



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MAURO GOMES DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE HETEROCÍCLICOS
FURÂNICOS, TRIAZÓLICOS E QUINOLÍNICOS CONTENDO O NÚCLEO
NAFTOQUINONA**

Recife

2016

MAURO GOMES DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE HETEROCÍCLICOS
FURÂNICOS, TRIAZÓLICOS E QUINOLÍNICOS CONTENDO O NÚCLEO
NAFTOQUINONA**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Celso de Amorim Camara

Recife

2016

Catalogação na fonte
Bibliotecária Joana D'Arc Leão Salvador CRB 4-572

S586s Silva, Mauro Gomes da.

Síntese e avaliação da atividade antitumoral de heterocíclicos furânicos, triazólicos e quinolínicos contendo o núcleo naftoquinona / Mauro Gomes da Silva. –2016.

322 f.: fig., tab.

Orientador: Celso de Amorim Camara.

Tese (Tese) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, Recife, 2016.

Inclui referências, apêndice e anexo.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Naftoquinona. I. Camara, Celso de Amorim (Orientador). II. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-FQ 2017-06

MAURO GOMES DA SILVA

***“SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE HETEROCÍCLICOS FURÂNICOS,
TRIAZÓLICOS E QUINOLÍNICOS CONTENDO O NÚCLEO NAFTOQUINONA”***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 26/08/2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Celso de Amorim Camara (Orientador)
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^o. Adilson Beatriz
Instituto de Química
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Prof^o. Ronaldo do Nascimento de Oliveira
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^a. Magna Suzana Alexandre Moreira
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Federal de Alagoas

Prof^a. Janaína Versiani dos Anjos
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco



*Dedico esta conquista:
à minha família que amo,
em especial ao meu filho Nicolás e aos meus pais.*

AGRADECIMENTOS

Foram muitos, os que me ajudaram a desenvolver este trabalho.

Meus sinceros agradecimentos...

...a Deus;

...ao professor Celso de Amorim Camara pela orientação, oportunidade, incentivo, paciência e conhecimento passado durante a realização deste trabalho;

...ao meu filho, Nicolás Gomes, por me dar o maior título da vida, o de pai, me dando força e entusiasmo para vencer os obstáculos;

...à minha família, em especial a minha mãe, Maria Moura, e ao meu pai, Amaro Gomes, pela confiança e apoio dado durante todos esses anos;

...ao professor Ronaldo Nascimento de Oliveira pela colaboração ao longo do trabalho;

...aos professores do exame de qualificação pelas sugestões: Patrícia Lopes, Janaína Versiani, Kristerson Freire e Madalena Areias;

...aos professores da banca examinadora;

...à professora Magna Suzana e toda sua equipe do ICBS-UFAL pela colaboração e avaliação do potencial citotóxico;

à professora Teresinha Gonçalves do Departamento de Antibióticos da UFPE pela colaboração;

...aos professores da Pós-Graduação em Química da UFPE: Celso Camara, Ronaldo Oliveira, Tania Sarmento; Fernando Hallwas, Janaína Versiani, Ricardo Oliveira, Severino Júnior, Paulo Menezes, Ivani Malvestiti, Oscar Malta, Riacrdo Oliveira;

...ao amigo Wagner Valença pela ajuda no laboratório e amizade ao longo desta jornada;

...aos amigos: Josenildo Gomes, Kelma Souza, Heide Marques, Joelma Souza, Verlane Cássia, Juliana Santos e Ana Soares, pela amizade e apoio dado em vários momentos da minha vida;

...aos amigos do PPGQ: Josi Paz, Renato Luiz, Telma Guedes, Wilson Nascimento, Ronaldo Dionísio, Augusto Xavier, Valentina Melo;

...aos amigos do LSCB: Pollyanna Leite, Bruna Martins, Rerison Justo, Ingrid Trajano, Antonio Lins, Victoria Brandão, Karolinnny Gomes, Ingrid Lima, Tainá Arrospide, Neilton Almeida, Cibelle Cabral, Deivson Aguiar, Franciane Santos, Filipe Torres, Willyenne Dantas;

...ao Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos onde foram realizados os experimentos e ao CENAPESQ pelo suporte e seus colaboradores em especial à Patricia Santana;

...à Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE por realizar as diversas análises deste trabalho, e aos seus colaboradores, em especial à Abene Ribeiro, Eliete Barros, Elaine Silva e Conceição Pereira;

...à CAPES pela bolsa concedida e ao CNPQ e FACEPE;

...aos meus amigos do IFAL, em especial à “turma de quinta”;

...aos amigos da PIBAJA, PIBCAM e IBCJ que acreditaram em mim;
...a todos os amigos do Metrorec que me incentivaram;
...a todos os que de maneira direta ou indiretamente contribuíram para a realização
deste trabalho.



“Nossa maior fraqueza está em desistir.

O caminho mais certo de vencer é tentar mais uma vez.”

Thomas Edison

RESUMO

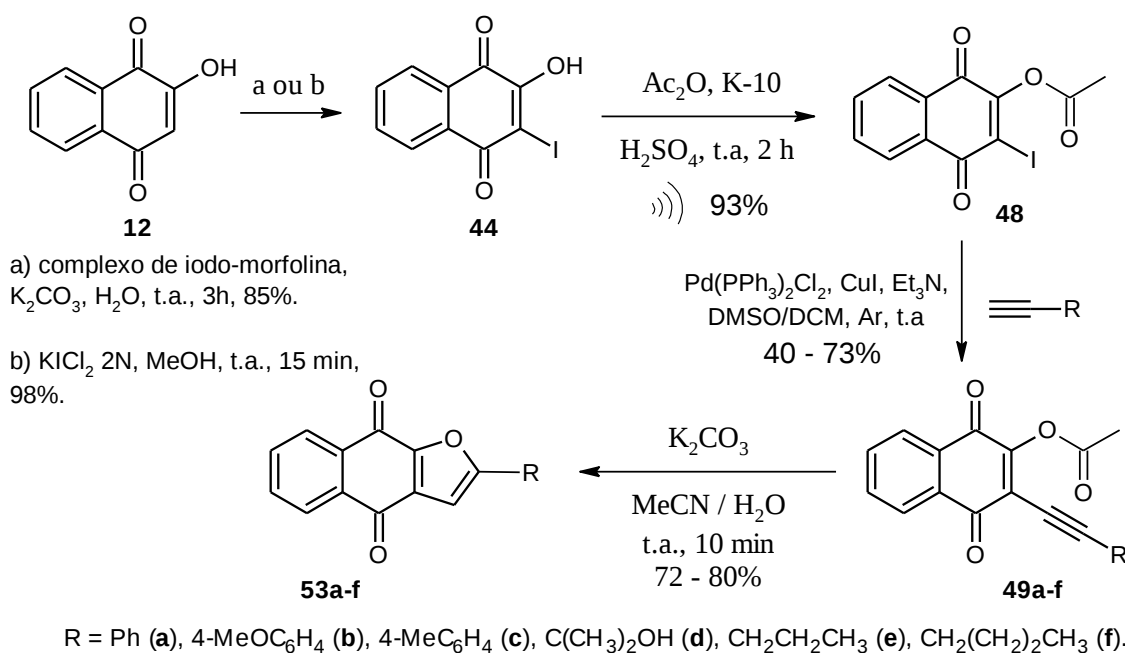
Utilizando a estratégia de hibridação molecular, neste trabalho foi construído uma quimioteca de heterocíclicos furânicos, triazólicos e quinolínicos contendo o núcleo naftoquinona, reunindo características estruturais de compostos bioativos distintos, originando assim, moléculas híbridas com amplo potencial farmacológico. Inicialmente, foram sintetizados seis derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas via reação de acoplamento Sonogashira entre o 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona e diversos alquinos terminais funcionalizados com rendimentos que variaram de 40-73%, que posteriormente foram submetidos a uma heterocilização intramolecular, formando os derivados furanonaftoquinonas com rendimentos bons entre 72-85%. Os derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas foram submetidos à avaliação do potencial citotóxico em três linhagens de células de glioblastomas, GBMO2, GBM95 e A172, apresentando, no geral, resultados satisfatórios para inibição do crescimento celular. Os compostos 2-acetoxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinona, 2-acetoxi-3-(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona e 2-acetoxi-3-(4-metilfeniletinil)-1,4-naftoquinona se destacaram dentre as substâncias analisadas por apresentarem menor CI_{50} para as três linhagens celulares de glioblastomas testadas, resultados estes significativos para dar continuidade nos estudos de citotoxicidade. Em seguida, foi desenvolvida uma nova rota sintética para obtenção por “click chemistry” de novos compostos aminoalquil-triazóis naftoquinônicos através das reações de cicloadição 1,3-dipolar entre 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinonas e diversos alquinos terminais, sendo sintetizados vinte novos derivados 2-[(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas com rendimentos entre 70-97%. Estes heterocíclicos triazólicos foram avaliados frente às linhagens tumorais HEP-2 (carcinoma de laringe humana), NCI-H292 (carcinoma mucoepidermoide de pulmão humano), HT-29 (adenocarcinoma de cólon humano), MCF-7 (câncer de mama humano) e HL-60 (leucemia promielocítica aguda). Os compostos 2-[2-(4-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona e 2-[3-[4-(2-hidroxibutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino]-1,4-naftoquinona exibiram citotoxicidade moderada frente às linhagens HL-60, HL-60 e MCF-7, respectivamente, demonstrando ação inibitória seletiva. Por fim, foram sintetizados vinte e quatro derivados 6-alquilamino-5,8-quinolinoquinonas a partir de uma direta aminação nucleofílica do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona com aminas primárias e

secundárias, sendo desenvolvida uma nova estratégia sintética para a obtenção dos compostos 6-alquilamino-5,8-quinolinoquinonas a partir de aminas primárias. Estes compostos são promissores candidatos para desenvolvimento de novas drogas antitumorais.

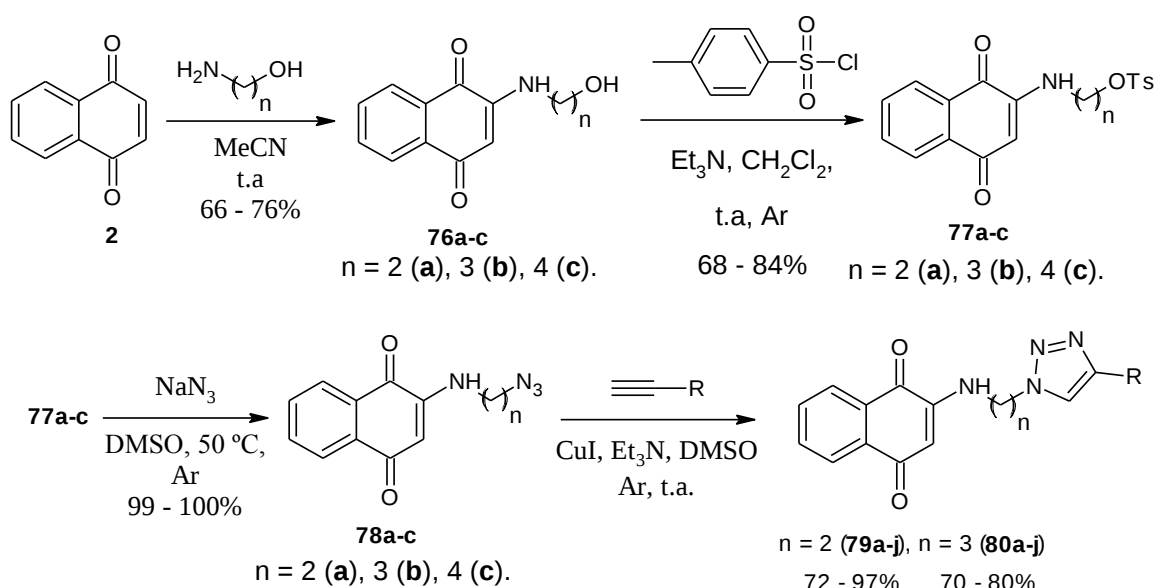
Palavras Chave: 1,4-naftoquinona. Furanonaftoquinona. 1,2,3-triazol. Cicloadição. Sonogashira. Quinolinoquinona. Glioblastoma. Antitumoral.

RESUMO GRÁFICO

Síntese de furanonaftoquinonas a partir dos derivados alquínílicos de 1,4-naftoquinonas e avaliação da atividade citotóxica em glioblastomas



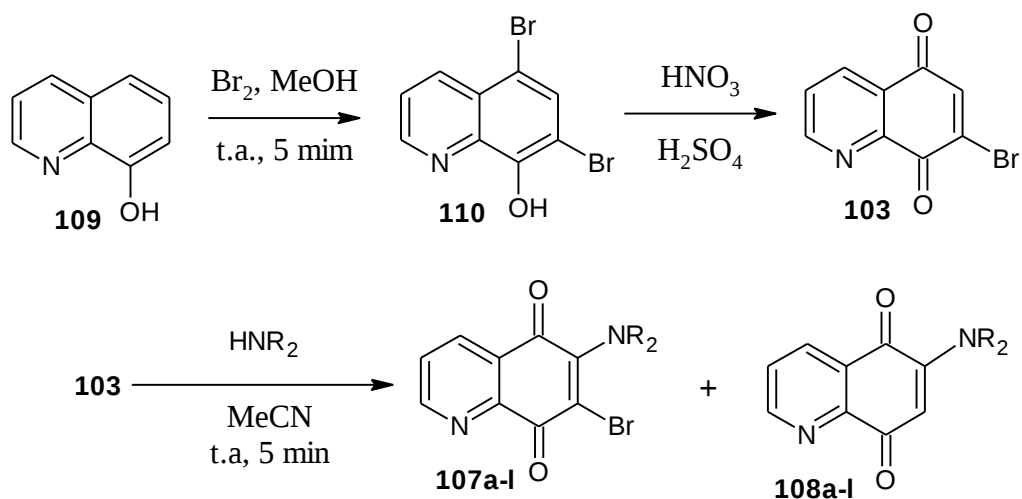
Síntese e avaliação do potencial citotóxico de novos derivados 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas



R = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c), CH₂OHPh (d), CH₂OH (e), C(CH₃)₂OH (f),

(g), C(CH₃)(OH)CH₂CH₃ (h), CH₂CH₂CH₃ (i), CH₂(CH₂)₂CH₃ (j).

Síntese dos derivados alquilamino-5,8-quinolinoquinonas



NR_2 = piperidinil (**a**), pirrolidinil (**b**), morfolinil (**c**), tiomorfolinil (**d**), 4-metilpiperazinil (**e**), dietilamino (**f**), dipropilamino (**g**), n-butilamino (**h**), benzilamino (**i**), alilamino (**j**), 2-metoxietilamino (**k**), 2-hidroxietilamino (**l**).

ABSTRACT

By using the strategy of molecular hybridization, in this work it was built a chemical library with furan, triazole and quinoline heterocyclic compounds, containing the naphthoquinone nucleus, gathering structural characteristics of distinct bioactives resulting in hybrid molecules with large pharmacological potencial. Initially, six 2-acetoxy-3-alkynyl-1,4-naphthoquinone derivatives were synthesized through Sonogashira cross coupling reaction involving 2-acetoxy-3-iodo-1,4-naphthoquinone and several functionalized terminal alkynes in 40-73% yields, which later were submitted to intramolecular heterocyclization, forming the furan derivatives in 72-85% yields. The 2-acetoxy-3-alkynyl-1,4-naphthoquinone and furanonaphthoquinone derivatives were submitted to cytotoxic screening against three glioblastoma cell lines GBMO2, GBM95 e A172, resulting in satisfactory results to the inhibition of cellular growth. The 2-acetoxy-3-phenylethynyl-1,4-naphthoquinone, 2-acetoxy-3-(4-methoxyphenylethynyl)-1,4-naphthoquinone and 2-acetoxy-3-(4-methylphenylethynyl)-1,4-naphthoquinone stood out among the substances analyzed by their lower IC₅₀ for the three cell lines tested glioblastomas. These results are significant to continue in the cytotoxicity studies. Then, a new synthetic route by “click chemistry” was developed to obtain new aminoalkyl-triazoles naphthoquinone compounds through the reactions of 1,3-dipolar cycloaddition between 2-azidoalkylamino-1,4-naphthoquinones and several terminal alkynes. A serie of twenty 2-[(1*H*-1,2,3-triazole-1-yl)alkylamino]-1,4-naphthoquinones derivatives were synthesized in 70-97% yields. These triazole heterocyclics were tested against the tumor cell lines HEp-2 (human laryngeal carcinoma), NCI-H292 (human mucoepidermoid lung carcinoma), HT-29 (human colon adenocarcinoma), MCF-7 (human breast cancer) and HL-60 (human promyelocytic leukemia). The compounds 2-[2-(4-propyl-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl)ethylamino]-1,4-naphthoquinone and 2-{3-[4-(2-hydroxybut-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-1-yl]propylamino}-1,4-naphthoquinone showed moderated cytotoxicity against HL-60, HL-60 e MCF-7, showing a selective inhibition profile. Finally, twenty four 6-alkylamino-5,8-quinolinequinones were obtained by direct nucleophilic amination of 7-bromo-5,8-quinolinequinone with primary and secondary alkylamines, providing a new synthetic strategy to the acquisition of 6-alkylamino-5,8-quinolinequinones compounds from primary amines. These compounds are promising candidates for the development of new antitumor drugs.

Keywords: 1,4-naphthoquinone. Furanonaphthoquinone. 1,2,3-triazole. Cycloaddition. Sonogashira. Quinolinequinone. Glioblastoma. Antitumor.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
cm ⁻¹	Centímetro recíproco
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GBM	Glioblastoma Multiforme
IV	Infravermelho
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento em Hertz
LC-MS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
m	Multipeto
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzóico
MHz	Megahertz
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
q	Quarteto
quint	Quinteto
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio – 1
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – 13
s	Simpleto
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico
UV	Ultravioleta
ν _{max}	Frequência de absorção máxima

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese da β -lapachona (16) a partir da lausona (12).....	40
Esquema 2: Ciclo redox das quinonas	42
Esquema 3: Derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona.....	45
Esquema 4: derivados 3-acetilamino-2-alquil-1,4-naftoquinonas.....	45
Esquema 5: Derivados indolnaftoquinonas	46
Esquema 6: Síntese dos derivados 4-dialquilamino-2-isopropilbenzo[g]quinolina- 5,10-diona.....	47
Esquema 7: Obtenção de furanonaftoquinonas a partir do lapachol	48
Esquema 8: Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona com morfolina	52
Esquema 9: Mecanismo para síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona	53
Esquema 10: Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona com $KICl_2$	53
Esquema 11: Tentativa de síntese do 2-hidroxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinina	55
Esquema 12: Síntese dos derivados 2-alquilquinolinas.....	56
Esquema 13: Tentativa de síntese dos derivados 2-hidroxi-3-alquil-1,4- naftoquinonas	56
Esquema 14: Acoplamento entre alquino terminais e haletos de arila em água	57
Esquema 15: Síntese do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona	58
Esquema 16: Ciclo catalítico da reação de Sonogashira.....	63
Esquema 17: Síntese dos derivados benz[f]indol-4,9-dionas	66
Esquema 18: Síntese dos derivados furanonaftoquinonas.....	67
Esquema 19: Mecanismo para síntese dos derivados furanonaftoquinonas	69
Esquema 20: Síntese de 1,2,3-triazóis ligados à benzoeterocíclon	83
Esquema 21: Síntese dos 1,2,3-triazóis ligados a nor- β -lapachona	87
Esquema 22: Derivados 2-[(4-substituído 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-1,4-naftoquinona.....	87
Esquema 23: Síntese dos derivados 2-hidroxialquilamino-1,4-naftoquinonas	89
Esquema 24: Mecanismo para síntese dos derivados 2-hidroxialquilamino-1,4- naftoquinonas	90
Esquema 25: Síntese dos derivados 2-(tosilalquilamino)-1,4-naftoquinonas.....	93
Esquema 26: Síntese dos derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinonas	93
Esquema 27: Síntese dos derivados 2-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4- naftoquinonas	96

Esquema 28: Ciclo catalítico para a formação dos 1,2,3-triazóis	97
Esquema 29: Síntese dos derivados 2-[3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona	102
Esquema 30: Síntese de 7-amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas.....	113
Esquema 31: Preparação de 7-amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas	114
Esquema 32: Síntese de 6-amino-5,8-quinolinoquinonas	114
Esquema 33: Preparação do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	117
Esquema 34: Síntese do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo- e 6-(piperidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona.....	119
Esquema 35: Proposta mecanística na síntese dos 6-alquilamino-5,8-quinolinoquinonas	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da 1,2-naftoquinona (1) e 1,4-naftoquinona (2).....	33
Figura 2: Naftoquinonas encontradas naturalmente em fungos	34
Figura 3: <i>Avicennia marina</i>	35
Figura 4: Naftoquinonas isoladas da planta <i>Avicennia marina</i>	35
Figura 5: Naftoquinonas isoladas do actinomiceto marinho <i>Saccharopolyspora taberi</i>	35
Figura 6: Exemplos de naftoquinonas naturais.....	37
Figura 7: <i>Tabebuia avellaneda</i>	38
Figura 8: Estrutura química da α -lapachona (15) e β -lapachona (16).....	39
Figura 9: Furanonaftoquinonas (17 e 18) e mitomicina C (19).....	43
Figura 10: Derivados alquinílicos da 1,4-naftoquinona.....	44
Figura 11: Furanonaftoquinonas	47
Figura 12: Estrutura da temozolomida (40), carmustina (41) e lomustina (42)	50
Figura 13: Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) do composto 49a	64
Figura 14: Espectro de RMN ¹ H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 49a.....	65
Figura 15: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 49a	66
Figura 16: Espectros de infravermelho (KBr, cm^{-1}) dos compostos 49c e 53c.....	70
Figura 17: Espectro de RMN ¹ H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 53c	71
Figura 18: Fármacos com estruturas heterocíclicas	79
Figura 19: Similaridade estrutural entre o anel triazólico e o grupo amida.....	80
Figura 20: 1,2,3-triazol coronopilina	81
Figura 21: Derivados 1- <i>H</i> -1,2,3-triazólicos conjugados à 1,4-naftoquinona.....	82
Figura 22: Derivados 1 <i>H</i> -(1,2,3-triazol)ftalimidas (ASSIS <i>et al.</i> , 2012)	84
Figura 23: Estruturas químicas do nifurtimox (67) e do benznidazol (68)	85
Figura 24: Estruturas químicas do posaconazol (69) e do ravuconazol (70)	86
Figura 25: Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) do composto 76a	90
Figura 26: Espectro de RMN ¹ H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do composto 76a	91
Figura 27: Espectro de RMN ¹³ C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) do composto 76a	92
Figura 28: Espectro de infravermelho do composto 78a	94
Figura 29: Espectro de RMN ¹ H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 78a.....	95
Figura 30: Espectro de RMN ¹³ H (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 78a	95

Figura 31: Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) do composto 79e	100
Figura 32: Espectro de RMN ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz) do composto 79e	101
Figura 33: Espectro de RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) do composto 80f	104
Figura 34: Quinolína.....	110
Figura 35: Compostos quinolínicos	111
Figura 36: Compostos quinolínicos	111
Figura 37: Quinolinoquinona	112
Figura 38: Quinolinoquinonas naturais	113
Figura 39: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona	118
Figura 40: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	122
Figura 41: Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	123
Figura 42: Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições testadas para obtenção do composto 49a	60
Tabela 2: Derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas	61
Tabela 3: Derivados furanonaftoquinonas	67
Tabela 4: Efeito dos derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas sobre a viabilidade de glioblastomas da linhagem GBM02 no ensaio de MTT.	73
Tabela 5: Efeito dos derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas sobre a viabilidade de glioblastomas da linhagem GBM95 no ensaio de MTT.	74
Tabela 6: Efeito dos derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas sobre a viabilidade de glioblastomas da linhagem A172 no ensaio de MTT.	75
Tabela 7: Derivados 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona.....	98
Tabela 8: Derivados 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinonas.....	102
Tabela 9: Inibição da proliferação (%) realizada em quadruplicata pelo método do MTT após 72 horas de incubação em cinco linhagens de células tumorais humana.	105
Tabela 10: Derivados 6-alquilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinonas e 6-alquilamino-5,8-quinolinoquinona.....	120
Tabela 11: Derivados 6-alquilamino-5,8-quinolinoquinona	121

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro de infravermelho de 44 (KBr, cm^{-1}).....	187
Espectro 2: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de 44.....	187
Espectro 3: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de 44	188
Espectro 4: Espectro de infravermelho de 48 (KBr, cm^{-1}).....	188
Espectro 5: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 48	189
Espectro 6: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 48.....	189
Espectro 7: Espectro de infravermelho de 49a (KBr, cm^{-1}).....	190
Espectro 8: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 49a.....	190
Espectro 9: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 49a	191
Espectro 10: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 49a.....	191
Espectro 11: Espectro de infravermelho de 49b (KBr, cm^{-1}).....	192
Espectro 12: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 49b	192
Espectro 13: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 49b	193
Espectro 14: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 49b.....	193
Espectro 15: Espectro de infravermelho de 49c (KBr, cm^{-1})	194
Espectro 16: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 49c	194
Espectro 17: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 49c	195
Espectro 18: Espectro de infravermelho de 49d (KBr, cm^{-1}).....	195
Espectro 19: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 49d.....	196
Espectro 20: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 49d	196
Espectro 21: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 49d.....	197
Espectro 22: Espectro de infravermelho de 49e (KBr, cm^{-1}).....	197
Espectro 23: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 49e	198
Espectro 24: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 49e.....	198
Espectro 25: Espectro de infravermelho de 49f (KBr, cm^{-1}).....	199
Espectro 26: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 49f	199
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 49f.....	200
Espectro 28: Espectro de infravermelho de 53a (KBr, cm^{-1}).....	200
Espectro 29: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 53a.....	201
Espectro 30: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 53a	201
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 53a.....	202

Espectro 32: Espectro de infravermelho de 53b (KBr, cm^{-1}).....	202
Espectro 33: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 53b.....	203
Espectro 34: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 53b	203
Espectro 35: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 53b	204
Espectro 36: Espectro de infravermelho de 53c (KBr, cm^{-1})	204
Espectro 37: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 53c	205
Espectro 38: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 53c	205
Espectro 39: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 53c	206
Espectro 40: Espectro de infravermelho de 53d (KBr, cm^{-1})	206
Espectro 41: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 53d.....	207
Espectro 42: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 53d	207
Espectro 43: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 53d.....	208
Espectro 44: Espectro de infravermelho de 53e (KBr, cm^{-1})	208
Espectro 45: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 53e.....	209
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 53e	209
Espectro 47: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 53e	210
Espectro 48: Espectro de infravermelho de 53f (KBr, cm^{-1})	210
Espectro 49: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 53f.....	211
Espectro 50: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 53f	211
Espectro 51: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 53f.....	212
Espectro 52: Espectro de infravermelho de 76a (KBr, cm^{-1})	212
Espectro 53: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de 76a.....	213
Espectro 54: Espectro de RMN ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) de 76a.....	213
Espectro 55: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 76a.....	214
Espectro 56: Espectro de infravermelho de 76b (KBr, cm^{-1})	214
Espectro 57: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de 76b.....	215
Espectro 58: Espectro de RMN ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) de 76b.....	215
Espectro 59: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 76b.....	216
Espectro 60: Espectro de infravermelho de 76c (KBr, cm^{-1})	216
Espectro 61: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de 76c	217
Espectro 62: Espectro de RMN ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) de 76c.....	218
Espectro 63: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 76c	218
Espectro 64: Espectro de infravermelho de 77a (KBr, cm^{-1})	219

Espectro 65: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 77a.....	219
Espectro 66: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 77a.....	220
Espectro 67: Espectro de infravermelho de 77b (KBr, cm^{-1}).....	220
Espectro 68: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de 77b.....	221
Espectro 69: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de 77b.....	221
Espectro 70: Espectro de infravermelho de 77c (KBr, cm^{-1}).....	222
Espectro 71: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 77c.....	222
Espectro 72: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 77c.....	223
Espectro 73: Espectro de infravermelho de 78a (KBr, cm^{-1}).....	223
Espectro 74: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 78a.....	224
Espectro 75: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 78a.....	224
Espectro 76: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 78a.....	225
Espectro 77: Espectro de infravermelho de 78b (KBr, cm^{-1}).....	225
Espectro 78: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 78b.....	225
Espectro 79: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 78b.....	226
Espectro 80: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 78b.....	226
Espectro 81: Espectro de infravermelho de 78c (KBr, cm^{-1}).....	227
Espectro 82: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 78c.....	227
Espectro 83: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 78c.....	228
Espectro 84: Espectro de infravermelho de 79a (KBr, cm^{-1}).....	228
Espectro 85: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79a.....	229
Espectro 86: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79a.....	229
Espectro 87: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79a.....	230
Espectro 88: Espectro de infravermelho de 79b (KBr, cm^{-1}).....	230
Espectro 89: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79b.....	231
Espectro 90: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79b.....	231
Espectro 91: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79b.....	232
Espectro 92: Espectro de infravermelho de 79c (KBr, cm^{-1}).....	232
Espectro 93: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79c.....	233
Espectro 94: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79c.....	233
Espectro 95: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79c.....	234
Espectro 96: Espectro de infravermelho de 79d (KBr, cm^{-1}).....	234
Espectro 97: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79d.....	235

Espectro 98: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79d..	235
Espectro 99: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79d.....	236
Espectro 100: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79d.....	236
Espectro 101: Espectro de infravermelho de 79e (KBr, cm^{-1})	237
Espectro 102: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79e.....	237
Espectro 103: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79e	238
Espectro 104: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79e.....	238
Espectro 105: Espectro de infravermelho de 79f (KBr, cm^{-1})	239
Espectro 106: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79f.....	239
Espectro 107: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79f.....	240
Espectro 108: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79f.....	240
Espectro 109: Espectro de infravermelho de 79g (KBr, cm^{-1})	241
Espectro 110: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79g	241
Espectro 111: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79g	242
Espectro 112: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79g.....	242
Espectro 113: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79g.....	243
Espectro 114: Espectro de infravermelho de 79h (KBr, cm^{-1})	243
Espectro 115: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79h.....	243
Espectro 116: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79h	244
Espectro 117: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79h.....	244
Espectro 118: Espectro de infravermelho de 79i (KBr, cm^{-1})	245
Espectro 119: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79i	245
Espectro 120: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79i.....	246
Espectro 121: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79i.....	246
Espectro 122: Espectro de infravermelho de 79j (KBr, cm^{-1})	247
Espectro 123: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 79j	247
Espectro 124: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 79j.....	248
Espectro 125: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 79j.....	248
Espectro 126: Espectro de infravermelho de 80a (KBr, cm^{-1})	249
Espectro 127: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80a	249
Espectro 128: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80a	250
Espectro 129: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80a.....	250
Espectro 130: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80a.....	251

Espectro 131: Espectro de infravermelho de 80b (KBr, cm^{-1})	251
Espectro 132: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80b	251
Espectro 133: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80b	252
Espectro 134: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80b	252
Espectro 135: Espectro de infravermelho de 80c (KBr, cm^{-1})	253
Espectro 136: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80c	253
Espectro 137: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80c	254
Espectro 138: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80c	254
Espectro 139: Espectro de infravermelho de 80d (KBr, cm^{-1})	255
Espectro 140: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80d	255
Espectro 141: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80d	256
Espectro 142: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80d	256
Espectro 143: Espectro de infravermelho de 80e (KBr, cm^{-1})	257
Espectro 144: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80e	257
Espectro 145: Espectro de infravermelho de 80f (KBr, cm^{-1})	258
Espectro 146: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80f	258
Espectro 147: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80f	259
Espectro 148: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80f.	259
Espectro 149: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80f.	260
Espectro 150: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80f	260
Espectro 151: Espectro de infravermelho de 80g (KBr, cm^{-1})	261
Espectro 152: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80g	261
Espectro 153: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80g	262
Espectro 154: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80g	262
Espectro 155: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80g	263
Espectro 156: Espectro de infravermelho de 80h (KBr, cm^{-1})	263
Espectro 157: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80h	263
Espectro 158: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80h	264
Espectro 159: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80h	264
Espectro 160: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80h	265
Espectro 161: Espectro de infravermelho de 80i (KBr, cm^{-1})	265
Espectro 162: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de 80i	266
Espectro 163: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de 80i	266

Espectro 164: Espectro de infravermelho de 80j (KBr, cm^{-1})	267
Espectro 165: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de 80j	267
Espectro 166: Espectro de RMN ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) de 80j	268
Espectro 167: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 80j	268
Espectro 168: Espectro de infravermelho de 110 (KBr, cm^{-1})	269
Espectro 169: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 110	269
Espectro 170: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 110	270
Espectro 171: Espectro de infravermelho de 103 (KBr, cm^{-1})	270
Espectro 172: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 103	271
Espectro 173: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 103	271
Espectro 174: Espectro de infravermelho de 107a (KBr, cm^{-1})	272
Espectro 175: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107a	272
Espectro 176: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107a	273
Espectro 177: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107a	273
Espectro 178: Espectro de infravermelho de 108a (KBr, cm^{-1})	274
Espectro 179: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108a	274
Espectro 180: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108a	275
Espectro 181: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108a	275
Espectro 182: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107b	276
Espectro 183: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 107b	276
Espectro 184: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 107b	277
Espectro 185: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108b	277
Espectro 186: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 108b	278
Espectro 187: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 108b	278
Espectro 188: Espectro de infravermelho de 107c (KBr, cm^{-1})	279
Espectro 189: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107c	279
Espectro 190: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107c	280
Espectro 191: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107c	280
Espectro 192: Espectro de infravermelho de 108c (KBr, cm^{-1})	281
Espectro 193: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108c	281
Espectro 194: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108c	282
Espectro 195: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108c	282
Espectro 196: Espectro de infravermelho de 107d (KBr, cm^{-1})	283

Espectro 197: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107d.....	283
Espectro 198: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107d	284
Espectro 199: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107d	284
Espectro 200: Espectro de infravermelho de 108d (KBr , cm^{-1})	285
Espectro 201: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108d.....	285
Espectro 202: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108d	286
Espectro 203: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108d	286
Espectro 204: Espectro de infravermelho de 107e (KBr , cm^{-1})	287
Espectro 205: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107e.....	287
Espectro 206: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107e	288
Espectro 207: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107e	288
Espectro 208: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108e.....	289
Espectro 209: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108e	289
Espectro 210: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108e	290
Espectro 211: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107f.....	290
Espectro 212: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 107f	291
Espectro 213: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 107f.....	291
Espectro 214: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108f.....	292
Espectro 215: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de 108f	292
Espectro 216: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de 108f.....	293
Espectro 217: Espectro de infravermelho de 107g (KBr , cm^{-1})	293
Espectro 218: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107g.....	294
Espectro 219: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107g	294
Espectro 220: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107g ...	295
Espectro 221: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107g	295
Espectro 222: Espectro de infravermelho de 108g (KBr , cm^{-1})	296
Espectro 223: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108g.....	296
Espectro 224: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108g	297
Espectro 225: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108g ...	297
Espectro 226: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108g	298
Espectro 227: Espectro de infravermelho de 107h (KBr , cm^{-1})	298
Espectro 228: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107h.....	299
Espectro 229: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107h	299

Espectro 230: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107h ...	300
Espectro 231: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107h	300
Espectro 232: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108h	301
Espectro 233: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108h	301
Espectro 234: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108h ...	302
Espectro 235: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108h	302
Espectro 236: Espectro de infravermelho de 107i (KBr , cm^{-1})	303
Espectro 237: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107i	303
Espectro 238: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107i	304
Espectro 239: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107i	304
Espectro 240: Espectro de infravermelho de 108i (KBr , cm^{-1})	305
Espectro 241: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108i	305
Espectro 242: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108i	306
Espectro 243: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108i	306
Espectro 244: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108i	307
Espectro 245: Espectro de infravermelho de 107j (KBr , cm^{-1})	307
Espectro 246: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107j	308
Espectro 247: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107j	308
Espectro 248: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107j	309
Espectro 249: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107j	309
Espectro 250: Espectro de infravermelho de 108j (KBr , cm^{-1})	310
Espectro 251: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108j	310
Espectro 252: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108j	311
Espectro 253: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108j	311
Espectro 254: Espectro de infravermelho de 107k (KBr , cm^{-1})	312
Espectro 255: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107k	312
Espectro 256: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 107k	313
Espectro 257: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 107k	313
Espectro 258: Espectro de infravermelho de 108k (KBr , cm^{-1})	314
Espectro 259: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de 108k	314
Espectro 260: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de 108k	315
Espectro 261: Espectro de infravermelho de 107l (KBr , cm^{-1})	315
Espectro 262: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 107l	316

Espectro 263: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de 107I	316
Espectro 264: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de 107I	317
Espectro 265: Espectro de infravermelho de 108I (KBr, cm^{-1})	317
Espectro 266: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de 108I	318
Espectro 267: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de 108I	318
Espectro 268: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de 108I	319

SUMÁRIO

1 NAFTOQUINONAS.....	33
1.1 Biodiversidade e importância farmacológica	33
1.2 Mecanismo de ação biológica das quinonas	40
2 SÍNTESE DE FURANONAFTOQUINONAS A PARTIR DOS DERIVADOS ALQUINÍLICOS DE 1,4-NAFTOQUINONAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA EM GLIOBLASTOMAS.....	44
2.1 Introdução.....	44
2.1.1 Derivados alquinílicos de 1,4-naftoquinonas.....	44
2.1.2 Furanonaftoquinonas	47
2.1.3 Glioblastomas	49
2.2 Objetivos.....	51
2.2.1 Geral.....	51
2.2.2 Específicos	51
2.3 Resultados e discussão	52
2.3.1 Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona	52
2.3.2 Tentativa de síntese dos derivados 2-hidroxi-3-alquil-1,4-naftoquinona	54
2.3.3 Síntese do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona	57
2.3.4 Síntese dos derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinona	58
2.3.5 Síntese dos derivados furanonaftoquinonas	66
2.3.6 Avaliação do potencial citotóxico em células de glioblastomas	72
2.4 Considerações finais.....	77
3 SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE NOVOS DERIVADOS 2-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ALQUILAMINO]-1,4-NAFTOQUINONAS	79
3.1 Introdução.....	79
3.1.1 Heterocíclicos triazólicos e sua importância farmacológica.....	79
3.2 Objetivos.....	88
3.2.1 Geral.....	88
3.2.2 Específicos	88
3.3 Resultados e discussão	89
3.3.1 Síntese dos derivados 2-hidroxi-1,4-naftoquinonas	89
3.3.2 Síntese dos derivados 2-(tosilalquilamino)-1,4-naftoquinonas	92
3.3.3 Síntese dos derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinonas	93
3.3.4 Síntese dos derivados 2-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4- naftoquinonas	96

3.3.5 Síntese dos derivados 2-[3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona.....	101
3.3.6 Avaliação do potencial citotóxico em células tumorais	104
3.4 Considerações finais.....	107
3.5 Perspectivas	109
4 SÍNTESE DOS DERIVADOS 6-ALQUILAMINO-5,8-QUINOLINOQUINONAS	110
4.1 Introdução.....	110
4.1.1 Quinolinas.....	110
4.1.2 5,8-quinolinoquinona	112
4.2 Objetivos.....	116
4.2.1 Geral.....	116
4.2.2 Específicos	116
4.3 Resultados e discussão	117
4.3.1 Síntese do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona	117
4.3.2 Síntese dos derivados 6-alkilamino-7-bromo- e 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas.....	118
4.4 Considerações finais.....	125
4.5 Perspectivas	126
5 PARTE EXPERIMENTAL.....	127
5.1 Materiais e equipamentos	127
5.2 Material – avaliação citotóxica	128
5.3 Método – avaliação citotóxica	128
5.4 Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona	129
5.5 Síntese do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona.....	130
5.6 Síntese dos derivados 2-acetoxi-3-alkinil-1,4-naftoquinona	131
5.6.1 Síntese do 2-acetoxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinona	131
5.6.2 Síntese do 2-acetoxi-3-(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona.....	132
5.6.3 Síntese do 2-acetoxi-3-(4-metilfeniletinil)-1,4-naftoquinona	132
5.6.4 Síntese do 2-acetoxi-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona..	133
5.6.5 Síntese do 2-acetoxi-3-(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona.....	133
5.6.6 Síntese do 2-acetoxi-3-(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona	134
5.7 Síntese dos derivados furano-naftoquinonas	134
5.7.1 2-fenilnafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona.....	135
5.7.2 2-(4-metoxifenil)nafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona	135
5.7.3 2-(4-metilfenil)nafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona	136
5.7.4 2-(2-hidroxipropan-2-il)nafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona.....	136
5.7.5 2-propilnafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona.....	137

5.7.6 2-butilnafto[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-diona.....	137
5.8 Síntese dos derivados 2-hidroxiálquilamino-1,4-naftoquinona	138
5.8.1 Síntese do 2-(2-hidroxietilamino)-1,4-naftoquinona.....	138
5.8.2 Síntese do 2-(3-hidroxipropilamino)-1,4-naftoquinona	139
5.8.3 Síntese do 2-(4-hidroxibutilamino)-1,4-naftoquinona.....	139
5.9 Síntese dos derivados 2-(tosilálquilamino)-1,4-naftoquinona	140
5.9.1 Síntese do 2-(2-tosiletilamino)-1,4-naftoquinona.....	140
5.9.2 Síntese do 2-(3-tosilpropilamino)-1,4-naftoquinona.....	141
5.9.3 Síntese do 2-(4-tosilbutilamino)-1,4-naftoquinona.....	141
5.10 Síntese dos derivados 2-azidoálquilamino-1,4-naftoquinona	142
5.10.1 Síntese do 2-(2-azidoetilamino)-1,4-naftoquinona.....	143
5.10.2 Síntese do 2-(3-azidopropilamino)-1,4-naftoquinona	143
5.10.3 Síntese do 2-(4-azidobutilamino)-1,4-naftoquinona.....	144
5.11 Síntese dos derivados 2-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona	144
5.11.1 Síntese do 2-[2-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona	145
5.11.2 Síntese do 2-{2-[4-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona.....	145
5.11.3 Síntese do 2-{2-[4-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona.....	146
5.11.4 Síntese do 2-{2-[4-(hidroxifenilmetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona.....	147
5.11.5 Síntese do 2-[2-(4-hidroximetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-etilamino]-1,4-naftoquinona.....	147
5.11.6 Síntese do 2-{2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona.....	148
5.11.7 Síntese do 2-{2-[4-(1-hidroxicicloexil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona.....	149
5.11.8 Síntese do 2-{2-[4-(2-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona.....	149
5.11.9 Síntese do 2-[2-(4-propil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona	150
5.11.10 Síntese do 2-[2-(4-butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona	150
5.12 Síntese dos derivados 2-[3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona	151
5.12.1 Síntese do 2-[3-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona	152

5.12.2 Síntese do 2-{3-[4-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona.....	152
5.12.3 Síntese do 2-{3-[4-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona.....	153
5.12.4 Síntese do 2-{3-[4-(hidroxifenilmetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona.....	154
5.12.5 Síntese do 2-[3-(4-hidroximetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona.....	154
5.12.6 Síntese do 2-{3-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona.....	155
5.12.7 Síntese do 2-{3-[4-(1-hidroxicicloexil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona.....	156
5.12.8 Síntese do 2-{3-[4-(2-hidroxibutan-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona.....	156
5.12.9 Síntese do 2-[3-(4-propil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona.....	157
5.12.10 Síntese do 2-[3-(4-butil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona.....	158
5.13 Síntese do 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina.....	159
5.14 Síntese do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona	160
5.15 Síntese dos derivados 6-alkilamino-7-bromo e 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas	160
5.15.1 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	161
5.15.2 6-(piperidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona	161
5.15.3 6-(pirrolidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	162
5.15.4 6-(pirrolidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona	162
5.15.5 6-(morfolin-4-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	163
5.15.6 6-(morfolin-4-il)-5,8-quinolinoquinona.....	163
5.15.7 6-(tiomorfolin-4-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	164
5.15.8 6-(tiomorfolin-4-il)-5,8-quinolinoquinona	164
5.15.9 6-(4-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	165
5.15.10 6-(4-metilpiperazin-1-il)-5,8-quinolinoquinona	165
5.15.11 6-(dietilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	166
5.15.12 6-(dietilamino)-5,8-quinolinoquinona	166
5.15.13 6-(dipropilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	167
5.15.14 6-(dipropilamino)-5,8-quinolinoquinona	168
5.15.15 6-(butilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	168
5.15.16 6-(butilamino)-5,8-quinolinoquinona	169
5.15.17 6-(benzilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona.....	169

5.15.18 6-(benzilamino)-5,8-quinolinoquinona	170
5.15.19 6-(prop-2-en-ilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	170
5.15.20 6-(prop-2-en-ilamino)-5,8-quinolinoquinona	171
5.15.21 6-[(2-metoxietil)amino]-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	172
5.15.22 6-[(2-metoxietil)amino]-5,8-quinolinoquinona	172
5.15.23 6-[(2-hidroxietil)amino]-7-bromo-5,8-quinolinoquinona	173
5.15.24 6-[(2-hidroxietil)amino]-5,8-quinolinoquinona	173
REFERÊNCIAS	175
APÊNDICE A - ESPECTROS	187
ANEXO A – ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO	320

1 NAFTOQUINONAS

1.1 Biodiversidade e importância farmacológica

As naftoquinonas fazem parte de uma classe importante de produtos naturais conhecidos como quinonas, sendo encontradas em bactérias, fungos, algas, animais e principalmente em plantas. A citotoxicidade de quinonas têm sido extensivamente estudada e utilizada como um modelo para compreender a toxicidade induzida quimicamente em mecanismos celulares. As naftoquinonas são substâncias dicetônicas derivadas do anel naftaleno, possuindo assim dois grupos carbonílicos que quando estão dispostos nas posições 1,2 do anel naftaleno são chamadas de *orto*-naftoquinonas (**1**) e quando nas posições 1,4 de *para*-naftoquinonas (**2**) (Figura 1). Estes isômeros naftoquinônicos apresentam diferentes propriedades físicas e químicas, refletindo assim, em sua atuação biológica (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003; BABULA *et al.*, 2009).

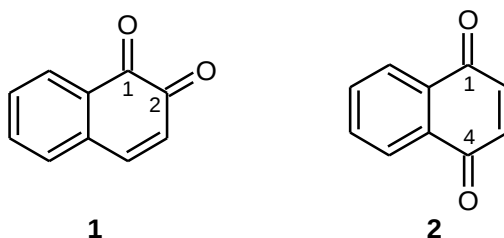


Figura 1: Estrutura química da 1,2-naftoquinona (**1**) e 1,4-naftoquinona (**2**)

As naftoquinonas são consideradas substâncias privilegiadas na química medicinal devido a apresentarem uma imensa variedade de atividades biológicas, tais como: anticâncer (JARDIM *et al.*, 2015; KISHORE *et al.*, 2014; MALLAVADHANI *et al.*, 2014), antibacterianas, antifúngicas (IBIS *et al.*, 2013; RAHMOUN *et al.*, 2012), tripanocidas (PINTO; CASTRO, 2009), moluscidas (BARBOSA *et al.*, 2005; CAMARA *et al.*, 2008), leishmanicidas (NAUJORKS *et al.*, 2015; ARAÚJO *et al.*, 2014), anti-inflamatórias (DEJIE *et al.*, 2013), entre outras.

A capacidade de síntese de naftoquinonas é generalizada entre os organismos fúngicos de diversos gêneros, tais como *Fusarium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Microsporium*, *Mollisia*, *Penicillium*, *Trichophyton* e *Verticillium*. A naftoquinona mais simples produzida por fungos, *Verticillium dahliae*, é a juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) (**3**) (Figura 2) (BABULA *et al.*, 2009). Naftoquinonas

isoladas de fungos apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, sendo ativas contra as bactérias, leveduras, fungos e células tumorais (MEDENTSEV; AKIMENKO, 1998). A gunacina (**4**) sintetizada pelo fungo *Ustilago sp.* apresenta uma elevada atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas, fungos e micoplasmas (WERNER; APPEL; MERK, 1979). A 2-hidroxijuglona (**5**) é encontrada naturalmente em fungos dos gêneros *Pyricularia oryzae* e *Verticillium dahliae*, apresenta um efeito inibidor sobre os processos bioquímicos básicos e os sistemas de membrana das células (MEDENTSEV; AKIMENKO, 1998).

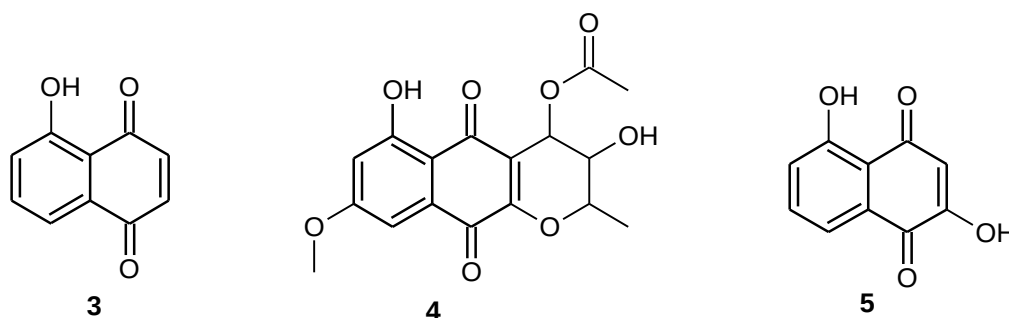


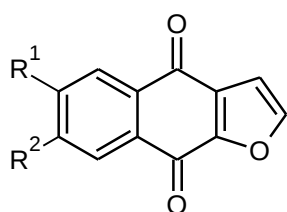
Figura 2: Naftoquinonas encontradas naturalmente em fungos

As naftoquinonas são encontradas amplamente em diferentes organismos marinhos. Ao longo da última década, os microorganismos marinhos têm sido cada vez mais reconhecidos como fontes ricas de metabólitos bioativos e têm sido explorados por seu potencial medicinal (SUNASSEE; DAVIES-COLEMAN, 2012). Han e colaboradores (2007) isolaram um conjunto de naftoquinonas dos galhos da planta *Avicennia marina* (Figura 3), encontrada no mangue da costa sul continental da China. As naftoquinonas isoladas (**6-9**, Figura 4) foram moderadamente citotóxicas e também mostraram fortes propriedades antiproliferativas (HAN *et al.*, 2007).



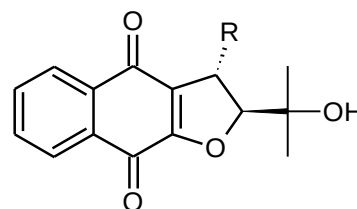
Fonte: Wikimedia Commons

Figura 3: *Avicennia marina*



6 $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}$

7 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OH}$



8 $R = \text{OH}$

9 $R = \text{H}$

Figura 4: Naftoquinonas isoladas da planta *Avicennia marina* (HAN *et al.*, 2007)

Uma nova naftoquinona citotóxica (**10**) (Figura 5), juntamente com um composto similar citotóxico conhecido (**11**) foi isolada a partir do derivado de actinomiceto marinho *Saccharopolyspora taberi*, obtido a partir de uma esponja encontrada perto da costa da Tanzânia (PÉREZ *et al.*, 2009)

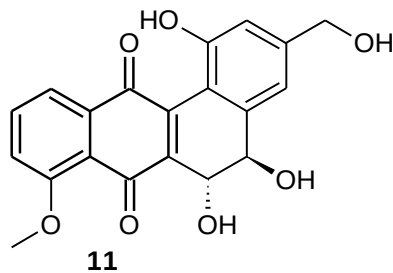
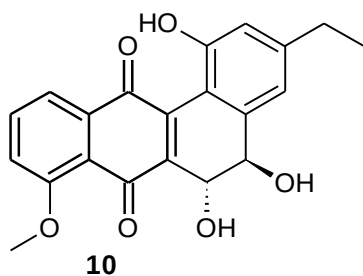


Figura 5: Naftoquinonas isoladas do actinomiceto marinho *Saccharopolyspora taberi*

As naftoquinonas podem ser facilmente encontradas em plantas superiores das famílias Bignoniaceae, Boraginaceae, Droseraceae, Ebanaceae, Lythraceae, Junglandaceae, Plumbaginaceae, entre outras (BABULA *et al.*, 2009). As diversas plantas que possuem estas quinonas são utilizadas na medicina popular no tratamento de várias doenças (DE MOURA *et al.*, 2004). É relatado desde o antigo Egito que o homem utiliza extratos de plantas que possuem naftoquinonas para diversos fins, tais como cosméticos e terapêuticos. O extrato das folhas de *Lawsonia inermis*, planta que pertence à família Lythraceae, popularmente conhecida como henna, rico em lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), **(12)** (Figura 6), apresenta uma coloração vermelho alaranjado que era utilizado como cosmético para a pintura de cabelos, unhas e pele (tatuagens) e também para tecidos como seda e lã. Em seguida, o extrato também passou a ser utilizado para fins terapêuticos no tratamento de micoses e feridas. (FERREIRA *et al.*, 2010; PAPAGEORGIOU *et al.*, 1999). A lausona tem sido relatada como um potente agente antibacteriano de amplo espectro, bem como agente antifúngico, mas muito poucas destas atividades biológicas foram validadas em modelo animal adequado. Hoje em dia, a aplicação de henna para tintura de cabelo, cuidados com a pele e arte do corpo não fica limitada apenas à tradição e moda, mas torna-se cientificamente comprovada sua atuação nos cuidados com a pele, devido às potentes ações antifúngicas, propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias (SINGH; LUQMAN; MATHUR, 2015).

Já na Europa, entre os séculos V e IV a.C, extrato de raízes de *Alkanna tinctoria*, planta que pertence à família Boraginaceae, rico em (S)-alkanina **(13)**, era utilizado no tratamento de úlceras, feridas, ferimentos de guerra e picadas de cobras (FERREIRA *et al.*, 2010; PAPAGEORGIOU *et al.*, 1999). Na Europa e na América do Norte, a (S)-alkanina é usada atualmente como um pigmento para coloração de alimentos e cosméticos. Em todo o mundo, no entanto, tem havido uma extensa pesquisa científica relativa a estes produtos naturais em muitas áreas, assim como na química e biologia (PAPAGEORGIOU *et al.*, 1999).

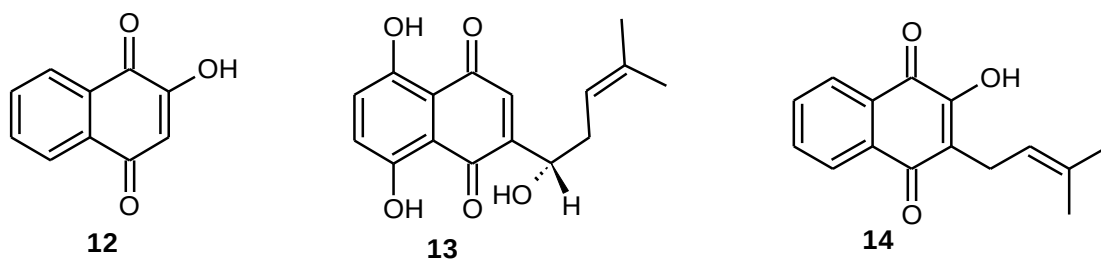


Figura 6: Exemplos de naftoquinonas naturais

Dentro da classe das naftoquinonas naturais, destaca-se o lapachol (**14**), 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona, que pode ser considerado um dos principais representantes do grupo de quinonas das tabebuias (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003). O lapachol tem despertado grande interesse pelos pesquisadores, por apresentar um largo espectro de atividades terapêuticas, como antiúlcera, leishmanicida, antitumoral, antifúngica, bactericida, anti-inflamatória, entre outras. Estudos têm mostrado que a atividade biológica do lapachol está relacionada com a capacidade de induzir o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o radical hidroxila ($HO^{\cdot}$). Estas espécies reativas de oxigênio podem causar danos a alguns componentes celulares importantes, interferindo assim, em pontos específicos da divisão celular e podendo levar à morte celular programada (FERREIRA, FERREIRA, SILVA, 2010).

O lapachol foi isolado pela primeira vez por E. Paternò em 1882, tendo sido encontrado como constituinte de várias plantas das famílias Bignoniaceae, Sapotaceae, Verbenaceae, Malvaceae e Proteaceae, sendo que sua abundância é maior na família Bignoniaceae, particularmente no gênero *Tabebuia* (*Tecoma*) (HUSSAIN *et al.*, 2007). O lapachol, substância de coloração amarela, pode ser facilmente extraído da serragem da madeira (FERREIRA, 1996) de diversas espécies de ipê, comumente conhecida como pau d'arco, plantas que podem ser encontradas em todo Brasil e na fronteira com a Argentina (Figura 7).



Fonte: HUSSAIN *et al.*, 2007.

Figura 7: *Tabebuia avellanedae*

As naftoquinonas conhecidas como α -lapachona (**15**) e β -lapachona (**16**) (Figura 8) possuem grande destaque na literatura, devido a apresentarem uma gama de atividades biológicas. A β -lapachona é descrita como um dos mais importantes cromanos derivados do lapachol (**14**), sendo encontrado assim como o lapachol nas árvores da família Bignoniaceae (FERREIRA *et al.*, 2010). A β -lapachona (**16**) exhibe *in vitro* variados tipos de atividades farmacológicas contra diferentes linhagens de células, principalmente atividades anti-proliferativas de células malignas humanas dos cânceres de pulmão, mama, colorretal, próstata, melanoma e leucemia (LI *et al.*, 1999; HUANG; PARDEE, 1999). A β -lapachona (**16**) se encontra em testes clínicos de fase II para o tratamento do câncer de pâncreas (PINTO; CASTRO, 2009).

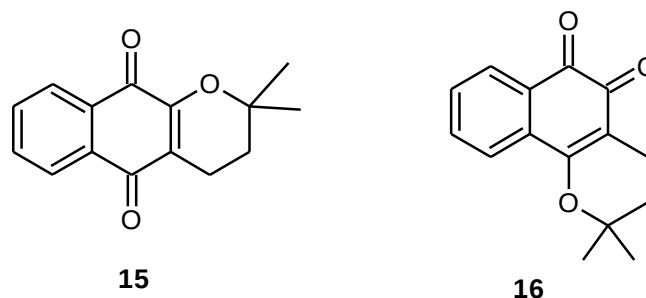
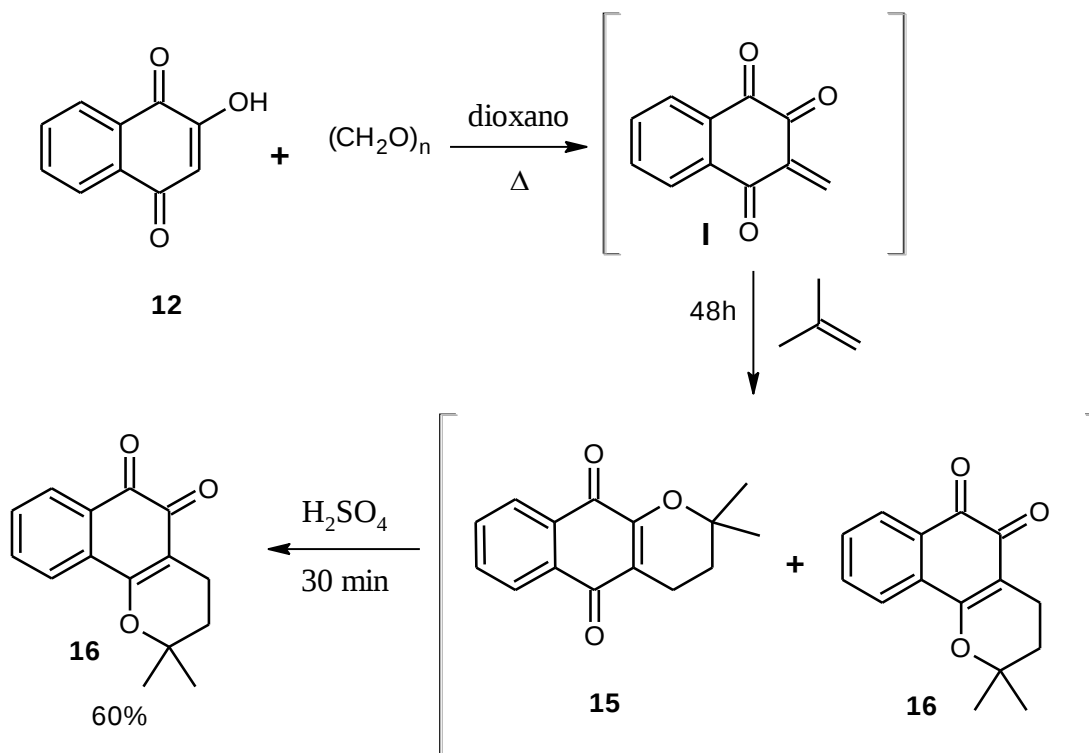


Figura 8: Estrutura química da α -lapachona (**15**) e β -lapachona (**16**)

Devido às atividades biológicas, tripanocida e anticancer, que os derivados cíclicos do lapachol (**14**) exibem, em destaque a β -lapachona (**16**), grupos de pesquisas vêm desenvolvendo suas preparações. A β -lapachona foi preparada pela primeira vez em 1892 por Hooker a partir de um tratamento ácido do lapachol. (FERREIRA, FERREIRA, SILVA, 2010). As metodologias sintéticas comumente utilizadas para produção da β -lapachona (**16**) são baseadas na ciclização catalisada por ácido do lapachol (**14**), ou sintetizado a partir da lausona, 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**12**) (FERREIRA *et al.*, 2010; SALAS *et al.*, 2008; SUN; GEISER; FRYDMAN, 1998). Recentemente, Ferreira e colaboradores (2009) sintetizaram a β -lapachona (**16**) em bom rendimento através de um procedimento de baixo custo, utilizando reagentes comerciais. O mecanismo reacional passa pelo intermediário **I** formado através da condensação tipo Knoevenagel da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**12**) com paraformaldeído. Em seguida, ocorre uma reação de cicloadição [4+2] tipo hetero Diels-Alder entre o intermediário **I** produzido *in situ* e o isobutileno, levando a uma mistura de α -lapachona (**15**) e β -lapachona (**16**). O tratamento da mistura com ácido sulfúrico concentrado leva à piranonaftoquinona desejada (**16**) em rendimento de 60% (Esquema 1) (FERREIRA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2009).



Esquema 1: Síntese da β -lapachona (**16**) a partir da lausona (**12**) (adaptado de FERREIRA *et al.*, 2010)

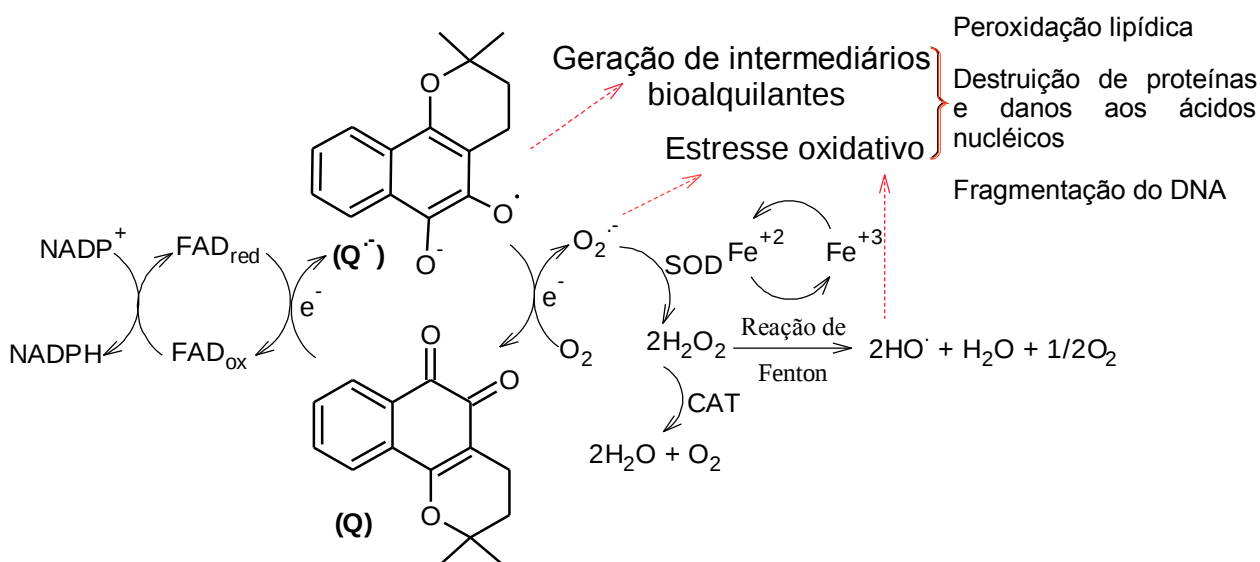
1.2 Mecanismo de ação biológica das quinonas

Nas células normais ocorre um equilíbrio entre a produção e eliminação de radicais livres, mantendo assim, uma condição estável, mediante um mecanismo de regulação redox da célula (DEVI *et al.*, 2000). O equilíbrio redox da célula é alcançado devido a um sistema antioxidante que neutraliza as espécies reativas de oxigênio (EROs). Esse sistema é constituído por enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase, sistema glutathiona, entre outros. O aumento de EROs provoca um desequilíbrio na célula que a leva a um estresse oxidativo irreversível, induzindo assim, a morte celular programada (apoptose) (MANDA; NECHIFOR; NEAGU, 2009).

Os compostos que são capazes de modular o equilíbrio redox nas células cancerosas são potenciais candidatos para o desenvolvimento de novos fármacos anticancerígenos. Em geral, estes compostos aumentam os níveis intracelulares de EROs, conduzindo as células a um estresse oxidativo e consequentemente à apoptose. As quinonas pertencem a esta classe de compostos (Da Cruz *et al.*, 2014).

A característica química fundamental das quinonas é a sua facilidade de redução e, conseqüentemente, a sua capacidade de atuar como um oxidante ou agente de desidrogenação. O mecanismo de ação das naftoquinonas nos sistemas biológicos ainda não foi totalmente esclarecido. Mas, se sabe que parte do mecanismo envolve a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) induzidas pela biorredução do núcleo quinônico por enzimas específicas e oxigênio (BENITES *et al.*, 2008), e induzem apoptose e/ou interação com topoisomerasas das células tumorais, grupo de enzimas que desempenham importante papel nos processos de replicação e empacotamento de DNA (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

O ciclo redox das naftoquinonas e formação das EROs são mostrados no Esquema 2 de maneira sucinta, onde o substrato quinônico (Q) passa por uma biorredução na presença da coenzima NADPH, dentre outras, formando pelo ganho de um elétron a espécie ânion-radical semiquinona ($Q^{\cdot-}$) *in situ*. O ânion-radical semiquinona formado ($Q^{\cdot-}$) na presença de oxigênio (O_2) se oxida, transferindo um elétron, gerando o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Por sua vez, o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) sofre a ação da enzima superóxido dismutase gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e paralelamente ocorre uma reação de Fenton catalisada por Fe^{+2} que produz o radical hidroxila ($HO^{\cdot}$) (PINTO; CASTRO, 2009; FERREIRA *et al.*, 2010; SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).



CAT = Enzima catalase; FAD = Flavina adenina dinucleotídeo;
 NADP = Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; SOD = Enzima superóxido dismutase;

Esquema 2: Ciclo redox das quinonas (FERREIRA *et al.*, 2010)

A capacidade destes compostos quinônicos produzirem espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, induzirem o estresse oxidativo no interior da célula, está relacionada com o potencial de redução da molécula envolvida no processo que, por sua vez, está associado aos substituintes presentes no anel quinônico, bem como a posição em que se encontram (ÖLLINGER; BRUNMARK, 1991; FERREIRA *et al.*, 2010). Öllinger e Brunmark (1991) avaliaram o efeito do substituinte hidroxila em diferentes posições da 1,4-naftoquinona em células hepáticas de rato, e chegaram à conclusão de que a toxicidade da 1,4-naftoquinona está relacionada com a quantidade de substituintes presentes na molécula e a posição do mesmo. Foi observado que o substituinte hidroxila no anel quinônico diminui a toxicidade do composto, enquanto que no anel benzeno aumenta a toxicidade, causando alta oxidação da glutathione, formando a glutathione dissulfeto, levando a uma diminuição da capacidade da célula de remover radicais livres (ÖLLINGER; BRUNMARK, 1991).

Yamashita e colaboradores (2009) avaliaram a citotoxicidade dos compostos **17** e **18** (Figura 9) em três linhagens de células tumorais, PC-3 (próstata), A549 (pulmão) e MCF-7 (mama). O composto **17** apresentou bons resultados, inibindo o crescimento celular nas três linhagens de células tumorais (0,14 - 0,78 μM), que foi quase igual a da mitomicina C (**19**) (0,14 - 0,96 μM) e mais elevada do que a da β -

lapachona (**16**) (1,13 - 9,96 μM). No entanto, seu efeito antiproliferativo contra linhagens de células humanas normais foi menor do que a mitomicina C (**19**) (**17**: 3,36 - 54,5 μM ; mitomicina C: 0,56 - 1,46 μM). O composto **18** que é isômero de **17**, diferenciando só a posição do grupo hidroxila no anel benzeno, apresentou menor ação citotóxica para as três linhagens de células tumorais testadas (1,57 - 4,31 μM), embora comparável com a β -lapachona (**16**). A comparação entre os compostos **17** e **18** mostraram que a posição de um substituinte hidroxila no anel aromático afeta a sua capacidade de inibir o crescimento das células tumorais. Assim, a presença de um substituinte hidroxila no C-5 parece desempenhar um papel importante no aumento do efeito antiproliferativo (YAMASHITA *et al.*, 2009)

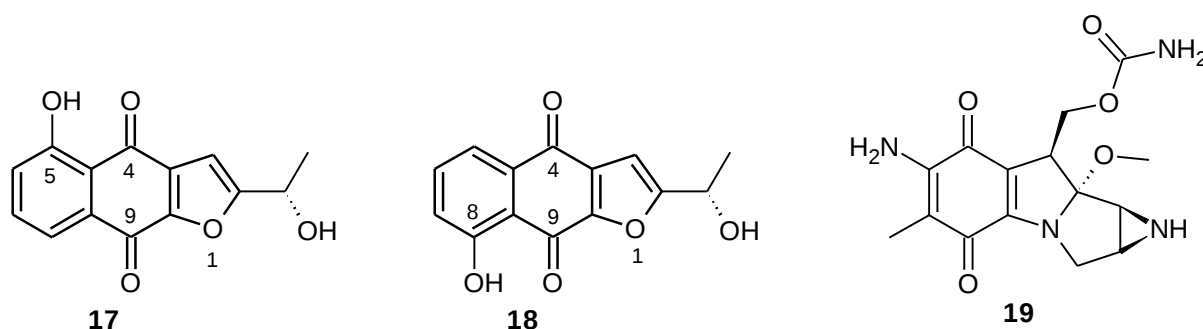


Figura 9: Furanonaftoquinonas (**17** e **18**) e mitomicina C (**19**)

Devido ao processo de produção de espécies reativas de oxigênio, as quinonas são citotóxicas para as células cancerígenas e normais, e também atuam nas enzimas topoisomerases, que são críticas para replicação do DNA (PARDEE; LI; LI, 2002; FERREIRA *et al.*, 2010).

Utilizando a estratégia da hibridação molecular, buscando fundamentalmente desenhar moléculas com potencial atividade biológica, este trabalho tem por objetivo global construir uma variedade de compostos heterocíclicos furânicos, triazólicos e quinolínicos contendo o núcleo naftoquinona a partir de moléculas facilmente disponíveis em nosso laboratório, como a 1,4-naftoquinona, lausona e 8-hidroquinolina. E posteriormente, avaliar a atividade citotóxica em linhagens de células tumorais.

2 SÍNTESE DE FURANONAFTOQUINONAS A PARTIR DOS DERIVADOS ALQUINÍLICOS DE 1,4-NAFTOQUINONAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA EM GLIOBLASTOMAS

2.1 Introdução

2.1.1 Derivados alquinílicos de 1,4-naftoquinonas

Os derivados alquinílicos de naftoquinonas têm sido alvo de interesse pelos pesquisadores devido à presença simultânea de dois fragmentos reativos, a fração do anel quinônico e o grupo alquinila, influenciando nas propriedades químicas gerais do composto (Figura 10). Estes compostos alquinílicos foram considerados intermediários promissores na síntese de quinonas heterocíclicas e compostos insaturados reativos (SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).

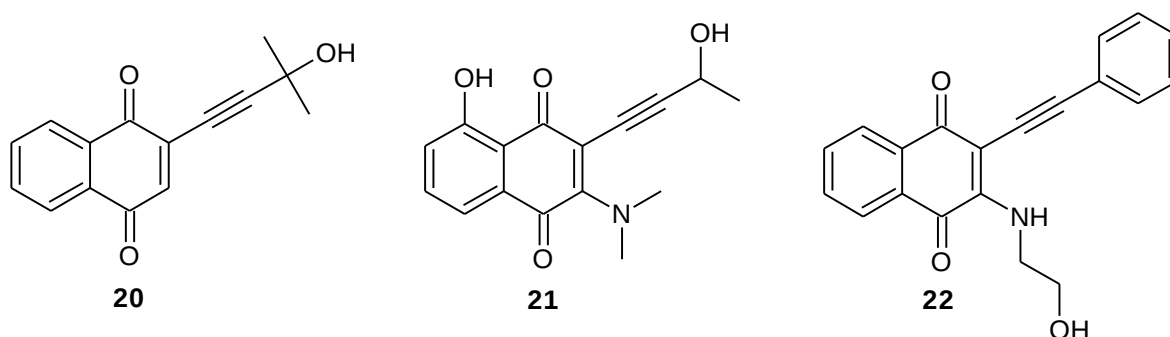
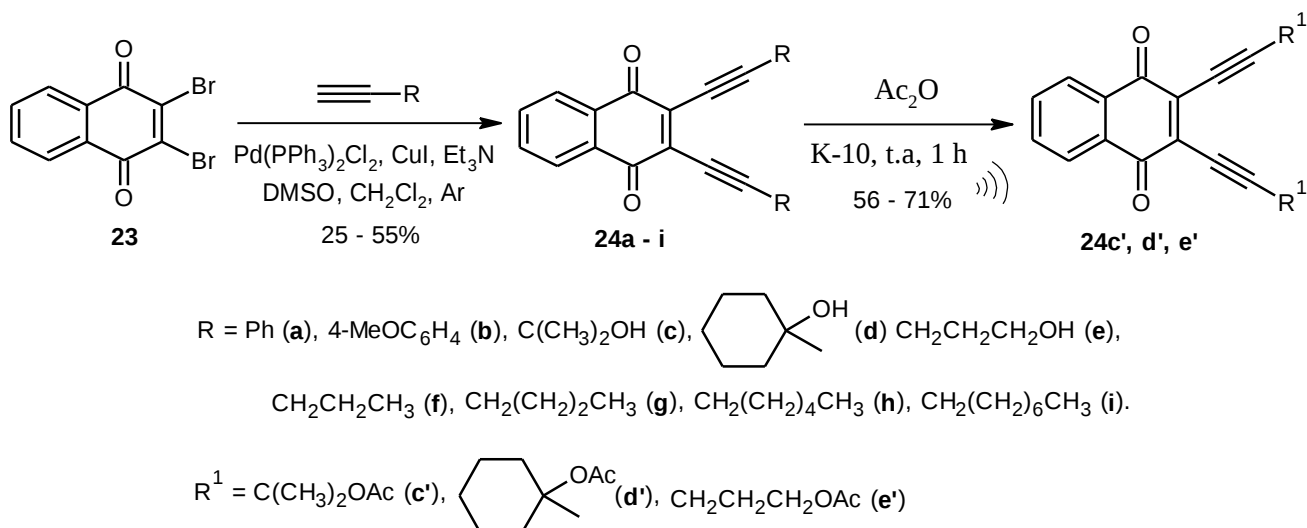


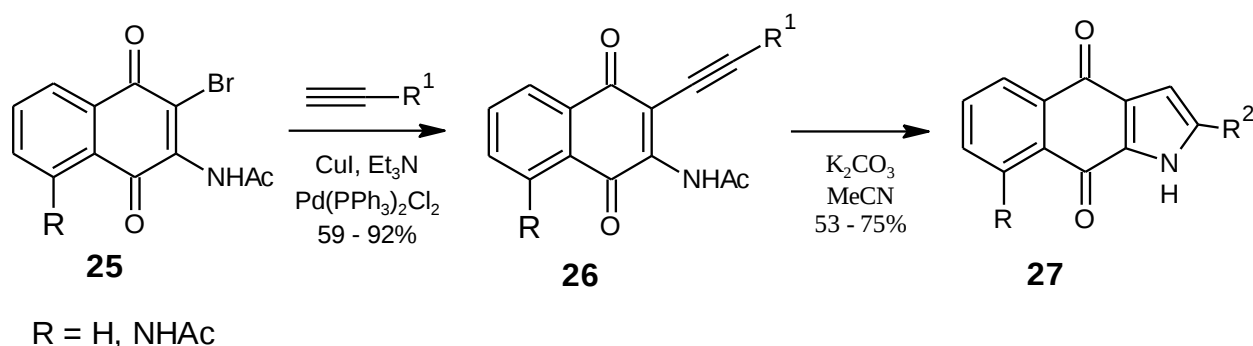
Figura 10: Derivados alquinílicos da 1,4-naftoquinona

Recentemente, por nosso grupo de pesquisa, uma série de derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (**24a-i**; **24c'-e'**) foi sintetizada a partir do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (**23**) e diversos alquinos terminais funcionalizados usando a reação de acoplamento de Sonogashira catalisada por paládio (Esquema 3). Os compostos foram submetidos à avaliação do potencial citotóxico em três linhagens de células tumorais, OVCAR-8 (ovário), PC-3M (próstata) e NCI-H358M (pulmão), apresentando, no geral, resultados satisfatórios para inibição do crescimento celular. As concentrações inibitórias (IC_{50}) foram menores do que 10 μ M para todas três linhagens de células tumorais testadas. Esses resultados são significativos para prosseguimento de estudos da citotoxicidade nesta classe de compostos bioativos (SILVA *et al.*, 2013).



Esquema 3: Derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona

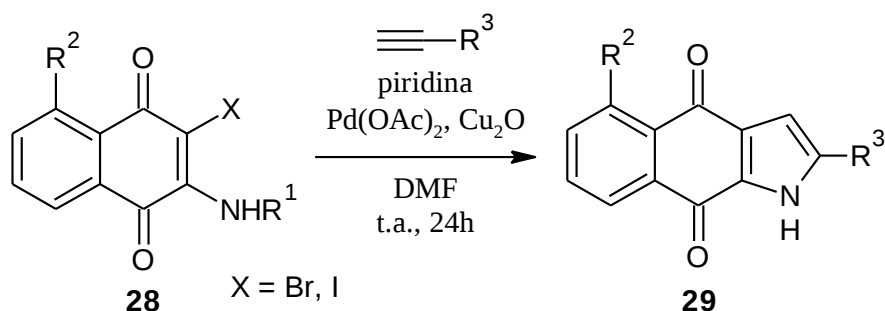
Shvartsberg e colaboradores (2009) descreveram uma nova rota para síntese dos derivados 2-substituído benzo[*f*]indol-4,9-dionas (**27**) a partir da 1,4-naftoquinona. Descobriram que o 3-acetilamino-2-bromo-1,4-naftoquinona (**25**), ao contrário do bromo amina não acetilado, reagem suavemente com vários acetiletos cuprosos na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ em uma mistura de DMSO e CHCl_3 para originar os alquinilnaftoquinonas (Esquema 4). Posteriormente, os derivados 3-acetilamino-2-alquinil-1,4-naftoquinonas (**26**) foram submetidos a uma ciclização intramolecular na presença de K_2CO_3 em acetonitrila a 80 °C, formando assim, os derivados benzo[*f*]indol-4,9-dionas (**27**) (SHVARTSBERG *et al.*, 2009).



Esquema 4: derivados 3-acetilamino-2-alquinil-1,4-naftoquinonas

Yamashita e colaboradores (2011) desenvolveram uma estratégia sintética para construção de derivados indolnaftoquinonas (**29**). O primeiro passo envolve

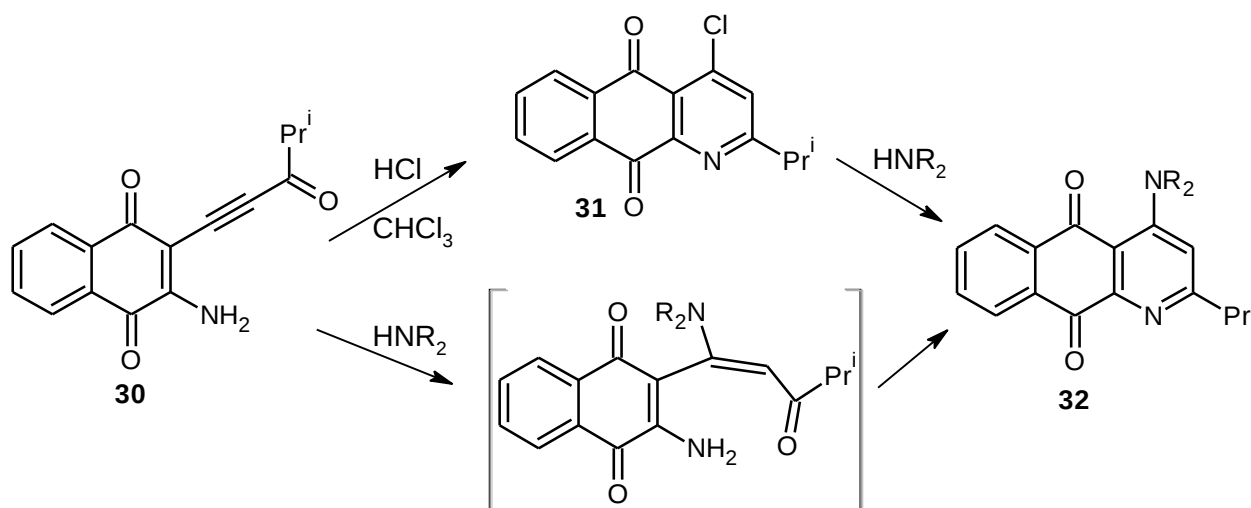
uma reação entre a halonaftoquinona (**28**) e um alquino terminal catalisada por paládio e cobre para fornecer um produto de acoplamento cruzado Sonogashira. Em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular catalisada por cobre (Esquema 5) (YAMASHITA *et al.*, 2011).



Esquema 5: Derivados indolnaftoquinonas

Em derivados alquinílicos de quinonas, a ligação tripla é eletrofílica devido à conjugação com grupos carbonilas presentes na molécula. Estes compostos como outros contendo a ligação tripla ativada, podem sofrer adição com *N*-nucleófilos, por exemplo, aminas (SHVARTSBERG; BARABANOV; FEDENOK, 2004).

Kolodina e colaboradores (2007) observaram que a adição de HCl para o 2-amino-3-(4-metil-3-oxopentil)-1,4-naftoquinona (**30**) em CHCl_3 sob temperatura de 20 °C é seguida de uma reação de ciclização para formar o composto 4-cloro-2-isopropilbenzo[*g*]quinolina-5,10-diona (**31**). O átomo de cloro neste composto pode ser facilmente substituído por grupo dialquilamino após tratamento com aminas secundárias, produzindo os derivados 4-dialquilamino-2-isopropilbenzo[*g*]quinolina-5,10-diona (**32**) (Esquema 6). Os derivados **32** também são formados pela reação direta da cetona de partida (**30**) com aminas secundárias (KOLODINA; LEBEDEVA; SHVARTSBEG, 2007).



$R_2 = -(CH_2)_5-$ (a), $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ (b), Et_2 (c).

Esquema 6: Síntese dos derivados 4-dialquilamino-2-isopropilbenzo[g]quinolina-5,10-diona

2.1.2 Furanonaftoquinonas

Furanonaftoquinonas são moléculas consideradas de grande interesse para os químicos medicinais devido à ocorrência natural de derivados bioativos. Por exemplo, furanonaftoquinonas isoladas a partir da família Bignoniaceae (Figura 11), têm demonstrado atividade antitumoral promissora contra vários tipos de linhagens de células cancerosas (LIU *et al.*, 2015; INAGAKI *et al.*, 2013). Recentemente, o 2-acetilfuranonaftoquinona (**35**) foi lançado com sucesso num ensaio clínico de fase I como um novo inibidor de células-tronco do câncer (LI *et al.*, 2015).

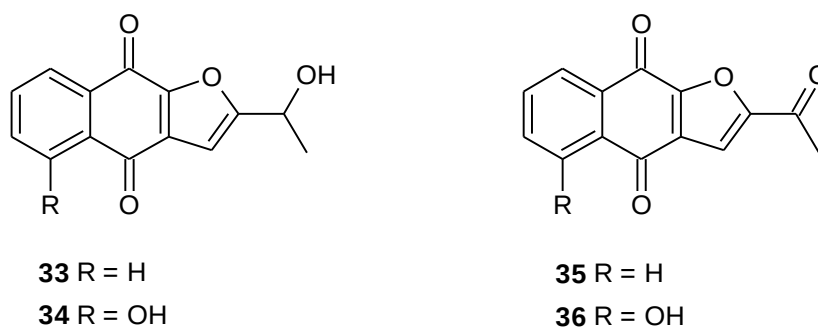
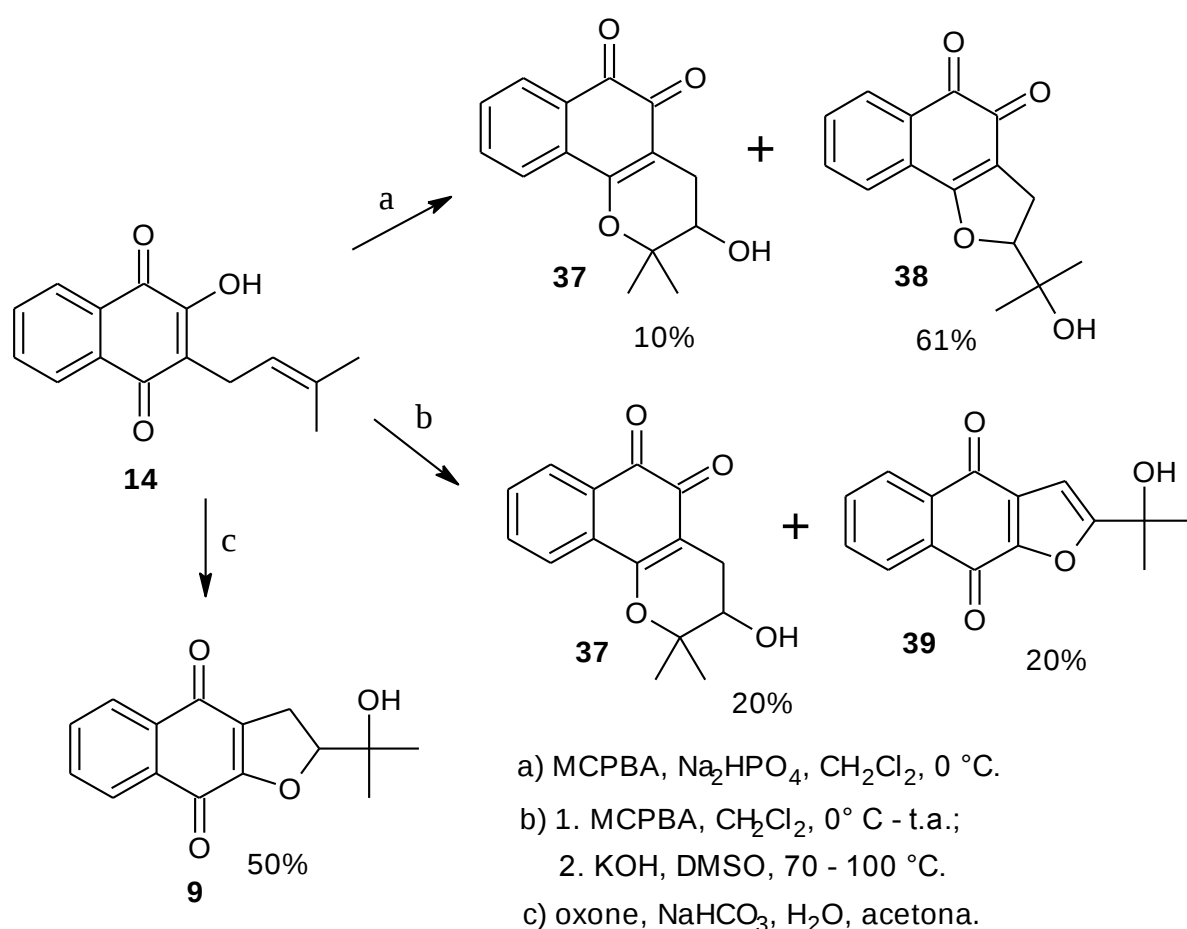


Figura 11: Furanonaftoquinonas

Ribeiro e colaboradores (2011) desenvolveram métodos simples para obtenção de furanonaftoquinonas biologicamente ativas a partir do lapachol (**14**). O

hidroxiiso- β -lapachona (**38**) foi obtido com um rendimento de 61% a partir da reação do lapachol e MCPBA em diclorometano, utilizando Na_2HPO_4 como base. A reação do lapachol com MCPBA, seguida pela adição de KOH/DMSO forneceram o stenocarpoquinona-A (**37**) e o avicequinona-C (**39**), ambos com rendimentos de 20%. Usando peroximonossulfato de potássio / acetona e NaHCO_3 , o stenocarpoquinona-B (**9**) foi obtido com um rendimento de 50% (Esquema 7). Os ensaios biológicos que utilizam linhagens de células tumorais demonstraram que o lapachol é, em geral, menos tóxico do que os seus derivados. Os compostos **9** e **39**, por outro lado, foram fortemente ativos contra as quatro células tumorais testadas (RIBEIRO *et al.*, 2011).



Esquema 7: Obtenção de furanonaftoquinonas a partir do lapachol

Um estudo realizado por Han e colaboradores (2007) mostrou que as furanonaftoquinonas stenocarpoquinona-B (**9**) e a avicequinona-C (**39**) possuem atividades antiproliferativas e citotóxicas contra linhagens de células L929

(fibroblastos de rato), K-562 (leucemia mielóide crônica humana) e HeLa (carcinoma cervical humano) (HAN *et al.*, 2007).

2.1.3 Glioblastomas

Glioblastoma multiforme (GBM), classificada pela Organização Mundial de Saúde como astrocitoma grau IV, é o tumor cerebral primário mais comum no sistema nervoso central (SNC) em adultos, sendo responsável por mais de 50% de todos os gliomas (WÜRTH; BARBIERI; FLORIO, 2014). Os GBMs são tumores bastante agressivos, que apresentam características distintas de atipia nuclear, rápido crescimento, proliferação microvascular, necrose, instabilidade genética e quimiorresistência. Devido a tais características, GBMs apresentam prognóstico pouco favorável e a sobrevivência média dos pacientes diagnosticados com este tumor, mesmo após tratamento agressivo, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, é de apenas 13-16 meses, devido a sua elevada recorrência (MITTAL; PRADHAN; SRIVASTAVA, 2015).

O tratamento padrão para o GBM consiste de remoção cirúrgica do tumor, seguida por radioterapia e quimioterapia. Na quimioterapia, a temozolomida (**40**), carmustina (**41**) e lomustina (**42**) são as poucas drogas que têm sido empregadas no tratamento de GBM (Figura 12). A temozolomida é a droga mais comumente usada, um agente metilante de moderada toxicidade administrada via oral, sendo espontaneamente hidrolisada a seu metabólito ativo no pH fisiológico, o qual rapidamente penetra no SNC. No entanto, a completa ressecção cirúrgica associada a tratamentos adjuvantes tem aumentado o tempo de sobrevida do paciente em apenas alguns meses. O fracasso no tratamento está parcialmente atribuído a resistência à droga, levando à recorrência do tumor (ABDEL-RAHMAN; FOUAD, 2015; HAAR *et al.*, 2012). Diante disso, surge o interesse na investigação de novas drogas para o tratamento do GBM.

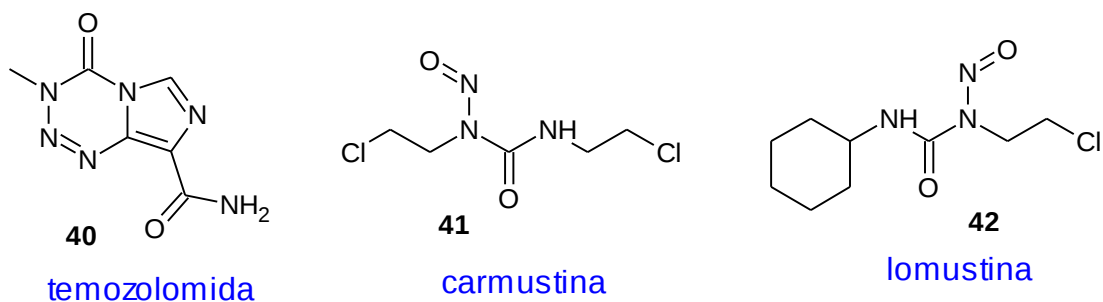


Figura 12: Estrutura da temozolomida (**40**), carmustina (**41**) e lomustina (**42**)

De modo geral, compostos contendo o núcleo naftoquinona apresentam atividades antitumorais, no entanto, pouco é conhecido sobre a atividade citotóxica dessas moléculas em linhagens de células de glioblastomas.

2.2 Objetivos

2.2.1 Geral

Sintetizar derivados furanonaftoquinônicos a partir da ciclização intramolecular de derivados alquinílicos da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) e avaliar sua atividade antitumoral em linhagens de glioblastomas.

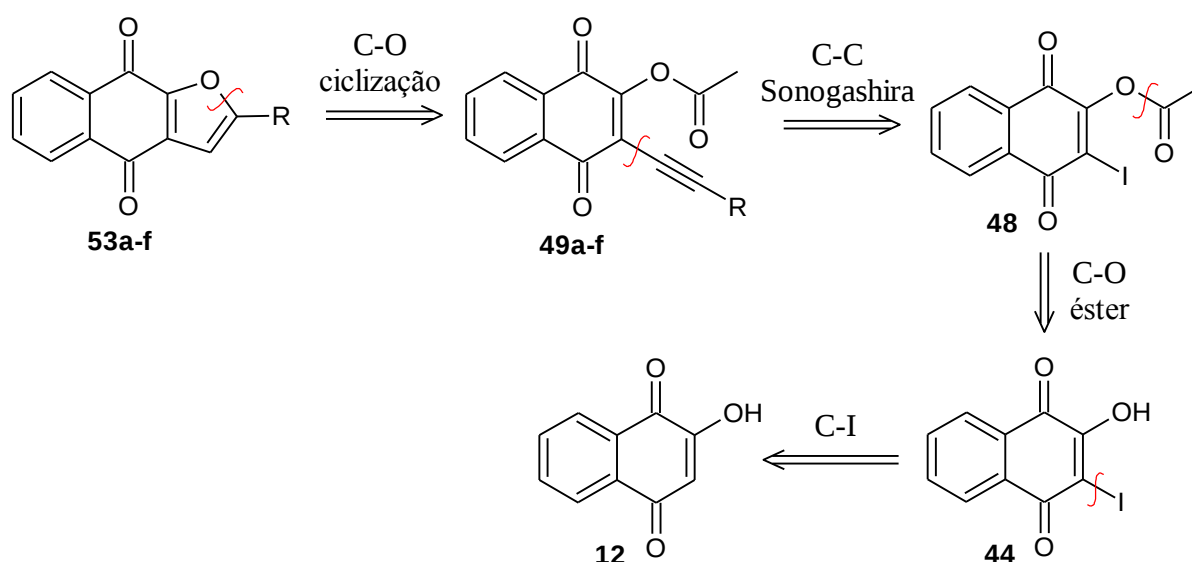
2.2.2 Específicos

Sintetizar o 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) a partir da lausona (**12**).

Sintetizar os derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) através do acoplamento cruzado entre o 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**48**) e diversos alquinos terminais catalisados por complexos de paládio.

Sintetizar derivados furanonaftoquinonas (**53a-f**) através da heterociclização intramolecular dos derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**).

Avaliar a citotoxicidade dos compostos sintéticos obtidos em linhagens de células tumorais de glioblastomas.

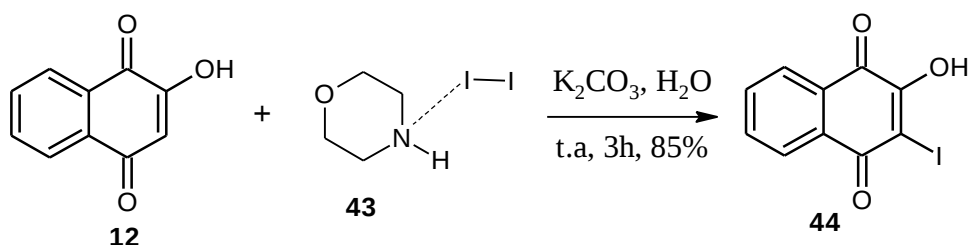


2.3 Resultados e discussão

2.3.1 Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona

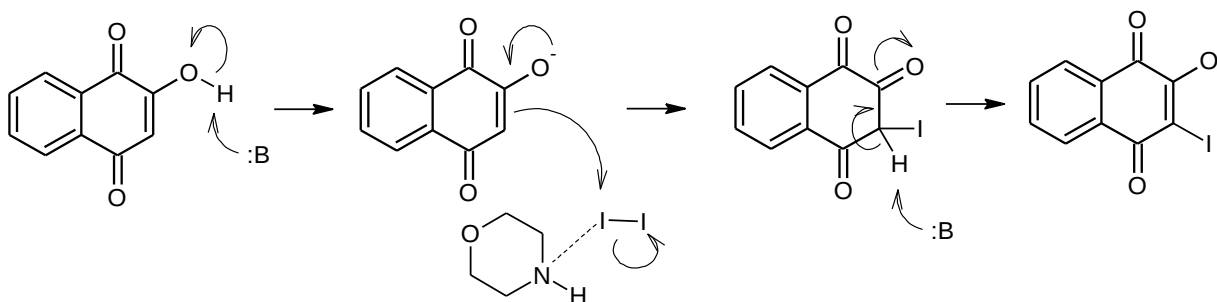
Um dos problemas gerais com a introdução de iodo em alguns compostos, assim como um substituinte num anel aromático é a falta de reatividade de iodo molecular. Este problema é resolvido pelo uso de equivalentes de íons iodônios (I^+) ou uma combinação de reagentes que geram espécies de iodo eletrofílico (GARDEN *et al.*, 2001).

Para a síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) foram utilizadas duas metodologias a partir da lausona (**12**) (2-hidroxi-1,4-naftoquinona). Seguindo a metodologia de Perez e colaboradores (2004) foi utilizado um complexo de iodo-morfolina (**43**) preparado *in situ* para iodação da lausona na posição 3 (Esquema 8). Através deste procedimento sintético foi possível obter o composto desejado (**44**) com 85% de rendimento.



Esquema 8: Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona com morfolina

O mecanismo desta reação é mostrado no Esquema 9. Acredita-se que o iodo sofre uma indução de polaridade na presença de morfolina, tornando-se mais eletrofílico e possível de um ataque nucleofílico dos elétrons π da lausona. Em seguida, a base presente no meio reacional remove um hidrogênio e o sistema conjugado é regenerado (PÉREZ; LAMOUREUX; HERRERA, 2004).



Esquema 9: Mecanismo para síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona

A segunda metodologia para síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) foi adaptado do procedimento descrito por Garden e colaboradores (2001), que utiliza uma solução aquosa de dicloriodato de potássio (KICl_2) como agente de iodação (Esquema 10). Essa solução foi preparada previamente (LARSEN *et al.*, 1955) e adicionada a uma solução de metanol e lausona (**12**) sob agitação magnética e temperatura ambiente. Após 15 minutos verificou-se através de CCDA o consumo da lausona e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada. O composto iodado (**44**) foi obtido com 98% de rendimento.



Esquema 10: Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona com KICl_2

No espectro de infravermelho (p. 187) foi possível observar uma absorção em 3164 cm^{-1} que é característica de uma deformação axial da ligação O-H em ligação de hidrogênio intermolecular, como também uma banda de absorção em 1672 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação C=O característica de dicetonas conjugadas.

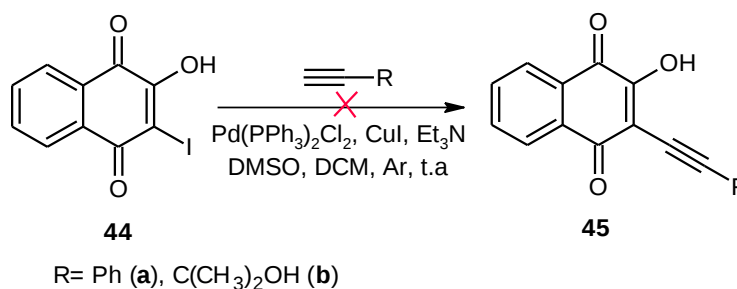
Já na análise do espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz, p. 187), foi observado na região de hidrogênios aromáticos um multipeto em δ 8,00 (2H) referentes aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *orto* aos grupos carbonila do anel quinona (H-5, 8) e um multipeto em δ 7,80 (2H) atribuído aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *meta* às carbonilas da

quinona (H-6, 7). O espectro de RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz, p. 188) apresentou os sinais esperados para o 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona, onde pode ser observado dois sinais em δ 180,2 e 177,8 referentes às carbanilas (C-1, 4), dois sinais em δ 162,8 e 93,3 atribuídos aos carbonos olefínicos ligados a hidroxila e ao iodo, respectivamente, entre outros sinais característicos do anel benzênico.

2.3.2 Tentativa de síntese dos derivados 2-hidroxi-3-alquinil-1,4-naftoquinona

Inicialmente, tentou-se sintetizar os derivados 2-hidroxi-3-alquinil-1,4-naftoquinona (**45**) utilizando as condições das reações de acoplamento cruzado de Sonogashira a partir do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) e alquinos terminais (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975). Recentemente, usando esta metodologia, nosso grupo de pesquisa sintetizou uma série de derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona a partir do 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona e diversos alquinos terminais funcionalizados (SILVA *et al.*, 2013).

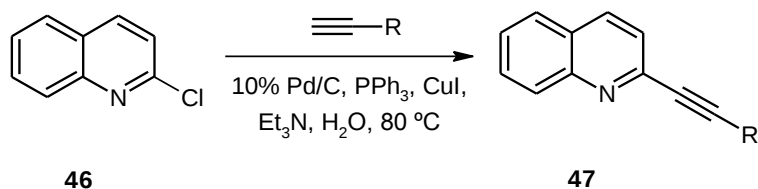
A primeira tentativa foi para produzir o 2-hidroxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinona (**45a**) através do acoplamento do fenilacetileno com o 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**), sendo usado trietilamina (Et_3N) como base em uma mistura de DMSO e DCM (1:1) como solvente, um complexo catalítico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, e CuI como co-catalisador da reação (Esquema 11). A mistura reacional foi mantida em agitação magnética e temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, sendo acompanhada por CCDA. Após 30 minutos observou-se a formação de um produto e o consumo de todo reagente, o novo composto foi isolado por coluna cromatográfica de sílica gel. O sólido amarelo obtido apresentou semelhanças com a lausona (**12**), mostrando-se com o mesmo R_f e ponto de fusão.



Esquema 11: Tentativa de síntese do 2-hidroxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinina

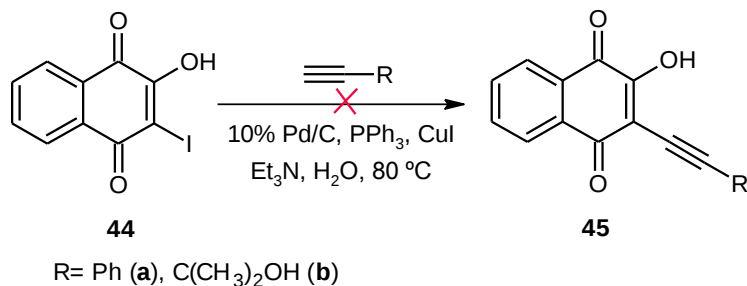
Paralelamente, tentou-se acoplar o alquino 2-metil-3-butin-2-ol na posição 3 do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) utilizando o mesmo método e as mesmas condições reacionais anteriores, sendo obtido um produto bastante semelhante da reação com o fenilacetileno. Esses fatos nos levam a concluir que não ocorreram os acoplamentos Sonogashira entre a halonaftoquinona (**44**) e os alquinos terminais, e que os compostos obtidos nas duas reações eram os mesmos, e que se tratavam do composto inicial desalogenado, ou seja, do 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (lausona, **12**). Outros complexos catalíticos ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot \text{PPh}_3$) foram testados nas mesmas condições reacionais, mas os resultados indesejados se mantinham inalterados. O uso de diferentes solventes (DMF, MeCN, THF) na reação também não levaram ao produto de acoplamento (**45**).

Bakherad (2013) divulgou os recentes desenvolvimentos da reação de Sonogashira em meio aquoso, mostrando que a utilização de água como um solvente em reações orgânicas apresentam numerosas vantagens em termo de eficiência de reação, preocupações ambientais e econômicas (BAKHERAD, 2013). Reddy e colaboradores (2008) relataram uma eficiente síntese para os derivados 2-alquínilquinolinas (**47**) através de uma reação de acoplamento cruzado catalisado por paládio entre o 2-cloroquinolina (**46**) e uma variedade de alquinos terminais, sendo utilizado 10% $\text{Pd/C-PPh}_3\text{-CuI}$ como catalisador e trietilamina como base em água a 80 °C (Esquema 12). A reação ocorreu bem com alquinos terminais hidrofílicos e hidrofóbicos, e não foram observadas reações colaterais significativas, tais como a formação de dímeros entre alquinos terminais ou hidrólise do 2-cloroquinolina (**46**) (REDDY *et al.*, 2008).



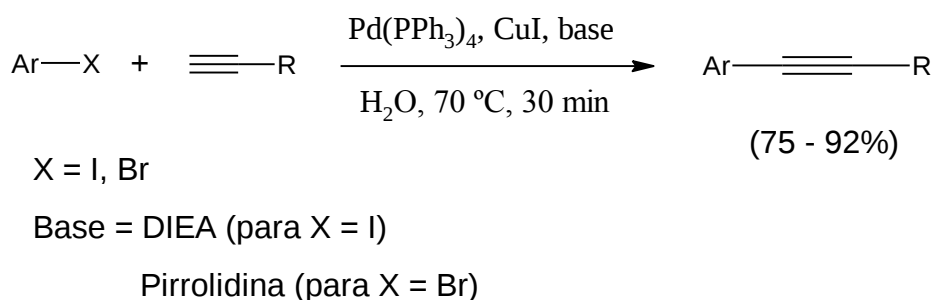
Esquema 12: Síntese dos derivados 2-alquinilquinolinas

Empregando essa metodologia, tentamos obter os derivados 2-hidroxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas (**45**) (Esquema 13). Inicialmente, foi utilizado o alquino terminal fenilacetileno, um complexo catalítico formado por 10% Pd/C-PPh₃-CuI, e trietilamina como base em água. A reação foi mantida em constante agitação a 80 °C e acompanhada por CCDA. Após 24 horas de reação foi observado que quase todo reagente inicial tinha sido consumido e formado um novo composto de R_f diferente. Investigando o composto isolado, foi visto que não se tratava um produto de acoplamento cruzado, mas sim de uma desalogenação, obtemos novamente a lausona (**12**). Repetindo a reação utilizando o carbonato de potássio (K₂CO₃) como base, obtemos o mesmo resultado.



Esquema 13: Tentativa de síntese dos derivados 2-hidroxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas

Bhattacharya e Sengupta (2004) mostraram o acoplamento entre alquino terminais e haletos de arila em água pura, sem quaisquer aditivos ou catalisadores de transferência de fase, sendo utilizado 0,5% molar de Pd(PPh₃)₄ como catalisador (Esquema 14). Este protocolo forneceu os produtos de acoplamento notavelmente rápido (30 minutos) com elevados rendimentos.



Esquema 14: Acoplamento entre alquino terminais e haletos de arila em água

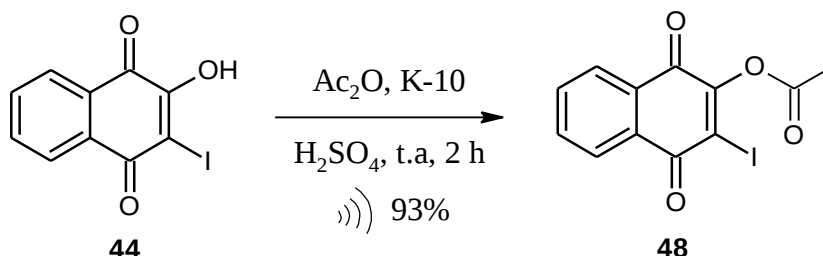
Baseando-se no procedimento descrito por Bhattacharya e Sengupta (2004), repetimos a reação com o fenilacetileno e o 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) utilizando água como o único solvente da reação, trietilamina, CuI e o complexo Pd(PPh₃)₄ como catalisador. A reação ficou sob vigorosa agitação a temperatura ambiente, sendo acompanhada por CCDA. Após 24 horas de reação não foi observado formação de algum composto novo, sendo assim, a temperatura foi aumentada para 70 °C. Entretanto, verificou-se que o reagente inicial manteve-se inalterado, mesmo após 48 horas. Outros catalisadores foram testados, tais como o Pd(PPh₃)₂Cl₂, PdCl₂.PPh₃, Pd(OAc)₂.PPh₃ e Pd(CH₃CN)₂Cl₂, mas não ocorreu a formação do produto desejado.

2.3.3 Síntese do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona

Devido ao insucesso da síntese do produto **45**, resolveu-se verificar se a proteção da hidroxila livre na forma de acetato da 3-iodolausona (**36**) resultaria em uma melhora na reação.

Para a reação de acetilação da 3-iodolausona (**44**) foi utilizado um procedimento eficiente descrito na literatura por De Oliveira e colaboradores (2014), que utiliza anidrido acético e argila montmorillonita K-10 em ultrassom. Na primeira tentativa a reação foi acompanhada por CCDA e observou-se que após 2 horas em ultrassom o reagente inicial (3-iodolausona) não foi totalmente consumido. A mistura reacional ficou sob as mesmas condições por mais algumas horas e mesmo assim, não foi observado evolução no consumo da 3-iodolausona. Diante disso, o produto acetilado (**48**) foi isolado, resultando em 35% de rendimento. Devido ao baixo

rendimento inicial, o procedimento reacional foi modificado com adição de ácido sulfúrico concentrado (gotas) para ativar a argila, melhorando assim, a catálise ácida (Esquema 15). Observou-se que após 2 horas todo reagente inicial foi consumido e o produto acetilado (**48**) foi isolado com ótimo rendimento, 93%.



Esquema 15: Síntese do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona

A formação do produto pode ser evidenciada na análise do espectro de infravermelho do composto **48** (p. 188), onde foi possível observar a ausência da deformação axial característica da ligação O-H presente no espectro do composto **44** (p. 187) e uma absorção forte em 1778 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação C=O de éster alifático.

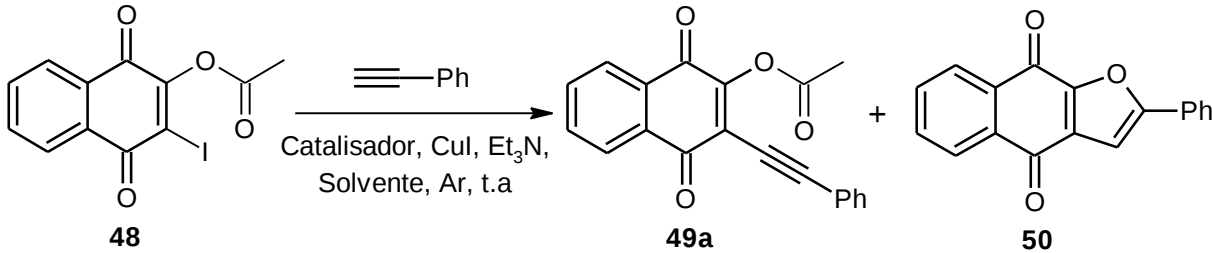
No espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, p. 189) foi observado um simpleto em δ 2,47 com integração para três hidrogênios referente aos hidrogênios do grupo metila em posição α a carbonila do éster, que são desblindados pelo campo anisotrópico do grupo carbonila. Ainda no espectro de RMN ^1H foram observados dois multipletos em δ 8,21 e δ 8,15 que correspondem aos hidrogênios aromáticos do carbono em posição *orto* às carbonilas da quinona, e outro multipletos em δ 7,78 que é referente aos hidrogênios em posição *meta*. No espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, p. 189) foram observados os sinais que caracterizam o composto. Além dos sinais referentes ao núcleo da naftoquinona, pôde-se visualizar um sinal em δ 166,5 atribuído à carbonila do éster e outro em δ 20,6 referente ao carbono metílico.

2.3.4 Síntese dos derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinona

Para obtenção dos derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinona (**49a-f**) a partir 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**48**) e alquinos terminais foi empregada a metodologia de acoplamento Sonogashira. Inicialmente, tentou-se preparar o

composto 2-acetoxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinona (**49a**) utilizando o reagente iodado e o alquino fenilacetileno em dimetilsulfóxido (DMSO), usando uma base nitrogenada (Et_3N) e CuI como co-catalisador da reação, além de um complexo catalítico de paládio, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, em atmosfera de argônio. A evolução da reação foi acompanhada por CCDA, onde se observou após 90 minutos o consumo total do reagente inicial (**48**) e a formação de vários compostos de R_f diferentes do composto iodado. O produto desejado (**49a**) foi obtido após isolamento por coluna cromatográfica de sílica gel em rendimento de 5%. Diante desse resultado, foram modificadas algumas condições reacionais. Inicialmente, trocamos o solvente, realizando o procedimento em tetraidrofurano (THF). Essa mudança aumentou o tempo reacional para 120 minutos, mas também aumentou o rendimento do produto de acoplamento para 38%. Além do produto desejado inicialmente, foi obtido em 7% de rendimento outro composto, possivelmente uma furanonaftoquinona (**50**) proveniente da ciclização intramolecular do 2-acetoxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinona (**49a**). Outros solventes foram testados e os resultados estão sumarizados na Tabela 1. A reação realizada na mistura de DMSO e DCM (1:1) reduziu a resinificação produzida nas condições anteriores e forneceu o produto de acoplamento (**49a**) em rendimento de 73% e a furanonaftoquinona (**50**) em 4%. Sabendo-se da importância do catalisador para formação do produto de acoplamento, o complexo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ foi utilizado nas mesmas condições reacionais, e observou-se a formação do produto no mesmo tempo, 120 minutos, mas com um rendimento de 57%. Outros catalisadores de paládio como o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e o PdCl_2 foram utilizados na reação de acoplamento, mas não forneceram o produto de interesse. Empregando-se agitação com ultrassom, o produto de acoplamento (**49a**) foi obtido em menor tempo reacional, 75 minutos, mas com rendimento de 62%.

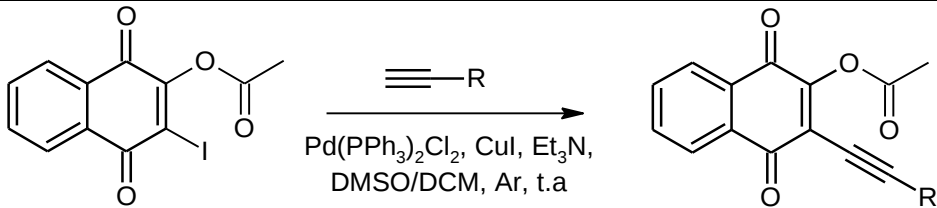
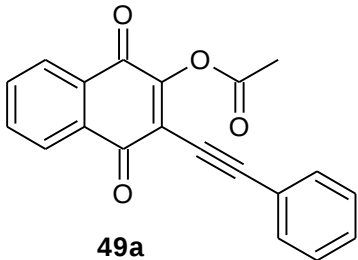
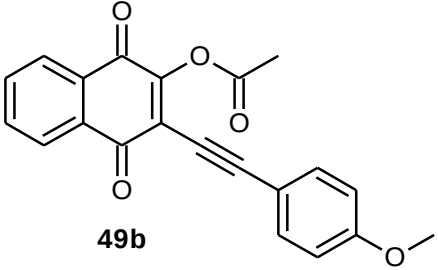
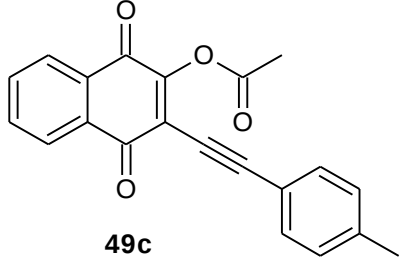
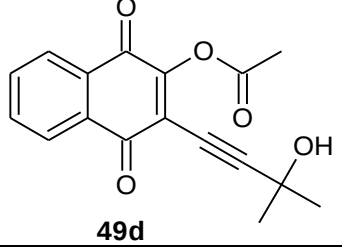
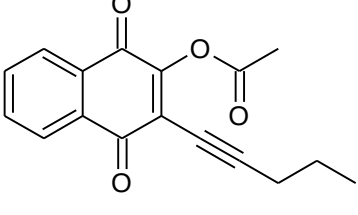
Tabela 1: Condições testadas para obtenção do composto **49a**

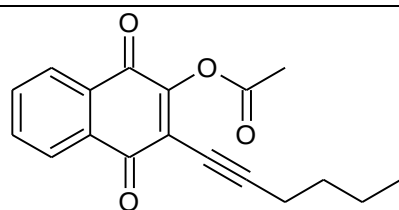
					
Entrada	Catalisador	Solvente	Tempo (min)	Rend. (%)	
				49a	50
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMSO	90	5	-
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	THF	120	38	7
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Et ₃ N	60	-	-
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	120	30	8
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	1,4-Dioxano	60	-	-
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	MeCN	60	50	15
7	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMSO / DCM	120	73	4
8	Pd(PPh ₃) ₄	DMSO / DCM	120	57	9
9	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	DMSO / DCM	300	-	-
10	PdCl ₂ /PPh ₃	DMSO / DCM	300	-	-
11*	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMSO / DCM	75	62	4

* Ultrassom

Devido as condições reacionais da entrada 7 na Tabela 1 apresentar melhor rendimento para formação do composto **49a**, este foi o método escolhido para ser utilizado na reação de acoplamento do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**48**) com os diversos alquinos terminais, sendo produzidos os derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinona (**49a-f**), todos com estruturas inéditas, conforme Tabela 2.

Tabela 2: Derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas

 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et₃N, DMSO/DCM, Ar, t.a			
48		49a-f	
R = Ph (a), 4-MeOC ₆ H ₄ (b), 4-MeC ₆ H ₄ (c), C(CH ₃) ₂ OH (d), CH ₂ CH ₂ CH ₃ (e), CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ (f).			
Produto	Rend. (%) [*]	Tempo (h)	P.F. (°C)
 49a	73	2	132 - 133
 49b	61	1	143 - 144
 49c	40	1	156 - 157
 49d	56	5	120 - 121
 49e	60	1	120 - 121

**49f**

53

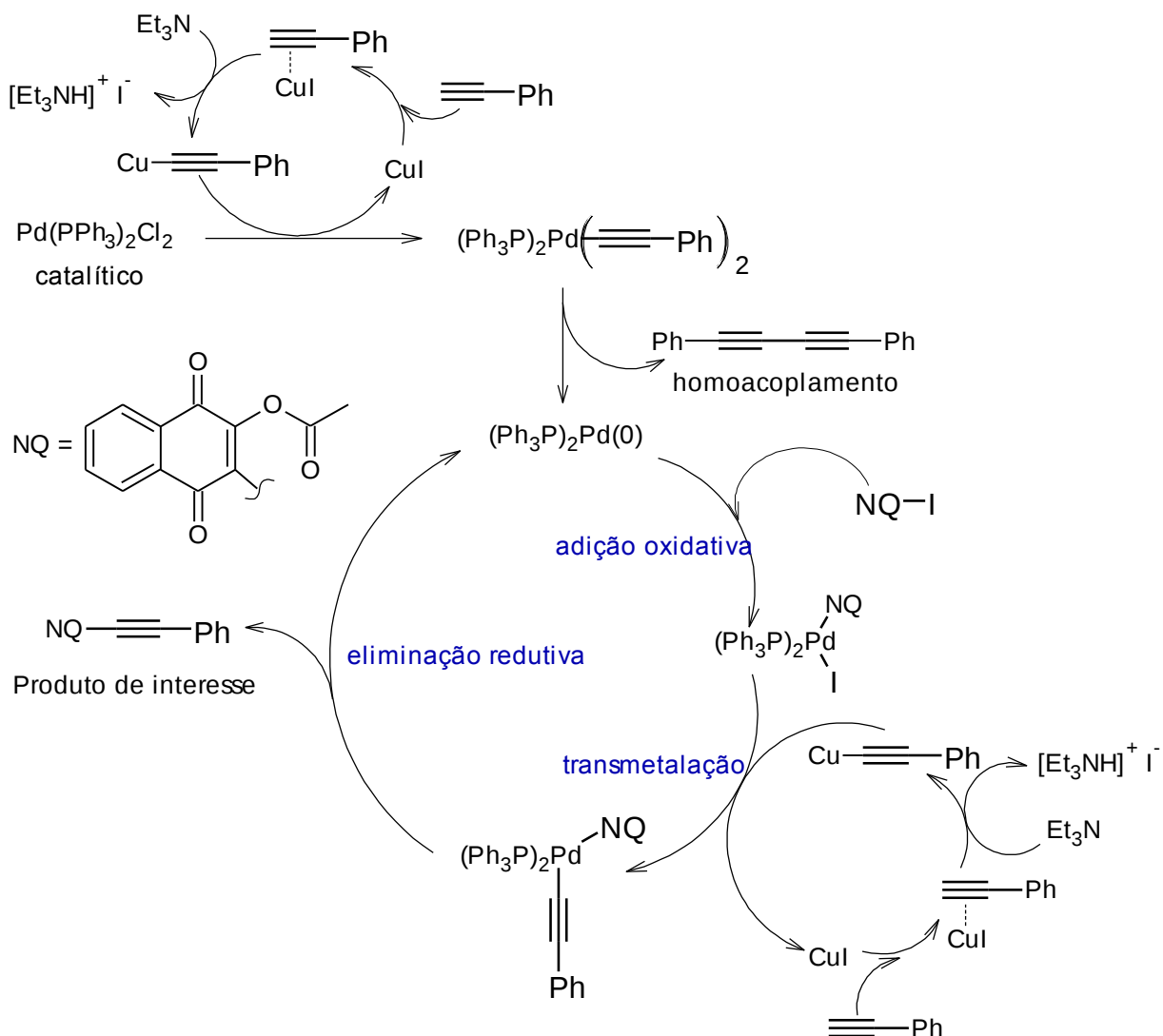
1

92 - 93

* Após isolamento em coluna cromatográfica

O mecanismo exato da reação de Sonogashira catalisada por paládio e co-catalisada por cobre ainda possui alguns pontos obscuros, mas é conhecido que o ciclo catalítico envolve basicamente uma seqüência de três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva (SONOGASHIRA, 2002).

Em conformidade com o Esquema 16, o complexo de paládio (II), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, se coordena com acetiletos que são formados no meio reacional a partir do alquino fenilacetileno, CuI , e uma base nitrogenada, trietilamina, ocorrendo assim a formação do complexo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}\equiv\text{C-Ph})_2$. Logo após, por reação de eliminação redutiva, o complexo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}\equiv\text{C-Ph})_2$ gera o complexo de paládio (0), $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, o componente ativo no ciclo catalítico. Neste processo também é formado um subproduto de homoacoplamento entre alquinos, o difenilbutadiino $\text{Ph-C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C-Ph}$. O complexo ativo, $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, sofre uma rápida adição oxidativa na presença do iodeto vinílico (NQ-I), resultando no complexo intermediário de paládio (II), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{NQI}$. Em seguida, ocorre a etapa de transmetalção, onde o intermediário $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{NQI}$, perde um íon iodeto (I^-) e se coordena com um acetileto do meio para forma o intermediário de paládio (II), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{NQ}(\text{C}\equiv\text{C-Ph})$. Por último, este complexo por reação de eliminação redutiva forma o produto de acoplamento desejado ($\text{NQ-C}\equiv\text{C-Ph}$), regenerando o complexo de paládio (0), $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, que dá início a um novo ciclo catalítico (CHEN; HONG; HOU, 2008; CHINCHILLA; NÁJERA, 2007; SONOGASHIRA, 2002; SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975).



Esquema 16: Ciclo catalítico da reação de Sonogashira

O espectro de infravermelho (Figura 13) do composto **49a** apresentou uma absorção característica de deformação axial da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ em 2202 cm^{-1} , onde a intensidade da banda se mostrou mais forte do que o esperado devido à conjugação com um grupo carbonila. Observou-se uma absorção forte em 1776 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ de éster, que foi movida para uma frequência mais alta devido ao efeito retirador de elétrons da quinona. Ainda foi possível observar uma absorção de intensidade forte em 1674 cm^{-1} atribuída a uma deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ da dicetona conjugada.

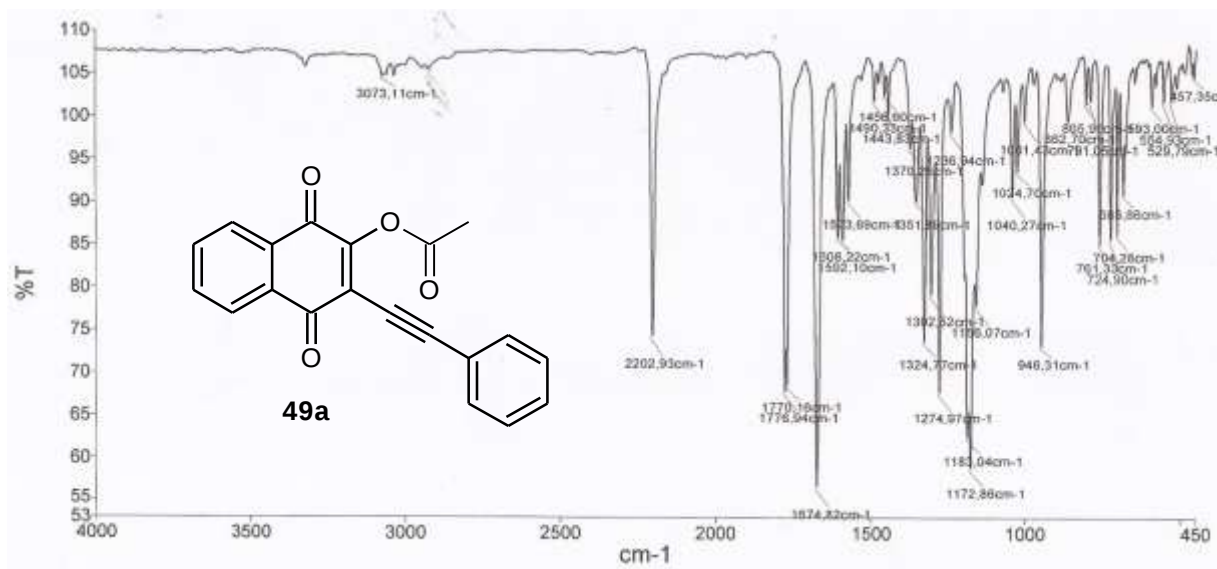


Figura 13: Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) do composto **49a**

O espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Figura 14) apresentou um simpleto em δ 2,45 (s, 3H) referente aos hidrogênios do grupo metila (H-2'') em posição α a carbonila do éster. Já na região de hidrogênios aromáticos foi observado um sinal em δ 8,16 e outro em δ 8,12 que correspondem aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posição *orto* (H-5 e H-8) aos grupos carbonila do anel quinona, e um sinal δ 7,77 atribuído aos hidrogênios em posição *meta* (H-6 e H-7) às carbonilas da quinona. Referentes aos hidrogênios da fenila foram observados dois sinais, um em δ 7,59 e outro em 7,39 atribuídos, respectivamente, aos hidrogênios *orto* (H-2'') e hidrogênios *meta* e *para* (H-3'' e H-4'').

MGS 51

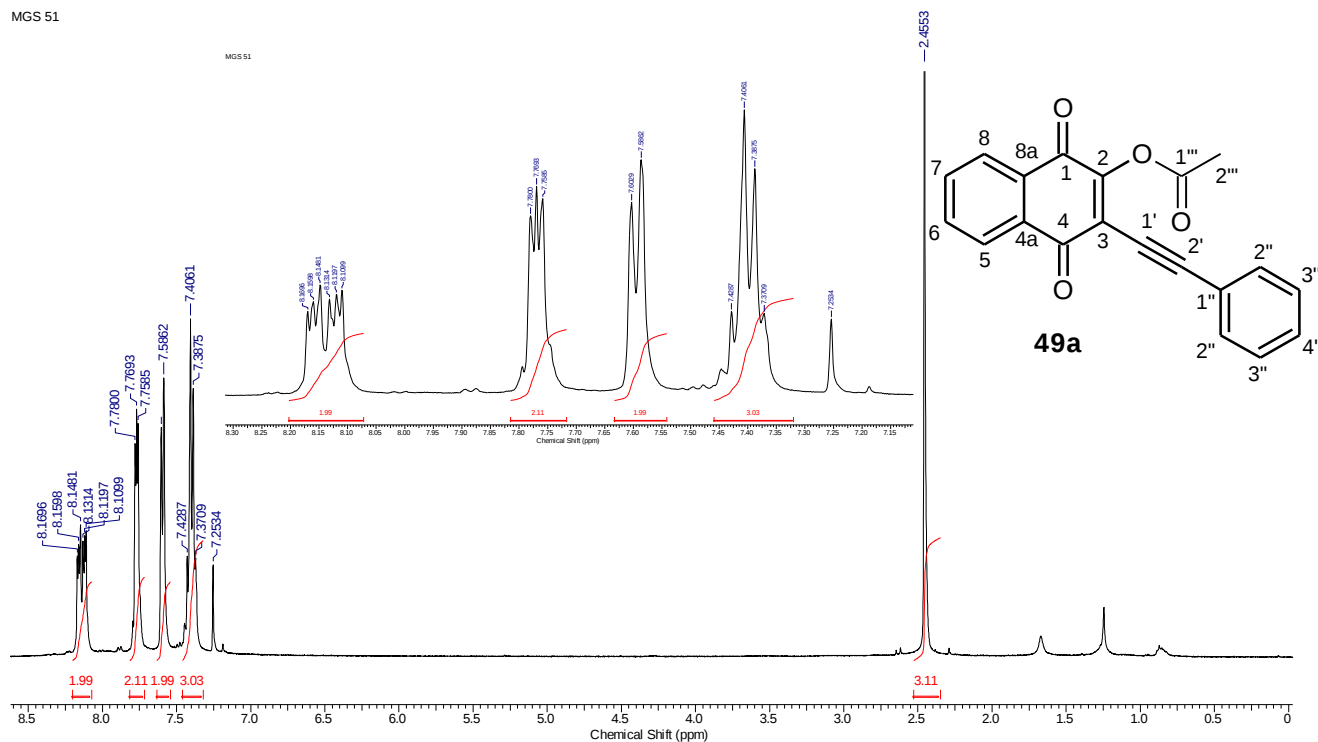


Figura 14: Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **49a**

Quanto à análise do espectro de RMN^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Figura 15), foi possível observar 18 sinais. Os sinais em δ 180,9 e δ 177,6 foram atribuídos aos carbonos C-1 e C-4, que é característico de carbonilas de cetonas conjugadas. O carbono carbonílico do éster (C-1'') mostrou sinal em δ 167,1 e o carbono do grupo metila em posição α a carbonila do éster (C-2'') em δ 20,4. Os sinais em δ 79,3 e 108,2 correspondem aos carbonos acetilênicos C-1' e C-2', respectivamente. Outros sinais que caracterizam o composto são mostrados na Figura 15.

MGS 51

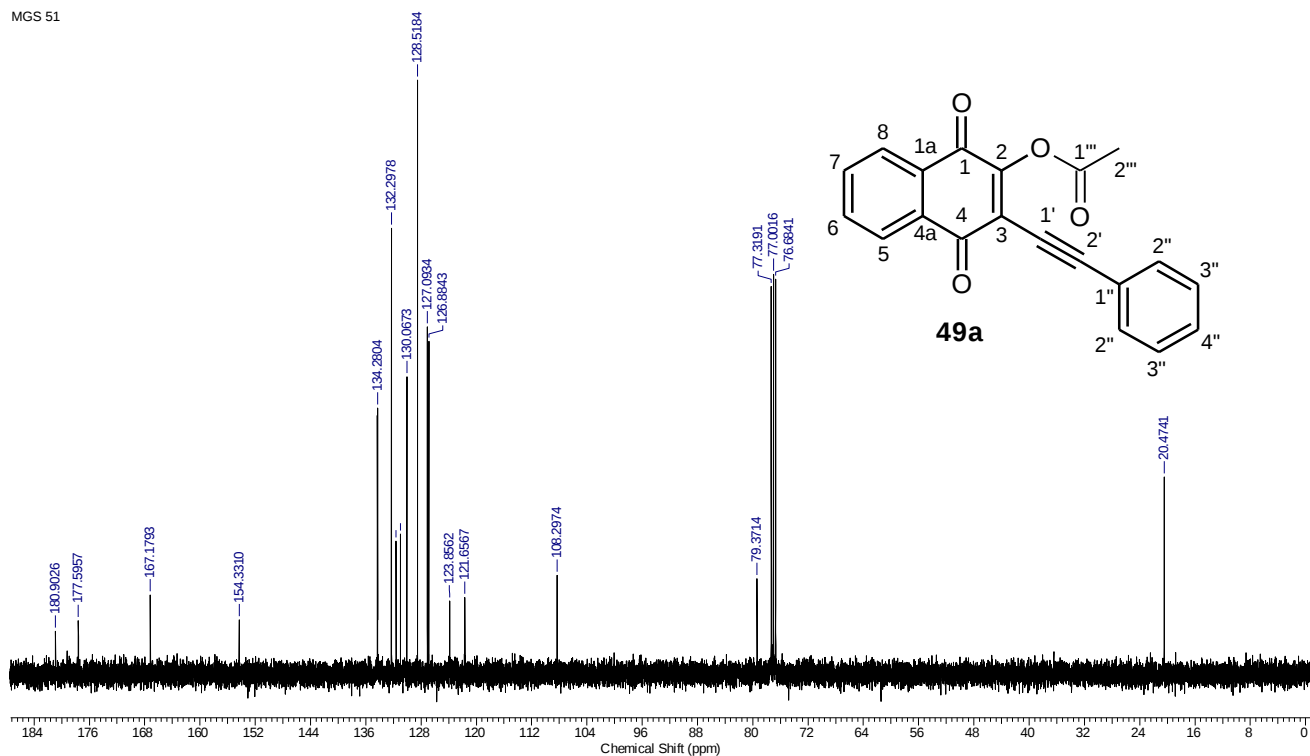
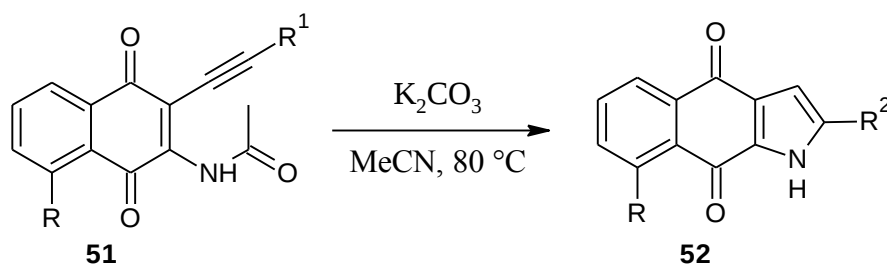


Figura 15: Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **49a**

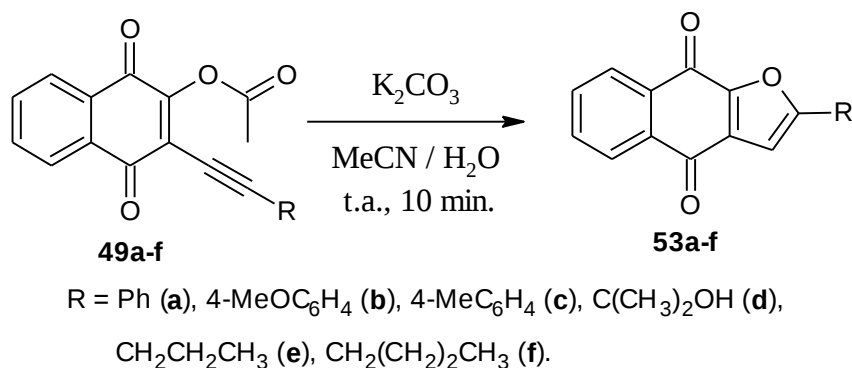
2.3.5 Síntese dos derivados furanonaftoquinonas

Shvartsberg e colaboradores (2012) descreveram uma rota sintética (Esquema 17) para obtenção de derivados benz[*f*]indol-4,9-dionas (**52**) a partir da ciclização intramolecular dos 3-acetilamino-2-alquínil-1,4-naftoquinonas (**51**) na presença de uma quantidade equimolar de K₂CO₃ em acetonitrila a 80 °C (SHVARTSBERG *et al.*, 2012).



Esquema 17: Síntese dos derivados benz[*f*]indol-4,9-dionas

Empregando a metodologia descrita anteriormente, os derivados furanonaftoquinonas (**53a-f**) foram sintetizados a partir da ciclização intramolecular dos derivados 2-acetoxi-3-alkinil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) com K_2CO_3 em acetonitrila/água e temperatura ambiente (Esquema 18). Nestas condições reacionais, os compostos com os anéis furânicos foram obtidos em 10 minutos em rendimentos bons que variaram entre 72 e 85% (Tabela 3).

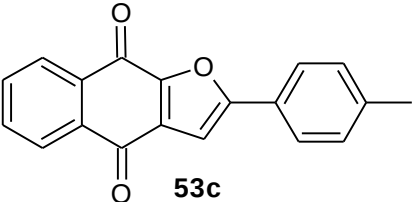
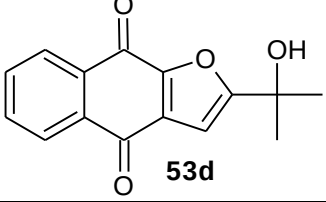
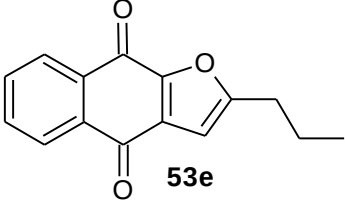
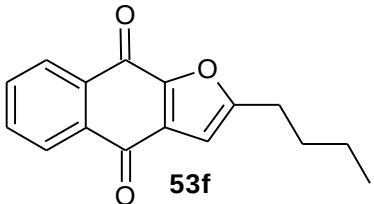


Esquema 18: Síntese dos derivados furanonaftoquinonas

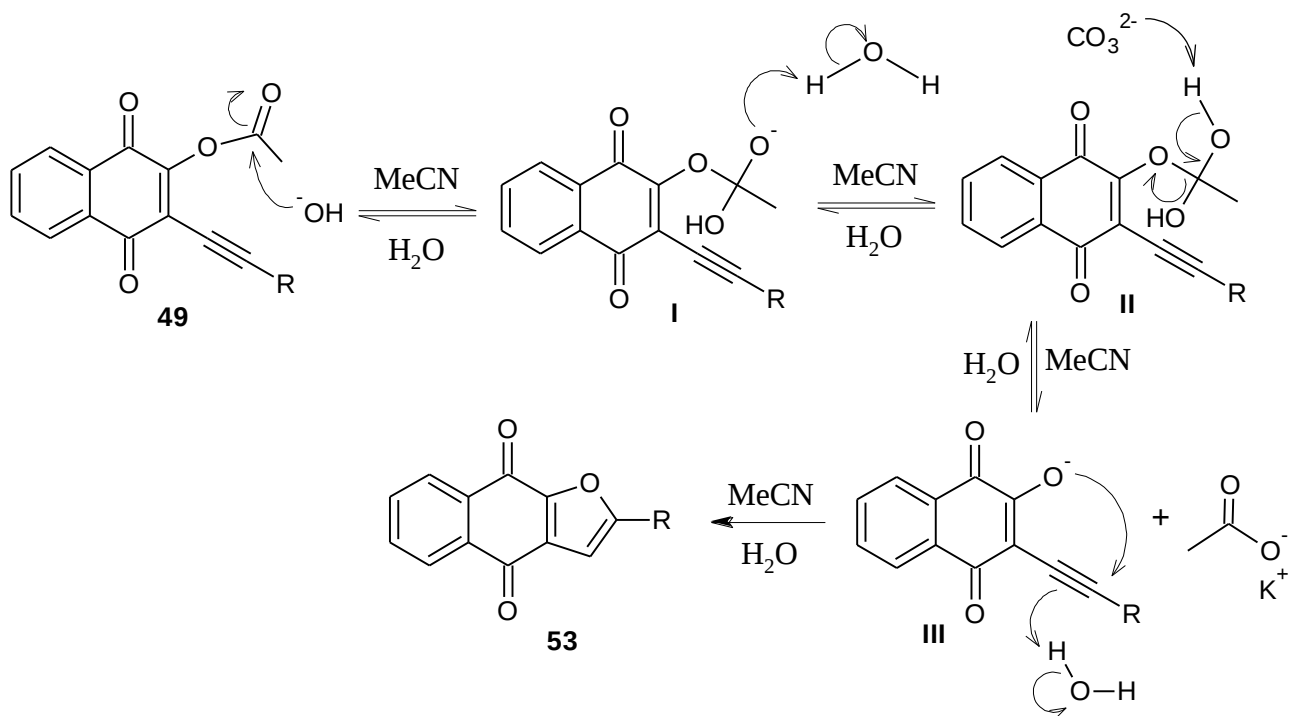
Os rendimentos e tempos reacionais dos derivados furanonaftoquinonas (**53a-f**) obtidos foram semelhantes, mostrando assim, de modo geral, que os variados substituintes alquínílicos não influenciaram na reatividade da ciclização.

Tabela 3: Derivados furanonaftoquinonas

Composto	Rend. (%)	P.F. (°C)
53a	80	220 - 221
53b	83	217 - 218

 53c	85	267 - 268
 53d	77	158 - 159
 53e	75	110 - 111
 53f	72	110 - 111

O mecanismo desta reação (Esquema 19) é iniciado por um ataque nucleofílico do íon hidróxido, proveniente da hidrólise do carbonato de potássio, ao grupo carbonila do éster (**49**), formando assim o intermediário tetraédrico aniônico (**I**), que logo após uma transferência de próton forma o intermediário **II**. A dissociação do intermediário tetraédrico **II** produz o intermediário aniônico **III** e, logo em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular para formar o composto de anel furânico (**53**). A ciclização intramolecular 5-endo-dig é favorável de ocorrer de acordo com as Regras de Baldwin (BALDWIN, 1976; GILMORE; ALABUGIN, 2011).



Esquema 19: Mecanismo para síntese dos derivados furanonaftoquinonas

Por meio das análises dos espectros de infravermelhos dos produtos formados nas reações, são observadas algumas evidências das desacetilações e ciclizações dos derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas. Utilizando como exemplo o espectro de infravermelho (KBr) do composto **53c** e, fazendo uma comparação com o espectro do composto inicial (**49c**), podemos observar a ausência da banda de absorção em 2202 cm⁻¹ característico de estiramento da ligação C≡C, e também da banda de absorção em 1778 cm⁻¹ característico de estiramento da ligação C=O do éster (Figura 16).

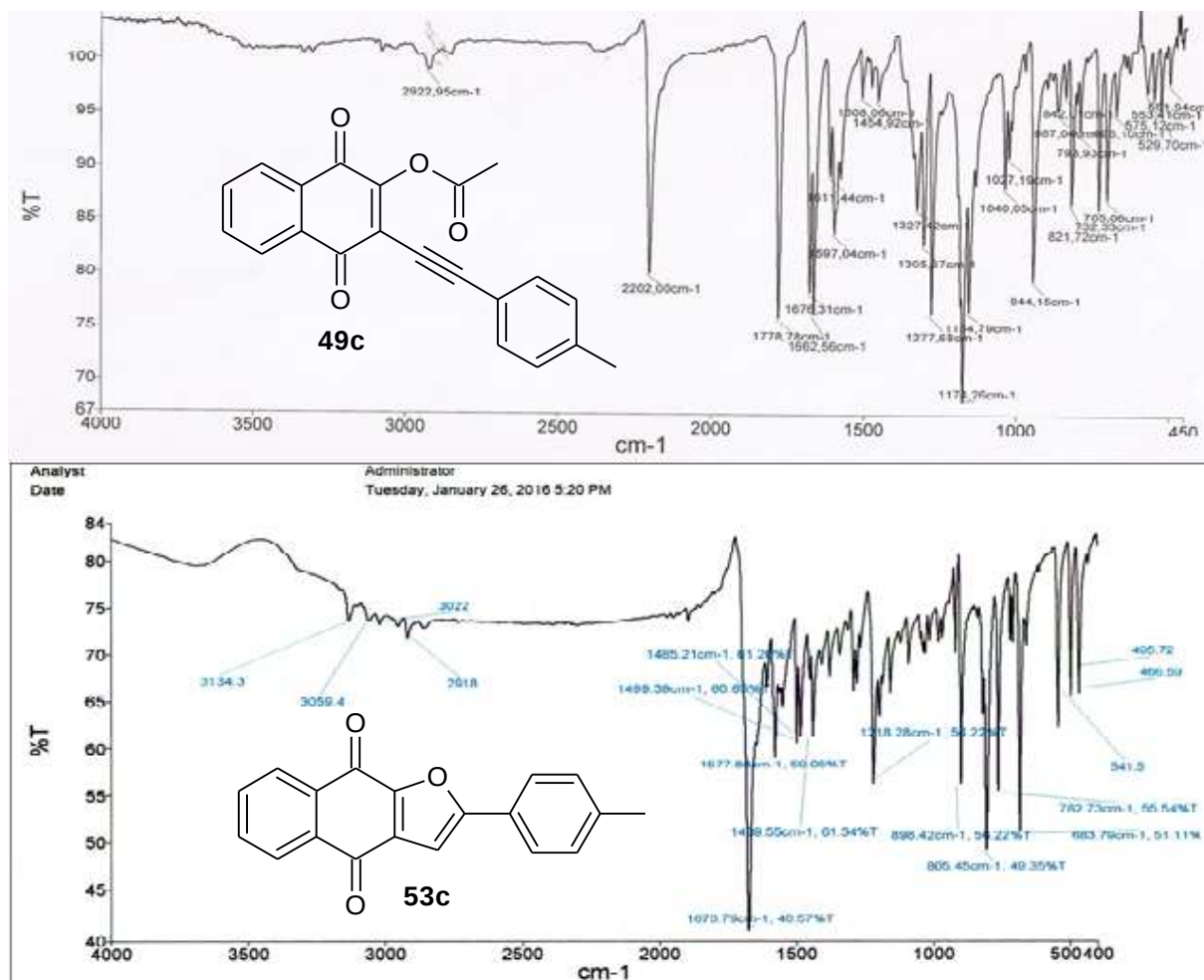


Figura 16: Espectros de infravermelho (KBr, cm⁻¹) dos compostos **49c** e **53c**

O espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, Figura 17) do composto **53c** mostrou-se coerente com estrutura da furanonaftoquinona. Além dos sinais dos hidrogênios do anel benzênico da naftoquinona e do substituinte *p*-metilbenzeno, que se encontram também no 2-acetoxi-3-(4-metilfeniletinil)-1,4-naftoquinona, é possível observar um simpleto em δ 6,98 com integração para um hidrogênio que é referente ao hidrogênio olefínico do anel furano. Já o espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, p. 206) apresentou 17 sinais. Podemos notar as ausências de alguns sinais que evidenciam a desacetilação e ciclização do composto **49c**, como da carbonila (δ 167,2) e do carbono metílico (δ 20,5) do grupo acetila, como também dos carbonos acetilênicos.

