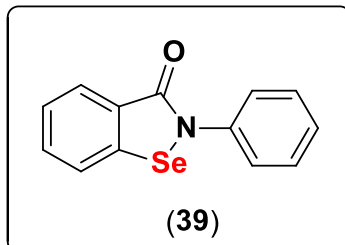


Figura 3. Estrutura química do Ebselen (39).

Em consequência da importância biológica apresentada pelo Ebselen, sua estrutura molecular tem inspirado a síntese de outros compostos cíclicos contendo selênio, visando à obtenção de novos fármacos com a finalidade de prevenir doenças relacionadas ao *stress* oxidativo. Diante disto, selenetos cíclicos foram sintetizados e estes foram capazes de mimetizar a atividade da enzima GPx⁴⁴ (Figura 4).

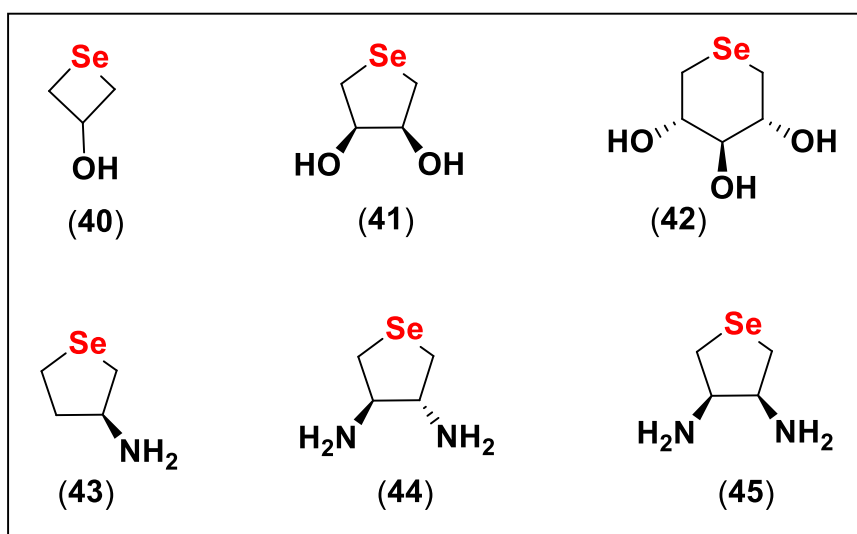
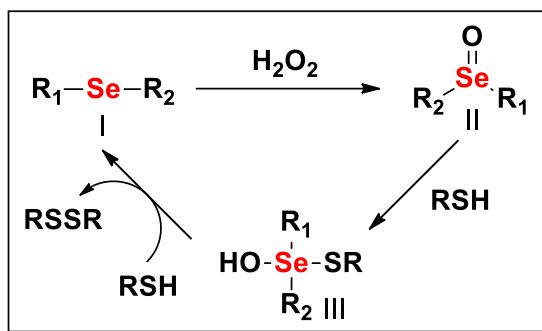


Figura 4. Estrutura química dos selenetos cíclicos (40-45).

⁴⁶. (a) Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Chopra, D.; Kumar, S. Cu-Catalyzed Efficient Synthetic Methodology for Ebselen and Related Se-N-Heterocycles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5394-5397. (b) Schewe T. Molecular Actions of Ebselen an Antiinflammatory Antioxidant. *Gen. Pharmac.* **1995**, *26*, 1153-1169.

Baseado na importância dos compostos selenetos em mimetizar a atividade da enzima GPx foi proposto o mecanismo de ação para esses compostos. Nesta proposta, inicialmente, o selenídeo **I**, sob a ação do peróxido de hidrogênio é oxidado para o selenóxido **II**. Este, por sua vez, pode ser reduzido facilmente ao selenídeo com o auxílio de tióis através da formação do tioselenurano **III**^{44,47} (Esquema 10).



Esquema 10. Ciclo redox da enzima GPx para monosseletetos.

1.3.1 Stress oxidativo no combate ao câncer

As células cancerígenas são formadas no estado de *stress* oxidativo, em consequência disto, estudos buscam novos fármacos com finalidade de atingir o limiar apoptótico destas células e, simultaneamente, apresentar seletividade na terapia do câncer.

Na Figura 5 são mostradas algumas estratégias para a síntese de fármacos com tal finalidade. As estratégias apresentadas são: Caso A e B: Substâncias geradoras de EROs que sejam seletivas, não atingindo as células normais, mas que sejam tóxicas às células cancerígenas, culminando na apoptose celular. Caso C: Síntese de drogas capazes de inibir o sistema antioxidante, promovendo o desequilíbrio a favor das espécies oxidantes, levando a apoptose celular. Caso D: Emprego de agentes catalíticos (similar a enzima SOD) que podem ser capazes de converter EROs pré-existentes nas células cancerosas em radicais altamente agressivos, como por exemplo, o radical hidroxila. Caso E: Compostos que facilitem a reação de EROs pré-existentes no desencadeamento de processos apoptóticos das células tumorais.³⁹

⁴⁷ Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Braga, A. L. GPx-Like Activity of Selenides and Selenoxides: Experimental Evidence for the Involvement of Hydroxy Perhydroxy Selenane as the Active Species. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138-141.

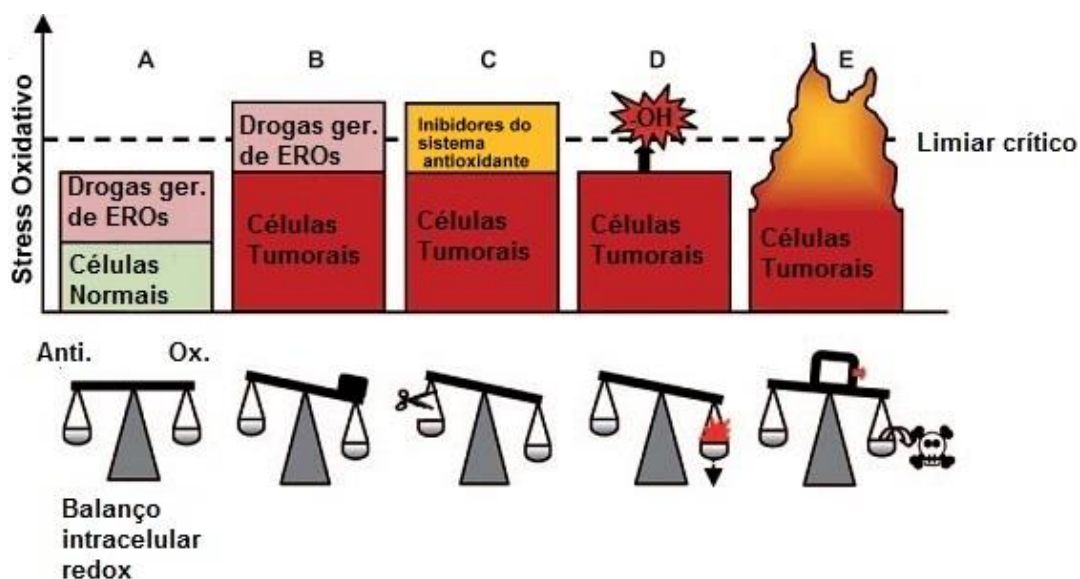


Figura 5. Estratégias para a síntese de novos fármacos antitumorais (Adaptado da ref.39).

Diante das estratégias relatadas para obtenção de substâncias potentes e seletivas no combate ao câncer, destaca-se o emprego de moléculas, que apresentam centros geradores de EROs, as quinonas, e usuários de EROs, os calcogênios, que, em teoria, são espécies complementares.⁴⁸ O grupo do Prof. Jacob relatou compostos naftoquinoidais ligados ao calcogênio (**46-53**) como uma estratégia eficiente para o desenvolvimento de drogas com potencial antitumoral. Os compostos **48** e **51** foram potentes e seletivos, merecendo destaque para futuras investigações no tratamento da leucemia⁴⁹ (Figura 6).

⁴⁸. Shaaban, S.; Diestel, R.; Hinkelmann, B.; Muthukumar, Y.; Verma, R. P.; Sasse, F.; Jacob, C. Novel Peptidomimetic Compounds Containing Redox Active Chalcogens and Quinones as Potential Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 192-205.

⁴⁹. Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C.; Synthesis and Selective Anticancer Activity of Organochalcogen Based Redox Catalysts. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6954-6963.

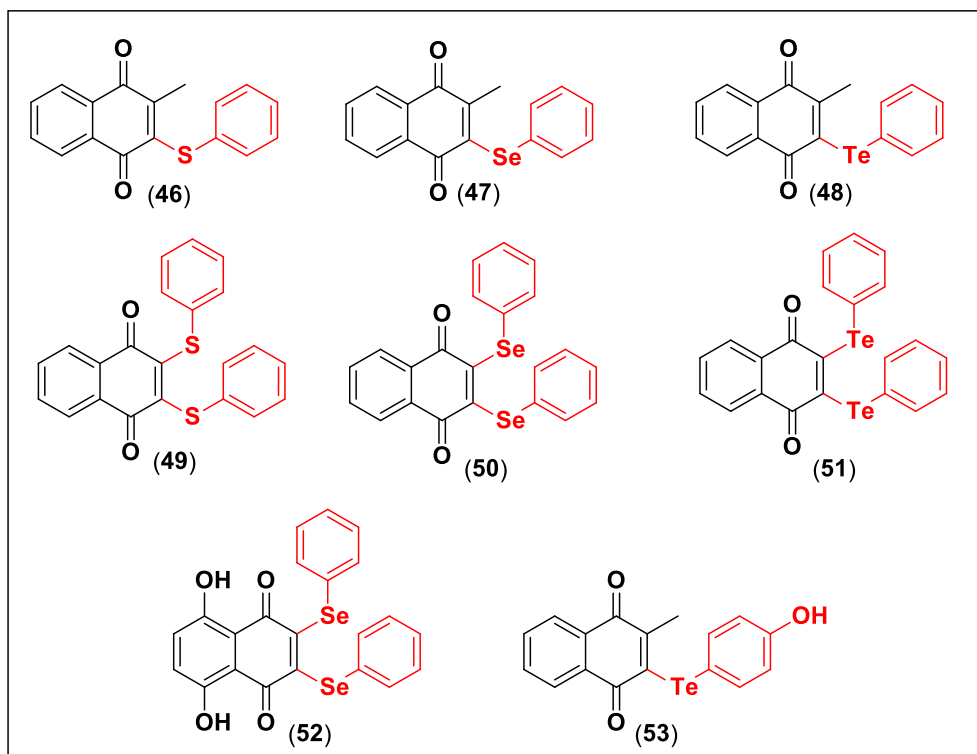
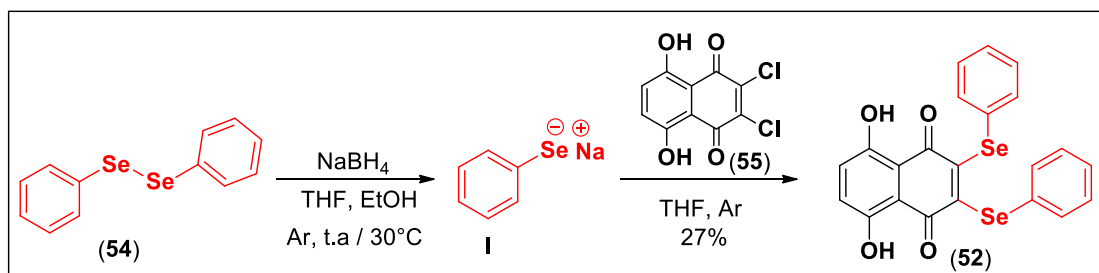


Figura 6. Estrutura química dos compostos (46-53).

Para a obtenção do composto **52** é fundamental a formação do selenolato **I** por meio da redução do disseleneto de fenila (**54**). Uma vez gerado o selenolato **I**, o mesmo realizará uma reação de substituição nucleofílica para a formação do produto alvo ⁴⁹(Esquema 11).

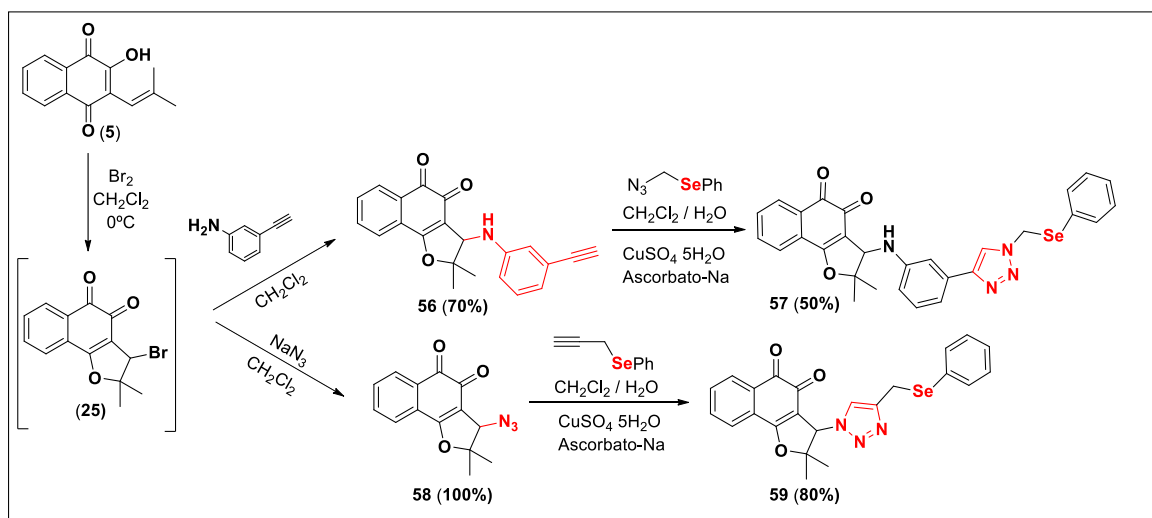


Esquema 11. Reação geral para a obtenção de naftoquinonas contendo calcogênio.

Recentemente, o grupo de pesquisa do Prof. da Silva Júnior relatou a síntese de novos derivados *orto*-naftoquinoidais contendo o anel triazólico ligado ao calcogênio como uma ótima estratégia para a obtenção de compostos com potencial antitumoral.⁵⁰ Os

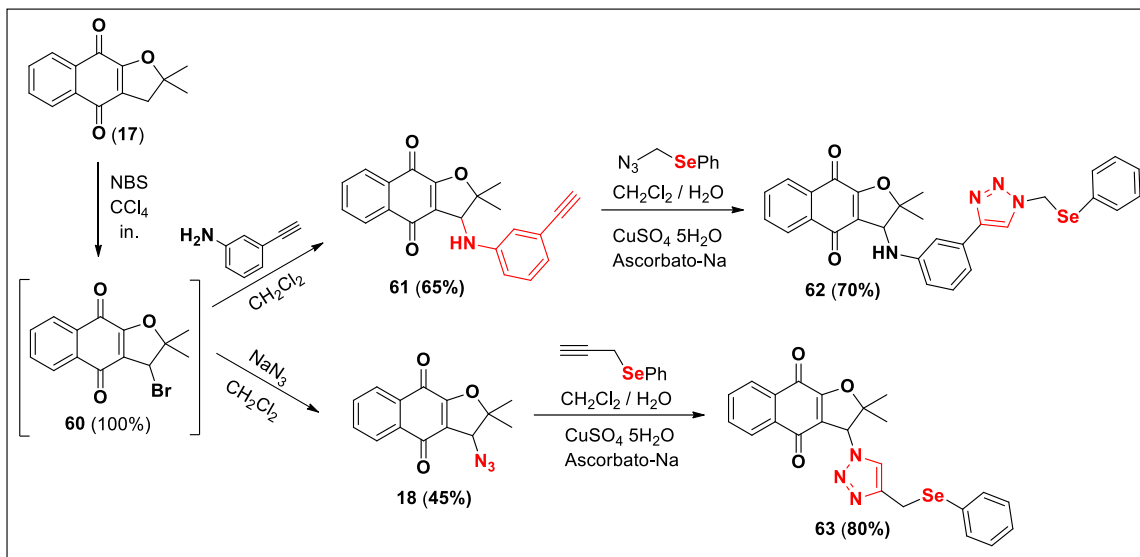
⁵⁰. Da Cruz, E. H. G.; Silvers, M. A.; Jardim, J. A. M.; Resende, J. M.; Cavalcanti, B. C.; Bomfim, I. S.; Pessoa, C.; Simone, C. A.; Botteselle, G. V.; Braga, A. L.; Nair, D. K. N.; Nambhothiri, I. N. N.; Boothman, D.; Silva Junior, E. N. Synthesis and Antitumor Activity of Selenium-Containing Quinone-Based Triazoles Possessing Two Redox Centres, and Their Mechanistic Insights. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 1-16.

compostos **57** e **59** apresentaram alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu M$) frente às linhagens de células tumorais testadas, com destaque para o composto **57** que apresentou $CI_{50} = 0,20 \mu M$ para a linhagem celular OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário), sendo mais potente do que a doxorubicina ($CI_{50} = 0,41 \mu M$), o controle positivo. No Esquema 12 é apresentada a rota de síntese para a obtenção dos compostos alvo.



Esquema 12. Rota de síntese para a obtenção de novos derivados *orto*-naftoquinoidais contendo o anel triazólico ligado ao calcogênio.

Neste mesmo trabalho foi relatada a síntese de novos derivados *para*-naftoquinoidais contendo o anel 1,2,3-triazólico ligado ao calcogênio. Os compostos alvo (**62** e **63**) foram obtidos com rendimento de 70 e 80% e apresentaram alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu M$) frente às linhagens de células tumorais humanas testadas, com destaque para o composto **62** que apresentou $CI_{50} = 0,88 \mu M$ para a linhagem OVCAR-8 (adenocarcinoma ovário) e $CI_{50} = 0,68 \mu M$ para a linhagem MDA-MB-435 (melanoma humano). Este composto foi tão potente quanto a doxorubicina ($CI_{50} = 0,96$ e $0,41 \mu M$, respectivamente) (Esquema 13).



Esquema 13. Rota síntese para a obtenção de novos derivados *para*-naftoquinoidais contendo o anel triazólico ligado ao calcogênio (**62** e **63**).

Baseado na capacidade de geração de EROs dos compostos naftoquinoidais, bem como dos compostos organocalcogênios em serem usuários destas espécies reativas, a síntese e a avaliação antitumoral destes compostos candidatos à novos fármacos é muito relevante. Vale ressaltar que a diversidade estrutural dos derivados do lapachol (**4**), da 1,4-naftoquinona (**7**) e do sal do ácido-sulfônico-1,2-naftoquinônico (**13**) utilizados como precursores, torna o trabalho mais rico e promissor.



2. Objetivo

2.1 Geral

Este trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização e avaliação *in vitro* contra linhagens de células tumorais e normais de novos derivados contendo dois centros redox, a saber: quinona e organocalcogênio.

2.2 Específicos

- I) Sintetizar β -lapachonas ligadas ao organocalcogênio (**76-87**) a partir do lapachol (**4**).

- II) Sintetizar derivados da 1,4-naftoquinona ligados ao enxofre (**93-102**) a partir da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**8**).

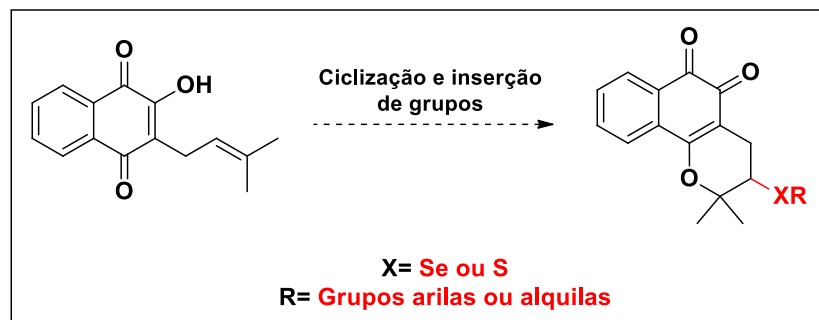
- III) Sintetizar alquinos derivados da 1,2-naftoquinona (**111-118**) a partir das anilinas correspondentes (**103-110**);

- IV) Preparar derivados 1,2,3-triazólicos ligado ao enxofre (**119-126**) a partir dos alquinos derivados da 1,2-naftoquinona (**111-118**);

- V) Avaliar *in vitro* as β -lapachonas ligadas ao organocalcogênio (**76-87**) contra as linhagens tumorais humanas como por exemplo HL-60, MOLT-4, HCT-116, HCT-8, PC-3, PC3M, OVCAR-3, OVCAR-8, SF295, MDA-MB-435 e células normais de PBMC, V79, L929 e MDCK.

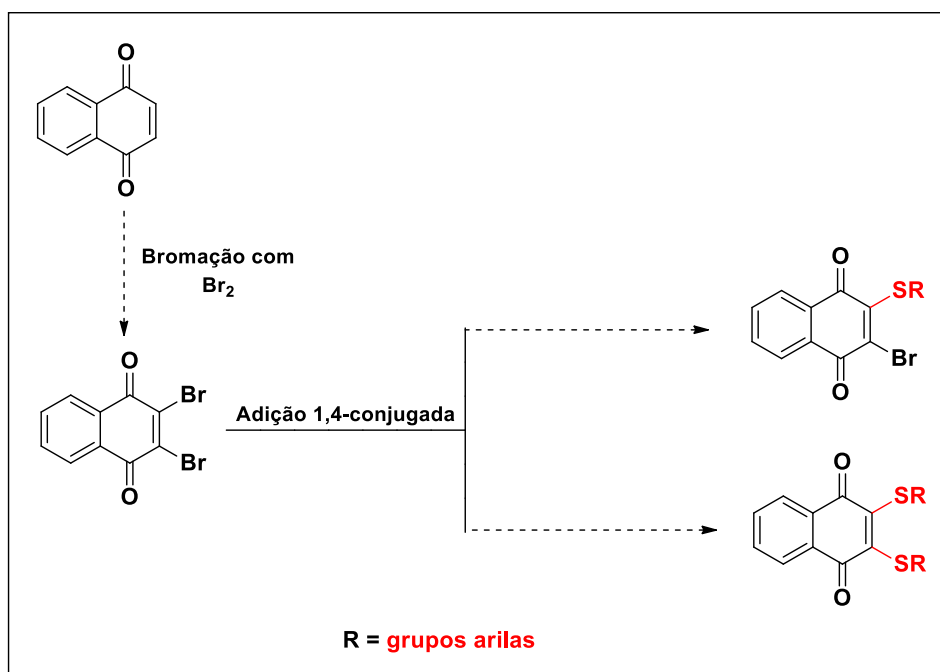
3. Estratégias Sintéticas

A estratégia principal deste trabalho consiste na calcogenação do lapachol catalisada por iodo, sob a irradiação de microondas, para a obtenção de novos derivados naftoquinoidais (Esquema 14).



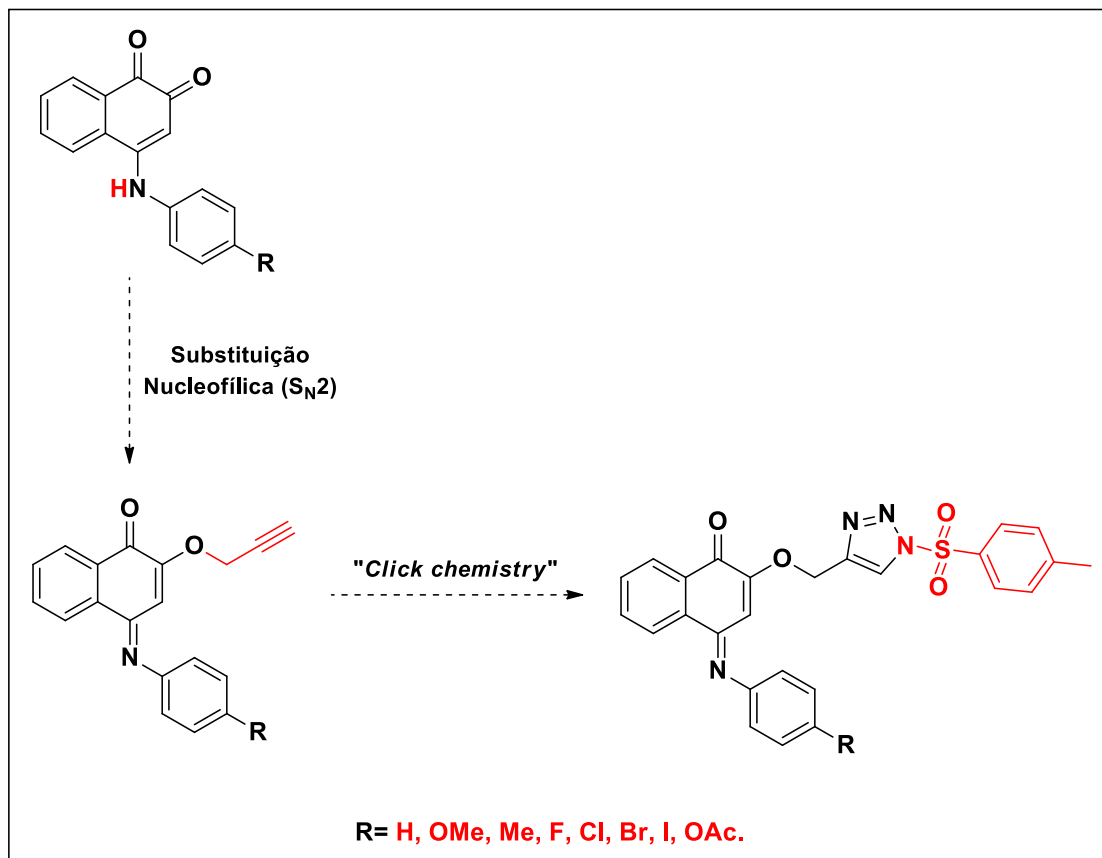
Esquema 14. Proposta para obtenção das β -lapachonas ligadas a organocalcogênio.

A rota para a calcogenação dos derivados da 1,4-naftoquinona foi iniciada via adição de Br_2 , seguida de uma reação de substituição nucleofílica (Esquema 15).



Esquema 15. Proposta para obtenção dos derivados da 1,4-naftoquinona ligados ao enxofre.

Uma outra estratégia interessante utilizada neste trabalho consiste na preparação de 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre, catalisado por sais de cobre, sob agitação magnética, para a obtenção de novos triazóis derivados da 1,2-naftoquinona (Esquema 16).



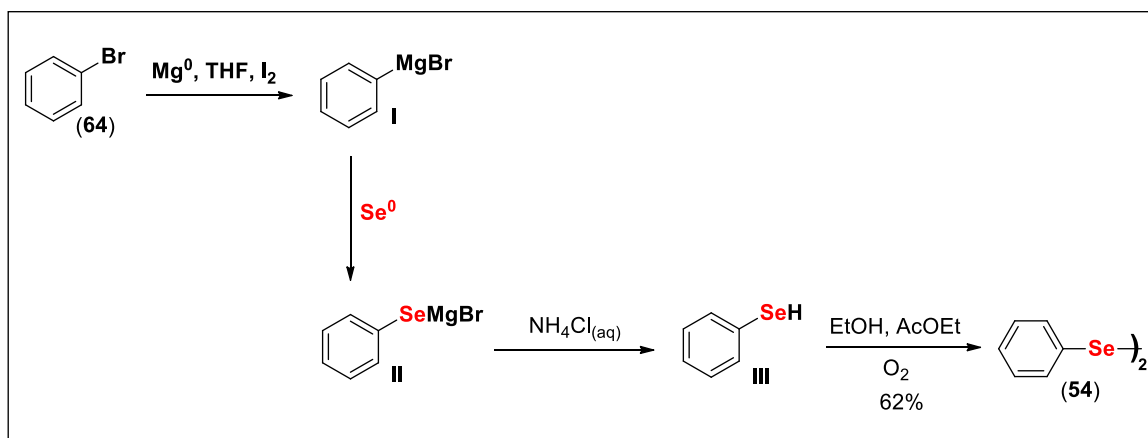
Esquema 16. Proposta para a obtenção de 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre

Este trabalho propõe a inserção de organocalcogênicos nas *p*-naftoquinonas como também a formação de anéis 1,2,3-triazólicos contendo o enxofre para a formação de novos derivados naftoquinoidais que apresentam dois centros redox. De acordo com a revisão bibliográfica realizada neste trabalho que destaca o potencial atividade antitumoral de compostos naftoquinoidais ligados ao selênio e enxofre, como também de anéis 1,2,3-triazólicos contendo calcogênio resolvemos estudar o seu perfil citotóxico.

4. Resultados e Discussão

4.1 Síntese do diaril disseleneto

Para a síntese do diaril disseleneto (**54**), baseou-se na metodologia proposta por Reich e colaboradores em 1975.^{51a} Para isso, foi utilizado como material de partida o brometo de fenila (**64**), THF como solvente, magnésio metálico e o iodo molecular. Desta forma, foi obtido o reagente de Grignard (**I**), com 1 hora de reação. Em seguida, foi adicionado selênio metálico, gerando o intermediário reativo (**II**). Posteriormente foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio, o que deixou a reação com aspecto viscoso e coloração amarela, obtendo-se o selenofenol (**III**). Por fim, o sistema foi aberto, permitindo a oxidação deste, e foram adicionados EtOH e AcOEt. Desta forma, foi obtido o produto (**54**) em 6 horas de reação com rendimento de 62 %.^{51a} (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese do diaril disseleneto (**54**).

Os derivados do diaril disseleneto (**65**, **66**, **67**, **68**, **69**) e o dialquil disseleneto (**70**) foram sintetizados e cedidos pelo grupo de pesquisa do Prof. Antônio Luíz Braga do Departamento de Química (DQ) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), empregando metodologia análoga a utilizada para a preparação do composto (**54**);

⁵¹. (a) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, L. L. Organoselenium Chemistry. Conversion of Ketones to Enones by Selenoxide Syn Elimination. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434-5447. (b) Krief, A.; Welmmel, T. V.; Redon, M.; Dumont, W.; Delmotte, C. The First Synthesis of Organic Diselenolates: Application to the Synthesis of Diorganyl Diselenides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2245-2248.

enquanto que o dialquil disseleneto (**70**) foi adaptada a metodologia de Krief e colaboradores que utilizou um organolítio como substrato chave.^{51b} Os dissulfetos de benzila (**71**), arila (**72**, **73** e **74**) e alquila (**75**) foram obtidos comercialmente (Figura 7).

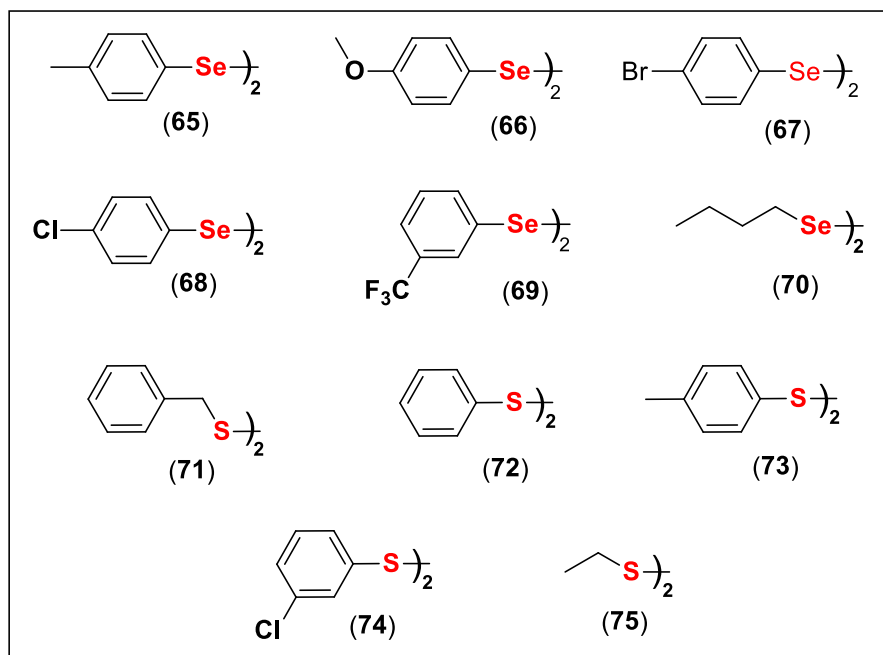


Figura 7. Estrutura química dos intermediários chave sintetizados (**65-70**) e obtidos comercialmente (**71-75**).

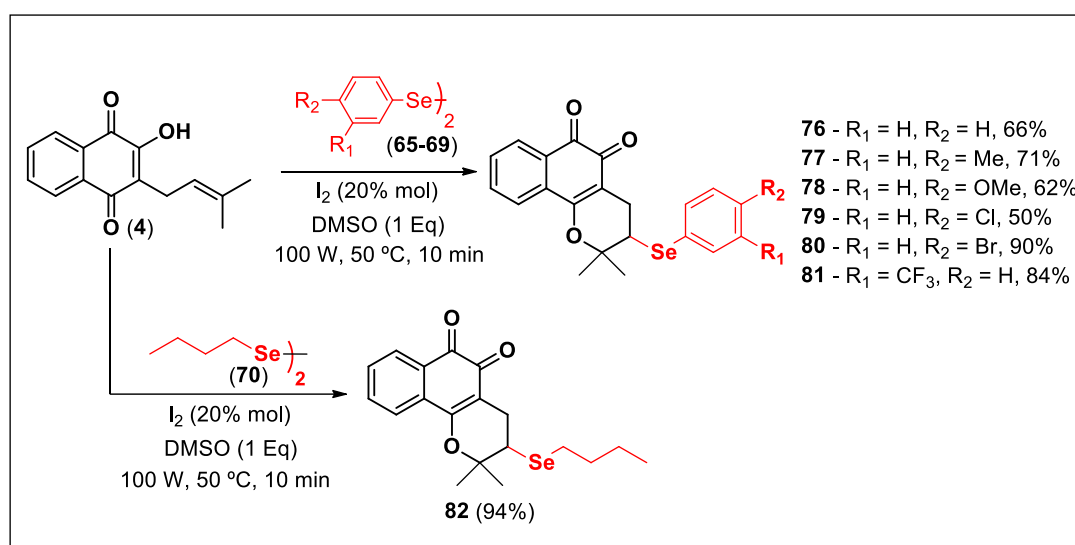
4.2 Síntese de compostos naftoquinoidais contendo calcogênio

Baseado no trabalho realizado pelos grupos de pesquisa de Silva Júnior e Jacob, que mostraram uma rota eficiente na preparação de compostos naftoquinoidais contendo o calcogênio com potente atividade antitumoral.^{50,52,53} Neste trabalho foram sintetizados com sucesso doze organocalcogênios ligados à β -lapachona, dez ao núcleo da 1,4-naftoquinona e oito derivados triazólicos contendo o enxofre totalizando-se trinta compostos.

⁵². Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; da Silva Júnior, E. N.; Braga, A. L. Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur and Seleno Functionalization of Olefins Via I₂ / DMSO Oxidant System. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2120-2027.

4.2.1 β - lapachonas contendo selênio e enxofre

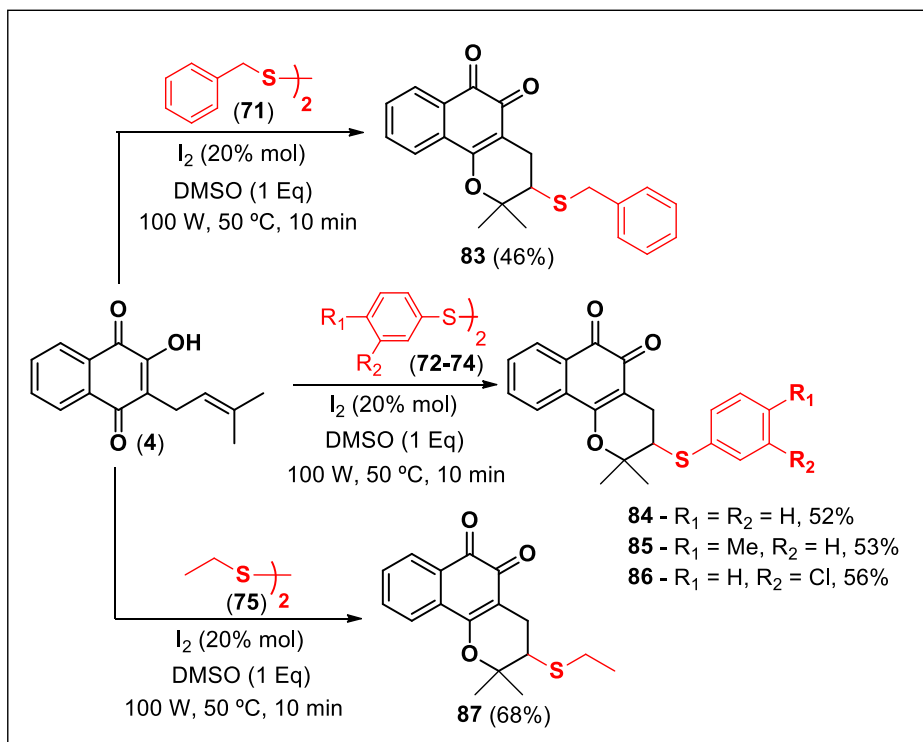
A calcogenação do lapachol foi baseada na metodologia recentemente descrita na literatura.⁵³ Para isso, foi utilizado iodo molecular com função catalítica, DMSO como um oxidante em quantidade estequiométrica e diferentes eletrófilos contendo selênio. Após 10 minutos sob irradiação de microondas e posterior purificação em coluna cromatográfica, foram obtidos os produtos da série de β -lapachonas contendo selênio com rendimentos moderados a excelentes (50-94%) (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese de β -lapachonas contendo selênio (76-82).

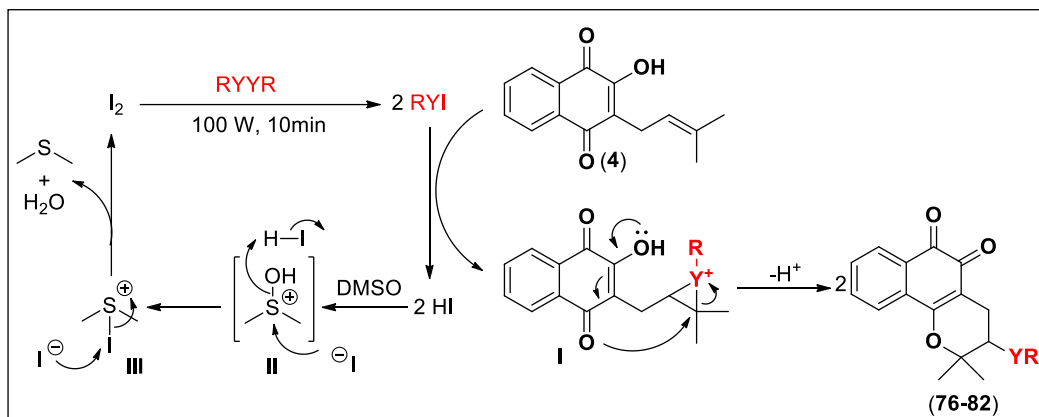
Para a calcogenação do lapachol com diferentes eletrófilos contendo enxofre empregou-se a metodologia descrita anteriormente.⁵³ Desta forma, foi obtida a série de β -lapachonas contendo enxofre em rendimentos moderados (46-68%). (Esquema 19).

⁵³. Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T. Jacob, C. Sulfur, Selenium and Tellurium Pseudopeptides: Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3610-3619.



Esquema 19. Síntese de β -lapachonas contendo enxofre (**83-87**).

Com base na literatura,⁵³ foi proposto um mecanismo para a formação das β -lapachonas ligadas a organocalcogênicos (Esquema 20). Primeiramente, ocorre a formação da espécie eletrofílica RYI (Y= S ou Se) gerada pelo catalisador. Em seguida, o eletrófilo gerado sofre um ataque nucleofílico da ligação dupla da cadeia isoprênica do lapachol, gerando o intermediário **I**. Numa segunda etapa, o intermediário **I** sofre uma ciclização intramolecular de forma conjugada, seguida de perda do próton, gerando as β -lapachonas contendo calcogênio (**76-82**), com formação concomitante de HI. Dois equivalentes de HI reagem com DMSO, onde primeiramente, o DMSO é protonado, gerando o intermediário **II** e em seguida ocorre um ataque nucleofílico do íon iodeto com eliminação de água, gerando a espécie reativa **III**. Posteriormente, o outro íon iodeto gerado realiza um ataque nucleofílico, restaurando o catalisador da reação (o iodo molecular, I₂) com eliminação do dimetilsulfeto, um bom grupo abandonador. É importante destacar que neste ciclo catalítico é gerado um número muito pequeno de íons iodeto evitando uma competição com o lapachol, o nucleófilo da reação.



Esquema 20. Proposta mecânica para a formação de β -lapachonas contendo calcogênio (adap. da Ref. 52).

As substâncias foram caracterizadas por RMN de ^1H , ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**79**) apresentou um duplete em 7,05 ppm (1H, d, $J = 7,6$ Hz), outro duplete em 7,78 ppm (1H, d, $J = 7,6$ Hz), um tripleto em 7,65 ppm (1H, t, $J = 7,6$ Hz), referentes à estrutura básica da β -lapachona. Foram observados sinais em 7,54-7,50 (4H, m) e 7,24 ppm (2H, d, $J = 8,4$ Hz), sendo atribuídos aos hidrogênios do anel benzênico p -dissubstituído e da β -lapachona. Também foram observados três dupletos duplos, um em 3,39 ppm (1H, dd, $J = 5,6$ e 9,5 Hz), referente ao H-3 metínico presente no anel C da β -lapachona, outro em 3,08 ppm (1H, dd, $J = 5,6$ e 18 Hz) e o terceiro em 2,72 ppm (1H, dd, $J = 9,5$ e 18 Hz), os dois últimos referentes aos hidrogênios metilênico (H-4). Estes hidrogênios são diastereotópicos e acoplam entre si e com o hidrogênio metínico. Além disso, foram observados dois simpletos em 1,67 ppm (3H, s) e 1,54 ppm (3H, s), ambos referentes as metilas diastereotópicas ligadas ao anel C da β -lapachona (Figura 8).

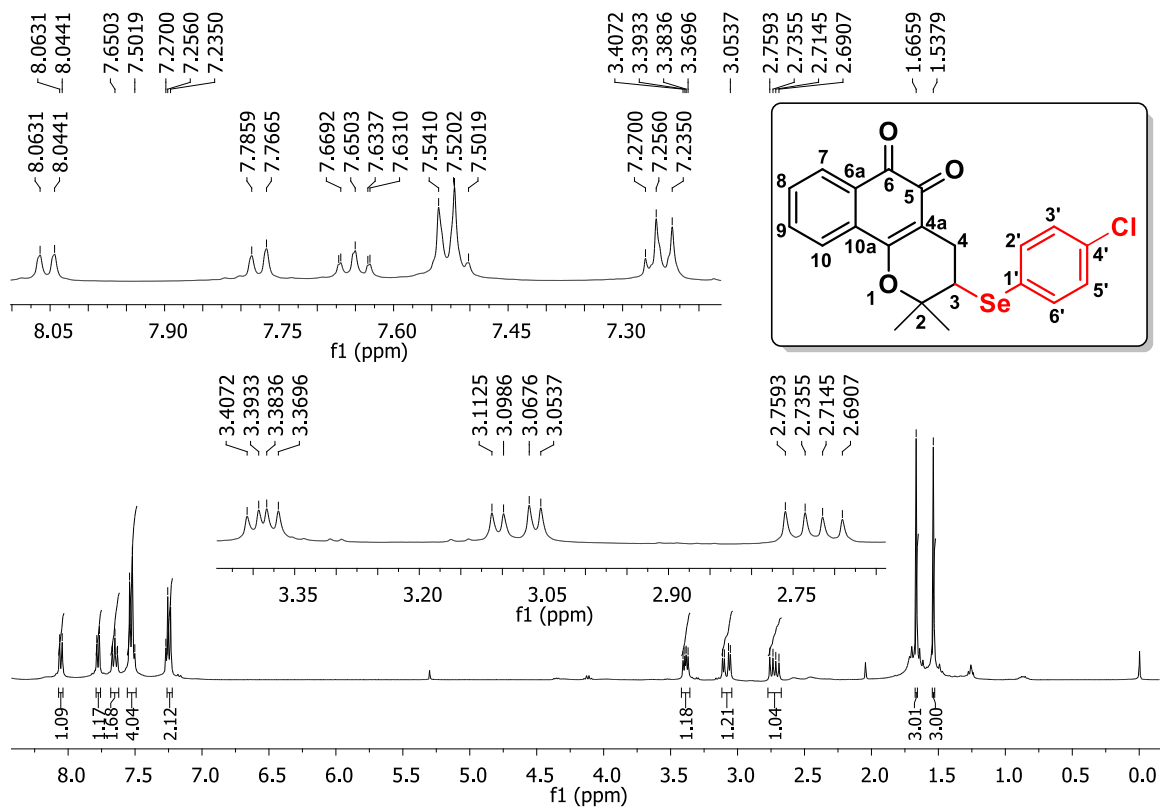


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (79).

No espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) foi possível observar sinais em 179,3 e 178,0 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos C-5 e C-6 que fazem parte da estrutura básica da β-lapachona. Também foram observados os sinais dos carbonos metínicos, metilênicos e metílicos em 46,0, 27,7, 25,2 e 23,3 ppm. Os demais sinais dos carbonos vinílicos encontram-se na região esperada entre 161,4 e 112,2 ppm (Figura 9).

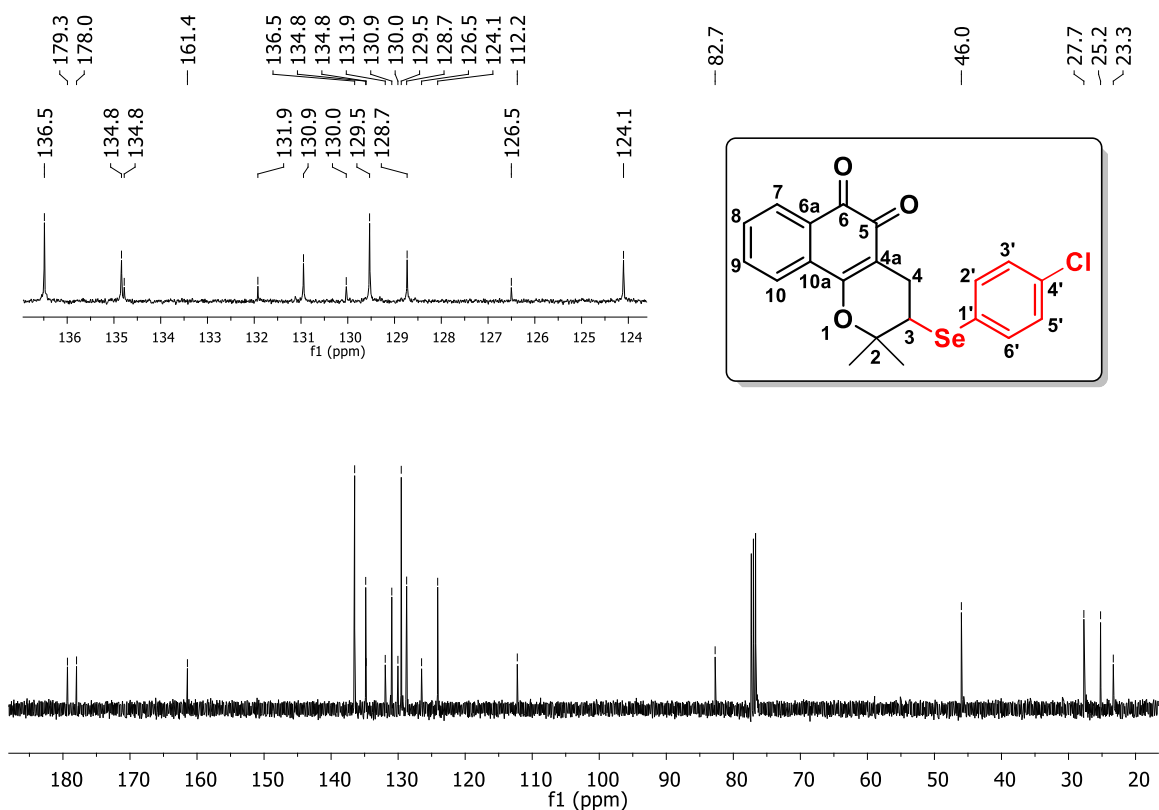


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**79**).

O composto (**79**) foi recristalizado e sua estrutura foi determinada por cristalografia de difração de raios-x confirmando a estrutura proposta. Na Figura 10 é mostrada a projeção de ORTEP-3 obtida para este composto.

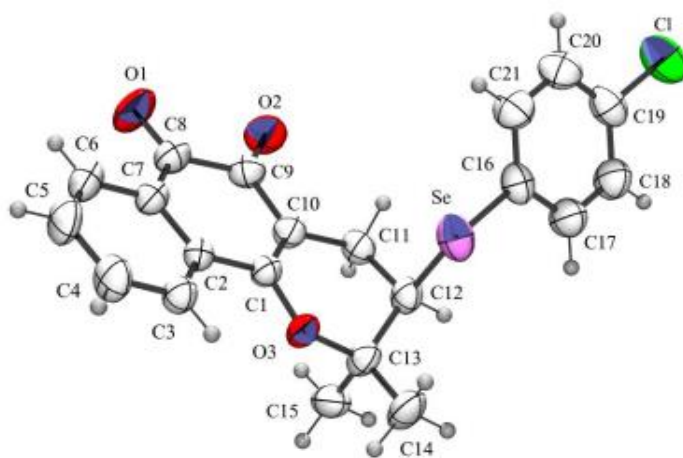


Figura 10: Projeção ORTEP-3 do composto (**79**).

O composto (**82**) apresentou diferenças significativas quanto aos dados espectroscópicos em relação ao composto (**79**). O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), assim como o do composto (**79**), apresentou os sinais referentes aos hidrogênios do núcleo da β -lapachona, além de dois tripletos em 2,73 (2H, t, $J = 7,4$ Hz) e em 0,93 ppm (3H, t, $J = 7,3$ Hz), referentes aos hidrogênios metilênicos ($\text{H-1}'$) e metílicos ($\text{H-4}'$) que fazem parte da cadeia alquílica presente no composto. Ainda foi possível observar a presença de dois multipletos entre 1,68-1,64 ppm (2H, m) e 1,43-1,38 ppm (2H, m), que foram atribuídos aos demais hidrogênios ($\text{H-2}'$ e $\text{H-3}'$) da cadeia alifática (Figura 11).

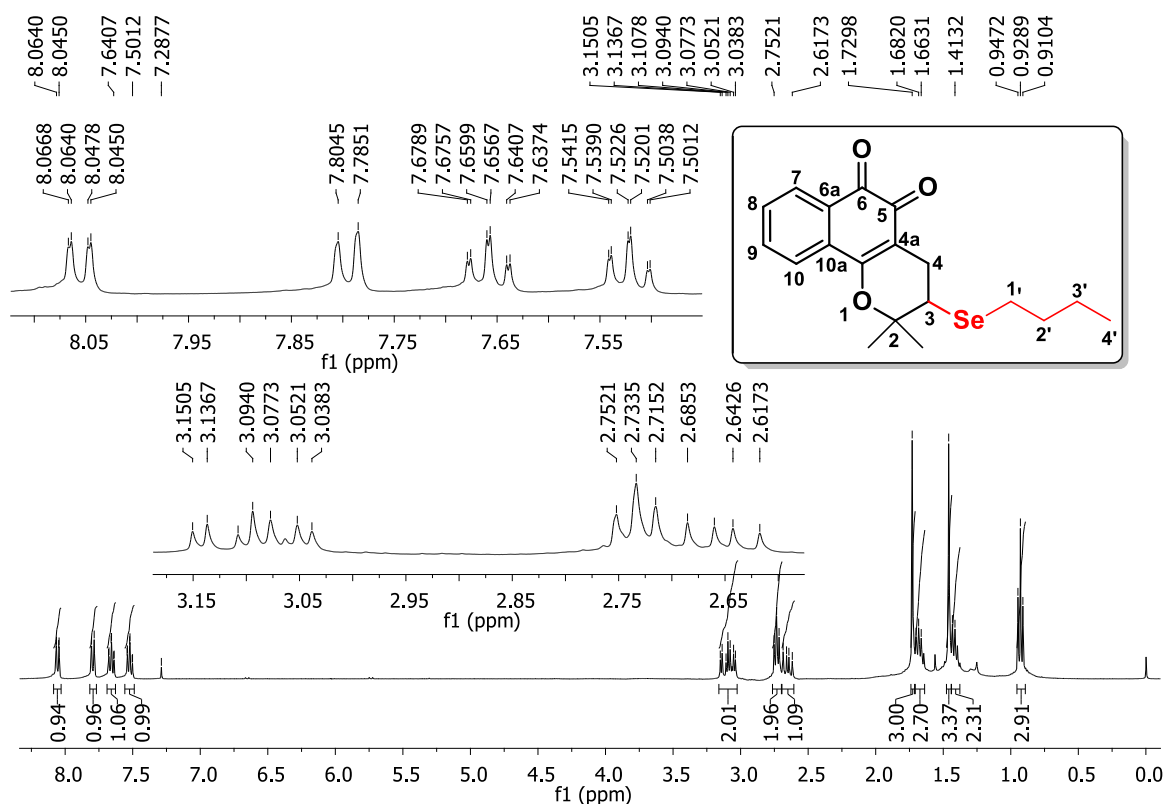


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**82**).

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), também foram observados os sinais referentes aos carbonos do núcleo da β -lapachona. Além disso, foi possível observar diferença quanto ao aumento do número de sinais na região alifática, entre 83,4-13,5 ppm e uma redução no número de sinais na região aromática entre 161,5-112,7 ppm em relação ao composto (**79**). (Figura 12).

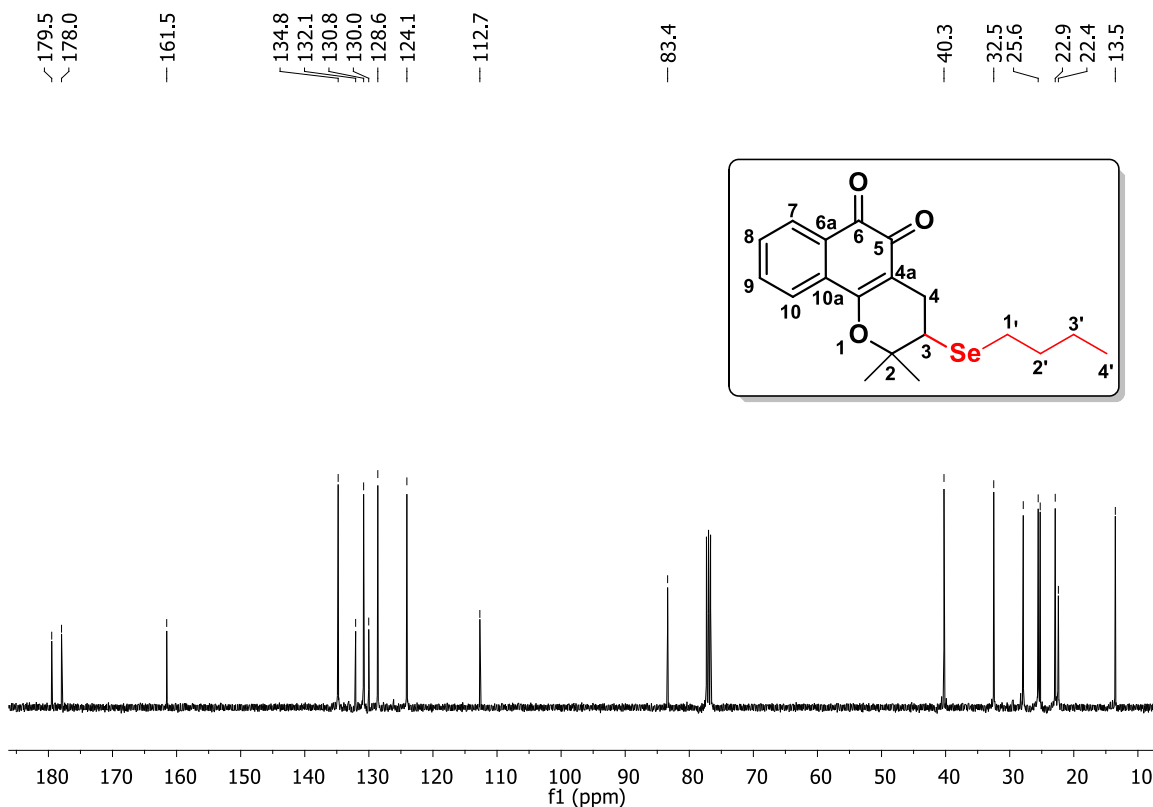
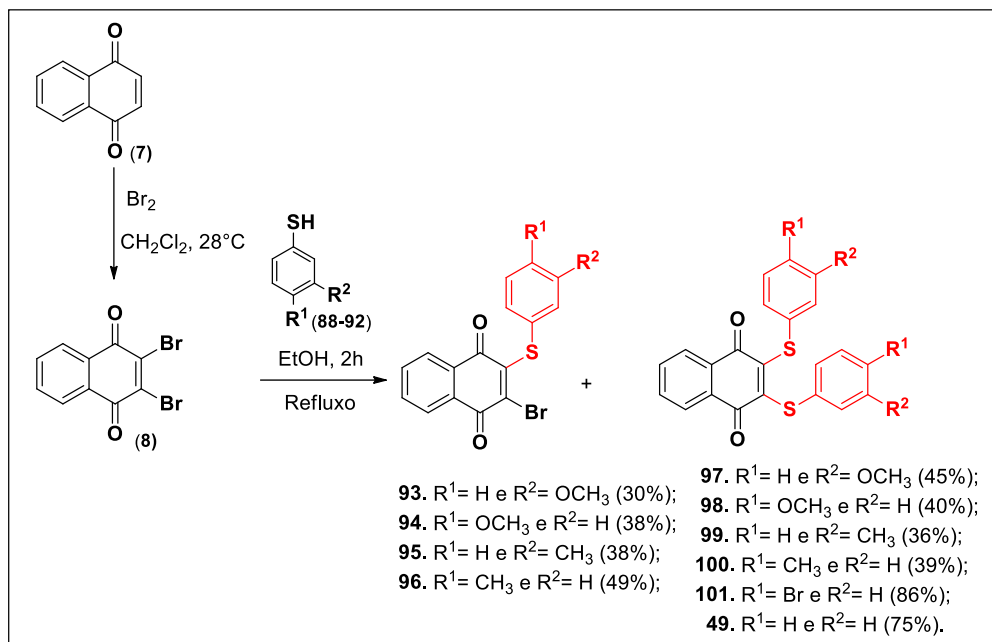


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (82).

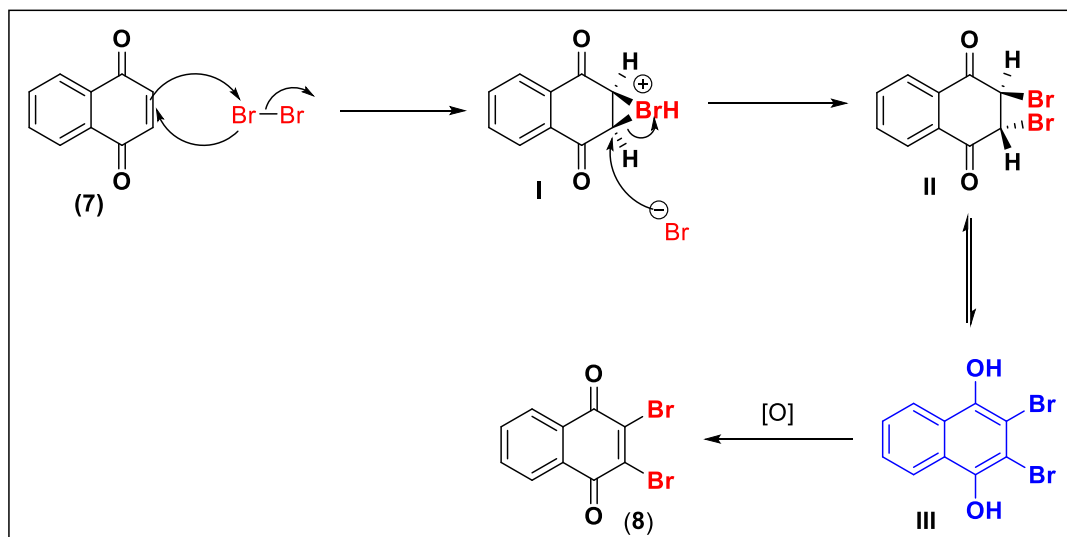
4.2.2 1,4-naftoquinonas contendo enxofre

A calcogenação da 1,4-naftoquinona foi baseada na literatura¹⁶ utilizando como material de partida a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona e excesso de diferentes nucleófilos de enxofre. Após refluxo em etanol durante 2 horas foi obtida uma mistura de derivados naftoquinoidais mono e dissustituídos pelo átomo de enxofre. Os compostos foram separado e purificados via coluna cromatográfica sendo obtidos com rendimentos moderados à excelentes que variaram entre 30-86 % (Esquema 21).



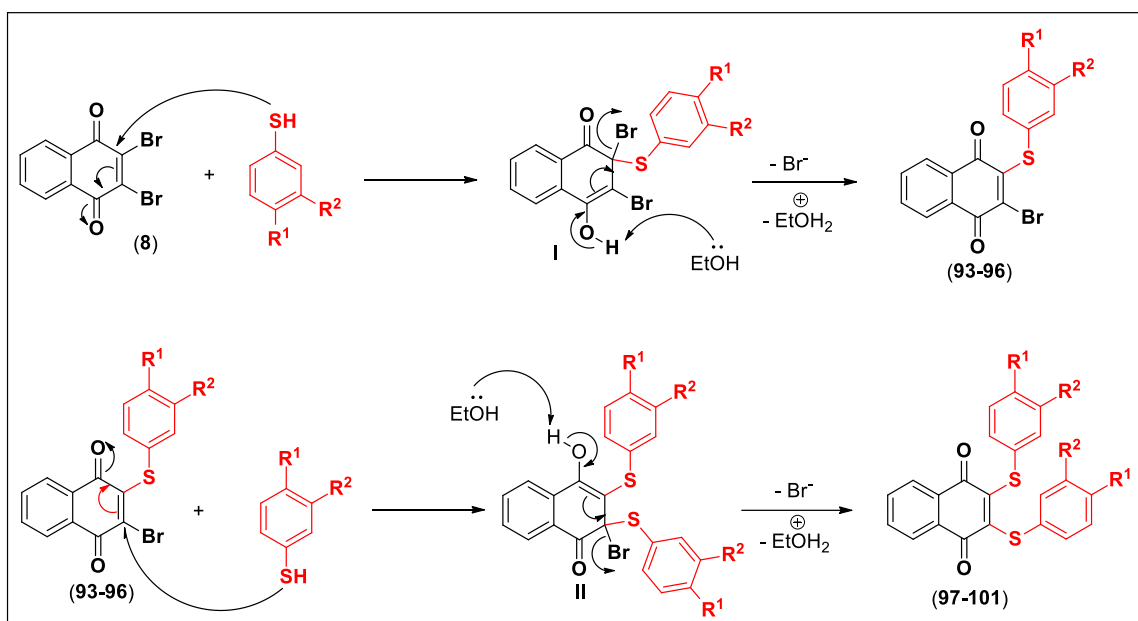
Esquema 21. Síntese das 1,4-naftoquinonas contendo enxofre (**93-101**).

Uma proposta mecanística para a síntese do composto (**8**) é mostrada no Esquema 22. Inicialmente, ocorre a formação do íon bromônio **I**; em seguida, a adição do brometo via substituição nucleofílica bimolecular, para a formação da espécie **II**. Devido ao emprego de um solvente de baixa polaridade (CH₂Cl₂) houve a formação do dienol (**III**), que, após um processo oxidativo gerou a 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**8**).



Esquema 22. Proposta mecanística para a formação do composto (**8**).

Para a formação dos organocalcogênios ligados ao núcleo 1,4-naftoquinonônico (**93-102**) foi proposto um mecanismo mostrado no Esquema 23. Inicialmente, ocorre uma adição nucleofílica conjugada 1,4 do respectivo organocalcogênio ao substrato naftoquinoidal, gerando o intermediário **I**. Posteriormente, ocorre a eliminação de forma conjugada do íon brometo, levando aos produtos (**93-96**). Em seguida, ocorre novamente a adição conjugada 1,4 formando o intermediário **II** e, por fim, ocorre uma nova eliminação levando a outros produtos de interesse (**97-101**).



Esquema 23. Mecanismo proposto para a formação dos compostos (**93-101**).

O espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (**94**), apresentou um multipletto entre 8,17-8,12 ppm (1H, m) e outro multipletto em 7,96-7,91 ppm um (1H, m), referentes aos hidrogênios H-5 e H-8 da posição *orto* as carbonilas da 1,4-naftoquinona. Entre 7,72-7,67 ppm foi possível observar mais um multipletto (2H, m) referente aos hidrogênios *meta* as carbonilas do núcleo naftoquinônico (H-6 e H-7). O espectro também apresentou dois dupletos em 7,47 ppm (2H, d, $J = 8,8$ Hz) e em 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), confirmando a presença de um anel aromático *para* dissubstituído na estrutura do composto. Por fim, a observação de um simpleto em 3,83 ppm (3H, s) foi atribuído ao grupo metoxila (Figura 13).

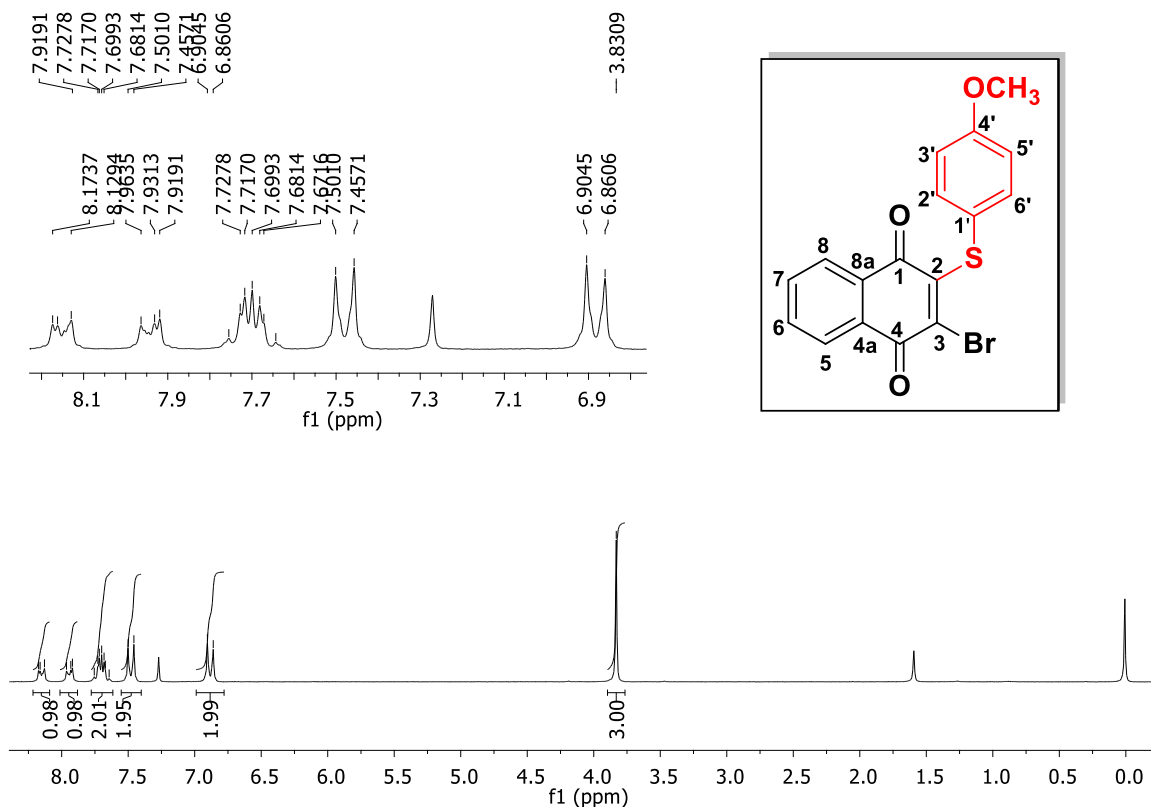


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (94).

No espectro de RMN de ^{13}C foi possível observar sinais em 178,1 e 175,7 ppm referentes aos carbonos carbonílicos C-1 e C-4. Os sinais em 160,2 e 152,0 ppm foram atribuídos aos carbonos C-2 e C-3, que fazem parte da estrutura básica do núcleo naftoquinônico. Também foi verificado em 55,3 ppm um sinal referente ao grupo metoxila. Os sinais entre 152,0-114,7 foram atribuídos aos demais carbonos aromáticos presentes na estrutura do composto (Figura 14).

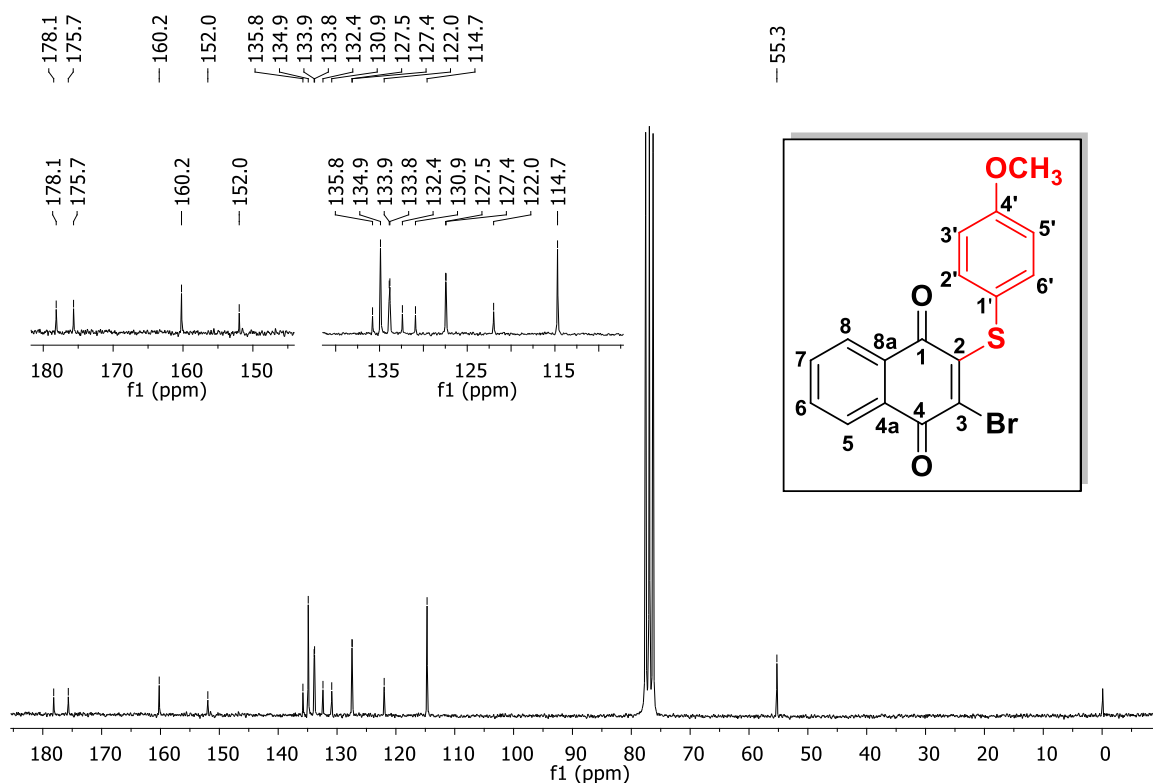


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (**94**).

O espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para o composto simétrico (**97**) apresentou um multipletto entre 8,01-7,99 ppm (2H, m) referente aos hidrogênios H-5 e H-8, localizados na posição *orto* as carbonilas do núcleo naftoquinônico. Outro multipletto entre 7,70-7,67 (2H, m) referente aos hidrogênios H-6 e H-7, localizados na posição *meta* as carbonilas da 1,4-naftoquinona. Também foram observados um triplete em 7,21 ppm (2H, t, $J = 8,0$ Hz), um multipletto entre 6,94-6,92 (4H, m) e dois dupletos duplos (1H, dd, $J = 0,8$ e $2,5$ Hz) em 6,83 e 6,81 ppm referentes aos demais hidrogênios aromáticos presentes no composto. Por fim, observou-se um simpleto em 3,78 ppm (6H, s) referente aos hidrogênios dos grupos metoxilas presente na estrutura do composto (Figura 15).

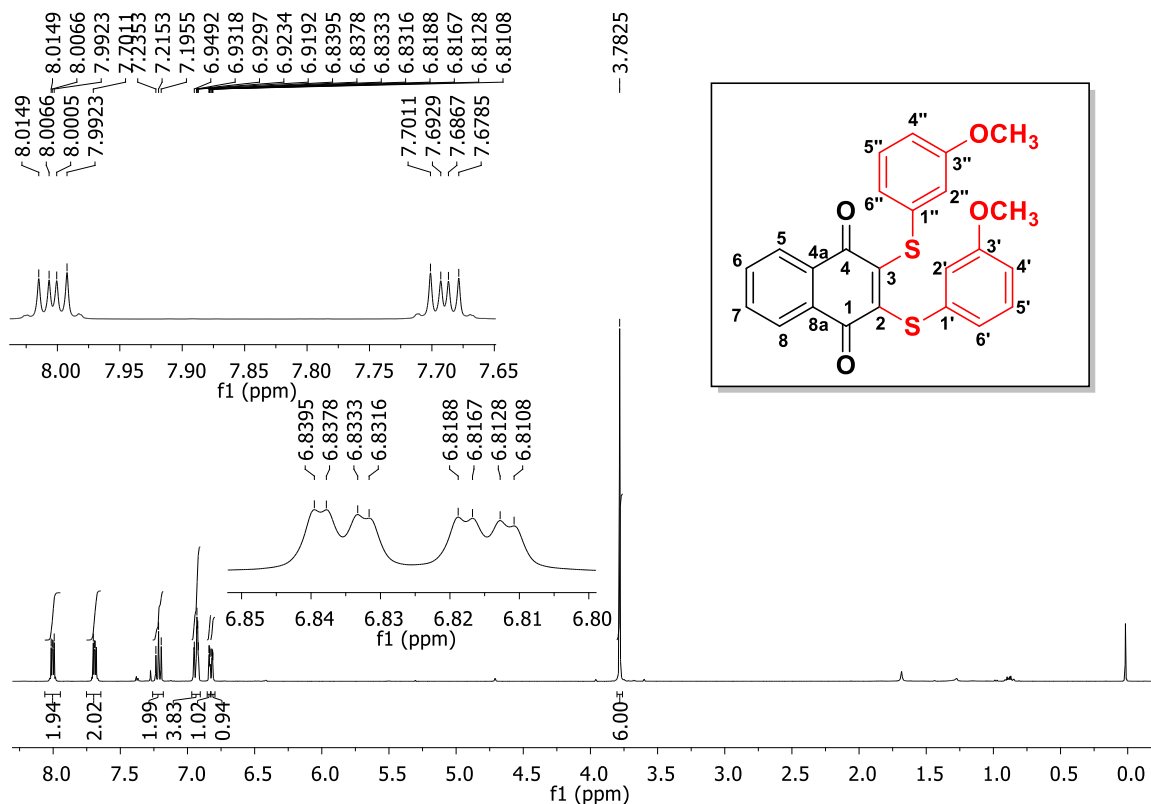


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (97).

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) para o composto (97), foi observado o sinal referente aos carbonos carbonílicos C-1 e C-4 em 178,8 ppm. O sinal em 159,9 ppm foi atribuído aos carbonos C-2 e C-3, sendo este característico da estrutura básica da 1,4-naftoquinona. O sinal em 55,4 ppm é referente aos grupos metoxila presentes na estrutura, confirmando a simetria do composto. Os sinais em 148,3, 134,8, 132,8, 127,3 ppm são referentes aos demais carbonos não hidrogenados no composto (Figura 16). Os sinais dos carbonos metínicos e metílicos foram confirmados por meio da análise do subspectro de DEPT-135 e do mapa de contornos de HMQC (Figura 90, 91 no apêndice, pág. 160).

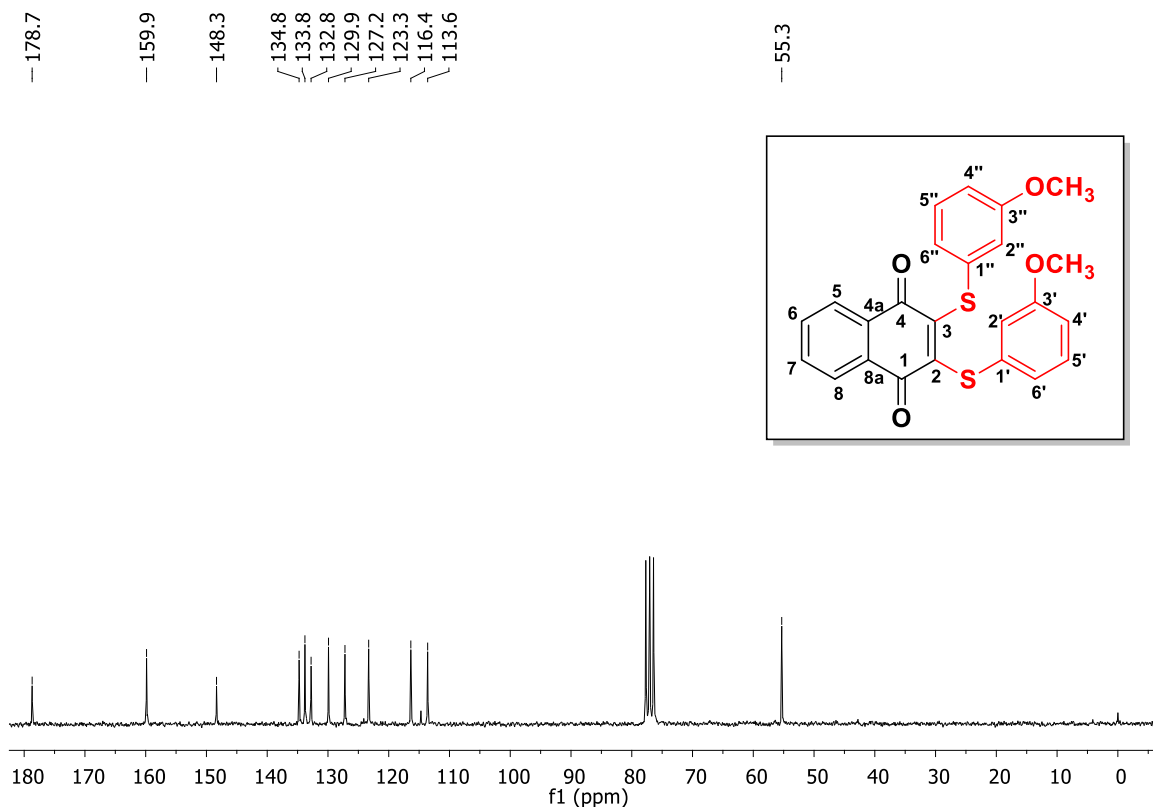


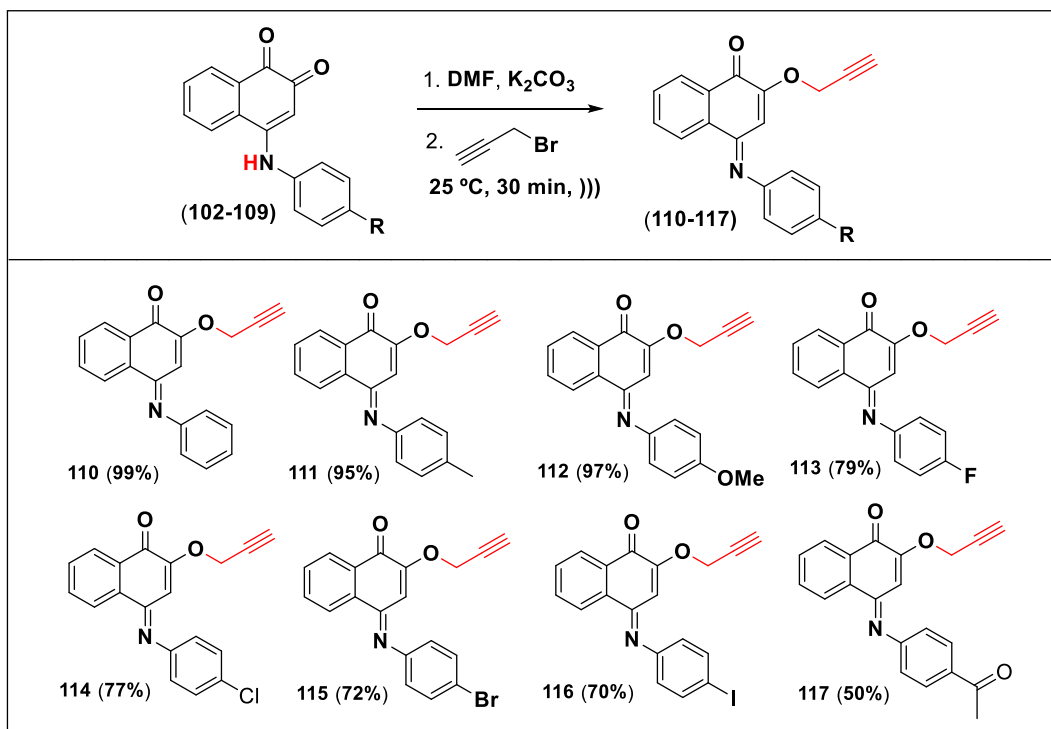
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (**97**).

4.2.3 1,2-Naftoquinona contendo enxofre

Síntese dos aril - alquinos derivados da 1,2-naftoquinona

Interessado na preparação de aril alquinos *orto*-naftoquinônicos para posteriormente serem empregados como substratos-chave nas reações de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, foi realizada a sua obtenção.⁵⁴ Para isso, utilizou-se como substrato de partida as anilinas *orto*-naftoquinoidais (**102-109**), DMF como solvente, o sal básico K_2CO_3 e excesso de brometo de propargila. Desta forma, foi obtida uma série de aril alquinos com rendimento moderados a excelentes (**50-99%**) (Esquema 24).

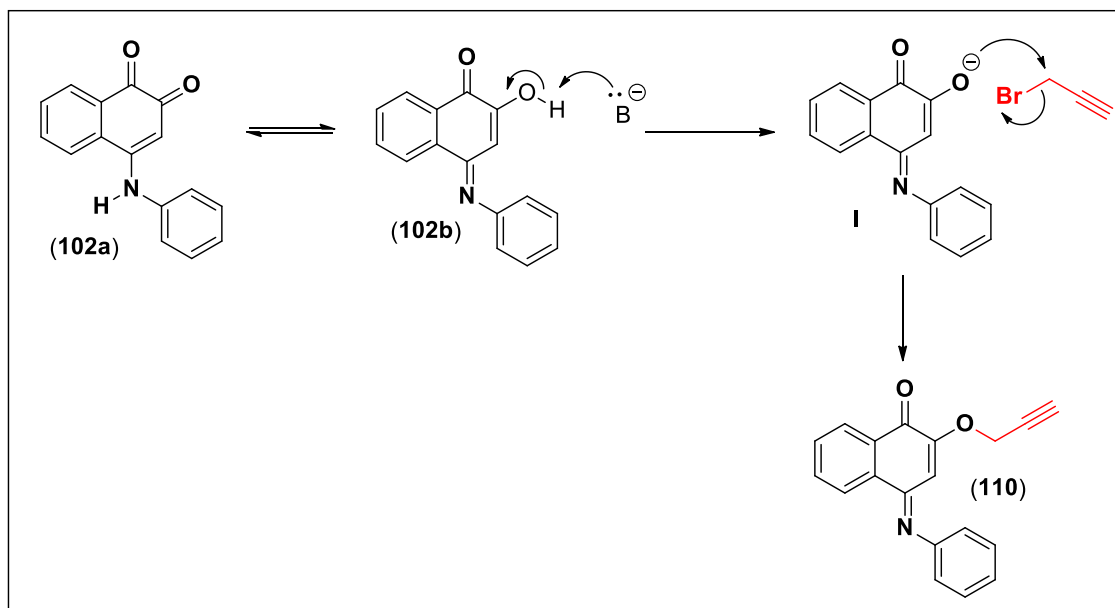
⁵⁴. Barbosa, F. C.G.; Oliveira, R. N. Synthesis of a New Class of Triazole-Tinked Benzoheterocycles via 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 592-597.



Esquema 24. Síntese dos aril alquinos derivados da 1,2-naftoquinona (**110-117**).

Para a obtenção dos alquinos-naftoquinoidais (**110-117**) foi proposto o mecanismo que comprova a tautomerização do substrato naftoquinoidal (**102a-102b**).⁵⁵ Inicialmente, o substrato (**102a**) tautomeriza para a sua forma enólica (**102b**), e em seguida a base remove o próton ácido presente no álcool alílico gerando a espécie reativa I. Esta espécie reativa I realiza um ataque nucleofílico ao brometo de propargila via S_N2 formando o produto alvo (**110**) (Esquema 25).

⁵⁵. Hatfield, M. J.; Chen, J.; Fratt, E. M.; Chi, L.; Bollinger, J. C.; Binder, R. J.; Bowling, J.; Hyatt, J. L.; Scarborough, J.; Jeffries, C.; Potter, P. M.; Selective inhibitors of Human Liver Carboxylesterase Based Upon a β -Lapachone Scaffold: Novel Reagents for Reaction Profiling, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1568-1579.



Esquema 25. Proposta mecanística para a obtenção do aril alquino (110) (adap. da Ref. 55).

Os compostos (110, 113, 115, 116 e 117) foram recristalizados e suas estruturas foram determinadas por cristalografia de difração de raios-x confirmando as estruturas propostas. Na Figura 17 são mostradas as projeções de ORTEP-3 obtidas para os alquinos *orto*-naftoquinoidais.

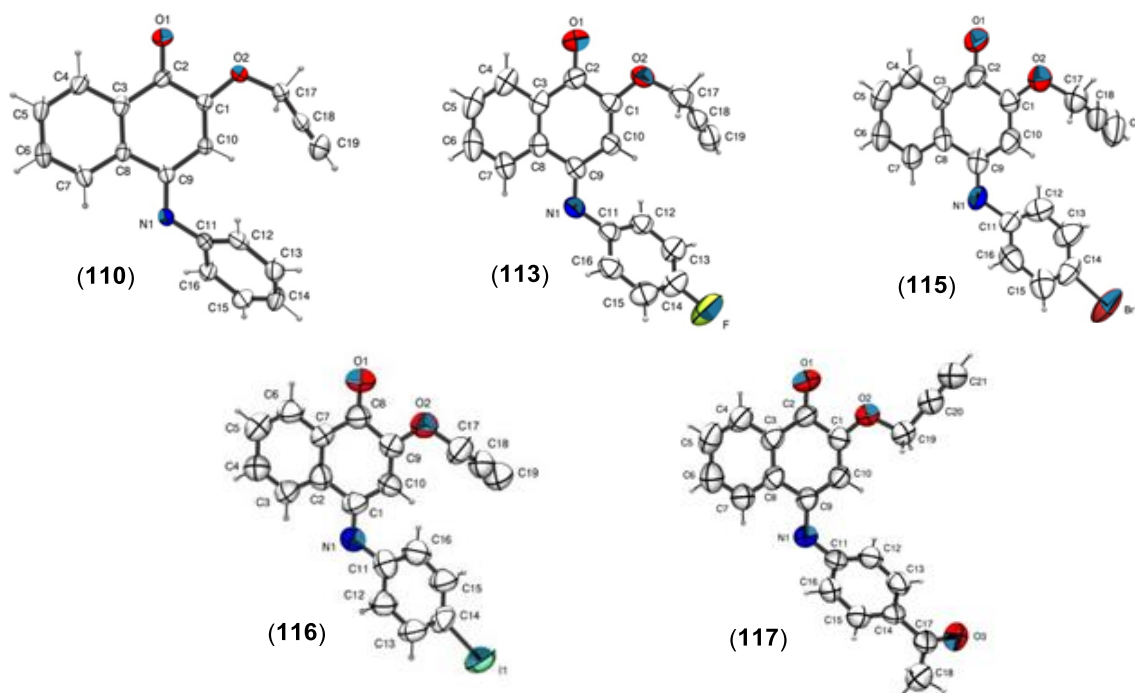


Figura 17. Projeção ORTEP-3 dos alquinos *orto*-naftoquinoidais.

Síntese dos 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre

De posse dos substratos de partida (**110-117**), foi realizada a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Esta reação foi desenvolvida primeiramente por Holf Huisgen na década de sessenta que relatou a participação de 4 elétrons π do 1,3-dipolo (substrato que apresenta 4 elétrons π deslocalizados ao redor de 3 átomos) e 2 elétrons π do dipolarófilo (substrato que contribui com 2 elétrons π na cicloadição) resultando na formação de um aduto de adição do tipo $(4+2) \pi$.⁵⁶

Para as reações de cicloadição, Barry Sharpless e colaboradores no ano de 2002 introduziu o conceito de “Click chemistry”.⁵⁷ A “Click chemistry” é caracterizada por apresentar alta estereoespecificidade, formação de subprodutos inofensivos e obtenção de produtos com rendimentos quantitativos que, em geral, não precisam de purificação via métodos cromatográficos.⁵⁸

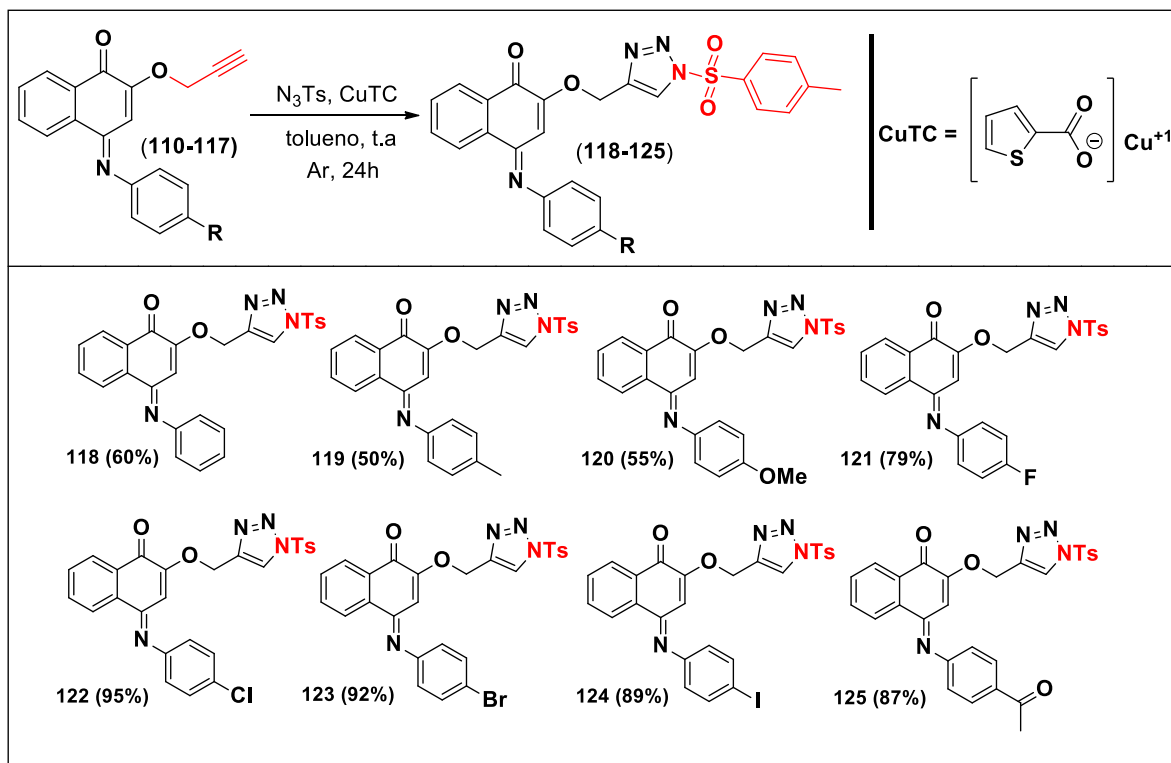
Neste contexto foi desenvolvida a síntese dos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis de acordo com a metodologia adaptada da literatura.⁵⁹ A reação foi realizada empregando os alquinos correspondentes (**110-117**) com excesso da tosilazida, utilizando tolueno como solvente à temperatura ambiente, na presença do catalisador CuTC e sob atmosfera inerte do argônio. Desta forma, os novos derivados triazólicos 1,4-dissubstituídos foram obtidos em moderados à ótimos rendimentos (50-95%) (Esquema 26).

⁵⁶. Huisgen, R.; 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-598.

⁵⁷. Rostovtsev, V. V.; Green, G. L.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

⁵⁸. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

⁵⁹. (a) Raushel, J.; Fokin, V. V. Efficient Synthesis of 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952-4955. (b) Bala, D. B.; Muthusaravanan, S.; Choon, T. S.; Ali, M. A.; Perumal, S. Sequential Synthesis of Amino-1,4-Naphthoquinone-Appended Triazoles and Triazole-Chromene Hybrids and their Antimycobacterial Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 737-746.

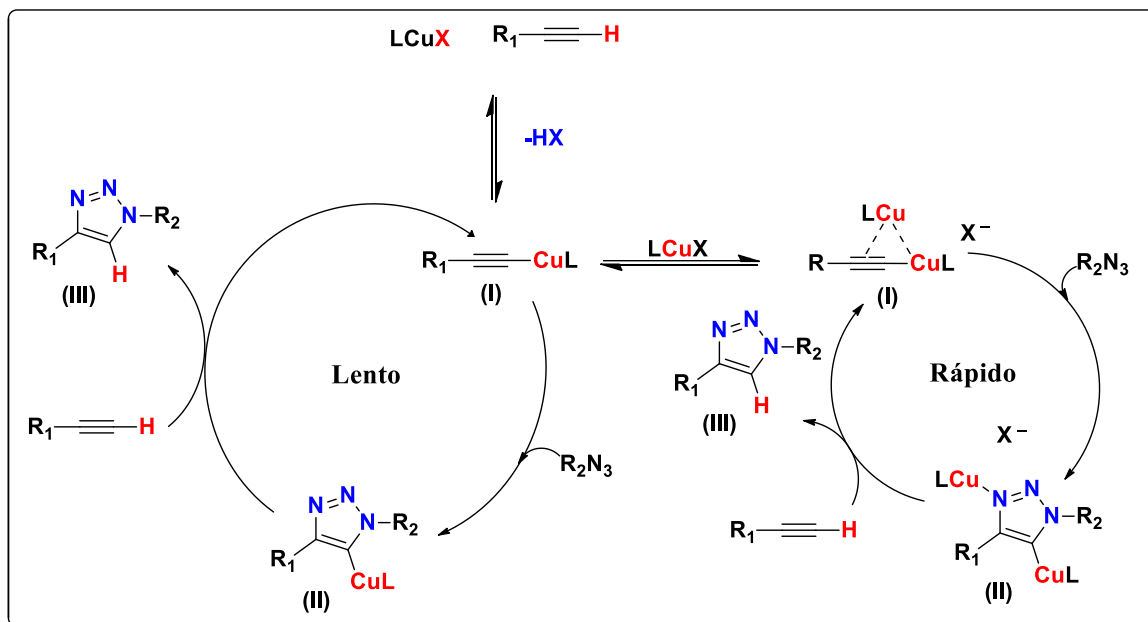


Esquema 26. Síntese dos 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre (118-125).

Baseado na literatura^{60,61} foi proposto um ciclo catalítico para obtenção dos *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis-*p*-naftoquinônicos. Este ciclo catalítico envolve a participação de um átomo de cobre gerando lentamente o composto 1,2,3-triazólico, e simultaneamente com a presença de dois átomos de cobre para formação do produto alvo cineticamente favorecido. Em geral, os ciclos catalíticos tem início com a coordenação de um ou dois átomos de cobre no alquino terminal gerando o acetileno de cobre (**I**), em seguida ocorre à formação da triazolita de cobre (**II**) sendo um intermediário estável, no caso da espécie contendo dois átomos de cobre sua estrutura foi determinada via cristalografia de raios-x confirmando a presença deste intermediário no ciclo catalítico. Por fim, ocorre a formação do 1,2,3-triazol (**III**) e regeneração do catalisador. No esquema 27 são apresentados os prováveis ciclos catalíticos para a obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos.

⁶⁰. Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of Bis(Copper) Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne “click reaction”. *Sci. Adv.* **2015**, *1*, 1-5.

⁶¹. Worrell, B.T.; Malik, J.A.; Fokin, V.V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*. **2013**, *340*, 457-460.



Esquema 27. Ciclo catalítico para a obtenção de 1,2,3-triazóis

O espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto (**120**) apresentou dois dubletos em 8,52 ppm (1H, d, $J = 7,8$ Hz) e 8,22 ppm (1H, d, $J = 7,8$ Hz), dois tripletos em 7,44 ppm (1H, t, $J = 7,3$ Hz) e 7,66 ppm (1H, t, $J = 7,3$ Hz) e um simpleto em 6,67 ppm (1H, s) sendo sinais referentes aos hidrogênios presentes na estrutura básica da imina 1,2-naftoquinona. Sinais em 8,02 ppm (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,41 ppm (2H, d, $J = 7,5$ Hz) e 6,98 ppm (2H, d, $J = 7,2$ Hz) e 6,86 ppm (2H, d, $J = 7,2$ Hz) foram atribuídos aos hidrogênios presentes no anel aromático *p*-dissubstituído do grupo tosila e no anel que contém o grupo metoxila, respectivamente. Estes sinais dos hidrogênios aromáticos foram identificados baseado na análise dos mapas de contornos COSY e HMQC que se encontram no apêndice (Figura 135-138, pág. 182-184). Também foram observados um simpleto em 8,26 ppm (1H, s) referente ao hidrogênio presente no anel 1,2,3-triazólico e sinais em 5,09 (2H, s), 3,88 (3H, s) e 2,46 (3H, s) que foram atribuídos aos hidrogênios metilênico (CH_2) e metílicos (OCH_3 , CH_3) que fazem parte da estrutura em análise (Figura 18).

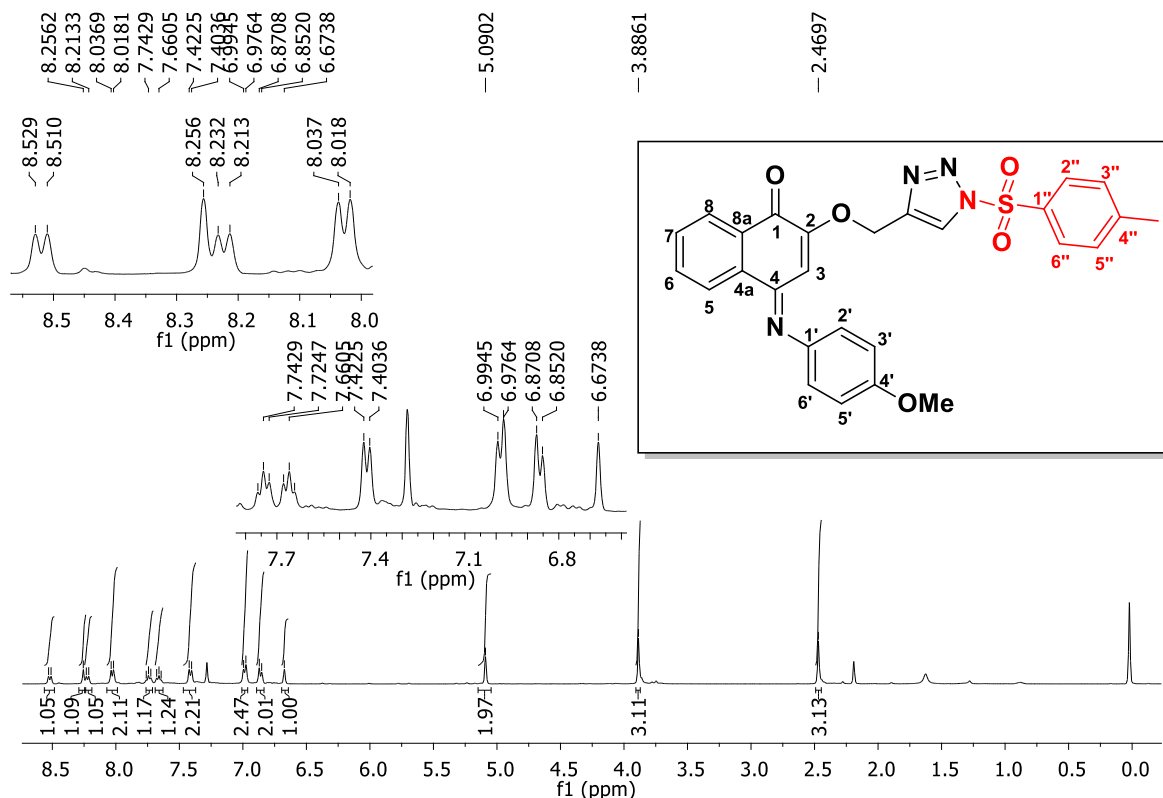


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (**120**).

No espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) foi observado um sinal em 180,0 ppm referente ao carbono carbonílico C-1 presente na estrutura básica da imina 1,2-naftoquinona. Sinais em 157,4, 154,4, 154,0, 147,7, 143,3, 142,0 ppm referentes aos carbonos não hidrogenados presentes no composto em análise. Também foram observados sinais em 104,0 e 123,1 ppm referentes ao C-3 e ao carbono presente no anel triazólico, respectivamente, sendo identificados via mapa de contornos HMQC que se encontra no apêndice (Figura 137 e 138, pág. 183 e 184). Outros sinais importantes em 61,7, 55,5 e 21,8 ppm referentes aos carbonos metilênico e metílicos que fazem parte do composto em análise. Os demais sinais foram atribuídos aos carbonos aromáticos presentes na estrutura do composto em análise (Figura 19).

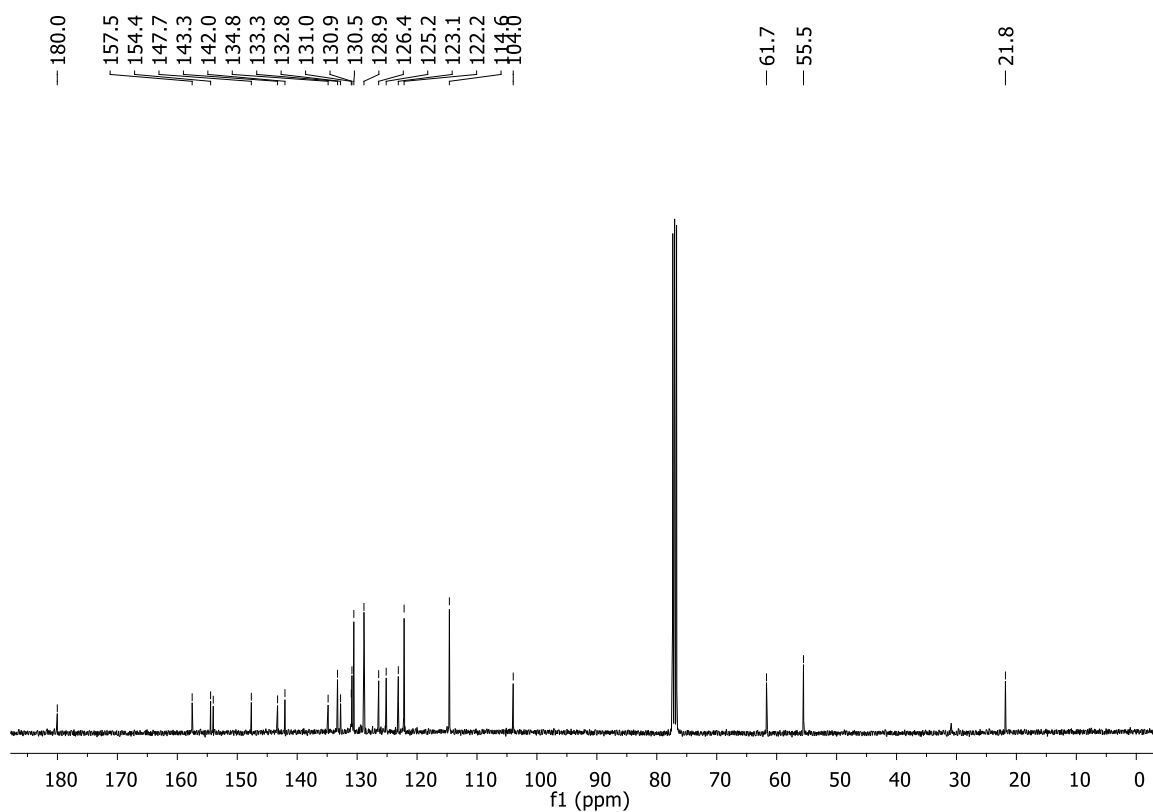


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**120**).

4.2.4 Ensaio Biológico

A atividade antitumoral das β -lapachonas ligadas ao calcogênio foi realizada em parceria com o grupo de pesquisa da Prof(a) Claudia Pessoa da Universidade Federal do Ceará, com a finalidade de avaliar sua atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais e normais (Figura 20).

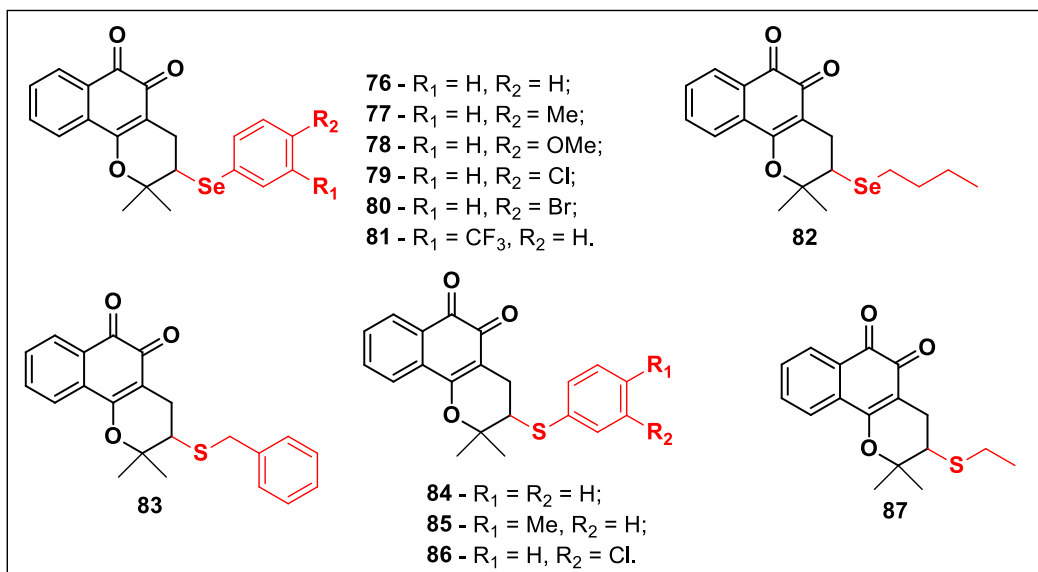


Figura 20: Estruturas das β -lapachonas ligadas ao calcogênio que foram avaliadas contra linhagens de células tumorais e normais humanas.

Os compostos foram avaliados contra dez linhagens tumorais humanas: HL-60 (leucemia promielocítica humana), MOLT-4 (leucemia promielocítica humana), HCT-116 (carcinoma do cólon do útero), HCT-8 (células do cólon do útero), PC-3 (carcinoma da próstata humana), PC3M (carcinoma da próstata humana), OVCAR-3 (adenocarcinoma de ovário), OVCAR-8 (adenocarcinoma ovário), SF295 (sistema nervoso central), MDA-MB-435 (melanoma humano). E contra quatro linhagens de células normais: PBMC (células mononucleares de sangue periférico), V79 (fibroblastos murinos), L929 (fibroblastos murinos) e MDCK (células epiteliais caninas).

Os compostos foram avaliados *in vitro* utilizando como controle positivo a doxorubicina, empregando o ensaio MTT.⁶² Na Tabela 1 são apresentados os resultados de CI₅₀ (concentração necessária para inibir de 50% o crescimento celular) para os compostos (76-87), comparados ao fármaco de referência.

⁶². Mosmann, T.; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* **1983**, 65, 55-63.

