

UFRRJ

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
ORGÂNICA**

DISSERTAÇÃO

**Adição de organometálicos a *orto* e *para*-
naftoquinonas**

Andrea Rosane da Silva

2004



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

**Adição de organometálicos a *orto* e *para*-
naftoquinonas**

ANDREA ROSANE DA SILVA

Sob a Orientação do Professor

Aurélio Baird B. Ferreira

Dissertação submetida como
requisito parcial para a obtenção
do grau de **Mestre** em Ciências,
área de Concentração em Química
Orgânica.

Seropédica, RJ

Agosto de 2004

547.23

S586a

T

Silva, Andrea da , 1975-

Adição de organometálicos a orto e
paranaftoquinonas / Andrea Rosane da
Silva. - 2004.

xxi, 203 f. : il.

Orientador: Aurélio Baird Buarque
Ferreira.

Dissertação (mestrado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto
de Ciências Exatas.

Bibliografia: f. 93-98.

1. Naftoquinona - Teses. 2. Reações
químicas - Teses. I. Ferreira, Aurélio
Baird Buarque, 1945- II. Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro. Instituto
de Ciências Exatas. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
ORGÂNICA

ANDREA ROSANE DA SILVA

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, área de concentração em Ciências, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre, em Síntese Orgânica.

Dissertação aprovada em: 03/11/2004



Dr. Aurélio Baird B. Ferreira (Dequim-UFRRJ-Orientador)



Dr. Antonio Ventura Pinto (NPPN-UFRRJ)



Dr. João Batista Neves da Costa (Dequim-UFRRJ)



Dr. Carlos Mauricio Rabello de Sant'Anna (Dequim-UFRRJ-membro suplente)

Dedico este trabalho
aos meus familiares,
e a todos os amigos
que me ajudaram, e
acima de tudo me
apoiaram durante
toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Aurélio Baird B. Ferreira, pela orientação, apoio, e amizade.

Aos professores Dr. José Carlos Netto, Dr^a. Áurea Eschevarria, Dr^a. Clarissa de Oliveira da Silva, Dr. João Batista Neves da Costa, Dr. Maurício Sant'Anna, Dr. Marco Edilson, Dr. Francisco, Dr. Mário Geraldo, Dr. Anselmo, Dr. Rosane Nora, pela contribuição em minha formação e pela amizade.

Aos amigos funcionários do Departamento de Química e do Instituto de Ciências Exatas, Fábio, Eli, Maurício, Carlão, Sr. Oswaldo, André, Aldir, Conceição, Neli, Renato, Francis, Anselmo, Verinha, Áurea Tatagiba.

Aos professores membros da banca examinadora pela leitura crítica e pela valiosa contribuição ao nosso trabalho.

À Elaine Gonçalves de Carvalho, Leandro Cezar Machado Coutada e José Carlos Ribeiro de Albuquerque, da Fundação Oswaldo Cruz, por terem feito espectros de RMN, que foram de grande importância.

Aos amigos Cláudio, Tatiana, Grazielle e Regina, pela amizade, carinho, e convivência em todos os momentos.

Aos amigos de laboratório Bauer, Ari, Christian, Fernanda e André, pela enorme ajuda que me prestaram, pelo grande apoio nos momentos de sufoco, carinho, solidariedade, incentivo, etc, etc, etc.

Aos amigos da pós-graduação, Ildomar, Cléber, Adriana, Sheila, Luciano, Robson, Juliana, Janaína, Marli, Cássia, Virgínia, Júlio, Mário Sérgio, Pierre, Pilha, Silvana, Heloísa, Mirtes, Andressa, Viviane, Aline, Miguel, Cristina, Eliete, Kênia, Welisson, e Rodney, pelo convívio e amizade.

Aos amigos dos alojamentos feminino e masculino da pós-graduação e graduação, pela maravilhosa convivência.

A todos aqueles que participaram deste trabalho e na minha formação profissional.

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela oportunidade.

A DEUS por tudo.

Muito obrigado.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Os reagentes de Grignard	1
1.1.1. Reações laterais	3
1.1.2. Vias de adição nucleofílica	3
1.1.3. Mecanismo de formação do reagente de Grignard	4
1.2. Quinonas e organometálicos	6
1.3. Naftoquinonas e antraquinonas encontradas no ipê-roxo	11
1.4. O lapachol e seus isômeros	13
1.6. Organometálicos alílicos	15
1.6. Organometálicos propargílicos	19
2. OBJETIVOS	22
3. EXPERIMENTAL	23
3.1. Considerações Gerais	23
3.2. Reagentes de Partida	24
3.2.1. Extração do lapachol (1)	24
3.2.2. Síntese da β -lapachona (3)	27
3.2.3. Síntese da α -lapachona (4)	27
3.2.4. Síntese da α -xiloidona (5) (primeira tentativa)	28
3.2.4.1. Preparação do dióxido de manganês (MnO_2)	28
3.2.4.2. Síntese da α -xiloidona (5) (segunda tentativa)	28
3.2.4.3. Síntese da α -xiloidona (5) (terceira tentativa)	29
3.2.5. Síntese do 2-metoxi-lapachol	30
3.2.6. Síntese do cloreto de benzil-magnésio	30
3.2.6.1. Titulação do cloreto de benzil-magnésio	32
3.2.7. Síntese do brometo de alil-magnésio	33
3.3. Reações com cloreto de benzil-magnésio	33
3.3.1. α -Lapachona e cloreto de benzil-magnésio	33
3.3.2. β -Lapachona e cloreto de benzil-magnésio	34
3.3.3. 2-Metoxi-lapachol e cloreto de benzil-magnésio	35
3.3.4. Tentativa de reação da α -xiloidona com cloreto de benzil-magnésio	35
3.4. Reações com e iodeto de metil-magnésio	36
3.4.1. α -Lapachona e iodeto de metil-magnésio	36

3.4.2. β -Lapachona e iodeto de metil-magnésio-----	37
3.4.3. Tentativa de reação da β -lapachona com iodeto de metil-magnésio e CuI-----	37
3.4.4. Tentativa de reação da α -xiloidona com iodeto de metil-magnésio-----	38
3.4.5. Tentativa de reação do 2-metoxi-lapachol com iodeto de metil- magnésio-----	38
3.5. Reações com brometo de alil-magnésio-----	39
3.5.1. β -Lapachona e brometo de alil-magnésio-----	39
3.5.2. α -Lapachona e brometo de alil-magnésio-----	39
3.5.3. α -Xiloidona e brometo de alil-magnésio-----	40
3.5.4. 2-Metoxi-lapachol e brometo de alil-magnésio-----	41
3.6. Reações com estanho-----	41
3.6.1. β -Lapachona e alil-estanho-----	41
3.6.2. α -Lapachona e alil-estanho-----	42
3.6.3. 2-Metoxi-lapachol e alil-estanho.-----	43
3.6.4. β -Lapachona e propargil-estanho-----	43
3.6.5. α -Lapachona e propargil-estanho-----	44
3.6.6. 2-Metoxi-lapachol e propargil-estanho-----	44
3.7. Reações com Índio-----	45
3.7.1. β -Lapachona e alil-índio-----	45
3.7.2. α -Lapachona e alil-índio-----	45
3.7.3. 2-Metoxi-lapachol e alil-índio-----	46
3.7.4. β -Lapachona e propargil-índio-----	46
3.7.5. α -Lapachona e propargil-índio-----	47
3.7.6. 2-Metoxi-lapachol e propargil-índio-----	48
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO-----	50
4.1. Preparação dos reagentes de partida-----	50
4.1.1. Lapachol (1)-----	50
4.1.2. 2-Metoxi-lapachol (2-metoxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona)---	52
4.1.3. β -Lapachona (3)-----	53
4.1.4. α -Lapachona (4)-----	54
4.1.5. α -Xiloidona (5)-----	56
4.2. Reações com organometálicos-----	58

4.2.1. Reações com cloreto de benzil-magnésio-----	58
4.2.1.1. Reações exploratórias, titulação e preparação do reagente-----	58
4.2.1.2. Reação com α -lapachona (3.3.1.): produto 22 (10-benzil-10-hidroxi- 2,2,-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromen-5-ona-----	59
4.2.1.3. Reação com β -lapachona: produto 23 (6-benzil-6-hidroxi-2,2-dimetil- 2,3,4,6-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona-----	62
4.2.1.4. Reação com 2-metoxi-lapachol: produto 24 (4-benzil-4-hidroxi-3- metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalen-(4 <i>H</i>)-ona-----	64
4.2.1.5. Reação com α -xiloidona-----	66
4.2.2. Reações com iodeto de metil-magnésio-----	66
4.2.2.1. Reação com α -lapachona: produto 25 (10-hidroxi-2,2,10-trimetil- 2,3,4,10-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromen-5-ona-----	67
4.2.2.2. Reação com β -lapachona: produto 26 (6-hidroxi-2,2,6-trimetil-2,3,4,6- tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona)-----	68
4.2.2.3. Tentativas de reação com 2-metoxi-lapachol e com α -xiloidona-----	70
4.2.3. Reações com brometo de alil-magnésio-----	71
4.2.3.1. Reação com a β -lapachona: produto 27 (6-alil-6-hidroxi-2,2-dimetil- 2,3,4,6-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona)-----	71
4.2.3.2. Reação com a α -lapachona: produtos 28 e 29-----	73
4.2.3.3. Reação com a α -xiloidona: produto 30 (5,5-dialil-2,2-dimetil- 2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromen-10(5 <i>H</i>)-ona)-----	76
4.2.3.4. Reação com 2-metoxi-lapachol-----	80
4.2.4. Reações em meio aquoso, com estanho e com índio-----	80
4.2.4.1. Reações com brometo de alila-----	80
4.2.4.1.1. Reações com β -lapachona: produto 27 (6-alil-6-hidroxi- 2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona)-----	80
4.2.4.1.2. Reações com α -lapachona: produto 28 (10-alil-10-hidroxi- ,2-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromen-5-ona)-----	81
4.2.4.1.3. Reações com 2-metoxi-lapachol: produto 31 (4-alil-4-hidroxi- 3-metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalen-(4 <i>H</i>)-ona-----	82
4.2.4.2. Reações com brometo de propargila-----	83
4.2.4.2.1. Reações com β -lapachona: produto 33 (6-hidroxi-2,2-dimetil- 6-propenil-2,3,4,6-tetraidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromen-5-ona)-----	83
4.2.4.2.2. Reações com α -lapachona: produtos 34 e 36-----	85
4.2.4.2.3. Reações com 2-metoxi-lapachol: produto 35 (4-alil-4-propadienil- 3-metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalen-(4 <i>H</i>)-ona-----	88
5. CONCLUSÃO-----	91

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	93
7. ANEXO-----	99

Índice de figuras

Figura 1: Reação de 6-metil-5-hepten-2-ona com organomagnésio-----	1
Figura 2: Reações laterais ocorridas na formação do reagente de Grignard-----	3
Figura 3: Mecanismos de adição do reagente de Grignard-----	4
Figura 4: Mecanismo proposto por Kharasch e Reinmuth-----	5
Figura 5: Mecanismo proposto por Walborsky-----	6
Figura 6: Reação de Grignard com benzoquinona-----	7
Figura 7: Formação do intermediário na reação de Grignard com benzoquinona-----	7
Figura 8: Reação do brometo de metil-magnésio com 2,6-dimetil-benzoquinona-----	8
Figura 9: Produtos da reação de iodeto de metil-magnésio com 2,5-dimetil benzoquinona-----	8
Figura 10: Produtos da reação brometo de fenil-magnésio com 2,3,5,6-tetrametil- benzoquinona-----	9
Figura 11: Reação brometo de fenil-magnésio com 1,2-naftoquinona-----	9
Figura 12: Produtos das reações de dietil-cádmio com quinonas-----	10
Figura 13: Algumas naftotoquinonas encontradas na madeira do ipê-roxo-----	12
Figura 14: Algumas antraquinonas encontradas na madeira do ipê-roxo-----	12
Figura 15: Interconversão dos isômeros lapachol, α -lapachona e β -lapachona-----	13
Figura 16: Ciclo redox de quinonas-----	14
Figura 17: Mecanismo de formação do alil-estanho-----	16
Figura 18: Reação de alil-estanho com composto carbonílico-----	16
Figura 19: Reação de alil-índio com composto carbonílico-----	17
Figura 20: Mecanismo de formação de alil-índio (SET)-----	18
Figura 21: Estrutura do organo-índio-----	19
Figura 22: Adição de alil-índio a <i>p</i> -quinonas-----	19
Figura 23: Propargilação de compostos carbonilados-----	20
Figura 24: Tautômeros do derivado acetilênico-----	20
Figura 25: Propargilação em presença de di-iodoetano-----	21
Figura 26: Extração do lapachol (1)-----	24
Figura 27: Fluxograma de extração e purificação do lapachol (1)-----	26
Figura 28: Síntese da β -lapachona-----	27
Figura 29: Síntese da α -lapachona-----	27
Figura 30: Síntese da α -xiloidona, a partir de MnO ₂ -----	28

Figura 31: Síntese da α -xiloidona, a partir de piridina-----	29
Figura 32: Síntese do 2- metoxi- lapachol-----	30
Figura 33: Síntese do cloreto de benzil- magnésio-----	30
Figura 34: Aparelhagem da síntese do cloreto de benzil- magnésio-----	31
Figura 35: Reação da titulação do cloreto de benzil- magnésio (41)-----	32
Figura 36: Aparelhagem da titulação do cloreto de benzil- magnésio (41)-----	32
Figura 37: Síntese do brometo de alil- magnésio-----	33
Figura 38: Reação da α -lapachona com cloreto de benzil- magnésio-----	33
Figura 39: Reação da β -lapachona com cloreto de benzil- magnésio-----	34
Figura 40: Reação do 2- metoxi- lapachol com cloreto de benzil- magnésio-----	35
Figura 41: Tentativa de reação da α -xiloidona e cloreto de benzil- magnésio-----	35
Figura 42: Reação da α -lapachona com iodeto de metil- magnésio-----	36
Figura 43: Reação da β -lapachona com iodeto de metil- magnésio-----	37
Figura 44: Tentativa de reação da β -lapachona com iodeto de metil- magnésio e iodeto cuproso-----	37
Figura 45: Tentativa de reação da α -xiloidona com iodeto de metil- magnésio-----	38
Figura 46: Tentativa de reação do 2- metoxi- lapachol com iodeto de metil- magnésio--	38
Figura 47: Reação da β -lapachona com brometo de alil- magnésio-----	39
Figura 48: Reação da α -lapachona com brometo de alil- magnésio-----	39
Figura 49: Reação da α -xiloidona com brometo de alil- magnésio-----	40
Figura 50: Tentativa de reação do 2- metoxi- lapachol com brometo de alil- magnésio-	41
Figura 51: Reação da β -lapachona com alil-estanho-----	41
Figura 52: Reação da α -lapachona com alil-estanho-----	42
Figura 53: Reação do 2- metoxi- lapachol com alil-estanho-----	43
Figura 54: Reação da β -lapachona com propargil- estanho-----	43
Figura 55: Tentativa de síntese, com α -lapachona e propargil-estanho-----	44
Figura 56: Tentativa de reação do 2- metoxi- lapachol com propargil-estanho-----	44
Figura 57: Reação da β -lapachona com alil- índio-----	45
Figura 58: Reação da α -lapachona com alil- índio-----	45
Figura 59: Reação do 2- metoxi- lapachol com alil- índio-----	46
Figura 60: Reação da β -lapachona com propargil- índio-----	46
Figura 61: Reação da α -lapachona com propargil- índio-----	47
Figura 62: Reação do 2- metoxi- lapachol com propargil- índio-----	48

Figura 63: Transferência de elétrons do reagente de Grignard para naftoquina-----	66
Figura 64: Primeiro mecanismo proposto para a reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio-----	78
Figura 65: Segundo mecanismo proposto para a reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio-----	79
Figura 66: Terceiro mecanismo proposto para a reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio-----	79
Figura 67: Quelação do organo-índio com α -lapachona-----	81

Índice de tabelas

Tabela 1: Resultados das reações da benzoquinona com reagentes Grignard-----	7
Tabela 2: Potencial de ionização de alguns metais-----	17
Tabela 3: Alilação de compostos carbonilados catalisada por índio-----	18
Tabela 4: Quantidade de material extraído-----	25
Tabela 5: Produtos obtidos-----	49
Tabela 6: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100MHz), do lapachol (1)-----	51
Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da β -lapachona (3) -----	54
Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da α -lapachona (4)-----	55
Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da α -xiloidona (5)-----	57
Tabela 10: Resultado dos cálculos de modelagem, método PM3-----	60
Tabela 11: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 22-----	61
Tabela 12: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 23-----	63
Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 24-----	65
Tabela 14: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 25-----	68
Tabela 15: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 26-----	70
Tabela 16: Deslocamentos químicos de RMN (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz), do produto 27-----	72
Tabela 17: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 28-----	74
Tabela 18: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 29-----	76
Tabela 19: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz), do produto 30-----	77
Tabela 20: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 31-----	83
Tabela 21: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 33-----	85

Tabela 22: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 36 -----	86
Tabela 23: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 34 -----	88
Tabela 24: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto 35 -----	89

Índice de espectros

Espectro 1: I.V. do lapachol (1)-----	100
Espectro 2: E. M. do lapachol (1)-----	101
Espectro 3: RMN ¹ H do lapachol (1)-----	102
Espectro 4: RMN ¹³ C do lapachol (1)-----	103
Espectro 5: I.V. da β-lapachona (3)-----	104
Espectro 6: E.M. da β-lapachona (3)-----	105
Espectro 7: RMN ¹ H da β-lapachona (3)-----	106
Espectro 8: RMN ¹³ C da β-lapachona (3)-----	107
Espectro 9: I.V. da α-xiloidona (5)-----	108
Espectro 10: E.M. da α-xiloidona (5)-----	109
Espectro 11: RMN ¹ H da α-xiloidona (5)-----	110
Espectro 12: RMN ¹³ C da α-xiloidona (5)-----	111
Espectro 13: I.V. da α-lapachona (4)-----	112
Espectro 14: E.M. da α-lapachona (4)-----	113
Espectro 15: RMN ¹ H da α-lapachona (4)-----	114
Espectro 16: RMN ¹³ C da α-lapachona (4)-----	115
Espectro 17: I.V. do 2- metoxi- lapachol (2)-----	116
Espectro 18: E.M. do 2- metoxi- lapachol (2)-----	117
Espectro 19: I.V. do composto 22-----	118
Espectro 20: E.M. do composto 22-----	119
Espectro 21: RMN ¹ H do composto 22-----	120
Espectro 22: RMN ¹ H com D ₂ O do composto 22-----	121
Espectro 23: RMN ¹³ C do composto 22-----	122
Espectro 24: I.V.do composto 23-----	123
Espectro 25: E.M. do composto 23-----	124
Espectro 26: RMN ¹ H do composto 23-----	125
Espectro 27: RMN ¹ H com D ₂ O do composto 23-----	126
Espectro 28: RMN ¹³ C do composto 23-----	127
Espectro 29: I.V. do composto 24-----	128
Espectro 30: E.M. do composto 24-----	129
Espectro 31: RMN ¹ H do composto 24-----	130

Espectro 32: RMN ^1H do composto 24-----	131
Espectro 33: RMN ^{13}C do composto 24-----	132
Espectro 34: I.V. do composto 25-----	133
Espectro 35: E.M. do composto 25-----	134
Espectro 36: RMN ^1H do composto 25-----	135
Espectro 37: RMN ^1H do composto 25-----	136
Espectro 38: RMN ^{13}C do composto 25-----	137
Espectro 39: I.V. do composto 26-----	138
Espectro 40: E.M. do composto 26-----	139
Espectro 41: RMN ^1H do composto 26-----	140
Espectro 42: RMN ^1H do composto 26-----	141
Espectro 43: RMN ^{13}C do composto 26-----	142
Espectro 44: RMN ^1H do composto 26 (reação com CuI)-----	143
Espectro 45: RMN ^{13}C do composto 26 (reação com CuI)-----	144
Espectro 46: I.V. do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona)-----	145
Espectro 47: E.M. do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona)-----	146
Espectro 48: RMN ^1H do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona)-----	147
Espectro 49: RMN ^{13}C do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona)-----	148
Espectro 50: I.V. do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	149
Espectro 51: E.M. do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	150
Espectro 52: RMN ^1H do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio α -lapachona)-----	151
Espectro 53: RMN ^1H com D_2O do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio α -lapachona)-----	152
Espectro 54: RMN ^{13}C do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	153
Espectro 55: NOE do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	154
Espectro 56: I.V. do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	155

Espectro 57: E.M. do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	156
Espectro 58: RMN ^1H do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	157
Espectro 59: RMN ^{13}C do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona)-----	58
Espectro 60: I.V. do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona)-----	159
Espectro 61: E.M. do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona)-----	160
Espectro 62: RMN ^1H do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona)-----	161
Espectro 63: RMN ^{13}C do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona)-----	0- 162
Espectro 64: RMN HET-COSY (J^1) do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona) -----	163
Espectro 65: RMN HET-COSY(J^2 , J^3) do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona) -----	164
Espectro 66: RMN HET-COSY(J^2 , J^3) do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona) -----	165
Espectro 67: NOE do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona) -----	166
Espectro 68: RMN ^1H do composto 28 (reação da α -lapachona com alil-estanho)---	167
Espectro 69: RMN ^{13}C ^1H do composto 28 (reação da α -lapachona com alil-estanho)-----	168
Espectro 70: RMN ^1H do composto 28 (reação da α -lapachona com alil-índio)-----	169
Espectro 71: RMN ^{13}C do composto 28 (reação da α -lapachona com alil-índio)-----	170
Espectro 72: RMN ^1H do composto 27 (reação da β -lapachona com alil-estanho)----	171
Espectro 73: RMN ^1H com D_2O do composto 27 (reação da β -lapachona com alil-estanho)-----	172
Espectro 74: RMN ^{13}C do composto 27 (reação da β -lapachona com alil-estanho)---	173
Espectro 75: RMN ^1H do composto 27 (reação da β -lapachona com alil-índio)-----	174
Espectro 76: RMN ^{13}C do composto 27 (reação da β -lapachona com alil-índio)-----	175
Espectro 77: I.V. do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio)-----	176
Espectro 78: E.M. do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio)----	177
Espectro 79: RMN ^1H do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio)-----	178

Espectro 80: RMN ¹ H com D ₂ O do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio)-----	179
Espectro 81: RMN ¹³ C do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio)-----	180
Espectro 82: RMN ¹ H do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-estanho)-----	181
Espectro 83: RMN ¹³ C do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-estanho)-----	182
Espectro 84: I.V. do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	183
Espectro 85: E.M. do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio)----	184
Espectro 86: RMN ¹ H do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	185
Espectro 87: RMN ¹ H com D ₂ O do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	186
Espectro 88: RMN ¹³ C do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	187
Espectro 89: I.V. do composto 34 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	188
Espectro 90: E.M. do composto 34 (reação da α-lapachona com propargil-índio)----	189
Espectro 91: RMN ¹ H do composto 34 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	190
Espectro 92: RMN ¹ H com D ₂ O do composto 34 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	191
Espectro 93: RMN ¹³ C do composto 34 (reação da α-lapachona com propargil-índio)-----	192
Espectro 94: I.V. do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio)-----	193
Espectro 95: E.M. do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio)----	194
Espectro 96: RMN ¹ H do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio)-----	195
Espectro 97: RMN ¹ H com D ₂ O do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio)-----	196
Espectro 98: RMN ¹³ C do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio)-----	197
Espectro 99: RMN ¹ H do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-estanho)-----	198
Espectro 100: RMN ¹³ C do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-estanho)-----	199

Espectro 101: I.V. do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil- índio)-----	200
Espectro 102: E.M. do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil- índio)-----	201
Espectro 103: RMN ¹ H do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil- índio) -----	202
Espectro 104: RMN ¹³ C do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil- índio)-----	203

Lista de símbolos

δ - Deslocamento químico em ppm

CCF - Cromatografia em camada fina

US – ultra-som

IV - Infravermelho

CG-EM - CROMATOLOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE
MASSA

RMN ¹H - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO

RMN ¹³C - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO-13

t.a. - temperatura ambiente

d - dubleto

dd - duplo dubleto

td - triplo dubleto

ddd - duplo duplo dubleto

dt - duplo tripleto

m - multiplete

s - singleto

ddt - duplo duplo tripleto

t - tripleto

tq - triplo quarteto

ddq - duplo duplo quarteto

HOMO – Hight occupied molecular orbital

LUMO – Lowest unoccupied molecular orbital

SET - Single electron transfer

T.A. - Temprratura ambiente

THF - Tetraidrofurano

CC - Cromatografia em coluna

p.f. – Ponto de fusão

RESUMO

SILVA, Andrea Rosane. **Adição de organometálicos a *orto* e *para* naftoquinonas.** Seropédica: UFRRJ, 2004. (Dissertação, Mestrado em Química).

Este trabalho teve como objetivo estudar as reações de metilação, benzilação, alilação e propargilação de *orto* e *para*-naftoquinonas, derivadas do lapachol (2-metoxi-lapachol (2), β -lapachona (3), α -lapachona (4) e α -xiloidona (5)) empregando reagentes organometálicos de magnésio, índio e estanho. As reações iniciais, feitas com reagentes de Grignard (iodeto de metil-magnésio, brometo de alil-magnésio e cloreto de benzil-magnésio) indicam que existe regiosseletividade no processo, visto que, a adição ocorre na maioria dos casos em apenas uma das carbonilas, mesmo quando sobra reagente de partida após o tempo de reação. A possibilidade do reagente de Grignard estar coordenado com o oxigênio do anel pirânico, pode ter influenciado na formação dos produtos. Estas reações não foram muito limpas, pois ocorria sempre a formação de muitos sub-produtos, com exceção das reações com β -lapachona (3). As reações de alilação e propargilação utilizando como metais índio e estanho foram realizadas em meio aquoso (reações do tipo *Barbier*). Nas reações com estanho, foi preciso utilizar banho de ultra-som, para que o metal se dissolvesse dando início à reação. Os melhores resultados correspondem à adição com alil-índio, pois em alguns casos com alil-estanho, ocorre a destruição de parte do reagente (naftoquinona). A mesma seletividade vista anteriormente com os reagentes de Grignard, foi observada também nestas reações, sendo que os rendimentos, neste caso foram sempre superiores, pois não ocorreu a formação tantos sub-produtos. Uma grande vantagem na utilização do metal índio, além dos bons rendimentos, é a velocidade das reações, pois estas são mais rápida do que com estanho. A propargilação com estanho não foi bem sucedida com a α -lapachona (4) e o 2-metoxi-lapachol (2), (praticamente não houve formação de produto) e com a β -lapachona obteve-se somente um modesto rendimento. Com propargil-índio os resultados foram mais animadores, obtendo-se em alguns casos a formação de produtos alênico e acetilênico.

Palavas chave: lapachol, lapachona, naftoquinona, reagente de Grignard, organo-magnésio, organo-estanho, organo-índio, metilação, benzilação, alilação, propargilação.

ABSTRACT

The objective of this work is the study of methylation, benzylation, allylation and propargylation reactions of *ortho* and *para*-naphthoquinones, derived from lapachol (2-methoxylapachol (2), β -lapachone (3), α -lapachone (4) and α -xyloidone (5)) using organometallic reagents of magnesium, indium and tin. The initial reactions, with Grignard reagents (methyl-magnesium iodide, benzyl-magnesium chloride and allyl-magnesium bromide), indicate that there is regioselectivity in the process, since the addition occurs, in most cases, at only one of the carbonyls, even when there is unused reagent after the reaction time. It is possible that coordination of the Grignard reagent by the oxygen of the pyran ring has an influence in the formation of the products. The reactions were not very clean, and formation of many by-products always occurred, with exception of reactions with β -lapachone (3). Allylation and propargylation reactions were carried in aqueous solvent (Barbier-type reactions), using indium and tin as metals. In the reactions with tin, it was necessary to use an ultrasonic bath to force dissolution of the metal and start to the reaction. The best results resulted from the use of allyl-indium, because, in some cases, use of allyl-tin led to the destruction of part of the naphthoquinone reagent. The same selectivity seen previously with the Grignard reagents, was also observed in these reactions, but the yields, in this in case, were always superior, since there were not so many by-products. A great advantage in the use of the metal indium, beside the good yields, comes from reaction rates, much faster than those for tin. The propargylation with tin was not successful with α -lapachone (4) and 2-methoxylapachol (2), (there was practically no product formation), and with β -lapachone there was only had a modest yield. With propargyl-indium the results were more inspiring, leading in some cases to formation of both allene and acetylene products.

Keywords: naphthoquinone, lapachol, lapachone, Grignard reagent, organomagnesium, organotin, organoindium, methylation, benzylation, allylation, propargylation.

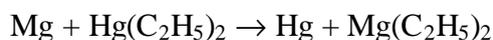
1. INTRODUÇÃO

1.1. Os reagentes de Grignard

Os reagentes de Grignard não foram os primeiros organometálicos empregados em síntese orgânica, nem foram os primeiros compostos organomagnesianos produzidos mas, logo a partir de sua preparação, suas virtudes para a síntese orgânica foram rapidamente evidenciadas. Por sua descoberta, Victor Grignard recebeu o Prêmio Nobel de Química de 1912 (junto com Paul Sabatier) e até hoje pela sua versatilidade são importantes instrumentos para a formação de ligações carbono-carbono.

Desde 1849, com Frankland, os compostos organometálicos de zinco, como o dimetilzinco, tem sido usados na síntese de hidrocarbonetos, álcoois, cetonas e hidroxiácidos, mas o número de compostos organozíncicos acessíveis era pequeno e eles eram de preparação e manuseio difícil (são pirofóricos).

A partir de 1891 alguns dialquilmagnésios haviam sido preparados, com dificuldade, a partir de dialquilmercúrios; por exemplo:



Eles são sólidos (ao contrário dos dialquilzincos), insolúveis em solventes orgânicos, pirofóricos e explodem violentamente com água ou gás carbônico: eram considerados inapropriados para sínteses orgânicas. (COLONGE, 1958)

Em 1898, Barbier aplica ao magnésio um método que Saytzeff havia pouco antes empregado à síntese com zinco: ao invés de pré-formar o organometálico, misturou os dois componentes orgânicos ao metal e ele se forma *in situ*. Desta forma misturando 6-metil-5-hepten-2-ona e iodeto de metila com magnésio (**Fig. 1**), consegue-se adição à carbonila, reação totalmente impossível com zinco. Entretanto, a reação era problemática quanto à generalidade e reprodução.

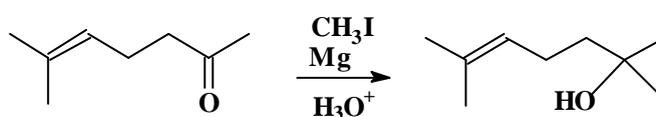


Figura 1: Reação de 6-metil-5-hepten-2-ona com organomagnésiano.

Foi neste estágio que, quase dois anos depois, o problema foi passado a Grignard. (GRIGNARD, 1912)

O método de Saytzeff-Barbier não se mostrou muito promissor e foi rapidamente abandonado. (É interessante notar que recentemente a *reação de Barbier* – formação do organomagnésio *in situ* – passou por uma ressurreição, graças principalmente ao uso de ultra-som (US). (LINDLEY & MASON, 1987; WAKEFIELD, 1995)

A esta altura, Frankland havia descoberto que, aquecendo iodeto de metila e éter dietílico com zinco em um tubo selado e, depois, destilando a massa sólida (em ausência de ar) conseguia-se um composto de fórmula $Zn(CH_3)_2 \cdot O(C_2H_5)_2$, cujas propriedades químicas eram semelhantes às do dietilzinco. Segundo Grignard, se com o magnésio as dificuldades de preparação fossem iguais, o método seria de pouco uso sintético; mas, por outro lado, "com o magnésio, que é mais eletropositivo e mais reativo que o zinco, a reação deveria ser mais fácil e mais completa".

Foi o caso: "O magnésio em presença de éter dietílico anidro ataca os haletos de alquila a temperaturas e pressões ordinárias, e esta reação que é mais ou menos completa, dá um composto que é totalmente solúvel em éter. A única precaução essencial é que o meio deve estar livre de umidade e oxigênio atmosférico." (GRIGNARD, 1912)

Ao contrário dos organometálicos de zinco, que são da forma R_2Zn , os reagentes de Grignard (em éter) são do tipo $RMgX$ (X =halogênio), e são chamados de *organomagnesianos mistos*.

Grignard estudou as reações dos bromoalcanos com o magnésio metálico. Quando realizou estas reações em soluções de éter, constatou que o magnésio se dissolvia, que ocorria liberação de calor, e a solução apresentava coloração cinza. Se adicionasse uma cetona ou aldeído a esta mistura, haveria liberação de calor e um precipitado cinza apareceria. Quando terminou a reação, adicionando ácido aquoso à mistura, chegou à conclusão que tinha preparado um álcool e que o carbono que estava ligado ao bromo tinha se unido ao carbono carbonílico.

O carbono carbonílico dos aldeídos reage como um eletrófilo, e deve-se concluir que o carbono que começou unido ao bromo está se comportando como um nucleófilo. Isto pode ser compreendido se o magnésio for introduzido entre o bromo e o carbono, gerando uma ligação do magnésio com o carbono que seja polarizada, de modo que o carbono torne-se a extremidade negativa do dipolo.

Reagentes de Grignard são geralmente preparados em éter (solvente) seco, como feito inicialmente. Este método básico é empregado também em escala industrial e em muitos casos a tecnologia de Grignard é uma rota atraente do ponto de vista econômico. (OTHMER, 1980) Alguns reagentes de Grignard são formados em tetraidrofurano (THF) mais rapidamente que em éter – por exemplo, o brometo de vinil-magnésio. A solubilidade dos reagentes de Grignard em éter é resultado da coordenação do magnésio com o solvente. (CAREY & SUNDBERG, 1993)

1.1.1. Reações laterais

A reação de formação do reagente de Grignard, gera além do produto principal, vários subprodutos como mostrado na figura 2, devido a reações secundárias, que serão vistas mais detalhadamente no mecanismo de formação do reagente, que se processa por via radicalar. Os radicais formados podem atacar moléculas de solvente, bem como dimerizar.

Dependendo do tipo do haleto os rendimentos dos subprodutos podem aumentar ou decrescer. (RICHEY Jr., 2000)



SH = solvente (éter dietílico ou THF)

outros produtos:

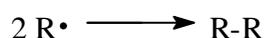
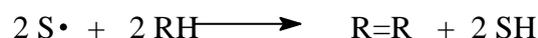
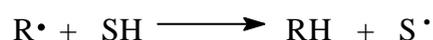


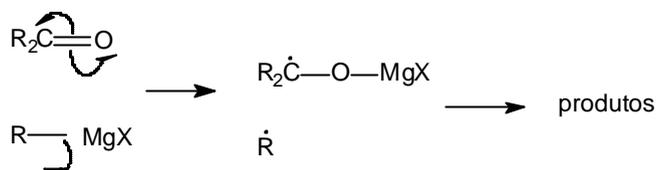
Figura 2: Reações laterais ocorridas na formação do reagente de Grignard.

1.1.2. Vias de adição nucleofílica

Reagentes de Grignard são frequentemente usados em reações com grupos carbonila. Reagem com aldeídos e cetonas para produzir álcoois secundários e terciários, respectivamente.

Em 1929 Blicke e Powers, sugeriram que alguns compostos carbonílicos podem reagir com reagentes de Grignard por mecanismo de cisão homolítica (**Fig. 3**), mas somente depois de 40 anos esta teoria foi realmente aceita.

Mecanismo homolítico



Mecanismo concertado

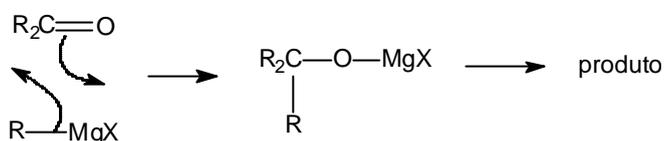


Figura 3: Mecanismos de adição do reagente de Grignard.

O mecanismo concertado (polar), também é aceito. Neste caso, as novas ligações são formadas ao mesmo tempo que as ligações anteriores se rompem. As propriedades estruturais do substrato podem favorecer um ou outro mecanismo. (RICHEY Jr., 2000)

1.1.3. Mecanismo de formação do reagente de Grignard

Kharasch e Reinmuth, propuseram um mecanismo que, inicialmente, respondeu a algumas perguntas sobre a formação do reagente: Como este reagente é formado? Como o átomo de magnésio é inserido dentro da ligação carbono-halogênio?

Com base em trabalhos mecanísticos anteriores, bem como na análise da formação de muitos reagentes de Grignard (anteriores a 1954), especulava-se que a reação envolvia radicais, e que essas reações via radical poderiam envolver a superfície do metal. O mecanismo proposto por eles sugeriu que a superfície contém algumas espécies de magnésio monovalente. (WALBORSKY, 1990)

Mais adiante dois modelos (A e D) (**Fig. 4**) serviram de base para o modelo atual, mas ainda assim eram pouco precisos. A diferença entre eles consiste apenas no fato de que:

No modelo A o reagente se forma na superfície do magnésio.

No modelo D o radical formado pode difundir-se pela solução. (UNGVÁRY & LAWRENCE, 1991)

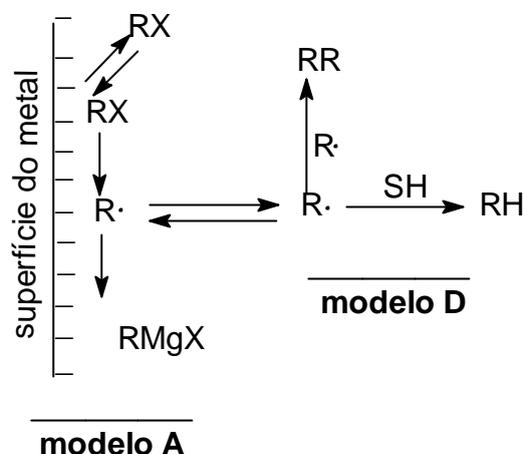


Figura 4: Mecanismo proposto por Kharasch e Reinmuth.

O mecanismo que é aceito até hoje foi proposto por Walborsky em 1964 e, assim como o modelo D, admite que o radical R pode difundir-se em solução e reagir com o solvente; entretanto ainda não era possível descartar o modelo A.

Para distinguir realmente qual o modelo mais apropriado, tentou-se fazer a distinção através de uma seqüência de reações e então concluiu-se que o modelo D seria um estágio posterior do modelo A.

A formação do reagente inicia-se na interface da solução de haleto com o magnésio. Supondo que o haleto seja quiral, este aceita um elétron dentro de seu orbital desocupado de menor energia (LUMO), a partir da superfície do magnésio (**Fig. 5**, passo 1), para produzir um ânion-radical em associação com o cátion monovalente de magnésio. Este par de íons radicais pode se decompor com retenção de configuração (passo 4), ou homoliticamente (passo 3), gerando um par de radicais. Este par de radicais pode também ser formado diretamente pelo passo 2. A combinação do radical hidrocarbônico com o radical haleto de magnésio forma produtos com racemização (passo 5). Análises cinéticas indicam que os passos 1 ou 2 são determinantes para a velocidade da reação.

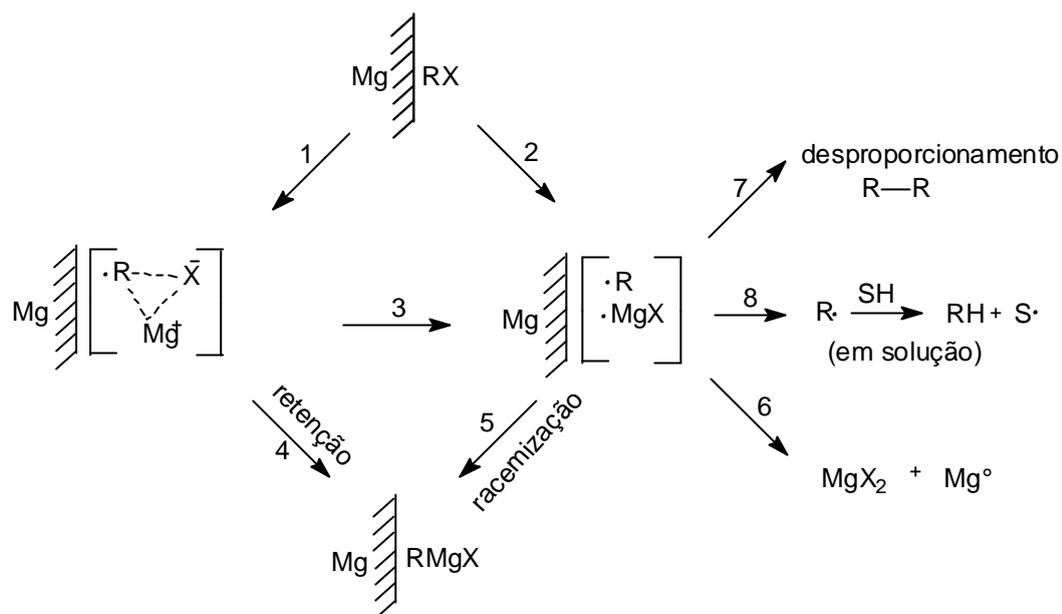


Figura 5: Mecanismo proposto por Walborsky.

O par de radicais formado no passo 2, pode ainda sofrer três tipos de desproporcionamento. Um radical R, pode reagir com outro formando R-R (passo 7), ou pode abstrair um próton do solvente gerando a espécie R-H (passo 8). Dois radicais $\cdot\text{MgX}$ podem combinar-se entre si dando origem a MgX_2 e magnésio metálico. (RICHEY Jr., 2000)

1.2. Quinonas e organometálicos

Reações de alquil-lítios e reagentes de Grignard alquílicos com *p*-quinonas foram recentemente investigadas por Carl Wigal e colaboradores (WIGAL *et al.*, 1997). No estudo de reações entre benzoquinona e alguns reagentes de Grignard, eles concluíram que a velocidade de formação do produto está diretamente ligada ao efeito estérico do grupo R do reagente organometálico, sendo a reação com R=metil a mais favorecida.

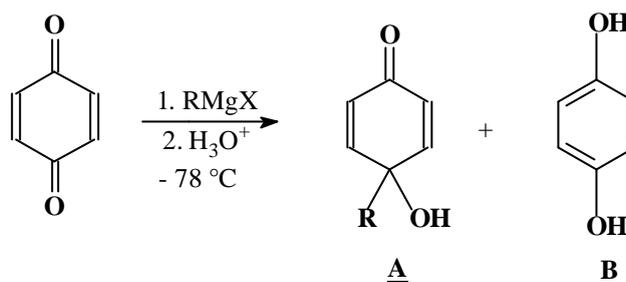


Figura 6: Reação de Grignard com benzoquinona.

Tabela 1: Resultados das reações da benzoquinona com reagentes de Grignard.

R	% (A)	% (B)
metil	95	5
etil	78	22
propil	63	37
<i>n</i> -butil	60	40
<i>i</i> -propil	10	90
<i>s</i> -butil	<5	95
<i>t</i> -butil	<1	99

Condições: 5mmol (quinona), 5mmol do organometálico,
100 mL THF.

A redução da quinona pelo reagente resulta no radical alquila (**D**) e no ânion radical (**E**). A junção dos radicais (**D**) e (**E**) seguida de protonação, resulta na formação do produto (**A**). Quanto maior o volume estérico de (**D**), menos favorecida será esta combinação, assim, por abstração do próton após hidrólise ocorre a formação de (**B**) mostrada na figura 7. (WIGAL *et al.*, 1997)

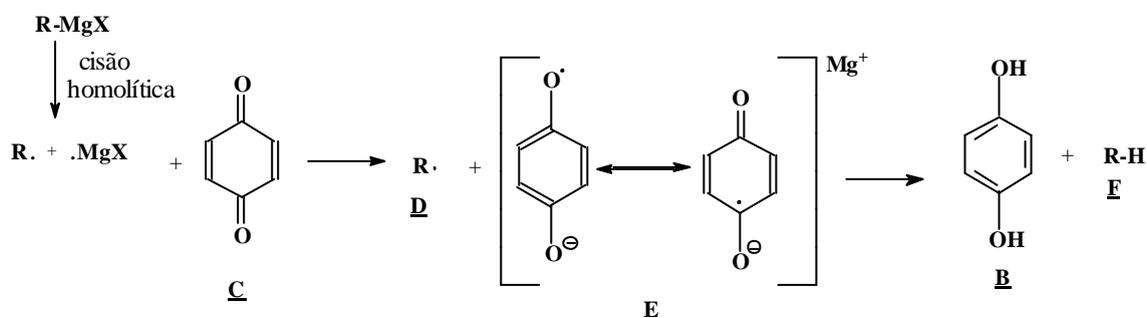


Figura 7: Formação do intermediário na reação de Grignard com benzoquinona.

como com 2 equivalentes do Grignard, o produto majoritário corresponde sempre à adição 1,4. (SMITH & CRAWFORD, 1928)

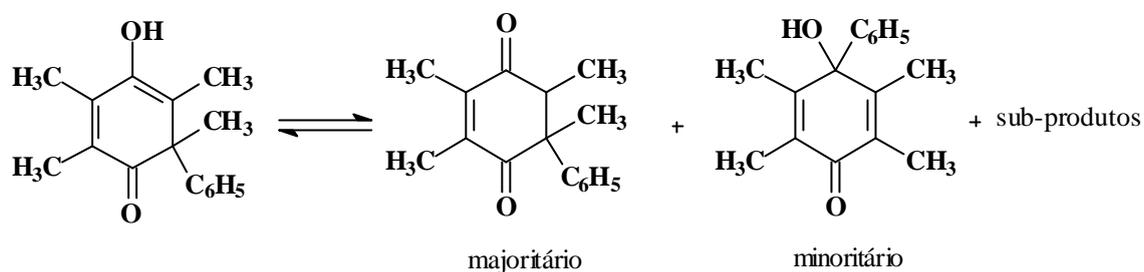


Figura 10: Produtos da reação do brometo de fenil-magnésio com 2,3,5,6-tetrametil-benzoquinona.

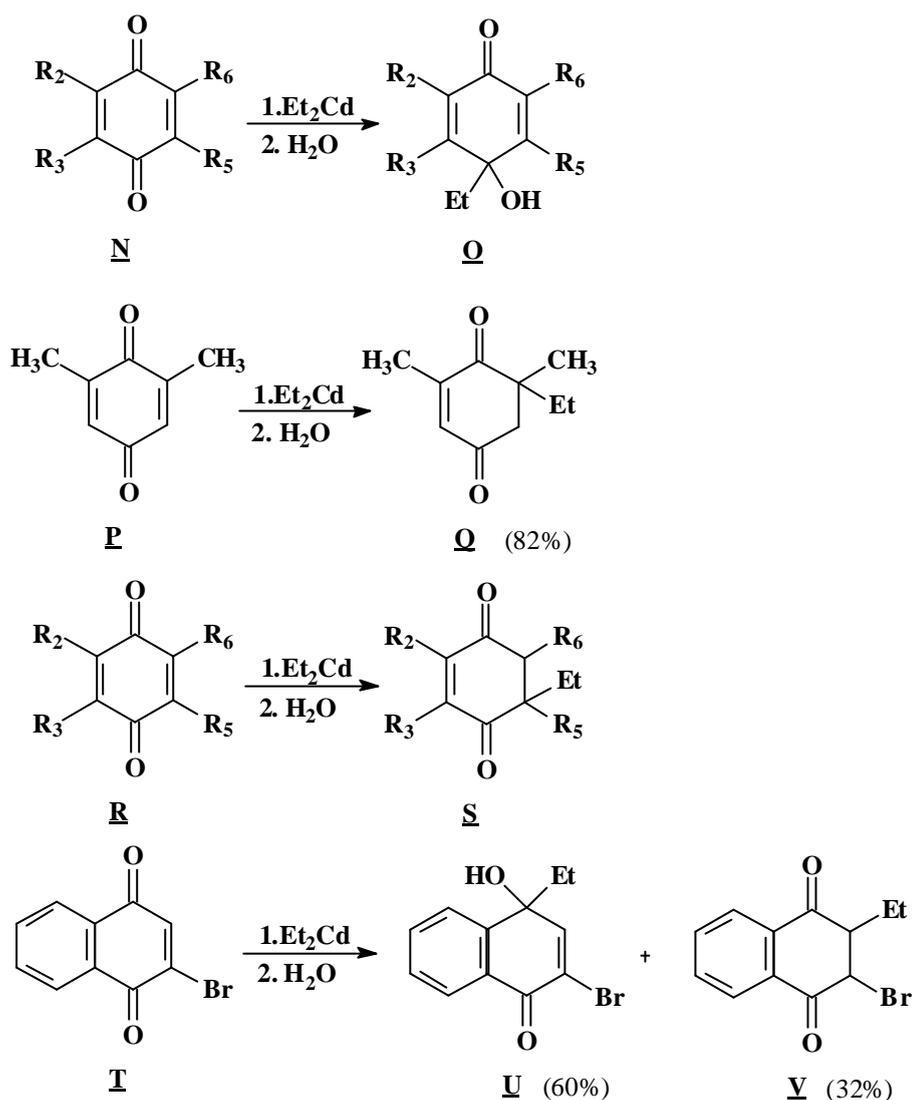
Cada quinona pode reagir de maneira específica com reagentes de Grignard: a 1,2-naftoquinona mostrada na figura 11, reage com brometo de fenil-magnésio gerando um éter como produto, com 24% de rendimento, referente à recombinação de radicais. (BLOMBERG *et al.*, 1970)



Figura 11: Reação do brometo de fenil-magnésio com 1,2-naftoquinona.

Para reações com benzoquinona e dialquil-cádmio (R=metil, etil, propil, butil, *iso*-propil, *sec*-butil e fenil), observa-se somente a mono-alquilação (adição 1,2), com rendimentos variando de 46 a 89%. (WIGAL *et al.*, 1998)

Com benzoquinonas substituídas e 1,4-naftoquinonas a reação com dietil-cádmio produz na maioria dos casos produtos de adição 1,4. A adição 1,2 é preferencial somente quando a quinona é pouco substituída (**Fig. 12**).



(N1) $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{CH}_3$ $\text{R}_3=\text{R}_6=\text{H}$ (O1) (83%) (R1) $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{CH}_3$ $\text{R}_6=\text{H}$ (S1) (83%)
 (N2) $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{CH}_3$ $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$ (O2) (78%) (R2) $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OCH}_3$ $\text{R}_5=\text{CH}_3$ $\text{R}_6=\text{H}$ (S2) (78%)

Figura 12: Produtos das reações de dietil cádmio com quinonas.

Uma explicação para a predominância da adição 1,4; pode ser a ocorrência de rearranjo após a adição 1,2, pois na tentativa de purificação em sílica do produto (U), observou-se um aumento no rendimento do produto (V). Um outro fator que pode controlar a formação dos produtos são os substituintes da quinona, que podem diminuir a eletrofilicidade das carbonilas, favorecendo a adição 1,4. (WIGAL *et al.*,2002)

1.3. Naftoquinonas e antraquinonas encontradas no ipê roxo

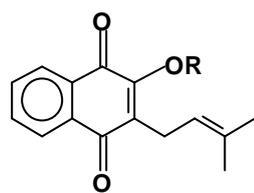
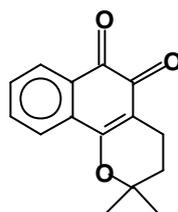
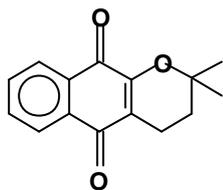
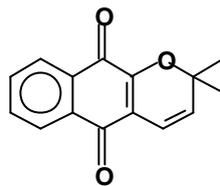
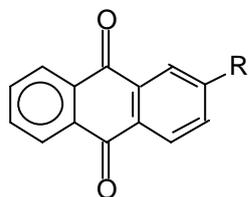
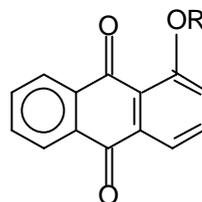
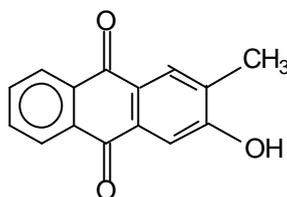
As plantas da família bignoniáceas apresentam uma grande diversidade de classes de constituintes químicos, entre as quais lignanas, flavonóides, monoterpênicos (principalmente iridóides), triterpênicos, ácidos cinâmicos e benzóicos, sendo as naftoquinonas a classe das substâncias mais encontradas. Estas plantas ocorrem nas regiões tropicais, contando com 100 gêneros.

O ipê-roxo, também conhecido como ipê-preto, ipê-rosa, pau d'arco ou lapacho, é uma planta desta família (bignoniáceas), pertencente ao gênero *Tabebuia*, espécie *avellandae*.

Nesta planta é encontrado uma substância amarela conhecida como lapachol (**1**), (2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona), que é a naftoquinona mais abundante nesta espécie. O lapachol também pode ser encontrado em outras bignoniáceas de outros gêneros, porém em menores quantidades. Foram atribuídas diversas atividades biológicas ao lapachol, o que fez com que ocorresse um grande interesse pela química das bignoniáceas nas últimas décadas. (OLIVEIRA *et al.*, 1990; MÜLLER *et al.*, 1999)

Em relação à estrutura molecular, as quinonas podem ser divididas em grupos diferentes, utilizando-se como critério o tipo de sistema aromático. As benzoquinonas apresentam um anel aromático, as naftoquinonas (**Fig. 13**), um núcleo naftalênico e as antraquinonas (**Fig. 14**), um núcleo antracênico. As naftoquinonas podem ainda dividir-se em mais dois grupos: *orto*-quinonas (p. ex., **3**) e *para*-quinonas (p. ex., **1**, **2**, **4** e **5**). As distâncias entre as carbonilas de α e β -naftoquinonas isoméricas impõem propriedades químicas, físicas e biológicas diferentes a cada isômero. Como é o caso da β -lapachona (**3**), (2,2-dimetil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona), que apresenta maior atividade que a α -lapachona (**4**) contra o *Tripanossoma cruzi*. (FERREIRA *et al.*, 2003)

O lapachol (**1**) pode ser facilmente extraído da serragem de ipê, onde outras naftoquinonas como, por exemplo, β -lapachona (**3**), α -lapachona (**4**), (2,2-dimetil-3,4-diidro-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona), e α -xiloidona (**5**), (2,2-dimetil-2*H*-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona), também são encontradas, porém em quantidades muito menores. (FERREIRA, 1996; THOMSON & BURNETT, 1967)

NAFTOQUINONAS**1** (R=H) lapachol**2** (R=Me)2-metoxi-lapachol**3** β-lapachona**4** α-lapachona**5** α-xiliodona**Figura 13:** Algumas naftotoquinonas encontradas na madeira do ipê-roxo.**ANTRAQUINONAS****6** (R=Me) 2-metilantraquinona**7** (R=CH₂OH) 2-hidroximetilantraquinona**8** (R=H)1-hidroxiantraquinona**9** (R=Me) 1-metoxiantraquinona**10** 2-hidroxi-3-metilantraquinona**Figura 14:** Algumas antraquinonas encontradas na madeira do ipê-roxo.

1.4. O lapachol e seus isômeros

A química do lapachol vem sendo estudada desde o século passado e sua primeira síntese foi descrita por Fieser em 1927. (FIESER, 1927; HOOKER, 1936)

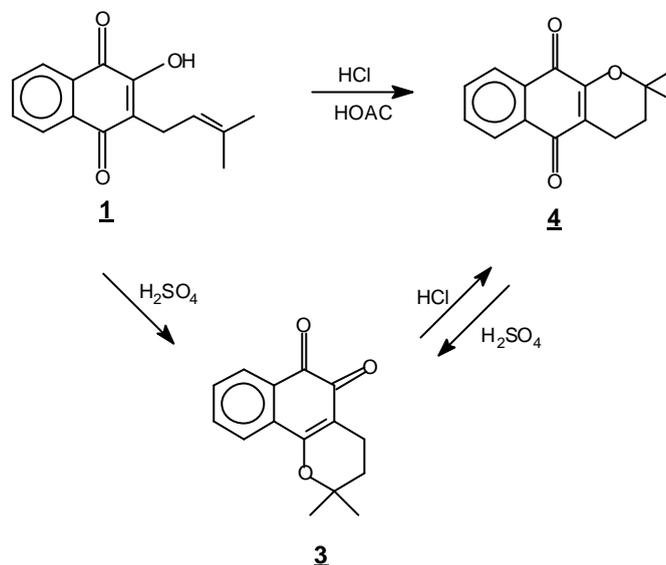


Figura 15: Interconversão dos isômeros lapachol, α -lapachona e β -lapachona.

Hooker foi o primeiro a estudar a conversão do lapachol nos seus isômeros α -lapachona e β -lapachona (**Fig. 15**), e a interconversão entre as lapachonas. (PINTO *et al.*, 1982)

Pesquisas recentes, demonstraram que a isomerização pode ocorrer também a partir do lapachol através de catálise com InBr₃ em diclorometano, à temperatura ambiente, obtendo-se um rendimento de 87%, sendo que a formação da β -lapachona é predominante ($\alpha/\beta = 1:5$). (PEPPE *et al.*, 2002)

Foram comprovadas diversas atividades biológicas das naftoquinas: antitumoral, antibactericida e antifúngica (GUIRAUD *et al.*, 1994), antimalárica (FIESER *et al.*, 1948), inibidora do HIV-1 (LI *et al.*, 1993), entre outras. Estudos realizados, recentemente, demonstraram que o lapachol também possui grande atividade contra larvas do *Aedes aegypti* (Braz-Filho *et al.*, 2002). Provavelmente estas atividades estão relacionadas com o ciclo redox das quinonas no sistema biológico, onde pode ocorrer a formação de semiquinonas, intermediários instáveis que reagem rapidamente com

oxigênio molecular (gerando espécies reativas como peróxidos e superóxidos) através de enzimas como mostrado na (Fig. 16). (RAVELO *et al.*, 2003; PINTO, *et al.*, 2001)

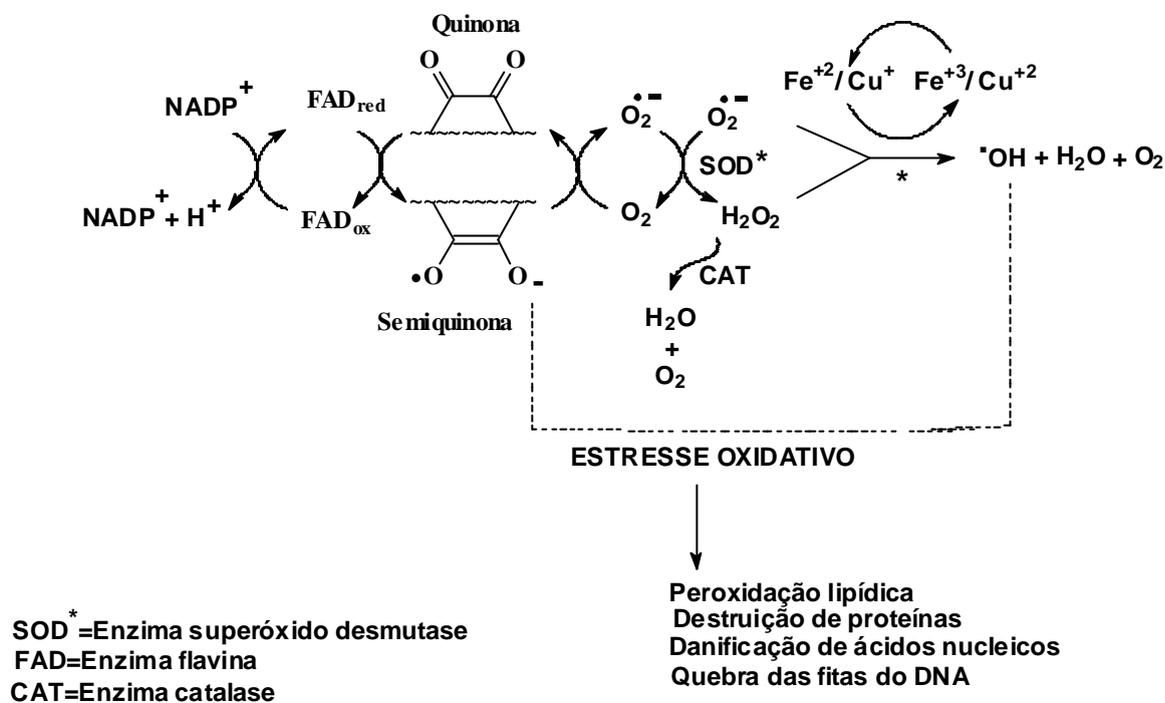


Figura 16: Ciclo redox de quinonas

O lapachol é uma droga pouco tóxica que já encontrou-se em uso clínico mas, apesar do grande potencial terapêutico do lapachol (1), ainda são necessárias muitas pesquisas em relação aos seus efeitos colaterais. (DE OLIVEIRA *et al.*, 1990; GUERRA *et al.*, 2001; GUERRA *et al.* 2002; FERREIRA *et al.*, 2003)

Algumas propriedades da β -lapachona (FERREIRA *et al.*, 2003) chamaram a atenção, principalmente pela sua capacidade de inibir o crescimento de tumores *in vivo*, e o de bactérias (STOPPANI *et al.*, 2001). A β -lapachona é bem tolerada em cachorros, ratos e galinhas, mas altas doses causam úlcera gástrica. A β -lapachona é uma forte candidata para o tratamento quimioterápico do cancer, pois ela induz a *apoptose* (morte celular) (LI *et al.*, 1995). Ela atua como inibidora das enzimas topoisomerase I e II, e a α -lapachona (4) inibe a topoisomerase II, porém esta inibição é feita por mecanismos diferentes. Estas enzimas são críticas para o funcionamento de todas as células. Qualquer alteração no balanço entre elas é suficiente para provocar a apoptose. (MULLER *et al.*, 1990; COSTA *et al.*, 2002).

1.5. Organometálicos alílicos

A alilação de compostos carbonilados gerando álcool homoalílico, consiste em um importante método para formação de ligação C-C. Os metais mais usados para a formação destes organometálicos são: lítio, magnésio, zinco, estanho, alumínio, cobre, índio e manganês, entres outros (CHAN & YANG, 1999; LUCHE & EINHORN, 1987). Em 1983, Nokami *et al.*, observaram a aceleração na velocidade da reação de alilação de compostos carbonilados com o alil-estanho em éter, quando água foi adicionada ao meio. Utilizando uma mistura 1:1 de éter:água, eles conseguiram a adição no benzaldeído com 75% de rendimento em uma hora e meia, em temperatura ambiente, enquanto a mesma reação produz 50% de rendimento em solventes orgânicos como éter, benzeno, ou acetato de etila, em 10 horas de reação.

O uso do meio aquoso apresenta uma série de vantagens, pois descarta-se a necessidade de secagem do solvente, muitos grupos funcionais como (OH) não precisam ser protegidos, e compostos que são solúveis em água como carboidratos não necessitam do uso de um co-solvente.

Algumas reações precisam de uma quantidade catalítica de ácido bromídrico, ou até mesmo da adição de alumínio em pó ou em lâmina para aumentar a velocidade de formação do produto. Temperaturas mais altas podem ser usadas em vez de alumínio. Um outro artifício muito empregado é o uso do ultra som, que promove a ativação do metal (LI, 1996). O uso do alumínio é mais comum em reações sem água, nas quais os solventes mais empregados são THF e DMF (TANAKA *et al.*,1999).

Vários mecanismos têm sido propostos para as reações do tipo *Barbier*, dentre eles o exposto a seguir (**Fig. 17**), estudado por Tak Chan *et al.*, onde ambas as espécies, brometo de alil-estanho (**12**) e dibrometo de dialil-estanho (**13**) são formados como intermediários. Cada uma dessas espécies pode reagir com o composto carbonilado formando o álcool alílico. Porém a possibilidade de ocorrer um processo paralelo na superfície do metal não está eliminada. (CHAN *et al.*, 1999)

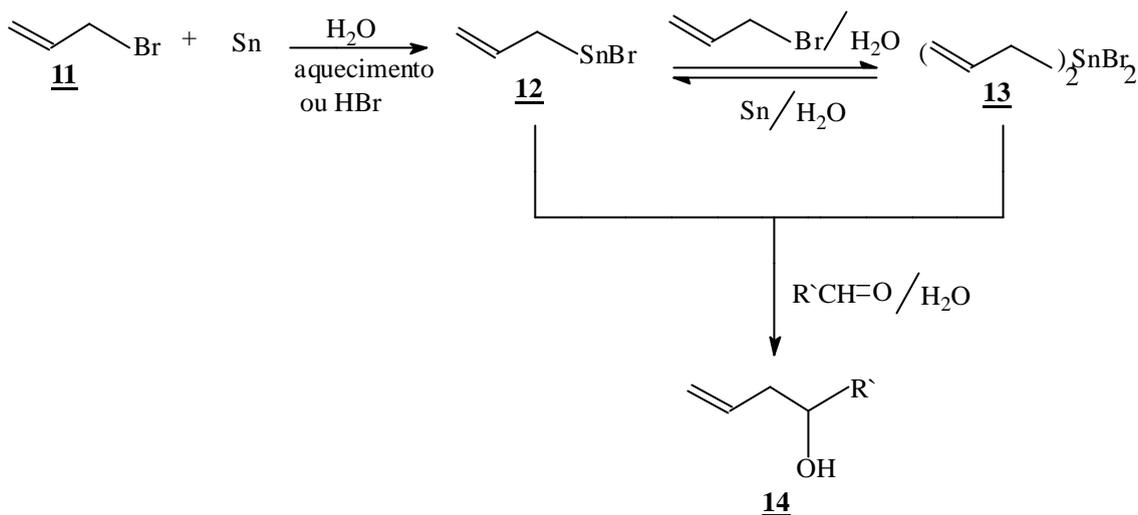


Figura 17: Mecanismo de formação do alil-estanho.

Andrews *et al.*, para provar que a espécie (**13**) é predominante, reagiram estanho em pó com brometo de alila, água e US; em seguida foi feita extração do material resultante com éter, e o mesmo foi analisado por CG-EM. Deste modo foi constatado que o composto (**13**) ($M/Z=359$ (100%)) apresenta-se em maior proporção; isto indica que este intermediário é mais estável. (ANDREWS *et al.*, 2002)

OTERA *et al.*, fizeram reações com brometos de alila substituídos, como o 2,3-dibromopropeno, 2-acetoxi-3-bromopropeno e 2-cloro-3-bromopropeno e constataram que o carbono que participa da formação da nova ligação continua sendo C-3, como mostrado na figura 18. (LI, 1996).

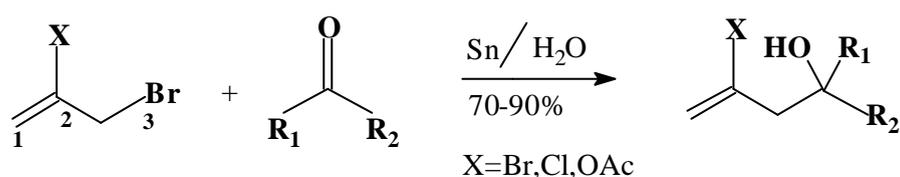


Figura 18: Reação de alil-estanho com composto carbonílico.

Alil-índio tem sido muito utilizado em reações em meio aquoso, com uma grande variedade de grupos funcionais como aldeídos, cetonas, anidridos, ácidos orgânicos, etc. (NAIR *et al.*, 2001). O uso do índio em reações deste tipo, foi primeiramente discutido em 1991. Analisando-se o primeiro potencial de ionização de diferentes metais, conclui-se que o índio tem o mais baixo, em comparação com outros

metais que geralmente são utilizados em reações do tipo *Barbier*, como zinco e estanho. É por isso que, acredita-se, ele consiga reagir com mais facilidade, que os outros.

Tabela 2: Potencial de ionização de alguns metais.

Metal	Índio	Magnésio	Zinco	Estanho	Lítio	Sódio
1° potencial de ionização (ev)	5,79	7,65	9,39	7,43	3,39	5,12

Uma outra vantagem deste metal, está em não formar óxido rapidamente com o ar. Assim estas propriedades especiais do índio indicam que ele deve ser, como de fato é, um excelente metal para reações de *Barbier*.

Quando reações de alilação se dão por meio de índio, geralmente elas são feitas em temperatura ambiente e dispensam o uso de catálise ou ultra-som.

A reação da cetona (**15**) mostrada na figura 19, em presença de índio ocorre tranqüilamente com um rendimento de 70%; a mesma reação feita em com zinco ou estanho não é bem sucedida nas condições triviais (u.s. ou catálise): com zinco ocorre a destruição do material de partida, e com estanho consegue-se somente 10% de rendimento. (LI & CHAN, 1999)

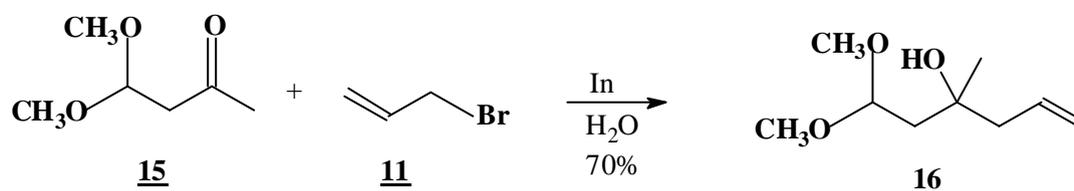


Figura 19: Reação de alil-índio com composto carbonílico.

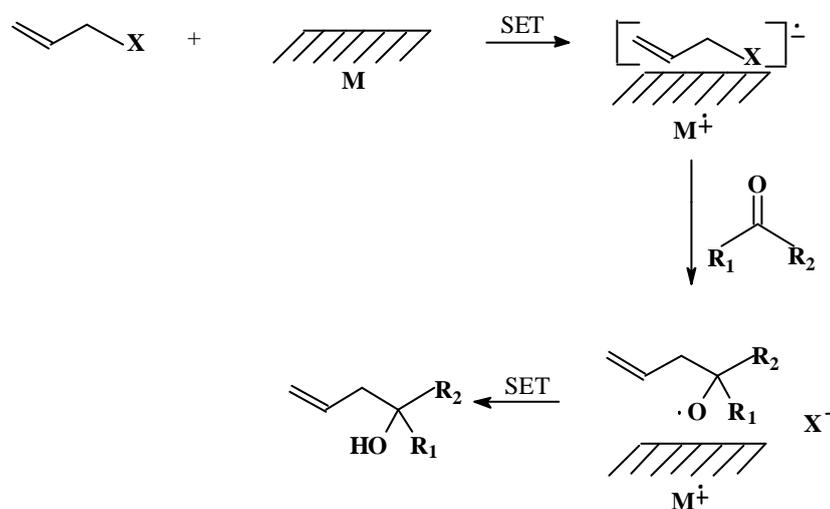
O índio pode também ser usado em quantidade catalítica juntamente com outro metal, gerando bons resultados: Jacques Augé *et al.*, constataram este fato, reagindo em meio anidro brometo de alila com manganês, índio e TMSCl (cloro-trimetil-silano). O manganês não é reativo neste tipo de reação, e o intermediário responsável pela reação é o alil-índio, porém neste sistema ocorre a regeneração do índio que, por isso pode ser usado em pequena quantidade. (AUGÉ *et al.*, 1999; AUGÉ *et al.*, 2003)

Tabela 3: Alilação de compostos carbonilados catalisada por índio.

R_1 e R_2	Tempo (h)	% de rendimento
Ph, H	3	88
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$, H	1,5	77
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, H	6	74
Ph, Ph	4	98
Ph, CH_3	6	80

Condições: 0,2 mmol In, 10 mmol Mn, 5 mmol de brometo de alila, 2 mmol composto carbonilado, 10 mmol de TMSCl.

CHAN e LI, propuseram um mecanismo para as reações de *Barbier* em meio aquoso envolvendo espécies do tipo ânion-radical que estariam coordenadas com a superfície do metal (**Fig. 20**). O haleto se aproxima desta superfície, onde ocorre a transferência de elétrons. Ainda hoje não sabe-se porque só ocorre adição 1,2 e nenhum tipo de adição 1,4 é observado, visto que o mecanismo ocorre via radical (mecanismo do tipo SET). (LI, 1996)

**Figura 20:** Mecanismo de formação de alil-índio (SET).

Um caminho alternativo que é sugerido é a formação do intermediário (17) mostrado na figura 21, onde talvez a condição reacional (reação feita em solvente orgânico) possa alterar o mecanismo. (BUTSUGAN *et al.*, 1988)

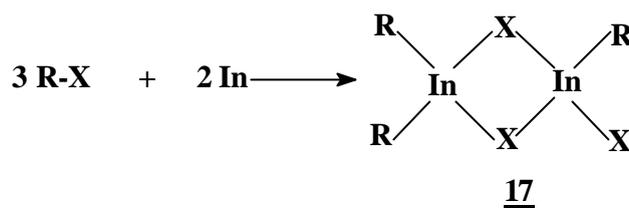


Figura 21: Estrutura do organo-índio.

Quinonas assimétricas como por exemplo: trimetil-benzoquinona (**Fig. 22**), reagem com alil-índio gerando mistura de produtos, onde o majoritário está sempre relacionado à carbonila menos impedida (BUTSUGAN *et al.*, 1991). Porém quando há a presença de heteroátomo próximo a alguma carbonila, a adição se dá preferencialmente próxima ao heteroátomo, como mostrado na figura abaixo. (RAY *et al.*, 2002)

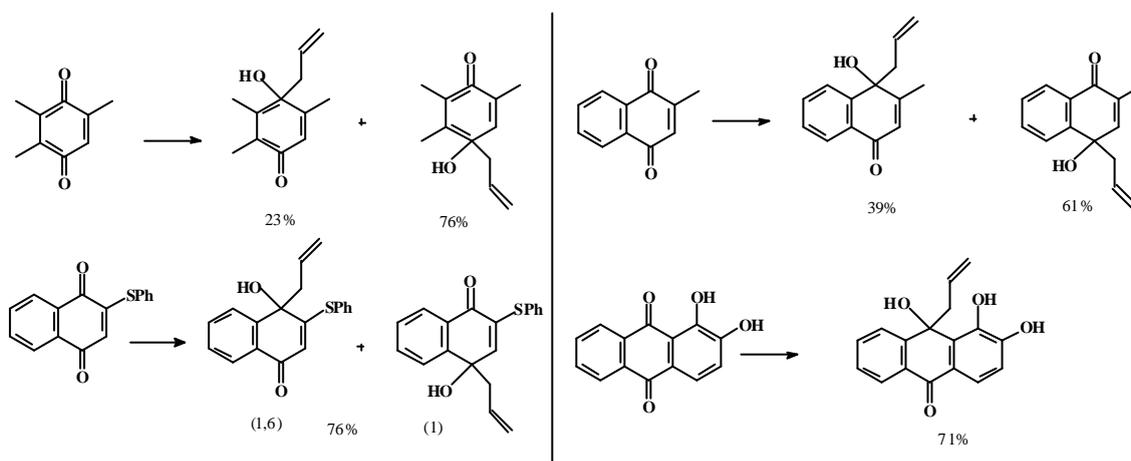


Figura 22: Adição de alil-índio a *p*-quinonas.

1.6. Organometálicos propargílicos

O brometo de propargila é usado com estanho para a propargilação de compostos carbonilados, porém em muitos casos ocorre a formação dos produtos alênico e acetilênico (**Fig. 23**). O mesmo problema de isomerização é observado em reações feitas com índio, mas neste caso um dos isômeros geralmente é majoritário. As reações feitas com estanho e índio em meio anidro também geram mistura de produtos. Porém a propargilação com organometálicos de titânio, alumínio e magnésio em benzeno anidro, gera somente produto acetilênico. (BIEBER *et al.*, 1998; LOH *et al.*, 2003)

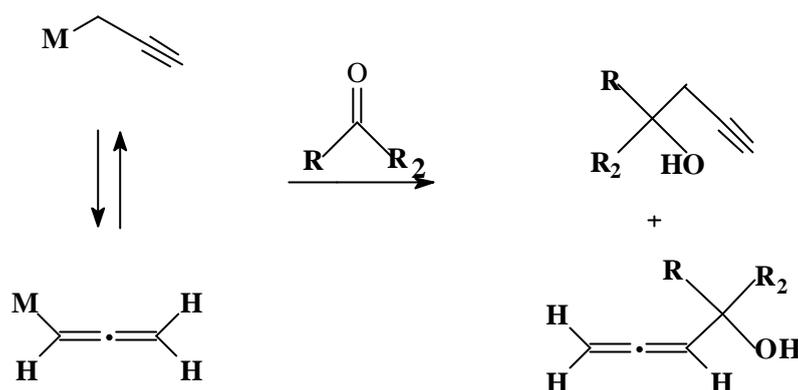


Figura 23: Propargilação de compostos carbonilados.
(MÄEORG & JÕGI, 2001)

A formação do derivado acetilênico tautomérico pode dar-se destas maneiras (**Fig. 24**):

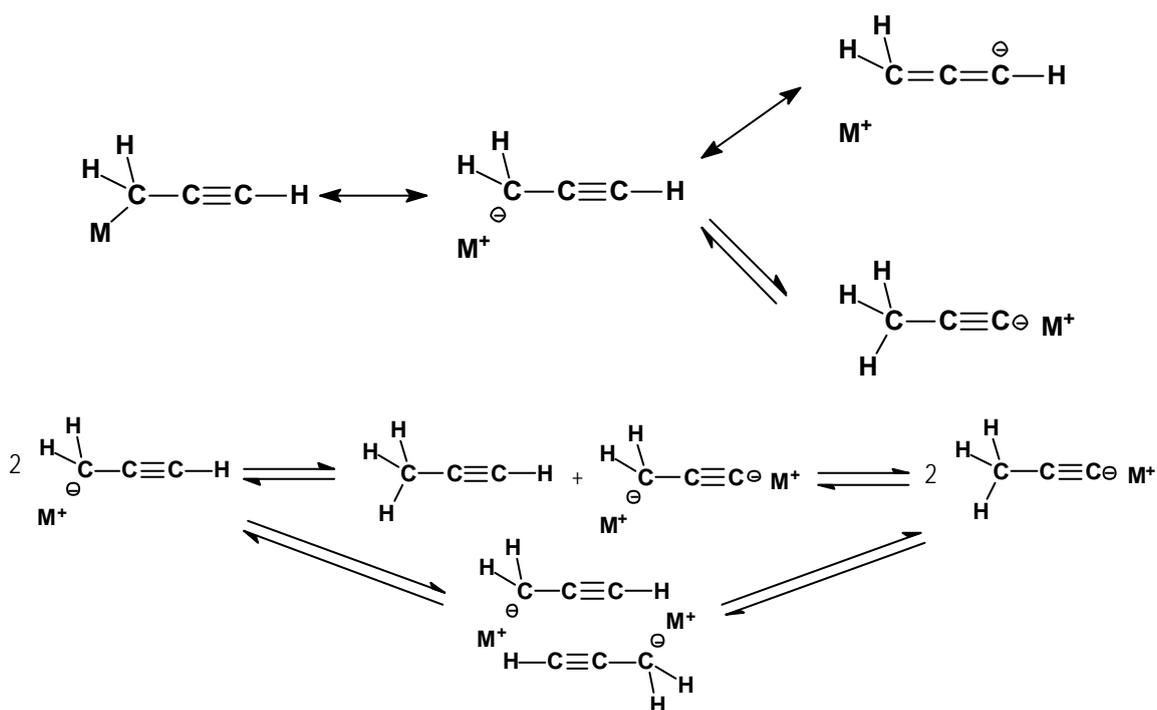


Figura 24: Tautômeros do derivado acetilênico.