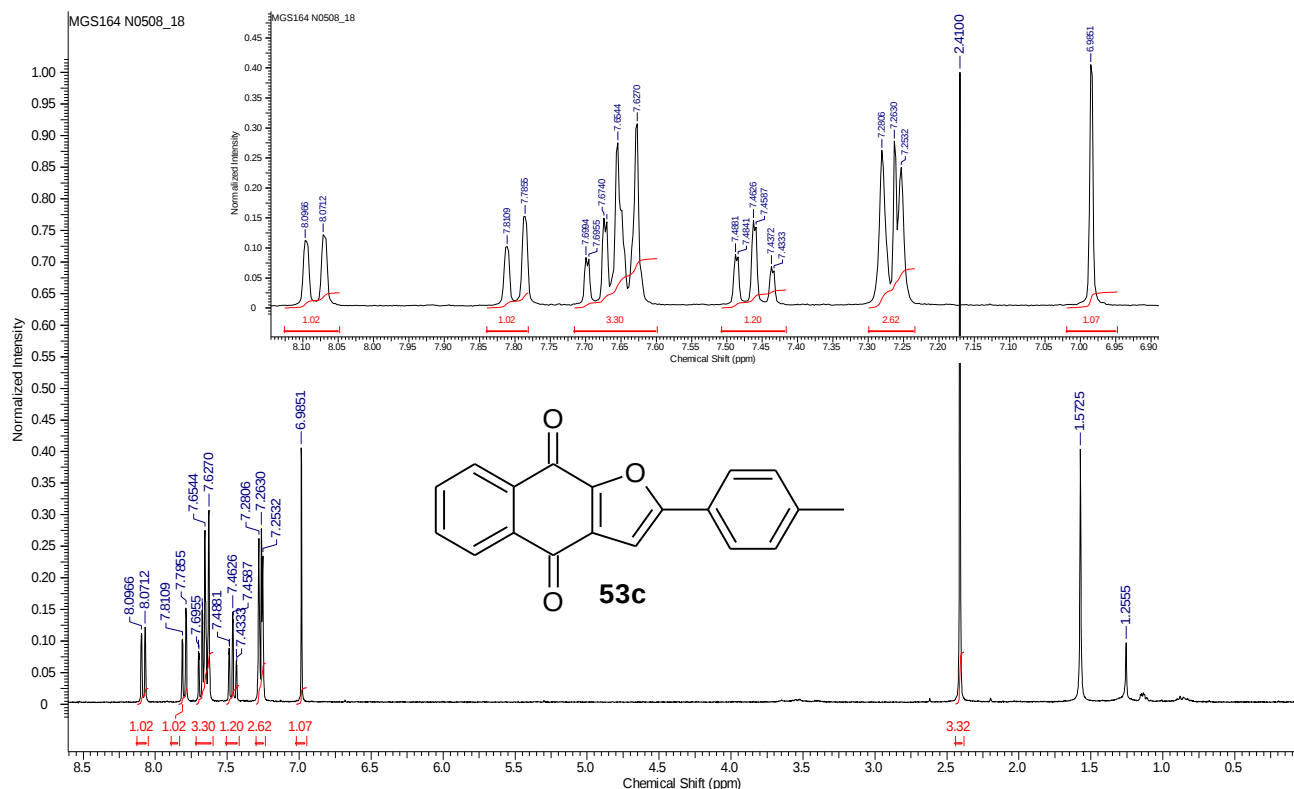


Figura 17: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **53c**

As estruturas químicas desses compostos furânicos já foram descritas na literatura. Mas em relação à atividade biológica, somente o composto **53d**, que pode ser encontrado em plantas da espécie *Avicennia marina* (JAIN *et al.*, 2014), possui avaliação da atividade antitumoral, especificamente em linhagem de células de câncer de ovário humano (WILLIAMS *et al.*, 2006). O composto **53a** possui estudo quanto à atividade antioxidante e citotoxicidade em *Artemia salina* (BERGHOT *et al.*, 2014) e o **53f** avaliação da atividade antimalárica (DURAN-LENGUA *et al.*, 2014). Já os compostos **53b**, **53c** e **53e** não são relatados qualquer tipo de atividade biológica. Vale ressaltar que nenhuma das furanonaftoquinonas sintetizadas neste trabalho teve anteriormente um estudo quanto a sua citotoxicidade em linhagens de células de glioblastomas, demonstrando assim, originalidade dos compostos na quimioteca frente à atividade biológica desejada.

2.3.6 Avaliação do potencial citotóxico em células de glioblastomas

Este estudo foi realizado em colaboração com o grupo de pesquisa da professora Magna Suzana Alexandre Moreira do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – UFAL.

Os derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) e os furanonaftoquinonas (**53a-f**) tiveram suas citotoxicidades testadas frente às linhagens de glioblastomas, GBM02, GBM95 e A172 *in vitro* através do método MTT, que consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-*H*-brometo de tetrazólio (MTT) para formazan, pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável, permitindo dessa maneira, quantificar a porcentagem de células vivas (MOSMANN, 1983).

Os compostos **48**, **49b**, **49c**, **49d**, **49e**, **49f**, **53a**, **53b**, **53e** e **53f** apresentaram efeito inibitório do crescimento da linhagem GBM02, nos tempos de 24, 48 e 72 horas após os tratamentos. O **49a** apresentou esse efeito nos tempos de 48 e 72 horas. O derivado **53b** inibiu a proliferação da linhagem GBM02 nos tempos de 24 e 48 horas e o **53c**, somente no tempo de 72 horas (Tabela 4). A temozolamida (TMZ), nas concentrações testadas, não apresentou atividade inibitória sobre o crescimento de nenhuma das três linhagens de glioblastomas.

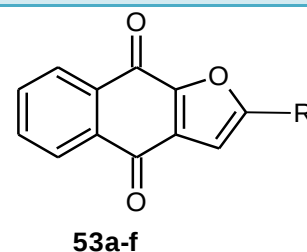
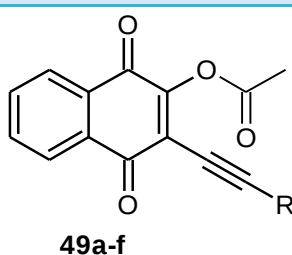
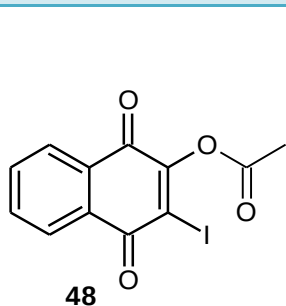
Todos compostos 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) apresentaram atividade contra a linhagem GBM02. Os derivados **49a**, **49b** e **49c**, que possuem os substituintes fenila, apresentaram elevadas citotoxicidades, com valores de CI_{50} entre 0,2 e 0,4 μ M. As CI_{50} no tempo de 48 e 72 horas desses compostos foram muito menores do que no tempo de 24 horas, demonstrando que o aumento do tempo de contato intensificou o efeito citotóxico. Foi observado que grupos doadores de elétrons, como metóxi (**49b**) e metil (**49c**), em posição *para* a fenila, não influenciaram em suas citotoxicidades.

No entanto, os compostos furanonaftoquinonas **53a**, **53b** e **53c** obtidos a partir dos 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas **49a**, **49b** e **49c**, respectivamente, apresentaram uma significativa diminuição do potencial citotóxico. Mostrando assim, no geral, que a estrutura ciclizada mostra menor atividade citotóxica do que seu

precursor sintético. Entretanto, todos os derivados furanonaftoquinonas mostraram consideráveis citotoxicidades frente à linhagem de glioblastoma GBM02. Os furanonaftoquinonas **53e** e **53f**, que possuem os substituintes propil e butil no carbono C-2, respectivamente, apresentaram os melhores Cl_{50} dos compostos furânicos.

Tabela 4: Efeito dos derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas sobre a viabilidade de glioblastomas da linhagem GBM02 no ensaio de MTT.

Tratamento	24 horas		48 horas		72 horas	
	Cl_{50}	Emáx	Cl_{50}	Emáx	Cl_{50}	Emáx
	($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	(% $\pm E.P.M.$) ^{aa}	($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	(% $\pm E.P.M.$) ^{aa}	($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	(% $\pm E.P.M.$) ^{aa}
TMZ	>100	NT	>100	NT	>100	NT
48	>100	42,5 $\pm$ 6,5**	>100	48,3 $\pm$ 3,1**	84,0 $\pm$ 5,0	56,2 $\pm$ 3,2**
49a	>100	NT	0,2 $\pm$ 0,1	57,7 $\pm$ 3,3**	0,3 $\pm$ 0,1	68,2 $\pm$ 2,4***
49b	>100	42,6 $\pm$ 2,6*	0,3 $\pm$ 0,1	63,2 $\pm$ 4,8**	0,3 $\pm$ 0,03	71,8 $\pm$ 1,5***
49c	>100	37,3 $\pm$ 2,6*	0,4 $\pm$ 0,01	61,2 $\pm$ 0,4**	0,4 $\pm$ 0,01	73,9 $\pm$ 0,8***
49d	92,0 $\pm$ 6,2	53,9 $\pm$ 13,3**	64,5 $\pm$ 3,3	77,4 $\pm$ 3,6***	68,3 $\pm$ 1,7	82,7 $\pm$ 1,8***
49e	>100	49,7 $\pm$ 1,8**	>100	49,3 $\pm$ 3,3**	77,6 $\pm$ 6,0	63,4 $\pm$ 6,2***
49f	>100	29,8 $\pm$ 8,4*	85,0 $\pm$ 7,3	55,4 $\pm$ 4,5**	59,0 $\pm$ 4,0	71,2 $\pm$ 2,5***
53a	68,0 $\pm$ 1,2	74,3 $\pm$ 1,7***	58,7 $\pm$ 3,3	82,5 $\pm$ 1,2***	65,4 $\pm$ 0,4	85,9 $\pm$ 0,3***
53b	>100	30,1 $\pm$ 1,1*	>100	38,7 $\pm$ 5,3*	>100	NT
53c	>100	NT	>100	NT	>100	26,7 $\pm$ 4,3*
53d	61,5 $\pm$ 2,0	79,0 $\pm$ 0,3***	39,8 $\pm$ 3,0	80,4 $\pm$ 1,0***	63,7 $\pm$ 0,8	86,0 $\pm$ 0,7***
53e	32,9 $\pm$ 7,0	82,4 $\pm$ 0,4***	8,7 $\pm$ 0,8	83,7 $\pm$ 1,6***	19,7 $\pm$ 8,0	89,2 $\pm$ 0,5***
53f	63,6 $\pm$ 2,6	69,8 $\pm$ 0,1***	17,8 $\pm$ 6,8	78,3 $\pm$ 1,1***	26,1 $\pm$ 4,4	86,9 $\pm$ 0,4***



R = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c),
C(CH₃)₂OH (d), CH₂CH₂CH₃ (e), CH₂(CH₂)₂CH₃ (f).

Os resultados referem-se a: ^aConcentração inibitória de 50% calculada através de curvas concentração-resposta.
^{aa}Média $\pm$ erro padrão da média do efeito máximo em triplicatas de um experimento representativo. *p<0,05
p<0,01 *p<0,001 em relação ao grupo DMSO. NT: Substância não apresenta atividade.

Ao avaliar o efeito inibitório dos compostos frente ao crescimento da linhagem GBM95, pode-se observar que os derivados **49a**, **49b**, **49c**, **49d**, **49e**, **49f**, **53a**, **53d**, **53e** e **53f** inibiram a proliferação celular nos tempos de 24, 48 e 72 horas. O composto **48** apresentou esse efeito somente no tempo de 72 horas e o **53b**, no de 24 horas (Tabela 5). Os derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) apresentaram, no geral, CI_{50} semelhantes entre si frente à linhagem GBM95, demonstrando assim, a não influência dos diferentes substituintes. Já entre os derivados furânicos, o **53e** se destacou apresentando menor CI_{50} da série. O **53c** não apresentou atividade citotóxica.

Tabela 5: Efeito dos derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas sobre a viabilidade de glioblastomas da linhagem GBM95 no ensaio de MTT.

Tratamento	24 horas		48 horas		72 horas	
	CI_{50}	$Emáx$	CI_{50}	$Emáx$	CI_{50}	$Emáx$
	($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	(% $\pm E.P.M.$) ^{aa}	($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	(% $\pm E.P.M.$) ^{aa}	($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	(% $\pm E.P.M.$) ^{aa}
TMZ	>100	NT	>100	NT	>100	NT
48	>100	NT	>100	NT	>100	41,3 $\pm$ 3,9**
49a	>100	32,8 $\pm$ 12,6**	>100	43,1 $\pm$ 3,8**	84,3 $\pm$ 2,4	59,3 $\pm$ 1,4**
49b	64,7 $\pm$ 5,3	77,0 $\pm$ 1,5***	78,3 $\pm$ 14,5	59,1 $\pm$ 5,0**	72,3 $\pm$ 7,9	68,3 $\pm$ 2,0***
49c	>100	43,9 $\pm$ 10,5**	>100	39,0 $\pm$ 0,9**	62,9 $\pm$ 5,8	70,9 $\pm$ 2,8***
49d	65,8 $\pm$ 2,7	83,1 $\pm$ 0,3***	67,4 $\pm$ 4,2	76,3 $\pm$ 0,3***	66,6 $\pm$ 3,3	74,5 $\pm$ 0,4***
49e	>100	43,0 $\pm$ 10,7**	89,0 $\pm$ 0,9	56,4 $\pm$ 0,5**	35,0 $\pm$ 5,0	80,8 $\pm$ 1,3***
49f	>100	42,1 $\pm$ 1,9**	82,1 $\pm$ 4,0	60,2 $\pm$ 1,9**	58,7 $\pm$ 5,1	74,1 $\pm$ 2,7***
53a	64,7 $\pm$ 9,5	75,3 $\pm$ 2,1***	70,1 $\pm$ 2,8	75,1 $\pm$ 0,3***	7,6 $\pm$ 1,0	72,4 $\pm$ 0,1***
53b	>100	31,4 $\pm$ 5,9*	>100	NT	>100	NT
53c	>100	NT	>100	NT	>100	NT
53d	63,8 $\pm$ 2,1	81,7 $\pm$ 0,4***	7,4 $\pm$ 1,2	78,1 $\pm$ 0,7***	63,0 $\pm$ 2,2	75,0 $\pm$ 0,6***
53e	16,5 $\pm$ 12,8	84,7 $\pm$ 0,5***	6,6 $\pm$ 1,3	83,0 $\pm$ 0,6***	6,5 $\pm$ 0,9	80,8 $\pm$ 1,8***
53f	>100	48,0 $\pm$ 4,6**	59,3 $\pm$ 7,5	76,1 $\pm$ 1,8***	67,0 $\pm$ 3,2	74,6 $\pm$ 0,5***

Os resultados referem-se a: ^aConcentração inibitória de 50% calculada através de curvas concentração-resposta.

^{aa}Média $\pm$ erro padrão da média do efeito máximo em triplicatas de um experimento representativo. *p<0,05

p<0,01 *p<0,001 em relação ao grupo DMSO. NT: Substância não apresenta atividade.

Os derivados **48**, **49a**, **49b**, **49c**, **49e**, **49f**, **53b**, **53d**, **53e** e **53f** inibiram significativamente o crescimento da linhagem A172 nos tempos de 24, 48 e 72 horas

após os tratamentos. Os derivados **53a** e **49d** apresentaram esse efeito nos tempos de 48 e 72 horas e o **53c**, somente no de 24 horas (Tabela 6). Todos os compostos apresentaram atividade citotóxica. Os derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas **49a**, **49b** e **49c** destacaram-se, demonstraram elevadas citotoxicidades, com valores CI_{50} na faixa 0,3 μM . Na série das furanonaftoquinonas, os derivados **53e** e **53f** apresentaram os melhores desempenhos na atividade citotóxica.

Tabela 6: Efeito dos derivados 2-acetoxi-3-alquil-1,4-naftoquinonas e os furanonaftoquinonas sobre a viabilidade de glioblastomas da linhagem A172 no ensaio de MTT.

Tratamento	24 horas		48 horas		72 horas	
	CI_{50} ($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	Emáx (% $\pm E.P.M.$) ^{aa}	CI_{50} ($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	Emáx (% $\pm E.P.M.$) ^{aa}	CI_{50} ($\mu M \pm E.P.M.$) ^a	Emáx (% $\pm E.P.M.$) ^{aa}
TMZ	>100	NT	>100	NT	>100	NT
48	39,6 $\pm$ 28,8	55,0 $\pm$ 5,2**	93,7 $\pm$ 5,0	50,5 $\pm$ 1,7**	>100	44,5 $\pm$ 2,8**
49a	0,4 $\pm$ 0,2	58,4 $\pm$ 8,6**	0,25 $\pm$ 0,10	62,2 $\pm$ 1,3**	0,3 $\pm$ 0,1	74,6 $\pm$ 2,6***
49b	1,0 $\pm$ 0,7	57,3 $\pm$ 2,4**	0,4 $\pm$ 0,1	69,7 $\pm$ 7,4***	0,3 $\pm$ 0,1	76,8 $\pm$ 1,1***
49c	0,3 $\pm$ 0,1	55,8 $\pm$ 7,3**	0,3 $\pm$ 0,1	69,7 $\pm$ 7,2***	0,3 $\pm$ 0,1	72,4 $\pm$ 3,0***
49d	>100	NT	73,3 $\pm$ 0,9	76,2 $\pm$ 0,3***	72,5 $\pm$ 2,5	82,7 $\pm$ 0,2***
49e	54,5 $\pm$ 7,7	69,4 $\pm$ 1,1***	>100	33,7 $\pm$ 2,9*	72,9 $\pm$ 5,8	67,3 $\pm$ 1,9***
49f	>100	49,5 $\pm$ 0,3**	>100	34,2 $\pm$ 8,8*	62,8 $\pm$ 3,8	75,7 $\pm$ 1,3***
53a	>100	NT	7,1 $\pm$ 0,2	77,5 $\pm$ 0,9***	51,8 $\pm$ 7,2	81,9 $\pm$ 0,5***
53b	91,1 $\pm$ 6,1	53,4 $\pm$ 6,6**	>100	40,1 $\pm$ 5,0**	>100	36,2 $\pm$ 7,5*
53c	57,9 $\pm$ 4,3	81,2 $\pm$ 0,5***	>100	NT	>100	NT
53d	39,0 $\pm$ 12,7	79,0 $\pm$ 0,3***	76,9 $\pm$ 1,3	76,7 $\pm$ 0,4***	71,9 $\pm$ 1,3	82,6 $\pm$ 0,3***
53e	8,2 $\pm$ 0,3	83,4 $\pm$ 0,3***	24,7 $\pm$ 1,0	79,2 $\pm$ 1,8***	7,0 $\pm$ 0,2	84,8 $\pm$ 0,2***
53f	9,0 $\pm$ 0,6	80,3 $\pm$ 0,3***	6,7 $\pm$ 0,5	79,7 $\pm$ 0,9***	9,1 $\pm$ 0,2	83,5 $\pm$ 1,1***

Os resultados referem-se a: ^aConcentração inibitória de 50% calculada através de curvas concentração-resposta.

^{aa}Média $\pm$ erro padrão da média do efeito máximo em triplicatas de um experimento representativo. *p<0,05

p<0,01 *p<0,001 em relação ao grupo DMSO. NT: Substância não apresenta atividade.

Os compostos **49a**, **49b** e **49c** se destacaram dentre as substâncias analisadas por apresentarem menor CI_{50} para as três linhagens celulares de glioblastomas testadas, resultados estes significativos para dar continuidade nos estudos de citotoxicidade. Avaliar os efeitos citotóxicos dos compostos sobre a proliferação de células não tumorais, a atividade hemolítica e estudo do mecanismo

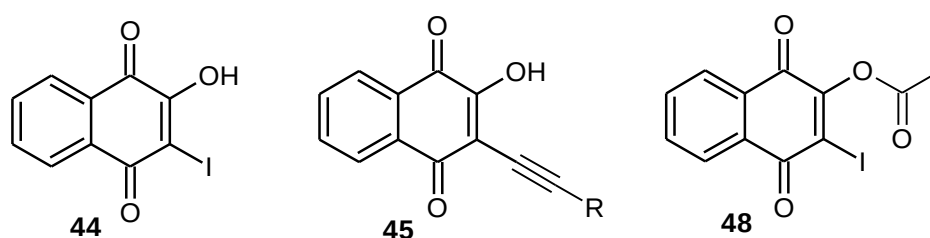
de ação são necessários para um melhor entendimento do efeito citotóxico de cada amostra e para determinação de seu potencial como um futuro agente antitumoral.

2.4 Considerações finais

O composto 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**) foi obtido com rendimento de 98% a partir da lausona (**12**) em uma solução aquosa de $KICl_2$.

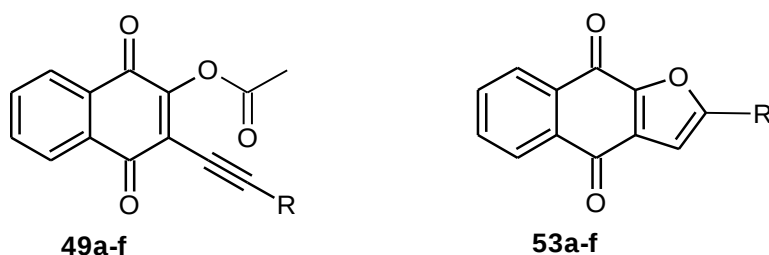
Não foi possível sintetizar os derivados 2-hidroxi-3-alkinil-1,4-naftoquinonas (**45**) através do acoplamento cruzado entre o 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona e alquinos terminais. As condições reacionais empregadas levaram a uma desalogenação do reagente inicial ou não alteração do mesmo.

O composto 2-acetoxil-1,4-naftoquinona (**48**) foi sintetizado com rendimento de 93%.



Os derivados 2-acetoxi-3-alkinil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**), inéditos na literatura, foram sintetizados em rendimentos que variaram de 40 a 73% a partir do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**48**) e alquinos terminais empregando a metodologia de acoplamento Sonogashira.

Os derivados furanonaftoquinonas (**53a-f**) foram sintetizados a partir da ciclização intramolecular dos derivados 2-acetoxi-3-alkinil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) com rendimentos bons que variaram de 72 a 85%.



R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**),
C(CH₃)₂OH (**d**), CH₂CH₂CH₃ (**e**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**f**).

Os derivados 2-acetoxi-3-alkinil-1,4-naftoquinonas (**49a-f**) e os furanonaftoquinonas (**53a-f**) apresentaram efeito inibitório do crescimento frente às

linhagens de glioblastomas, GBM02, GBM95 e A172, o que os caracterizam potentes agentes citotóxicos. Os compostos **49a**, **49b** e **49c** se destacaram dentre as substâncias analisadas por apresentarem menor CI_{50} para as três linhagens celulares de glioblastomas testadas, resultados estes significativos para dar continuidade nos estudos de citotoxicidade.

3 SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE NOVOS DERIVADOS 2-[2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ALQUILAMINO]-1,4-NAFTOQUINONAS

3.1 Introdução

3.1.1 Heterocíclicos triazólicos e sua importância farmacológica

Os compostos heterocíclicos são encontrados amplamente na natureza, sendo suas funções de fundamental importância nos processos biológicos dos organismos vivos. Nos últimos anos, os compostos heterocíclicos tem atraído grande interesse pelos pesquisadores devido as suas propriedades farmacológicas (WAHI; SINGH, 2011). Podemos encontrar um grande número desses compostos (Figura 18) sendo consumidos mundialmente como drogas para diversas atividades farmacológicas: antifúngica (fluconazol, **54**), antitumoral (carbamato de fluorouracila, **55**), anti-inflamatória e analgésica (dipirona, **56**), antiprotozoária (metronidazol, **57**) e antimicrobiana (benzilpenicilina, **58**).

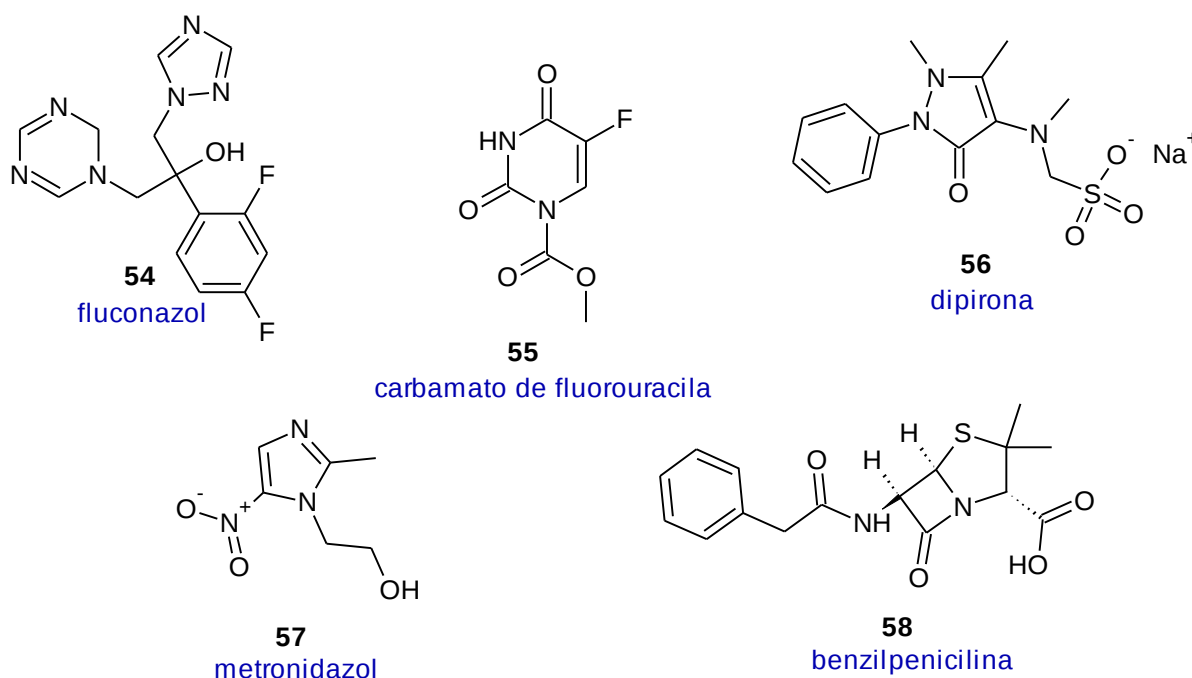


Figura 18: Fármacos com estruturas heterocíclicas

Dentro da classe dos compostos heterocíclicos se encontram os triazóis, compostos que possuem três átomos de nitrogênios dispostos em um anel de cinco membros aromático. Os triazóis e seus derivados possuem uma grande importância

na química medicinal e durante as últimas décadas, uma atenção considerável tem sido dedicada à síntese de derivados triazólicos, devido ao sua facilidade de obtenção e amplo espectro de atividades biológicas, tais como anticonvulsivante, antidepressivo, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, anticancerígena, entre outras (SIDDIQUI *et al.*, 2011; SINGHAL *et al.*, 2011).

O anel triazólico funciona como um bioisótero do grupo amida por apresentar propriedades físico-químicas semelhantes, capazes de exibir propriedades biológicas similares. Na Figura 19 podemos visualizar algumas características semelhantes entre a estrutura do anel triazólico e o grupo amida. Em contraste, o núcleo 1,2,3-triazol é estável contra a hidrólise ácida e básica, bem como contra condições oxidativas e redutivas, refletindo uma resistência a degradação metabólica (LAURIA *et al.*, 2014).

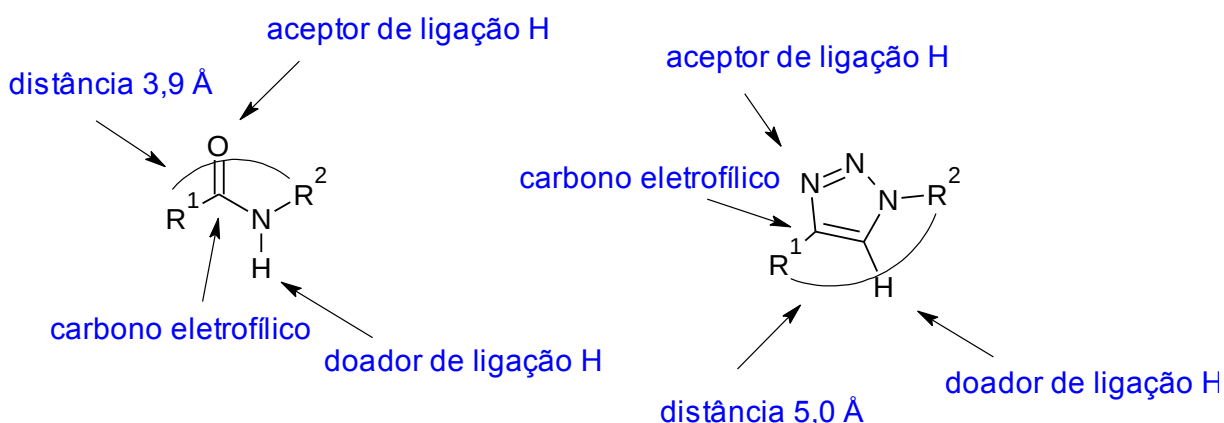


Figura 19: Similaridade estutural entre o anel triazólico e o grupo amida (LAURIA *et al.*, 2014).

3.1.1.1 Atividade anticâncer

O câncer é a segunda causa de morte no Brasil e na maioria dos países desenvolvidos atualmente, perdendo apenas para doenças cardiovasculares. É caracterizada pelo crescimento descontrolado e disseminação de células anormais. A alta taxa de mortalidade causada por este grupo de doenças é uma indicação da eficiência limitada das terapias atuais, incluindo a radiação, quimioterapia e cirurgia. Por conseguinte, o desenvolvimento de novos agentes anticâncer é um foco

importante para os pesquisadores de todo o mundo, despertando assim, o interesse na busca de drogas mais eficazes e menos tóxicas (KHAZIR *et al.*, 2014).

Recentemente, Khazir e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de compostos 1,2,3-triazóis derivados da coronopilina e avaliaram a sua citotoxicidade contra um painel de seis linhagens de células cancerígenas humanas, PC-3 (próstata), THP-1 (leucemia), HCT-15 (cólon), HeLa (cervical), A-549 (pulmão) e MCF-7 (mama). Embora muitos compostos exibiram significativa atividade anticancer, o composto **59** (Figura 20), apresentou ser o análogo mais promissor nesta série com valores de IC_{50} de 3,1 μ M na linhagem de célula PC-3 (KHAZIR *et al.*, 2014).

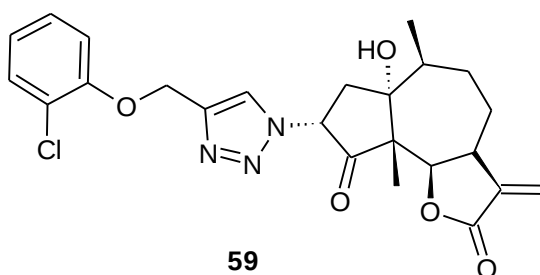


Figura 20: 1,2,3-triazol coronopilina

Derivados 1-*H*-1,2,3-triazólicos conjugados à 1,4-naftoquinona (Figura 21) foram sintetizados recentemente por nosso grupo de pesquisa e avaliados contra várias linhagens de células tumorais humanas (sangue, ovário, mama, sistema nervoso central, cólon, próstata e melanoma), mostrando, para alguns deles, os valores de IC_{50} abaixo de 2 μ M. As estruturas triazólicas ligadas à bis-naftoquinonas (**62a-c**) e ao glicosídeo contendo bromo na posição 3 da 1,4-naftoquinona (**61b**), foram ativas contra as linhagens tumorais humanas e apresentaram bom índice de seletividade, sendo portanto substâncias candidatas à futuras investigações. Em geral, os compostos podem representar novos derivados promissores para o desenvolvimento de fármacos anticâncer (DA CRUZ *et al.*, 2014).

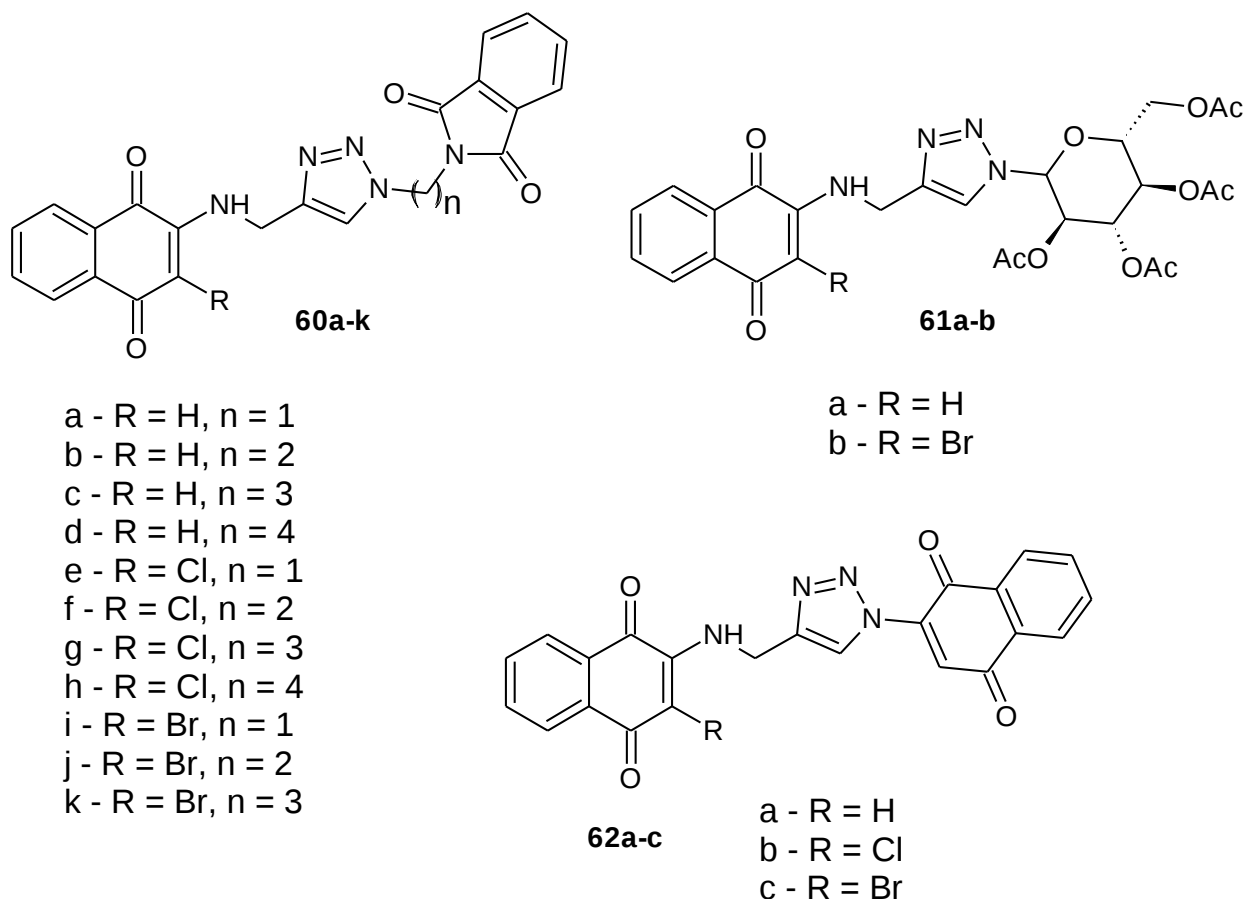
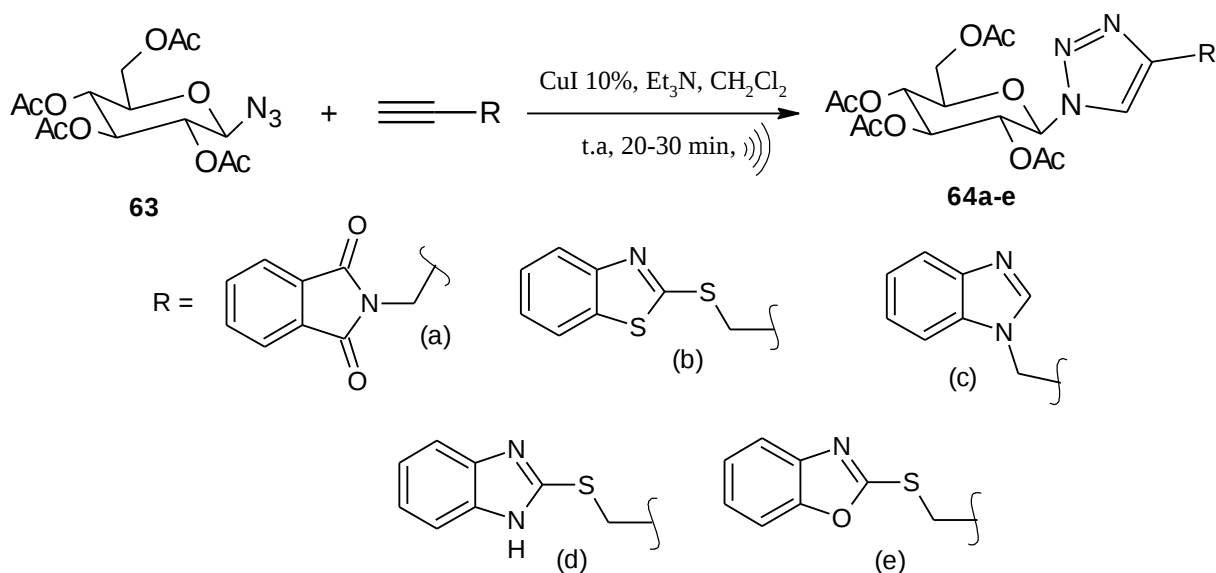


Figura 21: Derivados 1-*H*-1,2,3-triazólicos conjugados à 1,4-naftoquinona (DA CRUZ *et al.*, 2014)

3.1.1.2 Atividade anti-inflamatória

Drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINEs) são amplamente utilizadas para reduzir a dor e edema associados com inflamação e representam uma área em contínuo e crescente desenvolvimento (ASSIS *et al.*, 2012).

Silva e colaboradores (2013) sintetizaram diversos glicosídeos triazólicos (**64a-e**) a partir da reação entre a azida de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosila (**63**) e alquinos terminais (Esquema 20), obtendo rendimentos moderados a excelentes (63-99%). Os compostos benzo-heterocíclicos mostraram de moderada a boa atividade anti-inflamatória aguda. Os resultados atuais mostram que esses glicoconjugados representam um ponto de partida promissor para posterior elaboração de potenciais drogas anti-inflamatórias (SILVA *et al.*, 2013).



Esquema 20: Síntese de 1,2,3-triazóis ligados à benzoeterocícos (SILVA *et al.*, 2013)

Recentemente, Assis e colaboradores (2012) sintetizaram derivados 1,2,3-triazol-ftalimida (**65a-c**; **66a-c**) com uma potente atividade anti-inflamatória (Figura 22). Os compostos foram sintetizados em bons rendimentos, a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar a partir de *N*-(azido-alkil)ftalimidas e alquinos terminais. A atividade anti-inflamatória foi determinada por injeção de carragenina através da pata traseira direita de ratos brancos suíços para produzir inflamação. Todos os compostos exibiram uma importante atividade anti-inflamatória; a melhor atividade foi encontrada para os compostos **65b** e **66c**, que diminuíram em 69% e 56%, respectivamente, o edema induzido por carragenina em ratos. Os derivados 1*H*-(1,2,3-triazol)ftalimidas são substâncias interessantes devido ao seu potencial atividade anti-inflamatória, assim merecendo mais estudos para entender o mecanismo de ação (ASSIS *et al.*, 2012).

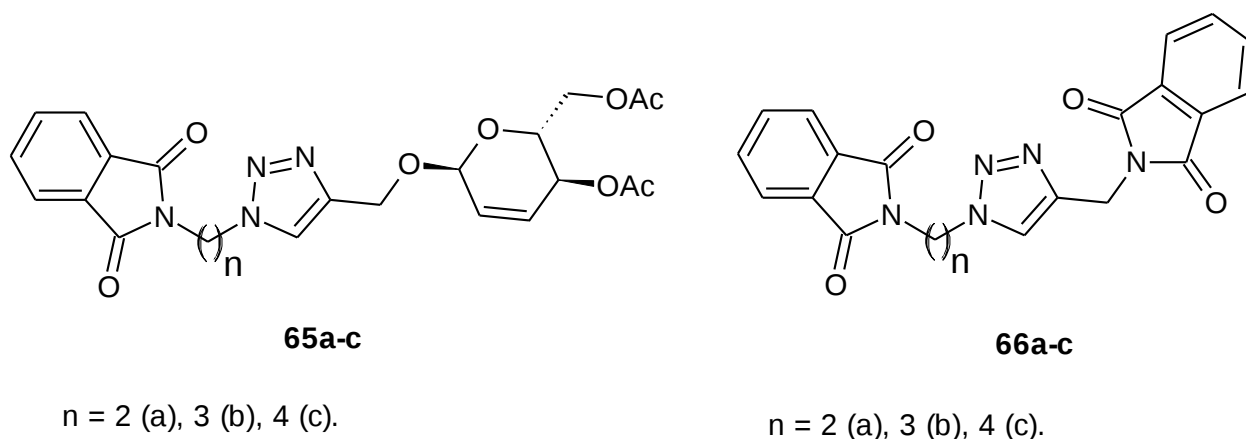


Figura 22: Derivados 1*H*-(1,2,3-triazol)ftalimidas (ASSIS *et al.*, 2012)

3.1.1.3 Atividade anti-*Trypanosoma cruzi*

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana foi descoberta e descrita pelo médico sanitarista Carlos Chagas em 1909. É uma infecção transmissível causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, que pode provocar danos ao coração (cardiomiopatia), bem como os órgãos do aparelho digestivo. O *T. cruzi* é um protozoário flagelado da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae* e gênero *Trypanosoma* caracterizado pela presença de um único flagelo e do cinetoplasto, uma organela que contém DNA e se localiza na mitocôndria. Suas formas evolutivas são os tripomastigotas (infectante), epimastigotas (formas de multiplicação no vetor e em culturas) e amastigotas (multiplicam-se dentro das células do hospedeiro) (DIAS *et al.*, 2009).

A doença de Chagas pode ser dividida em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda é caracterizada por febre, linfadenopatia e hepato-esplenomegalia, no entanto, normalmente ela passa despercebida, visto que seus sintomas são semelhantes aos de várias outras infecções. Na fase crônica ocorre a forma indeterminada, na qual o paciente não apresenta sintomatologia importante do ponto de vista clínico, nem resultados anormais dos exames complementares do coração e do tubo digestório, sendo assim, um portador assintomático da doença de Chagas (SOBRINHO *et al.*, 2007; DIAS *et al.*, 2009).

Atualmente existem apenas dois fármacos para o tratamento da doença de Chagas, o nifurtimox, 4-(5-nitrofurfurilideno)-amino-1,1-dióxido-3-metiltiomorfolina

(**67**), e o benznidazol, *N*-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida (**68**), sendo que no Brasil o nifurtimox é atualmente proibido devido ao seu alto grau de toxicidade (Figura 23). No Brasil, o tratamento da doença de Chagas dispõe unicamente do benznidazol, produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE). No entanto, esta droga, somente apresenta eficácia na fase aguda da doença e provoca várias reações adversas graves. Em consequência disso, seu uso é limitado ou até mesmo impedido (SOBRINHO *et al.*, 2007).

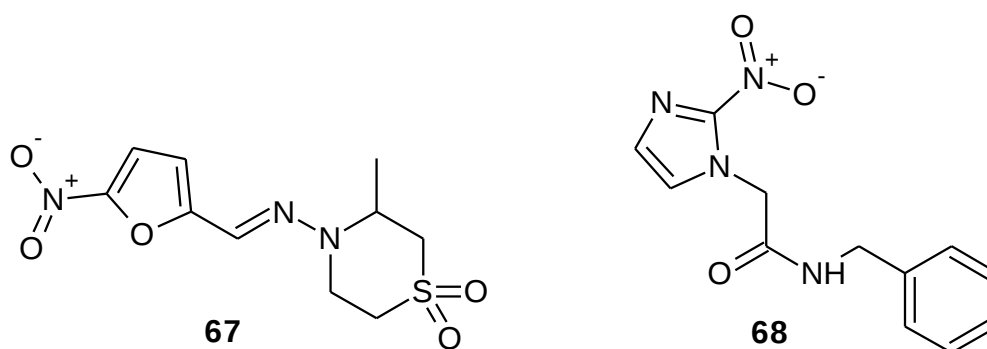


Figura 23: Estruturas químicas do nifurtimox (**67**) e do benznidazol (**68**)

Dentre os compostos testados contra o *Trypanosoma cruzi* nas últimas décadas, os derivados triazólicos (Figura 24) são considerados bons candidatos no desenvolvimento de novos fármacos. Os ensaios pré-clínicos de dois deles, o posaconazol (**69**) e o ravuconazol (**70**), demonstram atividade anti-*trypanosoma cruzi* promissora (BUCKNER; URBINA, 2012).

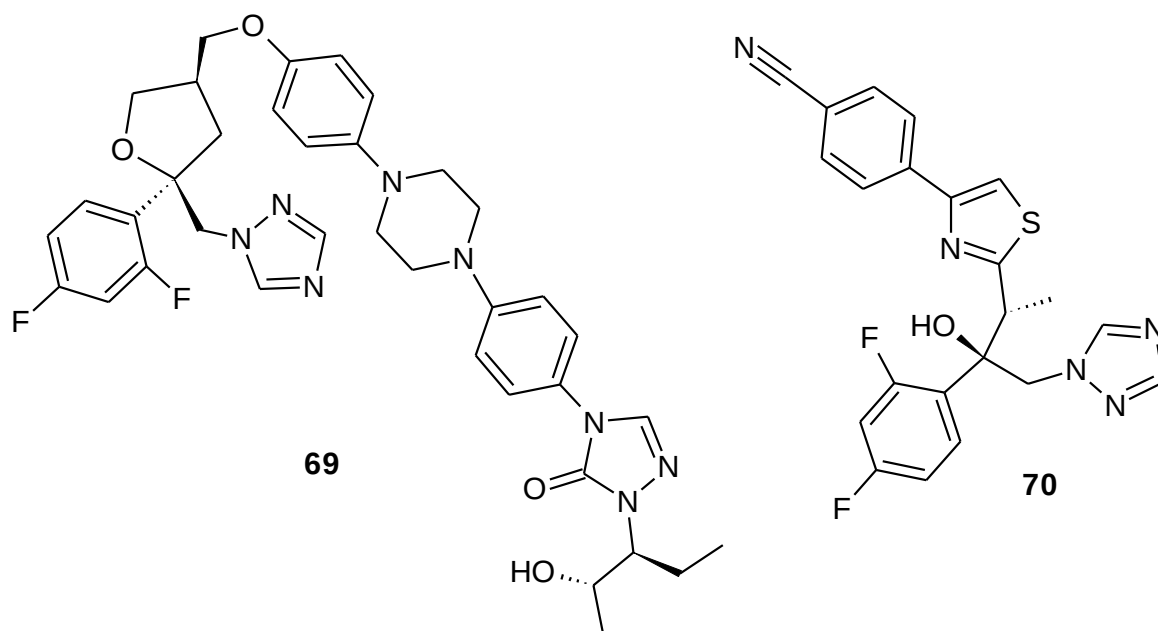
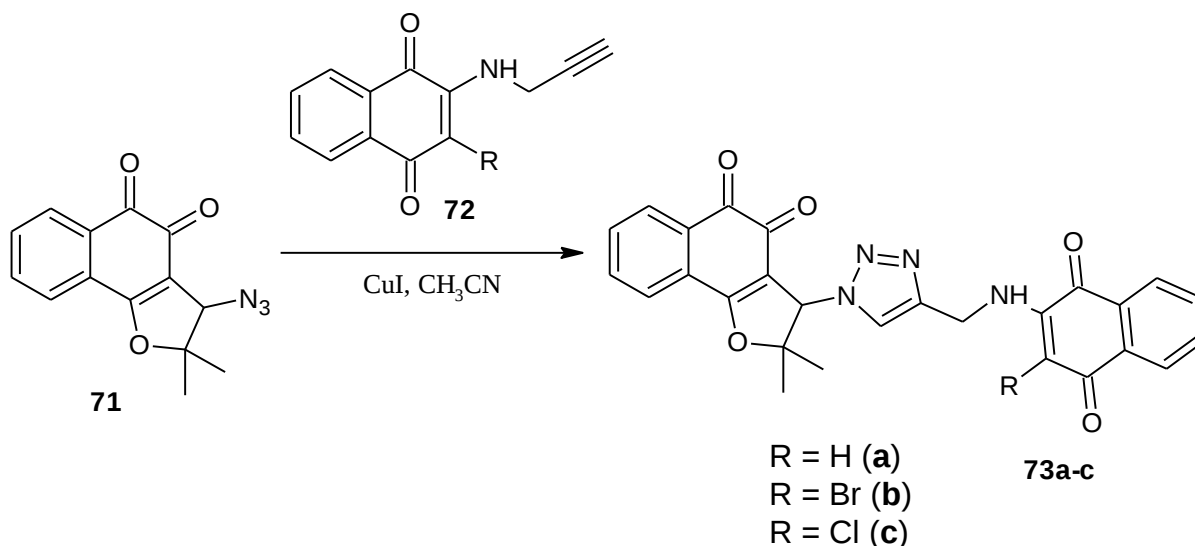


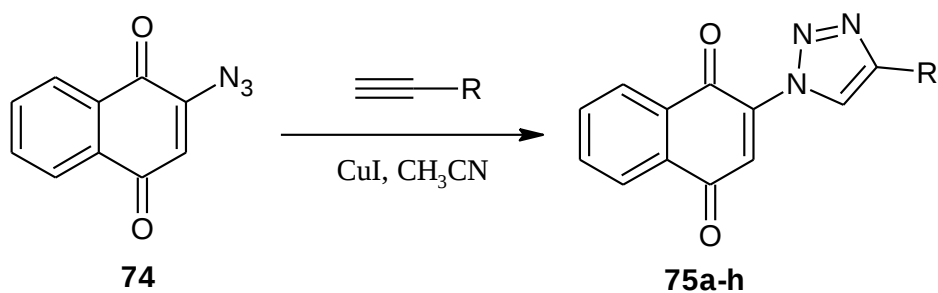
Figura 24: Estruturas químicas do posaconazol (**69**) e do ravuconazol (**70**)

Recentemente, Diogo e colaboradores (2013) sintetizaram uma série de novos derivados triazólicos (**73a-c**). Entre os compostos sintetizados, três foram obtidos a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo a 3-azido-nor- β -lapachona (**71**) e os alquinos terminais aminonaftoquinônicos (**72**), conforme o Esquema 21. Estes compostos foram avaliados em relação à forma tripomastigota, forma sanguínea circulante e infectante, da *Trypanosoma cruzi*. Os triazóis **73a**, **73b** e **73c** mostraram-se mais potentes do que o padrão terapêutico atual, o benznidazol (**68**), com valores de IC_{50} entre 6,8 e 80,8 μ M. O composto **73c** foi 12 vezes mais ativo do que o benznidazol, apresentando ser um candidato promissor para uma investigação mais aprofundada, como avaliação *in vivo* (DIOGO *et al.*, 2013).



Esquema 21: Síntese dos 1,2,3-triazóis ligados a nor-β-lapachona (DIOGO *et al.*, 2013)

Recentemente, Nascimento e colaboradores (2011) prepararam novos derivados 1,2,3-triazólicos 1,4-disubstituídos (**75a-h**) a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o 2-azido-1,4-naftoquinona (**74**) e diversos alquinos terminais na presença de iodeto de cobre (I) em acetonitrila (Esquema 22) (NASCIMENTO; CAMARA; OLIVEIRA, 2011). Estes compostos foram submetidos à avaliação contra as formas *Trypanosoma cruzi* e apresentaram resultados promissores. Os triazóis **75a** e **75f** mostraram ser mais potentes do que o benznidazol, com valores de IC_{50} , 10,9 μM e 17,7 μM , respectivamente (DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2012).



$\text{R} = \text{Ph} \text{ (a)}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (b)}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4 \text{ (c)}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \text{ (d)}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (e)},$
 $\text{CH}_2\text{OH} \text{ (f)}, \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH} \text{ (g)}, \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{ (h)}.$

Esquema 22: Derivados 2-[(4-substituído 1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,4-naftoquinona (NASCIMENTO; CAMARA; OLIVEIRA, 2011)

3.2 Objetivos

3.2.1 Geral

Sintetizar novos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais e avaliar a atividade antitumoral.

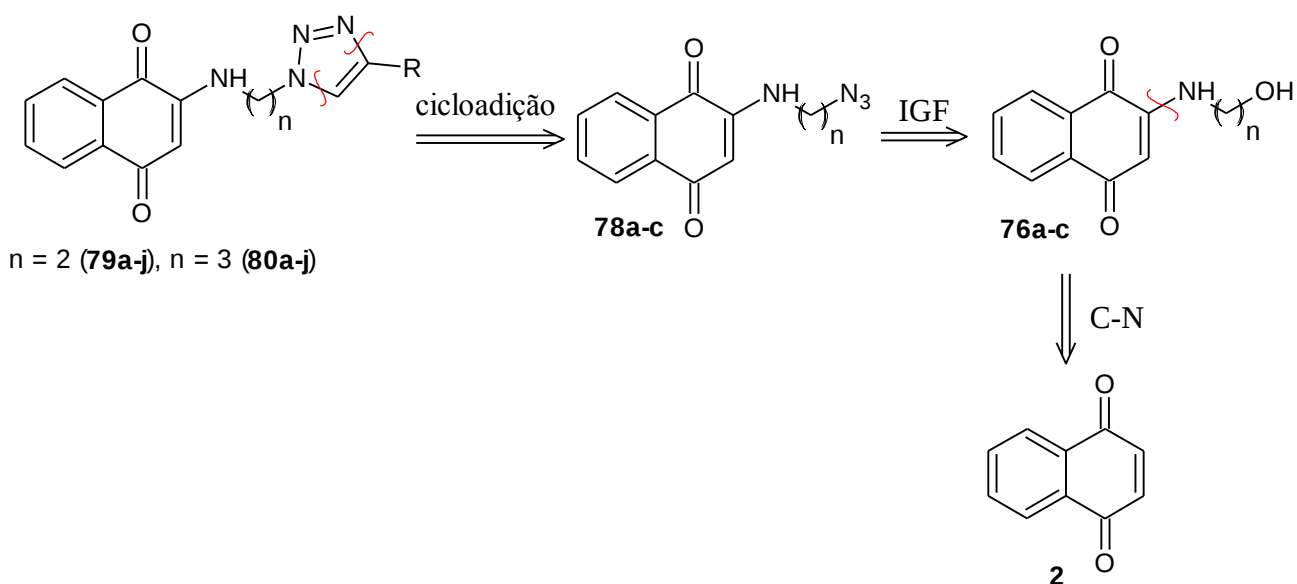
3.2.2 Específicos

Obter os derivados 2-hidroxialquilamino-1,4-naftoquinonas (**76a-c**) a partir da reação entre a 1,4-naftoquinona (**2**) e os aminoálcoois.

Sintetizar os derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinona (**78a-c**) a partir de reações S_N2 dos tosilatos (**77a-c**) com azida de sódio.

Sintetizar os derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas (**79a-j**; **80a-j**) a partir da reação click entre os 2-(2-azidoalquilamino)-1,4-naftoquinonas (**78a-b**) e variados alquinos terminais.

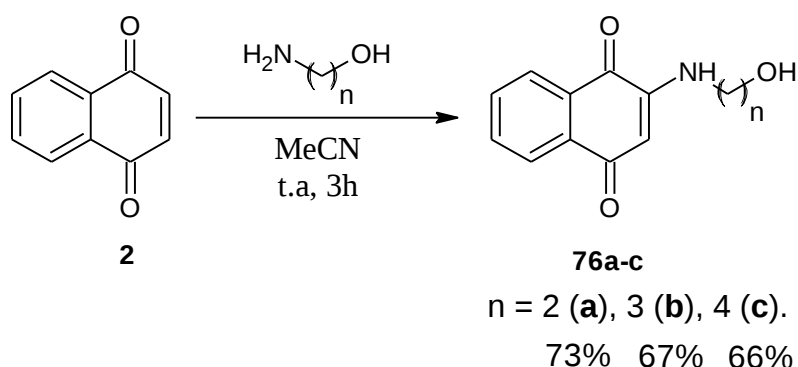
Avaliar a citotoxicidade dos novos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas (**79a-j**; **80a-j**) em linhagens de células tumorais humanas.



3.3 Resultados e discussão

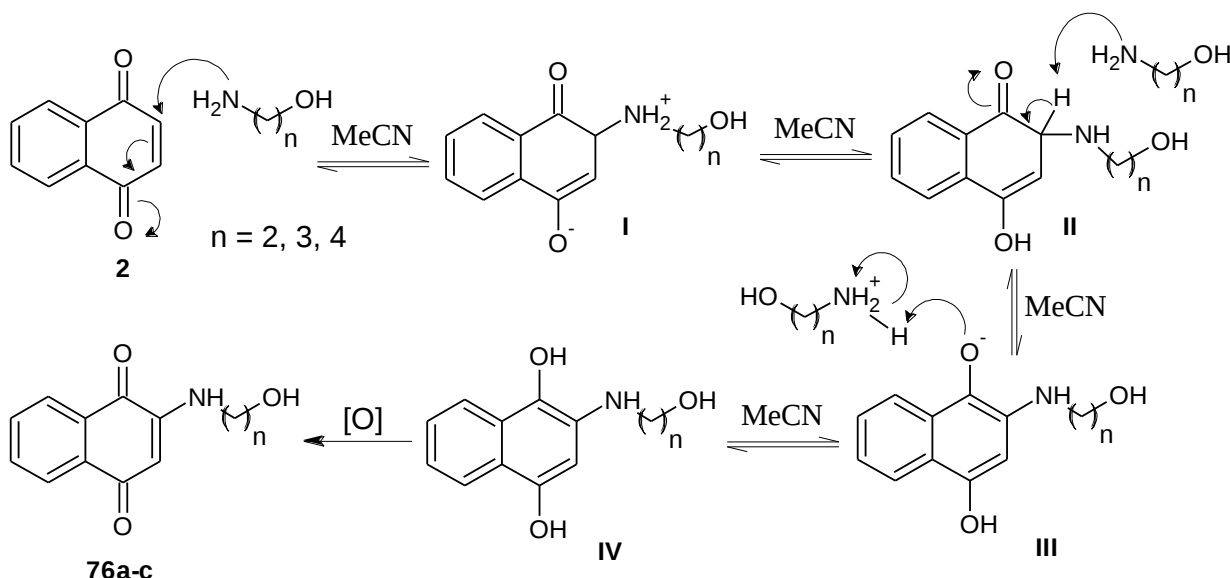
3.3.1 Síntese dos derivados 2-hidroxiálquilamino-1,4-naftoquinonas

Os derivados 2-hidroxiálquilamino-1,4-naftoquinonas (**76a-c**) foram obtidos através da modificação da metodologia sintética descrita na literatura por Bouffier e colaboradores (2012). A reação entre 1,4-naftoquinona (**2**) e os aminoálcoois, 2-aminoetanol, 3-aminopropanol e 4-aminobutanol, utilizando acetonitrila como solvente em temperatura ambiente por tempo reacional de 3 horas, resultaram nos compostos **76a**, **76b** e **76c**, respectivamente (Esquema 23). Os rendimentos variam entre 66 e 76% após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel.



Esquema 23: Síntese dos derivados 2-hidroxiálquilamino-1,4-naftoquinonas

O mecanismo desta reação é iniciado por um ataque nucleofílico do nitrogênio do aminoálcool ao sistema α,β -insaturado da naftoquinona (**2**), adição tipo Michael, formando assim o intermediário **I**, que por uma transferência de próton (prototropismo) forma o intermediário **II** (Esquema 24). Em seguida, o hidrogênio em posição α a carbonila é removido pela ação básica do aminoálcool para forma o intermediário **III**, que logo após uma transferência de próton forma o intermediário dienol **IV**. Por último, este dienol sofre uma oxidação para forma o produto obtido.



Esquema 24: Mecanismo para síntese dos derivados 2-hidroxialquilamino-1,4-naftoquinonas

O espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) do composto **76a** (Figura 25) mostrou uma banda de absorção forte em 3345 cm^{-1} característico de deformação axial da ligação N-H de amidas secundárias, devido a formação de ligação de hidrogênio intermolecular a banda de absorção N-H foi deslocada para uma menor frequência. Não foi possível visualizar isoladamente a banda de absorção referente a deformação axial da ligação O-H, devido a superposição das frequências de deformação axial de N-H e de O-H. Ainda foi possível observar uma absorção em 1674 cm^{-1} atribuída a uma deformação axial da ligação C=O da dicetona conjugada.

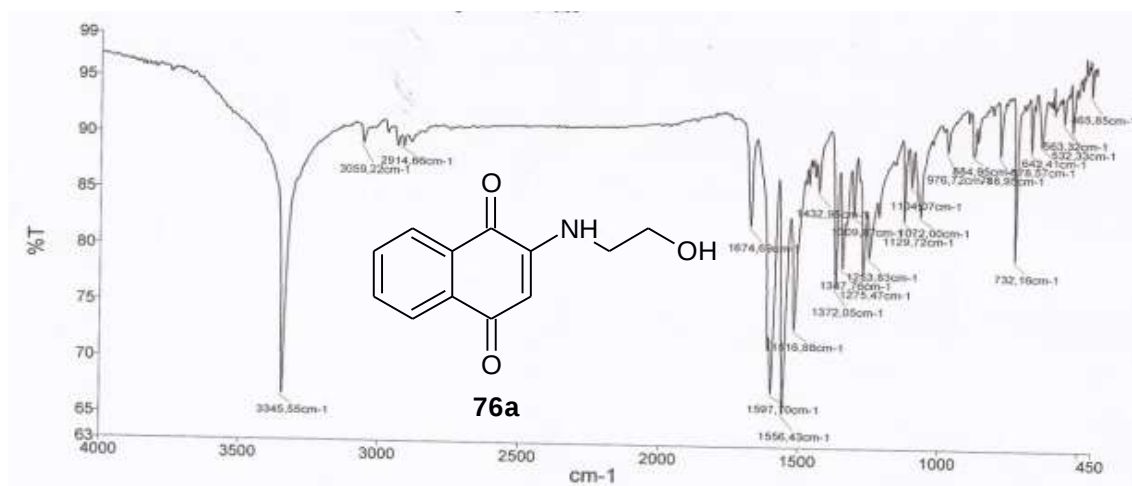


Figura 25: Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) do composto **76a**

Na análise do espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, Figura 26) do composto **76a**, foram observados um duplete em δ 7,98 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz) e outro δ 7,94 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz) relativos aos hidrogênios dos carbonos em posição *orto* as carbonilas da quinona. Dois tripletos de dupletos foram observados em δ 7,83 (td, 1H, $J = 7,4$ e 1,2 Hz) e δ 7,72 (td, 1H, $J = 7,4$ e 1,2 Hz) referentes aos hidrogênios dos carbonos em posição *meta* as carbonilas da quinona. Ainda na região dos hidrogênios aromáticos foi visualizado um tripleto em δ 7,32 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz) característico de NH. O simpleto em δ 5,74 foi atribuído ao hidrogênio H-3 da naftoquinona e o simpleto δ 4,89 ao hidrogênio do grupo OH. Outros sinais foram observados, como o tripleto em δ 3,61 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz) e o quarteto em δ 3,25 (q, 2H, $J = 5,8$ Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-2' e H-1', respectivamente.

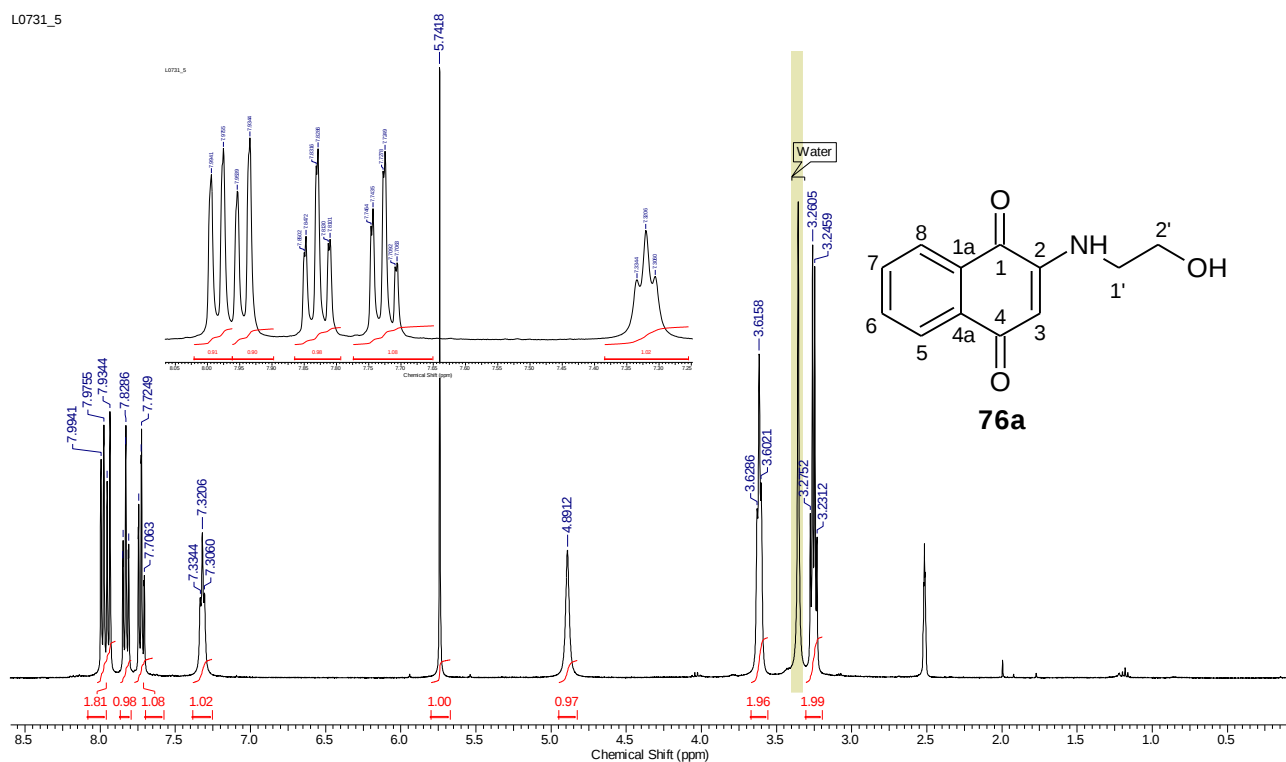


Figura 26: Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto **76a**

Já no espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, Figura 27) do composto **76a**, podemos visualizar sinais em δ 181,4 e δ 181,2 referentes aos carbonos C-1 e C-4, respectivamente, característicos de carbonilas de cetonas conjugadas. Foram observados sinais em δ 148,6 e δ 99,4 atribuídos aos carbonos olefínicos C-2 e C-3 da quinona, respectivamente. O sinal em δ 58,3 é característico de carbono ligado a

oxigênio e o sinal δ 44,5 é referente ao grupo metilênico vizinho do grupo NH. Outros sinais podem ser observados na Figura 27.

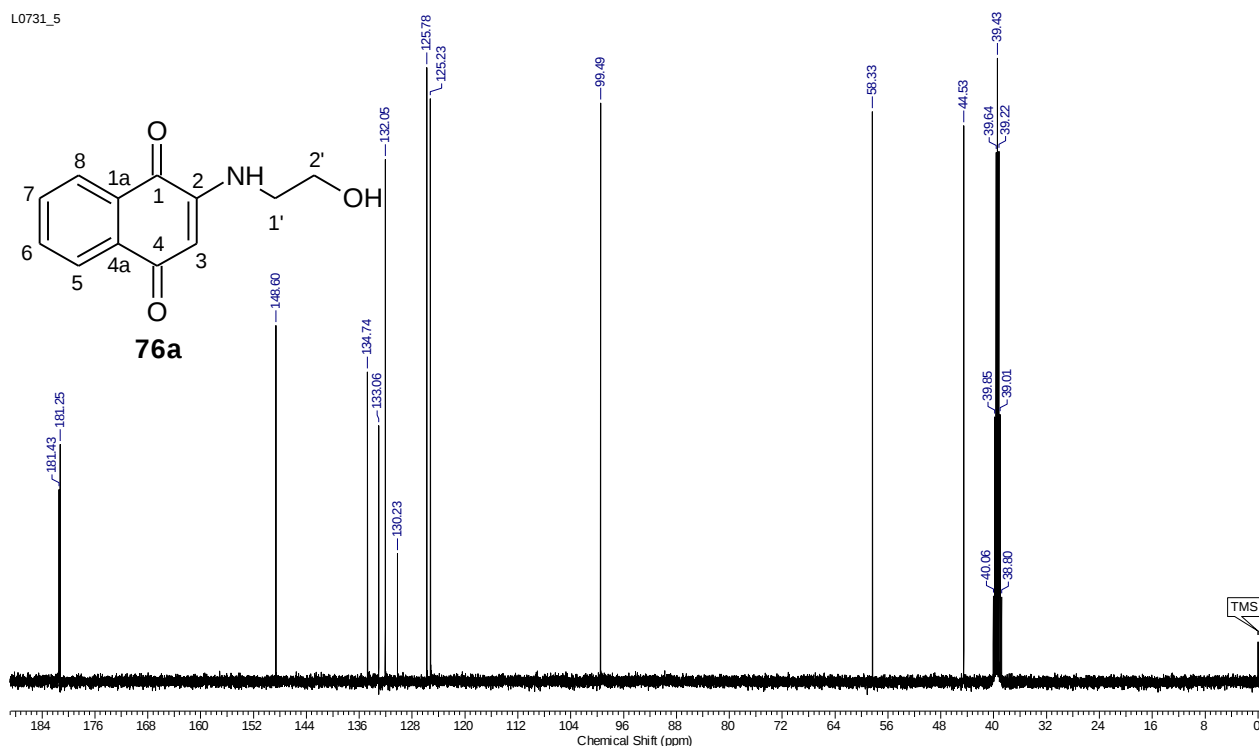
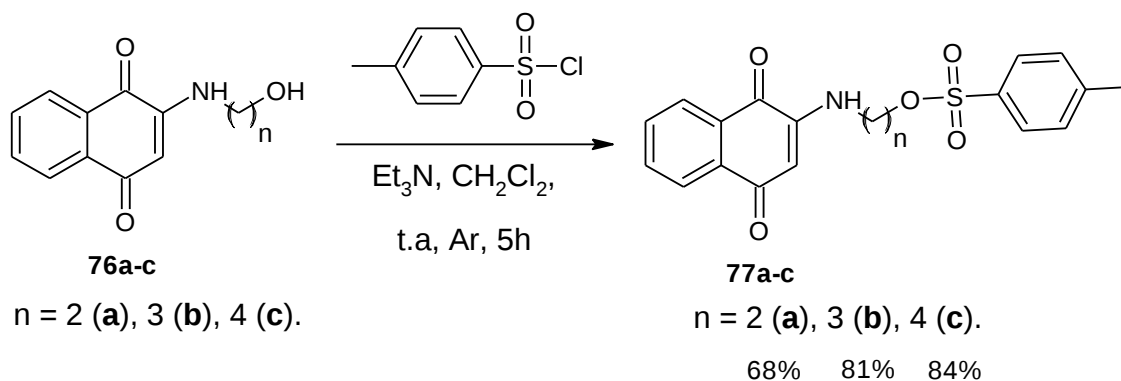


Figura 27: Espectro de RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) do composto **76a**

3.3.2 Síntese dos derivados 2-(tosilalquilamino)-1,4-naftoquinonas

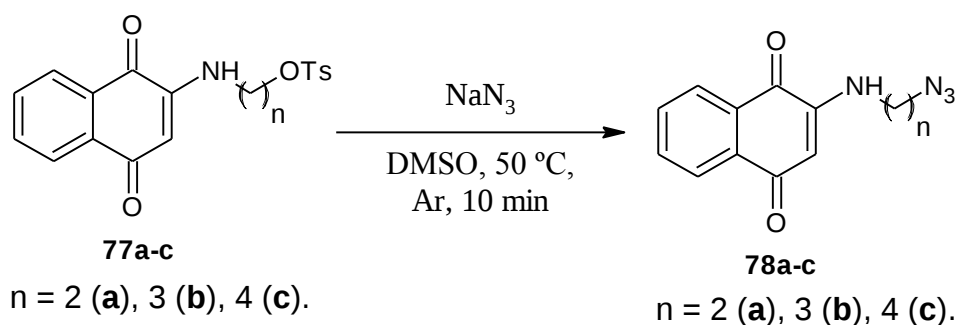
A tosilação de álcoois é uma transformação comum que muitas vezes é usada para facilitar as reações de substituição nucleofílica subsequentes, devido ao grupo *p*-toluenossulfonato (TsO⁻) ser um grupo de saída muito bom. A partir dos derivados 2-hidroalquilamino-1,4-naftoquinona **76a**, **76b** e **76c** foram obtidos os derivados tosilados **77a**, **77b** e **77c**, respectivamente, com rendimentos que variam de 68 a 84%. As reações foram realizadas utilizando cloreto de tosilato e trietilamina em diclorometano sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente (Esquema 25). Este procedimento foi adaptado da metodologia clássica da literatura que utiliza clorofórmio e piridina (KABALKA *et al.*, 1986).



Esquema 25: Síntese dos derivados 2-(tosilalquilamino)-1,4-naftoquinonas

3.3.3 Síntese dos derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinonas

Os derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinona (**78a**, **78b**, **78c**) foram obtidos a partir de reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) dos respectivos tosilatos (**77a**, **77b**, **77c**) com azida de sódio em dimetilsulfóxido a 50 °C sob atmosfera de argônio (Esquema 26). As reações foram concluídas em apenas 10 minutos, obtendo os produtos em rendimentos quantitativos.



Esquema 26: Síntese dos derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinonas

Os derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinona (**78a-c**) foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Como exemplo, podemos visualizar algumas análises para o composto **78a**. O espectro de infravermelho (Figura 28) apresentou uma banda de absorção em 2103 cm^{-1} característica de estiramento axial do grupo azida, evidenciando assim, a formação do produto. Ainda podemos observar uma absorção em 3237 cm^{-1} referente ao

estiramento axial da ligação N-H e, uma absorção em 1682 cm^{-1} característica do estiramento axial da ligação C=O da dicetona conjugada.

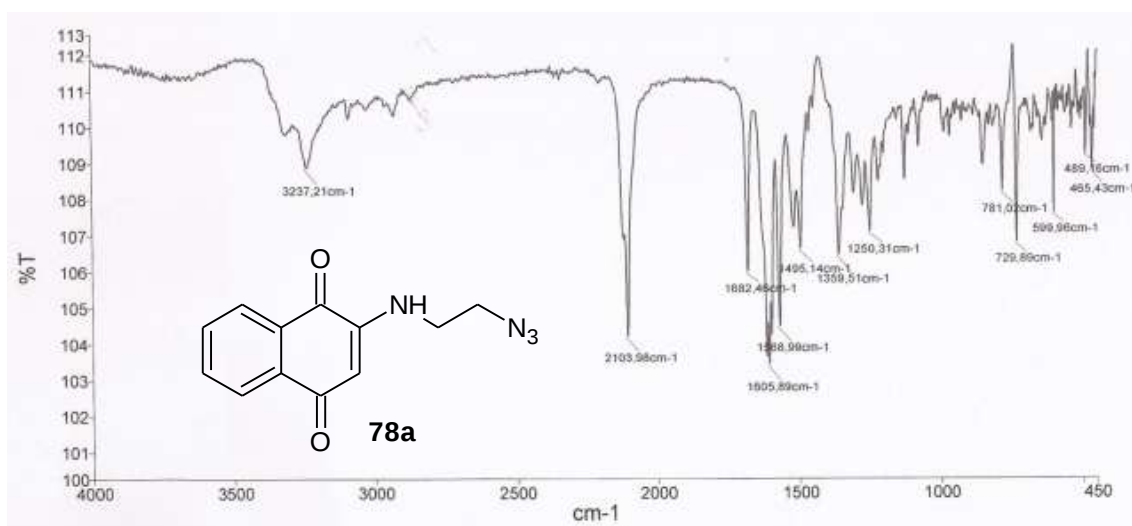


Figura 28: Espectro de infravermelho do composto **78a**

No espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, Figura 29) do composto **78a** podemos observar dois dupletos em δ 8,08 e δ 8,04, e dois tripletos de dupletos em δ 7,72 e δ 7,62, referentes aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos em posições *orto* e *meta*, respectivamente, as carbonilas da quinona. O simpleto em δ 5,78 foi atribuído ao hidrogênio olefínico (H-3). Já o tripleto em δ 3,61 e o sinal em δ 3,40 são referentes aos hidrogênios metilênicos H-1' e H-2', respectivamente. Quanto ao espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, Figura 30) podemos visualizar os sinais característicos das carbonilas da quinona em δ 183,0 e δ 181,4. Os sinais em δ 147,6 e δ 101,4 foram atribuídos aos carbonos olefínicos C-2 e C-3, respectivamente. Já os sinais referentes ao anel benzênico da naftoquinona apareceram entre δ 134,8 e 126,2. Os sinais dos carbonos metilênicos vizinhos ao grupo azido e ao grupo NH podem ser observados em δ 49,2 e δ 41,6, respectivamente.

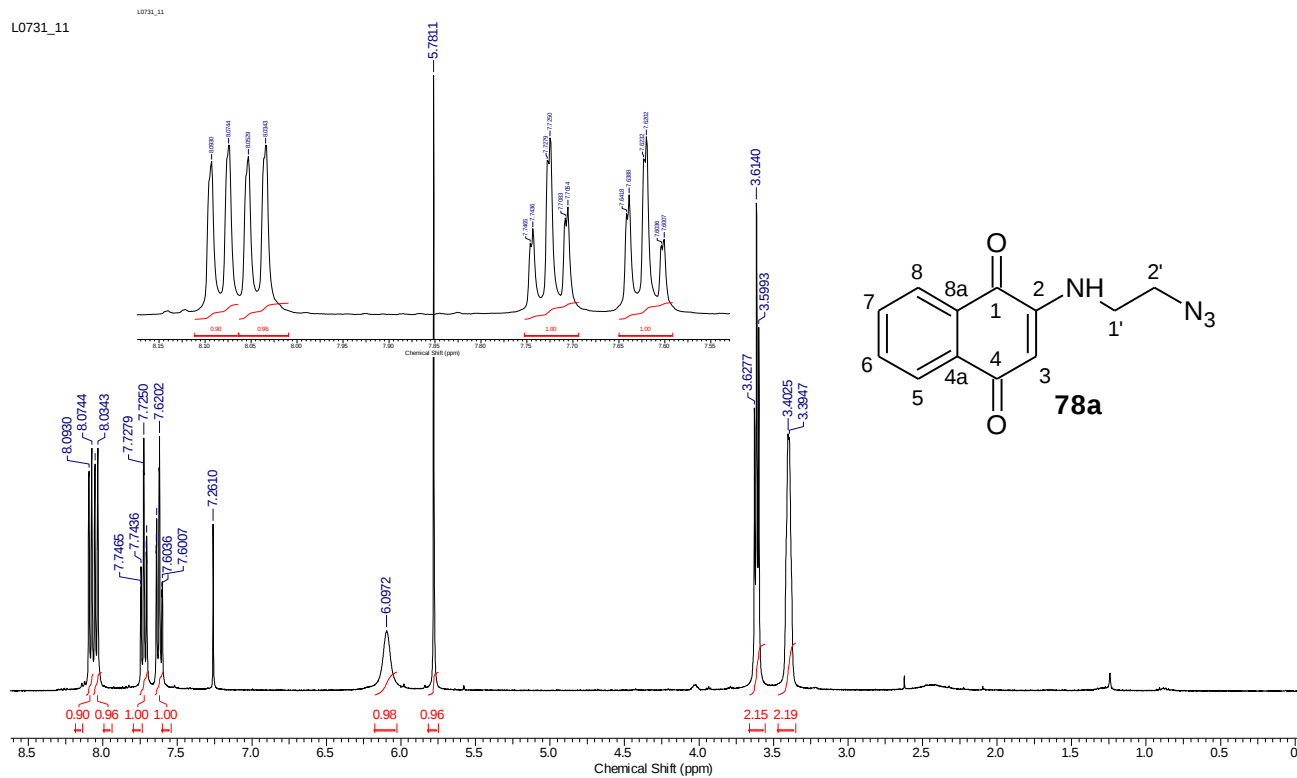


Figura 29: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **78a**

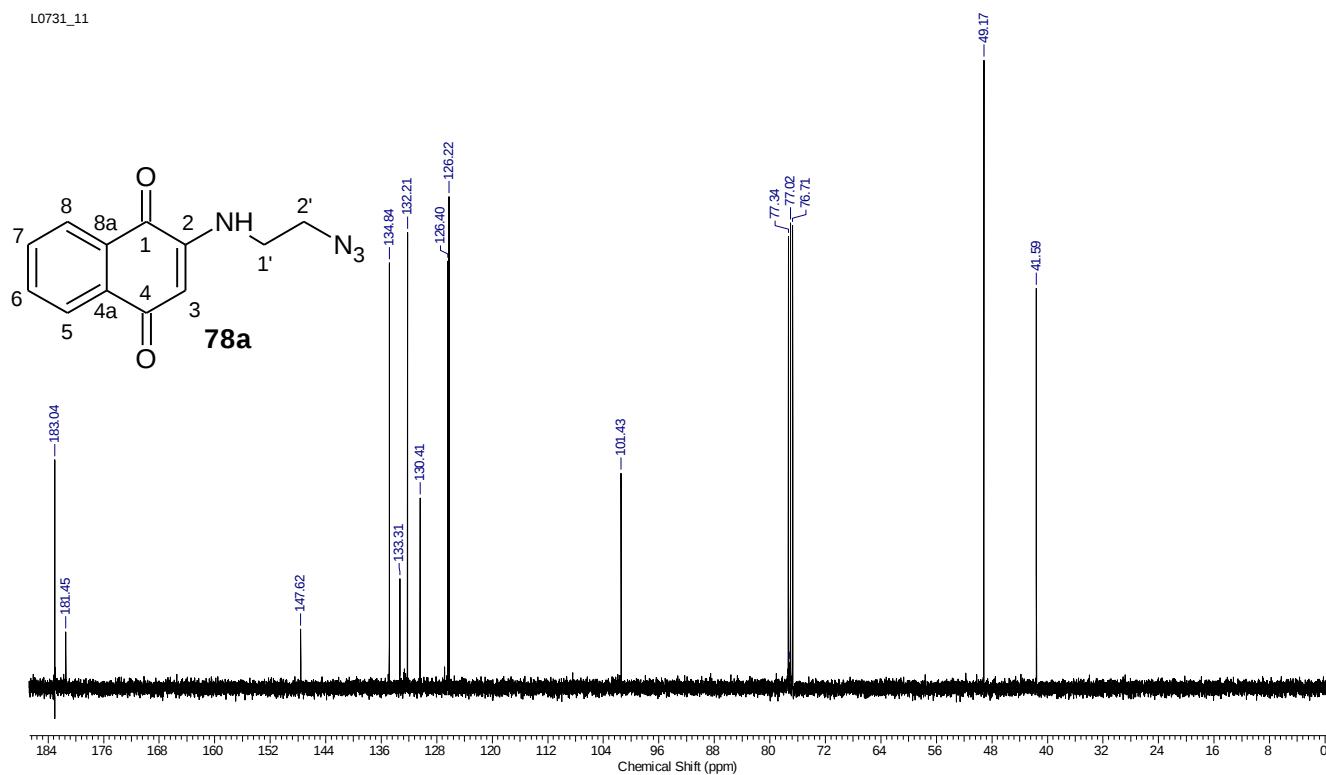


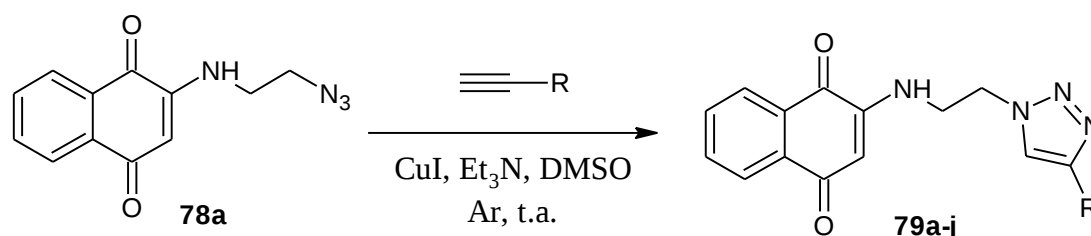
Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **78a**

3.3.4 Síntese dos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinonas

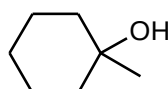
Após a síntese e caracterização dos derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinona (**78a-c**), objetivou-se a síntese dos compostos 1,2,3-triazólicos a partir de diversos alquinos terminais funcionalizados, utilizando a metodologia desenvolvida pelo grupo do Meldal (TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002) para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa sintetizou diversos triazóis-naftoquinônicos com rendimentos que variaram de 51-90% em tempo reacional de 15-20 horas, empregando iodeto de cobre como catalisador em acetonitrila (NASCIMENTO; DE OLIVEIRA; CAMARA, 2011).

Inicialmente, foram obtidos os derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona (**79a-j**) a partir da reação click entre o 2-(2-azidoetilamino)-1,4-naftoquinona (**78a**) e variados alquinos terminais na presença de iodeto de cobre, trietilamina e dimetilsulfóxido como solvente sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente (Esquema 27). Nestas condições reacionais, obtivemos os compostos triazólicos com rendimentos de bons a excelentes entre 72 e 97% com tempos reacionais entre 2 e 5 horas. Acreditamos que o uso do solvente com uma alta constante dielétrica e a catálise básica contribuíram para os satisfatórios rendimentos e tempos reacionais.

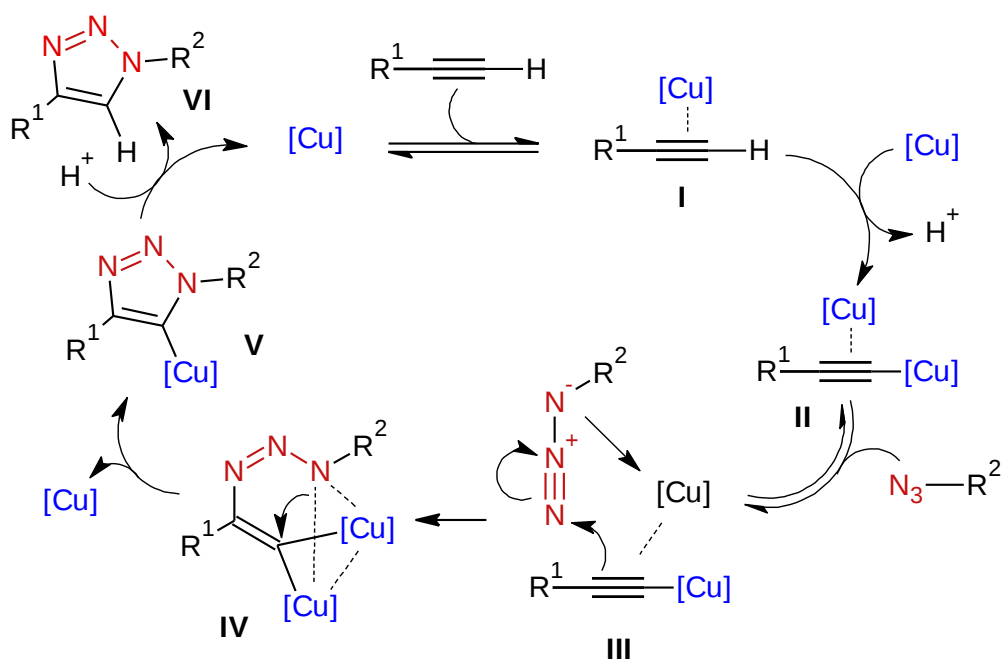


R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), CHOHPH (**d**), CH₂OH (**e**), C(CH₃)₂OH (**f**),

 (**g**), C(CH₃)(OH)CH₂CH₃ (**h**), CH₂CH₂CH₃ (**i**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**j**).

Esquema 27: Síntese dos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinonas

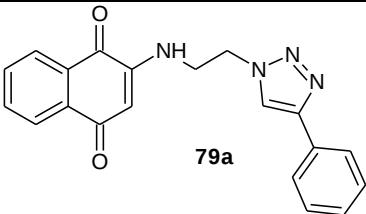
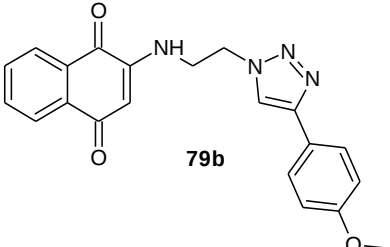
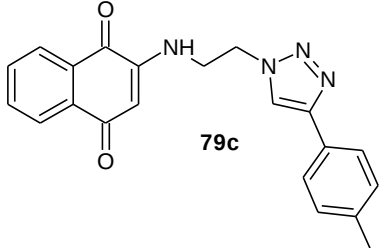
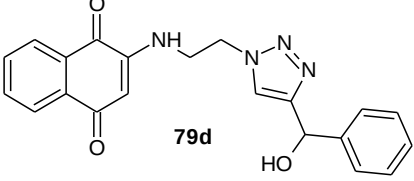
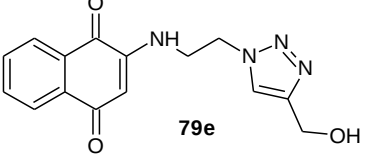
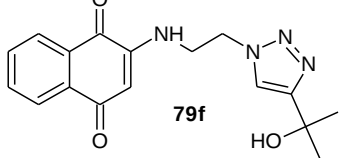
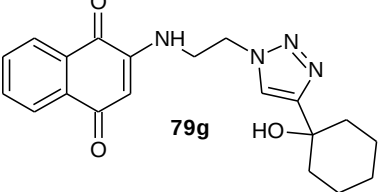
No Esquema 28 é mostrado o ciclo catalítico para a formação dos 1,2,3-triazóis envolvendo um intermediário com dois átomos de cobre. O mecanismo inicia-se com a complexação π entre o cobre (I) e o alquino terminal, tornando o próton do alquino mais ácido, e assim facilitando sua abstração para formação do acetileto de cobre. Posteriormente, ocorre a formação do complexo azida-acetileto de cobre, onde o carbono β do acetileto realiza uma adição ao N-3 da azida e, paralelamente, o N-1 é coordenado com um átomo de cobre formando a estrutura **IV**. Em seguida, ocorre a adição do N-1 ao carbono C-1 ligado diretamente no cobre para formar o intermediário triazolita de cobre **V**. Por último, temos uma eliminação do cobre via protonólise, formando assim, o composto 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **VI** (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).

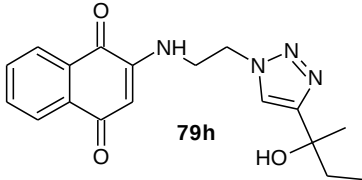
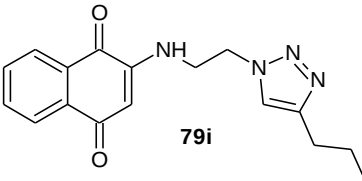
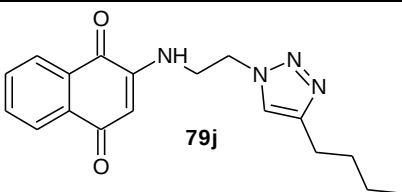


Esquema 28: Ciclo catalítico para a formação dos 1,2,3-triazóis (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013)

A Tabela 7 mostra os derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona (**79a-j**) com seus respectivos rendimentos, tempo reacional e ponto de fusão.

Tabela 7: Derivados 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona

Composto	Rend. (%)	Tempo (h)	P. f. (°C)
 79a	96	2	231 - 232
 79b	97	5	195 - 196
 79c	89	5	192 - 193
 79d	84	3	193 - 194
 79e	72	2	193 - 194
 79f	86	2	170 - 171
 79g	74	2	178 - 179

 79h	94	2,5	160 - 161
 79i	76	3	149 - 150
 79j	85	5	169 - 170

Os compostos 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona (**79a-j**) foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto **79e** foram observados sinais característicos para a estrutura desejada. Na região dos hidrogênios aromáticos foi observado um simpleto em δ 7,99 (s, 1H) referente ao hidrogênio H-5" presente no heterocíclico triazólico e outros sinais que são atribuídos aos hidrogênios do anel quinônico e ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. O simpleto em δ 5,75 e o tripleto em δ 5,08 foram atribuídos ao hidrogênio H-3 da naftoquinona e ao hidrogênio do grupo hidroxila, respectivamente. Já o duplete em δ 4,48 foi atribuído aos hidrogênios metilênicos alfa à hidroxila. Outros sinais podem ser visualizados na Figura 31.

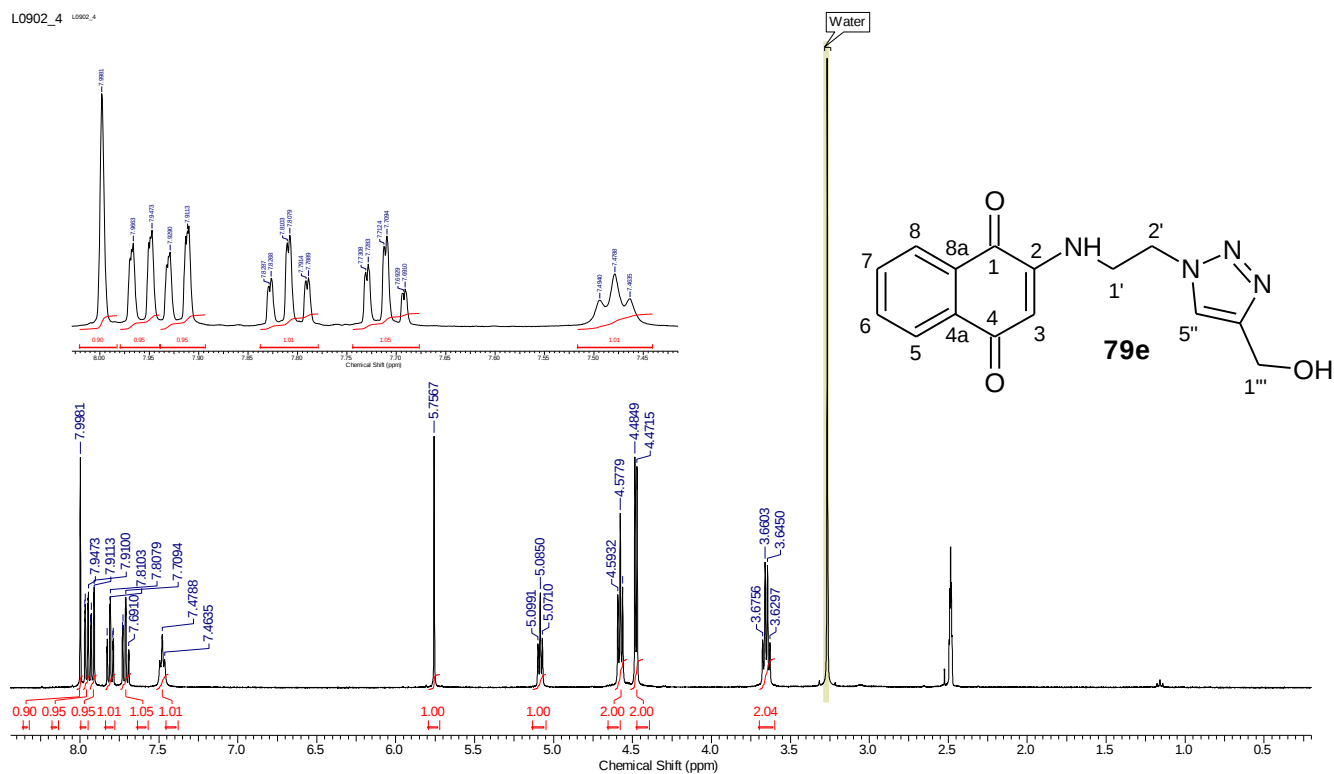


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto **79e**

No espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz), Figura 32, podemos visualizar os sinais que caracterizam o composto **79e**, como os sinais δ 182,1 e δ 181,8 referentes às carbonilas da quinona, os sinais em δ 148,7 e δ 100,7 dos carbonos olefínicos C-2 e C-3, respectivamente. Os sinais em δ 55,5, δ 47,6 e δ 42,4 são atribuídos aos carbonos metilênicos. Já os sinais em δ 148,5 e δ 123,6 são referentes aos carbonos olefínicos do anel triazólico.

L0902_4

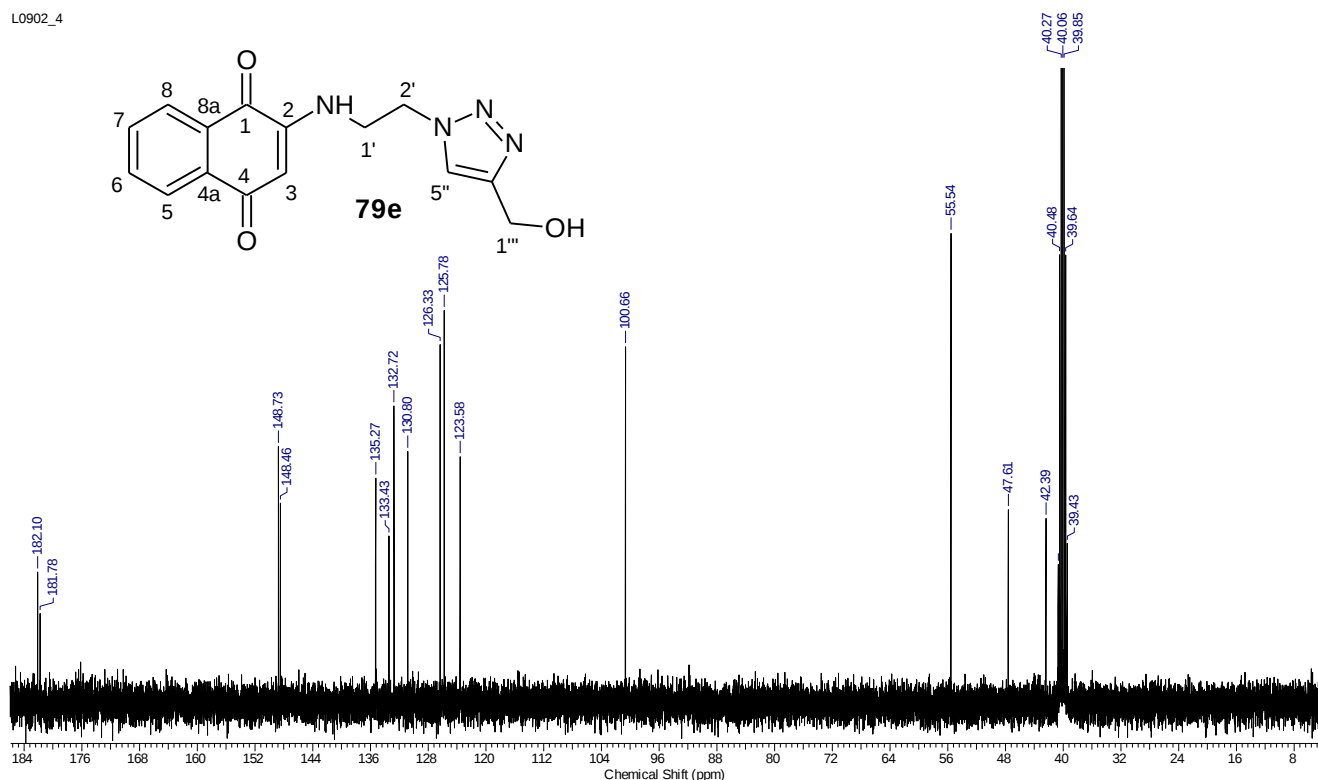
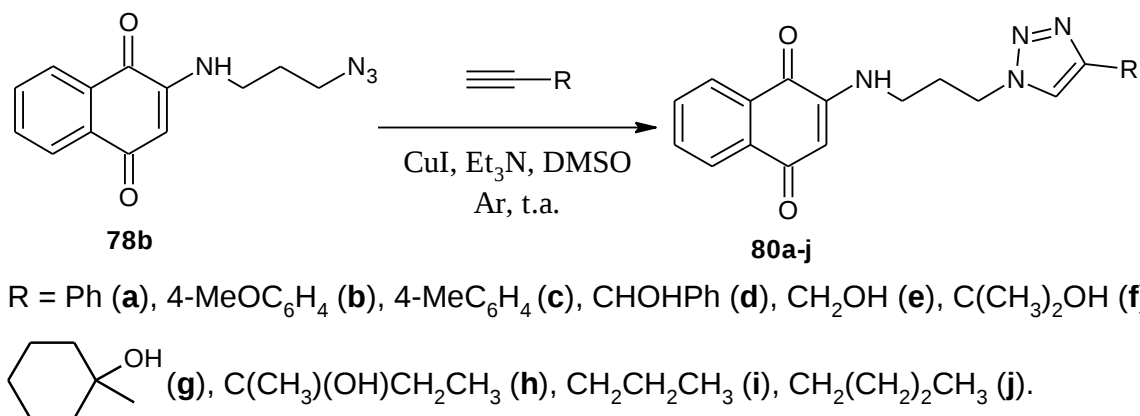


Figura 32: Espectro de RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) do composto **79e**

3.3.5 Síntese dos derivados 2-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona

Os derivados 2-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona (**80a-j**) foram obtidos utilizando a mesma metodologia anterior, a partir da reação de cicloadição entre o 2-(2-azidopropilamino)-1,4-naftoquinona (**78b**) e diversos alquinos terminais funcionalizados em DMSO/CuI/Et₃N sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente (Esquema 29). Nestas condições reacionais, os compostos triazólicos foram obtidos com bons rendimentos entre 70 e 86% com tempos reacionais entre 2 e 5 horas.

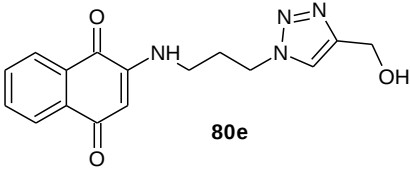
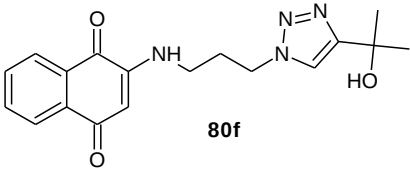
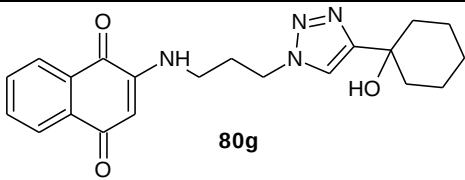
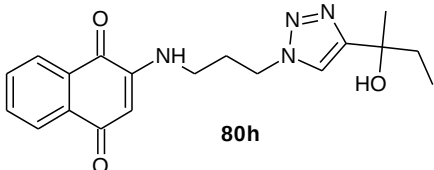
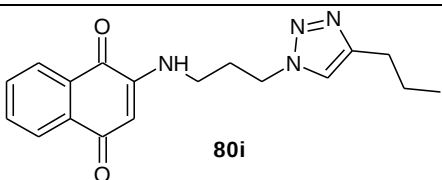
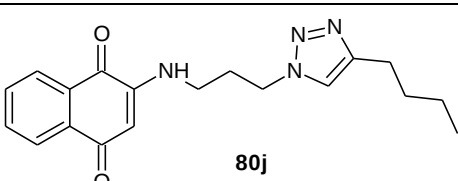


Esquema 29: Síntese dos derivados 2-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona

A Tabela 8 mostra os derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinonas (**80a-j**) com seus respectivos rendimentos, tempo reacional e ponto de fusão.

Tabela 8: Derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinonas

Composto	Rend. (%)	Tempo (h)	P. f. (°C)
80a	86	2	223 - 224
80b	71	2	218 - 219
80c	84	2	234 - 235
80d	86	2	176 - 177

 80e	70	2	188 - 189
 80f	81	2	197 - 198
 80g	70	2	209 - 210
 80h	75	2	166 - 167
 80i	81	5	187 - 188
 80j	82	5	182 - 183

No espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) do composto **80f** foram observados sinais condizentes com a sua estrutura. Na região dos hidrogênios aromáticos além dos sinais característicos do anel quinônico, foi observado um simpleto em δ 7,89 (s, 1H) referente ao hidrogênio H-5" presente no heterocíclico triazólico e um tripleto em δ 7,62 (t, 1H) atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. O simpleto em δ 5,64 foi atribuído ao hidrogênio H-3 da naftoquinona. Outros sinais característicos dos grupos metilênicos e metílicos podem ser visualizados na Figura 33.

L0902_15

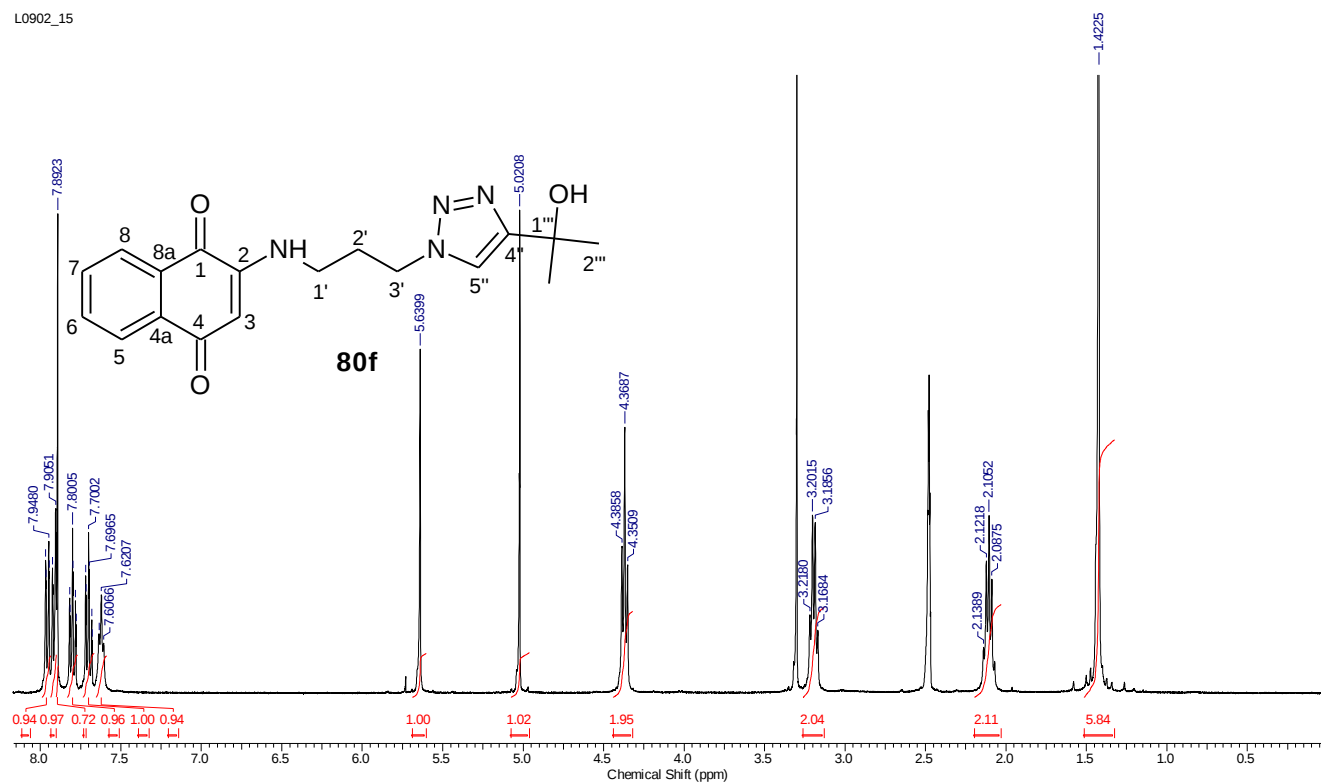


Figura 33: Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto **80f**

3.3.6 Avaliação do potencial citotóxico em células tumorais

Este estudo foi realizado em colaboração com o grupo de pesquisa da professora Teresinha Gonçalves da Silva do Departamento de Antibióticos – UFPE.

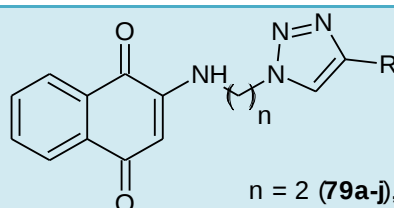
Os derivados 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas (**79a-j**; **80a-j**) tiveram suas citotoxicidades testadas frente às linhagens HEp-2 (carcinoma de laringe humana), NCI-H292 (carcinoma mucoepidermoide de pulmão humano), HT-29 (adenocarcinoma de colón humano), MCF-7 (câncer de mama humano) e HL-60 (leucemia promielocítica aguda) através do método do MTT (MOSMANN, 1983).

De acordo com o percentual de inibição de crescimento celular em, pelo menos uma linhagem de célula, os compostos foram classificados com atividade (95 a 100% de inibição), com atividade moderada (70 a 90% de inibição) e sem atividade (inibição menor que 50%) (RODRIGUES *et al.*, 2014).

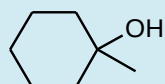
A maioria dos compostos na concentração de 25 µg/mL não apresentaram citotoxicidade frente às linhagens testadas (Tabela 9). Apenas os compostos **79i** e **80h** apresentaram citotoxicidade moderada frente às linhagens HL-60, HL-60 e MCF-7, respectivamente, mostrando assim, ação inibitória seletiva.

Tabela 9: Inibição da proliferação (%) realizada em quadruplicata pelo método do MTT após 72 horas de incubação em cinco linhagens de células tumorais humana.

Composto	% de inibição									
	NCI-H292	DP	Hep-2	DP	MCF-7	DP	HL-60	DP	HT-29	DP
79a	38,1	0,5	12,7	3,3	40,4	2,7	32,6	0,0	16,7	1,2
79b	39,8	2,6	0,0	0,0	37,7	0,0	31,2	0,0	24,7	1,0
79c	16,0	0,0	0,0	0,0	26,7	0,9	23,4	0,0	19,4	0,0
79d	21,4	0,0	31,90	3,18	47,8	1,9	38,7	0,0	31,3	1,1
79e	31,7	2,6	36,1	2,5	61,9	1,1	58,8	2,3	60,3	4,4
79f	39,0	0,7	37,7	1,4	53,7	0,6	54,6	2,7	51,3	5,2
79g	28,8	0,0	28,5	2,1	60,6	0,3	45,0	0,1	38,0	2,2
79h	27,6	2,1	24,7	2,9	59,0	3,1	50,0	0,3	24,3	0,0
79i	55,8	3,9	54,21	1,86	64,4	2,6	70,1	1,2	32,5	1,8
79j	51,1	3,9	0,0	0,0	60,9	4,4	52,6	1,5	21,4	0,0
80a	58,7	1,2	11,36	4,42	0,0	0,0	31,8	0,1	10,9	0,2
80b	15,3	0,0	0,0	0,0	21,9	0,0	1,2	0,0	15,5	0,9
80c	40,8	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	18,9	0,0
80d	61,1	0,7	30,4	0,0	43,5	3,0	23,3	1,0	29,6	0,9
80e	16,3	0,6	0,0	0,0	34,9	2,1	25,0	2,1	10,8	0,4
80f	2,7	0,0	0,0	0,0	51,7	2,0	24,6	2,4	27,7	2,8
80g	29,3	2,1	0,0	0,0	22,2	0,8	6,0	0,0	10,6	0,2
80h	22,4	1,7	32,74	2,10	72,3	2,8	75,8	0,0	28,4	0,4
80i	68,8	2,6	23,9	0,0	27,4	0,0	28,7	0,0	36,6	0,0
80j	42,2	2,1	0,0	0,0	32,4	1,4	44,4	0,0	32,5	2,7
Doxorrubicina	94,15	2,0	79,4	2,6	74,8	2,1	92,9	0,6	64,1	1,1



R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), CH₂OHPh (**d**), CH₂OH (**e**), C(CH₃)₂OH (**f**),



(**g**), C(CH₃)(OH)CH₂CH₃ (**h**), CH₂CH₂CH₃ (**i**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**j**).

A citotoxicidade do composto **79i** pode ser atribuído a um fator intrínseco de interação da molécula com a linhagem celular específica, já que o composto **79j** com substituinte semelhante (grupo alquila) não apresentou considerável inibição do crescimento celular, assim como o análogo **80i** apresentando o mesmo substituinte ligado ao anel triazólico, diferenciando por uma unidade CH₂ entre o núcleo naftoquinona e o anel triazólico, também não apresentou citotoxicidade. O mesmo se observa para o composto ativo **80h** e seus análogos.

As linhagens NCI-H292, HEP-2 e HT-29 não mostraram sensibilidades consideráveis a nenhum dos compostos testados. De modo geral, os variados substituintes ligados ao anel triazólico, assim como a cadeia carbônica com dois e três carbonos que espaça o núcleo naftoquinônico e o triazólico, não apresentaram uma significativa influência na inibição do crescimento celular nas linhagens testadas.

O composto **80h** se destacou dentre as substâncias analisadas por apresentar maior percentual de inibição do crescimento celular em duas linhagens celulares, resultado este significativo para dar continuidade nos estudos de citotoxicidade.

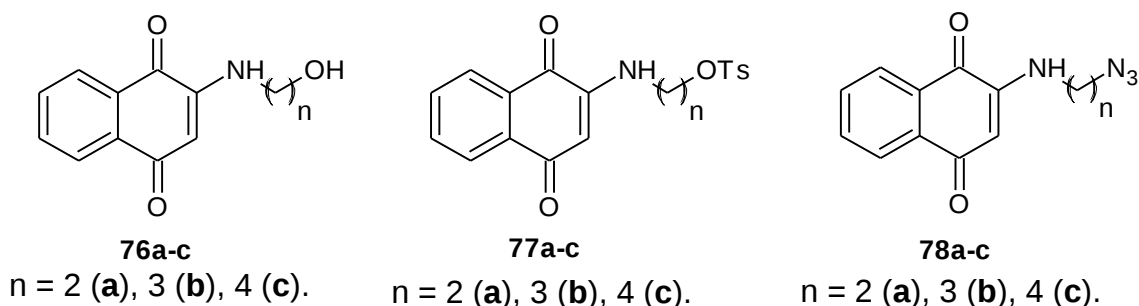
3.4 Considerações finais

Uma nova rota sintética foi desenvolvida para a obtenção de novos compostos aminoalquil-triazóis naftoquinônicos.

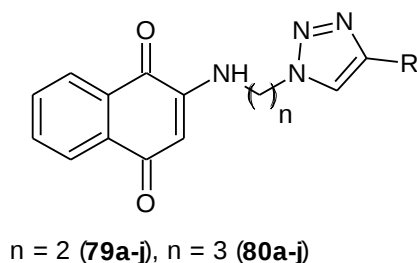
Os derivados 2-hidroalquilamino-1,4-naftoquinonas (**76a-c**) foram obtidos em rendimentos de 66 a 73%.

A partir dos derivados 2-hidroalquilamino-1,4-naftoquinona **76a**, **76b** e **76c** foram obtidos os derivados tosilatos **77a**, **77b** e **77c**, respectivamente, com rendimentos que variam de 68 a 84%.

Os derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinona (**78a**, **78b**, **78c**) foram obtidos a partir de reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) dos respectivos tosilatos (**77a**, **77b**, **77c**) em rendimentos quantitativos.



A partir das reações de cicloadição 1,3-dipolar foram obtidos vinte novos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas (**79a-j**; **80a-j**) com rendimentos entre 70 e 97%.



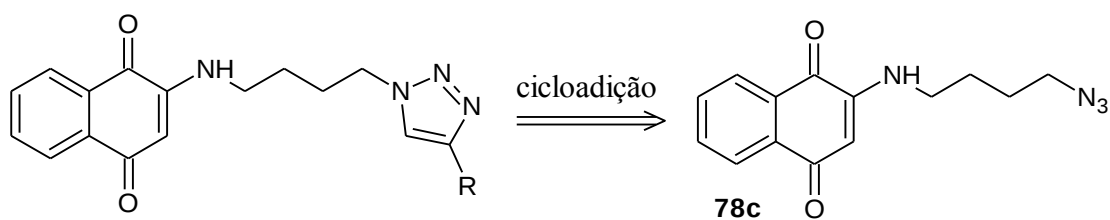
R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), CH₂OHPH (**d**), CH₂OH (**e**), C(CH₃)₂OH (**f**),

 (**g**), C(CH₃)(OH)CH₂CH₃ (**h**), CH₂CH₂CH₃ (**i**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**j**).

A maioria dos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas não apresentaram citotoxicidade frente às linhagens tumorais testadas. Os compostos **79i** e **80h** exibiram citotoxicidade moderada frente às linhagens HL-60, HL-60 e MCF-7, respectivamente, demonstrando ação inibitória seletiva. O composto **80h** se destacou dentre as substâncias analisadas por apresentar maior percentual de inibição do crescimento celular em duas linhagens celulares, resultado este significativo para dar continuidade nos estudos de citotoxicidade.

3.5 Perspectivas

Sintetizar os derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)butilamino]-1,4-naftoquinonas a partir do 2-azidobutilamino-1,4-naftoquinona e diversos alquinos terminais.



Submeter os novos derivados 2-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)alquilamino]-1,4-naftoquinonas a testes de atividades biológicas.

4 SÍNTESE DOS DERIVADOS 6-ALQUILAMINO-5,8-QUINOLINOQUINONAS

4.1 Introdução

4.1.1 Quinolinas

Quinolina (**81**) e seus derivados são compostos que têm atraído o interesse constante dos pesquisadores de diversas áreas, devido a gama de aplicações na química medicinal, industrial e orgânica sintética. Os derivados quinolínicos podem ser naturalmente encontrados em plantas de diversas famílias, incluindo Berberidaceae, Fumariaceae, Papavaraceae e Rutaceae. Estes compostos são heterocíclicos nitrogenados caracterizados por uma estrutura bicíclica formada por um anel benzênico fundido a um piridínico em dois átomos de carbono adjacentes (Figura 34) (SOLOMON; LEE, 2011).

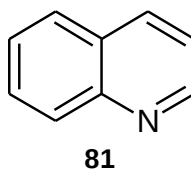


Figura 34: Quinolina

As quinolinas naturais e sintéticas são substâncias que apresentam potentes e variados tipos de atividades biológicas (KUMAR; BAWA; GUPTA, 2009) como antimalária (SINGH; SINGH, 2014), anticâncer (AFZAL *et al.*, 2015), antifúngica, antibacteriana (KHARB; KAUR, 2013), anti-inflamatória (MUKHERJEE; PAL, 2013), leishmanicida (GOPINATH *et al.*, 2013) e antipsicóticos (ZAJDEL *et al.*, 2013).

A quinina (**82**), cloroquina (**83**), mefloquina (**84**) e primaquina (**85**) (Figura 35) são exemplos de alguns compostos que possuem o anel quinolínicos que se destacam como antimalárico (SINGH; SINGH, 2014).

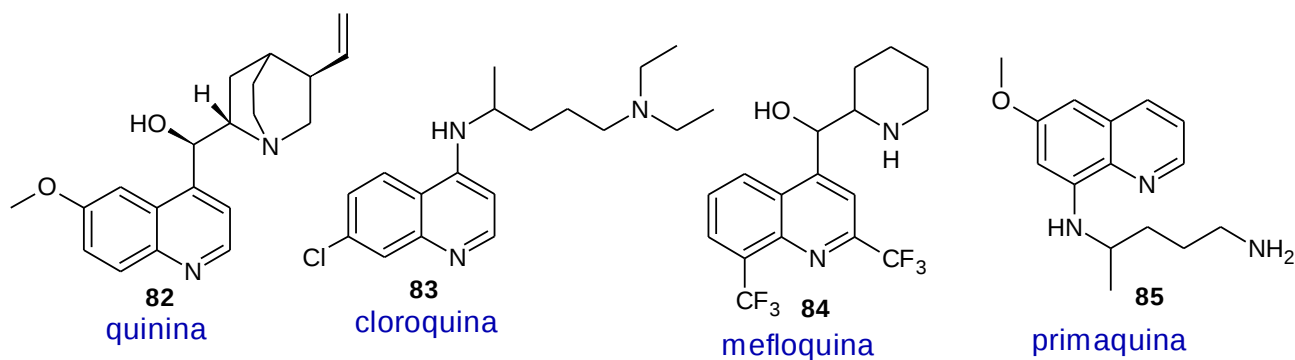


Figura 35: Compostos quinolônicos

Outros compostos proeminentes (Figura 36) são os anticancerígenos camptotecina (**86**), irinotecano (**87**) e topotecano (**88**); os antibacterianos ciprofloxacina (**89**) e sparfloxacina (**90**); o antifúngico clioquinol (**91**) e os antipsicóticos aripiprazol (**92**) e brexpiprazol (**93**) (AFZAL *et al.*, 2015).

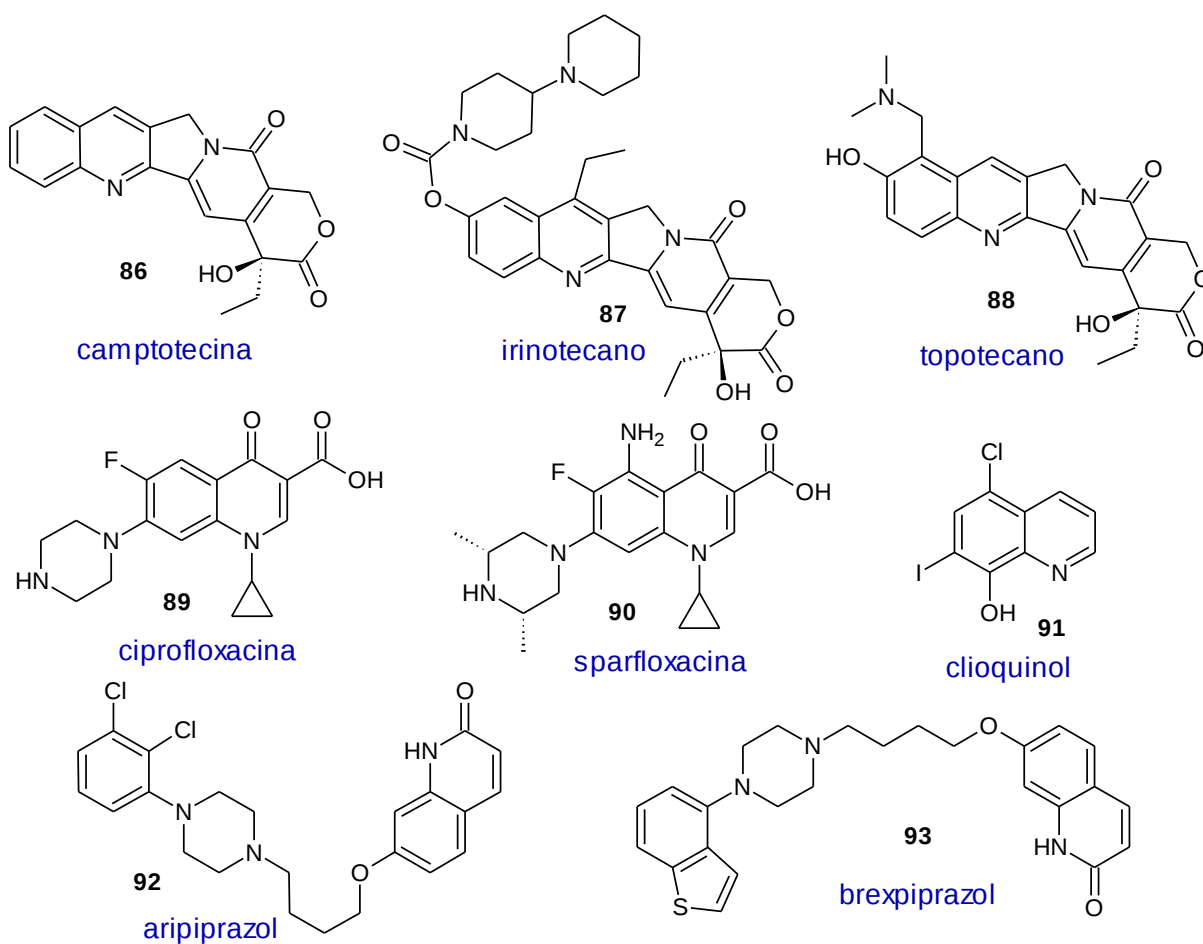


Figura 36: Compostos quinolônicos

4.1.2 5,8-quinolinoquinona

As quinolinoquinonas (**94**) são moléculas que possuem em sua estrutura tanto a função quinolina quanto a de quinona (Figura 37). E assim como as quinolinas, relatadas anteriormente, os derivados 5,8-quinolinoquinonas tem despertado a atenção dos pesquisadores, devido a apresentarem uma extensa gama de atividades biológicas, tais como antitumoral, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antimalárico (CHOI; CHI, 2004).

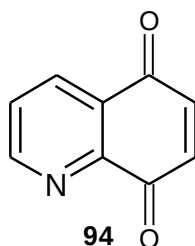


Figura 37: Quinolinoquinona

Dentre as quinolinoquinonas encontradas naturalmente, destacam-se a estreptonigrina (**95**) e a lavendamicina (**96**) (Figura 38). A estreptonigrina é um antibiótico antitumoral que foi isolado pela primeira vez em 1959 da bactéria *Streptomyces flocculus* (RAO; CULLEN, 1959), apresenta atividade antitumoral contra linfomas, melanomas e câncer de pulmão, mama e cervical, além de possuir uma ampla atividade biológica contra bactérias, fungos e vírus (BOLZÁN; BIANCHI, 2001). A lavendamicina é um antibiótico antitumoral com propriedades semelhantes a da estreptonigrina, foi isolada pela primeira vez a partir da *Streptomyces lavendulae* (BALITZ *et al.*, 1982). Embora lavendamicina não seja adequada para uso clínico, devido à sua toxicidade, os seus análogos são menos tóxicos e, por conseguinte têm potenciais como agentes antitumorais (KEYARI *et al.*, 2013).

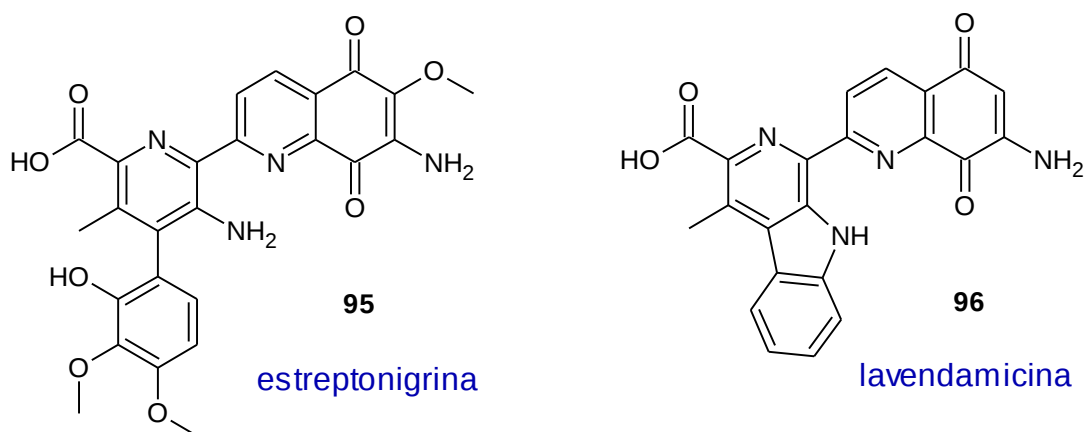
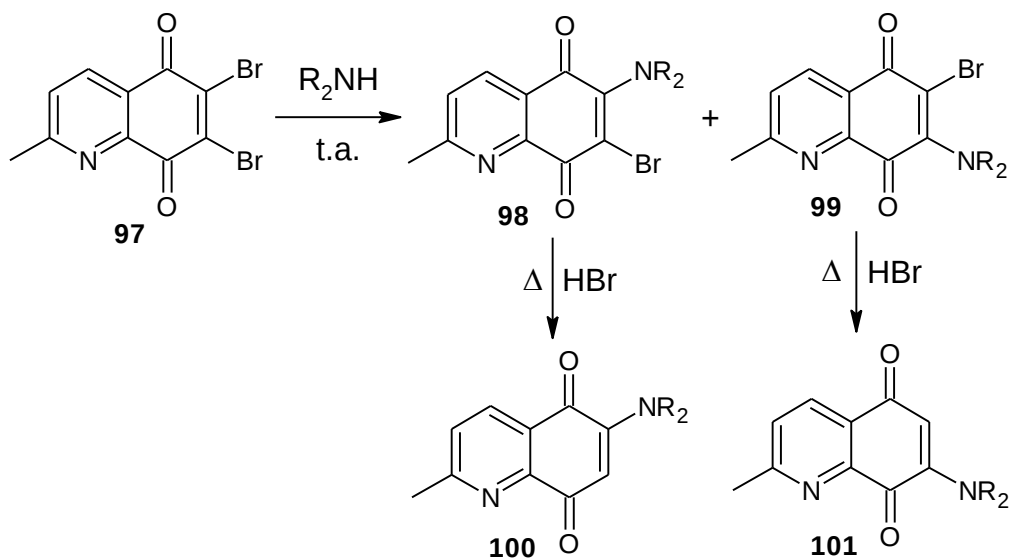


Figura 38: Quinolinoquinonas naturais

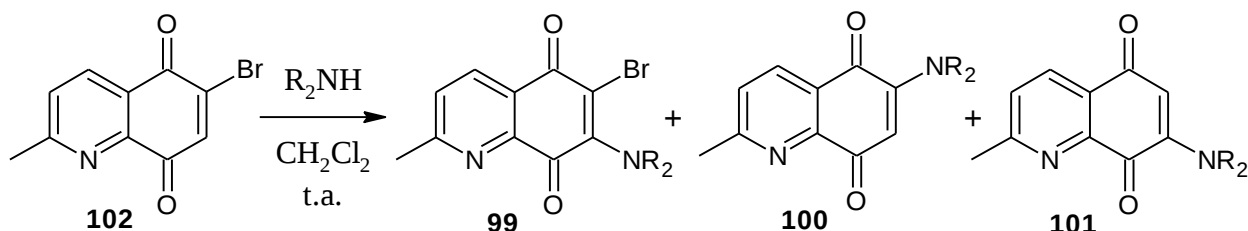
Na busca por novos compostos com o anel 5,8-quinolinoquinona, Choi e colaboradores (2002) relataram um método de síntese para a preparação de vários 7-amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas (**101**), por aminação nucleofílica do 6,7-dibromo-2-metil-5,8-quinolinoquinona (**97**), seguido por desbromação após tratamento com ácido bromídrico (Esquema 30). Mas este método apresenta problema na etapa da desbromação, não sendo possível preparar certos tipos de compostos alquilamino, tais como 2-metilaziridina, benzilamina e *t*-butilamina, que são instáveis em condições ácidas devido à desalquilação (CHOI; KIM; CHI, 2002).



Esquema 30: Síntese de 7-amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas

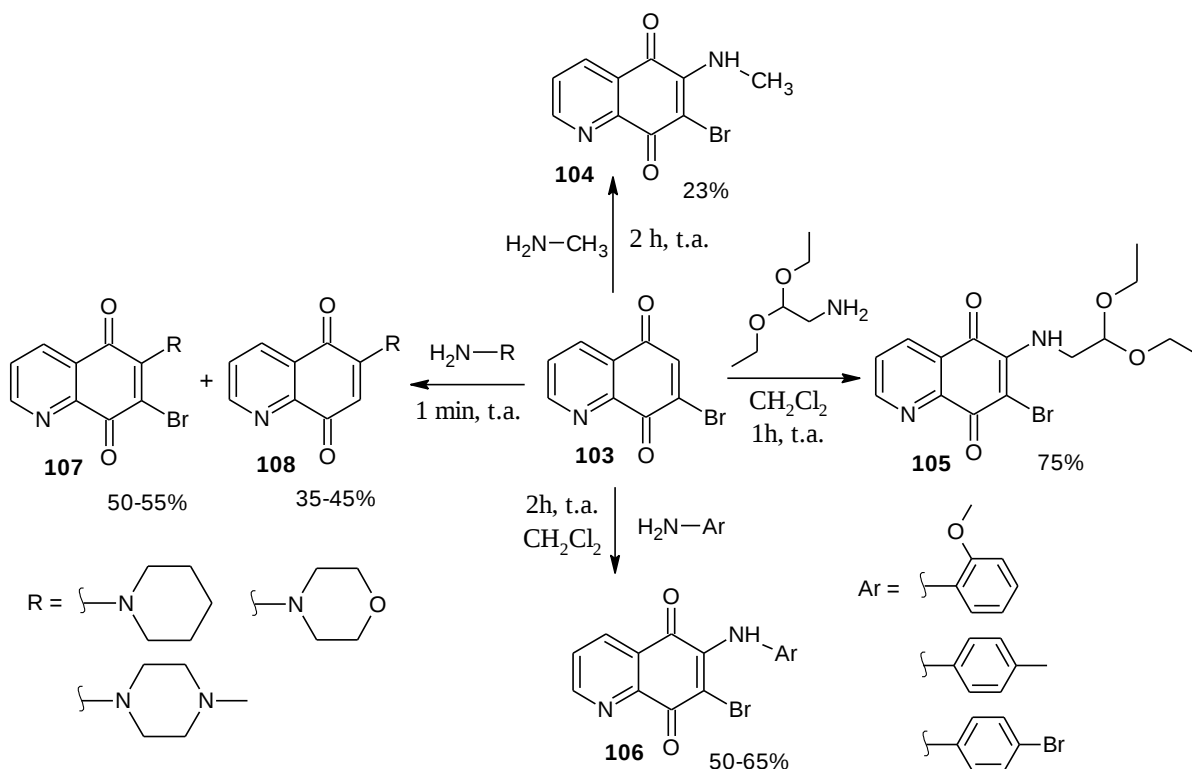
Para contornar o problema na preparação de algumas 7-amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas (**101**), Choi e Chi (2004) desenvolveram uma nova rota sintética

para as obtenções das mesmas, por aminação nucleofílica a partir do 6-bromo-2-metil-5,8-quinolinoquinona (**102**) (Esquema 31). Usando este método, podem-se preparar os amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas que não pode ser preparado pelo método de desbromação (CHOI; CHI, 2004).



Esquema 31: Preparação de 7-amino-2-metil-5,8-quinolinoquinonas

Recentemente, Abdelwahab e colaboradores (2014) sintetizam uma série de 6-amino-5,8-quinolinoquinonas a partir da 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**) e aminas heterocíclicas, alifáticas e aromáticas (Esquema 32). Os novos compostos sintetizados foram testados quanta toxicidade frente à *Artemia salina*, indicando atividade citotóxica potente (95-100%) (ABDELWAHAB *et al.*, 2014).



Esquema 32: Síntese de 6-amino-5,8-quinolinoquinonas

A síntese de 5,8-quinolinoquinonas com substituintes na posição 6 e 7, tais como amino, hidroxí, metóxi, tiol e halogêneo vem sendo explorados, pois é conhecido na literatura que estes substituintes melhoram as suas atividades biológicas (Ryu *et al.*, 2000). Uma comparação entre as atividades biológicas de uma série de derivados 6-alquilamino-5,8-quinolinoquinonas podem fornecer informações importantes a cerca da forma do padrão de substituição que afeta a atividade biológica e, destacará fatores fundamentais para o desenvolvimento de uma melhor e mais específica droga à base de quinolinoquinona.

4.2 Objetivos

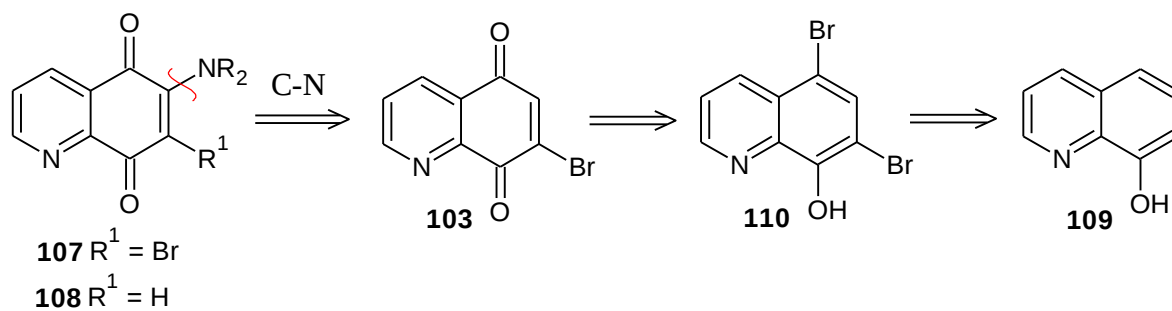
4.2.1 Geral

Sintetizar novos derivados 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas a partir de uma aminação nucleofílica direta do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona.

4.2.2 Específicos

Sintetizar o 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**) a partir da 8-hidroxiquinolina (**109**).

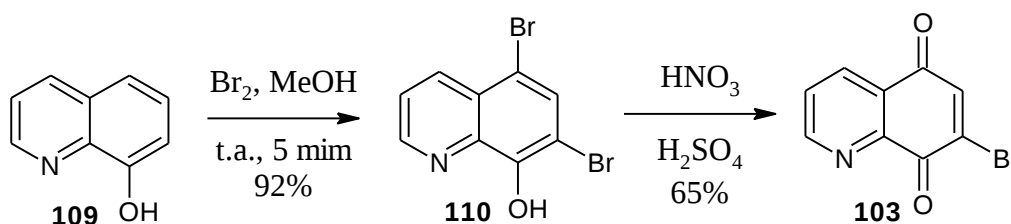
Sintetizar os derivados 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona (**107** e **108**) através da adição nucleofílica de aminas (primárias e secundárias) no 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**).



4.3 Resultados e discussão

4.3.1 Síntese do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona

Seguindo o procedimento de Choi e Chi (2004), o composto 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**) foi sintetizado em duas etapas reacionais (CHOI; CHI, 2004). Inicialmente, o 8-hidroquinolina (**109**), obtido comercialmente, reagiu com bromo em uma solução metanólica de bicarbonato de sódio a temperatura ambiente por 5 minutos, fornecendo assim, o 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina (**110**) com 92% de rendimento. Em seguida, o 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina (**110**) foi oxidado usando uma mistura de ácido sulfúrico concentrado e ácido nítrico para obter o 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**) em 65% de rendimento (Esquema 33).



Esquema 33: Preparação do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona

O composto **103** foi caracterizado por infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de infravermelho (p. 270) é observado uma banda de absorção em 1694 cm^{-1} que é característico de estiramento axial de ligação $\text{C}=\text{O}$ de dicetonas conjugadas, evidenciando assim, a formação do anel quinona. O Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, Figura 39) apresentou na região dos hidrogênios aromáticos, três dupletos de dupletos em δ 9,08, 8,44 e 7,76, que são referentes aos hidrogênios H-2, H-4 e H-3, respectivamente, presentes no anel piridínico da quinolinoquinona e um simpleto em δ 7,61 referente ao hidrogênio olefínico da quinona. Já no espectro de RMN ^{13}C (p. 271) foi observado os nove sinais de carbonos, entre estes os carbonílicos em δ 181,8 e 176,0. Estes fatos corroboram a estrutura do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona.

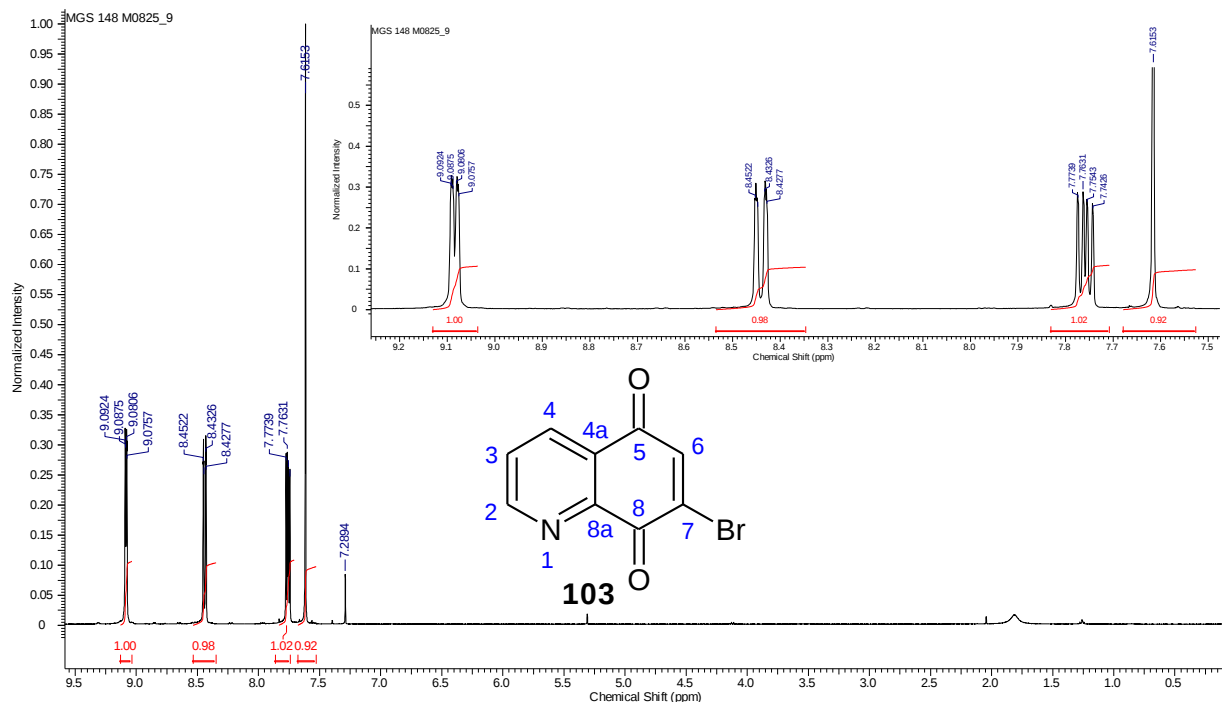
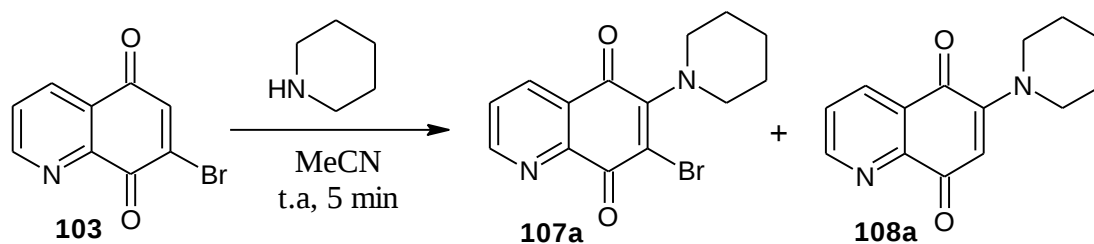


Figura 39: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona

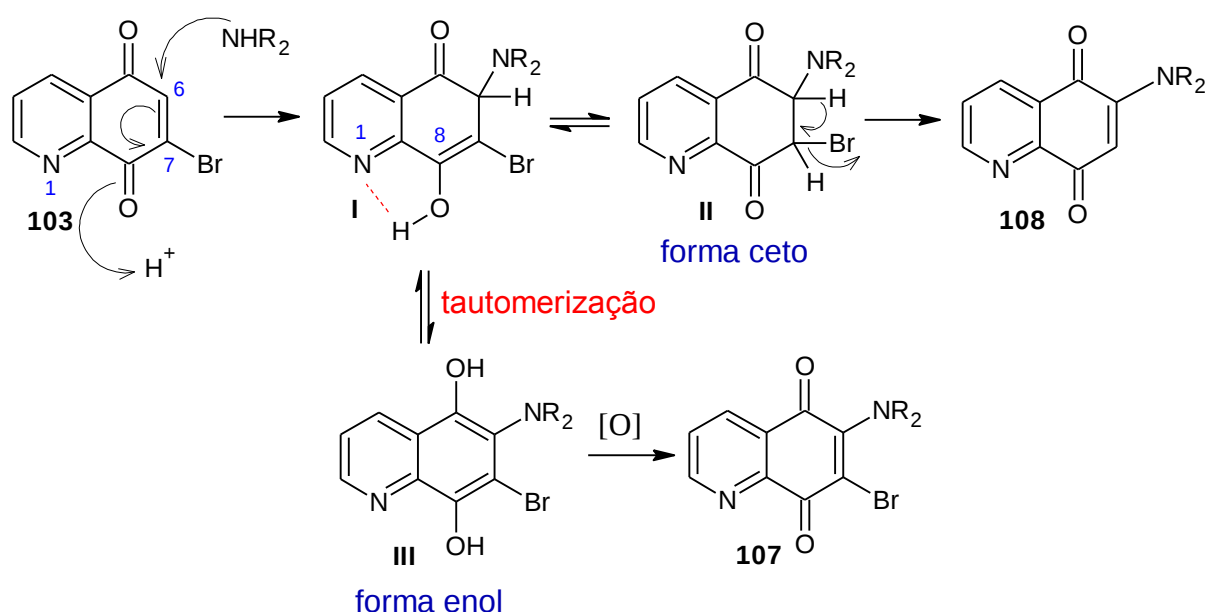
4.3.2 Síntese dos derivados 6-alkilamino-7-bromo- e 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas

Os derivados aminoquinolinoquinonas foram obtidos a partir de uma direta aminação nucleofílica do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**). Inicialmente, como primeira tentativa, reagiu-se a amina piperidina (1,5 equivalente) com o 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**) em acetonitrila e temperatura ambiente. Após 5 minutos foi confirmado o consumo total do reagente inicial e os produtos foram isolados por coluna cromatográfica de sílica gel, sendo assim, obtido o 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**107a**) e o 6-(piperidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona (**108a**), ambos com 48% de rendimento (Esquema 34). Recentemente, Abdelwahab e colaboradores (2014) sintetizaram estes compostos por condições semelhantes (ABDELWAHAB *et al.*, 2014).



Esquema 34: Síntese do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo- e 6-(piperidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona

De acordo com Choi e Chi (2004), a regioseletividade do ataque nucleofílico da amina no carbono 6 da quinolinoquinona é devido ao efeito estérico do átomo de bromo ligado ao carbono 7. O mecanismo reacional (Esquema 35) é iniciado com uma adição nucleofílica do nitrogênio da amina ao sistema α,β -insaturado da quinona, formando assim o intermediário **I** que pode adquirir tanto a forma ceto (**II**) com a enol (**III**), sendo a forma enol mais estável devido a ligação de hidrogênio intramolecular entre o OH no carbono 8 e o nitrogênio 1. Em seguida, o intermediário enol é oxidado pelo oxigênio do ar formando o 6-alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**107**). Já no intermediário ceto, o bromo é eliminado formando o 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona (**108**) (CHOI; CHI, 2004; ABDELWAHAB *et al.*, 2014).



Esquema 35: Proposta mecanística na síntese dos 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas (CHOI; CHI, 2004; ABDELWAHAB *et al.*, 2014)

Através do procedimento descrito anteriormente e diversas aminas secundárias foi possível obter os derivados 6-alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinonas (**107a-g**) com rendimento entre 38 e 57% e, os 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona (**108a-g**) entre 21 e 48%. Já as reações com aminas primárias produziram exclusivamente os alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinonas (**107h-l**) com bons rendimentos entre 62 e 80% (Tabela 10).

Tabela 10: Derivados 6-alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinonas e 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona

NR ₂	107 (%)	108 (%)	Rend. Total (%)
piperidinil	107a (48)	108a (48)	96
pirrolidinil	107b (56)*	108b (30)	86
morfolinil	107c (47)	108c (37)	84
tiomorfolinil	107d (44)*	108d (29)*	73
4-metilpiperazinil	107e (57)	108e (35)	92
dietilamino	107f (47)*	108f (23)	70
dipropilamino	107g (38)*	108g (21)*	59
n-butilamino	107h (80)*	-	80
benzilamino	107i (65)*	-	65
alilamino	107j (66)*	-	66
2-metoxietilamino	107k (67)*	-	67
2-hidroxietilamino	107l (62)*	-	62

* Compostos inéditos na literatura

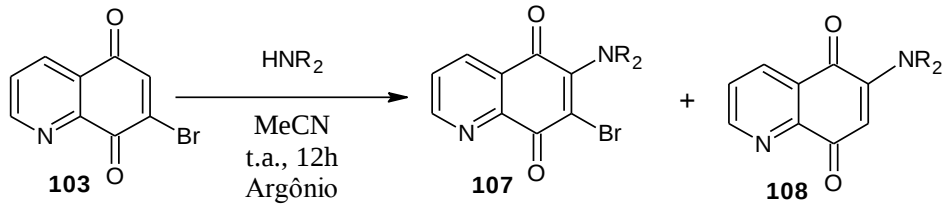
A reação com a amina primária n-butilamina foi realizada fazendo algumas modificações no procedimento inicial na tentativa de obter o produto resultante da

eliminação do bromo, o 6-butilamino-5,8-quinolinoquinona. Mas a reação com 3 equivalentes da amina primária em agitação por 3 horas, assim como, na presença de trietilamina por 24 horas, não forneceram o produto desbromado. O rendimento do 6-butilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**107h**) manteve-se praticamente inalterado com 80%.

