

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE E ESTUDO DE APLICAÇÕES POTENCIAIS DE NOVOS
DERIVADOS DA 5-AMINO-8-HIDRÓXI-1,4-NAFTOQUINONA E DA
3,5,8-TRIIDRÓXI-4-IMINO-1(4H)NAFTALENONA**

ROSANE CATARINA DOS SANTOS

Dissertação submetida ao Curso de Pós Graduação em Química da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do Título de
Mestre em Química

Setembro de 1998

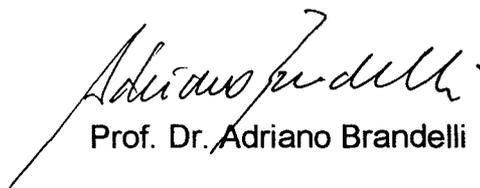
INSTITUTO DE QUÍMICA/UFRS
BIBLIOTECA

**"SÍNTESE E ESTUDOS DE APLICAÇÕES POTENCIAIS DE NOVOS
DERIVADOS DA 5-AMINO-8-HIDRÓXI-1,4-NAFTOQUINONA E DA 3,5,8-
TRIIDRÓXI-4-IMINO-1(4H)NAFTALENONA"**

Rosane Catarina dos Santos

Dissertação submetida ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Química.

Aprovada por:



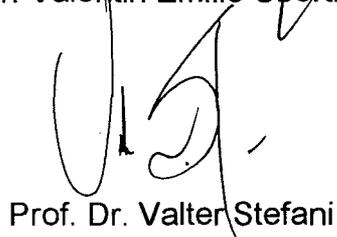
Prof. Dr. Adriano Brandelli



Prof. Dra. Maria Luiza Ambros von Holleben

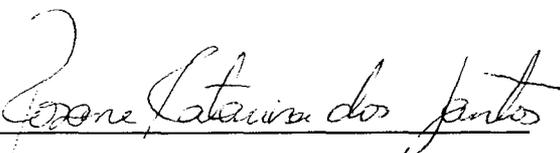


Prof Dr. Valentin Emilio Uberti Costa



Prof. Dr. Valter Stefani

Este trabalho foi realizado entre 10/1994 e 09/1998, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pela autora, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob a orientação do professor Valter Stefani.

A handwritten signature in black ink, written in a cursive style, that reads "Rosane Catarina dos Santos". The signature is positioned above a horizontal line.

Rosane Catarina dos Santos

**TRABALHO APRESENTADO COM A PARTICIPAÇÃO
DE ROSANE CATARINA DOS SANTOS**

SANTOS, R. C.; BRANDELLI, A. e STEFANI, V. ; *Síntese e Estudo de Aplicações Potenciais de Novos Derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona* . 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas-MG, 1998. Este trabalho foi um dos quatro premiados na Seção de Química Orgânica (vol. 2 Resumo QO-122), num total de 144 trabalhos apresentados.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e familiares pelo incentivo e apoio constante.

Ao querido professor Valter Stefani pela orientação, amizade e confiança.

A todos os funcionários e professores desta Universidade que de alguma forma colaboraram com seu trabalho e boa vontade, em especial os professores Adriano Brandelli e Aloir Merlo.

Aos colegas do laboratório K-204, Leandra, Cláudio, Maximiliano, Dione, Sandro, Michele e Mariema pela amizade, dedicação e auxílio técnico.

Aos colegas de curso, pelo companheirismo, amizade e apoio, em especial a Carmen Calcagno e Cristina Schuch.

Aos colegas do Curso Técnico de Química da Fundação Escola Técnica Liberato Salzano Vieira da Cunha pelo incentivo durante a fase final deste trabalho.

A FAPERGS, CNPq e CAPES pelas bolsas de estudo.

"Você não tem que acreditar nos cientistas. Você tem de compreender suas idéias. Mais ainda, você deve duvidar seriamente de qualquer cientista que tente convencê-lo, baseado em argumentos científicos, da futilidade de sua crença religiosa. Em contrapartida, você também deve duvidar de qualquer sacerdote que tente convencê-lo, baseado em argumentos religiosos, da futilidade da ciência moderna. O importante aqui é evitar uma competição entre ciência e religião. Ciência não é um sistema de crenças, mas um sistema de conhecimento desenvolvido com o objetivo de organizar a realidade a nossa volta. Diferentes pessoas optam por diferentes caminhos: para alguns a ciência é suficiente, enquanto para outros a religião é suficiente. O essencial é evitar a trivialização do debate entre as duas. Se escolhermos cruzar as fronteiras entre a ciência e a religião, que seja para buscar sua complementaridade, como as vidas de Kepler, Newton e Einstein ilustram de modo tão transparente. Em minha opinião, somos definidos por nossas escolhas, e o caminho da "procura" envolve tanto conhecimento como crença. Essa complementaridade é a essência do que define ser humano."

Marcelo Gleiser

SINOPSE

Foram preparados novos derivados diferentemente substituídos da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona. Estes novos derivados foram obtidos através de reações de acilação com cloretos de acila de cadeias lineares longas e de condensação com cetonas. Os novos derivados sintetizados foram testados quanto as suas utilidades potenciais como antibióticos, cristais líquidos e capacidade de complexação com metais de interesse analítico ou biológico.

Estudou-se, também, reações de obtenção de novos derivados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.

ABSTRACT

It has been prepared some new derivatives of 3.5.8-triidroxi-4-imino-1(4H)naphthalenone. This new derivatives were obtained through acylation reactions with acyl halides of long linear chains and condensation with ketones. The new sintetized derivatives have been submitted to some tests related with their potential use as antibiotics, liquid crystals and ability to complexate with metals of biological or analitical interest.

We had also studied some reactions to obtain new derivatives of 5-amino-8-hidroxi-1,4-naphthoquinone.

ABREVIações E SIMBOLISMOS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (tradução)

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CG/MS - Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas

EM - Espectrometria de Massas

Et - Etila

HIV - Human Immunodeficiency Virus

H¹-RMN - Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

IV - Espectrometria no Infravermelho

M⁺ - Íon Molecular

Me - Metila

MOPAC - Molecular Orbital Package

m/e - Razão entre Massa/Carga do Fragmento

s - singleto

t - tripleto

m - multiplete

n-Bu - n- butila

t-Bu - terc-butila

P.F. - Ponto de Fusão

DMSO - dimetilsulfóxido

DMF - dimetilformamida

ÍNDICE GERAL

SINOPSE.....	v
ABREVIações E SIMBOLISMOS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE ESPECTROS	xv
ÍNDICE DE TABELAS.....	xviii
LISTA DE ESTRUTURAS USADAS COMO PRODUTOS DE PARTIDA OU INTERMEDIÁRIOS NA SÍNTESE DOS NOVOS DERIVADOS.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Propriedades e aplicações das naftoquinonas, antraquinonas e naftoquinoniminas.....	1
1.1.1. Aminonaftoquinonas: propriedades e aplicações.....	3
1.1.2. Hidroxinaftoquinonas.....	4
1.1.3. Amino-hidroxinaftoquinonas.....	13
1.1.4. Naftoquinoniminas.....	16
1.2. Algumas reações de interesse com quinonas.....	21
1.3. Objetivos.....	37
2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
2.1. Obtenção de produtos de partida.....	41
2.1.1. Síntese da 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona(I) e 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV).....	41

2.1.2. Obtenção da 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona (naftopurpurina) (VI) e da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII).....	44
2.1.3. Obtenção de cloretos de acila.....	45
2.2. Síntese, purificação e caracterização de novos derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona.....	47
2.2.1. Obtenção de derivados acil-substituídos.....	47
2.2.2. Condensação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1-(4H)naftalenona com cetonas, aldeídos e terpenos.....	56
2.3. Novos estudos com a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	62
2.4. Estudos preliminares das aplicações potenciais de naftoquinonas e naftoquinoniminas.....	69
2.4.1. Testes microbiológicos.....	69
2.4.2. Cristais líquidos.....	74
2.4.3. Complexação de oxazolilnaftoquinoniminas com metais.....	76
3. EXPERIMENTAL.....	77
3.1. Equipamentos utilizados para as análises experimentais.....	77
3.2. Reagentes , solventes e suportes sólidos.....	77
3.3. Condições Sintéticas.....	79
3.3.1. Obtenção da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona.....	79
3.3.2. Obtenção de cloretos de ácidos carboxílicos a partir de ácidos carboxílicos de cadeia longa e cloreto de tionila: método geral.....	80

3.3.3. Reação da da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com cloretos de acila de cadeia longa: método geral.....	81
3.3.4. Condensação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com cetonas (butanona e 2-octanona).....	86
3.3.5. Reação de amonólise de derivados mono e tribromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	89
3.3.6. Testes Microbiológicos.....	90
3.3.7. Cristais líquidos	90
3.3.8. Complexação da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metilbenzo[e]benzoxazolin-8-ona e da 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metilbenzo[e]benzoxazolin-8-ona com metais - teste qualitativo.....	91
4. CONCLUSÕES.....	92
5. APÊNDICE.....	95
6. BIBLIOGRAFIA	130

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 . Naftazarina, Hidrolapacol e derivado.....	01
FIGURA 2. Ubiquinona e Vitamina K.....	02
FIGURA 3. Aminonaftoquinona usada na estocagem óptica de dados.....	04
FIGURA 4. Hidroxinaftoquinonas.....	05
FIGURA 5. Juglona e (\pm)-frenolicina.....	05
FIGURA 6. Lausona e 2-hidróxi-2H-3,4-diidronafto[2,3-b]-pirano-9,10-diona.....	06
FIGURA 7. Quinizarina e Alizarina.....	06
FIGURA 8. Atovaquona.....	08
FIGURA 9. Conucurvona e Teretifoliona B.....	09
FIGURA 10. Emodina.....	10
FIGURA 11. Complexo metálico com naftazarina.....	11
FIGURA 12. Derivados do rufigalol.....	12
FIGURA 13. 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	13
FIGURA 14. Diagrama de energias das formas tautoméricas da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	15
FIGURA 15. 3-aminojuglona e Quinamicinas A-D.....	16
FIGURA 16. Exemplos de naftoquinoniminas.....	17
FIGURA 17. Daunomicina.....	18
FIGURA 18. Adriamicinona.....	19
FIGURA 19. Iminodaunomicinona.....	19

FIGURA 20. Exemplos de oxazolilnaftoquinoniminas.....	20
FIGURA 21. Exemplos de isoxazolilnaftoquinoniminas.....	21
FIGURA 22. Exemplos de reações de adição e substituição nucleofílicas em quinonas.....	22
FIGURA 23. Obtenção de aminonaftoquinonas através da reação com amônia.....	24
FIGURA 24. Obtenção de aminonaftoquinonas através da reação com aminas primárias.....	24
FIGURA 25. Obtenção de novas aminonaftoquinonas a partir da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	25
FIGURA 26. Obtenção de aminonaftoquinonas através de reações de substituição em quinonas halogenadas.....	27
FIGURA 27. Exemplo de 2-alkilaminonaftoquinona.....	28
FIGURA 28A e 28B. Esquemas sintéticos para comparação de métodos de obtenção de aminonaftoquinonas.....	29-30
FIGURA 29. Obtenção de aminoquinonas utilizando benzilidroxilaminas.....	31
FIGURA 30. Mecanismo da reação de obtenção de aminoquinonas utilizando benzilidroxilaminas.....	33
FIGURA 31. Obtenção de aminonaftoquinonas utilizando azida de sódio.....	34
FIGURA 32. Alquilamino-1,4-naftoquinonas.....	35
FIGURA 33. Esquema sintético básico de obtenção de derivados alquil e aril-aminonaftoquinônicos.....	36

FIGURA 34. 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV) e 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII).....	37
FIGURA 35. naftazarina (I) e 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV).....	38
FIGURA 36. naftopurpurina (VI), 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII) e derivados bromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (X,XI e XII).....	39
FIGURA 37. Esquema geral de obtenção de derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII).....	40
FIGURA 38. Esquema geral de obtenção de naftazarina (I) e 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV).....	42
FIGURA 39. Esquema geral de obtenção da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII).....	44
FIGURA 40. Esquema geral de obtenção de acilderivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona.....	47
FIGURA 41. 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com hidrogênios numerados	52
FIGURA 42. Pontes de hidrogênio na 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona...	53
FIGURA 43. Derivados 1a-c e suas m/e.....	53
FIGURA 44. Eliminação de derivados de cetena nos compostos 5,8-diidroxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona- 1a , 5,8-diidroxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona- 1b , 5,8-diidroxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona- 1c e suas m/e	54

FIGURA 45. 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona c/ carbonos numerados...	54
FIGURA 46. Obtenção dos derivados oxazolilnaftoquinonimínicos 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona- 2a e 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona- 2b	57
FIGURA 47. Carvona e Cânfora.....	58
FIGURA 48. Carvona e Carvacrol.....	60
FIGURA 49. Derivados oxazolilnaftoquinonimínicos 2a-b	61
FIGURA 50. Exemplos de reações de obtenção de derivados heterocíclicos de naftoquinonas.....	62
FIGURA 51. Exemplos de reações de obtenção de derivados heterocíclicos de naftoquinonas.....	63
FIGURA 52. Obtenção de derivados mono e tribromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV).....	63
FIGURA 53. Tentativa de obtenção de amino-derivados a partir da 5-amino-2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	66
FIGURA 54. Estrutura sugerida para o derivado 3	67
FIGURA 55. Placa de Cultura de <i>S. aureus</i>	72
FIGURA 56. Derivado 3,5-dilaurilóxi-8-hidróxi-4-laurilimino-1(4H)-naftalenona ..	75
FIGURA 57. Obtenção de acilderivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona.....	83
FIGURA 58. Derivados 2a-b : 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona e 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.....	87