Uma outra maneira de produzir o produto acetilênico com predomínio, consiste na adição de di-iodoetano ao meio reacional em presença de THF e US. Com aldeídos observa-se somente a formação de um composto, contudo quando a adição se dá em

cetonas ocorre a formação do produto alênico (**Fig. 25**), mas em pequena quantidade. (LEE *et al.*, 2004)

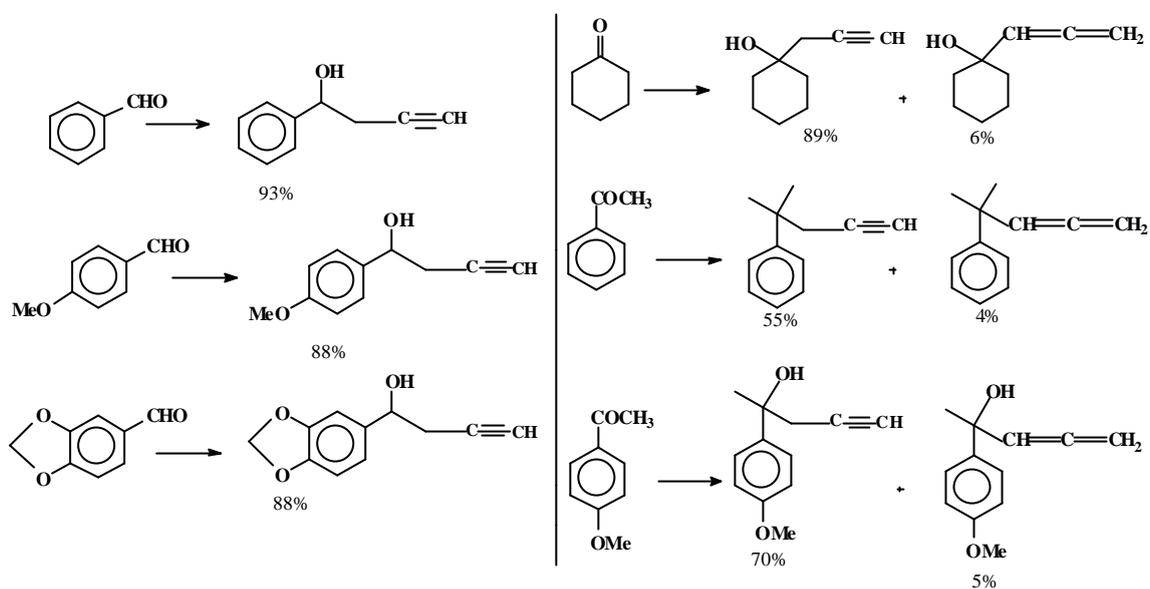
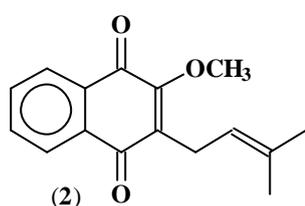


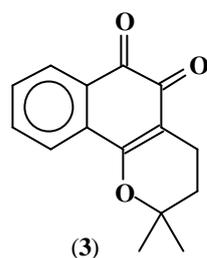
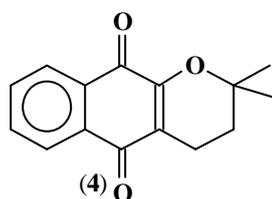
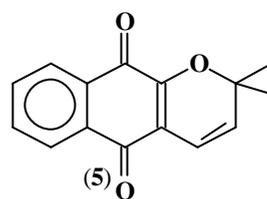
Figura 25: Propargilação em presença de di-iodoetano.

2. OBJETIVOS

- Verificar a regioselectividade e eficiência das reações de diferentes organometálicos (iodeto de metil-magnésio, cloreto de benzil-magnésio, brometo de alil-magnésio, alil-estanho, alil-índio, propargil-estanho e propargil-índio) com as quinonas mostradas abaixo. Visto que, todas estas reações são inéditas até o momento presente. A única exceção é a reação da β -lapachona com brometo de alil-magnésio, que já havia sido sintetizada.



2-metoxi-lapachol

 β -lapachona α -lapachona α -xiloidona

3. EXPERIMENTAL

3.1. Considerações Gerais

- Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e correlações Homonuclear e Heteronuclear (HOMOCOSY e HETECOSY) foram realizados em espectrômetro Bruker modelo AC 200 (200 MHz, ^1H e 50,3 MHz, ^{13}C) e espectrômetro Bruker Avance 500 (500 MHz, ^1H e 125,76 MHz, ^{13}C) (Fundaç.). Como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS), com os deslocamentos químicos dados em ppm (δ) e as constantes de acoplamento (J) dadas em hertz (Hz); o solvente utilizado em todos os espectros foi CDCl_3 .
- Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1605, série FTIR-1600, tendo sido utilizadas pastilhas de KBr ou NaCl, conforme indicado. Os valores das bandas de absorção foram medidos em números de onda (cm^{-1}).
- Os espectros de massas (EM), foram obtidos através do acoplamento cromatografia de gás-espectrometria de massas computadorizada (CG-EM), em aparelhos Hewlett-Packard, modelo HP-5890 e HP-6890, operados a 70 eV (impacto de elétrons).
- Os solventes utilizados nas reações, procedência VETEC, foram previamente destilados e, quando necessário, tratados e secos de acordo com os métodos usuais descritos na literatura. (VOGEL, 1989; PERRIN *et al.*, 1980)
- Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados em aparelho Buchi 510.
- Na cromatografia em camada fina (CCF) utilizou-se placas de alumínio com sílica Kieselgel 60 F 254, com 0,2 mm de espessura, com indicador de fluorescência (Merck), reveladas com lâmpada ultravioleta de comprimento de onda 254 nm. Na cromatografia em coluna utilizou-se como adsorvente sílica gel 60, com partículas de 35-70 mesh (Merck).
- A remoção dos solventes foi feita em evaporador rotatório Fisatom modelo 820.

3.2 Reagentes de Partida

3.2.1. Extração do lapachol (1)

Foram triturados aproximadamente 12 kg de madeira (ipê roxo). Em um balde de 30 L foram feitos furos no fundo e no mesmo foi colocada uma flanela tampando os furos. Em seguida foi adicionado a este balde 6 kg de madeira moída. Em um segundo balde foi feita uma solução com 500g de carbonato de sódio em 20 L de água. O balde com madeira (**Fig. 26**) foi imerso em um outro balde de 30 L vazio, e a solução de carbonato foi adicionada sobre a madeira moída, imediatamente observou-se o aparecimento de uma coloração roxa. A madeira moída ficou aproximadamente duas horas nesta solução, em seguida retirou-se o balde com a madeira de dentro do outro balde e deixado o líquido escorrer totalmente. Depois foi feita a neutralização da solução com aproximadamente 200 mL de ácido sulfúrico diluído em 1 L de água.

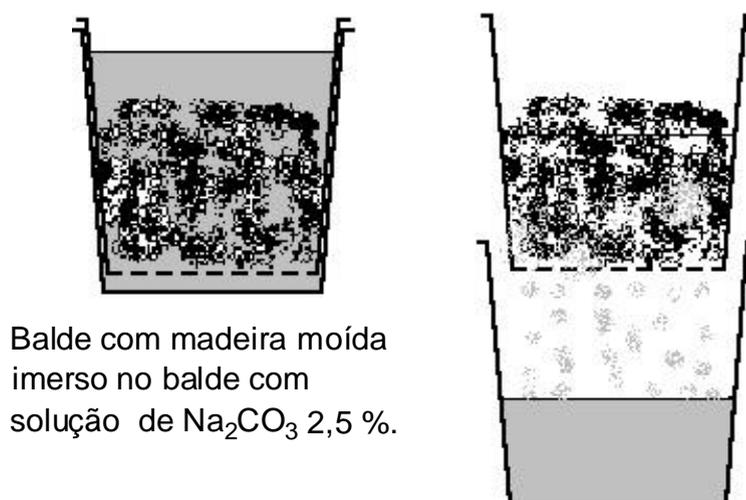


Figura 26: Extração do lapachol (1).

Após a neutralização obteve-se uma suspensão amarelada com bastante espuma. A espuma foi separada da solução, solubilizada parcialmente em etanol e filtrada em funil simples com papel de filtro. Grande parte do lapachol permaneceu no papel de filtro. À fase líquida foi adicionado igual volume de água e a solução resultante foi extraída várias vezes com diclorometano. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica

concentrada e re-dissolvida em uma mistura de hexano e acetato de etila (1:1) a quente e filtrada a vácuo (esta solução foi guardada a parte).

Foi feita uma filtração a vácuo em funil de Büchner da suspensão neutralizada, para a separação da fase sólida, sendo a fase líquida descartada.

Após feita a primeira extração, foi repetido novamente o processo para uma segunda extração da mesma madeira moída. Em seguida fez-se a extração dos outros 6 kg de madeira moída restantes, do mesmo modo descrito acima.

Esperou-se o material recolhido secar para que fosse feita a pesagem.

Tabela 4: Quantidade de material extraído.

Lapachol impuro (a partir de 12 kg de madeira moída)	Peso (g)
Recolhido da espuma	19,24
Recolhido da filtração a vácuo	147,98

O material recolhido da espuma apresentou coloração amarelada. Com este material foi feita uma pequena coluna de sílica gel a vácuo eluída com hexano e acetato de etila (1:1). Grande parte de contaminante ficou retido na sílica; em seguida foi feita a evaporação do solvente e recristalização do produto em etanol.

O material sólido (147,98 g) proveniente da filtração a vácuo apresentou coloração marrom e bastante pó de madeira, Este material foi macerado e filtrado a quente com hexano e acetato de etila (1:1). O resíduo foi submetido de novo ao mesmo processo, e isto foi repetido várias vezes, até o filtrado não ter mais a tonalidade amarelada do lapachol. Finalmente o líquido foi filtrado a frio e evaporado. O lapachol extraído foi recristalizado em etanol.

Toda a fase líquida que restou do processo de filtração com hexano:acetato de etila (1:1) foi concentrada e solubilizada em tolueno; em seguida foi feita uma coluna tendo como eluente o próprio tolueno. Após a finalização da coluna foi feita a evaporação do solvente e o produto foi recristalizado em etanol. Obteve-se 40,86 g de lapachol puro a partir de 12 kg de madeira (ipê roxo).

Fluxograma de extração e purificação do lapachol!

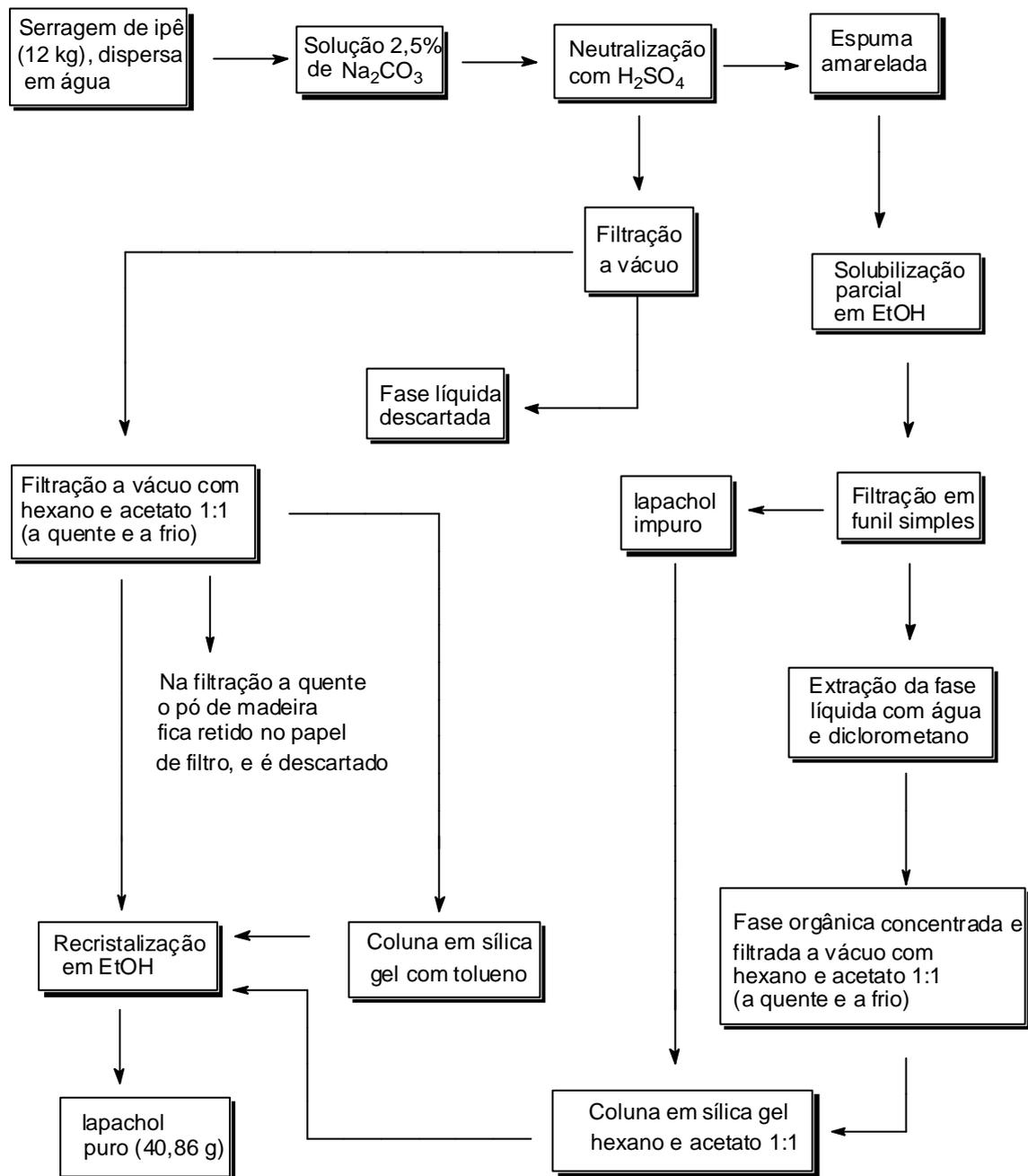


Figura 27: Fluxograma de extração e purificação do lapachol (1).

3.2.2. Síntese da β -lapachona (3)

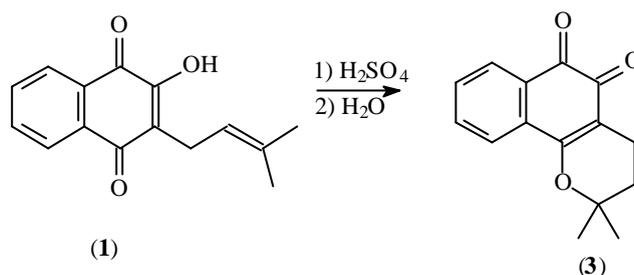


Figura 28: Síntese da β -lapachona.

Em um bécher de 100 mL adicionou-se 5 g (20 mmol) de lapachol e 15 mL de ácido sulfúrico concentrado de uma só vez. Essa mistura foi resfriada em banho de gelo e agitada por aproximadamente 10 minutos. Logo após, verteu-se essa solução em 500 mL de água destilada gelada, para a precipitação da β -lapachona. O composto obtido foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Após secagem obteve-se um sólido laranja com 3,63 g. O rendimento da reação foi de 72%.

3.2.3. Síntese da α -lapachona (4)

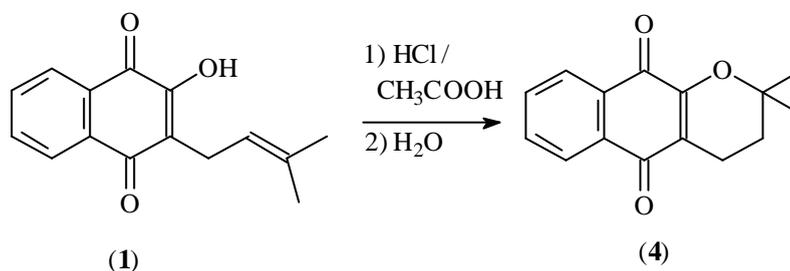


Figura 29: Síntese da α -lapachona.

Em um balão de 500 mL, dissolveu-se 5 g (20 mmol) de lapachol em uma mistura de 5 mL de ácido acético glacial e 13 mL de ácido clorídrico (HCl) conc. Após de 1,5 h de agitação magnética e aquecimento a 100°C (banho maria), adicionou-se água destilada aos poucos, até completar a precipitação da α -lapachona. Em seguida o produto foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada gelada. Depois foi recristalizado em etanol. Obteve-se 3,43 g de α -lapachona pura, o que indica um rendimento de 67%.

3.2.4. Síntese da α -xiloidona (5) (primeira tentativa)

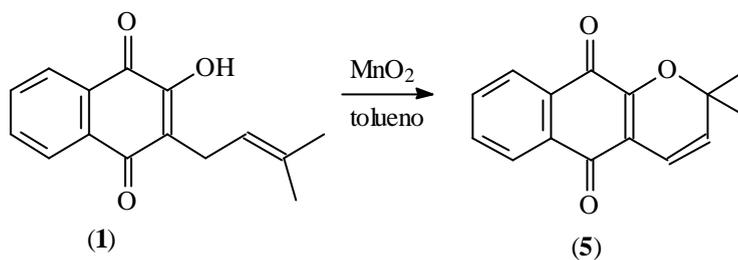
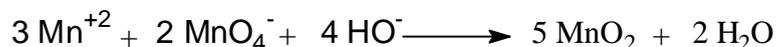


Figura 30: Síntese da α -xiloidona, a partir de MnO_2 .

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,3 g (1,23 mmol) de lapachol, 0,6 g (6,9 mmol) de óxido de manganês (MnO_2), (reagente em excesso) e 12 mL de tolueno (PINTO, *et al.*,1980). A reação foi mantida em refluxo e agitação magnética por seis horas. Em seguida a mistura reacional foi filtrada a vácuo e o solvente foi evaporado. O rendimento da reação foi muito ruim. Decidiu-se então preparar o dióxido de manganês.

3.2.4.1. Preparação do dióxido de manganês (MnO_2)



Em um erlenmeyer de 250 mL adicionou-se simultaneamente durante uma hora uma solução de 4,5 g (30 mmol) de sulfato de manganês (MnSO_4) em 6 mL de água, e 4 g (100 mmol) de hidróxido de sódio (NaOH) em 10 mL de água (solução 40%) a uma solução aquecida de permanganato de potássio 3,8 g (27 mmol) em 24 mL de água. A reação foi mantida sob agitação magnética por mais uma hora. O precipitado fino formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada até o desaparecimento da coloração violeta. O óxido de manganês foi secado em estufa por duas horas a uma temperatura de 120°C (VOGEL, 1989). Obteve-se 4,05 g do produto, com rendimento de 76%.

3.2.4.2. Síntese da α -xiloidona (5) (segunda tentativa)

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1 g (4,1 mmol) de lapachol, 1,5 g (17 mmol) de óxido de manganês (MnO_2), (reagente em excesso) preparado anteriormente e

30 mL de tolueno seco. A reação foi feita em refluxo com agitação magnética e atmosfera inerte. Após uma hora adicionou-se mais 0,5 g (5 mmol) de óxido de manganês e manteve-se o refluxo por mais uma hora (CARDOSO *et al.*, 2001). Em seguida a mistura reacional foi filtrada a vácuo e o solvente foi evaporado. A purificação do produto foi feita em coluna de sílica gel tendo como eluente hexano e acetato de etila (5%). Obteve-se 310 mg de α -xiloidona (rendimento de 31%).

3.2.4.3. Síntese da α -xiloidona (5) (terceira tentativa)

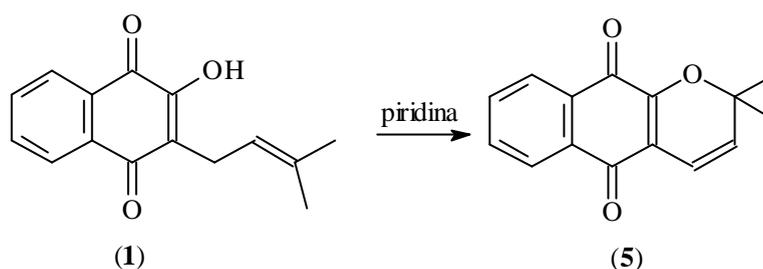


Figura 31: Síntese da α -xiloidona, a partir de piridina.

Em um balão de 100 mL adicionou-se 1 g (4,1 mmol) de lapachol e 25 mL de piridina. Imediatamente observou-se o aparecimento de uma coloração castanha na solução. A reação foi mantida em refluxo e agitação magnética por cinco horas, a mesma foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com 25 mL de éter de petróleo (p.e. 35-60°C) e extraída com água destilada. A fase aquosa foi extraída exaustivamente com benzeno, e a fase orgânica foi re-extraída com água e benzeno. As fases orgânicas (benzeno) foram lavadas com igual quantidade de HCl 1N e extraídas em funil de separação. As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4); em seguida fez-se filtração em funil simples com auxílio de papel de filtro. Posteriormente, o solvente foi evaporado e o produto foi recristalizado em etanol (OTTEN & ROSAZZA, 1979). Obteve-se 0,36 g de α -xiloidona pura, o que restou da recristalização foi concentrado e purificado em coluna de sílica gel com hexano e acetato de etila (5%). O rendimento final foi de 56%.

3.2.5. Síntese do 2-metoxi-lapachol

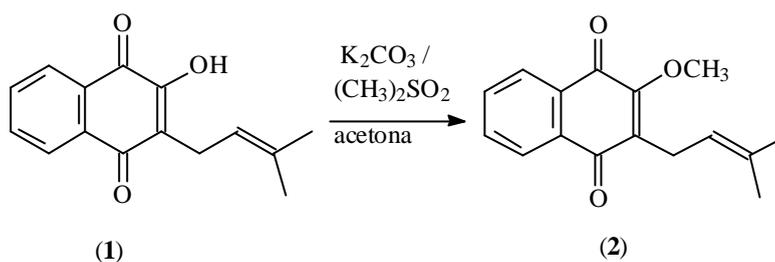


Figura 32: Síntese do 2-metoxi-lapachol.

Em um balão de 250 mL adicionou-se 2 g (8 mmol) de lapachol a uma solução de 5,52 g (0,04 mol) de carbonato de potássio em 90 mL de acetona P.A.. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação magnética, e aos poucos adicionou-se 2,6 mL de sulfato de metila. Após cinco horas a reação foi concluída, o solvente foi evaporado e o sólido foi lavado com solução 10% de NaCl em água, fez-se então extração com diclorometano. Adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) à fase orgânica, filtrou-se o produto em funil simples e o solvente foi evaporado. Após recristalização com hexano e diclorometano, obteve-se 0,63 g do produto puro (VARGAS *et al.*, 2001). O que restou da recristalização foi concentrado e purificado em coluna de sílica gel com hexano e acetato de etila (1%). O rendimento final foi de 84%.

3.2.6. Síntese do cloreto de benzil-magnésio

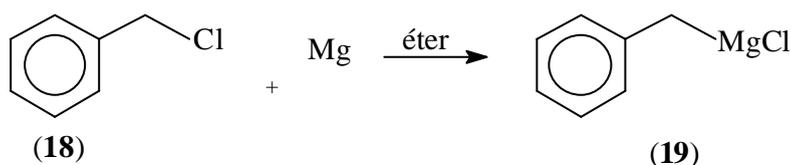


Figura 33: Síntese do cloreto de benzil-magnésio.

Em um balão de 500 mL com três saídas adicionou-se, 30 mL de éter etílico seco, 4,86 g (200 mmol) de magnésio metálico, barra de agitador magnético e cristais de iodo. As saídas foram fechadas com septos e o sistema foi degasado com nitrogênio. O balão foi imerso em um banho de ultra-som e permaneceu durante dez minutos. Em seguida o balão foi conectado a um condensador de reflexo e a um funil de adição, todas as saídas foram fechadas e borbulhou-se nitrogênio no sistema durante vinte minutos. Com auxílio de uma seringa adicionou-se aproximadamente 2 mL (17 mmol) de cloreto de benzila e a mistura foi refluxada sem agitação a uma temperatura de 45 °C. Em

seguida o aquecimento foi desligado e lentamente o restante do haleto, 21 mL (180 mmol), misturado com 90 mL do solvente, foi adicionado; a temperatura foi controlada com banho de água gelada para que não excedesse 25 °C e a agitação permaneceu ligada. Com a adição do haleto observa-se uma variação na temperatura, e uma perturbação no sistema com se fosse uma evolução de gás. Todo o cloreto de benzila foi adicionado em 40 minutos. Terminada a adição, a reação permaneceu sob agitação sem aquecimento por mais 20 minutos e em seguida a mesma foi refluxada por mais 30 minutos. Após o esfriamento do sistema o produto foi cuidadosamente transferido para um balão lacrado e armazenado em freezer. Durante o processo descrito acima, observou-se o aparecimento de um pouco de precipitado branco nas paredes do balão, provavelmente devido à presença de umidade no solvente ou na aparelhagem. Foi verificado também que um pouco de magnésio permaneceu sem reagir, o reagente formado foi titulado logo em seguida. (GILMAN *et al.*,1929)

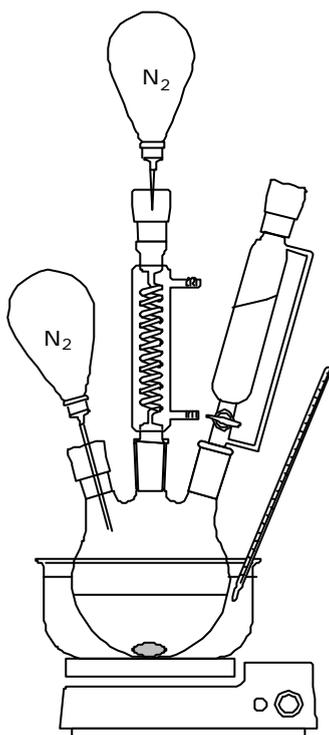


Figura 34: Aparelhagem da síntese do cloreto de benzil-magnésio.

3.2.6.1. Titulação do cloreto de benzil-magnésio

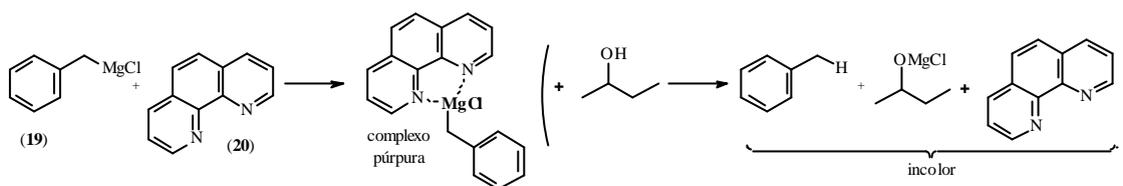


Figura 35: Reação da titulação do cloreto de benzil-magnésio (19).

Em um balão de 100 mL com três saídas vedadas com septo e sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados cristais de *o*-fenantrolina (20), 2 mL de solução de cloreto de benzil-magnésio (19), e 6 mL de THF. Foi preparada uma solução de 2-butanol em THF seco (0,22 M) que, em seguida, foi introduzida no balão com uma seringa de 1 mL, lentamente. A placa de agitação foi ligada e à medida que o 2-butanol era adicionado, a solução que inicialmente era rosa tornou-se menos intensa, até perder totalmente a cor. A titulação foi interrompida, e o volume de 2-butanol usado foi de 5,5 mL. O processo descrito acima foi repetido e o volume de 2-butanol utilizado foi de 5,3 mL. Verificou-se que a concentração do reagente era de 0,60 M. (VOGEL, 1989; CHEN *et al.* 2002)

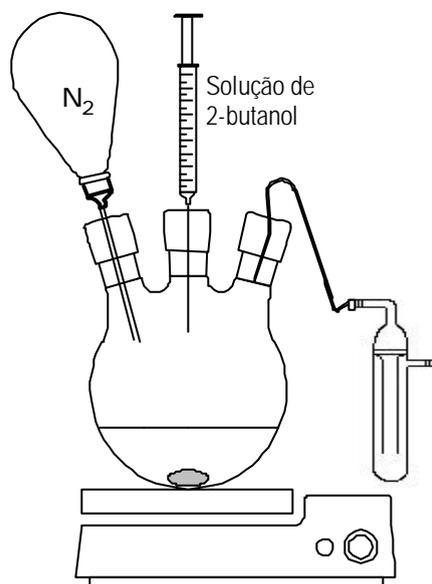


Figura 36: Aparelhagem da titulação do cloreto de benzil-magnésio (19).

3.2.7. Síntese do brometo de alil-magnésio

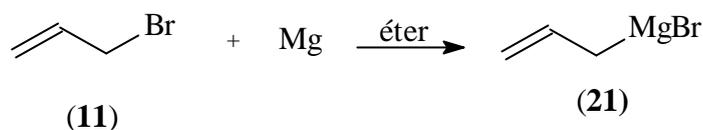


Figura 37: Síntese do brometo de alil-magnésio.

Em um balão de 500 mL com três saídas adicionou-se, 30 mL de éter etílico seco, 5 g (205 mmol) de magnésio metálico, barra de agitador magnético e cristais de iodo. As saídas foram fechadas com septos, e um balão de gás com N₂ foi introduzido em um dos septos. O balão foi imerso em um banho de ultra-som e permaneceu durante dez minutos. Em seguida, o balão foi conectado a um condensador de reflexo e a um funil de adição. Todas as saídas foram fechadas e borbulhou-se nitrogênio no sistema durante vinte minutos. Com auxílio de uma seringa adicionou-se aproximadamente 2 mL (23 mmol) de brometo de alila; a mistura foi refluxada sem agitação a uma temperatura de 40 °C. Em seguida o aquecimento foi desligado e lentamente o restante do haleto, 13 mL (150 mmol), em 70 mL do solvente, foi adicionado; a temperatura foi controlada com banho de água gelada para que não excedesse 25 °C e agitação permaneceu ligada. Com a adição do haleto observa-se uma variação na temperatura, e uma perturbação no sistema com se fosse uma evolução de gás. Seguiu-se o mesmo procedimento do item 3.2.6 (GILMAN *et al.*,1929). O reagente foi titulado em seguida com 2-butanol, tendo como indicador *o*-fenantrolina, seguindo o mesmo procedimento descrito em 3.2.6.1. A concentração correspondente ao brometo de alil-magnésio foi de 0,88 M.

3.3. Reações com cloreto de benzil-magnésio

3.3.1. α -Lapachona e cloreto de benzil-magnésio

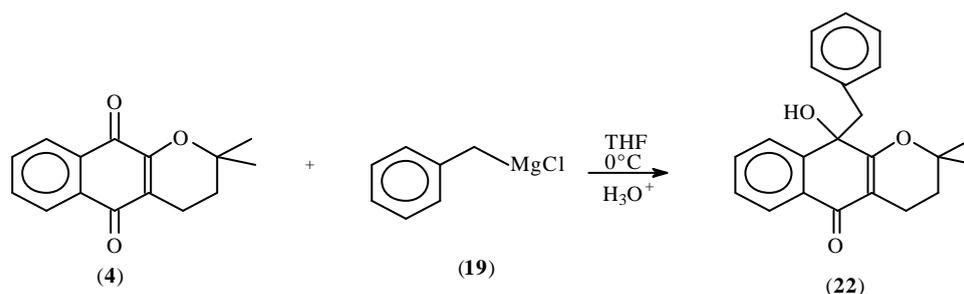


Figura 38: Reação da α -lapachona com cloreto de benzil-magnésio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se 400 mg (1,65 mmol) de α -lapachona, 30 ml de THF seco e 1,4 ml (0,8 mmol) de cloreto de benzil-magnésio (aproximadamente 0,6 M) com auxílio de uma seringa. A reação foi feita em banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, e deixada sob agitação; após uma hora de reação adicionou-se mais 1,4 mL de cloreto de benzil-magnésio. A reação durou cinco horas, mas verificou-se que mesmo ao término deste tempo ainda havia α -lapachona no meio reacional. Em seguida adicionou-se água destilada e solução saturada de cloreto de amônio. Foi feita extração em funil de separação com diclorometano e água destilada. À fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e, em seguida, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Para purificação, fez-se uma coluna cromatográfica, usando como eluente hexano e acetato de etila (9:1), e cromatografia em placa preparativa com hexano e acetato de etila (4:1). O produto principal foi isolado com 30% de rendimento.

3.3.2. b-Lapachona e cloreto de benzil-magnésio

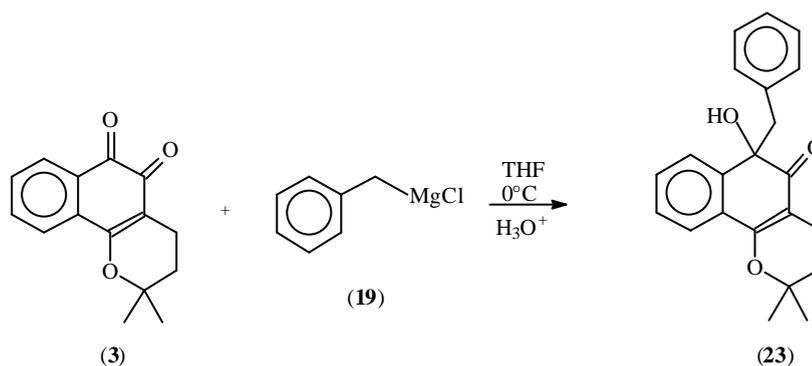


Figura 39: Reação da β -lapachona com cloreto de benzil-magnésio.

Esta reação foi feita com o mesmo procedimento descrito para a anterior (3.3.1), utilizando as mesmas quantidades. Após o término da reação verificou-se ainda a presença de β -lapachona, mas nesta reação somente um produto foi formado. A purificação foi feita em coluna cromatográfica, usando como eluente hexano e acetato de etila (9:1). O rendimento foi de 34%.

3.3.3. 2-Metoxi-lapachol e cloreto de benzil-magnésio

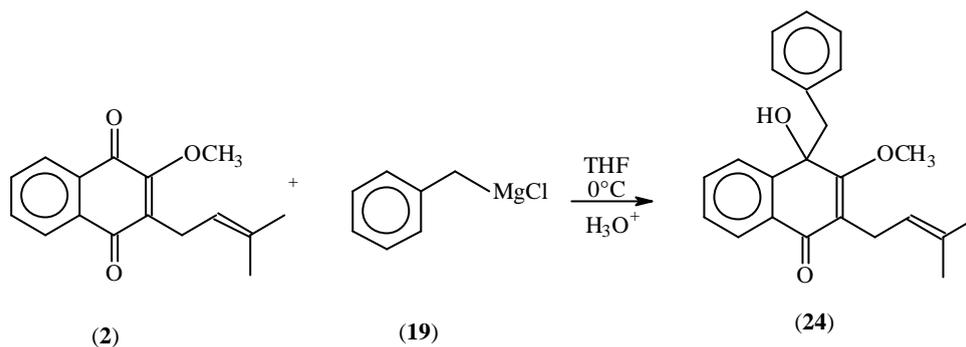


Figura 40: Reação do 2-metoxi-lapachol com cloreto de benzil-magnésio.

A reação foi feita com o mesmo procedimento da **3.3.1**, utilizando as mesmas quantidades. Após o término da reação verificou-se a presença de 2-metoxi-lapachol que não reagiu e de muitos subprodutos. Para a purificação, foi feita uma coluna em sílica gel, tendo como eluente hexano/acetato de etila de 9:1 até 7:3. Em seguida fez-se cromatografia em placa preparativa, obtendo-se dois produtos, mas somente um foi caracterizado com sucesso. O rendimento de apenas 8% de um óleo amarelo.

3.3.4. Tentativa de reação da α -xiloidona com cloreto de benzil-magnésio

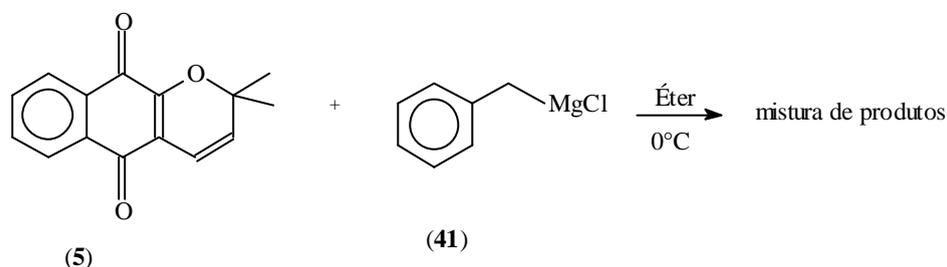


Figura 41: Tentativa de reação da α -xiloidona e cloreto de benzil-magnésio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se 350 mg (1,4665 mmol) de α -xiloidona, 40 ml de éter seco e 2,5 ml (1,5 mmol) de cloreto de benzil-magnésio (aproximadamente 0,6 M) com auxílio de uma seringa. A reação foi feita em banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, e deixada sob agitação, após uma hora de reação adicionou-se mais 0,6 mL (0,3 mmol) de cloreto de benzil-magnésio, a reação durou cinco horas, mas verificou-se que mesmo ao término deste tempo ainda havia α -xiloidona, no meio reacional. Em seguida adicionou-se água destilada e solução saturada de cloreto de amônio. Foi feita extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o

solvente foi removido em evaporador rotatório. Para purificação fez-se uma coluna cromatográfica, usando como eluente hexano/acetato de etila (9:1) até (8:2), e cromatografia em placa preparativa com tolueno/acetato de etila (9:1). obteve-se dois produtos, porém estes não foram caracterizados com sucesso.

3.4. Reações com e iodeto de metil-magnésio

3.4.1 α -Lapachona e iodeto de metil-magnésio

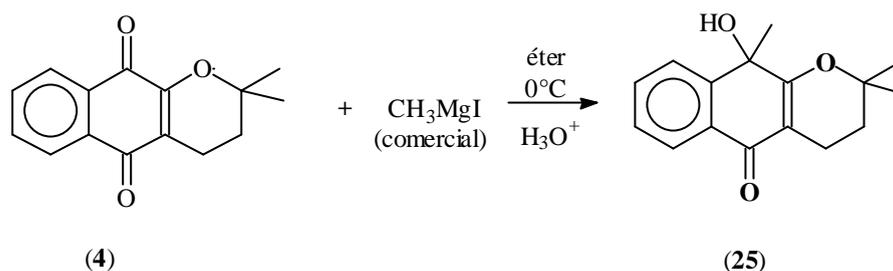


Figura 42: Reação da α -lapachona com iodeto de metil-magnésio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se 400 mg (1,65 mmol) de α -lapachona, 20 ml de éter anidro e 1,1 ml de iodeto de metil-magnésio (aprox. 1 M) com auxílio de uma seringa. A reação foi feita em banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, e deixada sob agitação durante cinco horas. Fez-se monitoração por CCF, e verificou-se que após o tempo de reação ainda havia reagente de partida. Em seguida adicionou-se 8 mL de água destilada e 8 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Foi feita extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e, em seguida, fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Para purificação fez-se uma coluna cromatográfica, usando como eluente hexano e acetato de etila (8:2). O produto principal foi isolado com 60% de rendimento. Ocorreu também a formação de subprodutos, mas estes foram de difícil purificação e não foram isolados.

3.4.2. b-Lapachona e iodeto de metil-magnésio

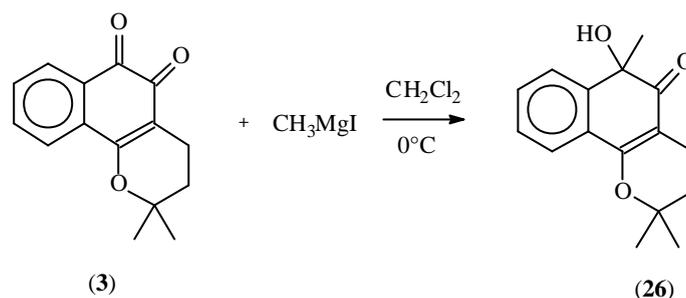


Figura 43: Reação da β -lapachona com iodeto de metil-magnésio.

Em um balão de 100 mL, adicionou-se 242 mg (1 mmol) de β -lapachona, 50 mL de diclorometano, 1 mL (1mmol) de iodeto de metil-magnésio. O sistema foi mantido em atmosfera de nitrogênio e banho de gelo, por quatro horas. Em seguida foi adicionado água ao meio e solução saturada de cloreto de amônio. Foi feita extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Para purificação fez-se uma coluna cromatográfica, usando como eluente hexano e acetato de etila (8:2). O produto formado teve rendimento de 21%.

3.4.3. Tentativa de reação da b-lapachona com iodeto de metil-magnésio e CuI

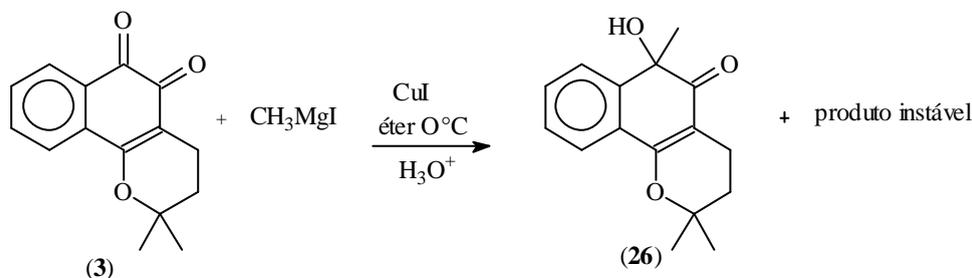


Figura 44: Tentativa de reação da β -lapachona com iodeto de metil-magnésio e iodeto cuproso.

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 770 mg (4 mmol) de CuI , 4 mL (4 mmol) de iodeto de metil-magnésio e 6 mL de éter anidro. A mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos. Uma solução de 40 ml de éter e 329 mg (1,36 mmol) de β -lapachona foi adicionada ao meio reacional. A reação permaneceu sob agitação por uma hora e em seguida adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com diclorometano e lavada com solução saturada de NaHCO_3 e salmoura, e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi eliminado

em evaporador rotatório. E a purificação foi feita através de cromatografia em coluna e placa preparativa com hexano/acetato de etila (8:2). Os produtos que foram isolados tiveram rendimentos de 24% (**26**) e 7% (porém, este último não foi caracterizado com sucesso). A metodologia empregada para esta reação foi baseada na adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas cíclicas.

(SHA *et al.*,2001)

3.4.4. Tentativa de reação da α -xiloidona com iodeto de metil-magnésio

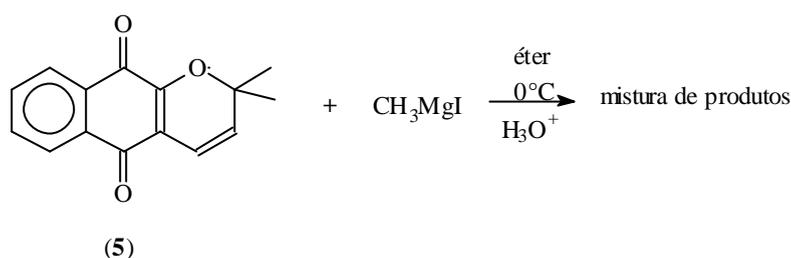


Figura 45: Tentativa de reação da α -xiloidona com iodeto de metil-magnésio.

Esta reação foi feita, seguindo-se o mesmo procedimento de **3.4.1**, mas ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos, de difícil purificação.

3.4.5. Tentativa de reação do 2-metoxi-lapachol com iodeto de metil-magnésio

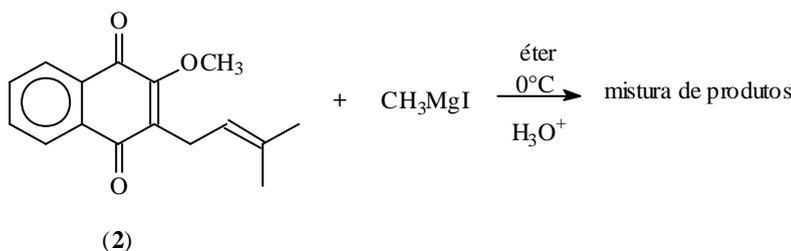


Figura 46: Tentativa de reação do 2-metoxi-lapachol com iodeto de metil-magnésio.

Esta reação foi feita, seguindo-se o mesmo procedimento de **3.4.1**, mas ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos, de difícil purificação.

3.5. Reações com brometo de alil-magnésio

3.5.1. b-Lapachona e brometo de alil-magnésio

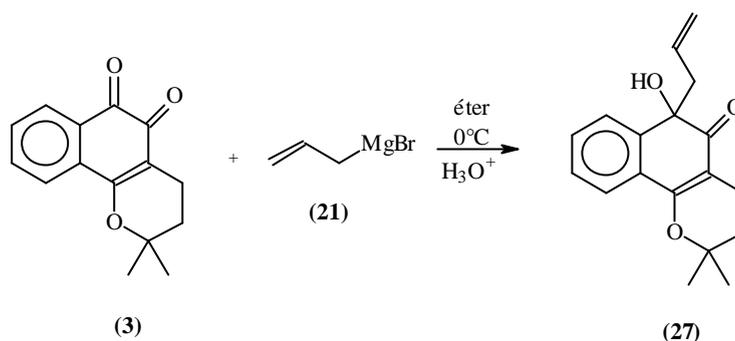


Figura 47: Reação da β -lapachona com brometo de alil-magnésio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se 400 mg (1,65 mmol) de β -lapachona, 40 ml de éter anidro e 0,9 ml (0,825 mmol) brometo de alil-magnésio com auxílio de uma seringa. A reação foi feita em banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, e deixada sob agitação magnética, fez-se então a adição de mais e 0,9 ml (0,825 mmol) brometo de alil-magnésio. Após cinco horas de reação adicionou-se água destilada ao meio e bem lentamente a coloração vinho intensa da reação foi desaparecendo até ficar laranja claro. Foi adicionado também solução saturada de cloreto de amônio. Foi feita extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Para purificação fez-se uma coluna cromatográfica, usando como eluente hexano e acetato de etila (8:2). O produto principal foi isolado com 50% de rendimento.

3.5.2. a-Lapachona e brometo de alil-magnésio

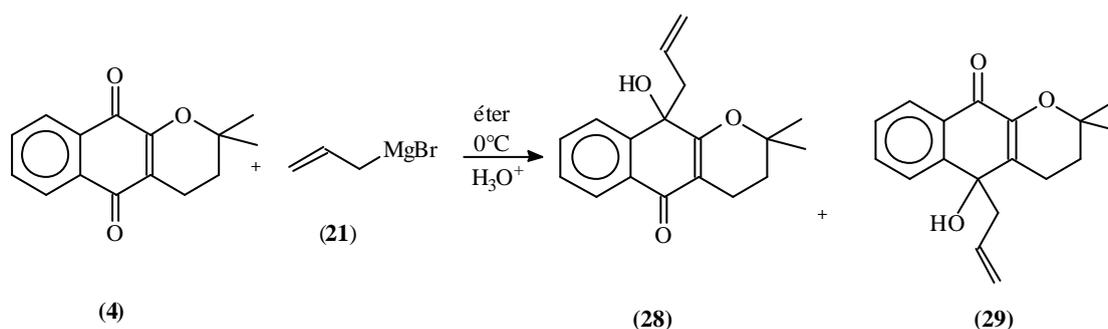


Figura 48: Reação da α -lapachona com brometo de alil-magnésio.

Reação foi feita no mesmo procedimento da página anterior, utilizando as mesmas quantidades com exceção do solvente que foi necessário apenas 20 mL. Foi verificado por CCF que ainda sobra um pouco α -lapachona após a reação ser interrompida. A purificação foi feita em cromatografia em coluna tendo como eluente hexano/acetato de etila com gradiente de 10 a 30%. Em seguida foi feita cromatografia em placa preparativa, o eluente utilizado foi diclorometano e tolueno (9:1). Dois produtos correspondentes a adição 1,2 foram isolados, sob forma de um óleo amarelo. Os rendimentos foram de 11% (**28**), e 9% (**29**).

3.5.3. α -Xiloidona e brometo de alil-magnésio

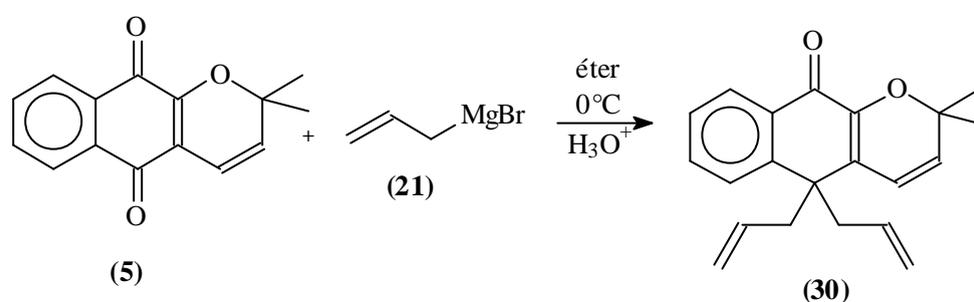


Figura 49: Reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se 250 mg (1,04 mmol) de α -xiloidona, 30 ml de éter anidro e 1,2 ml (1,04 mmol) de brometo de alil-magnésio, com auxílio de uma seringa. A reação foi feita em banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio, e deixada sob agitação magnética, por cinco horas. Adicionou-se água destilada ao meio e solução saturada de cloreto de amônio. Foi feita extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Para purificação fez-se uma coluna cromatográfica, usando como eluente hexano e acetato de etila 8:2 a 7:3. Posteriormente foi feita CCF preparativa com hexano e acetato de etila 8:2. Foi isolado **30**, um óleo, com 18% de rendimento.

3.5.4. 2-Metoxi-lapachol e brometo de alil-magnésio

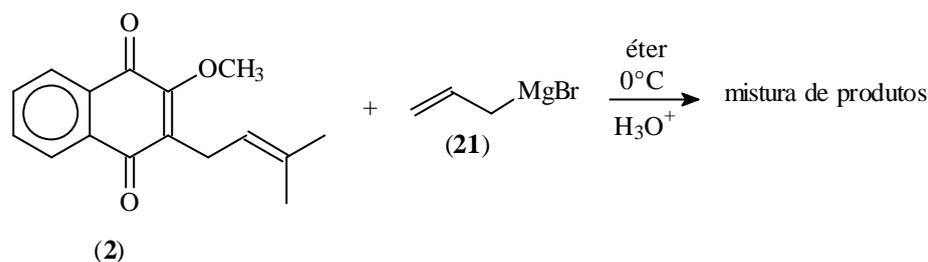


Figura 50: Tentativa de reação do 2-metoxi-lapachol com brometo de alil-magnésio.

Esta reação foi feita, seguindo-se o mesmo procedimento de **3.5.1**, mas ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos, de difícil purificação.

3.6. Reações com estanho

3.6.1.b -Lapachona e alil-estanho

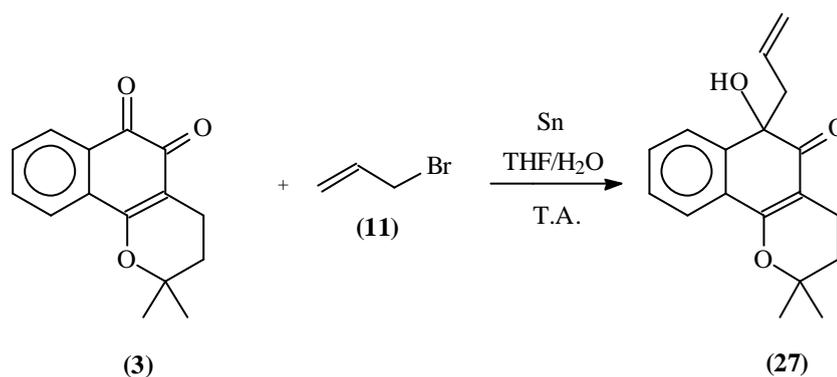


Figura 51: Reação da β -lapachona com alil-estanho.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 100 mg (0,41 mmol) de β -lapachona, 4 mL de THF, 4 mL de água, 59 mg (0,50 mmol) de estanho em pó, e 0,05 mL (0,50 mmol) de brometo de alila. O balão foi levado ao banho de ultra som por 40 minutos, em seguida o mesmo permaneceu sob agitação magnética em banho de água, pois verificou-se que a reação liberava calor. Lentamente ocorreu a formação de emulsão, e após duas horas ainda havia β -lapachona sem reagir e estanho sem se dissolver, adicionou-se então mais 0,05 mL (0,50 mmol) de brometo de alila e após uma hora todo estanho tinha dissolvido e a β -lapachona havia sido consumida totalmente. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação e filtrou-se a mesma em celite sob pressão reduzida, para a retirada de pó fino insolúvel que foi formado. Fez-se extração em funil

de separação com diclorometano e água destilada, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto formado foi purificado em CC com hexano e acetato de etila 9:1, e o rendimento foi de 54%

3.6.2. α -Lapachona e alil-estanho

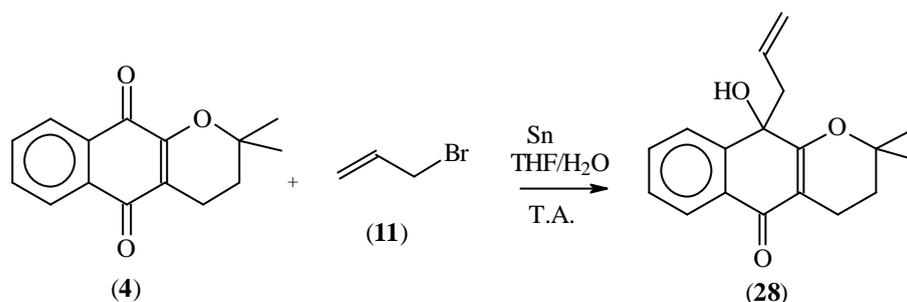


Figura 52: Reação da α -lapachona com alil-estanho.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 200 mg (0,82 mmol) de α -lapachona, 4 mL de THF, 4 mL de água, 117 mg (0,98 mmol) de estanho em pó, 0,1 mL (1,2 mmol) de brometo de alila e gotas de ácido bromídrico. O balão foi levado ao banho de ultra som por 40 minutos, em seguida o mesmo permaneceu sob agitação magnética em banho de água. Após duas horas havia muito estanho sem se dissolver, adicionou-se então mais 0,1 mL (1,2 mmol) de brometo de alila e o estanho foi aos poucos se dissolvendo. A reação permaneceu sob agitação até o dia seguinte, quando foi verificado que ainda havia α -lapachona no meio, porém todo o estanho tinha sido consumido. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação e filtrou-se a mesma em celite sob pressão reduzida, para a retirada de pó fino insolúvel que foi formado. Fez-se extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto formado foi purificado em CC com hexano e acetato de etila 8:2 até 7:3, e o rendimento foi de 50%.

3.6.3. 2-Metoxi-lapachol e alil-estanho.

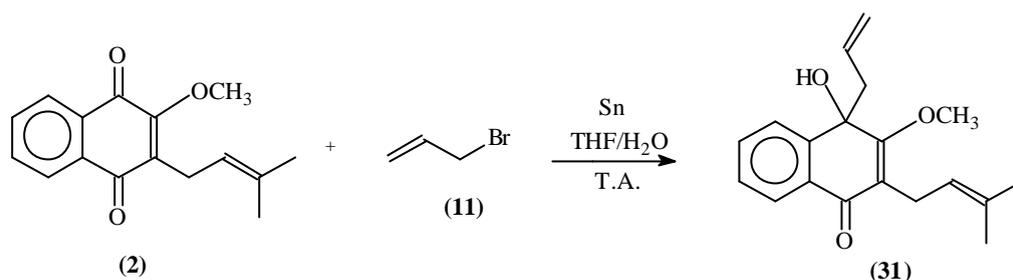


Figura 53: Reação do 2-metoxi-lapachol com alil-estanho.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 300 mg (1,18 mmol) de 2-metoxi-lapachol, 4 mL de THF, 4 mL de água, 167 mg (1,41 mmol) de estanho em pó, 1,12 mL (1,48 mmol) de brometo de alila e gotas de ácido bromídrico. O balão foi levado ao banho de ultra som por 40 minutos; em seguida o mesmo permaneceu sob agitação magnética em banho de água. Após três horas todo estanho tinha sido consumido, porém ainda havia 2-metoxi-lapachol no meio. Adicionou mais 0,1 mL (1,15 mmol) de alila e mais 58,7 mg (0,4956 mmol) de estanho em pó, a reação ficou sob agitação por mais três horas. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação e filtrou-se a mesma em celite sob pressão reduzida, para a retirada de pó fino insolúvel que foi formado. Fez-se extração em funil de separação com diclorometano e água destilada, a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, em seguida fez-se filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto formado foi purificado em CC com hexano e acetato de etila 8:2 até 7:3, e o rendimento foi de 14%.

3.6.4. b-Lapachona e propargil-estanho

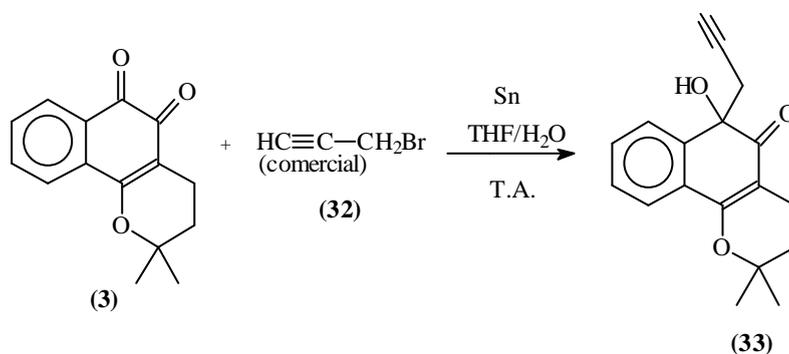


Figura 54: Reação da β -lapachona com propargil-estanho.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 3 mL de água destilada, 3 mL de THF 242 mg (1 mmol) de β -lapachona, 0,13 mL (1,55 mmol) de brometo de propargila 178 mg (1,5 mmol) de estanho em pó e gotas de HBr. O balão foi levado ao banho de u.s. e, em seguida, a reação permaneceu sob agitação magnética por 3 horas. Foi acrescentada ao meio reacional solução saturada de cloreto de amônio, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A purificação foi feita em CCF com hexano e isopropanol 5%. O rendimento da reação foi de 14%.

3.6.5. α -Lapachona e propargil-estanho

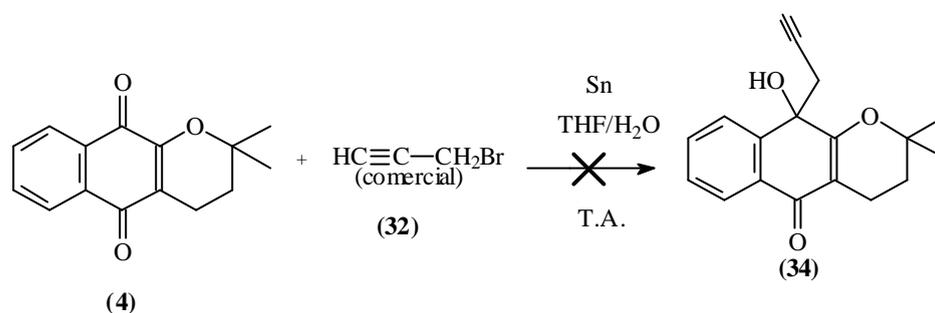


Figura 55: Tentativa de síntese, com α -lapachona e propargil-estanho.

Esta reação foi feita, seguindo o mesmo procedimento do item 3.6.4, sendo que esta permaneceu sob agitação por mais de três horas. Contudo não foi observada formação de produto.

3.6.6. 2-Metoxi-lapachol e propargil-estanho

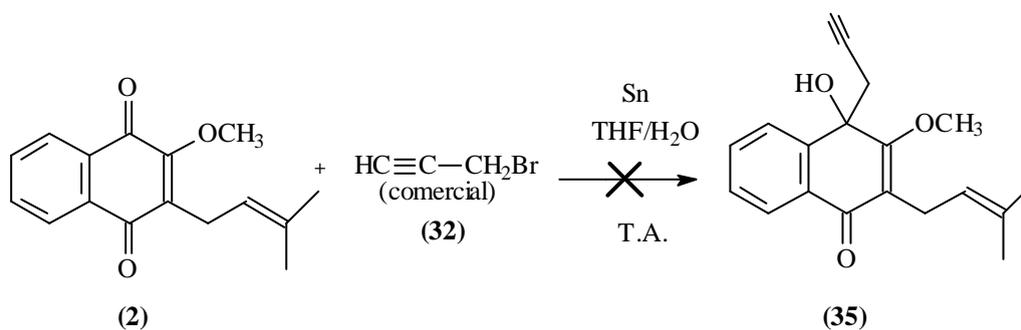


Figura 56: Tentativa de reação do 2-metoxi-lapachol com propargil-estanho.

Esta reação foi feita, seguindo o mesmo procedimento do item 3.6.4, sendo que esta permaneceu sob agitação por mais de três horas. Porém não obteve-se êxito no processo.

3.7. Reações com Índio

3.7.1. b-Lapachona e alil-índio

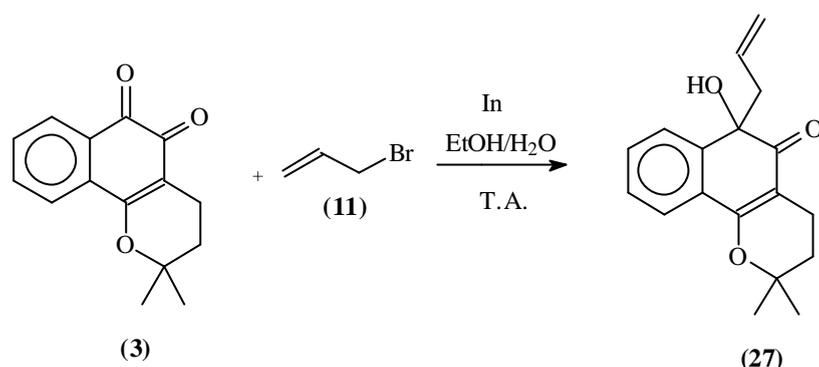


Figura 57: Reação da β -lapachona com alil-índio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 242 mg (1 mmol) de β -lapachona, 4 mL de etanol, 3 mL de água, 114 mg (1 mmol) de índio em pó, e 0,15 mL (1,73 mmol) de brometo de alila. O balão permaneceu sob agitação magnética por 10 minutos, e rapidamente a coloração laranja da β -lapachona desapareceu. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O rendimento da reação foi de 87% (óleo laranja).

3.7.2. α -Lapachona e alil-índio

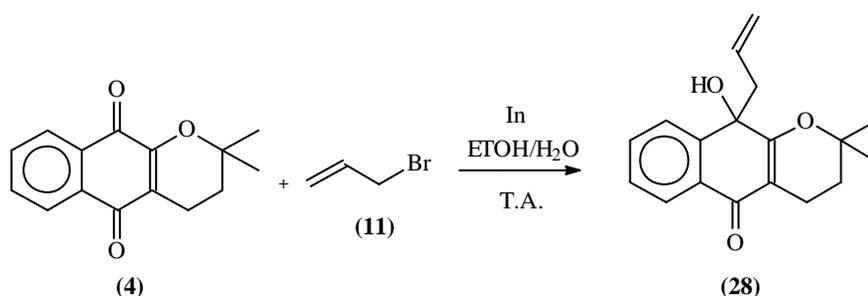


Figura 58: Reação da α -lapachona com alil-índio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 242 mg (1 mmol) de α -lapachona, 4 mL de etanol, 3 mL de água, 114 mg (1 mmol) de índio em pó, e 0,15 mL (1,73 mmol) de

brometo de alila. O balão permaneceu sob agitação magnética e após 40 minutos não havia mais vestígios de α -lapachona no meio. Adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O rendimento da reação foi de 75% (sólido amarelo).

3.7.3. 2-Metoxi-lapachol e alil-índio

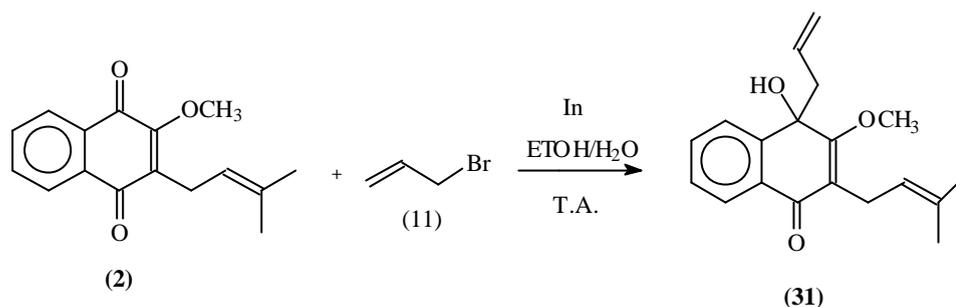


Figura 59: Reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 256 mg (1 mmol) de 2-metoxi-lapachol, 4 mL de etanol, 3 mL de água, 114 mg (1 mmol) de índio em pó, e 0,15 mL (1,73 mmol) de brometo de alila. O balão permaneceu sob agitação magnética e após 5 horas ainda havia 2-metoxi-lapachol no meio, adicionou-se mais 0,05 mL (0,57 mmol) de brometo de alila e 58 mg (0,5 mmol) de índio. Com mais uma hora de reação todo reagente foi consumido, adicionou-se diclorometano e água para diluir a reação fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O rendimento da reação foi de 80% (sólido amarelo).

3.7.4. β -Lapachona e propargil-índio

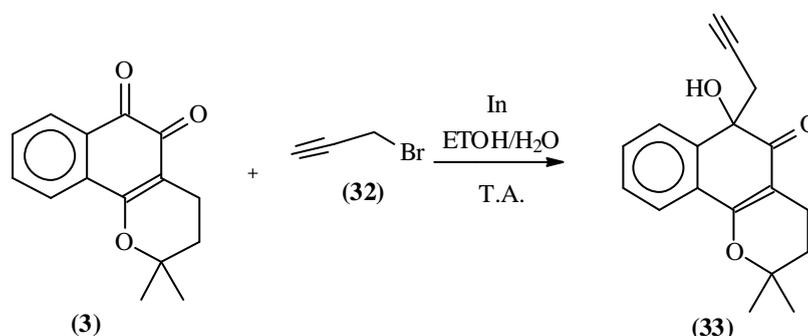


Figura 60: Reação da β -lapachona com propargil-índio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 3 mL de água destilada, 3 mL de etanol 242 mg (1 mmol) de β -lapachona, 0,13 mL (1,6 mmol) de brometo de propargila 120 mg (1,05 mmol) de índio em pó. A reação permaneceu sob agitação magnética e após 3 horas ainda havia índio em pó sem reagir, adicionou-se então mais 0,05 ml (0,58 mmol) de brometo de propargila. Após 24 horas de reação. Foi acrescentado ao meio reacional solução saturada de cloreto de amônio, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi feita uma coluna em sílica gel com hexano e acetato de etila 9:1 até 8:2 e CCF preparativa com hexano e acetato de etila 9:1. Verificou-se que o reagente de partida (β -lapachona) não foi totalmente consumido. O rendimento da reação foi de 55% (sólido amarelo), em relação a quantidade inicial de β -lapachona.

3.7.5. α -Lapachona e propargil-índio

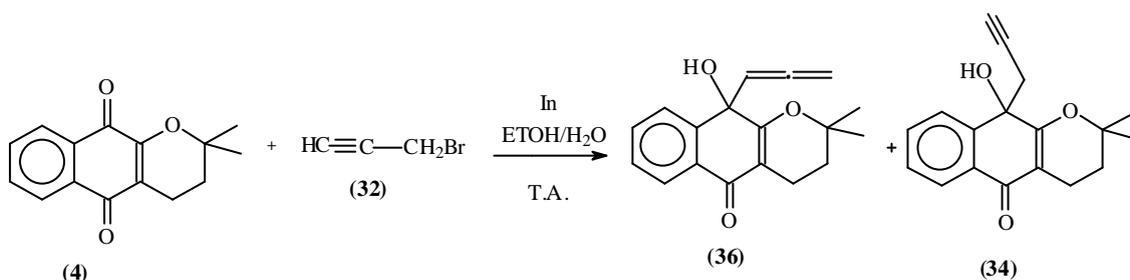


Figura 61: Reação da α -lapachona com propargil-índio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 3 mL de água destilada, 3 mL de etanol 242 mg (1 mmol) de α -lapachona, 0,13 mL (1,6 mmol) de brometo de propargila 120 mg (1,05 mmol) de índio em pó. A reação permaneceu sob agitação magnética e após 3 horas praticamente todo índio estava sem reagir, adicionou-se então mais 0,13 mL (1,6 mmol) de brometo de propargila e, lentamente, o índio foi aos poucos se dissolvendo. Após 24 horas de reação, foi acrescentado ao meio reacional solução saturada de cloreto de amônio, fez-se extração em funil de separação, à fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi feito CCF com hexano/*i*-propanol 5%. Verificou-se que houve a formação de dois produtos, com rendimentos de 28% (óleo amarelo) para o alênico (36) e 15% (sólido amarelo) para o acetilênico (34), e que a α -lapachona não foi totalmente consumida.

3.7.6. 2-Metoxi-lapachol e propargil-índio

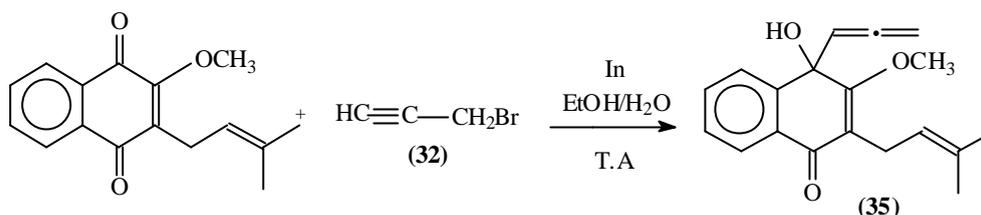
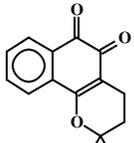
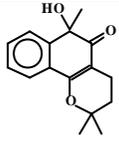
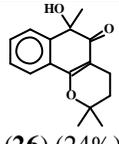
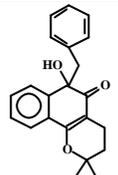
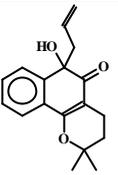
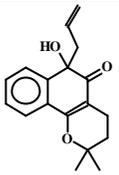
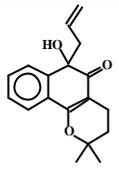
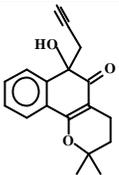
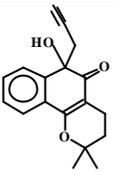
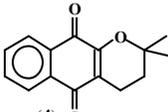
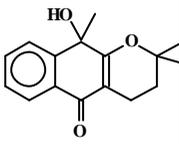
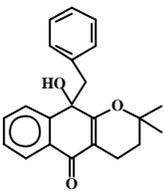
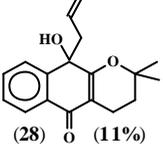
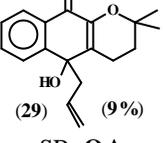
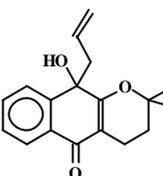
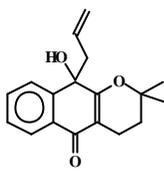
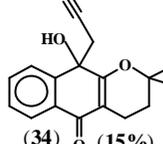
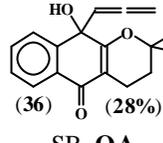
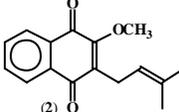
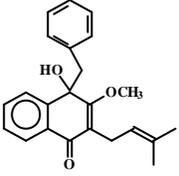
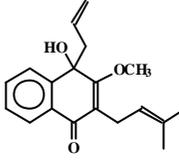
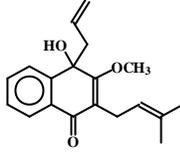
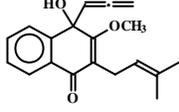
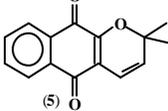
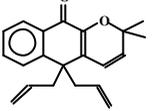


Figura 62: Reação do 2-metoxi-lapachol com propargil-índio.

Em um balão de 50 mL adicionou-se, 3 mL de água destilada, 3 mL de etanol 256 mg (1 mmol) de 2-metoxi-lapachol, 0,2 mL (2,3 mmol) de brometo de propargila 120 mg (1,05 mmol) de índio em pó. A reação permaneceu sob agitação magnética, como havia índio sem reagir após três horas de reação, adicionou-se mais 0,05 ml (0,58 mmol) de brometo de propargila e gotas de HBr. A reação durou mais três horas, porém nem todo 2-metoxi-lapachol foi consumido. Fez-se extração em funil de separação, a fase orgânica adicionou-se sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O rendimento da reação foi de 7% (sólido amarelo).

Na tabela mostrada a seguir, encontra-se um resumo de todas as reações feitas, com seus respectivos rendimentos.

Q/OM	CH ₃ MgI/ Et ₂ O	CH ₃ MgI/ CH ₂ Cl ₂	CH ₃ MgI/ CuI/ Et ₂ O	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl Mg/THF	C ₂ H ₃ CH ₂ Br Mg/Et ₂ O	C ₂ H ₃ CH ₂ Br Sn/THF-H ₂ O	C ₂ H ₃ CH ₂ Br In/EtOH-H ₂ O	C ₂ HCH ₂ Br Sn/THF-H ₂ O	C ₂ HCH ₂ Br In/EtOH-H ₂ O
 (3) p.f.=139-140°C SL	não reagiu	 (26) (21%) SB p.f.=95-98°C SA	 (26) (24%) SB p.f.=96-98°C SA	 (23) (34%) SB p.f.=102-105°C SA	 (27) (50%) SB OL	 (27) (54%) NSB OL	 (27) (87%) NSB OL	 (33) (14%) NSB p.f.=110-112°C SA	 (33) (55%) SB p.f.=110-112°C SA
 (4) p.f.=112-113°C SA	 (25) (60%) SB p.f.=104-106°C SL	não foi feito	não foi feito	 (22) (30%) SB OA	 (28) (11%)  (29) (9%) SB, OA p.f.=84-88°C, SA	 p.f.=85-88°C SA (28) (50%) SB	 p.f.=85-88°C SA (28) (75%) NSB	não formou produto	 (34) (15%)  (36) (28%) SB, OA p.f.=90-93°C, SA
 (2) p.f.=49-51°C SA	mistura de produtos	não foi feito	não foi feito	 (24) (8%) SB p.f.=95-98°C, SA	mistura de produtos	 (31) (14%) SB p.f.=84-87°C, SA	 (31) (80%) NSB p.f.=84-87°C, SA	não formou produto	 (35) (7%) SB p.f.=73-76°C SA
 (5) p.f.=155-156°C SL	mistura de produtos	não foi feito	não foi feito	mistura de produtos	 (30) (18%) SB OL	não foi feito	não foi feito	não foi feito	não foi feito

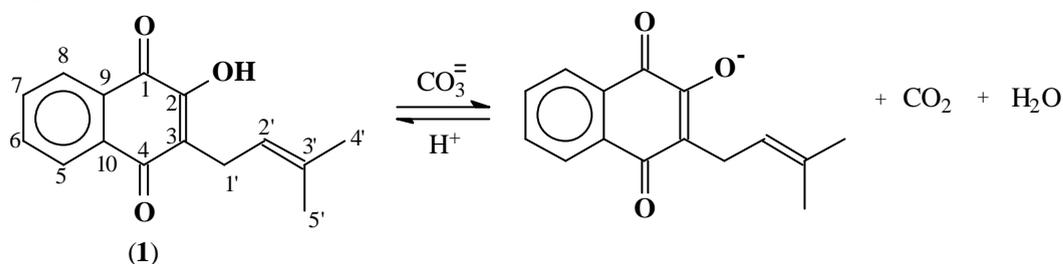
Q=quinona, OM=organometálico, SB=sobrou quinona, NSB=não sobrou quinona, SA=sólido amarelo, SL=sólido laranja, OL=óleo laranja, OA=óleo amarelo.

Tabela 5: Produtos obtidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Preparação dos reagentes de partida

4.1.1. Lapachol (1)



Quando a solução de carbonato foi adicionada sobre a madeira moída (3.2.1), imediatamente observou-se o aparecimento de uma coloração roxa. Como o lapachol tem um hidrogênio ácido, este é facilmente perdido em presença de base, formando o um ânion. Em seguida, quando se adiciona o ácido sulfúrico diluído, ocorre a precipitação deste ânion (formação do lapachol), dando origem a uma coloração amarela na solução e espuma.

Após a filtração, toda a fase aquosa foi descartada, pois não foi encontrado nenhum resíduo de lapachol na mesma. O material sólido foi solubilizado a quente em hexano:acetato de etila (1:1) e filtrado a vácuo, pois verificou-se que desta forma o lapachol passava, porém grande parte das impurezas, principalmente o pó da madeira, ficava retida no papel de filtro. Este processo foi repetido várias vezes. Em seguida a solução filtrada foi resfriada em banho de gelo e submetida a uma nova filtração a vácuo, onde uma quantidade considerável de lapachol ficou retida no papel de filtro. Esta fração de lapachol contém poucas impurezas por isso é submetida a uma recristalização em etanol, onde foi possível obter o lapachol puro (cristais amarelos p.f. 141-143 °C).

O lapachol proveniente da espuma foi submetido a CC em sílica gel, tendo como eluente hexano : acetato de etila (1:1); verificou-se que o lapachol proveniente desta purificação apresentou coloração mais clara após a recristalização em etanol, do que outra fração que foi purificada em coluna tendo como eluente o tolueno.

Atribuições dos espectros do lapachol (1):

IV: 3351-2967 (OH), 2914-2853 (CH₂ e CH₃), 1642 (C=O), 1589 (C=C aromático), 791-724 (CH de aromático), **pág. 100 – anexo.**

Espectro de massas: 243 (15%) M+1, 227 (100%), 199 (10%), 214 (5%), 159 (10%), 171 (10%), 227 (100%), 209 (5%), 181 (10%), **pág. 101 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas.

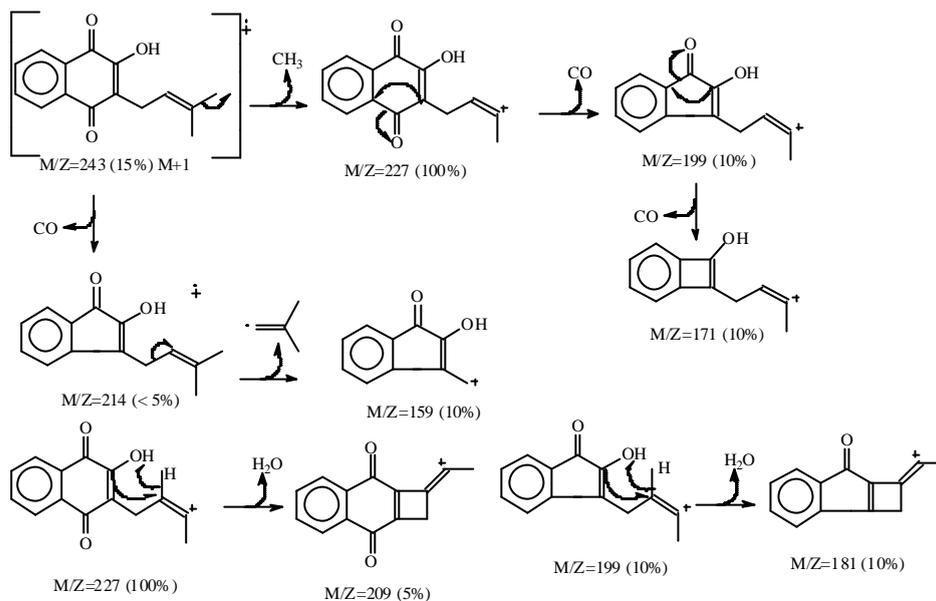
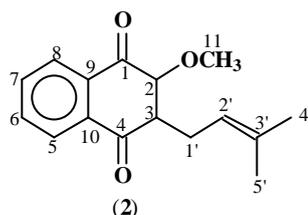


Tabela 6: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100MHz), do lapachol (1), **pág. 102 e 103 – anexo.**

C/H	d ¹³ C	d ¹ H (J em Hz)
1	181,6	–
2	152,6	–
3	123,4	–
4	185,5	–
5	126,7	8,1 (1H, dd, J=1,4; 6,2)
6	134,7	7,7 (1H, td, J=1,4; 6,2)
7	132,8	7,6 (1H, td, J=1,4; 7,3)
8	126,0	8,0 (1H, dd, J=1,4; 7,6)
9	129,3	–
10	132,8	–
1'	22,6	3,3 (2H, d, J=7,3)
2'	119,6	5,1 (1H, t, J=7,3)
3'	133,8	–
4'	25,7	1,6 (3H, s)
5'	17,8	1,7 (3H, s)

4.1.2. 2-Metoxi-lapachol (2-metoxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona)



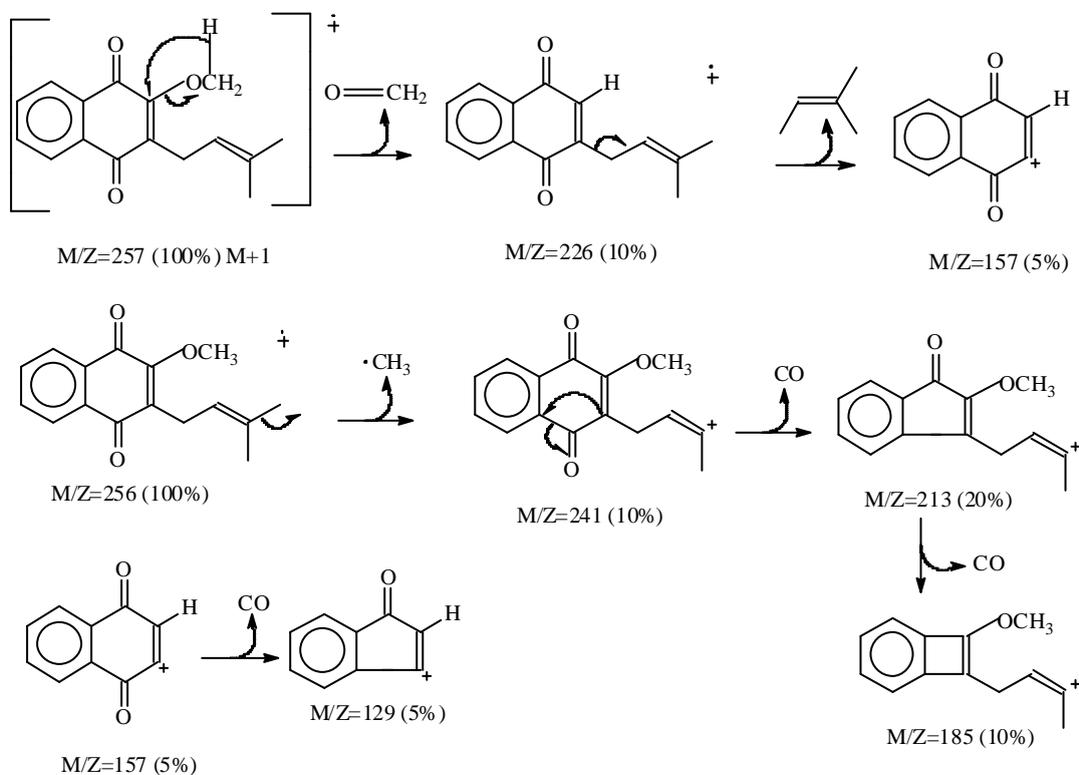
A reação de síntese do 2-metoxi-lapachol (**3.2.5**) apresentou um excelente rendimento e poucas impurezas estavam presentes ao final do processo. Através do espectro de IV, foi confirmado que a banda de OH, havia desaparecido, o que indica que a metilação foi obtida com sucesso.