Recentemente, Abdelwahab e colaboradores (2014) também mostraram que a aminação do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona usando aminas primárias formam exclusivamente os análogos 6-alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinona (ABDELWAHAB *et al.*, 2014).

Analisando a proposta mecanística mostrada anteriormente, podemos compreender que a reação com amina primária favorece o intermediário enol, que rapidamente é oxidado para formar o produto bromado. Para minimizar a oxidação e direcionar a reação para formar o intermediário ceto, as reações com aminas primárias foram realizadas em atmosfera inerte de argônio por 12 horas. Através desta estratégia sintética foi possível obter os derivados 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona (**108h-l**) a partir de aminas primárias com rendimento entre 34 e 51% (Tabela 11).

Tabela 11: Derivados 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona

			
NR ₂	107 (%)	108 (%)	Rend. Total (%)
n-butilamino	107h (30)*	108h (42)	72
benzilamino	107i (38)*	108i (50)	65
alilamino	107j (26)*	108j (34)*	60
2-metoxietilamino	107k (39)*	108k (51)*	90
2-hidroxietilamino	107l (39)*	108l (45)*	84

* Compostos inéditos na literatura

Todos compostos aminoquinolinoquinonas foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. O espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**107a**) apresentou três sinais na região dos hidrogênios aromáticos em δ 8,96 (d, 1H, $J=4,7$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J=7,6$ Hz) e 7,60 (dd, 1H, $J=7,6$ e $4,7$ Hz) referentes aos hidrogênios do anel piridínico da quinolinoquinona e, mais dois sinais em δ 3,56 (t, 4H, $J=4,7$ Hz) e 1,77 (m, 6H) relativos aos hidrogênios do substituinte piperidinil (Figura 40). O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) mostrou os sinais das carbonilas em δ 181,2 e 176,5, além de mais sete sinais pertencentes ao anel quinolinoquinona entre δ 154,5 e 116,6. Já os sinais referentes ao substituinte piperidinil apareceram em δ 53,5, 26,8 e 23,9 (Figura 41).

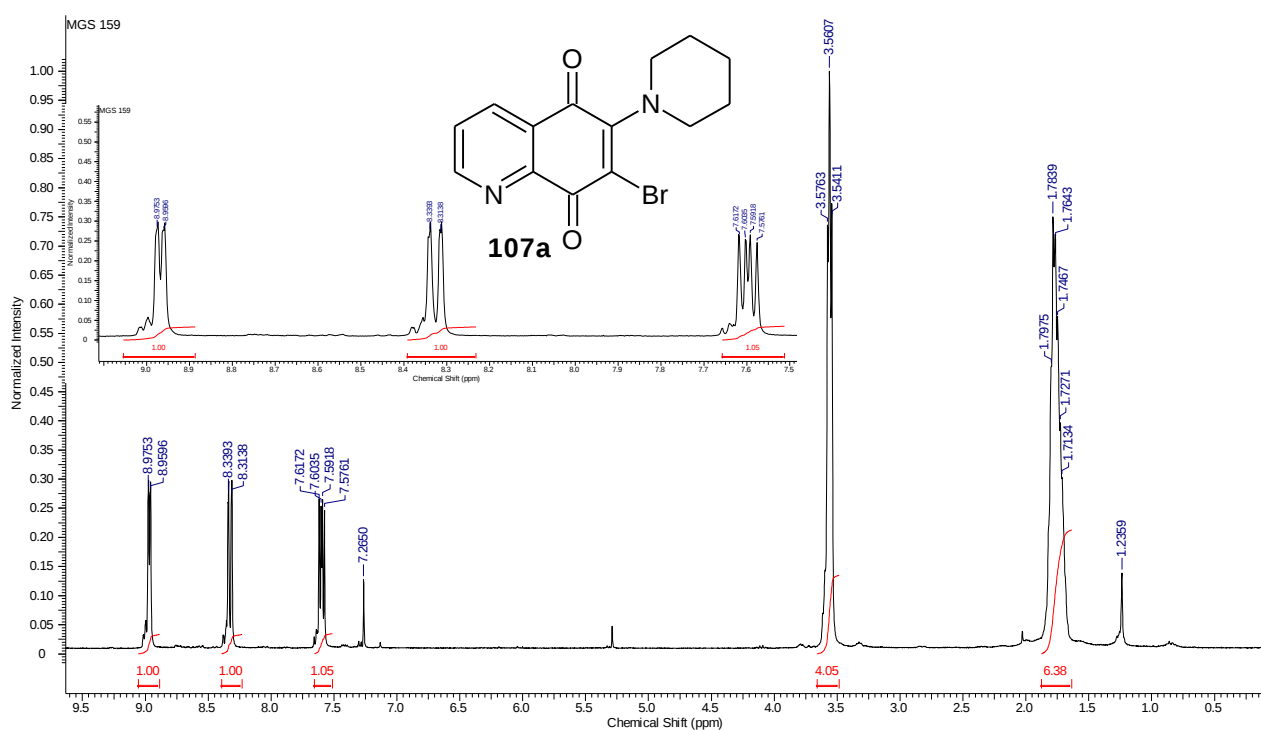


Figura 40: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona

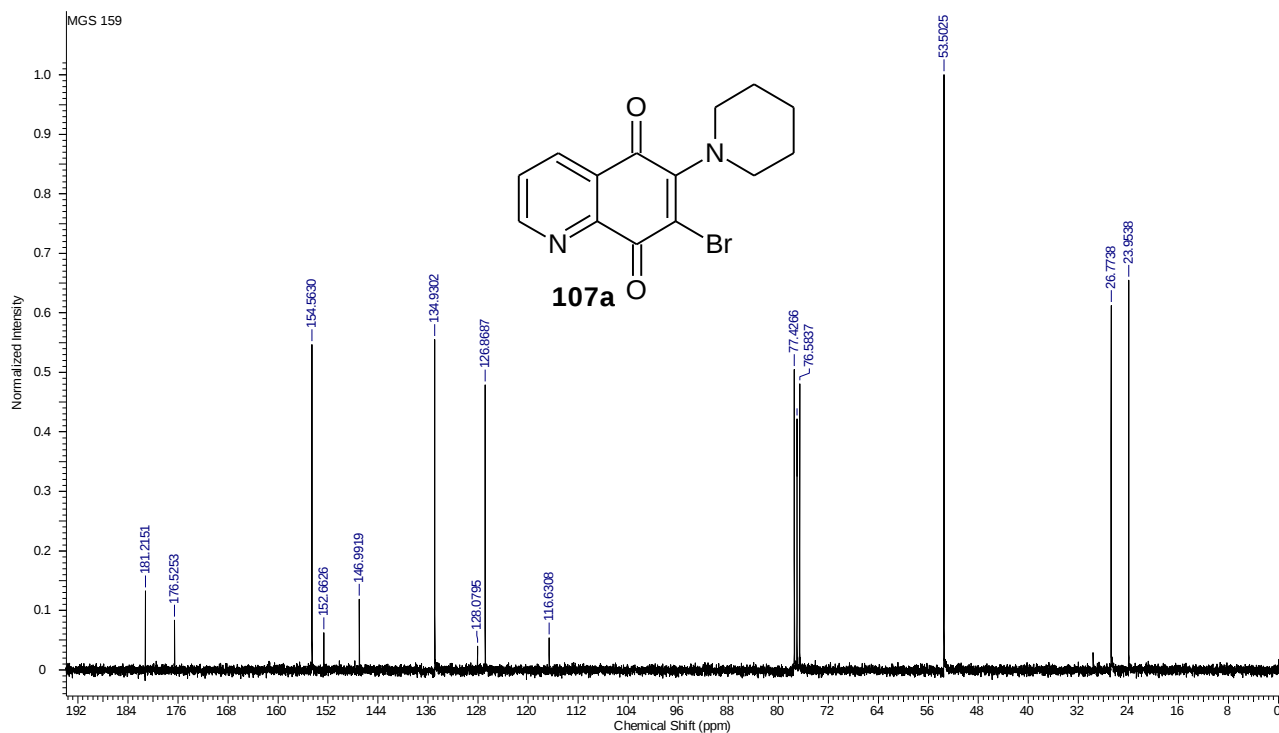


Figura 41: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C do composto 6-(piperidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona (**108a**) foram semelhantes aos do composto mostrado anteriormente. A principal diferença no RMN ¹H está na presença de um sinal em δ 6,17 (s, 1H) referente ao hidrogênio olefínico da quinona, caracterizando assim, a ausência do átomo de bromo no carbono 7 (Figura 42).

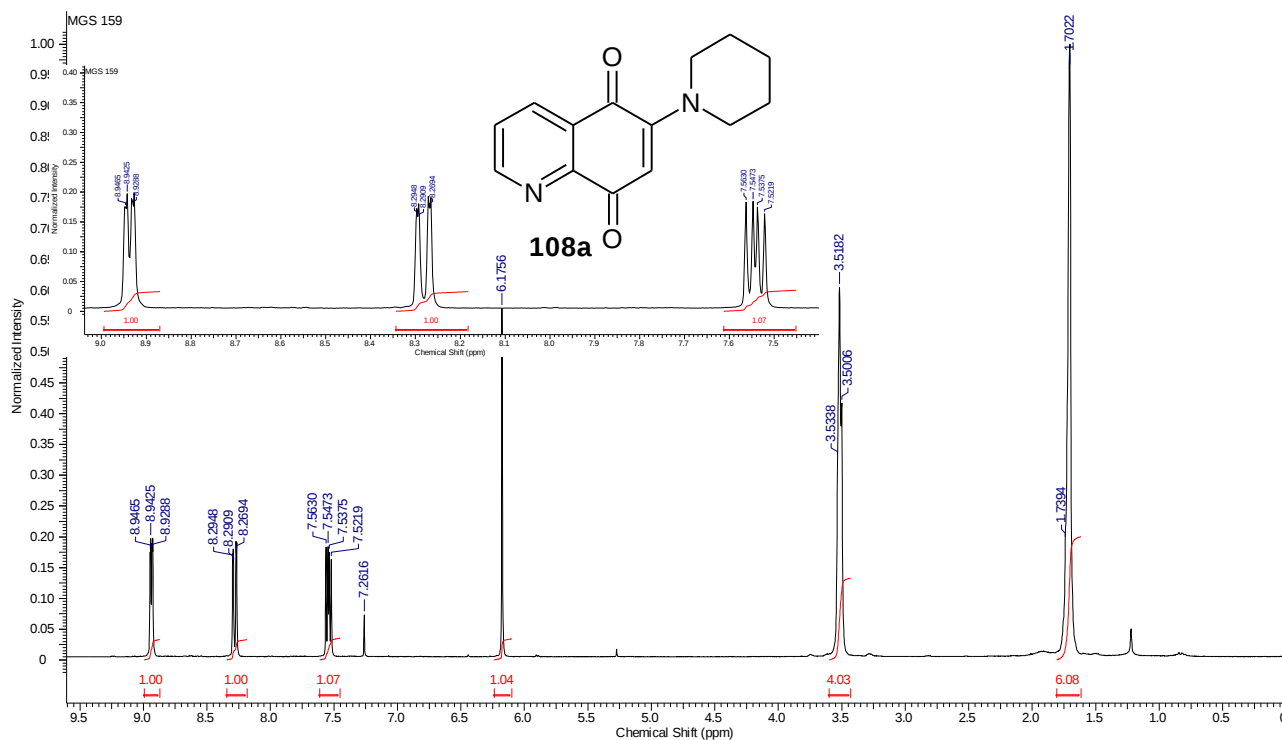


Figura 42: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona

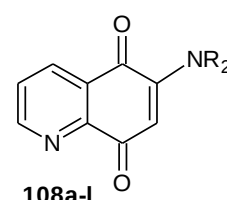
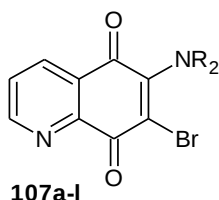
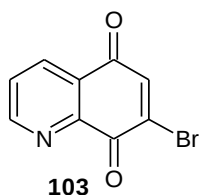
Através da aminação nucleofílica direta do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona foram sintetizados vinte quatro aminoquinolinoquinonas, entre estes, quatorze são inéditos na literatura (**107b**, **107d**, **107f-l**, **108d**, **108g**, **108j-l**). Entre os compostos com estrutura química já relatada, somente o **108b** possui avaliação quanto à atividade antitumoral, mostrando especificidade e potente ação citotóxica, Cl₅₀ igual a 3,74 μM, para a linhagem de célula de câncer de pulmão (FRYATT *et al.*, 2004). Os compostos **107a**, **107c**, **107e**, **108a**, **108c** e **108e**, recentemente, foram avaliados quanto a atividade antibacteriana e citotoxicidade em *Artemia salina* (ABDELWAHAB *et al.*, 2014). Entretanto, apesar das aminoquinolinoquinonas **108f**, **108h** e **108i** terem suas estruturas anteriormente descritas, não possuem estudos relacionados à atividade biológica. Cabe destacar que todas as aminoquinolinoquinonas sintetizadas neste trabalho não possuem estudos da citotoxicidade em linhagens de células de glioblastomas e, com exceção da **108b**, em outras linhagens de células tumorais, demonstrando assim, originalidade dos compostos na quimioteca frente a atividade biológica desejada. Estes compostos são promissores candidatos para desenvolvimento de novas drogas antitumorais.

4.4 Considerações finais

O 7-bromo-5,8-quinolinoquinona (**103**) foi sintetizado com 60% de rendimento global em duas etapas reacionais a partir do 8-hidroxiquinolina (**109**).

Os derivados aminoquinolinoquinonas foram obtidos a partir de uma direta aminação nucleofílica do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona: as reações com aminas secundárias forneceram os 6-alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinonas (**107a-g**) com rendimento entre 38 e 57% e, os 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinona (**108a-g**) entre 21 e 48%; já as reações com aminas primárias produziram exclusivamente os alkilamino-7-bromo-5,8-quinolinoquinonas (**107h-l**) com bons rendimentos entre 62 e 80%.

Uma nova estratégia sintética foi desenvolvida para a obtenção dos compostos 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas (**108h-l**) a partir de aminas primárias, sendo obtidos com rendimento entre 34 e 51%.



NR₂ = piperidinil (**a**), pirrolidinil (**b**), morfolinil (**c**), tiomorfolinil (**d**), 4-metilpiperazinil (**e**), dietilamino (**f**), dipropilamino (**g**), n-butilamino (**h**), benzilamino (**i**), alilamino (**j**), 2-metoxietilamino (**k**), 2-hidroxietilamino (**l**).

4.5 Perspectivas

Avaliar a citotoxicidade dos compostos sintéticos obtidos em linhagens de células tumorais.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e equipamentos

Durante a execução deste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes e solventes: 1,4-naftoquinona, 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, morfolina, carbonato de potássio, anidrido acético, 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 4-aminobutanol, cloreto de tosila, azida de sódio, 2-metilbut-3-in-2-ol, fenilacetileno, 4-metoxifenilacetileno, 4-metilfenilacetileno, 1-etinil-1-cicloexanol, 3-metilpent-1-in-3-ol, prop-2-in-1-ol, 1-hexino, 1-pentino, iodeto de cobre, trifenilfosfina, cloreto de paládio (II), trietilamina, piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina, dietilamina, dipropilamina, n-butilamina, benzilamina, alilamina, 2-metoxietilamina, 2-hidroxietilamina, dimetilsulfóxido, metanol, diclorometano, acetonitrila, n-hexano, acetato de etila.

Nas análises de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram utilizadas placas de (2,0 X 4,0 cm) de sílica gel (F_{254} - Merck), visualizadas em luz ultravioleta (254 e 365 nm) e em casos específicos reveladas em solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando gel de sílica 60 (230 - 400 mesh – Merck) na fase estacionária, e como eluente, uma mistura de solventes adequados.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN^1H e $RMN^{13}C$) foram obtidos na Central Analítica do DQF-UFPE em aparelho Varian Unity Plus 300 MHz ou Varian UNMRS 400 MHz. Os valores de deslocamento químico (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR-BOMEM MB-Series-100, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr). Os valores para as absorções são referidos em número de ondas, utilizando a unidade de centímetro recíproco (cm^{-1}). Os experimentos de espectrometria de massas com ionização por “electrospray” foram realizados em um LC/MS-IT-TOF da Shimadzu Liquid Chron MS ou Waters Xevo GS-2 Q-TOF. As medidas do ponto de fusão foram realizadas no aparelho BIO.SAM-PFM II (Biosanlab).

5.2 Material – avaliação citotóxica

As linhagens de glioblastomas utilizadas, GBM02, GBM95 e A172, foram cedidas pelo Prof. Dr. Vivaldo Moura Neto da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). As células foram cultivadas em meio DMEM/F12, suplementadas com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

Já as linhagens de células tumorais HEP-2 (carcinoma de laringe humana), NCI-H292 (carcinoma mucoepidermoide de pulmão humano), HT-29 (adenocarcinoma de colón humano), MCF-7 (câncer de mama humano) e HL-60 (leucemia promielocítica aguda) foram obtidas do Banco de Células do Rio de Janeiro e mantidas no Laboratório de Cultura de Células do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. As linhagens HEP-2, NCI-H292 e HT-29 mantidas em meio de cultura DMEM e MCF-7 e HL-60 mantidas em meio de cultura RPMI 1640. Os meios foram suplementados com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de solução de antibiótico (penicilina e estreptomicina). As células foram mantidas em estufa a 37 °C em atmosfera úmida enriquecida com 5 % de CO₂.

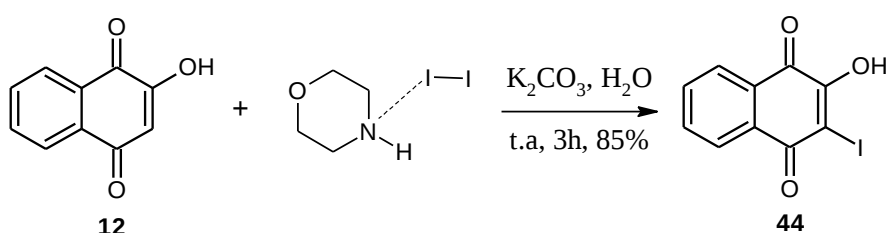
5.3 Método – avaliação citotóxica

As citotoxicidades das amostras foram avaliadas de acordo com o método de Mossmann (1983). As células das linhagens GBM02, GBM95 e A172 foram plaqueadas em placas de 96 poços, na concentração de 1×10^5 células/100 µL. Após encontrarem-se aderidas as células foram incubadas com as amostras e com a temozolamida, fármaco padrão ouro amplamente utilizado no tratamento de glioblastomas, durante os tempos de 24, 48 e 72 horas, em concentrações que variaram entre 0,1 a 100 µM. Após esses tempos foi adicionado a cada poço 20 µL de uma solução de MTT (5 mg/mL) em meio DMEM/F12. Após 4 horas de incubação os sobrenadantes foram retirados para em seguida ser adicionado 150 µL de DMSO em cada poço e realizada a leitura da placa através de um leitor de microplacas na absorbância de 530 nm.

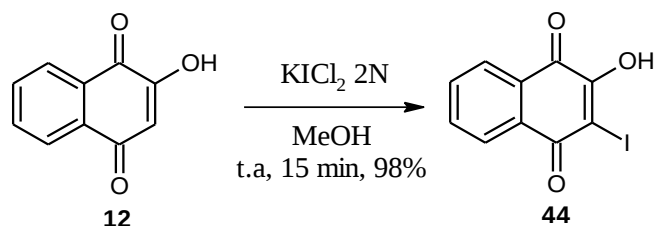
As células MCF-7, HEP-2, NCI-H292 e HT-29 (105 células/mL) e HL-60 (3 x 105 células/mL) foram plaqueadas em placas de 96 poços e incubadas por 24 h. Em seguida as amostras dissolvidas em DMSO (1%) foram adicionadas aos poços em

concentração final de 25 µg/mL. O fármaco doxorrubicina (5 µg/mL) foi utilizada como padrão. Após 72 h de reincubação foi adicionado 25 µL de MTT (5 mg/mL) e depois de 3 h de incubação, o meio de cultura com o MTT foram aspirados e 100 µL de DMSO foi adicionado a cada poço. A absorbância foi medida em um leitor de microplacas no comprimento de onda de 560 nm. Os experimentos foram realizados em quadruplicata e a percentagem de inibição foi calculada no programa GraphPad Prism 5.0 demo.

5.4 Síntese do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona



Método A: Em um balão de 250 mL foi adicionado 1,74 g (10 mmol) de lausona, 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**12**), 50 mL de água destilada e 4,20 g (30 mmol) de carbonato de potássio (K_2CO_3). A mistura ficou sob agitação magnética e temperatura ambiente por 2 minutos, e logo após, foi adicionado 3,17g (25 mmol) de iodo e 1,08 g (12,5 mmol) de morfolina. A mistura continuou sob agitação magnética e acompanhada por CCDA. Após o tempo reacional de 3 horas, a mistura foi submetida a uma filtração simples e o filtrado foi acidificado com uma solução de H_2SO_4 1% até pH aproximadamente 2. O precipitado amarelo formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada gelada e seco a vácuo. O produto (**44**), sólido amarelo, foi obtido com 85% (2,55 g, 8,5 mmol) de rendimento e apresentou ponto de fusão entre 176 - 177 °C (177 - 179 °C) (PEREZ *et al.*, 2004).



Método B: Em um balão de 250 mL cotendo 50 mL de metanol foi adicionado 1,74 g (10 mmol) de lausona (**12**). Logo após, adicionou-se 20 mL da solução $KICl_2$ 2N (GARDEN *et al.*, 2001). A mistura reacional foi mantida em agitação magnética e

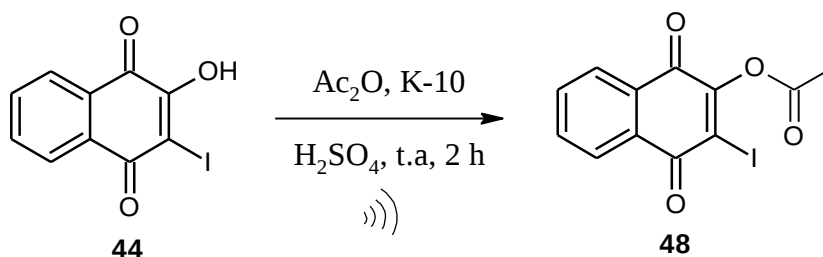
temperatura ambiente. Em 15 minutos verificou-se por CCDA o consumo de toda lausona e adicionou 100 mL de água destilada gelada, o precipitado formado foi filtrado a vácuo. O produto (**44**), sólido amarelo, depois de seco apresentou rendimento de 98% (2,95 g, 9,8 mmol) e ponto de fusão entre 175 - 176 °C (177 – 179 °C) (PEREZ *et al.*, 2004).

IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3164 (O-H); 1672 (C=O); 1622 e 1579 (C=C); 1258 (C-O); 721 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 8,00 (m, 2H); 7,80 (m, 2H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 180,2; 177,8; 162,7; 134,9; 133,9; 131,3; 130,1; 127,2; 126,9; 93,3.

5.5 Síntese do 2-acetoxi-3-iodo-1,4-naftoquinona



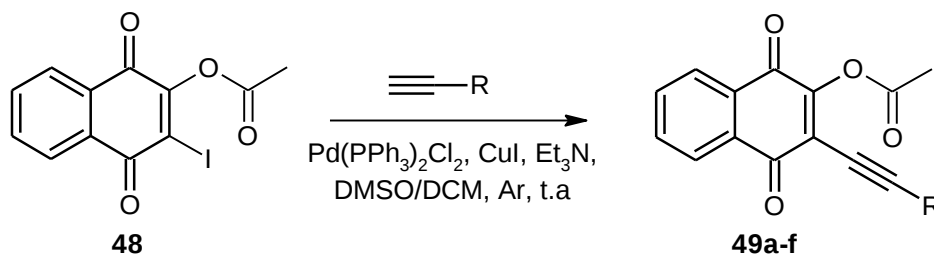
Em um balão de 100 mL foram adicionados em ordem, os seguintes reagentes: 2,0 g (6,67 mmol) do 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (**44**), 4,0 g da argila montmorillonita K-10, 10 g (98 mmol) de anidrido acético e 5 gotas (aproximadamente 0,25 mL) de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi submetida à energia de ultrassom em temperatura ambiente por 2 hora, sendo monitorada por CCDA. Após o término da reação, adicionou-se 50 mL de diclorometano e o K-10 foi retirado através de uma filtração simples. O filtrado foi neutralizado com uma solução concentrada de NaHCO₃ (3 x 100 mL) em um funil de separação, e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro. O produto (**48**), sólido amarelo claro, foi obtido com 93% (2,11 g, 6,15 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 149 - 150 °C.

IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 1778 (C=O éster); 1674 (C=O quinona); 1600 (C=C); 1217 e 1165 (C-O); 722 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,21 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 2,47 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 178,9; 174,8; 166,5; 158,7; 134,4; 134,3; 130,4; 130,3; 128,2; 127,4; 113,8; 20,6.

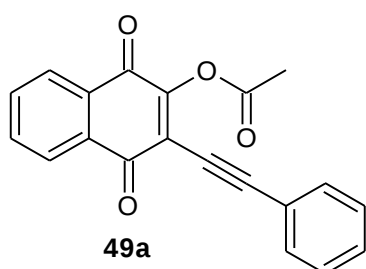
5.6 Síntese dos derivados 2-acetoxi-3-alquinil-1,4-naftoquinona



R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), C(CH₃)₂OH (**d**), CH₂CH₂CH₃ (**e**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**f**).

Em um balão de 25 mL contendo 3 mL de DMSO e 2 mL de diclorometano, adicionou-se em ordem e em atmosfera de argônio 0,115 g (0,60 mmol) de CuI, 0,60 mmol do alquino terminal (**a-f**) e 0,04 g (0,4 mmol) de trietilamina. Após alguns segundos a solução ficou amarela, evidenciando a formação do acetileto de cobre (I). Em seguida, adicionou-se 0,114 g (0,34 mmol) de 2-acetil-3-iodo-1,4-naftoquinona (**48**) e 5 mg (0,007 mmol) do complexo catalítico Pd(PPh₃)₂Cl₂. Deixou-se a mistura em agitação magnética sob atmosfera de argônio e acompanhou-se a formação do produto através de placas de CCDA. Após o consumo do reagente inicial, rotaevaporou-se o diclorometano e adicionou-se água gelada à mistura reacional, o precipitado formado foi filtrado a vácuo e o sólido obtido dissolvido em 50 mL de diclorometano, seco com Na₂SO₄ anidro e submetida a uma nova filtração através uma fina camada de celite (terra de diatomáceas) para retenção dos sais de cobre e outros inorgânicos na mistura. A massa bruta foi obtida submetida à coluna cromatográfica de sílica gel para isolamento do produto desejado (**49a-f**).

5.6.1 Síntese do 2-acetoxi-3-feniletinil-1,4-naftoquinona



O produto **49a** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (40:60) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 73% (0,77 g, 0,24 mmol) e ponto de fusão entre

132-133 °C.

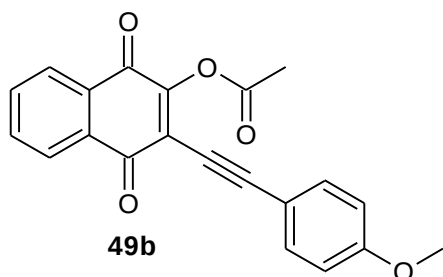
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2202 (C≡C); 1776 (C=O éster); 1674 (C=O quinona); 1608, 1592 e 1573 (C=C); 1172 (C-O); 946, 761, 724 e 704 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,16 (t, 1H, *J* = 3,9 Hz); 8,12 (t, 1H, *J* = 3,9 Hz); 7,77 (t, 2H, *J* = 4,3 Hz); 7,59 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz); 7,39 (m, 3H); 2,45 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 180,9; 177,5; 167,1; 154,3; 134,3; 134,2; 132,2; 131,6; 130,9; 130,0; 128,5; 127,0; 126,8; 123,8; 121,6; 108,2; 79,3; 20,4.

LC / MS [(C₂₀H₁₂O₄)+H]⁺ calculado: 317,0814; encontrado: 317,0791

5.6.2 Síntese do 2-acetoxi-3-(4-metoxifeniletinil)-1,4-naftoquinona



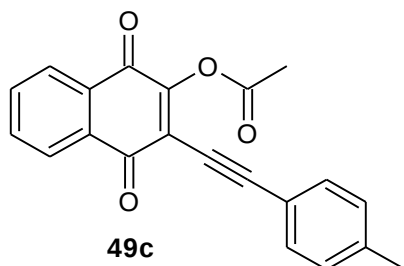
O produto **49b** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (1:1) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho em rendimento de 61% (70 mg, 0,202 mmol) e ponto de fusão entre 143-144 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2198 (C≡C); 1773 (C=O éster); 1678 e 1665 (C=O quinona); 1596 e 1509 (C=C); 1306, 1277, 1258, 1187 e 1172 (C-O); 944, 832, 706 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,08 (m, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,47 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 6,83 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 3,77 (s, 3H); 2,38 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 181,0; 177,5; 167,2; 161,1; 153,6; 134,2; 134,1; 131,6; 131,0; 127,0; 126,8; 124,2; 114,2; 114,3; 114,2; 113,7; 109,3; 78,9; 55,3; 20,4.

5.6.3 Síntese do 2-acetoxi-3-(4-metilfeniletinil)-1,4-naftoquinona



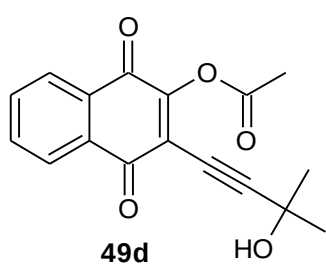
O produto **49c** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (40:60) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 40% (44 mg, 0,133 mmol) e ponto de fusão entre 156-157 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2922 (C-H); 2202 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1778 ($\text{C}=\text{O}$ éster); 1676 e 1662 ($\text{C}=\text{O}$ quinona); 1597 ($\text{C}=\text{C}$); 1277 e 1174 ($\text{C}-\text{O}$); 944, 821, 732, 705 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,14 (2H); 7,77 (s, 2H); 7,49 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,20 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz); 2,45 (s, 3H); 2,39 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 180,9; 177,5; 167,1; 154,0; 140,6; 134,2; 132,2; 131,6; 131,0; 129,3; 127,0; 126,8; 124,0; 118,6; 109,0; 79,0; 29,6; 21,6; 20,4.

5.6.4 Síntese do 2-acetoxi-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona



O produto **49d** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e hexano (30:70) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 56% (56 mg, 0,188 mmol) e ponto de fusão entre 120-121 °C.

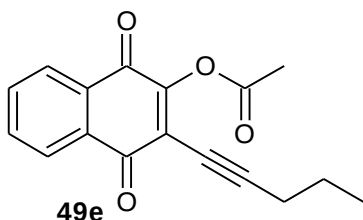
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3456 (O-H); 2987 (C-H); 1769 ($\text{C}=\text{O}$ éster); 1669 ($\text{C}=\text{O}$ quinona); 1625 e 1590 ($\text{C}=\text{C}$); 1186 ($\text{C}-\text{O}$); 736 e 714 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,09 (m, 2H); 7,75 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,64 (s, 6H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,3; 177,9; 167,3; 155,0; 134,6; 131,7; 131,1; 127,3; 127,1; 123,5; 113,4; 72,1; 65,9; 31,2; 20,6.

LC / MS [(C₁₇H₁₄O₅)+Na]⁺ calculado: 321,0739; encontrado: 321,0713.

5.6.5 Síntese do 2-acetoxi-3-(pent-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona



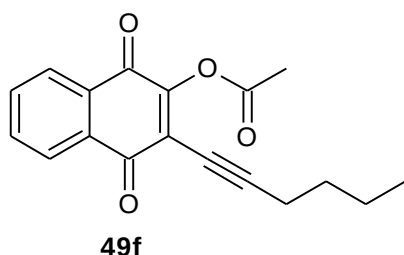
O produto **49e** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (40:60) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 60% (56 mg, 0,198 mmol) e ponto de fusão entre 120-121 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2959 e 2872 (C-H); 2218 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1773 ($\text{C}=\text{O}$ éster); 1678 e 1671 ($\text{C}=\text{O}$ quinona); 1605, 1577 e 1461 ($\text{C}=\text{C}$); 1294 e 1173 ($\text{C}-\text{O}$); 724 e 703 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,13 (m, 1H); 8,10 (m, 1H); 7,76 (m, 2H); 2,55 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz); 2,41 (s, 3H); 1,68 (sex, 2H, $J = 7,0$ Hz); 1,08 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 181,3; 177,8; 167,2; 154,6; 134,2; 134,1; 131,6; 130,9; 127,0; 126,8; 124,4; 111,5; 71,2; 22,3; 21,7; 20,4; 13,3.

5.6.6 Síntese do 2-acetoxi-3-(hex-1-in-1-il)-1,4-naftoquinona



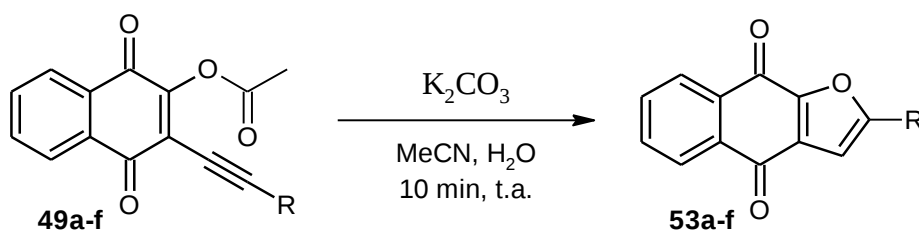
O produto **49f** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (40:60) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo em rendimento de 53% (52 mg, 0,175 mmol) e ponto de fusão entre 92-93 °C.

IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 2966, 2937 e 2864 (C-H); 2216 (C≡C); 1769 (C=O éster); 1674 (C=O quinona); 1607 e 1595 (C=C); 1293, 1196 e 1180 (C-O); 703 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,12 (m, 2H); 7,76 (m, 2H); 2,58 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz); 2,41 (s, 3H); 1,64 (qui, 2H, $J = 7,8$ Hz); 1,51 (sex, 2H, $J = 7,8$ Hz); 0,96 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 181,3; 177,7; 167,1; 154,6; 134,2; 134,1; 131,6; 130,9; 127,0; 126,7; 124,3; 111,6; 71,0; 30,1; 21,8; 20,3; 20,0; 13,5.

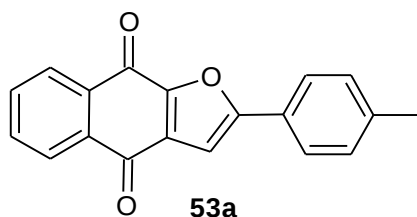
5.7 Síntese dos derivados furanonaftoquinonas



R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), C(CH₃)₂OH (**d**), CH₂CH₂CH₃ (**e**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**f**).

Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 5 mL de acetonitrila e 2 mL de água, foram adicionados, 0,25 mmol do 2-acetoxi-3-alkinil-1,4-naftoquinona (**a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f**) e 69 mg (0,50 mmol) de carbanato de potássio (K₂CO₃). A mistura reacional ficou sob agitação magnética em temperatura ambiente por 10 minutos, sendo monitorada por CCDA. Após o término da reação, adicionou-se 15 mL de água destilada e ácido acético para neutralizar a solução. A solução foi submetida à extração com diclorometano e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro. O produto foi purificado em uma rápida coluna cromatográfica de sílica gel.

5.7.1 2-fenilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



O composto **53a** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando hexano e diclorometano (20:70) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 220 - 221 °C (249 - 251 °C) (LIU *et al.*, 2015) e rendimento de 80% (55 mg, 0,20 mmol).

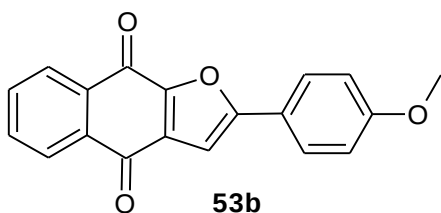
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 1671 (C=O); 1580, 1486, 1452 e 1430 (C=C); 1217 (C-O); 897, 760 e 685 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,08 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,80 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,74 (d, 2H, *J*=7,1 Hz); 7,68 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,6 Hz); 7,46 (m, 3H); 7,39 (m, 1H); 7,03 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 183,0; 177,1; 162,4; 159,4; 138,1; 133,3; 132,8; 131,9; 131,7; 131,5; 131,3; 131,1; 127,1; 125,9; 124,9; 105,5.

LC / MS [(C₁₈H₁₀O₃)+H]⁺ calculado: 275,0702; encontrado: 275,0695.

5.7.2 2-(4-metoxifenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



O composto **53b** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano como eluente, obtendo-se um sólido azul violeta com ponto de fusão entre 218 - 219 °C (215 - 216 °C) (LIU *et al.*, 2015) e rendimento de 83% (63 mg, 0,21 mmol).

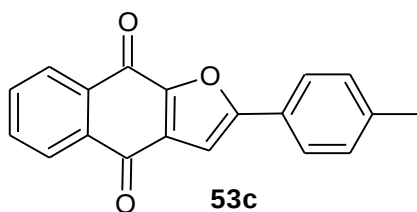
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 1668 (C=O); 1501 e 1485 (C=C); 1259, 1216, 1180 e 1018 (C-O); 821, 786 e 684 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,44 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 8,14 (d, 1H, *J*=7,0 Hz); 8,04 (d, 2H, *J*=8,8 Hz); 8,03 (t, 1H, *J*=7,0 Hz); 7,82 (t, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,64 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, *J*=8,8 Hz); 4,25 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,5; 174,5; 160,4; 159,3; 156,9; 135,4; 130,5; 129,9; 128,7; 128,6; 126,0; 123,4; 122,0; 121,5; 114,5; 101,1; 55,4.

LC / MS $[(C_{19}H_{12}O_4)+H]^+$ calculado: 305,0808; encontrado: 305,0802.

5.7.3 2-(4-metilfenil)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



53c

O composto **53c** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano como eluente, obtendo-se um vermelho escuro com ponto de fusão entre 267 - 268 °C (266 - 267 °C) (LIU *et al.*, 2015) e rendimento de 85% (61 mg, 0,21 mmol).

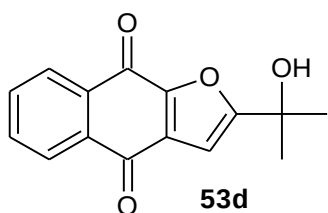
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 1673 (C=O); 1577, 1499 e 1485 (C=C); 1218 (C-O), 898, 805, 762 e 683 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,08 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,79 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,67 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,64 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 7,46 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,27 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 6,98 (s, 1H); 2,41 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,5; 174,5; 159,5; 157,0; 139,4; 135,4; 130,6; 130,1; 129,7; 128,8; 128,6; 125,9; 124,4; 123,4; 102,1; 21,4.

LC / MS $[(C_{19}H_{12}O_3)+H]^+$ calculado: 289,0859; encontrado: 289,0853.

5.7.4 2-(2-hidroxiopropan-2-il)nafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



53d

O composto **53d** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 158 - 159 °C (137 - 138 °C) (RIBEIRO *et al.*, 2011) e rendimento de 77% (49 mg, 0,19 mmol).

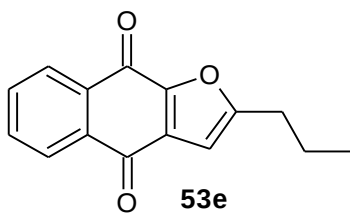
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3404 e 3359 (O-H); 2924 e 2855 (C-H); 1679 e 1665 (C=O); 1580 (C=C); 1283, 1210, 1175, 1149 e 1090 (C-O); 774 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,07 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,73 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,65 (td, 1H, *J*=7,8 e 1,2 Hz); 7,46 (td, 1H, *J*=7,8 e 1,2 Hz); 6,67 (s, 1H); 1,68 (s, 6H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,4; 174,5; 163,5; 159,9; 135,3; 130,6; 130,2; 128,9; 128,8; 128,4; 122,3; 102,7; 68,8; 28,6.

LC / MS $[(C_{15}H_{12}O_4)+H]^+$ calculado: 257,0808; encontrado: 257,0808.

5.7.5 2-propilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



75% (45 mg, 0,19 mmol).

O composto **53e** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (50:50) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo com ponto de fusão entre 110 - 111 °C e rendimento de

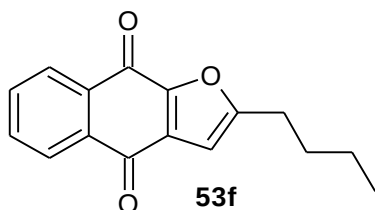
IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 2963, 2926 e 2899 (C-H); 1672 (C=O); 1593 e 1530 (C=C); 1274, 1219 e 1194 (C-O); 967, 951 e 715 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,20 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,72 (m, 2H); 6,62 (s, 1H); 2,79 (t, 2H, J=7,4 Hz); 1,80 (sex, 2H, J=7,4 Hz); 1,02 (t, 3H, J=7,4 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 180,9; 173,1; 164,6; 151,5; 133,7; 133,5; 133,1; 132,5; 131,7; 126,8; 126,7; 104,2; 30,2; 20,9; 15,6.

LC / MS [(C₁₅H₁₂O₃)+H]⁺ calculado: 241,0859; encontrado: 241,0857.

5.7.6 2-butilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



2002) e rendimento de 72% (46 mg, 0,18 mmol).

O composto **53f** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano e hexano (50:50) como eluente, obtendo-se um sólido amarelo com ponto de fusão entre 110 - 111 °C (102 - 103 °C) (AMEER *et al.*,

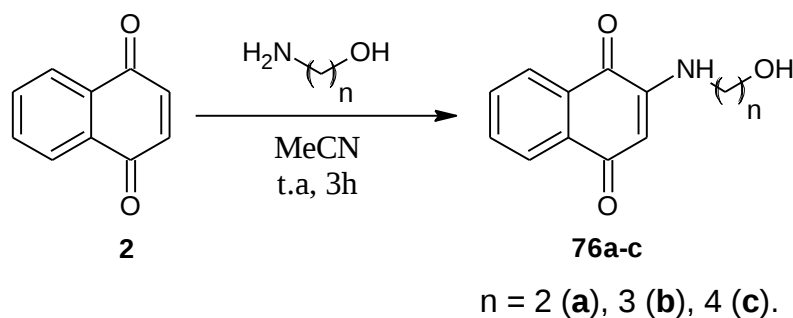
IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 2959, 2930 e 2872 (C-H); 1667 (C=O); 1593, 1534 e 1423 (C=C); 1218 e 1186 (C-O); 962, 948, 795 e 716 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,20 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,72 (m, 2H); 6,60 (s, 1H); 2,81 (t, 2H, J=7,6 Hz); 1,74 (quin, 2H, J=7,6 Hz); 1,42 (sex, 2H, J=7,6 Hz); 0,96 (t, 3H, J=7,6 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 180,9; 173,1; 164,8; 151,5; 133,8; 133,5; 133,1; 132,6; 131,8; 126,8; 126,7; 104,1; 29,5; 28,0; 22,2; 13,7.

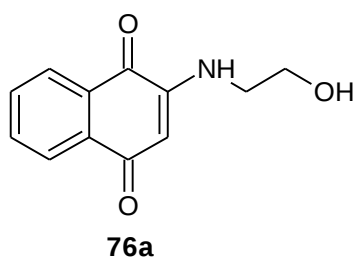
LC / MS [(C₁₆H₁₄O₃)+Na]⁺ calculado: 277,0829; encontrado: 277,0812.

5.8 Síntese dos derivados 2-hidroxiálquilamino-1,4-naftoquinona



Em um balão de 100 mL contendo 40 mL de acetonitrila foi adicionado 3,16 g (0,02 mol) de 1,4-naftoquinona. Em seguida, foi adicionado lentamente à solução sob agitação magnética 0,03 mol do aminoálcool. A mistura reacional ficou sob constante agitação e temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD até o consumo do reagente inicial (1,4-naftoquinona), que ocorreu em 3 horas. Após o tempo reacional, o solvente foi rotaevaporado e a massa bruta submetida à coluna cromatográfica de sílica gel utilizando acetato de etila na fase móvel.

5.8.1 Síntese do 2-(2-hidroxiétilamino)-1,4-naftoquinona



O produto **76a** foi obtido com 73% (3,18 g, 14,64 mmol) de rendimento. O sólido vermelho apresentou ponto de fusão entre 158 - 159 °C.

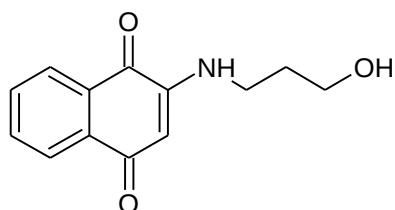
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3345 (N-H); 1674 (C=O); 1597, 1556 e 1516 (C=C); 732 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,98 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,94 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,82 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,2 Hz); 7,72 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,2 Hz); 7,32 (t, 1H, *J*=5,5 Hz); 5,74 (s, 1H); 4,89 (s, 1H); 3,61 (t, 2H, *J*=5,1 Hz); 3,25 (q, 2H, *J*=5,8 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,4; 181,2; 148,6; 134,7; 133,0; 132,0; 130,2; 125,7; 125,2; 99,4; 58,3; 44,5.

LC / MS [(C₁₂H₁₁NO₃)-H]⁻ calculado:216,0661; encontrado: 216,0678.

5.8.2 Síntese do 2-(3-hidroxipropilamino)-1,4-naftoquinona



76b

O produto **76b** (sólido vermelho) foi obtido com 67% (3,08 g, 13,32 mmol) de rendimento e apresentou ponto de fusão entre 135 - 136 °C.

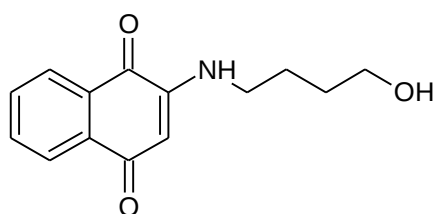
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3470 (O-H); 3337 (N-H); 1672 (C=O); 1597, 1567, 1513 e 1459 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,95 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,92 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,80 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,69 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,54 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 5,66 (s, 1H); 4,64 (s, 1H); 3,49 (t, 2H, *J*=5,9 Hz); 3,23 (q, 2H, *J*=6,6 Hz); 1,73 (qui, 2H, *J*=6,6 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,4; 181,0; 148,4; 134,6; 133,0; 131,9; 130,2; 125,7; 125,1; 99,0; 55,5; 30,2.

LC / MS [(C₁₃H₁₃NO₃)-H]⁻ calculado:230,0818; encontrado: 230,0833.

5.8.3 Síntese do 2-(4-hidroxibutilamino)-1,4-naftoquinona



76c

O produto **76c** (sólido vermelho) foi obtido com 66% (3,24 g, 13,21 mmol) de rendimento e apresentou ponto de fusão entre 146 - 147 °C.

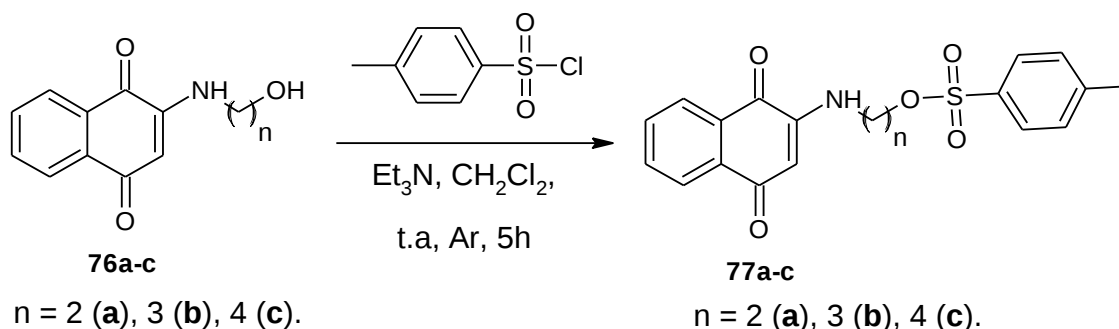
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3474 (O-H); 3339 (N-H); 1687 (C=O); 1597, 1565, 1519 e 1474 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,01 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,97 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,85 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,75 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,63 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 5,71 (s, 1H); 4,50 (s, 1H); 3,47 (s, 2H); 3,22 (q, 2H, *J*=6,7 Hz); 1,66 (qui, 2H, *J*=7,4 Hz); 1,51 (qui, 2H, *J*=6,7 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,0; 181,6; 148,9; 135,2; 133,6; 132,5; 130,8; 126,2; 125,7; 99,6; 60,8; 42,2; 30,3; 24,5.

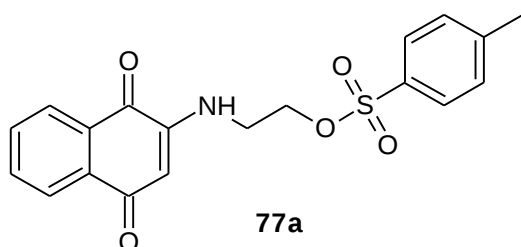
LC / MS [(C₁₄H₁₅NO₃)-H]⁻ calculado: 244,0974; encontrado: 244,0958.

5.9 Síntese dos derivados 2-(tosilalquilamino)-1,4-naftoquinona



Em um balão de 100 mL contendo 20 mL de diclorometano foi adicionado 4,00 mmol do 2-hidroxiálquilamino-1,4-naftoquinona (**76a-c**). Em seguida, sob agitação magnética, foram adicionados 0,92 g (4,80 mmol) de cloreto de tosilato e 0,49 g (4,80 mmol) de trietilamina. A mistura reacional foi deixada sob constante agitação magnética em temperatura ambiente por 5 horas. Após o tempo reacional, o solvente foi removido e a massa bruta submetida a coluna cromatográfica de sílica gel utilizando diclorometano na fase móvel.

5.9.1 Síntese do 2-(2-tosiletilamino)-1,4-naftoquinona



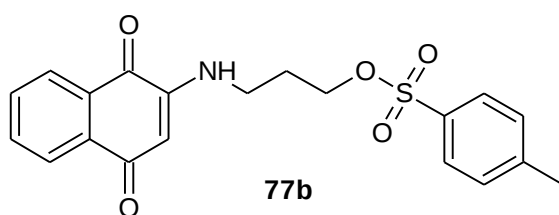
O sólido laranja (**77a**) foi obtido com 68% (1,02 g, 2,75 mmol) de rendimento e apresentou ponto de fusão entre 174 - 175 °C.

IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3383 e 3365 (N-H); 1678 (C=O); 1633, 1605, 1574 e 1508 (C=C); 1361 e 1341 (S=O_{assim}); 1177 (S=O_{sim}); 1008 e 912 (S-O).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,18 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 8,12 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 8,04 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,95 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,77 (d, 2H, *J*=7,8 Hz); 7,67 (t, 1H, *J*=5,5 Hz); 7,41 (d, 2H, *J*=7,8 Hz); 5,82 (s, 1H); 4,39 (t, 2H, *J*=4,7 Hz); 3,66 (d, 2H, *J*=4,7 Hz); 2,24 (s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,8; 181,5; 148,2; 145,2; 135,2; 133,2; 132,7; 132,2; 130,7; 130,3; 128,1; 126,6; 125,7; 100,4; 67,6; 21,1.

5.9.2 Síntese do 2-(3-tosilpropilamino)-1,4-naftoquinona



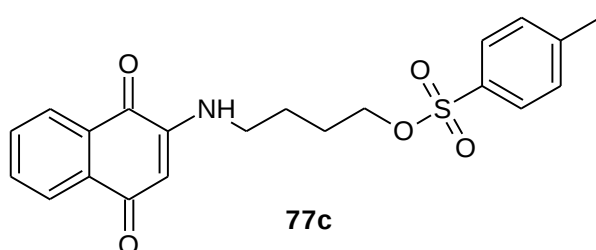
O sólido laranja (**77b**) foi obtido com 81% (1,25 g, 3,24 mmol) de rendimento e apresentou ponto de fusão entre 162 - 163 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3263 (N-H); 1683 (C=O); 1628, 1596, 1567 e 1518 (C=C); 1356 (S=O_{assim}); 1174 (S=O_{sim}); 947 e 843 (S-O).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 7,95 (dd, 1H, *J*=5,3 e 1,2 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J*=5,3 e 1,2 Hz); 7,81 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,73 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 7,69 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,43 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 7,36 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 5,58 (s, 1H); 4,09 (t, 2H, *J*=6,5 Hz); 3,12 (q, 2H, *J*=6,5 Hz); 2,26 (s, 3H); 1,88 (qui, 2H, *J*=6,5 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 181,3; 148,3; 144,8; 134,7; 133,0; 132,2; 132,1; 130,3; 130,0; 127,5; 125,8; 125,3; 99,6; 68,6; 38,0; 26,6; 20,9.

5.9.3 Síntese do 2-(4-tosilbutilamino)-1,4-naftoquinona



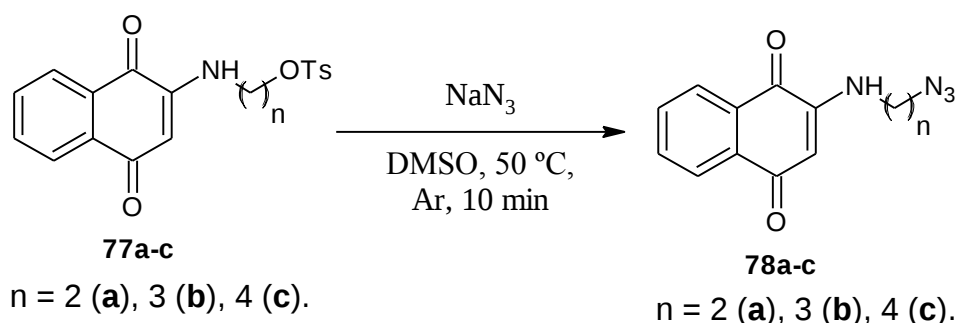
O sólido laranja (**77c**) foi obtido com 84% (1,35 g, 3,38 mmol) de rendimento e apresentou ponto de fusão entre 145 - 146 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3347 (N-H); 1672 (C=O); 1619, 1599, 1569 e 1513 (C=C); 1358 ($\text{S}=\text{O}_{\text{assim}}$); 1179 ($\text{S}=\text{O}_{\text{sim}}$); 969 (S-O).

RMN¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm) 7,95 (d, 1H, $J=7,4$ Hz); 7,92 (d, 1H, $J=7,8$ Hz); 7,80 (t, 1H, $J=7,4$ Hz); 7,76 (d, 2H, $J=7,8$ Hz); 7,70 (t, 1H, $J=7,4$ Hz); 7,54 (t, 1H, $J=6,2$ Hz); 7,42 (d, 2H, $J=8,2$ Hz); 5,62 (s, 1H); 4,04 (t, 2H, $J=5,5$ Hz); 3,10 (q, 2H, $J=6,3$ Hz); 2,36 (s, 3H); 1,60 (m, 2H); 1,54 (m, 2H).

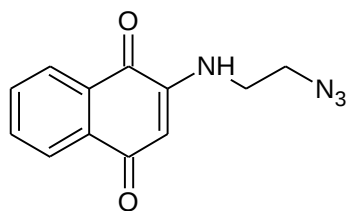
RMN¹³C (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm) 181,9; 181,7; 148,9; 145,2; 135,2; 133,6; 132,9; 132,5; 130,8; 130,5; 127,9; 126,3; 125,7; 99,7; 71,1; 41,4; 26,2; 23,7; 21,5.

5.10 Síntese dos derivados 2-azidoalquilamino-1,4-naftoquinona



Em um balão de 100 mL contendo 7 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) foram adicionados: 2 mmol do 2-(tosilalquilamino)-1,4-naftoquinona (**77a-c**) e 0,20 g (3 mmol) de azida de sódio (NaN_3). A mistura reacional ficou sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura de 50 °C. A reação foi acompanhada por CCDA e verificou-se o consumo de todo composto tosilado em 10 minutos. Logo em seguida, adicionou-se 80 mL de água destilada e o precipitado formado foi filtrado e seco à vácuo.

5.10.1 Síntese do 2-(2-azidoetilamino)-1,4-naftoquinona



78a

O produto **78a** (sólido laranja) foi obtido com rendimento de 99% (0,48 g, 1,98 mmol) e ponto de fusão entre 123 – 124 °C.

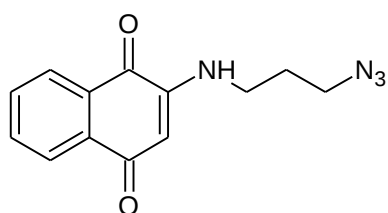
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3237 (N-H); 2103 (N₃); 1682 (C=O); 1605 e 1568 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,08 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 8,04 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,72 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,2 Hz); 6,62 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,2 Hz); 6,09 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 3,61 (t, 2H, *J*=5,5 Hz); 3,40 (s, 2H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 183,0; 181,4; 147,6; 134,8; 133,3; 132,2; 130,4; 126,4; 126,2; 101,4; 49,1; 41,5.

LC / MS [(C₁₂H₁₀N₄O₂)-H]⁻ calculado: 241,0727; encontrado: 241,0701.

5.10.2 Síntese do 2-(3-azidopropilamino)-1,4-naftoquinona



78b

O produto **78b** (sólido laranja) foi obtido com rendimento de 99% (0,51 g, 1,99 mmol) e ponto de fusão entre 129 – 130 °C.

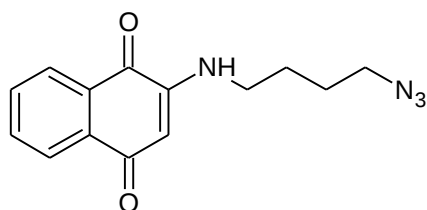
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3341 (N-H); 2099 (N₃); 1672 (C=O); 1622, 1602 e 1571 (C=C); 727 (C-H)

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,08 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 8,03 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,71 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,60 (t, 1H, *J*=7,8 Hz); 6,03 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 3,45 (t, 2H, *J*=6,3 Hz); 3,31 (s, 2H); 1,94 (qui, 2H, *J*=6,7 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 182,8; 181,6; 147,8; 134,8; 133,4; 132,0; 130,4; 126,3; 126,2; 100,9; 49,0; 44,0; 27,4.

LC / MS $[(C_{13}H_{10}N_4O_2)-H]^-$ calculado: 255,0883; encontrado: 255,2313.

5.10.3 Síntese do 2-(4-azidobutilamino)-1,4-naftoquinona



78c

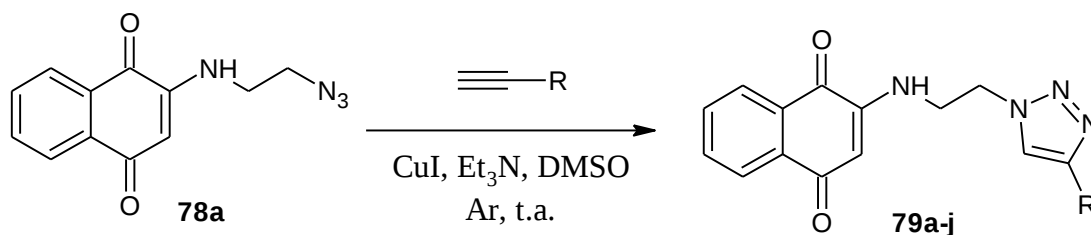
O produto **78c** (sólido laranja) foi obtido com rendimento de 100% (0,54 g, 2,00 mmol) e ponto de fusão entre 135 – 136 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3340 (N-H); 2114 (N₃); 1673 (C=O); 1619, 1600, 1569 e 1515 (C=C); 731 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,80 (d, 1H, $J=7,8$ Hz); 8,03 (d, 1H, $J=7,8$ Hz); 7,71 (t, 1H, $J=7,4$ Hz); 7,60 (t, 1H, $J=7,8$ Hz); 5,94 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 3,35 (t, 2H, $J=6,3$ Hz); 3,22 (s, 2H); 1,78 (qui, 2H, $J=7,0$ Hz); 1,69 (qui, 2H, $J=7,0$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 182,8; 181,7; 147,9; 134,8; 133,5; 132,0; 130,4; 126,3; 126,2; 100,8; 50,9; 42,0; 26,4; 25,5.

5.11 Síntese dos derivados 2-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona



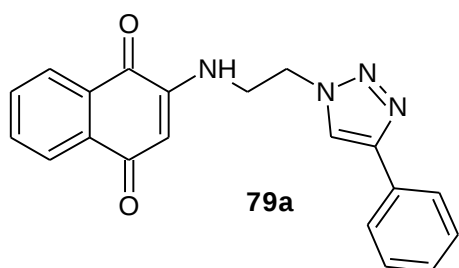
R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), CHOHPH (**d**), CH₂OH (**e**), C(CH₃)₂OH (**f**),

 (**g**), C(CH₃)(OH)CH₂CH₃ (**h**), CH₂CH₂CH₃ (**i**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**j**).

Em um balão de 25 mL contendo 2 mL de DMSO foram adicionados os seguintes reagentes: 100 mg (0,413 mmol) do 2-(2-azidoetilamino)-1,4-naftoquinona; 12 mg (0,06 mmol) de CuI; 0,62 mmol do alquino terminal e uma gota de trietilamina.

A reação ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente em atmosfera de argônio por um tempo que variou de 2 à 5 horas. Após o consumo de todo reagente inicial (azida), verificado através de placas CCDA, adicionou-se 15 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio e o precipitado formado foi filtrado e seco a pressão reduzida.

5.11.1 Síntese do 2-[2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **79a**, sólido vermelho, foi obtido com 96% (137 mg, 0,398 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 231 - 232 °C.

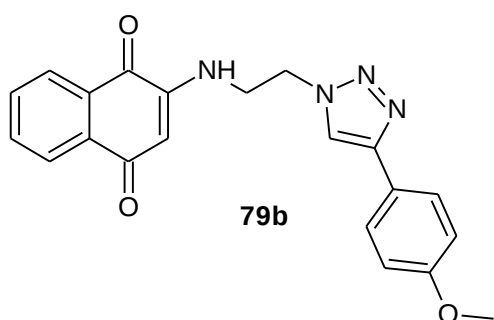
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3297 (N-H); 1676 (C=O); 1612 e 1571 (C=C); 730 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,57 (s, 1H); 7,95 (d, 1H, *J*=7,3 Hz); 7,90 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,78 (d, 2H, *J*=8,3 Hz); 7,69 (t, 1H, *J*=7,1 Hz); 7,55 (t, 1H, *J*=5,4 Hz); 7,40 (t, 2H, *J*=7,4 Hz); 7,29 (t, 1H, *J*=7,1 Hz); 5,80 (s, 1H); 4,62 (t, 2H, *J*=5,7 Hz); 3,72 (q, 2H, *J*=5,7 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,1; 181,7; 148,7; 146,7; 135,2; 133,4; 132,7; 131,2; 130,8; 129,2; 128,2; 126,3; 125,7; 125,5; 122,3; 100,6; 47,9; 42,2.

LC / MS [(C₂₀H₁₆N₄O₂)-H]⁺ calculado: 343,1196; encontrado: 343,1132.

5.11.2 Síntese do 2-[2-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]etilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **79b**, sólido laranja, foi obtido com 97% (150 mg, 0,401 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 195 - 196 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3279 (N-H); 1677 (C=O);

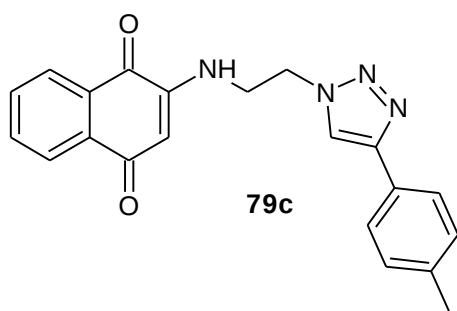
1606, 1570 e 1500 (C=C); 1249 (C-O); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,46 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,92 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,80 (t, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,70 (m, 3H); 7,55 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 6,98 (dd, 2H, *J*=9,1 e 2,2 Hz); 5,81 (s, 1H); 4,60 (t, 2H, *J*=5,1 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,71 (q, 2H, *J*=6,1 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,1; 181,7; 159,4; 148,7; 146,7; 135,2; 133,4; 132,7; 130,8; 126,9; 126,3; 125,7; 123,8; 121,4; 114,7; 100,6; 55,6; 47,8; 42,2.

LC / MS [(C₂₁H₁₈N₄O₃)-H]⁺ calculado: 373,1302; encontrado: 373,1228.

5.11.3 Síntese do 2-{2-[4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **79c**, sólido laranja, foi obtido com 89% (132 mg, 0,368 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 192 - 193 °C.

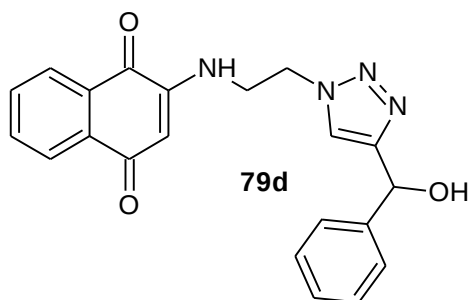
IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3247 (N-H); 1680 (C=O); 1609, 1569 e 1509 (C=C); 727 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,51 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,91 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,80 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,72 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,67 (d, 2H, *J*=7,4 Hz); 7,55 (t, 1H, *J*=6,4 Hz); 7,22 (d, 2H, *J*=7,6 Hz); 4,61 (t, 2H, *J*=5,4 Hz); 3,71 (q, 2H, *J*=6,0 Hz); 2,30 (s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,1; 181,7; 148,7; 146,8; 137,5; 135,2; 133,4; 132,7; 130,8; 129,7; 128,5; 126,3; 125,7; 125,5; 121,9; 100,6; 47,8; 42,2; 21,2.

LC / MS [(C₂₁H₁₈N₄O₂)-H]⁺ calculado: 357,1353; encontrado: 357,1290.

5.11.4 Síntese do 2-{2-[4-(hidroxifenilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **79d** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (70:30) como eluente, obtendo-se um sólido laranja com ponto de fusão entre 193 - 194 °C e rendimento de 84% (130 mg, 0,347 mmol).

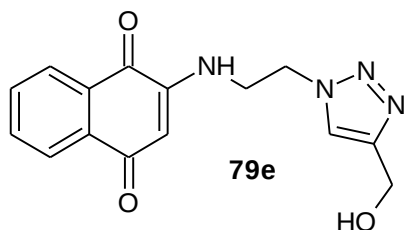
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3308 (N-H); 1677 (C=O); 1618, 1597, 1565 e 1503 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,96 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,93 (d, 1H, *J*=8,0 Hz); 7,92 (s, 1H); 7,82 (t, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,72 (t, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,52 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 7,31 (d, 2H, *J*=7,6 Hz); 7,20 (m, 3H); 5,91 (d, 1H, *J*=4,6 Hz); 5,76 (d, 1H, *J*=4,6 Hz); 5,73 (s, 1H); 4,56 (t, 2H, *J*=5,9 Hz); 3,65 (q, 2H, *J*=6,0 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,5; 181,2; 151,4; 148,2; 143,9; 134,8; 132,9; 132,2; 130,2; 127,8; 126,8; 126,3; 125,8; 125,3; 122,5; 99,9; 67,9; 47,3; 41,7.

LC / MS [(C₂₁H₁₈N₄O₃)-H]⁻ calculado: 373,1302; encontrado: 373,1347.

5.11.5 Síntese do 2-[2-(4-hidroximetil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-etilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **79e**, sólido laranja, foi obtido com 72% (88 mg, 0,295 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 193 - 194 °C.

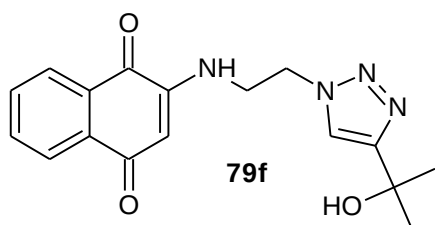
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3335 (N-H); 1669 (C=O); 1607, 1569 e 1522 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,99 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,92 (d, 1H, *J*=7,1 Hz); 7,80 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,0 Hz); 7,71 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,47 (t, 1H, *J*=6,1 Hz); 5,75 (s, 1H); 5,08 (t, 1H, *J*=5,6 Hz); 4,57 (t, 2H, *J*=6,1 Hz); 4,48 (d, 2H, *J*=5,4 Hz); 3,65 (q, 2H, *J*=6,1 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,1; 181,7; 148,7; 148,4; 135,2; 133,4; 132,7; 130,8; 126,3; 125,7; 123,5; 100,6; 55,5; 47,6; 42,3.

LC / MS [(C₁₅H₁₄N₄O₃)-H]⁻ calculado: 297,0989; encontrado: 297,0947.

5.11.6 Síntese do 2-{2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **79f**, sólido laranja, foi obtido com 86% (116 mg, 0,355 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 170 - 171 °C.

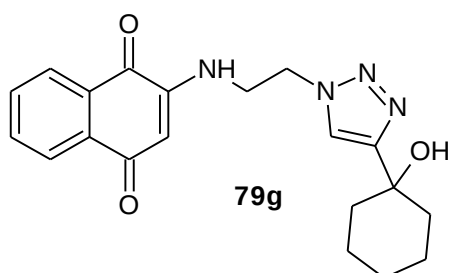
IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3345 (O-H); 3277 (N-H); 1678 (C=O); 1616, 1599, 1566 e 1498 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,95 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,90 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,89 (s, 1H); 7,80 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,70 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,4 Hz); 7,48 (t, 1H, *J*=6,1 Hz); 5,65 (s, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,54 (t, 2H, *J*=6,4 Hz); 3,64 (q, 2H, *J*=6,1 Hz); 1,38 (s, 6H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,0; 181,7; 156,3; 148,7; 135,2; 133,4; 132,6; 130,7; 126,3; 125,7; 121,4; 100,4; 67,4; 47,8; 42,4; 31,1.

LC / MS [(C₁₇H₁₈N₄O₃)-H]⁻ calculado: 325,1302; encontrado: 325,1232.

5.11.7 Síntese do 2-{2-[4-(1-hidroxicicloexil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **79g**, sólido vermelho, foi obtido com 74% (112 mg, 0,306 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 178 - 179 °C.

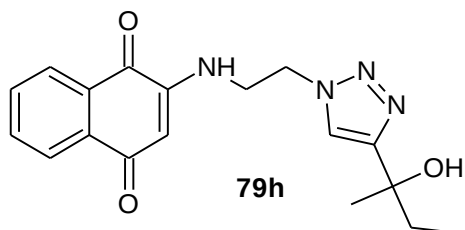
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3260 (N-H); 2933 (C-H); 1674 (C=O); 1609 e 1571 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,88 (dt, 1H, *J*=7,6 e 2,4 Hz); 7,90 (dt, 1H, *J*=8,0 e 2,2 Hz); 7,88 (s, 1H); 7,80 (tt, 1H, *J*=7,6 e 2,4 Hz); 7,70 (tt, 1H, *J*=7,6 e 2,4 Hz); 7,46 (t, 1H, *J*=6,0 Hz); 5,63 (s, 1H); 4,69 (d, 1H, *J*=4,6 Hz); 4,55 (t, 2H, *J*=5,6 Hz); 3,65 (q, 2H, *J*=5,9 Hz); 1,79 (t, 2H, *J*=10,0 Hz); 1,58 (m, 4H); 1,41 (m, 1H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,0; 181,7; 155,9; 148,7; 135,2; 133,4; 132,6; 130,7; 126,3; 125,7; 122,0; 100,4; 68,3; 47,9; 42,3; 25,6; 22,1.

LC / MS [(C₂₀H₂₂N₄O₃)-H]⁺ calculado: 365,1615; encontrado: 365,1538.

5.11.8 Síntese do 2-{2-[4-(2-hidroxibutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]etilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **79h**, sólido laranja, foi obtido com 94% (132 mg, 0,388 mmol) de rendimento e ponto de fusão entre 160 - 161 °C.

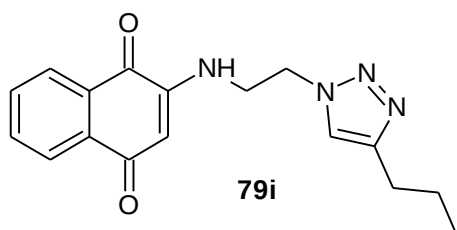
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3349 (N-H); 1672 (C=O); 1610, 1570 e 1525 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,79 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,74 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,69 (s, 1H); 7,63 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,0 Hz); 7,54 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,0 Hz); 7,30 (t, 1H, *J*=6,4 Hz); 5,49 (s, 1H); 4,61 (s, 1H); 4,39 (t, 2H, *J*=6,1 Hz); 3,49 (q, 2H, *J*=6,1 Hz); 1,48 (m, 2H); 1,18 (s, 3H); 0,47 (t, 3H, *J*=7,4 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,0; 181,7; 155,2; 148,7; 135,2; 133,4; 132,6; 130,7; 126,3; 125,7; 122,2; 100,4; 70,1; 47,9; 42,3; 35,9; 28,6; 8,6.

LC / MS [(C₁₈H₂₀N₄O₃)-H]⁻ calculado: 339,1459; encontrado: 339,1397.

5.11.9 Síntese do 2-[2-(4-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **79i** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (50:50), onde foi obtido um sólido laranja com ponto de fusão entre 149 - 150°C e rendimento de 76% (97

mg, 0,312 mmol).

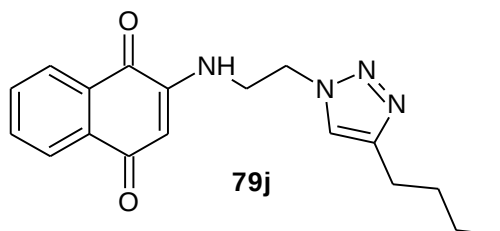
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3362 (N-H); 2954 (C-H); 1674 (C=O); 1629, 1608 1571 e 1515 (C=C); 726 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,95 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,91 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,87 (s, 1H); 7,81 (t, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,71 (t, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,52 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 5,68 (s, 1H); 4,53 (t, 2H, *J*=5,9 Hz); 3,64 (q, 2H, *J*=6,1 Hz); 2,52 (t, 2H, *J*=7,3 Hz); 1,52 (sex, 2H, *J*=7,3 Hz); 0,82 (t, 2H, *J*=7,4 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,5; 181,2; 148,2; 146,6; 134,7; 132,9; 132,2; 130,2; 125,8; 125,2; 122,3; 99,8; 47,3; 41,8; 26,9; 22,1; 13,4.

LC / MS [(C₁₇H₁₈N₄O₂)-H]⁻ calculado: 309,1353; encontrado: 309,1395.

5.11.10 Síntese do 2-[2-(4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **79j** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (50:50), onde foi obtido um sólido laranja com ponto de

fusão entre 169 - 170°C e rendimento de 85% (114 mg, 0,351 mmol).

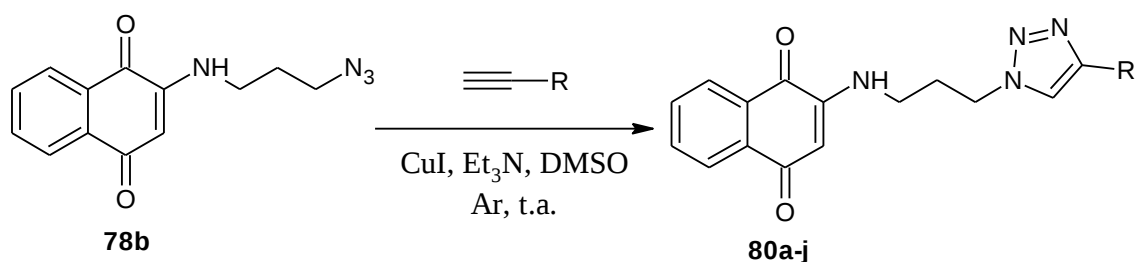
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3285 (N-H); 2926 (C-H); 1680 (C=O); 1610, 1569 e 1499 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,62 (dd, 1H, *J*=7,8 e 0,8 Hz); 7,55 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,1 Hz); 7,50 (s, 1H); 7,47 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,1 Hz); 7,37 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,6 Hz); 7,13 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 5,32 (s, 1H); 4,20 (t, 2H, *J*=5,8 Hz); 3,31 (q, 2H, *J*=5,8 Hz); 2,21 (t, 2H, *J*=7,4 Hz); 1,14 (qui, 2H, *J*=7,8 Hz); 0,89 (sex, 2H, *J*=7,4 Hz); 0,45 (t, 3H, *J*=7,4 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 182,0; 181,7; 148,7; 147,3; 135,2; 133,4; 132,6; 130,7; 126,2; 125,7; 122,7; 100,4; 47,8; 42,3; 31,5; 25,0; 21,9; 14,0.

LC / MS [(C₁₈H₂₀N₄O₂)-H]⁻ calculado: 323,1510; encontrado: 323,1449.

5.12 Síntese dos derivados 2-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona



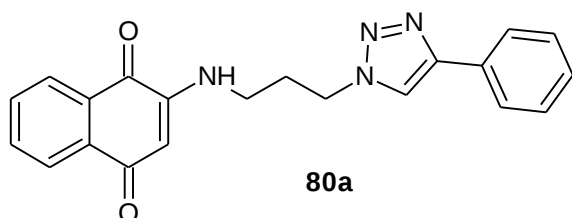
R = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**), CHOHPH (**d**), CH₂OH (**e**), C(CH₃)₂OH (**f**),

(**g**), C(CH₃)(OH)CH₂CH₃ (**h**), CH₂CH₂CH₃ (**i**), CH₂(CH₂)₂CH₃ (**j**).

Em um balão de 25 mL contendo 2 mL de DMSO foram adicionados os seguintes reagentes: 50 mg (0,195 mmol) do 2-(3-azidopropilamino)-1,4-naftoquinona; 5,6 mg (0,03 mmol) de CuI; 0,30 mmol do alquino terminal e uma gota de trietilamina. A reação ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente em atmosfera de argônio. Após o consumo de todo reagente inicial (azida) verificado

através de placas CCDA, a mistura reacional foi extraída em funil de separação com diclorometano e água. A fase orgânica foi submetida à coluna cromatográfica de sílica gel para isolamento do produto desejado.

5.12.1 Síntese do 2-[3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **80a** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (40:60), obtendo-se assim, um sólido laranja em rendimento de 86% (60 mg,

0,167 mmol) e ponto de fusão entre 223 - 224 °C.

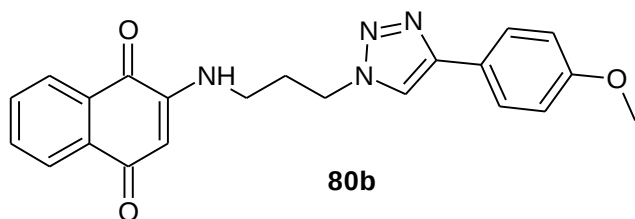
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3340 (N-H); 1673 (C=O); 1623, 1601, 1571 e 1515 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,55 (s, 1H); 7,95 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,92 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,80 (d, 3H, *J*=7,4 Hz); 7,69 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,41 (t, 2H, *J*=7,4 Hz); 7,30 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 5,69 (s, 1H); 4,47 (t, 2H, *J*=7,0 Hz); 2,20 (qui, 2H, *J*=7,0 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,9; 181,8; 149,0; 146,7; 134,2; 133,6; 132,5; 131,3; 130,9; 129,2; 128,2; 126,2; 125,7; 125,5; 121,9; 100,1; 47,8; 28,3.

LC / MS [(C₂₁H₁₈N₄O₂)-H]⁺ calculado: 357,1353; encontrado: 357,1296.

5.12.2 Síntese do 2-{3-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **80b** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (40:60), obtendo-se um

sólido laranja em rendimento de 71% (54 mg, 0,139 mmol) e ponto de fusão entre 218 - 219 °C.

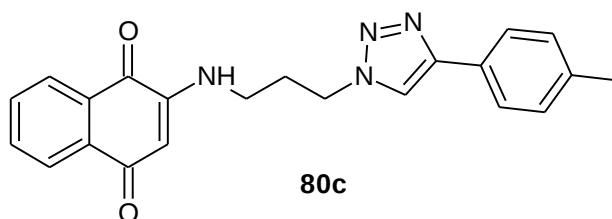
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3338 (N-H); 1672 (C=O); 1624, 1603, 1571, 1516 e 1502 (C=C); 1252 (C-O); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,43 (s, 1H); 7,95 (d, 1H, *J*=7,4 Hz); 7,92 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,80 (t, 1H, *J*=7,0 Hz); 7,72 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 7,57 (s, 1H); 6,97 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 5,69 (s, 1H); 4,45 (t, 2H, *J*=6,6 Hz); 3,76 (s, 3H); 2,18 (t, 2H, *J*=7,0 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,3; 181,2; 158,8; 148,4; 146,1; 134,7; 133,0; 132,1; 130,3; 126,4; 125,8; 125,2; 123,3; 120,5; 114,1; 99,5; 55,0; 47,2; 27,7.

LC / MS [(C₂₂H₂₀N₄O₃)-H]⁻ calculado: 387,1459; encontrado: 387,1396.

5.12.3 Síntese do 2-{3-[4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **80c** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (40:60), obtendo-se um sólido laranja em rendimento de 84% (61 mg, 0,169

mmol) e ponto de fusão entre 234 - 235 °C.

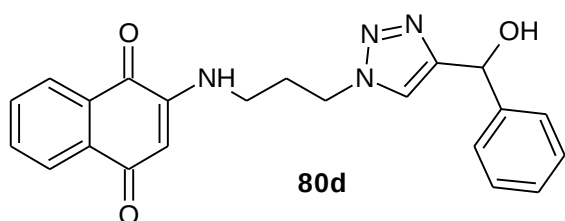
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3341 (N-H); 1672 (C=O); 1623, 1602, 1572 e 1515 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 8,49 (s, 1H); 7,95 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,92 (d, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,80 (t, 1H, *J*=7,1 Hz); 7,71 (s, 1H); 7,68 (d, 2H, *J*=7,8 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,22 (d, 2H, *J*=6,6 Hz); 5,69 (s, 1H); 4,46 (t, 2H, *J*=6,6 Hz); 2,30 (s, 3H); 2,19 (t, 2H, *J*=7,0 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,3; 181,2; 148,4; 146,2; 136,9; 134,6; 133,0; 132,0; 130,3; 129,2; 127,9; 125,7; 125,1; 124,9; 120,9; 99,5; 47,2; 27,7; 20,6.

LC / MS [(C₂₂H₂₀N₄O₂)-H]⁻ calculado: 371,1510; encontrado: 371,1556.

5.12.4 Síntese do 2-{3-[4-(hidroxifenilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **80d** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (70:30) como eluente, obtendo-se um sólido laranja com ponto de fusão entre 176 - 177 °C e

rendimento de 86% (65 mg, 0,167 mmol).

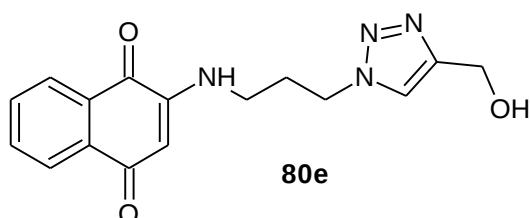
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3336 (N-H); 1673 (C=O); 1597, 1562 e 1513 (C=C); 728 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,97 (dd, 1H, *J*=7,6 e 0,8 Hz); 7,93 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,0 Hz); 7,91 (s, 1H); 7,81 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,71 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,63 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 7,39 (d, 2H, *J*=7,1 Hz); 7,30 (t, 2H, *J*=7,1 Hz); 7,22 (t, 1H, *J*=7,4 Hz); 5,94 (d, 1H, *J*=5,6 Hz); 5,80 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 4,38 (t, 2H, *J*=6,8 Hz); 3,18 (q, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,10 (qui, 2H, *J*=6,6 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,4; 181,3; 148,5; 144,0; 134,7; 133,0; 132,1; 130,4; 127,9; 126,9; 126,3; 125,8; 125,2; 122,1; 99,5; 67,9; 54,8; 47,0; 28,0.

LC / MS [(C₂₂H₂₀N₄O₃)-H]⁻ calculado: 387,1459; encontrado: 387,1525.

5.12.5 Síntese do 2-[3-(4-hidroximetil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **80e** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila como

eluente, obtendo-se um sólido laranja com ponto de fusão entre 188 - 189 °C e rendimento de 70% (43 mg, 0,138 mmol).

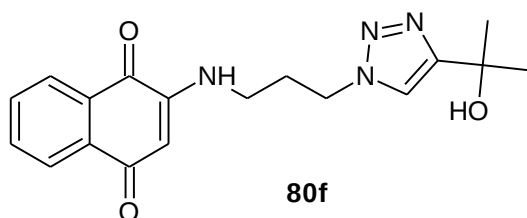
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3335 (N-H); 1671 (C=O); 1621, 1597, 1569 e 1514 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm)

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,4; 181,3; 148,5; 148,3; 134,7; 133,1; 133,0; 132,1; 130,4; 125,8; 125,2; 122,8; 99,5; 55,0; 47,0; 28,0.

LC / MS [(C₁₆H₁₆N₄O₃)-H]⁻ calculado: 311,1145; encontrado: 311,1188.

5.12.6 Síntese do 2-{3-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **80f** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (80:20), obtendo-se assim, um sólido laranja com ponto de fusão entre 197 - 198 °C e rendimento de 81% (54

mg, 0,159 mmol).

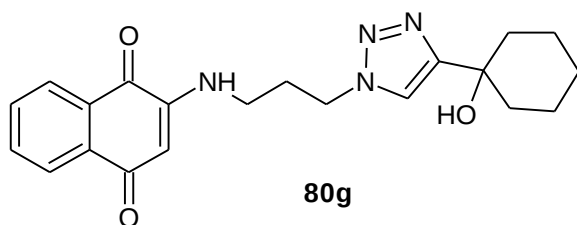
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3347 (N-H); 2972 (C-H); 1672 (C=O); 1621, 1603, 1570 e 1518 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,95 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,2 Hz); 7,91 (dd, 1H, *J*=7,8 Hz); 7,89 (s, 1H); 7,80 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,4 Hz); 7,70 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,4 Hz); 7,62 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 5,63 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 4,36 (t, 2H, *J*=6,8 Hz); 3,19 (q, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,10 (qui, 2H, *J*=6,6 Hz); 1,42 (s, 6H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,9; 181,8; 156,2; 148,9; 135,2; 133,5; 132,6; 130,8; 126,3; 125,7; 121,0; 100,0; 67,4; 47,4; 31,1; 28,5.

LC / MS [(C₁₈H₂₀N₄O₃)-H]⁻ calculado: 339,1459; encontrado: 339,1500.

5.12.7 Síntese do 2-{3-[4-(1-hidroxícicloexil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **80g** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (80:20), obtendo-se assim, um sólido laranja com ponto de fusão entre 209 -

210 °C e rendimento de 70% (52 mg, 0,137 mmol).

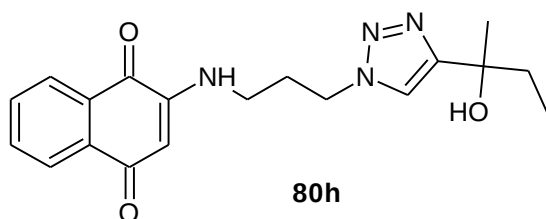
IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3417 (O-H); 3341 (N-H); 2940 (C-H); 1673 (C=O); 1596, 1561, 1515 e 1474 (C=C); 727 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,95 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,91 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,60 (s, 1H); 7,80 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,0 Hz); 7,70 (td, 1H, *J*=7,5 e 1,0 Hz); 7,62 (t, 1H, *J*=5,6 Hz); 5,64 (s, 1H); 4,77 (s, 1H); 4,37 (t, 2H, *J*=7,0 Hz); 3,19 (q, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,10 (qui, 2H, *J*=6,8 Hz); 1,82 (2H); 1,64 (m, 4H); 1,45 (s, 1H); 1,37 (2H); 1,23 (1H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,9; 181,8; 148,9; 135,2; 133,5; 132,6; 130,8; 126,3; 125,7; 121,6; 100,0; 68,3; 47,4; 28,5; 25,6; 22,1.

LC / MS [(C₂₁H₂₄N₄O₃)-H]⁻ calculado: 379,1772; encontrado: 379,1832.

5.12.8 Síntese do 2-{3-[4-(2-hidroxibutan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propilamino}-1,4-naftoquinona



O produto **80h** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (80:20), obtendo-se assim, um sólido laranja com ponto de fusão entre 166 - 167 °C e

rendimento de 75% (52 mg, 0,147 mmol).

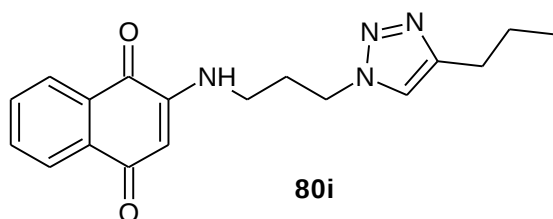
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3339 (N-H); 2968 (C-H); 1672 (C=O); 1623, 1601, 1570, 1514 e 1470 (C=C); 727 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,56 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,0 Hz); 7,52 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,0 Hz); 7,46 (s, 1H); 7,40 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,5 Hz); 7,30 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,19 (t, 1H, *J*=6,1 Hz); 5,23 (s, 1H); 4,44 (s, 1H); 3,98 (t, 2H, *J*=7,9 Hz); 2,78 (q, 2H, *J*=6,4 Hz); 1,71 (qui, 2H, *J*=6,8 Hz); 1,30 (q, 2H, *J*=7,3 Hz); 0,99 (s, 3H); 0,31 (t, 3H, *J*=7,3 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,9; 181,8; 155,1; 148,9; 135,2; 133,5; 132,5; 130,8; 126,2; 125,7; 121,8; 100,0; 70,1; 47,4; 35,8; 28,6; 28,5; 8,7.

LC / MS [(C₁₉H₂₂N₄O₃)-H]⁻ calculado: 353,1615; encontrado: 353,1651.

5.12.9 Síntese do 2-[3-(4-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **80i** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (50:50), onde foi obtido um sólido laranja com ponto de fusão entre 187

- 188°C e rendimento de 81% (51 mg, 0,157 mmol).

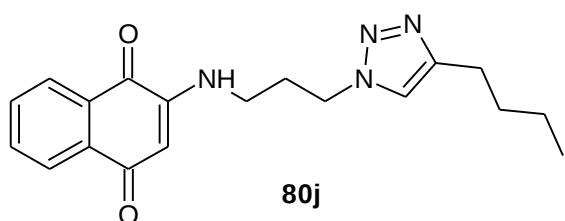
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3338 (N-H); 1673 (C=O); 1622, 1600, 1571 e 1515 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,58 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,53 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,46 (s, 1H); 7,42 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,32 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,21 (t, 1H, *J*=5,6 Hz); 5,25 (s, 1H); 3,98 (t, 2H, *J*=6,8 Hz); 2,80 (q, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,16 (t, 2H, *J*=7,4 Hz); 1,72 (qui, 2H, *J*=6,8 Hz); 1,18 (sex, 2H, *J*=7,6 Hz); 0,49 (t, 3H, *J*=7,3 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,4; 181,3; 148,4; 146,6; 134,7; 133,8; 132,1; 130,3; 125,8; 125,2; 121,8; 99,5; 46,9; 27,9; 27,0; 22,1; 13,5.

LC / MS [(C₁₈H₂₀N₄O₂)-H]⁻ calculado: 323,1510; encontrado: 323,1556.

5.12.10 Síntese do 2-[3-(4-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propilamino]-1,4-naftoquinona



O produto **80j** foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando na fase móvel acetato de etila e diclorometano (50:50), onde foi obtido um sólido laranja com ponto de fusão entre

182 - 183°C e rendimento de 82% (54 mg, 0,159 mmol).

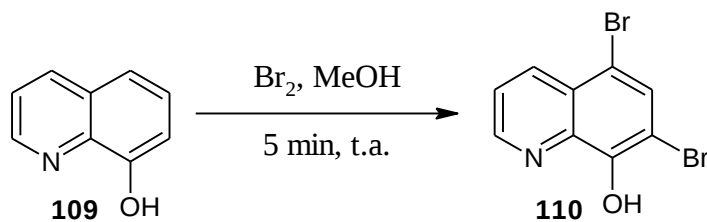
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3339 (N-H); 2921 (C-H); 1672 (C=O); 1622, 1601, 1571 e 1515 (C=C); 729 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) 7,79 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,75 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,67 (s, 1H); 7,63 (td, 1H, *J*=7,4 e 1,2 Hz); 7,53 (td, 1H, *J*=7,3 e 1,2 Hz); 7,42 (t, 1H, *J*=6,1 Hz); 5,46 (s, 1H); 4,19 (t, 2H, *J*=6,8 Hz); 3,01 (q, 2H, *J*=6,4 Hz); 2,39 (t, 2H, *J*=7,3 Hz); 1,93 (qui, 2H, *J*=6,8 Hz); 1,36 (qui, 2H, *J*=7,6 Hz); 1,11 (sex, 2H, *J*=7,6 Hz); 0,68 (t, 3H, *J*=7,4 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) 181,9; 181,8; 148,9; 147,2; 140,1; 135,2; 133,5; 132,6; 130,8; 126,3; 125,7; 122,3; 100,0; 47,4; 31,5; 28,4; 25,1; 22,1; 14,1.

LC / MS [(C₁₉H₂₂N₄O₂)-H]⁻ calculado: 337,1666; encontrado: 337,1708.

5.13 Síntese do 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina



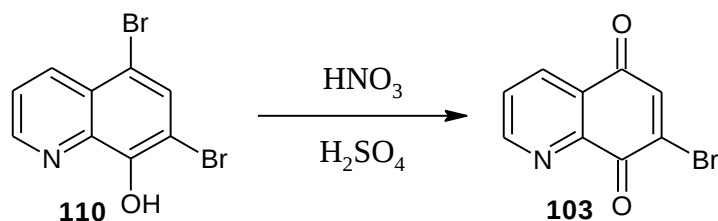
Em um balão 250 mL contendo 50 mL de metanol foi adicionado 4,5 g (31,0 mmol) de 8-hidroxiquinolina e 5,0 g (59,5 mmol) de bicarbonato de sódio (NaHCO_3). Em seguida, sob agitação magnética e temperatura ambiente, foi adicionado à mistura 5 mL de bromo dissolvido em 50 mL de metanol. A mistura reacional ficou sob constante agitação magnética e temperatura ambiente por 5 minutos. Logo após, foi adicionado 2,5 g (19,8 mmol) de sulfito de sódio (Na_2SO_3) e o precipitado formado foi filtrado, lavado com água e seco a vácuo. O produto, sólido bege, depois de seco apresentou rendimento de 92% (8,64 g, 28,5 mmol) e ponto de fusão entre 198 – 199 °C.

IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3068 (O-H); 1611, 1582, 1570, 1490 (C=C); 1201 (C-O); 809, 652 (C-H).

RMN^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm) 8,96 (dd, 1H, $J=4,3$ e 1,2 Hz); 8,43 (dd, 1H, $J=8,6$ e 1,2 Hz); 8,03 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H, $J=8,6$ e 4,3 Hz); 3,52 (s, 1H).

RMN^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm) 149,5; 148,2; 137,3; 133,9; 131,7; 124,9; 122,1; 107,3; 103,6.

5.14 Síntese do 7-bromo-5,8-quinolinoquinona



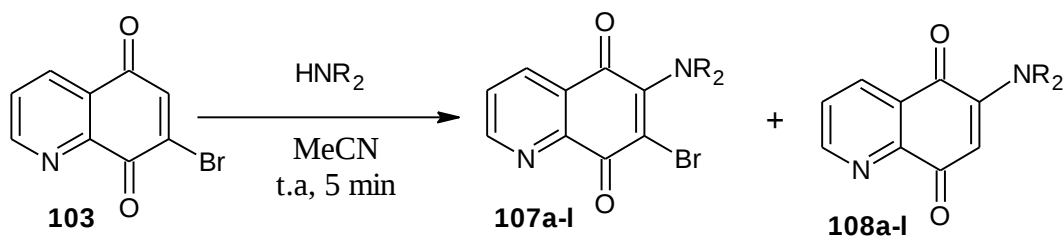
Em um balão de 250 mL foi dissolvido 5,18 g (17,1 mmol) de 5,7-dibromo-8-hidroxiquinolina em 20 mL de H_2SO_4 . Em seguida, foi adicionado por 30 minutos 2,5 mL de HNO_3 (61%) em banho de gelo e agitação magnética. Logo após o tempo reacional, foi adicionado 200 mL de água gelada e o produto extraído com diclorometano. O produto, sólido amarelo esverdeado, apresentou rendimento de 65% (2,65 g, 11,1 mmol) e ponto de fusão entre 177 – 178 °C.

IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) 3046 (C-H sp^2); 1694 (C=O); 1654, 1591, 1574 (C=C); 697 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 9,08 (dd, 1H, $J=4,7$ e 2,0 Hz); 8,44 (dd, 1H, $J=7,8$ e 2,0 Hz); 7,76 (dd, 1H, $J=7,8$ e 4,7 Hz); 7,61 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 181,8; 176,0; 154,8; 146,6; 140,8; 139,6; 134,9; 128,9; 128,1.

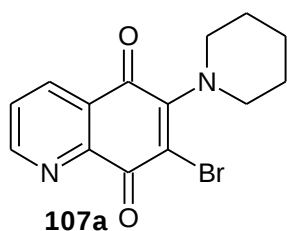
5.15 Síntese dos derivados 6-alkilamino-7-bromo e 6-alkilamino-5,8-quinolinoquinonas



NR_2 = piperidinil (**a**), pirrolidinil (**b**), morfolinil (**c**), tiomorfolinil (**d**), 4-metilpiperazinil (**e**), dietilamino (**f**), dipropilamino (**g**), n-butilamino (**h**), benzilamino (**i**), alilamino (**j**), 2-metoxietilamino (**k**), 2-hidroxietilamino (**l**).

Em um balão de 25 mL contendo 5 mL de acetonitrila foi adicionado 238 mg (1,0 mmol) de 7-bromo-5,8-quinolinoquinona. Em seguida, sob agitação magnética, foi adicionado lentamente 1,5 mmol da amina primária ou secundária. A mistura reacional ficou sob constante agitação e temperatura ambiente por 5 minutos. Após o tempo reacional, o solvente foi rotaevaporado e a massa bruta submetida à coluna cromatográfica de sílica gel. Para obtenções dos derivados 6-amino-5,8-quinolinoquinonas a partir das aminas primárias, as reações deverão ser realizadas em atmosfera inerte de argônio.

5.15.1 6-(piperidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107a** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 124 – 125 °C (95 °C) (ABDELWAHAB *et al.*, 2014) e rendimento de 48% (154 mg, 0,479 mmol).

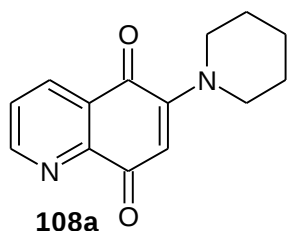
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2926, 2836 (C-H *sp*³); 1669 (C=O); 1574, 1552 (C=C); 807 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,96 (d, 1H, *J*=4,7 Hz); 8,32 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,60 (dd, 1H, *J*=7,6 e 4,7 Hz); 3,56 (t, 4H, *J*=4,7 Hz); 1,77 (m, 6H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 188,2; 176,5; 154,7; 147,0; 134,9; 128,1; 126,6; 53,5; 26,8; 23,9.

LC / MS [(C₁₄H₁₃BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 321,0233; encontrado: 321,0233.

5.15.2 6-(piperidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108a** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 142 – 143 °C (149 °C) (ABDELWAHAB *et al.*, 2014) e rendimento de 48% (116 mg, 0,479 mmol).

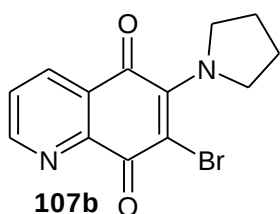
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2930, 2855 (C-H sp^3); 1682, 1633 (C=O); 1576, 1558 (C=C); 799 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,93 (dd, 1H, J=4,1 e 1,2 Hz); 8,28 (dd, 1H, J=6,4 e 1,2 Hz); 7,54 (dd, 1H, J=7,6 e 4,7 Hz); 6,17 (s, 1H); 3,52 (t, 4H, J=4,7 Hz); 1,70 (m, 6H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 182,8; 181,7; 154,4; 153,0; 148,2; 134,6; 129,4; 126,3; 110,7; 50,5; 25,8; 24,2.

LC / MS [(C₁₄H₁₄N₂O₂)+H]⁺ calculado: 243,1128; encontrado: 243,1109.

5.15.3 6-(pirrolidin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107b** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 108 – 109 °C e rendimento de 56% (172 mg, 0,560 mmol).

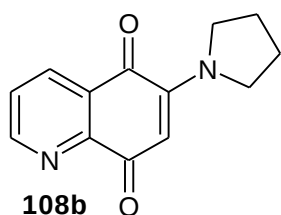
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1})

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,95 (dd, 1H, J=4,7 e 2,0 Hz); 8,24 (dd, 1H, J=7,8 e 1,6 Hz); 8,04 (dd, 1H, J=7,8 e 4,7 Hz); 3,98 (m, 4H); 1,97 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 181,7; 174,8; 154,1; 150,9; 147,2; 133,8; 127,2; 125,6; 120,9; 54,1; 25,2.

LC / MS [(C₁₃H₁₁BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 307,0076; encontrado: 307,0074.

5.15.4 6-(pirrolidin-1-il)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108b** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 166 – 167 °C (196 – 197 °C) (FRYATT *et al.*, 2004) e rendimento de 30% (68 mg, 0,298 mmol).

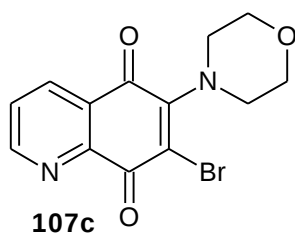
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1})

RMN¹H (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) 8,98 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,6$ Hz); 8,34 (dd, 1H, $J=7,8$ e $1,6$ Hz); 7,55 (dd, 1H, $J=7,8$ e $4,7$ Hz); 5,96 (s, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,40 (s, 2H); 2,03 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) 185,4; 183,2; 157,2; 151,5; 150,9; 137,0; 130,9; 128,5; 108,6; 32,3.

LC / MS $[(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2)+\text{H}]^+$ calculado: 229,0971; encontrado: 229,0914.

5.15.5 6-(morfolin-4-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107c** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 139 – 140 °C (174 – 176 °C) (ABDELWAHAB *et al.*, 2014) e rendimento de 47% (152 mg, 0,470 mmol).

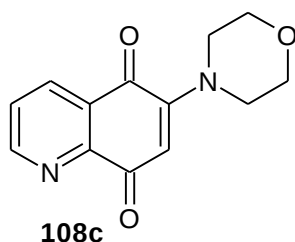
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2971, 2891 (C-H sp^3); 1662 (C=O); 1548 (C=C); 684 (C-H).

RMN¹H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 9,00 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,2$ Hz); 8,35 (dd, 1H, $J=8,2$ e $1,2$ Hz); 7,63 (dd, 1H, $J=7,6$ e $4,7$ Hz); 3,88 (t, 4H, $J=4,7$ Hz); 3,65 (t, 4H, $J=5,3$ Hz).

RMN¹³C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) 181,5; 176,9; 155,2; 152,0; 147,3; 135,5; 128,5; 127,6; 118,5; 67,9; 52,7.

LC / MS $[(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3)+\text{H}]^+$ calculado: 323,0025; encontrado: 322,9955.

5.15.6 6-(morfolin-4-il)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108c** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho vinho com ponto de fusão entre 193 – 194 °C (202 – 205 °C) (JIANG; WANG, 2009) e rendimento de 37% (90 mg, 0,368 mmol).

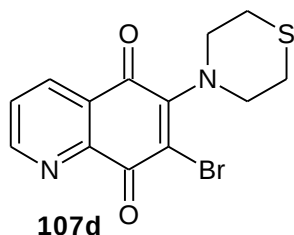
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2965 (C-H *sp*³); 1682, 1628 (C=O); 1578, 1559 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,98 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,2 Hz); 8,33 (dd, 1H, *J*=8,2 e 1,2 Hz); 7,59 (dd, 1H, *J*=7,6 e 4,7 Hz); 6,18 (s, 1H); 3,86 (t, 4H, *J*=4,7 Hz); 3,54 (t, 4H, *J*=4,7 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 182,4; 182,0; 154,6; 152,7; 147,8; 134,7; 129,3; 126,6; 112,1; 66,4; 49,1.

LC / MS [(C₁₃H₁₂N₂O₃)+H]⁺ calculado: 245,0920; encontrado: 245,0878.

5.15.7 6-(tiomorfolin-4-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107d** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 143 – 144 °C e rendimento de 44% (149 mg, 0,439 mmol).

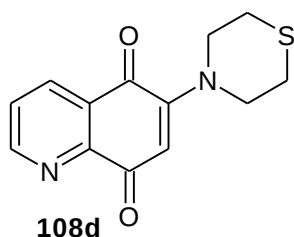
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2894 (C-H *sp*³); 1670 (C=O); 1574, 1550 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,98 (d, 1H, *J*=4,7 Hz); 8,34 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,63 (dd, 1H, *J*=8,2 e 4,7 Hz); 3,78 (t, 4H, *J*=5,3 Hz); 2,84 (t, 4H, *J*=5,3 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,0; 176,7; 154,7; 152,9; 146,7; 135,0; 128,1; 127,2; 120,3; 54,2; 28,1.

LC / MS [(C₁₃H₁₁BrN₂O₂S)+H]⁺ calculado: 338,9797; encontrado: 338,9732.

5.15.8 6-(tiomorfolin-4-il)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108d** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho vinho com ponto de fusão entre 180 – 181 °C e rendimento de 29% (75 mg, 0,288 mmol).

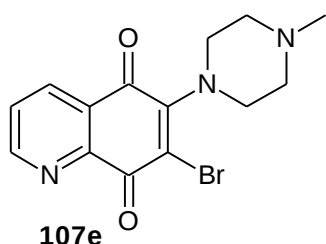
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2962, 2923 (C-H sp^3); 1681, 1629 (C=O); 1577, 1560 (C=C); 797 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,96 (d, 1H, $J=4,7$ Hz); 8,30 (d, 1H, $J=8,2$ Hz); 7,58 (dd, 1H, $J=8,2$ e 4,7 Hz); 6,19 (s, 1H); 3,88 (t, 4H, $J=5,3$ Hz); 2,80 (t, 4H, $J=5,3$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 182,5; 181,8; 154,6; 152,2; 134,7; 129,3; 126,5; 111,8; 51,9; 27,1.

LC / MS [(C₁₃H₁₂N₂O₂S)+H]⁺ calculado: 261,0692; encontrado: 261,0685.

5.15.9 6-(4-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107e** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 107 – 108 °C (ABDELWAHAB *et al.*, 2014) e rendimento de 57% (192 mg, 0571 mmol).

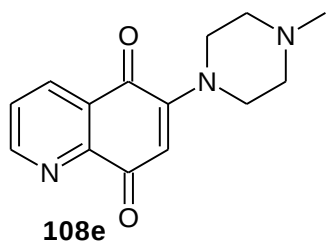
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 2839, 2794 (C-H sp^3); 1655 (C=O); 1572, 1547 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,97 (dd, 1H, $J=4,7$ e 1,8 Hz); 8,33 (dd, 1H, $J=8,2$ e 1,7 Hz); 7,60 (dd, 1H, $J=8,2$ e 4,7 Hz); 3,67 (t, 4H, $J=4,7$ Hz); 2,64 (t, 4H, $J=4,7$ Hz); 2,37 (s, 3H).

RMN¹³C (DMSO- d_6 , 75 MHz, ppm) 181,1; 176,5; 154,7; 151,9; 146,9; 135,0; 128,0; 127,1; 117,7; 55,5; 51,6; 46,0.

LC / MS [(C₁₄H₁₄BrN₃O₂)+H]⁺ calculado: 336,0342; encontrado: 336,0221.

5.15.10 6-(4-metilpiperazin-1-il)-5,8-quinolinoquinona



O produto foi **108e** purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho vinho com ponto de fusão entre 166 – 167 °C (168 °C) (ABDELWAHAB *et al.*, 2014) e

rendimento de 35% (90 mg, 0,350 mmol).

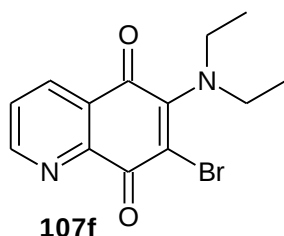
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,99 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,2$ Hz); 8,33 (dd, 1H, $J=7,6$ e $1,8$ Hz); 7,59 (dd, 1H, $J=8,2$ e $4,7$ Hz); 6,22 (s, 1H); 3,61 (t, 4H, $J=4,7$ Hz); 2,69 (t, 4H, $J=4,7$ Hz); 2,39 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 182,4; 181,9; 154,4; 152,7; 147,9; 134,7; 129,3; 126,6; 112,2; 54,1; 48,4; 45,4.

LC / MS [(C₁₄H₁₅N₃O₂)+H]⁺ calculado: 258,1237; encontrado: 258,1227.

5.15.11 6-(dietilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107f** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 103 – 104 °C e rendimento de 47% (145 mg, 0,469 mmol).

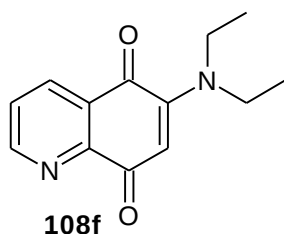
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1})

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,97 (d, 1H, $J=3,5$ Hz); 8,33 (dd, 1H, $J=7,8$ e $1,6$ Hz); 7,60 (dd, 1H, $J=7,8$ e $4,7$ Hz); 3,61 (q, 4H, $J=7,0$ Hz); 1,21 (t, 6H, $J=7,0$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 181,7; 176,5; 154,5; 153,0; 147,0; 134,9; 128,3; 126,9; 118,7; 47,2; 13,9.

LC / MS [(C₁₃H₁₃BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 309,0233; encontrado: 309,0156.

5.15.12 6-(dietilamino)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108f** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila como eluente, obtendo-se um sólido

vermelho com ponto de fusão entre 134 – 135 °C e rendimento de 23% (53 mg, 0,230 mmol).

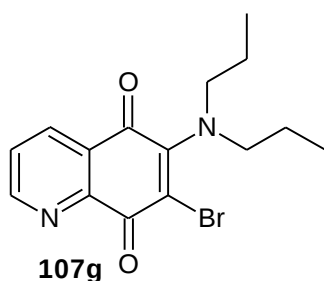
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹)

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) 8,95 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,6$ Hz); 8,28 (dd, 1H, $J=7,8$ e $1,6$ Hz); 7,53 (dd, 1H, $J=7,8$ e $4,7$ Hz); 6,07 (s, 1H); 3,54 (q, 4H, $J=7,0$ Hz); 1,30 (t, 6H, $J=7,0$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) 183,0; 180,9; 154,3; 150,1; 148,4; 134,4; 129,1; 126,0; 106,5; 46,9; 12,5.

LC / MS [(C₁₃H₁₄N₂O₂)+H]⁺ calculado: 231,1128; encontrado: 231,1113.

5.15.13 6-(dipropilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107g** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 93 – 94 °C e rendimento de 38% (128 mg, 0,379 mmol).

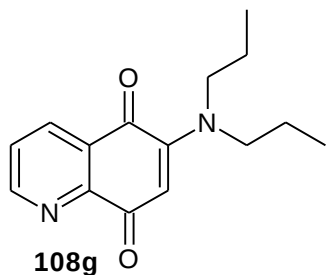
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2961, 2926, 2875 (C-H sp^3); 1678, 1650 (C=O); 1540 (C=C), 683 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,96 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,8$ Hz); 8,33 (dd, 1H, $J=8,2$ e $1,7$ Hz); 7,60 (dd, 1H, $J=8,2$ e $4,7$ Hz); 3,51 (t, 4H, $J=7,0$ Hz); 1,58 (sex, 4H, $J=7,0$ Hz); 0,87 (t, 6H, $J=7,0$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,4; 176,6; 154,5; 153,5; 146,9; 135,0; 128,2; 126,9; 119,1; 54,9; 21,8; 11,1.

LC / MS [(C₁₅H₁₇BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 337,0546; encontrado: 337,0527.

5.15.14 6-(dipropilamino)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108g** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 122 – 123 °C e rendimento de 21% (54 mg, 0,209 mmol).

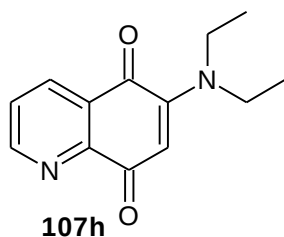
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2962, 2926, 2875 (C-H *sp*³); 1675, 1626 (C=O); 1574, 1555 (C=C); 798 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,94 (d, 1H, *J*=4,7 Hz); 8,28 (d, 1H, *J*=7,6 Hz); 7,53 (dd, 1H, *J*=8,2 e 4,7 Hz); 6,03 (s, 1H); 3,44 (t, 4H, *J*=7,6 Hz); 1,72 (sex, 4H, *J*=7,6 Hz); 0,96 (t, 6H, *J*=7,6 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 183,1; 180,9; 154,3; 150,2; 148,4; 134,4; 129,2; 126,0; 106,8; 54,8; 20,6; 11,2.

LC / MS [(C₁₅H₁₈N₂O₂)+H]⁺ calculado: 259,1441; encontrado: 259,1373.

5.15.15 6-(butilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107h** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 124 – 125 °C e rendimento de 80% (247 mg, 0,799 mmol).

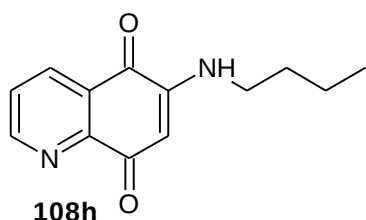
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3349 (N-H); 2955, 2933, 2862 (C-H *sp*³); 1679, 1638 (C=O); 1593, 1562 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,98 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,2 Hz); 8,33 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,57 (dd, 1H, *J*=7,6 e 4,7 Hz); 6,02 (s, 1H); 3,88 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, *J*=7,6 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,8; 155,1; 148,0; 145,9; 134,7; 126,7; 126,4; 45,2; 32,8; 19,8; 13,7.

LC / MS [(C₁₃H₁₃BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 309,0233; encontrado:

5.15.16 6-(butilamino)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108h** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (40:60) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 145 – 146 °C (148 – 150 °C) (YOSHIDA *et al.*, 1988) e rendimento de 42% (96 mg, 0,417 mmol).

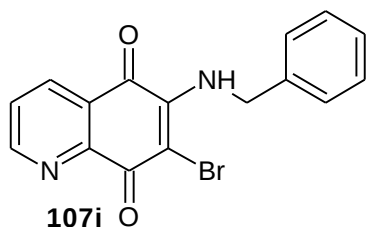
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹)

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,99 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,8 Hz); 8,34 (dd, 1H, *J*=8,2 e 1,8 Hz); 7,55 (dd, 1H, *J*=8,2 e 4,7 Hz); 5,91 (s, 2H); 3,20 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, *J*=7,6 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,8; 155,0; 149,3; 147,4; 134,1; 127,2; 126,0; 101,8; 42,3; 30,1; 20,1; 13,6.

LC / MS [(C₁₃H₁₄N₂O₂)+Na]⁺ calculado: 253,0942; encontrado: 253,0899.

5.15.17 6-(benzilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107i** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 119 – 120 °C e rendimento de 73% (250 mg, 0,728 mmol).

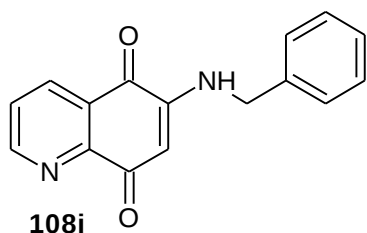
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3320 (N-H); 3075 (C-H *sp*²); 1676, 1647 (C=O); 1599, 1567, 1503 (C=C); 684 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,99 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,2 Hz); 8,33 (dd, 1H, *J*=8,2 e 1,2 Hz); 7,58 (dd, 1H, *J*=8,2 e 4,7 Hz); 7,35 (m, 5H); 6,20 (s, 1H); 5,07 (d, 2H, *J*=6,4 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,6; 174,8; 155,1; 147,8; 145,8; 137,4; 134,8; 129,1; 128,2; 127,6; 126,8; 126,5; 49,5.

LC / MS [(C₁₆H₁₁BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 343,0076 ; encontrado: 343,0063.

5.15.18 6-(benzilamino)-5,8-quinolinoquinona



mmol).

O produto **108i** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (30:70) como eluente, obtendo-se um sólido laranja com ponto de fusão entre 182 – 183 °C (201 – 204 °) (JIANG; WANG, 2009) e rendimento de 50% (132 mg, 0,499

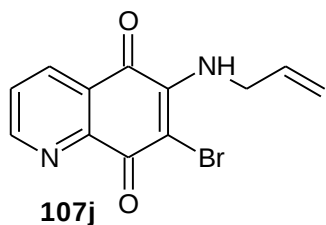
IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) 3291 (N-H); 2923, 2862 (C-H *sp*³); 1684 (C=O); 1597, 1567 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 9,01 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,8 Hz); 8,37 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,7 Hz); 7,58 (dd, 1H, *J*=7,6 e 4,7 Hz); 7,36 (m, 5H); 6,23 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 4,40 (d, 2H, *J*=5,9 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,5; 181,3; 155,1; 147,2; 135,4; 134,2; 129,1; 128,3; 127,6; 127,3; 126,2; 102,8; 46,9.

LC / MS [(C₁₆H₁₂N₂O₂)+H]⁺ calculado: 265,0971 ; encontrado: 265,0975.

5.15.19 6-(prop-2-en-ilamino)-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107j** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (20:80) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 138 – 139 °C e rendimento de 66% (193 mg,

0,658 mmol).

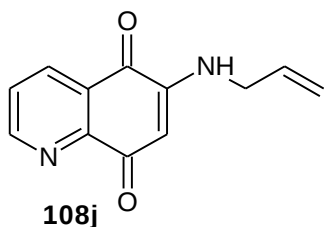
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3323 (N-H); 3084 (C-H sp^2); 1680, 1641 (C=O); 1597, 1563, 1506 (C=C); 684 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,99 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,8$ Hz); 8,34 (dd, 1H, $J=8,2$ e $1,8$ Hz); 7,58 (dd, 1H, $J=7,6$ e $4,7$ Hz); 6,07 (s, 1H); 5,98 (ddd, 1H, $J=22,3$, $10,6$ e $5,3$ Hz); 5,31 (d, 1H, $J=11,8$ Hz); 5,26 (d, 1H, $J=4,7$ Hz); 4,51 (t, 2H, $J=5,8$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,6; 174,8; 155,1; 147,8; 145,9; 134,8; 133,7; 126,8; 126,6; 117,8; 104,0; 47,5.

LC / MS [(C₁₂H₉BrN₂O₂)+H]⁺ calculado: 292,9920; encontrado: 292,9901.

5.15.20 6-(prop-2-en-ilamino)-5,8-quinolinoquinona



O produto **108j** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (50:50) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 169 – 170 °C e rendimento de 34% (72 mg, 0,336 mmol).

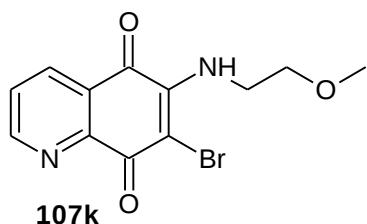
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) 3300 (N-H); 3158 (C-H sp^2); 3010, 2855 (C-H sp^3); 1691, 1691 (C=O); 1601, 1566 (C=C).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 9,00 (dd, 1H, $J=4,7$ e $1,8$ Hz); 8,36 (dd, 1H, $J=7,6$ e $1,8$ Hz); 7,57 (dd, 1H, $J=7,6$ e $4,7$ Hz); 6,03 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,86 (m, 1H); 5,30 (m, 2H); 3,86 (t, 2H, $J=5,9$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,5; 181,2; 155,0; 147,2; 134,1; 131,2; 127,3; 126,2; 118,6; 102,6; 44,9.

LC / MS [(C₁₂H₁₀N₂O₂)+H]⁺ calculado: 215,0815; encontrado: 215,0811.

5.15.21 6-[(2-metoxietil)amino]-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107k** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila e diclorometano (30:70) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 116 – 117 °C e rendimento de 67% (208 mg, 0,668 mmol).

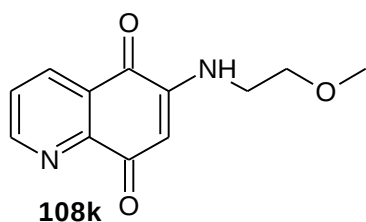
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3339 (N-H); 3068 (C-H *sp*²); 2933, 2897, 2872 (C-H *sp*³); 1672 (C=O); 1594, 1561, 1505 (C=C); 1117 (C-O); 683 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,98 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,8 Hz); 8,33 (dd, 1H, *J*=8,2 e 1,8 Hz); 7,57 (dd, 1H, *J*=7,6 e 4,7 Hz); 6,36 (s, 1H); 4,07 (q, 2H, *J*=5,3 Hz); 3,63 (t, 2H, *J*=5,3 Hz); 3,41 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 179,7; 174,7; 155,0; 147,9; 146,2; 134,7; 126,8; 126,5; 70,9; 59,0; 45,0.

LC / MS [(C₁₂H₁₁BrN₂O₃)+Na]⁺ calculado: 332,9839; encontrado: 332,9784.

5.15.22 6-[(2-metoxietil)amino]-5,8-quinolinoquinona



O produto **108k** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre xxx – yyy °C e rendimento de 51% (118 mg, 0,508 mmol).

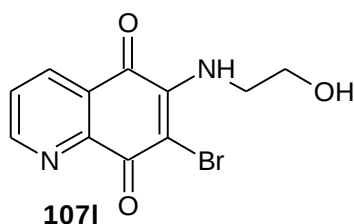
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3350 (N-H); 2923 (C-H); 1677 (C=O); 1605, 1566, 1513, 1450 (C=C); 1120 (C-O); 678 (C-H).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) 8,98 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,8 Hz); 8,34 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,8 Hz); 7,55 (dd, 1H, *J*=8,2 e 4,7 Hz); 6,18 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 3,64 (t, 2H, *J*=4,7 Hz); 3,39 (s, 3H); 3,37 (t, 2H, *J*=5,3 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) 181,3; 181,2; 155,0; 147,5; 134,2; 127,3; 126,2; 102,0; 69,2; 58,9; 42,2.

LC / MS [(C₁₂H₁₂N₂O₃)+H]⁺ calculado: ; encontrado:

5.15.23 6-[(2-hidroxietil)amino]-7-bromo-5,8-quinolinoquinona



O produto **107I** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (10:90) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre 168 – 169 °C e rendimento de 62% (184 mg, 0,619 mmol).

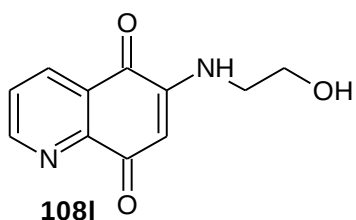
IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3278 (O-H); 3078 (C-H *sp*²); 2933, 2878 (C-H *sp*³); 1681 (C=O); 1604, 1574 (C=C); 678 (C-H).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 8,94 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,8 Hz); 8,31 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,2 Hz); 7,74 (dd, 1H, *J*=7,6 e 4,7 Hz); 7,16 (s, 1H); 4,94 (t, 1H, *J*=5,3 Hz); 3,85 (q, 2H, *J*=5,9 Hz); 3,60 (q, 2H, *J*=5,9 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 180,2; 173,1; 158,0; 154,8; 150,5; 134,9; 133,6; 127,3; 126,2; 94,0; 47,0.

LC / MS [(C₁₁H₉BrN₂O₃)+H]⁺ calculado: 296,9869; encontrado: 296,9844.

5.15.24 6-[(2-hidroxietil)amino]-5,8-quinolinoquinona



O produto **108I** foi purificado em coluna de sílica gel utilizando metanol e acetato de etila (15:85) como eluente, obtendo-se um sólido vermelho com ponto de fusão entre xxx – yyy °C e rendimento de 45% (98 mg, 0,449 mmol).

IV (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3278 (O-H); 2926 (C-H); 1686 (C=O); 1603; 1564 (C=C).

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz, ppm) 8,95 (dd, 1H, *J*=4,7 e 1,8 Hz); 8,33 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,8 Hz); 7,71 (dd, 1H, *J*=8,2 e 5,3 Hz); 7,39 (t, 1H, *J*=5,9 Hz); 5,85 (s, 1H); 4,88 (s, 1H); 3,60 (t, 2H, *J*=5,3 Hz); 3,25 (q, 2H, *J*=5,9 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz, ppm) 182,0; 180,5; 155,0; 149,1; 148,8; 134,3; 127,8; 126,9; 101,3; 58,9; 45,1.

LC / MS [(C₁₁H₁₀N₂O₃)+H]⁺ calculado: 219,0764; encontrado: 219,0714.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN, O.; FOUAD, M. Irinotecan-based regimens for recurrent glioblastoma multiform: a systematic review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **2015**, 1-16.
- ABDELWAHAB, A. B.; SHAABAN, M.; ISMAIL, M. A. H.; ABOUZID, K. A. M.; HANNA, A. G. Synthesis and cytotoxicity studies of some new amino isoquinolin-5,8-dione and quinolin-5,8-derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, **2014**, 53, 1098-1109.
- AFZAL, O.; KUMAR, S.; HAIDER, M. R.; ALI, M. R.; KUMAR, R.; JAGGI, M.; BAWA, S. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinolone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 97, 871-910.
- AMEER, F.; GILES, R. G. F.; GREEN, I. R.; NAGABHUSHANA, K. S. The DDQ mediated cyclization products of some 2-hydroxy-3-(10-alkenyl)-1,4-naphthoquinones. *Synthetic Communications*, **2002**, 32, 369-380.
- ARAÚJO, M. V.; SOUZA, P. S. O.; QUEIROZ, A. C.; MATTA, C. B. B.; LEITE, A. B.; SILVA, A. E.; FRANÇA, J. A. A.; SILVA, T. M. S.; CAMARA, C. A.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S. Synthesis, leishmanicidal activity and theoretical evaluations of a series of substituted bis-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones. *Molecules*, **2014**, 19, 15180-15195.
- ASSIS, S. P. O.; DA SILVA, M. T.; DE OLIVEIRA, R. N.; LIMA, V. L. M. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of New Alkyl-Substituted Phthalimide 1*H*-1,2,3-Triazole Derivatives. *The Scientific World Journal*, **2012**, 1-7.
- BABULA, P.; ADAM, V.; HAVEL, L.; KIZEK, R. Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones – their Occurrence, Pharmacological Properties and Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis*, **2009**, 5, 47-68.
- BALDWIN, J. E. Rules for ring closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1976**, 734 – 736.
- BALITZ, D. M.; BUSH, J. A.; BRADNER, W. T.; DOYLE, T. W.; O'HERRON, F. A.; NETTLETON, D. E. Isolation of lavendamycin, a new antibiotic from *Streptomyces lavendulae*. *Journal of Antibiotics*, **1982**, 35, 259-265.

BAKHERAD, M. Recent progress and current applications of Sonogashira coupling reaction in water. *Applied Organometallic Chemistry*, **2013**, 27, 125-140.

BARBOSA, T. P.; CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; MARTINS, R. M.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-anthraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2005**, 13, 6464-6469.

BENITES, J.; VALDERRAMA, J. A.; RIVERA, F.; ROJO, L.; CAMPOS, N.; PEDRO, M.; NASCIMENTO, M. S. J. Studies on quinones. Part 42: Synthesis of furylquinone and hydroquinones with antiproliferative activity against human tumor cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 862-868.

BERGHOT, M.A.; KANDEEL, E. M.; ABDEL-RAHMAN, A. H.; ABDEL-MOTAAL, M. Synthesis, antioxidant and cytotoxic activities of novel naphthoquinone derivatives from 2,3-dihydro-2,3-epoxy-1,4- naphthoquinone. *Medicinal Chemistry*, **2014**, 4, 381-388.

BHATTACHARYA, S.; SENGUPTA, S. Palladium catalyzed alkynylation of aryl halides (Sonogashira reaction) in water. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 8733-8736.

BOLZÁN, A. D.; BIANCHI, M. S. Genotoxicity of streptonigrin: a review. *Mutation Research*, **2001**, 488, 25-37.

BOUFFIER, L.; LISTER, K. E.; HIGGINS, S. J.; NICHOLS, R. J.; DONEUX, TH. Electrochemical investigations of dissolved and surface immobilised 2-amino-1,4-naphthoquinones in aqueous solutions. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **2012**, 664, 80-87.

BURCKNER, F. S.; URBINA, J. A. Recent developments in sterol 14-demethylase inhibitors for chagas disease. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, **2012**, 2, 236-242.

CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; SILVA, T. G.; MARTINS, R. M.; BARBOSA, T. P.; PINTO, A. C.; VARGAS, M. D. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]naphthoquinone and derivatives. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **2008**, 80, 329-334.

CHEN, L. P.; HONG, S. G.; HOU, H. Q. Theoretical study on the mechanism of Sonogashira coupling reaction. *Chinese Journal Structural Chemistry*, **2008**, 27, 1404-1411.

CHINCHILLA, R.; NAJERA, C. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 874-922.

CHOI, H. Y.; CHI, D. Y. Simple preparation of 7-alkylamino-2-methylquinoline-5,8-diones: regiochemistry in nucleophilic substitution reactions of the 6- or 7-bromo-2-methylquinoline-5,8-dione with amines. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4945-4951.

CHOI, H. Y.; KIM, D. W.; CHI, D. Y. Preparation of 7-Alkylamino-2-methylquinoline-5,8-diones. *The Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 67, 5390-5393.

DA CRUZ, E. H. G.; HUSSENE, C. M. B.; DIAS, G. G.; DIOGO, E. B. T.; DE MELO, I. M. M.; RODRIGUES, B. L.; DA SILVA, M. G.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA, R. N.; DE PAIVA, Y. G.; GOULART, M. O. F.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; DA SILVA JÚNIOR, E. N. 1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**, 22, 1608-1619.

DA SILVA JÚNIOR, E. N.; DE MELO, I. M. M.; DIOGO, E. B. T.; COSTA, V. A.; DE SOUZA FILHO, J. D.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; DE ARAUJO, A. S.; EMERY, F. S.; DOS SANTOS, M. R.; SIMONE, C. A.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; DE 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. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 52, 304-312.

DEJIE, L.; YONG, S.; YOUNGBIN, S.; FENGYANG, L.; XIAOJING, S.; ERSUM, Z.; FUYI, Z.; ZHICHENG, L.; YUNHE, F.; MENG YAO, G.; NAISHENG, Z.; ZHENGTAO, Y.; YOUNGGUO, C. Shikonin exerts anti-inflammatory effects in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *International Immunopharmacology*, **2013**, 16, 475-480.

DE MOURA, K. C. G.; SALOMÃO, K. B.; MENNA-BARRETO R. F. S.; EMERY, F. S.; PINTO M. C. F. R.; PINTO, A. V.; DE CASTRO S. Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[b-4,3]naphtho[1,2-d]imidazoles from β -lapachone L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, 39, 639-645.

DE OLIVEIRA, R. N.; XAVIER, A. L.; GUIMARAES, B. M.; MELO, V. N. E.; VALENCA, W. O.; NASCIMENTO, W. S.; COSTA, P. L. F.; CAMARA, C. A. Combining clays and ultrasound irradiation for an o-acetylation reaction of n-glucopyranosyl and other molecules. *Journal of the Chilean Chemical Society*, **2014**, 59, 2610-2614.

DEVI, G.S.; PRASAD, M. H.; SARASWATHI, I.; RAGHU, D.; RAO, D. N.; REDDY, P. P. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. *Clinica Chimica Acta*, **2000**, 293, 53-62.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química nova*, **2009**, 32, 2444-2457.

DIOGO, E. B. T.; DIAS, G. G.; RODRIGUES, B. L.; GUIMARÃES, T. T.; VALENÇA, W. O.; CAMARA, C. A.; DE OLIVEIRA, R. N.; DA SILVA, M. G.; FERREIRA, V. F.; DE PAIVA, Y. G.; GOULART, M. O. F.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; DE CASTRO, S. L.; DA SILVA JÚNIOR, E. N. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of naphthoquinone-containing triazoles: Electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013**, 21, 6337-6348.

DURAN-LENGUA, M.; SALAS-SARALUY, E.; CANO-DURAN, L. M.; MONERIZ-PRETELL, C. E.; MENDEZ-CUADRO, D. M.; LORENZO-RIVERA, J.; PIERMATTEY-DITTA, J.; MONTALVO-ACOSTA, J.; BAUTISTA-SANTA CRUZ, J. S.; IBIRA, R. G. Quinoid compounds cause inhibition of falcipain 2, and arrest *Plasmodium falciparum* growth *in vitro*. *Latin American Journal of Pharmacy*, **2014**, 33, 666-674.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T. G.; SANTOS, W. C.; ARAÚJO, K. G. L.; FERREIRA, V. F. β -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Revista Virtual de Química*, **2010**, 2, 140-160.

FERREIRA, S. B.; KAISER, C. R.; FERREIRA, V. F. An improved one-pot procedure for the preparation of β -lapachone and *nor*- β -lapachone, two potent drug prototypes. *Organic Preparations and Procedures International*, **2009**, 3, 211-215.

FERREIRA, V. F. Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base. *Química Nova na Escola*, **1996**, 4, 35-36.

FERREIRA, V. F.; FERREIRA, S. B.; SILVA, F. C. Strategies for the synthesis of bioactive pyran naphthoquinones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2010**, 8, 4793-4802.

FRYATT, T.; PETTERSSON, H. I.; GARDIPEE, W. T.; BRAY, K. C.; GREEN, S. J.; SLAWIN, A. M. Z.; BEALL, H. D.; MOODY, C. J. Novel quinolinequinone antitumor agents: structure-metabolism studies with NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 1667-1687.

GARDEN, S. J.; TORRES, J. C.; MELO, S. C. S.; LIMA, A. S.; PINTO, A. C.; LIMA, E. L. S. Aromatic iodination in aqueous solution. A new lease of life for aqueous potassium dichloroiodate. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 2089-2092.

GILMORE, K.; ALABUGIN, I. V. Cyclizations of alkynes: revisiting Baldwin's rules for ring closure. *Chemical Reviews*, **2011**, 111, 6513 - 6556.

GOPINATH, V. S.; PINJARI, J.; DERE, R. T.; VERMA, A.; VISHWAKARMA, P.; SHIVAHARE, R.; MOGER, M.; GOUD, P. S. K.; RAMANATHAN, V.; BOSE, P.; RAO, M. V. S.; GUPTA, S.; PURI, S.; LAUNAY, D.; MARTIN, D. Design, synthesis and biological evaluation of 2-substituted quinolones as potential antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 69, 527-536.

HAAR, C. P.; HEBBAR, P.; WALLACE IV, G. C.; DAS, A.; VANDERGRIFT III, W. A.; SMITH, J. A.; GIGLIO, P.; PATEL, S. J.; RAY, S. K.; BANIK, N. L. Drug resistance in glioblastoma: a mini review. *Neurochemical Research*, **2012**, 37, 1192-1200.

HAN, L.; HUANG, X.; DAHSE, H.; MOELLMAN, U.; FU, H.; GRABLEY, S.; SATTLER, I.; LIN, W. Unusual naphthoquinone derivatives from the twigs of *Avicennia marina*. *Journal of Natural Products*, **2007**, 70, 923-927.

HUANG, L.; PARDEE, A. B. β -lapachone induces cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Molecular Medicine*, **1999**, 5, 711-720.

HUSSAIN, H.; KROHN, K.; AHMAD, V. U.; MIANA, G. A.; GREEN, I. R. Lapachol: an overview. *Arkivoc*, **2007**, 2, 145-171.

IBIS, C.; TUYUN, A. F.; BAHAR, H.; AYLA, S. S.; STASEVYCH, M. V.; MUSYANOVYCH, R. Y.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; NOVIKOV, V. Synthesis of novel 1,4-naphthoquinone derivatives: antibacterial and antifungal agents. *Medicinal Chemistry Research*, **2013**, 22, 2879-2888.

INAGAKI, R.; NINOMIYA, M.; TANAKA, K.; WATANABE, K.; KOKETSU, M. Synthesis and Cytotoxicity on Human Leukemia Cells of Furonaphthoquinones Isolated from *Tabebuia* Plants. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2013**, 61, 670-673.

JAIN, R.; MONTHAKANTIRAT, O.; TENGAMNUAY, P.; DE-EKNAMKUL, W. avicequinone C isolated from *Avicennia marina* exhibits 5 α -reductase-type 1 inhibitory activity using an androgenic alopecia relevant cell-based assay system. *Molecules*, **2014**, 19, 6809-6821.

JARDIM, G. A. M.; GUIMARÃES, T. T.; PINTO, M. C. F. R.; CAVALCANTI, B. C.; FARIAS, K. M.; PESSOA, C.; GATTO, C. C.; NAIR, D. K.; NAMBOOTHIRI, I. N. N.; DA SILVA JÚNIOR, E. N. Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: synthesis and potent activity against cancer cell lines. *Medicinal Chemistry Communications*, **2015**, 6, 120-130.

JIANG, C.; WANG, S. Gold(III)-catalyzed 1,4-nucleophilic addition: facile approach to prepare 2-amino-1,4-naphthalenedione and 6-amino-5,8-quinolinedione derivatives. *Synlett*, **2009**, 7, 1099-1102.

KABALKA, G. W.; VARMA, M.; VARMA, R. S. Tosylation of Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51, 2386-2388.

KEYARI, C. M.; KEARNS, A. K.; DUNCAN, N. S.; EICKHOLT, E. A.; ABBOTT, G.; BEALL, H. D.; DIAZ, P. Synthesis of new quinolinequinone derivatives and preliminary exploration of their cytotoxic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 56, 3806-3819.

KHARB, R.; KAUR, H. Therapeutic significance of quinolone derivatives as antimicrobial agentes. *International Research Journal of Pharmacy*, **2013**, 4, 63-69.

KHAZIR, J.; HYDER, I.; GAYATRI, L.; YANDRATI, L. P.; NALLA, N.; CHASOO, G.; MAHAJAN, A.; SAXENA, A. K.; ALAN, M. S.; QAZI, G. N.; KUMAR, H. M. S. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole derivatives of coronopilin as anti-cancer compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 82, 255-262.

KISHORE, N.; BINNEMAN, B.; MAHAPATRA, A.; VENTER, M. V.; PLESSIS-STOMAN, D.; BOUKES, G.; HOUGHTON, P.; MEYER, J. J. M.; LALL, N. Cytotoxicity

of synthesized 1,4-naphthoquinone analogues on selected human cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**, 22, 5013-5019.

KOLODINA, E. A.; LEBEDEVA, N. I.; SHVARTSBERG, M. S. Synthesis of benzo[g]quinoline-5,10-diones. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **2007**, 56, 2466-2470.

KUMAR, S.; BAWA, S.; GUOTA, H. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2009**, 9, 1648-1654.

LARSEN, A.A.; MOORE, C.; SPRAGUE, J.; CLOKE, B.; MOSS, J.; HOPPE, J. O. Iodinated 3,5-Diaminobenzoic Acid Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **1956**, 78, 3210-3216.

LAURIA, A.; DELISI, R.; MINGOIA, F.; TERENCE, A.; MARTORANA, A.; GIAMPADO, B.; ALMERICO, A. M. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions. *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 3289-3306.

LI, Y. Z.; LI, C. J.; PINTO, A. V.; PARDEE, A. B. Release of mitochondrial cytochrome C in both apoptosis and necrosis induced by β -lapachone in human carcinoma cells. *Molecular Medicine*, **1999**, 5, 232-239.

LI, Y.; ROGOFF, H. A.; KEATES, S.; GAO, Y.; MURIKIPUDI, S.; MIKULE, K.; LEGGETT, D.; LI, W.; PARDEE, A. B.; LI, C. J. Suppression of cancer relapse and metastasis by inhibiting cancer stemness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2015**, 112, 1839-1844.

LIU, S.; LONG, L.; XIE, D.; LIU, L.; MA, D. The iodine-mediated highly regioselective synthesis of angular and linear naphthofuroquinones. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 6730-6733.

MALLAVADHANI, U. V.; PRASAD, C. V.; SHRIVASTAVA, S.; NAIDU, V. G. M. Synthesis and anticancer activity of some novel 5,6-fused hybrids of juglone based 1,4-naphthoquinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 83, 84-91.

MANDA, G.; NECHIFOR, M.T.; NEAGU, T.M. Reactive oxygen species, cancer and anti-cancer therapies. *Current Chemical Biology*, **2009**, 3, 342-366.

MEDENTSEV, A. G.; AKIMENKO, V. K. Naphthoquinone metabolites of the fungi. *Phytochemistry*, **1998**, 47, 935-959.

MITALL, S.; PRADHAN, S.; SRIVASTAVA, T. Recent advances in targeted therapy for glioblastoma. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **2015**;15, 935-946.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, **1983**, 65, 55-63.

MUKHERJEE, S.; PAL, M. Quinolines: a new hope against inflammation. *Drug Discovery Today*, **2013**, 18, 389-398.

NASCIMENTO, W. S.; CAMARA, C. A.; OLIVEIRA, R. N. Synthesis of 2-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinones from 2-Azido-1,4-naphthoquinone and Terminal Alkynes. *Synthesis*, **2011**, 20, 3220-3224

NAUJORKS, A. A. S.; SILVA, A. O.; LOPES, R. S.; ALBUQUERQUE, S.; BEATRIZ, A.; MARQUES, M. R.; LIMA, D. P. Novel naphthoquinone derivatives and evaluation of their trypanocidal and leishmanicidal activities. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2015**, 13, 428-437.

ÖLLINGER K.; BRUNMARK A. J. Effect of Hydroxy Substituent Position on 1,4-Naphthoquinone Toxicity to Rat Hepatocyte. *Journal of Biological Chemistry*, **1991**, 266, 21496-21503.

PAPAGEORGIOU, V. P.; ASSIMOPOLOU, A. N.; COULADOURS, E. A.; HEPWORTH, D.; NICOLAOU, K. C. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products. *Angewandte Chemie International Edition*, **1999**, 38, 270-300.

PARDEE, A. B.; LI, Y. Z.; LI, C. J. Cancer therapy with beta-lapachone. *Current Cancer Drug Targets*, **2002**, 2, 227-242.

PÉREZ, A. L.; LAMOUREUX, G.; HERRERA, A. Synthesis of iodinated naphthoquinones using morpholine-iodine complex. *Synthetic Communications*, **2004**, 34, 3389-3397.

PÉREZ, M.; SCHLEISSNER, C.; RODRÍGUEZ, P.; ZÚÑIGA, P.; BENEDIT, G.; SÁNCHEZ-SANCHO, F.; DE LA CALLE, F. PM070747, a new cytotoxic angucyclinone from the marine-derived *Saccharopolyspora taberi* PEM-06-F23-019B. *The Journal of Antibiotics*, **2009**, 62, 167-169.

PINTO, A. V.; CASTRO, S. L. The trypanocidal activity of naphthoquinones: a review. *Molecules*, **2009**, 14, 4570-4590.

RAHMOUN, N. M.; BOUCHERIT-OTMANI, Z.; BOUCHERIT, K.; BENABDALLAH, M.; VILLEMIN, D.; CHOUKCHOU-BRAHAM, N. Antibacterial and antifungal activity of lawsone and novel naphthoquinone derivatives. *Médecine et maladies infectieuses*, **2012**, 42, 270-275.

RAO, K. V.; CULLEN, W. P. S. Streptonigrin, an antitumor substance. I. Isolation and characterization. *Antibiotics Annual*, **1959**, 7, 950-953.

REDDY, E. A.; BARANGE, D. K.; ISLAM, A.; MUKKANTI, K.; PAL, M. Synthesis of 2-alkynylquinolines from 2-chloro and 2,4-dichloroquinoline via Pd/C-catalyzed coupling reaction in water. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7143-7150.

RIBEIRO, C. M.; DE SOUZA, P. P.; FERREIRA, L. L. D. M.; PEREIRA, S. L.; MARTINS, I. S.; EPIFANIO, R. A.; COSTA-LOTUFO, L. V.; JIMENEZ, P. C.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O. Natural Furano Naphtoquinones from Lapachol: Hydroxyiso- β -Lapachone, Stenocarpoquinone-B and Avicequinone-C. *Letters in Organic Chemistry*, **2011**, 8, 347-351.

RODRIGUES, F. A. R.; BONFIM, I. S.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; GONÇALVES, R. S. B.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.; SOUZA, M. V. N. Mefloquine-oxazolidine derivatives: a new class of anticancer agents. *Chemical Biology & Drug Design*, **2014**, 83, 126-131.

RYU, C.K.; KANG, H. Y.; YI, Y. J.; LEE, C. O. Cytotoxic activities of 6-arylamino-7-halo-5,8-quinolinediones against human tumor cell lines. *Archives of Pharmacal Research*, **2000**, 23, 42-45.

SALAS, C.; TAPIA, R. A.; CIUDAD, K.; ARMSTRONG, V.; ORELLANA, M.; KEMMERLING, U.; FERREIRA, J.; MAYA, J. D.; MORELLO, A. *Trypanosoma cruzi*: activities of lapachol and α - and β -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16, 668-674.

SHVARTSBERG, M. S.; BARABANOV, I. I.; FEDENOK, L. G. Acetylenic derivatives of quinones. *Russian Chemical Reviews*, **2004**, 73, 161-184.

SHVARTSBERG, M. S.; KOLODINA, E. A.; LEDEBEVA, N. I.; FEDENOK, L. G. Synthesis of benz[*f*]indole-4,9-diones via acetylenic derivatives of 1,4-naphthoquinone. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6769-6771.

SHVARTSBERG, M. S.; KOLODINA, E. A.; LEDEBEVA, N. I.; FEDENOK, L. G. Vicinal acetylenic derivatives of 2-amino-1,4-naphthoquinone as key precursors of heterocyclic quinones. *Russian Chemical Bulletin*, **2012**, 61, 582-588.

SIDDIQUI, N.; AHSAN, W.; ALAM, M. S.; ALI, R.; JAIN, S.; AZAD, S.; AKHATAR. Triazoles: as potential bioactive agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **2011**, 8, 161-169.

SILVA, F. C.; FERREIRA, S. B.; KAISER, C. R.; PINTO, A. C.; FERREIRA, V. F. Synthesis of α - and β -lapachone derivatives from hetero Diels-Alder trapping of alkyl and aryl *o*-quinone methides. *Journal of Brazilian Chemical Society*, **2009**, 20, 1478-1482.

SILVA, G. B.; GUIMARÃES, B. M.; ASSIS, S. P. O.; LIMA, V. L. M.; OLIVEIRA, R. N. Ultrasound-Assisted Synthesis of 1-*N*- β -D-Glucopyranosyl-1*H*-1,2,3-triazole Benzoheterocycles and their Anti-Inflammatory Activities. *Journal of Brazilian Chemical Society*, **2013**, 24, 914-921.

SILVA, M. G.; CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; FEITOSA, A. C. S.; MEIRA, A. S.; PESSOA, C. Synthesis of 2,3-Diyne-1,4-naphthoquinone Derivatives and Evaluation of Cytotoxic Activity against Tumor Cell Lines. *Journal of Brazilian Chemical Society*, **2013**, 24, 1420-1426.

SILVA, M. N. DA; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Química Nova*, **2003**, 26, 407-416.

SINGH, D. K.; LUQMAN, S.; MATHUR, A. K. *Lawsonia inermis* L. – A commercially important primaeval dying and medicinal plant with diverse pharmacological activity: a review. *Industrial Crops and Products*, **2015**, 65, 269-286.

SINGH, S. K.; SINGH, S. A brief history of quinoline as antimalarial agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **2014**, 25, 295-302.

SINGHAL, N.; SHARMA, P. K.; KUMAR, N.; DUDHE, R. A review: triazoles as a potential anticancer agent. *Chemistry & Biology Interface*, **2011**, 3, 338-348.