ÍNDICE DE ESPECTROS

ESPECTRO 1. IV da 5,8-diidróxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona, 1a.....	96
ESPECTRO 2. H ¹ -RMN da 5,8-diidróxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona, 1a	97
ESPECTRO 3. EM da 5,8-diidróxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona, 1a.....	98
ESPECTRO 4. IV da 5,8-diidróxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona, 1b.....	99
ESPECTRO 5. H ¹ -RMN da 5,8-diidróxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona, 1b	100
ESPECTRO 6. EM da 5,8-diidróxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona, 1b....	101
ESPECTRO 7. IV da 5,8-diidróxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona, 1c.....	102
ESPECTRO 8. H ¹ -RMN da 5,8-diidróxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona, 1c	103
ESPECTRO 9. EM da 5,8-diidróxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona, 1c....	104
ESPECTRO 10. IV da 5,8-diidróxi-4-laurilimino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona, 1d	105
ESPECTRO 11. H ¹ -RMN da 5,8-diidróxi-4-laurilimino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona, 1d.....	106
ESPECTRO 12. EM da 5,8-diidróxi-4-laurilimino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona, 1d	107
ESPECTRO 13. IV da 5,8-diidróxi-4-miristilimino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona, 1e.....	108

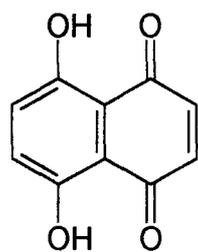
ESPECTRO 14. H ¹ -RMN da 5,8-diidroxi-4-miristilimino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona, 1e.....	109
ESPECTRO 15. EM da 5,8-diidroxi-4-miristilimino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona, 1e.....	110
ESPECTRO 16. IV da 3,5-dimiristilóxi-8-hidroxi-4-miristilimino-1(4H)naftalenona, 1h.....	111
ESPECTRO 17. H ¹ -RMN da 3,5-dimiristilóxi-8-hidroxi-4-miristilimino-1(4H)naftalenona, 1h.....	112
ESPECTRO 18. EM da 3,5-dimiristilóxi-8-hidroxi-4-miristilimino-1(4H)naftalenona, 1h.....	113
ESPECTRO 19. IV da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona...	114
ESPECTRO 20. H ¹ -RMN da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxalolin-8-ona.....	115
ESPECTRO 21. EM da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.....	116
ESPECTRO 22. IV da 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.....	117
ESPECTRO 23. H ¹ -RMN da 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.....	118
ESPECTRO 24. EM da 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.....	119
ESPECTRO 25. IV do ácido mirístico.....	120

ESPECTRO 26. H ¹ -RMN do ácido mirístico.....	121
ESPECTRO 27. IV do cloreto de miristila.....	122
ESPECTRO 28. H ¹ -RMN do cloreto de miristila.....	123
ESPECTRO 29. IV do cloreto de palmitila.....	124
ESPECTRO 30. H ¹ -RMN do cloreto de palmitila.....	125
ESPECTRO 31. IV do derivado 3	126
ESPECTRO 32. H ¹ -RMN do derivado 3.....	127
ESPECTRO 33.EM do derivado 3.....	128
ESPECTRO 34. H ¹ -RMN da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona para fins comparativos.....	129

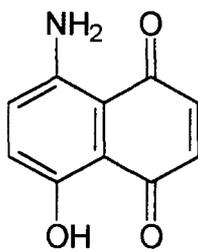
ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Dados relativos a obtenção de novos derivados aminonaftoquinônicos a partir da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.....	26
TABELA 2. Resultados, para fins de comparação, dos métodos de obtenção de aminonaftoquinonas sem e com o uso de catalisador Pd/C.....	30
TABELA 3. Substituintes e estruturas obtidas através do esquema reacional representado na figura 29 - preparo de aminonaftoquinonas.....	32
TABELA 4. Dados relativos a obtenção de aminonaftoquinonas utilizando azida de sódio.....	34
TABELA 5. Derivados alquilaminonaftoquinônicos.....	35
TABELA 6. Derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona.....	40
TABELA 7. Derivados acilados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1-(4H)-naftalenona (VII)	47
TABELA 8. Condições reacionais testadas na obtenção de derivados do tipo oxazolilnaftoquinonimínicos	59
TABELA 9. Resultados dos testes microbiológicos.....	71

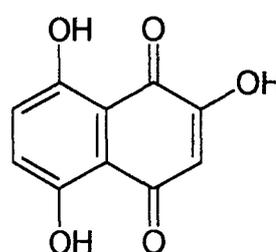
LISTA DE ESTRUTURAS UTILIZADAS COMO PRODUTOS DE PARTIDA OU INTERMEDIÁRIOS NA OBTENÇÃO DOS NOVOS DERIVADOS DA 3,5,8-TRIIDRÓXI-4-IMINO-1(4H)NAFTALENONA E DA 5-AMINO-8-HIDRÓXI-1,4-NAFTOQUINONA



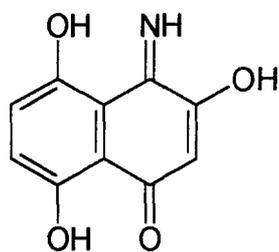
I



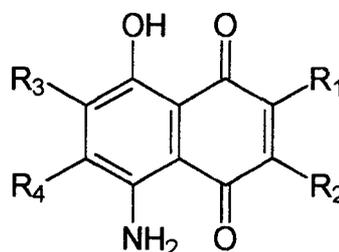
IV



VI



VII



X $R_1=R_2=R_4=Br$ $R_3=H$

XI $R_1=R_2=R_3=Br$ $R_4=H$

XII $R_1=R_2=R_3=H$ $R_4=Br$

I - 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona, naftazarina

IV - 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona

VII - 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona, naftopurpurina

VII - 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona

X - 5-amino-2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona

XI - 2,3,6-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona

XII - 5-amino-6-bromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona

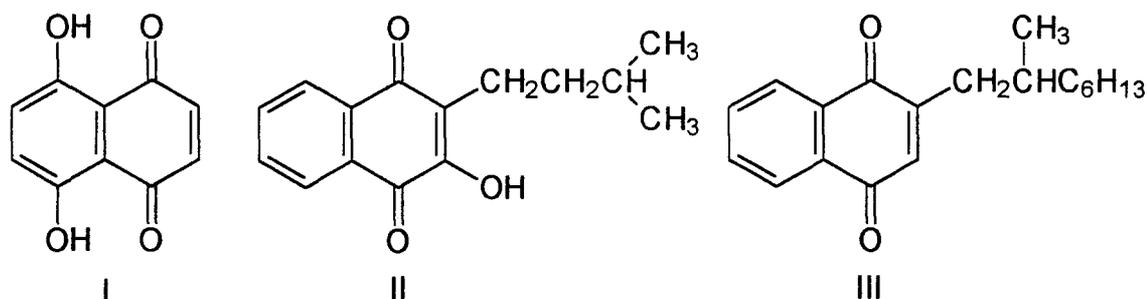
1. INTRODUÇÃO

1.1. Propriedades e aplicações das naftoquinonas, antraquinonas e naftoquinoniminas

As naftoquinonas são objeto de estudo do químico orgânico desde o século passado, existindo vasto material de pesquisa relativo a ocorrência natural e isolamento, síntese, purificação, propriedades biológicas, bem como usos desta classe de substâncias¹⁻². Há décadas que suas mais importantes aplicações deixaram de se restringir a área de corantes, embora sejam relevantes as pesquisas nesse sentido, sempre buscando inovações tecnológicas economicamente viáveis³.

A 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona, denominada naftazarina (I), foi sintetizada pela primeira vez na segunda metade do século passado⁴. É uma das substâncias mais conhecidas e estudadas dentro desta classe de compostos.

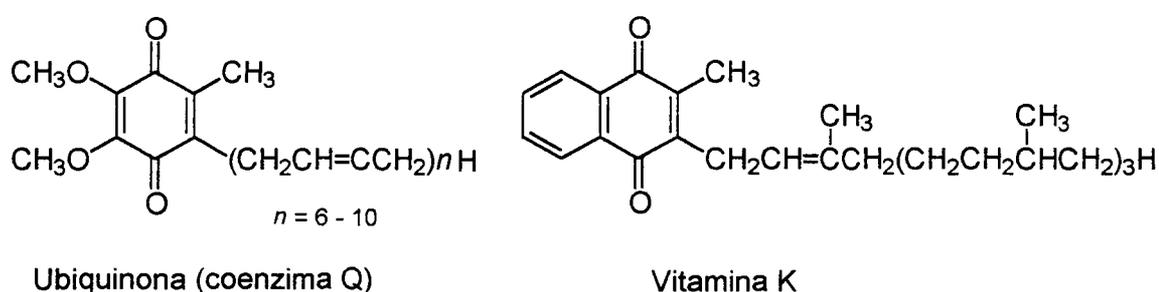
Fig. 1



A naftazarina é objeto de investigações de natureza eletroquímica⁵, fabricação e uso de corantes sintéticos⁶ e obtenção de outras estruturas úteis no tratamento de doenças graves⁷. Ainda na primeira metade deste século, algumas quinonas de estruturas relativamente simples, tais como hidrolapacol e derivados (II e III) foram testadas quanto a sua atividade contra a malária e muitas outras mostraram-se drogas potentes e de uso promissor⁸⁻⁹.

Muitas quinonas podem ser encontradas livres na natureza, tanto em plantas como em animais. Duas dessas quinonas (fig.2) possuem papel vital no organismo humano, são elas: a Ubiquinona, ou coenzima Q, e a vitamina K. A coenzima Q tem importante função a nível de respiração celular e a vitamina K na coagulação sanguínea¹⁰.

Fig. 2

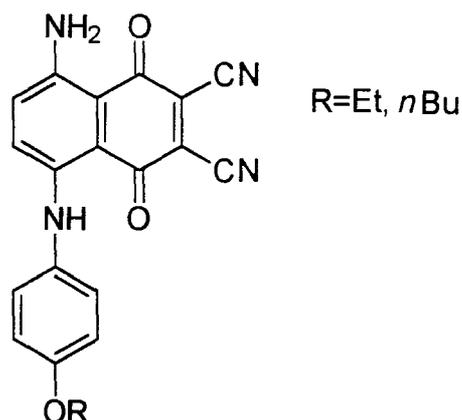


1.1.1. Aminonaftoquinonas: propriedades e aplicações

As aminonaftoquinonas constituem-se em compostos de interesse devido, entre outros motivos, a sua versatilidade sintética que as convertem em matérias-primas úteis para construção dos sistemas tetracíclicos das antraciclínonas¹¹⁻¹². São componentes do esqueleto molecular de vários compostos naturais (antibióticos tais como rifamicinas, quinamicinas) e têm sido usadas para a síntese de vários compostos biologicamente importantes¹³.

Devido ao seu amplo espectro de cores, as aminonaftoquinonas podem ser usadas para tingimento de tecidos e cabelos, colorir cristais líquidos, em sistemas de impressão a cores e fabricação papéis termosensíveis¹⁴. Aplicam-se, também, em processos para armazenagem de dados em discos ópticos¹⁵. No campo da atividade biológica, pode-se citar ainda o uso das aminonaftoquinonas como anti-inflamatórios e no tratamento de artrites¹⁶. Dentre as aminonaftoquinonas utilizadas como materiais para a estocagem óptica de dados, destacam-se as que possuem como substituintes grupos -CN no anel quinônico (fig. 3), com alta estabilidade química e um meio de armazenagem de dados com longa vida útil¹⁷.

Fig.3



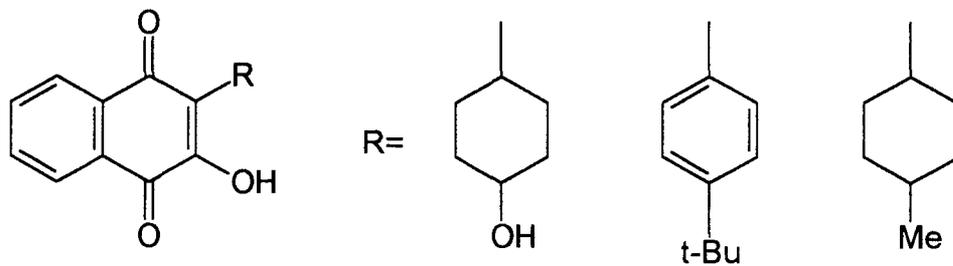
As aminonaftoquinonas possuem função importante no transporte de elétrons e nos processos de fosforilação oxidativa envolvidos nas reações bioquímicas. Várias proteínas formam aductos com essas quinonas (via grupo amino livre) que são capazes de catalizar a oxidação do ascorbato e produzir peróxido de hidrogênio a partir do oxigênio gasoso¹⁸. Outras aminonaftoquinonas estão envolvidas na inibição enzimática e possuem atividades antibacteriana, antifúngica e anticancerígena¹⁹. A síntese de derivados alquilaminonaftoquinônicos também desperta grande interesse devido a potente atividade antimalárica e antitumoral destes compostos, aplicação industrial como corantes, tintura de cabelo e fotoestabilizantes¹³.

1.1.2. Hidroxinaftoquinonas

Hidroxinaftoquinonas são convenientemente seletivas na inibição do sistema de transporte de elétrons de diversos parasitas causadores de doenças

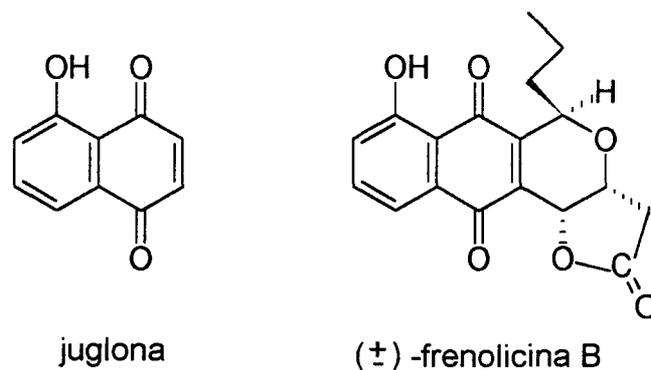
tropicais, tais como: *Theileria*, *Eimeria* e *Plasmodium*²⁰ e também contra o *T. cruzi*, causador do mal de Chagas²¹. A introdução de grupos em posição β nas hidroxinaftoquinonas (fig.4) altera sensivelmente a atividade biológica, aumentando ou diminuindo-a²⁰.

Fig. 4



Para o tratamento da enfermidade causada por um protozoário tropical, do gênero *Eimeria*, encontra-se em estudo o uso da (\pm)-frenolicina B e seus derivados (fig. 5), antibiótico que pode ser sintetizado a partir da juglona²².