Atribuições dos espectros da 2-metoxi-lapachol (2):

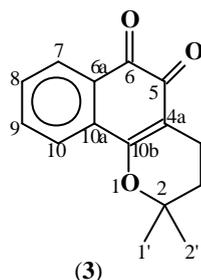
IV: 2937-2913 (CH₂ e CH₃), 1670 e 1607 (C=O), 1262 (C-O), 850 (CH de aromático), **pág. 116 – anexo.**

Espectro de massas: 257 (100%) M+1, 241 (10%), 226 (10%), 213 (20%), 185 (10%), 157 (5%), 129 (5%), **pág. 117 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas.



4.1.3. b-Lapachona (3)



Na síntese da β -lapachona (3.2.2.), quando adiciona-se o ácido sulfúrico ao lapachol, imediatamente observa-se o aparecimento de uma coloração vermelha intensa, que indica que a β -lapachona está sendo formada.

Atribuições dos espectros da b-lapachona (3):

IV: 2975-2928 (CH_2 e CH_3), 1639 e 1596 ($\text{C}=\text{O}$), 1565 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1224 ($\text{C}-\text{O}$), 895 (CH de aromático), **pág. 104 – anexo.**

Espectro de massas: 242 (100%), 227 (10%), 214 (40%), 199 (20%), 158 (40%), 159 (100%), 181 (20%), **pág. 105 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas da β -lapachona (3):

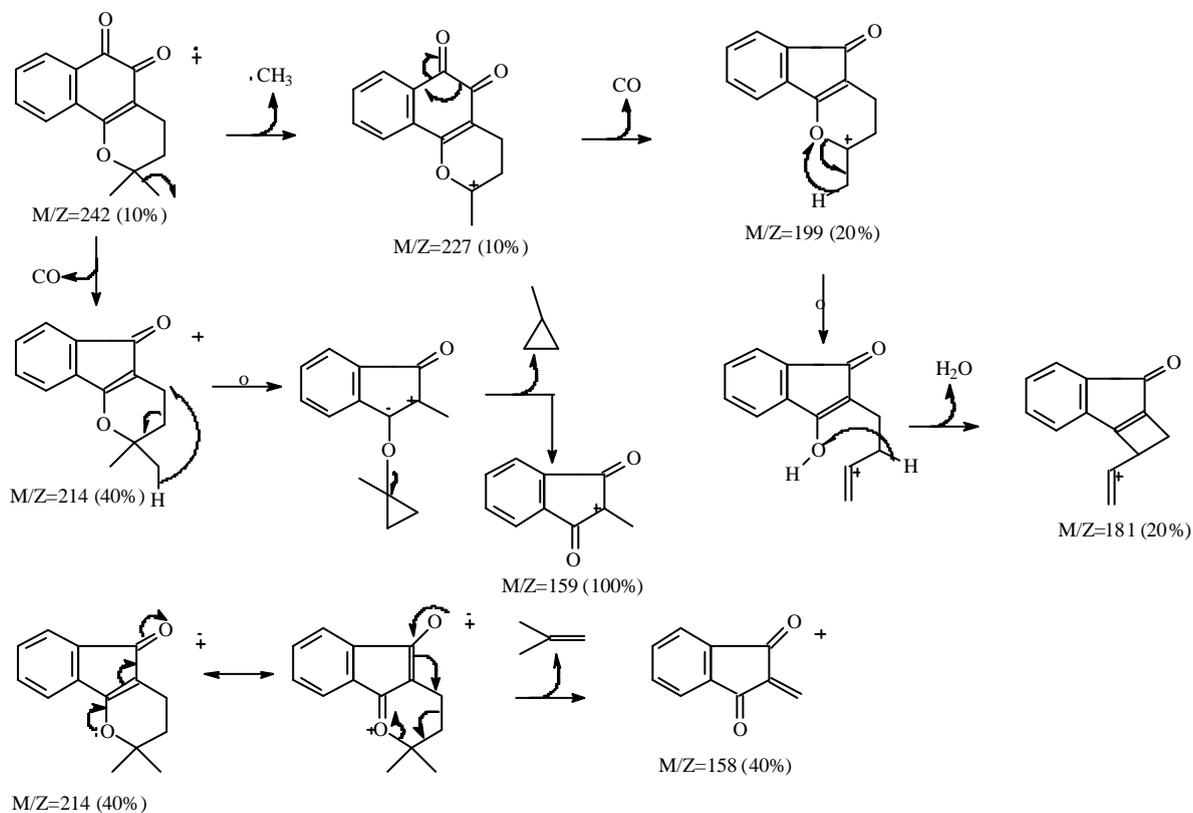
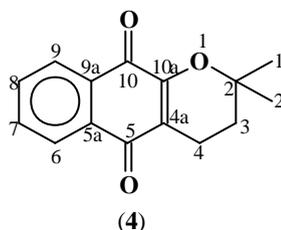


Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da β -lapachona (**3**), **pág. 106 e 107 – anexo.**

C/H	d ^{13}C	d ^1H (J em Hz)
2	79,2	–
3	31,4	1,8 (2H, t, $J=6,7$)
4	16,0	2,5 (2H, t, $J=6,7$)
4a	112,6	–
5	178,4	–
6	179,5	–
6a	132,5	–
7	134,7	8,0 (1H, dd, $J=1,4; 6,9$)
8	130,5	7,5 (1H, td, $J=1,1; 7,4$)
9	128,4	7,6 (1H, td, $J=1,3; 7,4$)
10	124,0	7,8 (1H, dd, $J=1,1; 7,7$)
10a	130,0	–
10b	162,0	–
1'	26,6	1,4 (3H, s)
2'	26,6	1,4 (3H, s)

4.1.4. a-Lapachona (**4**)



Atribuições dos espectros da a-lapachona (**4**):

IV: 2972-2938 (CH_2 e CH_3), 1681 e 1638 ($\text{C}=\text{O}$), 1573 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1268 ($\text{C}-\text{O}$), 885 (CH de aromático), **pág. 112 – anexo.**

Espectro de massas: 242 (40%), 227 (100%), 209 (5%), 199 (10%) 181 (10%), **pág. 113 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas da α -lapachona (**4**).

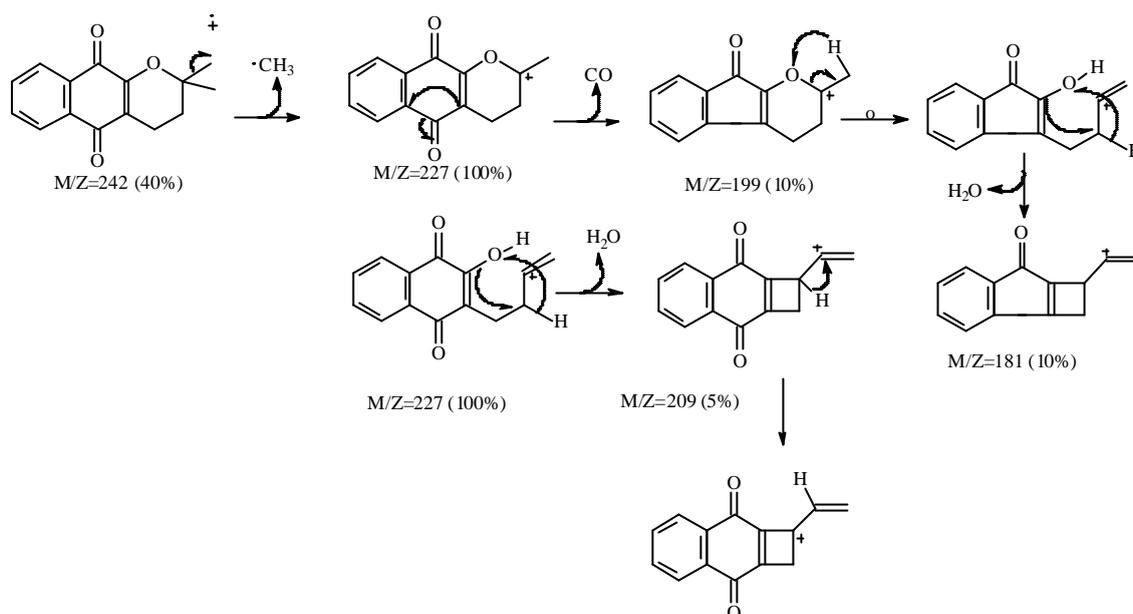
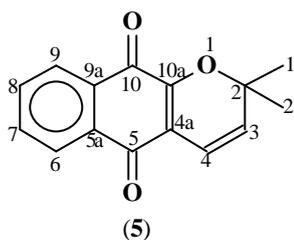


Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da α -lapachona (**4**), **pág. 114 e 115 – anexo.**

C/H	$d^{13}\text{C}$	$d^1\text{H}$ (J em Hz)
2	78,2	–
3	31,5	1,8 (2H, t, $J=6,7$)
4	16,8	2,5 (2H, t, $J=6,7$)
4a	120,2	–
5	184,4	–
5a	131,2	–
6	126,0	8,0 (1H, m)
7	133,9	7,6 (1H, m)
8	132,9	7,6 (1H, m)
9	126,3	8,0 (1H, m)
9a	132,1	–
10	180,0	–
10a	154,6	–
1'	26,5	1,4 (3H, s)
2'	26,5	1,4 (3H, s)

4.1.5. α -Xiloidona (5)



Na primeira tentativa de síntese da α -xiloidona (5) (3.2.4) provavelmente a reação não deu certo devido ao solvente não estar seco, e também por causa do óxido de manganês, que poderia estar pouco reativo devido a alguma umidade, já que não foi posto em estufa antes do uso. Na segunda tentativa de síntese (3.2.4.2), após uma hora de reação ainda havia muito lapachol no meio (confirmado por CCF). Por isso fez-se a adição de mais 0,5 g (0,005 mol) de óxido de manganês. Ao completar duas horas de reação verificou-se que ainda havia lapachol no meio reacional. Porém o refluxo foi interrompido, pois temia-se que a α -xiloidona (5) se degradasse no meio, gerando subprodutos.

Na reação do lapachol com piridina (3.2.4.3), após cinco horas de reação observou-se a permanência de um pouco de lapachol, mas a reação foi interrompida pois, deveria durar apenas quatro horas, como indicado na literatura (OTTEN & ROSAZZA, 1979), pois temia-se a degradação do produto. Mesmo após a diluição com 25 mL de éter de petróleo foi muito difícil observar a separação de fases na extração com água, devido à coloração marrom muito escura. Provavelmente, não houve uma boa separação de fases, pois a α -xiloidona estava presente tanto na fase aquosa quanto na fase orgânica, por este motivo ambas as fases foram extraídas com benzeno e lavadas com HCl 1N. O produto formado foi confirmado através de comparação por CCF, com amostra de α -xiloidona disponível no laboratório.

Atribuições dos espectros da α -xiloidona (5):

IV: 2968-2921 (CH₂ e CH₃), 1675 e 1645 (C=O), 1593 (C=C aromático), 1273 (C-O), 794 (CH de aromático), **pág. 108 – anexo.**

Espectro de massas: 241 (25%) M+1, 225 (100%), 212 (5%), 197 (20%) 169 (5%), 105 (10%), 77 (8%), **pág. 109 – anexo.**

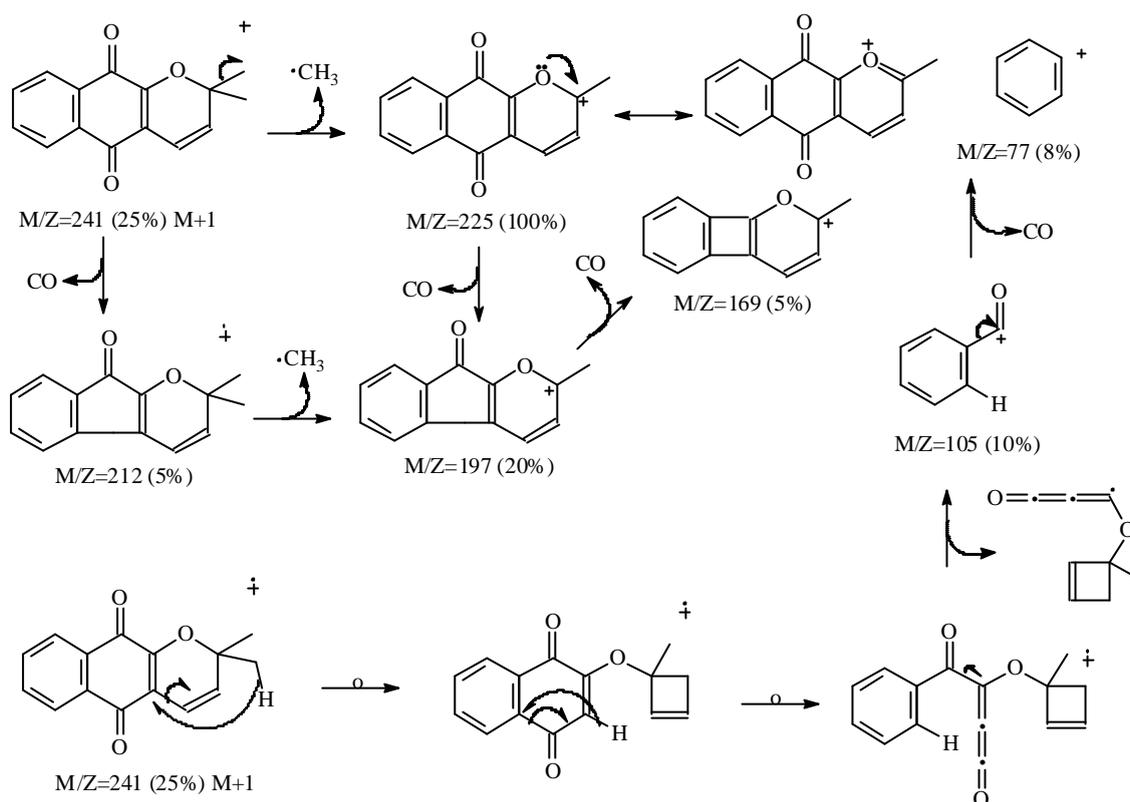
Fragmentações do espectro de massas da α -xiloidona (5).

Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), da α -xiloidona (5), pág. 110 e 111 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)
2	80,4	–
3	130,8	5,8 (1H, d, $J=10,0$)
4	115,4	6,7 (1H, d, $J=10,0$)
4a	117,8	–
5	181,8	–
5a	131,4	–
6	126,1	8,1 (1H, m)
7	133,9	7,7 (1H, m)
8	133,1	7,7 (1H, m)
9	126,1	8,1 (1H, m)
9a	131,4	–
10	179,8	–
10a	152,4	–
1'	28,3	1,6 (3H, s)
2'	28,3	1,6 (3H, s)

4.2. Reações com organometálicos

4.2.1. Reações com cloreto de benzil-magnésio

4.2.1.1. Reações exploratórias, titulação e preparação do reagente

Inicialmente, foram feitas reações da α -lapachona, β -lapachona, α -xiloidona e 2-metoxi-lapachol, com cloreto de benzil-magnésio que havia em laboratório. As reações foram feitas com 50 mg da cada quinona, porém verificou-se que a formação dos produtos não ocorria de maneira satisfatória, provavelmente, porque a concentração do reagente não correspondia mais ao indicado no rótulo (1 M), talvez devido ao tempo de estocagem.

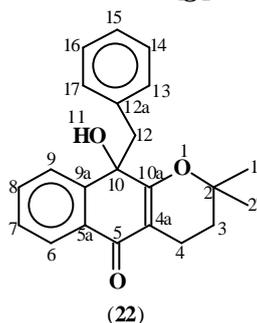
Houve, então, a necessidade de fazer a titulação desde reagente, a fim de se obter sua concentração exata. A titulação foi feita de acordo como descrito em literatura, utilizando uma concentração conhecida de 2-butanol. O indicador foi a *o*-fenantrolina, que em meio básico apresenta uma intensa coloração rosa (púrpura). Foi confirmado então que a concentração real deste reagente era 0,3 M.

As reações foram então repetidas mas, como ocorrido anteriormente, os resultados não foram satisfatórios: as quantidades dos produtos formados eram muito baixas, e havia muitos subprodutos.

Com a α -xiloidona e 2-metoxi-lapachol foram feitas reações comparativas a 0 °C e -25 °C, pois através de CCF observou-se que estas reações, particularmente, apresentavam grande quantidades de subprodutos, contudo, não houve nenhuma diferença significativa.

Decidiu-se preparar o cloreto de benzil-magnésio (3.2.6), e após titulação verificou-se que o novo reagente possuía concentração de 0,6 M.

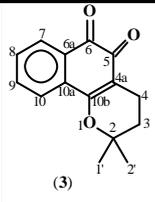
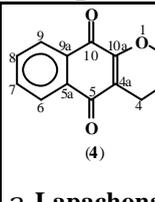
4.2.1.2. Reação com α -lapachona (3.3.1): produto 22 (10-benzil-10-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona)



Na reação com α -lapachona (3.3.1), quando o reagente foi adicionado imediatamente, a coloração do meio reacional passou de amarelo para verde, o que foi interpretado como indicação de processo de transferência de elétrons (ver 4.2.2.). Quando adicionou-se água ao meio, a reação voltou a apresentar cor amarela, devido à permanência de α -lapachona que não reagiu. Como existem duas carbonilas no reagente seria a possível a adição em C-5 ou C-10 mas, segundo resultado de espectros de ^1H e ^{13}C . Conclui-se ocorreu apenas adição em C-10.

Cálculos de modelagem molecular foram realizados com o pacote MOPAC 7.21, utilizando o método semi-empírico PM3. As palavras-chave utilizadas foram: PM3, GNORM, BONDS, VECTORS DENSITY, PRECISE, GRAD. Os resultados indicam que levando-se em consideração os valores dos coeficientes dos orbitais atômicos do LUMO, a carbonila 10 realmente deve ser a mais reativa, na α -lapachona e na β -lapachona a carbonila 6 deverá reagir com mais facilidade (tabela 10).

Tabela 10: Resultado dos cálculos de modelagem, método PM3.

Reagente	Átomo	Carga	Densidade eletrônica	LUMO
 (3)	6	0,2804	3,7196	0,25818
	5	0,3050	3,6950	0,22339
b-Lapachona				
 (4)	5	0,3825	3,6175	0,28190
	10	0,3597	3,6406	-0,31281
a-Lapachona				

Atribuições dos espectros do produto 22:

IV: 3412-3064 (OH), 2977-2933 (CH₂ e CH₃), 1632 (C=O), 1573 (C=C aromático), 1271 (C-O), 831 (CH de aromático), **pág. 118 – anexo.**

Espectro de massas: 334 (5%), 316 (5%), 301 (5%), 273 (5%), 243 (100%), 187 (85%), 159 (45%), 91 (55%), **pág. 119 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto 22.

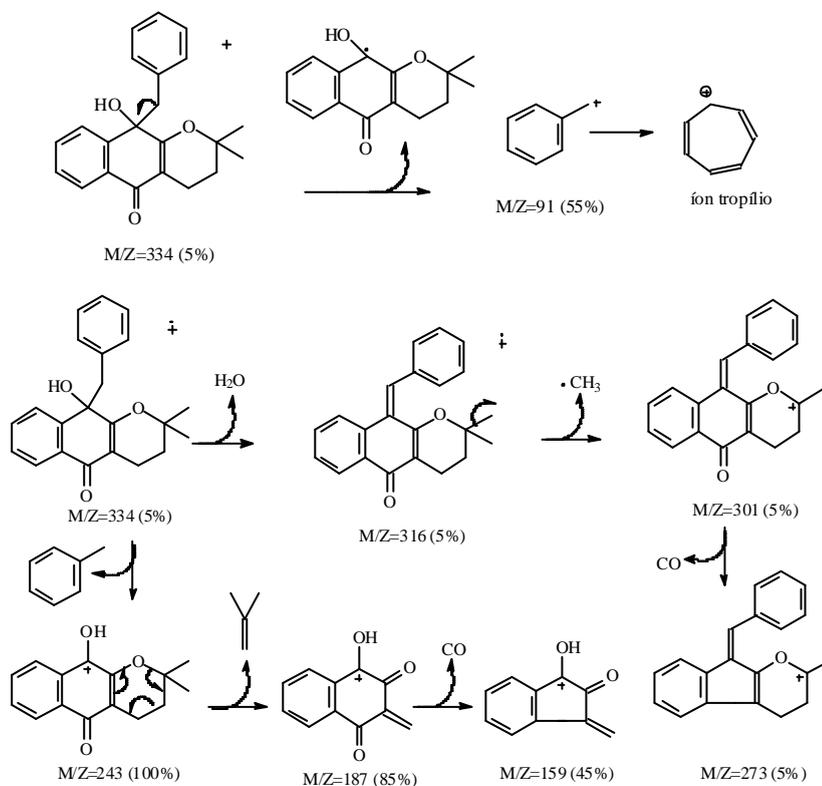
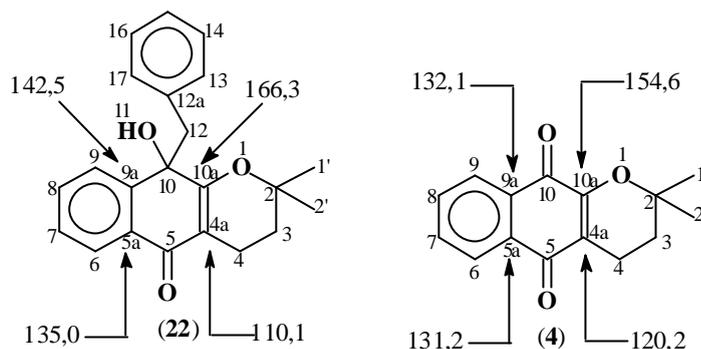


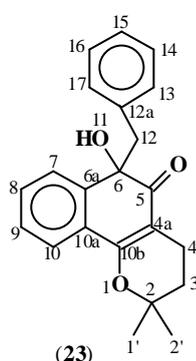
Tabela 11: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **22**, pág. 120 a 122 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)
2	78,4	–
3	31,7	1,7 (2H, m)
4	15,7	2,2 (1H, m), 2,4 (1H, m)
4a	110,1	–
5	183,6	–
5a	135,0	–
6	127,1	7,9 (1H, d, $J=7,7$)
7	128,1	7,4 (1H, t, $J=7,4$)
8	132,1	7,6 (1H, t, $J=7,5$)
9	125,8	7,7 (1H,d, $J=8,0$)
9a	142,5	–
10	73,0	–
10a	166,3	–
11	–	3,0 (OH)
12	51,2	3,2 (1H, d, $J=12,6$), 3,3 (1H, d, $J=12,6$)
12a	130,6	–
13	129,8	6,6 (1H,d, $J=7,4$)
14	127,7	7,0 (1H, m)
15	125,7	7,0 (1H, m)
16	127,7	7,0 (1H, m)
17	129,8	6,6 (1H,d, $J=7,4$)
1'	25,0	1,3 (3H, s)
2'	28,7	1,4 (3H, s)

Analisando os deslocamentos químicos dos átomos de carbono, observa-se que os carbonos 10a e 9a, na α -lapachona têm deslocamentos químicos de 154,6 e 132 ppm; já no produto **22** os carbonos 10a e 9a apresentam deslocamentos químicos mais altos, provavelmente por causa da ausência do cone de proteção da α -carbonila que deixou de existir.



4.2.1.3. Reação com β -lapachona: produto **23** (6-benzil-6-hydroxy-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona)



Com a β -lapachona item **(3.3.2)**, o mesmo fenômeno de mudança brusca na coloração da reação foi observado, passando de laranja para azul-petróleo. Após adição de água a reação passa novamente a coloração laranja (β -lapachona que não reagiu). Esta reação foi bem mais limpa que a descrita anteriormente, pois ocorreu a formação de apenas um produto, um sólido laranja claro com ponto de fusão 102-105 °C.

Atribuições dos espectros do produto **23**:

IV: 3390-3070 (OH), 2974-2843 (CH₂ e CH₃), 1606 (C=O), 1568 (C=C aromático), 1238 (C-O), 886 (CH de aromático), **pág. 123 – anexo.**

Espectro de massas: 316 (10%), 301 (5%), 273 (10%), 243 (100%), 187 (70%), 159 (50%), **pág. 124 – anexo.**

O pico do íon molecular que seria $M/Z=334$ não apareceu no espectro, porém o fragmento $M/Z=316$ indica a perda de água através da desidratação do íon molecular.

Fragmentações do espectro de massas do produto **23**:

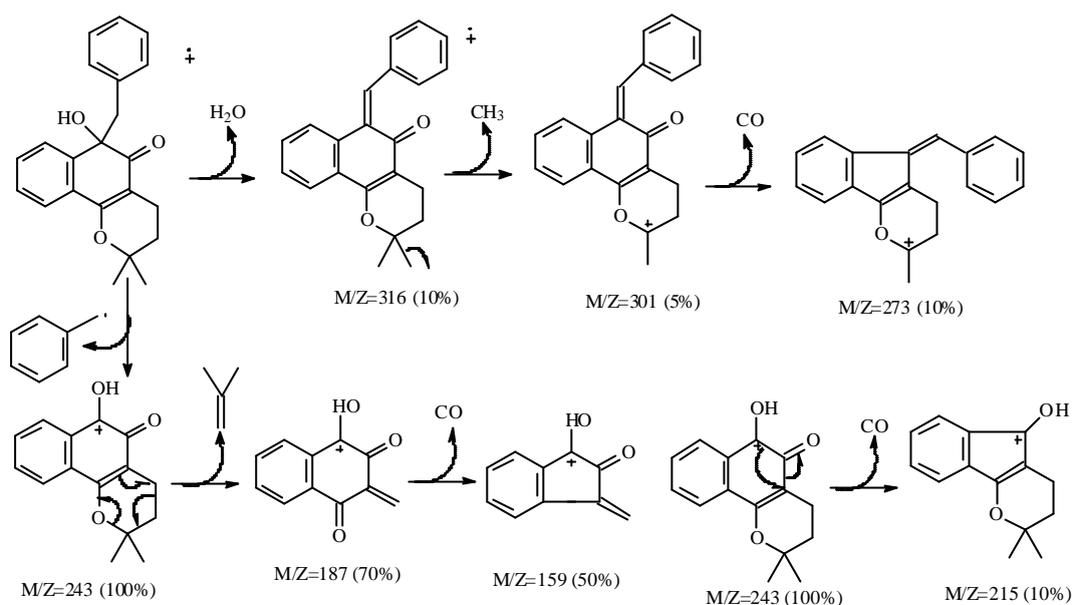


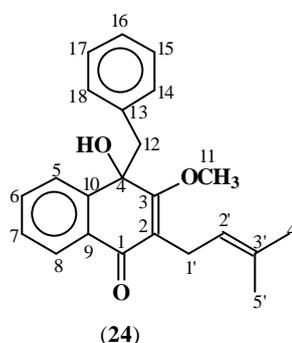
Tabela 12: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **23**, pág. 125 a 127 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)
2	76,3	–
3	30,8	1,6 (2H, m)
4	14,8	2,5 (1H,dt, $J=5,6$; 17,4), 2,1 (1H,dt, $J=7,4$; 17,4)
4a	106,1	–
5	199,7	–
6	75,7	–
6a	134,2	–
7	124,9	7,6 (1H, dd, $J=1,2$; 7,6)
8	129,3	7,4 (1H, td, $J=1,6$; 7,6)
9	126,8	7,3 (1H, td, $J=1,6$; 7,6)
10	122,1	7,6 (1H, m)
10a	140,7	–
10b	161,4	–
11	–	3,9 (OH)
12	53,6	3,1 (2H, s)
12a	128,0	–
13	129,3	6,6 (1H,dd, $J=1,6$; 7,3)
14	128,8	7,1 (1H, m)
15	126,8	7,1 (1H, m)
16	126,9	7,1 (1H, m)
17	126,0	6,6 (1H,dd, $J=1,6$; 7,3)

1'	26,7	1,4 (3H, s)
2'	24,9	1,1 (3H, s)

Uma evidência de que adição do grupo benzil ocorreu em C-6, consiste no deslocamento químico do hidrogênio aromático H-7, pois em naftoquinas os hidrogênios aromáticos β -carbonílicos tem deslocamentos químicos acima de 7,9 ppm (na β -lapachona H-7 possui deslocamento de 8,02 ppm). No produto obtido observa-se que o hidrogênio H7 cai em 7,6 ppm, comportamento que não seria observado se a adição tivesse ocorrido em C-5.

4.2.1.4. Reação com 2-metoxi-lapachol: produto 24 (4-benzil-4-hidroxi-3-metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalen-(4H)-ona



Com 2-metoxi-lapachol (**2**), a reação de adição (**3.3.3**) apresentou uma grande quantidade de manchas na cromatografia em camada fina (CCF): vários produtos formados, porém em pouquíssima proporção e de difícil purificação, pois apresentavam valores de R_f muitos próximos. Foi possível obter dois produtos relativamente puros, 40 mg do produto (**24**), com ponto de fusão 95-98 °C (sólido amarelo), 20 mg de outro, sendo que não foi possível identificar. Observou-se também que o 2-metoxi-lapachol reagiu muito pouco, pois durante a purificação verificou-se que este composto estava presente em grande proporção.

Atribuições dos espectros do produto 24:

IV: 3396 (OH), 2993-2854 (CH_2 e CH_3), 1630 ($\text{C}=\text{O}$), 1596 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1294 ($\text{C}-\text{O}$), 835 (CH de aromático), **pág. 128 – anexo.**

Espectro de massas: 257 (70%), 241 (100%), 213 (100%), 226 (50%), 157 (25%), **pág. 129 – anexo.**

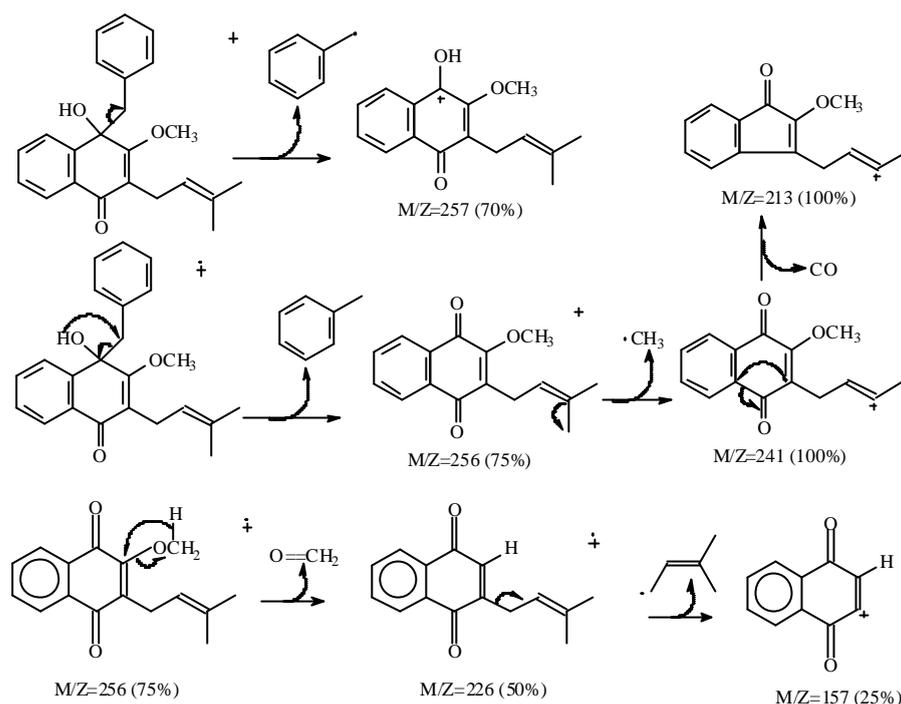
Fragmentações do espectro de massas do produto **24**.

Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **24**, **pág. 130 a 132 – anexo.**

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY
1	185,2	—	
2	123,8	—	
3	169,4	—	
4	75,0	—	
5	127,0	7,7 (1H, dd, $J=0,6; 7,9$)	
6	132,5	7,6 (1H, td, $J=1,4; 7,4$)	H7 x H8
7	128,2	7,4 (1H, td, $J=1,4; 7,7$)	H7 x H6
8	125,7	7,9 (1H, dd, $J=1,4; 7,8$)	H5 x H6
9	134,6	—	
10	142,9	—	
11	62,2	4,1 (3H, s)	
12	50,4	3,1 (1H, d, $J=12,4$) 3,3 (1H, d, $J=12,4$)	H12a x H12b
13	130,6	—	
14	130,1	6,5 (1H, dd, $J=1,5; 7,8$)	
15	127,7	7,0 (1H, m)	
16	126,0	7,0 (1H, m)	
17	126,7	7,0 (1H, m)	

18	130,1	6,6 (1H,dd, $J=1,5; 7,8$)	
1'	23,1	3,0 (2H, m)	H1' x H5'
2'	122,1	4,9 (1H, dt, $J=1,4; 7,9$)	H2' x H1'
3'	131,9	–	
4'	25,8	1,6 (3H, d, $J=1,4$)	H4' x H2'
5'	18,1	1,7 (3H, d, $J=0,8$)	
OH	–	2,9	

4.2.1.5. Reação com α -xiloidona

Na reação da α -xiloidona, item (3.3.4), muito do ocorrido com 2-metoxi-lapachol foi observado. Muitos subprodutos formaram-se na reação, porém em pouca proporção, e mesmo utilizando-se um excesso do reagente de Grignard, verificou-se que grande parte da α -xiloidona não reagiu. Dois produtos foram isolados, porém não foram caracterizados com sucesso.

4.2.2. Reações com iodeto de metil-magnésio

A mudança de coloração ocorrida em todas as reações com reagentes de Grignard, quando estes são adicionados ao meio reacional deve-se à transferência de elétrons do metal para a quinona:

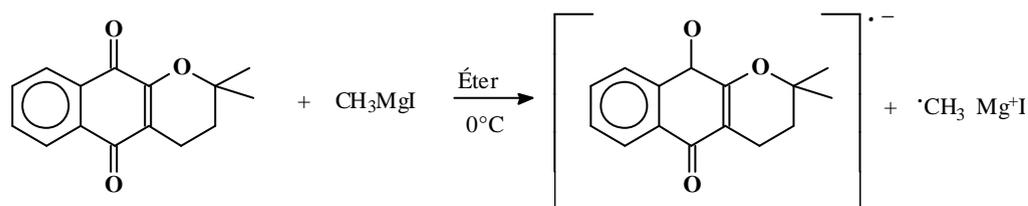
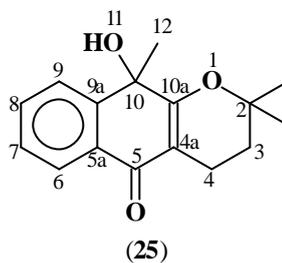


Figura 63: Transferência de elétrons do reagente de Grignard para naftoquinona.

A espécie formada deve ser relativamente estável, pois verifica-se que sempre sobra reagente de partida após o tempo de reação e, em alguns casos como nas reações do 2-metoxi-lapachol e α -xiloidona, a permanência do reagente de partida é sempre muito grande.

4.2.2.1. Reação com α -lapachona: produto 25 (10-hidroxi-2,2,10-trimetil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona



A α -lapachona reagiu satisfatoriamente com iodeto de metil-magnésio (item 3.4.1): a adição ocorreu somente em C-10 e o produto formado teve o maior rendimento (60%) de todos os reagentes de Grignard adicionados a naftoquinonas neste trabalho. O ponto de fusão do produto ficou em torno de 104-106 °C (sólido laranja).

Atribuições dos espectros do produto 25:

IV: 3390-3069 (OH), 2976-2857 (CH₂ e CH₃), 1624 (C=O), 1569 (C=C aromático), 1295 (C-O), 895 (CH de aromático), **pág. 133 – anexo.**

Espectro de massas: 259 (100%) M+1, 266, 243 (10%), 225 (10%), 169, 141, 105, **pág. 134 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto 25.

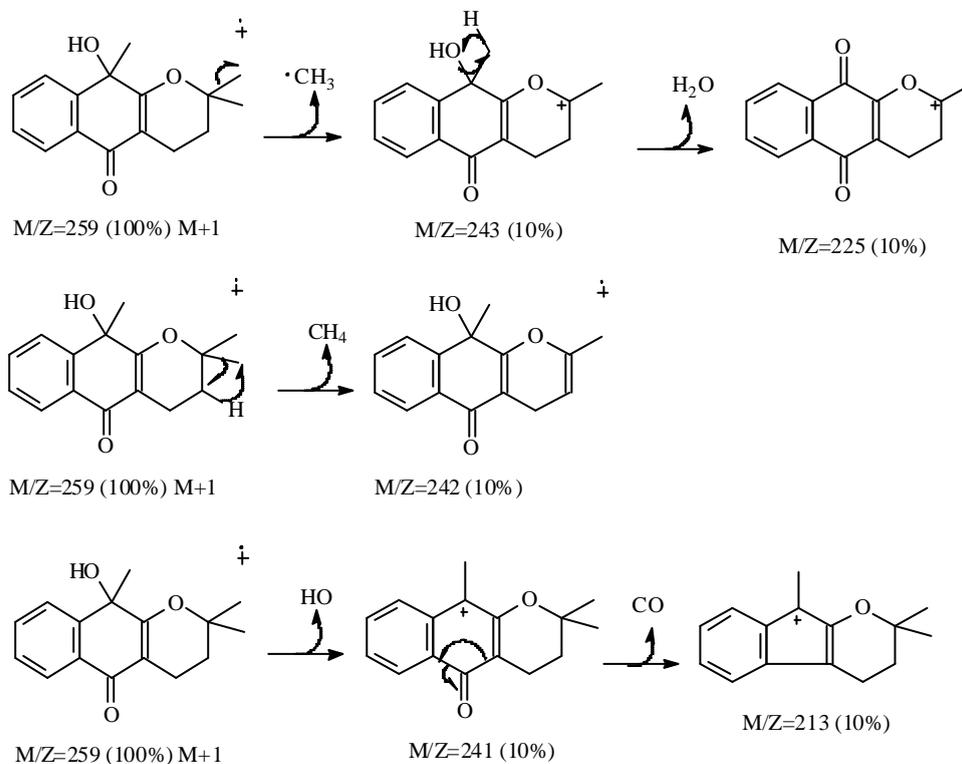
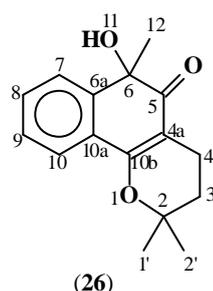


Tabela 14: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **25**, pág. 135 a 137 – anexo.

C/H	d ^{13}C	d ^1H (J em Hz)
2	77,8	–
3	31,8	1,7 (2H, dt, $J=6,8; 9,2$)
4	15,7	2,4 (1H, ddd, $J=6,5; 7,4; 17,2$) 2,5(1H, dt, $J=6,4; 17,2$)
4a	108,2	–
5	183,8	–
5a	128,9	–
6	125,7	8,1 (1H, dd, $J=1,0; 7,9$)
7	127,7	7,4 (1H, td, $J=1,0; 7,9$)
8	132,1	7,5 (1H, td, $J=1,4; 7,9$)
9	125,4	7,7 (1H, dd, $J=1,4; 8,0$)
9a	144,38	–
10	69,0	–
10a	168,5	–
11	–	2,8 (OH)
12	31,4	1,6 (3H, s)
1'	26,1	1,3 (3H, s)
2'	26,5	1,4 (3H, s)

4.2.2.2. Reação com β -lapachona: produto 26 (6-hidroxi-2,2,6-trimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona)



Na reação com a β -lapachona não houve formação de nenhum produto utilizando éter dietílico como solvente. A mesma reação foi repetida (3.4.2) mantendo-se as mesmas quantidades estequiométricas (1:1) e as mesmas condições realizadas anteriormente, sendo que, em vez de éter o solvente da reação foi diclorometano. Obtendo-se então um sólido laranja claro com ponto de fusão de 95-98 °C. Isto indica que o efeito de solvatação do iodeto de metil-magnésio é muito maior em éter etílico do

que em diclorometano, e que este fator de alguma maneira impede a adição na *o*-quinona β -lapachona.

Ocorreu a formação de mais dois sub-produtos, mas em proporção muito pequena (3,5 e 3,0 mg, após separação em placa preparativa), para um desses sub-produtos o espectro de massas indicou a presença do pico $M/Z=359$ ($M+1$) correspondente ao íon molecular, o que indica que pode ter ocorrido adição na carbonila C-5. e adição 1,4. Porém devido a pouca quantidade não foi possível fazer espectros de ^1H e ^{13}C , o que esclareceria melhor que tipos de produtos foram formados.

Atribuições dos espectros do produto 26:

IV: 3365(OH), 2928-2858 (CH_2 e CH_3), 1641 ($\text{C}=\text{O}$), 1568 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1266 ($\text{C}-\text{O}$), 766 (CH de aromático), **pág. 138 – anexo.**

Espectro de massas: 259 (100%) $M+1$, 243 (14%), 225 (15%), 213 (18%), 187 (2,5%), 197 (2,5%), 159 (5%), **pág. 139 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto 26.

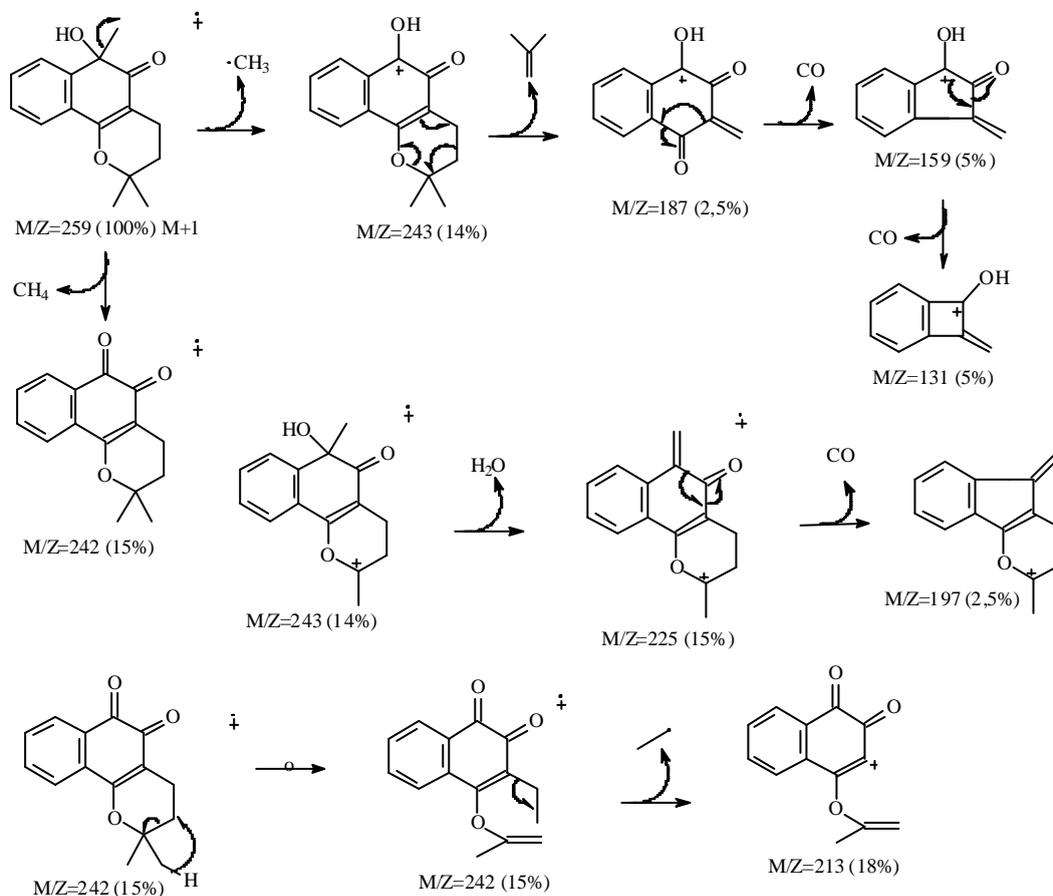


Tabela 15: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **26**, pág. 140 a 144 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)
2	78,1	–
3	31,8	1,8 (2H, m)
4	16,1	2,3 (1H, ddd, $J=6,0; 7,8; 17,5$) 2,5(1H, dt, $J=6,0; 17,5$)
4a	105,4	–
5	202,9	–
6	74,8	–
6a	126,1	–
7	125,0	7,7 (1H, dd, $J=1,2; 7,6$)
8	130,4	7,3 (1H, td, $J=1,5; 7,6$)
9	127,3	7,4 (1H, td, $J=1,4; 7,3$)
10	123,5	7,6 (1H, dd, $J=1,3; 7,5$)
10a	143,9	–
10b	161,8	–
11	–	3,8 (OH)
12	34,7	1,5 (3H, s)
1'	27,3	1,4 (3H, s)
2'	26,1	1,4 (3H, s)

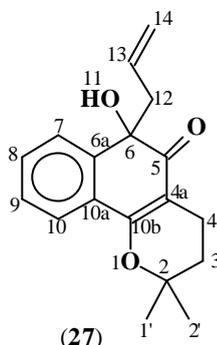
Na reação da β -lapachona catalisada por CuI (**3.4.3.**), foram isolados dois produtos: um dele foi o mesmo obtido anteriormente (produto **26**), na reação com diclorometano, e o outro era totalmente instável, pois durante o processo de caracterização ocorreu a degradação.

4.2.2.3. Tentativas de reação com 2-metoxi-lapachol e com α -xiloidona

Com o 2-metoxi-lapachol (item **3.4.4**) e α -xiloidona (item **3.4.5**), ao contrário do que foi observado com a α -lapachona, ocorreu a formação de uma mistura complexa de subprodutos, e não foi possível fazer a separação dos mesmos.

4.2.3. Reações com brometo de alil-magnésio

4.2.3.1. Reação com a β -lapachona: produto 27 (6-alil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona)



O brometo de alil-magnésio reagiu com a β -lapachona (item 3.5.1), formando um único produto de adição em C-6. A reação foi menos limpa do que com cloreto de benzil-magnésio, mas o rendimento desta foi superior (50%), talvez devido ao fato do impedimento estérico do reagente neste caso ser menor, e a reatividade de carbânion ser maior. O produto formado foi um óleo laranja, que após a purificação foi armazenado ao abrigo da luz em temperatura ambiente. Após algumas semanas foi verificado por CCF que o mesmo não apresentava a mesma pureza (apareceram mais manchas na placa, que não existiam antes). Este fato comprova que este produto apresenta uma certa instabilidade à temperatura ambiente. A partir deste ponto todos os produtos obtidos foram armazenados em congelador.

Atribuições dos espectros do produto 27:

IV: 3412(OH), 2975-2853 (CH₂ e CH₃), 1640 (C=O), 1566 (C=C aromático), 1275 (C-O), 994-922 (CH=CH₂), 886 (CH de aromático), **pág. 145 – anexo.**

No **CG-EM** foram encontrados três picos o que confirma a instabilidade em relação a temperatura, e uma das impurezas formadas corresponde a β -lapachona. O produto **27** apresentou uma pureza de 70% em área relativa (cromatograma de íons totais), e os seguintes fragmentos: 284 (5%) íon molecular, 268 (5%), 266 (15%), 243 (100%), 225 (15%), 210 (45%), 187 (100%) 128 (25%), 159 (75%), **pág. 146 – anexo.** Fragmentações do espectro de massas do produto **27**.

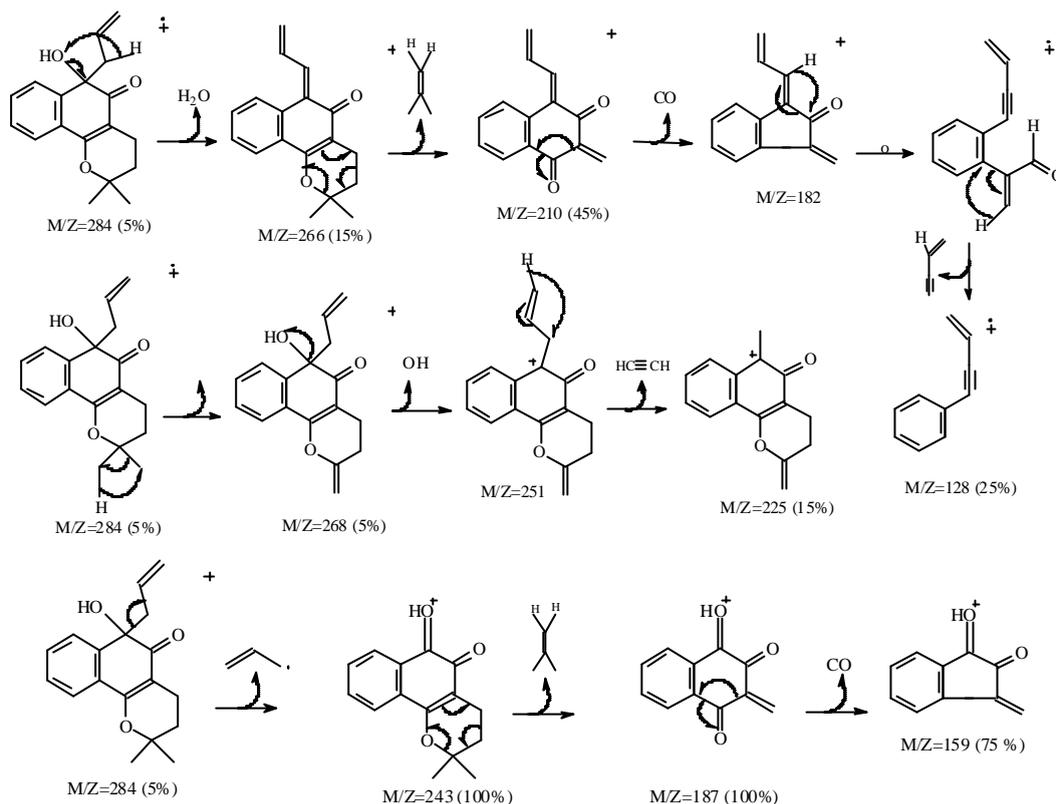
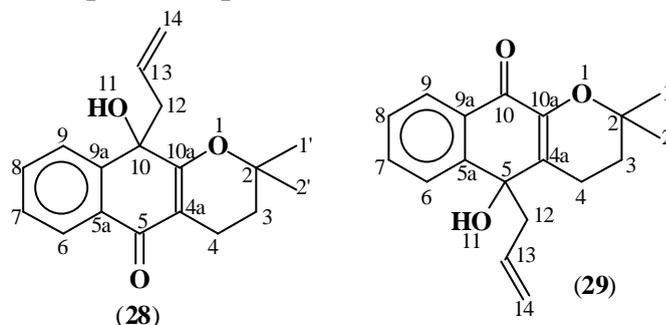


Tabela 16: Deslocamentos químicos de RMN (500 MHz) e ^{13}C (125,76 MHz), do produto **27**, pág. 147 e 148 – anexo.

C/H	$\delta^{13}C$	δ^1H (J em Hz)
2	78,0	–
3	31,7	1,7 (1H, ddd, $J=5,7; 9; 13,2$) 1,8 (1H, dt, $J=7,0; 13,5$)
4	15,8	2,4 (1H, ddd, $J=6,5; 8,5; 17,5$) 2,6 (1H, dt, $J=6,5; 17,5$)
4a	106,3	–
5	200,9	–
6	76,7	–
6a	127,0	–
7	123,1	7,7 (1H, dd, $J=1,0; 8,0$)
8	127,3	7,3 (1H, td, $J=1,0; 7,5$)
9	130,0	7,4 (1H, td, $J=1,5; 7,5$)
10	125,3	7,6 (1H, dd, $J=0,5; 7,5$)
10a	141,9	–
10b	161,9	–
11	–	3,9 (OH)
12	51,4	2,5 (2H, d, $J=7,5$)

13	131,7	5,5 (1H, ddt, $J=7,5$; 10; 17)
14	118,7	4,8 (1H, dd, $J=1,5$; 17); 4,9 (1H, dd, $J=1,5$; 10)
1'	27,4	1,4 (3H, s)
2'	25,7	1,4 (3H, s)

4.2.3.2. Reação com a α -lapachona: produtos 28 e 29



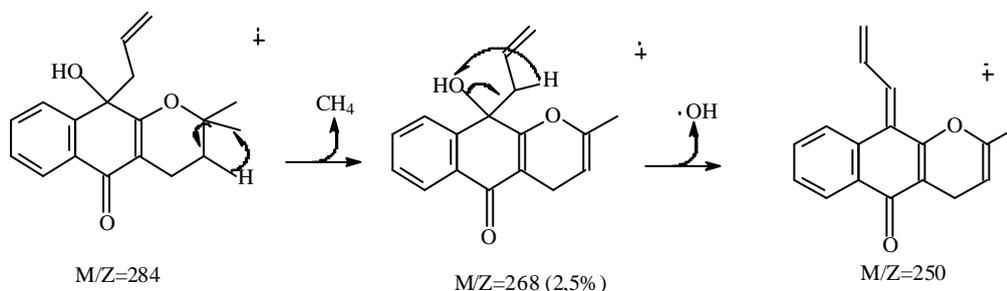
Na reação com α -lapachona (**3.5.2**) foi possível isolar e caracterizar dois produtos de adição 1,2. Ocorreu a formação de outros subprodutos, o que fez com que o rendimento da reação fosse baixo. O produto de adição em C-10 foi formado com leve predominância em relação ao outro, tendo ponto de fusão de 84-88 °C (sólido amarelo)

Atribuições dos espectros do produto 28 (10-allyl-10-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona):

IV: 3407-3074(OH), 2978-2936 (CH₂ e CH₃), 1629 (C=O), 1572 (C=C aromático), 1272 (C-O), 923 (CH=CH₂), **pág. 149 – anexo.**

No **CG-EM** o produto **28** apresentou uma pureza de 97% em área relativa, e os seguintes fragmentos: 284 (5%) íon molecular, 268 (2,5%), 250, 243 (100%), 225 (10%), 187 (100%), 159 (45%), 105 (20%), **pág. 150 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto **28**.



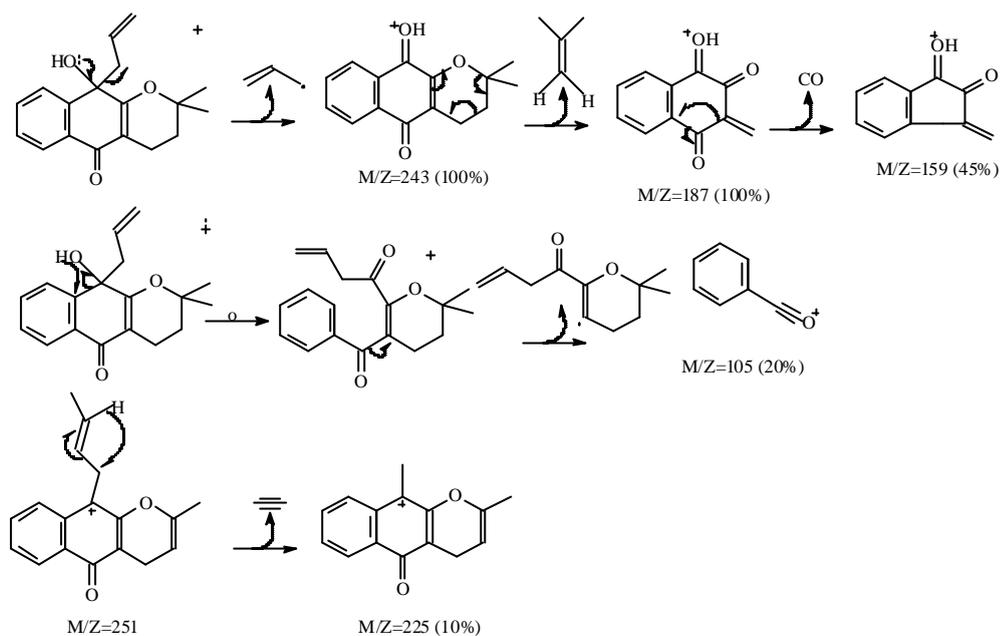
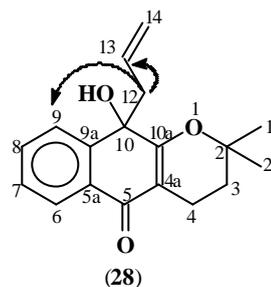


Tabela 17: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **28**, pág. 151 a 154 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)
2	78,0	–
3	31,9	1,7 (2H, m)
4	15,7	2,4 (1H, ddd, $J=6; 7,7; 14$) 2,5 (1H, dt, $J=6,1; 17$)
4a	109,2	–
5	183,4	–
5a	130,0	–
6	125,5	8,0 (1H, dd, $J=1,2; 8,0$)
7	127,8	7,4 (1H, td, $J=1,2; 7,4$)
8	132,1	7,5 (1H, td, $J=1,5; 7,4$)
9	125,5	7,7 (1H, dd, $J=7,4$)
9a	142,5	–
10	71,5	–
10a	166,78	–
11	–	2,9 (OH)
12	48,2	2,7 (2H, t, $J=7,7$)
13	131,2	5,1 (1H, ddt, $J=6,5; 10,8, 17$)
14	119,0	4,8 (1H, m,) 4,7 (1H, dd, $J=1,6$)
1'	26,1	1,3 (3H, s)
2'	27,2	1,4 (3H, s)

Foi feita irradiação na frequência de H-12 de **28** e observou-se NOE em H-9 e H-13, porém não ocorreu nenhuma mudança no sinal de H-4, confirmando que adição ocorreu em C-10. Isto confirma a hipótese de que realmente o deslocamento químico de C-10a (166,7 ppm) corresponde ao carbono olefínico quaternário mais desblindado do espectro de carbono, devido ao fato de estar ligado a um centro assimétrico e a o oxigênio do anel pirânico. Na α -lapachona o deslocamento químico de C-10a, corresponde a 154,6 ppm, sendo mais blindado do que no produto formado.



Atribuições dos espectros do produto 29 (5-alil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,5-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona):

IV: 3601(OH), 2924-2856 (CH₂ e CH₃), 1650 (C=O), 1600-1452 (C=C aromático), 1268 (C-O), 916 (CH=CH₂), 778 (CH aromático), **pág. 155 – anexo.**

Espectro de massas: 268 (100%), 165 (5%), 212 (25%), 184 (5%), 197 (25%), **pág. 156 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto **29**.

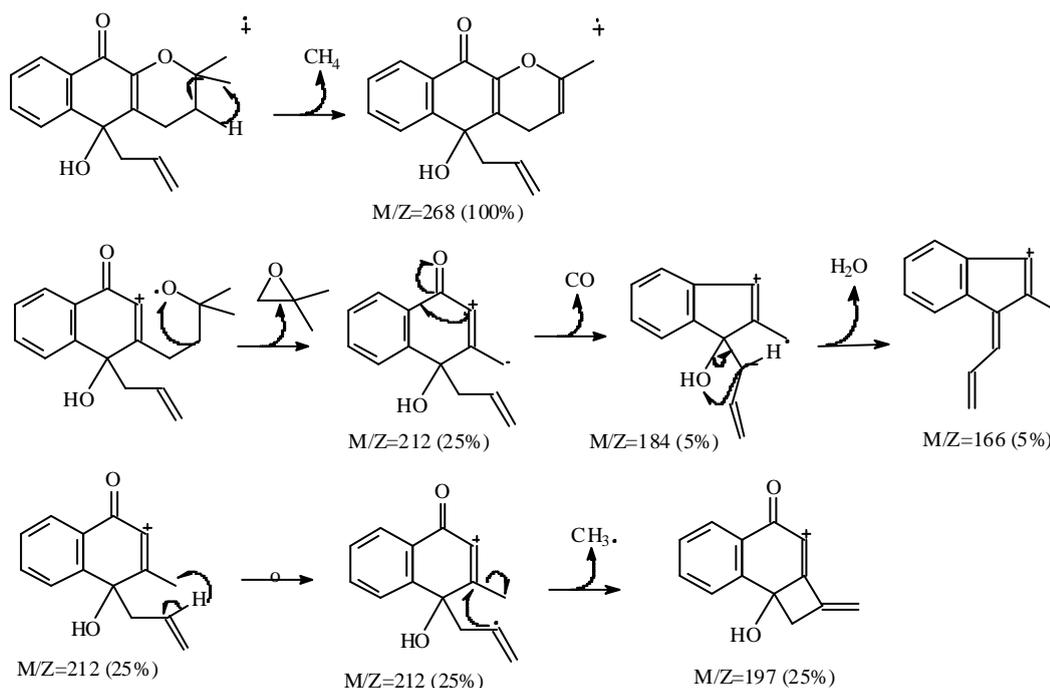
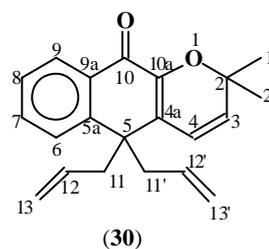


Tabela 18: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **29**, pág. 157 e 158 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY
2	73,7	–	
3	32,3	1,7 (2H, t, $J=6,7$)	
4	19,3	2,3 (2H, t, $J=6,7$)	H4 x H3
4a	146,3	–	
5	47,7	–	
5a	146,6	–	
6	125,7	7,5 (1H, dd, $J=1,6; 6,0$)	
8	132,3	7,5 (1H, m)	H8 x H7
7	125,8	7,3 (1H, m)	H7 x H6
9	126,8	8,2 (1H, dd, $J=1,6; 7,6$)	H5 x H8
9a	128,2	–	
10	179,5	–	
10a	133,3	–	
12	45,0	2,7 (2H, dd, $J=5,5; 13$)	H12 x H13
13	132,8	5,1 (1H, ddt, $J=7,6; 10; 17$)	H13 x H14
14	117,7	4,9 (1H, m) 4,7(1H, dd, $J=1,3; 10,2$)	
1'	26,6	1,3 (3H, s)	
2'	26,6	1,3 (3H, s)	

4.2.3.3. Reação com a α -xiloidona: produto 30 (5,5-dialil-2,2-dimetil-2H-benzo[g]cromen-10(5H)-ona)



A reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio (**3.5.3**), apresentou um resultado inesperado, pois ocorreu a di-alilação; houve também formação de outros subprodutos, mas estes, não foram caracterizados, pois apresentavam-se em proporção muito menor. O produto majoritário foi isolado com 18% de rendimento (óleo laranja).

Atribuições dos espectros do produto 30:

IV: 2980-2930 (CH₂ e CH₃), 1707 (C=O), 1602 (C=C aromático), 1275 (C-O), 761 (CH de aromático), **pág. 159 – anexo.**

Espectro de massas :306 (20%), 291 (5%), 265 (100%), 249 (20%) 223 (50%), 195 (50%), 229 (50%), **pág. 160 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto (30).

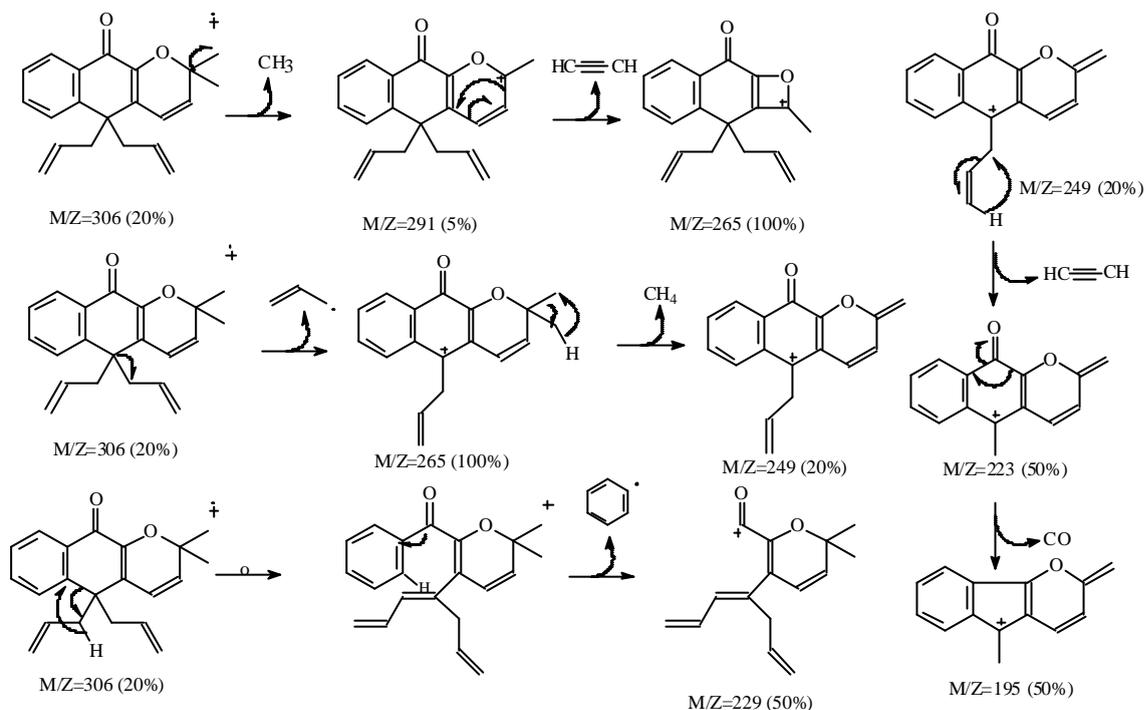


Tabela 19: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (500 MHz) e ¹³C (125,76 MHz), do produto 30, **pág. 161 a 166 – anexo.**

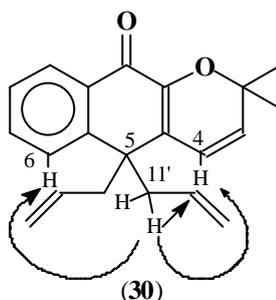
C/H	d ¹³ C	d ¹ H (J em Hz)	² J _{CH} ----- ¹ H x ¹³ C-COSY----	³ J _{CH} - -
2	75,9	–	H3, H1', H2'	H4
3	134,5	5,8 (1H, d, J=10,0)		
4	118,9	6,2 (1H, d, J=10,0)		
4a	128,3	–		H3, H11
5	45,8	–	H11	H6
5a	144,9	–		H9, H7, H11
6	125,7	7,54 (1H, d, J=7,5)		H8
7	132,3	7,58 (1H, t, J=7,5)	H8	H9
8	126,6	7,3 (1H, t, J=7,5)	H7	H6
9	126,8	8,2 (1H, d, J=8,0)		
9a	133,4	–		H6, H8

10	179,3	–		
10a	144,9	–		H4
11, 11'	45,0	2,6 (2H, dd, $J=7,5; 14,0$) 2,8 (2H, dd, $J=6,5; 14,0$)	H12	
12, 12'	132,2	5,1 (2H, ddt, $J=6,5; 10,0; 16,5$)	H11	H13
13, 13'	118,2	4,7 (4H, m)	H12	H11
1'	27,0	1,4 (3H, s)		H2'
2'	27,0	1,4 (3H, s)		H1'

Para determinar com precisão em qual carbonila ocorreu a adição foi necessário fazer o NOE, irradiando nas frequências de H-11, H-4, e H-3.

Irradiação em 11: observa-se NOE em H-4, H-12 e H-6

Com isso obteve-se a confirmação de que a adição ocorreu em C-5, o que não havia ocorrido anteriormente com as outras *para*-quinonas neste trabalho.



Para que a di-alição tenha ocorrido no mesmo carbono, acredita-se que talvez durante a etapa de acificação do meio com NH_4Cl , possa ter ocorrido deslocamento de H_2O , formando um carbocátion terciário estabilizado pela ressonância do anel aromático, logo após rearranjo de um grupo alila, como mostrado a seguir.

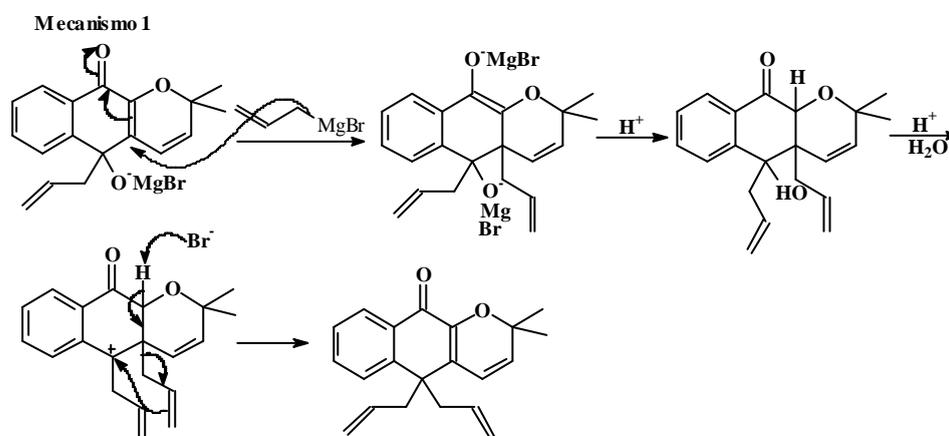


Figura 64: Primeiro mecanismo proposto para a reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio.

Pode ter ocorrido também abertura do anel pirânico, gerando uma carbonila adicional, que pode ter sido atacada pelo organometálico. E em seguida o rearranjo do grupo alila:

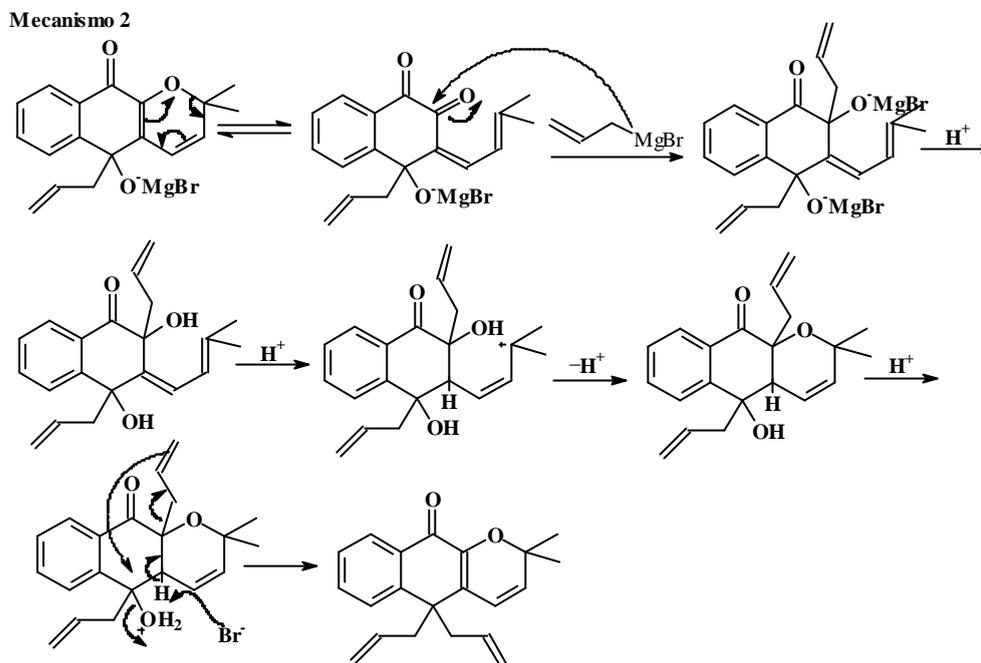


Figura 65: Segundo mecanismo proposto para a reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio.

Uma outra possibilidade de mecanismo, consiste na adição do grupo alila às duas carbonilas (C-5 e C-10), seguido de perda de água e rearranjo. Talvez este seja o mecanismo mais provável.

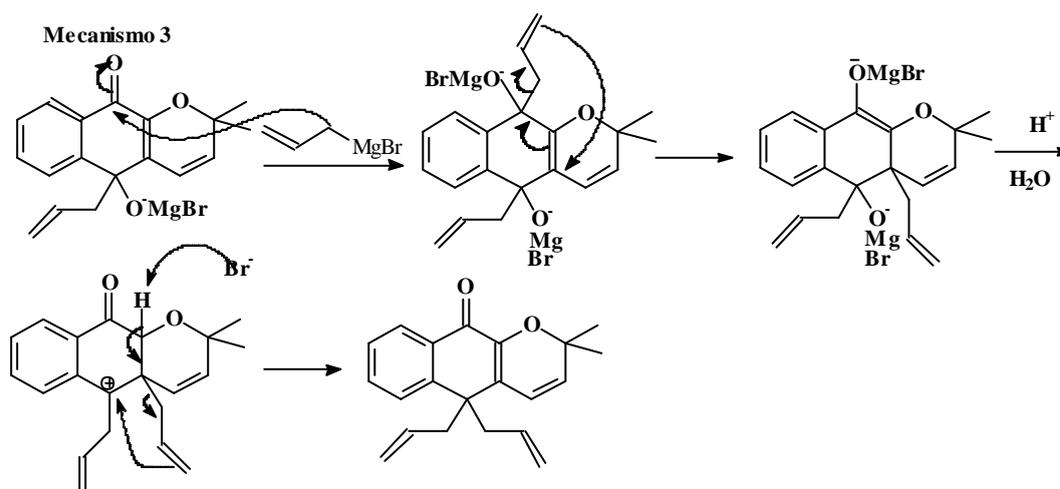


Figura 66: Terceiro mecanismo proposto para a reação da α -xiloidona com brometo de alil-magnésio.

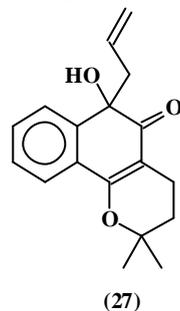
4.2.3.4. Reação com 2-metoxi-lapachol

A reação do 2-metoxi-lapachol com brometo de alil-magnésio (3.5.4), não apresentou um bom resultado, ocorreu a formação de uma mistura complexa de subprodutos, e não foi possível fazer a separação dos mesmos.

4.2.4. Reações em meio aquoso, com estanho e com índio

4.2.4.1. Reações com brometo de alila

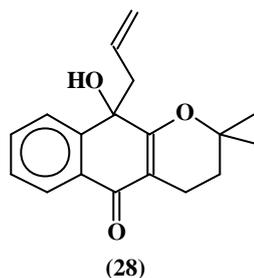
4.2.4.1.1. Reações com β -lapachona: produto 27 (6-alil-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[h]cromen-5-ona)



Espectros, **pág. 171 a 174 – anexo.**

Com a β -lapachona, foi confirmado através de espectros de ^1H , ^{13}C e espectroscopia de massa, que formou-se o mesmo produto que na reação com brometo de alil-magnésio (3.5.1.), utilizando tanto estanho (3.6.1.) quanto índio (3.7.1.). Na reação com estanho toda a β -lapachona foi consumida, porém o rendimento foi de 54%, em três horas de reação, o que indica que houve destruição de boa parte do material de partida. Com índio a reação foi surpreendentemente rápida durando apenas 10 minutos no total, toda β -lapachona foi consumida (a coloração da reação passou de laranja para incolor), obteve-se um excelente rendimento de 87% (óleo laranja).

4.2.4.1.2. Reação com α -lapachona: produto 28 (10-alil-10-hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona)



Espectros, **pág. 167 a 170 – anexo.**

Na reação da α -lapachona com estanho (**3.6.2.**) sobrou reagente de partida, mesmo após 24 horas de reação, o que comprometeu o rendimento que foi de 50% (óleo amarelo). Verificou-se que o tipo de composto carbonilado influencia na formação do reagente organometálico, pois nesta reação o estanho demorou muito tempo para se dissolver totalmente. Esta reação só ocorreu com catálise ácida, a mesma foi repetida com solução saturada de NH_4Cl em vez de água, e muito pouco produto foi formado. Ao contrário do ocorrido na reação com brometo de alil-magnésio (**3.5.2.**), foi obtido somente produto de adição em C-10.

O mesmo produto foi obtido na reação com índio (**3.7.2.**), e mais uma vez, o organoíndio apresentou bons resultados, a duração da reação não passou de quarenta minutos, e toda a α -lapachona foi consumida, obtendo-se o produto **28** com 75% de rendimento.

Um fator para a predominância de adição em C-10 em *p*-naftoquinonas (como α -lapachona) pode ser a existência de quelação do reagente organometálico com o oxigênio do anel pirânico e a carbonila adjacente. Segundo dados da literatura isso foi comprovado com outros tipos de compostos. (PAQUETTE & MITZEL, 1996).

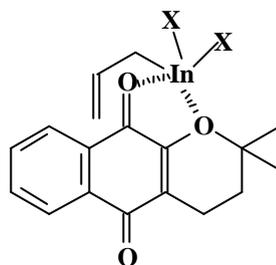
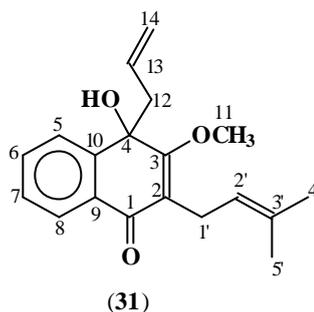


Figura 67: Quelação do organo-índio com α -lapachona.

4.2.4.1.3. Reação com 2-metoxi-lapachol: produto 31 (4-alil-4-hidroxi-3-metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalen-(4H)-ona



Com 2-metoxi-lapachol e estanho (3.6.3.) o rendimento da reação foi de apenas 14%. A reação durou somente seis horas, pois quando foi deixada sob agitação por 24 horas, verificou-se que o produto que estava sendo formado, acabou se degradando. Isto indica que o organometálico formado não foi reativo o bastante para reagir com a quinona de maneira satisfatória. A reação com índio (3.7.3.), durou o mesmo tempo que a anterior, mas neste caso o rendimento foi de 80%. Nos dois casos o produto obtido foi o mesmo com ponto de fusão de 84-87 °C (sólido amarelo).