SOBRINHO, J. L. S. MEDEIROS, F. P. M.; ROCA, M. F. L.; SILVA, K. E. R.; LIMA, L. N. A.; NETO, P. J. R. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de chagas. *Revista de Patologia Tropical*, **2007**, 36, 103-118.

SOLOMON, V. R.; LEE, H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*, **2011**, 18, 1488-1508.

SONOGASHIRA, K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2002**, 653, 46-49.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, **1975**, 16, 4467-4470.

SUN, J. S.; GEISER, A. H.; FRYDMAN, A. H. A preparative synthesis of lapachol and related naphthoquinones. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 8221-8224.

SUNASSEE, S. N.; DAVIES-COLEMAN, M.T. Cytotoxic and antioxidant marine prenylated quinones and hydroquinones. *Natural Product Reports*, **2012**, 29, 513-535.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 67, 3057-3064.

WAHI, A.; SINGH, A. Triazole: Recent Development and Biological Activities. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, **2011**, 1, 193-205.

WERNER, R. G.; APPEL, K. R.; MERCK, W. M. A. Gunacin, a new quinone antibiotic from *Ustilago* sp. *The Journal of Antibiotics*, **1979**, 32, 1104-1111.

WIKIMEDIA COMMONS. Disponível em:
http://commons.wikimedia.org/wiki/Avicennia_marina. Acesso em 18/02/15.

WILLIAMS, R. B.; NORRIS, A.; MILLER, J. S.; RAZAFITSALAM, L. J.; ANDRIANTSIFERANA, R.; RASMISON, V. E.; KINGSTON, D. G. I. Two new cytotoxic naphthoquinone from *Mendoncia cwanii* from the rainforest Madagascar. *Planta Medica Letters*, **2006**, 72, 564-566.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, **2013**, 340, 457-459.

WÜRTH, R.; BARBIERI, F.; FLORIO, T. New molecules and old drugs as emerging approaches to selectively target human glioblastoma cancer stem cells. *BioMed Research International*, **2014**, 1-11.

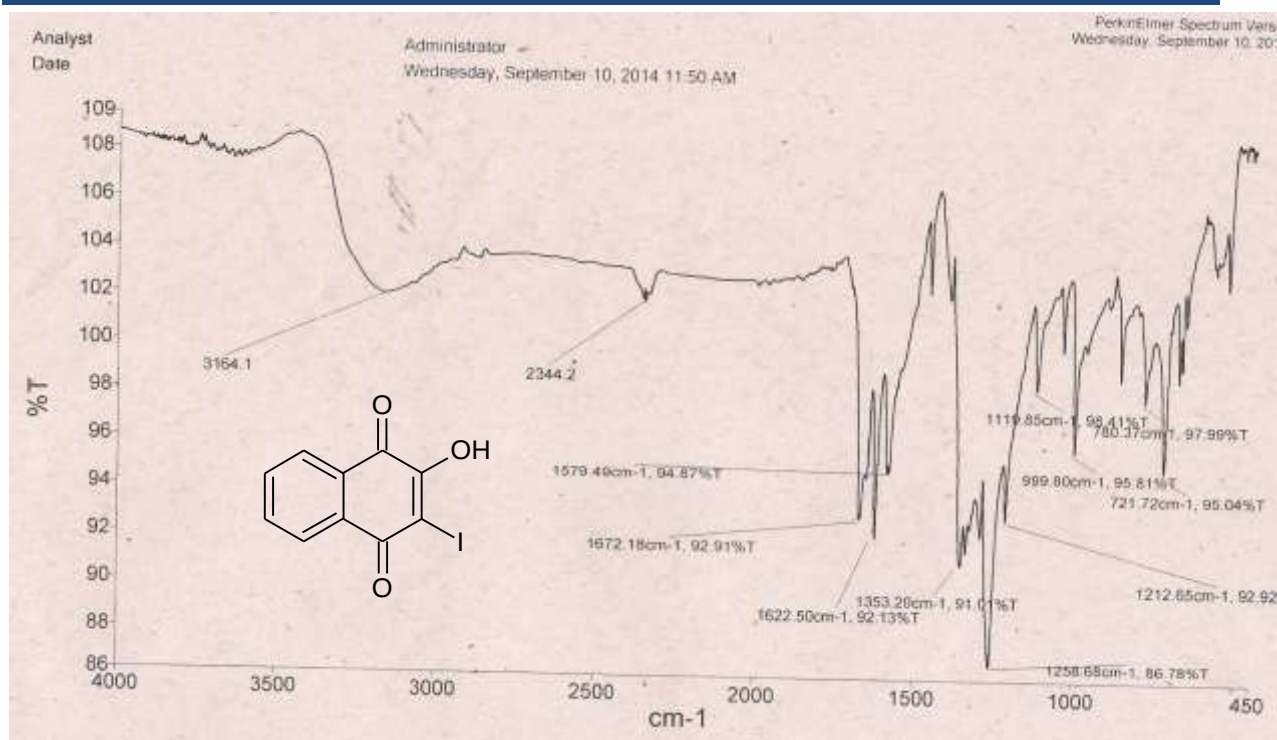
YAMASHITA, M.; KANEKO, M.; TOKUDA, H.; NISHIMURA, K.; KUMEDA, Y.; IIDA, A. Synthesis and evaluation of bioactive naphthoquinones from the Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, 17, 6286-6291.

YAMASHITA, M.; UEDA, K.; SAKAGUCHI, K.; IIDA, A. Synthesis of indolequinones via a Sonogashira coupling/cyclization cascade reaction. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4665-4670.

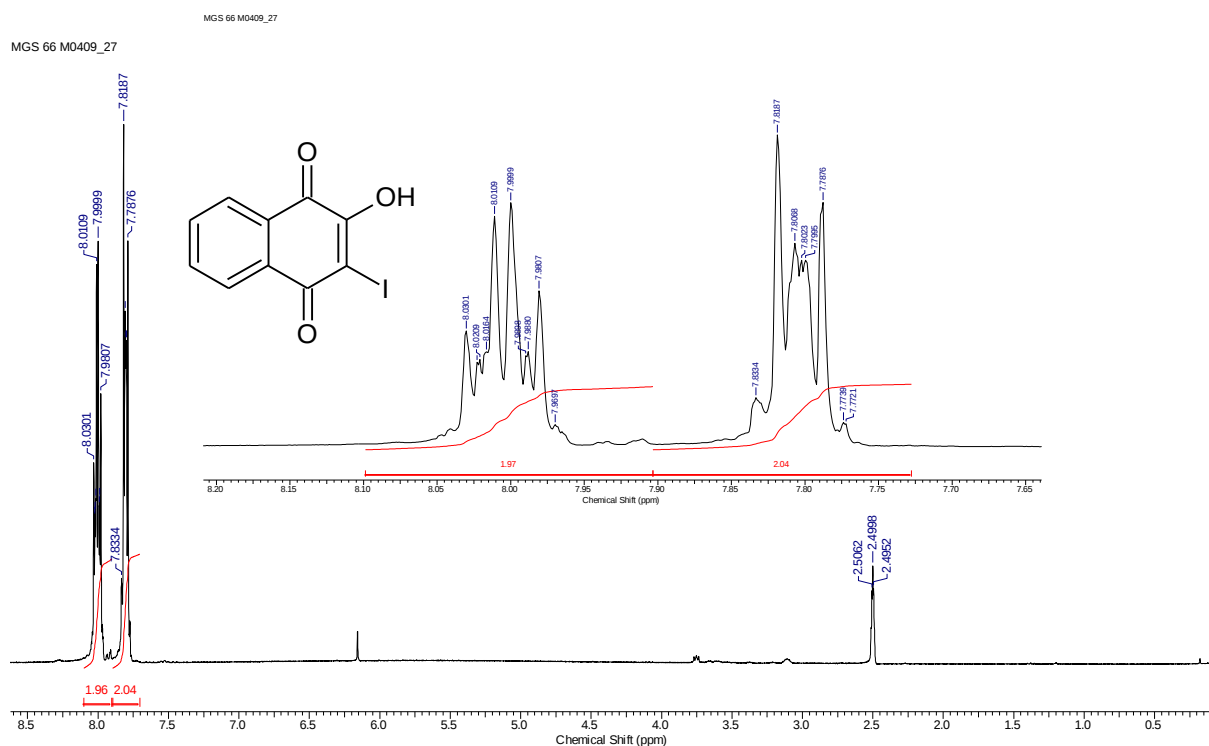
YOSHIDA, K.; ISHIGURO, M.; HONDA, M.; YAMAMOTO, M.; KUBO, Y. Regioselective 6-arylation of 5,8-quinolinedione promoted by metal ions. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1988**, 61, 4335-4340.

ZAJDEL, P.; MARCINIEC, K.; MASLANKIEWICZ, A.; GRYCHOWSKA, K.; SATALA, G.; DUSZYNSKA, B.; LENDA, T.; SIWEK, A.; NOWAK, G.; PARTYKA, A.; WRÓBEL, D.; JASTRZEBSKA-WIESEK, M.; BOJARSKI, A. J.; WESOŁOWSKA, A. Antidepressant and antipsychotic activity of new quinoline- and isoquinolinesulfonamide analogs of aripiprazole targeting serotonin 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/5-HT₇ and dopamine D₂/D₃ receptors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 60, 42-50.

APÊNDICE A - ESPECTROS

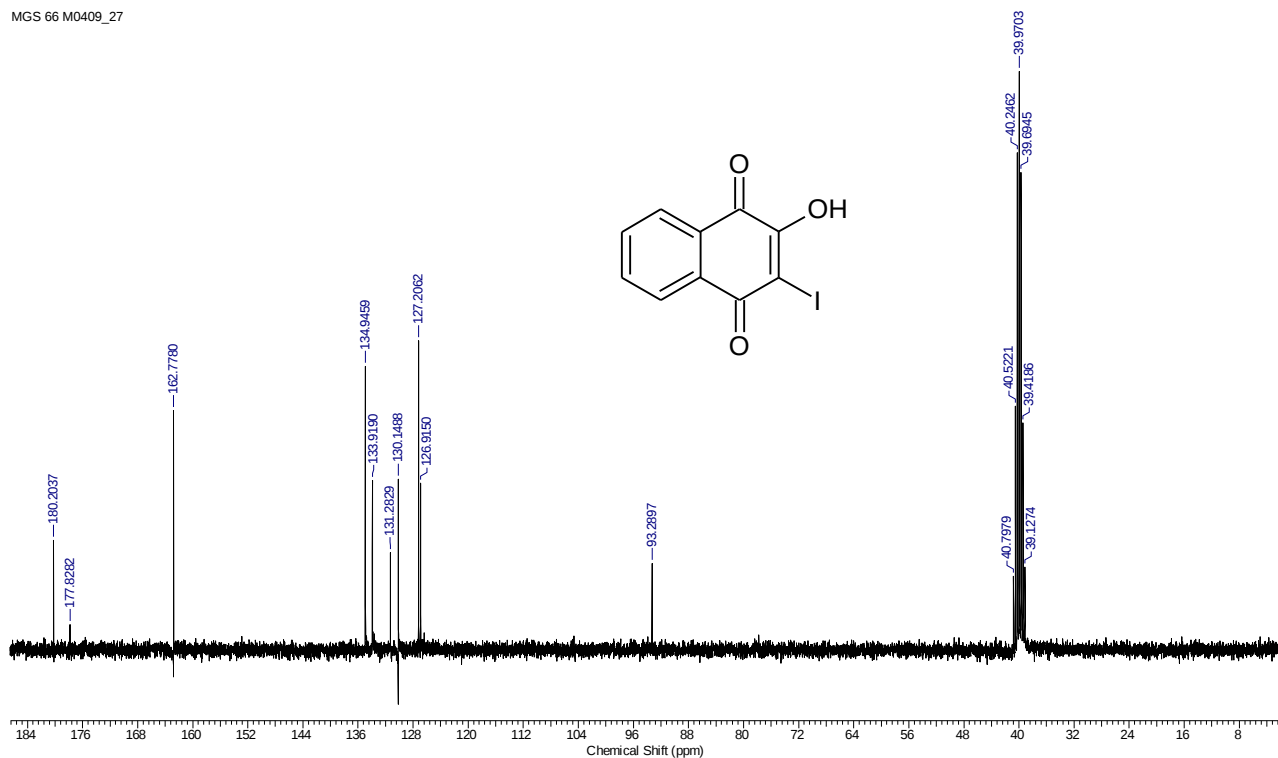


Espectro 1: Espectro de infravermelho de **44** (KBr, cm^{-1})

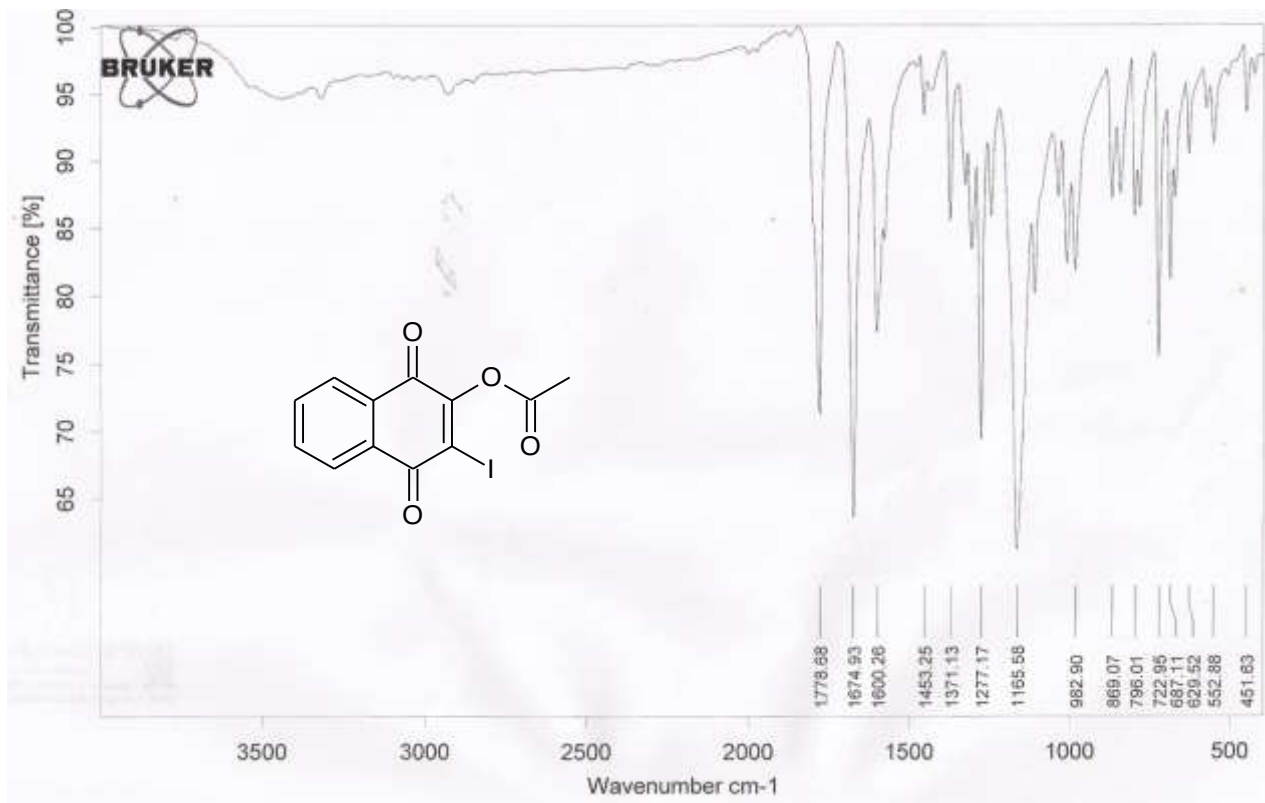


Espectro 2: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) de **44**

MGS 66 M0409_27



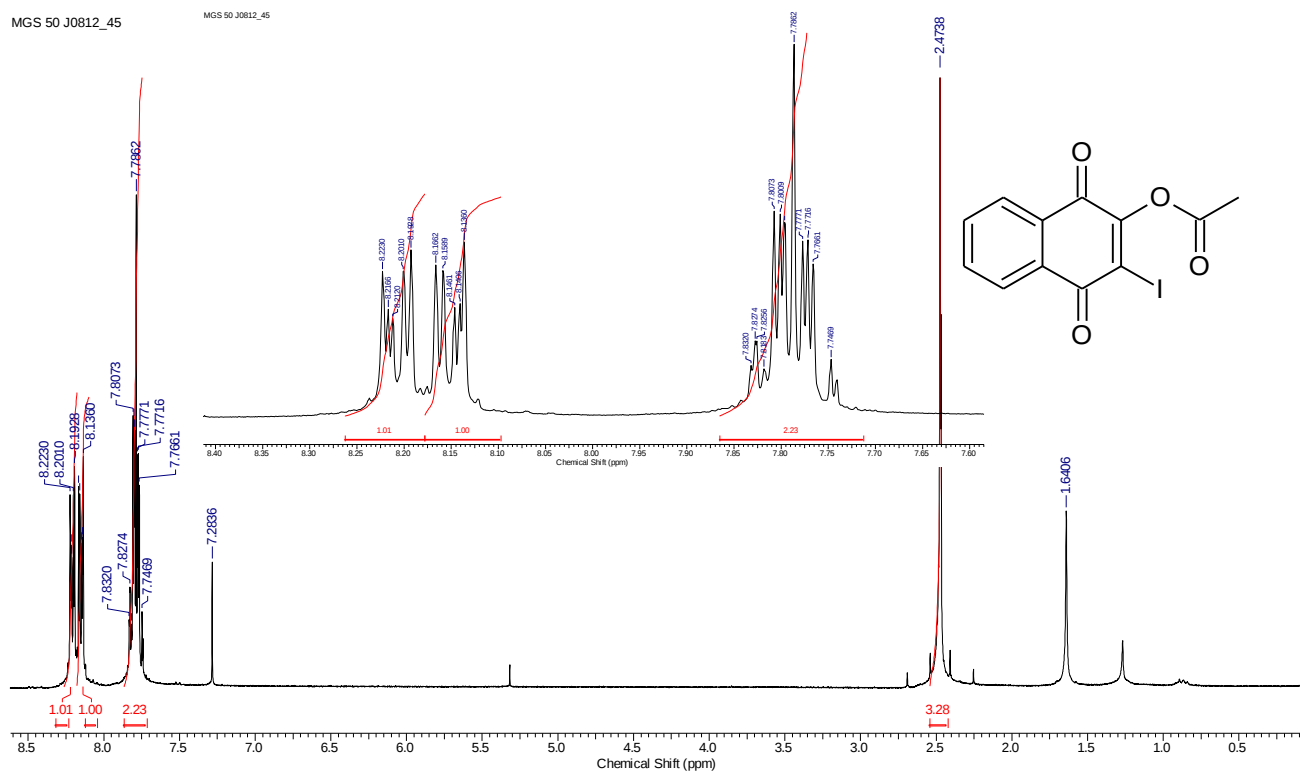
Espectro 3: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **44**



Espectro 4: Espectro de infravermelho de **48** (KBr, cm $^{-1}$)

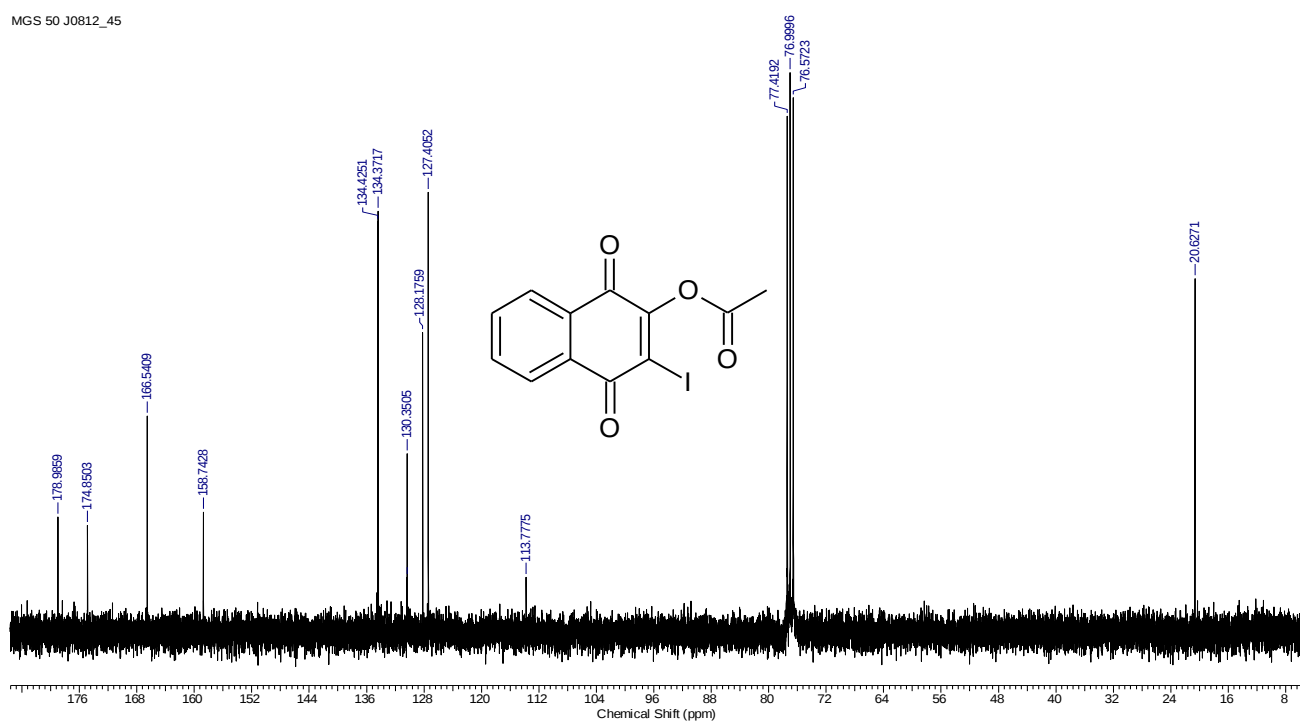
MGS 50 J0812_45

MGS 50 J0812_45

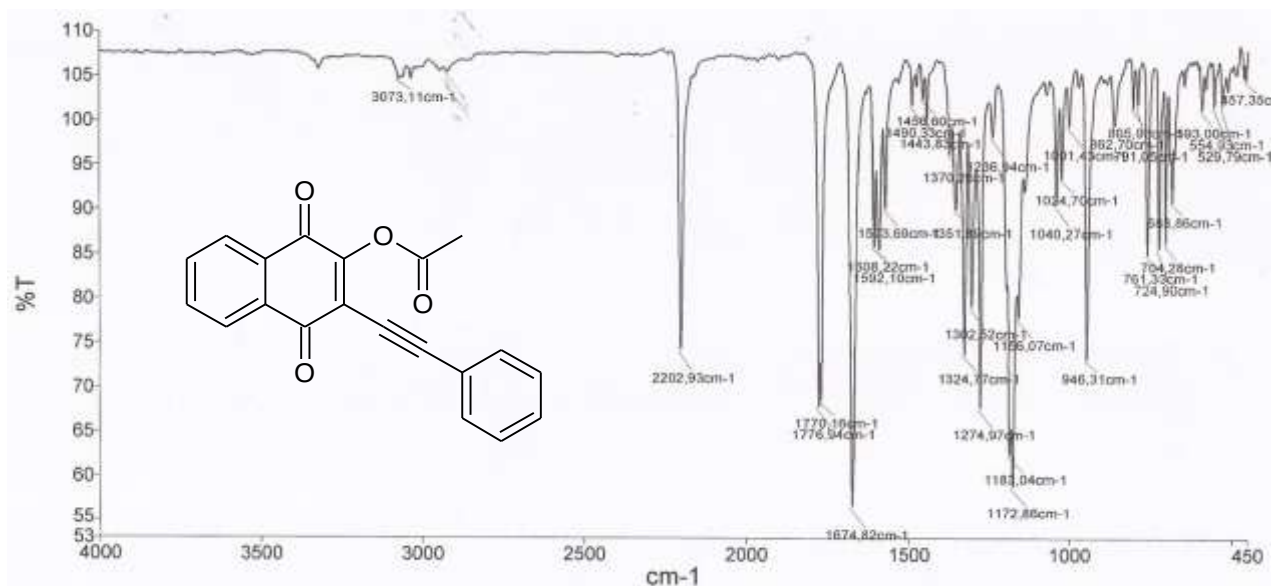


Espectro 5: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **48**

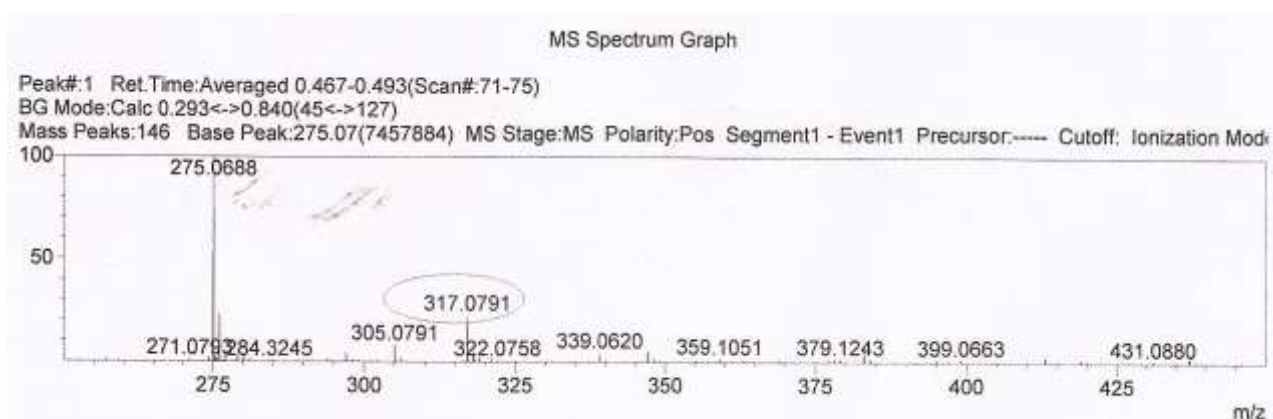
MGS 50 J0812_45



Espectro 6: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **48**

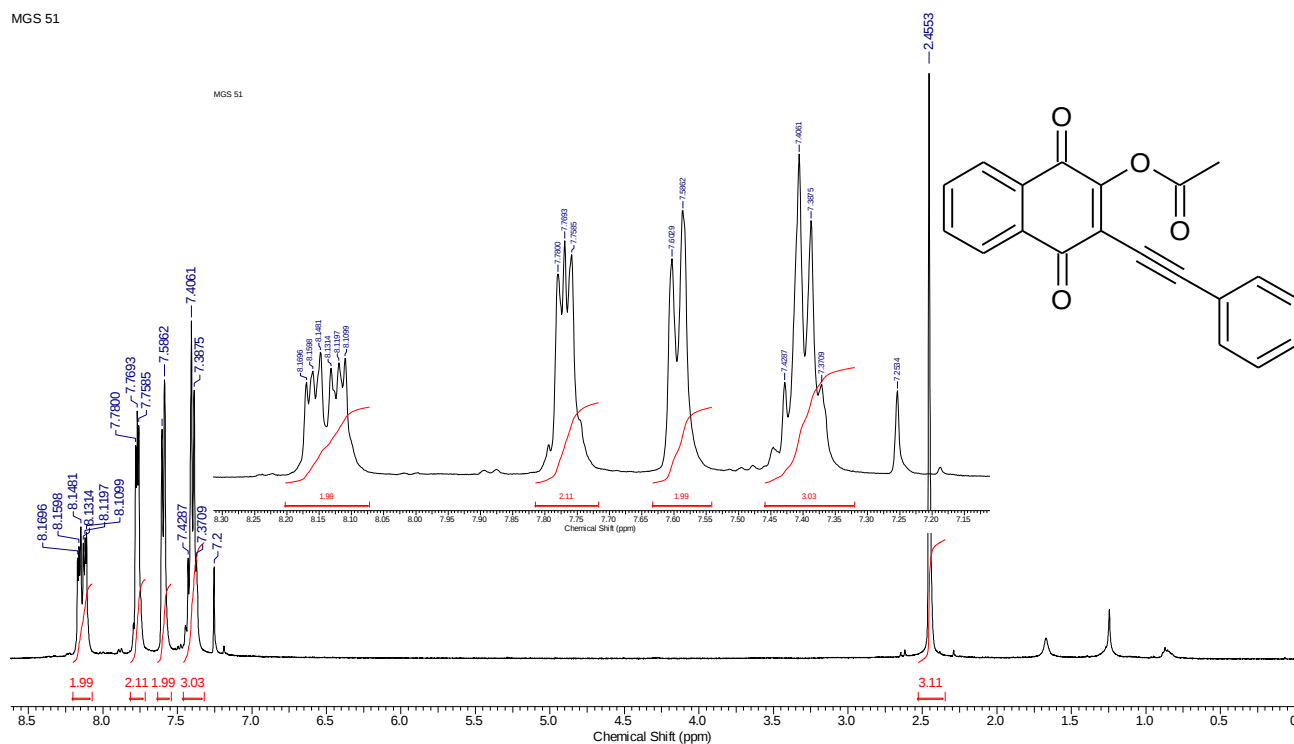


Espectro 7: Espectro de infravermelho de **49a** (KBr, cm⁻¹)



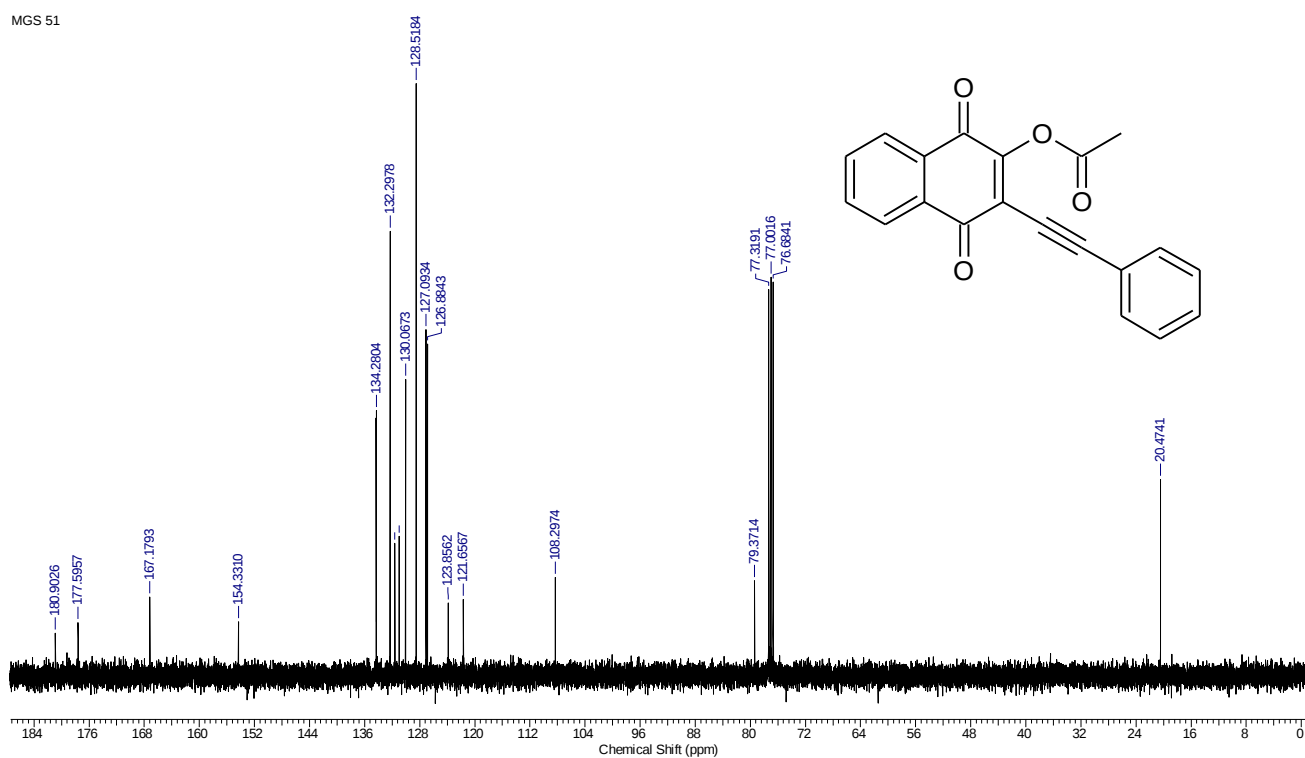
Espectro 8: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **49a**

MGS 51

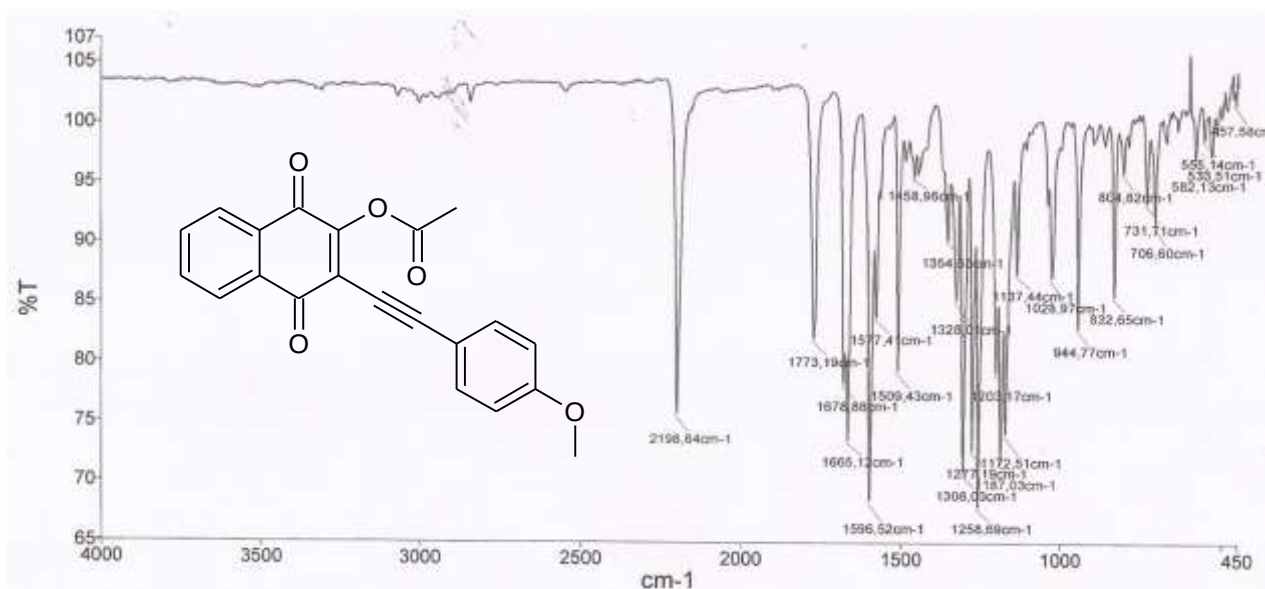


Espectro 9: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **49a**

MGS 51

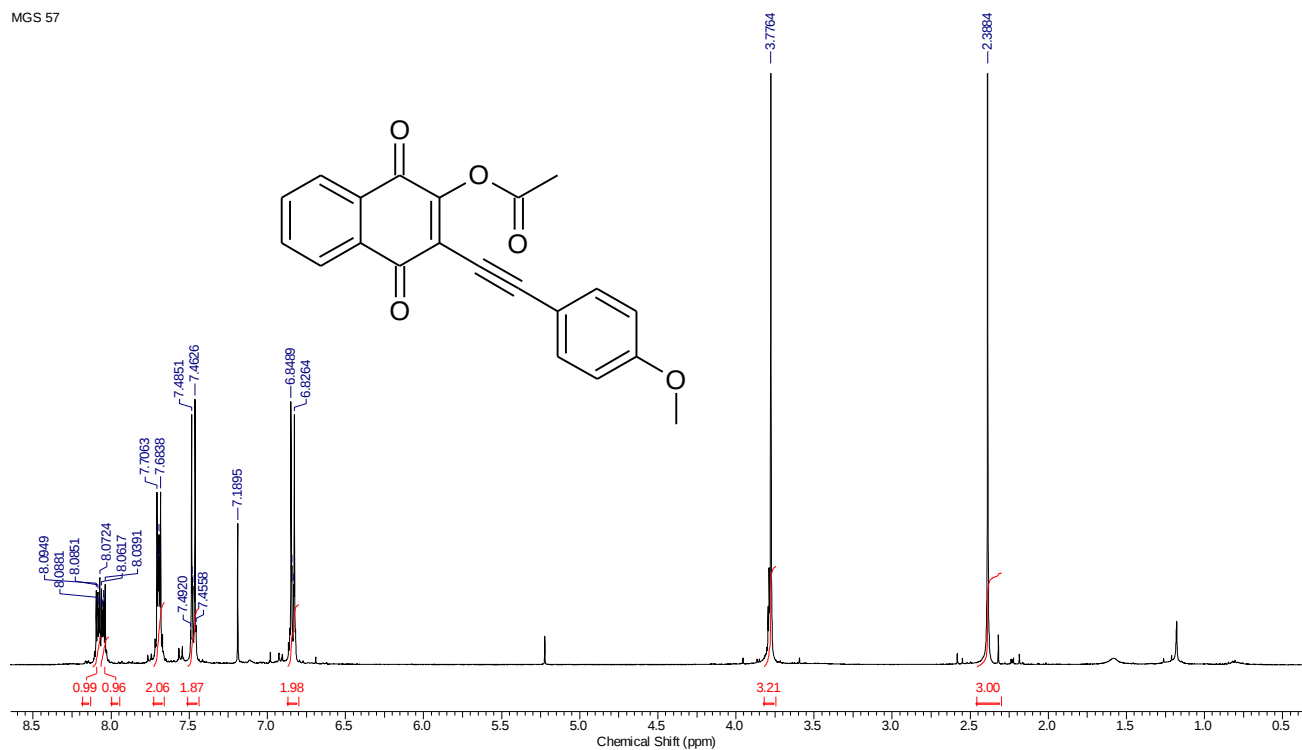


Espectro 10: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de **49a**



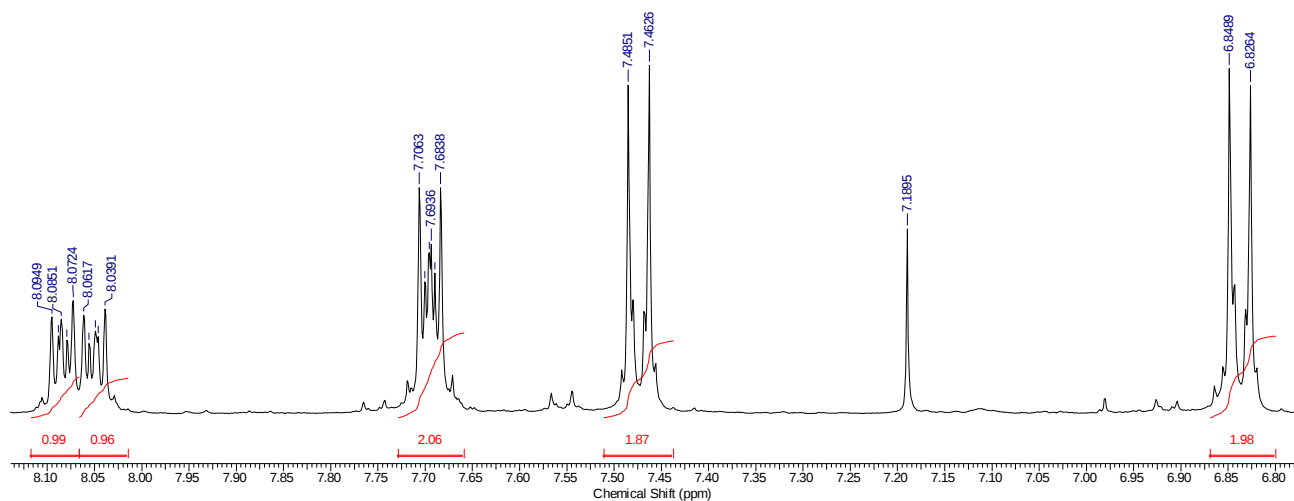
Espectro 11: Espectro de infravermelho de **49b** (KBr, cm⁻¹)

MGS 57



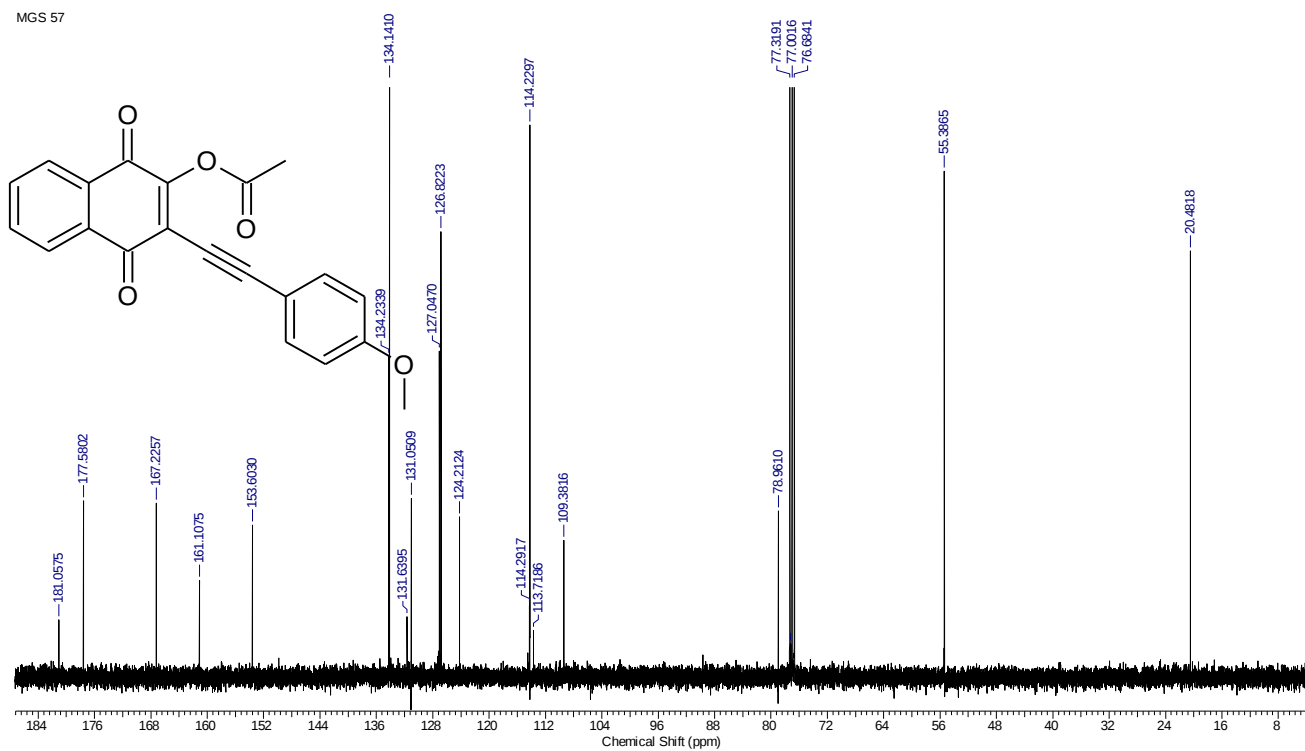
Espectro 12: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **49b**

MGS 57

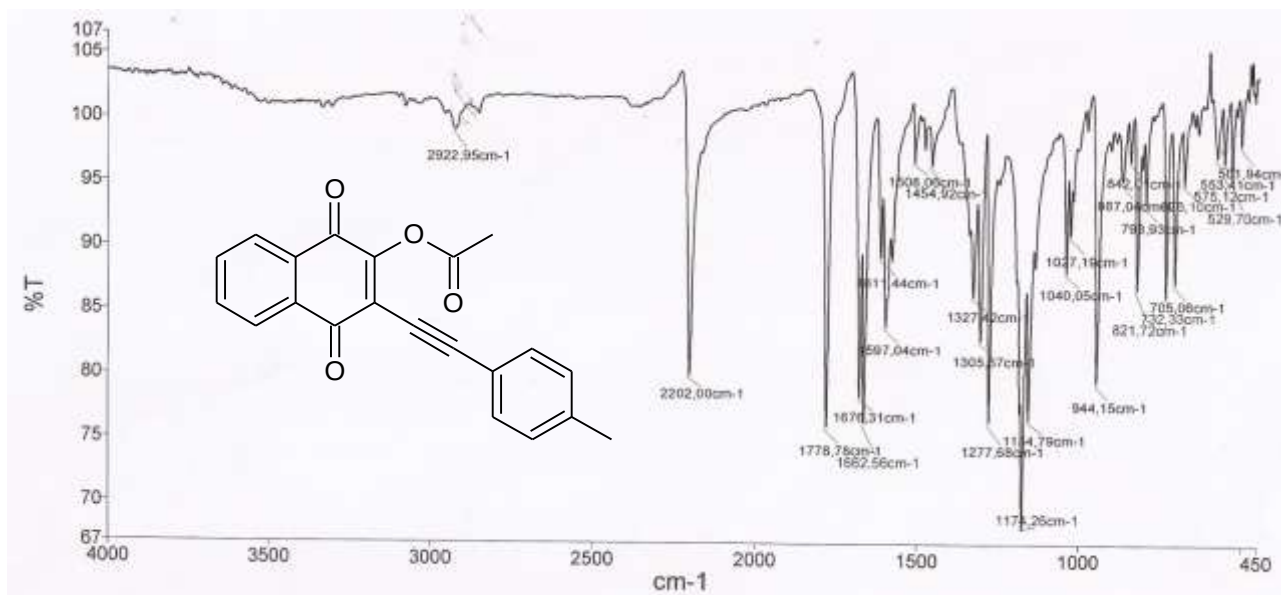


Espectro 13: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **49b**

MGS 57

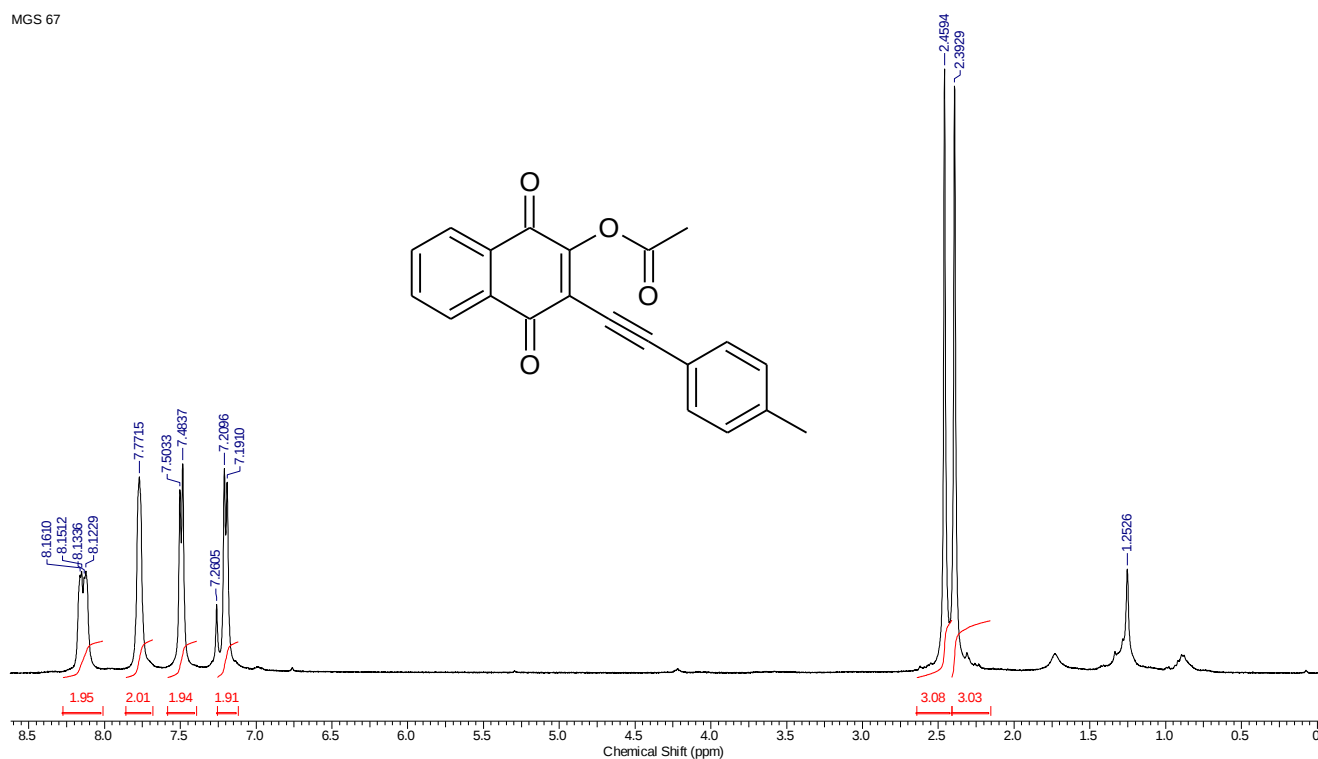


Espectro 14: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de **49b**



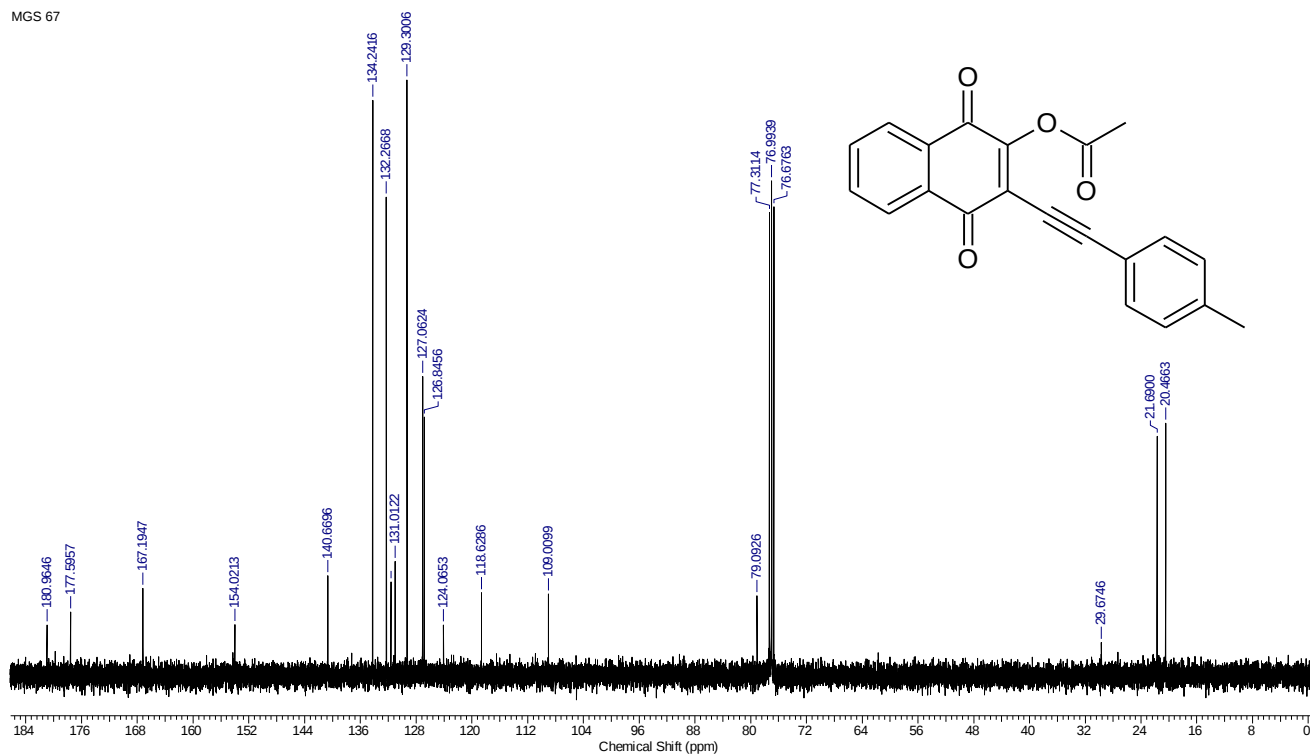
Espectro 15: Espectro de infravermelho de **49c** (KBr, cm⁻¹)

MGS 67

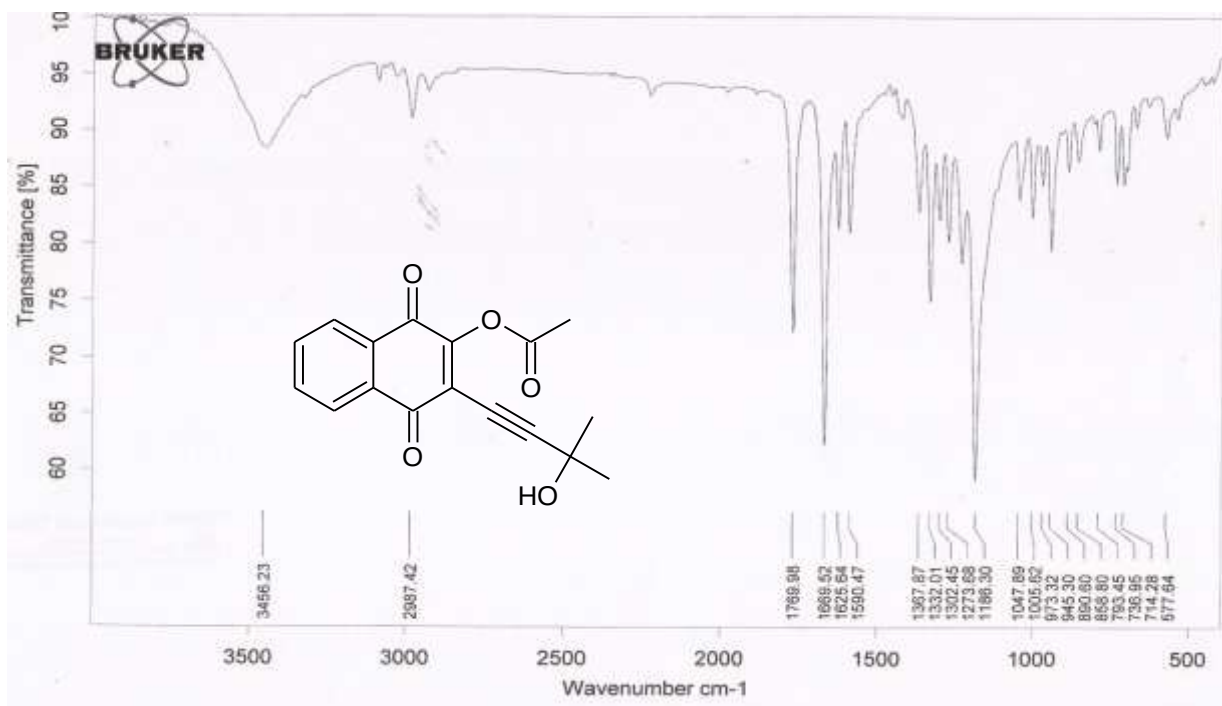


Espectro 16: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **49c**

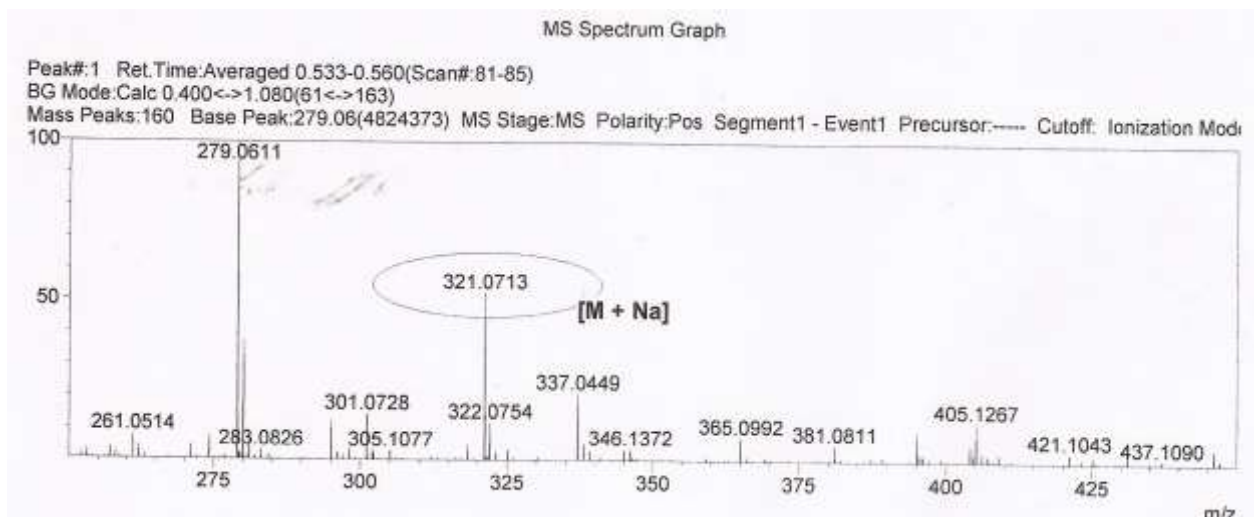
MGS 67



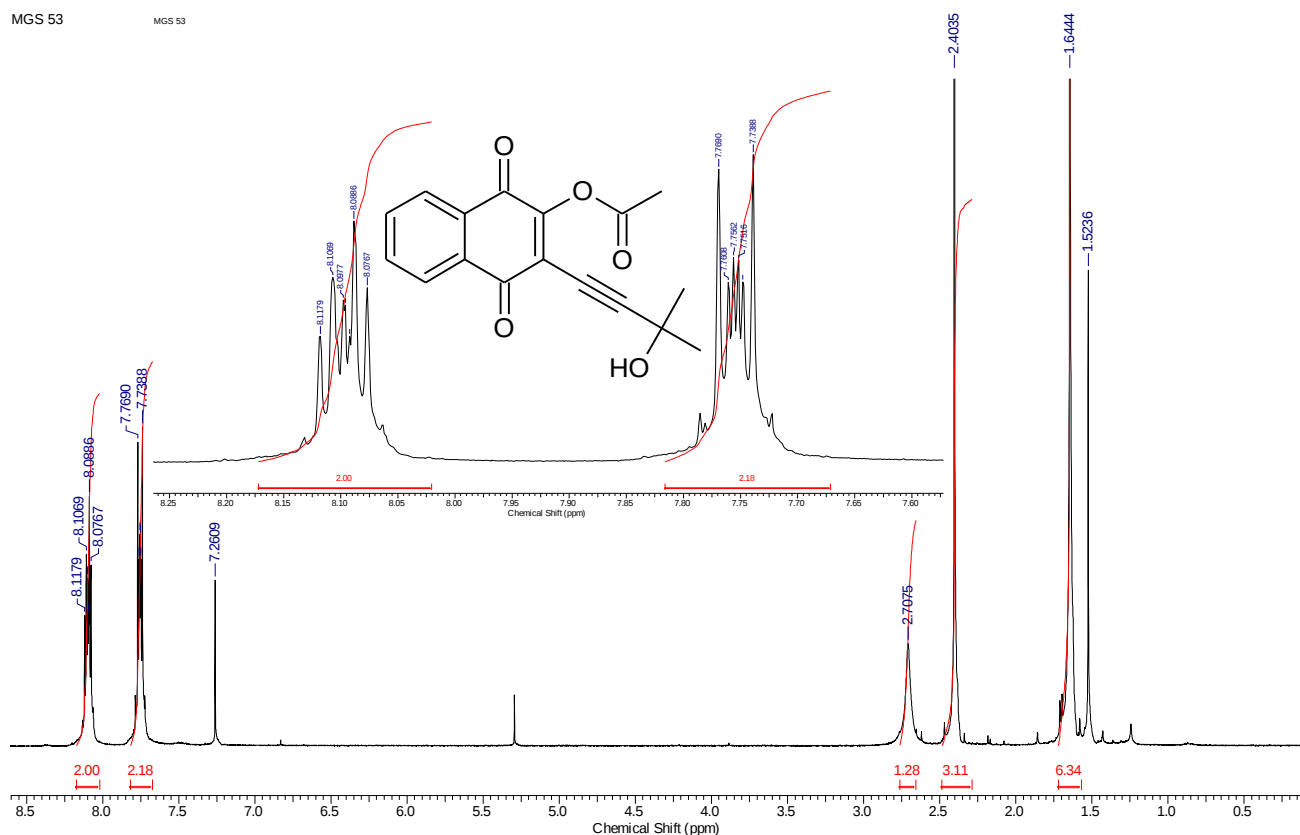
Espectro 17: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de **49c**



Espectro 18: Espectro de infravermelho de **49d** (KBr, cm⁻¹)

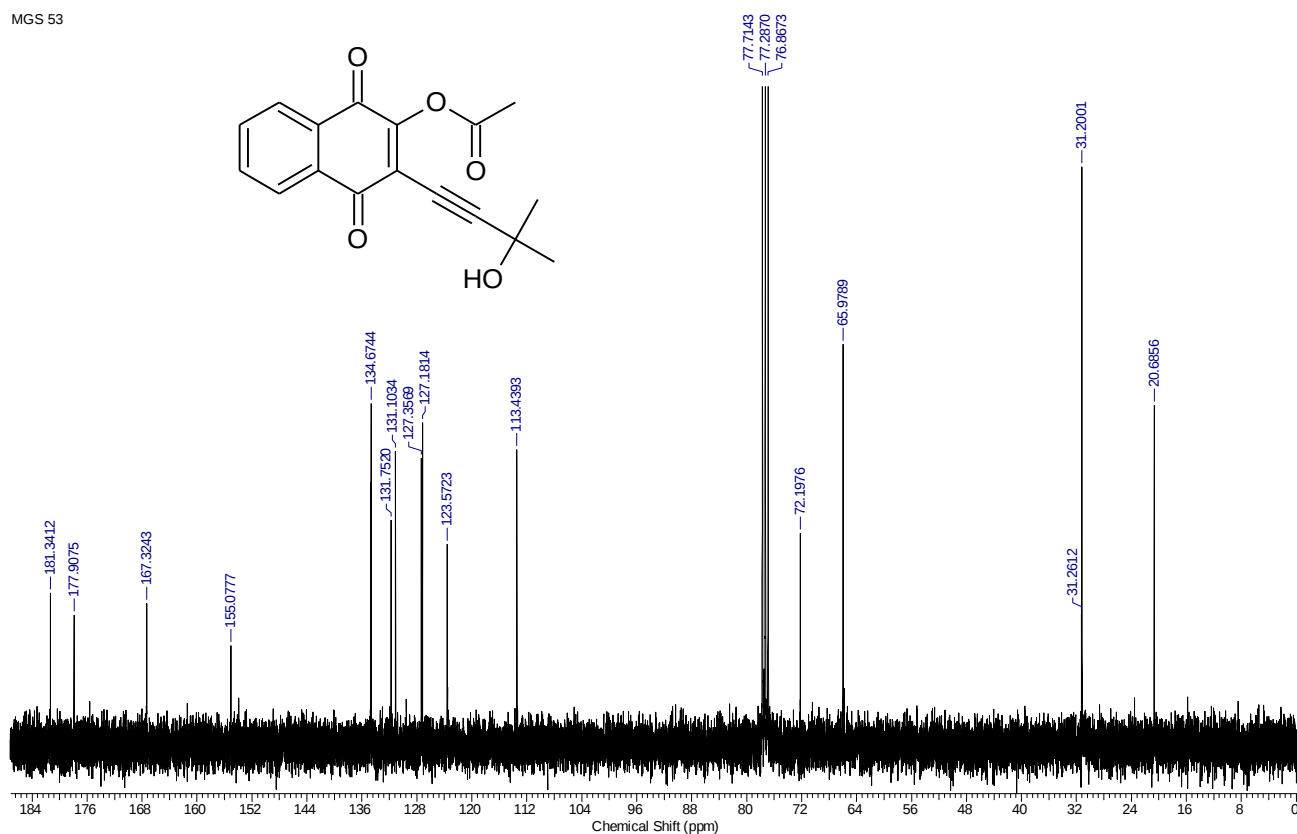


Espectro 19: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **49d**

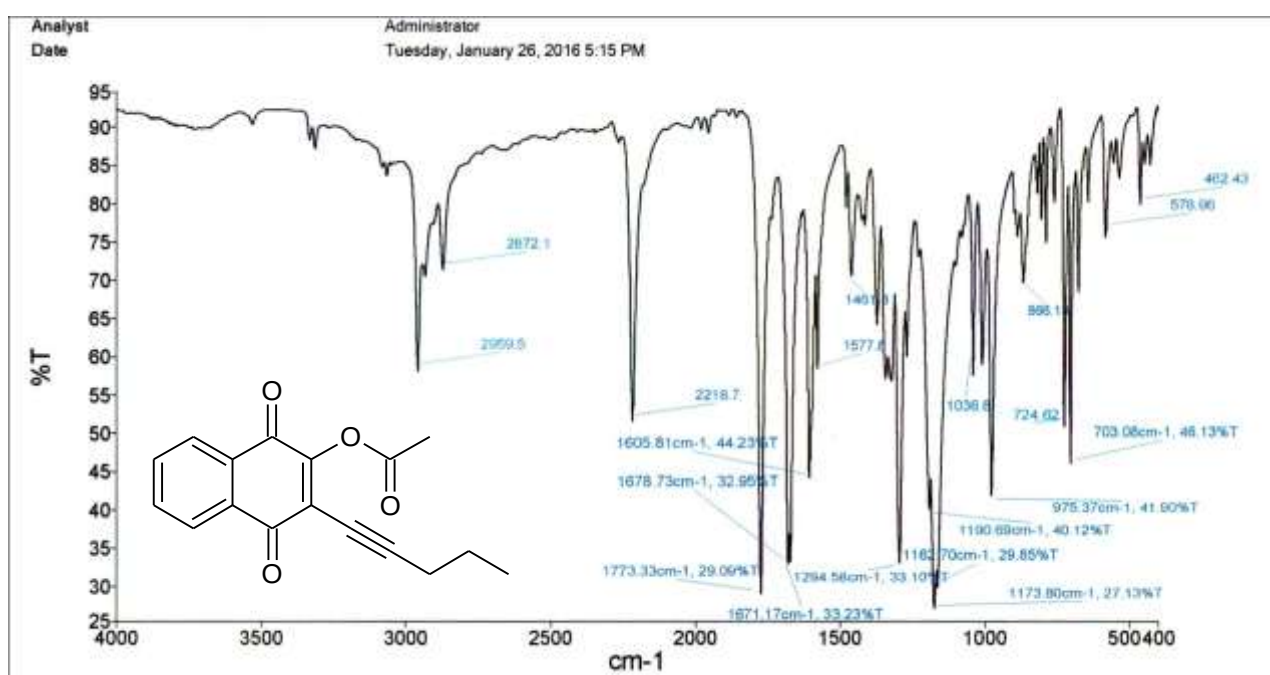


Espectro 20: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **49d**

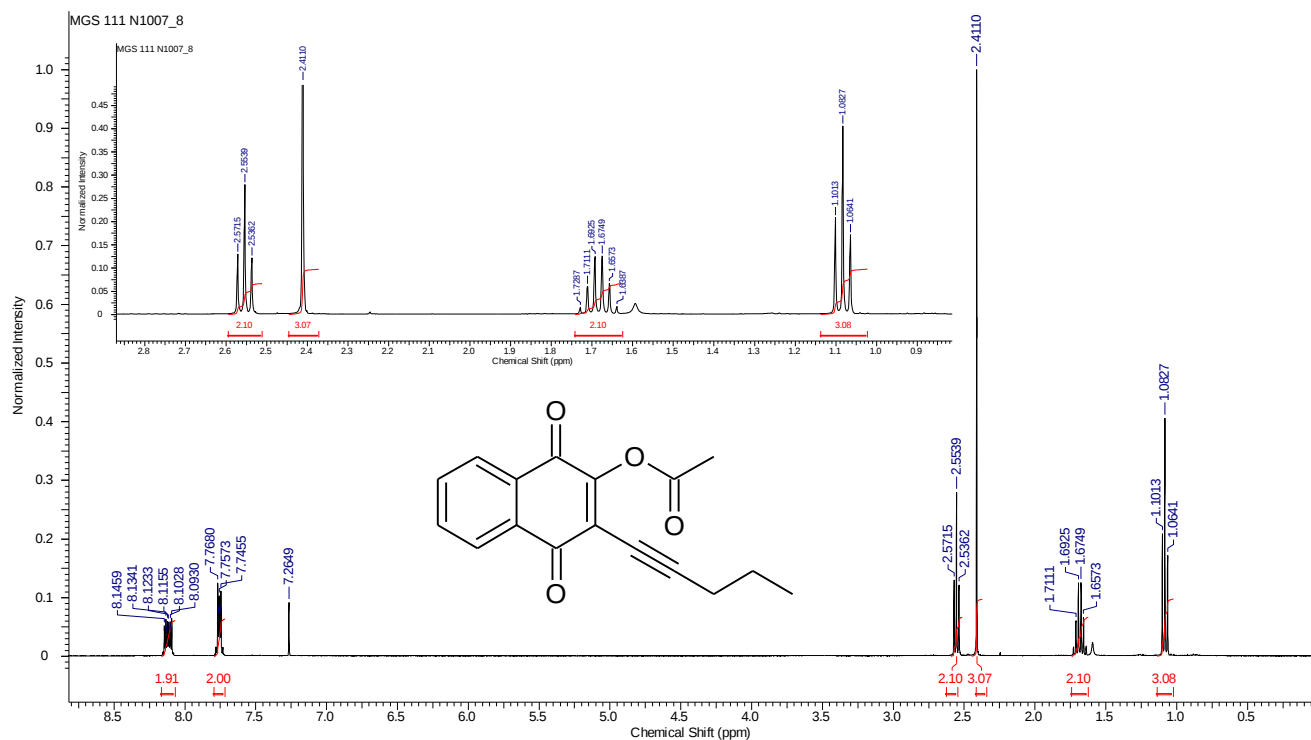
MGS 53



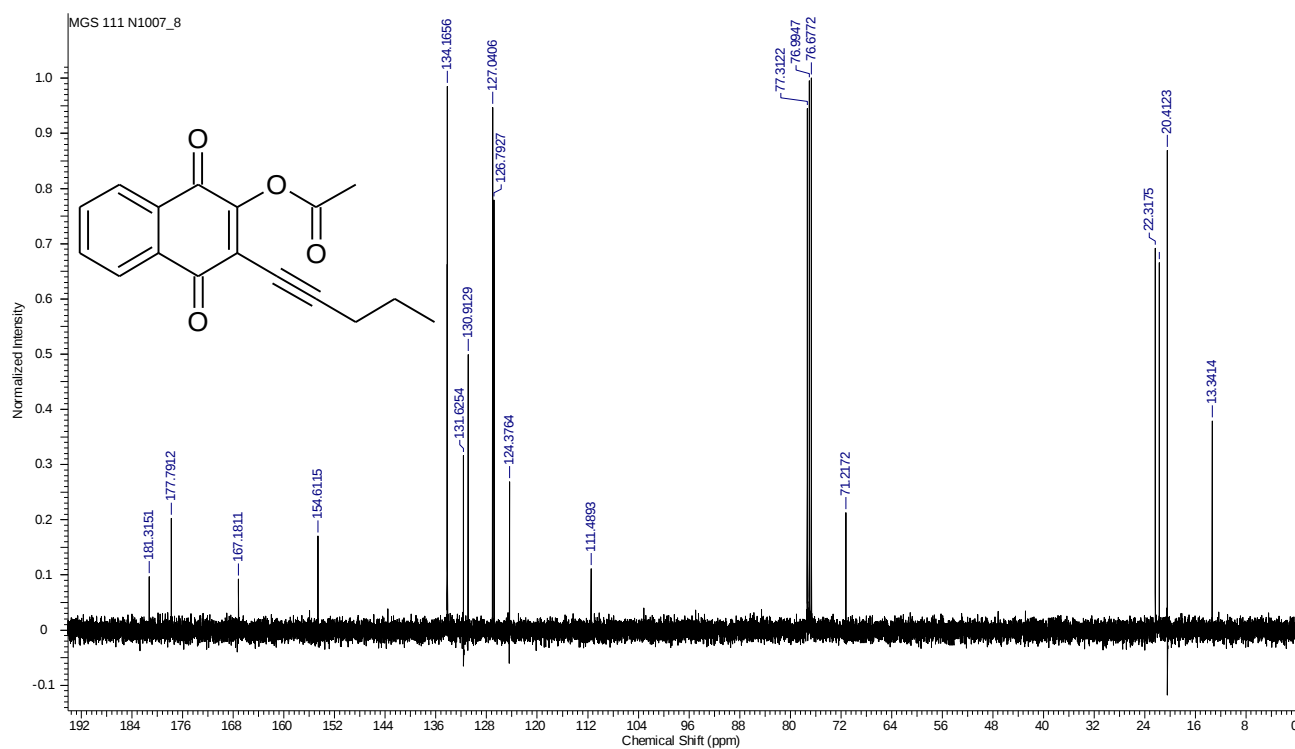
Espectro 21: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **49d**



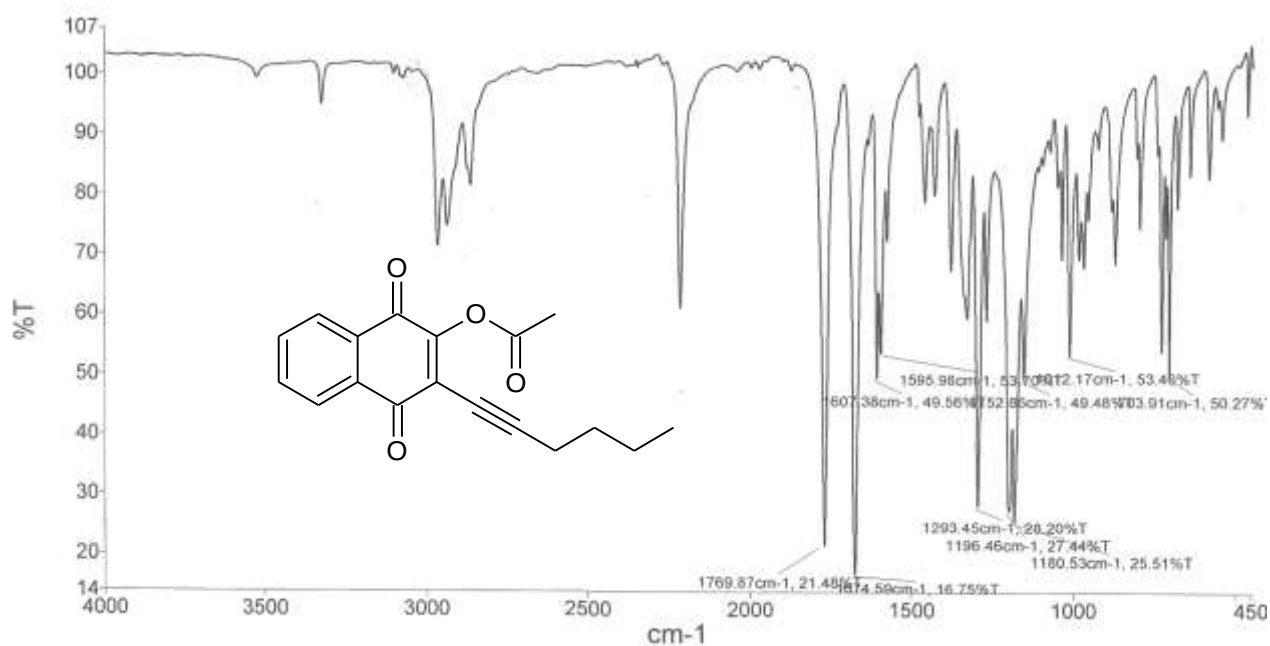
Espectro 22: Espectro de infravermelho de **49e** (KBr, cm^{-1})



Espectro 23: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **49e**

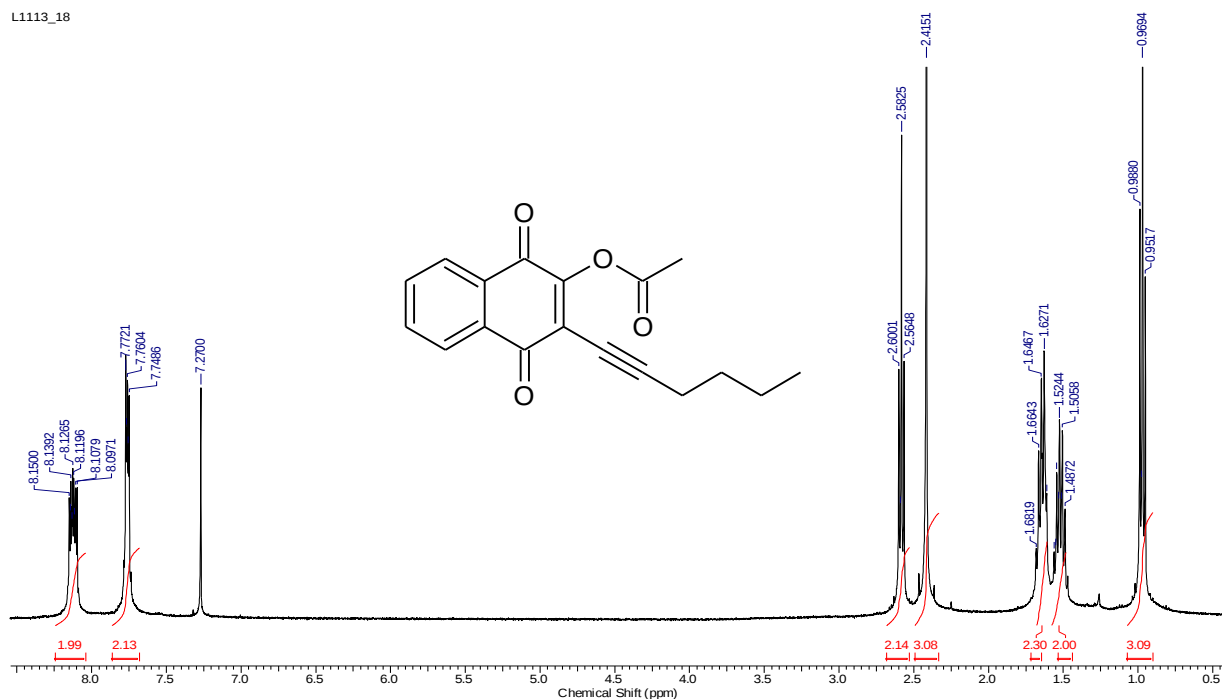


Espectro 24: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **49e**



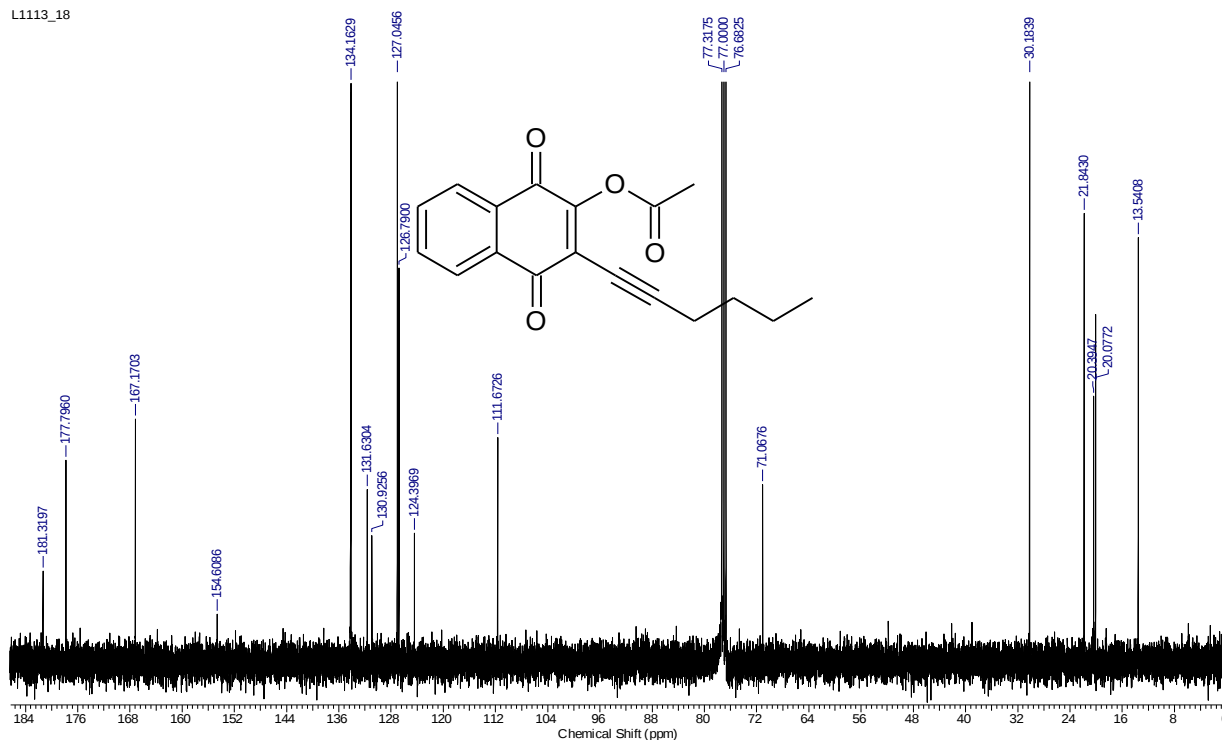
Espectro 25: Espectro de infravermelho de **49f** (KBr, cm⁻¹)

L1113_18

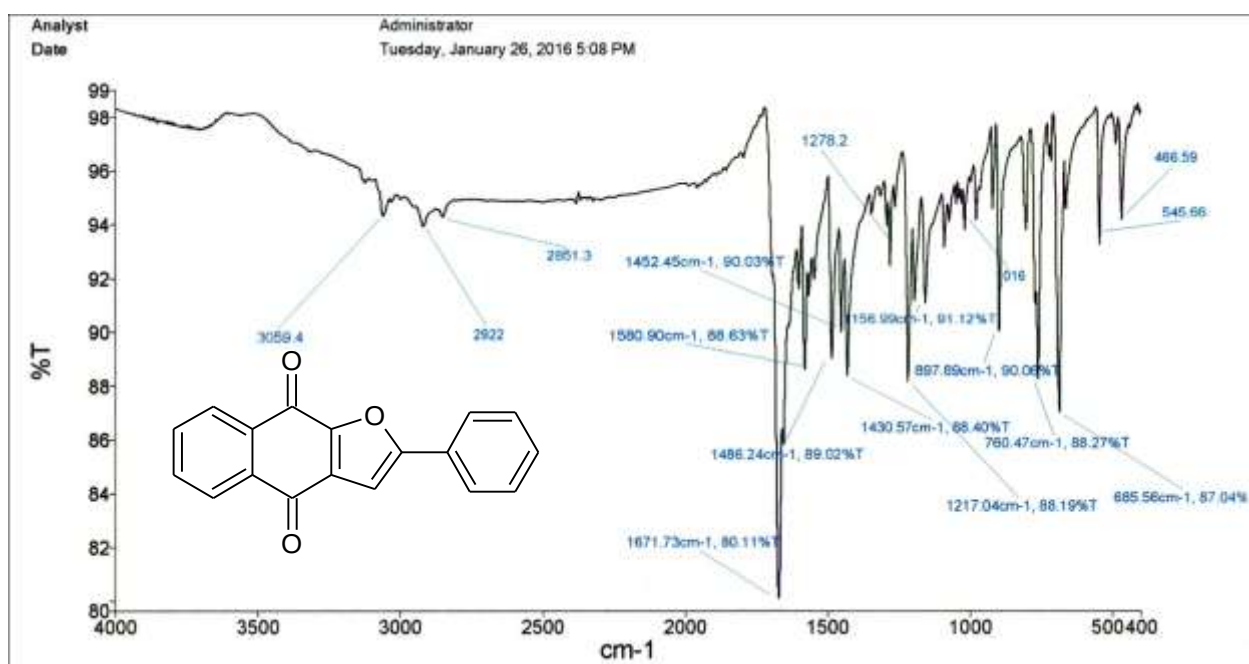


Espectro 26: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **49f**

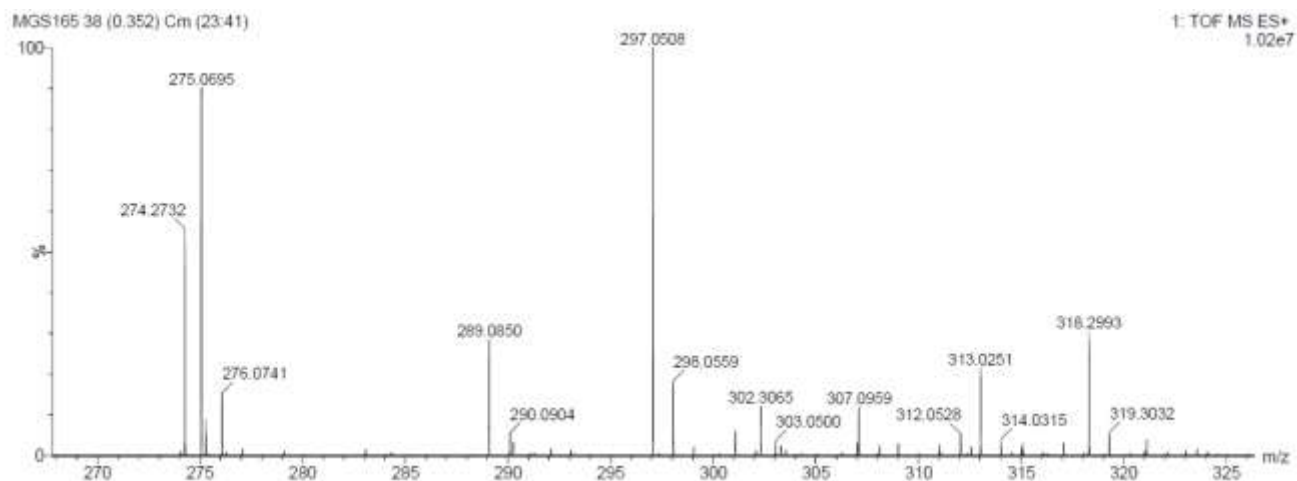
L1113_18



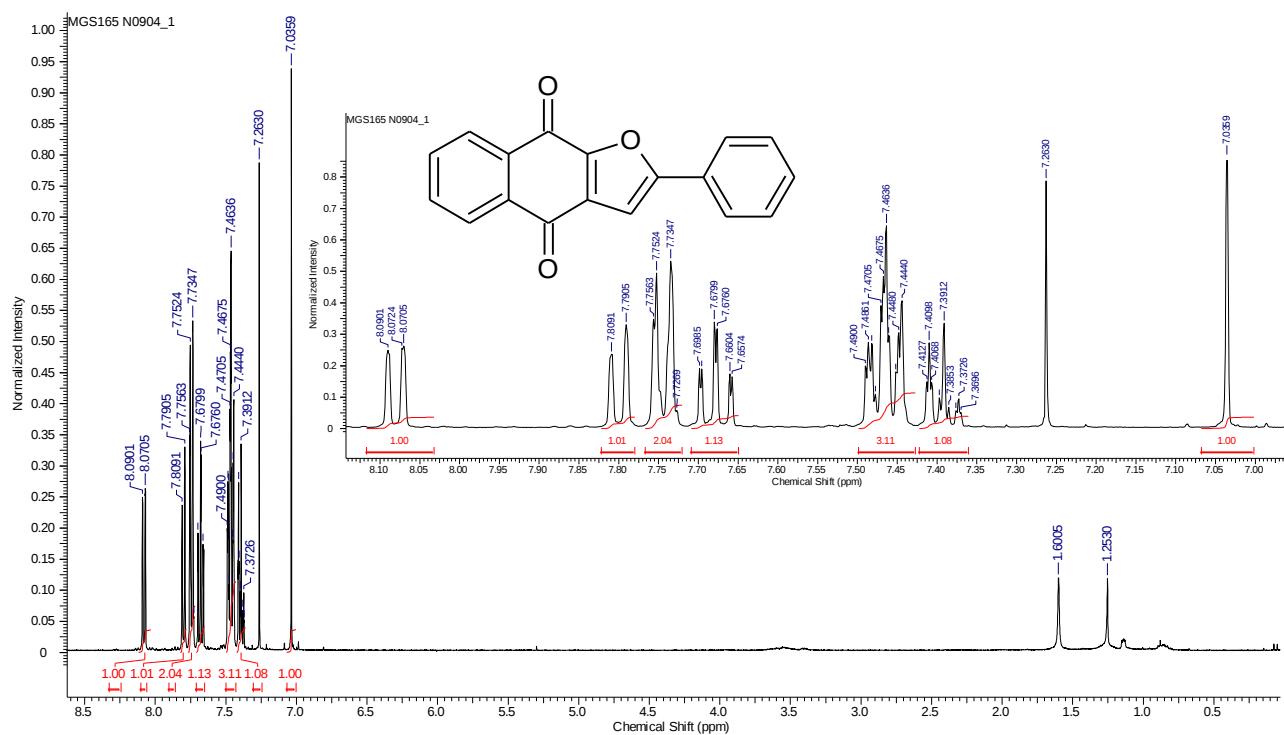
Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **49f**



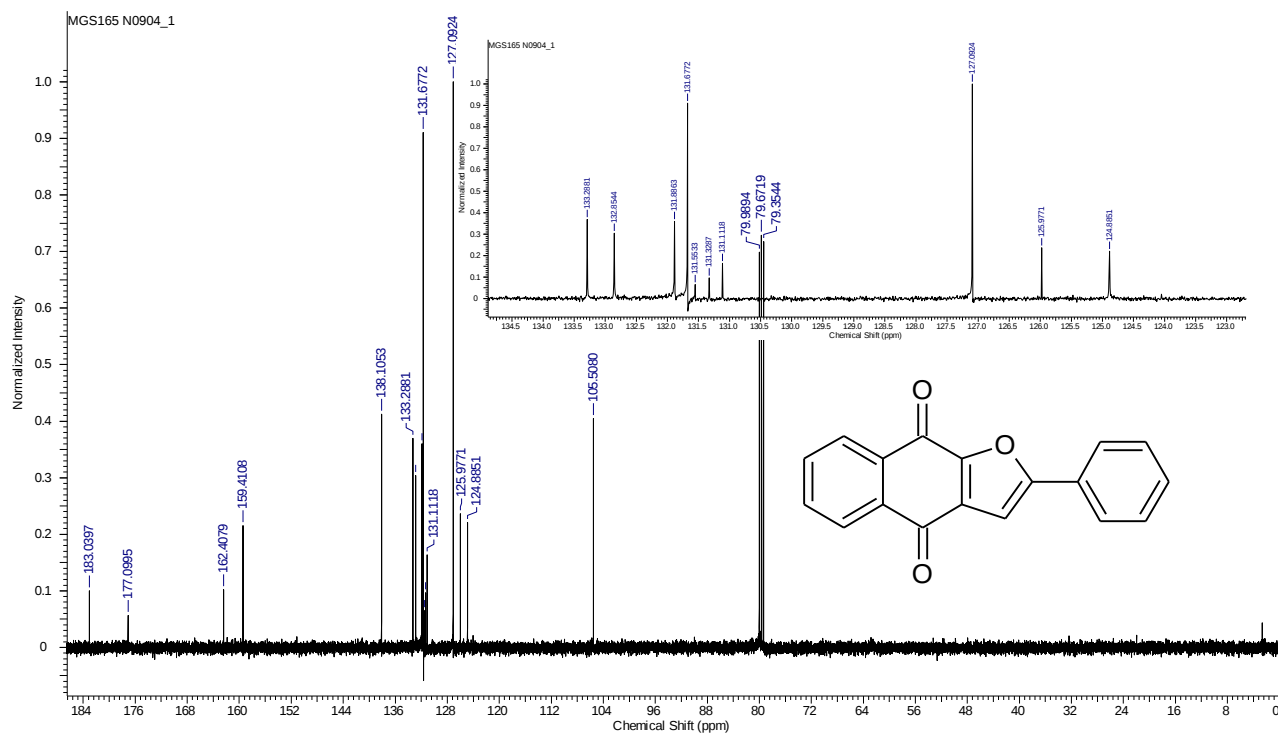
Espectro 28: Espectro de infravermelho de **53a** (KBr , cm^{-1})



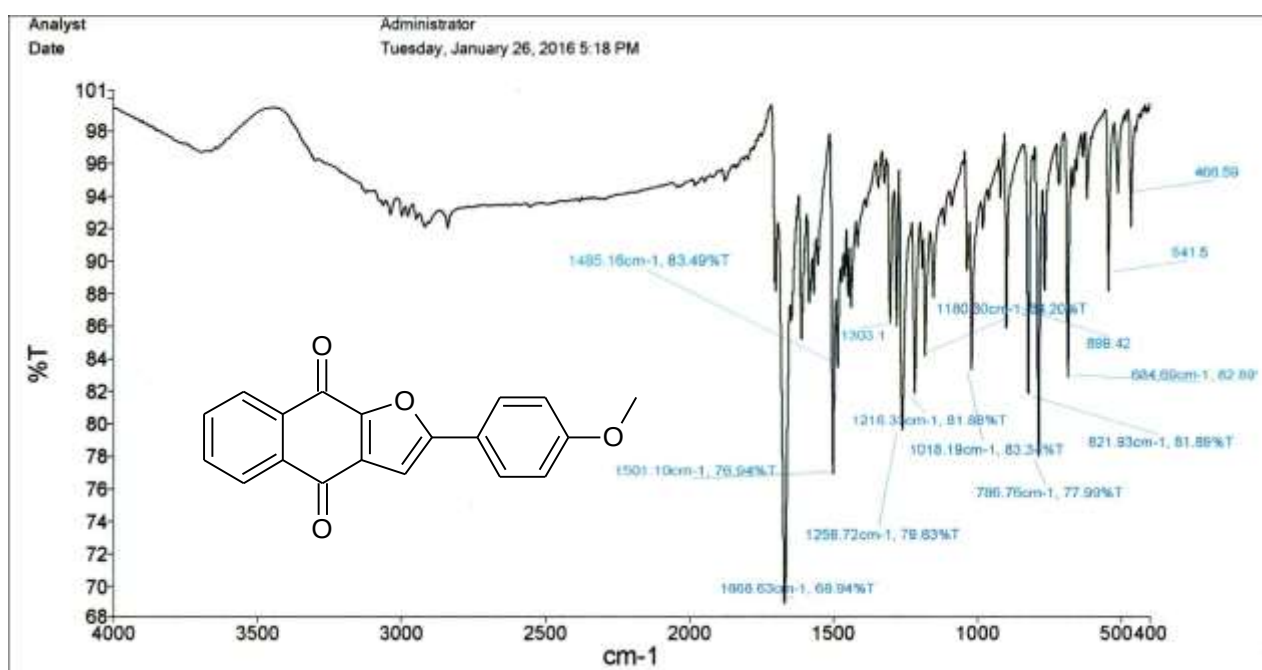
Espectro 29: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **53a**



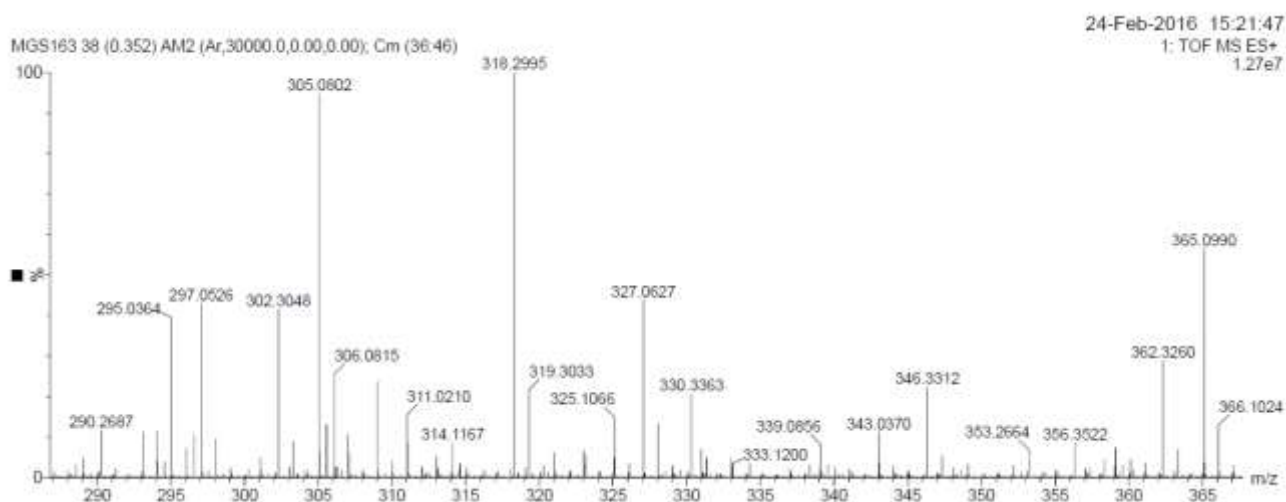
Espectro 30: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **53a**



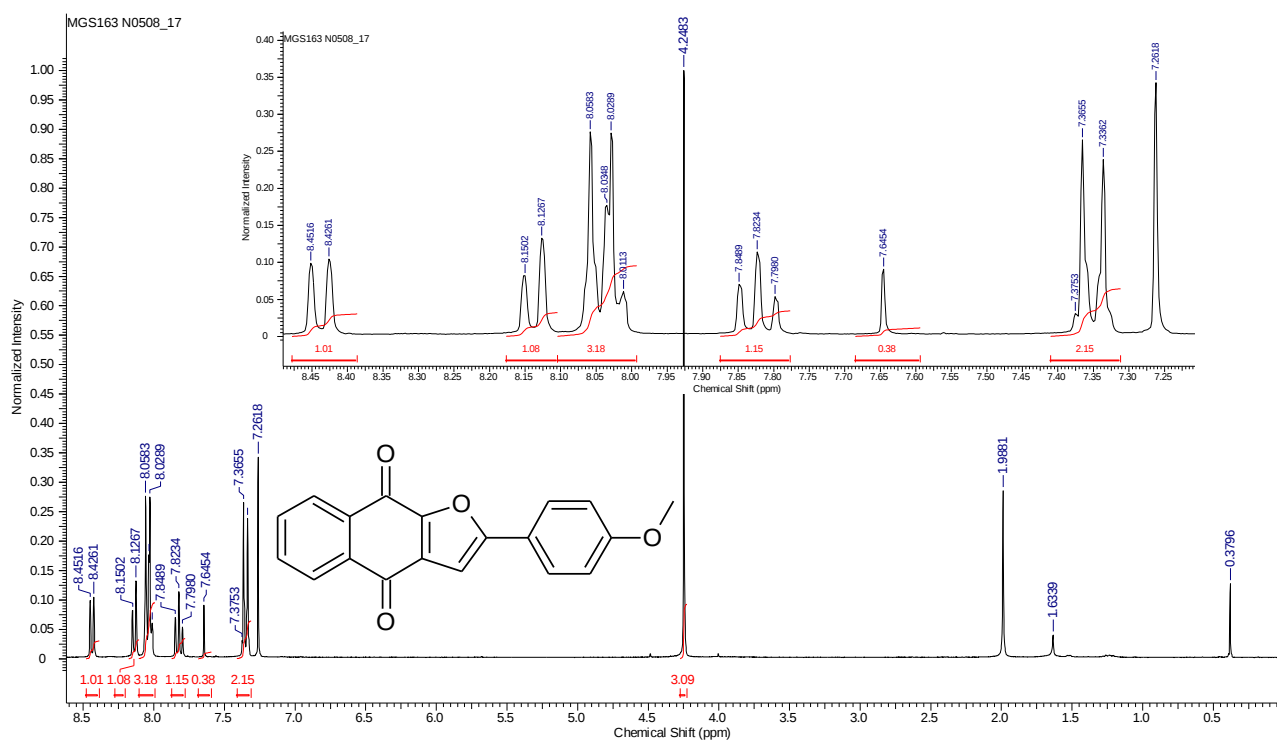
Espectro 31: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **53a**



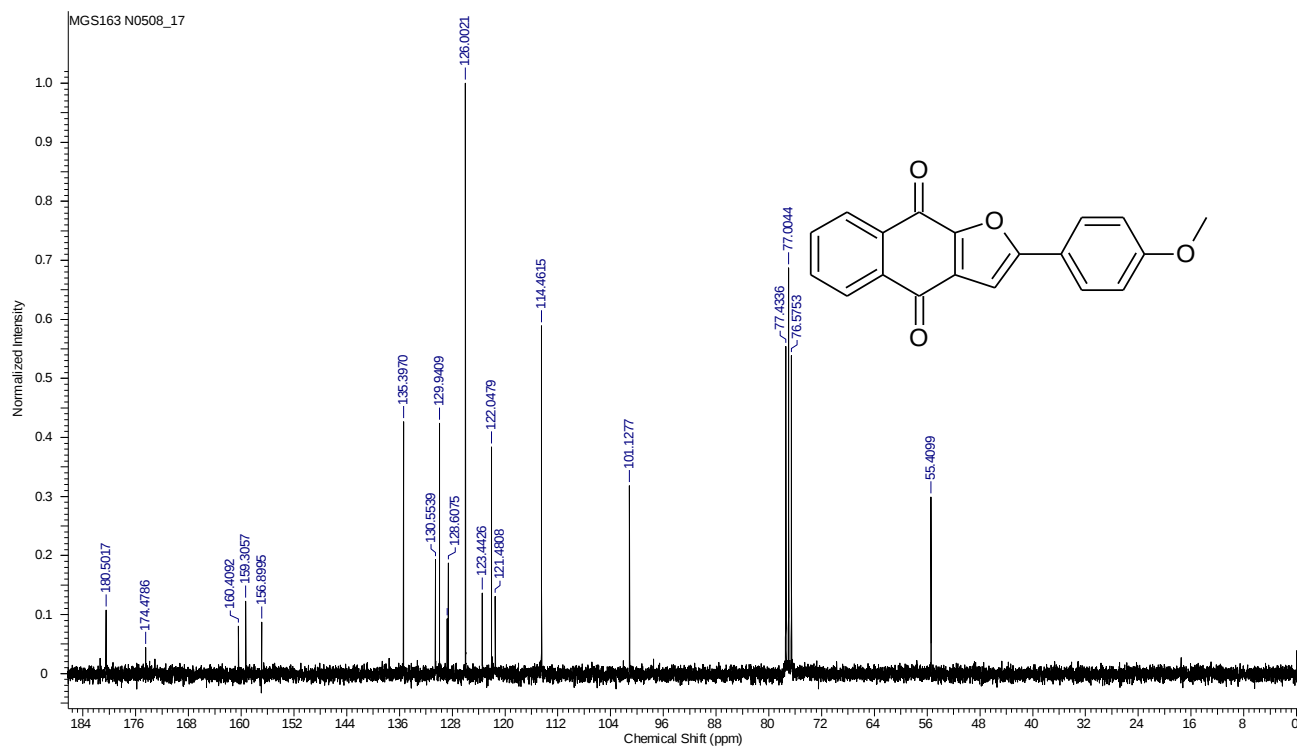
Espectro 32: Espectro de infravermelho de **53b** (KBr, cm^{-1})



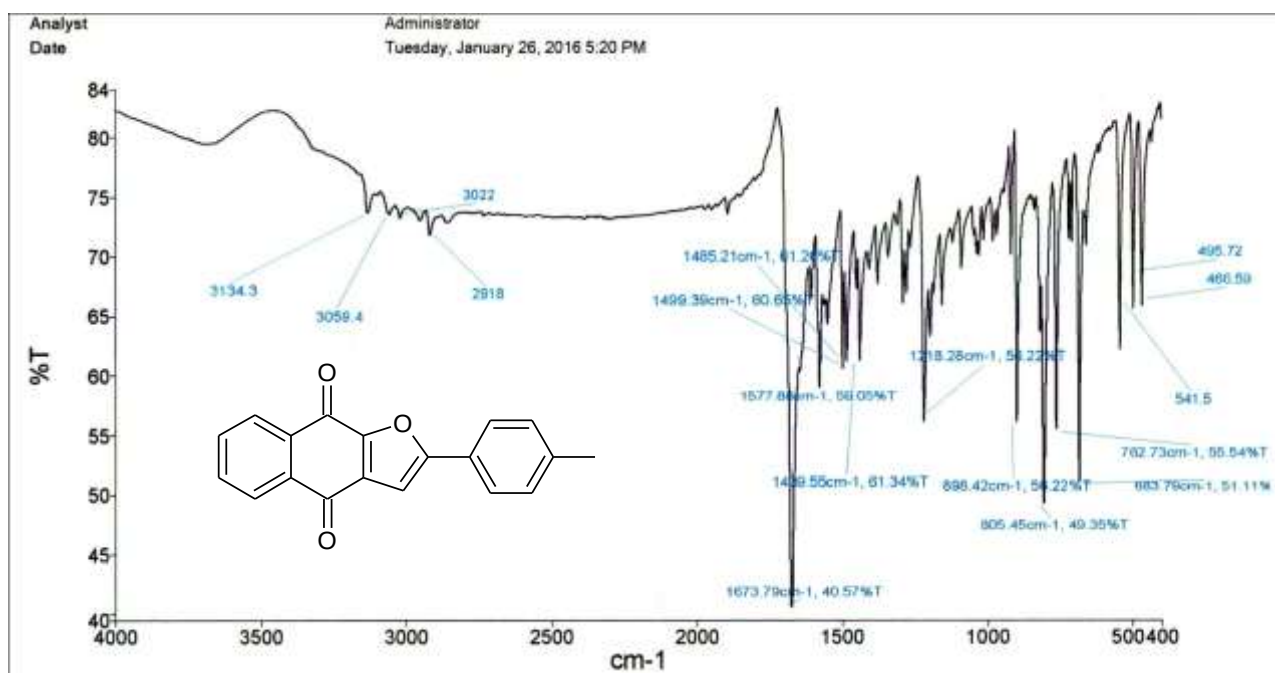
Espectro 33: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **53b**



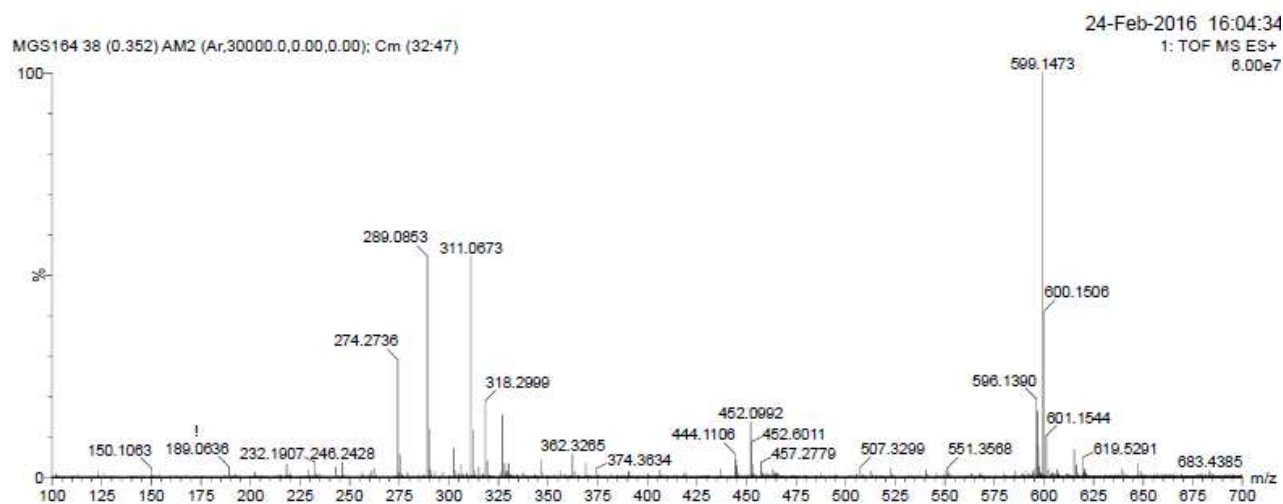
Espectro 34: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **53b**



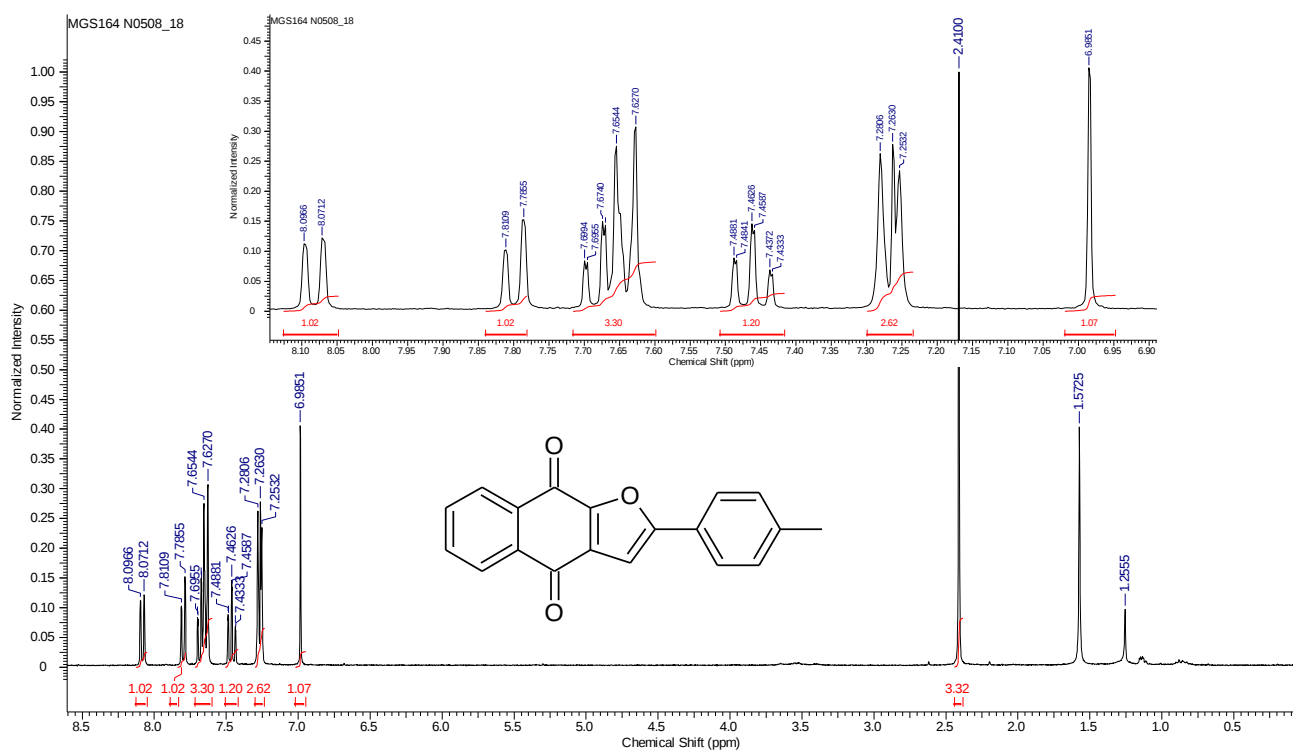
Espectro 35: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **53b**



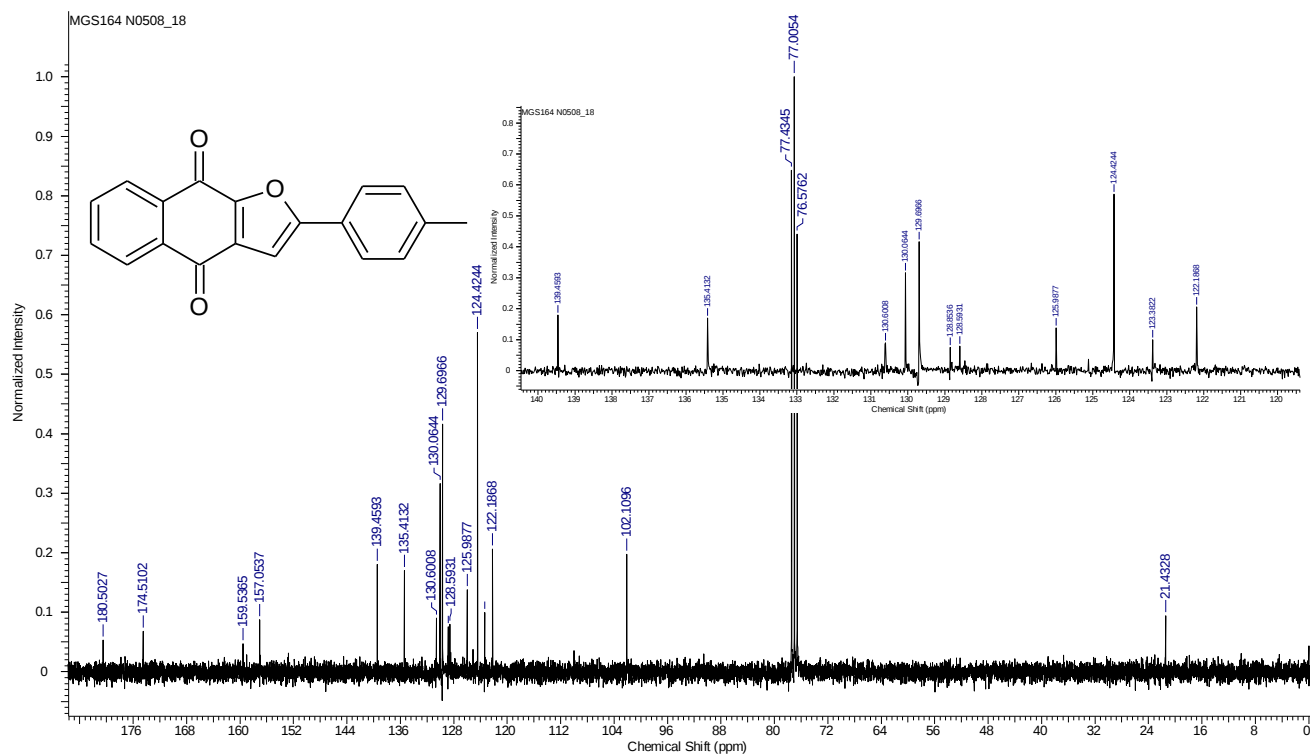
Espectro 36: Espectro de infravermelho de **53c** (KBr, cm^{-1})



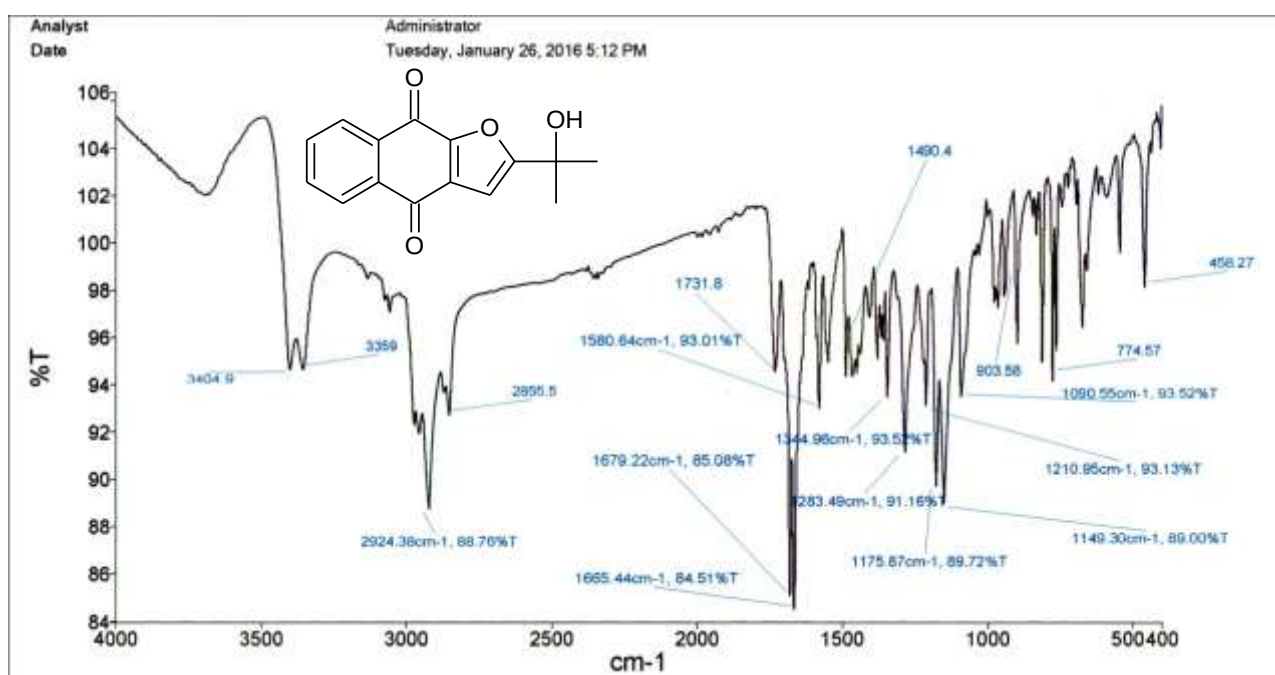
Espectro 37: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **53c**



Espectro 38: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **53c**



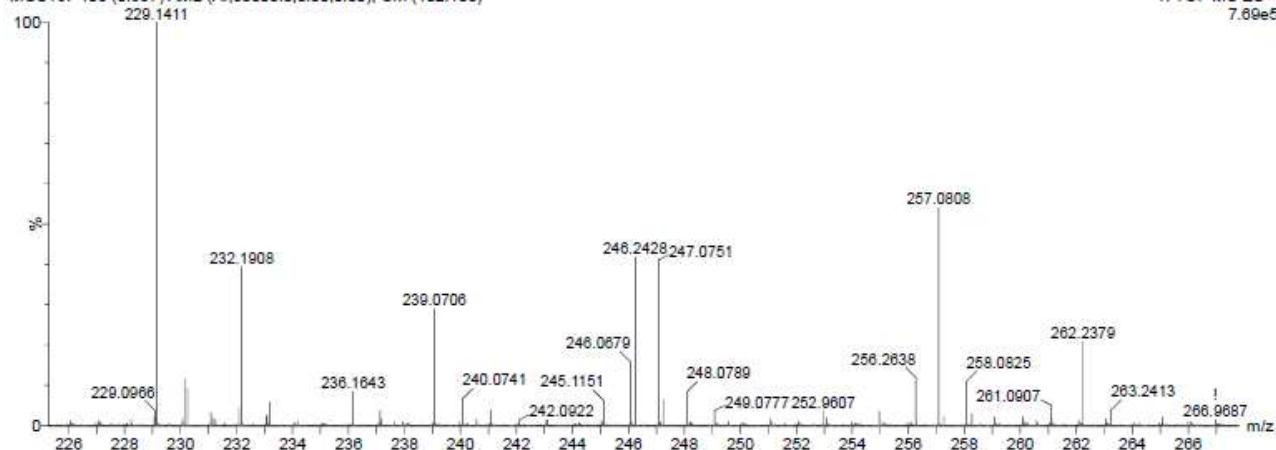
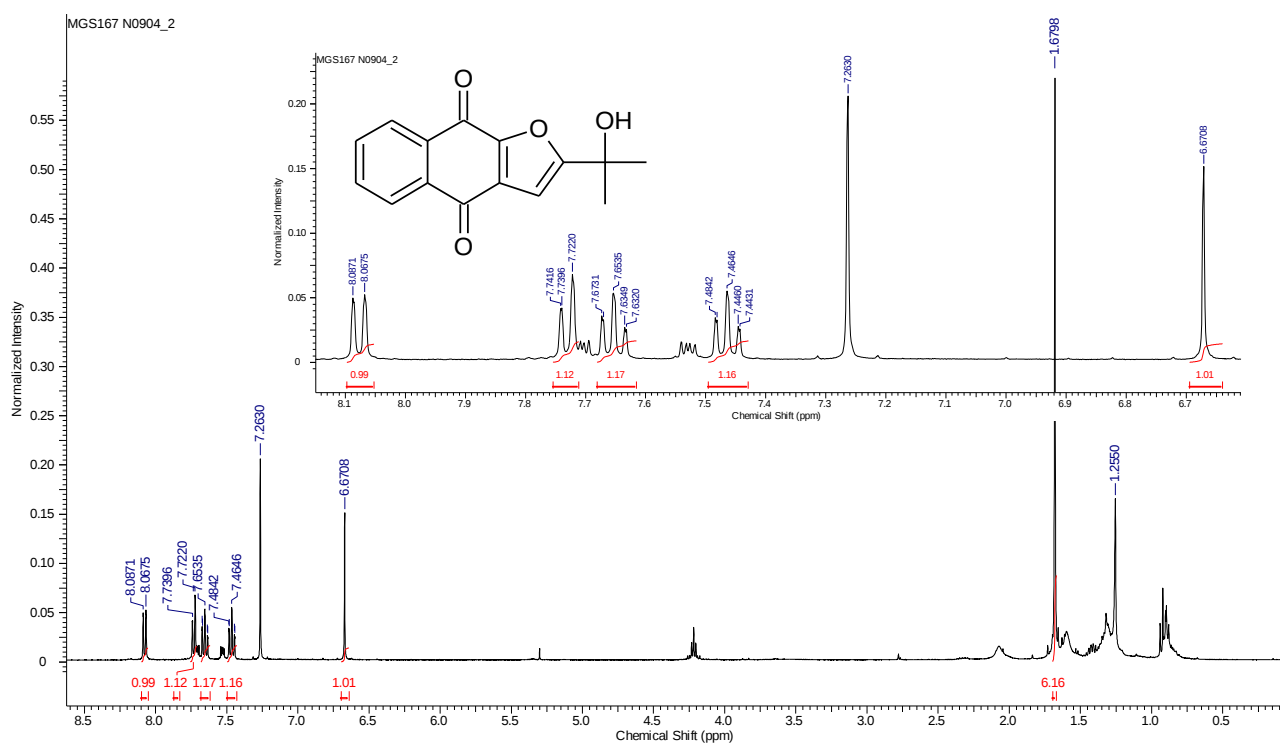
Espectro 39: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **53c**

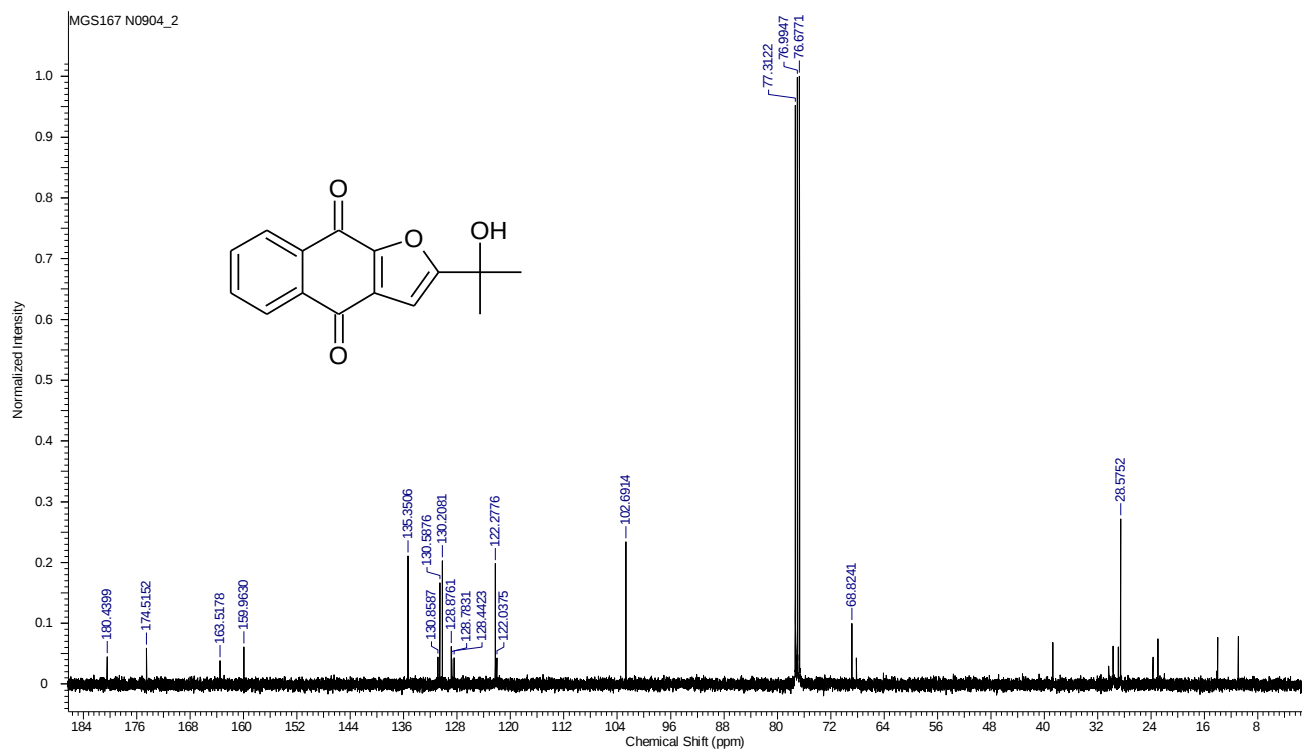


Espectro 40: Espectro de infravermelho de **53d** (KBr, cm^{-1})

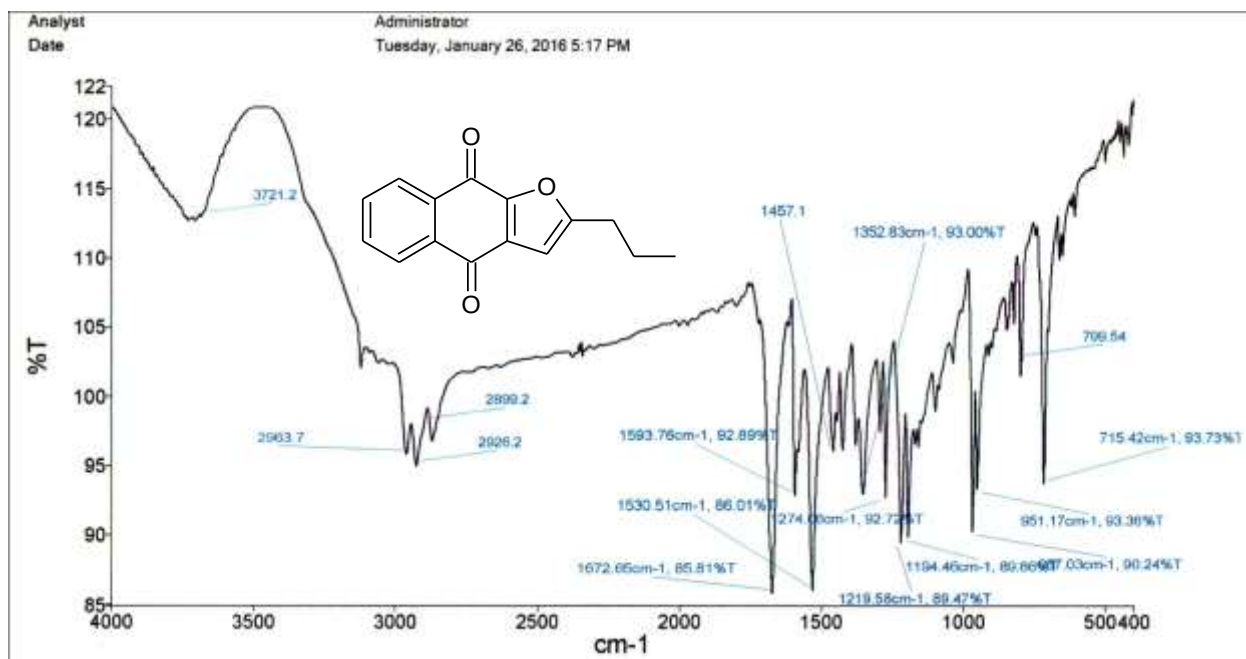
MGS167 108 (0.957) AM2 (Ar,30000.0,0.00,0.00); Cm (102:108)

24-Feb-2016 15:21:47

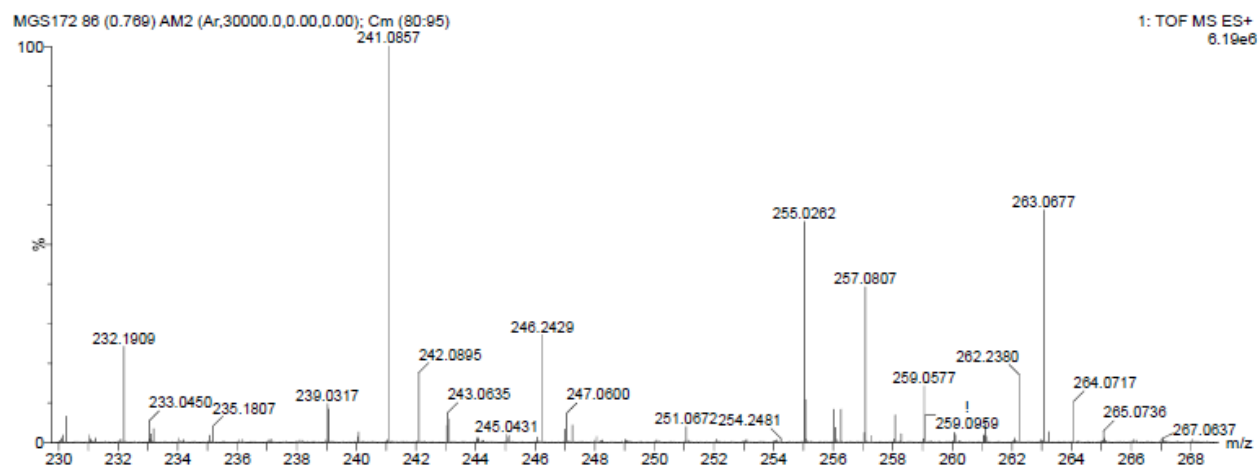
1: TOF MS ES+
7.69e5**Espectro 41:** Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **53d****Espectro 42:** Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **53d**



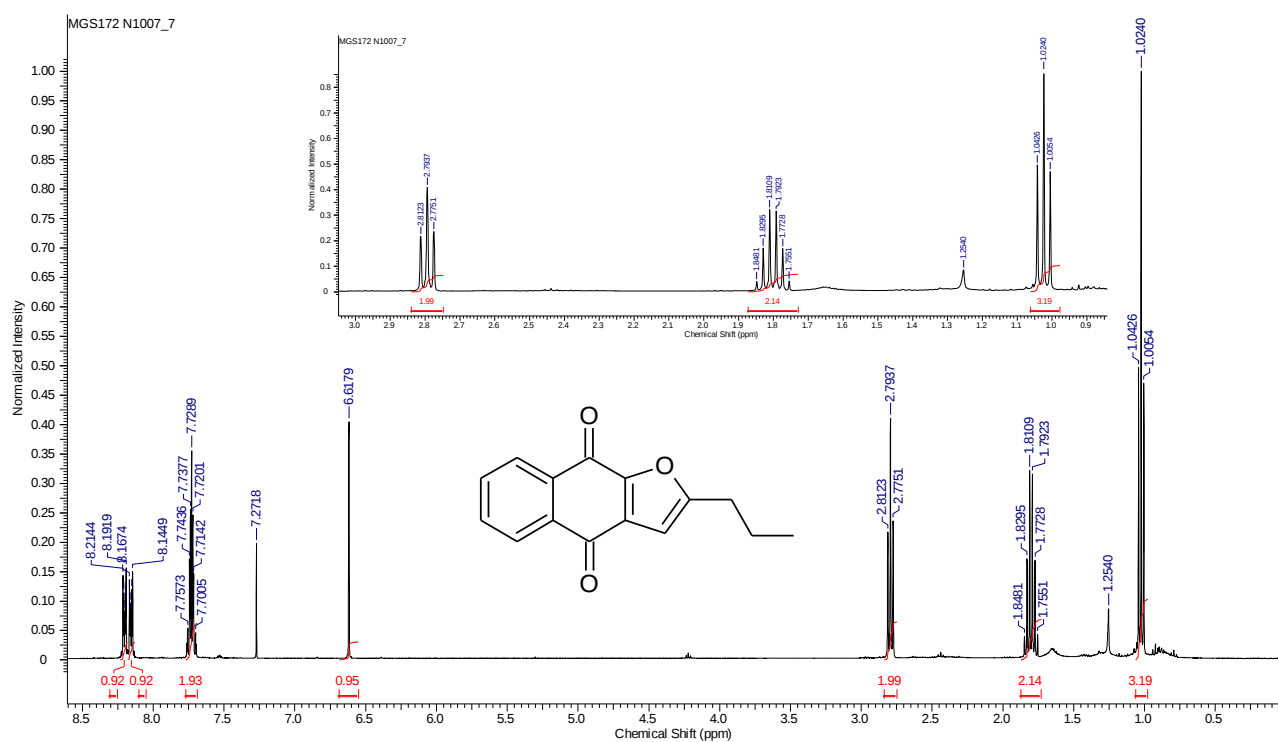
Espectro 43: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **53d**



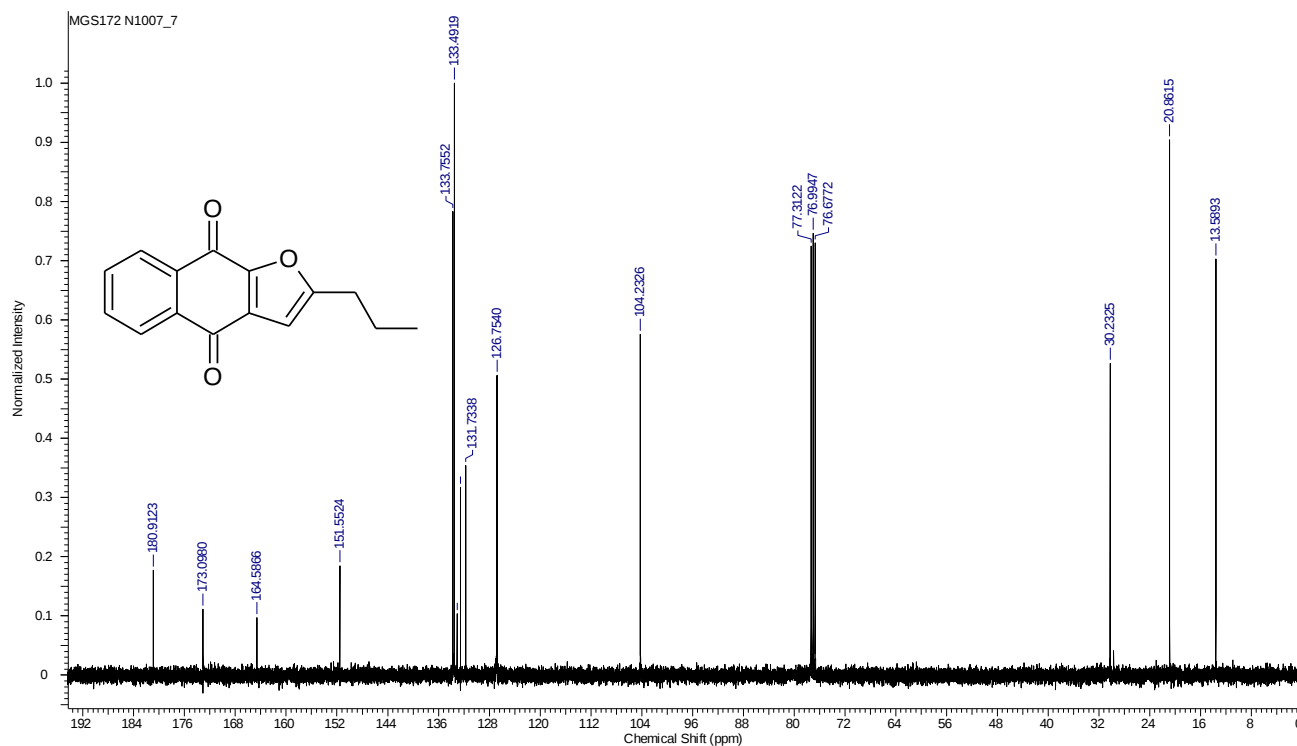
Espectro 44: Espectro de infravermelho de **53e** (KBr, cm^{-1})



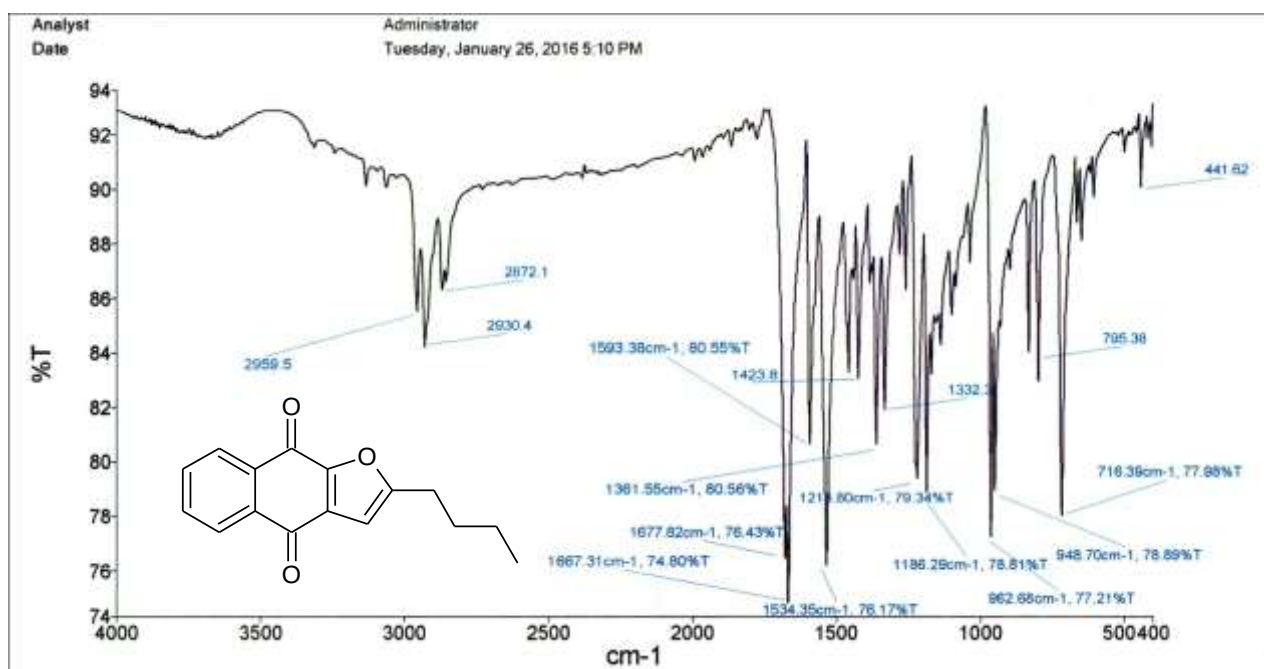
Espectro 45: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **53e**



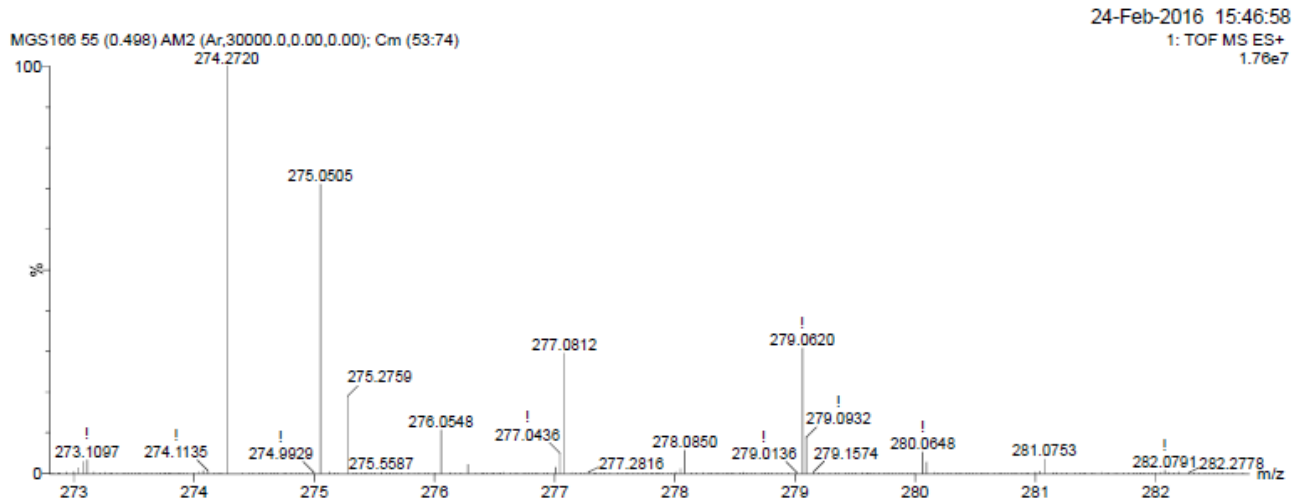
Espectro 46: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **53e**



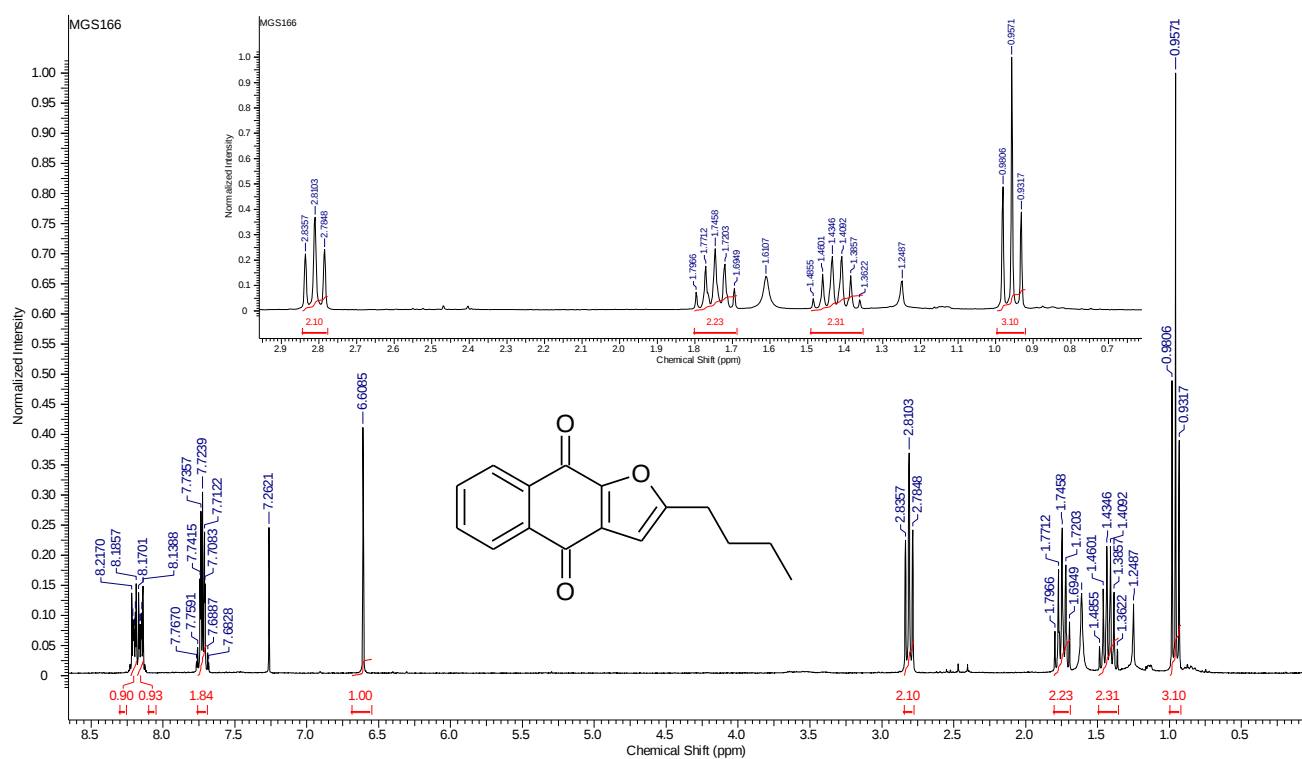
Espectro 47: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **53e**



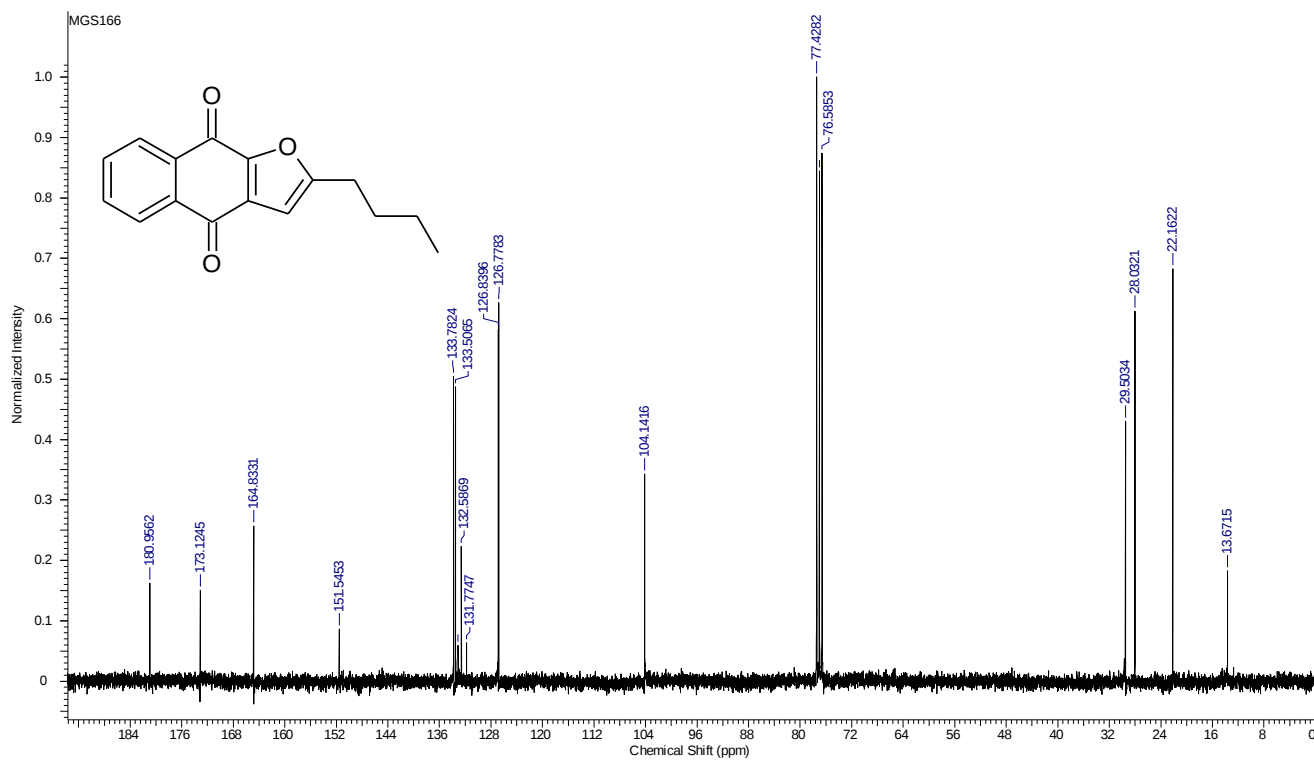
Espectro 48: Espectro de infravermelho de **53f** (KBr, cm^{-1})



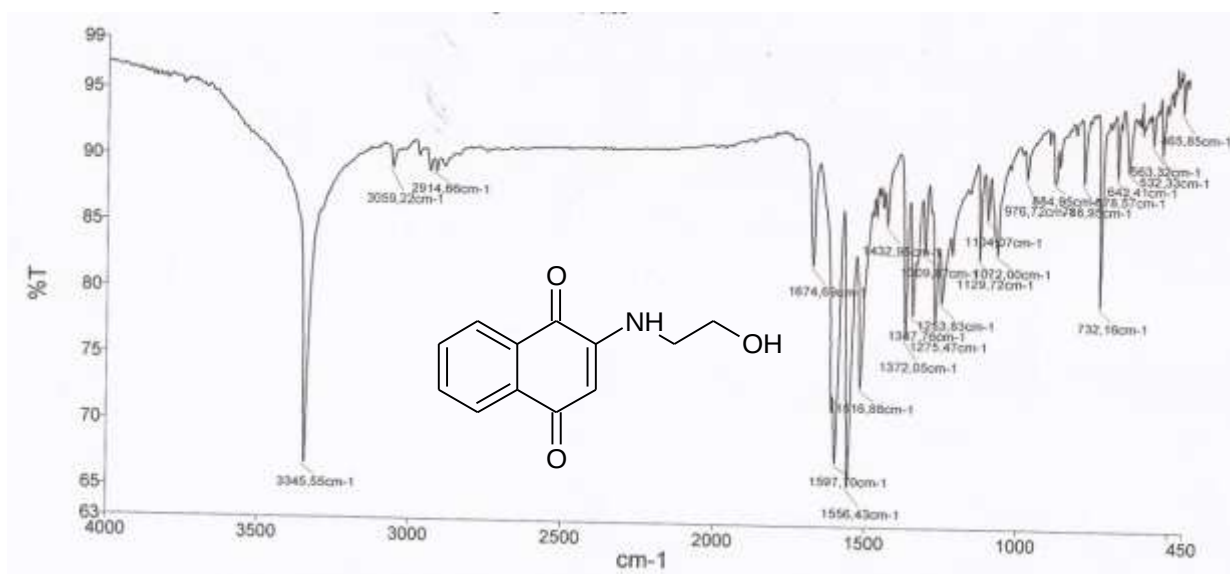
Espectro 49: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **53f**



