



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

**RENATO LÚCIO DE CARVALHO**

**“ORGANOSELÊNIOS E NANOTUBOS DE CARBONO  
DECORADOS COM NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO PARA  
A OXIDAÇÃO SELETIVA DE NAFTÓIS: UM NOVO E  
EFICIENTE MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE  
QUINONAS TRIPANOCIDAS”**

**BELO HORIZONTE**  
**JULHO DE 2018**



UFMG / ICEx / DQ. 1.291<sup>a</sup>  
D. 707<sup>a</sup>

**“ORGANOSELÊNIOS E NANOTUBOS DE CARBONO  
DECORADOS COM NANOPARTÍCULAS DE RÓDIO PARA  
A OXIDAÇÃO SELETIVA DE NAFTÓIS: UM NOVO E  
EFICIENTE MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE  
QUINONAS TRIPANOCIDAS”**

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

Orientador:

Professor Doutor Eufrânio Nunes da Silva Júnior

Belo Horizonte

Julho de 2018

C257o  
2018  
D

Carvalho, Renato Lúcio de  
Organoselênios e nanotubos de carbono decorados com nanopartículas de ródio para a oxidação seletiva de naftóis [manuscrito]:um novo e eficiente método para a preparação de quinonas tripanocidas /Renato Lúcio de Carvalho. 2018.  
xvii, 86 f., xlviiii : il.

Orientador: Eufrânio Nunes da Silva Júnior

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Química Orgânica -Teses 2. Quinona - Teses 3. Oxidação -Teses 4.Tripanossoma cruzi -Teses. 5.Nanotubos de carbono - teses 6.Selênio - Teses I. Silva Junior, Eufrânio Nunes da Orientador II. Título.

CDU 043

UFMG

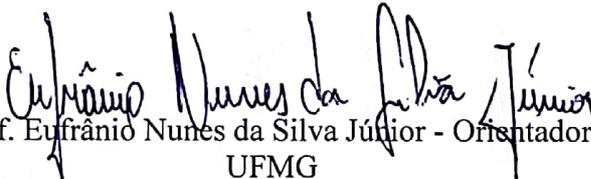
Programa de Pós-Graduação em Química  
Departamento de Química - ICEX

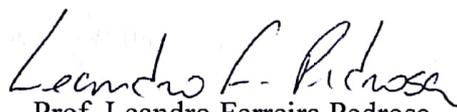


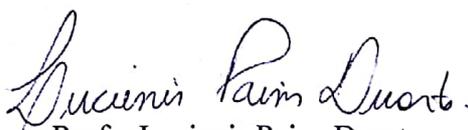
**"Organoselênios e Nanotubos de Carbono Decorados com Nanopartículas de Ródio para a Oxidação Seletiva de Naftóis: Um Novo e Eficiente Método para a Preparação de Quinonas Tripanocidas"**

**Renato Lúcio de Carvalho**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior - Orientador  
UFMG

  
Prof. Leandro Ferreira Pedrosa  
UFF

  
Profa. Lucienir Pains Duarte  
UFMG

Belo Horizonte, 24 de julho de 2018.



*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Dissertação de Mestrado – Renato Lúcio de Carvalho*  
*Citação*

*“Não faças da tua vida um  
rascunho, poderás não ter  
tempo de passá-la a limpo.”*

Mário Quintana



*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Dissertação de Mestrado – Renato Lúcio de Carvalho*  
*Agradecimentos*

Dedico este trabalho aos meus pais que me apoiam sem cessar. Aos meus irmãos, meus familiares, meu namorado e meus amigos por estarem sempre ao meu lado. Ofereço este momento a Deus, pois sem Ele, eu não seria capaz.



## **AGRADECIMENTOS**

A Deus.

Ao professor Eufrânio Nunes da Silva Júnior, por sempre ter apostado e confiado em mim. Frases como “Você consegue Renato”, “Você é capaz”, “Você consegue melhorar isso”, “Não confiaria isso a você se não soubesse que você fosse capaz”, dentre muitas outras, é algo que me motivou muito a superar todos os desafios intrínsecos à vida acadêmica.

Ao meu amigo e irmão Augusto Carvalho, quem me apresentou ao professor Eufrânio, e há muito tem estado ao meu lado, me impulsionando a crescer mais e mais.

Aos amigos Guilherme Jardim, Renata Gomes Almeida, Luísa Guerra, Ícaro Bozzi, Gabriela Bárbara, Fernanda Almeida, Guilherme Brandão, dentre outros que compartilharam comigo ao longo desse ano o prazer de pertencer à família 200. São muitos nomes, e cada um me ajudou nem que seja com um sorriso pela manhã que mudou meu dia. Obrigado por me acolherem em sua fraternidade, aceitando esse meu jeito louco de ser eu, e me ajudarem a chegar onde cheguei.

À professora Maria Helena Araújo pela sua grande contribuição à nossa pesquisa.

Ao professor Willian Xerxes pela colaboração na área de cristalografia de Raios-X.

Ao professor Rubem Menna-Barreto, do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, pela colaboração nos testes tripanocidas.

Ao professor Eric Doris do Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), França, pela doação dos catalisadores híbridos de nanotubo de carbono e ródio.

Ao professor Irishi Namboothiri do Indian Institute of Technology (IIT), Índia, por mediar a abertura das fronteiras do conhecimento ao nosso grupo de pesquisa.



**UFMG**

*Instituto de Ciências Exatas - DQ UFMG*  
*Dissertação de Mestrado – Renato Lúcio de Carvalho*  
*Agradecimentos*

A todos os professores do Departamento de Química – ICEX, UFMG, que tive contato ao longo da minha formação no mestrado. Suas colaborações certamente expandiram meus conhecimentos sobre química.

À central analítica e a todos os demais funcionários do Departamento de Química - ICEX que possibilitam diariamente o funcionamento do DQ.

À banca examinadora por aceitar o convite.

Aos órgãos de fomento CNPQ, CAPES, FAPEMIG e PRPq-UFMG pelo financiamento à pesquisa aqui apresentada.



## **RESUMO**

Este trabalho apresenta uma nova metodologia para obtenção de 1,4-naftoquinonas substituídas, com rendimentos moderados a ótimos, a partir de seus respectivos naftóis, utilizando uma simples combinação de disseleneto de difenila, peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular. A este novo método, foram submetidos 22 naftóis, contendo os mais variados grupos substituintes, sendo três deles inéditos, e os respectivos produtos foram obtidos com sucesso em vários exemplos. Dentre as 18 naftoquinonas obtidas, 6 são inéditas e duas delas puderam ter sua estrutura resolvida por estudos de cristalografia de raios-X. Também foi relatada uma combinação alternativa de disseleneto de difenila/peróxido de hidrogênio com nanotubos de carbono decorados com nanopartículas de ródio para a obtenção de 1,4-naftoquinonas, empregando uma quantidade dez vezes menor de disseleneto de difenila em comparação com o mesmo método sem este catalisador, sem comprometer os rendimentos até então observados. A avaliação da atividade tripanocida de 11 das naftoquinonas obtidas revelou que, em geral, estes compostos possuem atividade promissora, sendo que 7 deles apresentou atividade melhor que o Benznidazol, fármaco até então utilizado no tratamento da Doença de Chagas. Os dados aqui apresentados podem indicar um novo horizonte na obtenção de fármacos mais eficazes no tratamento da Doença de Chagas.

**Palavras-chave:** Quinonas. Oxidação. Doença de Chagas. Nanotubos de carbono decorados com nanopartículas de ródio. Selênio.



UFMG

## **ABSTRACT**

This work presents a new methodology to obtain substituted 1,4-naphthoquinones, with moderate to excellent yields, from their respective naphthols, using a simple combination of diphenyl diselenide, hydrogen peroxide and molecular oxygen. To this new method, 22 naphthols were subjected, containing various substituent groups, three of them being unpublished, and the respective products were successfully achieved in various examples. Among the 18 achieved naphthoquinones, 6 are unpublished and two of them could have their structure resolved by studies of X-ray crystallography. An alternative combination of diphenyl diselenide/hydrogen peroxide with carbon nanotube-rhodium nanohybrid was also reported to provide 1,4-naphthoquinones employing a tenfold lower amount of diphenyl diselenide in comparison with the same method without this catalyst, without compromising the yields observed so far. The evaluation of the trypanocidal activity of 11 of the obtained 1,4-naphthoquinones showed that, in general, these compounds have promising activity, such that 7 of them showed an activity better than Benznidazol, the drug used so far to treat the Chagas Disease. The data presented here may indicate a new horizon in the achievement of more efficient drugs headed to the treatment of Chagas Disease.

**Key-words:** Quinones. Oxidation. Chagas Disease. Carbon nanotube-rhodium nanohybrid. Selenium.



## ÍNDICE

Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice.....	vi
Lista de Abreviaturas e Acrônimos.....	viii
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Esquemas.....	xvi
1. Introdução.....	1
1.1. Quinonas.....	1
1.2. Atividade tripanocida das quinonas.....	3
1.3. Obtenção de quinonas via oxidação de naftóis.....	6
1.4. Oxidantes a base de selênio.....	8
2. Proposta de trabalho.....	10
3. Resultados e discussão.....	12
3.1. Síntese do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ).....	12
3.2. Estudos visando a oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ).....	14
3.2.1. Oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) utilizando-se nitrosodissulfonato de potássio (Sal de Fremy) como agente oxidante.....	14
3.2.2. Oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) utilizando-se cloreto de cobre-II como agente oxidante.....	14
3.2.3. Oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) utilizando-se $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , iodo hipervalente, como agente oxidante.....	15
3.2.4. Oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) utilizando-se ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico como agente oxidante.....	16
3.2.5. Oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) utilizando-se nitrato de amônio cérico-IV como agente oxidante.....	16
3.2.6. Oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) com selênio como agente oxidante.....	17
3.3. Otimização do sistema de oxidação visando a preparação de <b>22b</b> .....	19



3.4. Síntese dos naftóis de partida a serem utilizados em subsequentes estudos de oxidação.....	24
3.5. Oxidação dos naftóis obtidos.....	39
3.6. Estudos tripanocidas.....	45
3.7. Um novo teste oxidativo usando Rh-CNT como co-catalisador.....	47
3.7.1. Otimização da reação de oxidação do composto <b>9a</b> utilizando Rh-CNT.....	49
3.7.2. Oxidação de outros naftóis obtidos utilizando Rh-CNT.....	50
4. Conclusão.....	52
5. Experimental.....	53
5.1. Materiais e equipamentos.....	53
5.2. Síntese do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ).....	54
5.3. Tentativas de oxidação do 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) à 5-iodo-1-naftoquinona ( <b>22b</b> ).....	55
5.4. Sínteses dos derivados de naftol ( <b>11a-44a</b> ).....	56
5.5. Procedimento geral de oxidação dos naftóis usando 20 mol% de (PhSe) <sub>2</sub> .....	75
5.6. Procedimento geral de oxidação dos naftóis usando 2 mol% de (PhSe) <sub>2</sub> e 0,25 mol% de Rh-CNT.....	86
Anexos.....	I



## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

$\lambda$	comprimento de onda
$\delta$	deslocamento químico
AMCPB	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
AUREMN	Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear
Bz	benznidazol
CAN	nitrato de cério-IV e amônio ( <i>cerium ammonium nitrate</i> )
CCD	cromatografia em camada delgada
CEA	Comissariado de energia atômica e energias alternativas ( <i>Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives</i> )
CI <sub>50</sub>	concentração inibitória de 50% da população parasitária
CNT	nanotubos de carbono ( <i>carbon nanotubes</i> )
Cy	ciclohexil ( <i>cyclohexyl</i> )
d	duplete
DANTA	surfactante anfifílico de nitrilotriacetato de diacetileno ( <i>diacetylene nitrilotriacetate amphiphile</i> )
DCM	diclorometano
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
dl	duplete largo
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetil)-amino-piridina
DMS	dimetilsulfato
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
DQ	Departamento de Química – UFMG
EM-IES	espectrometria de massas com ionização por “ <i>electrospray</i> ”
eq.	equivalente(s)
EtOH	etanol



UFMG

FT-ICRMS	espectrometria de massas por ressonância ciclotrônica de íons por transformada de Fourier ( <i>Fourier-transform ion cyclotron resonance mass spectrometry</i> )
GCMS	cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada ( <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> )
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
m	multiplete
MeOH	metanol
NPs	nanopartículas
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot</i>
PDADMAC	solução de cloreto de poli(dialildimetilamônio) ( <i>poly(diallyldimethylammonium chloride)</i> )
PS-EM	espectrometria de massas com ionização por “ <i>paperspray</i> ”
Py	piridina ( <i>pyridine</i> )
q	quarteto
Ref.	referência
RMN	ressonância magnética nuclear
s	simpleto
SCBM	Departamento de Química Bioorgânica e Marcação ( <i>Service de Chimie Bioorganique et de Marquage</i> )
SUS	Sistema Único de Saúde
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBAC	cloreto de tetrabutylamônio ( <i>tetrabutylammonium chloride</i> )
td	duplete triplo
THF	tetrahidrofurano
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
XPS	espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X ( <i>X-ray photoelectron spectroscopy</i> )



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Tabela do teste da fonte de selênio na oxidação do composto <b>22a</b> .....	23
<b>Tabela 2.</b> Tabela dos testes negativos efetuados.....	24
<b>Tabela 3.</b> Resultados de $CI_{50}$ contra a forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> no sangue.....	46
<b>Tabela 4.</b> Tabela dos testes de otimização na oxidação do composto <b>9a</b> utilizando o co-catalisador Rh-CNT.....	49
<b>Tabela 5.</b> Resumo dos dados cristalográficos do composto <b>14b</b> .....	XLVII
<b>Tabela 6.</b> Resumo dos dados cristalográficos do composto <b>34b</b> .....	XLVIII

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de quinonas comuns e seus análogos hidrocarbonetos .....	1
<b>Figura 2.</b> Estrutura do lapachol (1).....	2
<b>Figura 3.</b> Estrutura da vitamina K <sub>1</sub> (2) .....	3
<b>Figura 4.</b> (a) <i>T. cruzi</i> , protozoário causador da Doença de Chagas, no sangue (Microscopia ótica de campo claro, ampliação de 1.000 vezes o tamanho original. Adaptada da 13) e (b) exemplo de barbeiro transmissor do <i>T. cruzi</i> da espécie <i>Panstrongylus megistus</i> (Adaptada da Ref. 14).....	4
<b>Figura 5.</b> Gráfico da quantidade de publicações que abordam a atividade biológica das Naftoquinonas ao longo dos últimos 50 anos.....	5
<b>Figura 6.</b> Mapa da região endêmica sul-americana da Doença de Chagas (Dados de 2010, adaptado da Ref. 20).....	6
<b>Figura 7.</b> Estrutura dos compostos <b>3</b> a <b>8</b> , frutos da modificação estratégica do anel A da Naftoquinona, e seus respectivos valores de CI <sub>50</sub> frente tripomastigotas de <i>T. cruzi</i> (Adaptada da Ref. 21).....	7
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>22a</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	13
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>22b</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	18
<b>Figura 10.</b> Estruturas das fontes de selênio testadas.....	20
<b>Figura 11.</b> Gráfico da comparação dos rendimentos obtidos na reação de oxidação do composto <b>22a</b> a -10, 25 e 50 °C, após 8 h de reação em THF, usando Oxone <sup>®</sup> e oxigênio como agentes oxidantes .....	21
<b>Figura 12.</b> Naftóis a serem testados.....	24
<b>Figura 13.</b> Comparação dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos <b>14a</b> e <b>14b</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	41
<b>Figura 14.</b> Comparação dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C dos compostos <b>14a</b> e <b>14b</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	41
<b>Figura 15.</b> Comparação dos espectros na região do IV (KBr) dos compostos <b>14a</b> e <b>14b</b> .....	42
<b>Figura 16.</b> Espectro de massas de baixa resolução do composto <b>14b</b> (EM-IES <sup>+</sup> ) .....	43
<b>Figura 17.</b> Espectro de massas de alta resolução do composto <b>14b</b> (EM-IES <sup>+</sup> ) .....	43



UFMG

<b>Figura 18.</b> Projeção ORTEP-3 da molécula <b>14b</b> com os átomos identificados e elipsoides de vibração térmica em 50% de probabilidade.....	44
<b>Figura 19.</b> Projeção ORTEP-3 da molécula <b>34b</b> com os átomos identificados e elipsoides de vibração térmica em 50% de probabilidade.....	44
<b>Figura 20.</b> Gráfico do CI <sub>50</sub> das Naftoquinonas testadas contra o <i>T. cruzi</i> .....	47
<b>Figura 21.</b> (a) Estrutura do catalisador Rh-CNT, (b) estrutura do surfactante DANTA, (c) estrutura de um monômero do polímero PDADMAC e (d) microscopia por transmissão eletrônica do catalisador (Adaptada da Ref. 84).....	48
<b>Figura 22.</b> Naftoquinonas estudadas no emprego de Rh-CNT.....	50
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto <b>11a</b> .....	II
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto <b>11a</b> .....	II
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>12a</b> .....	III
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>12a</b> .....	III
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>13a</b> .....	IV
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>13a</b> .....	IV
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>14a</b> .....	V
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>14a</b> .....	V
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>22a</b> .....	VI
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>22a</b> .....	VI
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>25a</b> .....	VII
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>25a</b> .....	VII
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>26a</b> .....	VIII
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>26a</b> .....	VIII
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>27a</b> .....	IX
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>27a</b> .....	IX
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>31a</b> .....	X
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>31a</b> .....	X



UFMG

<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>33a</b> .....	XI
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>33a</b> .....	XI
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>34a</b> .....	XII
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>34a</b> .....	XII
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>36a</b> .....	XIII
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>36a</b> .....	XIII
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>37a</b> .....	XIV
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>37a</b> .....	XIV
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>38a</b> .....	XV
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>38a</b> .....	XV
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>39a</b> .....	XVI
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>39a</b> .....	XVI
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>41a</b> .....	XVII
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>41a</b> .....	XVII
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42a</b> .....	XVIII
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42a</b> .....	XVIII
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>44a</b> .....	XIX
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>44a</b> .....	XIX
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9b</b> .....	XX
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9b</b> .....	XX
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>11b</b> .....	XXI
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>11b</b> .....	XXI
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>12b</b> .....	XXII
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>12b</b> .....	XXII
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>13b</b> .....	XXIII
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>13b</b> .....	XXIII



UFMG

<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>14b</b> .....	XXIV
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>14b</b> .....	XXIV
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>22b</b> .....	XXV
<b>Figura 70.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>22b</b> .....	XXV
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>25b</b> .....	XXVI
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>25b</b> .....	XXVI
<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>26b</b> .....	XXVII
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>26b</b> .....	XXVII
<b>Figura 75.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27b</b> .....	XXVIII
<b>Figura 76.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>27b</b> .....	XXVIII
<b>Figura 77.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32b</b> .....	XXIX
<b>Figura 78.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>32b</b> .....	XXIX
<b>Figura 79.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>33b</b> .....	XXX
<b>Figura 80.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>33b</b> .....	XXX
<b>Figura 81.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>34b</b> .....	XXXI
<b>Figura 82.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>34b</b> .....	XXXI
<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>36b</b> .....	XXXII
<b>Figura 84.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>36b</b> .....	XXXII
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>38b</b> .....	XXXIII
<b>Figura 86.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>38b</b> .....	XXXIII
<b>Figura 87.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>39b</b> .....	XXXIV
<b>Figura 88.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>39b</b> .....	XXXIV
<b>Figura 89.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40b</b> .....	XXXV
<b>Figura 90.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40b</b> .....	XXXV
<b>Figura 91.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>41b</b> .....	XXXVI
<b>Figura 92.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>41b</b> .....	XXXVI



UFMG

<b>Figura 93.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42b</b> .....	XXXVII
<b>Figura 94.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42b</b> .....	XXXVII
<b>Figura 95.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>14a</b> .....	XXXVIII
<b>Figura 96.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>26a</b> .....	XXXVIII
<b>Figura 97.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>27a</b> .....	XXXIX
<b>Figura 98.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>40a</b> .....	XXXIX
<b>Figura 99.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>12b</b> .....	XL
<b>Figura 100.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>14b</b> .....	XL
<b>Figura 101.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>26b</b> .....	XLI
<b>Figura 102.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>27b</b> .....	XLI
<b>Figura 103.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>34b</b> .....	XLII
<b>Figura 104.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>38b</b> .....	XLII
<b>Figura 105.</b> Espectro na região do IV (KBr) do composto <b>39b</b> .....	XLIII
<b>Figura 106.</b> Espectro de EM-IES (+) do composto <b>14a</b> .....	XLIII
<b>Figura 107.</b> Espectro de EM-IES (+) do composto <b>12b</b> .....	XLIV
<b>Figura 108.</b> Espectro de EM-IES (+) do composto <b>14b</b> .....	XLIV
<b>Figura 109.</b> Espectro de EM-IES (+) do composto <b>26b</b> .....	XLV
<b>Figura 110.</b> Espectro de EM-IES (+) do composto <b>27b</b> .....	XLV
<b>Figura 111.</b> Espectro de EM-IES (+) do composto <b>34b</b> .....	XLVI
<b>Figura 112.</b> Espectro de PS-EM (+) do composto <b>38b</b> .....	XLVI



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Esquemas de oxidações alternativas para obtenção de naftoquinonas a partir do respectivo naftol.....	8
<b>Esquema 2.</b> Oxidação para obtenção de compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados (Adaptado da Ref. 32) .....	9
<b>Esquema 3.</b> Oxidação do 1-naftol com $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ (Adaptado da Ref. 33).....	9
<b>Esquema 4.</b> Exemplos de possíveis derivatizações da 5-iodo-1,4-naftoquinona (Adaptada da Ref. 34).....	10
<b>Esquema 5.</b> Esquema geral do método de oxidação .....	11
<b>Esquema 6.</b> Organograma da sequência lógica da pesquisa desenvolvida .....	11
<b>Esquema 7.</b> Síntese do composto 5-iodo-1-naftol ( <b>22a</b> ) .....	12
<b>Esquema 8.</b> Proposta de mecanismo para a síntese o composto <b>22a</b> .....	13
<b>Esquema 9.</b> Oxidação do composto <b>22a</b> utilizando o sal de Fremy como agente oxidante .....	14
<b>Esquema 10.</b> Oxidação do composto <b>22a</b> utilizando cloreto de cobre-II.....	15
<b>Esquema 11.</b> Tentativa de oxidação do composto <b>22a</b> utilizando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .....	15
<b>Esquema 12.</b> Avaliação do AMCPB como agente oxidante para a preparação de <b>22a</b> .....	16
<b>Esquema 13.</b> Teste de oxidação do composto <b>22a</b> utilizando CAN .....	17
<b>Esquema 14.</b> Oxidação do composto <b>22a</b> utilizando $(\text{PhSe})_2$ na presença de $\text{H}_2\text{O}_2$ .....	18
<b>Esquema 15.</b> Esquema geral para a otimização da reação de oxidação do composto <b>22a</b> .....	19
<b>Esquema 16.</b> Condições da reação otimizada de oxidação de naftóis a 1,4-naftoquinonas .....	22
<b>Esquema 17.</b> Síntese dos compostos <b>11a</b> e <b>12a</b> .....	25
<b>Esquema 18.</b> Tentativa de síntese do composto <b>18a</b> .....	26
<b>Esquema 19.</b> Síntese do composto <b>37a</b> .....	26



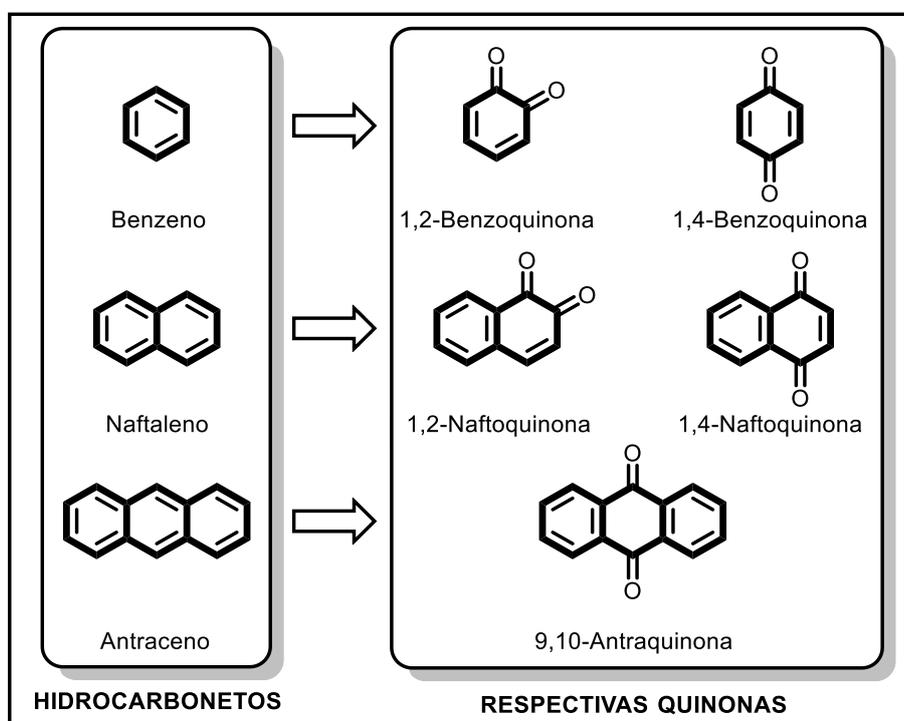
UFMG

<b>Esquema 20.</b> Tentativa de síntese dos compostos <b>19a-21a</b> .....	27
<b>Esquema 21.</b> Síntese do composto <b>13a</b> .....	28
<b>Esquema 22.</b> Síntese do composto <b>14a</b> .....	29
<b>Esquema 23.</b> Tentativa de síntese do composto <b>15a</b> .....	30
<b>Esquema 24.</b> Tentativa de síntese do composto <b>16a</b> .....	31
<b>Esquema 25.</b> Síntese dos compostos <b>25a-30a</b> .....	32
<b>Esquema 26.</b> Síntese do composto <b>31a</b> .....	32
<b>Esquema 27.</b> Tentativa de síntese do composto <b>17a</b> .....	33
<b>Esquema 28.</b> Tentativa de síntese dos compostos <b>23a e 24a</b> .....	34
<b>Esquema 29.</b> Síntese dos compostos <b>33a-36a</b> .....	35
<b>Esquema 30.</b> Síntese dos compostos <b>40a-42a</b> .....	37
<b>Esquema 31.</b> Tentativa de síntese do composto <b>43a</b> .....	37
<b>Esquema 32.</b> Síntese dos compostos <b>38a e 44a</b> .....	38
<b>Esquema 33.</b> Síntese do composto <b>39a</b> .....	38
<b>Esquema 34.</b> Método otimizado para oxidação de naftóis (S.R. = sem reação) .....	39
<b>Esquema 35.</b> Mecanismo proposto para o preparo de 1,4-naftoquinonas ( <b>f</b> ) a partir da reação de oxidação de naftóis ( <b>c</b> ).....	45
<b>Esquema 36.</b> Esquema geral da otimização da oxidação do composto <b>9a</b> utilizando o co-catalisador Rh-CNT.....	49
<b>Esquema 37.</b> Método otimizado para oxidação de naftóis utilizando Rh-CNT (0,25 mol%) .....	50
<b>Esquema 38.</b> Mecanismo proposto para o preparo de 1,4-naftoquinonas ( <b>f</b> ) a partir da reação de oxidação de naftóis ( <b>c</b> ) com a participação do Rh-CNT como co-catalisador.....	51

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Quinonas

Quinonas são dienonas cíclicas, com anéis de seis membros, duplamente carboniladas nas posições 1,2 ou 1,4 (ou 9,10 no caso da antraquinona) conforme exemplificado na Figura 1. São nomeadas conforme o seu respectivo hidrocarboneto, que designa o esqueleto carbônico pertencente à quinona em questão.<sup>1</sup>

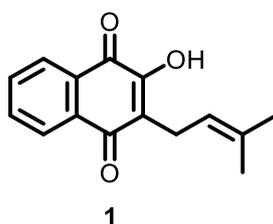


**Figura 1.** Exemplos de quinonas comuns e seus análogos hidrocarbonetos.

Dentre os exemplos citados acima, este trabalho estará focado no estudo da obtenção de Naftoquinonas, mais especificamente, 1,4-Naftoquinonas. Trata-se de uma estrutura plana, derivada do naftaleno (conforme já indicado na Figura 1), que se resume a um anel aromático, fundido a uma subunidade quinoidal.<sup>2</sup>

1. Sousa, E. T.; Lopes, W. A.; Andrade, J. B.; Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. *Quim. Nova.* **2016**, *39*, 486-495.
2. Gaultier, J.; Hauw, C. Structure de 1'  $\alpha$ -Naphthoquinone. *Acta Cryst.* **1965**, *18*, 179-183.

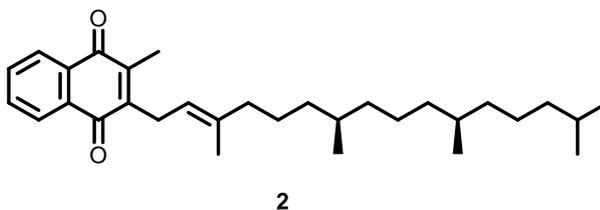
1,4-Naftoquinonas são consideravelmente reativas e de grande interesse científico dada sua versatilidade sintética.<sup>3,4</sup> Exemplos de naftoquinonas podem ser facilmente encontrados na natureza.<sup>5</sup> O exemplo mais comum é o lapachol (**1**, Figura 2), um dos compostos presentes no cerne de árvores do gênero *Tabebuia* popularmente conhecidas como Ipês, como o Ipê-roxo (*T. avellanedae*).<sup>6</sup> O lapachol (**1**) foi isolado pela primeira vez em 1858, por M. Arnaudon.<sup>7</sup> Sua síntese em laboratório ocorreu pela primeira vez em 1927 por Louis Fieser, partindo da 2-hidroxi-naftoquinona.<sup>8</sup> O lapachol (**1**) é bastante conhecido pela sua atividade antitumoral,<sup>9</sup> tripanocida<sup>10</sup> e antimalarial.<sup>11</sup>



**Figura 2.** Estrutura do lapachol (**1**).

3. da Silva Júnior, E. N.; Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Costa, V. A.; Filho, J. D. S.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; Araujo, A. S.; Emery, F. S.; Santos, M. R.; Simone, C. A.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L. On the search for potential anti-*Trypanosoma cruzi* drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 304-312.
4. Josey, B. J.; Inks, E. S.; Wen, X.; Chou, C. J. Structure-Activity relationship study of Vitamin K derivatives yields highly potent neuroprotective agents. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1007-1022.
5. Tikkanen, L.; Matsushima, T.; Natori, S.; Yoshihira, K. Mutagenicity of natural naphthoquinones and benzoquinones in the *Salmonella*/microsome test. *Mut. Res.* **1983**, *124*, 25-34.
6. Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Green, I. R. Lapachol: an overview. *Arkivoc* **2007**, *2*, 145-171.
7. Arnaudon, M. Recherches sur un novel acide extrait du bois du Paraguay. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **1858**, *46*, 1152-1156.
8. Fieser, L. F. The alkylation of hydroxynaphthoquinone III. A synthesis of lapachol. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 857-864.
9. Oliveira, L. G.; Silva, M. M.; Paula, F. C. S.; Pereira-Maia, E. C.; Donnici, C. L.; Simone, C. A.; Frézard, F.; da Silva Júnior, E. N.; Demicheli, C.; Antimony(V) and bismuth(V) complexes of lapachol: synthesis, crystal structure and cytotoxic activity. *Molecules*. **2011**, *16*, 10314-10323.
10. Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C. F. R.; Dantas, A. P.; Salomão, K.; Castro, S. L.; Pinto, A. V.; Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: A review from an interdisciplinary study. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 325-338.
11. Andrade-Neto, V. F.; Goulart, M. O. F.; Filho, J. F. S.; Silva, M. J.; Pinto, M. C. F. R.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U.; Antimalarial activity of phenazines from lapachol,  $\beta$ -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* *in vitro* and *Plasmodium berghei* *in vivo*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1145-1149.

Outro exemplo a ser citado é a filoquinona (2), mais conhecida como vitamina K<sub>1</sub> (Figura 3). Trata-se de uma vitamina pertencente à família das vitaminas K, as quais são comumente encontradas em alimentos tais como óleos, gorduras, algumas frutas e hortaliças. São importantes para a síntese de proteínas envolvidas no processo de coagulação sanguínea, logo sua deficiência pode acarretar em hemorragias e desordens gastrointestinais.<sup>12</sup>



**Figura 3.** Estrutura da vitamina K<sub>1</sub> (2).

## 1.2. Atividade tripanocida das quinonas

A Doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*, Figura 4a),<sup>13</sup> transmitido através da picada ou pelo contato com as fezes de insetos da família dos percevejos, conhecidos como barbeiros (Figura 4b).<sup>14</sup> A manifestação da doença pode ser dividida em duas fases: a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda demonstra sintomas de 5 a 20 dias após a infecção, que inclui febre e mal-estar. A fase crônica se manifesta em 10 a 30 anos, ou mais, após a infecção e é nesta fase que os sintomas mais preocupantes se manifestam, incluindo o conhecido inchaço do coração e alterações de ritmo cardíaco, que podem levar à morte.<sup>15</sup> O tratamento atual, suportado pelo SUS, é baseado na medicação com benznidazol (Bz) tanto nos casos agudos quanto crônicos, no entanto, sua eficácia no tratamento de estágios avançados da doença ainda não foi comprovada até o presente momento.

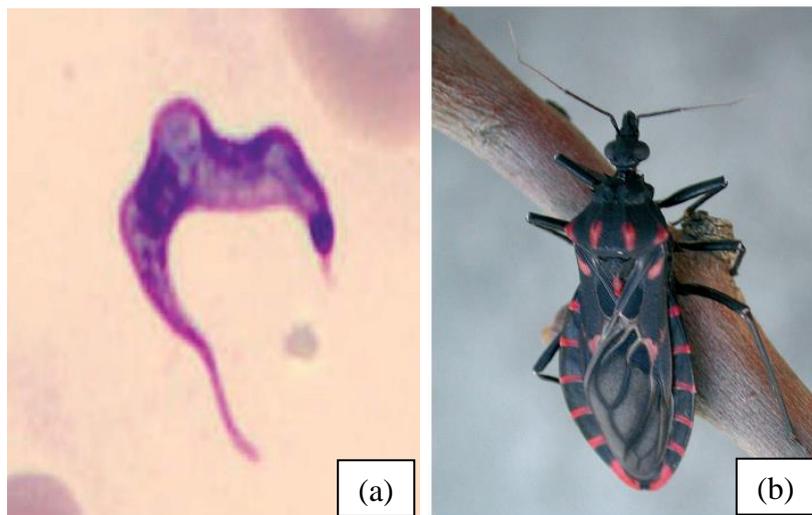
---

12. Schurgers, L. J.; Vermeer, C. Determination of Phylloquinone and Menaquinones in food: Effect of food matrix on circulating Vitamin K concentrations. *Haemostasis* **2000**, *30*, 298-307.

13. Poloni, J. A. T.; Moraes, C. M. O.; Seelig, D. C.; Rotta, L. N.; Pasqualotto, A. C. A flagellated protozoa in the urine: other than *Trichomonas*. *Kidney Int.* **2014**, *85*, 1476.

14. Jerberg, J.; Galvão, C. Biology, ecology, and systematics of *Triatominae* (*Heteroptera*, *Reduviidae*), vectors of Chagas Disease, and implications for human health. *Kat. der Ober. Landes.* **2006**, *50*, 1096-1116.

15. Laranja, F. S.; Dias, E.; Nobrega, G.; Miranda, A. Chagas' Disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* **1956**, *14*, 1035-1060.



**Figura 4.** (a) *T. cruzi*, protozoário causador da Doença de Chagas, no sangue (Microscopia ótica de campo claro, ampliação de 1.000 vezes o tamanho original. Adaptada da Ref. 13) e (b) exemplo de barbeiro transmissor do *T. cruzi* da espécie *Panstrongylus megistus*. (Adaptada da Ref. 14)

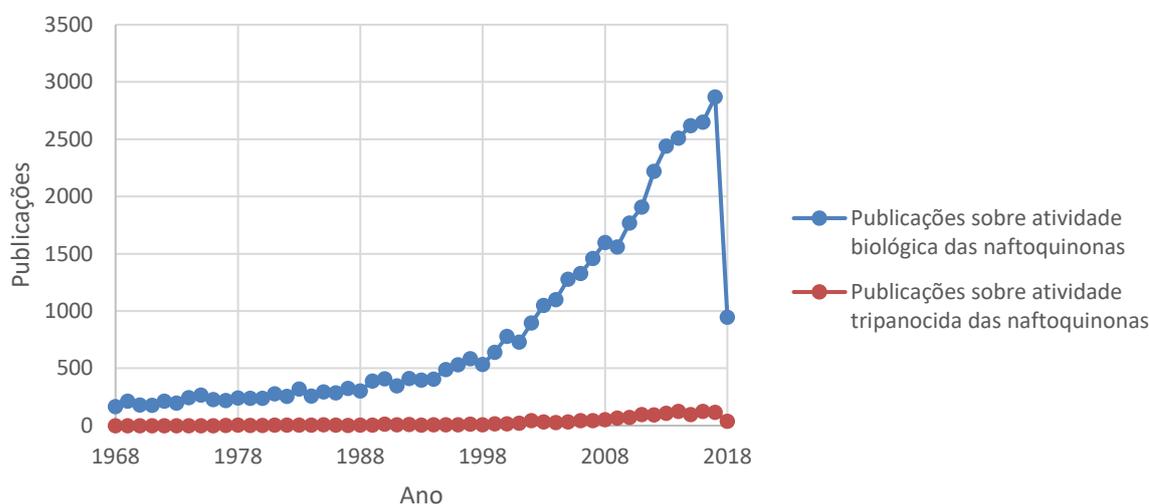
Devido à este fato, outros compostos têm sido investigados para aplicação tripanocida. Exemplo disso são os compostos quinoidais que em geral têm sido amplamente estudados quanto ao seu potencial biológico no tratamento de doenças como câncer e Chagas<sup>16</sup> devido à sua natureza oxi-redutora e sua forte interação com matrizes biológicas.<sup>17,18</sup> Como pode ser visto na Figura 5, estudos relacionados à atividade biológica das naftoquinonas tem crescido consideravelmente nos últimos anos, com 2870 publicações no ano de 2017 e 2650 publicações no ano de 2016. A tendência é que estes valores cresçam ainda mais, já que o estudo das naftoquinonas modificadas tem se revelado uma área promissora na obtenção de fármacos seletivos para aplicação

16. 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, Y. G.; Goulart, M. O. F.; Menna-Barreto, R. F. S.; Castro, S. L.; da Silva Júnior, E. N. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of naphthoquinone-containing triazoles: electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6337-6348.

17. Sasaki, K.; Abe, E.; Yoshizaki, F. *In vitro* antifungal activity of naphthoquinone derivatives. *Biol. Pharm.* **2002**, *25*, 669-670.

18. da Silva Júnior, E. N.; Deus, C. F.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; 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- $\beta$ -lapachone derivatives: Synthesis and cytotoxicity against cancer cell lines. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 504-508.

medicinal.<sup>19</sup> Entretanto, os estudos relacionados à atividade tripanocida das naftoquinonas ainda tem demonstrado um crescimento tímido, contando com 118 publicações no ano de 2017 e 124 no ano de 2016.



**Figura 5.** Gráfico da quantidade de publicações que abordam a atividade biológica das naftoquinonas ao longo dos últimos 50 anos.

Esta doença tem chamado a atenção de autoridades político-governamentais sul-americanas ao longo dos últimos anos por se tratar de uma situação endêmica nesta região (Figura 6) que requer cuidados especiais para que não haja proliferação das espécies de barbeiros transmissoras do protozoário.<sup>20</sup> Dado que não existe uma vacina ou um fármaco de fato efetivo, as medidas preventivas atuais se resumem em eliminar possíveis contatos com os barbeiros, seja pela eliminação dos mesmos ou pela melhora do saneamento básico e habitação em áreas afetadas, especialmente áreas rurais.

**19.** 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.; Oliveira, R. N.; Frézard, F.; da Silva Júnior, E. N. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant *Leishmania* parasites: Synthesis of novel  $\alpha$ - and nor- $\alpha$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 523-530.

**20.** Muñoz-Saraiva, S. G.; Haberland, A.; Wallukat, G.; Schimke, I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment. Pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev.* **2010**, *17*, 45-64.



**Figura 6.** Mapa da região endêmica sul-americana da Doença de Chagas (Dados de 2010, adaptado da Ref. 20)

### 1.3. Obtenção de quinonas via oxidação de naftóis

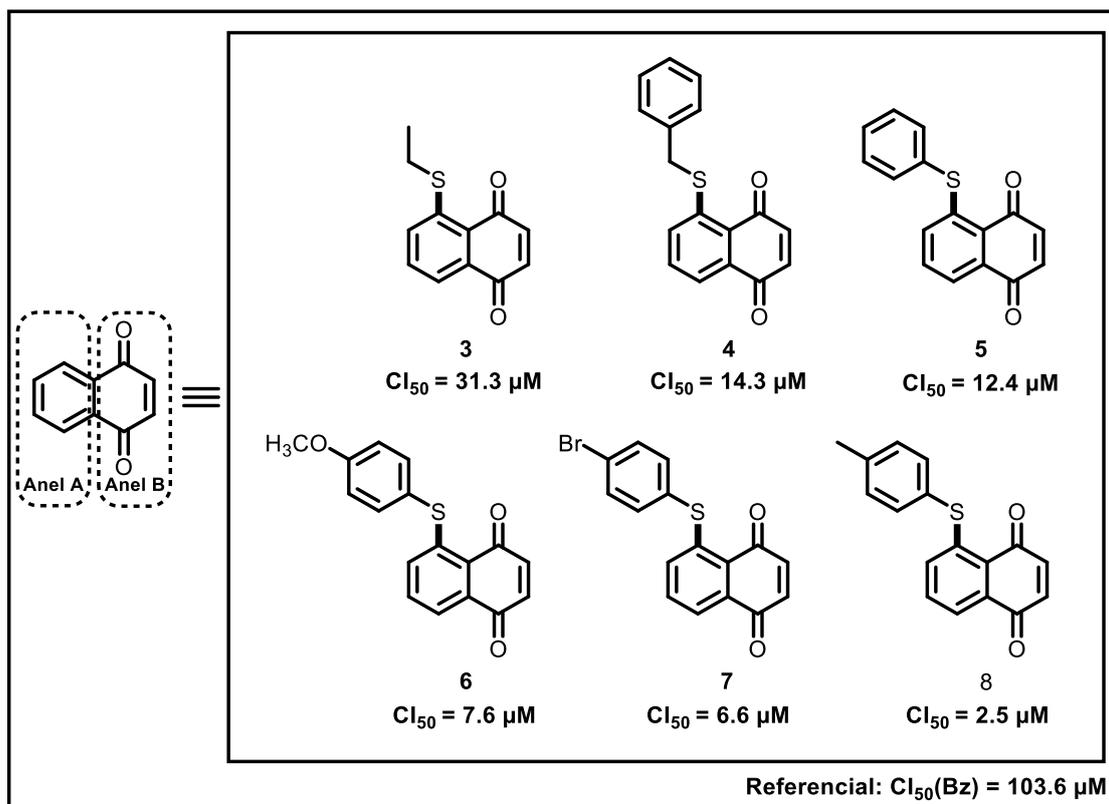
Dentre as quinonas que têm sido avaliadas e demonstraram resultados tripanocidas promissores, pode-se exemplificar os compostos **3** a **8** (Figura 7), que apresentaram  $CI_{50}$  de 2,5 a 31,3  $\mu M$ .<sup>21</sup> Comparando-se a estrutura destes compostos entre si, percebe-se que todos eles possuem uma modificação estrutural no anel A do esqueleto carbônico da naftoquinona. A estratégia adotada para obtenção destes composto foi efetuar modificações no anel A da naftoquinona. Outra estratégia seria modificar o anel A do naftol e, em seguida, proceder a oxidação do naftol a fim de se obter a naftoquinona correspondente. Várias metodologias para obtenção de naftoquinonas a partir da oxidação de naftóis têm sido empregadas, porém a maioria delas apresentam o emprego de materiais caros (como porfirinas complexas)<sup>22</sup>, agressivos ao meio ambiente (como sais de cobre)<sup>23</sup> ou em baixos rendimentos.<sup>24</sup>

**21.** Jardim, G. A. M.; Oliveira, W. X. C.; Freitas, R. P.; Menna-Barreto, R. F. S.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; da Silva Júnior, E. N. Direct sequential C-H iodination/organoyl-thiolation for the benzenoid A-ring modification of quinonoid deactivated systems: a new protocol for potent trypanocidal quinones. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1686-1691.

**22.** Oliveira, K. T.; Miller, L. Z.; McQuade, T. Exploiting photooxygenations mediated by porphyrinoid photocatalysts under continuous flow conditions. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 12717-12725.

**23.** Wurm, G.; Gößler, B. Die reaktion von naphtholen mit  $CuCl-O_2$ : Eine leistungsfähige Juglonsynthese. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 564-566.

**24.** Koner, S.; Chaudari, K.; Das, T. K.; Sivasanker, S. immobilization of Cr(salen) moiety in MCM-41 and studies on its catalytic properties. *J. Mol. Cat.* **1999**, *150*, 295-297.



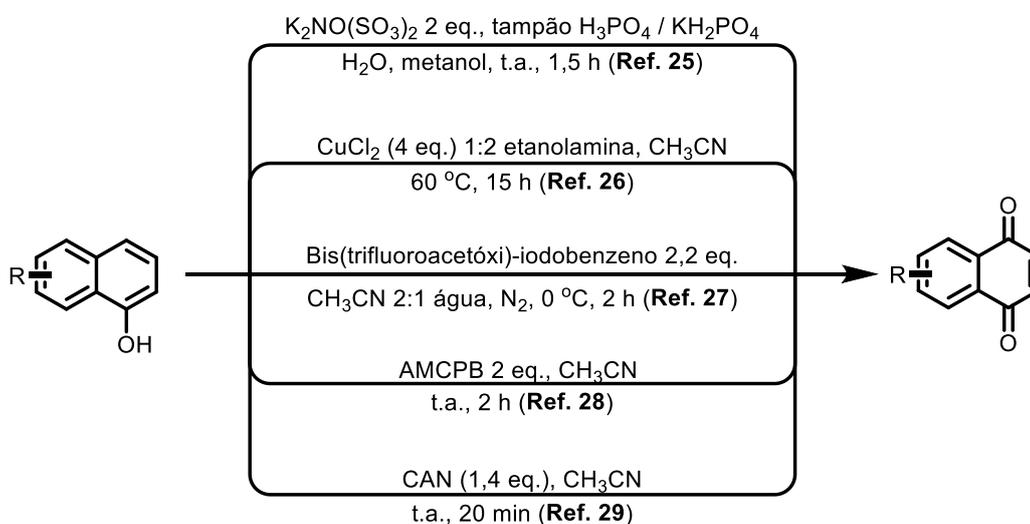
**Figura 7.** Estrutura dos compostos **3** a **8**, frutos da modificação estratégica do anel A da naftoquinona, e seus respectivos valores de  $Cl_{50}$  frente tripomastigotas de *T. cruzi*. (Adaptada da Ref. 21)

Um exemplo de obtenção de naftoquinona *via* oxidação de naftóis seria através do uso de sal de Fremy como agente oxidante. Como explicitado no Esquema 1, Ishii e colaboradores (1976) utilizaram  $\text{K}_2\text{NO}(\text{SO}_3)_2$ , conhecido por Sal de Fremy, como agente oxidante para obtenção de diversas naftoquinonas modificadas no anel A partindo do respectivo naftol, com rendimentos de 0 a 76% para 1,4-naftoquinonas e de 15 a 92% para 1,2-naftoquinonas.<sup>25</sup> Outro exemplo seria com a utilização de cloreto de cobre (II) como catalisador. Neste caso, Xiuzhen e colaboradores (2014) obtiveram um rendimento de 92% ao empregar  $\text{CuCl}_2$  como catalisador para a obtenção de 1,4-naftoquinona (**9b**) a partir do 1-naftol (**9a**) na presença de oxigênio do ar.<sup>26</sup> Um terceiro exemplo utilizando compostos a base de iodo hipervalente pode ser citado. Nesta ocasião, Barret e Daudon (1990) empregaram bis(trifluoroacetóxi)-iodobenzeno como oxidante e obtiveram diversas

25. Ishii, H.; Hanaoka, T.; Asaka, T.; Harada, Y.; Ikeda, N. Oxidation with Fremy's salt-VIII: peri-effect of a group located at the C<sub>5</sub> position of 1-naphthol and related compounds. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2693-2698.

26. Xiuzhen, W.; Baoyun, Y.; Rui, L. Copper-mediated addition of ethanolamine affording 2-hydroxymethyl naphthol[2,1-*d*]oxazoles from 2-naphthols. *J. Heter. Chem.* **2014**, *51*, 846-849.

naftoquinonas com rendimentos de 70 a 88%.<sup>27</sup> O emprego de reagentes epoxidantes também é possível; Jiang e colaboradores publicaram em 2016 um trabalho utilizando ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) como agente oxidante para obtenção de 2-aryl-1,4-naftoquinonas, com rendimentos de 70 a 92%.<sup>28</sup> Outro oxidante comumente empregado para obtenção de naftoquinonas a partir de naftóis é o nitrato de cério-IV e amônio (CAN), que foi usado por Pan e colaboradores (2005) para oxidação de vários fenóis, inclusive o 1-naftol (**9a**), de onde obteve-se 1,4-naftoquinona (**9b**) com 31% de rendimento.<sup>29</sup>



**Esquema 1.** Esquemas de oxidações alternativas para obtenção de naftoquinonas a partir do respectivo naftol.

#### 1.4. Oxidantes a base de selênio

Além dos exemplos citados acima, há um outro meio oxidante promissor, com o emprego de materiais bem menos caros e menos agressivos, onde o selênio exerce um papel fundamental como oxidante. O selênio é o elemento da tabela periódica de número

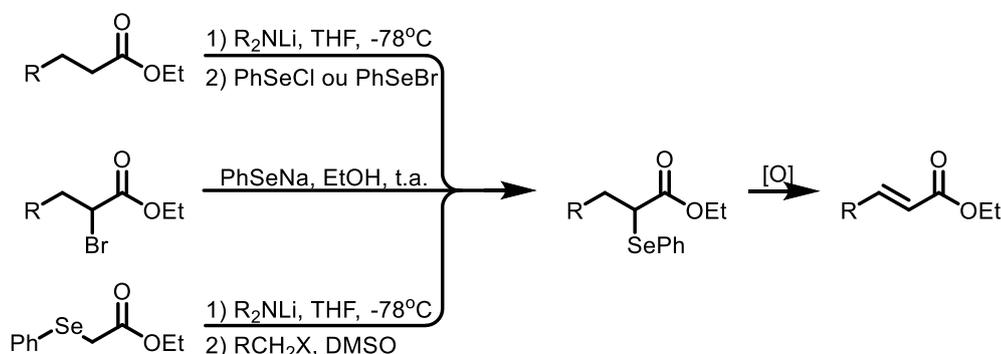
**27.** Barret, R.; Daudon, M. Oxidation of phenols to quinones by bis(trifluoroacetoxy) iodobenzene. *Tetrahedron L.* **1990**, *31*, 4871-4872.

**28.** Jiang, J.-H.; Boominathan, S. S. K.; Hu, W.-P.; Chen, C.-Y.; Vandavasi, J. K.; Lin, Y.-T.; Wang, J.-J. Sequential, one-pot access to arylated benzoquinones/naphthoquinones from phenols/naphthols. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2284-2289.

**29.** Pan, W.-B.; Wei, L.-M.; Wei, L.-L.; Wu, C.-C.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. Nitrophenol derivatives oxidized by Cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) and their cytotoxicity. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 581-588.

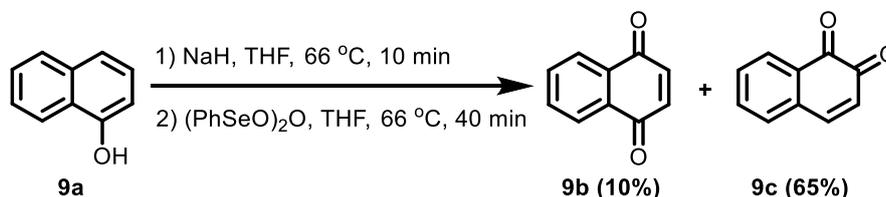
atômico 34 que foi descoberto em 1817 pelo cientista sueco Jöns Jacob Berzelius.<sup>30</sup> Possui intrínseca importância para os sistemas biológicos dos mamíferos, fazendo parte de proteínas conhecidas como selenoproteínas, as quais previnem mutagênese.<sup>31</sup>

Devido à sua natureza nucleofílica, compostos à base de selênio podem servir como potentes oxidantes em substratos orgânicos. Sharpless e colaboradores (1973) utilizaram PhSeNa, PhSeCl e PhSeBr como oxidantes na obtenção de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados a partir de compostos carbonílicos comuns,  $\alpha$ -halogenados ou não (Esquema 2). Neste procedimento, utilizando peróxido de hidrogênio como agente oxidante, rendimentos de 60 a 89% foram obtidos.<sup>32</sup>



**Esquema 2.** Oxidação para obtenção de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. (Adaptado da Ref. 32)

Sete anos depois, Sukumaran e colaboradores publicaram em 1980 um trabalho em que anidrido fenilselenínico foi empregado na oxidação do 1-naftol (**9a**) na presença de hidreto de sódio, obtendo-se a 1,2-naftoquinona (**9c**) com 65% de rendimento e 1,4-naftoquinona (**9b**) com 10% de rendimento (Esquema 3).<sup>33</sup>



**Esquema 3.** Oxidação do 1-naftol com  $(\text{PhSeO})_2\text{O}$  (Adaptado da Ref. 33).

30. Boyd, R. Selenium stories. *Nature Chem.* **2011**, *3*, 570.

31. Almondes, K. G. S.; Leal, G. V. S.; Cozzolino, S. M. F.; Philippi, S. T.; Rondó, P. H. C. O papel das selenoproteínas no câncer. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2010**, *56*, 484-488.

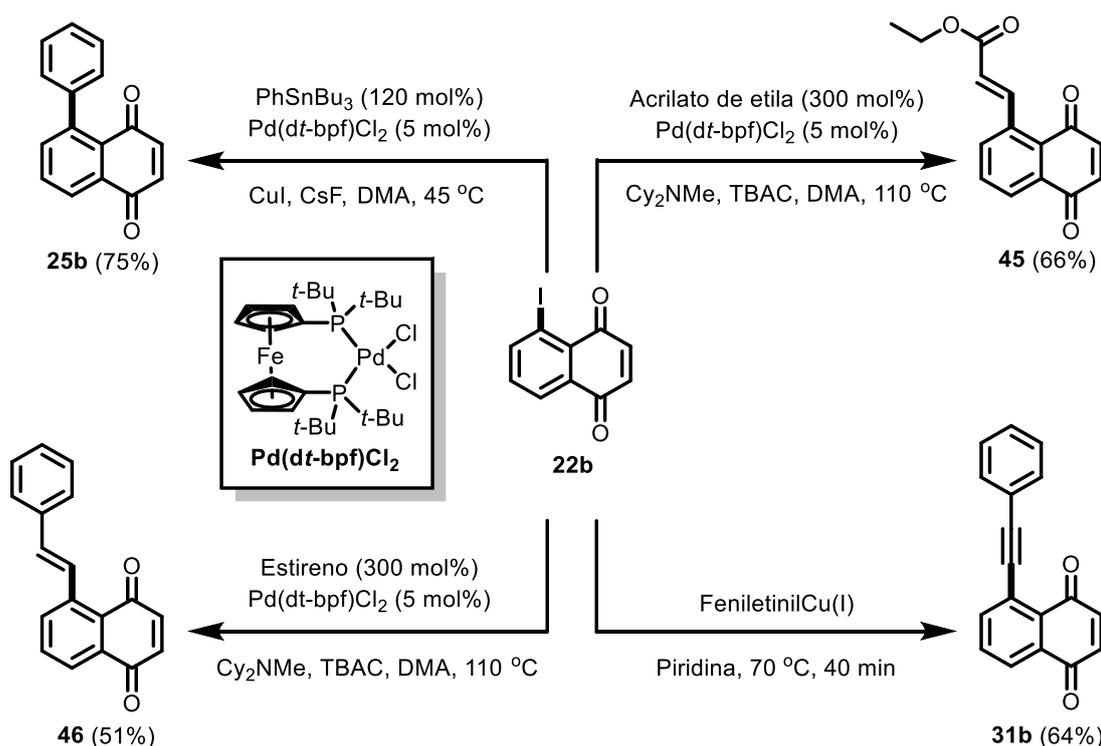
32. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. Electrophilic and nucleophilic organoselenium reagents. New routes to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137-6139.

33. Sukumaran, K. B.; Harvey, R. G. Synthesis of the *o*-quinones and dihydro diols of polycyclic aromatic hydrocarbons from the corresponding phenols. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4407-4413.

## 2. PROPOSTA DE TRABALHO

A partir do que foi discutido anteriormente, percebe-se que as metodologias de obtenção de naftoquinonas a partir dos seus respectivos naftóis até então descritas na literatura deixam a desejar em alguns aspectos importantes, como o emprego de materiais caros e perigosos ao meio-ambiente. Dessa forma, o objetivo principal deste trabalho se resume ao desenvolvimento de um método eficaz para a obtenção de naftoquinonas a partir de reações de oxidação conhecidas e acessíveis de naftóis, seguido da avaliação da atividade das 1,4-naftoquinonas obtidas contra o protozoário *T. cruzi*.

Para este propósito, foi escolhido como padrão a obtenção da 5-iodo-1,4-naftoquinona (**22b**), a partir do 5-amino-1-naftol (**10a**), devido à versatilidade deste composto frente à possíveis derivatizações, conforme já descrito pelo nosso grupo de pesquisa<sup>34</sup> e representado no Esquema 4.

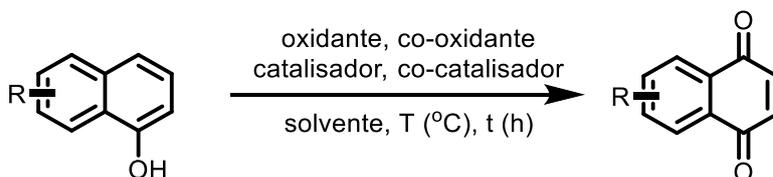


**Esquema 4.** Exemplos de possíveis derivatizações da 5-iodo-1,4-naftoquinona (Adaptada da Ref. 34).

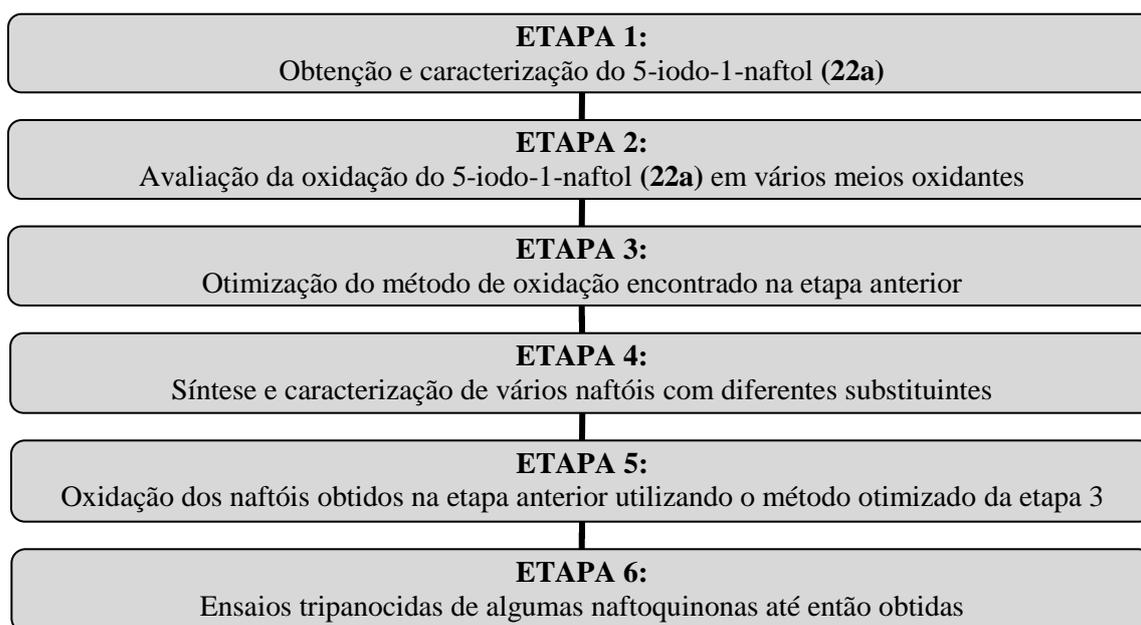
**34.** Jardim, G. A. M.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; Simone, C. A.; Barbosa, J. M. C.; Salomão, K.; Castro, S. L.; Bower, J. F.; da Silva Júnior, E. N. Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: significant anti-*Trypanosoma cruzi* activities and electrochemical studies of functionalized quinones. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 406-419.

Para isso, primeiramente, deve-se obter o 5-iodo-1-naftol (**22a**) e, a partir disto, efetuar-se os estudos de oxidação explicitados nos Esquemas 1 (página 8) e 3 (página 9) para se obter o método que apresentar resultado mais promissor. Uma vez identificado o melhor sistema reacional, um estudo de otimização será então estrategicamente efetuado a fim de se otimizar o método da melhor maneira possível, modificando-se parâmetros como quantidade de catalisador, co-catalisador (se for o caso), solvente empregado, oxidante, co-oxidante (se for o caso), temperatura e tempo de reação. Uma vez otimizado, outros naftóis devem ser submetidos ao mesmo método. Com isso, uma série de diferentes naftóis deve ser obtida, com exceção daqueles que já são encontrados comercialmente, contendo grupos substituintes diversos, tais como haletos, alquilas, arilas, nitrogenados, carbonilados, etc.

Depois da devida caracterização de todos os naftóis e naftoquinonas obtidos, algumas naftoquinonas serão por fim submetidas à avaliação tripanocida, onde será avaliada sua atividade contra o *T. cruzi*, causador da Doença de Chagas. A sequência de etapas deste trabalho pode ser vista no Esquema 6 a seguir.



**Esquema 5.** Esquema geral do método de oxidação

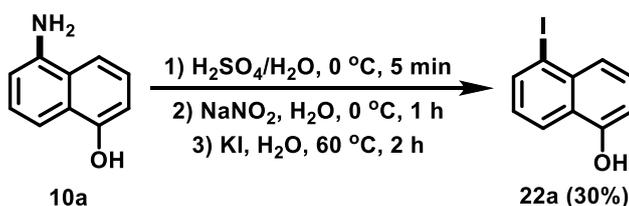


**Esquema 6.** Organograma da sequência lógica da pesquisa desenvolvida.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Síntese do 5-iodo-1-naftol (22a).

