



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

KAROLINNY GOMES DA SILVA

**SÍNTESE DE 2-AMINOALQUIL-3-ALQUENIL-1,4-NAFTOQUINONA
FUNCIONALIZADAS COMO MATÉRIAS-PRIMAS NA OBTENÇÃO DE NOVAS
MOLÉCULAS BIOATIVAS**

Recife

2022

KAROLINNY GOMES DA SILVA

**SÍNTESE DE 2-AMINOALQUIL-3-ALQUENIL-1,4-NAFTOQUINONA
FUNCIONALIZADAS COMO MATÉRIAS-PRIMAS NA OBTENÇÃO DE
NOVAS MOLÉCULAS BIOATIVAS**

Monografia apresentada a coordenação do curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado (a) em Química.

Orientador: Prof. Dr. Celso Amorim Camara

Recife

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S586s Gomes, Karolinny
SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS VISANDO ATIVIDADE BIOLÓGICA: SÍNTESE DE 2-AMINOALQUIL-3-ALQUENIL-1,4-NAFTOQUINONA FUNCIONALIZADAS COMO MATÉRIAS-PRIMAS NA OBTENÇÃO DE NOVAS MOLÉCULAS BIOATIVAS / Karolinny Gomes. - 2022.
37 f.

Orientador: Dr. Celso de Amorim Camara.
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química, Recife, 2022.

1. Quinonas. 2. estresse oxidativo. 3. atividade biológica. I. Camara, Dr. Celso de Amorim, orient. II.
Título

CDD 540

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

KAROLINNY GOMES DA SILVA

SÍNTESE DE 2-AMINOALQUIL-3-ALQUENIL-1,4-NAFTOQUINONA
FUNCIONALIZADAS COMO MATÉRIAS-PRIMAS NA OBTENÇÃO DE
NOVAS MOLÉCULAS BIOATIVAS

Aprovado em: 07 de junho de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Celso de Amorim Câmara – UFRPe - Orientador

INGRID TRAJANO DE LIMA RAMOS - UNINASSAU – 1º avaliador (a)

MAURO GOMES DA SILVA - IFAL – 2º avaliador (a)

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, segundo à minha família, em especial ao meu filho Enzo Gomes que é a razão da minha vida, e o motivo de permanecer resiliente e insistente em meus objetivos, ao meu marido Thacio Moraes que sempre me apoiou e esteve injetando ânimo nos momentos difíceis e ao meu amigo Rerison Justo que me ajudou e permaneceu do meu lado a cada decisão ao longo desses anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, à todas as forças espirituais positivas que me impulsionaram a chegar até aqui. Agradeço ao meu filho, Enzo Gomes, que tornou toda e qualquer experiência real e concreta, que deu sentido a cada esforço e me fez ser melhor a cada dia. Luz da minha vida!

Um agradecimento especial ao meu marido que sempre foi muito compreensivo em cada decisão minha, agradeço imensamente ao meu amigo Rerison Justo por sempre estar ao meu lado nessa jornada, respeitando o meu tempo e me dando esperança quando as coisas não caminhavam bem. Toda minha gratidão a vocês.

Sou imensamente grata ao professor Celso de Amorim Camara, meu orientador. Sei das minhas inúmeras falhas e imaturidade ao longo desses anos, como estudante, passei por alguns problemas pessoais e fico emocionada em dizer que: o senhor professor, não perdeu a fé em mim. Lhe agradeço por me dar esta oportunidade e por permitir e me auxiliar a concluir esta etapa da minha vida profissional. Meu respeito e admiração ao senhor.

Por fim, gostaria de agradecer a instituição Universidade Federal Rural de Pernambuco, aos docentes que fizeram parte da minha jornada acadêmica que foram de grande importância na formação da profissional que sou hoje, ao CNPq, pelo apoio financeiro e a todos os colegas que fiz ao longo desta caminhada que foi tão impactante na minha vida.

*“Abre a mente ao que eu te revelo e retém
bem o que eu te digo, pois não é ciência ouvir sem
reter o que se escuta.” (Dante Alighieri)*

RESUMO

As quinonas representam uma ampla e variada família de metabólitos de distribuição natural. O interesse por estas substâncias foi intensificado nos últimos anos devido à sua importância farmacológica. O principal interesse nas quinonas advém da sua capacidade de induzir o estresse oxidativo nas células. Esse estresse pode também resultar da ação de muitos agentes ambientais tóxicos sobre seres vivos, como radiações gama e ultravioleta, ozônio e poluentes automotivos no ar, assim como de certas substâncias da cadeia alimentar e de derivados do tabagismo. Naturais e sintéticas, as quinonas são substâncias reconhecidamente possuidoras de potentes e variados tipos de atividades biológicas como antitumorais, moluscidas, leishmanicidas, anti-inflamatórias, antifúngicas, tripanocidas, antiprotozoárias e inibidoras da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1. O presente trabalho visa estabelecer uma relação entre as quinonas naturais e, por meio da síntese orgânica, obter derivados orgânicos que possuam atividade biológica.

Palavras-Chaves: Quinonas, estresse oxidativo, atividade biológica.

ABSTRACT

Quinones represent a large and varied family of metabolites of natural distribution. The interest in these substances has been intensified in recent years due to their pharmacological importance. The main interest in quinones comes from their capacity to induce oxidative stress in cells. This stress can also result from the action of many toxic environmental agents on living beings, such as gamma and ultraviolet radiation, ozone, and automobile pollutants in the air, as well as from certain substances in the food chain and from smoking. Natural and synthetic, quinones are substances known to possess potent and varied types of biological activities such as antitumor, molluscicidal, leishmanicidal, anti-inflammatory, antifungal, trypanocidal, antiprotozoal and inhibitors of the reverse transcriptase enzyme of the HIV-1 virus. The present work aims to establish a relationship between natural quinones and, by means of organic synthesis, obtain organic derivatives that possess biological activity.