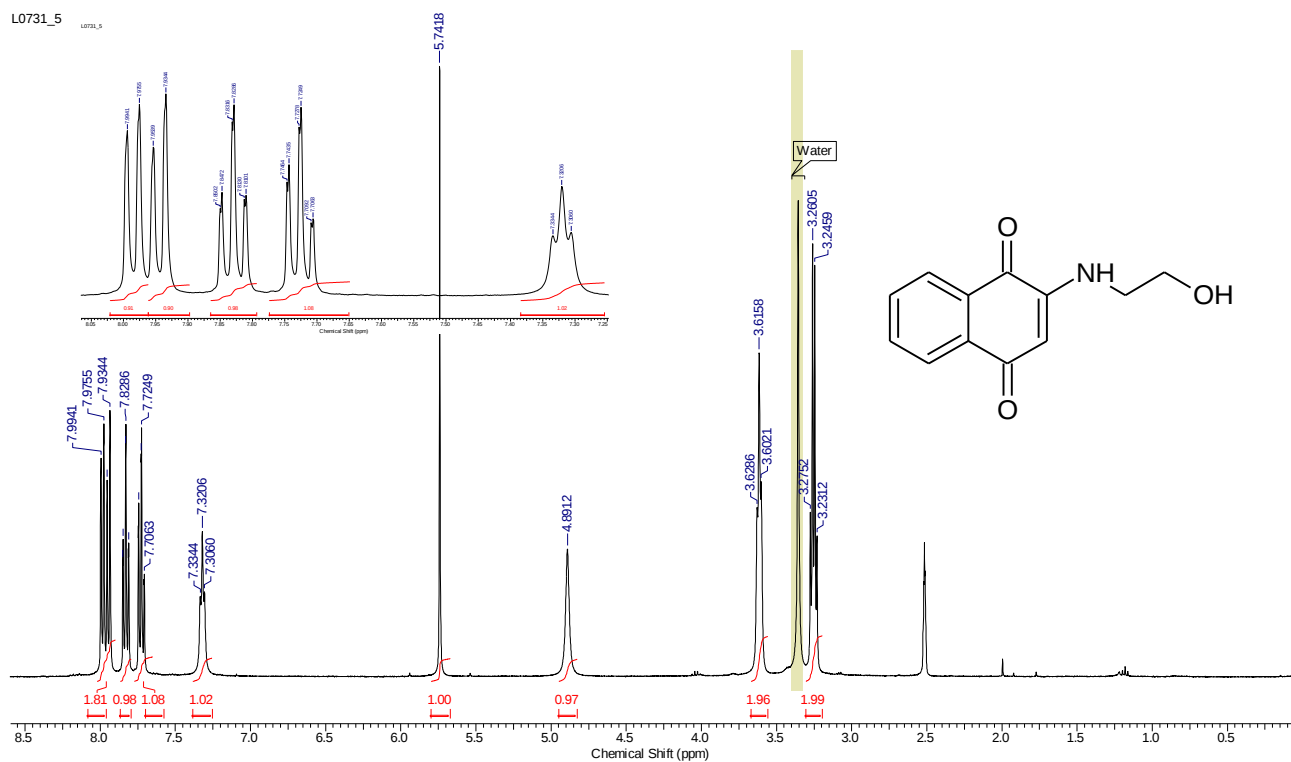
Espectro 50: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **53f**



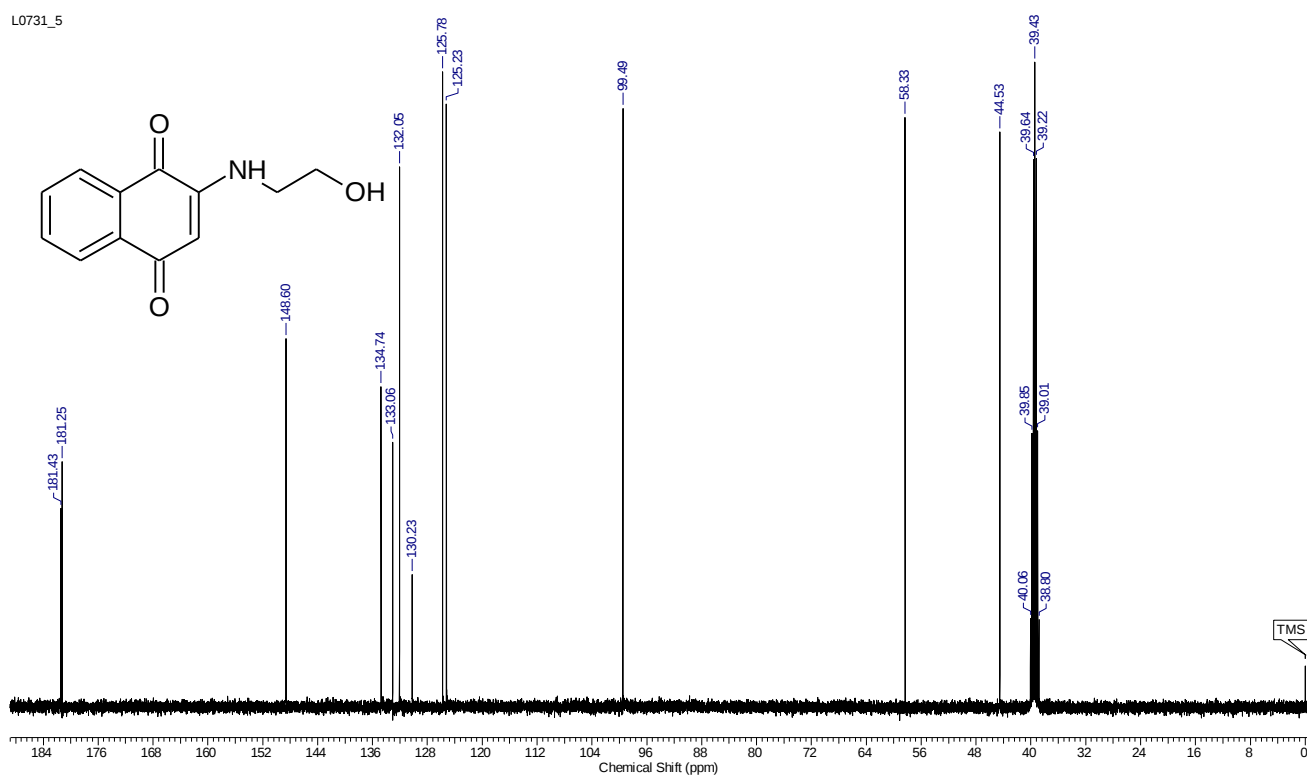
Espectro 51: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **53f**



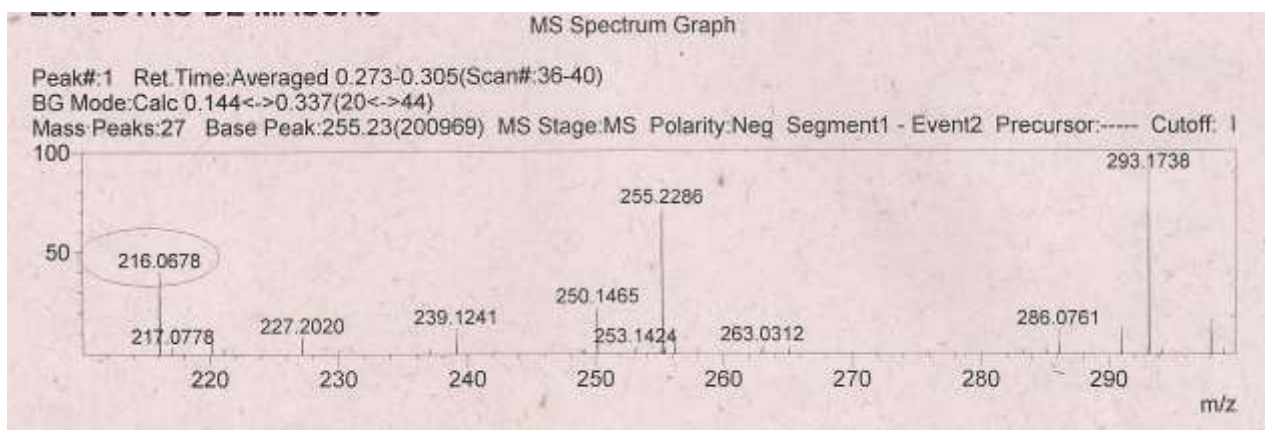
Espectro 52: Espectro de infravermelho de **76a** (KBr , cm^{-1})



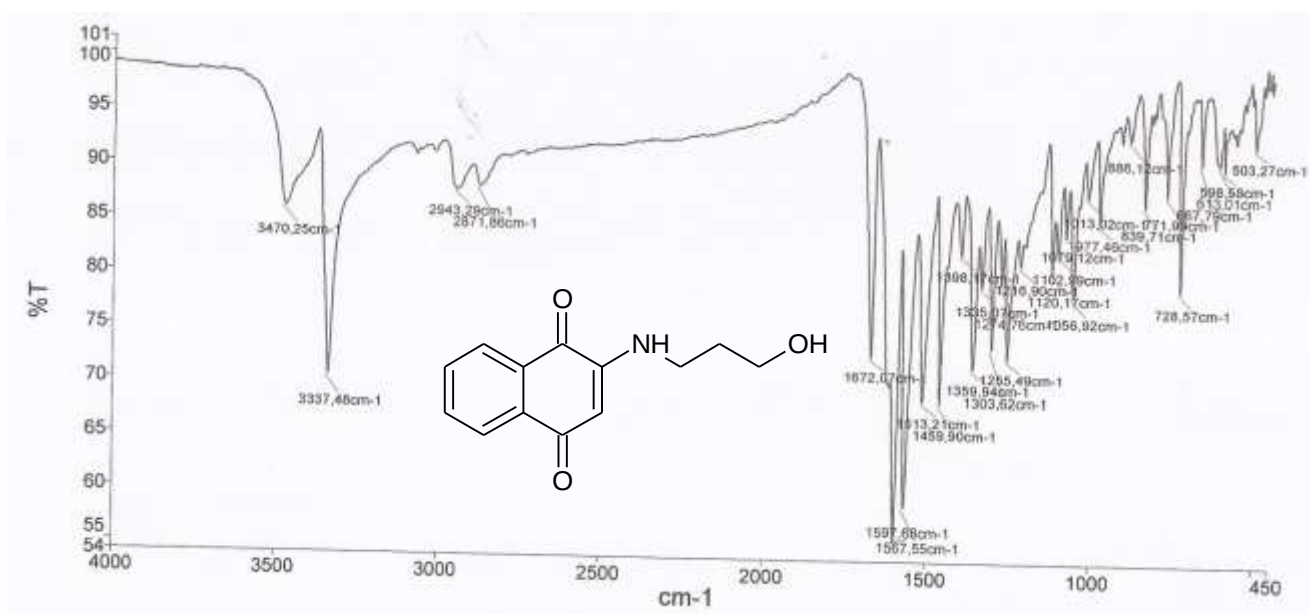
Espectro 53: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **76a**



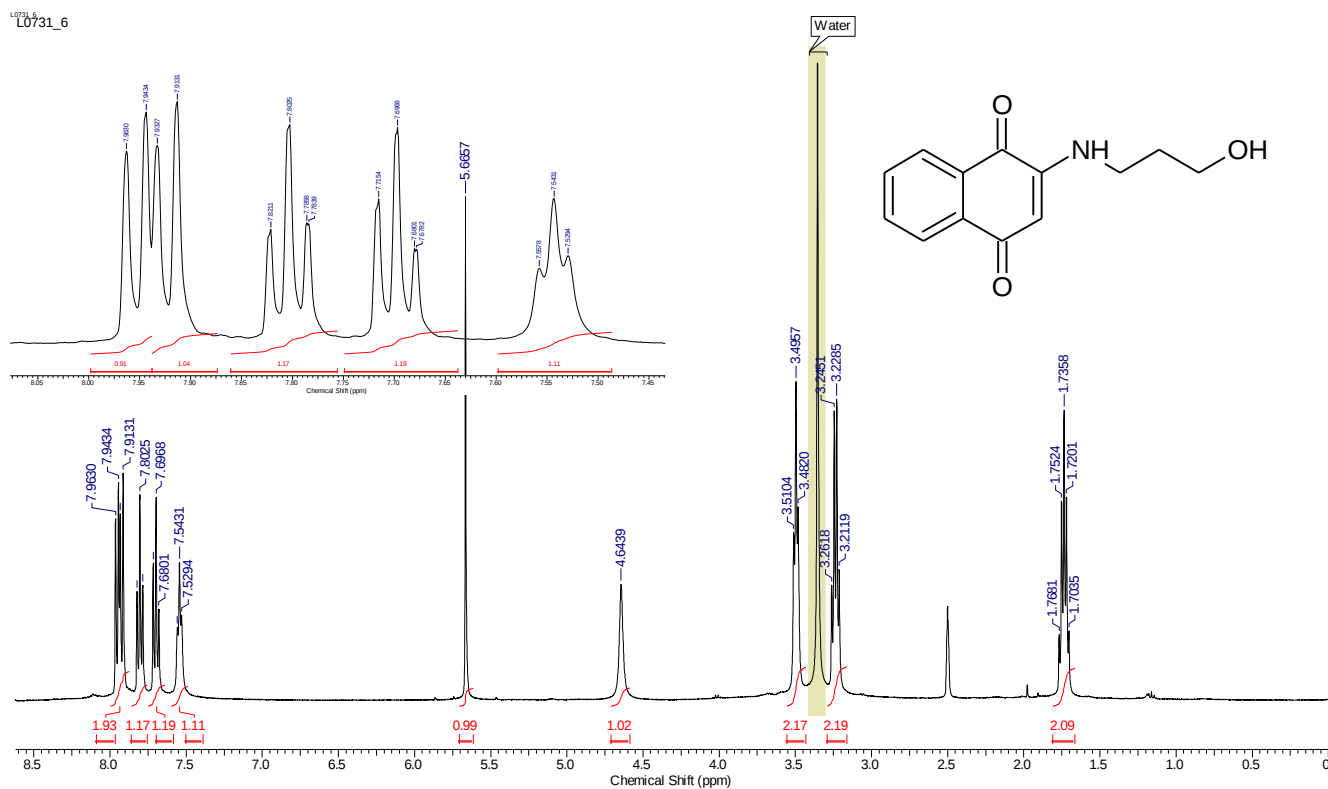
Espectro 54: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **76a**



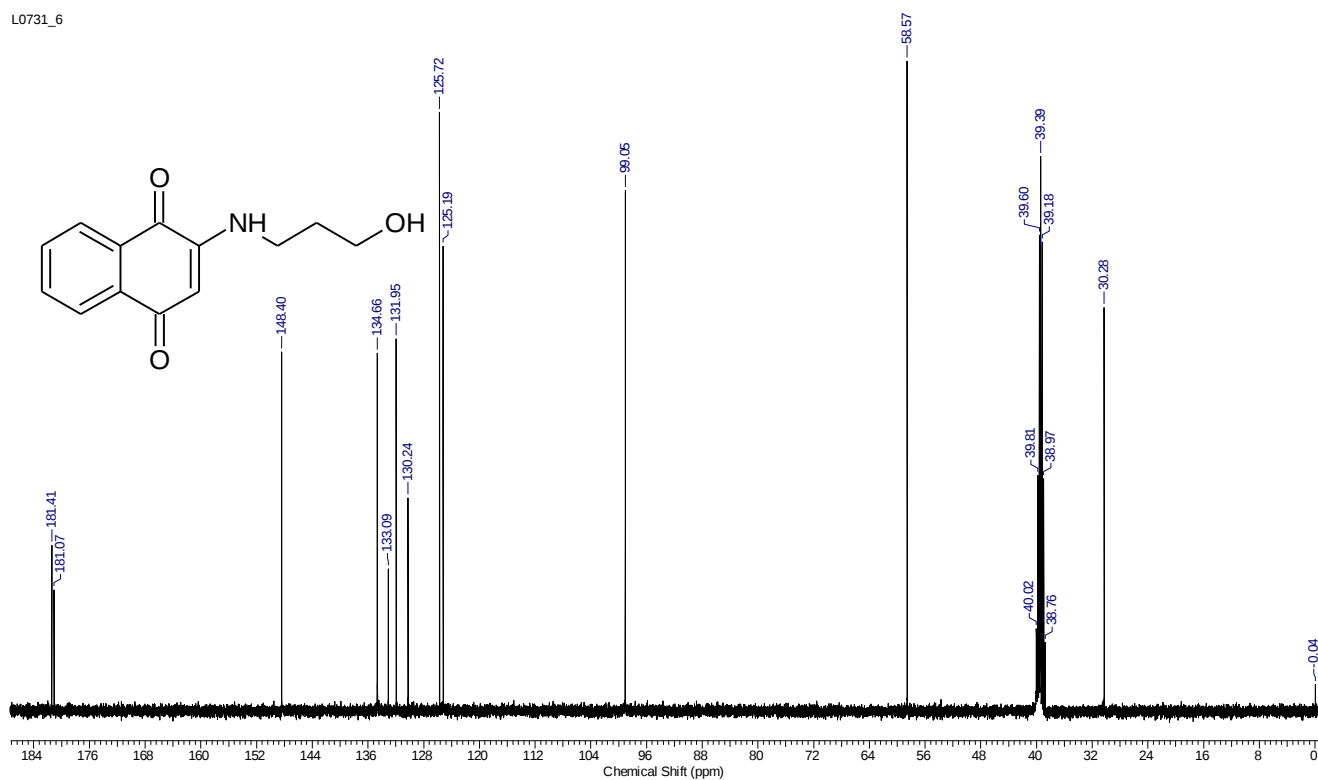
Espectro 55: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **76a**



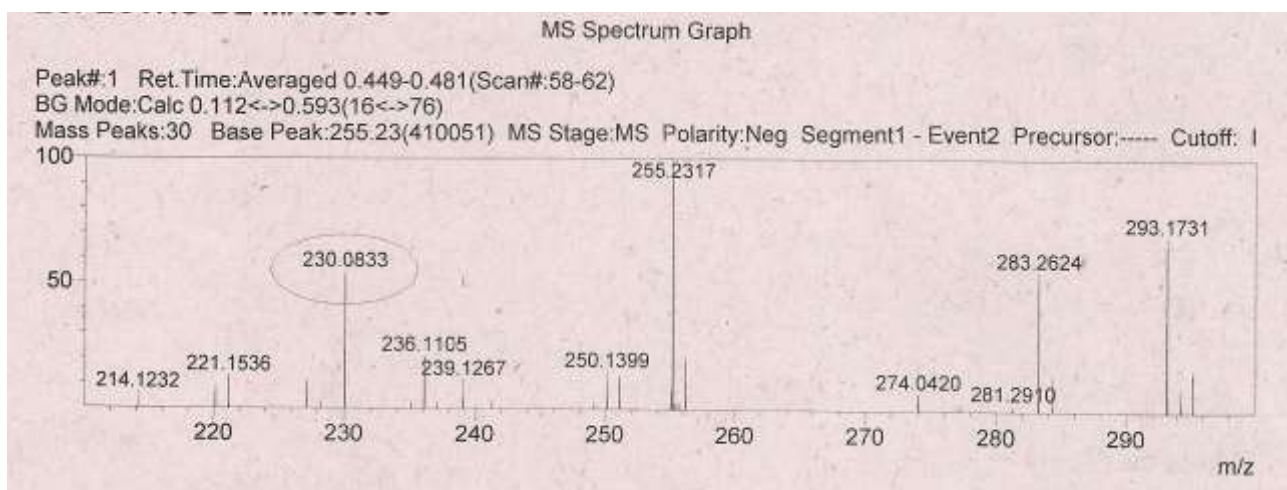
Espectro 56: Espectro de infravermelho de **76b** (KBr, cm⁻¹)



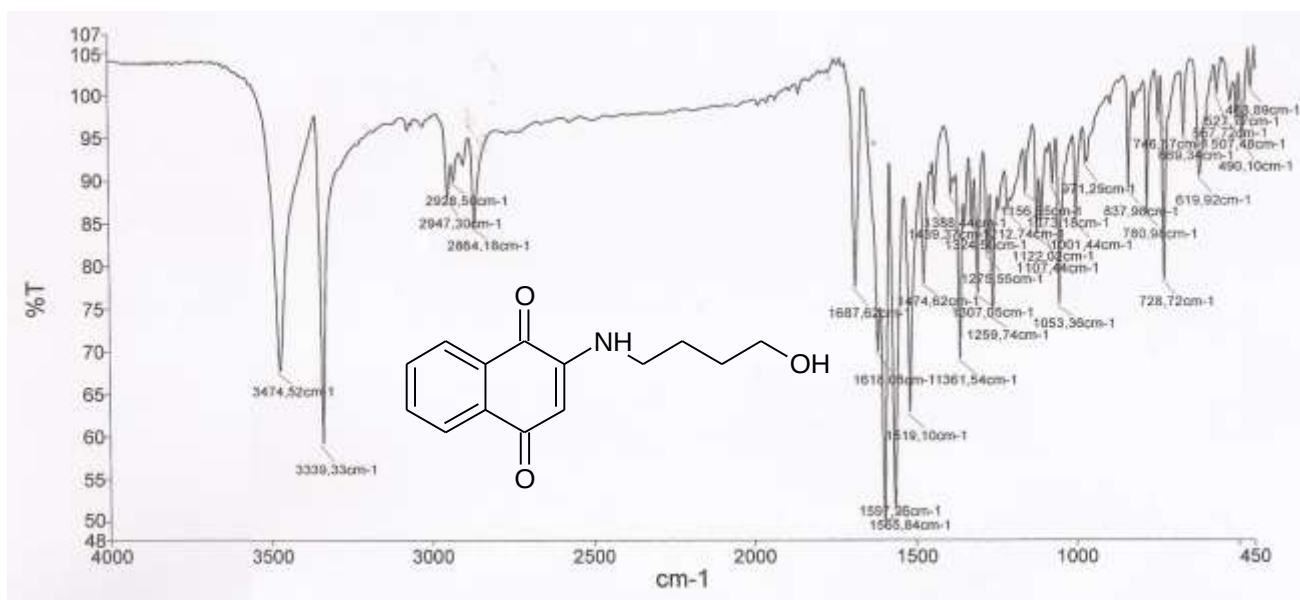
Espectro 57: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **76b**



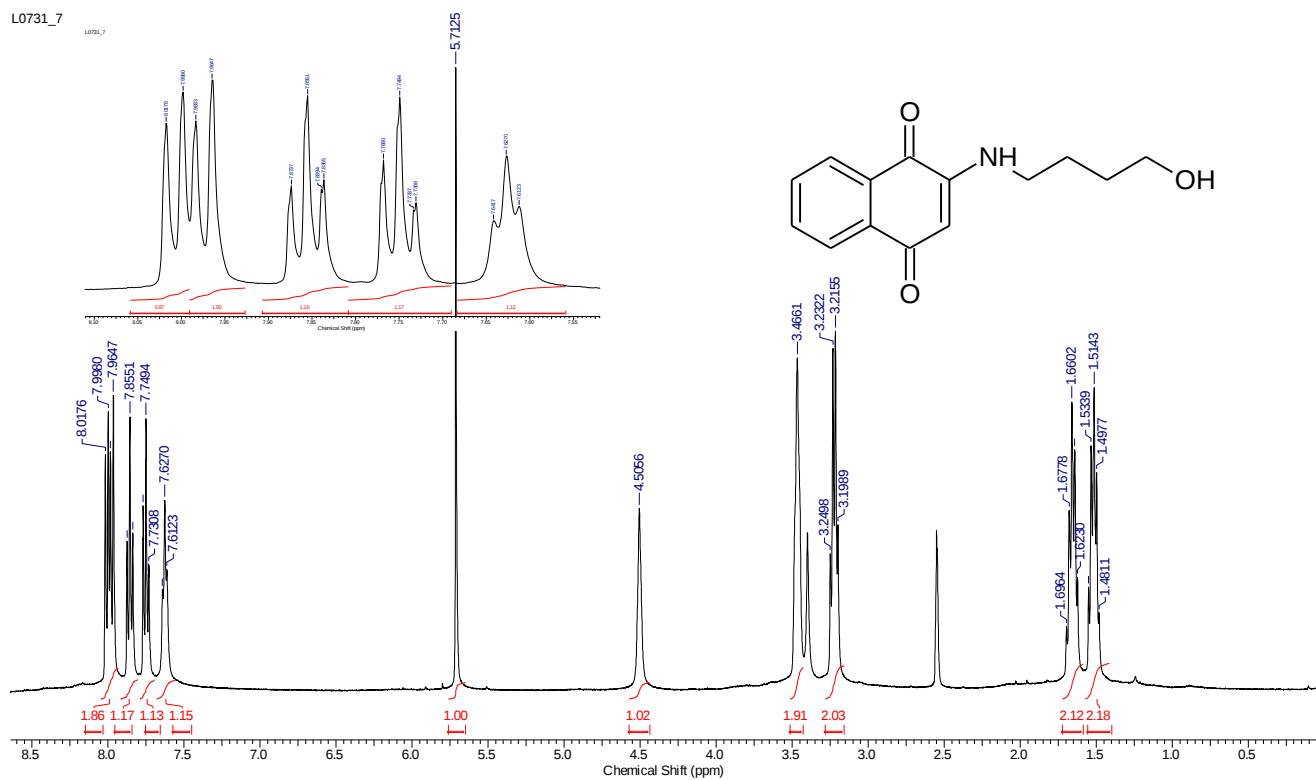
Espectro 58: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **76b**



Espectro 59: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **76b**

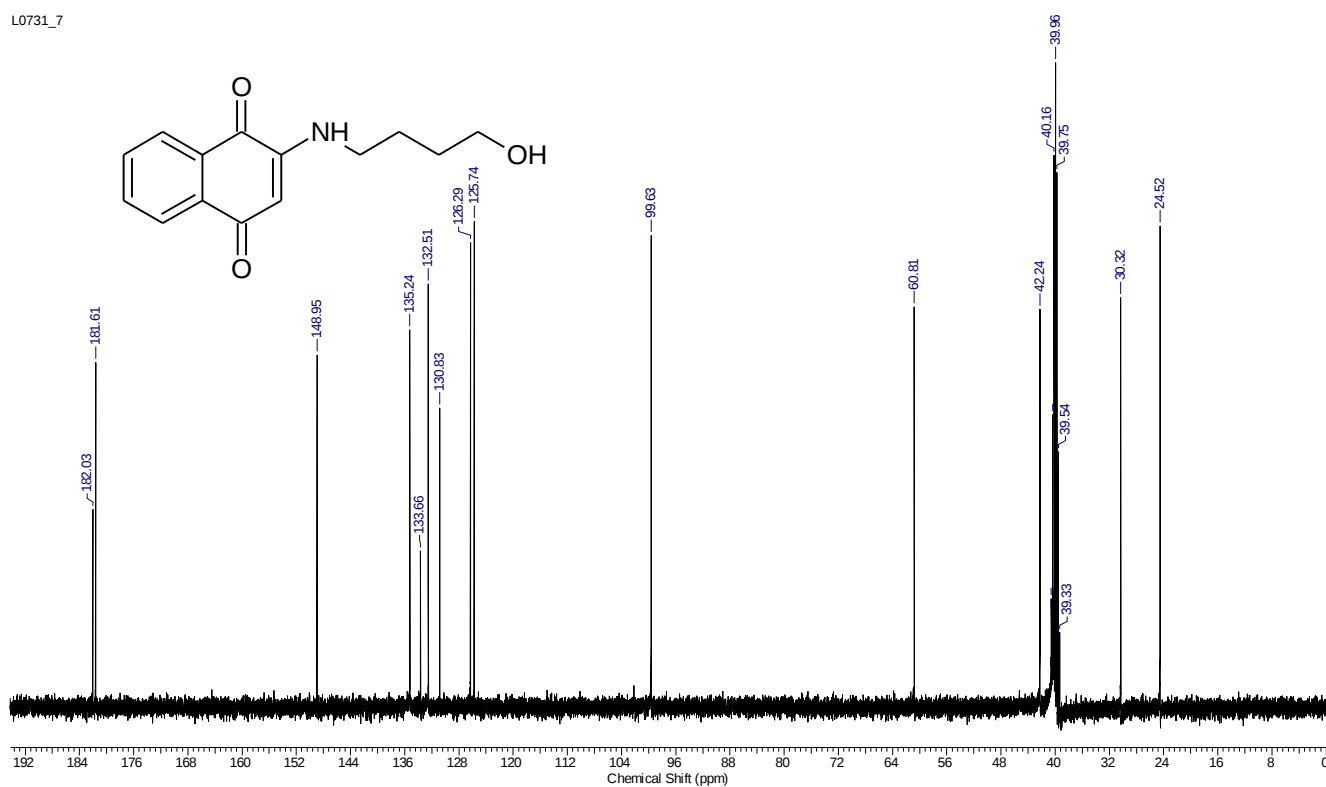


Espectro 60: Espectro de infravermelho de **76c** (KBr, cm^{-1})

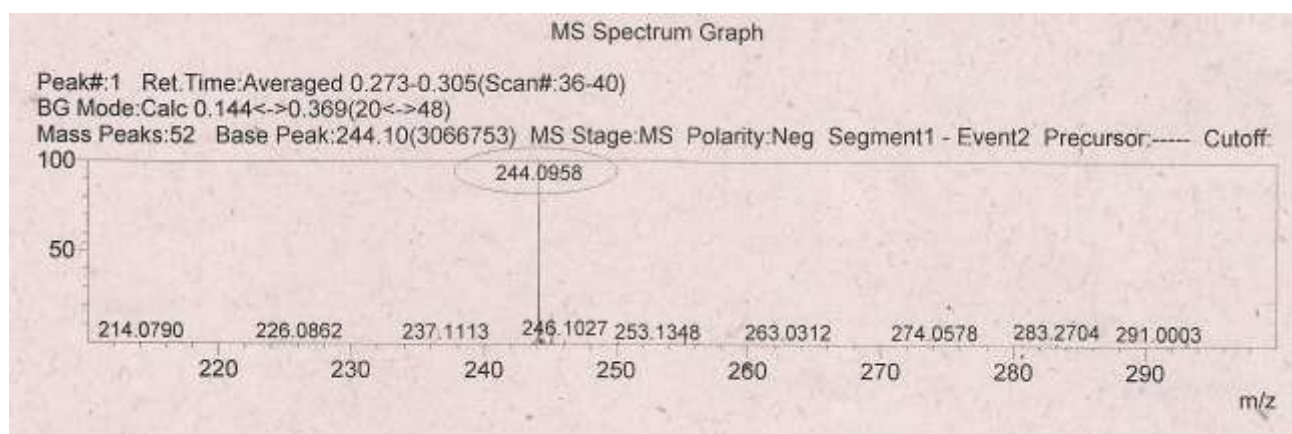


Espectro 61: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **76c**

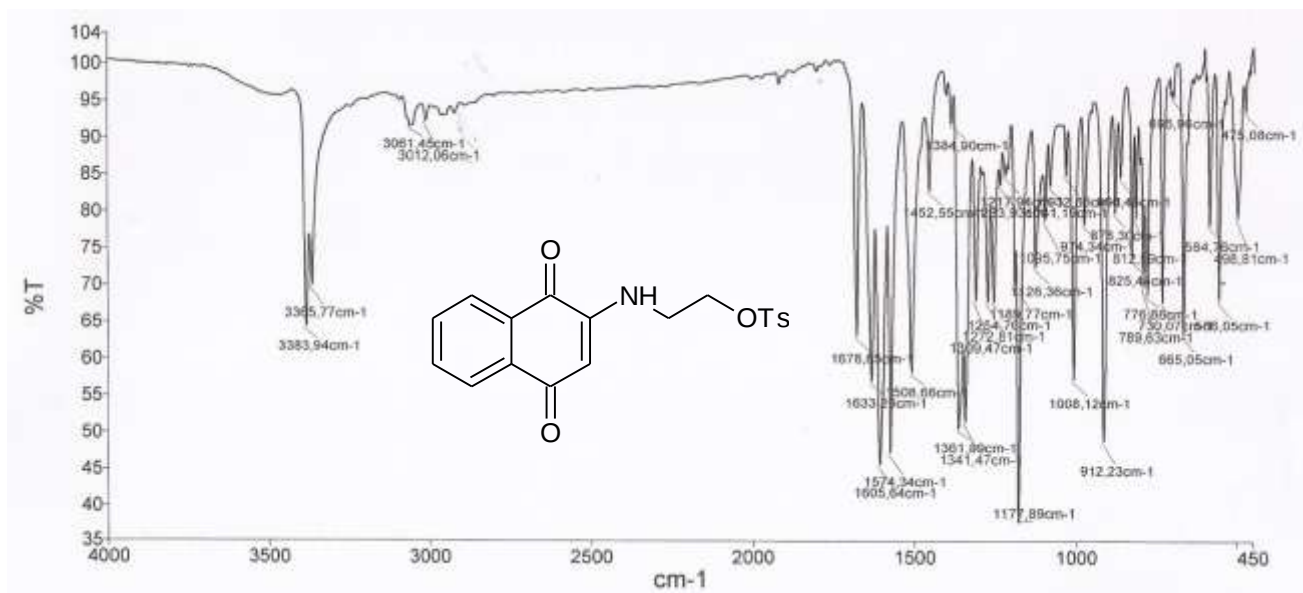
L0731_7



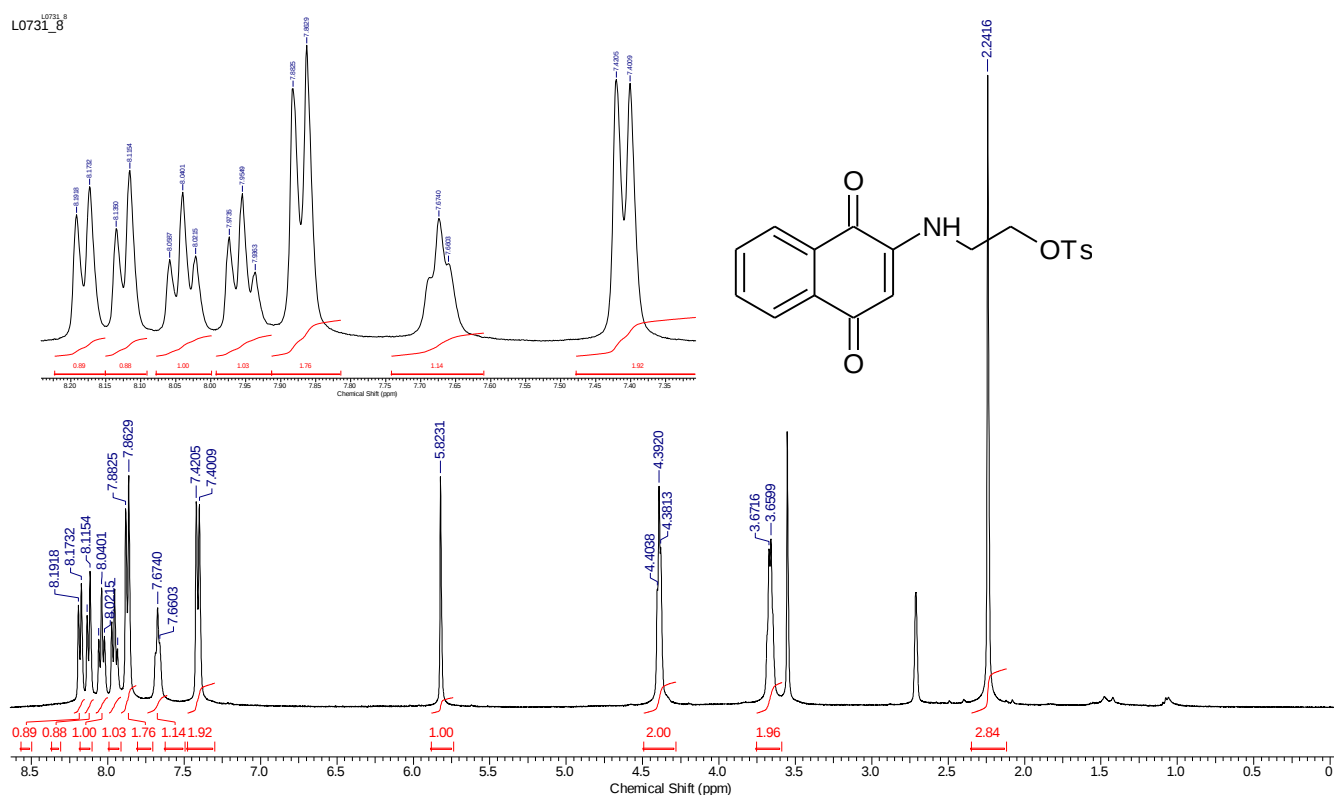
Espectro 62: Espectro de RMN ¹³C(δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **76c**



Espectro 63: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **76c**

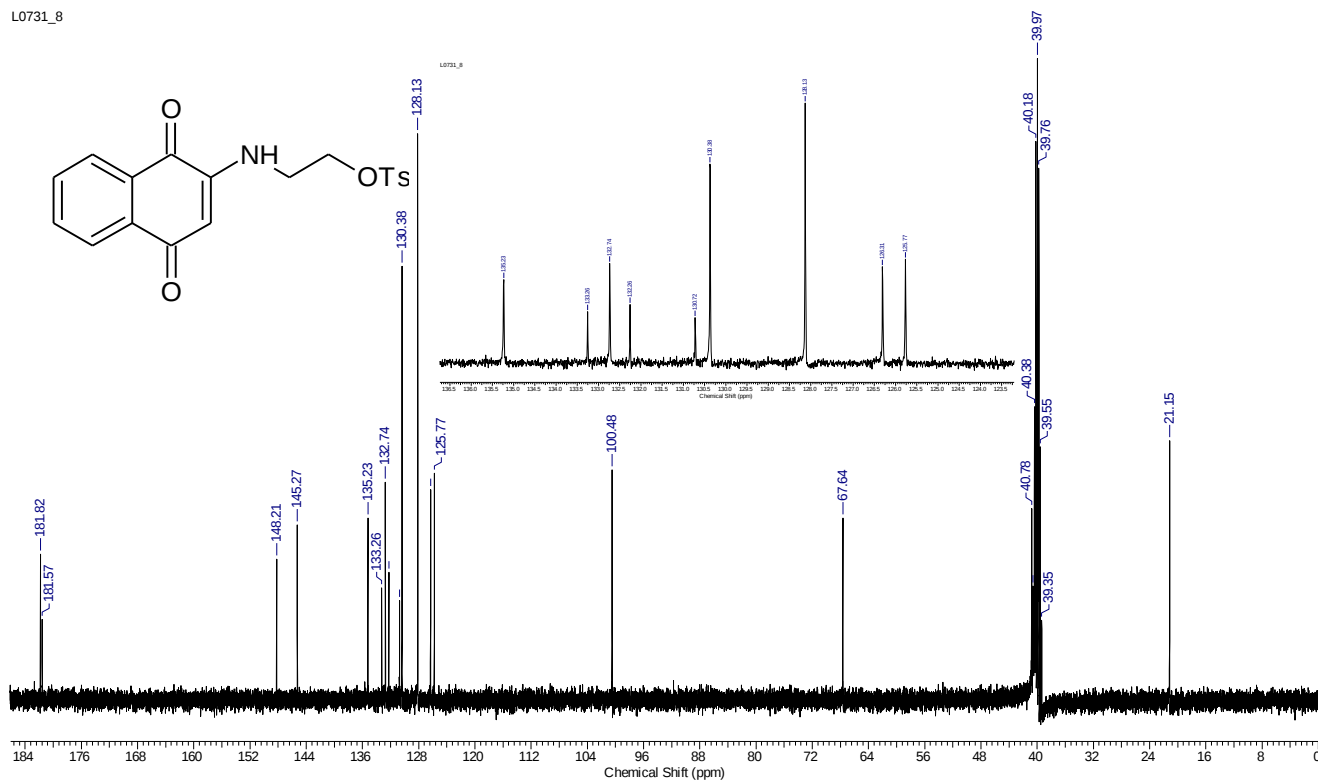


Espectro 64: Espectro de infravermelho de **77a** (KBr, cm⁻¹)

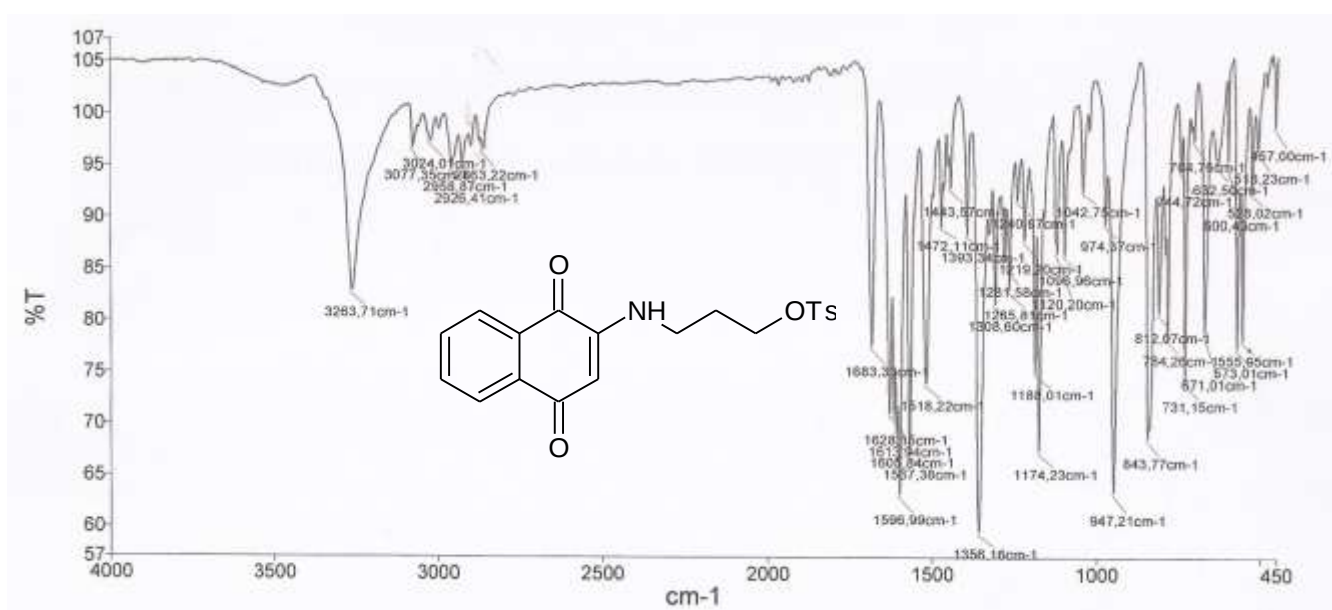


Espectro 65: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **77a**

L0731_8

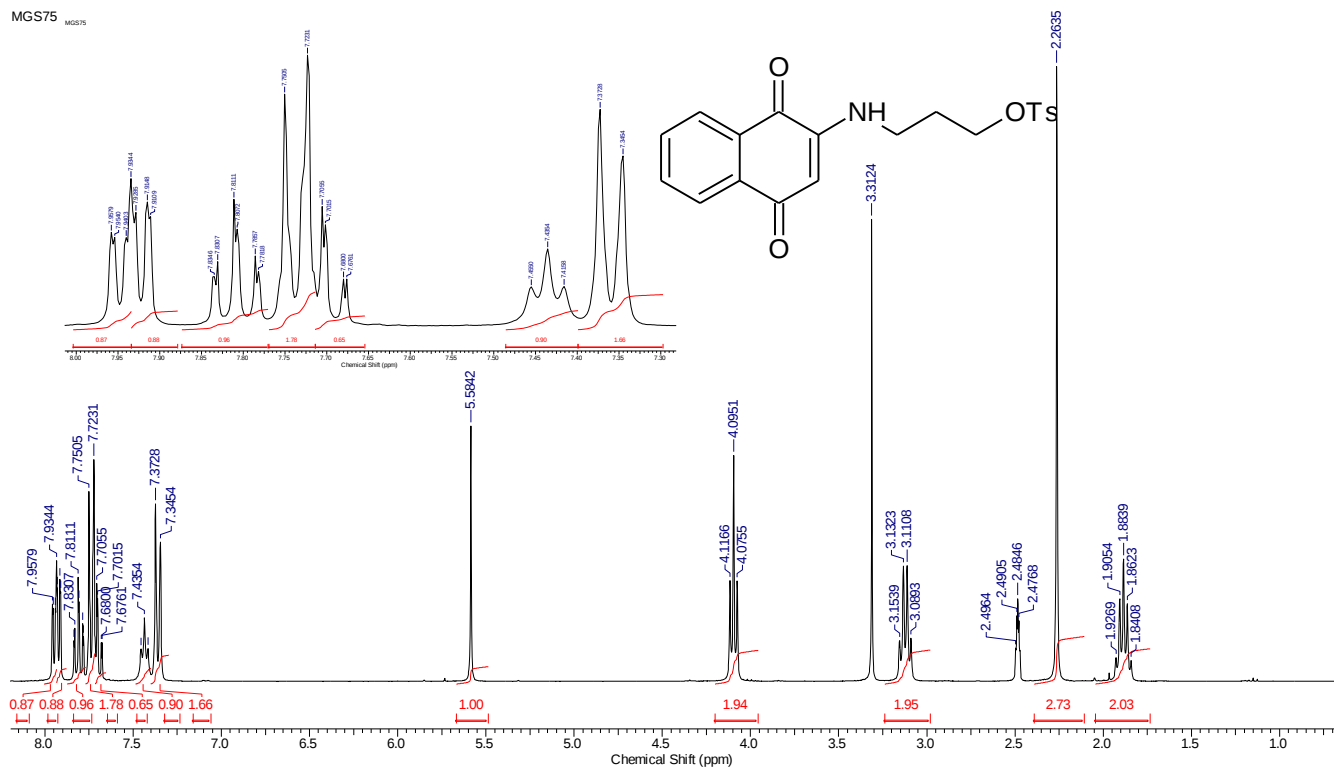


Espectro 66: Espectro de RMN ¹³C(δ, DMSO-d₆, 100 MHz) de **77a**



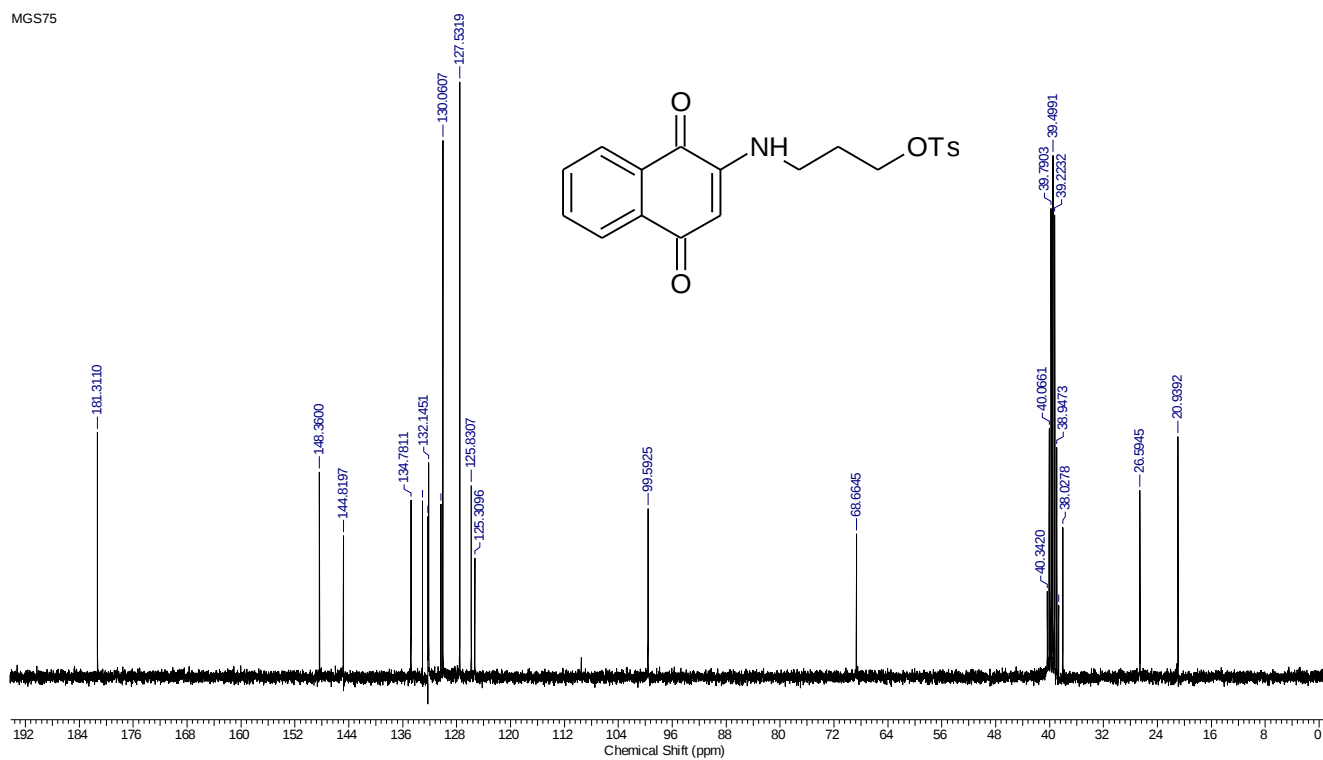
Espectro 67: Espectro de infravermelho de **77b** (KBr, cm⁻¹)

MGS75

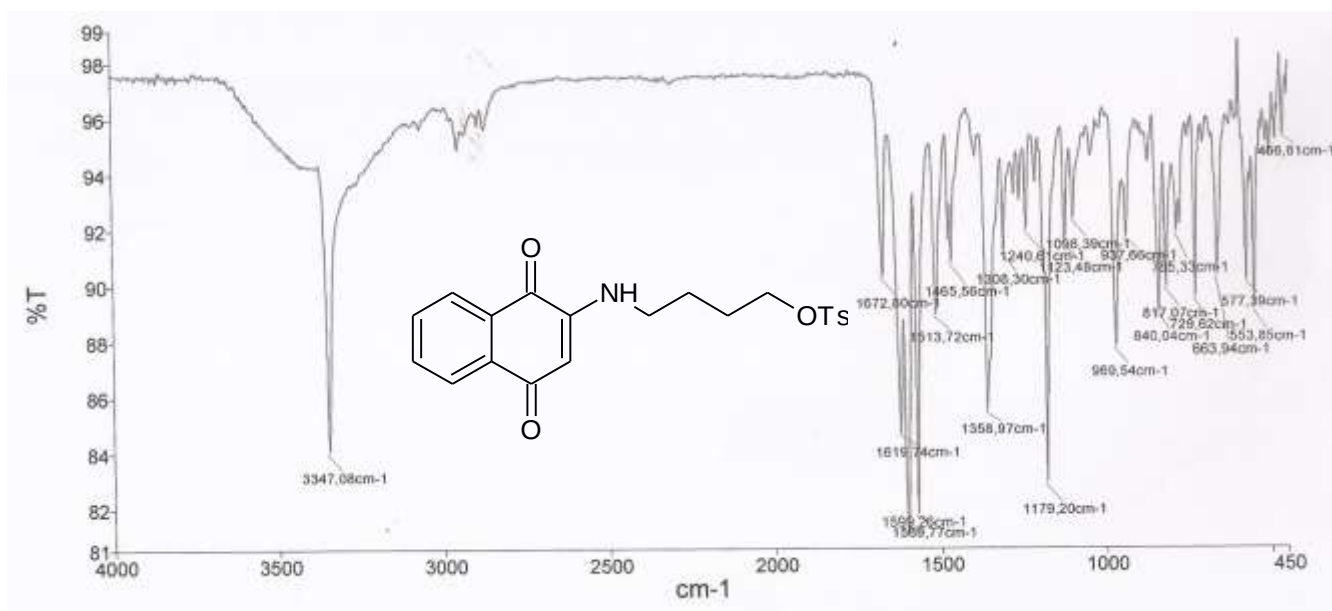


Espectro 68: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 300 MHz) de **77b**

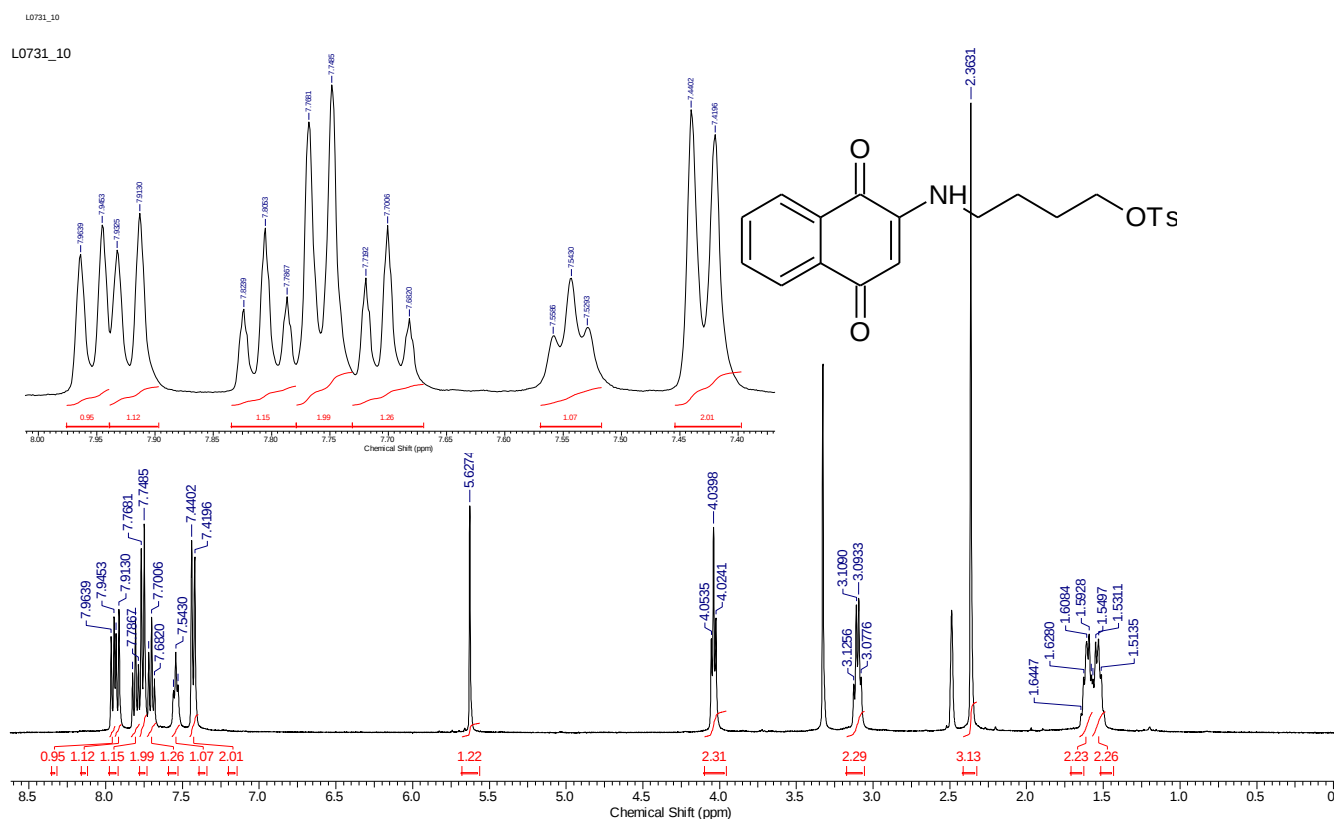
MGS75



Espectro 69: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 75 MHz) de **77b**

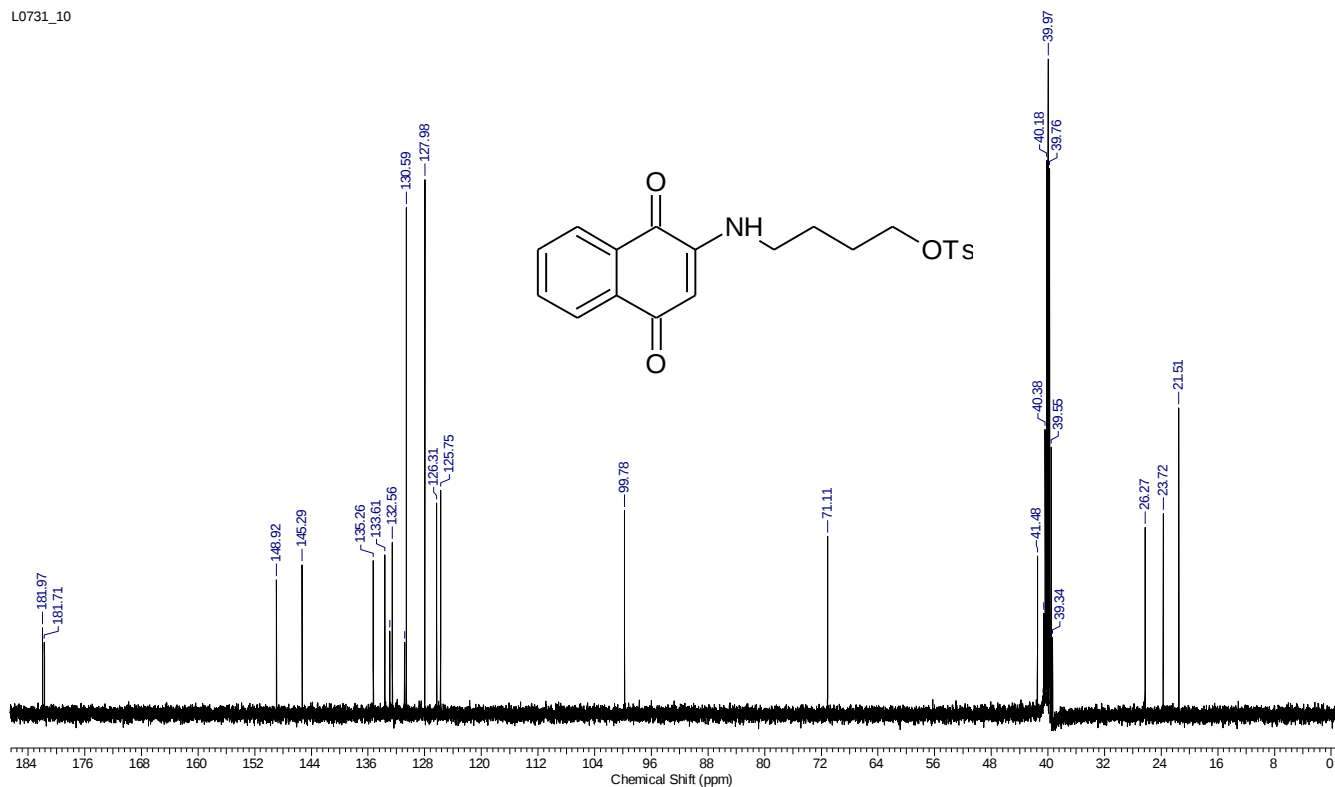


Espectro 70: Espectro de infravermelho de **77c** (KBr, cm⁻¹)

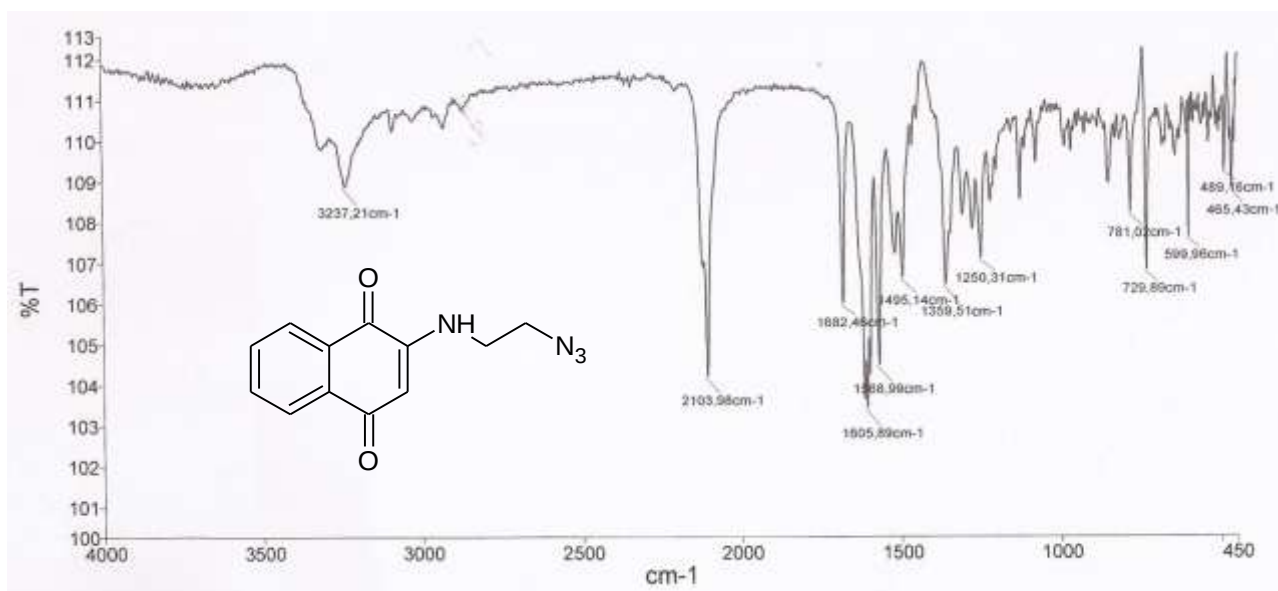


Espectro 71: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-d₆, 400 MHz) de **77c**

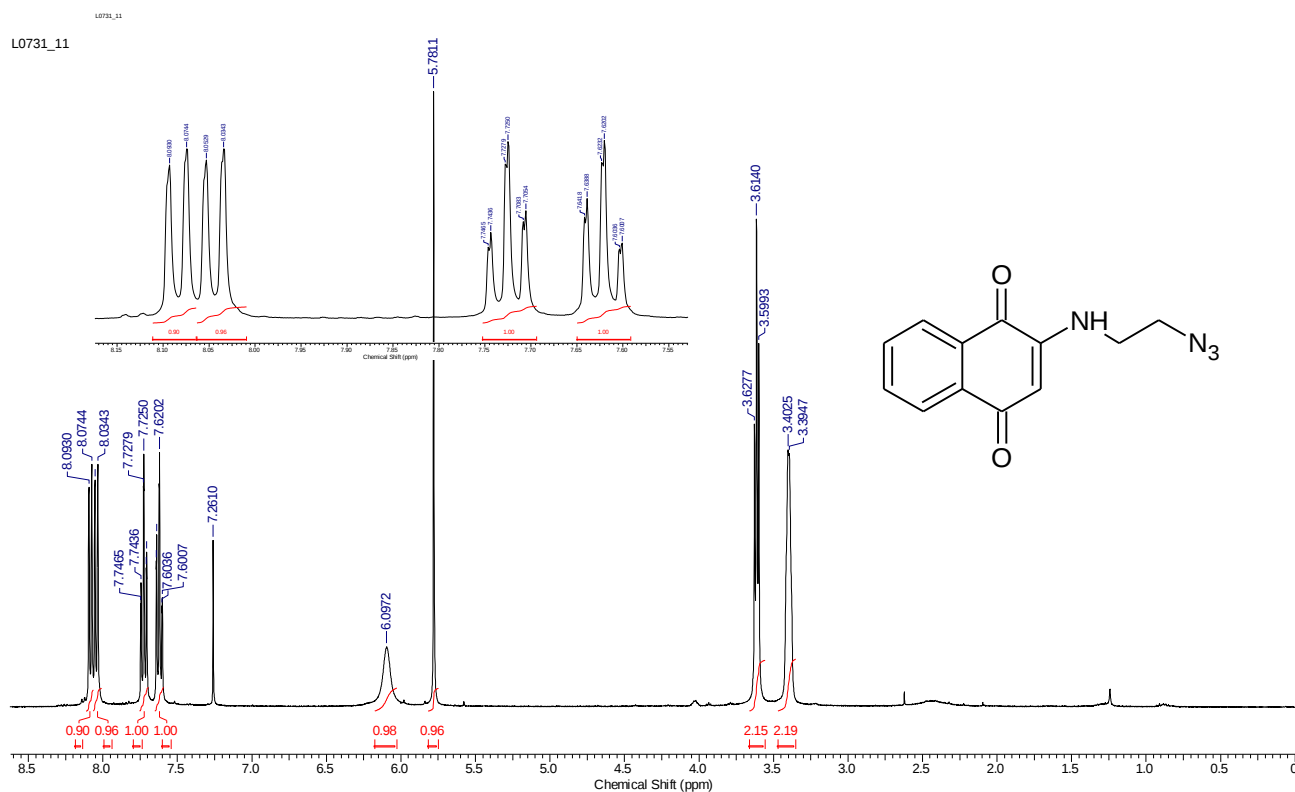
L0731_10



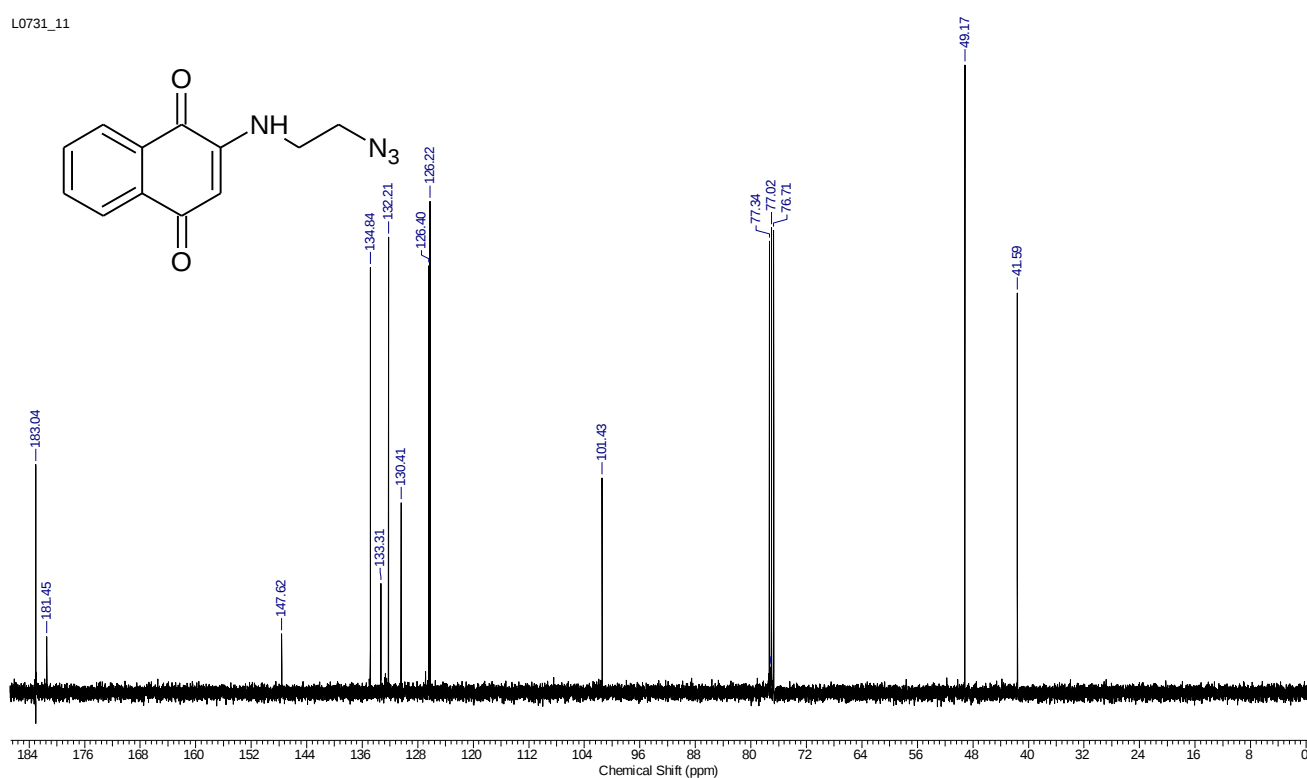
Espectro 72: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **77c**



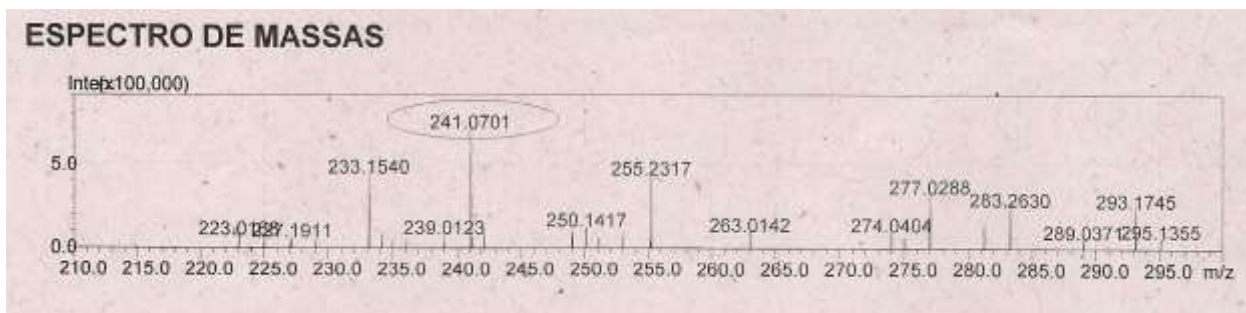
Espectro 73: Espectro de infravermelho de **78a** (KBr, cm⁻¹)



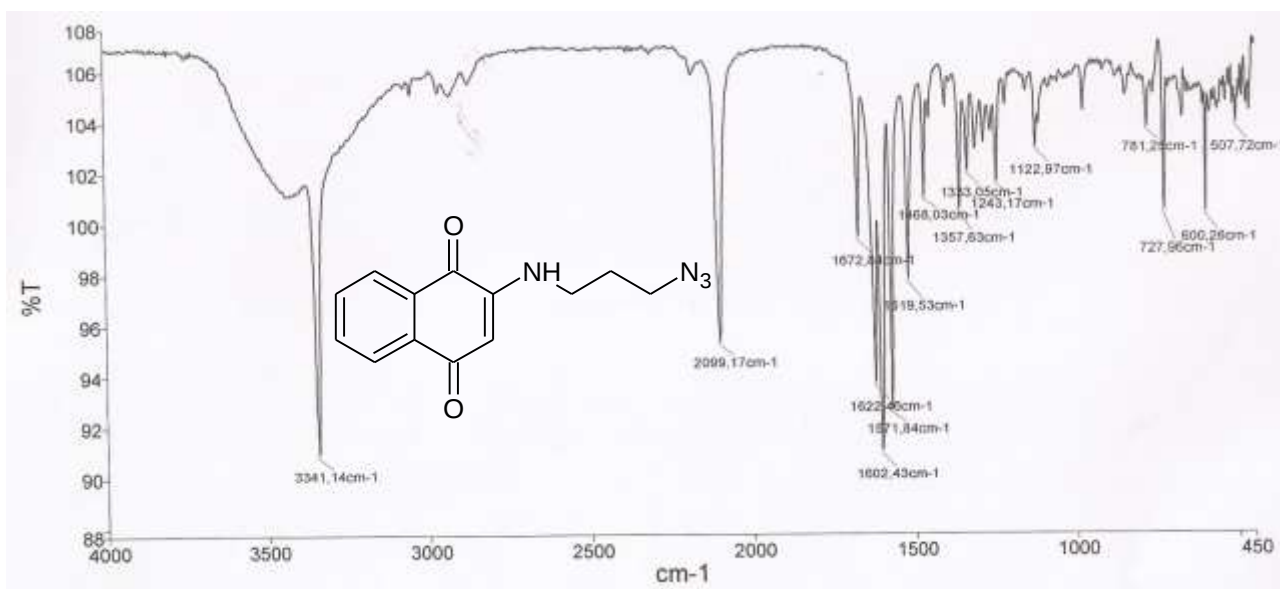
Espectro 74: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **78a**



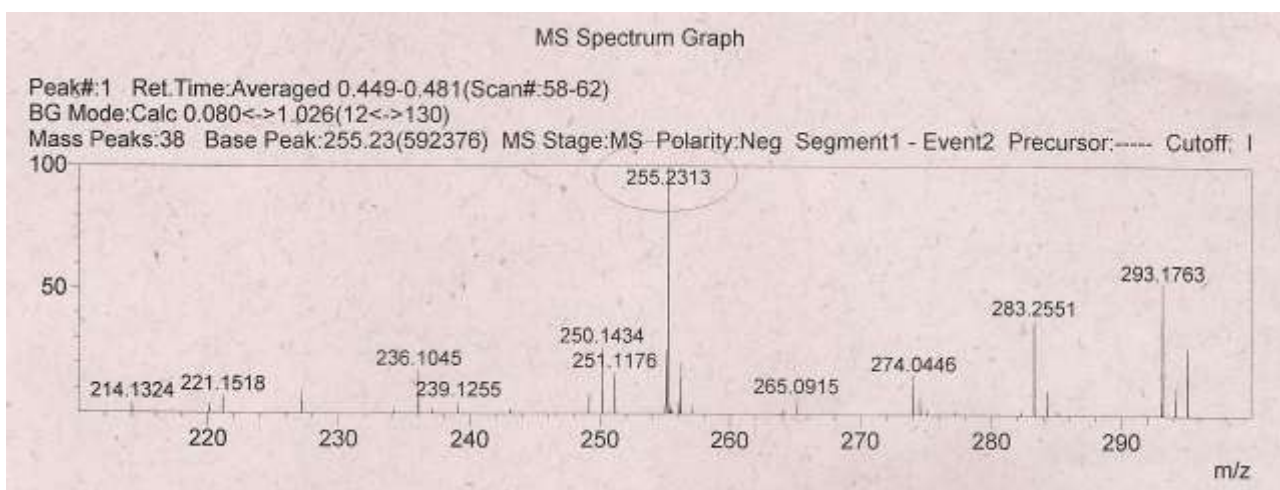
Espectro 75: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **78a**



Espectro 76: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **78a**

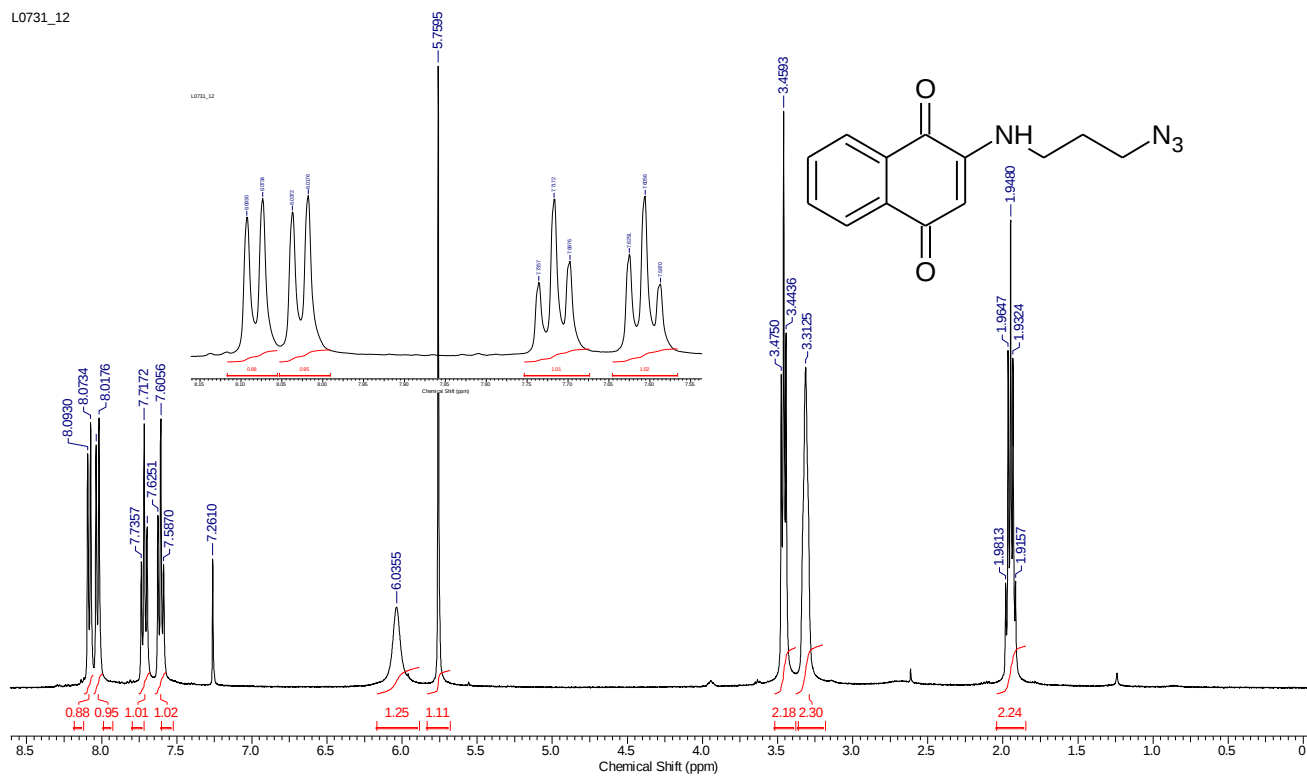


Espectro 77: Espectro de infravermelho de **78b** (KBr, cm⁻¹)



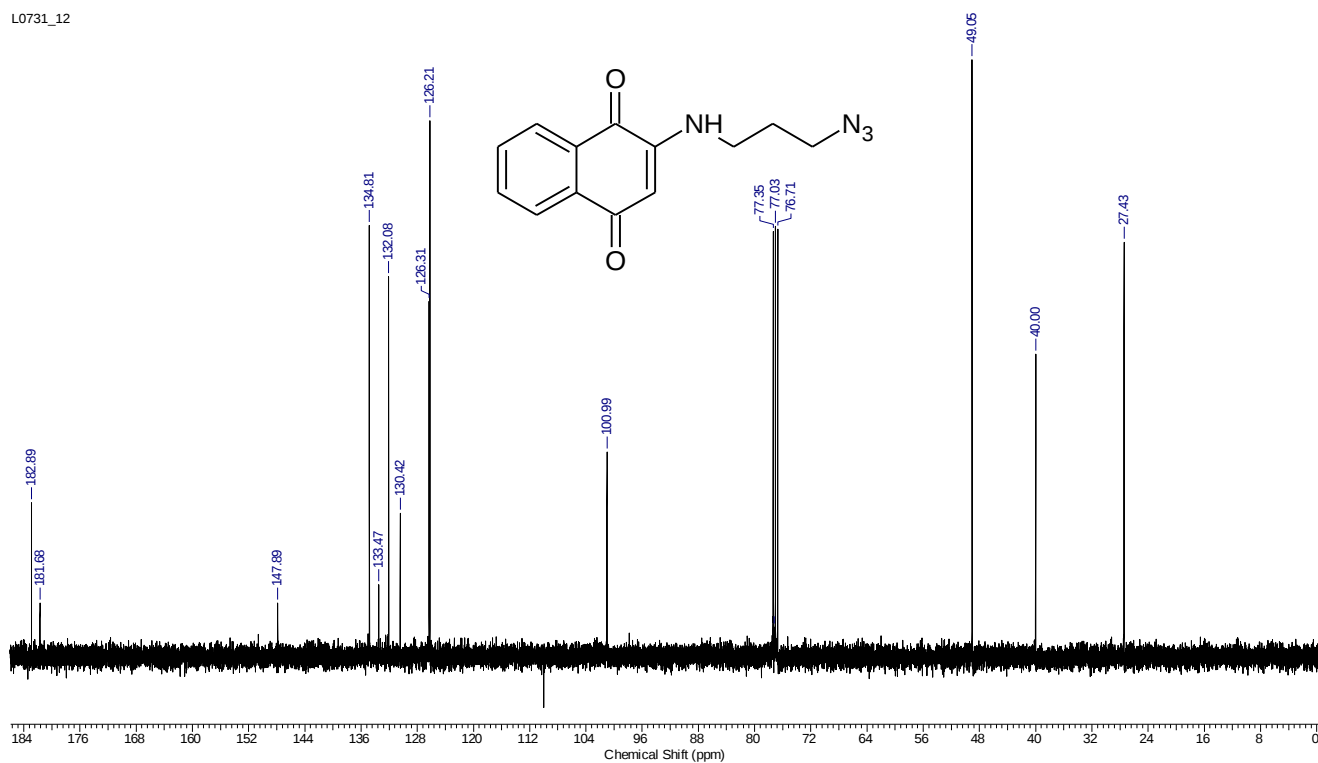
Espectro 78: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **78b**

L0731_12

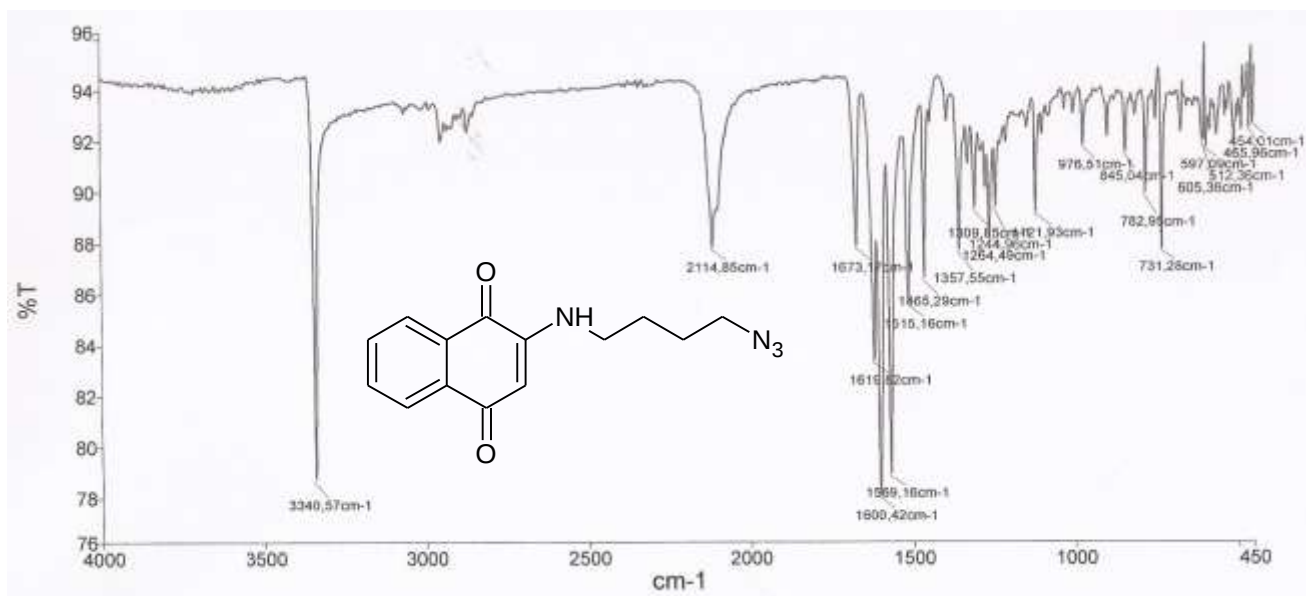


Espectro 79: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **78b**

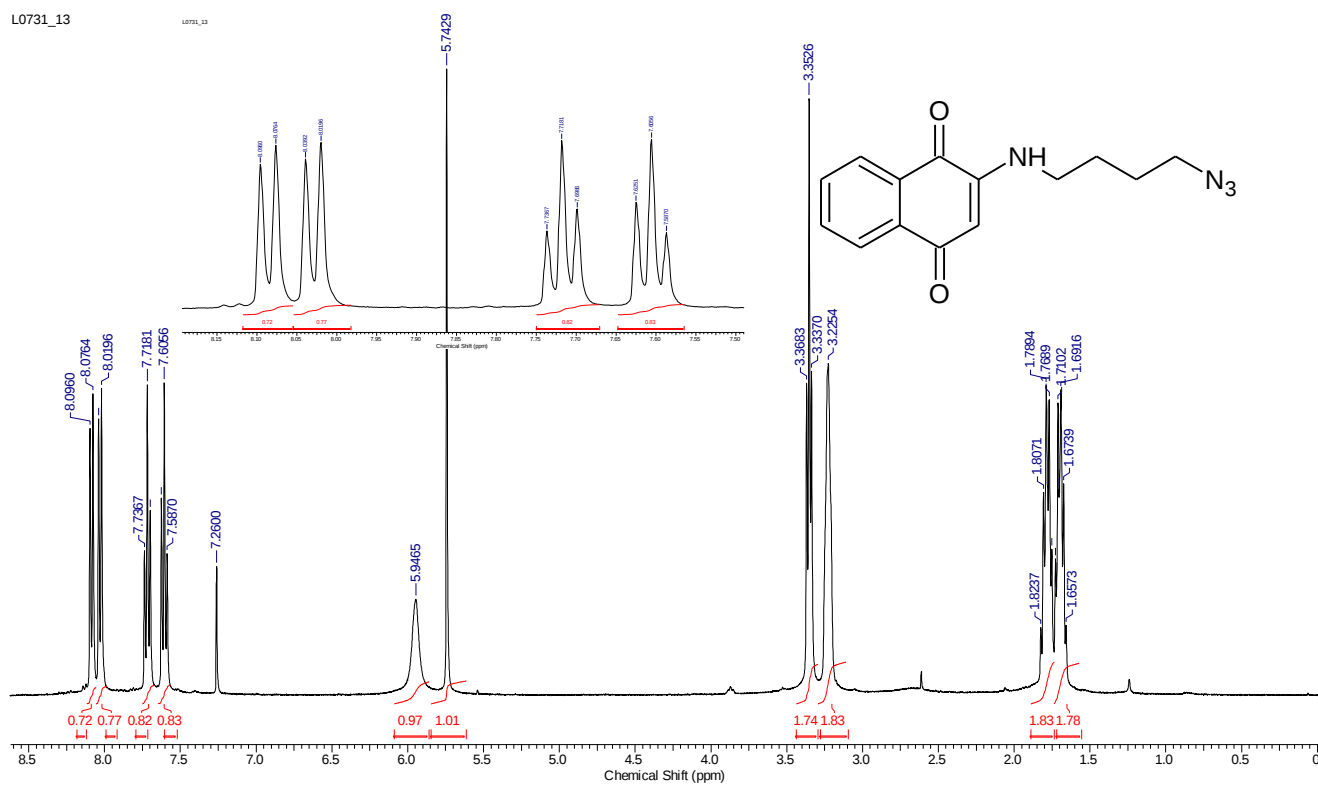
L0731_12



Espectro 80: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de **78b**

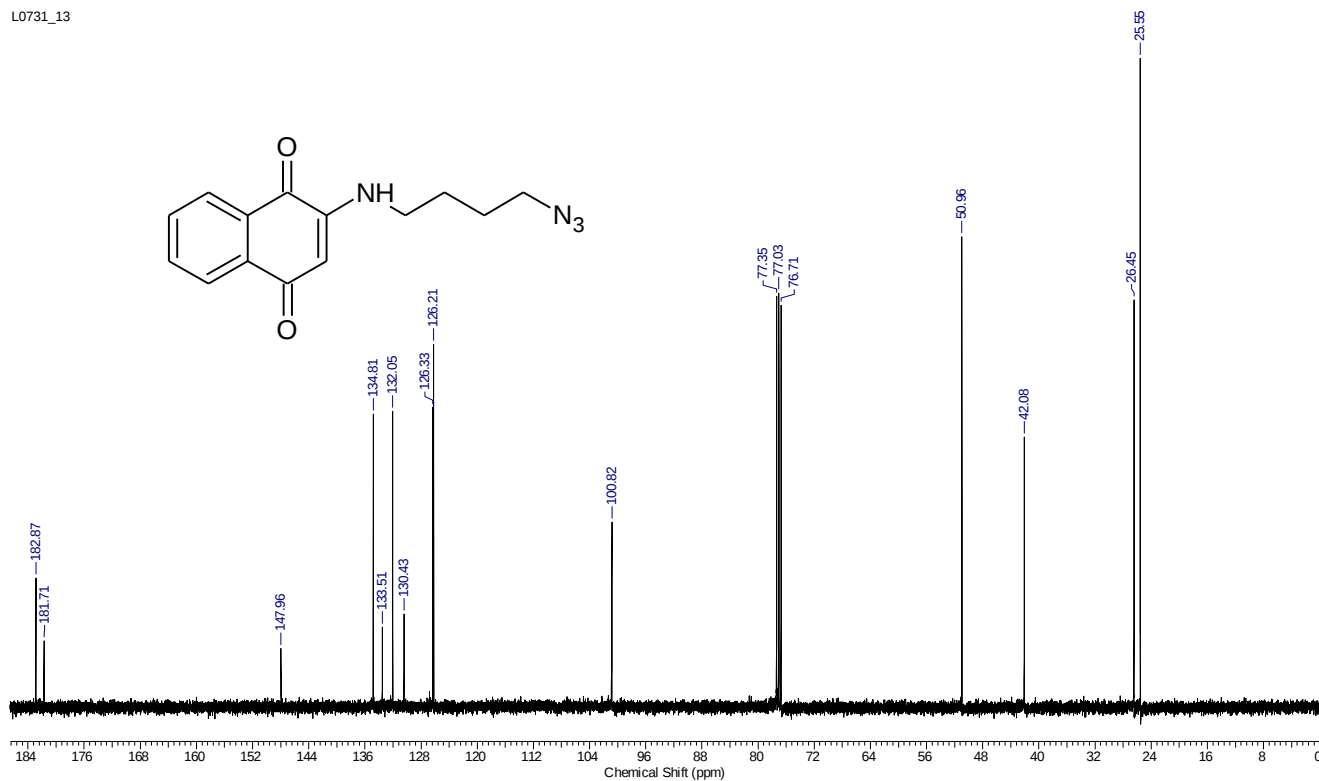


Espectro 81: Espectro de infravermelho de **78c** (KBr, cm^{-1})

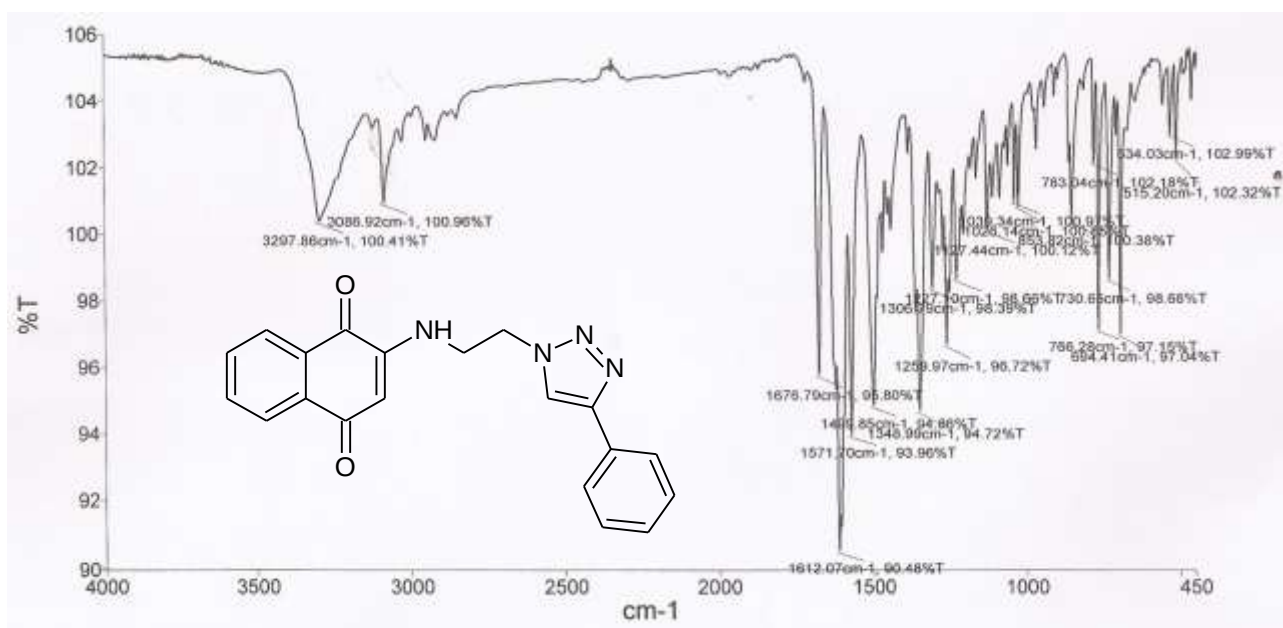


Espectro 82: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **78c**

L0731_13

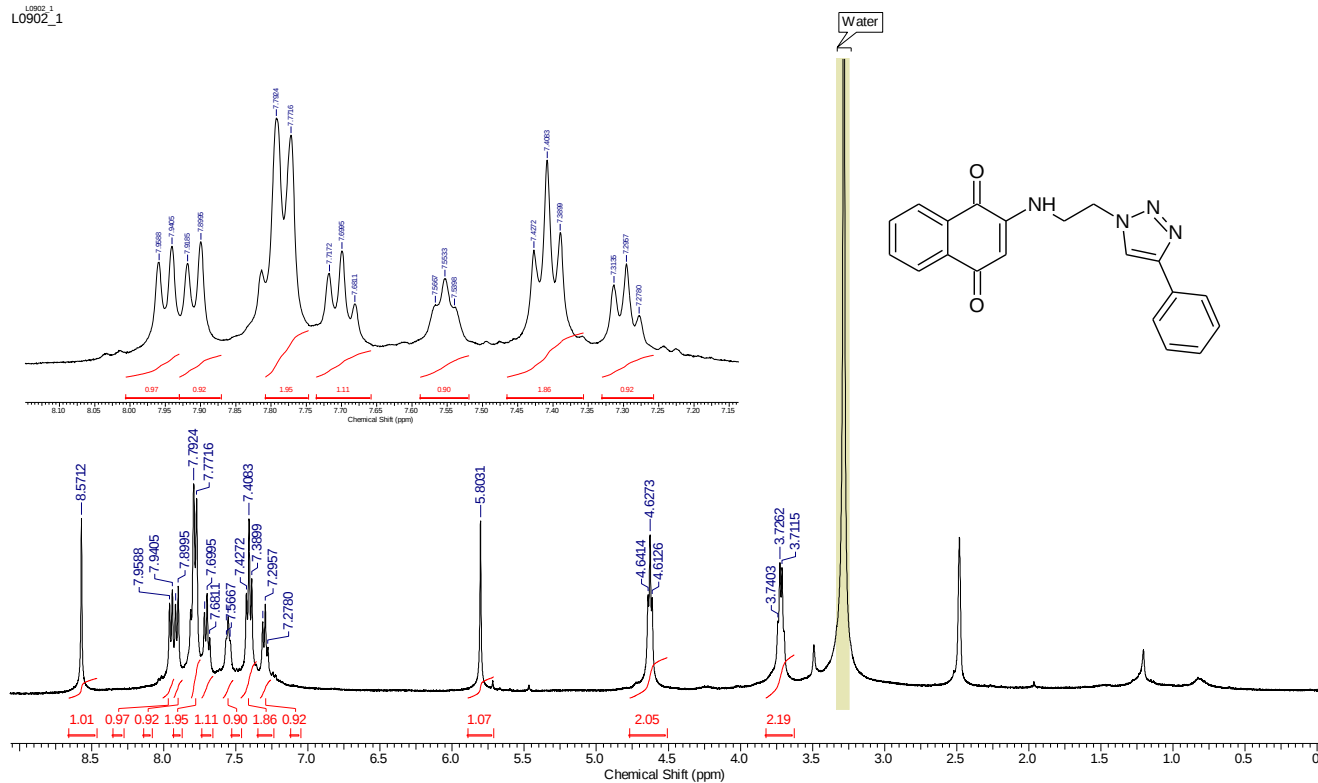


Espectro 83: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **78c**



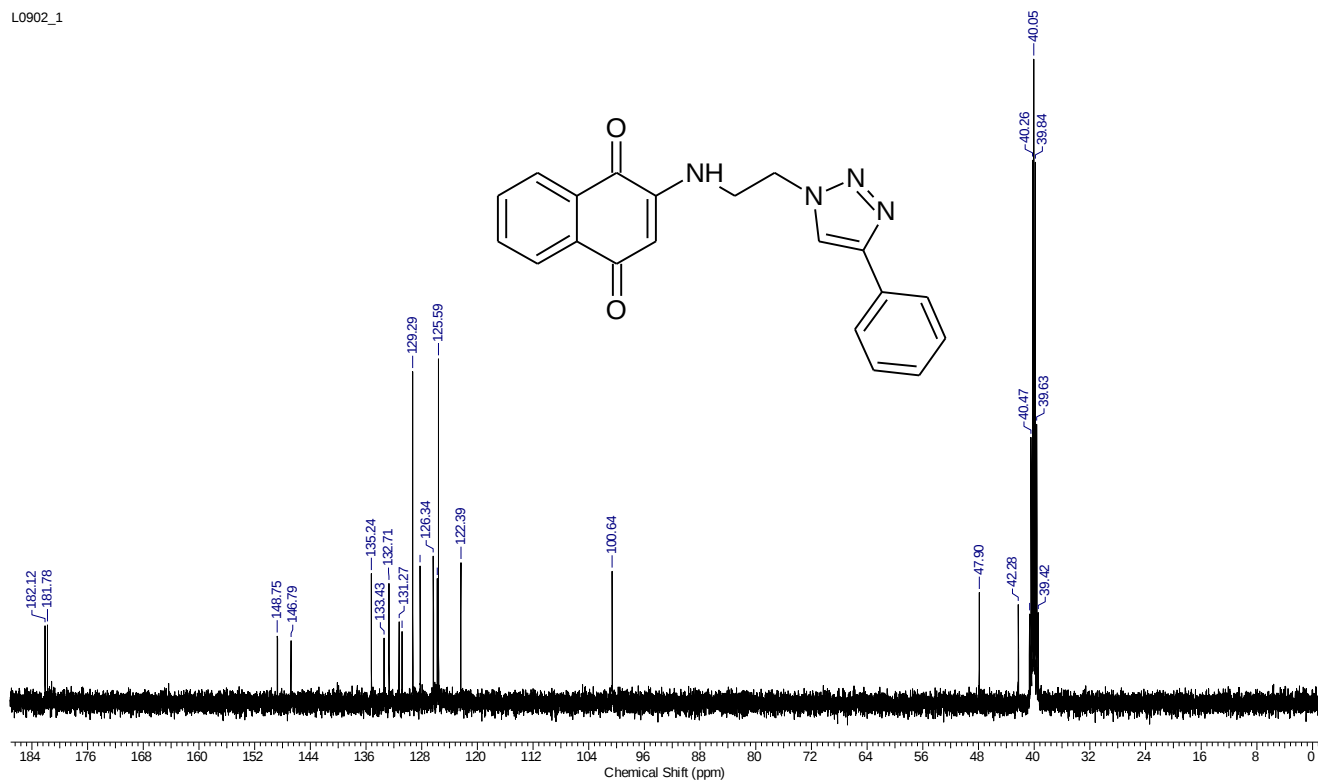
Espectro 84: Espectro de infravermelho de **79a** (KBr, cm^{-1})

L0902_1

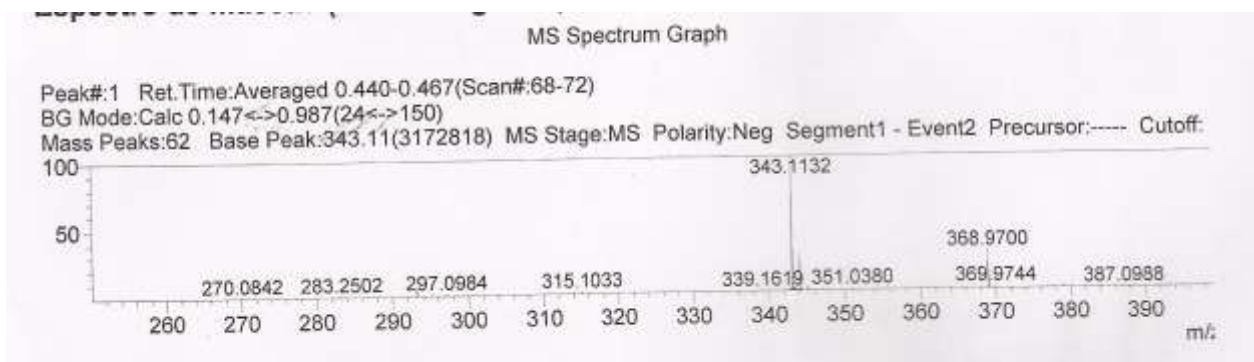


Espectro 85: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **79a**

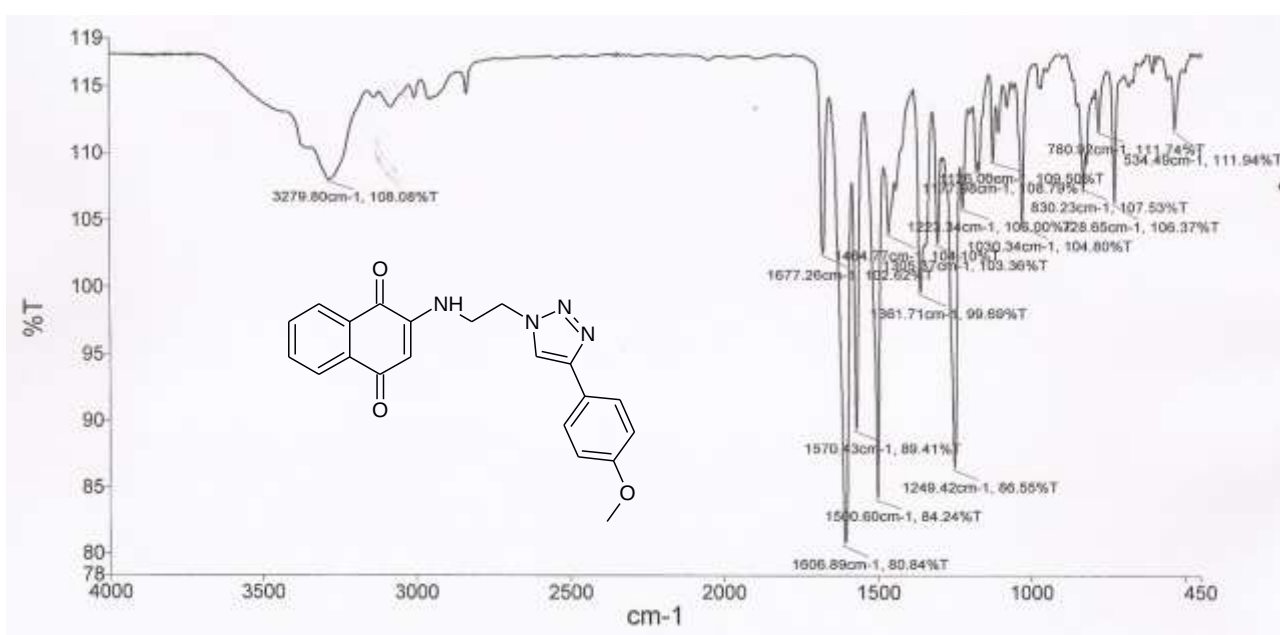
L0902_1



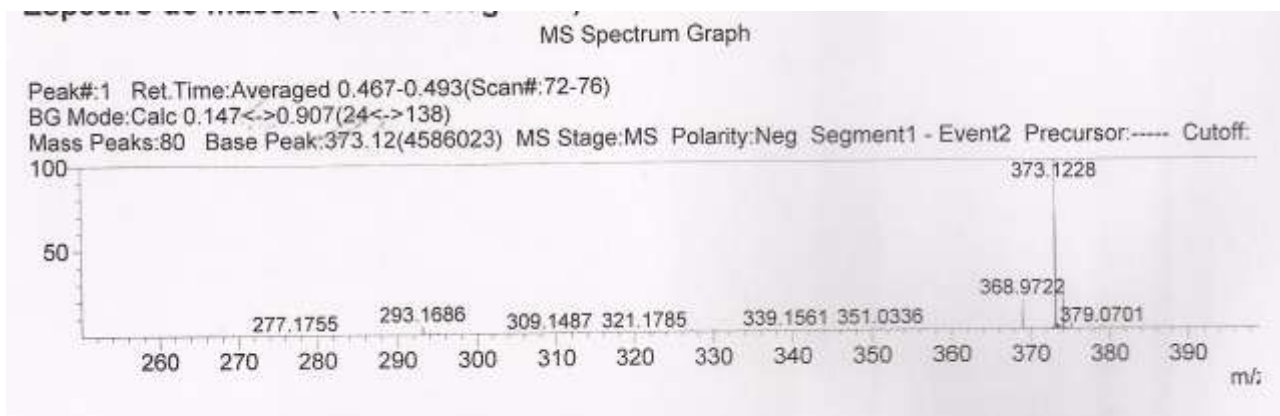
Espectro 86: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **79a**



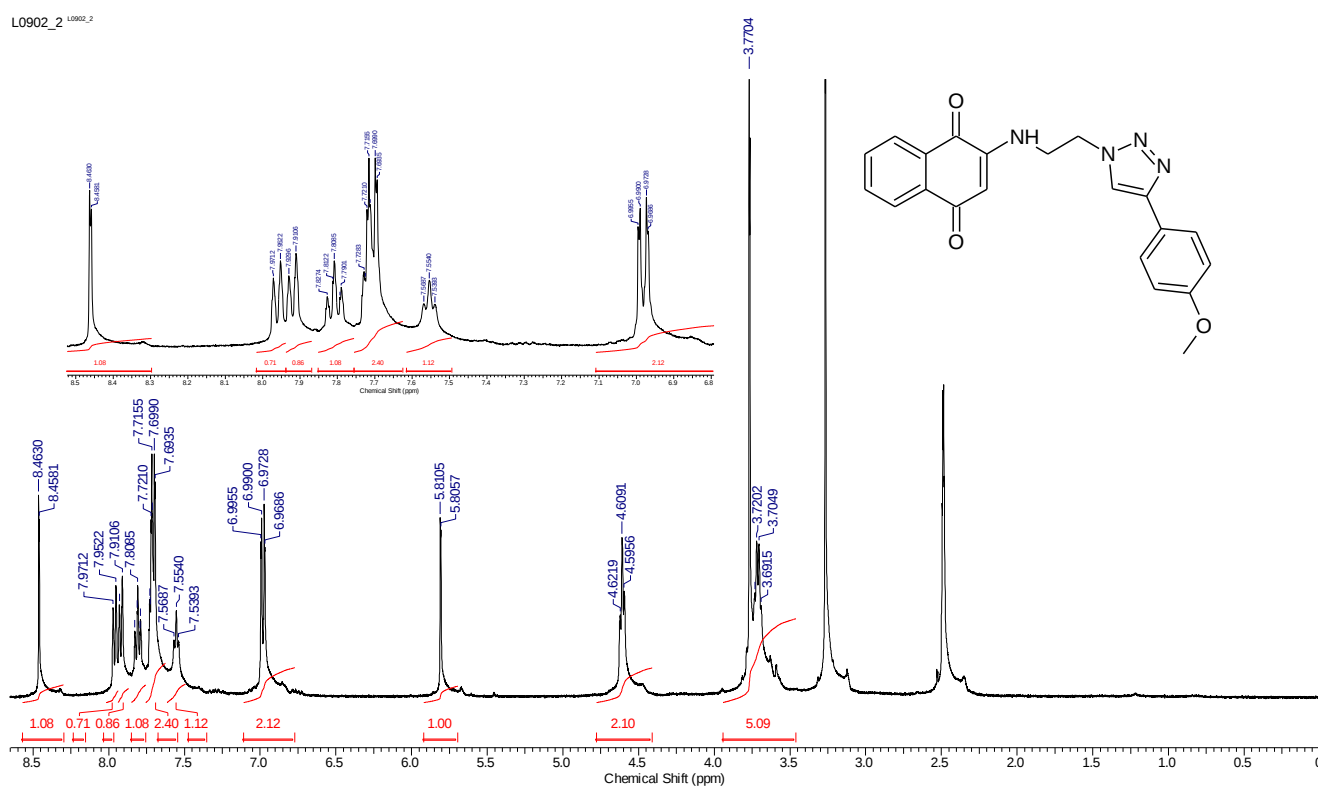
Espectro 87: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79a**



Espectro 88: Espectro de infravermelho de **79b** (KBr, cm^{-1})

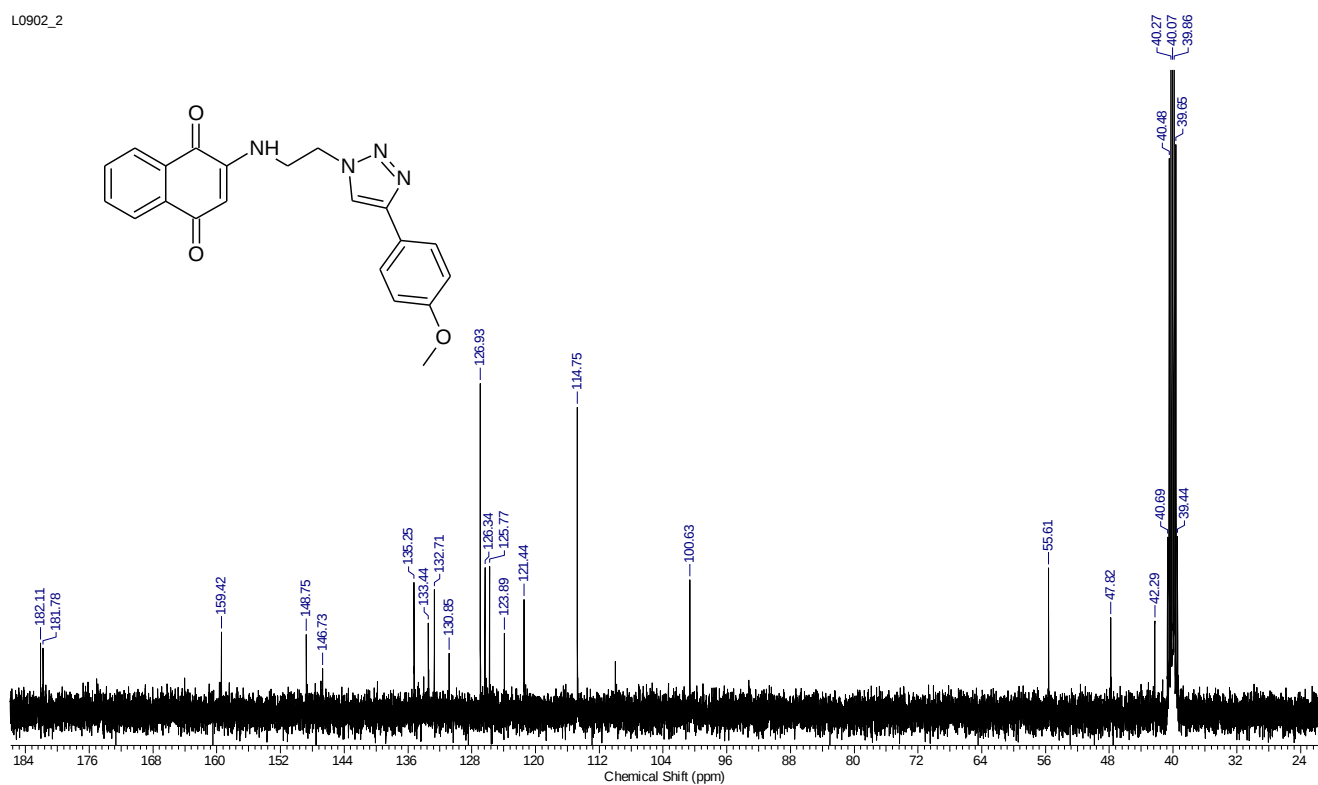


Espectro 89: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79b**

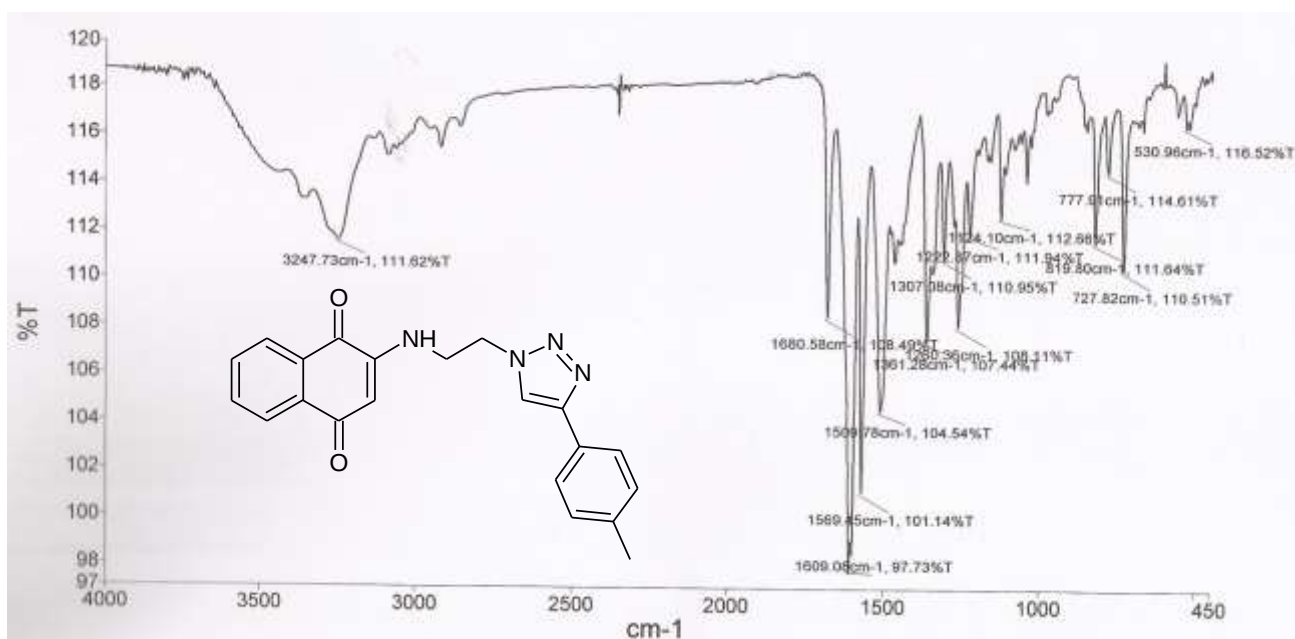


Espectro 90: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **79b**

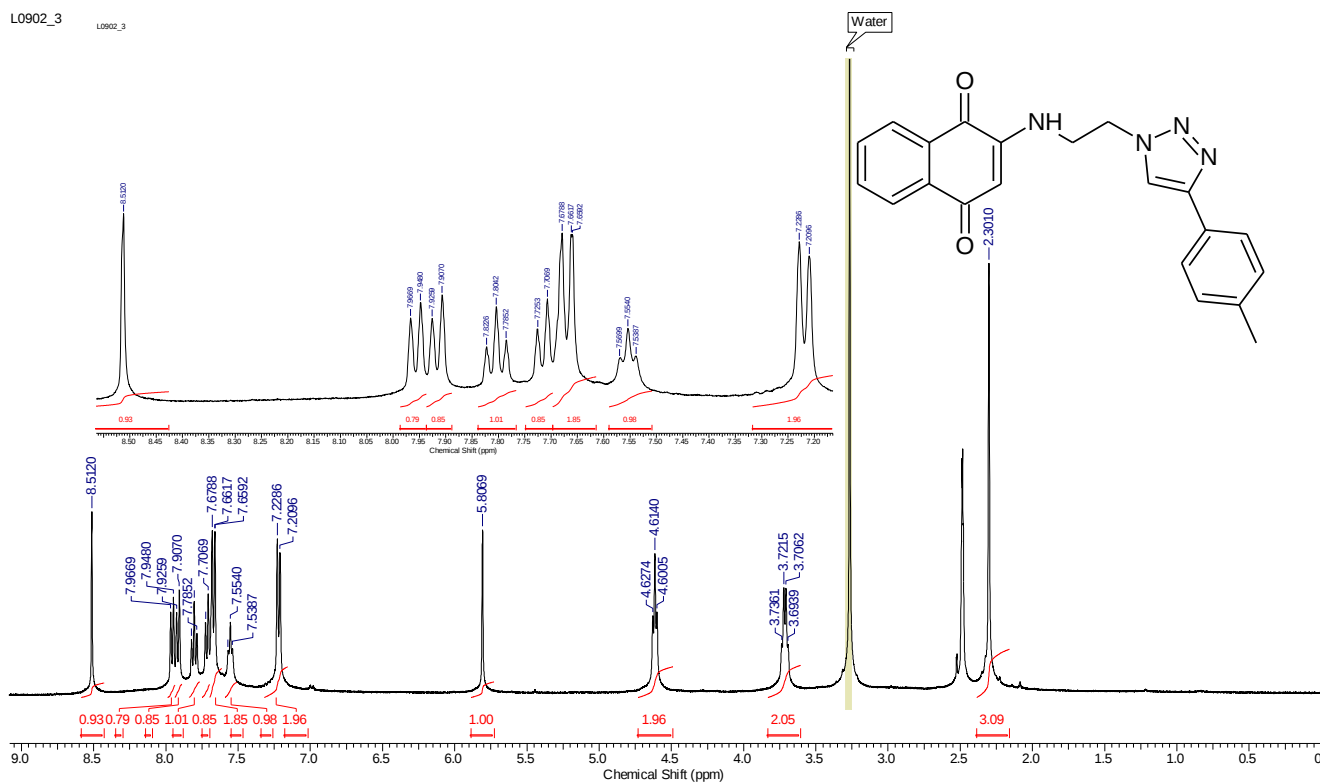
L0902_2



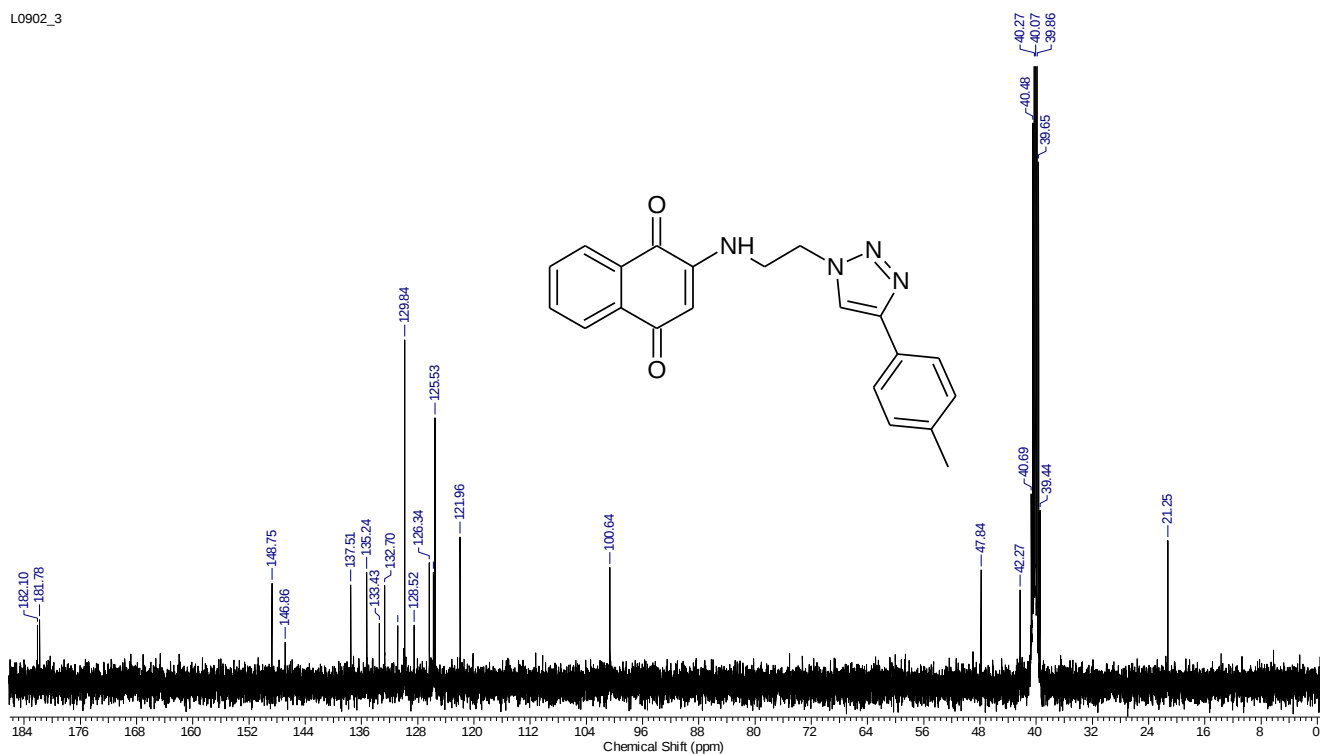
Espectro 91: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **79b**



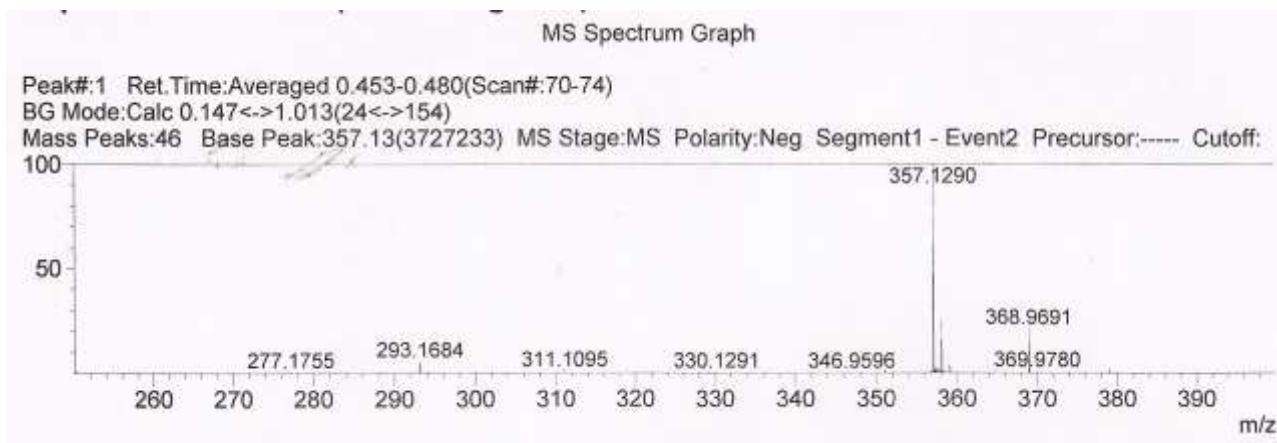
Espectro 92: Espectro de infravermelho de **79c** (KBr, cm⁻¹)



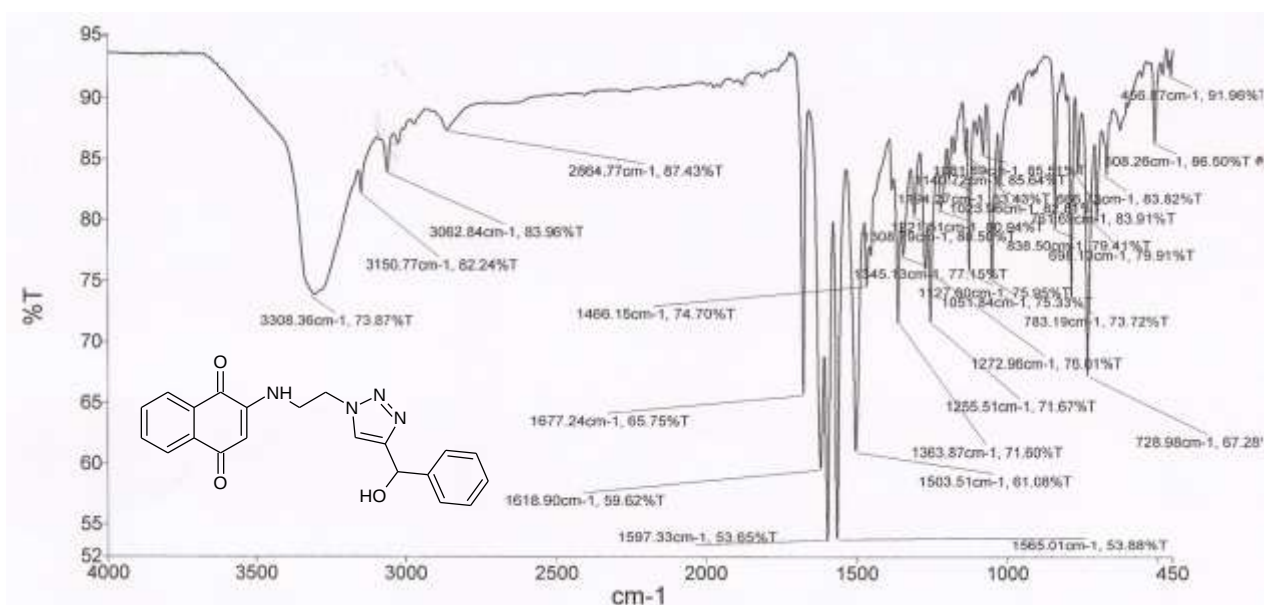
Espectro 93: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **79c**



Espectro 94: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **79c**

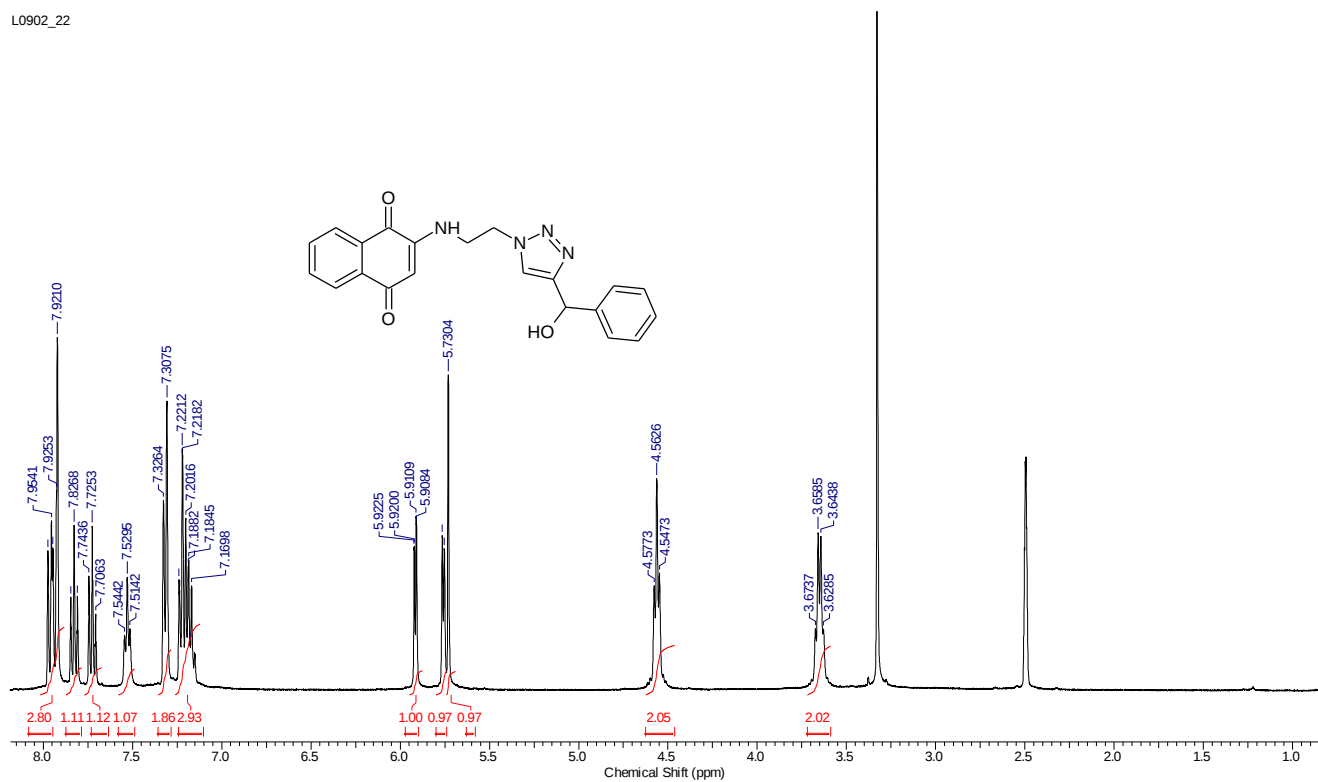


Espectro 95: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79c**



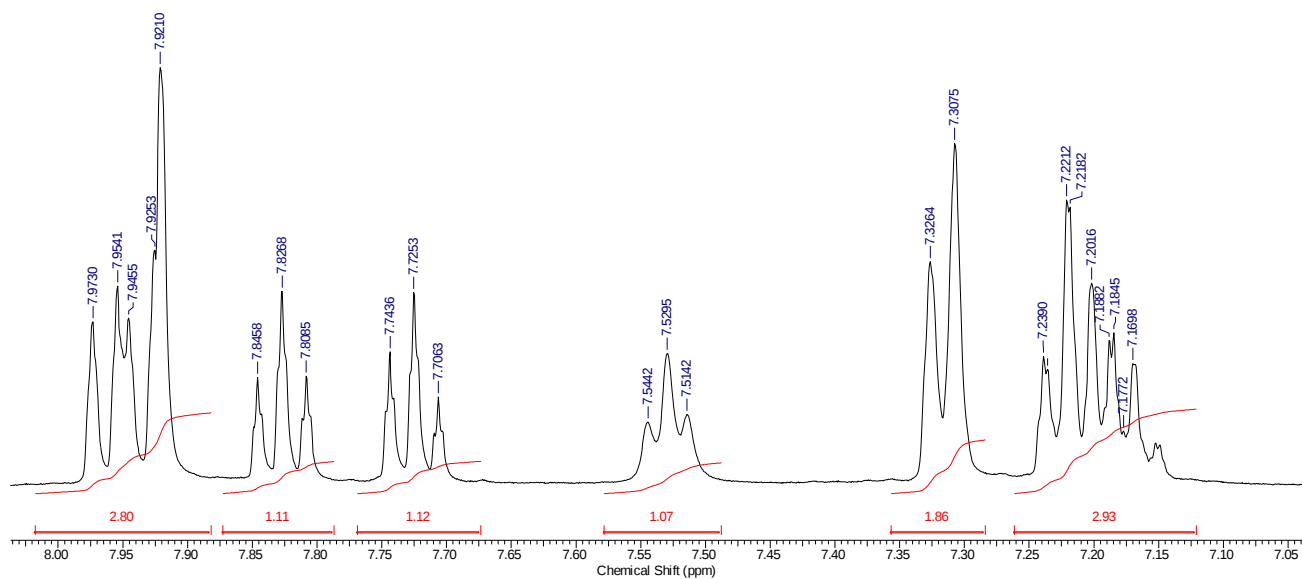
Espectro 96: Espectro de infravermelho de **79d** (KBr, cm⁻¹)

L0902_22



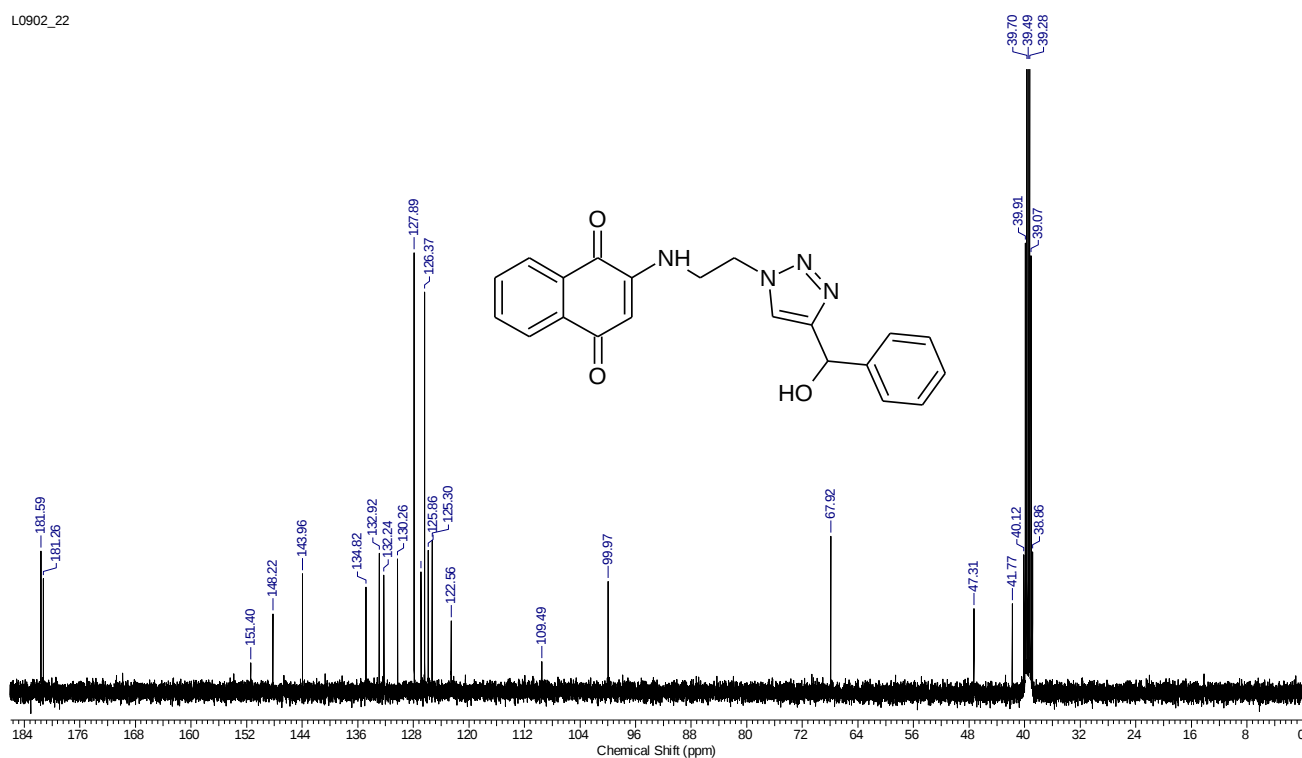
Espectro 97: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **79d**

L0902_22

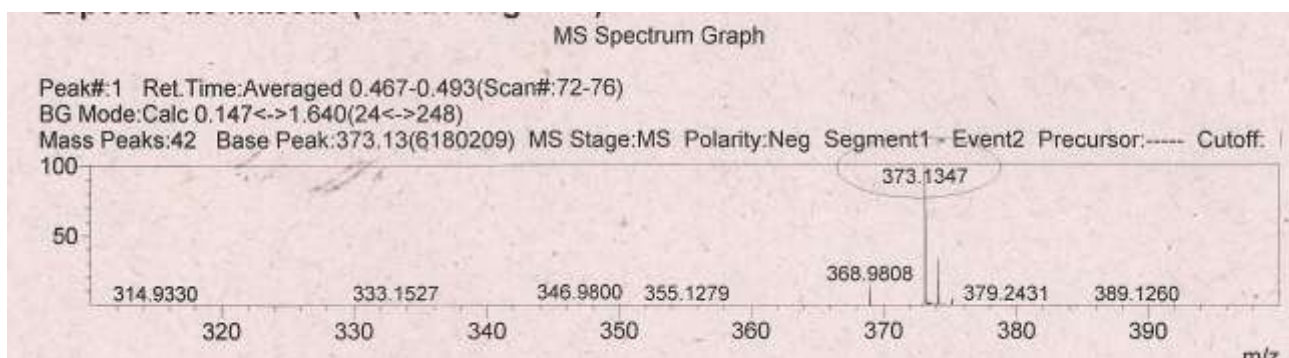


Espectro 98: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **79d**

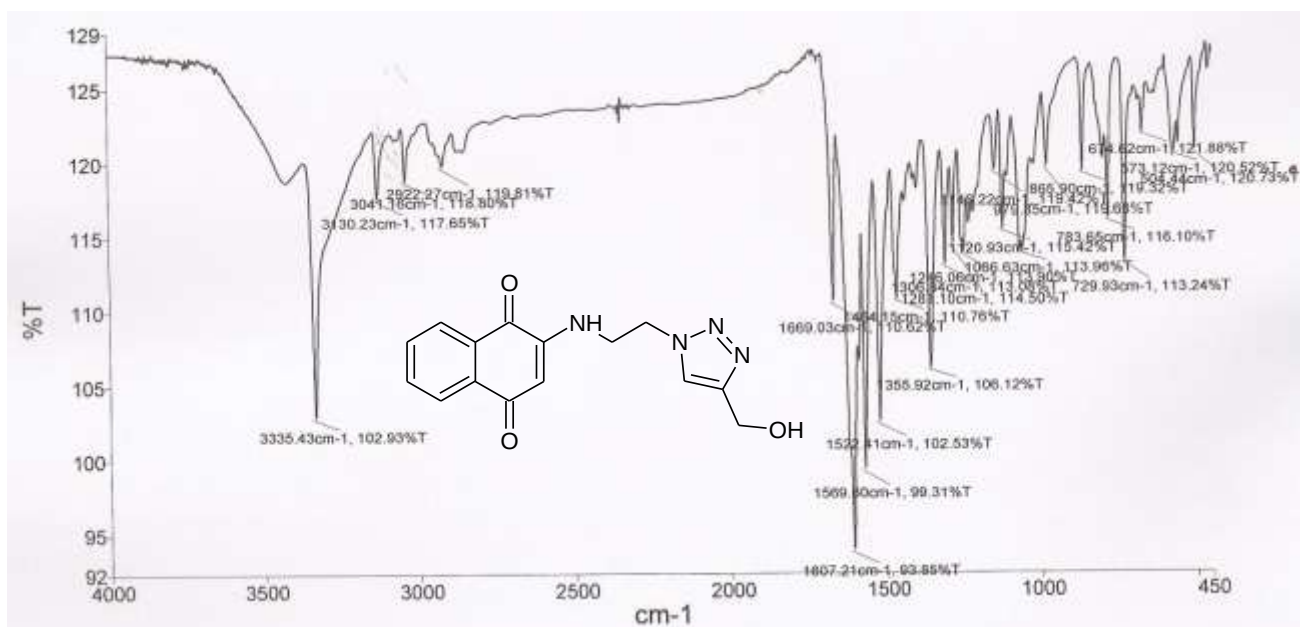
L0902_22



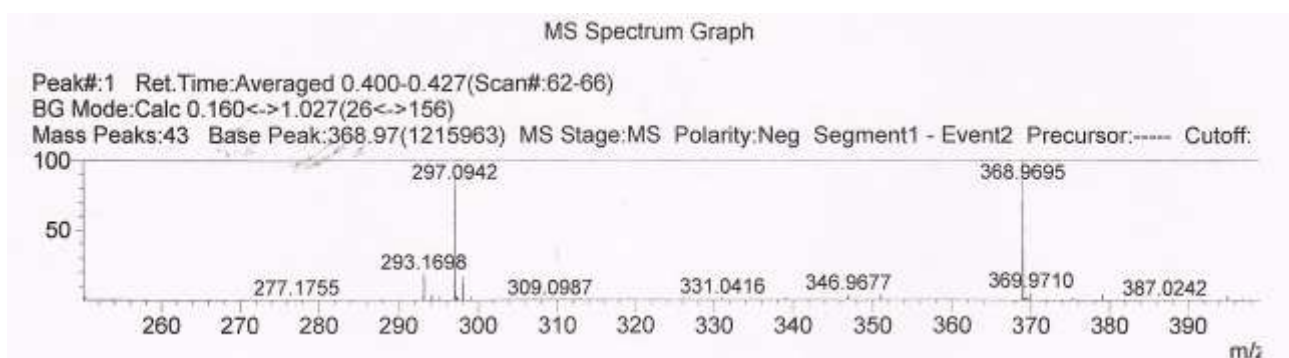
Espectro 99: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **79d**



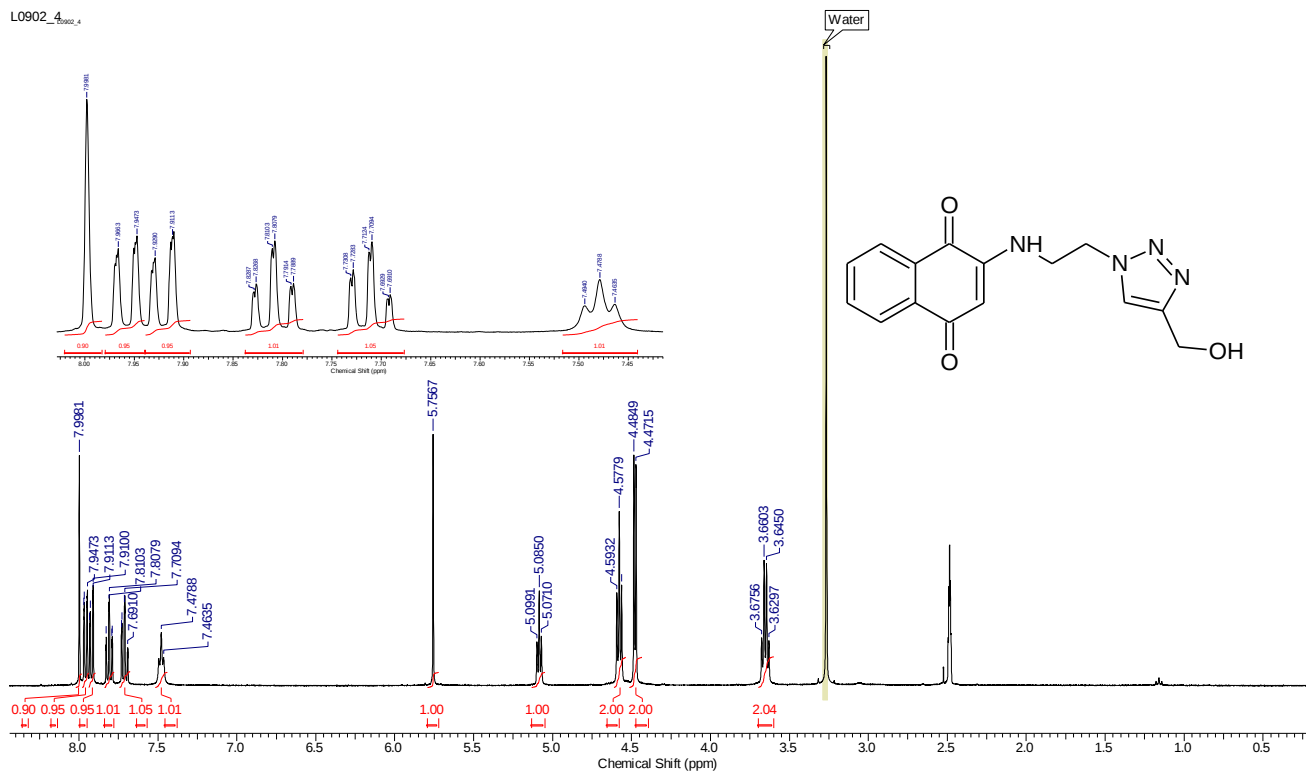
Espectro 100: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79d**



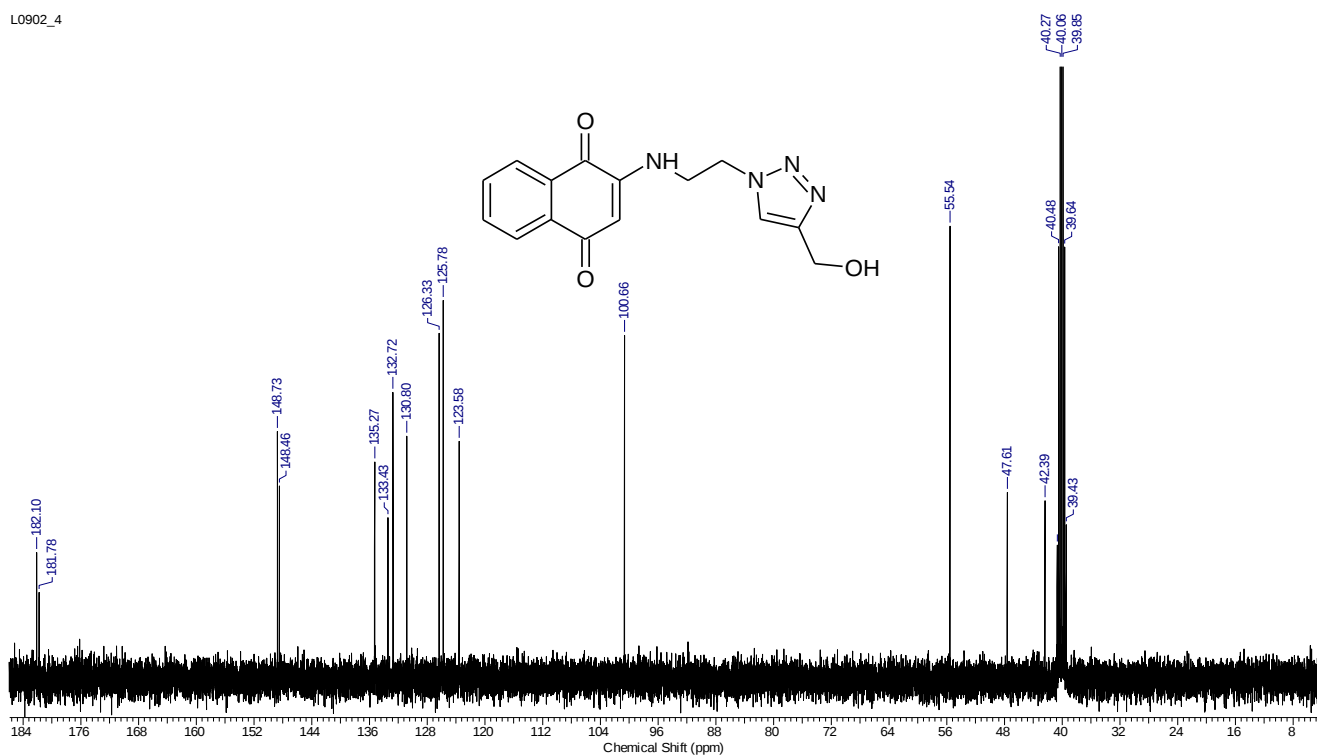
Espectro 101: Espectro de infravermelho de **79e** (KBr, cm⁻¹)



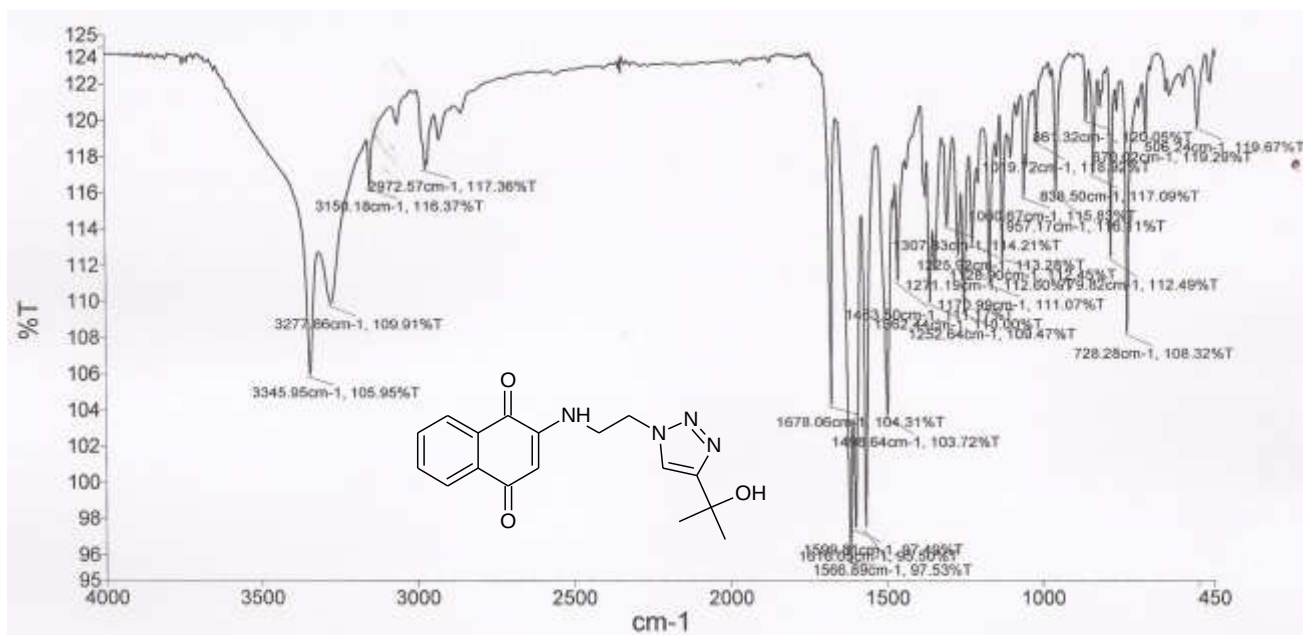
Espectro 102: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79e**