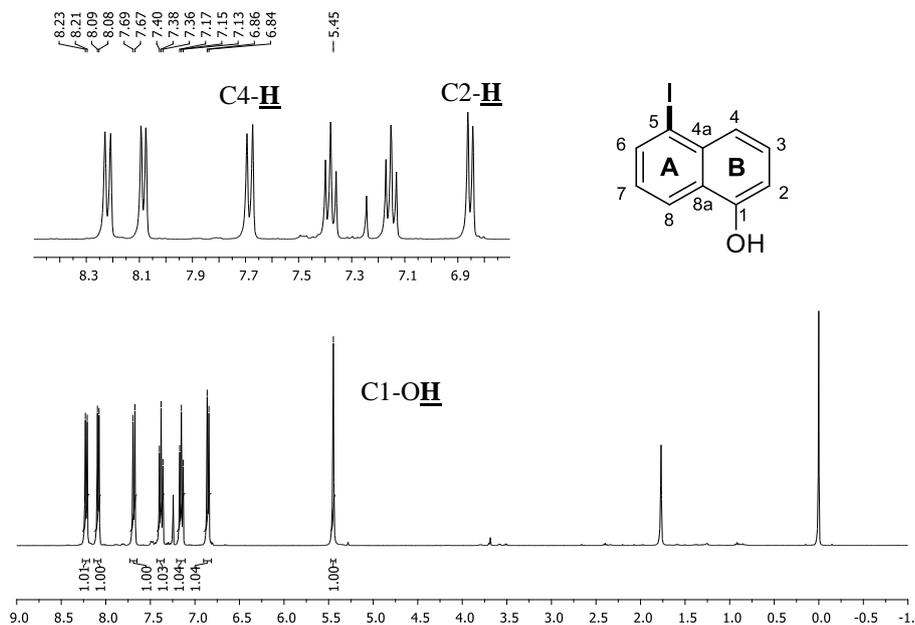
Como já discutido anteriormente, a síntese do 5-iodo-1-naftol (**22a**) é imprescindível para a sequência de estudos de oxidação que será abordada subsequentemente. Dessa forma, fez-se necessária a obtenção de grande quantidade deste material. Nygaard e colaboradores reportaram a síntese do 5-iodo-1-naftol (**22a**) a partir do 5-amino-1-naftol (**10a**) com rendimento de 40%.<sup>35</sup> Apesar do baixo rendimento descrito pelos autores, a síntese de **22a** previamente descrita é reprodutível e com a utilização de reagentes acessíveis e de baixo custo. Neste sentido, este método foi utilizado e o produto desejado preparado em quantidades escalonáveis, partindo-se de 5-10 g do 5-amino-1-naftol (**10a**). O produto foi obtido como um sólido marrom, com 30% de rendimento (Esquema 7), faixa de fusão = 134-136 °C.



Esquema 7. Síntese do composto 5-iodo-1-naftol (**22a**).

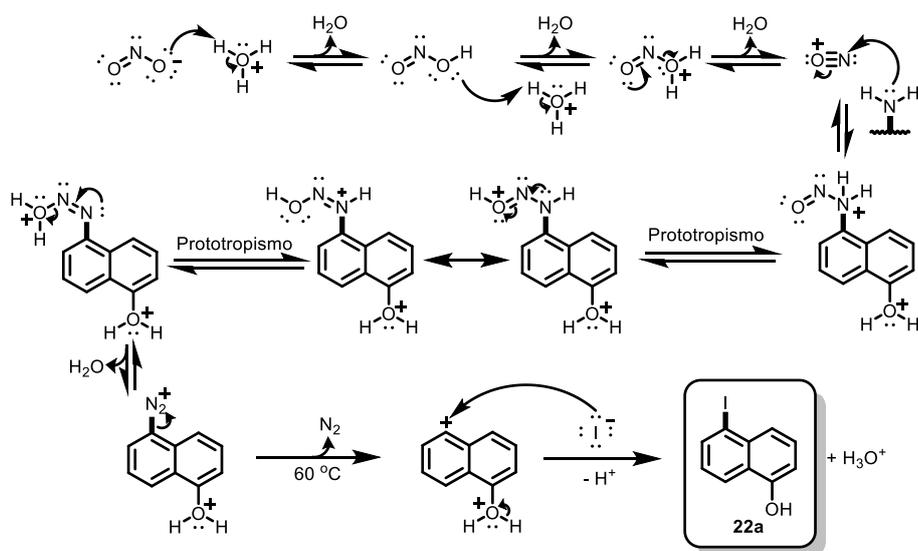
O espectro de RMH de <sup>1</sup>H do composto **22a** (Figura 8) está em concordância com a literatura.<sup>35</sup> Neste espectro, observa-se um simpleto em  $\delta$  5,45 com integração para 1H, referente ao hidrogênio da hidroxila. Este hidrogênio, além de ser mais ácido que os demais e exercer considerável interação com os solventes deuterados empregados, possui um tempo de relaxação distinto dos demais hidrogênios, que são todos aromáticos, e por essas razões, em alguns casos seu sinal pode não ser observado, ou pode ser observado com intensidade muito baixa ou extremamente deslocado. Além do sinal característico em  $\delta$  5,45, todos os sinais esperados para os hidrogênios aromáticos foram observados no intervalo entre  $\delta$  8,23 a 6,84, cada qual com sua multiplicidade correspondente ao esperado, sendo dois tripletos ( $\delta$  7,38 e 7,15) e quatro dupletos ( $\delta$  8,22, 8,08, 7,68 e 6,85).

35. Nygaard, S.; Leung, K. C.-F.; Aprahamian, I.; Ikeda, T.; Saha, S.; Laursen, B. W.; Kim, S.-Y.; Hansen, S. W.; Stein, P. C.; Flood, A. H.; Stoddart, J. F.; Jeppesen, J. O. Functionally rigid bistable [2]rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 960-970.



**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

O mecanismo da reação de formação do intermediário **22a** se inicia com a formação do íon nitrosônio ( $\text{NO}^+$ ) através da reação do  $\text{NaNO}_2$  com o excesso de  $\text{H}_3\text{O}^+$  presente no meio reacional. Este íon, por sua vez, sofre um ataque nucleofílico do grupo amina, formando um intermediário instável que, após sucessivas transferências de prótons mediadas pela acidez do meio, gera o sal de diazônio intermediário. Sob aquecimento, sais de diazônio se decompõem, liberando  $\text{N}_2$ , e o intermediário arílico positivamente carregado reage então com o iodeto, gerando o produto desejado (Esquema 8).



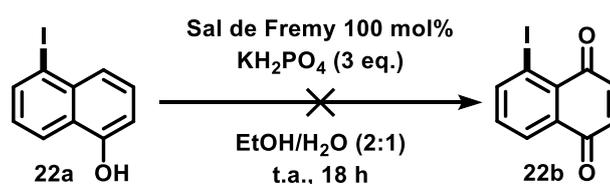
**Esquema 8.** Proposta de mecanismo para a síntese o composto **22a**.

### 3.2 Estudos visando a oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**).

Uma vez obtido e devidamente caracterizado o 5-iodo-1-naftol (**22a**), este então foi submetido aos estudos visando a sua oxidação para a formação da respectiva quinona, como previamente planejado.

#### 3.2.1 Oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) utilizando-se nitrosodissulfonato de potássio (Sal de Fremy) como agente oxidante.

A formação de quinonas com a utilização de nitrosodissulfonato de potássio (Sal de Fremy) como agente oxidante é um método bem-estabelecido na literatura.<sup>25</sup> No entanto, para o sistema em questão mostrado no Esquema 9, não se obteve o produto desejado, 5-iodo-1,4-naftoquinona (**22b**). Conforme evidenciado em análise por CCD, apenas o material de partida estava presente após 18 horas de reação seguindo as condições previamente estabelecidas na literatura.<sup>25</sup> Esta reação foi feita novamente, sob as mesmas condições, corroborando o resultado negativo observado anteriormente. Diante do insucesso desta oxidação nas condições clássicas via utilização do sal de Fremy, foi avaliado também o uso de 3 equivalentes de sal de Fremy (300 mol%) e de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (6 eq.) visando o produto oxidado, mais uma vez, não houve reação.

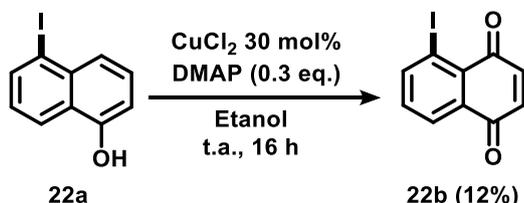


**Esquema 9.** Oxidação do composto **22a** utilizando o sal de Fremy como agente oxidante.

#### 3.2.2 Oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) utilizando-se cloreto de cobre-II como agente oxidante.

Kim e colaboradores descreveram um método simples e eficiente para a oxidação de naftóis e subsequente preparação de quinonas via utilização de  $\text{CuCl}_2$  como agente

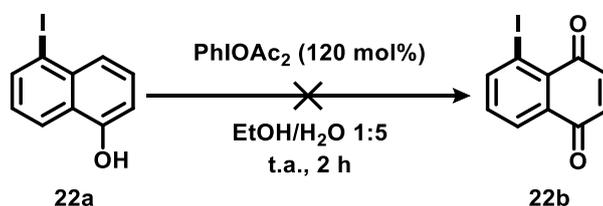
oxidante.<sup>36</sup> Este método foi empregado o acompanhamento da reação por CCD (tolueno) evidenciou a formação do produto desejado **22b**, que foi isolado com 12% de rendimento (Esquema 10).



**Esquema 10.** Oxidação do composto **22a** utilizando cloreto de cobre-II.

### 3.2.3 Oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) utilizando-se $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , iodo hipervalente, como agente oxidante.

Reagentes baseados em iodo hipervalente são conhecidos pelo seu potencial oxidante. Mal e colaboradores publicaram um método simples para a preparação de quinonas a partir da oxidação de seus respectivos fenóis, com rendimentos bons a moderados (43-88%) via a utilização de sais de iodo hipervalente em um meio oxidante seguro e eficaz.<sup>37</sup> A partir desta informação, adaptou-se o método previamente descrito para tentativas de obter-se o produto desejado **22b** (Esquema 11). Ao término da reação, análise por CCD (tolueno) evidenciou que uma mistura complexa de produtos foi obtida, e **22b** infelizmente não pode ser identificado entre os compostos formados. Tratando-se de uma metodologia simples, mais uma tentativa foi feita, onde o mesmo resultado foi observado. Logo, conclui-se que esta metodologia não foi eficiente no processo de oxidação.



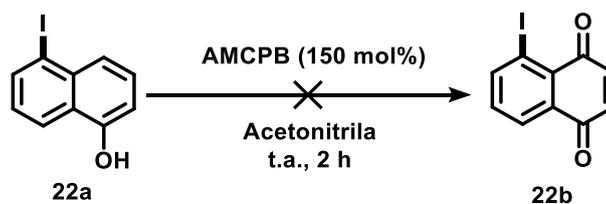
**Esquema 11.** Tentativa de oxidação do composto **22a** utilizando  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .

36. Kim, H. Y.; Takizawa, S.; Oh, K. Copper-catalyzed divergent oxidative pathways of 2-naphthol derivatives: *ortho*-naphthoquinones versus 2-BINOLs. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7191-7196.

37. Mal, D.; Roy, H. N.; Hazra, N. K.; Adhikari, S. A rapid access to hydroxylated benz[ $\alpha$ ]antraquinones: hypervalent iodine oxidation of  $\beta$ -naphthols. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2177-2184.

### 3.2.4 Oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) utilizando-se ácido *meta*-cloroperbenzóico como agente oxidante.

Recentemente, Jiang e colaboradores descreveram um método versátil para a oxidação de naftóis e preparação de naftoquinonas com a utilização de ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) como agente oxidante.<sup>38</sup> Nesta metodologia, AMCPB foi utilizado visando a obtenção do composto **22b**, porém infelizmente não apresentou resultados positivos (Esquema 12). Pelo contrário, um resíduo de decomposição foi observado por análise em CCD (tolueno). O produto de interesse (**22b**) não foi observado. A fim de se evitar essa decomposição, também foi realizada a reação a 0 °C a temperatura ambiente ao longo das 2 h. Infelizmente, apenas produtos de degradação foram observados.



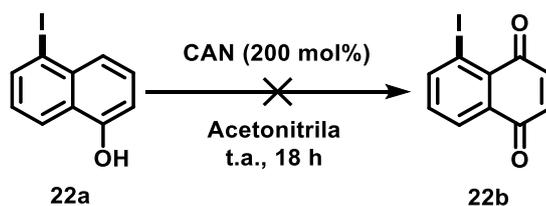
Esquema 12. Avaliação do AMCPB como agente oxidante para a preparação de **22a**.

### 3.2.5 Oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) utilizando-se nitrato de amônio cérico-IV como agente oxidante.

Nitrato de amônio cérico (CAN) também é amplamente conhecido como um potencial agente oxidante para substratos orgânicos. Desta forma, baseando-se em uma metodologia descrita na literatura,<sup>39</sup> (Esquema 13), tentou-se utilizar CAN como o agente oxidante para a obtenção da naftoquinona **22b**. Porém, acompanhamento da reação através de CCD evidenciou que, mesmo após 18 h de reação e completo consumo do material de partida, o produto desejado não foi obtido. Ao invés disso, inúmeros subprodutos foram obtidos em quantidades pequenas, e este mesmo resultado infelizmente foi observado em duas novas tentativas. Concluiu-se aqui que esse também não é o oxidante ideal para a reação desejada.

38. Jiang, J.-H.; Boominathan, S. S. K.; Hu, W.-P.; Chen, C.-Y.; Vandavasi, J. K.; Lin, Y.-T.; Wang, J.-J.; Sequential, One-Pot Access to Arylated Benzoquinones/Naphthoquinones from Phenols/Naphthols. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2284-2289.

39. Chen, Y.; Ying, W.; Harmata, M. Oxidation of 4-methoxyanelines to 1,4-benzoquinones using ceric ammonium nitrate (CAN). *Tetrahedron L.* **2011**, 52, 480-482.



**Esquema 13.** Teste de oxidação do composto **22a** utilizando CAN.

### 3.2.6 Oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) com selênio como agente oxidante.

Os estudos discutidos até o momento listam importantes exemplos previamente relatados envolvendo processos oxidativos para a preparação de 1,4-naftoquinonas. Os compostos de selênio são também frequentemente descritos como agentes oxidantes na literatura,<sup>40</sup> mas seu uso para a oxidação de naftóis é raro.<sup>33,41</sup> Por exemplo, os ácidos organosselenínicos podem ser usados em processo de oxidação ecologicamente aceitáveis.<sup>42</sup> Os grupos de Barton e Finet<sup>43</sup> descreveram reagentes à base de selênio para a preparação de 1,4-Naftoquinonas. As desvantagens associadas aos métodos descritos por Barton e Finet são o uso de quantidades estequiométricas de anidrido benzenosselenínico ou ácido benzenosselenínico, baixo rendimento e escopo limitado. Estes reagentes à base de selênio também precisam ser previamente preparados a partir de disseleneto de difenila e a reação leva à uma mistura de regioisômeros.

A partir desta informação, avaliou-se a possibilidade da formação do PhSeOOH *in situ*, economizando-se assim uma etapa no processo. Para a formação do agente oxidante PhSeOOH *in situ*, foi utilizado (PhSe)<sub>2</sub> na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conforme descrito na

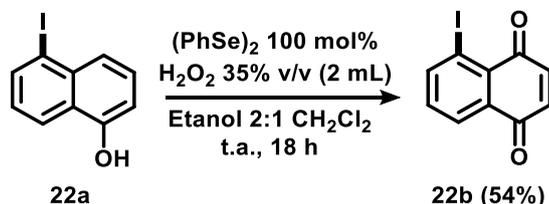
**40.** (a) Waitkins, G. R.; Clark, C. W. Selenium dioxide: preparation, properties, and use as oxidizing agent. *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 235-289; (b) Sancineto, L.; Tidei, C.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Lenardão, E. J.; Santi, C. Selenium catalyzed oxidation of aldehydes: green synthesis of carboxylic acids and esters. *Molecules* **2015**, *20*, 10496-10510; (c) Młochowski, J.; Brząszcz, M.; Giurg, M.; Palus, J.; Wójtowicz, H. Selenium-promoted oxidation of organic compounds: reactions and mechanisms. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *22*, 4329-4339.

**41.** Henriksen, L. Competing ene-reactions in the *p*-oxidation and *o*-phenylselenylation of phenol with benzeneseleninic acid. *Tetrahedron L.* **1994**, *38*, 7057-7060.

**42.** Santi, C.; Di Lorenzo, R.; Tidei, C.; Bagnoli, L.; Wirth, T. Stereoselective selenium catalyzed dihydroxylation and hydroxymethoxylation of alkenes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10530-10535.

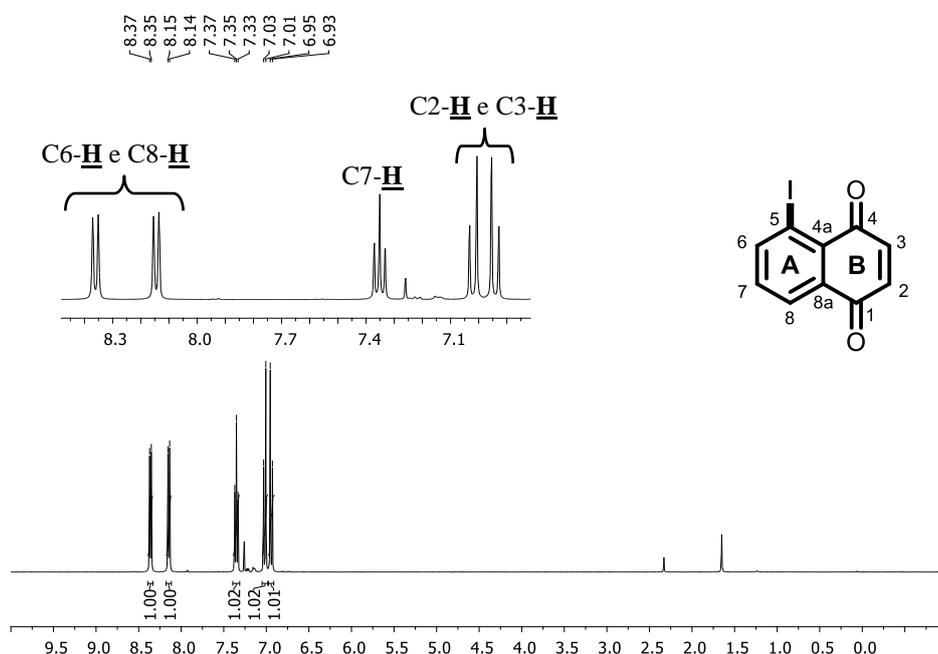
**43.** (a) Barton, D. H. R.; Ley, S. V.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. Experiments on the synthesis of tetracycline. Part 15. Oxidation of phenols and ring A model phenols to *o*-hydroxy-dienones with benzeneseleninic anhydride. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, *0*, 567-572; (b) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Thomas, M. Comparative oxidation of phenols with benzeneseleninic anhydride and with benzeneseleninic acid. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6397-6406.

literatura<sup>44</sup> e 1-iodo-1,4-naftoquinona (**22b**) foi isolada com 54% de rendimento (Esquema 14). O composto **22b** foi obtido como um sólido vermelho cristalino, faixa de fusão = 171-174 °C.



**Esquema 14.** Oxidação do composto **22a** utilizando  $(\text{PhSe})_2$  na presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22b** (Figura 9) apresenta dois dupletos, em  $\delta$  6,94 e 7,02, cada um integrado para 1H, característicos dos hidrogênios do anel B da naftoquinona. Eles sinais apresentam entre si o “efeito de telhado” bem notável, dado ao acoplamento que ocorre entre estes hidrogênios, resultando nos dupletos com constante de acoplamento ( $J$ ) de 10,3 Hz. Na sequência observa-se um tripleto em  $\delta$  7,35 integrado para 1H, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C7, o único vizinho a dois outros hidrogênios, conferindo a ele esta multiplicidade. Os demais dupletos em 8,15 e 8,36, cada um integrado para 1H, se referem aos demais hidrogênios vizinhos ao C7-H.

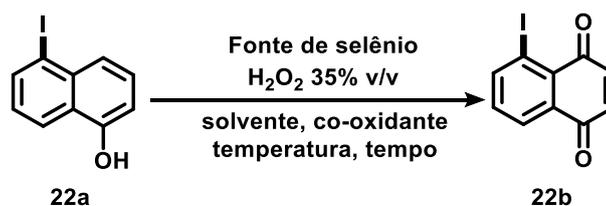


**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

44. Yu, L.; Wu, Y.; Cao, H.; Zhang, X.; Shi, X.; Luan, J.; Chen, T.; Pan, Y.; Xu, Q. Facile synthesis of 2-methylenecyclobutanones *via*  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -catalyzed direct condensation of cyclobutanone with aldehydes and  $(\text{PhSe})_2$ -catalyzed Baeyer-Villiger oxidation to 4-methylenebutanolides. *Green Chem.* **2014**, *16*, 287-293.

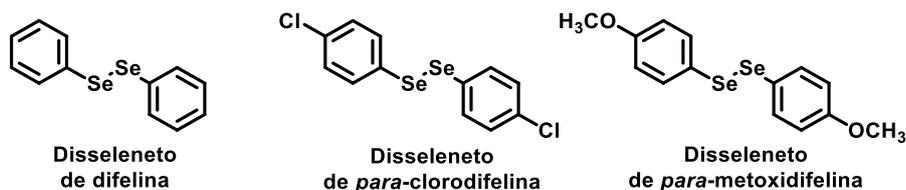
### 3.3 Otimização do sistema de oxidação visando à preparação de 22b.

Diante dos resultados demonstrados até então, percebeu-se que o meio oxidante mais promissor para a desejada obtenção de naftoquinonas seria utilizando fontes de selênio como agente oxidante. Com isso em mente, o próximo passo foi a otimização do método, a ponto de torná-lo mais eficaz, seletivo e acessível. Para isso, uma sequência lógica de reações foi realizada com o intuito de encontrar condições otimizadas para se efetuar essa reação. Neste contexto, analisou-se a interferência na modificação de parâmetros comuns de uma reação orgânica, como solvente, temperatura, tempo de reação, proporção de reagentes, etc (Esquema 15). Os resultados observados estão compilados na Tabela 1 (página 23).



**Esquema 15.** Esquema geral para a otimização da reação de oxidação do composto **22a**.

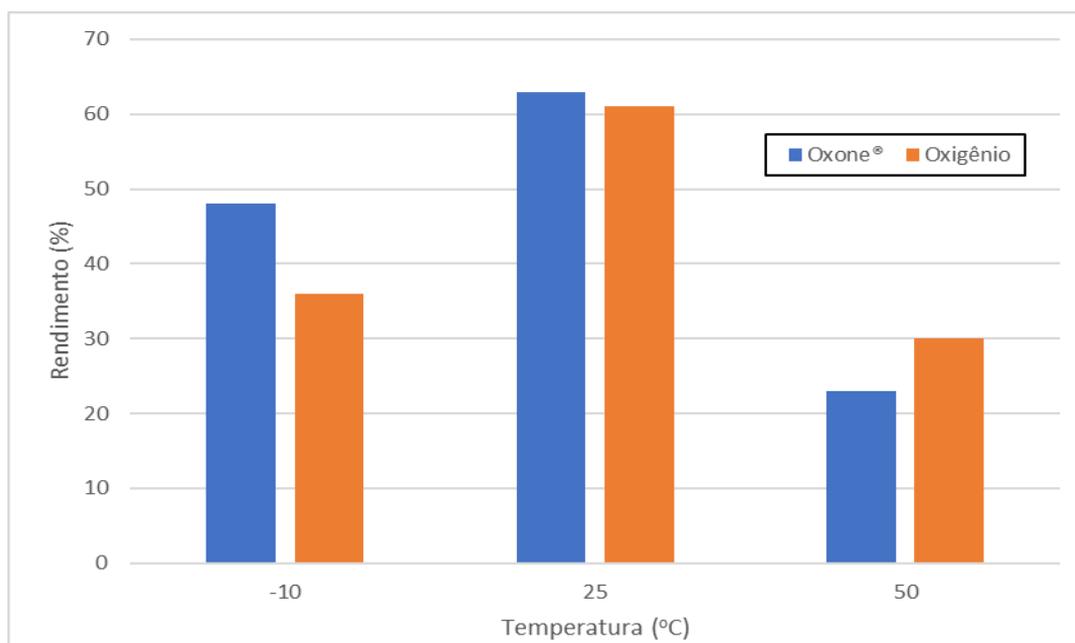
A otimização das condições da reação de oxidação iniciou-se com o emprego de três diferentes fontes de selênio (Figura 10). A intenção deste estudo foi avaliar a interferência de grupos doadores e retiradores de elétrons no disseleneto de difenila correspondente. Como pode ser observado nas entradas 1, 2 e 3 da Tabela 1 (página 23), o melhor resultado pertence à oxidação utilizando o disseleneto de *para*-metoxidifenila, com 56% de rendimento. Entretanto, isso implica em uma variação muito pequena se comparado com o disseleneto de difenila (54%). Desta forma, o potencial oxidativo não pode ser o único fator avaliado para a escolha da fonte de selênio. Um frasco de 5 g de disseleneto de difenila, com 98% de pureza, custa atualmente em torno de R\$ 400,00 no catálogo da Sigma-Aldrich, ao passo que o disseleneto de *para*-metoxidifenila não é comercial. Este último nos foi doado pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Antônio Luiz Braga (UFSC). Por questão de disponibilidade de reagentes e praticidade, escolheu-se continuar a pesquisa utilizando o disseleneto de difenila.



**Figura 10.** Estruturas das fontes de selênio testadas

Neste procedimento, parte do oxidante primário (neste caso, o peróxido de hidrogênio) será consumido para a obtenção *in situ* do agente oxidante principal, o ácido benzenoselenínico. Desta forma, algumas ocasiões pedem o acréscimo de uma grande quantidade de peróxido de hidrogênio. Entretanto, é importante ressaltar que Barton e colaboradores já deixaram claro em seu trabalho que uma quantidade exageradamente excessiva de peróxido de hidrogênio pode gerar muito ácido benzenoperoxiselenínico, um intermediário necessário à reação, porém explosivo.<sup>50b</sup> Em termos práticos, a análise das entradas 23 e 24 da Tabela 1 demonstram uma clara redução do rendimento quase que pela metade (81 a 49%) ao se dobrar a quantidade de peróxido empregada (2 a 4 mL). De forma análoga, uma redução na quantidade de peróxido também pode interferir na formação do ácido benzenoselenínico, comprometendo também o rendimento da reação, o que pode ser comprovado pelo resultado exposto na entrada 25. Desta forma, concluiu-se que a quantidade de peróxido empregada é de extrema importância para o sucesso desta reação.

Como a quantidade de peróxido de hidrogênio não pode ser aumentada, logo é necessária a utilização de um co-oxidante que vá dar sequência à oxidação do substrato. Para este fim, dois co-oxidantes foram testados: o oxigênio e o Oxone<sup>®</sup>. Ao comparar-se as entradas de 8 a 20 percebe-se que não há muita diferença entre a atividade destes dois co-oxidantes neste sistema em específico, usando THF como solvente (Figura 11). No entanto, por uma questão de disponibilidade de reagentes preferiu-se dar continuidade à pesquisa utilizando oxigênio. Vale ressaltar que a importância da presença de um co-oxidante pode ser comprovada ao se comparar os resultados obtidos nos testes das entradas 13, 14 e 17. Neste último, onde não há de fato um co-oxidante, observa-se um rendimento menor, de 48%.



**Figura 11.** Gráfico da comparação dos rendimentos obtidos na reação de oxidação do composto **22a** a -10, 25 e 50 °C, após 8 h de reação em THF, usando Oxone<sup>®</sup> e oxigênio como agentes oxidantes.

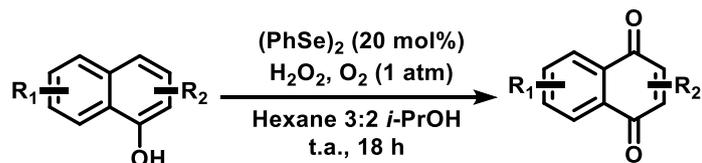
Barton e colaboradores também efetuaram alguns testes utilizando diferentes solventes, tais como THF, diclorometano e benzeno.<sup>43b</sup> Porém a pesquisa aqui desenvolvida tem como foco a utilização de solventes não agressivos. Outro fator importante a ser considerado é o emprego do oxigênio como co-oxidante, o que não foi abordado na pesquisa de Barton. Deve-se levar em consideração a necessidade do emprego de um solvente que vá solubilizar também o oxigênio, e o trabalho de Sato e colaboradores demonstrou que hidrocarbonetos, como o hexano, são os melhores solventes para essa finalidade e, ainda dentre os álcoois disponíveis no laboratório, o isopropanol é o que solubiliza melhor o oxigênio.<sup>45</sup> De maneira geral, as entradas de 21 a 29 da Tabela 1 trazem experimentos usando isopropanol 2:3 hexano como solvente, com rendimentos variados, porém melhores que os demais, com exceção do experimento 25, onde foi usado somente 1 mL de peróxido de hidrogênio. Isso indica que a melhor opção seria de fato a utilização de uma mistura de isopropanol, o qual solubiliza bem naftóis e oxigênio, e hexano, o qual solubiliza bem o oxigênio.

45. Sato, T.; Hamada, Y.; Sumikawa, M.; Araki, S.; Yamamoto, H. Solubility of oxygen in organic solvents and calculation of the Hansen solubility parameters of oxygen. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 19331-19337.

Com relação à temperatura, ao compararmos as entradas de 7 a 16 observa-se que a temperatura não é linearmente proporcional ao rendimento. Na entrada 7 foi feito um teste a  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ , temperatura que foi alcançada através de um banho de acetato de etila e nitrogênio líquido. Ainda que este método tenha oferecido um rendimento considerável (58%), grande quantidade de nitrogênio líquido foi utilizada, o que foge do propósito deste trabalho. A temperatura ótima para a reação estudada seria a temperatura ambiente (entradas 13 e 14), que ofereceu um rendimento de 61% com oxigênio e 63% com Oxone<sup>®</sup>, com 18h. De fato, temperaturas muito frias tendem a impedir que o sistema atinja a energia de ativação necessária para que a reação de fato ocorra, e temperaturas muito altas podem degradar o substrato ou, no nosso caso, o produto, dado que muitas naftoquinonas são instáveis.<sup>46</sup>

Isso nos leva a um outro fator de extrema importância na otimização de uma reação: o tempo da mesma. Neste caso, ao compararmos as entradas 28 e 29, percebe-se que um aumento do tempo da reação melhorou o rendimento ao seu máximo. Este fator pode ser equilibrado com a quantidade de fonte de selênio empregada. Ao compararmos as entradas 22, 24, 26, 28 percebe-se que de maneira geral, o rendimento melhora com o aumento da quantidade de disseleneto de difenila. No entanto, dado o foco deste trabalho, optamos por economizar na quantidade de disseleneto de difenila gasta (20 mol%) investindo em reações de maior duração (18 h).

Após a análise de todas as variáveis envolvidas neste processo de otimização, concluiu-se que o método mais apropriado para este trabalho seria aquele exposto na entrada 29 da Tabela 1, com a utilização de 20 mol% de disseleneto de difenila, solvente isopropanol 2:3 hexano, 2 mL de peróxido de hidrogênio 35% m/m, atmosfera de oxigênio a 1 atm, 18 horas de reação sob temperatura ambiente (Esquema 16). Este método ofereceu um rendimento de 100% para a obtenção da 5-iodo-1,4-naftoquinona (**22b**).



**Esquema 16.** Condições da reação otimizada de oxidação de naftóis a 1,4-naftoquinonas.

46. Menting, K.-H.; Eichel, W.; Riemenschneider, K.; Schmand, H. L. K.; Boldt, P. Stability of quinones toward water: synthesis of a 1,7-naphthoquinone. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2814-2820.

**Tabela 1.** Tabela do teste da fonte de selênio na oxidação do composto **22a**.

Entrada	Fonte de selênio (mol%)	T (°C)	t (h)	Solvente	V <sub>H2O2</sub> (mL)	Co-oxidante	Rend. (%)
1	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	EtOH 2:1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	-	54
2	( <i>p</i> -ClPhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	EtOH 2:1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	-	43
3	( <i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	EtOH 2:1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	-	56
4	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	1,4-Dioxano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	49
5	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	Nitrometano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	32
6	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	43
7	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	-55	8	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	58
8	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	-10	8	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	36
9	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	-10	8	THF	2	Oxone® (5 eq.)	48
10	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	-10	10	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	61
11	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	0	10	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	75
12	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	0	8	THF	2	Oxone® (5 eq.)	37
13	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	61
14	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	THF	2	Oxone® (5 eq.)	63
15	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	50	8	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	30
16	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	50	8	THF	2	Oxone® (5 eq.)	23
17	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	18	THF	2	-	48
18	-	t.a.	18	THF	2	-	Traços
19	-	t.a.	18	THF	2	Oxone® (5 eq.)	-
20	-	t.a.	18	THF	2	O <sub>2</sub> (1atm)	Traços
21	(PhSe) <sub>2</sub> (100)	t.a.	2	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	100
22	(PhSe) <sub>2</sub> (50)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	91
23	(PhSe) <sub>2</sub> (40)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	4	O <sub>2</sub> (1atm)	49
24	(PhSe) <sub>2</sub> (40)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	81
25	(PhSe) <sub>2</sub> (40)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	1	O <sub>2</sub> (1atm)	54
26	(PhSe) <sub>2</sub> (30)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	85
27	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	4	O <sub>2</sub> (1atm)	69
28	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	t.a.	3	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	77
29	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	t.a.	18	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	100

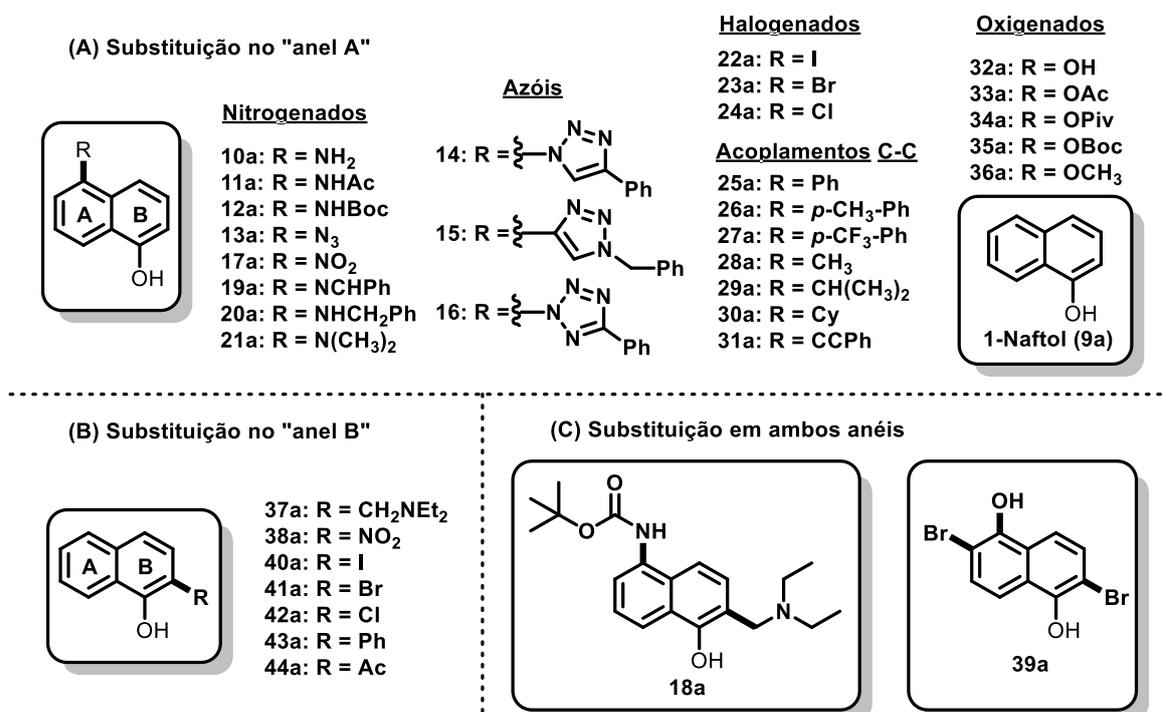
Os testes negativos deste método foram também efetuados (Tabela 2, entradas 2 a 4) a fim de se corroborar a eficácia do método aqui descoberto, e em todos eles não houve qualquer formação do produto, ou seja, todos os componentes empregados são indispensáveis para o sucesso da reação de oxidação em questão.

**Tabela 2.** Tabela dos testes negativos efetuados.

Entrada	Fonte de selênio (mol%)	T (°C)	t (h)	Solvente	V <sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></sub> (mL)	Co-oxidante	Rend. (%)
1	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	t.a.	18	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	100
2	-	t.a.	18	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	O <sub>2</sub> (1atm)	-
3	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	t.a.	18	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	-	O <sub>2</sub> (1atm)	-
4	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	t.a.	18	<i>i</i> -PrOH 2:3 Hexano	2	-	traços

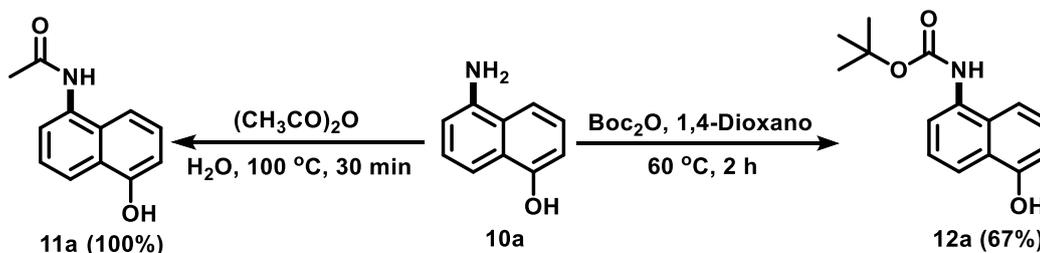
### 3.4 Síntese dos naftóis de partida a serem utilizados em subsequentes estudos de oxidação

Com o método otimizado em mãos, o próximo passo é avaliar o potencial do meio oxidante desenvolvido para diferentes naftóis. Foram idealizados naftóis que possuíssem os mais diversos grupos substituintes para se avaliar a interferência de cada um deles na reação, compilados na Figura 12. Logo projetou-se naftóis contendo grupos volumosos, pequenos, estáveis, lábeis, grupos protetores, grupos abandonadores, oxidáveis, grupos retiradores e doadores e etc. Porém, muitos destes naftóis não são comerciais, logo, antes de se proceder os estudos de oxidação, foi necessário sintetizar e caracterizar cada um destes diversos naftóis, conforme discutido a seguir.



**Figura 12.** Naftóis a serem testados.

Visando a obtenção de naftóis para posterior estudos de oxidação, inicialmente foram realizadas reações de proteção do grupo amina para a formação dos compostos **11a** e **12a** (Esquema 17). A síntese do composto **11a** foi baseada em um método previamente descrito na literatura, utilizando-se anidrido acético em água para sua preparação.<sup>47</sup> O composto **11a** foi obtido como um sólido roxo com 100% de rendimento (Esquema 17), faixa de fusão = 176-178 °C. Composto **12a** foi sintetizado pela reação com dicarbonato de di-*tert*-butila em 1,4-dioxano.<sup>48</sup> O composto **12a** foi obtido como um sólido vermelho com 67% de rendimento, faixa de fusão = 189-191 °C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de **11a** (Figuras 23 e 24, página II) e **12a** foram obtidos e suas comparações com os dados da literatura são concordantes.



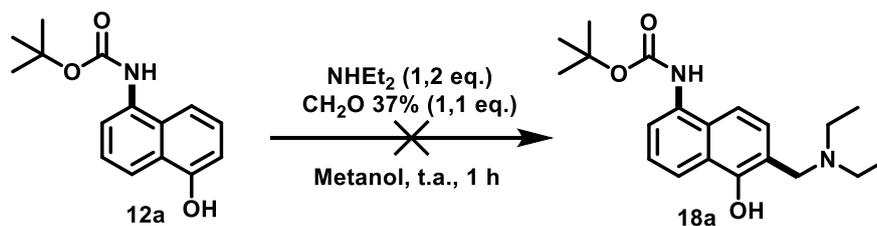
Esquema 17. Síntese dos compostos **11a** e **12a**.

Com o composto **12a** em mãos, foi realizada a tentativa de preparação da substância **18a** seguindo um método previamente descrito na literatura (Esquema 18).<sup>49</sup> Trata-se de um líquido amarelo de fácil degradação, logo, assim que foi obtido, tentou-se caracterizá-lo, porém sem sucesso. Mesmo quando mantido sob refrigeração a -20 °C, observou-se degradação do produto. Neste sentido, avaliou-se que a preparação desta substância não seria viável visando subsequentes estudos de oxidação e sua síntese e caracterização não foi concluída.

47. Jindal, D. P.; Coumar, M. S.; Bruni, G.; Massarelli, P. Synthesis and  $\beta_1$ - $\beta_2$ -adrenergic receptor binding studies of 4-acylamino-substituted phenoxypropanolamine and 5-acylamino-substituted naphthyloxypropanolamine derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **2002**, *52*, 654-663.

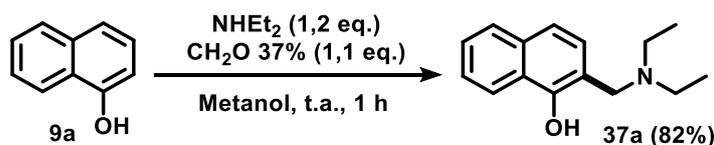
48. Harrington, P. E.; Biswas, K.; Malwitz, D.; Tasker, A. S.; Mohr, C.; Andrews, K. L.; Dellamaggiore, K.; Kendall, R.; Beckmann, H.; Jaeckel, P.; Materna-Reichert, S.; Allen, J. R.; Lipford, R. Unfolded protein response in Cancer: IRE1 $\alpha$  inhibition by selective kinase ligands does not impair tumor cell viability. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 68-72.

49. Burckhalter, J. H.; Tendick, F. H.; Jones, E. M.; Holcomb, W. F.; Rawlins, A. L. Aminoalkylphenols as antimalarials. I. Simply substituted  $\alpha$ -aminocresols. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1894-1901.



Esquema 18. Tentativa de síntese do composto **18a**.

Considerou também a preparação do derivado **37a** (Esquema 19). Este naftol possui o mesmo padrão de substituição de **18a** no carbono C-2 mas sem a presença da amina protegida na posição C-1. Com a utilização de metodologia previamente descrita adaptada da literatura foi realizada a síntese de **37a**.<sup>49</sup> Este material foi obtido como um líquido marrom escuro, de alta viscosidade, com 82% de rendimento. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados pela literatura.<sup>50</sup>



Esquema 19. Síntese do composto **37a**.

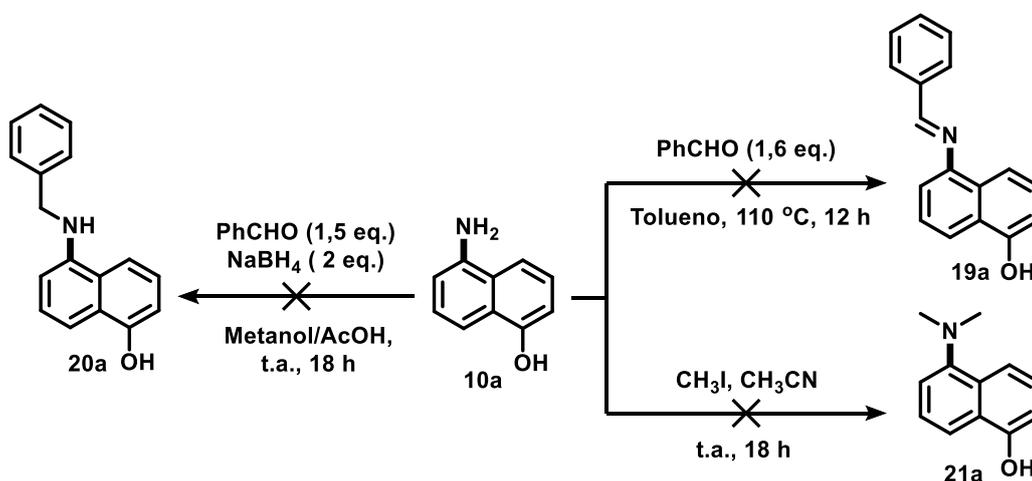
Com o sucesso das reações de proteção e formação dos respectivos produtos em rendimentos de bom a excelente, considerou-se a preparação de novos naftóis via modificação do nitrogênio da amina. Inicialmente, foi planejado a preparação da imina **19a** e os produtos de benzilação **20a** e metilação **21a** a partir do respectivo 1-amino-5-hidróxi-naftol (**10a**) (Esquema 20). A síntese de **19a** foi baseada em um método previamente descrito na literatura pela simples reação com benzaldeído em tolueno a 110 °C.<sup>51</sup> Segundo este método, esperava-se que o produto precipitasse no meio reacional ao fim da reação. De fato, obteve-se um precipitado, porém não foi observado o produto esperado, e sim uma mistura complexa de subprodutos de degradação cuja caracterização não pôde ser conclusiva. Portanto o produto desejado não foi isolado.

50. Assimomytis, N.; Sariyannis, Y.; Stavropolous, G.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G.; Cordopatis, P. Anionic *ortho*-Fries rearrangement, a facile route to arenol-based Mannich bases. *Synlett* **2009**, *17*, 2777-2782.

51. Ding, Z.; Yoshikai, N. Cobalt-catalyzed intramolecular olefin hydroarylation leading to dihydropyrroloindoles and tetrahydropyrroloindoles. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 8574-8578.

A tentativa de síntese do composto **20a** descrita foi baseada em um método descrito na literatura para aaminação redutiva *one-pot*.<sup>52</sup> Em função do fracasso na síntese do composto **19a**, considerou-se então a síntese de sua correspondente amina, porém de uma maneira direta, sem que houvesse a necessidade de se isolar a imina intermediária. Ainda que aminas são, em geral, mais estáveis que suas iminas correspondentes, não obteve-se sucesso na síntese do composto **20a**.

A síntese do composto **21a** é uma reação comum de metilação de aminas adaptada de uma metodologia previamente abordada na literatura.<sup>53</sup> Ainda que se trate de uma reação comum, vários subprodutos já são esperados neste caso, já que esta metilação pode também ocorrer na hidroxila fenólica, ou o produto pode se encontrar na forma *N*-mono-metilada. Levando em consideração tais variáveis, foi utilizado um controle termocinético específico para esta metodologia, todos os produtos que foram isolados deste sistema se mostraram instáveis mesmo quando mantidos a -20 °C. Desta forma, não houve como confirmar se o produto desejado foi de fato obtido. Na verdade, optou-se pela subsequente preparação de outros naftóis visando os estudos posteriores de oxidação que é o foco principal deste projeto de pesquisa, como será discutido a seguir.

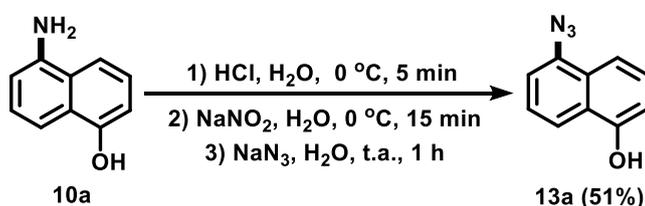


Esquema 20. Tentativa de síntese dos compostos **19a-21a**.

52. Abdellaoui, H.; Jiayi, X. Versatile synthesis of 4-spiro- $\beta$ -lactam-3-carbonitriles via the intramolecular nucleophilic cyclization of *N*-(*p*-hydroxyphenyl)cyanoacetamides. *Tetrahedron* **2014**, *29*, 4323-4330.

53. Nobuo, I.; Tomoya, K.; Masao, N. Enhanced catalytic effect of freeze-dried potassium fluoride for alkylation of protic compounds. *Chem. L.* **1980**, *9*, 1989-1890.

Em continuidade na busca por naftóis substituídos, foi realizada a síntese do composto **13a** baseando-se em um método descrito na literatura por Majeed e colaboradores.<sup>54</sup> A metodologia é subdividida em três etapas: acidificação com solução aquosa de ácido clorídrico, formação do sal de diazônio com nitrito de sódio seguido do ataque nucleofílico do ânion azida. Trata-se do mesmo mecanismo discutido anteriormente, para a formação do composto **22a**. O composto **13a** foi obtido como um sólido marrom com 51% de rendimento (Esquema 21), faixa de decomposição = 155-158 °C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados na literatura.



Esquema 21. Síntese do composto **13a**.

Triazóis são conhecidos pela sua vasta atividade biológica, incluindo atividade antiamebiana,<sup>55</sup> antifúngica<sup>56</sup> e anti-inflamatória.<sup>57</sup> Espera-se que essa característica possa ser somada à atividade biológica das quinonas, tornando a quinona com triazol um composto com alto potencial biológico. Por essa razão este composto foi adicionado à lista de naftóis a serem estudados neste trabalho.

O composto **14a** é um triazol inédito cuja síntese foi baseada em um método, conhecido como reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.<sup>58</sup> A substância **14a** foi

54. Majeed, R.; Sangwan, P. L.; Chinthakindi, P. K.; Khan, I.; Dangroo, N. A.; Thota, N.; Hamid, A.; Sharma, P. R.; Saxena, A. K.; Koul, S. Synthesis of 3-*O*-propargylated betulinic acid and its 1,2,3-triazoles as potential apoptotic agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 782-792.

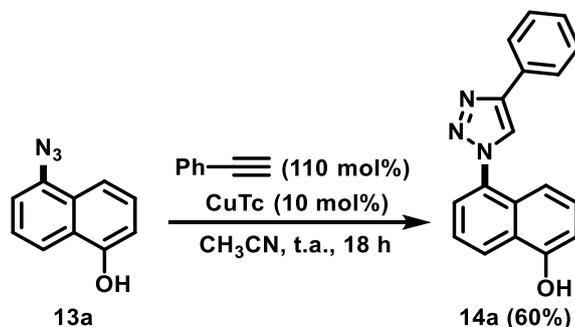
55. Negi, B.; Poonan, P.; Ansari, M. F.; Kumar, D.; Aggarwal, S.; Singh, R.; Azam, A.; Rawat, D. S. Synthesis, antimicrobial activity and docking studies of metronidazole-triazole-styryl hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 633-641.

56. Junqi, W.; Tingjunhong, N.; Xiaoyun, C.; Ting, W.; Hongrui, W.; Jindong, C.; Yongsheng, J.; Dazhi, Z.; Shichong, Y.; Yuanying, J. Molecular docking, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1840-1846.

57. Tariq, S.; Alam, O.; Amir, M. Synthesis, anti-inflammatory, p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitory activities and molecular docking studies of quinoxaline derivatives containing triazole moiety. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 343-358.

58. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; (b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

obtida como um sólido marrom escuro com 60% de rendimento (Esquema 22), faixa de decomposição = 230-235 °C. Foi caracterizado através de técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia na região do IV e espectrometria de massas.



**Esquema 22.** Síntese do composto **14a**.

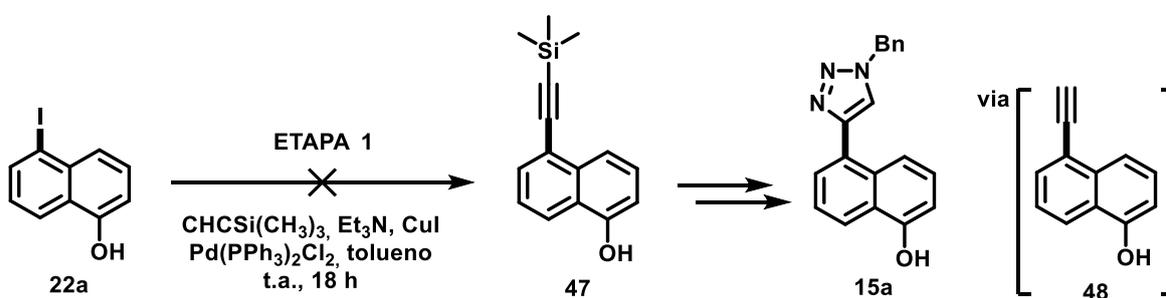
Além do triazol **14a** descrito anteriormente, outros derivados triazólicos também foram planejados. Um dos compostos previamente delineados, foi o triazol **15a**, que seria obtido via a inversão dos grupos funcionais dos reagentes da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen mostrada para a síntese de **14a**, onde a azida estaria presente no grupo a ser adicionado ( $\text{BnN}_3$ ), e o alcino estaria presente na posição 5 do naftol (composto **48**). Dado que até então não possuíamos o naftol com um grupo alcino, logo houve a necessidade de se desenvolver a síntese do composto **48** seguindo as etapas descritas no Esquema 23.

Para a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, necessita-se um alcino terminal no naftol para reagir com a azida de escolha. Dado que o acetileno é um gás e de difícil manuseio, preferiu-se adicionar o grupo etino através da reação do composto **22a** com o etiniltrimetilsilano, conforme descrito na etapa 1, adaptada da metodologia descrita por Wilson e colaboradores.<sup>59</sup> Em seguida a desproteção com uso de fluoreto de potássio em metanol irá fornecer o alcino **48**, intermediário chave nesta rota sintética.<sup>60</sup> Finalmente, a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen clássica, utilizando-se ascorbato de sódio e

**59.** Wilson, K. L.; Kennedy, A. R.; Murray, J.; Greatex, B.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. Scope and limitations of a DMF bio-alternative within Sonogashira cross-coupling and Cacchi-type annulation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2005-2011.

**60.** Varnavski, O. P.; Ostrowski, J. C.; Sukhomlinova, L.; Twieg, R. J.; Bazan, G. C.; Goodson, T. Coherent effects in energy transport in model dendritic structures investigated by ultrafast fluorescence anisotropy spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1736-1743.

sulfato de cobre,<sup>61</sup> gerando o desejado triazol **15a**. Infelizmente não obteve-se sucesso na reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio, conhecida como reação de Sonogashira, para a inserção do alcino no naftol e preparação do derivado **47**. Análise por CCD (Acetato de etila 1:4 hexano) evidenciou que grande parte do material de partida (**22a**) não reagiu enquanto o reagente sililado se decompõe facilmente. A dificuldade de preparação do composto **47** tornou a rota sintética descrita no Esquema 23 inviável e devido à falta de acesso a outros catalisadores visando avaliar outras condições reacionais, foi necessário abandonar a preparação do triazol **15a**.



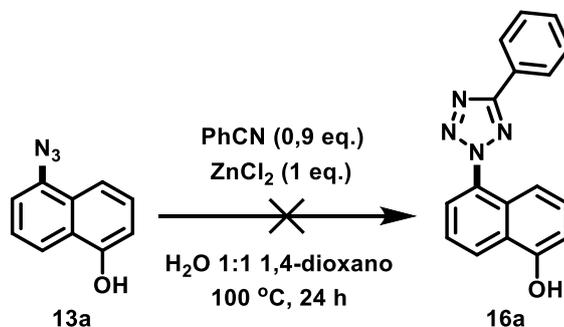
Esquema 23. Tentativa de síntese do composto **15a**.

Similar ao triazol **14a**, o tetrazol **16a** também foi planejado partindo-se da metodologia adaptada da literatura.<sup>62</sup> Apesar de também se tratar de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, infelizmente a reação não foi bem-sucedida. Vale salientar que a formação de tetrazóis via catálise com zinco não é eficiente como a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para a formação de triazóis descrita por Sharpless e colaboradores.<sup>58</sup> Um fato curioso que comprova tal afirmação é o amplo uso da química de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen para a formação de triazóis (o artigo publicado por Sharpless e colaboradores<sup>58a</sup> conta com 7,290 citações em consulta realizada no *Web of Science* em 03 de junho de 2018) e o escasso uso da metodologia desenvolvida por Sharpless para a formação de tetrazóis (publicação com 274 citações) demonstra claramente a dificuldade em preparar tetrazóis via química de cicloadição 1,3-dipolar de

61. Jardim, G. A. M.; Cruz, E. H. G.; Valença, W. O.; Lima, D. J. B.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Jacob, C.; da Silva Júnior, E. N. Synthesis of selenium-quinone hybrid compounds with potential antitumor activity via Rh-catalyzed C-H bond activation and click reactions. *Molecules* **2018**, *23*, 83.

62. Himo, F.; Demko, Z. P.; Louis Noodleman, L.; Sharpless, K. B. Why is tetrazole formation by addition of azide to organic nitriles catalyzed by zinc(II) salts? *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9983-9987.

Huisgen. Para a formação do composto **16a**, análise por CCD (Acetato de etila 3:7 hexano) indicou que, mesmo após 24 horas de reação (Esquema 24), apenas o material de partida estava presente.



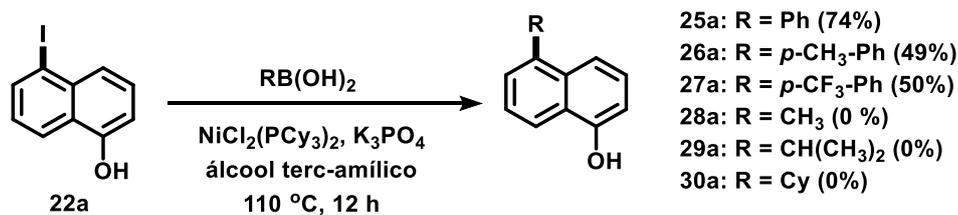
Esquema 24. Tentativa de síntese do composto **16a**.

Considerou-se a preparação de novos naftóis pela reação com diferentes boranas via catálise com níquel. Trata-se de uma reação de Suzuki,<sup>63</sup> porém neste caso utiliza-se um complexo de níquel-II para efetuar o acoplamento C-C entre um composto iodado (ou bromado) e um ácido organoborônico (Esquema 25). A reação original de Suzuki, que rendeu a ele o Prêmio Nobel em Química de 2010, utiliza sais de paládio como mediador catalítico do acoplamento, além de ácidos aril-borônicos como substratos para o acoplamento.<sup>64</sup> Diante deste fato, compreende-se os resultados positivos na obtenção dos compostos **25a**, **26a** e **27a** que já eram esperados. O composto **25a** foi obtido como um sólido marrom com 74% de rendimento, faixa de fusão = 95-100 °C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados na literatura. O composto **26a** foi obtido como um sólido marrom com 49% de rendimento, faixa de fusão = 90-95 °C. O composto **27a**, por sua vez, foi obtido como um sólido marrom claro com 50% de rendimento, faixa de fusão = 95-100%. Ambos os compostos **26a** e **27a** são inéditos.

A partir destes resultados, decidiu-se então expandir essa metodologia para a utilização de ácidos alquil-borônicos, na tentativa de obtenção dos compostos **28a**, **29a** e **30a**. Porém, nesses três últimos testes, nenhum produto foi obtido e o material de partida, 5-iodonaftol (**22a**) foi isolado.

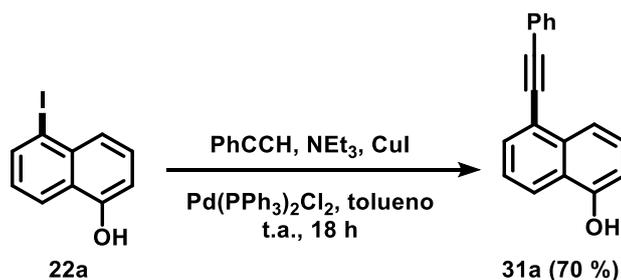
63. Ramgren, S. D.; Hie, L.; Ye, Y.; Garg, N. K. Nickel-catalyzed Suzuki-Miyaura couplings in green solvents. *Org. Let.* **2013**, *15*, 3950-3953.

64. Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chemie* **2011**, *18*, 6722-6737.



**Esquema 25.** Síntese dos compostos **25a-30a**.

Interessantemente, apesar da reação de Sonogashira não ter gerado o produto **47** conforme planejado, o composto **31a**, um naftol inédito, foi obtido via metodologia similar.<sup>65</sup> Trata-se de uma reação clássica de acoplamento C-C que usualmente gera o produto com bons rendimentos, e neste caso o produto foi sintetizado como um sólido marrom com 70% de rendimento, faixa de fusão = 76-80 °C (Esquema 26).

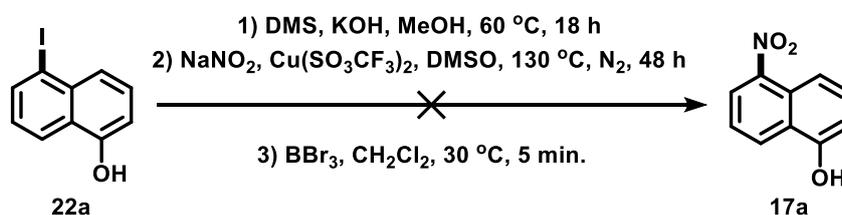


**Esquema 26.** Síntese do composto **31a**.

Uma tentativa de síntese do naftol nitrado na posição 5 (**17a**) foi realizada baseada na metodologia descrita por Joseph e colaboradores com pequenas modificações.<sup>66</sup> A fim de se evitar polinitrações indesejadas que poderiam prejudicar o potencial da naftoquinona final desejada, um método mais brando de nitração foi realizado, utilizando nitrito de sódio como fonte de NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (Esquema 27). Análise por CCD (Acetato de etila 1:9 hexano) indicou que apenas a reação de proteção da hidroxila aconteceu, pois foi possível observar a formação do 5-iodo-1-metóxinaftol. Porém a nitração que levaria ao produto desejado não ocorreu.

<sup>65</sup>. Massue, J.; Frath, D.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziessel, R. Synthesis of luminescent ethynyl-extended regioisomers of borate complexes based on 2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5735-5386.

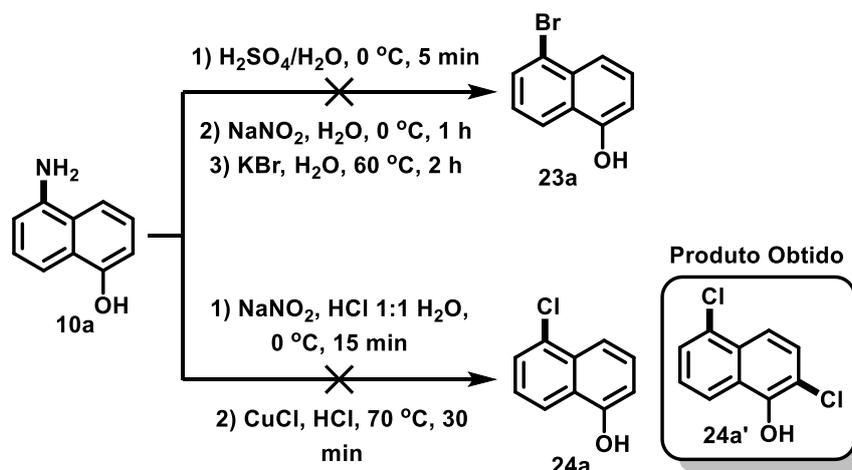
<sup>66</sup>. Joseph, P. J. A., Priyadarshini, S.; Kantam, M. L.; Maheswaran, H. Copper catalyzed *ipso*-nitration of iodoarenes, bromoarenes and heterocyclic haloarenes under ligand-free conditions. *Tetrahedron Let.* **2012**, *53*, 1511-1513.