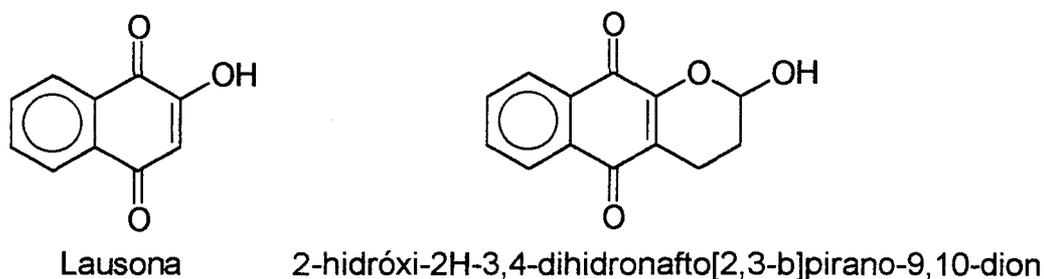
Fig. 5



Algumas hidroxinaftoquinonas são amplamente investigadas para o tratamento de toxoplasmose e leishmaniose, infecções que atacam, entre outros,

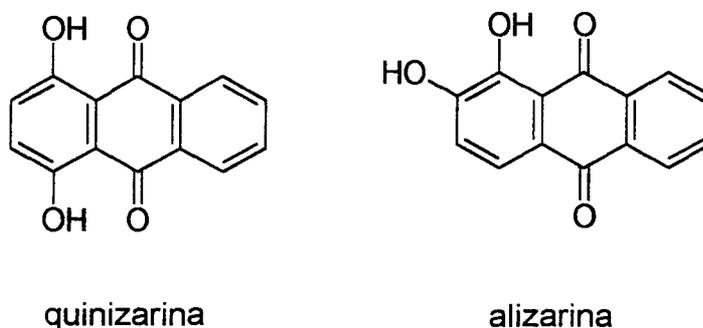
aos pacientes portadores de AIDS²³. Pode-se citar, como exemplos, alguns derivados da condensação da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) com acroleína (fig.6).

Fig.6



Mais recentemente, hidroxiquinonas estão sendo testadas como inibidores não peptídicos da proteinase do HIV-1, uma enzima vital para a replicação do vírus humano da imunodeficiência adquirida (AIDS). Antraquinonas substituídas com hidroxilas em um dos anéis, tais como a quinizarina e a alizarina (fig.7), mostraram-se os mais potentes destes inibidores.

Fig.7



Os dados já obtidos sugerem que as antraquinonas ligam-se no sítio ativo da proteinase do HIV-1. Esta enzima vem sendo cogitada como alvo chave para

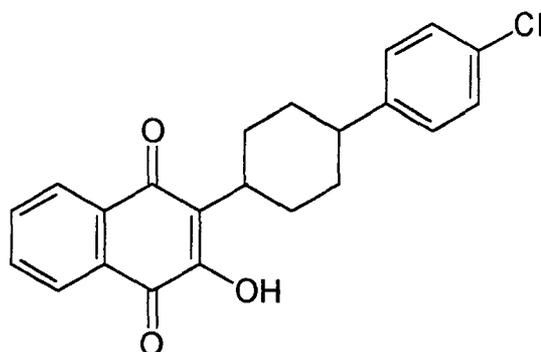
o desenvolvimento de drogas anti AIDS²⁴⁻²⁵, uma vez que a mesma é essencial para a replicação do vírus. Existem discussões sobre o motivo de algumas hidroxinaftoquinonas e hidroxiantraquinonas inibirem a proteinase do HIV-1. As duas hipóteses mais discutidas atribuem o efeito às interações ligantes e as propriedades redox dessas substâncias. Cabe aqui salientar que as propriedades redox das quinonas dependem do número de anéis conjugados e do grau de substituição dos anéis. Explicar a inibição enzimática que elas causam através do potencial redox seria fácil, todavia, estudos mostraram que uma série de compostos dessa classe com potenciais redox muito similares apresentaram graus de atividades muito diferenciados, o que torna, a princípio, inconsistente a inibição enzimática dependente apenas do potencial redox da droga em teste²⁵⁻²⁷.

Quinonas um pouco mais complexas, tais como a atovaquona²⁸ (fig. 8), também apresentam atividade contra o vírus HIV-1.

A atovaquona, uma hidroxinaftoquinona, é muito estudada, tendo apresentado resultados efetivos no tratamento dos graves sintomas de infecções oportunistas que atacam os pacientes infectados pelo vírus HIV-1. Exemplificando, pode-se citar doenças gastrointestinais³⁰, toxoplasmose ocular³¹, toxoplasmose cerebral³² e também pneumonia³³⁻³⁶. Outro aspecto relevante a destacar é o uso da atovaquona associado a antibióticos (pirimetamina, clidamicina e sulfonamida). As drogas tradicionalmente usadas, muitas vezes causam efeitos colaterais e reações adversas, tais como febre, náuseas e vômito.

Além disso, as terapias são demoradas, devido as altas taxas de recorrência das infecções .

Fig. 8



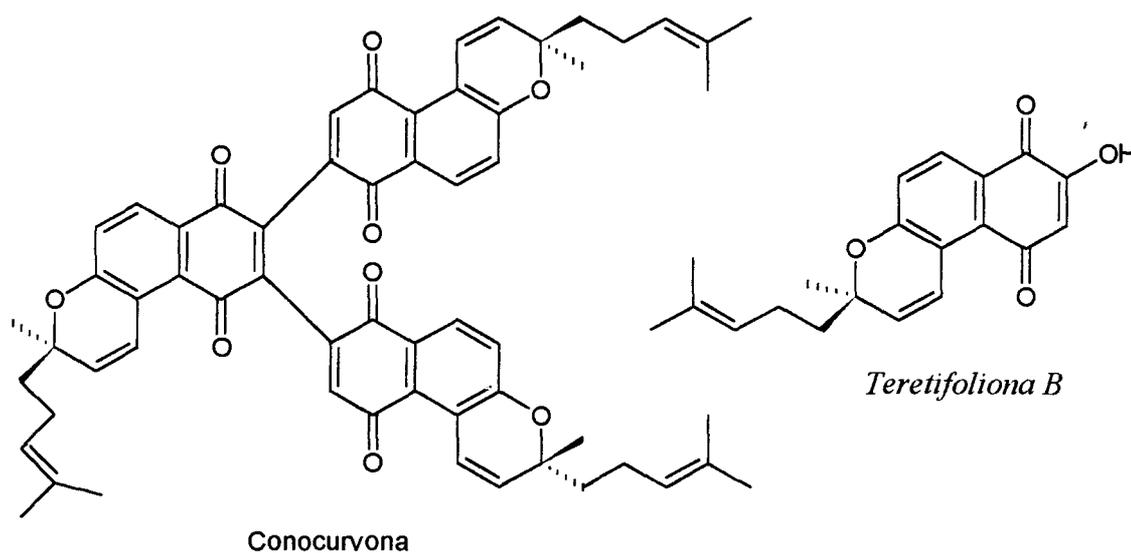
Atovaquona

A atovaquona é bem tolerada pelos pacientes e atua efetivamente no tratamento da toxoplasmose. Testes realizados em pacientes também demonstraram a eficiência do tratamento quando a atovaquona é associada aos medicamentos padrões³¹. Esta hidroxinaftoquinona já é usada e aprovada no tratamento de casos de pneumonia (*Pneumocystis carinii*) em pacientes portadores do vírus HIV-1. É fornecida sob o nome comercial Mepron pelo laboratório Burroughs Wellcome em tabletes de 250mg, sendo que o fabricante recomenda sua ingestão com as refeições, preferencialmente com alimentos com alto teor de gordura. Esta droga é muito pouco solúvel em água.

Uma outra hidroxinaftoquinona, ainda em fase experimental de testes no tratamento da AIDS é a conocurvona.

A conocurvona (fig. 9), um deoxi-trímero da *teretifoliona B*, foi obtida inicialmente de uma planta australiana (*Conospermum teretifolium*). O deoxi-trímero já foi sintetizado artificialmente e caracterizado²⁹. Curiosamente, o efeito fisiológico ocorre apenas quando está sob a forma de oligômero, sendo completamente inativa na forma monomérica^{29,37}.

Fig. 9

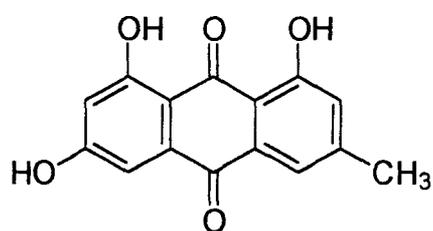


Dentre as aplicações biológicas das hidroxiquinonas podemos citar também a síntese de inibidores das aldose-redutases. Esses inibidores são usados no tratamento de complicações diabéticas, desordens renais e problemas oculares (córneas e retina)³⁸.

Muitas hidroxinaftoquinonas também possuem a capacidade de formarem complexos coloridos com diversos metais, tais como: cálcio, magnésio, níquel,

berílio e molibdênio. Devido a esta propriedade é possível fazer a determinação espectrofotométrica destes cátions, inclusive a nível de traços. Como exemplo, pode-se citar a 1,3,8-triidróxi-6-metilantraquinona, conhecida como a Emodina³⁹⁻⁴⁰ (fig. 10). É utilizada na determinação de traços de Mg^{+2} , com o qual forma um complexo colorido estável por até duas horas, proporcionando uma tolerância para com interferentes, tais como o Ca^{+2} , muito maior do que outros reagentes complexantes conhecidos e largamente empregados (negro de eriocromo T, magneson, etc.).

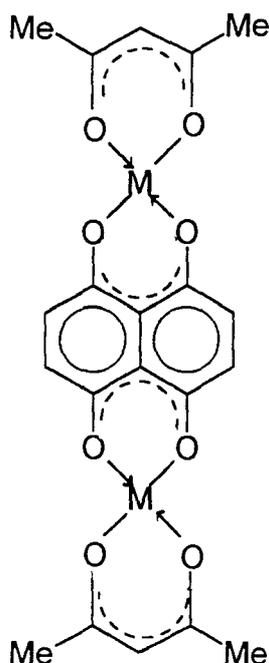
Fig. 10



Emodina

A eficiência antimicrobiana de complexos metálicos neutros da naftazarina com Zn^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} e Co^{+2} , utilizando acetilcetona e aldeído salicílico como ligantes terminais (fig.11), também já foi testada, obtendo-se bons resultados contra *Staphylococcus* e *Salmonella*⁴¹.

Fig. 11

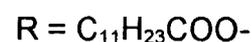
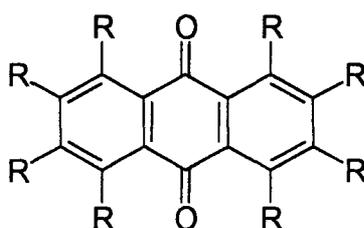


Até agora exemplificou-se o uso destas substâncias na medicina⁴², que podem ser utilizadas tanto no tratamento ou como auxiliares indiretas no diagnóstico de doenças (química analítica quali e quantitativa). Um outro uso para as hidroxinaftoquinonas que vem sendo investigado e adquirindo importância é a obtenção de cristais líquidos. Os cristais líquidos já são conhecidos há mais de uma centena de anos. Textos escritos por volta de 1850 já descreviam sistemas cujas propriedades hoje atribuímos a cristais líquidos⁴³. Os cristais líquidos são um outro estado da matéria, estruturalmente entre os estados sólido e líquido. Atualmente podem ser divididos em duas categorias: liotrópicos e termotrópicos. Os termotrópicos são preparados pelo aquecimento da substância ou substâncias em teste; os liotrópicos são formados quando certos compostos são tratados com

quantidades controladas de água ou outro solvente polar. Os cristais líquidos exibem propriedades que não são encontradas nos líquidos ou sólidos. Algumas propriedades específicas dos cristais líquidos termotrópicos são: formação de monocristais (ordem molecular em uma dimensão) quando da aplicação de campos elétrico e/ou magnético, atividade óptica de uma magnitude sem paralelo em outros estados da matéria e sensibilidade ao aumento de temperatura que resulta em troca de coloração⁴³⁻⁴⁶.

Vários derivados da 9,10-antraquinona demonstraram que podem apresentar mesofases líquido-cristalinas, destacando-se os membros derivados da família do rufigalol; tais como a 1,2,3,4,5,6,7,8-octa-hidróxi-9,10-antraquinona, em especial os alcanoiloxi derivados⁴⁴ (fig. 12).

Fig. 12



Após a síntese destas substâncias, os pesquisadores as submetem a testes para estudar suas propriedades mesomórficas através de varredura calorimétrica diferencial e microscopia ótica⁴⁴.

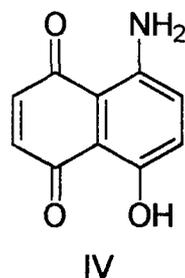
Os cristais líquidos possuem diversas aplicações⁴⁵⁻⁴⁶, tais como usos em *display* de termômetros digitais, relógios, calculadoras, jogos, telefones, automóveis e televisores; podendo, também, ser utilizados em computadores e osciloscópios.

1.1.3. Amino-hidroxi-naftoquinonas

Estas naftoquinonas, assim como seus derivados N- e/ou O-substituídos, também se constituem em intermediários de interesse potencial na síntese de antibióticos e antitumorais.

Neste grupo pode ser citada a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona¹¹ (IV), ilustrada na figura 13, que já demonstrou ser aplicável na preparação de antraquinonas^{12,47}, naftacendionas⁴⁸ e como produto de partida na obtenção de novas aminonaftoquinonas⁴⁹, úteis como corantes e fármacos.