Atribuições dos espectros do produto 31:

IV: 3419 (OH), 2949-2851 (CH₂ e CH₃), 1625 (C=O), 1594 (C=C aromático), 1222 (C-O), 956-921 (CH=CH₂), 838-775 (CH aromático), **pág. 176 – anexo.**

Espectro de massas: 298 (100%), 266 (15%), 256 (5%), 238 (10%), 225 (55%), 199 (20%), 197 (35%), 181 (20%), 153 (20%), **pág. 177 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto 31:

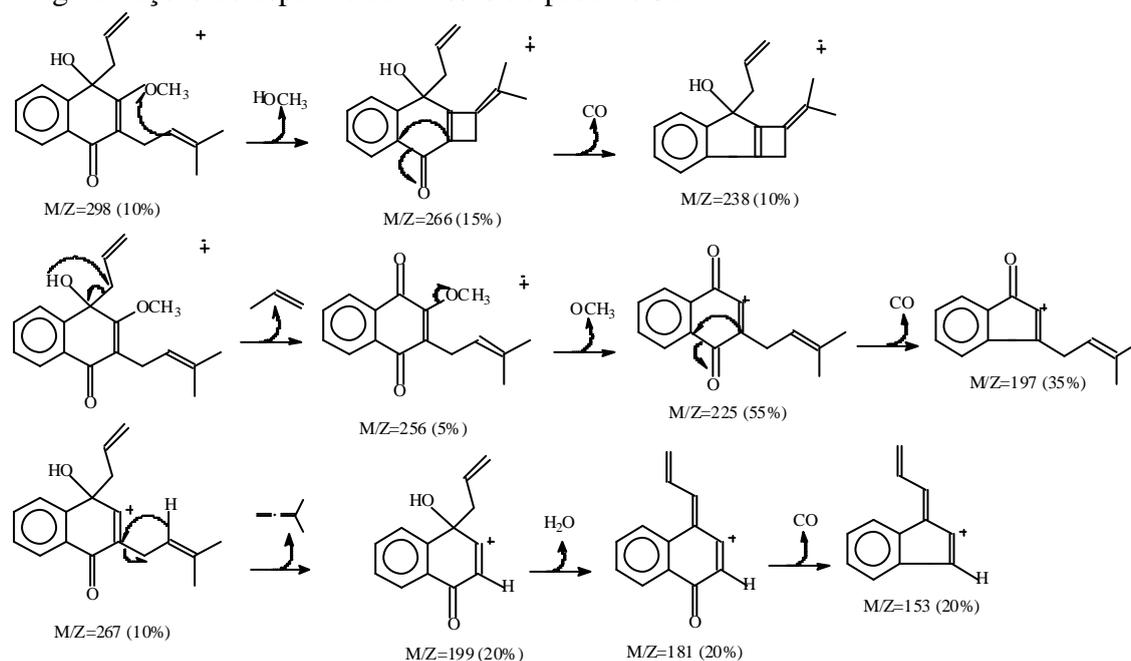
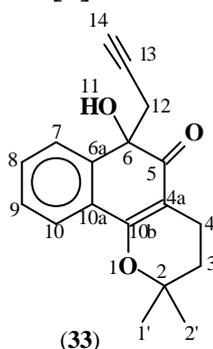


Tabela 20: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **31**, pág. 178 a 183 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY	
				$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
1	185,9	–			H-1'
2	123,6	–		H-1'	
3	170,5	–			H-1', H-11
4	74,1	–		H-12	
5	126,1	7,7 (1H, dd, $J=1,0$; 7,8)		H-7	
6	130,1	7,5 (1H, td, $J=1,7$; 7,5)	H7 x H8	H-8	
7	128,0	7,4 (1H, td, $J=1,3$; 7,5)	H7 x H6		H-8
8	125,4	8,0 (1H, dd, $J=1,2$; 7,6))	H5 x H6	H-6	
9	131,2	–			
10	143,2	–			H-12, H-6, H-5
11	62,1	4,0 (3H, s)			
12	48,0	2,7 (2H, dd, $J=7,1$; 19)	H12 x H13		H-14
13	132,6	5,0 (1H, m)			
14	119,6	4,7 (1H, m), 4,8 (1H, m)	H14 x H13		H-12
1'	23,0	3,2 (2H, d, $J=6,5$)	H1' x H5' H1' x H1'		
2'	122,1	5,1 (1H, ddq, $J=1,3$; 3,7; 6,5)	H2' x H4'		H-5', H-4'
3'	132,2	–			H-5', H-4'
4'	25,7	1,6 (3H, d, $J=1,3$)			H-5'
5'	18,0	1,7 (3H, d, $J=0,7$)			H-4'
–	–	2,8 (OH)			

4.2.4.2. Reações com brometo de propargila

4.2.4.2.1. Reação com b-lapachona: produto **33** (6-hidroxi-2,2-dimetil-6-propenil-2,3,4,6-tetraidro-5H-benzo[*h*]cromen-5-ona)



Nestas reações verificou-se que a formação do reagente orgametálico é bem mais difícil do que com brometo de alila. Com alil-estanho (3.6.4.), o rendimento da reação foi baixo (apenas 14%), porém toda β -lapachona foi consumida (o que indica que houve destruição da grade parte da quinona). Com propargil-índio (3.7.4.) o rendimento foi de 55%, e restou um pouco de β -lapachona ao término da reação (p.f.=110-112 °C, sólido amarelo).

Atribuições dos espectros do produto 33:

IV: 3409 (OH), 3293 (\equiv CH), 2931-2852 (CH_2 e CH_3), 1642 (C=O), 1569 (C=C aromático), 1277 (C-O), 775 (CH aromático), **pág. 193 – anexo.**

Espectro de massas: 282 (50%), 265 (25%), 244 (100%), 254 (25%), 214 (25%), 187 (20%), 159 (45%), 226 (50%), 209 (20%), **pág. 194 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto 33.

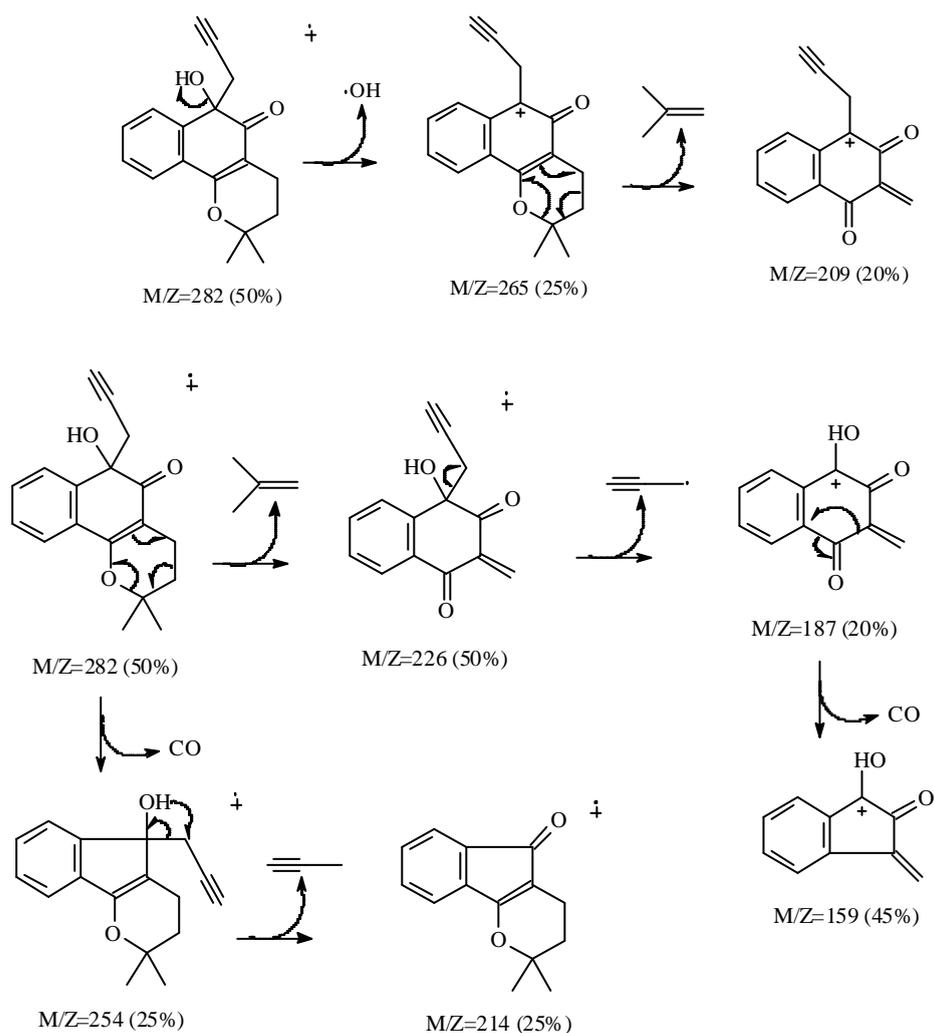
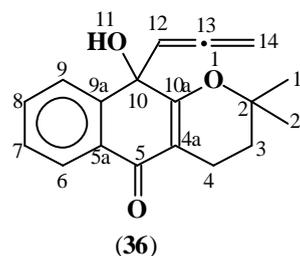


Tabela 21: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **33**, pág. 195 a 199 – anexo.

C/H	d ^{13}C	d ^1H (J em Hz)
2	78,5	–
3	31,9	1,8 (2H, m)
4	16,0	2,4 (1H, ddd, $J=6,5; 8,8; 15,0$) 2,6 (1H, m)
4a	106,4	–
5	199,4	–
6	78,4	–
6a	127,3	–
7	123,4	7,7 (1H, dd, $J=1,6; 7,5$)
8	127,9	7,4 (1H, td, $J=1,6; 7,6$)
9	130,3	7,3 (1H, td, $J=1,3; 7,6$)
10	125,5	7,6 (1H, dd, $J=1,3; 7,8$)
10a	140,9	–
10b	162,7	–
11	–	4,1 (OH, s)
12	37,2	2,6 (2H, d, $J=2,6$)
13	75,6	–
14	72,6	1,9 (1H, t, $J=2,6$)
1'	27,8	1,41 (3H, s)
2'	25,7	1,47 (3H, s)

4.2.4.2.2. Reação com α -lapachona: produtos **34** e **36**



Na reação da α -lapachona com propargil-índio (**3.7.5.**), ocorreu a formação de dois produtos, sendo que o alênico (**36**) foi majoritário tendo um rendimento de 28% (óleo amarelo claro). Foi obtido 15% do acetilênico (sólido amarelo claro, com ponto de fusão de 90-93 °C (**34**)). Mesmo após 24 horas de reação foi observado a permanência de α -lapachona no meio reacional mesmo utilizando índio em excesso. Com propargil-estanho (**3.6.5.**), não houve formação de produto.

Atribuições dos espectros do produto 36 (10-hidroxi-2,2-dimetil-10-propadienil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona):

IV: 3385 (OH), 2972-2853 (CH₂ e CH₃), 1642 (C=O), 1570 (C=C aromático), 1214 (C-O), 1960 (C=C=C), 772 (CH aromático), **pág. 183 – anexo.**

Espectro de massas: 283 (100%) M+1, 266 (30%), 226 (2,5%), 209 (7%), 244 (15%), 228 (5%), **pág. 184 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto **36**.

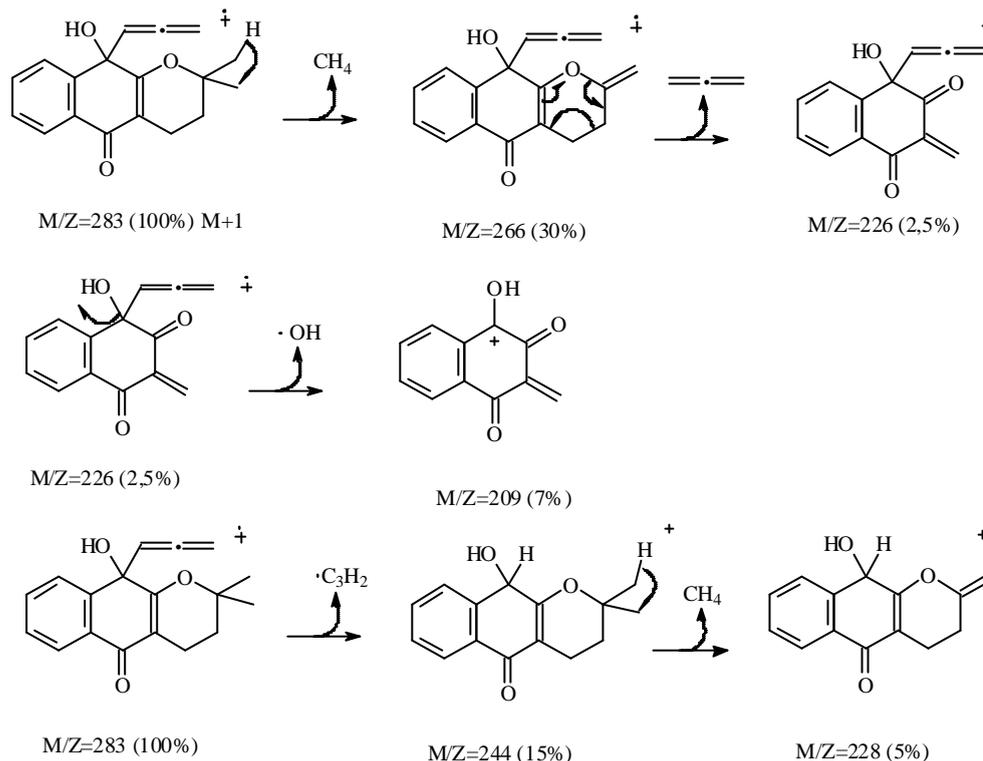
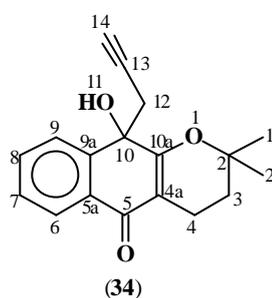


Tabela 22: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz), do produto **36**, **pág. 185 a 187 – anexo.**

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)	¹ H x ¹ H COSY
2	78,3	–	
3	31,9	1,8 (2H, m)	
4	16,0	2,4 (1H, m) 2,6 (1H, m)	H4 x H3
4a	109,1	–	
5	183,9	–	
5a	129,3	–	
6	126,5	8,1 (1H, dd, J=1,0; 7,8)	H6 x H7
7	128,2	7,4 (1H, tt, 1,3; 7,5)	H7 x H8
8	132,2	7,5 (1H, tt, 1,4; 7,4)	H8 x H9

9	125,9	7,7 (1H, dd, $J=0,8; 7,8$)
9a	142,2	–
10	69,8	–
10a	166,7	–
11		3,3 (OH, s)
12	98,5	5,4 (1H, td, $J=1,2; 6,6$)
13	206,4	–
14	80,2	4,9 (2H, dd, $J=0,8; 6,8$)
1'	26,1	1,3 (3H, s)
2'	27,1	1,4 (3H, s)



Atribuições dos espectros do produto 34 (10-hidroxi-2,2-dimetil-10-propenil-2,3,4,10-tetraidro-5H-benzo[g]cromen-5-ona):

IV: 3382 (OH), 3294 ($\equiv\text{C}$), 2974-2854 (CH_2 e CH_3), 1630 ($\text{C}=\text{O}$), 1571 ($\text{C}=\text{C}$ aromático), 1217 ($\text{C}-\text{O}$), 770 (CH aromático), **pág. 188 – anexo.**

Espectro de massas: 283 (100%) $\text{M}+1$, 266 (10%), 226 (2,5%), 228 (5%), **pág. 189 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto 34.

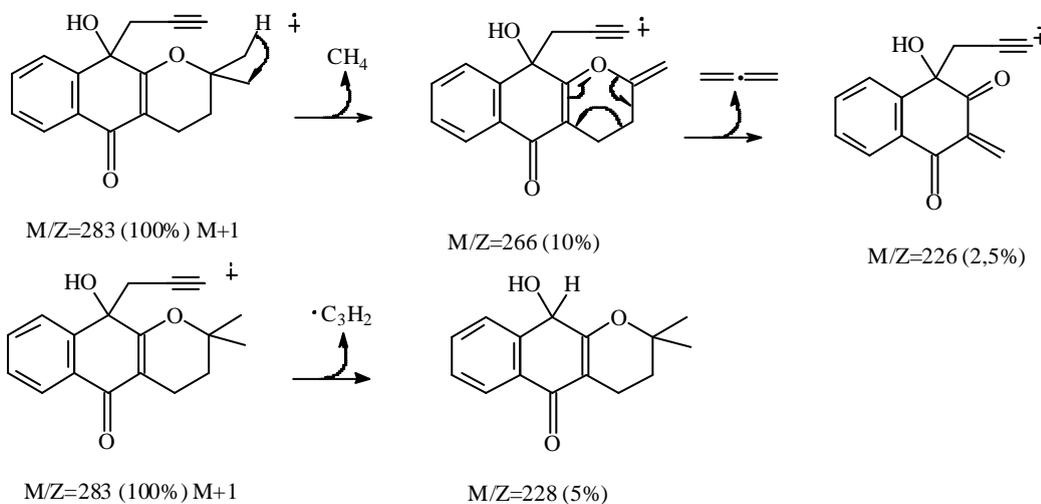
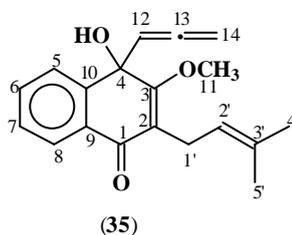


Tabela 23: Deslocamentos químicos de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50,3 MHz), do produto **34**, pág. 190 a 192 – anexo.

C/H	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (J em Hz)
2	76,2	–
3	33,6	1,8 (2H, m)
4	15,0	2,5 (1H, t, $J=6,6$) 2,4 (1H, t, $J=6,6$)
4a	109,8	–
5	183,2	–
5a	129,6	–
6	124,3	8,1 (1H, d, $J=7,9$)
7	127,4	7,4 (1H, t, $J=7,4$)
8	131,4	7,6 (1H, t, $J=7,5$)
9	124,7	7,7 (1H, d, $J=7,5$)
9a	140,8	–
10	75,6	–
10a	164,3	–
11		3,1 (OH, s)
12	31,0	2,9 (1H, dd, $J=2,6; 15,7$) 2,8(1H, dd, $J=2,6; 16$)
13	70,2	
14	71,1	1,8 (2H,t, $J=2,7$)
1'	25,5	1,4 (3H, s)
2'	25,8	1,4 (3H, s)

4.2.4.2.3. Reação com 2-metoxi-lapachol: produto **35** (4-hidroxi-4-propadienil-3-metoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalen-(4H)-ona



A reação com propargil-índio e 2-metoxi-lapachol (**3.7.6.**) foi a que apresentou o menor rendimento: somente 7% para o produto alênico (**35**) um sólido amarelo com posto de fusão de 73-76 °C, restando assim muito 2-metoxi-lapachol sem reagir. Com propargil-estanho não houve formação de produto.

Atribuições dos espectros do produto 35:

IV: 3346 (OH), 3294, 2923-2853 (CH₂ e CH₃), 1949 (C=C=C), 1616 (C=O), 1565 (C=C aromático), 1244 (C-O), 917 (CH=CR₂), 770 (CH aromático), **pág. 200 – anexo.**

Espectro de massas: 297 (M+1), 241 (50%), 226 (25%), 213 (50%), 256 (55%), 200 (10%), **pág. 201 – anexo.**

Fragmentações do espectro de massas do produto (35).

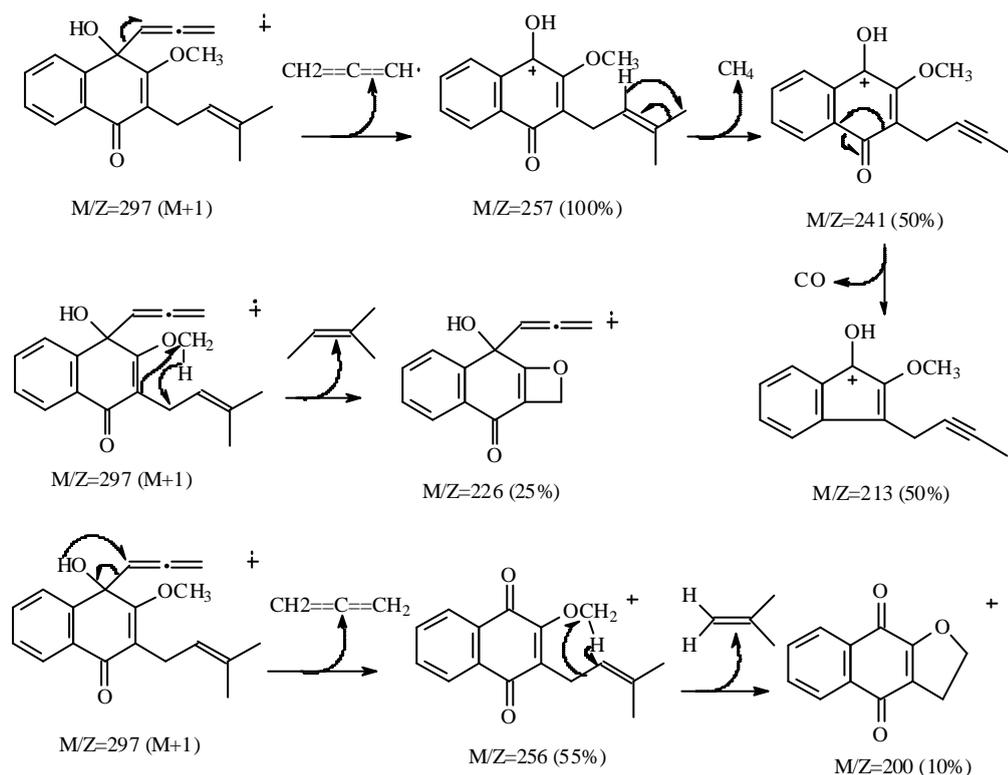


Tabela 24: Deslocamentos químicos de RMN ¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz), do produto 35, **pág. 202 a 203 – anexo.**

C/H	d ¹³ C	d ¹ H (J em Hz)
1	185,5	–
2	122,5	–
3	169,4	–
4	71,4	–
5	132,8	7,6 (1H, dd, <i>J</i> =1,1; 7,7)
6	128,4	7,5 (1H, td, <i>J</i> =1,2; 7,2)
7	126,4	7,4 (1H, td, <i>J</i> =1,3; 7,9)
8	126,4	8,0 (1H, dd, <i>J</i> =1,0; 7,6)

9	129,6	–
10	143,2	–
11	62,1	4,0 (3H, s)
12	98,3	5,3 (1H, dd, $J=3,4; 6,4$)
13	206,2	–
14	81,2	5,0 (2H,m)
1'	23,2	3,1 (2H, d, $J=7,7$)
2'	122,0	5,3 (1H, t, $J=6,5$)
3'	132,5	–
4'	25,8	1,6 (3H, s)
5'	18,1	1,7 (3H, s)

5. CONCLUSÃO

A *carbonila conjugada ao oxigênio* será chamada de carbonila em C-6 da β -lapachona, àquelas em C-5 da α -lapachona e da α -xiloidona e à carbonila em C-4 do 2-metoxi-lapachol; em todos os casos, a outra carbonila será chamada de *conjugada à fenila*.

Em quase todas as reações verificou-se regioseletividade: na β -lapachona a adição ocorre exclusivamente na carbonila conjugada à fenila (C-6), com todos os organometálicos utilizados.

Com reagentes de Grignard e β -lapachona as reações são em sua maioria limpas, porém o mesmo não foi observado com as outras quinonas.

A α -lapachona também apresenta seletividade análoga (adição em C-10), exceto quando usa-se brometo de alil-magnésio, que gera tanto produto de adição a uma quanto à outra das carbonilas (C-5 e C-10). O 2-metoxi-lapachol e α -xiloidona não reagem bem com reagentes de Grignard, pois ocorre sempre a formação de uma mistura complexa de produtos, o que indica que deve ter ocorrido adição em vários locais (adição 1,2 e 1,4), e possivelmente, até adições no anel aromático.

Utilizando-se brometo de alil-magnésio e α -xiloidona, obteve-se um resultado inesperado, a di-alilação na carbonila conjugado ao oxigênio (C-5), provavelmente devido a rearranjo, porém muitos subprodutos foram formados.

Com os organometálicos gerados *in situ* e 2-metoxi-lapachol, a regioseletividade ficou também com a carbonila conjugada à fenila (adição em C-1).

Verificou-se que sempre sobra quinona nas reações feitas com reagentes de Grignard (mesmo utilizando reagente em excesso), talvez devido à competição com transferência de elétrons do organometálico para quinona, que pode formar um par de íons radicais, razoavelmente estável.

Propargil-estanho e propargil-índio mostraram-se muito menos reativos que alil-estanho e alil-índio, pois em alguns casos não houve formação de produto com propargil-estanho (α -lapachona e 2-metoxi-lapachol), e nos outros os rendimentos foram, consideravelmente baixos, mesmo utilizando índio. Isso talvez se deva à estabilidade intrinsecamente maior (menor reatividade) do organometálico propargílico, comparado ao alílico. Comparando-se os metais índio e estanho, verificou-se que os melhores resultados estão relacionados ao índio, provavelmente devido ao seu potencial

de ionização ser menor do que o do estanho. Todos os produtos obtidos até o momento são inéditos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREWS, P. C., PEATT, A. C. & RASTON, C. L. Efficient solvent-free in situ tin-mediated homoallylation reactions. *Tetrahedron Lett.*, 43:7541-7543, **2002**.
- AUGÉ, J., LUBIN-GERMAIN, N., MARQUE, S. & SEGHROUCHNI L. Indium-catalyzed Barbier allylation reaction. *J. Organomet. Chem.*, 679:79-83, **2003**.
- AUGÉ, J., LUBIN-GERMAIN, N. & THIAW-WOAYE, A. Indium-catalyzed allylation carbonyl compounds with the Mn/TMSCl system. *Tetrahedron Lett.*, 40:9245-9247, **1999**.
- BIEBER, L. W., SILVA, M. F., DA COSTA, R. C. & SILVA, L. O. S. Zinc Barbier Reaction of propargyl halides in water. *Tetrahedron Lett.*, 39:3655-3658, **1998**.
- BLOMBERG, C., GROOTVELD, H. H., GERNER, T. H. & BICKELHAUPT, F. Radical formation during reactions of Grignard reagentes with quinones. *J. Organomet. Chem.*, 24:549-553, **1970**.
- BUTSUGAN, Y., ARAKI, S. & KATSUMURA, N. Allylation of quinones by allylic indium reagents. *J. Organomet. Chem.*, 415:7-24, **1991**.
- BUTSUGAN, Y., ARAKI, S. & ITO, H. Indium in organic synthesis: Indium-mediated allylation of carbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, 53:1831-1833, **1988**.
- CAREY, F. A. & SUNDBERG, R. J. Organometallic compounds of group I and II metals. *Advanced Organic Chemistry – Reactions and Synthesis*. 3^a Ed., Part B, New York and London: cap. 7, p.365-367, **1993**.
- CHAN, T. H. & YANG, Y., Organometallic reactions in aqueous media. Allylation of aldehydes with diallylmercury or allylmercury bromide. *Tetrahedron Lett.*, 40:3863-3866, **1999**.
- CHAN, T. H., YANG, Y. & LI, C. J. Organometallic reactions in aqueous media. The nature of the organotin intermediate in the tin-mediated allylation of carbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, 64:4452-4454, **1999**.
- COLONGE, J.; Grignard, R. Composés organomagnésiens. *Précis de Chimie Organique*. 4^a Ed., Paris: Masson et Cie., p.262-264, **1958**.

CHEN, Y., WANG, T., HELMEY, R., ZHOU, G. X. & BRUTTO, R. L. Concentration determination of methyl magnesium chloride and other Grignard reagents by potentiometric titration with in-line characterization of reaction species by FTIR Spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 29:393-404, **2002**.

COSTA, P. R. R., *et al.* Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of new (\pm) 1,4-Naphthoquinones structurally related to lapachol. *Bioorg. Med. Chem.*, 10:2731-2738, **2002**.

DE OLIVEIRA, M. M., FAVARO, O. C. N., ROSSINI, M. A. A., KAMAKURA, C. R., PINTO, A. V. & PINTO, M. C. F. R. Seleção por meio de células KB de substâncias e extratos potencialmente ativos em quimioterapia do câncer. *An. Acad. Brasil. Cienc.*, 62(3):217-224, **1990**.

FERREIRA, V. F., SILVA, M. N. & SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quim. Nova*, 26(3):407-416, **2003**.

FERREIRA, V. F. Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base. *Quim. Nova na escola*, 4:35-36, **1996**.

FIESER L. F. *et al.* Naphthoquinone antimalarials. I. General survey. *J. Am. Chem. Soc.*, 70:3151-3155, **1948**.

FIESER, L. F. The alkylation of hydroxynaphthoquinone. III. A synthesis of lapachol. *J. Am. Chem. Soc.*, 49:857-864, **1927**.

GILMAN, H., ZOELLNER, E. A. & DICKEY, J. B. The yields of some Grignard reagents. Alternating properties of normal alkyl bromides. *J. Am. Chem. Soc.*, 51:1576-1583, **1929**.

GRIGNARD, V., Discurso de aceitação do Prêmio Nobel, 1912. Disponível em: <www.nobel.se/chemistry/laureates/1912/grignard-lecture.pdf>. Acesso em: jul. 2004.

GUERRA, M. O., FELÍCIO, A. C., CHANG, C. V., BRANDÃO, M. A. & PETERS, V. M. Fetal growth in rats treated with lapachol. *Contraception*, 66:289-293, **2002**.

GUERRA, M. O., MAZONI, A. S. B., BRANDÃO, M. A. F. & PETERS, V. M. Toxicology of lapachol in rats: embryoletality. *Rev. Brasil. Biol.*, 61(1):171-174, **2001**.

GUIRAUD, P., STEIMAN, R., CAMPOS-TAKAKI, G. M., SEIGLE-MURANDI, F. & BUOCHBERG, M. S. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and β -lapachone. *Planta Med.*, 60:373-374, **1994**.

- HOOKER, S. C. The constitution of lapachol and its derivatives. Part IV. Oxidation with potassium permanganate. *J. Am. Chem. Soc.*, 58:1168-1173, **1936**.
- LEE, A. S. Y., CHU, S. F., CHANG, Y. T. & WANG, S. H. Synthesis of homopropargyl alcohols via sonochemical Barbier-type reaction. *Tetrahedron Lett.*, 45:1551-1553, **2004**.
- LI, C. J. & CHAN, T. H. Organic syntheses using indium-mediated and catalyzed reactions in aqueous media. *Tetrahedron*, 55:11149-11176, **1999**.
- LI, C. J. Aqueous Barbier-Grignard type reaction: scope, mechanism, and synthetic applications. *Tetrahedron.*, 52(16):5643-5688, **1996**.
- LI, C. J., WANG, C. & PARDEE, A. B. Induction of apoptosis by β -lapachone in human cancer cells. *Cancer Res.*, 55:3712-3715, **1995**.
- LI, C. J., ZHANG, L. J., DEZUBE, B. J., CRUMPACKER, C. S. & PARDEE, A. B., Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:1839-1842, **1993**.
- LINDLEY, J. & MASON, T. J. Sonochemistry. Part 2-Synthetic applications. *Chem. Soc. Rev.*, 16:275-311, **1987**.
- LIOTTA, D., SAINDANE, M. & BARNUM, C. Selective reactions of carbanions with *p*-quinones. The aggregate model. *J. Org. Chem.*, 46:3370-3372, **1981**.
- LOH, T. P., LIN, M. J. & TAN, K. L. Indium-mediated propargylation of aldehydes: regioselectivity and enantioselectivity studies. *Tetrahedron Lett.*, 44:507-509, **2003**.
- LUCHE, J. L. & EINHORN C. Selective allylation of carbonyl compounds in media aqueous. *J. Organomet. Chem.*, 322:177-183, **1987**.
- MÄEORG, U. & JÕGI, A. Zn mediated regioselective Barbier reaction of propargylic bromides in THF/aq. NH_4Cl solution. *Molecules*, 6:964-965, **2001**.
- MULLER, K., SELLMER, A., WIEGREBE, W. Potential antipsoriatic agents: lapacho compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *J. Nat. Prod.*, 62:1134-1136, **1999**.
- NAIR, V., JAYAN, C. N. & ROS, S. Novel reactions of indium reagents with 1,2-diones: a facile synthesis of α -hydroxy ketones. *Tetrahedron*, 57:9453-9459, **2001**.

OLIVEIRA, A. B., RASLAN, D. S., MIRAGLIA, M. C. M., MESQUITA, A. A. L., ZANI, C. L., FERREIRA, D. T. & MAIA, J. G. S. Estrutura química e atividade biológica de naftoquinonas. *Quim. Nova*, 13(4):302-307, **1990**.

BRAZ-FILHO, R., OLIVEIRA M. F., LEMOS, T. L. G., MATTOS, M. C., SEGUNDO, T. A. & SANTIAGO, G. M. P. New enamine derivatives of lapachol and biological activity. *An. Acad. Brasil. Cienc.*, 74 (2):211-221, **2002**.

OTHMER, K., Grignard reaction. *Enciclopedia of Chemical Technology*, 3^a Ed., New York: John Wiley & Sons, **1980**, V. 12, p. 30-32.

OTTEN, S. & ROSAZZA, J. P. Microbial transformations of natural antitumor agents: conversion of lapachol to dehydro- α -lapachone by *curvularia lunata*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 38(2):311-313, **1979**.

PAQUETTE, L. A. & MITZEL, T. M. Addition of allylindium reagents to aldehydes substituted at C α or C β with heteroatomic functional Groups. Analysis of the modulation in diastereoselectivity attainable in aqueous, organic, and mixed solvent systems. *J. Am. Chem. Soc.*, 118:1931-1937, **1996**.

PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F. & PERRIN, D. R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a ed., Oxford: Pergamon Press, **1980**.

PINTO, A.V., DE MOURA, K. C. G., EMERY, F.S., PINTO, C. N., PINTO, M. C. F. R., DANTAS, A. P., SALOMÃO, K., & DE CASTRO, S. L. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *tabebuia* and some heterocyclic derivatives: A review from an interdisciplinary study. *J. Bras. Chem. Soc.*, 12 (3):325-338, **2001**.

PINTO, A. V., PINTO, M. C. F. R. & OLIVEIRA C. G. T. Síntese das α - e β -nor-lapachonas em meio ácido e reações com N-bromosuccinimida. *An. Acad. Brasil. Cienc.*, 54 (1):108-114, **1982**.

PINTO, M. C. R., PINTO, A. V. & OLIVEIRA, C. G. T. Síntese de naftoquinonas naturais a partir do lapachol. *An. Acad. Brasil. Cienc.*, 52(3):481- 482, **1980**.

PEPPE, C., FU, N. Y., YUAN, Y. F., CAO, Z., WANG, S. W. & WANG, J. T. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, 58:4801-4808, **2002**.

RAVELO, A. G., Braun, A. E., Sacau, E. P., Ferro, E. A., Tokuda, H., Mukainaka, T. & Nishino, H., Inhibitory effects of lapachol derivatives on Epstein-Barr virus activation. *Bioorg. Med. Chem.*, 11:483-488, **2003**.

RAY, J. K., PAN, D., MAL. S. K. & KAR. G. K. Chemoselective method for the synthesis of 4-allyl-4-hydroxycyclohexa-2,5-dienone derivatives from 1,4-quinones by an indium-mediated allylation protocol. *Tetrahedron*, 58:2847-2852, **2002**.

RICHEY JR, H. G. Mechanistic features of the reactions of organomagnesium compounds. *Grignard Reagents - New Developments*, New York: John Wiley & Sons, **2000**, Cap.1, p.2-3.

RICHEY JR, H. G. Mechanisms of Grignard reagent formation. *Grignard Reagents - New Developments*, New York: John Wiley & Sons, **2000**, Cap.7, p.189-190.

SHA, C. K., TSENG, C. T. & CHANG, W. S. Synthesis of β -substituted α -iodo cycloalkanones by the CuI-mediated conjugate addition of Grignard reagents to α -iodo cycloalkanones. *Tetrahedron Lett.*, 42:683-685, **2001**.

STOPPANI, A. O. M., DUBIN, M., SILVIA, H. & VILLAMIL, F. Citotoxicidad de la β -lapachona: una *o*-naftoquinona con posibles usos terapéuticos. *Medicina*, 61 (3):343-350, **2001**.

SMITH, L. I. & CRAWFORD, H. M. The reaction between duroquinone and the Grignard reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, 50,:869-883, **1928**.

TANAKA, H., NAKAHATA, S., WATANABE, H., ZHAO, J., KUROBOSHI, M. & TORII, S. Barbier-type allylation of carbonyl derivatives by use of aluminum as an electron pool. Double allylation of carboxylic esters. *Inorg. Chim. Acta*, 296:204-207, **1999**.

THOMSON, R. H. & BURNETT, A. R. Naturally occurring quinone. Part X. The quinonoid constituents of *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae). *J. Chem. Soc. (c)*, 2100-2104, **1967**.

UNGVÁRY, F. & LAWRENCE, K. E. Solvent attack in Grignard Reagent formation from bromocyclopropane and 1-bromohexane in diethyl ether. *J. Am. Chem. Soc.*, 113:5392-5397, **1991**.

VARGAS, M. D., CÂMARA, C. A., PINTO, A. C. & ROSA, M. A. Secondary amines and unexpected 1-aza-anthraquinones from 2-methoxylapachol. *Tetrahedron*, 57:9569-9574, **2001**.

VOGEL, A. I., *Vogel's-textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a Ed., Londres: Longman, **1989**

WAKEFIELD, B. J. Addition of organomagnesium compounds to carbonyl groups. *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, London: Academic Press, 1995, Cap. 6, p. 113.

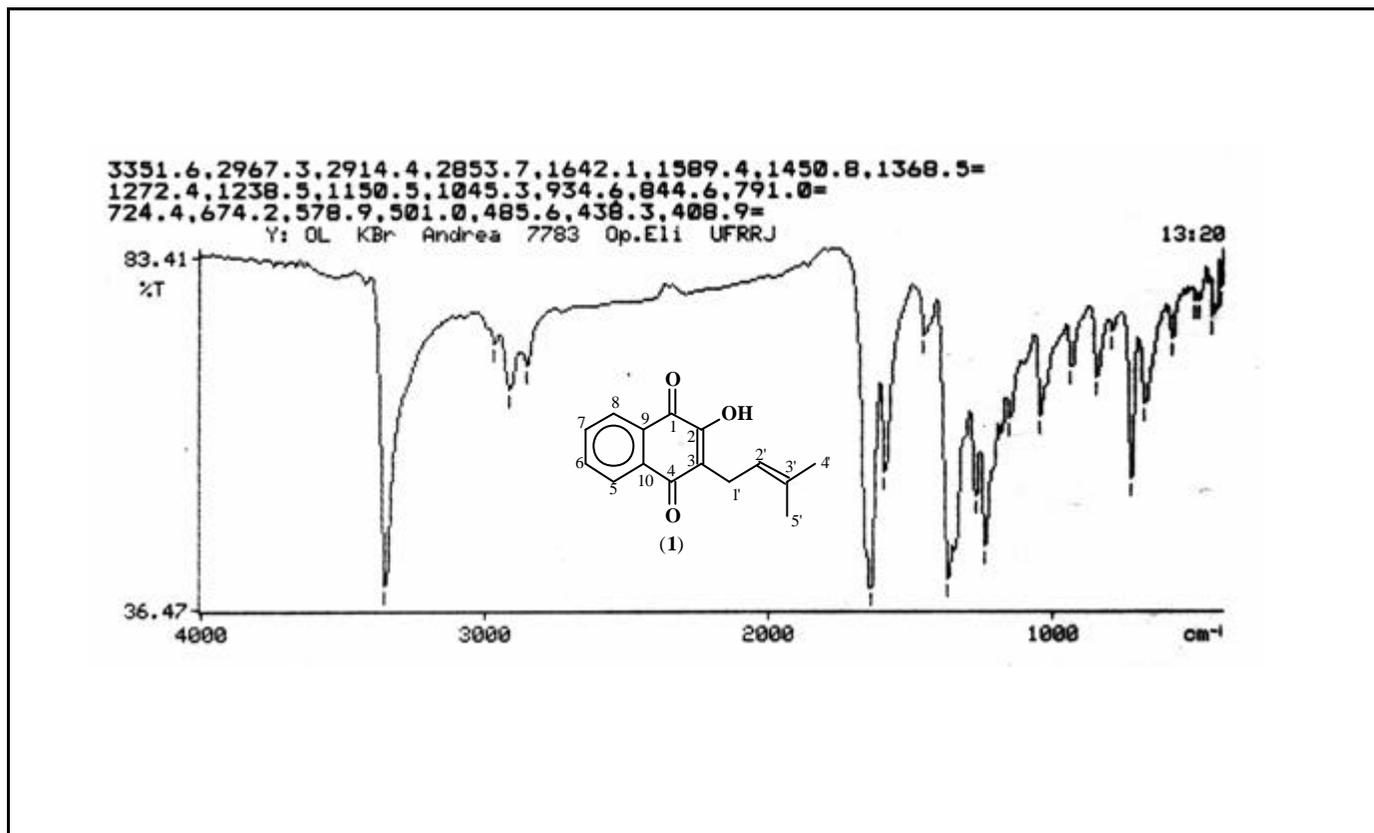
WALBORSKY, H. M. Mechanism of Grignard reagent formation. The surface nature of the reaction. *Acc. Chem. Res.*, 23:286-293, **1990**.

WIGAL, C. T., APONICK, A., BUZDYGON, R. S., TOMKO JR, R. J., FAZAL, A. N., SHUGHART, E. L., MCMASTER, D. M., MYERS, M. C. & PITCOCK JR, W. H. Regioselective organocadmium alkylations of substituted quinones. *J. Org. Chem.*, 67:242-244, **2002**.

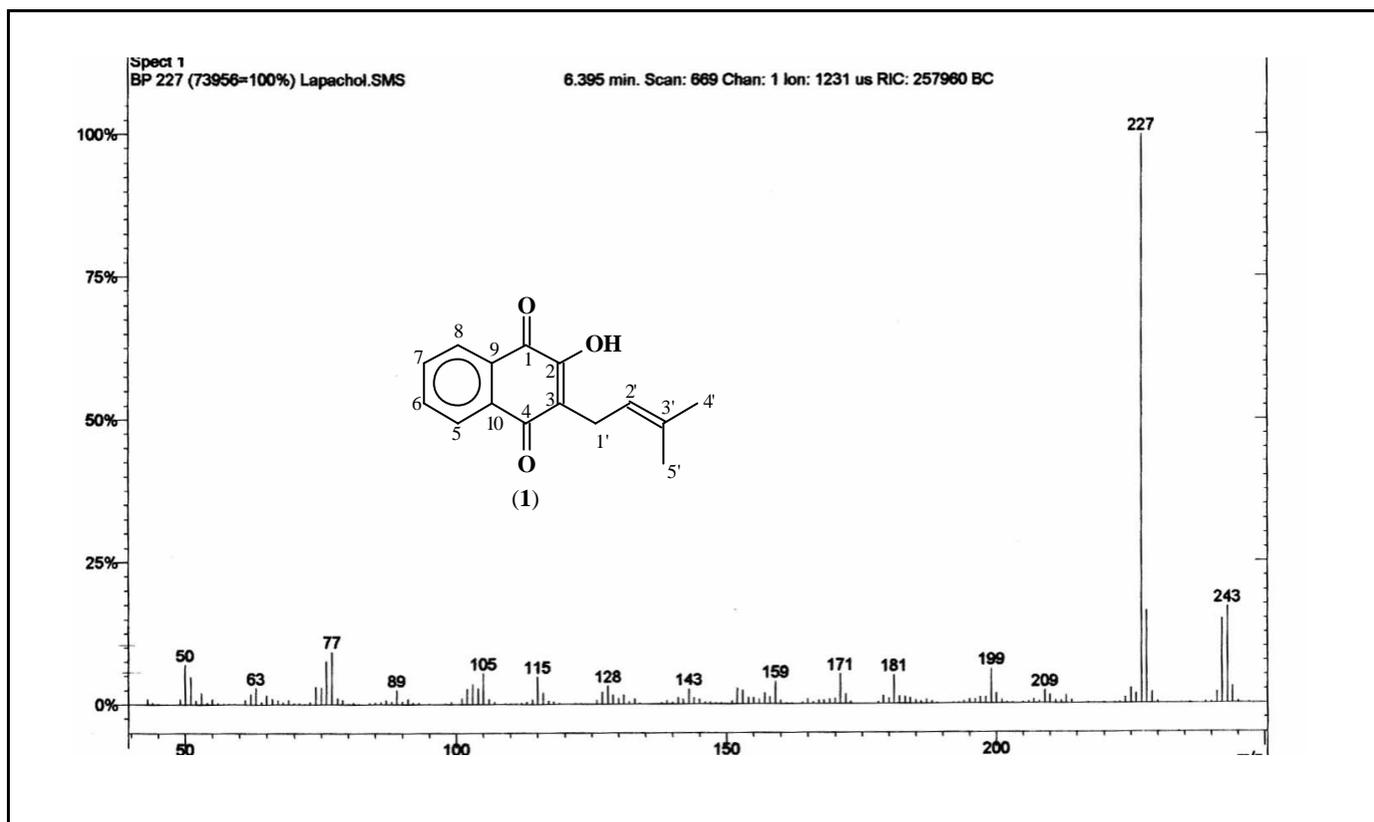
WIGAL, C. T., APONICK, A., MCKINLEY, J. D. & RABER, J. C. Quinone alkylation using organocadmium reagents: A general synthesis of quinols. *J. Org. Chem.*, 63:2676-2678, **1998**.

WIGAL, C. T., APONICK, A., MCKINLEY, J., RABER, J. C., FRITZ, C. & MONTGOMERY, D. Reactions of alkyllithium and Grignard reagents with benzoquinone: evidence for an electron-transfer mechanism. *J. Org. Chem.*, 62:4874-4876, **1997**.

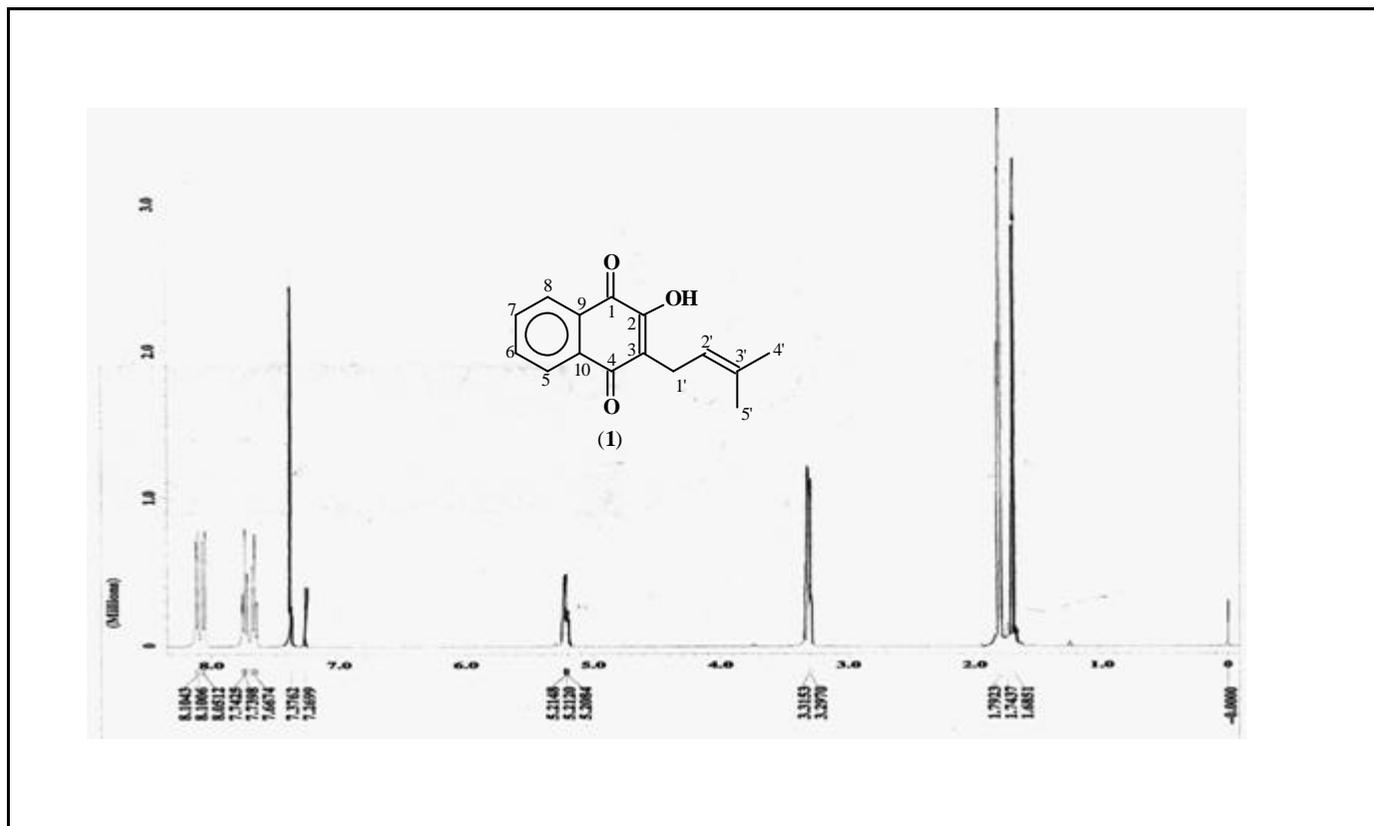
7. Anexo



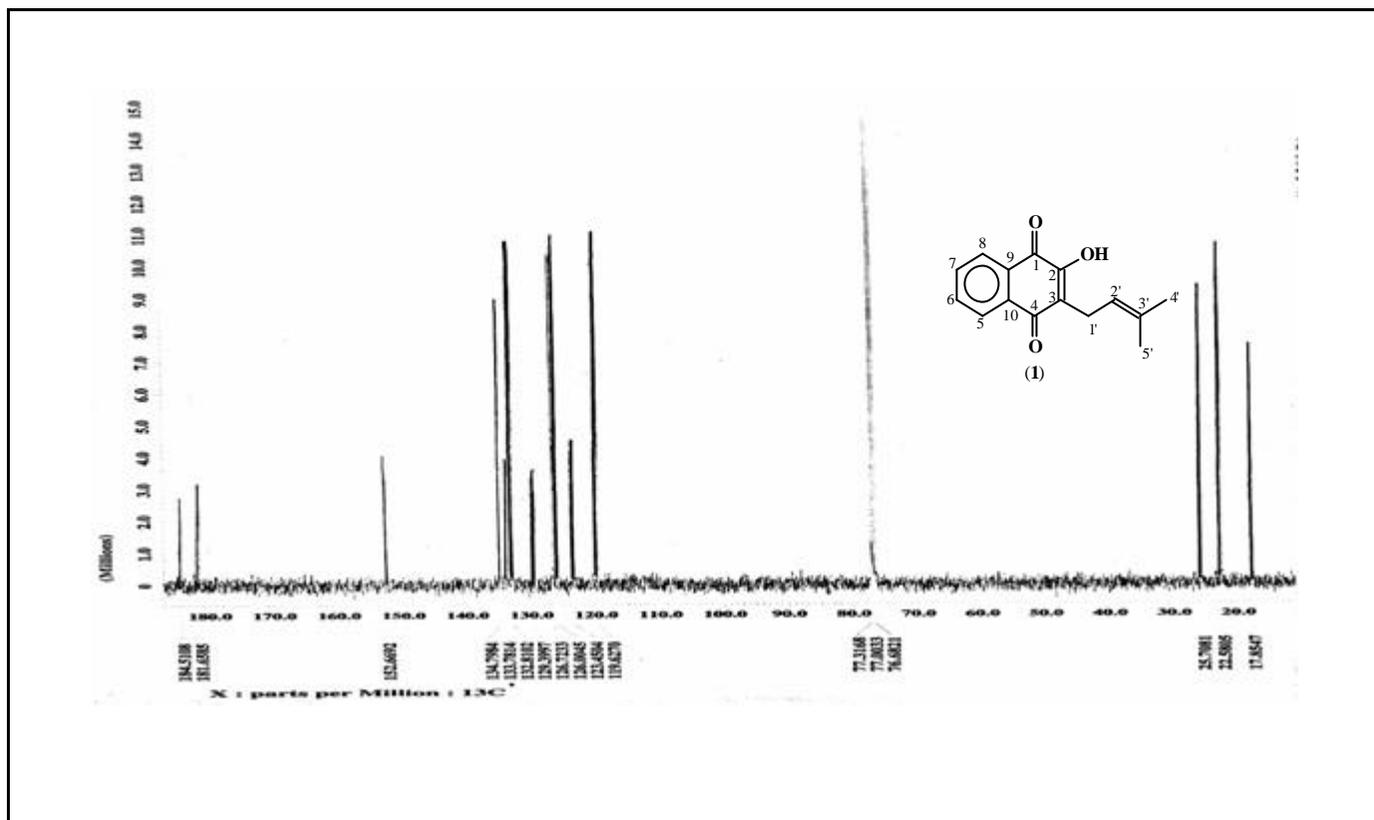
Espectro 1: I.V. do lapachol (1).



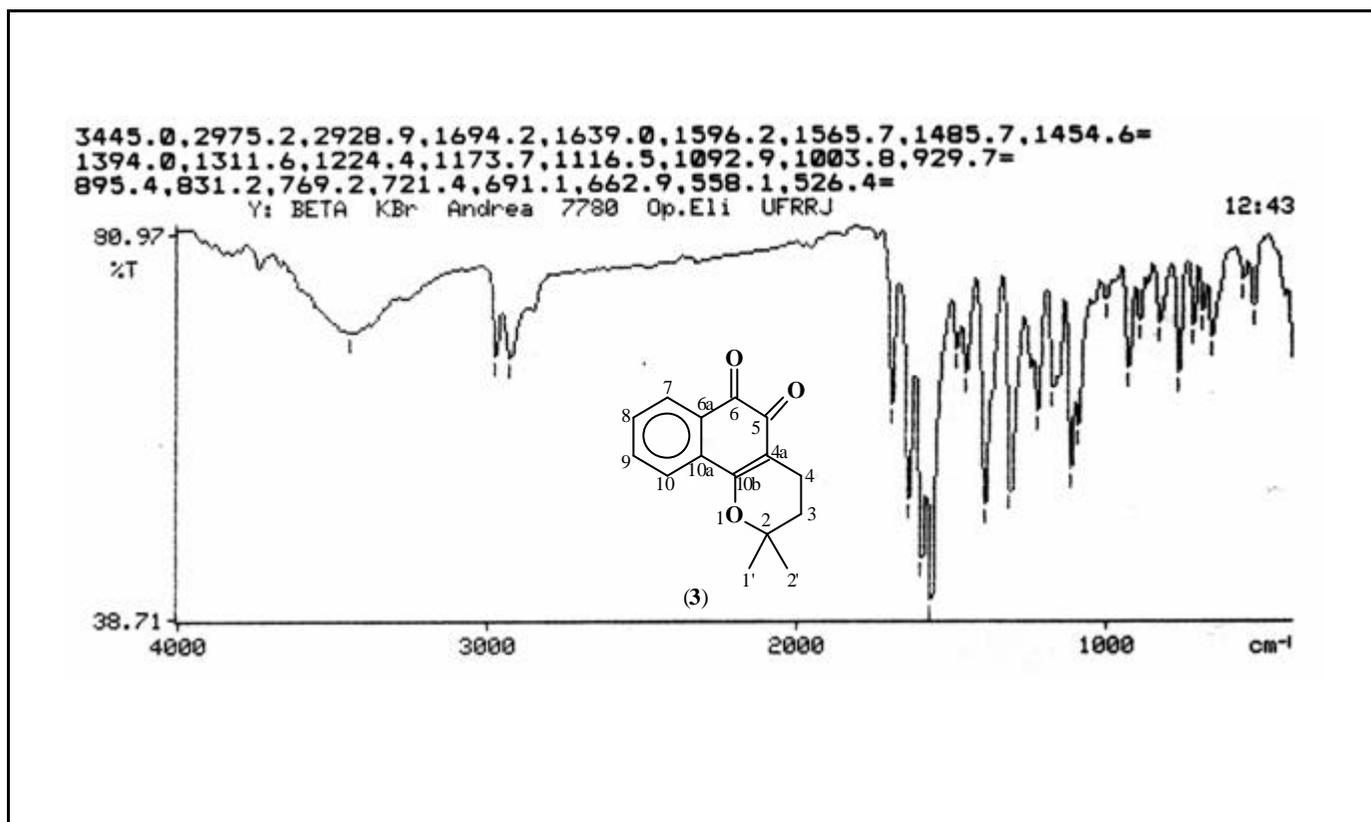
Espectro 2: E. M. do lapachol (1).



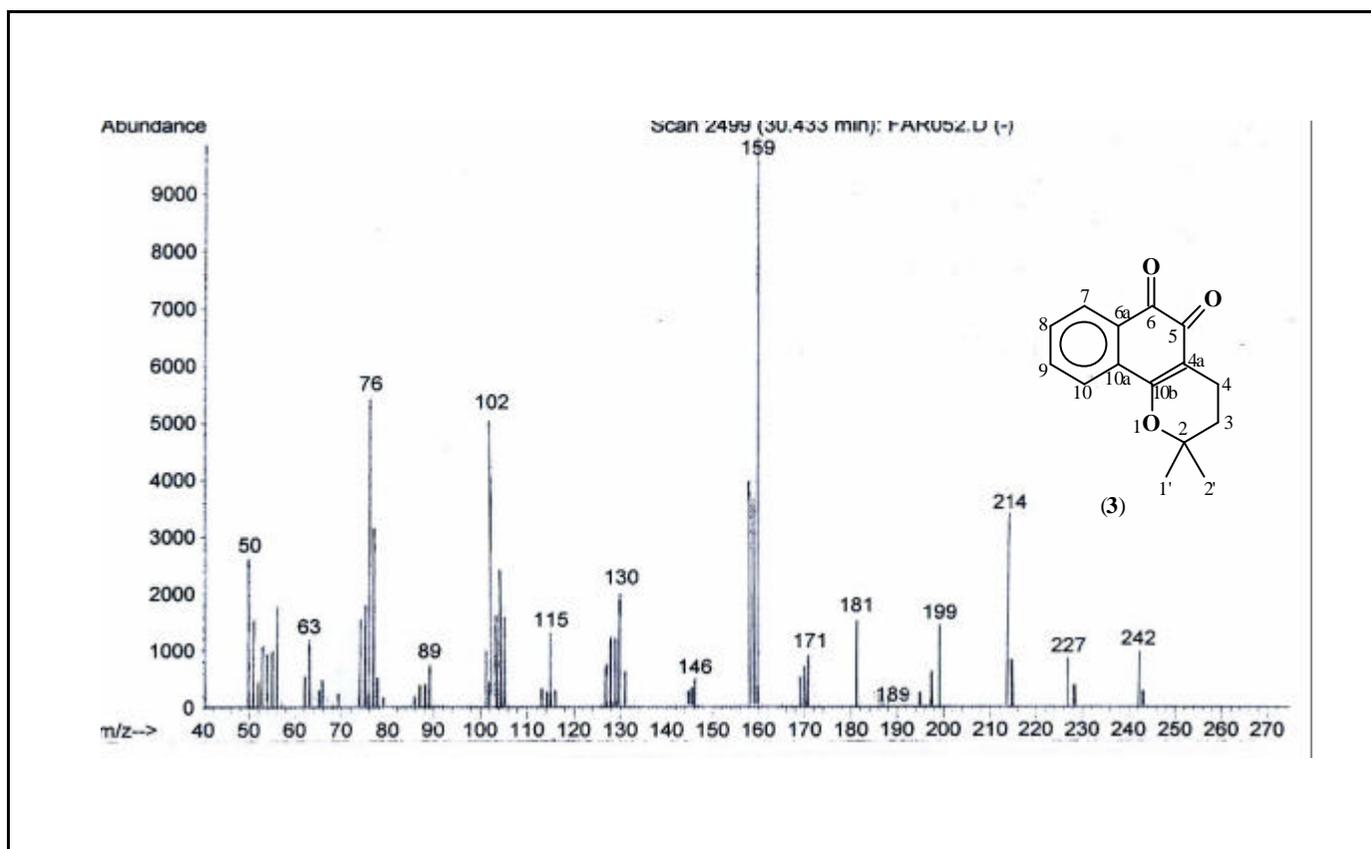
Espectro 3: RMN ¹H do lapachol (1).



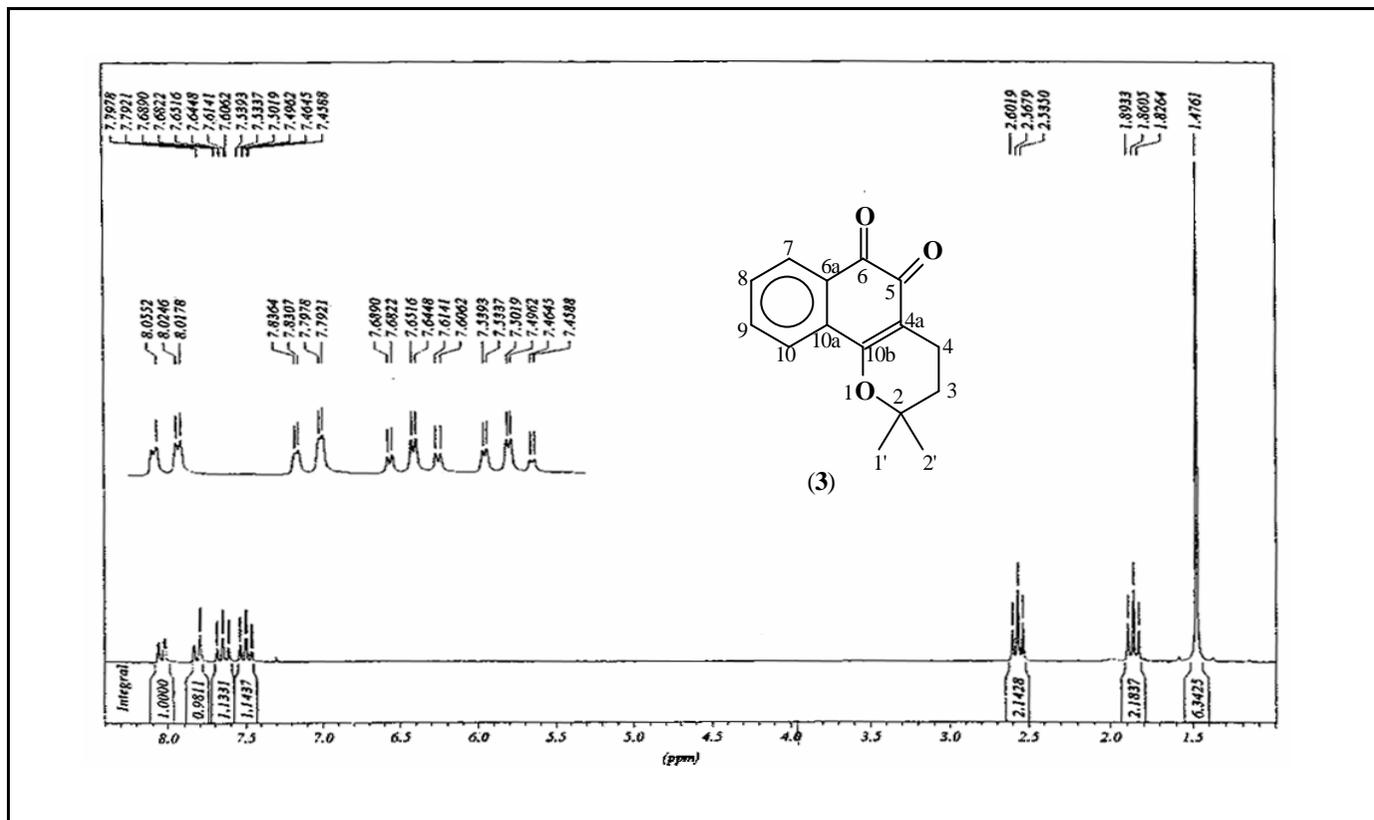
Espectro 4: RMN ¹³C do lapachol (1).



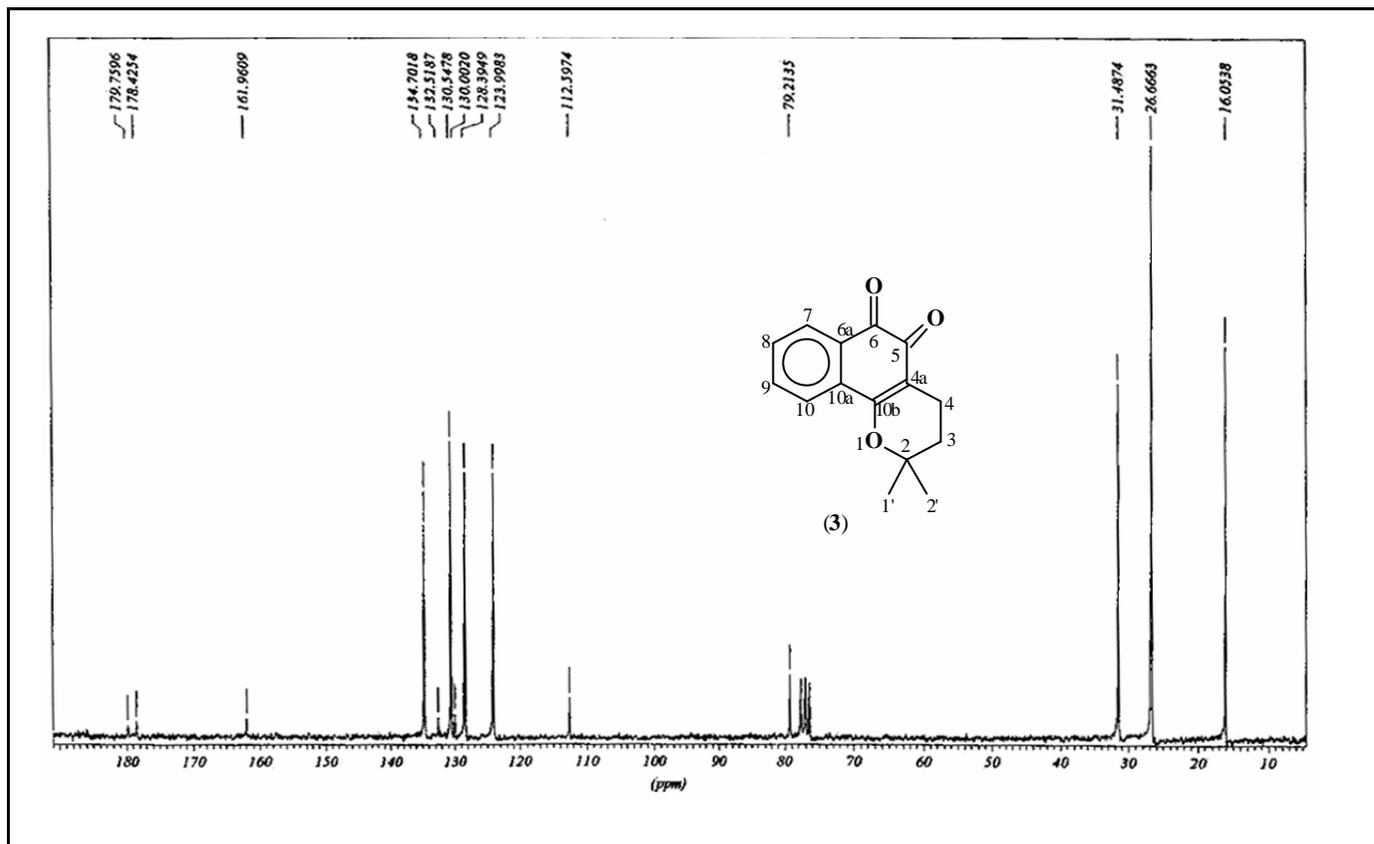
Espectro 5: I.V. da β -lapachona (3).



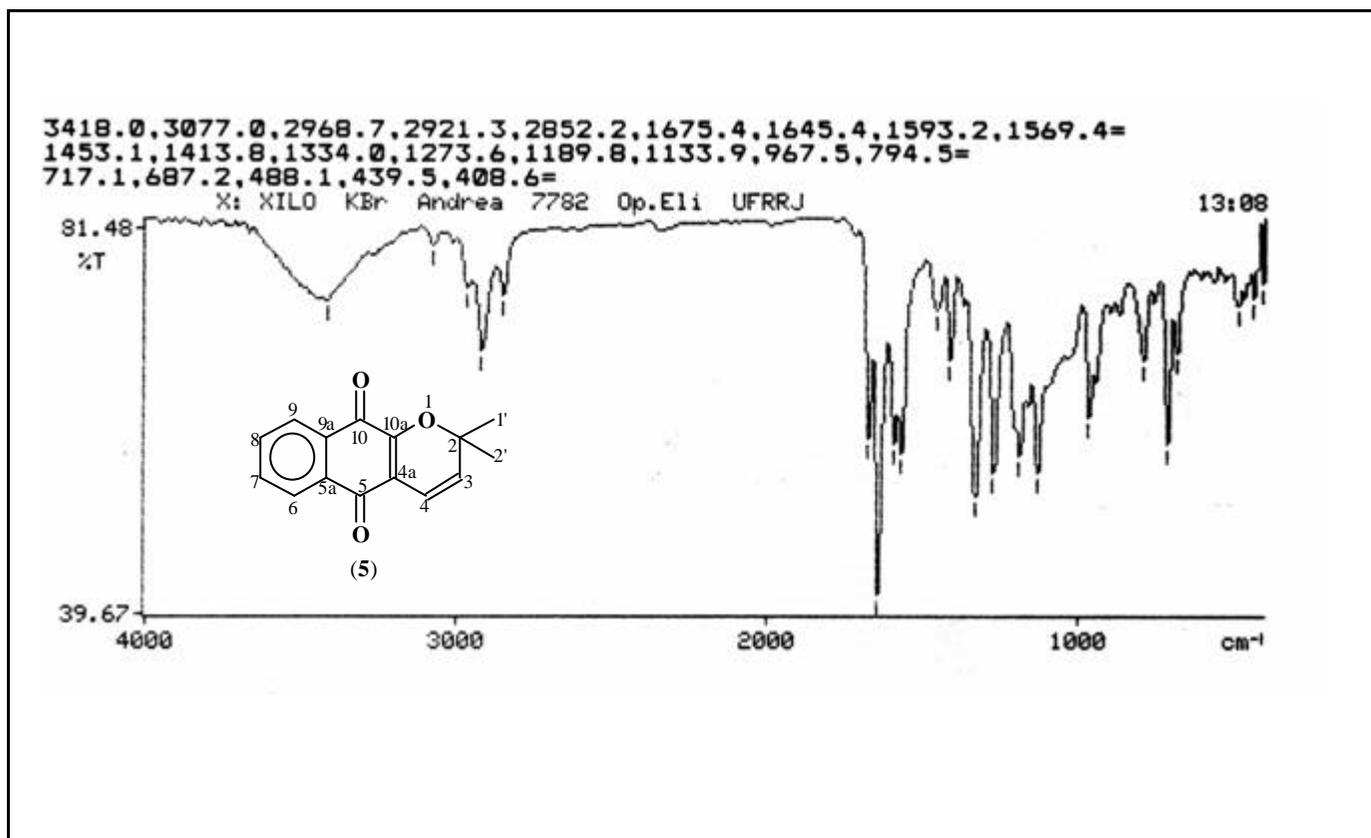
Espectro 6: E.M. de β -lapachona (3).



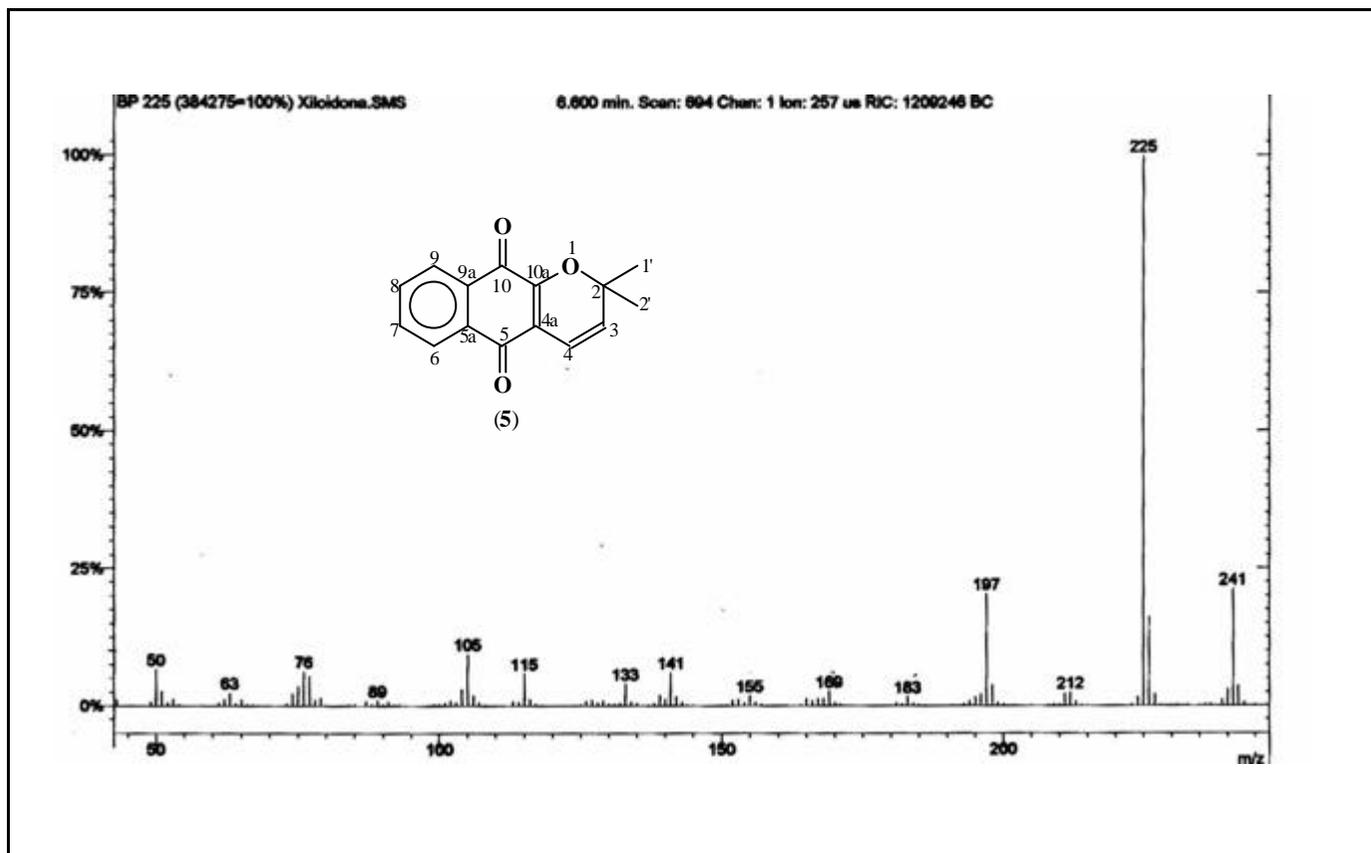
Espectro 7: RMN ¹H da β-lapachona (3).



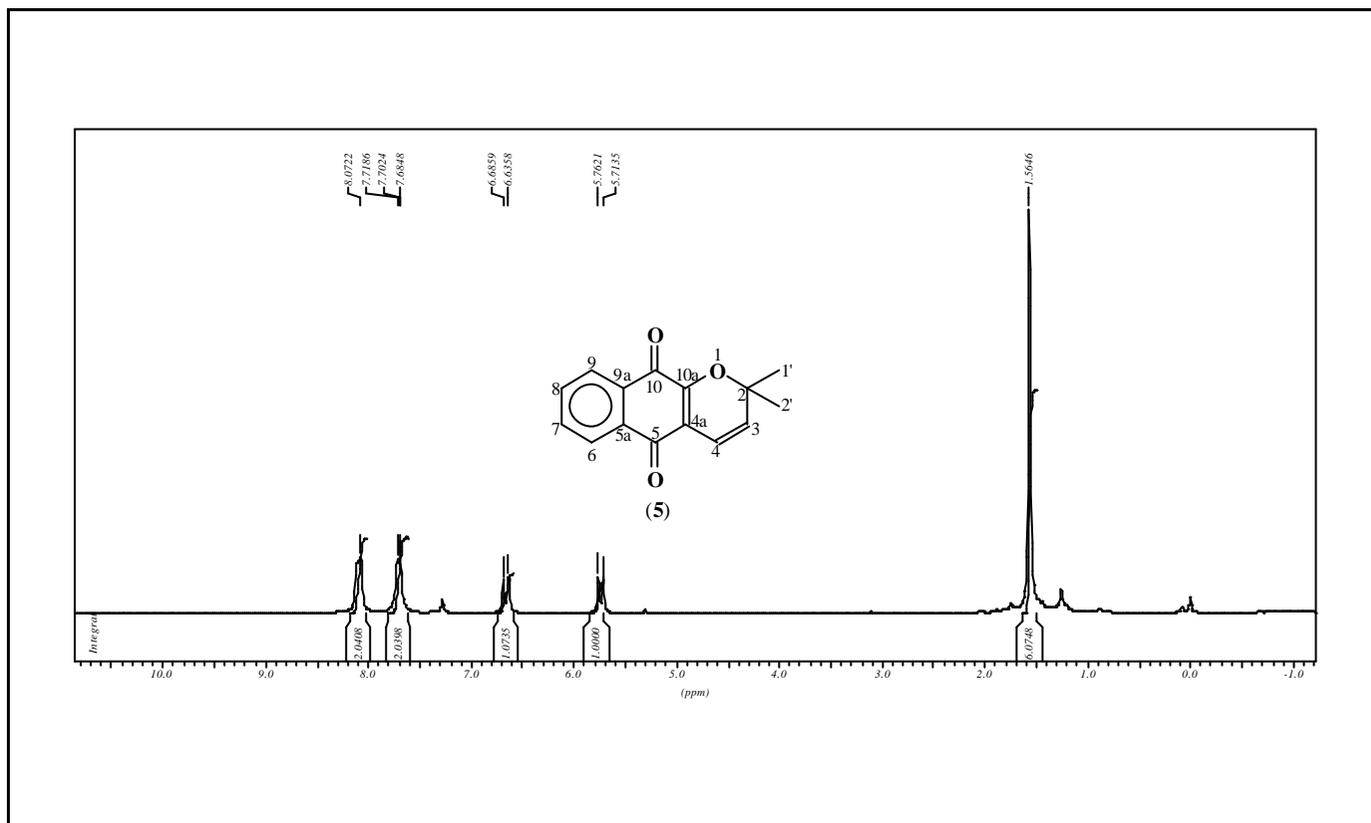
Espectro 8: RMN ^{13}C da β -lapachona (3).