**Esquema 27.** Tentativa de síntese do composto **17a**.

Seguindo a estratégia de preparação de naftóis com diferente padrão de substituição e considerando os resultados positivos e negativos que obteve-se até o presente momento, foi planejada a síntese de substâncias com a presença de cloro, bromo e oxigênio em C-5. Inicialmente, a tentativa de síntese do composto bromado **23a** foi baseada no mesmo método descrito na literatura utilizado para a obtenção do composto **22a** (Esquema 7, página 12),<sup>35</sup> porém, utilizando o brometo como o nucleófilo (Esquema 28). Infelizmente não houve reação e o produto desejado não pôde ser obtido. Ainda que pareça pequena a diferença de nucleofilicidade dos ânions iodeto e brometo, atribuída à sua diferença de raios iônicos, foi o suficiente para impedir que ocorresse a reação em questão. Neste momento, é válido recordar-se que a síntese do composto **22a** foi realizada com um rendimento de 30%, logo, para a obtenção de **23a** esperava-se uma considerável redução no rendimento, caso a reação ocorresse. Em seguida também foi realizada a tentativa de inserção do átomo de cloro no carbono C-5 para a preparação do **24a** baseando-se no método previamente descrito na literatura.<sup>67</sup> No entanto, dado que se trata de um método modificado com foco na cloração do naftol, infelizmente um produto diclorado foi obtido como um cristal amarelo (**24a'**) caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O produto desejado **24a**, monoclorado na posição 5, não pôde ser isolado.

67. Ruiz-Caro, J.; Basavapathruni, A.; Kim, J. T.; Bailey, C. M.; Wang, L.; Anderson, K. S.; Hamilton, A. D.; Jorgensen, W. L. Optimization of diarylamines as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. L.* **2006**, *16*, 668-671.



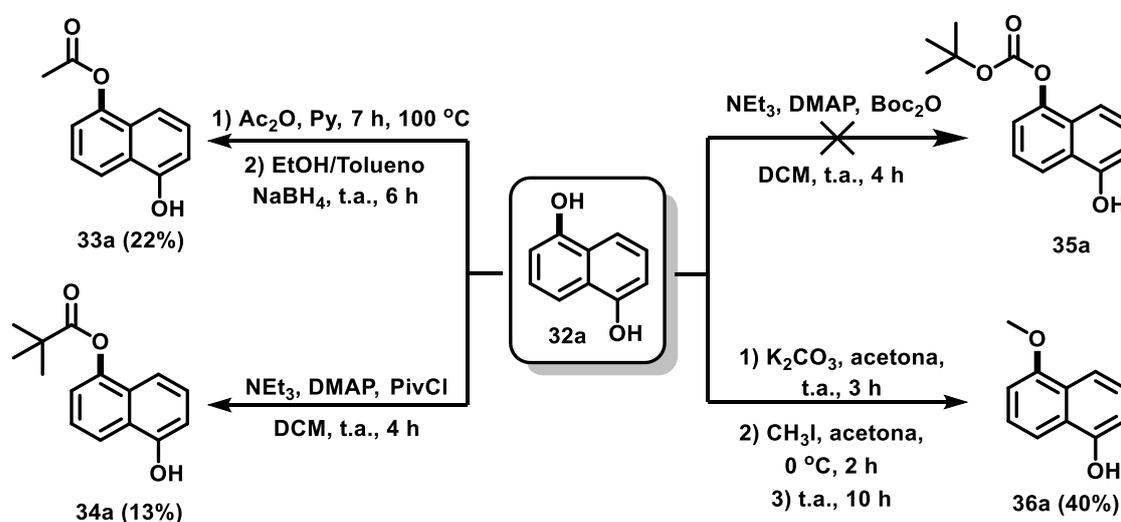
**Esquema 28.** Tentativa de síntese dos compostos **23a** e **24a**.

Em continuidade a preparação de naftóis substituídos na posição C-5, seguiu-se com a síntese de substância com o átomo de oxigênio nesta posição (Esquema 29). Com o uso de 1,5-di-idróxi-naftaleno (**32a**), derivado comercialmente disponível, foram sintetizadas substâncias a partir de reações clássicas de proteção. A primeira substância sintetizada foi o composto **33a** preparada segundo método descrito na literatura.<sup>68</sup> Dado que as hidroxilas presentes no composto **32a** são quimicamente equivalentes, é razoável que um rendimento menor seja alcançado. De fato, análise efetuada por CCD (Hexano 4:1 Acetato de etila) indicou claramente que o produto duplamente acetilado também foi formado. Ainda assim, o composto **33a** pôde ser obtido como um sólido verde com 22% de rendimento, faixa de fusão = 137-140 °C. Em seguida o composto **34a** foi sintetizado<sup>69</sup> e assim como observado na síntese de **33a**, o fato das hidroxilas presentes no substrato serem quimicamente equivalentes levaram à obtenção de um rendimento menor. A reação foi acompanhada por análise em CCD (Hexano 4:1 Acetato de etila), onde observou-se que o produto duplamente pivalatado também foi formado. O composto **34a** pôde ser obtido como um sólido marrom claro com 13% de rendimento, faixa de fusão = 195-200 °C.

Ainda que tecnicamente se trate apenas de uma simples proteção à hidroxila, o composto **35a** seria um composto inédito. Sua síntese foi adaptada do mesmo método empregado na obtenção do composto **34a**, com exceção no grupo protetor utilizado.<sup>69</sup>

<sup>68</sup>. Montesinos-Magraner, M.; Vila, C.; Cantón, R.; Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. Organocatalytic asymmetric addition of naphthols and electron-rich phenols to Isatin-derived ketimines: highly enantioselective construction of tetrasubstituted stereocenters. *Angew. Chem.* **2015**, *54*, 6320-6324.

Baseando-se no que foi observado nos outros métodos de proteção de uma das hidroxilas do composto **32a**, esperar-se-ia obter um rendimento menor, entretanto, análises por CCD (Hexano 4:1 Acetato de etila) indicaram que ao final da reação não houve formação do produto desejado. Finalmente, a síntese do composto **36a** foi realizada para a obtenção do produto metilado.<sup>70</sup> Em comparação com os demais produtos de proteção à hidroxila (**33a**, **34a** e **35a**), a metilação foi o método que ofereceu o melhor rendimento, no entanto, assim como os demais casos de proteção do oxigênio no carbono C-5, acredita-se que o produto duplamente metoxilado também foi formado, conforme indica análise por CCD (Hexano 4:1 Acetato de etila). De maneira geral, todos os compostos duplamente protegidos poderiam ser submetidos ao seu respectivo processo de desproteção, em um controle termocinético, a fim de se obter uma melhor quantidade de produto monoprotetido. Dado que este não era o foco do trabalho aqui desenvolvido, a quantidade obtida já foi o suficiente para dar sequência aos estudos. O composto **36a** foi obtido como um cristal verde com 40% de rendimento, faixa de fusão 125-129 °C.



Esquema 29. Síntese dos compostos **33a-36a**.

69. Correa, A.; León, T.; Martín, R. Ni-catalyzed carbonylation of C(sp<sup>2</sup>)- and C(sp<sup>3</sup>)-O bonds with CO<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1062-1069.

70. Kamila, S.; Mukherjee, C.; De, A. Application of directed metalation in synthesis: total synthesis of model compounds related to semivioxanthin. *Tetrahedron L.* **2001**, *42*, 5955-5957.

Visando um escopo maior e variado de naftóis para as subseqüentes reações de oxidação, focou-se na preparação de substâncias substituídas na posição C-2. Para nossa satisfação, realizar reações para a funcionalização de naftóis na posição C-2 envolve métodos mais eficazes e os produtos foram obtidos sem maiores empecilhos. Devido ao fácil acesso aos reagentes utilizados em reações de halogenação e a importância destes grupos no estudo das reações de oxidação, foram realizadas reações para a inserção de bromo, cloro e iodo na posição C-2 (Esquema 30).

Para a preparação do naftol bromado em C-2 foi empregado *N*-bromossuccinimida como fonte de bromo e a síntese do composto **41a** foi realizada com sucesso.<sup>71</sup> A reação foi acompanhada por análise em CCD (tolueno). O composto **41a** foi obtido como um sólido amarelo, com 71% de rendimento. O produto foi inicialmente obtido após a concentração no rotaevaporador como um líquido viscoso marrom que se cristalizou com o resfriamento sobre a bancada. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os dados descritos na literatura. Em seguida, obteve-se o derivado clorado segundo metodologia adaptada do trabalho previamente publicado por Koini e colaboradores.<sup>72</sup> O composto **42a** foi obtido como um sólido alaranjado, com 26% de rendimento, faixa de fusão 57-60 = °C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados pela literatura.

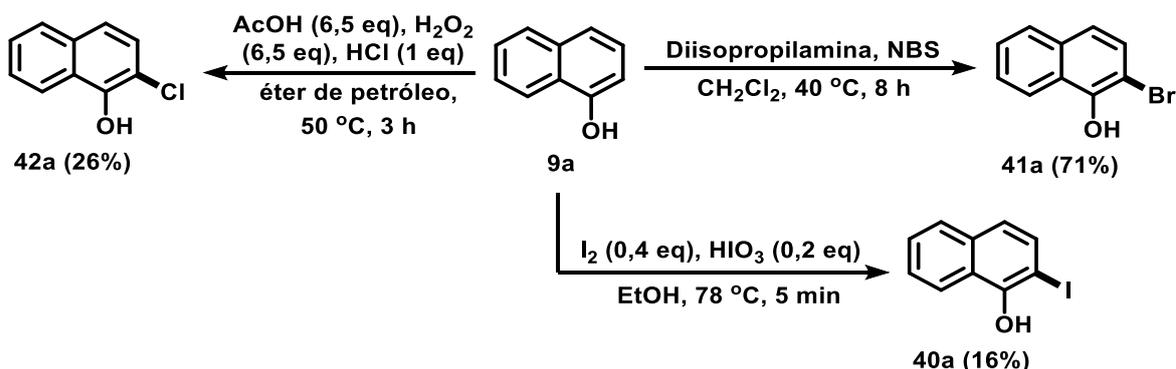
A síntese do composto **40a** foi adaptada de um método descrito na literatura.<sup>73</sup> Ao fim da reação percebeu-se a formação de uma intensa quantidade de um sólido escuro. O produto filtrado foi obtido como um sólido marrom com 16% de rendimento, faixa de fusão 100-105 °C. Dado que este produto não é solúvel na maioria dos solventes deuterados disponibilizados no laboratório, logo, não se tem um espectro claro de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para ele. Análise por CCD (Hexano 3:7 Acetato de etila) indicou considerável nível de pureza, o suficiente para seguir para a oxidação.

---

71. Bentley, K. W.; Nam, Y. G.; Murphy, J. M.; Wolf, C. Chirality sensing of amines, diamines, amino acids, amino alcohols, and  $\alpha$ -hydroxy acids with a single probe. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18052-18055.

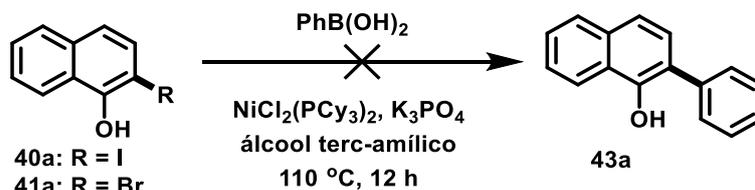
72. Koini, E. N.; Avlonitis, N.; Calogeropoulou, T. Simple and efficient method for the halogenation of oxygenated aromatic compounds. *Synlett* **2011**, *11*, 1537-1542.

73. Shinde, A. T.; Zangade, S. B.; Chavan, S. B.; Vibhute, A. Y.; Nalwar, Y. S.; Vibhute, Y. B. A practical iodination of aromatic compounds by using iodine and iodic acid. *Synt. Comm.* **2010**, *40*, 3506-3513.



**Esquema 30.** Síntese dos compostos **40a-42a**.

Seguindo-se a linha de raciocínio da estratégia de acoplamento de Suzuki abordada na obtenção dos compostos **25a** a **27a**,<sup>63</sup> os naftóis **40a** e **41a** poderiam ser submetidos ao mesmo método. Desta forma, a tentativa de síntese do composto **43a** (Esquema 31) foi então elaborada partindo-se destes dois naftóis. No entanto, análise por CCD (hexano 4:1 acetato de etila) de ambas tentativas evidenciaram que a obtenção do produto desejado não foi possível.

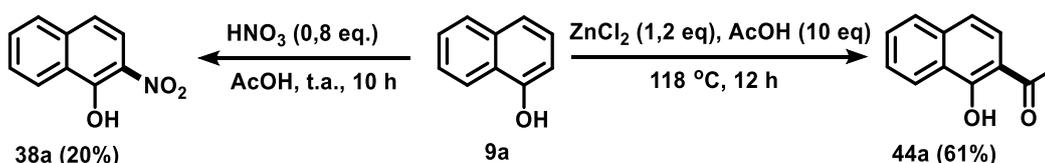


**Esquema 31.** Tentativa de síntese do composto **43a**.

Desta forma, voltou-se novamente a atenção ao 1-naftol (**9a**). Uma vez que os resultados de substituição na posição C-2 partindo-se do 1-naftol (**9a**) foram até então promissores, decidiu-se planejar novas sínteses de outros naftóis seguindo a mesma perspectiva. Para este fim, considerou-se a obtenção do 2-nitro-1-naftol (**38a**) por meios comuns de nitração, utilizando-se apenas ácido nítrico e ácido acético conforme proposto pela literatura.<sup>74</sup> O produto **38a** foi obtido como um sólido amarelo, com 20% de rendimento (Esquema 32), faixa de fusão 120-123 °C. A análise por CCD (hexano 9:1 acetato de etila) evidenciou considerável sucesso e alta pureza na obtenção do produto desejado. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados

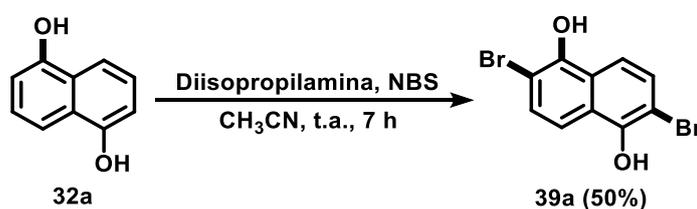
74. Hata, R.; Nonaka, H.; Takakusagi, Y.; Ichikawa, K.; Sando, S. Design of a hyperpolarized <sup>15</sup>N NMR probe that induces a large chemical-shift change upon binding of calcium ions. *Chem Comm.* **2015**, *51*, 12290-12292.

pela literatura. Outro produto considerado nesta fase foi o 2-acetil-1-naftol (**44a**), que pode ser obtido através de uma acetilação com ácido acético na presença de um ácido de Lewis, neste caso, cloreto de zinco (Esquema 32), seguindo-se uma metodologia proposta na literatura.<sup>75</sup> O produto **44a** foi obtido como um sólido amarelo, com 61% de rendimento, faixa de fusão 90-91 °C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados pela literatura.



Esquema 32. Síntese dos compostos **38a** e **44a**.

Tendo-se em mente o sucesso na obtenção do composto **41a** por meio de uma reação consideravelmente simples, esta mesma metodologia de  $\beta$ -bromação<sup>71</sup> pôde então ser aplicada em outro substrato semelhante, o 1,5-dihidróxi-naftaleno (**32a**). Desta reação, empregando-se um excesso de *N*-bromossuccinimida, obteve-se com sucesso o composto  $\beta$ -dibromado. A reação foi acompanhada por análise em CCD (hexano 4:1 acetato de etila). O composto **39a** foi obtido como um sólido amarelo claro, com 50% de rendimento (Esquema 33), faixa de fusão 175-180 °C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão em concordância com os apresentados pela literatura.<sup>76</sup>



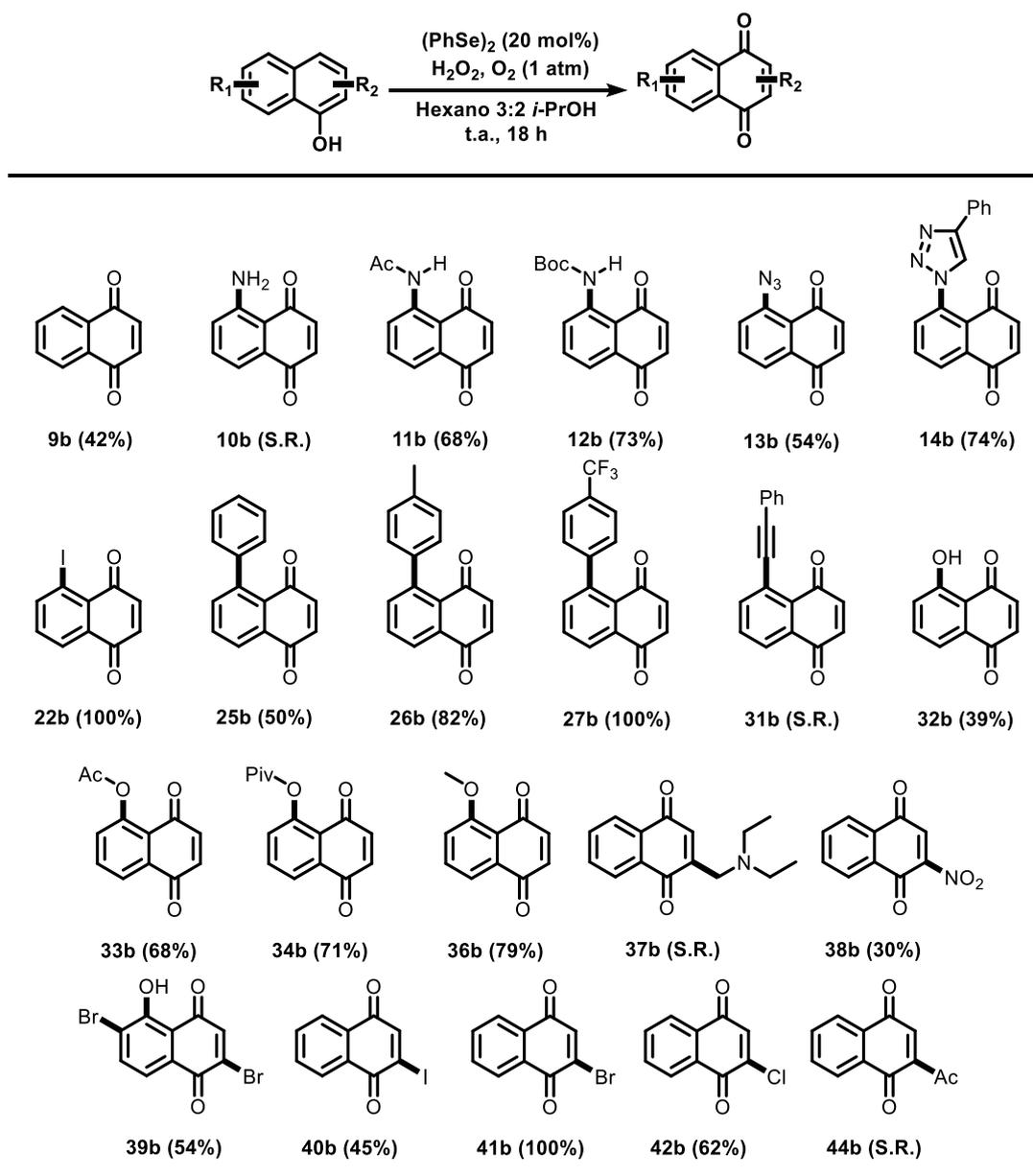
Esquema 33. Síntese do composto **39a**.

75. Bhandarkar, S. E. Synthesis and characterization of 3-(1-hydroxy naphthalene-2-yl)-5-(furan-2-yl)-1-substituted pyrazolines. *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 361-363.

76. Yamaji, M.; Maeda, H.; Minamida, K.; Maeda, T.; Asai, K.; Konishi, G.-I.; Mizuno, K. Emission and transient absorption measurements of substitution effects of C-C triple bonds on relaxation processes of the fluorescent state of naphthalenes. *Res. Chem. Interm.* **2013**, *39*, 321-345.

### 3.5 Oxidação dos naftóis obtidos.

Com os respectivos 22 naftóis previamente sintetizados em mãos, os compostos foram submetidos ao método otimizado de oxidação discutido anteriormente (Esquema 34) visando a obtenção das respectivas naftoquinonas, conforme discutido a seguir.



**Esquema 34.** Método otimizado para oxidação de naftóis. (S.R. = sem reação)

Todas as 18 naftoquinonas obtidas foram devidamente caracterizadas. Dentre elas, as naftoquinonas **12b**, **13b**, **14b**, **26b** e **27b** são inéditas. Por essa razão, além dos espectros

de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , também foram realizadas espectrometria de massas e espectroscopia na região do IV destes compostos, com exceção do composto **13b** devido à sua instabilidade. A naftoquinona **38b** já foi sintetizada anteriormente,<sup>77</sup> porém não foi devidamente caracterizada devido a sua extrema instabilidade. Resultados obtidos em análise por CCD (acetona), espectroscopia no IV e espectrometria de massas demonstram que este composto se reduz facilmente à 2-amino-1,4-naftoquinona correspondente, tornando a sua caracterização ainda mais desafiadora. A título de ilustração, os resultados espectrais do composto **14b** serão discutidos neste trabalho.

Ao compararmos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do naftol **14a** e da naftoquinona **14b**, que é seu produto de oxidação (Figura 13, página 41), pode-se perceber claramente o desaparecimento do simpleto referente à hidroxila ligada ao carbono C-1, que aparece em  $\delta$  6,35, bem como o desaparecimento do duplete em  $\delta$  7,20, referente ao hidrogênio aromático ligado ao carbono C-4. Estes são os dois hidrogênios que mostrariam efeito direto, à primeira vista, com a formação da naftoquinona. Porém, além deles, outros dois hidrogênios possuem um efeito indireto, que são os hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos C-2 e C-3. Na naftoquinona, esses dois hidrogênios são observados como dois sinais dupletos característicos que aparecem acoplados entre si, em  $\delta$  6,89 e 7,01. Os hidrogênios mais afastados da região onde ocorre a oxidação não sofrem alteração direta, como o caso dos hidrogênios ligados aos carbonos C-9, C-12, C-12', C-13 e C-13' que em ambos os espectros se apresentam com deslocamentos parecidos. Ao compararmos os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do naftol **14a** e da naftoquinona **14b**, o principal efeito esperado a ser observado é o aparecimento de dois sinais de carbonila desblindados (Figura 14), em  $\delta$  183,1 e 183,7, característicos de naftoquinonas. Mais uma vez, os carbonos mais afastados da região onde ocorre a oxidação (C-11, C-12, C-12', C-13, C-13' e C-14) não sofrem grande alteração.

---

77. Yamaguchi, S.; Shinoda, H.; Inoue, M.; Enomoto, S. Mechanistic studies on the oxidation of naphthalenes and methylbenzenes to quinones with  $\text{H}_2\text{O}_2$  in the presence of Pd(II) catalysts. *Cehm. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4467-4473.

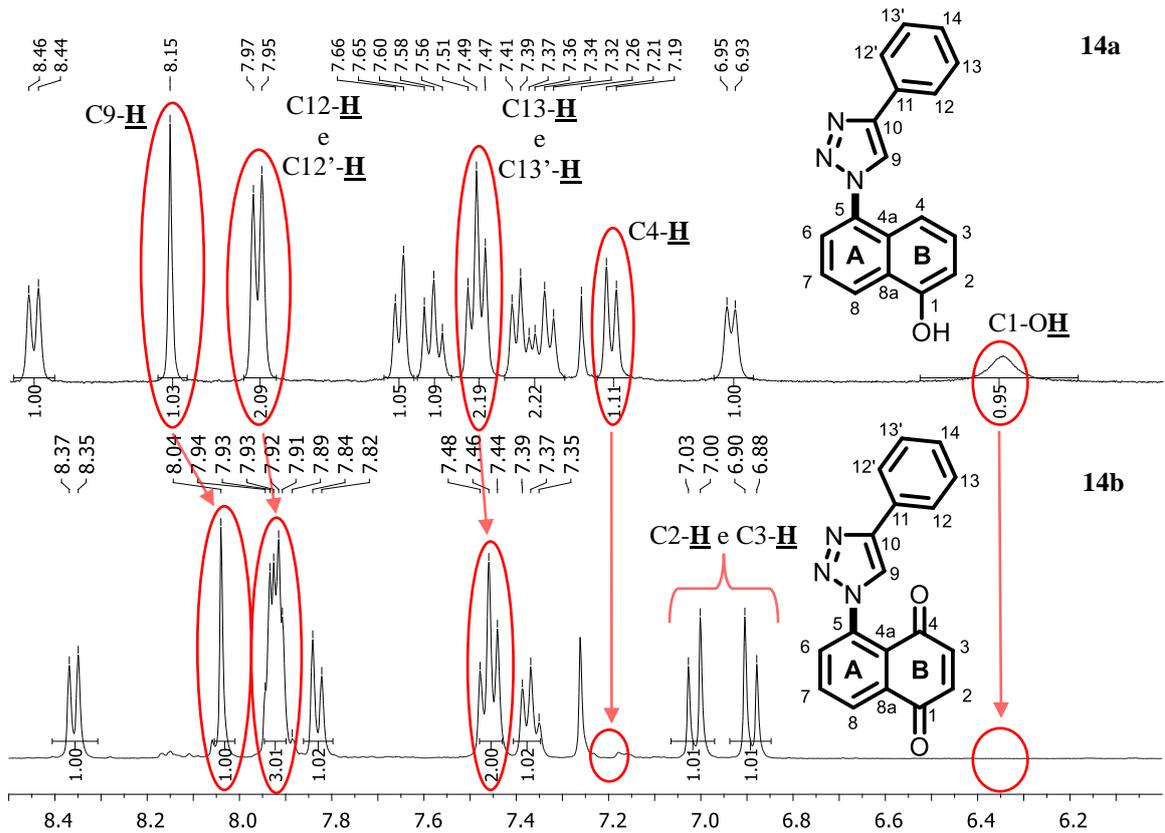


Figura 13. Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **14a** e **14b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

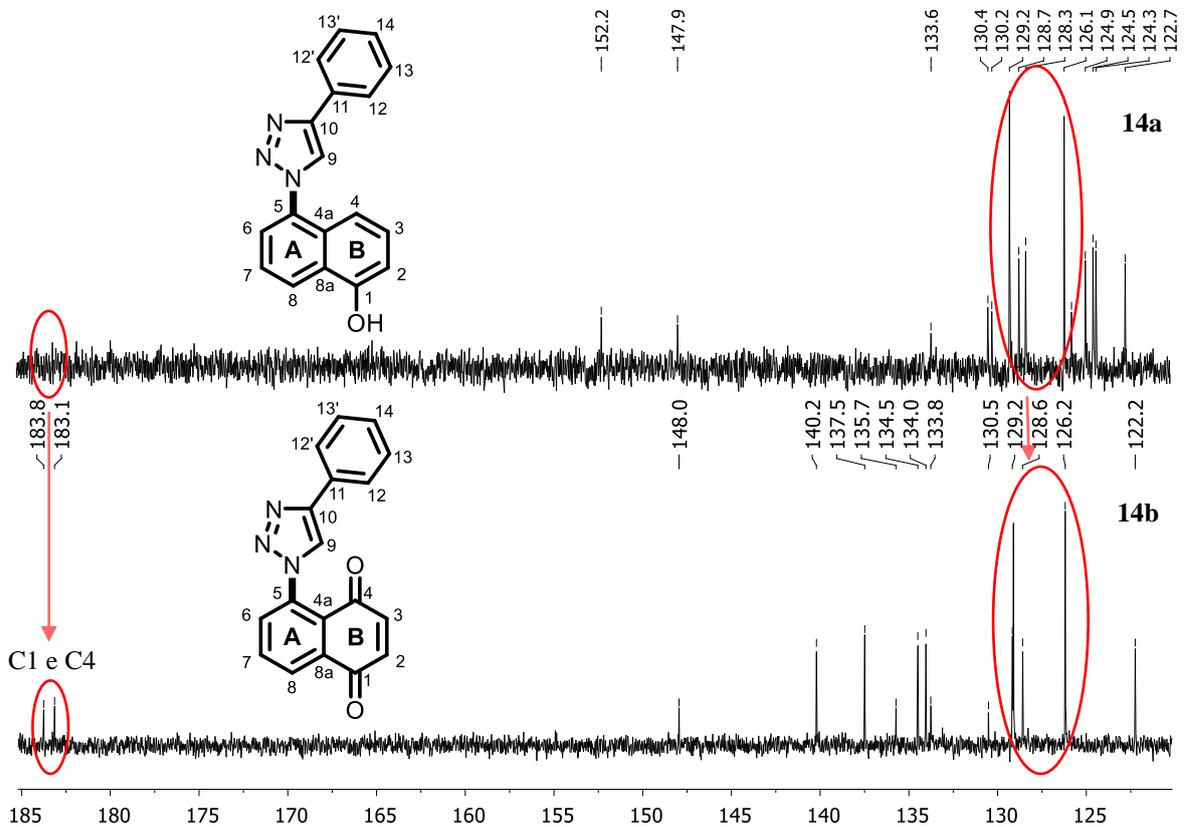
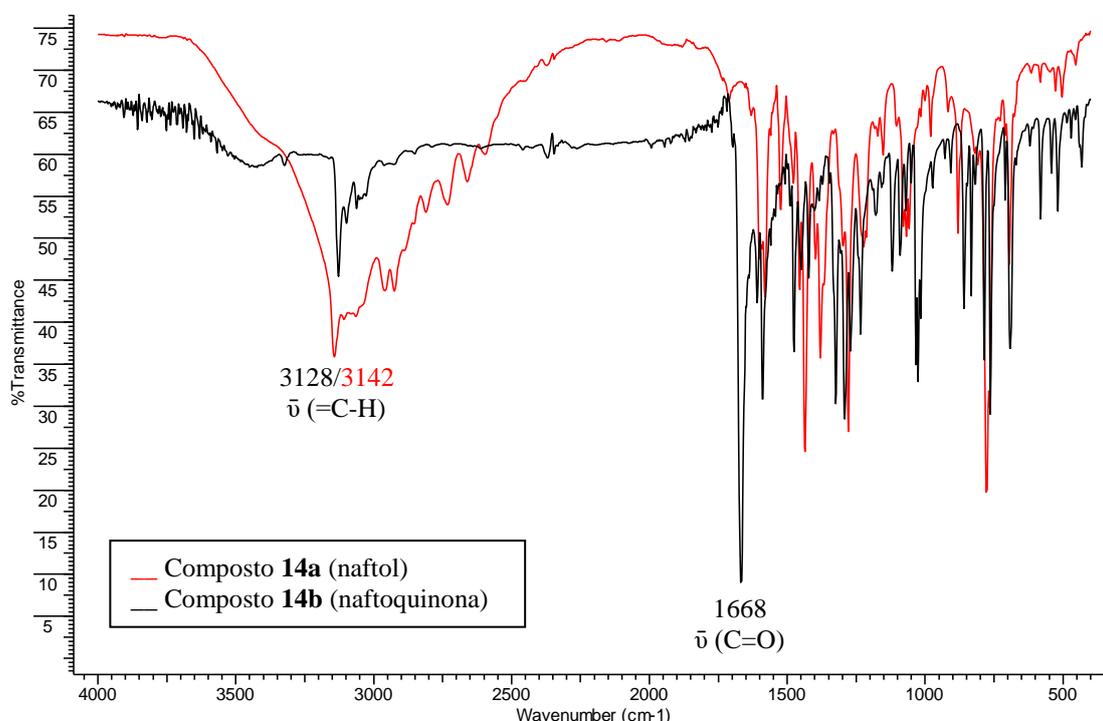


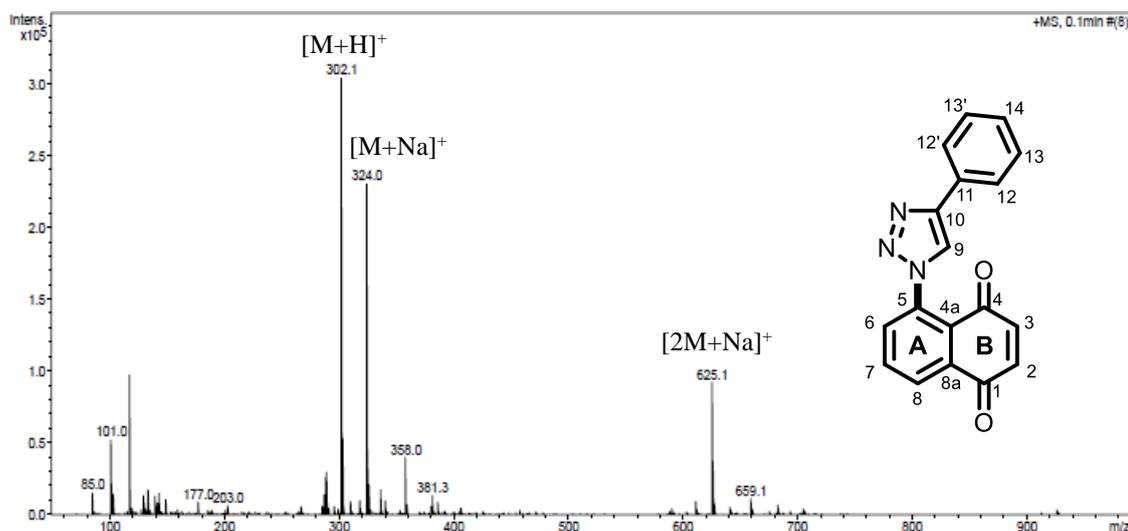
Figura 14. Comparação dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **14a** e **14b** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Ao compararmos os espectros na região do IV do naftol **14a** e da naftoquinona **14b** (Figura 15) percebe-se que a banda referente ao estiramento da hidroxila (aproximadamente 3300 a 3400  $\text{cm}^{-1}$ ) no naftol é superposta à banda referente ao estiramento  $=\text{C-H}$  (3142  $\text{cm}^{-1}$ ). Essa superposição de bandas não ocorre no espectro da naftoquinona, uma vez que a naftoquinona não possui mais esta hidroxila, apenas bandas de água residual (3448  $\text{cm}^{-1}$ ), corroborando a ocorrência da reação. Outro fator importante é o aparecimento da intensa banda de estiramento das carbonilas da naftoquinona em 1668  $\text{cm}^{-1}$ , a qual não estava presente antes.



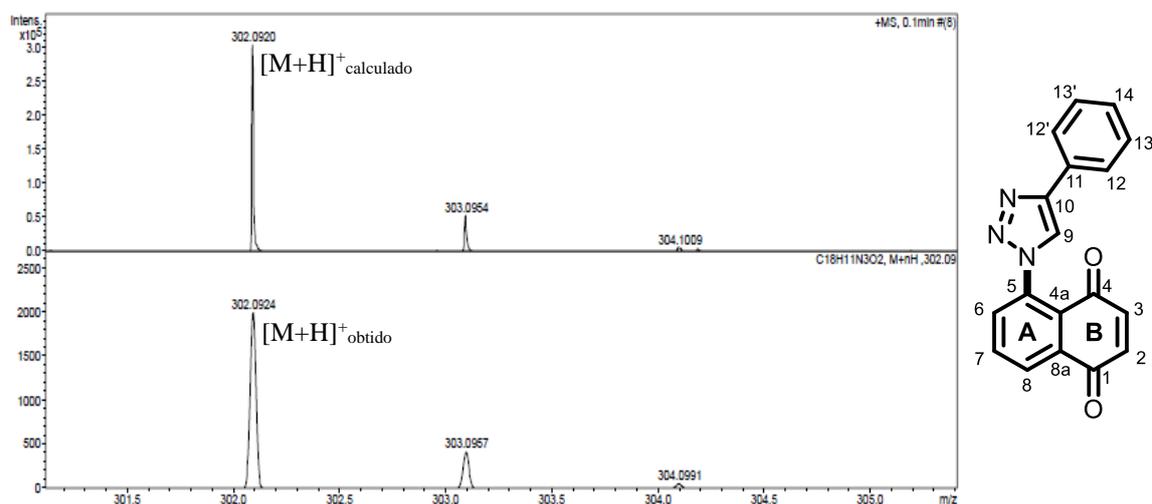
**Figura 15.** Comparação dos espectros na região do IV (KBr) dos compostos **14a** e **14b**.

Na análise do espectro de massas de baixa resolução (EM-IES<sup>+</sup>) da naftoquinona **14b** (Figura 16), percebe-se a presença tanto do composto protonado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  com  $m/z$  302,1, quanto do aduto de sódio  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  com  $m/z$  324,0. Além destes, percebe-se a presença de um dímero com sódio  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  com  $m/z$  625,1.



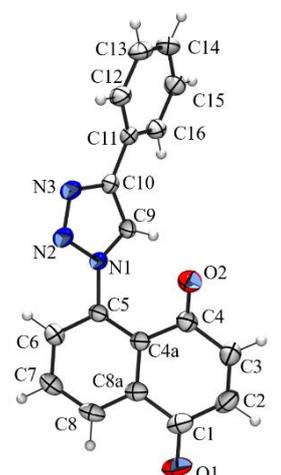
**Figura 16.** Espectro de massas de baixa resolução do composto **14b** (EM-IES<sup>+</sup>).

A partir destes íons avaliados nas espectrometria de baixa resolução, pôde-se avaliar sua ionização por espectrometria de massas de alta resolução (EM-IES<sup>+</sup>), e no espectro obtido (Figura 17) pode-se observar a presença do composto protonado  $[M+H]^+$  com  $m/z$  302,0924, com um erro de 0,0001%, e percebe-se também o devido perfil isotópico do carbono.



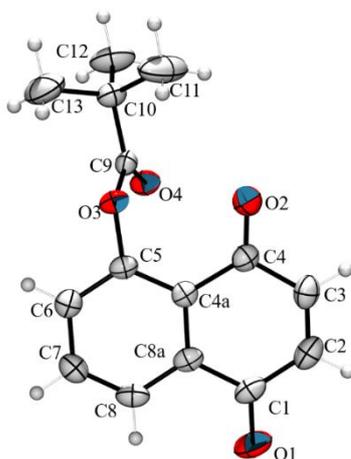
**Figura 17.** Espectro de massas de alta resolução do composto **14b** (EM-IES<sup>+</sup>).

Para a naftoquinona em questão (**14b**) foi possível a obtenção de cristais alaranjados através da difusão de vapor de éter de petróleo em solução do composto em diclorometano. Estes cristais possuíam qualidade adequada para estudos de cristalografia de raios-X, estudo o qual corroborou a estrutura proposta (Figura 18).



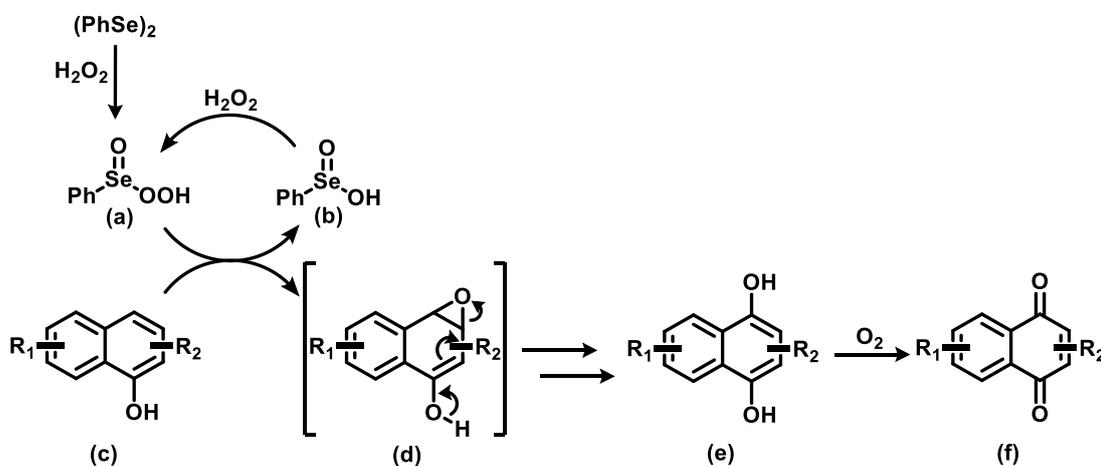
**Figura 18.** Projeção ORTEP-3 da molécula **14b** com os átomos identificados e elipsoides de vibração térmica em 50% de probabilidade.

Além desta, através da mesma técnica, foi possível também a obtenção de cristais alaranjados de qualidade adequada para estudos de cristalografia de raios-X da naftoquinona **34b**. O uso desta técnica pôde então corroborar a estrutura proposta anteriormente.



**Figura 19.** Projeção ORTEP-3 da molécula **34b** com os átomos identificados e elipsoides de vibração térmica em 50% de probabilidade.

Baseando-se em dados reportados anteriormente na literatura,<sup>44,78</sup> um mecanismo de oxidação plausível foi proposto no Esquema 35. Inicialmente, o disseleneto de fenila sofre oxidação para gerar o ácido benzenosseleninoperoxóico (**a**), como demonstrado por Syper e Młochowski.<sup>79</sup> Existem vários exemplos na literatura de compostos à base de Se usados na epoxidação de olefinas.<sup>78c-e</sup> Nesse sentido, o ácido benzenosseleninoperoxóico (**a**) pode reagir com naftol, gerando um epóxido. Finalmente, a abstração de hidrogênio em (**d**), seguida por uma abertura concertada do grupo carbonilo/epóxido gera o intermediário hidroquinona (**e**) que, por sua vez, se oxida na presença de atmosfera de oxigênio, gerando o produto oxidado desejado (**f**).



**Esquema 35.** Mecanismo proposto para o preparo de 1,4-naftoquinonas (**f**) a partir da reação de oxidação de naftóis (**c**).

### 3.6 Estudos tripanocidas

As naftoquinonas **9b**, **11b**, **12b**, **14b**, **22b**, **25b**, **26b**, **27b**, **32b**, **34b** e **41b** foram submetidas à avaliação contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*, em colaboração com o Doutor Rubem F. S. Menna-Barreto, do Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro. A

**78.** (a) Toorn, J. C. V. D.; Kemperman, G.; Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. Studies on substituted aromatic diselenides as catalysts for selective alcohol oxidation using tert-butyl hydroperoxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 23, 4345-4352; (b) Kloc, K.; Młochowski, J.; Syper, L. Oxidation of organic diselenides with hydrogen peroxide to alkane- and areneseleninic acids and selenium-containing heterocycles. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1989, 811-813; (c) García-Marín H.; Toorn, J. C. V. D.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Arends, I. W. C. E. Glycerol-based solvents as green reaction media in epoxidations with hydrogen peroxide catalysed by bis[3,5-bis(trifluoromethyl)-diphenyl] diselenide. *Green Chem.* **2009**, 11, 1605-1609; (d) ten Brink, G.-J.; Fernandes, B. C. M.; van Vliet, M. C. A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Selenium catalysed oxidations with aqueous hydrogen peroxide. Part I: epoxidation reactions in homogeneous solution. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2001**, 0, 224-228; (e) Reich, H. J.; Chow, F.; Peake, S. L. Seleninic acids as catalysts for oxidations of olefins and sulphides using hydrogen peroxide. *Synthesis* **1978**, 1978, 299-301.

**79.** Syper, L.; Młochowski, J. Benzeneperoxyseleninic acids-synthesis and properties. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 207-213.

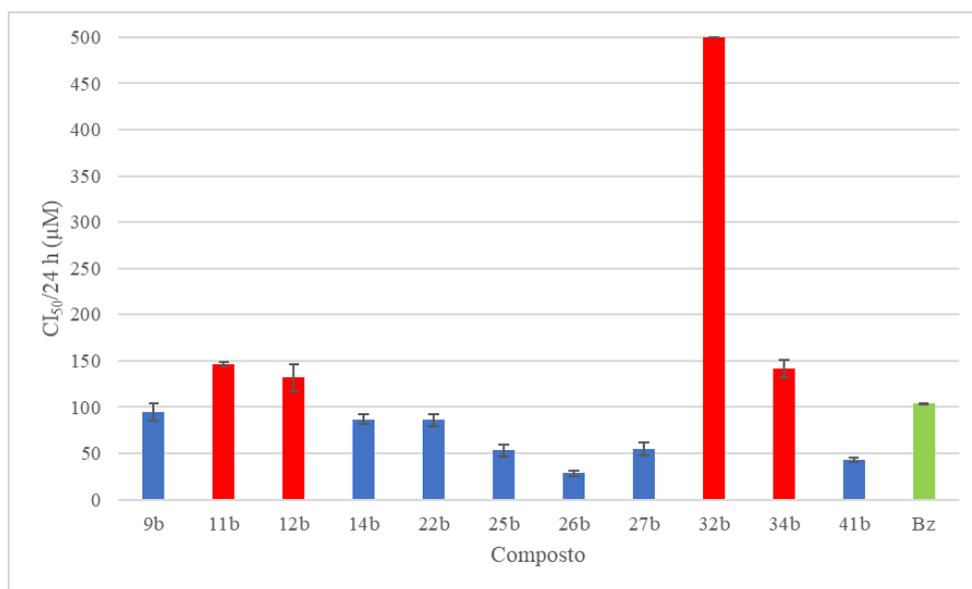
atividade tripanocida das substâncias previamente sintetizadas foi avaliada contra o *T. cruzi* em sua forma tripomastigota, utilizando protocolo previamente descrito.<sup>80</sup> Os resultados obtidos foram apresentados como  $CI_{50}/24$  h em  $\mu M$ , ou seja, a concentração de substância necessária para a morte de 50% da população de parasitas em 24 h. Para este estudo, o benznidazol foi utilizado como padrão positivo, por ser o medicamento empregado contra o *T. cruzi*.

Os resultados foram compilados na Tabela 3 e na Figura 20, onde pode-se observar que, de todas as naftoquinonas testadas, apenas os compostos **11b**, **12b**, **32b** e **34b** apresentaram menor atividade que o benznidazol. De maneira geral, os compostos que foram submetidos ao estudo biológico apresentaram resultados satisfatórios, podendo-se aqui destacar os compostos **25b**, **26b**, **27b** e **41b** que foram os que apresentaram as melhores atividades. Uma atenção especial pode ser dada ao composto **26b** ( $CI_{50} = 28,4 \pm 3,2 \mu M$ ) que apresentou uma atividade aproximadamente quatro vezes maior que o fármaco benznidazol ( $CI_{50} = 103,6 \pm 0,6$ ), representando então um potencial fármaco para o tratamento da Doença de Chagas.

**Tabela 3.** Resultados de  $CI_{50}$  contra a forma tripomastigota do *T. cruzi* no sangue.

Composto	$CI_{50}/24$ h ( $\mu M$ )
<b>9b</b>	$94,4 \pm 9,1$
<b>11b</b>	$146,1 \pm 2,2$
<b>12b</b>	$131,7 \pm 14,2$
<b>14b</b>	$86,7 \pm 5,5$
<b>22b</b>	$86,0 \pm 6,8$
<b>25b</b>	$52,9 \pm 6,1$
<b>26b</b>	$28,4 \pm 3,2$
<b>27b</b>	$54,4 \pm 7,3$
<b>32b</b>	$>500,0$
<b>34b</b>	$141,8 \pm 9,7$
<b>41b</b>	$43,0 \pm 2,3$
benznidazol (Bz)	$103,6 \pm 0,6$ <sup>80</sup>

**80.** da Silva Júnior, E. N. S.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; Souza, M. C. B. V.; Simone, C. A.; 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.



**Figura 20.** Gráfico do CI<sub>50</sub> das naftoquinonas testadas contra o *T. cruzi*.

### 3.7 Um novo teste oxidativo usando Rh-CNT como co-catalisador

Diante dos resultados observados até o presente momento, e tendo-se em mente o promissor potencial tripanocida de algumas dessas naftoquinonas, efetuou-se uma segunda análise sobre a obtenção de algumas naftoquinonas, desta vez sob uma perspectiva inovadora, através de uma nova reação de oxidação utilizando, além dos reagentes até então empregados, um catalisador de nanotubo de carbono decorado com nanopartículas de ródio (Rh-CNT) que nos foi concedido pelo Professor Eric Doris, do Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM), CEA, Université Paris-Saclay, França.

De maneira geral, o ródio possui uma característica oxidativa peculiar já bastante conhecida. Há bastante tempo tem sido usado como catalisador na obtenção de gás de síntese a partir da oxidação de metano<sup>81</sup> ou metanol.<sup>82</sup> Seu potencial catalítico é ainda superior ao se utilizar nanopartículas de ródio (RhNPs) devido à sua alta superfície de contato.<sup>83</sup> E esse potencial pode ainda ser aumentado quando estas RhNPs são combinadas

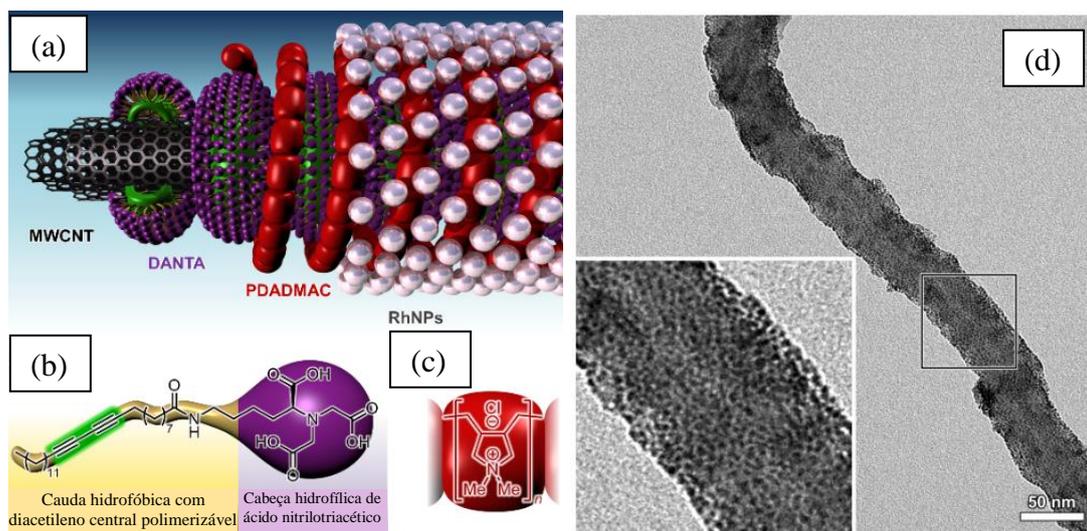
**81.** Mallens, E. P. J.; Hoebink, J. H. B. J.; Marin, G. B. The reaction mechanism of the partial oxidation of methane to synthesis gas: a transient kinetic study over Rhodium and a comparison with Platinum. *J. Cat.* **1997**, *167*, 43-56.

**82.** Foster, D. Mechanistic pathways in the catalytic carbonylation of methanol by Rhodium and Iridium complexes. *Adv Org. Chem.* **1979**, *17*, 255-267.

**83.** Grass, M. E.; Zhang, Y.; Butcher, D. R.; Park, J. Y.; Li, Y.; Bluhm, H.; Bratlie, K. M.; Zhang, T.; Somorjai, G. A. A reactive oxide overlayer on Rhodium nanoparticles during CO oxidation and its size dependence studied by *in situ* ambient-pressure X-ray photoelectron spectroscopy. *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 8893-8896.

com outro nanomaterial que também tem se mostrado muito útil na catálise: o nanotubo de carbono (CNT).<sup>84</sup>

A metodologia para síntese e caracterização de catalisadores de nanotubo de carbono decorados com nanopartículas de ródio (Rh-CNT) foi descrita por Jawale e colaboradores em 2015.<sup>84</sup> A estrutura do Rh-CNT consiste em quatro camadas: uma camada interna de CNT, seguido de uma camada de um surfactante anfifílico de nitrilotriacetato de diacetileno (DANTA), envolta por uma camada de um polímero policatiônico (PDADMAC), sobre o qual RhNPs foram depositadas, compondo assim a quarta camada (Figura 21). O Rh-CNT tem sido utilizado como catalisador para várias reações orgânicas, como a desidrogenação de N-heterociclos,<sup>85</sup> oxidação de hidroxilaminas a nitronas,<sup>86</sup> oxidação de hidroquinonas,<sup>87</sup> etc.



**Figura 21.** (a) Estrutura do catalisador Rh-CNT, (b) estrutura do surfactante DANTA, (c) estrutura de um monômero do polímero PDADMAC e (d) microscopia por transmissão eletrônica do catalisador (Adaptada da Ref. 85).

**84.** Keqiang, D.; Chenxue, L.; Yan, Z.; Li, W.; Binjuan, W.; Xiaomi, S.; Xiangming, H. Using PdO and PbO as the starting materials to prepare a multi-walled carbon nanotubes supported composite catalyst (Pd<sub>x</sub>Pb<sub>y</sub>/MWCNTs) for ethanol oxidation reaction (EOR). *Int. H. Hidr. En.* **2018**, *43*, 1523-1528.

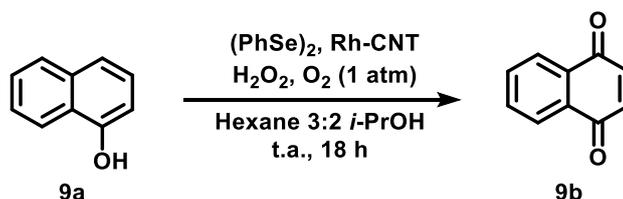
**85.** Jawale, D. V.; Gravel, E.; Shah, N.; Dauvois, V.; Li, H.; Namboothiri, I. N. N.; Doris, E. Cooperative dehydrogenation of N-heterocycles using a carbon nanotube-Rhodium nano hybrid. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7039-7042.

**86.** Prakash, P.; Gravel, E.; Nguyen, D.-V.; Namboothiri, I. N. N.; Doris, E. Direct and Co-catalytic oxidation of hydroxylamines to nitrones promoted by Rhodium nanoparticles supported on carbon nanotubes. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2091-2094.

**87.** Donck, S.; Gravel, E.; Li, A.; Prakash, P.; Shah, N.; Leroy, J.; Li, H.; Namboothiri, I. N. N.; Doris, E. Mild and selective catalytic oxidation of organic substrates by a carbon nanotube-Rhodium nano hybrid. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 4542-4546.

### 3.7.1 Otimização da reação de oxidação do composto **9a** utilizando Rh-CNT

Para tornar possível o emprego do Rh-CNT como um co-catalisador da reação de oxidação estudada neste trabalho, deve-se primeiro otimizar o método até então empregado (Esquema 34, página 39) para dar espaço ao uso do Rh-CNT. Devido à disponibilidade de reagentes no laboratório, escolheu-se o composto **9a** como chave desta otimização (Esquema 36). A quantidade de disseleneto de difenila foi o principal foco deste estudo, já que o emprego de um co-catalisador poderia tornar possível a diminuição da quantidade do catalisador em si, ou até mesmo comprometer a sua atividade. Os resultados obtidos estão compilados na Tabela 4. Nela pode-se observar que o emprego de disseleneto de difenila, oxigênio e peróxido de hidrogênio ainda é essencial, uma vez que a ausência destes reduz consideravelmente o rendimento da reação. Porém a quantidade de disseleneto utilizada pôde ser diminuída em 10 vezes a quantidade originalmente utilizada, sem comprometer o rendimento.



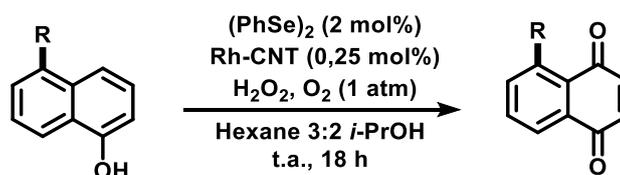
**Esquema 36.** Esquema geral da otimização da oxidação do composto **9a** utilizando o co-catalisador Rh-CNT.

**Tabela 4.** Tabela dos testes de otimização na oxidação do composto **9a** utilizando o co-catalisador Rh-CNT.

Entrada	Fonte de selênio (mol%)	V <sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></sub> (mL)	O <sub>2</sub> (atm)	Rh-CNT (mol%)	Rend. (%)
1	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	2	1	-	42
2	(PhSe) <sub>2</sub> (2)	2	1	0,25	40
3	(PhSe) <sub>2</sub> (20)	2	1	0,25	40
4	(PhSe) <sub>2</sub> (2)	2	1	-	15
5	-	2	1	0,25	-
6	-	2	-	0,25	-
7	-	-	1	0,25	-
8	(PhSe) <sub>2</sub> (2)	-	1	0,25	-
9	(PhSe) <sub>2</sub> (2)	2	-	0,25	8
10	(PhSe) <sub>2</sub> (2)	2	-	0,25	10

### 3.7.2 Oxidação de outros naftóis obtidos utilizando Rh-CNT

Com o método otimizado em mãos, um total de quatro naftóis foram então submetidos a este método (Esquema 37) para se estudar o potencial do Rh-CNT, sendo eles os compostos **32a**, **33a** e **36a**, além do próprio **9a** utilizado na otimização. Os resultados obtidos estão compilados na Figura 22.



**Esquema 37.** Método otimizado para oxidação de naftóis utilizando Rh-CNT (0,25 mol%).

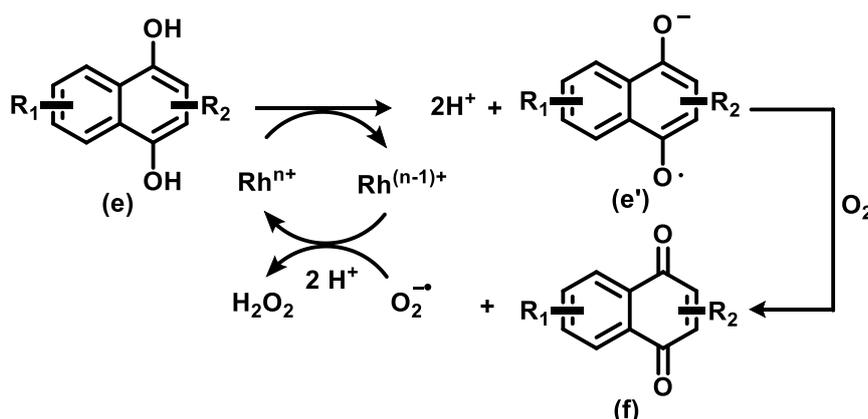
	<b>9b</b>	<b>32b</b>	<b>33b</b>	<b>36b</b>
<b>Sem Rh-CNT</b>	42%	39%	68%	79%
<b>Com Rh-CNT</b>	40%	41%	71%	85%

**Figura 22.** Naftoquinonas estudadas no emprego de Rh-CNT.

A partir deste estudo pode-se perceber que o Rh-CNT, apesar de não causar um aumento considerável no rendimento das oxidações em geral, em todos os casos possibilitou o emprego de apenas 2 mol% de disseleneto de difenila sem comprometer o rendimento das mesmas. Logo, uma vez que se trata de um catalisador heterogêneo, de fácil recuperação e reutilização, percebe-se nele uma oportunidade de se alcançar um estágio de produção em maior escala de naftoquinonas. Ainda que estudos de reciclagem do catalisador não foram abordados neste trabalho, sua reutilização já é conhecida e discutida na literatura. De maneira geral, Doris e colaboradores têm comprovado a eficácia na reutilização do Rh-CNT,<sup>85,86,87</sup> que pode ser reutilizado até o quinto ciclo catalítico sem consideráveis perdas do metal por lixiviação ou quedas no rendimento observado.

Processos catalíticos baratos de alta performance e poucas (ou nenhuma) perdas como esse possuem alta aplicabilidade industrial.

A contribuição vantajosa do Rh-CNT ao processo catalítico aqui descrito pode ser atribuída à aceleração da oxidação da diidro-naftoquinona (**e**) à 1,4-naftoquinona (**f**), como previamente descrito na literatura.<sup>87</sup> De fato, análises de XPS feitas em colaboração com o grupo de pesquisa do Professor Eric Doris mostraram que o nanohíbrido não é composto apenas de Rh(0), mas também de espécies de ródio com maior grau de oxidação (principalmente Rh<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Assim, sugere-se que a oxidação de (**e**) a (**f**) se processa via formação de um intermediário ânion radicalar semi-naftoquinona (**e'**) que, após reação com oxigênio, produz a 1,4-naftoquinona (**f**) esperada em conjunto com O<sub>2</sub><sup>-•</sup> (Esquema 38). A regeneração do catalisador Rh<sup>n+</sup> ativo ocorre então pela reação com O<sub>2</sub><sup>-•</sup>, na presença de 2 H<sup>+</sup>, e com a liberação concomitante de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>88</sup>



**Esquema 38.** Mecanismo proposto para o preparo de 1,4-naftoquinonas (**f**) a partir da reação de oxidação de naftóis (**e**) com a participação do Rh-CNT como co-catalisador.

88. (a) Yuan, X.; Pham, A. N.; Miller, C. J.; Waite, T. D. Copper-catalyzed hydroquinone oxidation and associated redox cycling of copper under conditions typical of natural saline waters. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 8355-8364; (b) Li, Y. B.; Trush, M. A. Oxidation of hydroquinone by copper: chemical mechanism and biological effects. *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, *300*, 346-355.



#### 4. CONCLUSÃO

Ao todo, este trabalho narra a obtenção de 19 naftóis (3 deles inéditos) e 18 naftoquinonas (6 delas inéditas). Todos os compostos obtidos foram devidamente caracterizados por meio de técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Os compostos inéditos obtidos foram caracterizados através de experimentos de ressonância magnética nuclear, infravermelho e espectrometria de massas. Dois compostos inéditos (**14b** e **34b**) puderam ter suas estruturas corroboradas por meio de estudos de cristalografia de raios-X.

Um novo método foi aqui descoberto, onde o emprego de reagentes simples, acessíveis, baratos e não-agressivos nem ao operador e nem ao meio-ambiente (20 mol% de  $(\text{PhSe})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  e atmosfera de oxigênio) possibilitou a obtenção de 1,4-naftoquinonas com rendimentos moderados a ótimos (30% a 100%) em condições brandas de reação. Das 18 naftoquinonas que foram submetidas ao teste tripanocida, 17 ofereceram bons resultados, a maioria inclusive melhor que o fármaco padrão, utilizado contra o *T. cruzi*, o benznidazol. Destaca-se aqui a naftoquinona **26b**, que apresentou atividade aproximadamente quatro vezes maior que o benznidazol.

Além do método discutido neste trabalho, dependendo-se do foco de aplicação (industrial ou científica), pode-se ainda empregar uma quantidade 10 vezes menor de disseleneto de difenila quando se utiliza 0,25 mol% de Rh-CNT como um co-catalisador heterogêneo e recuperável. Trata-se de um método inovador que pode oferecer à comunidade científica, ou até mesmo à sociedade como um todo, uma forma promissora de obtenção de um potente medicamento contra a Doença de Chagas de forma simples, consideravelmente rápida e barata.



UFMG

## 5. EXPERIMENTAL

### 5.1. Materiais e Equipamentos

Exceto quando indicado, todos os reagentes comuns e solventes foram utilizados da maneira como obtidos de fontes comerciais, sem qualquer purificação prévia, com exceção do hexano e acetato de etila, os quais foram submetidos a uma destilação fracionada. Todos os derivados de naftóis disponíveis comercialmente e os demais produtos químicos empregados nas sínteses aqui descritas foram comprados da Sigma Aldrich. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel (Aldrich 40-63  $\mu\text{m}$  230-400 mesh). Análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas utilizando placas de sílica suportadas em alumínio 60 F254. A visualização foi possível por meio de fluorescência em UV.