Fig. 13

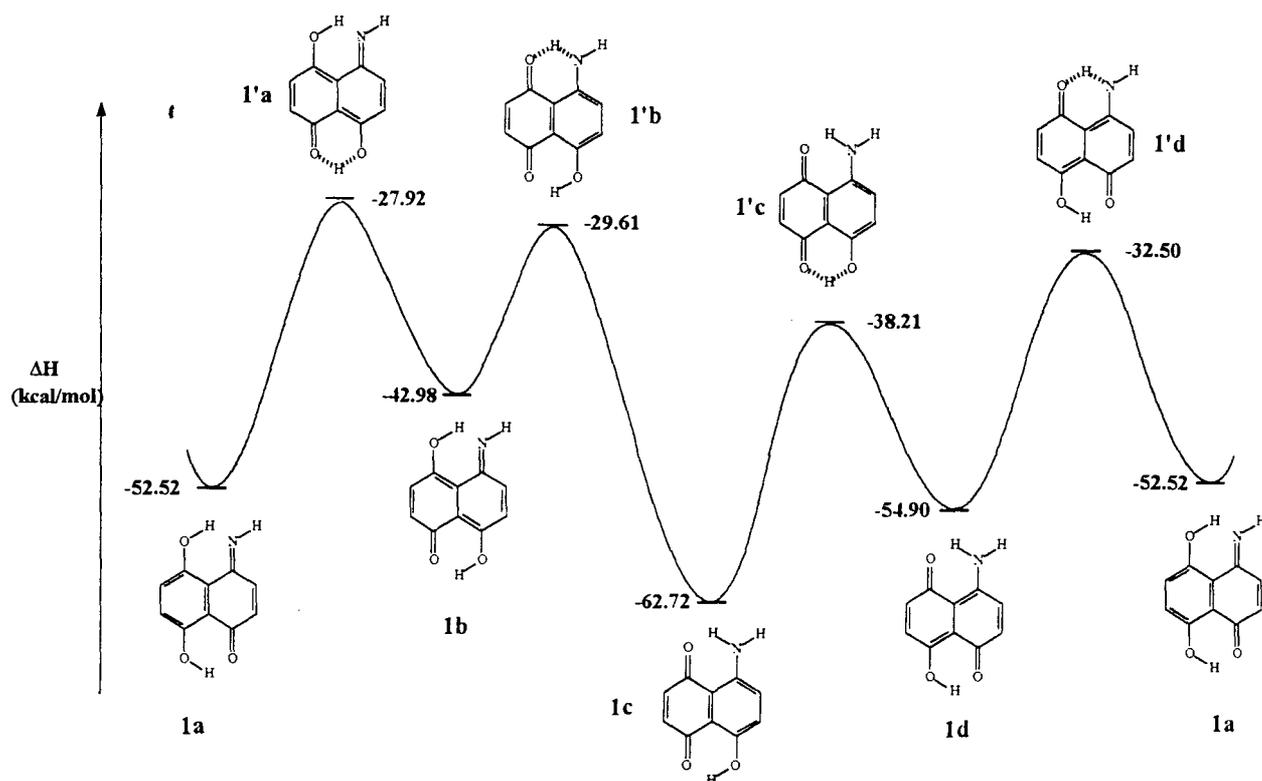


Além de intensas pesquisas sobre a reatividade e aplicação em síntese, também foram realizados estudos mecano-quânticos (MOPAC-AM1) do equilíbrio tautomérico desta estrutura (IV) e da distribuição eletrônica de seus orbitais de fronteira, com o objetivo de compreender a reatividade de IV e determinar a seletividade de suas reações com aminas⁴⁹.

Através destes estudos (figura 14), nosso grupo de pesquisa concluiu que a estrutura representada em IV é a mais estável termodinamicamente ($\Delta H = -62,72$ kcal/mol).

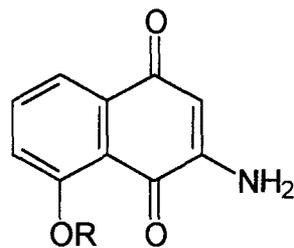
Na figura 14 temos os diagrama de energias das formas tautoméricas da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona⁴⁹.

Fig. 14



Para exemplificar a aplicação direta de uma amino-hidroxi-naftoquinona na síntese de alguns antibióticos cita-se a 3-aminojuglona (fig. 15). Fazendo-se uma análise retrossintética de antibióticos, tais como as quinamicinas A-D (fig. 15), pode-se considerar a 3-aminojuglona, e derivados, como um importante bloco na construção destes sistemas⁵⁰.

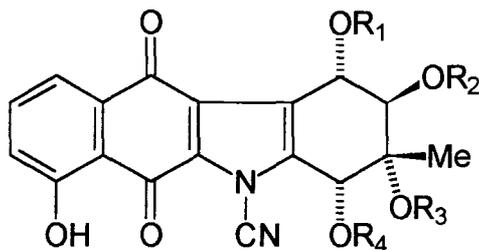
Fig. 15



1

3-aminojuglona

1a, R=Me
1b, R=H
1c, R=Ac



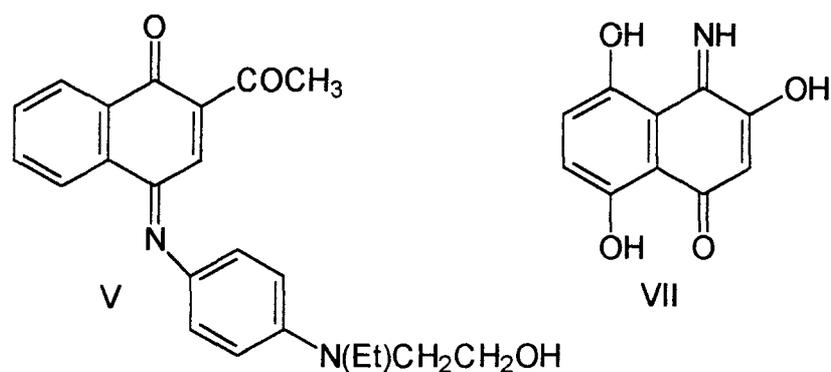
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Quinamicina A	H	Ac	Ac	Ac
Quinamicina B	H	H	Ac	H
Quinamicina C	Ac	Ac	H	Ac
Quinamicina D	H	Ac	H	Ac

1.1.4. Naftoquinoniminas

As naftoquinoniminas⁵¹, são importantes derivados das naftoquinonas, possuindo como principal diferença um grupo imino no lugar de, pelo menos, uma das carbonilas. Comparando-as com as naftoquinonas, elas são bem menos

estudadas. O grupo imino é lábil e se hidrolisa facilmente, de modo que esta estrutura pode converter-se novamente a naftoquinona. As naftoquinoniminas possuem aplicações e propriedades semelhantes às naftoquinonas. Dentre algumas de suas novas utilidades pode-se citar: a síntese de quinoniminas poliaromáticas, com propriedades de condução eletrônica e óptica⁵²; estudos para uso como corante para distinção visual entre enantiômeros, utilizando éter de coroa e a quinonimina como unidade cromófora⁵³ e na manufatura de papéis termosensíveis (microencapsulamento de corantes)⁵⁴. São também muito usadas na indústria fotográfica⁵⁵ e no tratamento da tuberculose e malária⁵⁶. Alguns exemplos de naftoquinoniminas podem ser observados na fig. 16.

Fig. 16

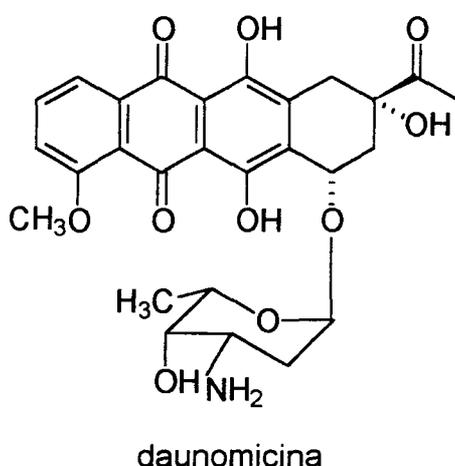


A preparação de novos derivados da 3,5,8-triidróxi-4imino-1(4H)-naftalenona (VII), uma naftoquinonimina já sintetizada e bastante estudada em nosso grupo, constitui-se em um dos objetos deste estudo, e o composto V é utilizado em fotografia. Um dos papéis relevantes das naftoquinoniminas é seu

uso como precursores de iminoantraciclinas, que são agentes antitumorais de uso promissor⁵⁷.

A história do uso de antraciclinas como antitumorais iniciou por volta de 1950, quando um composto colorido originado da família *Streptomyces sp* foi isolado, caracterizado e demonstrou possuir propriedades antitumorais. A partir de então houve grande desenvolvimento na pesquisa destas substâncias, tais como a da figura 17, desde a síntese de derivados, testes em animais para os mais diversos tipos de tumores a estudos relativos aos efeitos colaterais⁵⁸.

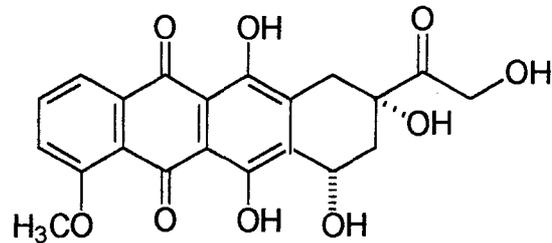
Fig. 17



As antraciclinas, apesar de demonstrarem ser poderosos agentes antitumorais, possuem indesejáveis efeitos colaterais devido a sua cardiotoxicidade. Substâncias tais como a daunomicina (fig. 17) e a adriamicinona (fig. 18) catalisam eficientemente a produção de espécies reativas de oxigênio na presença de agentes redutores ou oxigênio molecular, o que limita seu uso no tratamento dos pacientes. Por esse motivo, é de grande relevância a pesquisa de

novas antraciclinas com estrutura modificada, que apresentem baixa cardiotoxicidade.

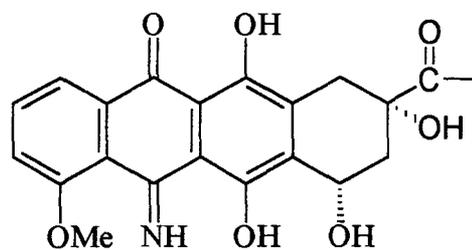
Fig. 18



Adriamicinona

Neste sentido, a iminodaunomicinona (fig. 19) tem sido alvo das atenções porque apresenta menor cardiotoxicidade do que a daunomicina ao mesmo tempo em que retém significativa atividade antitumoral⁵⁹. Sua baixa cardiotoxicidade tem sido relacionada ao fato de possuir um menor potencial catalítico na produção de espécies de oxigênio reativo que, presumivelmente, atacam as células das membranas lipídicas do coração^{58,60}.

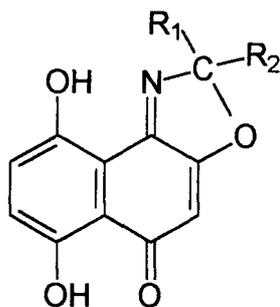
Fig. 19



Iminodaunomicinona

Outros grupos de derivados das naftoquinoniminas são as oxazolilnaftoquinoniminas (fig.20) e as isoxazolilnaftoquinoniminas (fig. 21), sendo que vários representantes das primeiras já foram obtidas por nosso grupo⁵¹, como por exemplo a 4,7-diidroxí-2,2-dimetilbenzo[e]benzoxazolin-8-ona (VIII) e a 4,7-diidroxí-2-metilbenzo[e]benzoxazolin-8-ona (IX).

Fig. 20



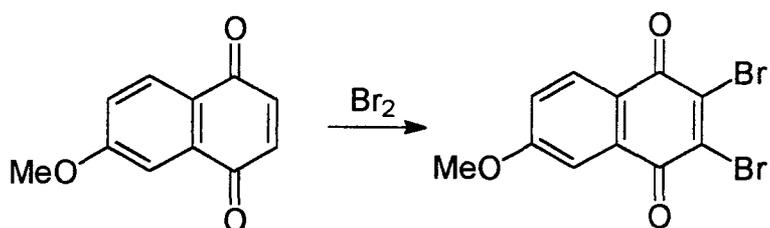
VIII $R_1=R_2=CH_3$

IX $R_1=CH_3, R_2=H$

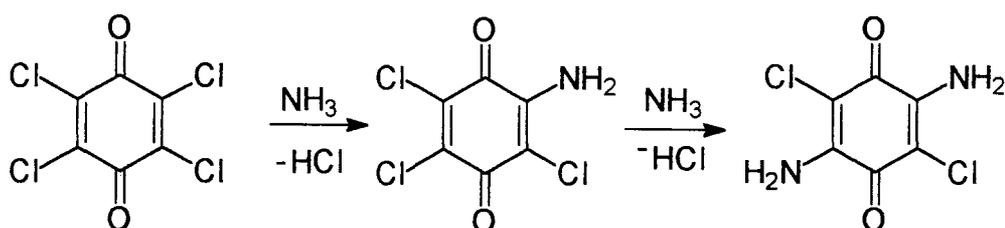
Diversos estudos têm demonstrado que isoxazolilnaftoquinoniminas possuem atividade contra o *Trypanosoma cruzi* e a *Crithidia fasciculata*⁶¹⁻⁶², além de atividade antibiótica contra o *Staphylococcus aureus*⁶³. Algumas isoxazolilnaftoquinoniminas, tais como as da fig. 21, inibem a síntese do DNA no *T. cruzi*. Sugere-se que ao menos um dos mecanismos envolvidos em sua atividade contra o *T. cruzi* seja a indução do dano oxidativo através do estímulo da produção do ânion superóxido por este⁶⁴⁻⁶⁵. Há também estudos sobre a atividade bacteriana dessa estrutura e de alguns derivados frente ao *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*

Fig. 22

- Reação de quinonas com halogênios (adição/eliminação)



- Reação de quinonas com N-nucleófilos tais como amônia (substituição)



Ambas reações, de adição e substituição nucleofílicas, são de nosso interesse, visto que determinados grupos substituintes presentes em uma quinona podem aumentar ou diminuir propriedades desejadas e indesejadas, tais como atividade antitumoral versus cardiotoxicidade. Conforme a estrutura final desejada, planeja-se a rota sintética envolvendo adições e/ou substituições (entre outras reações intermediárias que possam se fazer necessárias), sempre procurando o menor número de etapas possíveis. Sabe-se que substituintes alquila diminuem a afinidade eletrônica enquanto que halogênios e grupos ciano a aumentam. Em reações nucleofílicas, quinonas halogenadas (em especial com cloro e bromo) são as mais reativas⁶⁹. Uma característica importante e útil das

quinonas é sua habilidade para troca de substituintes sem que ocorra a perda da estrutura quinônica.

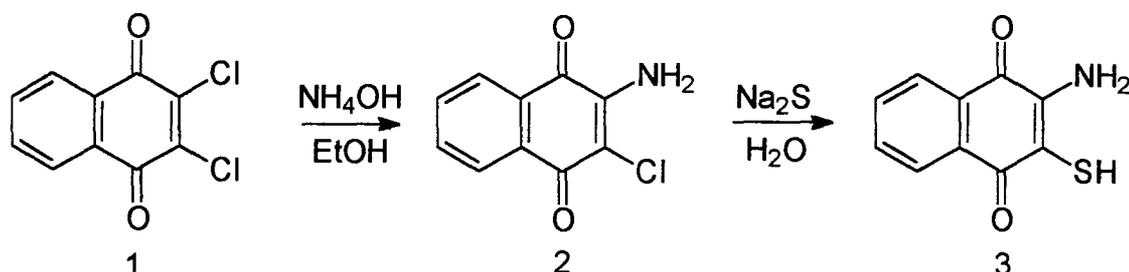
Uma boa revisão foi feita por Kutyrev⁶⁸, onde destacam-se as reações procedidas por mecanismos heterolíticos, resultando na formação de adutos ou produtos de substituição, destacando-se as reações de substituição com N-nucleófilos, tais como amônia, aminas primárias e secundárias.