Keywords: Quinones, oxidative stress, biological activity.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: morfina, quinina e estricnina	14
Figura 2: lapachol (1) e a β -lapachona (2)	19
Figura 3: Ciclo redox induzido por quinonas. (Silva, 2003)	20
Figura 4. Esboço das alterações das topoisomerases. (Silva, 2003)	22

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1: Classificação das quinonas quanto ao grupo aromático	17
Quadro 2: Aldeídos utilizados na condensação da lausona (3)	19
Quadro 3: Dados obtidos pela metilação do lausona (3)	25
Quadro 4: Produtos obtidos e aldeídos utilizados no processo de metilação da posição (R)	25
Quadro 5: Radicais obtidos por meio da reação de aminação	29
Quadro 6: Análise de dados obtidos a partir da reação com aminas	29

LISTAS DE ESQUEMAS REACIONAIS

Esquema reacional 1: Condensação da lausona (3)	25
Esquema reacional 2: Metilação do norlapachol (6)	27
Esquema reacional 3: Aminação do metoxilado do norlapachol (8)	28
Esquema reacional 4: Metilação do esteril (14)	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPAO - Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos Oxigenados;

CCDA – Cromatografia em camada delgada analítica

mm – milímetros;

AcOEt – Acetato de etila;

R_f – Fator de retenção;

T.a – Temperatura ambiente;

LISTA DE SÍMBOLOS

μ - Micro;

Å – *angstrom*;

β – Beta;

°C – Graus Celsius.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
2. Justificativa	16
3. Objetivos	18
3.1 Gerais	18
3.2 Específicos	18
4. Fundamentação Teórica	19
4.1 Atividade farmacológica via ciclo redox	20
4.2 Apoptose via inibição das topoisomerase I e II.....	21
5. Metodologia.....	24
5.1 Parte Experimental.....	24
Reagentes e solventes.....	24
Métodos cromatográficos.....	24
Ponto de fusão.....	24
5.1.1 Sínteses orgânicas	25
Síntese de condensação da 2-hidroxi- 1,4 naftoquinona (3)	25
Síntese do produto metilado do norlapachol (6).....	26
Aminação do derivado metoxilado do norlapachol (8)	27
Síntese do produto metilado do esteril (14)	28
6. Resultados e discussão	29
6.1 Discussão dos mecanismos propostos:.....	29
Mecanismo de reação de Knoevenagel	30
Mecanismo de Alquilação via Sn2	31

Mecanismo de aminação do derivado metilado	32
7. Considerações finais	33
8. Conclusão	34
9. Perspectivas	35
10. Referências	36

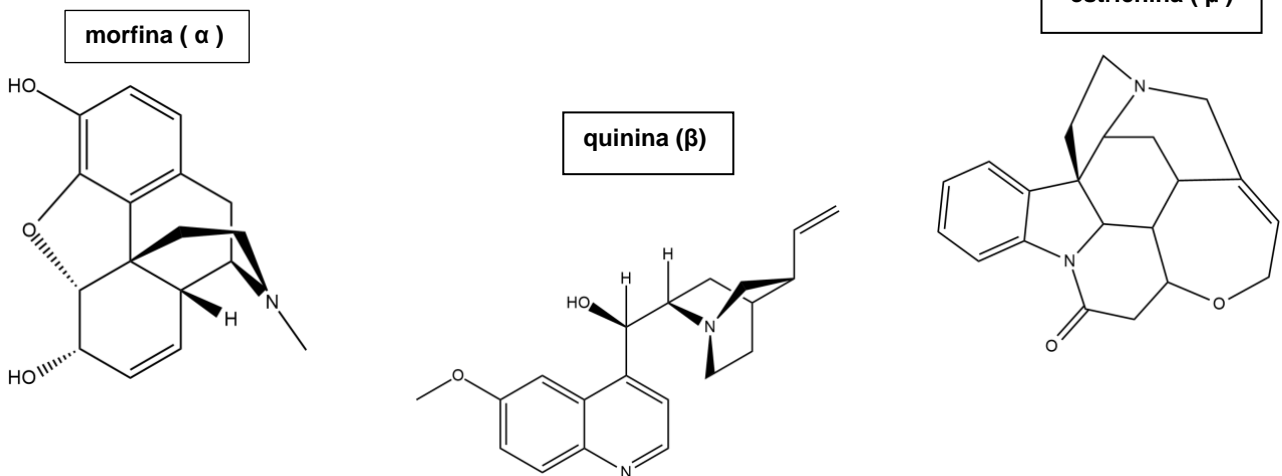
1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folha talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais. Na Idade Antiga, além de técnicas medicinais, muitos venenos foram descobertos na natureza e utilizados para fins de defesa, caça entre outros. (Viegas, 2006)

O profundo conhecimento do arsenal químico da natureza, pelos povos primitivos e pelos indígenas pode ser considerado fator fundamental para descobrimento de substâncias tóxicas e medicamentosas ao longo do tempo. A convivência e o aprendizado com os mais diferentes grupos étnicos trouxeram valiosas contribuições para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais, do conhecimento da relação íntima entre a estrutura química de um determinado composto e suas propriedades biológicas (Viegas, 2006).

O isolamento das primeiras substâncias puras do reino vegetal começou a acontecer no século XVIII. Este século, juntamente com o XIX, caracteriza-se pelos trabalhos de extração, principalmente de ácidos orgânicos e de alcaloides. É desta época o isolamento da morfina (1806), quinina e estricnina (Pinto, 2002). (Figura 1)

Figura 1: morfina, quinina e estricnina



Entre meados do séc. XIX e o início do séc. XX somente algumas poucas substâncias orgânicas haviam sido obtidas em forma relativamente pura, e a determinação de suas estruturas representou um grande desafio para a então emergente Teoria Estrutural. Estas substâncias (alcaloides isolados de poções medicamentosas, ácidos carboxílicos e produtos voláteis de natureza) isoladas principalmente a partir de plantas, constituíam a única fonte de substâncias orgânicas à época (Correia, 2002).

Dentre os diversos reinos da natureza, o reino vegetal é o que tem contribuído de forma mais significativa para o fornecimento de metabólitos secundários, muitos destes de grande valor agregado devido às suas aplicações como medicamento, cosméticos, alimentos e agroquímicos. Muitas dessas substâncias constituem-se, sobretudo, em modelos para o desenvolvimento de medicamentos sintéticos modernos (Pinto, 2002).

A procura por alternativas sintéticas mais viáveis levou vários pesquisadores a propor diferentes rotas sintéticas para uma mesma molécula. Obviamente o grande número de sínteses para uma mesma substância, demonstra que, em geral, há um interesse econômico por ela. Na maioria dos casos procura-se obter a substância no maior rendimento global possível e no menor número de etapas (Correia, 2002)

Os compostos fenólicos estão entre os metabólitos secundários mais estudados, notadamente por possuírem grande potencial para atividades antioxidantes, atuando na redução do risco de algumas doenças agudas e crônicas relacionadas ao estado redox do corpo humano, ocasionadas pelos radicais livres (Neves, 2020).

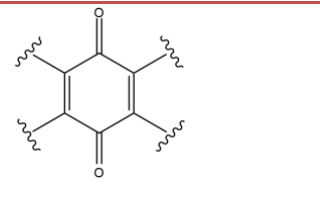
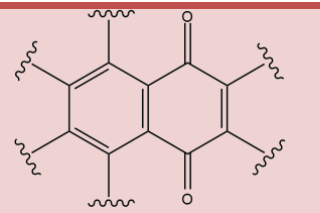
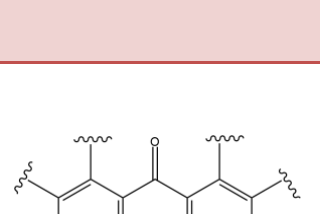
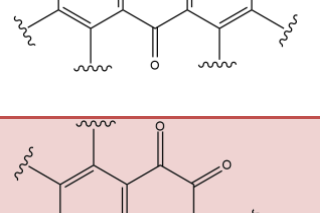
Depois da descoberta destes medicamentos de origem vegetal, é possível entender a corrida entre algumas indústrias transnacionais pela busca de substâncias bioativas novas (Pinto, 2002).