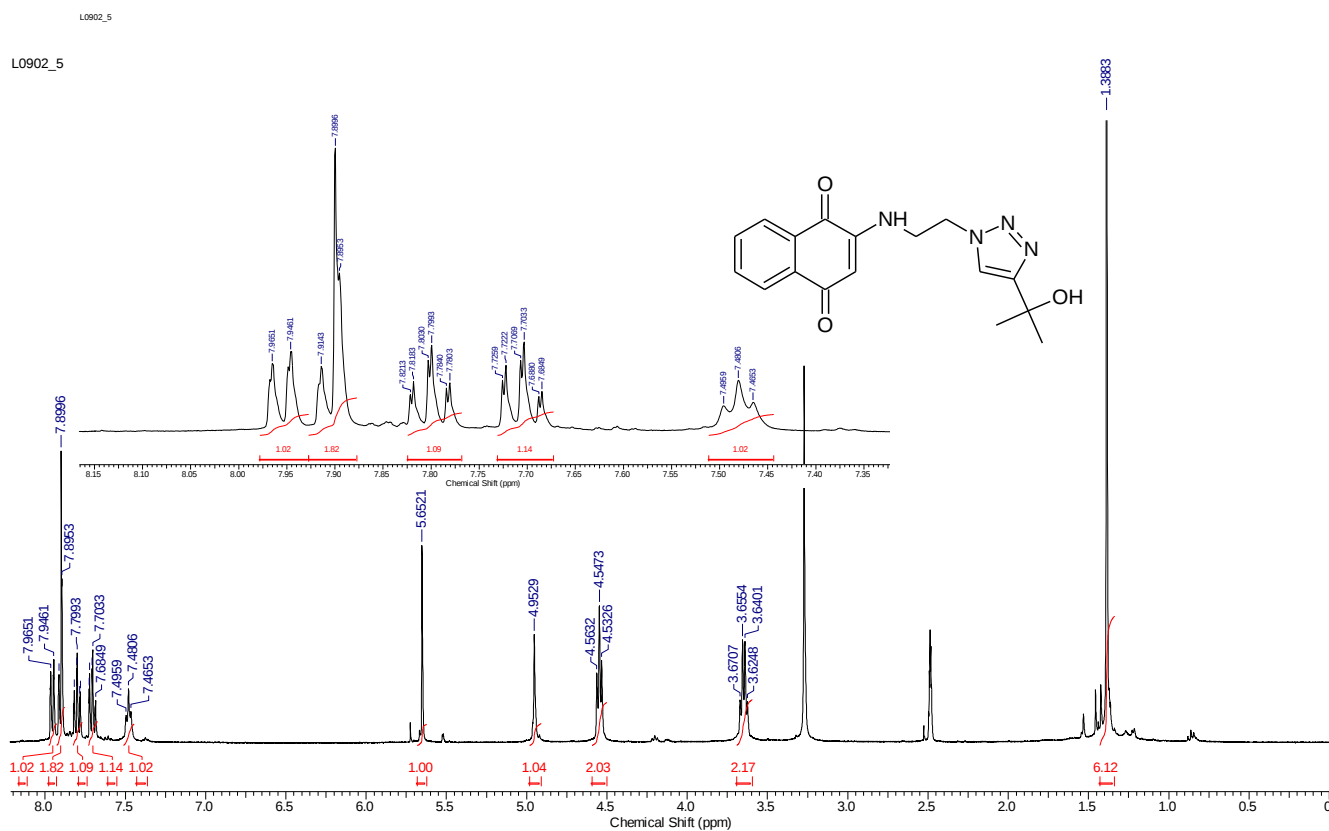
Espectro 103: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **79e**



Espectro 104: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **79e**

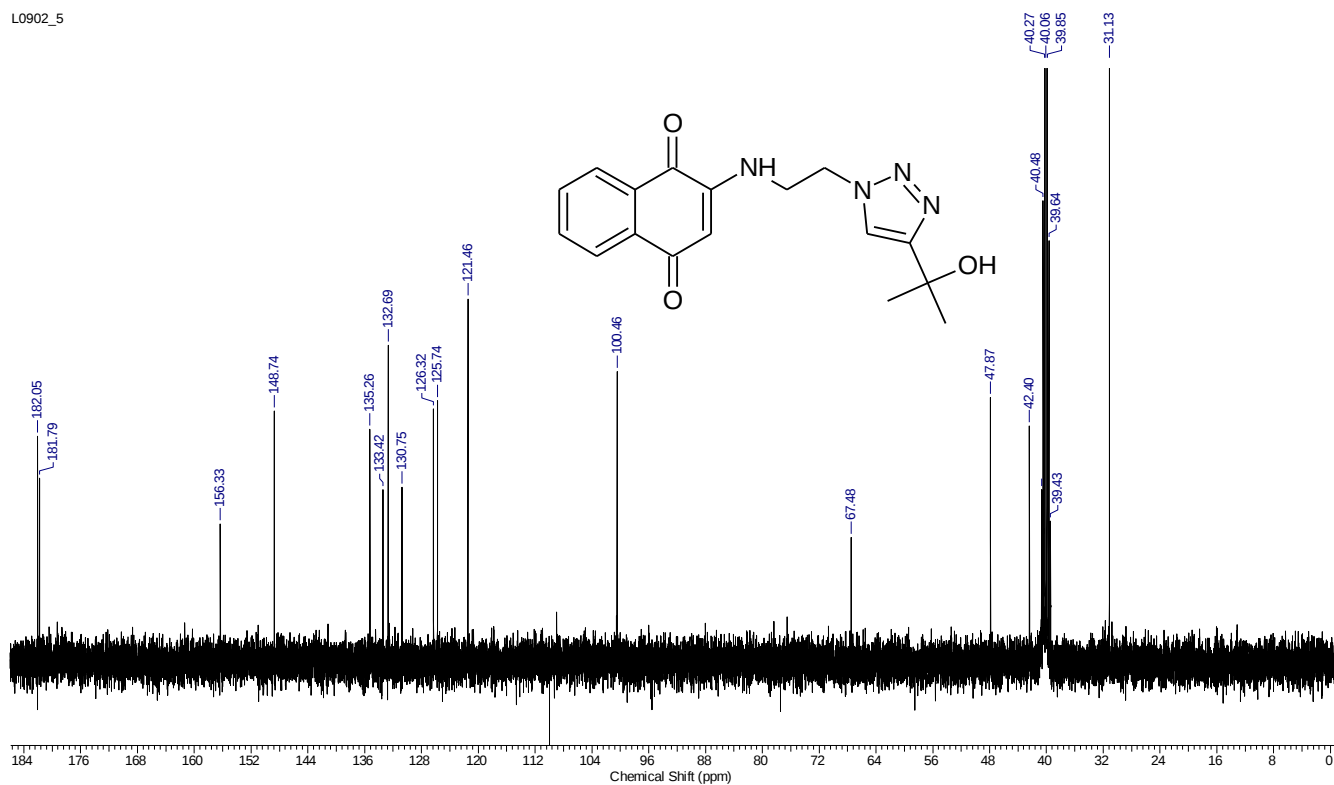


Espectro 105: Espectro de infravermelho de **79f** (KBr, cm^{-1})

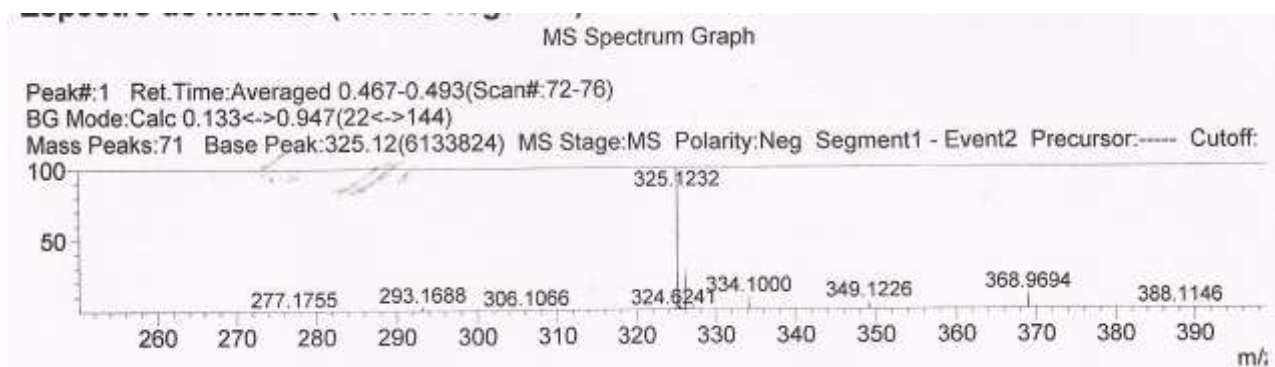


Espectro 106: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **79f**

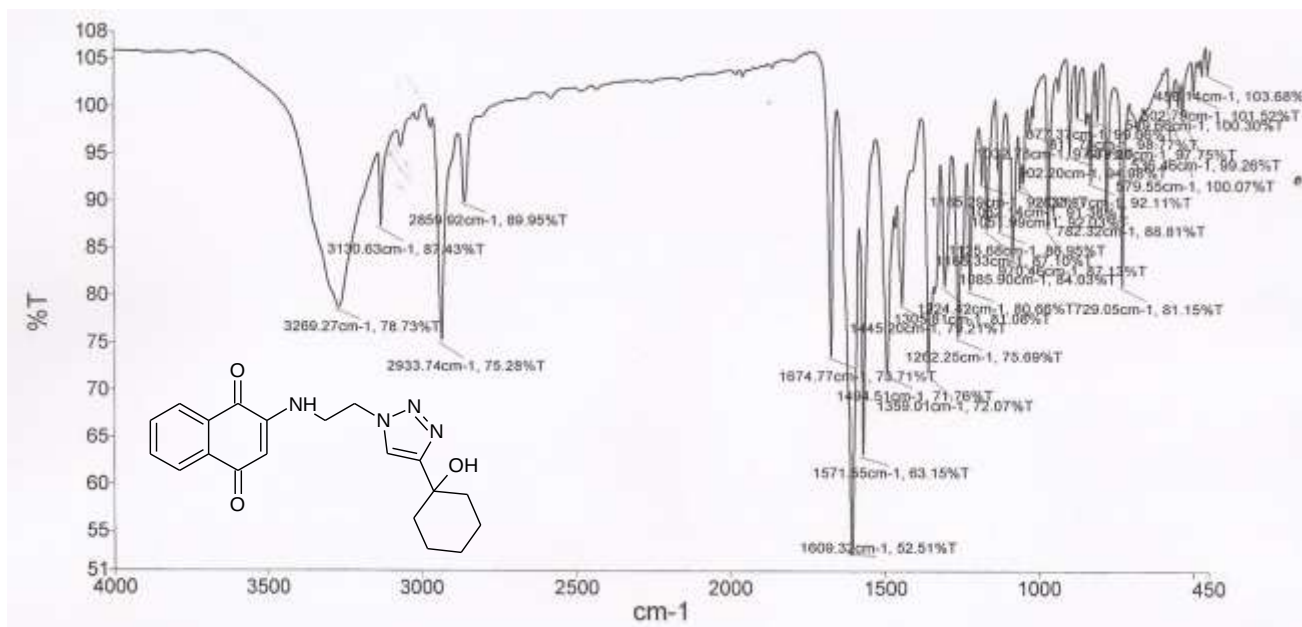
L0902_5



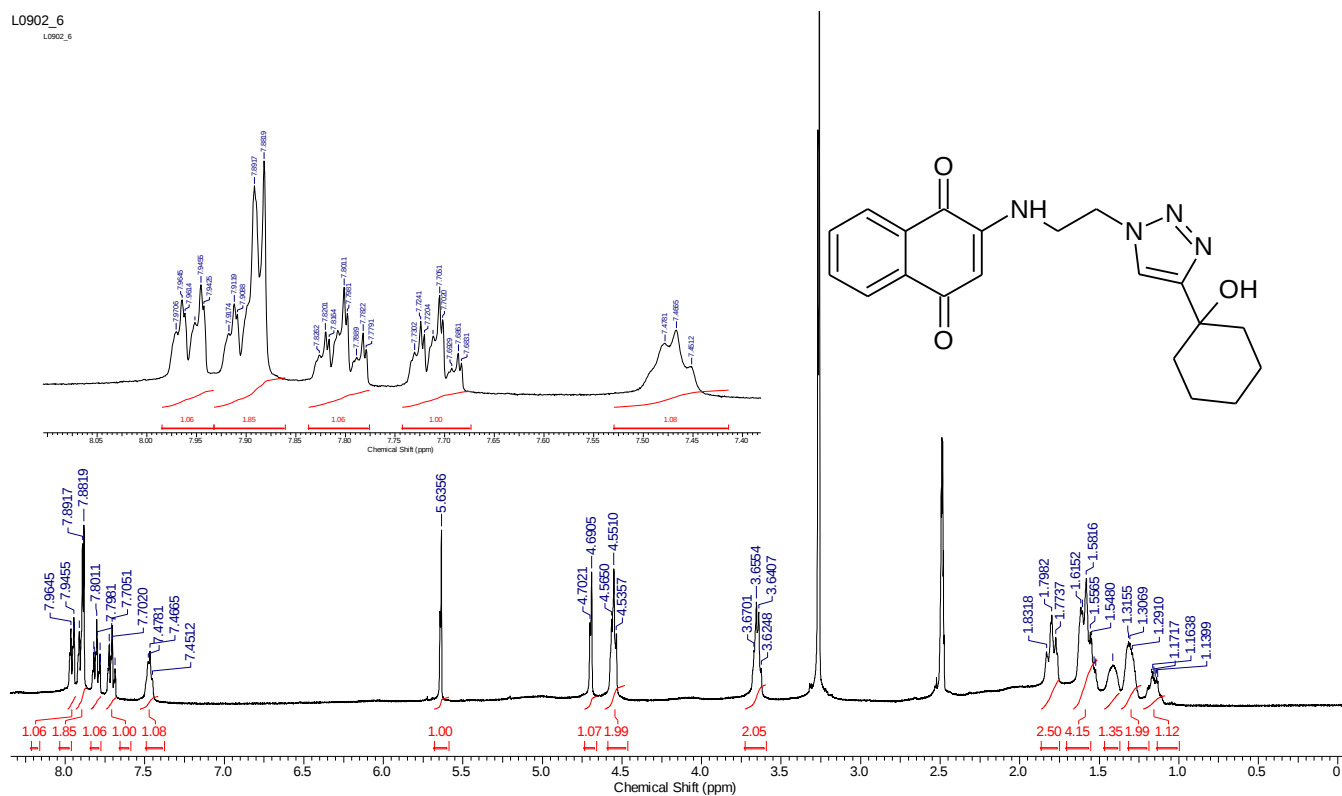
Espectro 107: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **79f**



Espectro 108: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79f**

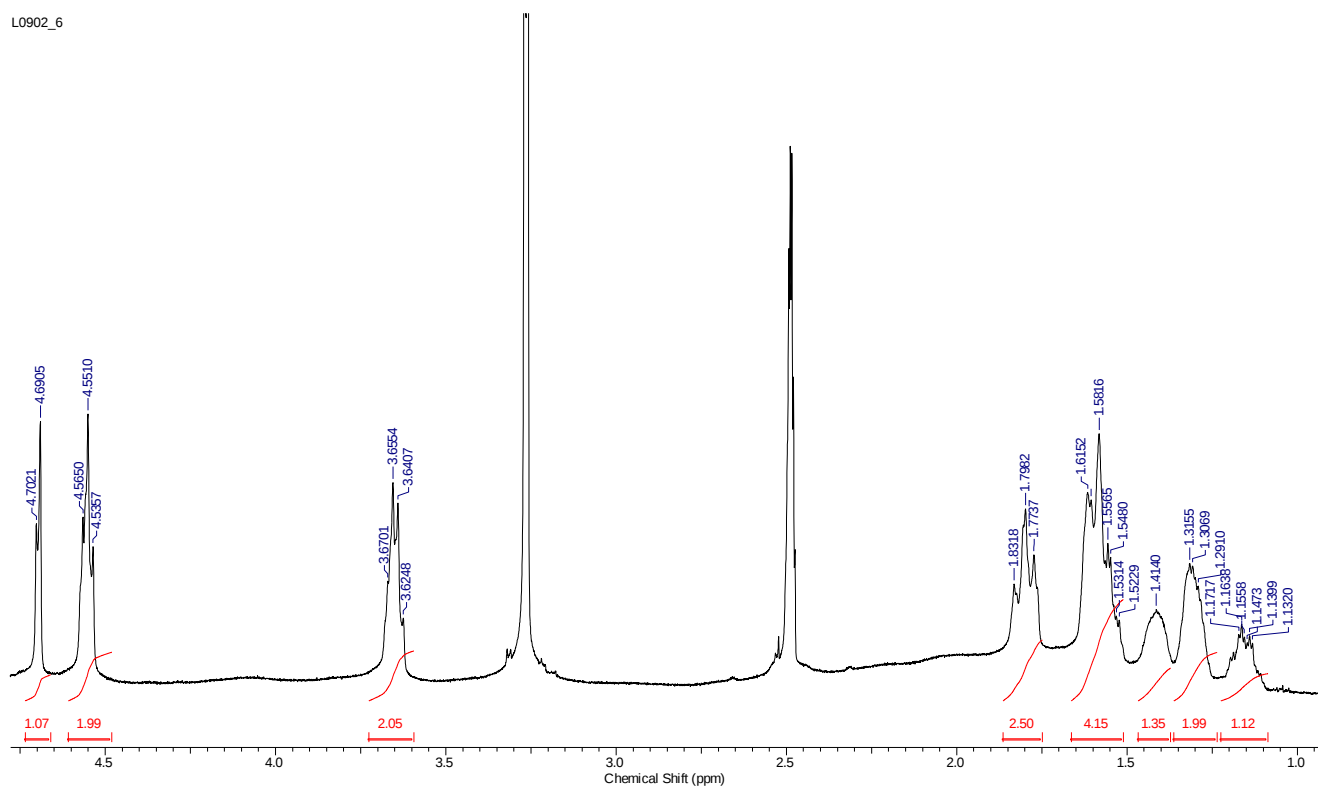


Espectro 109: Espectro de infravermelho de **79g** (KBr, cm⁻¹)



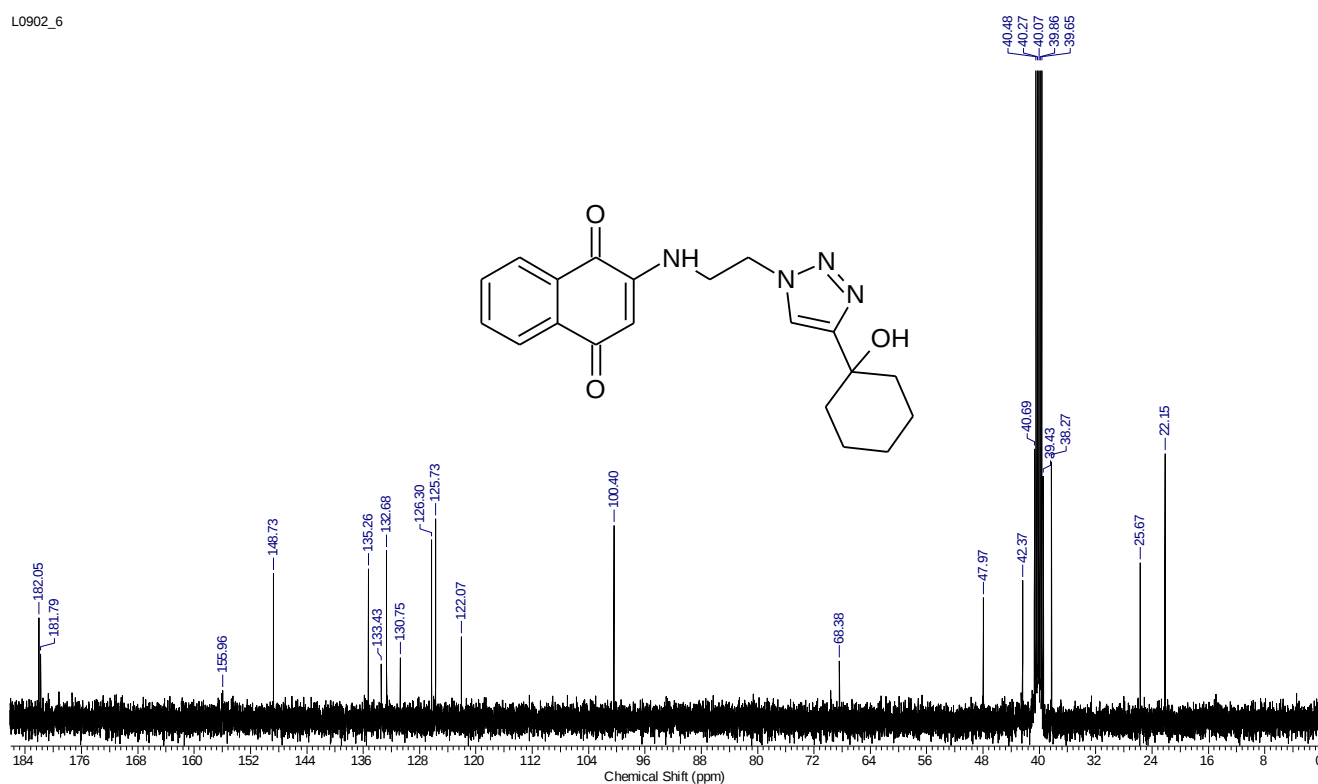
Espectro 110: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **79g**

L0902_6

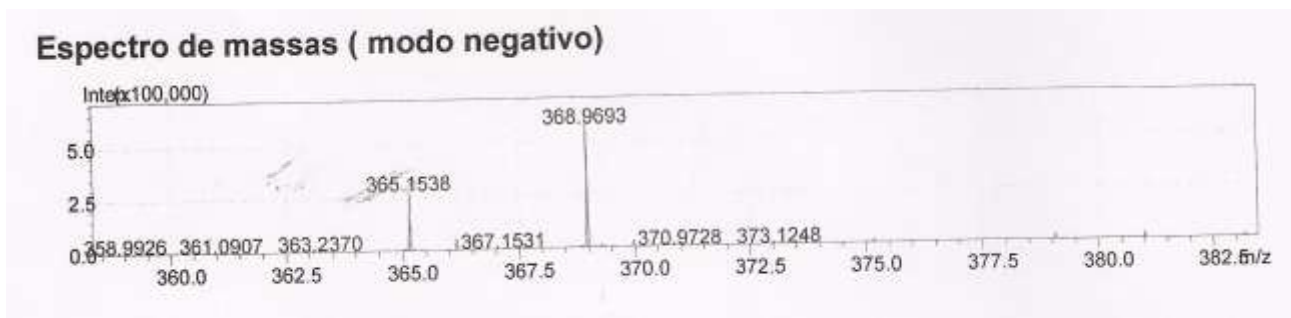


Espectro 111: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **79g**

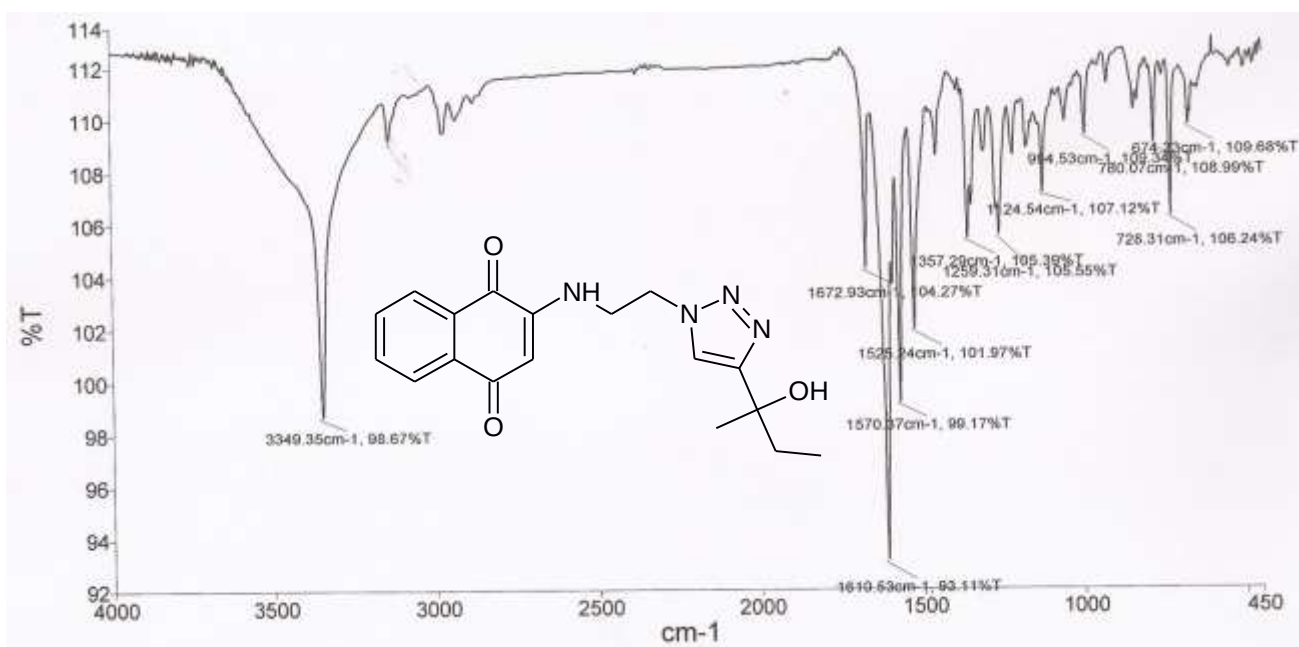
L0902_6



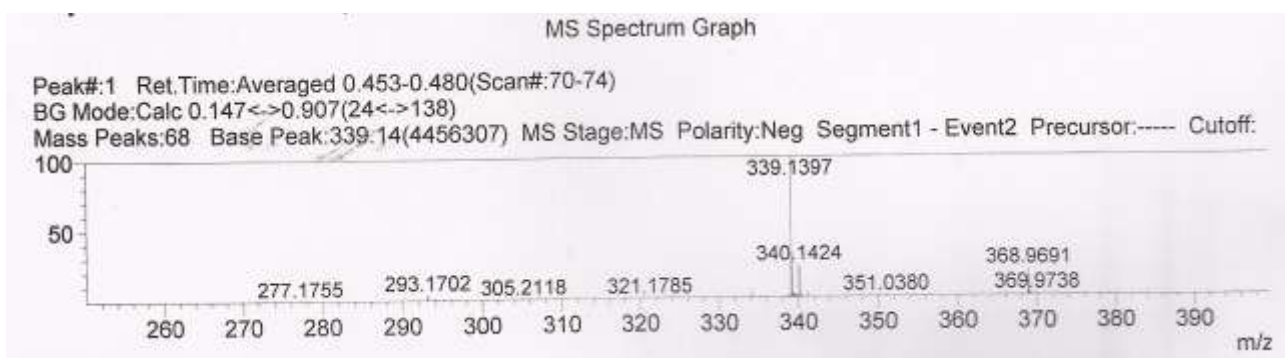
Espectro 112: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **79g**



Espectro 113: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79g**

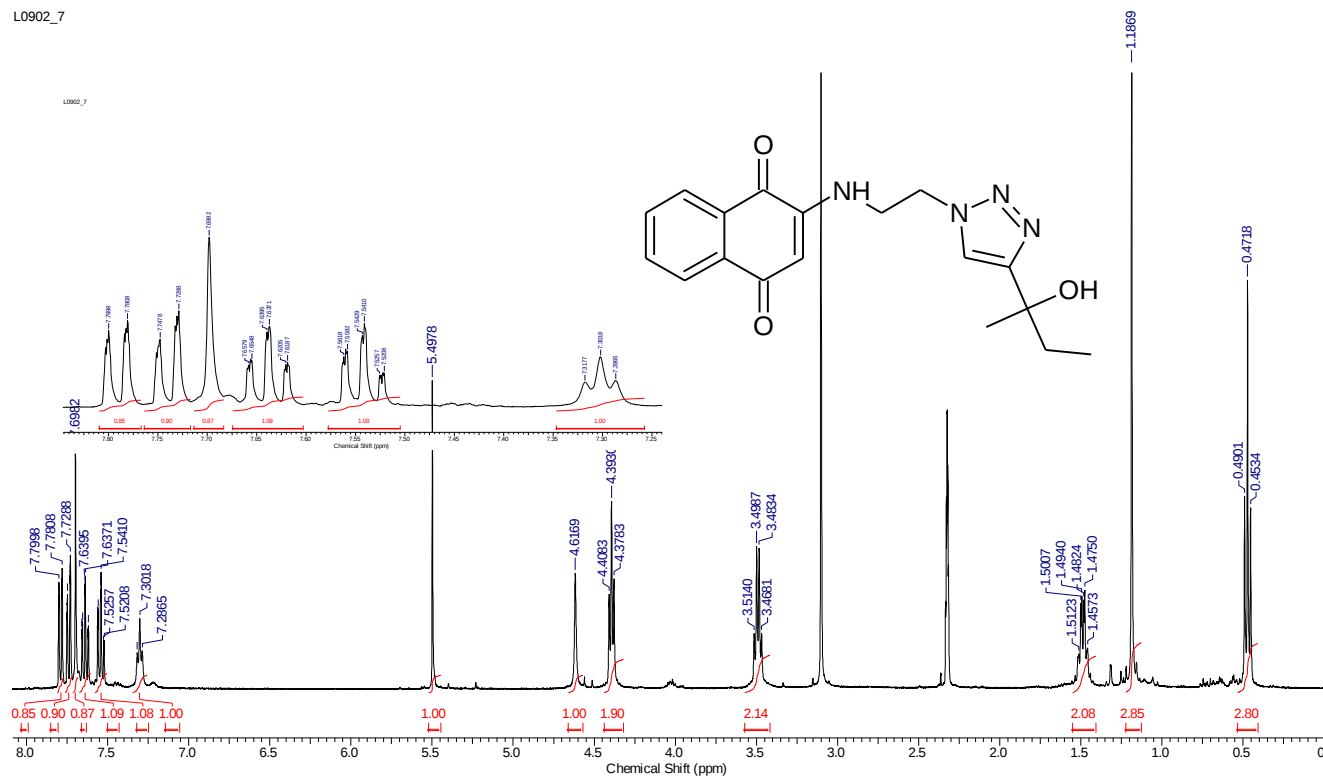


Espectro 114: Espectro de infravermelho de **79h** (KBr, cm⁻¹)



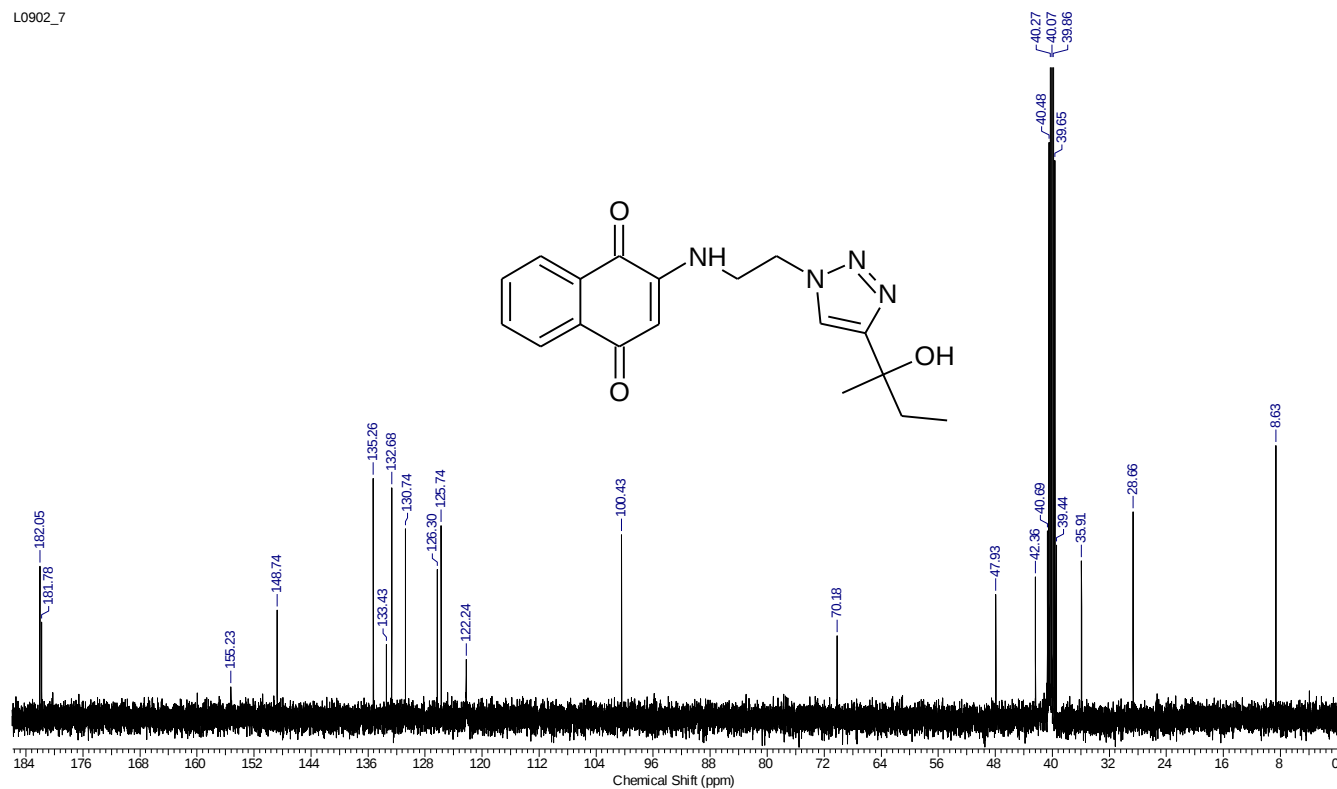
Espectro 115: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79h**

L0902_7

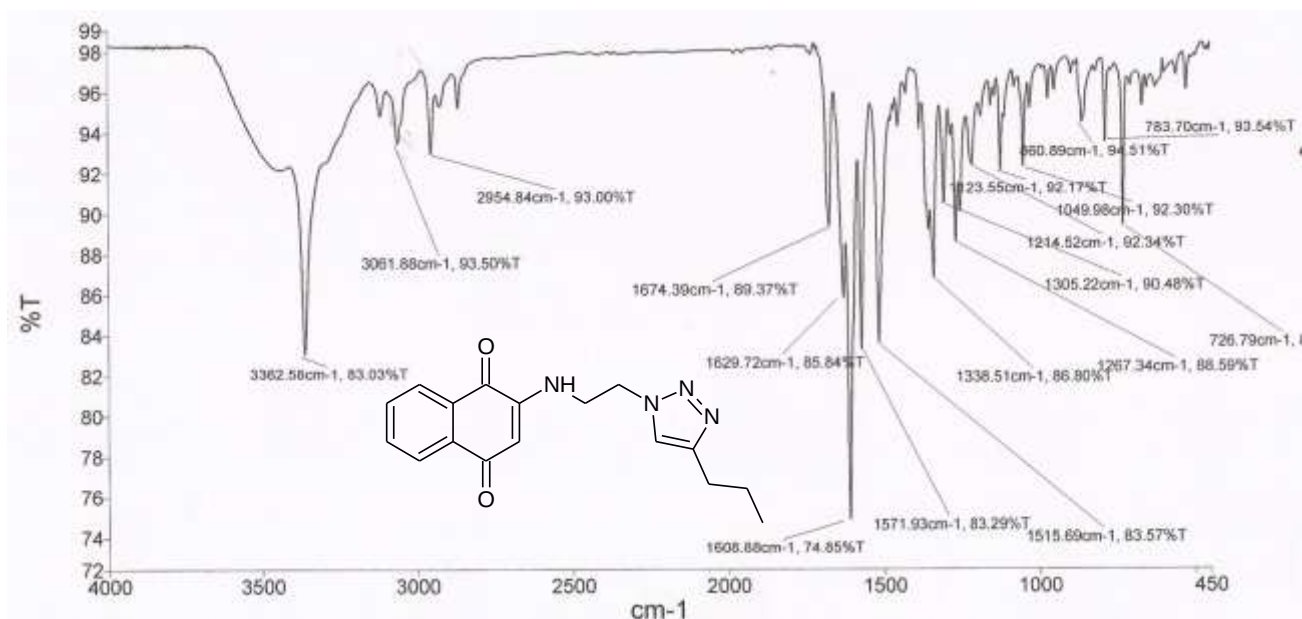


Espectro 116: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de 79h

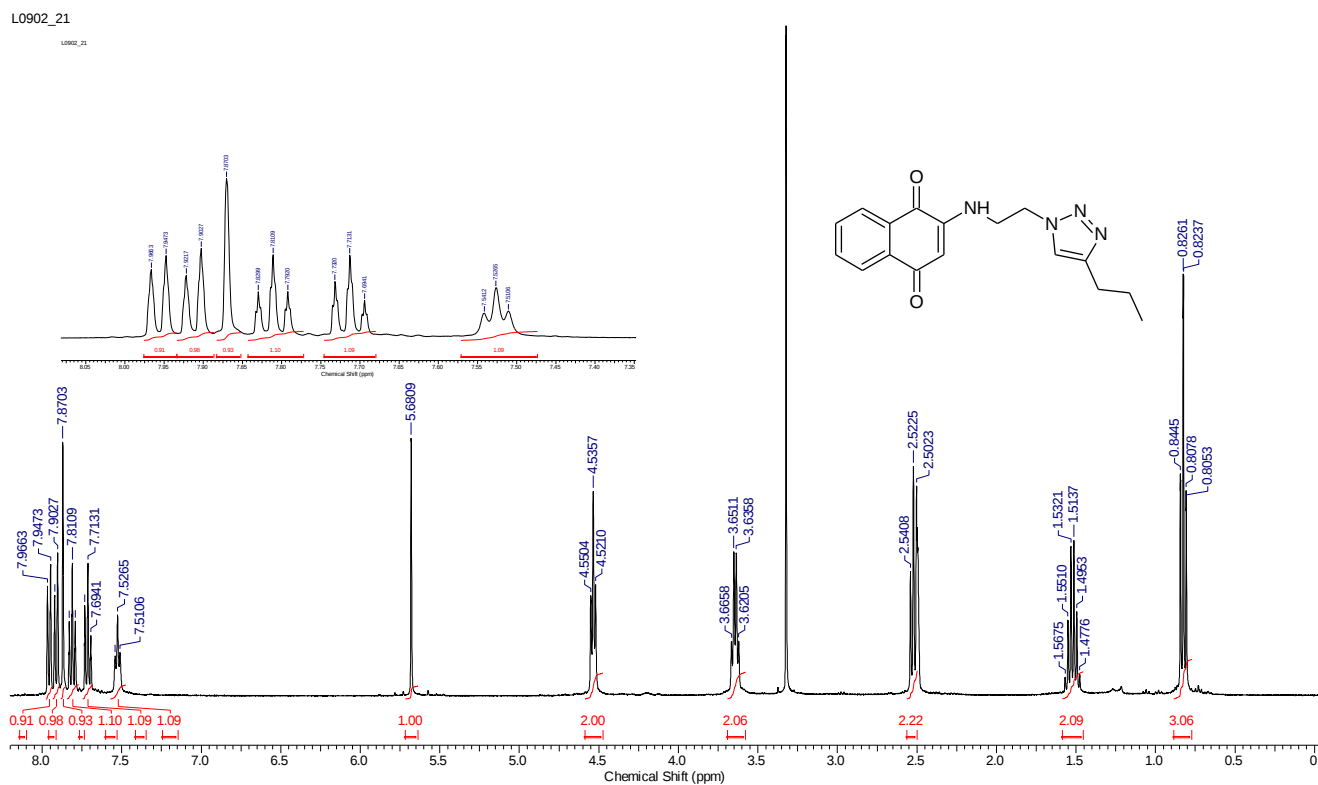
L0902_7



Espectro 117: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de 79h

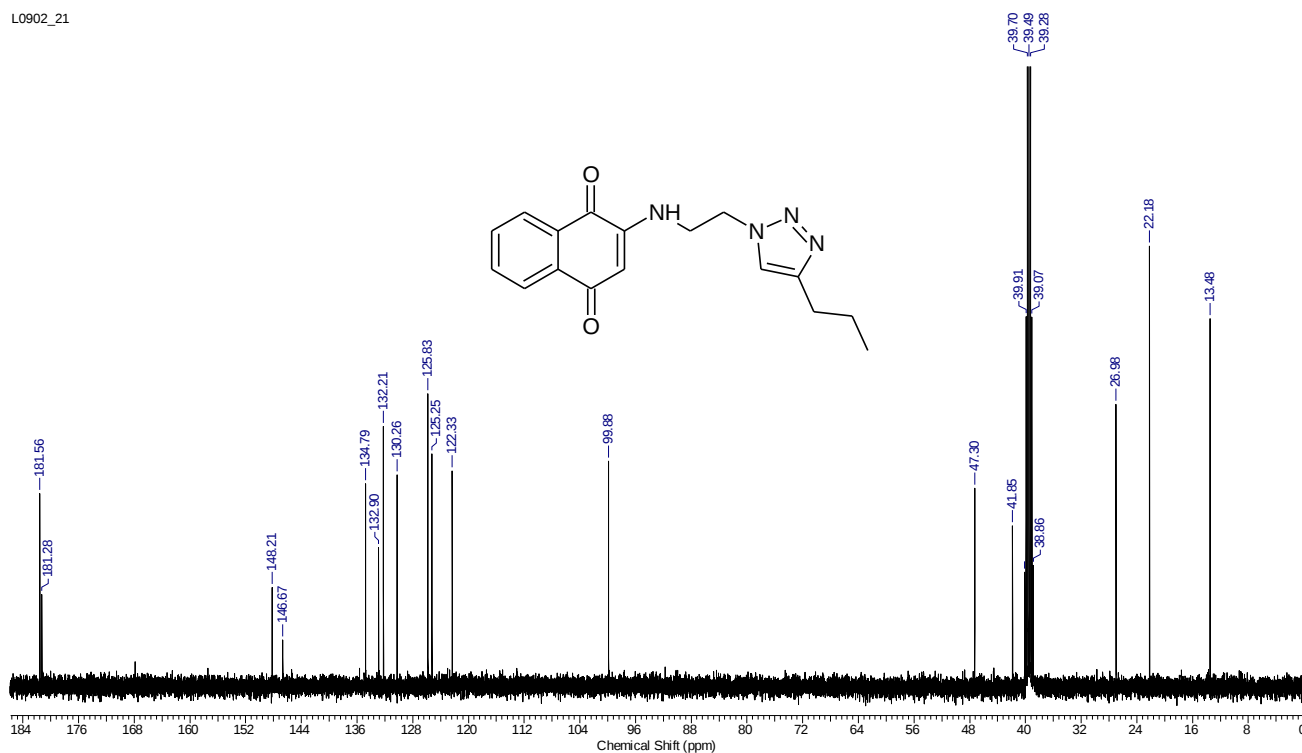


Espectro 118: Espectro de infravermelho de **79i** (KBr, cm⁻¹)

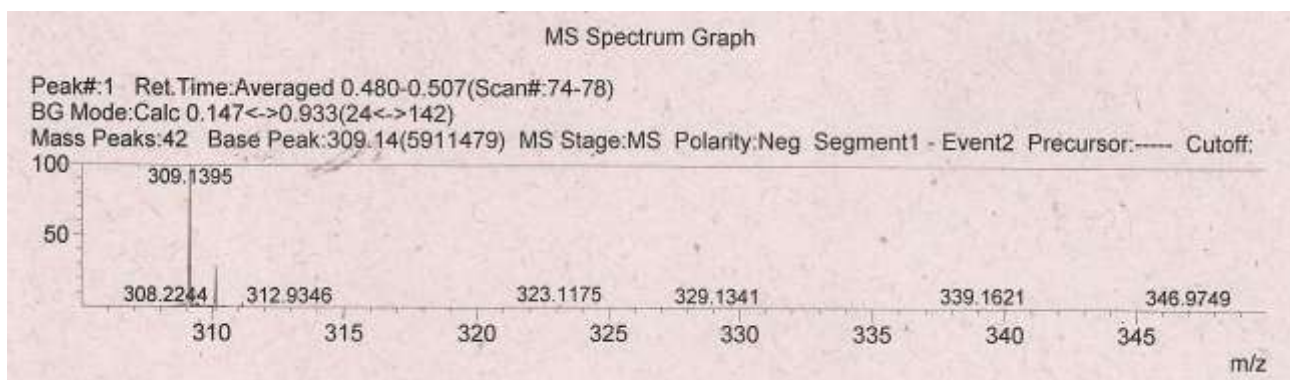


Espectro 119: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-d₆, 400 MHz) de **79i**

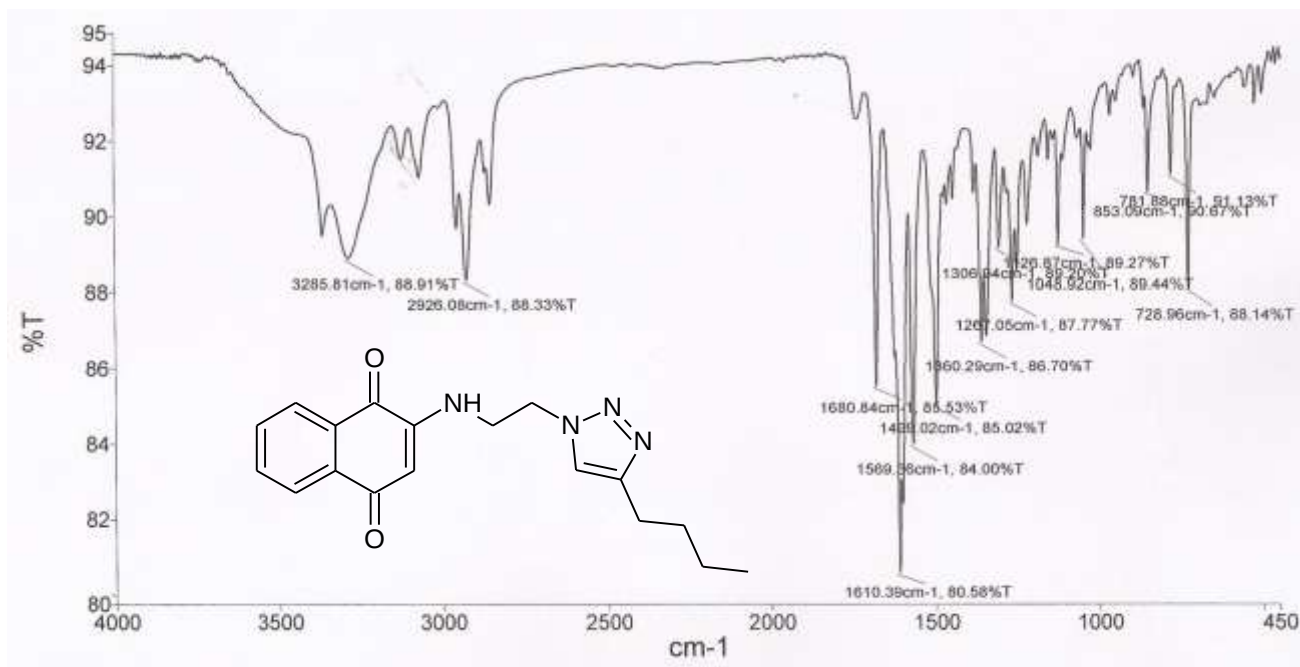
L0902_21



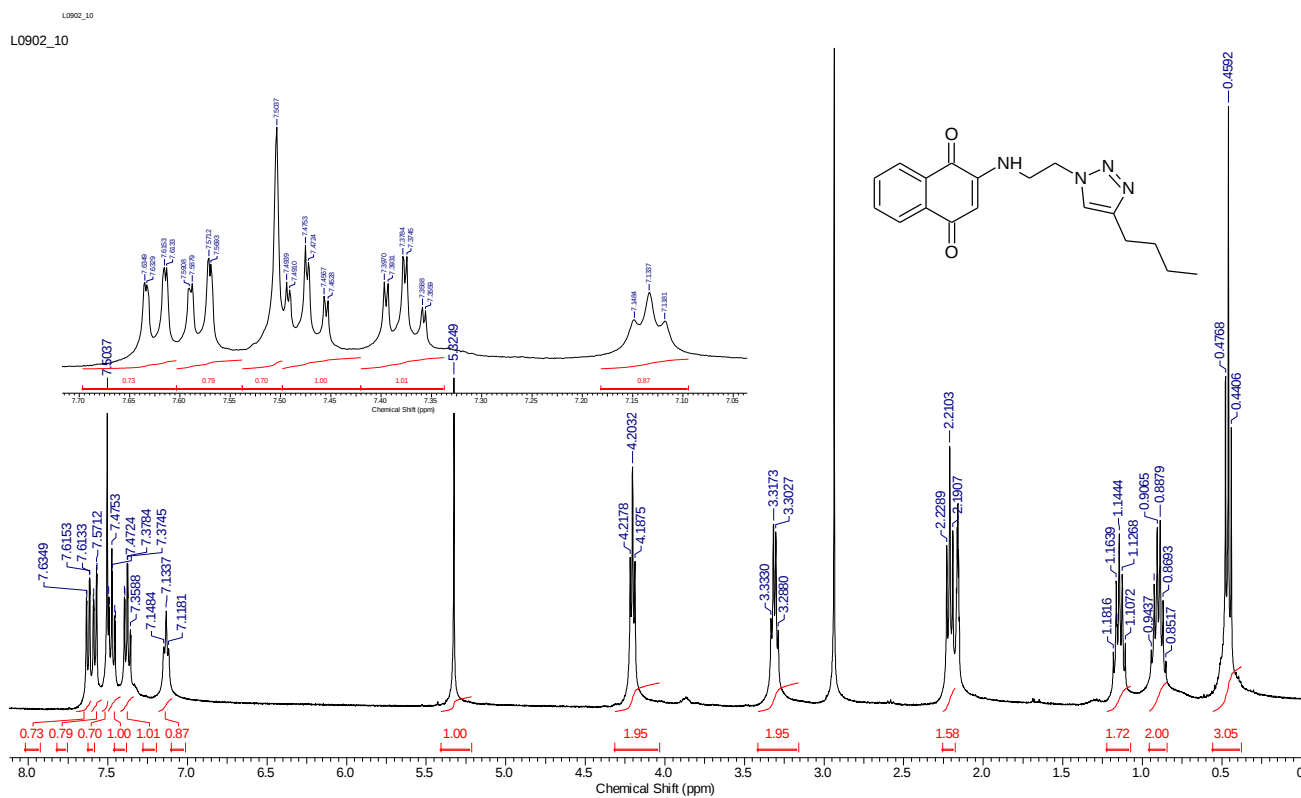
Espectro 120: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **79i**



Espectro 121: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79i**

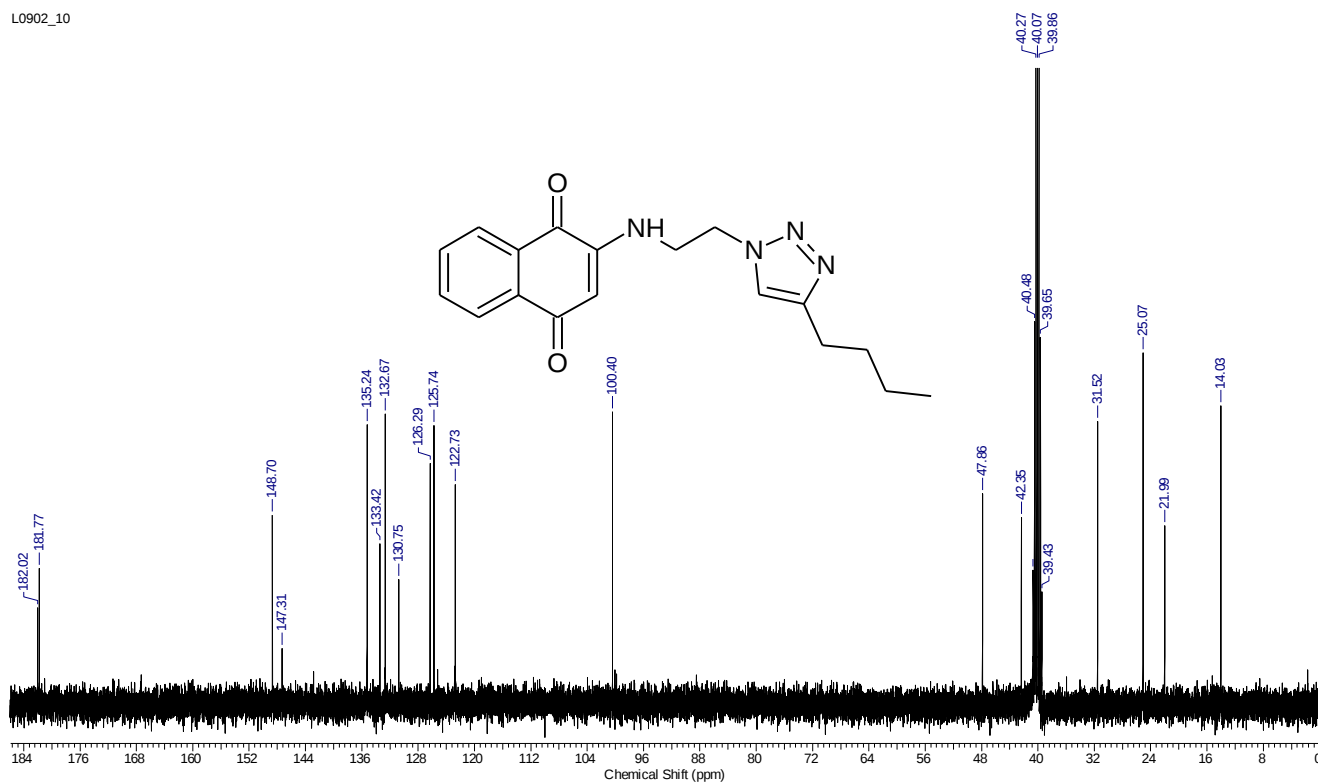


Espectro 122: Espectro de infravermelho de **79j** (KBr, cm^{-1})

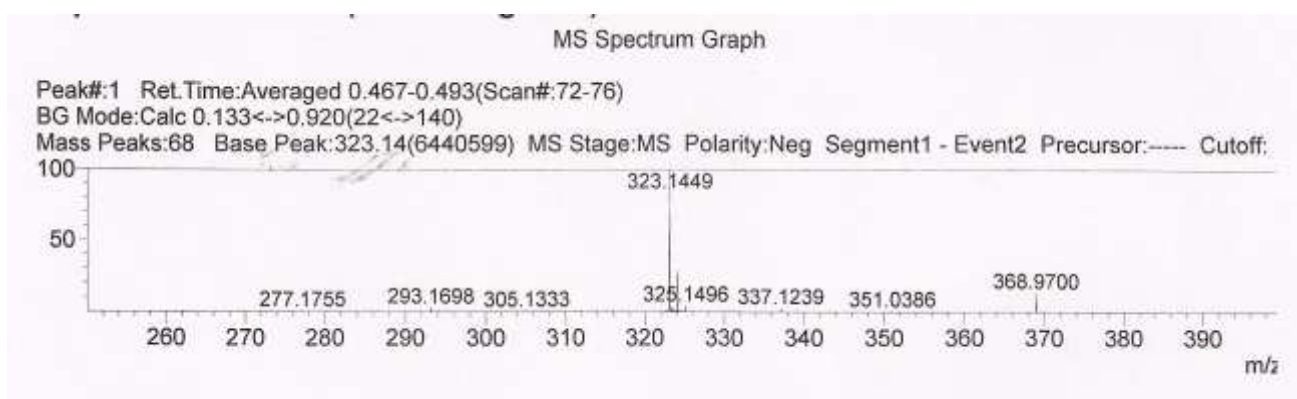


Espectro 123: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **79j**

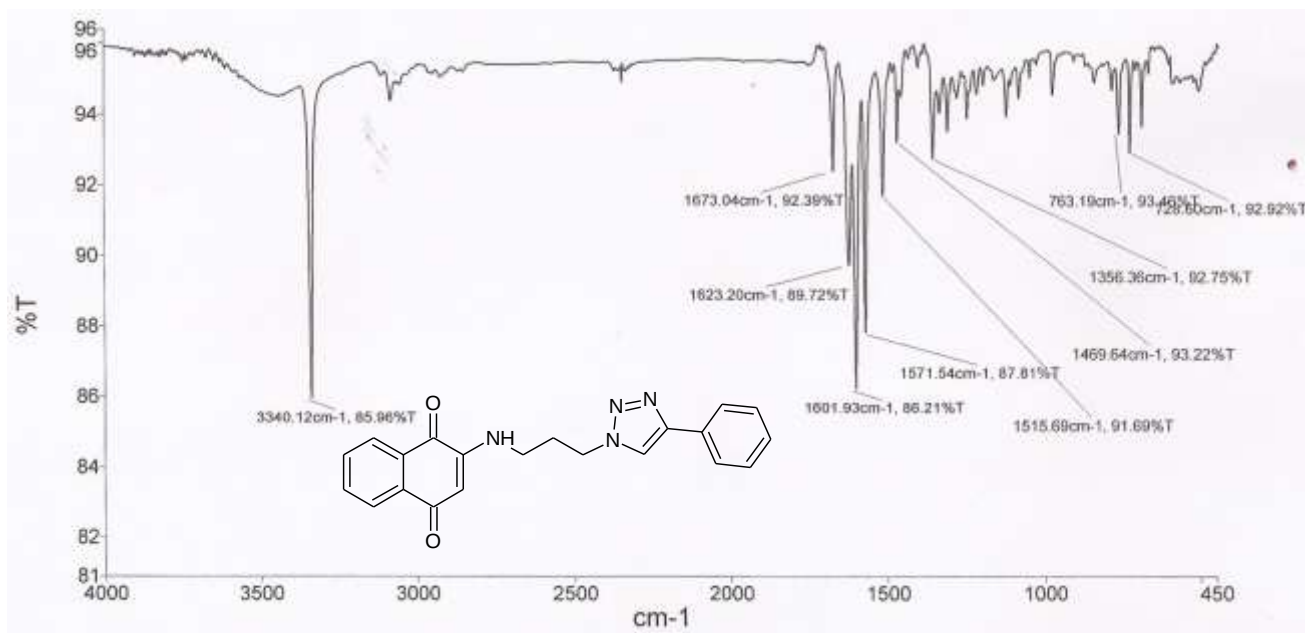
L0902_10



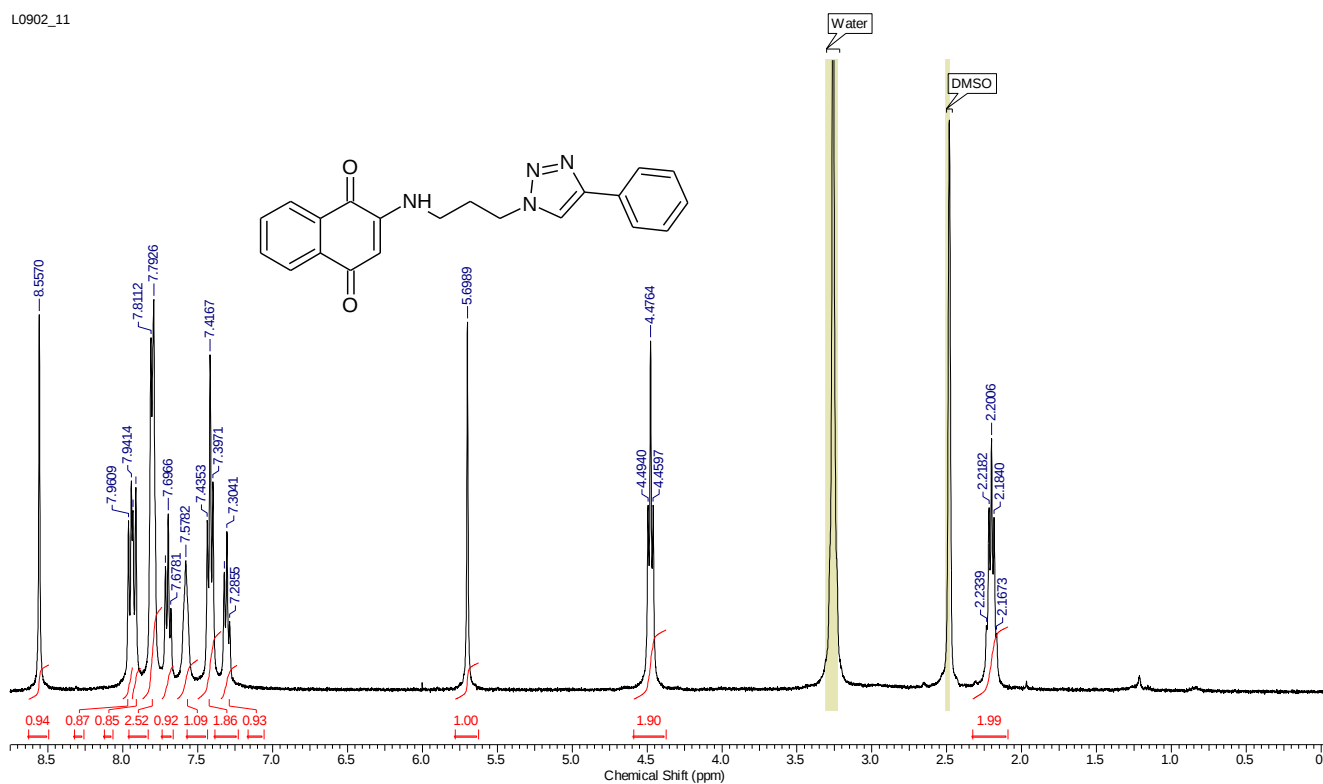
Espectro 124: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **79j**



Espectro 125: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **79j**

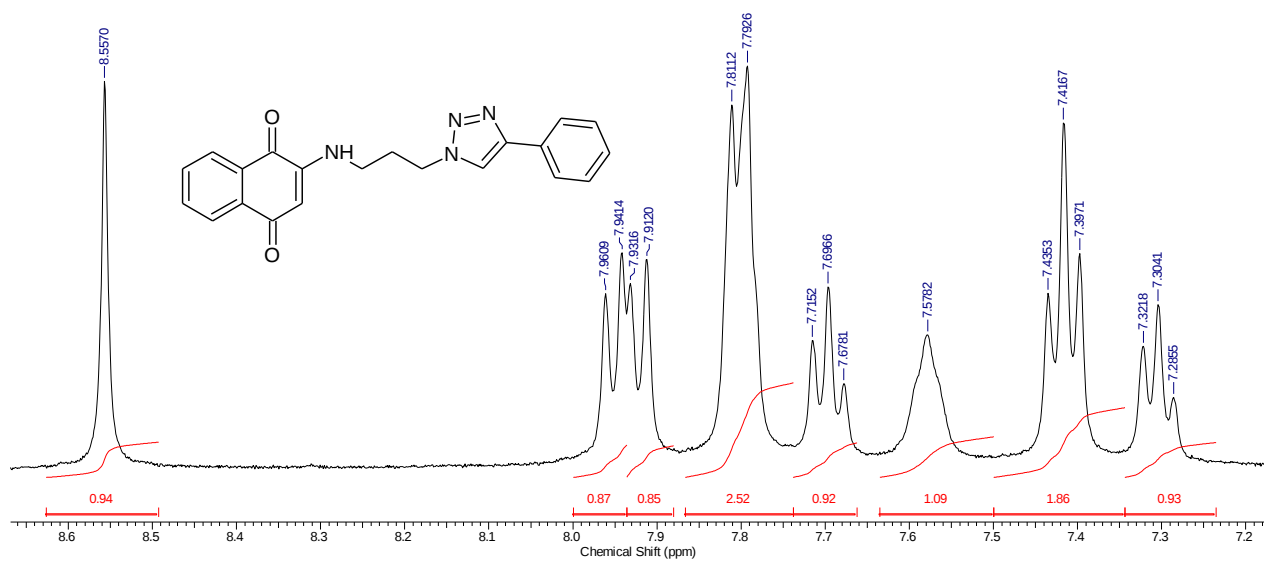


Espectro 126: Espectro de infravermelho de **80a** (KBr, cm⁻¹)



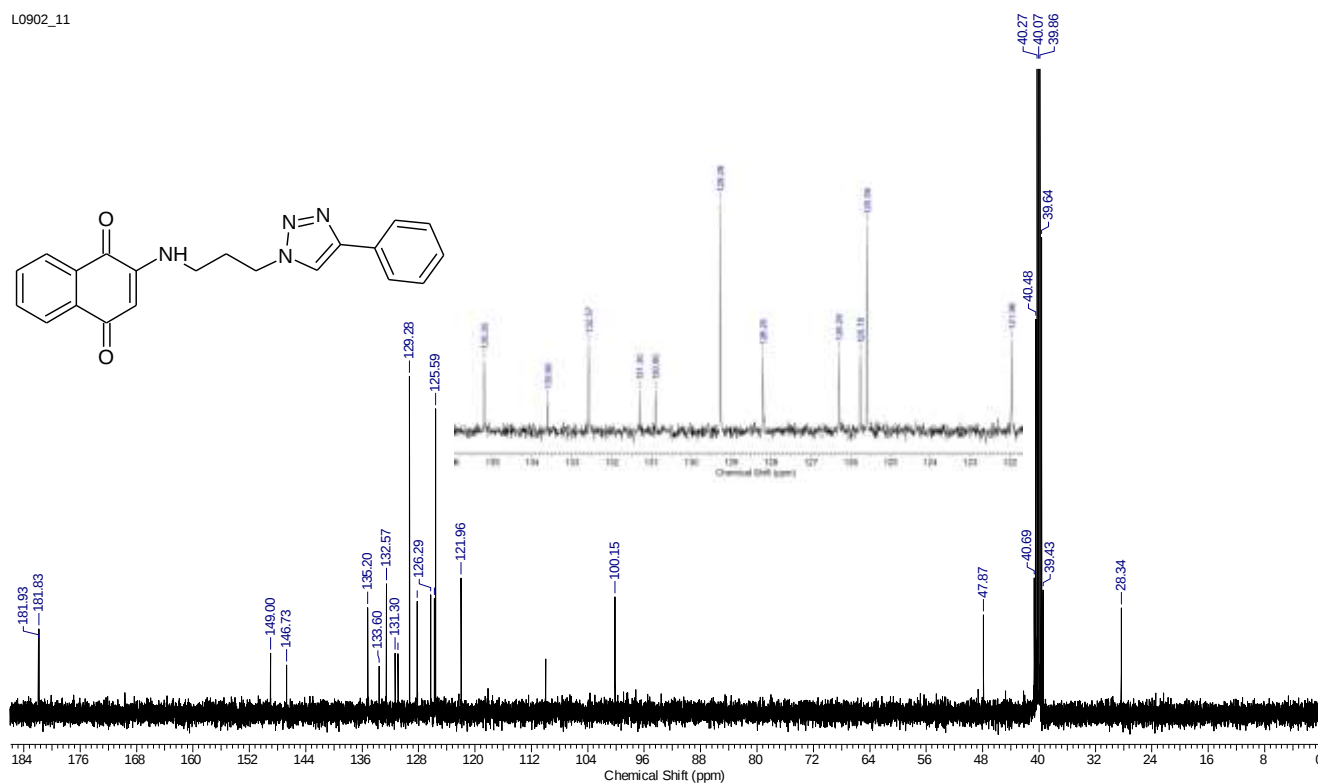
Espectro 127: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **80a**

L0902_11

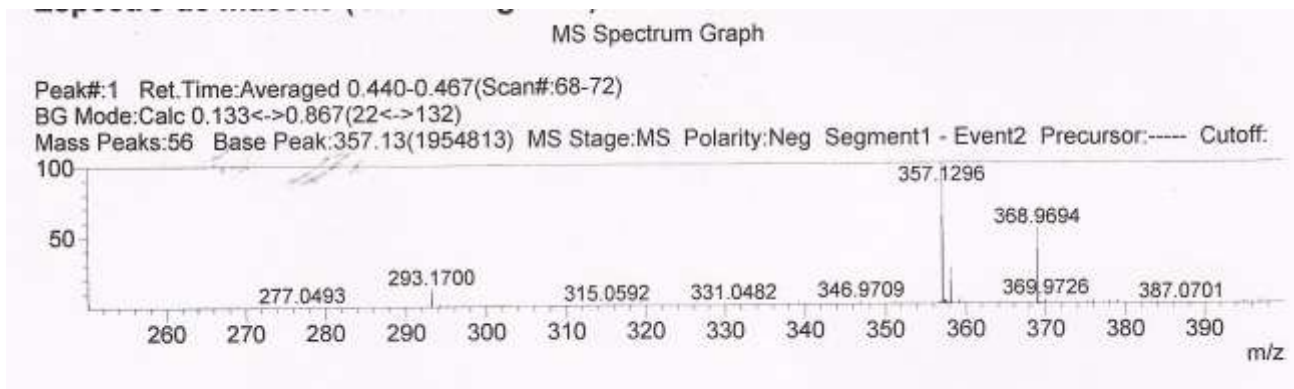


Espectro 128: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de 80a

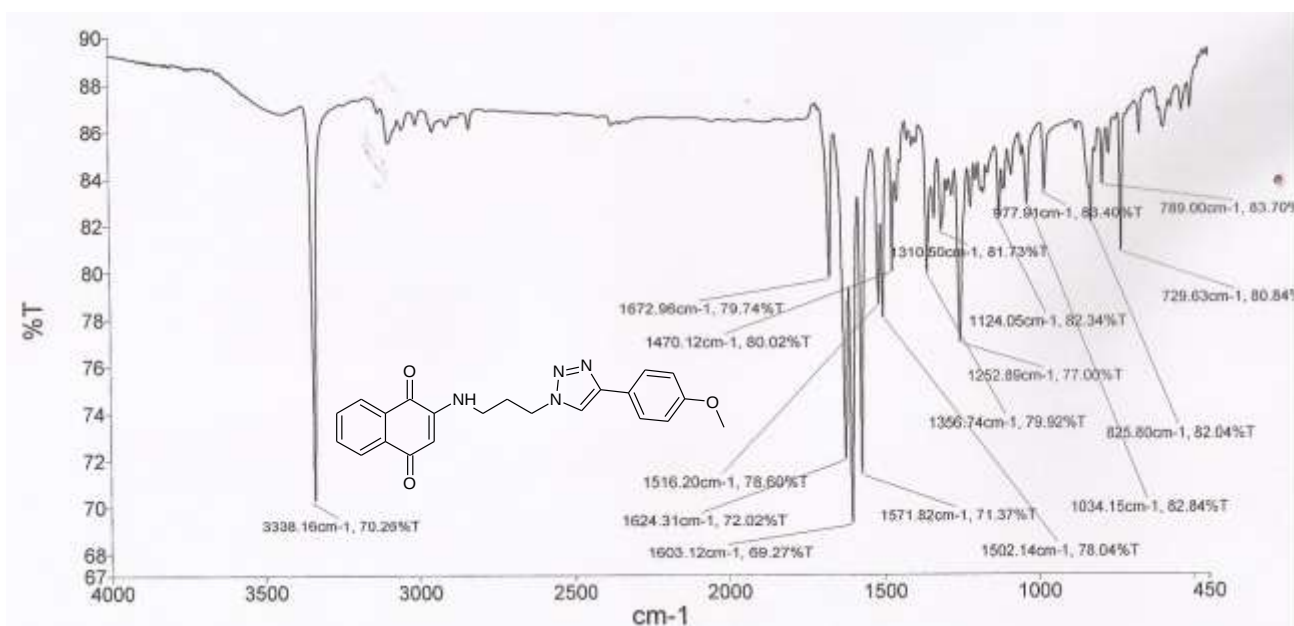
L0902_11



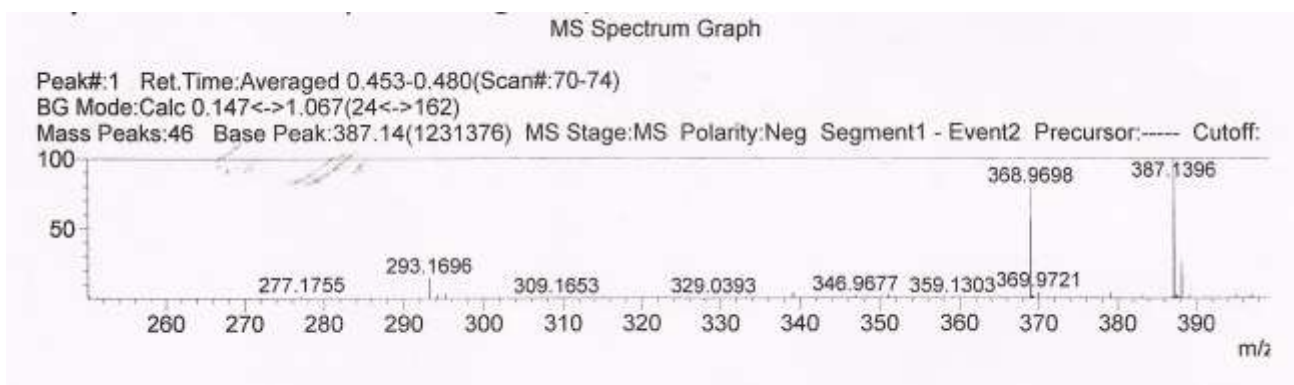
Espectro 129: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de 80a



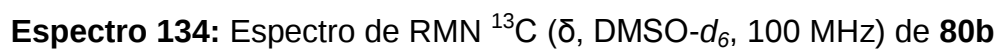
Espectro 130: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80a**

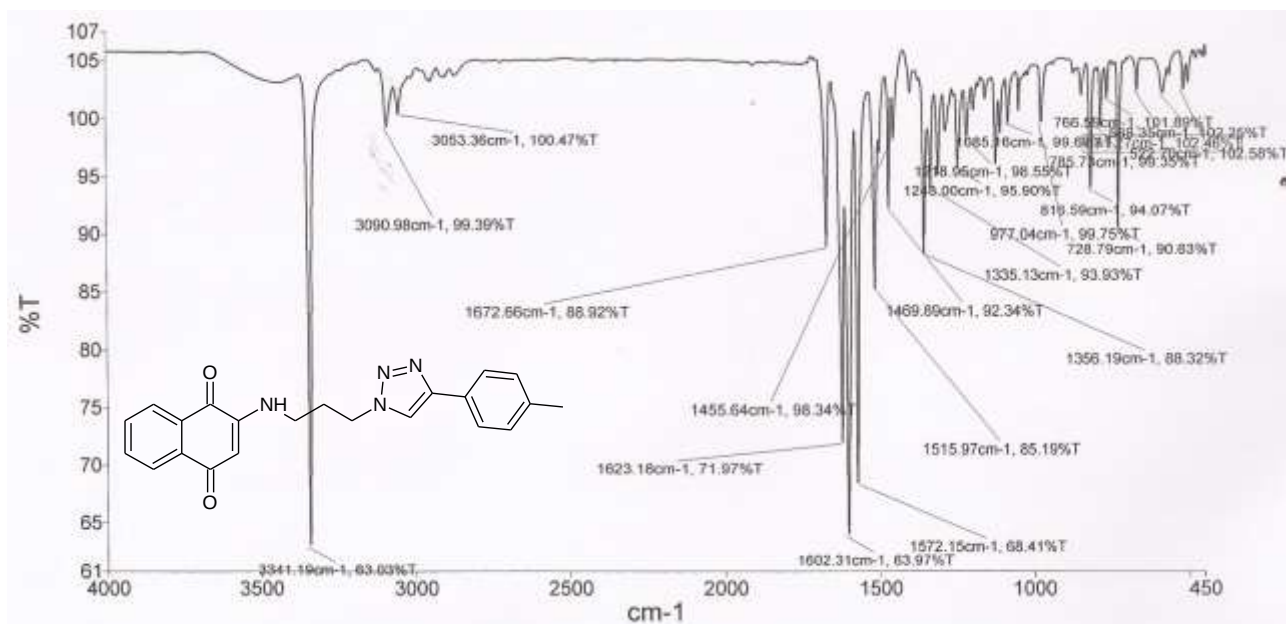


Espectro 131: Espectro de infravermelho de **80b** (KBr, cm⁻¹)

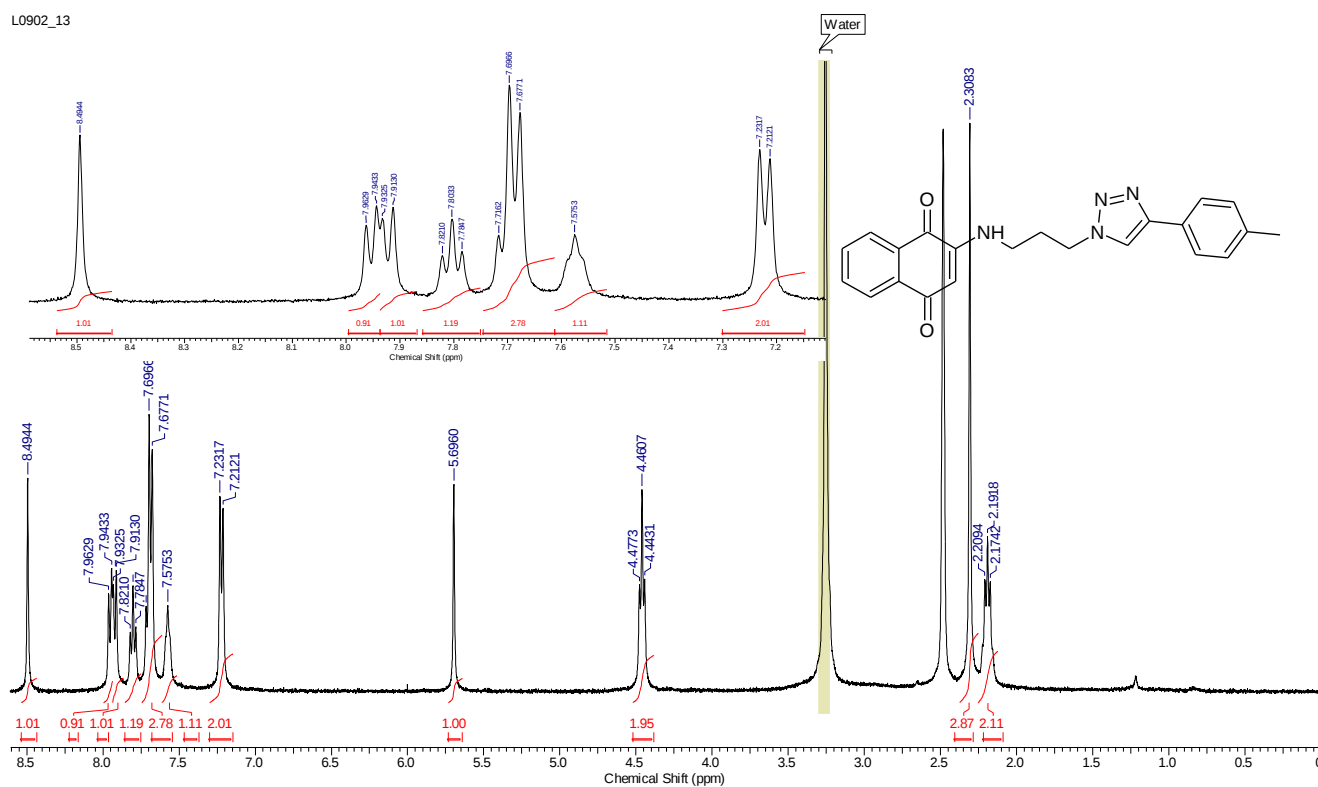


Espectro 132: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80b**



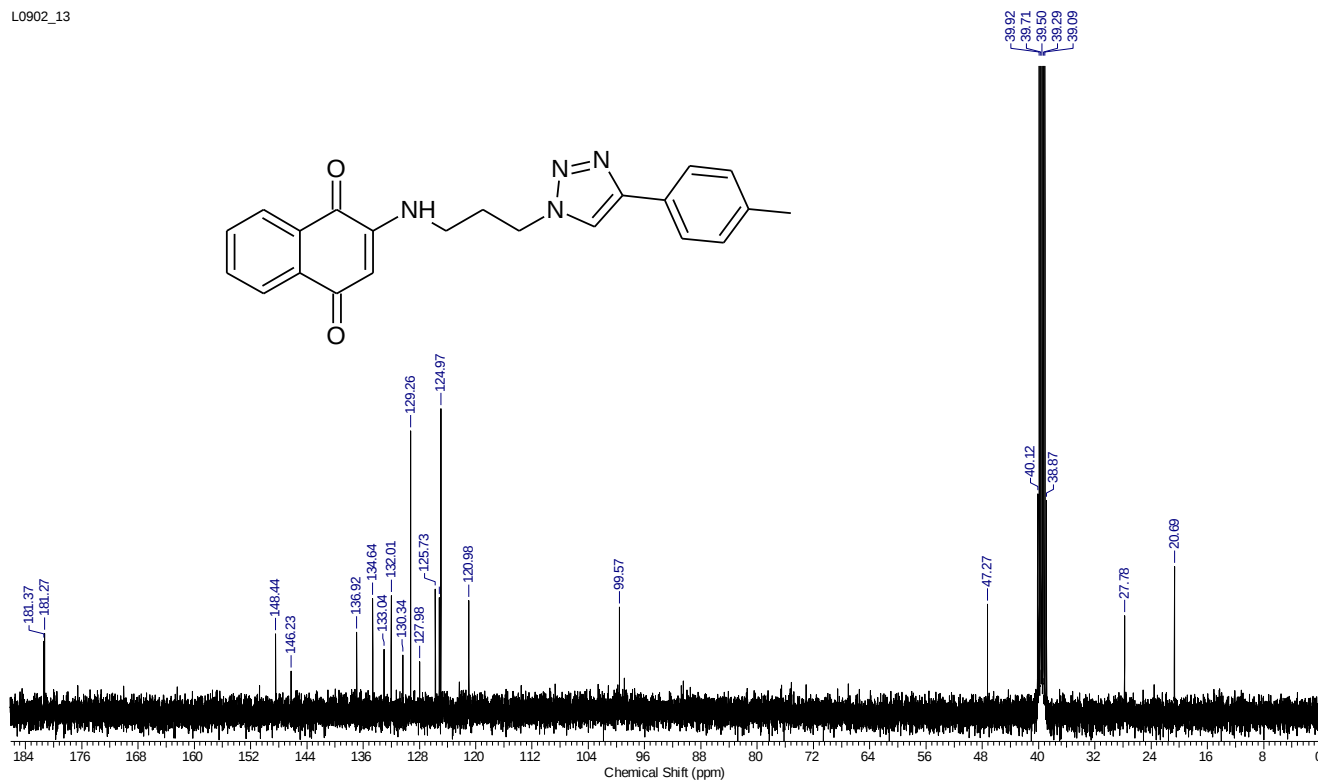


Espectro 135: Espectro de infravermelho de **80c** (KBr, cm^{-1})

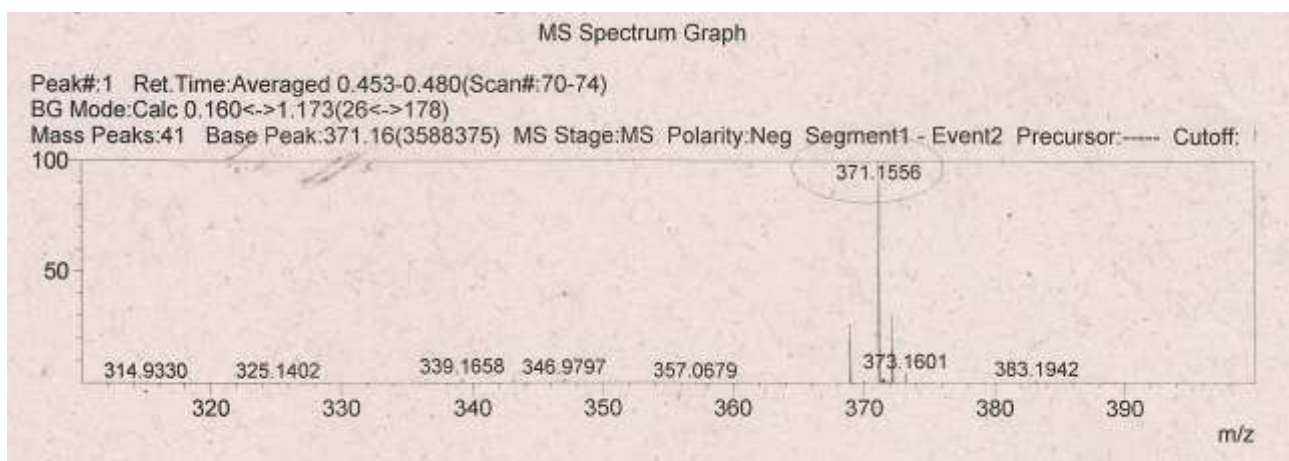


Espectro 136: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **80c**

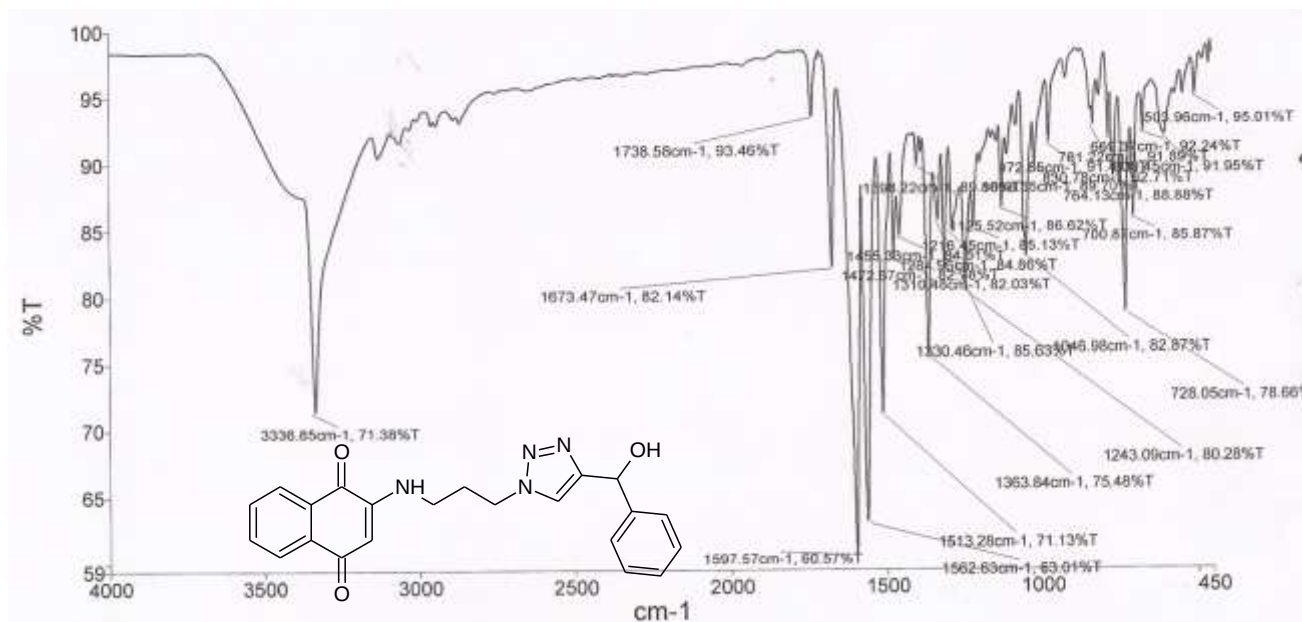
L0902_13



Espectro 137: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **80c**

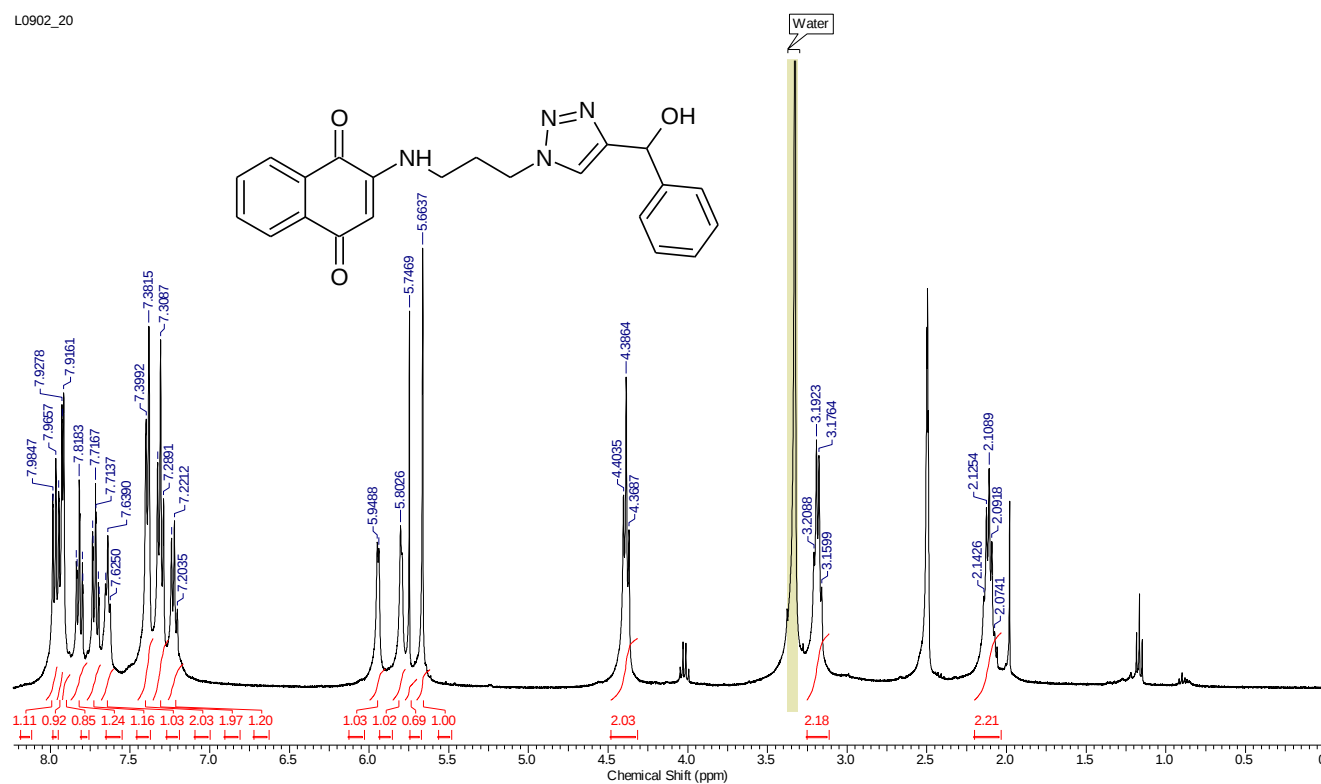


Espectro 138: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80c**



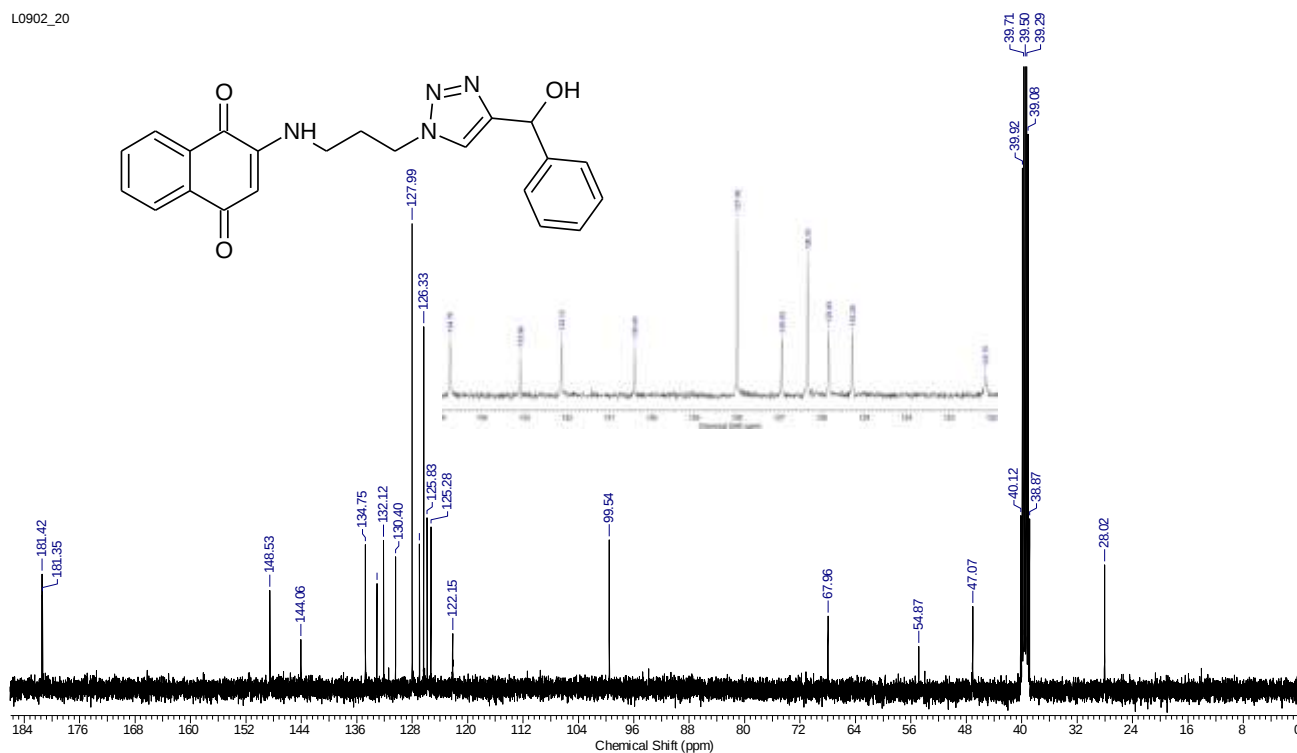
Espectro 139: Espectro de infravermelho de **80d** (KBr, cm⁻¹)

L0902_20

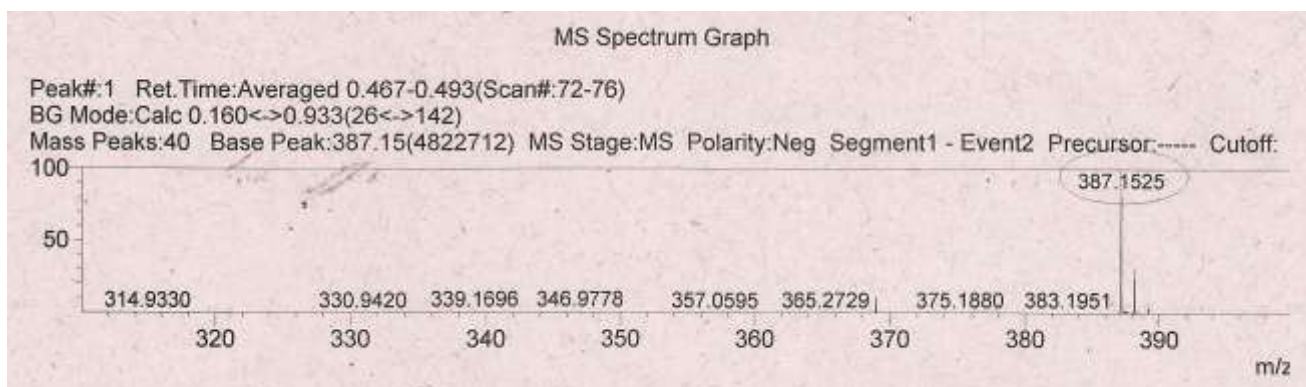


Espectro 140: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **80d**

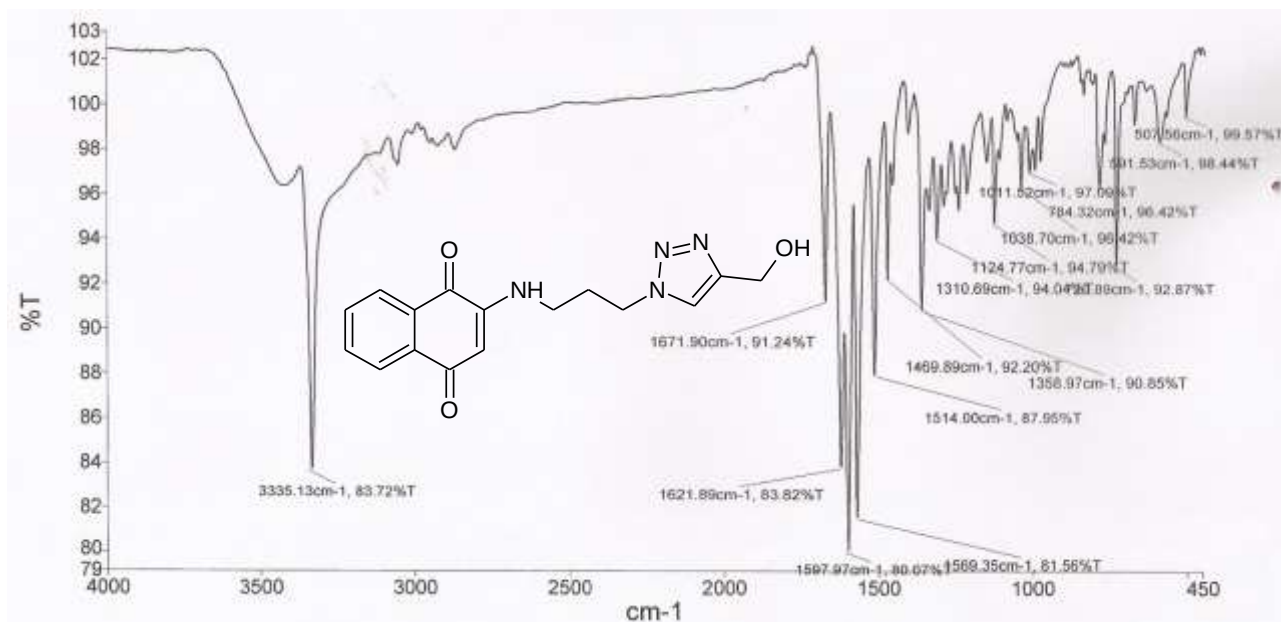
L0902_20



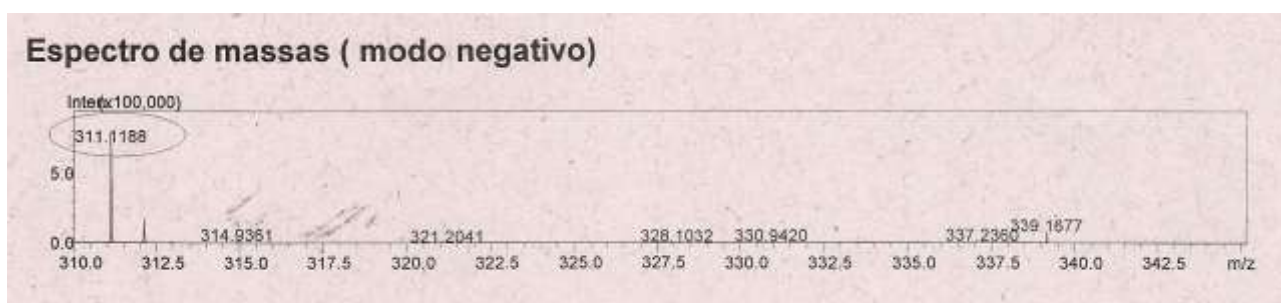
Espectro 141: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **80d**



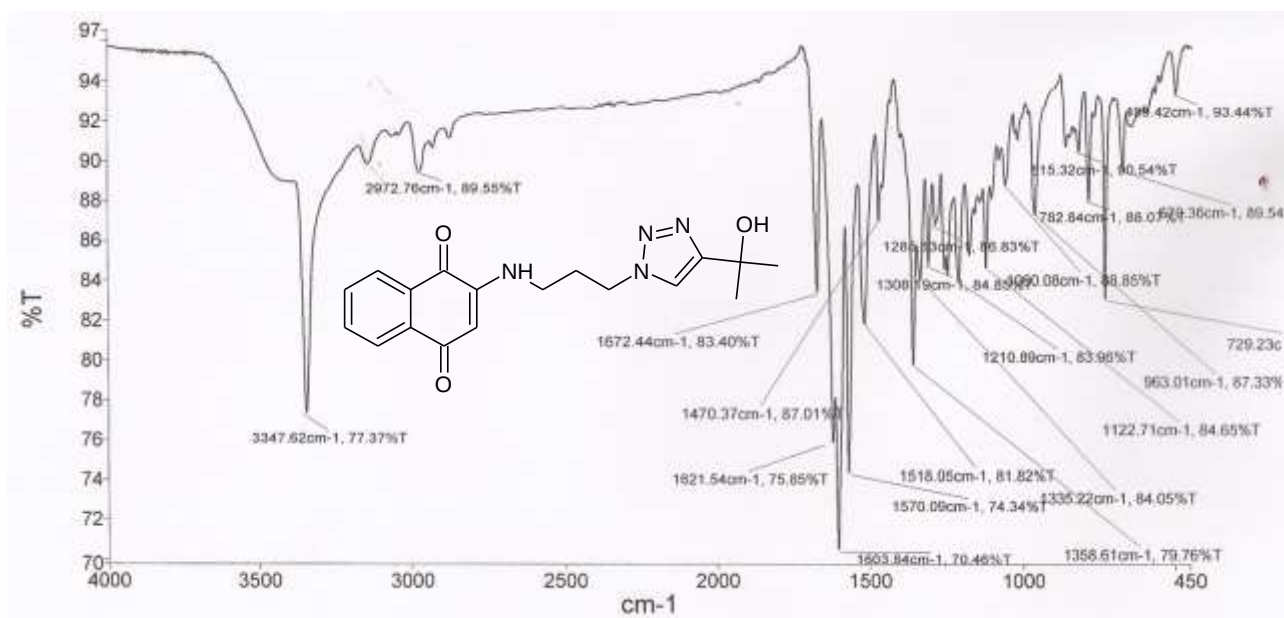
Espectro 142: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80d**



Espectro 143: Espectro de infravermelho de **80e** (KBr, cm⁻¹)

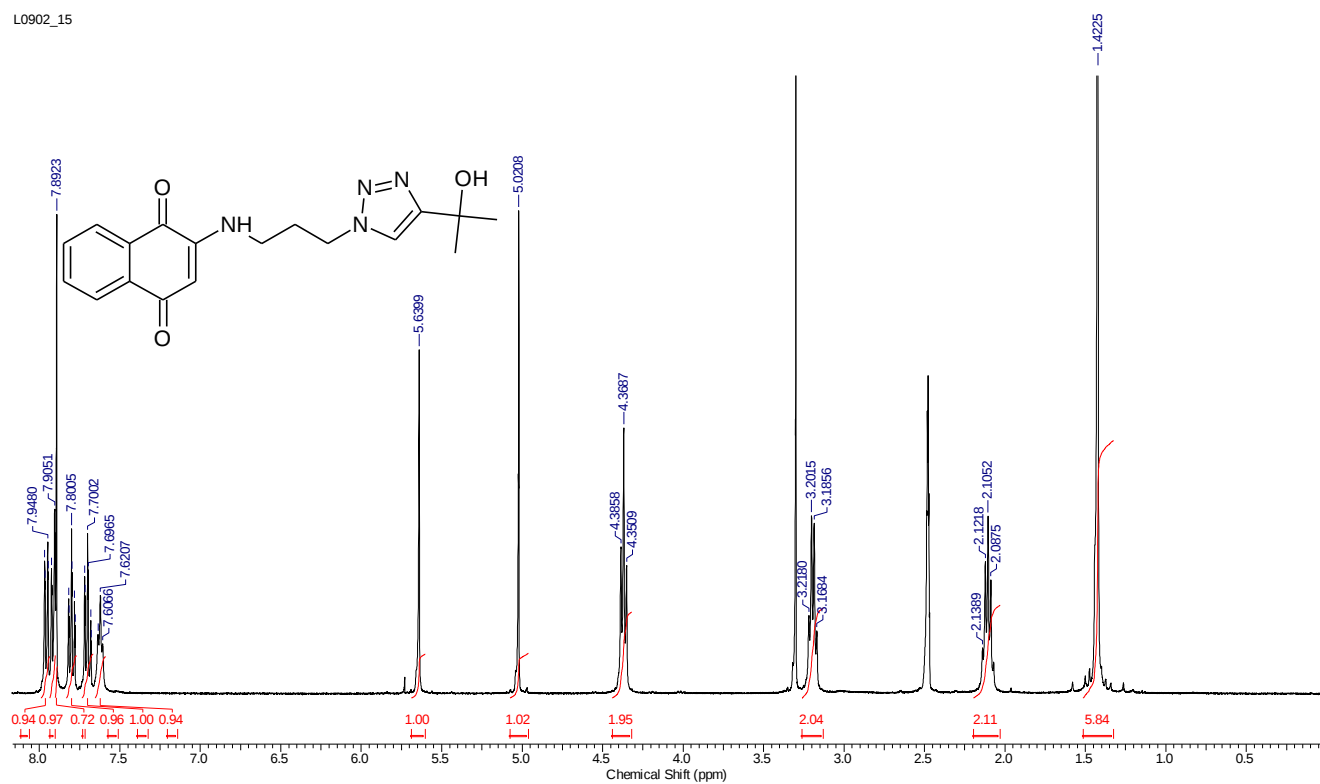


Espectro 144: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80e**

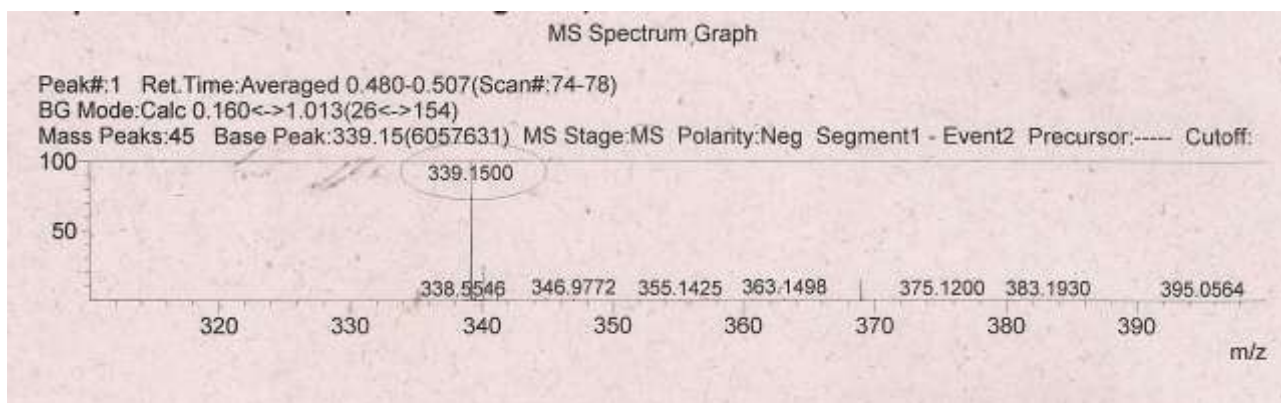


Espectro 145: Espectro de infravermelho de **80f** (KBr, cm^{-1})

L0902_15

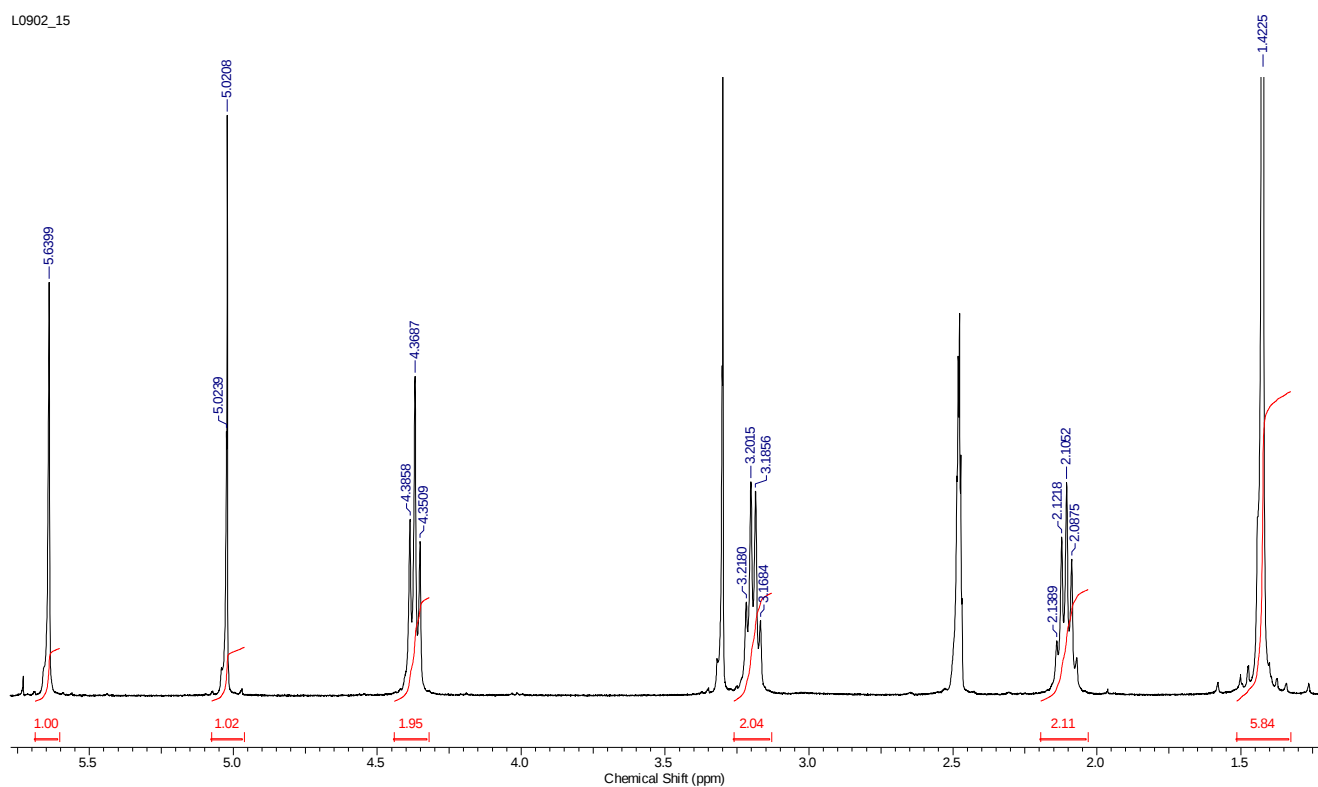


Espectro 146: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **80f**



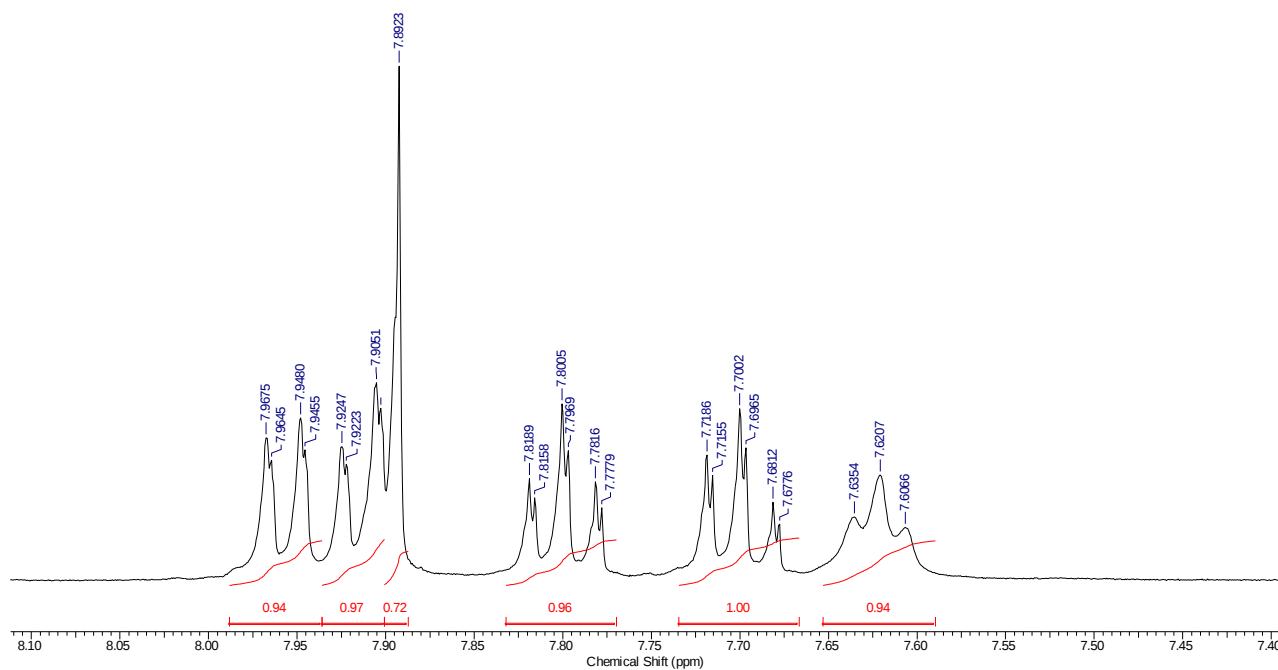
Espectro 147: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80f**

L0902_15



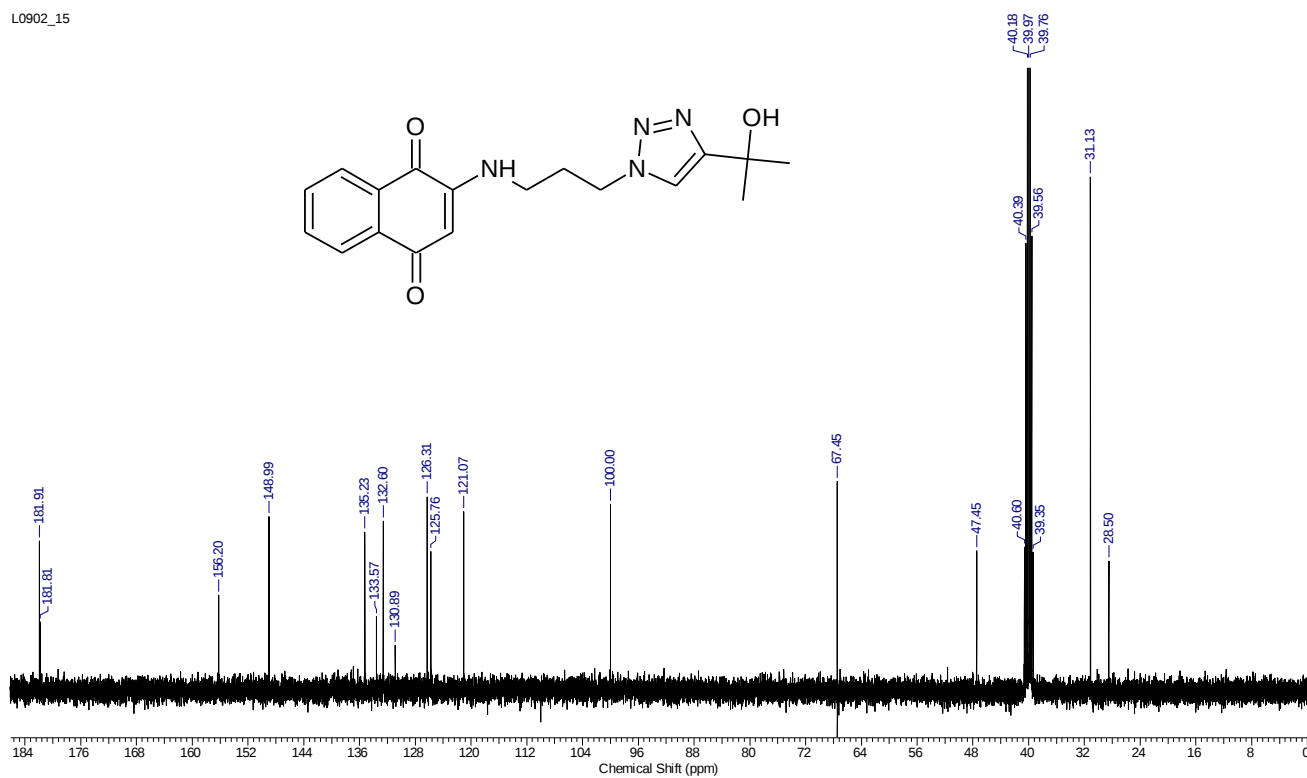
Espectro 148: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **80f**

L0902_15

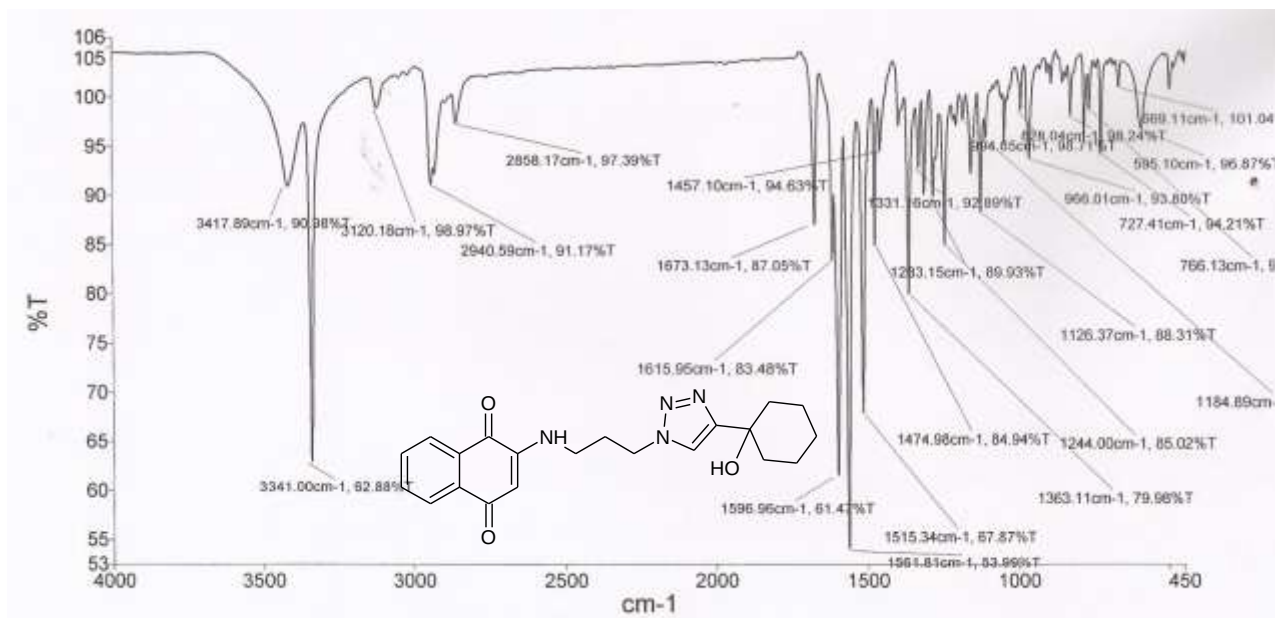


Espectro 149: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **80f**

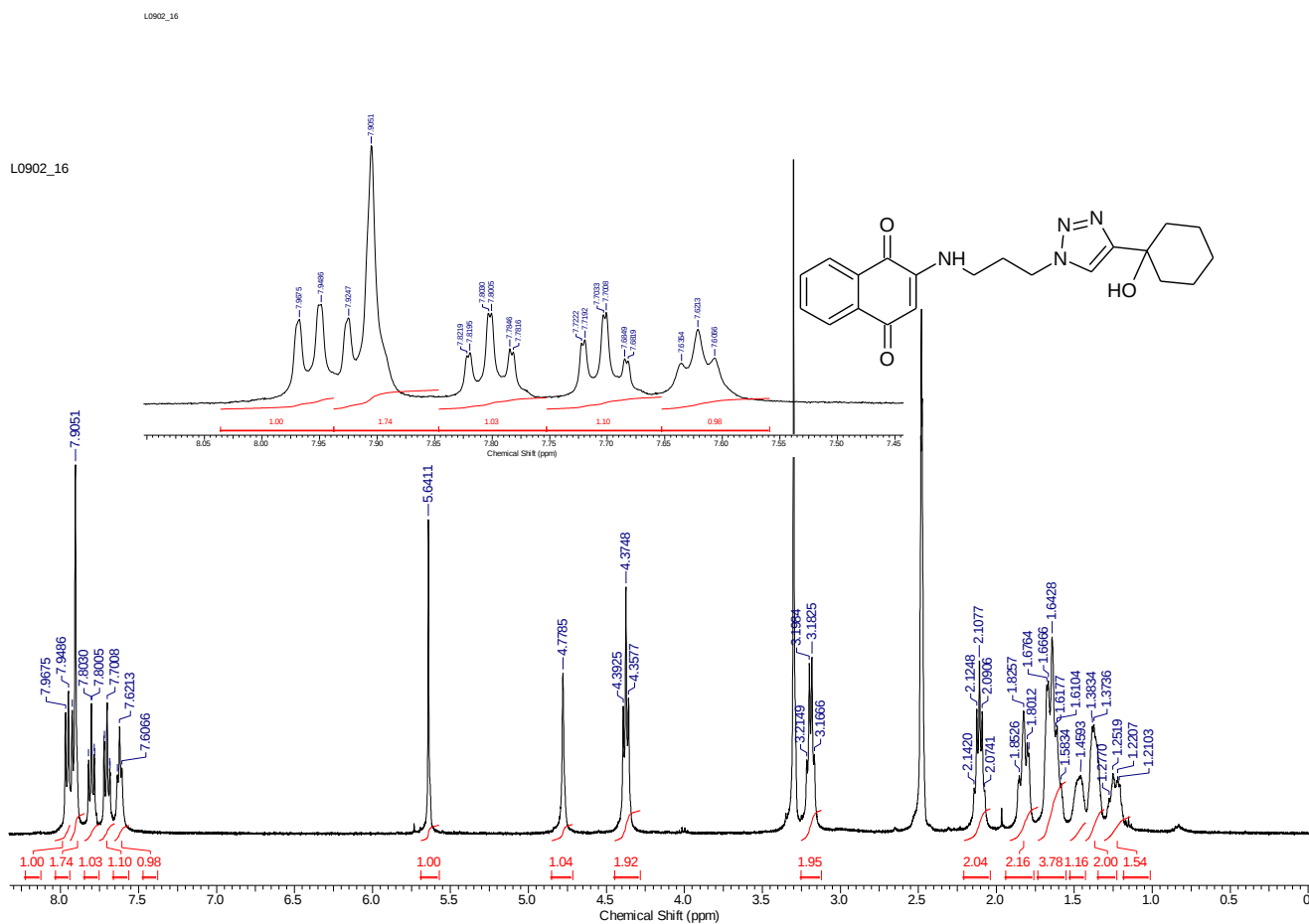
L0902_15



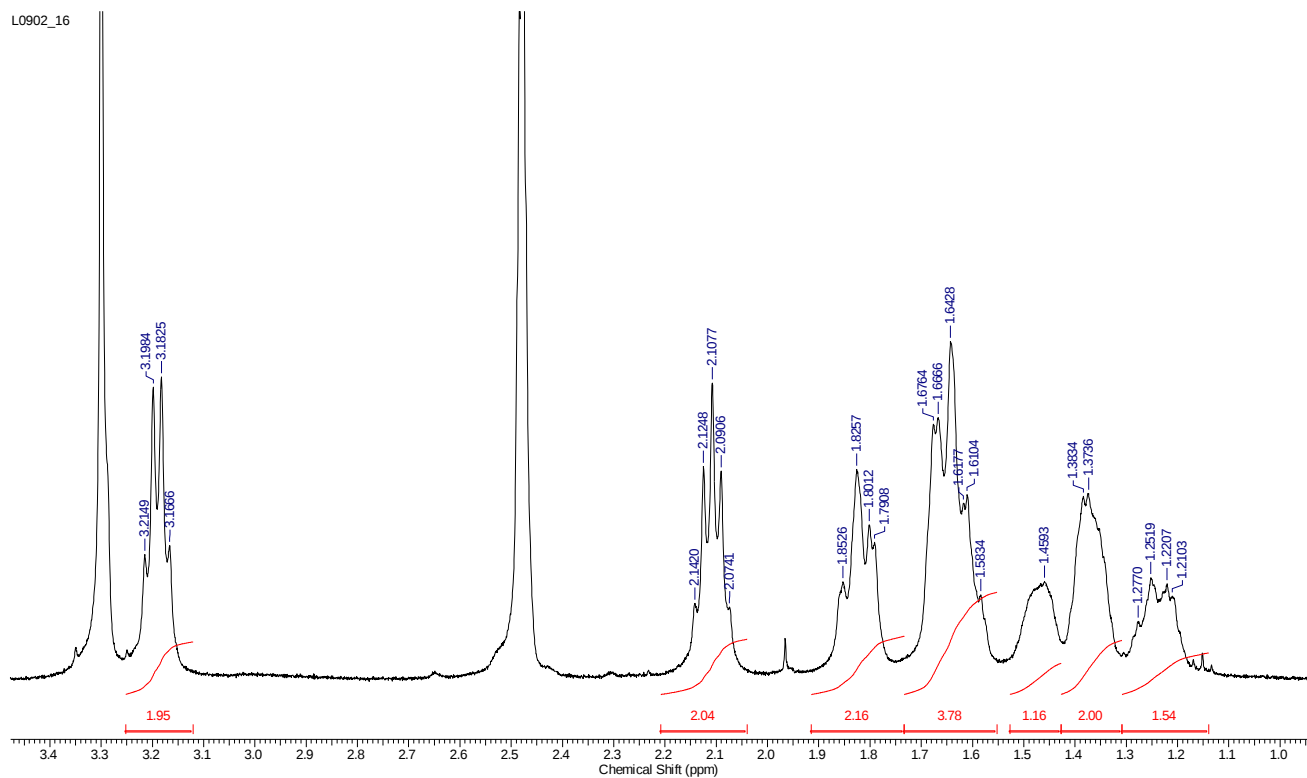
Espectro 150: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **80f**



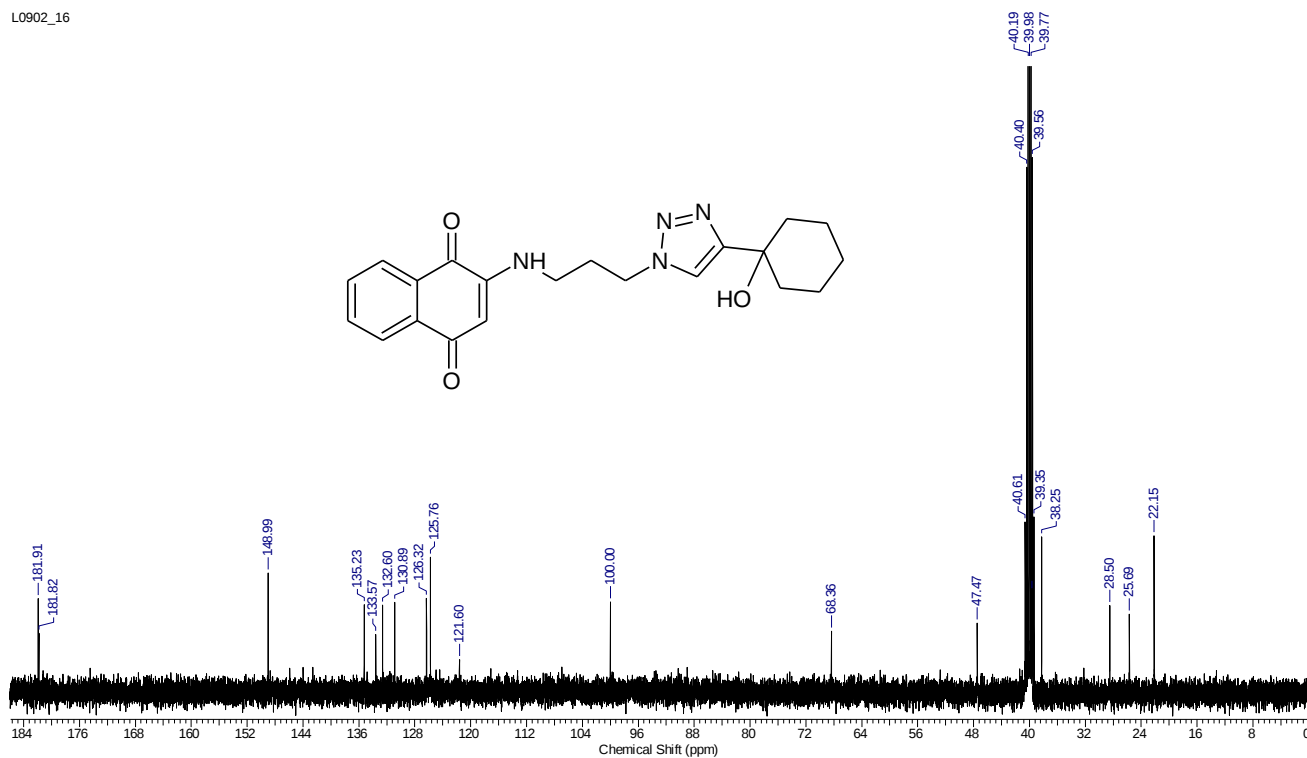
Espectro 151: Espectro de infravermelho de **80g** (KBr, cm^{-1})



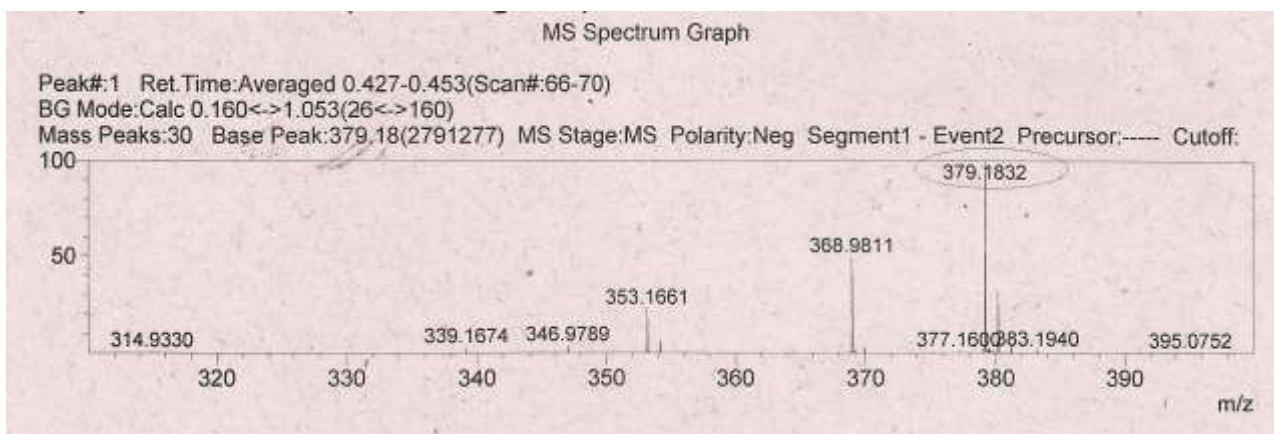
Espectro 152: Espectro de RMN ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **80g**



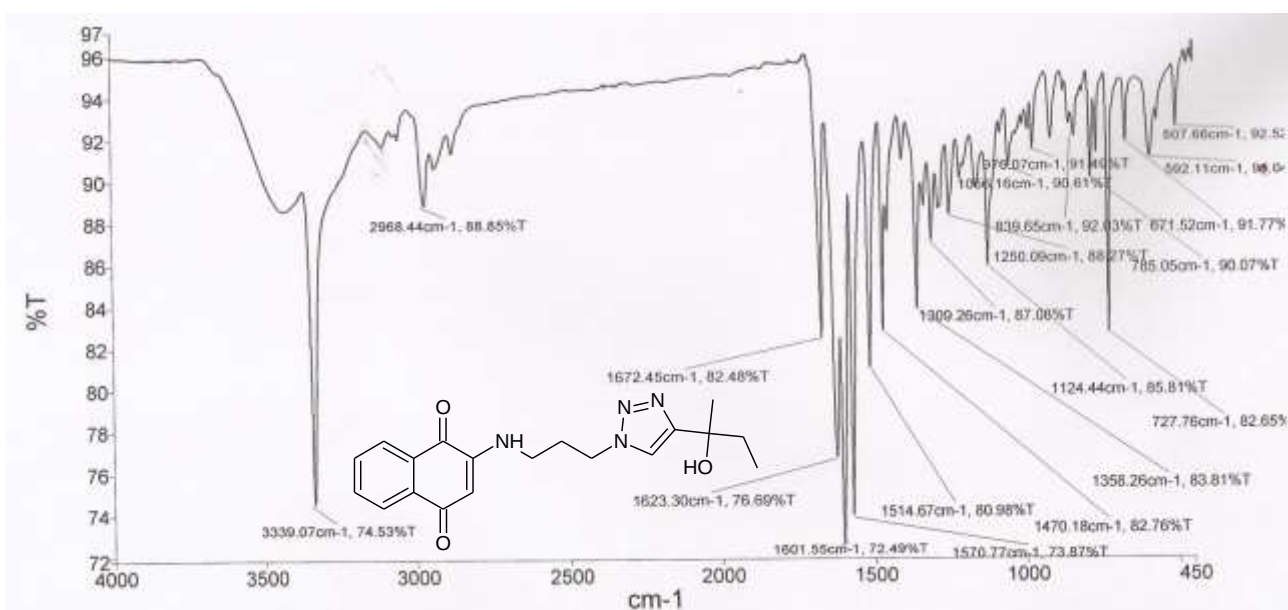
Espectro 153: Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 400 MHz) de **80g**



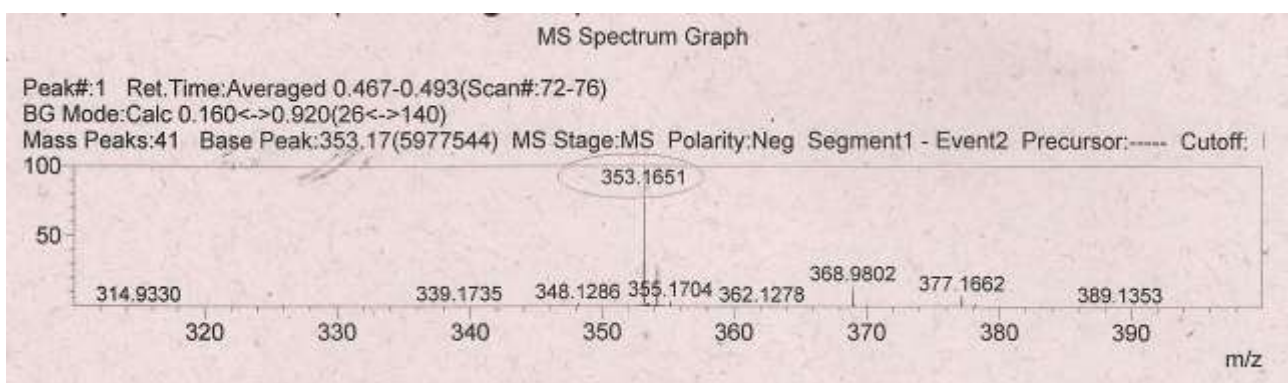
Espectro 154: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **80g**



Espectro 155: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80g**



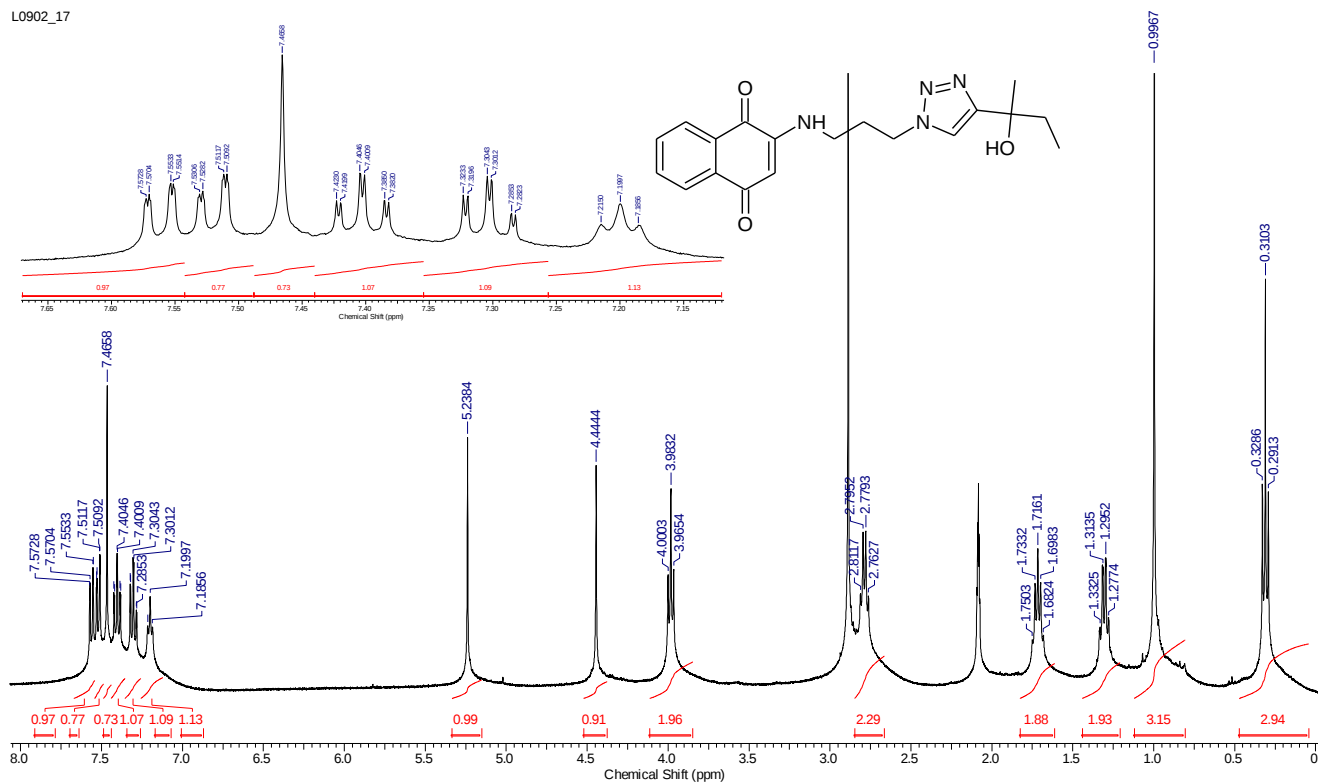
Espectro 156: Espectro de infravermelho de **80h** (KBr, cm⁻¹)



Espectro 157: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80h**

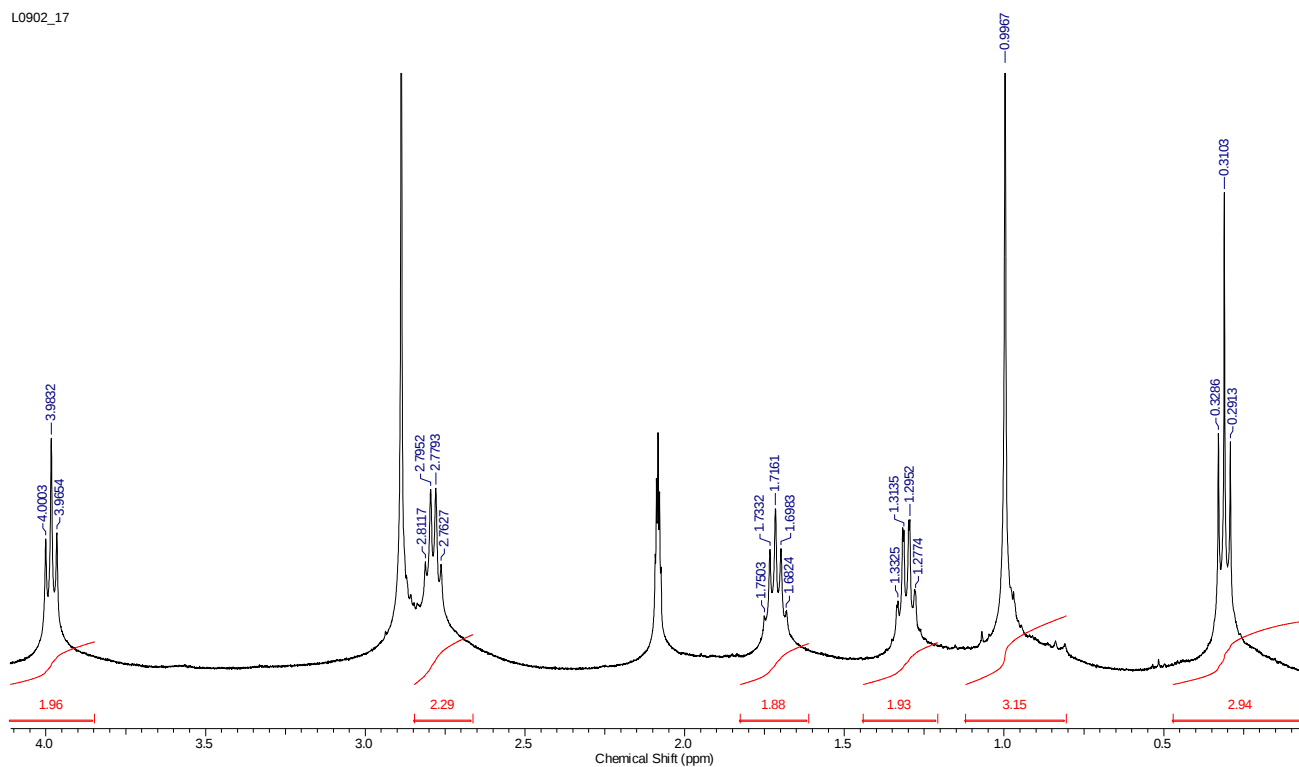
L0902_17

L0902_17



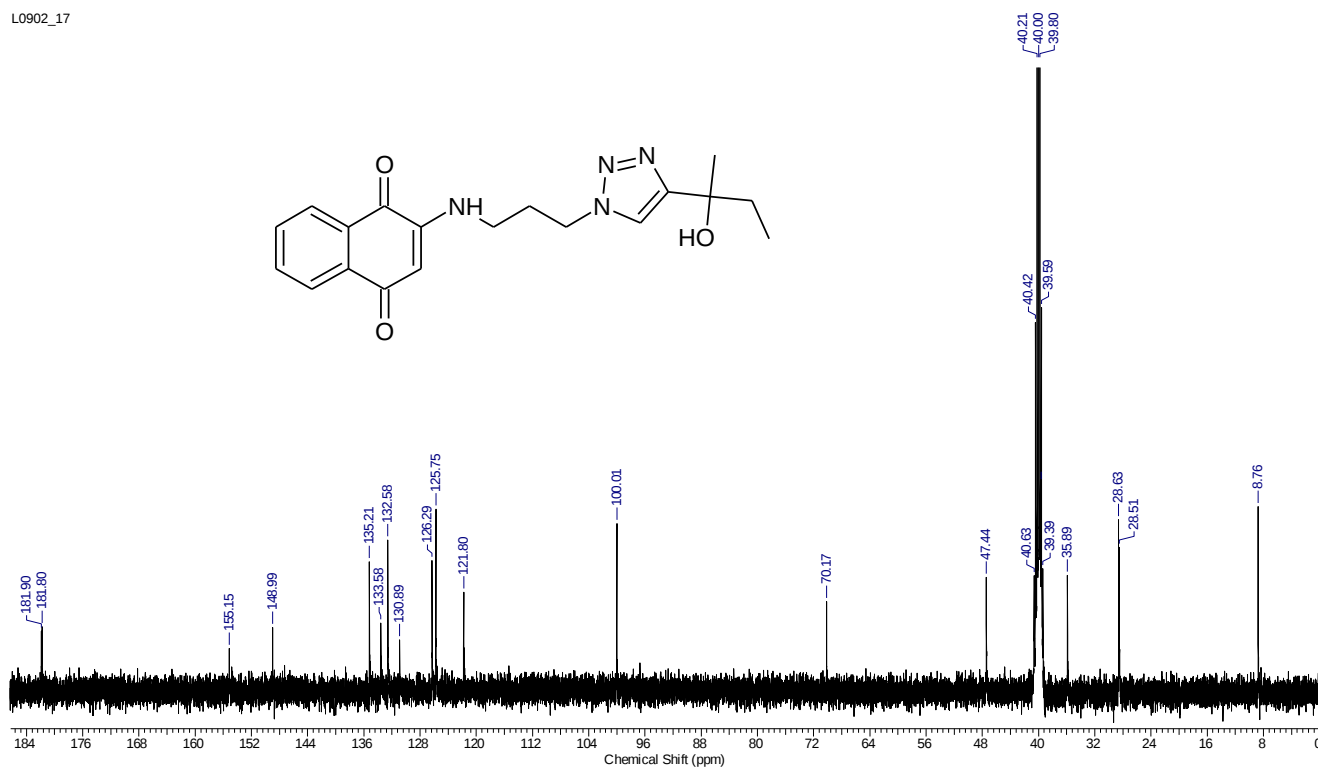
Espectro 158: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de 80h