Os novos compostos foram classificados de acordo com a sua atividade: Alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu M$), moderada atividade ($CI_{50} < 10 \mu M$) e inativos ($CI_{50} > 10 \mu M$). Em geral, as β lapachonas contendo selênio (**76-81**) foram ativas para as linhagens tumorais de HL-60, com valores de CI_{50} variando de 5,18 à 0,53 μM e de MOLT4 ($CI_{50} = 4,95-0,73 \mu M$). Entretanto, foi observado alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu M$) para os compostos (**79-81**) que possuem grupos retiradores de elétrons no anel benzênico, com destaque para o composto **80** e **81** que apresentaram alta atividade para a linhagem tumoral de HL-60 com valores de $CI_{50} = 0,94$ e $0,53 \mu M$, respectivamente. Não houve tendência relacionada a mudança da natureza dos substituintes, visto que, o composto **79**, que apresenta um átomo de cloro na posição *para* foi menos ativo do que o composto **80** que possui um átomo de bromo na mesma posição.

As β -lapachonas contendo enxofre (**84-86**) foram ativas para a grande maioria das células tumorais testadas. Com destaque para o composto **86**, que apresenta um substituinte retirador de elétrons (átomo de cloro), este apresentou alta atividade para as linhagens de HL-60, HCT-116, PC-3 e SF-295 com valores de CI_{50} que variaram entre 1,48 e 1,11 μM . Além disso, o composto **86** foi o mais potente frente à todas as linhagens tumorais, seguido do composto **84** (sem substituinte) e o composto **85** (contendo grupo doador de elétrons) foi o menos ativo da série.

As β -lapachonas contendo selênio (**82**) e enxofre (**87**) apresentaram moderada à alta atividade para as linhagens tumorais testadas com valores de CI_{50} variando de 7,89 à 1,22 μM . Para todas as linhagens o composto **87** foi mais ativo quando comparado ao composto **82**. O composto **87** apresentou alta atividade para as linhagens de HL-60 e MOLT-4 com valores de $CI_{50} = 1,48$ e $1,22 \mu M$, respectivamente. Já as lapachonas contendo selênio (**76**) e enxofre (**84**) apresentaram moderada à alta atividade, com destaque para o composto **84**, o qual foi o mais ativo frente às linhagens tumorais de HL-60, MOLT-4 e PC3M, com valores de CI_{50} que variaram entre 1,75 e 2,27 μM .

Dentre os compostos testados o composto **81** foi considerado o mais promissor da série, sendo mais ativo contra as linhagens de HL-60 e MOLT-4. Além disso, este composto apresentou um ótimo índice de seletividade ($IS = 12 \mu M$, razão entre CI_{50} da célula sadia PBMC e CI_{50} da célula tumoral HL-60) ao ser comparado com o fármaco de referência, doxorubicina ($IS = 10 \mu M$) (Tabela 2). Este composto é um importante protótipo á futuras investigações visando um novo fármaco para combater o câncer.

Tabela 2. Índice de seletividade para os compostos mais ativos (somente valores de $CI_{50} < 2 \mu M$, para linhagem de células cancerígenas, foram considerados).

Comp.	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. HL-60	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. MOLT-4	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. HCT-116	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. HCT-8	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. PC3	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. PC3M	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. OVCAR-3	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. OVCAR-8	PBMC, V79, L929 e MDCK vs. SF295	PBMC, V79, L929 and MDCK vs. MDA-MB-435
76	-	-	-	-	5,5, 4,6, 4,5 e 3,7	-	1,5, 1,3, 1,2 e 1,0	1,7, 1,4, 1,4 e 1,1	-	-
80	2,1, 2,4, 1,6 e 1,1	1,7, 1,9, 1,3 e 0,9	1,7, 1,8, 1,2 e 0,8	1,5, 1,7, 1,1 e 0,8	2,1, 2,3, 1,5 e 1,1	1,1, 1,3, 0,8 e 0,6	1,6, 1,8, 1,2 e 0,8	1,3, 1,4, 0,9 e 0,6	2,0, 2,3, 1,5 e 1,0	1,5, 1,7, 1,1 e 0,8
81	12,0, 5,8, 6,9 e 5,6	8,7, 4,2, 5,0 e 4,1	-	-	-	-	-	-	-	-
86	3,2, 2,0, 2,4 e 1,5	2,0, 1,3, 1,5 e 0,9	2,6, 1,7, 2,0 e 1,2	-	2,9, 1,9, 2,2 e 1,4	1,9, 1,2, 1,4 e 0,9	2,4, 1,5, 1,8 e 1,1	-	3,5, 2,2, 2,6 e 1,6	-
87	2,2, 1,4, 1,2 e 1,7	2,7, 1,8, 1,5 e 2,1	2,1, 1,3, 1,2 e 1,6	1,8, 1,1, 1,0 e 1,4	-	-	1,8, 1,2, 1,0 e 1,4	2,1, 1,3, 1,2 e 1,6	1,8, 1,1, 1,0 e 1,4	-
Doxorrubicina	10,0, 5,4, 4,4 e 8,4	53,0, 27,0, 22,0 e 42,0	3,7, 1,9, 1,5 e 3,0	2,9, 1,5, 1,2 e 2,3	53,0, 27,0, 22,0 e 42,0	17,0, 9,0, 7,3 e 14,0	1,7, 0,8, 0,7 e 1,3	1,3, 0,6, 0,5 e 1,0	1,0, 0,5, 0,4 e 0,8	0,5, 0,2, 0,2 e 0,4

5. Conclusão

A partir do lapachol (**4**) foram sintetizados doze β -lapachonas ligadas ao calcogênio (Se ou S) com rendimentos moderados à excelentes que variaram entre 46 e 94% (Figura 21).

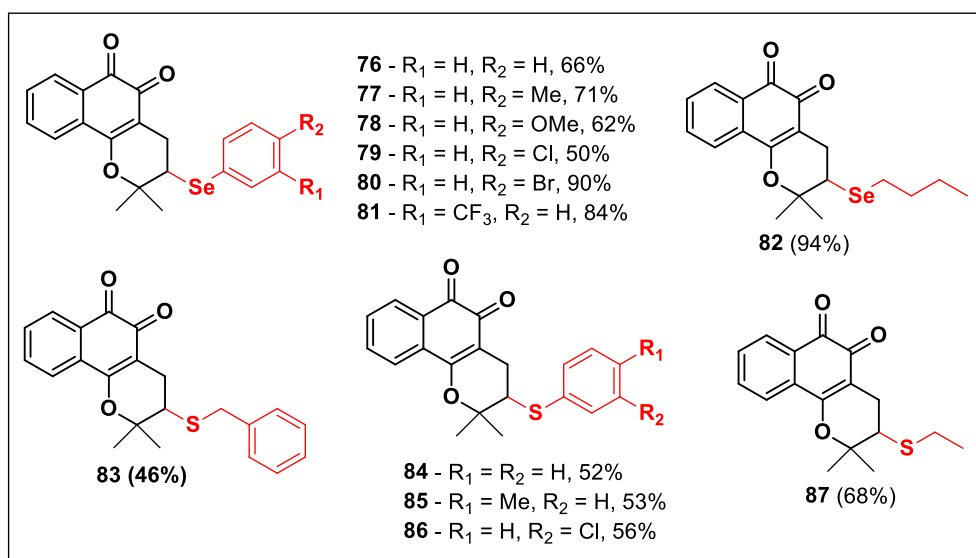


Figura 21. Estrutura das β -lapachonas ligadas ao calcogênio (**76-87**).

A partir da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**8**) foram preparados dez derivados naftoquinoidais ligados ao enxofre com rendimentos moderados à excelentes que variaram entre 30-86% (Figura 22).

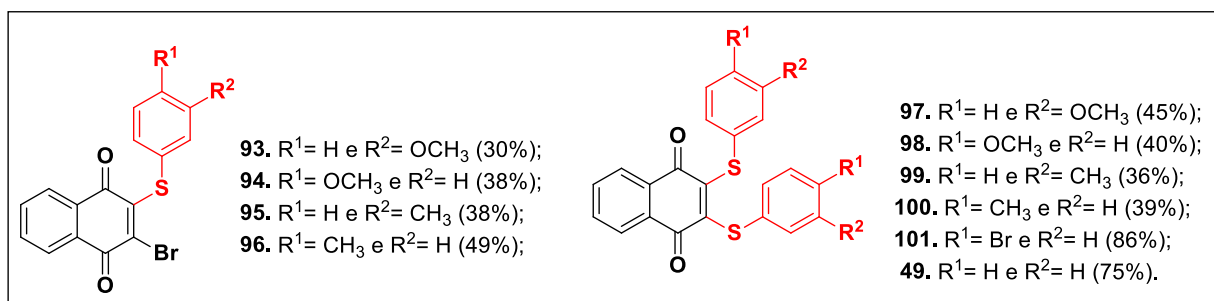


Figura 22. Estrutura dos derivados naftoquinoidais ligados ao enxofre (**93-101**)

A partir das aminas-1,2-naftoquinônicas (**102-109**) foram obtidos oito alquinos inéditos com rendimentos moderados à excelentes que variaram entre 50-99% (Figura 23).

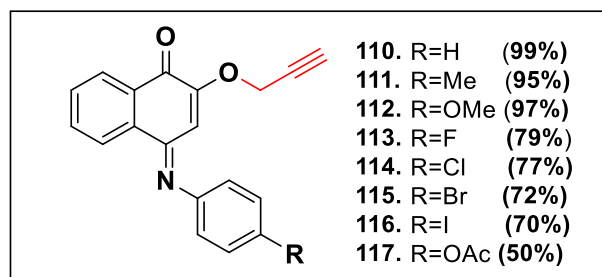


Figura 23. Estrutura dos alquinos derivados da 1,2-naftoquinona (**110-117**).

A partir dos alquinos correspondentes (**110-117**) foram sintetizados oito triazóis derivados da 1,2-naftoquinona (**118-125**) com rendimentos moderados à excelentes que variaram entre 50-95% (Figura 24).

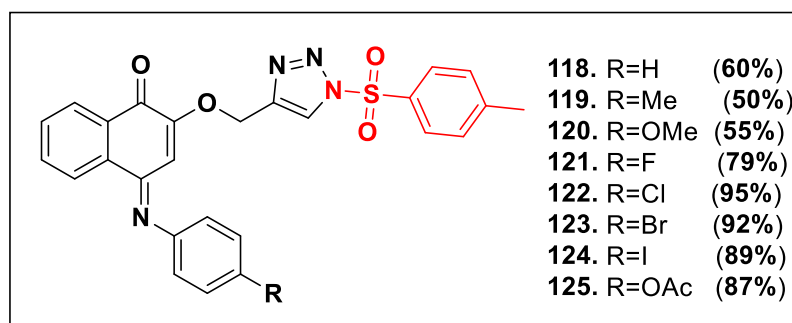


Figura 24. Estrutura dos 1,2,3-triazóis ligados ao enxofre (**118-125**).

Foram obtidos trinta e oito derivados naftoquinoidais, sendo trinta e dois inéditos que foram caracterizados por experimentos de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

Em geral, as β -lapachonas ligadas ao calcogênio **76-87** foram ativas contra as linhagens tumorais humanas testadas, destacando-se os compostos (**76**, **80**, **81**, **86** e **87**) que apresentaram alta atividade ($\text{CI}_{50} < 2 \mu\text{M}$) frente a grande maioria das linhagens de células tumorais. O composto **81** apresentou valor de $\text{CI}_{50} = 0,53$ e $0,73$ para as linhagens tumorais de HL-60 e MOLT-4, respectivamente. Este composto também apresentou um excelente índice de seletividade ($\text{IS} = 12,0$), comparando-se ao controle positivo, a

doxorubicina (IS = 10,0). Desta forma, estas substâncias se apresentam como candidatas a futuras investigações com a finalidade de se obter um novo fármaco para o combate ao câncer (Figura 25).

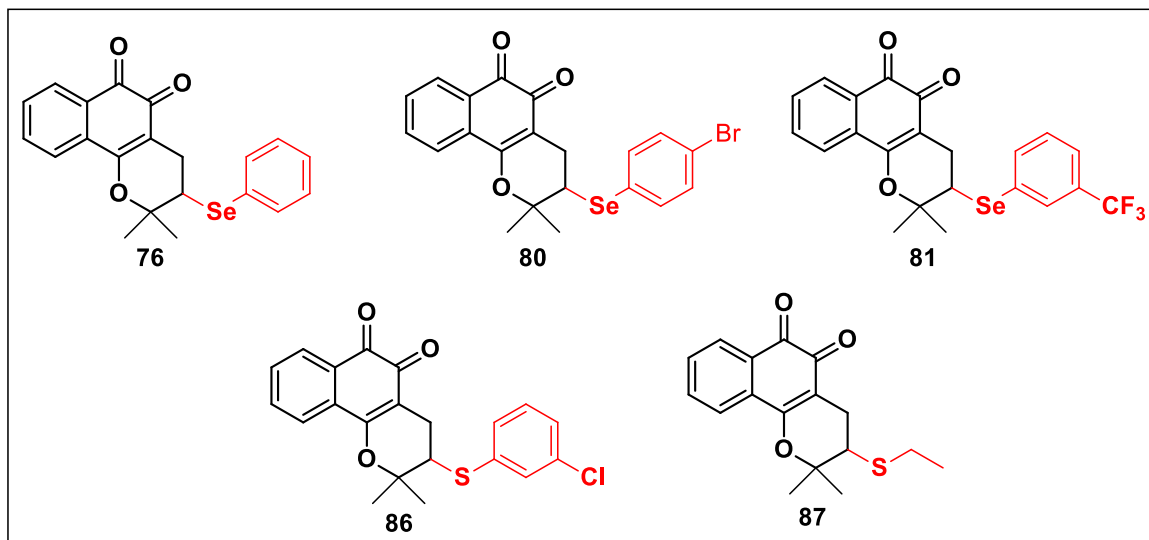


Figura 25. Estruturas moleculares das substâncias candidatas à futuras investigações.

A atividade antitumoral das 1,4-naftoquinonas ligadas ao calcogênio (**49, 93-101**) como também dos *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis contendo enxofre (**118-125**) estão sendo finalizadas, em parceria com o grupo de pesquisa da Prof(a) Claudia Pessoa da Universidade Federal do Ceará.

CAPÍTULO II

Síntese de *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis contendo o núcleo naftoquinônico: reatividade química do carbenoide de ródio (II) e estudo da atividade antitumoral.

1. Introdução

1.1 Carbenos

1.1.1 Definição, configuração eletrônica e efeitos estereo-eletrônicos

Os carbenos são compostos neutros e altamente reativos que possuem dois grupos ligados covalentemente a um átomo de carbono que apresenta um par de elétrons livre.⁶³ Esses compostos podem adquirir duas configurações eletrônicas: Singleto (spins antiparalelos) e tripleto (spins paralelos) (Figura 26).^{64,65}

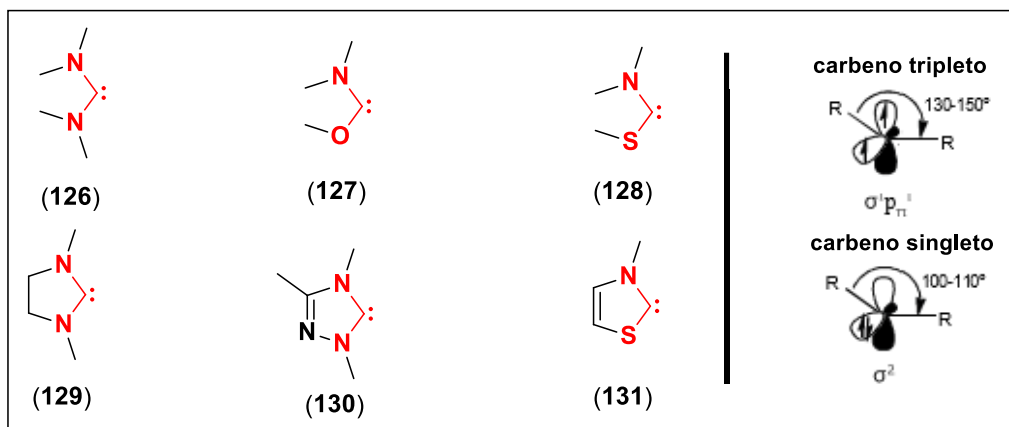


Figura 26. Estrutura molecular de carbenos acíclicos e cíclicos.

Os substituintes possuem um efeito importante na reatividade dos carbenos. Grupos doadores de elétrons apresentam um orbital *p* rico em elétrons que se encontra periplanar ao orbital *p* vazio e, simultaneamente ortogonal ao orbital *p* que contém os elétrons não ligados do carbeno. Enquanto que, grupos retiradores de elétrons apresentam seu orbital *p* rico em elétrons paralelo ao orbital *p* que contém os elétrons não ligados do carbeno (Figura 27). Em consequência disto, os carbenos são compostos ambifílicos, ou seja, dependendo dos substituintes, atuam em reações químicas como nucleófilos (empregando o seu orbital HOMO) ou eletrófilos (empregando o seu orbital LUMO).⁶⁶

⁶³. Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. Catalisadores Contendo Carbenos *N*-Heterocíclicos como Ligantes: Propriedades, Sínteses, Aplicações e Comparação com Outros Ligantes *Quim. Nova.* **2008**, *31*, 872-884.

⁶⁴. Mendivil, E. T.; Hansmann, M. M. Weinstein, C. M.; Jazzar, R. J.; Malaimi, M.; Betra, G. Bicyclic (alkyl)(amino)carbenes (BICAACs): Stable Carbenes More Ambiphilic than CAACs., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7753.

⁶⁵. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91

⁶⁶. Fleming, I.; *Molecular Orbital and Organic Chemical Reactions.* University of Cambridge, UK, **2010**.

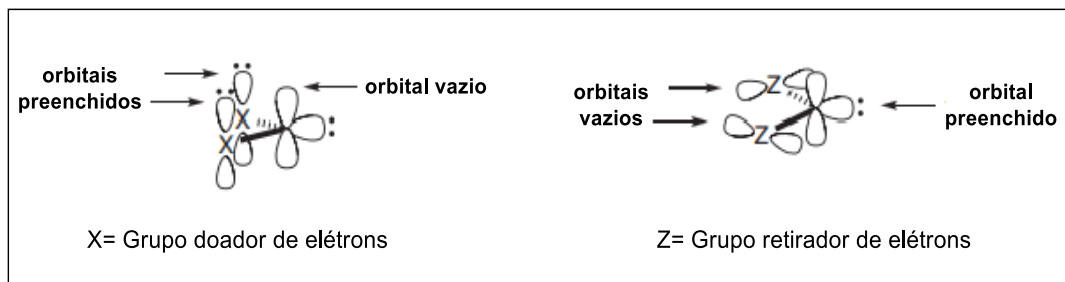
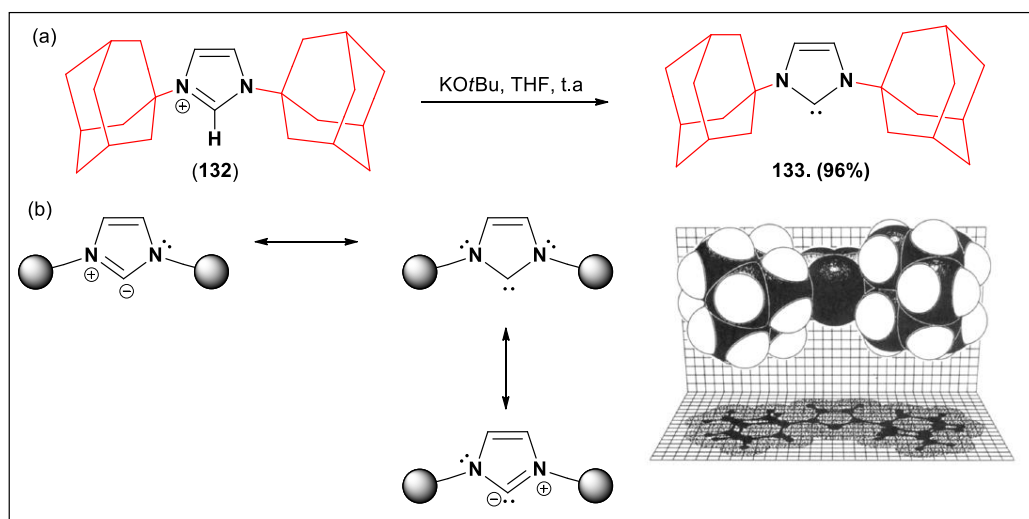


Figura 27. Estrutura molecular de carbenos acíclicos e cíclicos.

Um efeito importante que contribui para a redução da reatividade dos carbenos é o impedimento estérico. Este efeito pode ser representado pelo volume dos grupos adamantano adjacente ao par de elétrons livre do carbene.⁶⁴ A síntese e caracterização do primeiro carbene heterocíclico cristalino ocorreu na década de noventa e sua estabilidade pode ser justificada via efeito estereo-eletrônico.^{67,68} O efeito estérico é representado pelo volume dos grupos adamantanos (Esquema 28 (a)), enquanto que, o efeito eletrônico está presente nas estruturas canônicas de ressonância que o composto apresenta (Esquema 28 (b)).



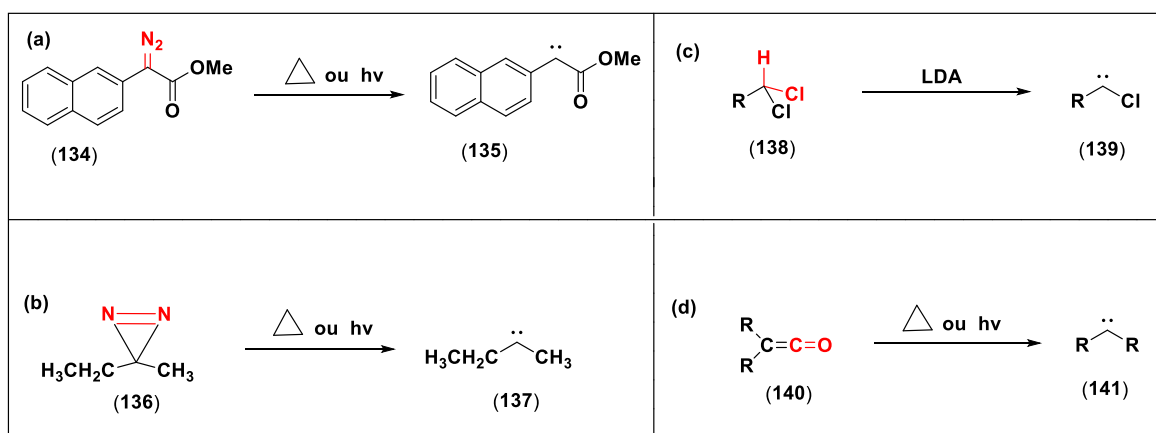
Esquema 28. Síntese do primeiro carbene heterocíclico com grupo adamantano (a) e suas estruturas canônicas de ressonância (b) (adap. das ref. 67 e 68).

⁶⁷. Arduengo, A.; Harlow, R.; Kline, M. A. Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *113*, 361-363.

⁶⁸. Glorius, F. *N*-Heterocyclic Carbenes in Catalysis - An Introduction. *Top Organomet Chem.* **2007**, *21*, 1-20.

1.1.2 Métodos de obtenção e reações químicas

Em geral, os carbenos, em qualquer configuração eletrônica (singleto ou tripleto), são altamente reativos e podem ser preparados por diferentes métodos, tais como: extrusão do gás nitrogênio em diazocompostos⁶⁹ (Esquema 23 (a)); extrusão do gás nitrogênio em diazirinas⁷⁰ (Esquema 29 (b)), através de α -eliminação promovida por base⁷¹ (Esquema 29 (c)) e via decomposição térmica ou fotoquímica de ceteno⁷² (Esquema 29 (d)).



Esquema 29. Métodos para obtenção de carbenos (135, 137, 139 e 141).

Os carbenos, em sua configuração eletrônica de singleto ($\sigma^2p\pi^0$), possuem uma grande versatilidade sintética participando de uma série de reações químicas, como por exemplo, adição às ligações múltiplas,^{73,74} cicloadição 1,3-dipolar,⁷² dimerização,^{75,76} dentre outras.

⁶⁹ Wang, Y.; Hadad, C. M.; Toscano, J. P.; Solvent Dependence of the 2-Naphthyl(Carbomethoxy)Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1761-1767.

⁷⁰ Lee, H.; Miyamoto, Y.; Tateyama, Y. Excited State Carbene Formation from UV Irradiated Diazomethane. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 562-569.

⁷¹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2. Ed. Oxford. **2012**.

⁷² Kirmse, W. *Carbene Chemistry*. New York, **1965**.

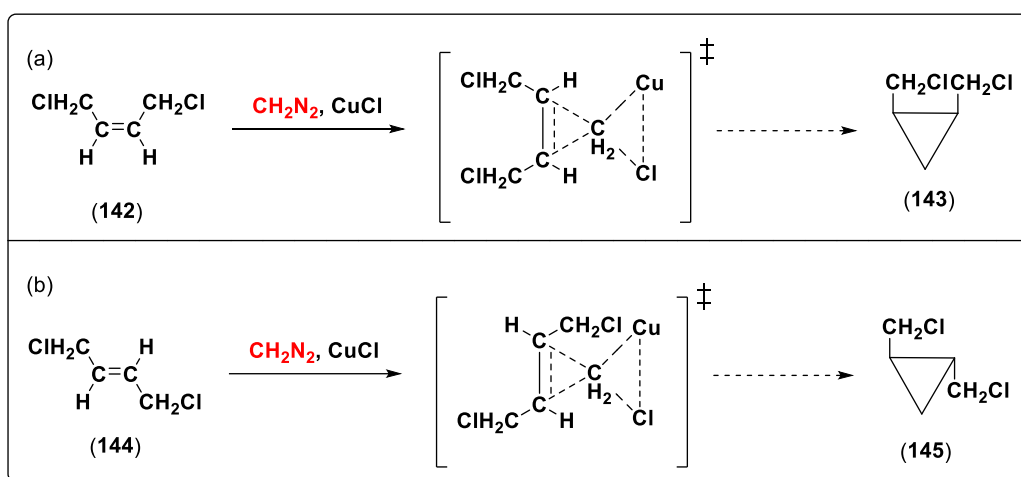
⁷³ Closs, G. L.; Coyle, J. J. The Halogenation of Diazomethane. Study of the Reactivities of Carbenes Derived from Halodiazomethanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *4*, 4270-4279.

⁷⁴ Kirmse, W. Intermediates of α -Eliminations. *Angew. Chem. internat. Edit.* **1965**, *4*, 1-3.

⁷⁵ Faux, N.; Guen, F. R.; Poul, P. L.; Caro, B.; Poul, N.; Mest, Y. L.; Gren, S. J.; Roux, S. L.; Kahlal, S.; Saillard, J. Y.; Synthesis of Bis-2*H* and 4*H*-Chalcogenapyrans and Benzochalcogenapyrans via Pd⁰ Catalyzed Dimerization of Fischer Type Carbene Complexes: Redox Properties and Electronic Structure of these new Extended Electron Rich Molecules. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7142-7153.

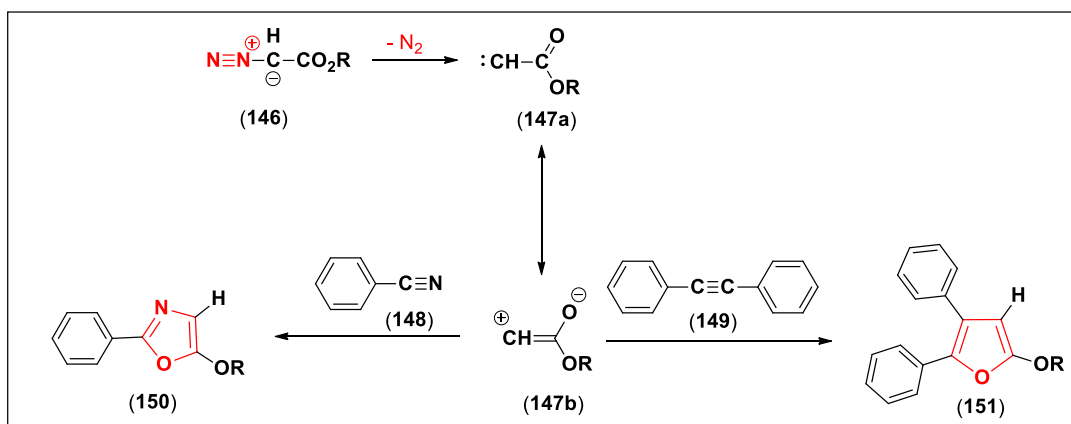
⁷⁶ Chu, G. M.; Fernandez, I.; Sierra, M. A. Control Over the E/Z Selectivity of the Catalytic Dimerization of Group 6 (Fischer) Metal Carbene Complexes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 865-871.

A reação de adição a ligações múltiplas tem apresentado um papel fundamental na obtenção de ciclopropanos substituídos. Relatos na literatura⁷⁴ mostram que o diazometano catalisado por cloreto de cobre II, reage com *cis*-1,4-dicloro-but-2-eno (**142**), para formar *cis*-1,2-dicloro-ciclopropano (**143**) (Esquema 30 (a)), enquanto que, ao reagir com *trans*-1,4-dicloro-but-2-eno (**144**) forma o *trans*-1,2-dicloro-ciclopropano (**145**) (Esquema 30 (b)). Em ambos os casos trata-se de uma reação estereoespecífica.



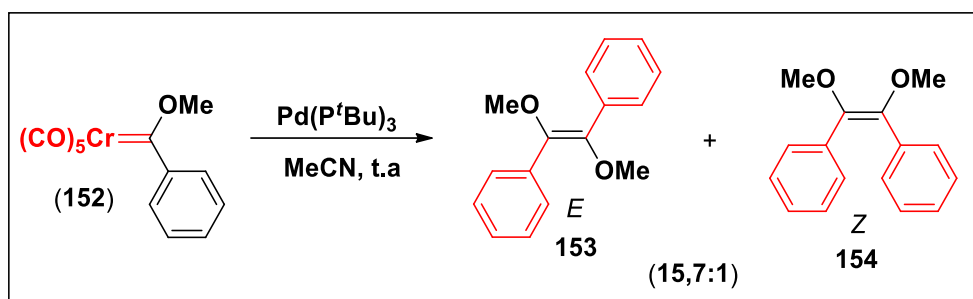
Esquema 30. Reação de adição catalisada por CuCl (adap. da ref 66).

Também foram relatadas reações de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo derivados do carboetoxicarbênio (**147**) reagindo com nitrila (**148**) ou alquino simétrico (**149**), cuja finalidade é a obtenção de compostos heterocíclicos aromáticos (**150** e **151**).⁷² O Esquema 31 é mostrado a versatilidade para este tipo de substrato.



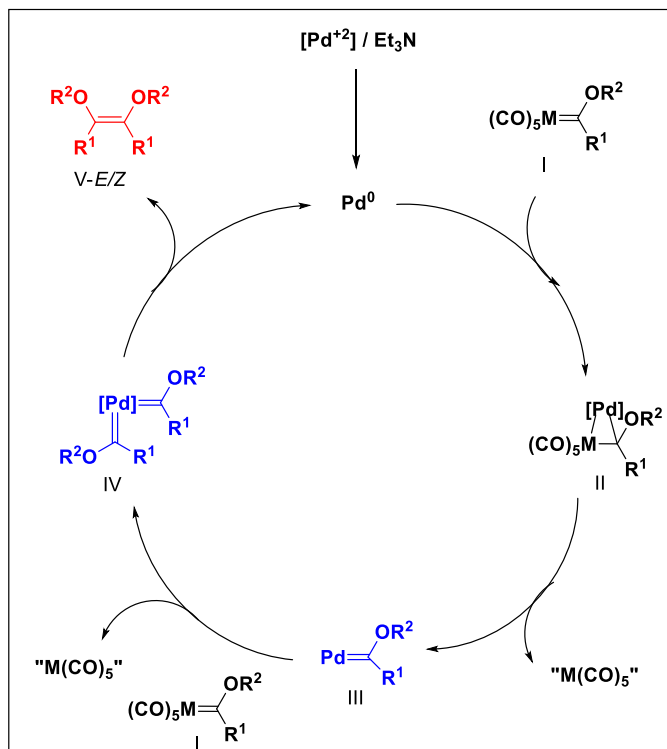
Esquema 31. Formação de compostos heterocíclicos (**150** e **151**) a partir do carbeno (**147**).

Em 2013, foram relatadas reações de dimerização de carbenoides de cromo (**152**) utilizando catalisadores de paládio, sendo uma rota eficiente na preparação de olefinas *E* / *Z*. Uma diversidade de catalisadores de paládio, solventes e aditivos foram testados tendo a condição otimizada. No Esquema 32 é destacada a condição que apresentou um resultado promissor, possuindo uma alta estereosseletividade na obtenção do isômero *E* em relação ao *Z* (proporção de 15,7:1).⁷⁶



Esquema 32. Reação de dimerização de carbenos formando isômeros *Z/E*.

No esquema 33 é mostrado o ciclo catalítico para a obtenção de olefinas. Este ciclo têm início com a ação da Et_3N que reduz o Pd^{II} para Pd^0 , este último é a espécie ativa no ciclo catalítico. Em seguida, o Pd^0 se coordena ao substrato **I** gerando um intermediário heterobimetálico (**II**), que após extrusão do “ $\text{M}(\text{CO})_5$ ” forma o carbenoide de paládio (**III**). Este, por sua vez, se coordena novamente ao substrato **I** seguido de extrusão do “ $\text{M}(\text{CO})_5$ ” gerando o intermediário **IV**. Por fim, o catalisador é regenerado e ocorre a formação da mistura de olefinas (**V-E/Z**).



Esquema 33. Ciclo catalítico para obtenção de olefinas (V-E/Z).

1.2 Carbenoides

1.2.1 Definição e métodos de obtenção de carbenoide de ródio

O complexo de metal-carbeno é um composto organometálico que apresenta um ligante orgânico divalente. Este ligante orgânico coordenado ao centro metálico é conhecido como carbenoide, sendo um intermediário-chave na síntese orgânica. Relatos na literatura mostram que diversos metais podem ser empregados para a geração de carbenoides, como por exemplo, ouro (155),⁷⁷ cobre (156),⁷⁸ cromo (157),⁷⁹ prata (158)⁸⁰ e ródio (159)⁸¹ (Figura 28).

⁷⁷. Li, L.; Shu, C.; Zhou, B.; Yu, Y.F.; Xiao, X.Y.; Ye, L.W. Generation of Gold Carbenes in Water: Efficient Intermolecular Trapping of the Oxo Gold Carbenoids by Indoles and Anilines. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4057–4064.

⁷⁸. Sha, Q.; Ling, Y.; Wang, W.; Wei, Y. Capture of In Situ Generated Diazo Compounds or Copper Carbenoids by Triphenylphosphine: Selective Synthesis of Trans-Alkenes and Unsymmetric Azines via Reaction of Aldehydes with Ketone-Derived *N*-Tosylhydrazones. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2145–2150.

⁷⁹. Seidel, G.; Furstner, A. Structure of a Reactive Gold Carbenoid. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807–4811.

⁸⁰. Thompson, J. L.; Davies, M. L. Enhancement of Cyclopropanation Chemistry in the Silver-Catalyzed Reactions of Aryldiazoacetates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6090–6091.

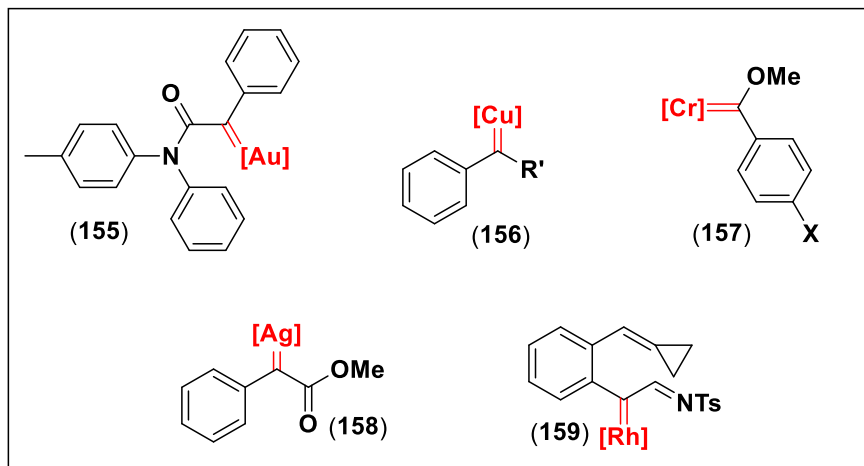
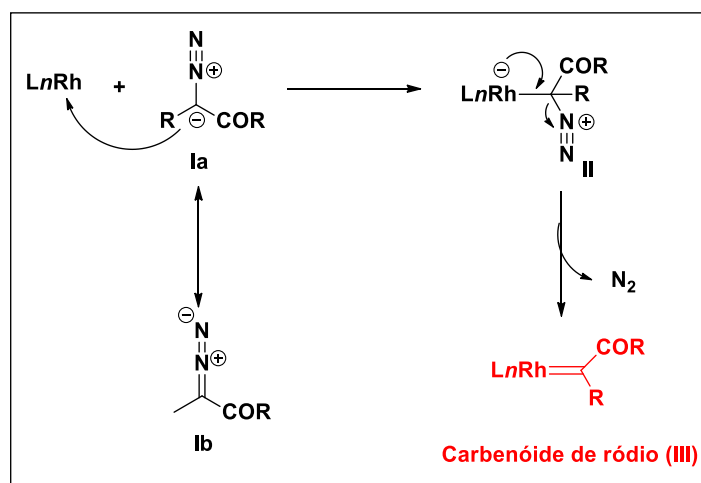


Figura 28. Estrutura química de carbenoides (155-159).

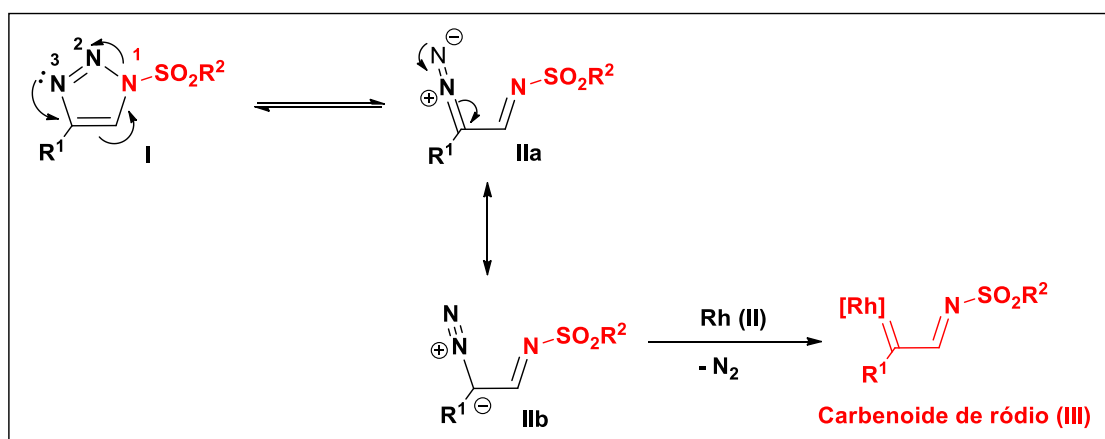
Os carbenoides de ródio podem ser obtidos por meio da extrusão do gás nitrogênio em diazocompostos^{82,83,84} como também via extrusão do gás nitrogênio no anel 1,2,3-triazólico.^{85,86} Uma proposta mecanística para a obtenção do carbenoide de ródio via extrusão do gás nitrogênio em diazocompostos têm início pelo ataque nucleofílico do composto diazocarbonílico (**Ia**) no complexo de ródio gerando o intermediário **II**. Este, por sua vez, com o auxílio do ródio, realiza uma extrusão irreversível do gás nitrogênio, obtendo-se o carbenoide de ródio (**III**)⁸⁷ (Esquema 34).



Esquema 34. Proposta mecanística para obtenção de carbenoides de ródio (**III**).

^{81.} Chen, K.; Zhu, Z. Z.; Zhang, Y.S.; Tang, X. Y.; Shi, M. Rhodium(II)-Catalyzed Intramolecular Cycloisomerizations of Methylene cyclopropanes with *N*-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6645-6649.

Outro substrato interessante e versátil na obtenção de carbenoides de ródio são os heterociclos aromáticos triazólicos (**I**) que possuem grupos retiradores de elétrons na posição *N*-1 do seu anel, como por exemplo, tosilatos^{88,89,90} e mesilatos.^{91,92,93} Este apresentou um equilíbrio reversível que permitiu a abertura do anel 1,2,3-triazólico, gerando um diazocomposto (**IIa** e **IIb**) que, via inserção do ródio seguido da extrusão do gás nitrogênio, leva a obtenção do carbenoide de ródio (**III**).⁹⁴ (Esquema 35).



Esquema 35. Obtenção do carbenoide de ródio (**III**) via anel 1,2,3-triazólico (**I**).

⁸². Davies, H. M. L. Manning J. R. Manning J. C–H Activation as a Strategic Reaction: Enantioselective Synthesis of 4-Substituted Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1060-1601.

⁸³. Fu, L.; Guptill, D. M.; Davies, H. M. L. Rhodium(II)-Catalyzed C–H Functionalization of Electron-Deficient Methyl Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5761–5764.

⁸⁴. Negretti, S.; Cohen, C. M.; Chang, J. J.; Guptill, D. M.; Daveis, H. M. L. Enantioselective Dirhodium(II)-Catalyzed Cyclopropanations with Trimethylsilylethyl and Trichloroethyl Aryldiazoacetates., *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 7415-7420.

⁸⁵. Kubiak, R. W.; Mighion, J. D.; Hill, S. M. W.; Alford, J. S.; Youshidomi, T.; Davies, H. M.L. Enantioselective Intermolecular C–H Functionalization of Allylic and Benzylic sp^3 C–H Bonds Using *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3118-3121.

⁸⁶. Davies, H. M. L.; Alford, J. S. Reactions of Metallocarbenes Derived from *N*-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151-5162.

⁸⁷. Wong. F. M. Wang, J.; Hengge, A. C.; Wu, W. Mechanism of Rhodium-Catalyzed Carbene Formation from Diazo Compounds. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1663-1665.

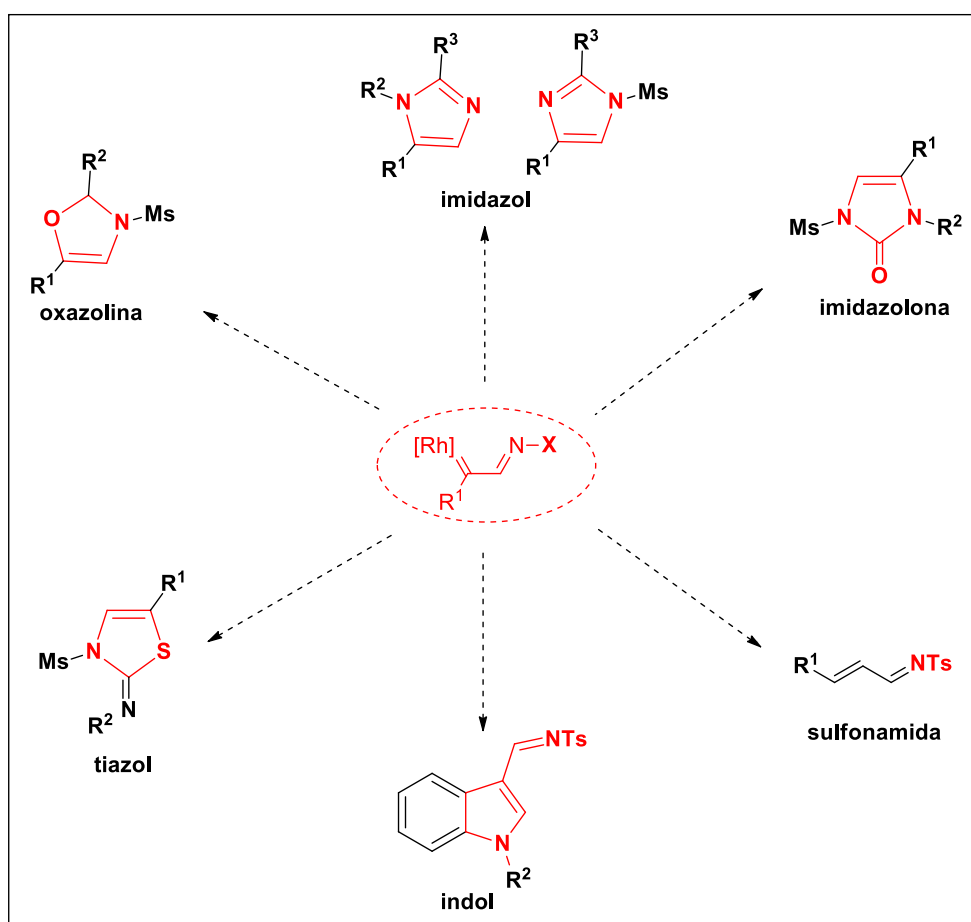
⁸⁸. Lindsay, V. N. G.; Viart, H. M. F.; Sarpong, R. Stereodivergent Intramolecular C(sp^3)-H Functionalization of Azavinyl Carbenes: Synthesis of Saturated Heterocycles and Fused *N*-Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8368-8371.

⁸⁹. Jung, J. D.; Jeon, H. J.; Kim, J. H.; Kim, Y. Lee, S. DMF as a Source of Oxygen and Aminomethine: Stereoselective 1,2-Insertion of Rhodium(II) Azavinyl Carbenes Into the C=O Bond of Formamides for the Synthesis of Cis-Diamino Enones. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2208-2211.

⁹⁰. Tang, X.; Zhang, Y.; He, L.; Wei, Y.; Shi, M. Intramolecular Annulation of Aromatic Rings with *N*-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles: Divergent Synthesis of 3-Methylene-2,3-Dihydrobenzofurans and 3-Methylene-2,3-Dihydroindoles. **2015**, *51*, 133-136.

⁹¹. Chuprakov, S.; Malik, J. A.; Zibinsky, M.; Fokin, V. V. Catalytic Asymmetric C-H Insertions of Rhodium(II) Azavinyl Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352-10355.

Em geral, carbenoides de ródio atuam em reações químicas como espécies eletrofílicas. Desta forma, diversos trabalhos mostram a grande versatilidade sintética destes carbenoides, sendo utilizados em reações intermoleculares na preparação de derivados imidazólicos,^{92,95} oxazolinas,⁹² tiazóis⁹⁶ e imidazolonas.⁹⁶ Também participam de reações intramoleculares gerando derivados indólicos⁹⁷ e podem gerar produtos via rearranjos de hidreto, sendo obtidos derivados sulfonamídicos conjugados⁹⁸ (Esquema 36).



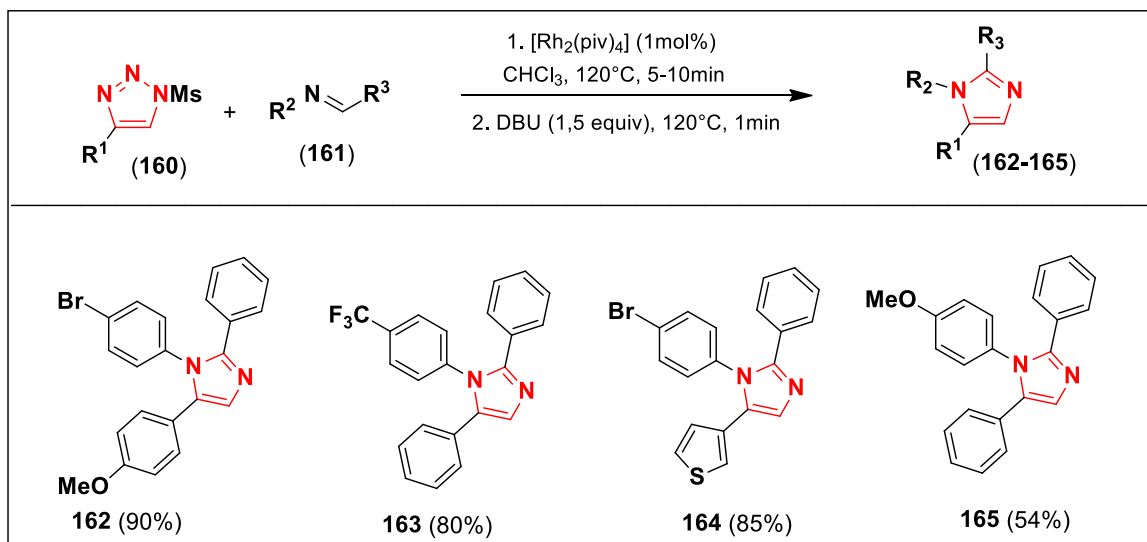
Esquema 36. Versatilidade sintética de carbenoides de ródio.

⁹² Zibinsky, M.; Fokin, V. V.; Sulfonyl-1,2,3-Triazoles: Convenient Synthones for Heterocyclic Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1-5.

⁹³ Chen, K.; Zhu, Z.; Zhang, Y. S.; Tang, X. T.; Shi, M. Rhodium(II)-Catalyzed Intramolecular Cycloisomerizations of Methylene cyclopropanes with *N*-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6645-6649.

⁹⁴ Hockey, S. C.; Henderson, L. C. Rhodium(II) Azavinyl Carbenes and their Recent Application to Organic Synthesis. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1796-1800.

Em 2008 foi relatada por Horneff e colaboradores a síntese de novos derivados imidazólicos a partir de substratos 1,2,3-triazólicos.⁹⁵ Os compostos foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes (54-90%). No Esquema 37 é apresentada a condição otimizada para a preparação dos compostos alvo.



Esquema 37. Síntese de novos derivados imidazólicos (162-165).

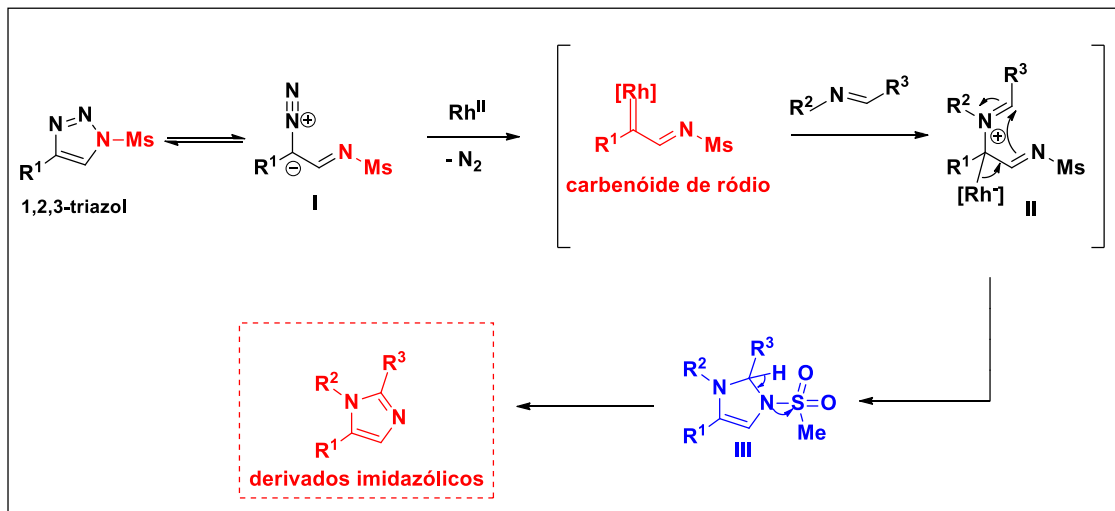
Uma proposta mecanística para obtenção dos derivados imidazólicos foi apresentada pelos autores. O mecanismo tem início com a formação da espécie eletrofílica, o carbenoide de ródio, seguido do ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio ao carbenoide, gerando o intermediário **II**. Posteriormente, ocorre uma ciclização intramolecular, gerando a espécie **III**, que via eliminação do cloreto de mesila, com o auxílio da base DBU, gera o produto alvo⁹⁵ (Esquema 38).

⁹⁵. Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chemyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Triazoles with Nitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1472-14974.

⁹⁶. Chuprakov, S.; Kwok, S. W. Fokin, V. V. Transannulation of 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles with Heterocumulenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4652-4655.

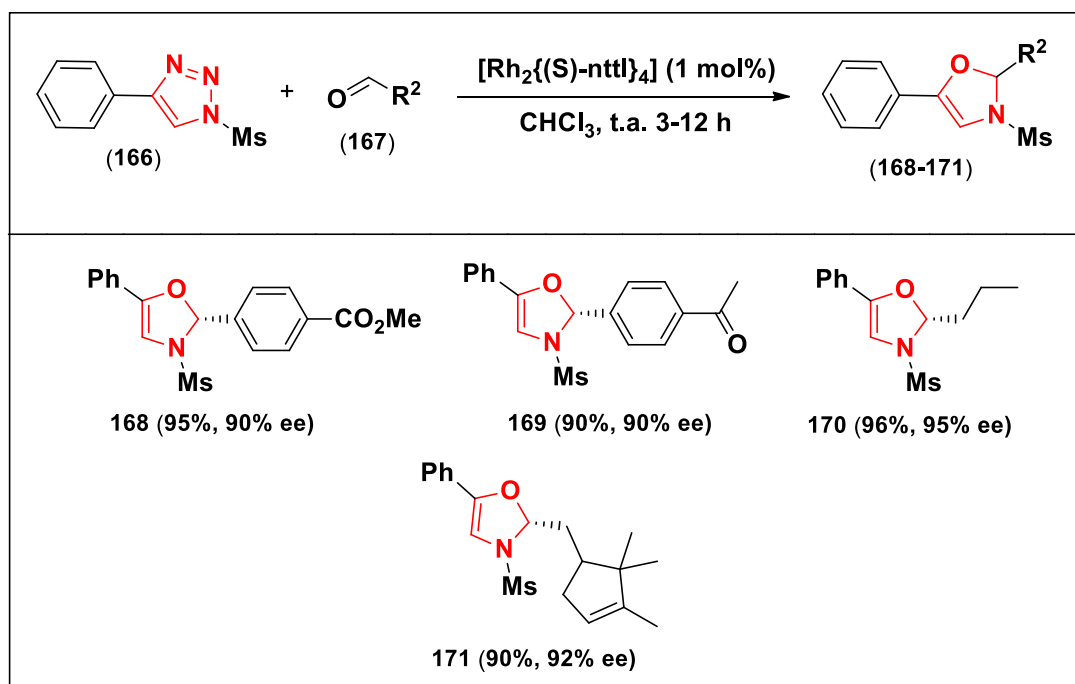
⁹⁷. Rajagopal, B.; Chou, C. H.; Chung, C. C.; Lin, P. C. Synthesis of Substituted 3- Indolylimines and Indole-3-carboxaldehydes by Rhodium(II)-Catalyzed Annulation. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3752-3755.

⁹⁸. Selander, N.; Worrell, B.T.; Fokin, V. V. Ring Expansion and Rearrangements of Rhodium(II) Azavinyl Carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13054-13057.



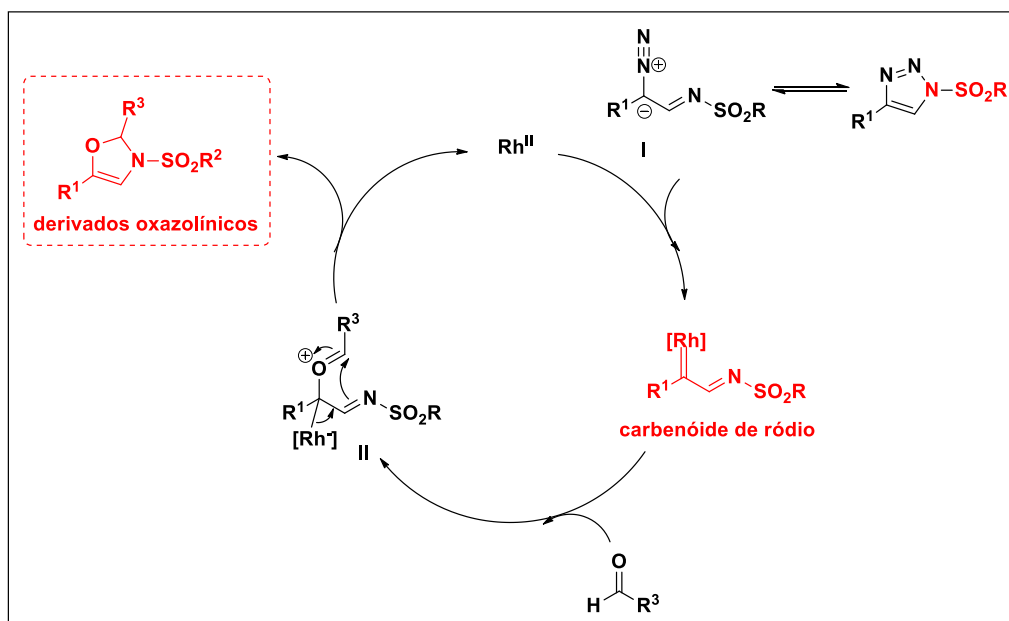
Esquema 38. Proposta mecanística para a obtenção de derivados imidazólicos (**162-165**).

Também foi relatado neste trabalho a síntese de novos derivados oxazolínicos a partir da geração do carbenóide de ródio via abertura do anel 1,2,3-triazólico. Os novos derivados oxazolínicos foram obtidos com ótimos rendimentos (74-96%) e alta enantiosseletividade (80-95%). No Esquema 39 é apresentada a condição otimizada e os derivados oxazolínicos que se destacaram na série.⁹⁵



Esquema 39. Síntese de novos derivados oxazolínicos (**168-171**).

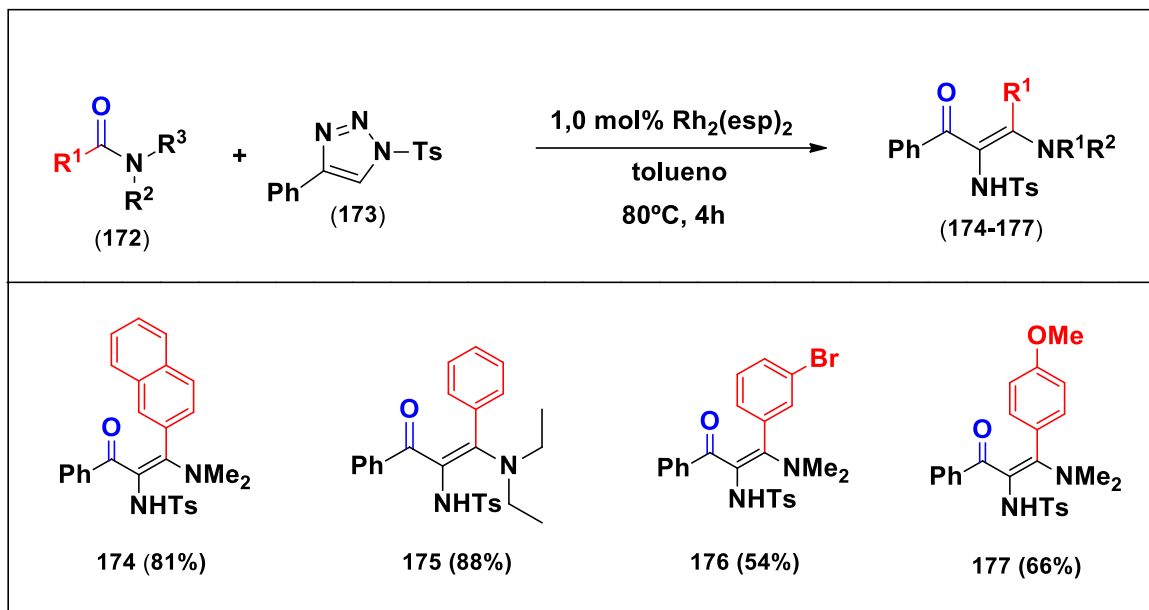
Neste trabalho os autores apresentaram um ciclo catalítico para a obtenção dos derivados oxazolínicos. Este ciclo tem início com a geração do carbenoide de ródio via abertura do anel 1,2,3-triazólico. Em seguida, o par de elétrons livre do átomo de oxigênio realiza um ataque nucleofílico ao carbenoide gerando o intermediário **II**. Este, por sua vez, realiza uma ciclização intramolecular com formação dos derivados oxazolínicos e, simultaneamente, regeneração do catalisador de ródio ⁹⁵(Esquema 40).



Esquema 40. Ciclo catalítico para a obtenção dos derivados oxazolínicos (168-171).

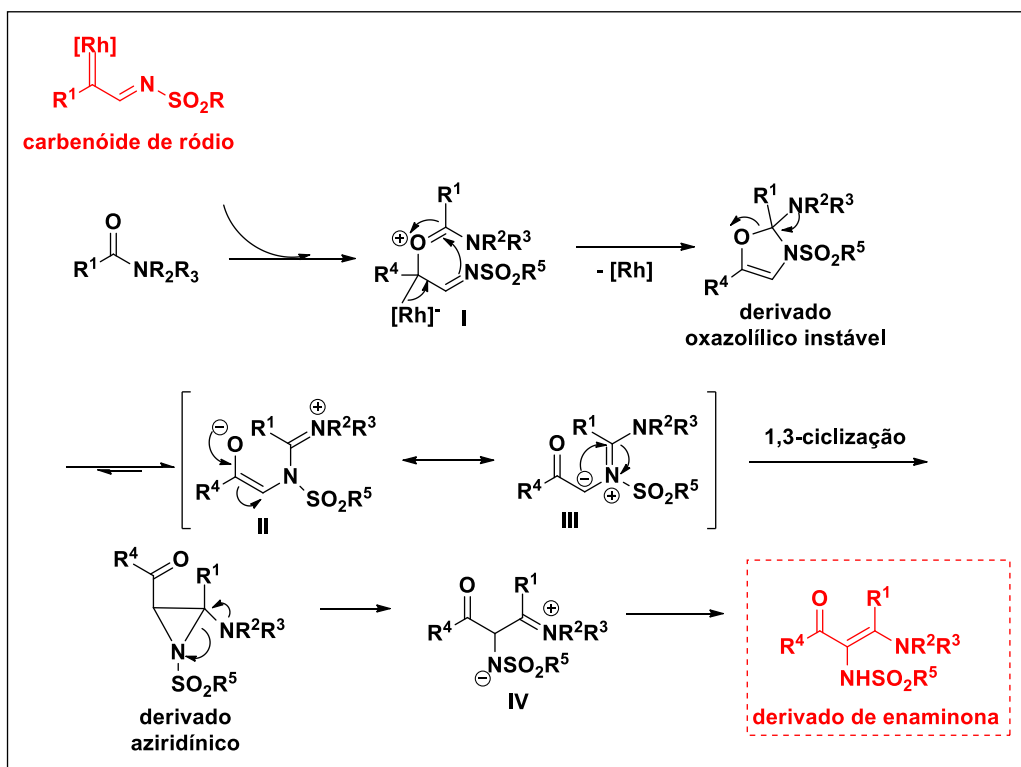
Foram relatadas na literatura⁹⁹ reações envolvendo o carbenoide de ródio e benzamidas como uma estratégia eficiente para a preparação de derivados de enaminonas. Em geral, os compostos foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes (66 a 90%) e alta diastereosseletividade. No esquema 41 é apresentada a condição otimizada para a obtenção de novos derivados de enaminonas.

⁹⁹. Lee, J. D.; Shin, J.; Yoo, E. J. A Rh-Catalyzed Regio and Stereoselective Route to Enamides: Benzamides as Assembling Reagents. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6620-6622.



Esquema 41. Síntese de novos derivados de enaminonas (174-177).

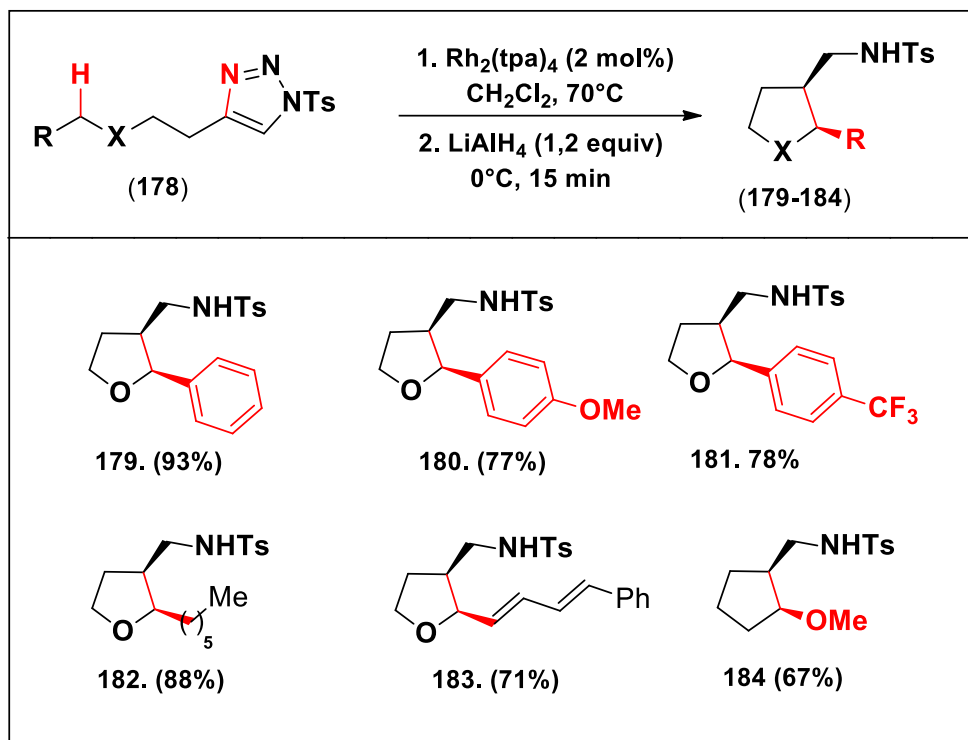
Uma proposta mecanística para a obtenção dos derivados de enaminonas foi apresentada pelos autores.⁹⁹ Inicialmente, ocorre o ataque do par de elétrons livre do oxigênio ao carbênio de ródio gerando o intermediário **I**, que por sua vez, sofre uma ciclização intramolecular formando o derivado oxazolínico instável. Em seguida, este derivado sofre uma abertura com o auxílio do par de elétrons livre do grupo amina, gerando a espécie reativa **II**, sua estrutura canônica de ressonância (**III**) revela a ocorrência de uma ciclização 1,3 formando derivados da aziridina. Posteriormente, com o auxílio do par de elétrons livre da amina ocorre a abertura do anel aziridínico gerando a espécie **IV** e por fim são obtidos os derivados de enaminona (Esquema 42).



Esquema 42. Proposta mecanística para a obtenção dos derivados de enaminona.

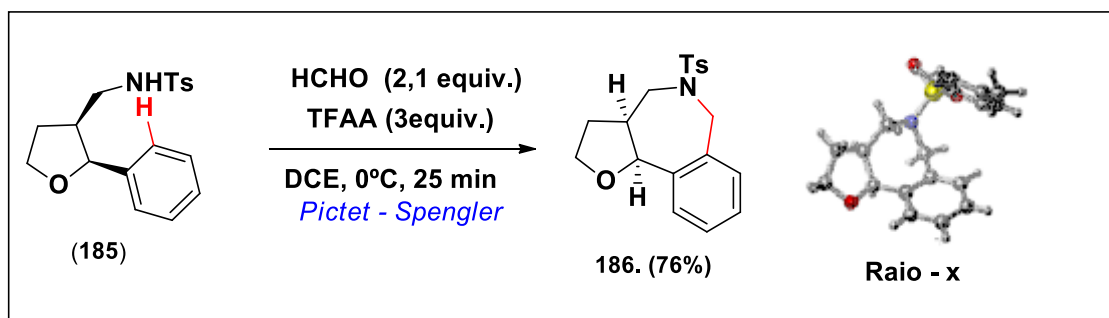
Em 2015 foi possível obter derivados furanosídicos e cicloalcanos a partir do carbenoide de ródio via reação de inserção de ligação CH.¹⁰⁰ Os compostos foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes (58-97%) e apresentaram uma alta diastereosseletividade. No esquema 43 é apresentada a condição otimizada e os compostos destaque na série.

¹⁰⁰. Lindsay, V. N.G.; Viart, H. M. L.; Sarpong, R. Stereodivergent Intramolecular C(sp³)-H Functionalization of Azavinyl Carbenes: Synthesis of Saturated Heterocycles and Fused N-Heterotricycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8368-8371.



Esquema 43. Síntese de novos derivados furanosídicos e cicloalcanos (179-184).

Os derivados furanosídicos e de cicloalcanos são versáteis sinteticamente, podendo ser utilizados em uma reação de fusão de compostos heterocíclicos. O produto obtido apresentou ótimo rendimento (76%) e alta diastereosseletividade e sua estrutura foi determinada via cristalografia de raios-x confirmando o produto alvo¹⁰⁰(Esquema 44).



Esquema 44. Síntese de composto heterocíclico fundido (186).

A grande diversidade de compostos heterocíclicos obtidos via carbenoide de ródio apresenta bioatividades comprovadas. Relatos na literatura mostram que derivados imidazólicos possuem potente atividade antitumoral (**187**)¹⁰¹ e tripanocida (**188**),¹⁰² derivados oxazolínicos apresentam atividade antituberculose (**189**)¹⁰³, derivados tiazólicos possuem atividade antitumoral (**190 e 191**)¹⁰⁴, dentre outras (Figura 29).

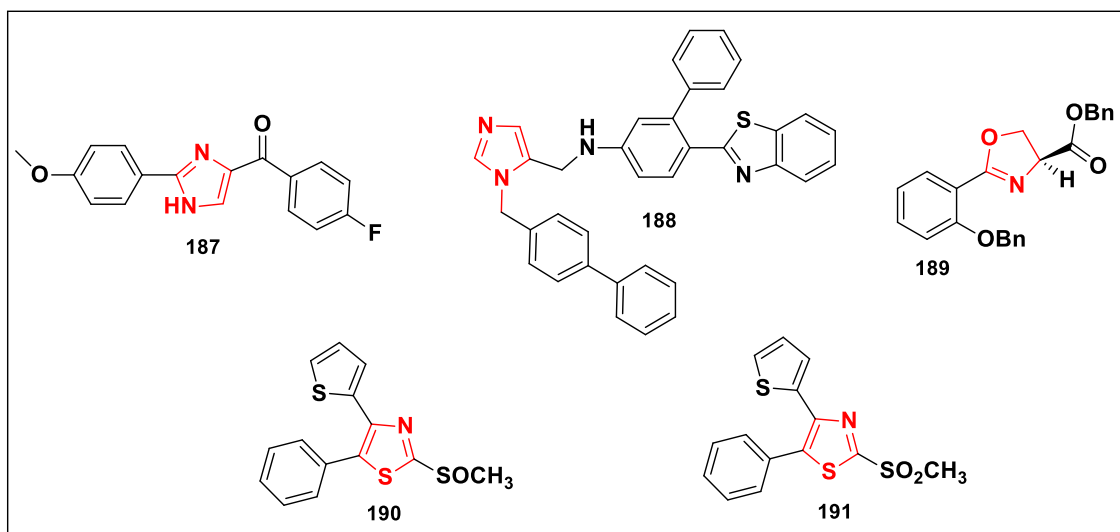


Figura 29. Compostos heterocíclicos bioativos (**187-191**).

Tendo em vista da importância sintética apresentada pelo carbenoide de ródio para a formação de uma grande diversidade de compostos heterocíclicos e acíclicos, como por exemplo: imidazóis, oxazolinas, tiazóis, imidazolonas, sulfonamidas dentre outros. Como também a atividade antitumoral dos derivados naftoquinoidais contendo o calcogênio (Se e S). Este trabalho visa uma abordagem de metodologia sintética e a avaliação antitumoral *in vitro* de novos derivados naftoquinoidais contendo o átomo de enxofre.

¹⁰¹ Chen, J.; Wang, Z.; Li, C. M.; Lu, Y.; Vaddady, P. K.; Meibohm, B.; Dalton, J. T.; Miller, D. D.; Li, W. Discovery of Novel 2-Aryl-4-benzoyl-imidazoles Targeting the Colchicines Binding Site in Tubulin as Potential Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7414-7427.

¹⁰² Suryadevara, P. K.; Olepu, S.; Lockman, J. W.; Ohkanda, J.; Karimi, M.; Verlinde, C. L. M. J.; Kraus, J. M.; Schoepe, J.; Voorhis, W. C. V.; Hamilton, A. D.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H., Structurally Simple Inhibitors of Lanosterol 14 α -Demethylase Are Efficacious In a Rodent Model of Acute Chagas Disease. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3703-3715.

¹⁰³ Moraski, G. C.; Chang, M. Estrada, A. V.; Structure-Activity Relationship of new Anti-Tuberculosis Agents Derived from Oxazoline and Oxazole Benzyl Esters. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1703-1716.

¹⁰⁴ Ibarra, C. A. Granda, R. F.; Quiroga, M. L.; Carbonell, A.; Cárdenas, F. Synthesis and Antitumor Evaluation of New Thiazolo-[5,4-*b*]-Quinoline Derivatives. *J. Med. Med. Chem.* **1997**, *40*, 668–676.



2. Objetivos

2.1 Geral

Sintetizar novos derivados naftoquinoidais contendo dois centros redox via carbenoide de ródio e avaliar sua atividade antitumoral frente a linhagens de células tumorais e normais.

2.2 Específicos

I) Sintetizar alquinos 1,4-naftoquinônicos (**192-194, 201-206, 207 e 208**);

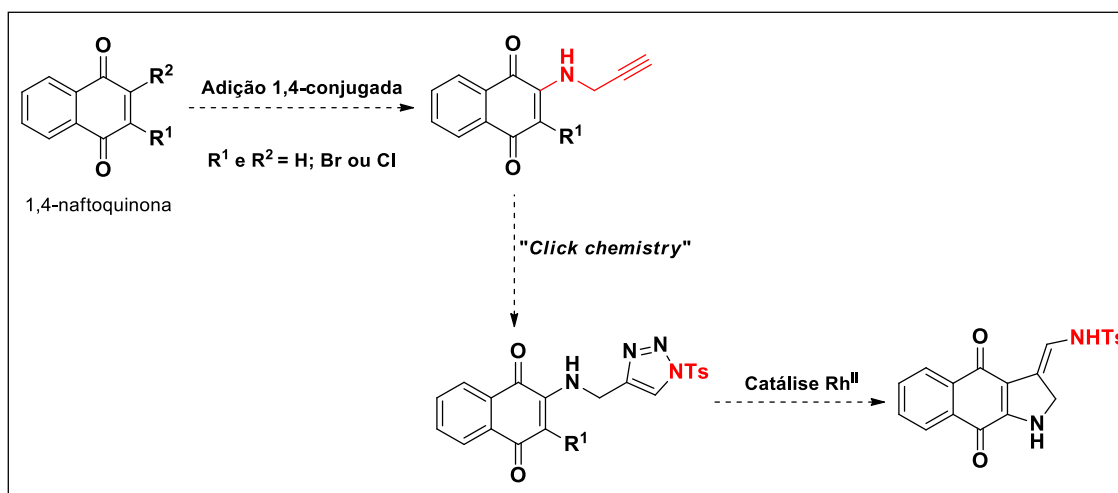
II) Preparar novos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis (**209-219**) a partir dos alquinos *p*-naftoquinônicos correspondentes;

III) Preparar novos derivados indólicos *p*-naftoquinônicos a partir dos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis (**209-219**);

IV) Avaliar *in vitro* os derivados naftoquinoidais (**209-219**) contra as linhagens tumorais humanas HL-60, MOLT-4, HCT-116, HCT-8, PC-3, PC3M, OVCAR-3, OVCAR-8, SF295, MDA-MB-435 e células normais de PBMC, V-79, L-929 e MDCK.

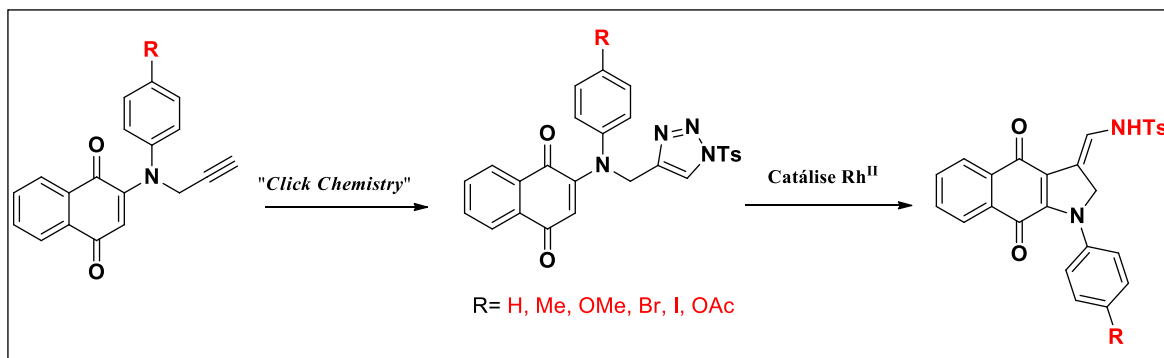
3. Estratégias Sintéticas

A estratégia deste trabalho consiste na obtenção de novos derivados indólicos naftoquinoidais catalisado por complexo de ródio. A rota é iniciada via adição 1,4-conjugada, seguida de uma cicloadição 1,3-dipolar, e por fim, a catálise empregando complexos de ródio (Esquema 45).



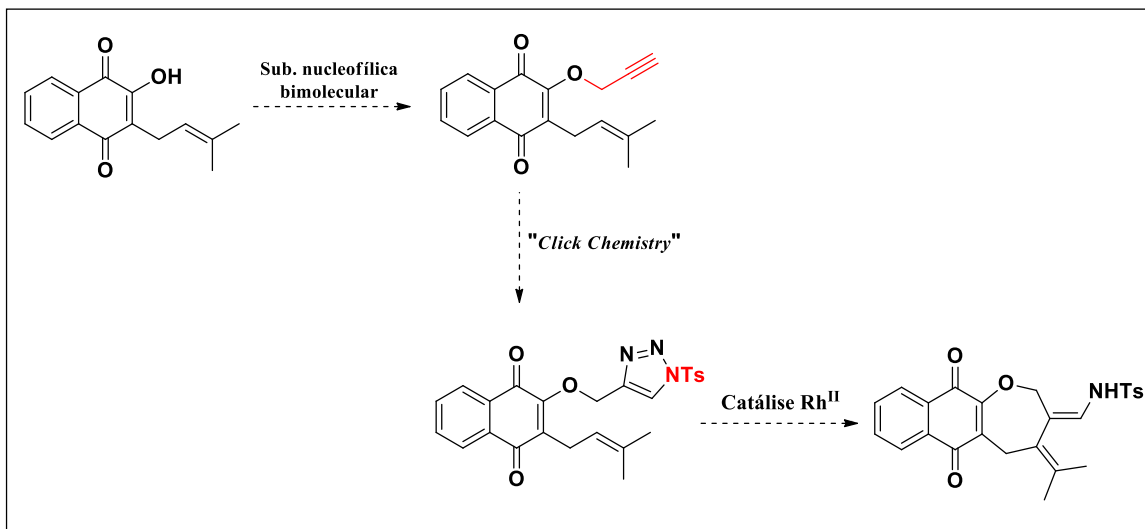
Esquema 45. Proposta para a obtenção de derivados 1,4-naftoquinônicos indólicos.

Para a obtenção dos novos derivados aril-1,4-naftoquinônicos indólicos foi empregada uma rota similar e as aril-aminas foram utilizadas como substratos-chave (Esquema 46).



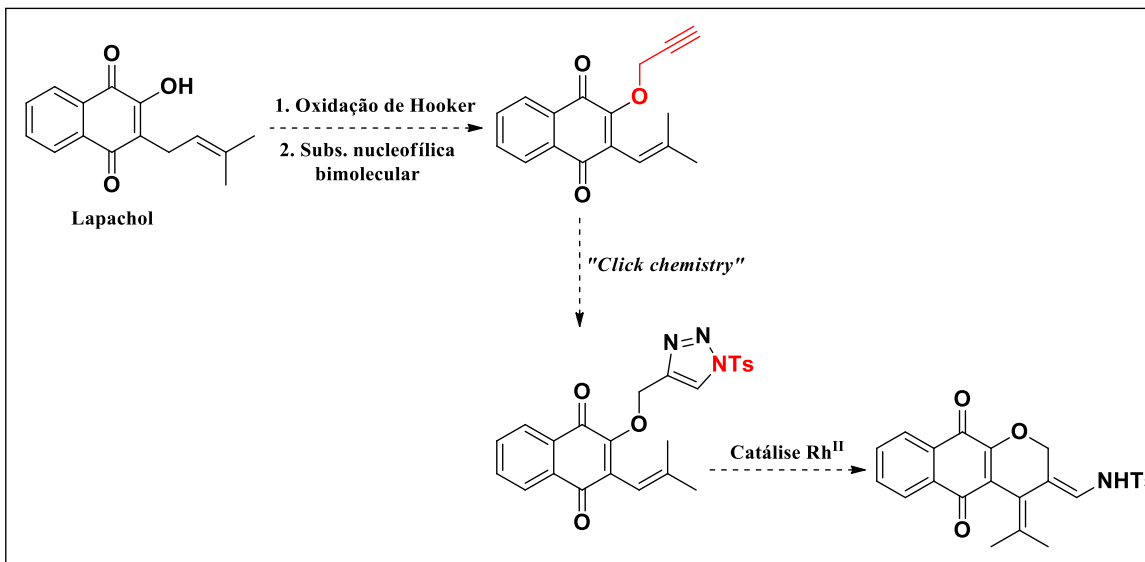
Esquema 46. Proposta para a obtenção de derivados aril-1,4-naftoquinônicos indólicos.

Para a obtenção do derivado do lapachol foi utilizada uma estratégia similar, tendo o lapachol como substrato-chave (Esquema 47).



Esquema 47. Proposta sintética para a obtenção do derivado naftoquinoidal a partir do lapachol.

Por fim, para a obtenção do derivado do *nor*-lapachol foi empregada uma proposta similar, utilizando o *nor*-lapachol como substrato-chave (Esquema 48).

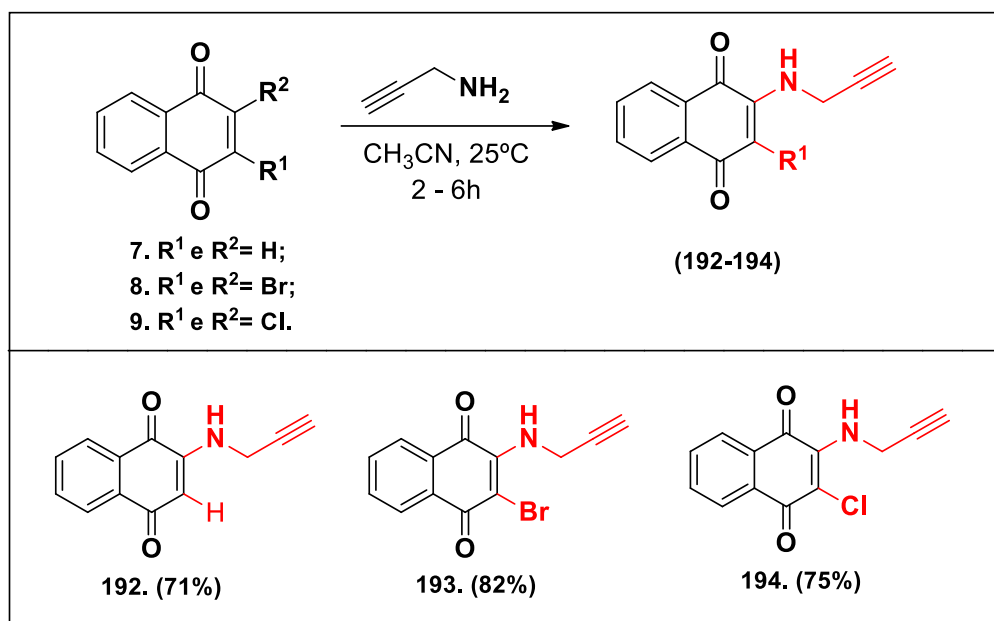


Esquema 48. Proposta sintética para a obtenção do derivado naftoquinoidal a partir do *nor*-lapachol.

4. Resultados e Discussão

4.1 Síntese dos alquinos 1,4-naftoquinônicos

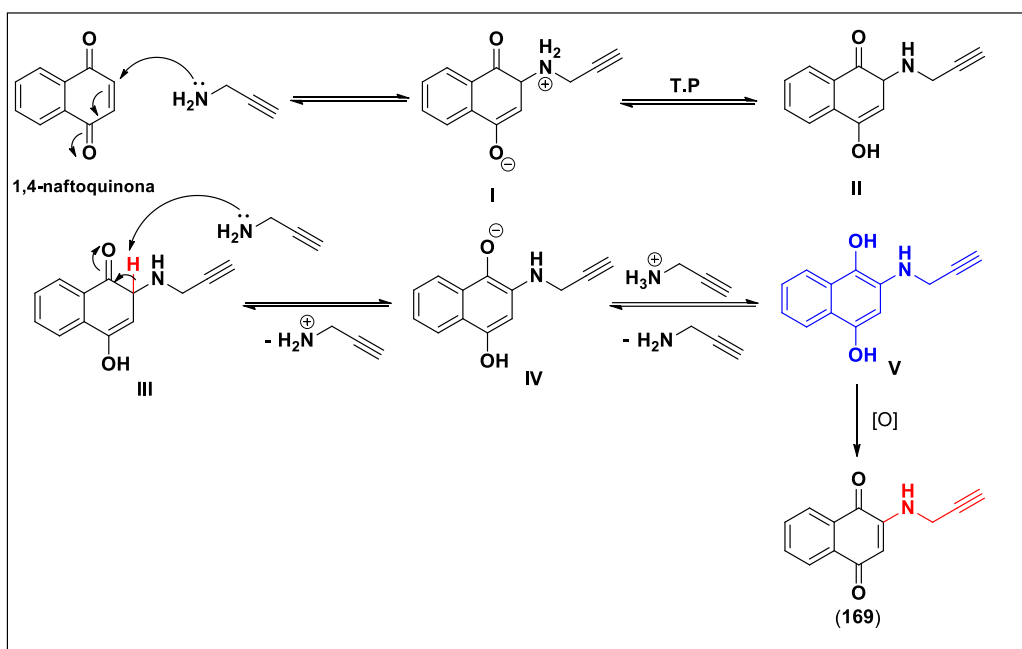
Para a síntese dos alquinos 1,4-naftoquinônicos (**192-194**) foi utilizada a metodologia otimizada pelo nosso grupo de pesquisa.¹⁰⁵ Para isso, foi empregado como material de partida as *p*-naftoquinonas correspondentes (**7-9**), usando acetonitrila como solvente e excesso de propargilamina. Desta forma, foram obtidos os alquinos-naftoquinônicos com bons rendimentos que variaram entre 71 e 82% (Esquema 49).



Esquema 49. Síntese dos alquinos *p*-naftoquinônicos **192-194**.

¹⁰⁵ Diogo, E. B. T.; Dias, G. G.; Rodrigues, B. L.; Guimarães, T. T.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Silva, M. G.; Ferreira, V. F.; Paiva, V. G.; Goulart, M. O. F.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; Silva Júnior, E. N. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of Naphthoquinone-Containing Triazoles: Electrochemical Studies on the Effects of the Quinoidal Moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6337-6348.

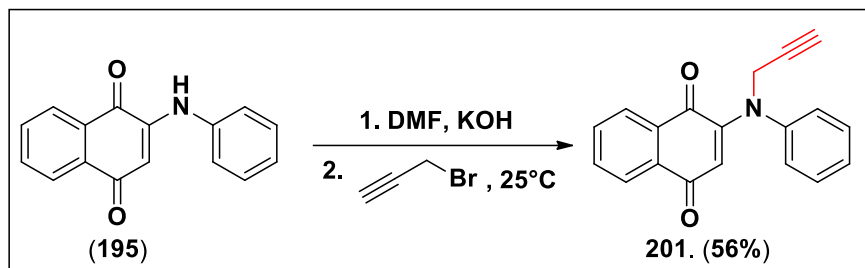
Uma proposta mecanística para a obtenção do alquino *p*-naftoquinônico (**192**) é mostrada no Esquema 50, sendo adaptada da literatura.¹⁰⁶ Inicialmente ocorre uma adição 1,4-conjugada gerando a espécie (**I**), em seguida é obtida a estrutura neutra (**II**) através da transferência de um próton. Posteriormente, a propargilamina por estar em excesso no meio reacional remove o hidrogênio ácido do substrato **III**, obtendo-se o intermediário reativo **IV**, que via ação básica gera um dienol (**V**). Este, por sua vez, é oxidado formando o composto alvo (**192**).



Esquema 50. Proposta mecanística para a obtenção do alquino naftoquinônico **192** (adap. da Ref. 106).

Com o intuito de se obter os aril alquinos *p*-naftoquinônicos foi realizado um teste preliminar. Para essa primeira reação utilizou-se como substrato de partida a anilina-naftoquinônica **195**, DMF como solvente, KOH como base e excesso do brometo de propargila, desta forma foi obtido o aril alquino com rendimento moderado de 56% (Esquema 51).

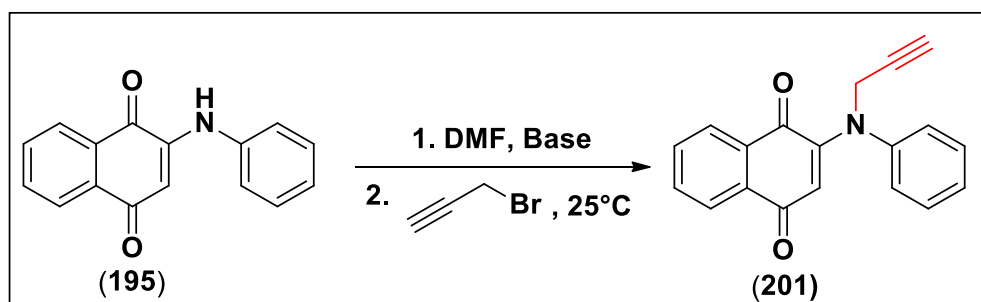
¹⁰⁶ Camara, C. A. Pinto, A. C.; Rosa, M. A.; Vargas, M. D. Secondary Aminas and Unexpected 1-Aza-Anthraquinones from 2-Methoxy-Lapachol. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9569-9574.



Esquema 51. Preparação do aril - alquino *p*-naftoquinônico (**201**) utilizando como base KOH.

Visando melhorar o rendimento da reação, realizaram-se estudos de otimização variando as bases, a concentração das mesmas e o tempo de reação. É possível observar na Tabela 3 que ao variar a concentração do K_2CO_3 nas reações 2 e 3 não houve reação; Nas reações 4 e 5, ao se empregar a base NaOH e variando-se a sua concentração obteve-se uma mistura complexa de difícil purificação. Por fim, nas reações 6 e 7, empregando-se *t*-BuOK e variando a sua concentração foi possível obter o produto alvo. Na reação 6, quando foi empregado *t*-BuOK (1Eq) durante 30 min, sob agitação magnética o aril-alquino *p*-naftoquinônico foi obtido com ótimo rendimento (95%).

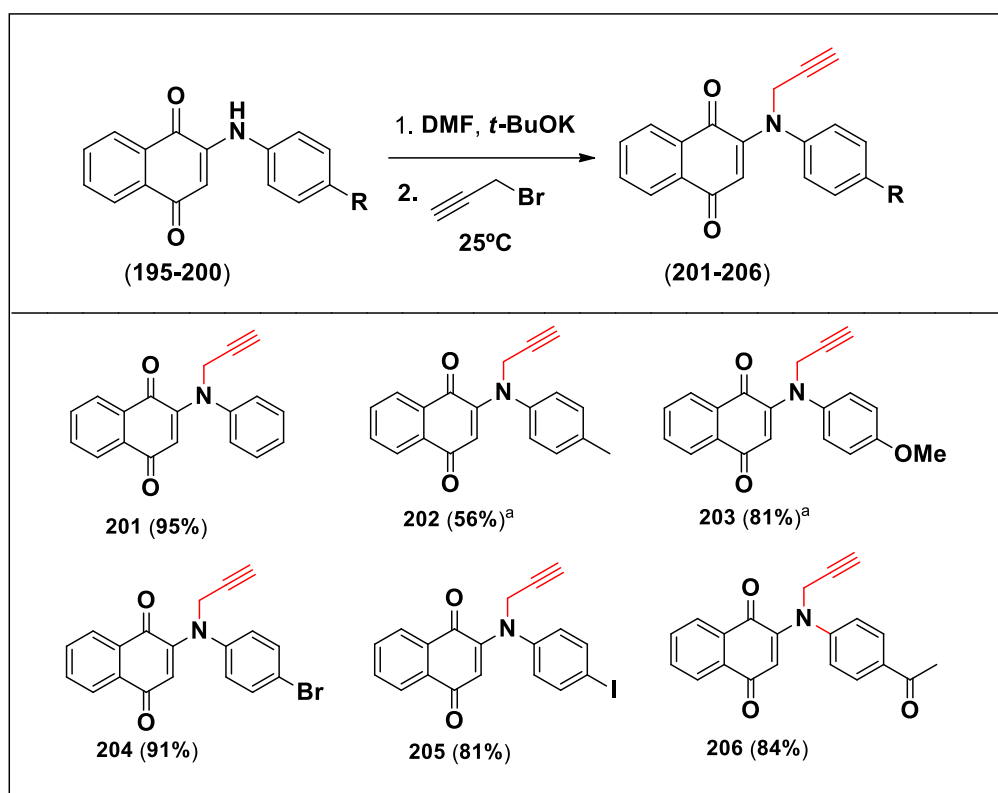
Tabela 3. Otimização para a obtenção dos aril-alquinos *p*-naftoquinônicos.



Reação	Base	Eq	Tempo (min)	Rend. para 201 (%)
1	KOH	1,0	30	56 ^a
2	K_2CO_3	1,0	60	Não reagiu ^b
3	K_2CO_3	2,0	60	Não reagiu ^b
4	NaOH	1,0	30	Mistura complexa ^b
5	NaOH	2,0	30	Mistura complexa ^b
6	<i>t</i> -BuOK	1,0	30	95 ^a
7	<i>t</i> -BuOK	0,5	30	50 ^a

^a Rendimento do produto isolado via cromatografia em coluna. ^b Reação que não ocorreu ou foi obtido uma mistura complexa de purificação impossível.

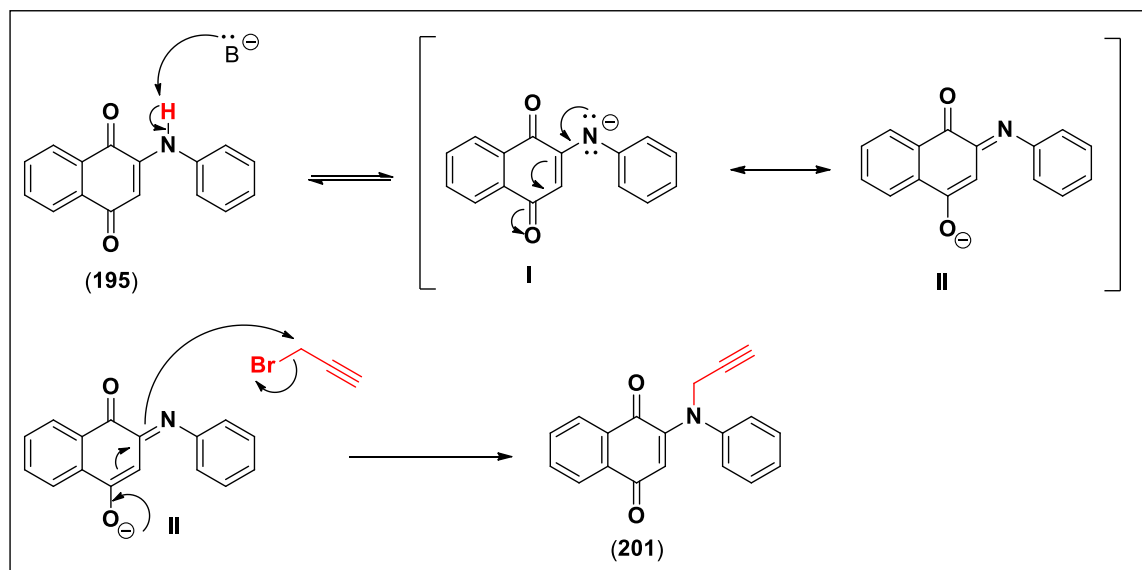
De posse da condição otimizada foram sintetizados seis aril alquinos *p*-naftoquinônicos, sendo obtidos com rendimentos moderados a excelentes que variaram de 56 à 95%. Porém, esta metodologia foi eficiente somente para os compostos **201** e **204-206**. Para a obtenção dos aril-alquinos que possuem grupos doadores de elétrons (**202** e **203**) foi empregada uma metodologia alternativa.¹⁰⁷ Esta metodologia utiliza tolueno como solvente, NaOH_(aq) como base, durante 2 horas de reação sob agitação magnética, obtendo-se os compostos com rendimento de 56 e 81%, respectivamente (Esquema 52).



Esquema 52. Síntese dos aril alquinos *p*-naftoquinônicos (**201-206**). ^aMetodologia alternativa: tolueno, NaOH_(aq) durante 2 horas sob agitação magnética.

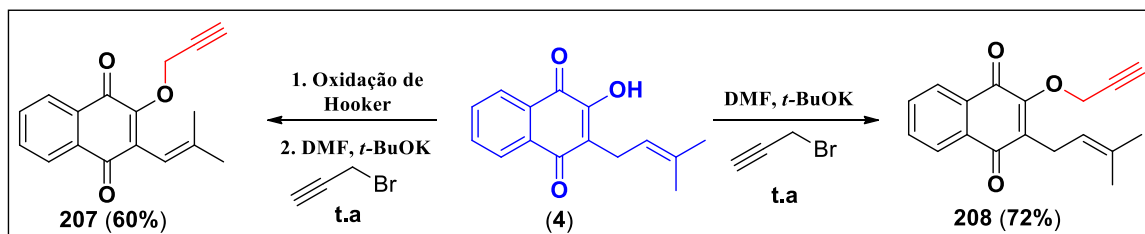
¹⁰⁷ Bala B. D.; Muthusarayanan, S.; Perumal, S. An Expedient Synthesis of 1,2-Dihydrobenzo[*g*]Quinoline-5,10-Diones via Copper(II) Triflate-Catalyzed Intramolecular Cyclization of *N*-Propargylaminonaphthoquinones. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3735-3739.

Uma proposta mecanística para a obtenção do aril alquino *p*-naftoquinônico **201** é mostrada no Esquema 53. Inicialmente, a base remove o próton ácido presente na amina secundária (**195**) gerando a espécie reativa **I**. Essa espécie reativa apresenta uma estrutura canônica de ressonância **II**, que, por sua vez realiza um ataque nucleofílico ao brometo de propargila formando o produto alvo (**201**).



Esquema 53. Proposta mecanística para a obtenção do aril alquino (**201**).

Além dos alquinos *p*-naftoquinônicos, também foram preparados alquinos derivados de *nor*-lapachol e lapachol sendo obtidos com bons rendimentos, 60 e 72% respectivamente. A metodologia empregada foi similar a condição otimizada para a obtenção dos aril alquinos *p*-naftoquinônicos. No Esquema 54 é apresentada a rota sintética para a obtenção dos compostos alvo.



Esquema 54. Síntese dos alquinos derivados de *nor*-lapachol (**207**) e lapachol (**208**).

Dentre os alquinos *p*-naftoquinônicos obtidos serão apresentados os dados espectroscópicos do composto **208**. O espectro no infravermelho deste composto apresentou bandas de absorção em 3276, 2960 e 2926 cm^{-1} referentes aos estiramentos de ligação C-H característico de carbonos com hibridação sp , sp^2 , sp^3 , respectivamente. Uma banda de fraca intensidade em 2107 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$, bandas de forte intensidade em 1672 e 1649 cm^{-1} referentes ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, esta forte intensidade da banda pode ser justificada pelo momento de dipolo acentuado nesta ligação. Bandas de absorção em 1592 e 1609 cm^{-1} referentes ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ e em 1184 cm^{-1} referente ao estiramento C-O (Figura 30).

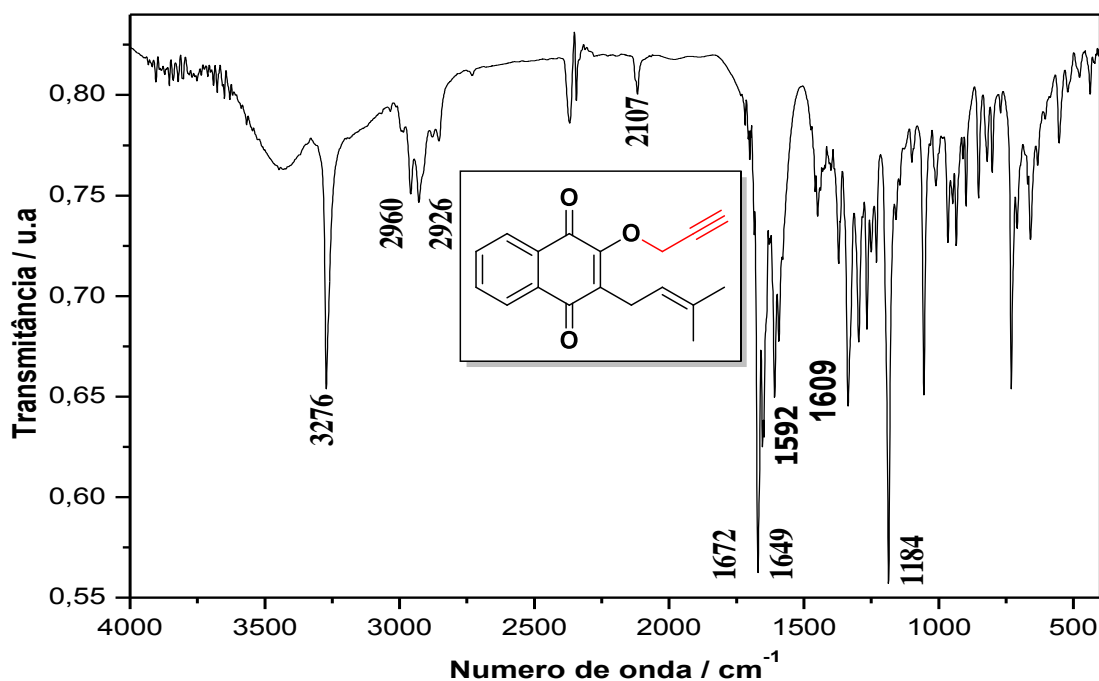


Figura 30. Espectro no IV (KBr) do composto **208**.

O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **208** apresentou um multipletto na região de 8,10-8,05 ppm (2H, m), referente aos hidrogênios *orto* à carbonila da 1,4-naftoquinônona e outro na região de 7,74-7,68 ppm (2H, m), referente aos hidrogênios *meta* à carboníla. Um terceiro multipletto foi observado na região de 5,19-5,16 (1H, m) e um dupletto em 5,15 ppm (2H, d, $J = 2,4$ Hz), sendo atribuídos aos átomos de hidrogênio metínico (H-2'') e metilênico (H-1'), respectivamente. Os sinais em 3,37 ppm (2H, d, $J = 7,4$ Hz) e em 2,54 ppm (1H, t, $J = 2,4$ Hz) são referentes aos átomos de

hidrogênio metilênico (H-1'') e metínico (H-3') presentes na cadeia lateral do lapachol e do alquino, respectivamente. Além disso, foram observados dois simpletos em 1,81 ppm (3H, s) e 1,69 ppm (3H, s), referentes às metilas presentes na cadeia alifática do lapachol (Figura 31).

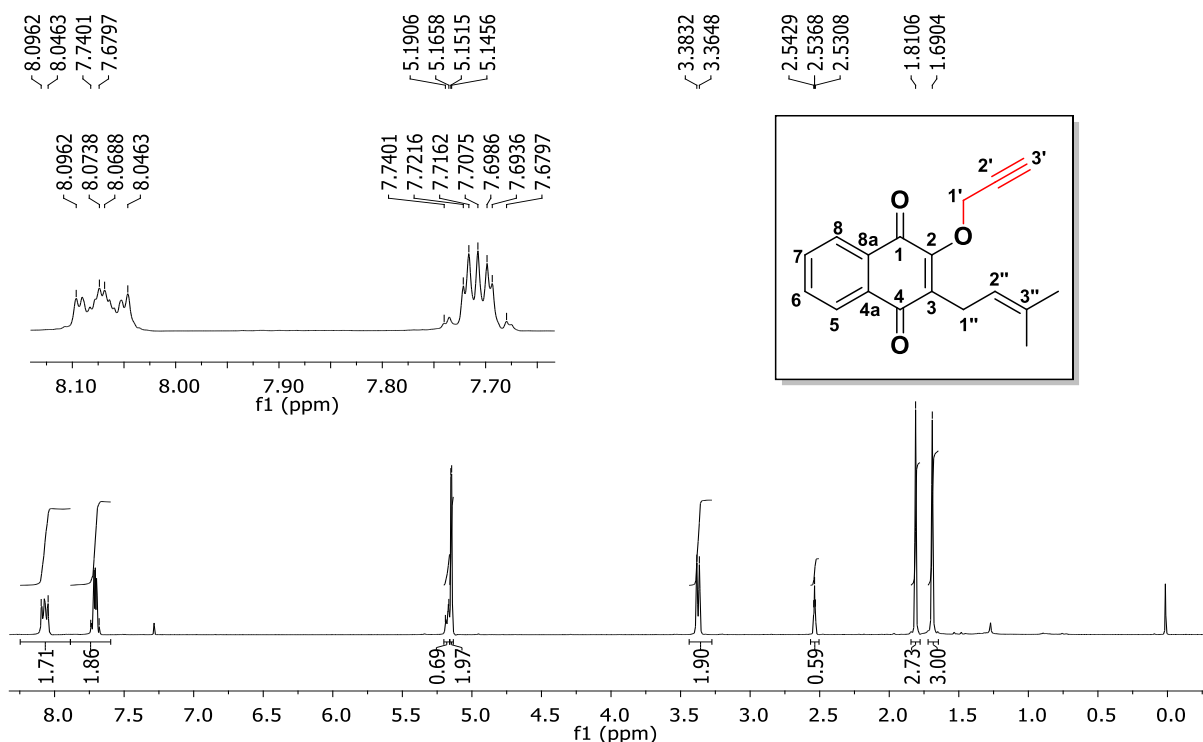


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **208**.

O espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **208** (Figura 32) apresentou sinais em 185,1 e 181,7 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos C-1 e C-4 que fazem parte do núcleo 1,4-naftoquinônico. Também foram observados sinais dos átomos de carbono presentes na cadeia isoprênica e do alquino em 78,4, 76,4, 60,3, 25,8, 23,3, 18,0 ppm. Os demais sinais dos átomos de carbonos vinílicos foram observados na região entre 155,0 a 119,8 ppm.

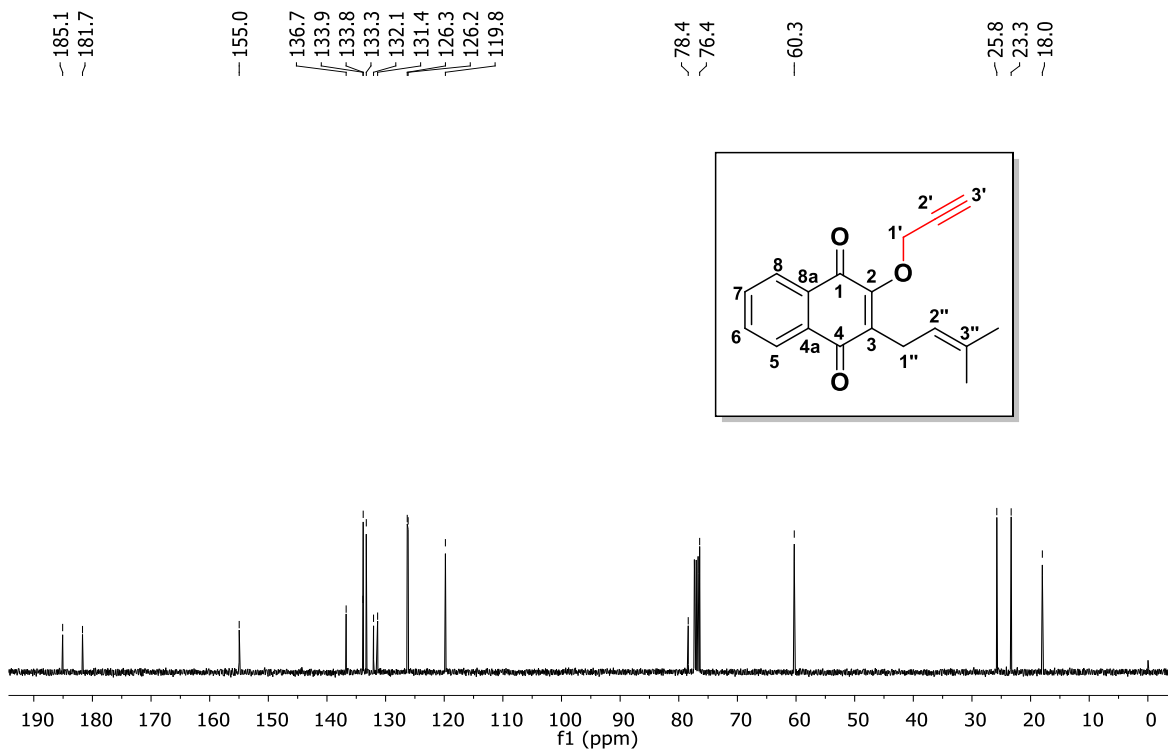
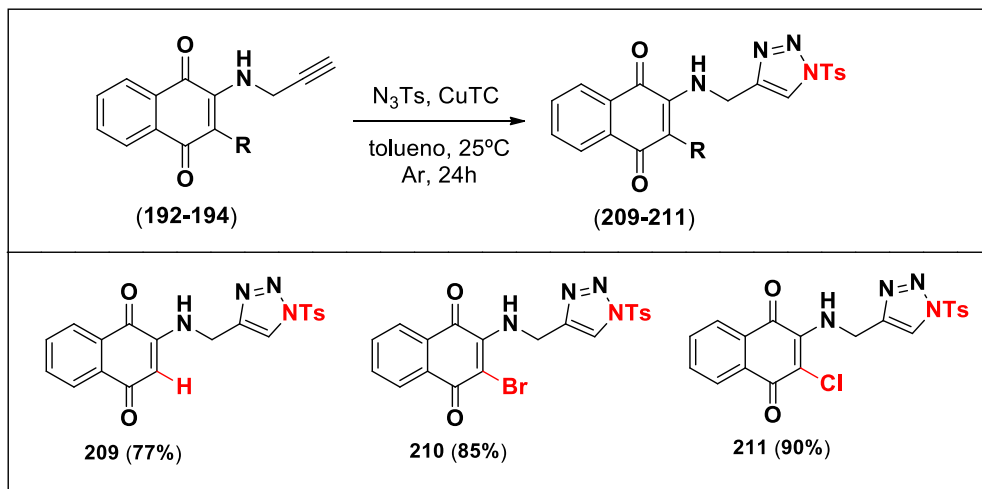


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **208**.