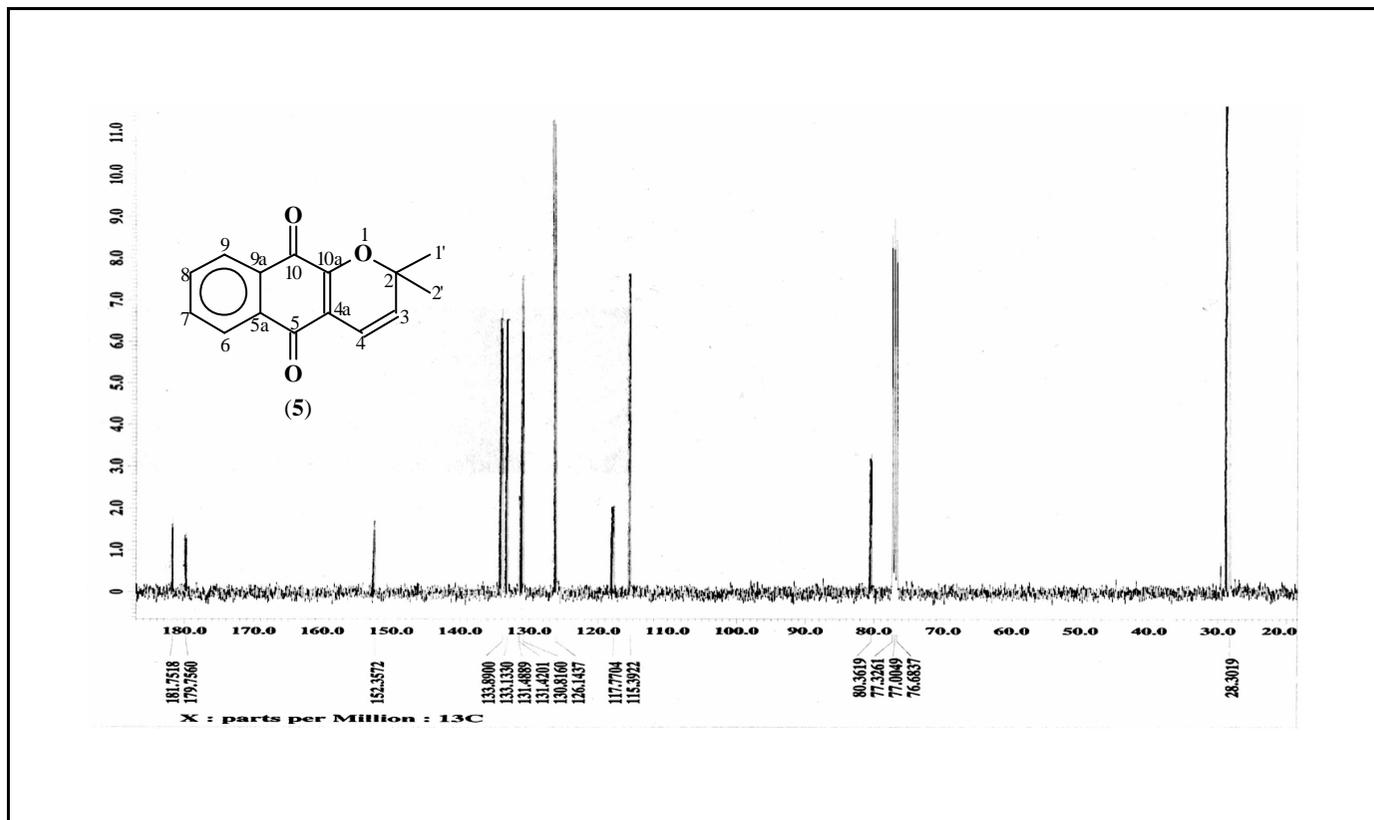
Espectro 9: I.V. da α -xiloidona (5).



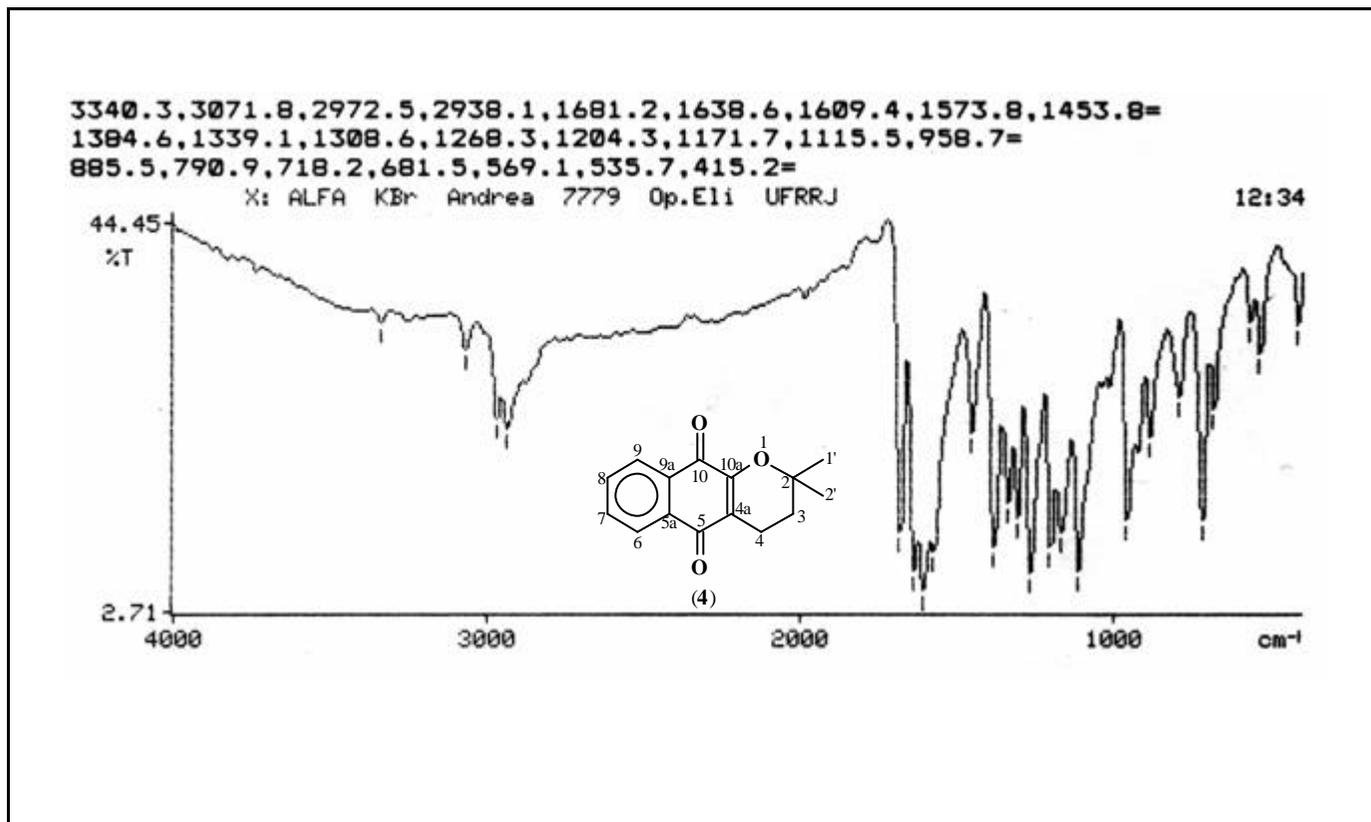
Espectro 10: E.M. da α -xiloidona (5).



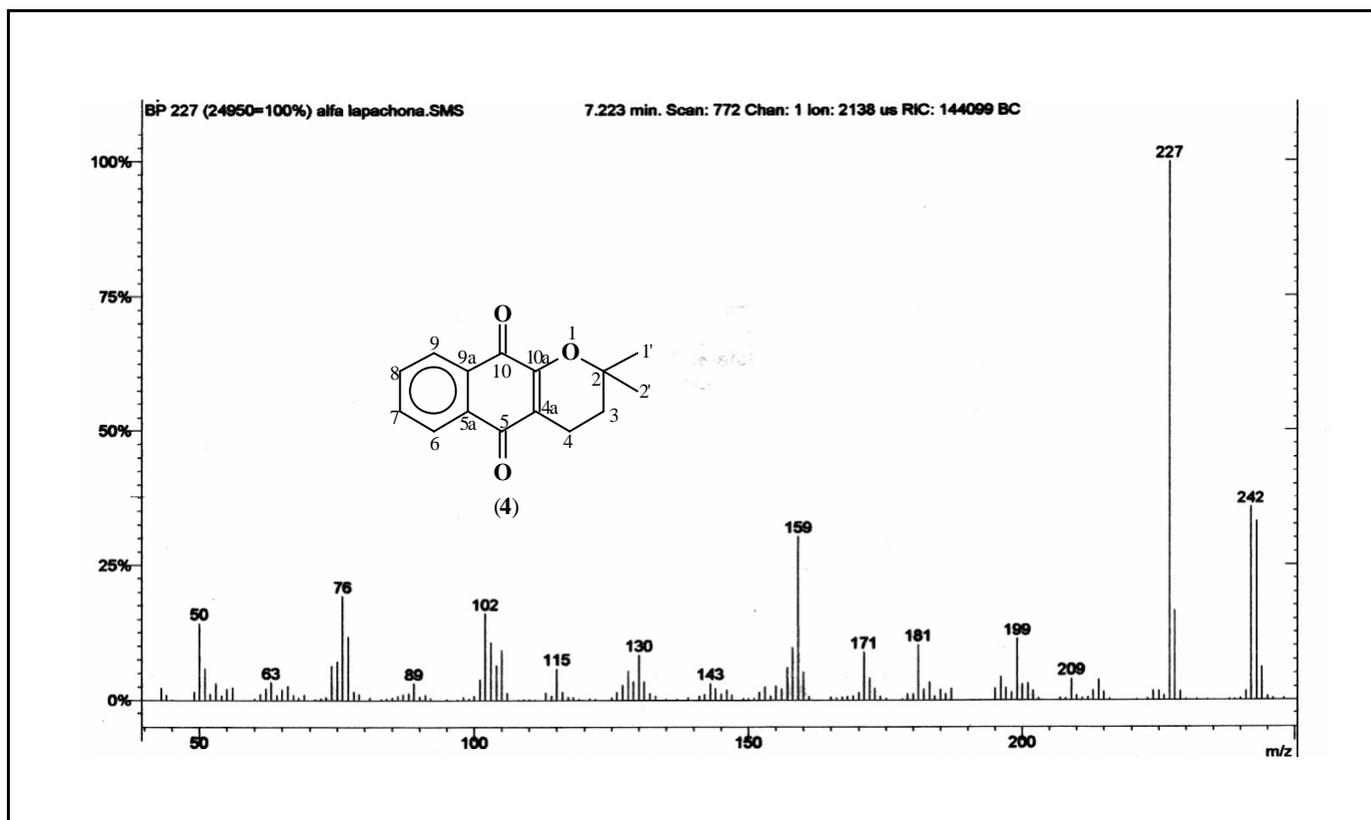
Espectro 11: RMN ¹H da α-xiloidona (5).



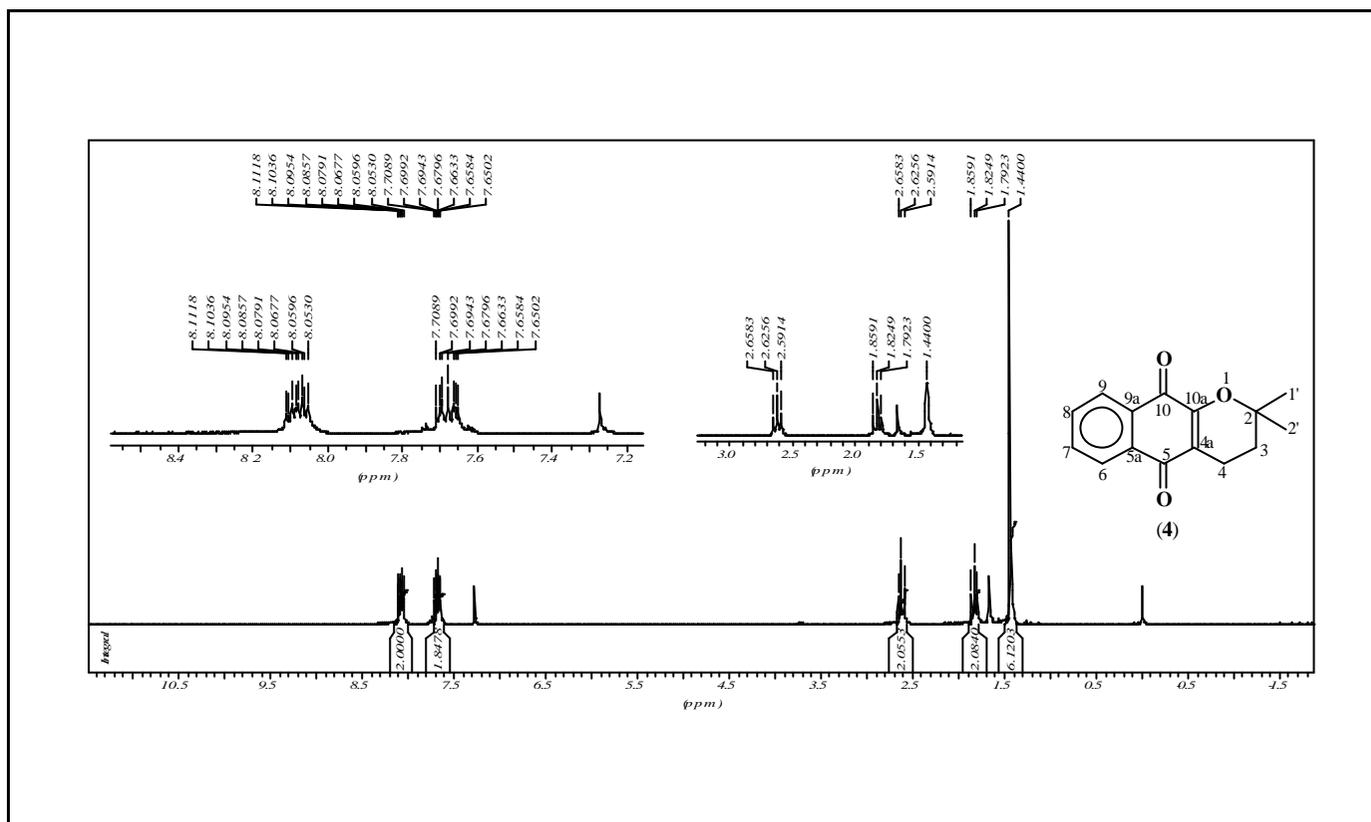
Espectro 12: RMN ^{13}C da α -xiloidona (5).



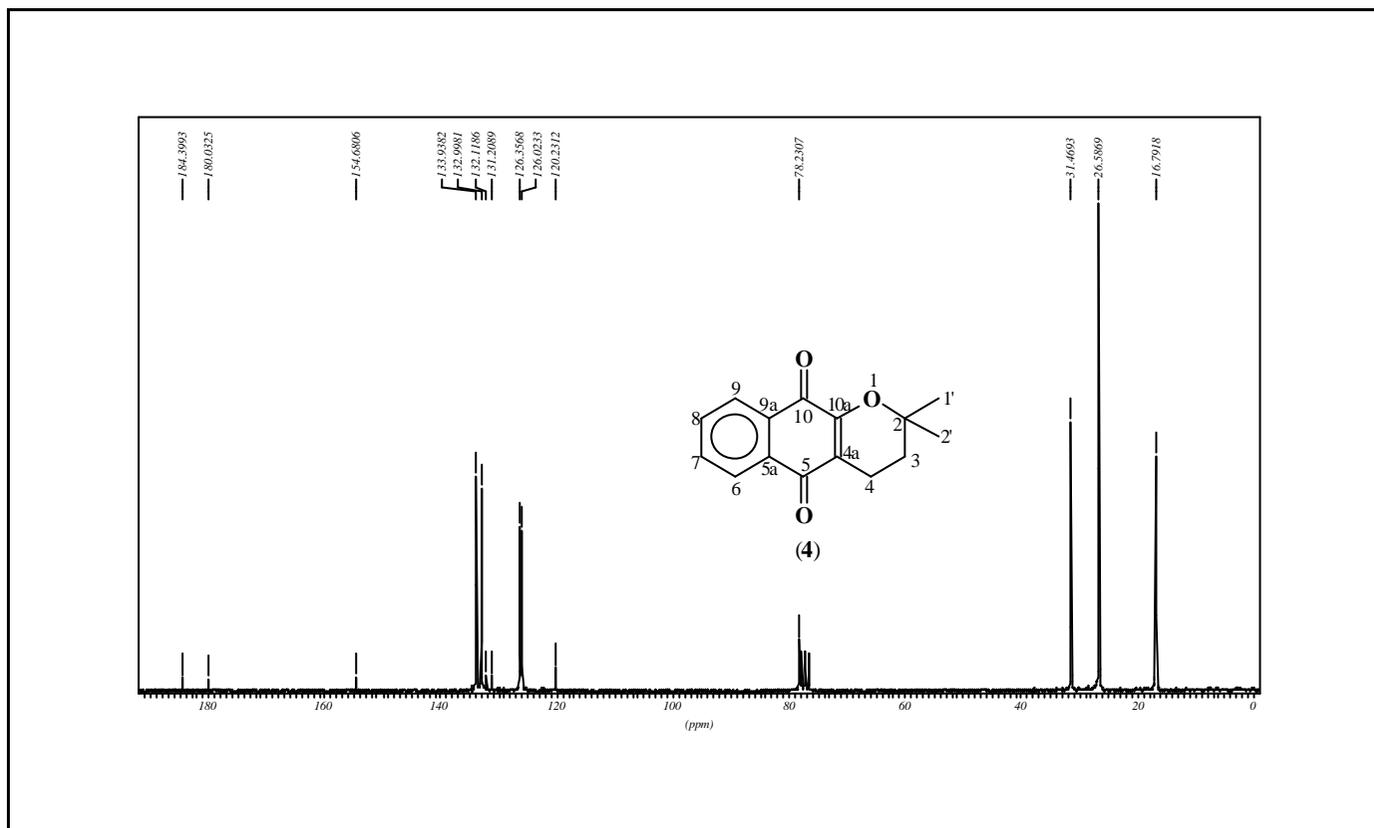
Espectro 13: I.V. da α -lapachona (4).



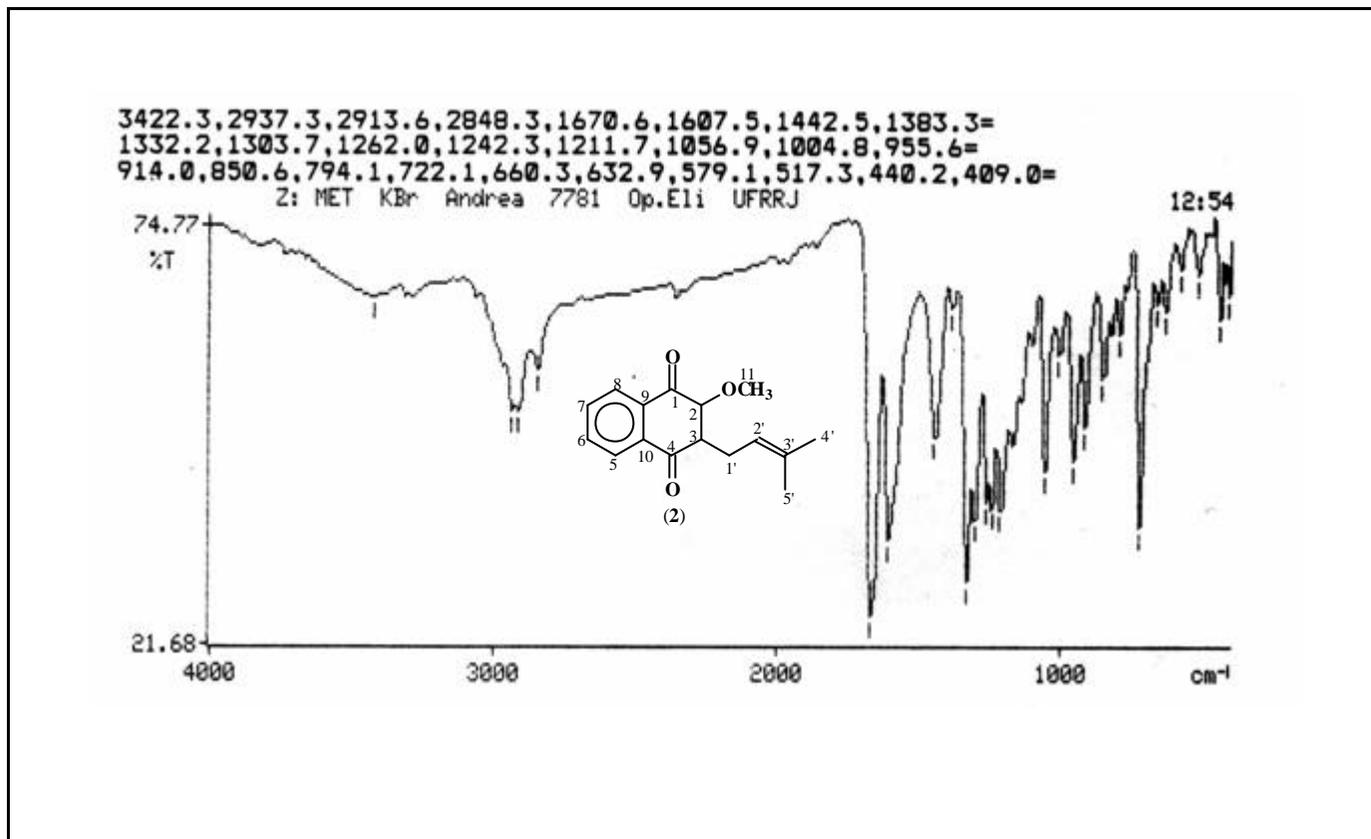
Espectro 14: E.M. da α -lapachona (4).



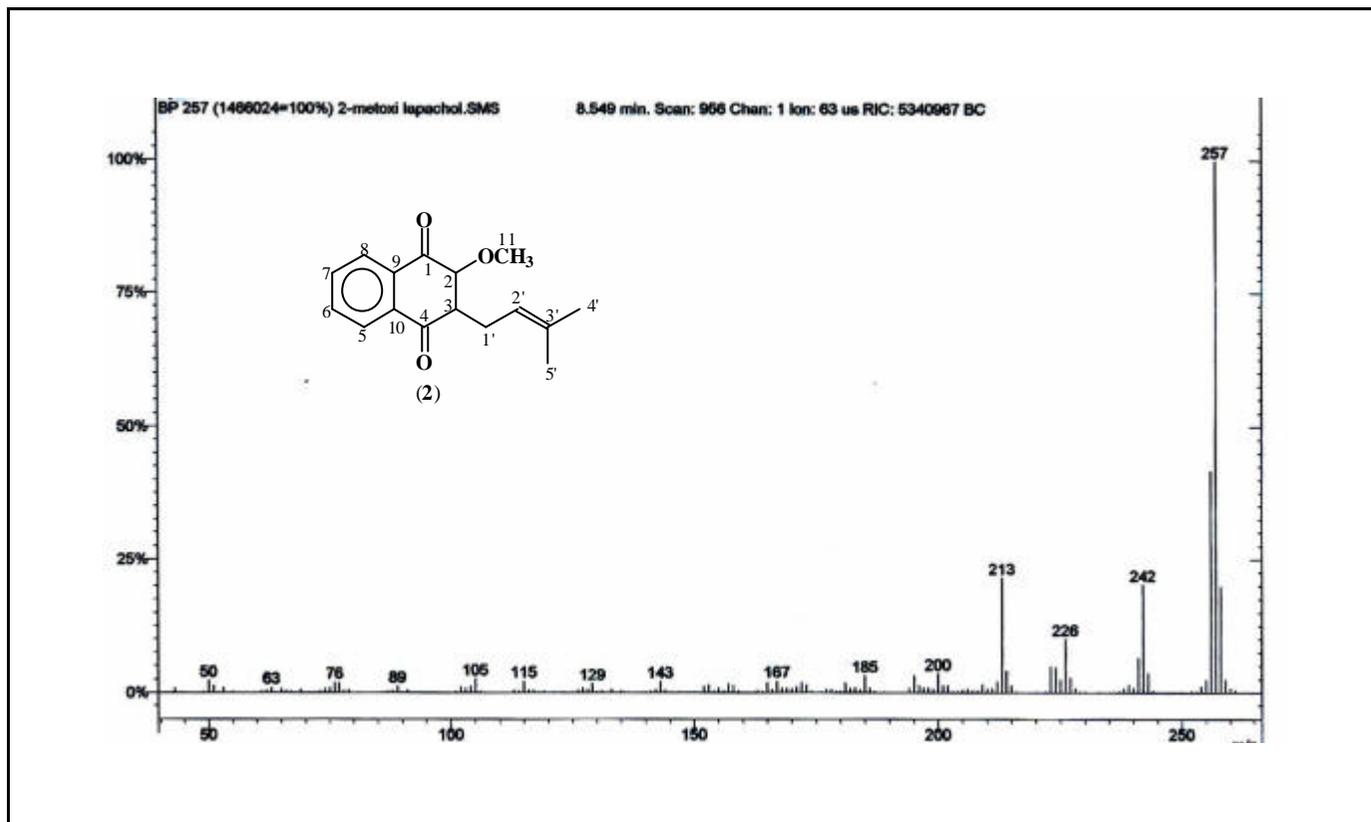
Espectro 15: RMN ¹H da α-lapachona (4).



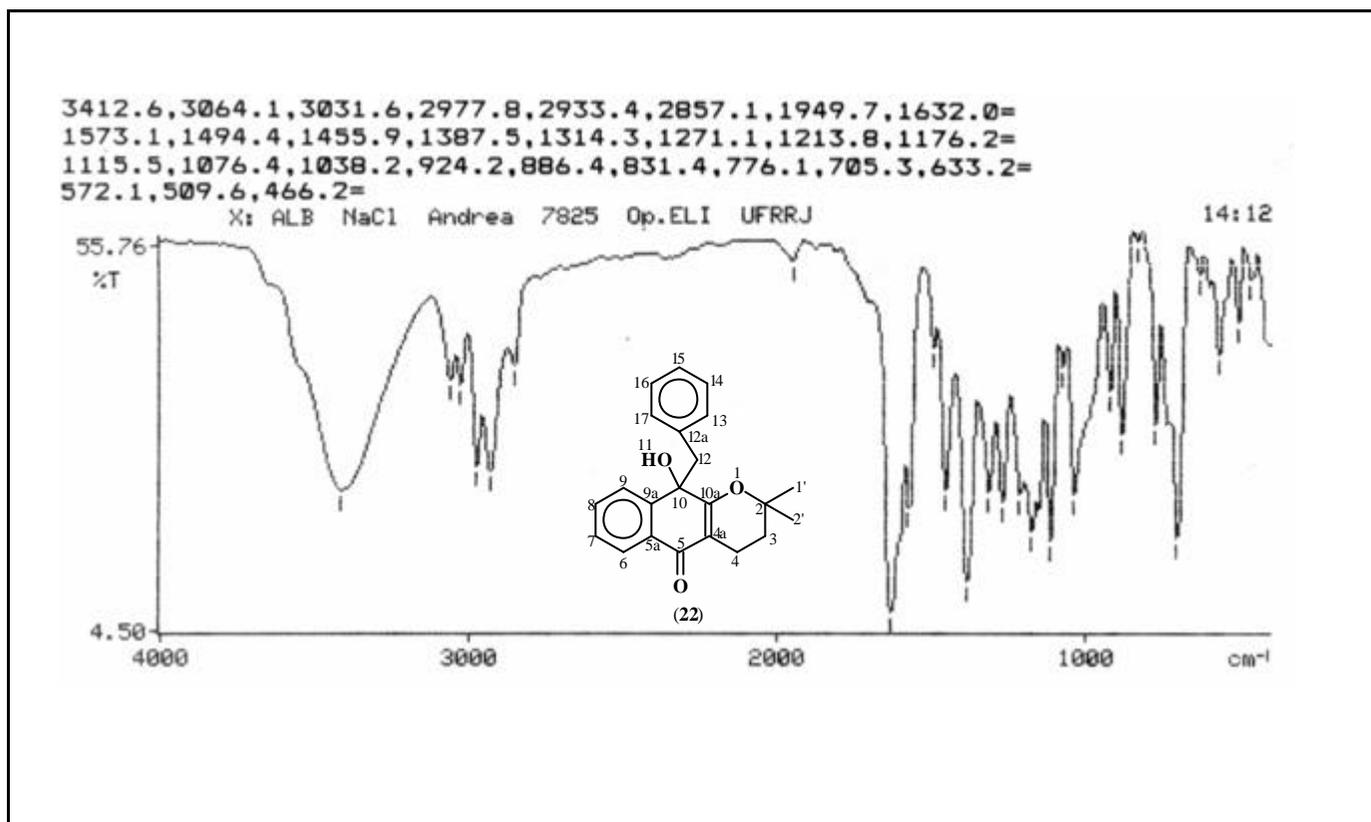
Espectro 16: RMN ^{13}C da α -lapachona (4).



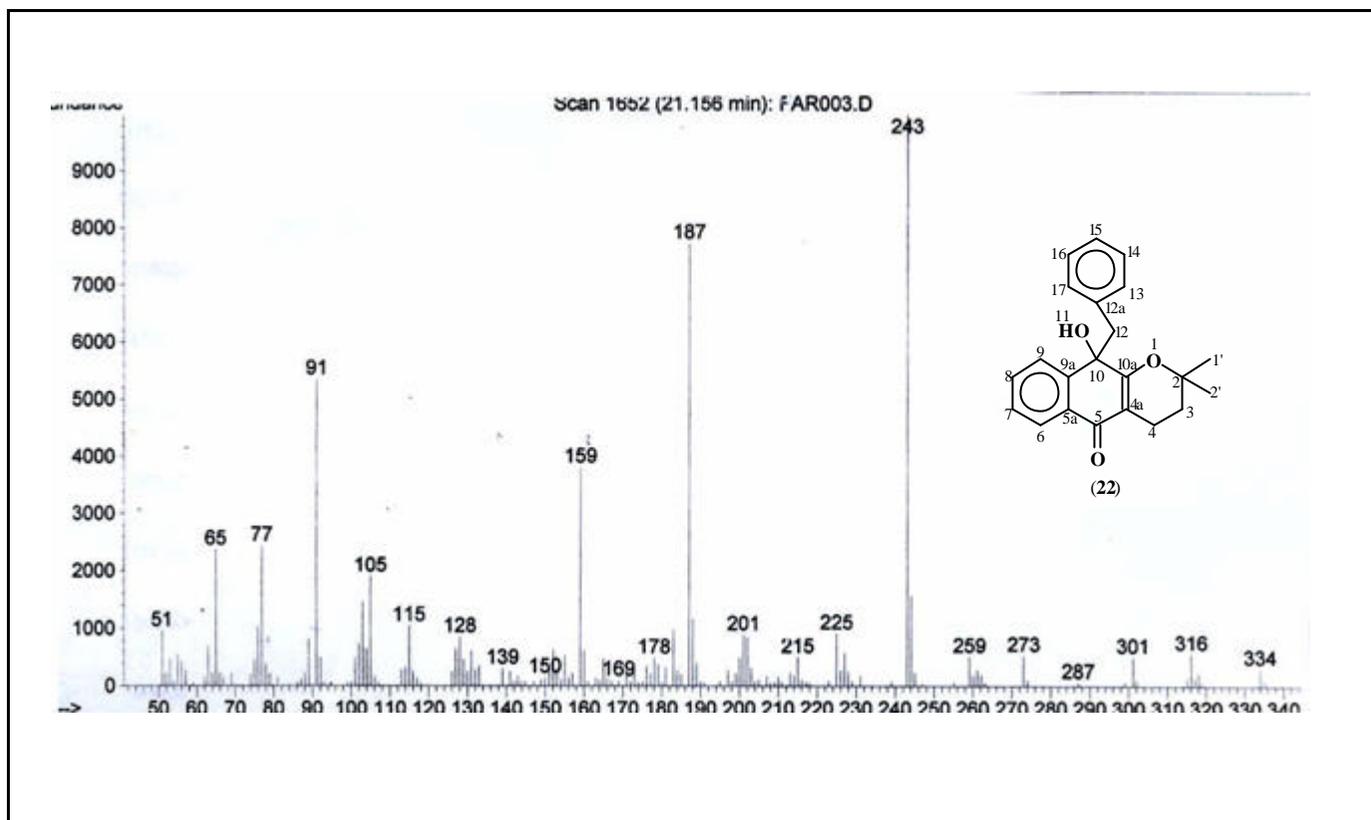
Espectro 17: I.V. do 2 -metoxi-lapachol (2).



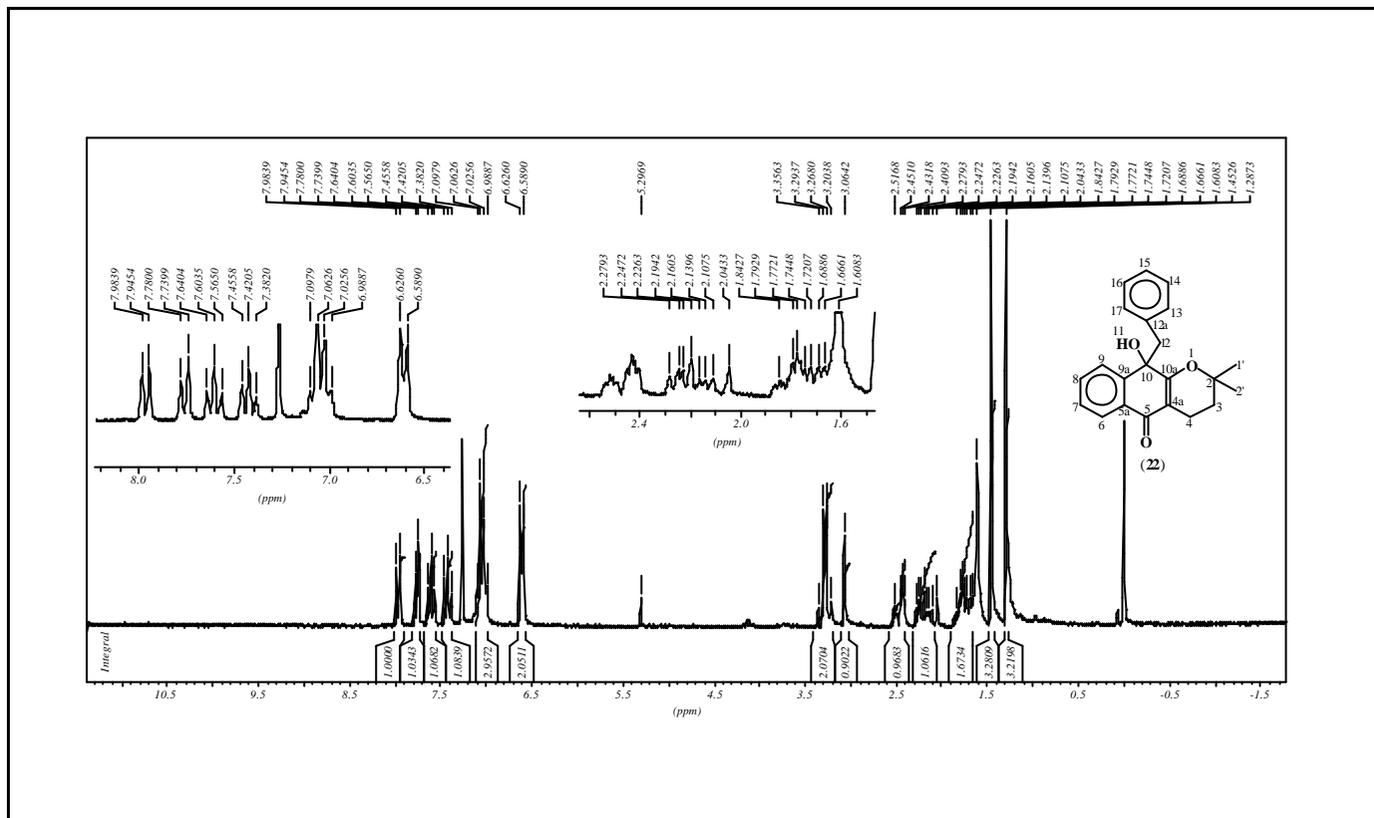
Espectro 18: E.M. do 2-metoxi-lapachol (2).



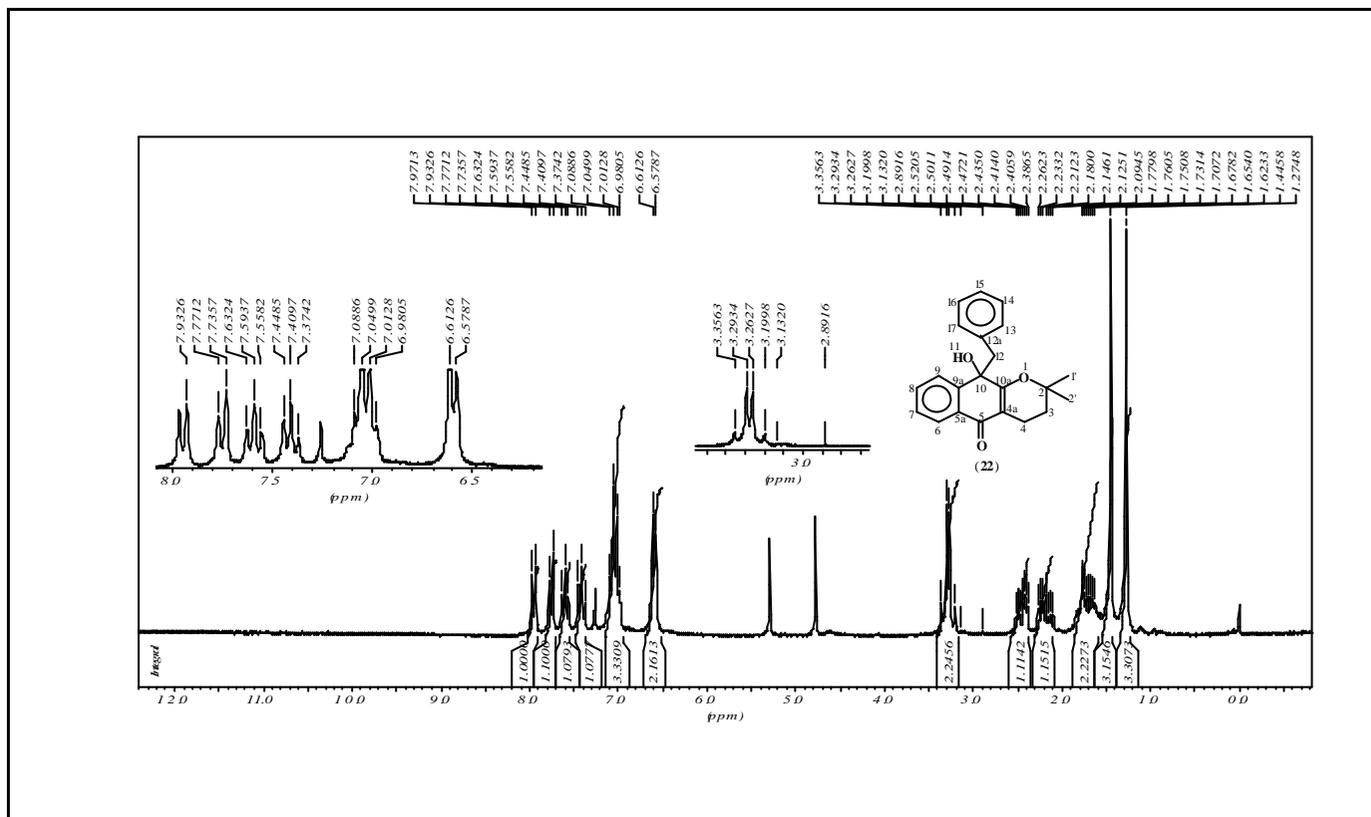
Espectro 19: I.V. do composto 22.



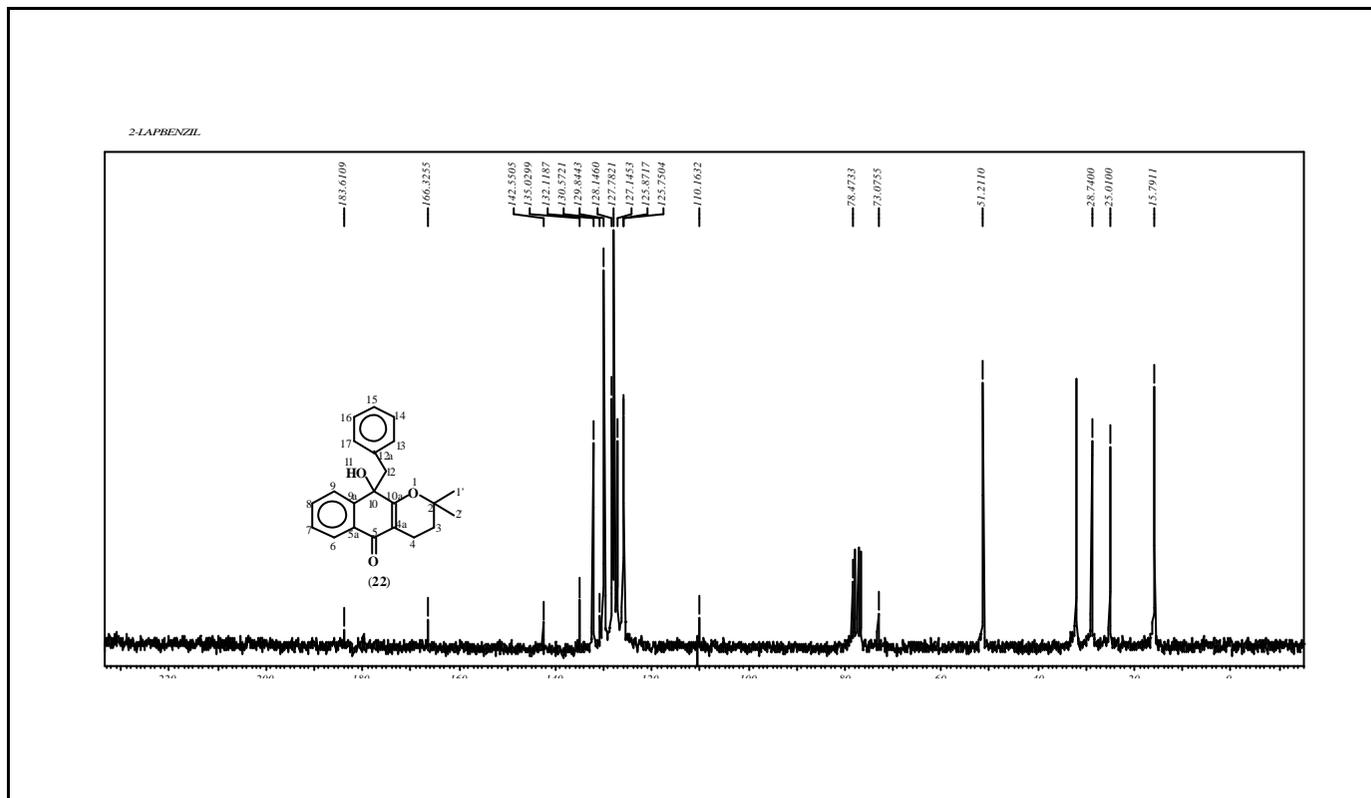
Espectro 20: E.M. do composto 22.



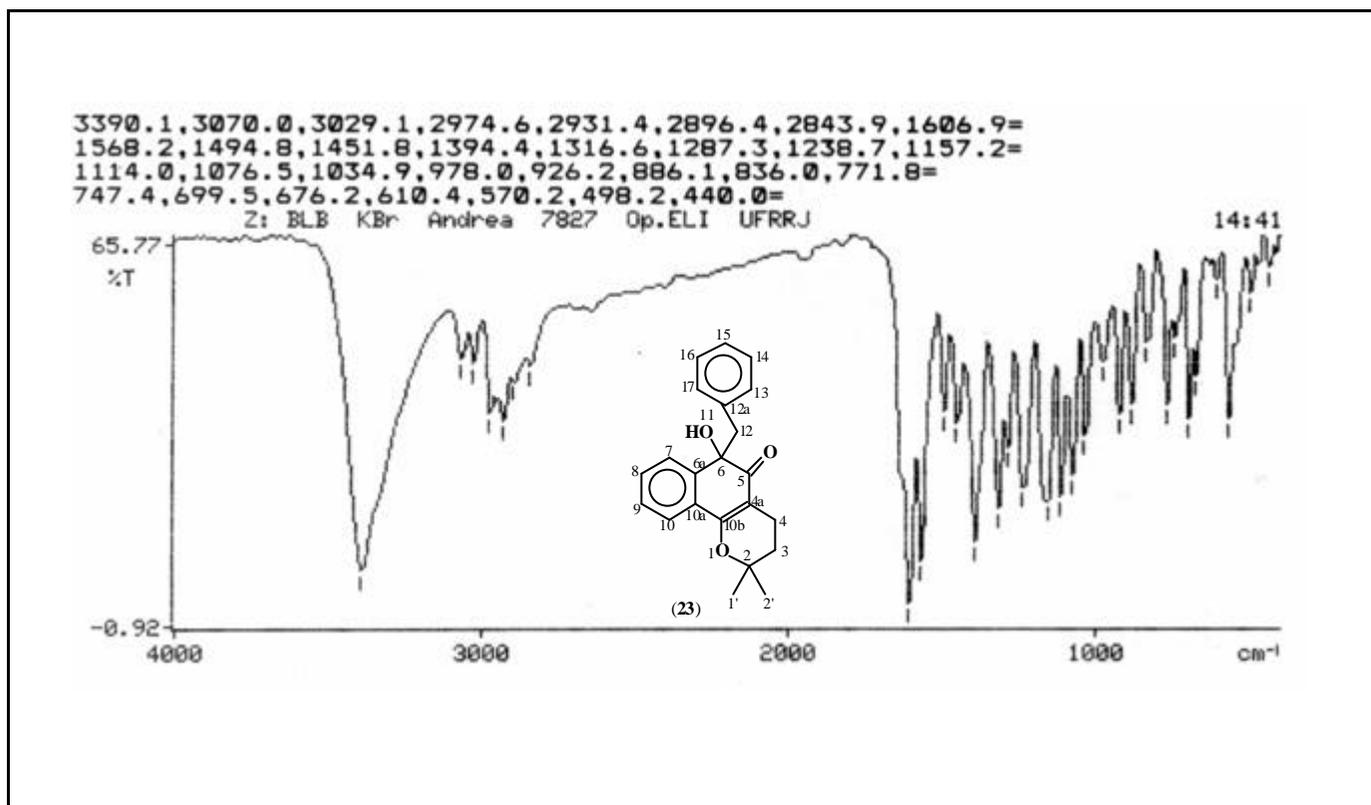
Espectro 21: RMN ¹H do composto 22.



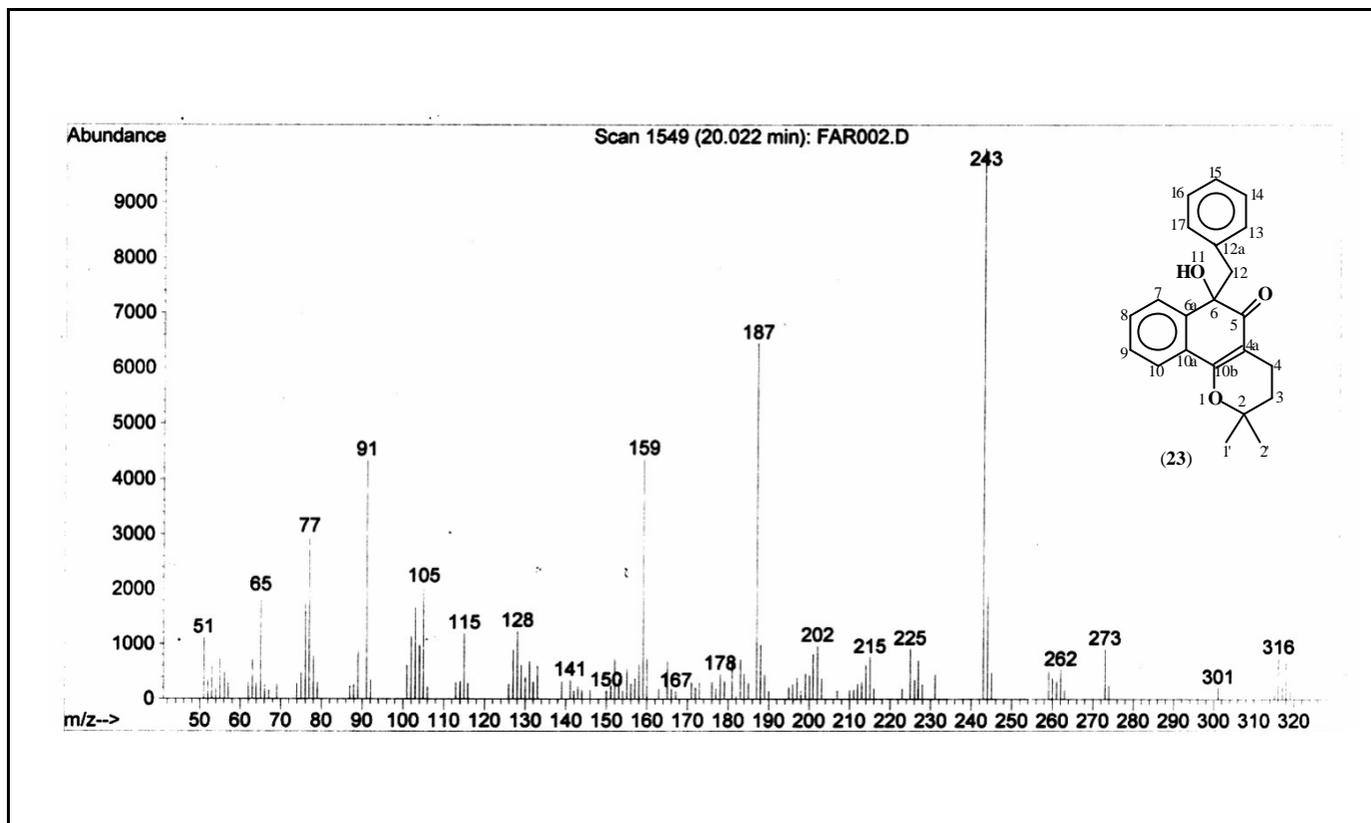
Espectro 22: RMN ^1H com D_2O do composto 22.



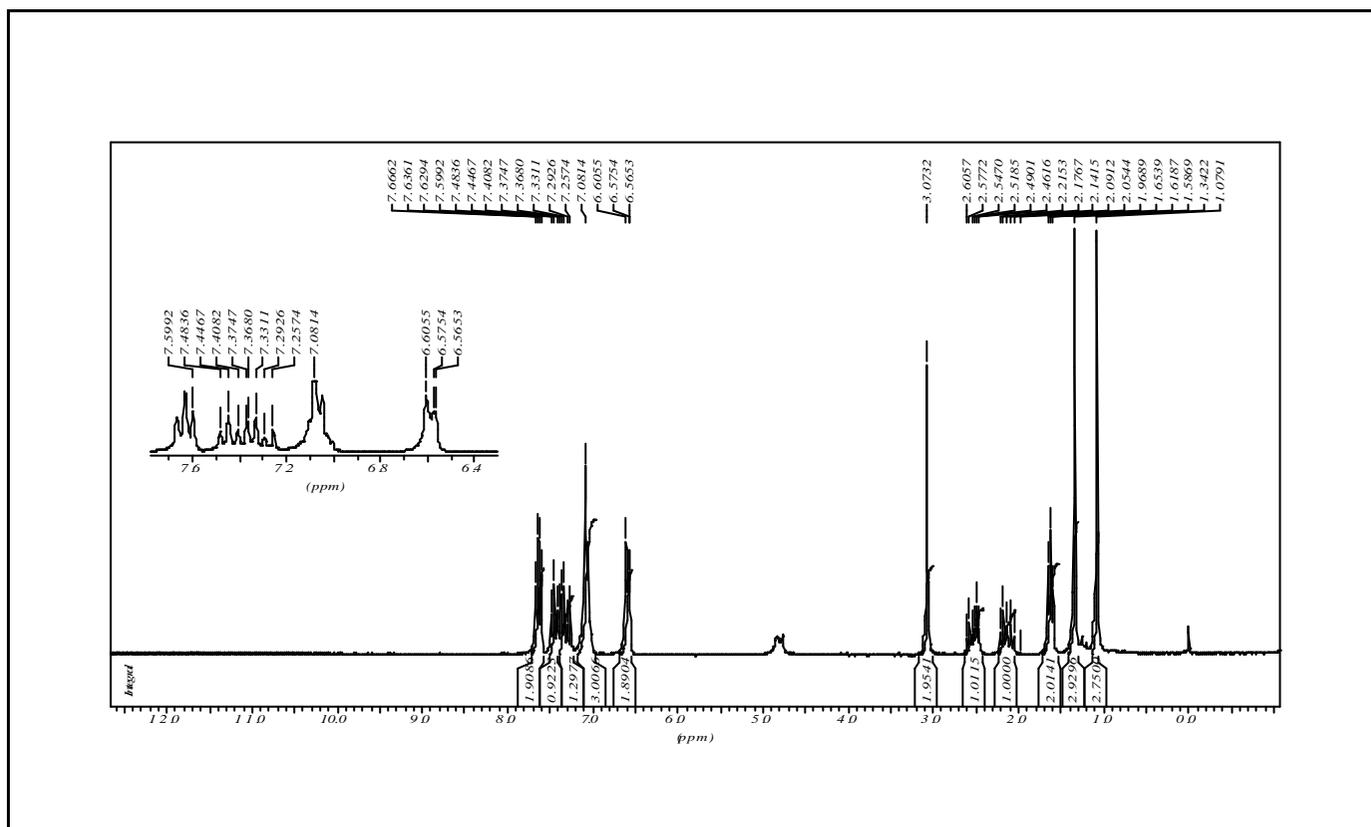
Espectro 23: RMN ^{13}C do composto 22.



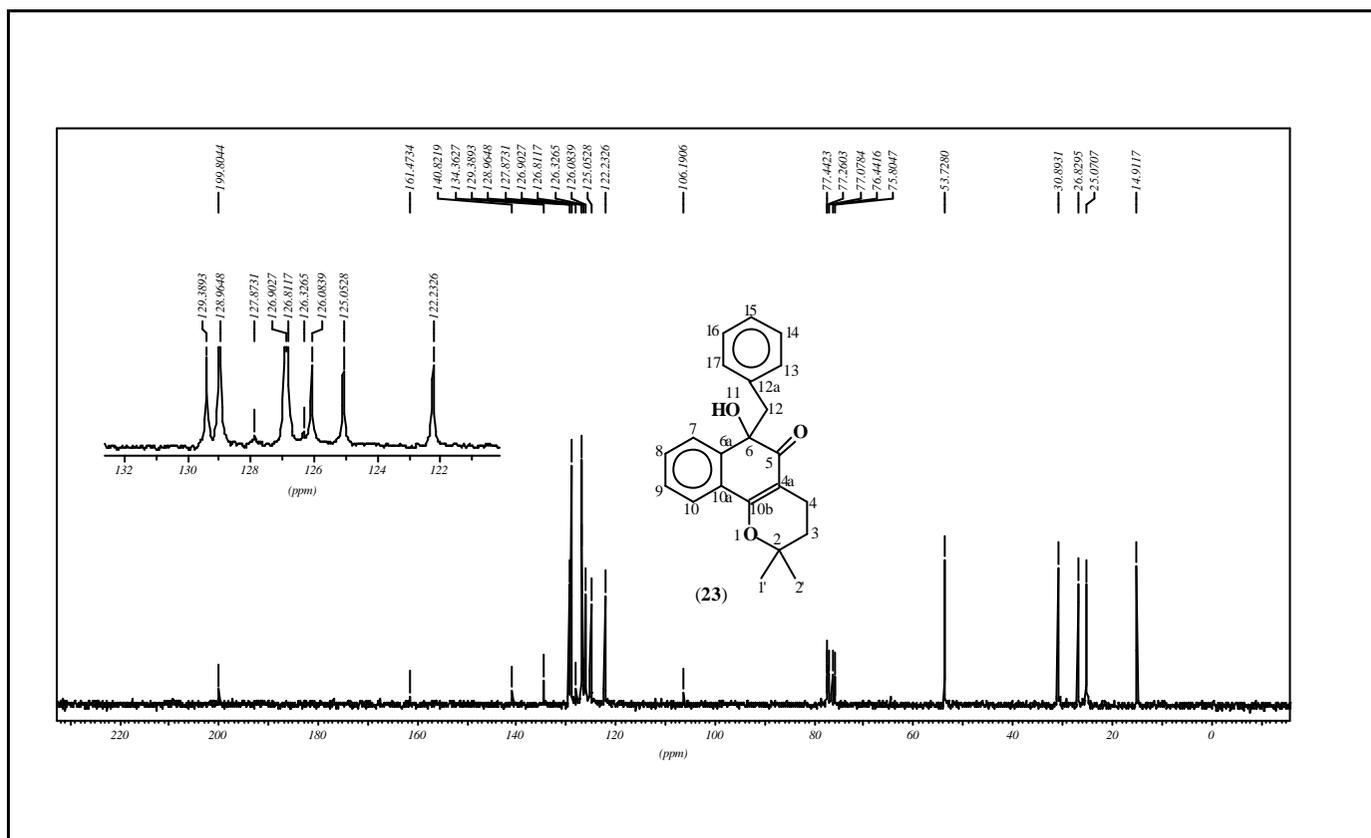
Espectro 24: I.V.do composto 23.



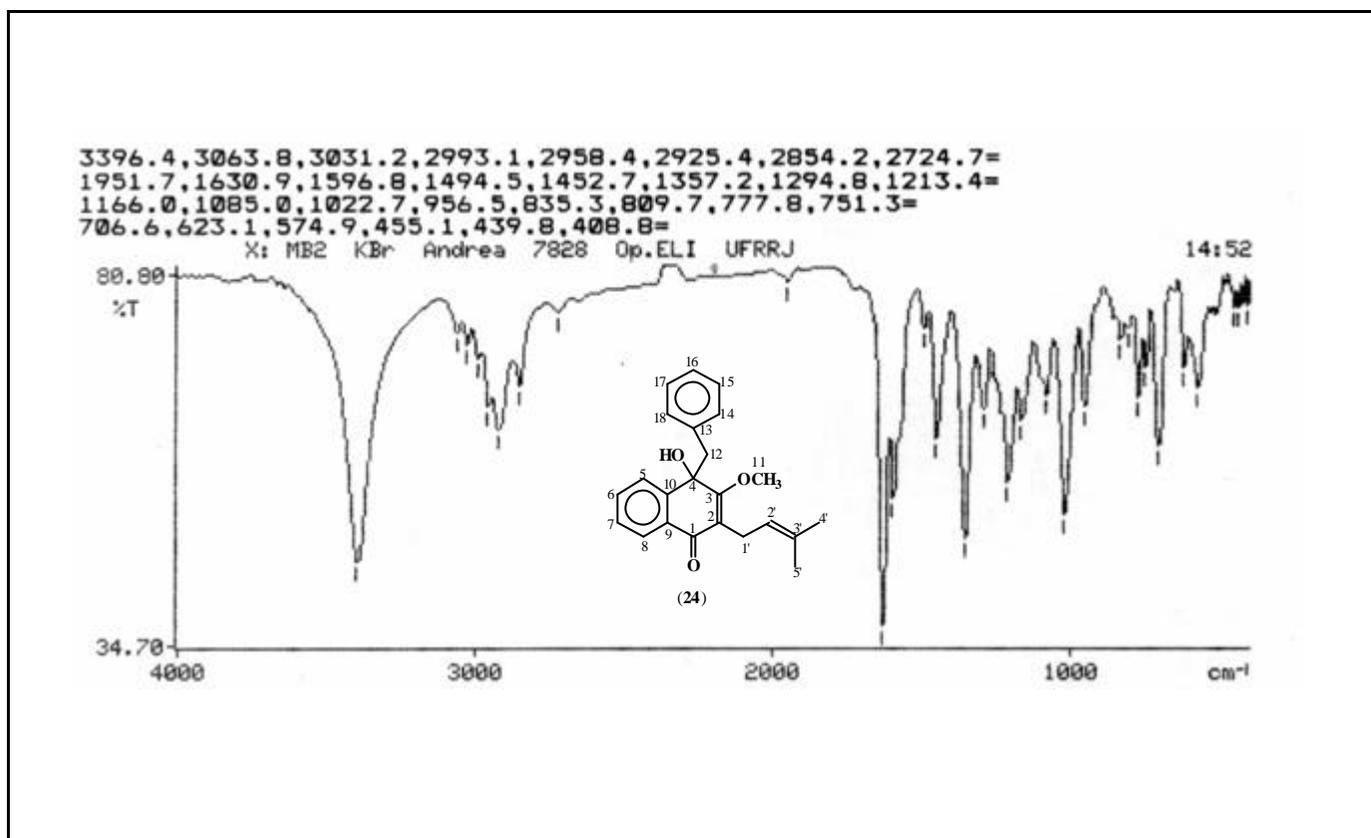
Espectro 25: E.M. do composto 23.



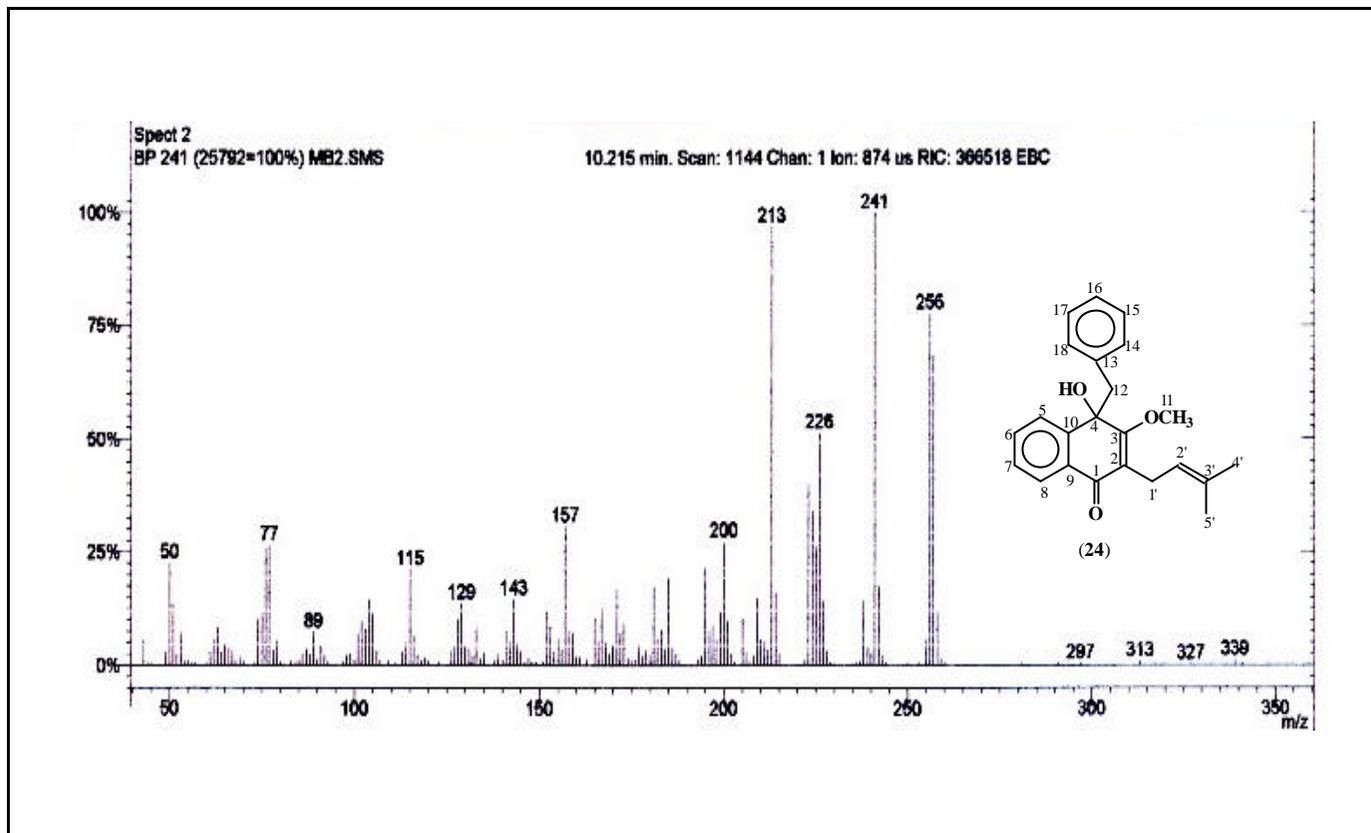
Espectro 27: RMN ^1H com D_2O do composto 23.



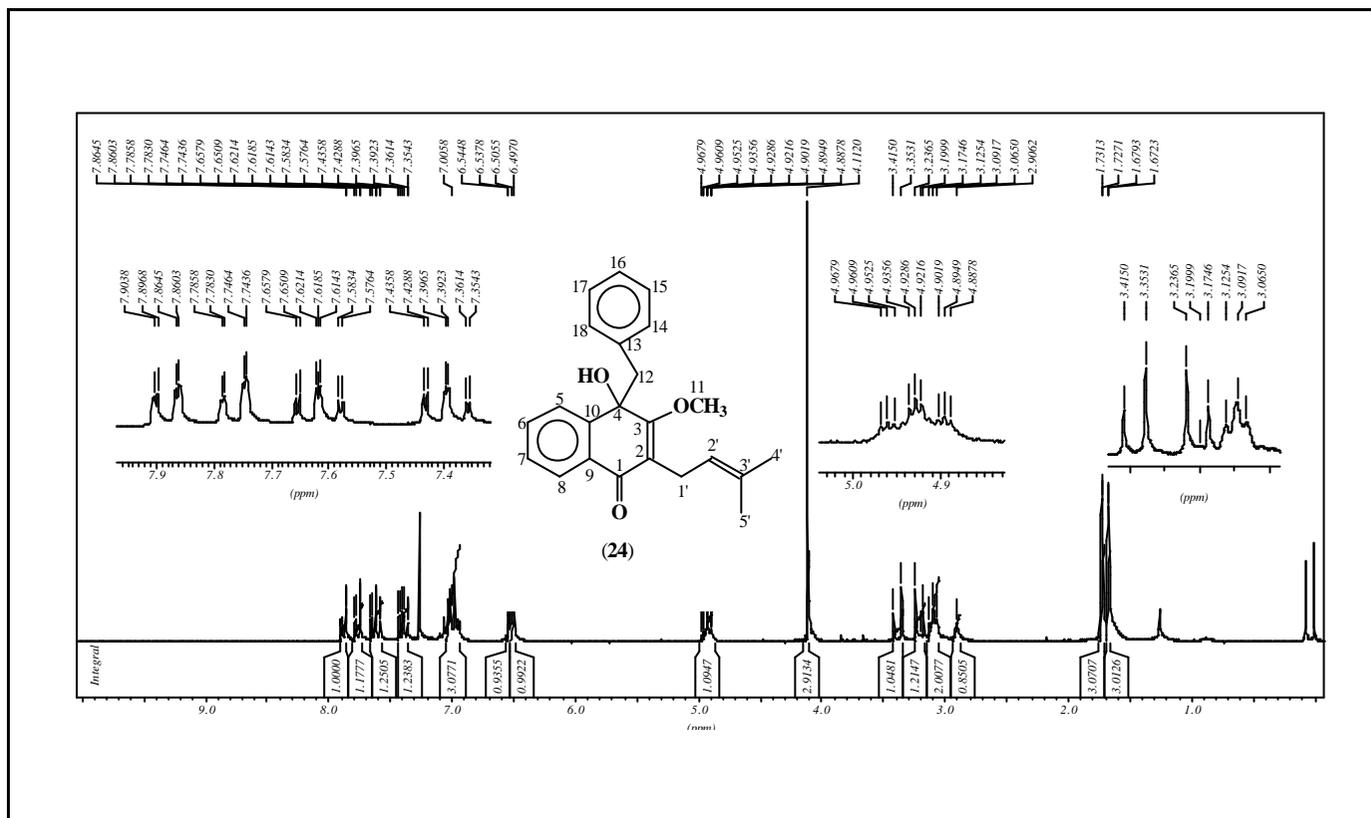
Espectro 28: RMN ^{13}C do composto 23.



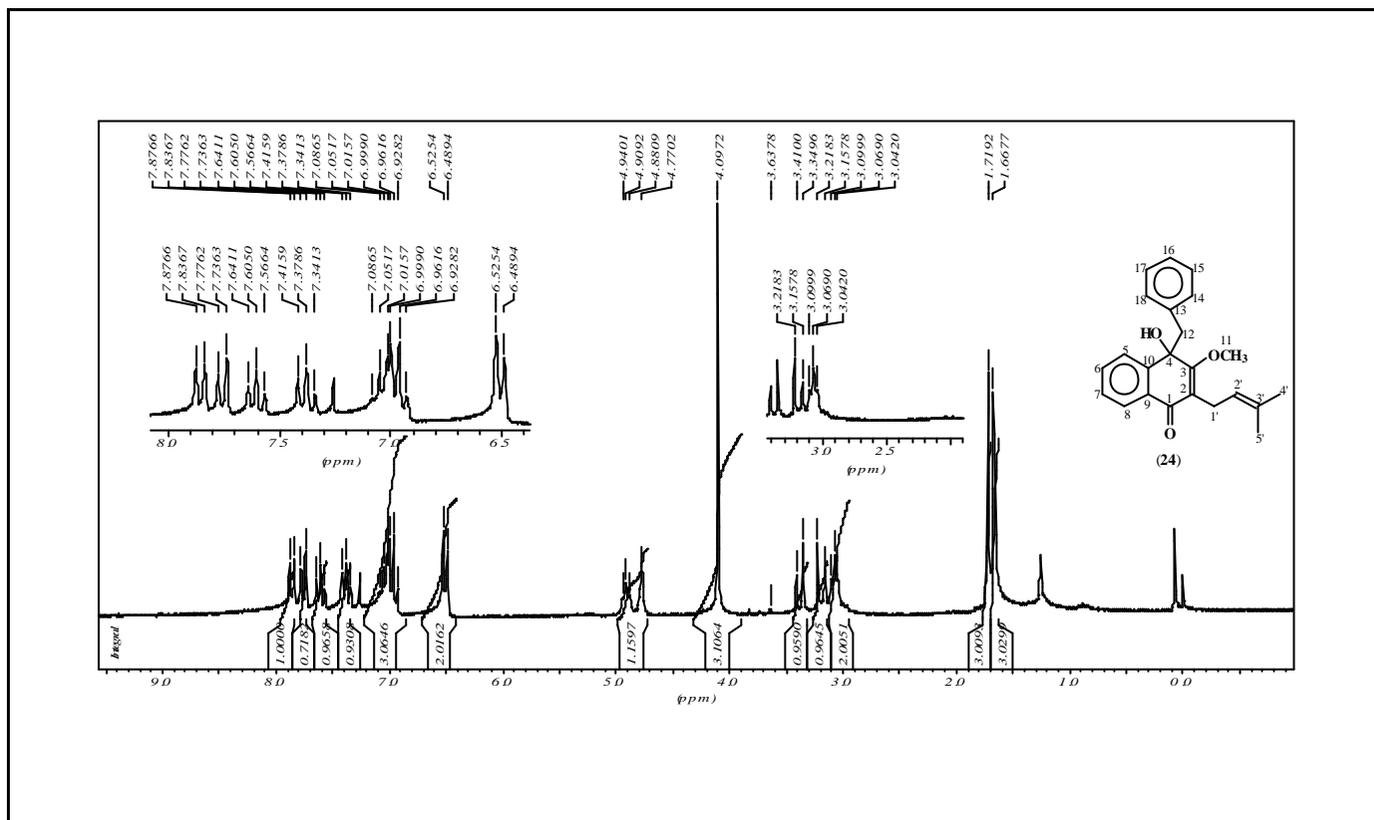
Espectro 29: I.V. do composto 24.



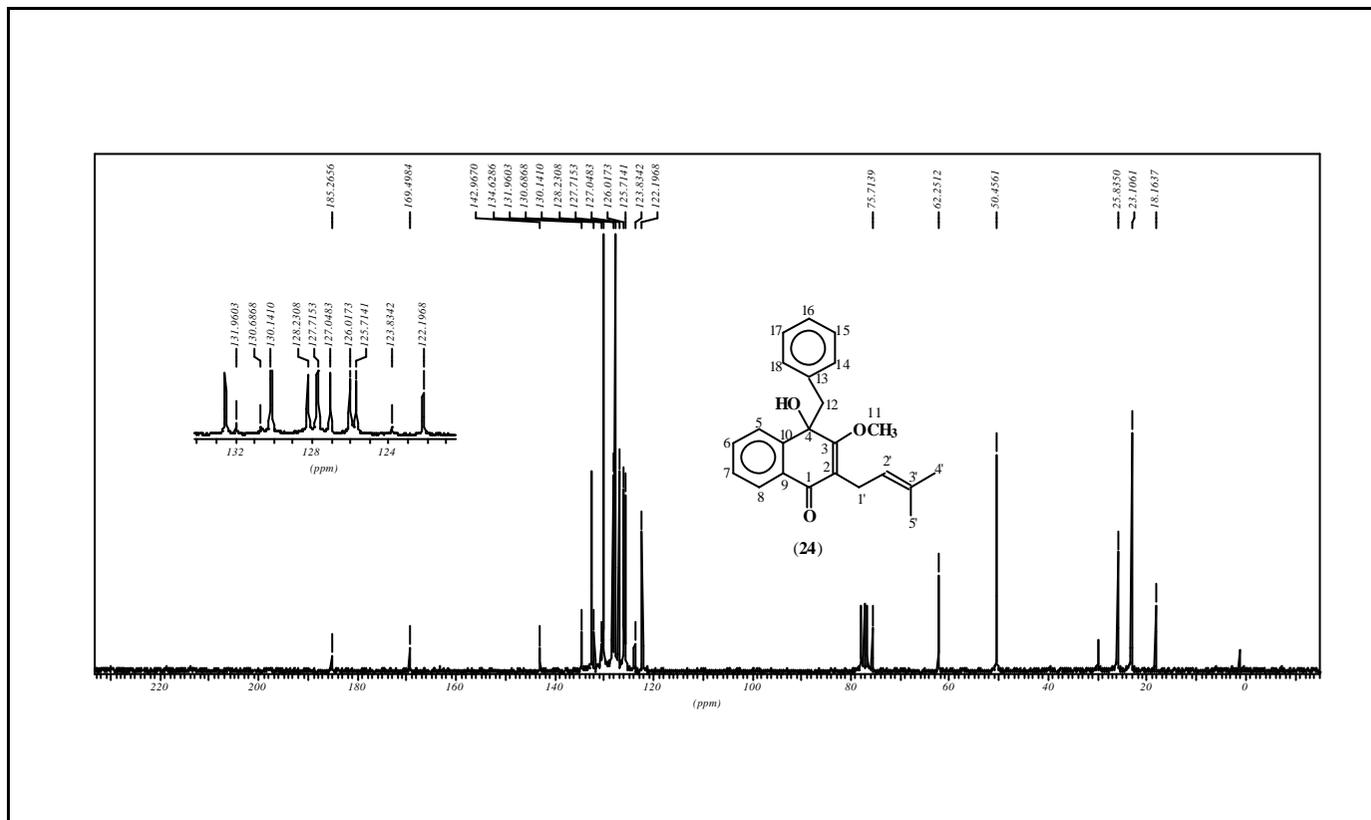
Espectro 30: E.M. do composto 24.



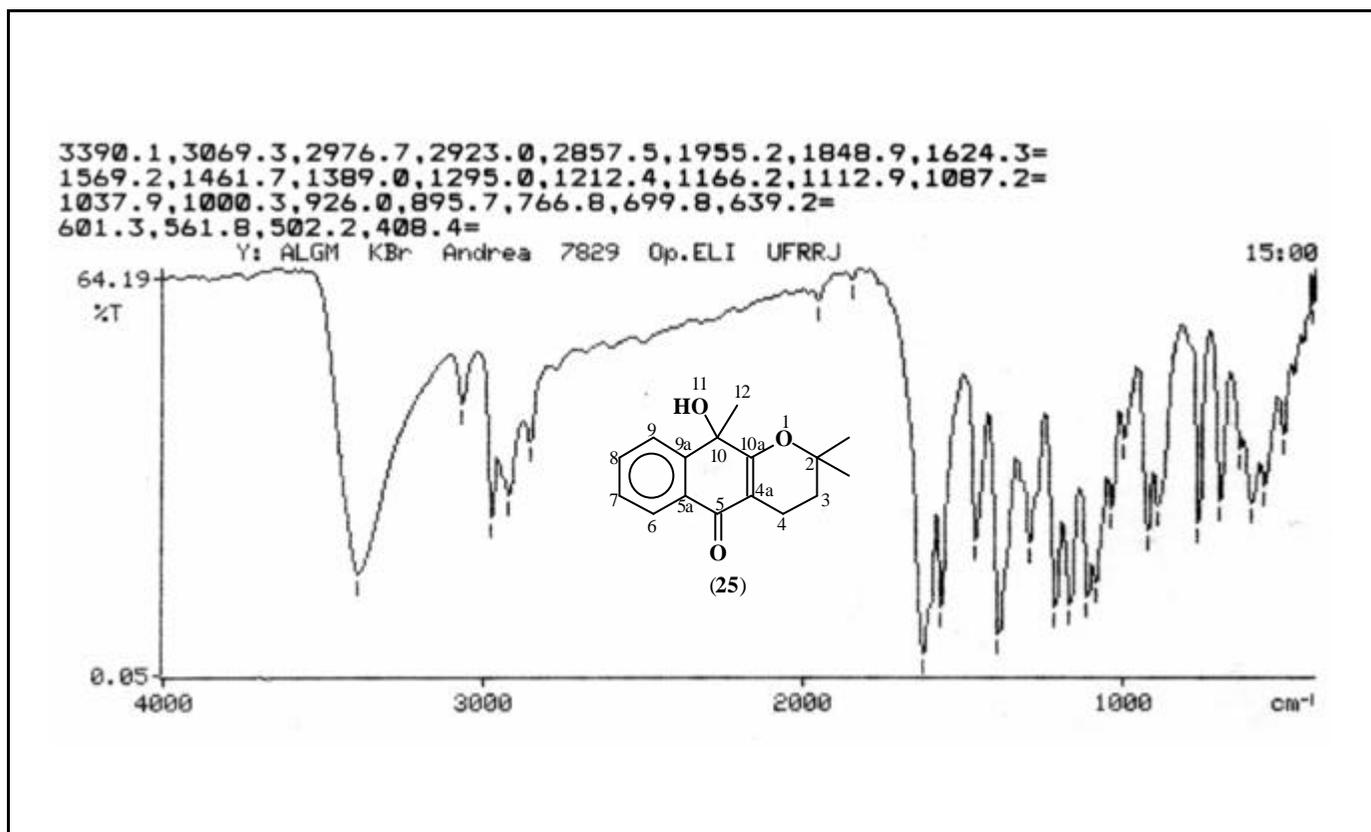
Espectro 31: RMN ¹H do composto 24.



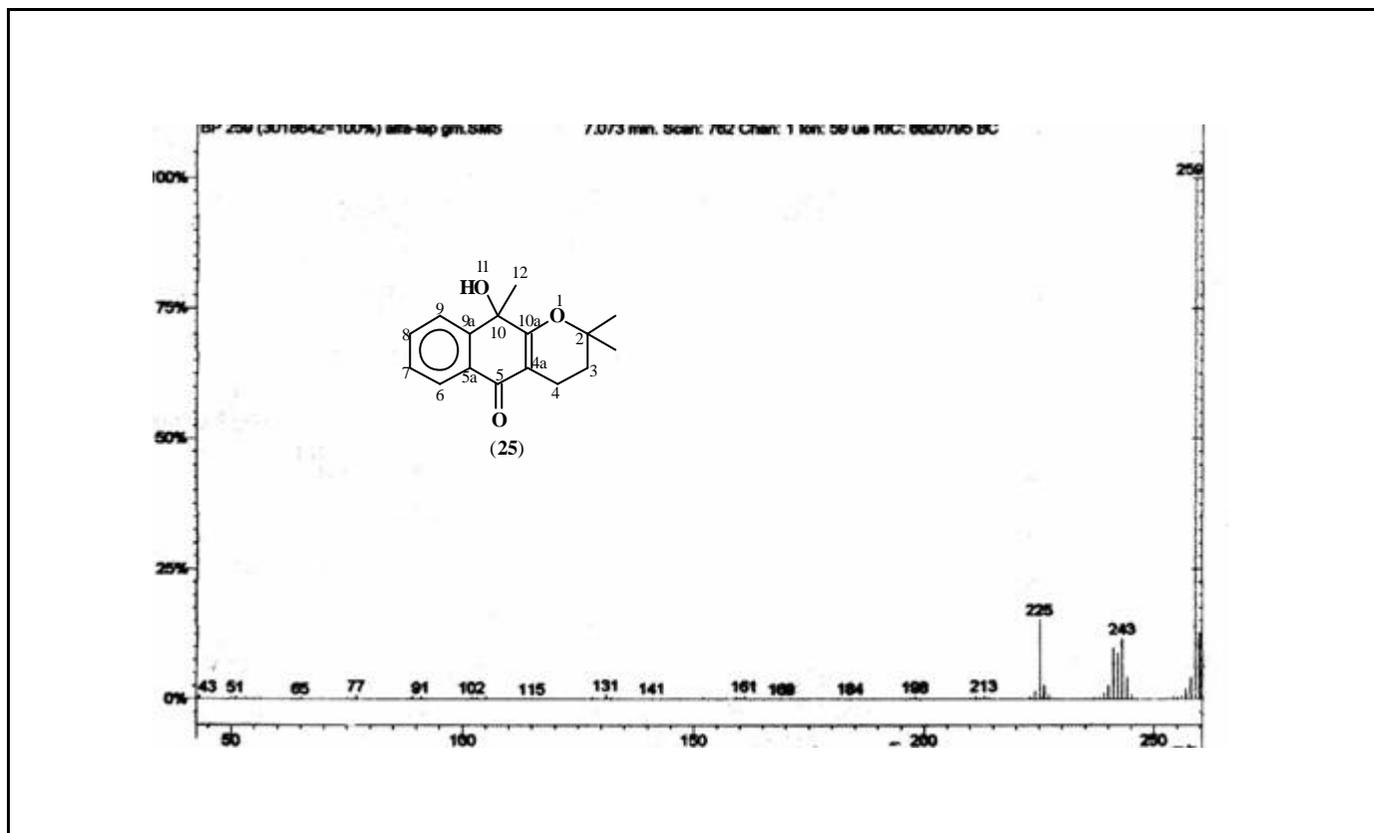
Espectro 32: RMN ¹H com D₂O do composto 24.