O estudo e obtenção de aminoquinonas, em especial, é bastante amplo, pelas razões já citadas, principalmente devido ao uso na medicina. Alguns métodos para obtenção de aminoquinonas já são conhecidos há várias décadas, mas nem todos propiciam a eficiência desejada, seja no uso limitado apenas a naftoquinonas ou pelo baixo rendimento proporcionado. Entre esses métodos pode-se citar: reação com amônia⁷⁰, com aminas primárias e secundárias⁷¹, redução de nitroquinonas seguido por oxidação ao ar⁷², oxidação de sulfonamidas aromáticas seguido por hidrólise ácida⁷³, condensação de acilidrazinas seguido por hidrogenação e reoxidação⁷⁴.

A obtenção de aminonaftoquinonas através de reações de adição com amônia (fig.23) é um método bastante comum e pouco dispendioso⁷⁵, também pode ser usada como uma conveniente etapa intermediária na obtenção de outros derivados de interesse, tais como a 2-mercapto-3-amino-1,4-naftoquinona (3),

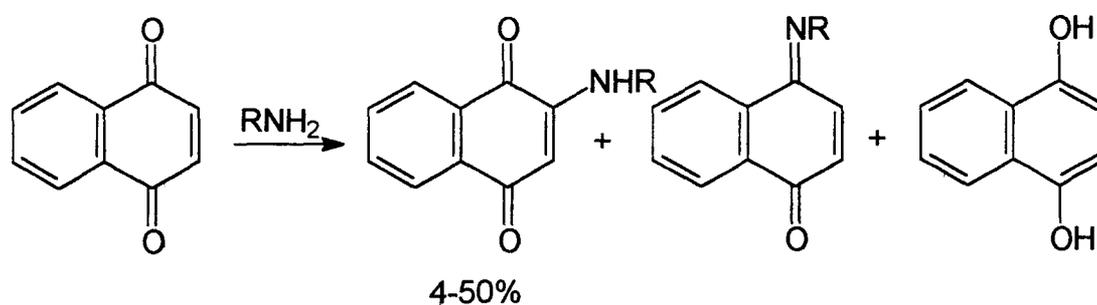
produto de partida muito usado na síntese de compostos quinônicos heterocíclicos⁷⁶.

Fig.23



Em relação a adição de aminas (primárias, secundárias e terciárias) pode-se encontrar muitos estudos, utilizando diversas condições reacionais^{68,77}. Na figura 24 temos um exemplo clássico de adição de uma amina primária a uma quinona, proporcionando rendimentos relativamente baixos, dificuldades durante a purificação cromatográfica, além de formação de subprodutos⁷⁸, constituindo-se em uma rota sintética pouco atrativa, caso não se consiga otimizar as condições reacionais.

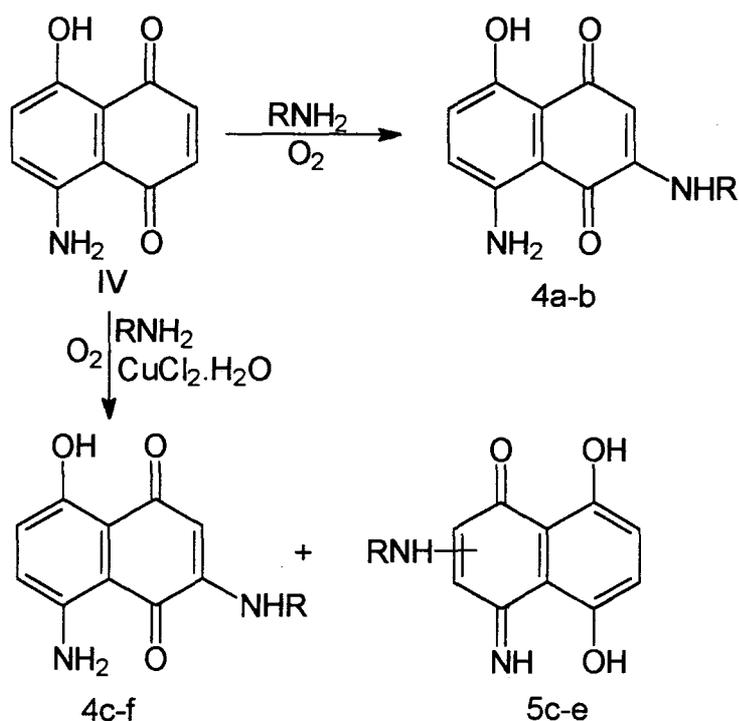
Fig. 24



Nos trabalhos ^{49,86} de F. C. Franceschini, F. Sanchez e V. Stefani encontramos um novo estudo de obtenção de novas aminonaftoquinonas a partir da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona¹¹ (IV) e aminas alifáticas ou aromáticas.

Os autores compararam os resultados da reação em presença e em ausência de sais de cobre II, conforme esquema da figura 25.

Fig. 25



Os resultados obtidos estão na tabela 1. Pode-se observar pela tabela que os rendimentos, em alguns casos, são muito bons (> 60%), e que obtiveram, inclusive, derivados imínicos estáveis.

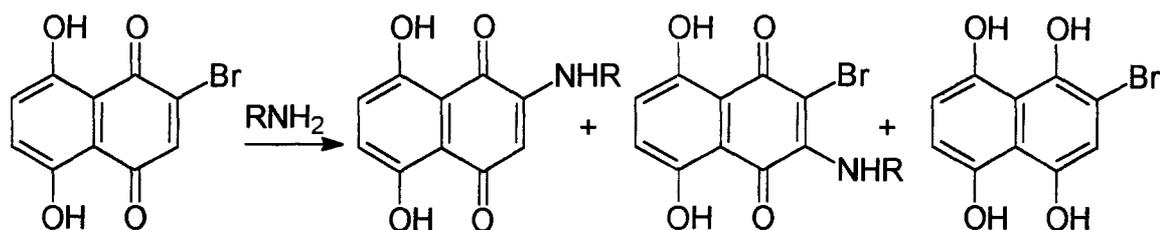
Tabela 1

R	catalisador CuCl₂	tempo de reação em dias	composto/ rendimento
<i>n</i> -Bu	sim	13	4a-11%
<i>n</i> -Bu	não	0,3	4a-37%
Ph-CH ₂	sim	4,3	4b-84%
Ph-CH ₂	não	0,3	4b-61%

Ph	sim	1,3	4c-62%
Ph	não	8,5	4c-68% e 5c-6%
<i>p</i> -MeOPh	sim	0,3	4d-58%
<i>p</i> -MeOPh	não	5,5	4d-58% e 5d-22%
<i>p</i> -MePh	sim	1,5	4e-74%
<i>p</i> -MePh	não	8,5	4e-66% e 5e-7%
α -Naftil	sim	11,0	4f-47%
α - Naftil	não	>15	4f-traços

Outro método envolvendo reações de quinonas com aminas baseia-se na substituição nucleofílica, partindo-se de quinonas halogenadas⁷⁹ (fig.26):

Fig. 26

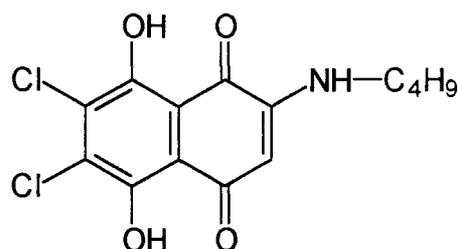


Conforme pode-se observar, deste modo obtém-se uma mistura de produtos, o que dificulta o isolamento e purificação; os rendimentos são baixos (0-50%), principalmente quando utiliza-se aminas primárias.

Além do método representado na figura 26, M. Matsuoka e colaboradores nos contemplam com diversas outras publicações sobre a síntese e aplicações de novos derivados quinônicos^{54,78,79}.

Em um de seus trabalhos⁷⁹ obtém bons resultados com a síntese seletiva de 2-alkilaminonaftoquinonas, como por exemplo a da figura 27, utilizando-se do efeito solvente. O etanol, um típico solvente polar prótico mostrou ser o mais seletivo, proporcionando maior rendimento do produto desejado (76%), enquanto outros solventes, tais como o diclorometano, benzeno e metanol mais DMSO (1:1) proporcionaram rendimentos menores, na faixa de 39, 47 e 0% respectivamente.

Fig. 27

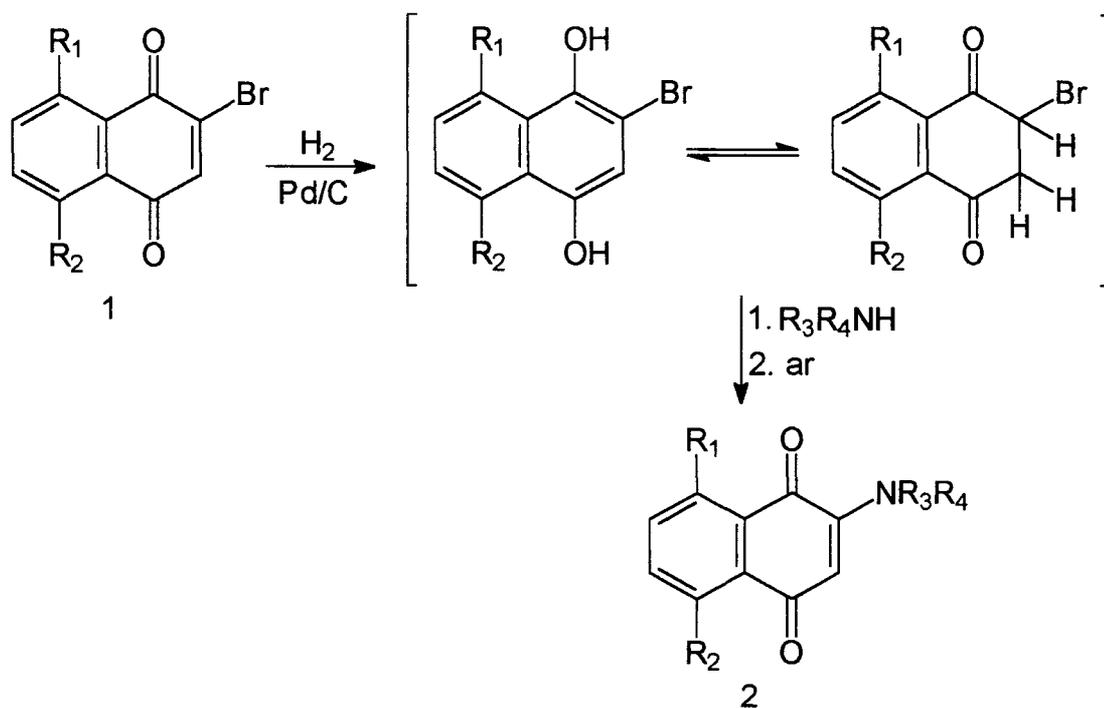


Baseados nos estudos de P.H.R. Barton⁸⁰, que obteve altos rendimentos em reações de substituição nucleofílica de α -bromo-cetonas com aminas, Couladouros e colaboradores⁸¹ investigaram duas condições reacionais diferentes para substituição nucleofílica em naftoquinonas, com e sem o auxílio do uso de catalisador.

Nas figuras 28-A e 28-B estão representados os dois métodos que foram utilizados e comparados.

Fig. 28-A

Método A

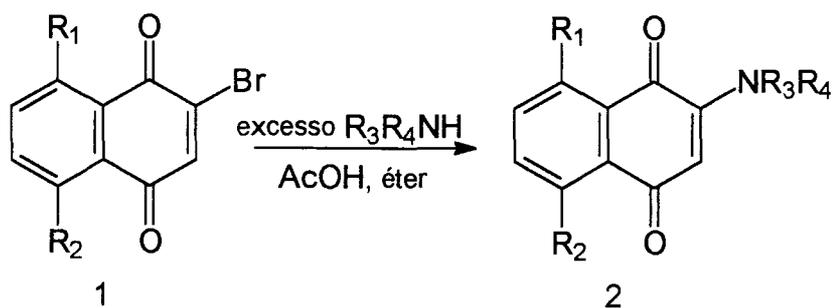


Após o tratamento de 1 com H₂ e paládio sobre carbono como catalisador, adicionaram uma solução de uma amina. A seguir obtiveram uma rápida reação de substituição. Presumivelmente, a exposição adicional da mistura reacional ao oxigênio do ar levou ao amina derivado 2.

Compararam este método (A) com o método tradicional (B), obtendo na maioria dos casos, melhores rendimentos dos produtos desejados em (A), além do que, a purificação dos produtos foi facilmente realizada por recristalização.

Fig. 28-B

Método B



Na tabela 2 temos os dados comparativos de alguns produtos obtidos pelos dois métodos (A e B).

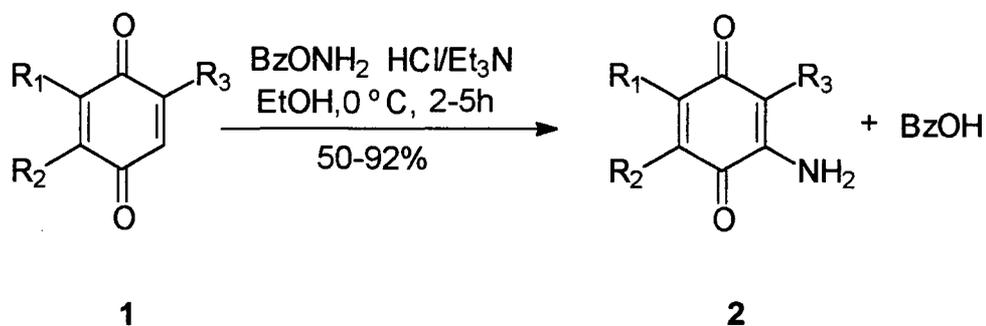
Tab. 2

<i>naftoquinonas 1</i>			<i>produtos</i>	<i>Mét. A</i>	<i>Mét. B</i>
R_1	R_2	$-\text{NR}_3\text{R}_4$	2	rendimento%	
• OH	OH	-NHMe	2a	71	4
• OH	OH	-NHEt	2b	83	11
• OH	OH	-NH ⁱ Pr	2c	79	12
• OH	OH	-NMe ₂	2d	74	38
• H	Oac	-NH ⁱ Pr	2h	51	33

Bittner e Lempert¹⁹ propõem um outro método em apenas uma etapa para o preparo de aminobenzoquinonas e aminonaftoquinonas. Para tal finalidade utilizam como agente de aminação *o*-alquilidroxilaminas, benzilidroxilaminas ou

uma hidroxilamina (fig. 29), obtendo rendimentos da ordem de 50-92%, dependendo dos grupos substituintes já presentes no anel quinônico.