4.2 Síntese dos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis 1,4-naftoquinônicos

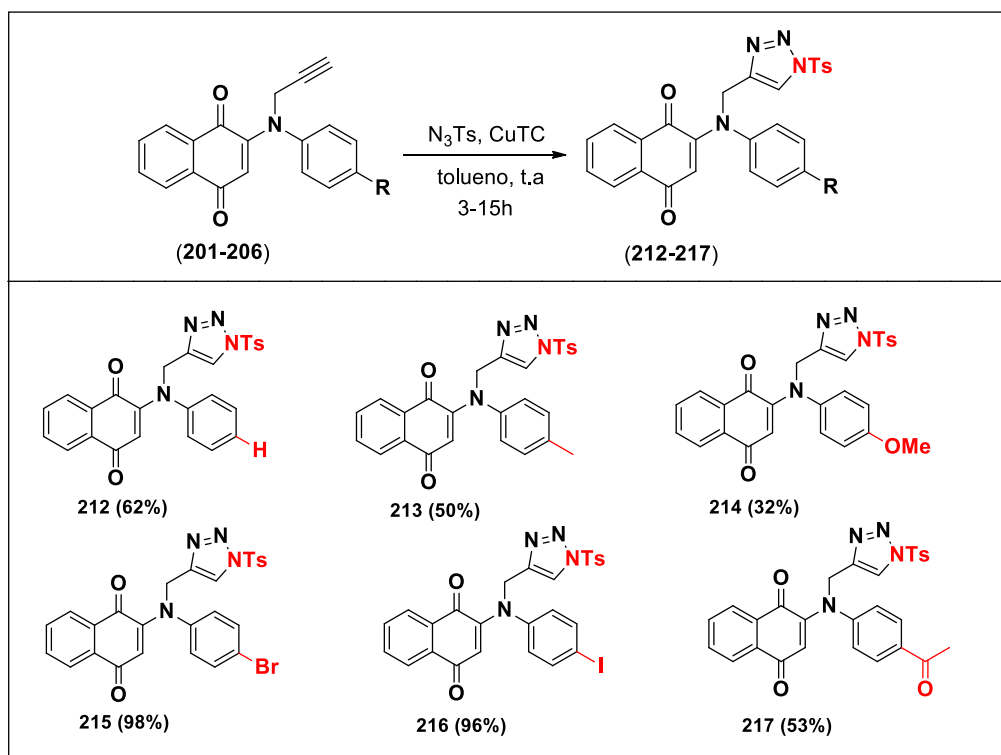
De posse dos alquinos *p*-naftoquinônicos realizou-se a síntese dos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis.¹⁰⁸ A reação foi realizada à temperatura ambiente, empregando-se os alquinos correspondentes (**192-194**) com excesso da tosilazida, utilizando tolueno como solvente, na presença do catalisador CuTC e sob atmosfera inerte do argônio. Desta forma, os novos derivados triazólicos 1,4-dissubstituídos foram obtidos com ótimos rendimentos (77 a 90%) (Esquema 55).

¹⁰⁸ Bala, D. B.; Muthusaravanan, S.; Choon, T. S.; Ali, M. A.; Perumal, S. Sequential Synthesis of Amino-1,4-Naphthoquinone-Appended Triazoles and Triazole-Chromene Hybrids and their Antimycobacterial Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 737-746.



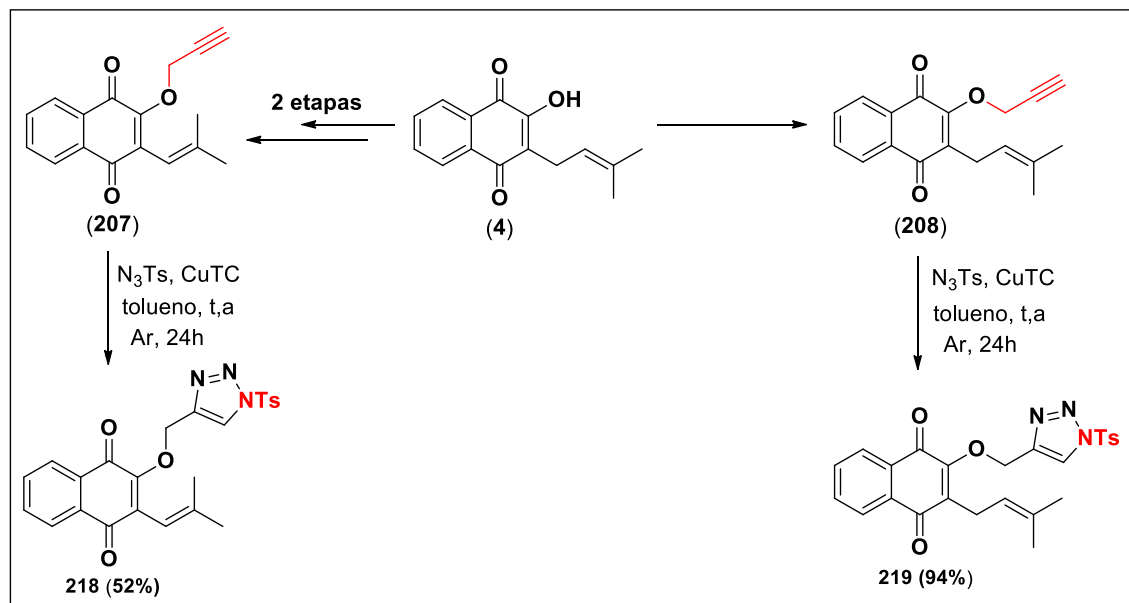
Esquema 55. Síntese dos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis (209-211).

Também foram preparados *N*-sulfonil-*p*-naftoquinônicos (212-217) empregando-se como material de partida os aril alquinos 1,4-naftoquinônicos (201-206). A metodologia proposta para obtenção dos compostos foi a mesma apresentada no Esquema 49. Desta forma, foram obtidos novos derivados triazólicos com rendimentos que variaram de 32-98% (Esquema 56).



Esquema 56. Síntese dos *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis-*p*-naftoquinônicos 212-217.

Além dos compostos mostrados anteriormente também foram sintetizados novos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis (**218** e **219**) derivados do lapachol e *nor*-lapachol empregando uma metodologia similar a anterior. Os produtos foram obtidos com rendimento moderado (52%) e excelente (94%) (Esquema 57).



Esquema 57. Síntese de 1,2,3-triazóis derivados do *nor*-lapachol e lapachol (**218-219**).

Dentre os *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis-*p*-naftoquinônicos obtidos serão apresentados os dados espectroscópicos do composto **214**. O espectro no infravermelho do composto **214** (Figura 33) apresentou bandas de absorção em 3075, 2916 e 2836 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação (C-H) característico de carbonos com hibridação sp , sp^2 e sp^3 , respectivamente. Observaram-se bandas de forte intensidade em 1681 e 1623 cm^{-1} referente ao estiramento C=O. As bandas de absorção em 1551 e 1403 cm^{-1} são referentes ao estiramento C=C, a banda em 1240 cm^{-1} refere-se ao estiramento C-O presente no composto em análise.

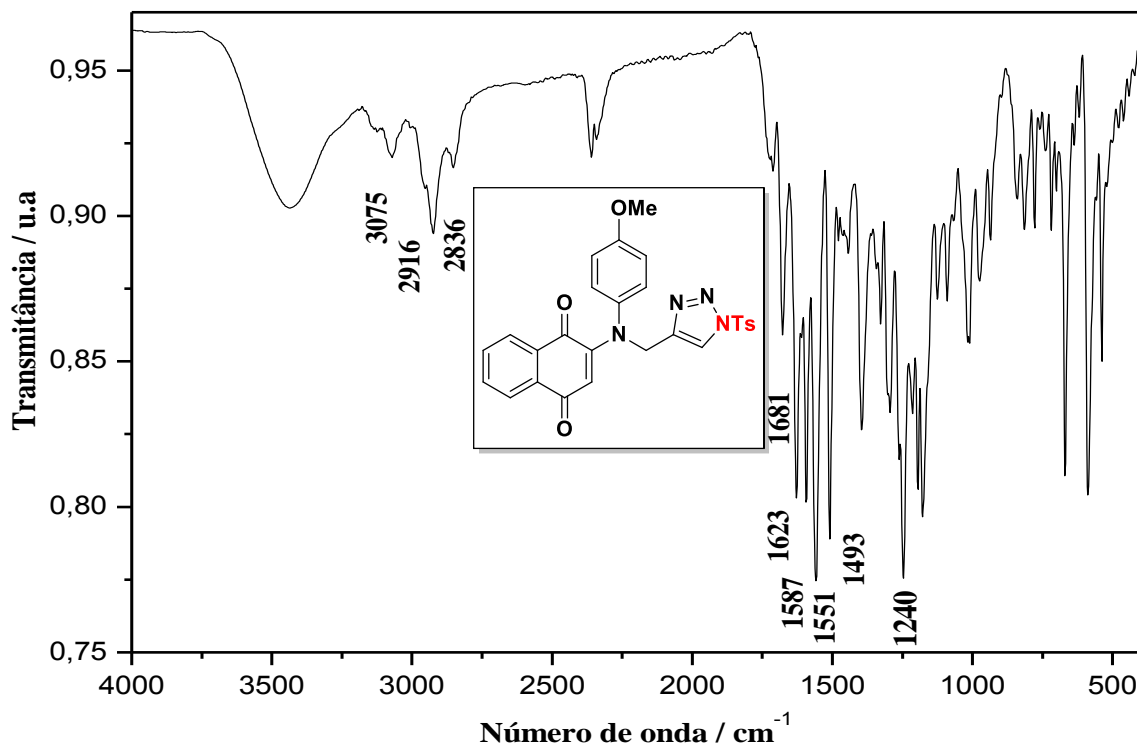


Figura 33. Espectro no IV (KBr) do composto **214**.

O espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **214** (Figura 34) apresentou um simpleto em 8,11 ppm (1H, s) característico do hidrogênio presente no heterociclo aromático triazólico. Foram observados um duplete em 8,00 ppm (1H, d, *J* = 7,5 Hz), um multiplete na região de 7,96-7,92 ppm (3H, m), dois tripletos em 7,69 ppm (1H, t, *J* = 7,4 Hz) e 7,63 ppm (1H, t, *J* = 7,4 Hz), sendo atribuídos aos hidrogênios aromáticos do núcleo 1,4-naftoquinônicos e do anel *p*-dissubstituído. Também foram observados três dupletos em 7,35 ppm (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,04 ppm (2H, d, *J* = 8,2 Hz) e 6,87 ppm (2H, d, *J* = 8,2 Hz) representando os demais hidrogênios presentes no anel aromático *p*-dissubstituído. Além disso, foi observado um simpleto em 5,87 ppm (1H, s) referente ao átomo de hidrogênio metínico (H-3), sendo um sinal característico para o composto em análise. Por fim, foram observados três simpletos em 5,17 (2H s), 3,81 (3H, s) e 2,43 ppm (3H, s) referentes aos átomos de hidrogênio metilênicos e metílicos presentes na estrutura do composto.

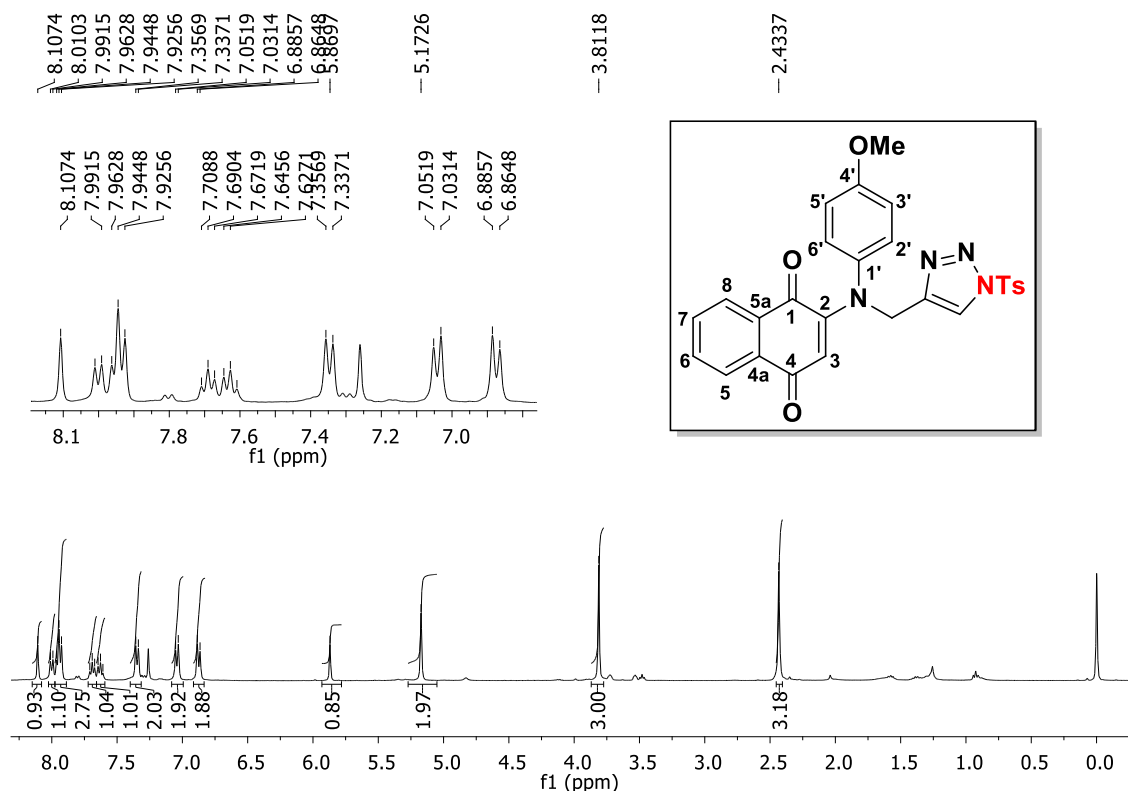


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **214**.

No espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) (Figura 35) foram observados sinais em 183,5 e 183,3 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos C-1 e C-4, que fazem parte do núcleo *p*-naftoquinônico. Também foram observados sinais em 158,6, 152,6, 147,4, 144,0 e 137,7 ppm referentes aos átomos de carbono não hidrogenados presente na estrutura do composto em análise. Em 112,3 ppm observou-se um sinal característico do átomo de carbono vinílico C-3. Os sinais em 55,5 e 21,8 ppm são referentes aos átomos de carbono metílicos e o sinal em 49,7 ppm refere-se ao átomo de carbono metilênico. Os sinais referentes aos demais átomos de carbono vinílicos se encontram na região esperada (158,6 a 112,3 ppm). Os sinais dos átomos de carbono metínicos, metilênico e metílicos foram confirmados por meio da análise do subspectro de DEPT-135 e do mapa de contornos HMQC que se encontram no Apêndice (Figuras 178-181, pág. 204 e 205).

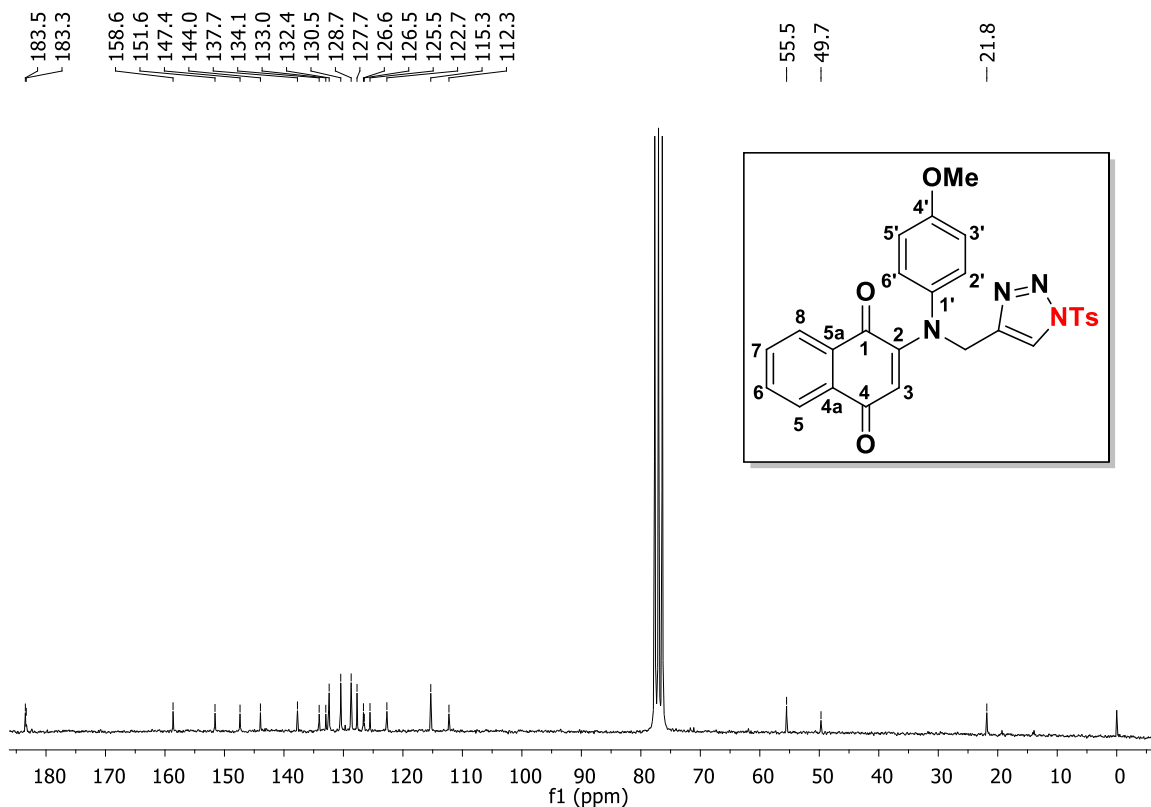
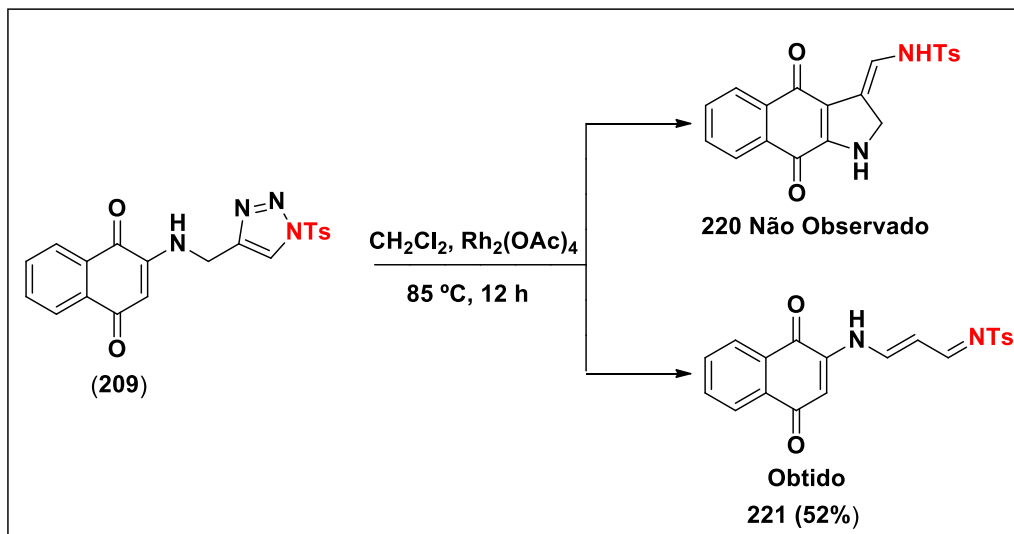


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **214**.

4.3 Síntese de derivados indólicos *p*-naftoquinônicos

Depois do preparo dos *N*-sulfonil 1,2,3-triazóis utilizou-se uma estratégia na tentativa de obter de derivados indólico *p*-naftoquinônicos, cuja síntese foi baseada em metodologia descrita na literatura.^{109,95,92} A reação foi realizada utilizando como material de partida o heterociclo 1,2,3-triazólico (**209**), diclorometano seco como solvente e o acetato de ródio como catalisador. No entanto, o produto alvo não foi observado (**220**), foi obtido inesperadamente um derivado sulfonamídicos *p*-naftoquinoidal (**221**) com rendimento moderado de 52% (Esquema 58).

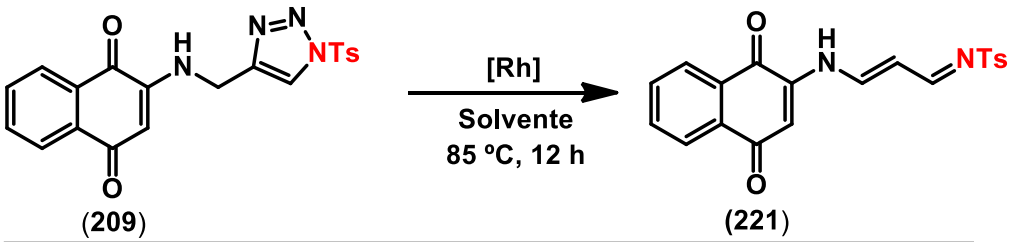
¹⁰⁹ Zhang, Y.S.; Tang, X. Y.; Shi, M. Unprecedented Synthesis of Aza-Bridged Benzodioxepine Derivatives Through a Tandem Rh(II)-Catalyzed 1,3-Rearrangement [3+2] Cycloaddition of Carbonyltriazoles. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15971-15974.



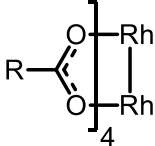
Esquema 58. Síntese de derivado sulfonamídico-naftoquinoidal (**221**).

Tendo em vista a viabilidade da reação foram realizados estudos de otimização com a finalidade de se obter o melhor rendimento para o produto (**221**). Desta forma, foi empregada uma grande diversidade de catalisadores de ródio II, diferentes solventes e variou-se a concentração do meio reacional. Como é possível observar na Tabela 4, nas reações de 1 a 6 variou-se o catalisador, solvente e concentração da mistura de reação, sendo perceptível que a reação 4 apresentou o melhor resultado com 71% de rendimento. Tendo observado que o catalisador $\text{Rh}_2(\text{Esp})_2$ apresentou o melhor resultado outros solventes foram testados com a finalidade de melhorar o rendimento. Diante disso, ao se utilizar 10mol% de $\text{Rh}_2(\text{Esp})_2$ em diclorometano, na concentração de 0,05 M do meio de reação, à $85\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12h, obteve-se o melhor resultado com ótimo rendimento de 94% (reação 10; Tabela 4).

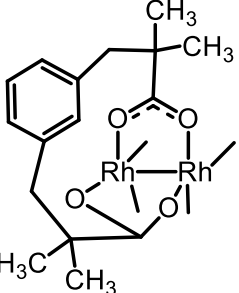
Tabela 4. Otimização para obtenção do derivado *p*-naftoquinoidal-sulfonamídico.



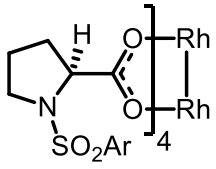
Reação	[Rh] (10 %)	Solvente	[M] ^a	Rend. (%)
1	Rh ₂ (OAc) ₄	DCM	0,1	52
2	Rh ₂ (OAc) ₄	DCE	0,1	48
3	Rh ₂ (Oct) ₄	DCM	0,1	53
4	Rh ₂ (Esp) ₂	DCM	0,1	71
5	Rh ₂ (S-DOSP) ₄	DCM	0,05	24
6	Rh ₂ (CF ₃ COO) ₄	DCM	0,05	mistura
7	Rh ₂ (Esp) ₂	DCE	0,05	66
8	Rh ₂ (Esp) ₂	DME	0,05	82
9	Rh ₂ (Esp) ₂	DMAc	0,05	não reagiu
10	Rh ₂ (Esp) ₂	DCM	0,05	94



Rh₂(OAc)₄ - R = Me
Rh₂(Oct)₄ - R = *n*-C₇H₁₅
Rh₂(CF₃COO)₄ - R = CF₃



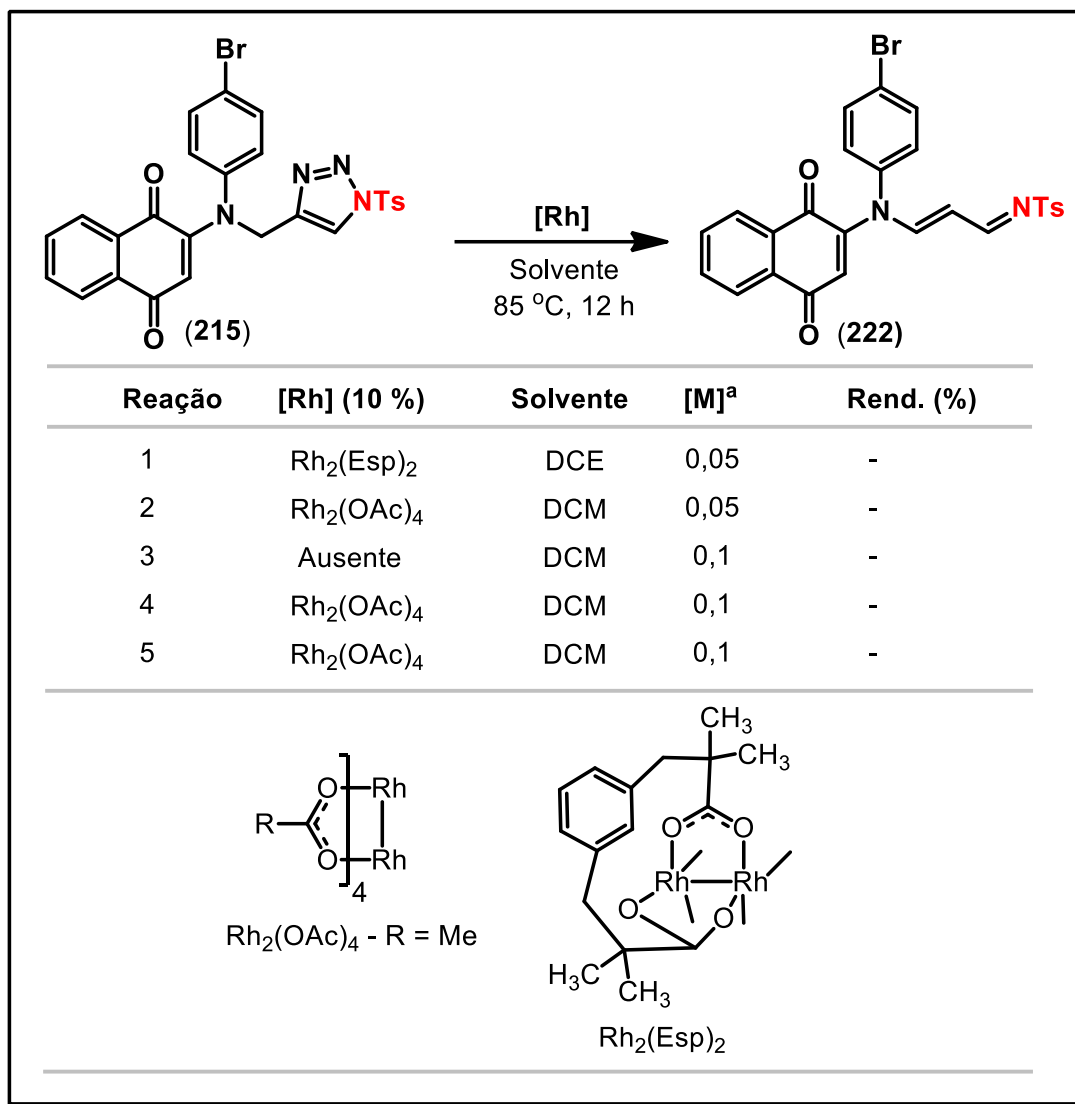
Rh₂(Esp)₂



Rh₂(S-DOSP)₄ -
Ar = 4-(C₁₂H₂₅)C₆H₄

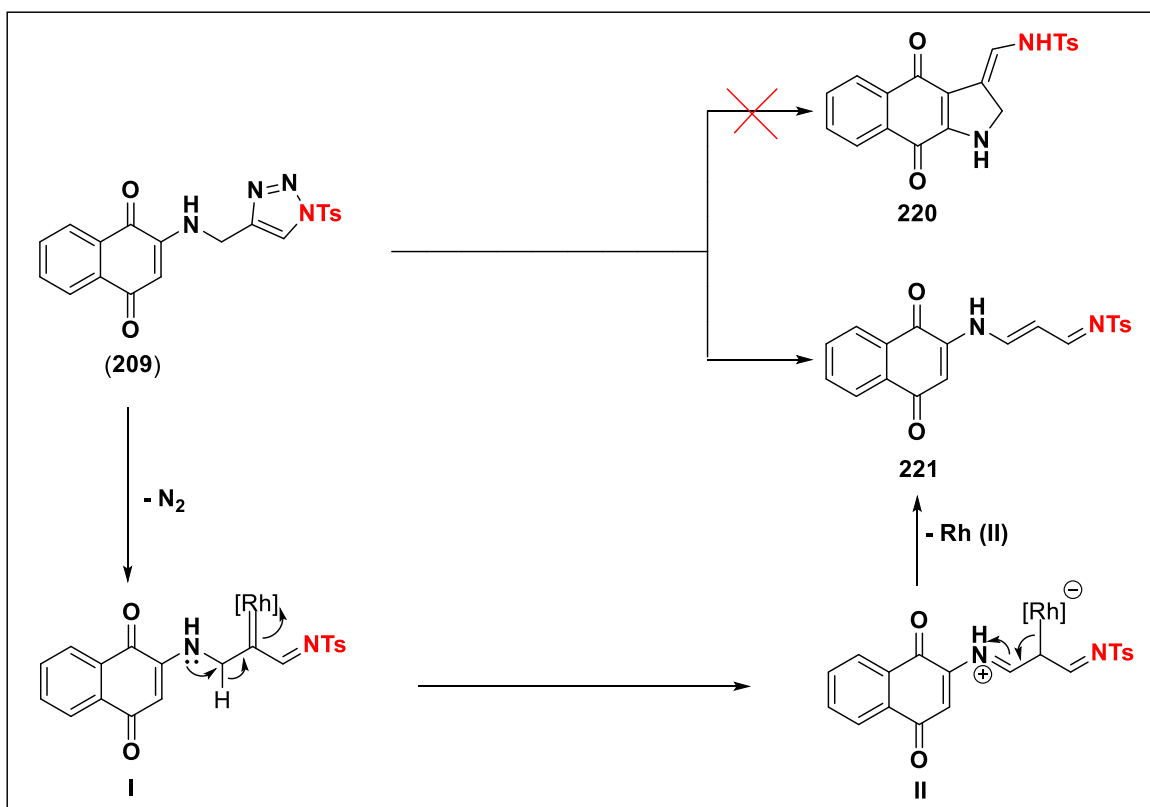
Além disso, examinou-se a reatividade dos derivados aril *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis-1,4-naftoquinônicos nas condições estabelecidas com a finalidade de se obter de uma série de compostos inéditos. Porém o produto esperado (**222**) não foi observado, apenas foi possível visualizar via CCD uma mistura complexa de difícil purificação. Na Tabela 5 são apresentadas as tentativas para a obtenção dos derivados *p*-naftoquinoidal-sulfonamídicos.

Tabela 5. Reações realizadas na tentativa de obter os derivados *p*-naftoquinoidal-sulfonamídicos.



Também foram realizados estudos com os *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis derivados do *nor*-lapachol (**218**) e lapachol (**219**). Diversos catalisadores, como por exemplo, Rh₂(OAc)₄, Rh₂(Esp)₄, Rh₂(S-DOSP)₄, Rh₂(CF₃COO)₄, Rh₂(Oct)₄, como também solventes (CH₂Cl₂, CHCl₃, DME, DMAc) foram utilizados, porém novamente os produtos alvo não foram observados, apenas foi possível visualizar via CCD uma mistura complexa de difícil purificação.

Com base na literatura⁹⁸ foi proposto um mecanismo para a obtenção de derivado *p*-naftoquinoidal-sulfonamídico (**221**). Este mecanismo tem início com a abertura do anel 1,2,3-triazólico e, via ação catalítica forma o carbenoide de ródio **I**. Posteriormente, o mesmo participa de um rearranjo [1,2] de hidreto conduzindo ao produto alvo **II**, e simultaneamente o catalisador de ródio (**II**) é regenerado (Esquema 59).



Esquema 59. Proposta mecanística para a obtenção do derivado sulfonamídico *p*-naftoquinônico (**221**).

O espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **221** apresentou um duplete em 10,60 ppm (1H, d, *J* = 10,0 Hz) referente ao N-H. Sinais em 8,66 ppm (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 8,41 ppm (1H, t, *J* = 10,0 Hz) e 6,41 ppm (1H, dd, *J* = 8,3 e 10,0 Hz) foram atribuídos ao H-11, H-10 e H-9, respectivamente. Também foram observados quatro multipletos entre 8,06-7,81 ppm (4H, m) e um simpleto em 6,78 ppm (1H, s) referentes aos átomos de hidrogênio que fazem parte do núcleo *p*-naftoquinônico. Além disso, foram observados dois dupletos em 7,68 (2H, d, *J* = 6,6 Hz) e 7,41 ppm (2H, d, *J* = 6,6 Hz)

referentes aos átomos de hidrogênio do anel aromático *p*-dissubstituído. Por fim, um simpleto em 2,38 ppm (3H, s) referente ao grupo metila presente no composto (Figura 36).

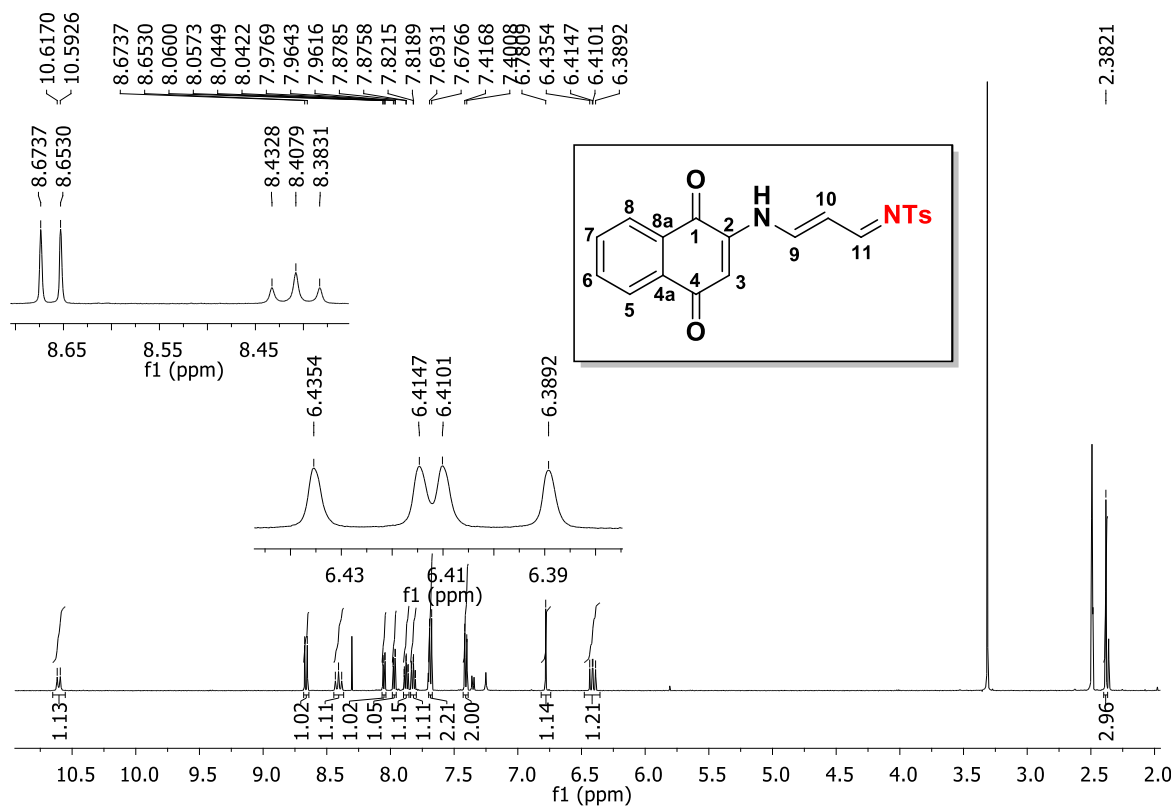


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO } d_6$) do composto **221**.

No espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) foram observados sinais em 183,8 e 180,8 ppm, referentes aos átomos de carbono carbonílicos C-1 e C-4 que fazem parte do núcleo *p*-naftoquinônico. Também foram observados sinais em 171,9, 151,4 e 110,0 ppm referentes a C-11, C-10 e C-9, respectivamente. Os sinais em 110,2 e 21,4 ppm foram atribuídos ao carbono presente no anel *p*-naftoquinoidal (C-3) e ao grupo metila (Figura 37). Os sinais dos carbonos metínicos e metílicos foram confirmados por meio da análise do mapa de contornos HMQC que estão no Apêndice (Figuras 224 e 225, pág. 227).

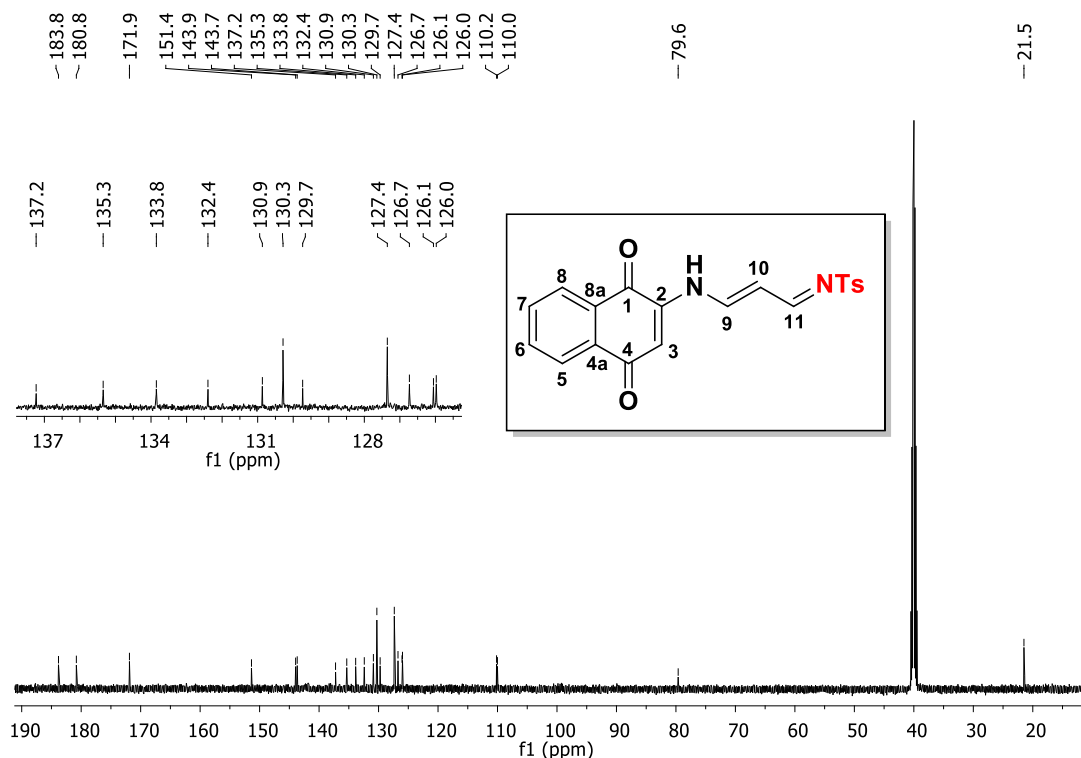


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6) do composto **221**.

O composto **221** foi recristalizado e sua estrutura foi determinada via cristalografia de difração de raios-x confirmando a estrutura proposta. Na Figura 38 é apresentada a estrutura de ORTEP-3 obtida para este composto.

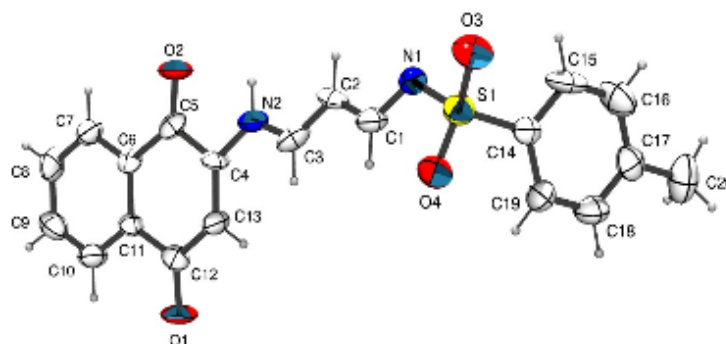


Figura 38. Projeção ORTEP-3 do composto **221**.

4.4 Ensaio Biológico

A atividade antitumoral dos *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis (**209-219**) foi realizada na Universidade Federal do Ceará pelo grupo de pesquisa da Prof(a) Cláudia Pessoa. Na Figura 39 são mostrados os compostos que foram testados frente linhagens de células tumorais e sadias.

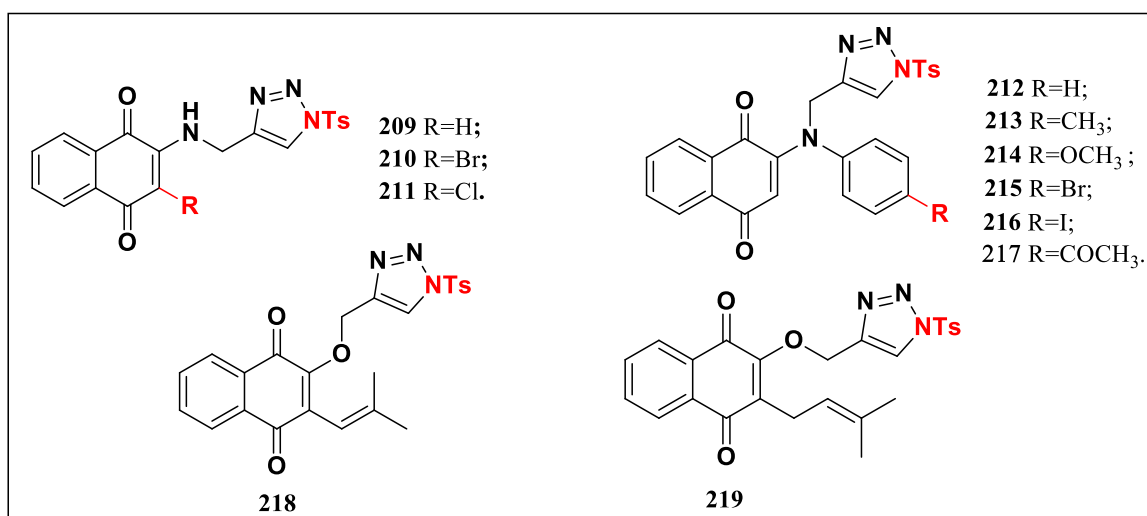


Figura 39. Estrutura química dos compostos que foram testados contra linhagens de células tumorais e sadias.

Os *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis contendo o núcleo quinoidal foram avaliados *in vitro* contra sete linhagens de células tumorais: SF-295 (células de glioblastoma humano), HCT-116 (células de carcinoma do cólon humano), MDA-MB-435 (células de melanoma), MCF-7 (células de cancro da mama), Jurkat (células de linfócitos T humanos), OVCAR-8 (células de carcinoma de ovário humano) e DU-145 (células de câncer de próstata humana) e duas linhagens de células sadias, PBMC (células do sangue periférico humano) e V-79 (fibroblasto murino). Como descrito anteriormente no Capítulo 1, os novos compostos foram classificados de acordo com a sua atividade: Alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu M$), moderada atividade ($CI_{50} < 10 \mu M$) e inativos ($CI_{50} > 10 \mu M$). Na Tabela 6 são apresentados os resultados de CI_{50} para os compostos que apresentaram resultados promissores quando comparados ao fármaco de referência, a doxorrubicina.

Tabela 6. Atividade citotóxica expressa em CI_{50} (μM) após 72h de exposição, obtido por regressão não linear para todas as linhagens celulares a partir de três experimentos independentes.

Comp.	CI_{50} μM (95% CI)								
	SF295	HCT-116	MDA-MB435	MCF-7	Jurkat	OVCAR-8	DU-145	PBMC	V-79
209	1,66 (1,39-1,81)	1,49 (1,32-1,69)	1,39 (1,12-1,51)	1,54 (1,34-1,73)	0,73 (0,66-0,80)	1,83 (1,71-1,93)	1,54 (1,42-1,69)	>12,2	>12,2
210	1,39 (1,27-1,54)	1,44 (1,27-1,58)	1,25 (1,11-1,46)	1,35 (1,25-1,44)	0,78 (0,65-0,84)	1,87 (1,81-1,95)	1,25 (1,09-1,44)	1,23 (1,09-1,39)	1,35 (1,19-1,54)
211	0,85 (0,72-1,04)	0,92 (0,74-1,08)	0,74 (0,58-0,85)	1,15 (0,97-1,26)	0,54 (0,42-0,70)	1,42 (1,31-1,51)	0,67 (0,61-0,72)	1,24 (1,13-1,40)	1,06 (0,97-1,15)
212	1,67 (1,50-1,94)	1,48 (1,40-1,56)	1,94 (1,67-2,12)	1,54 (1,50-1,63)	1,30 (1,17-1,36)	1,63 (1,54-1,73)	1,69 (1,48-1,87)	7,53 (7,16-7,45)	5,88 (5,72-6,01)
213	3,11 (2,81-3,27)	2,97 (2,56-3,33)	3,31 (3,07-3,49)	2,79 (2,56-2,87)	2,32 (2,14-2,58)	3,63 (3,55-3,85)	2,79 (2,54-2,97)	2,97 (2,85-3,09)	2,56 (2,40-2,77)
214	0,42 (0,33-0,54)	0,46 (0,40-0,52)	0,56 (0,48-0,64)	0,58 (0,42-0,73)	0,31 (0,21-0,38)	0,85 (0,79-0,93)	0,38 (0,27-0,54)	>9,7	>9,7
215	0,71 (0,64-0,85)	0,76 (0,64-0,88)	0,88 (0,83-0,92)	0,67 (0,64-0,71)	0,53 (0,46-0,65)	1,20 (1,10-1,26)	0,81 (0,67-0,94)	1,22 (1,13-1,29)	1,08 (0,94-1,20)
216	1,54 (1,32-1,86)	1,39 (1,18-1,65)	1,21 (1,06-1,44)	1,06 (0,98-1,18)	1,03 (0,93-1,16)	1,54 (1,40-1,68)	1,44 (1,32-1,54)	>8,1	>8,1
217	0,49 (0,41-0,57)	0,62 (0,53-0,74)	0,41 (0,28-0,55)	0,39 (0,30-0,47)	0,36 (0,26-0,49)	0,93 (0,83-0,96)	0,45 (0,34-0,51)	1,29 (1,08-1,42)	0,98 (0,93-1,08)
218	0,34 (0,19-0,45)	0,45 (0,36-0,56)	0,77 (0,64-0,90)	0,43 (0,30-0,60)	0,21 (0,19-0,25)	1,18 (1,05-1,31)	0,28 (0,19-0,36)	0,88 (0,77-1,01)	0,49 (0,36-0,62)
219	0,46 (0,29-0,62)	0,37 (0,35-0,39)	0,60 (0,46-0,75)	0,85 (0,79-0,96)	0,35 (0,27-0,46)	0,79 (0,64-0,90)	0,67 (0,50-0,85)	0,79 (0,69-0,88)	0,31 (0,23-0,39)
β -lapa	0,12 (0,09-0,16)	0,53 (0,44-0,66)	1,04 (0,95-1,21)	0,42 (0,33-0,45)	0,09 (0,03-0,16)	0,45 (0,40-0,51)	0,07 (0,01-0,16)	0,68 (0,58-0,75)	0,29 (0,23-0,38)
DOXO	0,12 (0,09-0,16)	0,53 (0,44-0,66)	1,04 (0,95-1,21)	0,42 (0,33-0,45)	0,09 (0,03-0,16)	0,45 (0,40-0,51)	0,07 (0,01-0,16)	0,68 (0,58-0,75)	0,29 (0,23-0,38)

Os resultados da atividade antitumoral, mostraram que, no geral, as *p*-naftoquinonas triazólicas foram ativas frente às linhagens de células tumorais, apresentando valores de CI_{50} que variaram entre 0,28 à 3,63 μM . Os compostos **209-211** apresentaram alta atividade contra as linhagens tumorais de SF295, HC-116, MDA-MB435, MCF7 e DU-145. O composto **211**, que possui um átomo de cloro (grupo retirador de elétrons) ligado ao núcleo *p*-naftoquinônico, foi considerado o mais promissor da série, visto que, este apresentou maior atividade frente a todas as linhagens, com valores de $CI_{50} < 1 \mu\text{M}$. Com destaque para a atividade apresentada frente às linhagens de MDA-MB-435 e Jurkat, apresentando valores de $CI_{50} = 0,74$ e $0,54 \mu\text{M}$, respectivamente. O composto **210** (possui um átomo de bromo no núcleo *p*-naftoquinônico) apresentou-se como o segundo mais ativo frente às linhagens tumorais testadas (CI_{50} entre 0,78 e 1,25 μM), enquanto o composto **209** (sem substituinte) foi o menos nocivo para as células saudáveis.

Os triazóis **212-217** apresentaram alta atividade ($CI_{50} < 2 \mu\text{M}$) frente às linhagens de células tumorais testadas, destacando-se o composto **214** que apresentou potente atividade frente às linhagens de células HCT-116, MDA-MB435 e MCF-7 ($CI_{50} = 0,46$, $0,56$ e $0,58 \mu\text{M}$, respectivamente). Além desse, o composto **217** também apresentou potente atividade frente as mesmas linhagens de células ($CI_{50} = 0,62$, $0,41$ e $0,39 \mu\text{M}$, respectivamente), enquanto que, o composto **215** apresentou potente atividade contra às linhagens de células MDA-MB-435 ($CI_{50} = 0,88 \mu\text{M}$) e MCF7 ($CI_{50} = 0,67 \mu\text{M}$). Apesar dos compostos testados (**212-217**) possuírem grupos doadores e retiradores de elétrons não foi observado uma tendência quanto à atividade apresentada, visto que, na grande maioria das linhagens tumorais testadas o composto **217**, que possui um grupo retirador de elétrons por ressonância, foi tão ativo quanto o composto **214**, que possui um grupo doador de elétrons por ressonância.

Por fim, foram avaliados os *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis derivados do *nor*-lapachol e do lapachol (**218** e **219**, respectivamente). Em geral, estes compostos apresentaram alta atividade frente às linhagens tumorais testadas. O composto **218** apresentou potente atividade frente às linhagens celulares HCT-116, MDA-MB-435 e MCF-7 ($CI_{50} = 0,45$, $0,77$ e $0,43 \mu\text{M}$, respectivamente), assim como o composto **219** ($CI_{50} = 0,37$, $0,60$ e $0,85 \mu\text{M}$, respectivamente).



O efeito sinérgico do núcleo naftoquinoidal e do 1,2,3-triazol ligado ao átomo de enxofre, ambos presentes na série das moléculas alvo (**209-219**), pode justificar a potente atividade antitumoral apresentada pelos compostos. Desta forma, os resultados da atividade antitumoral foram bastante promissores, merecendo futuras investigações com a finalidade de encontrar substâncias mais eficazes para o tratamento de diversos tipos de câncer.

5. Conclusão

A partir de *p*-naftoquinonas foram sintetizados onze alquinos com rendimentos moderados a excelentes (56-95%) (Figura 40).

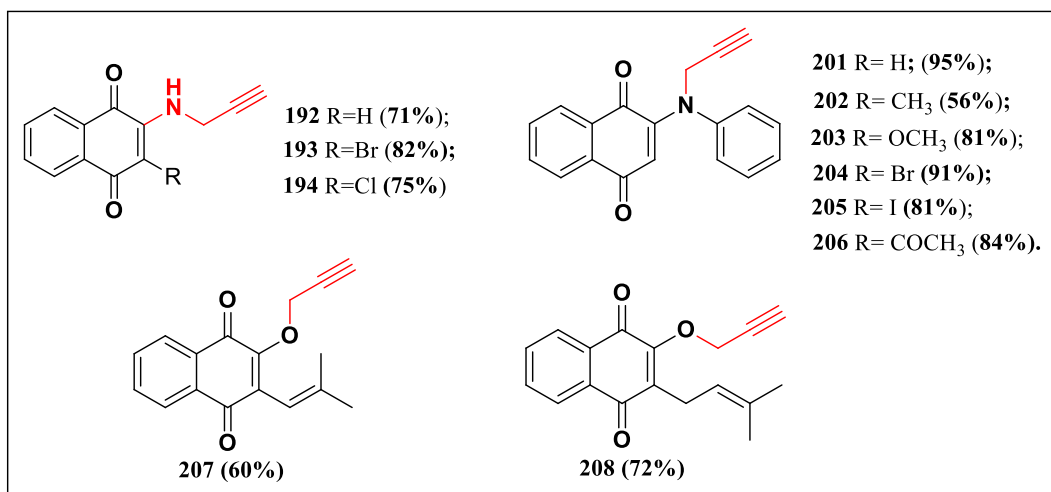


Figura 40. Estrutura dos alquinos *p*-naftoquinônicos (192-194, 201-206, 207 e 208).

A partir dos alquinos-naftoquinônicos correspondentes foram preparados onze novos derivados 1,2,3-triazólicos com rendimentos moderados a excelentes que variam entre 32-94% (Figura 41).

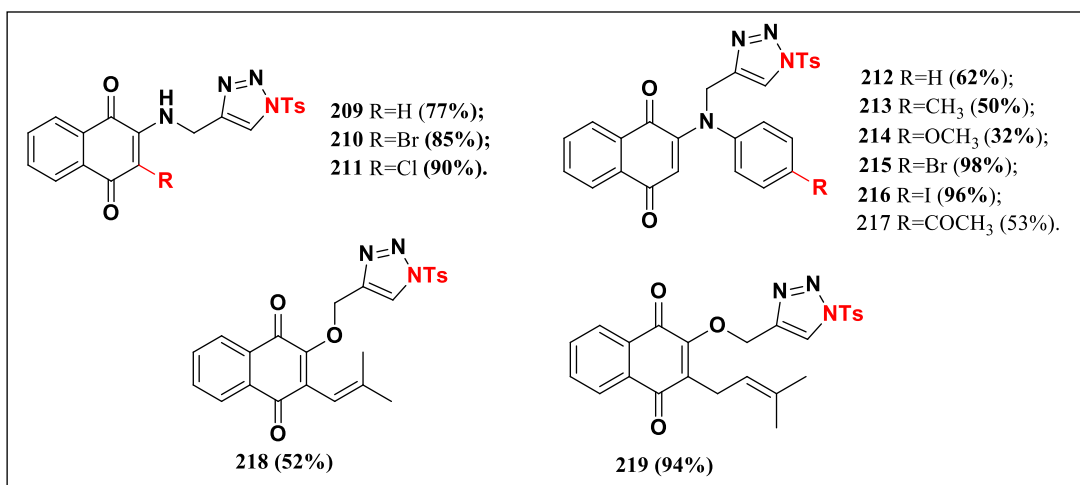


Figura 41. Estrutura dos *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis *p*-naftoquinônicos (209-219).

A partir do *N*-sulfonil-1,2,3-triazol obteve-se um derivado sulfonamídico-naftoquinoidal (**221**), que após otimização das condições foi obtido com ótimo rendimento de 94% (Figura 42).

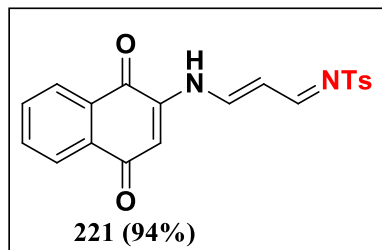


Figura 42. Estrutura do derivado sulfonamídico-*p*-naftoquinoidal (**221**).

Foram obtidos vinte e três derivados naftoquinoidais, sendo dezessete inéditos que foram caracterizados por experimentos de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

Os novos *N*-sulfonil-1,2,3-triazóis contendo o núcleo quinoidal (**209-219**) apresentaram alta atividade ($\text{CI}_{50} < 2 \mu\text{M}$) frente às linhagens de células tumorais humanas testadas. Os compostos **211**, **214**, **215** e **217-219** apresentaram maior potencial frente às linhagens celulares tumorais HCT-116, MDA-MB435 e MCF-7, sendo mais potentes do que a doxorrubicina, o fármaco de referência. Desta forma, estes compostos se apresentam como candidatos a futuras investigações com a finalidade de se obter um novo fármaco para combater diversos tipos de câncer (Figura 43).

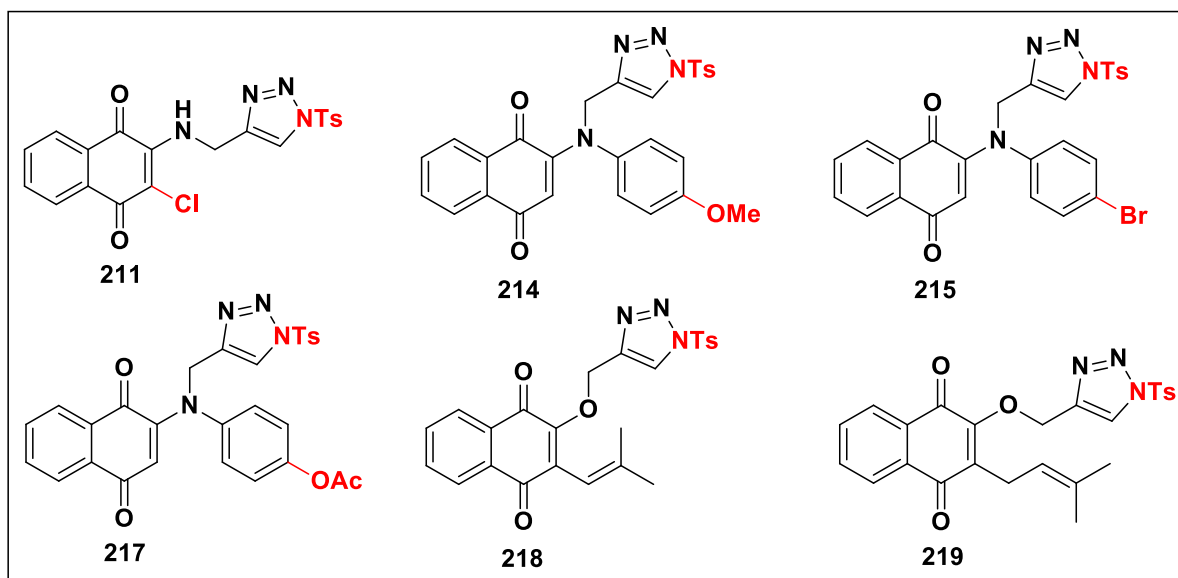


Figura 43. Estrutura química das substâncias candidatas a futuras investigações

CAPÍTULO III

1. Procedimento Experimental

1.1 Materiais e Métodos

Foram utilizados neste trabalho os seguintes solventes: hexano, acetato de etila, diclorometano, tolueno, etanol, água, dimetilformamida, clorofórmio, acetonitrila e acetona. E os reagentes: 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona, lapachol, sal do ácido-sulfônico-1,2-naftoquinônico, bromo-benzeno, iodo, selênio metálico, tiofenol, 4-metil tiofenol, 3-metil tiofenol, 4-metoxi tiofenol, 3-metoxi tiofenol, 4-bromo tiofenol, anilina, *p*-anisidina, *p*-toluidina, 4-fluor anilina, 4-bromo anilina, 4-iodo anilina, 4-cloro anilina, 4-acetil anilina, brometo de propargila, propargil amina, tosil azida, CuTC, Rh₂(OAc)₄, Rh₂(Oct)₄, Rh₂(Esp)₂, Rh₂(S-DOSP)₄ e Rh₂(CF₃COO)₄. Os solventes e reagentes foram da marca Vetec, Cinética e Aldrich.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ¹H e ¹³C) foram feitos nos espectômetros da Bruker AVANCE DPX200 e Bruker AVANCE III. As substâncias foram solubilizadas em CDCl₃ ou DMSO-*d*₆ contendo tetrametilsilano como referencia interna. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hz. As áreas dos sinais foram obtidas por integração numérica e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s-simpleto; d-dupleto; t-triplete, q-quarteto; m-mutipleto e dd-duplos dupleto. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR de feixe duplo em pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm⁻¹).

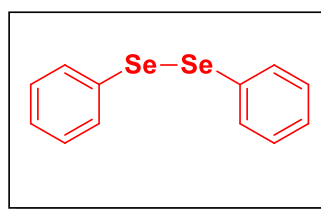
A determinação dos pontos de fusão foram realizadas no equipamento Fisher-Johns, utilizando-se lâminas de vidro arredondadas. O desenvolvimento das reações foi acompanhada por CCD de 4,0 cm de comprimento por 2,5 cm de largura de sílica gel (F254 – Merck) e foi utilizado como fase móvel, um sistema de AcOEt: Hex em várias proporções. As placas de CCD foram reveladas usando lâmpada ultravioleta com $\lambda = 254$ nm. Os compostos foram purificados via cromatografia em coluna, utilizando-se como fase

estacionária sílica gel 60 (Merck, 230-400 mesh - Merck) em suspensão com Hexano e a fase móvel um sistema com misturas gradientes de AcOEt e Hexano. Alguns compostos foram purificados por cristalização a 70°C em hexano e uma série de compostos foi sintetizado via irradiação de microondas.

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

1.2 Procedimento Experimental para a síntese do diarildisseleneto (54) descrito na literatura

Em um balão de fundo redondo de 250 mL, sob atmosfera inerte, foram adicionados 2,5 g (100 mmol) de Mg⁰, 5 mg de I₂ e 100 mL de THF seco. A mistura foi deixada sob agitação magnética durante cinco minutos. Posteriormente, foram adicionados gota-à-gota, 10,53 mL (100 mmol) do bromobenzeno e após uma hora de reação foi observado o consumo completo do Mg⁰. Em seguida, foram adicionados 79 g (100 mmol) de Se⁰ e 5 mL de NH₄Cl gota-à-gota. A reação apresentou aspecto amarelo e viscoso. Por fim, foi adicionado 20mL de EtOH, 20 mL de AcOEt e o sistema foi aberto durante quatro horas. O produto foi extraído com AcOEt e NH₄Cl e cristalizado em hexano gelado. Após um dia em geladeira foi realizada a filtração a vácuo para a retirada dos cristais, sendo obtido o produto com 62% de rendimento e intervalo de fusão 60-61°C (Lit. 63,5°C).^{51,52}

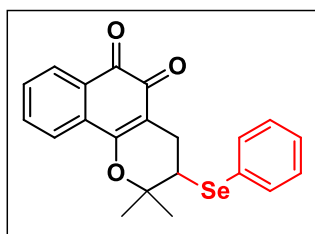


1,2-difenildisseleneto (54)

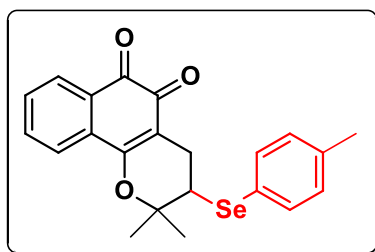
1.3 Procedimento geral para a síntese das β-lapachonas ligadas ao calcogênio (76-87).

Em um tubo de microondas foram adicionados 141 mg (0,5 mmol) do lapachol e em seguida 0,25 mmol dos diarildisselenetos correspondentes, e por fim, o iodo (20%mol)

e o DMSO (1 equiv.). A reação foi realizada sob a irradiação de microondas à 100 W à temperatura constante de 50°C durante 10 minutos. Após os 10 minutos de reação, foi utilizada 20 mL de uma solução à 10% de tiosulfato de sódio seguida de extração com 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi tratada com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, empregando-se sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, aumentando gradativamente a polaridade (100 % Hex à 5 % AcOEt). Os produtos obtidos apresentaram rendimentos que variaram entre 46-94 %.

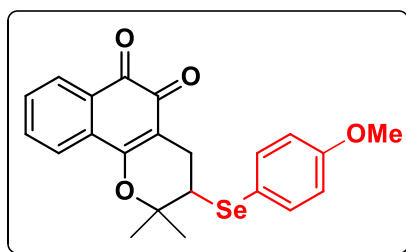


2,2-Dimetil-3-(fenilselenil)-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]- cromeno-5,6-diona (76): Óleo amarelo (151 mg, 0,38 mmol, 66% de rendimento); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,78 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,69-7,47 (5H, m), 7,28 (2H, d, *J* = 4,0 Hz), 3,41 (1H, dd, *J* = 5,6 e 9,6 Hz), 3,10 (1H, dd, *J* = 5,6 e 18,0 Hz), 2,73 (1H, dd, *J* = 9,6 e 18 Hz), 1,68 (3H, s), 1,54 (3H, s). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 179,4, 178,0, 161,4, 135,1, 134,8, 132,1, 130,8, 130,1, 129,3, 128,7, 128,5, 128,3, 124,1, 112,5, 82,9, 45,7, 27,7, 25,3, 23,2. I.V.: (filme): 2974, 2927, 2851, 1693, 1658, 1611, 1590, 1572, 1454, 1370, 1286, 1264, 1227, 1154, 1111, 1091, 777, 746 cm⁻¹. HRMS (APPI+) *m/z*: calculado para C₂₁H₁₉O₃Se [M+H]⁺: 399,0495; encontrado: 399,0493.



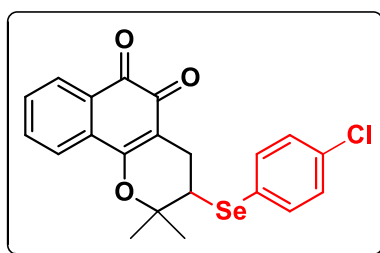
2,2-Dimetil-3-(*p*-toluilselenil)-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (77): Sólido laranja (170 mg, 0,41 mmol, 71% de rendimento); pf 183-184°C; RMN de ¹H (400

MHz, CDCl₃): δ 8,06 (1H, dd, $J = 1,3$ e $7,5$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,55-7,50 (3H, m), 7,09 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,36 (1H, dd, $J = 5,6$ e $9,6$ Hz), 3,09 (1H, dd, $J = 5,6$ e $18,0$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 9,6$ e $18,0$ Hz), 2,33 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,56 (3H, s). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179,5, 178,0, 161,5, 154,0, 138,6, 135,5, 134,8, 132,1, 130,8, 130,1, 130,0, 128,7, 124,1, 112,5, 82,9, 45,6, 27,8, 25,2, 21,1. I.V.: (filme): 3442, 2979, 2932, 2920, 1694, 1648, 1635, 1607, 1590, 1572, 1486, 1450, 1382, 1366, 1307, 1284, 1240, 1219, 1178, 1164, 1113, 1089, 930, 889, 809, 768, 726, 658 cm⁻¹. HRMS (APPI+) m/z: calculado para C₂₂H₂₁O₃Se [M+H]⁺: 413,0656; encontrado: 413,0654.



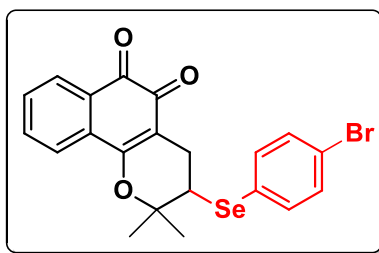
3-((4-metoxifenil)selenil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona

(**78**): Sólido vermelho (155 mg, 0,36 mmol, 62% de rendimento); pf 139-140°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,54-7,49 (3H, m), 6,79 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,29 (1H, dd, $J = 5,5$ e $9,3$ Hz), 3,04 (1H, dd, $J = 5,5$ e $18,0$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 9,3$ e $18,0$ Hz), 1,67 (3H, s), 1,53 (3H, s). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179,5, 178,0, 161,5, 160,1, 137,6, 134,8, 132,1, 130,8, 130,0, 128,6, 124,1, 118,2, 115,0, 112,4, 82,9, 55,3, 45,6, 27,8, 25,0, 23,4. I.V.: (filme): 3442, 3281, 3065, 2996, 2973, 2932, 2837, 1694, 1650, 1635, 1609, 1588, 1572, 1490, 1452, 1382, 1366, 1309, 1287, 1246, 1176, 1162, 1115, 1089, 1032, 991, 928, 768 cm⁻¹. HRMS (APPI+) m/z: calculado para C₂₂H₂₁O₄Se [M+H]⁺: 429,0605; encontrado: 429,0604.



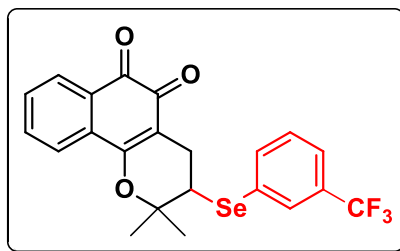
3-((4-clorofenil)selenil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (79)

Sólido laranja (125 mg, 0,29 mmol, 50% de rendimento); pf 190-191°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,54-7,50 (4H, m), 7,24 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,39 (1H, dd, $J = 5,6$ e 9,5 Hz), 3,08 (1H, dd, $J = 5,6$ e 18,0 Hz), 2,72 (1H, dd, $J = 9,5$ e 18,0 Hz), 1,67 (3H, s), 1,54 (3H, s). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,3, 178,0, 161,4, 136,5, 134,8, 134,8, 131,9, 130,9, 130,0, 129,5, 128,7, 126,5, 124,1, 112,2, 82,7, 46,0, 27,7, 25,2, 23,3. I.V.: (filme): 3442, 2992, 2977, 2935, 1694, 1648, 1635, 1607, 1590, 1472, 1450, 1382, 1366, 1307, 1284, 1240, 1219, 1178, 1164, 1115, 1089, 1011, 930, 889, 817, 770, 726 cm^{-1} . HRMS (APPI+) m/z: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClO}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433,0109; encontrado: 433,0106.

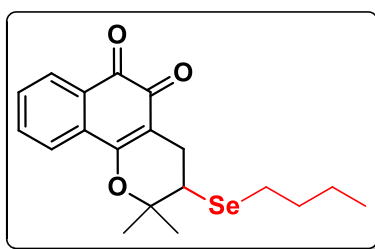


3-((4-bromofenil)selenil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona

(80): 80 foi obtido um sólido laranja (249 mg, 0,52 mmol, 90% de rendimento); pf 189-190°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (1H, dd, $J = 0,84$ e 7,6 Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,40 (1H, dd, $J = 5,6$ e 9,5 Hz), 3,10 (1H, dd, $J = 5,6$ e 18,0 Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 9,5$ e 18,0 Hz), 1,68 (3H, s), 1,55 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,3, 178,0, 161,5, 136,7, 134,9, 132,5, 131,9, 131,0, 130,1, 128,8, 127,2, 124,1, 123,0, 112,2, 82,7, 46,0, 27,7, 25,3, 23,4; I.V.: (filme): 3440, 2992, 2977, 2932, 1694, 1650, 1635, 1607, 1588, 1572, 1466, 1382, 1366, 1307, 1284, 1240, 1178, 1164, 1115, 1091, 1074, 1007, 770 cm^{-1} . HRMS (APPI+) m/z: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrO}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476,9599; encontrado: 476,9595.

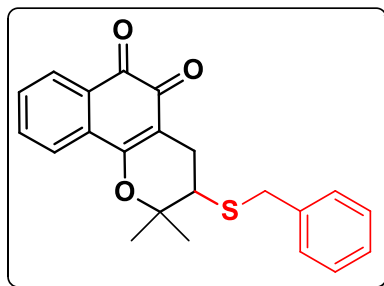


2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (81): Sólido vermelho (228 mg, 0,49 mmol, 84% de rendimento); pf 189-190°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (1H, dd, $J = 0,96$ e $7,6$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,50-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,47 (1H, dd, $J = 5,6$ e $9,3$ Hz), 3,09 (1H, dd, $J = 5,6$ e $18,0$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 9,3$ e $18,0$ Hz), 1,65 (3H, s), 1,54 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,3, 178,0, 161,5, 137,9, 134,9, 131,8, 131,2, 131,0, 130,9, 130,0, 129,7, 129,6, 128,7, 125,0, 124,9, 124,2, 112,1, 82,6, 46,1, 27,7, 25,4, 23,5; I.V.: (filme): 2981, 2985, 1699, 1652, 1637, 1607, 1590, 1574, 1486, 1454, 1417, 1384, 1321, 1303, 1270, 1256, 1229, 1166, 1127, 1091, 1068, 989, 928, 795, 775 cm^{-1} ; HRMS (APPI+) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,0373; encontrado: 467,0365.

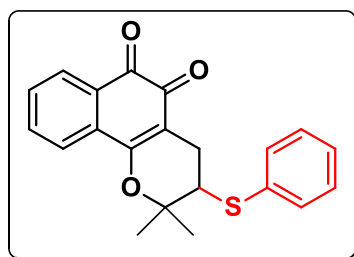


3-(butilselenil)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (82): Sólido vermelho (207 mg, 0,55 mmol, 94% de rendimento); pf 116-117°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (1H, dd, $J = 1,1$ e $6,5$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,15-3,03 (2H, m), 2,73 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 10,1$ e $17,0$ Hz), 1,73 (3H, s), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,46 (3H, s), 1,43-1,38 (2H, m), 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,5, 178,0, 161,5, 134,8, 132,1, 130,8, 130,0, 128,6, 124,1, 112,7, 83,4, 40,3, 32,5, 27,9, 25,6, 25,2, 22,9, 22,4, 13,5. I.V.: (filme): 3442, 2955, 2928, 2869, 2859, 1694, 1643, 1633, 1601, 1570, 1454, 1431, 1386,

1370, 1305, 1287, 1258, 1227, 1150, 1111, 1091, 991, 768, 722 cm^{-1} ; HRMS (APPI+) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379,0812; encontrado: 379,0809.

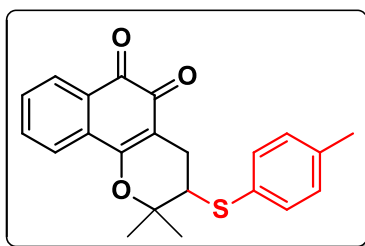


3-(benziltio)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (83): Sólido vermelho (97 mg, 0,27 mmol, 46% de rendimento); pf 117-118°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,51 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,36-7,25 (4H, m), 3,86 (2H, d, $J = 3,4$ Hz), 2,98 (1H, dd, $J = 5,4$ e 18,0 Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 5,4$ e 10,0 Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 10,0$ e 18,0 Hz), 1,58 (3H, s), 1,40 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,3, 178,0, 161,2, 137,2, 134,7, 131,8, 130,7, 129,9, 128,5, 127,2, 124,0, 112,1, 82,5, 44,7, 36,4, 27,1, 24,4, 21,8; I.V.: (filme): 3440, 2977, 2926, 2851, 1696, 1645, 1635, 1601, 1570, 1486, 1452, 1386, 1372, 1323, 1291, 1266, 1227, 1195, 1182, 1148, 1115, 1091, 1072, 991, 775, 722 cm^{-1} ; HRMS (APPI+) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,1211; encontrado: 365,1203.

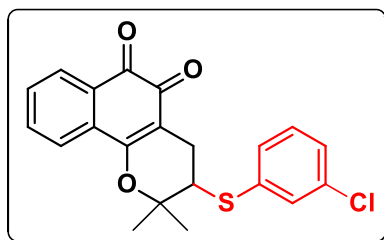


2,2-Dimetil-3-(feniltio)-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (84): Sólido laranja (106 mg, 0,30 mmol, 52% de rendimento); pf 106-107°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (1H, dd, $J = 0,96$ e 7,5 Hz), 7,78 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,65 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,50-7,45 (2H, m), 7,27-7,25 (3H, m), 3,35 (1H, dd, $J = 5,5$ e 9,5 Hz), 3,00 (1H, dd, $J = 5,5$ e 18,0 Hz), 2,60 (1H, dd, $J = 9,6$ e 18,0 Hz), 1,66 (3H, s), 1,51 (3H, s); RMN de ^{13}C

(100 MHz, CDCl₃): δ 179,4, 178,1, 161,4, 134,9, 134,0, 132,6, 132,0, 130,9, 130,0, 129,3, 128,9, 128,7, 127,9, 124,2, 112,1, 82,5, 50,4, 29,7, 27,5, 24,7, 22,3; I.V.: (filme): 3071, 3057, 2981, 2926, 2853, 1699, 1652, 1607, 1590, 1574, 1484, 1454, 1439, 1384, 1293, 1260, 1229, 1180, 1150, 1113, 1091, 1025, 991, 928, 775, 746, 740 cm⁻¹; HRMS (APPI+) m/z: calculado para C₂₁H₁₉O₃S [M+H]⁺: 351,1055; encontrado: 351,1051.

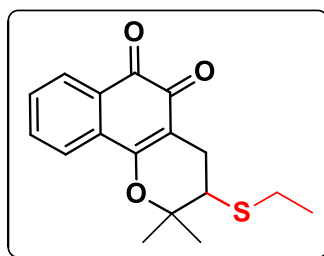


2,2-Dimetil-3-(p-toluil-tio)-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (85): Sólido laranja (119 mg, 0,32 mmol, 53% de rendimento); pf 198-199°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (1H, dd, *J* = 1,1 e 7,7 Hz), 7,78 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,64 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,52 (1H, t, *J* = 6,5 Hz), 7,36 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,10 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,27 (1H, dd, *J* = 5,5 e 9,5 Hz), 2,97 (1H, dd, *J* = 5,5 e 18,0 Hz), 2,60 (1H, dd, *J* = 9,5 e 18,0 Hz), 2,32 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,51 (3H, s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179,5, 178,2, 161,3, 138,3, 134,8, 133,3, 132,0, 130,9, 130,0, 128,7, 124,2, 112,2, 82,5, 50,7, 27,5, 24,6, 22,3, 21,1; I.V.: (filme): 3442, 2994, 2981, 2932, 2920, 1964, 1648, 1637, 1607, 1590, 1572, 1452, 1384, 1368, 1309, 1287, 1238, 1189, 1121, 1091, 815, 768 cm⁻¹; HRMS (APPI+) m/z: calculado para C₂₂H₂₁O₃S [M+H]⁺: 365,1211; encontrado: 365,1208.



3-((3-clorofenil)tio)-2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (86): Sólido laranja (119 mg, 0,31 mmol, 56% de rendimento); pf 185-186°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,67 (1H, t, *J* = 6,6 Hz), 7,55 (1H, t, *J* = 6,6 Hz), 7,46 (1H, s), 7,35-7,33 (1H, m), 7,26 (2H, d, *J* = 5,2 Hz), 3,41 (1H,

dd, $J = 5,5$ e $9,3$ Hz), 3,04 (1H, dd, $J = 5,5$ e 18 Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 9,3$ e $18,0$ Hz), 1,68 (3H, s), 1,54 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,1, 177,6, 161,3, 136,1, 134,9, 131,7, 131,1, 130,3, 130,2, 130,1, 128,9, 128,8, 127,9, 124,1, 112,1, 111,9, 50,2, 30,4, 27,9, 26,7, 24,7, 22,4; I.V.: (filme): 2981, 2932, 1699, 1652, 1637, 1607, 1590, 1574, 1486, 1454, 1433, 1384, 1307, 1291, 1260, 1240, 1229, 1178, 1150, 1111, 1091, 1040, 989, 889, 819, 726, 701 cm^{-1} ; HRMS (APPI+) m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 385,0665; encontrado: 385,0664.

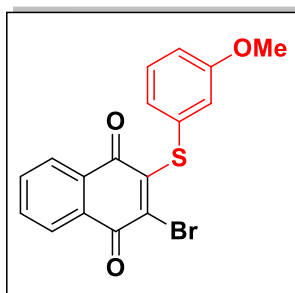


3-(etiltio)-2,2-dimetill-3,4-di-hidro-2H-benzo-[h]-cromeno-5,6-diona (87): Sólido laranja (119 mg, 0,39 mmol, 68% de rendimento); pf 132-133°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,07 (1H, dd, $J = 5,4$ e $18,0$ Hz), 2,92 (1H, dd, $J = 5,4$ e $10,0$ Hz), 2,71 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 2,54 (1H, dd, $J = 10,0$ e $18,0$ Hz), 1,71 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,31 (3H, t, $J = 7,4$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,5, 178,2, 161,4, 134,9, 132,0, 130,9, 130,1, 128,7, 124,2, 112,4, 82,9, 45,9, 29,7, 27,5, 26,6, 24,8, 21,7, 14,9; I.V.: (filme): 3442, 2959, 2924, 2869, 2853, 1694, 1641, 1633, 1601, 1590, 1570, 1486, 1454, 1391, 1368, 1307, 1293, 1260, 1229, 1189, 1117, 1093, 769 cm^{-1} ; HRMS (APPI+) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,1055; encontrado: 303,1044.

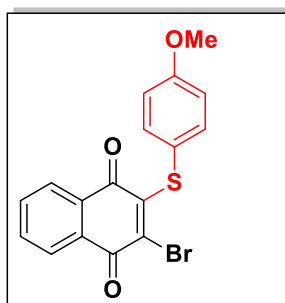
1.4 Procedimento geral para a síntese das 1,4-naftoquinona ligadas ao calcogênio (93-101, 49).

Em um balão de 100 mL adicionaram-se 313 mg (1 mmol) da 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona em 8 mL de EtOH e, em seguida, foram adicionados 2 mmol das mercaptanas correspondentes. A reação foi realizada sob agitação magnética, sendo mantida com refluxo durante 2 horas. O final da reação foi acompanhado por CCD,

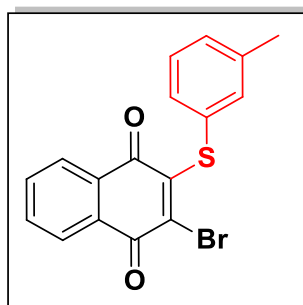
utilizando como eluente AcOEt / Hex (1:9). Após o fim da reação o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, aumentando-se gradativamente a polaridade (100% Hex à 5% AcOEt). Os produtos obtidos apresentaram rendimentos entre 30 e 86%.



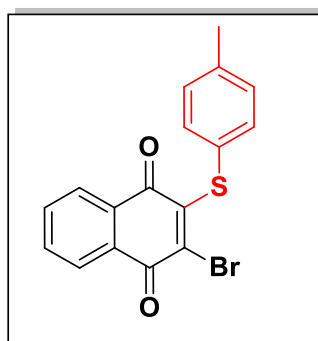
2-bromo-3-(3-metoxi-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (93): Sólido amarelo (112 mg, 0,3 mmol, 30% de rendimento); pf 134-136°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,77-7,70 (2H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 7,06-7,03 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,81 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 177,9, 175,8, 159,9, 134,1, 133,3, 132,5, 132,4, 131,2, 131,1, 130,9, 130,1, 127,7, 127,6, 124,4, 117,4, 114,3, 55,3.



2-bromo-3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (94): Sólido amarelo (141 mg, 0,38 mmol, 38% de rendimento); pf 151-152°C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,17-8,13 (1H, m), 7,96-7,91 (1H, m), 7,72-7,64 (2H, m), 7,48 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,83 (3H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 178,1, 175,7, 160,2, 152,0, 135,8, 134,9, 133,9, 133,8, 132,4, 130,9, 127,5, 127,4, 122,0, 114,7, 55,3.

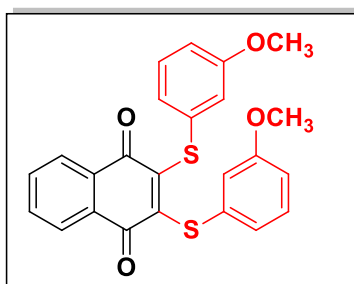


2-bromo-3-(3-metil-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (95): Sólido vermelho (136 mg, 0,38 mmol, 38% de rendimento); pf 107-109°C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,17-8,10 (1H, m), 7,95-7,90 (1H, m), 7,79-7,64 (3H, m), 7,29-7,11 (3H, m), 2,33 (3H, m); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 177,8, 175,6, 151,4, 142,4, 139,1, 137,5, 134,4, 133,9, 132,6, 132,4, 131,9, 130,9, 129,2, 129,0, 128,1, 127,5, 21,2.

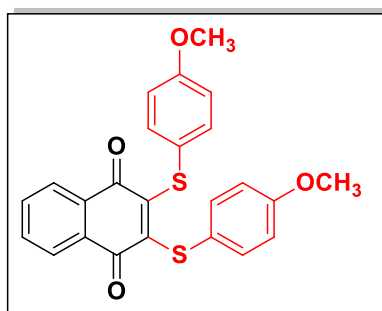


2-bromo-3-(4-metil-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (96): Sólido amarelo (171 mg, 0,42 mmol, 49% de rendimento); pf 147-149°C (Lit. 150-151)¹¹⁰; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21-8,15 (1H, m), 8,17-8,14 (1H, m), 7,96-7,94 (1H, m), 7,81-7,79 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 2,36 (3H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 178,0, 175,7, 151,8, 142,5, 138,8, 136,9, 134,5, 133,9, 132,6, 131,0, 130,0, 128,5, 128,2, 127,5, 21,3.

¹¹⁰ Miyaki, K.; Nisaburo, I. Antibacterial Properties of 2- and 2,3-Disubstituted 1,4-Naphthoquinones. III. Dimorphism of 2,3-bis(Phenylthio)-1,4-Naphthoquinone and Infrared Spectra of Mercapto-1,4-Naphthoquinone derivatives. *Yakugaku Zasshi*. **1953**, 73, 964.

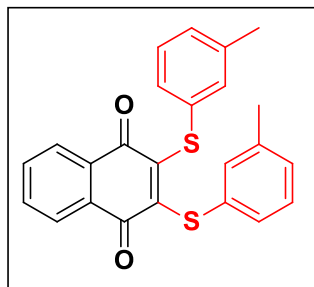


2,3-bis-(3-metoxi-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (97): Sólido laranja (195 mg, 0,45 mmol, 45% de rendimento); pf 111-112°C (Lit. 110)¹¹¹; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01-7,99 (2H, m), 7,70-7,67 (2H, m), 7,21 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 6,94-6,92 (4H, m), 6,83 (1H, dd, *J* = 0,8 e 2,5 Hz), 6,81 (1H, dd, *J* = 0,8 e 2,5 Hz) 3,78 (6H, s). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 178,7, 159,9, 148,3, 134,8, 133,8, 132,8, 129,9, 127,2, 123,3, 116,4, 113,6, 55,3.

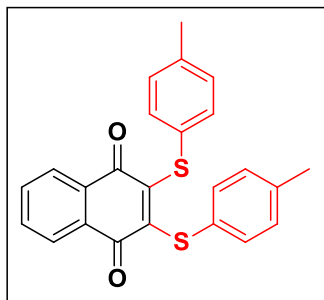


2,3-bis-(4-metoxi-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (98): Sólido vermelho (174 mg, 0,4 mmol, 40% de rendimento); pf 110-111°C (Lit. 108)¹¹¹; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97-7,95 (2H, m), 7,66-7,64 (2H, m), 7,39 (4H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,85 (4H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,81 (6H, s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179,0, 167,5, 159,8, 133,9, 133,7, 132,8, 127,1, 114,8, 55,4.

¹¹¹ Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Tripathi, A.; Shivakeshava, G.B.; Shukla, P. K.; Srivastava, P.; Panda, D., 2,3-Disubstituted-1,4-Naphthoquinones, 12-*H*-Benzo[b]Phenothiazine-6, 11-Diones and Related Compounds: Synthesis and Biological Evaluation as Potential Antiproliferative and Antifungal Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1086-1092.

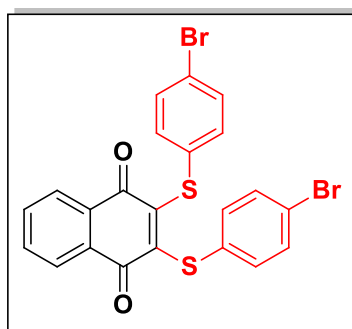


2,3-bis-(3-metil-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (99): Sólido laranja (144 mg, 0,36 mmol, 36% de rendimento); pf 146-48°C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,03-7,98 (2H, m), 7,70-7,66 (2H, m), 7,19-7,07 (8H, m), 2,33 (6H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 178,7, 148,2, 138,9, 133,6, 133,3, 132,8, 131,5, 128,8, 128,6, 128,1, 127,1, 21,2.

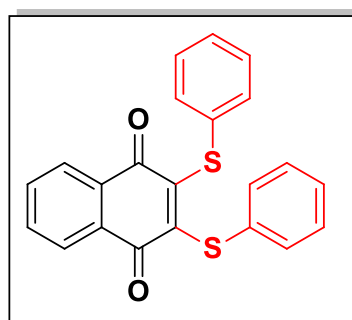


2,3-bis-(4-metil-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (100): Sólido vermelho (156 mg, 0,39 mmol, 39% de rendimento); pf 169-170°C (Lit. 173-174°C).¹¹²; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,97 (2H, m), 7,67-7,65 (2H, m), 7,30 (4H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (4H, d, $J = 8,0$ Hz), 2,35 (6H, s).

¹¹² Errante, G.; La Motta, G.; Lagana, C.; Wittebolle, V.; Sarciron, M. E.; Barret, R. Synthesis and Evaluation of Antifungal Activity of Naphthoquinone Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 773-778.



2,3-bis-(4-bromo-fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (101): Sólido roxo (455 mg, 0,86 mmol, 86% de rendimento); pf 204-206°C (Lit. 173-174°C).¹¹³; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00-7,98 (2H, m), 7,72-7,69 (2H, m), 7,44 (4H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,26 (4H, d, *J* = 8,5 Hz).

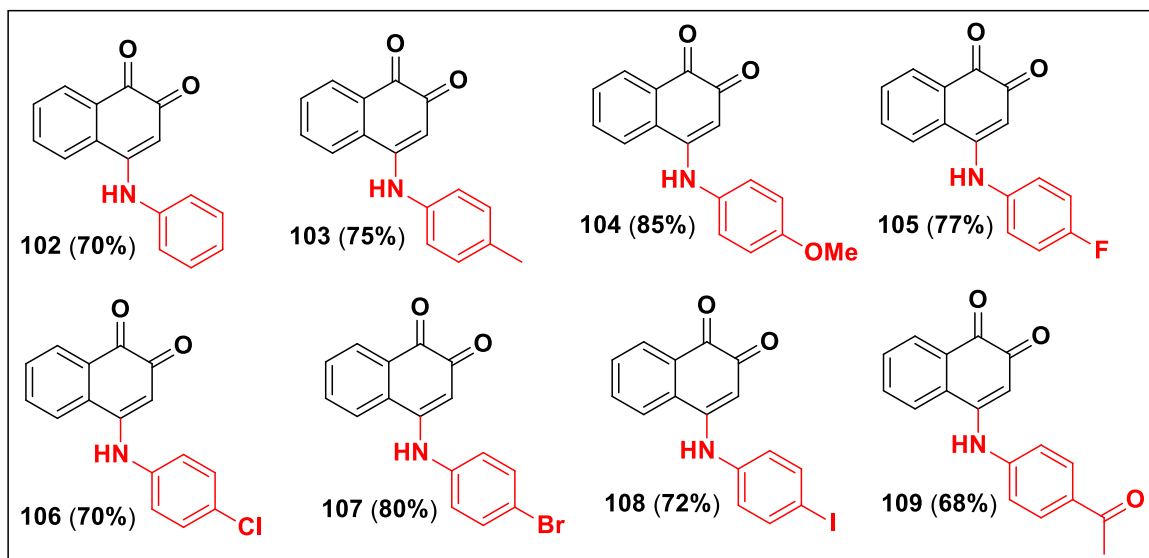


2,3-bis-(fenilsulfanil)-[1,4]-naftoquinona (49): Sólido vermelho (318 mg, 0,85 mmol, 85% de rendimento); pf 148-150°C (Lit. 150°C)¹¹³; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (2H, dd, *J* = 3,3 e 5,3 Hz), 7,67 (2H, dd, *J* = 3,3 e 5,3 Hz), 7,40-7,38 (4H, m), 7,31-7,29 (6H, m).

¹¹³ Marjit, S. W.; Jaburaj, B. Synthesis of Mixed Aryl 2,3-Diarylsulphanyl-1,4-Naphthoquinones., *Synthetic Comm.* **2009**, *39*, 1433-1442.

1.5 Procedimento geral para a síntese das aminas *o*-naftoquinoidais (102-109) descritas na literatura

Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo EtOH : H₂O (10 mL: 10 mL) foram adicionados sob agitação magnética, 400 mg (1,5 mmol) do sal da 1,2-naftoquinona (13) e 190 mg (2,0 mmol) das anilinas correspondentes. A reação foi realizada utilizando a energia do ultrassom por 30 min. Após o fim da reação foi adicionado à mistura de reação 10 mL de água destilada e aguardou-se 10 minutos; com o produto precipitado foi realizada uma filtração à vácuo que forneceu sólidos de coloração avermelhada com rendimentos que variaram de 68 à 85 %.⁵⁶

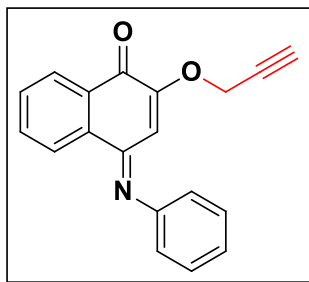


Aminas *o*-naftoquinoidais (102-109).

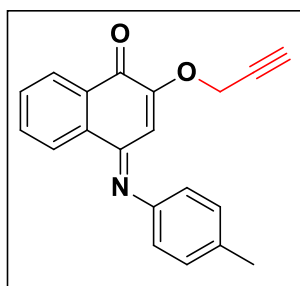
1.6 Procedimento geral para a síntese dos alquinos derivados da *o*-naftoquinona (110-117).

Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 4 mL de DMF foram adicionados sob agitação magnética 0,5 mmol das aminas *o*-naftoquinonas correspondentes (102-109), em seguida foram adicionados 1,7 mmol de K₂CO₃ e aguardou-se 15 minutos. Posteriormente a mistura de reação foi imersa no banho do ultrassom e adicionaram-se 1,5 mmol do brometo de propargila. A reação foi realizada utilizando a energia do ultrassom

em 40 minutos. O solvente foi removido à pressão reduzida no rotoevaporador e em seguida o produto foi purificado via coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano e AcOEt que variou entre 100% Hexano à 5% AcOEt. Os produtos obtidos apresentaram rendimentos entre 50 e 99%.

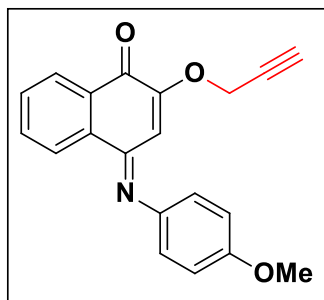


(E)-4-(fenilimino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (110). Sólido laranja (100 mg, 0,53 mmol, 99% de rendimento); pf 139-141°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,43 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,96 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,60 (1H, s), 4,61 (2H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,55 (1H, t, $J = 2,2$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,3, 154,8, 154,3, 150,5, 134,8, 133,5, 131,3, 131,3, 129,2, 126,7, 125,5, 125,0, 120,6, 104,6, 77,5, 76,6, 56,2; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3264, 3067, 2974, 2117, 1670, 1612, 1483, 1383, 1332, 1255, 1189, 1044, 1019, 949, 857, 769, 694, 648.

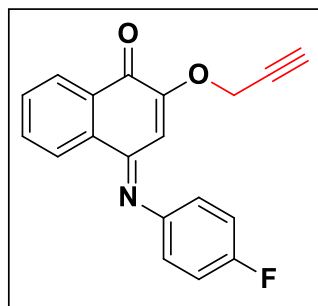


(E)-2-(prop-2-in-1-iloxi)-4-(p-toluilimino)naftalen-1(4H)-ona (111). Sólido laranja (100 mg, 0,33 mmol, 95% de rendimento); pf 148-150°C; NMR de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,65 (1H, s), 4,62 (2H, s), 2,59 (1H, s), 2,40 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,1, 154,3, 153,9, 147,7, 134,8,

134,6, 133,2, 131,1, 130,9, 129,6, 126,4, 125,2, 120,7, 104,4, 76,8, 76,6, 56,0, 21,0; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3269, 2117, 1672, 1614, 1597, 1500, 1335, 1257, 1192, 1044, 1019, 772.

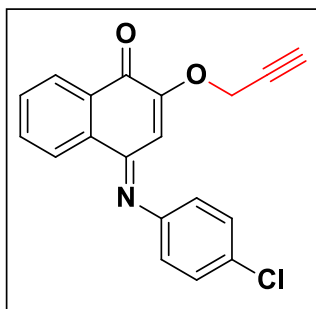


(E)-4-((4-metoxifenil)imino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (112). Sólido vermelho (100 mg, 0,32 mmol, 97% de rendimento); pf 149-150°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,65 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,98 (4H, s), 6,72 (1H, s), 4,65 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,78 (3H, s), 2,59 (1H, t, $J = 2,3$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,4, 157,7, 154,3, 154,1, 143,6, 135,1, 133,4, 131,2, 131,0, 126,6, 125,3, 122,7, 114,6, 104,6, 77,5, 76,8, 56,2, 55,7; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3264, 2930, 2843, 2128, 1675, 1597, 1497, 1461, 1354, 1320, 1260, 1243, 1201, 1044, 1022, 847, 777, 682, 653.

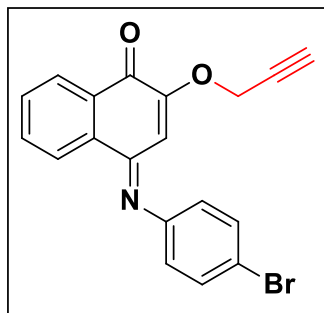


(E)-4-((4-fluorofenil)imino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (113). Sólido laranja (100 mg, 0,33 mmol, 79% de rendimento); pf 147-149°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,10 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 6,93-6,90 (2H, m), 6,56 (1H, s), 4,61 (2H, d, $J = 2,1$ Hz), 2,57 (1H, t, $J = 2,1$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,1, 161,6, 159,2, 155,2, 154,3, 146,4, 134,6, 133,5, 131,3, 131,2, 126,6, 125,3, 122,2, 122,1, 116,1, 115,9,

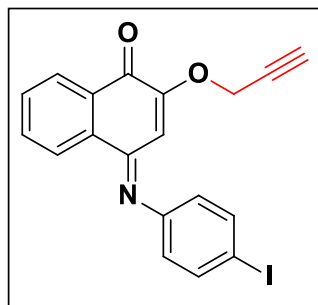
104,1, 76,5, 56,2; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3296, 2990, 2123, 1667, 1624, 1597, 1497, 1339, 1264, 1221, 1204, 1184, 1044, 1019, 862, 772, 697, 648.



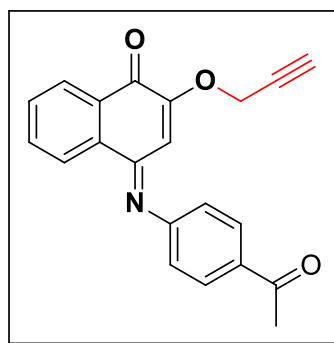
(E)-4-((4-clorofenil)imino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (114). Sólido laranja (100 mg, 0,31 mmol, 77% de rendimento); pf 145-147°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (1H, dd, $J = 1,5$ e 7,8 Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 1,5$ e 7,8 Hz), 7,75-7,59 (2H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,51 (1H, s), 4,62 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,58 (1H, t, $J = 2,4$ Hz); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 180,0, 155,2, 154,4, 148,8, 134,5, 133,5, 131,4, 131,1, 130,4, 129,3, 126,7, 125,4, 122,0, 104,0, 77,6, 76,5, 56,2; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3275, 1670, 1614, 1483, 1337, 1252, 1192, 1044, 1019, 854, 772, 639.



(E)-4-((4-bromofenil)imino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (115). Sólido vermelho (100 mg, 0,27 mmol, 72% de rendimento); pf 156-158°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,54 (1H, s), 4,65 (2H, d, $J = 2,1$ Hz), 2,58 (1H, t, $J = 2,1$ Hz); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 180,1, 155,3, 154,6, 149,4, 134,6, 133,6, 132,3, 131,5, 131,3, 126,8, 125,5, 122,4, 118,2, 104,2, 77,6, 76,5, 56,3; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3275, 2117, 1667, 1612, 1478, 1337, 1255, 1192, 1046, 1024, 852, 772, 685, 641.



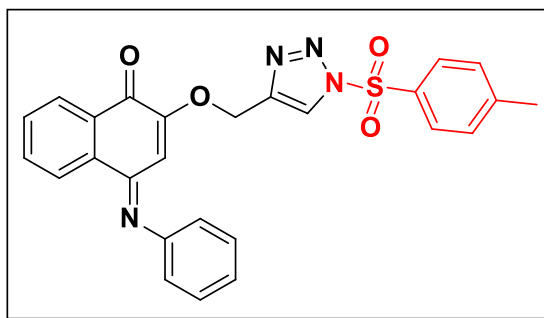
(E)-4-((4-iodofenil)imino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (116). Sólido vermelho (100 mg, 0,24 mmol, 70% de rendimento); pf 123-125°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,73-7,65 (4H, m), 6,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,52 (1H, s), 4,64 (2H, s), 2,59 (1H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 179,8, 154,9, 154,2, 149,7, 137,9, 134,3, 133,3, 131,2, 130,9, 126,5, 125,2, 122,5, 103,8, 88,6, 77,4, 76,2, 56,1; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3280, 1668, 1609, 1473, 1476, 1253, 1187, 1044, 1020, 770.



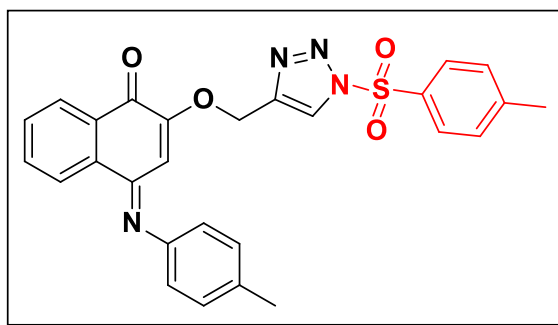
(E)-4-((4-acetilfenil)imino)-2-(prop-2-in-1-iloxi)naftalen-1(4H)-ona (117). Sólido amarelo (100 mg, 0,30 mmol, 50% de rendimento); pf 172-174°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, dd, $J = 1,0$ e 7,7 Hz), 8,25 (1H, dd, $J = 1,0$ e 7,7 Hz), 8,05 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,77 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,44 (1H, s), 4,62 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,65 (3H, s), 2,56 (1H, t, $J = 2,3$ Hz); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 197,0, 179,8, 155,1, 154,8, 154,5, 134,1, 133,6, 133,5, 131,4, 131,1, 129,7, 126,7, 125,6, 120,1, 104,0, 77,5, 76,1, 56,1, 26,5; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3264, 2925, 2134, 1679, 1614, 1592, 1560, 1359, 1267, 1209, 1019, 726, 685.

1.7 Procedimento geral para a síntese dos *N*-sulfonil-*aryl*-1,2,3-triazóis derivados da *orto*-naftoquinona (118-125).

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 0,35 mmol dos alquinos correspondentes em 5 mL de tolueno sob agitação magnética, em seguida foi adicionada 0,38 mmol da tosil azida. A reação foi mantida por agitação magnética à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de argônio por 24 horas, o fim da reação foi observado via CCD empregando como eluente Hex:AcOEt (7:3). O produto foi purificado via coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, aumentando-se gradativamente a polaridade (100% Hex à 50% AcOEt). Os produtos obtidos apresentaram rendimentos entre 50 e 95%.

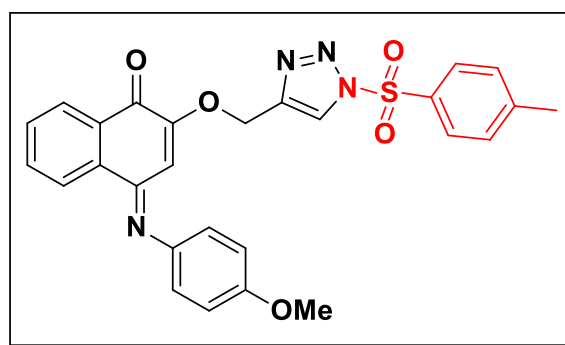


(*E*)-4-(fenilimino)-2-((1-tosil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4*H*)-ona Sólido vermelho (90 mg, 0,21 mmol, 60% de rendimento); pf 153-155°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 8,22 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,99 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,72 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,65 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,43-7,37 (4H, m), 7,19 (1H, t, *J* = 7,1 Hz), 6,84 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,52 (1H, s), 5,02 (2H, s), 2,44 (3H, s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 180,0, 154,6, 154,5, 150,2, 147,7, 141,8, 134,6, 133,4, 132,7, 131,1, 131,0, 130,5, 129,2, 129,2, 126,5, 125,3, 124,9, 123,2, 120,2, 120,1, 103,8, 61,7, 21,8; IV *v*_{max} (KBr, cm⁻¹): 3132, 2922, 1668, 1607, 1392, 1254, 1193, 1014, 667, 587; HRMS (ES⁺) calculado para C₂₆H₂₁N₄O₄S [M+H]⁺: 485,1284; encontrado: 485,1208



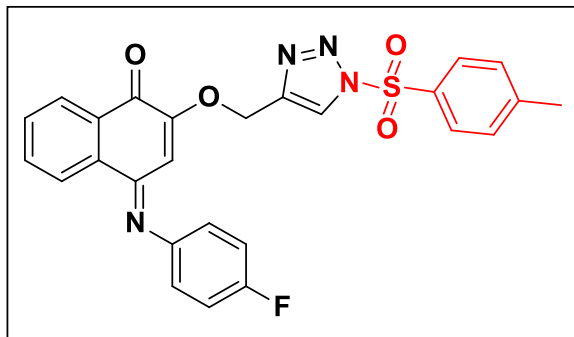
(E)-4-(*p*-toluilimino)-2-((1-tosil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4*H*)-ona (119).

Sólido amarelo (90 mg, 0,18 mmol, 50% de rendimento); pf 157-159°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,23-8,21 (2H, m), 8,03 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,75 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,59 (1H, s), 5,06 (2H, s), 2,47 (3H, s), 2,42 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,2, 154,8, 154,6, 147,9, 142,3, 135,0, 135,0, 133,6, 133,1, 131,3, 131,2, 130,8, 130,1, 129,1, 126,7, 125,5, 123,3, 120,6, 104,1, 62,0, 22,1, 21,2; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3132, 2917, 1665, 1597, 1396, 1260, 1197, 1015, 670, 587.