2. JUSTIFICATIVA

As quinonas são um grupo de substâncias orgânicas geralmente coloridas e semivoláteis, onipresentes na natureza e pertencentes à classe dos Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos Oxigenados (HPAO). A estrutura das quinonas apresenta dois grupamentos carbonilas em um anel insaturado de seis átomos de carbono, situados relativamente em posições “*orto*” (adjacentes) ou “*para*” (Sousa, 2016).

Vários estudos demonstram os efeitos tóxicos e deletérios de quinonas para o organismo humano (indutor de várias doenças tais como câncer de pulmão, asma e inflamação alérgica), as quinonas são classificadas como benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantraquinonas (**Quadro 1**) (Sousa, 2016).

Quadro 1 : Classificação das quinonas quanto ao grupo aromático.

Benzoquinonas	
Naftoquinonas	
Antraquinonas	
Fenantraquinonas	
GRUPO	ESTRUTURA QUÍMICA BÁSICA

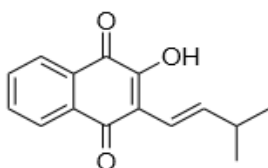
As naftoquinonas de espécies de Bignoniaceae expressam várias atividades biológicas, sendo uma das classes químicas mais investigadas do ponto de vista farmacológico nas últimas décadas (Ferreira, 2010).

Plantas contendo naftoquinonas são utilizadas pelas populações de diferentes localidades para tratamento de diversos males, incluindo doenças parasitárias e vários tipos de câncer. Países onde há ocorrência de espécies vegetais produtoras de naftoquinonas, como o Brasil, China e Japão, vêm contribuindo intensamente com os estudos químicos e farmacológicos dessas espécies (Silva, 2012).

Diversos compostos que possuem esqueleto da 1,4-naftoquinona são amplamente estudados, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos. As naftoquinonas geralmente são metabólitos de plantas e são obtidas a partir da oxidação de compostos fenólicos. Sua atividade biológica é atribuída a sua capacidade de atuar no transporte de elétrons e, a partir da geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) como peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e ânions radicais superóxido, e induzir o estresse oxidativo em células (Silva, 2021).

Muitos estudos continuam sendo realizados com o lapachol (Figura 2), devido à sua diversificada atividade biológica. Sua atividade anticâncer, antiviral, antimicrobiana, analgésica, antimalarial e antiinflamatória já é conhecida há muitos anos. Estudos mais recentes mostram o uso do lapachol e de seus derivados como larvicida, principalmente aplicados a larvas de *Aedes aegypt*, contra *Trypanosoma cruzi*. (Silva, 2021).

Figura 2: Estrutura do lapachol



3. OBJETIVOS

Tendo conhecimento das inúmeras contribuições à saúde humana dos compostos naturais expostos anteriormente, têm-se como objetivos:

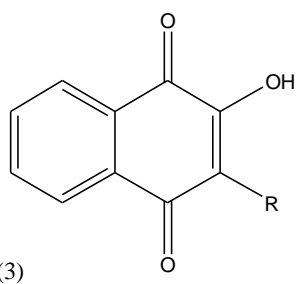
Gerais:

- Sintetizar os compostos obtidos de fontes naturais ou similares estruturalmente a lausona (**3**), visando-se a obtenção suficiente da matéria prima para testes farmacológicos e quiçá, clínicos;

Específicos:

- Obter, a partir do produto metilado dos alcenos expostos abaixo, aminas primárias.
- Realizar testes biológicos;
- Realizar técnicas de análise de infravermelho e RMN;

Quadro 2: Aldeídos que utilizados na condensação da lausona (**3**).



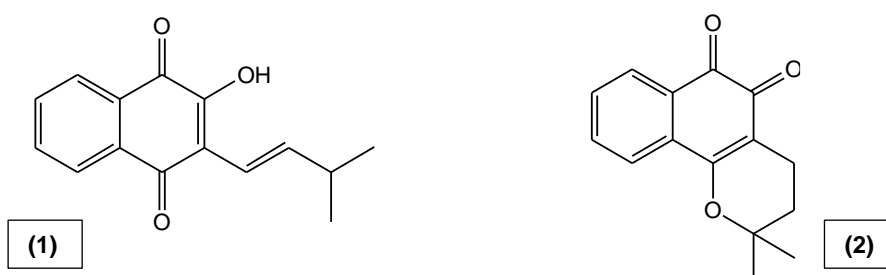
R	Nomenclatura do aldeído
	3- Metilbutiraldeído
	Fenilacetaldeído
	Isobutiraldeído
	2-Etilbutiraldeído

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As quinonas representam uma ampla e variada família de metabólitos secundários de ocorrência natural. O interesse por estas substâncias foi intensificado nos últimos anos devido à sua importância farmacológica (Ferreira, 2010).

O lapachol (1) e a β -lapachona (2) (Figura 3) podem ser consideradas as naftoquinonas que mais influenciaram os grupos brasileiros de pesquisa em química e farmacologia de quinonas. Estas foram investigadas como antimicrobianas, tripanocidas e anticancerígenas.

Figura 3: Lapachol (1) e a β -lapachona (2)



Vários estudos têm demonstrado a ação de naftoquinonas, como lapachol (1) (*Tabebuia sp*) e a lausona (*Lawsonia sp*) e seus derivados como agentes antineoplásicos. A β -lapachona (2), uma *orto*-naftoquinona, têm sido amplamente estudadas principalmente por apresentar efeitos seletivos em linhagens tumorais quando comparados a linhagens normais. Vários mecanismos de ação das naftoquinonas se apresentam de forma dose e tempo-dependente. A inibição do crescimento celular observada, pode ocorrer em função da indução da apoptose, inibição da topoisomerase II ou estresse oxidativo, entre outros (Arêas, 2007)

Há relatos da importância da atividade antitumoral das naftoquinonas. A β -lapachona (2) destaca-se neste âmbito e sua atividade biológica justifica a continuidade dos estudos com naftoquinonas e seus derivados, como a 2-fenil- β -lapachona num e ésteres de naftoquinonas, agentes ativadores do estresse oxidativo e inibidores da topoisomerase II, respectivamente (Arêas, 2007).