Fig.29



Através deste método (figura 29) não ocorre a formação do produto esperado de uma adição de Michael (1,4). Ao invés disto, ocorre a formação de uma aminonaftoquinona (2).

Na tabela 3 temos os substituintes de 1 e as estruturas possíveis de serem obtidas, sendo 2a a de maior rendimento (92%). Na figura 30 temos o esquema do mecanismo proposto pelos autores.

Tab. 3

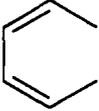
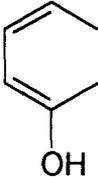
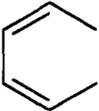
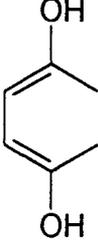
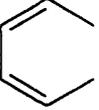
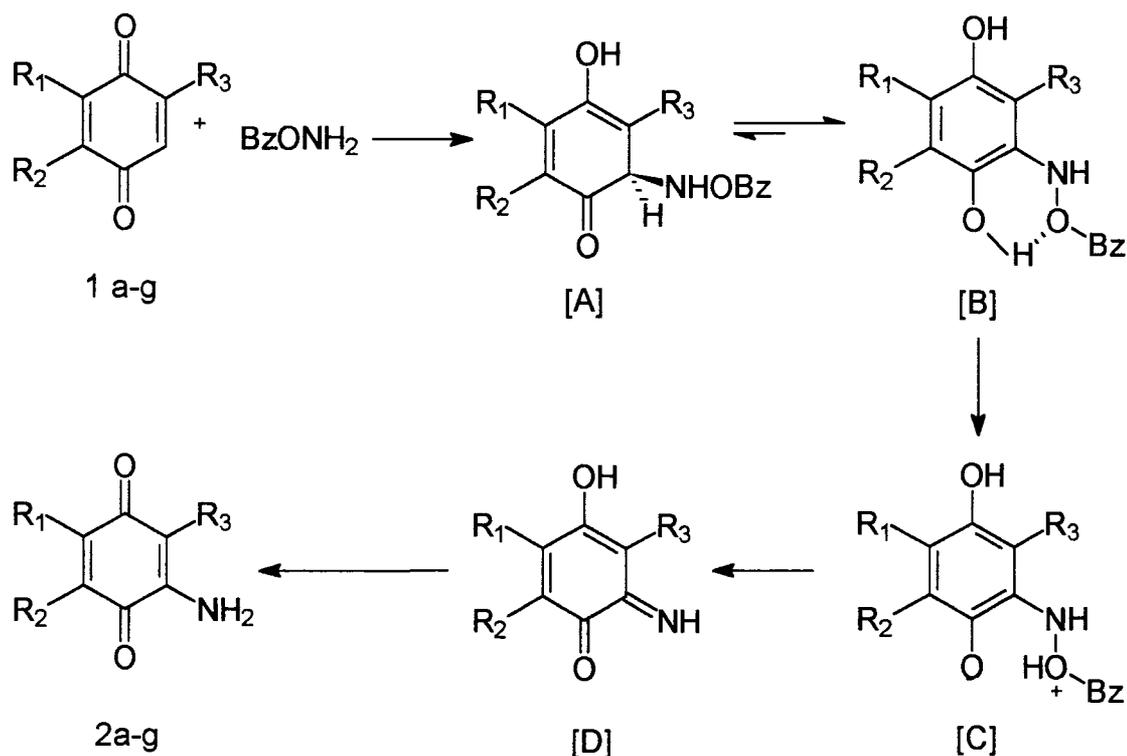
	1,2	R ₁	R ₂	R ₃	1,2	R ₁	R ₂	R ₃
a				H	d			H
b				PhS	e			H
c				CH ₃	f	PhS	H	H
					g	MeO	H	CH ₂ OH

Fig. 30

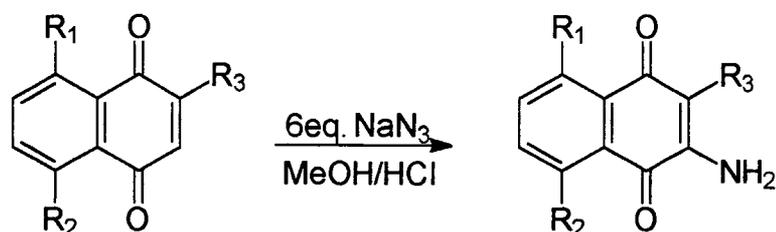


Inicialmente, a hidroxilamina *o*-substituída é adicionada ao sistema quinônico (tal como uma adição 1,4 de Michael) para dar o intermediário [A] que enoliza espontaneamente para o sistema aromático [B]. A ligação de hidrogênio interna entre a hidroxila fenólica e o oxigênio da hidroxilamina levam a formação de um bom grupo de saída (álcool benzílico) [C]. A eliminação do álcool benzílico leva a formação do intermediário [D] que é a forma tautomérica mais estável da amino-1,4-quinona do tipo 2.

Quando o produto de partida é uma naftoquinona e deseja-se obter aminonaftoquinonas, o uso de ácido clorídrico, solvente polar e azida de sódio

são adequados para o obter o composto desejado (fig.31), sob condições suaves com rendimentos razoáveis a altos (tabela 4).

Fig.31



Tab. 4

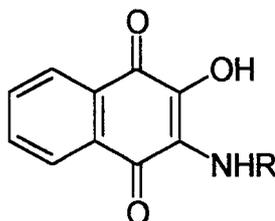
<i>substrato</i>	<i>R₁</i>	<i>R₂</i>	<i>R₃</i>	<i>tempo (h)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Rend.(%)</i>
a	H	H	H	15	*	97
b	H	H	SPh	15	*	82
c	H	H	CH ₃	36	50	59
d	OH	OH	H	20	50	75
e	H	OH	H	6	*	97
f	OMe	H	H	12	*	58

Obs.: (*) reação sem aquecimento, a temperatura ambiente.

Outra proposta interessante para obtenção de aminonafthoquinonas é a reação de nafthoquinonas com ácido hidrazóico⁸², com a qual 2-amino derivados podem ser isolados diretamente, sem a necessidade de uma etapa de redução.

Compostos do tipo alquil-amino e aril-amino-1,4-naftoquinônicos (fig.32) também possuem importância devido a sua atividade biológica. Unidades o-aminoquinoides estão presentes em muitos antibióticos⁸¹ tais como actinomicina, mitomicina c, porfinomicina e estreptonigrina⁸³⁻⁸⁴.

Fig. 32



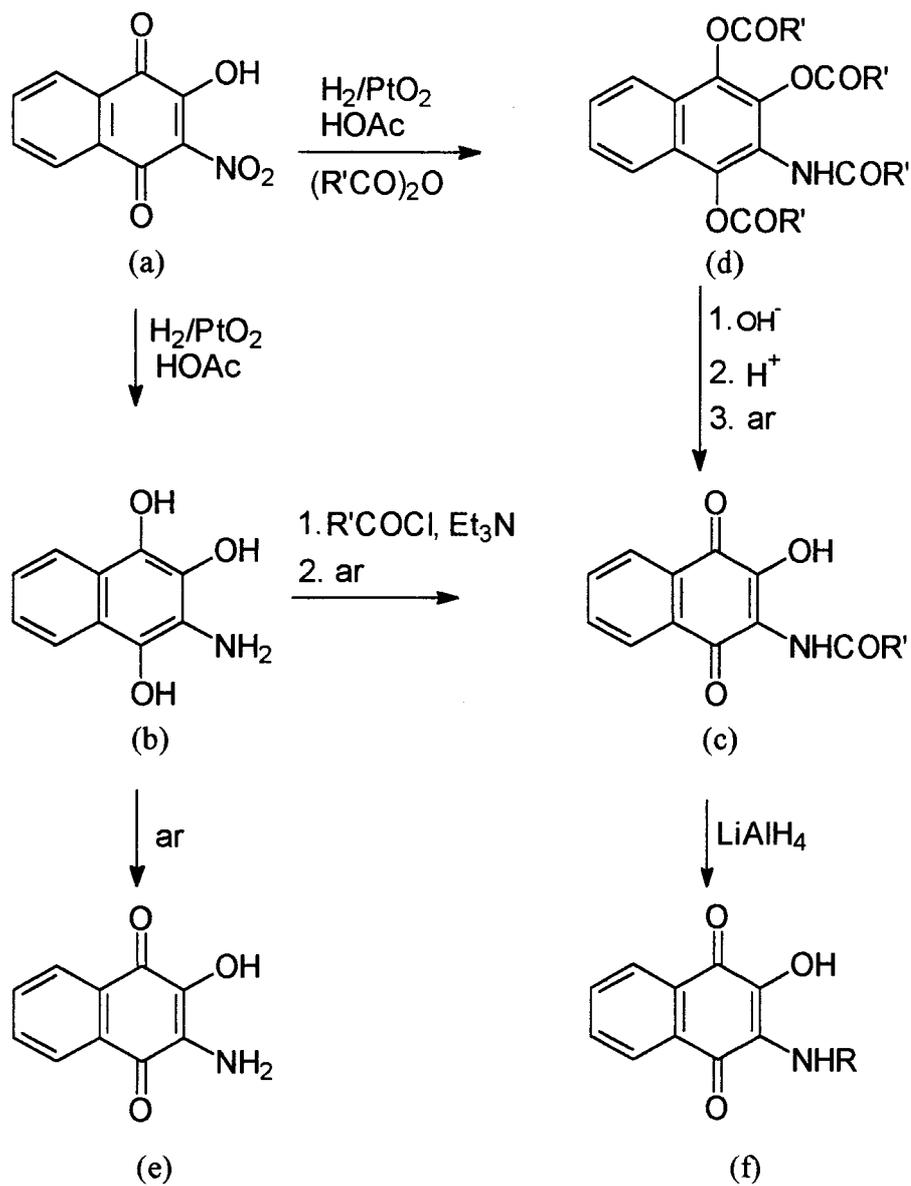
R = H, C₂H₅, CH₃(CH₂)₆, CH₃(CH₂)₁₁, CH₃(CH₂)₁₂

Conforme é apresentado no esquema da fig.33, pode-se obter derivados do tipo 2-alkilamino-3-hidróxi-1,4-naftoquinônicos com rendimentos baixos a razoáveis (21-61%), fazendo uso de catalisador e mais de uma etapa reacional⁸⁵. Pode-se seguir o caminho mais conveniente para obter o produto final desejado: derivados amino (e), acilamino (c), alquil (f) ou arilamino. Alguns exemplos são apresentados na tabela 5.

Tab. 5

R	rendimento(%)	P.F. ° C	Fórmula
H	53	242-245	C ₁₀ H ₇ NO ₃
C ₂ H ₅	25	127-128	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₆	61	95-97	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₁₁	21	86-87	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₁₂	61	89	C ₂₃ H ₃₃ NO ₃

Fig. 33



R = C₂H₅

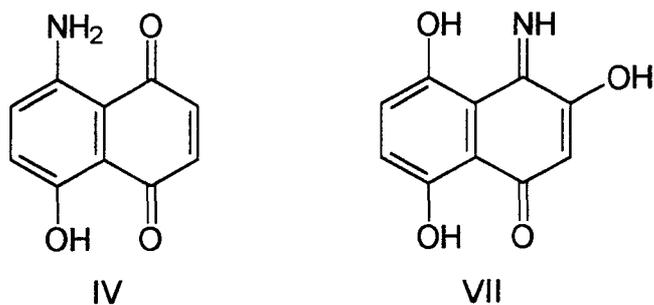
1.3. Objetivos

Conforme o que foi exposto nos itens 1.1.1 a 1.1.4, torna-se relevante a obtenção de novos derivados de naftoquinonas e naftoquinoniminas, visto que essas substâncias apresentam uma ampla variedade de aplicações potenciais, tanto utilizando-as diretamente ou como intermediários para a obtenção de estruturas mais complexas.

Este trabalho tem como objetivos:

a) a síntese, purificação e caracterização de novos derivados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV)^{49,86} e da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII)⁵¹ (Fig.34).

Fig. 34



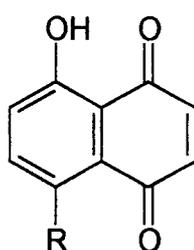
b) Testar os novos derivados, e outros já obtidos anteriormente, quanto às suas possíveis aplicações, destacando-se a atividade biológica contra

microorganismos patogênicos, propriedades de cristal líquido e capacidade de complexação com metais de interesse analítico.

Para atingir-se as finalidades propostas executou-se as seguintes etapas:

- Obtenção e purificação dos produtos de partida: 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona (I) e 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV)(figura 35).

Fig. 35

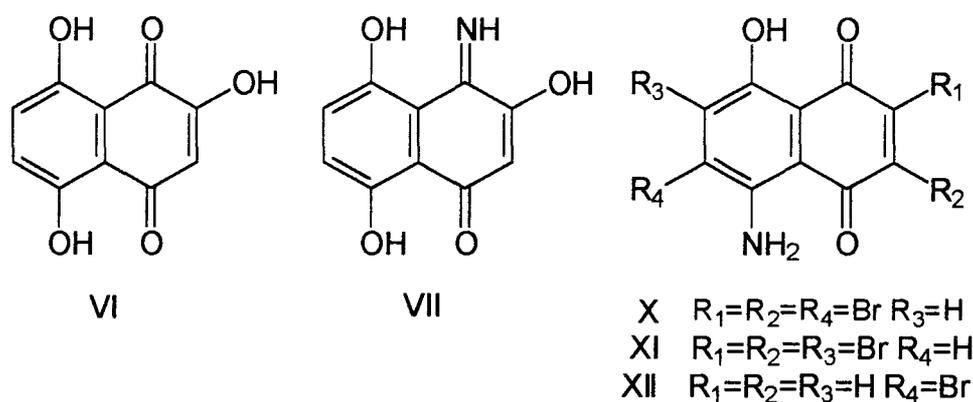


I, R=OH

IV, R=NH₂

- Obtenção, purificação e caracterização de derivados naftoquinônicos intermediários, convenientemente funcionalizados, tais como: 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona (naftopurpurina)((VI); 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII) e derivados mono e tribromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV)-(figura 36).