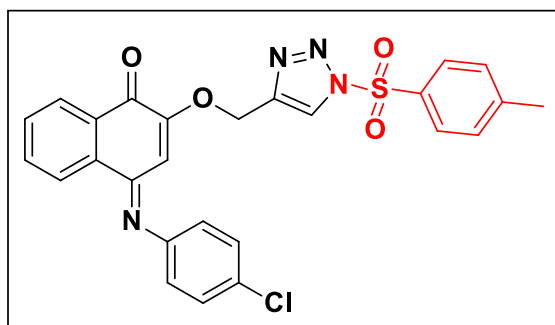


(E)-4-((4-metoxifenil)imino)-2-((1-tosil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4*H*)-ona (120).

Sólido vermelho (90 mg, 0,17 mmol, 55% de rendimento); pf 123-125°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,26 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,67 (1H, s), 5,09 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,47 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 180,0, 157,5, 154,4, 154,0, 147,7, 143,3, 142,0, 134,8, 133,3, 132,8, 131,0, 130,9, 130,5, 128,9, 126,5, 125,2, 123,1, 122,2, 114,6, 104,0, 61,7, 55,5; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3139, 2958, 2922, 1659, 1601, 1499, 1391, 1261, 1193, 1020, 670, 583.

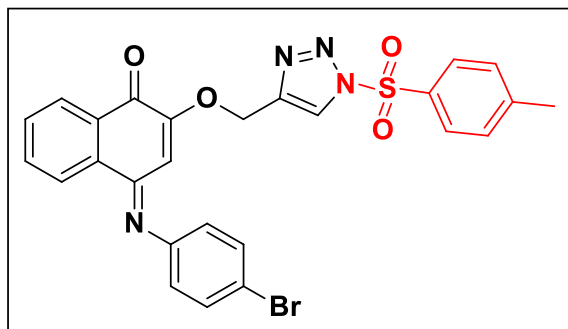


(E)-4-((4-fluorfenil)imino)-2-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4H)-ona (121). Sólido amarelo (90 mg, 0,18 mmol, 79% de rendimento); pf 162-164°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,19 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,65 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,11 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 6,83-6,81 (2H, m), 6,55 (1H, s), 5,06 (2H, s), 2,45 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,9, 155,0, 154,6, 147,7, 141,7, 134,5, 133,5, 132,6, 131,2, 131,0, 130,6, 128,9, 126,5, 125,3, 123,3, 121,8, 121,8, 116,2, 116,0, 61,5, 21,8 ; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3127, 2925, 1670, 1607, 1495, 1388, 1260, 1197, 1015, 854, 670, 587; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503,1189; encontrado: 503,1154.

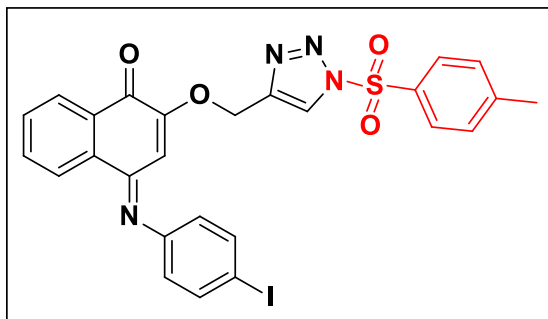


(E)-4-((4-clorofenil)imino)-2-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4H)-ona (122). Sólido laranja (90 mg, 0,17 mmol, 95% de rendimento); pf 155-157°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,75 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,43-7,39 (4H, m), 6,82 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,53 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,47 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz,

CDCl₃): δ 180,1, 155,3, 155,1, 148,9, 147,9, 142,0, 134,7, 133,8, 133,0, 131,6, 131,3, 130,8, 130,6, 129,7, 129,2, 126,9, 125,6, 123,5, 121,9, 61,7, 21,9; IV ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3138, 2919, 1670, 1609, 1391, 1260, 1194, 1088, 1010, 852, 670, 583.

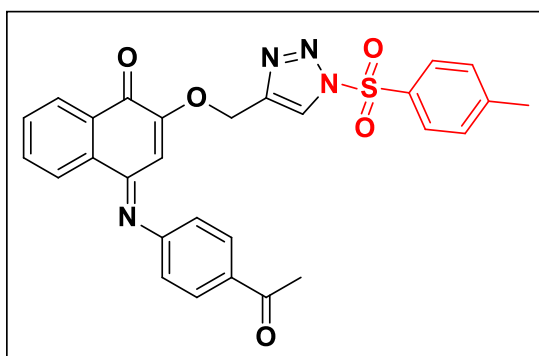


(E)-4-((4-bromofenil)imino)-2-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4H)-ona (123). Sólido amarelo (90 mg, 0,16 mmol, 92% de rendimento); pf 175-177°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 8,24 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 8,03 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,75 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,68 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,54 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,76 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,52 (1H, s), 5,07 (2H, s), 2,48 (3H, s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 179,8, 154,9, 154,8, 149,1, 147,7, 141,7, 134,4, 133,5, 132,7, 132,3, 131,3, 131,0, 130,6, 128,9, 126,6, 125,4, 123,2, 122,0, 118,1, 103,4, 61,7, 21,9; IV ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3127, 1670, 1609, 1393, 1260, 1192, 1015, 852, 774, 670, 587, 540.



(E)-4-((4-iodofenil)imino)-2-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4H)-ona (124). Sólido amarelo (90 mg, 0,16 mmol, 89% de rendimento); pf 173-175°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,01

(2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,75-7,69 (3H, m), 7,66 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,62 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,79 (1H, s), 5,05 (2H, s), 2,45 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 179,8, 154,9, 149,7, 147,7, 141,7, 138,2, 134,4, 133,5, 132,7, 131,3, 131,0, 130,6, 128,9, 126,6, 125,4, 123,2, 122,3, 103,4, 88,8, 61,7, 21,9; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3138, 2919, 1670, 1609, 1396, 1260, 1194, 1017, 668, 585.

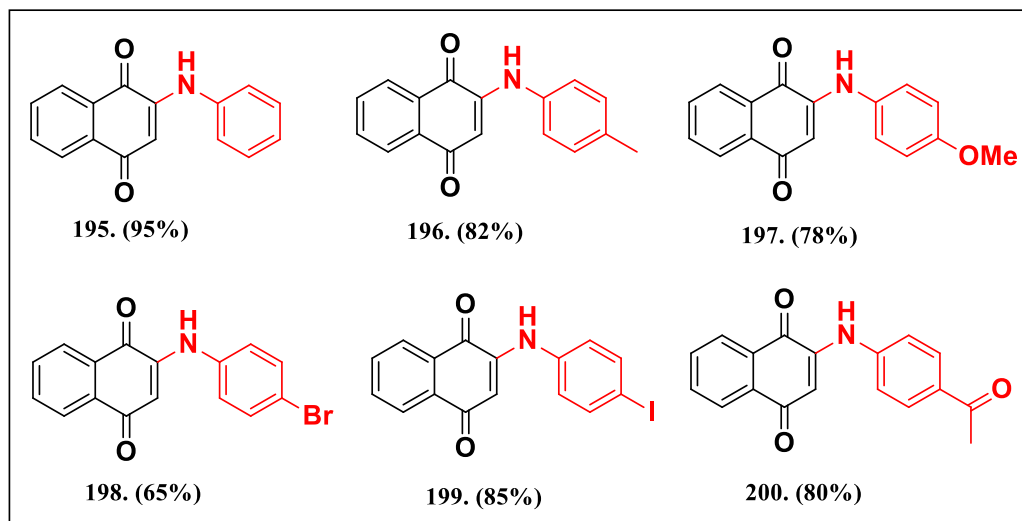


(E)-4-((4-acetilfenil)imino)-2-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftalen-1(4H)-ona (125). Sólido amarelo (90 mg, 0,17 mmol, 87% de rendimento); pf 174-176°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,22-8,20 (2H, m), 8,04-7,99 (4H, m), 7,76 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,39 (1H, s), 5,03 (2H, s), 2,65 (3H, s), 2,46 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 197,0, 179,7, 155,0, 154,6, 147,7, 141,6, 134,1, 133,7, 133,6, 132,7, 131,5, 131,1, 130,6, 129,8, 128,9, 126,6, 125,5, 123,2, 119,9, 103,6, 61,8, 29,7, 26,5, 21,8; IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3133, 2919, 2859, 1670, 1594, 1393, 1269, 1194, 1019, 670, 590.

1.8 Procedimento experimental para a síntese das aminas *p*-naftoquinonas (195-200) descritas na literatura

Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo AcOH : EtOH (10 mL : 10 mL) foram adicionados sob agitação magnética, 1,0 g (6,3 mmol) da 1,4-naftoquinona (**7**), e 125 mg (10 mol% em relação a *p*-naftoquinona) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{H}_2\text{O}$ e aguardou-se 10 minutos em seguida foi adicionada 1,3 mmol das anilinas correspondentes. A reação foi realizada sob agitação magnética à temperatura ambiente por um tempo de reação que variou entre 3-15 h. Após o fim da reação foram adicionados à mistura de reação 10 mL

de água destilada e aguardou-se 10 minutos; com o produto precipitado foi realizada uma filtração à vácuo fornecendo sólidos com coloração roxa com rendimentos que variaram entre 65 - 95%.^{114,115}



Aminas *p*-naftoquinoidais (195-200).

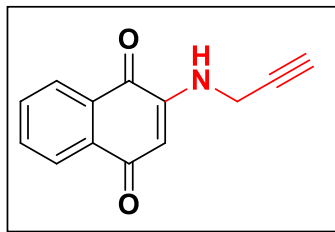
1.9 Procedimento para a síntese dos alquinos *p*-naftoquinônicos (192-194, 201-206, 207 e 208).

Para os compostos (192-194): Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 6 mL de CH₃CN, foram adicionados sob agitação magnética 227 mg (1 mmol) das *p*-naftoquinonas correspondentes (7-9), em seguida foram adicionados gota-à-gota 77 mg (1,4mmol) da propargilamina. A reação foi realizada sob agitação magnética com um tempo reacional que variou de 2-6 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida no evaporador rotatório e em seguida o resíduo foi purificado via coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano e AcOEt que variou entre 100% Hexano à 30% AcOEt.¹¹⁶

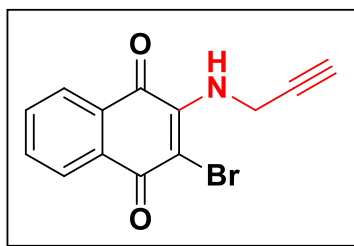
¹¹⁴ Vinograd, L. K.; Karpov, V. V.; Shalimova, G. V. 2-Amino-1,4-Naphthoquinone Dyes I. 2-Anilino-1,4-Naphthoquinones., *Russian Federation*. **1961**, 34, 9-2775.

¹¹⁵ Jagaraj, B.; Sikhibhushan, D. Constitution of the Coloring Matter of Lawsonia alba (Lam.) or Indian Mehedi., *J. Indian Chem. Soc.* **1933**, 10, 82-577.

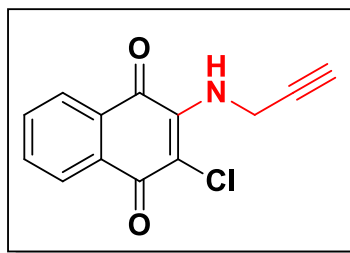
¹¹⁶ Jiang, C.; Azaanthraquinone Assembly from *N*-Propargylamino Quinone via a Au(I)-Catalyzed 6-endo-dig Cycloisomerization. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4323-4325.



2-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (192): **192** foi obtido um sólido marrom (200 mg, 0,95 mmol, 71% de rendimento); pf 251-253°C(Lit. 254-556°C)¹¹⁴; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,14-8,01 (2H, m), 7,79-7,58 (2H, m), 6,02 (1H, s), 5,84 (1H, s), 4,00 (2H, dd, *J* = 2,3 e 5,6 Hz); 2,36 (1H, t, *J* = 2,4 Hz); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 226,1, 204,1, 183,4, 185,7, 147,3, 135,0, 133,5, 132,5, 130,6, 126,5, 102,8, 73,6, 32,5; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3355, 3263, 1671; HRMS (ESI+): (*m/z*) [M+Na]⁺ 212,0706 Calculado para [C₁₃H₉NO₂]⁺ 212,0633.

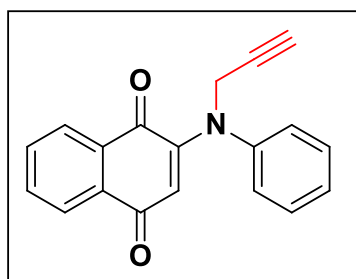


2-bromo-3-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (193): **193** foi obtido um sólido vermelho (200 mg, 0,70 mmol, 82% de rendimento); pf 165-166°C⁹⁷; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (1H, dd, *J* = 1,0 e 7,6 Hz), 8,07 (1H, dd, *J* = 1,1 e 7,6 Hz); 7,74 (1H, td, *J* = 1,4 e 7,5 Hz); 7,67 (1H, td, *J* = 1,3 e 7,5 Hz), 6,05 (1H, s), 4,68 (2H, dd; *J* = 2,4 e 5,7 Hz), 2,41 (1H, t; *J* = 1,4 e 2,5 Hz); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 179,8, 176,8, 145,9, 134,9, 132,8, 132,1, 129,9, 127,2, 127,1, 79,3, 73,5, 35,4; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3322, 3253, 1677; HRMS (ESI+): (*m/z*) [M+Na]⁺ 291,9798 Calculado para [C₁₃H₈BrNO₂]⁺ 291,1121.



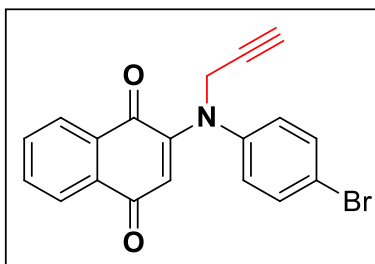
2-cloro-3-(prop-2-in-1-ilamino)naftaleno-1,4-diona (194): **194** foi obtido um sólido vermelho (200 mg, 0,82 mmol, 75% de rendimento); pf 155-157°C ⁹⁷; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,75 (1H, td; *J* = 1,1 e 7,5 Hz), 7,66 (1H, td; *J* = 1,1 e 7,6 Hz), 4,65 (2H, dd, *J* = 2,5 e 6,0 Hz), 2,41 (1H, t, *J* = 2,5 Hz); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 180,2, 177,1, 143,6, 135,0, 132,4, 129,9, 126,9, 79,3, 73,5, 35,1; I.V (KBr): *v* / cm⁻¹: 3309, 3253, 1677; HRMS (ESI+): (*m/z*) [M+H]⁺ 246,0317 Calculado para [C₁₃H₈ClNO₂]⁺ 246,0244.

Para os compostos (**201**, **204-208**): Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 4 mL de DMF foram adicionados sob agitação magnética 0,33 mmol das amina-naftoquinonas correspondentes (**195**, **198-200**) ou do lapachol (**4**) e *nor* lapachol (**5**), em seguida foram adicionados 0,27 mmol de *t*-BuOK e aguardou-se 15 minutos. Posteriormente foram adicionados gota-à-gota 0,7 mmol do brometo de propargila, a reação foi realizada sob agitação magnética em um tempo reacional de 30 minutos. O solvente foi removido à pressão reduzida no evaporador rotatório e em seguida o resíduo foi purificado via coluna cromatográfica utilizando uma mistura de Hexano e AcOEt que variou entre 100% hexano à 6% AcOEt.

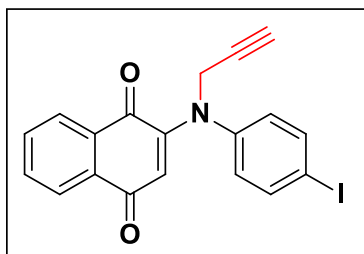


2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (201): Óleo marrom (90 mg, 0,31 mmol, 95% de rendimento); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,89 (1H, d, *J* = 7,1 Hz), 7,70-7,55 (2H, m), 7,44-7,32 (3H, m), 7,19 (2H, d, *J* = 7,1 Hz),

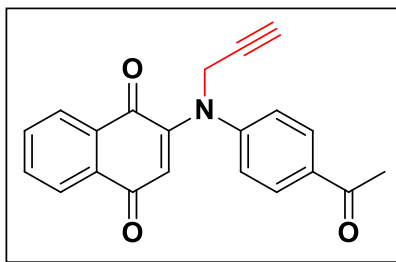
6,28 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,37 (1H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 183,9, 182,1, 150,9, 146,0, 134,0, 132,7, 132,3, 129,7, 127,0, 126,7, 125,9, 125,6, 114,3, 77,7, 74,4, 44,6.



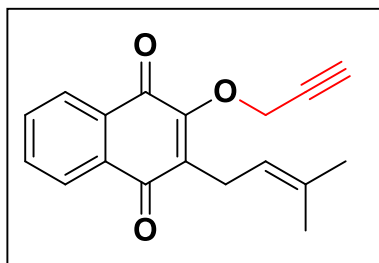
2-((4-bromofenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (204): Óleo vermelho (90 mg, 0,25 mmol, 91% de rendimento); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,73 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,37 (1H, s), 4,50 (2H, s), 2,38 (1H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 183,9, 181,9, 150,5, 145,1, 134,1, 132,9, 132,2, 127,4, 126,8, 125,7, 120,3, 115,2, 74,7, 44,5.



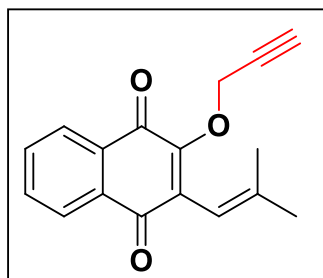
2-((4-iodofenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (205): Sólido vermelho (90 mg, 0,22 mmol, 81% de rendimento); pf 186-187°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,74-7,71 (3H, m), 7,65 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,96 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,39 (1H, s), 4,49 (2H, s), 2,37 (1H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 183,8, 181,7, 150,3, 145,7, 138,7, 134,1, 132,8, 132,1, 127,5, 126,7, 125,6, 115,2, 91,4, 74,6, 44,3; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3246, 2918, 2108, 1674, 1647, 1592, 1565, 1259, 1204; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413,9991; encontrado: 413,9899.



2-((4-acetilfenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (206): Sólido vermelho (90 mg, 0,27 mmol, 84% de rendimento); pf 159-160°C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,17-8,12 (2H, m), 8,03 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,80-7,78 (2H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,62 (1H, s), 4,51 (2H, d, $J = 2,1$ Hz), 2,61 (3H, s), 2,36 (1H, t, $J = 2,1$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196,6, 183,9, 181,7, 151,3, 150,3, 150,1, 134,4, 134,1, 133,0, 132,1, 130,1, 129,8, 126,8, 125,7, 124,6, 120,7, 117,3, 74,7, 44,0, 26,4; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3275, 2928, 2117, 1683, 1592, 1565, 1270; HRMS (ES $^+$) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330,1130; encontrado: 330,1140.

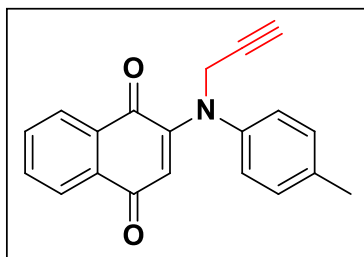


2-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(prop-2-in-1-iloxi)naftaleno-1,4-diona (207): Sólido amarelo (80 mg, 0,29 mmol, 72% de rendimento); pf 54-55°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10-8,05 (2H, m), 7,74-7,68 (2H, m), 5,19-5,16 (1H, m), 5,15 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,37 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,54 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 1,81, (3H, s), 1,69 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 185,1, 181,7, 155,0, 136,7, 133,9, 133,8, 133,3, 132,1, 131,4, 126,3, 126,2, 119,8, 78,4, 76,4, 60,3, 25,8, 23,3, 18,0; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3276, 2960, 2926, 2107, 1672, 1649, 1337, 1184, 1056, 730.



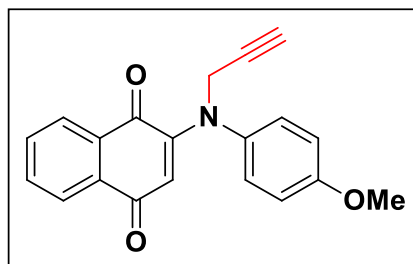
2-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(prop-2-in-1-iloxi)naftaleno-1,4-diona (208): Sólido amarelo (90 mg, 0,34 mmol, 60% de rendimento); pf 79-80°C (Lit. 80-81°C)¹¹⁵; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09-8,07 (2H, m), 7,72-7,69 (2H, m), 6,02 (1H, s), 5,03 (2H, d, *J* = 2,2 Hz), 2,51 (1H, t, *J* = 2,2 Hz), 1,99 (3H, s), 1,66 (3H, s); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 185,1, 181,6, 154,0, 143,9, 133,8, 133,4, 132,4, 132,1, 131,4, 126,4, 126,2, 114,4, 78,3, 76,4, 59,8, 26,5, 21,7.

Para os compostos (**202 e 203**): Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 3 mL de tolueno foram adicionados sob agitação magnética 0,33 mmol das anilinas-1,4-naftoquinonas (**196 e 197**) em seguida adicionou-se 0,2 mmol do TBAB e aguardou-se 3 minutos. Posteriormente adicionaram-se uma solução aquosa de NaOH (*M*= 6,5 mol/L) e novamente aguardou-se 3 minutos. Por fim, foi adicionada à mistura 80 mg (0,7 mmol) do brometo de propargila, a reação foi realizada a temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido à pressão reduzida no evaporador rotatório e em seguida o resíduo foi purificado via coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano e AcOEt que variou entre 100% Hexano à 10% AcOEt.



2-(prop-2-in-1-il(p-toluil)amino)naftaleno-1,4-diona (202): Óleo vermelho (80 mg, 0,27 mmol, 56% de rendimento); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,71-7,55 (m, 2H), 7,21 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,08 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,24 (1H, s), 4,52 (2H, d, *J* = 2,2 Hz), 2,37-2,34 (4H, m); RMN de ¹³C (50 MHz,

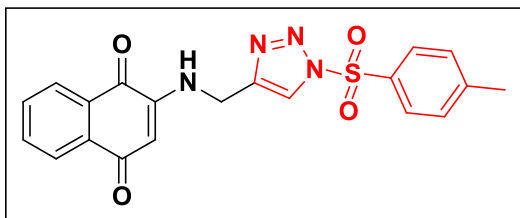
CDCl₃): δ 184,0, 182,4, 151,1, 143,5, 137,0, 134,0, 132,7, 132,5, 130,5, 126,8, 125,8, 125,7, 113,9, 74,3, 44,8, 21,2.



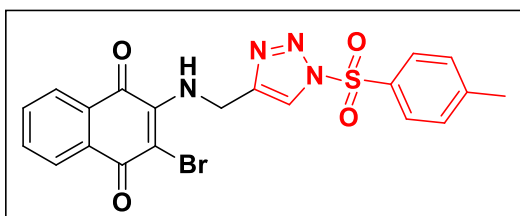
2-((4-metoxifenil)(prop-2-in-1-il)amino)naftaleno-1,4-diona (203): Óleo vermelho (70 mg, 0,22 mmol, 81% de rendimento); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (1H, d, *J* = 6,2 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,73-7,62 (2H, m), 7,15 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,94 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,18 (1H, s), 4,53 (2H, d, *J* = 2,2 Hz), 3,84 (3H, s), 2,35 (1H, t, *J* = 2,2 Hz); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 183,7, 182,3, 158,4, 150,9, 138,6, 133,8, 132,4, 132,3, 127,2, 126,6, 125,4, 114,9, 113,2, 77,9, 73,9, 55,4, 44,7; I.V (KBr): ν / cm⁻¹: 2915, 2842, 1595, 1508, 1248, 1033, 716.

1.10 Procedimento geral para a síntese dos *N*-sulfonil-aryl-1,2,3-triazóis *p*-naftoquinônicos (209-219).

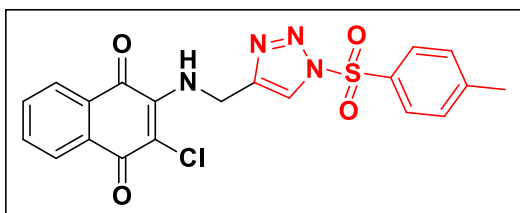
Em um balão de fundo redondo de 50 ml foram adicionados 0,42 mmol dos alquinos correspondentes em 5 mL de tolueno sob agitação magnética, em seguida adicionam-se 0,042 mmol (10 mol% do alquino-naftoquinônico) do CuTC. Posteriormente a mistura foi imersa em um banho de gelo, e em seguida foram adicionadas gota-à-gota, 0,42 mmol da tosil azida. Após dez minutos o banho de gelo foi removido e a reação foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de argônio, por um tempo de reação entre 2-24 horas. O fim da reação foi observado por CCD empregando como eluente Hex:AcOEt (7:3), o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura de reação foi purificada via coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, aumentando-se gradativamente a polaridade (100% Hex à 30% AcOEt).



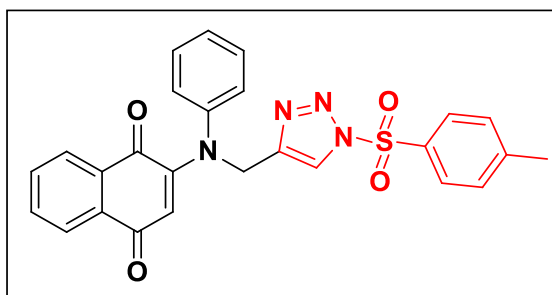
2-(((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)naftaleno-1,4-diona (209): Sólido laranja (120 mg, 0,29 mmol, 77% de rendimento); pf 160-162°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,02 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,76 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 7,66 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 7,42 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 6,28 (1H, s), 5,80 (1H, s), 4,53 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 2,48 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 183,0, 181,4, 147,7, 147,2, 134,9, 133,3, 132,6, 132,3, 130,6, 130,4, 128,8, 126,4, 126,3, 121,7, 102,1, 37,8, 21,9; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3371, 3053, 1675, 1605, 1571, 1509, 1262, 1195, 680, 564; HRMS (ESI+) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409,0971; encontrado: 409,0974.



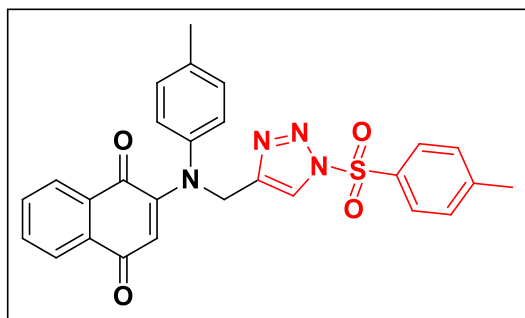
2-bromo-3-(((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)naftaleno-1,4-diona (210): Sólido vermelho (130 mg, 0,27 mmol, 85% de rendimento); pf 172-173°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,46 (1H, s), 5,18 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,46 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 180,1, 176,0, 148,1, 147,3, 135,1, 133,2, 132,9, 131,3, 129,7, 128,6, 128,5, 127,0, 126,6, 126,5, 126,1, 123,6, 21,7, 21,2; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3285, 3139, 1681, 1600, 1565, 1509, 1391, 1300, 1193, 680, 583; HRMS (ESI+) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487,0075; encontrado: 487,0123.



2-cloro-3-(((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (211): Sólido vermelho (125 mg, 0,28 mmol, 90% de rendimento); pf 122-124°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (2H, m), 8,06-8,00 (3H, m), 7,76 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,43 (1H, s), 5,18 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 2,47 (3H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 179,8, 175,4, 145,1, 137,5, 134,6, 132,6, 131,6, 129,8, 128,5, 127,8, 126,3, 125,5, 125,3, 109,6, 39,3, 20,5; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3323, 3130, 1677, 1570, 1519, 1197, 674, 579; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443,0581; encontrado: 443,0573.



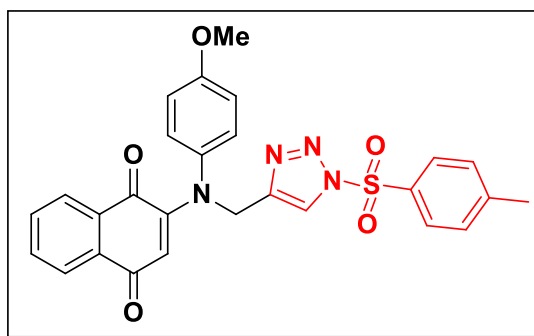
2-(fenil((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-dione (212): Óleo vermelho (100 mg, 0,21 mmol, 62% de rendimento); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (1H, s), 8,02-8,00 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,95-7,92 (3H, m), 7,70 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,39-7,34 (4H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 7,15 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,01 (1H, s), 5,20 (2H, s), 2,44 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 183,5, 182,9, 151,3, 147,4, 145,2, 143,7, 134,1, 132,9, 132,6, 132,3, 132,3, 132,3, 130,4, 130,0, 128,7, 127,1, 126,7, 126,2, 125,6, 122,6, 113,4, 49,4, 21,8; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 2928, 1591, 1566, 1399, 1193, 1172, 588; HRMS (ES+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,1283; calculado: 485,1254.



2-((4-metilfenil)((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (213):

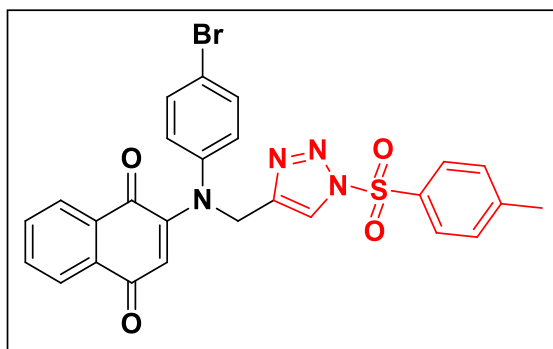
Óleo vermelho (90 mg, 0,18 mmol, 50% de rendimento); RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (1H, s), 8,02-7,98 (1H, s), 7,96-7,91 (3H, m), 7,70-7,62 (2H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 4,3$ Hz), 5,95 (1H, s), 5,17 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,35 (3H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 183,5, 183,1, 151,4, 147,4, 142,6, 139,2, 137,2, 134,1, 132,9, 132,5, 132,4, 130,7, 130,4, 128,7, 126,7, 126,5, 126,1, 125,6, 122,6, 112,8, 21,8, 21,1; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 2918, 1682, 1640, 1598, 1558, 1197, 687, 567.

;



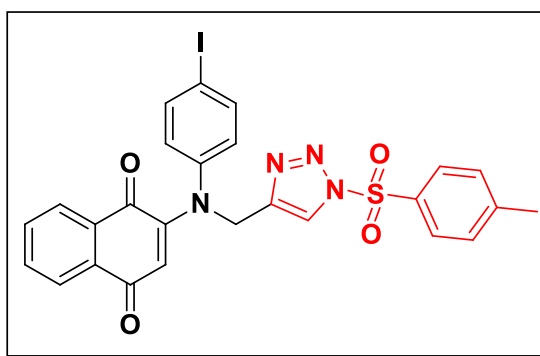
2-((4-metoxifenil)((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (214):

Óleo vermelho (100 mg, 0,19 mmol, 32% de rendimento); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (1H, s), 8,02-7,92 (4H, m), 7,70-7,59 (2H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 5,87 (1H, s), 5,17 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,44 (3H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 183,5, 183,3, 158,6, 151,6, 147,4, 144,0, 137,7, 134,1, 133,0, 132,4, 130,5, 128,7, 127,7, 126,6, 126,5, 122,7, 115,3, 112,3, 55,5, 49,7, 21,8; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3075, 2916, 2836, 1681, 1623, 1587, 1551, 1493, 1240; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515,1389; encontrado: 515,1389.



2-((4-bromofenil)((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (215):

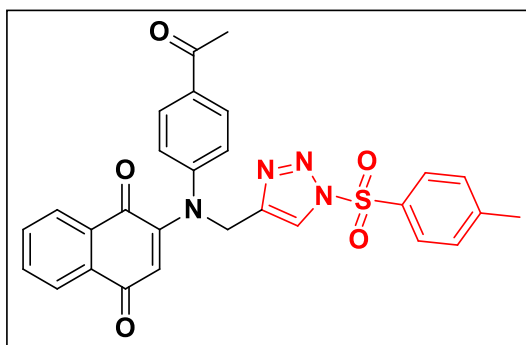
Sólido vermelho (110 mg, 0,20 mmol, 98% de rendimento); pf 165-167°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,97-7,94 (3H, m), 7,73 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,09 (1H, s), 5,15 (2H, s), 2,46 (3H, s); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 183,7, 182,8, 155,7, 150,9, 147,5, 144,4, 143,2, 134,2, 133,1, 132,9, 132,8, 132,2, 130,5, 128,7, 127,7, 126,7, 125,7, 122,6, 114,3, 105,8, 49,2, 21,8; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3149, 2918, 1677, 1596, 1639, 1570, 1399, 1202, 588; HRMS (ESI+) m/z: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{BrNaN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 585,0203; encontrado: 585,0232.



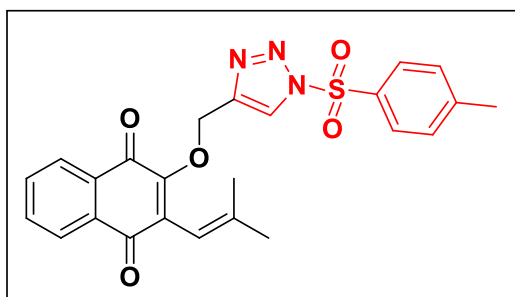
2-((4-iodofenil)((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (216):

Sólido roxo (90 mg, 0,15 mmol, 96% de rendimento); pf 151-152°C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (1H, s), 8,04-7,92 (4H, m), 7,71-7,64 (4H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,10 (1H, s), 5,13 (2H, s), 2,44 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 183,6, 182,4, 150,7, 147,4, 146,6, 143,1, 134,1, 132,8, 132,1, 131,0, 130,4, 130,1, 130,0, 129,0, 128,6, 126,7, 125,8, 125,6, 124,6, 123,2, 122,5, 49,0, 21,7; I.V

(KBr): ν / cm^{-1} : 2927, 1683, 1634, 1593, 1559, 1195, 1176, 685, 568; HRMS (ESI+) m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{INa}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 633.0069; encontrado: 632.0058.

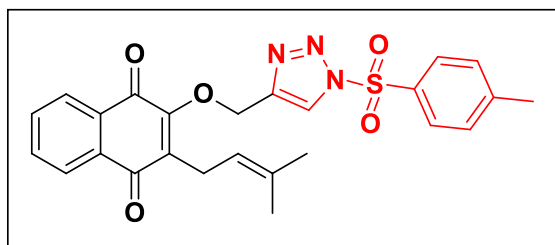


2-((4-acetilfenil)((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)naftaleno-1,4-diona (217): Sólido laranja (110 mg, 0,21 mmol, 53% de rendimento); pf 153-154°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,96-7,92 (5H, m), 7,75 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,38 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,61 (3H, s), 2,45 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 196,6, 183,8, 182,2, 150,7, 149,7, 147,6, 142,9, 134,3, 134,3, 133,1, 132,7, 132,2, 132,1, 130,5, 130,1, 128,7, 126,9, 125,8, 124,4, 122,4, 117,2, 48,8, 26,5, 21,8; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 2918, 1688, 1654, 1591, 1578, 1399, 584.



2-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftaleno-1,4-diona (218): Sólido amarelo (90 mg, 0,19 mmol, 52% de rendimento); pf 113-115°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (1H, s), 8,07-8,06 (2H, m), 7,98 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,72 - 7,70 (2H, m), 7,37 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,89 (1H, s), 5,39 (2H, s), 2,45 (3H, s), 1,92 (3H, s), 1,57 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 185,1 181,5, 154,6, 147,5, 144,3, 144,0, 134,0, 133,5, 132,1, 132,0, 131,4, 130,5, 128,7, 126,5, 126,2, 123,0, 114,3, 65,6, 26,4,

21,8, 21,7; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3139, 2965, 2893, 1673, 1644, 1587, 1398, 1269, 1197, 975, 661, 588.

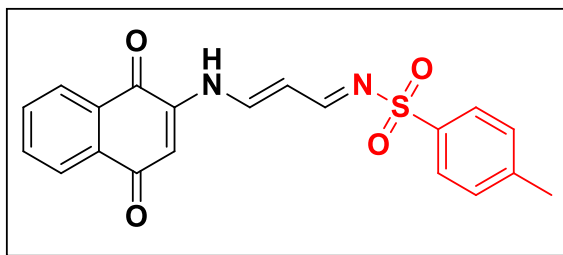


2-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((1-tosil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)naftaleno-1,4-diona

(**219**): Sólido amarelo (100 mg, 0,21 mmol, 94% de rendimento); pf 138-139°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (1H, s), 8,08-8,06 (2H, m), 8,00 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,74 - 7,72 (2H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,54 (2H, s), 5,01 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,22 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,47 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,64 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 184,9, 181,7, 155,6, 147,5, 135,8, 134,0, 133,9, 133,4, 133,0, 132,0, 131,3, 130,5, 128,7, 126,4, 126,2, 123,2, 119,6, 65,6, 25,7, 23,3, 23,2, 21,8, 17,8; I.V (KBr): ν / cm^{-1} : 3138, 2931, 1676, 1639, 1595, 1389, 1196, 959, 668, 586.

1.11 Procedimento para a síntese da metilbenzenosulfonamida-*p*-naftoquinona (221).

Em um tubo de schlenk sob atmosfera inerte e ausência de umidade foram adicionados 1mL de diclorometano seco, 23 mg (0,05 mmol) do *N*-sulfonil-1,2,3-triazol e 2,2 mg (0,005 mmol; 10 mol% do *N*-sulfonil-1,2,3-triazol) da fonte de ródio II. A reação foi mantida sob agitação magnética à 80°C por 12 horas, o fim da reação foi observado via CCD empregando como eluente Hex : AcOEt (8:2). Por fim, o produto foi purificado via coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano com acetato de etila como fase móvel, aumentando-se gradativamente a polaridade (100% Hex à 80% AcOEt).



N-((E)-3-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)elilideno)-4-metilbenzeno sulfonamida (221): Sólido laranja (15 mg, 0,04 mmol, 94% de rendimento); pf 159-160°C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,61 (NH, d, $J = 12$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 8,41 (1H, t, $J = 12,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,78 (1H, s), 6,41 (1H, dd, $J = 12,4$ e $10,3$ Hz), 2,38 (3H, s); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 183,8, 180,8, 171,9, 151,4, 143,9, 143,7, 137,2, 135,4, 133,9, 132,4, 130,9, 130,3, 129,7, 127,4, 126,7, 126,1, 126,0, 110,2, 110,0, 21,5; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 381,0909; encontrado: 381,0854.

1.12 Avaliação Antitumoral

Todas as substâncias descritas foram avaliadas *in vitro* utilizando o ensaio de MTT⁵⁵ contra dez linhagens celulares de cancro: HL-60 (leucemia promielocítica humana), MOLT-4 (leucemia promielocítica humana), HCT-116 (carcinoma do cólon humano), HCT-8 (carcinoma do cólon humano), PC-3 (carcinoma da próstata humana), PC3M (carcinoma da próstata humana), OVCAR-3 (adenocarcinoma de ovário), OVCAR-8 (adenocarcinoma de ovário), OVCAR 8 (adenocarcinoma de ovário), SF-295 (sistema nervoso central), MDA-MB-435 (melanoma humano).

A seletividade dos compostos para uma linhagem de células em proliferação normal foi investigada utilizando o ensaio de MTT com células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC) após 72 horas de exposição ao fármaco. Para testar com as células normais, duas linhagens celulares de fibroblastos de murino, L-929 e V-79, foram usadas. Os linfócitos foram isolados após coleta de sangue periférico de voluntários não-fumante saudáveis que não tinham tomado qualquer medicação pelo menos 15 dias antes



UFMG

da amostragem por um método padrão de centrifugação de densidade de gradiente em Histopaque -1077 (Sigma Aldrich Co. - St. Louis, MO / EUA).

As β -lapachonas ligadas ao calcogênio (S ou Se) foram testados quanto à atividade citotóxica contra várias linhagens de células de cancro humano obtida de National Cancer Institute, NCI (Bethesda, MD). As células L-929 (fibroblastos de rato células L clone NCTC 929) foram obtidas da American Type Culture Collection (Manassas, VA), e os fibroblastos de pulmão de hamster (células V-79) foram gentilmente cedidas pelo Dr. JAP Henriques (UFRGS). Células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foram isoladas de sangue heparinizado, doadores de todas as linhas celulares de cancro e de PBMC foram mantidos em meio RPMI 1640. L-929 e células V-79 foram cultivadas em condições padrão em meio MEM com sais de Earle. Todos os meios de cultura foram suplementados 20 % (PBMC) ou 10 % (cancro L-929 e células V-79) de soro fetal bovino, 2 μ M de glutamina, 100 U / mL de penicilina, 100 μ g / mL de estreptomicina a 37°C com 5 % de CO₂. Todos os compostos testados foram dissolvidos em DMSO. A concentração final de DMSO no meio de cultura foi mantida constante (0,1 %, v / v). A doxorrubicina (0,001-1,10 μ M) foi utilizada como o controle positivo. A viabilidade celular foi determinada pela redução do corante amarelo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) a um produto azul.⁶²

APÊNDICE

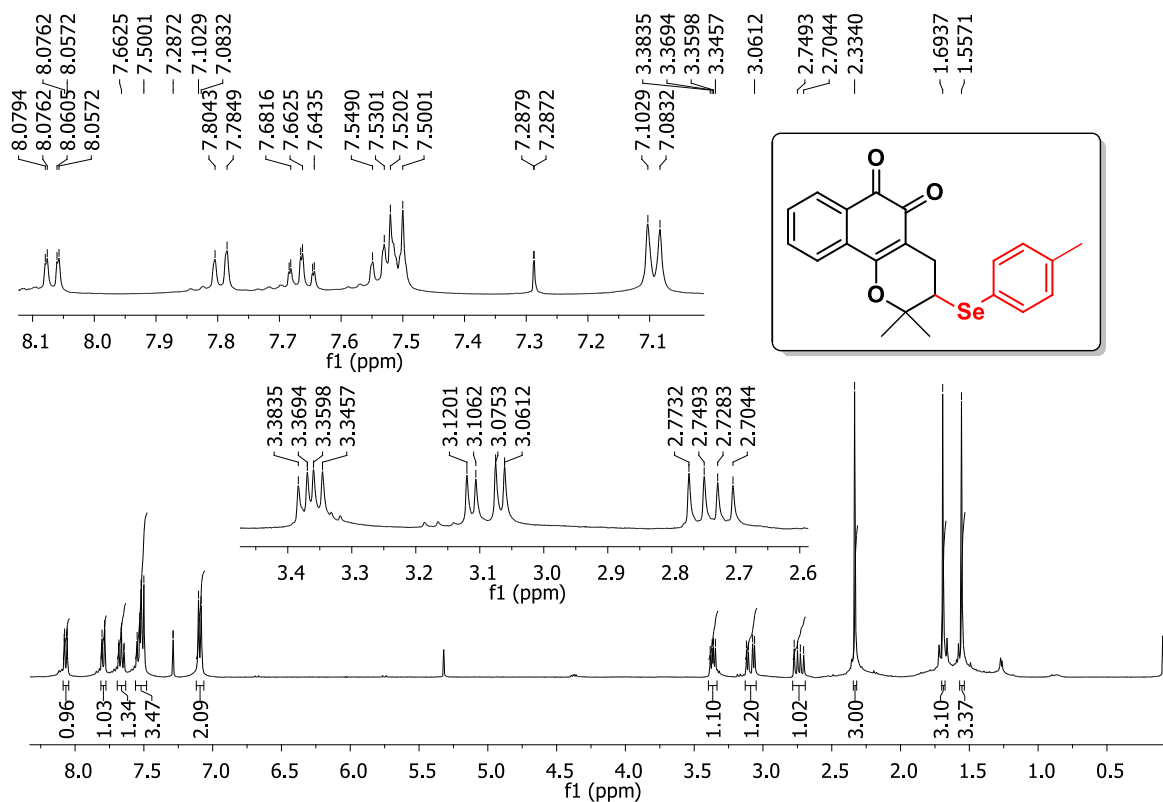


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (77).

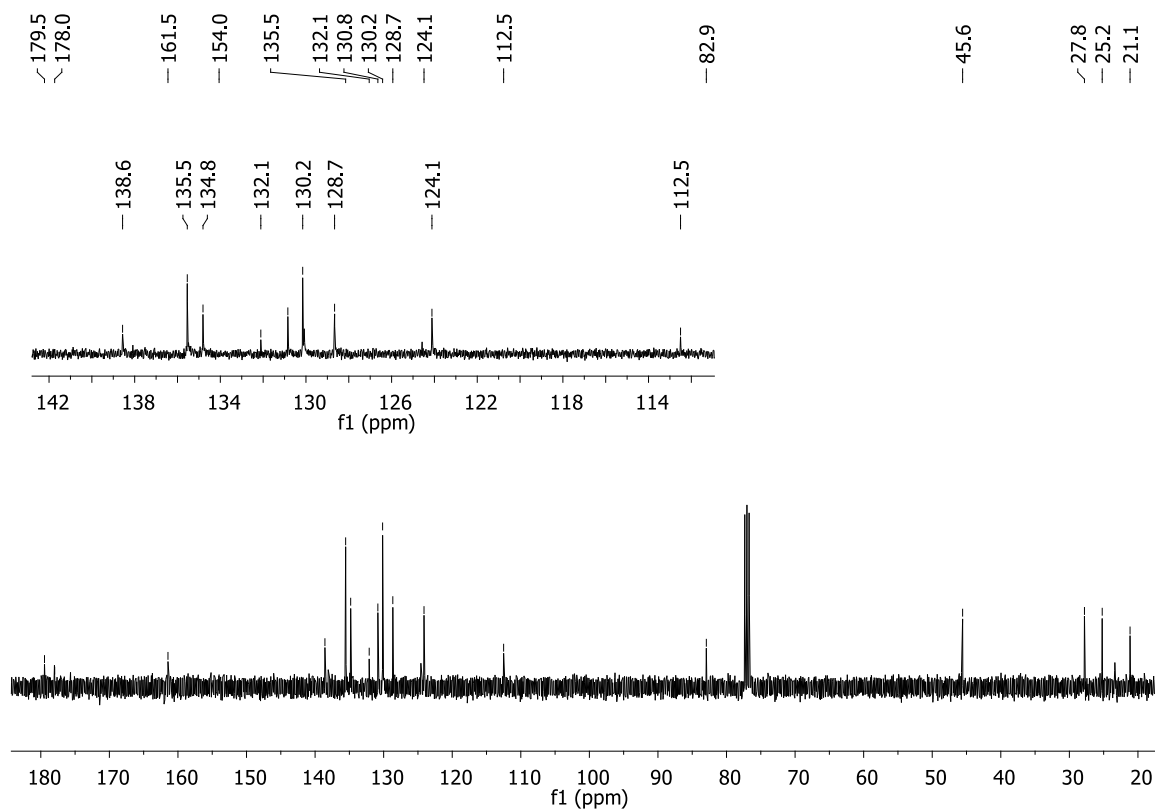


Figura 45. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (77).

Acquisition Parameter					
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	200 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

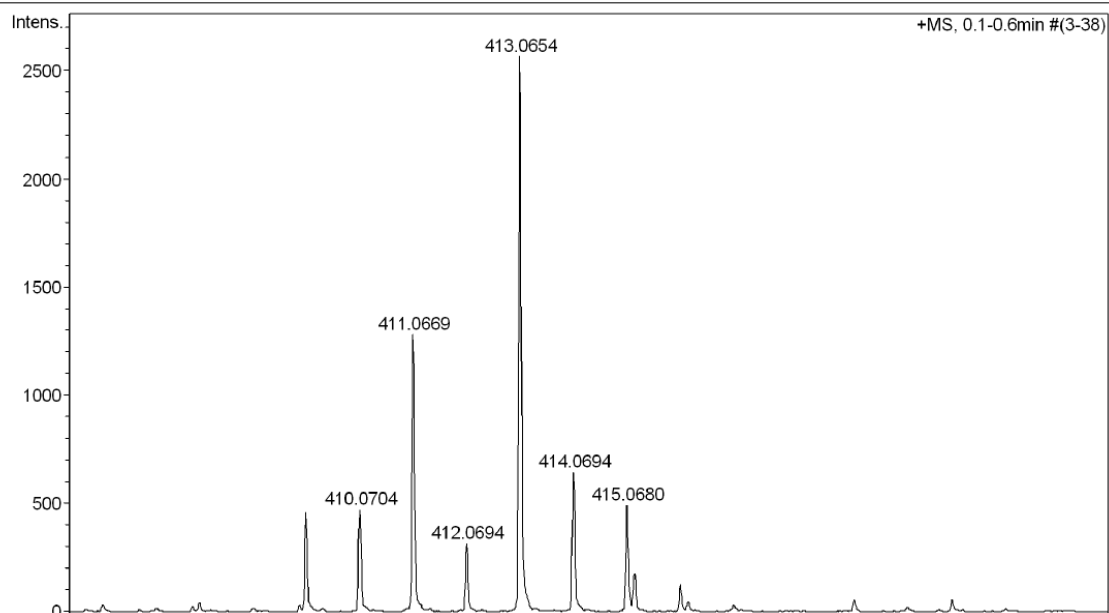


Figura 46. Espectro de massas de alta resolução do composto (77).

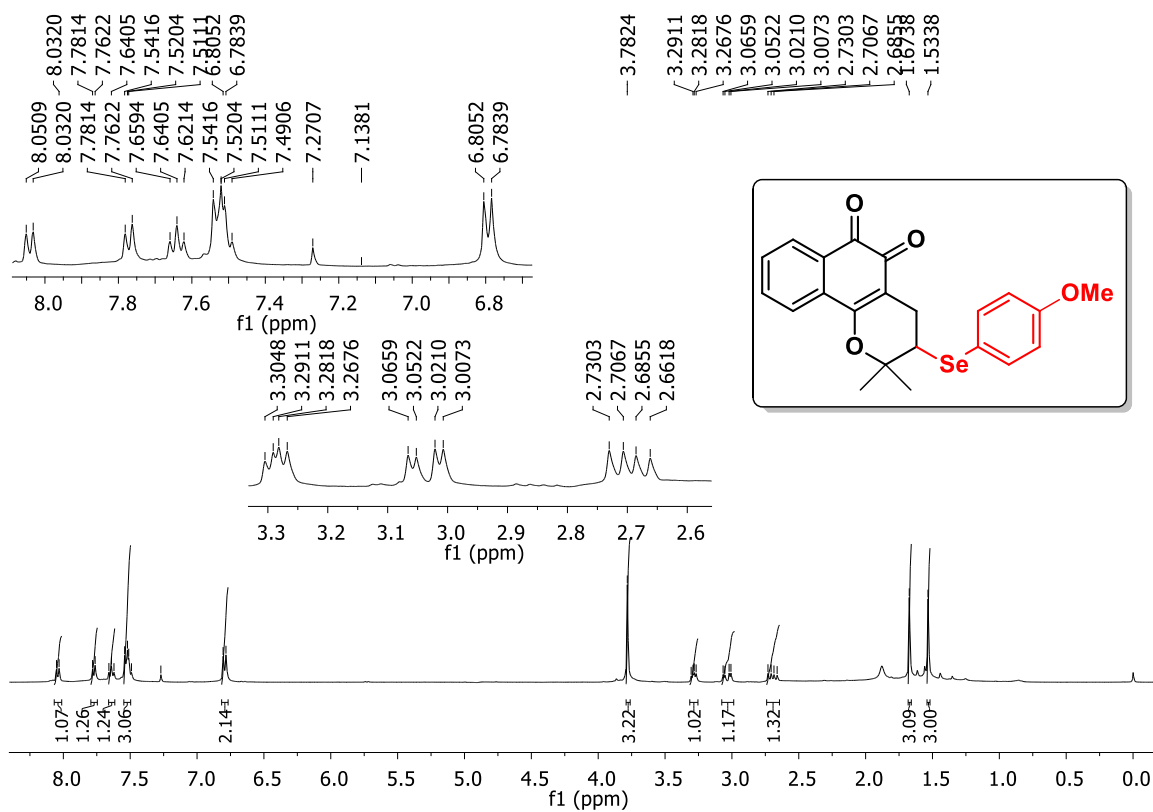


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (78).

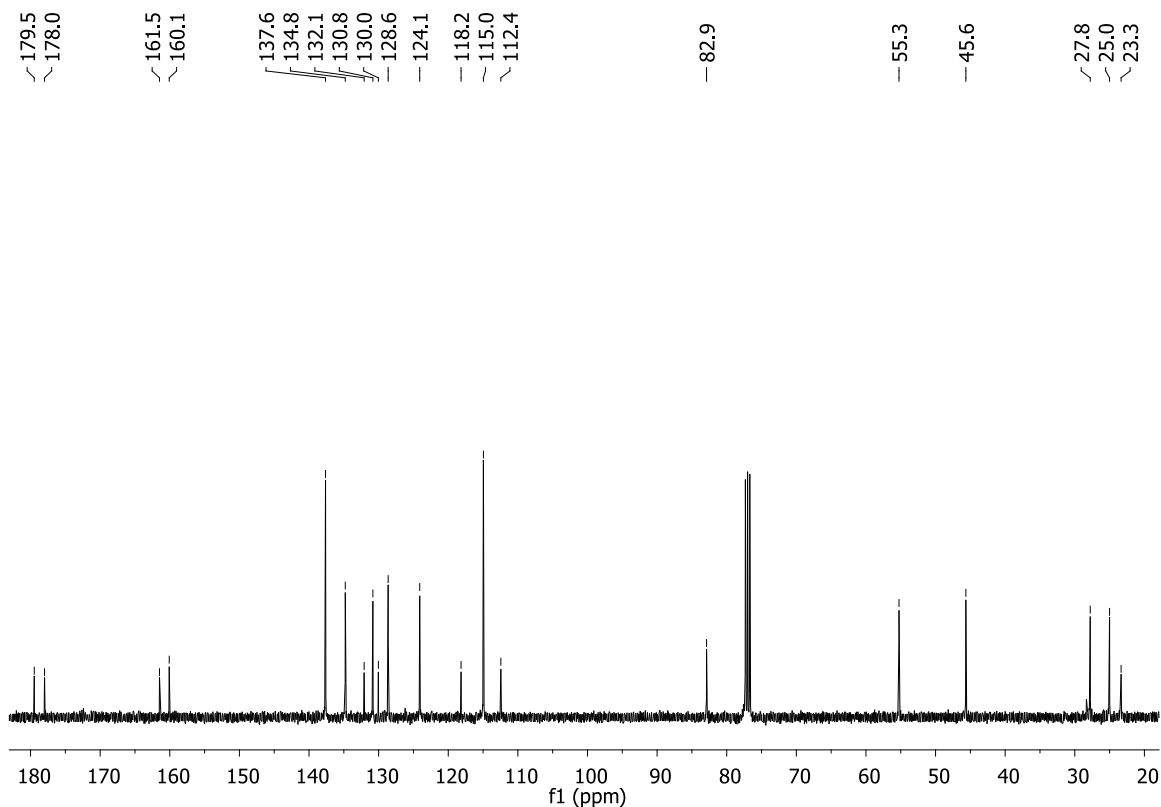


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**78**).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	900 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

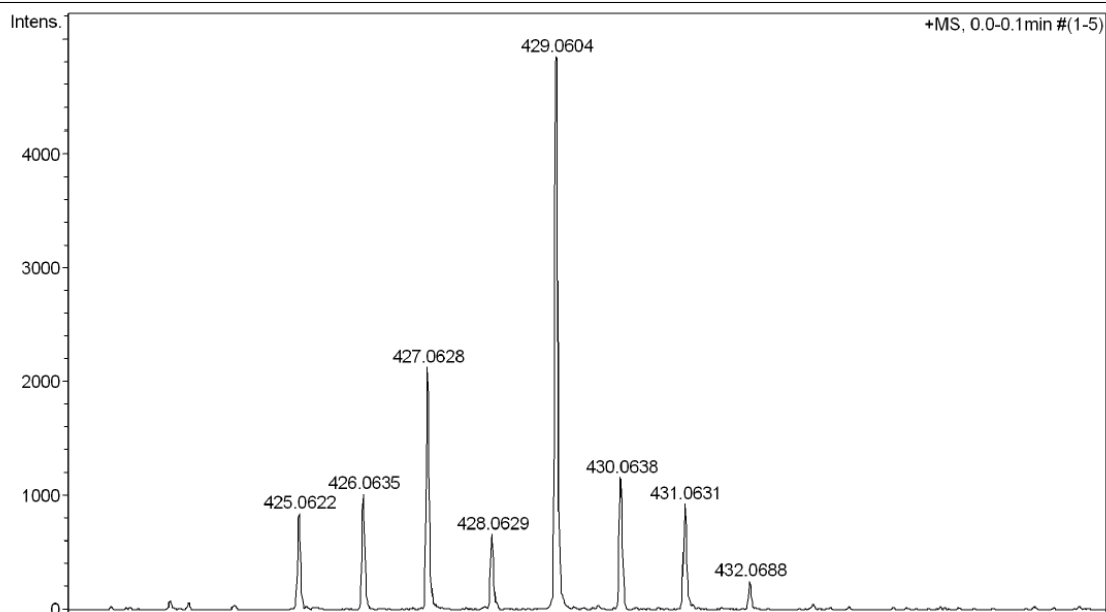


Figura 49. Espectro de massas de alta resolução do composto (**78**).

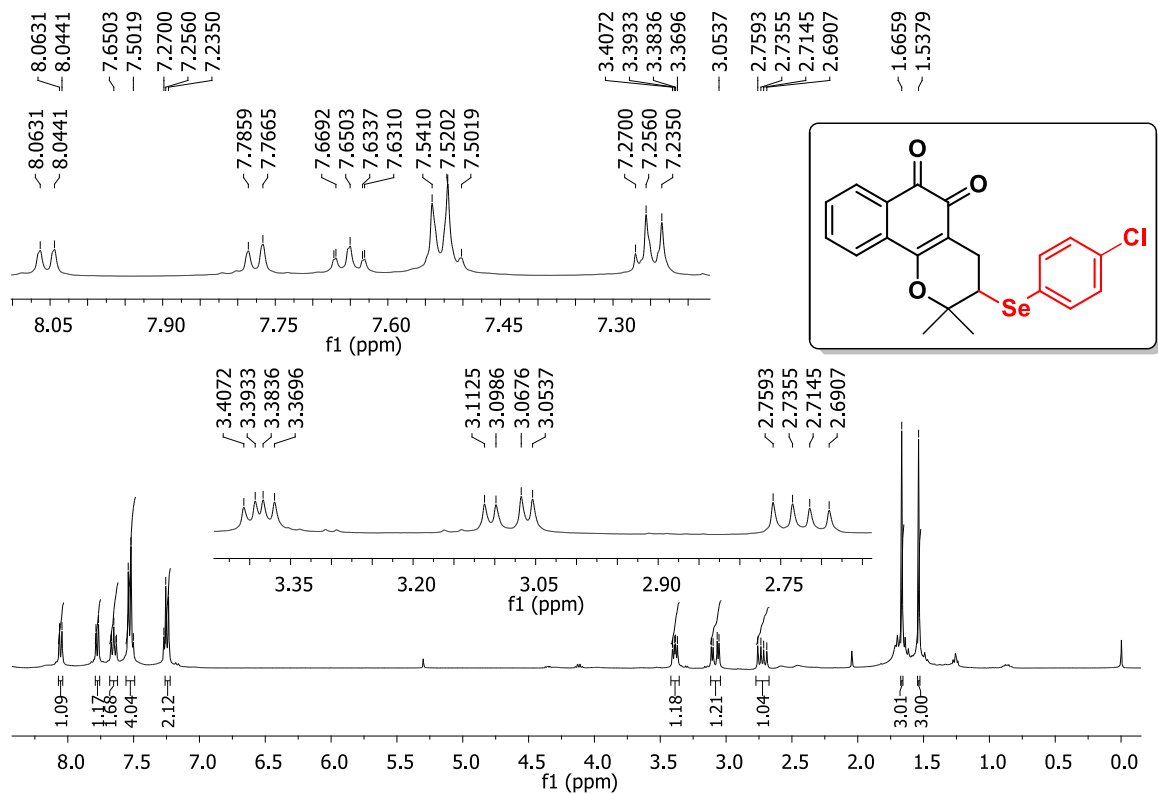


Figura 50. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (79).

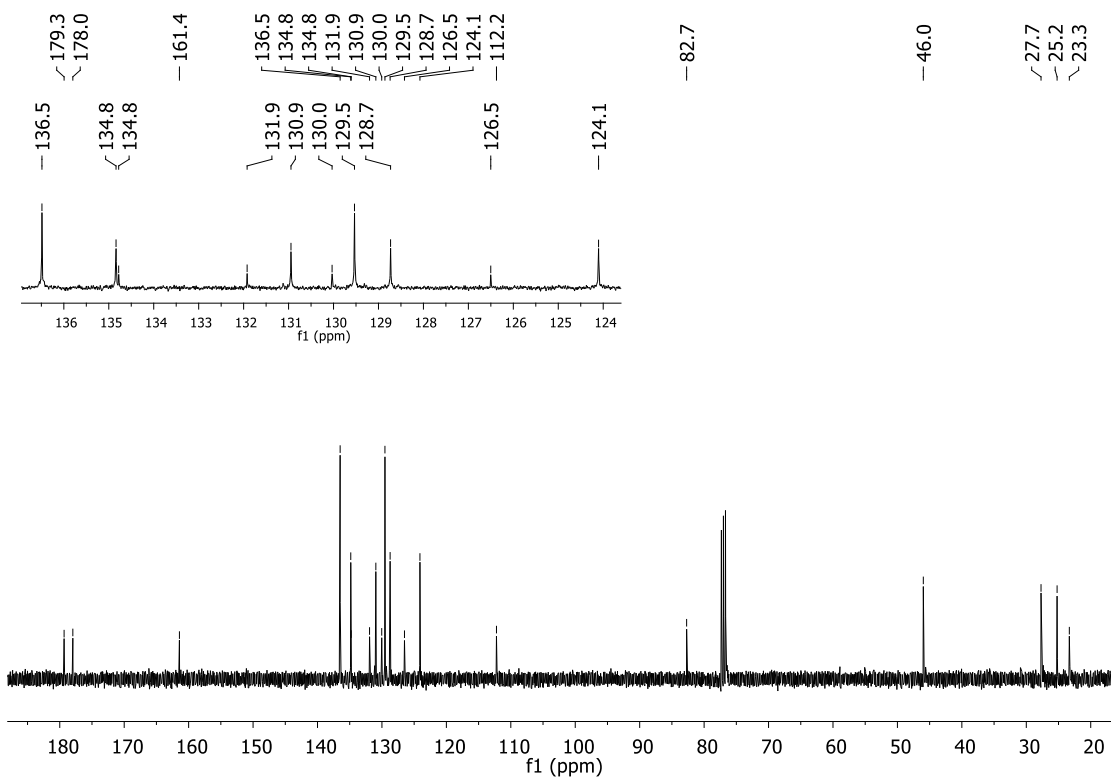


Figura 51. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (79).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	900 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

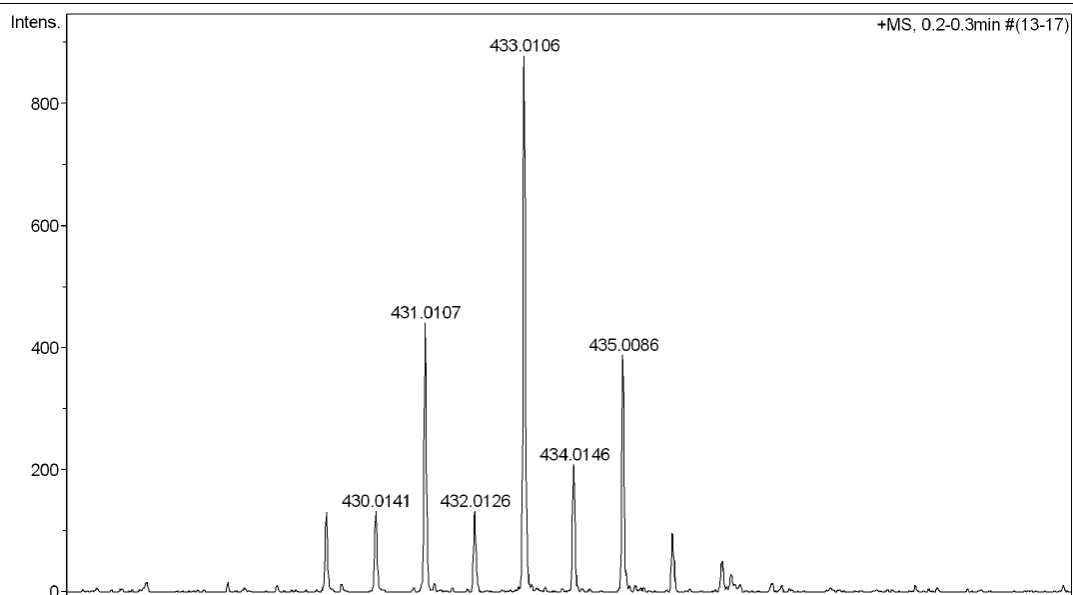


Figura 52. Espectro de massas de alta resolução do composto (79).

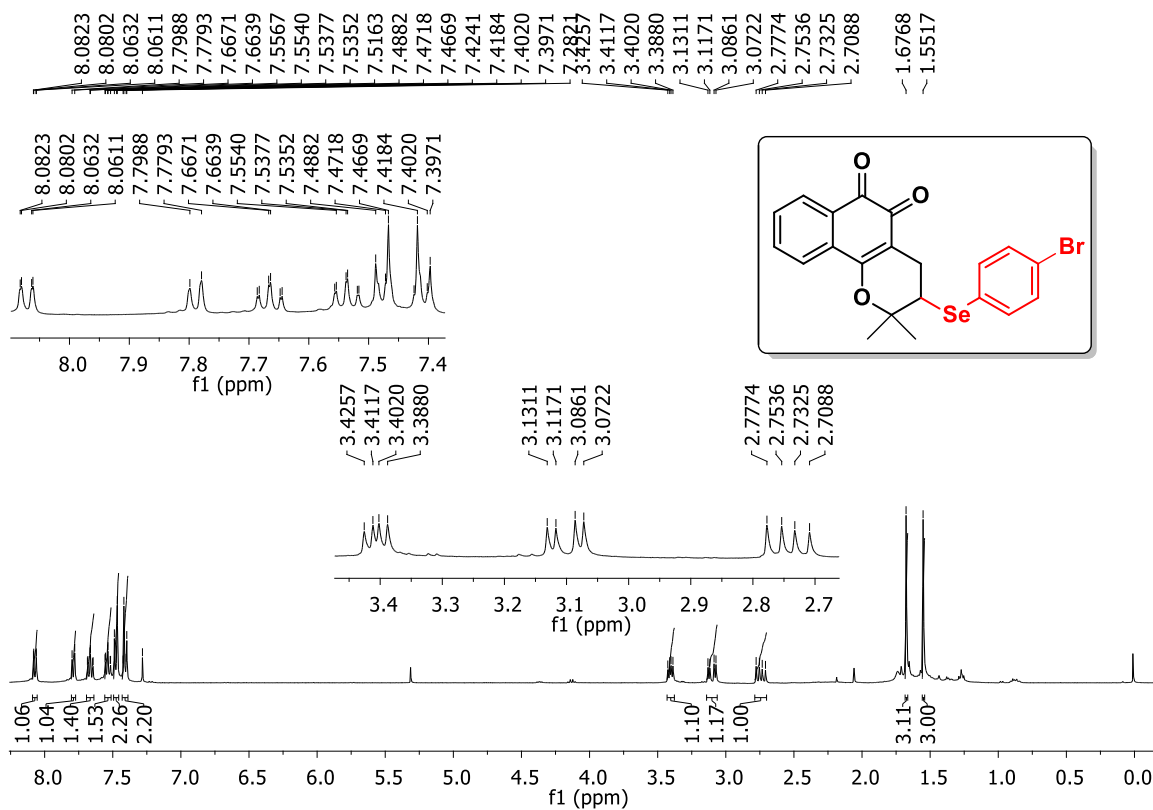


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (80).

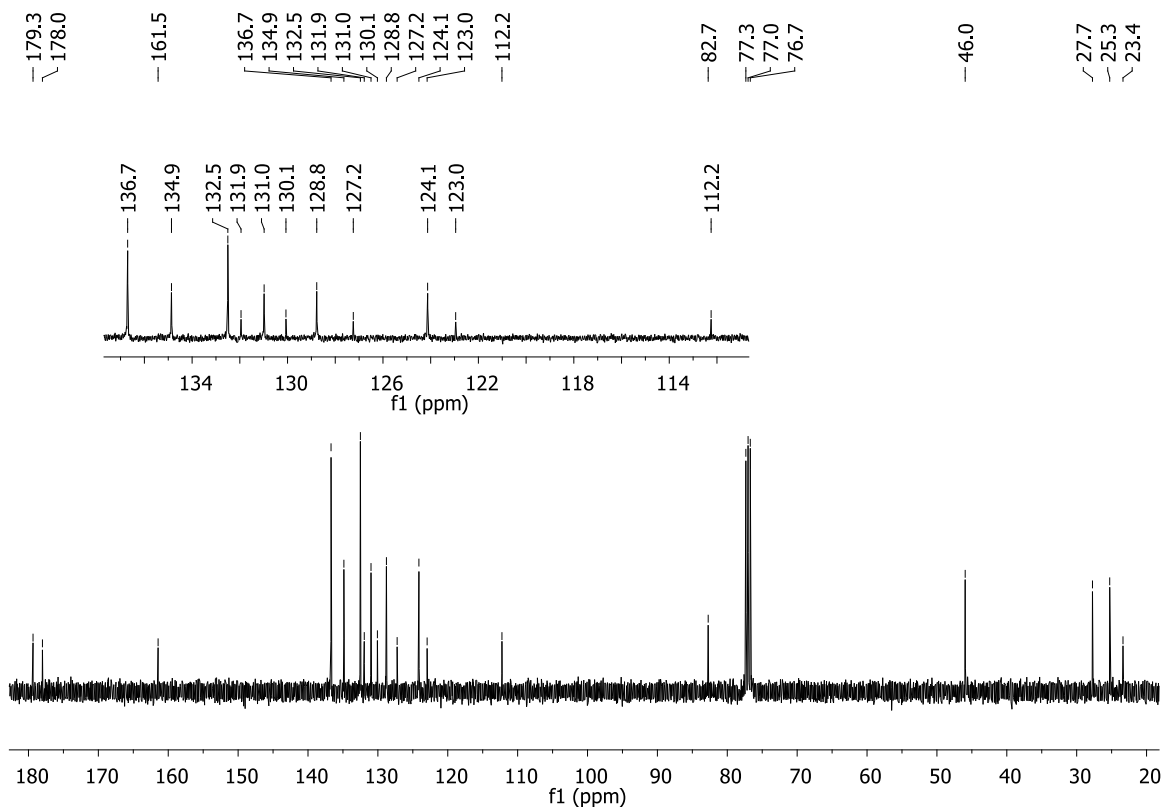


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (80).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1200 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	300 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1550 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

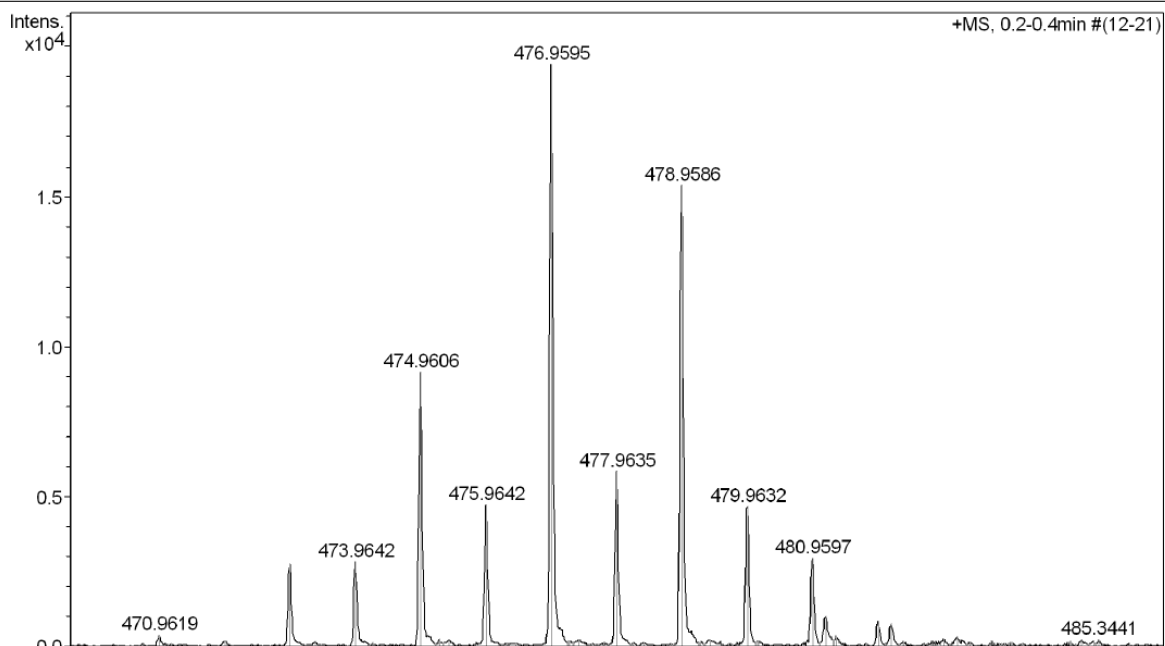


Figura 55. Espectro de massas de alta resolução do composto (80).

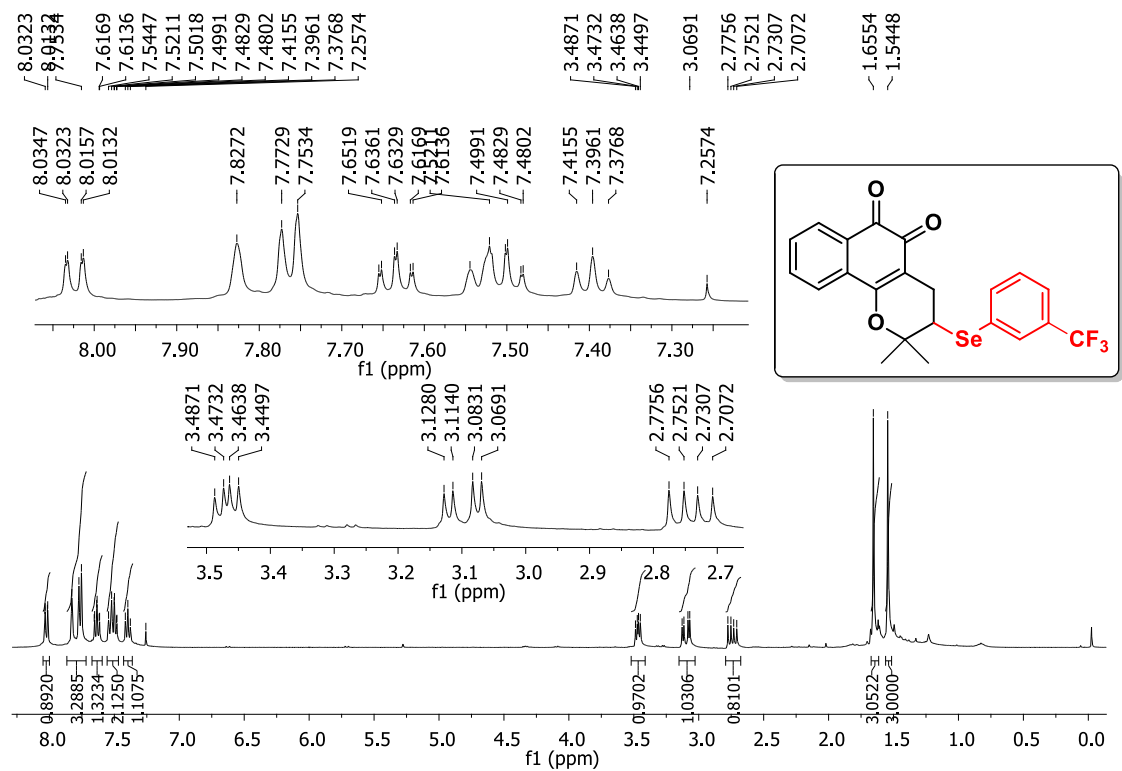


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (81).

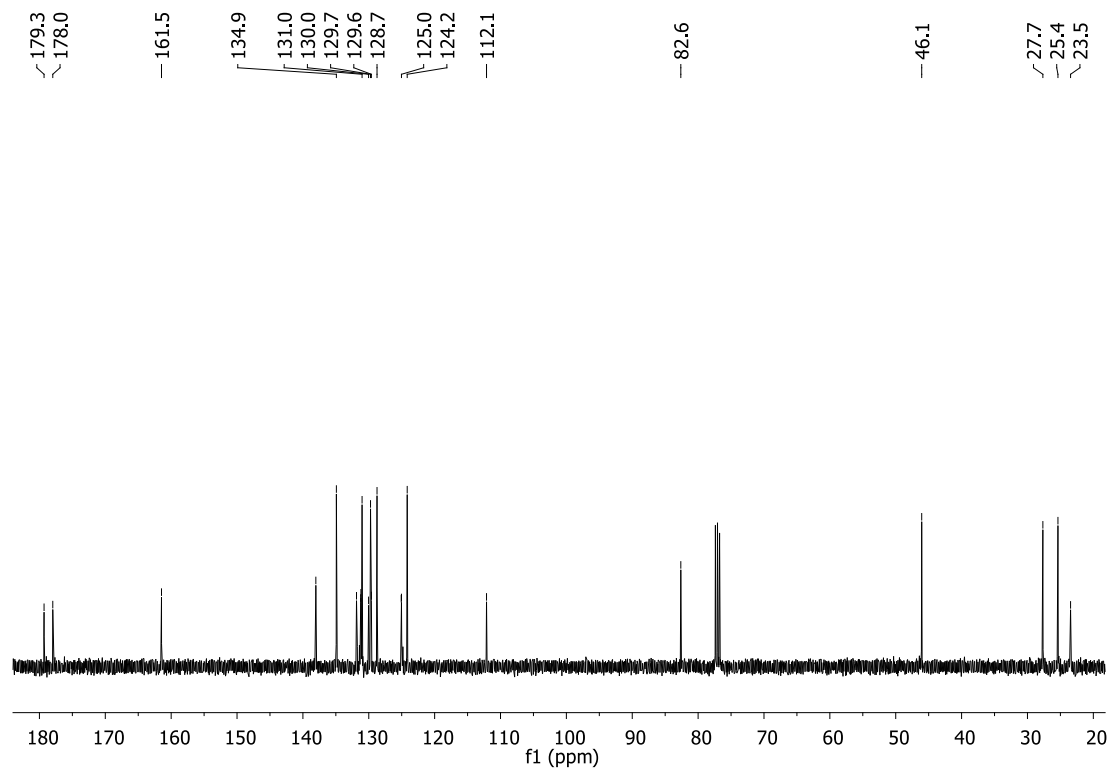


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (81).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

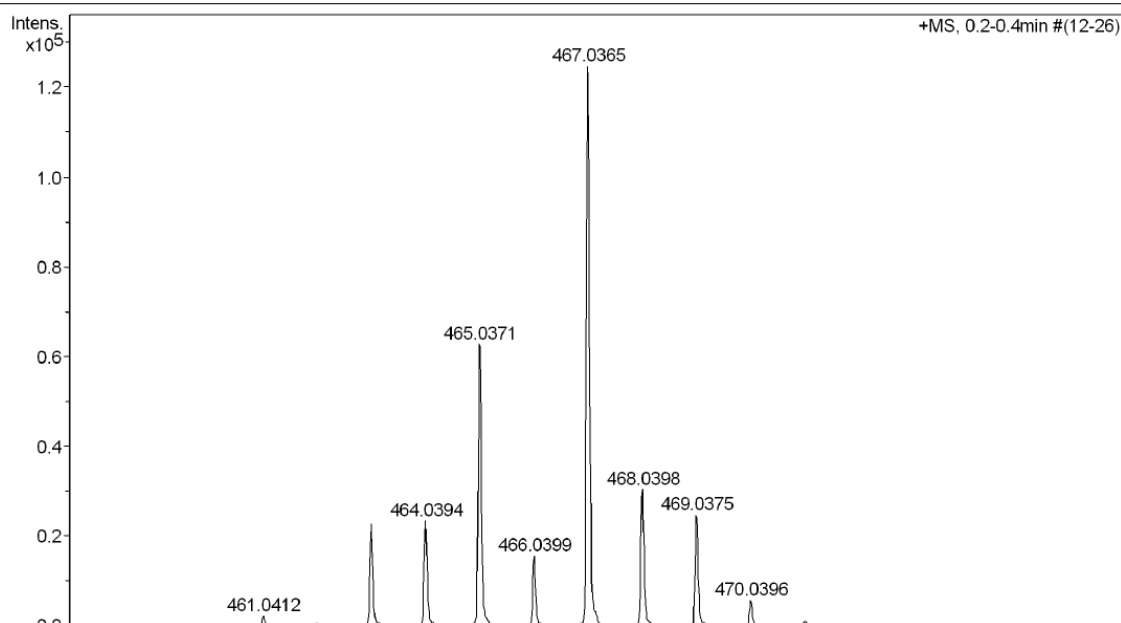


Figura 58. Espectro de massas de alta resolução do composto (81).

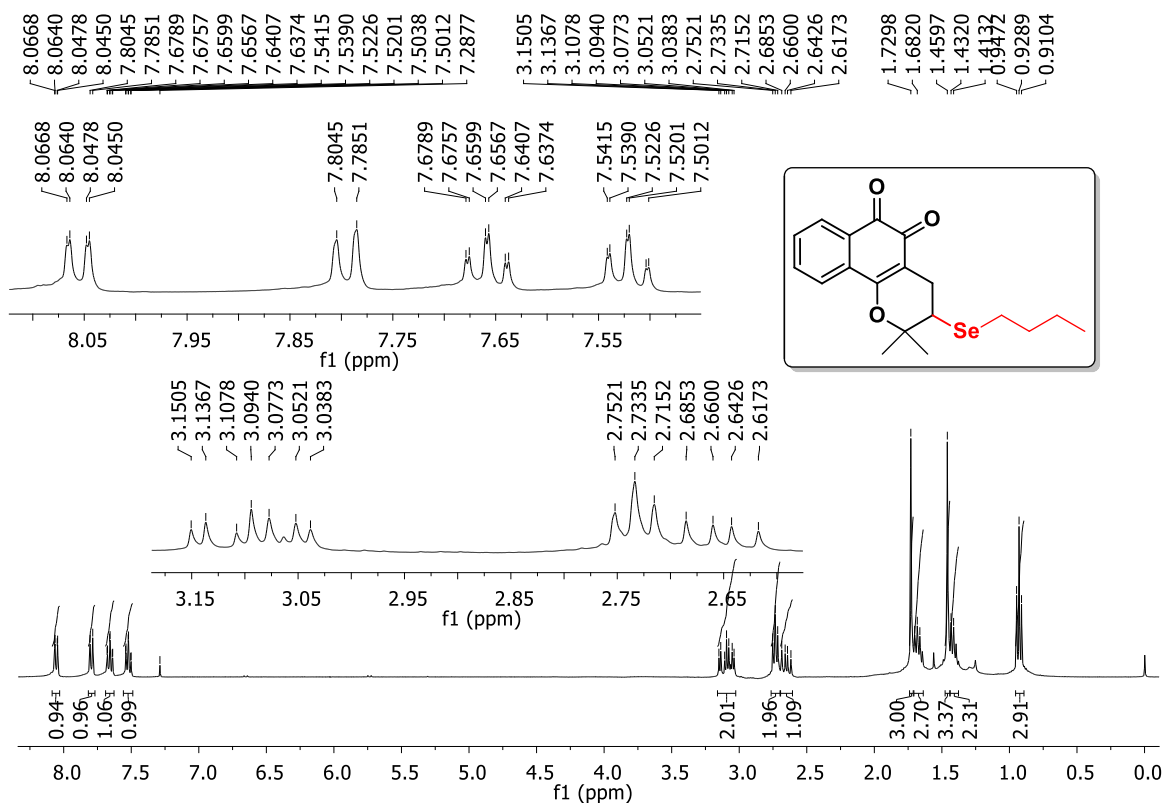


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (82).

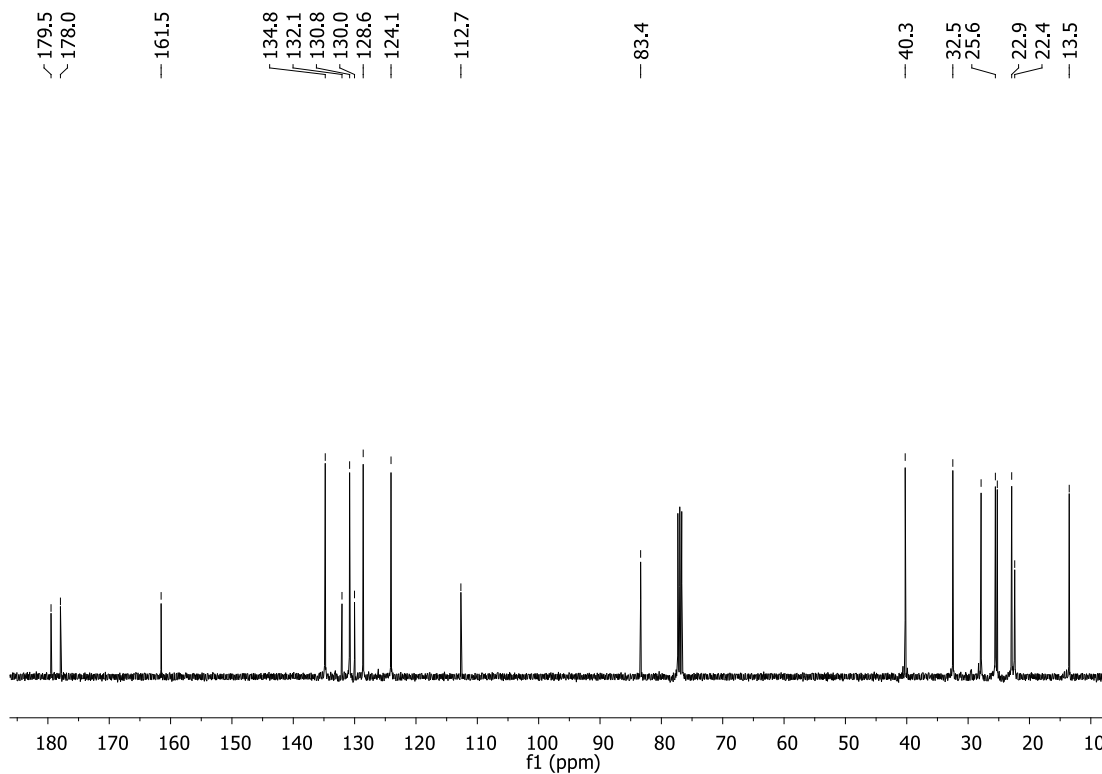


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**82**).

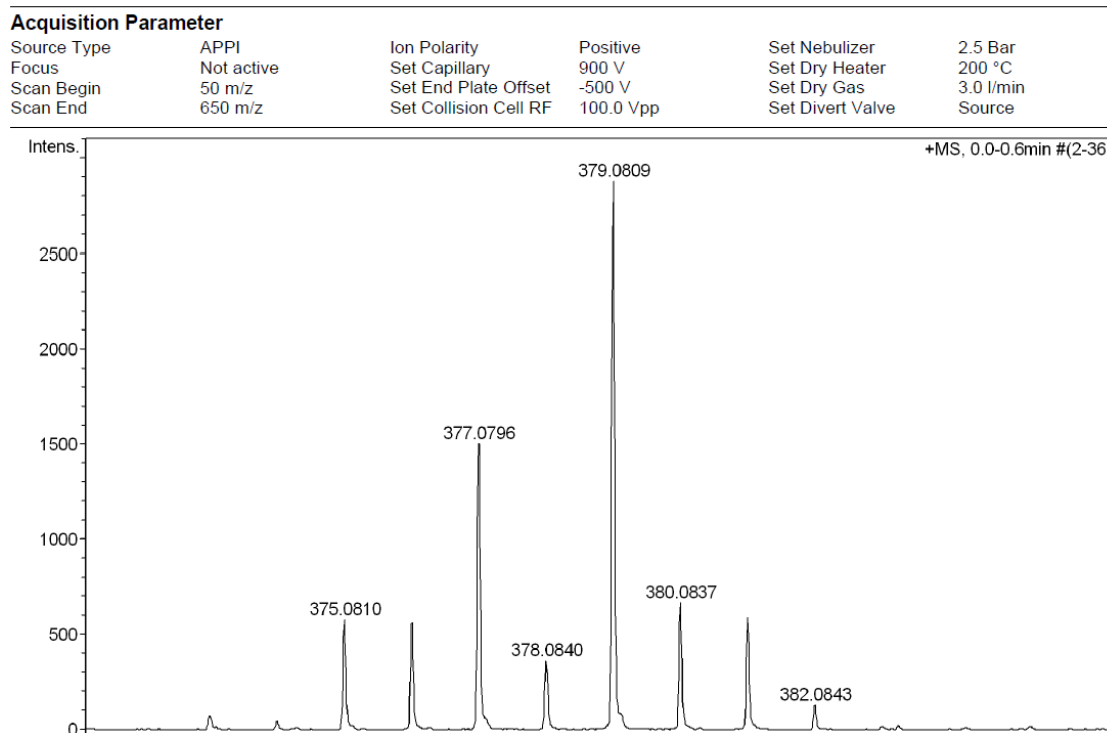


Figura 61. Espectro de massas de alta resolução do composto (**82**).

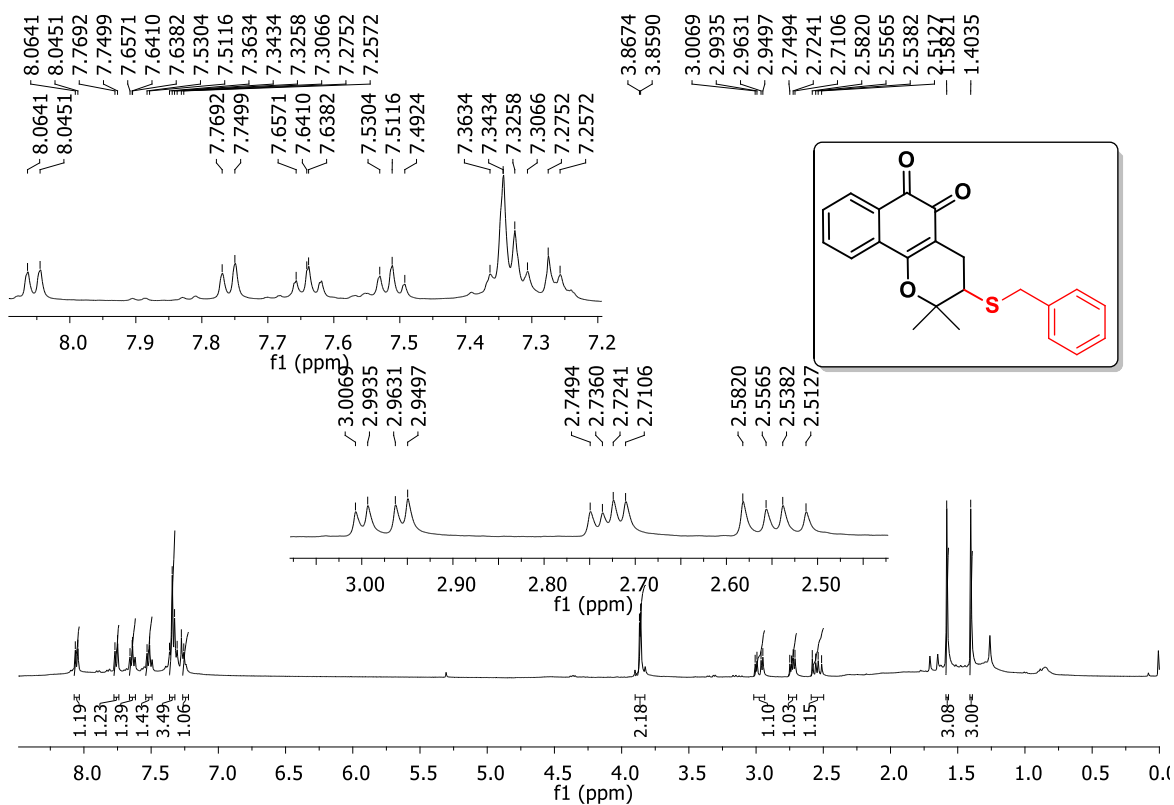


Figura 62. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (83).

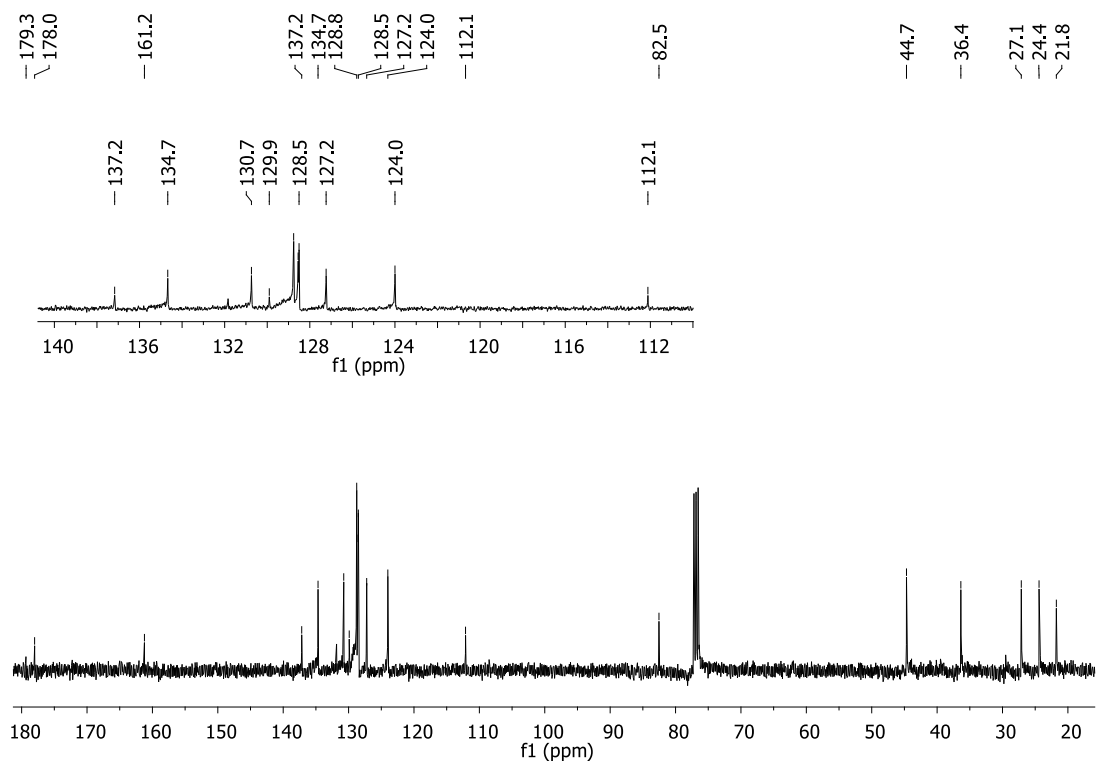


Figura 63. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (83).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

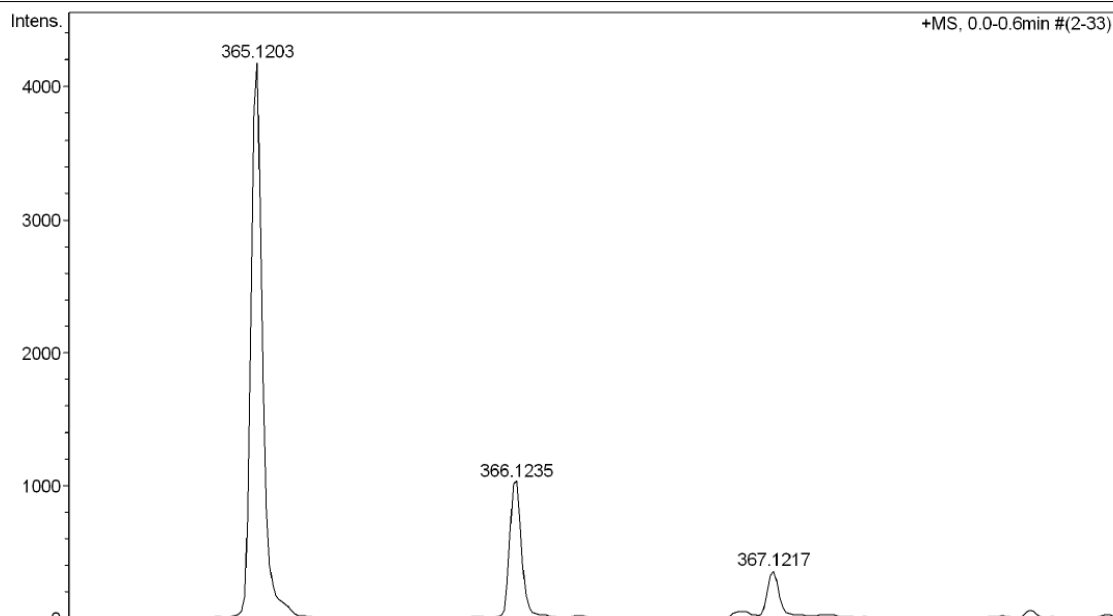


Figura 64. Espectro de massas de alta resolução do composto (83).

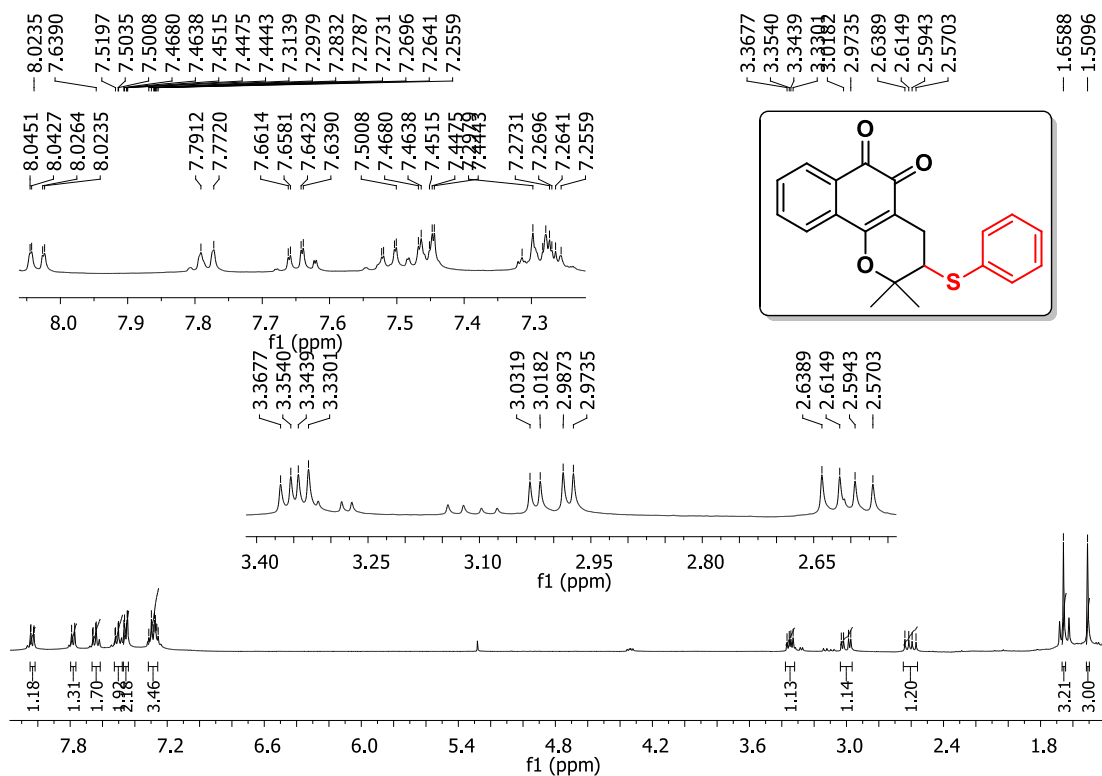


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (84).

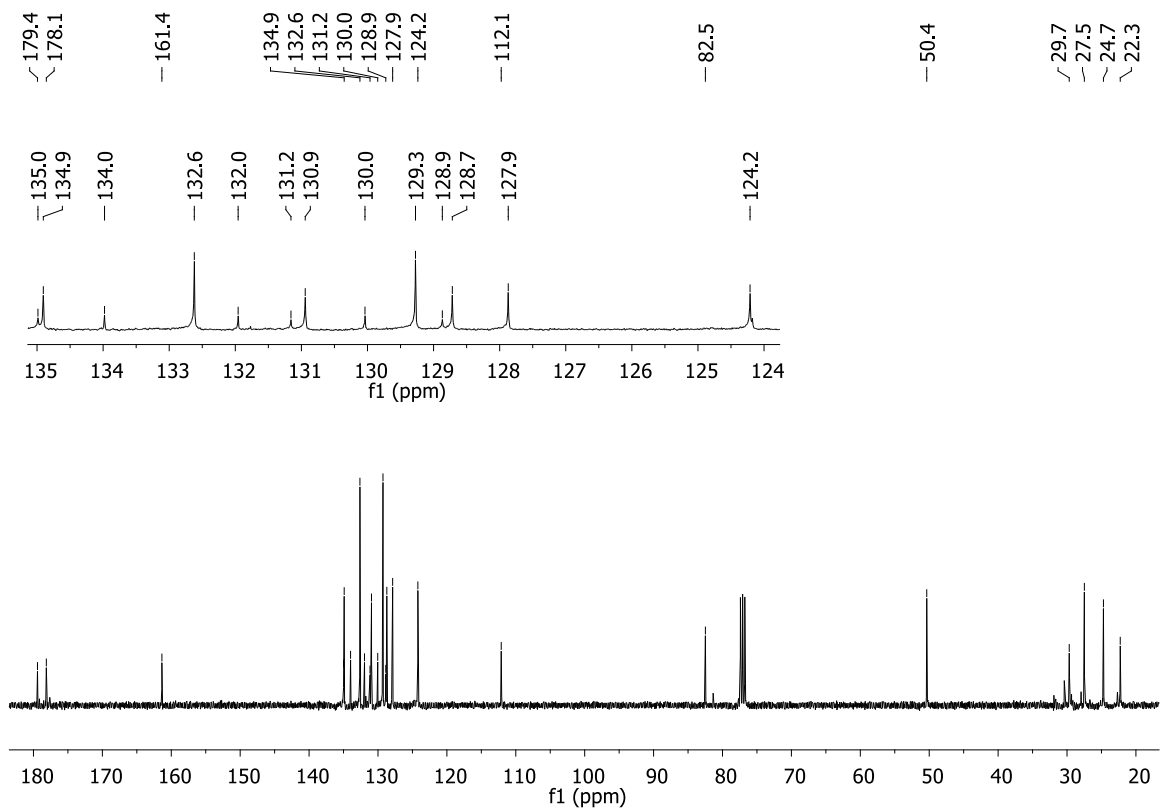


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**84**).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	600 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

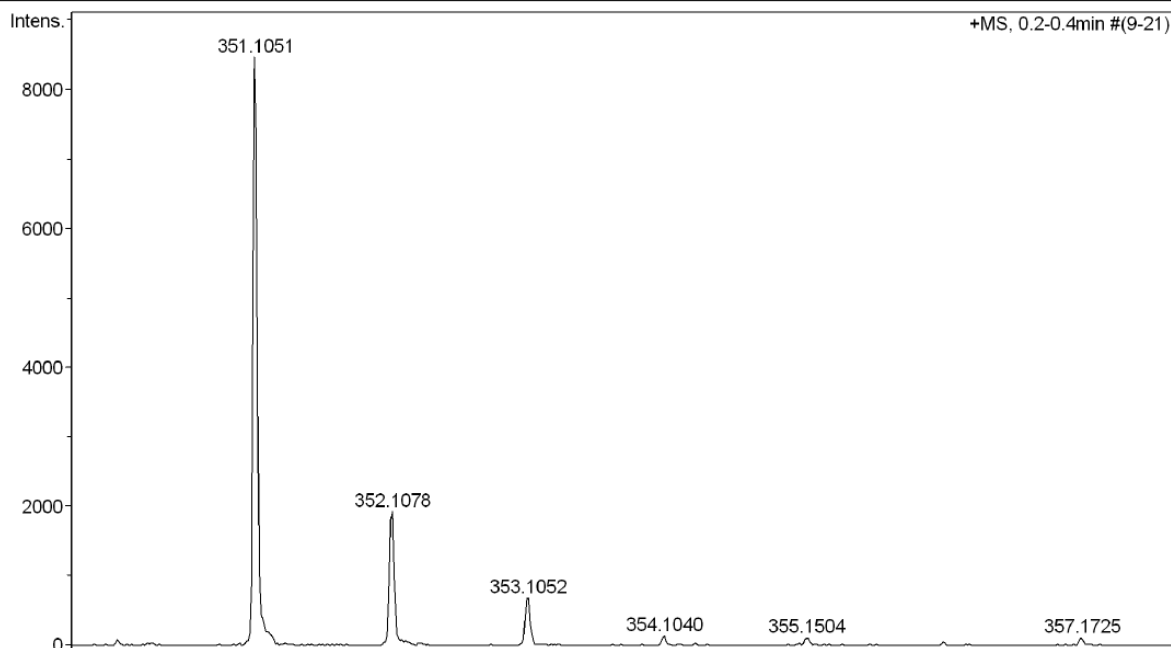


Figura 67. Espectro de massas de alta resolução do composto (**84**).

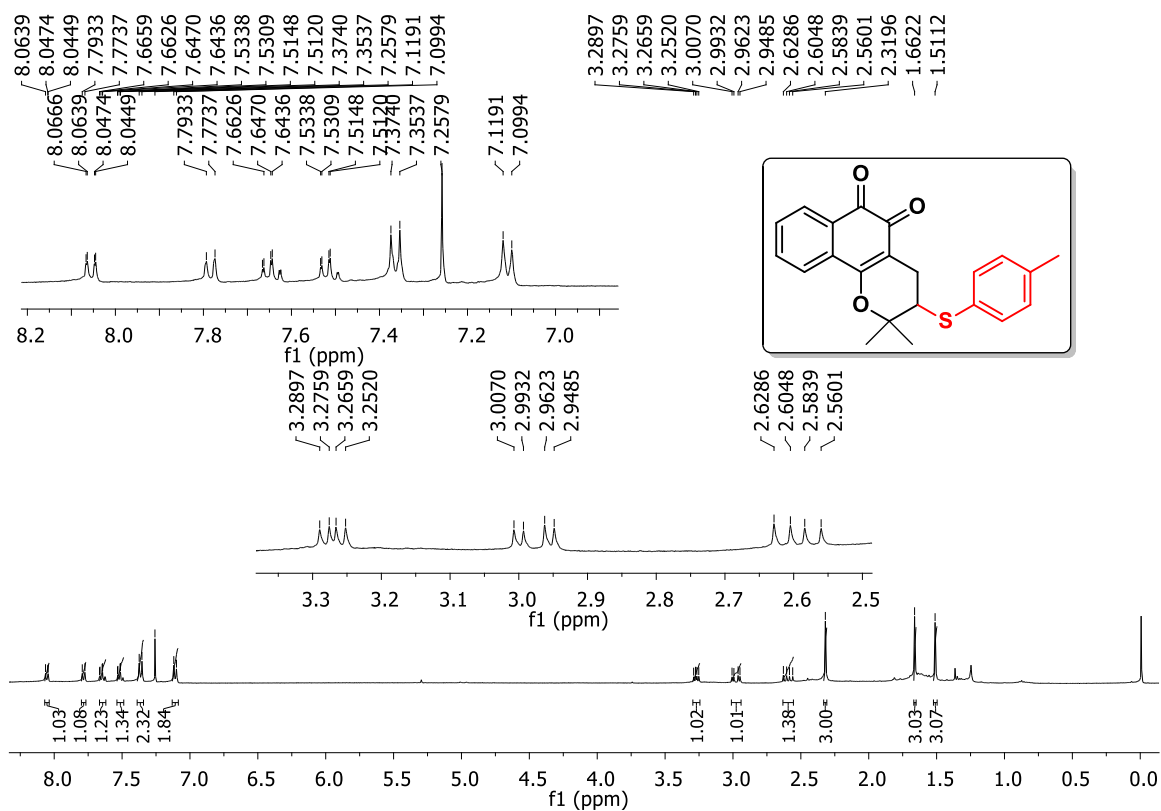


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (85).