A lausona num (2 hidróxi-1,4-naftoquinona), também classificada como *ortonaftoquinona*, mostrou-se capaz de inibir *in vitro* o crescimento celular,

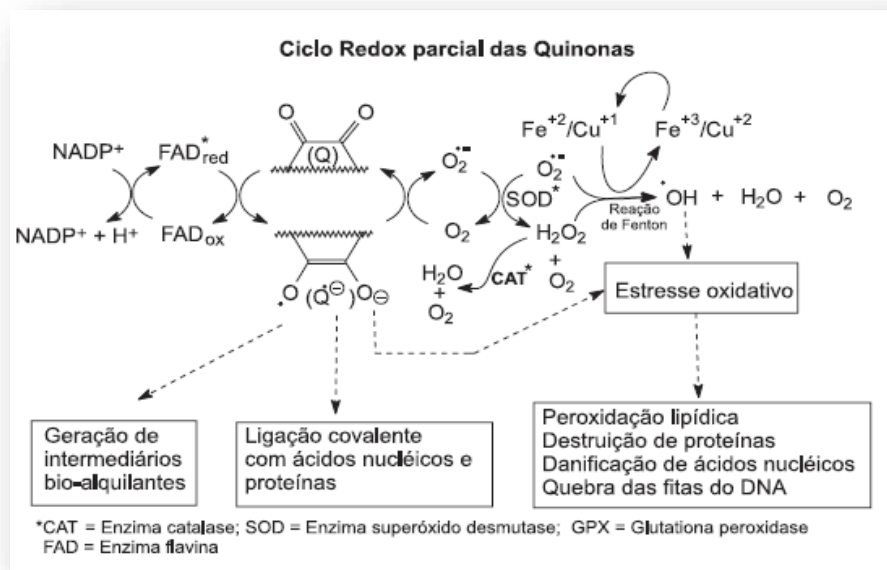
bloqueando principalmente na fase S o ciclo de células derivadas de carcinoma de colón humano (HCT 15) (Arêas, 2007).

4.1 ATIVIDADE FARMACOLÓGICA VIA CICLO REDOX

O principal interesse nas quinonas advém da sua capacidade de induzir o estresse oxidativo nas células. Esse estresse pode também resultar da ação de muitos agentes ambientais tóxicos sobre seres vivos, como radiações gama e ultravioleta, ozônio e poluentes automotivos no ar, assim como de certas substâncias da cadeia alimentar e de derivados do tabagismo. (Silva et al., 2003, Gracy et al., 1999, Rover et al., 2001) Além destes fatores ambientais, estima-se que 1 a 2% do oxigênio consumido pelos mamíferos sejam convertidos a $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 , devido a falhas fisiológicas na mitocôndria permitindo que elétrons escapem sem que sejam transferidos pelo oxigênio (Ramos et al., 2000).

Uma série de processos de importância crucial para as células, como a indução da apoptose e os danos provocados pelo estresse oxidativo estão entre os principais efeitos que as quinonas provocam em sistemas biológicos. Ao que parece, as espécies $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 estão sendo consideradas como dois importantes sinais reguladores de condições intracelulares. Acredita-se que o aumento de suas concentrações (condições mais oxidantes) favoreça a apoptose.

Figura . Ciclo redox induzido por quinonas. (Silva, 2003)



4.2 APOPTOSE VIA INIBIÇÃO DAS TOPOISOMERASES I E II

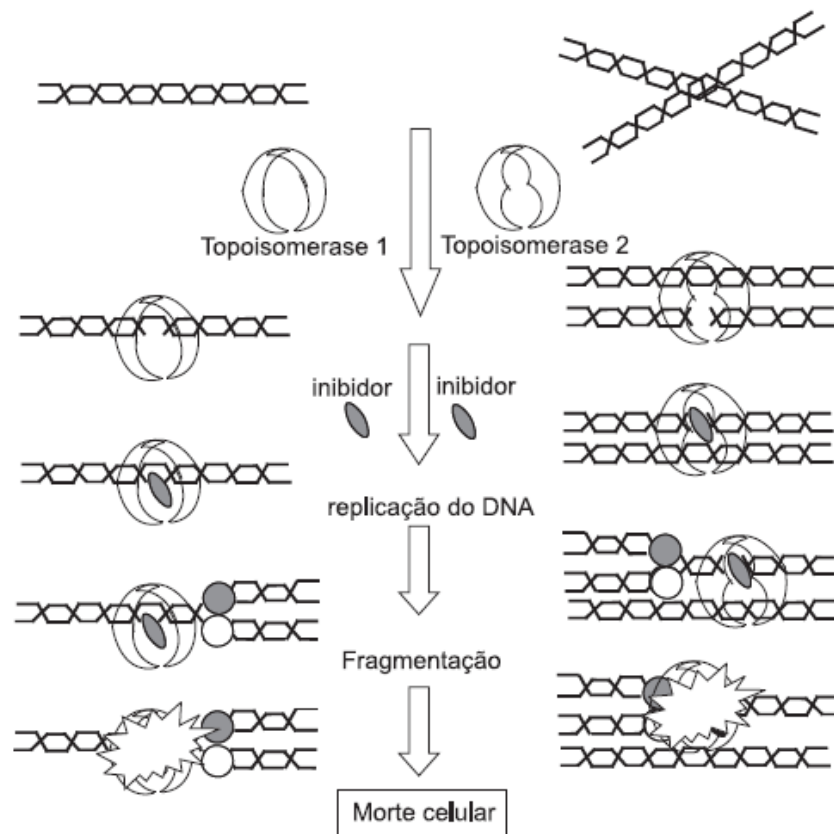
As enzimas nucleares topoisomerases I e II são críticas para o funcionamento normal de qualquer célula. São elas que mantêm a integridade do DNA, reparando-o quando danificado. Nos organismos mais simples, quando em ação reparadora, as topoisomerase I ligam-se a uma ou duas fitas do DNA, mas introduzem um só corte numa das fitas do DNA. Organismos superiores possuem, além da topoisomerase I, a topoisomerase II, que se complexam com duas fitas do DNA e induzem dois cortes durante o processo de reparação. As enzimas topoisomerases I e II têm funções recíprocas reversas, ou seja, uma é expressa quando a outra é inibida (Silva, 2003 *apud* Whitacre et al., 1997).

Em sua ação natural, estas topoisomerases assentam-se na estrutura do DNA por uma supertorção (dobras) topológica, quando fazem cortes, permitindo que as funções de transcrição, reparação, replicação e estruturação do cromossomo ocorram normalmente. Após esta abertura, as células dividem-se seguindo uma série de etapas bem definidas (G1, G2 e M). Na primeira, chamada de **G1**, a célula copia o DNA para os seus cromossomos num estágio conhecido como síntese (ou **S**). A célula divide-se, e um segundo conjunto idêntico de cromossomos vai para a célula-filha (metáfase M), sendo este estágio chamado de mitose. Durante cada estágio da divisão, a célula possui um compasso de espera, ponto de checagem, quando então faz uma autoavaliação do novo conjunto de cromossomos, conferindo se é realmente idêntico ao antigo (Silva 2003).