L0902_17

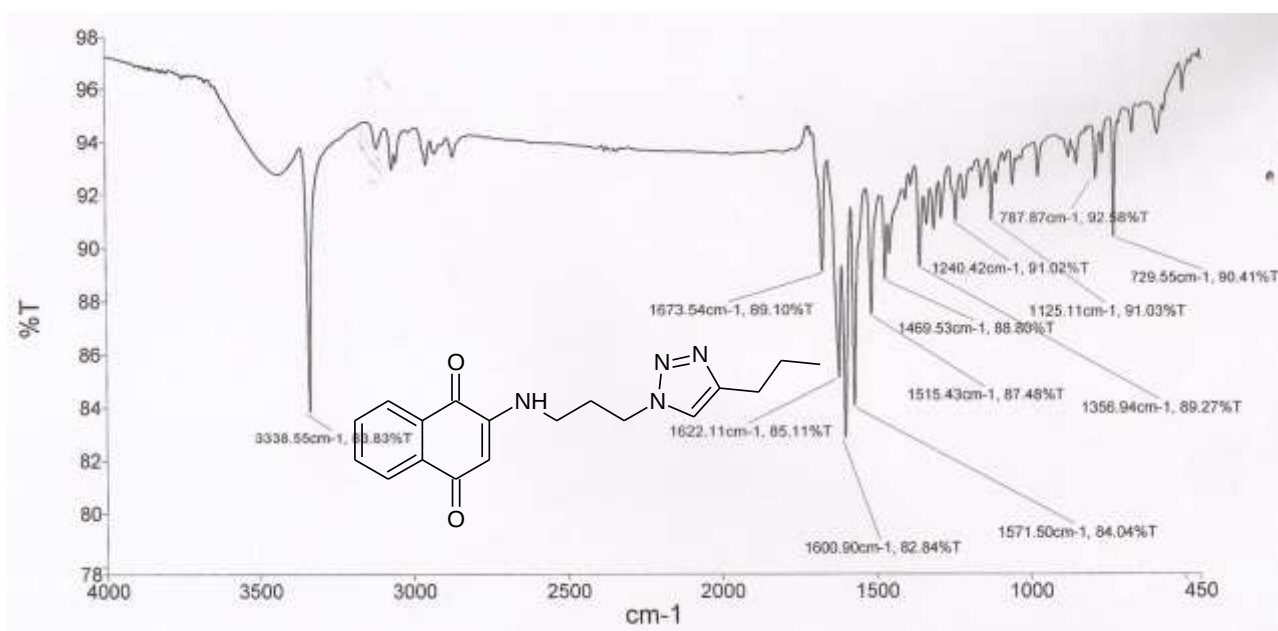


Espectro 159: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de 80h

L0902_17

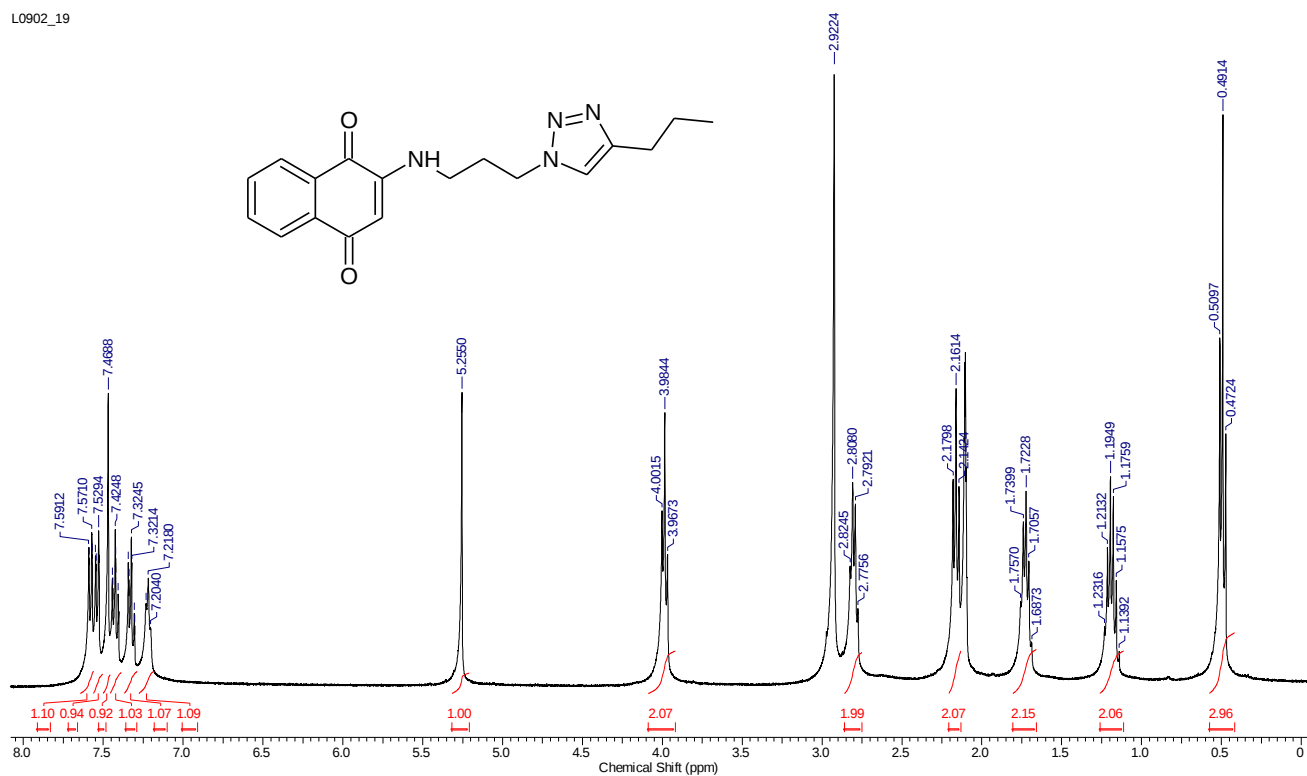


Espectro 160: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de **80h**



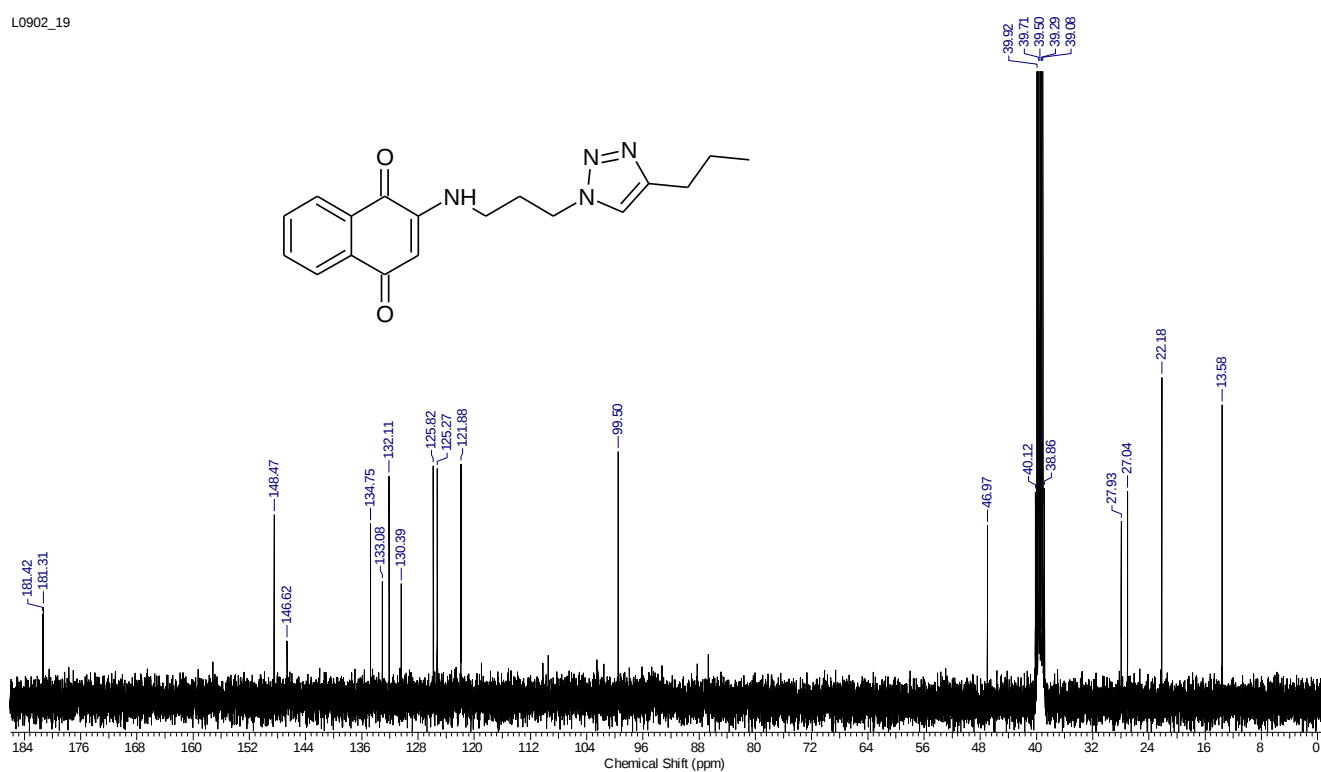
Espectro 161: Espectro de infravermelho de **80i** (KBr, cm^{-1})

L0902_19

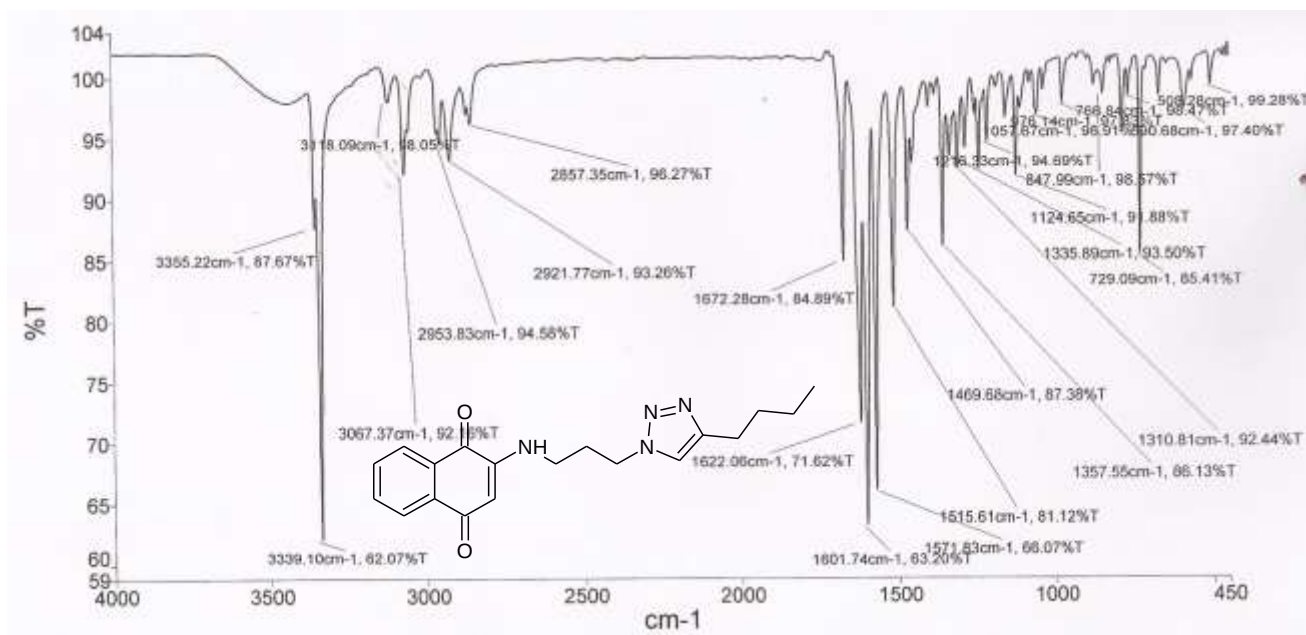


Espectro 162: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de 80i

L0902_19

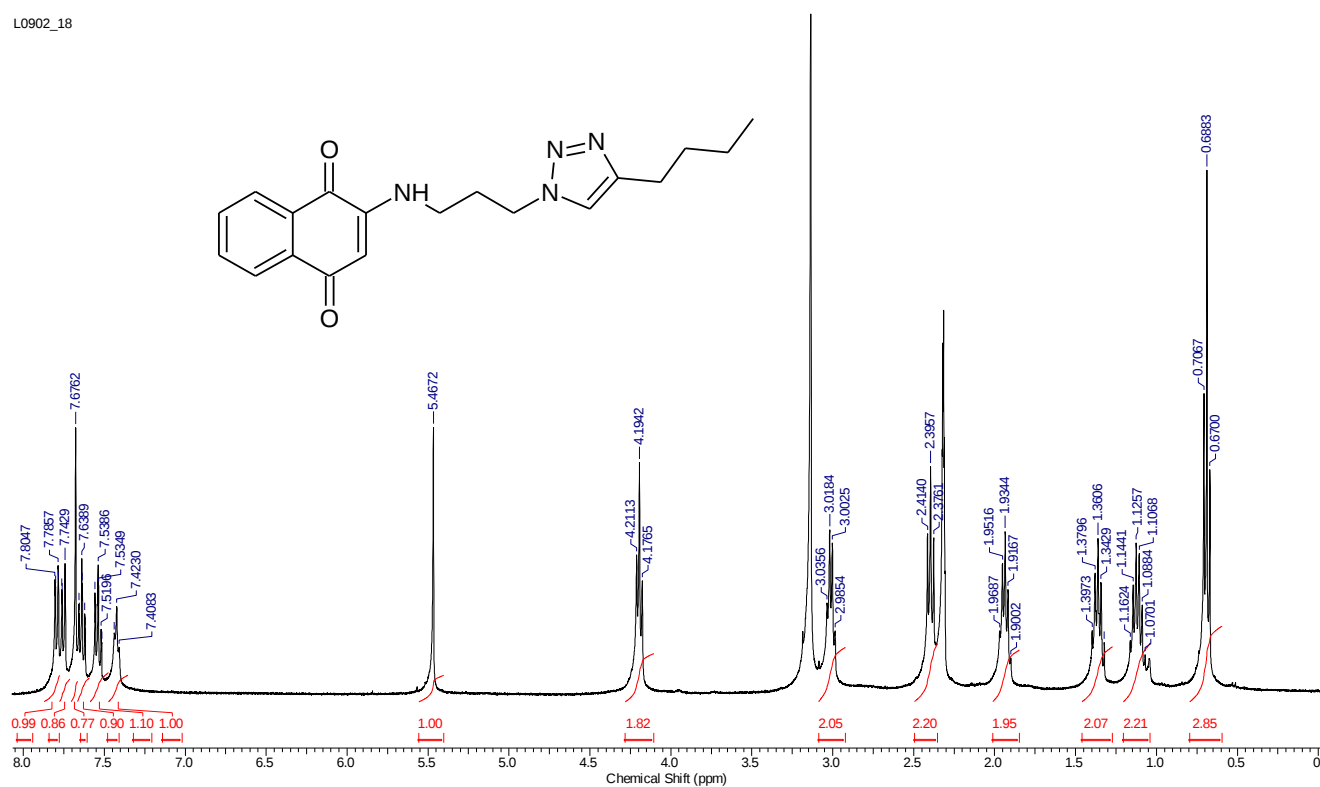


Espectro 163: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de 80i



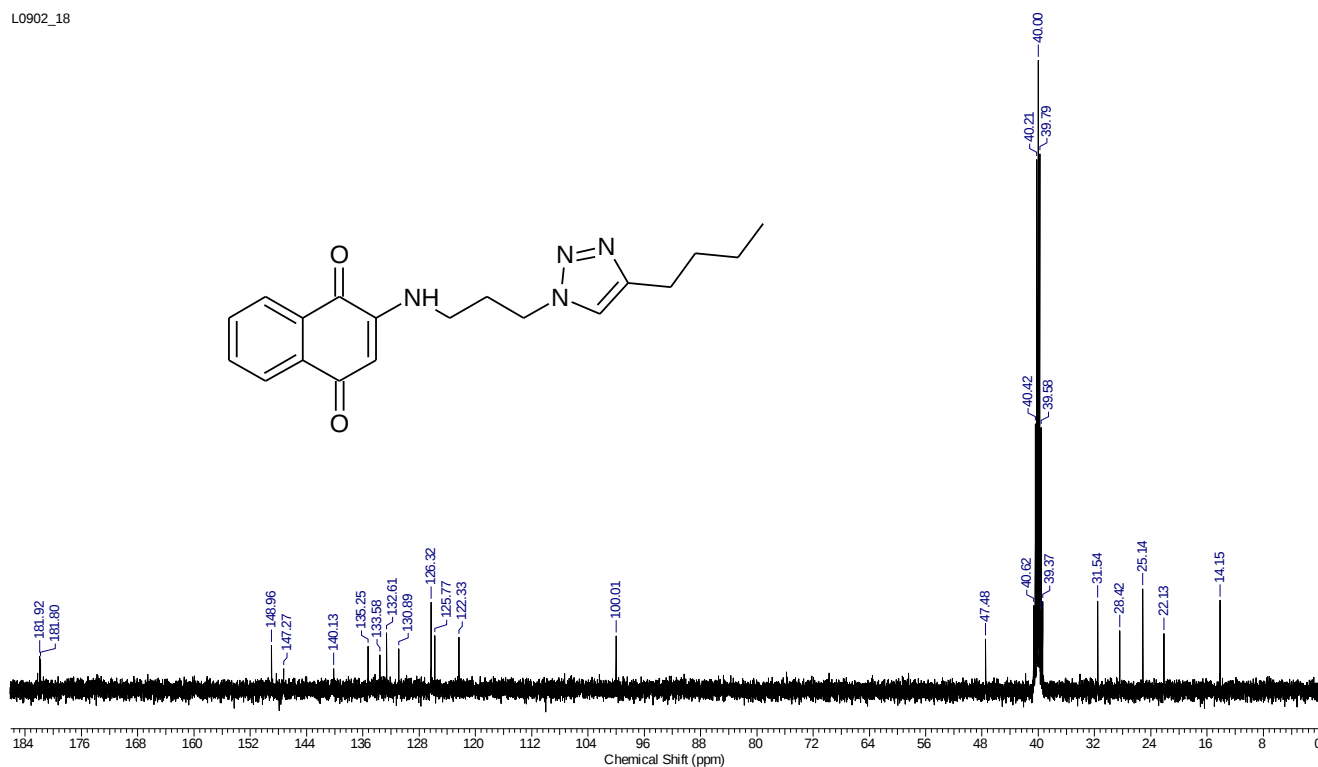
Espectro 164: Espectro de infravermelho de **80j** (KBr, cm⁻¹)

L0902_18

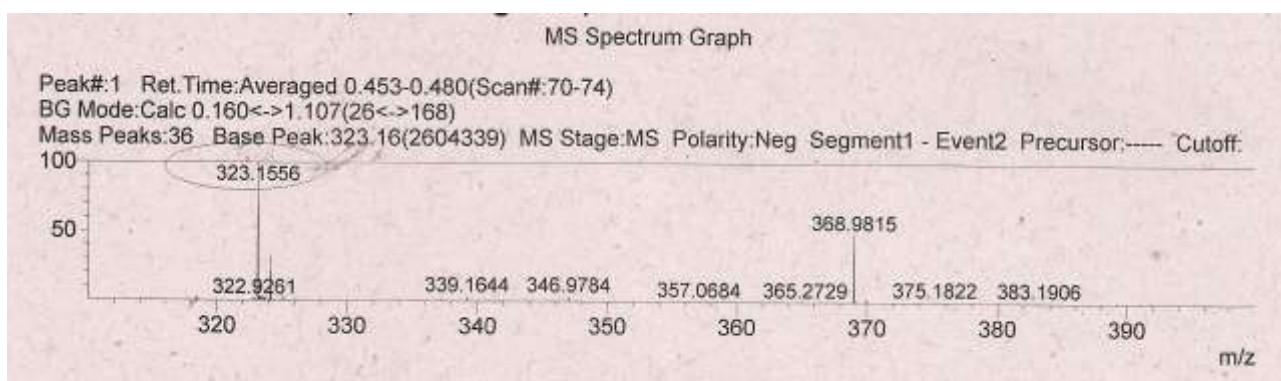


Espectro 165: Espectro de RMN ¹H (δ, DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **80j**

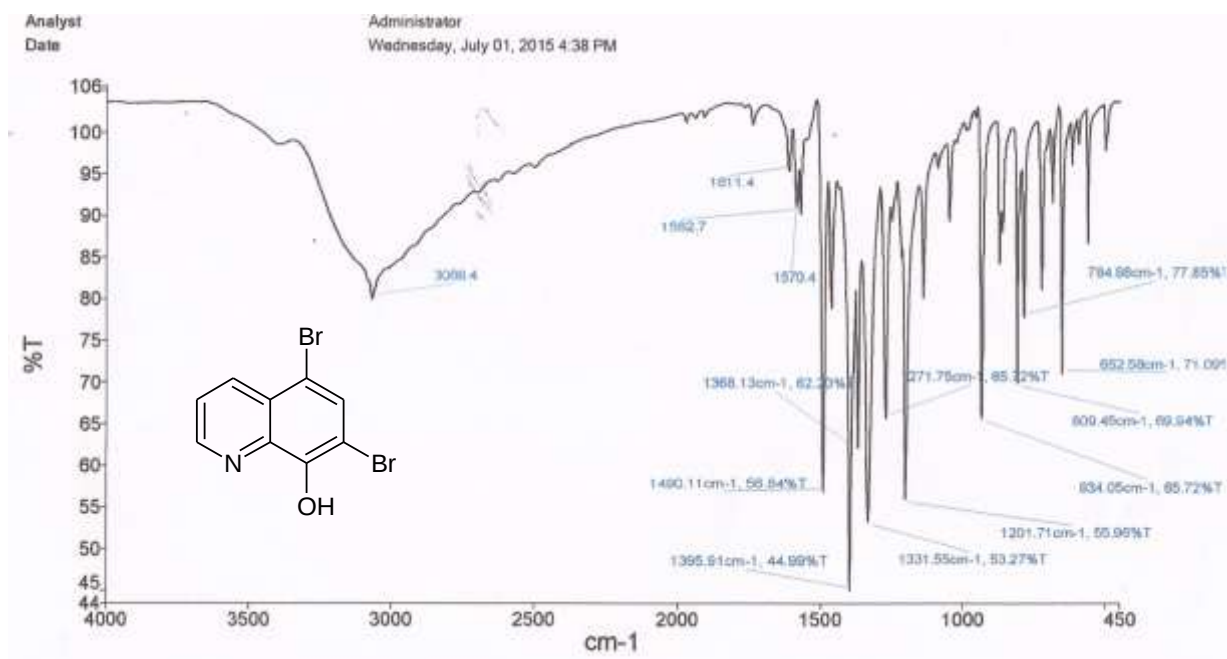
L0902_18



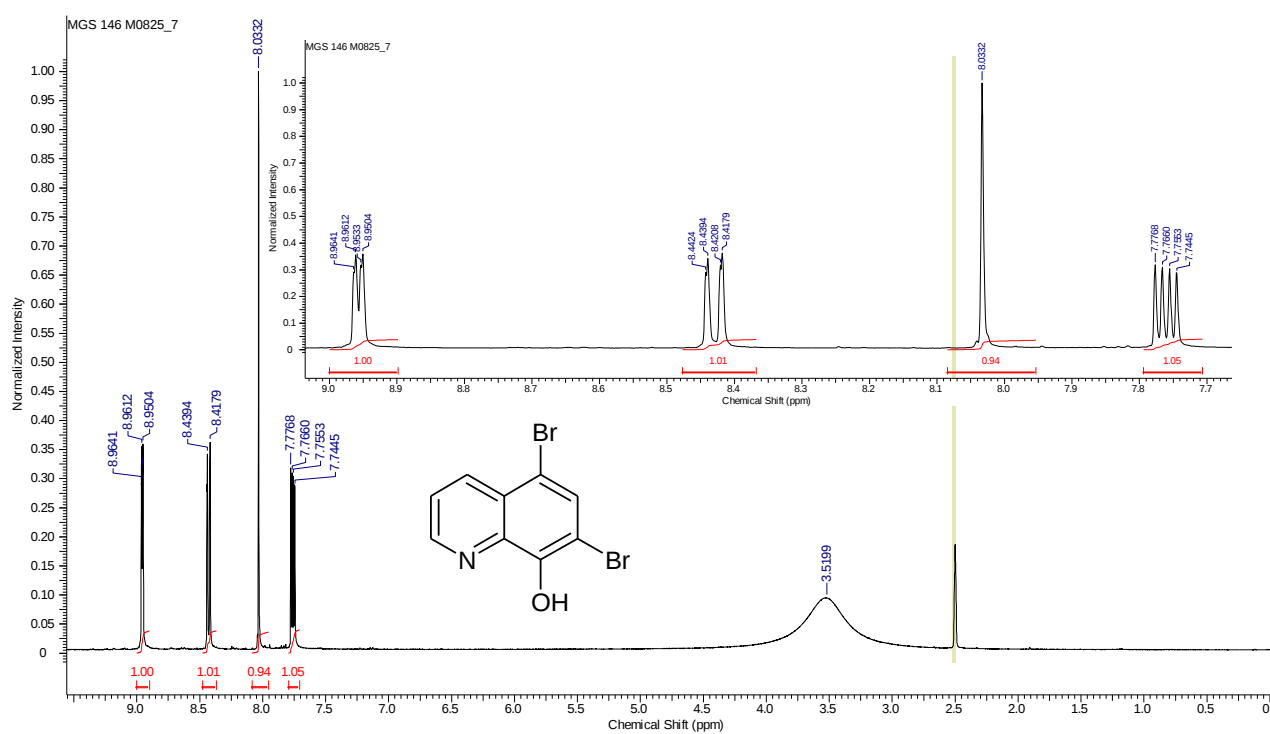
Espectro 166: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **80j**



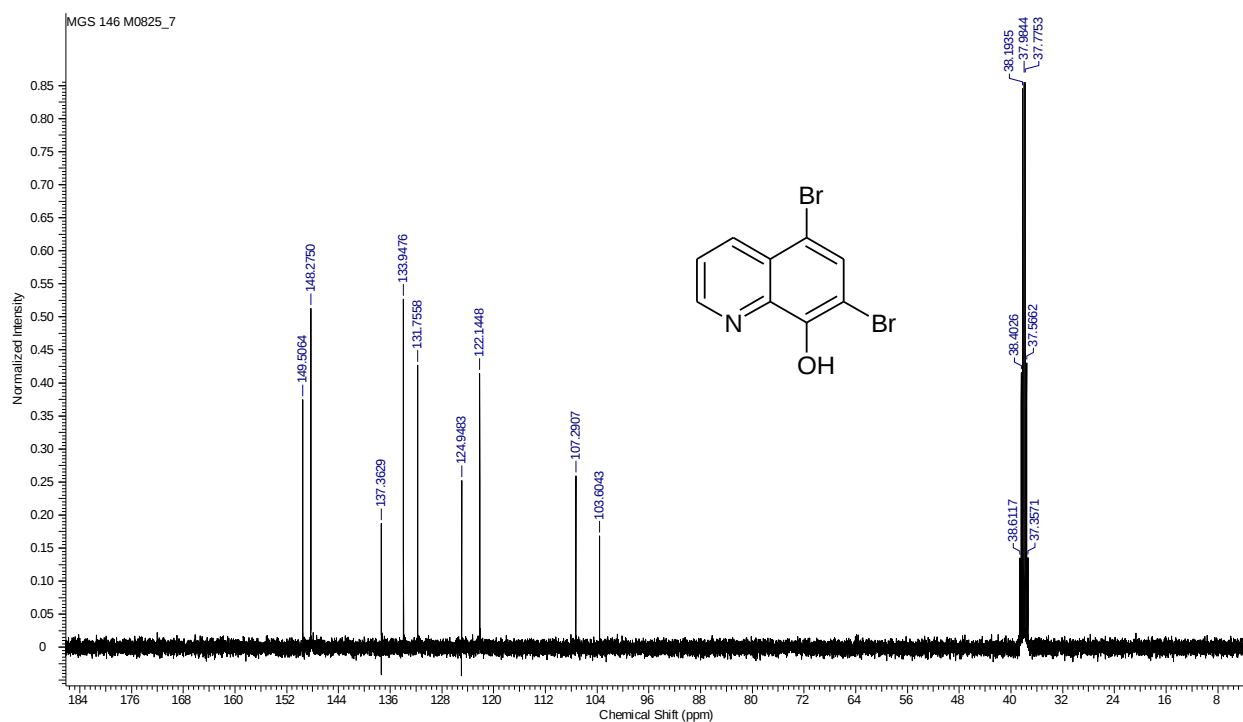
Espectro 167: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **80j**



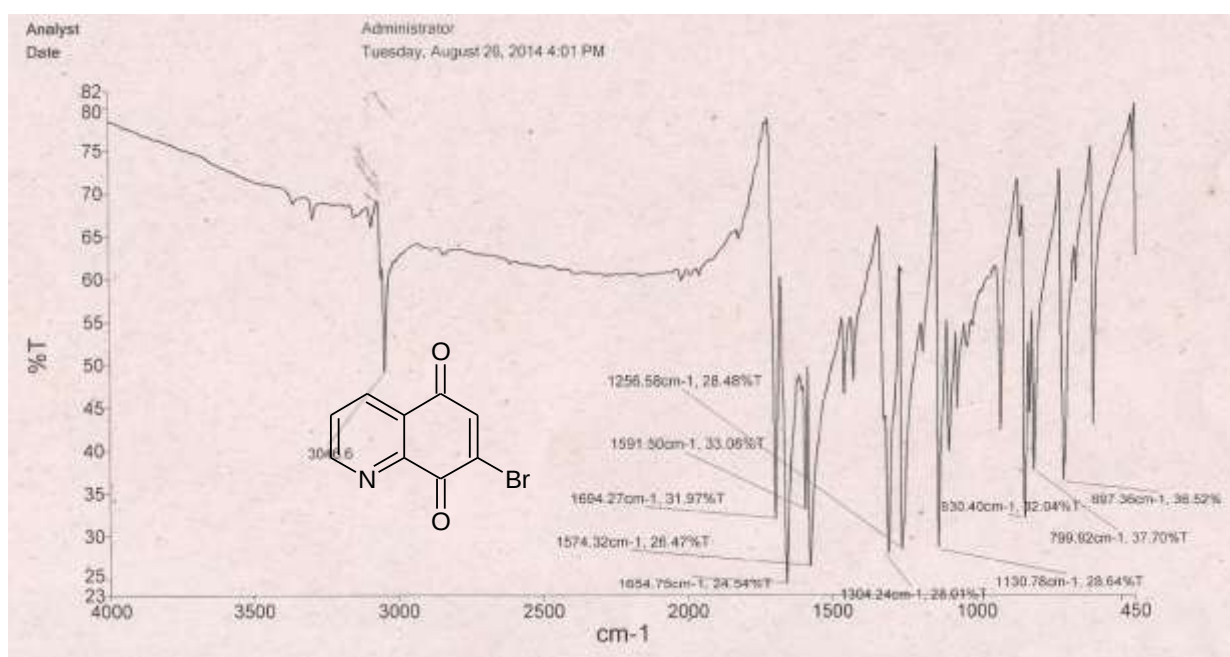
Espectro 168: Espectro de infravermelho de **110** (KBr, cm⁻¹)



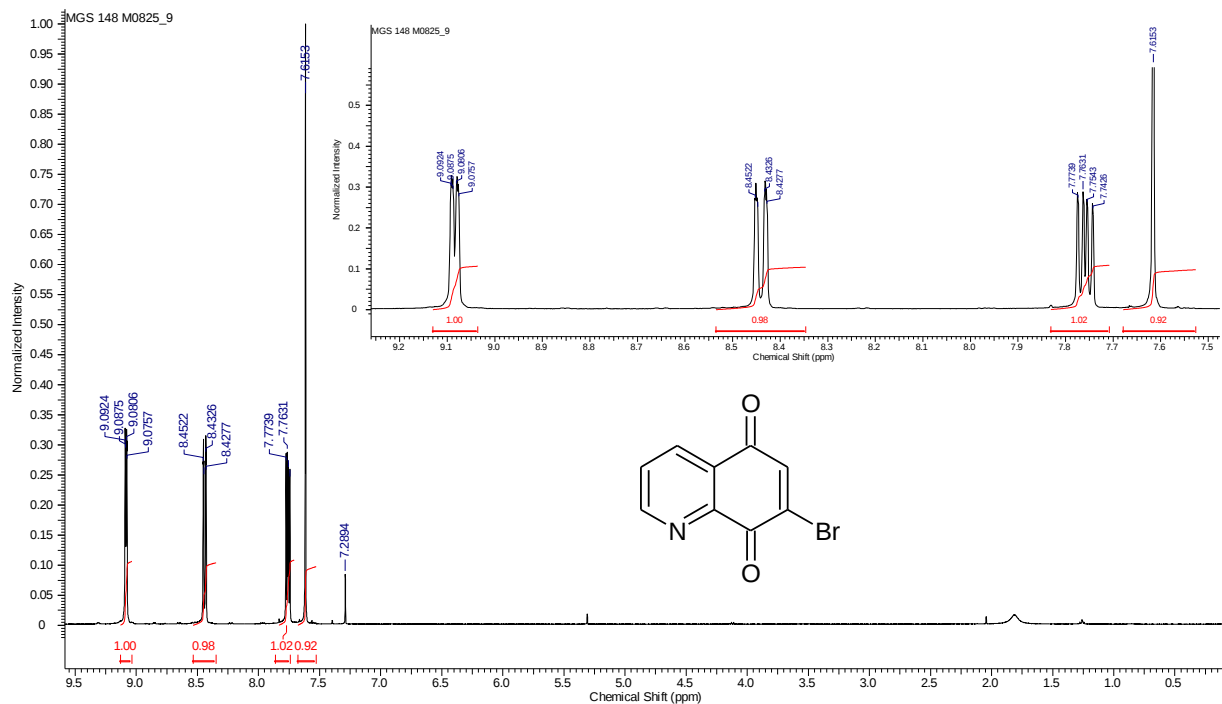
Espectro 169: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **110**



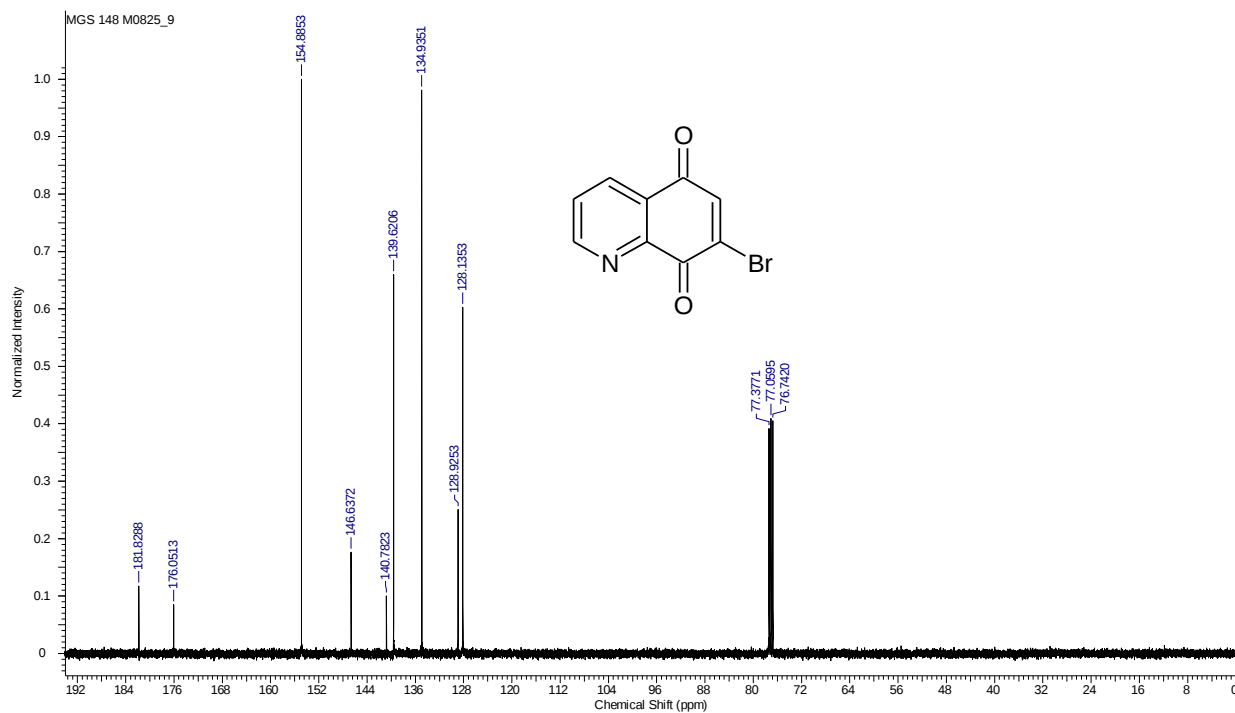
Espectro 170: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **110**



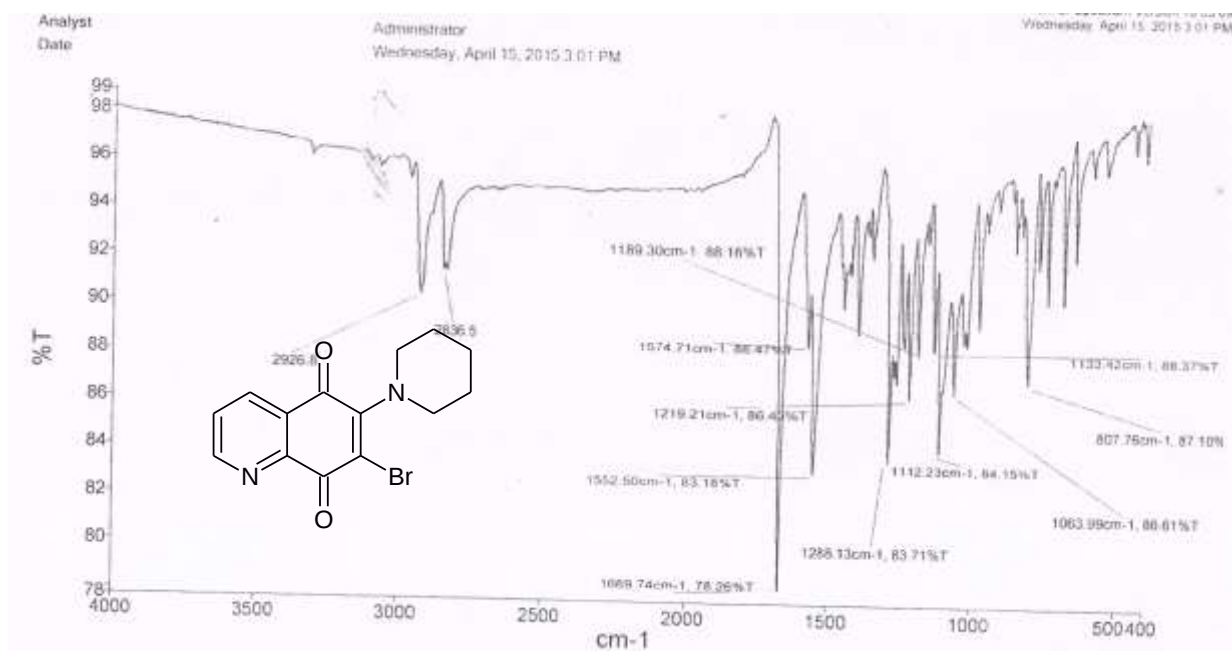
Espectro 171: Espectro de infravermelho de **103** (KBr, cm^{-1})



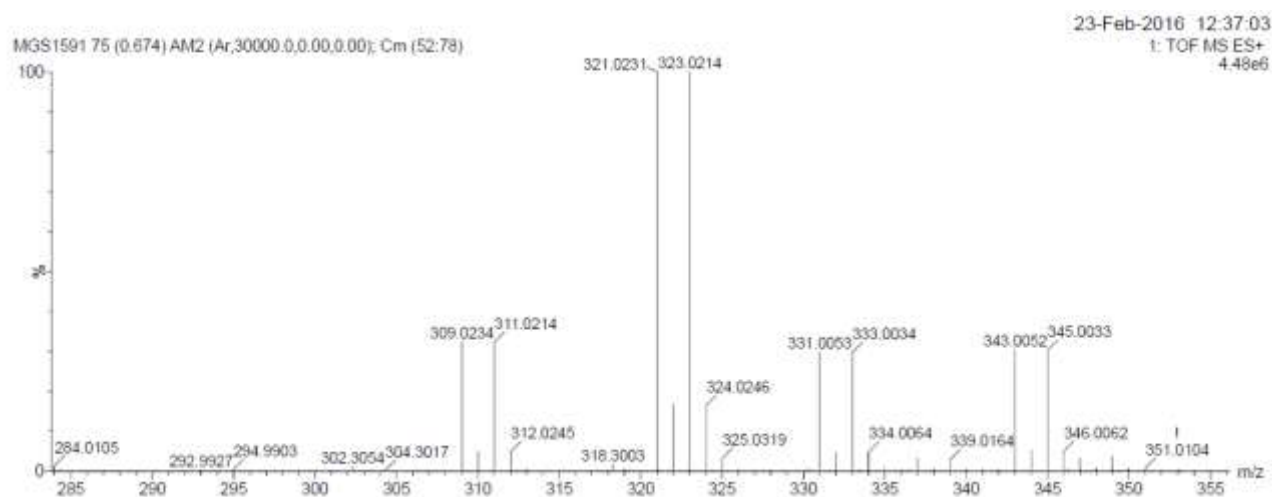
Espectro 172: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **103**



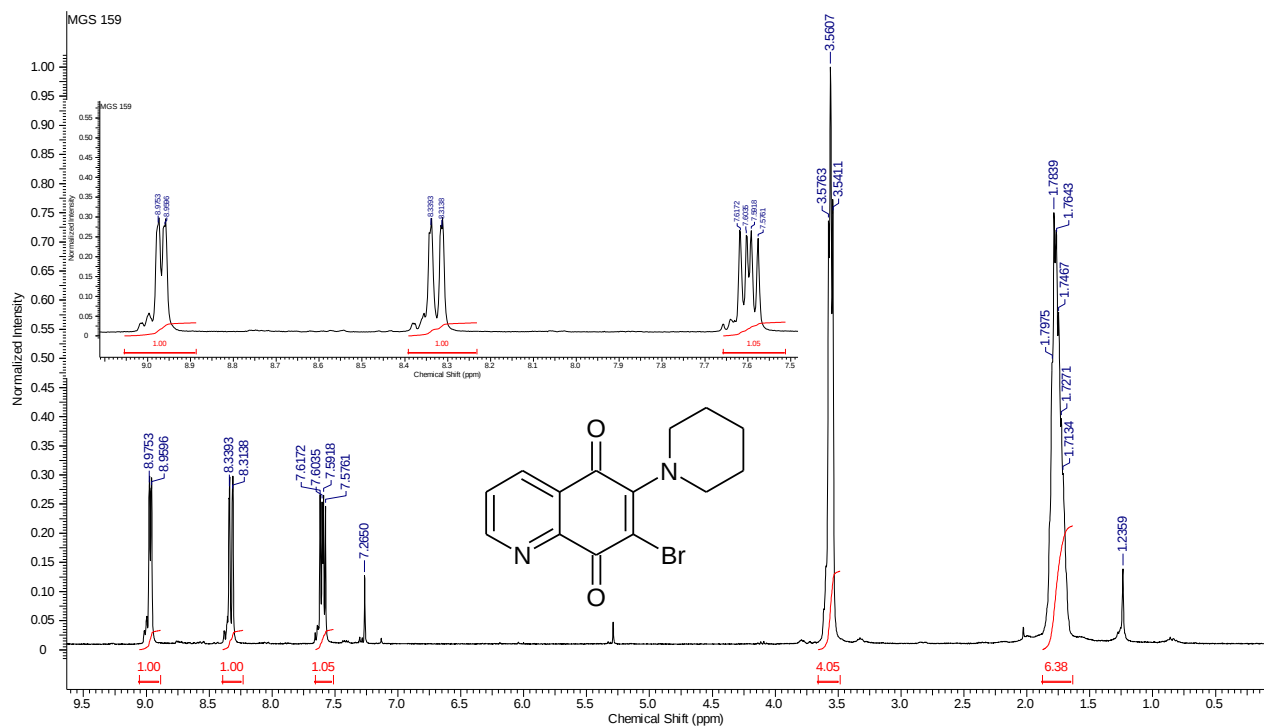
Espectro 173: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **103**



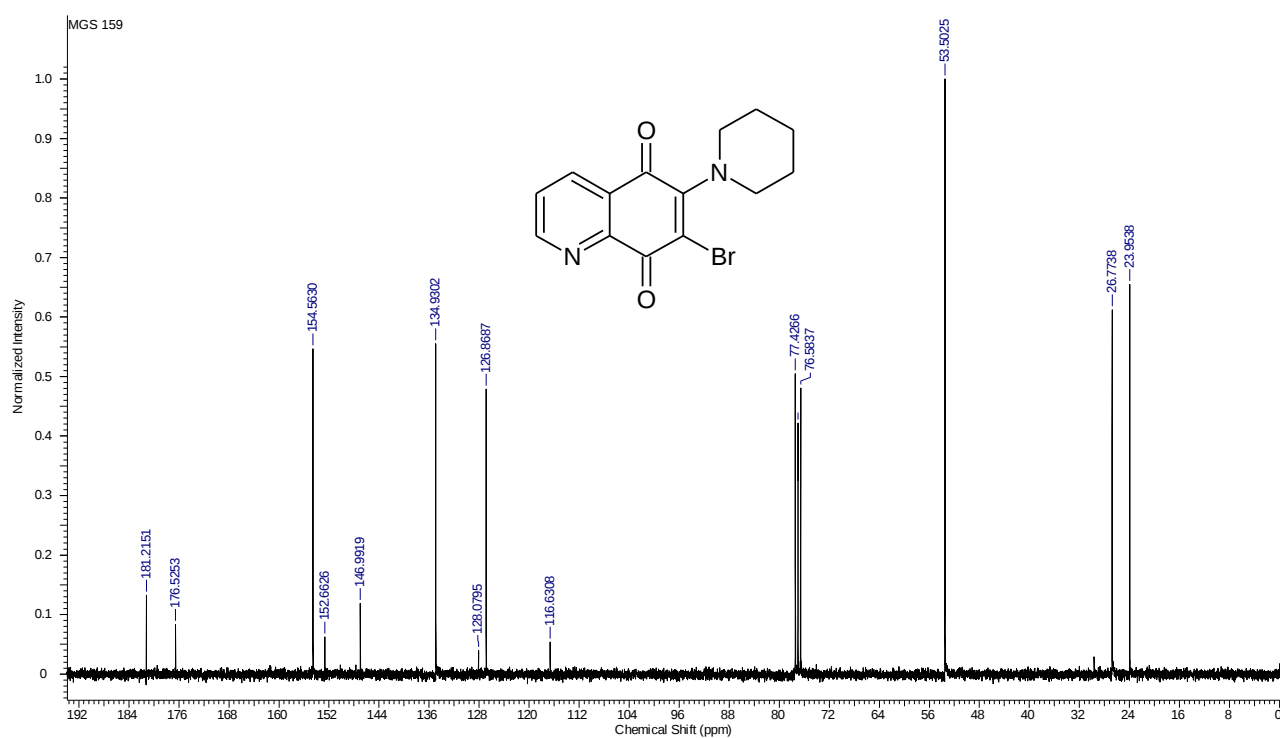
Espectro 174: Espectro de infravermelho de **107a** (KBr, cm⁻¹)



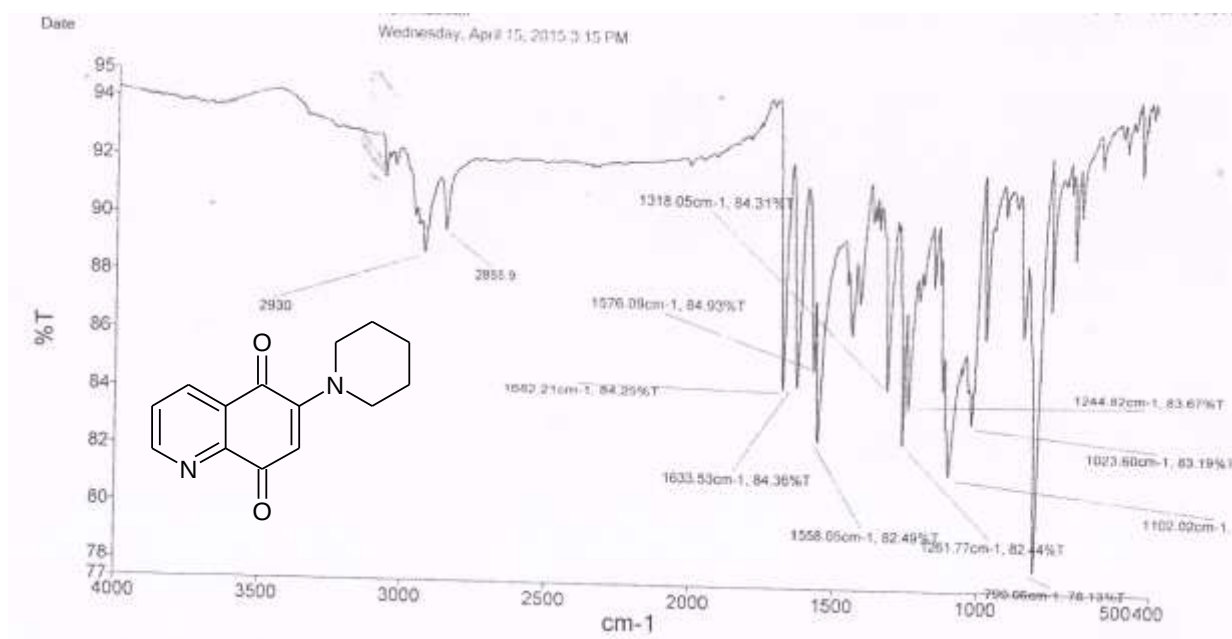
Espectro 175: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107a**



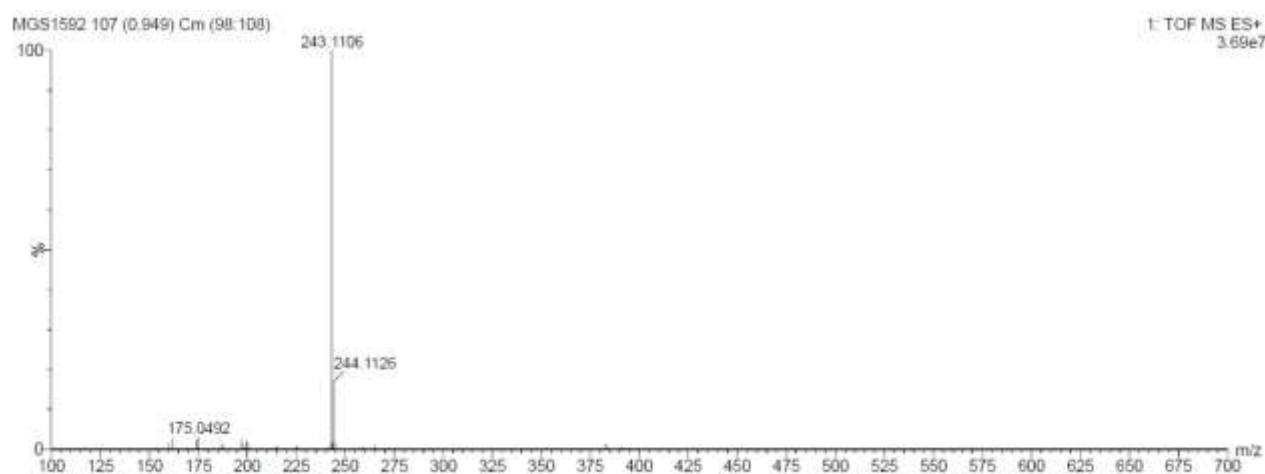
Espectro 176: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107a**



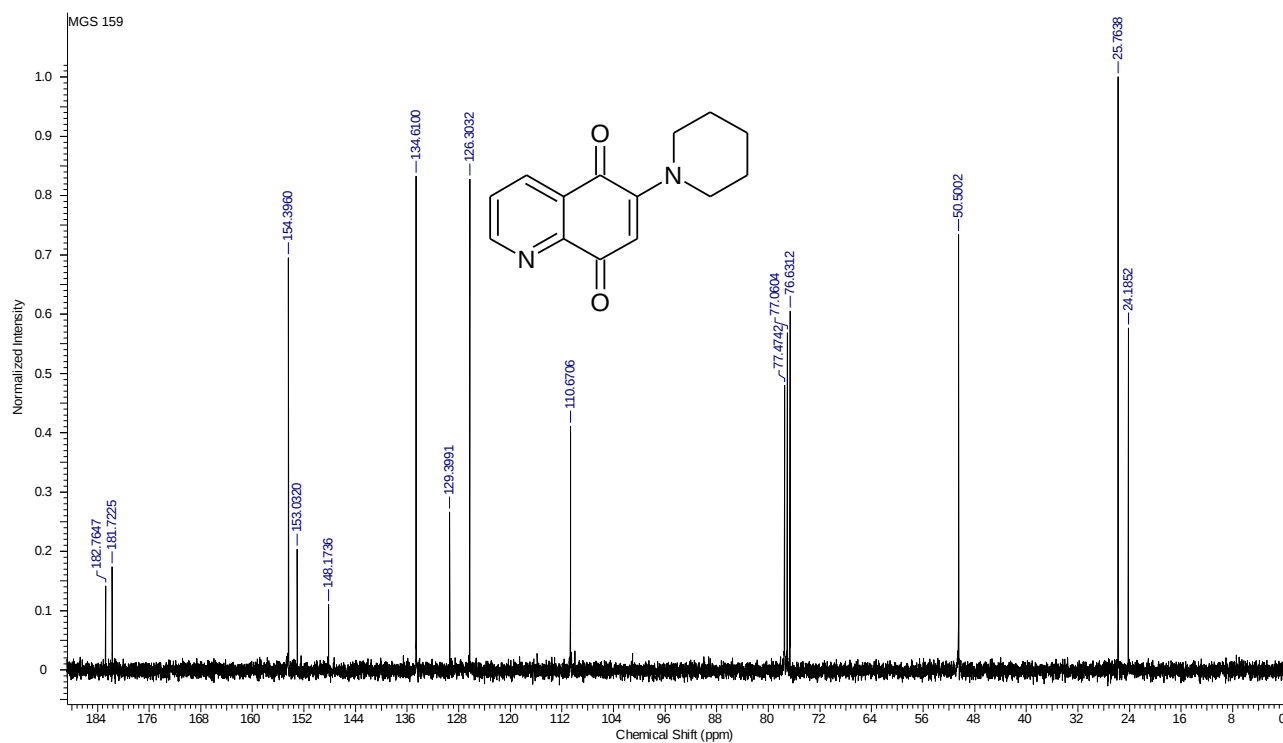
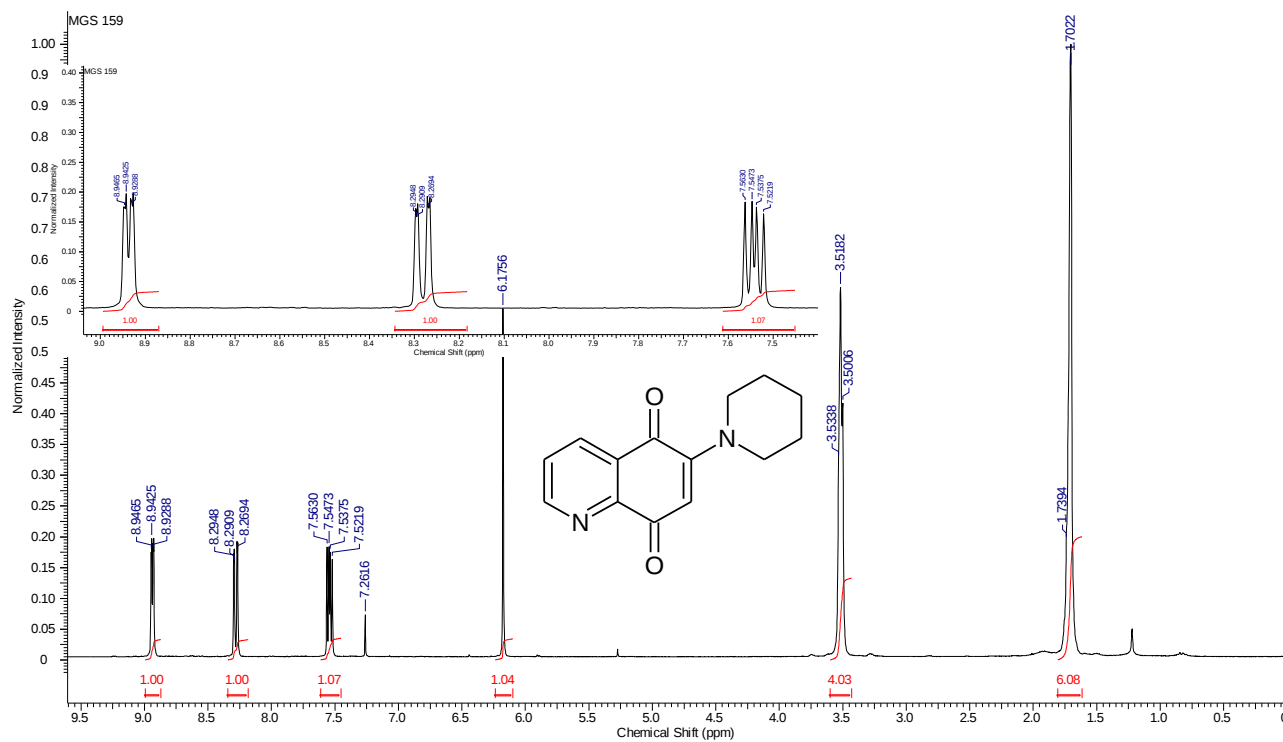
Espectro 177: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107a**

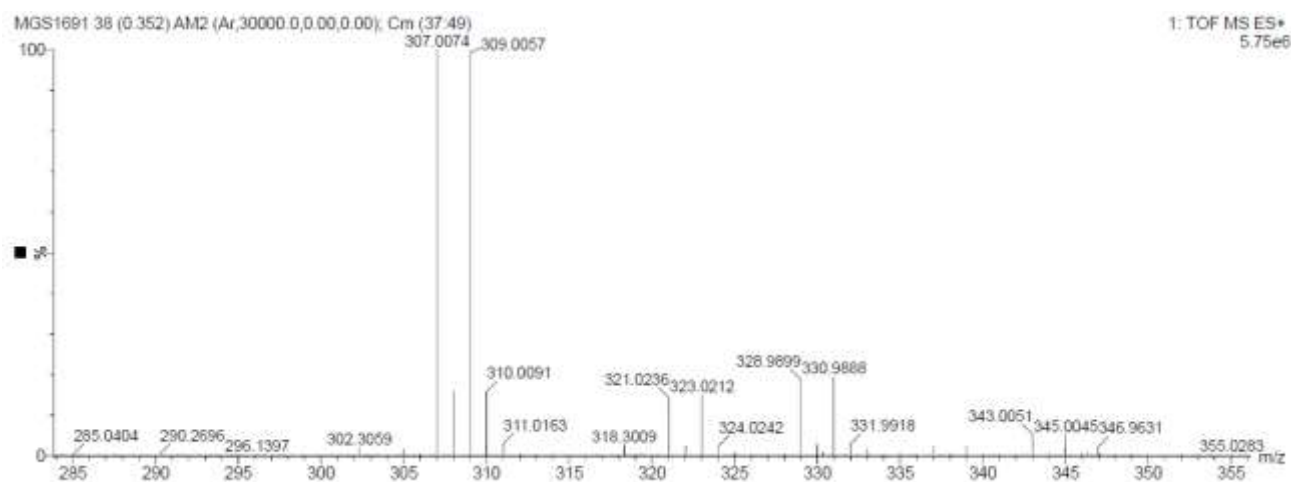


Espectro 178: Espectro de infravermelho de **108a** (KBr, cm⁻¹)

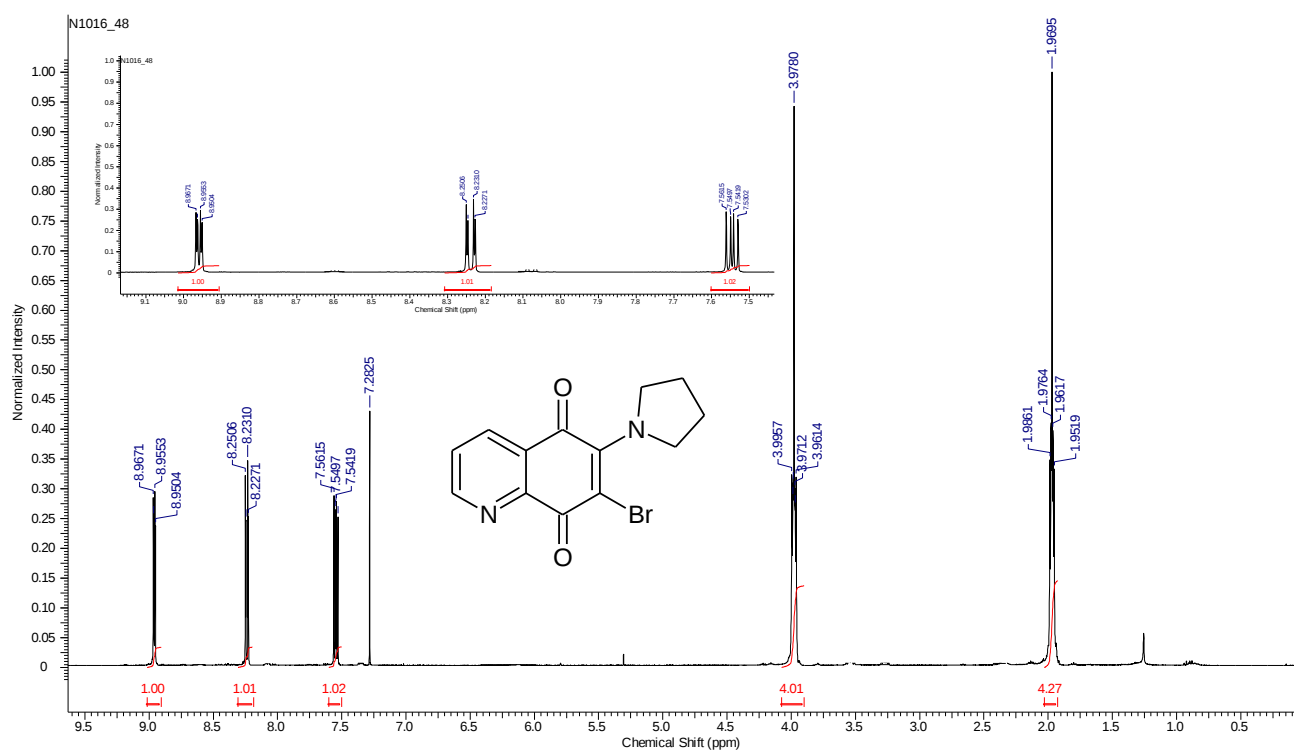


Espectro 179: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108a**

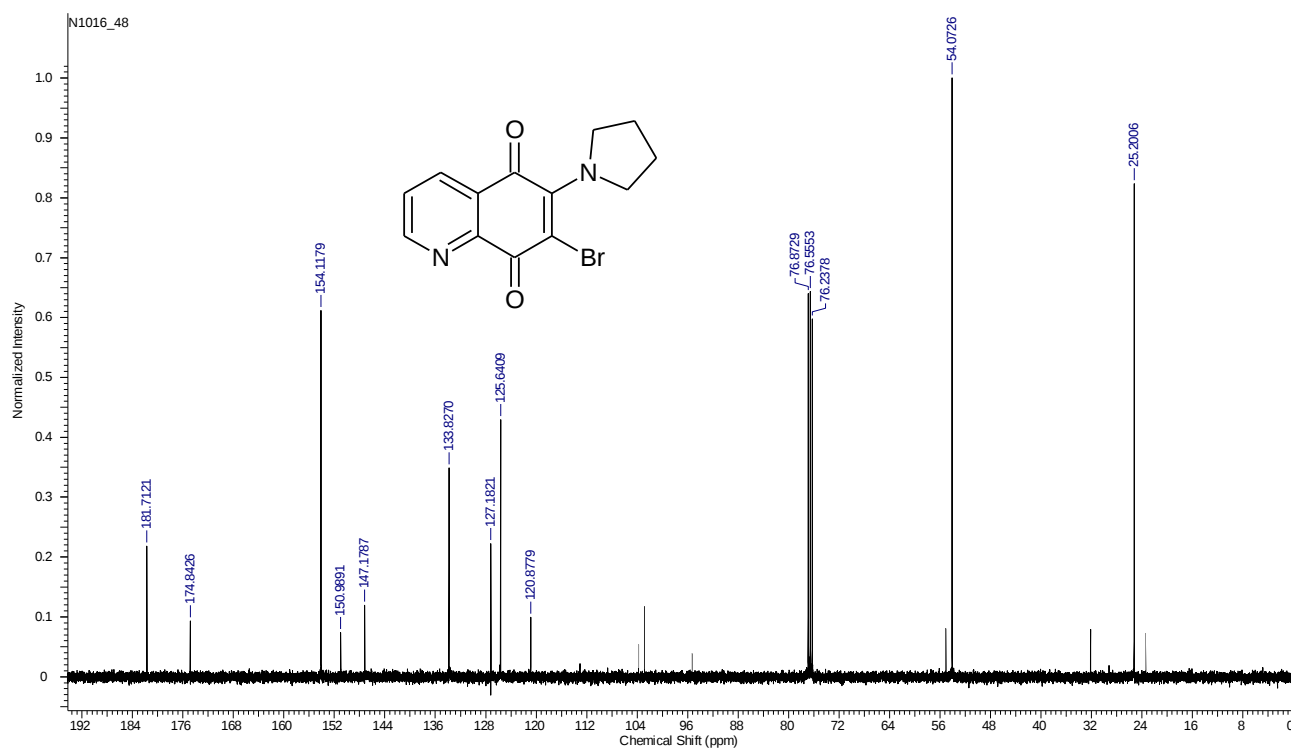




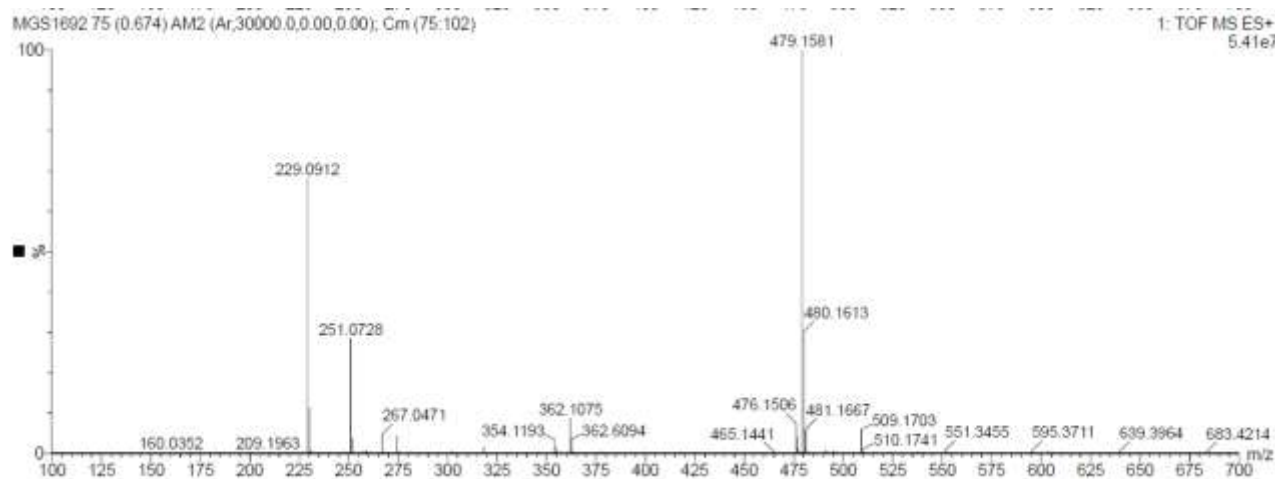
Espectro 182: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107b**



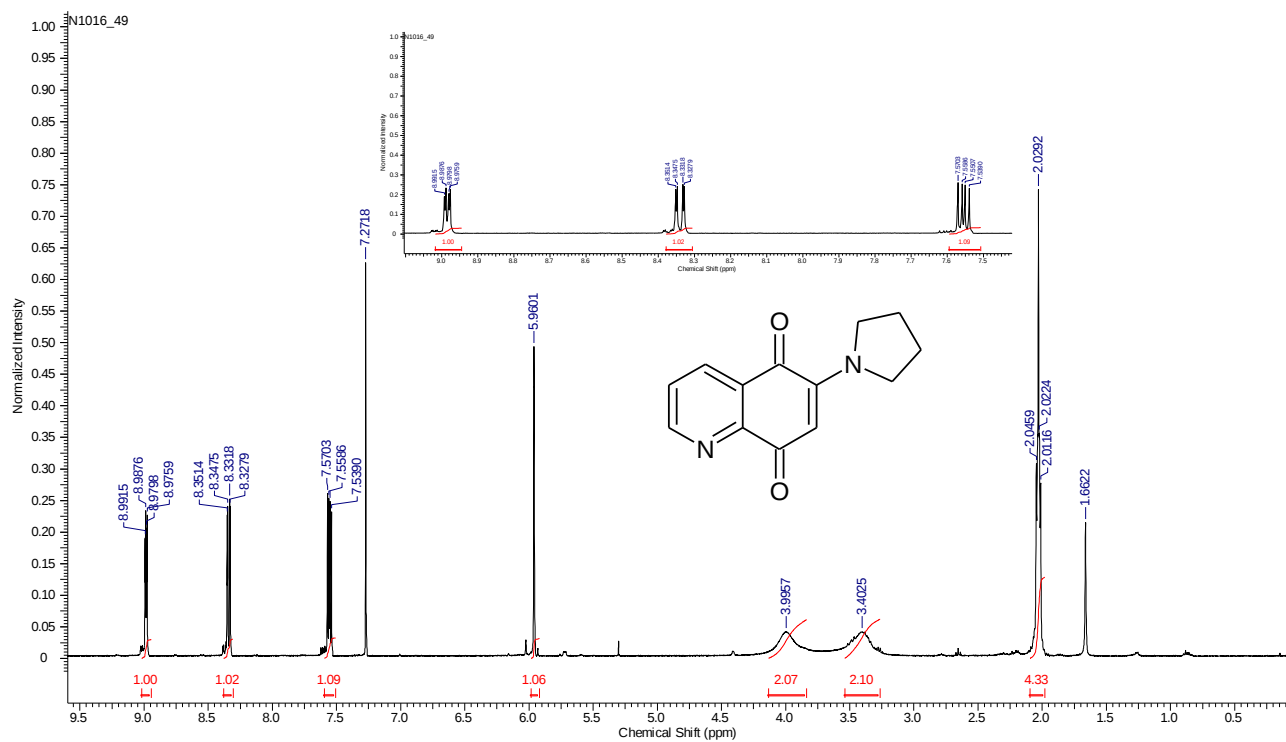
Espectro 183: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **107b**



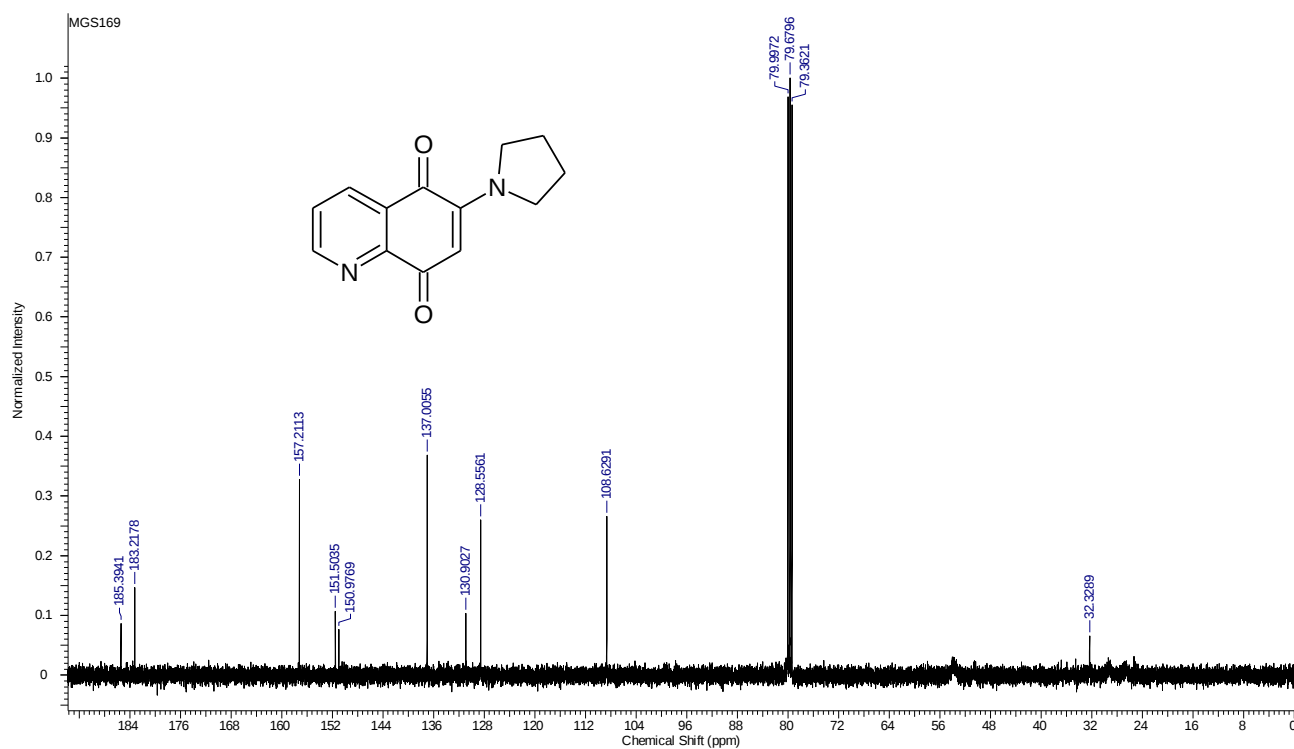
Espectro 184: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **107b**



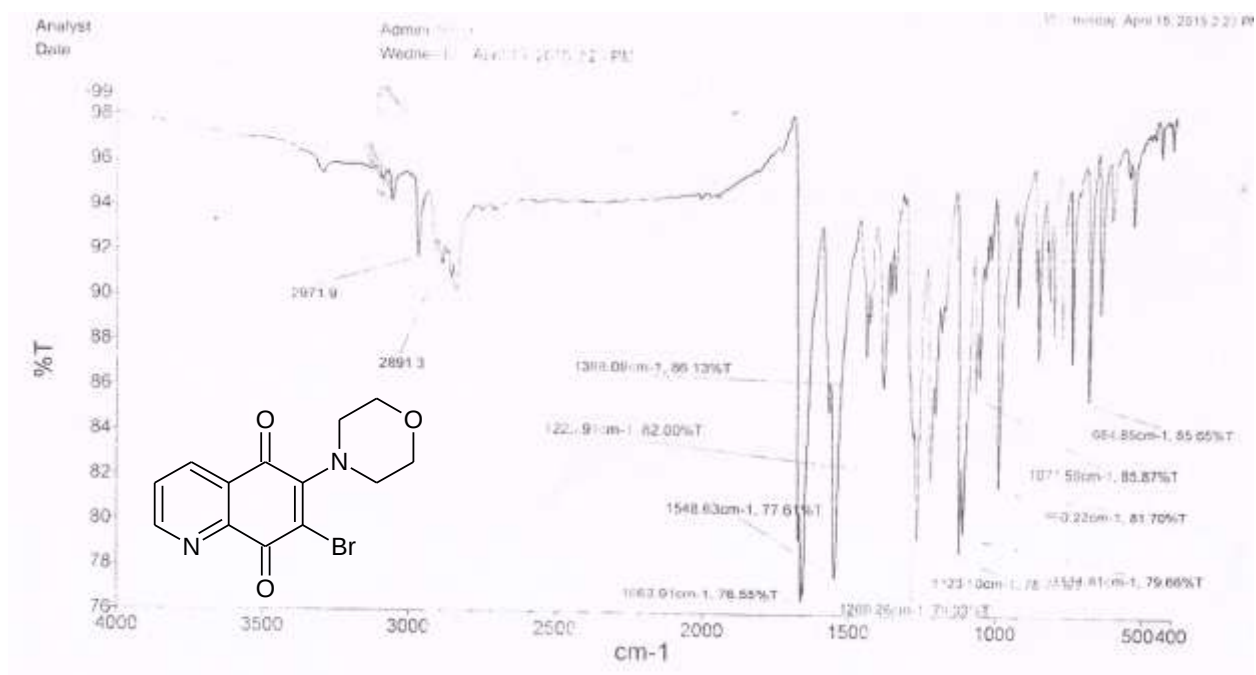
Espectro 185: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108b**



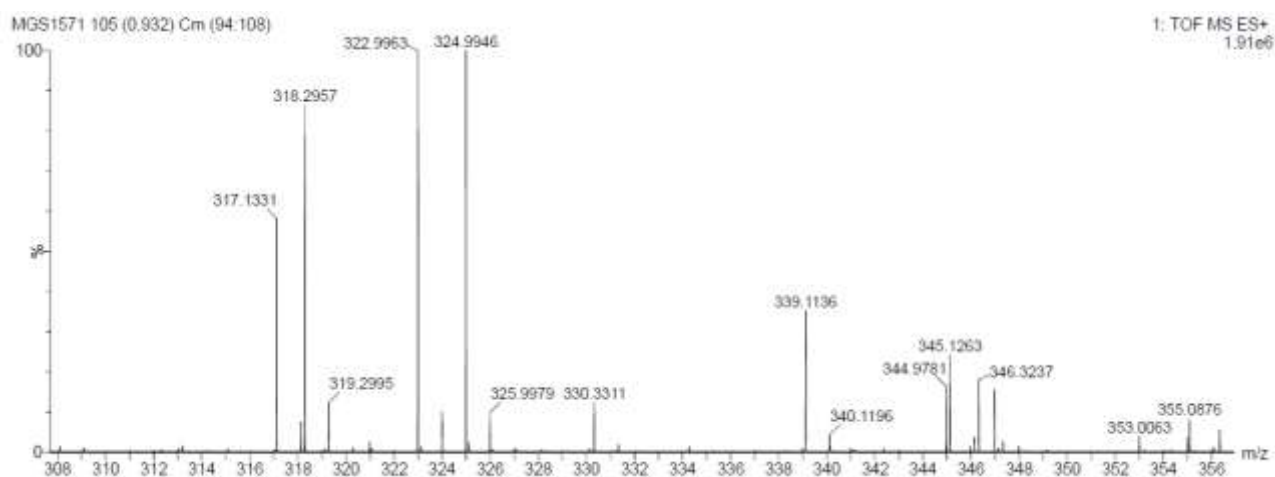
Espectro 186: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **108b**



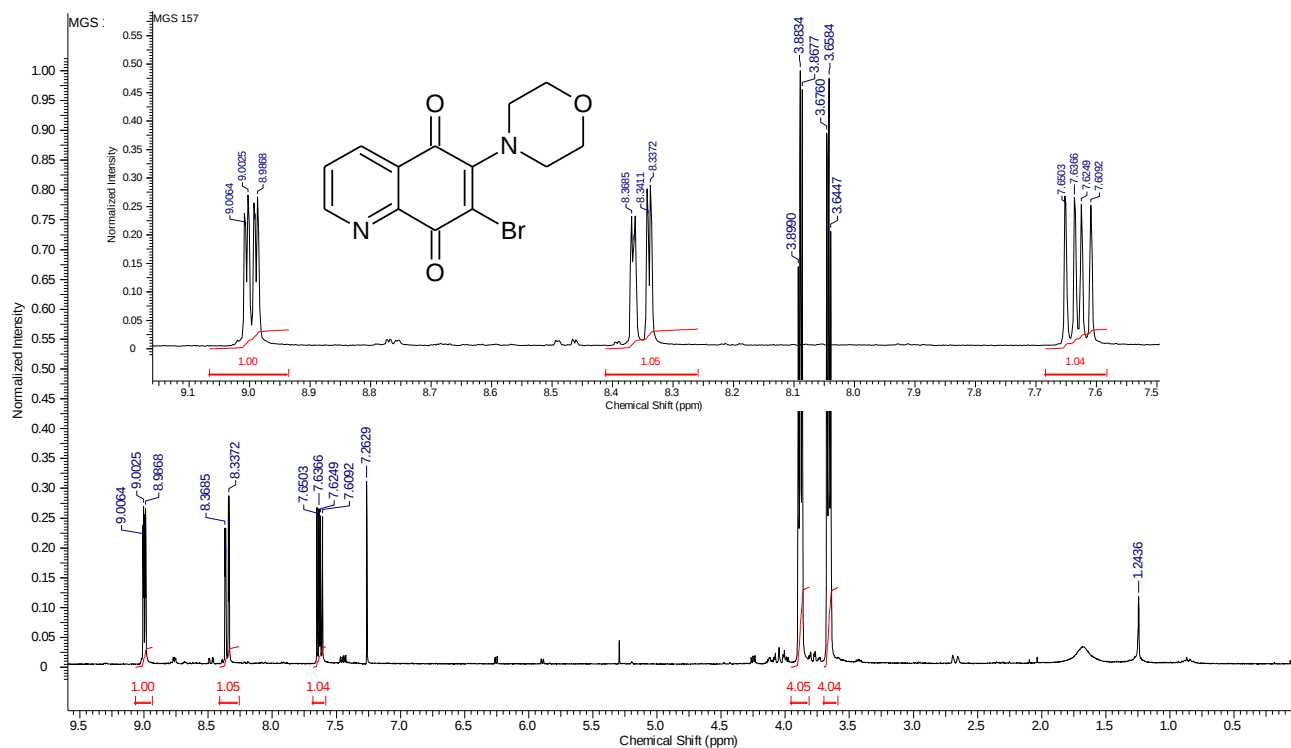
Espectro 187: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de **108b**



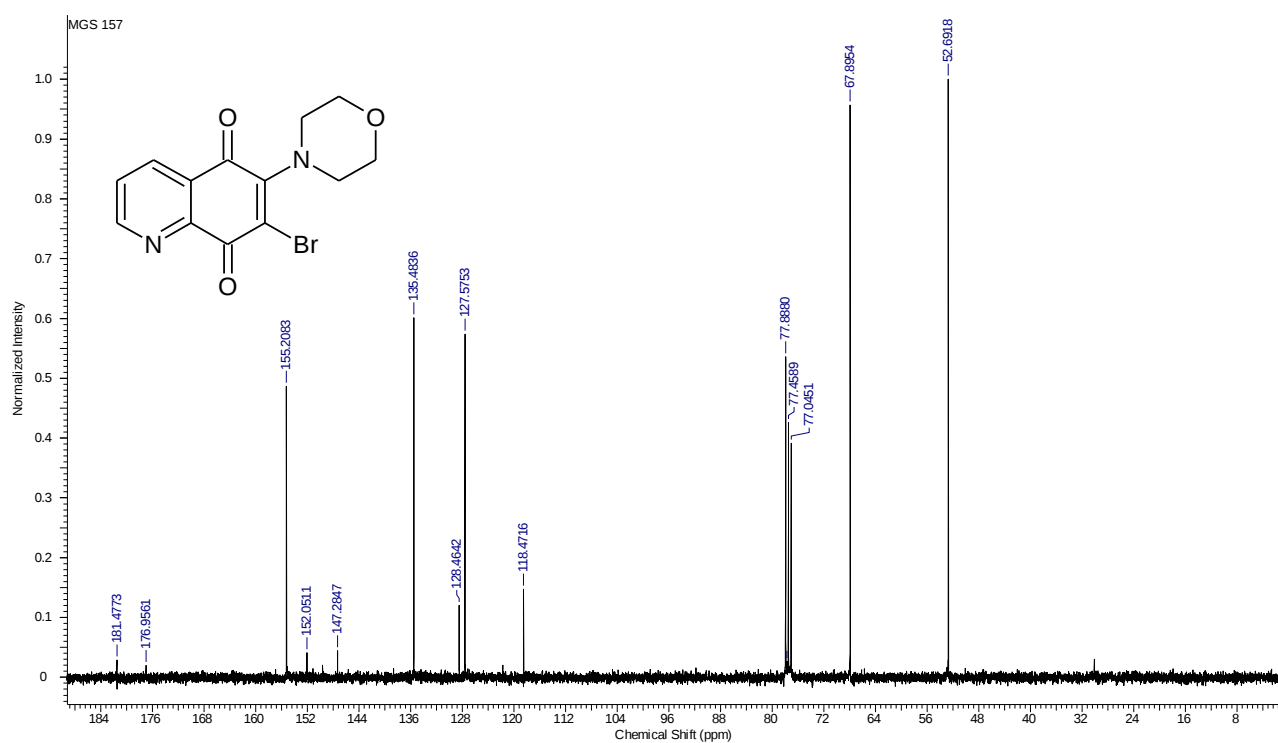
Espectro 188: Espectro de infravermelho de **107c** (KBr, cm⁻¹)



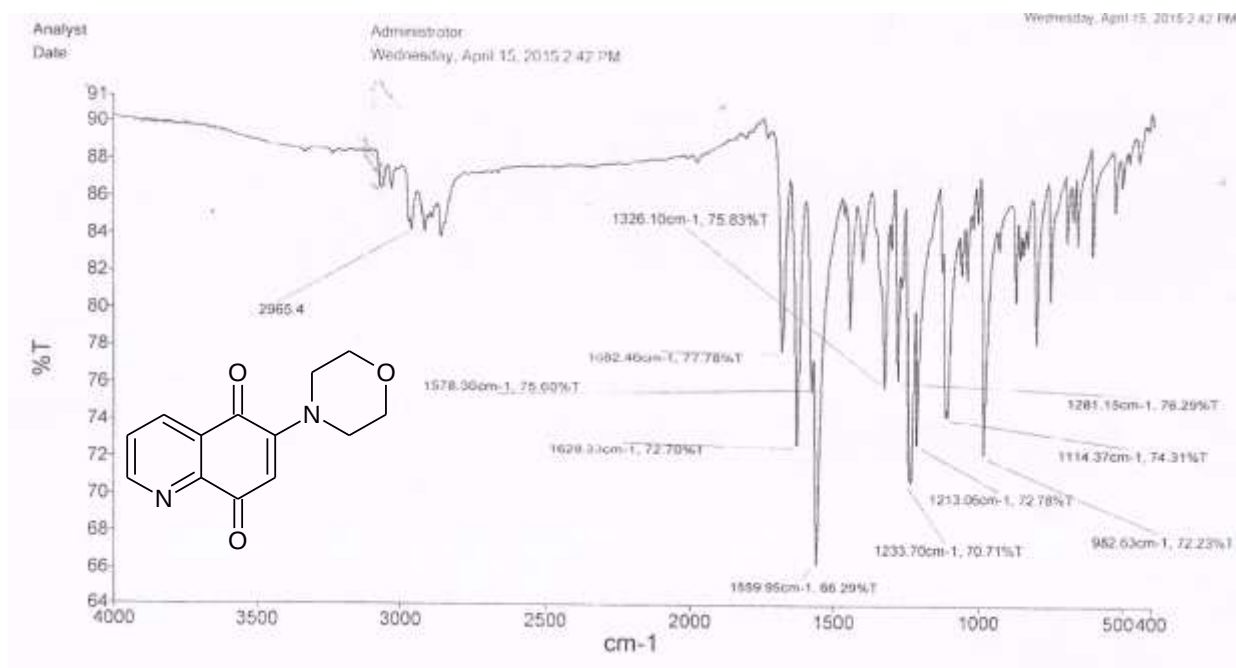
Espectro 189: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107c**



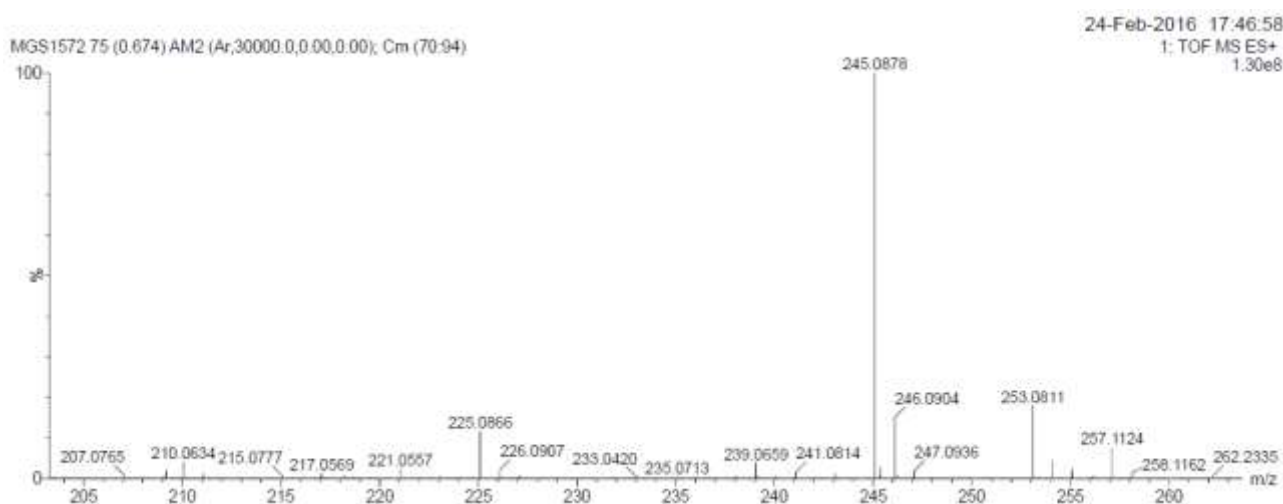
Espectro 190: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107c**



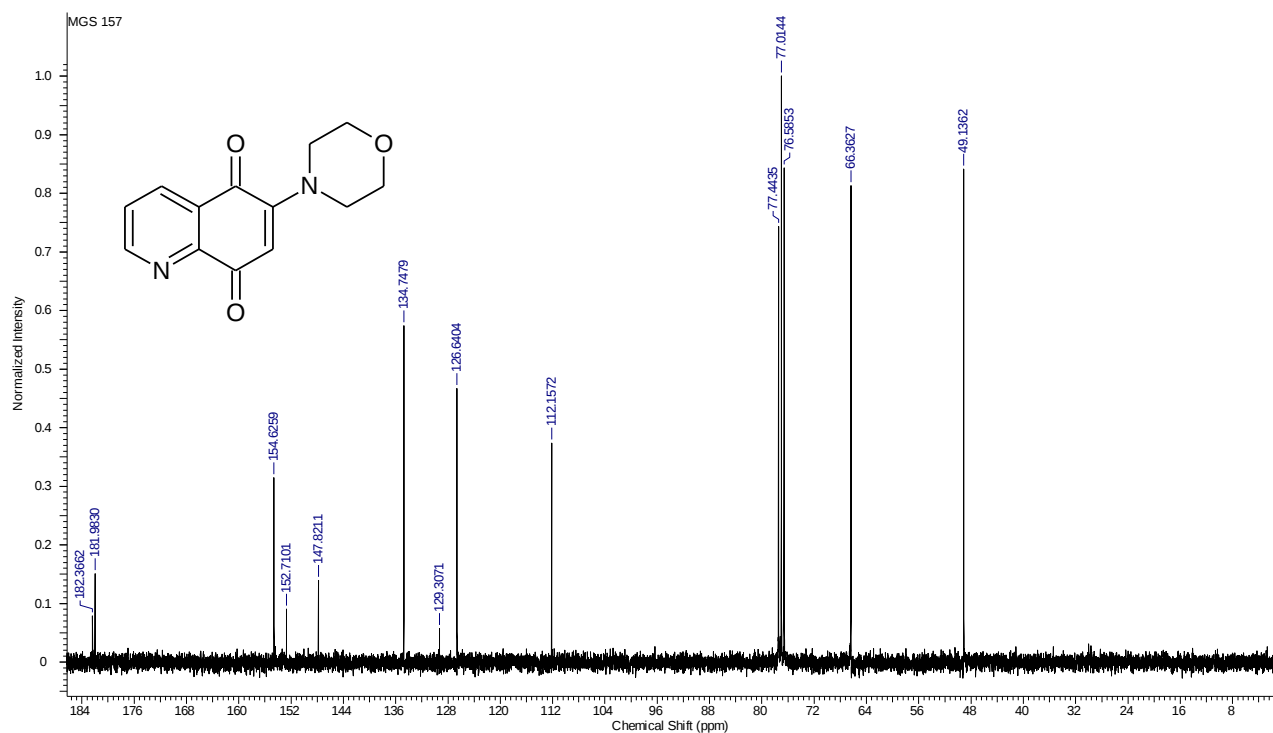
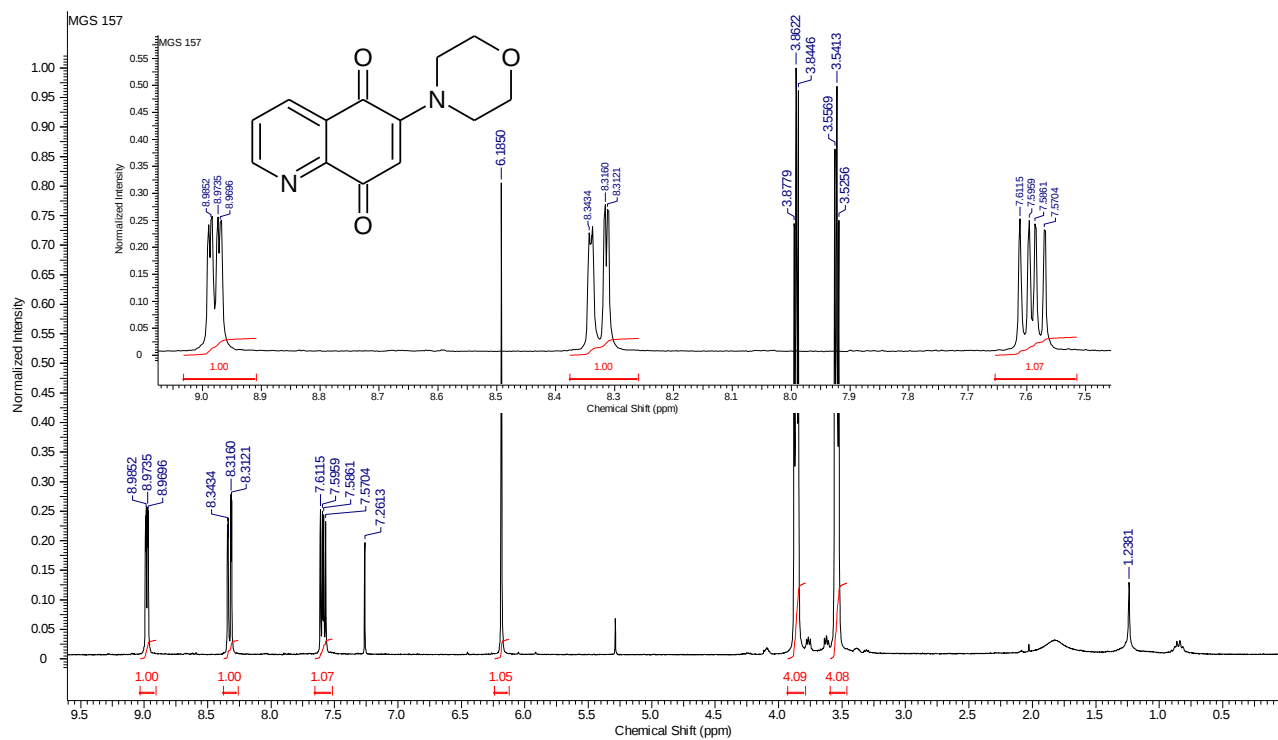
Espectro 191: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107c**

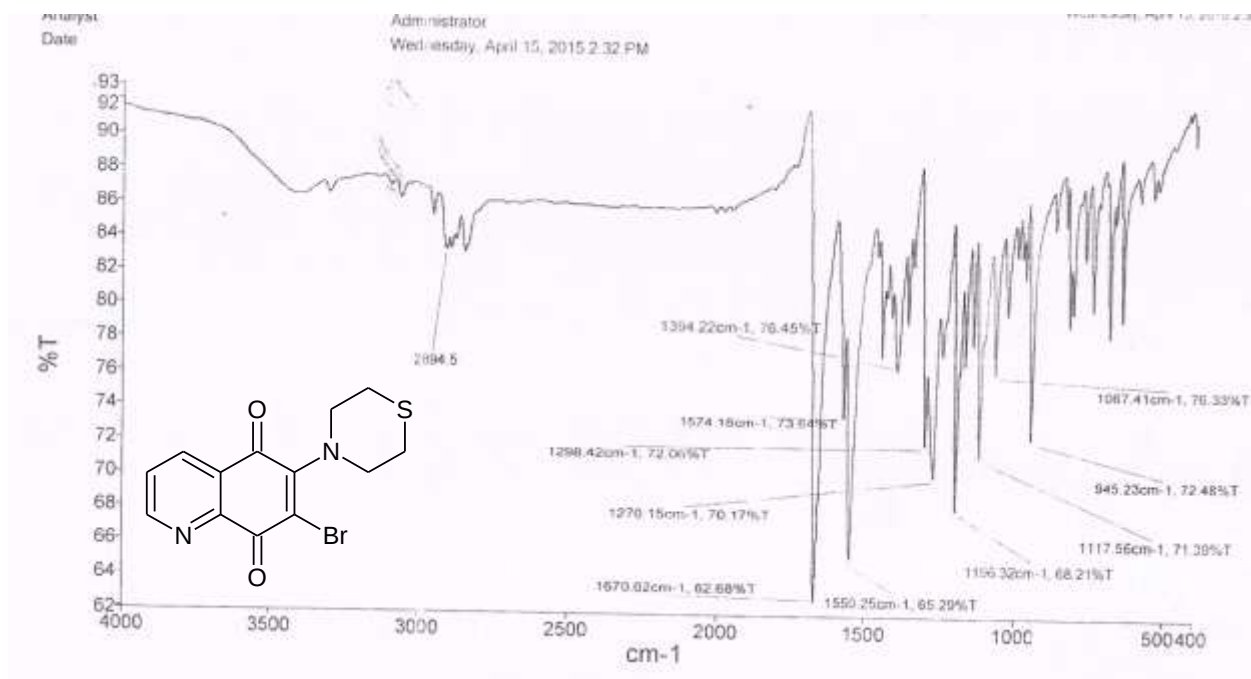


Espectro 192: Espectro de infravermelho de **108c** (KBr, cm⁻¹)

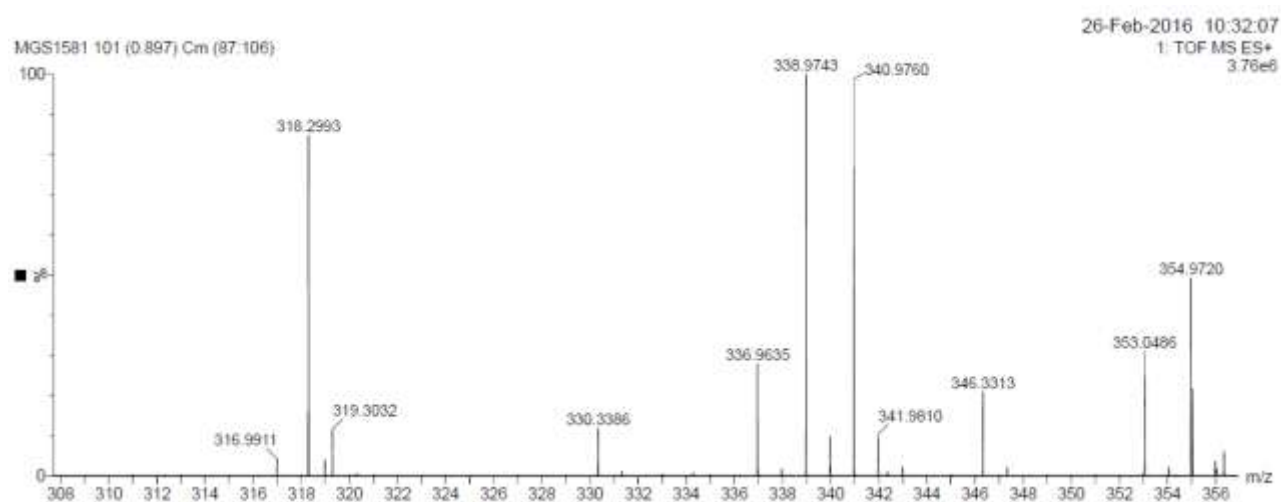


Espectro 193: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108c**

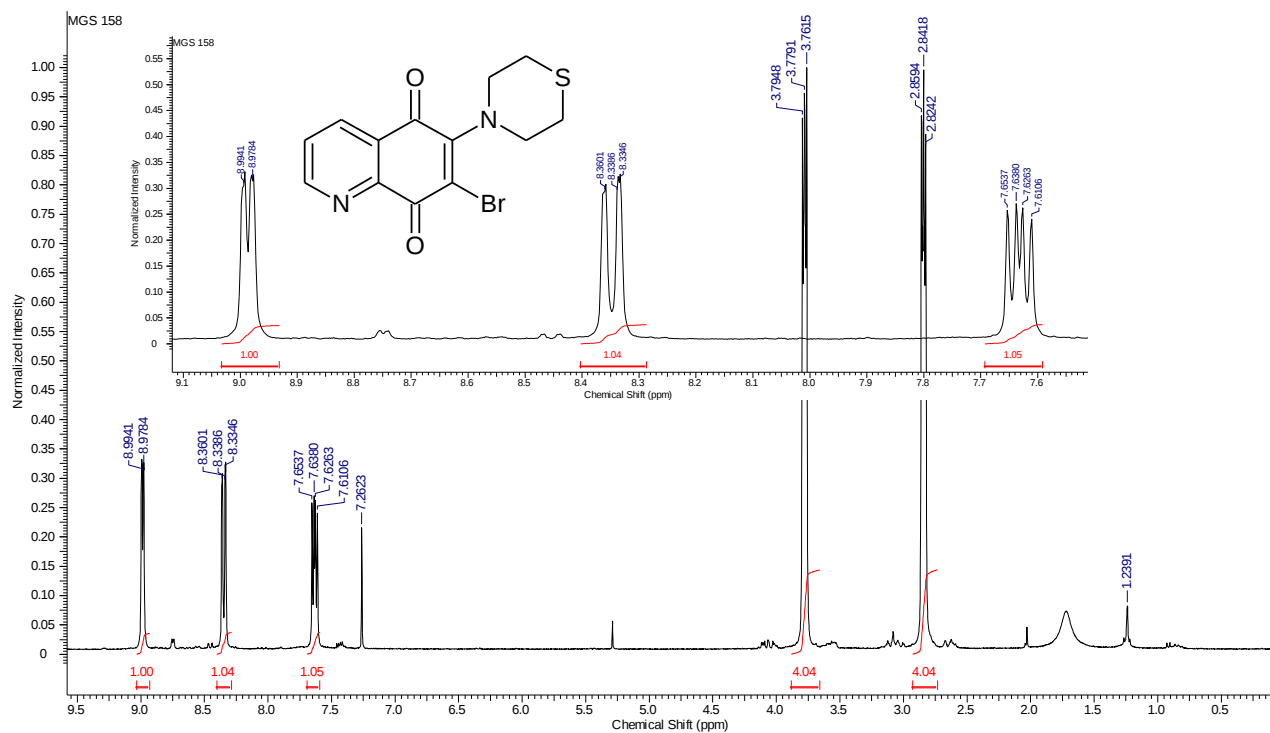




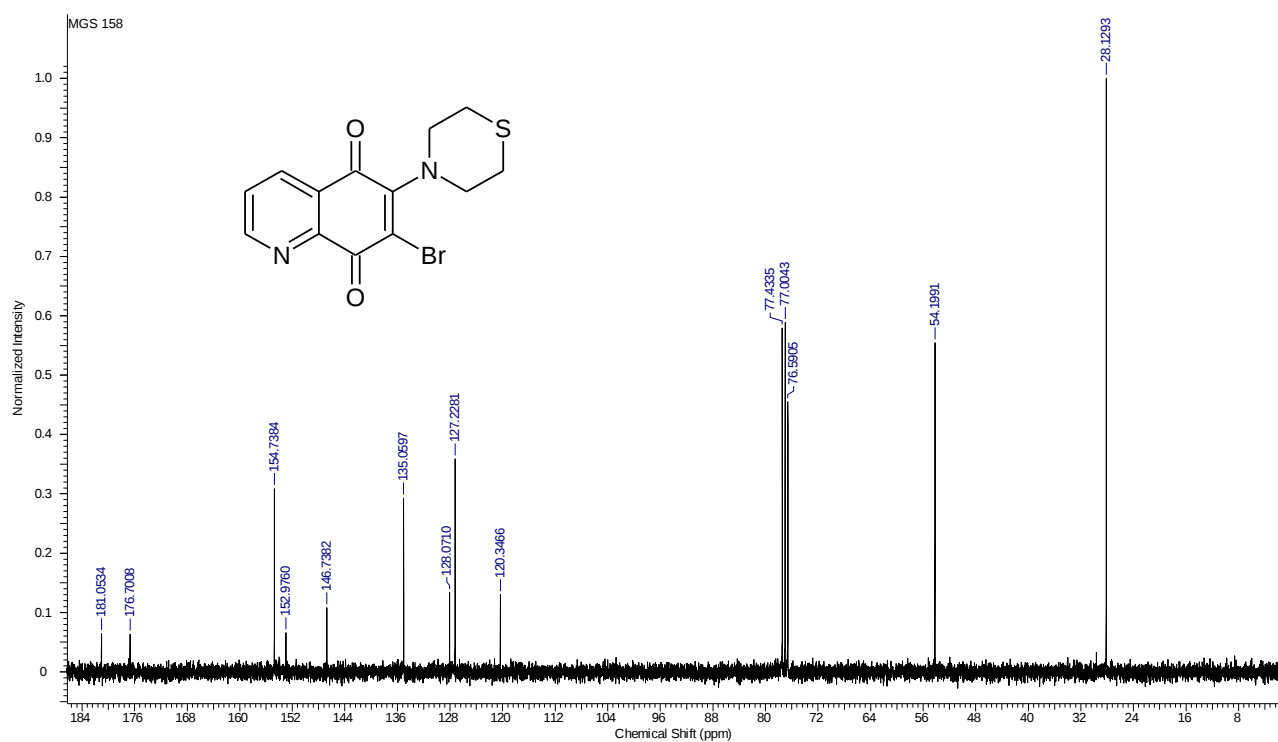
Espectro 196: Espectro de infravermelho de **107d** (KBr, cm⁻¹)



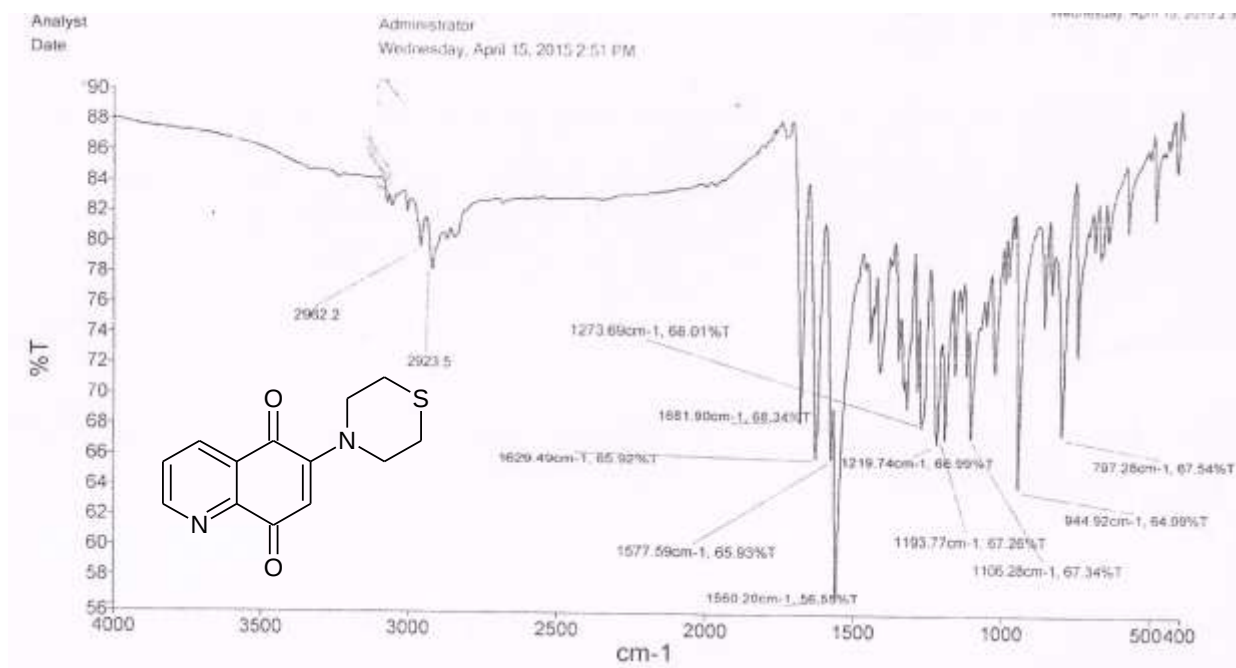
Espectro 197: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107d**



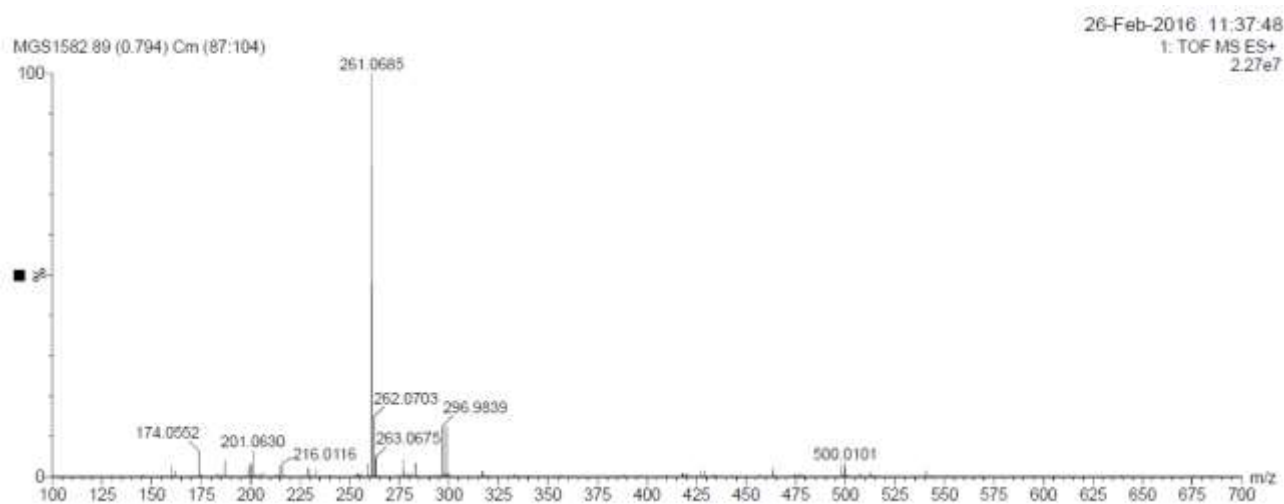
Espectro 198: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107d**



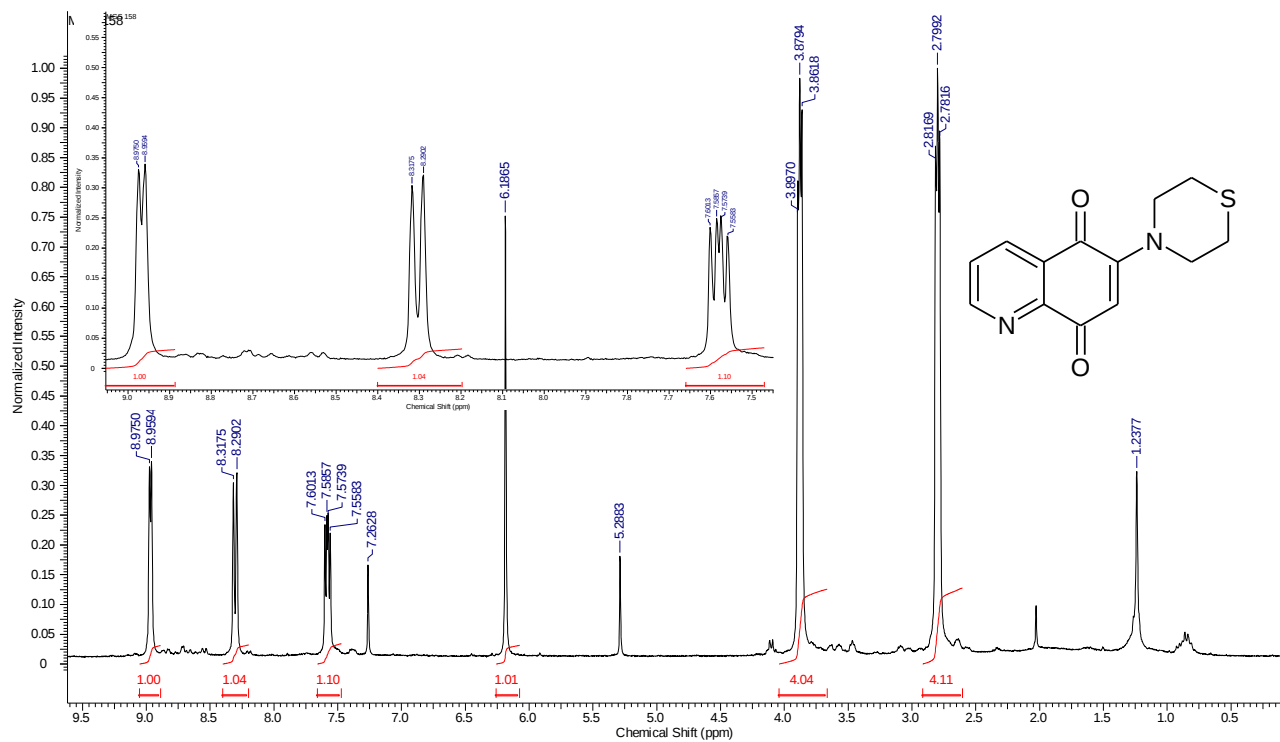
Espectro 199: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107d**



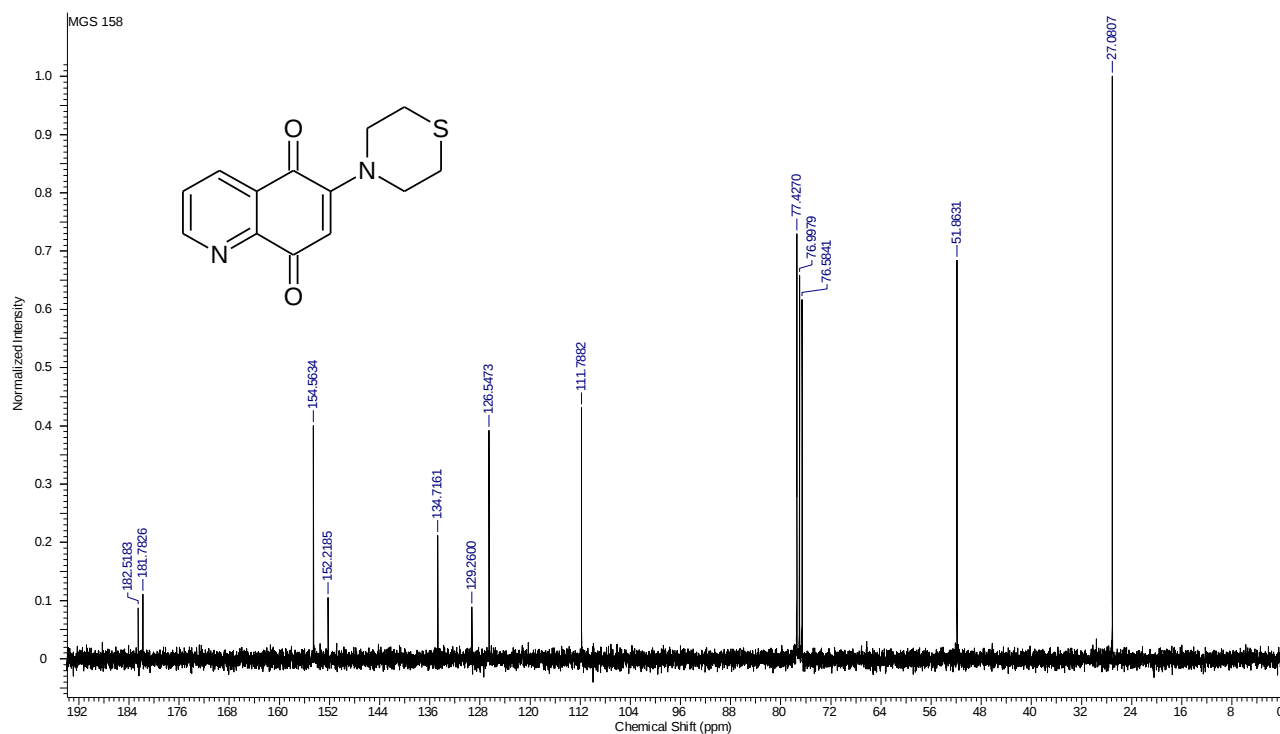
Espectro 200: Espectro de infravermelho de **108d** (KBr, cm⁻¹)



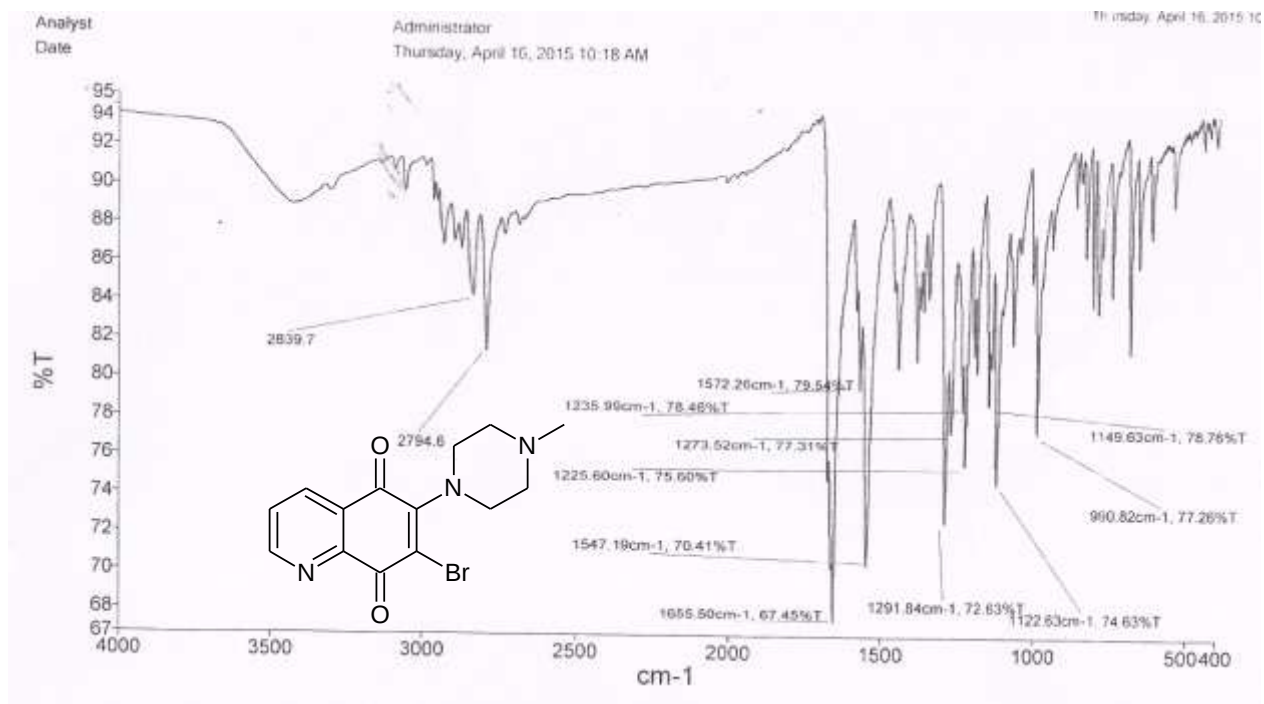
Espectro 201: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108d**



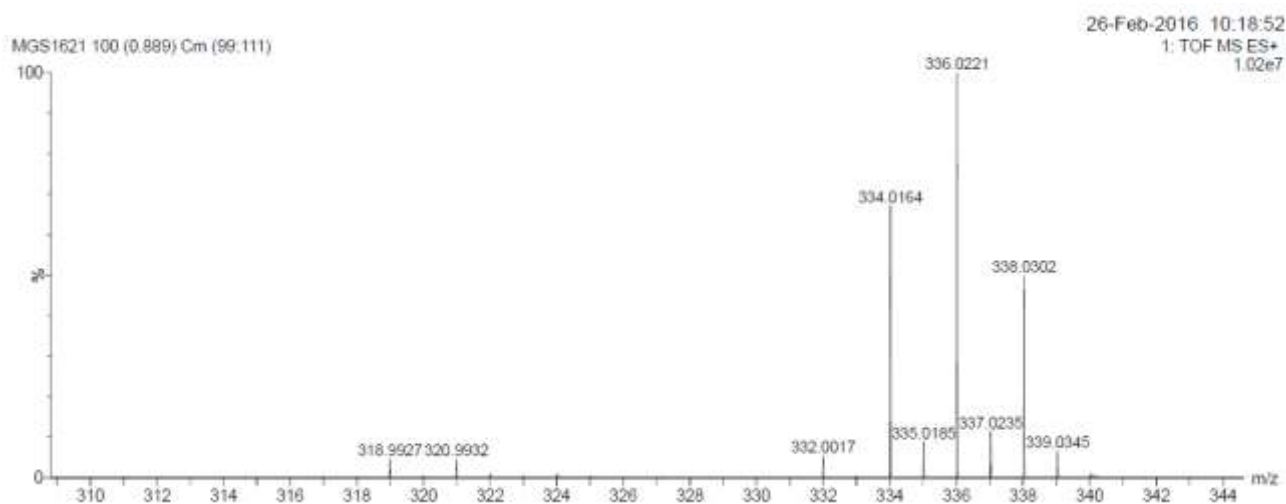
Espectro 202: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **108d**



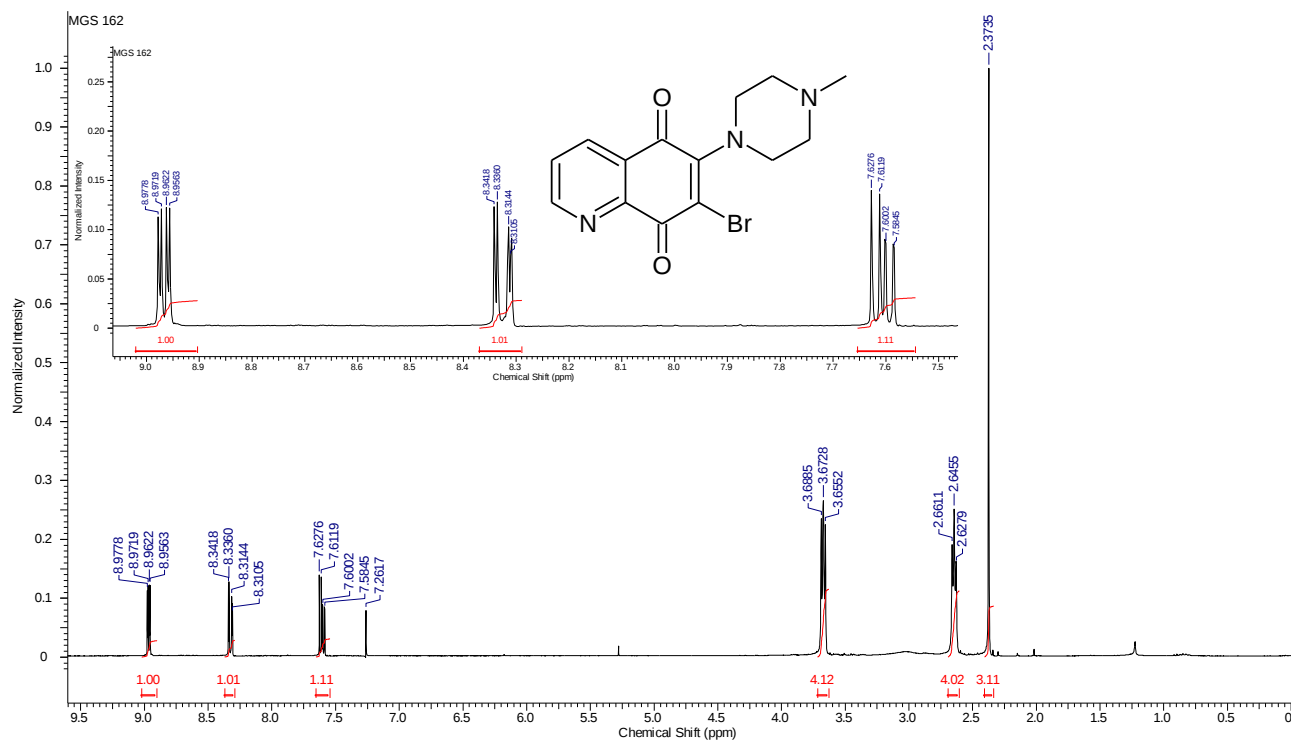
Espectro 203: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **108d**



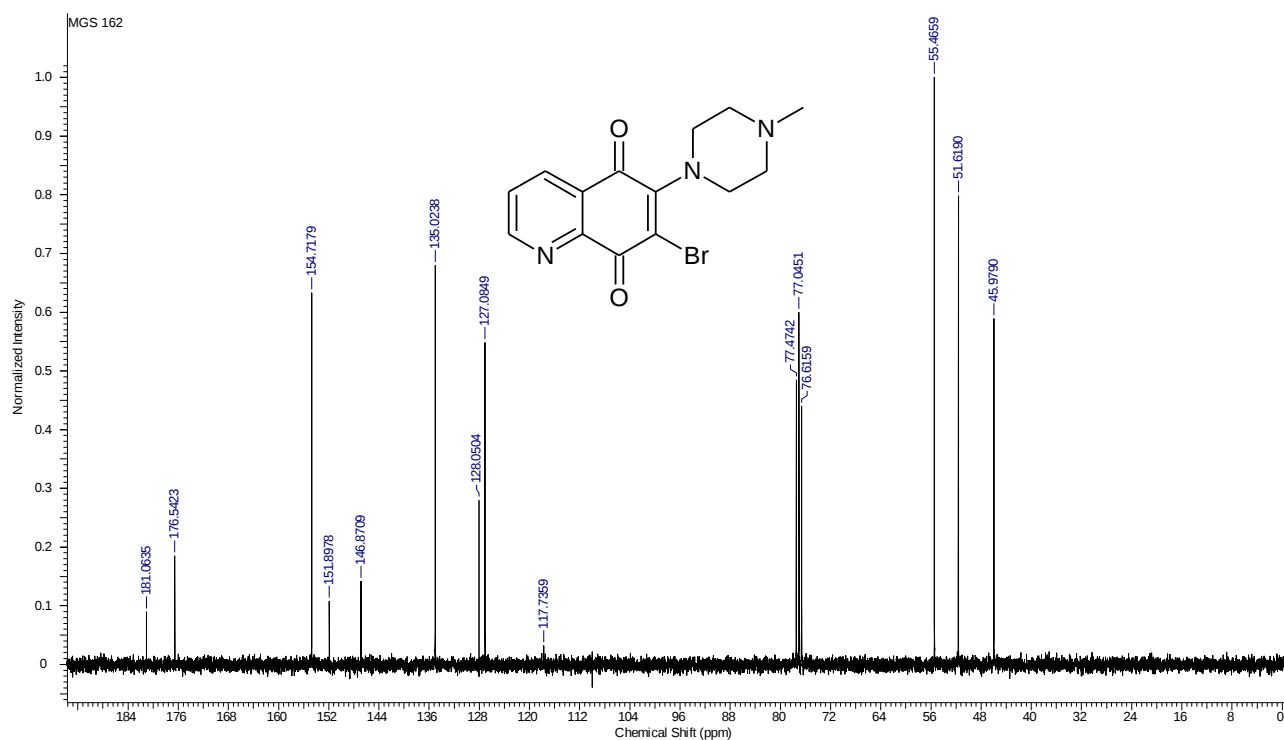
Espectro 204: Espectro de infravermelho de **107e** (KBr, cm⁻¹)



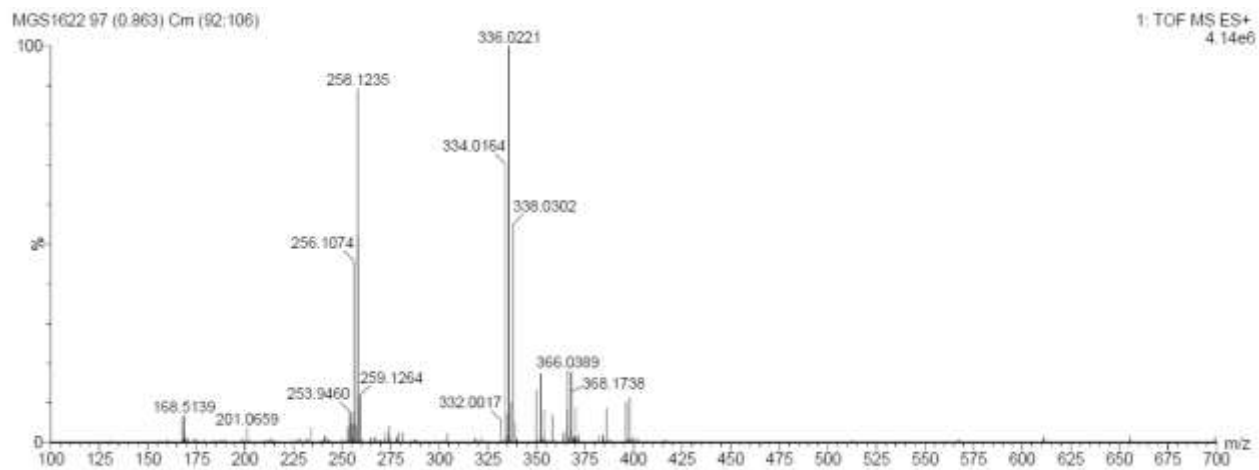
Espectro 205: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107e**



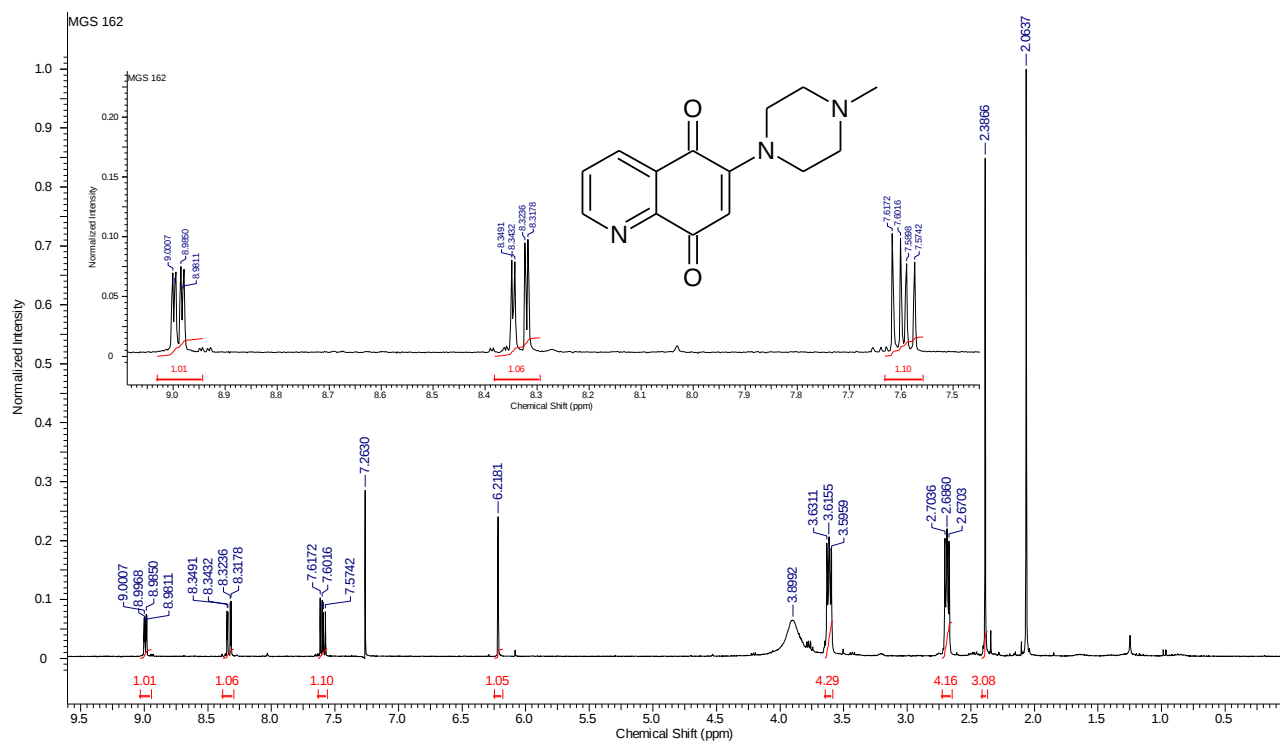
Espectro 206: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107e**



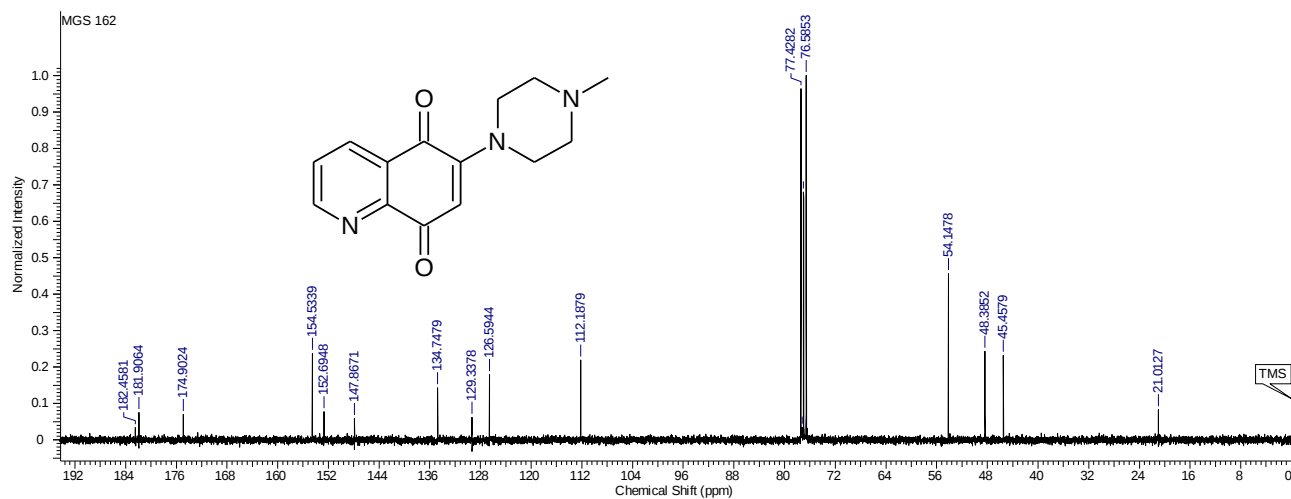
Espectro 207: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107e**



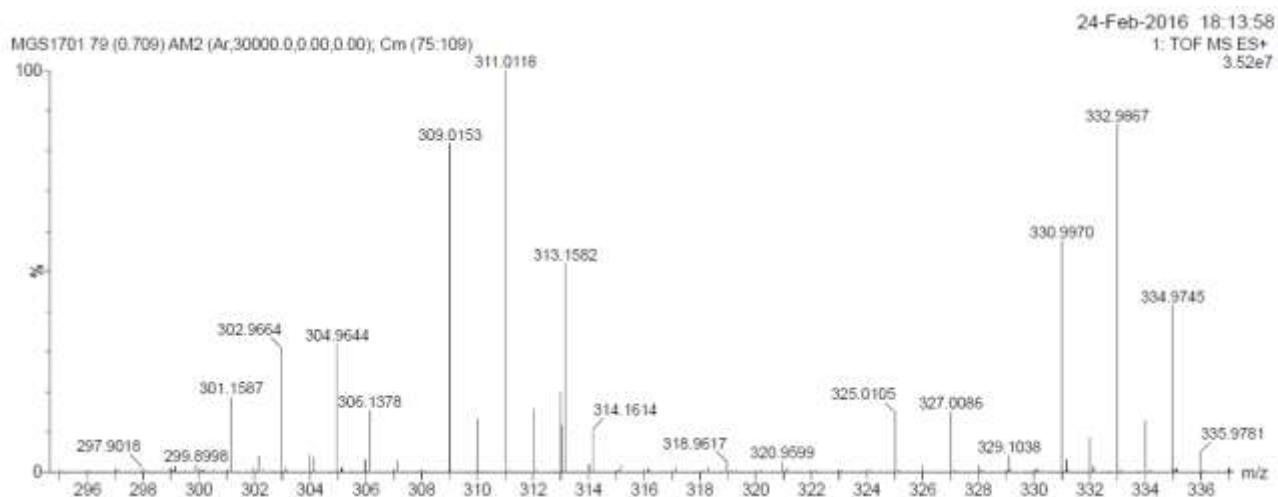
Espectro 208: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108e**



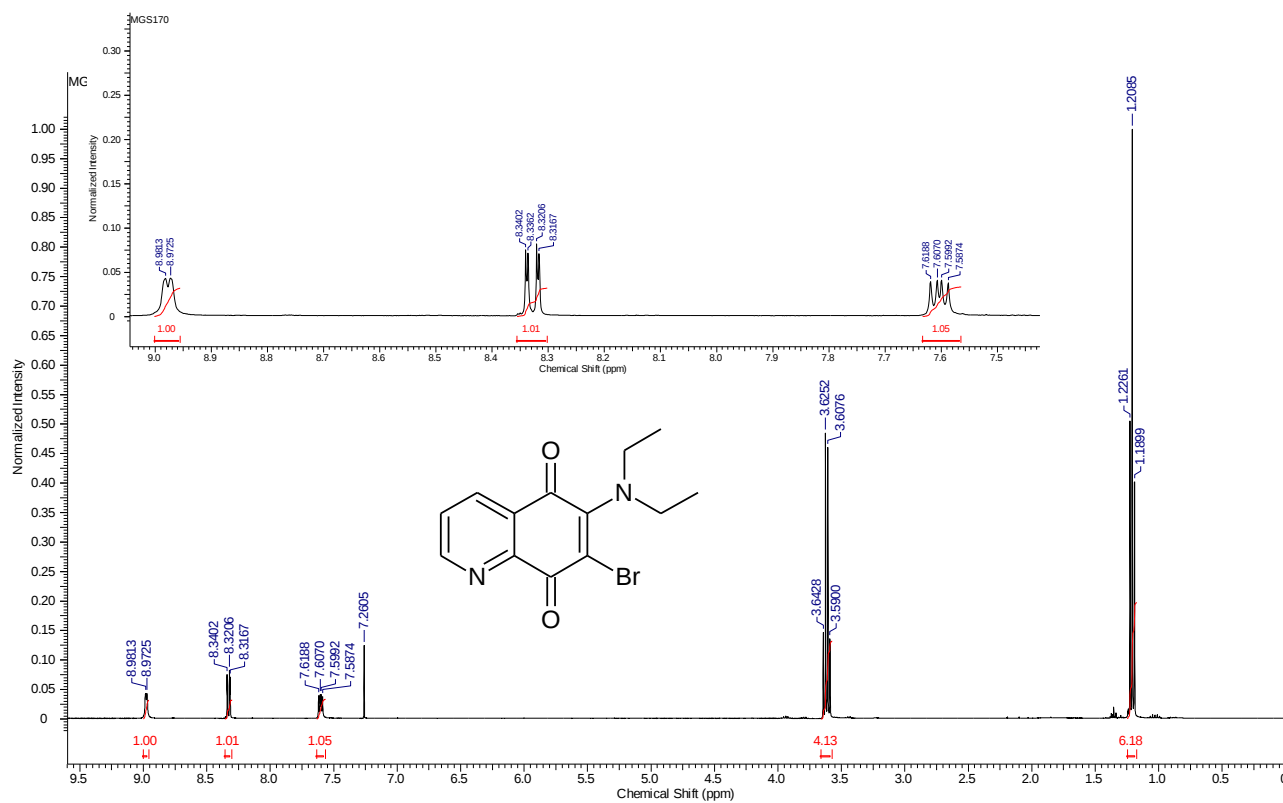
Espectro 209: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **108e**



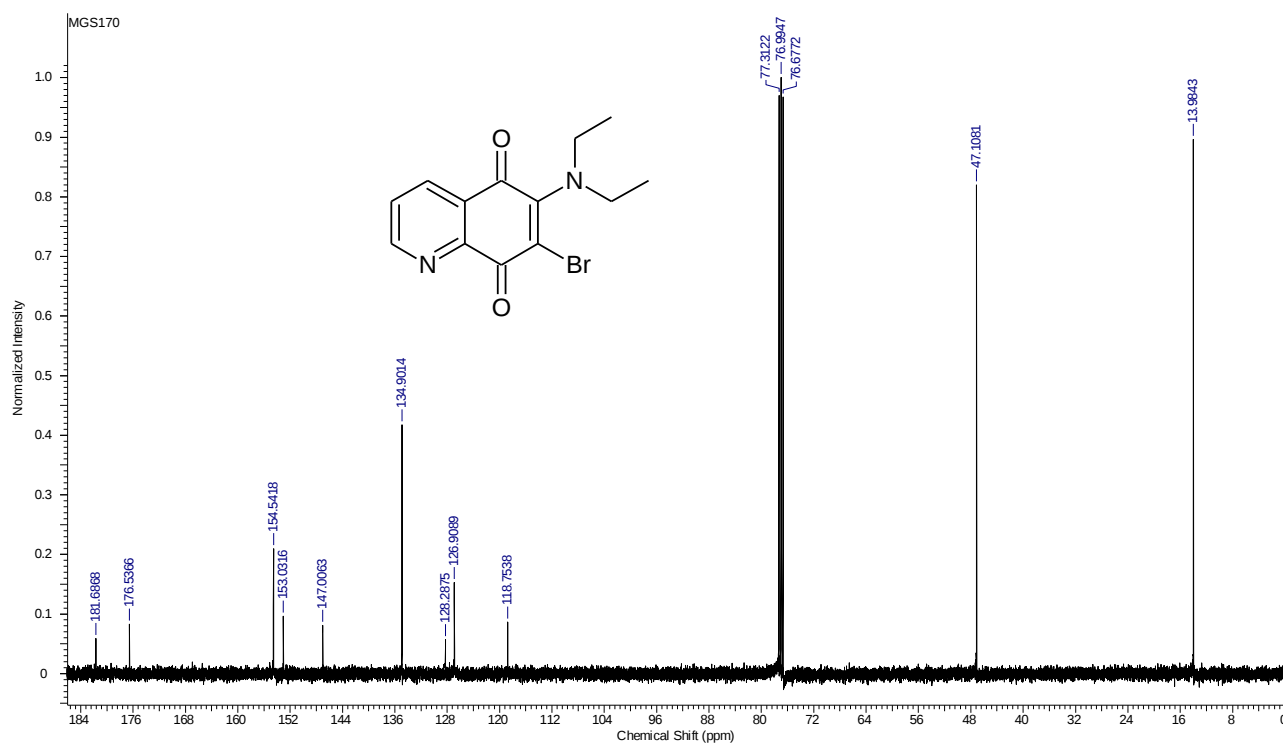
Espectro 210: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **108e**



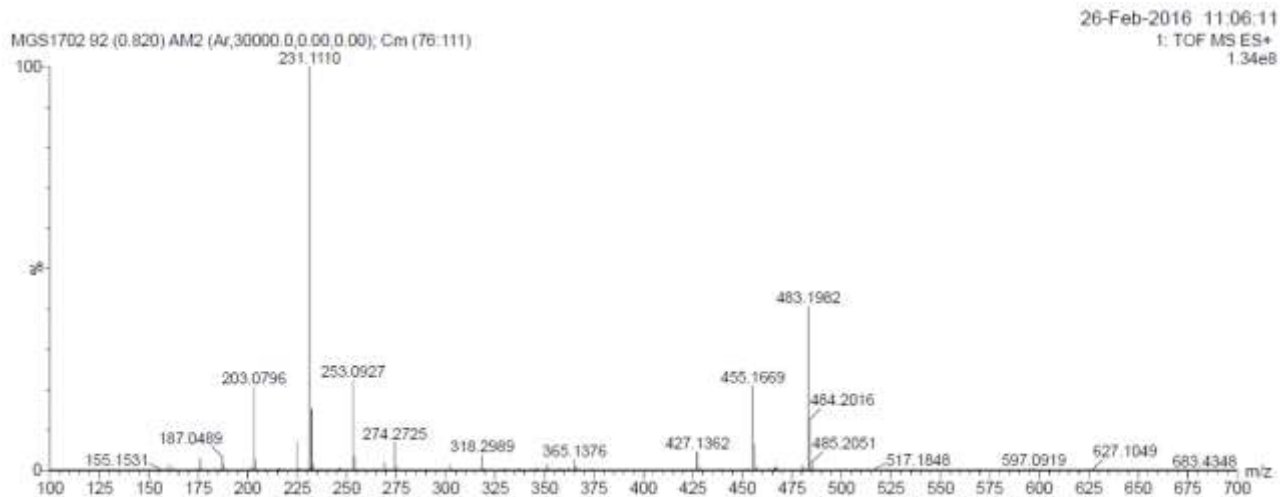
Espectro 211: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107f**



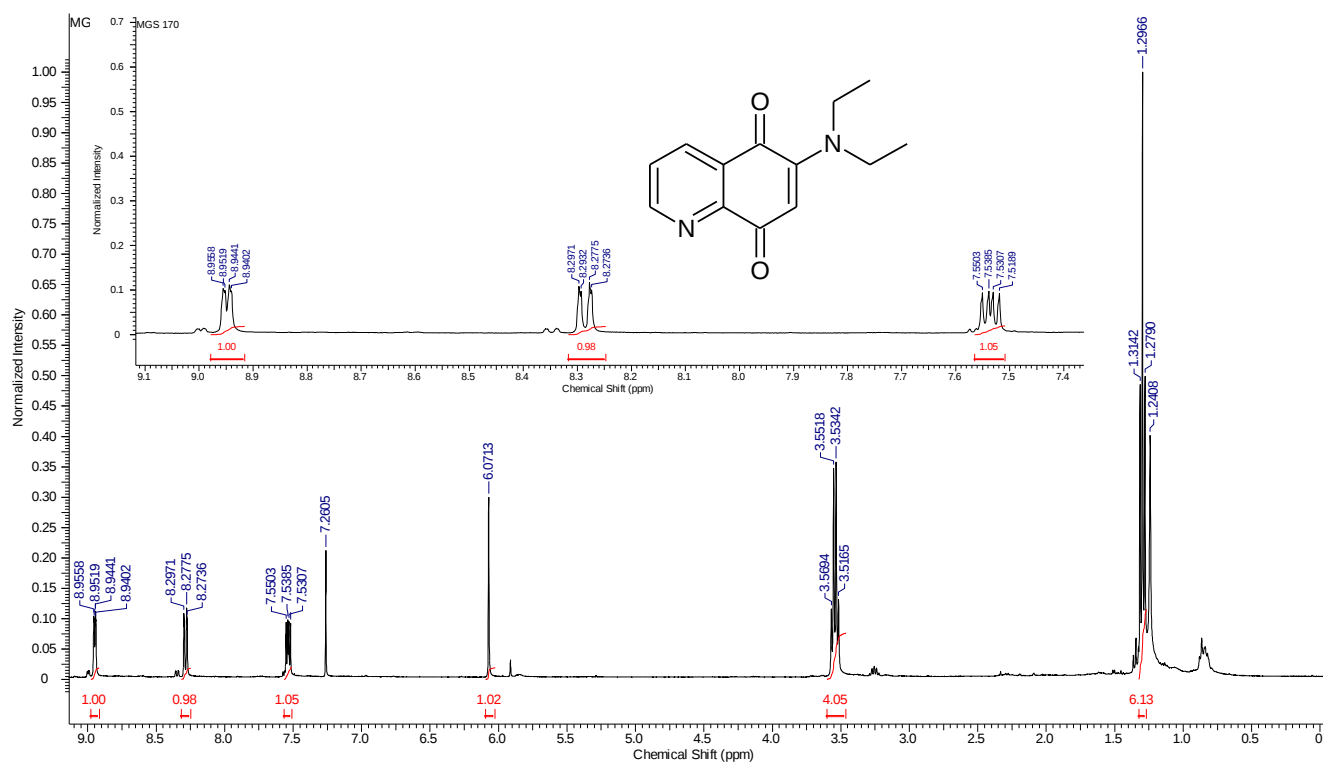
Espectro 212: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **107f**



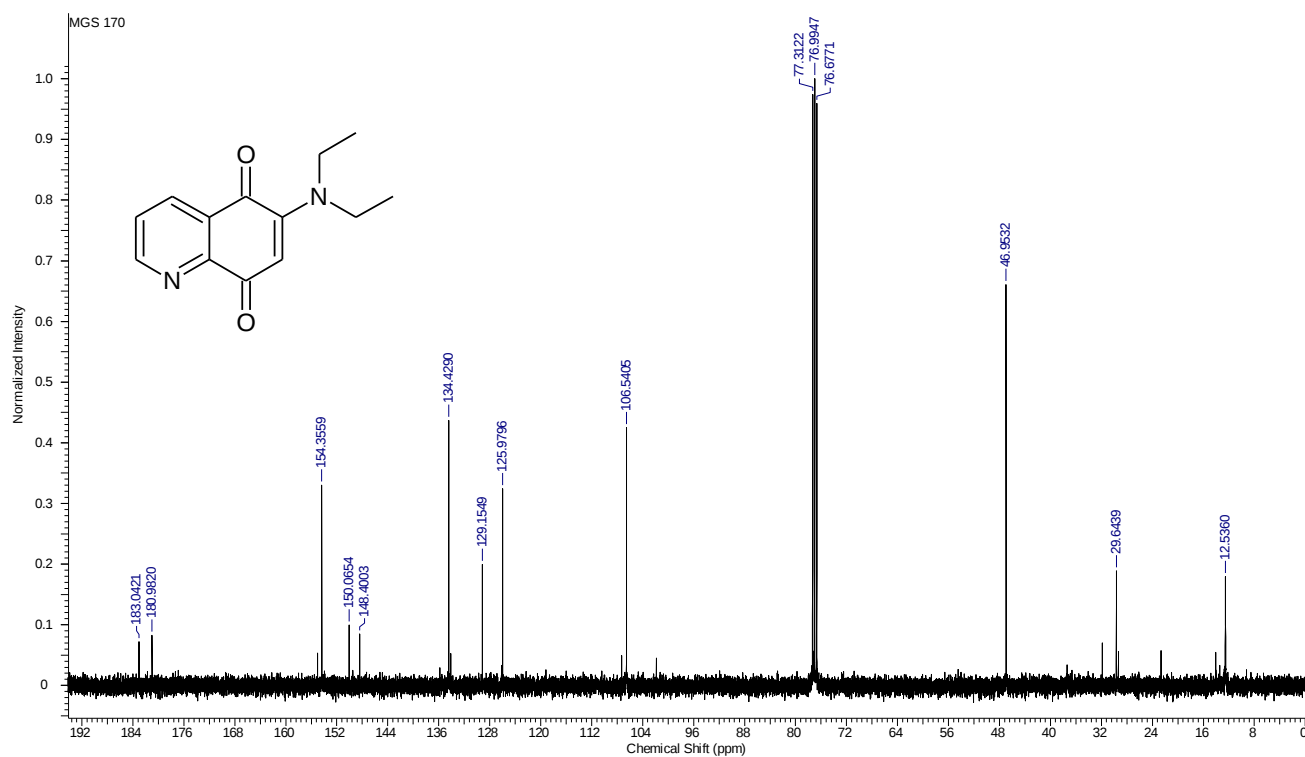
Espectro 213: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 100 MHz) de **107f**