Fig. 36



- Estudos para a obtenção de novos derivados por amonólise dos compostos

X, XI e XII.

- Obtenção, purificação e caracterização de reagentes utilizados na obtenção dos novos derivados, sendo os mais importantes os cloretos de acila de cadeias lineares longas: $CH_3(CH_2)_nCOCl$, onde $n= 10, 12$ e 14 C, partindo de ácidos carboxílicos adquiridos no comércio.

- Obtenção, purificação e caracterização dos novos derivados obtidos a partir da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII) (fig. 37).

Fig. 37

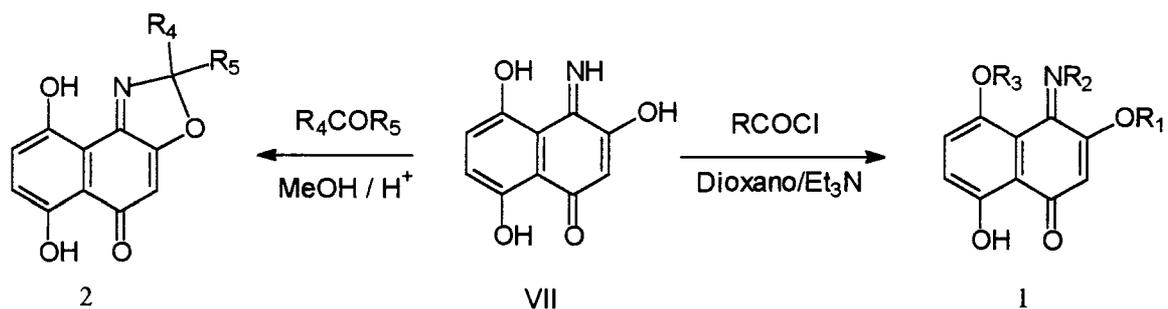


Tabela 6

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1a	H	H	CO-C ₁₁ H ₂₃		
1b	H	H	CO-C ₁₃ H ₂₇		
1c	H	H	CO-C ₁₅ H ₃₁		
1d	H	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃		
1e	H	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇		
1f	H	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁		
1g	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃		
1h	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇		
1i	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁		
2a				CH ₃	C ₂ H ₅
2b				CH ₃	C ₆ H ₁₃

- Testes preliminares para verificar aplicações potenciais dos novos derivados obtidos.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1. Obtenção dos produtos de partida

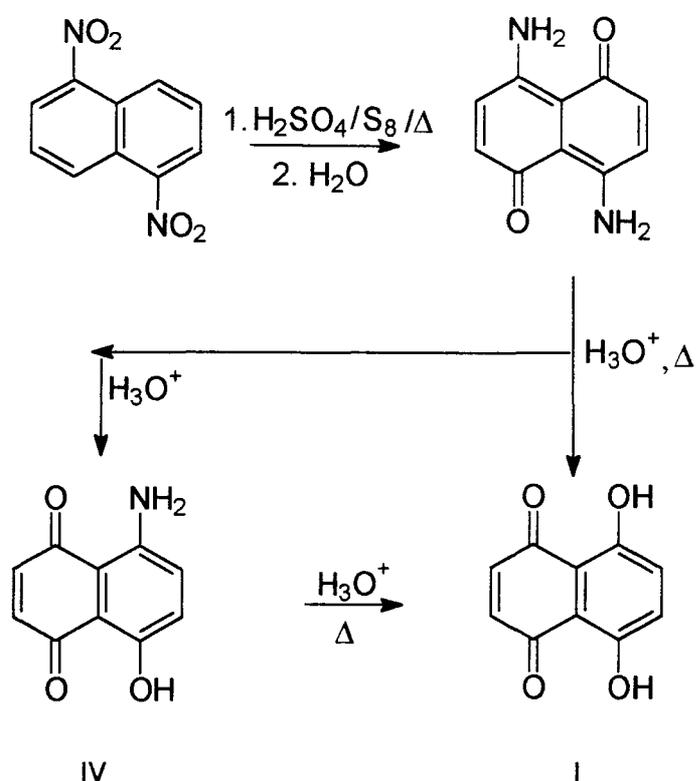
2.1.1. Síntese da 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona (I) e da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV)

Desde o planejamento deste trabalho, procurou-se a utilização de substâncias facilmente acessíveis, tanto em disponibilidade como em custo, ou que pudessem ser sintetizadas a partir de reagentes simples, facilmente disponíveis em um laboratório de síntese orgânica. Os produtos de partida usados nas sínteses executadas neste trabalho são: a 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona (I), mais conhecida como naftazarina e a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV).

Através da rota sintética apresentada na figura 38, obteve-se simultaneamente os dois produtos desejados, que foram posteriormente separados por cromatografia em coluna, utilizando clorofórmio como eluente. A 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona tem coloração azul, possui $R_f \sim 0,3$ com este eluente, enquanto que a naftazarina é vermelho vivo, com R_f 0,8. Sob condições suaves, é possível direcionar a reação de modo a obter um maior teor da 5-

amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona, com rendimento de até 65%. No caso deste trabalho havia a necessidade de ambos os produtos.

Fig.38



Através de modificações adequadas⁸⁷ na síntese da naftazarina^{4,88} obteve-se ambos os produtos (I e IV) numa proporção de 1:1. A quantidade de tempo e a temperatura nas últimas etapas na reação são fatores preponderantes para a definição de qual dos dois produtos será obtido em maior rendimento.

Inicialmente prepara-se a mistura reacional. Para tanto, mistura-se 1,5-dinitronaftaleno e enxofre, adiciona-se ácido sulfúrico concentrado e a seguir aquece-se a mesma sob agitação mecânica constante. Durante este processo

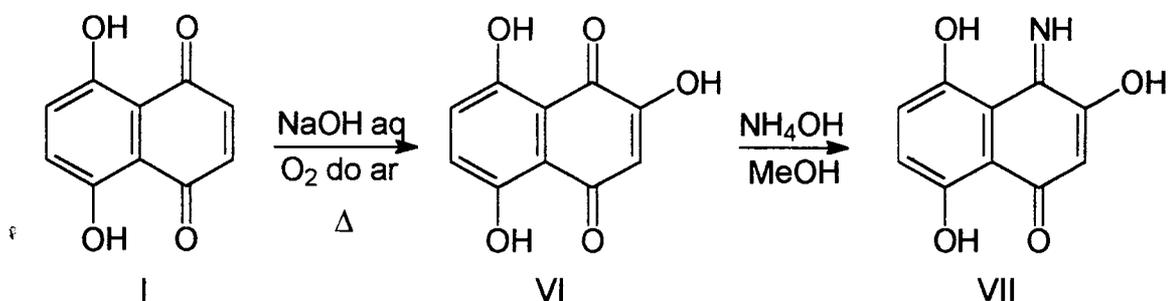
faz-se acompanhamento da temperatura e, após atingir 180-190° C, mantém-se o aquecimento por mais 20 a 30 minutos. O acompanhamento do avanço da reação é feito através do teste de hidrólise do meio reacional. O produto bruto da reação que, quando misturado a água, dá uma coloração azul intenso à solução. Concluída esta etapa, a mistura reacional é deixada esfriar sob agitação, a seguir é filtrada e vertida sobre gelo. Após a hidrólise, a mistura pode ser usada imediatamente ou conservada no *freezer* até o momento da utilização, sendo então, descongelada na hora. Os produtos de interesse (I e IV) são extraídos do meio reacional através de um extrator líquido-líquido contínuo com clorofórmio. Este sistema de extração foi planejado de modo a permitir refrigeração externa contínua com água e gelo, evitando assim, aquecimento excessivo, o que produziria uma proporção muito maior de naftazarina em relação a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona.

O processo é simples e pouco dispendioso, utiliza reagentes de baixo custo e o solvente extrator pode ser facilmente recuperado e reutilizado. O sistema pode permanecer em constante funcionamento, fornecendo os produtos desejados (I e IV). Após evaporação do solvente e separação em coluna cromatográfica. A mistura reacional é trocada, em média a cada quatro dias, se o sistema ficar em funcionamento em torno de oito horas por dia.

2.1.2. Obtenção da 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona, naftopurpurina (VI), e da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1-(4H)naftalenona (VII)

Partindo da 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona, cuja obtenção é discutida no item 2.1.1, obtém-se a 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona (VI) e desta a 3,5,8-triidróxi-4-imino-1-(4H)naftalenona (VII) (iminonaftopurpurina), conforme técnica descrita por Fontoura⁵¹. As duas etapas de sua obtenção (fig.39) proporcionam alto rendimento (80-90%). O acompanhamento das reações é acompanhado por CCD.

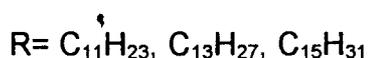
Fig.39



A etapa de transformação da quinona em quinonimina é feita sem aquecimento, mas um aumento de 10 a 15°C na temperatura ambiente acelera a reação, podendo-se notar o consumo de praticamente todo o produto de partida (naftopurpurina-VI) em dois dias.

2.1.3. Obtenção de Cloretos de Acila

No intuito de obter diferentes derivados acilsubstituídos da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona optou-se por reações a partir da naftoquinonimina com cloretos de acila de diferentes tamanhos de cadeia. Para tanto, os cloretos de acila foram obtidos utilizando-se ácidos carboxílicos de cadeia linear longa (12, 14 e 16 C) adquiridos no comércio e cloreto de tionila, segundo metodologia usualmente empregada na obtenção de haletos de acila^{10,89}.



Os cloretos de acila obtidos apresentam coloração amarelo clara, e são líquidos levemente viscosos a temperatura ambiente, o que facilita o seu manuseio. Além disso, os subprodutos formados durante sua reação de obtenção são voláteis, facilitando a purificação, neste aspecto. O único inconveniente é a pequena quantidade de ácido carboxílico que não é totalmente consumido na reação.

Nas reações de obtenção dos cloretos de laurila, miristila e palmitila usou-se um excesso de cloreto de tionila na ordem de 1,3 moles por mol ácido. Este leve excesso de cloreto de tionila evita a formação de anidrido, além de deslocar o equilíbrio no sentido de formação do cloreto de acila, não somente pela

remoção do ácido carboxílico, como também por manter um bom suprimento de ácido clorídrico.

As análises espectroscópicas indicaram tratarem-se dos produtos desejados. Comparando-se os espectros de infravermelho do ácido mirístico ($C_{13}H_{27}COOH$, espectro **25**), com o do cloreto de miristila ($C_{13}H_{27}COCl$, espectro **27**), pode-se observar o deslocamento da banda característica da carbonila do ácido em torno de 1700cm^{-1} para 1800cm^{-1} no cloreto de acila obtido, além do desaparecimento quase total da banda larga da hidroxila do ácido. O mesmo pode ser observado no espectro **29** referente ao cloreto de palmitila. Outro ponto a destacar é o aparecimento da banda em torno de 730cm^{-1} , atribuída a ligação C-Cl presente nos cloretos de miristila e palmitila. Quanto aos espectros de H^1 -RMN (espectro **26** relativo ao ácido mirístico e espectros **28** e **30** relativos aos cloretos de acila obtidos), a principal alteração é o deslocamento do triplete relativo aos dois prótons do $-CH_2$ vizinho a carbonila para campo um pouco mais baixo, de 2,35ppm para 2,9ppm.

2.2. Síntese, purificação e caracterização de novos derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona

2.2.1. Obtenção de derivados acil-substituídos

Para a obtenção de derivados acilados (tabela 7) da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII) foi escolhida como melhor alternativa a rota representada na figura 40.

Fig. 40

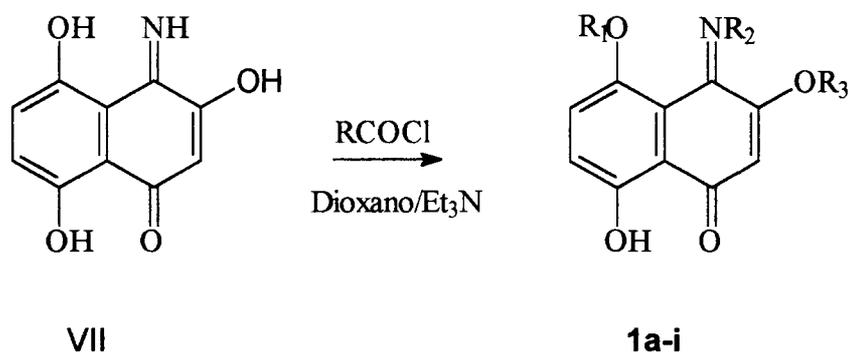


Tabela. 7

	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimento %
1a	H	H	CO-C ₁₁ H ₂₃	42
1b	H	H	CO-C ₁₃ H ₂₇	43
1c	H	H	CO-C ₁₅ H ₃₁	40
1d	H	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	5
1e	H	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	5
1f	H	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	*
1g	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	*
1h	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	10
1i	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	*

* Não foram isolados. Rendimentos < 1%.

Para tanto, partiu-se para uma reação de acilação utilizando cloretos de ácidos carboxílicos de cadeias lineares longas, em meio básico a temperatura ambiente e agitação constante. Das condições testadas, esta foi a que apresentou melhores rendimentos, proporcionando a obtenção de derivados mono, di e trissubstituídos (fig.40).