Nas células cancerosas não existem os pontos de checagem G1, G2 e M e isto evita sua apoptose mesmo tendo ocorrido um acúmulo de danos genéticos. Uma estratégia de combate às células cancerosas seria o uso de substâncias que induzissem a formação de pontos artificiais de checagem no processo da divisão celular. Se assim ocorrer, haverá a indução da morte das células malignas. Nestas condições, qualquer agente (ou inibidor) que afete nas neoplasias o complexo topoisomerase-DNA poderia induzir este processo letal. Como as células cancerígenas crescem e se multiplicam com rapidez, estarão mais sensíveis aos inibidores da topoisomerase I que as células normais. Portanto, estas enzimas são alvos especiais na nova quimioterapia antitumoral. (Silva 2003).

A β -lapachona exibe *in vitro* variados tipos de atividade contra diferentes linhagens de células, principalmente células malignas humanas dos cânceres de pulmão, mama, colo-retal, próstata, melanoma e leucemia. (Silva, 2003 apud Li, et al., 1999 and Huang, et al., 1999). A β -lapachona também age como inibidora das topoisomerasas I e II. A incubação direta desta substância com a topoisomerase I, antes da adição de DNA como substrato, aumenta drasticamente o efeito inibitório, sugerindo a interação direta da β -lapachona com a topoisomerase I (Silva, 2003).

Figura 4. Esboço das alterações das topoisomerasas. (Silva, 2003)



5. METODOLOGIA

5.1 PARTE EXPERIMENTAL

Reagentes e Solventes

Todos os reagentes e solventes foram utilizados na forma comercial, sem prévia purificação.

Métodos Cromatográficos

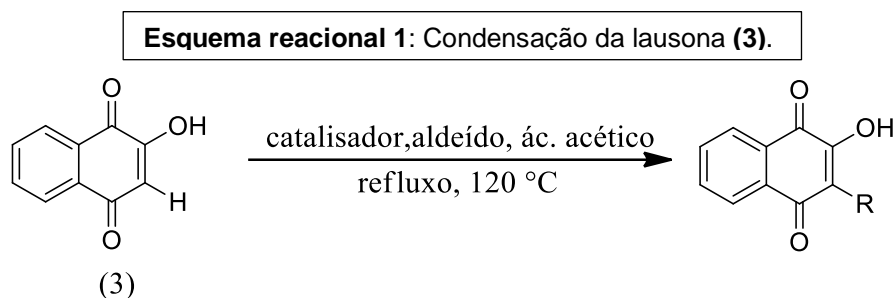
As análises de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas em cromatoplaças de alumínio de gel de sílica 60 F₂₅₄ da Macherey-Nagel com espessura de 0,20 mm e com indicador de fluorescência. As colunas cromatográficas foram realizadas utilizando-se gel de sílica 60 da Sylicycle (Φ μ m 0,063-0,2 mm, 60Å) como fase estacionária, sendo o comprimento e o diâmetro das colunas utilizadas, além da quantidade de gel de sílica, determinados pela quantidade e a complexidade das amostras submetidas a estes procedimentos de separação e isolamento de compostos.

Ponto de Fusão

As medidas do ponto de fusão dos compostos sólidos foram obtidas num aparelho PFM-II da Biosan Ind. e Com. Ltda.

5.1.1 PARTE EXPERIMENTAL

SÍNTESE DE CONDENSAÇÃO DA 2-HIDROXI- 1,4 NAFTOQUINONA (3)



Em um balão de 125 mL adicionou-se 1 g de lausona (3) (2-hidroxi- 1,4 naftoquinona) e 300 mg de β -alanina que atua como catalisador da reação, e como solvente, tolueno em refluxo sob aquecimento até a temperatura de 120 °C. Após o aquecimento na temperatura mencionada é adicionada uma solução de ácido acético e o aldeído escolhido (vide tabela abaixo). A reação é acompanhada por CCD (cromatografia em camada delgada) utilizando como sistema para eluição AcOEt/Hexano 20%. O fim reacional foi visualizado após 1 hora sendo observada mudança na coloração. O produto obtido é submetido a cristalização utilizando metanol à quente.

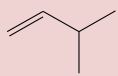
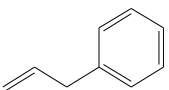

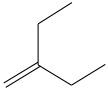
Vale salientar, que todos os aldeídos foram submetidos ao mesmo procedimento reacional, com exceção do aldeído 3-metilbutiraldeído, cuja reação sofreu um ajuste devido a formação de um subproduto indesejado. A nova metodologia foi corrigida modificando apenas a quantidade de catalisador e ácido acético. Nessa nova metodologia, apenas para o 3-metilbutiraldeído, utiliza-se metade da quantidade do ácido acético e β -alanina.

Quadro 3: Dados obtidos pela metilação do lausona (3).

PRODUTO	TEMPO REACIONAL	RENDIMENTO	PONTO DE FUSÃO	R _f	COLORAÇÃO
(4)	30 minutos	90%	112-114 °C	0,43	Cristais vermelho-claro
(5)	1 hora	90%	132-134 °C	0,63	Cristais vinho-fosco
(6)	1 hora	79,5%	162-164 °C	0,63	Cristais vermelhos
(7)	1 hora	91%	100-102 °C	0,4	Cristais amarelo-dourado

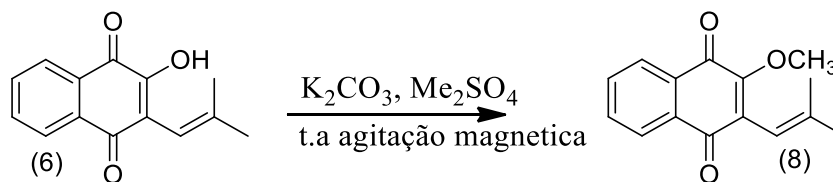
Quadro elucidando as substituições na posição (R), e as estruturas obtidas após o processo reacional.

Quadro 4: Produtos obtidos e aldeídos utilizados no processo de metilação da posição (R).

R	Nomenclatura do aldeído
 (4)	3- Metilbutiraldeído
 (5)	Fenilacetaldeído
 (6)	Isobutiraldeído
 (7)	2-Etilbutiraldeído

SÍNTESE DO PRODUTO METILADO DO NORLAPACHOL (6)

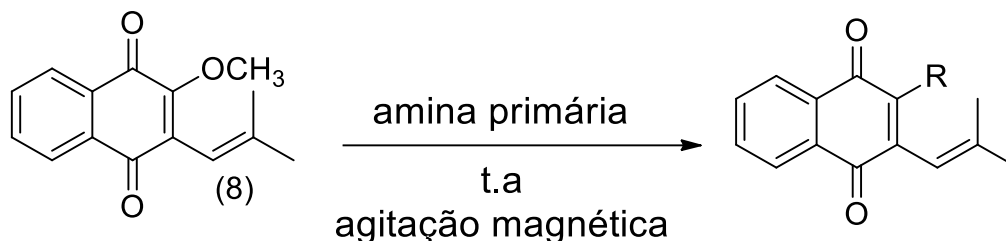
Esquema reacional 2: metilação do norlapachol (6)



Em um balão de 250 mL adicionou-se em ordem: 1,9 g de norlapachol (6), 25 mL de acetona, 4,2 g de carbonato de potássio (K_2CO_3), e 6 ml de sulfato de dimetila (Me_2SO_4). Após 5 horas a reação foi finalizada (tendo sido acompanhada por CCDA utilizando como eluente a mistura AcEOt/Hexano 20%). O produto foi tratado com hidróxido de amônio (NH_4OH) para neutralização do excesso de sulfato de dimetil. Posteriormente o meio reacional foi neutralizado com HCl diluído e adicionado gelo para forçar a precipitação do bruto reacional e favorecer a filtração. Obteve-se um produto sólido cristalino de cor amarela com rendimento de 97%, ponto de fusão na faixa de 50-51 °C e Rf 0,63.