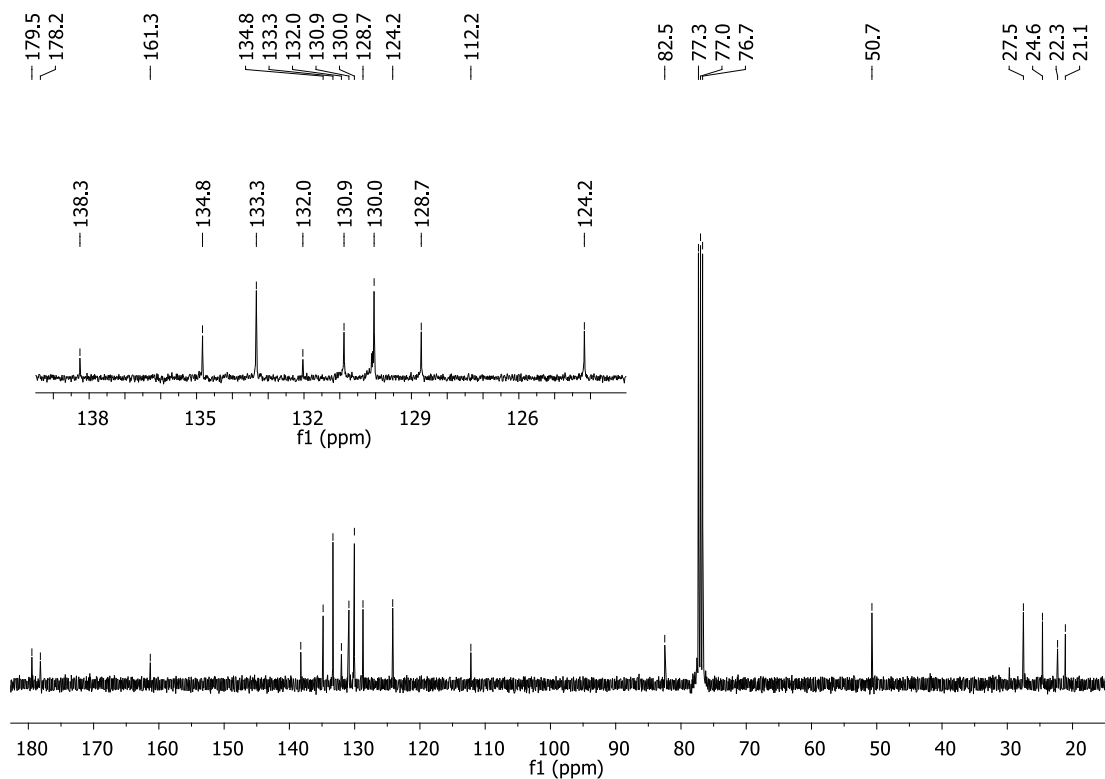


Figura 69. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (85).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	150.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

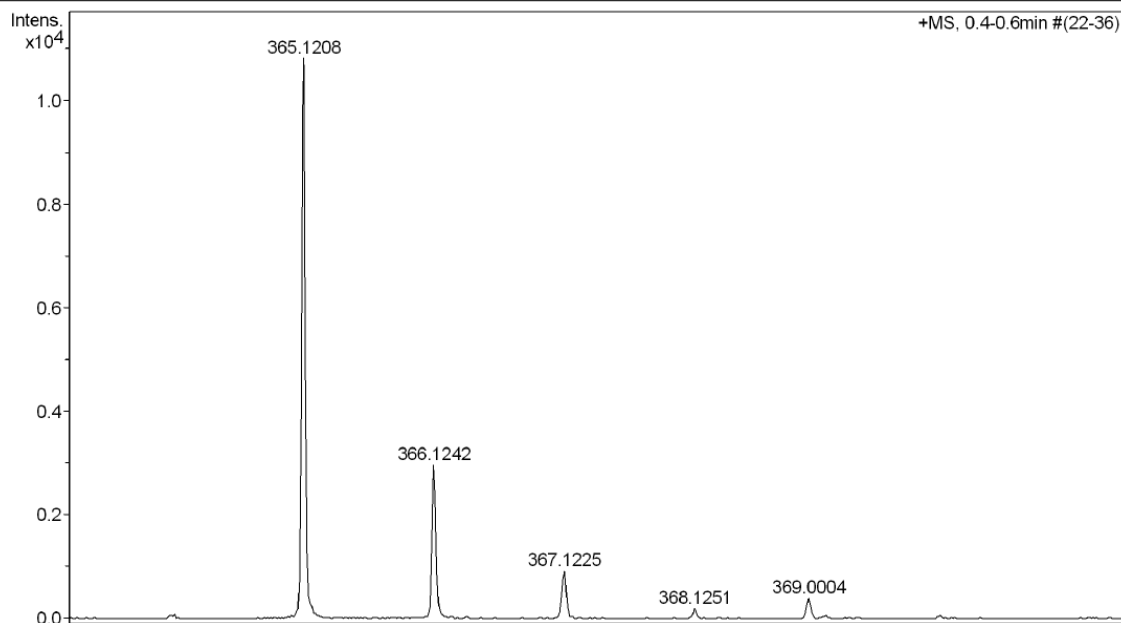


Figura 70. Espectro de massas de alta resolução do composto (85).

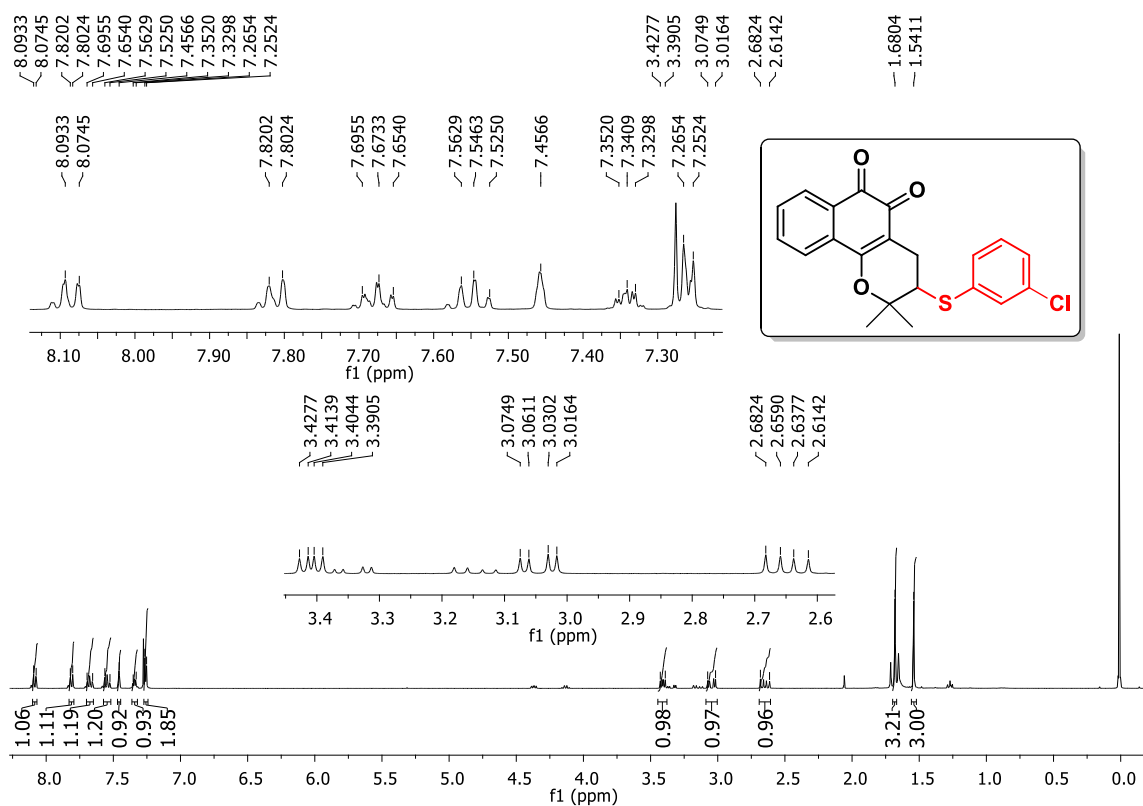


Figura 71. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (86).

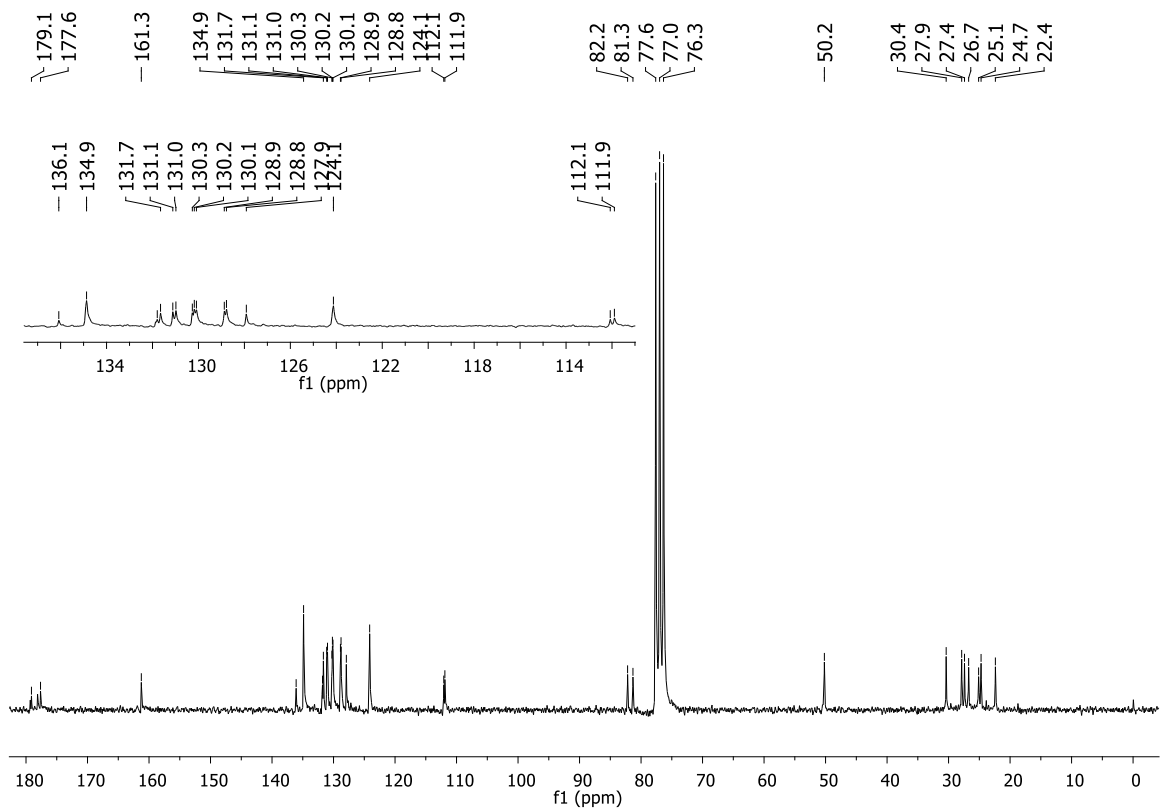


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**86**).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

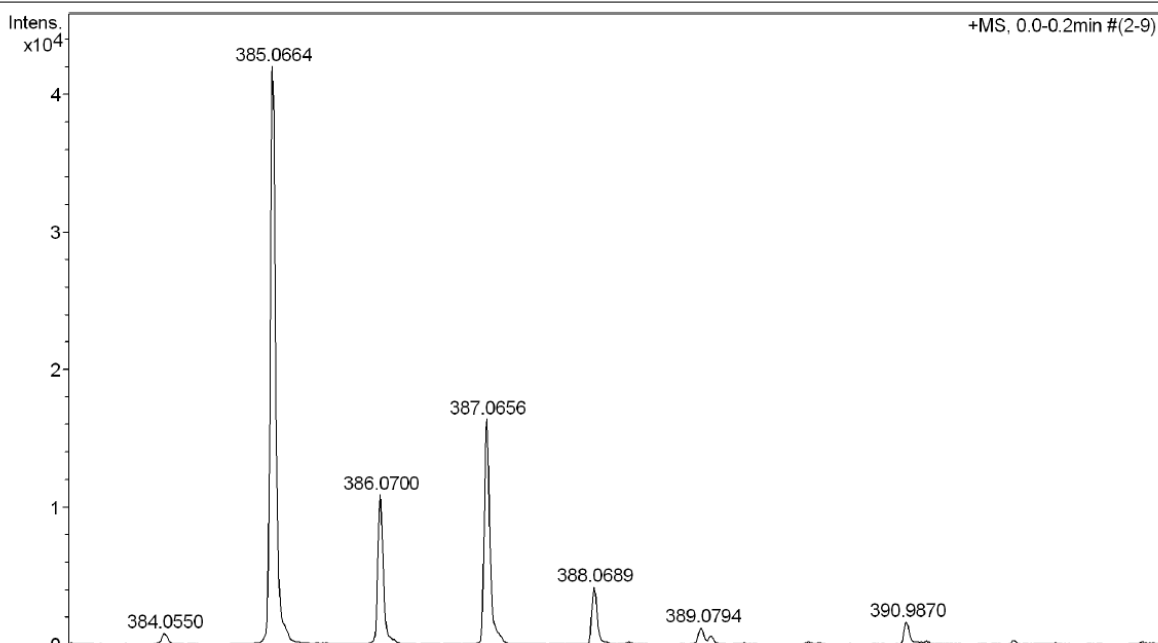


Figura 73. Espectro de massas de alta resolução do composto (**86**).

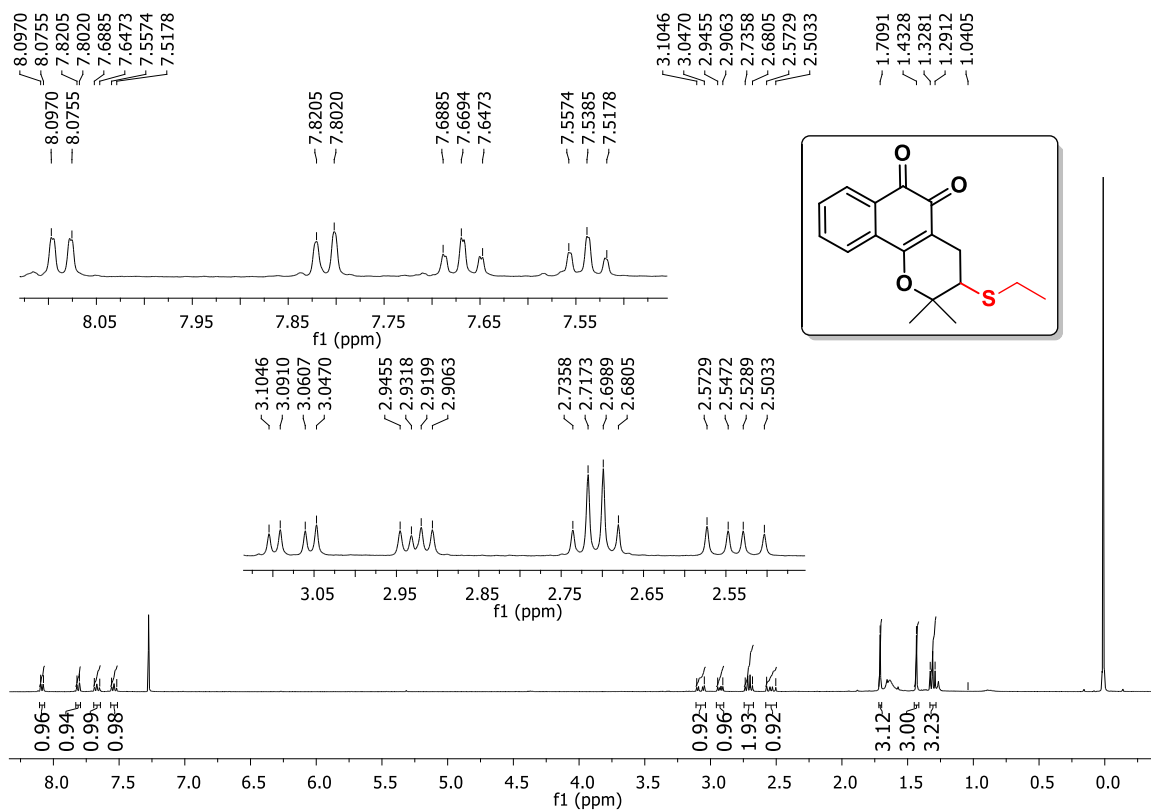


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (87).

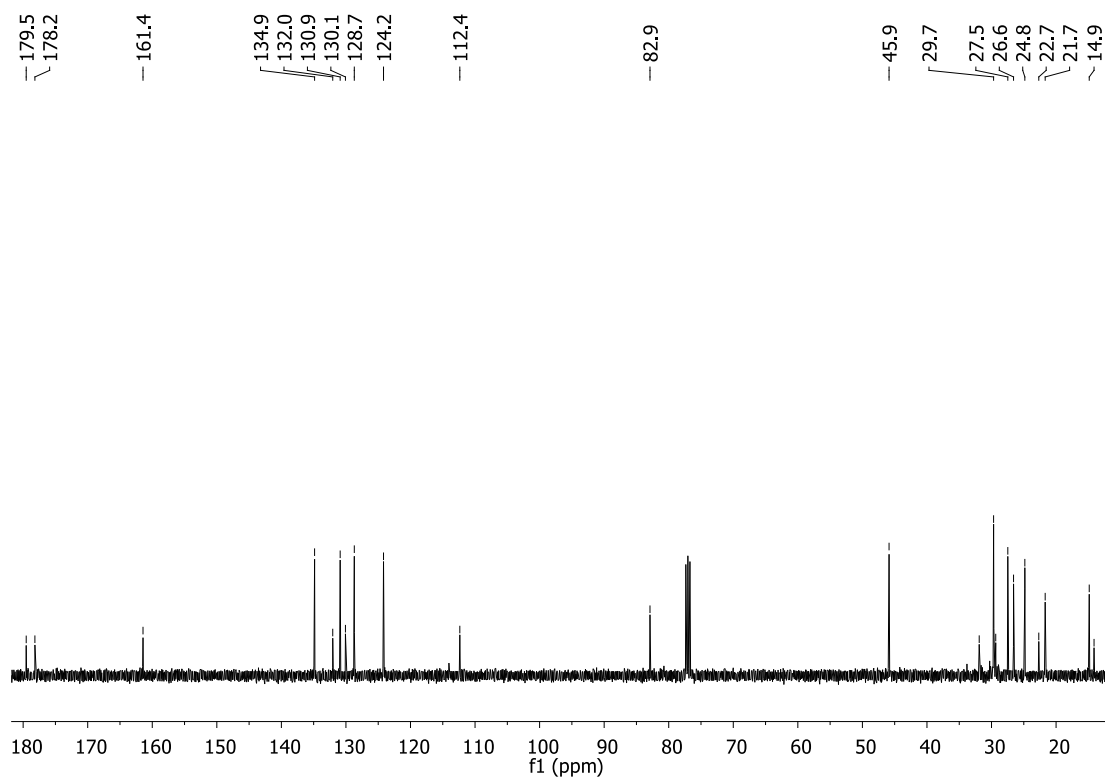


Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (87).

Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	650 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

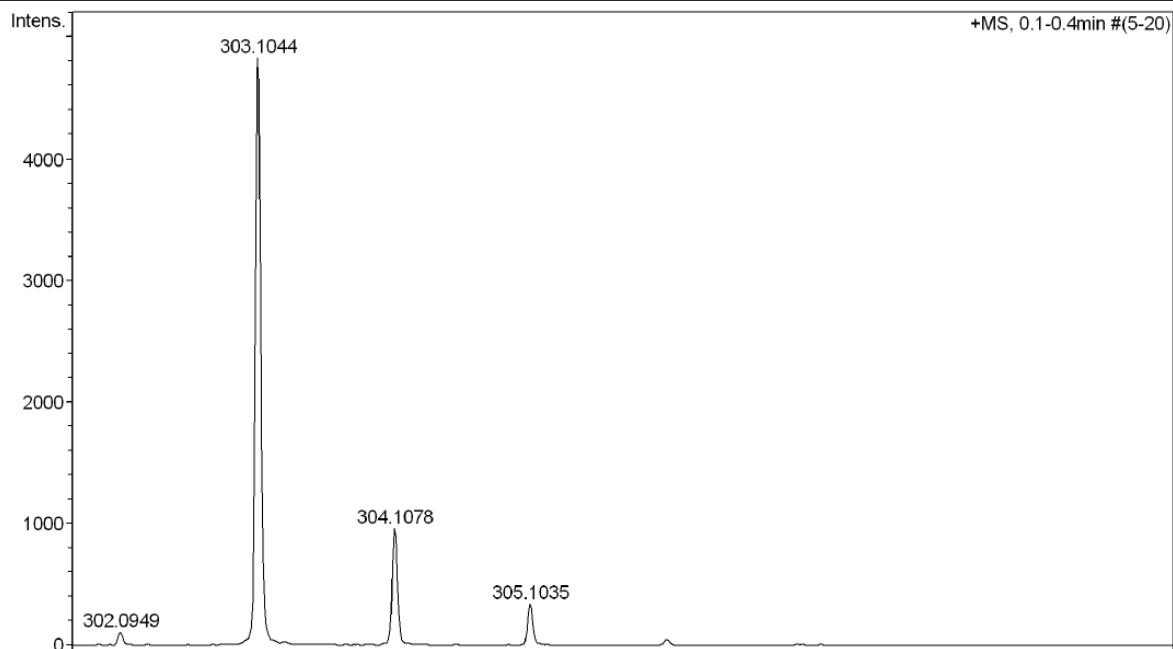


Figura 76. Espectro de massas de alta resolução do composto (**87**).

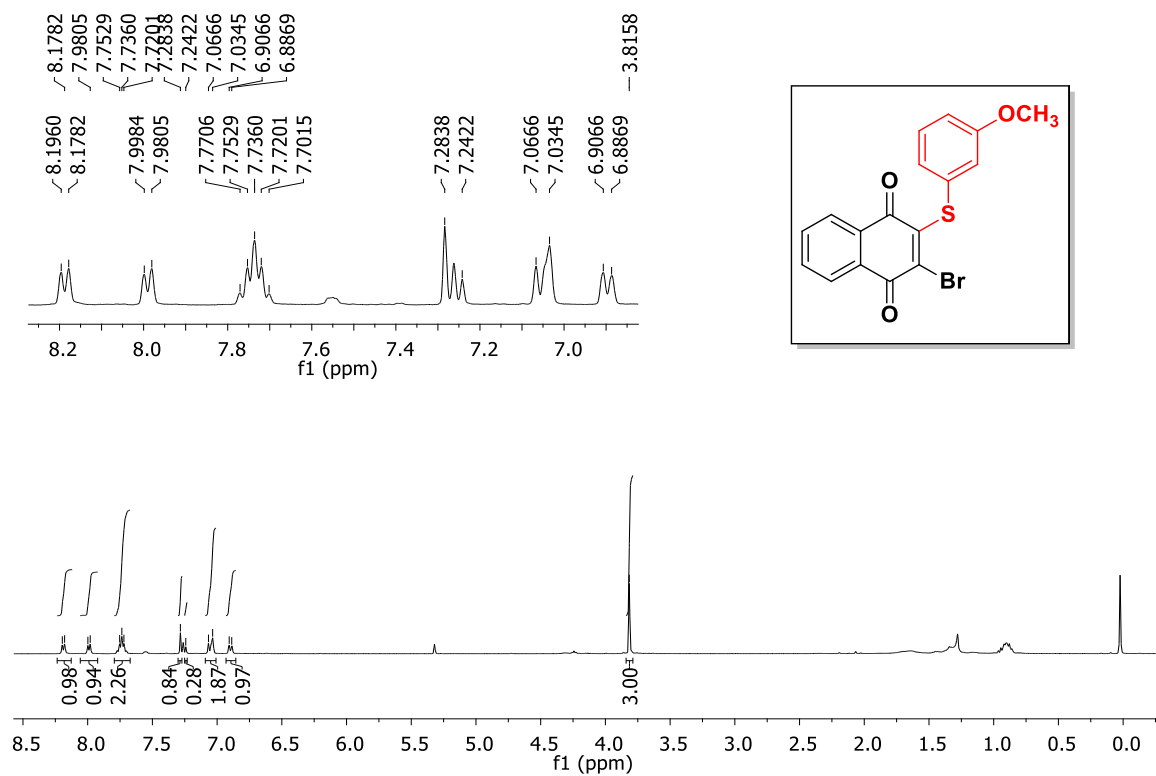


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**93**).

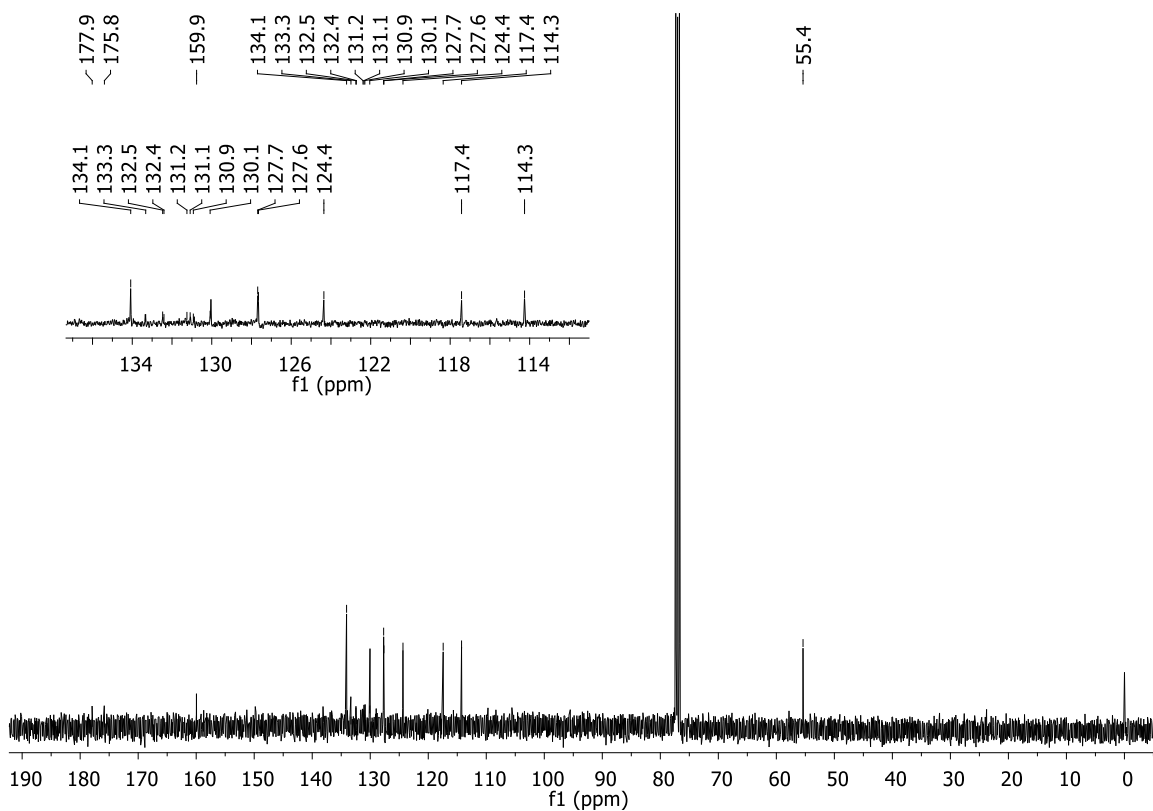


Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (93).

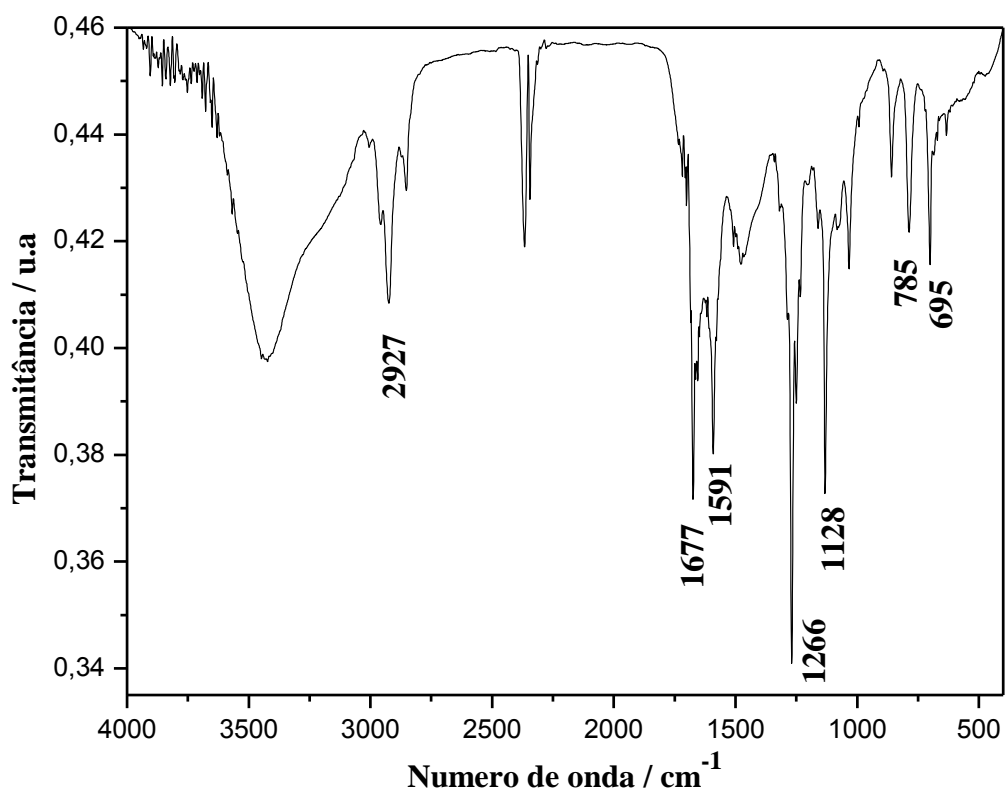


Figura 79. Espectro de IV (KBr) do composto (93).

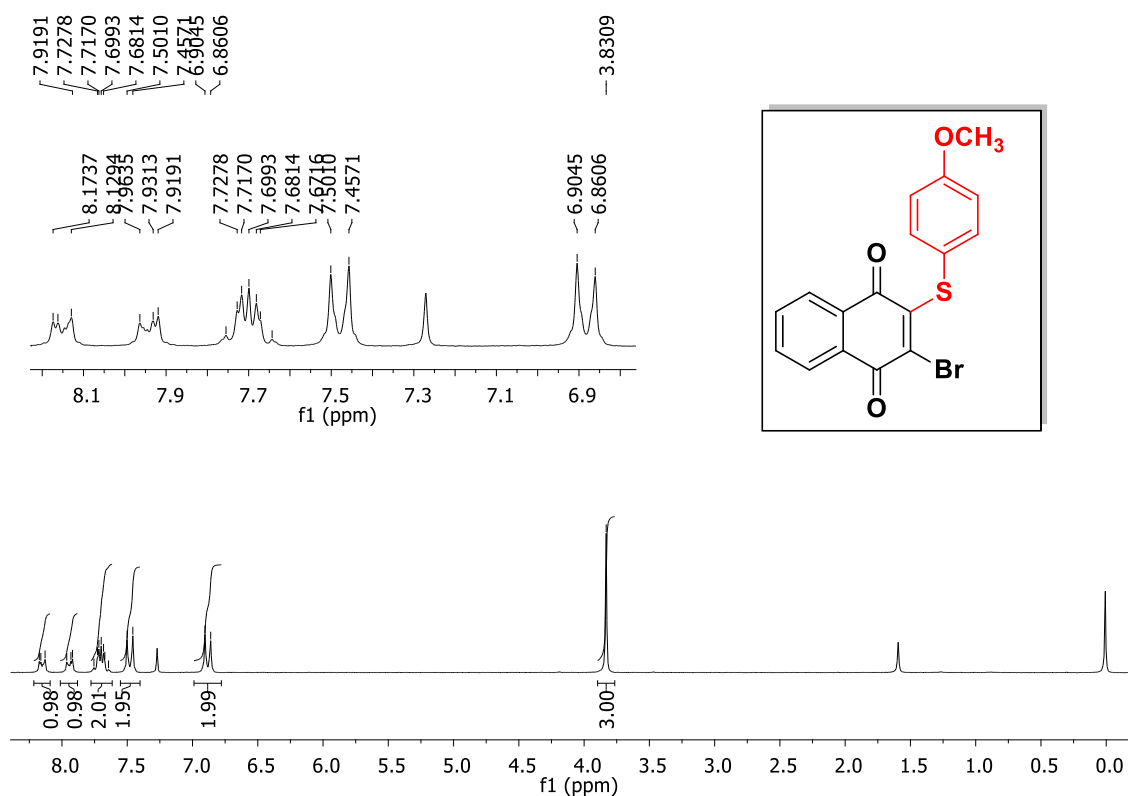


Figura 80. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto (94).

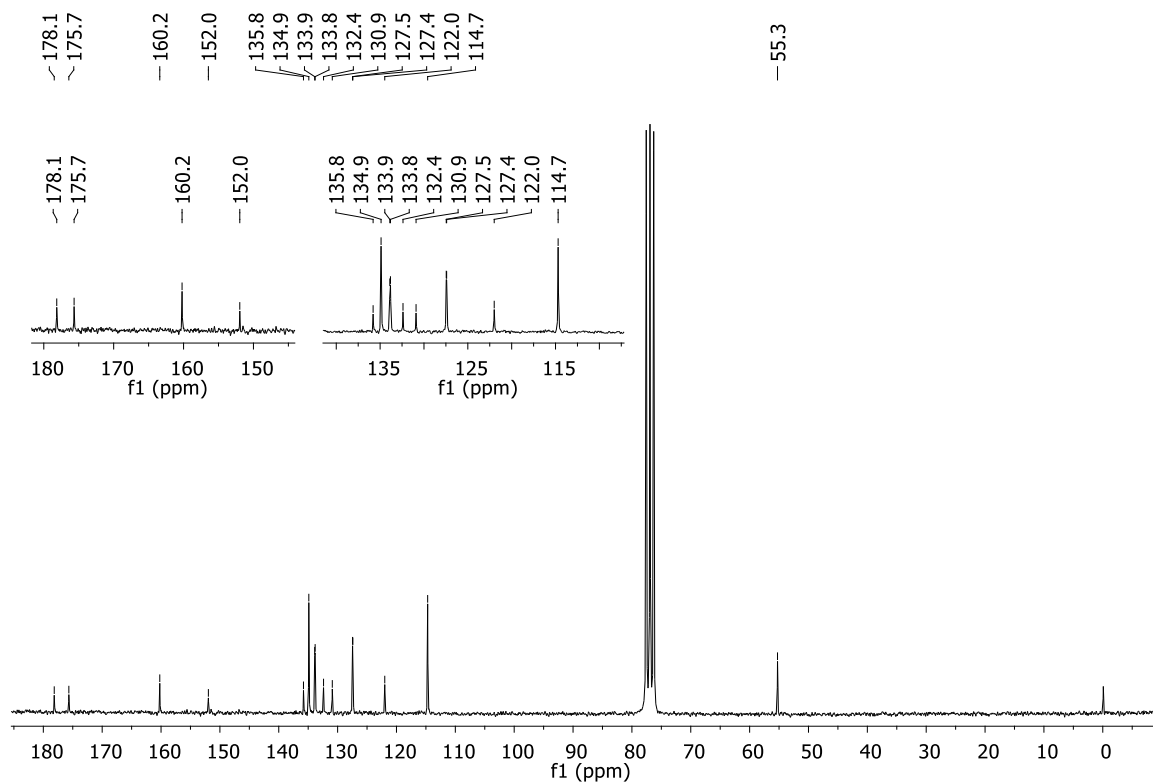


Figura 81. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (94).

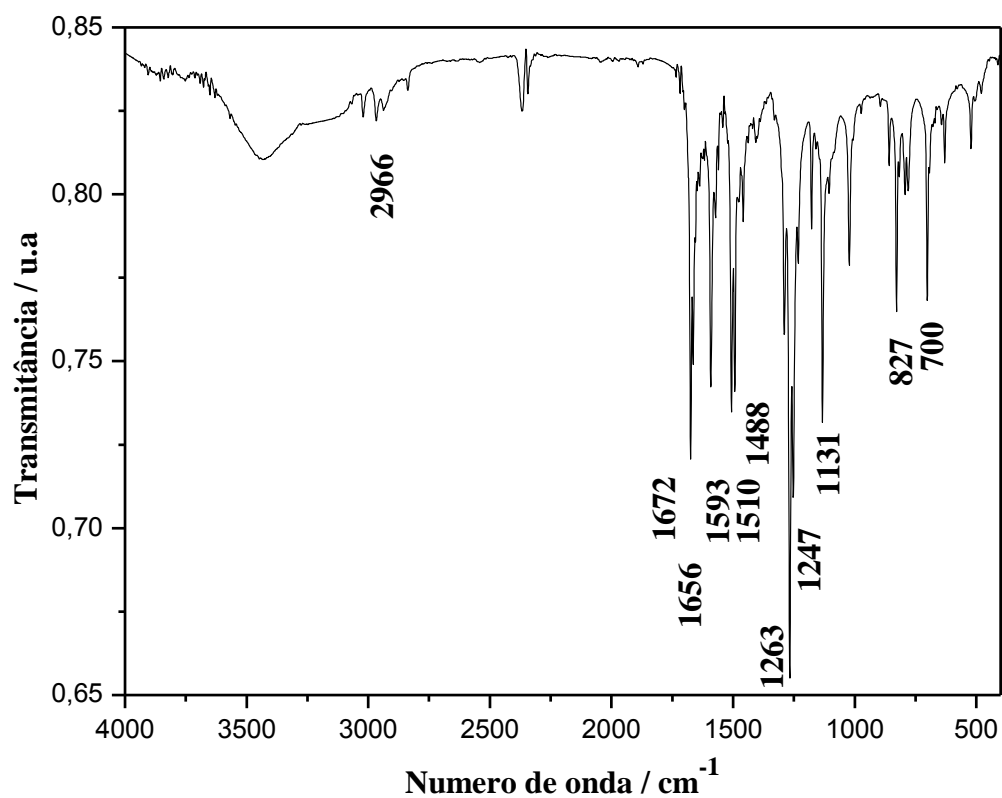


Figura 82. Espectro de IV (KBr) do composto (94).

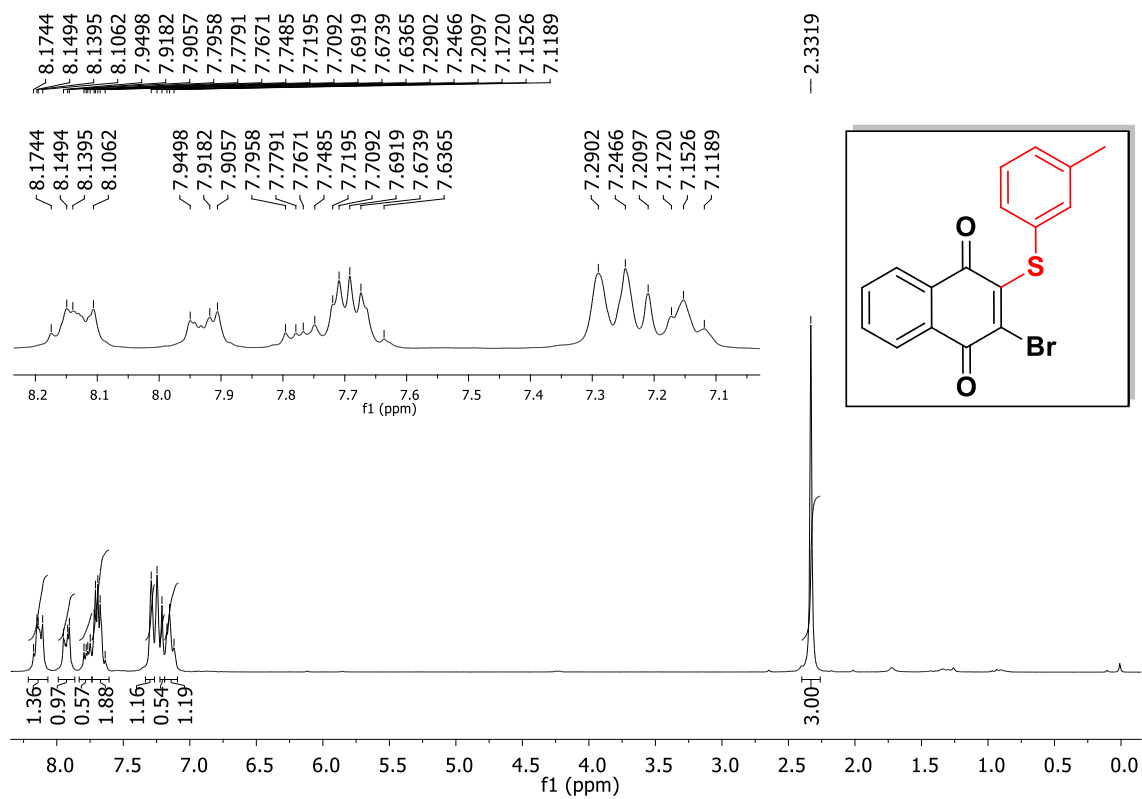


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (95).

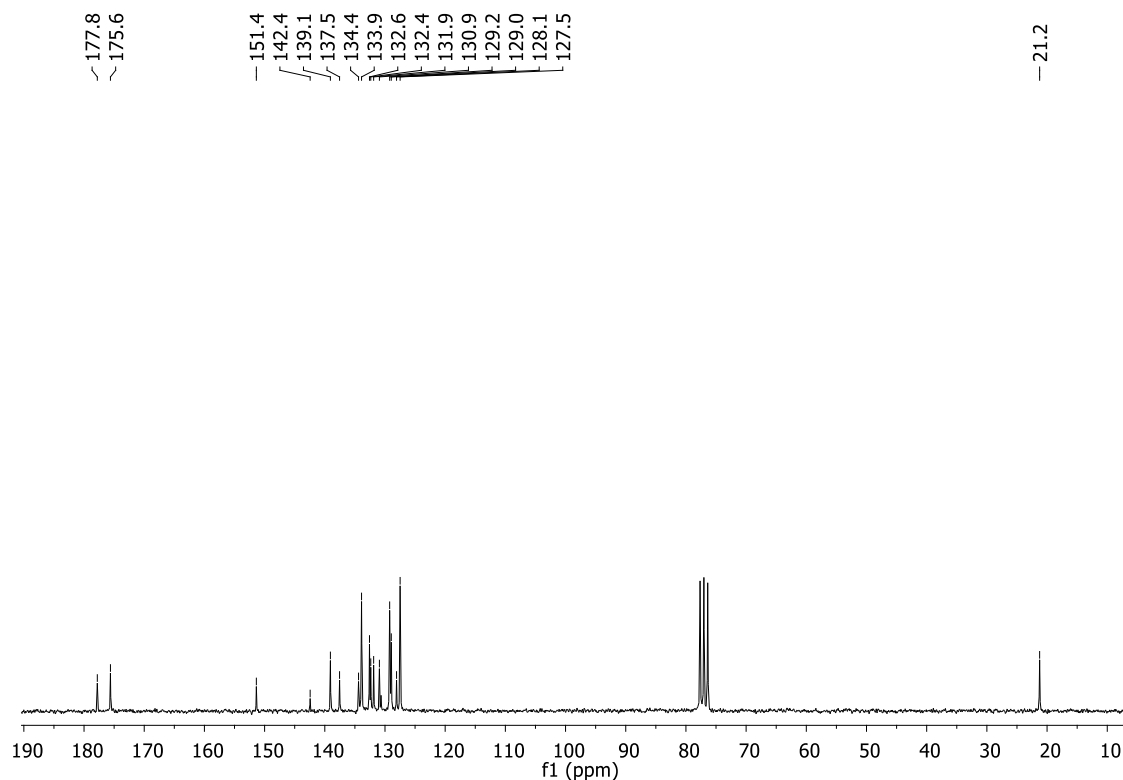


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (95).

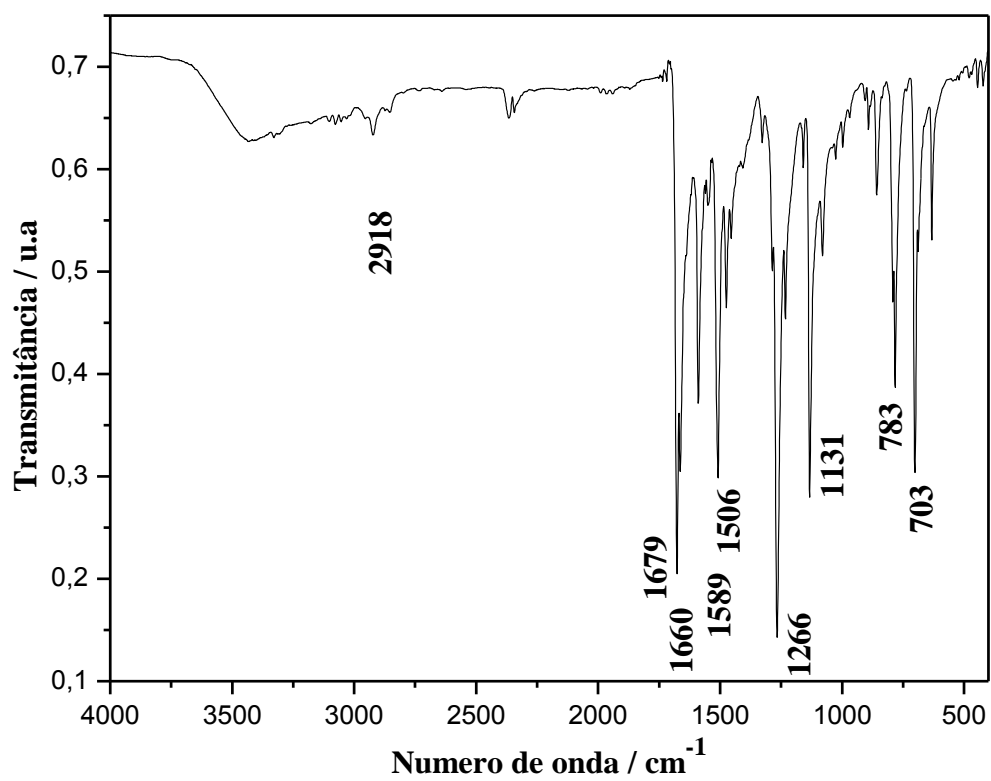


Figura 85. Espectro de IV (KBr) do composto (95)

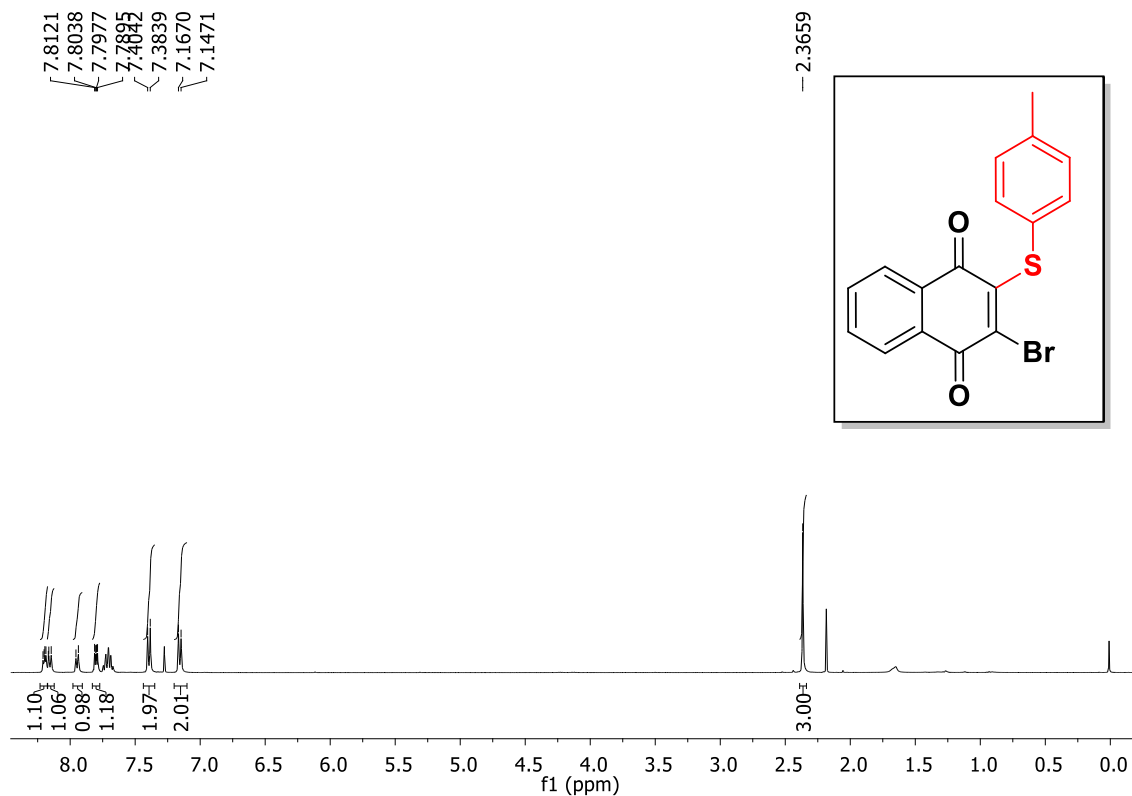


Figura 86. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **(96)**.

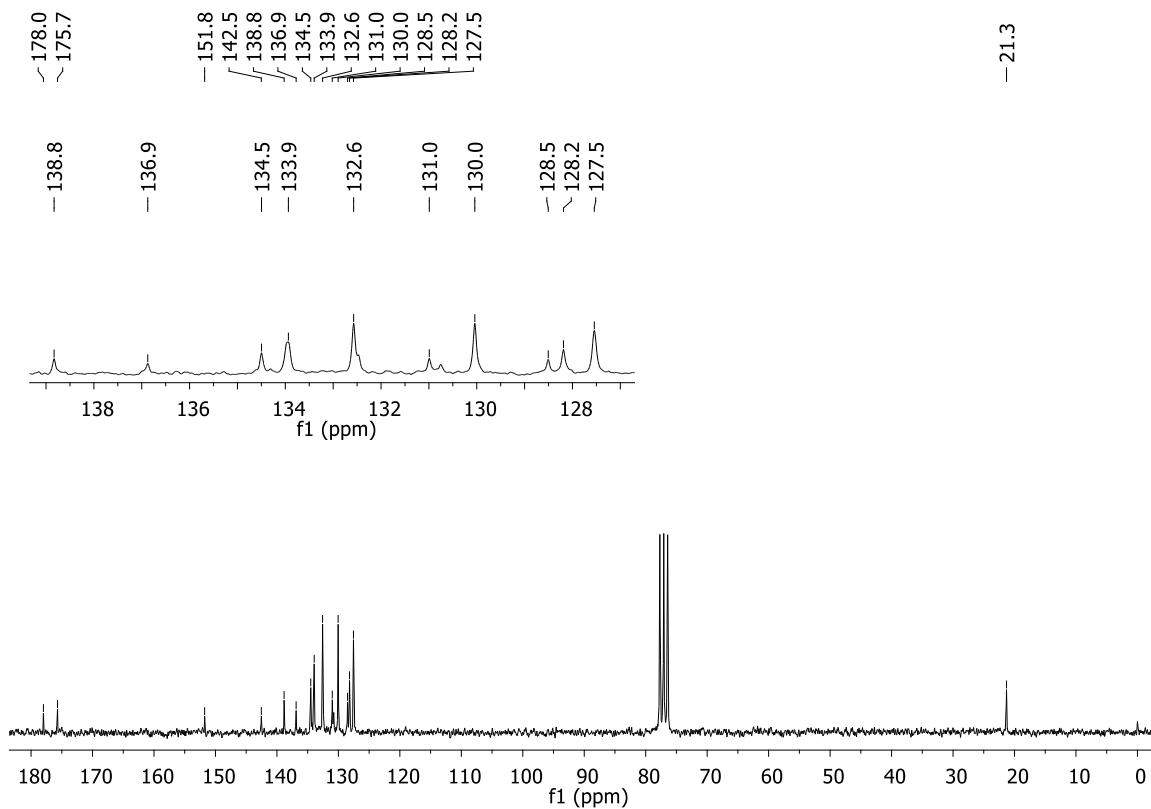


Figura 87. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **(96)**.

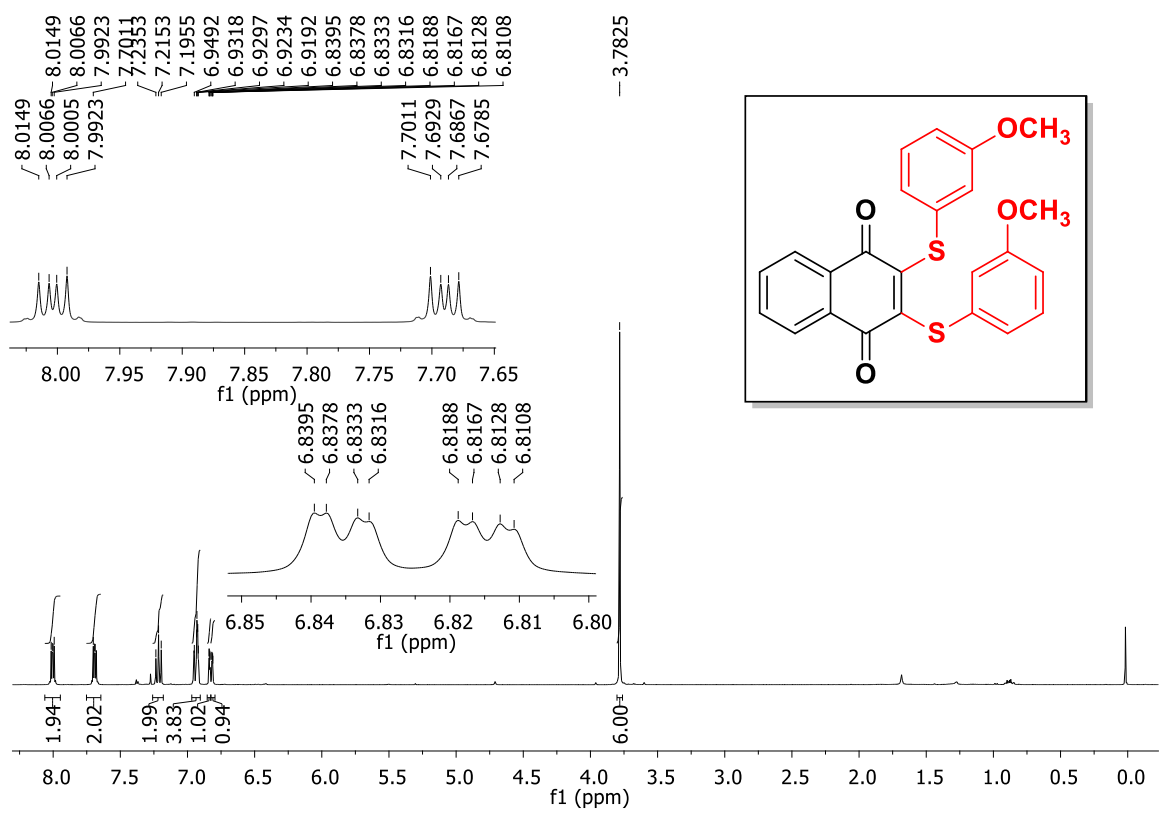


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**97**).

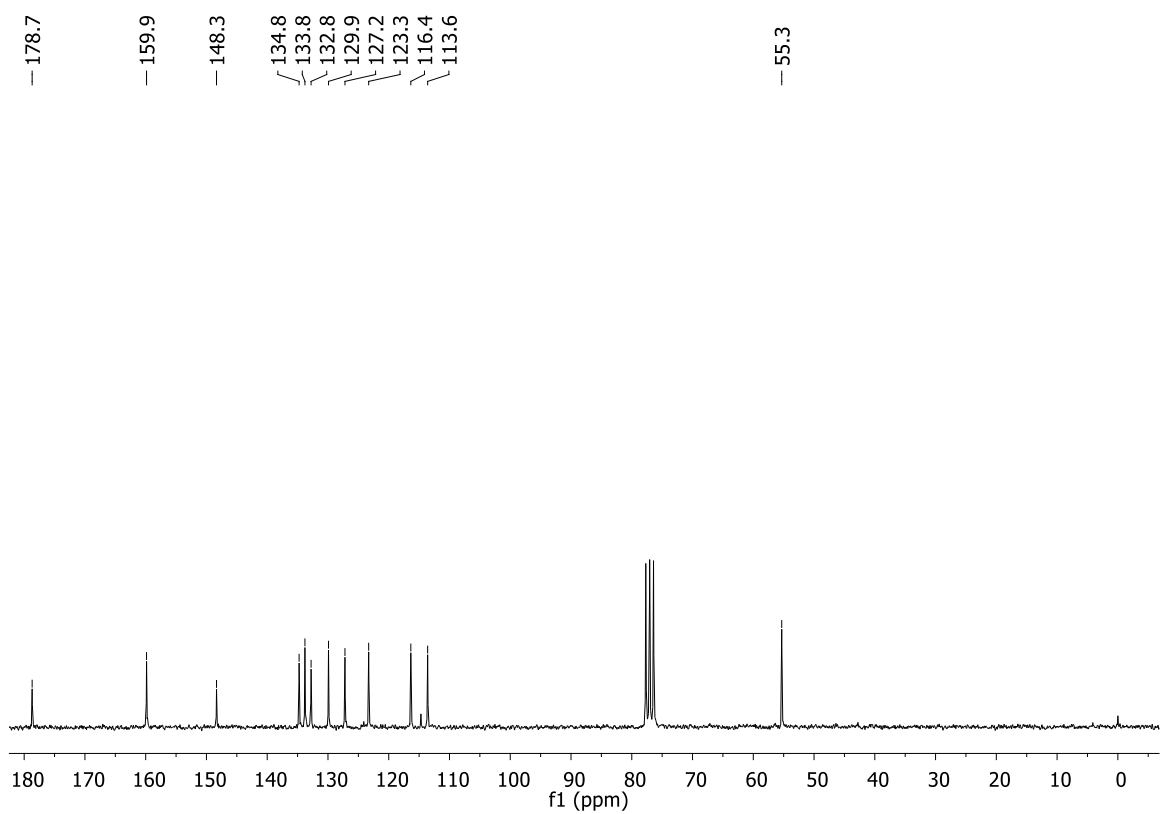


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (**97**).

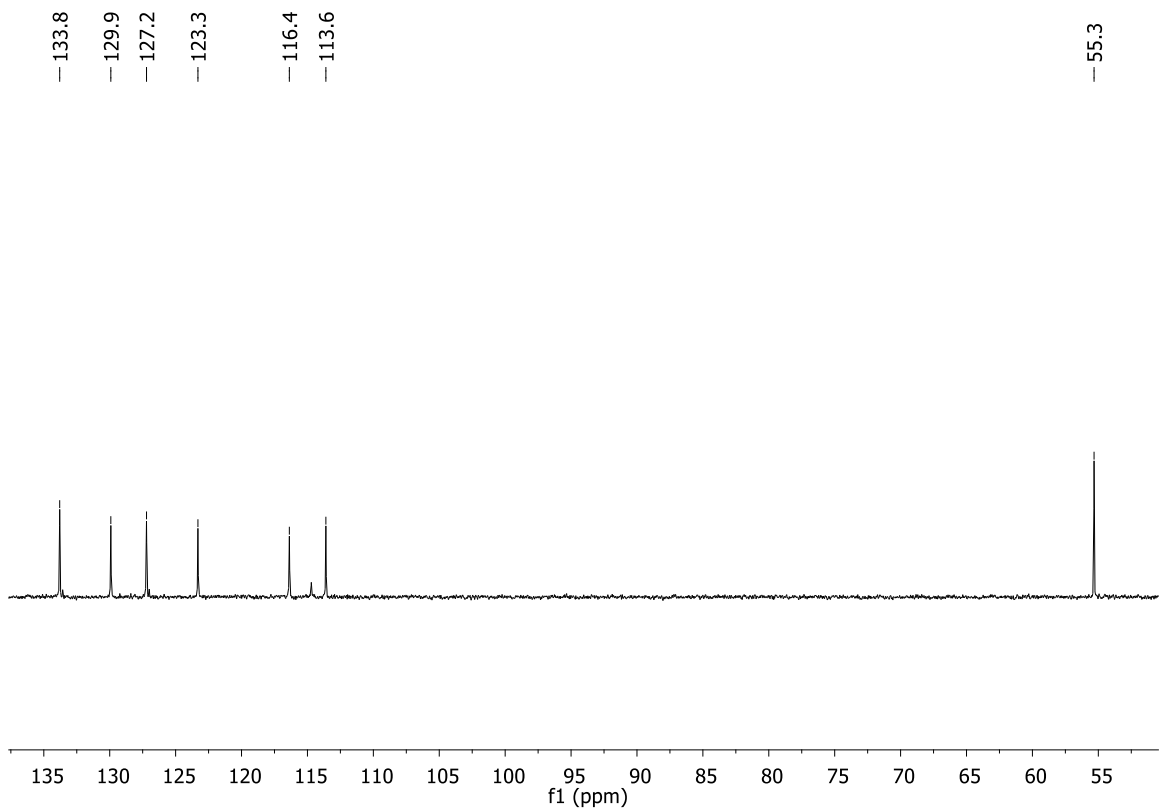


Figura 90. Espectro de RMN de DEPT-145 (50 MHz, CDCl_3) do composto (**97**).

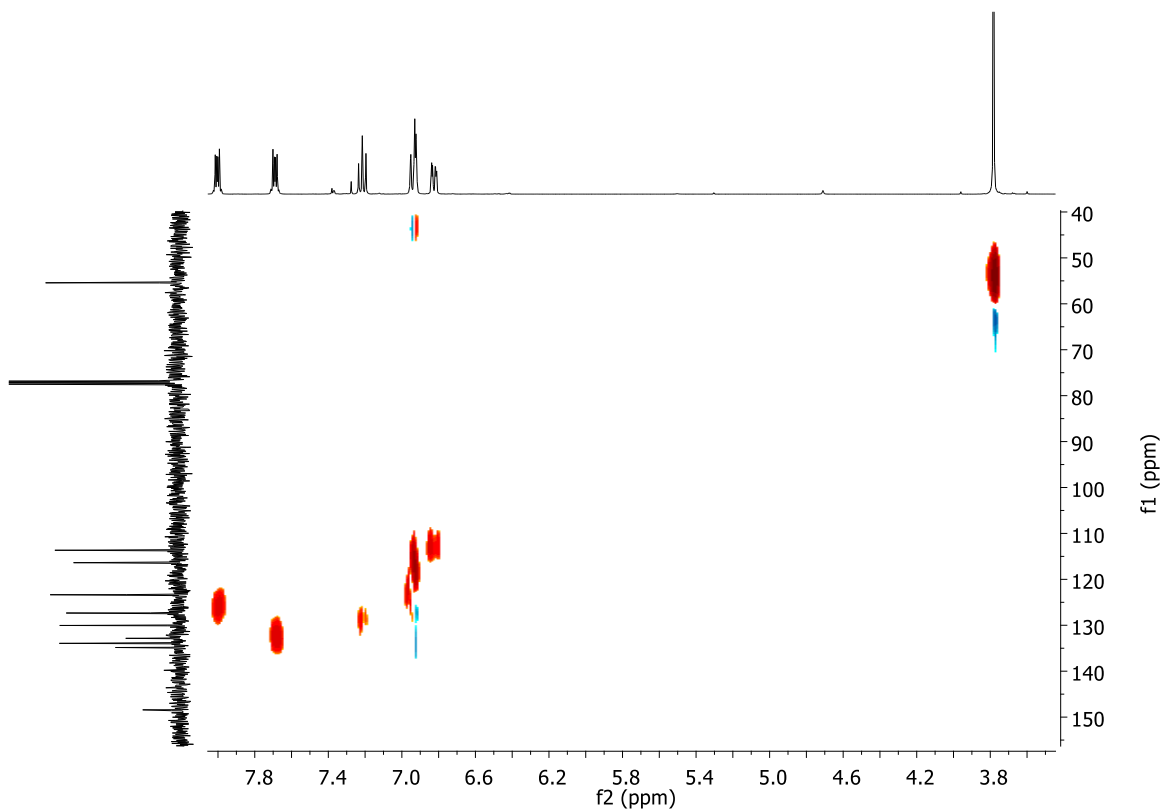


Figura 91. Mapa de contorno de HMQC do composto (**97**).

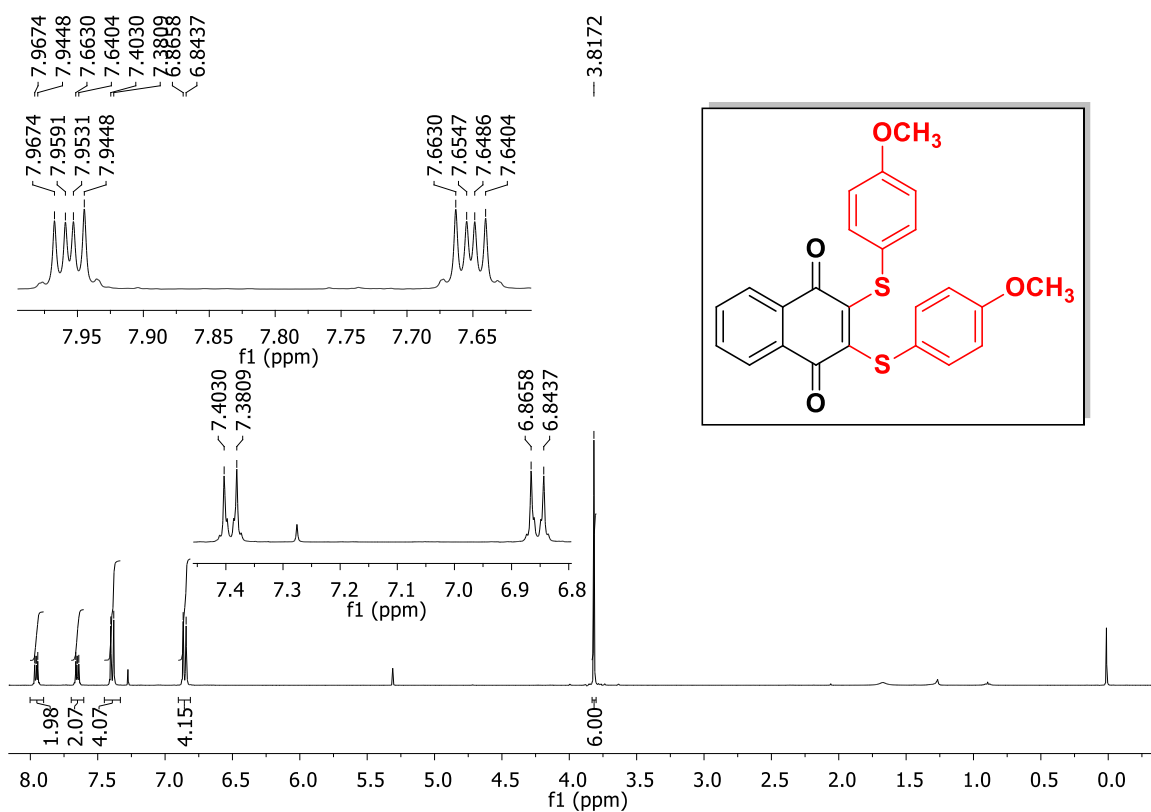


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **(98)**.

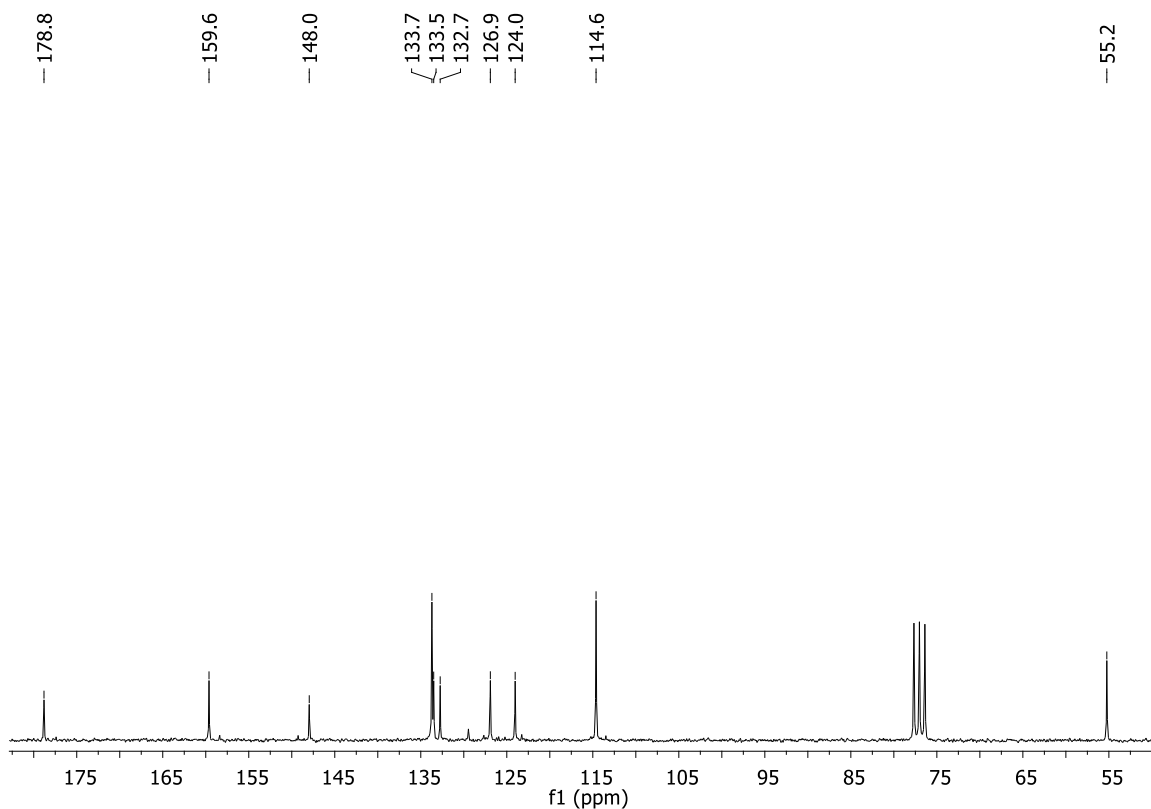


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **(98)**.

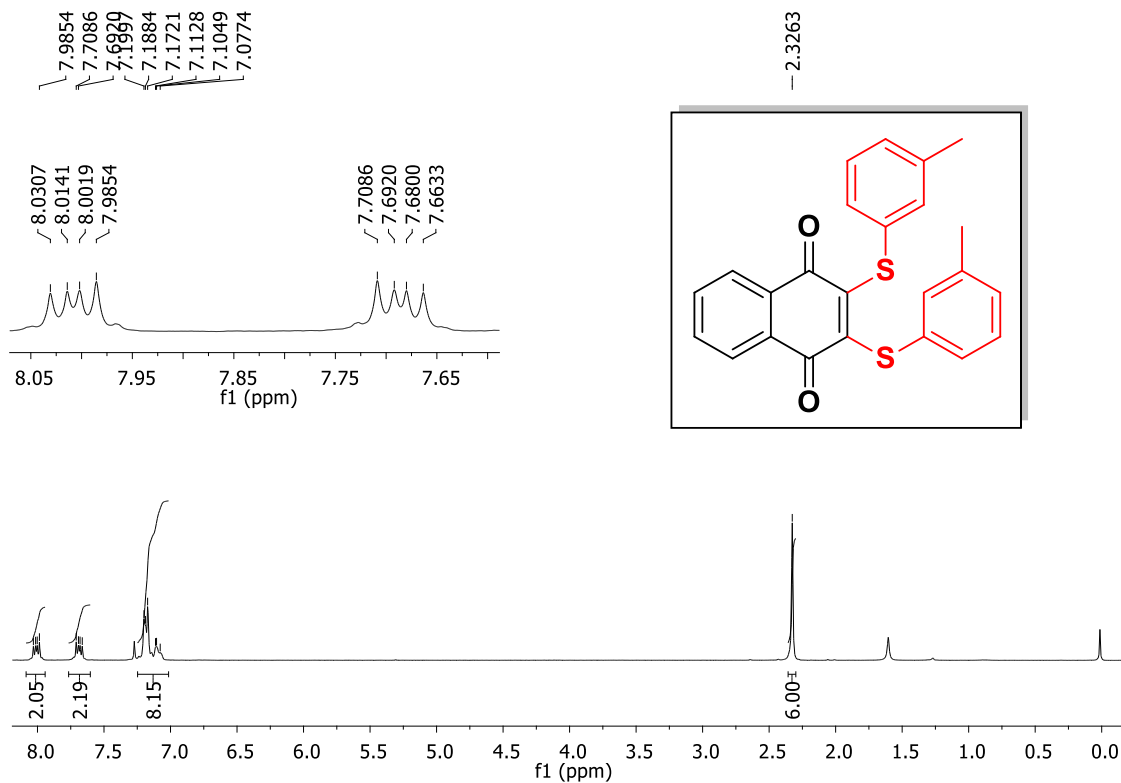


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto (**99**).

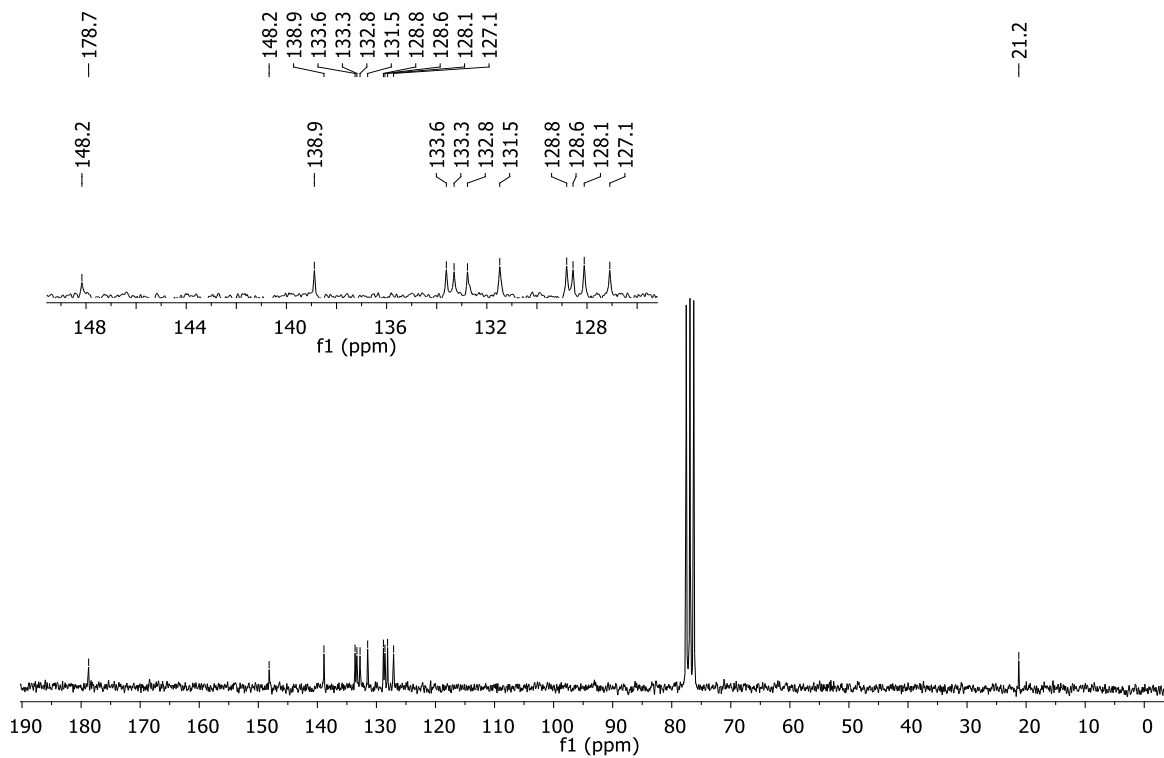


Figura 95. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (**99**).

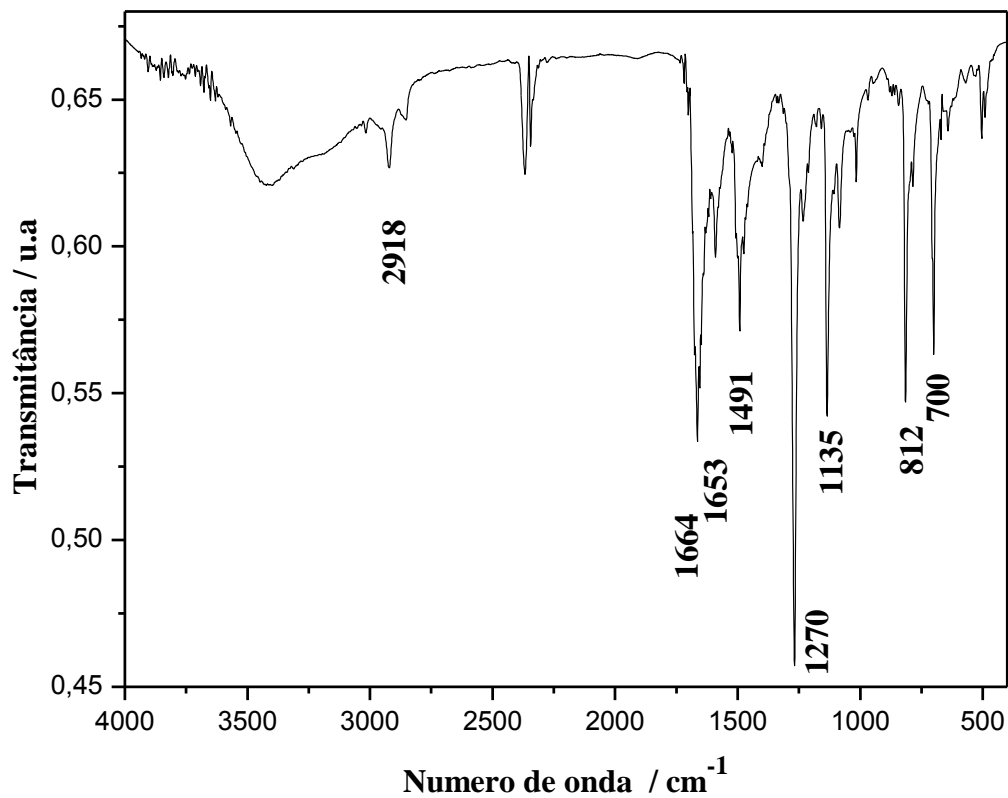


Figura 96. Espectro de IV (KBr) do composto (99).

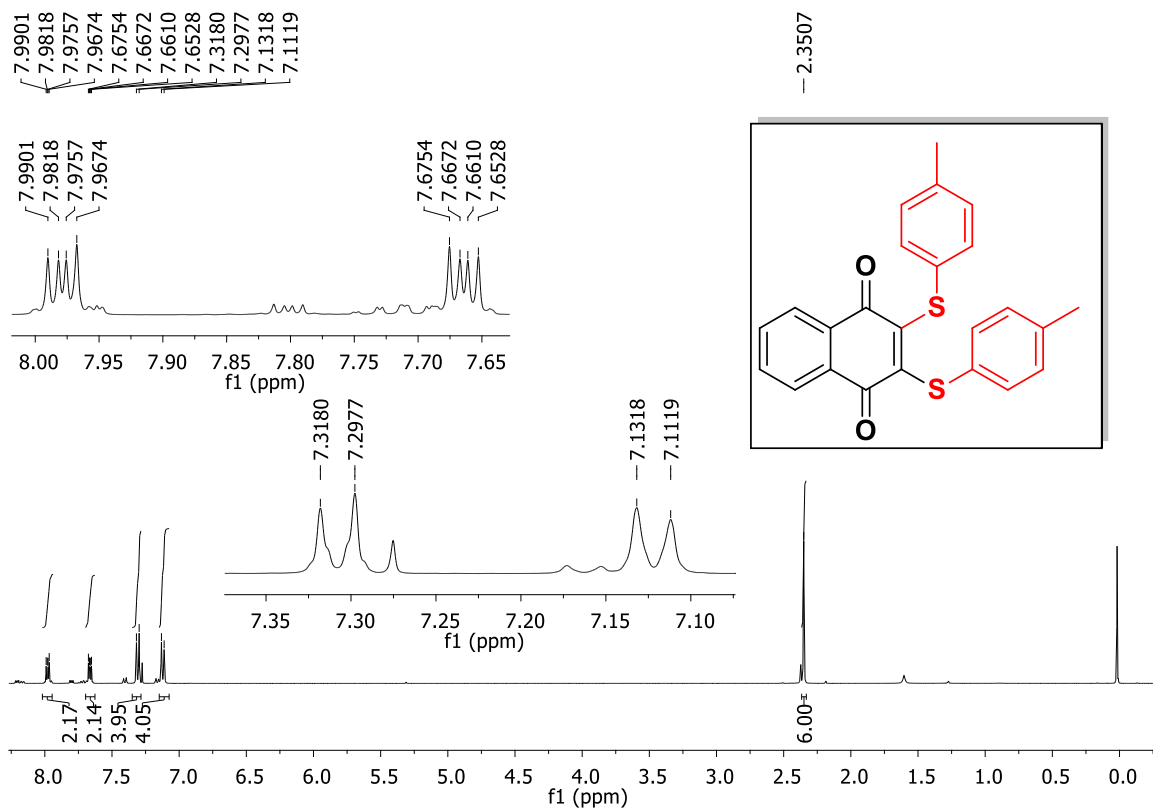


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (100).

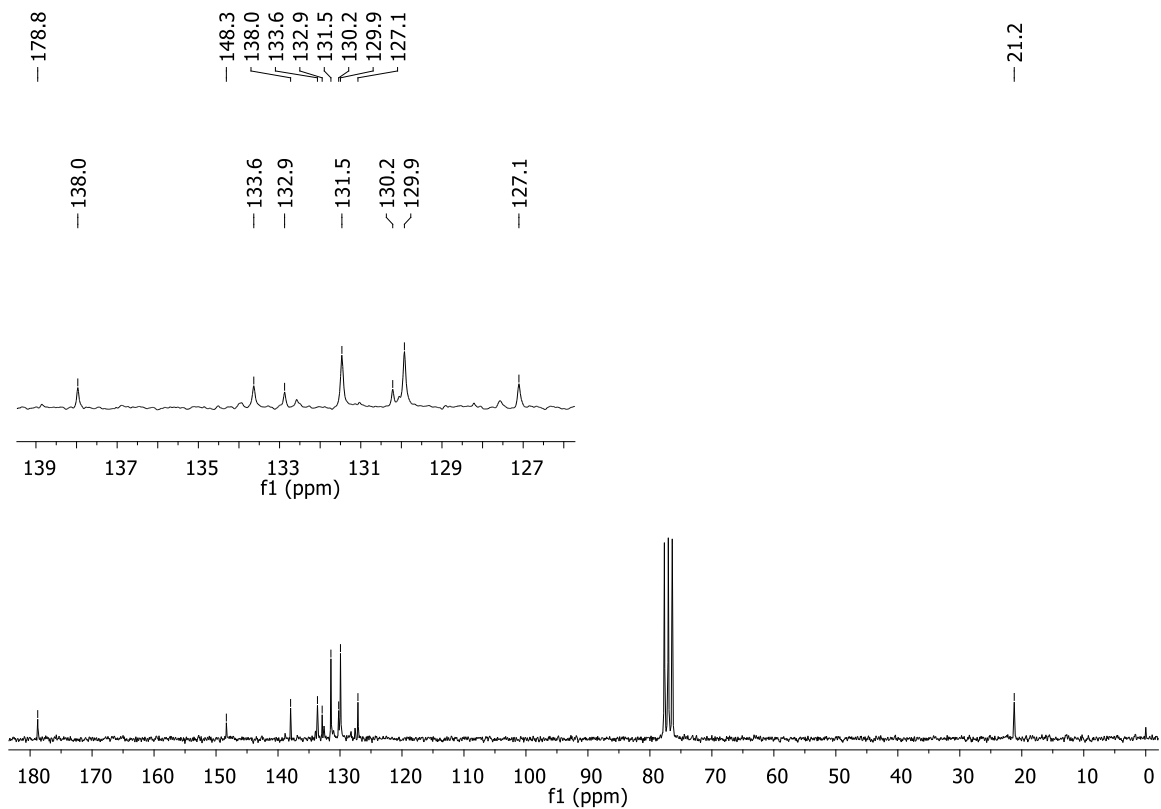


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (100).

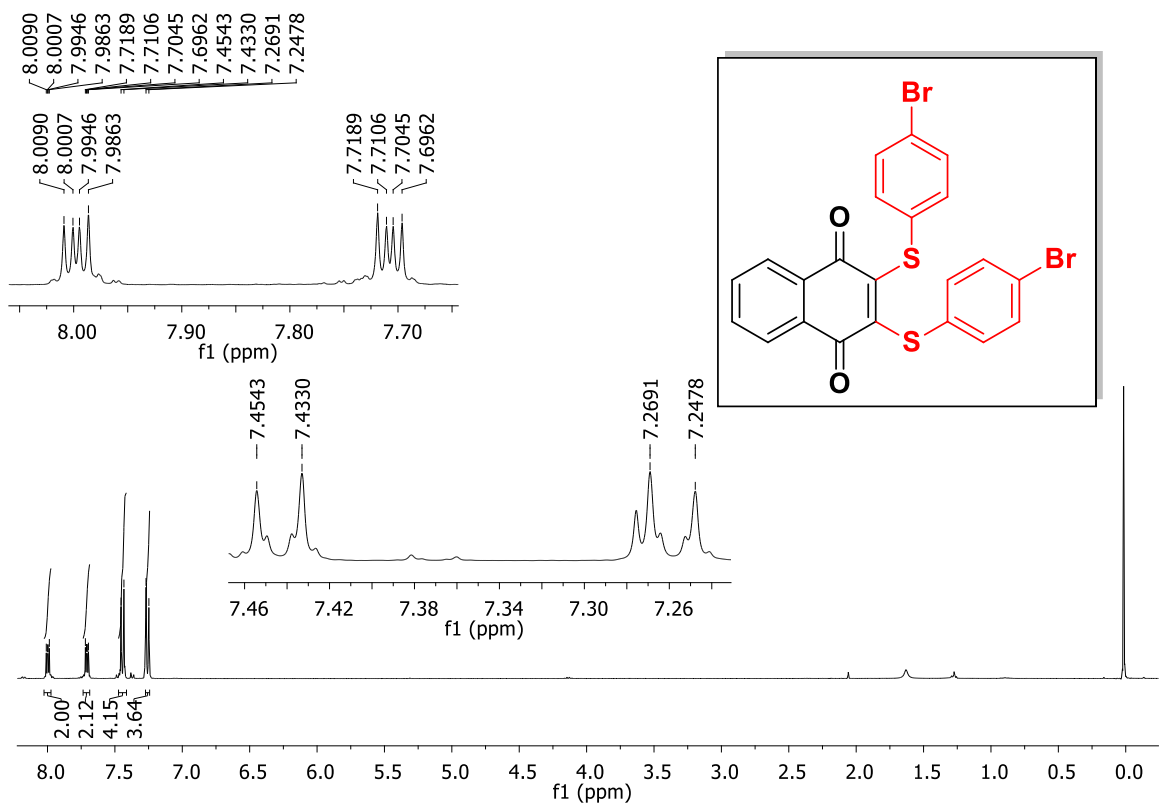


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (101).

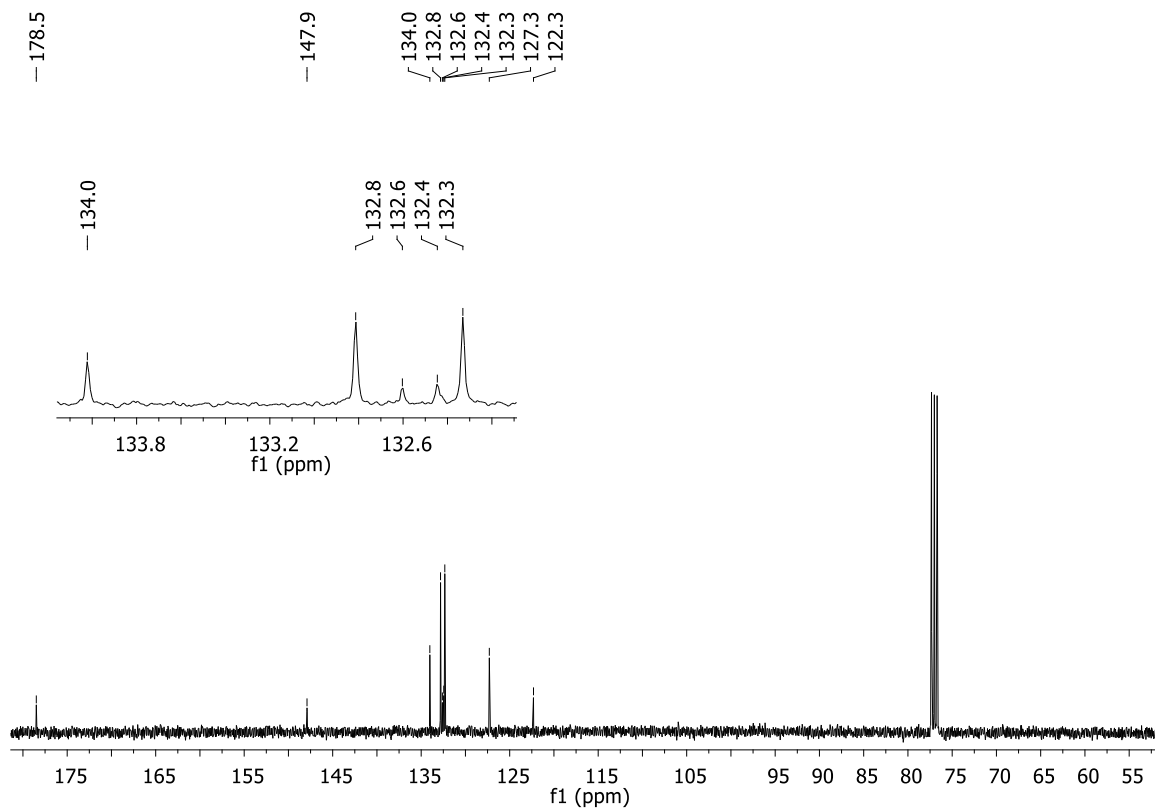


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (101).

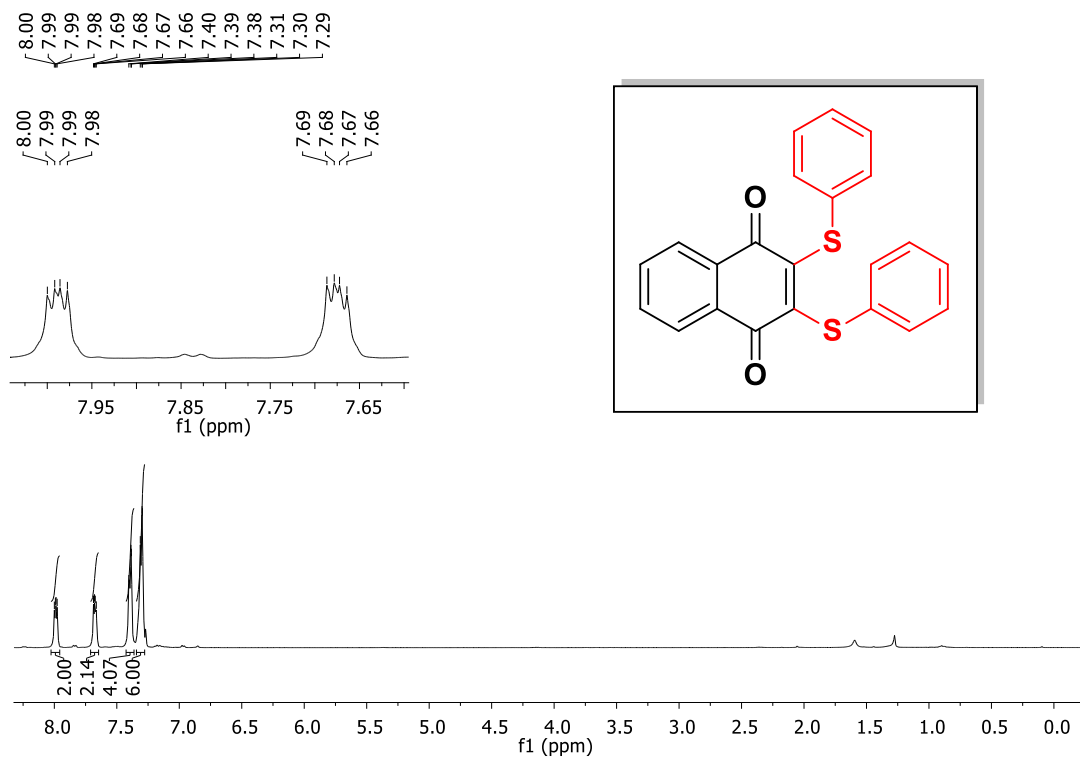


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (49).

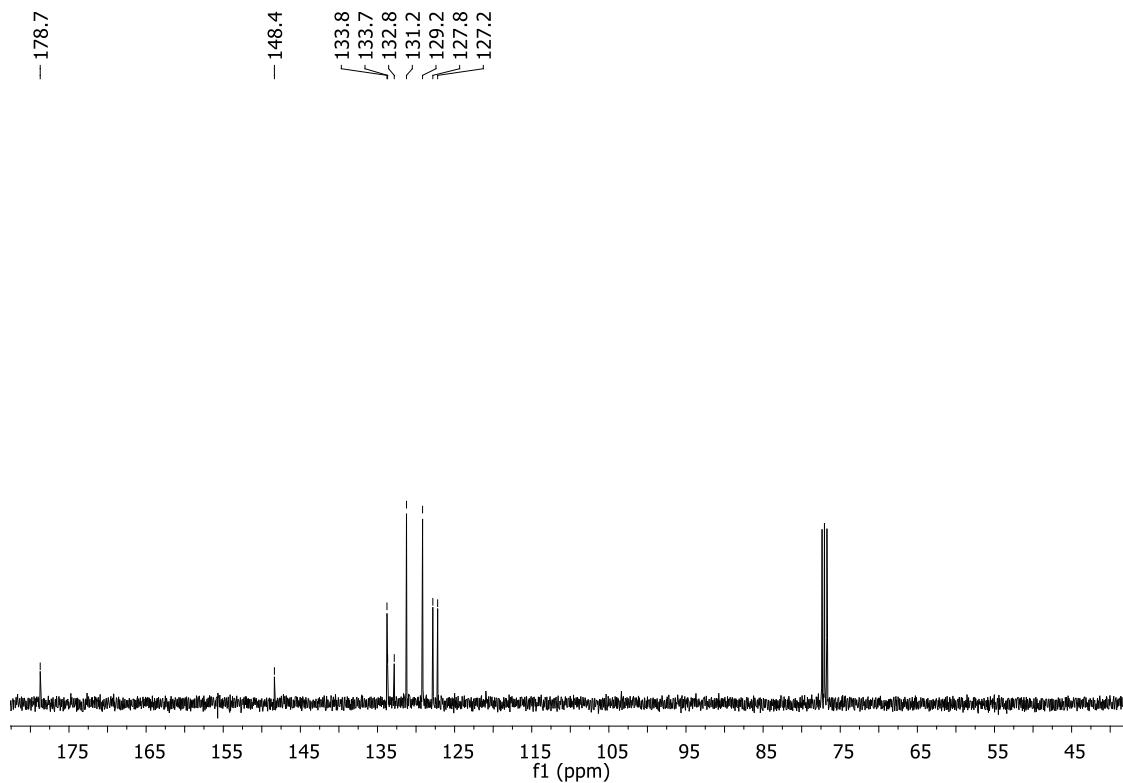


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (49).

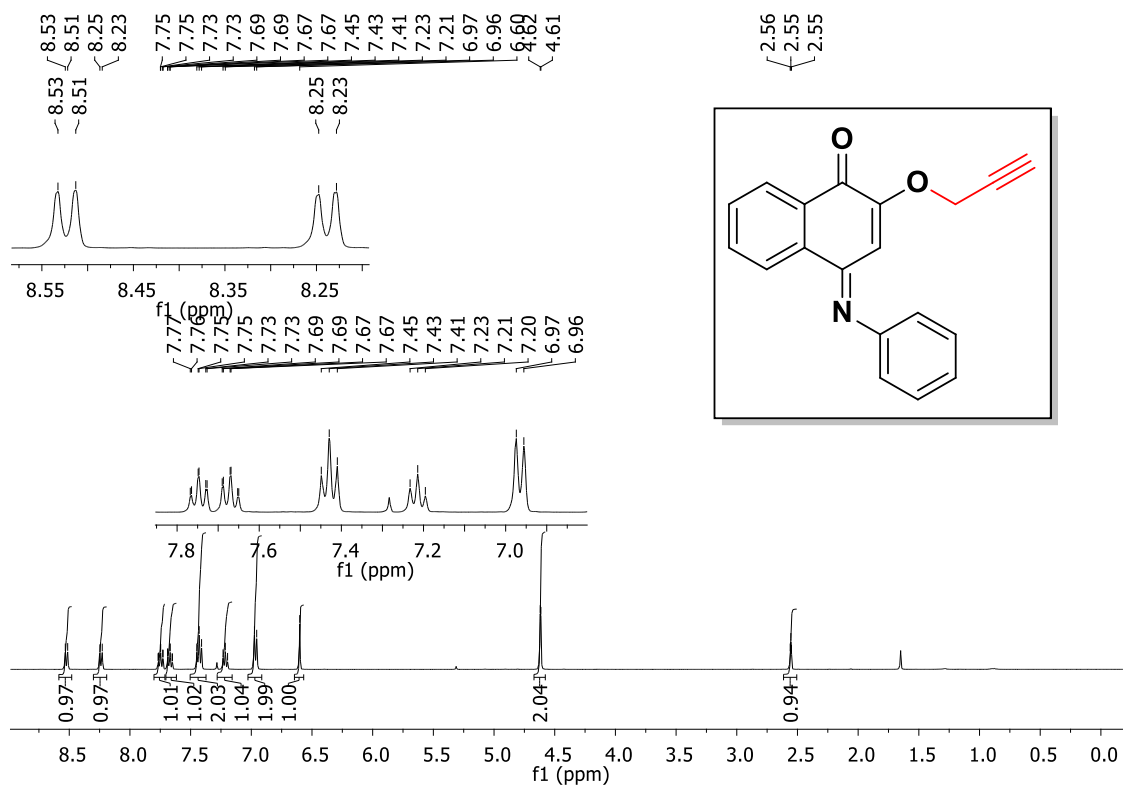


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (110).

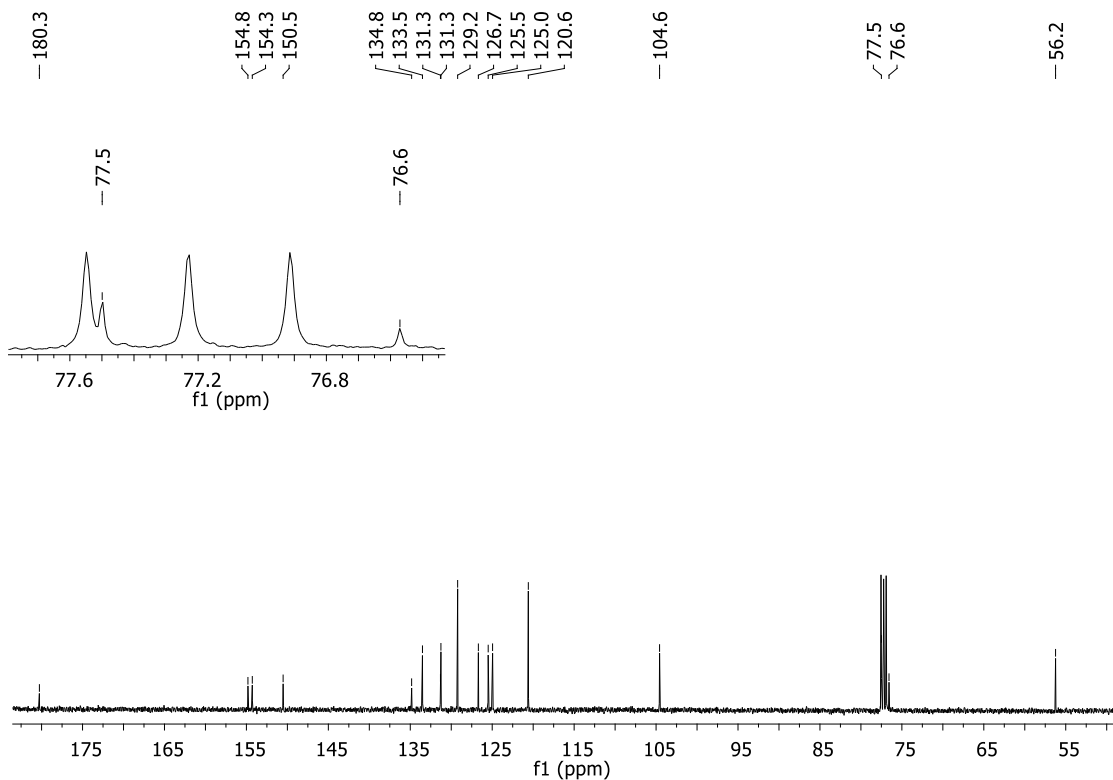


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (110).

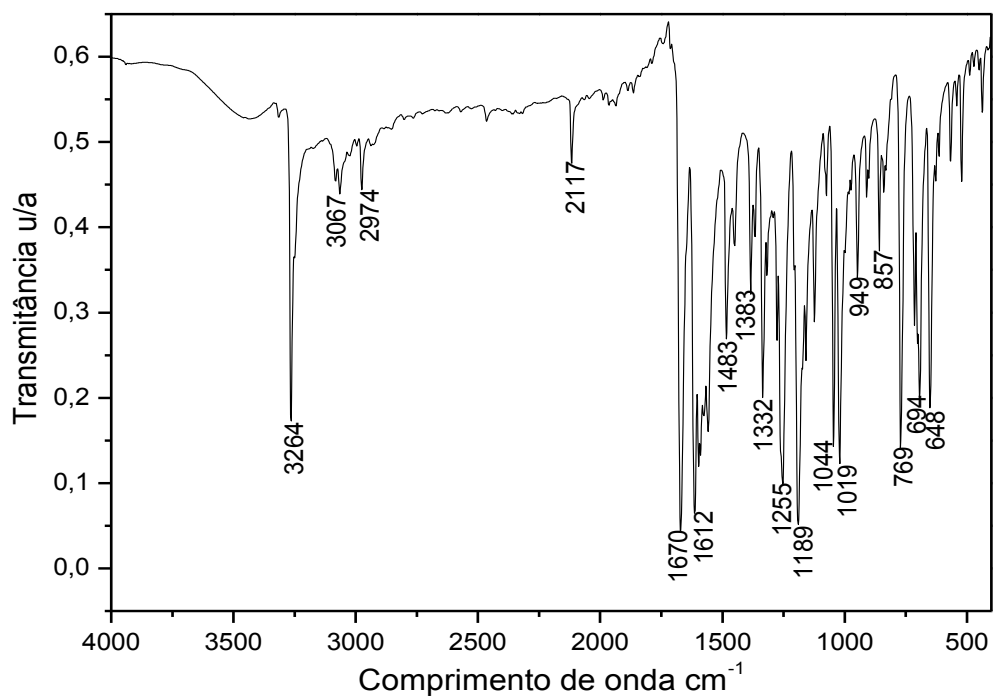


Figura 105. Espectro de IV (KBr) do composto (110).

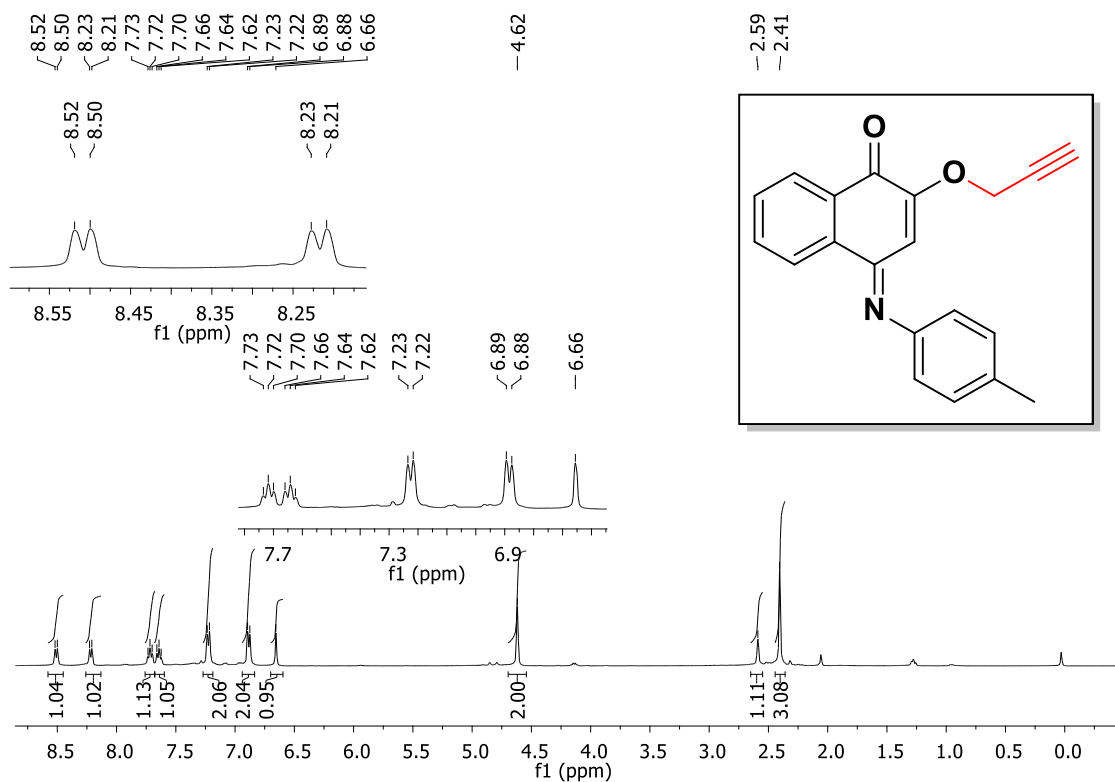


Figura 106. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (111).

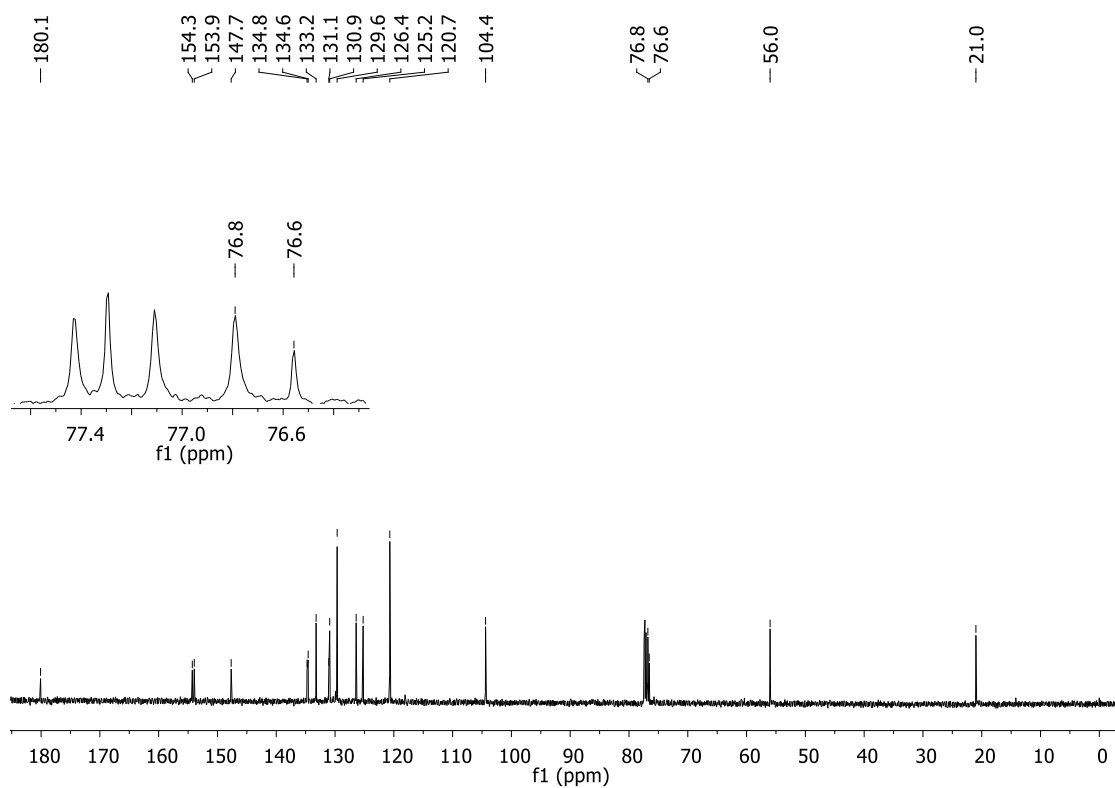


Figura 107. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (111).