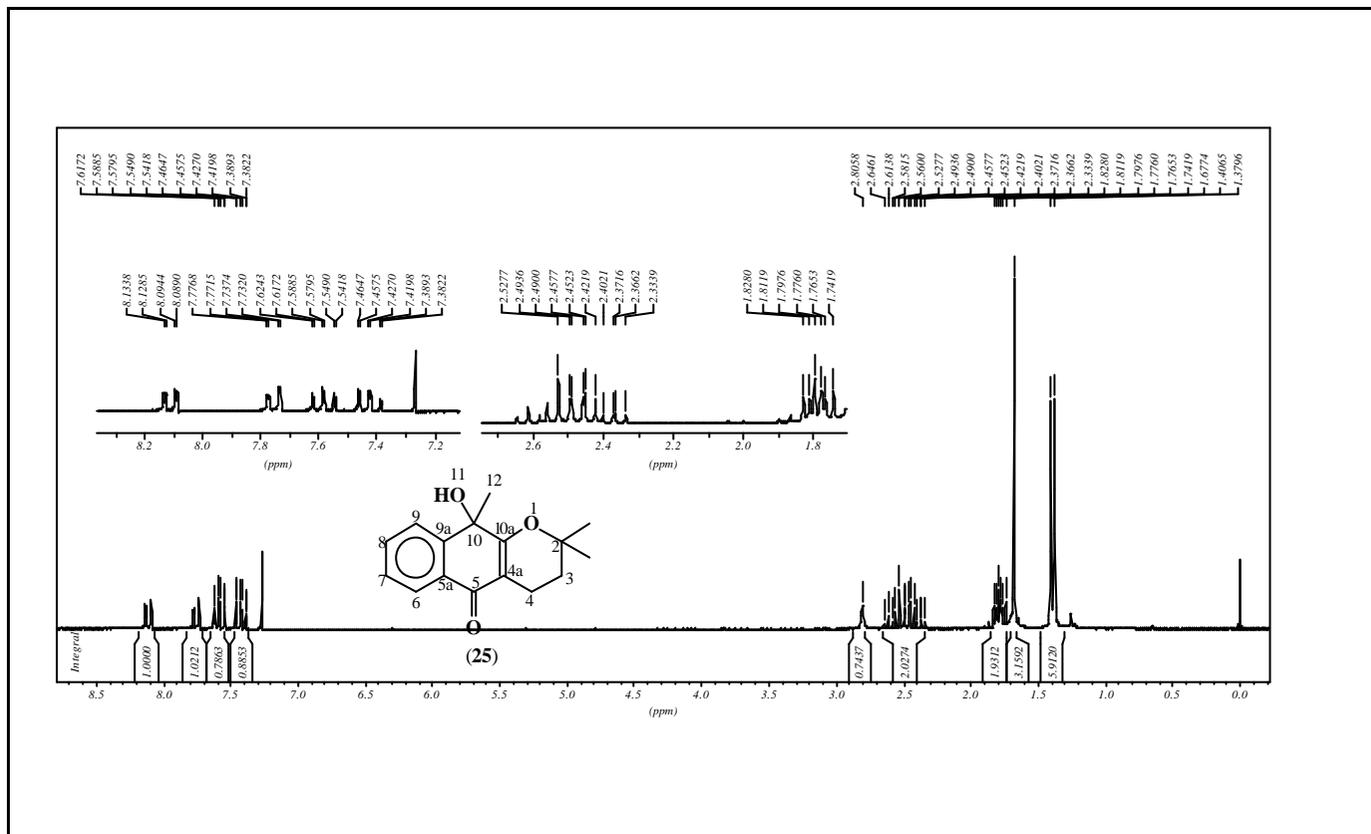
Espectro 33: RMN ¹³C do composto 24.



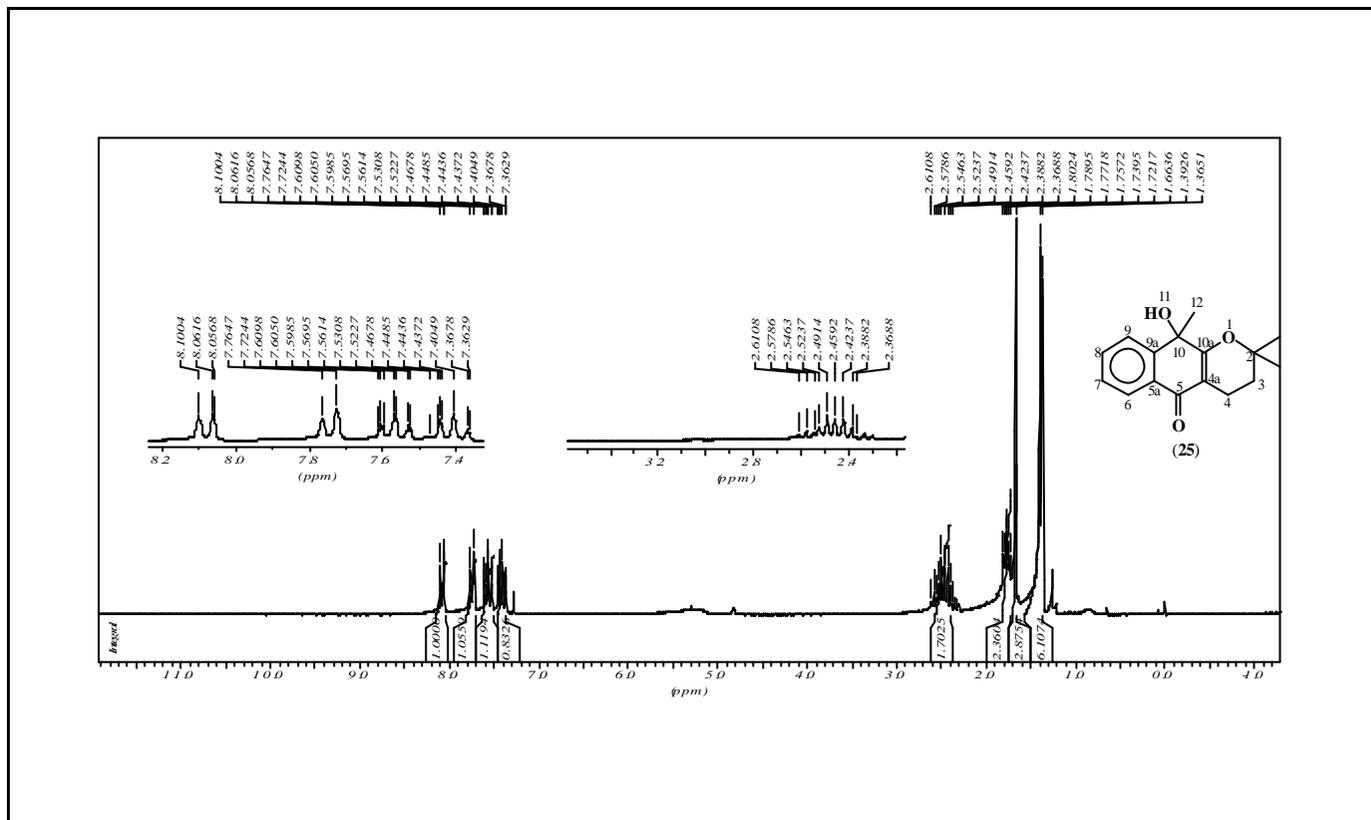
Espectro 34: I.V. do composto 25.



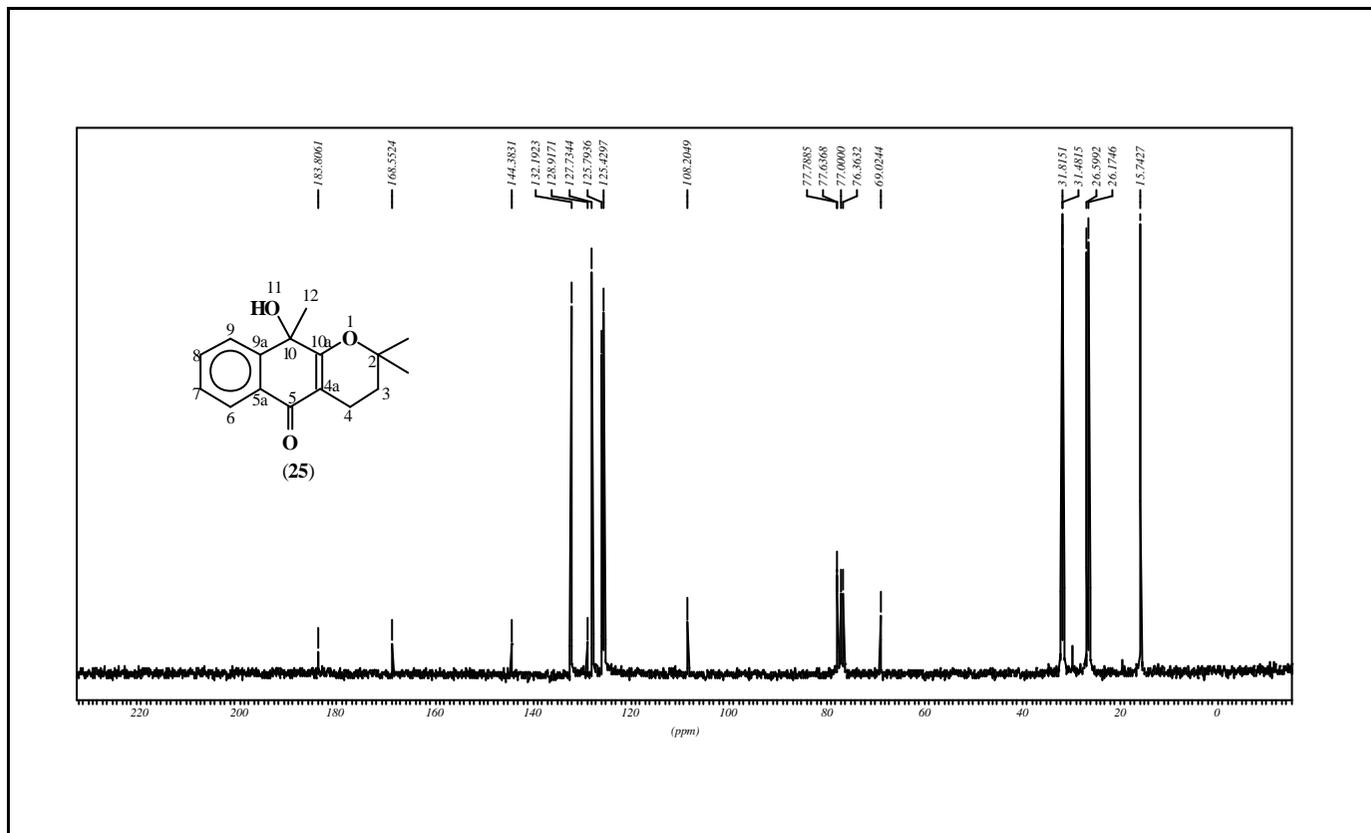
Espectro 35: E.M. do composto 25.



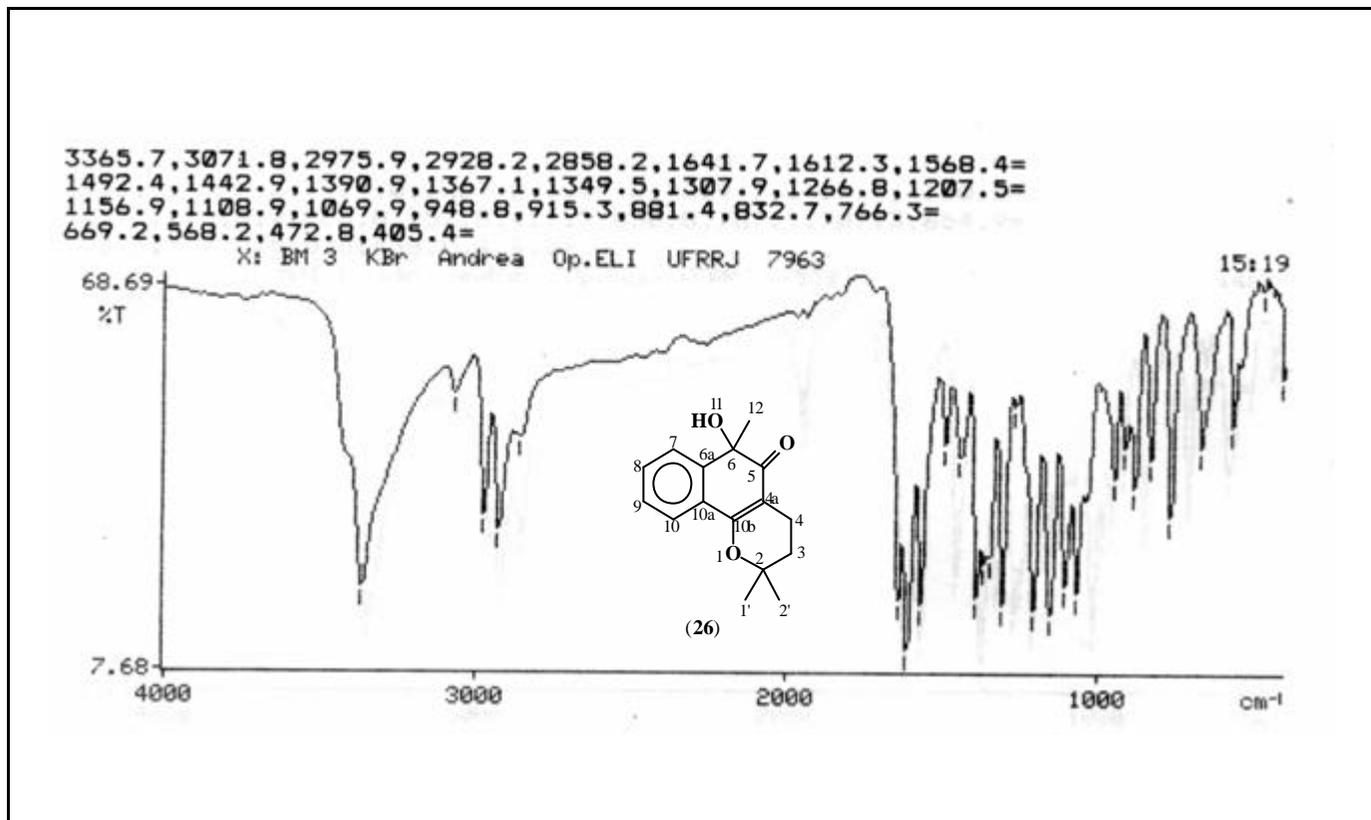
Espectro 36: RMN ^1H do composto 25.



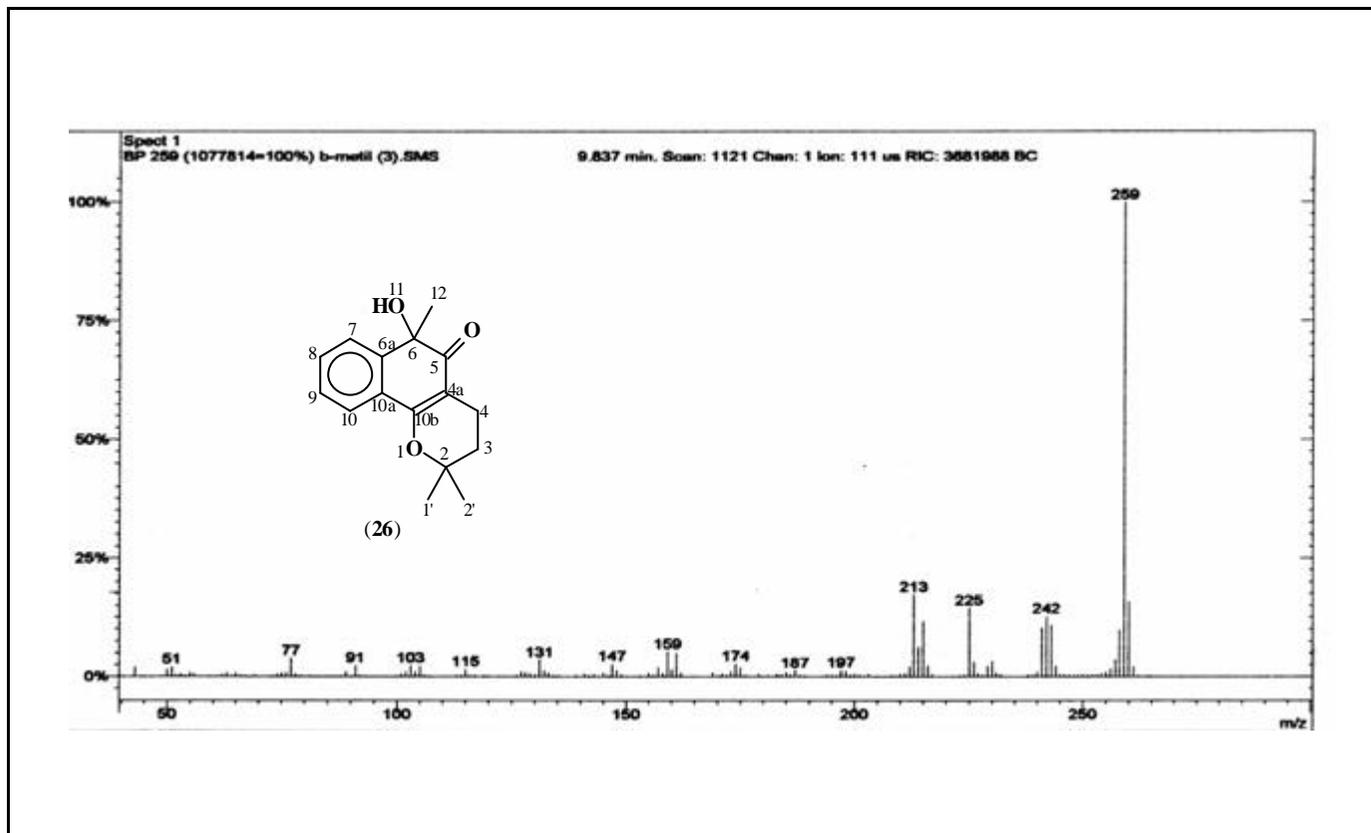
Espectro 37: RMN ^1H com D_2O do composto 25.



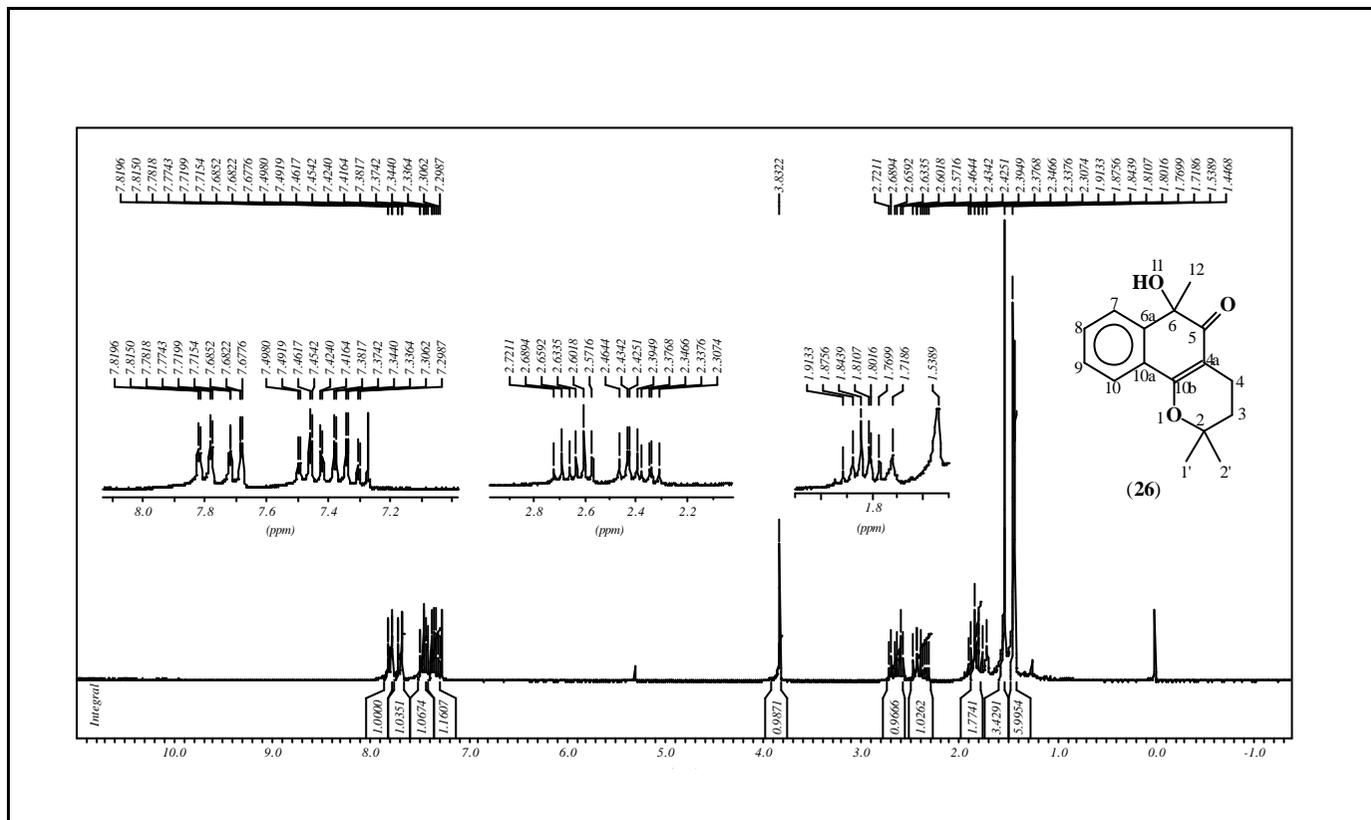
Espectro 38: RMN ^{13}C do composto 25.



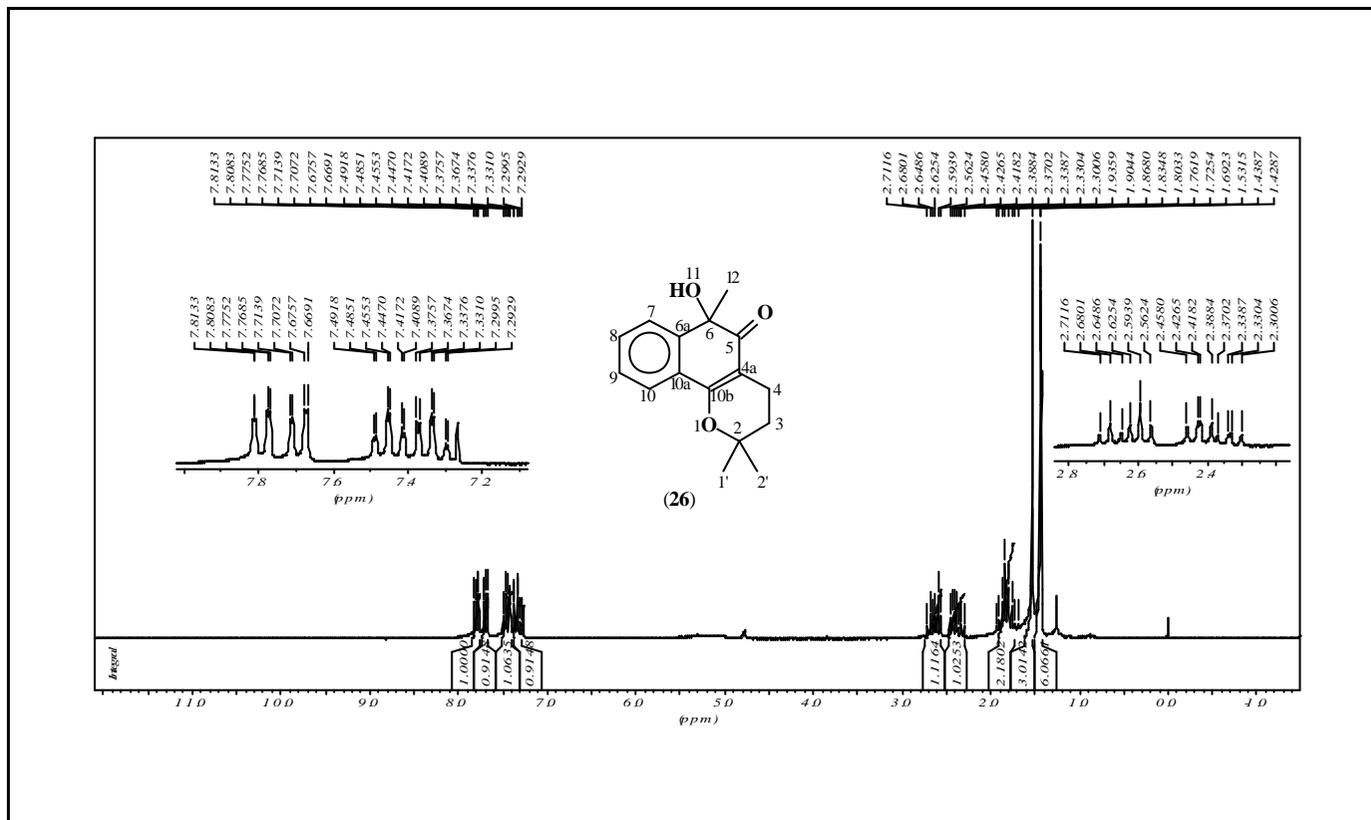
Espectro 39: I.V. do composto 26.



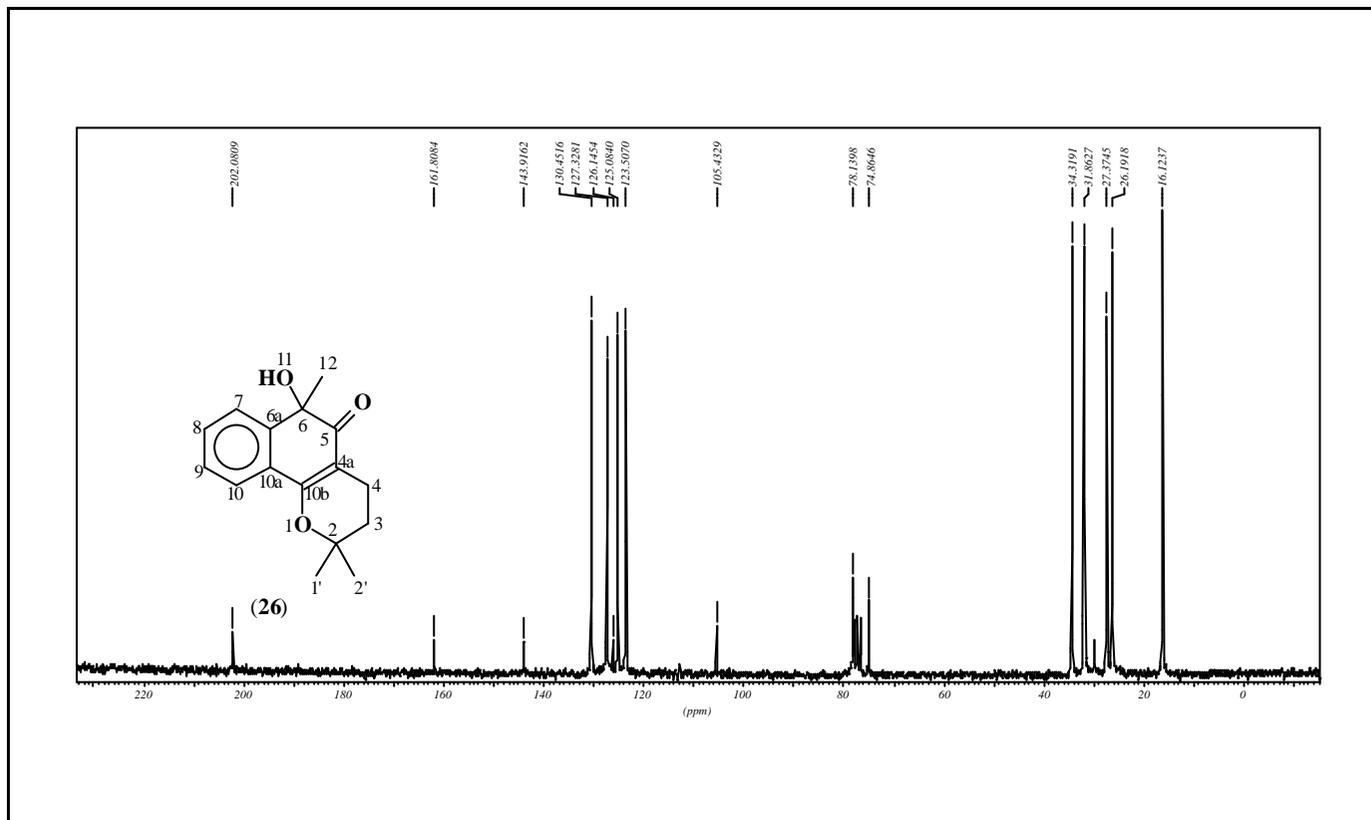
Espectro 40: E.M. do composto 26.



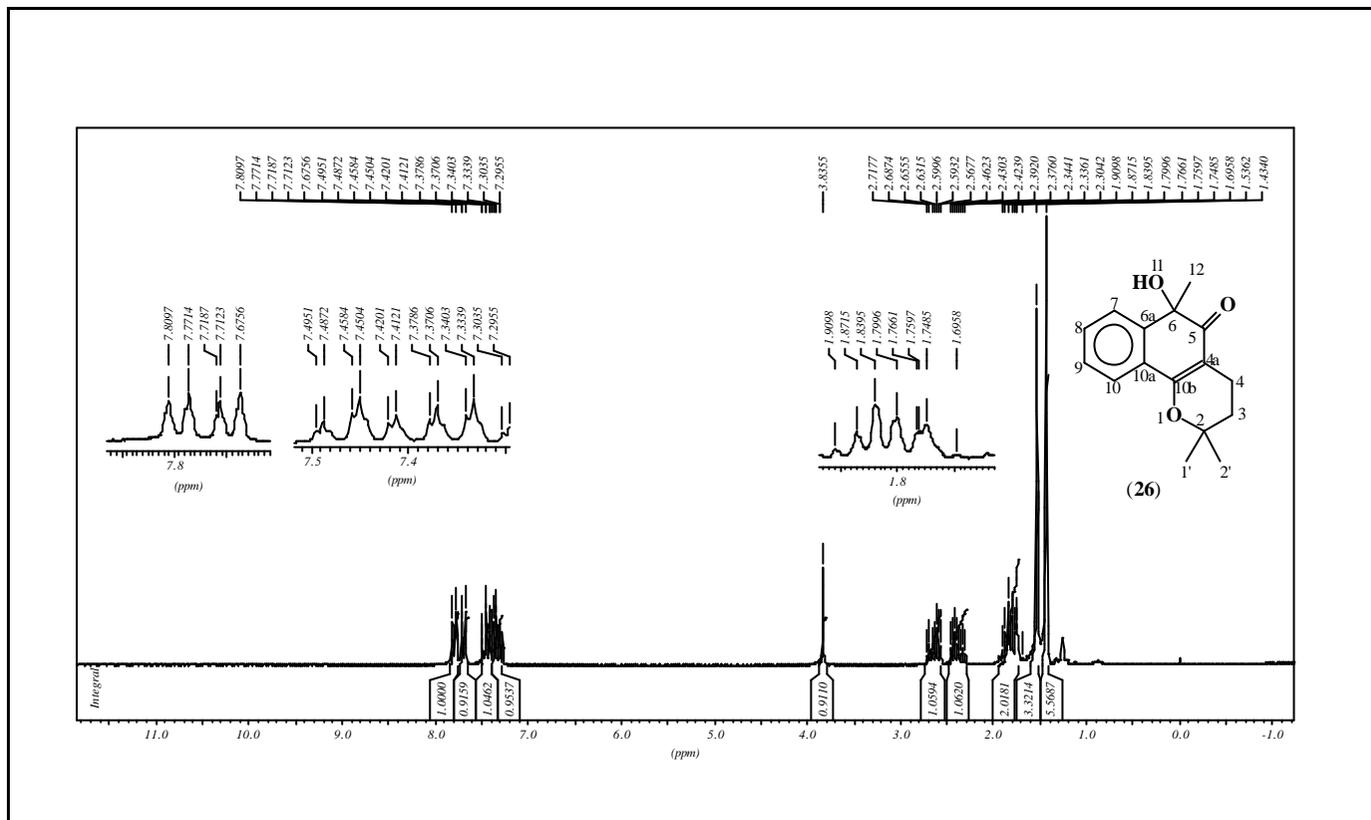
Espectro 41: RMN ^1H do composto 26.



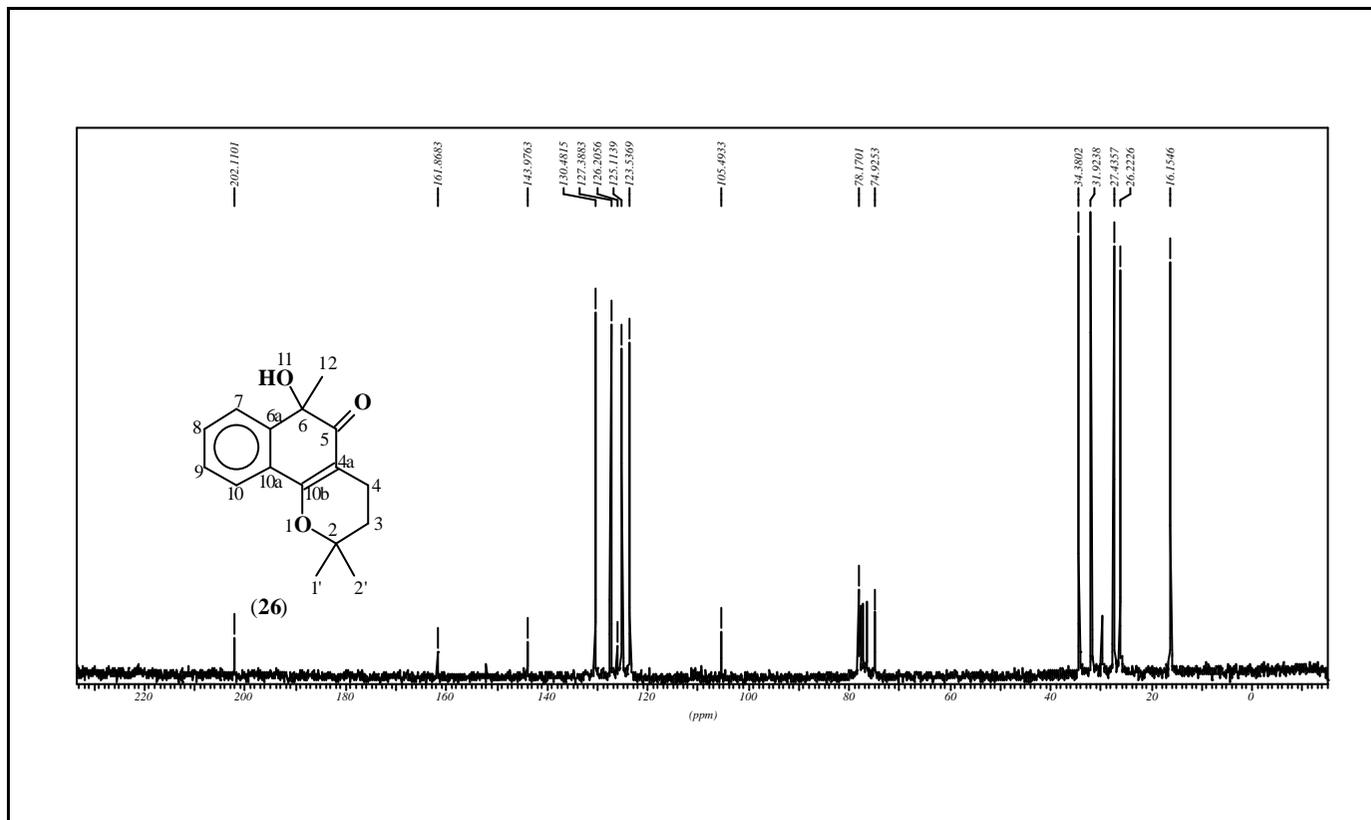
Espectro 42: RMN ^1H com D_2O do composto 26



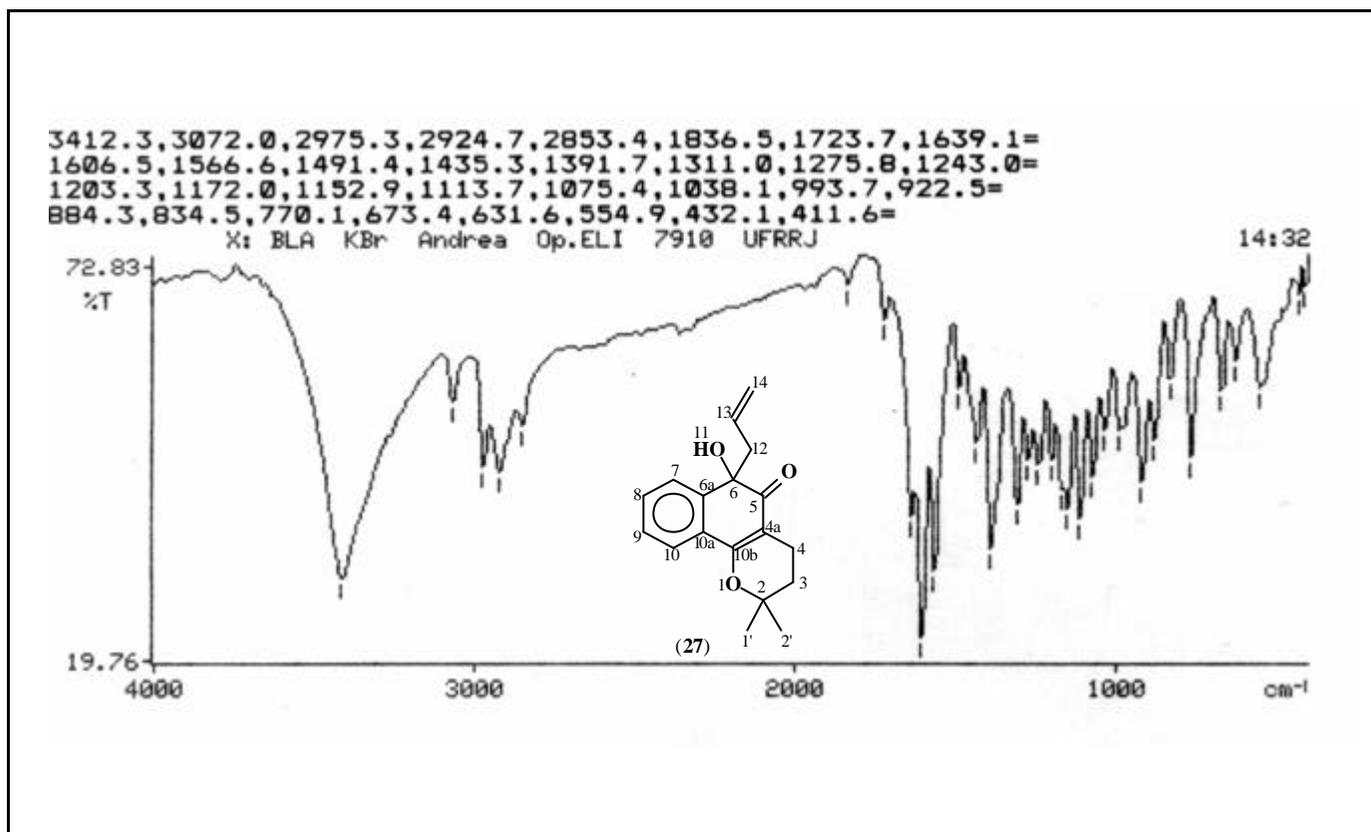
Espectro 43: RMN ¹³C do composto 26.



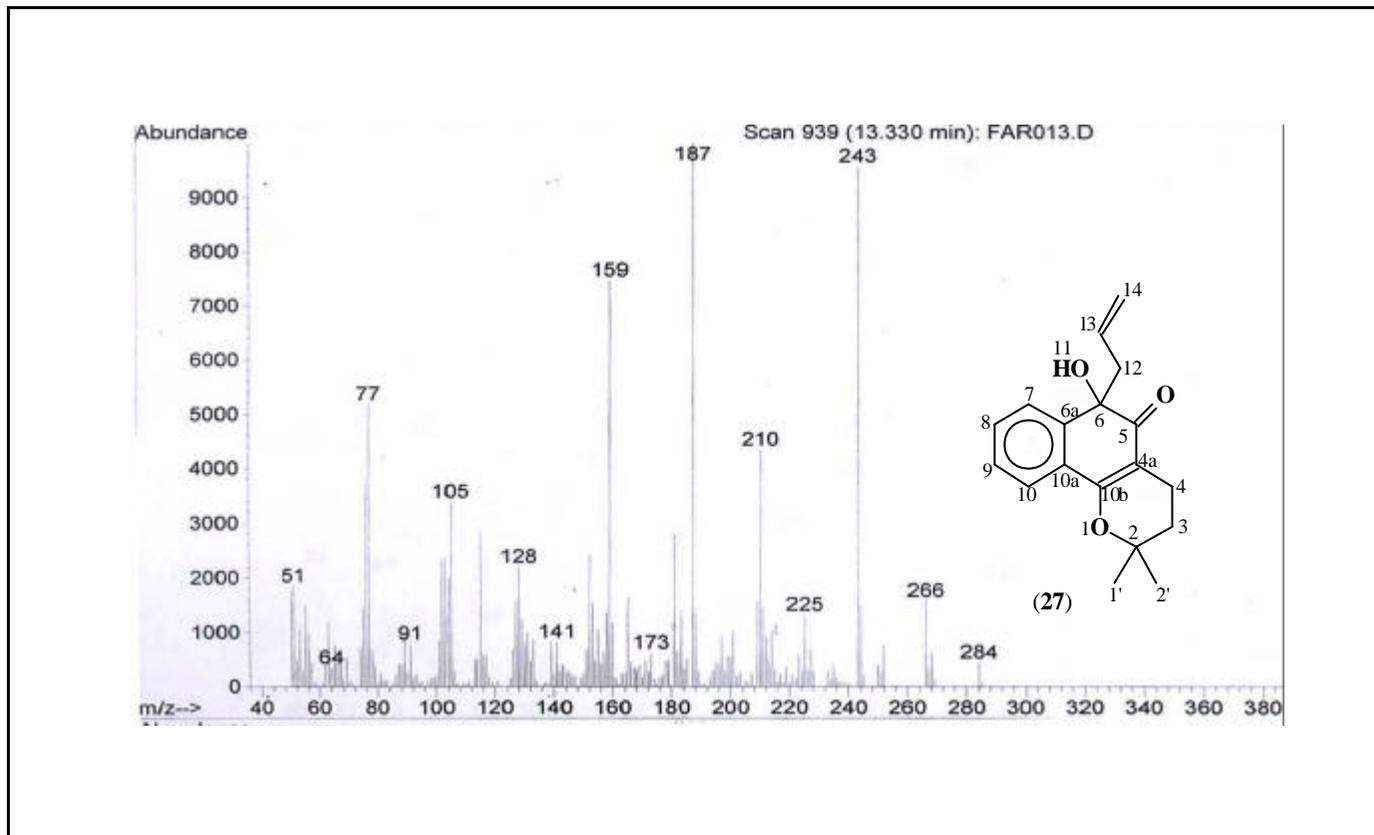
Espectro 44: RMN ^1H do composto 26 (reação com CuI).



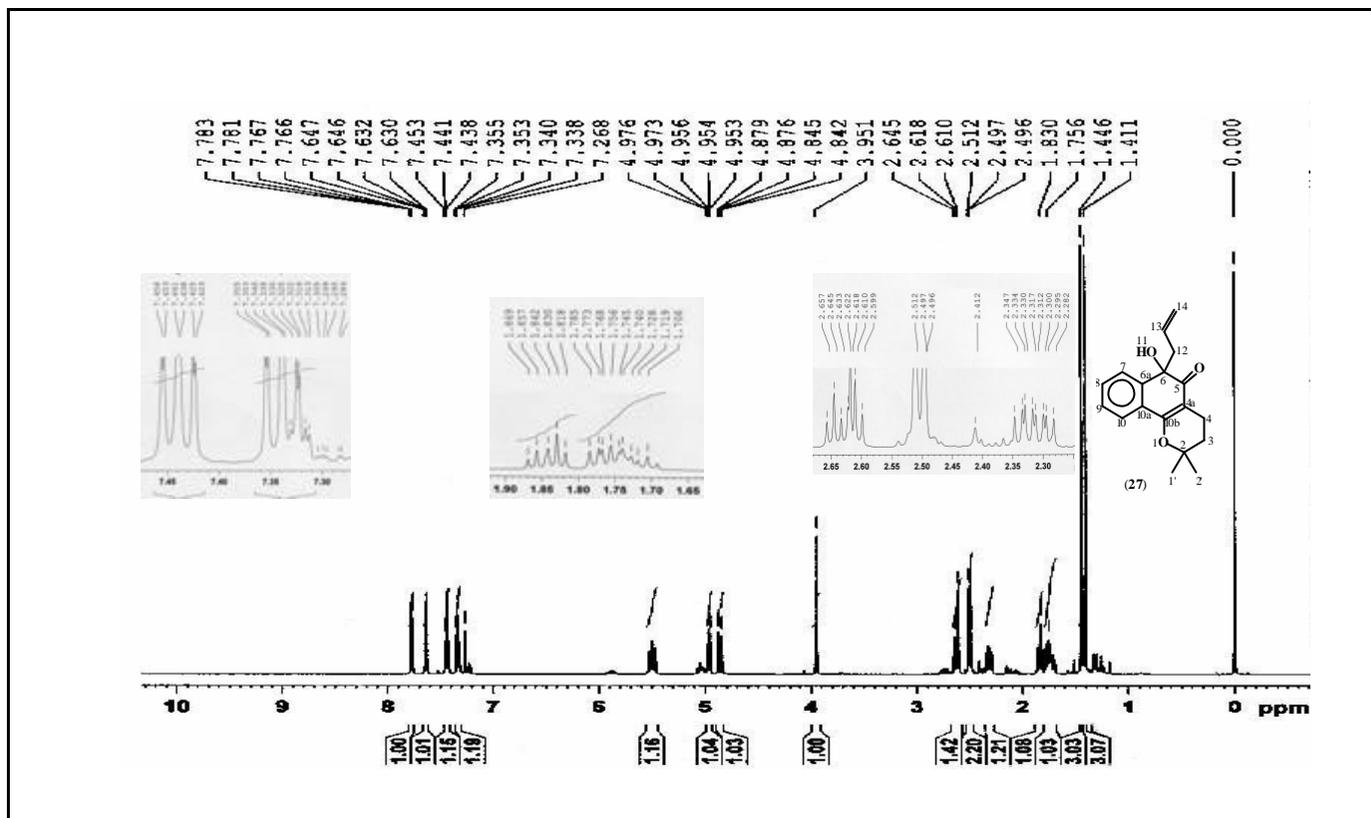
Espectro 45: RMN ^{13}C do composto 26 (reação com CuI).



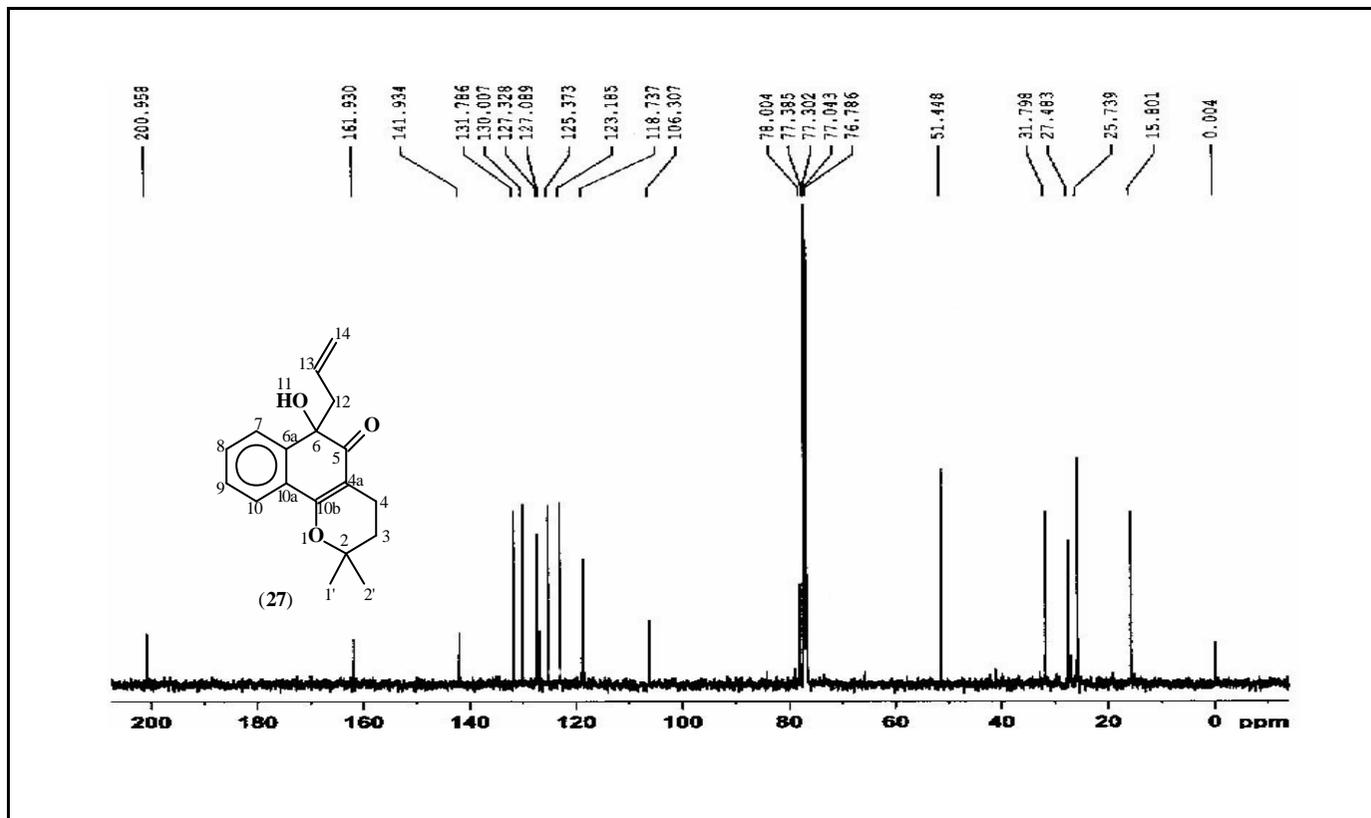
Espectro 46: I.V. do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona).



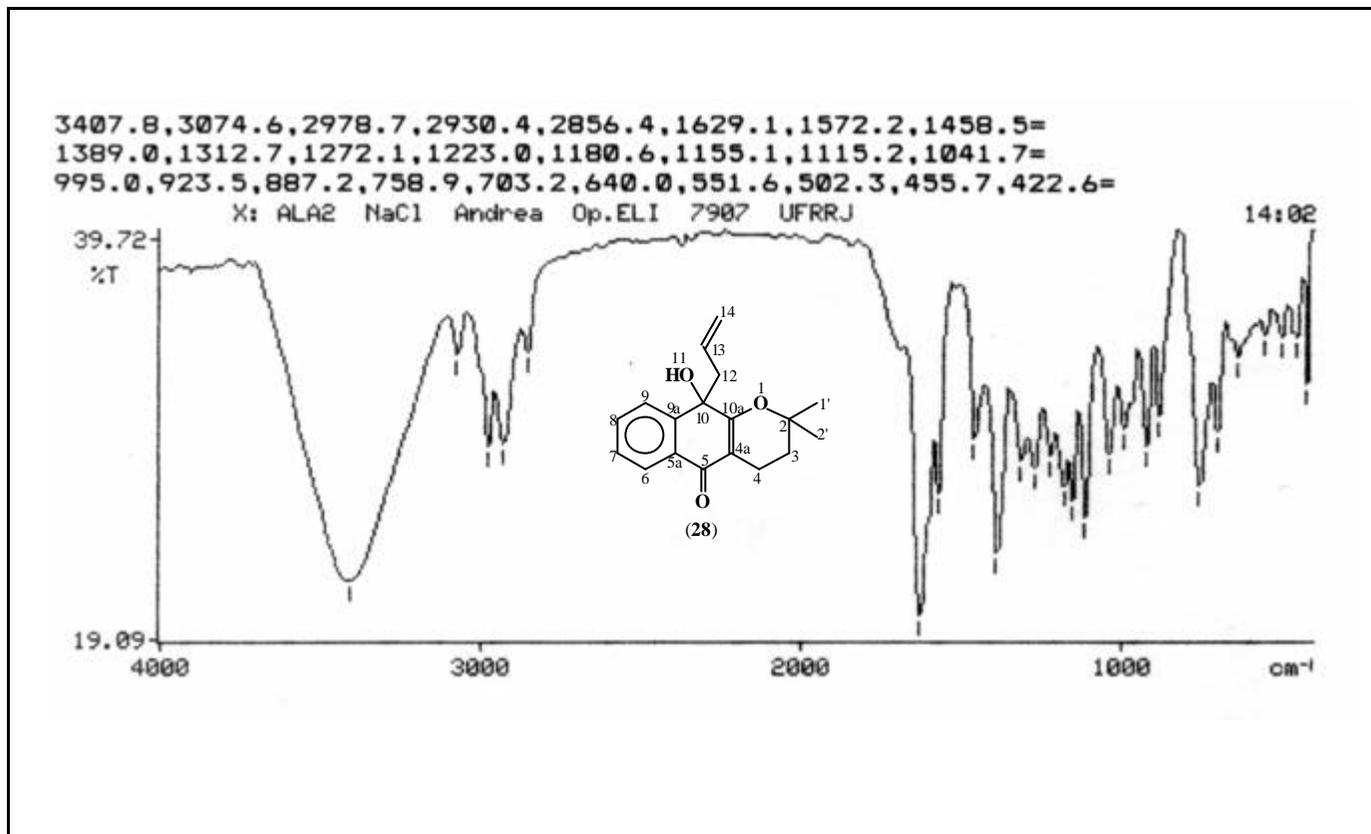
Espectro 47: E.M. do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona).



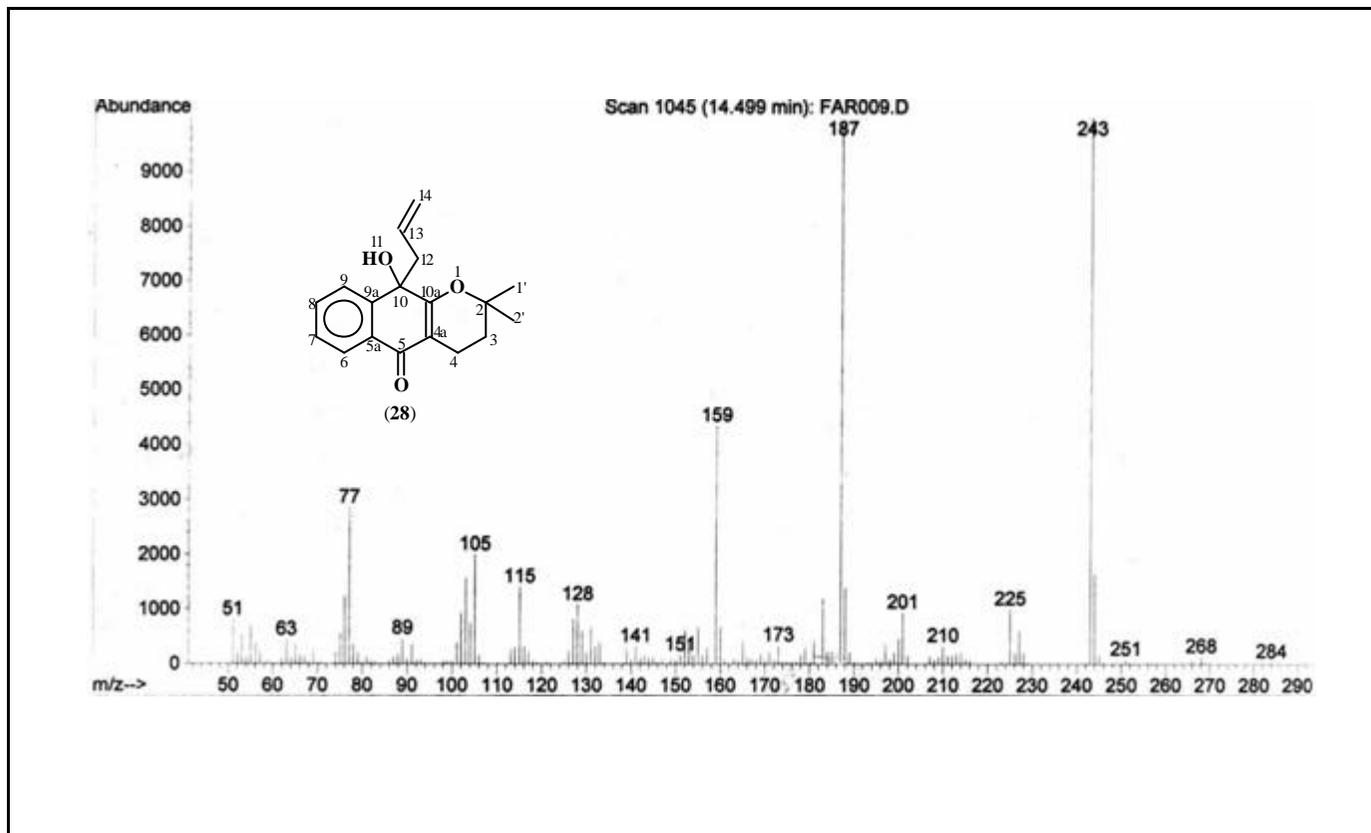
Espectro 48: RMN ^1H do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona).



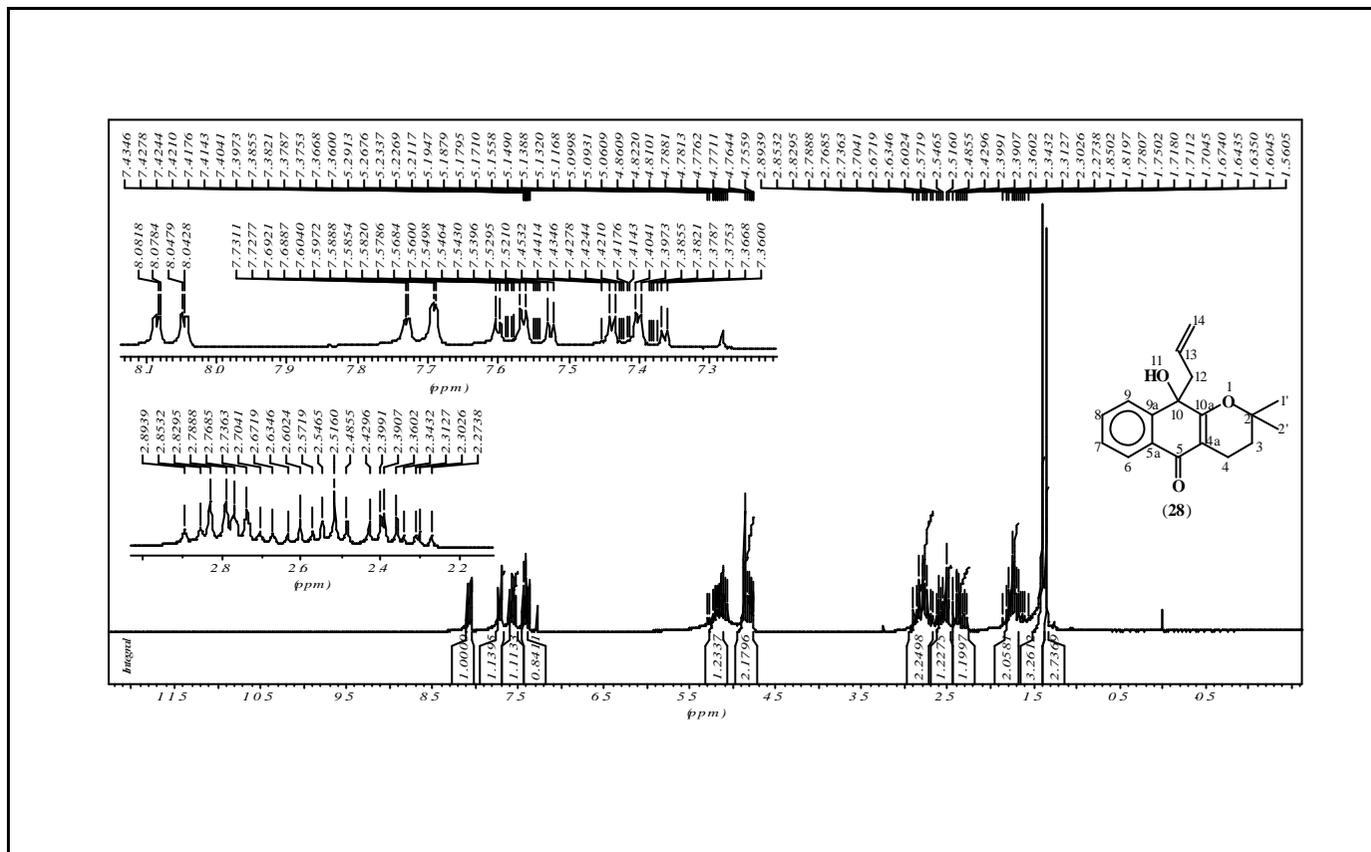
Espectro 49: RMN ^{13}C do composto 27 (reação com brometo de alil-magnésio e β -lapachona).

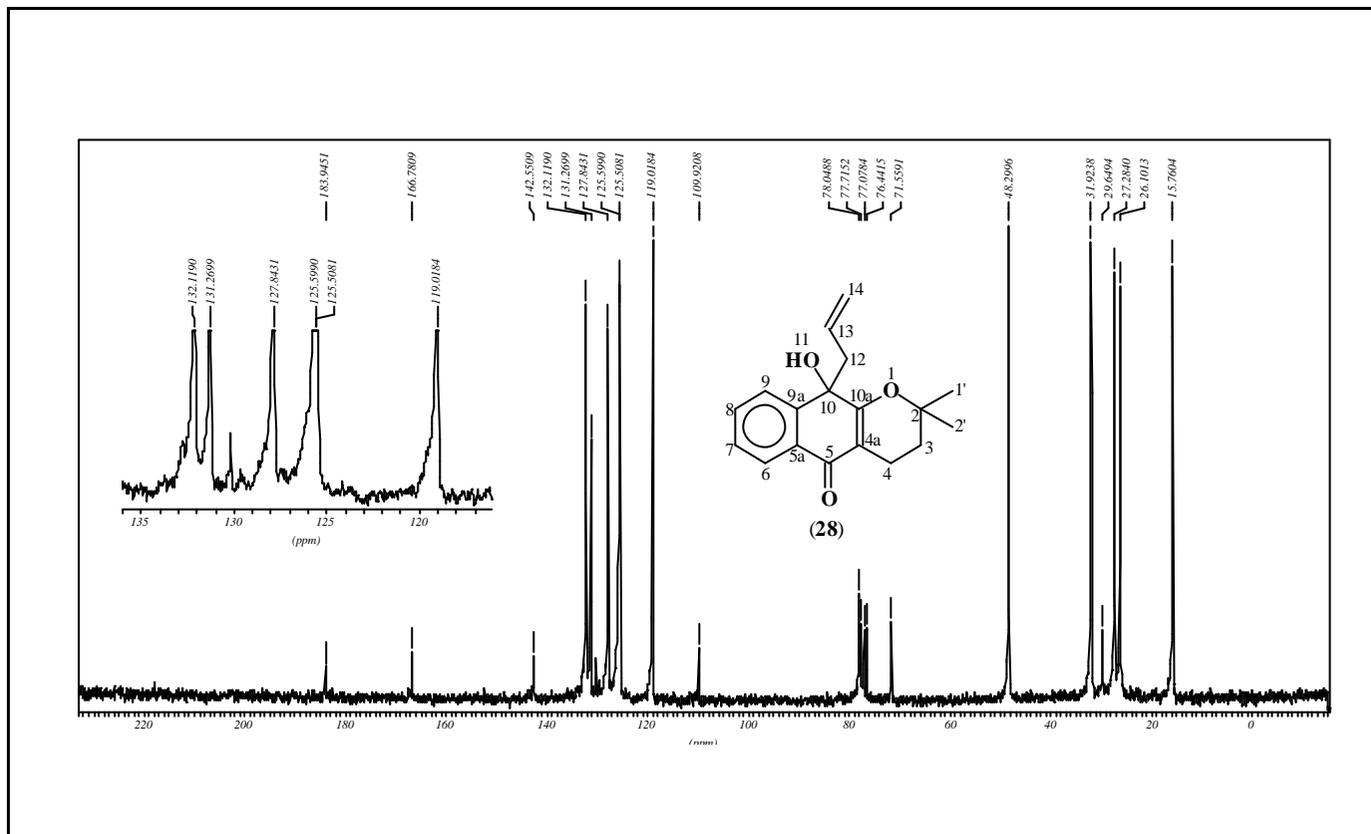


Espectro 50: I.V. do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona).

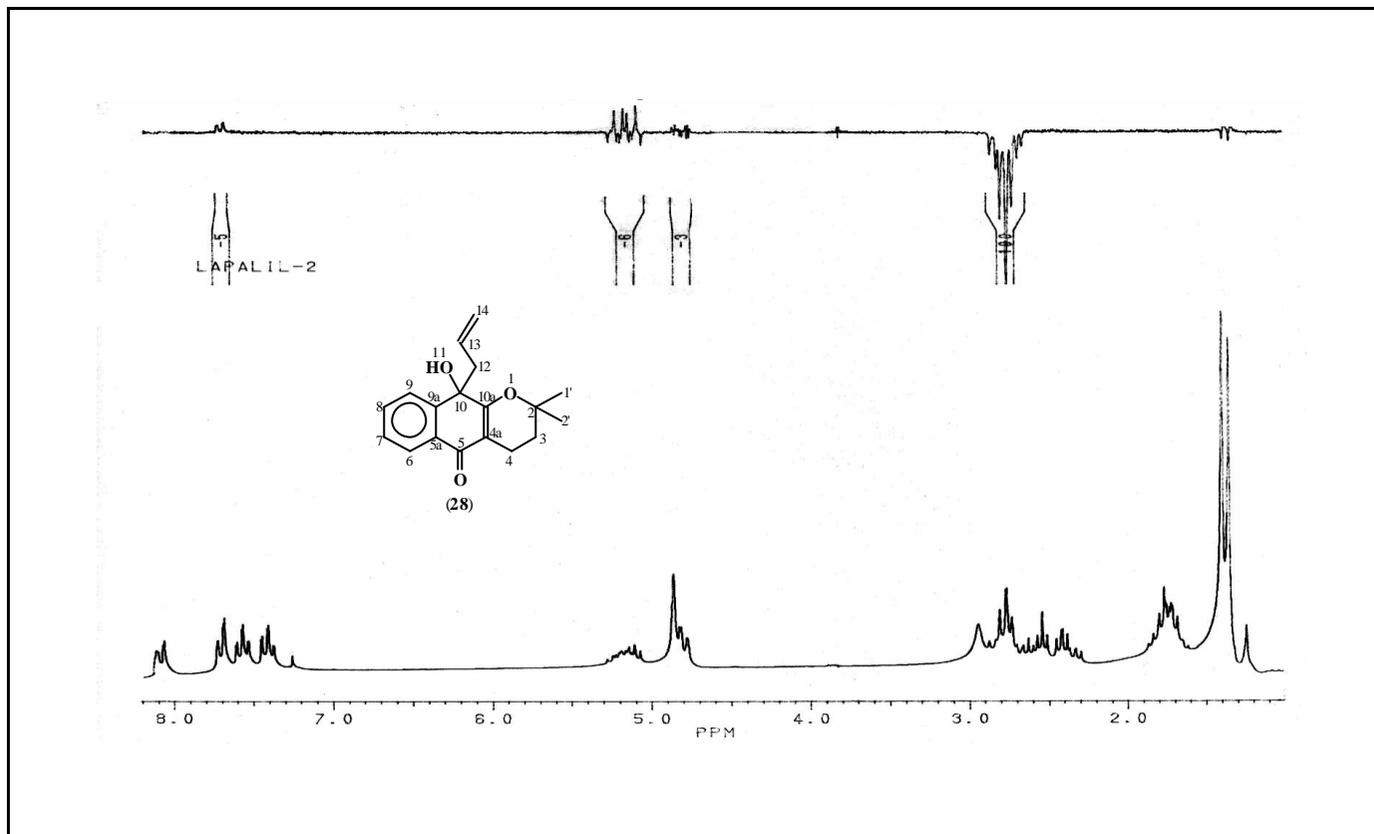


Espectro 51: E.M. do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona).

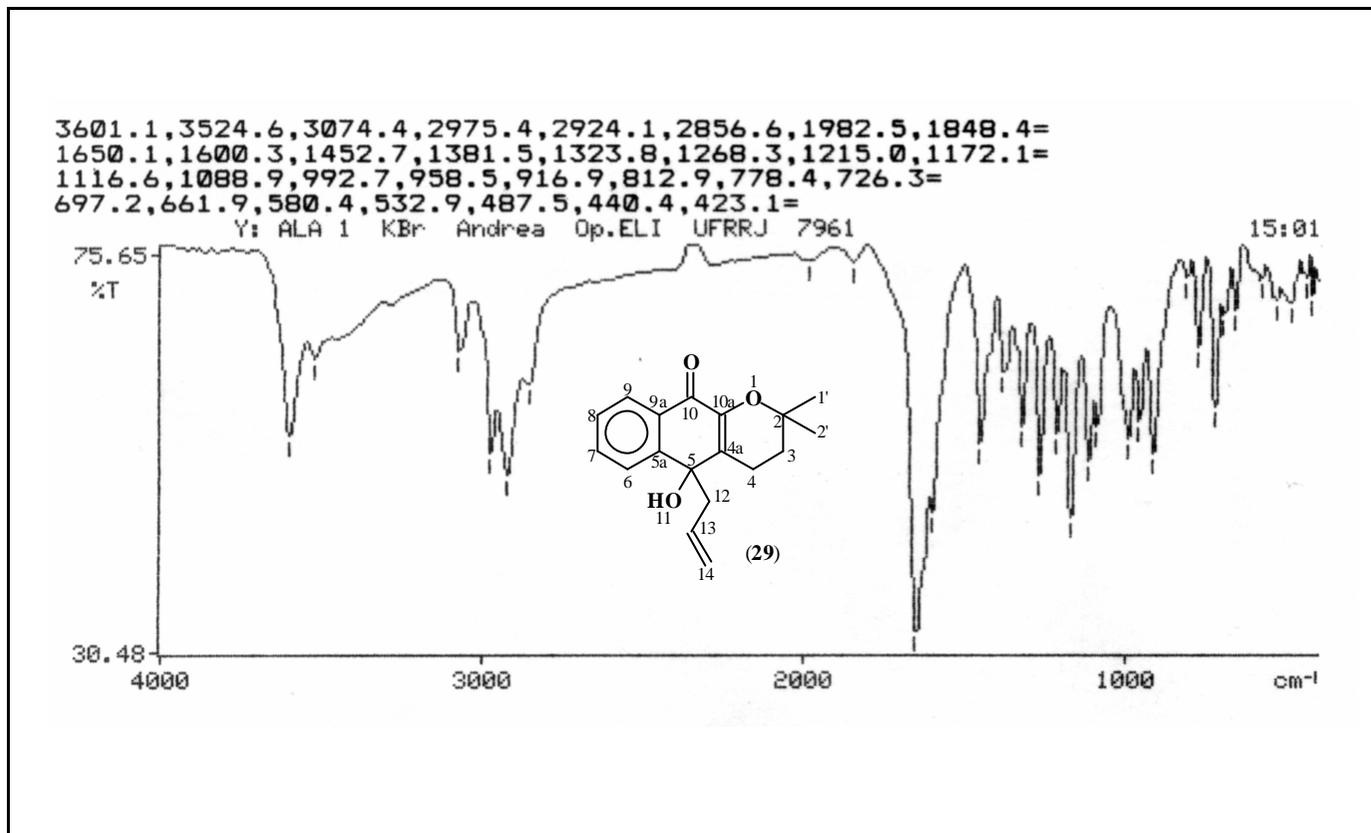




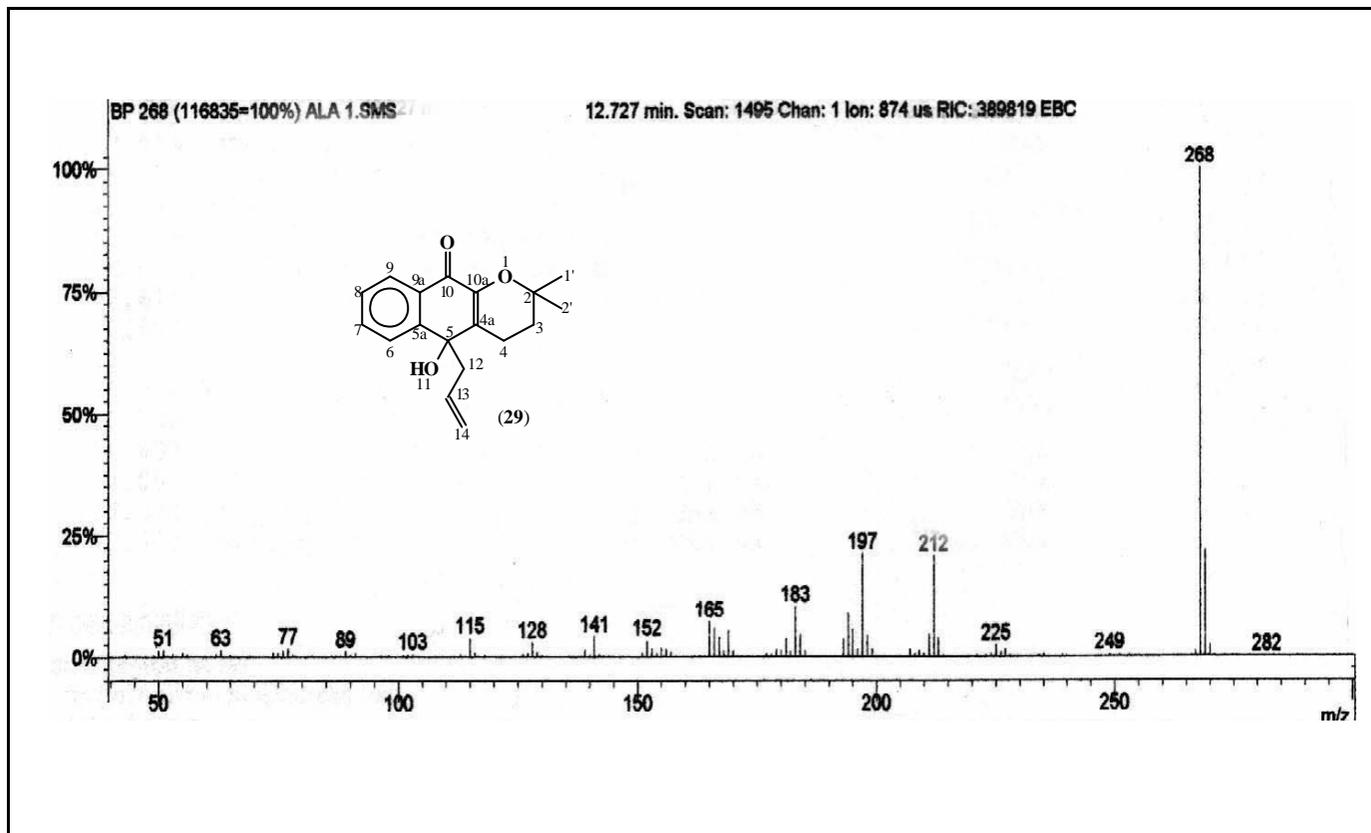
Espectro 54: RMN ^{13}C do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona).



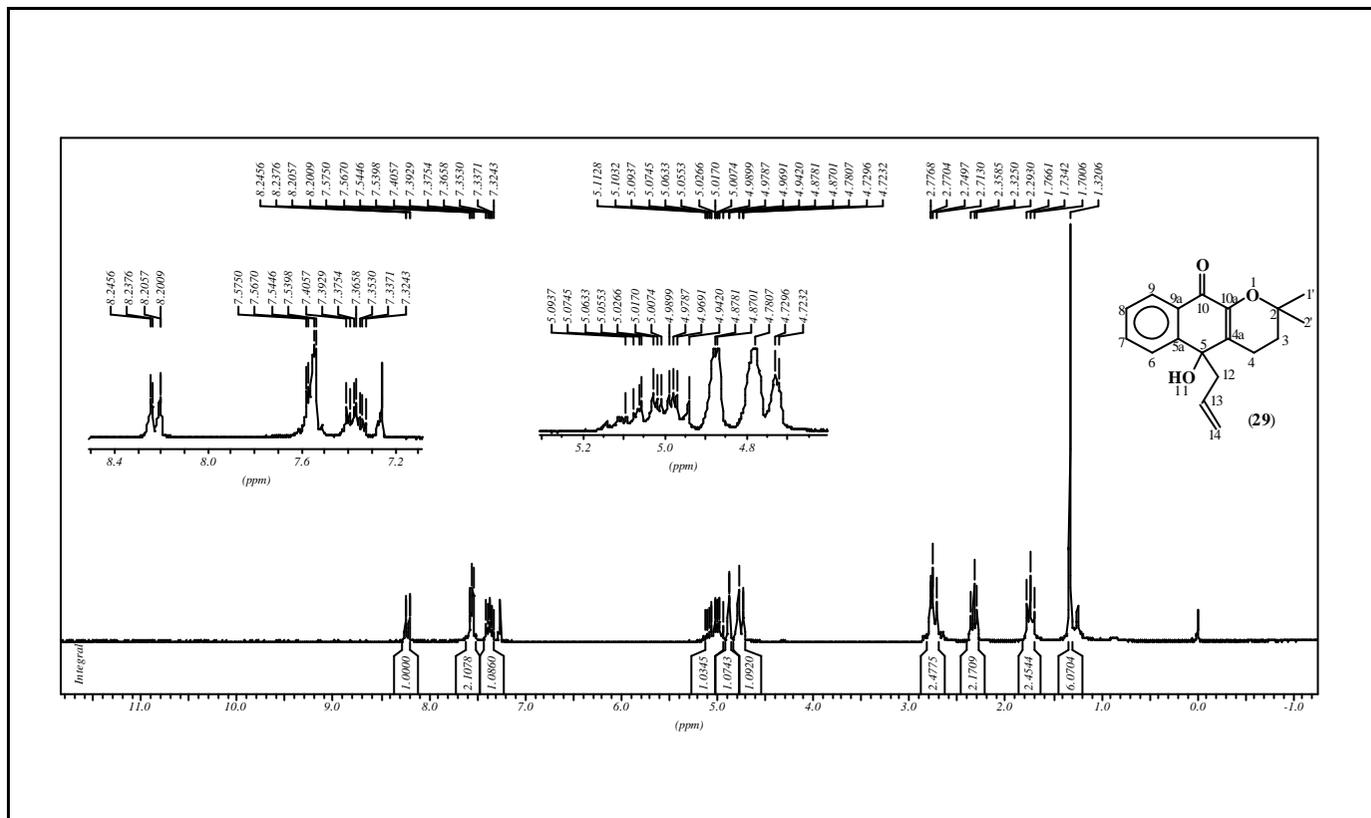
Espectro 55: NOE do composto 28 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona).