AMINAÇÃO DO DERIVADO METOXILADO DO NORLAPACHOL (8)

Esquema reacional 3: Aminoação do metoxilado do norlapachol (8)



Em um tubo de penicilina adicionou-se 250 mg do derivado metoxilado do norpachol (8) e, em seguida a amina primária, sob agitação magnética e temperatura ambiente. A reação é acompanhada por CCD utilizando-se como eluente a mistura AcEOT/Hexano 30%. Após 1 hora verificou-se o fim reacional. Foi promovida a precipitação do material bruto com gelo e observou-se a formação de um óleo de coloração vermelha.

Quadro 5: Radicais obtidos por meio da reação de aminoação.

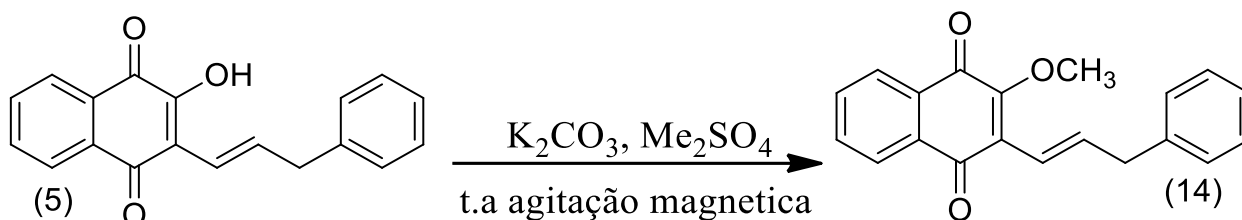
R	NOMENCLATURA DA AMINA PRIMÁRIA
Me (9)	Metilamina
nBu (10)	n- Butilamina
Bn (11)	Benzilamina
CH ₂ CH ₂ OMe (12)	2-Metoxietilamina
CH ₂ CH=CH ₂ (13)	Alilamina

Quadro 6: Análise de dados a partir da reação com aminas primárias.

PRODUTO	RENDIMENTO	COLORAÇÃO	R _f
(9)	56,5%	Óleo vermelho	0,54
(10)	6%	Óleo vermelho	0,4
(11)	56,8%	Sólido vermelho	0,37
(12)	87,5%	Sólido vinho	0,45
(13)	78,6%	Óleo vermelho	0,90

SÍNTESE DO PRODUTO METILADO DO ESTÉRIL (14)

Esquema reacional 4: Síntese do produto metilado do estéril (14).



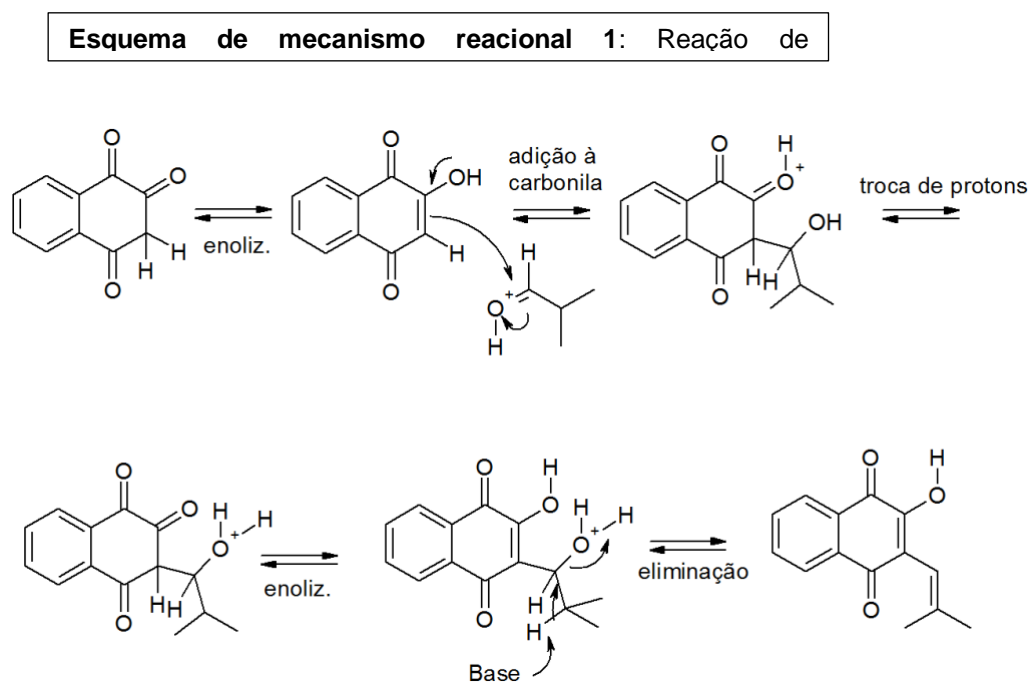
Em um balão de 250 mL adicionou-se 2,0 g de esteril (5), em seguida 25 mL de acetona e 4,2 g de carbonato de potássio (K_2CO_3), e por último 6 ml de sulfato de dimetila (Me_2SO_4). Após 5 horas chega-se ao fim reacional (tendo sido acompanhada por CCDA utilizando como eluente a mistura AcEOT/Hexano 20%). O produto foi isolado promovendo a neutralização do meio com hidróxido de amônio (NH_4OH) para neutralização do excesso de sulfato de dimetil. Posteriormente o meio reacional foi neutralizado com HCl diluído e adicionado gelo para forçar a precipitação do bruto reacional e favorecer a filtração. Obteve-se um produto sólido cristalino de cor alaranjada com rendimento de 78,5 %, ponto de fusão na faixa de 99 – 101 °C e R_f 0,87.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Discussão dos Mecanismos Propostos:

SÍNTESE DE CONDENSAÇÃO DA 2-HIDROXI-1,4 NAFTOQUINONA (3)

O mecanismo reacional procede como descrito na imagem abaixo:



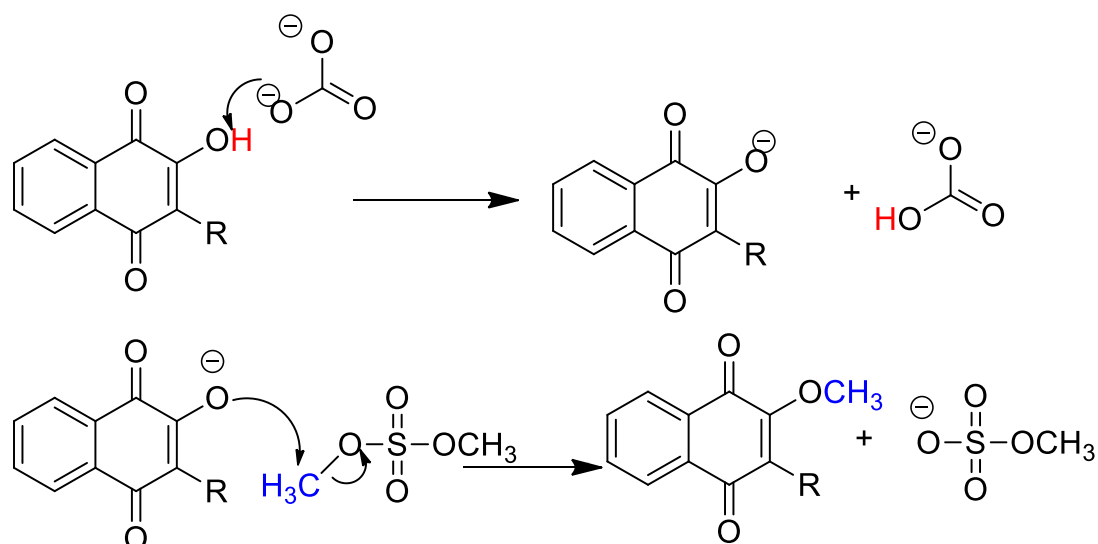
No mecanismo da condensação de Knoevenagel estão envolvidas as etapas de adição nucleofílica à carbonila seguida da etapa de eliminação de uma molécula de água, formando a ligação dupla carbono-carbono. (Cunha, 2012)

Primeiro há a formação de um equilíbrio enólico, promovido pela formação da dupla entre carbonos e a carbonila favorecido pela acidificação do meio com ácido acético; a promoção de uma estrutura enólica mais fraca é decorrente da ligação C=C ser mais fraca que a ligação C=O. Na sequência ocorre uma adição a carbonila ao aldeído promovendo a ressonância da molécula, há uma troca de prótons e o ataque da base para retirada de um próton e migração da dupla pela ressonância, formando os produtos (4), (5), (6) e (7), a depender do aldeído utilizado no processo reacional.

SÍNTESE DO PRODUTO METILADO

Reação de alquilação com sulfato de dimetila via S_N2 O mecanismo reacional procede como descrito na imagem abaixo:

Esquema de mecanismo reacional 2: Alquilação via

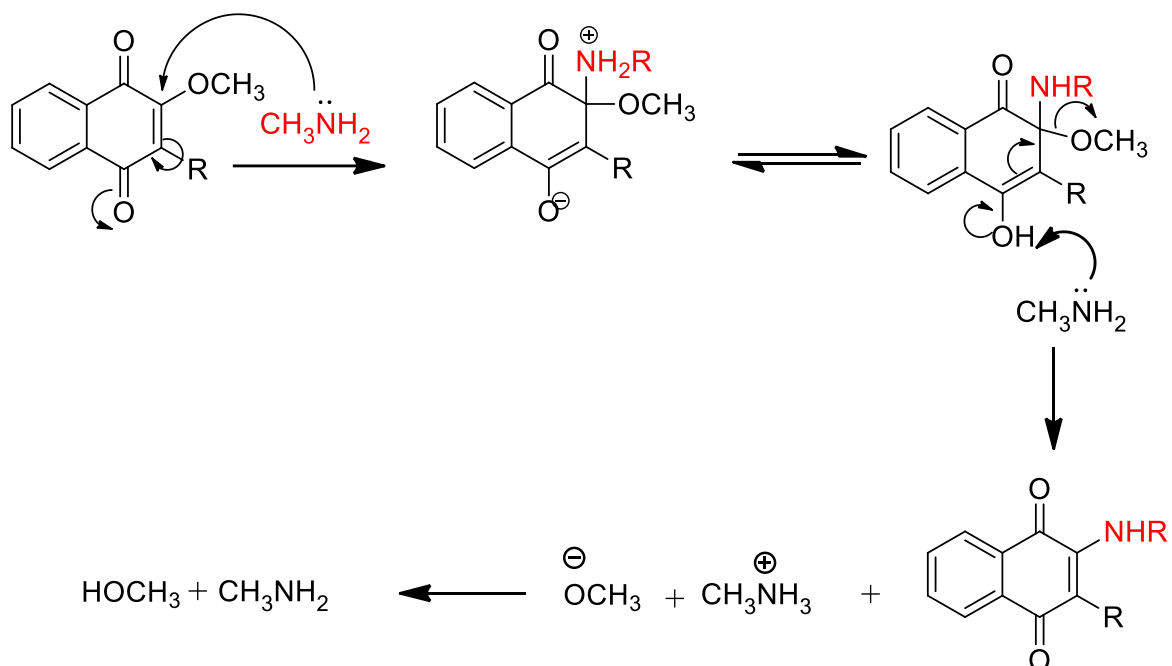


No mecanismo de reação apresentado tem-se o ataque da base nucleofílica desprotonando a estrutura, é promovida a formação do ânion que ataca o sulfato de dimetila e favorece a metilação na posição *orto* do anel. O sulfato de dimetila é tratado e neutralizado pela adição de hidróxido de amônio ao meio.

AMINAÇÃO DO DERIVADO METOXILADO

Substituição da metoxila por aminas, mecanismo de adição – eliminação. O mecanismo reacional procede como descrito na imagem abaixo:

Esquema de mecanismo reacional 3: Aminoação via substituição de



No mecanismo proposto o grupo (R) é um grupo *orto-para* dirigente e orienta o ataque da base na posição - *o*. A estrutura orgânica migra os elétrons decorrentes da ressonância do anel e observa-se a formação do oxianion, que posteriormente gera a eliminação do grupo metoxi, como há excesso de base no meio reacional, e esta é bem nucleofílica, ocorre a estabilização do oxigênio na posição -*para* por meio do reestabelecimento da dupla ligação.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho partiu do composto lausona (**3**) e realizou quatro reações de condensação, tendo como objetivo material prima para reações futuras. Os quatros produtos iniciais demonstraram os seguintes rendimentos :

PRODUTO	TEMPO REACIONAL	RENDIMENTO	PONTO DE FUSÃO	Rf	COLORAÇÃO
5a	30 minutos	90%	112-114 °C	0,43	Cristais vermelho-claro
5b	1 hora	90%	132-134 °C	0,63	Cristais vinho-fosco
5c	1 hora	79,5%	162-164 °C	0,63	Cristais vermelhos
5d	1 hora	91%	100-102 °C	0,4	Cristais amarelo-dourado

Vale salientar que na etapa de obtenção do produto (4) observou a necessidade de alteração na metodologia aplicada, uma vez que a metodologia padrão estava gerando rendimento inferior ao esperado, devido a formação de um subproduto indesejado. Foi-se ajustado a proporção de catalisador e ácido acético ao meio reacional, reduziu-se a metade a quantidade de catalisador no meio.