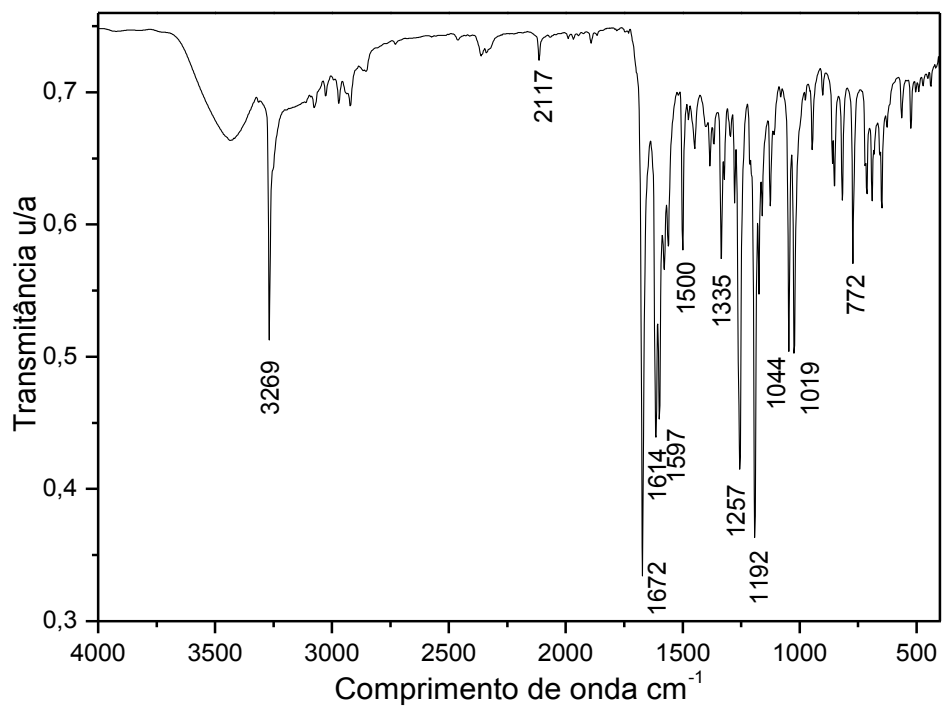


Figura 108. Espectro de IV (KBr) do composto (111).

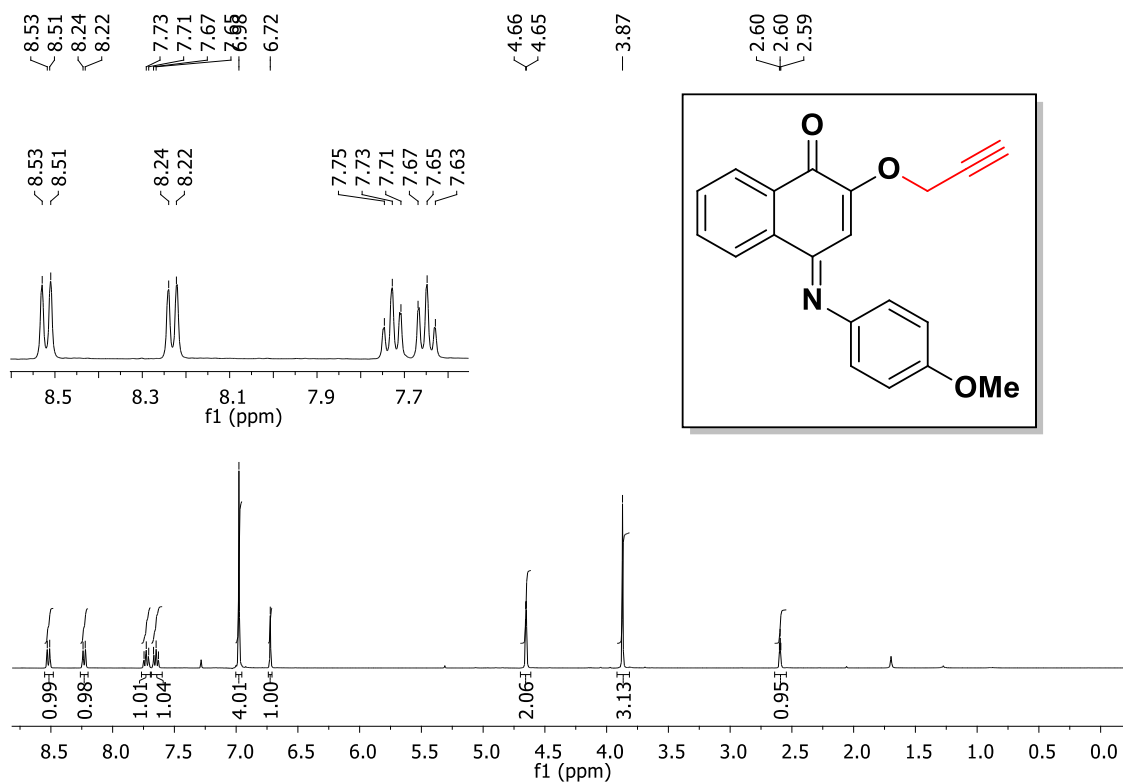


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (112).

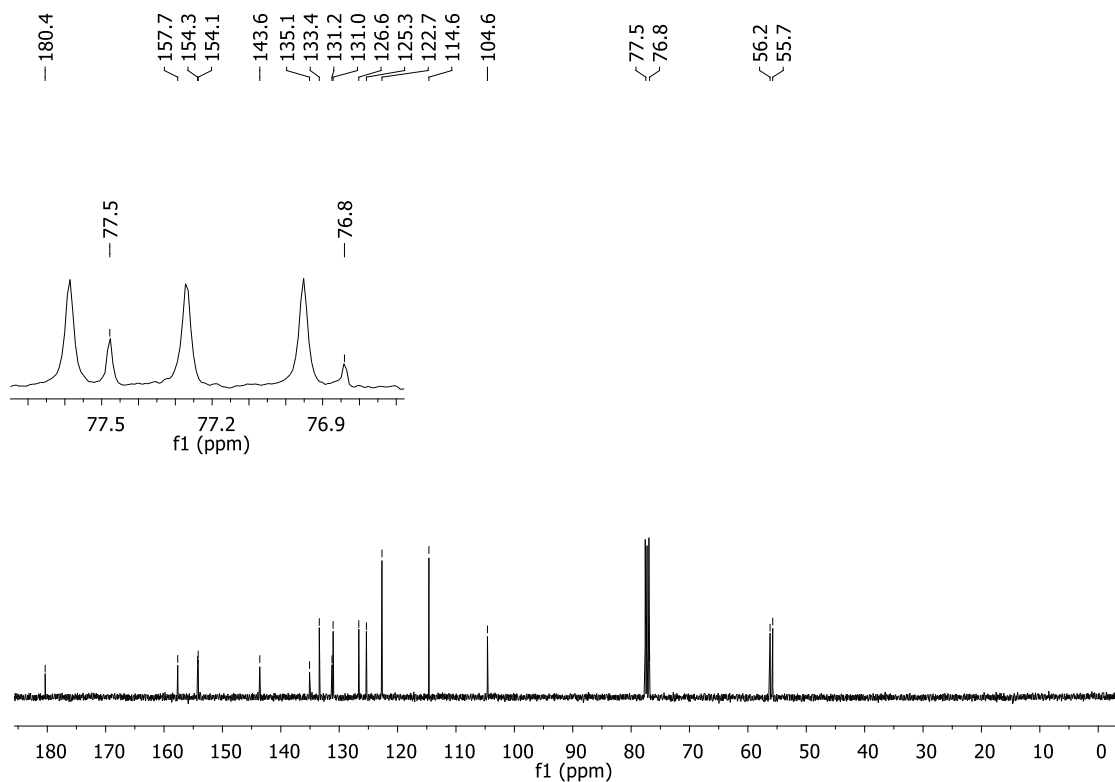


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (112).

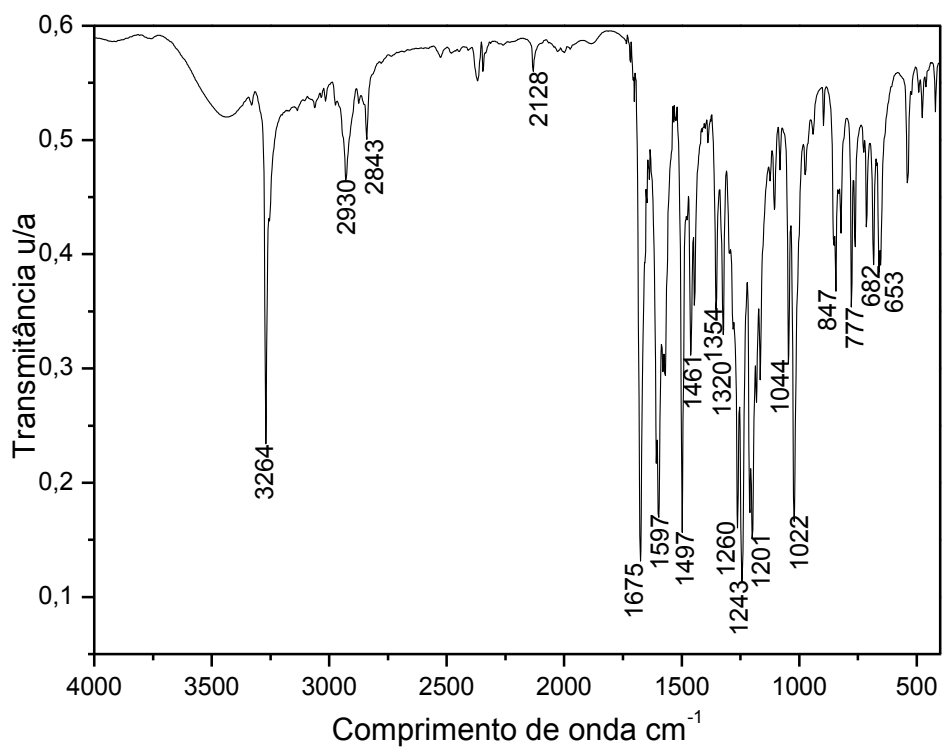


Figura 111. Espectro de IV (KBr) do composto (112).

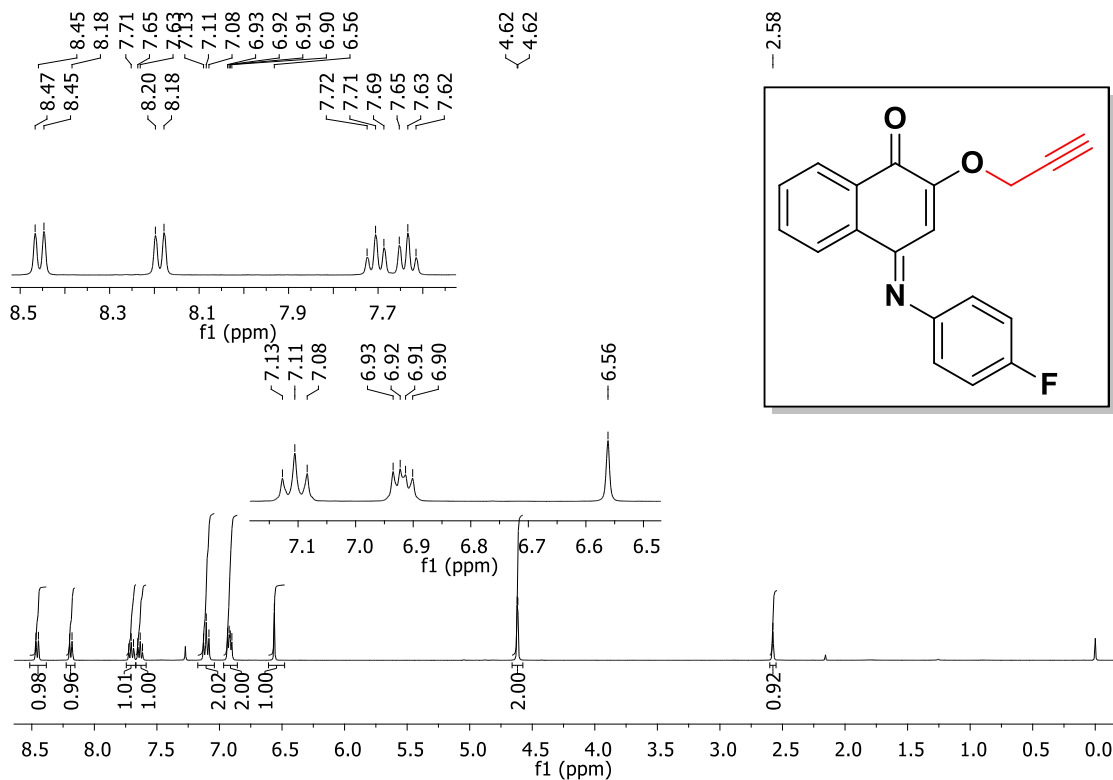


Figura 112. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (**113**).

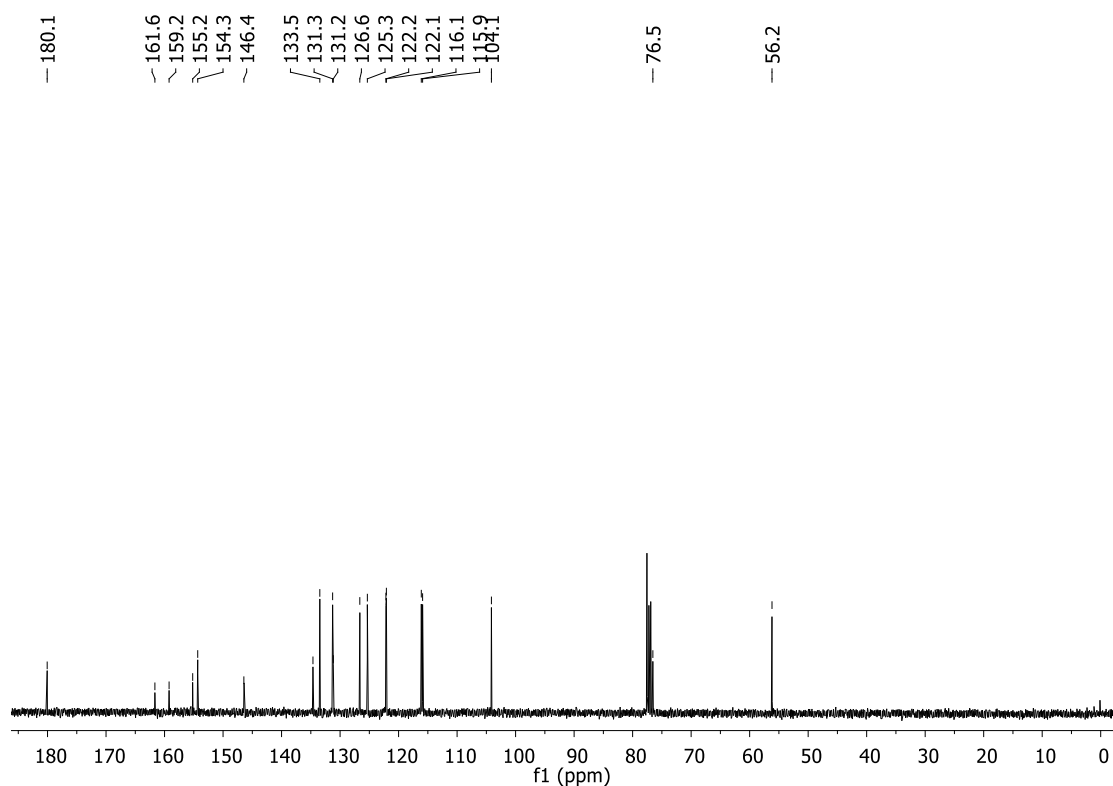


Figura 113. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (**113**).

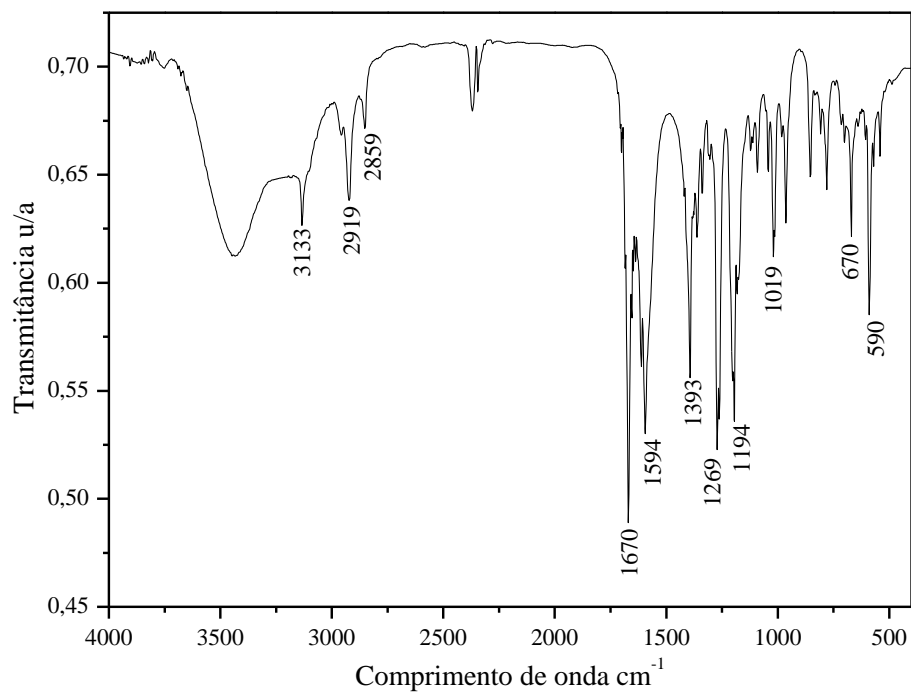


Figura 114. Espectro de IV (KBr) do composto (113).

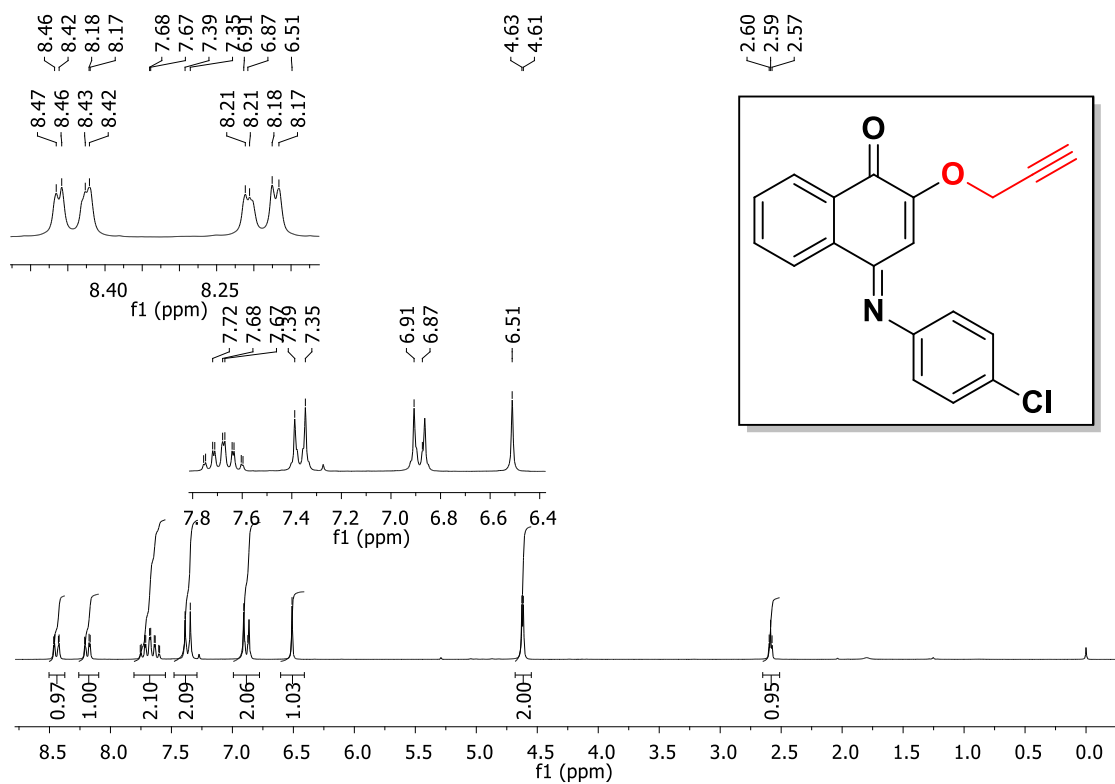


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (114).

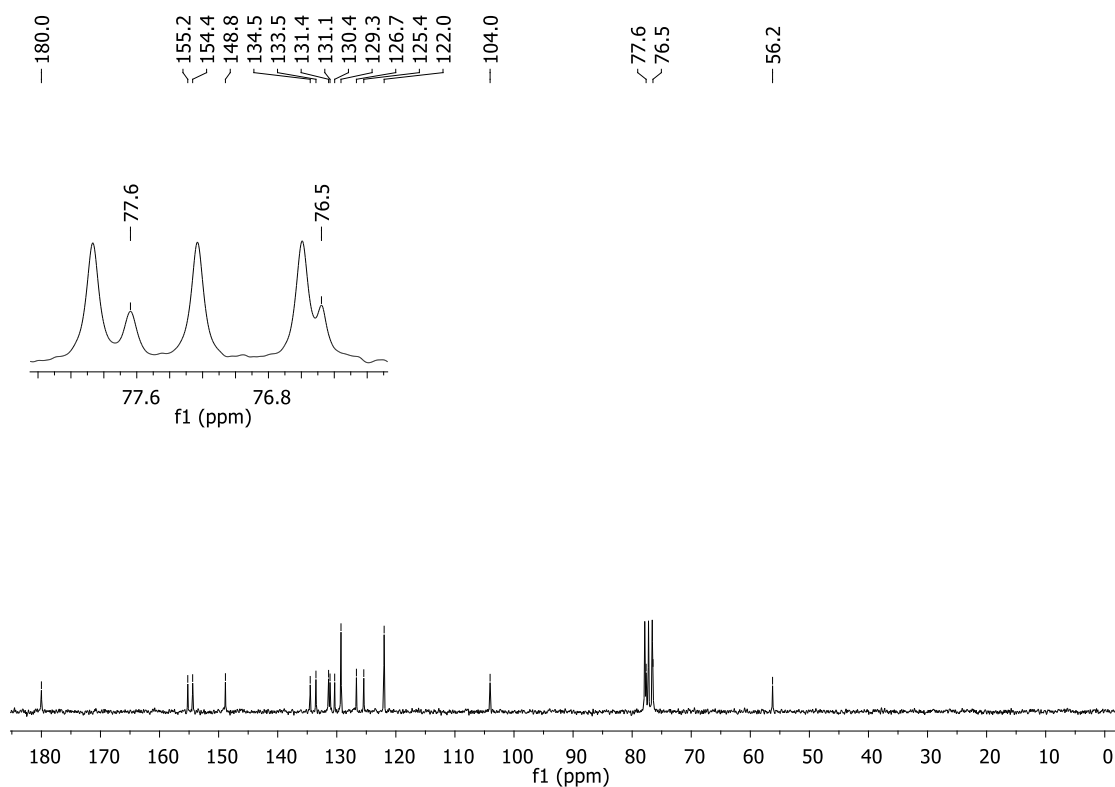


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**114**).

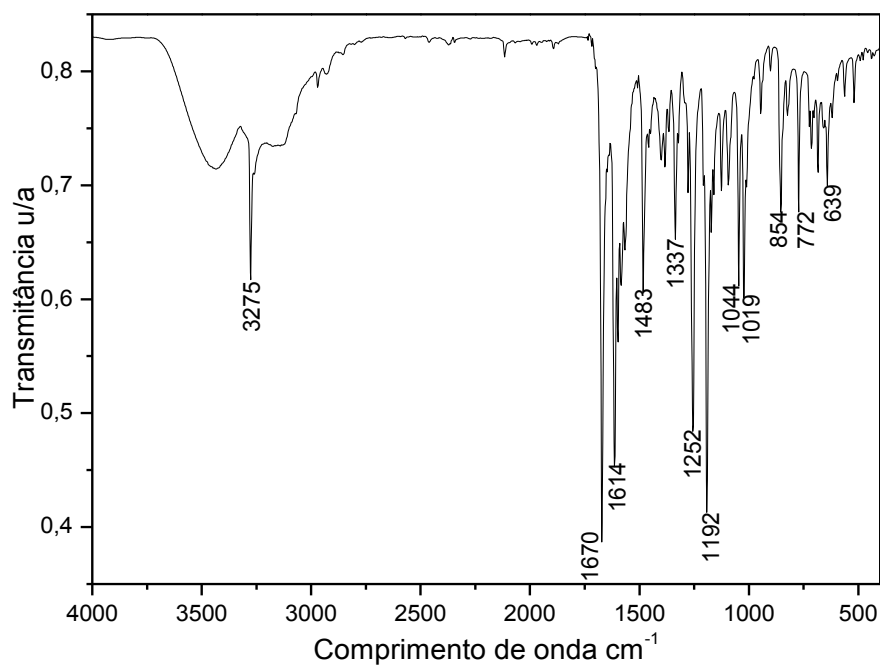


Figura 117. Espectro de IV (KBr) do composto (**114**).

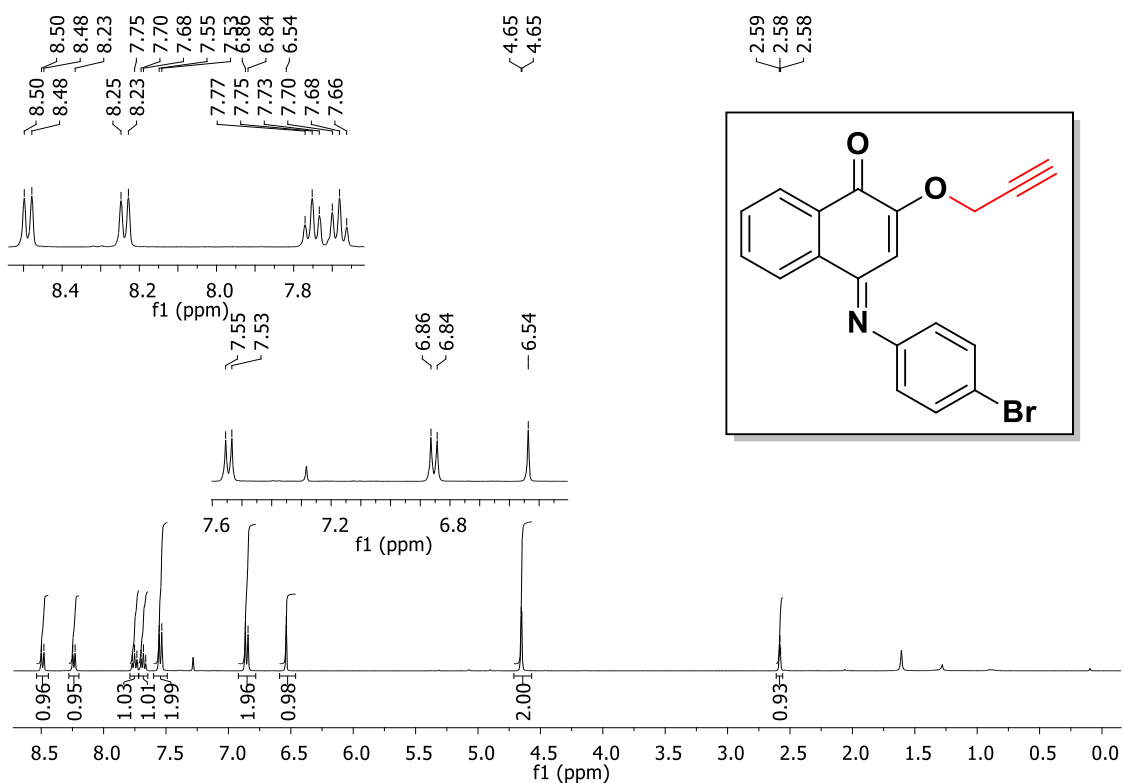


Figura 118. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (**115**).

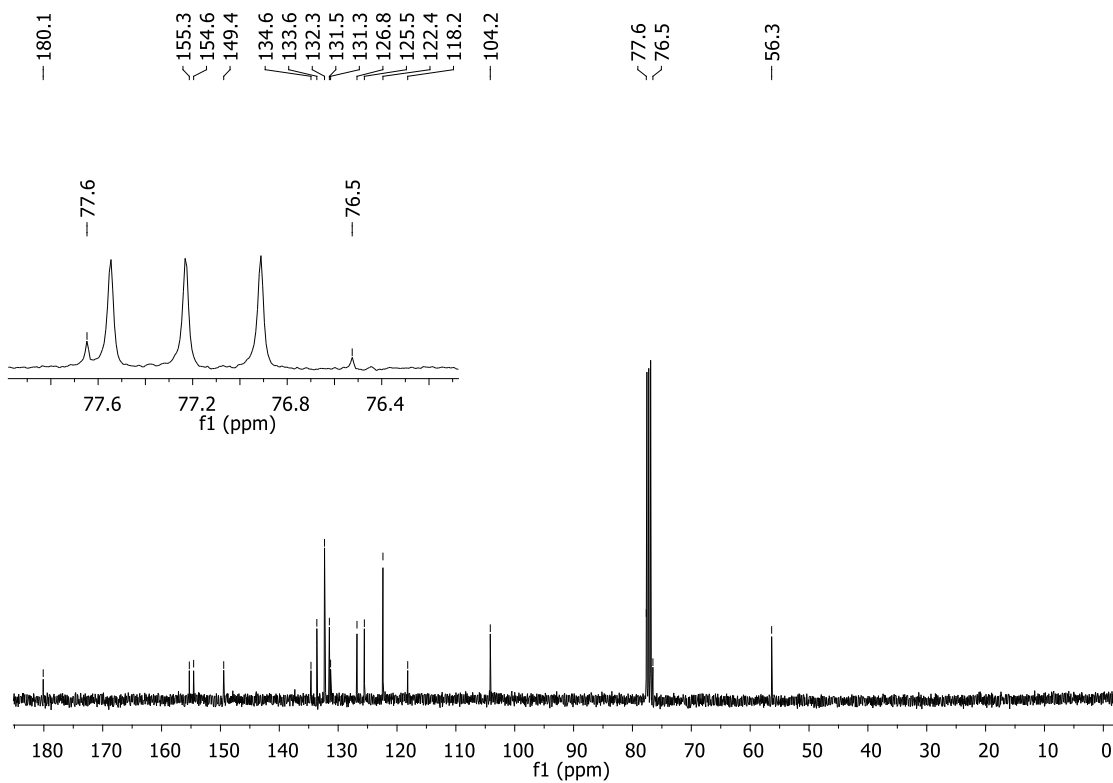


Figura 119. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (**115**).

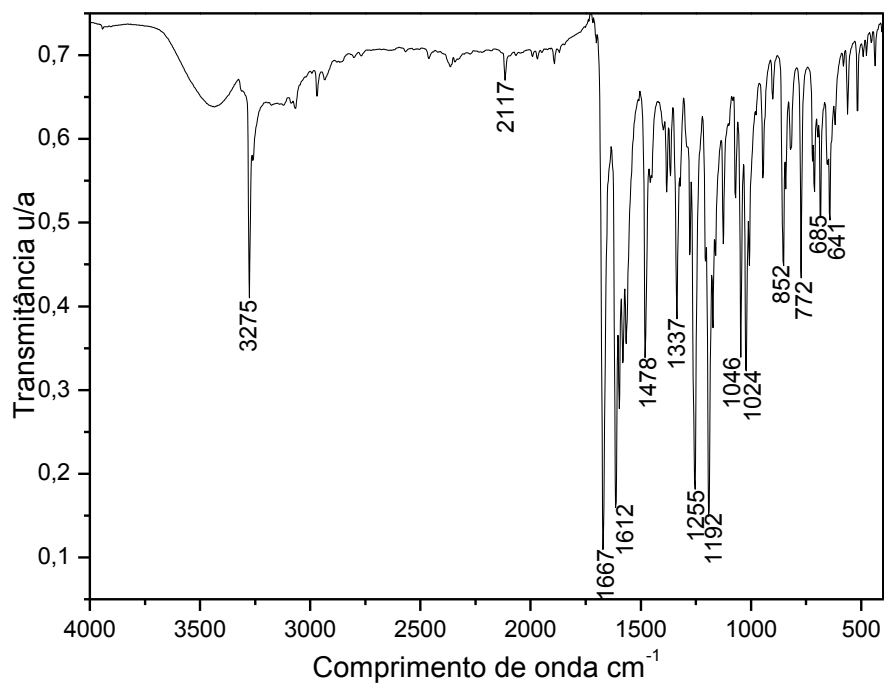


Figura 120. Espectro de IV (KBr) do composto (115).

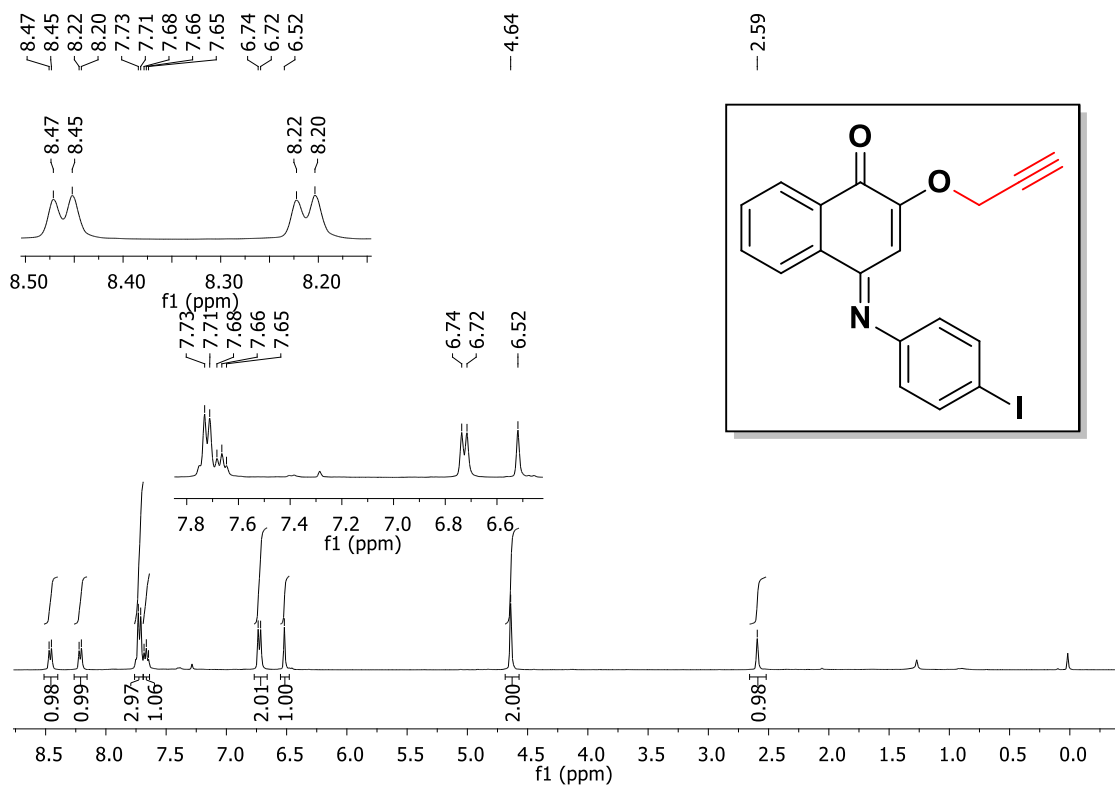


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (116).

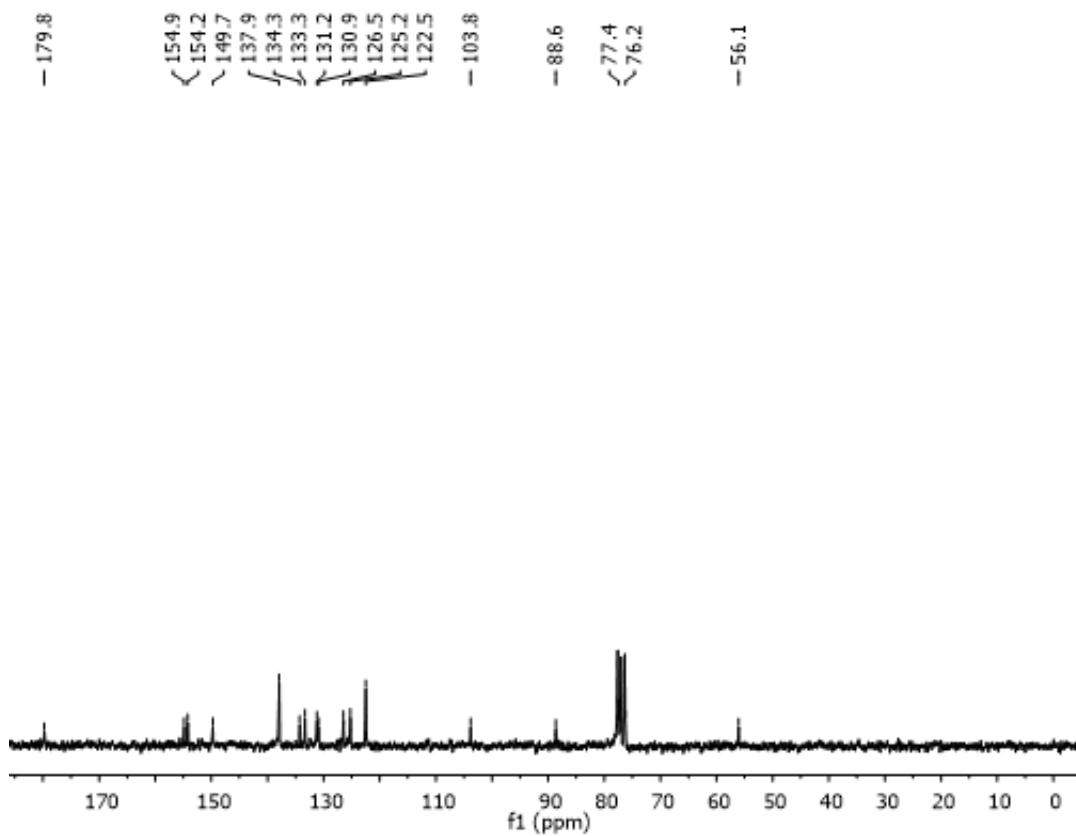


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (116).

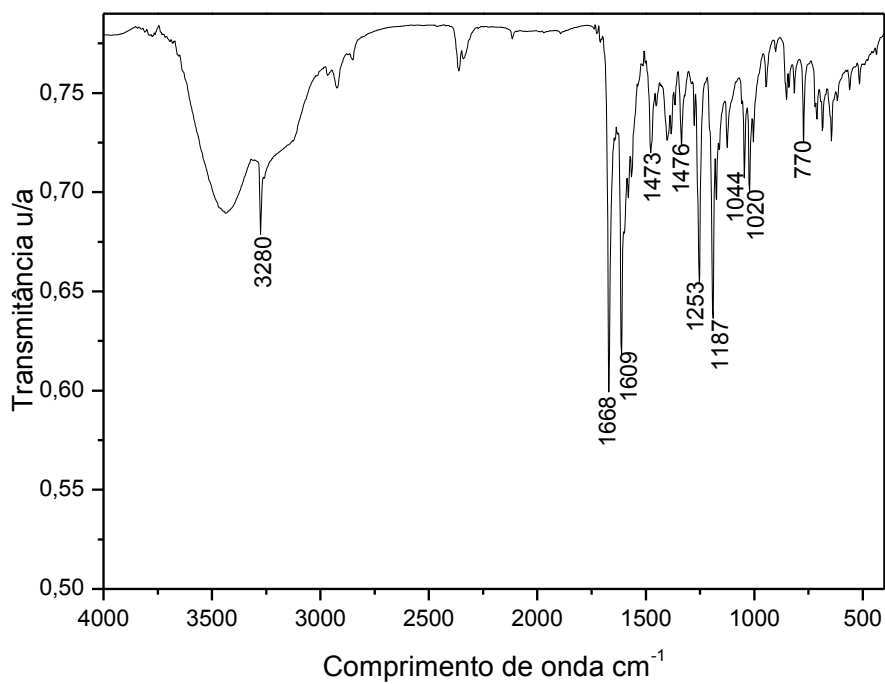


Figura 123. Espectro de IV (KBr) do composto (116).

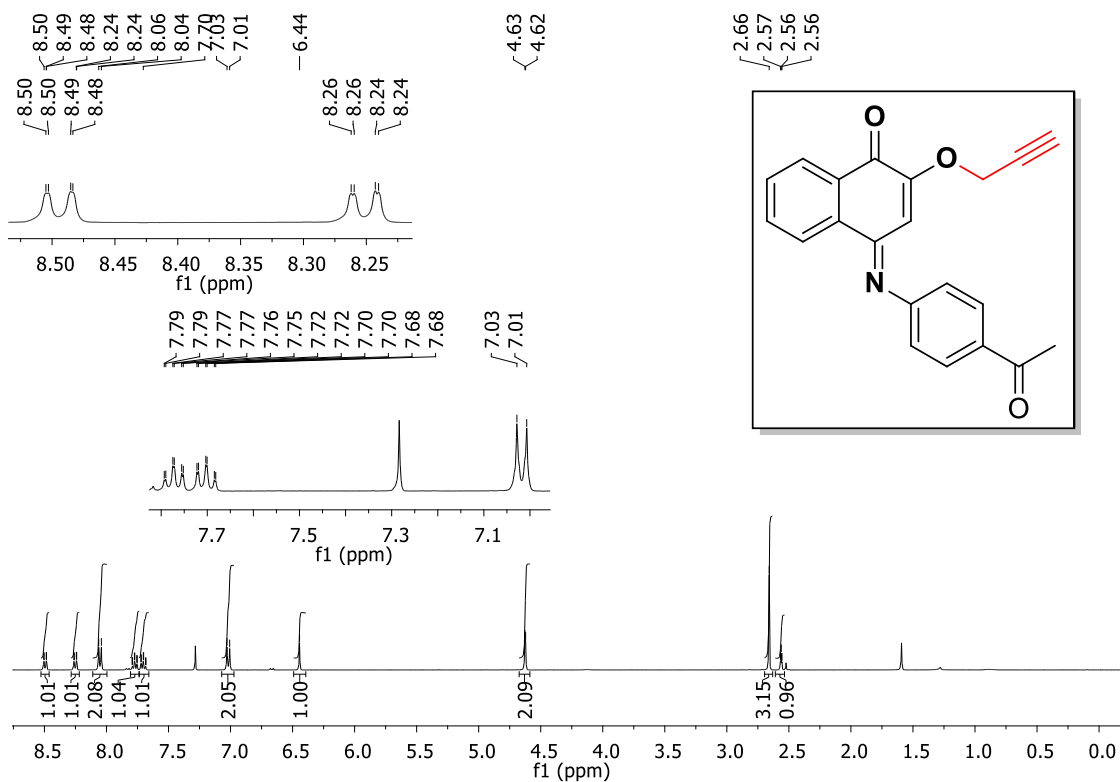


Figura 124. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (**117**).

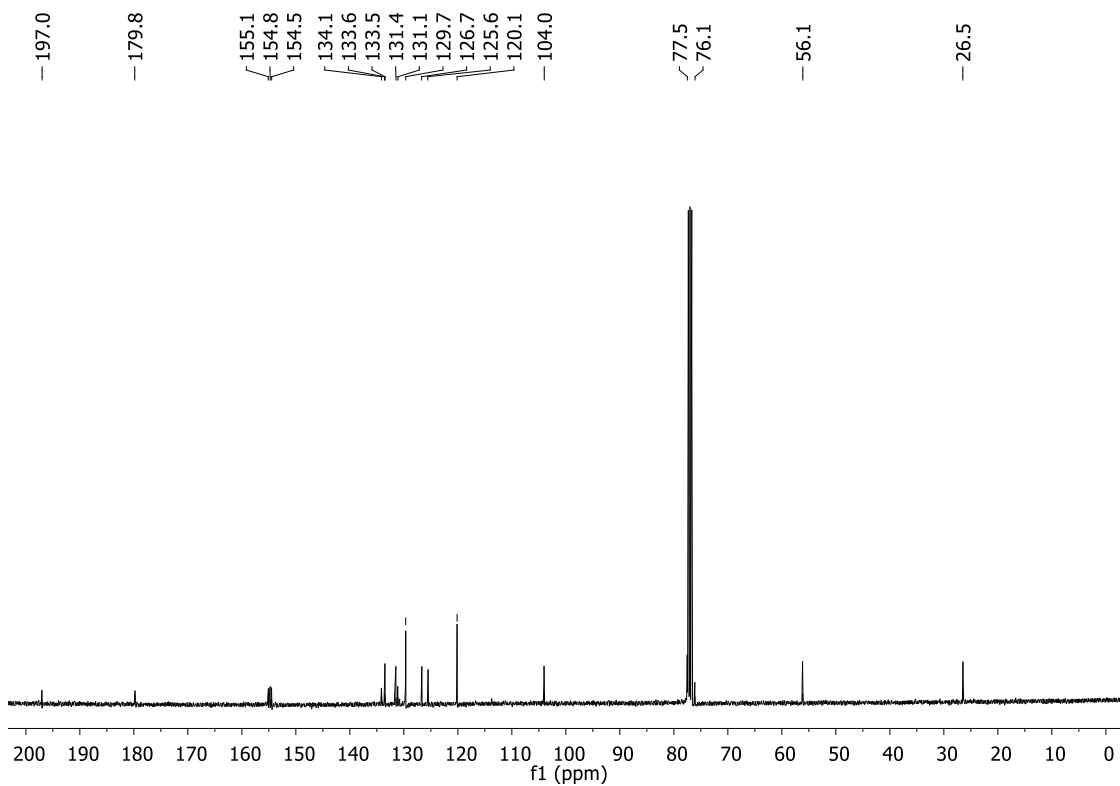


Figura 125. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (**117**).

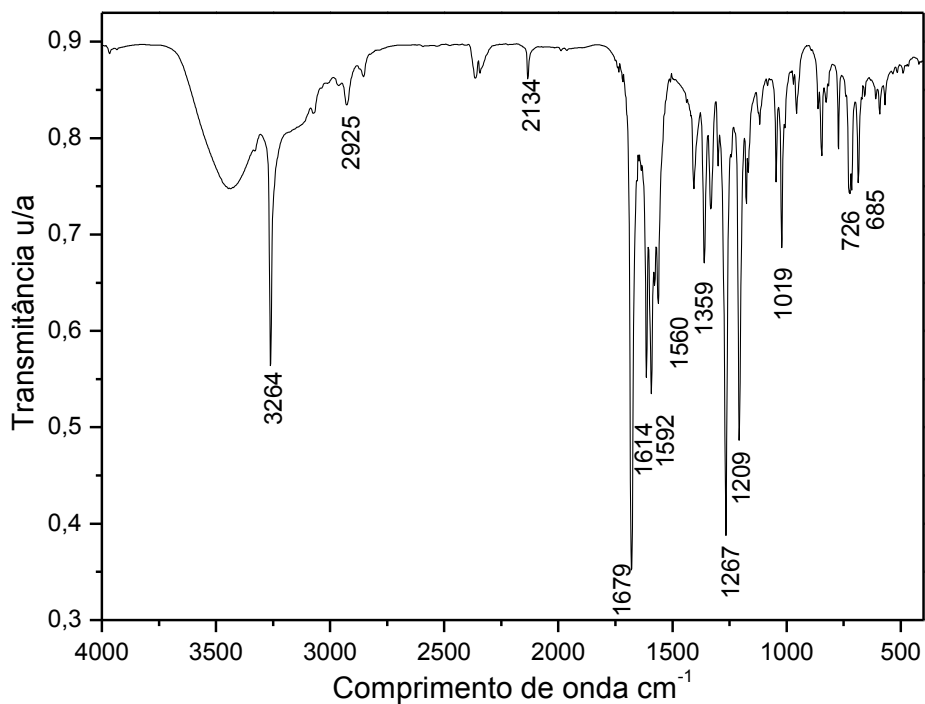


Figura 126. Espectro de IV (KBr) do composto (117).

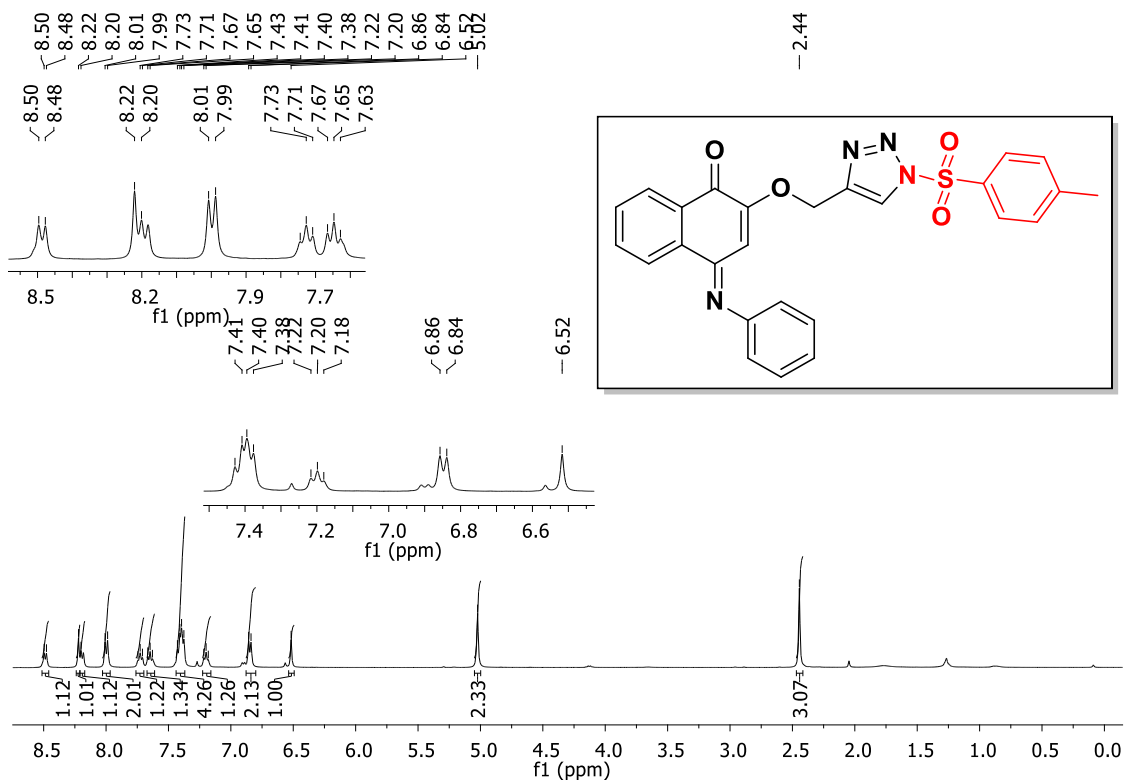


Figura 127. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (118).

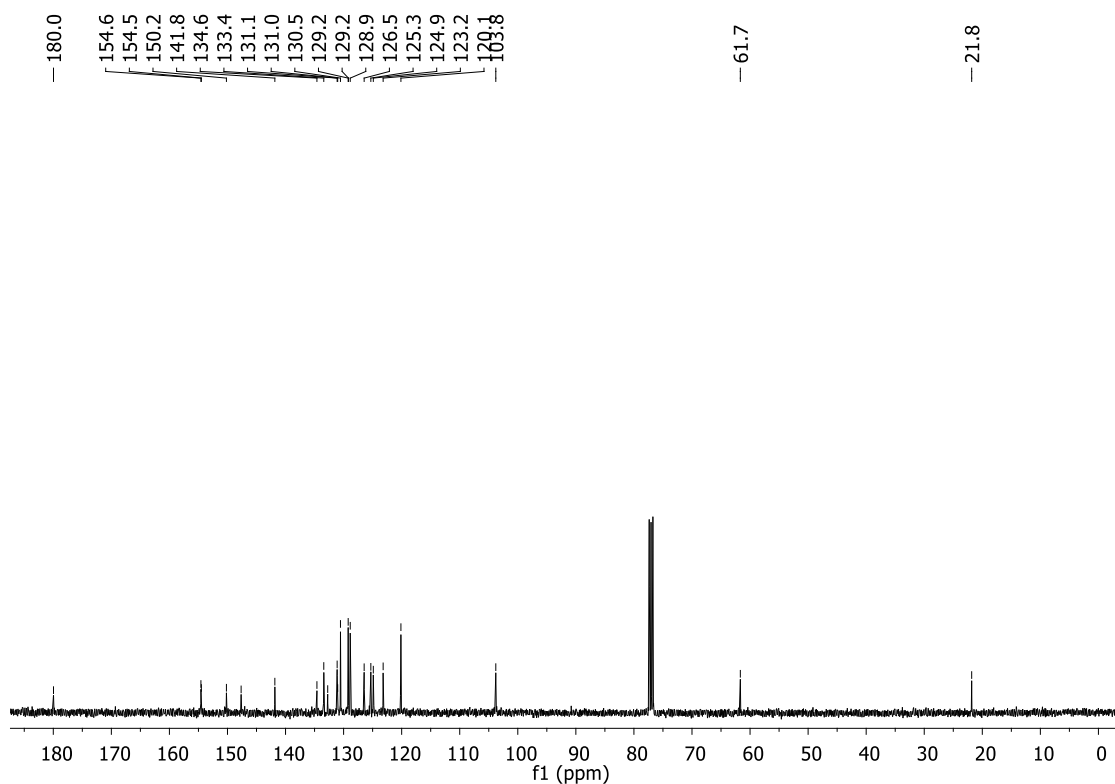


Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (118).

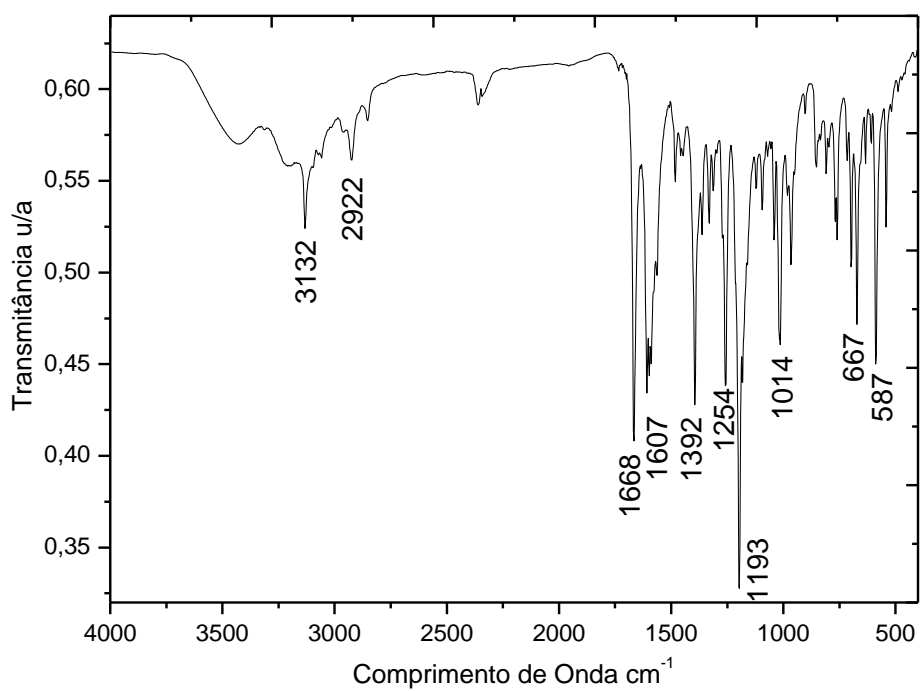


Figura 129. Espectro de IV (KBr) do composto (118).

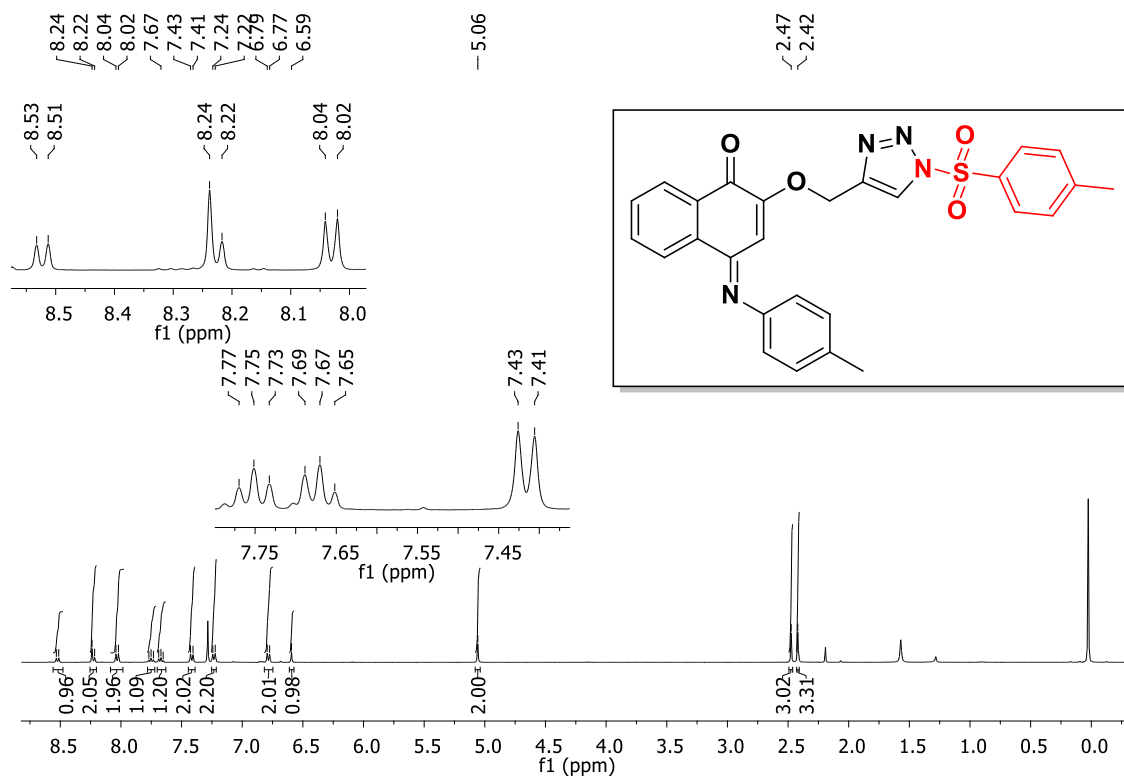


Figura 130. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (119).

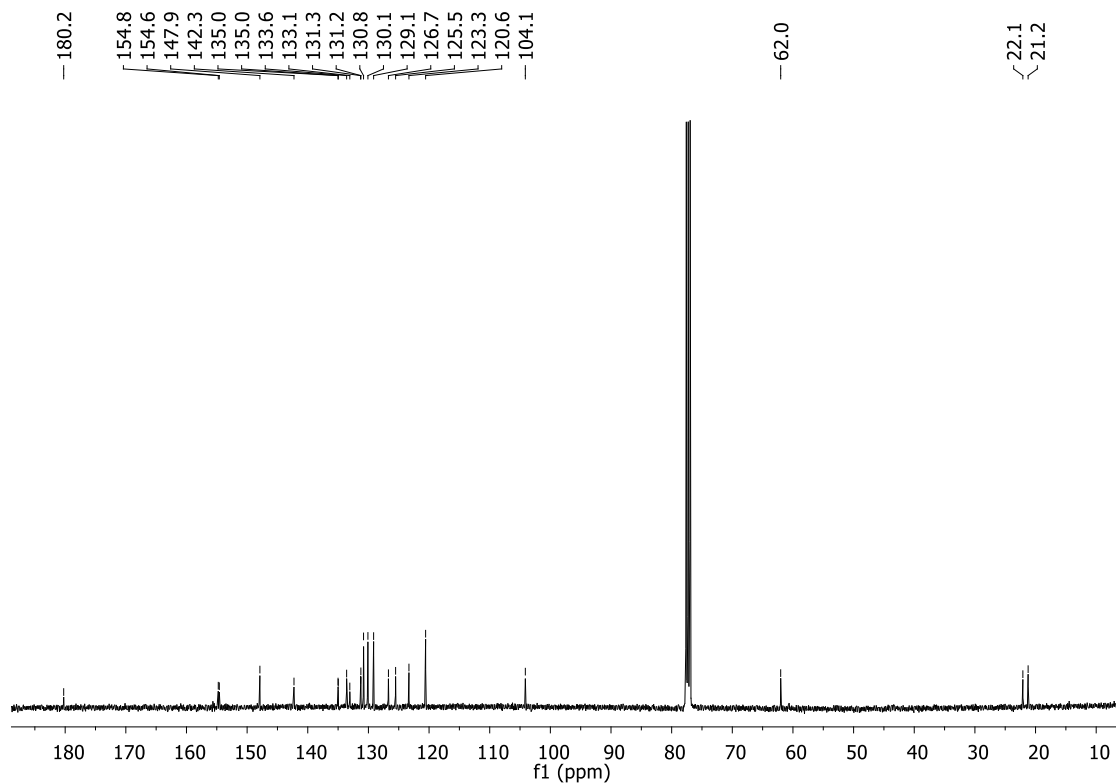


Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (119).

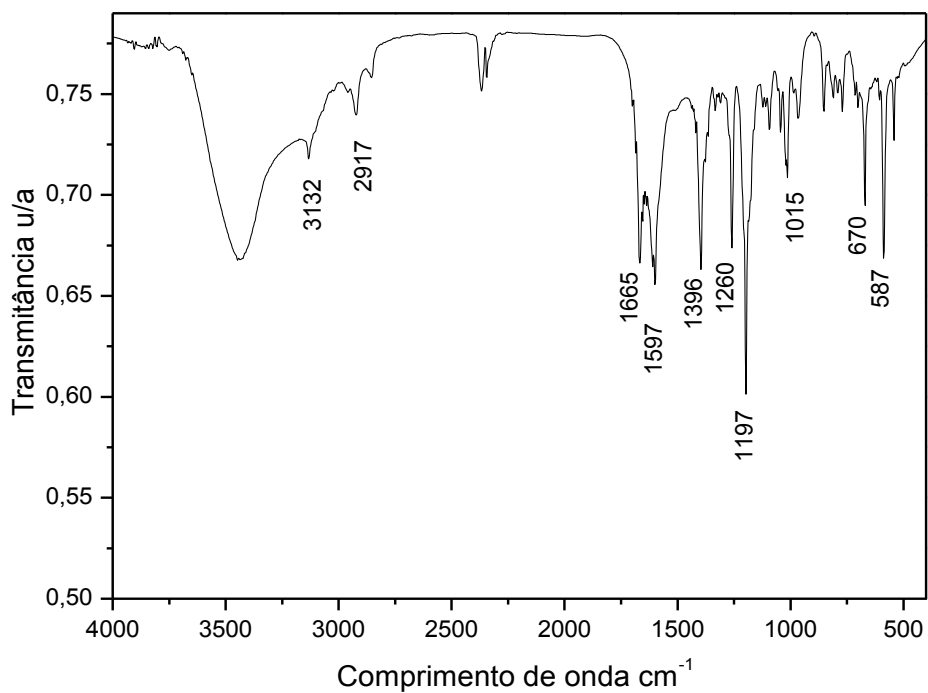


Figura 132. Espectro de IV (KBr) do composto (119).

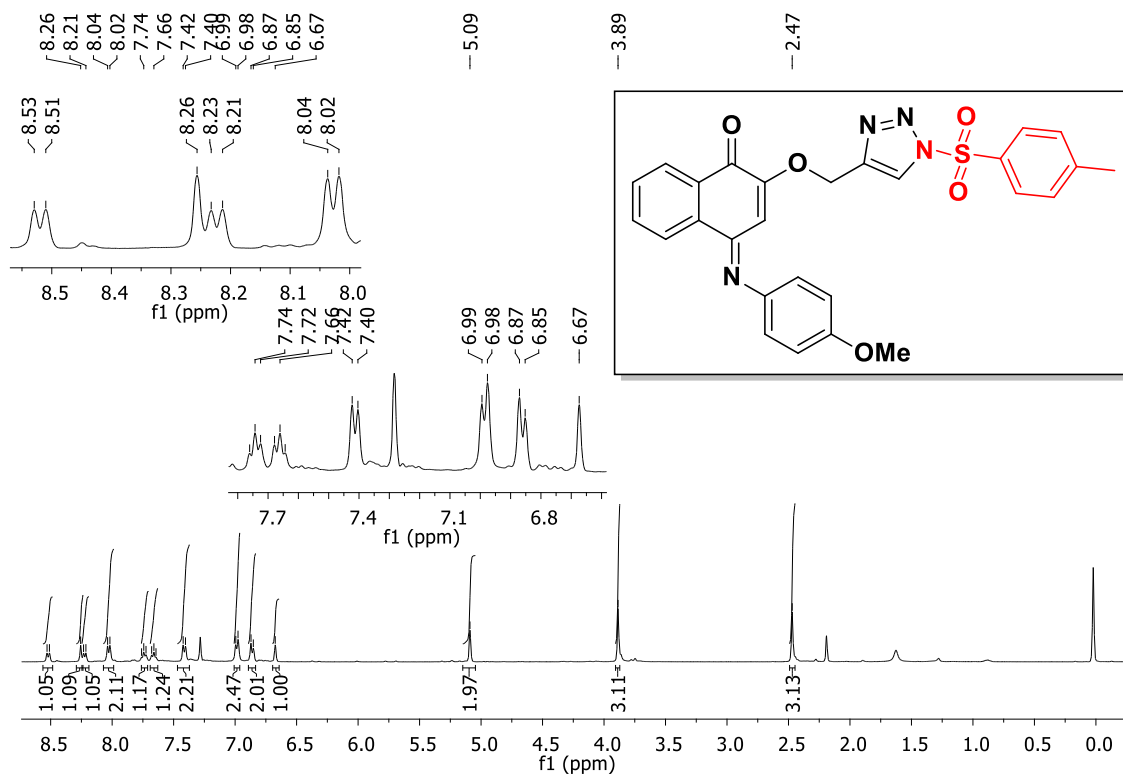


Figura 133. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (120).

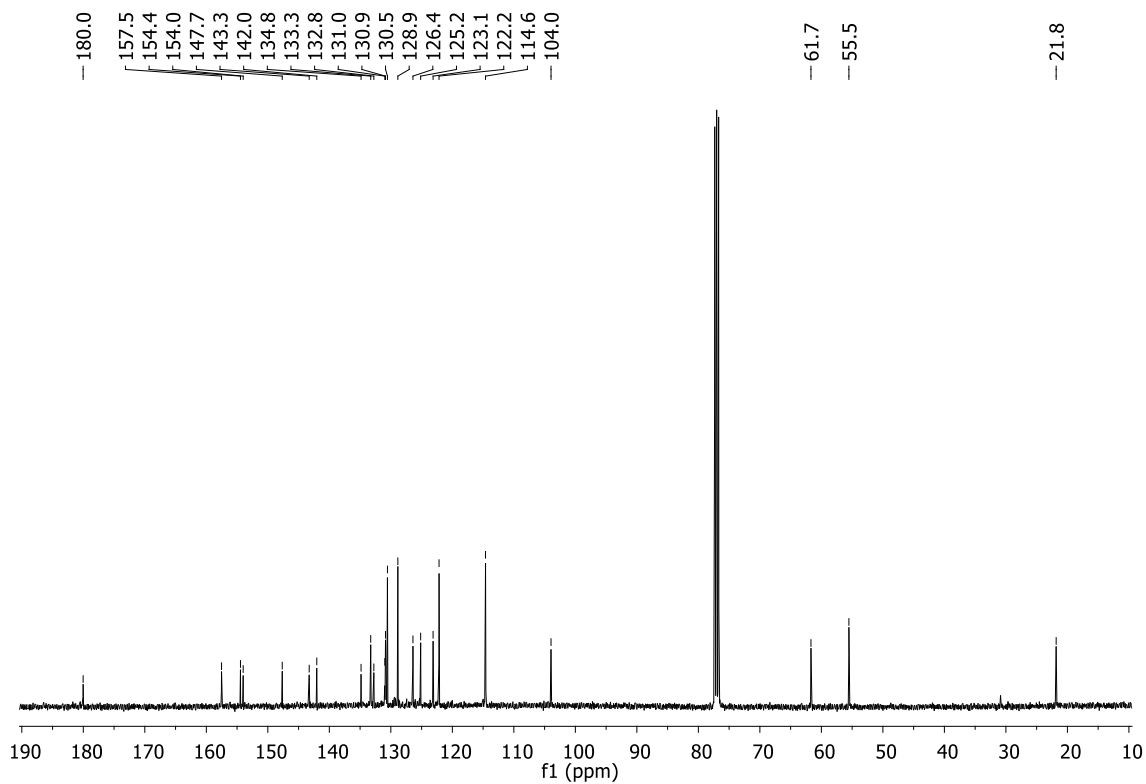


Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (120).

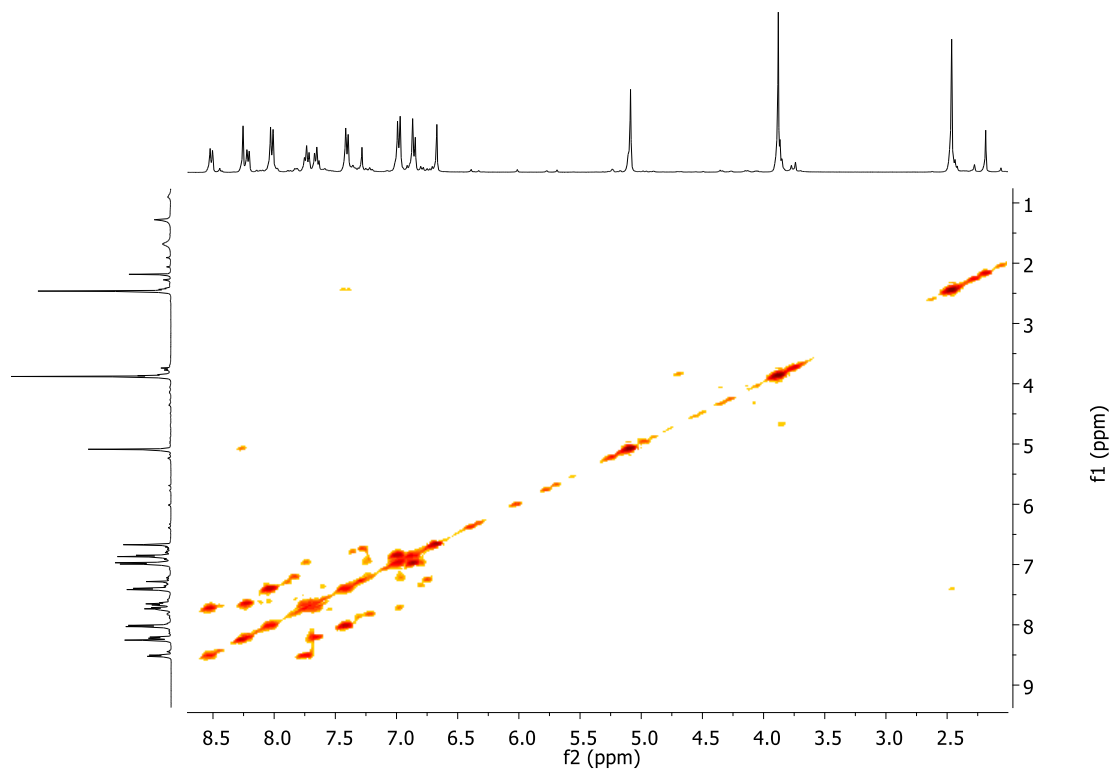


Figura 135. Mapa de contorno de COSY do composto (120).

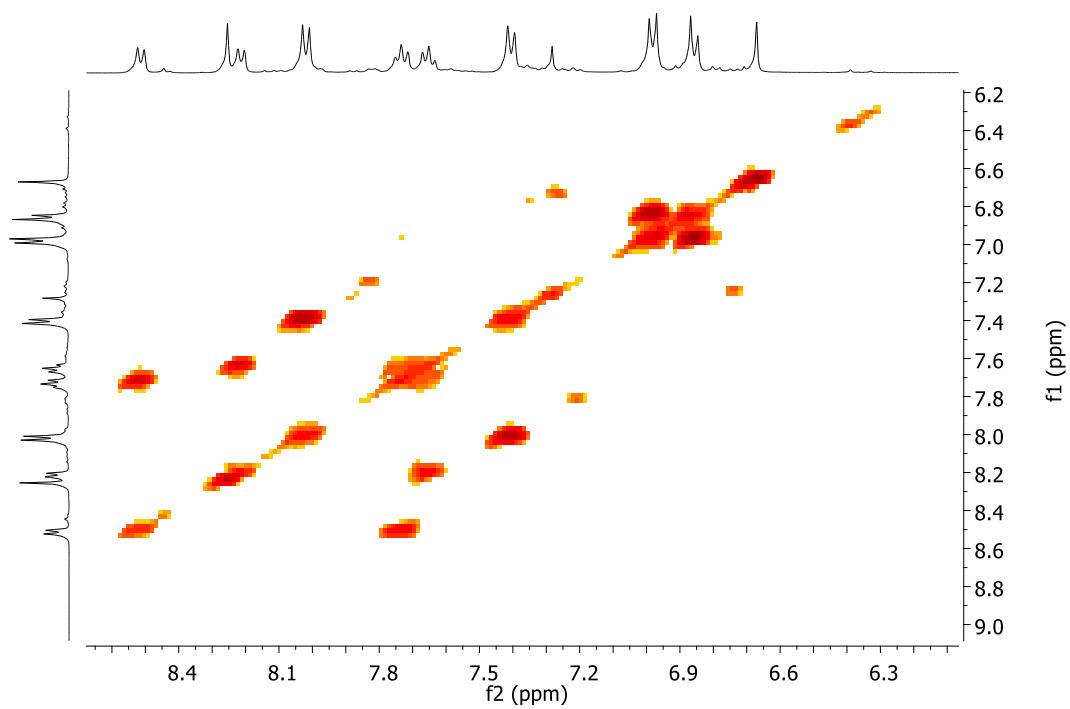


Figura 136. Ampliação do mapa de contorno de COSY do composto (120).

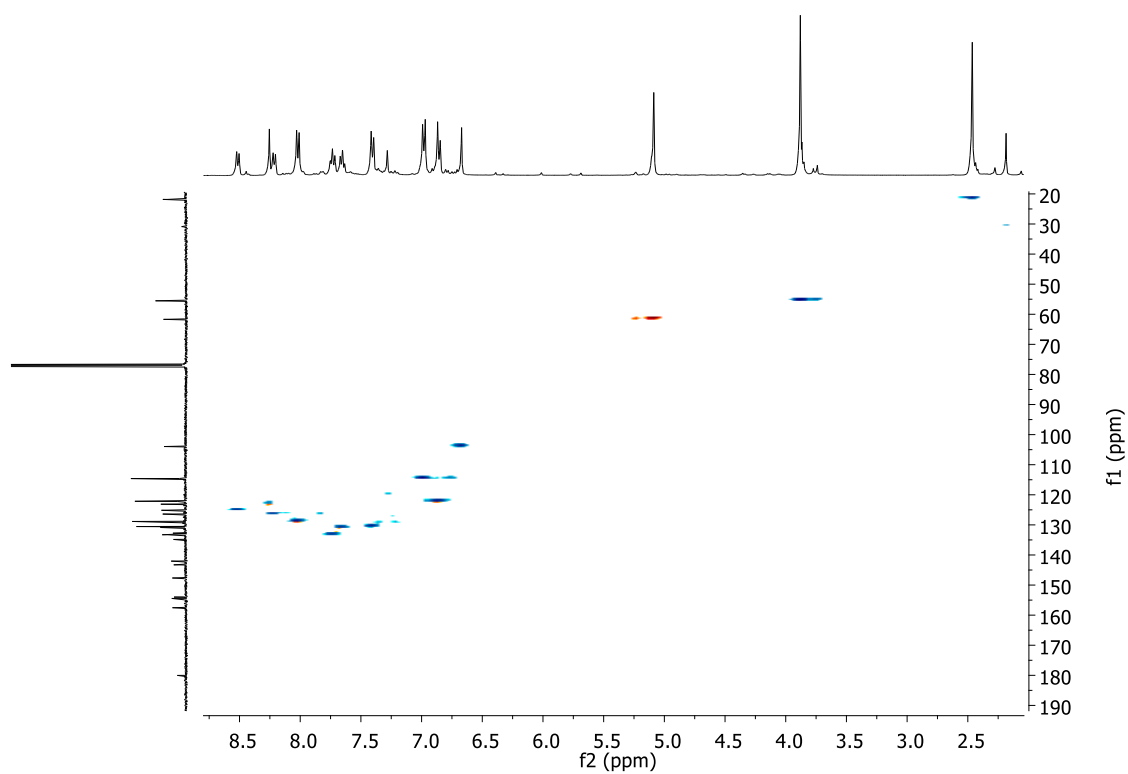


Figura 137. Mapa de contorno de HMQC do composto (120).

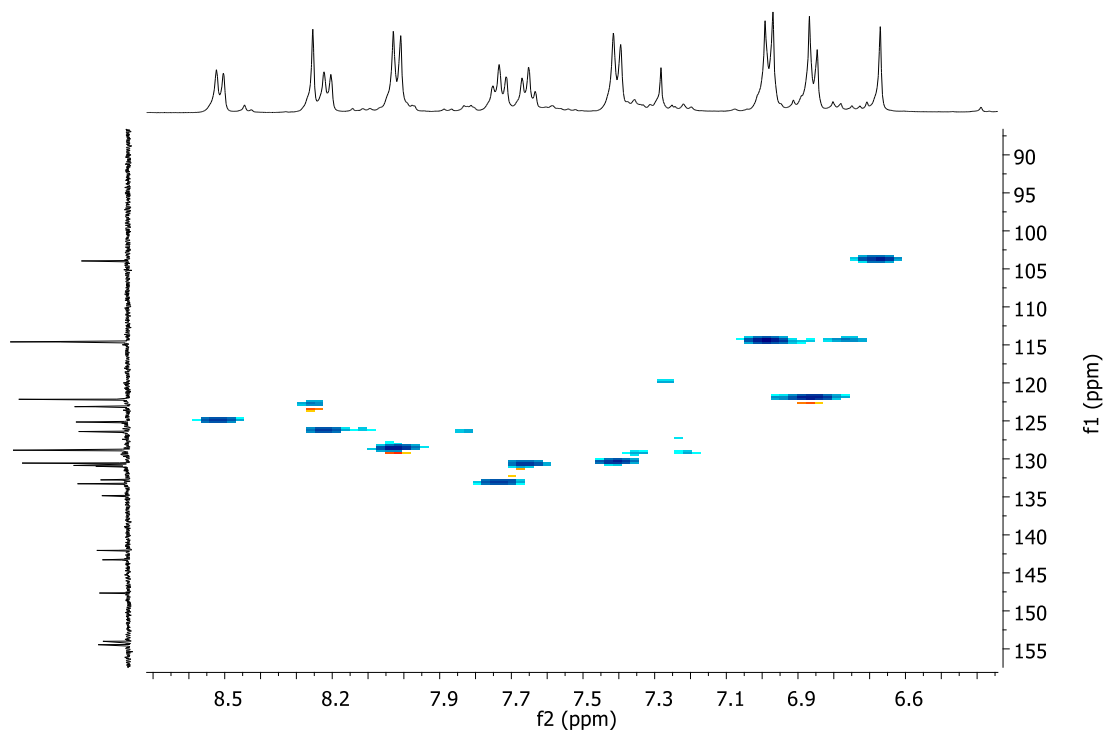


Figura 138. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (120).

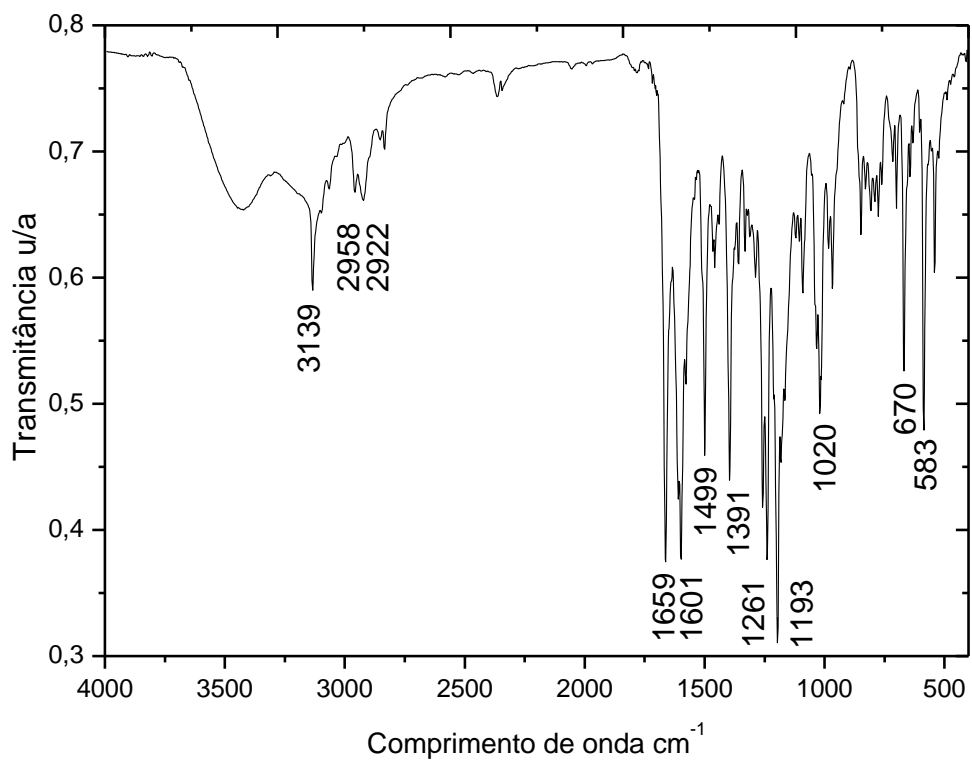


Figura 139. Espectro de IV (KBr) do composto (120).

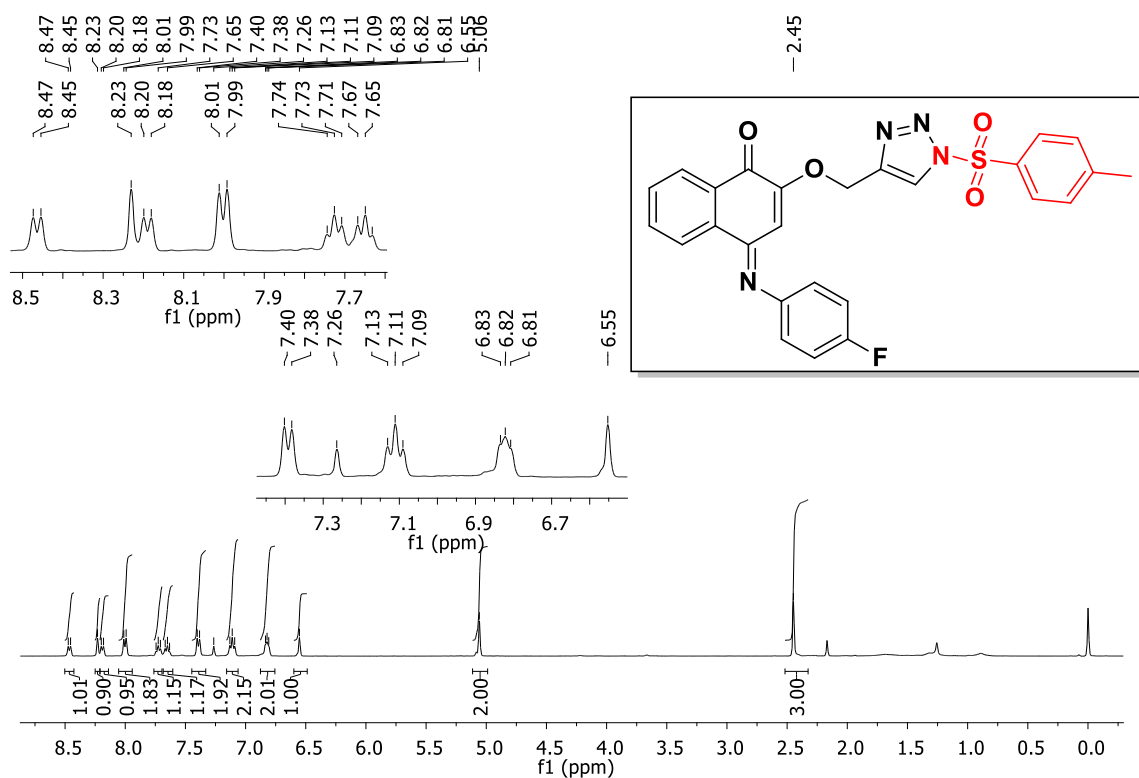


Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**121**).

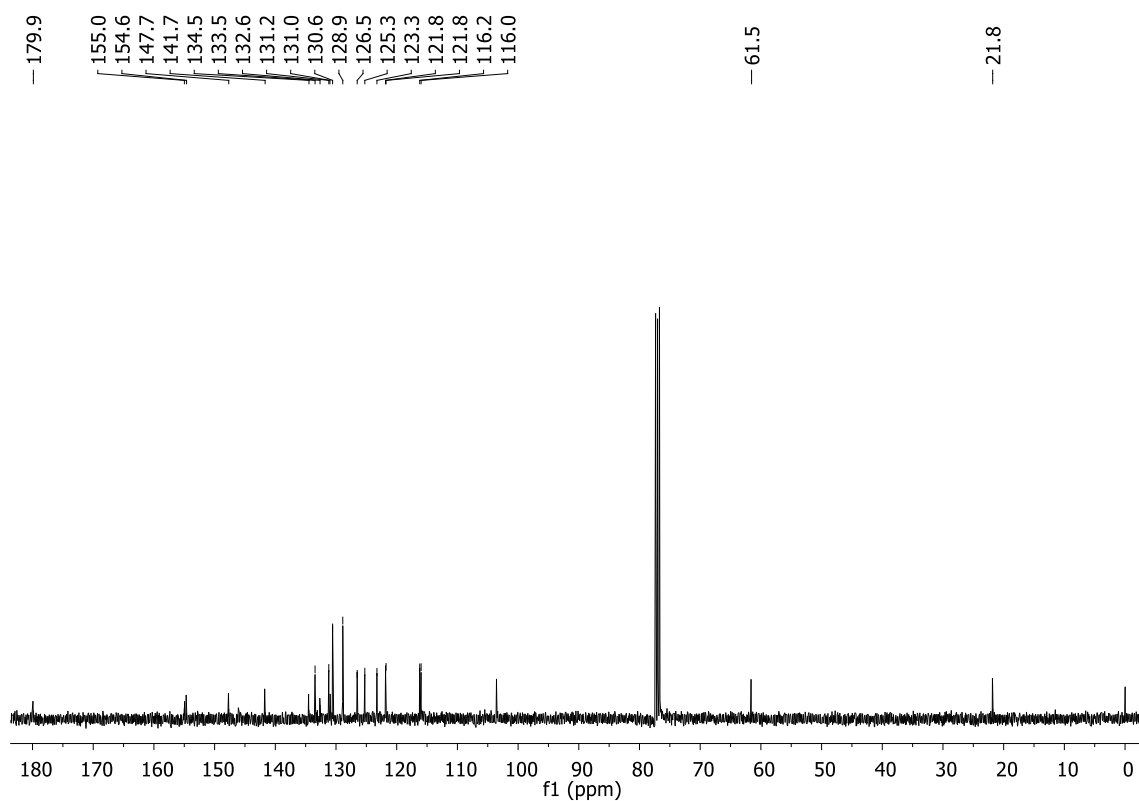


Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**121**).

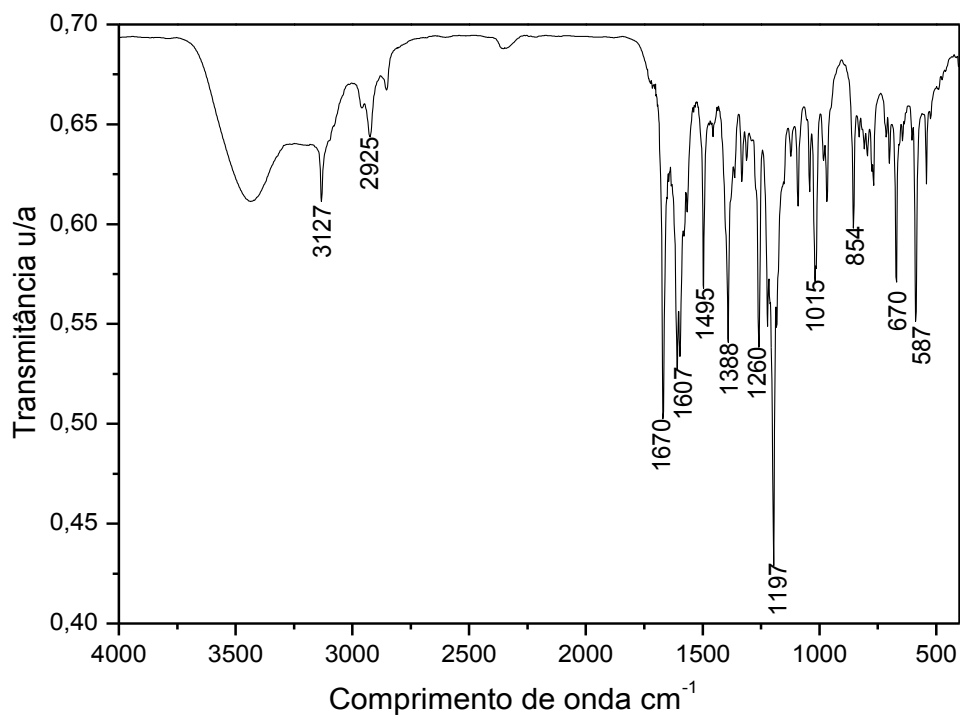


Figura 142. Espectro de IV (KBr) do composto (121).

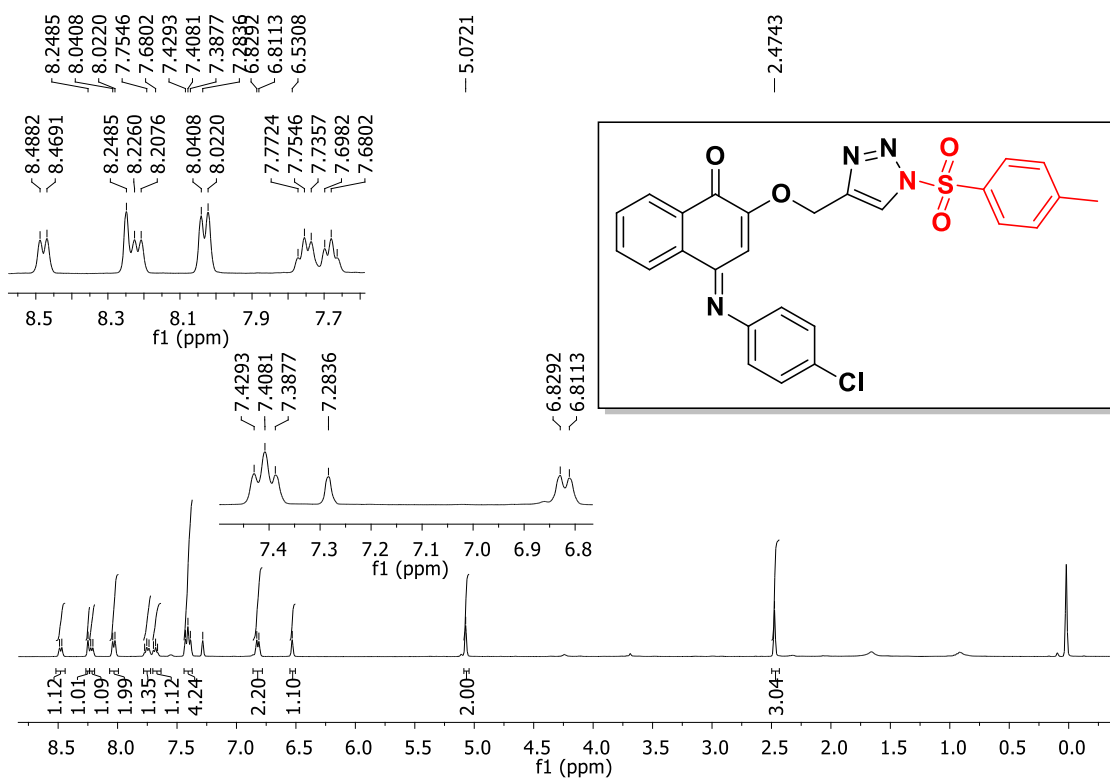


Figura 143. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (122).

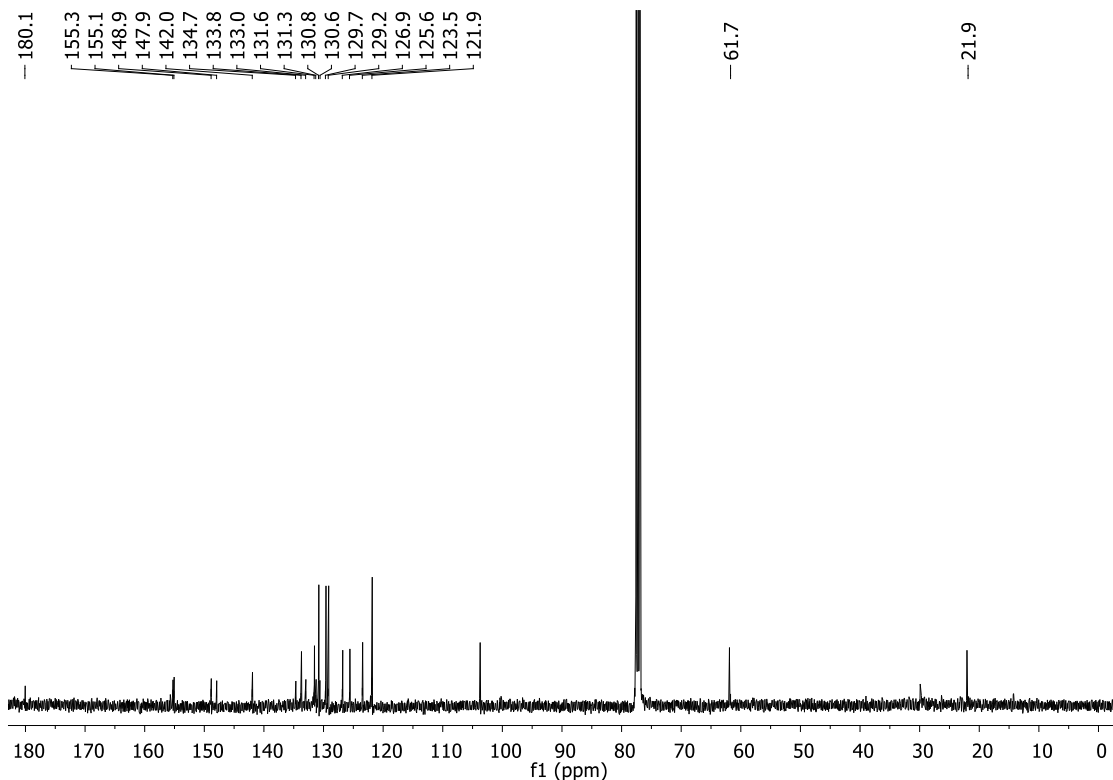


Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**122**).

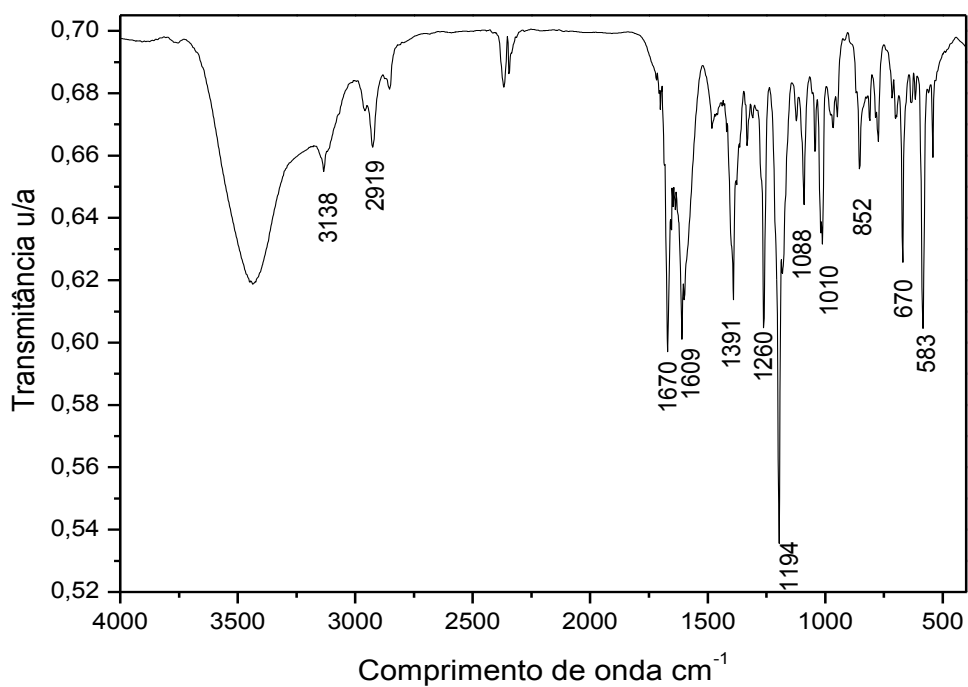


Figura 145. Espectro de IV (KBr) do composto (**122**).

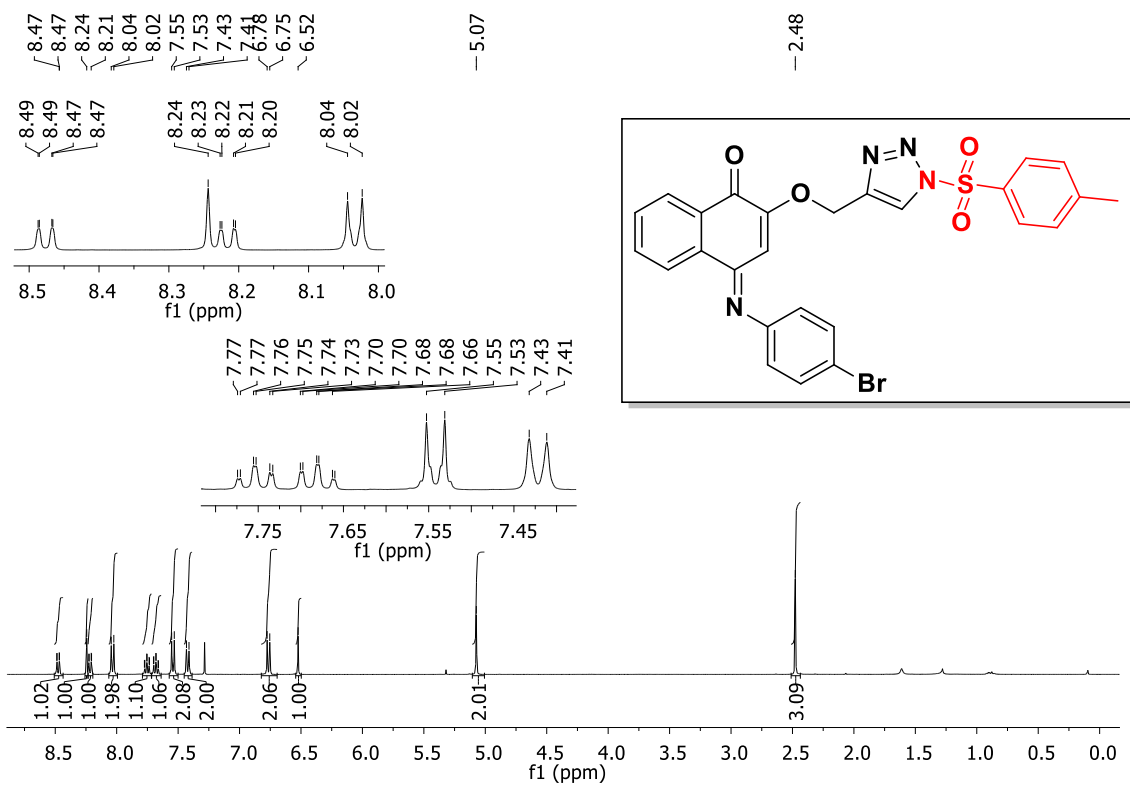


Figura 146. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (**123**).

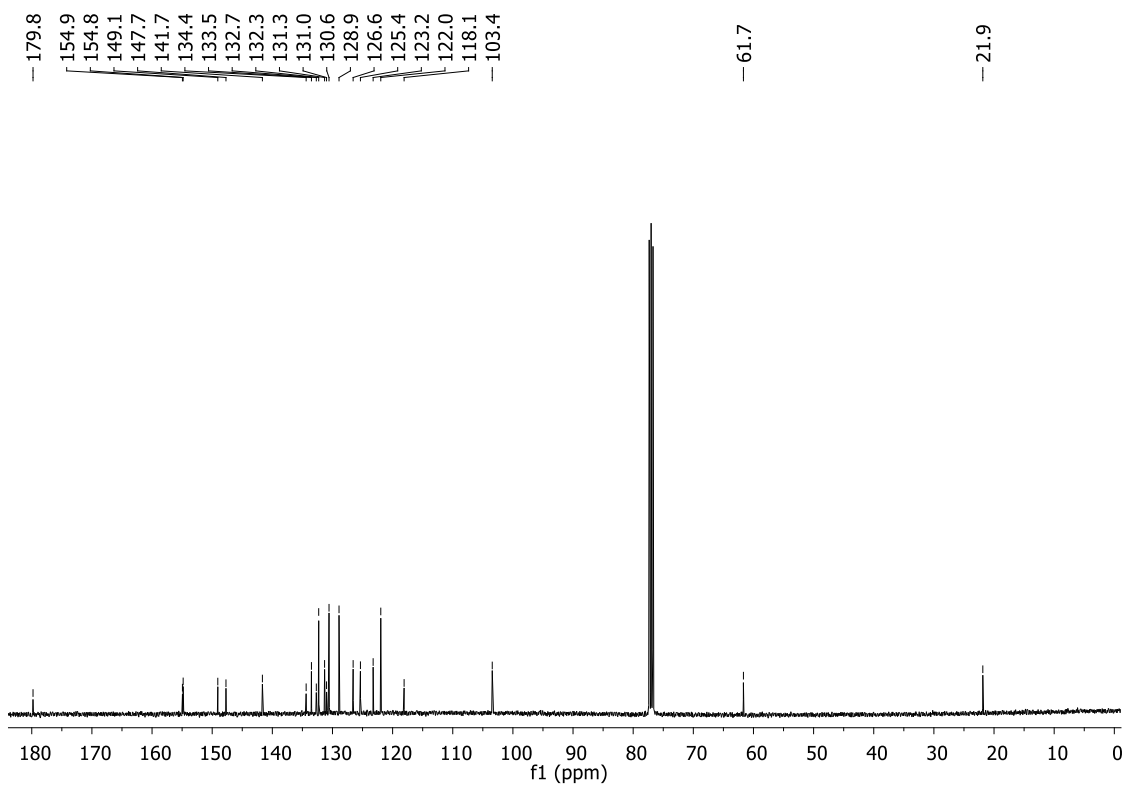


Figura 147. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (**123**).

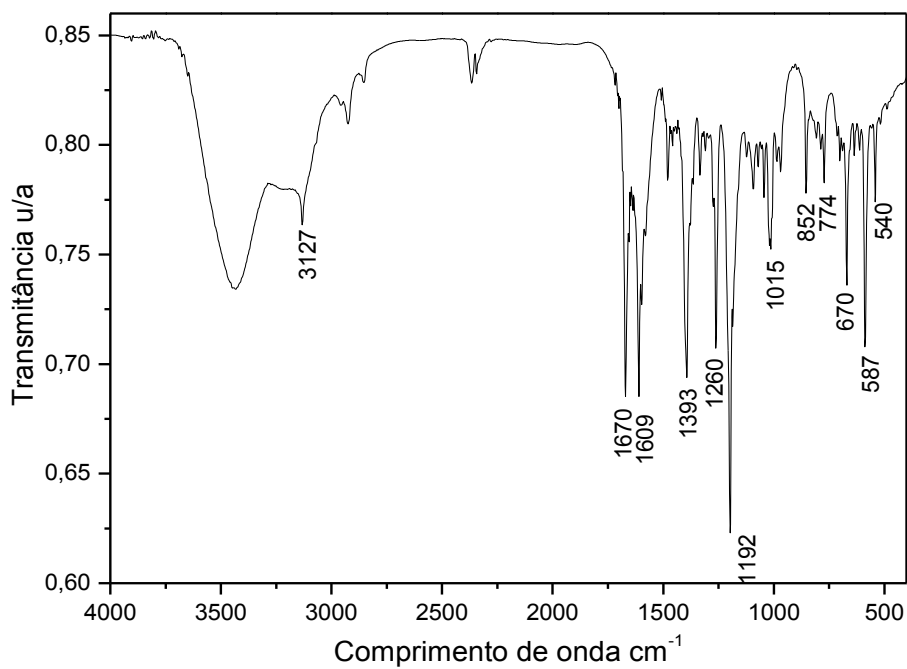


Figura 148. Espectro de IV (KBr) do composto (123).

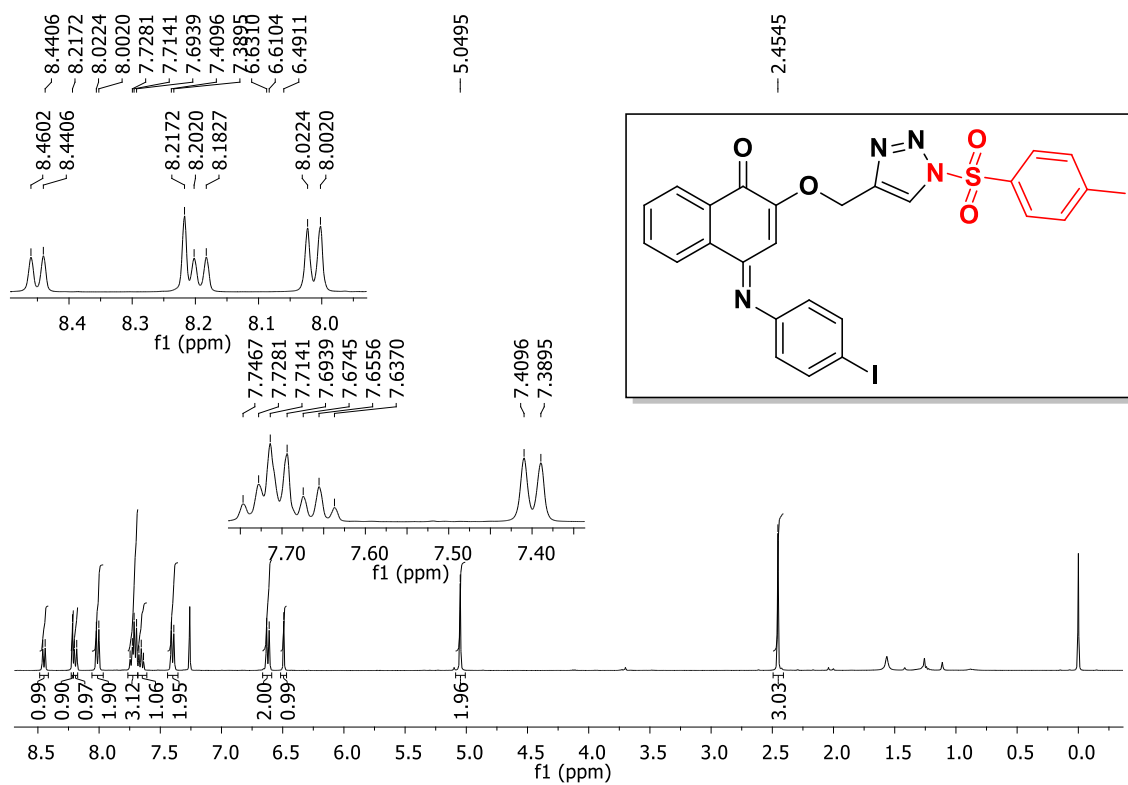


Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (124).