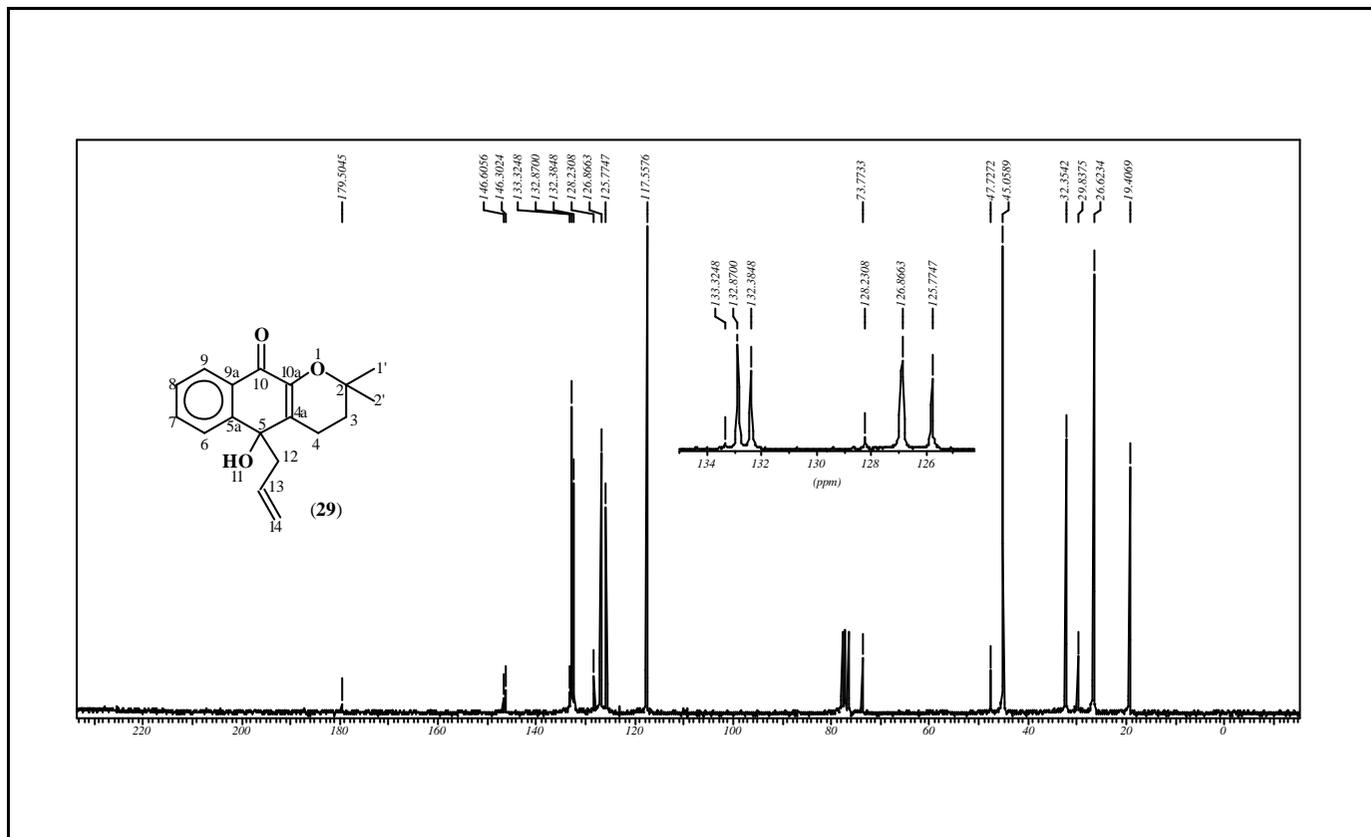
Espectro 56 I.V. do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona).



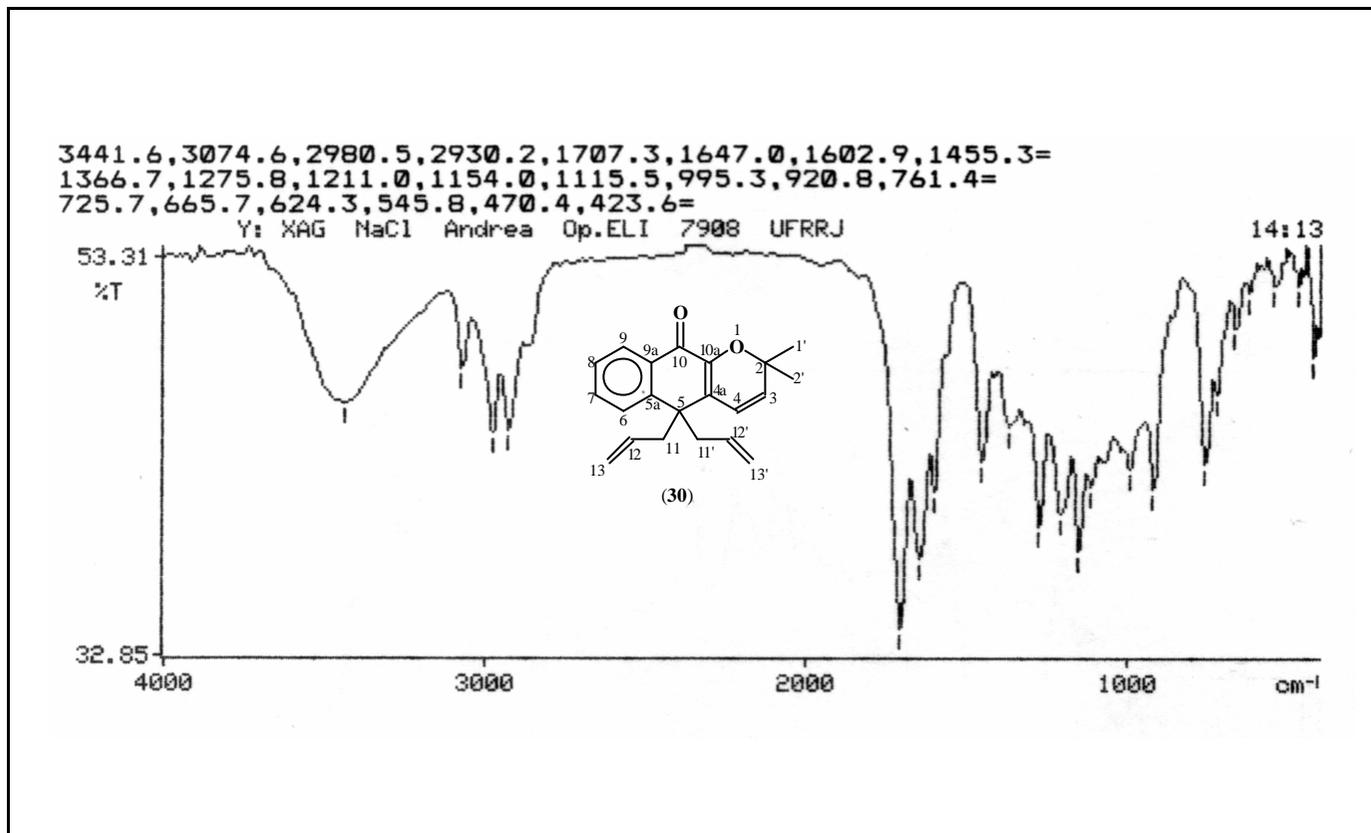
Espectro 57 E.M. do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α -lapachona).



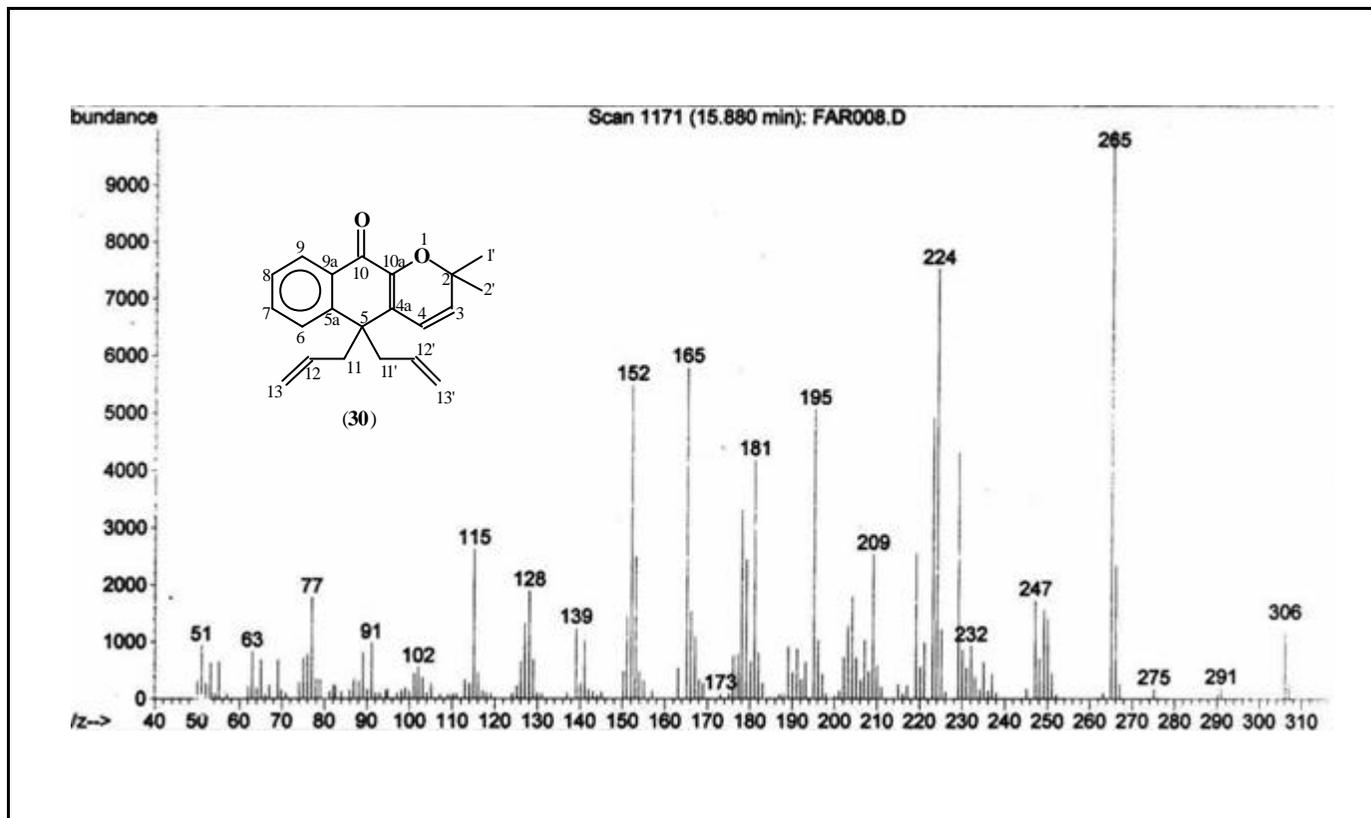
Espectro 58 RMN ¹H do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α-lapachona).



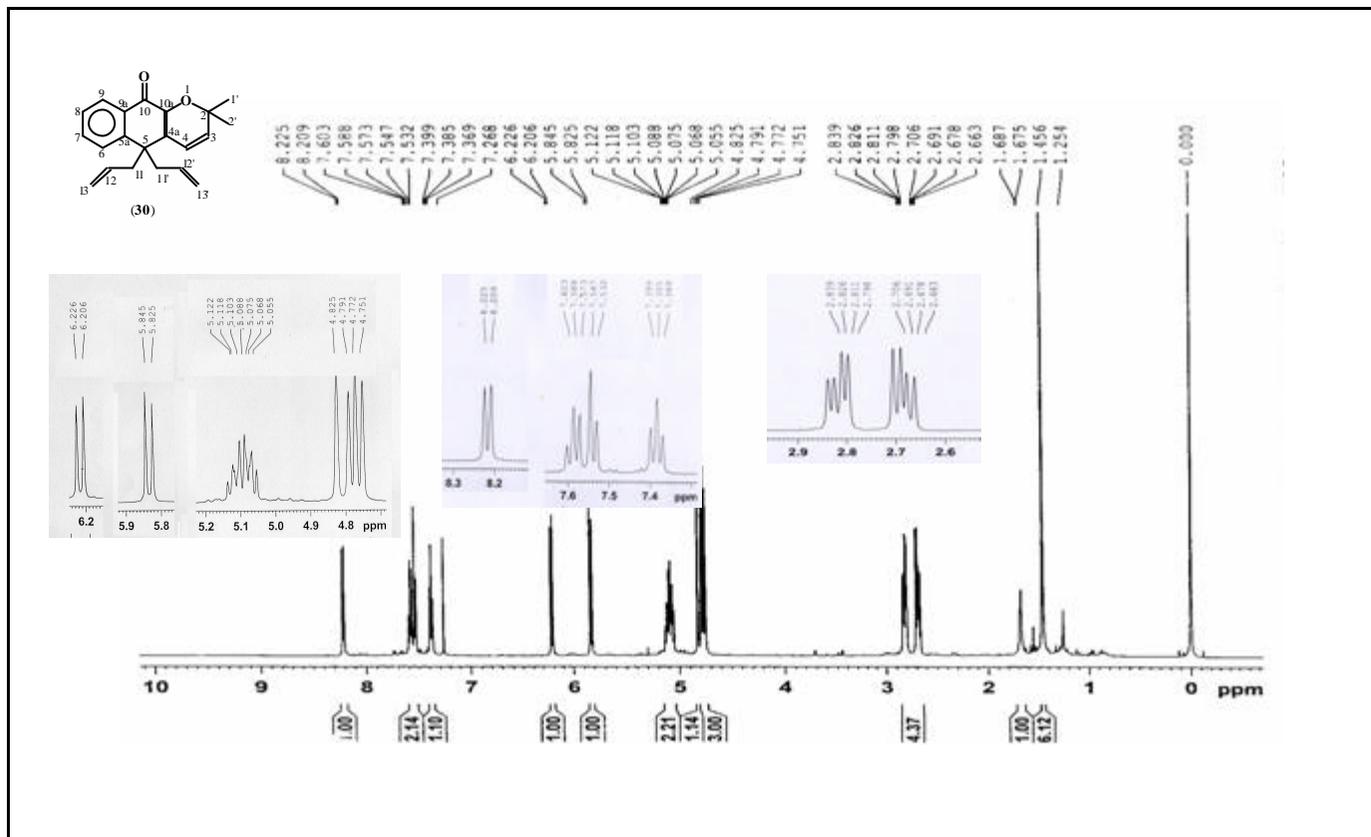
Espectro 59 RMN ¹³C do composto 29 (reação com brometo de alil-magnésio e α-lapachona).



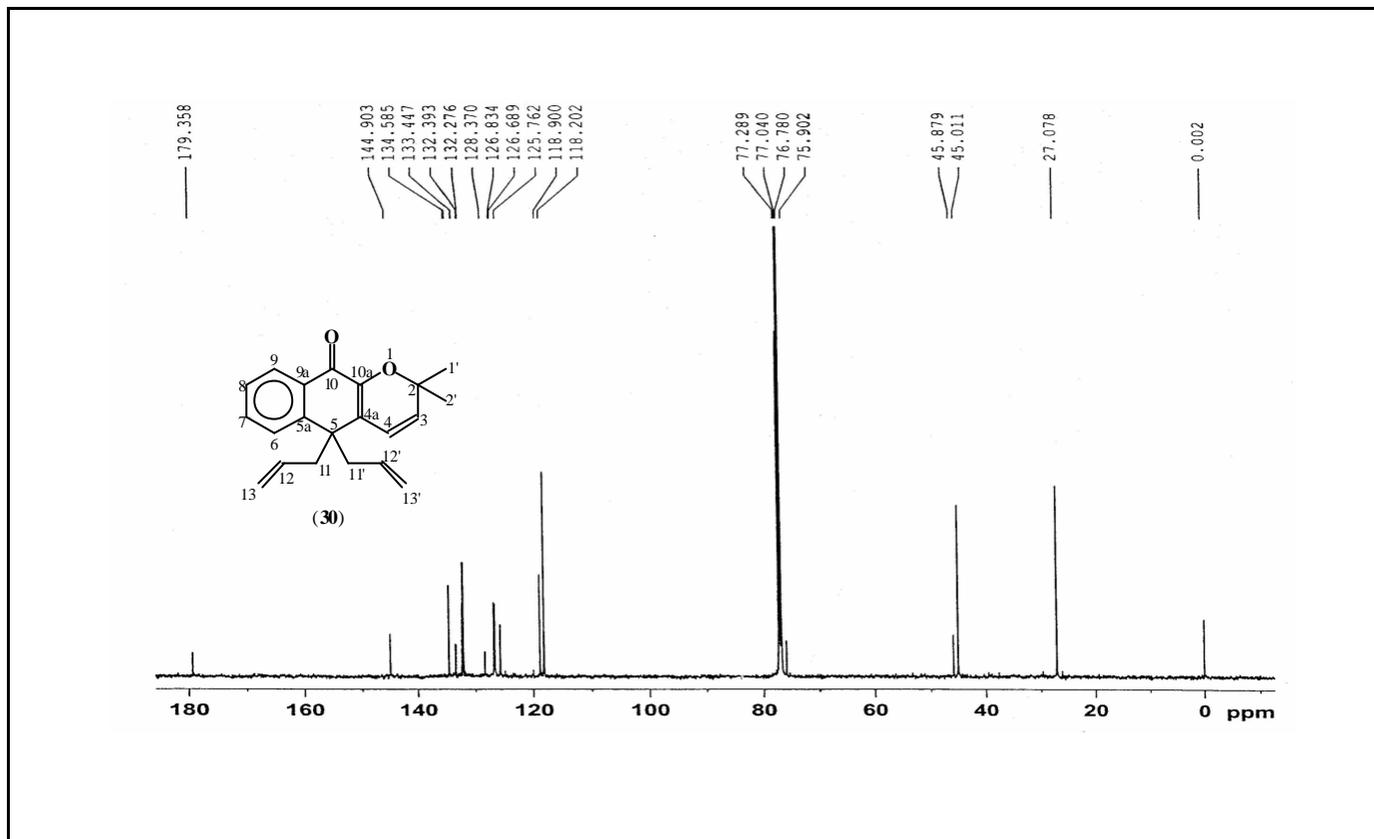
Espectro 60: I.V. do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



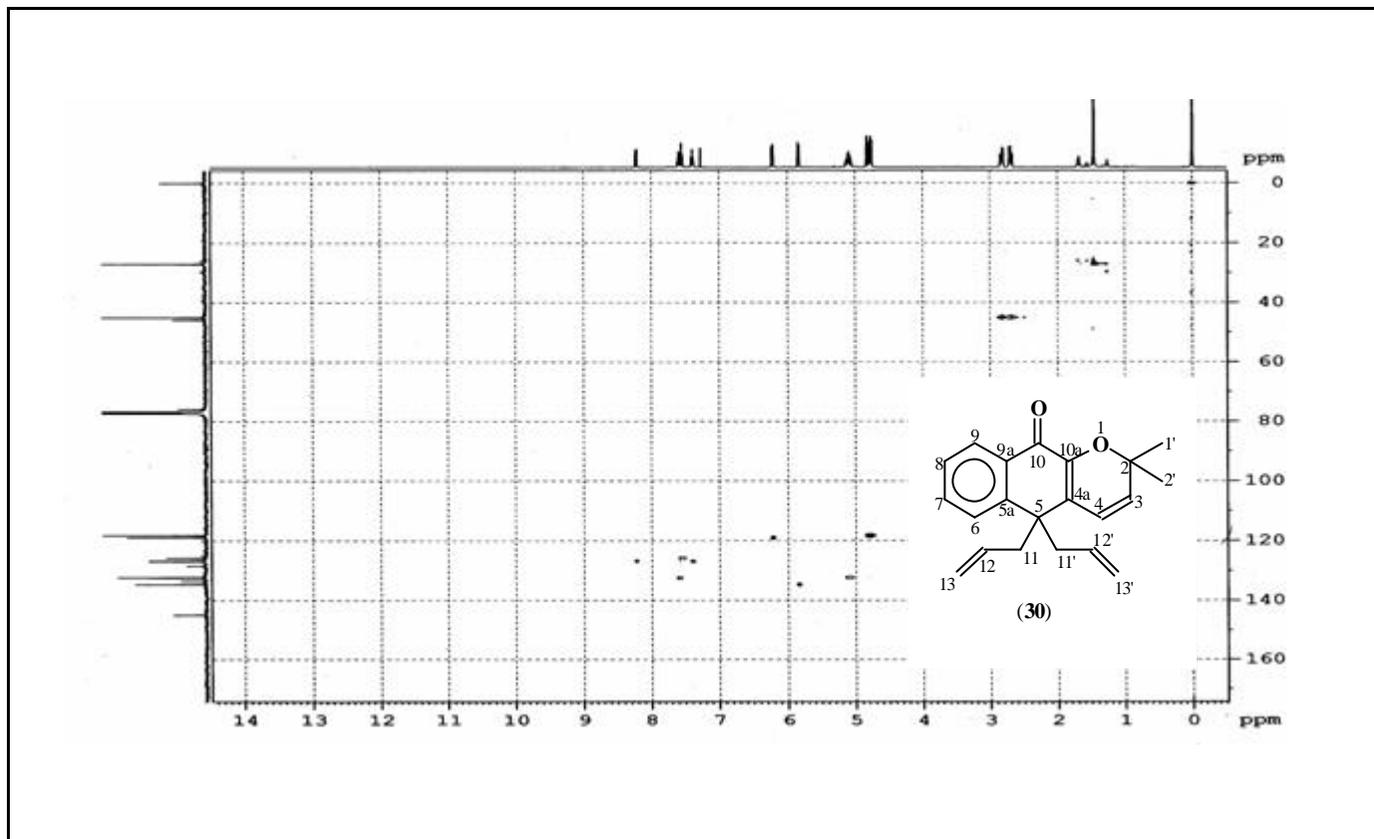
Espectro 61: E.M. do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



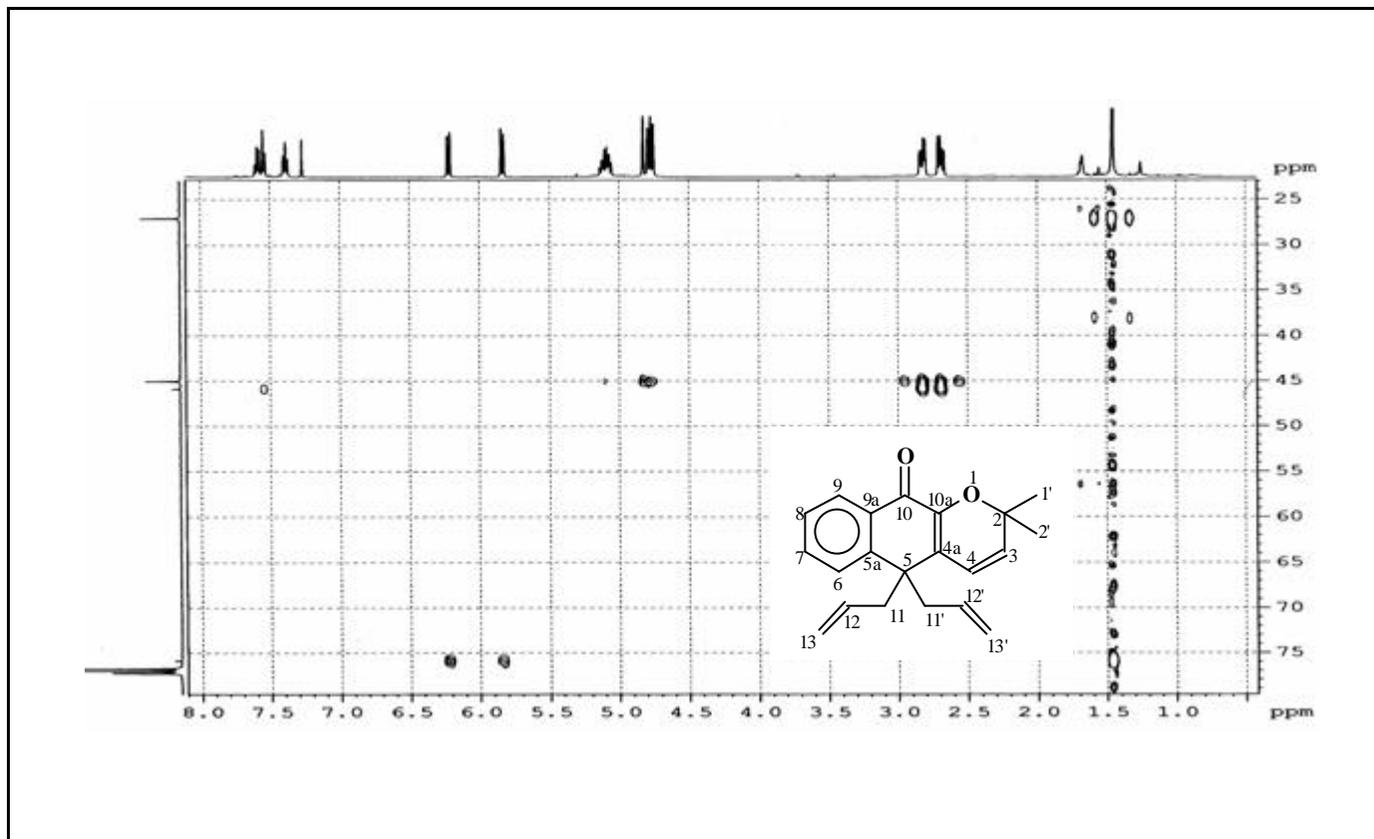
Espectro 62 RMN ¹H do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



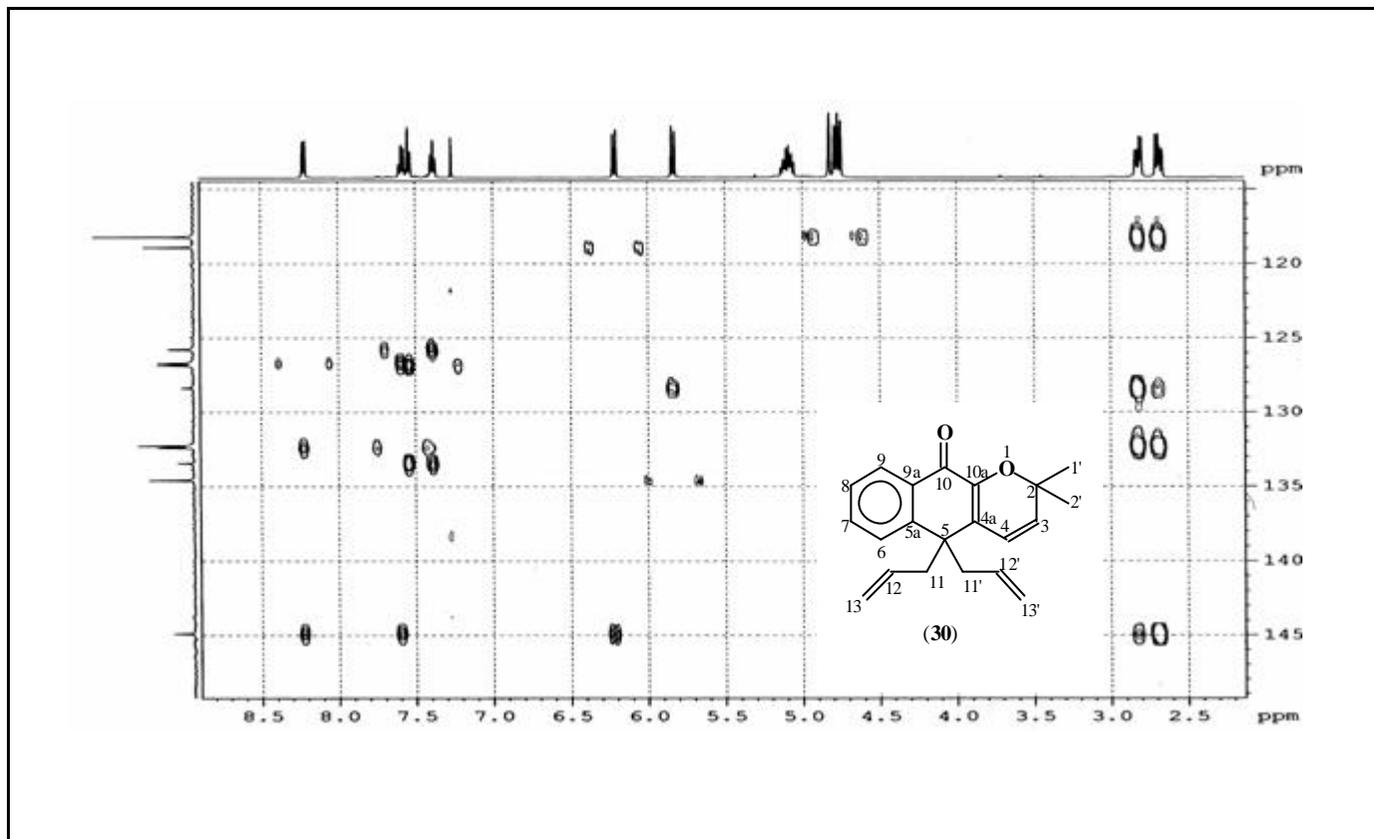
Espectro 63: RMN ^{13}C do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xilidona).



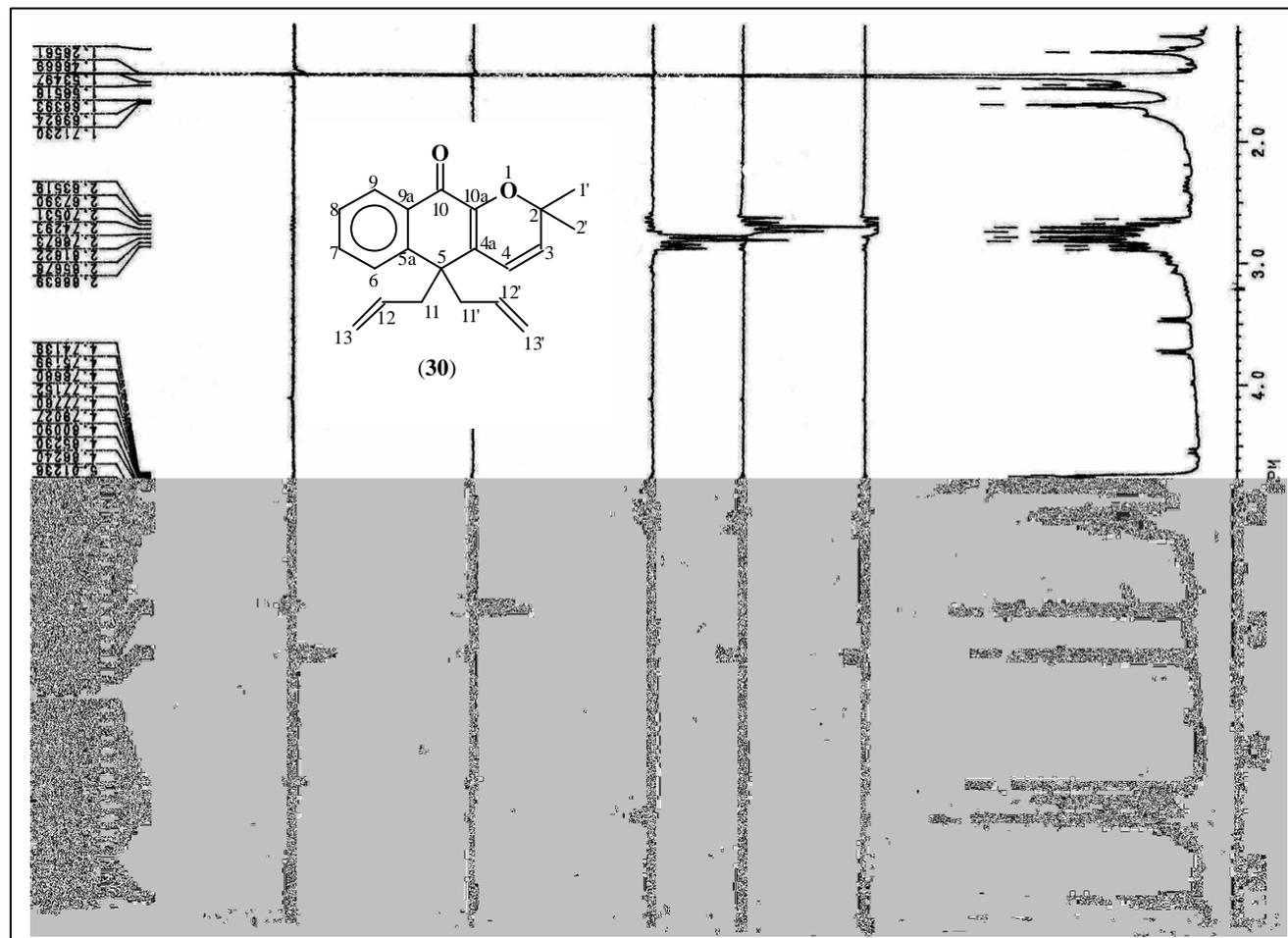
Espectro 64: RMN HET-COSY (J^1) do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



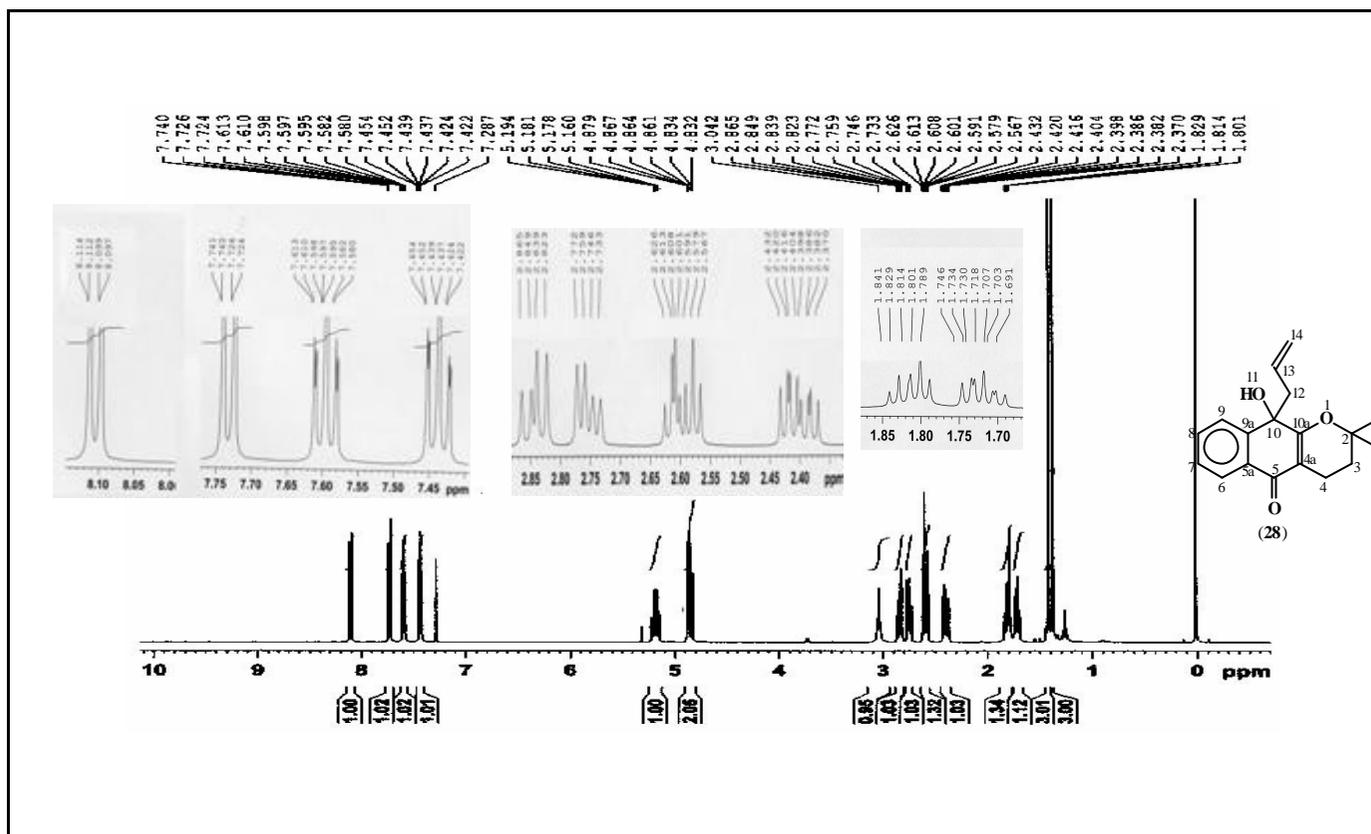
Espectro 65: RMN HET-COSY(J^2 , J^3) do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



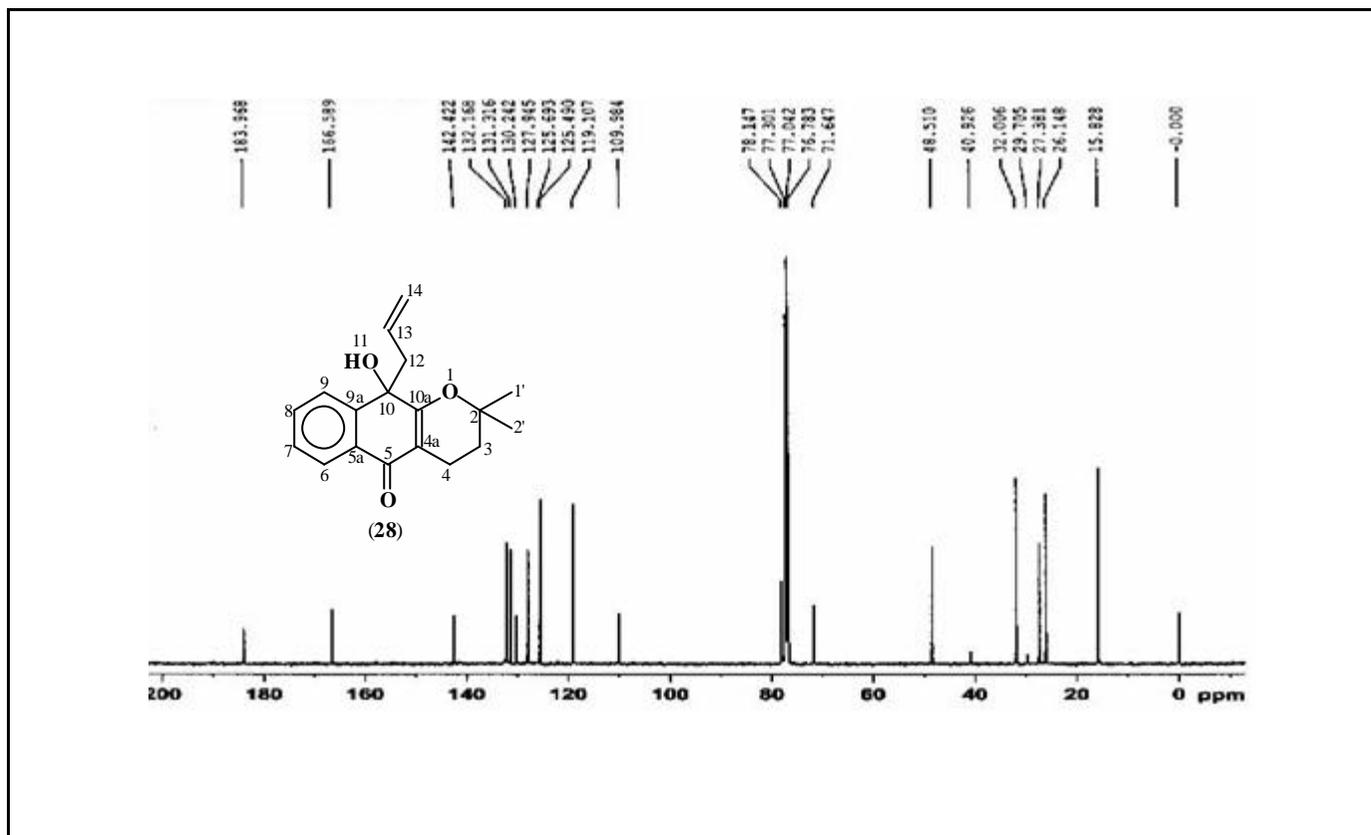
Espectro 66 RMN HET-COSY(J^2 , J^3) do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



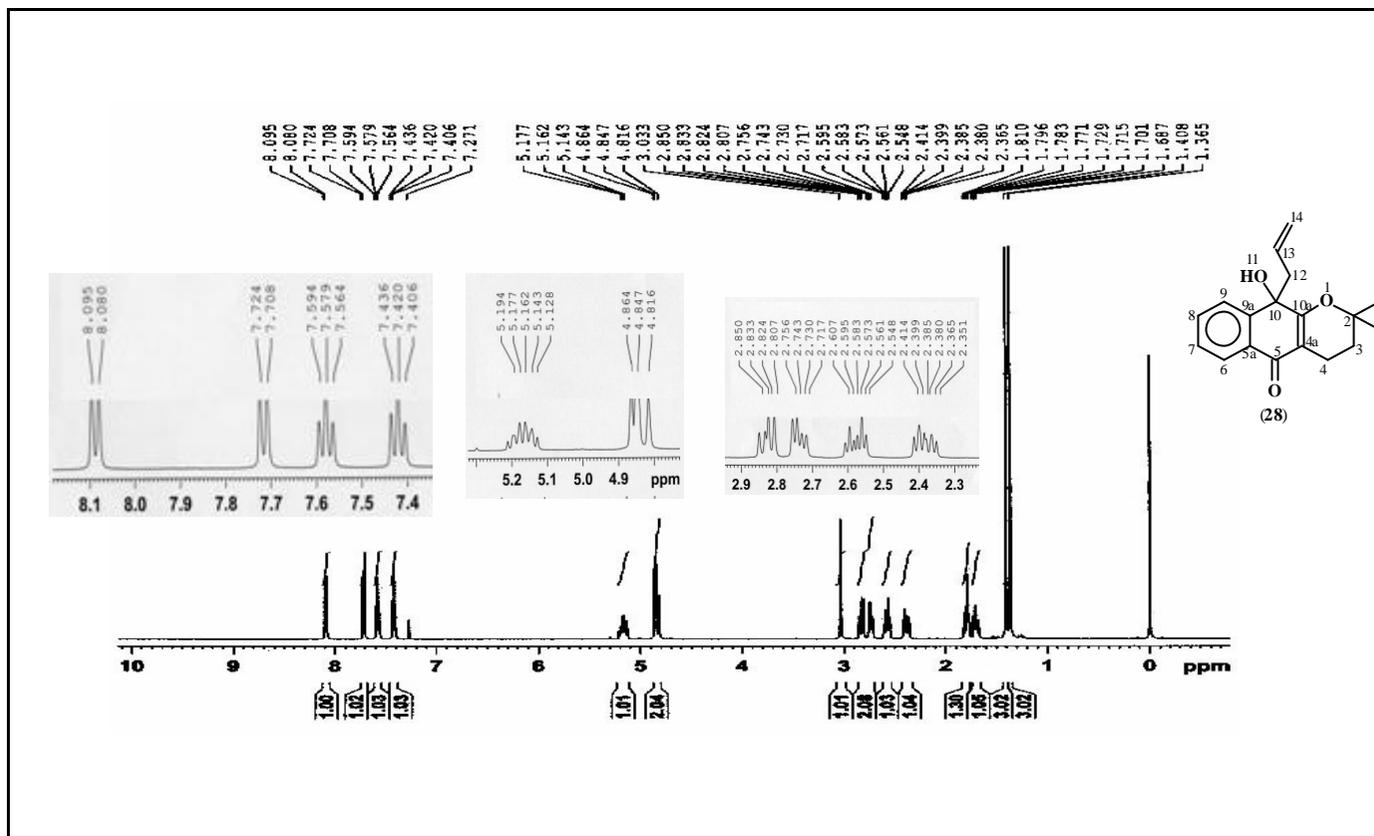
Espectro 67 NOE do composto 30 (reação com brometo de alil-magnésio e α -xiloidona).



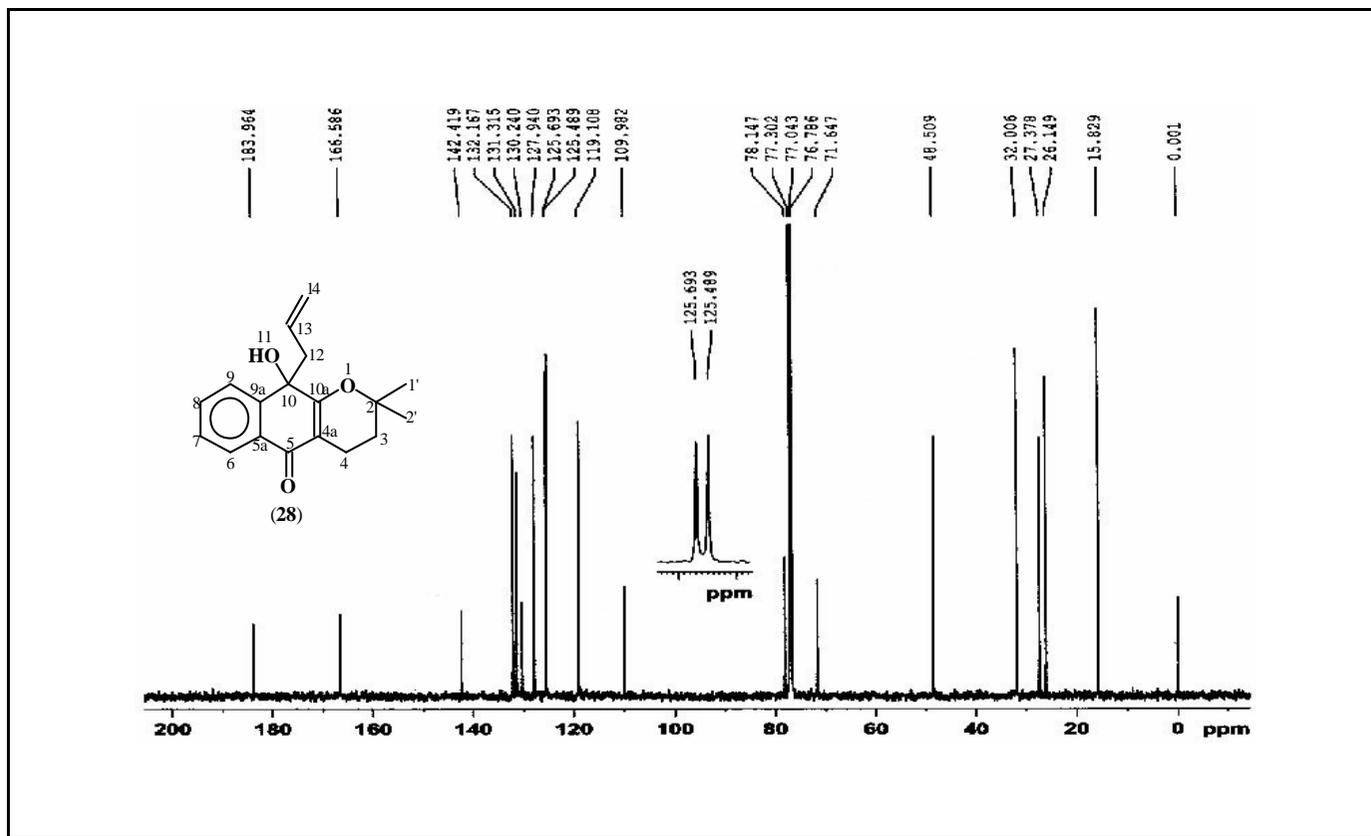
Espectro 68: RMN ¹H do composto 28 (reação da α-lapachona com ali-estanho).



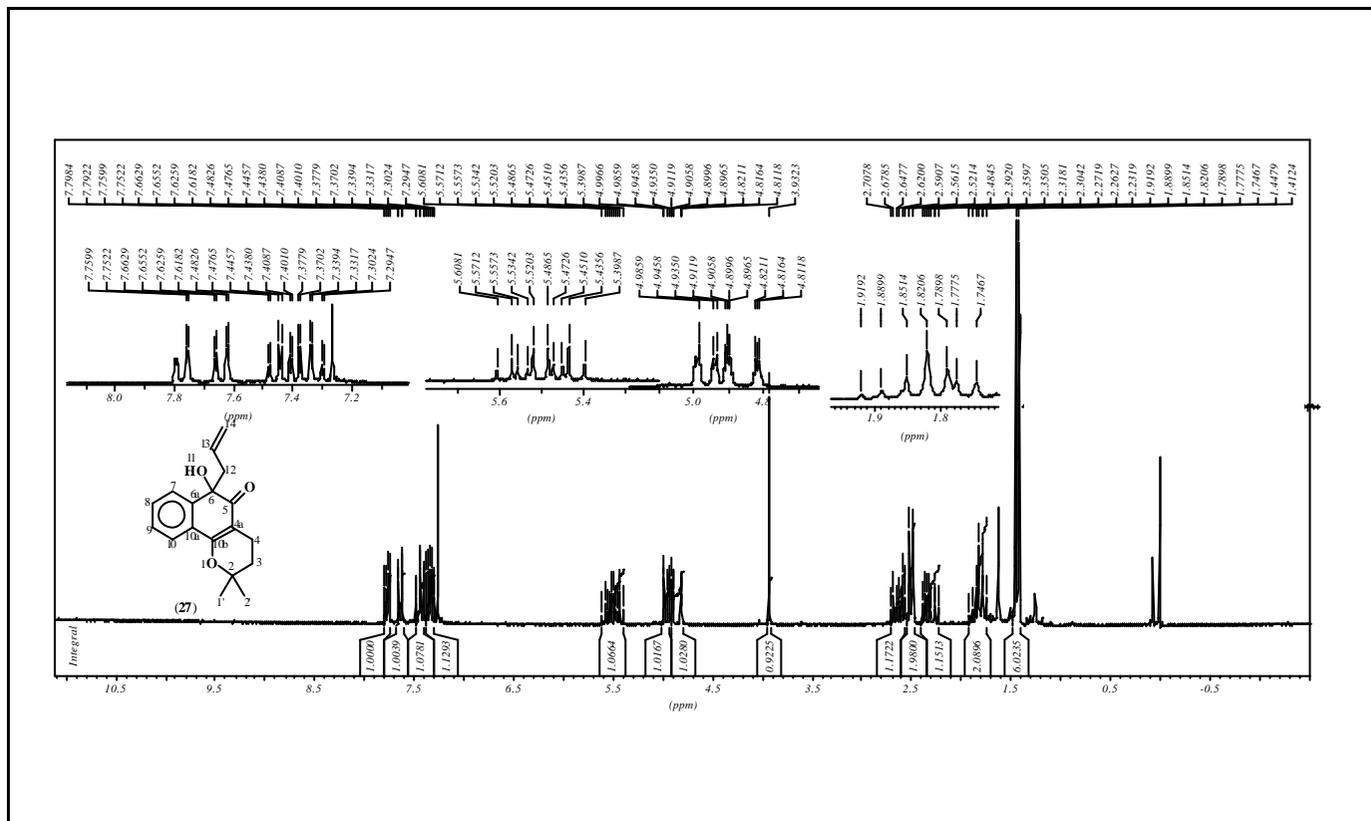
Espectro 69: RMN ^{13}C ^1H do composto 28 (reação da α -lapachona com alil-estanho).



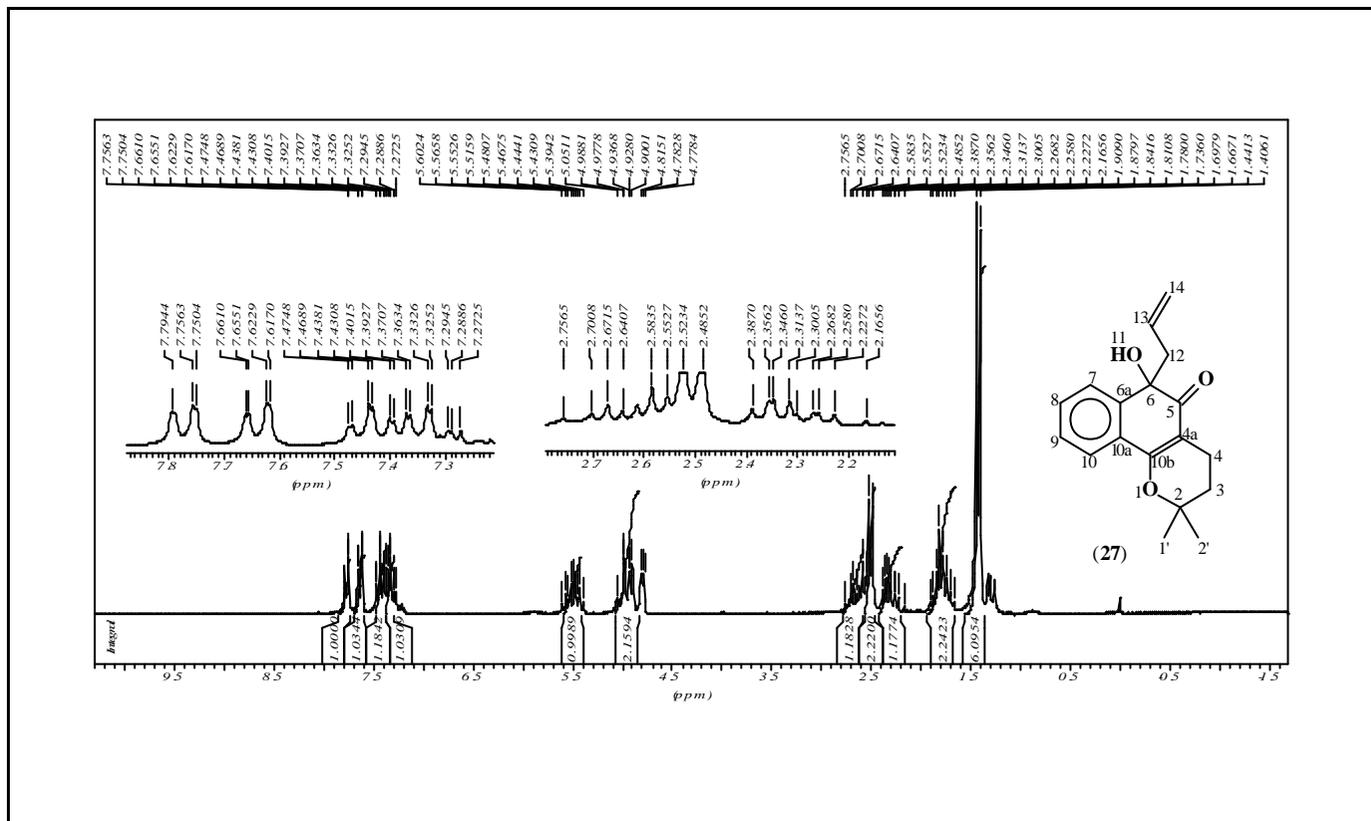
Espectro 70: RMN ¹H do composto 28 (reação da α-lapachona com alil-índio).



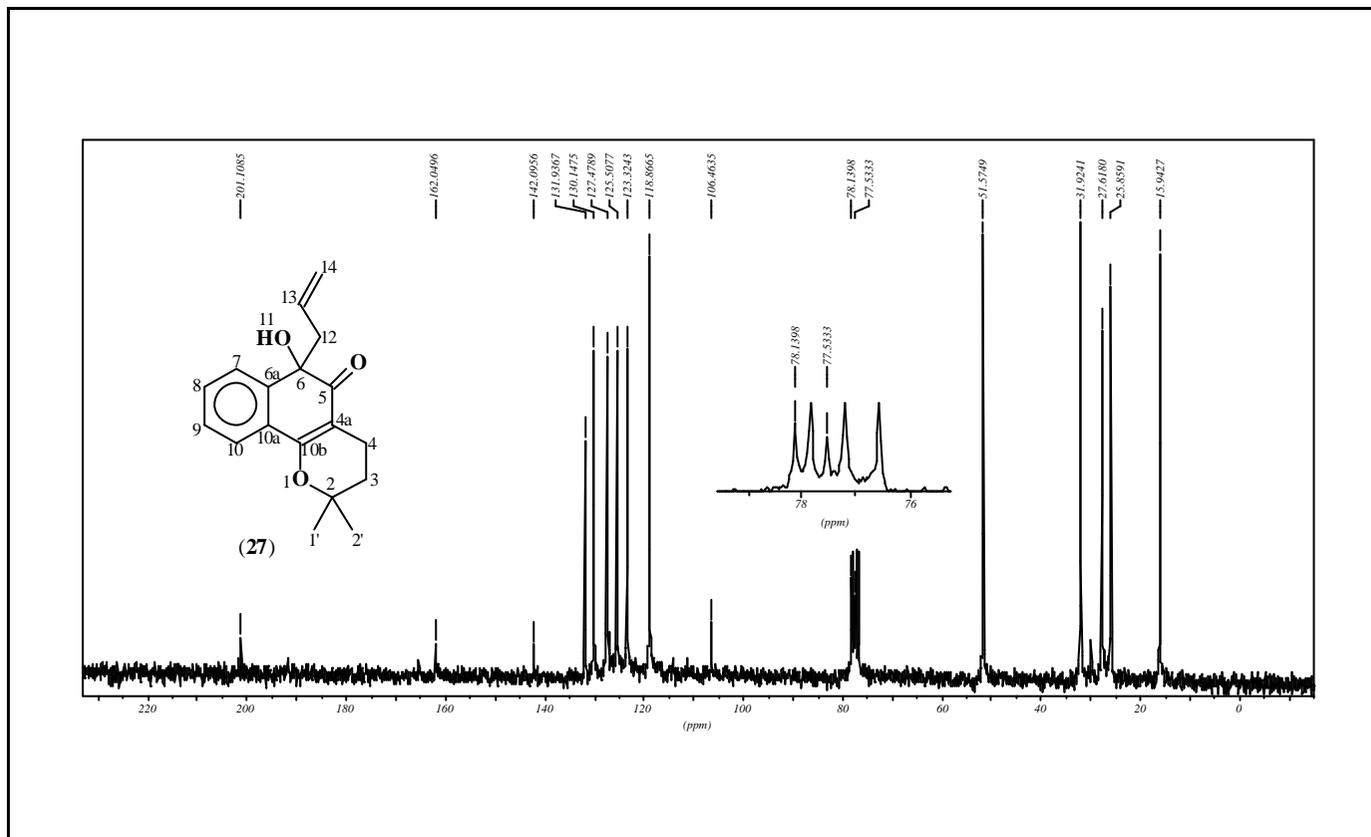
Espectro 71: RMN ^{13}C do composto 28 (reação da α -lapachona com alil-índio).



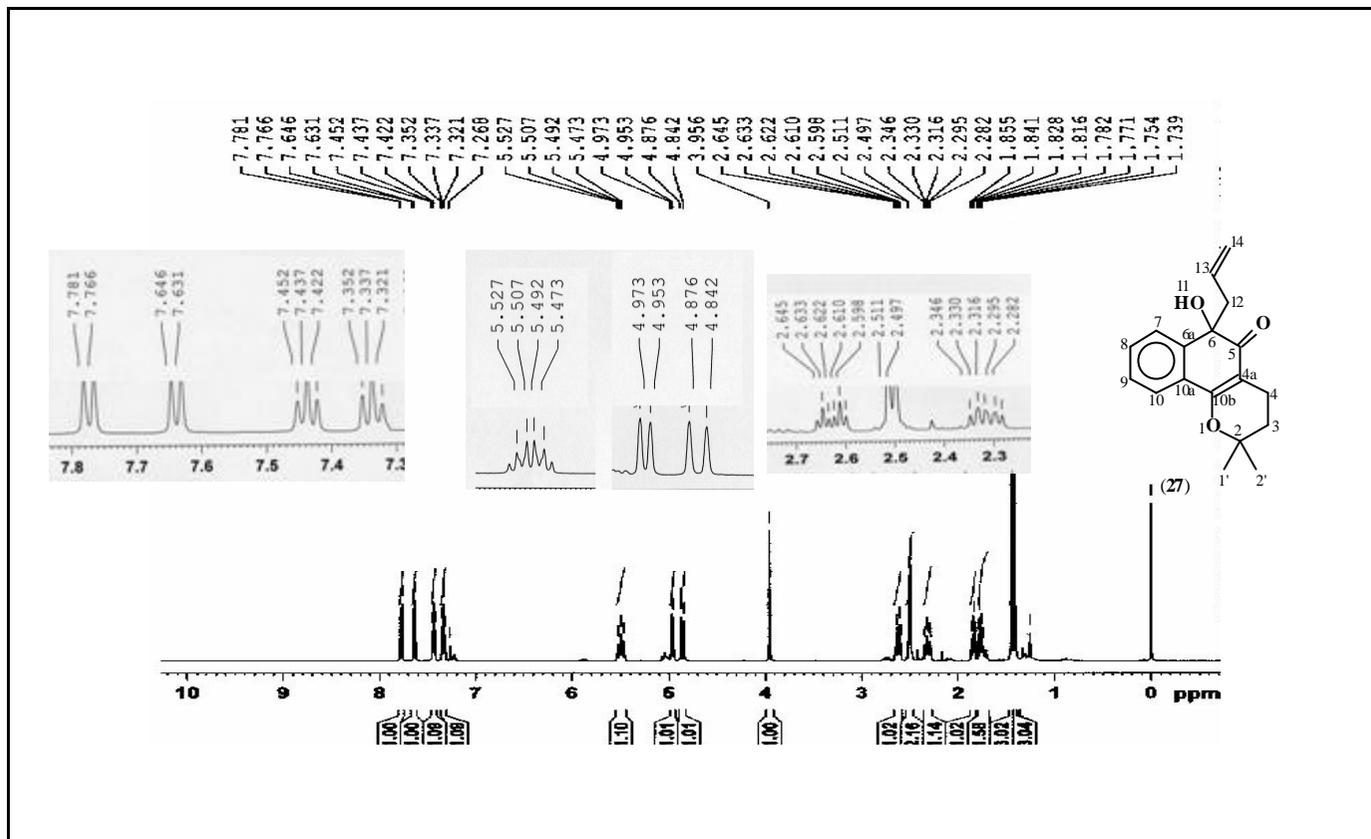
Espectro 72: RMN ^1H do composto 27 (reação da β -lapachona com alilestanho).



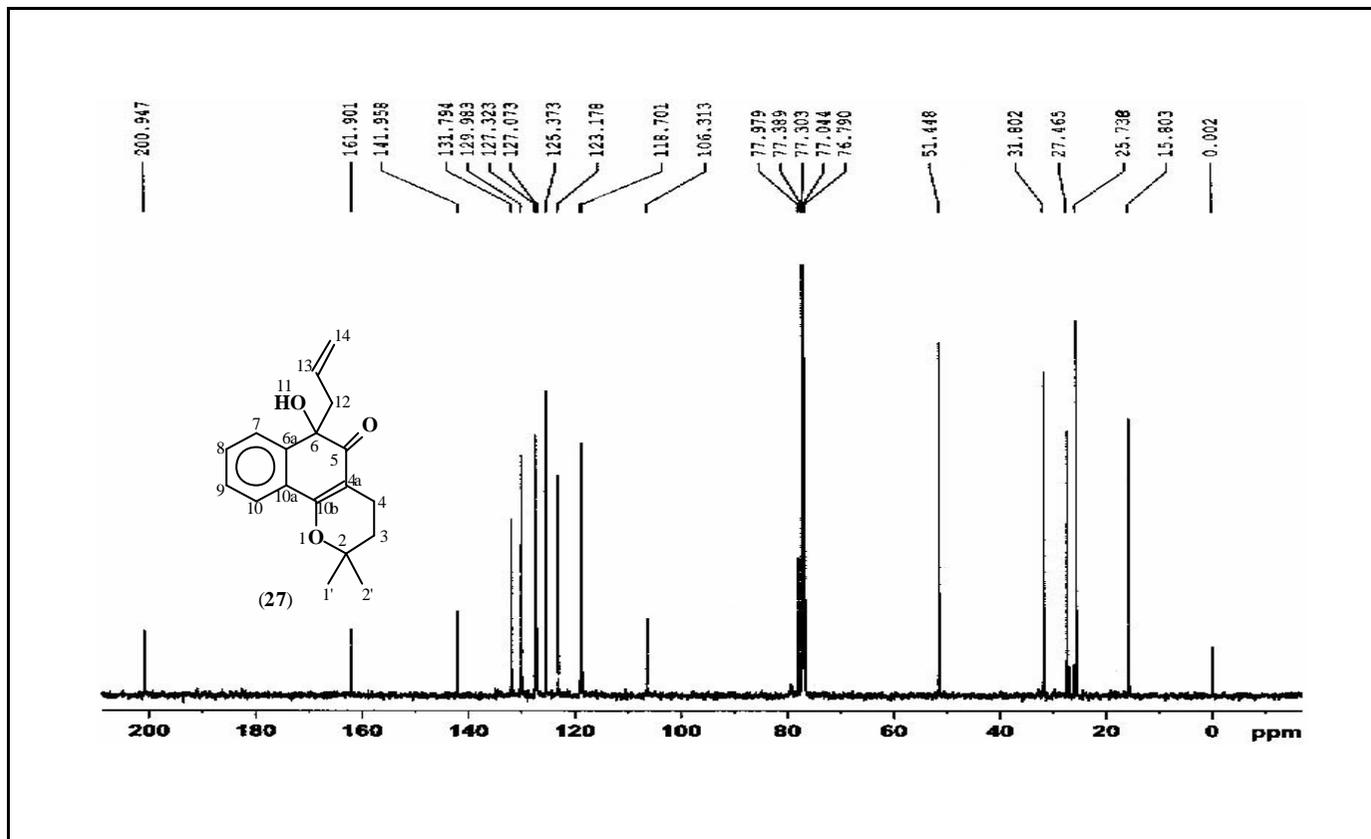
Espectro 73: RMN ^1H com D_2O do composto 27 (reação da β -lapachona com ali-estanho).



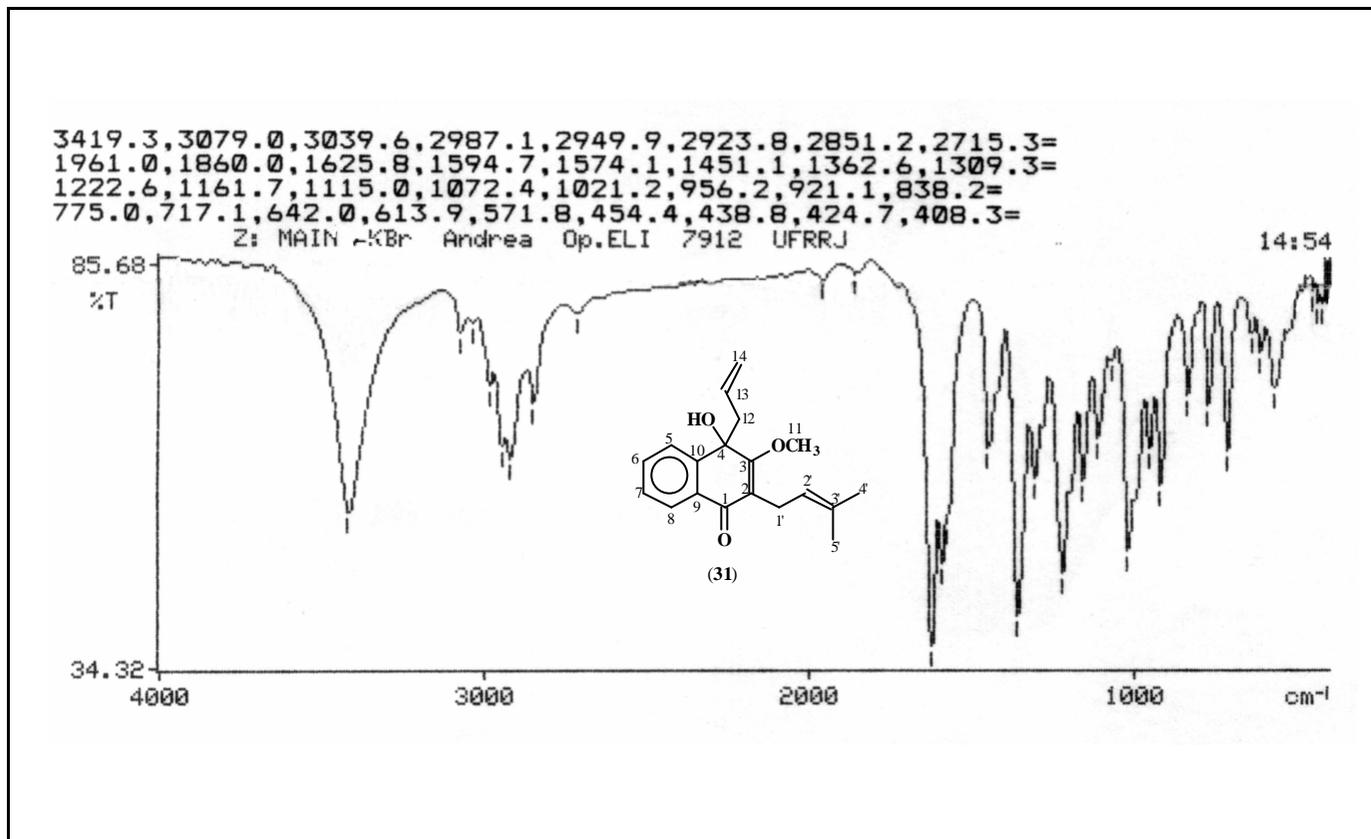
Espectro 74: RMN ¹³C do composto 27 (reação da β-lapachona com alil-estanho).



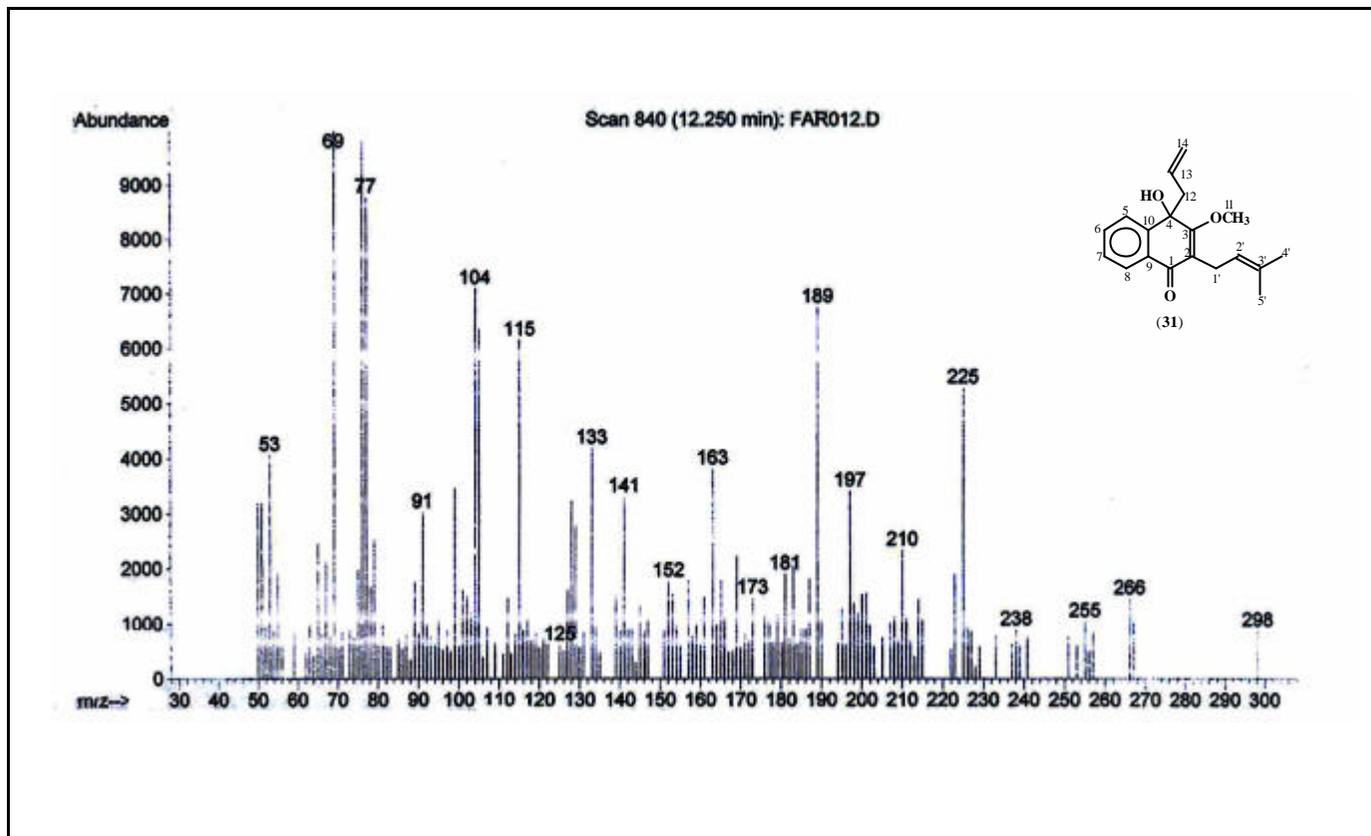
Espectro 75: RMN ¹H do composto 27 (reação da β-lapachona com ali-índio).



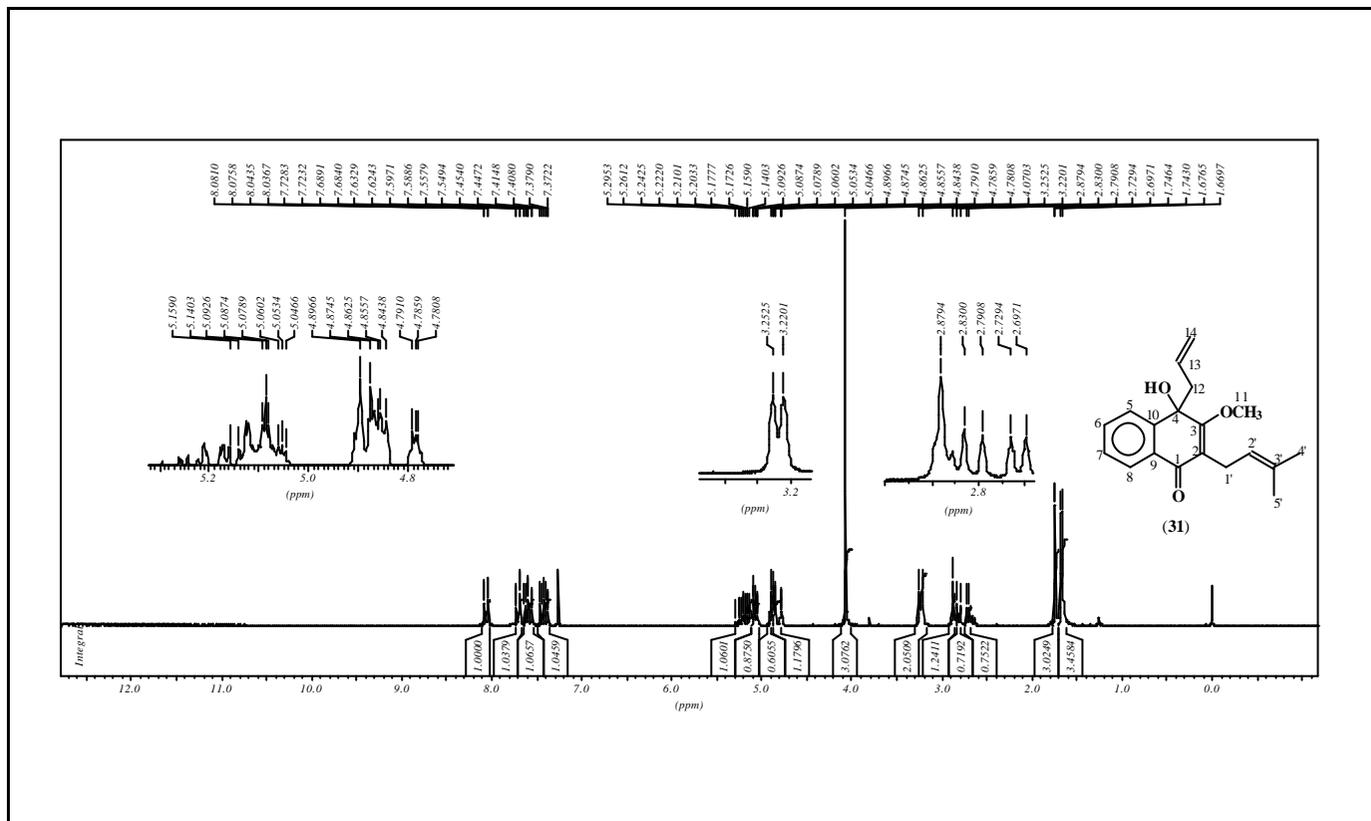
Espectro 76: RMN ¹³C do composto 27 (reação da β-lapachona com alil-índio).



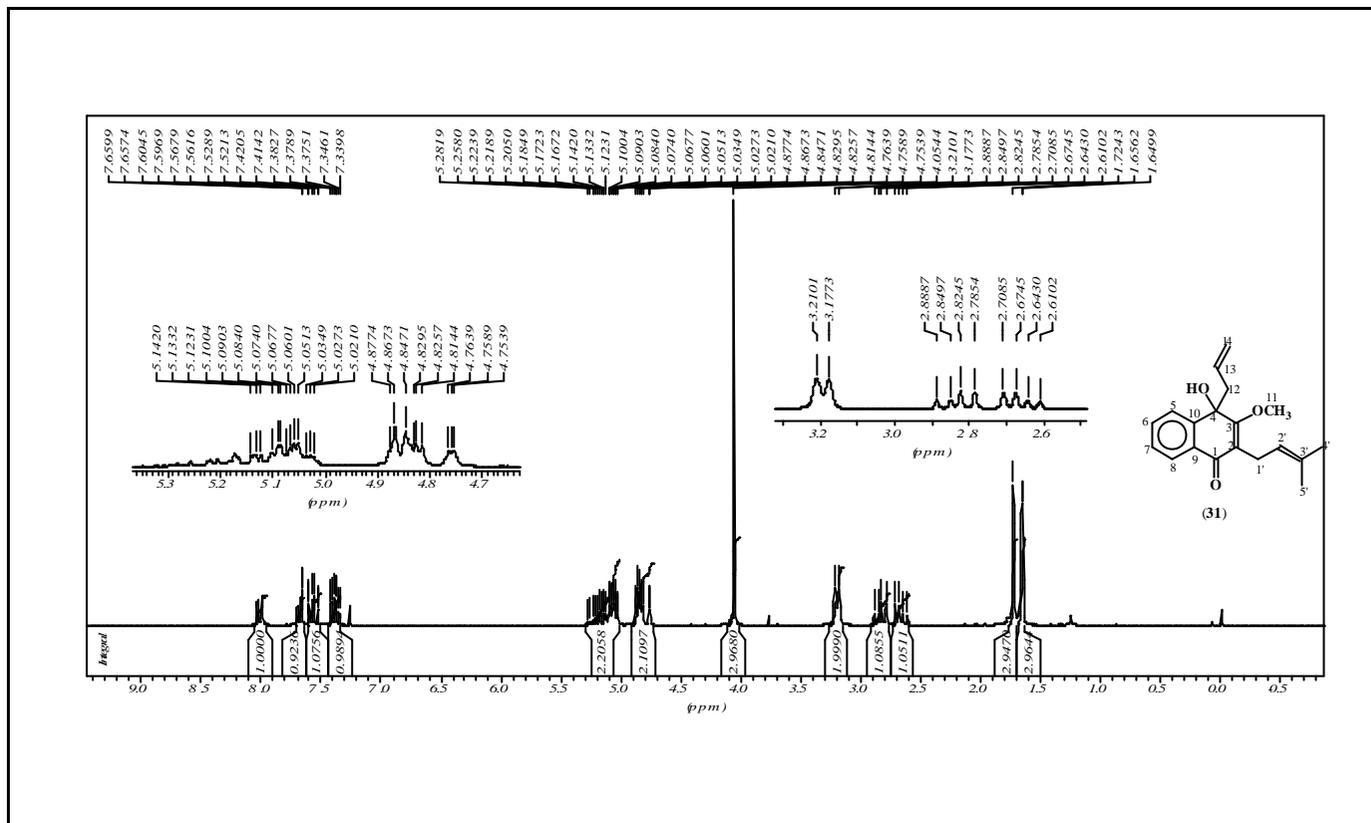
Espectro 77 I.V. do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio).