As caracterizações estruturais das substâncias obtidas por meios sintéticos foram realizadas por métodos instrumentais de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia na região do infravermelho (IV) e por espectrometrias de massas de alta e baixa resolução. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DRX 400 ou Bruker Avance III 400 MHz, com tubos de RMN de 5 mm, a 298 K e resolução digital de 0,01 ppm. Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos a 100 MHz nos mesmos aparelhos, com tubos de RMN de 5 mm, a 298 K e resolução digital de 0,01 ppm. Os valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram referidos em relação ao TMS ou ao sinal do respectivo solvente e as constantes de acoplamento ( $J$ ) foram informadas em hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades foram descritas segundo recomendações da AUREMN (Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear) da seguinte forma: s (simpleto); d (duplete); q (quarteto); m (mutiplete); dd (duplete duplo), ddd (duplo duplete duplo), dl (duplete largo) e td (duplete triplo).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, de feixe duplo e IR Prestige-21 Shimadzu em pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os espectros de massas foram obtidos nos aparelhos Brüker Daltonics FT-ICRMS Apex 4e 7.0T FT-MS (modo IES<sup>+</sup>), Shimadzu GCMS QP2010+ (modo IE<sup>+</sup>) e THERMO®, modelo *ion-trap* LCQ-FLEET, utilizando-se ionização por “*paperspray*” (PS-EM).

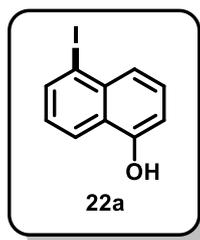


UFMG

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em um aparelho digital de ponto de fusão da Microquímica Equipamentos Ltda, modelo MQAPF – 302, sobre lamínulas de vidro.

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

## 5.2. Síntese do 5-iodo-1-naftol (22a)



5-amino-1-naftol (**10a**, 5,0 g, 31,4 mmol) foi adicionado a 38 mL de uma mistura de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (33 mL/5 mL) em um béquer de 1,0 L a 0 °C sob agitação contínua por 5 min. Uma solução de NaNO<sub>2</sub> (2,2 g, 31 mmol) previamente preparada em 8,0 mL de água foi adicionada vagarosamente à mistura sob agitação a 0 °C por 1 h. Após isso, uma solução de KI (6,3 g, 38 mmol) em 7,0 mL de água foi adicionada vagarosamente à reação. A mistura foi mantida sob agitação constante a 60 °C por 2 h até que não houvesse mais liberação de gás. O precipitado preto foi filtrado sob vácuo, solubilizado em diclorometano e lavado com uma solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 4:1 acetato de etila). O produto **22a** (2,5 g, 9,4 mmol, rendimento de 30%) foi obtido como um sólido marrom claro.

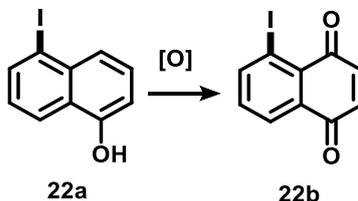
**Faixa de fusão:** 134-136 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 151,4, 138,2, 135,6, 127,4, 126,1, 125,0, 125,0, 122,7, 109,3, 99,1.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>35</sup>

### 5.3. Tentativas de oxidação do 5-iodo-1-naftol (**22a**) à 5-iodo-1-naftoquinona (**22b**)



#### Usando sal de Fremy ( $K_2NO(SO_3)_2$ )

5-iodo-1-naftol (**22a**, 54,0 mg; 0,20 mmol), Sal de Fremy (54,0 mg; 100 mol%) e  $KH_2PO_4$  (81,7 mg; 3,0 eq.) foram adicionados a 10 mL de uma mistura etanol 2:1 água em um balão de fundo redondo de 25 mL sob agitação a 0 °C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e a reação foi mantida em agitação por 18 h. A mistura resultante foi extraída com éter (10 mL) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi analisado por CCD (tolueno) e comparado com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

#### Usando cloreto de cobre-II ( $CuCl_2$ )

5-iodo-1-naftol (**22a**, 54,0 mg; 0,20 mmol),  $CuCl_2$  (8,1 mg; 30 mol%) e DMAP (7,3 mg; 0,3 eq.) foram adicionados a 10 mL de etanol/ $H_2O$  (2:1) em um balão de fundo redondo de 25 mL sob agitação a temperatura ambiente por 16 h. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , concentrada em pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (tolueno). O produto **22b** (6,8 mg, 0,02 mmol, rendimento de 12 %) foi obtido como cristais vermelhos, porém em uma quantidade muito pequena, logo nenhuma caracterização foi possível até este ponto.

#### Usando iodo hipervalente ( $PhIOAc_2$ )

5-iodo-1-naftol (**22a**, 54,0 mg; 0,20 mmol) e  $PhIOAc_2$  (77,3 mg; 120 mol%) foram adicionados a 10 mL de etanol/ $H_2O$  (1:5) em um balão de fundo redondo de 25 mL sob



UFMG

agitação constante a temperatura ambiente por 2 h. A mistura resultante foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), extraída com diclorometano (10 mL) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Análise por CCD (tolueno) indicou uma mistura complexa de produtos.

#### Usando ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB)

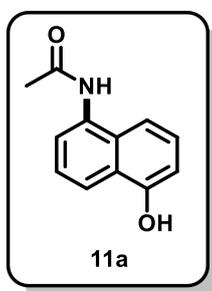
5-iodo-1-naftol (**22a**, 54,0 mg; 0,20 mmol) e AMCPB (51,8 mg; 150 mol%) foram adicionados a 10 mL de acetonitrila em um banho de gelo a 0 °C em um balão de fundo redondo de 25 mL sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (10 mL) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Análise por CCD (tolueno) indicou uma mistura complexa de produtos.

#### Usando Nitrato de amônio cérico-IV (CAN)

5-Iodo-1-naftol (**22a**, 54,0 mg; 0,20 mmol) e CAN (219,3 mg; 200 mol%) foram adicionados a 10 mL de acetonitrila em um balão de fundo redondo de 25 mL sob agitação a temperatura ambiente por 18 h. A mistura final foi extraída com diclorometano (10 mL) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi analisado por CCD (tolueno) e comparado ao material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

### 5.4. Sínteses dos derivados de naftol (11a-44a)

#### *N*-(5-hidroxi-naftalen-1-il)acetamida (11a)



5-amino-1-naftol (**10a**, 3,0 g, 18,8 mmol) e anidrido acético (6,0 mL, 63,5 mmol) foram adicionados a 30 mL de água. A mistura foi mantida sob agitação a 100 °C por 30 minutos. A solução resultante foi vertida em gelo de água destilada, filtrada, e o sólido



UFMG

resultante foi lavado com H<sub>2</sub>O (50 mL) e secado sob vácuo ao longo da noite. O produto **11a** (3,8 g, 18,8 mmol, rendimento de 100%) foi obtido como um sólido roxo.

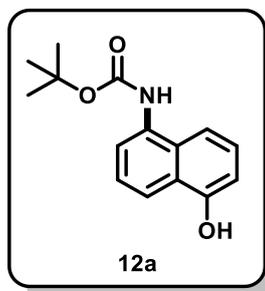
**Faixa de fusão:** 176-178 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 10,19 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,9 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:** 168,9, 153,4, 133,4, 129,2, 126,2, 125,3, 124,0, 121,9, 119,2, 113,3, 108,2, 23,5.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>46</sup>

#### (5-hidroxi-naftalen-1-il)-carbamato de *tert*-butila (**12a**)



5-amino-1-naftol (**10a**, 159,2 mg, 1,00 mmol) e Boc<sub>2</sub>O (299 μL, 1,30 mmol) foram adicionados a 3,0 mL de 1,4-dioxano sob agitação a 60 °C por 2 h. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por coluna cromatográfica (hexano 4:1 acetato de etila). O produto **12a** (173,7 mg, 0,67 mmol, rendimento de 67%) foi obtido como um sólido vermelho.

**Faixa de fusão:** 189-191 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,89 (dd, *J* = 7,4 e 19,8 Hz, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 1,56 (s, 9H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 153,8, 152,2, 132,7, 128,2, 126,1, 125,2, 125,0, 119,7, 118,4, 113,0, 108,9, 80,8, 28,4.

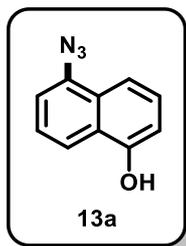
*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>89</sup>

<sup>89</sup> Oh, S.-J.; Hwang, S. J.; Jung, J.; Yu, K.; Kim, J.; Choi, J. Y.; Hartzell, C.; Roh, E. J.; Lee, J. MONNA, a potent and selective blocker for transmembrane protein with unknown function 16/Anoctamin-1. *Mol. Pharm.* **2013**, *84*, 726-735.



UFMG

### 5-azido-1-naftol (13a)



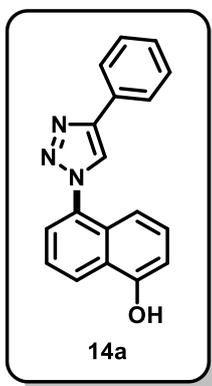
100 mL de HCl (1,0 M) foram adicionados vagarosamente a uma solução de 5-amino-1-naftol (**10a**, 3,0 g, 19,0 mmol) sob agitação em diclorometano (50 mL) a 0 °C por 5 minutos. Uma solução de NaNO<sub>2</sub> (2,2 g, 20,0 mmol) em 10 mL de água foi adicionada vagarosamente à reação sob agitação a 0 °C por 15 min. Então, uma solução de NaN<sub>3</sub> (1,5 g, 23,0 mmol) em 15 mL de água foi adicionada vagarosamente ao meio. A reação foi mantida em agitação a 0 °C por mais 1 h. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e extraída com éter dietílico (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 7:3 acetato de etila). O produto **13a** (1,8 g, 9,7 mmol, rendimento de 51%) foi obtido como um sólido marrom.

**Faixa de decomposição:** 155-158 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 151,4, 136,5, 127,9, 126,3, 125,6, 125,1, 118,6, 115,4, 114,7, 109,8.

### 5-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-naftol (14a)



5-azido-1-naftol (**13a**, 1,0 g, 5,50 mmol), fenilacetileno (658 μL, 6,00 mmol) e 104 mg de (2-tiofeno)-carboxilato de cobre (CuTc) (10 mol%) foram adicionados a 20 mL de



UFMG

acetonitrila a 0 °C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e foi mantida sob agitação por 18 h. O material resultante foi concentrado sob pressão reduzida e purificado em coluna cromatográfica (hexano 9:1 acetato de etila). O produto **14a** (0,90 g, 3,30 mmol, rendimento de 60%) foi obtido como um sólido marrom escuro.

**Faixa de fusão:** 230-235 °C.

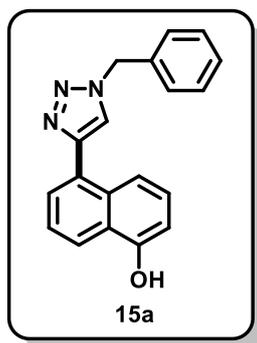
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 152,2, 147,9, 133,6, 130,4, 130,2, 129,2, 128,7, 128,3, 126,1, 125,7, 124,9, 124,5, 124,3, 122,7, 114,8, 110,0.

**IV (KBr):** 3142 (*m*, OH), 1380 (*m*, OH), 1278 (*m*, C-N), 778 (*F*, CH<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**EM-IES (+):** 288,1130 [M+H]<sup>+</sup>. **Calc. para (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O)<sup>+</sup>:** 288,1131.

#### 5-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-naftol (**15a**)



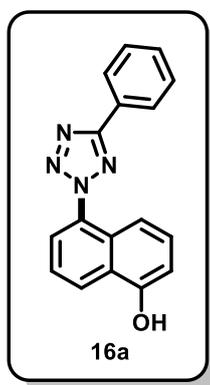
5-iodo-1-naftol (**22a**, 67,5 mg, 0,25 mmol), CuI (1,9 mg, 0,01 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mg, 0,005 mmol) foram colocados em um tubo de Schlenk de 10 mL. Atmosfera de argônio foi aplicada ao tubo que, após selado, foi alimentado com trietilamina (38 μL, 0,27 mmol), etiniltrimetilsilano (37 μL, 0,27 mmol) e tolueno anidro (1 mL) com o auxílio de uma seringa de vidro de 10 mL. O sistema foi mantido em agitação constante a 30 °C por 18 h. A mistura obtida foi diluída em acetato de etila e lavada com água. A fração orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e utilizada diretamente na próxima etapa, sem nenhuma purificação. Ao produto obtido foram adicionados fluoreto de potássio (63,0 mg, 1,08 mmol) e metanol (2 mL) em um tubo de Schlenk. Após alimentação com atmosfera de argônio, o sistema foi mantido em agitação constante a temperatura ambiente por 18 h. Após o término da reação, o material obtido foi concentrado em pressão reduzida e submetido diretamente à reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen. Para isso, o



UFMG

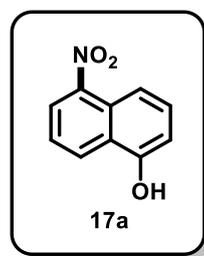
produto até então obtido foi colocado em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma mistura água 1:1 diclorometano. Ao sistema foi adicionado benzilazida (62,5  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (9,3 mg, 0,04 mmol) e ascorbato de sódio (22 mg, 0,11 mmol). O sistema foi então mantido em agitação constante por mais 18 h. O material resultante foi concentrado sob pressão reduzida. Análise por CCD (hexano 9:1 acetato de etila) foi feita, comparando-se o material obtido com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

#### 5-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)-1-naftol (16a)



5-azido-1-naftol (**13a**, 20,4 mg, 0,1 mmol), benzonitrila (11  $\mu\text{L}$ , 0,1 mmol) e  $\text{ZnCl}_2$  (13,6 mg, 0,1 mmol) foram adicionados a 1 mL de uma mistura água 1:1 1,4-dioxano em um tubo de Schlenk de 10 mL. O sistema foi mantido em agitação vigorosa a 100  $^\circ\text{C}$  por 24 h. Ajustou-se o pH até 1 adicionando-se  $\text{HCl}$  (1 mol  $\text{L}^{-1}$ ). Extraiu-se com acetato de etila (2 mL) e fez-se análise da fase orgânica por CCD (hexano 7:3 acetato de etila), comparando-se o material obtido com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

#### 5-nitro-1-naftol (17a)



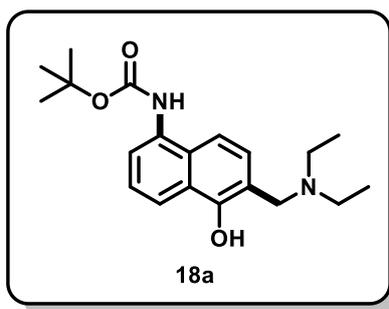
5-Iodo-1-naftol (**22a**, 270,0 mg, 1,0 mmol) e  $\text{KOH}$  (56 mg, 1mmol) foram adicionados a 10 mL de metanol em um balão de fundo redondo de 25 mL. O sistema foi



UFMG

mantido em agitação por aproximadamente 30 minutos. Sulfato de dimetila (114 $\mu$ L, 1,2 mmol) foi adicionado lentamente à solução. Após completa a adição, o sistema foi então mantido sob agitação constante a 60 °C por 18 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a solução resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL). A fração orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O material obtido foi então transferido para um tubo de Schlenk, onde foram adicionados Cu(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (90mg, 0,25 mmol) e NaNO<sub>2</sub> (210 mg, 3,0 mmol). O tubo foi selado e atmosfera de nitrogênio foi aplicada. Com o auxílio de uma seringa de vidro de 10 mL, 2 mL de DMSO foram adicionados ao sistema. A reação foi mantida em agitação a 130 °C por 48 h. Ao final deste tempo, a solução resultante foi resfriada até a temperatura ambiente. Foram adicionados 5 mL de água destilada e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fração orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e transferida para um balão de fundo redondo de 125 mL. A ela foi lentamente adicionado BBr<sub>3</sub> (114  $\mu$ L, 1,2 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação a 30 °C por aproximadamente 5 minutos. Ao fim da reação, uma análise feita por CCD (Acetato de etila 1:9 hexano) indicou apenas a presença do intermediário metilado. O produto desejado não pôde ser obtido.

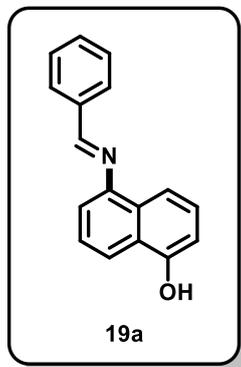
**(6-((dietilamino)metil)-5-hidroxi-naftalen-1-il)-carbamato de *tert*-butila (18a)**



(5-hidroxi-naftalen-1-il)-carbamato de *tert*-butila (**12a**, 1,3 g, 5 mmol) foi dissolvido em 10 mL de metanol. À solução resultante, dietilamina (620  $\mu$ L, 6 mmol) e formaldeído 37% (410  $\mu$ L, 5,5 mmol) foram adicionados. A mistura final foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 1 h. O produto foi então concentrado e purificado em coluna cromatográfica (diclorometano). Obteve-se então um líquido amarelo que, mesmo em ambiente a -20 °C, escureceu rapidamente. Análise por CCD (diclorometano) foi feita, comparando-se o material escurecido com o material de partida, e observou-se

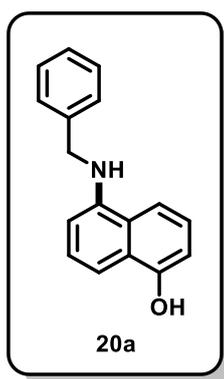
considerável degradação do produto. Nenhuma outra caracterização foi possível, dada a alta instabilidade deste composto.

**(E)-5-benzilideneamino-1-naftol (19a)**



5-amino-1-naftol (**10a**, 100,0 mg, 0,63 mmol) e benzaldeído (102  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) foram adicionados a 5 mL de tolueno em um balão de fundo redondo de 10 mL. O sistema foi mantido em agitação e refluxo a 110  $^{\circ}\text{C}$  por 12 h. O precipitado formado foi filtrado e lavado com tolueno frio. O sólido preto obtido foi submetido a análise por CCD (hexano 7:3 acetato de etila) em comparação com seu material de partida, observou-se a presença de vários subprodutos de degradação além do próprio material de partida. Nenhuma outra caracterização foi possível, dada a alta complexidade da mistura obtida.

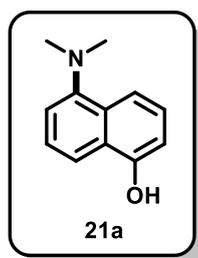
**5-benzilamino-1-naftol (20a)**



5-amino-1-naftol (**10a**, 159,0 mg, 1,0 mmol) e benzaldeído (153  $\mu\text{L}$ , 1,5 mmol) foram adicionados a 9 mL de uma mistura metanol 7:2 ácido acético 3 mol  $\text{L}^{-1}$ . A mistura foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente enquanto se adicionava  $\text{NaBH}_4$  (76 mg, 2 mmol) vagarosamente. Após a completa adição, a reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 18 h. Ao final da reação foram adicionados 10 mL

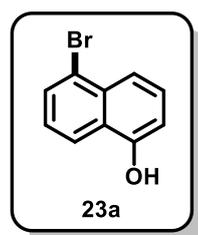
de água destilada e a mistura foi extraída com acetato de etila. Análise por CCD (hexano 7:3 acetato de etila) foi feita, comparando-se o material obtido com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

#### 5-(*N,N*-dimetil)-1-naftol (21a)



5-amino-1-naftol (**10a**, 159,0 mg, 1,0 mmol) e iodeto de metila (156  $\mu$ L, 2,5 mmol) foram adicionados a 10 mL de acetonitrila em um balão de fundo redondo de 25 mL totalmente coberto por papel alumínio. O sistema foi mantido em agitação a temperatura ambiente por 18 h. A reação foi acompanhada por análise em CCD (hexano 4:1 acetato de etila). O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (hexano 4:1 acetato de etila) de onde obtiveram-se dois produtos principais. No entanto, dada a considerável instabilidade destes produtos, nenhuma caracterização pôde ser efetuada.

#### 5-bromo-1-naftol (23a)



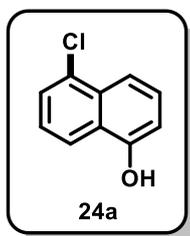
5-amino-1-naftol (**10a**, 1 g, 6,3 mmol) foi adicionado a 8 mL de uma solução de água 55:3 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em um béquer de 250 mL. A mistura foi agitada a 0 °C por 5 minutos. Uma solução previamente preparada de NaNO<sub>2</sub> (440 mg, 6,2 mmol) em 2 mL de água foi lentamente adicionada à reação que, após isso, foi mantida em agitação constante e vigorosa a 0 °C por mais 15 minutos. Neste momento, uma solução de KBr (900 mg, 7,6 mmol) em 2 mL de água foi lentamente adicionada. A mistura foi então aquecida a 60 °C e mantida em agitação vigorosa por mais 18 h. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água gelada e ressolubilizado em diclorometano. Análise por CCD (hexano 4:1



UFMG

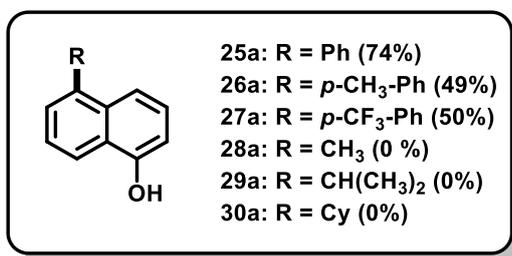
acetato de etila) foi feita, comparando-se o material obtido com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

### 5-cloro-1-naftol (24a)



5-amino-1-naftol (**10a**, 500 mg, 3,1 mmol) foi adicionado a 10 mL de uma solução de água 1:1 HCl em um béquer de 250 mL. A mistura foi agitada a 0 °C até completa solubilização do substrato. Uma solução previamente preparada de NaNO<sub>2</sub> (618 mg, 9,5 mmol) em 1 mL de água foi lentamente adicionada à reação que, após isso, foi mantida em agitação constante e vigorosa a 0 °C por mais 15 minutos. Neste momento, uma solução de CuCl (986 mg, 10,5 mmol) em 2 mL de água foi lentamente adicionada. A mistura foi então aquecida a 70 °C e mantida em agitação vigorosa por mais 30 minutos. A mistura obtida foi extraída com acetato de etila e purificada em coluna cromatográfica (hexano). Além do material de partida, apenas um sólido amarelo cristalino foi obtido com 22% do rendimento, porém, análise posterior em RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C acusou se tratar de um produto policlorado (**24a'**). *A etapa de oxidação não funcionou para esse produto policlorado.*

### Compostos 25a a 30a



Fosfato de potássio anidro (419,3 mg, 1,98 mmol), 5-iodo-1-naftol (**22a**, 118,8 mg, 0,44 mmol), ácido borônico correspondente (RB(OH)<sub>2</sub>, 1,10 mmol) e NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15,2 mg, 0,02 mmol) foram adicionados a um tubo de Schlenk ao qual foi aplicado uma atmosfera de argônio. Então, com o auxílio de uma seringa de vidro de 10 mL, álcool *terc*-amílico anidro (1,5 mL) foi adicionado ao tubo selado. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 1 h, e então aquecida a 110 °C por mais 12 h em



UFMG

agitação. Após resfriamento à temperatura ambiente, 2,0 mL de uma solução de HCl (1,0 M) foram adicionados à mistura. O material resultante foi extraído com acetato de etila (10 mL), seco com MgSO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano 9:1 acetato de etila).

**5-fenil-1-naftol (25a):** O produto **25a** (71,7 mg, 0,32 mmol, rendimento de 74%) foi obtido como um sólido marrom.

**Faixa de fusão:** 95-100 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 8H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 141,3, 140,3, 133,3, 130,3, 128,4, 127,8, 127,4, 126,0, 125,0, 121,7, 121,3, 120,9, 119,1, 108,7.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>90</sup>

**5-p-tolueno-1-naftol (26a):** O produto **26a** (50,5 mg, 0,22 mmol, rendimento de 49%) foi obtido como um sólido marrom.

**Faixa de fusão:** 90-95 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,2 e 9,2 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H) 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 2,9 e 7,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 140,3, 137,1, 133,3, 130,1, 129,1, 127,7, 125,9, 125,0, 121,7, 121,1, 120,9, 119,2, 108,8, 108,7, 21,4.

**IV (KBr):** 3296 (*s*, OH), 2922 (*m*, =C-H), 2854 (*m*, CH<sub>3</sub>), 1406 (*F*, OH), 1250 (*F*, C-O), 782 (*F*, C-H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**5-(p-Trifluorometil)fenil-1-naftol (27a):** O produto **27a** (63,4 mg, 0,22 mmol, rendimento de 50%) foi obtido como um sólido marrom.

**Faixa de fusão:** 95-100 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8 e 10,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H).

---

90. Batt, D. G.; Jones, D. G.; Greca, S. L. Regioselectivity in the acid-catalyzed isomerization of 2-substituted 1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalenes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6704-6708.



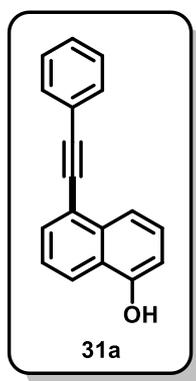
UFMG

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145,0, 135,0, 132,9, 130,6, 127,9, 126,5, 125,4, 124,9, 122,2, 121,7, 120,9, 118,6, 109,0, 108,9, 29,9.

IV (KBr): 3308 (s, OH), 2924 (m, =C-H), 1324 (s,  $\text{CF}_3$ ), 1128 (s, C-O), 782 (s,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

Os resíduos obtidos nas tentativas de síntese dos compostos **28a**, **29a** e **30a** foram analisados por CCD (hexano 9:1 acetato de etila) e comparados ao material de partida. Nestes três casos, nenhum produto da reação foi observado.

### 5-(feniletinil)-1-naftol (**31a**)



5-iodo-1-naftol (**22a**, 810 mg, 3 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (140 mg, 0,02 mmol) e  $\text{CuI}$  (18 mg, 0,09 mmol) foram adicionados a um tudo de Schlenk de 25 mL ao qual foi aplicado uma atmosfera de argônio. Então, fenilacetileno (975  $\mu\text{L}$ , 9 mmol), trietilamina (1,3 mL) e tolueno (10 mL) foram adicionados ao tubo selado. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 18 h. Após isso, o resíduo obtido foi diluído em diclorometano e lavado com água (3 x 20 mL). A fração orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 9:1 acetato de etila). O produto **31a** (513,0 mg, 2,1 mmol, rendimento de 70%) foi obtido como um sólido marrom.

**Faixa de fusão:** 76-80 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 6,80 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H).

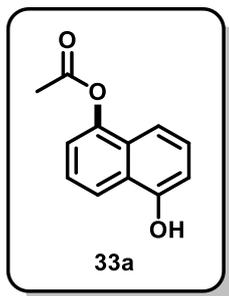
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151,7, 134,6, 131,6, 131,0, 128,4, 128,4, 126,7, 124,6, 124,3, 123,4, 122,5, 120,6, 119,0, 109,3, 94,2, 87,8.

Devido à sua instabilidade, não foi possível obter dados de IV para este composto.



UFMG

### Acetato de 5-hidroxinaftalen-1-ila (33a)



1,5-dihidroxinaftaleno (**32a**, 1,0 g, 6,24 mmol) e anidrido acético (5,0 mL, 52,9 mmol) foram adicionados a 6,0 mL de piridina. A mistura foi mantida sob agitação a 100 °C por 7 h. A solução resultante foi vertida em 100 mL de H<sub>2</sub>O e foi mantida em agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado e lavado com H<sub>2</sub>O (30 mL). Um sólido amarelo claro (produto di-acetilado) foi obtido e purificado em coluna cromatográfica (hexano 9:1 acetato de etila). O produto di-acetilado foi então dissolvido em 30 mL de uma mistura etanol 1:3 tolueno. Borohidreto de sódio (125,0 mg, 3,30 mmol) foi adicionado à mistura e a solução foi mantida sob agitação por 6 h a temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 9:1 acetato de etila). O produto **33a** (259,1 mg, 1,30 mmol, rendimento de 22%) foi obtido como um sólido verde.

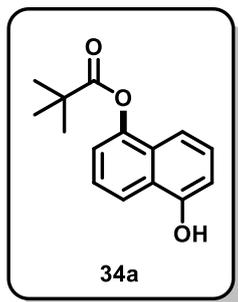
**Faixa de fusão:** 137-140 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 169,4, 153,3, 146,2, 127,8, 127,1, 124,7, 124,0, 120,0, 118,6, 112,5, 111,5, 20,6.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>67</sup>

### Pivalato de 5-hidroxinaftalen-1-ila (34a)



1,5-dihidroxinaftaleno (**32a**, 320,3 mg, 2,00 mmol), trietilamina (333  $\mu$ L, 2,40 mmol) e DMAP (24,0 mg, 0,20 mmol) foram adicionados a 10 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação contínua a temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução previamente preparada de cloreto de pivaloíla (293  $\mu$ L, 2,40 mmol) em 10 mL de diclorometano foi vagarosamente adicionada à solução por 4 h em agitação vigorosa a temperatura ambiente. O material resultante foi lavado com 10 mL de uma solução de NaHSO<sub>4</sub> (0,5 M), extraída com diclorometano, seca com MgSO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 2:1 acetato de etila). O produto **34a** (63,5 mg, 0,26 mmol, rendimento de 13%) foi obtido como um sólido marrom claro.

**Faixa de fusão:** 195-200 °C.

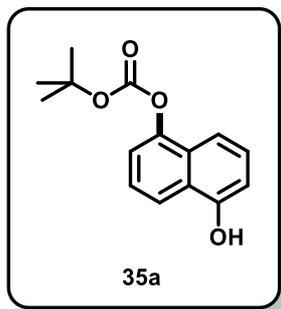
**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 10,34 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 176,3, 153,4, 153,2, 146,2, 127,9, 127,2, 125,8, 124,0, 120,0, 118,4, 111,0, 108,5, 26,9.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>91</sup>

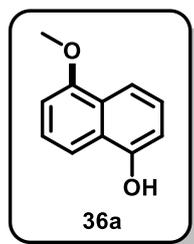
**91.** Correa, A.; León, T.; Martín, R. Ni-catalyzed carboxylation of C(sp<sup>2</sup>)- and C(sp<sup>3</sup>)-O bonds with CO<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1062-1069.

**(5-hidroxi-naftalen-1-il)carbonato de *tert*-butila (35a)**



1,5-dihidroxi-naftaleno (**32a**, 320,3 mg, 2,00 mmol), trietilamina (333  $\mu$ L, 2,40 mmol) e DMAP (24,0 mg, 0,20 mmol) foram adicionados a 10 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação contínua a temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução previamente preparada de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (552  $\mu$ L, 2,40 mmol) em 10 mL de diclorometano foi vagarosamente adicionada à solução por 4 h em agitação vigorosa a temperatura ambiente. O material resultante foi lavado com 10 mL de uma solução de  $\text{NaHSO}_4$  (0,5 M), extraída com diclorometano e seca com  $\text{MgSO}_4$ . Análise por CCD (hexano 2:1 acetato de etila) foi feita, comparando-se o material obtido com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

**5-metóxi-1-naftol (36a)**



1,5-dihidroxi-naftaleno (**32a**, 1,0 g, 6,24 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (862,5 mg, 6,25 mmol) foram adicionados a 20 mL de acetona sob agitação a temperatura ambiente por 3 h. Uma solução de iodometano (467  $\mu$ L, 7,50 mmol) em 5 mL de acetona foi adicionada vagarosamente à mistura a 0  $^\circ\text{C}$  e o sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 10 h. O excesso de base foi filtrado e lavado com acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 4:1 acetato de etila). O produto **36a** (431,5 mg, 2,50 mmol, rendimento de 40%) foi obtido como cristais verdes.

**Faixa de fusão:** 125-129  $^\circ\text{C}$ .



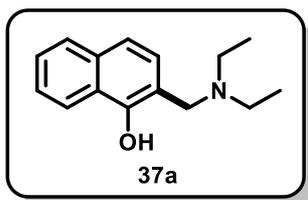
UFMG

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 2,0$  e 7,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 155,6, 151,4, 127,2, 125,5, 125,5, 125,4, 114,9, 113,9, 109,7, 104,7, 55,8.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>69</sup>

### 2-((dietilamino)metil)-1-naftol (37a)



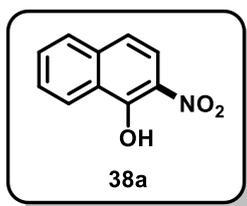
1-Naftol (**9a**, 721 mg, 5 mmol) foi dissolvido em 10 mL de metanol. À solução resultante, dietilamina (620  $\mu\text{L}$ , 6 mmol) e formaldeído 37% (410  $\mu\text{L}$ , 5,5 mmol) foram adicionados. A mistura final foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 1 h. O produto foi então concentrado e purificado em coluna cromatográfica (diclorometano). O produto **37a** (934,3 mg, 4,10 mmol, rendimento de 82%) foi obtido como um líquido vermelho escuro muito viscoso.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 11,08 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,64 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 154,2, 134,0, 127,5, 126,6, 126,0, 125,2, 124,9, 122,2, 118,1, 114,5, 57,3, 46,6, 11,4.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>49</sup>

### 2-nitro-1-naftol (38a)



1-Naftol (**9a**, 1,44 g, 10,0 mmol) foi dissolvido em 4 mL de ácido acético glacial em um balão de fundo redondo de 25 mL. A solução foi resfriada a  $-5$   $^{\circ}\text{C}$  em um banho de gelo, sob agitação. Ácido nítrico 40% (1,5 mL, 13,3 mmol) foi adicionado vagarosamente



UFMG

à solução a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a mistura foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por mais 10 h. Neste momento, um sólido preto em suspensão foi obtido. Esta suspensão foi vertida em 20 mL de água destilada gelada. A mistura foi extraída com clorofórmio (5 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 19:1 acetato de etila). O produto **38a** (378,3 mg, 2,00 mmol, rendimento de 20%) foi obtido como cristais amarelos.

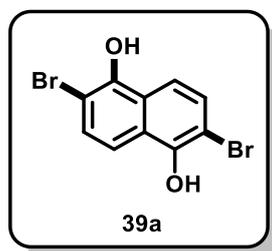
**Faixa de fusão:** 120-123  $^{\circ}\text{C}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 12,15 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,09$ , 1H), 7,64 (t,  $J = 7,52$  Hz, 1H), 7,54 (t,  $J = 7,62$ , 1H), 7,25 (d,  $J = 9,34$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 155,9, 137,6 131,6, 128,5, 128,0, 127,2, 125,3, 125,3, 120,4, 119,6.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>73</sup>

### 2,6-dibromo-1,5-dihidroxinaftaleno (39a)



1,5-Dihidroxinaftaleno (**32a**, 1,1 g, 7,00 mmol) e diisopropilamina (100  $\mu\text{L}$ , 0,70 mmol) foram adicionados a 20 mL de acetonitrila. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 10 a 20 min. Uma solução de *N*-bromossuccinimida (NBS) (1,4 g, 7,80 mmol) em 5 mL de DMF foi adicionada vagarosamente à mistura. A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 7 h. O material resultante foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica (hexano 4:1 acetato de etila). O produto **39a** (1,1 g, 3,50 mmol, rendimento de 50%) foi obtido como um sólido branco levemente amarelado.

**Faixa de decomposição:** 175-180  $^{\circ}\text{C}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,70 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,99 (s, 2H).

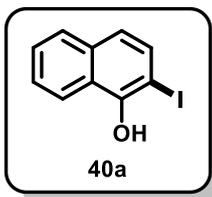
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 148,3, 129,0, 124,9, 116,1, 105,6.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>75</sup>



UFMG

### 2-iodo-1-naftol (40a)



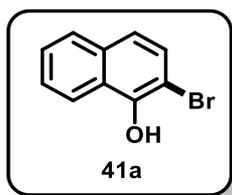
1-Naftol (**9a**, 1,44 g, 10,0 mmol) e iodo (1,01 g, 4,0 mmol) foram dissolvidos em 5 mL de etanol. O sistema foi mantido sob refluxo a 78-80 °C, sob agitação vigorosa, até completa solubilização do substrato. Uma solução previamente preparada de ácido iódico (351,8 mg, 2,0 mmol) em água (1,0 mL) foi adicionada vagarosamente, com muito cuidado, à mistura. Após cinco minutos de reação, o sistema foi resfriado e o precipitado foi filtrado e lavado com etanol frio (3 x 10 mL). A pureza do precipitado obtido foi checada por análise em CCD (hexano 2:3 acetato de etila). O produto **40a** foi obtido como um sólido marrom (422,0 mg, 1,56 mmol, rendimento de 16%).

**Faixa de fusão:** 100-105 °C.

**IV (KBr):** 3424 (*m*, OH), 1368 (*m*, OH), 1224 (*m*, C-O), 766 (*F*, C-I)  $\text{cm}^{-1}$ .

*Devido à sua baixa solubilidade nos solventes deuterados disponíveis no laboratório, os espectros de RMN não puderam ser obtidos.*

### 2-bromo-1-naftol (41a)



1-Naftol (**9a**, 250,0 mg, 1,75 mmol) e diisopropilamina (25  $\mu\text{L}$ , 0,17 mmol) foram adicionados a 5 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação a 40 °C até completa solubilização do substrato, então *N*-bromossuccinimida (339,5 mg, 1,90 mmol) foi vagarosamente adicionada à solução durante 8 h. Após atingir a temperatura ambiente, 1,0 mL de uma mistura de  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (1:9) foi adicionado à solução. O material resultante foi extraído com diclorometano (10 mL) e seco com  $\text{MgSO}_4$ . A fase orgânica foi então concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (tolueno). O produto **41a** (277,2 mg, 1,24 mmol, rendimento de 71%) foi obtido como um sólido branco levemente amarelado.



UFMG

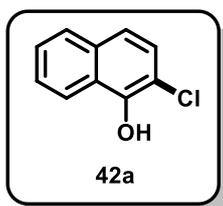
**Faixa de fusão:** 55-60 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,22-8,19 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 148,4, 133,9, 128,5, 127,8, 127,0, 126,3, 124,6, 122,5, 121,5, 104,2.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>70</sup>

### 2-cloro-1-naftol (42a)



1-Naftol (**9a**, 1,44 g, 10,0 mmol) foi dissolvido em 100 mL de éter de petróleo. Uma solução previamente preparada de ácido acético glacial (4,0 mL, 65,0 mmol), peróxido de hidrogênio 31% (2,0 mL, 65,0 mmol) e ácido clorídrico 37% (1,0 mL, 10 mmol) foi adicionada à reação. A solução final foi mantida sob agitação e refluxo a 50 °C por 1 h. A mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente, diluída em diclorometano (100 mL) e extraída com água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano 9:1 acetato de etila). O produto **42a** (458,0 mg, 2,56 mmol, rendimento de 26%) foi obtido como um sólido amarelo claro.

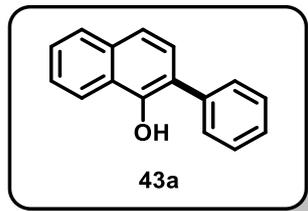
**Faixa de fusão:** 57-60 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,25 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,04 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 147,3, 133,4, 127,8, 126,8, 126,3, 126,1, 124,6, 122,3, 121,1, 113,8.

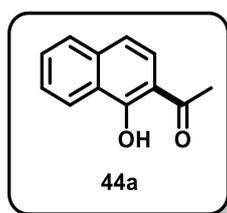
*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>71</sup>

### 2-fenil-1-naftol (43a)



Fosfato de potássio anidro (419,3 mg, 1,98 mmol), 2-iodo-1-naftol (**42a**, 118,8 mg, 0,44 mmol), ácido fenilborônico (134,1 mg, 1,10 mmol) e  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  (15,2 mg, 0,02 mmol) foram adicionados a um tubo de Schlenk ao qual foi aplicado uma atmosfera de argônio. Então, com o auxílio de uma seringa de vidro de 10 mL, álcool *terc*-amílico anidro (1,5 mL) foi adicionado ao tubo selado. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 1 h, e então aquecida a 110 °C por mais 12 h em agitação. Após resfriamento à temperatura ambiente, 2,0 mL de uma solução de HCl solução (1,0 M) foram adicionados à mistura. O material resultante foi extraído com acetato de etila (10 mL), seco com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. Análise por CCD (hexano 4:1 acetato de etila) foi feita, comparando-se o material obtido com o material de partida. Nenhum produto da reação foi observado.

### 1-(1-hidroxinaftalen-2-il)etan-1-ona (44a)



Cloreto de zinco (724,6 mg, 2,4 mmol) foi adicionado a 1,16 mL de ácido acético glacial. A mistura foi mantida em agitação e refluxo a 118 °C até completa solubilização do sal. 1-Naftol (**9a**, 289,8mg, 2,0 mmol) foi adicionado ao sistema que foi mantido em refluxo por mais 24 h. Após isso, o material obtido foi resfriado à temperatura ambiente e vertido em 10 mL de água destilada. Neste momento, formou-se um precipitado amarelo cristalino, que foi filtrado e lavado com água gelada. O produto **44a** (225,4 mg, 1,22 mmol, rendimento de 61%) foi obtido como um sólido amarelo.

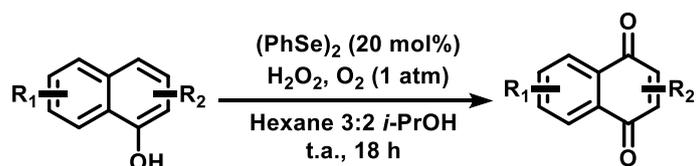
**Faixa de fusão:** 90-91 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 14,01 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 2,67 (s, 3H).

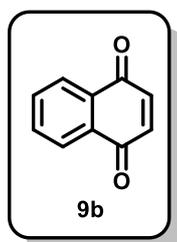
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 204,3, 162,5, 137,4, 130,0, 127,4, 125,9, 125,3, 124,9, 124,5, 118,3, 113,3, 26,8.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.<sup>74</sup>

### 5.5. Procedimento geral de oxidação dos naftóis usando 20 mol% de $(\text{PhSe})_2$



Disseleneto de difenila (12,3 mg; 20 mol%) foi adicionado a 4,0 mL de uma mistura de hexano 3:2 isopropanol em um balão de fundo redondo de 25 mL sob agitação a temperatura ambiente. Então, 2,0 mL de peróxido de hidrogênio foram adicionados e a mistura amarela resultante foi mantida sob agitação até que se tornasse incolor. Após isso, 0,20 mmol do naftol correspondente foi adicionado à solução e uma atmosfera de oxigênio puro (1 atm) foi aplicada. Após 18 h sob agitação constante, a mistura resultante foi extraída com diclorometano (10 mL) e seca sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica nas condições especificadas a seguir.



**1,4-Naftoquinona (9b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **9b** (13,3 mg, 0,08 mmol, rendimento de 42%) como cristais amarelos.

**Faixa de fusão:** 122-125 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,04 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,95 (s, 2H).

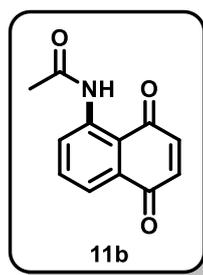
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 185,1, 138,7, 134,0, 132,0, 126,5, 126,4.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.<sup>92</sup>

92. Maphoru, M. V.; Heveling, J.; Pillai, S. K. Solvent and temperature effects on the platinum-catalyzed oxidative coupling of 1-naphthols. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 331-337.



UFMG



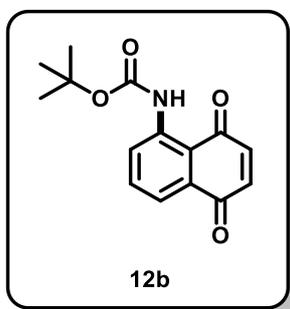
**5-Acetamido-1,4-naftoquinona (11b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **11b** (29,3 mg, 0,14 mmol, rendimento de 68%) como um sólido marrom.

**Faixa de fusão:** 170-173 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 11,81 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 189,1, 184,5, 170,0, 141,4, 139,9, 138,0, 135,8, 132,2, 126,0, 122,0, 116,0, 25,7.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>93</sup>



**(1,4-Naftoquinon-5-il)-carbamato de terc-butila (12b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **12b** (39,9 mg, 0,15 mmol, rendimento de 73%) como cristais amarelos.

**Faixa de fusão:** 162-166 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 11,14 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* = 8,5 e 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,5 e 1,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

93. Suchard, O.; Kane, R.; Roe, B. J.; Zimmermann, E.; Jung, C.; Waske, P. A.; Mattay, J.; Oelgemöller, M. Photooxygenations of 1-naphthols: an environmentally friendly access to 1,4-naphthoquinones. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1467-1473.

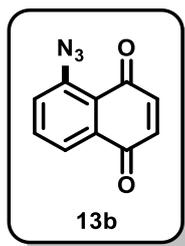


UFMG

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 188,6, 184,7, 153,0, 142,5, 140,2, 137,8, 135,5, 132,5, 124,7, 120,9, 115,7, 81,5, 28,4.

**IV (KBr):** 3209 (w, N-H) 2924 (m, =C-H), 2853 (w,  $\text{CH}_3$ ), 1720 (s, C=O), 1664 (m, C=C), 1365 (m, C-N), 1145 (s, C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM-IES (+):** 296,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Calc. para  $(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na})^+$ :** 296,1.



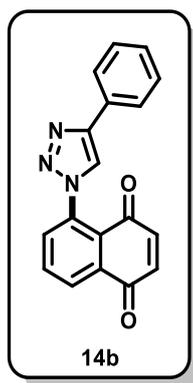
**5-Azido-1,4-naftoquinona (13b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **13b** (21,5 mg, 0,11 mmol, rendimento de 54%) como um sólido vermelho escuro.

**Faixa de decomposição:** 115-117 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,93 (dd,  $J = 7,6$  e 1,0 Hz, 1H), 7,73 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,12$  e 1,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 184,4, 183,7, 140,5, 136,8, 134,4, 135,5, 133,0, 128,1, 126,2, 123,8.

*O composto 13b não é estável, logo os espectros no IV e de massas não puderam ser obtidos.*



**5-(4-Fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,4-naftoquinona (14b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **14b** (44,6 mg, 0,15 mmol, rendimento de 74%) como cristais alaranjados.

**Faixa de fusão:** 120-124 °C.



UFMG

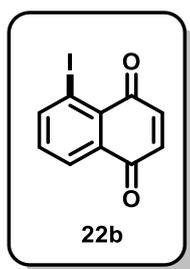
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,36 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,83 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,37 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 183,7, 183,1, 147,9, 140,1, 137,4, 135,7, 134,4, 134,0, 133,7, 130,4, 129,1, 128,5, 126,1, 122,2.

**IV (KBr):** 3128 (f, =C-H), 1668 (F, C=O), 1588 (f, C=C), 1324 (m, C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM-IES (+):** 302,0920 [M+H]<sup>+</sup>. **Calc. para ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ )<sup>+</sup>:** 302,0924.

Foi possível a obtenção de um monocristal do composto **14b** através da difusão de vapor de éter de petróleo em uma solução do substrato em diclorometano. Este cristal foi submetido à análise de difração de raios-X, de onde a estrutura pôde ser inequivocamente corroborada.



**5-Iodo-1,4-naftoquinona (22b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **22b** (56,8 mg, 0,20 mmol, rendimento de 100%) como cristais vermelhos.

**Faixa de fusão:** 171-174 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,36 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H).

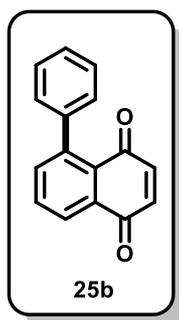
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 183,7, 183,3, 148,3, 139,9, 137,2, 134,4, 133,8, 130,8, 127,7, 92,9.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>94</sup>

**94.** Jardim, G. A. M.; da Silva Júnior, E. N.; Bower, J. F. Overcoming naphthoquinone deactivation: rhodium-catalyzed C-5 selective C-H iodination as a gateway to functionalized derivatives. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3780-3784.



UFMG



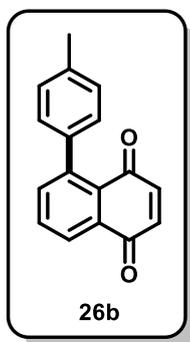
**5-Fenil-1,4-naftoquinona (25b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **25b** (23,4 mg, 0,10 mmol, rendimento de 50%) como cristais amarelos.

**Faixa de fusão:** 152-156 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,09 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,65 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,87 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 185,3, 185,2, 143,8, 141,1, 140,4, 137,6, 137,1, 133,4, 132,9, 129,2, 128,2, 128,2, 127,5, 126,5.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>95</sup>



**5-(*p*-Metil)fenil-1,4-naftoquinona (26b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **26b** (40,7 mg, 0,16 mmol, rendimento de 82%) como cristais alaranjados.

<sup>95</sup> Jardim, G. A. M.; Silva, T. L.; Goulart, M. O. F.; Simone, C. A.; Barbosa, J. M. C.; Salomão, K.; Castro, S. L.; Bower, J. F.; da Silva Júnior, E. N. Rhodium-catalyzed C-H bond activation for the synthesis of quinonoid compounds: significant anti-*Trypanosoma cruzi* activities and electrochemical studies of functionalized quinones. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 406-419.



UFMG

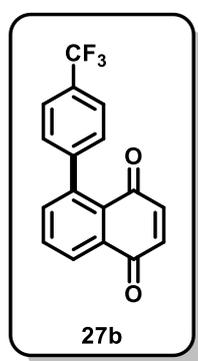
**Faixa de fusão:** 148-153 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,15 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,72 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,94 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 185,5, 185,3, 144,0, 140,5, 138,1, 137,8, 137,3, 137,1, 133,5, 132,9, 129,3, 129,0, 128,2, 126,4, 21,4.

**IV (KBr):** 2919 (*m*, =C-H), 2853 (*m*,  $\text{CH}_3$ ), 1661 (*s*, C=O), 1325 (*s*,  $\text{CH}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM-IES (+):** 271,0729  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Calc. para  $(\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na})^+$ :** 271,0735.



**5-(*p*-Trifluorometil)fenil-1,4-naftoquinona (27b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **27b** (60,5 mg, 0,20 mmol, rendimento de 100%) como cristais amarelos.

**Faixa de fusão:** 150-155 °C.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,22 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,78 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,98 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H).

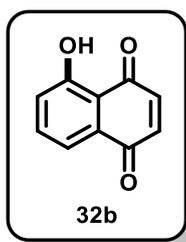
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 185,2, 184,9, 144,9, 142,3, 140,2, 137,5, 137,2, 133,5, 133,2, 129,2, 128,7, 127,2, 125,2, 125,2.

**IV (KBr):** 2923 (*m*, =C-H), 1663 (*F*, C=O), 1323 (*F*,  $\text{CF}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM-IES (+):** 303,0628  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **Calc. para  $(\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_2)^+$ :** 303,0627.



UFMG



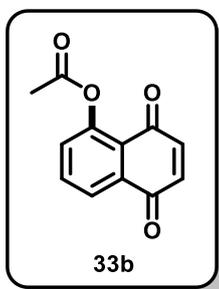
**5-Hidroxi-1,4-naftoquinona (32b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **32b** (13,6 mg, 0,08 mmol, rendimento de 39%) como um sólido marrom.

**Faixa de fusão:** 152-154 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 11,81 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,6 e 1,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 190,4, 184,4, 161,6, 139,7, 138,8, 136,7, 131,9, 124,6, 119,3, 115,1.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>96</sup>



**5-Acetoxy-1,4-naftoquinona (33b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **33b** (29,4 mg, 0,14 mmol, rendimento de 68%) como cristais amarelos.

**Faixa de fusão:** 146-149 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,7 Hz), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

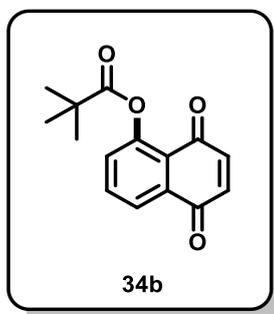
<sup>96</sup> Ahmad, S.; Yadav, K. K.; Narang, U.; Bhattacharya, S.; Singh, S. J.; Chauhan, S. M. S. Synthesis, properties and singlet oxygen generation of thiazolidinone double bond linked porphyrin at *meso* and *β*-position. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 36090-36095.



UFMG

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 204,3, 185,0, 184,3, 143,7, 138,7, 134,3, 132,3, 130,8, 128,6, 127,5, 30,9.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.<sup>97</sup>



**Pivalato de 1,4-naftoquinon-5-ila (34b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **34b** (36,7 mg, 0,14 mmol, rendimento de 71%) como cristais alaranjados.

**Faixa de fusão:** 108-112 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,04 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,74 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 184,5, 183,7, 176,7, 150,2, 140,1, 137,3, 134,7, 133,7, 129,9, 125,0, 123,9, 39,3, 27,3.

IV (KBr): 2925 (m, =C-H), 2855 (m,  $\text{CH}_3$ ), 1752 (m, C=O), 1663 (s, C=O), 1106 (s, C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

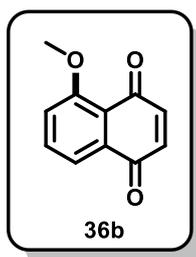
EM-IES (+): 281,0783  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Calc. por  $(\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na})^+$ : 281,0790.

Foi possível a obtenção de um monocristal do composto **34b** através da difusão de vapor de éter de petróleo em uma solução do substrato em diclorometano. Este cristal foi submetido à análise de difração de raios-X, de onde a estrutura pôde ser inequivocamente corroborada.

97. Montenegro, R. C.; Araújo, A. J.; Molina, M. T.; Marinho Filho, J. D. B.; Rocha, D. D.; López-Monterro, E.; Goulart, M. O. F.; Bento, E. S.; Alves, A. P. N. N.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V. Cytotoxic activity of naphthoquinones with special emphasis on juglone and its 5-O-methyl derivative. *Chem.-Biol. Int.* **2010**, *184*, 439-448.



UFMG



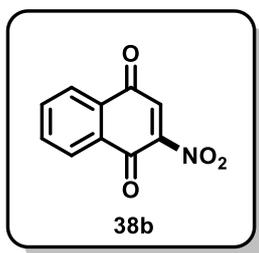
**5-Metóxi-1,4-naftoquinona (36b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **36b** (29,7 mg, 0,16 mmol, rendimento de 79%) como cristais amarelos.

**Faixa de fusão:** 176-178 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 7,73-7,65 (m, 2H), 7,30 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 185,4, 184,5, 159,8, 141,1, 136,4, 135,2, 134,2, 119,9, 119,4, 118,1, 56,7.

*Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.*<sup>95</sup>



**2-Nitro-1,4-naftoquinona (38b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **38b** (12,2 mg, 0,06 mmol, rendimento de 30%) como um sólido amarelo.

**Faixa de fusão:** 112-115 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 12,07 (s, 1H), 8,00 (dd,  $J = 7,67$  e 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 7,61$  e 0,9 Hz, 1H), 7,83 (td,  $J = 7,56$  e 1,3 Hz, 1H), 7,73 (td,  $J = 7,53$  e 1,2 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 182,8, 173,0, 158,8, 135,9, 134,9, 132,7, 132,1, 130,5, 126,2, 126,0.

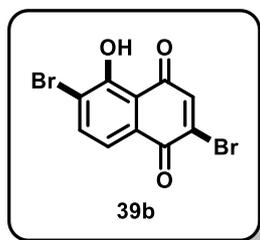
**IV (KBr):** 3322 (*F*, NH<sub>2</sub>residual), 1692 (*F*, C=O), 1662 (*F*, C=O), 1594 (*F*, NO<sub>2</sub>), 1350 (*F*, NO<sub>2</sub>), 1278 (*F*, C-N), 760 (*m*, NO<sub>2</sub>), 722 (*m*, C-H) cm<sup>-1</sup>.

**PS-EM (+):** 203,0 [M]<sup>+</sup>. **Calc. para (C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup>:** 203,0.



UFMG

O composto **44b** já foi descrito na literatura.<sup>76</sup> Dados espectrais obtidos em aparelhos modernos de RMN, IV e massas estão listados aqui, no entanto, contam com a presença do seu subproduto de redução, a 2-amino-1,4-naftoquinona.



**2,6-Dibromo-5-hidróxi-1,4-naftoquinona (39b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **39b** (36,0 mg, 0,11 mmol, rendimento de 54%) como cristais marrons.

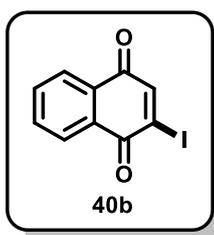
**Faixa de fusão:** 183-185 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 12,43 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 187,6, 177,0, 158,5, 141,6, 140,1, 139,9, 129,9, 121,5, 120,5, 115,2.

**IV (KBr):** 3430 (*f*, OH), 1676 (*F*, C=O), 1424 (*F*, OH), 1242 (*F*, C-O), 694 (*m*, C-Br) cm<sup>-1</sup>.

O composto **39b** já foi descrito na literatura.<sup>98</sup> Dados espectrais obtidos em aparelhos modernos de RMN e de IV estão listados aqui.



**2-Iodo-1,4-naftoquinona (40b):** Após purificação em coluna cromatográfica (hexano3 :7 acetato de etila), obteve-se o produto **40b** (25,6 mg, 0,09 mmol, rendimento de 45%) como um sólido alaranjado.

**Faixa de fusão:** 112-116 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,16 (dd, *J* = 7,5 e 1,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,5 e 1,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (m, 2H).

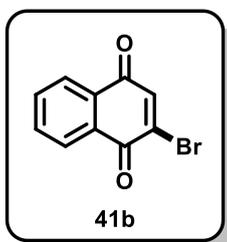
98. Carter, A. H.; Race, E.; Rowe, F. M. The bromination of 1:5-dihydroxy- and 1:5-diacetoxy-naphthalene, 5-methoxy-1-naphthol, and 1:5-dimethoxynaphthalene. *J. Chem. Soc.* **1942**, 236-239.



UFMG

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182,2, 178,9, 148,5, 134,5, 134,1, 131,9, 129,8, 128,3, 127,1, 123,2.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.<sup>99</sup>



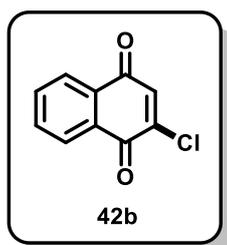
**2-Bromo-1,4-naftoquinona (41b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **41b** (47,4 mg, 0,20 mmol, rendimento de 100%) como um sólido amarelo claro.

**Faixa de fusão:** 128-132 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182,5, 178,0, 140,5, 140,3, 134,5, 134,2, 131,9, 131,1, 127,9, 127,0.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.<sup>100</sup>



**2-Cloro-1,4-naftoquinona (42b):** Após purificação em coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se o produto **42b** (23,9 mg, 0,12 mmol, rendimento de 62%) como um sólido vermelho escuro.

**Faixa de fusão:** 72-75 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,11 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,15 (s, 1H).

99. Perez, A. L.; Lamoureux, G.; Herrera, A. Synthesis of iodinated naphthoquinones using morpholine-iodine complex. *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 3389-3397.

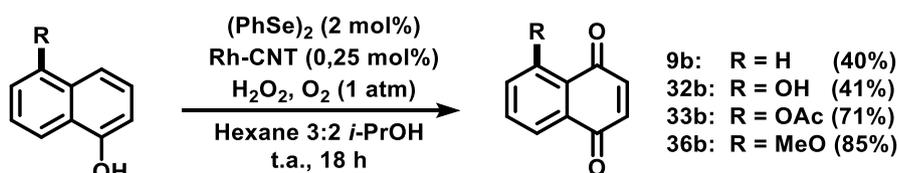
100. Brimble, M. A.; Bachu, P.; Sperry, J. Enantioselective synthesis of an analogue of Nanaomycin A. *Synthesis* **2007**, *18*, 2887-2893.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182,9, 178,2, 146,6, 136,1, 134,7, 134,4, 132,0, 131,5, 127,7, 127,0.

Dados espectrais obtidos estão de acordo com os observados na literatura.<sup>101</sup>

No processo de síntese dos compostos **10b**, **31b**, **35b**, **37b** e **44b**, após a etapa de extração com diclorometano, assim como nos demais, foi feita uma análise por CCD (tolueno). Comparando-se o material obtido com o material de partida, não observou-se nenhum produto da reação, com exceção na obtenção do composto **10b**, onde uma mistura complexa de produtos foi observada, da qual nenhum deles pôde ser isolado.