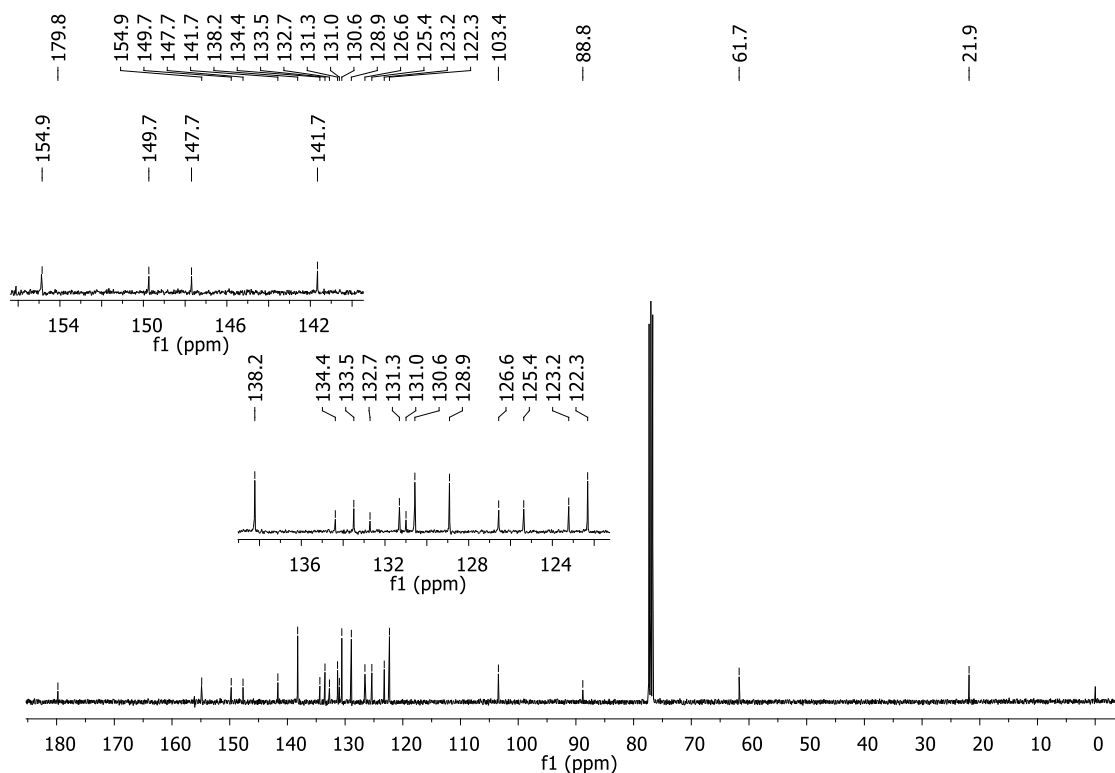


Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**124**).

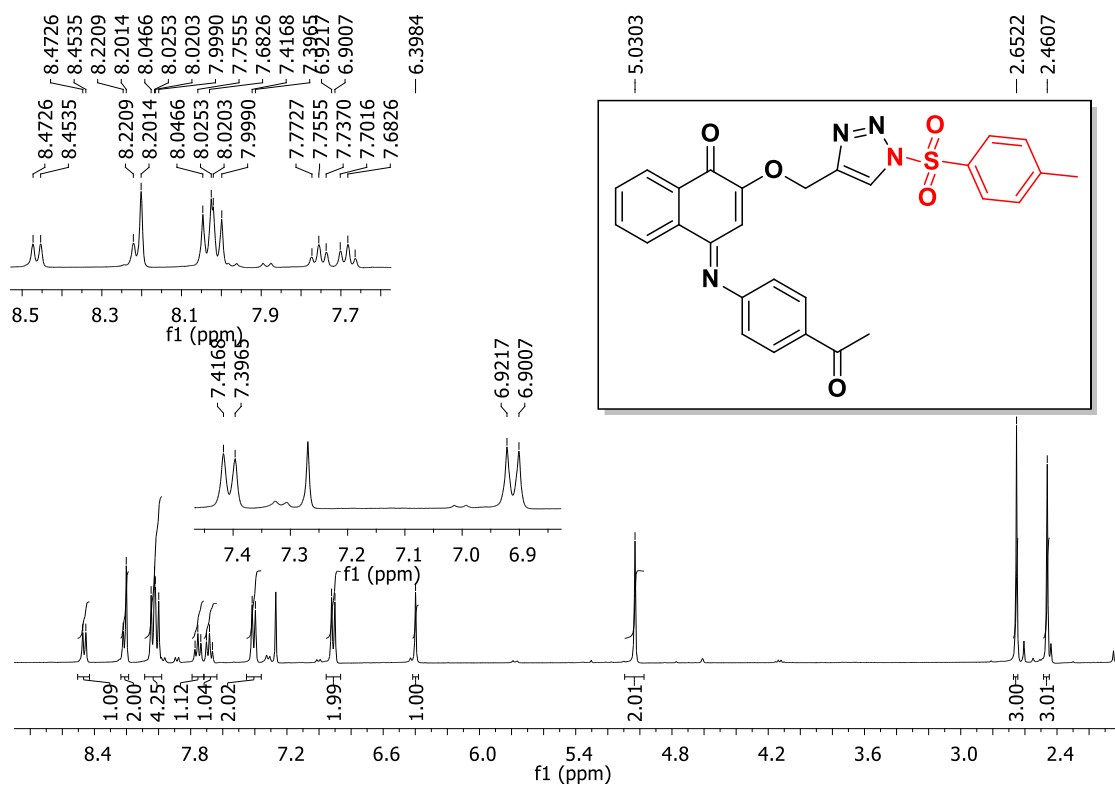


Figura 151. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**125**).

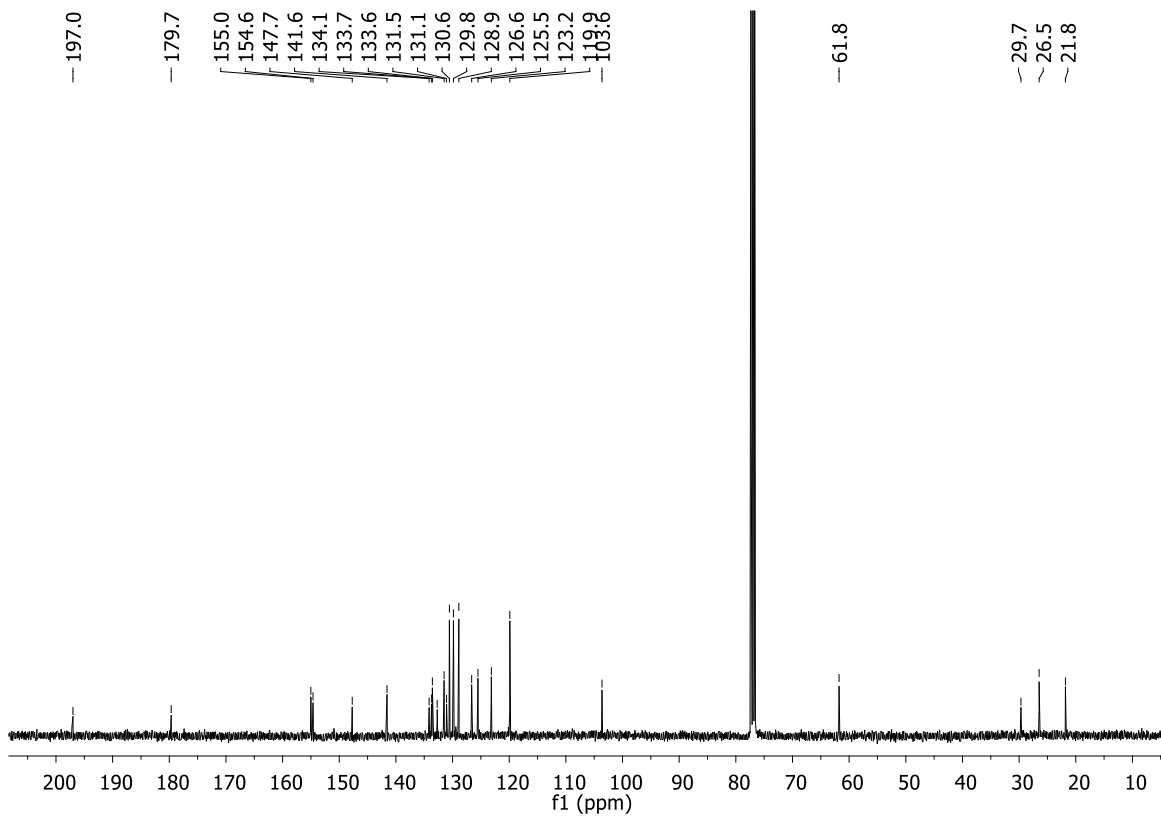


Figura 152. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (125).

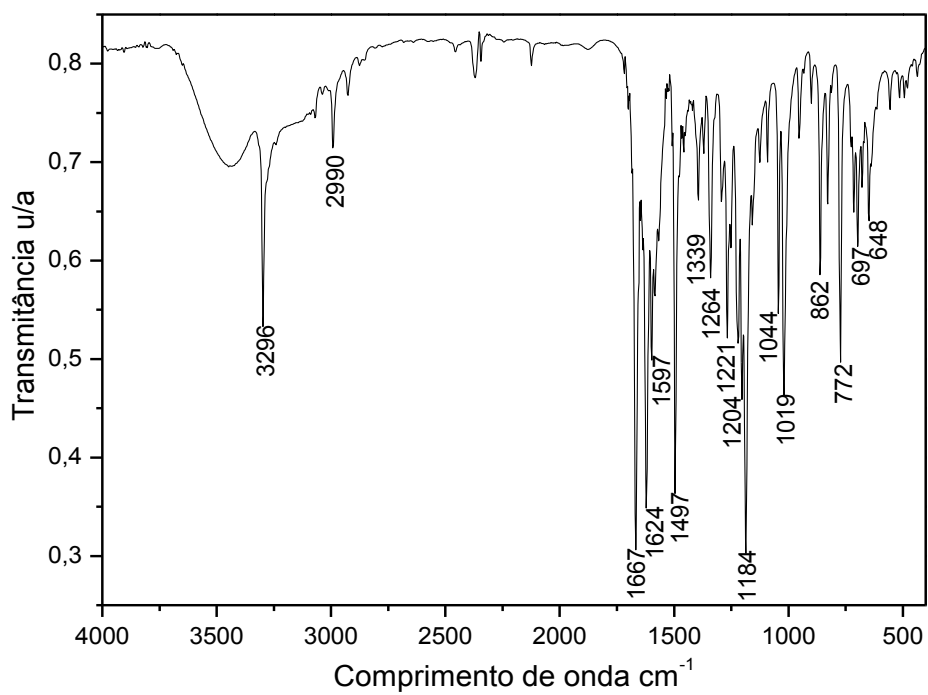


Figura 153. Espectro de IV (KBr) do composto (125).

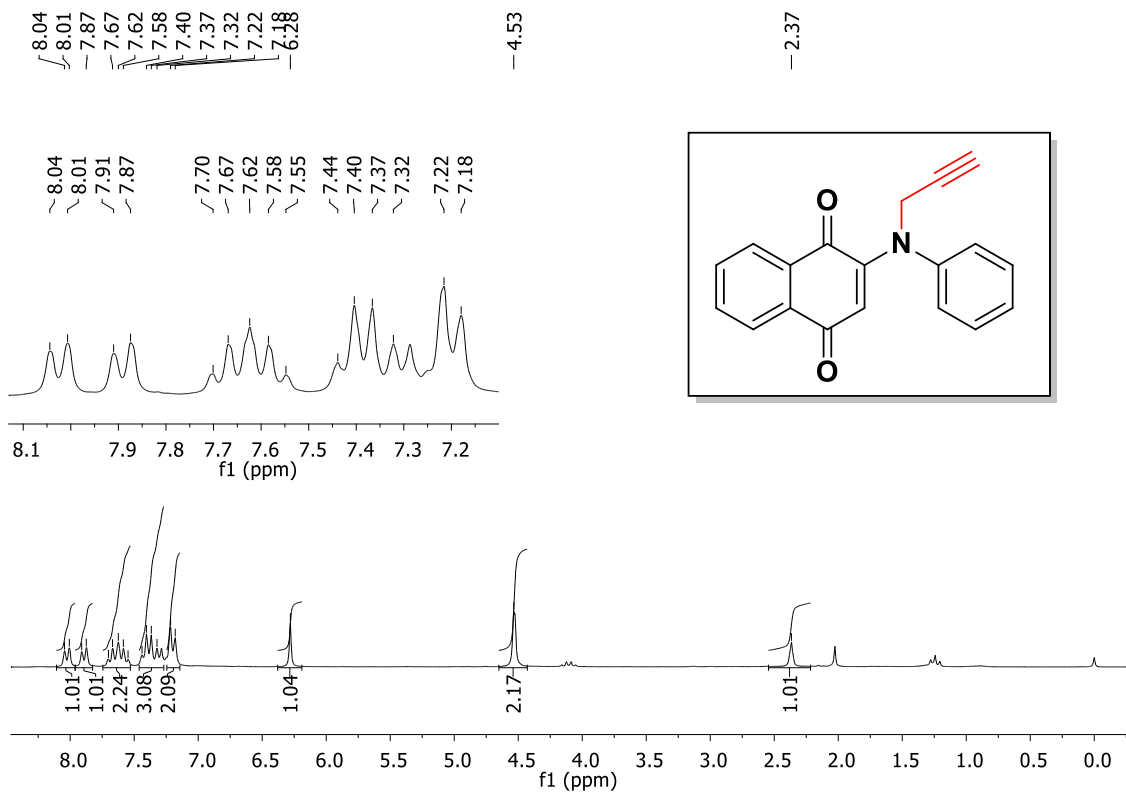


Figura 154. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto (201).

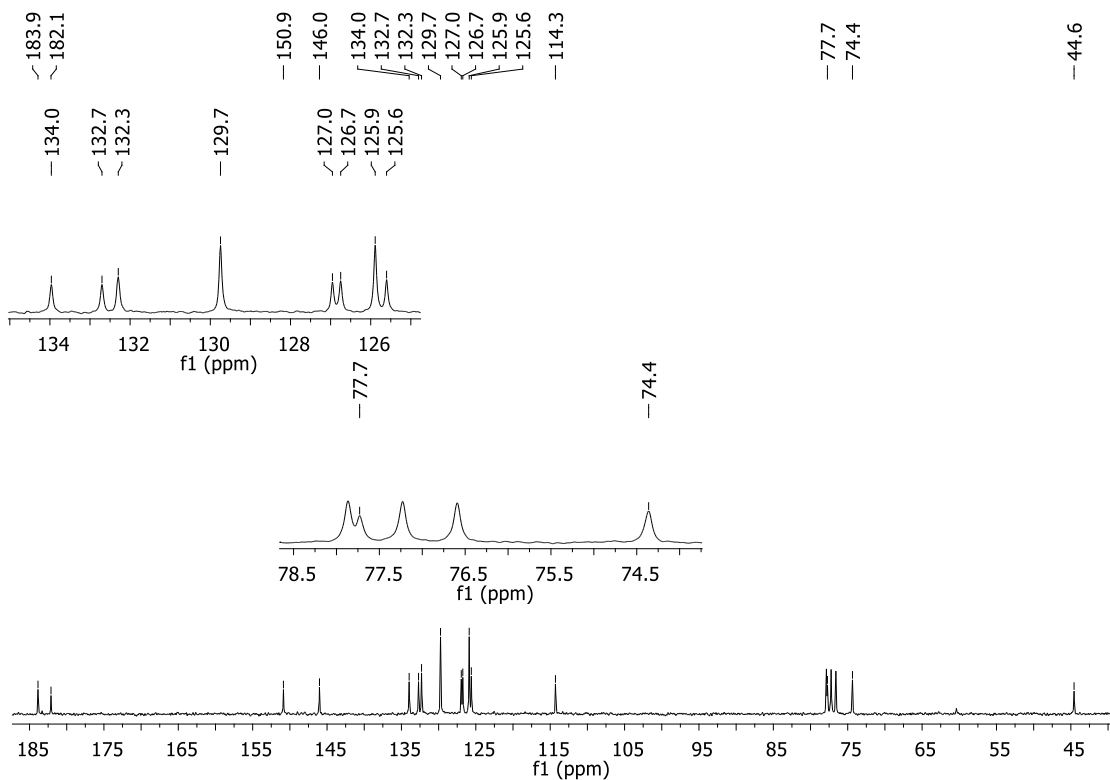


Figura 155. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (201).

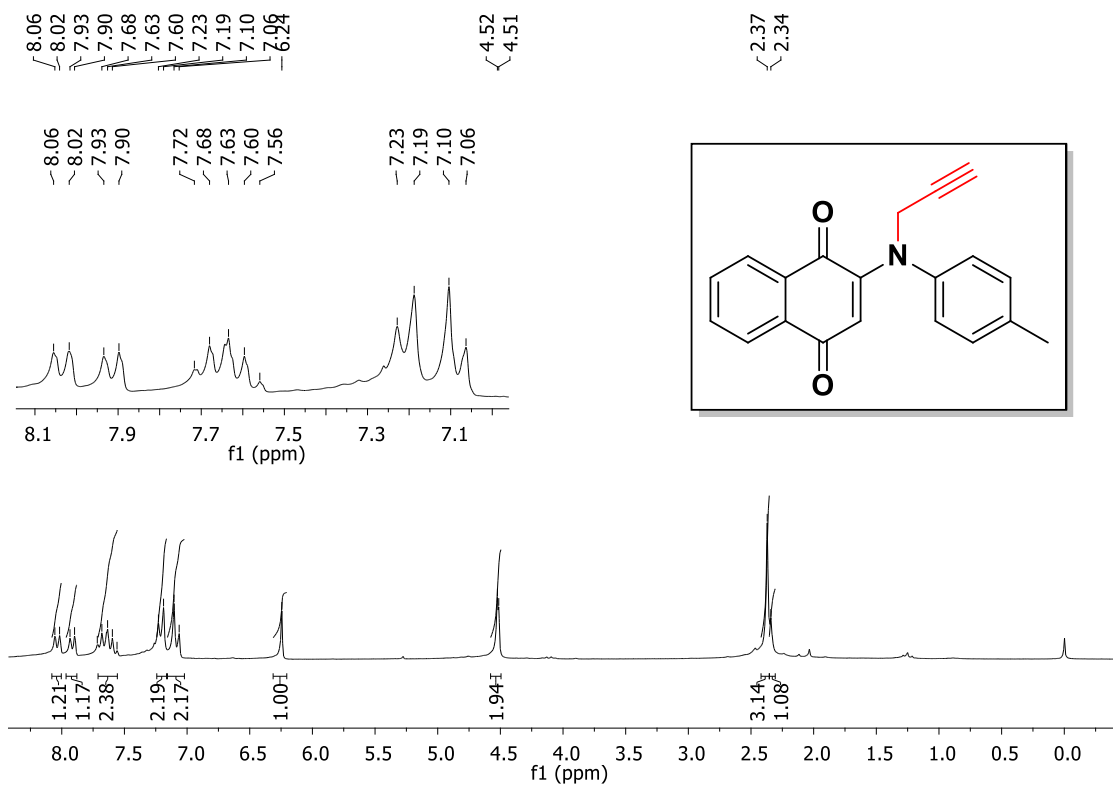


Figura 156. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto (202).

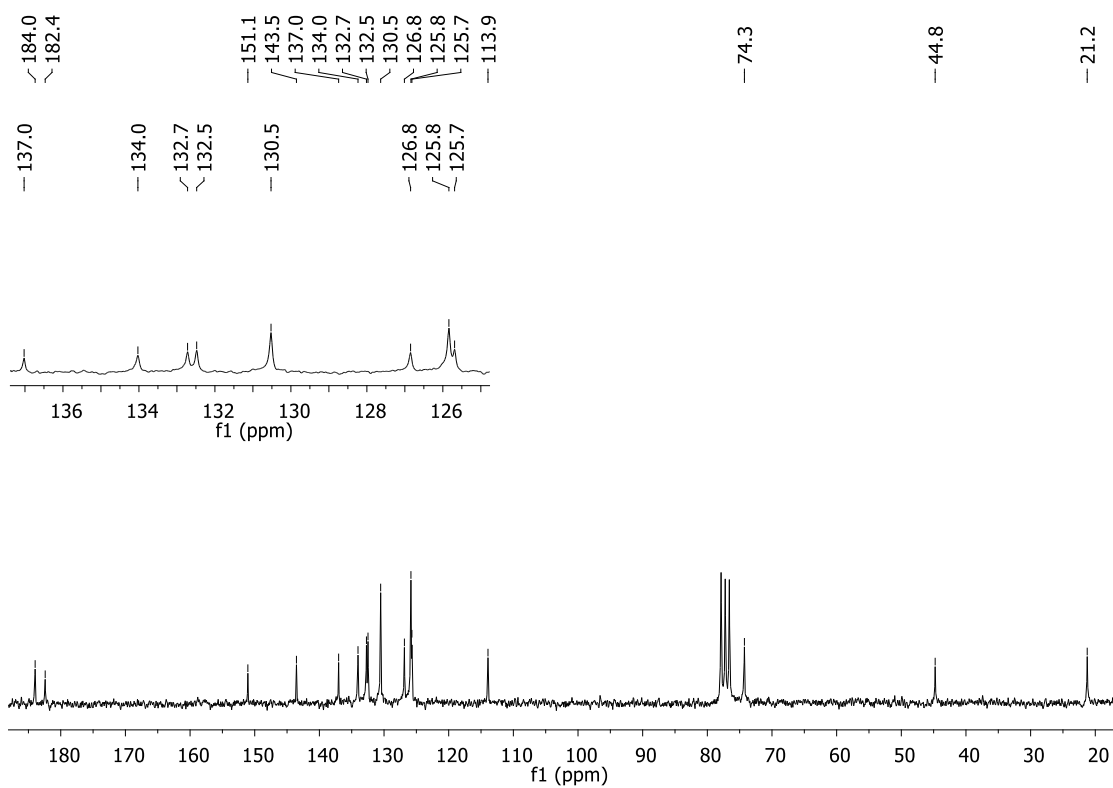


Figura 157. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (202).

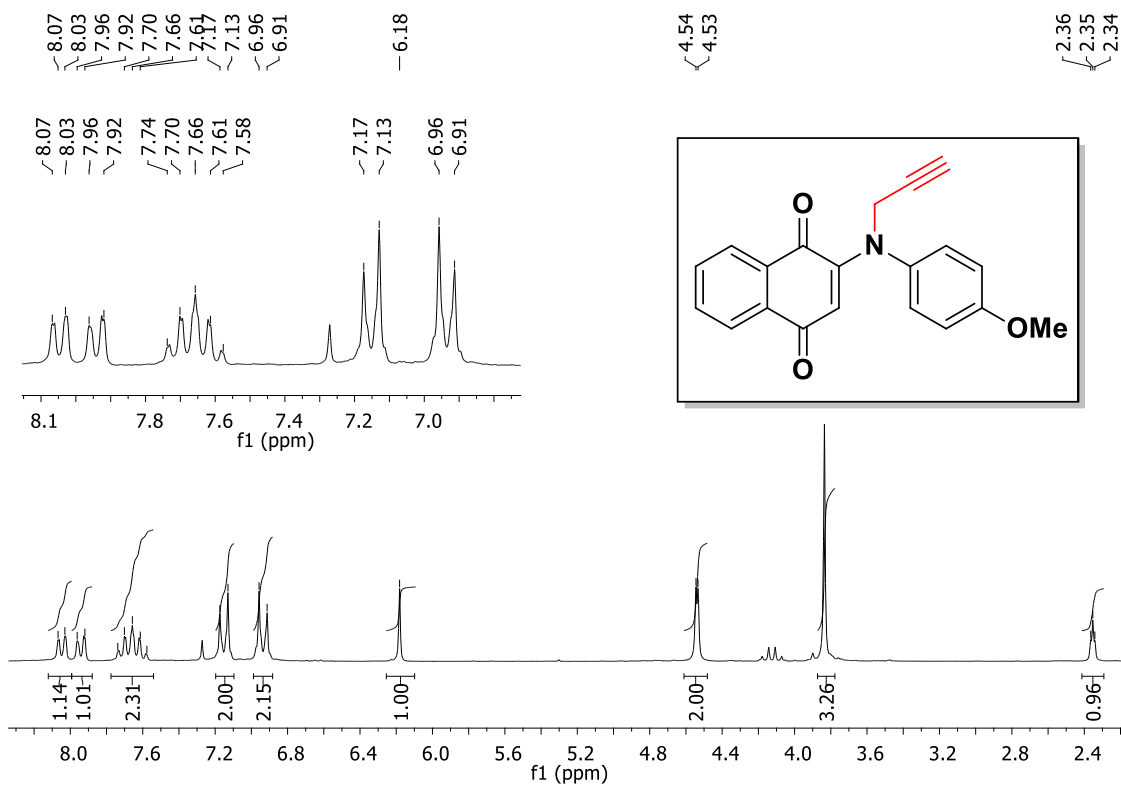


Figura 158. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto (**203**).

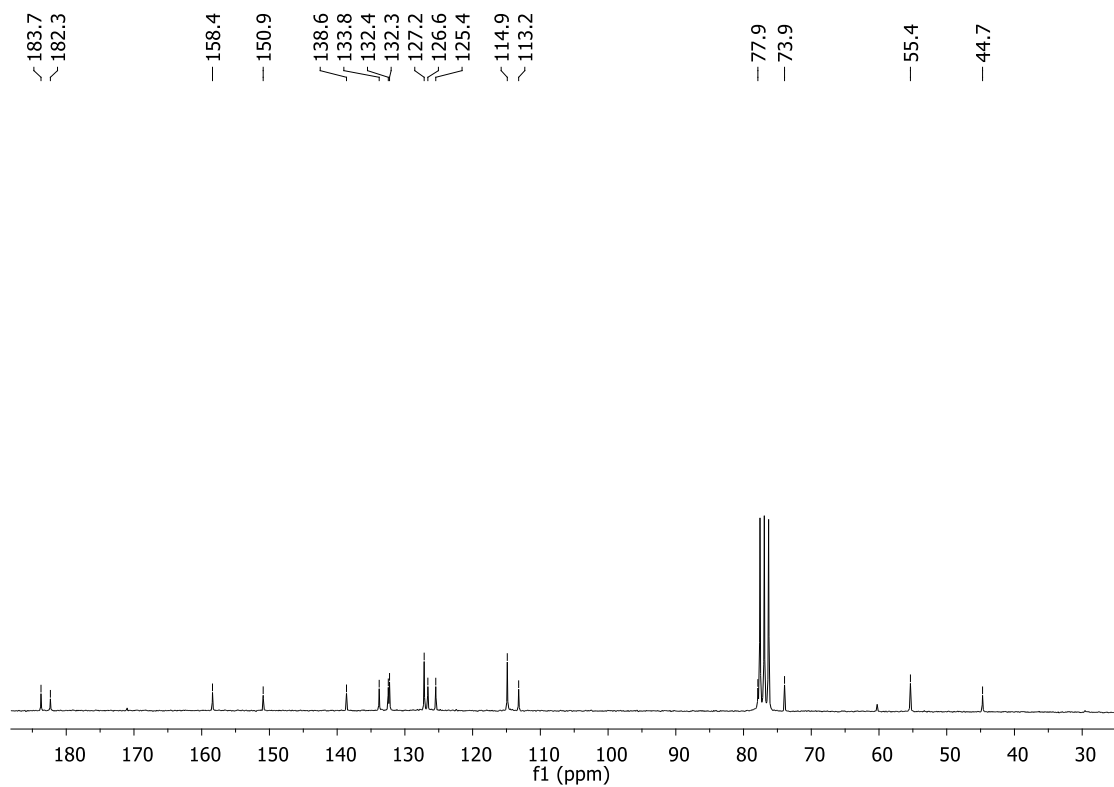


Figura 159. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (**203**).

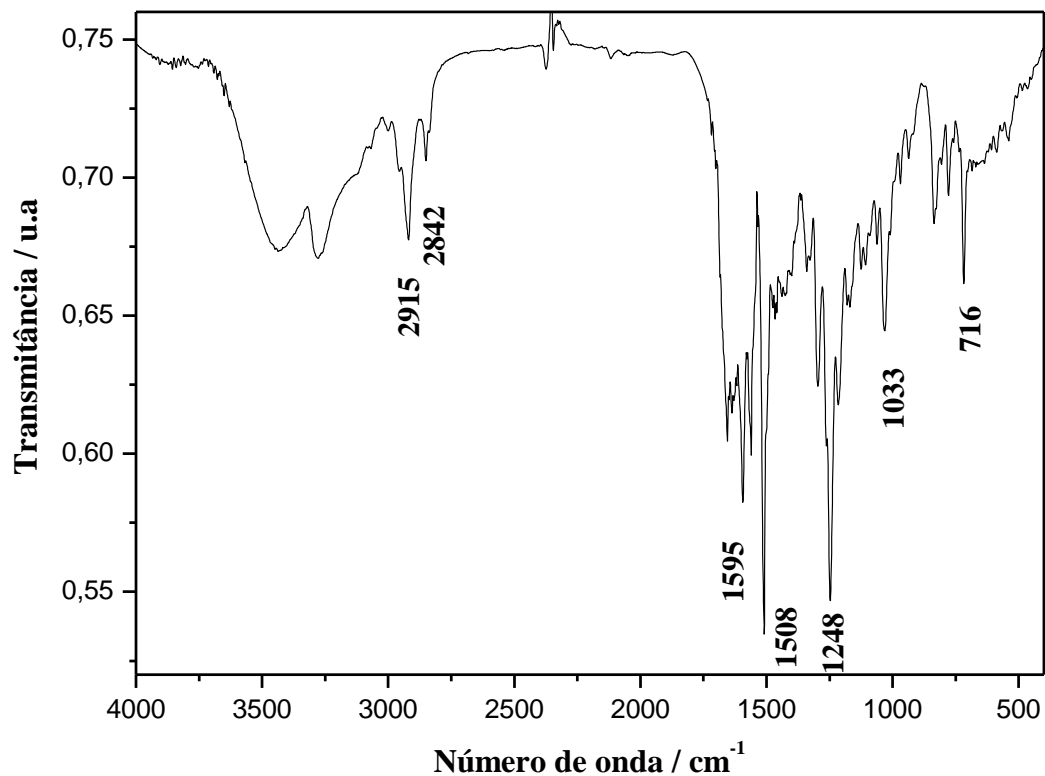


Figura 160. Espectro de IV (KBr) do composto (203).

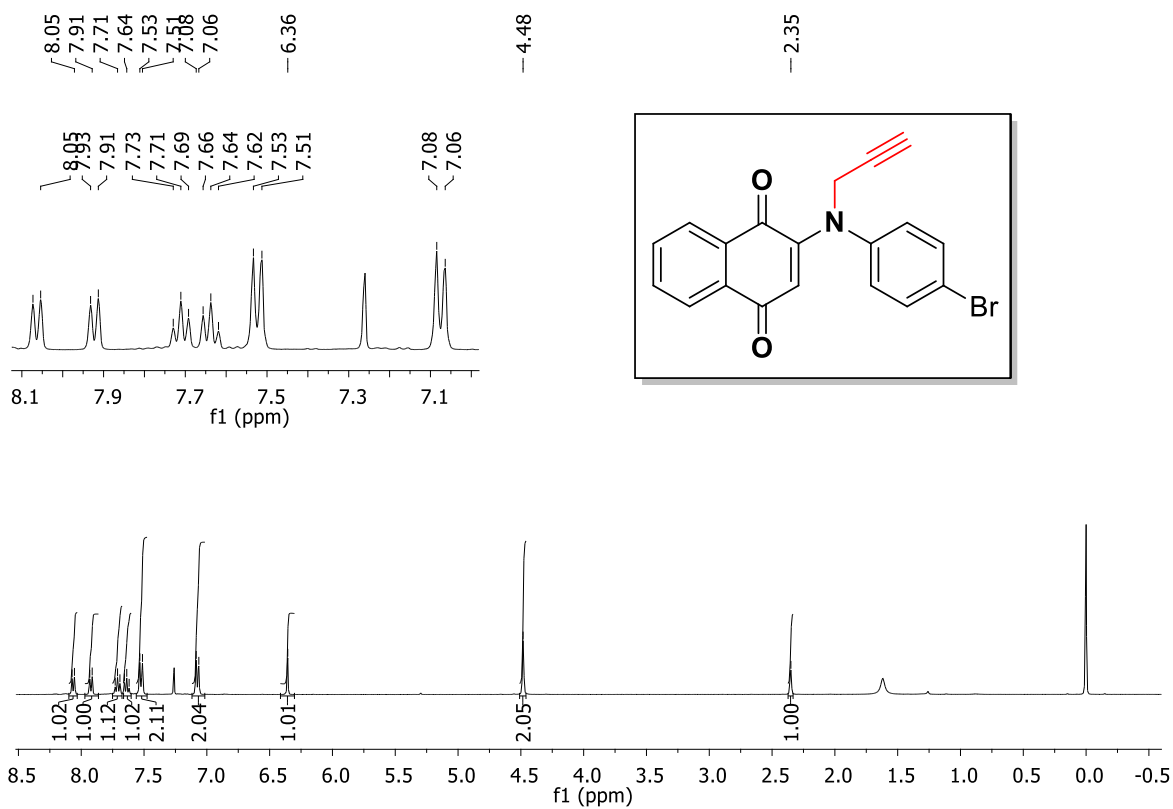


Figura 161. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (204).

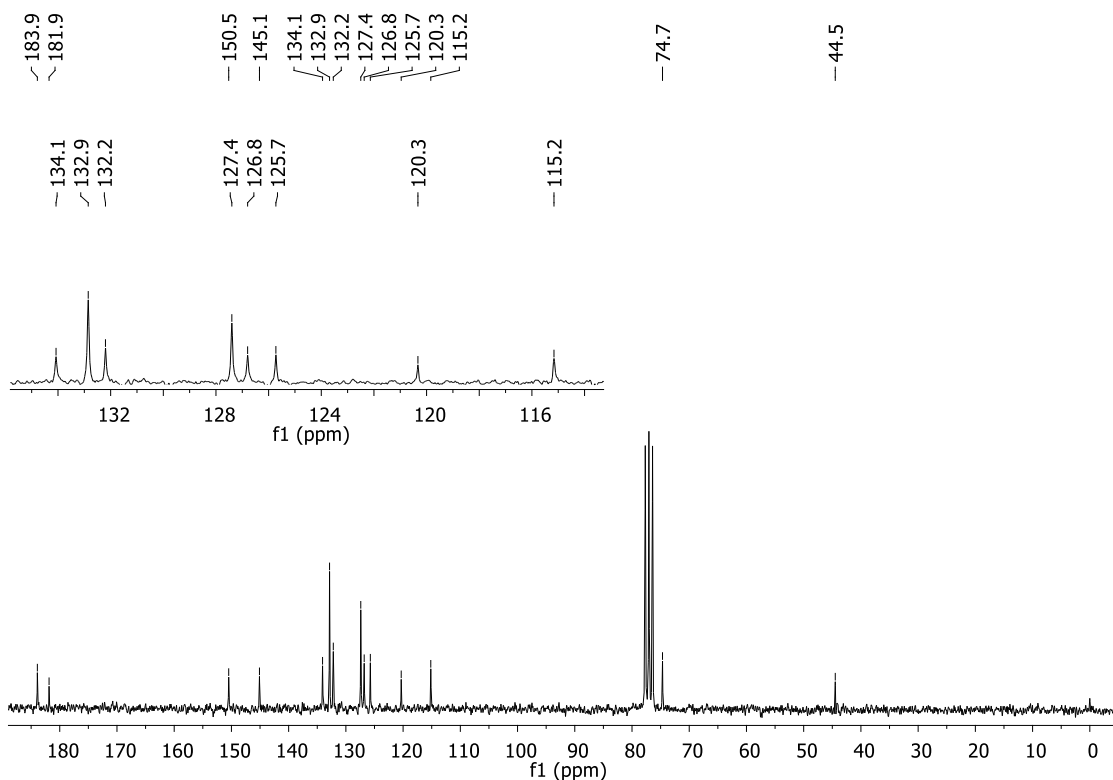


Figura 162. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (204).

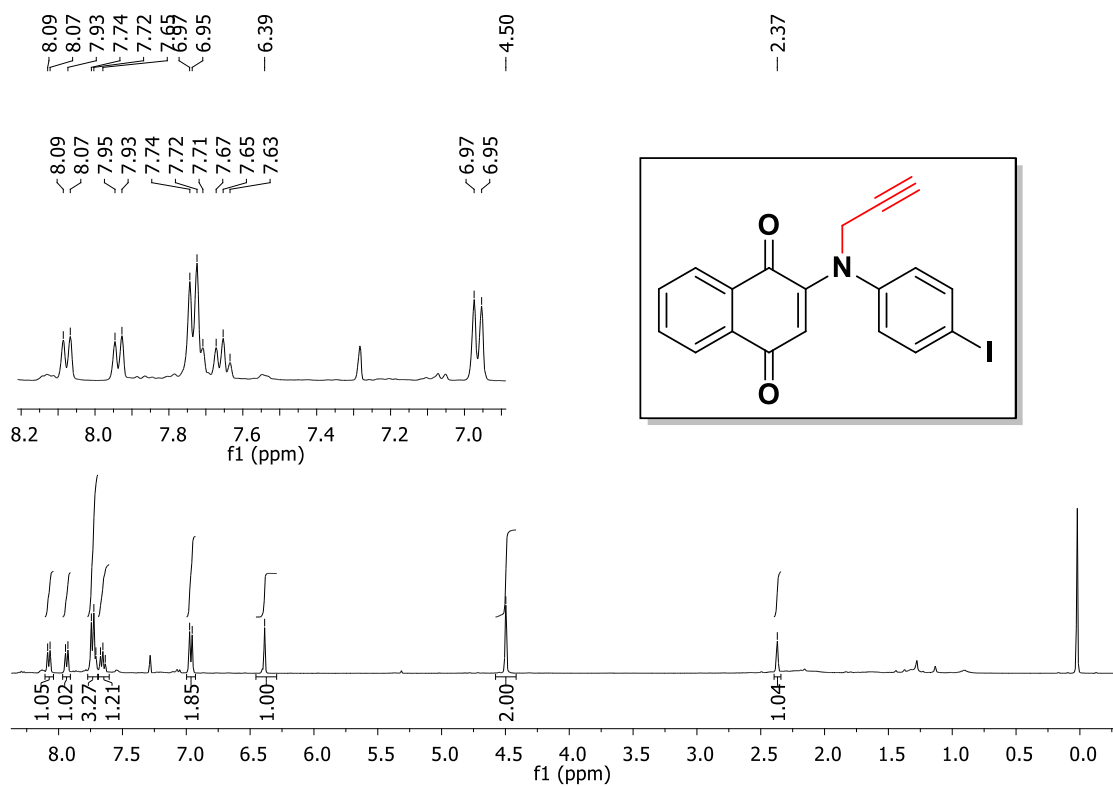


Figura 163. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (205).

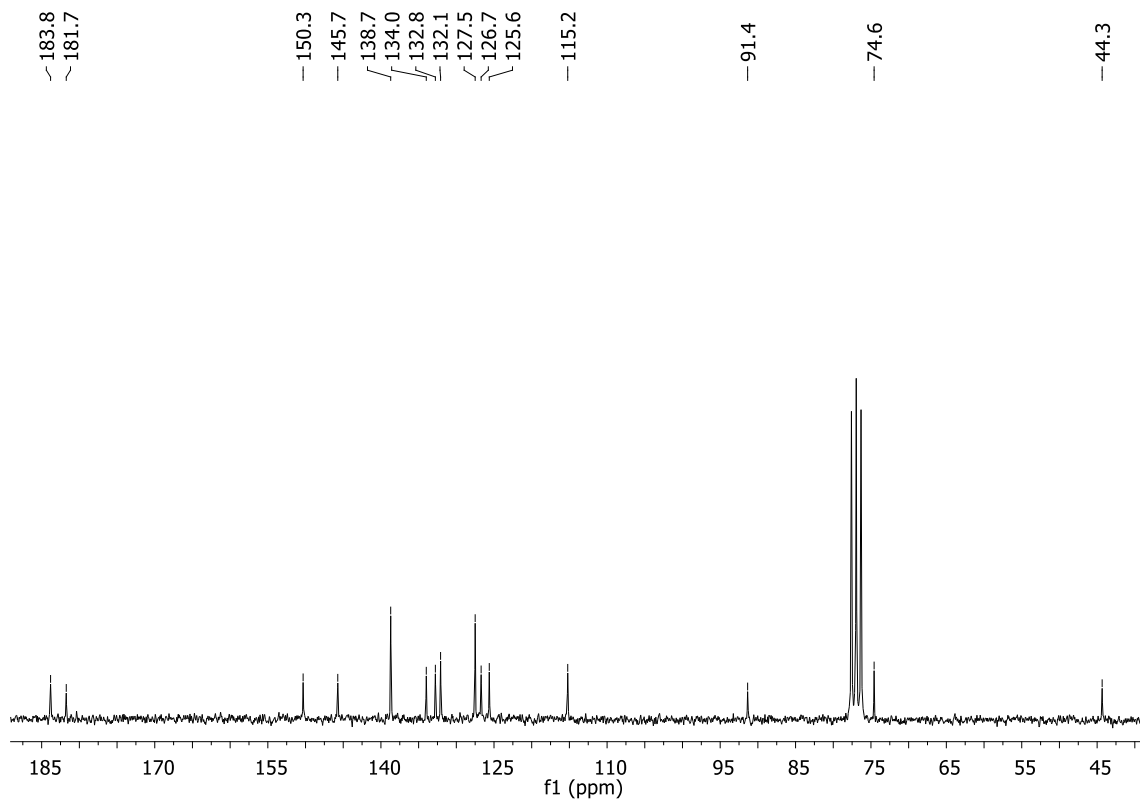


Figura 164. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (205).

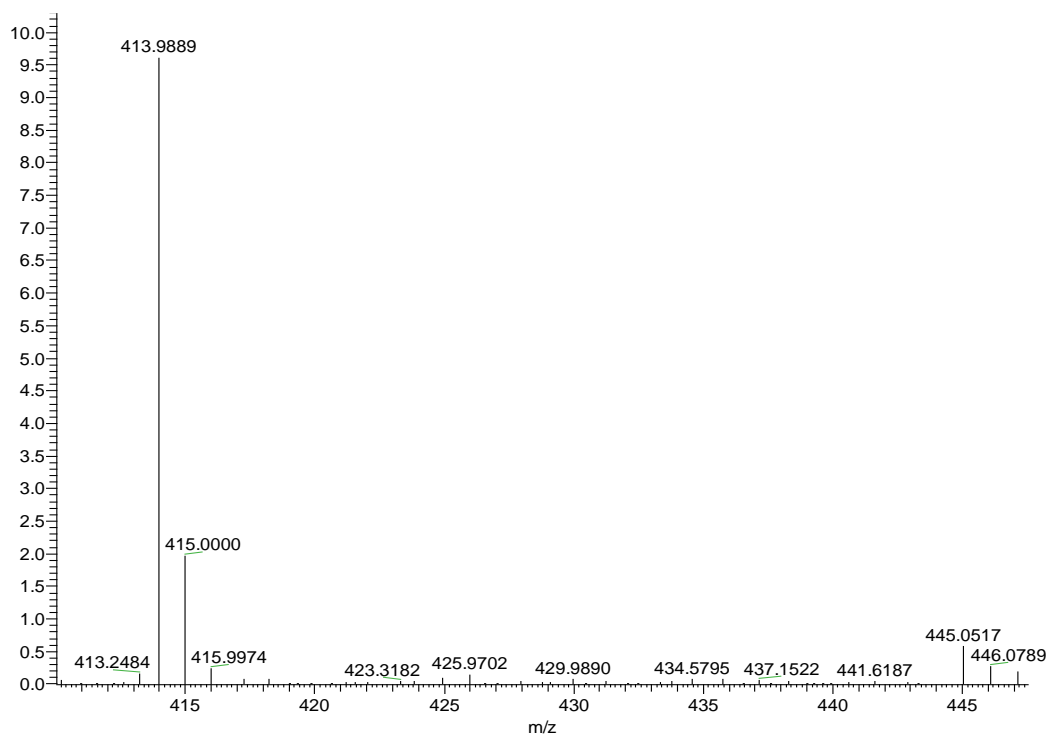


Figura 165. Espectro de massas de alta resolução do composto (205).

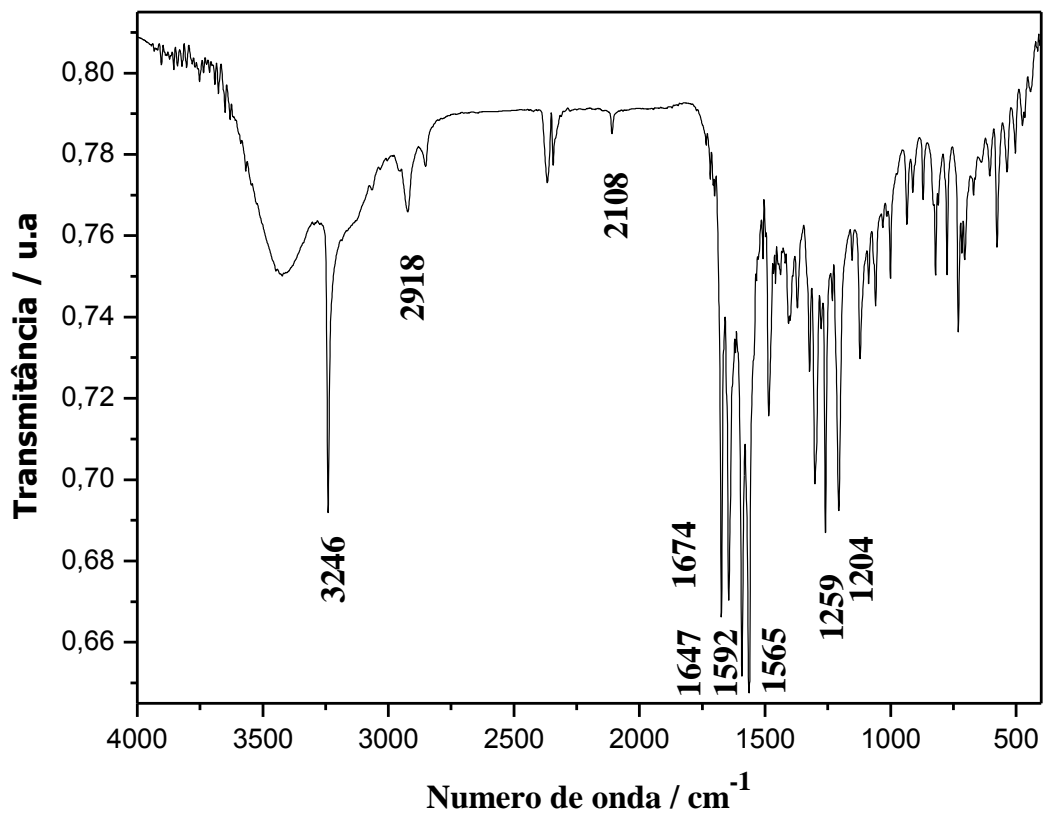


Figura 166. Espectro de IV (KBr) do composto (205).

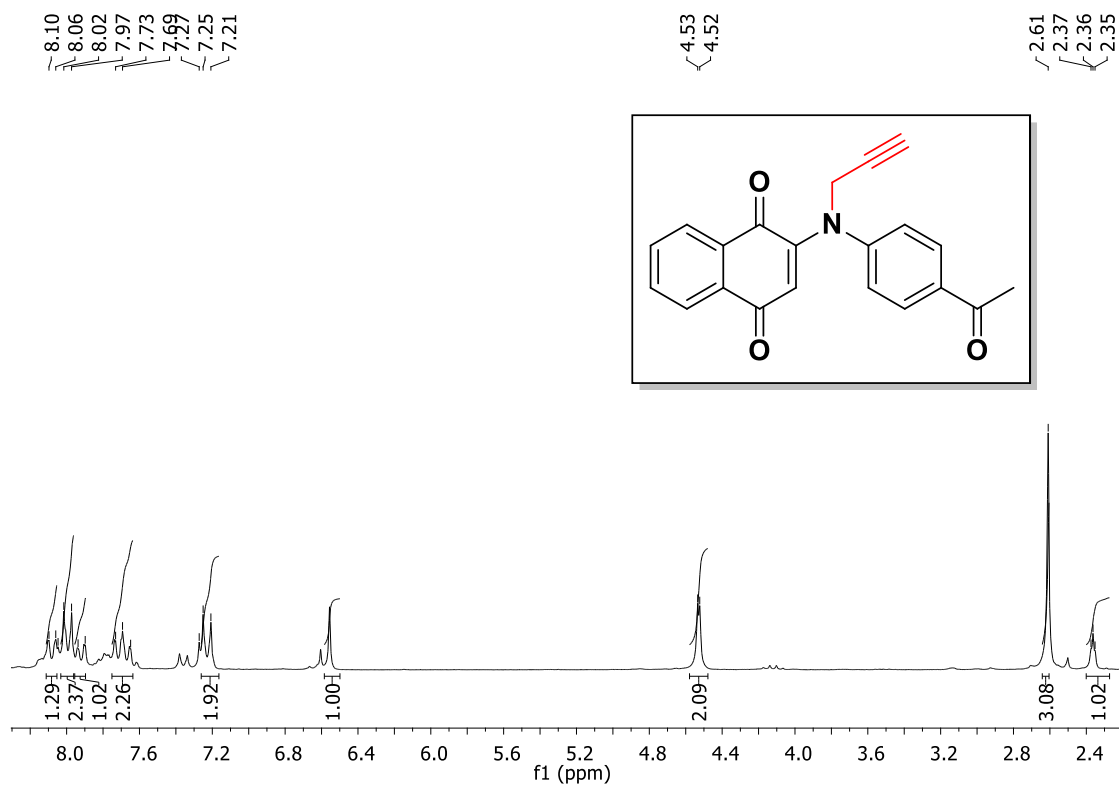


Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (206).

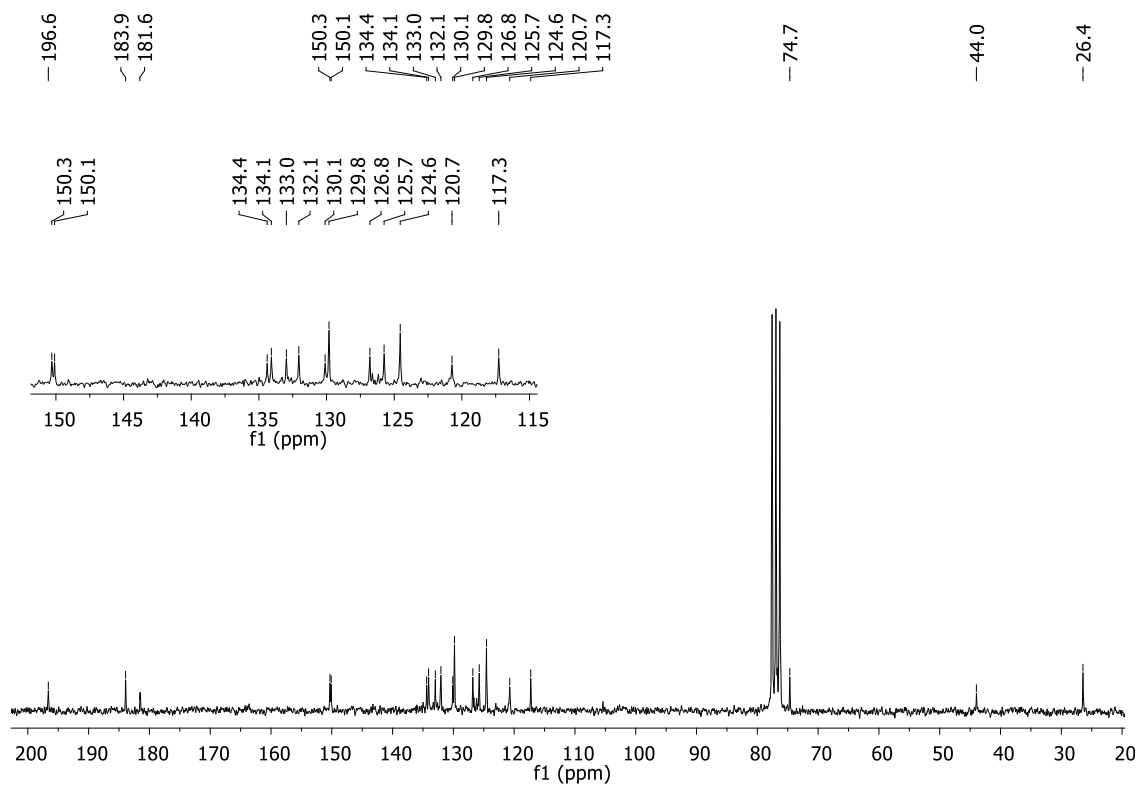


Figura 168. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (206).

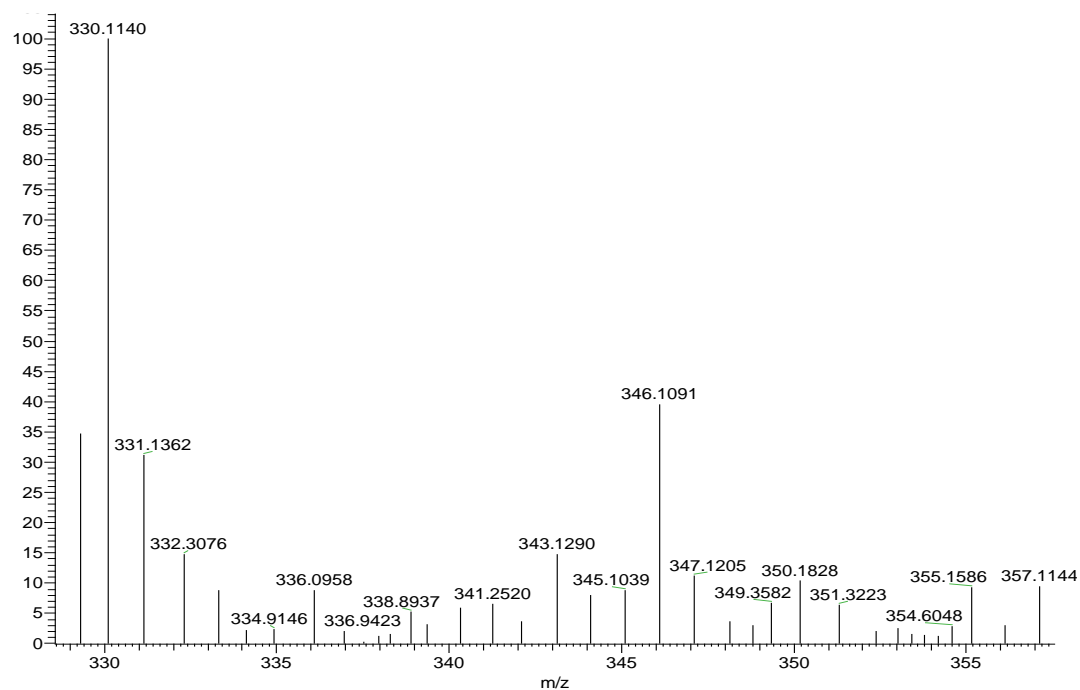


Figura 169. Espectro de massas de alta resolução do composto (206).

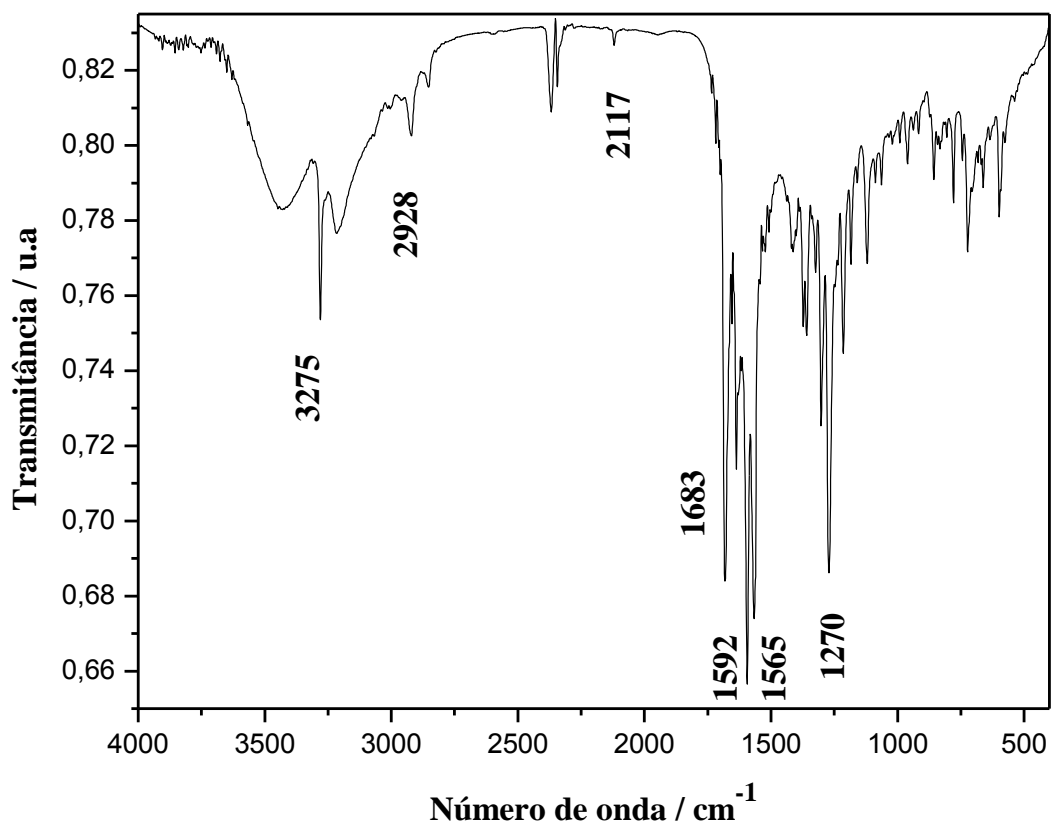


Figura 170. Espectro de IV (KBr) do composto (206).

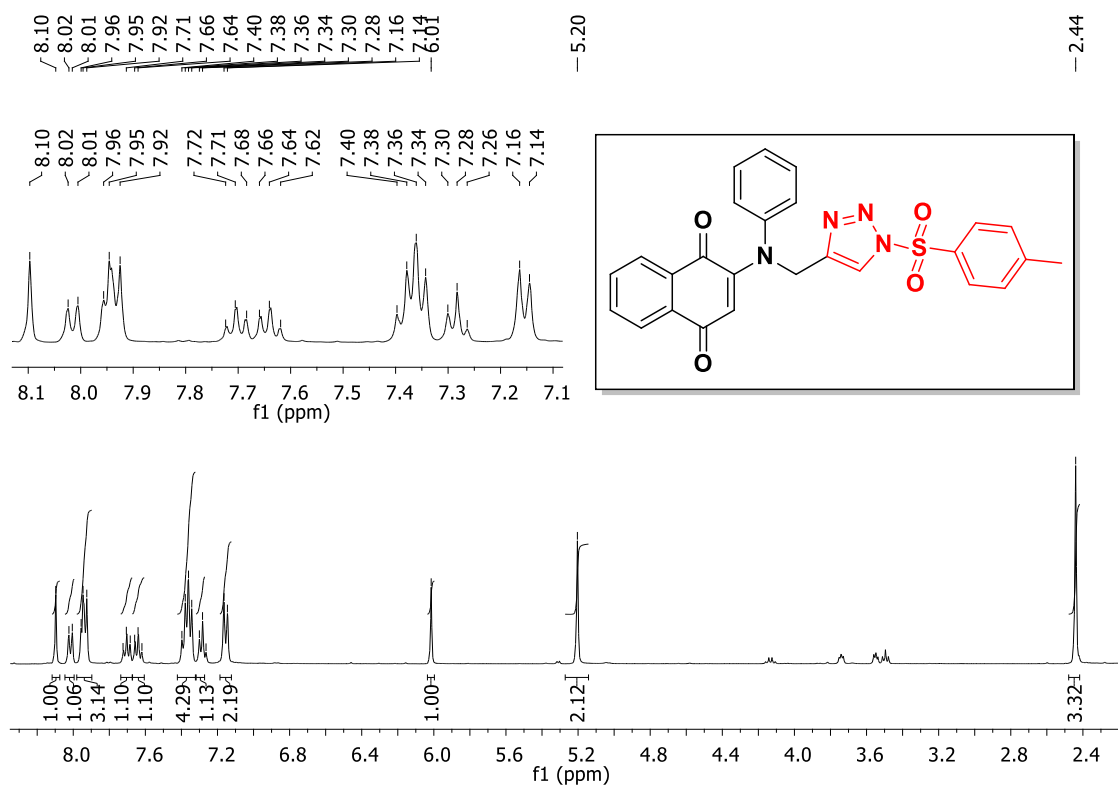


Figura 171. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (212).

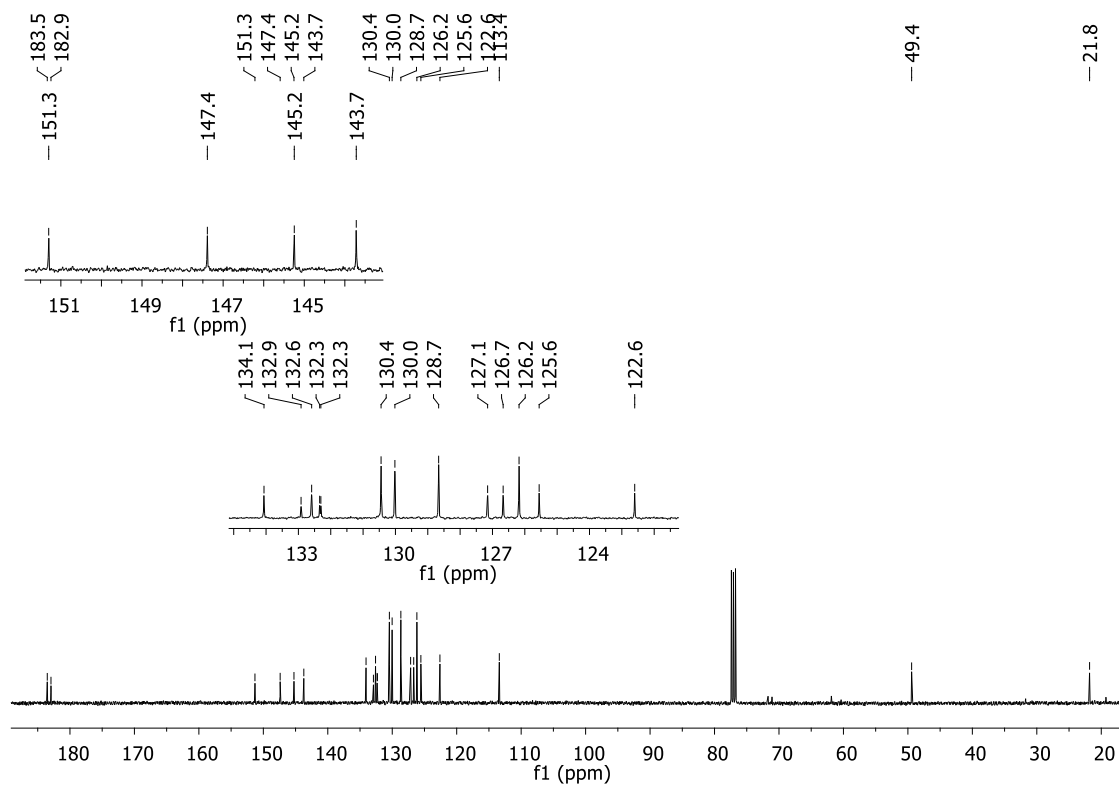


Figura 172. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (212).

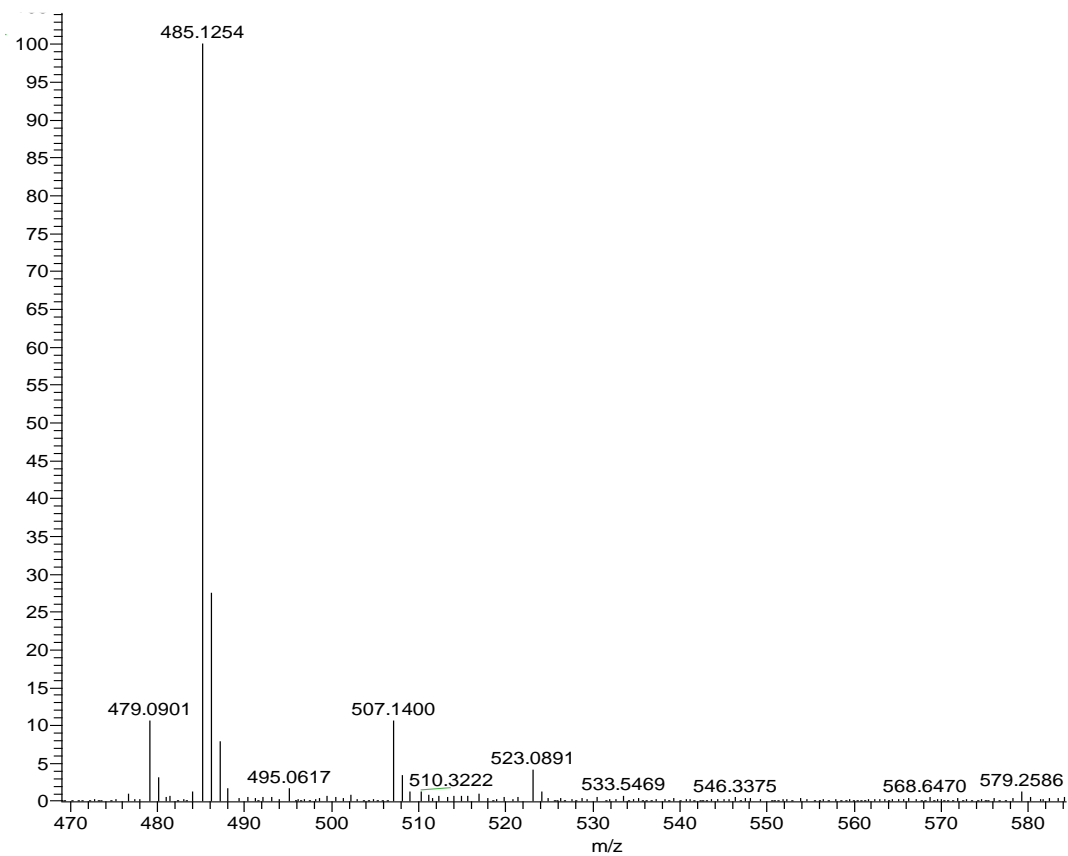


Figura 173. Espectro de massas de alta resolução do composto (212).

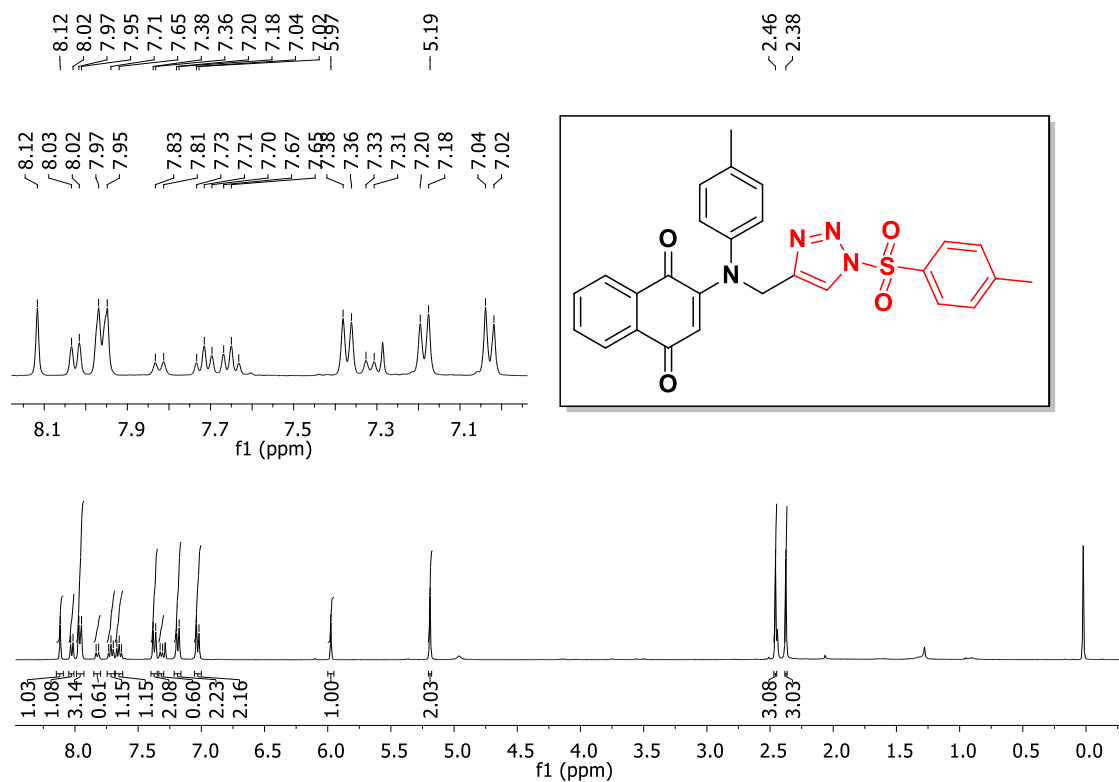


Figura 174. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (**213**).

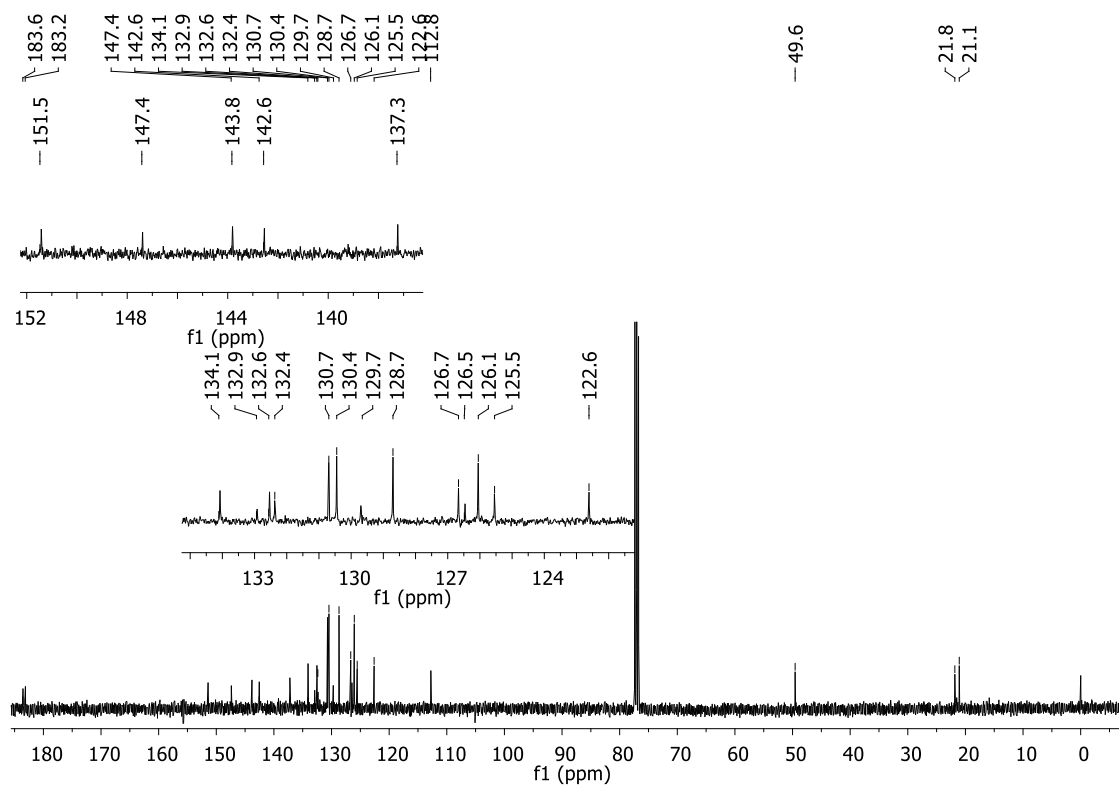


Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (**213**).

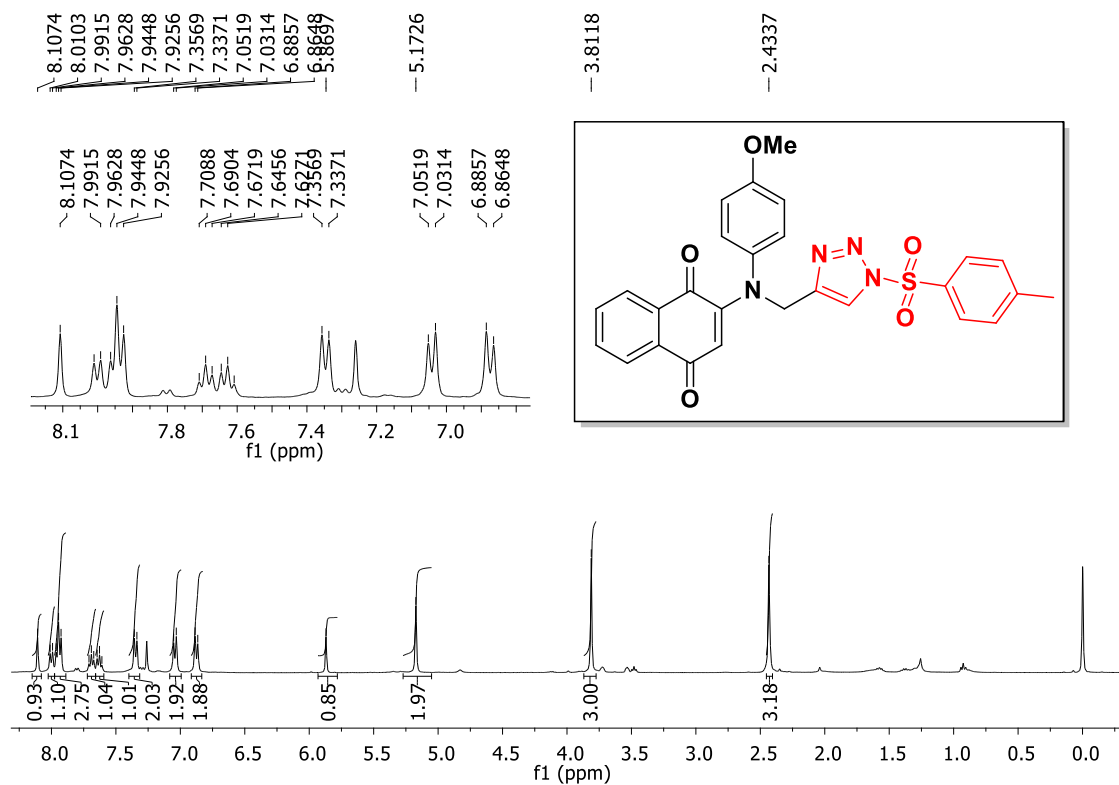


Figura 176. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto (**214**).

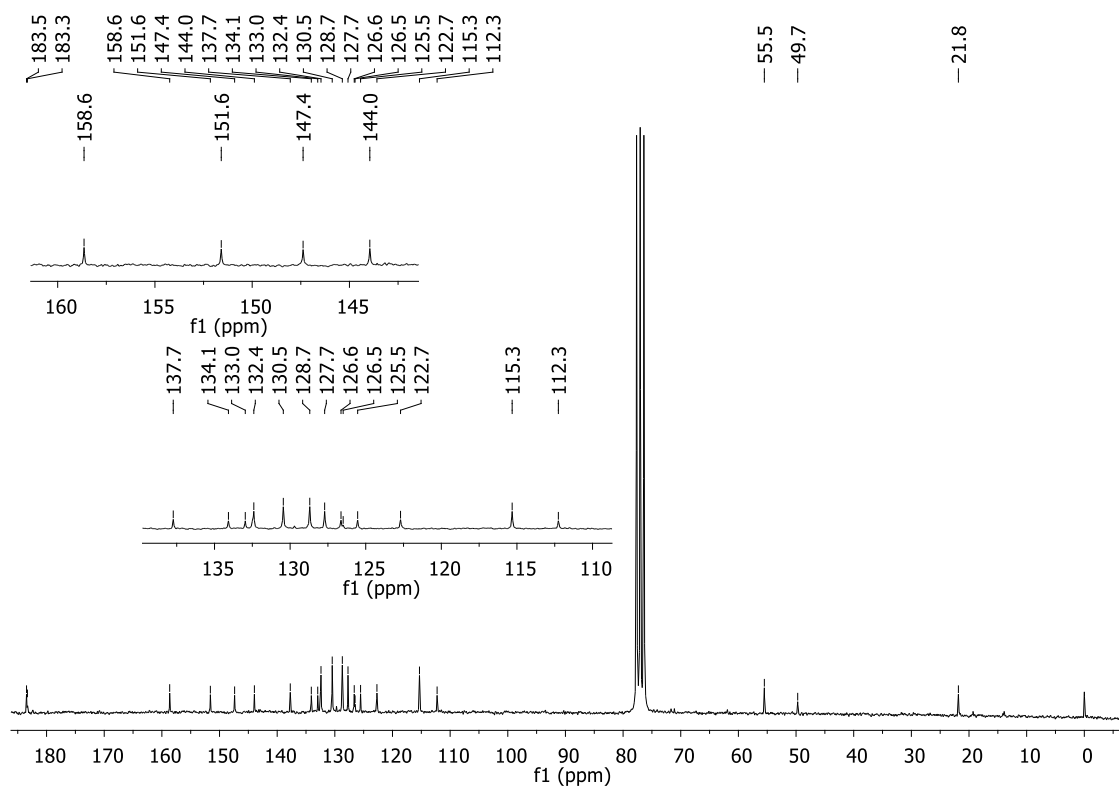


Figura 177. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto (**214**).

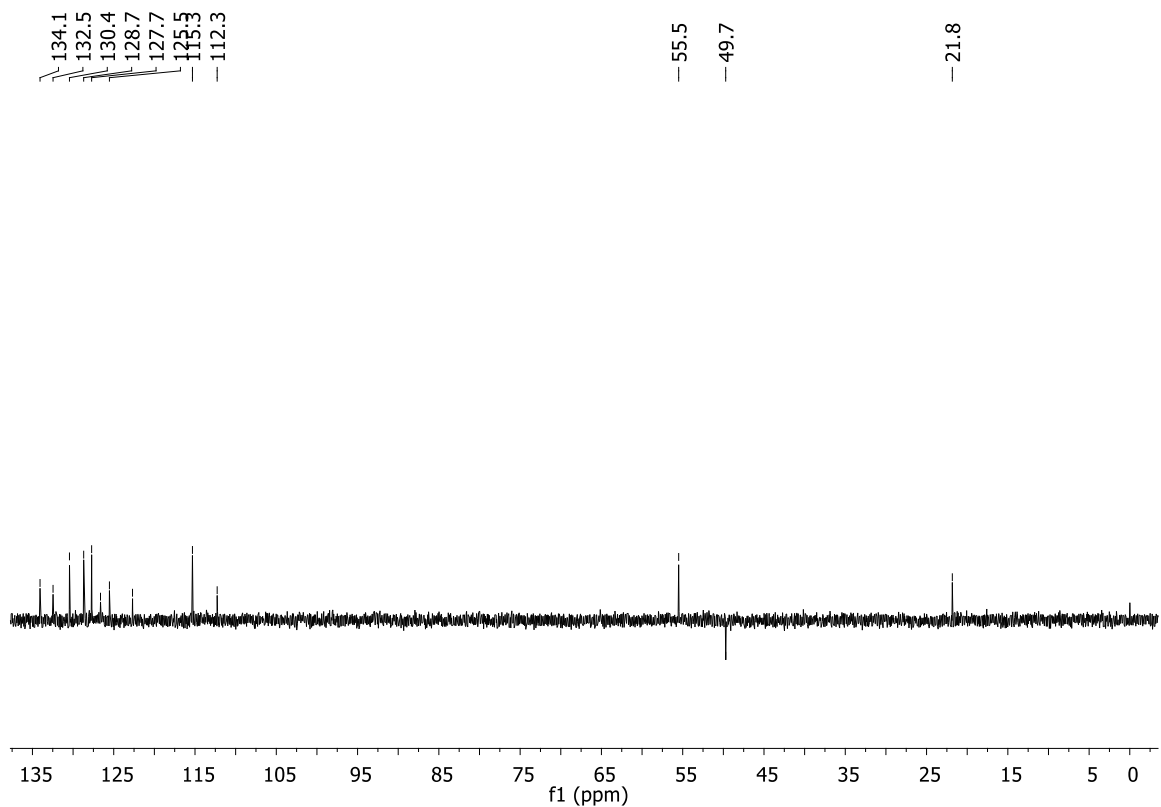


Figura 178. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto (**214**).

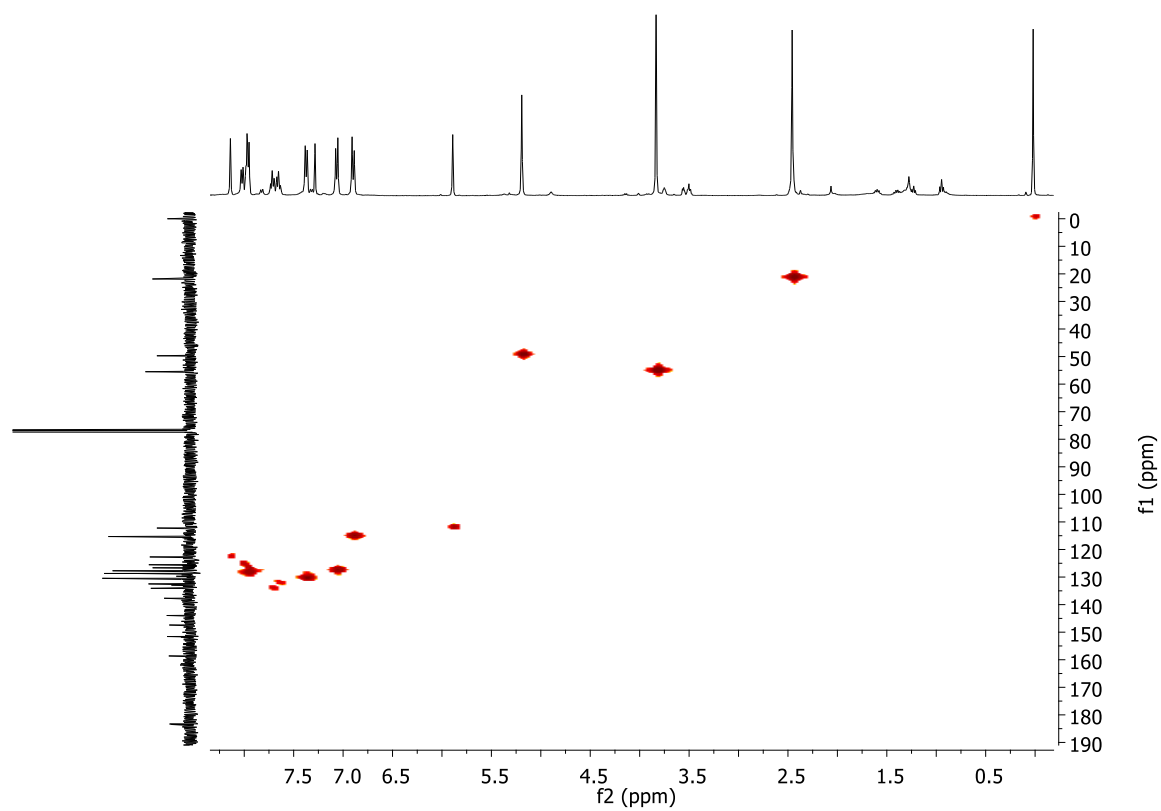


Figura 179. Mapa de contorno de HMQC do composto (**214**).

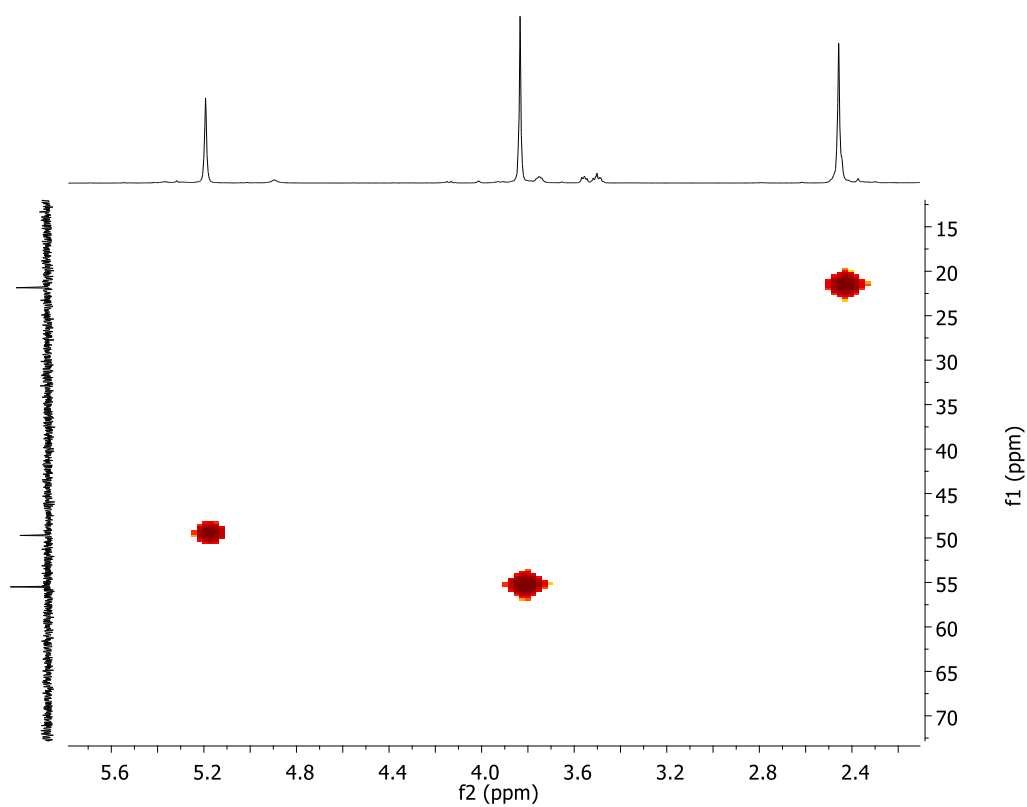


Figura 180. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (214).

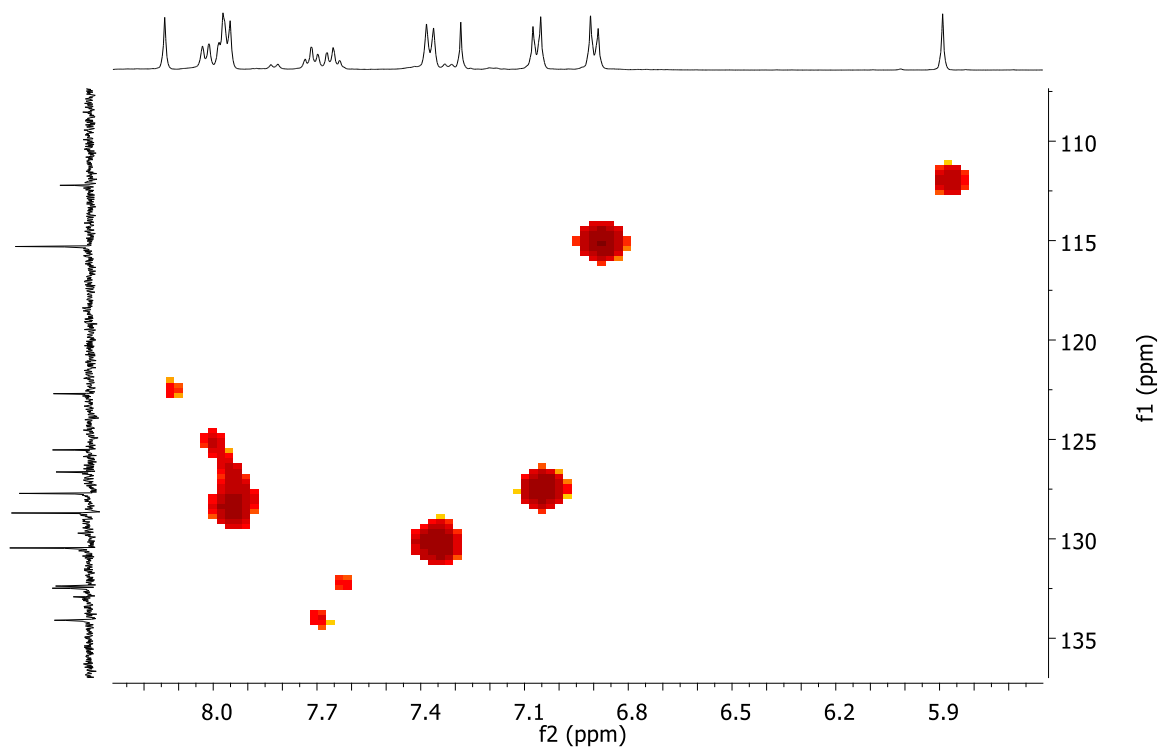


Figura 181. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (214).

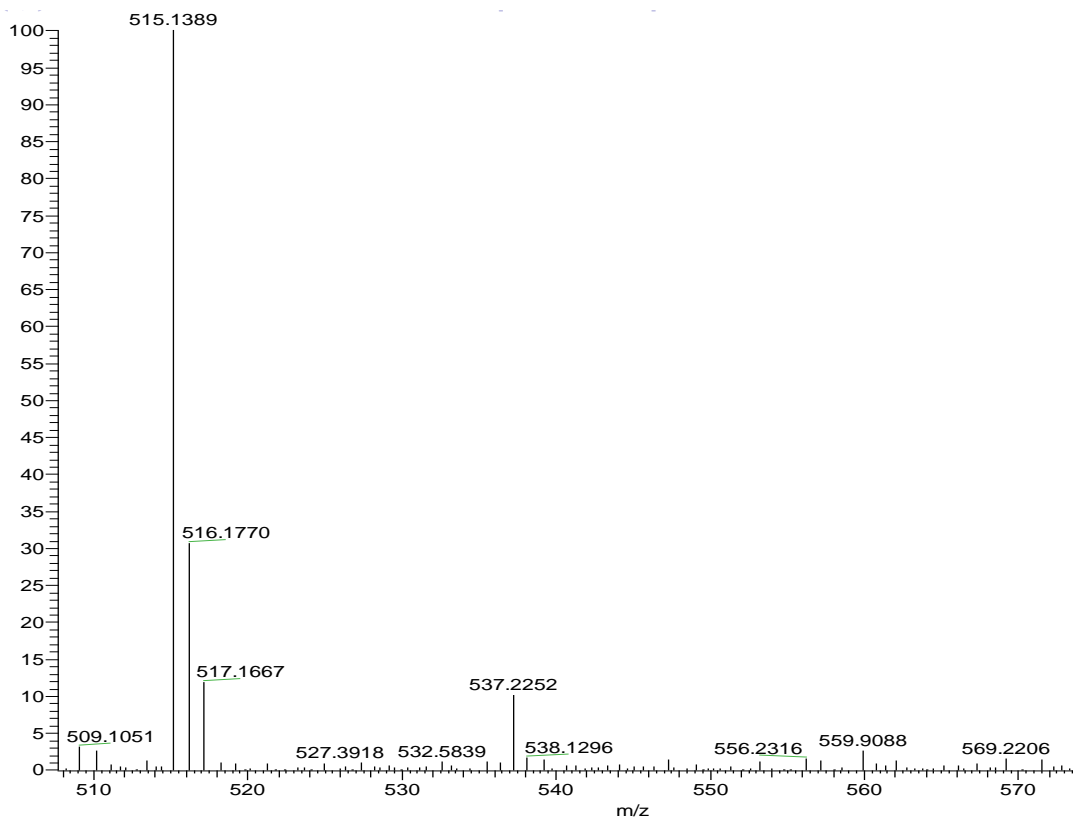


Figura 182. Espectro de massas de alta resolução do composto (214).

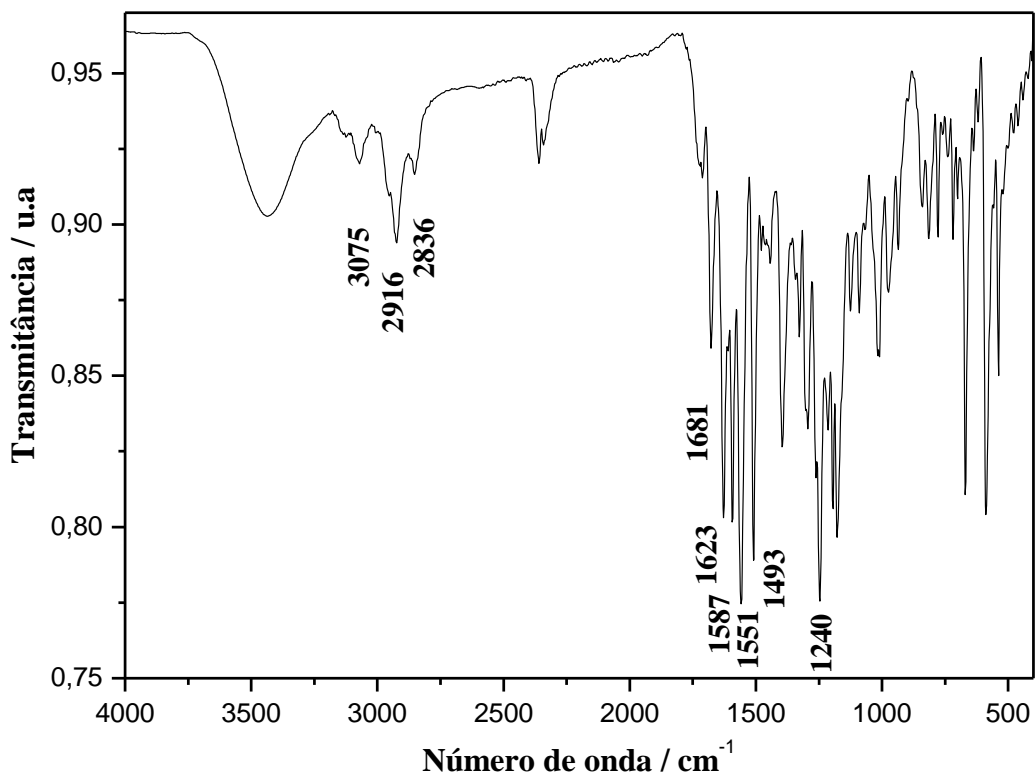


Figura 183. Espectro de IV (KBr) do composto (214).

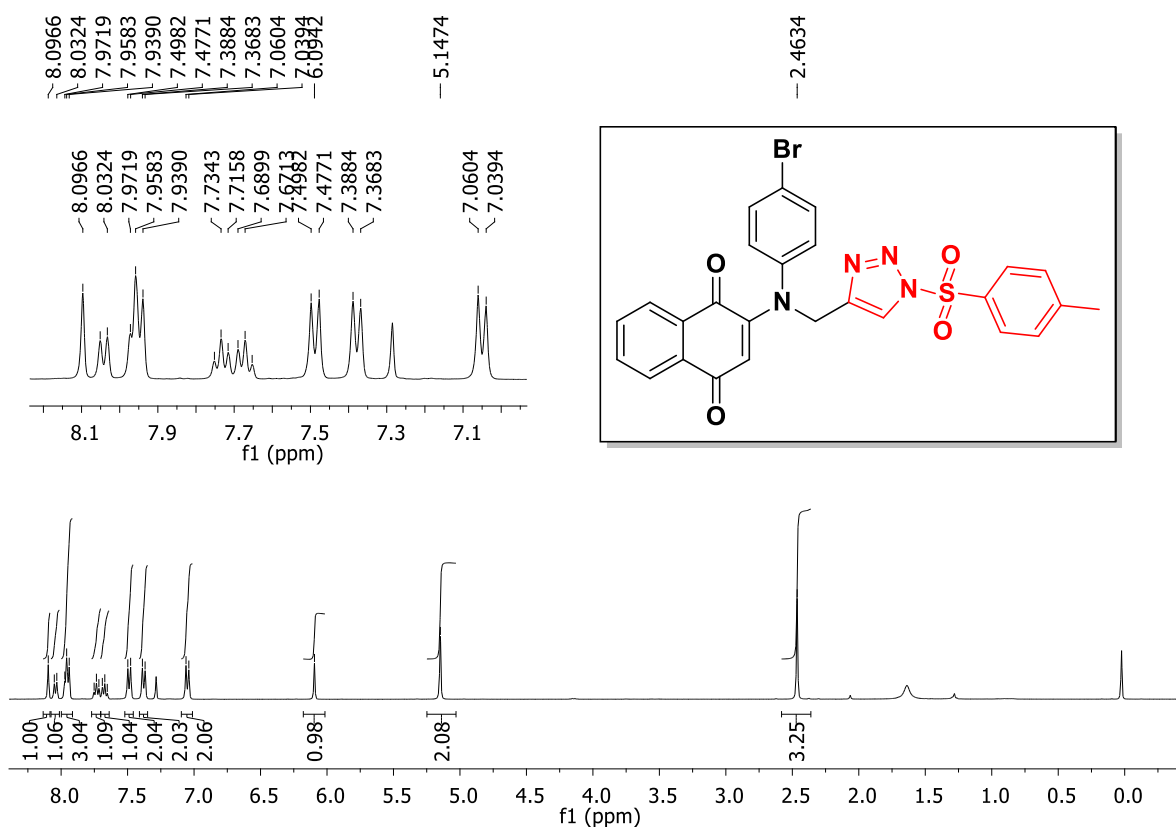


Figura 184. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (215).

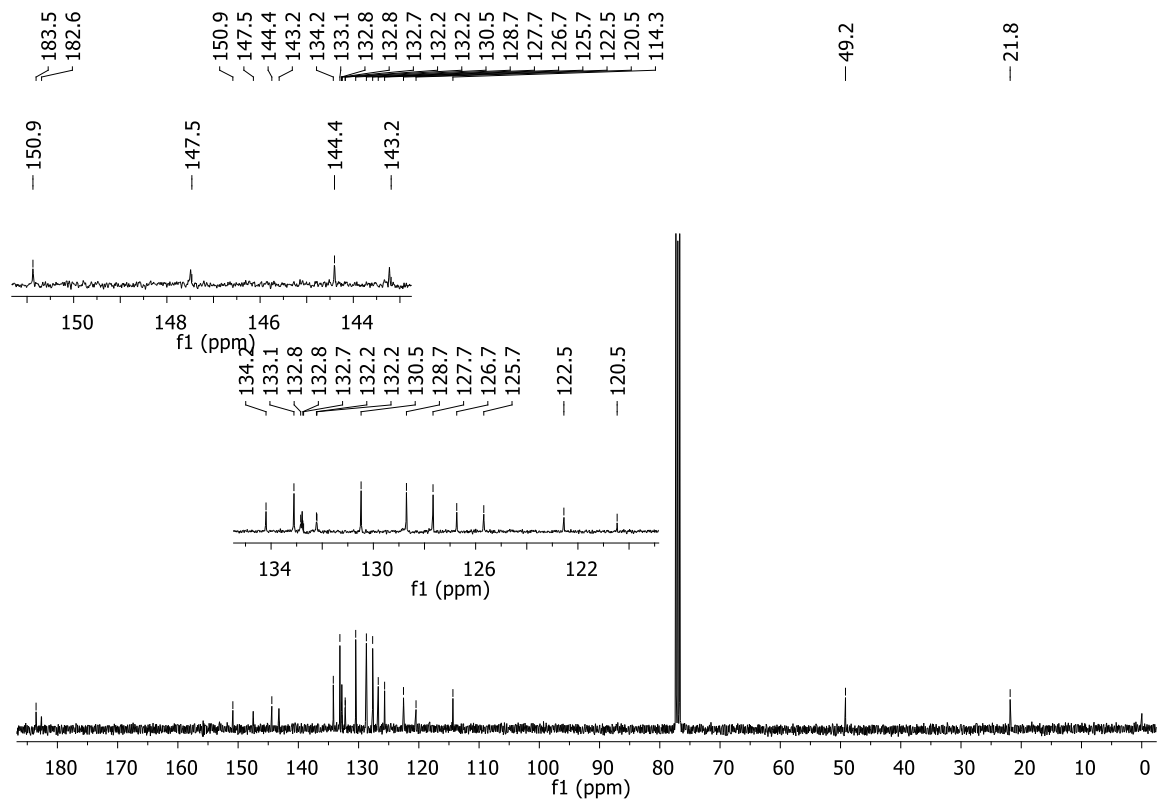


Figura 185. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (215).

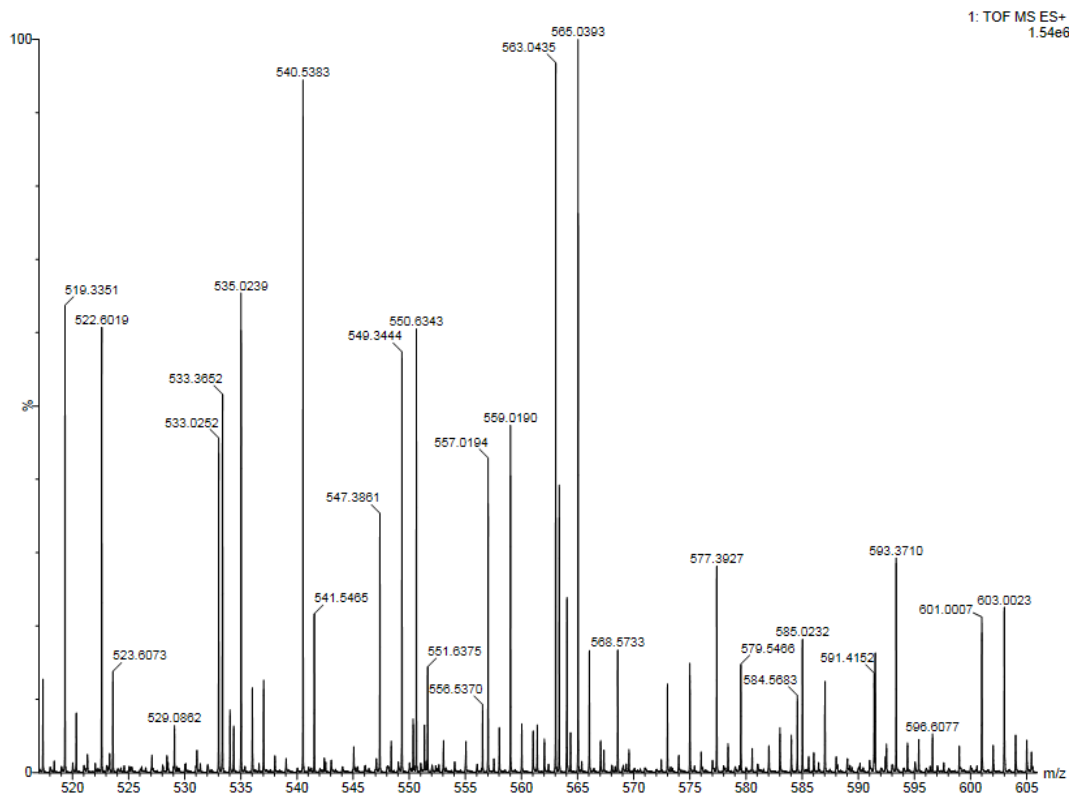


Figura 186. Espectro de massas de alta resolução do composto (215).

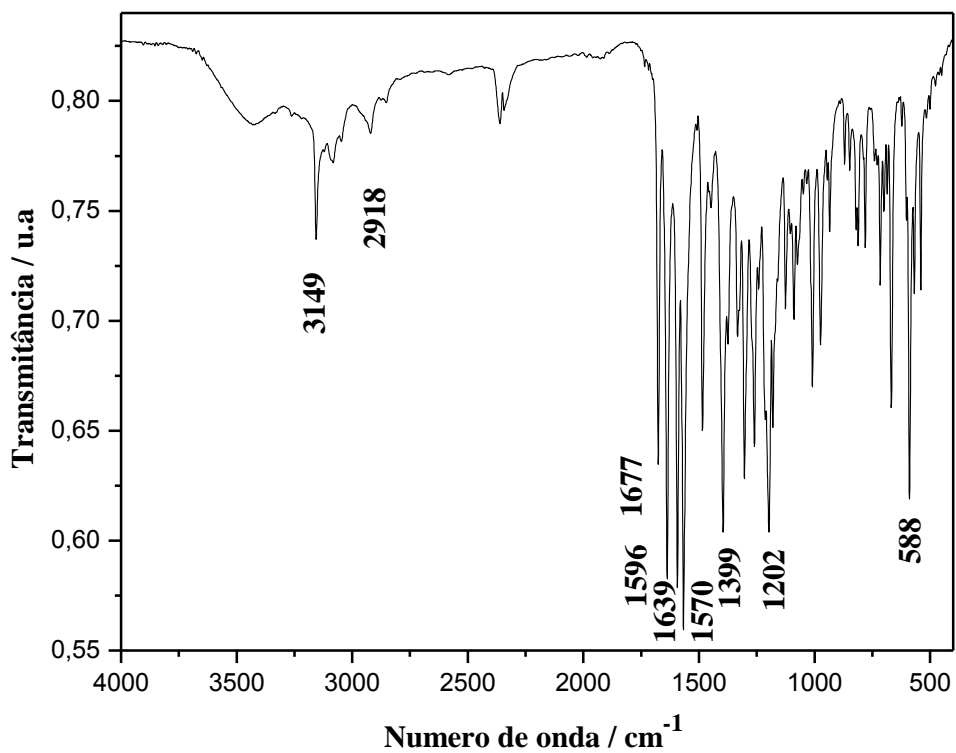


Figura 187. Espectro de IV (KBr) do composto (215).

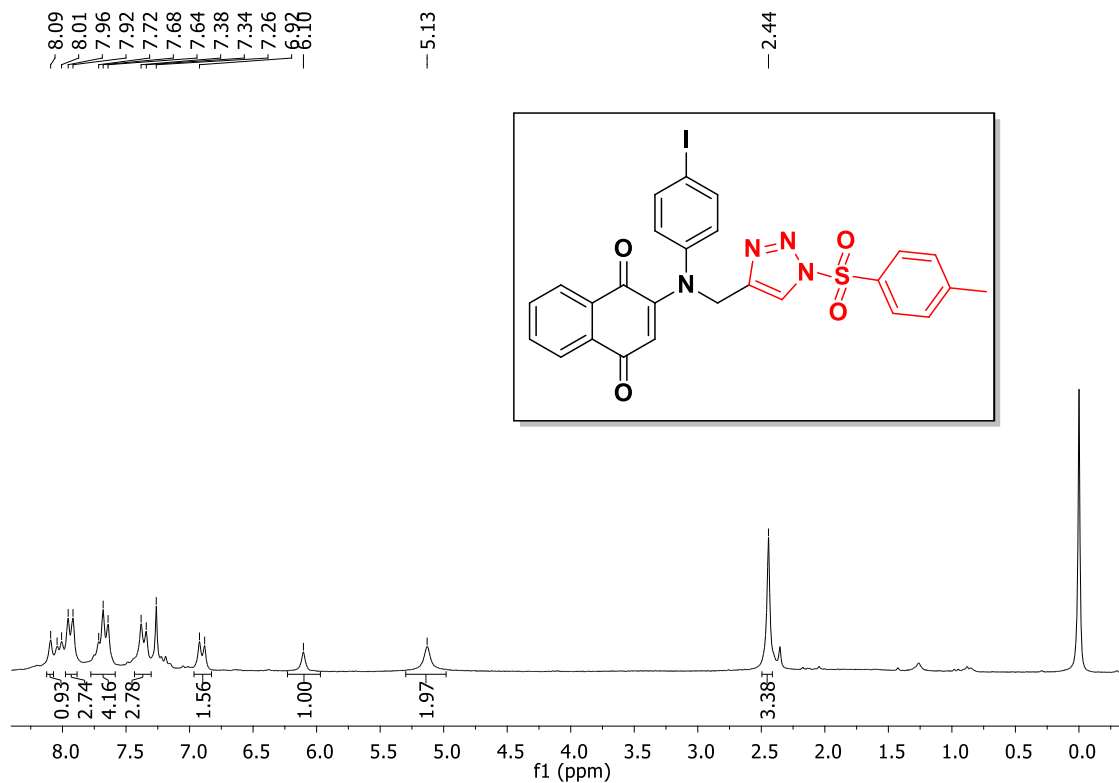


Figura 188. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **(216)**.