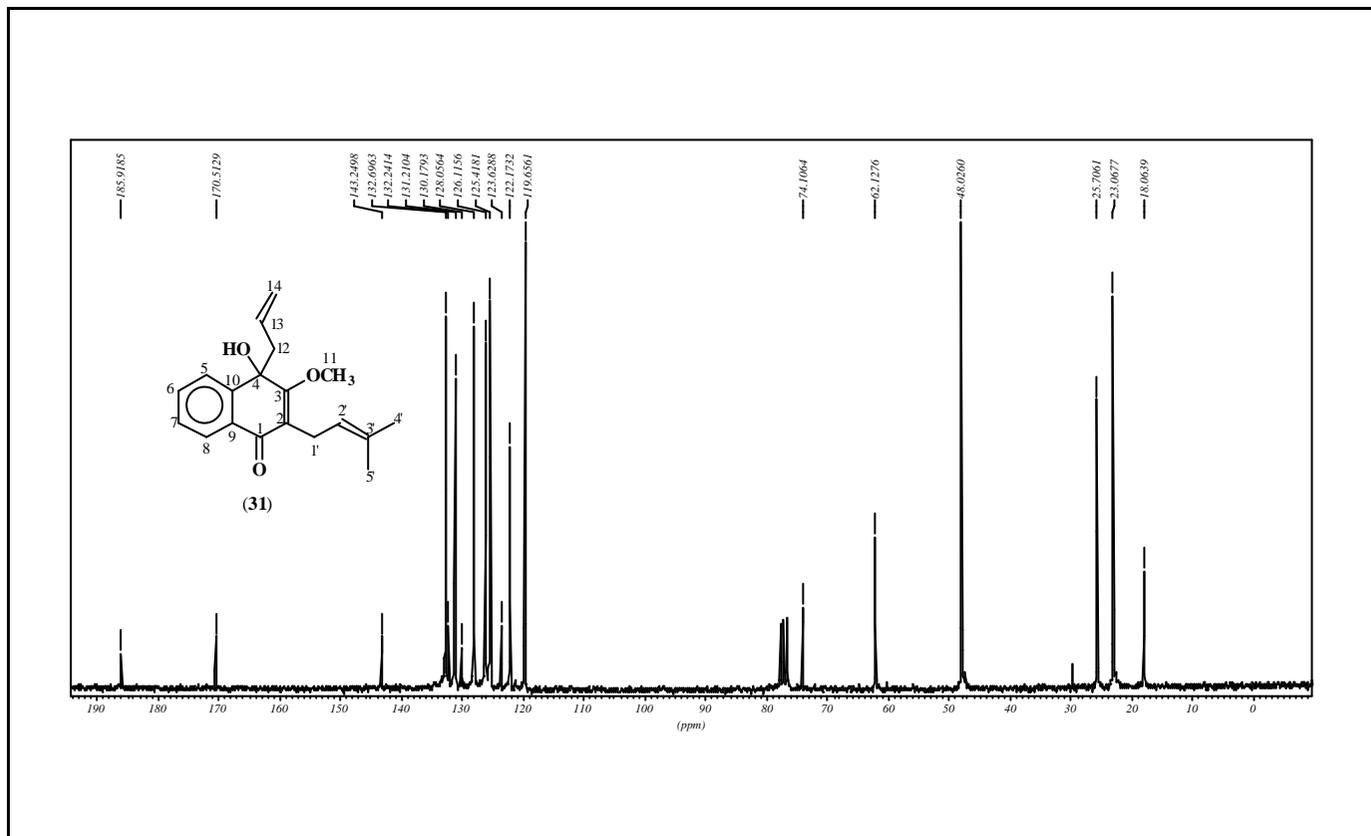
Espectro 78 E.M. do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-índio).



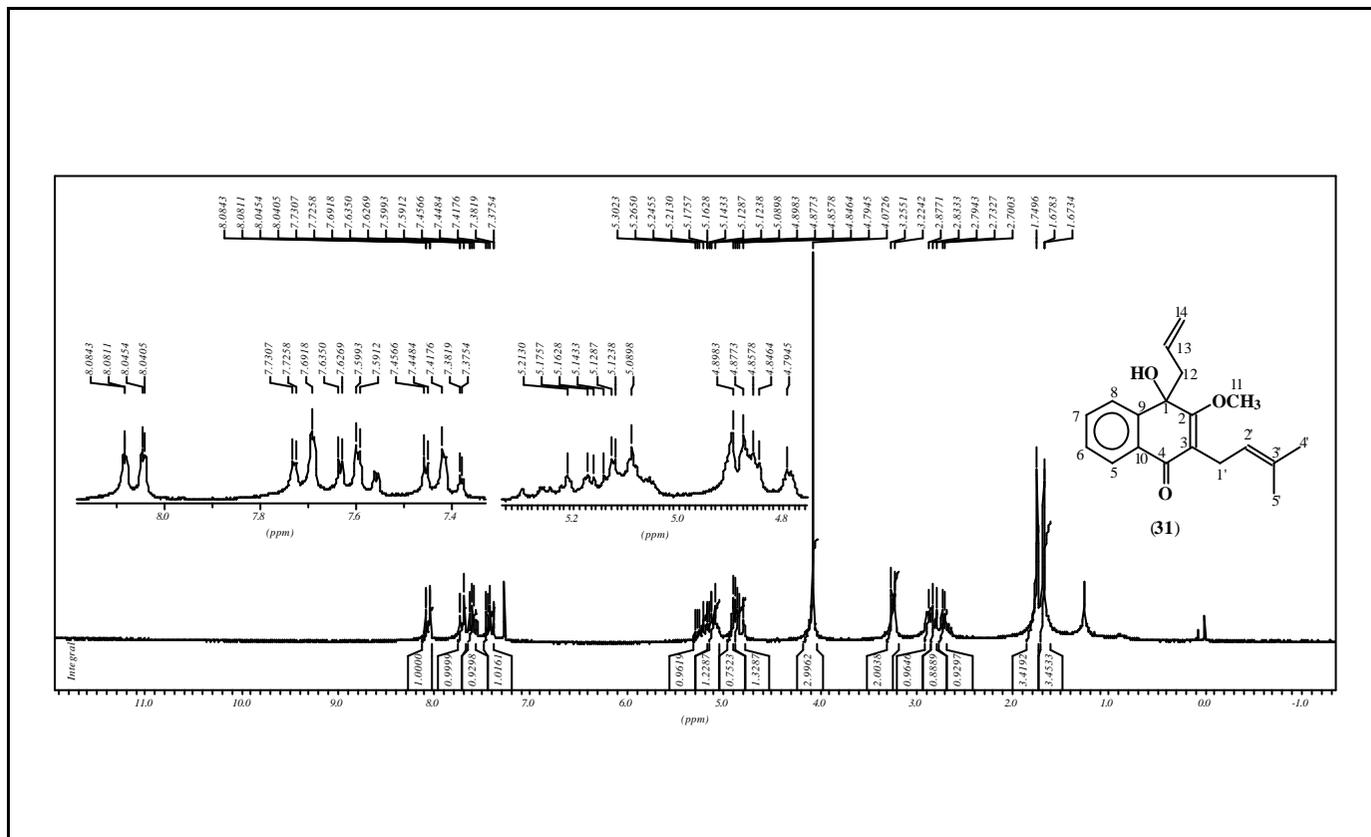
Espectro 79 RMN ¹H do composto 31 (reação do 2 -metoxi-lapachol com alil-índio).



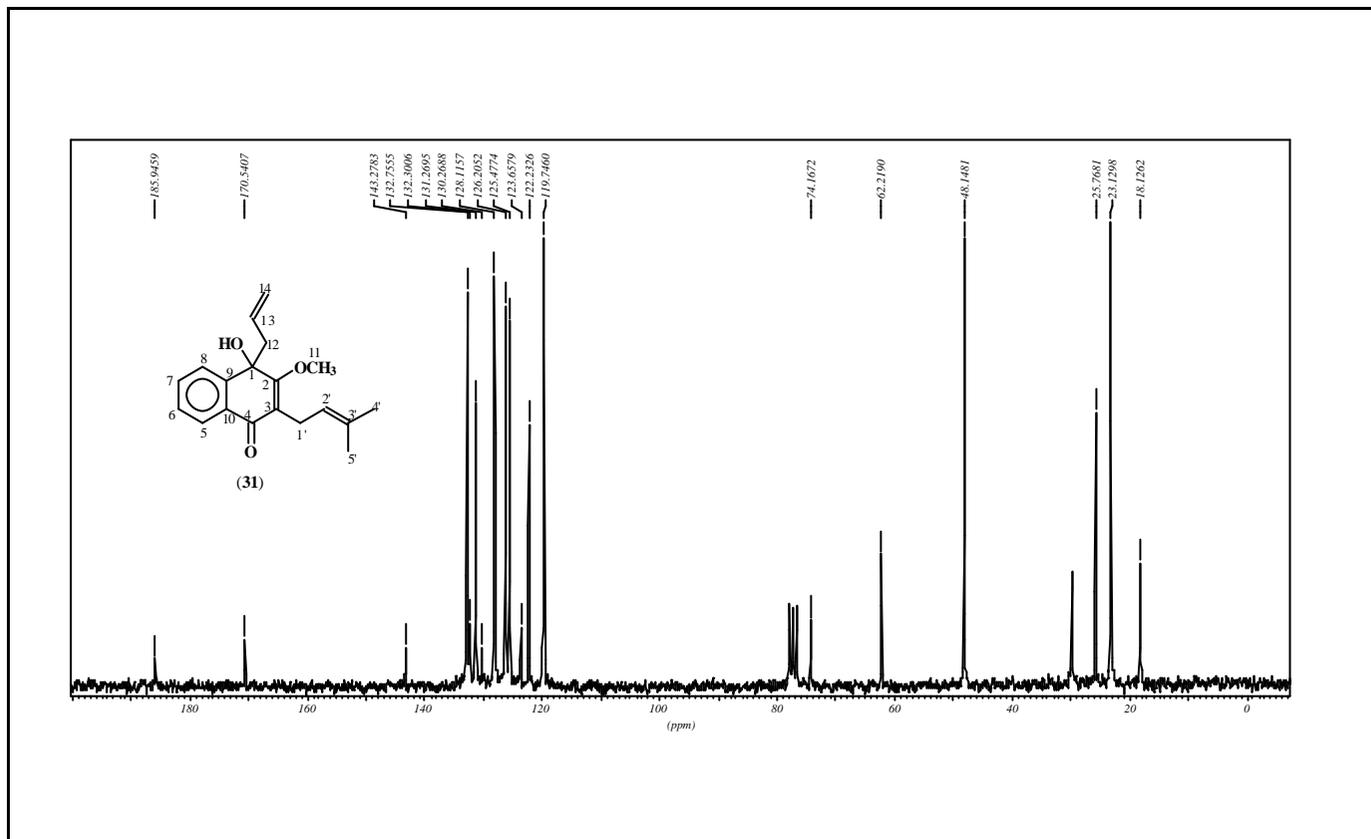
Espectro 80: RMN ¹H com D₂O do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alií-índio).



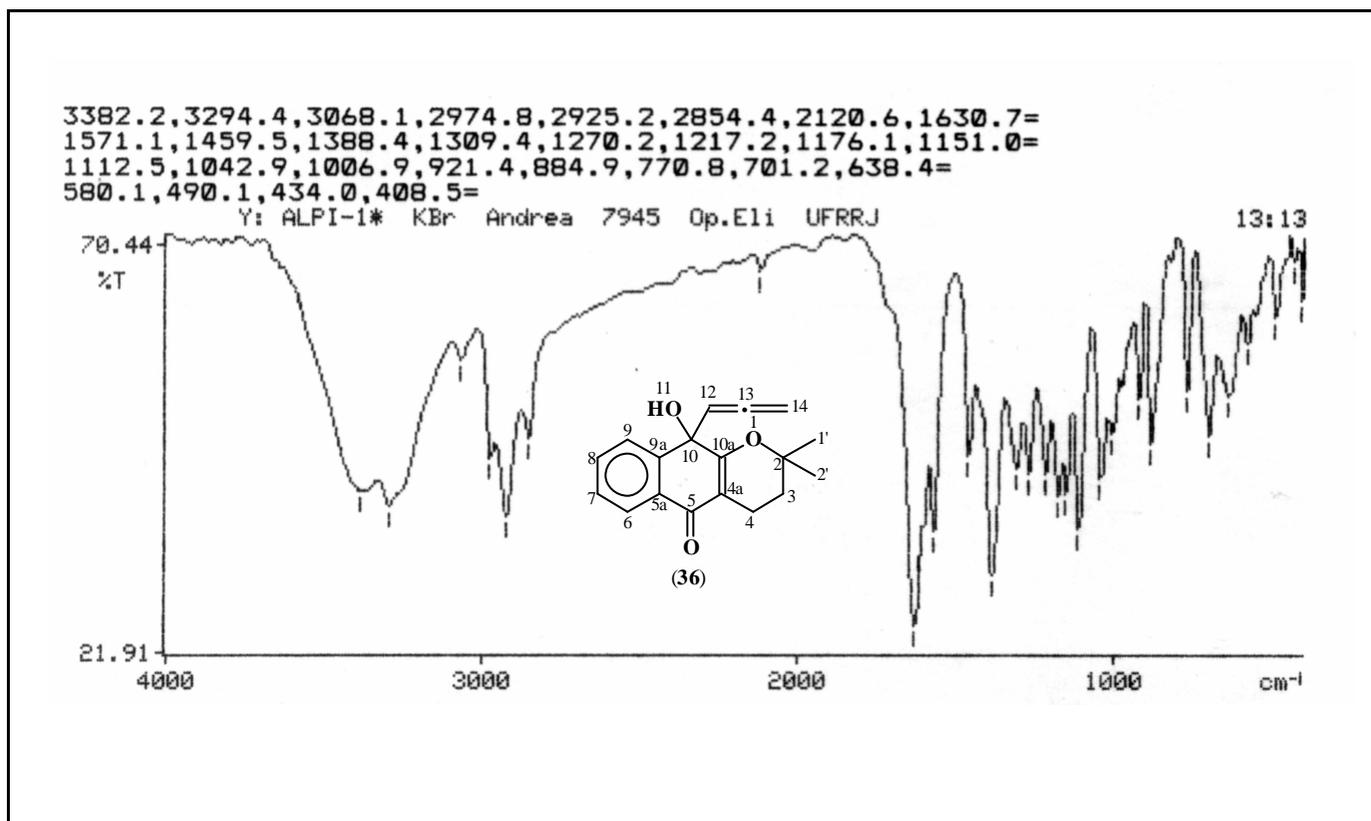
Espectro 81: RMN ¹³C do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alií-índio).



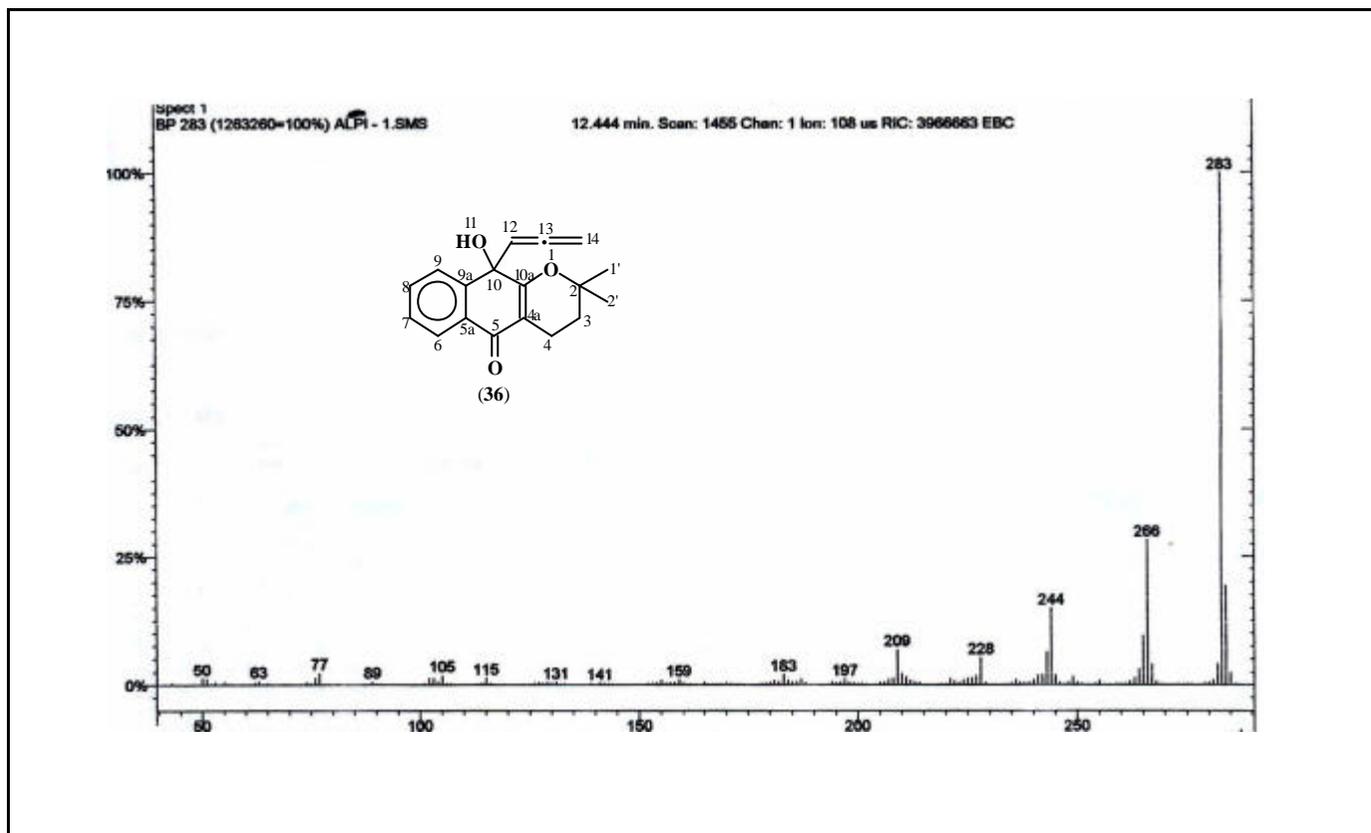
Espectro 82: RMN ¹H do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-estanho).



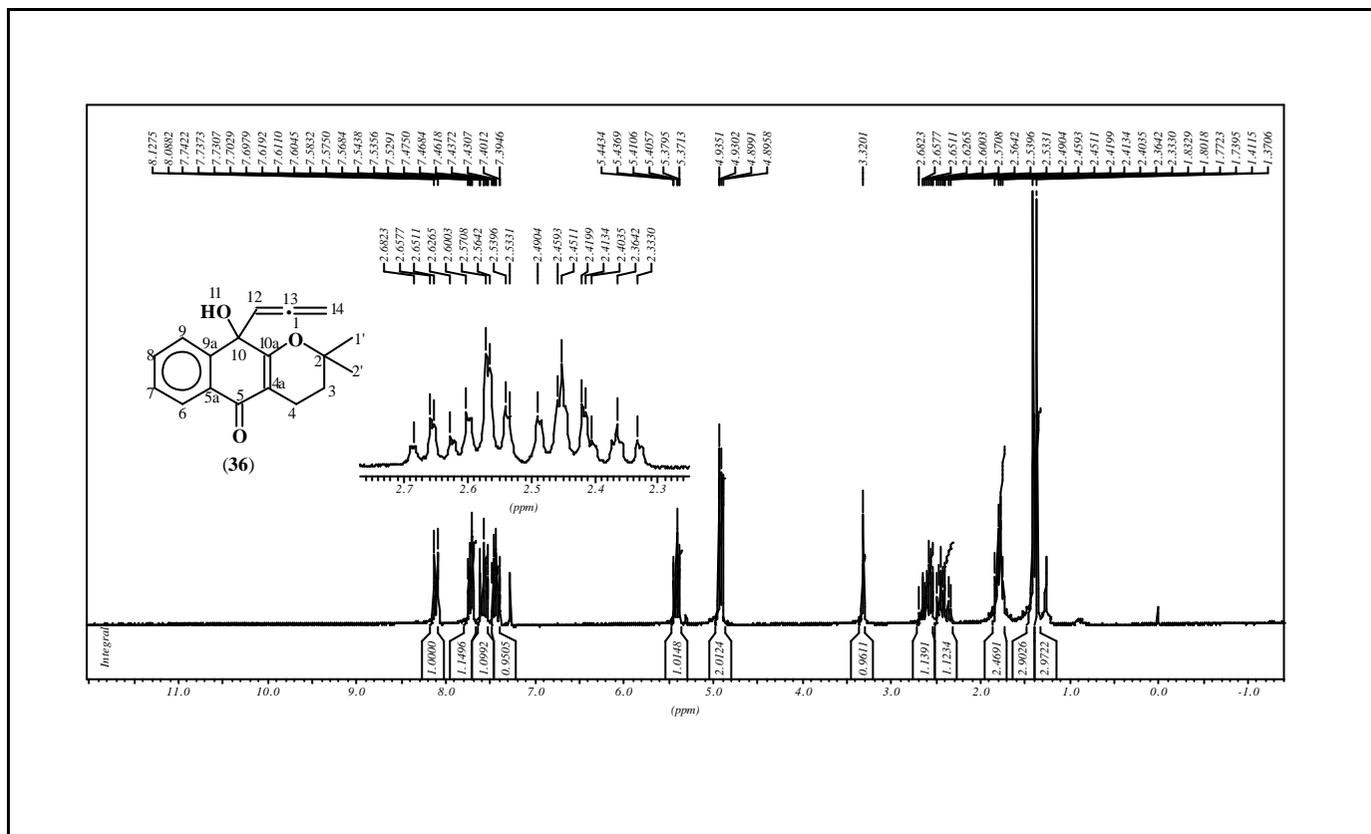
Espectro 83: RMN ^{13}C do composto 31 (reação do 2-metoxi-lapachol com alil-estanho).



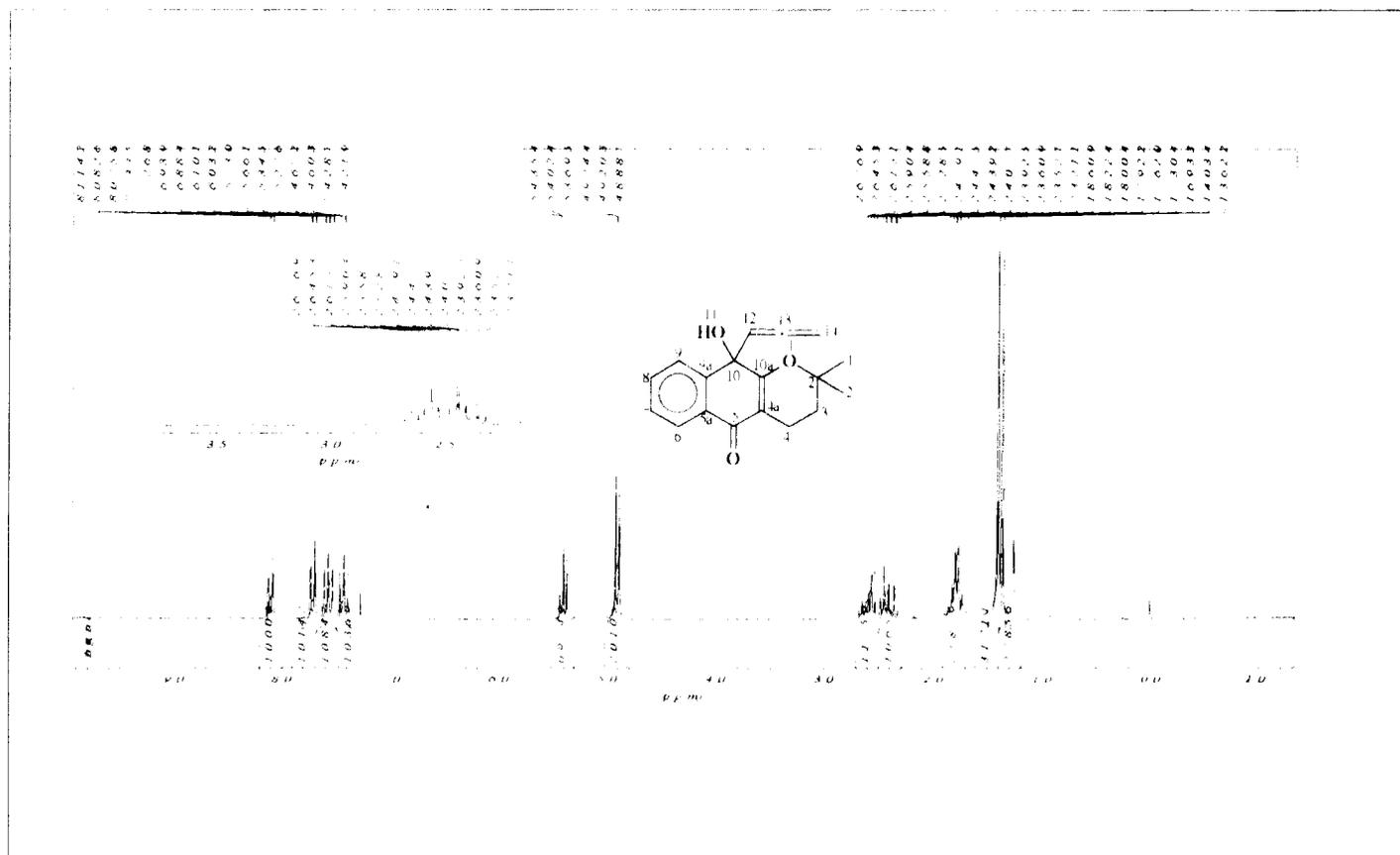
Espectro 84: I.V. do composto 36 (reação da α -lapachona com propargil-índio).



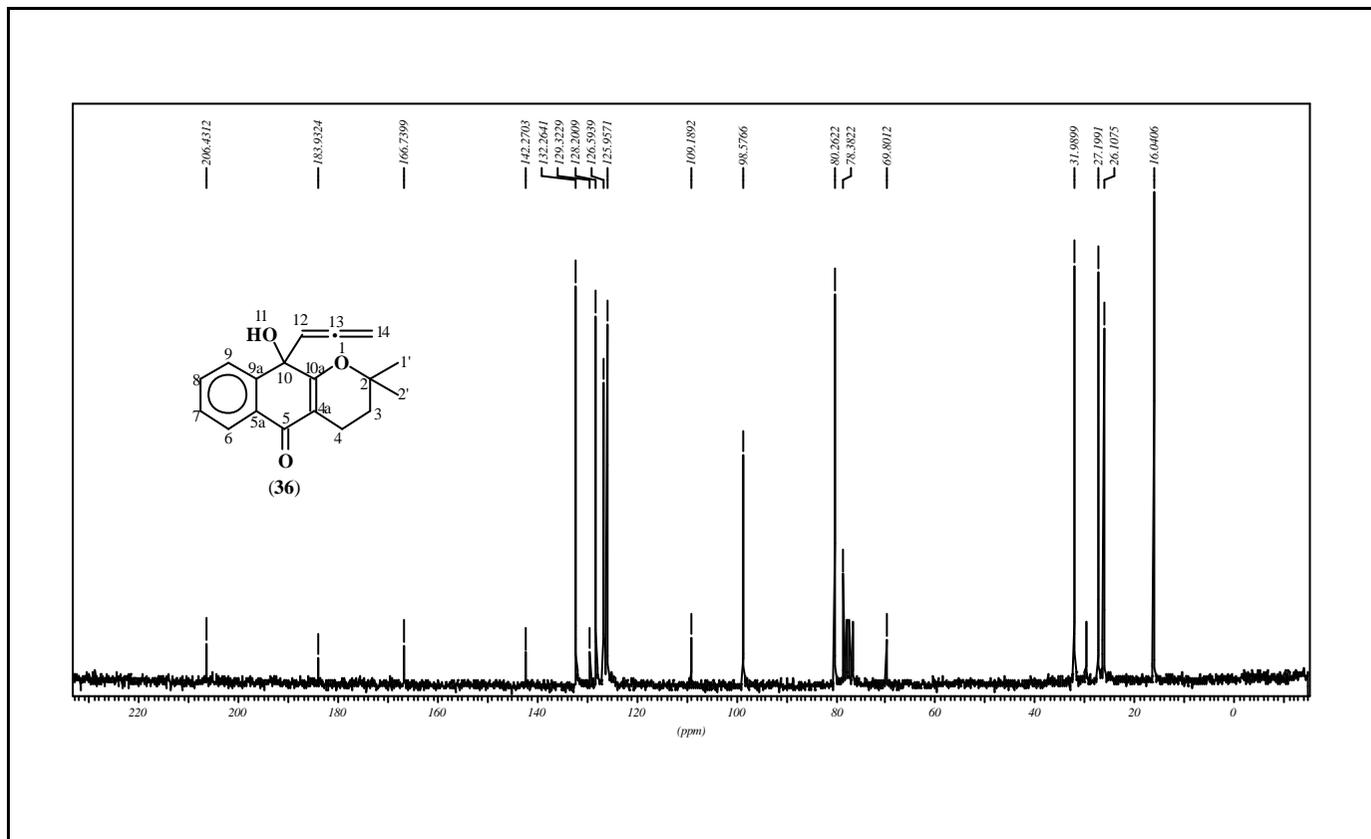
Espectro 85: E.M. do composto 36 (reação da α -lapachona com propargil-índio).



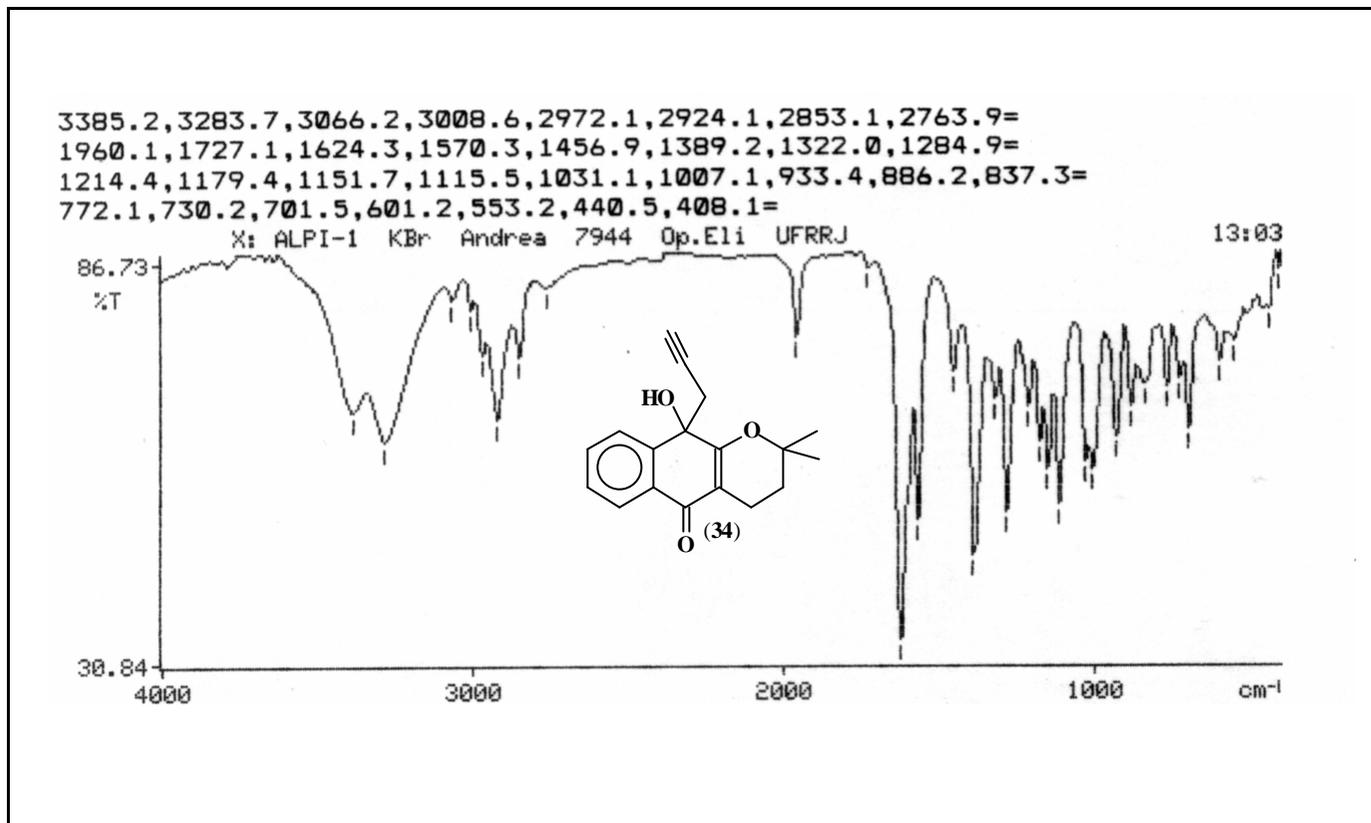
Espectro 86: RMN ¹H do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio).



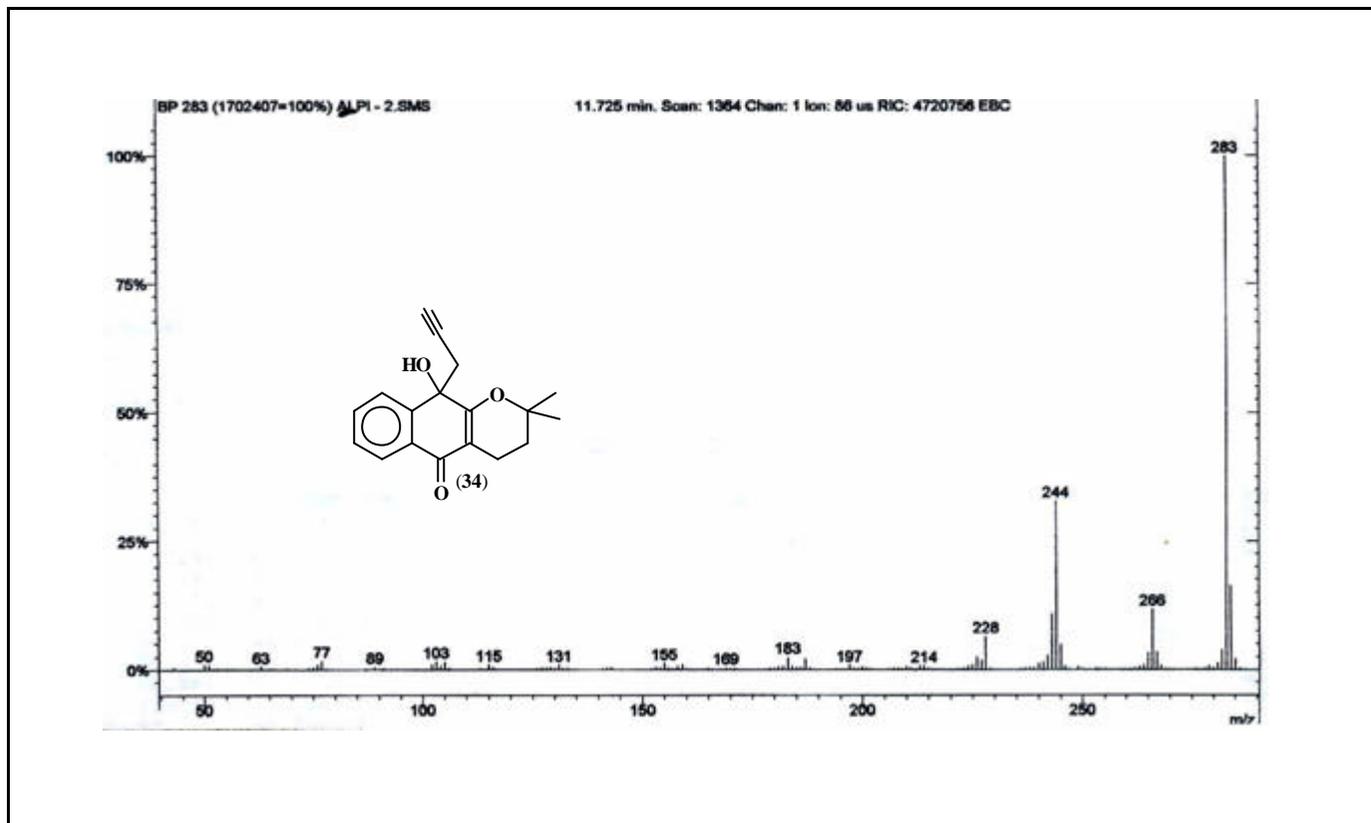
Espectro 87: RMN ¹H com D₂O do composto 36 (reação da α-lapachona com propargil-índio).



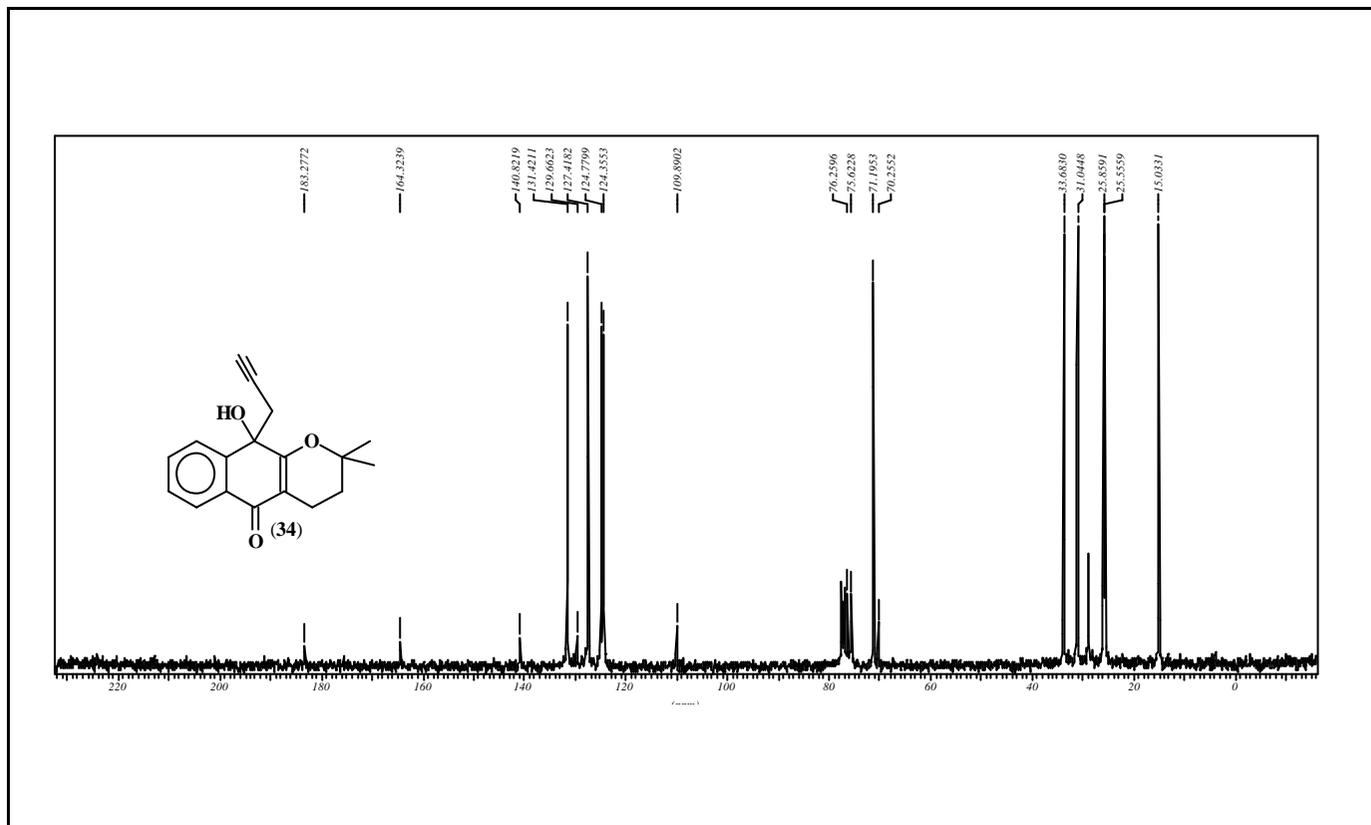
Espectro 88: RMN ^{13}C do composto 36 (reação da α -lapachona com propargil-índio).



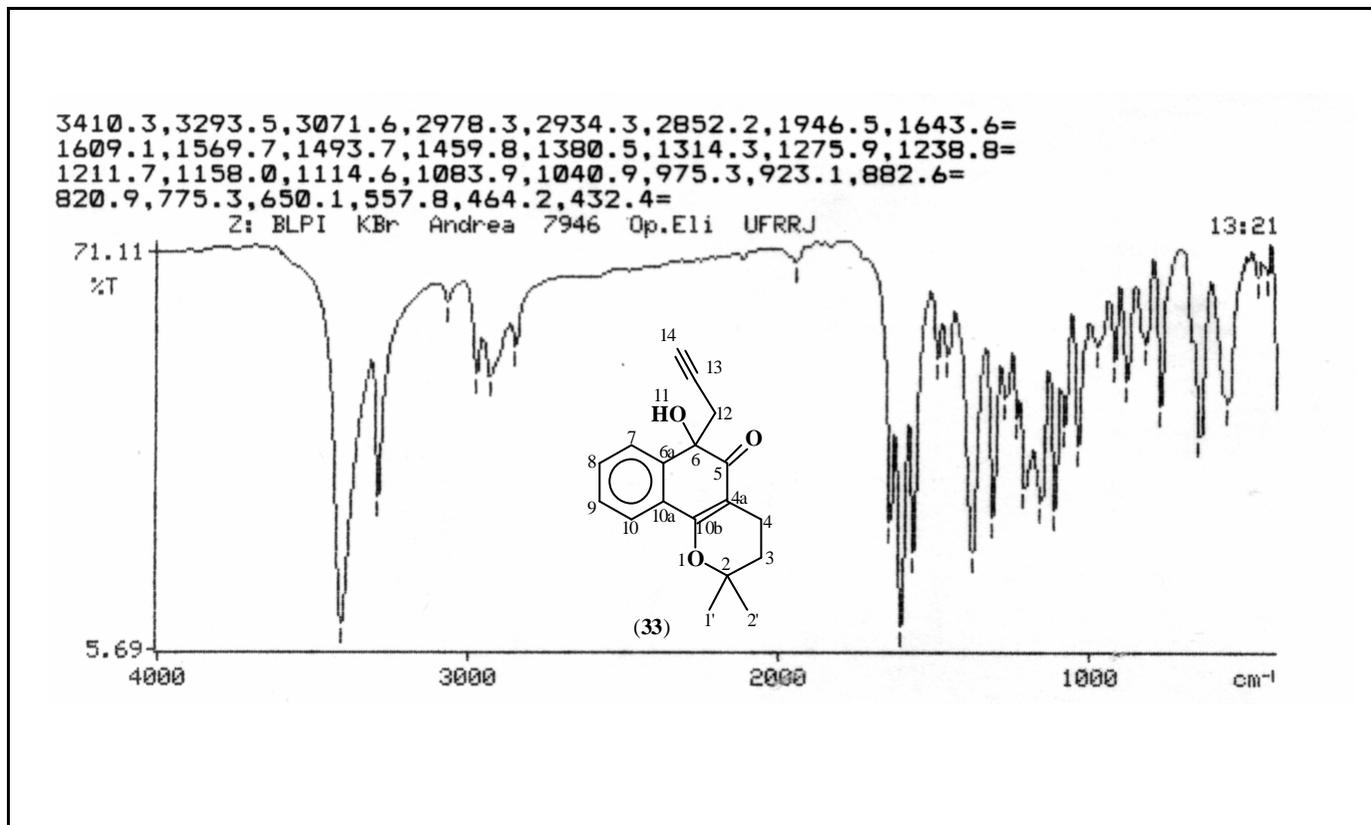
Espectro 89: I.V. do composto 34 (reação da α -lapachona com propargil-índio).



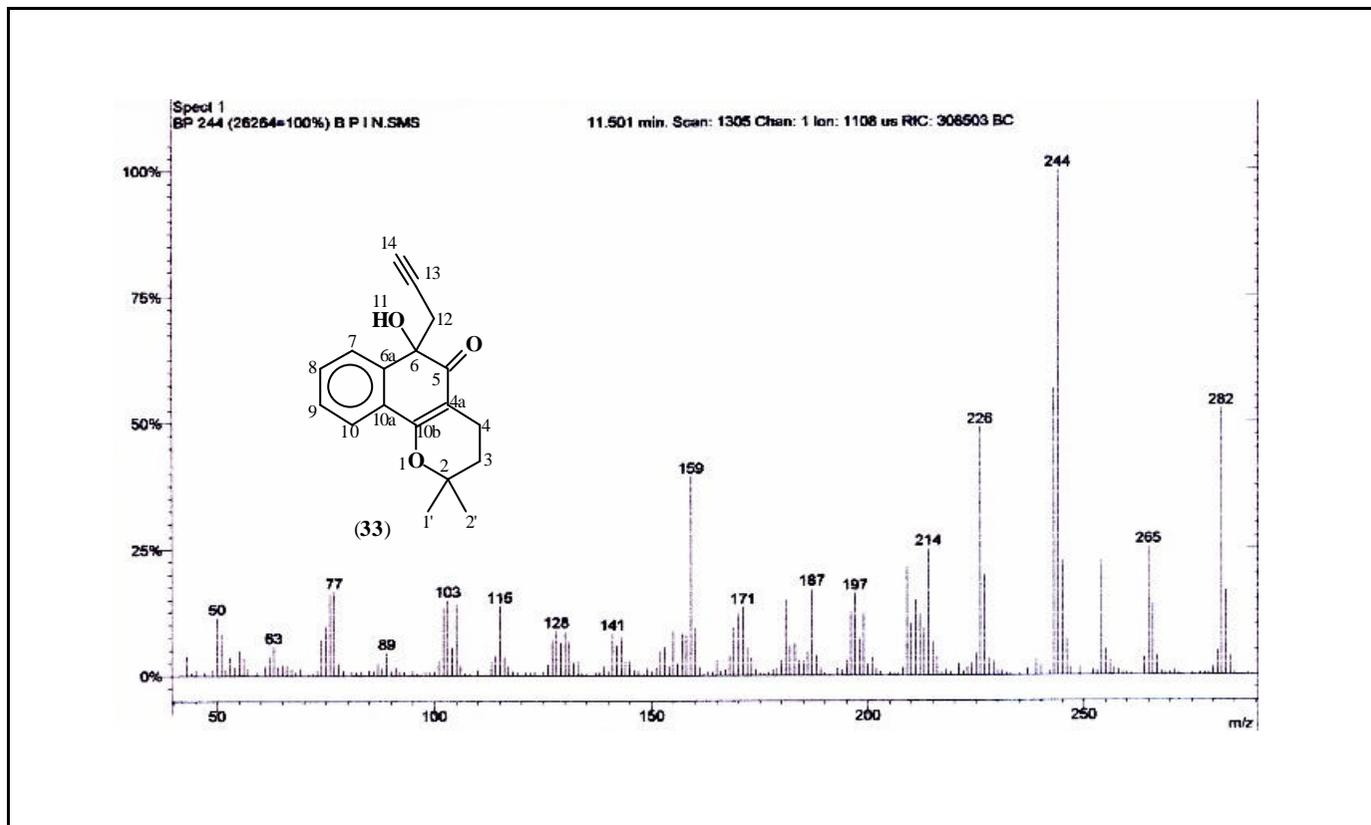
Espectro 90: E.M. do composto 34 (reação da α -lapachona com propargil-índio).



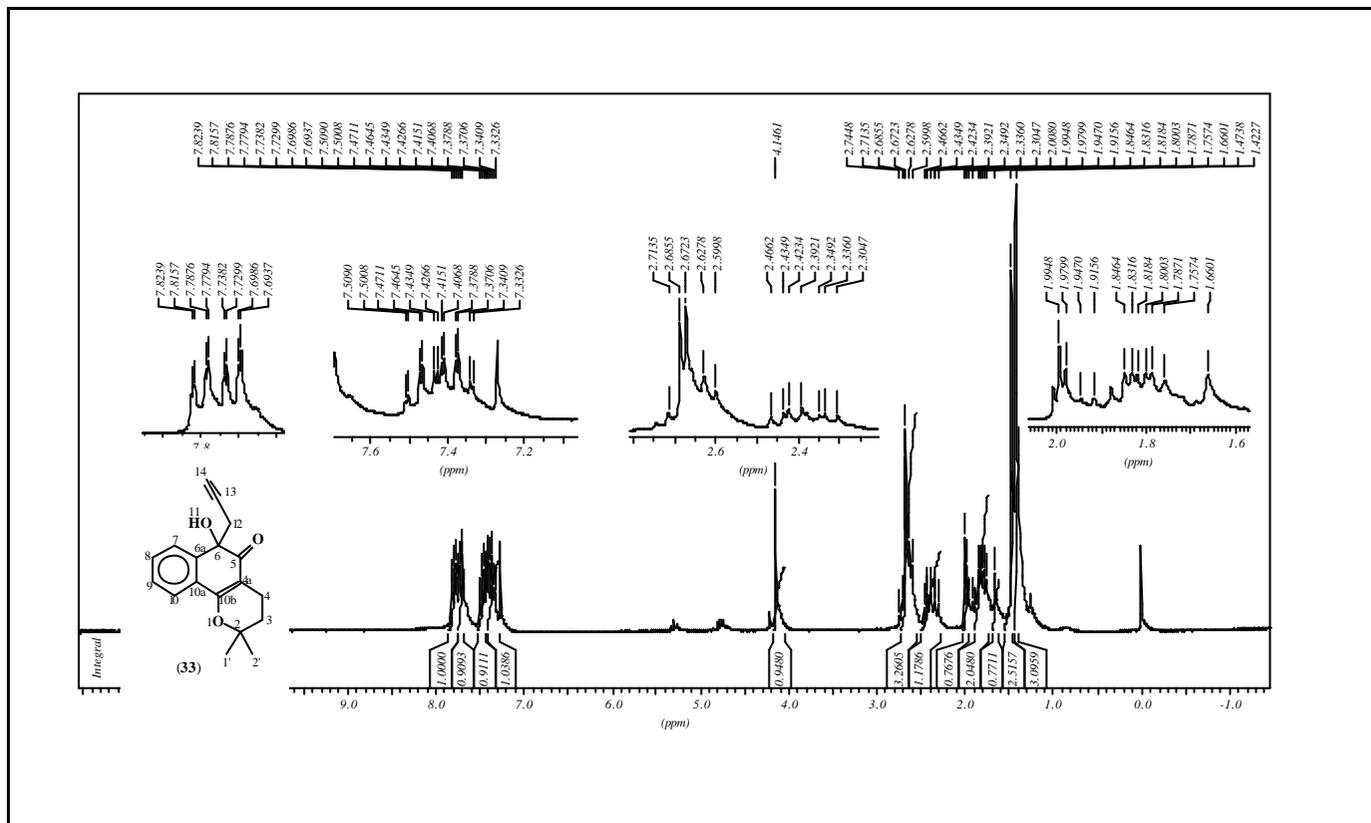
Espectro 93: RMN ¹³C do composto 34 (reação da α -lapachona com propargil-índio).



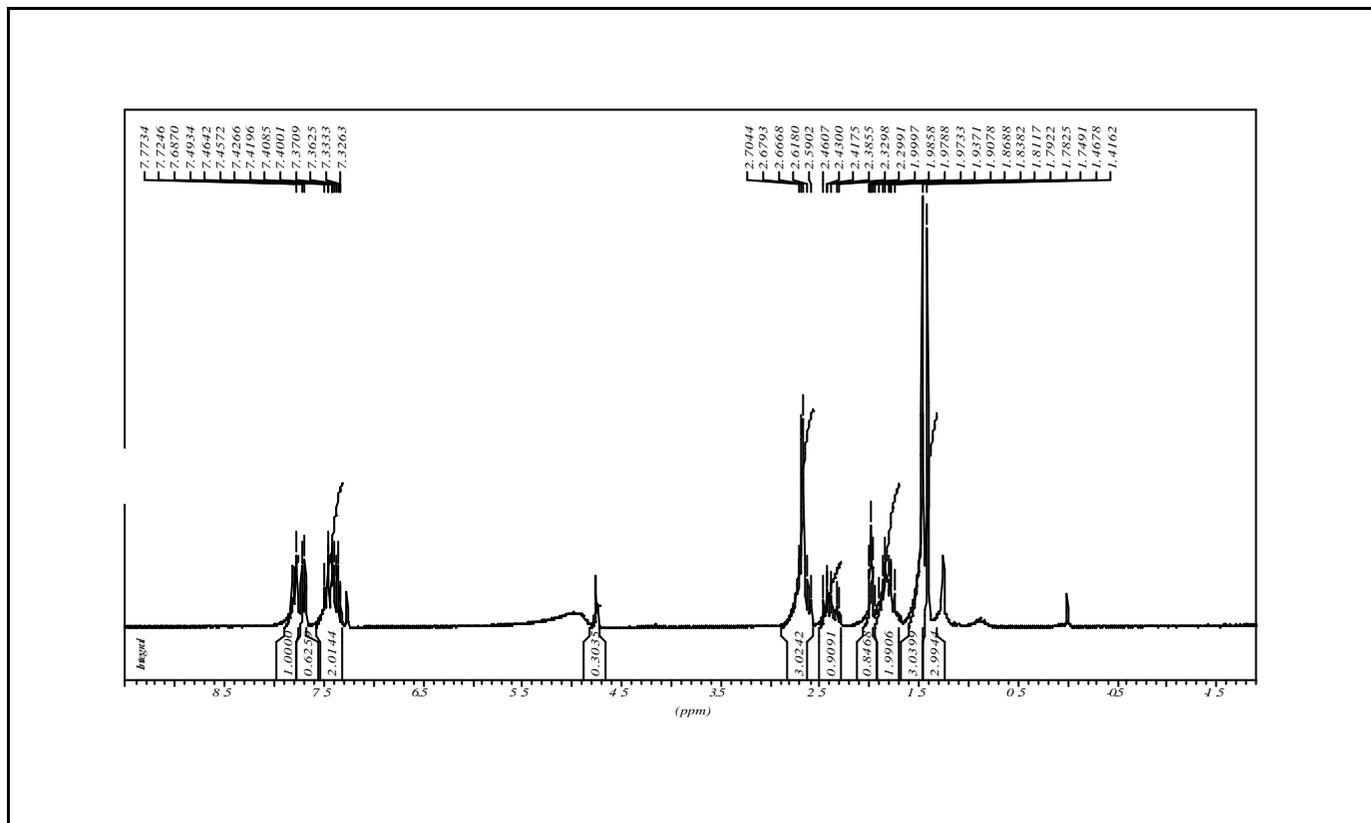
Espectro 94: I.V. do composto 33 (reação da β -lapachona com propargil-índio).



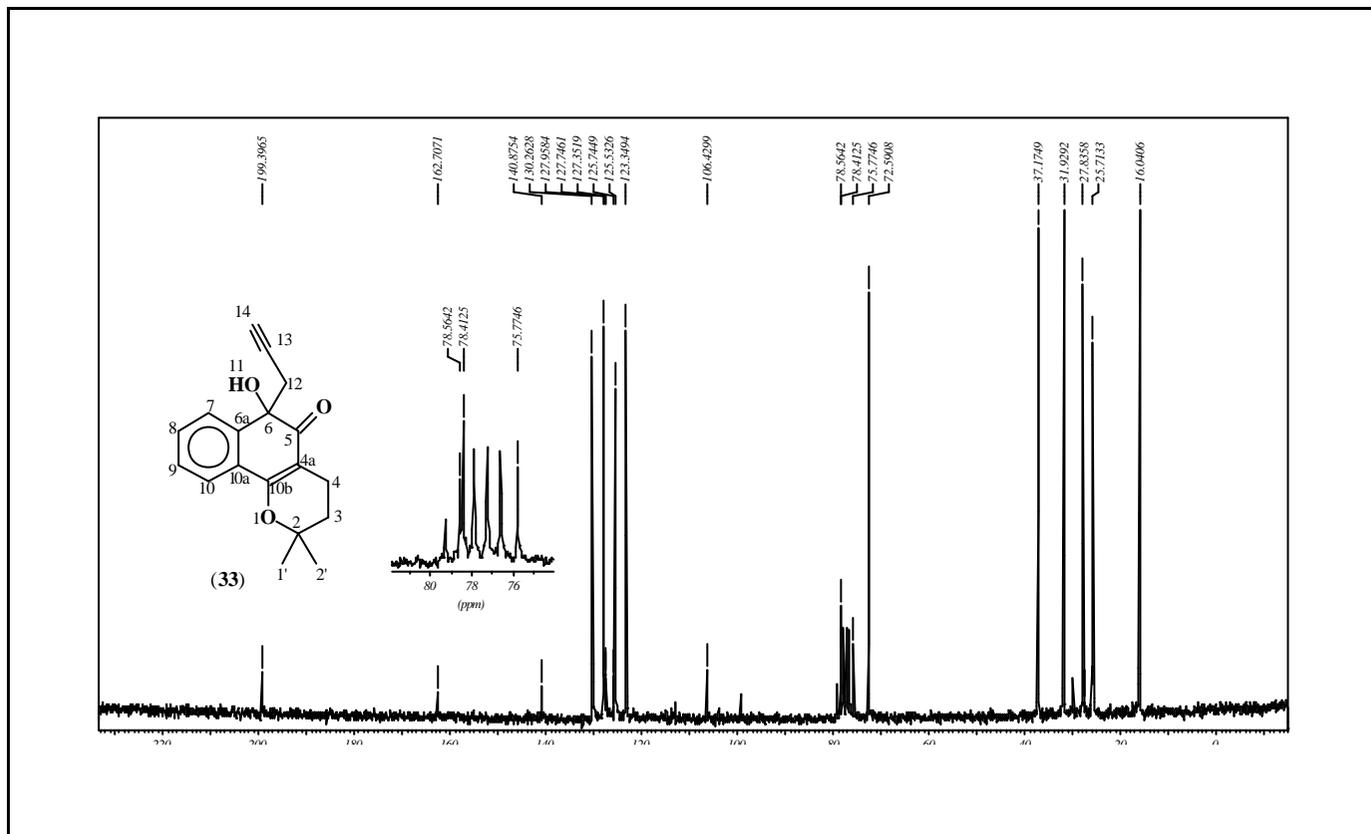
Espectro 95: E.M. do composto 33 (reação da β -lapachona com propargil-índio).



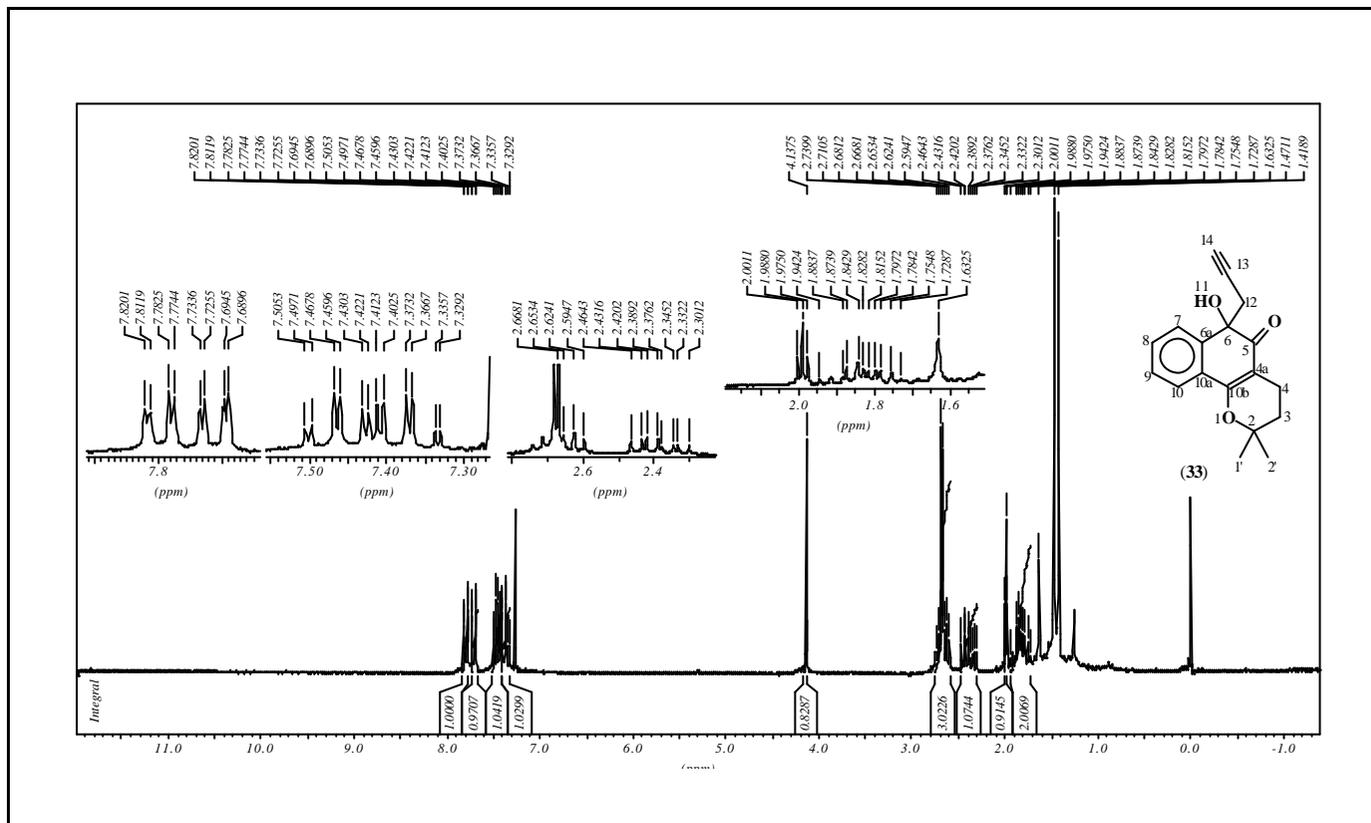
Espectro 96: RMN ¹H do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio).



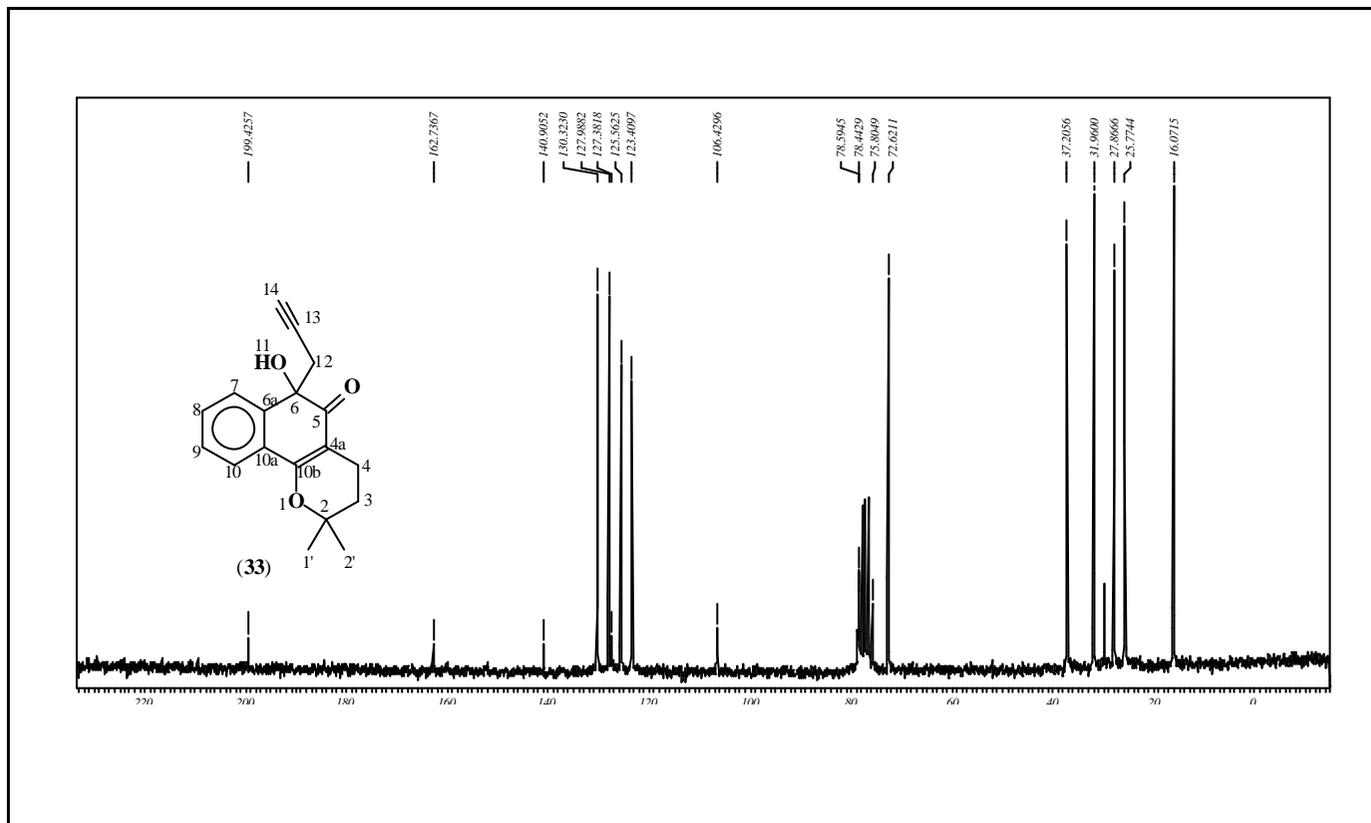
Espectro 97: RMN ¹H com D₂O do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-índio).



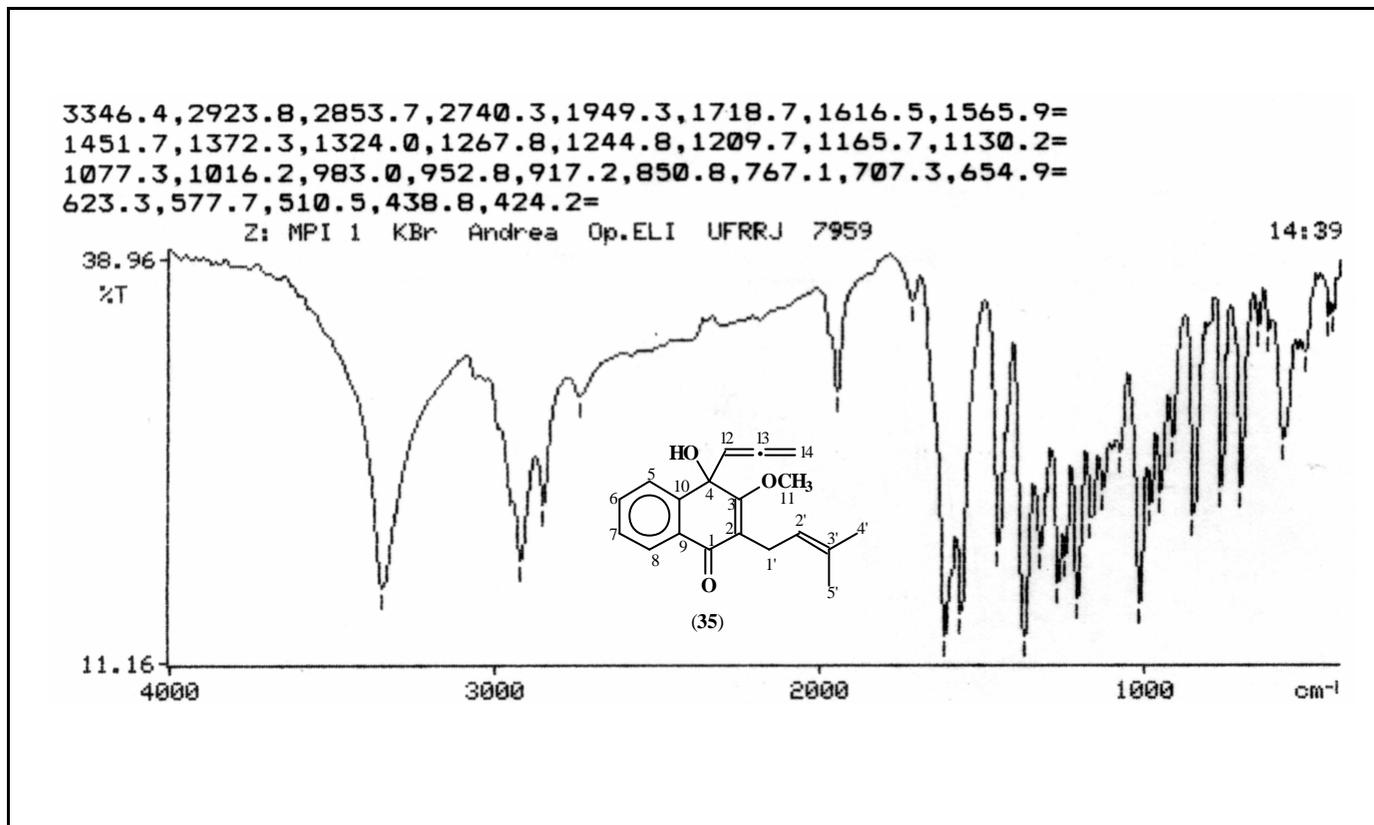
Espectro 98: RMN ^{13}C do composto 33 (reação da β -lapachona com propargil-índio).



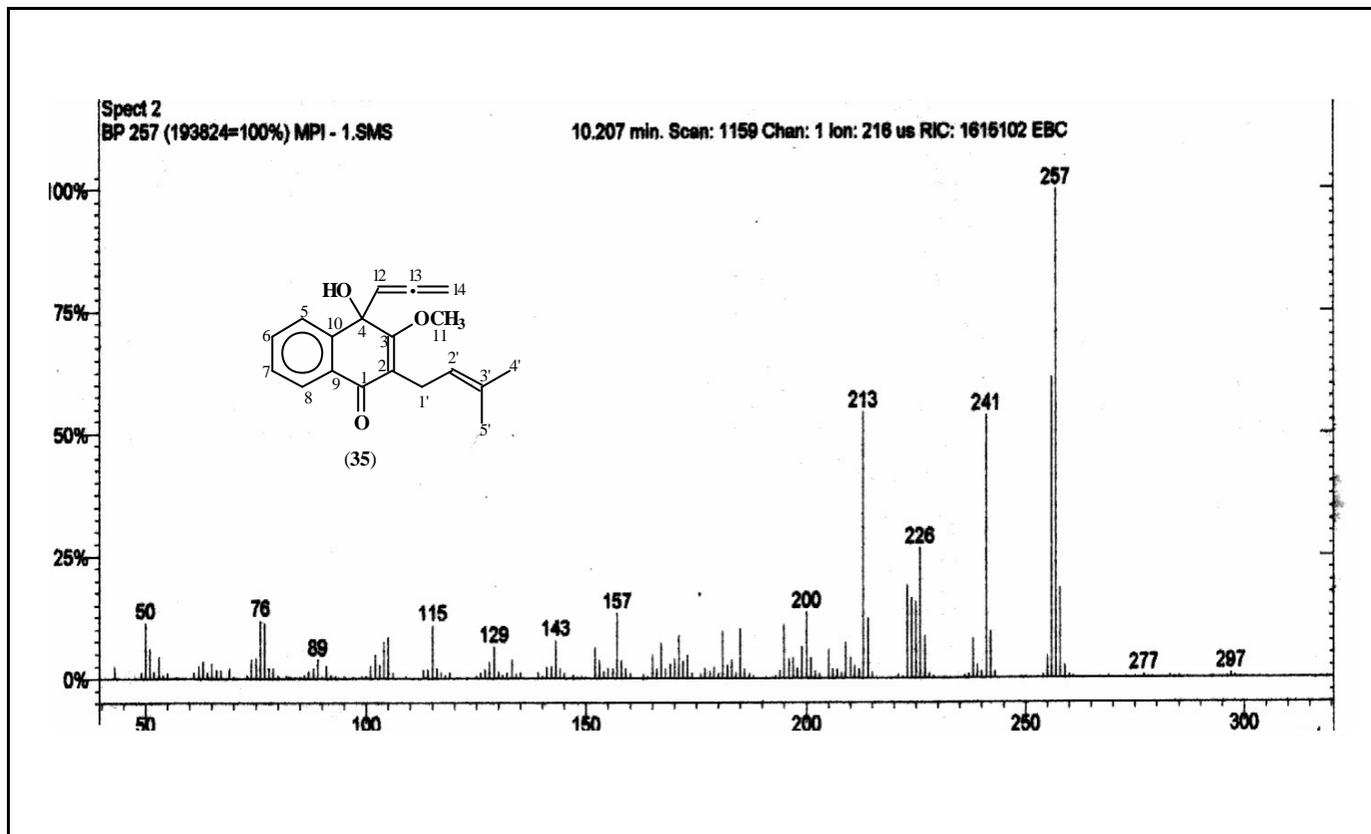
Espectro 99: RMN ^1H do composto 33 (reação da β -lapachona com propargil-estanho).



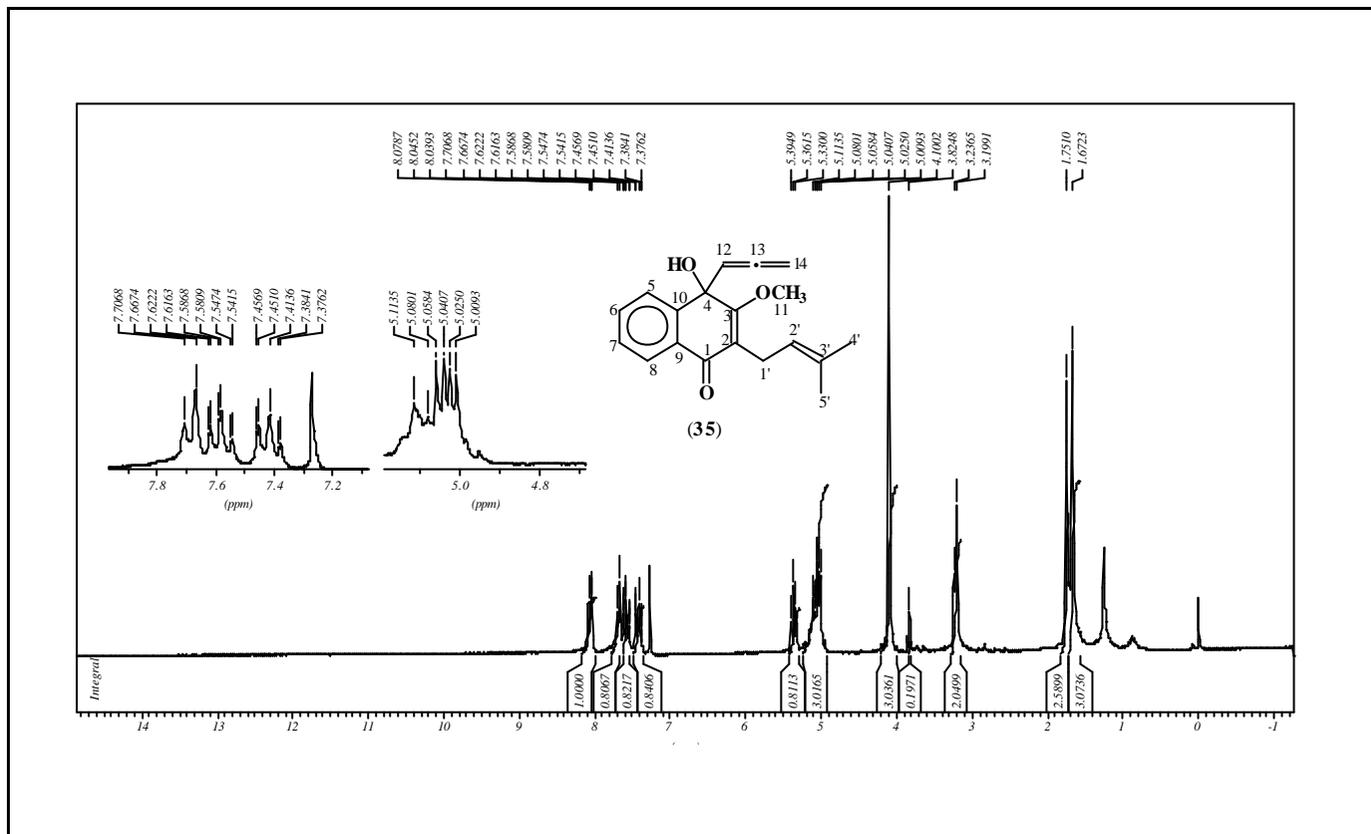
Espectro 100: RMN ¹³C do composto 33 (reação da β-lapachona com propargil-estanho).



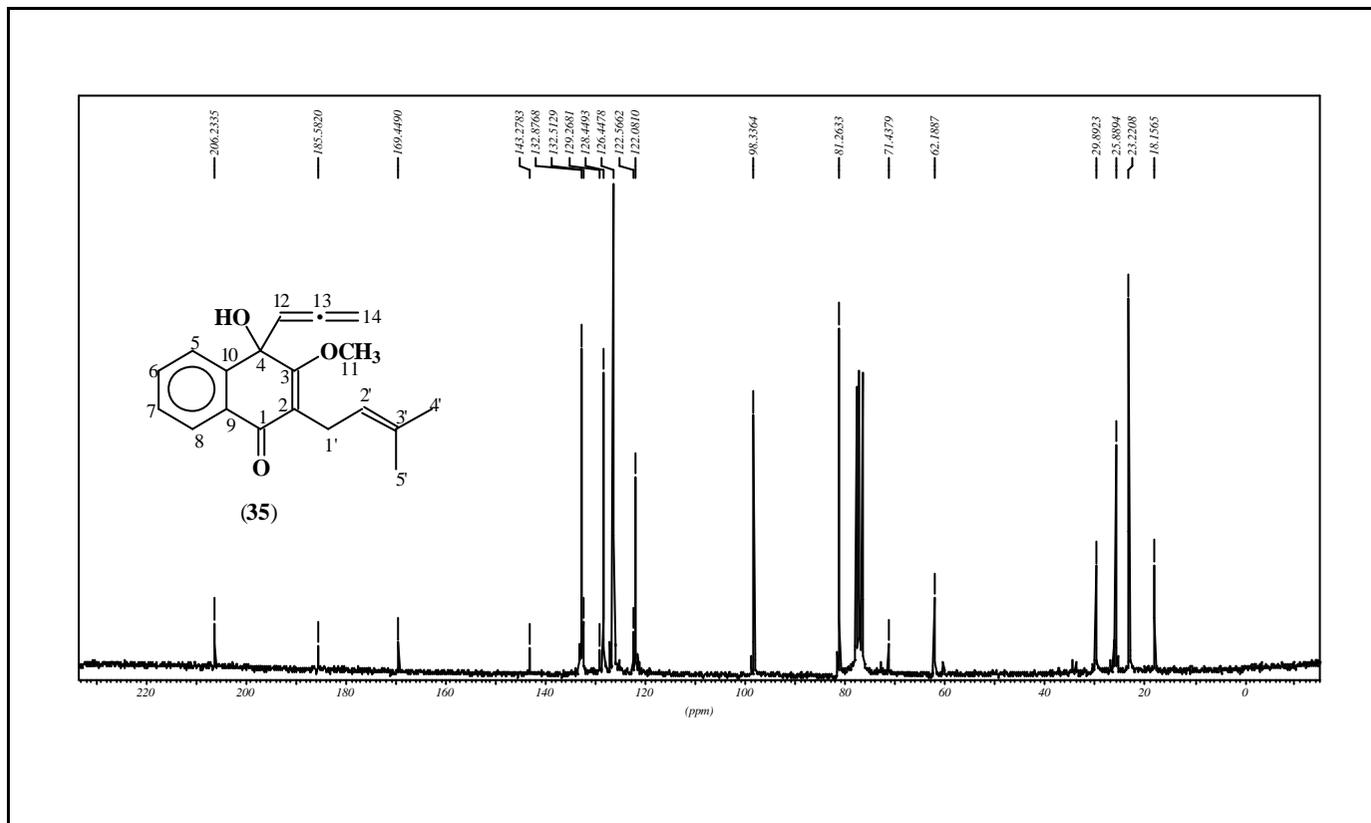
Espectro 101: I.V. do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil-índio).



Espectro 102 : E.M. do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil-índio).



Espectro 103: RMN ¹H do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil-índio).



Espectro 104: RMN ^{13}C do composto 35 (reação do 2-metoxi-lapachol com propargil-índio).

Lista de substâncias