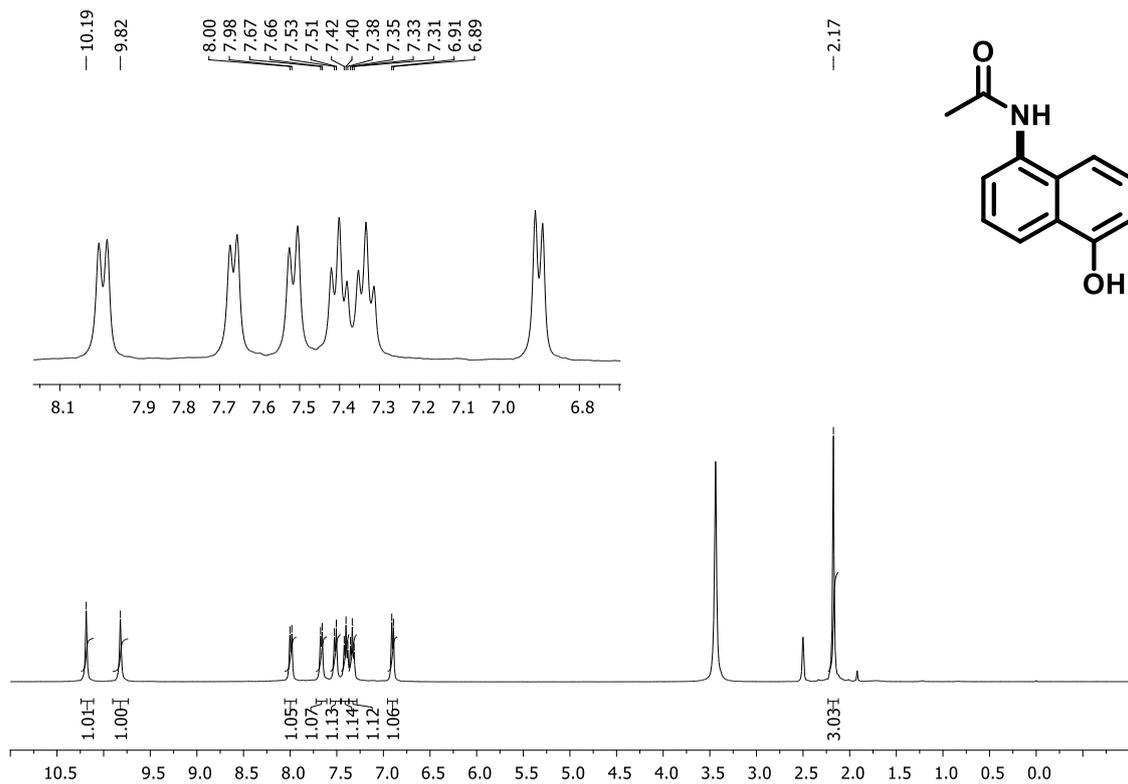
### 5.6. Procedimento geral de oxidação dos naftóis usando 2 mol% de $(\text{PhSe})_2$ e 0,25 mol% de Rh-CNT



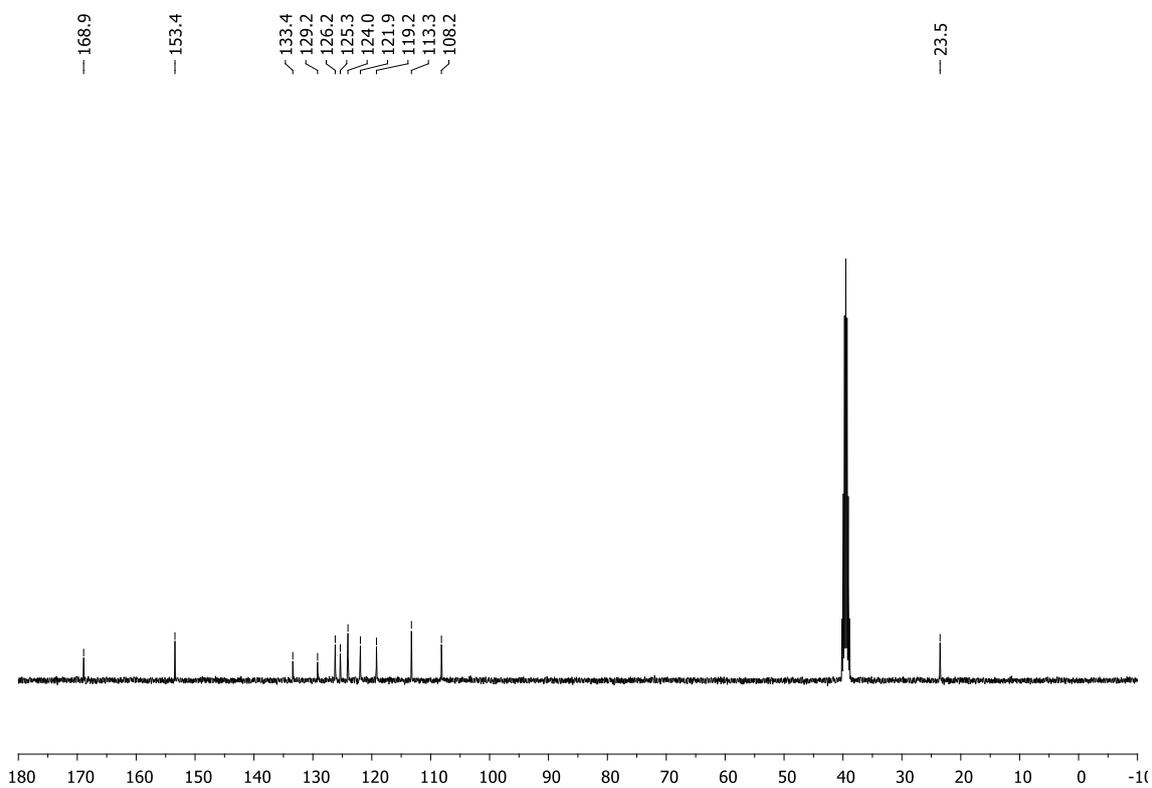
Disseleneto de difenila (1,2 mg; 2 mol%) foi adicionado a 4,0 mL de uma mistura de hexano 3:2 isopropanol em um balão de fundo redondo de 25 mL sob agitação a temperatura ambiente. Então, 2,0 mL de peróxido de hidrogênio foi adicionado e a mistura amarela resultante foi mantida sob agitação até que se tornasse incolor. Após isso, 333  $\mu\text{L}$  (0,25 mol%) de uma suspensão de Rh-CNT em água (1,5 mM) e 0,20 mmol do naftol correspondente foram adicionados à solução e uma atmosfera de oxigênio puro (1 atm) foi aplicada. Após 18 h sob agitação constante, a mistura resultante foi extraída com diclorometano (10 mL) e seca sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (tolueno).

101. Neufeind, S.; Hülsken, N.; Neudörfl, J.-M.; Schlöler, N.; Schmalz, H.-G. Total synthesis of cyclo-Mumbaistatin analogues through anionic homo-Fries rearrangement. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2633-2641.

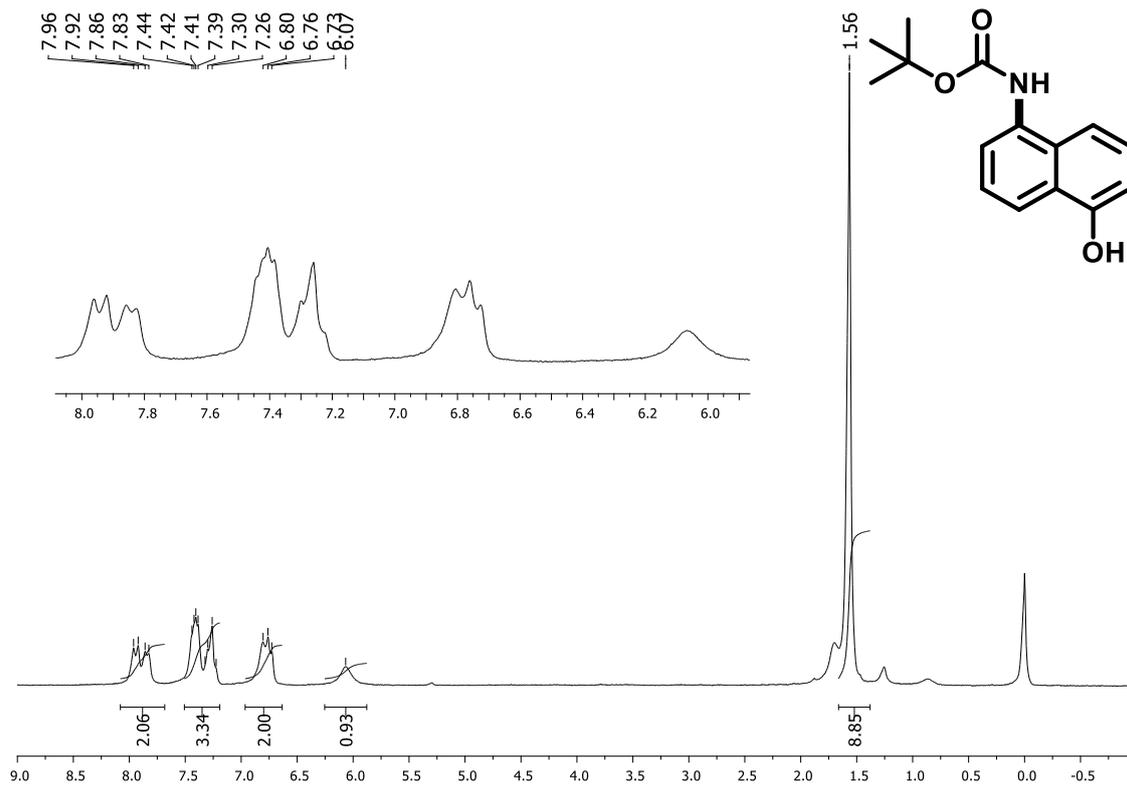
## **Anexos**



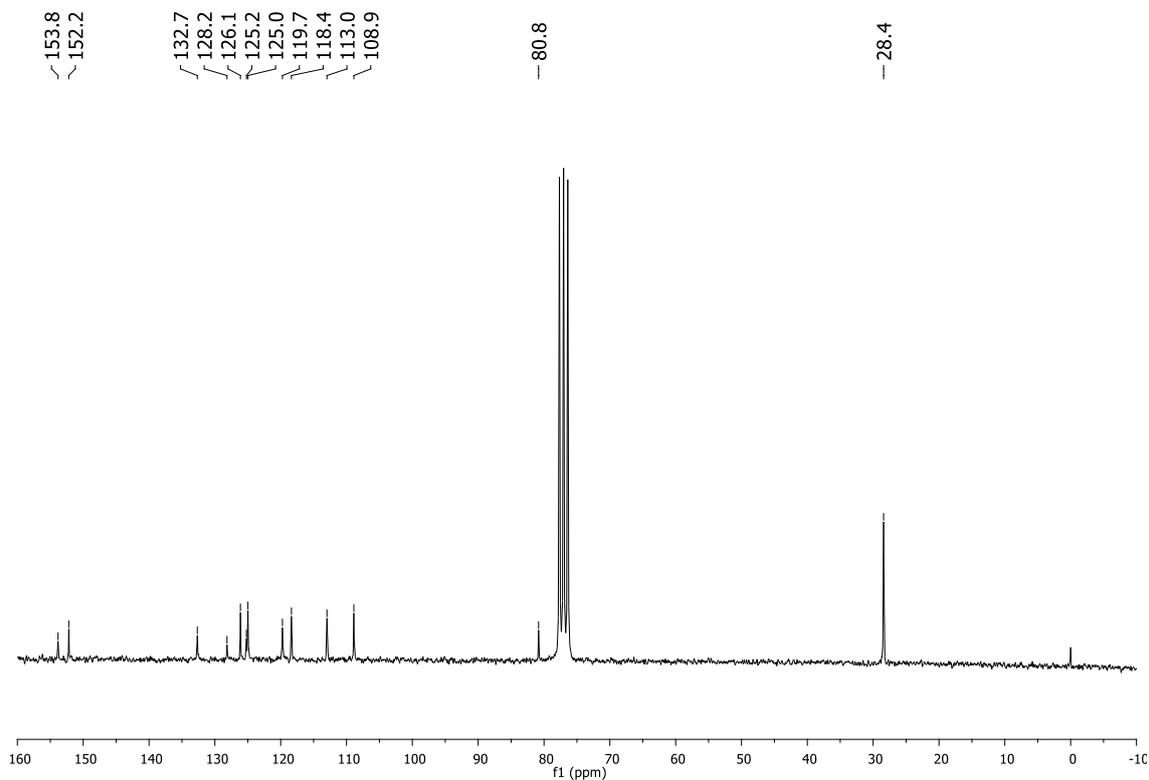
**Figura 23.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **11a**.



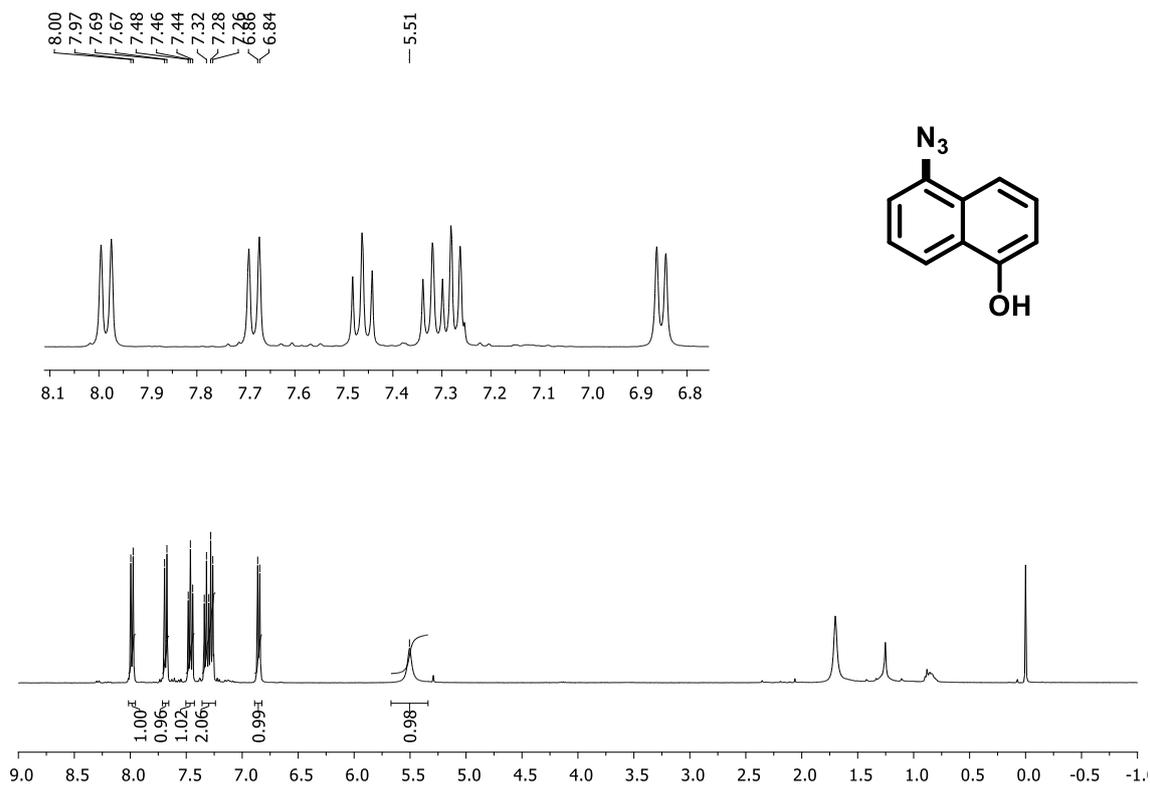
**Figura 24.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **11a**.



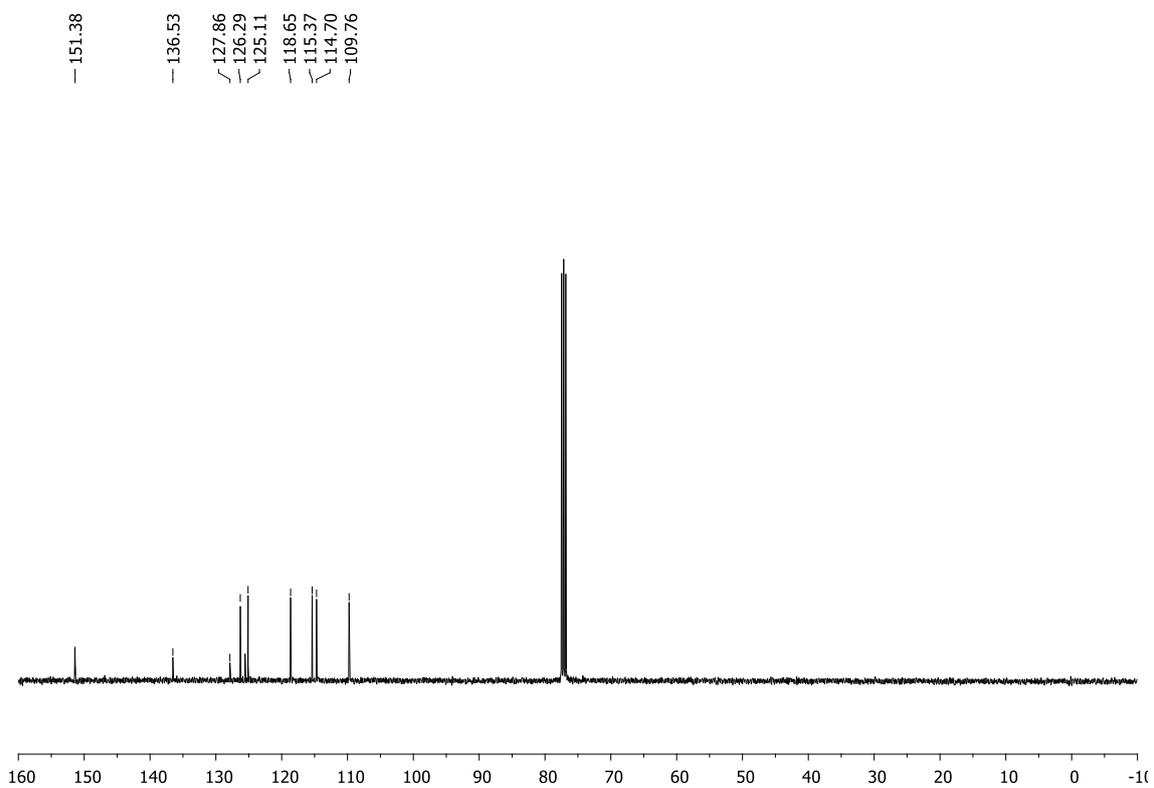
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12a**.



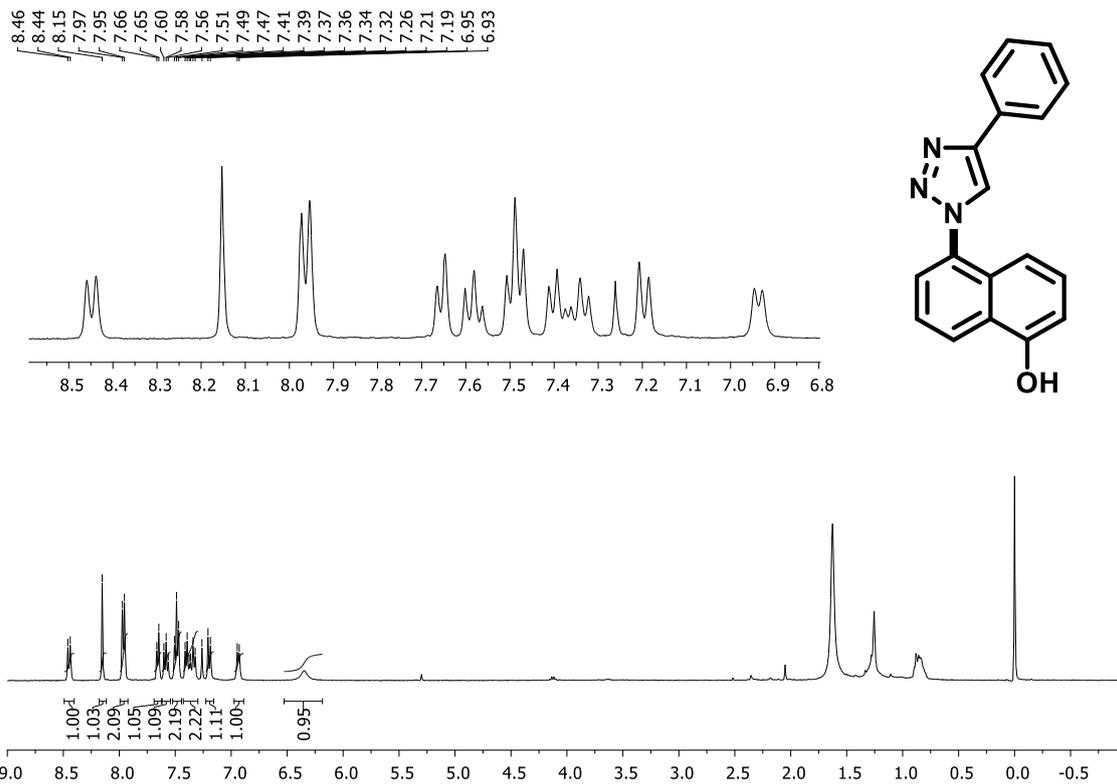
**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12a**.



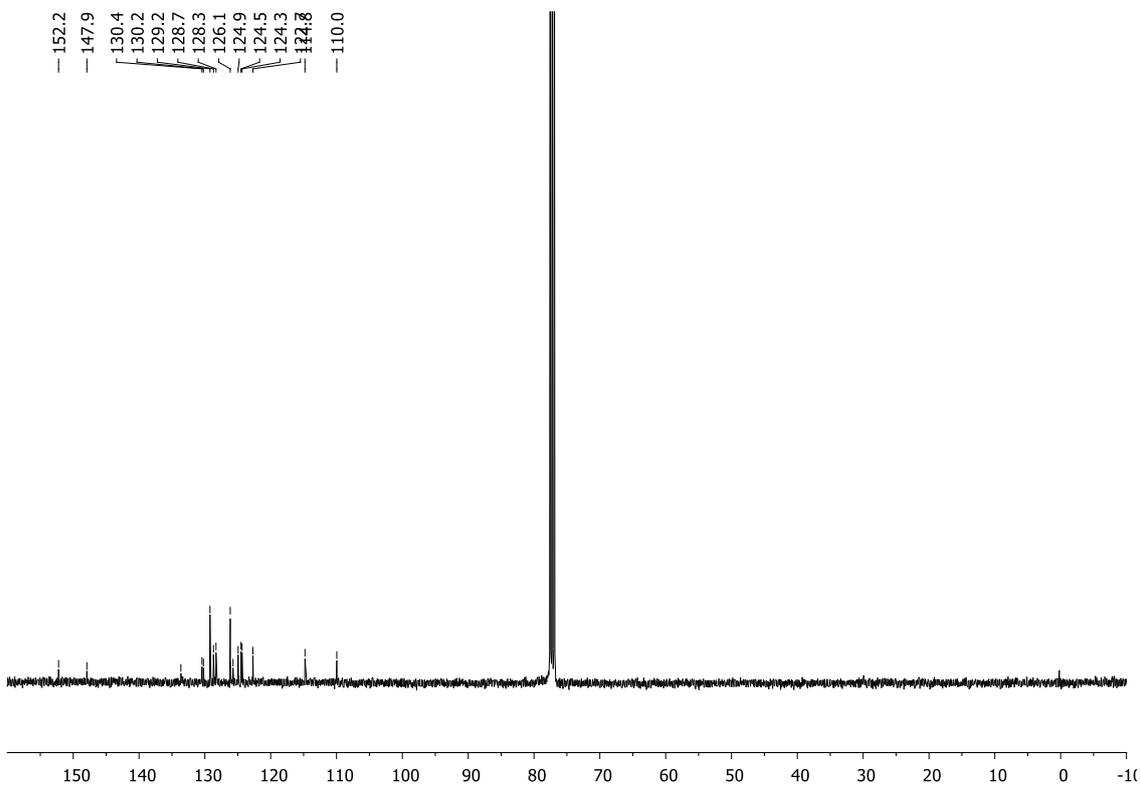
**Figura 27.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **13a**.



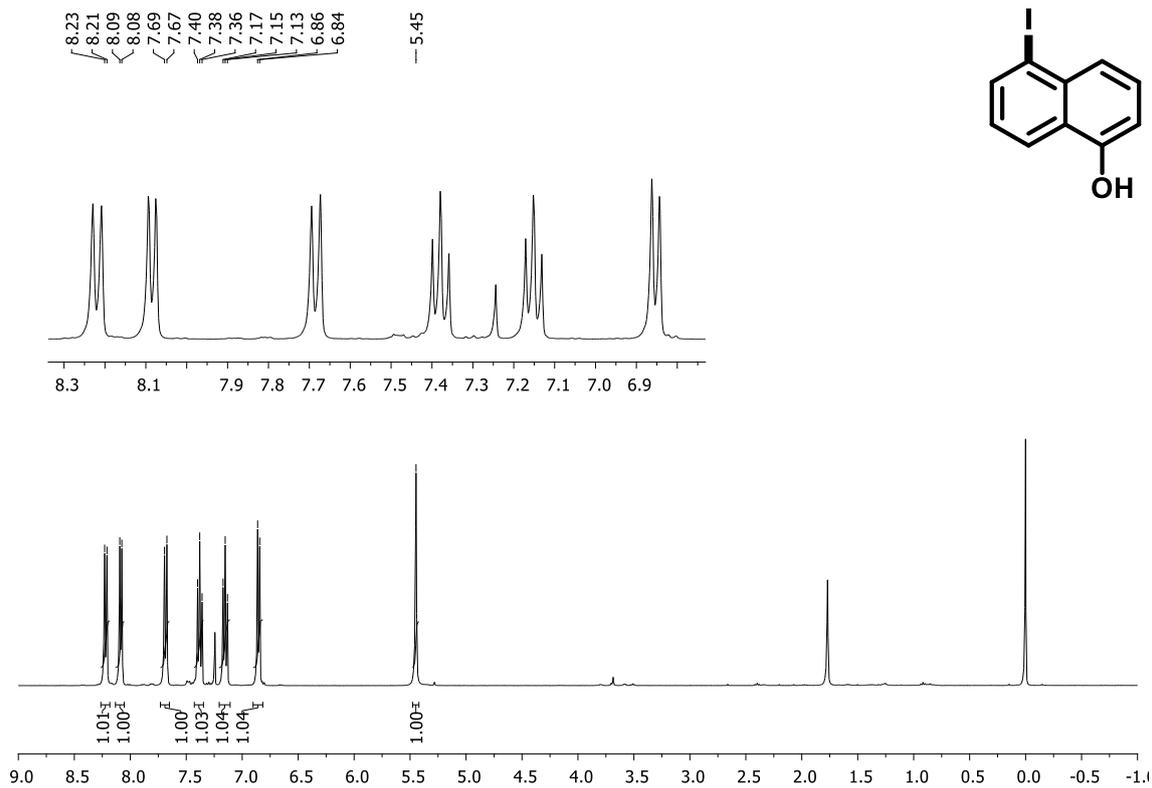
**Figura 28.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **13a**.



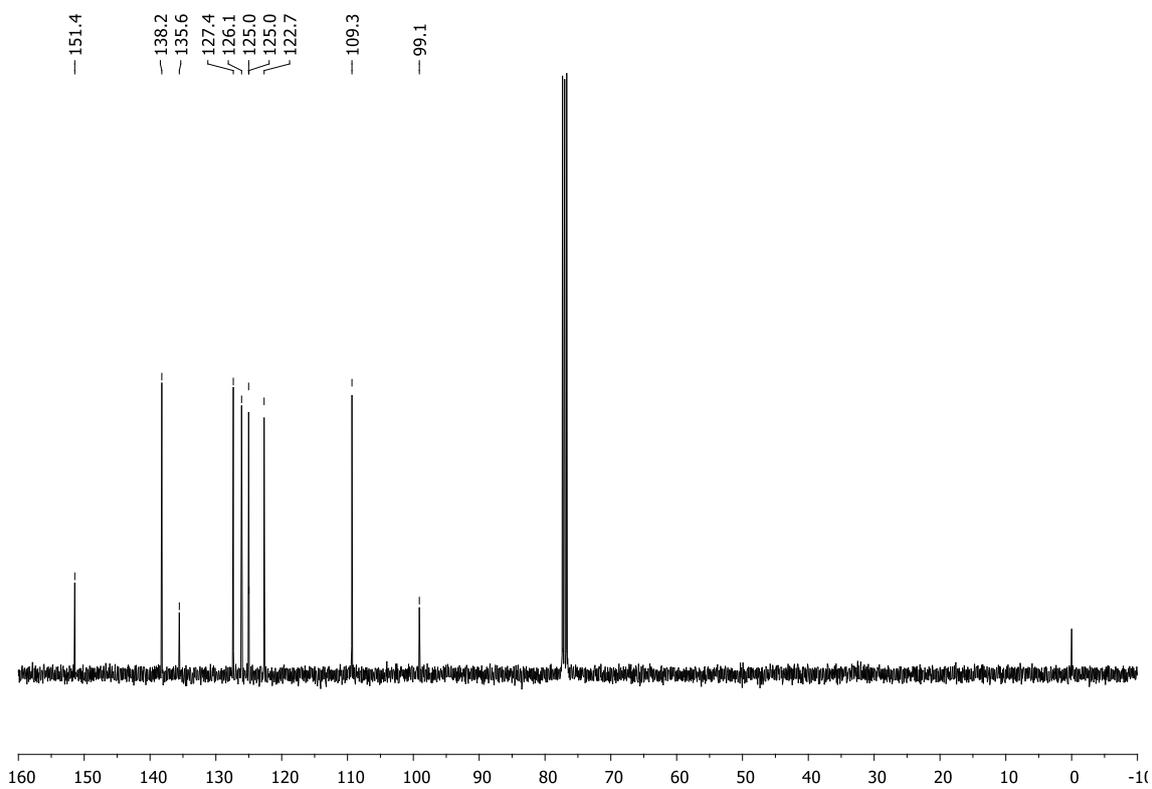
**Figura 29.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14a**.



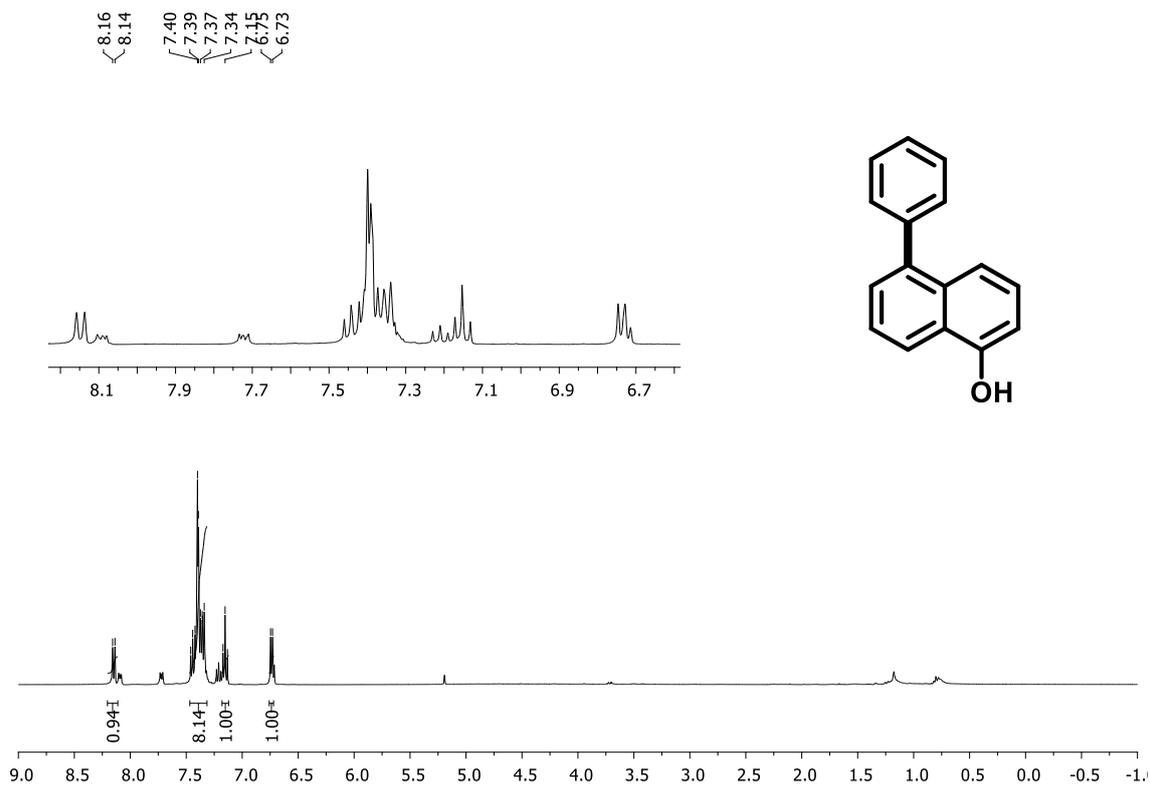
**Figura 30.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14a**.



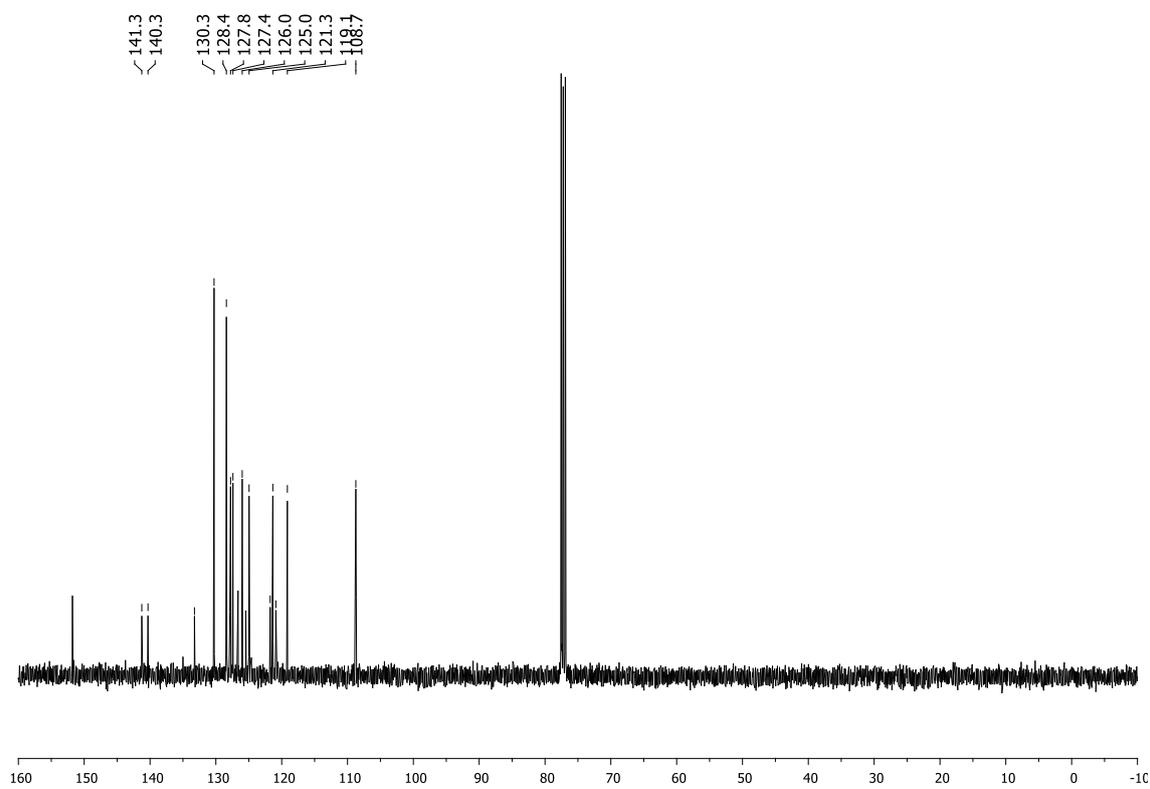
**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 22a.



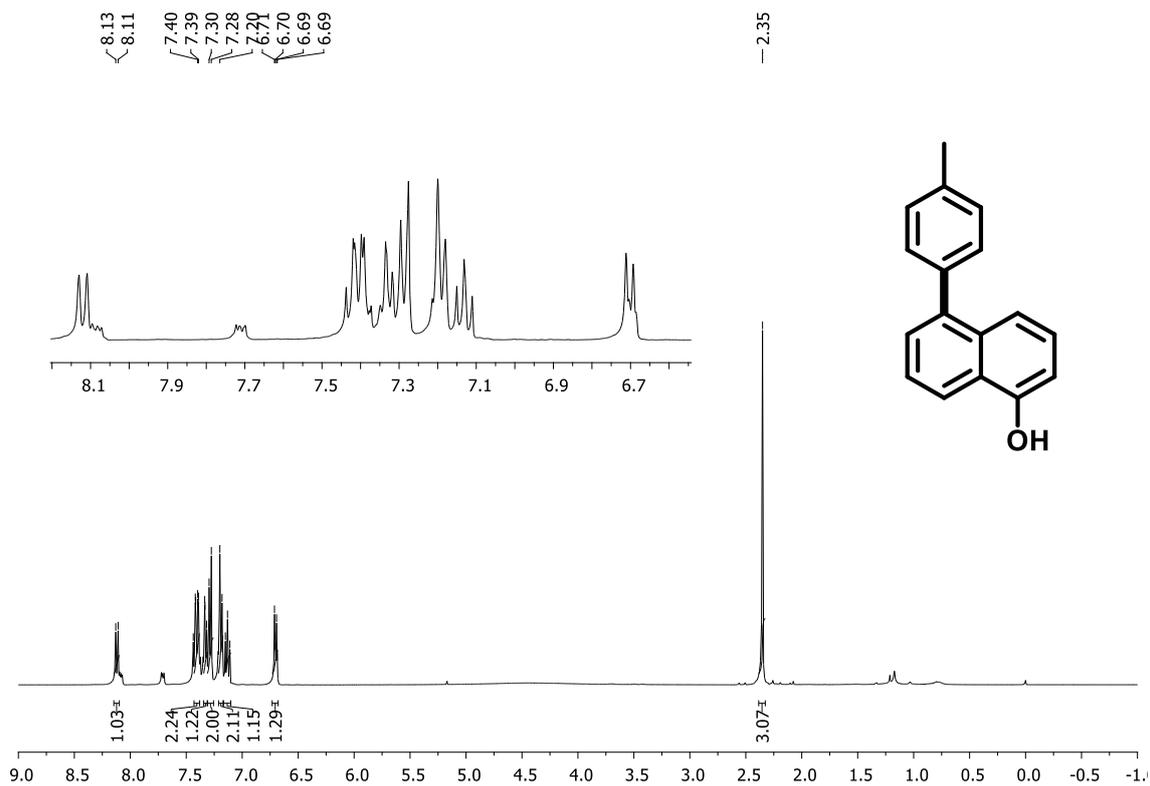
**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 22a.



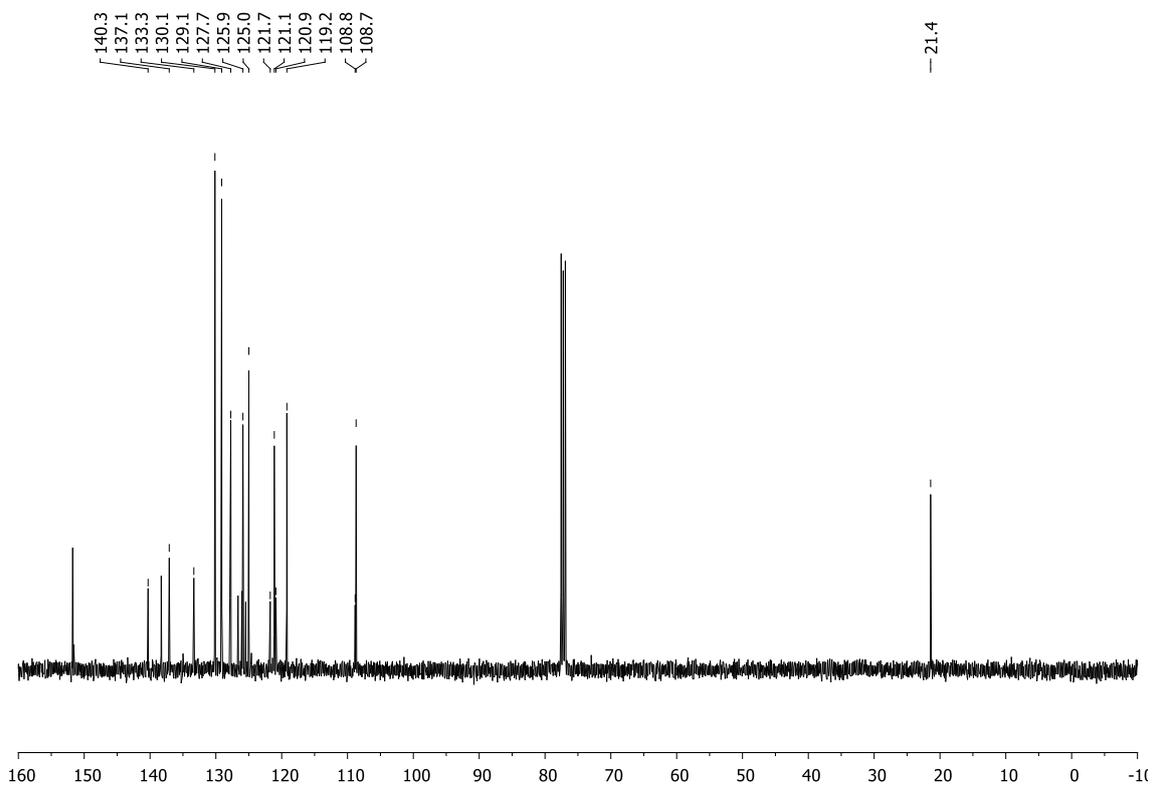
**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25a**.



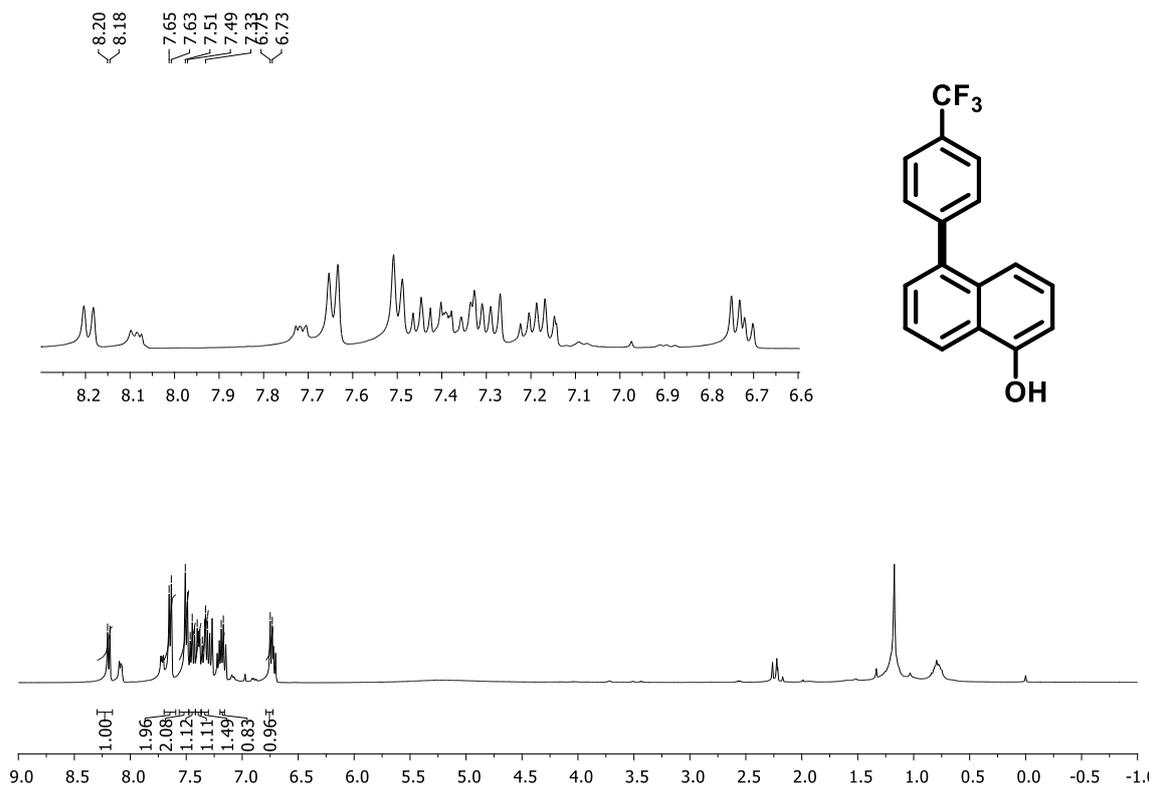
**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25a**.



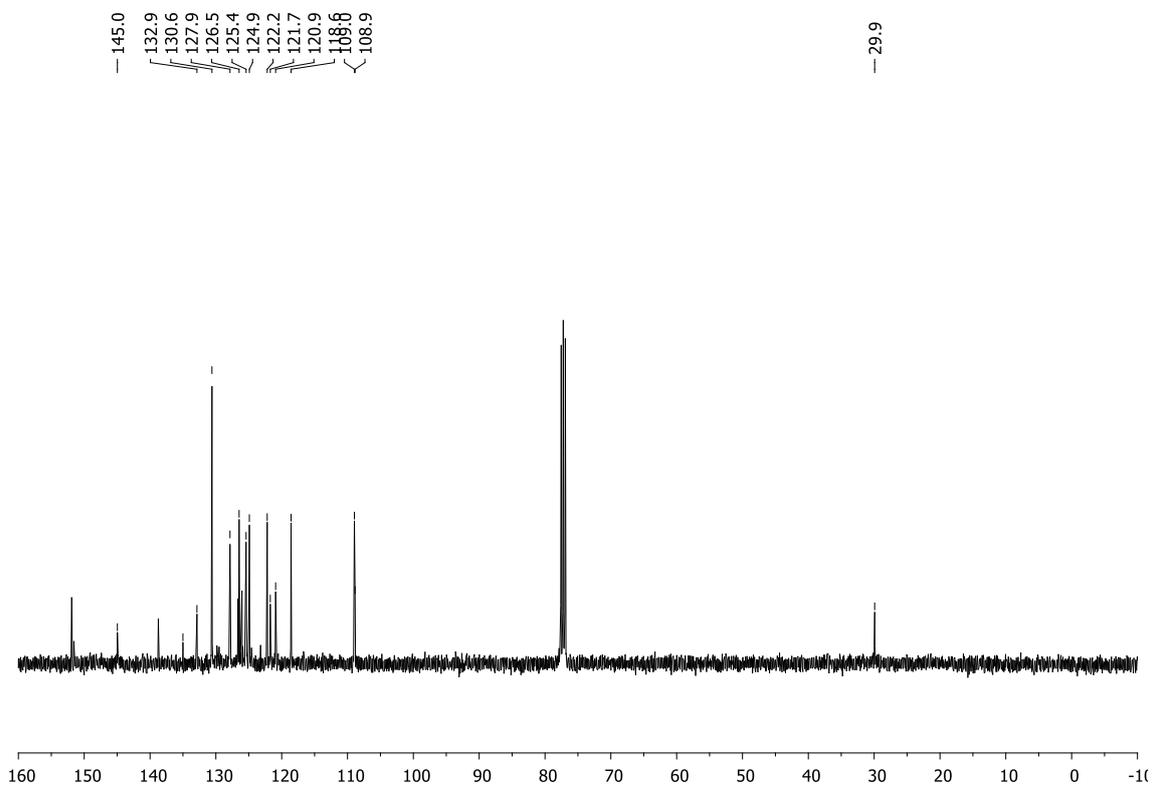
**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26a**.



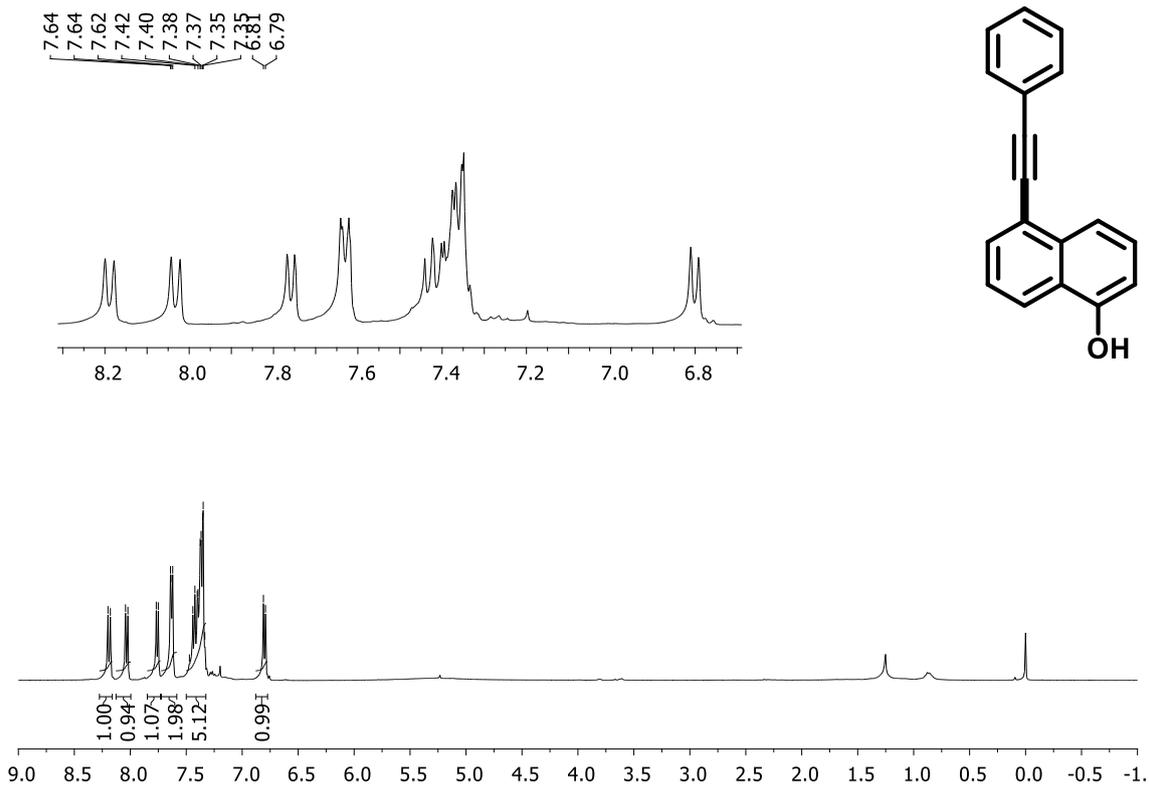
**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26a**.



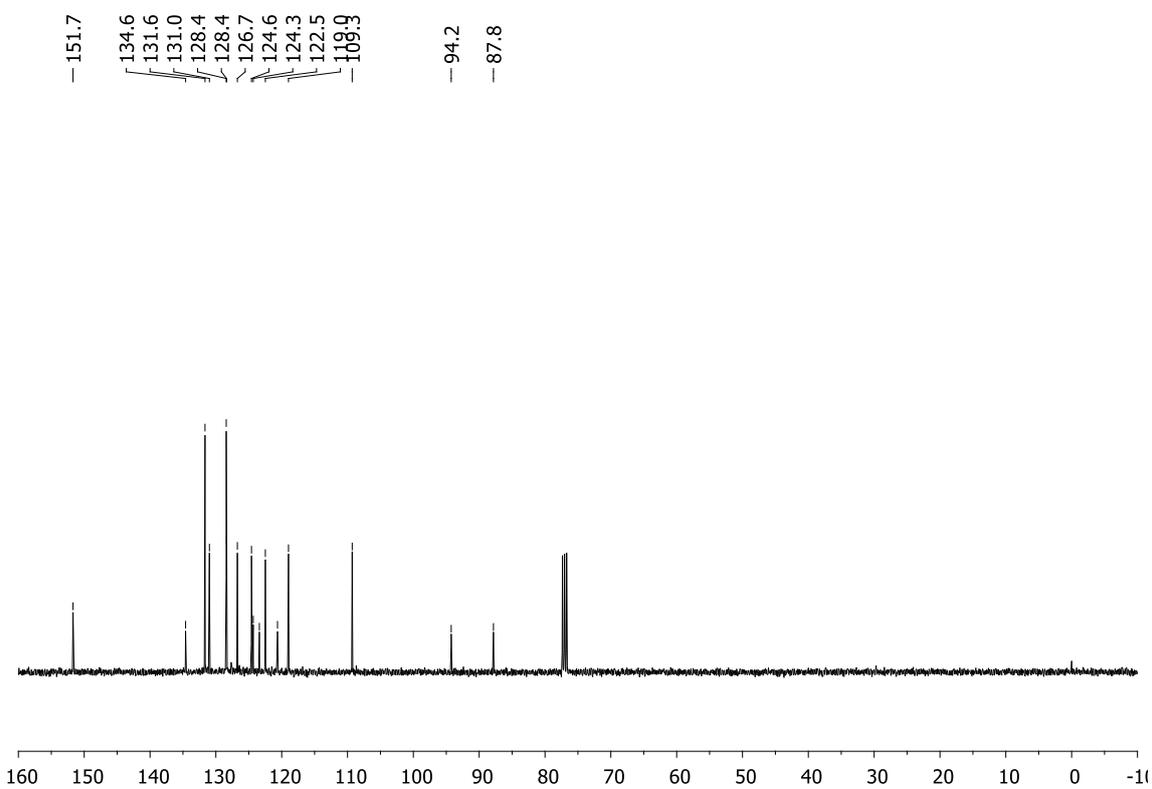
**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27a**.



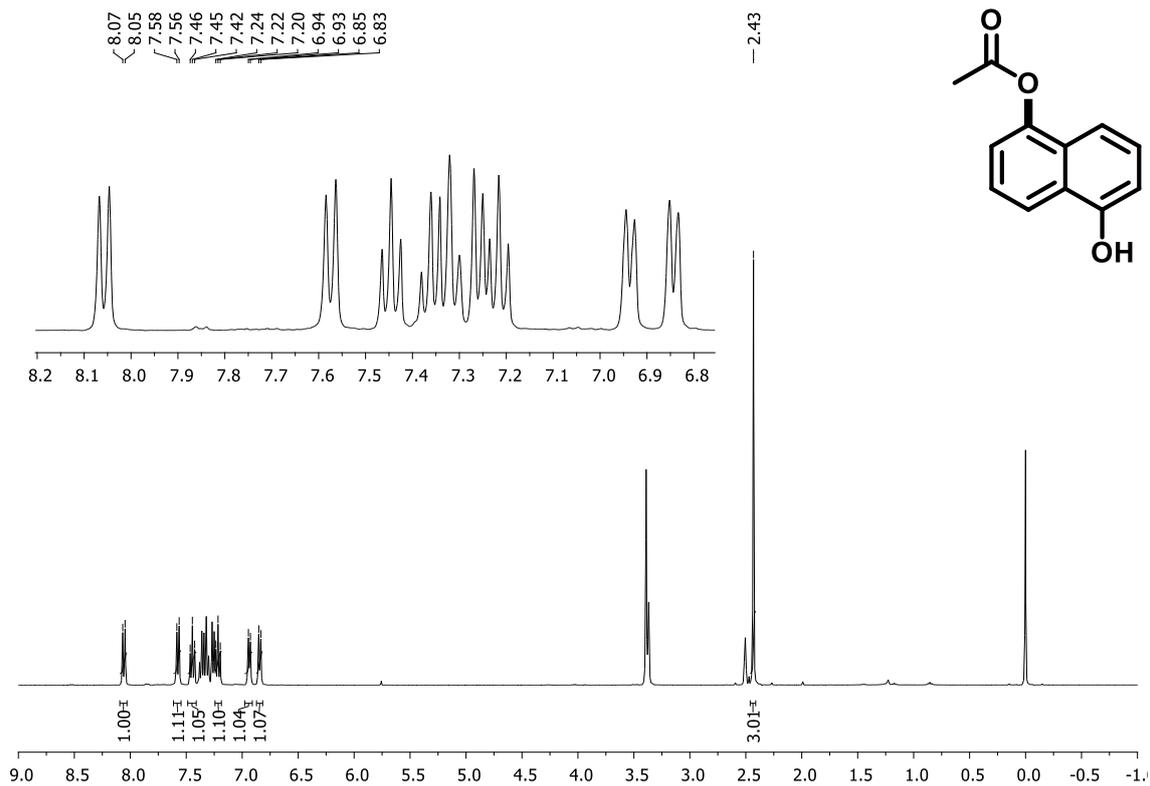
**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27a**.



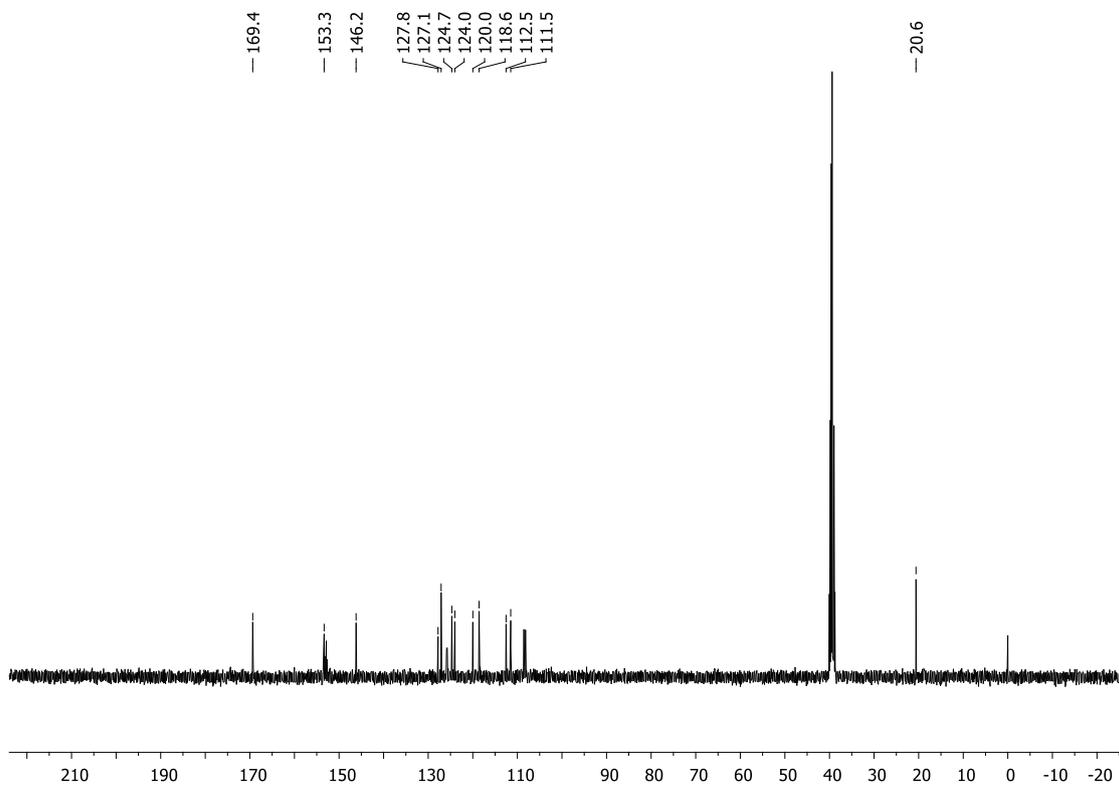
**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **31a**.



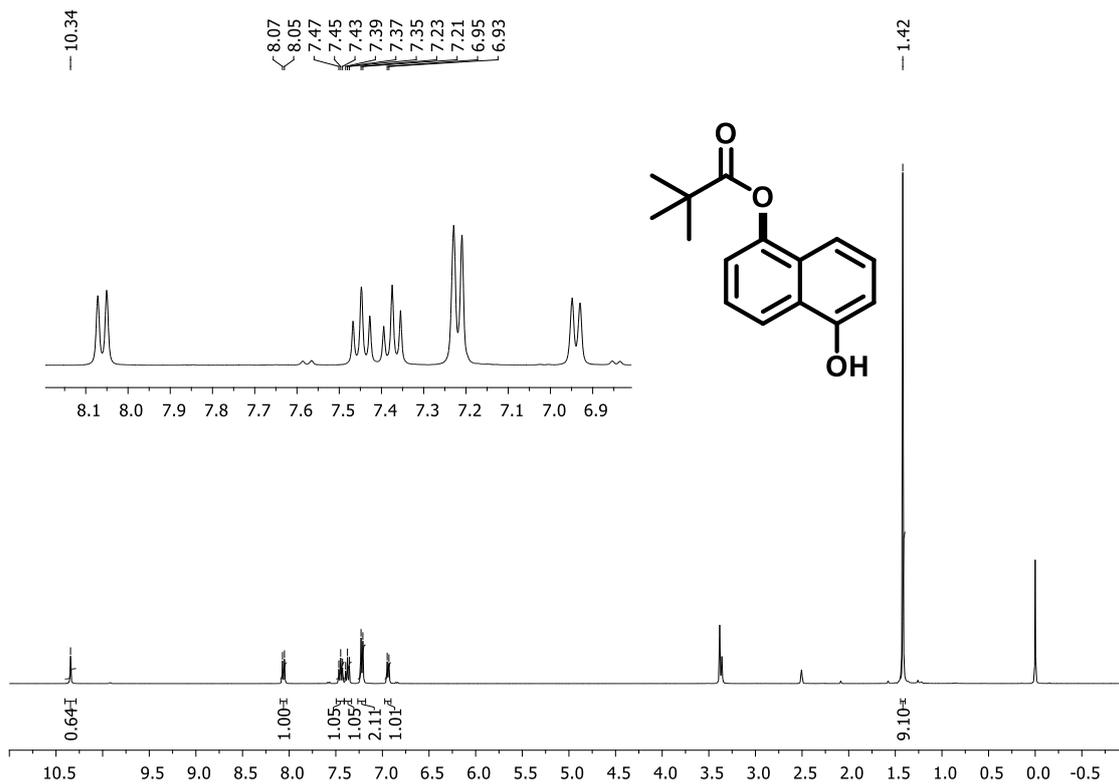
**Figura 40.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **31a**.



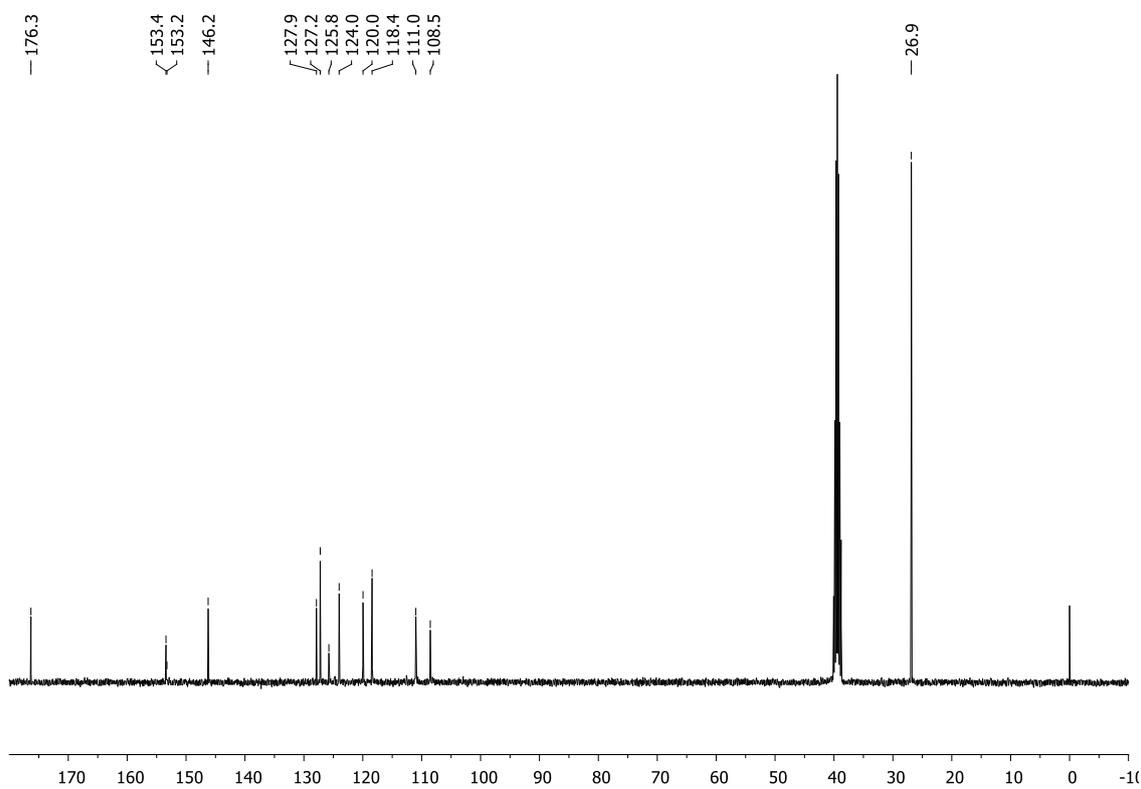
**Figura 41.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **33a**.