A partir do produto (**6**) foi-se iniciado a reação de metilação: produto (8) como observado na tabela abaixo:

PRODUTO	TEMPO REACIONAL	RENDIMENTO	PONTO DE FUSÃO	RF	COLORAÇÃO
8	5 horas	97%	50 – 51 °C	0,63	Amarelo

O produto metilado (8) foi obtido rendimento de 97%. Os produtos derivados da aminação foram obtidos com rendimentos expostos na tabela abaixo:

PRODUTO	NHR	RENDIMENTO	COLORAÇÃO	Rf
---------	-----	------------	-----------	----

9	NHCH ₃	56,5%	Óleo vermelho	0,54
10	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	6%	Óleo vermelho	0,4
11	NHCH ₂ Ph	56,8%	Sólido vermelho	0,37
12	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	87,5%	Sólido vinho	0,45
13	NH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	78,6%	Óleo vermelho	0,90

O produto (10) demonstrou rendimento abaixo do esperado acredita-se que se deve ao fator de algum interferente no meio reacional, como por exemplo, algum resíduo remanescente no balão de reação. Haja vista que a amina utilizada é bem reativa e nucleofílica.

Por meio do produto (5) realizou-se a metilação do estéril (14), o produto obtido demonstrou rendimento de 78,5%.

No que se trata da reação de aminação partindo do norlapachol, os produtos demonstram serem promissores e seus rendimentos foram excelentes, com exceção do produto (10), acredita-se que por conta de alguma interferente ou falho durante a

PRODUTO	TEMPO REACIONAL	RENDIMENTO	PONTO DE FUSÃO	DE RF	COLORAÇÃO
14	5 horas	78,5 %,	99 – 101 °C	Rf 0,87.	Laranja

execução da rota sintética.

A reação de metilação do estéril (14) gerou um produto com rendimento bom e uma rota sintética similar a metilação do norpachol (6).

As rotas sintéticas foram estudadas e executadas conforme explanados pela literatura e o produto (4) necessitou de ajuste na rota sintética, várias tentativas foram analisadas até concluir que a proporção de catalisador interferia no rendimento do produto e ajustou-se para 50%.

O presente trabalho foi desenvolvido no laboratório de síntese e compostos bioativos (LSCB) que proporcionou todo suporte desde o espaço físico até mesmo de contribuição para uma formação continuada. Durante a realização das sínteses algumas rotas requereram mais tempo para purificação e outras rotas são mais rápidas para se obter o produto final.

8. PERSPECTIVAS

Tendo em vista os produtos obtidos e analisando os rendimentos gerados, cria-se expectativa quanto à continuação das análises e caracterização dos mesmos. Sendo assim, deseja-se:

- Realizar a metilação dos produtos (4), (5) e (7);
- Posteriormente realizar reações de aminação e avaliar seus rendimentos dos produtos (4),(5) e (7);
- Submeter as aminas (9), (10), (11), (12) e (13), já obtidas a caracterização de RMN e IV.
- É também um dos objetivos futuros caracterizar as aminas já sintetizadas a fim de dar mais consistência ao trabalho;
- A fim de obter uma possível confirmação a obtenção das moléculas com possível atividade biológica.

9. REFERÊNCIAS

- AMARAL, PATRÍCIA ET AL. Química Combinatória: moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Rio Grande de Sul, ano 2003, v. 39, n. 4, p. 351 - 363, 4 out. 2003.
- ARÊAS, PATRÍCIA CRISTINA. Avaliação da atividade antitumoral de naftoquinona: **dissertação submetida à universidade federal fluminense visando a obtenção do grau de mestre em neuroimunologia** , Universidade federal fluminense, ano 2007, p. 1-65, 16 abr. 2022.
- CARSEL, CAMILA ET AL. β -PANCOTE, C.G. Planejamento, síntese e avaliação biológica de derivados pirrólicos com potencial atividade antiinflamatória. São Paulo, Universidade de Ciências Farmacêuticas, 2009. **Tese para obtenção do grau de Doutor**, São Paulo, ano 2009, p. 1 - 121, 1 jul. 2009.
- CORREIA. CARLOS R. D.; COSTA, PAULO R. R.; FERREIRA, VITOR F. vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. **Revista Química Nova**, Vol. 25, Supl. 1, 74-81, 2002.
- CUNHA, SILVIO ET AL. Condensação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de Meldrum em água: uma aula experimental de Química Orgânica Verde. **Revista Química Nova**, Salvador, Bahia, ano 2012, v. 36, n. 4, p. 1-10, 5 nov. 2012.
- DAVID, CIBELLE; LINS, ANTONIO ; SILVA, TANIA ; CAMPOS, JÚLIA ; SILVA, TERESINHA ; MILITÃO, GARDENIA ; CAMARA, CELSO . Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of a Series of 3-Alkenyl-2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinones Obtained by an Efficient Knoevenagel Condensation. **JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY (ONLINE)**, v. 30, p. 8-18, 2018.

- FERREIRA, SABRINA ET AL. β -Lapachona: Sua Importância em Química Medicinal e Modificações Estruturais. **Revista virtual de química**, Macaé - RJ, Brasil, ano 2010, v. 2, n. 2, p. 140-160, 2 jun. 2010.
- NEVES, A.M., MORAIS, S.M., SANTOS, H.S., FERREIRA, M.M., CRUZ, R.C.V., SOUZA, E.B., ANDRADE, L.B.S. & FONTENELLE, R.O.S. Prospecção química, atividade antioxidante, anticolinesterásica e antifúngica de extratos etanólicos de Senna. **Hoehnea** 49: e1112020. <http://dx.doi.org/10.1590/2236-8906-111/2020>.
- SILVA, MILTON N. DA; FERREIRA, VÍTOR F.; SOUZA MARIA CECÍLIA B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. **Revista Química Nova**, Vol. 26, No. 3, 407-416, 2003.
- SOUZA, ELIANE ET AL. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. **Revista Química Nova**, Salvador, Bahia, ano 2016, v. 39, n. 4, p. 1-10, 12 jun. 2016.
- VIEGAS, CLAUDIO ET AL. Produtos naturais e suas aplicações no cotidiano. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Revista Química Nova**. Araraquara - SP, ano 2006, v. Vol. 29, n. 326-337, ed. No. 2, 20 jan. 2006.