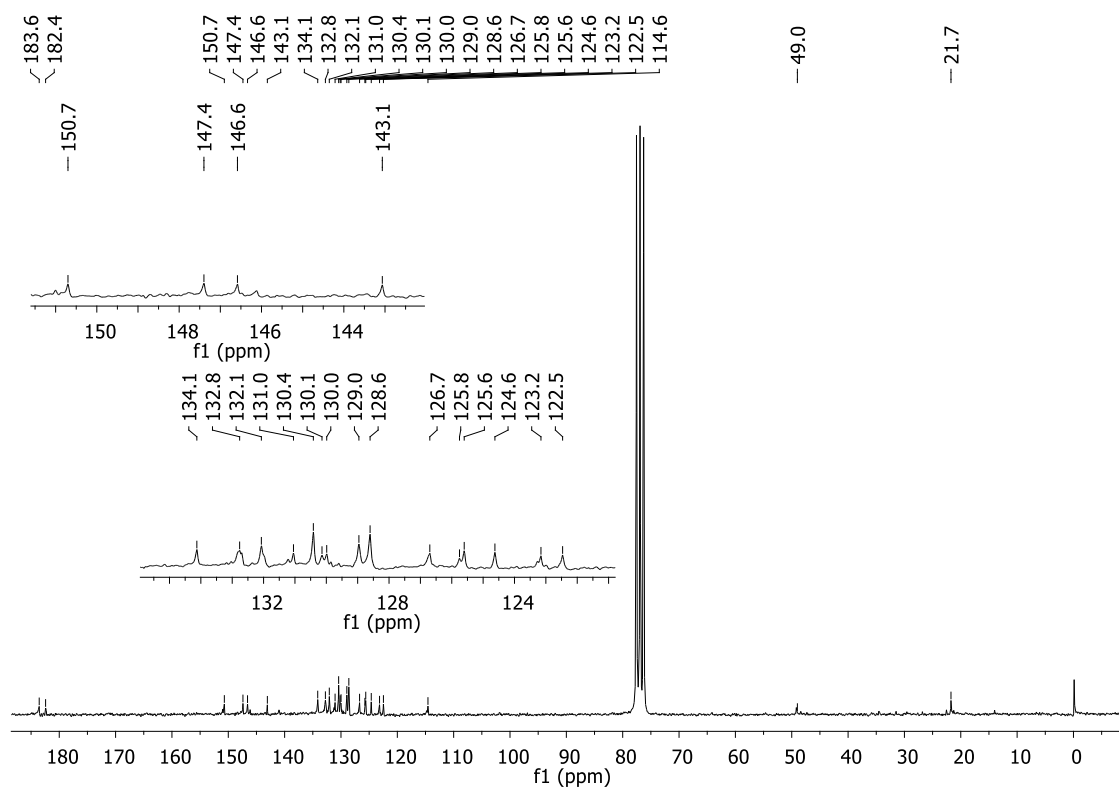


Figura 189. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **(216)**.

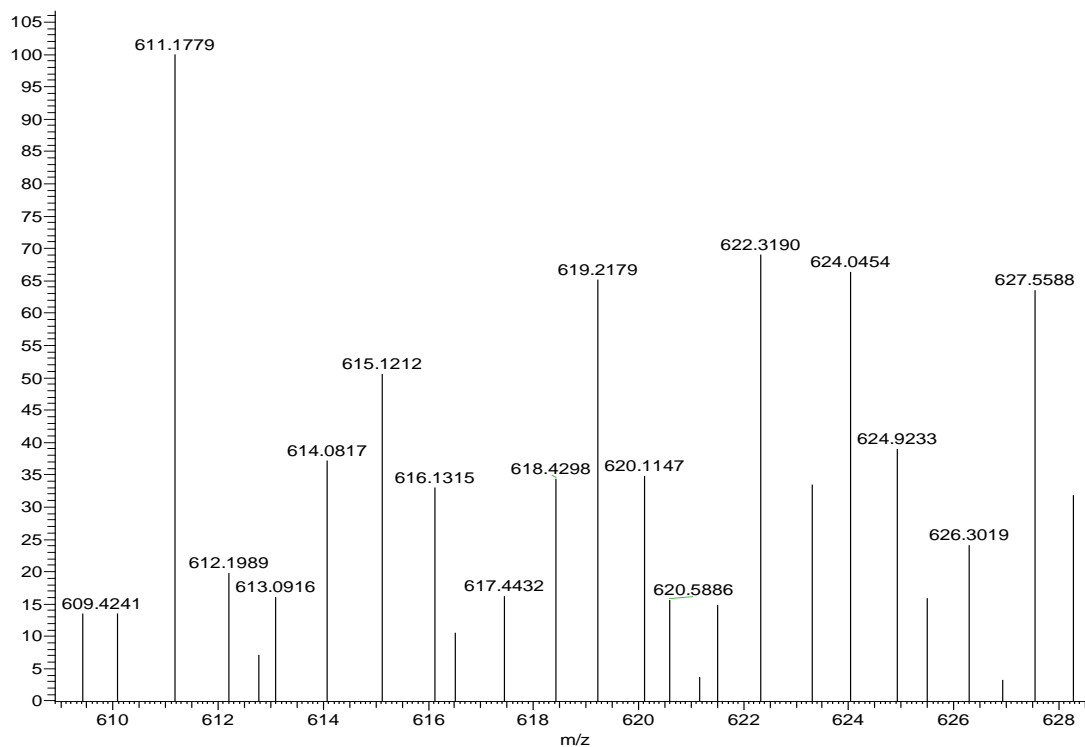


Figura 190. Espectro de massas de alta resolução do composto (216).

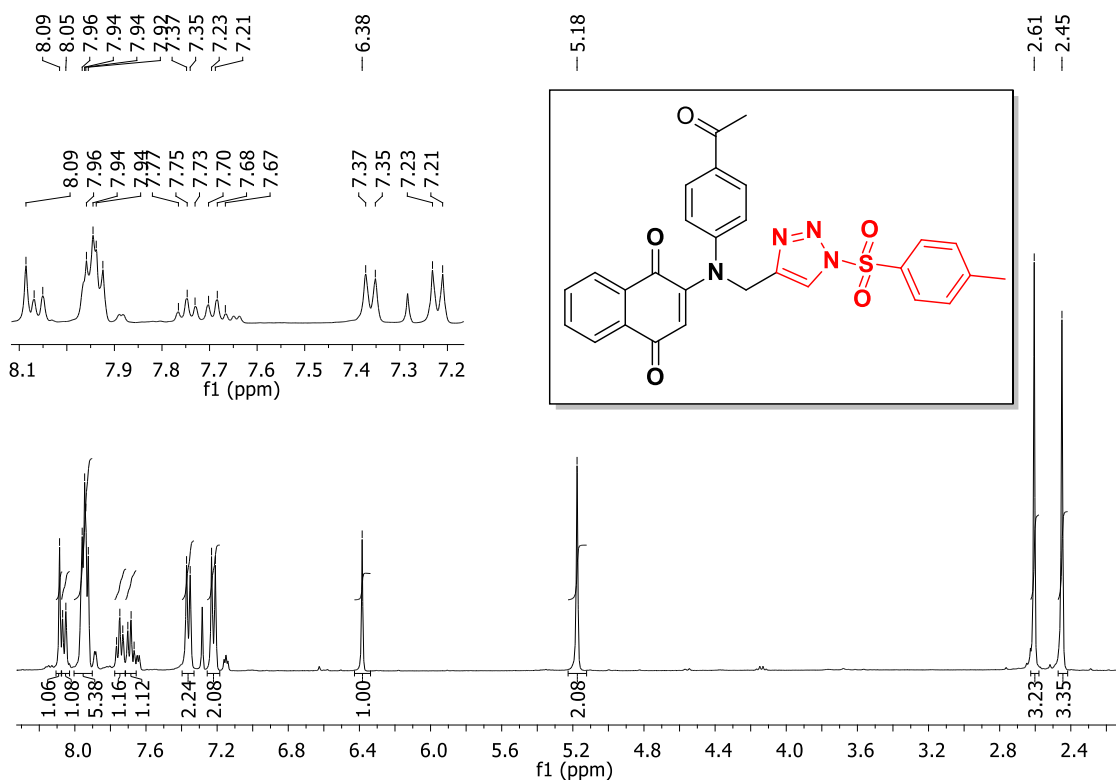


Figura 191. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (217).

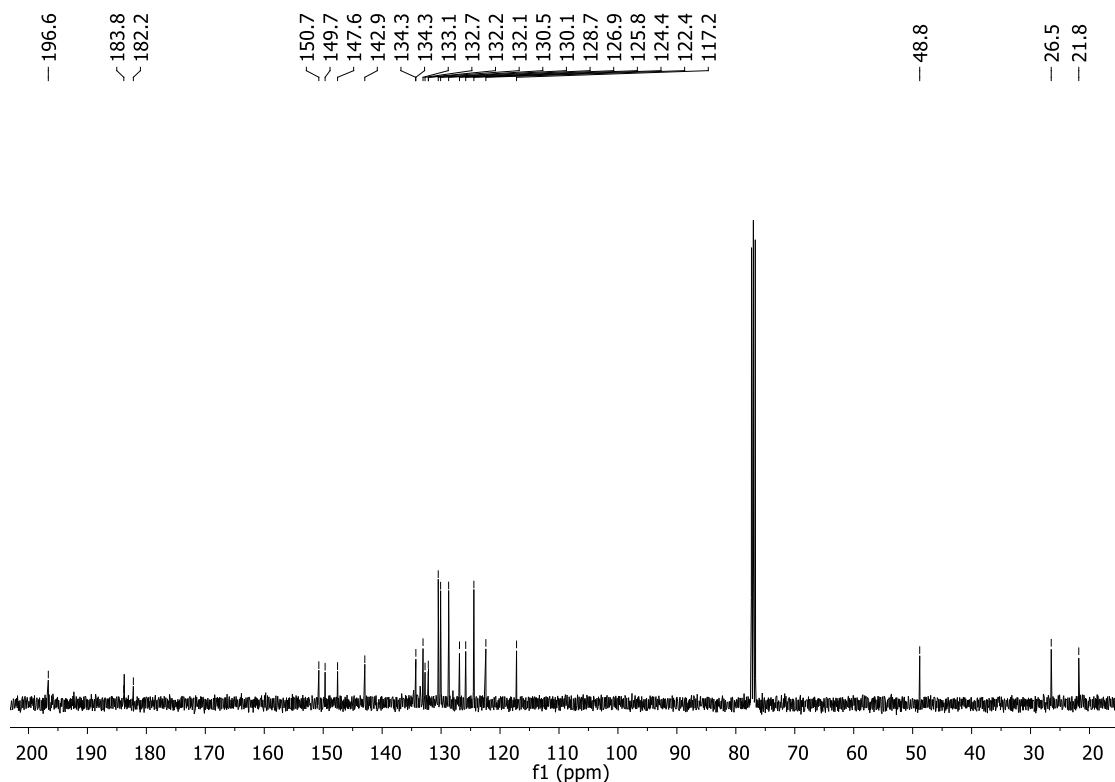


Figura 192. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (217).

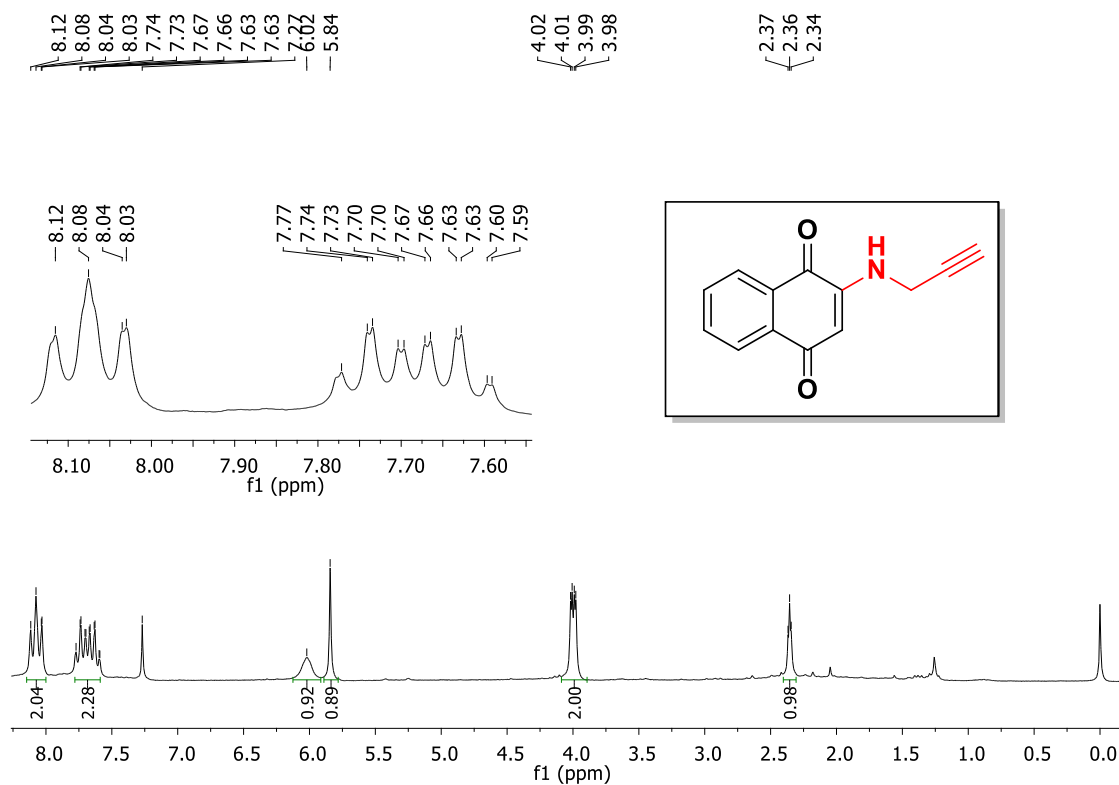


Figura 193. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto (192).

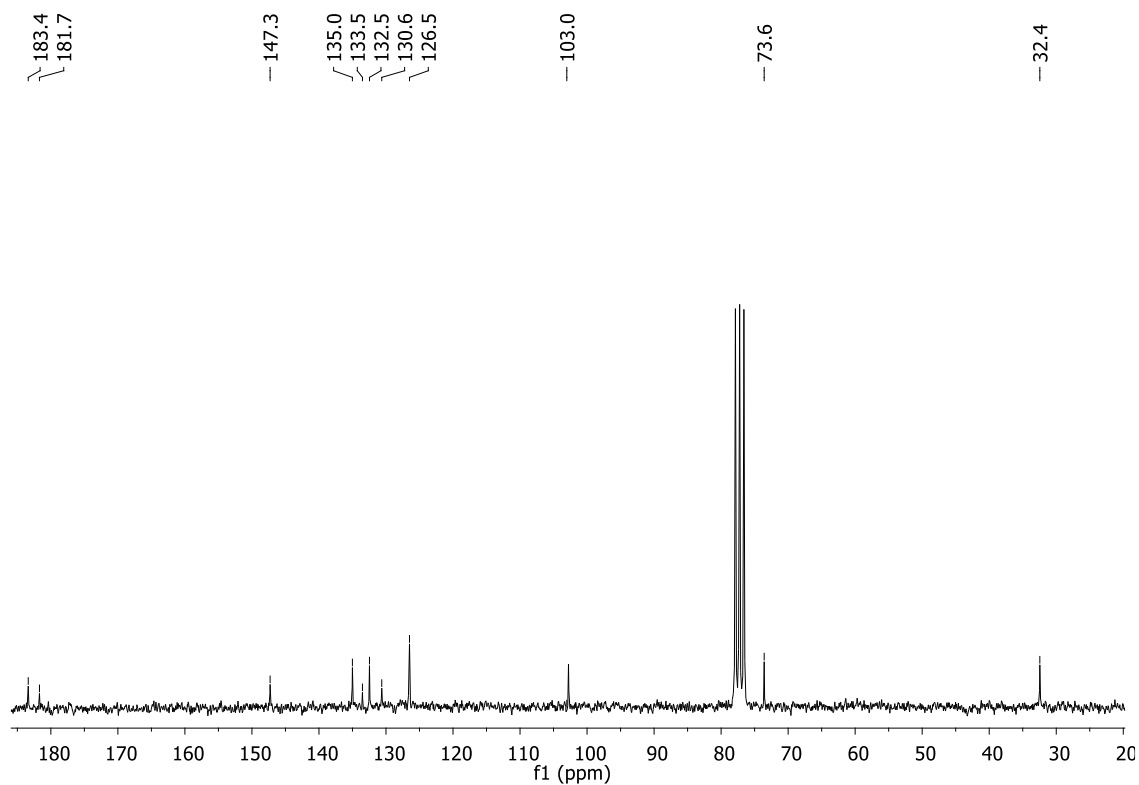


Figura 194. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (192).

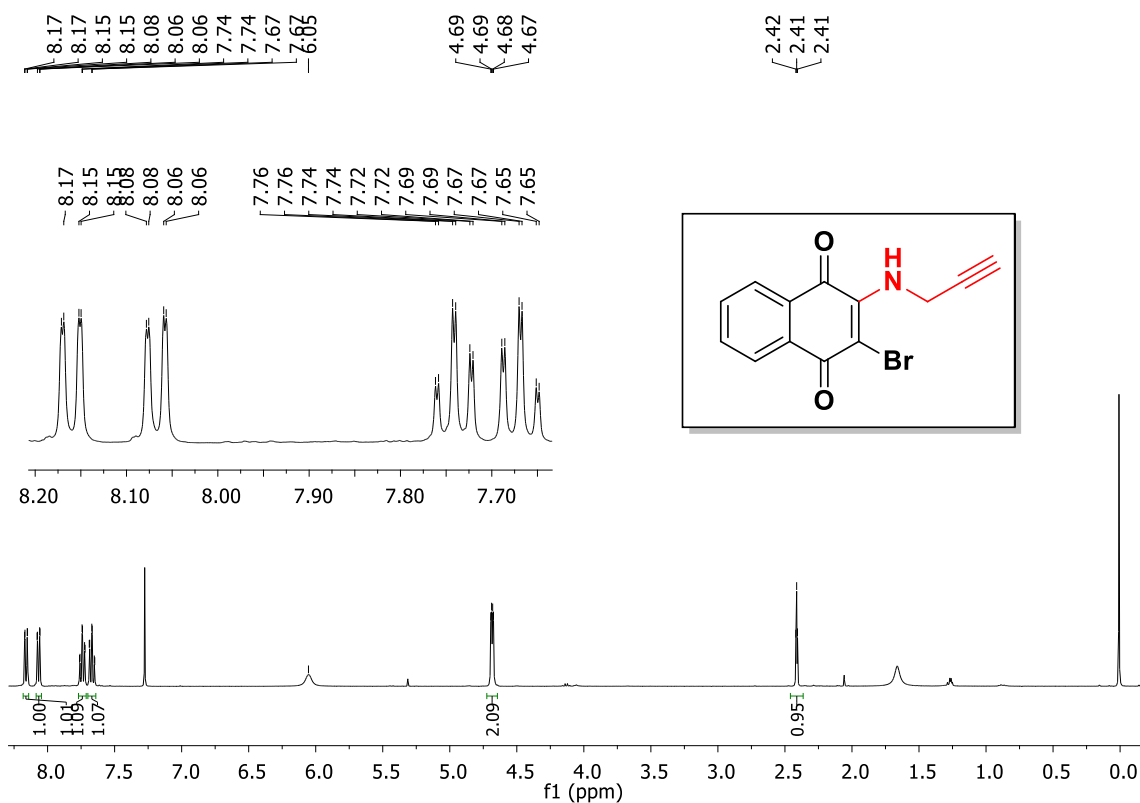


Figura 195. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (193).

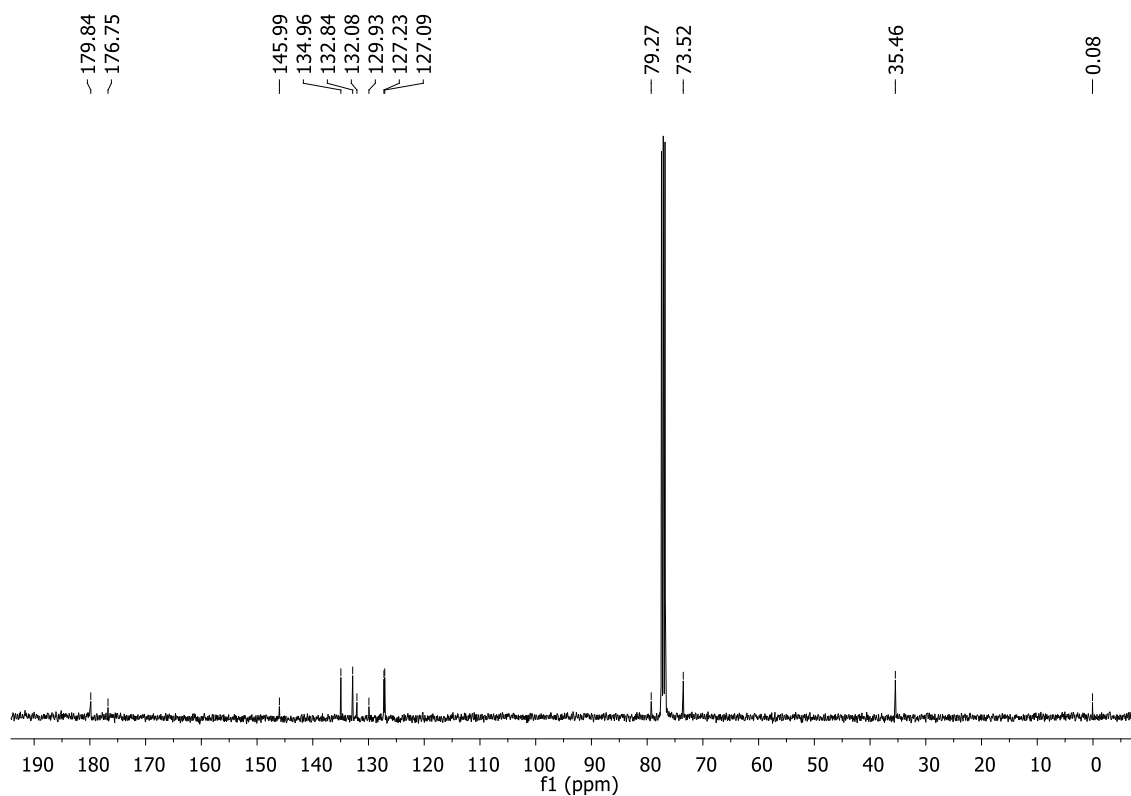


Figura 196. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (193).

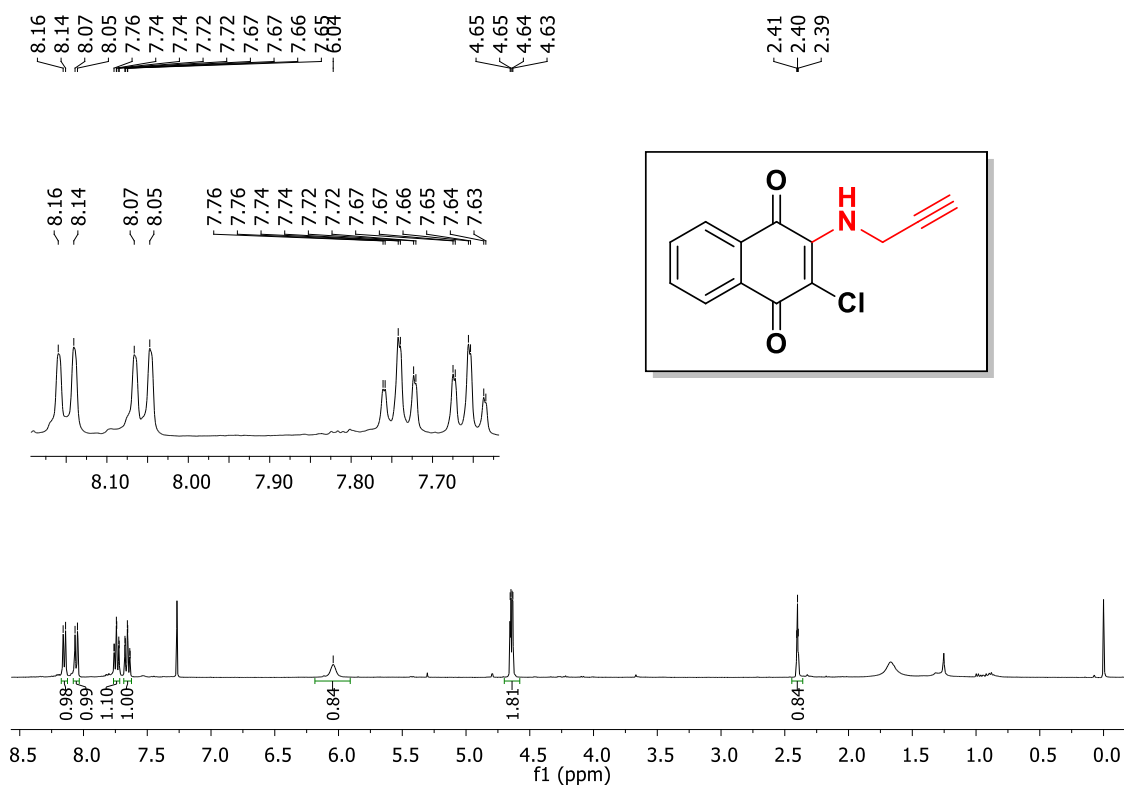


Figura 197. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto (194)

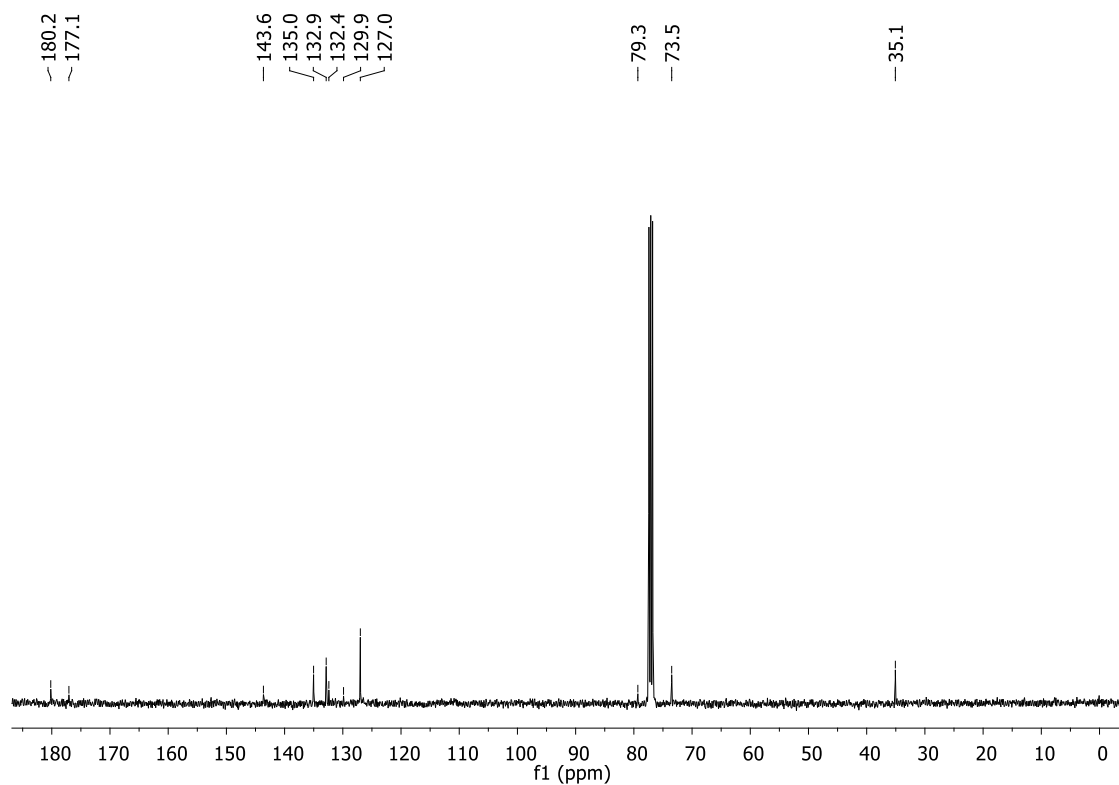


Figura 198. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto (194).

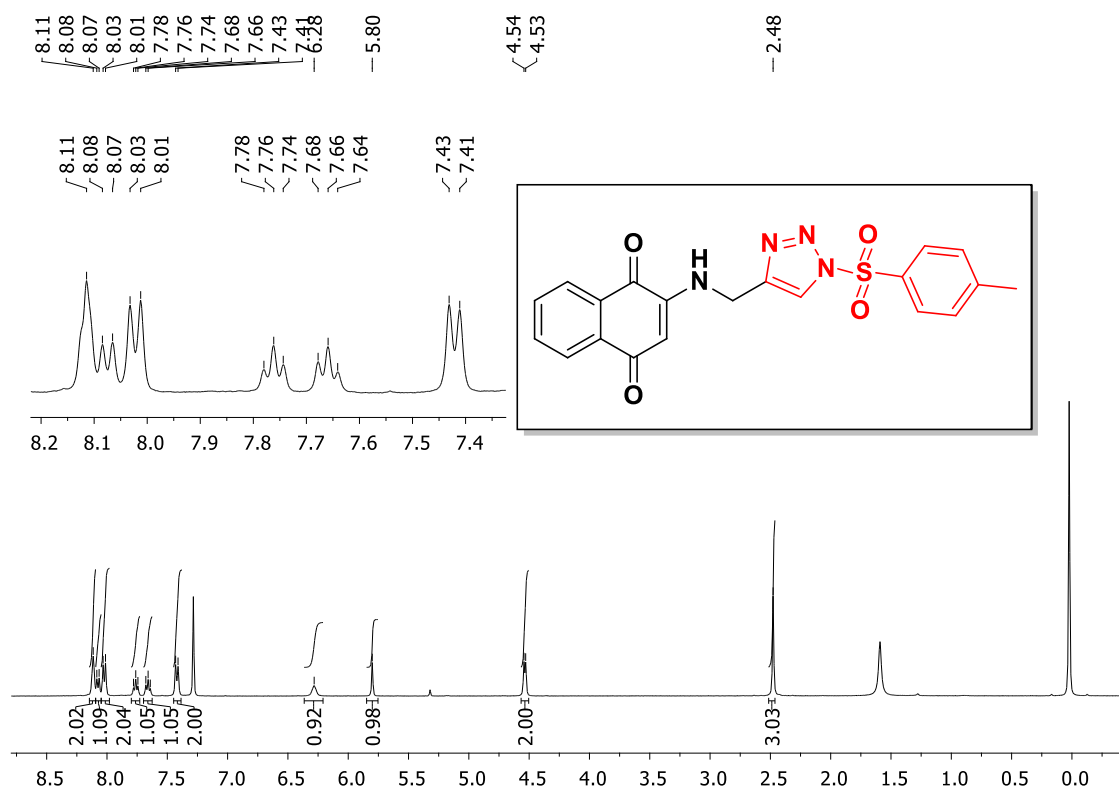


Figura 199. Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto (209).

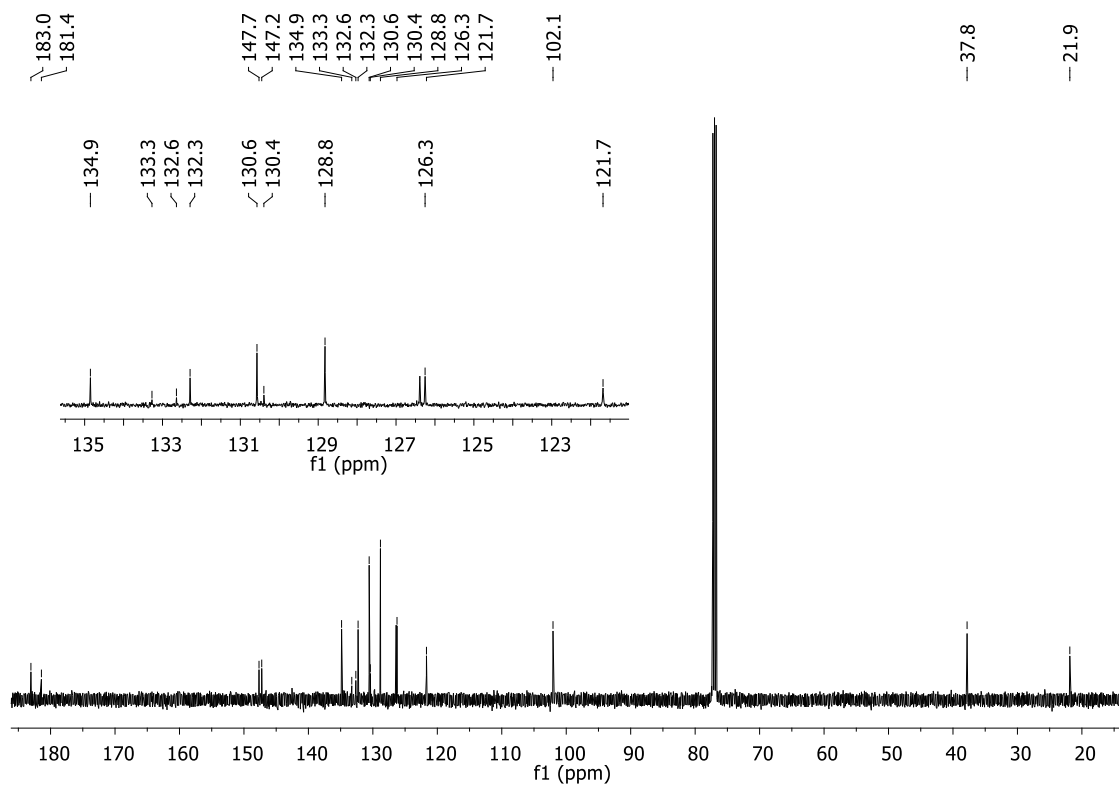


Figura 200. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto (209).

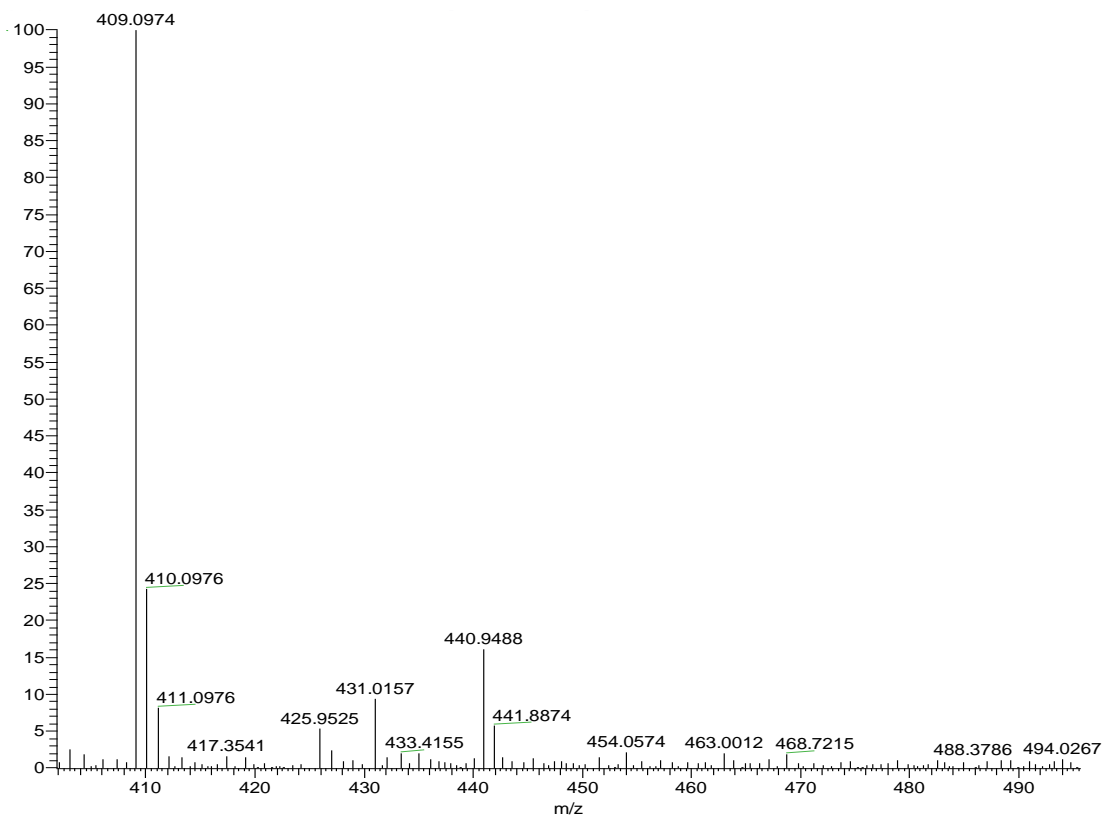


Figura 201. Espectro de massas de alta resolução do composto (209).

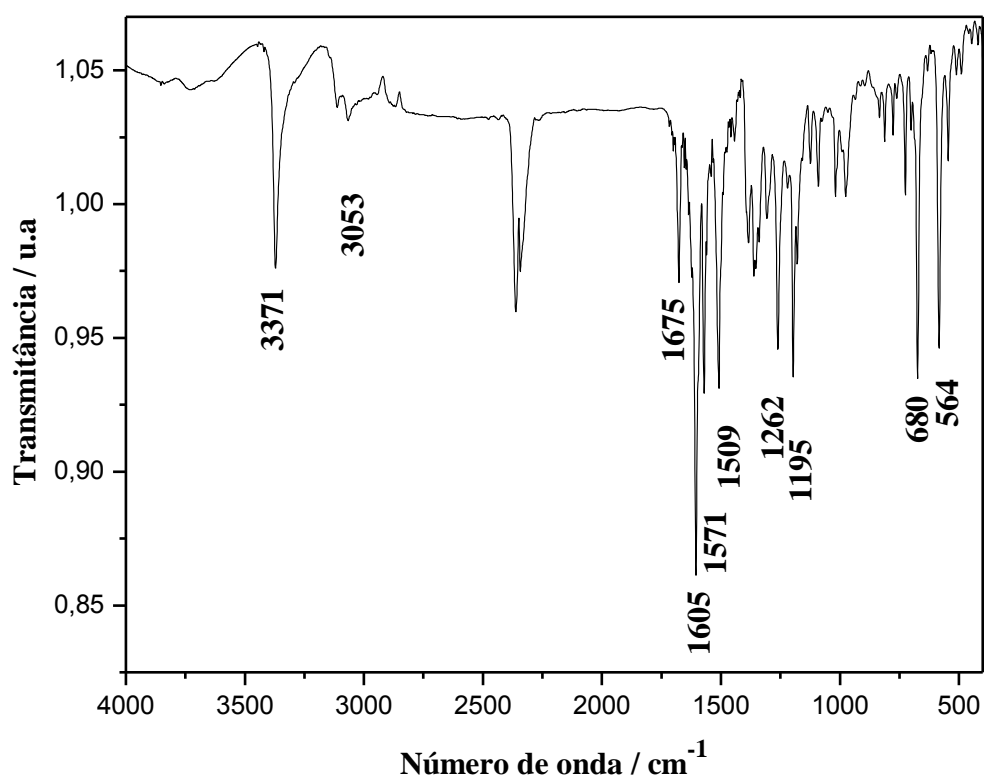


Figura 202. Espectro de IV (KBr) do composto (209).

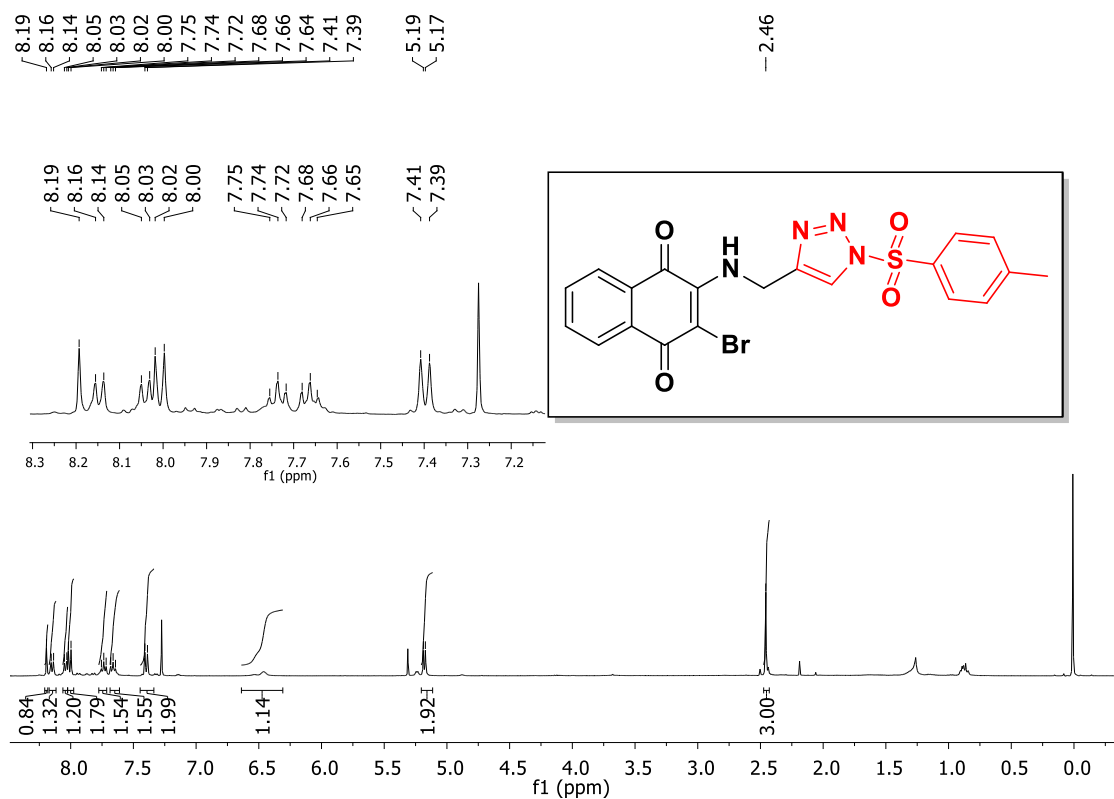


Figura 203. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (210).

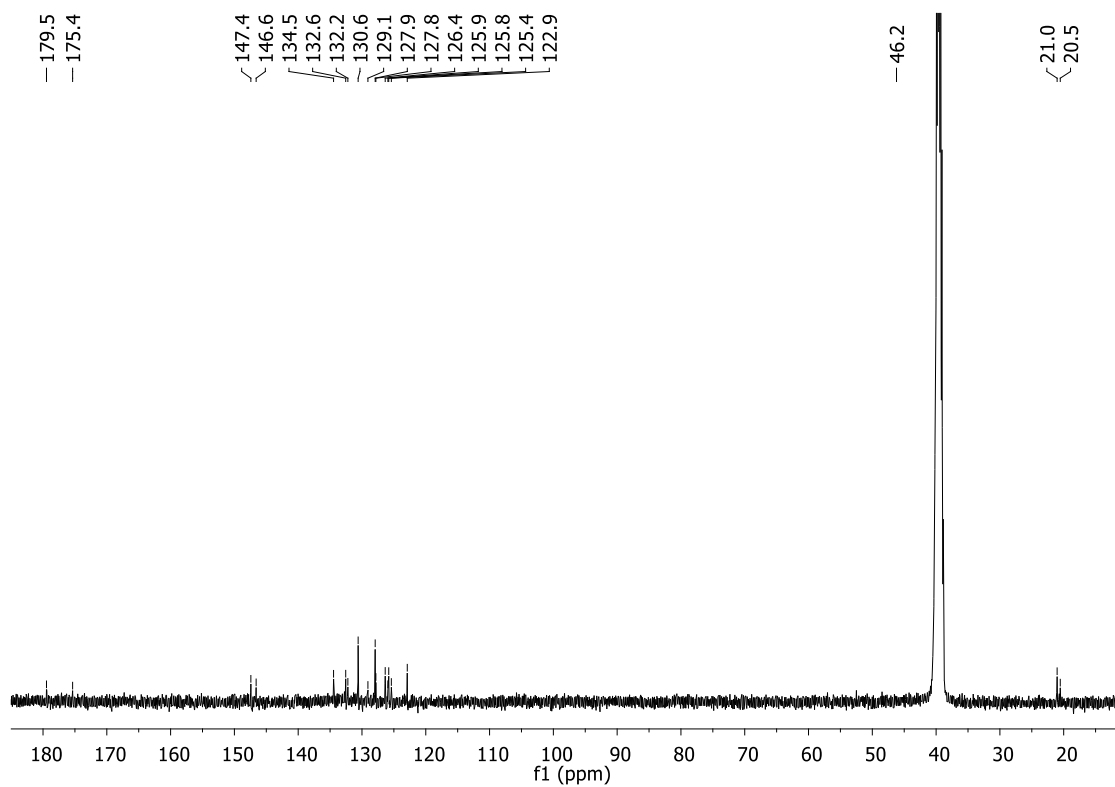


Figura 204. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto (210).

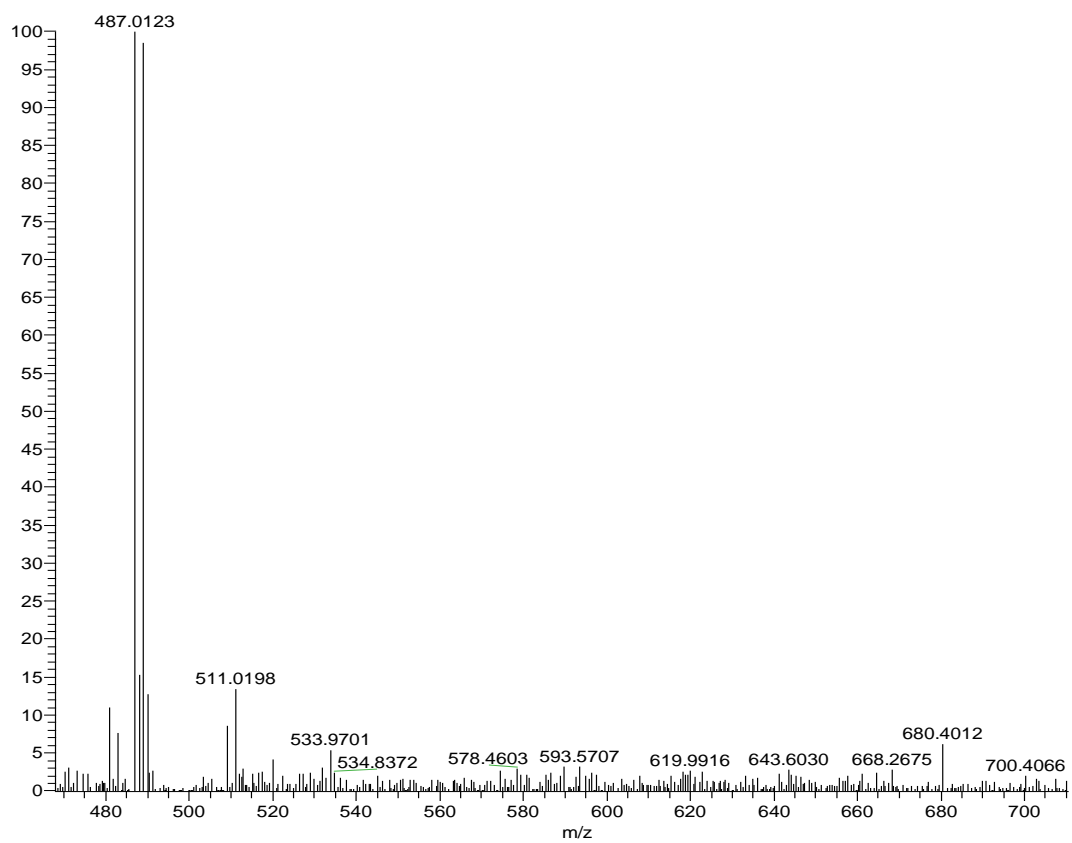


Figura 205. Espectro de massas de alta resolução do composto (210).

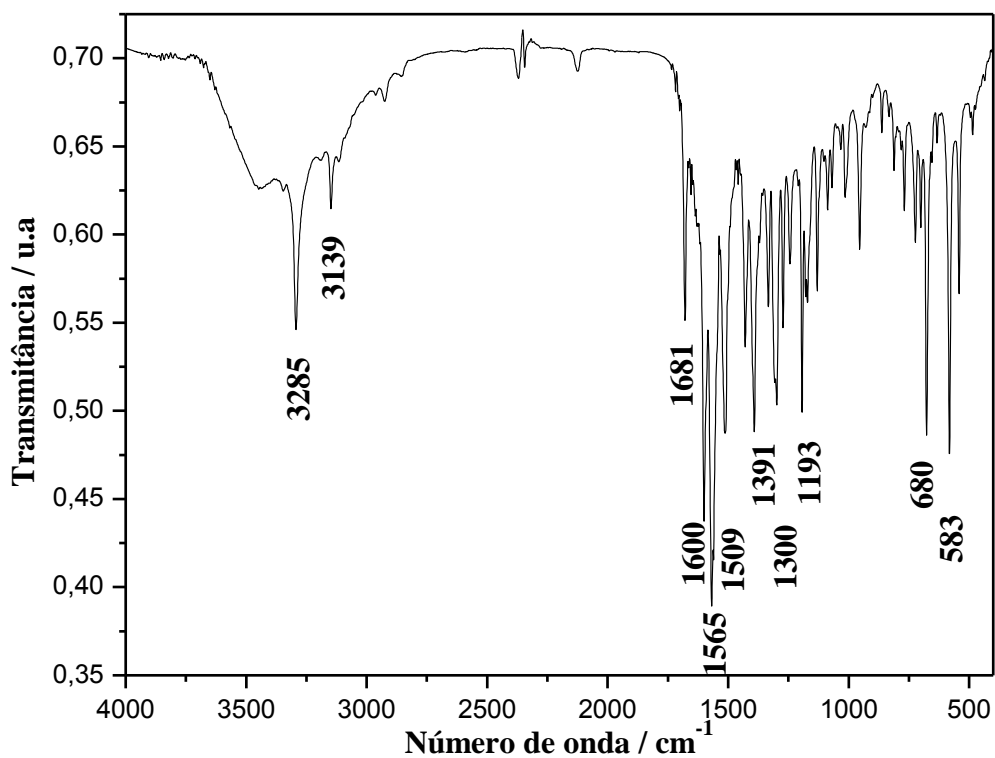


Figura 206. Espectro de IV (KBr) do composto (210).

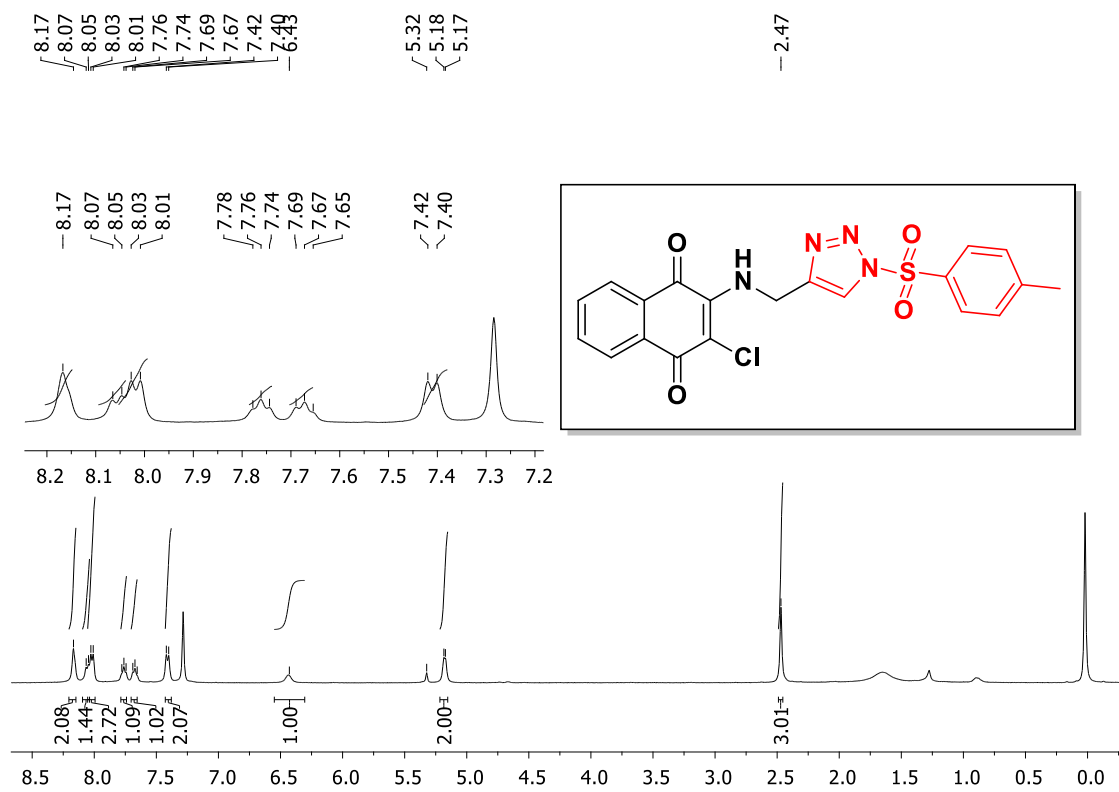


Figura 207. Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto (211).

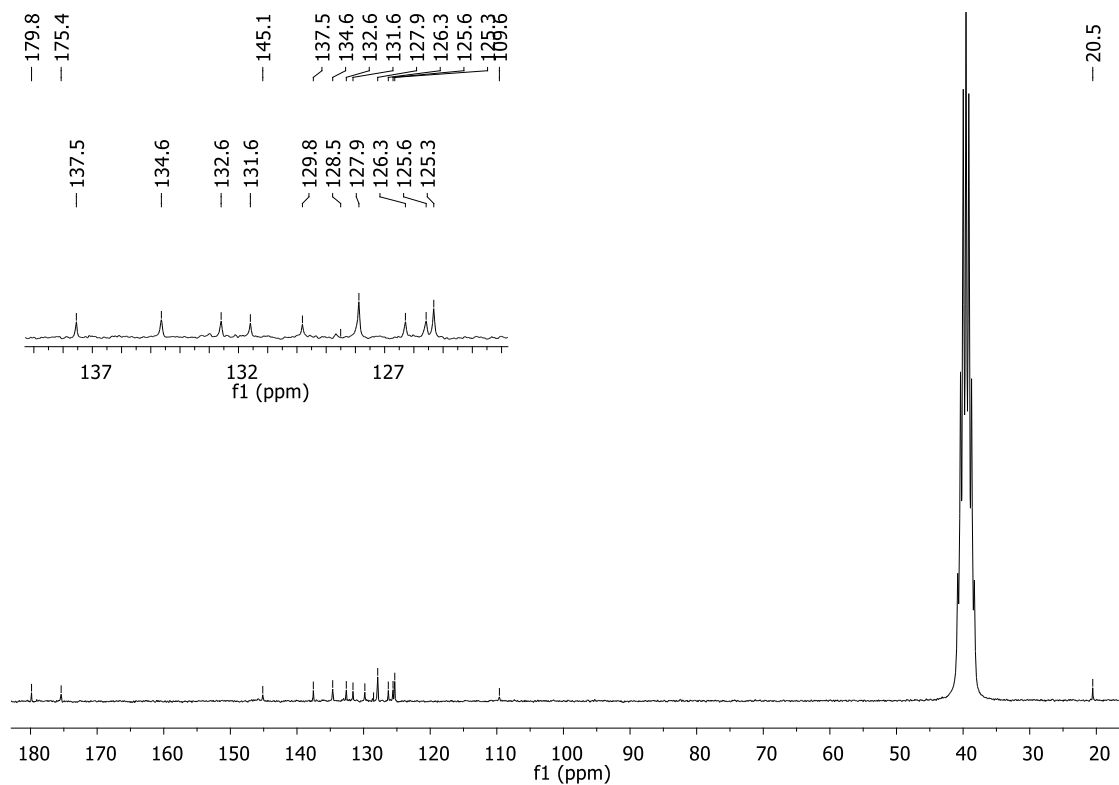


Figura 208. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto (211).

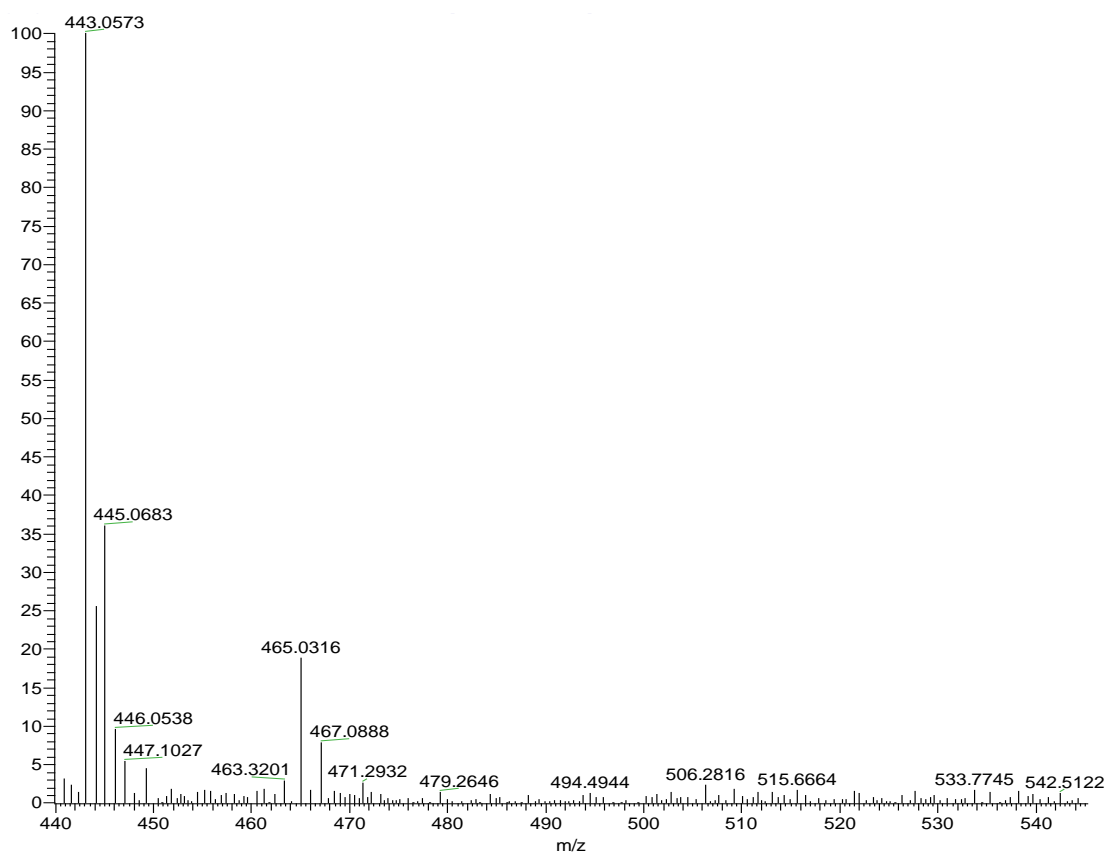


Figura 209. Espectro de massas de alta resolução do composto (211).

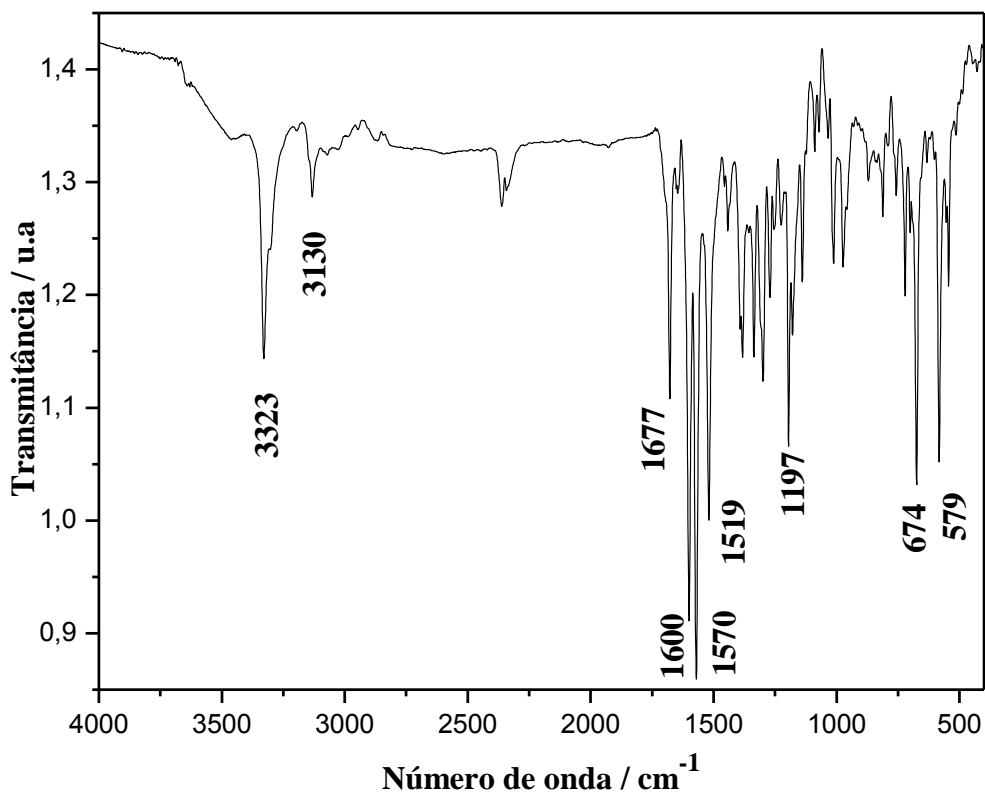


Figura 210. Espectro de IV (KBr) do composto (211).

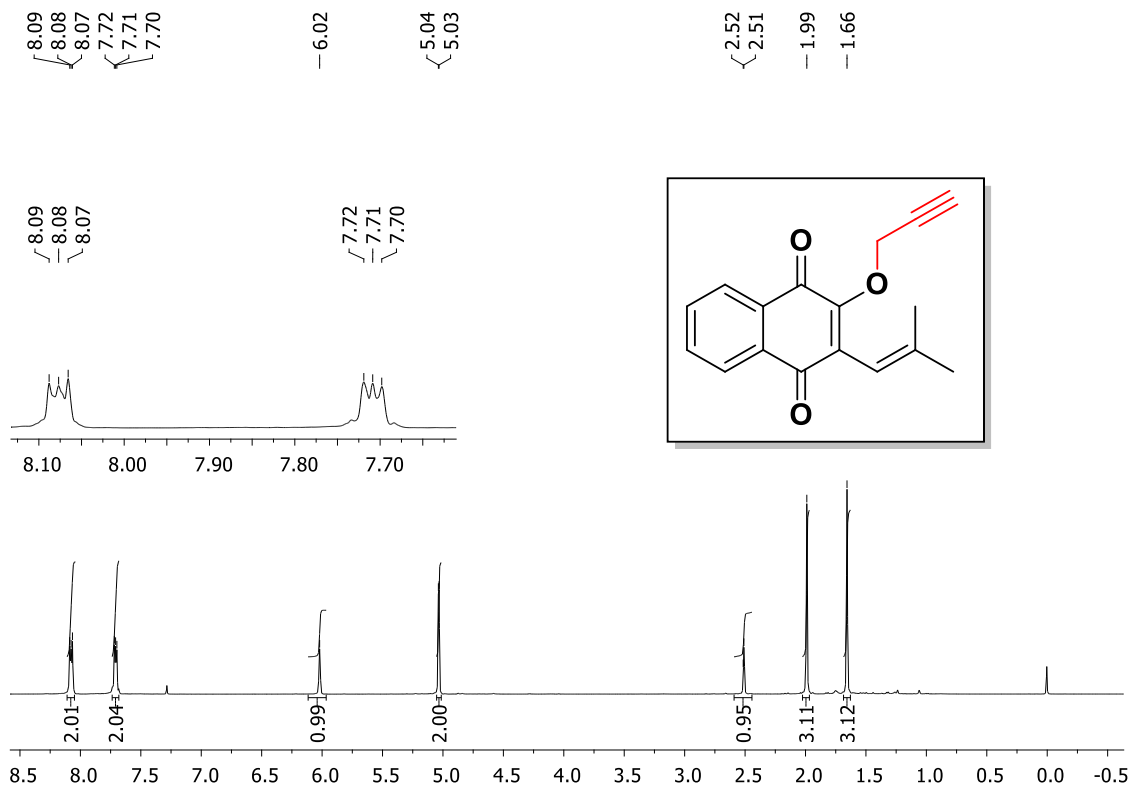


Figura 211. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (207).

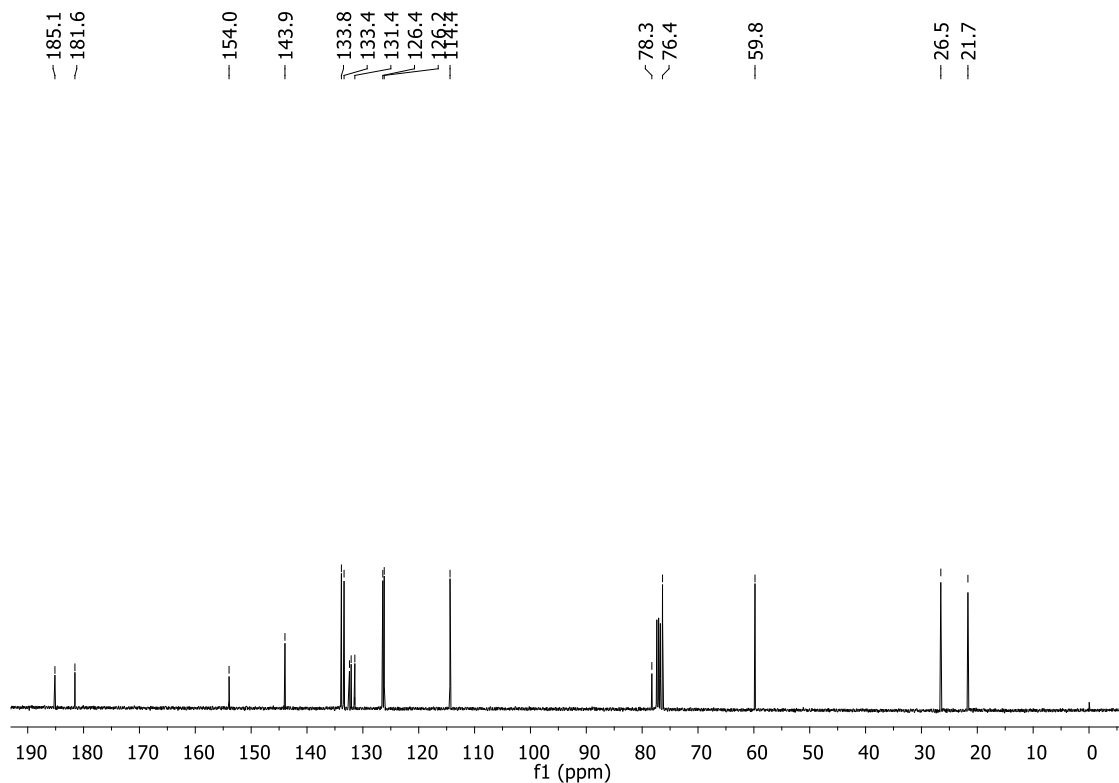


Figura 212. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto (207).

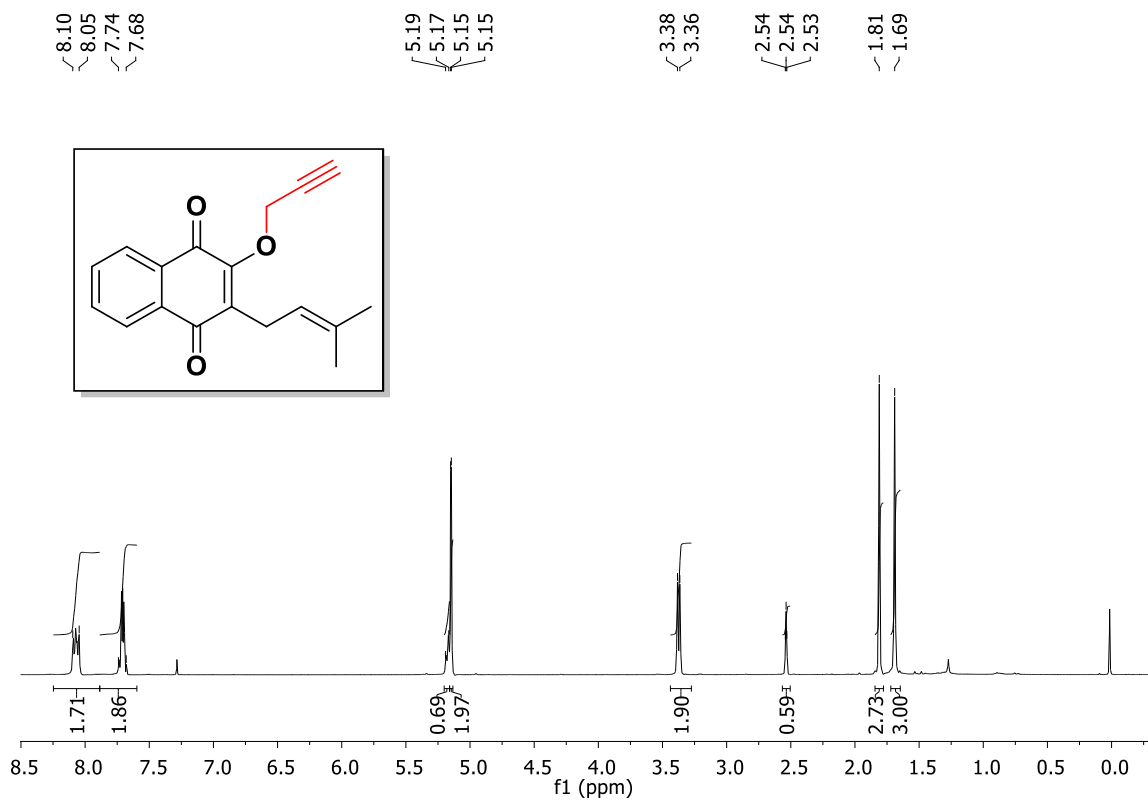


Figura 213. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (208).

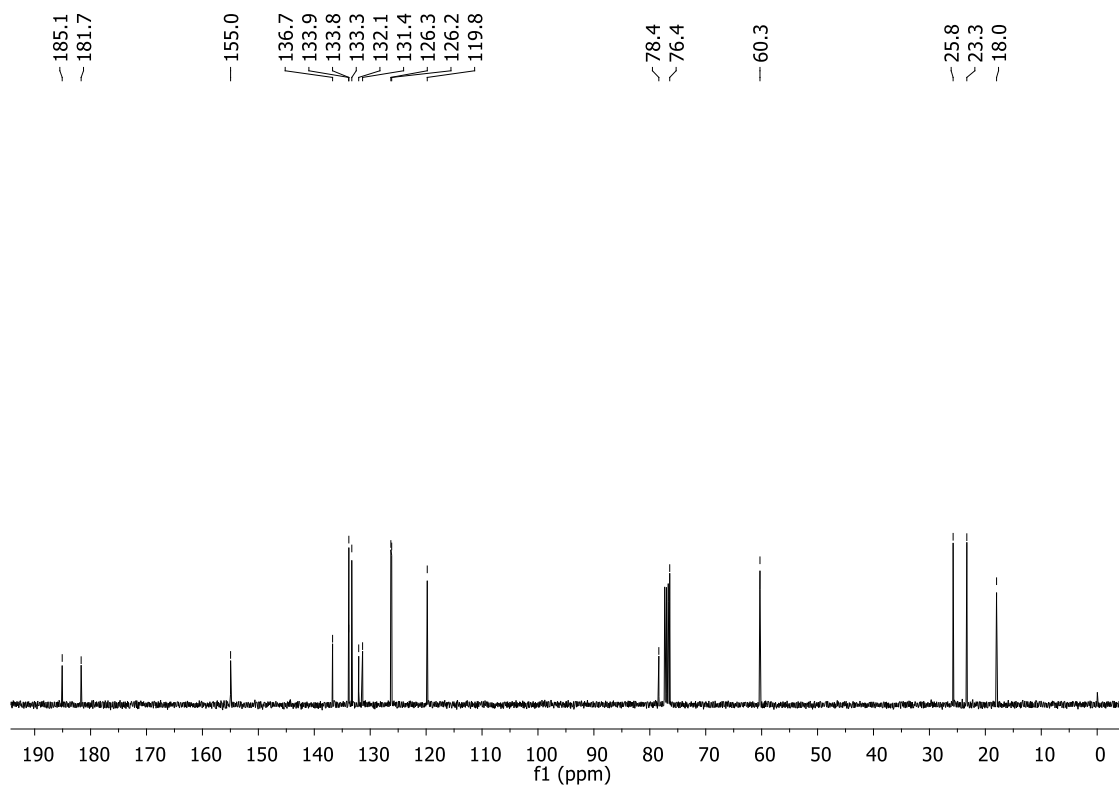


Figura 214. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto (208).

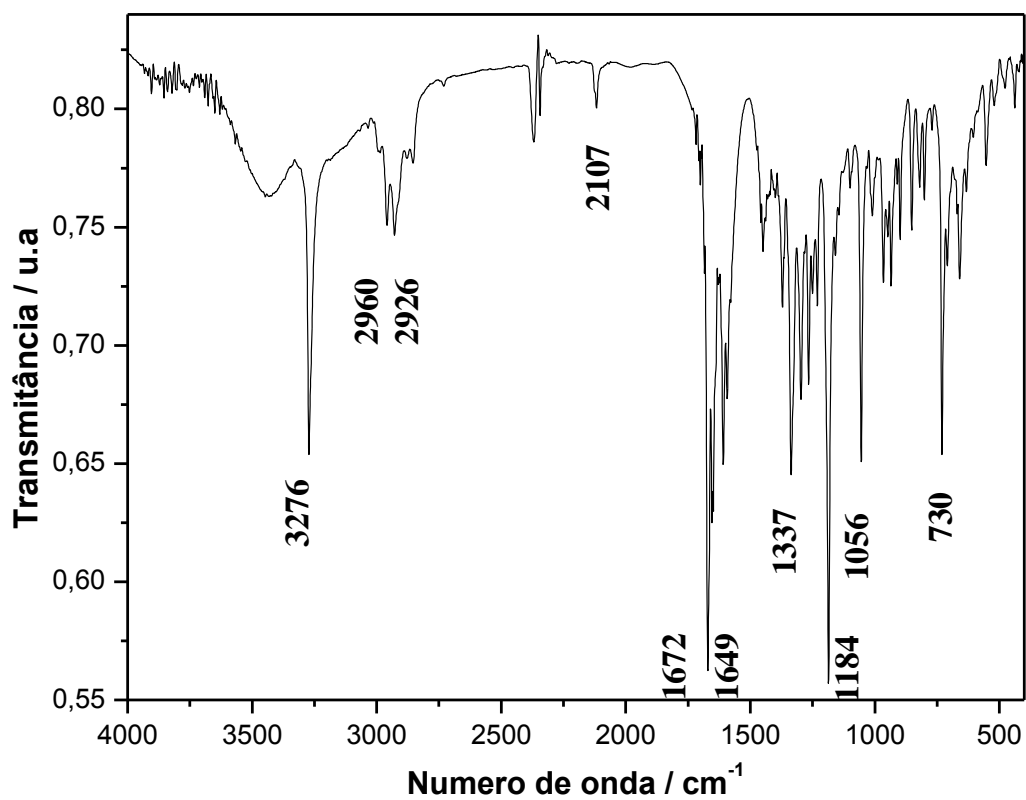


Figura 215. Espectro de IV (KBr) do composto (208).

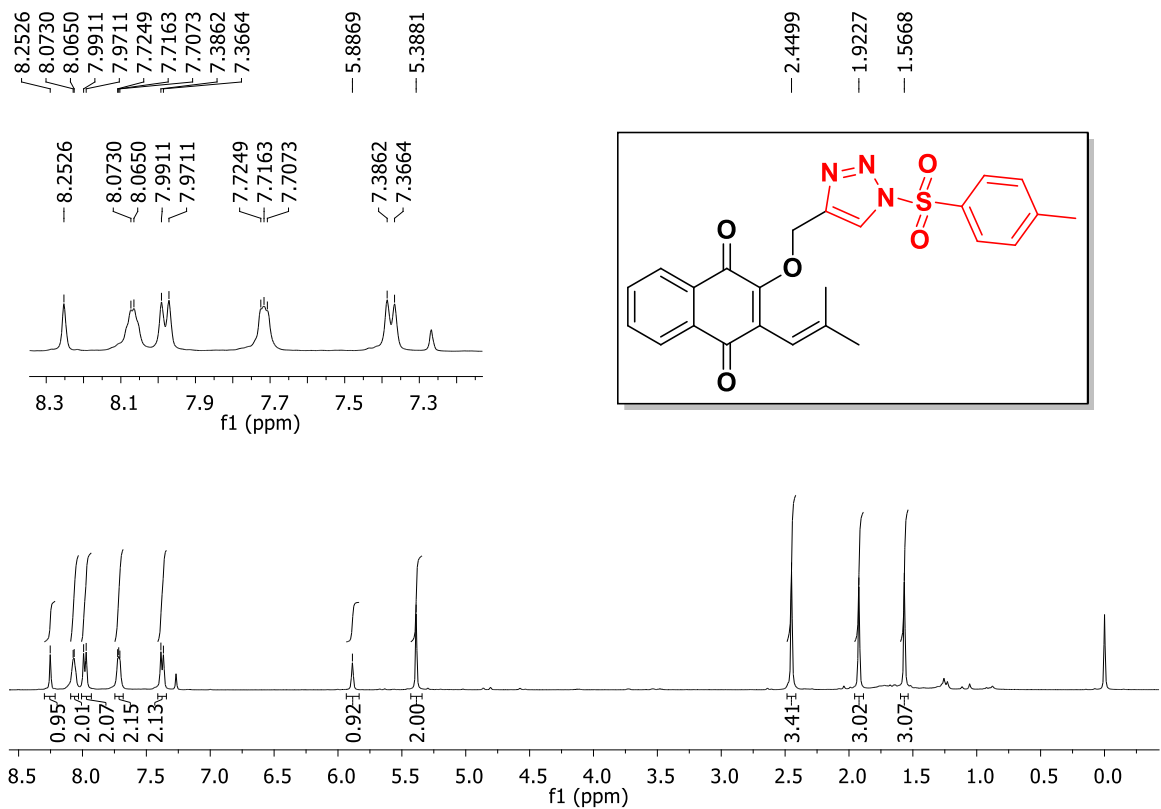


Figura 216. Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto (218).

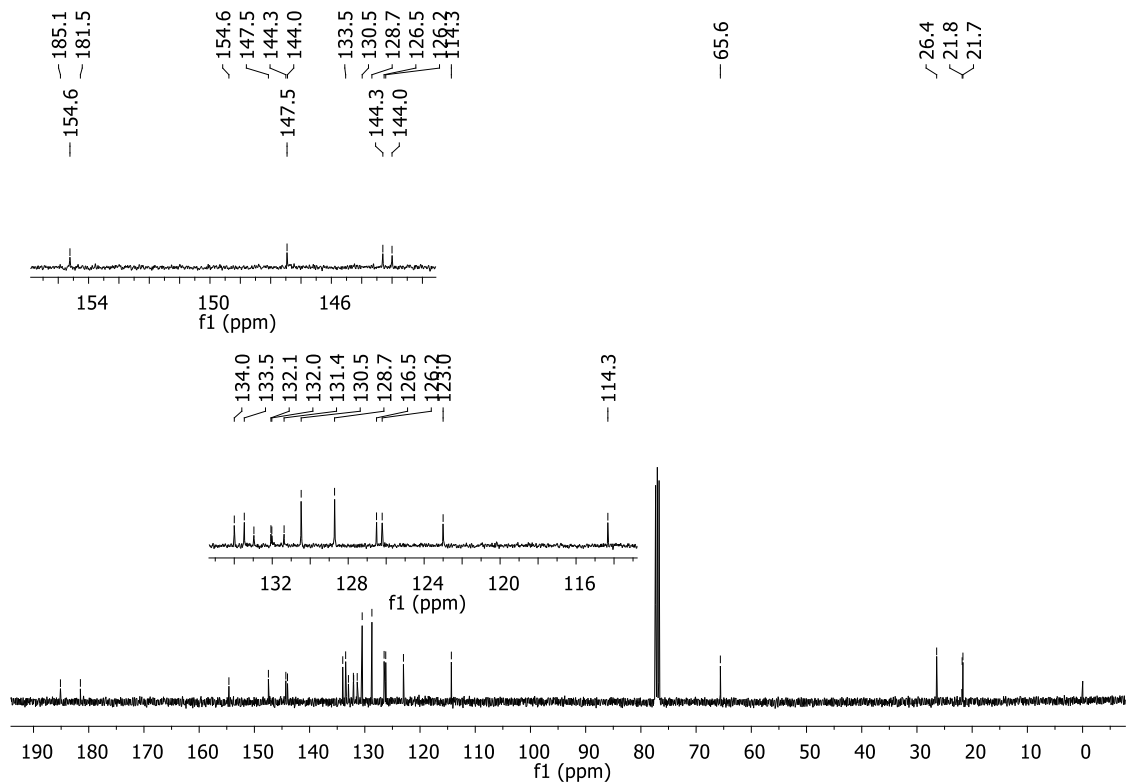


Figura 217. Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto (218).

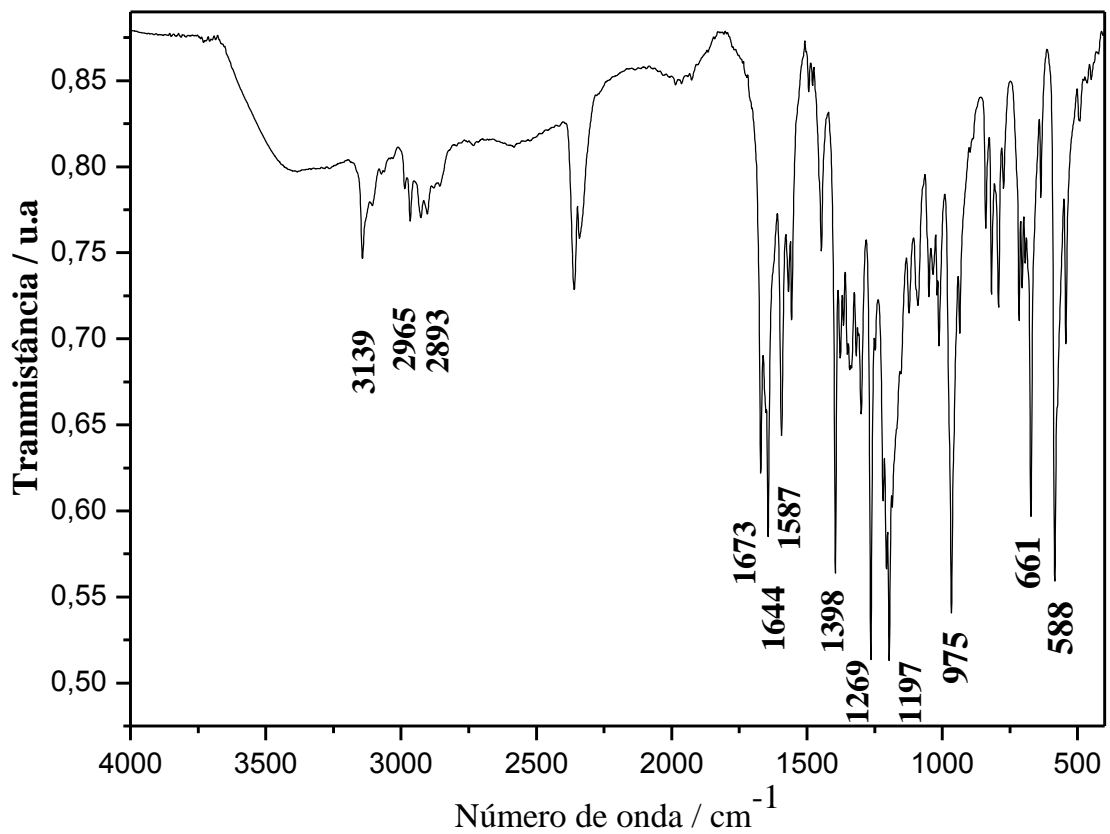


Figura 218. Espectro de IV (KBr) do composto (218).

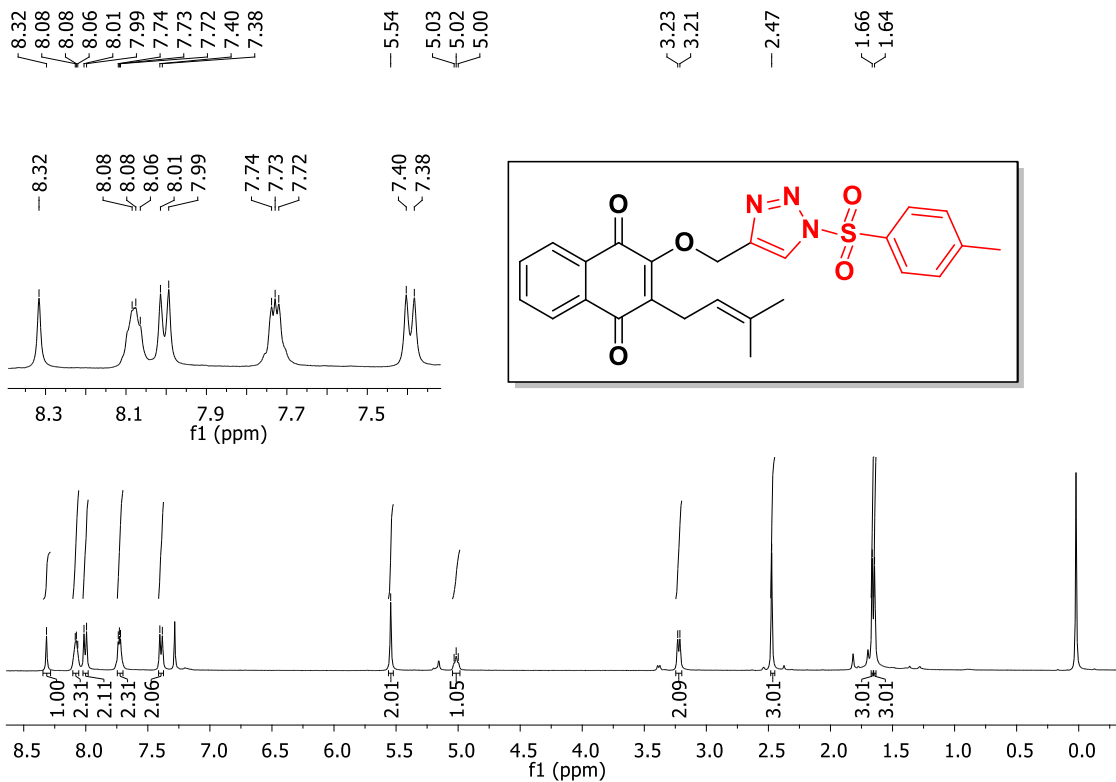


Figura 219. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (219).

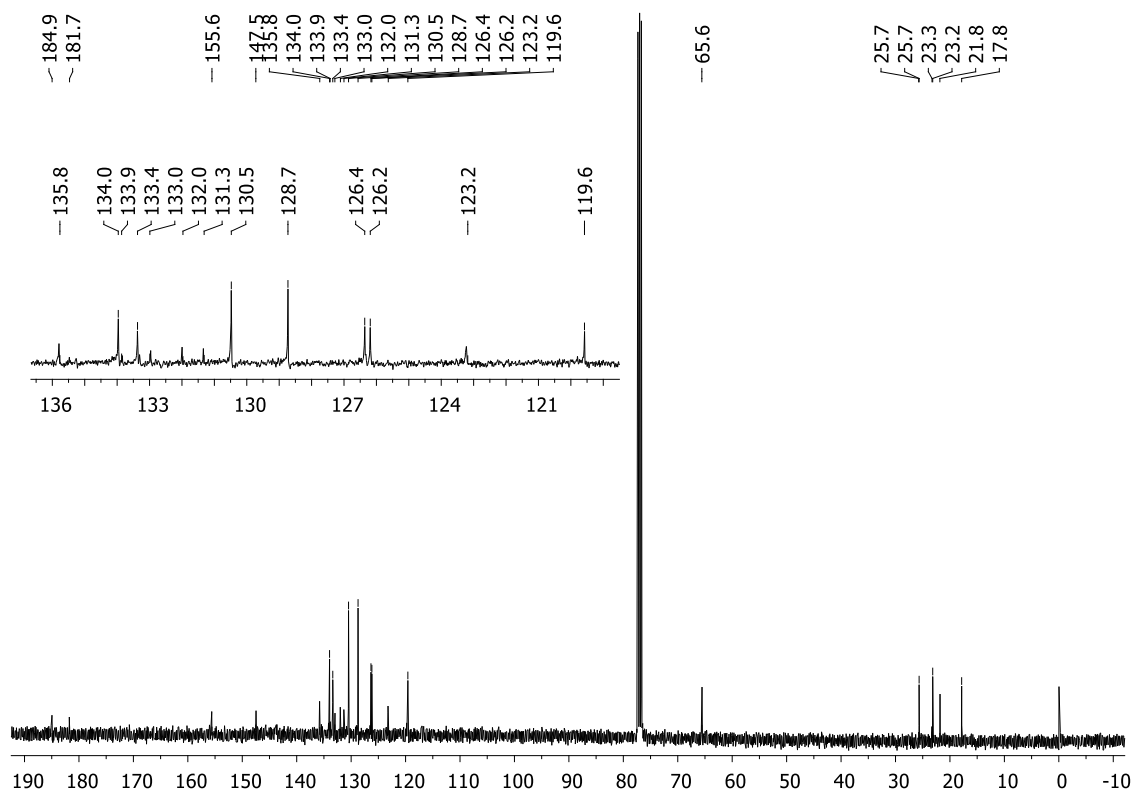


Figura 220. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto (219).

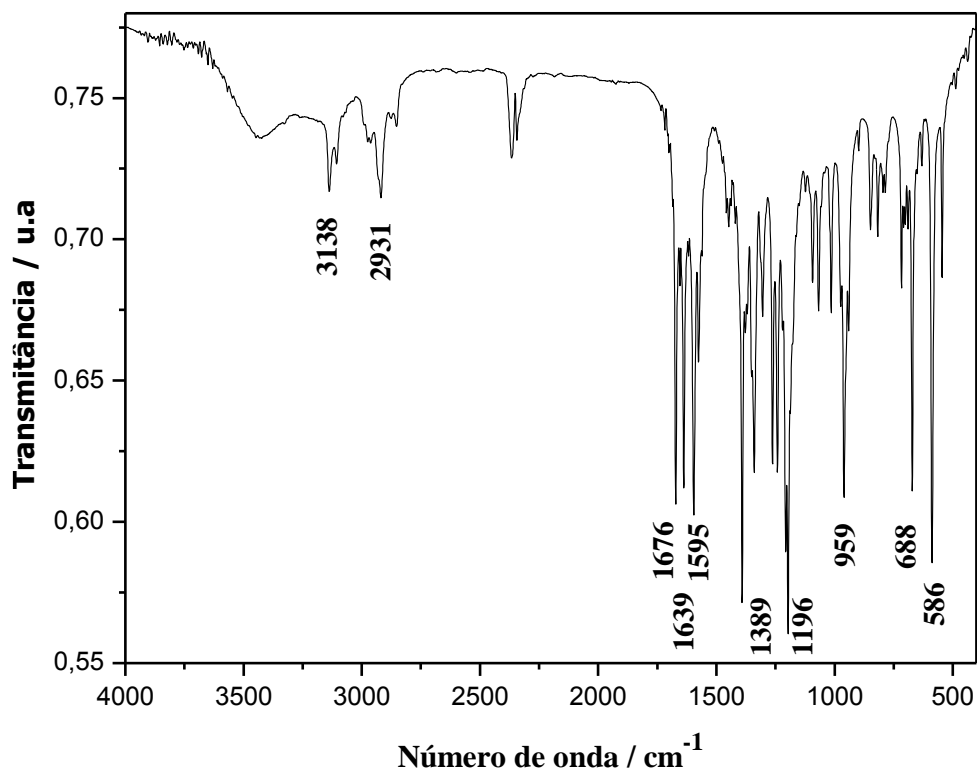


Figura 221. Espectro de IV (KBr) do composto (219).

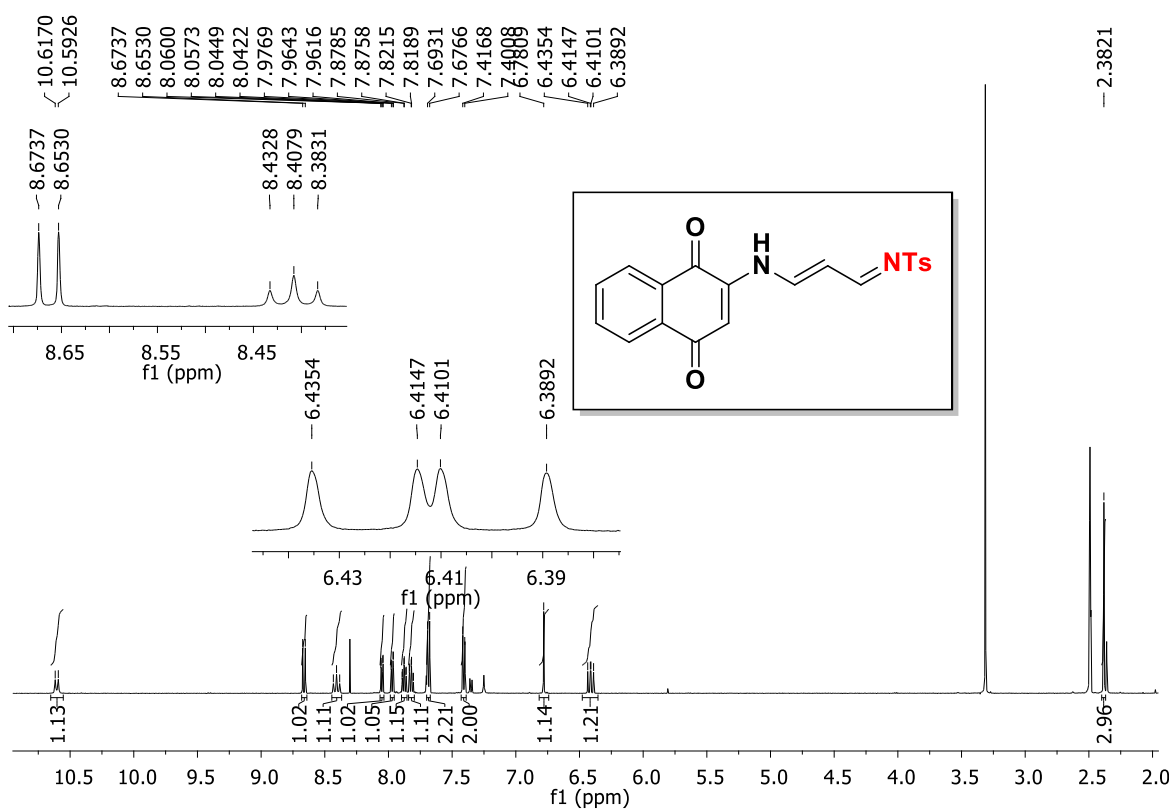


Figura 222. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) do composto (221).

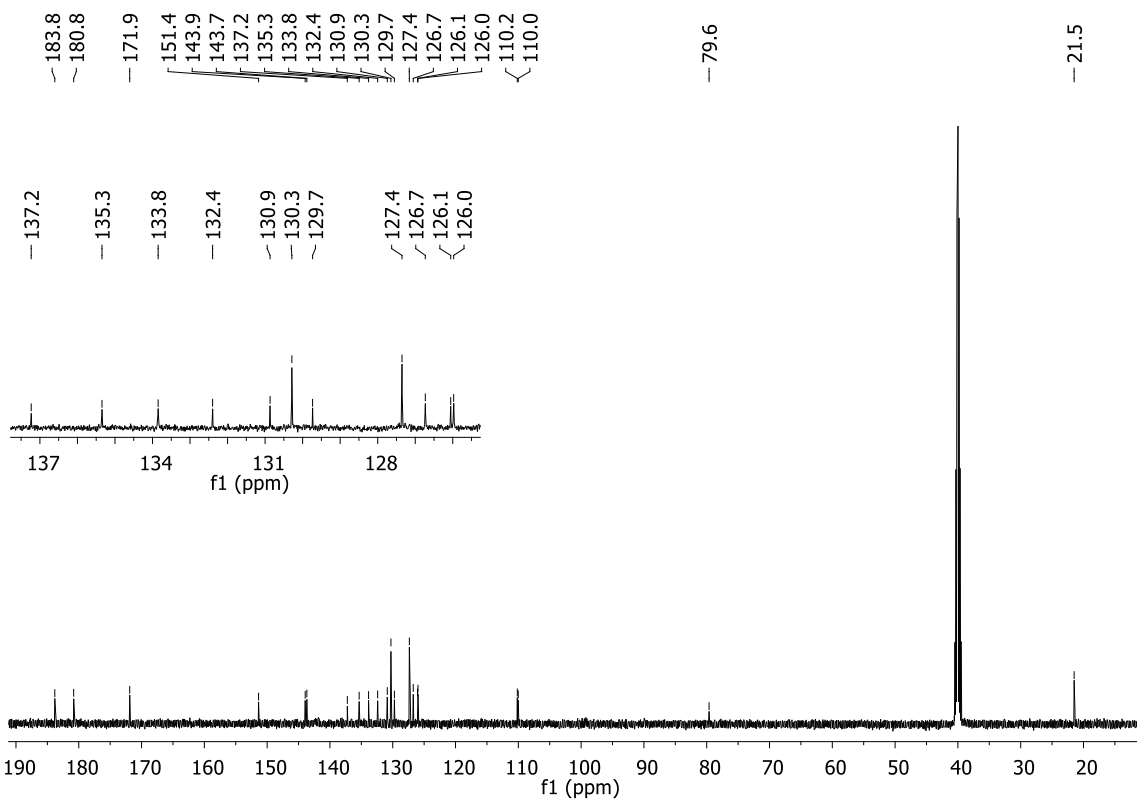


Figura 223. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) do composto (221).

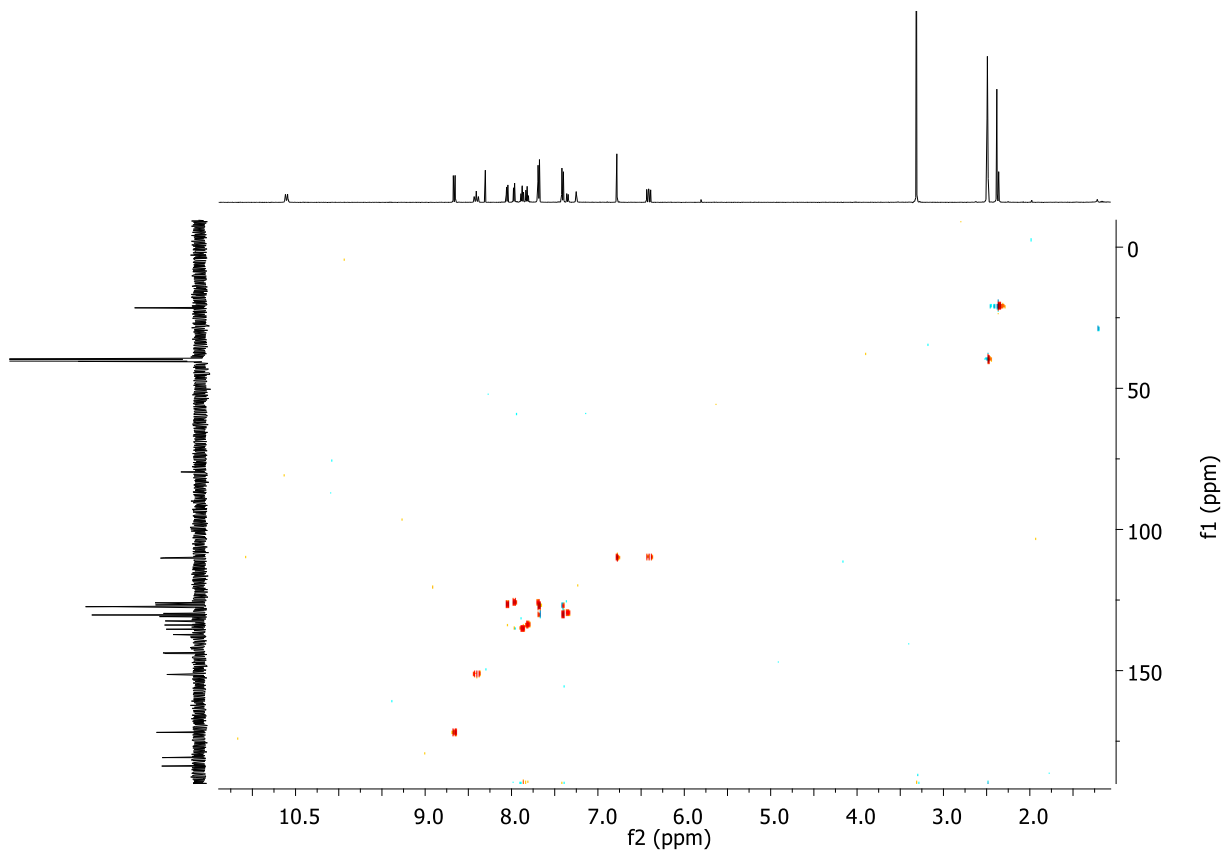


Figura 224. Mapa de contorno de HMQC do composto (221).

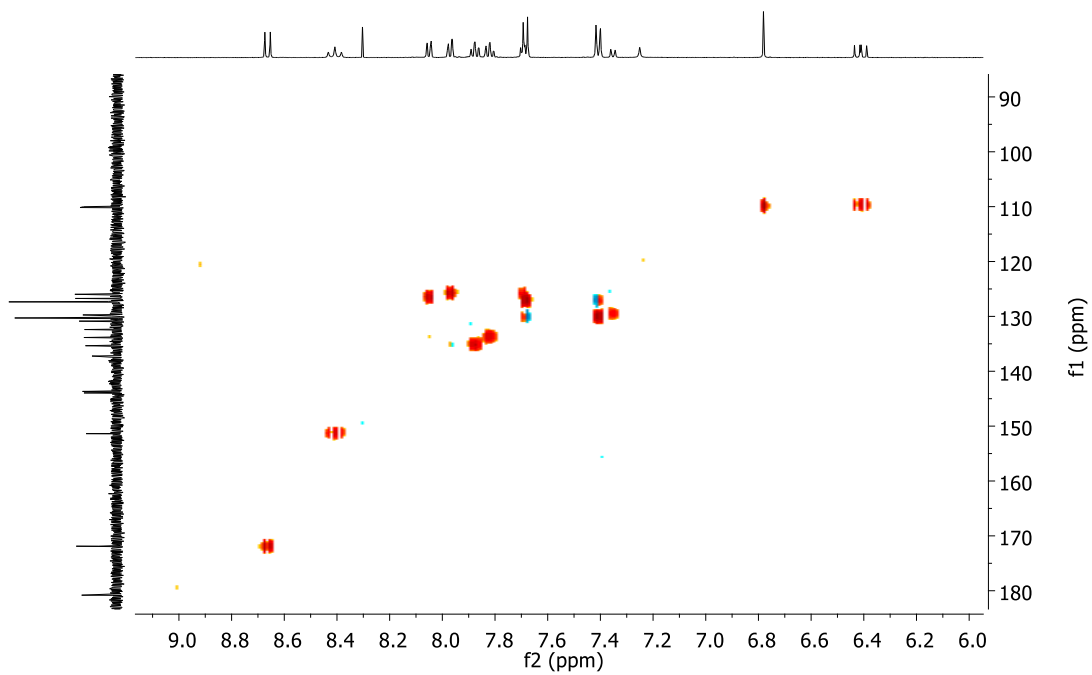


Figura 225. Ampliação do mapa de contorno de HMQC do composto (221).

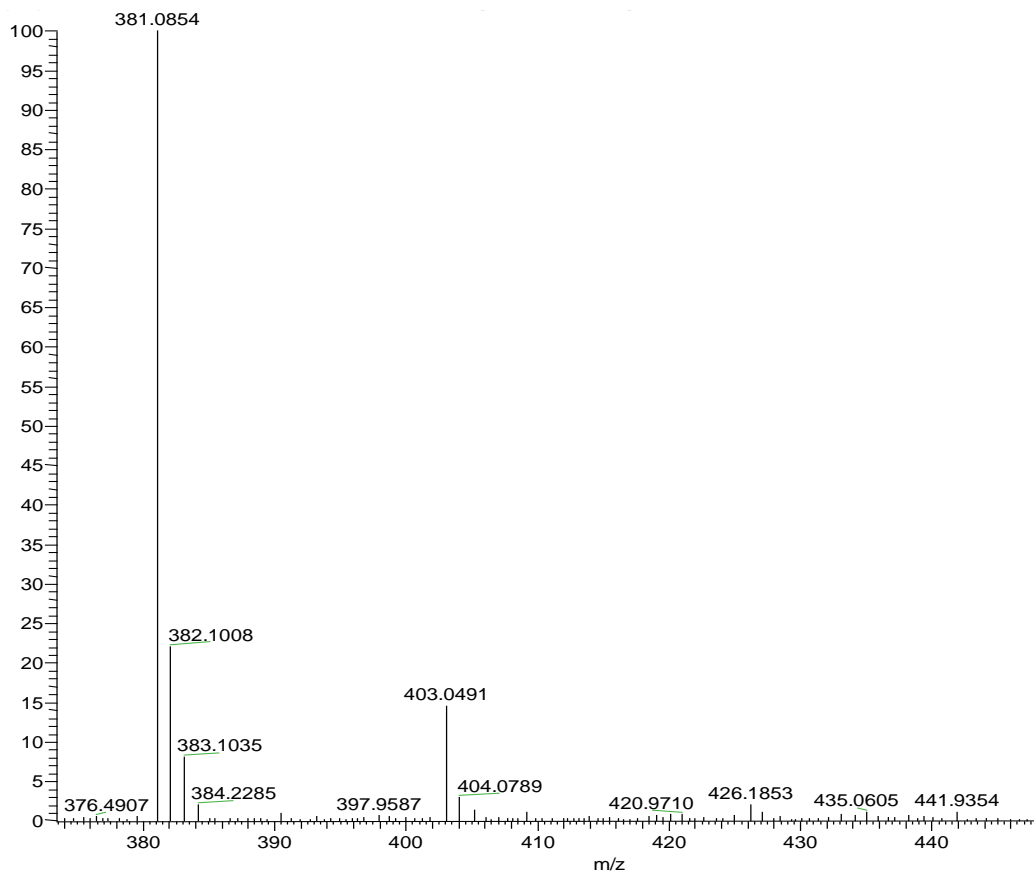


Figura 226. Espectro de massas de alta resolução do composto (221).

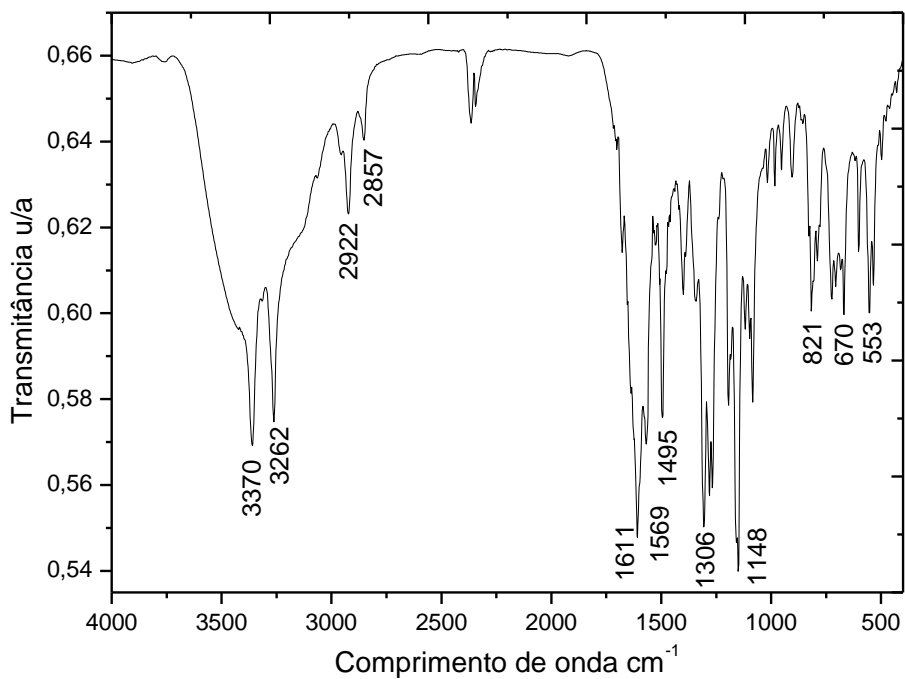


Figura 227. Espectro de IV (KBr) do composto (221).