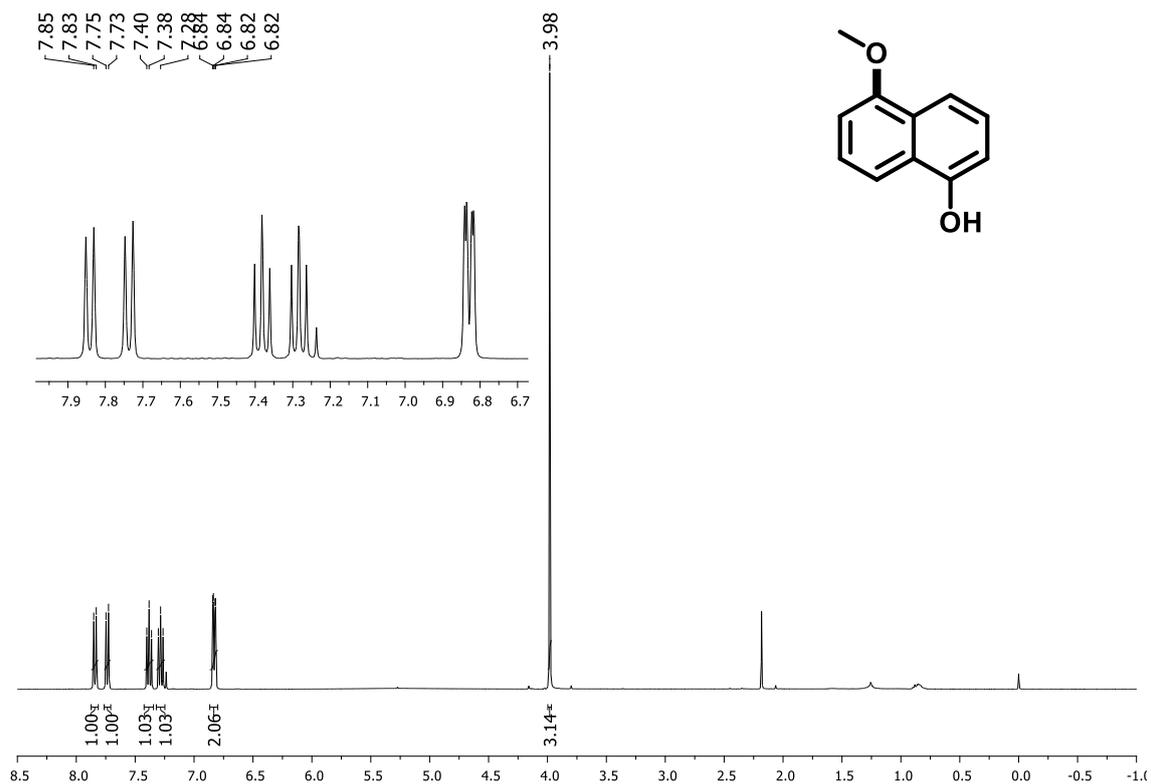
**Figura 42.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **33a**.



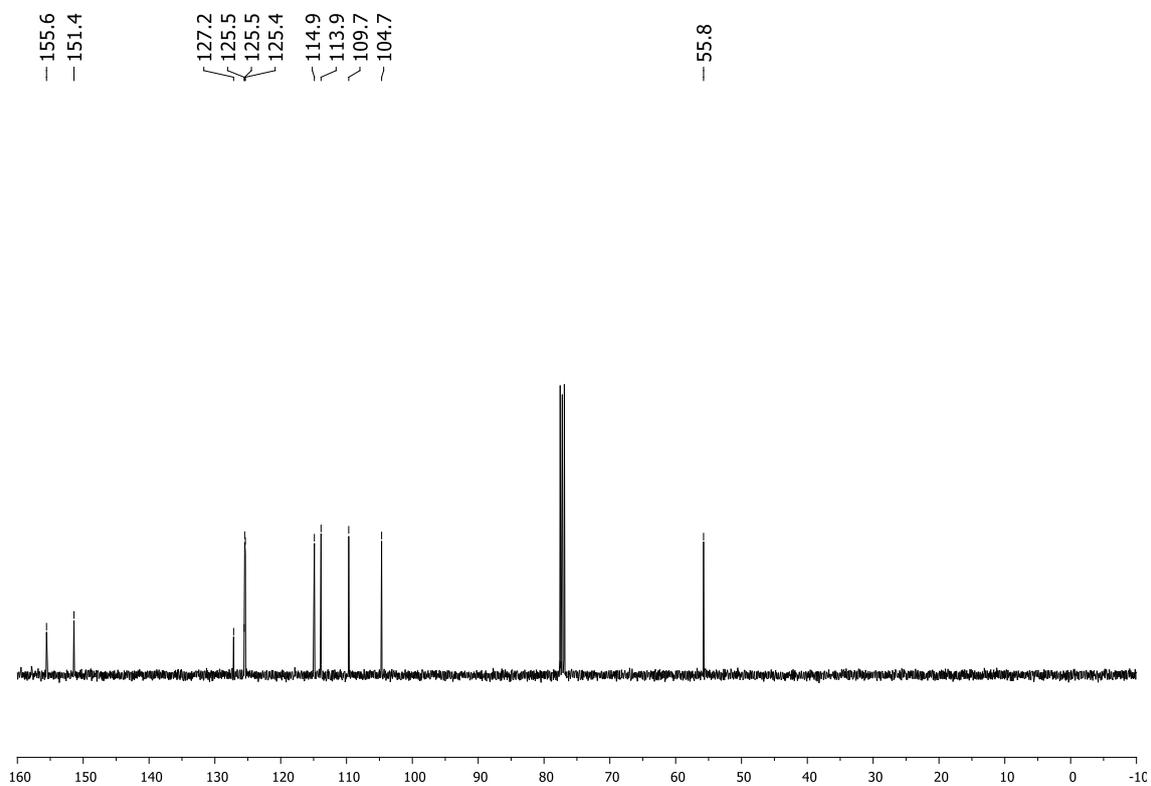
**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **34a**.



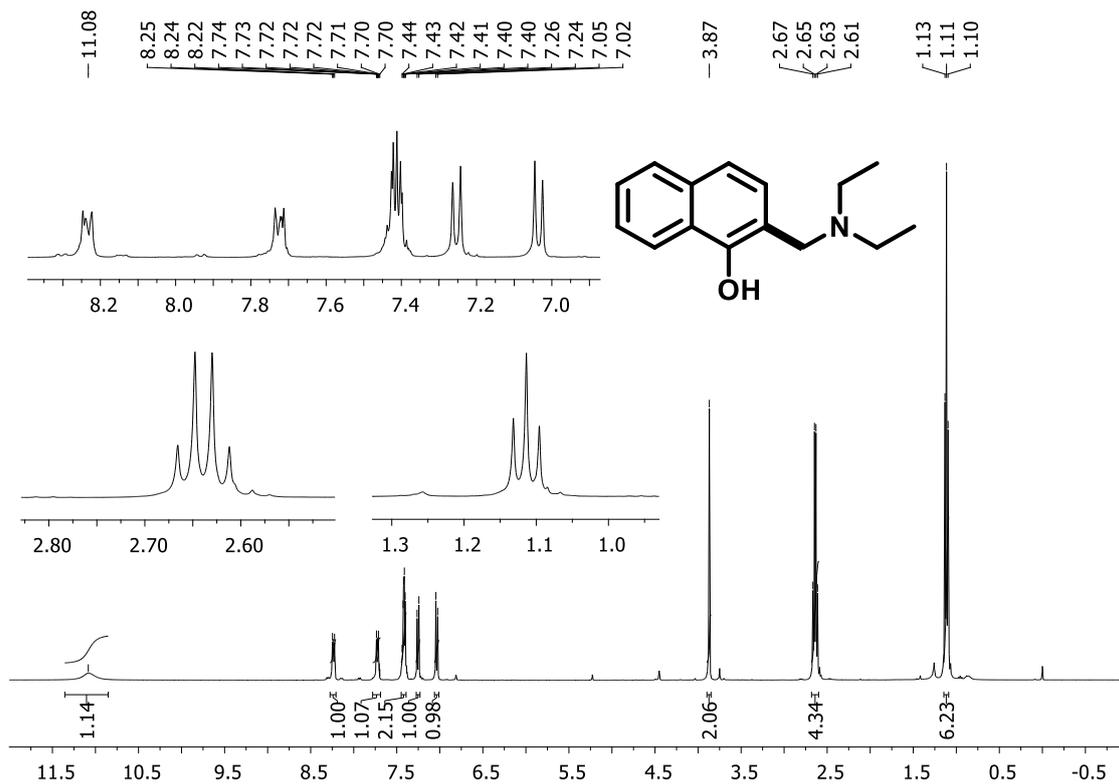
**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **34a**.



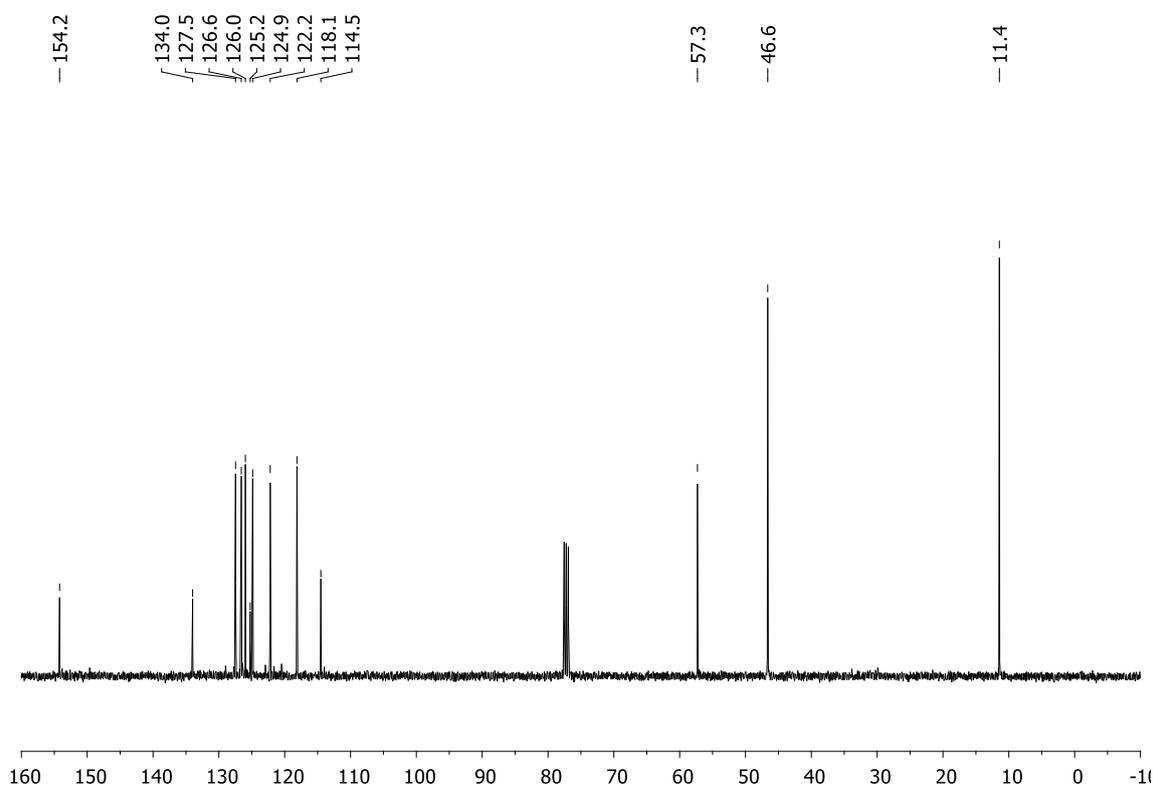
**Figura 45.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **36a**.



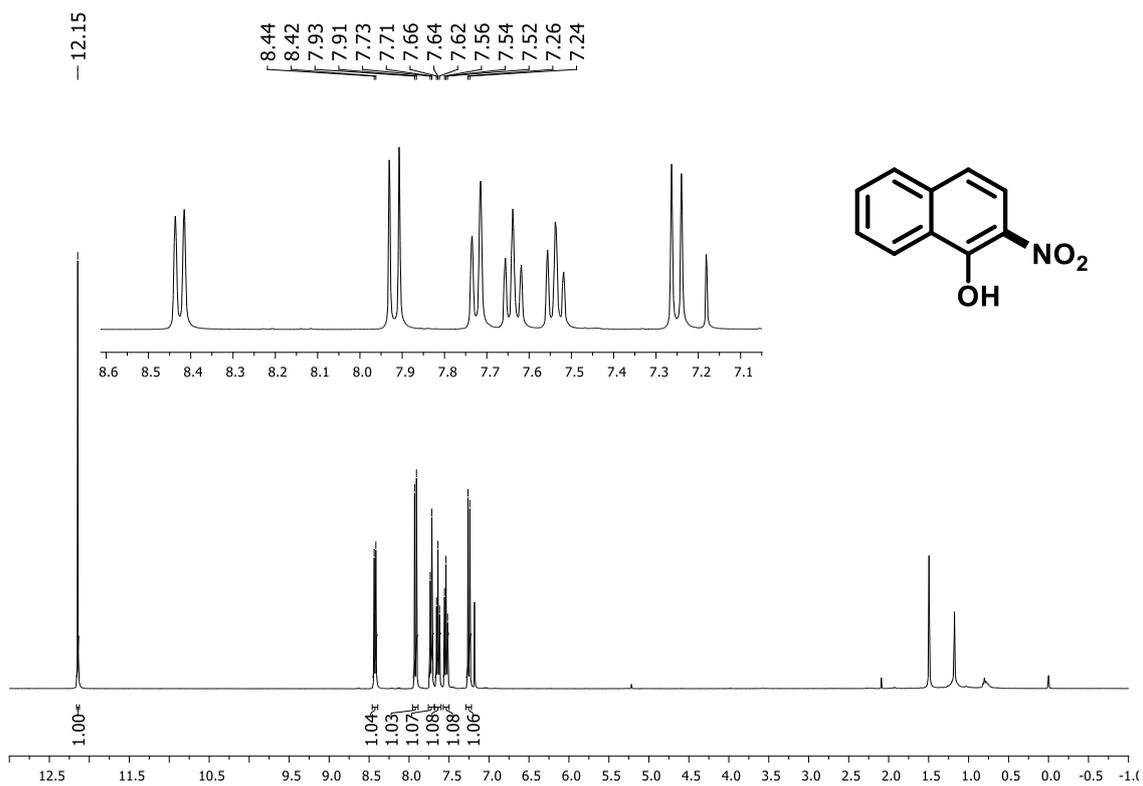
**Figura 46.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **36a**.



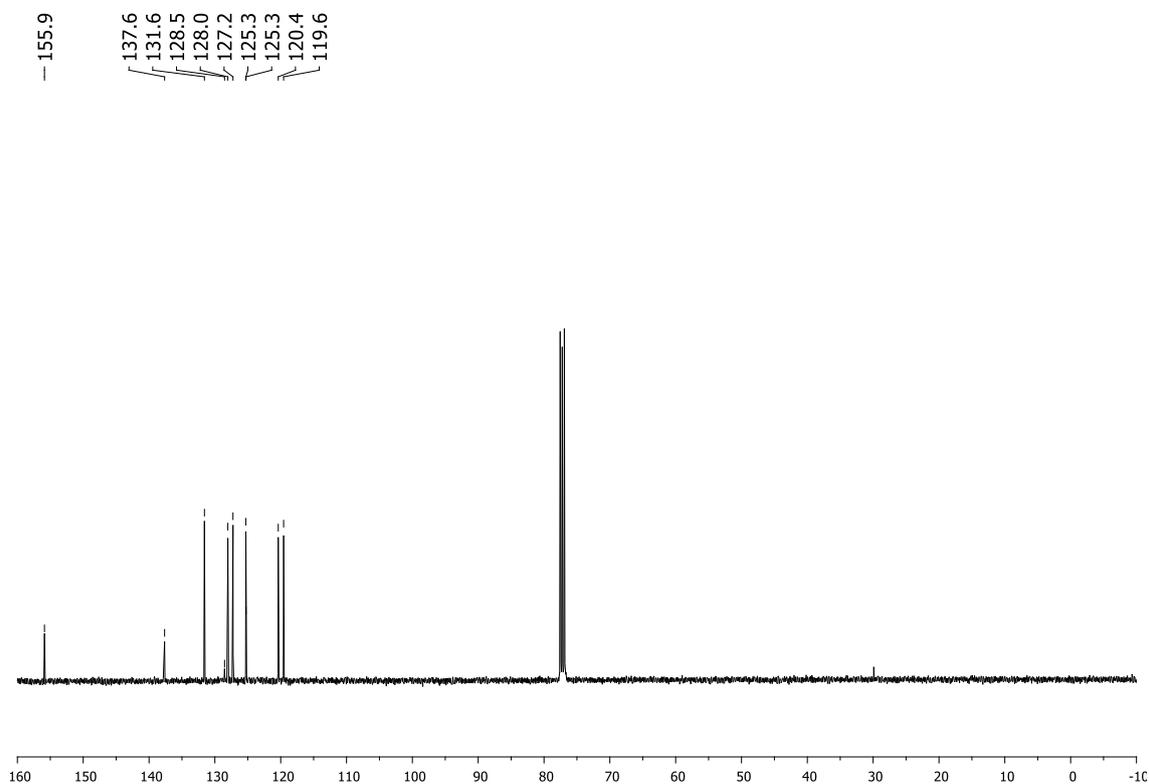
**Figura 47.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **37a**.



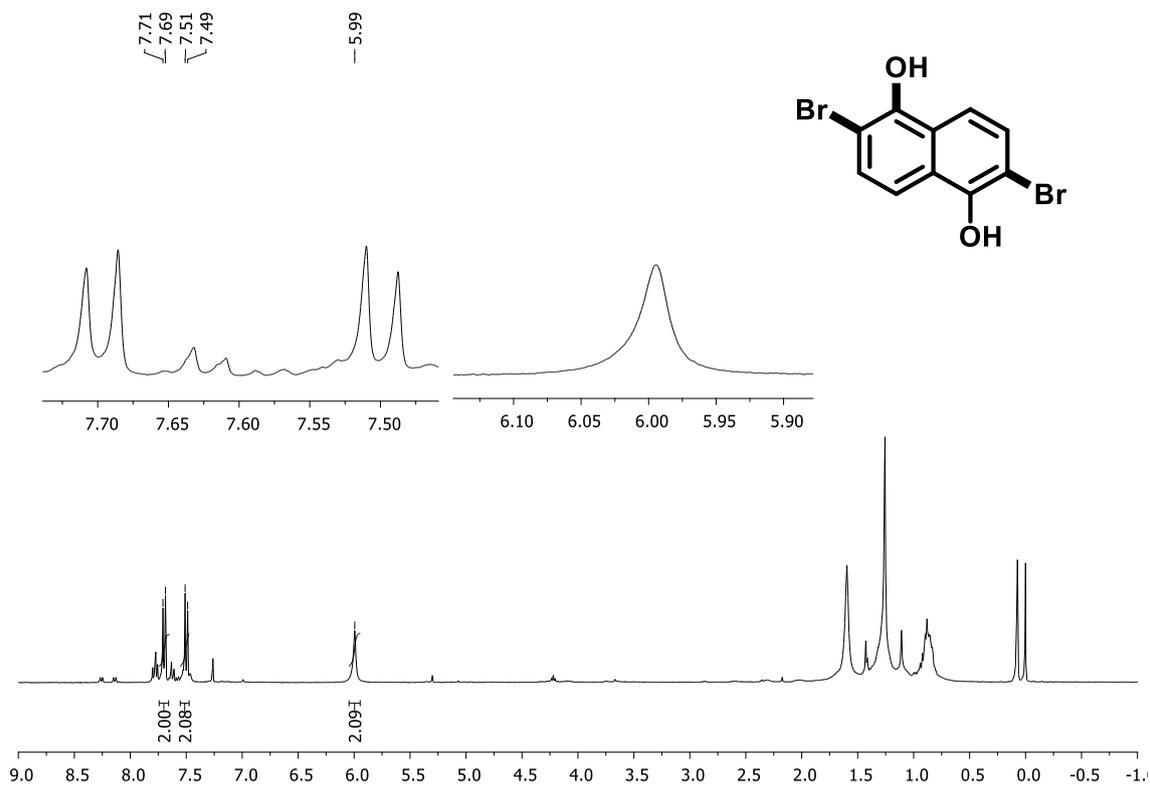
**Figura 48.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **37a**.



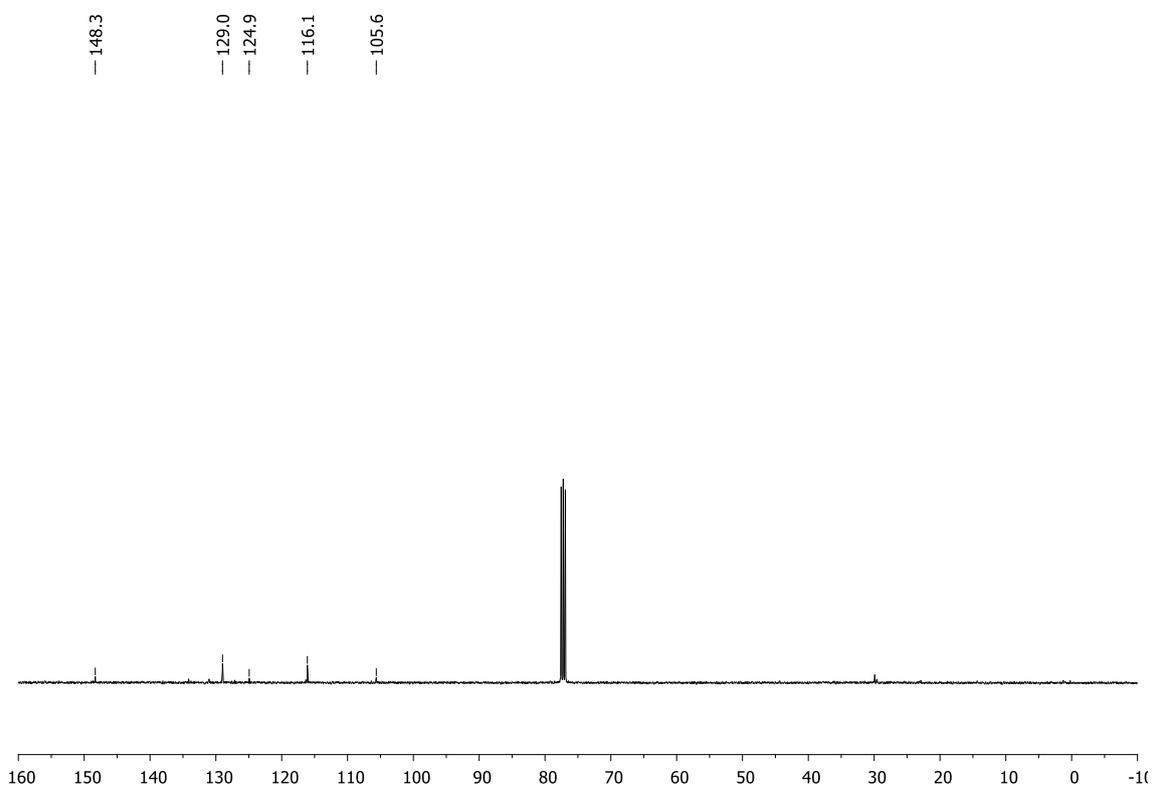
**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38a**.



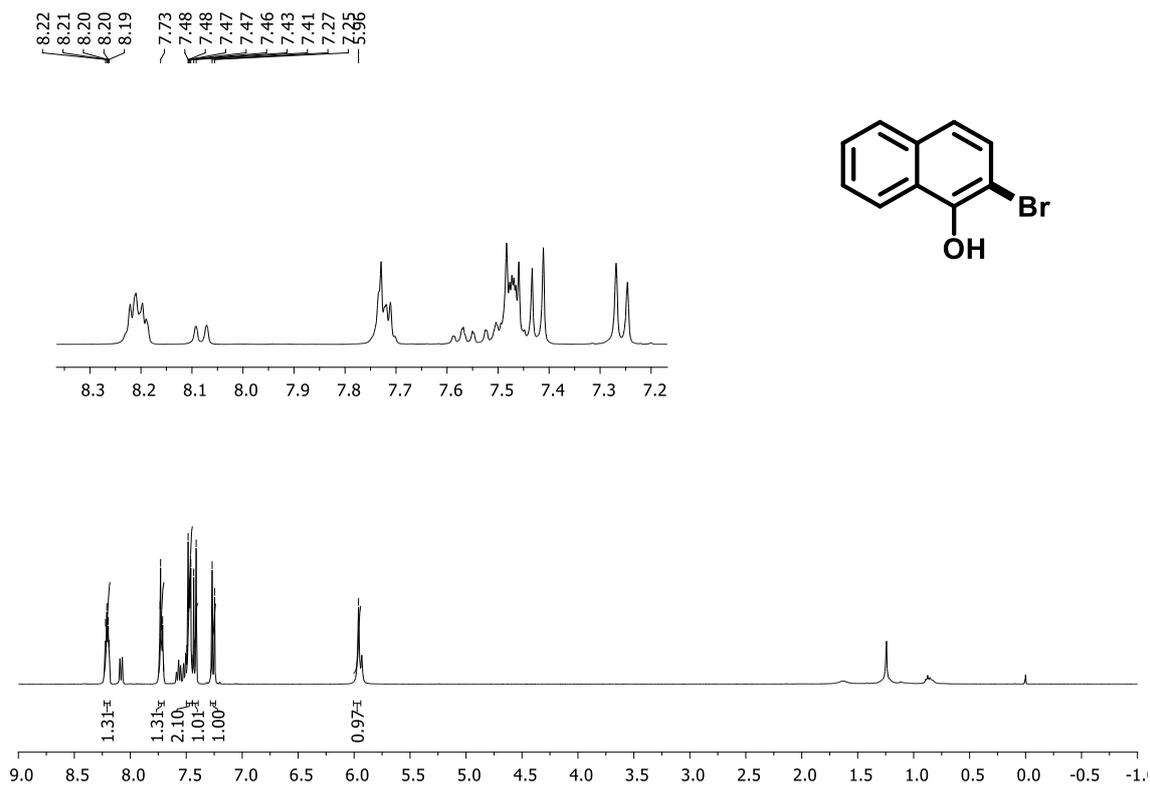
**Figura 50.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38a**.



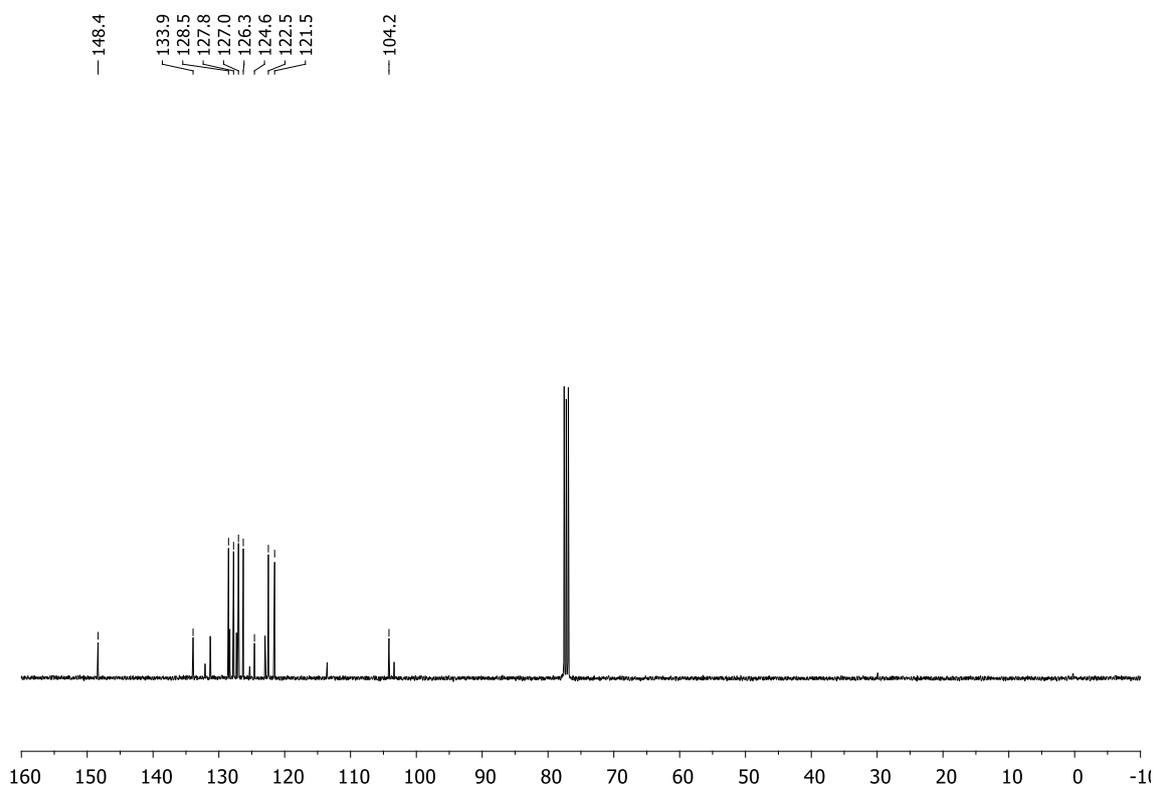
**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39a**.



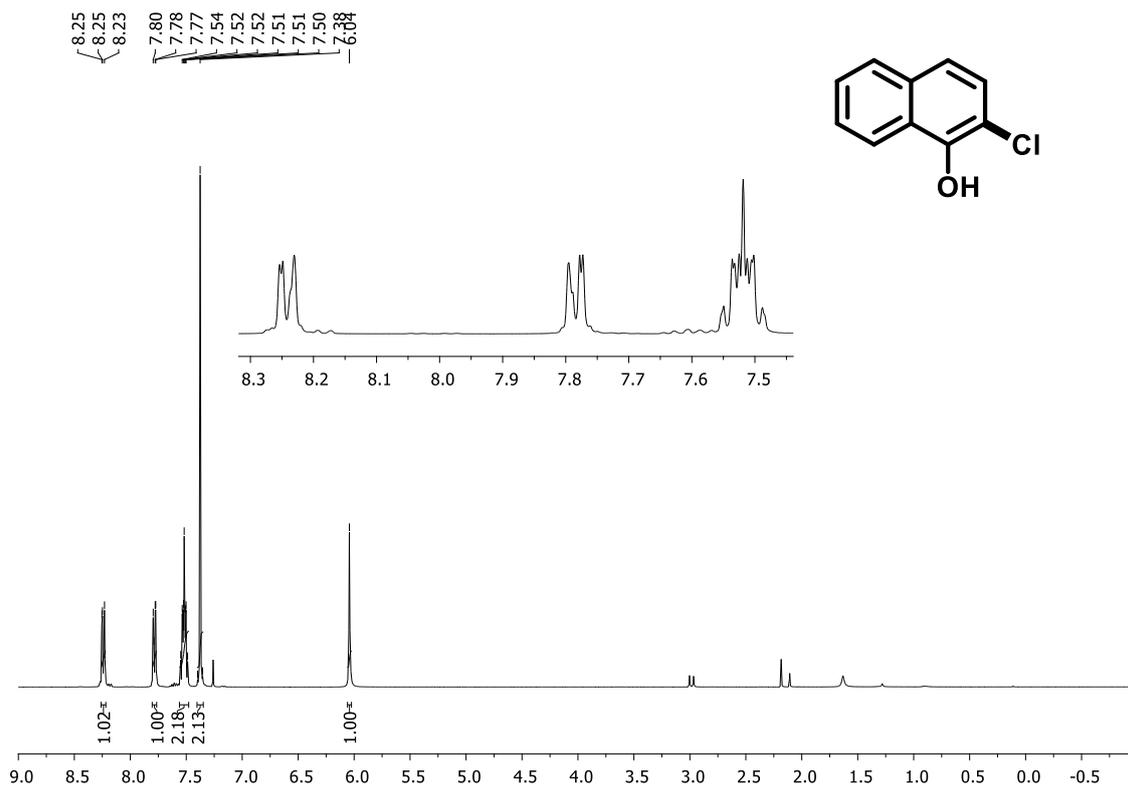
**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39a**.



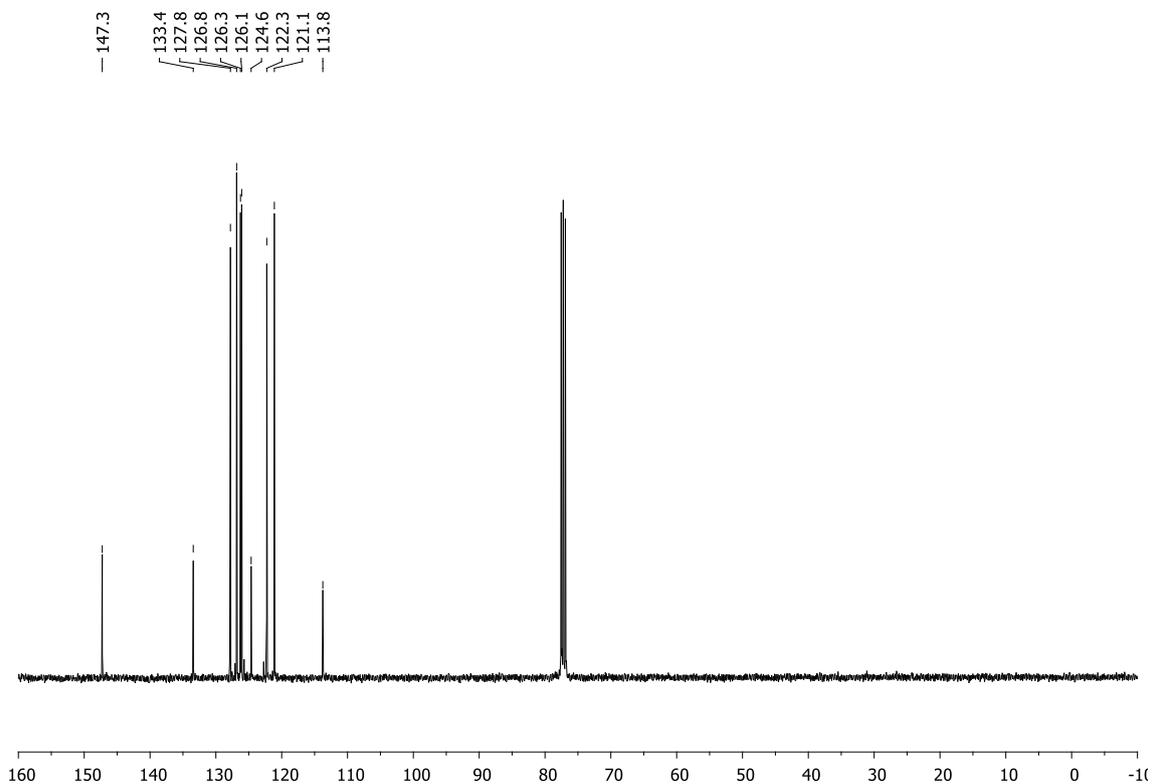
**Figura 53.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **41a**.



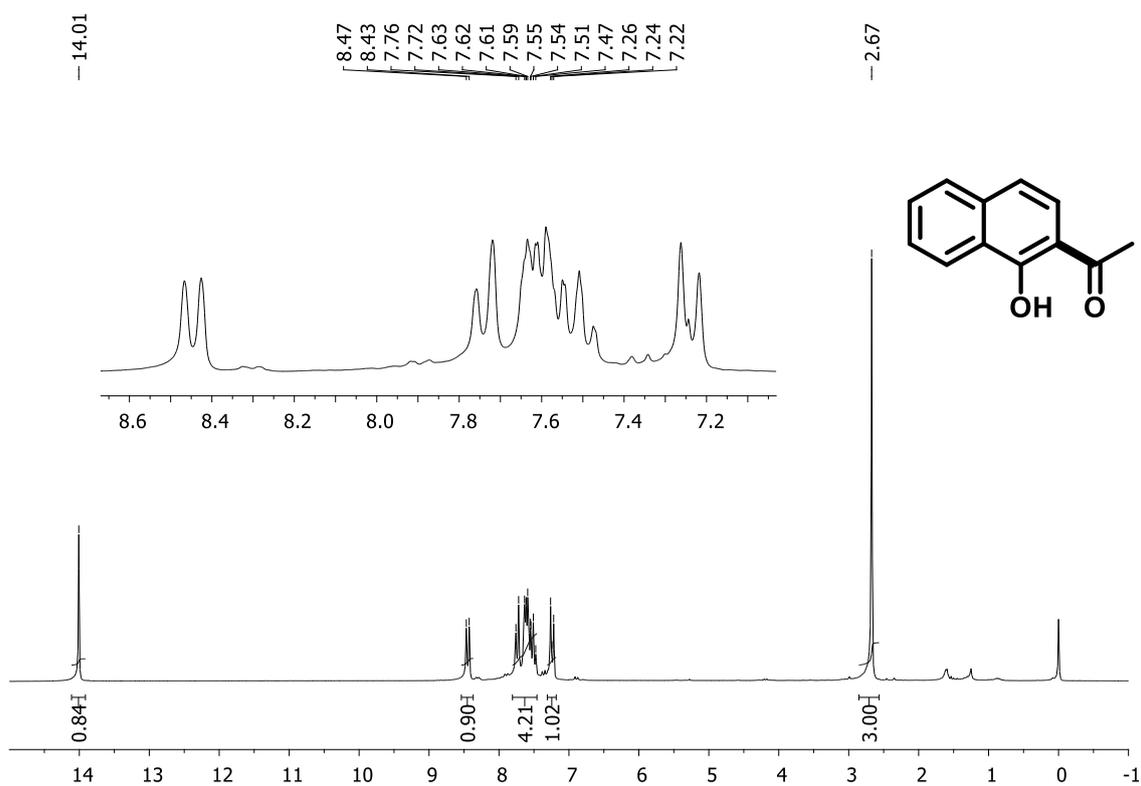
**Figura 54.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **41a**.



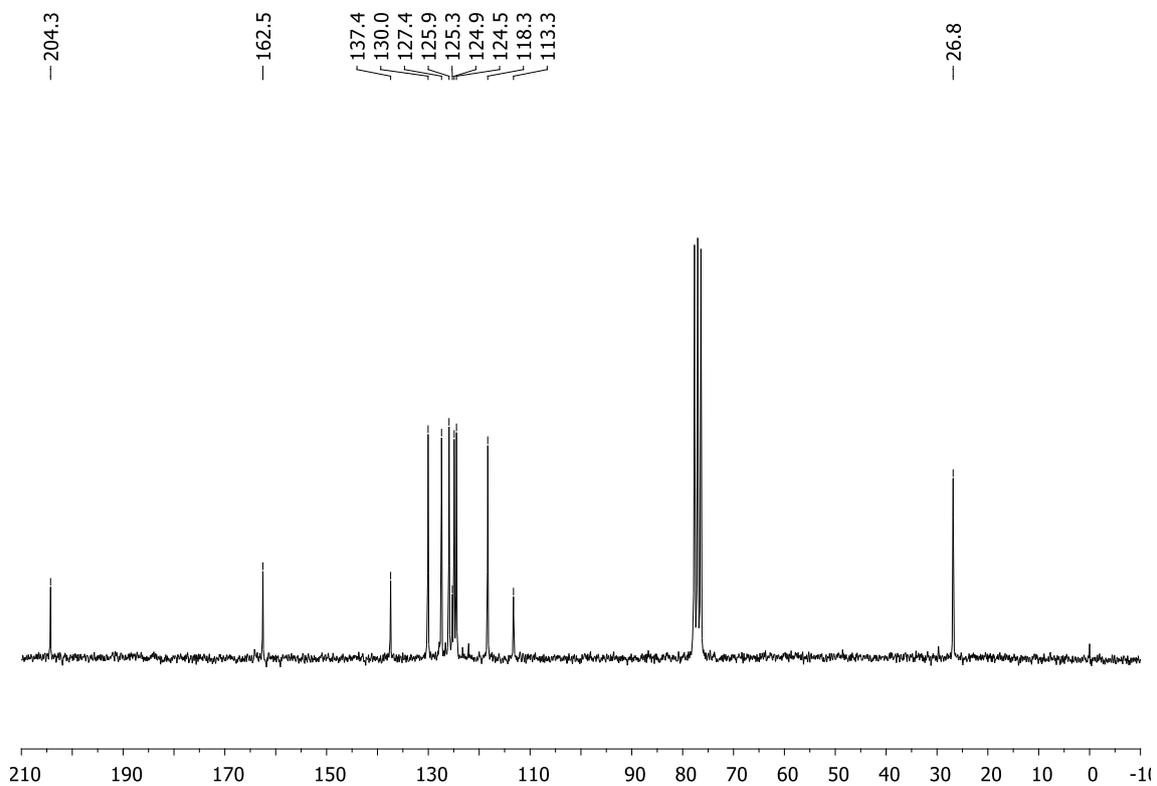
**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **42a**.



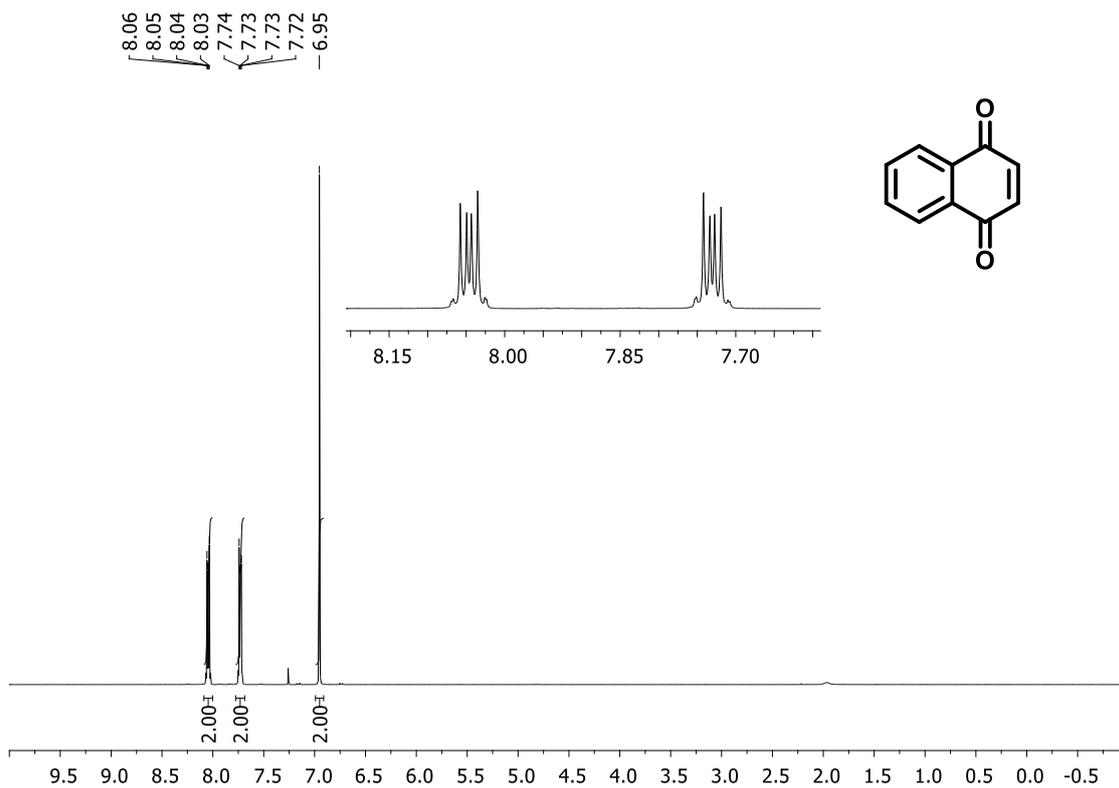
**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **42a**.



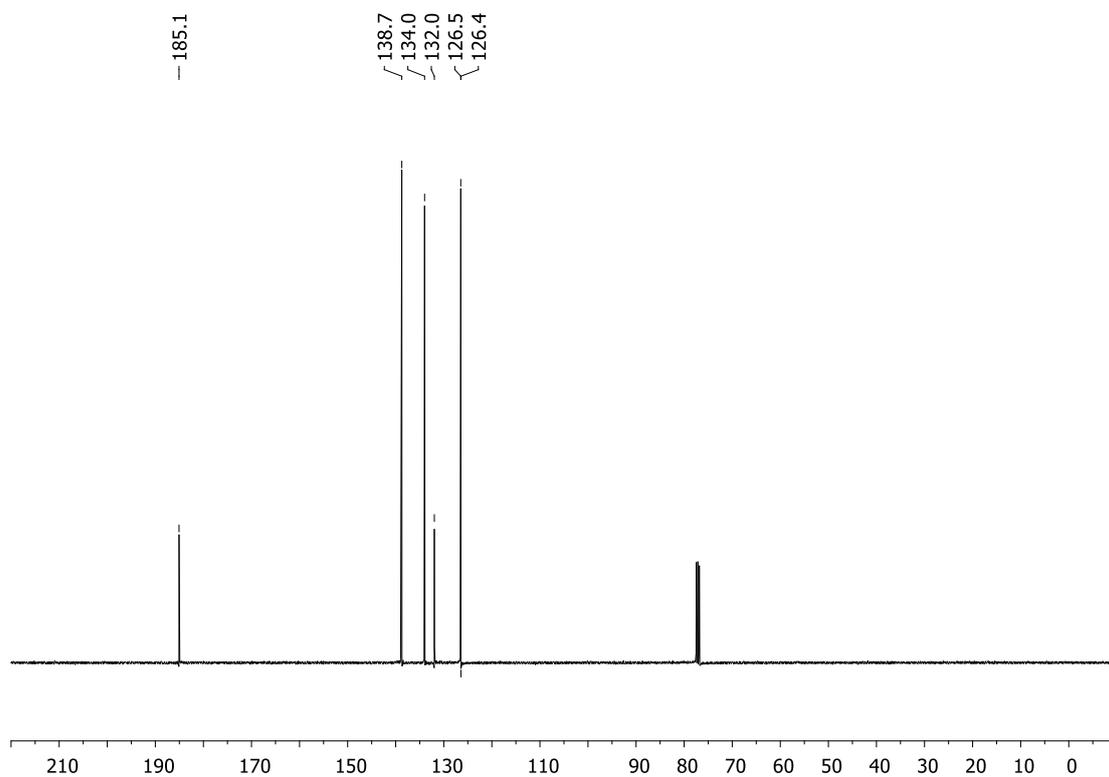
**Figura 57.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **44a**.



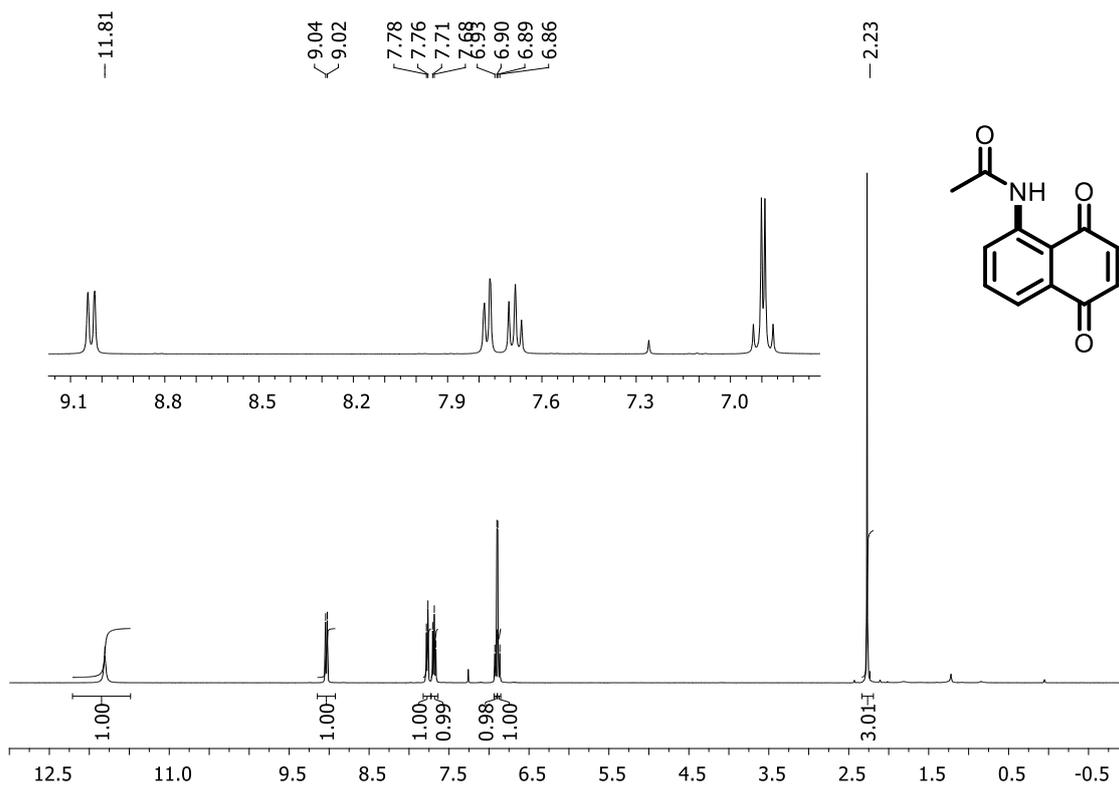
**Figura 58.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **44a**.



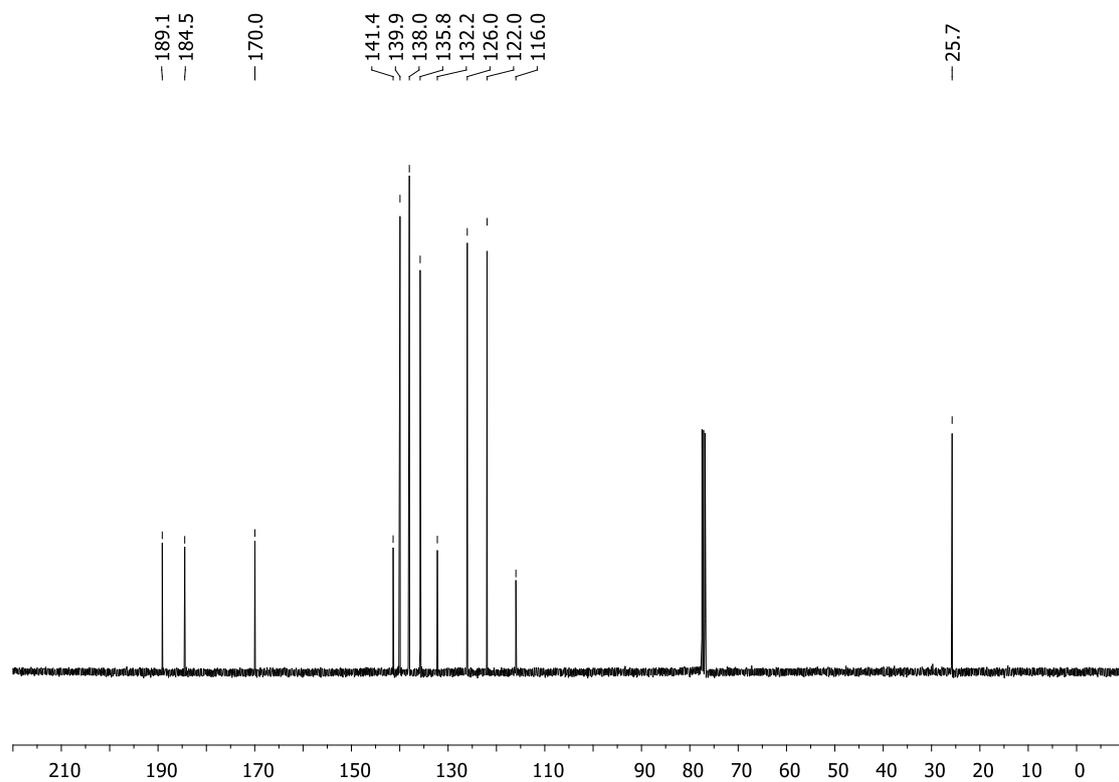
**Figura 59.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **9b**.



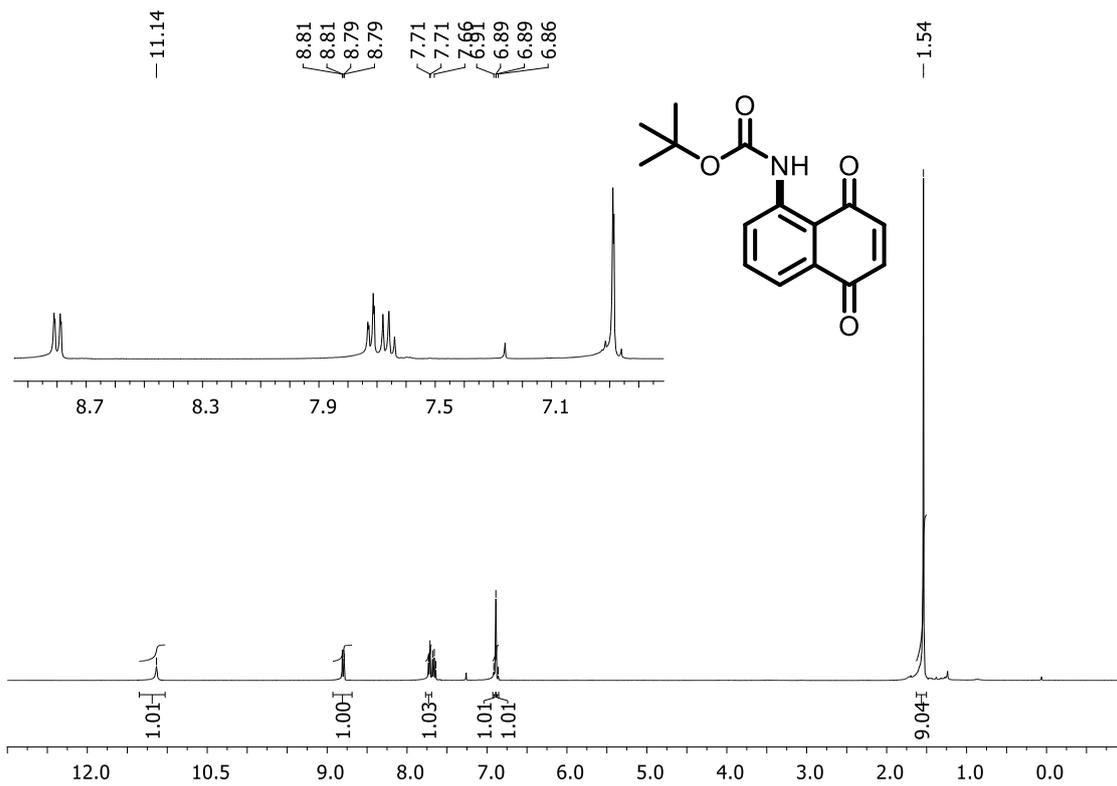
**Figura 60.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **9b**.



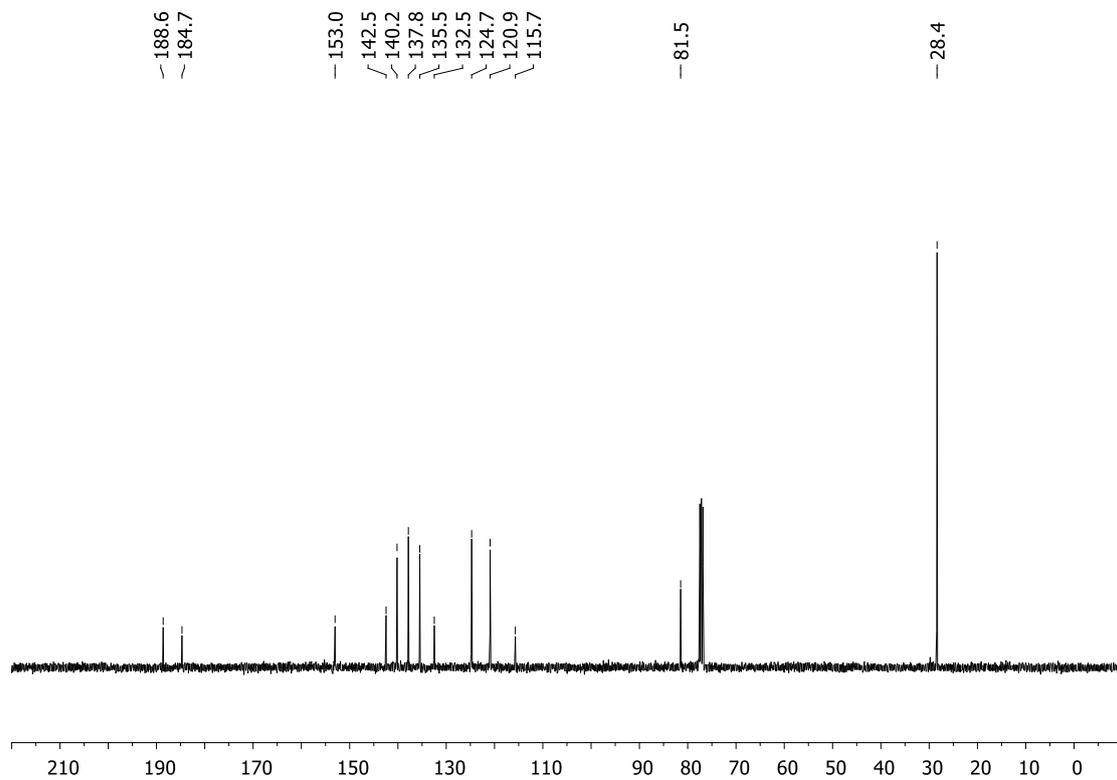
**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **11b**.



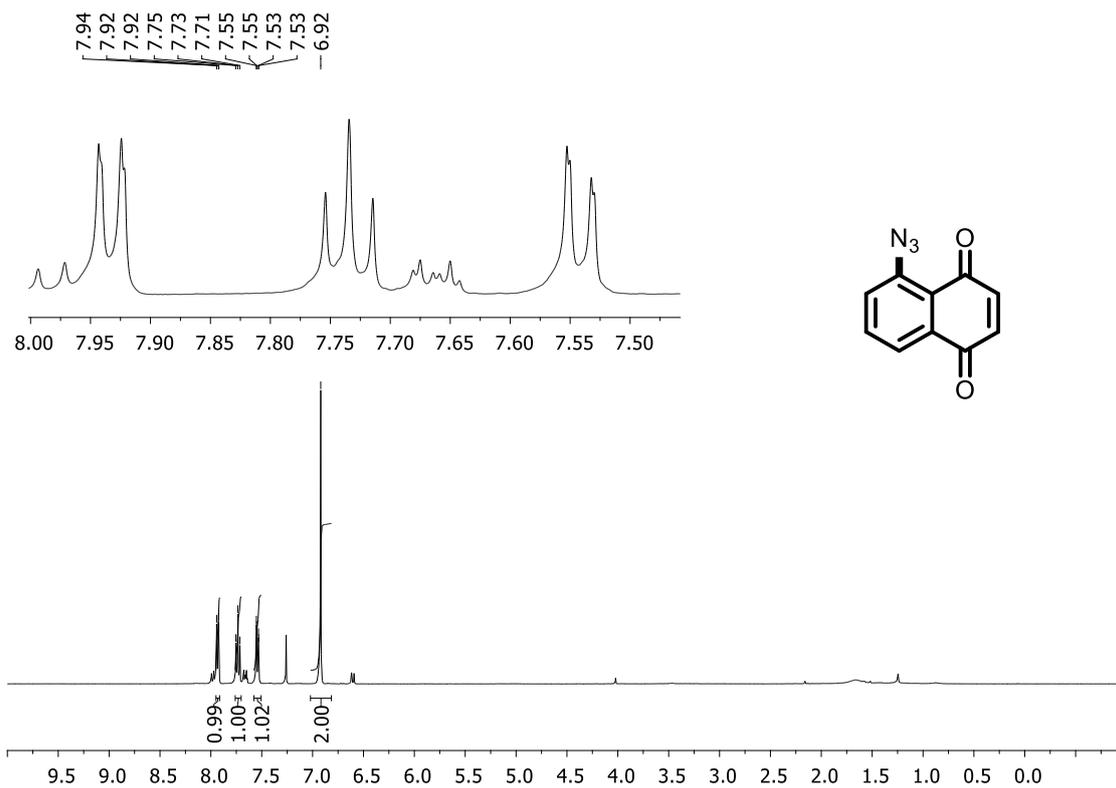
**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **11b**.



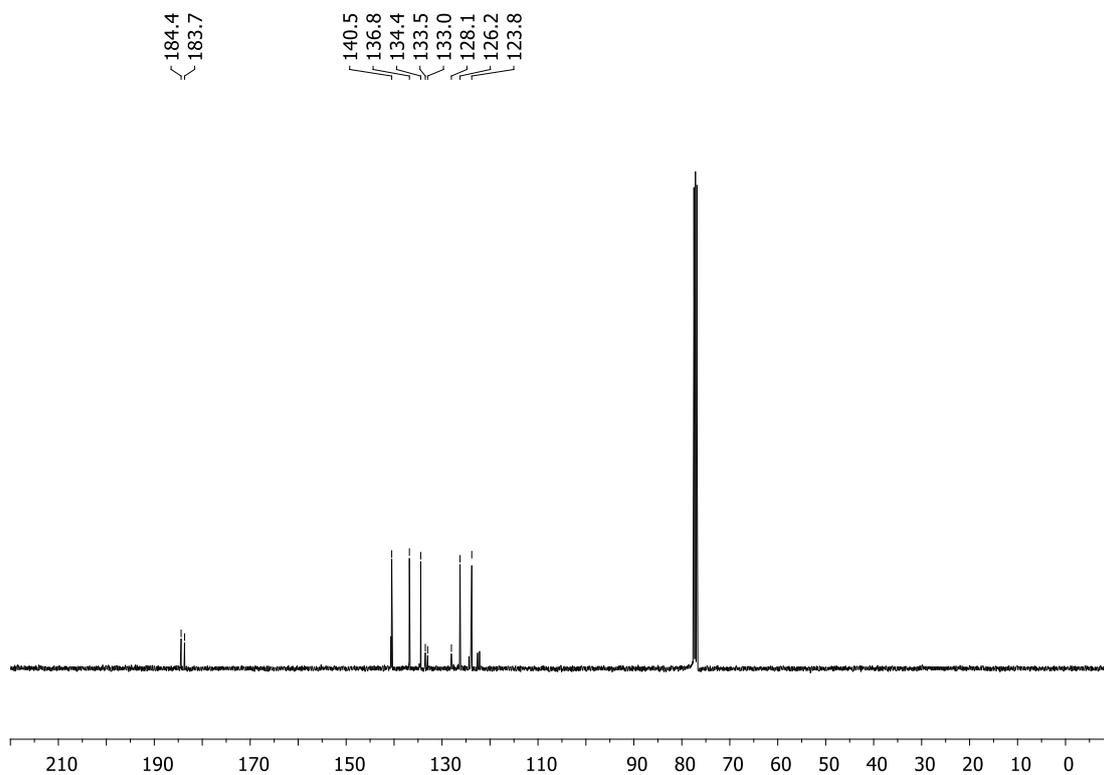
**Figura 63.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12b**.