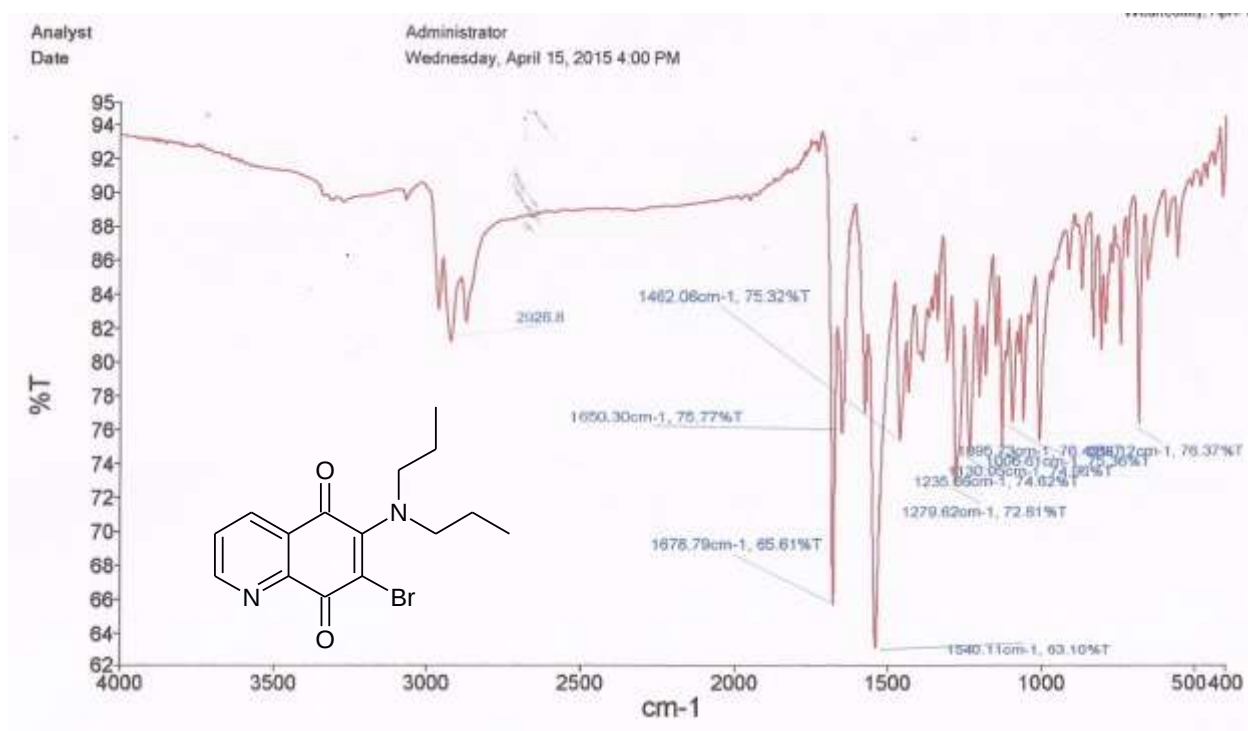
Espectro 214: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108f**



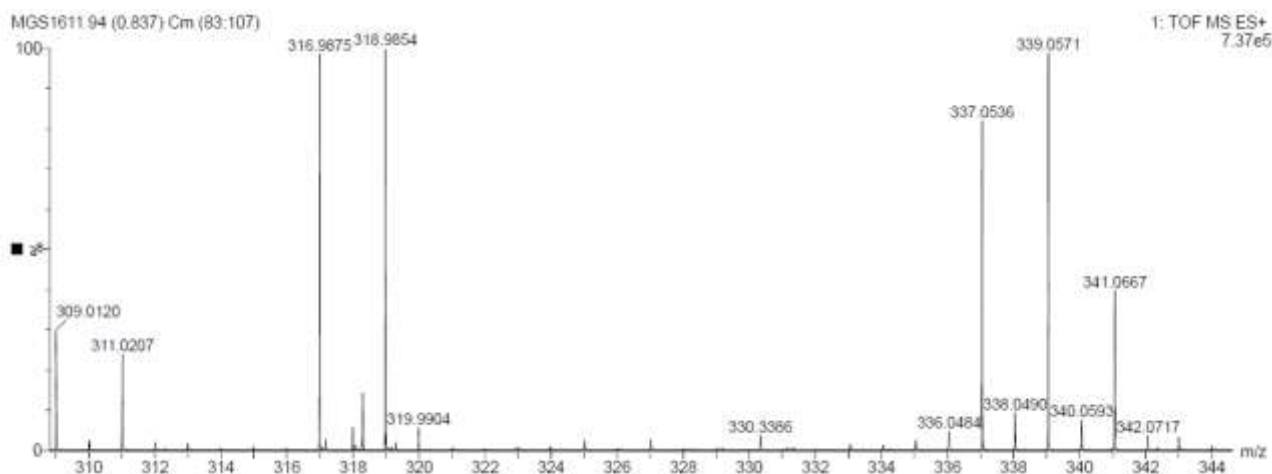
Espectro 215: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 400 MHz) de **108f**



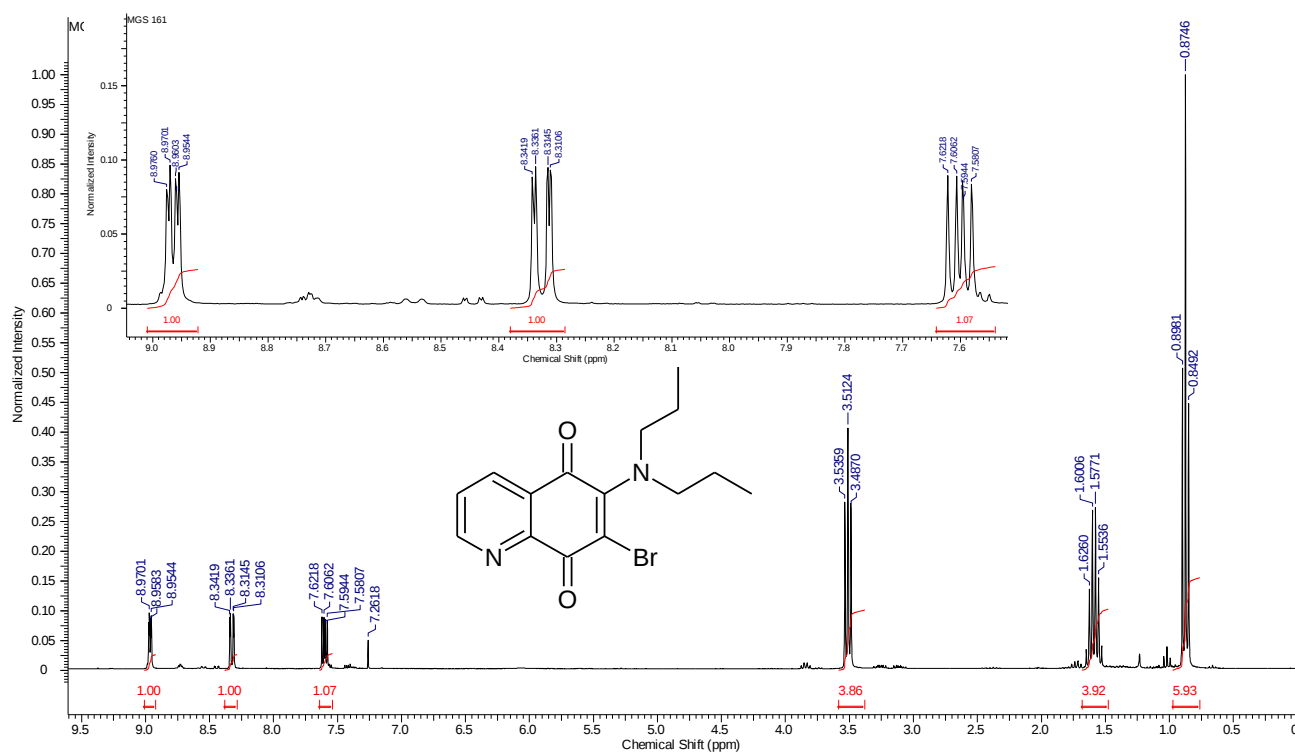
Espectro 216: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de **108f**



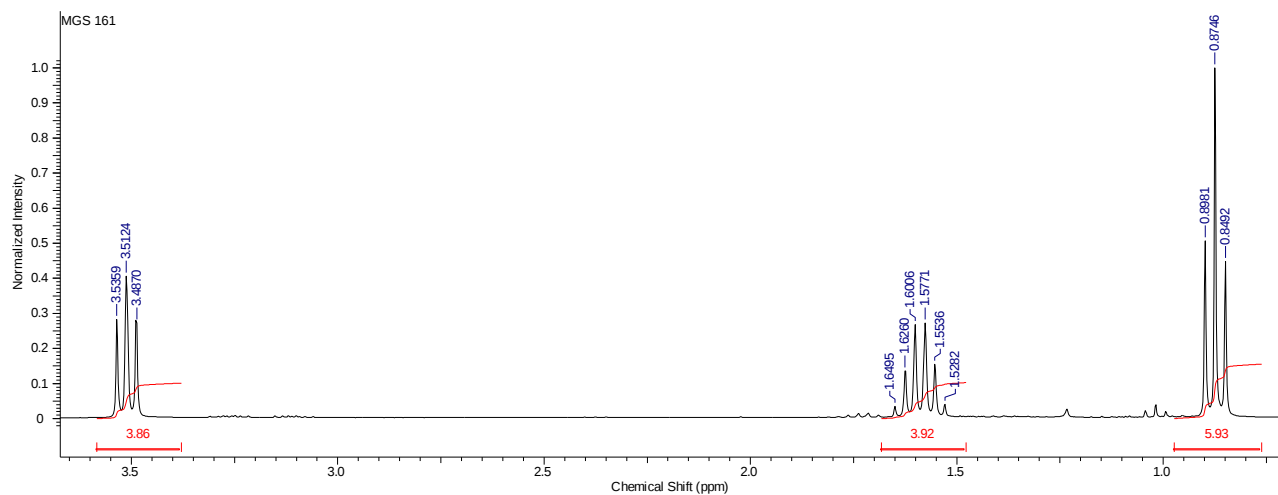
Espectro 217: Espectro de infravermelho de **107g** (KBr , cm^{-1})



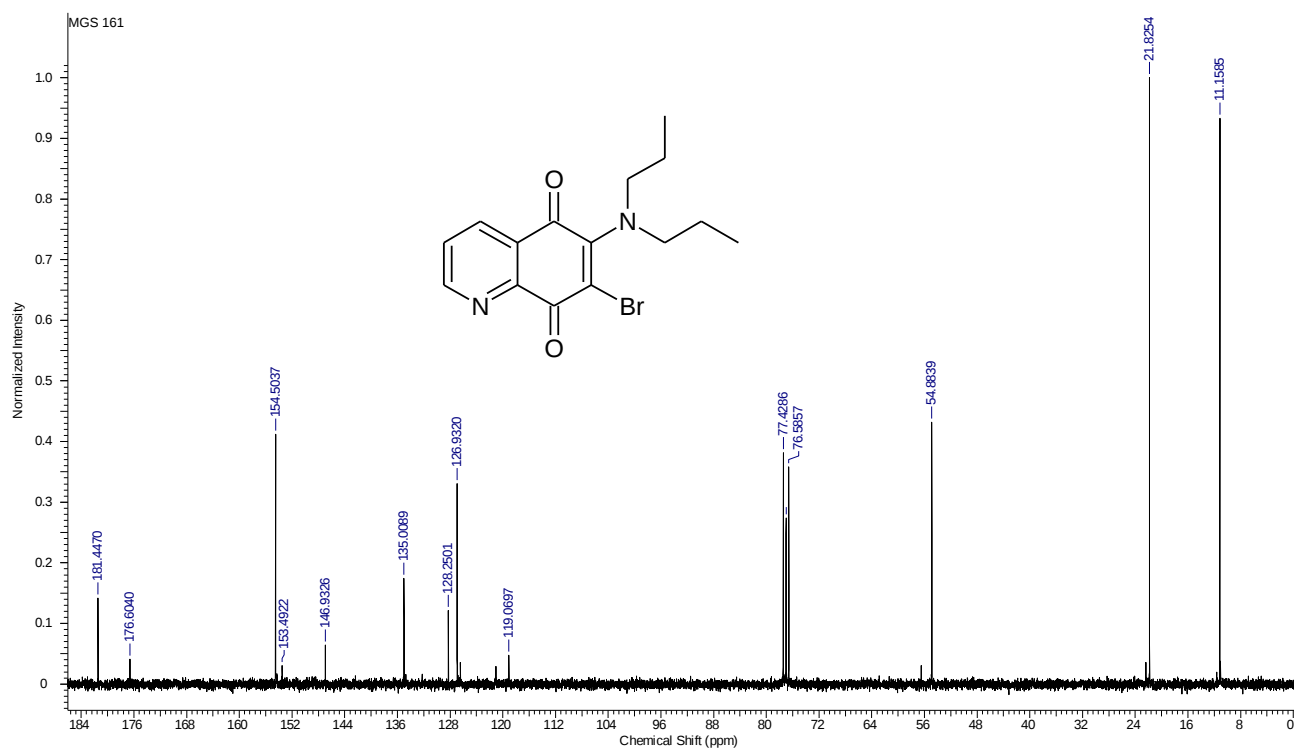
Espectro 218: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107g**



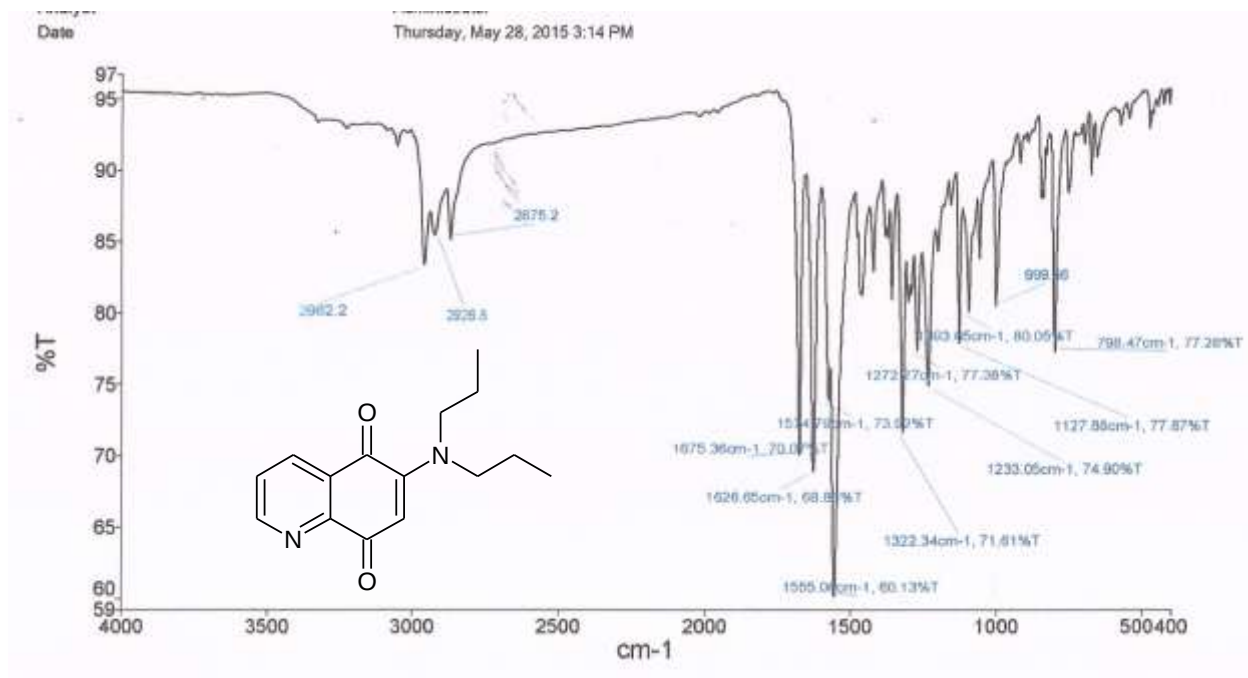
Espectro 219: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107g**



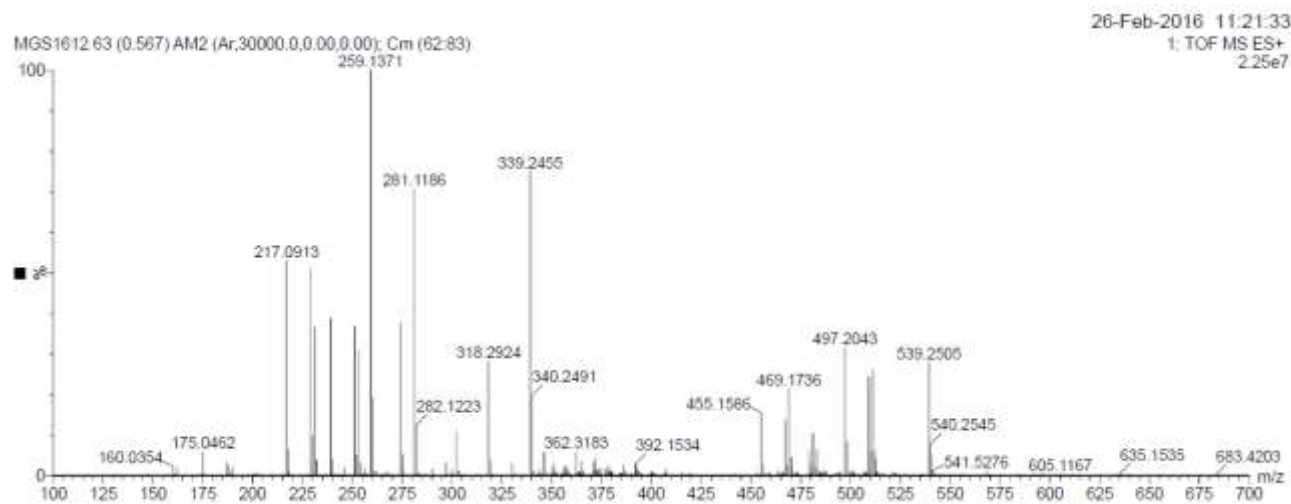
Espectro 220: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107g**



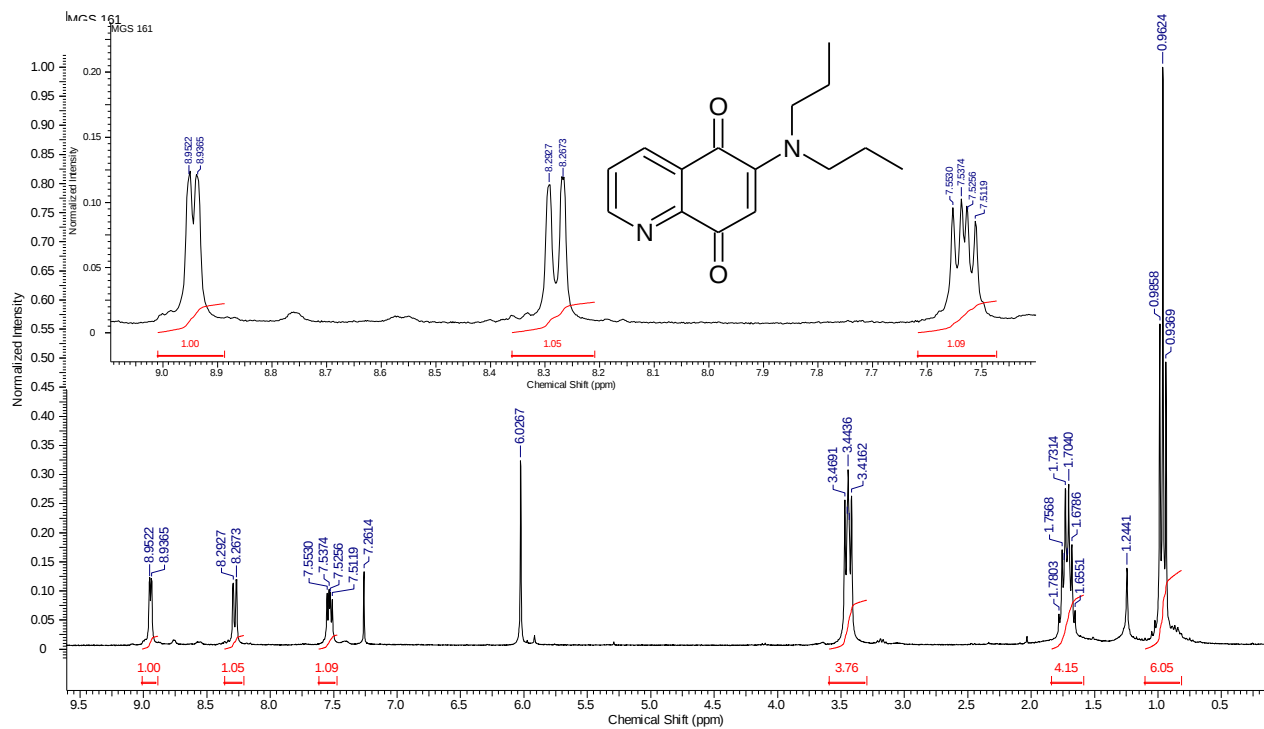
Espectro 221: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107g**



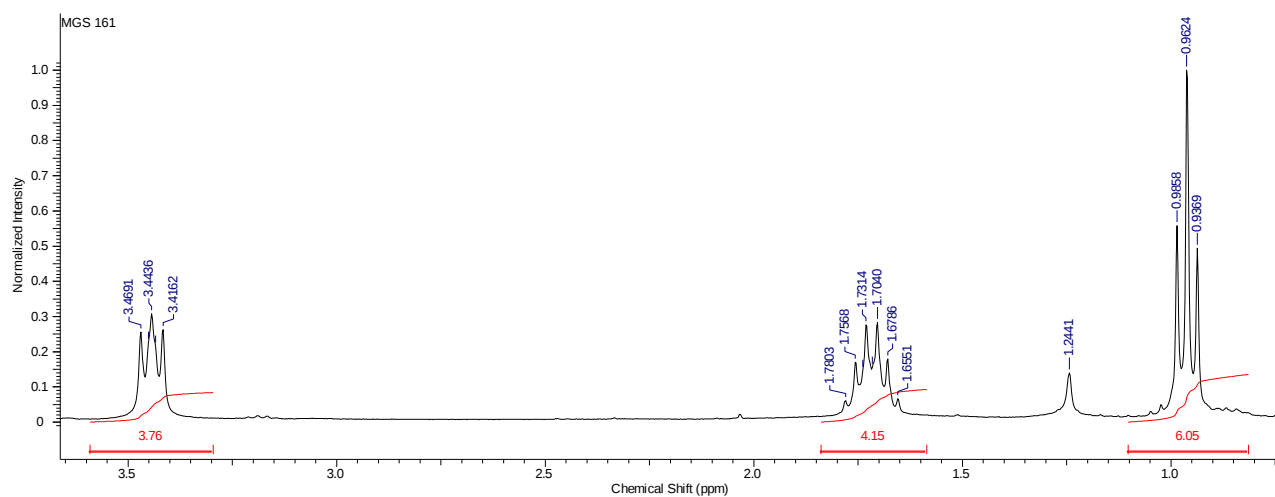
Espectro 222: Espectro de infravermelho de **108g** (KBr, cm^{-1})



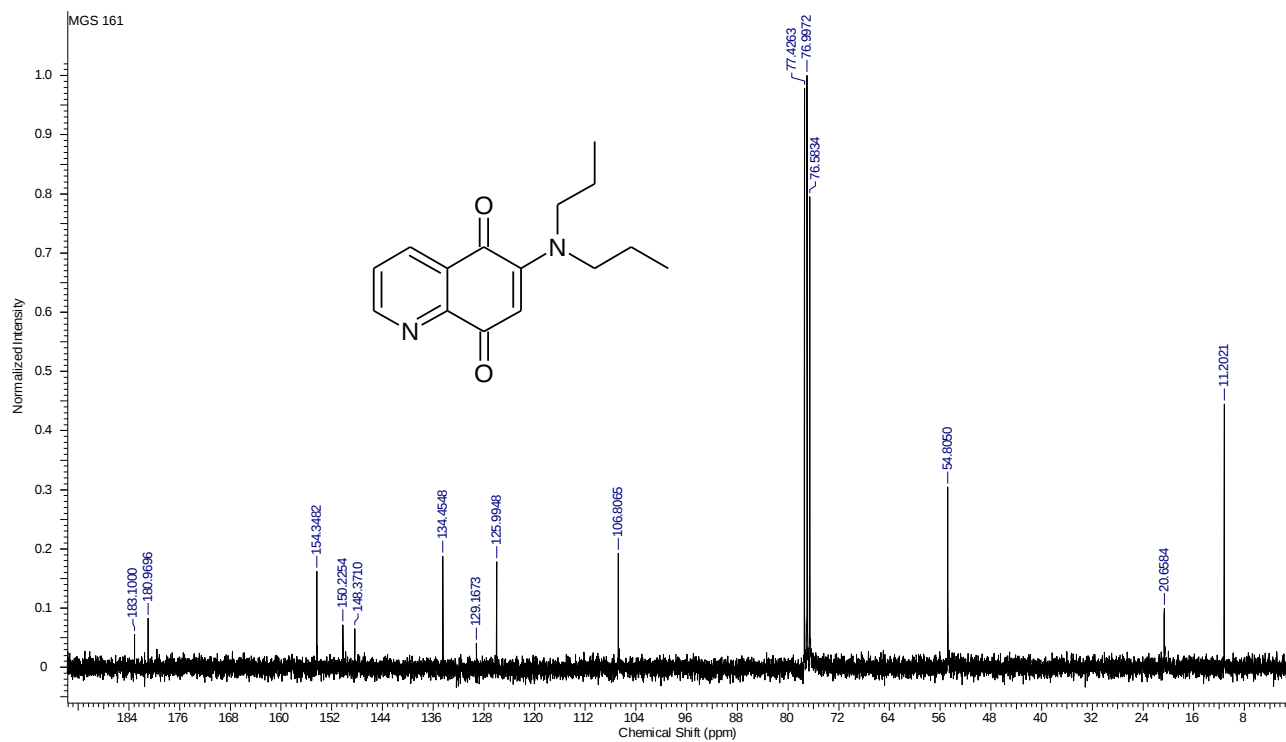
Espectro 223: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108g**



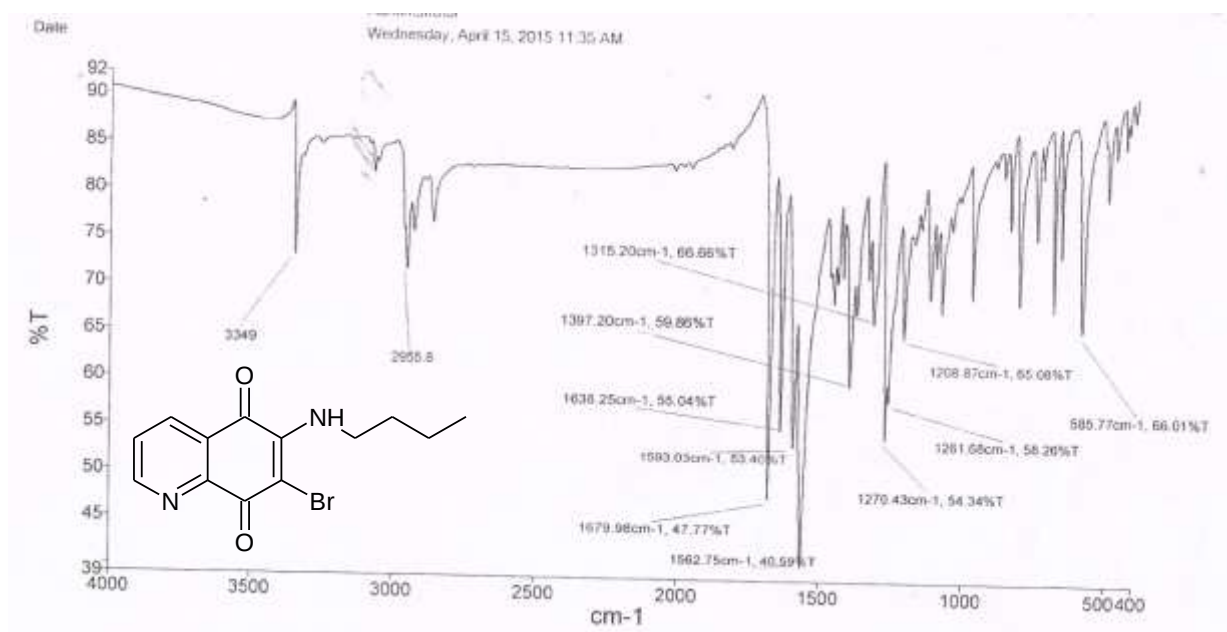
Espectro 224: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **108g**



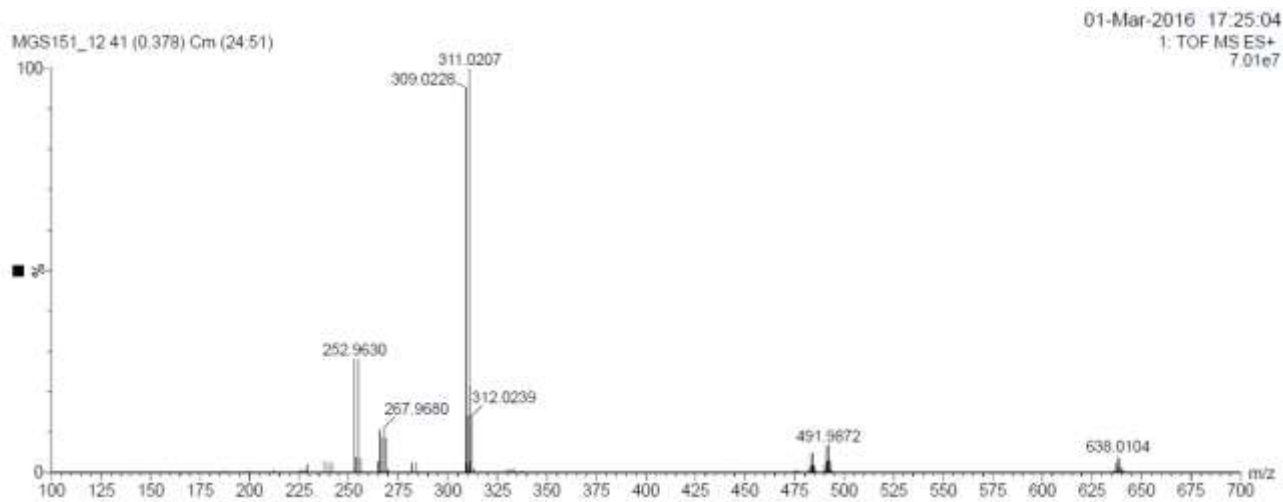
Espectro 225: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **108g**



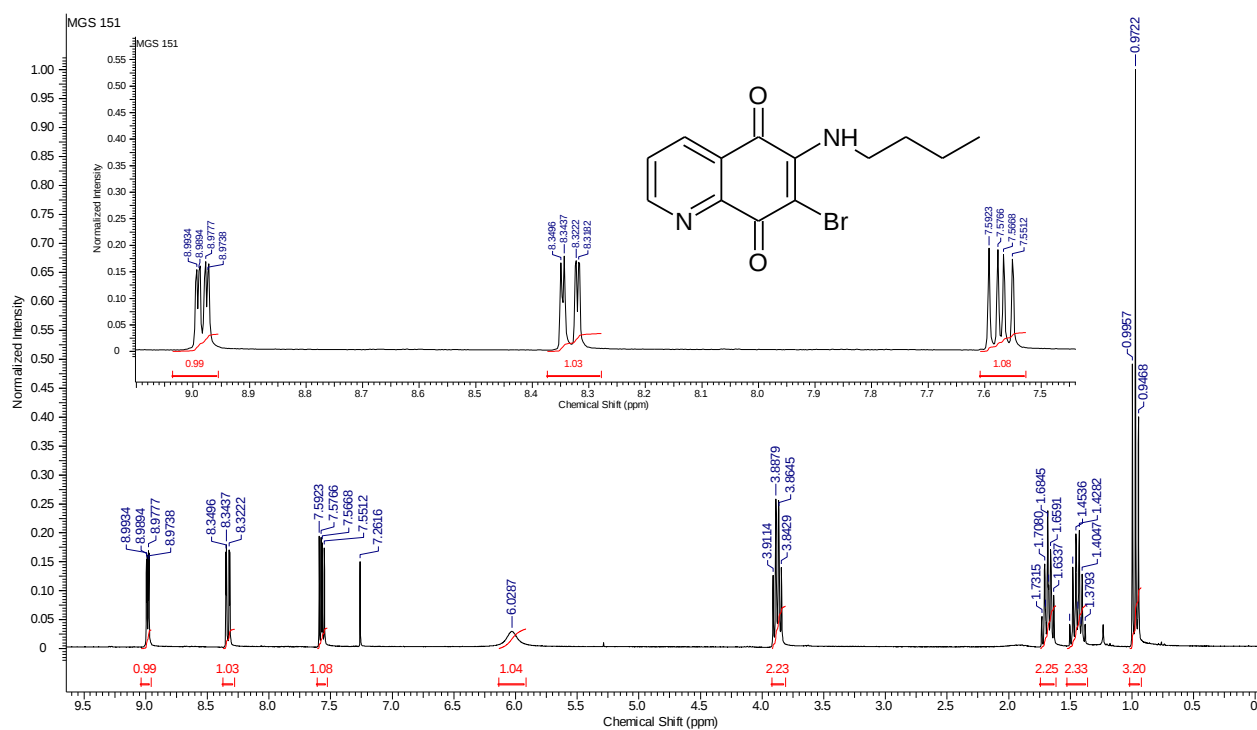
Espectro 226: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **108g**



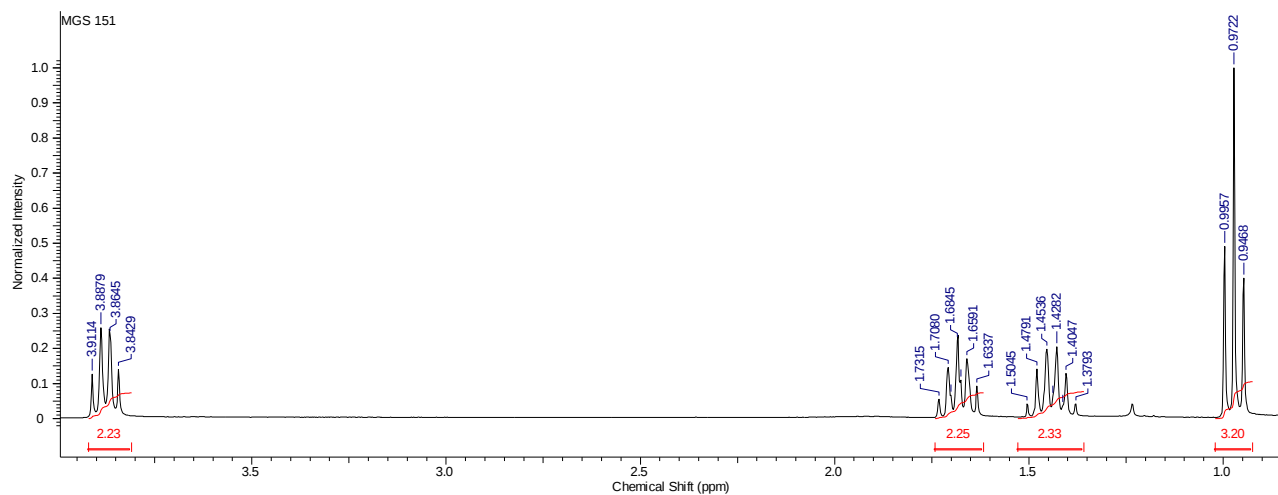
Espectro 227: Espectro de infravermelho de **107h** (KBr, cm^{-1})



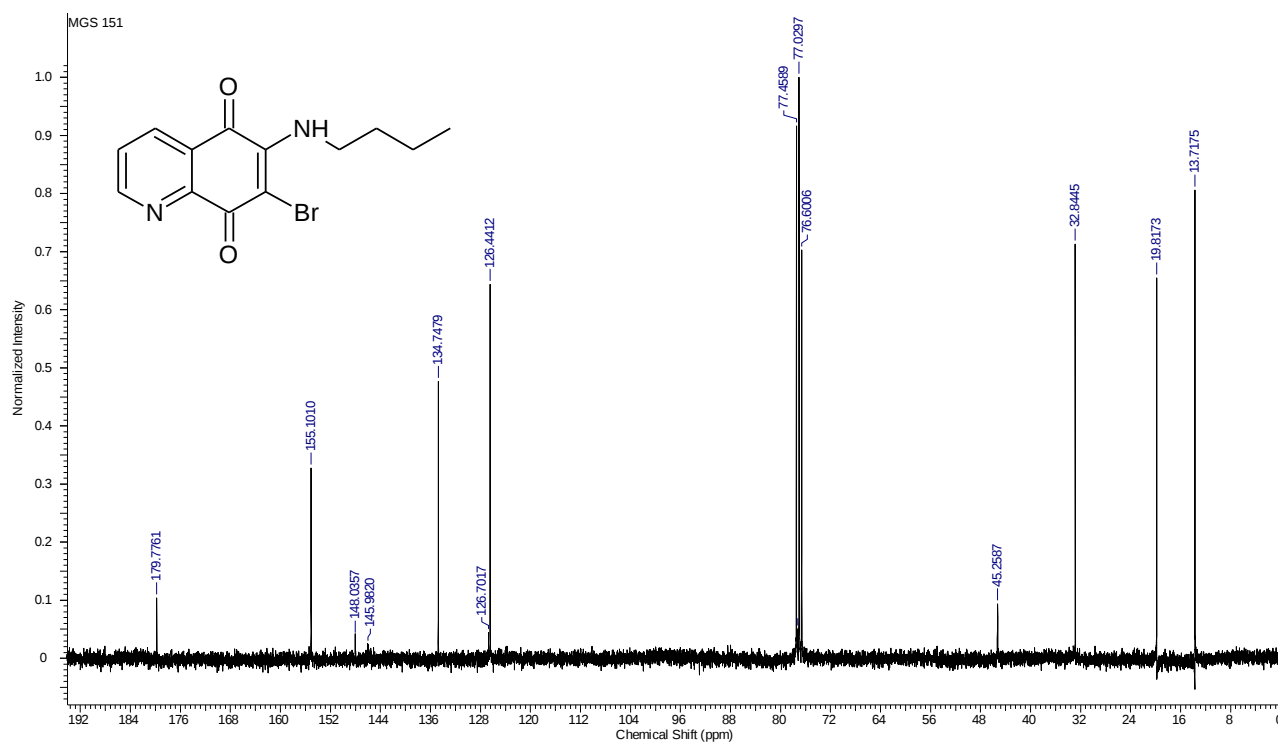
Espectro 228: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107h**



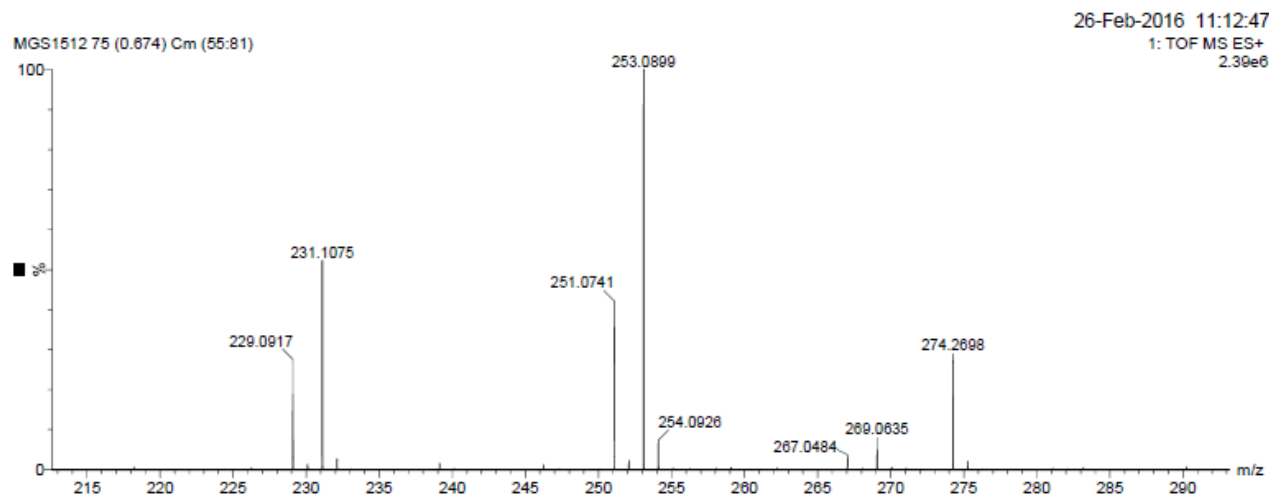
Espectro 229: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **107h**



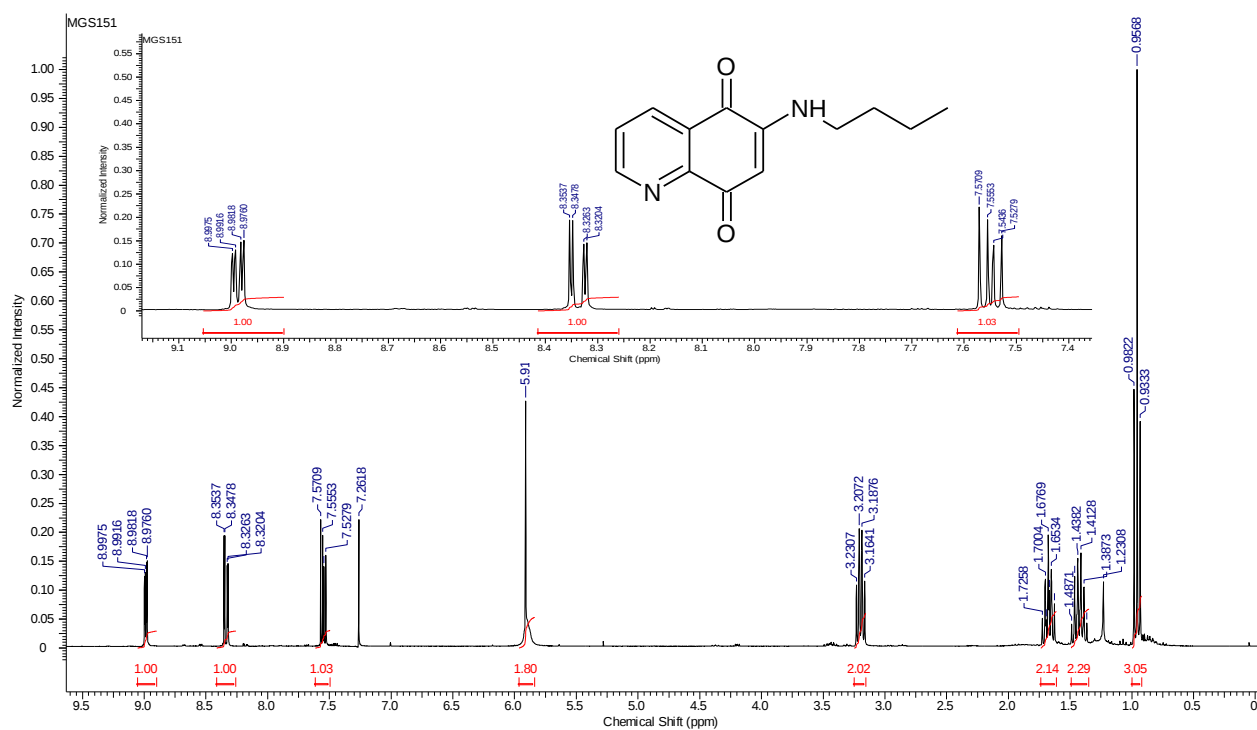
Espectro 230: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107h**



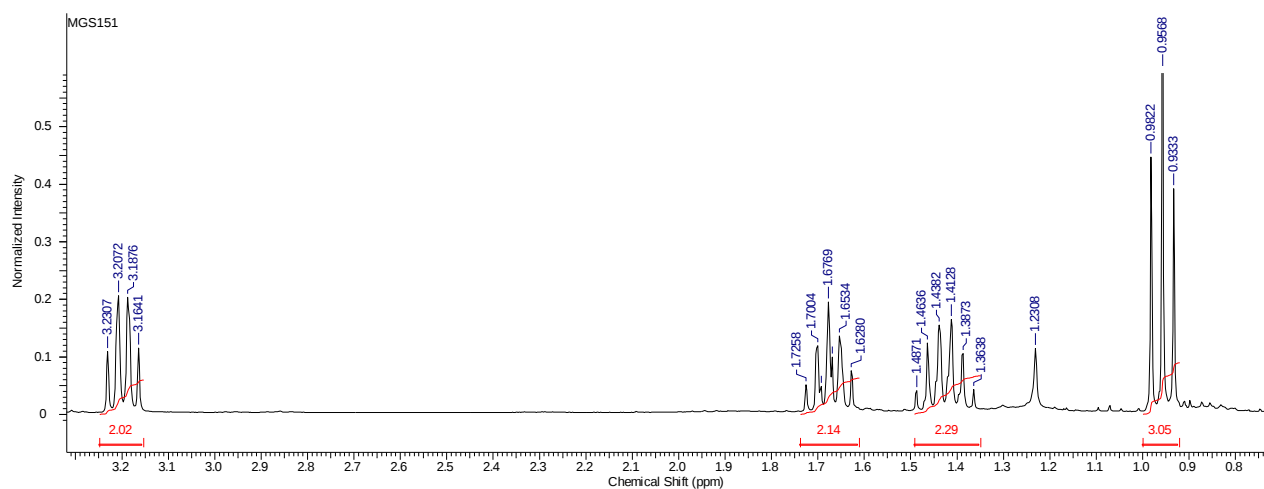
Espectro 231: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107h**



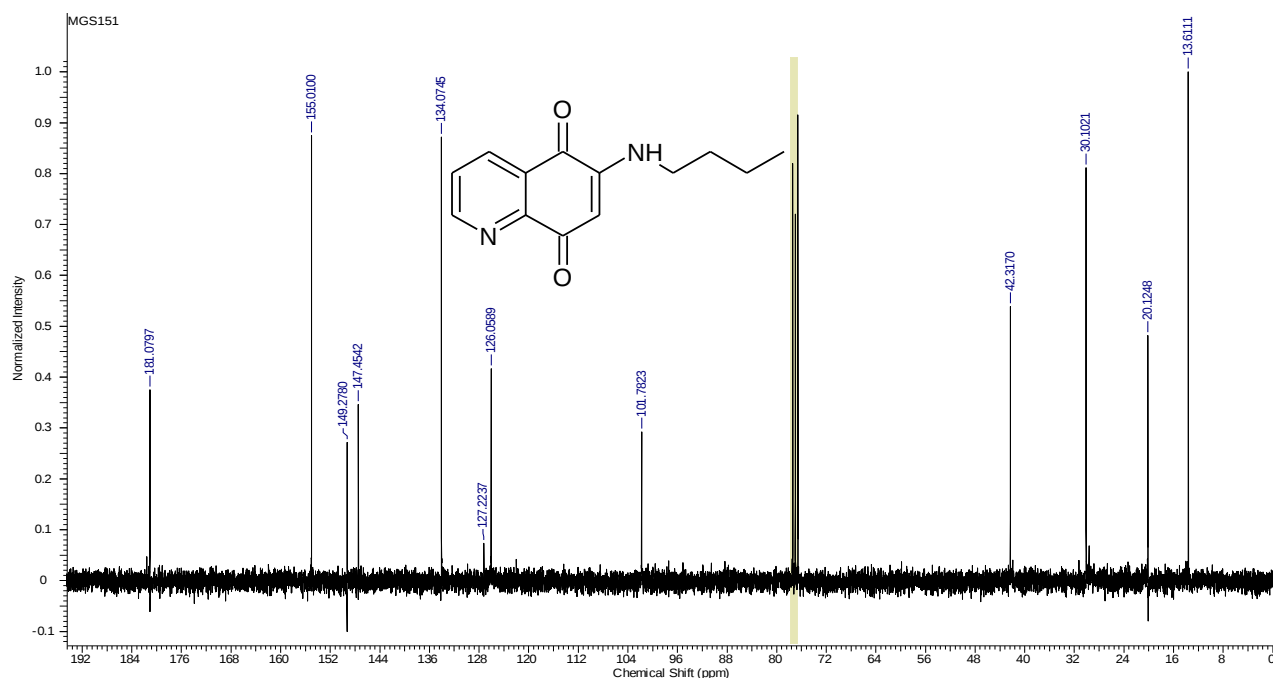
Espectro 232: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108h**



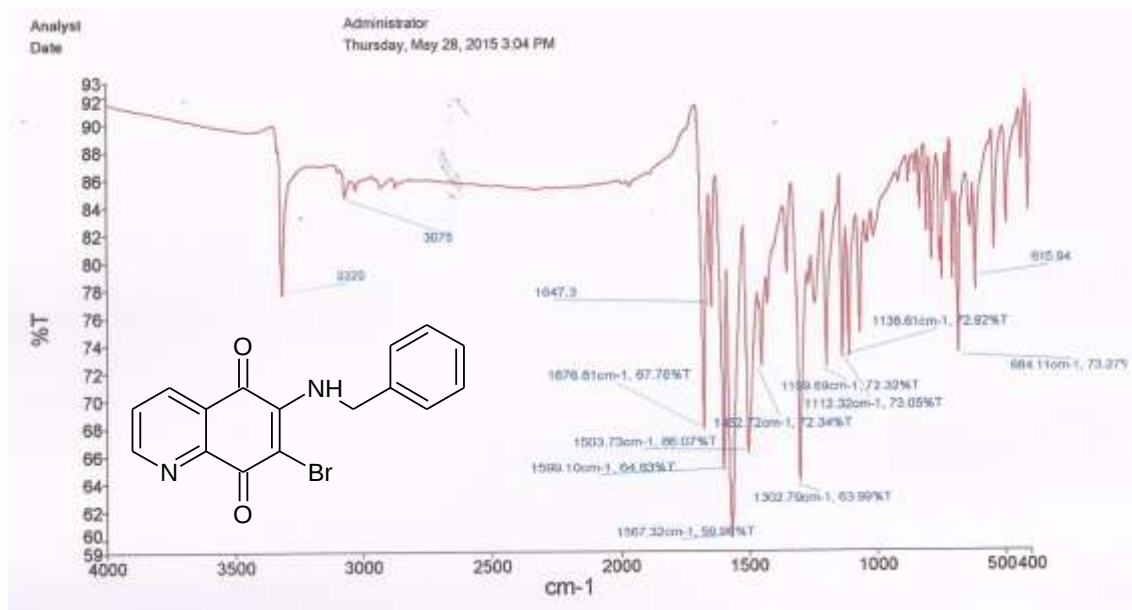
Espectro 233: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **108h**



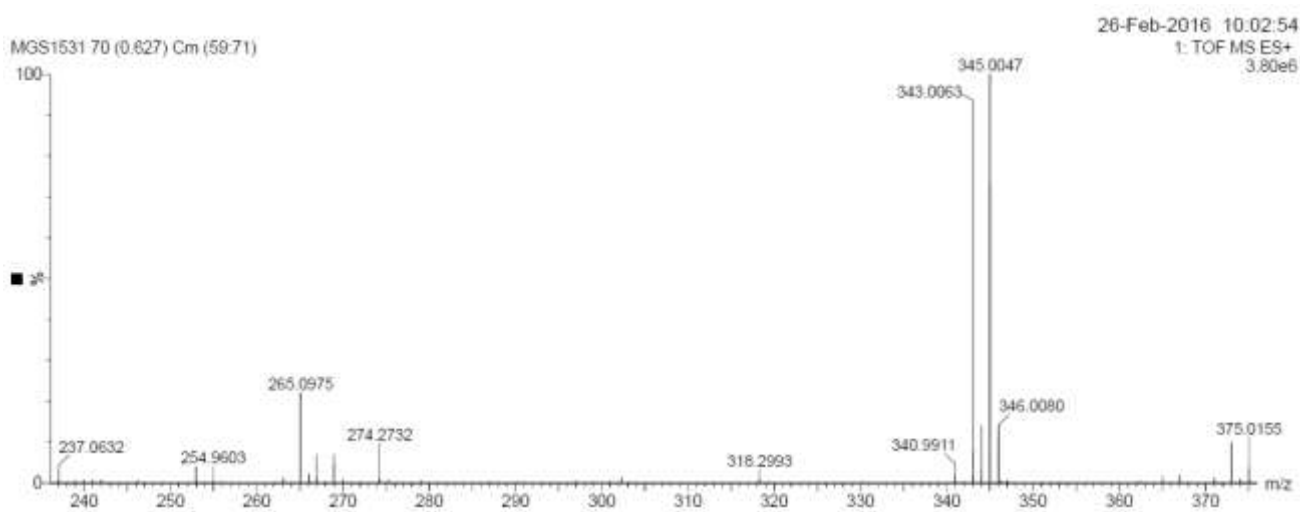
Espectro 234: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **108h**



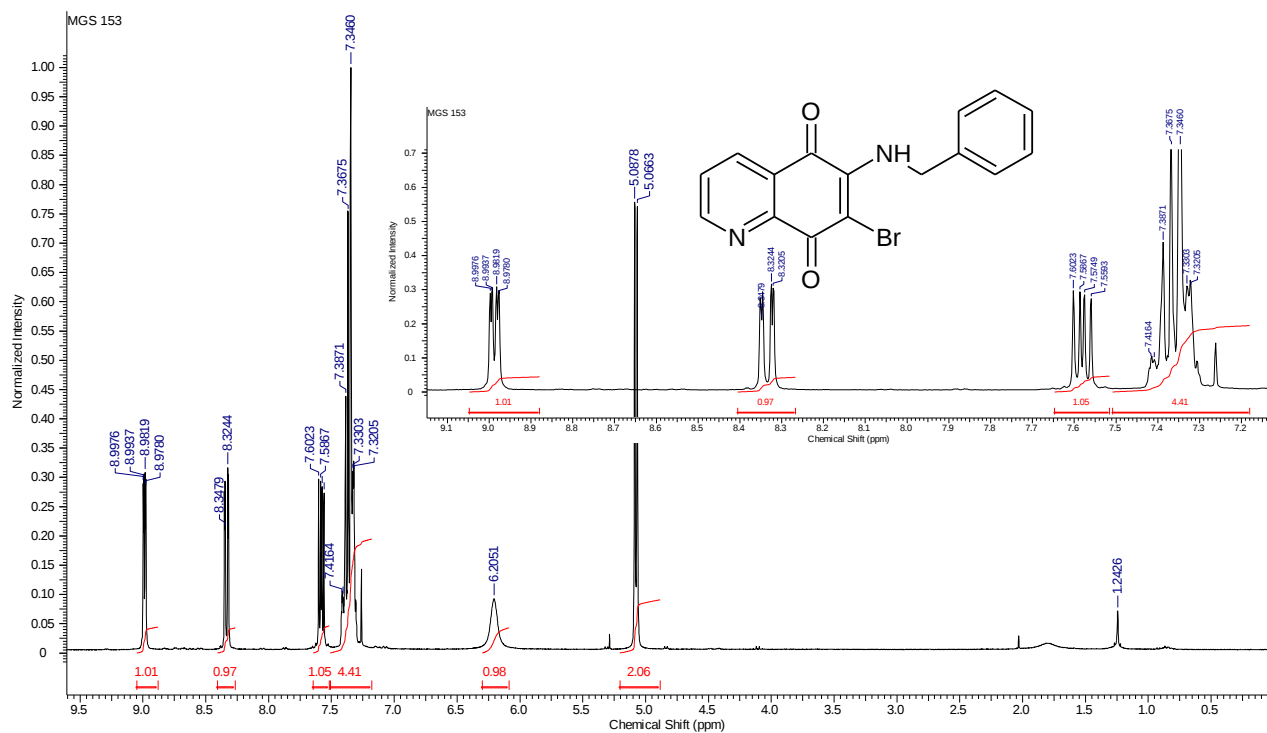
Espectro 235: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **108h**



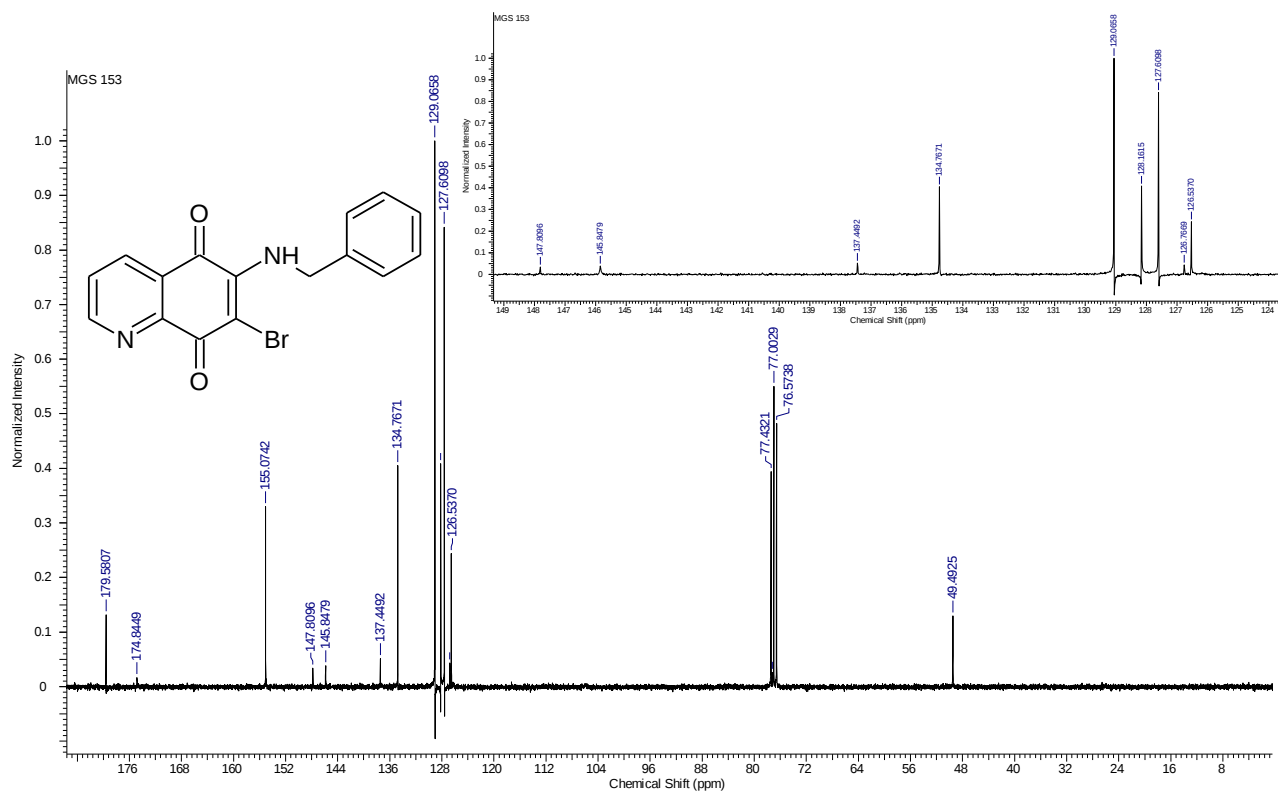
Espectro 236: Espectro de infravermelho de **107i** (KBr, cm^{-1})



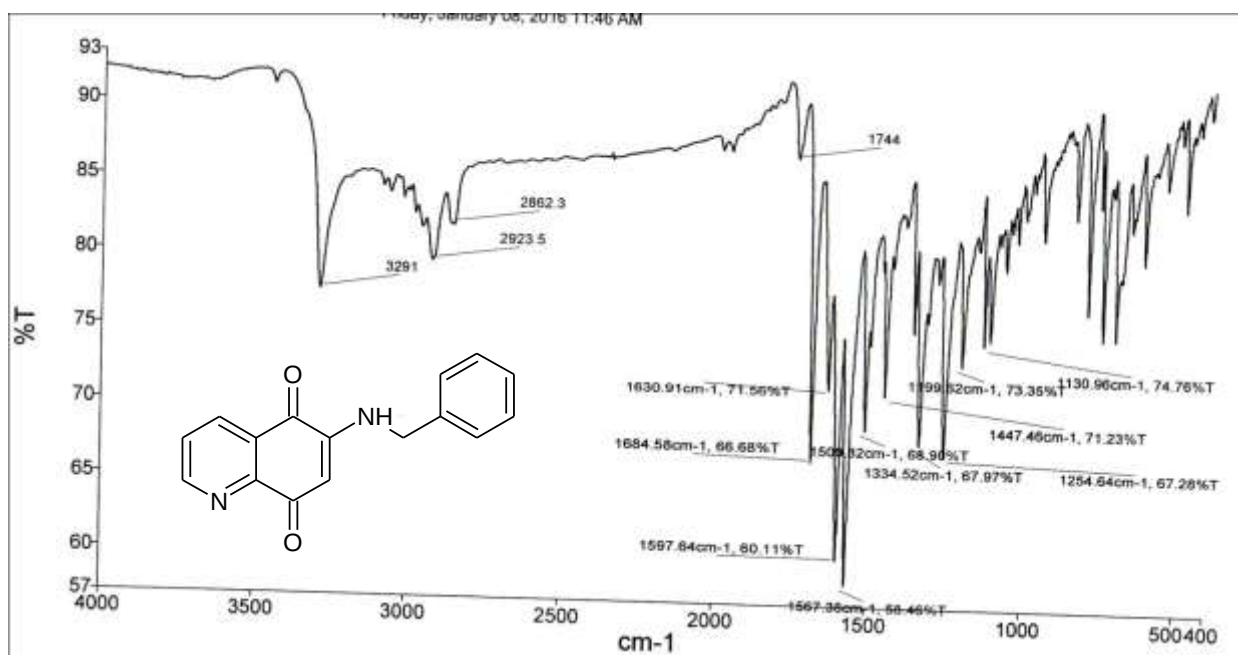
Espectro 237: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107i**



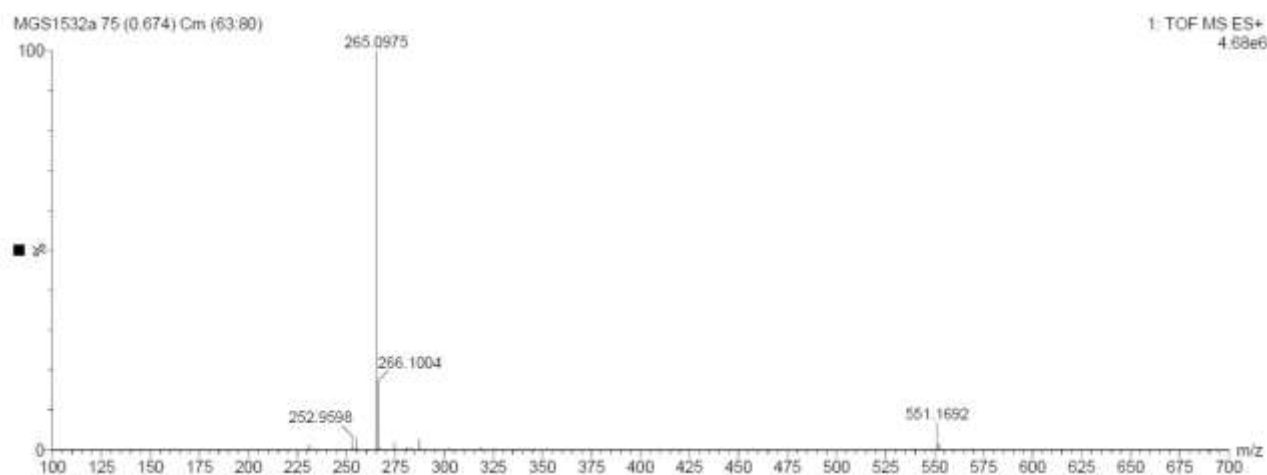
Espectro 238: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107i**



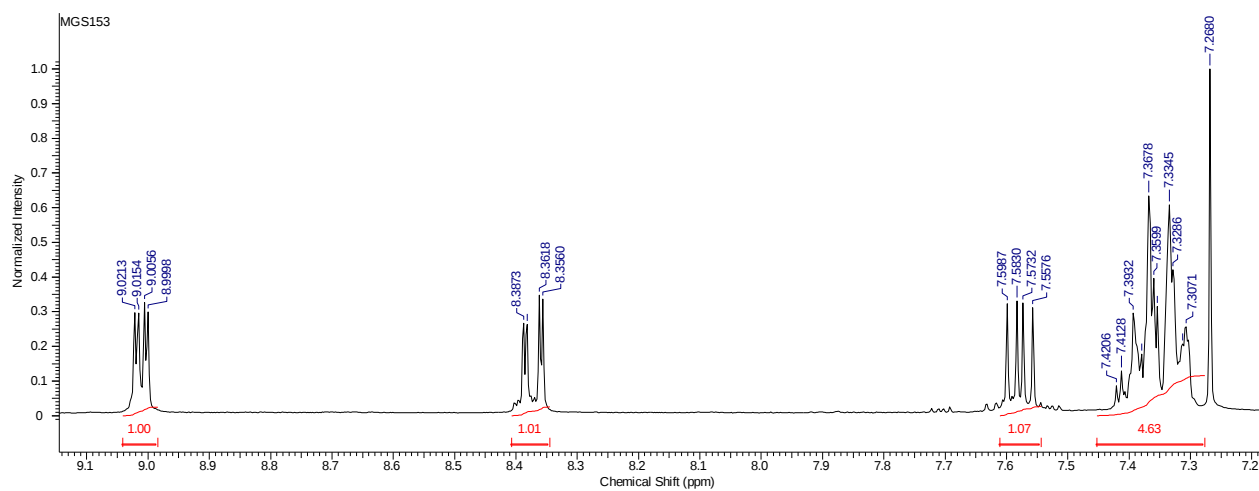
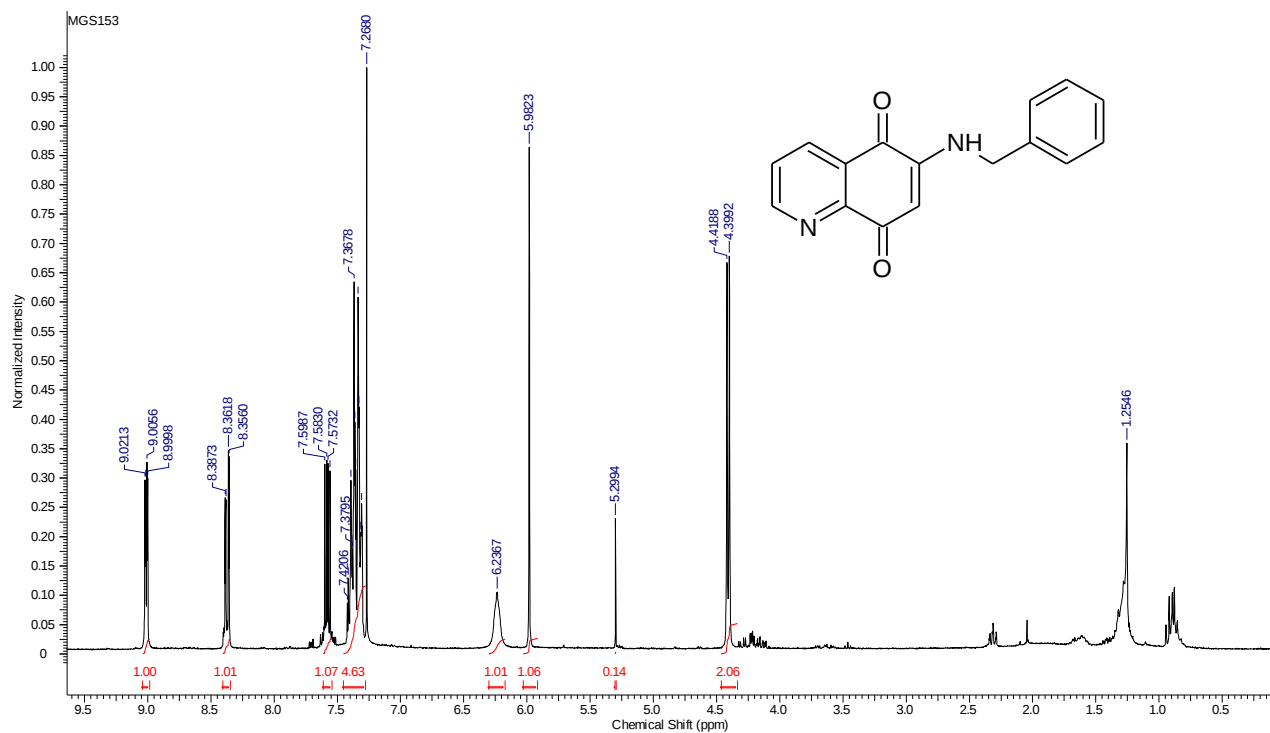
Espectro 239: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107i**

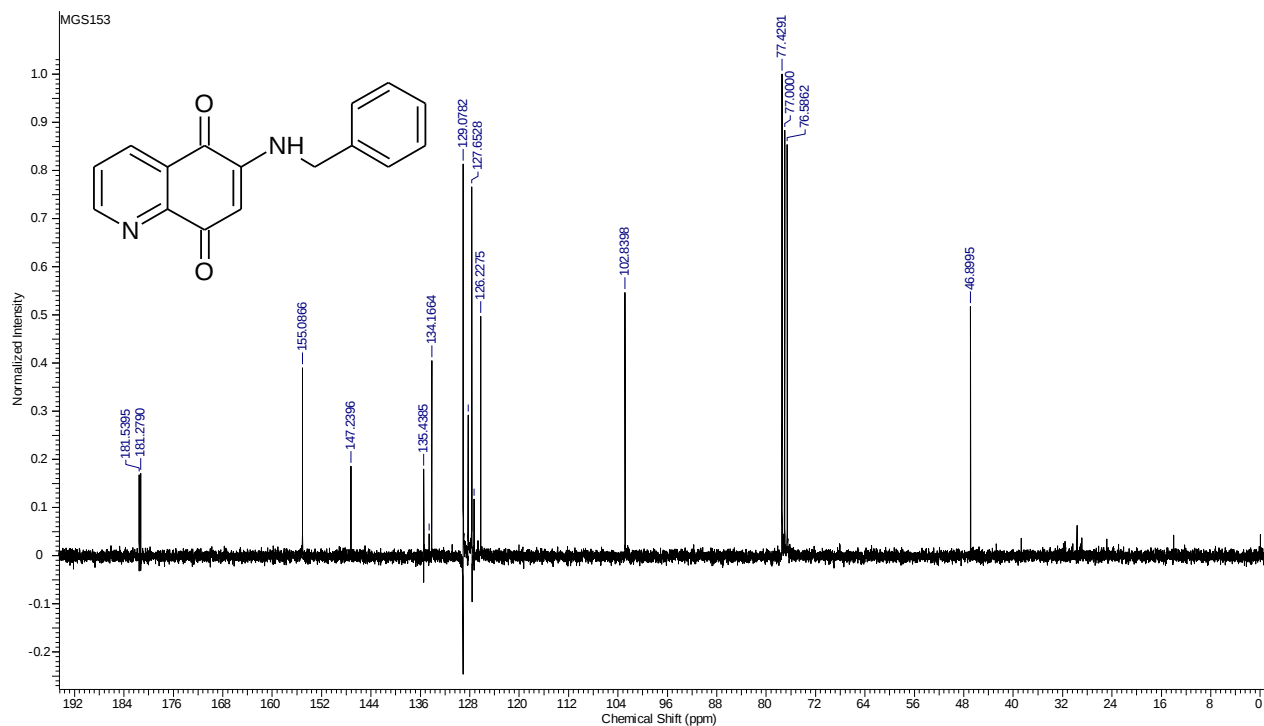


Espectro 240: Espectro de infravermelho de **108i** (KBr, cm^{-1})

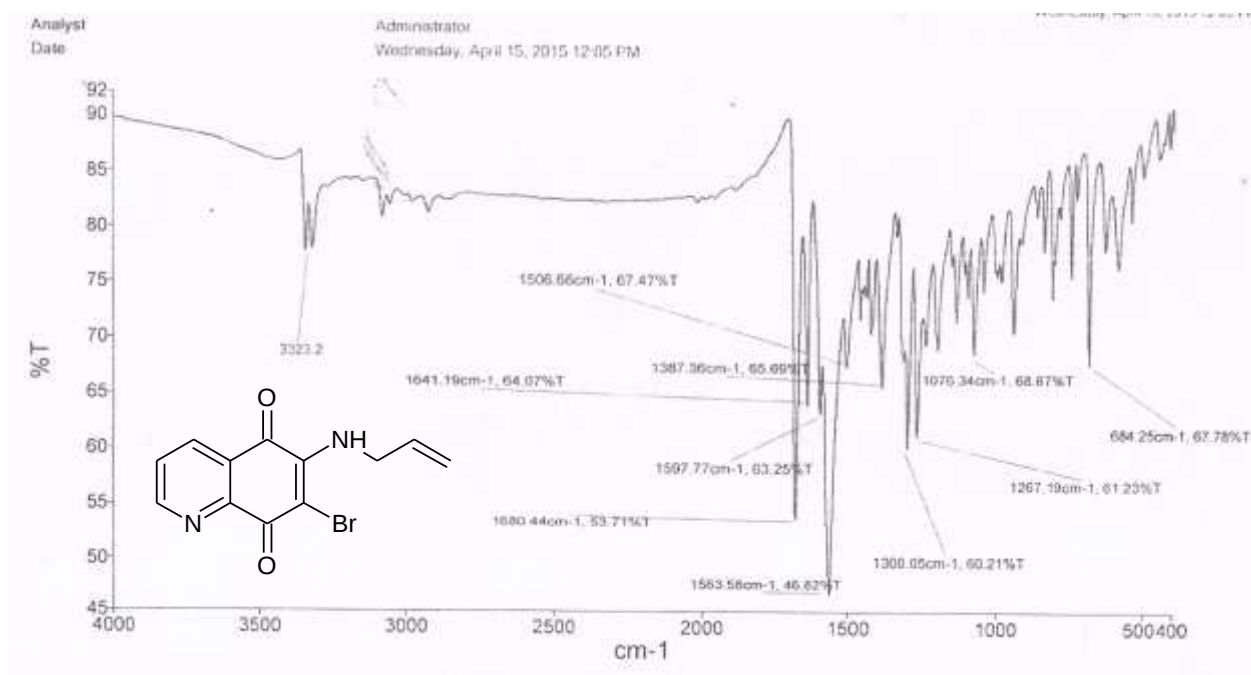


Espectro 241: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108i**

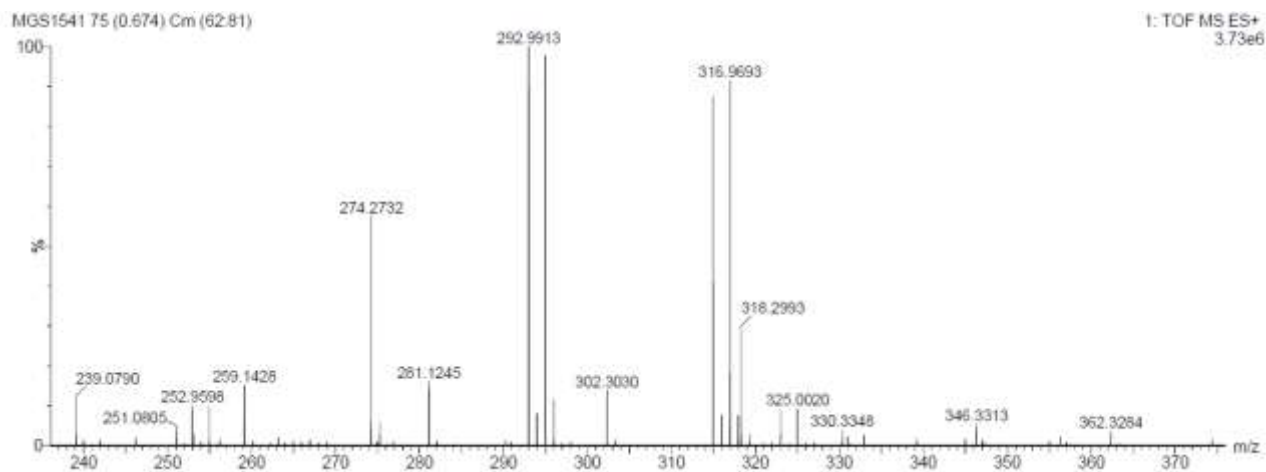




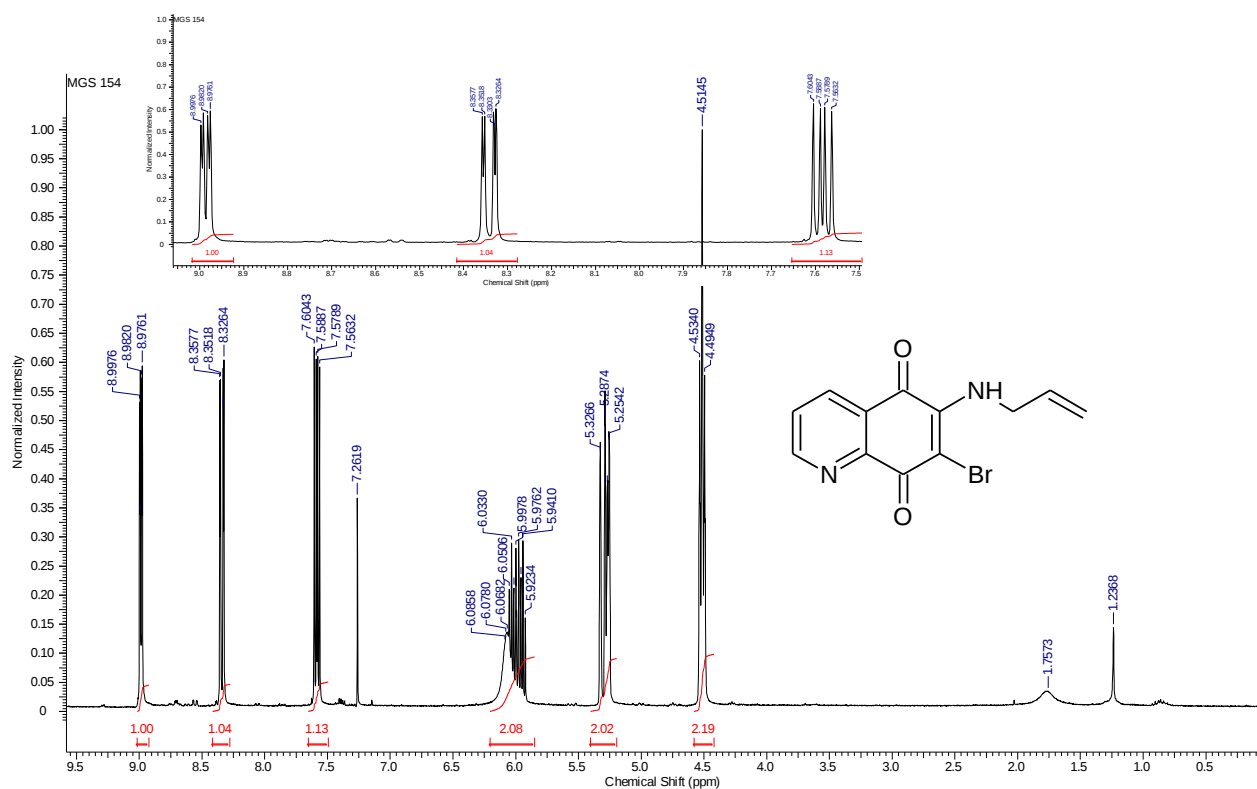
Espectro 244: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **108i**



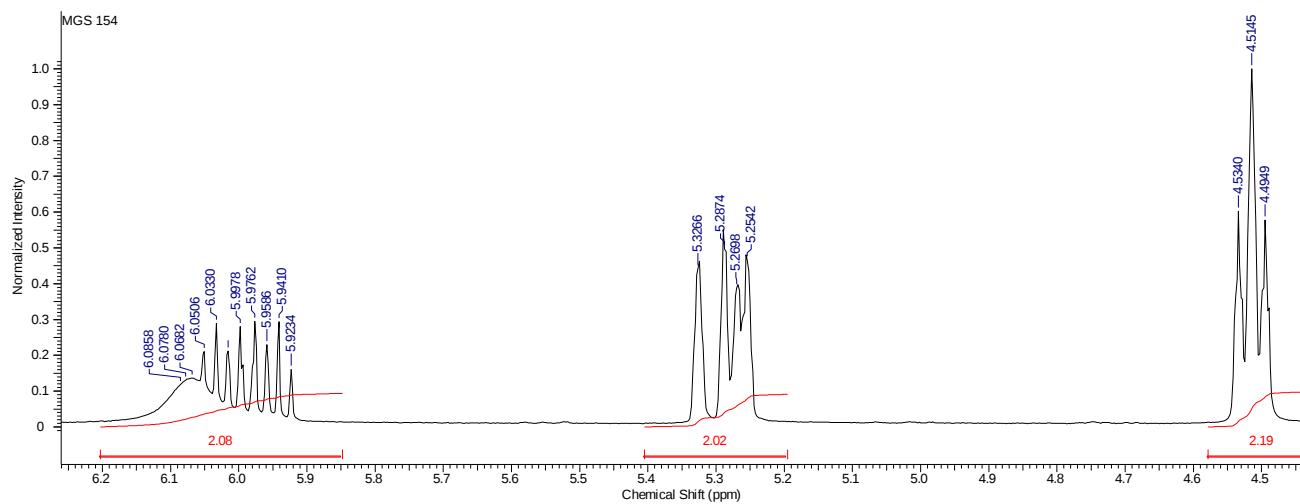
Espectro 245: Espectro de infravermelho de **107j** (KBr, cm^{-1})



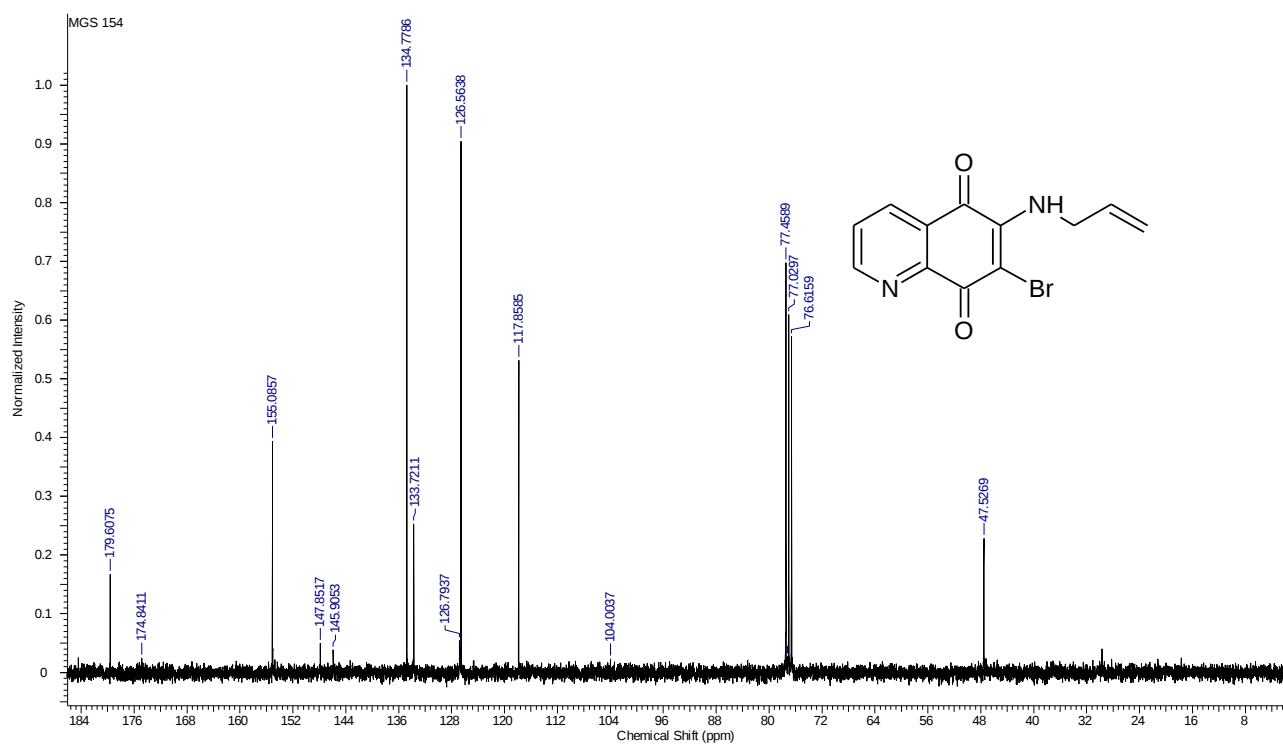
Espectro 246: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107j**



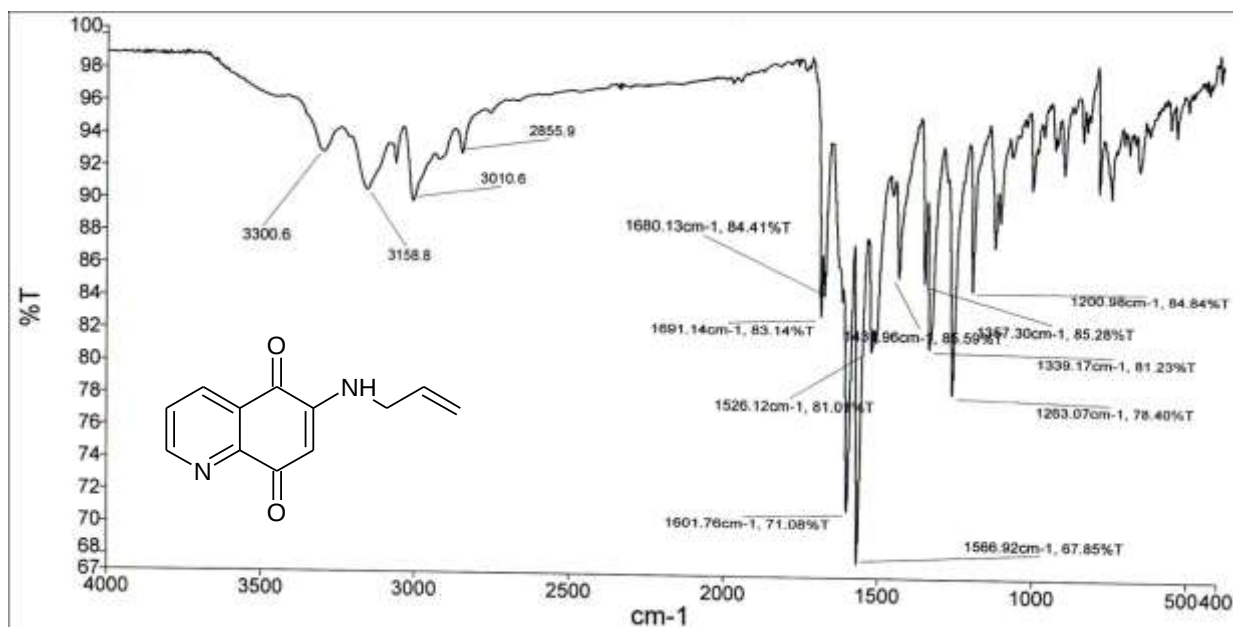
Espectro 247: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **107j**



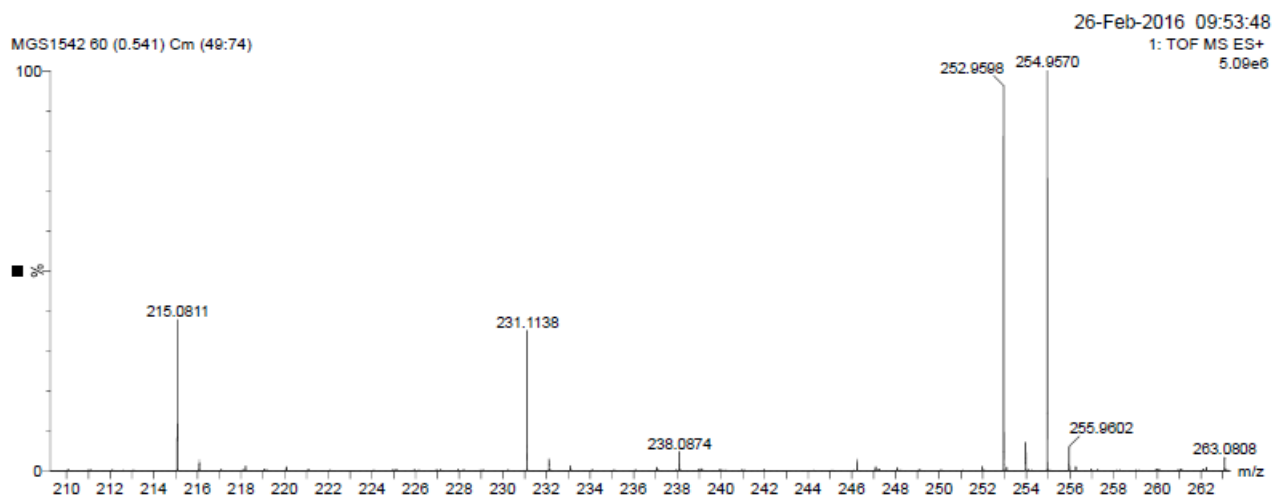
Espectro 248: Expansão do espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107j**



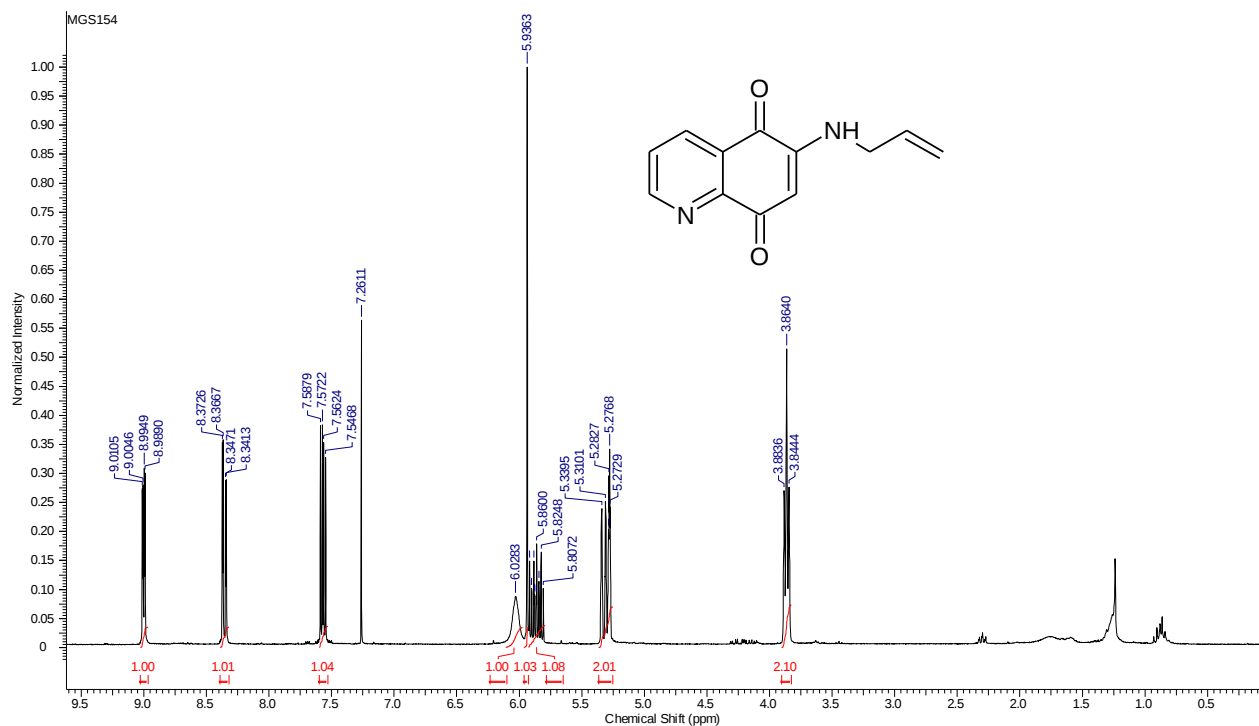
Espectro 249: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107j**



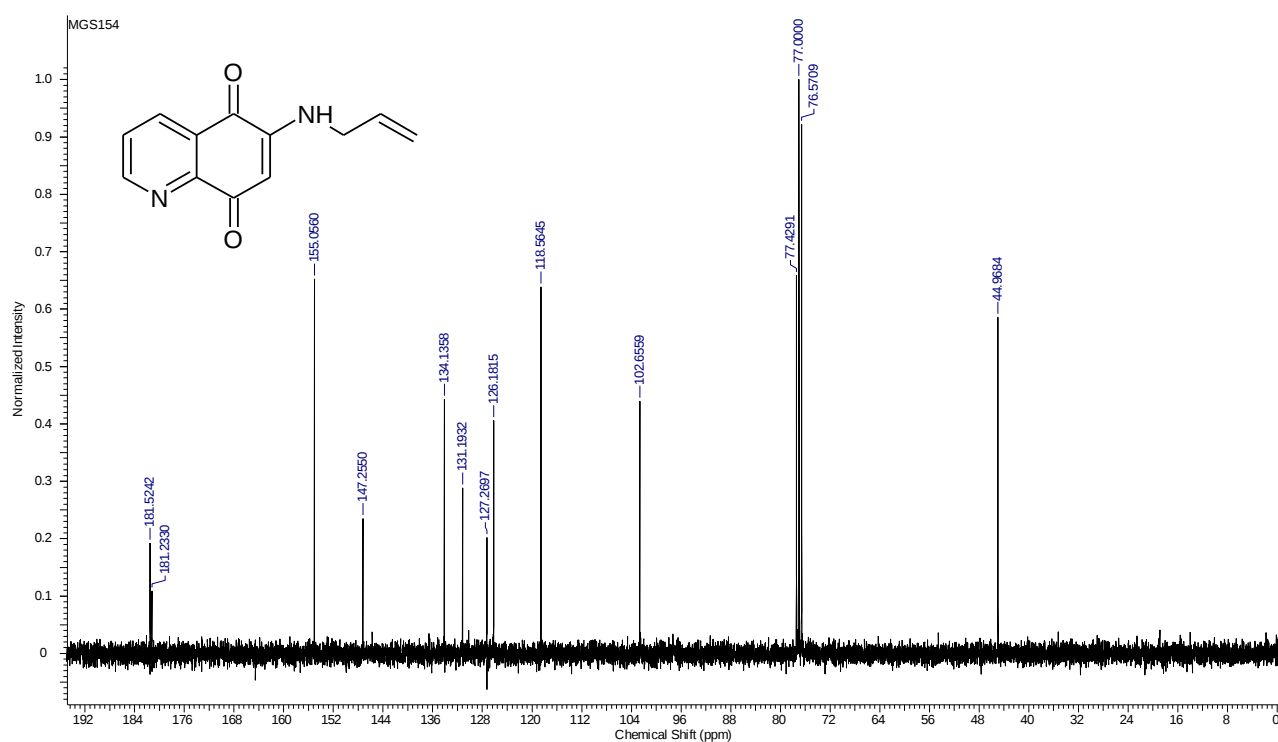
Espectro 250: Espectro de infravermelho de **108j** (KBr, cm^{-1})



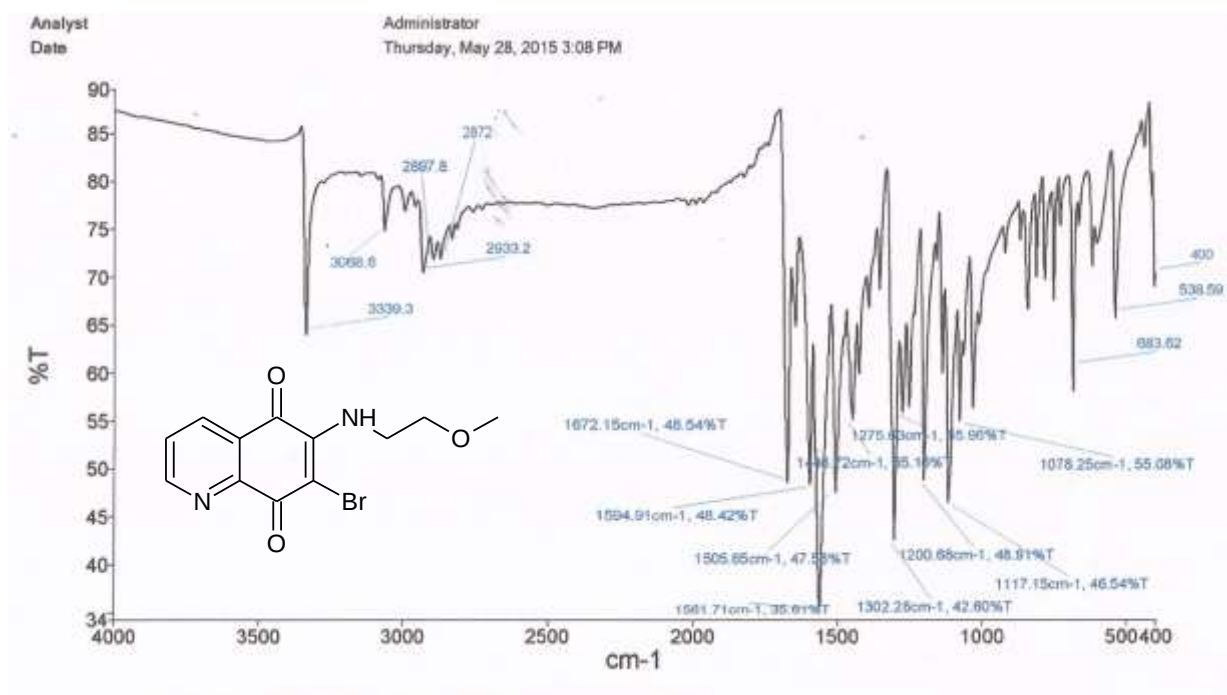
Espectro 251: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108j**



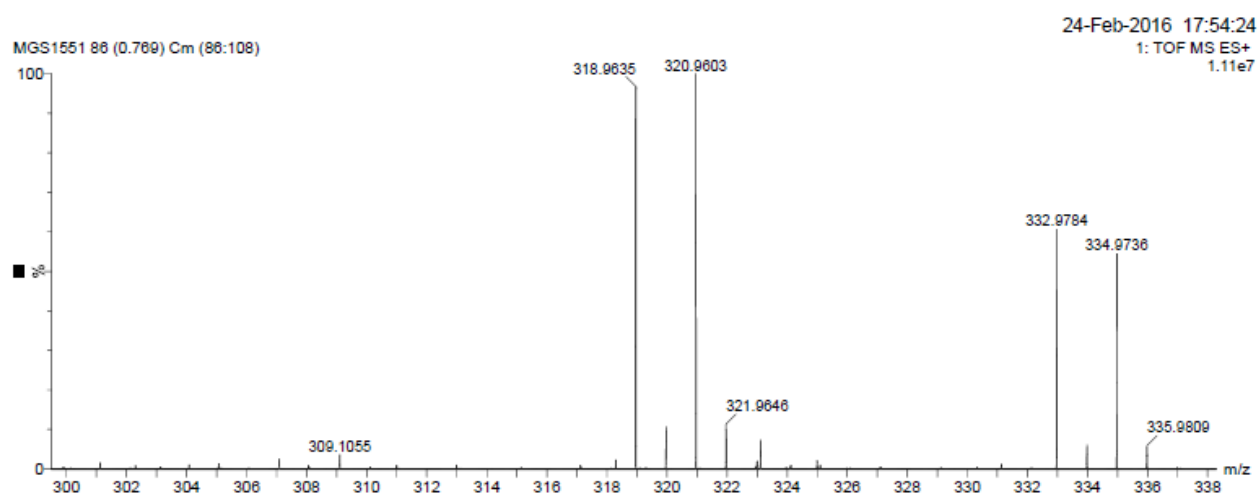
Espectro 252: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **108j**



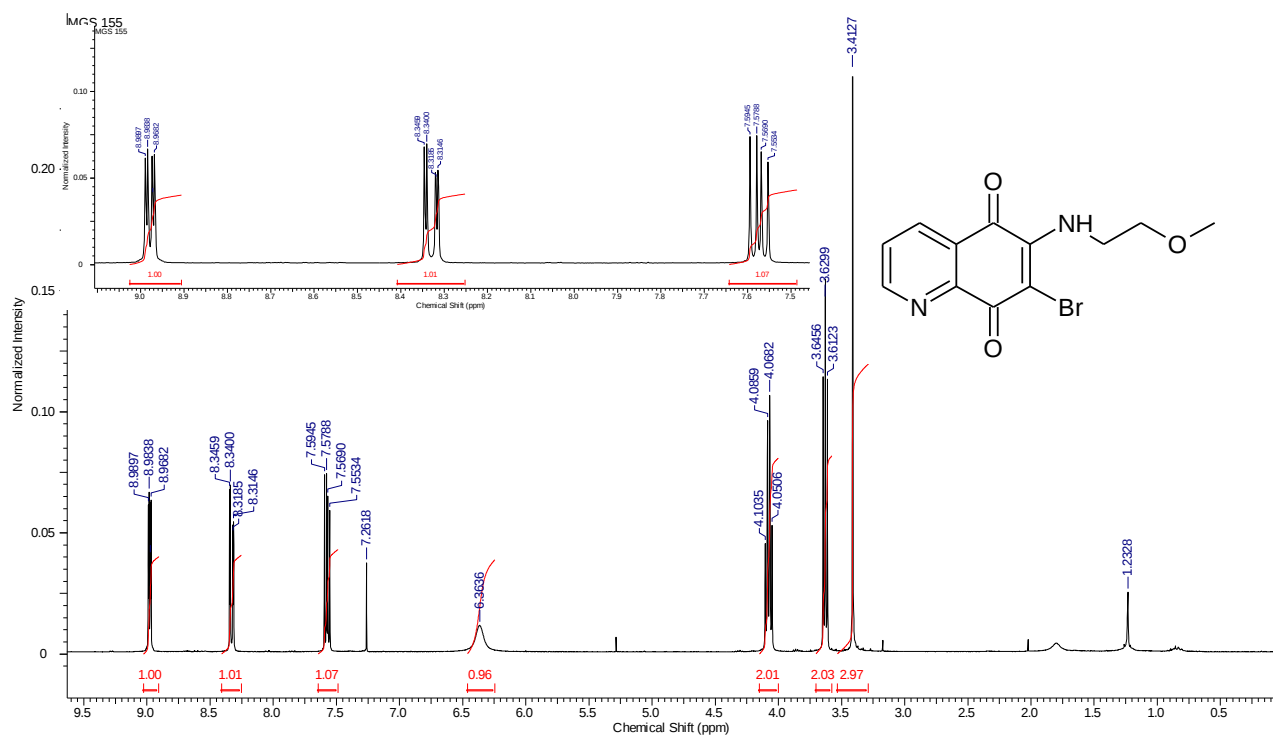
Espectro 253: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **108j**



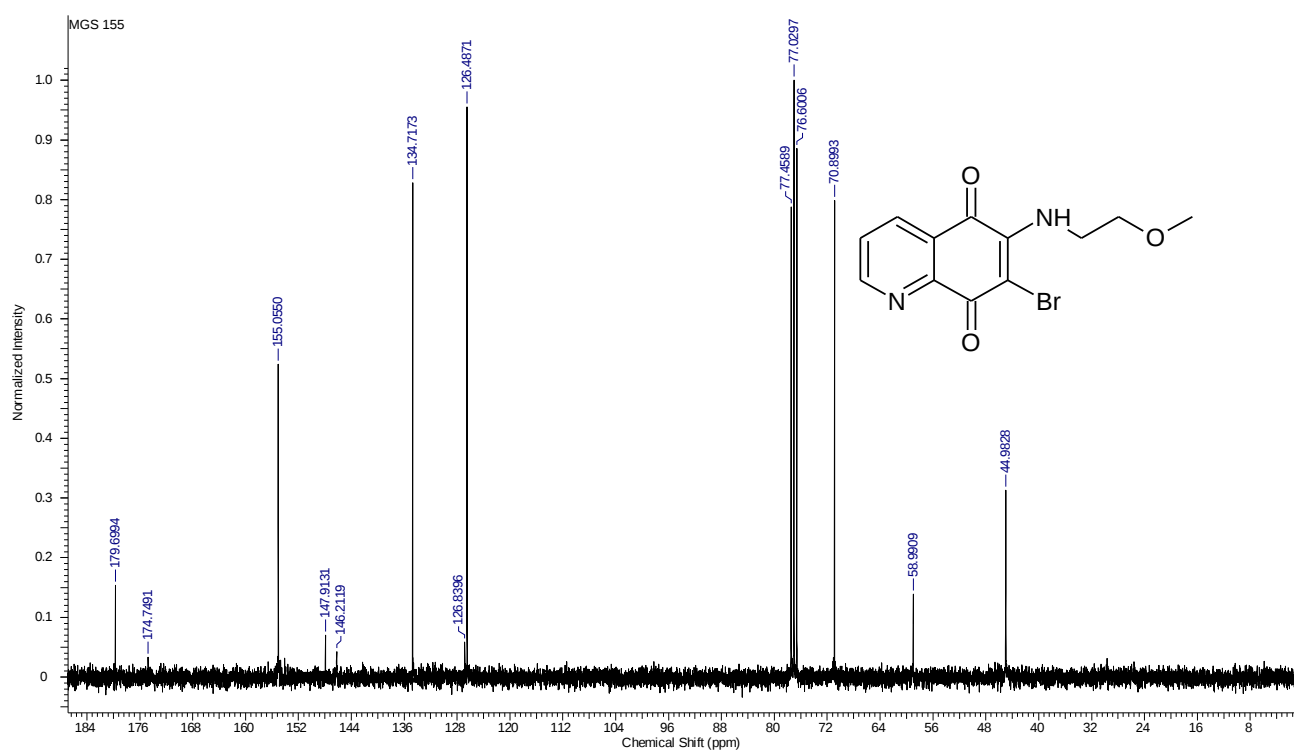
Espectro 254: Espectro de infravermelho de **107k** (KBr, cm⁻¹)



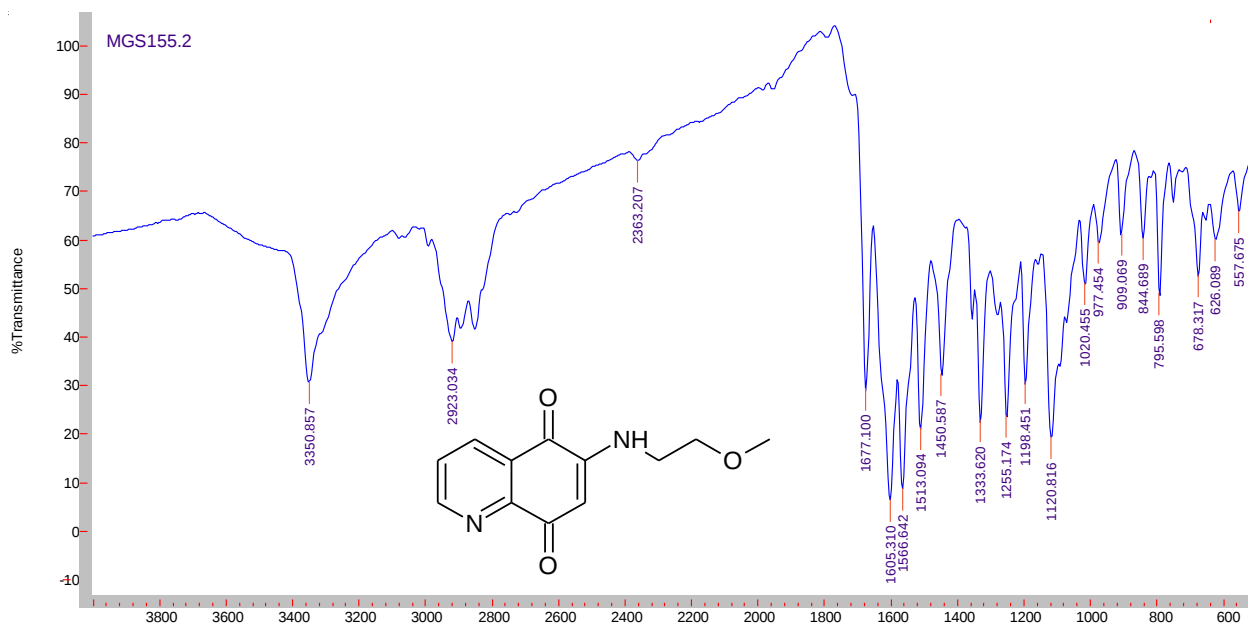
Espectro 255: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107k**



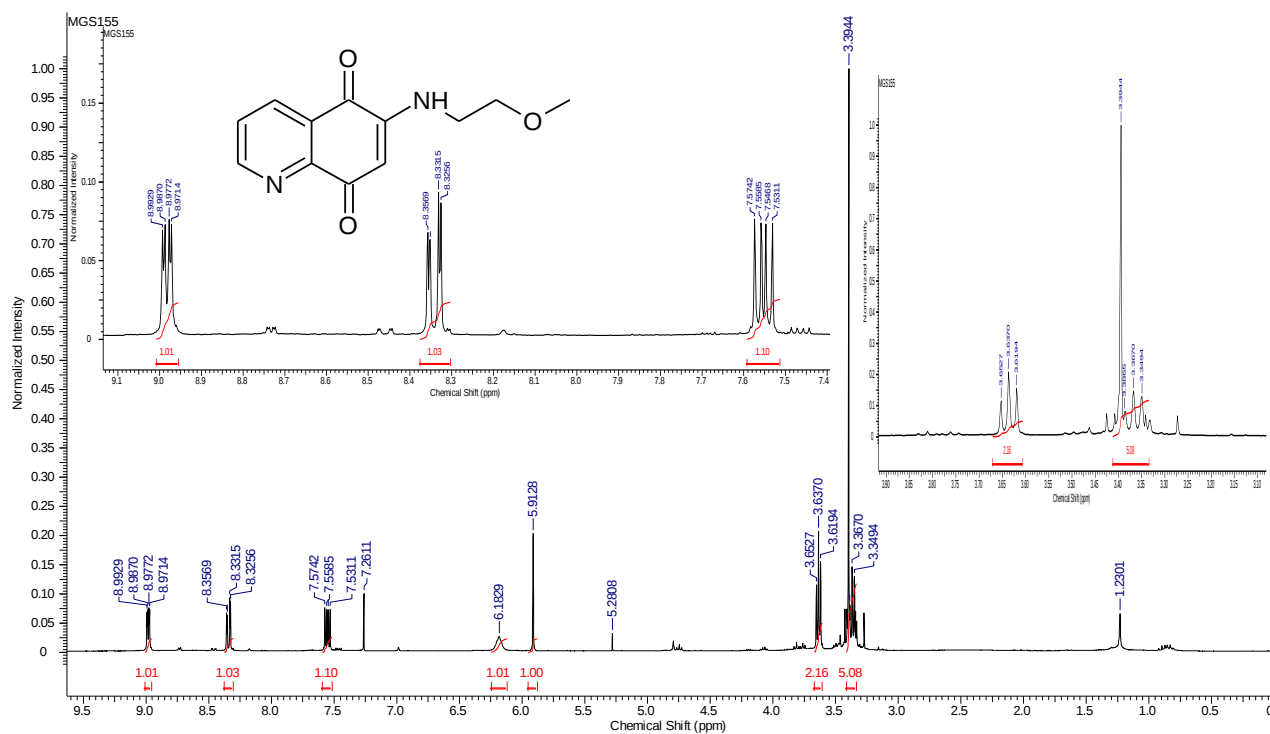
Espectro 256: Espectro de RMN ¹H (δ, CDCl₃, 300 MHz) de **107k**



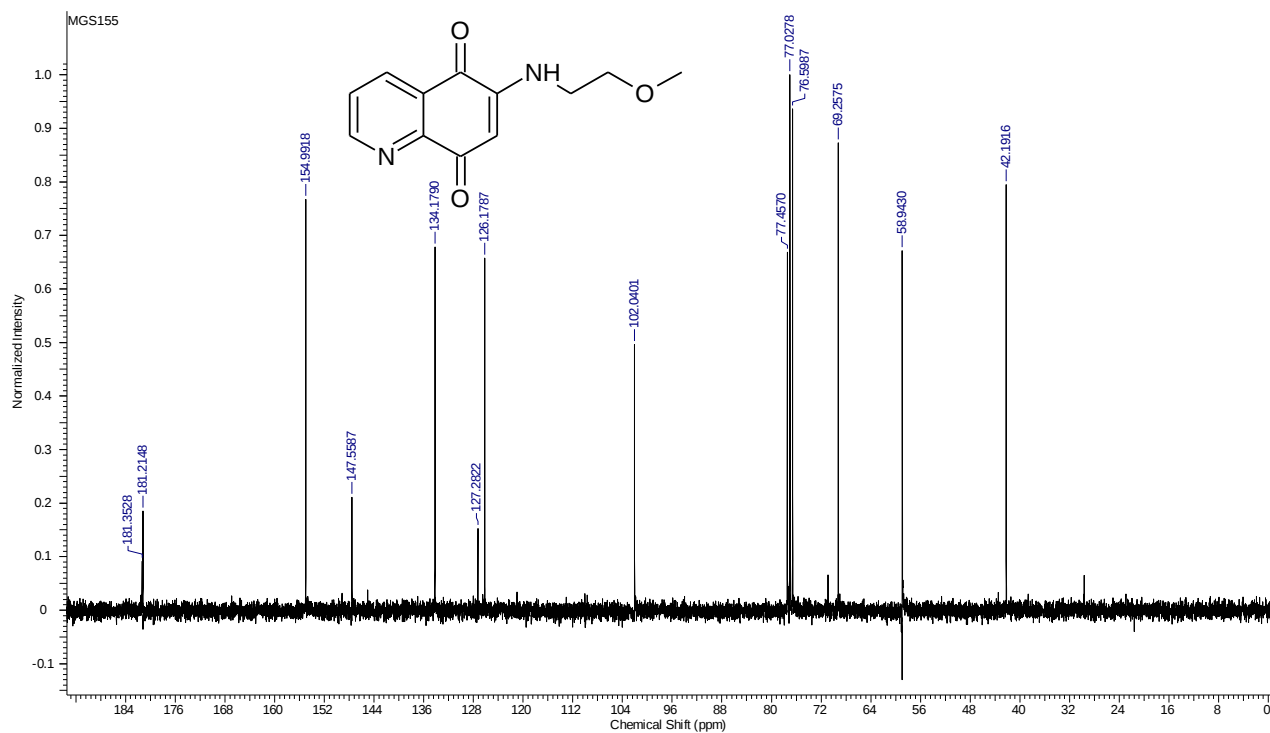
Espectro 257: Espectro de RMN ¹³C (δ, CDCl₃, 75 MHz) de **107k**



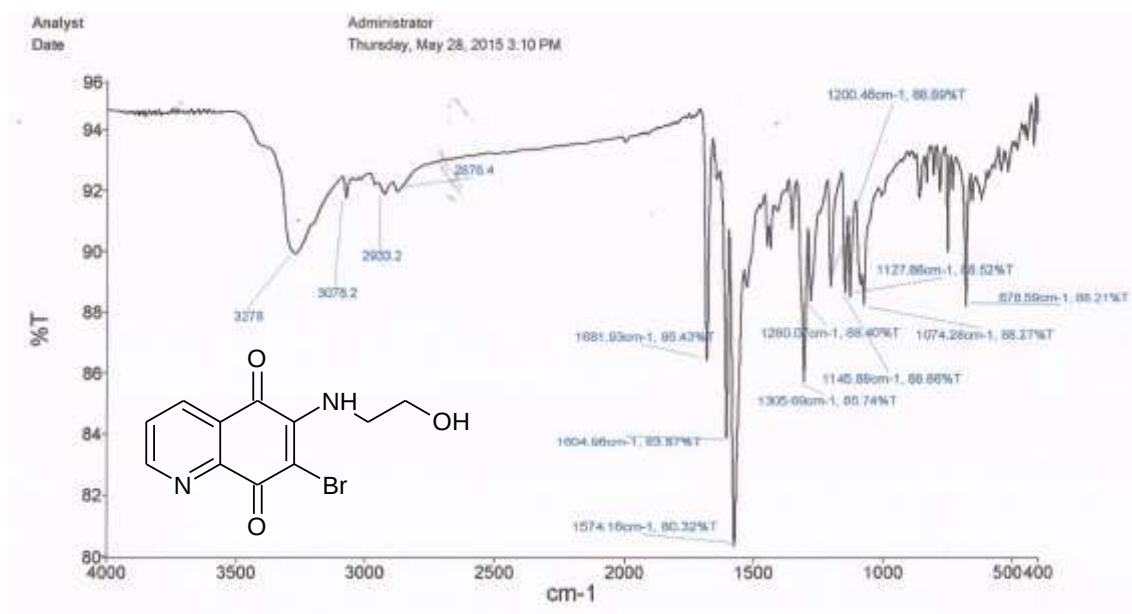
Espectro 258: Espectro de infravermelho de **108k** (KBr, cm^{-1})



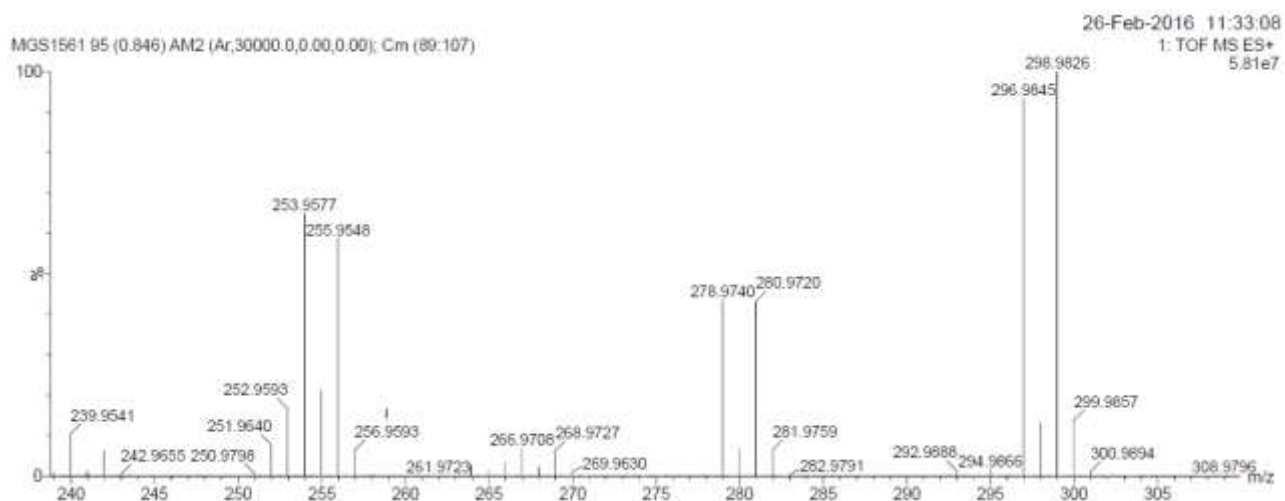
Espectro 259: Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 300 MHz) de **108k**



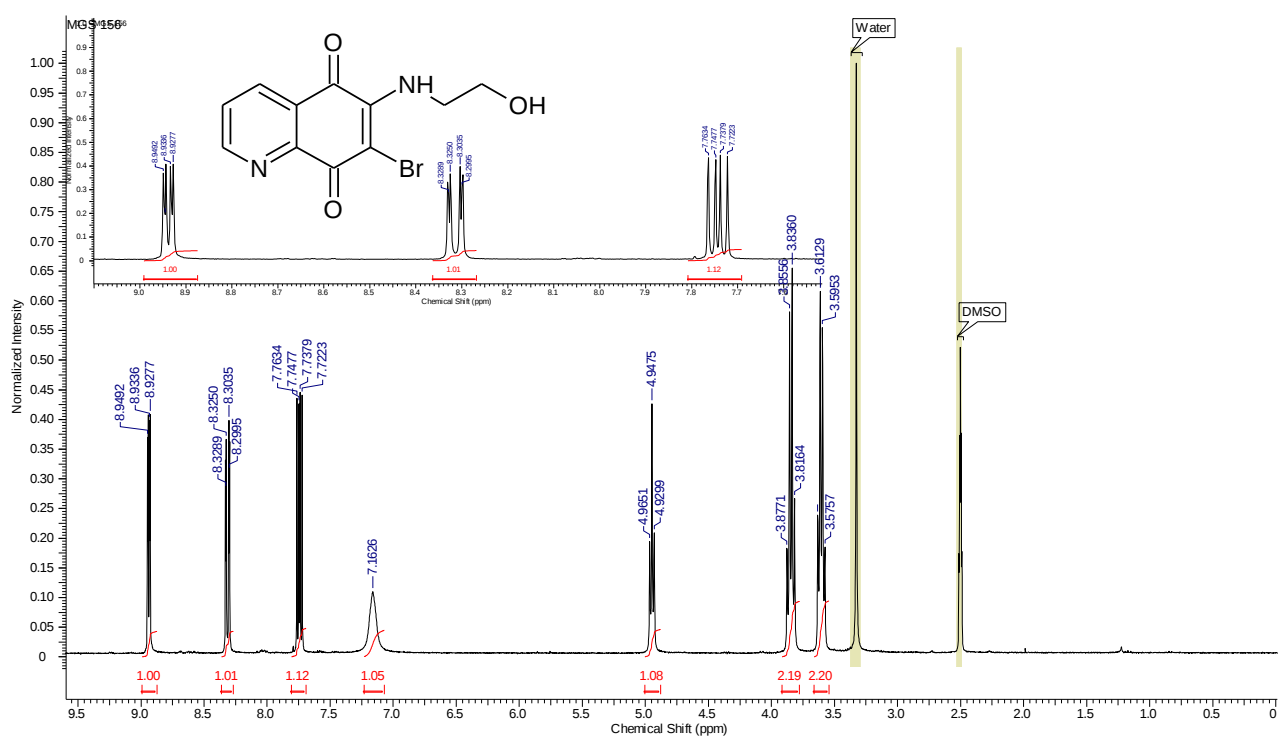
Espectro 260: Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 75 MHz) de **108k**



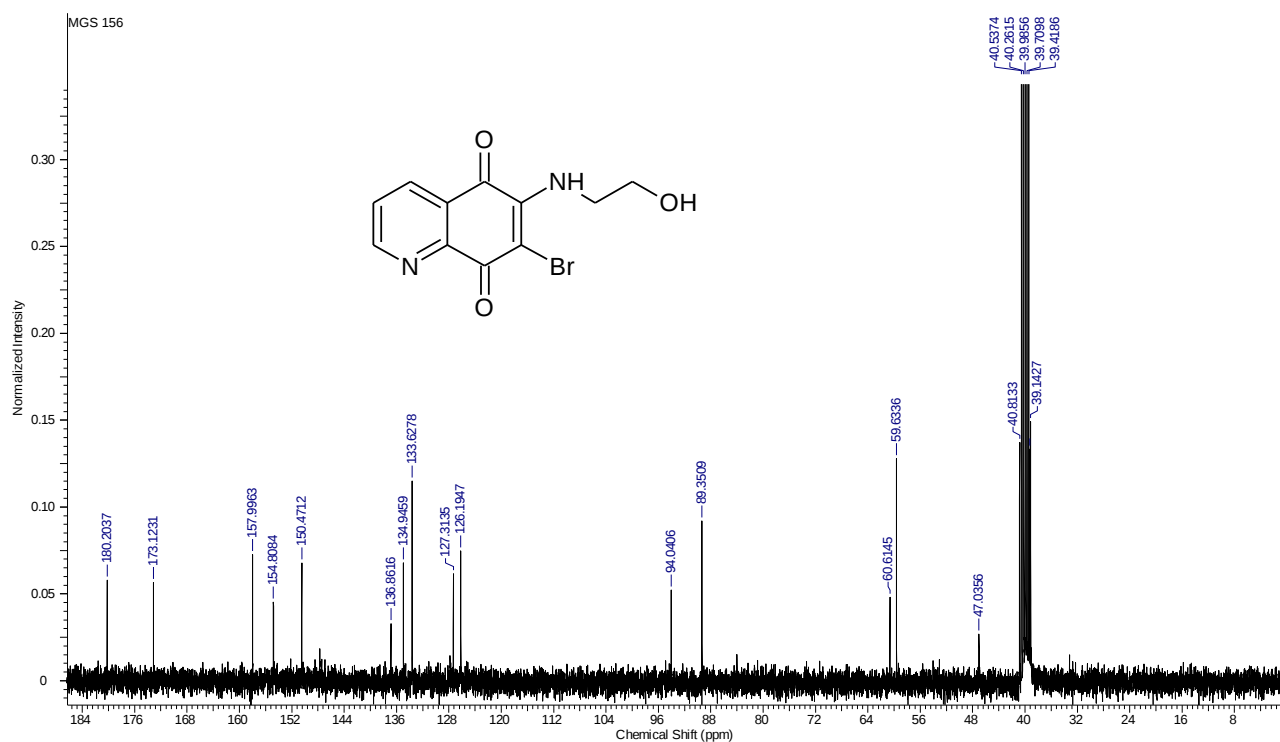
Espectro 261: Espectro de infravermelho de **107l** (KBr, cm^{-1})



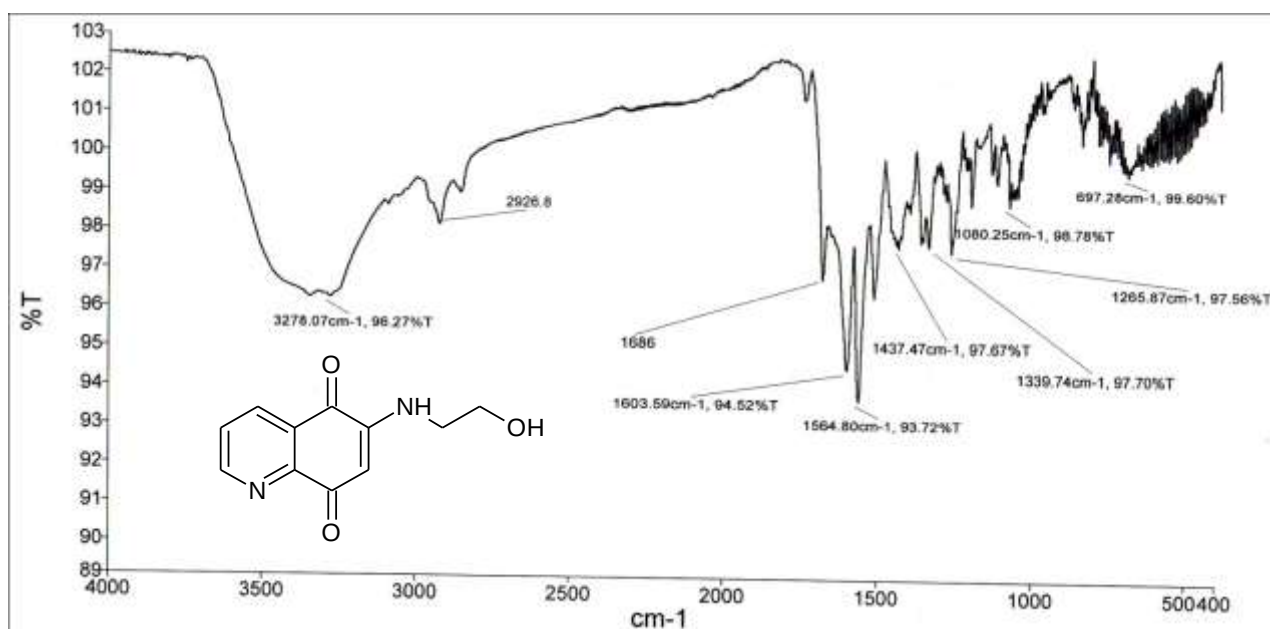
Espectro 262: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **107I**



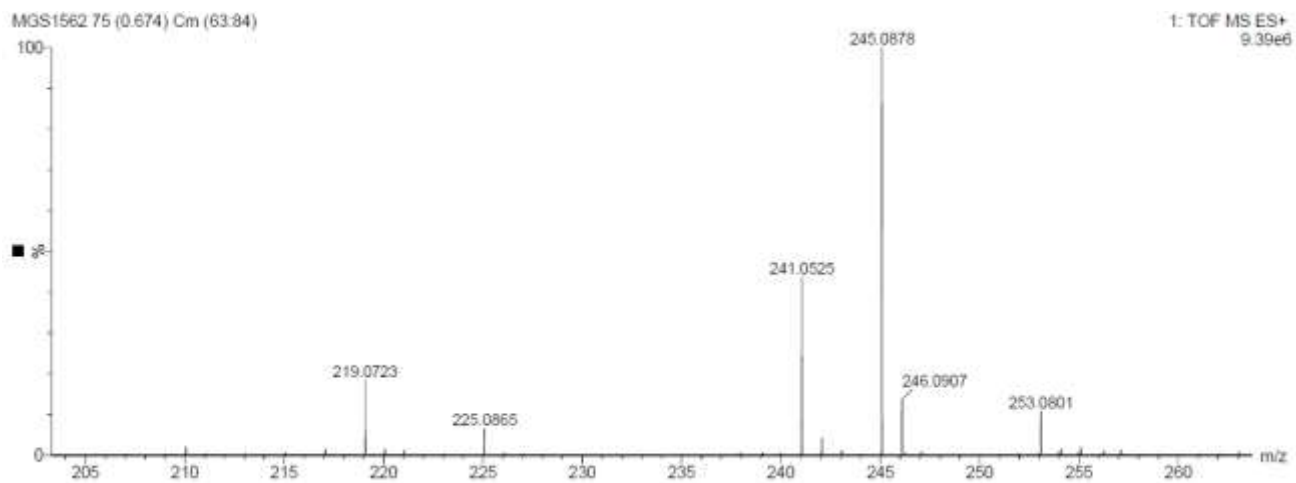
Espectro 263: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **107I**



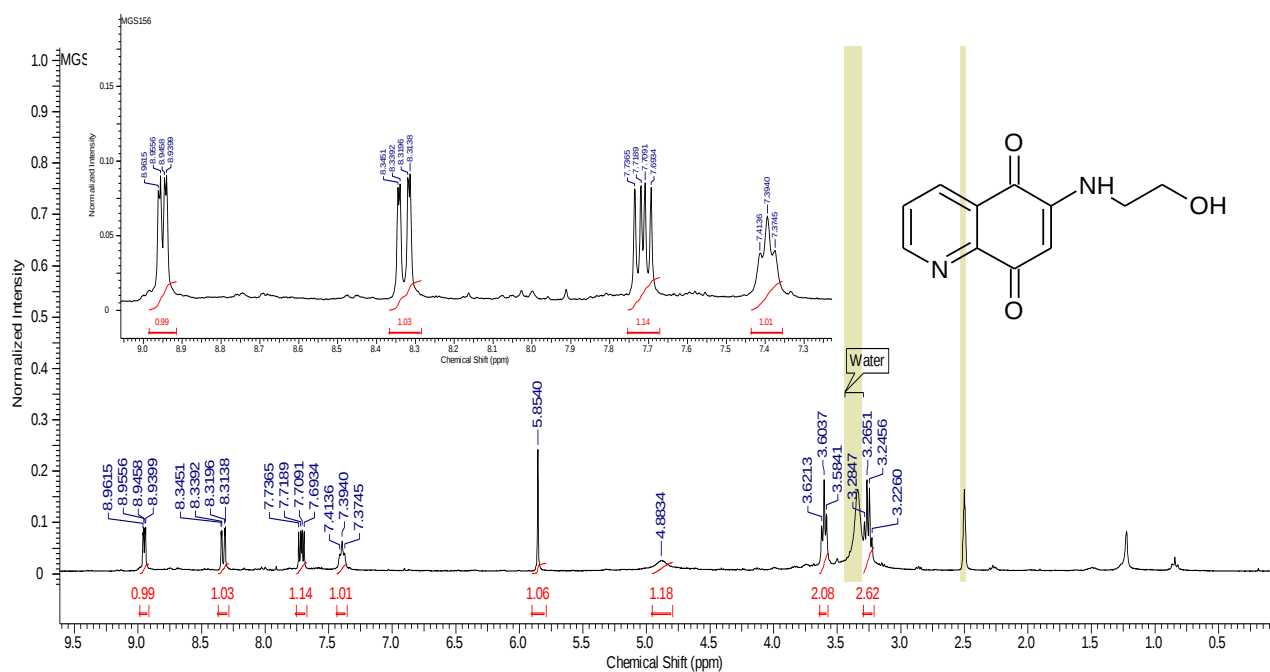
Espectro 264: Espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 75 MHz) de **107I**



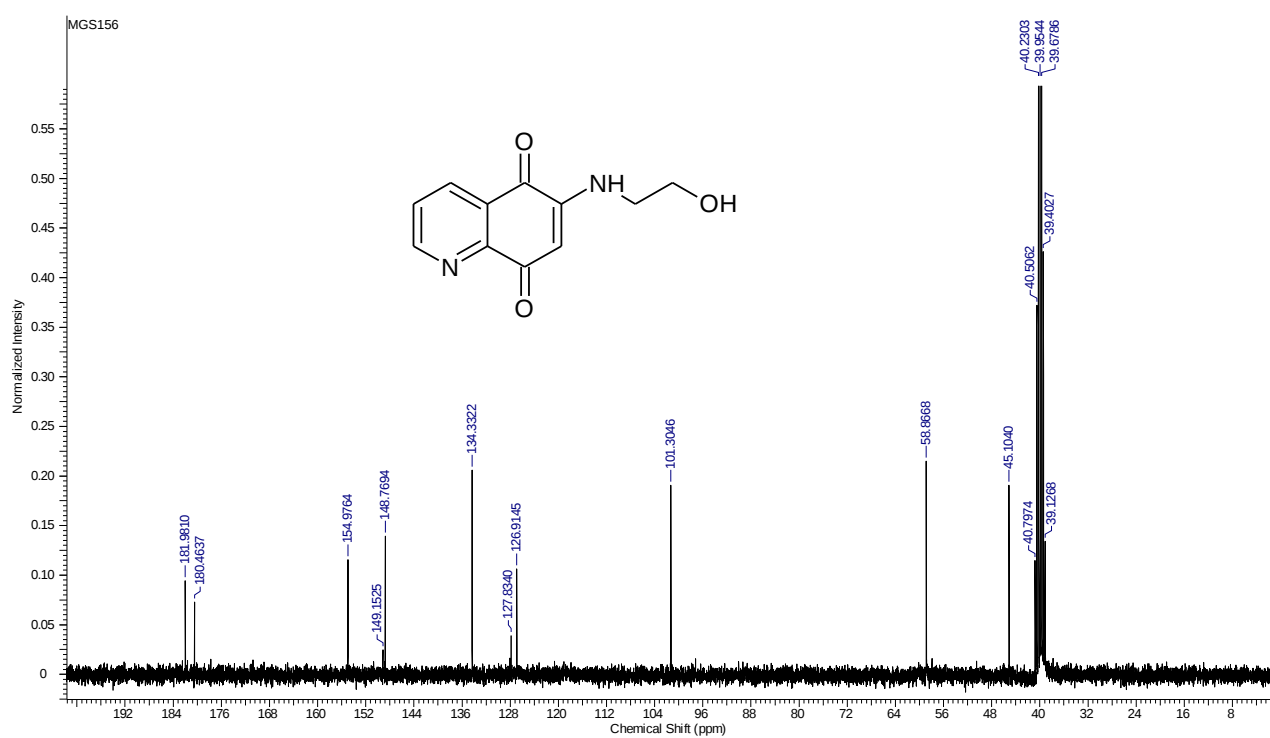
Espectro 265: Espectro de infravermelho de **108I** (KBr, cm $^{-1}$)



Espectro 266: Espectro de massas (ESI-MS) de alta resolução de **108I**



Espectro 267: Espectro de RMN ^1H (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz) de **108I**



Espectro 268: Espectro de RMN ¹³C (δ, DMSO-*d*₆, 75 MHz) de **108I**

Short Report

<http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20160207>

J. Braz. Chem. Soc., Vol. 00, No. 00, 1-8, 2016.
Printed in Brazil - ©2016 Sociedade Brasileira de Química
0103 - 5053 \$6.00+0.00



New Strategies for Molecular Diversification of 2-[Aminoalkyl-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)]-1,4-naphthoquinones Using Click Chemistry

Ronaldo N. de Oliveira,^{*a} Mauro G. da Silva,^{a,b} Moara Targino da Silva,^a Valentina N. Melo,^{a,b} Wagner O. Valença,^a Josinete Angela da Paz^a and Celso A. Camara^a

^aLaboratório de Síntese de Compostos Bioativos, Universidade Federal Rural de Pernambuco,
52171-900 Recife-PE, Brazil

^bDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco,
50740-540 Recife-PE, Brazil

Click chemistry-based strategies for the synthesis of 2-amino-alkyl-1,2,3-triazole-1,4-naphthoquinone derivatives make it possible to obtain desired products from 1,4-naphthoquinone (1,4-NQ), and bio-based lawsone, *nor*-lapachol and lapachol. The first route (Strategy A) starting from 1,4-NQ and amino alcohols, then 2-amino-alkyl-1,4-NQ alcohols, were tosylated. The azide ion displaced the tosylate group to afford 2-azide-alkyl-1,4-NQ, which was submitted to a copper-catalyzed azide alkyne cycloaddition (CuAAC) condition. The triazole-naphthoquinones were obtained in an overall yield of roughly 47%. Another pathway (Strategy B) substituted bromo-alkyl-phthalimides using NaN₃ as the nucleophile, sequential CuAAC and deprotection of phthalimide group with hydrazine producing amino-triazoles. The subsequent reaction with 1,4-NQ produced 2-amino-alkyl-1,2,3-triazole-1,4-NQ derivatives in an overall yield of 45-76% in four steps. After we developed these two strategies, linear synthesis (Strategy A) was chosen to prepare 2-[(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethylamino)]-3-(3-methylpropenyl)-1,4-naphthoquinones from lawsone with an overall yield of approximately 27% in six steps. On the other hand, convergent synthesis (Strategy B) was employed for the synthesis of 2-[(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)alkyl-amino)]-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1,4-naphthoquinones from the reaction between 2-methoxy-lapachol with amino-triazoles with a global yield of about 21%. These synthetic strategies might lead us to new opportunities to build small-molecule libraries for future biological exploration.

Keywords: click chemistry, amino-naphthoquinone, lapachol, *nor*-lapachol, 1,2,3-triazole

Introduction

The synthesis of New Chemical Entities (NCE) remains unaffected by changes in the focus of chemical science.¹ A number of synthetic strategies have been developed recently to allow organic chemists to create a great variety of molecules. In order to access novel and diverse chemical libraries of compounds with potential biological activity the use of catalytic methods is prominent.

From a synthetic point of view, the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reaction between organic azides and terminal alkynes has been a straightforward method to assemble a large number of molecules, especially since Sharpless and co-workers² and Meldal and co-workers³ proposed the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC).

This protocol has permitted easy access to molecular diversity of 1,2,3-triazoles and encouraged synthetic chemists to design projects based on this scaffold.⁴⁻¹¹ This reaction has provided the opportunity to synthesize molecules having new properties or biological activities,^{12,13} including anti-tuberculosis,¹⁴ antiviral,¹⁵ antitumoral,¹⁶⁻¹⁸ antifungal,¹⁹ antibiotic (e.g., tazobactam, see Figure 1a),²⁰ among others, as can be found in the literature.²¹ Moreover, naphthoquinones moieties such as potent trypanocidal and leishmanicidal activities have been synthesized (Figure 1a).²²⁻²⁴

Since molecular hybridization between 1,4-naphthoquinone (1,4-NQ) and 1,2,3-triazole nucleus appeared as an important pharmacophore,²⁵⁻²⁹ this type of derivatives has become attractive as bioactive compounds. Various approaches have been focused on the connection between these derivatives. As a consequence,

*e-mail: ronaldo.noliveira@ufrpe.br



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc

1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted 1,4-naphthoquinones: Potent antitumor activity, electrochemical aspects, and bioisosteric replacement of C-ring-modified lapachones

Eduardo H. G. da Cruz^a, Caio M. B. Hussene^a, Gleiston G. Dias^a, Emilly B. T. Diogo^a, Isadora M. M. de Melo^a, Bernardo L. Rodrigues^a, Mauro G. da Silva^b, Wagner O. Valença^c, Celso A. Camara^c, Ronaldo N. de Oliveira^c, Yen G. de Paiva^d, Marília O. F. Goulart^d, Bruno C. Cavalcanti^e, Claudia Pessoa^e, Eufrânio N. da Silva Júnior^{a,*}

^a Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, UFMG, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Departamento de Química Fundamental, UFPE, 50670-901 Recife, PE, Brazil

^c Departamento de Ciências Moleculares, UFRPE, 52171-900 Recife, PE, Brazil

^d Instituto de Química e Biotecnologia, UFAL, Tabuleiro do Martins, 57072-970 Maceió, AL, Brazil

^e Laboratório Nacional de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 60430-270 Fortaleza, CE, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 December 2013

Revised 13 January 2014

Accepted 20 January 2014

Available online 31 January 2014

Keywords:

1,4-Naphthoquinone

Lapachol

1,2,3-Triazoles

Click chemistry

Cancer

ABSTRACT

1,2,3-Triazole-, arylamino- and thio-substituted naphthoquinones (24, 8, and 2 representatives, respectively) were synthesized in moderate yields and evaluated against several human cancer cell lines (blood, ovarian, breast, central nervous system, colon, and prostate cancers and melanoma), showing, for some of them, IC₅₀ values below 2 μM. The cytotoxic potential of the tested naphthoquinones was also assayed on non-tumor cells such as human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and two murine fibroblast lines (1929 and V79 cells). α-Lapachone- and nor-α-lapachone-based 1,2,3-triazoles and arylamino-substituted naphthoquinones showed potent cytotoxicity against different cancer cell lines. The compounds may represent promising new lead derivatives for anticancer drug development. The electrochemical properties of selected compounds were evaluated in an attempt to correlate them with antitumor activity.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Reactive oxygen species (ROS) are important participants in regulating normal cellular processes. A deregulated redox balance may contribute to the development of several human diseases, including cancers, as recently reported by Nogueira and Hay.¹ Several types of cancer cells exhibit disturbed intracellular redox balance, differentiating them from their non-cancerous counterparts.² ROS may act directly with DNA, lipids, and proteins to induce cell damage.³ The alkylation of crucial proteins and nucleic acids can also cause cell damage.⁴ Compared to non-cancerous cells, the reactive oxygen species (ROS) levels are considerably closer to the critical redox threshold at which cell death is induced.² These biochemical differences between healthy and malignant tissues are significant and may be exploited in the design of selective drugs.²

Compounds that are able to modulate the redox balance in cancer cells are potential candidates for the development of anticancer drugs.^{5–7} In general, these compounds catalyze the oxidation of redox-sensitive, thiol-containing proteins and enzymes and/or significantly increase intracellular ROS levels. These features relate to subsequent processes that lead to apoptosis.⁷ Quinones belong to this class of compounds, as they are capable of increasing intracellular ROS levels over a critical threshold and therefore may induce apoptosis in cancer cells.

Electrochemistry is the standard method for studying redox systems. Electrochemical techniques applied to biology are continuously described in the literature and provide both kinetic and thermodynamic information.⁸ Electrochemical methods are useful in the characterization and ultimately the design of redox-modulating natural products and drugs, including potential antioxidants and anticancer agents.⁹ Among these techniques, cyclic voltammetry can rapidly evaluate the redox properties of some of those compounds, including quinones. The usual parameters normally obtained and employed, especially in cyclic voltammetry, are the

* Corresponding author. Tel.: +55 31 34095720; fax: +55 31 34095700.
E-mail address: eufraanio@ufmg.br (E.N. da Silva Júnior).



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc

Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of naphthoquinone-containing triazoles: Electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety

Emilay B. T. Diogo^a, Gleiston G. Dias^a, Bernardo L. Rodrigues^a, Tiago T. Guimarães^b, Wagner O. Valença^c, Celso A. Camara^c, Ronaldo N. de Oliveira^c, Mauro G. da Silva^d, Vitor F. Ferreira^c, Yen Galdino de Paiva^f, Marília O. F. Goulart^f, Rubem F. S. Menna-Barreto^g, Solange L. de Castro^g, Eufânio N. da Silva Júnior^{a,*}

^a Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, UFMG, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, UFRJ, 21941-971 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Departamento de Ciências Moleculares, UFRPE, 52171-900 Recife, PE, Brazil

^d Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, 50670-901 Recife, PE, Brazil

^e Instituto de Química, UFF, 24020-150 Niterói, RJ, Brazil

^f Instituto de Química e Biotecnologia, UFAL, Tabuleiro do Martins, 57072-970 Maceió, AL, Brazil

^g Laboratório de Biologia Celular, IOC, FIOCRUZ, 21045-900 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 June 2013

Revised 18 August 2013

Accepted 26 August 2013

Available online 6 September 2013

Keywords:

Lapachol

β-Lapachone

Quinone

Chagas disease

Trypomastigote

Click chemistry

Electrochemical parameters

ABSTRACT

In our continued search for novel trypanocidal compounds, twenty-six derivatives of *para*- and *ortho*-naphthoquinones coupled to 1,2,3-triazoles were synthesized. These compounds were evaluated against the infective bloodstream form of *Trypanosoma cruzi*, the etiological agent of Chagas disease. Compounds **17–24**, **28–30** and **36–38** are described herein for the first time. Three of these novel compounds (**28–30**) were found to be more potent than the standard drug benznidazole, with $IC_{50}/24\text{ h}$ values between 6.8 and 80.8 μM . Analysis of the toxicity to heart muscle cells led to $LC_{50}/24\text{ h}$ of <125, 63.1 and 281.6 μM for **28**, **29** and **30**, respectively. Displaying a selectivity index of 34.3, compound **30** will be further evaluated in vivo. The electrochemical properties of selected compounds were evaluated in an attempt to find correlations with trypanocidal activity, and it was observed that more electrophilic quinones were generally more potent.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Chagas disease (CD) is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* and affects approximately eight million individuals in Latin America. Approximately 30–40% of these patients have, or will develop, cardiomyopathy, digestive mega-syndromes, or both.¹ Although vectorial (*Triatoma infestans*) and transfusional transmission of CD have declined steadily as a result of multinational initiatives,² this disease can also be orally transmitted through the ingestion of food or liquid contaminated with *T. cruzi*. This route of transmission is the cause of regional outbreaks of acute infection in areas devoid of domiciled insect vectors.³ Several outbreaks of severe acute CD, each numbering in the hundreds of cases, have been reported in the Amazon Region in recent decades.⁴ Most of these outbreaks were the result of oral transmission. The emer-

gence of CD in non-endemic areas, such as North America and Europe, is another major concern. This development is due to the immigration of infected individuals and subsequent transmission via the blood, organ transplantation and congenital routes.^{5,6} Other challenges remaining to be overcome in the fight against CD include the development of sustainable public health policies, vector control strategies and educational approaches.^{7,8}

CD is characterized by a short acute phase defined by patent parasitemia followed by a long and progressive chronic phase. Up to 40–50% of chronically infected patients develop progressive cardiomyopathy, motility disturbances of the esophagus and colon, or all of these symptoms. CD is the most severe parasitic infection of the heart, which is the organ most often affected in chronic patients.¹ The available chemotherapy for CD is not satisfactory and depends on two nitroheterocyclic agents: the 5-nitrofurantoin nifurtimox and the 2-nitroimidazole benznidazole. These compounds are effective against acute infections, but they show poor activity in the later chronic phase. These drugs also cause severe off-target

* Corresponding author. Tel.: +55 31 34095720; fax: +55 31 34095700.
E-mail address: eufanio@ufmg.br (E.N. da Silva Júnior).