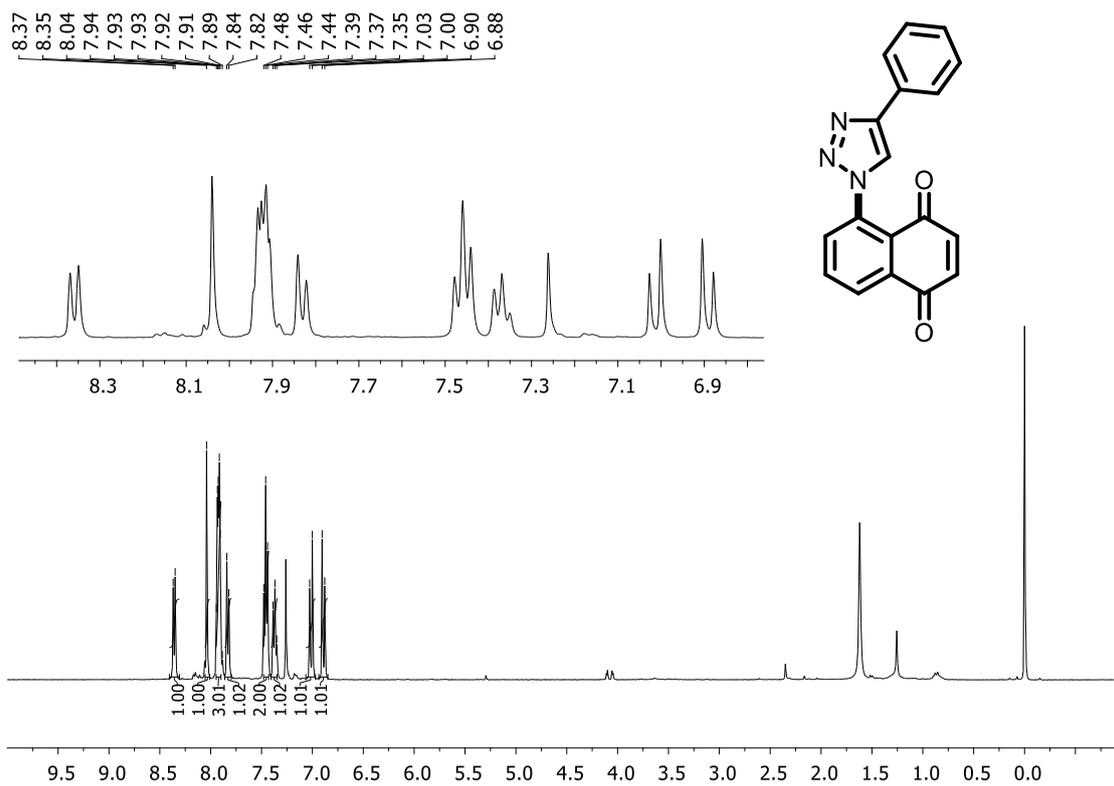
**Figura 64.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12b**.



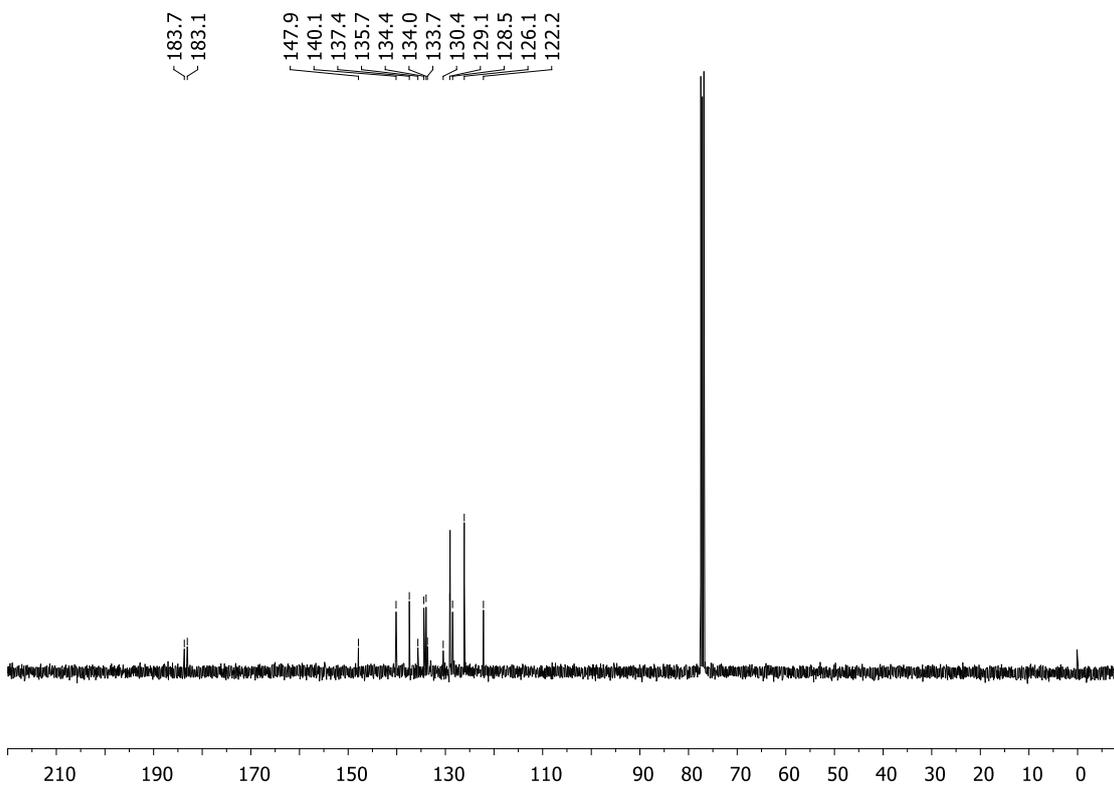
**Figura 65.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **13b**.



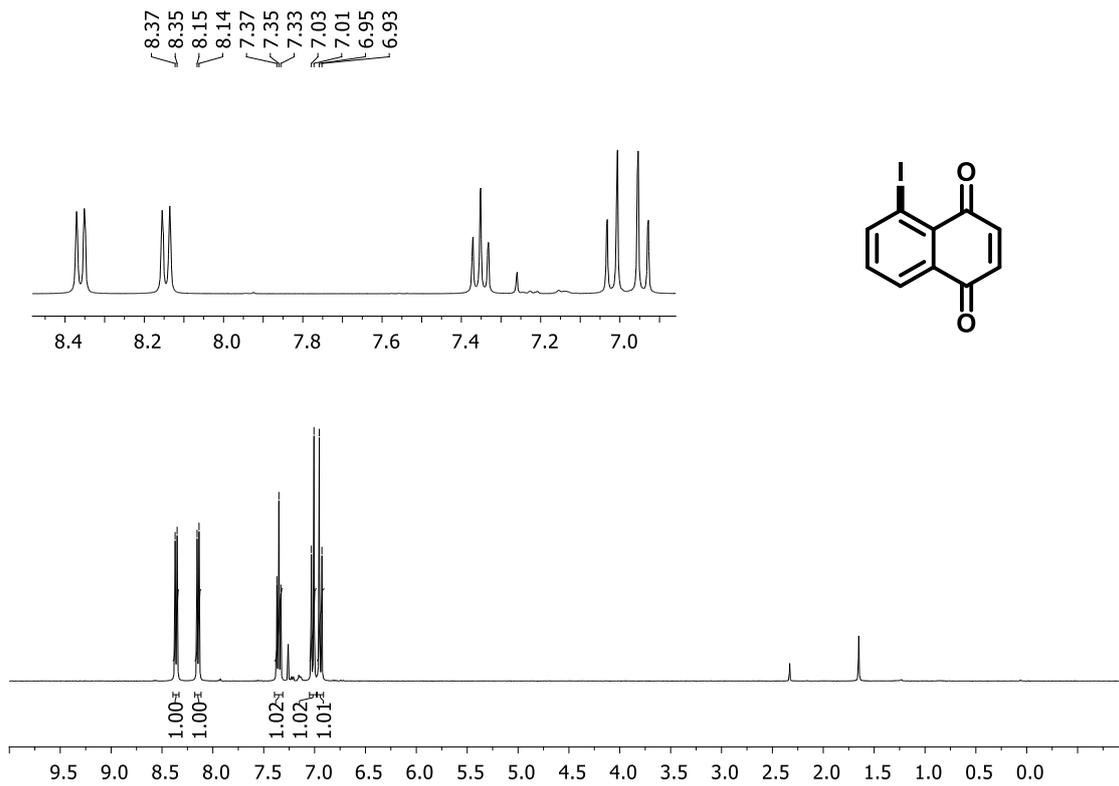
**Figura 66.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **13b**.



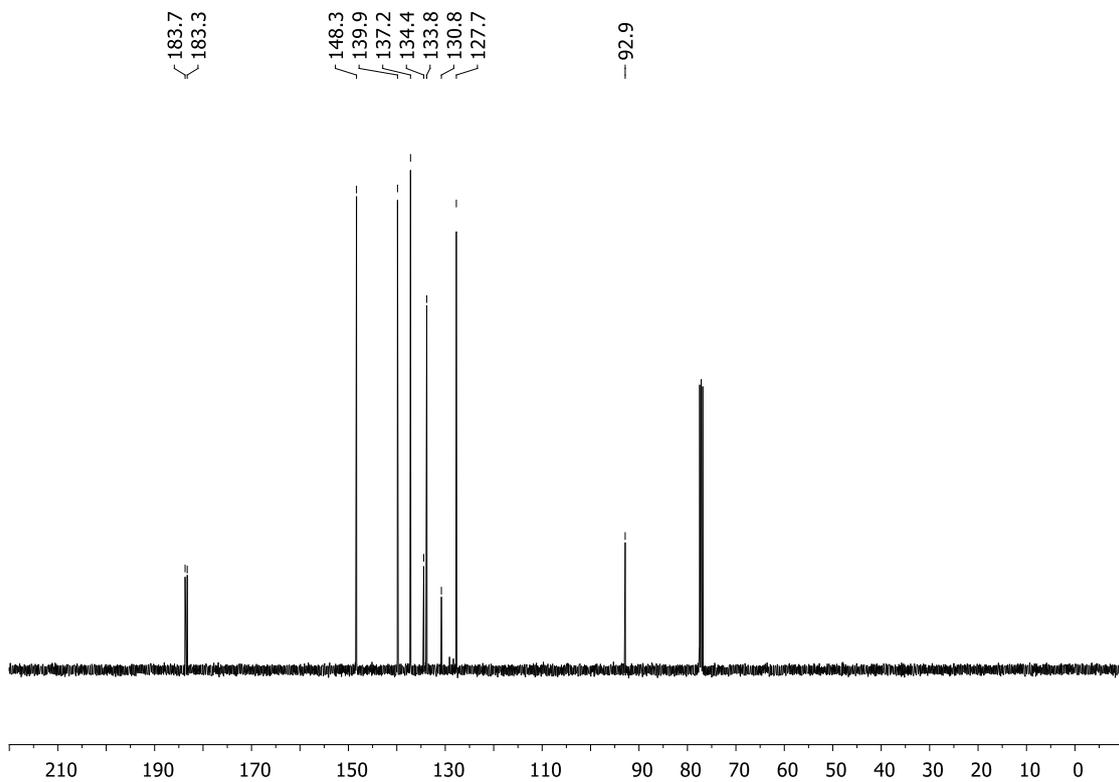
**Figura 67.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14b**.



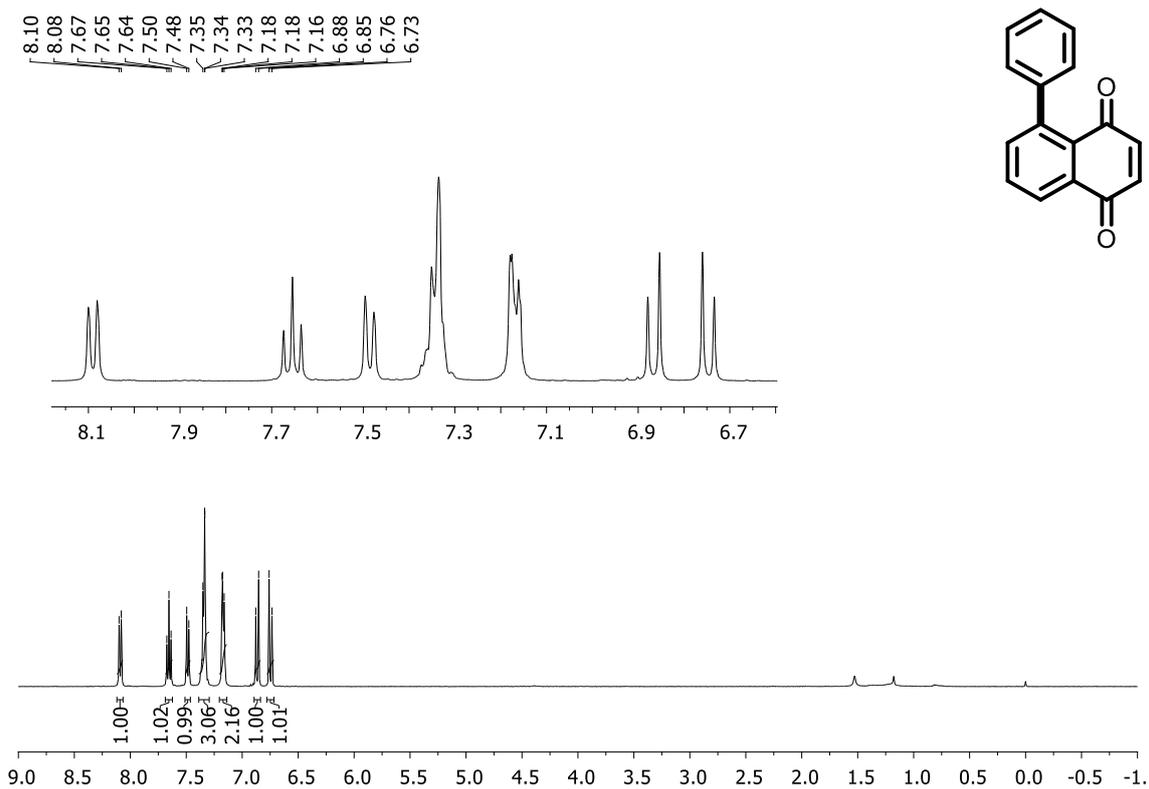
**Figura 68.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **14b**.



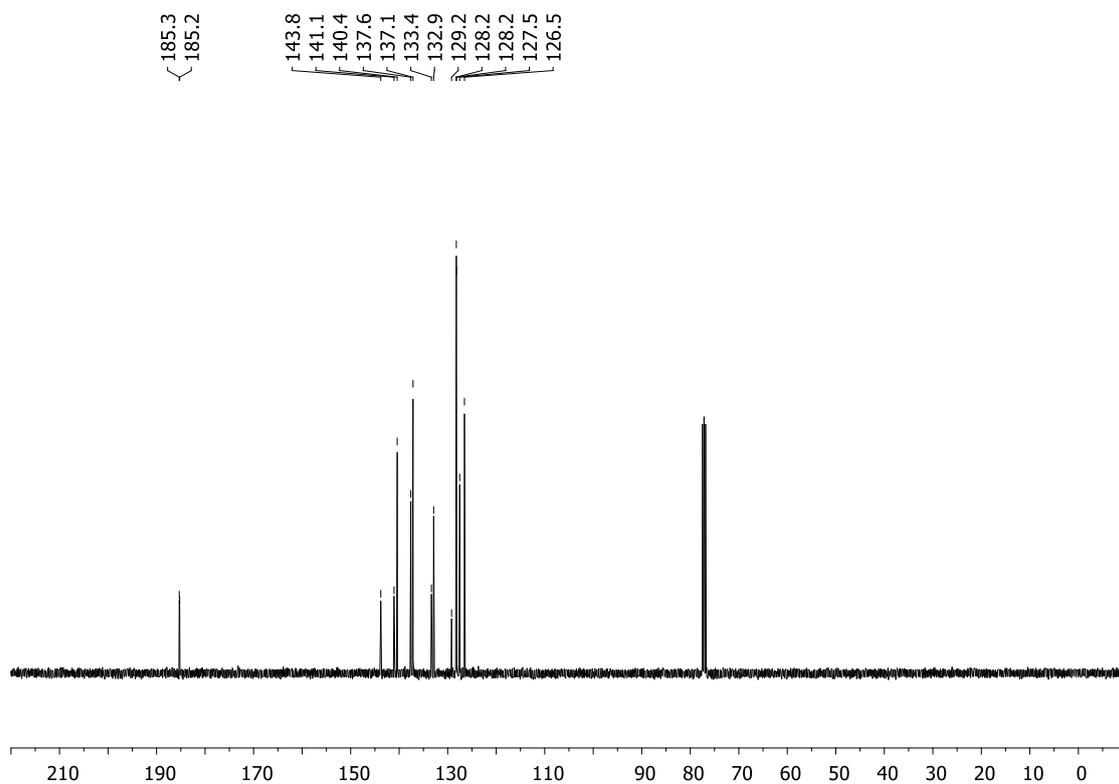
**Figura 69.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22b**.



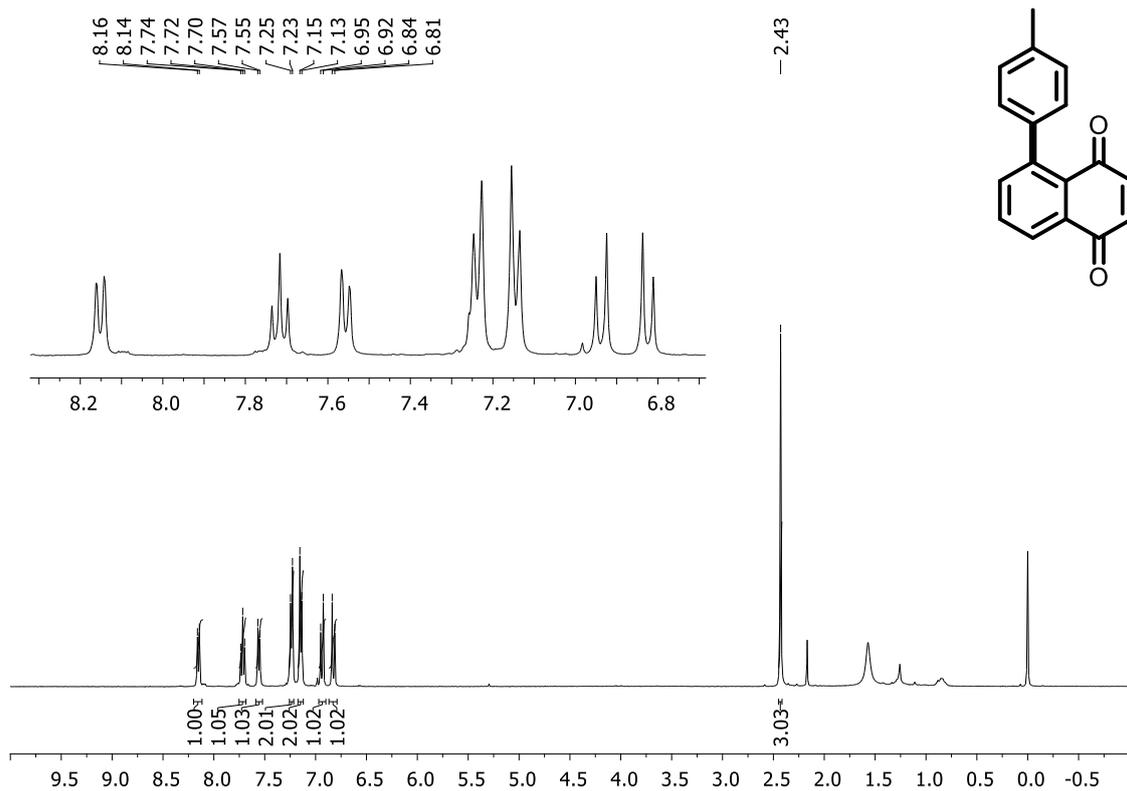
**Figura 70.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22b**.



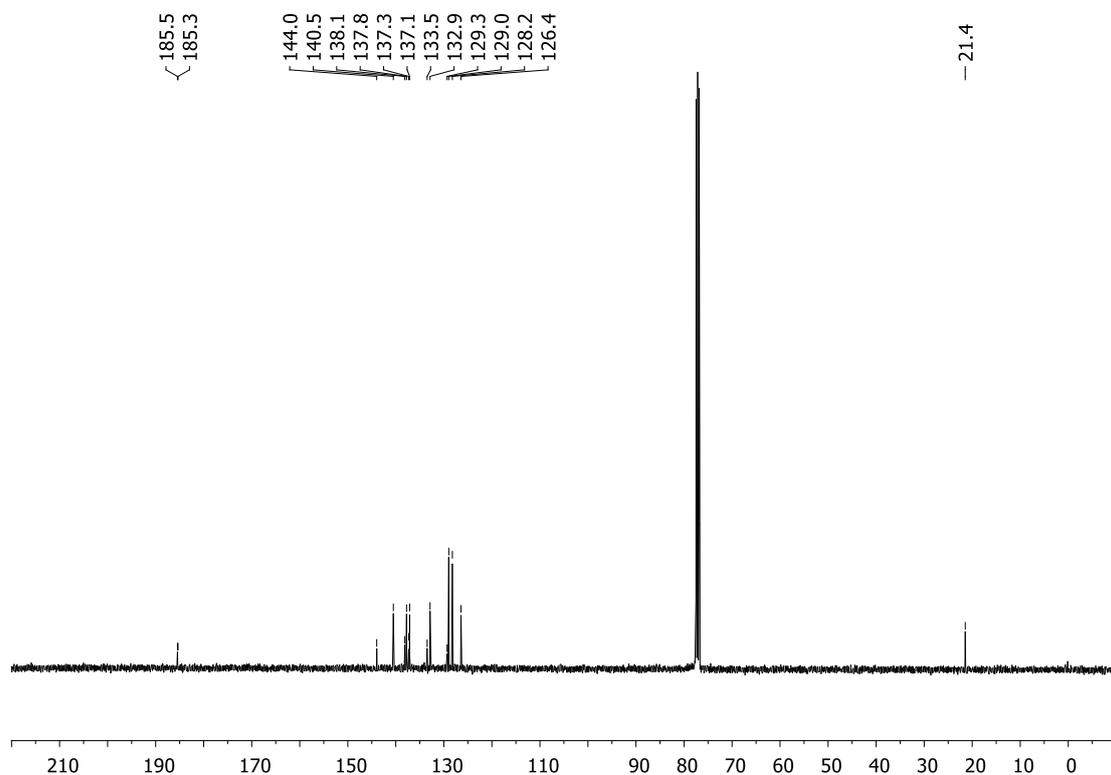
**Figura 71.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **25b**.



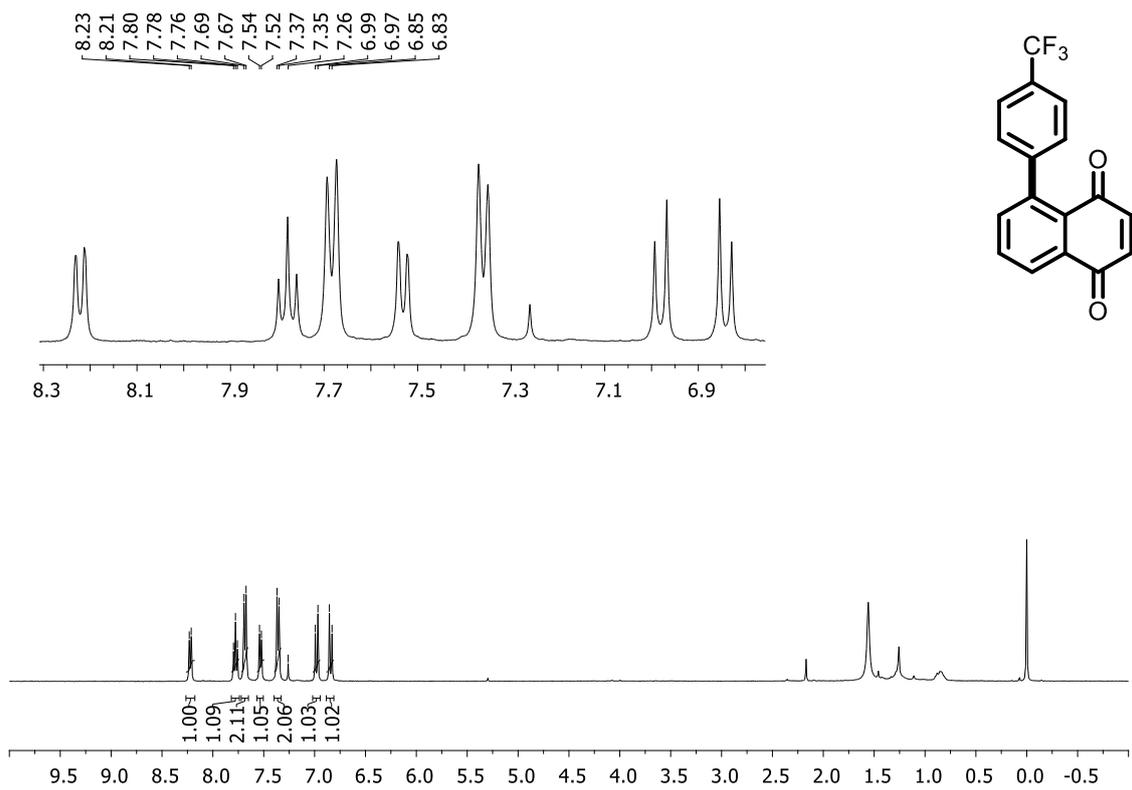
**Figura 72.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **25b**.



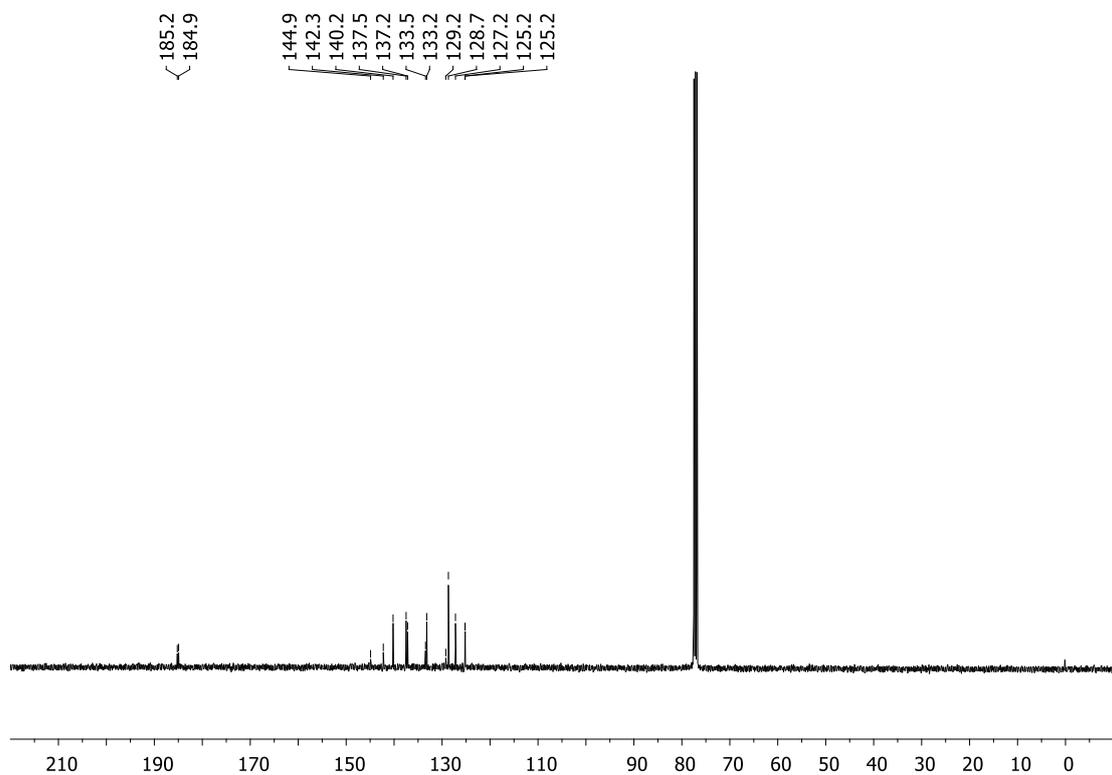
**Figura 73.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **26b**.



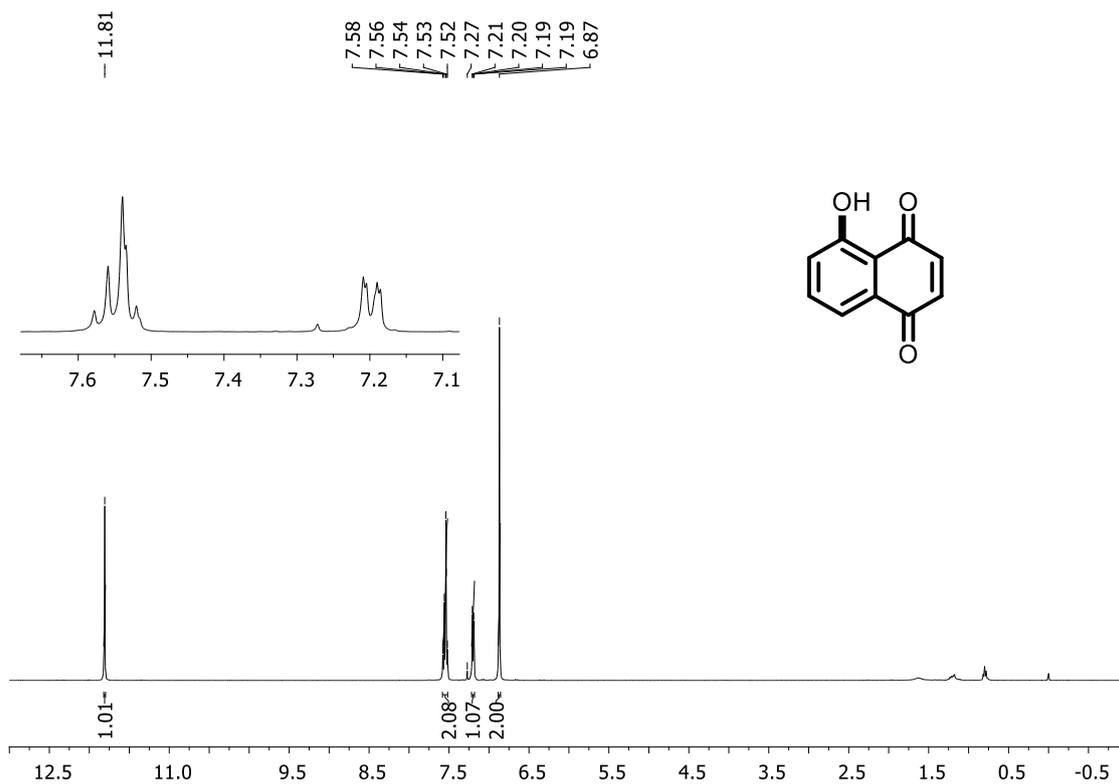
**Figura 74.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **26b**.



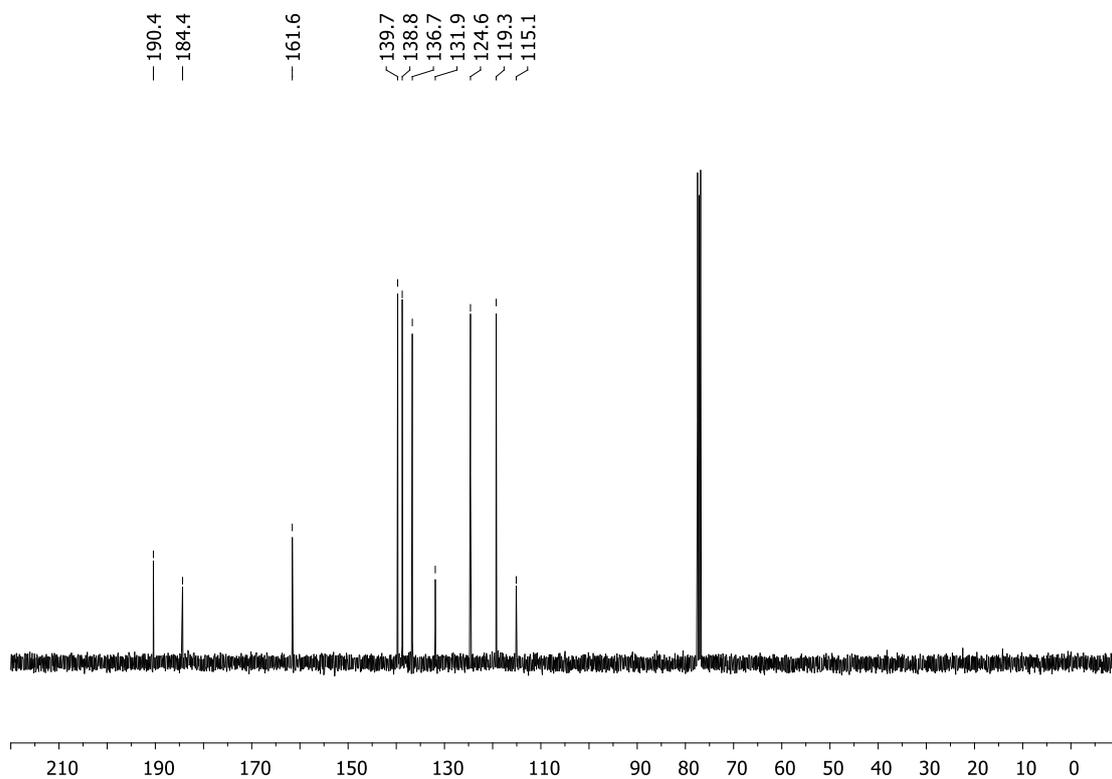
**Figura 75.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **27b**.



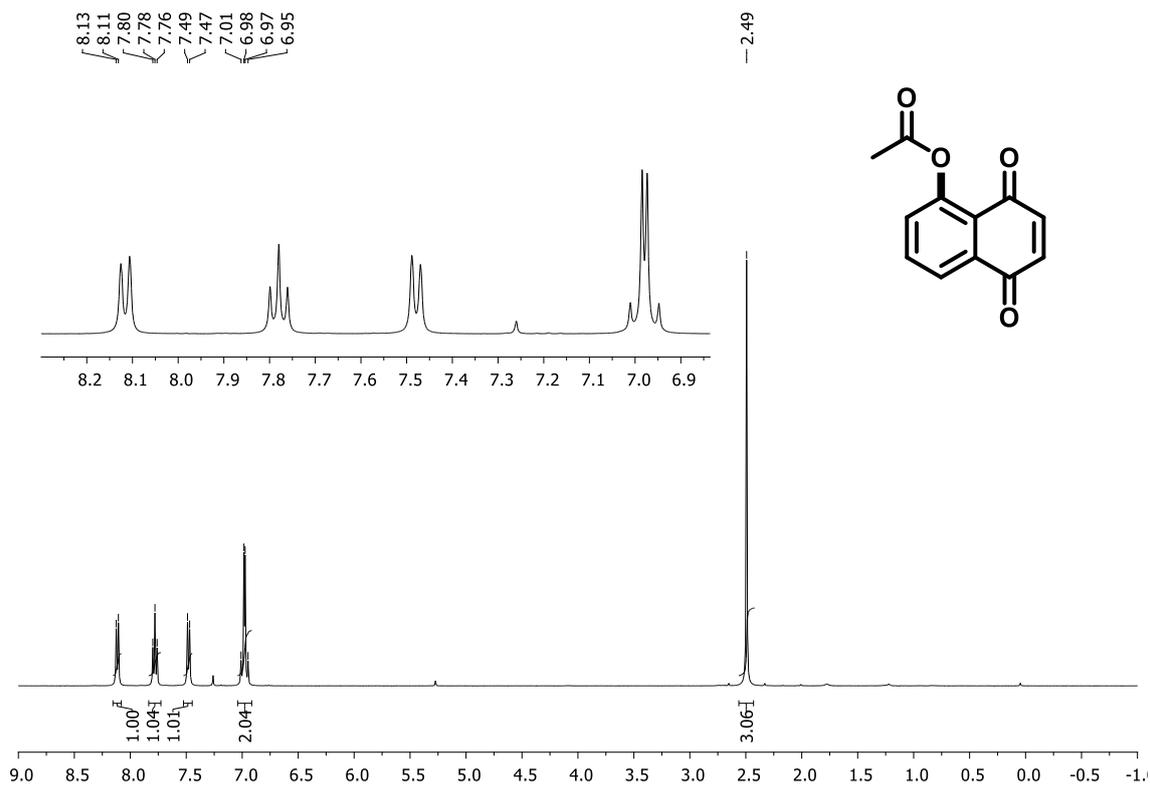
**Figura 76.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **27b**.



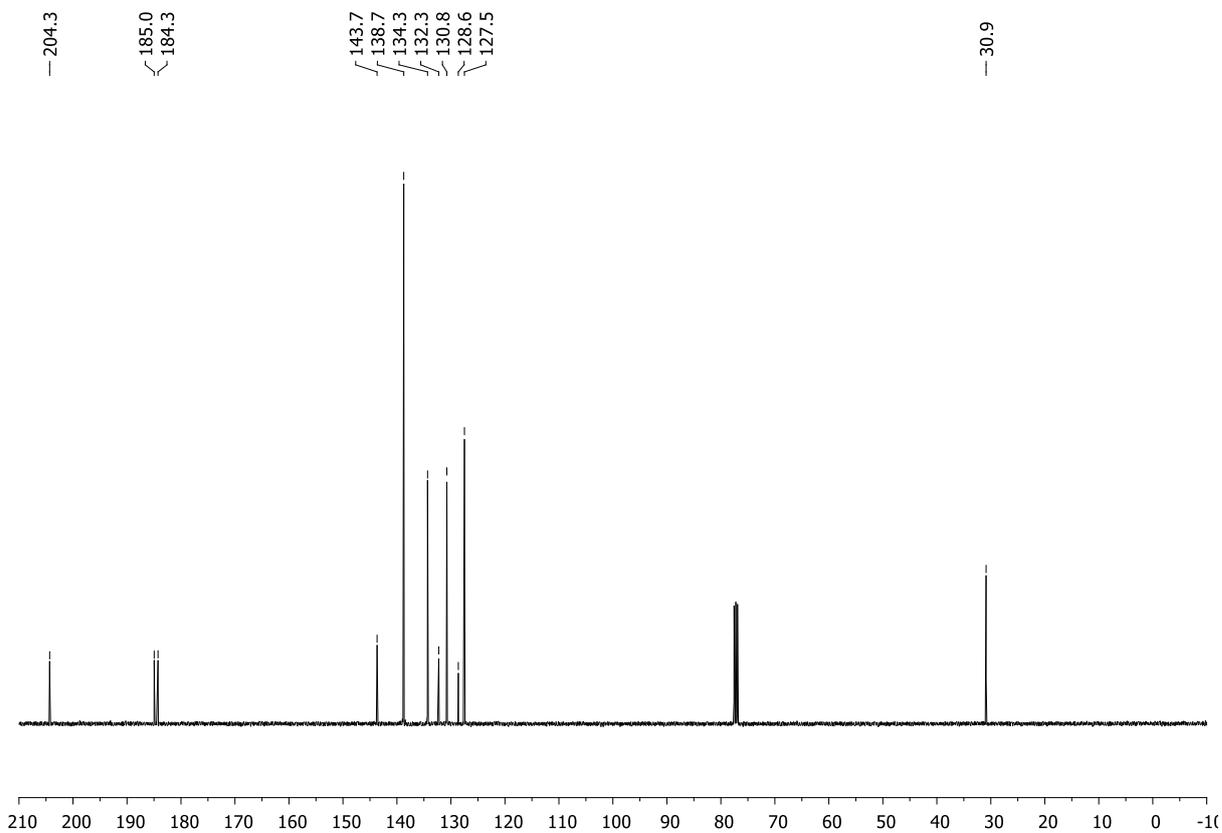
**Figura 77.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32b**.



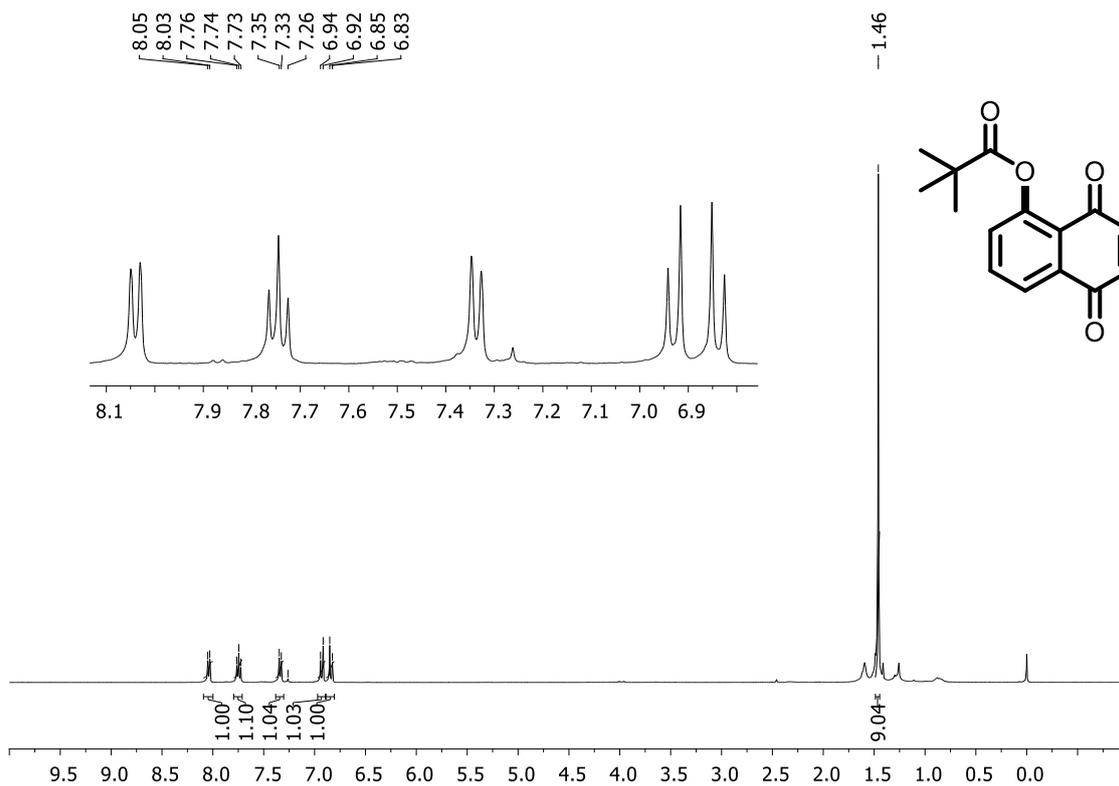
**Figura 78.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32b**.



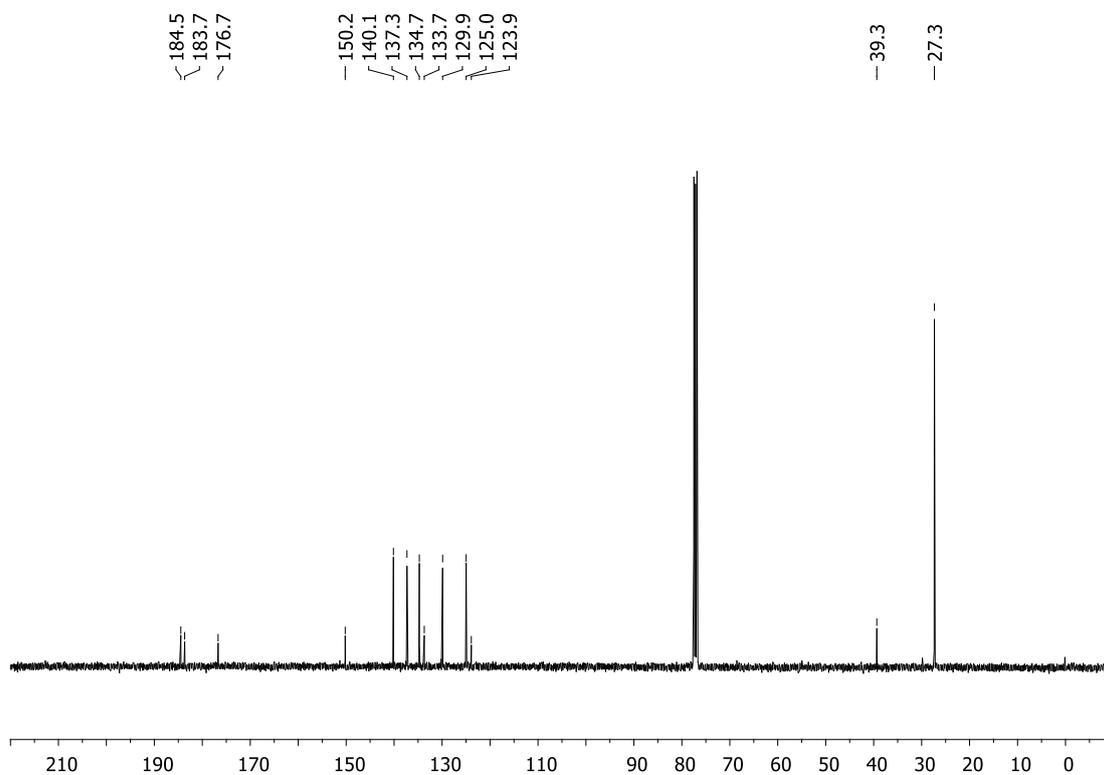
**Figura 79.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **33b**.



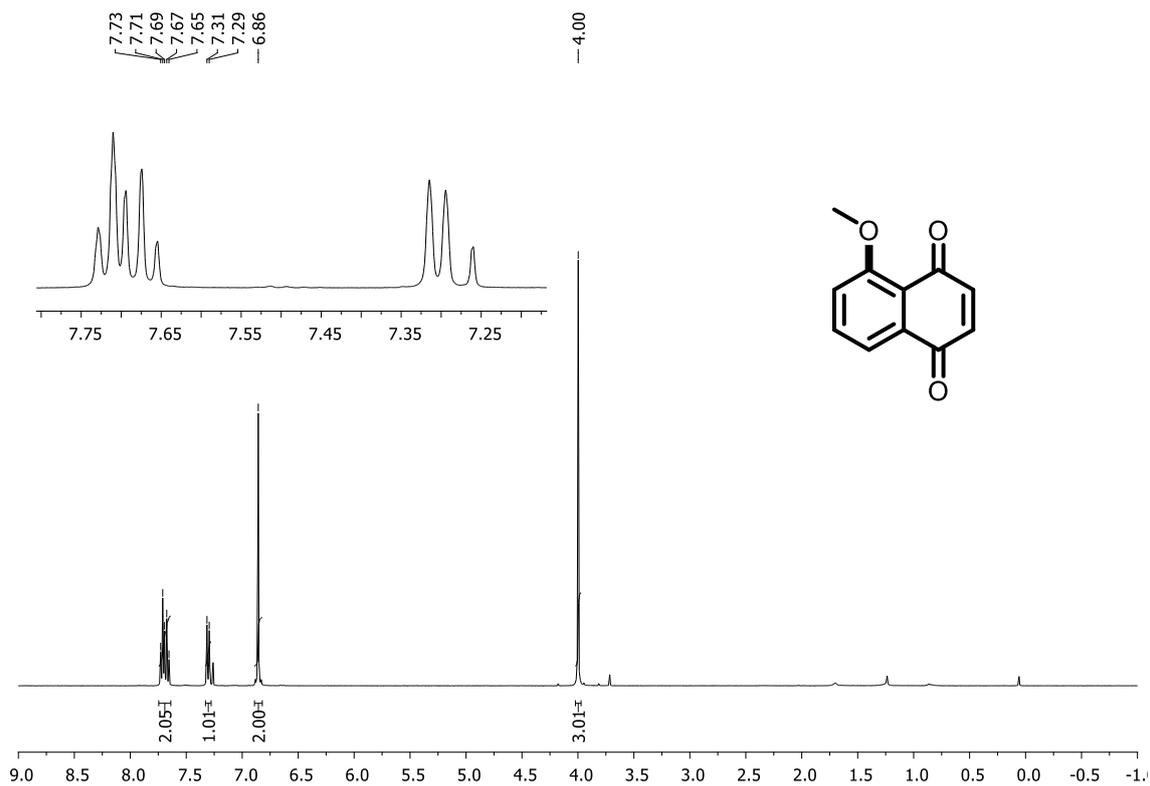
**Figura 80.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **33b**.



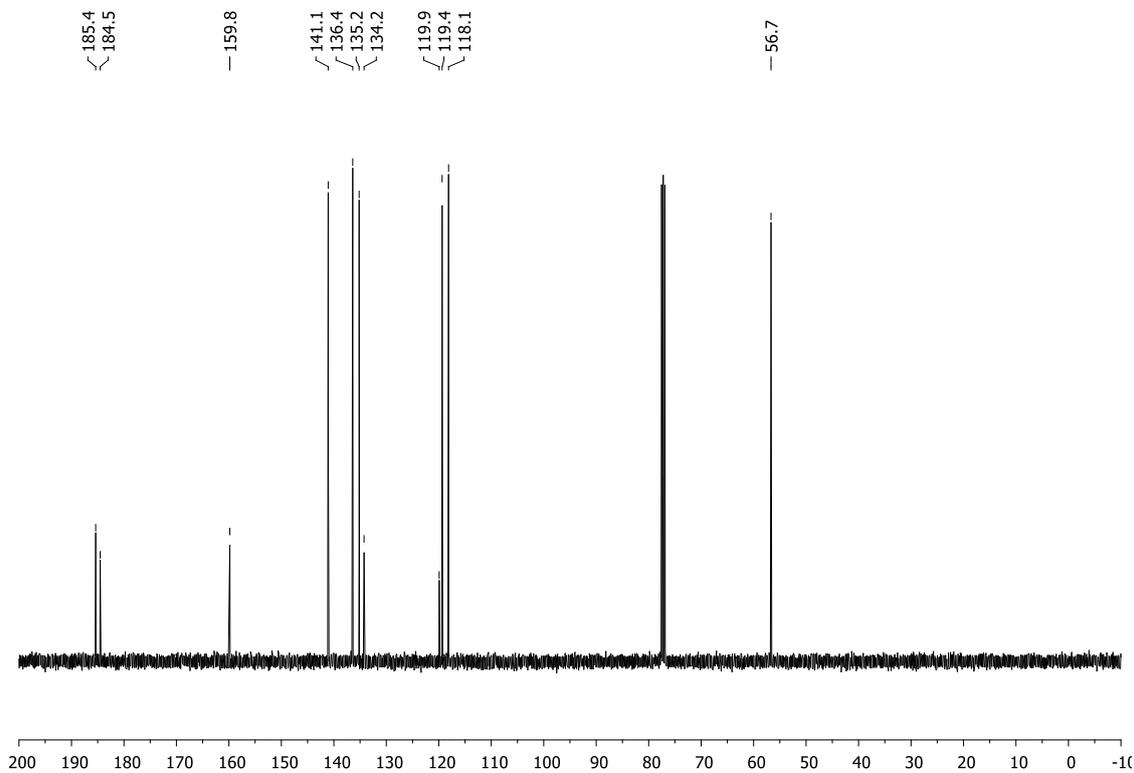
**Figura 81.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **34b**.



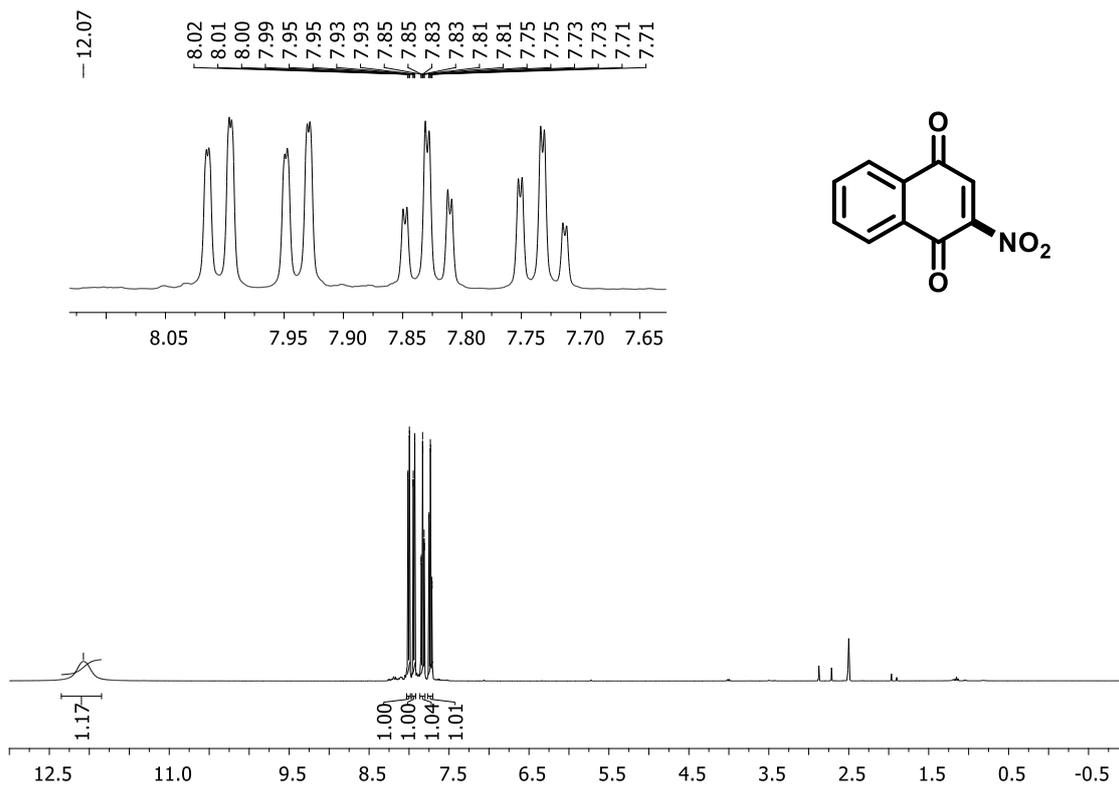
**Figura 82.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **34b**.



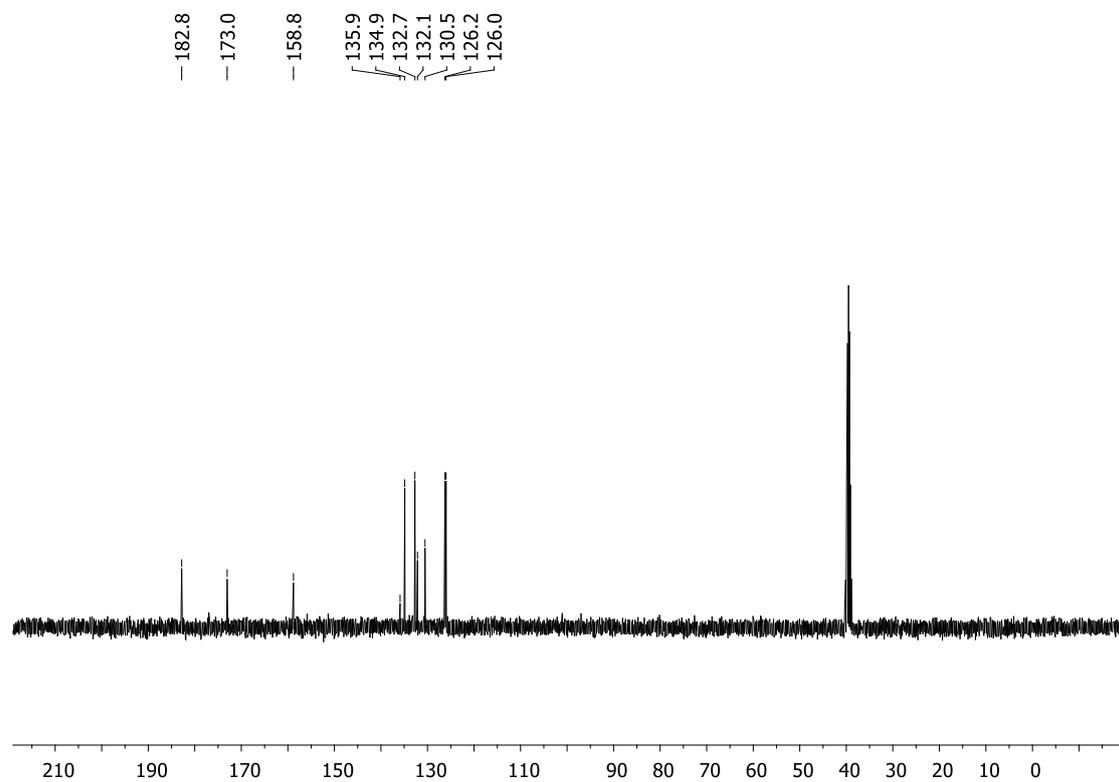
**Figura 83.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **36b**.



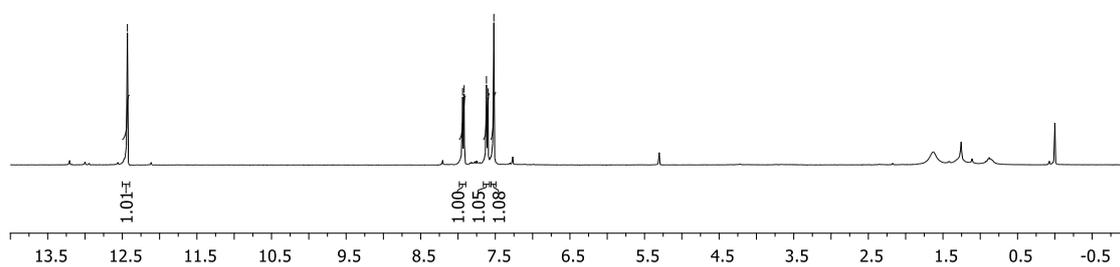
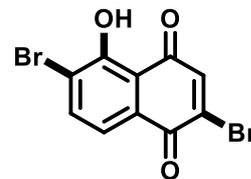
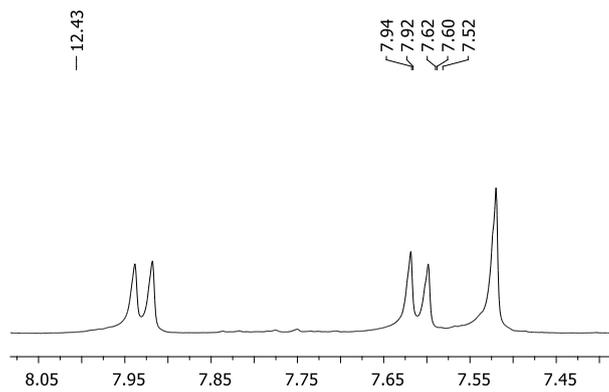
**Figura 84.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **36b**.



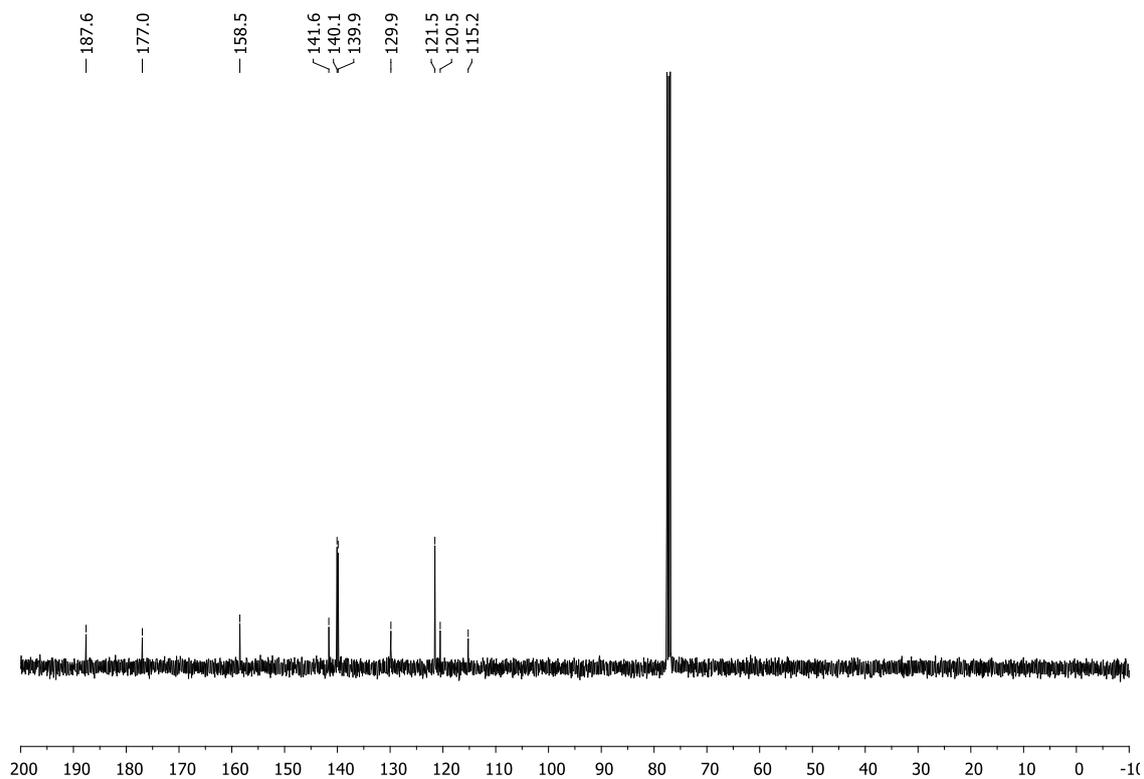
**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **38b**.



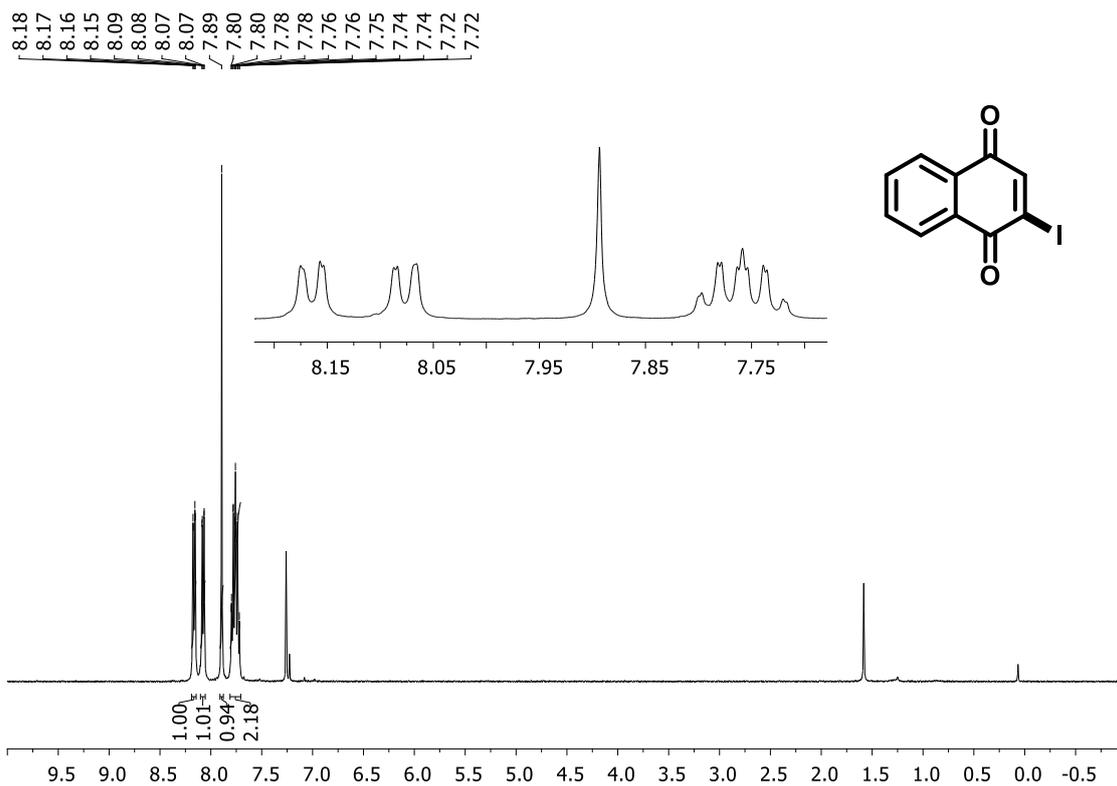
**Figura 86.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **38b**.



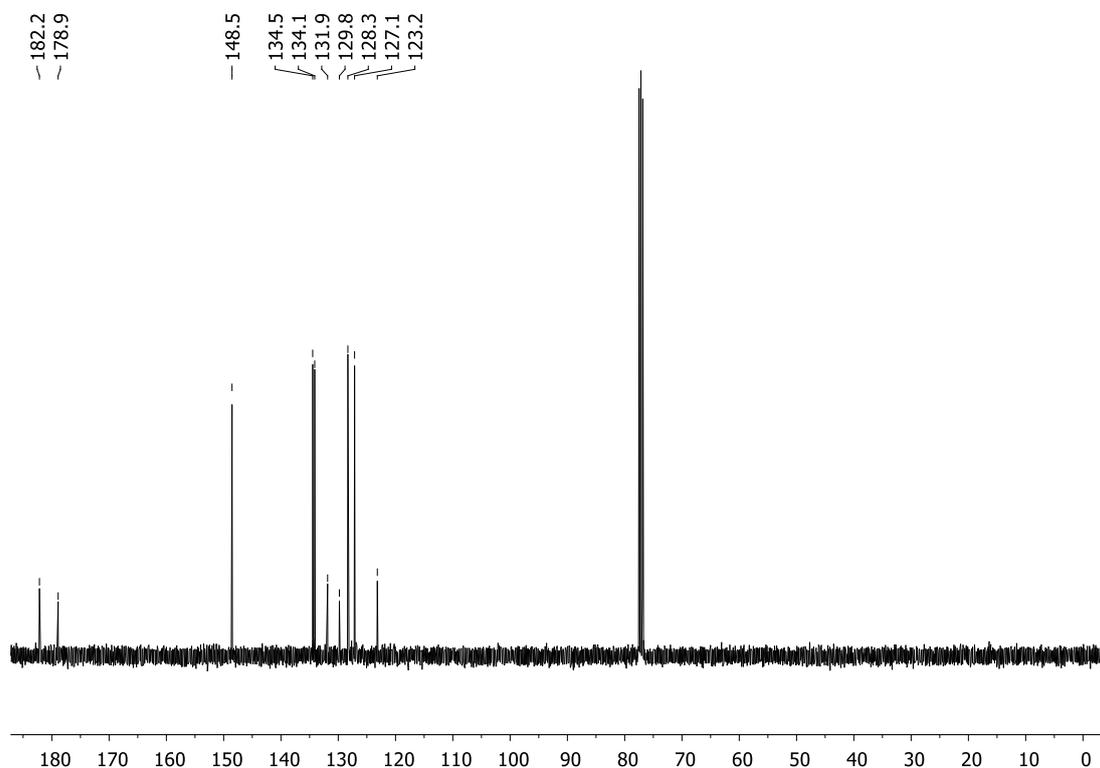
**Figura 87.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39b**.



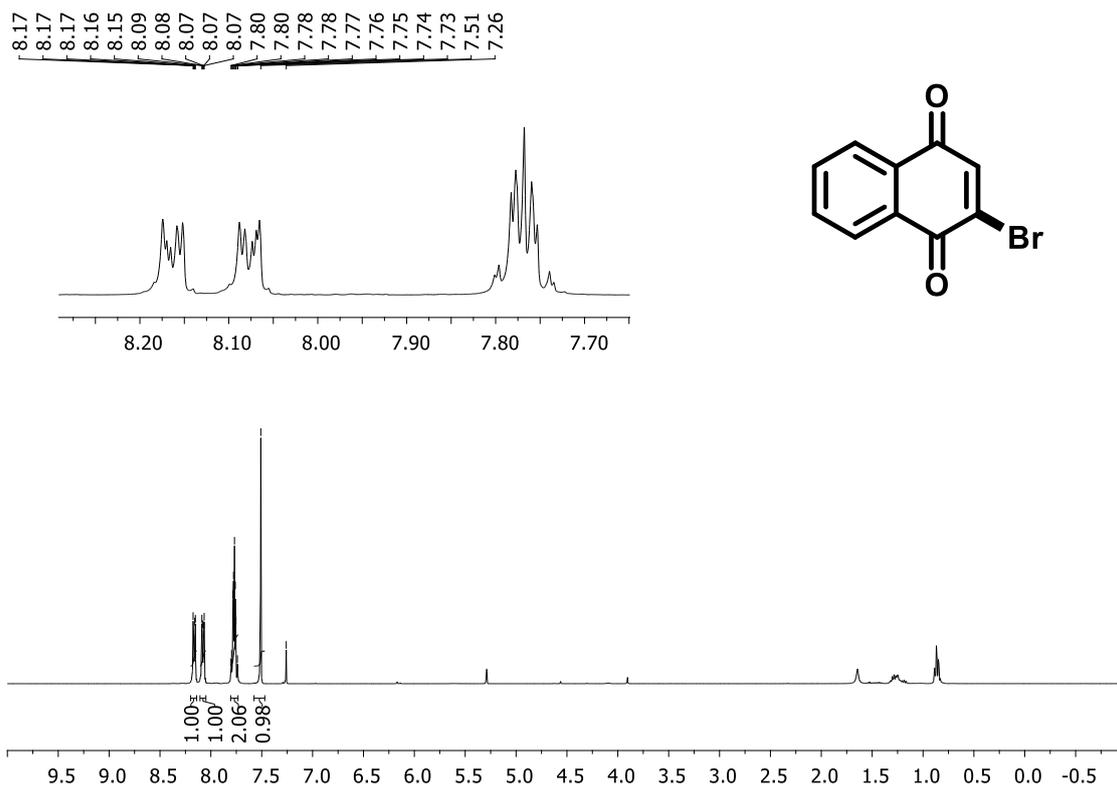
**Figura 88.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39b**.



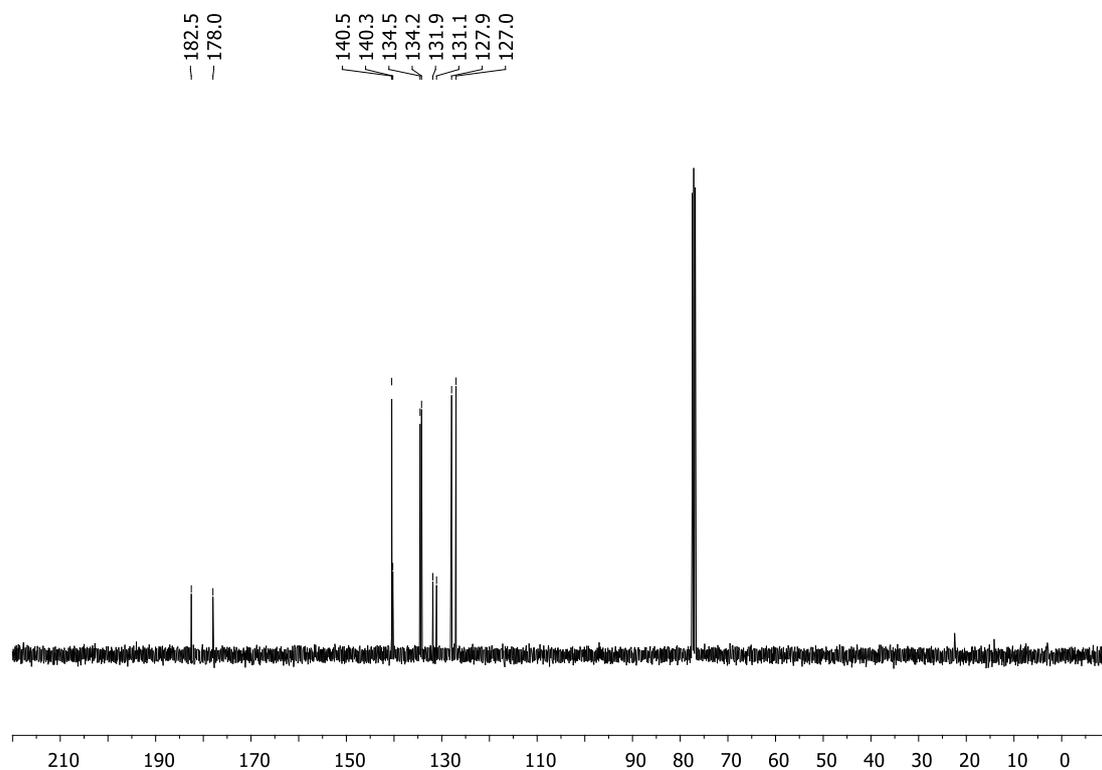
**Figura 89.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **40b**.



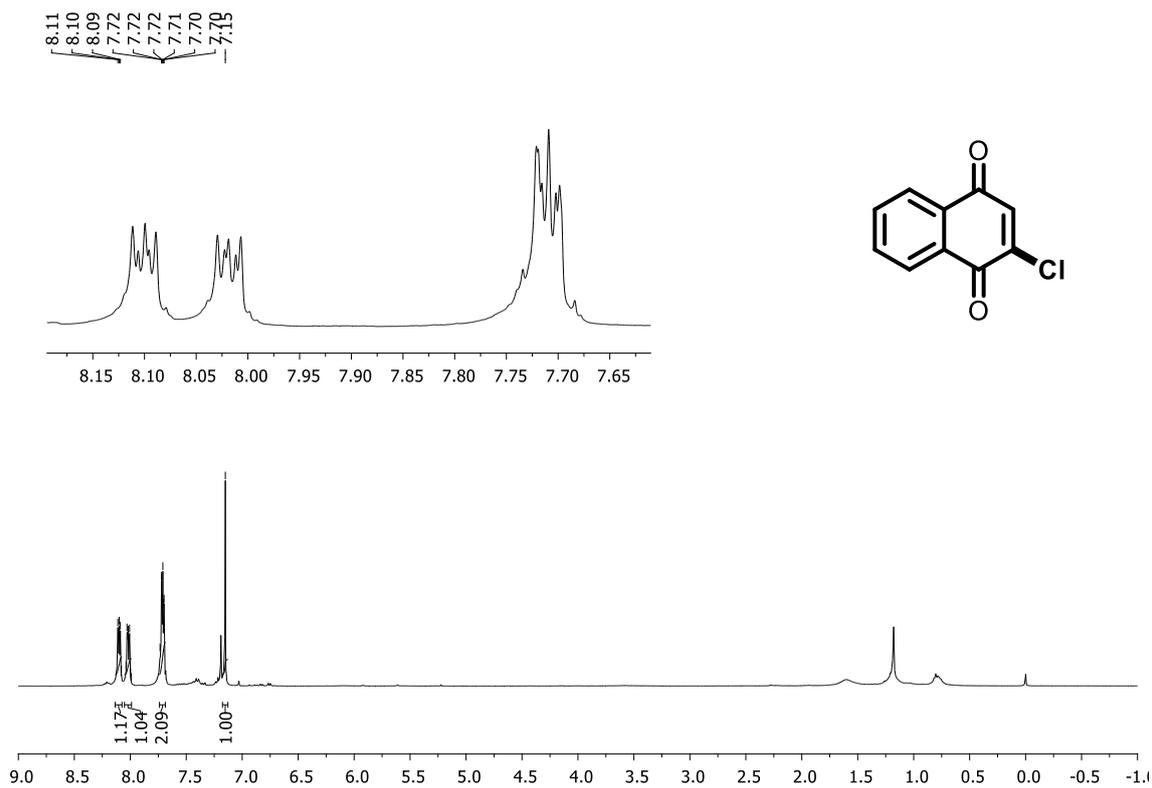
**Figura 90.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **40b**.



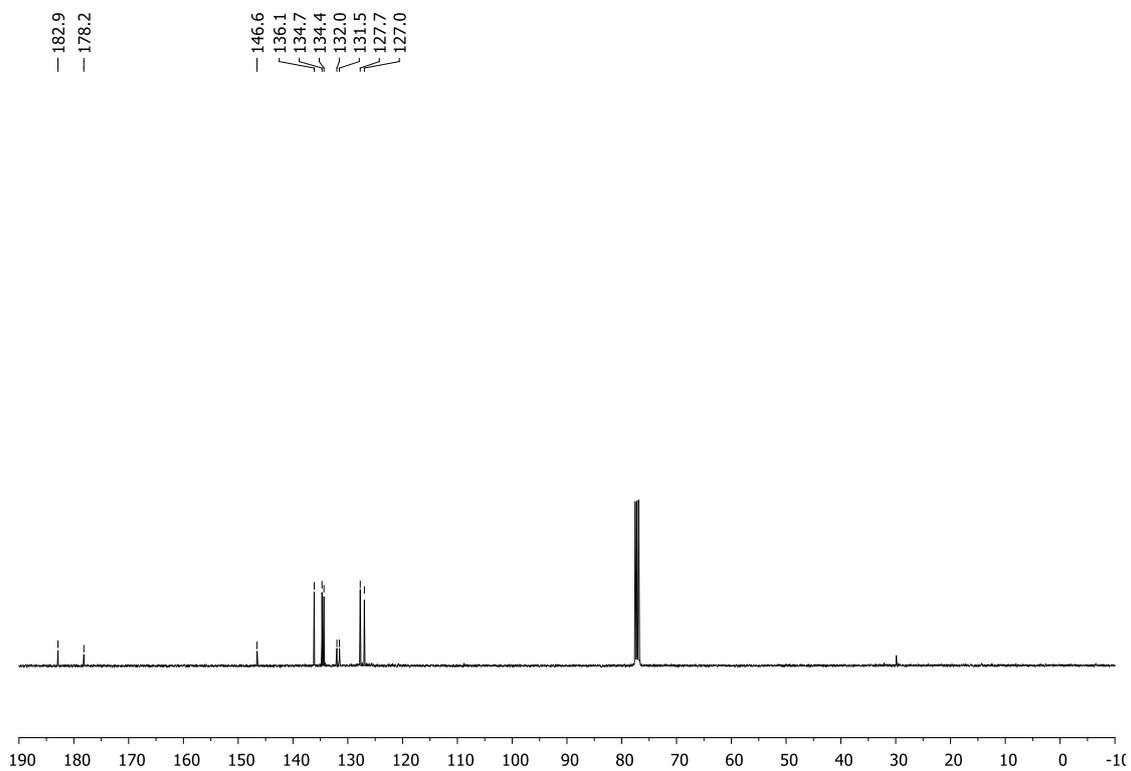
**Figura 91.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **41b**.



**Figura 92.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **41b**.



**Figura 93.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **42b**.



**Figura 94.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **42b**.

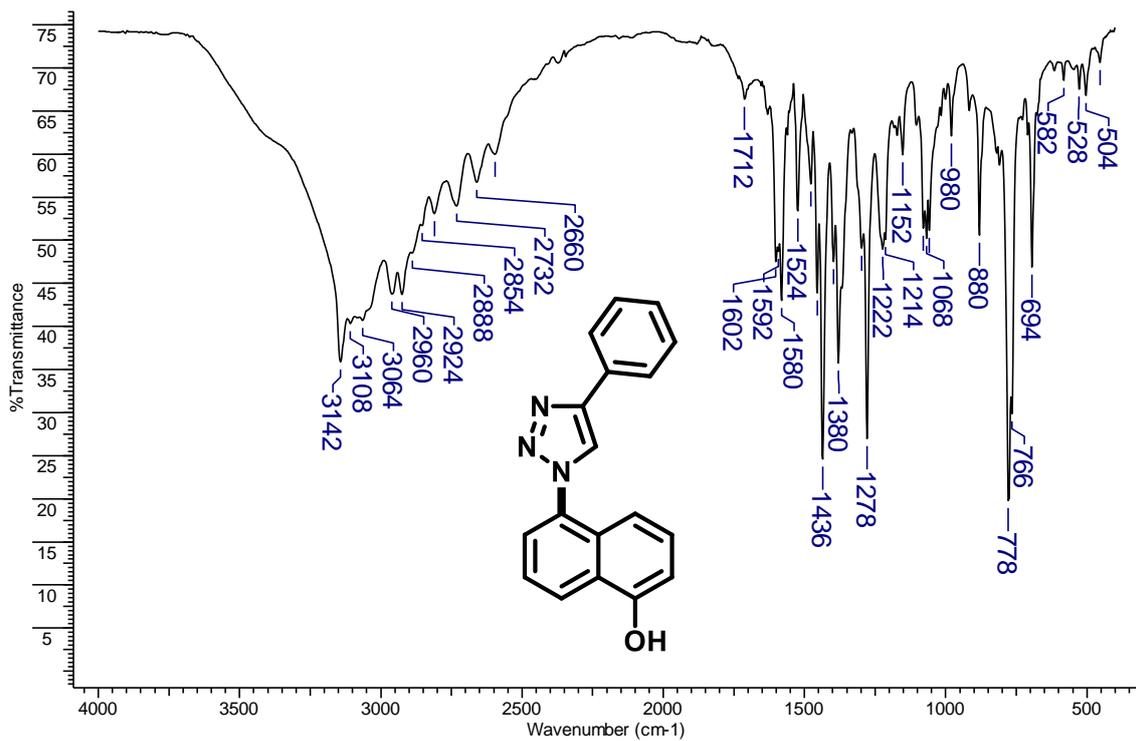


Figura 95. Espectro na região do IV (KBr) do composto 14a.

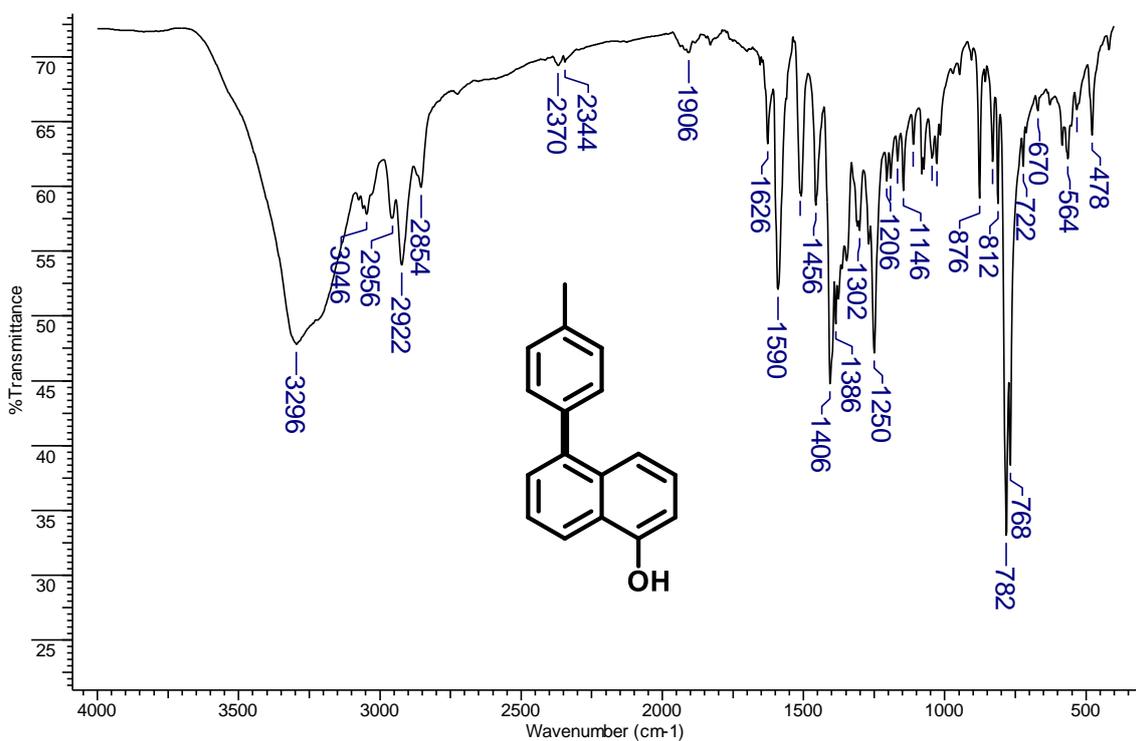


Figura 96. Espectro na região do IV (KBr) do composto 26a.

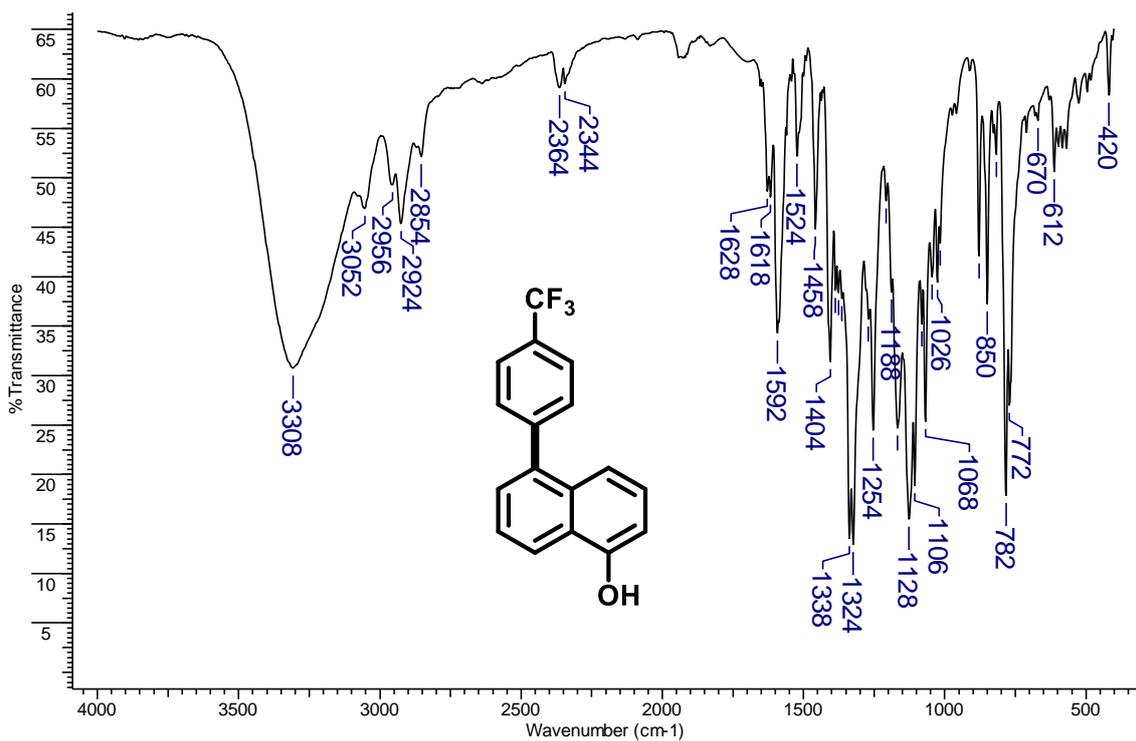


Figura 97. Espectro na região do IV (KBr) do composto 27a.

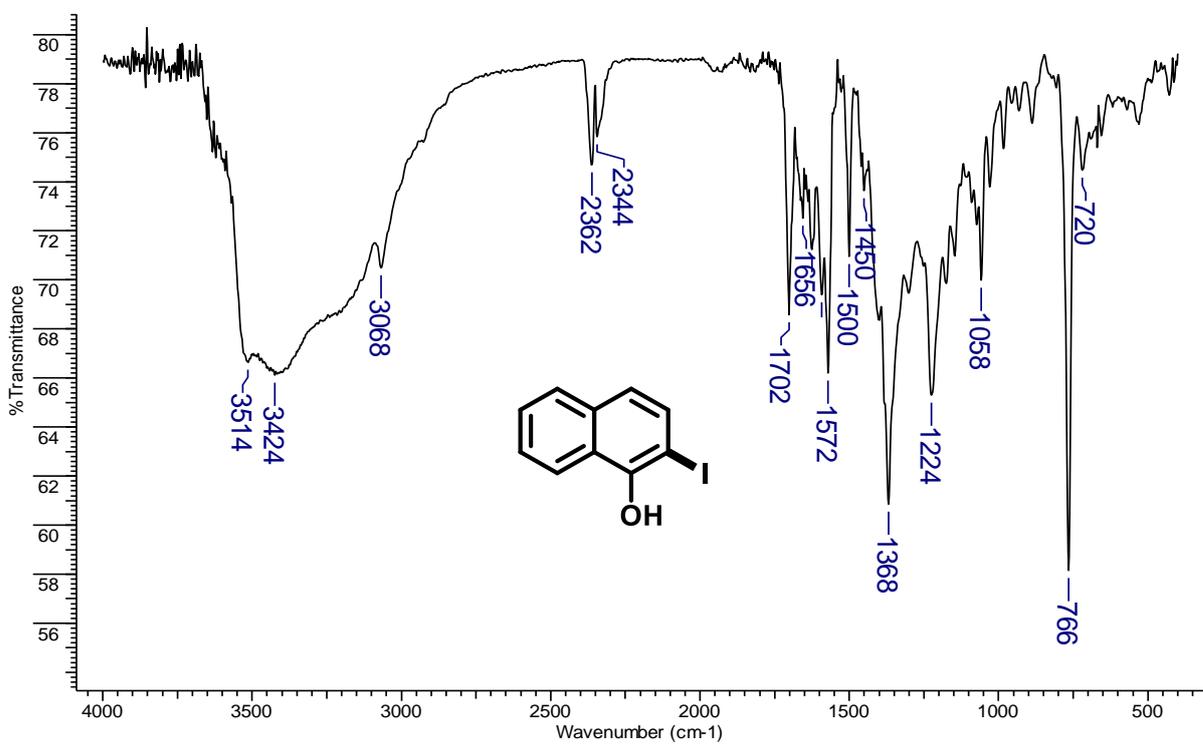
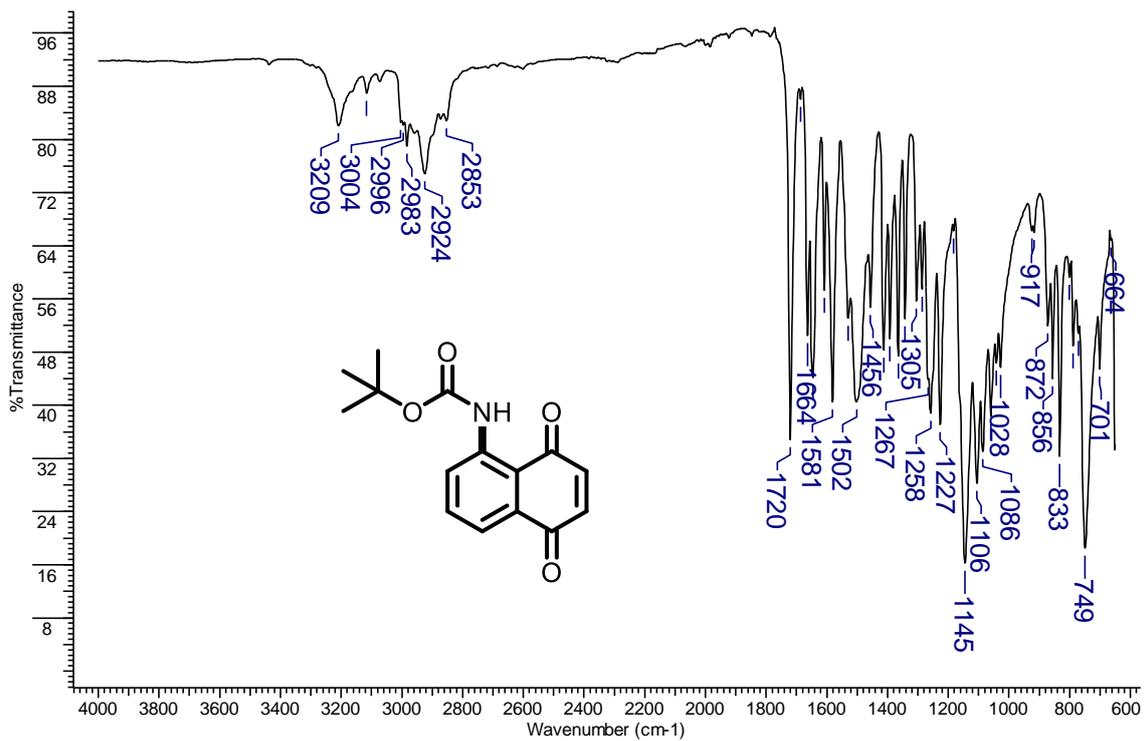
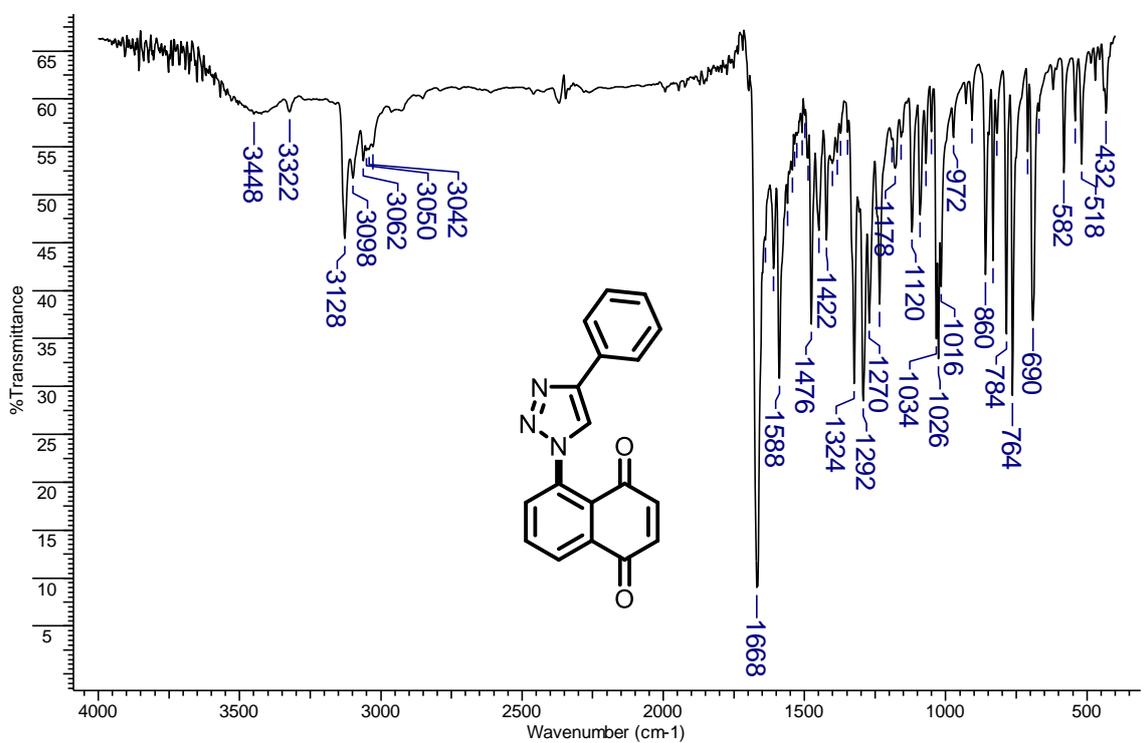


Figura 98. Espectro na região do IV (KBr) do composto 40a.



**Figura 99.** Espectro na região do IV (KBr) do composto **12b**.



**Figura 100.** Espectro na região do IV (KBr) do composto **14b**.

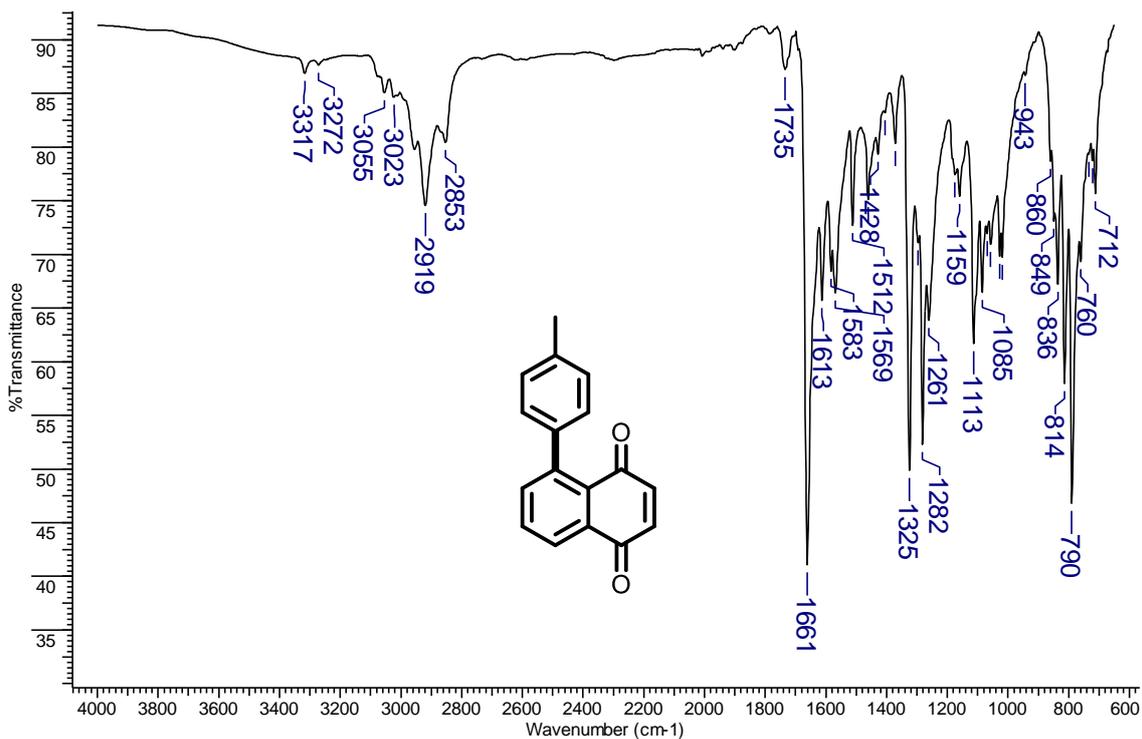


Figura 101. Espectro na região do IV (KBr) do composto 26b.

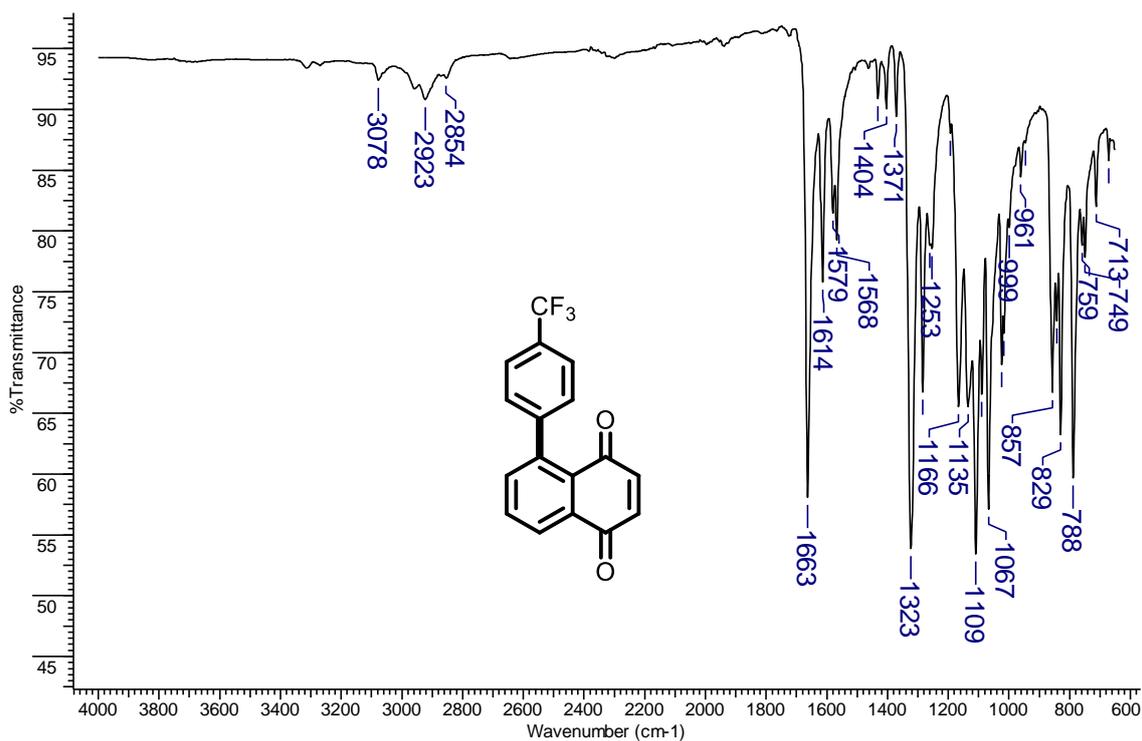


Figura 102. Espectro na região do IV (KBr) do composto 27b.

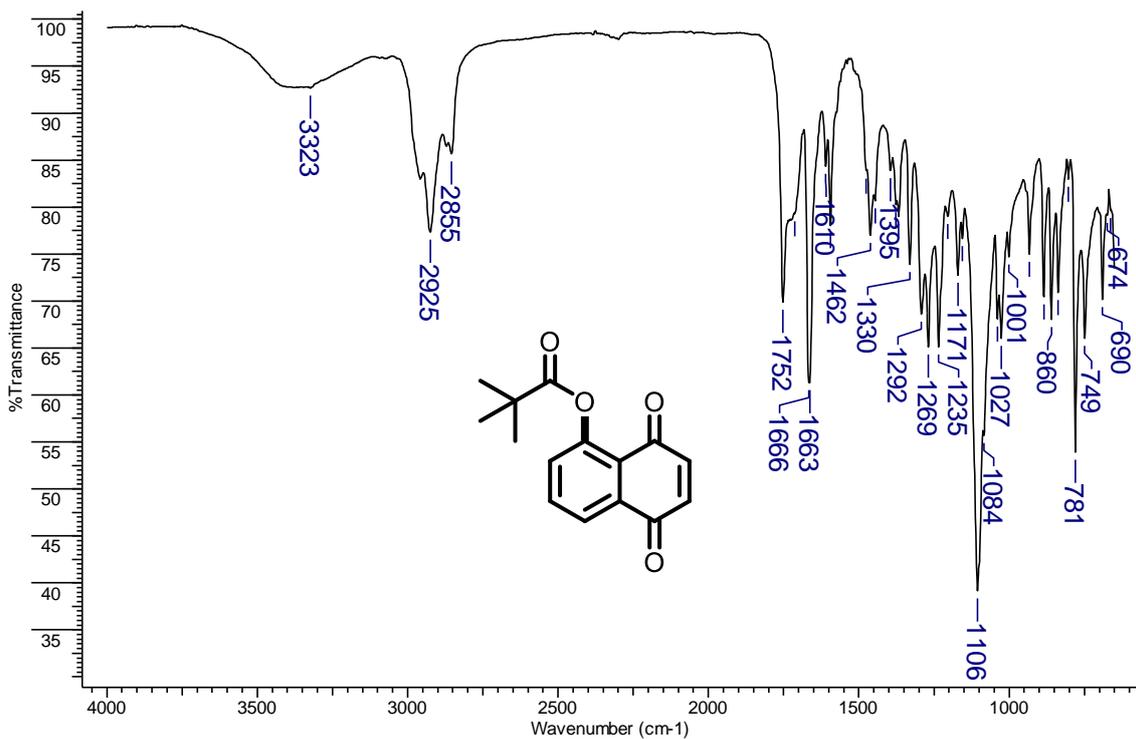


Figura 103. Espectro na região do IV (KBr) do composto **34b**.

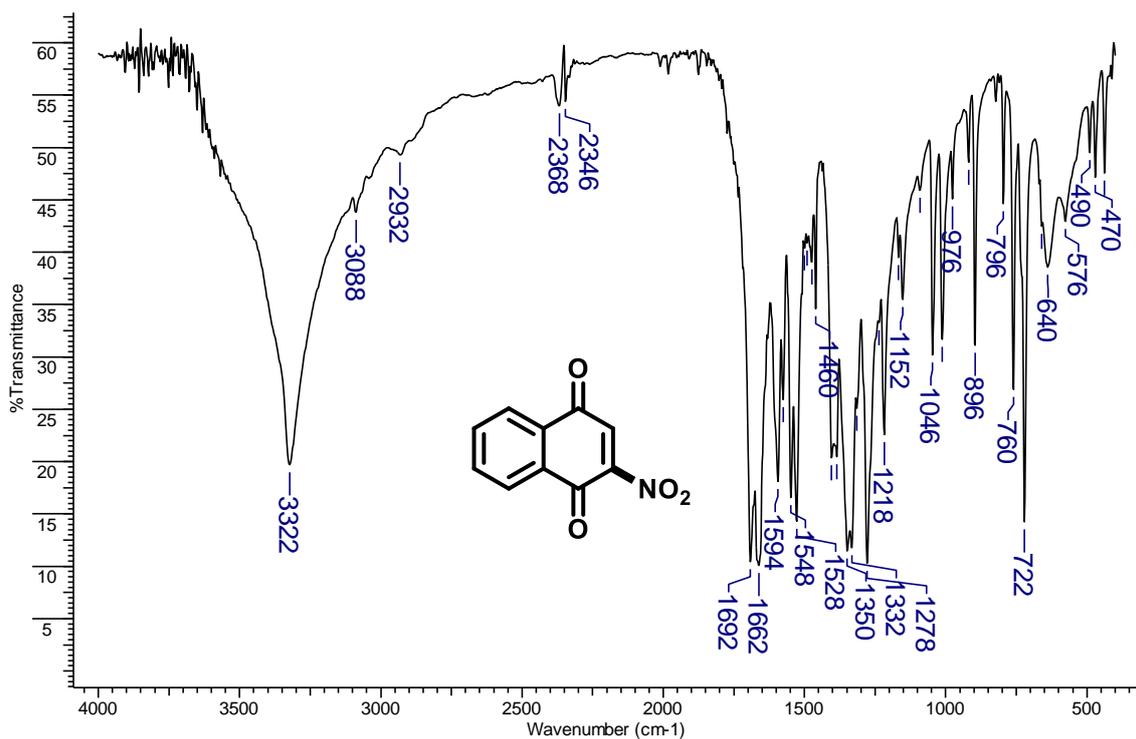


Figura 104. Espectro na região do IV (KBr) do composto **38b**.

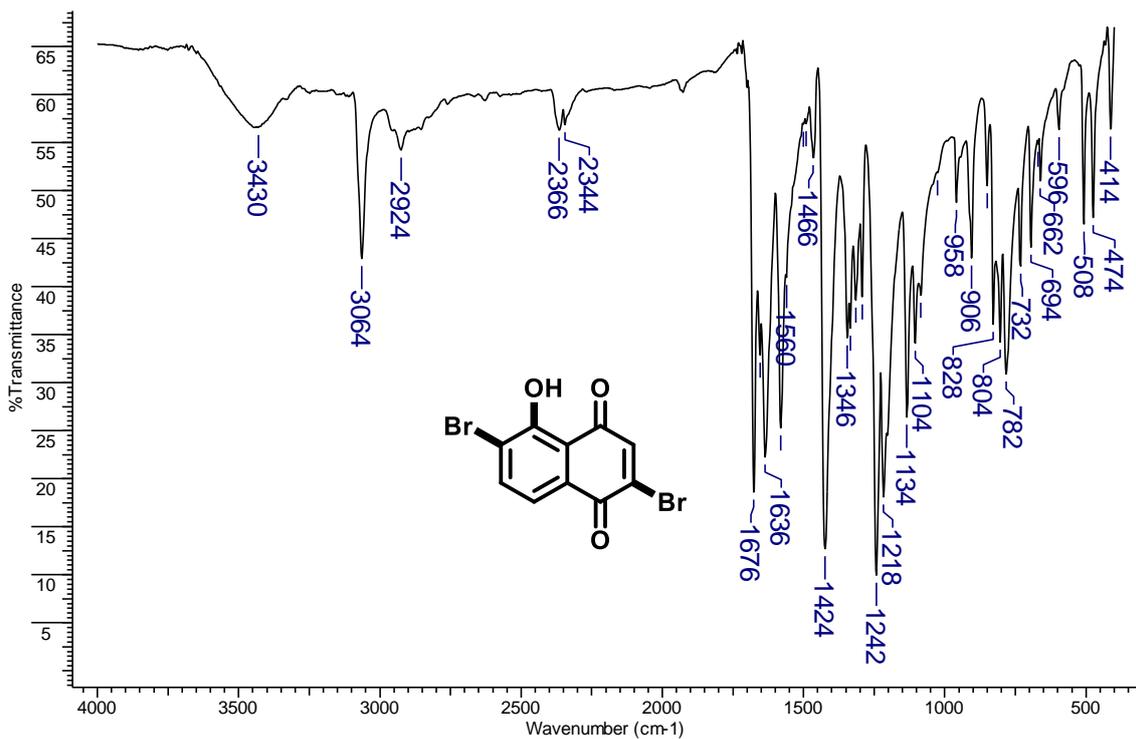


Figura 105. Espectro na região do IV (KBr) do composto **39b**.

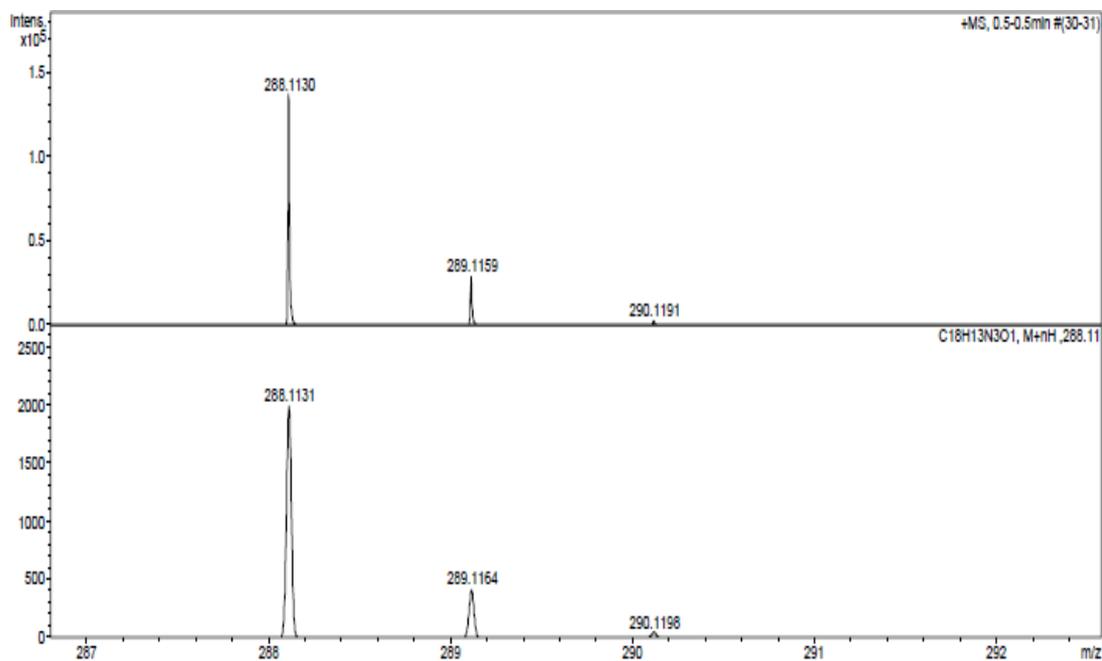
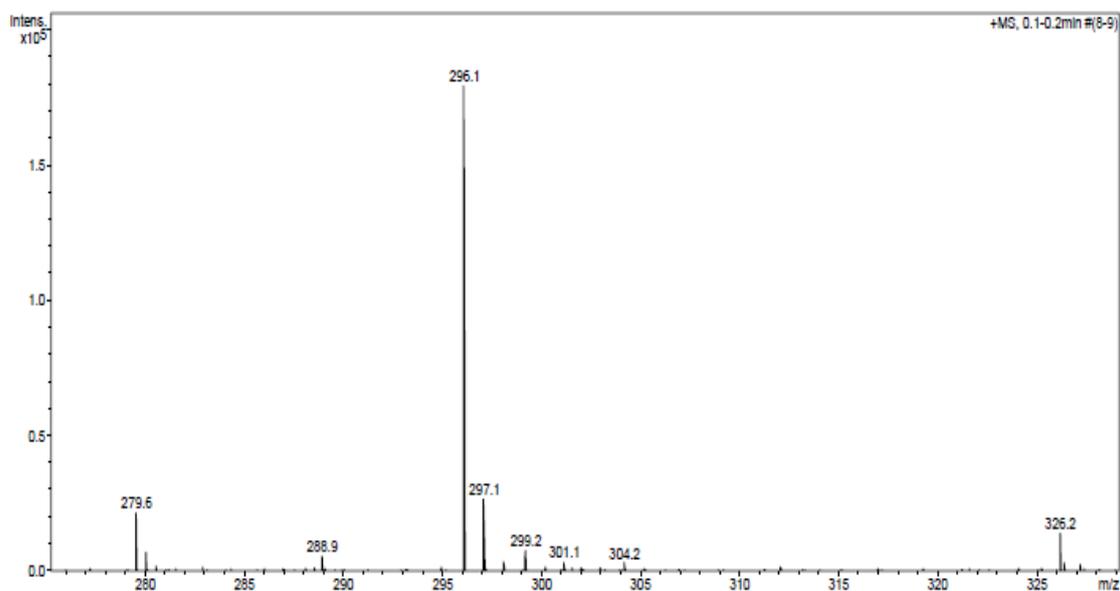
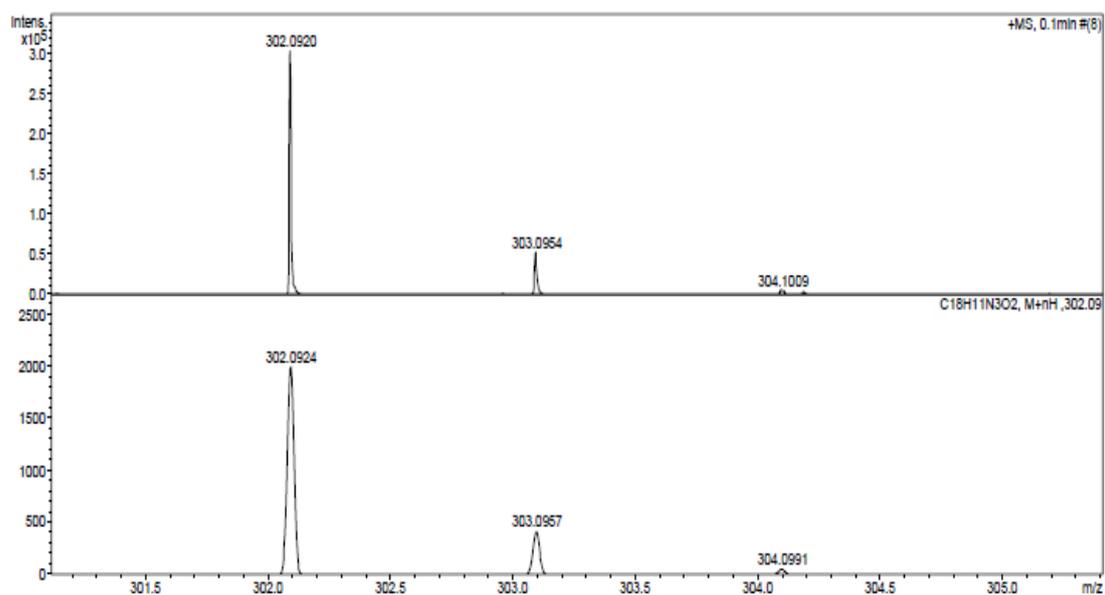


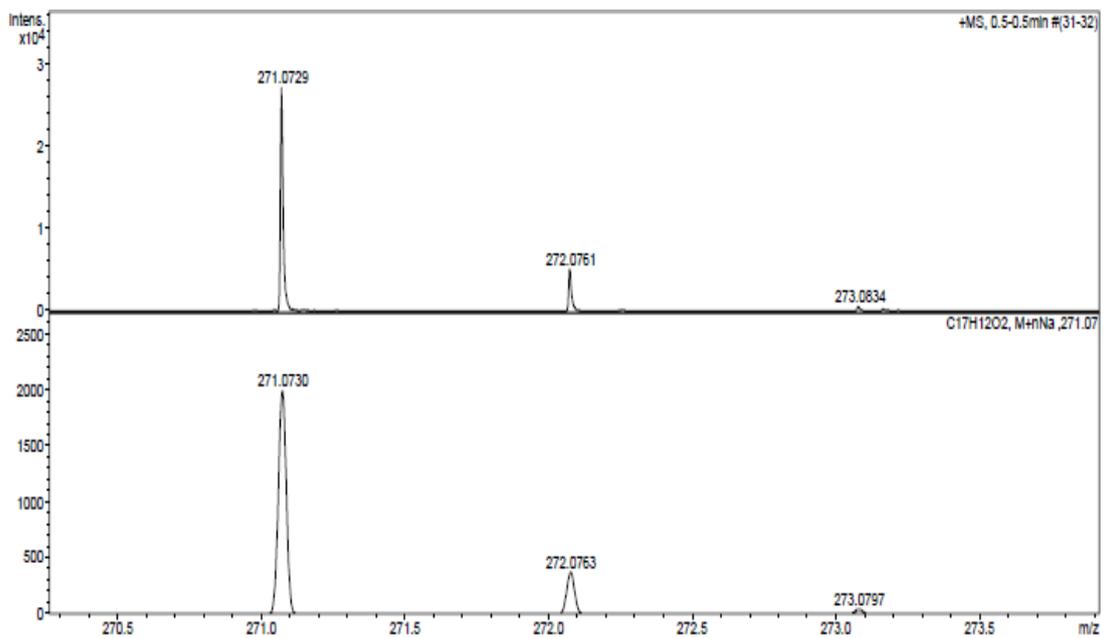
Figura 106. Espectro de EM-IES (+) do composto **14a**.



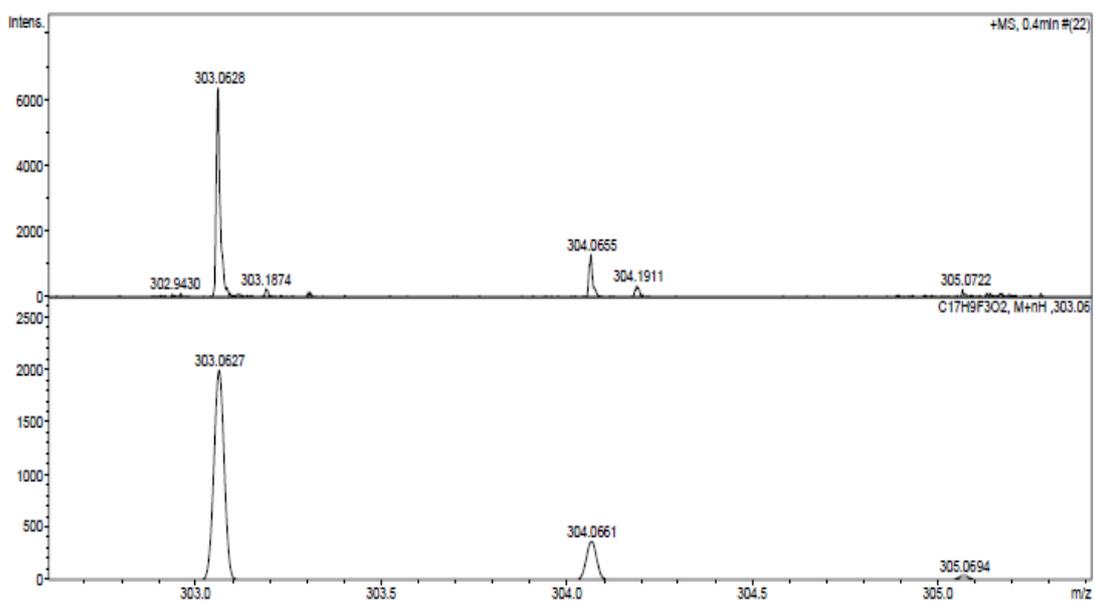
**Figura 107.** Espectro de EM-IES (+) do composto **12b**.



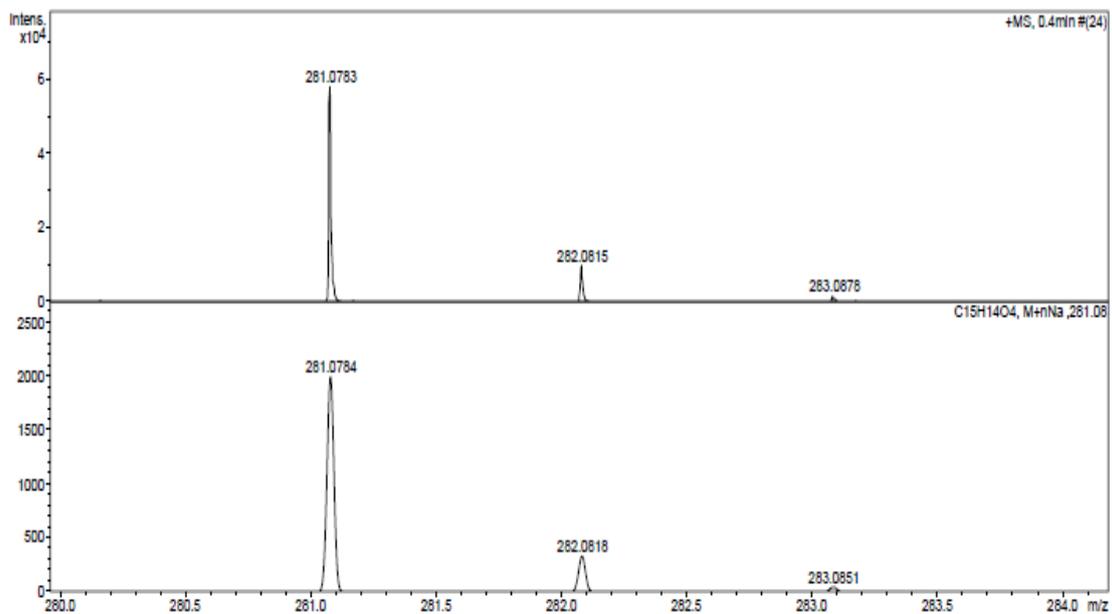
**Figura 108.** Espectro de EM-IES (+) do composto **14b**.



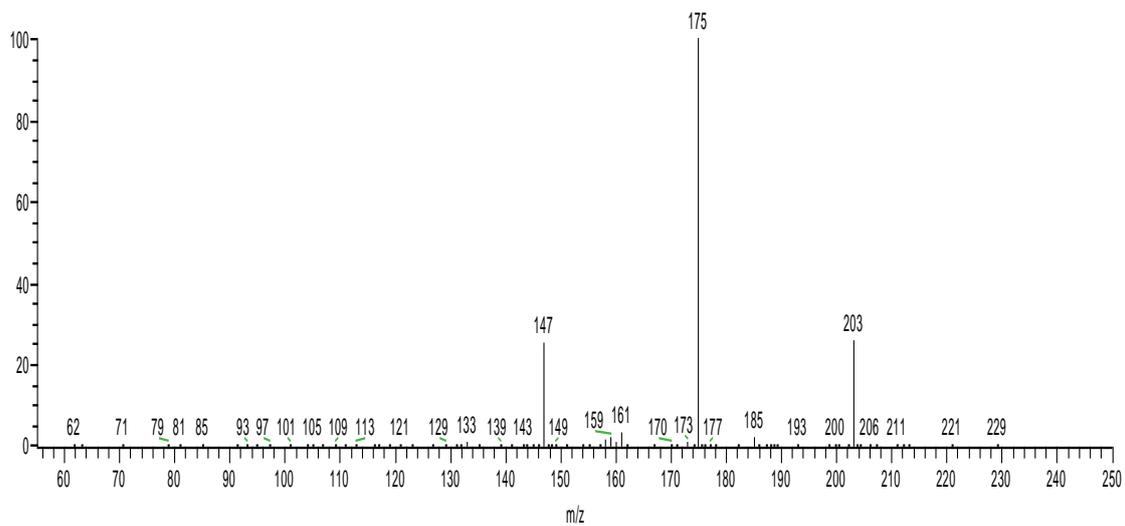
**Figura 109.** Espectro de EM-IES (+) do composto **26b**.



**Figura 110.** Espectro de EM-IES (+) do composto **27b**.



**Figura 111.** Espectro de EM-IES (+) do composto **34b**.



**Figura 112.** Espectro de PS-EM (+) do composto **38b**.

**Tabela 5.** Resumo dos dados cristalográficos do composto **14b**.

Fórmula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Massa molar	301,30
T / K	293(2)
$\lambda$ / Å	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> / Å	17,1095(9)
<i>b</i> / Å	5,5190(2)
<i>c</i> / Å	15,2879(7)
$\alpha$ / Å	90
$\beta$ / Å	104,328(5)
$\gamma$ / Å	90
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	1398,69(11)
<i>Z</i>	4
$\rho$ / kg m <sup>-3</sup>	1,431
$\mu$ / mm <sup>-1</sup>	0,787
F(000)	624
Dimensões do cristal/ mm <sup>3</sup>	0,24 × 0,19 × 0,02
Reflexões independentes coletadas [ <i>R</i> <sub>int</sub> ]	2464 [0,034]
Reflexões independentes com <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )	1897
“ <i>Goodness-of-fit</i> ” em F <sup>2</sup> ( <i>S</i> )	1,016
<i>R</i> <sup>a</sup> , w <i>R</i> <sup>b</sup> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0,0420; 0,1065
<i>R</i> <sup>a</sup> , w <i>R</i> <sup>b</sup> (todos os dados)	0,0600; 0,1187

<sup>a</sup>*R* =  $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ . <sup>b</sup> w*R* =  $[\sum (|F_o|^2 - |F_c|^2)^2 / \sum |F_o|^2]^{1/2}$

**Tabela 6.** Resumo dos dados cristalográficos do composto **34b**.

Fórmula empírica	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>
Massa molar	258,26
T / K	200(2)
$\lambda$ / Å	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a / Å	6,4091(3)
b / Å	13,6033(8)
c / Å	14,6387(9)
$\alpha$ / Å	90
$\beta$ / Å	90
$\gamma$ / Å	90
V / Å <sup>3</sup>	1276,27(12)
Z	4
$\rho$ / kg m <sup>-3</sup>	1,344
$\mu$ / mm <sup>-1</sup>	0,098
F(000)	544
Dimensões do cristal/ mm <sup>3</sup>	0,52 × 0,32 × 0,12
Reflexões independentes coletadas [R <sub>int</sub> ]	2599 [0,394]
Reflexões independentes com I ≥ 2σ(I)	1936
“Goodness-of-fit” em F <sup>2</sup> (S)	1,049
R <sup>a</sup> , wR <sup>b</sup> [I > 2σ(I)]	0,0500; 0,1022
R <sup>a</sup> , wR <sup>b</sup> (todos os dados)	0,0788; 0,1174

<sup>a</sup> R =  $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ . <sup>b</sup> wR =  $[\sum (|F_o|^2 - |F_c|^2)^2 / \sum |F_o|^2]^{1/2}$