Estas condições reacionais foram utilizadas com os seguintes cloretos de acila: $C_{11}H_{23}COCl$, $C_{13}H_{27}COCl$ e $C_{15}H_{31}COCl$, sendo possível a obtenção de seis novos derivados diferentemente substituídos. A escolha dos cloretos de ácidos carboxílicos como agentes de acilação deve-se a dois motivos: a facilidade de sua obtenção e, principalmente, pelo fato de mostrarem-se bastante reativos em condições brandas. Optou-se por não utilizar anidridos de ácidos carboxílicos, também aplicáveis na obtenção dos derivados desejados porque são menos reativos, além de gerarem ácidos carboxílicos como subprodutos⁸⁹⁻⁹⁰, o que dificultaria mais o isolamento dos produtos desejados. Além disso, anidridos com estes tamanhos de cadeias apresentam-se em estado sólido a temperatura ambiente. Se desejássemos a introdução de grupos acetila, compensaria o uso do anidrido acético ao invés do cloreto de acetila, menos acessível e muito volátil, conforme pode-se verificar em trabalhos anteriores com bons resultados^{51,86}. Também não houve necessidade de adicionar nenhum catalisador ácido, do tipo ácido de Lewis, expediente a que se poderia recorrer no caso de pretender-se uma acilação no anel aromático.

A reação foi testada inicialmente utilizando-se dioxano como solvente e cloreto de acila em excesso (3mmol de cloreto de acila para cada mmol de naftoquinonimina), a temperatura ambiente. Observou-se que a reação processa-se rapidamente e produz razoável rendimento bruto (em torno de 50%) dos produtos monoacilsubstituídos (de cor vermelha, **1a-c**). Os produtos dissustituídos (alaranjados) e trissustituídos (amarelos) não foram detectados quando utilizaram-se estas condições sintéticas. Outro ponto a ressaltar é que neste caso não houve adição de nenhum tipo de base. Um inconveniente facilmente percebido foi a obtenção de ácido carboxílico como subproduto, resultante da hidrólise do cloreto de acila usado. Neste caso, o produto bruto da reação apresentou aspecto ceroso e esbranquiçado, dificultando muito uma posterior purificação.

A seguir, testou-se o uso de uma proporção menor de cloreto de acila (1,5-1,7mmol por mmol de naftoquinonimina). Além disso, adicionou-se 1,5mmol de trietilamina ao meio reacional, com a finalidade de reagir com o ácido clorídrico formado na reação; podendo-se também usar piridina para esta mesma finalidade. Embora o rendimento global da reação não tenha aumentado significativamente, não se obteve ácido carboxílico como subproduto. E ainda, conseguiu-se identificar e isolar também os derivados di e trissustituídos, mesmo que em rendimentos baixos (5 a 10%). Além dessas condições, testou-se outras

variações, tais como troca de solvente e aquecimento suave. Em relação aos solventes cabe comentar que o uso da dimetilformamida levou a uma diminuição no rendimento, além de formarem-se apenas os produtos monosubstituídos (de cor vermelha). Usando-se acetona como solvente, o rendimento não se alterou e observou-se também a formação do produto disubstituído (alaranjado). Quando Fontoura⁵¹ estudou as reações de acetilação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (VII) usando anidrido acético, o mesmo servia também como solvente da reação, o que não ocorre aqui, onde a quantidade do reagente influencia diretamente em vários aspectos da reação. Isto faz necessário buscar-se um solvente adequado. Por esse motivo testou-se solventes pouco polares e polares apróticos, recomendados para processos nucleofílicos, visto que, não possuindo grupos -OH, tal como a água e o álcool etílico, não solvatam muito fortemente os ânions, deixando-os mais aptos para expressar seu carácter nucleofílico¹⁰. Além disso, solvente tais como água e álcoois reagiriam com o cloreto de acila, portanto, totalmente inadequados para este tipo de reação.

O uso de aquecimento suave (50-60°C) também não proporcionou aumento significativo no rendimento.

Os produtos brutos da reação foram submetidos a separação e purificação através de cromatografia em coluna seca, utilizando clorofórmio como eluente. A

seguir, as frações vermelhas, alaranjadas e amarelas, após evaporação do solvente, foram recristalizadas em etanol.

Comparando-se estas reações de acilação, utilizando-se cloretos de acila de cadeias longas com as reações de acetilação⁵¹ (que completam-se em torno de duas horas), nas mesmas posições da naftoquinonimina (VII), observa-se que as primeiras são bem mais lentas. Nas reações de acilação realizadas neste estudo, o produto de partida levou em torno de 24h para ser quase totalmente consumido. Por duas vezes deixou-se a reação prosseguir até 50 h e não houve alterações nos rendimentos dos produtos. A formação dos três produtos, mono, di e trissubstituídos, já pode ser observada na primeira meia hora de reação. Após, aproximadamente quatro horas, nota-se o consumo de $\pm 50\%$ do produto de partida, a naftoquinonimina (VII).

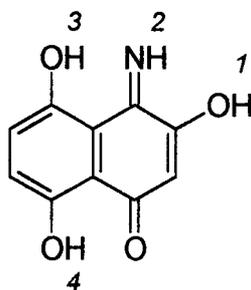
O acompanhamento do curso da reação foi realizado com CCD, utilizando-se alíquota retirada diretamente do meio reacional e clorofórmio como eluente.

Apenas os derivados **1a-e** e **1h** apresentaram rendimentos substanciais e foram submetidos a análises espectroscópicas para fins de caracterização, os demais derivados esperados (possíveis) **1f-g** e **1i** foram apenas detectados em pequenas quantidades por CCD, não sendo possível, até o momento a realização de análises espectroscópicas para a caracterização conclusiva dos mesmos.

Utilizando-se as condições reacionais mostradas na figura 40, obteve-se a acilação de um, dois e até três dos grupos nucleofílicos da molécula. Foi possível isolar com relativa facilidade, através de cromatografia em coluna seca, cada um dos três produtos, visto que possuem cores distintas, além de Rfs diferentes no eluente usado na separação (clorofórmio).

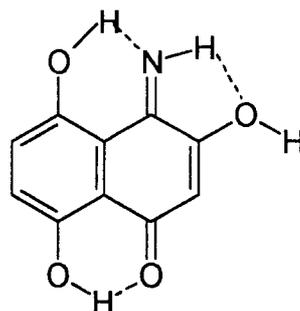
Os produtos monoacilsubstituídos (**1a-c**) apresentaram o maior rendimento (até 45%), além de maior velocidade de formação, podendo ser detectados já durante os primeiros minutos de reação, via CCD.

Fig.41



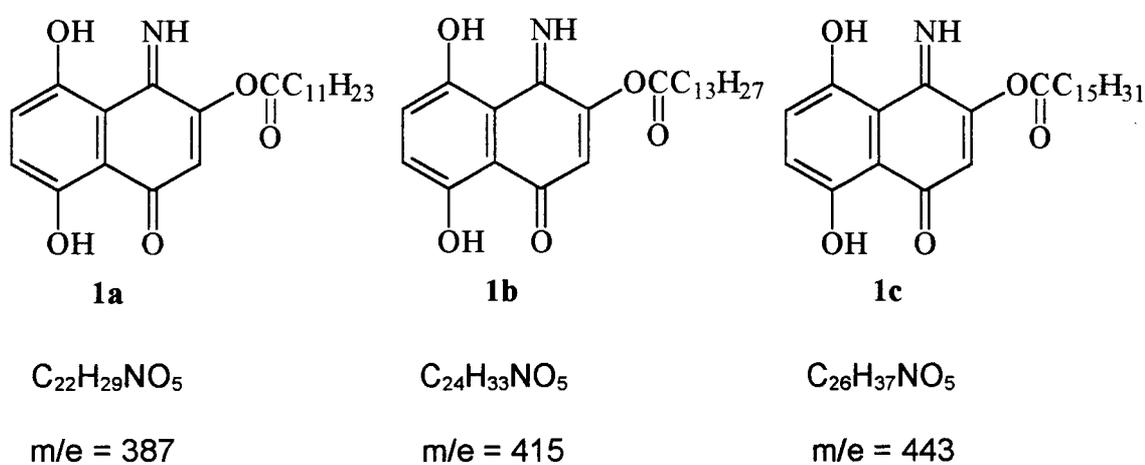
Um das razões pode ser atribuída a maior acidez no próton 1 da naftoquinonimina (fig. 41). O grupo hidroxila está unido a uma ligação que apresenta-se conjugada a dois grupos sacadores de elétrons, o que aumenta a acidez deste próton em relação aos demais. O fator mais importante, no entanto, é que a ponte de hidrogênio intramolecular formada nesta posição (OH 1) é mais fraca (fig. 42), em comparação com as outras existentes nesta estrutura⁵¹, tornando o oxigênio desta hidroxila mais nucleofílico, logo, mais disponível.

Fig. 42



Os íons moleculares obtidos nos espectros **3**, **6** e **9** confirmam as massas moleculares esperadas para os derivados **1a-c**, respectivamente (fig. 43).

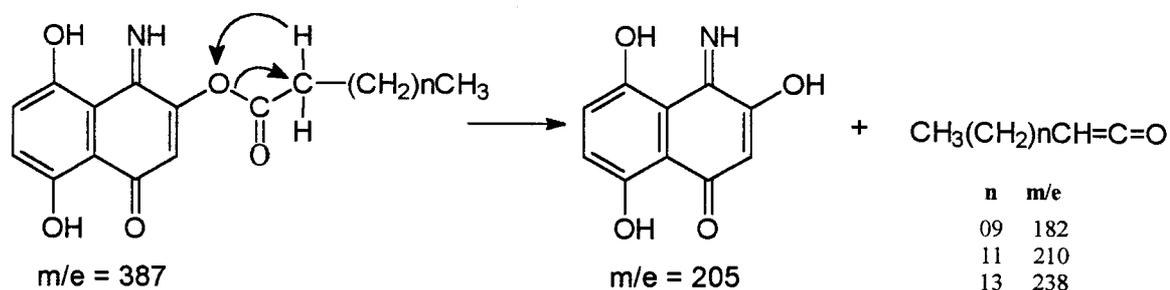
Fig. 43



Nos três espectros de massas correspondentes aos produtos **1a-c**, destacam-se como pico base (100%) a m/e 205, correspondente a transposição de hidrogênio, do $-CH_2$ adjacente a carbonila, ao oxigênio com eliminação de um

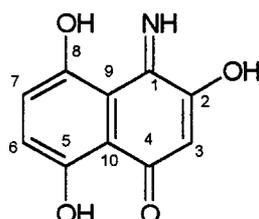
derivado de cetena⁹² (figura 44), contendo respectivamente 12 (m/e 182), 14 (m/e 210) e 16 carbonos (m/e 238).

Fig. 44



Através dos espectros de massas **12**, **15** e **18** não obteve-se a confirmação das massas dos produtos **1d-e** e **1h**. No entanto, temos também como pico base (100%) a m/e 205 para os derivados **1d-e**, evidenciando a perda de cetena em ambos os casos.

Fig.45



Os espectros de H¹-RMN dos derivados monoacilsubstituídos **1a-c** (espectros 2, 5 e 8) mostram a presença das hidroxilas fenólicas (em C-5 e C-8). O próton do grupo -NH aparece como um sinal largo em torno de 12,60 ppm nos espectros dos três produtos (**1a-c**), ao lado do -OH de C-8 (12,50 ppm). A campo mais baixo aparece o -OH de C-5, em 12,90 ppm.

Já nos dois derivados diacilsubstituídos (**1d** e **1e**, espectros 11 e 14 respectivamente), observa-se um grande deslocamento para campo alto da hidroxila em C-8, de 12,50 ppm para 9,78. Como neste caso, o grupo imino sofreu acilação, a associação do hidrogênio da hidroxila é bem menor com este grupo do que antes, quando o grupo imino estava livre (nos derivados 1a-c). No composto que sofreu trisubstituição (1h, espectro 17), permanece livre apenas a hidroxila em C-5, e é evidenciada no singlete a 12,38 ppm. Obteve-se, conforme o esperado, no caso das análises de H^1 -RMN, sinais intensos a campo alto, 0,88-1,30 ppm, referentes ao grande número de prótons das cadeias carbônicas dos grupos substituintes. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os obtidos por Fontoura⁵¹, quando este realizou reações de acetilação, utilizando anidrido acético em presença de acetato de sódio anidro, com a mesma naftoquinonimina (VII).

Notou-se uma expressiva diferença no rendimento da reação entre estes testes e os realizados por Fontoura⁵¹. Nas reações estudadas por Fontoura os rendimentos foram aproximadamente de 15%, para o derivado monosubstituído e 40-45% para os derivados di e trisubstituídos, exatamente o contrário do que foi obtido em nosso caso.

Quanto aos valores de ponto de fusão obtidos, quanto maior o número de substituintes e quanto maior o tamanho das cadeias carbônicas dos substituintes,

mais baixo o ponto de fusão encontrado, o que está de acordo com resultados já obtidos anteriormente com estruturas semelhantes⁸⁵.

2.2.2. Condensação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1-(4H)naftalenona com cetonas, aldeídos e terpenos

Este tipo de reação já foi testado com sucesso por Fontoura⁵¹, obtendo como produtos de condensação da naftoquinonimina (VII) com cetonas e aldeídos, derivados do tipo oxazolilnaftoquinonimínicos.

Visando obter novos derivados quirais da naftoquinonimina (VII) com potencial atividade biológica ou tecnológica decidiu-se prosseguir os estudos das reações de condensação utilizando aldeídos ou cetonas de cadeias longas ou com estruturas um pouco mais complexas.

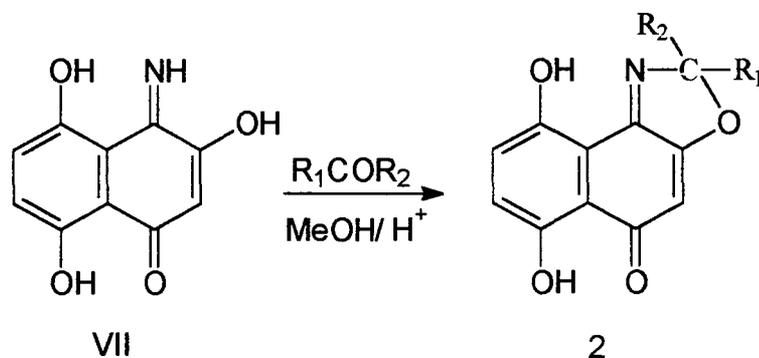
Foram testados os seguintes reagentes para condensação: cânfora, carvona, heptanal, octanal, butanona, e 2-octanona.

Embora o composto obtido da condensação de (VII) com butanona, já tenha sido sintetizado anteriormente⁵¹, foi produzido novamente, em quantidade apreciável, com o objetivo de ser usado em testes posteriores, inclusive uma possível separação do par de enantiômeros. Esta escolha deveu-se a sua obtenção rápida, com rendimento razoável (50%), comparado com os demais

derivados deste tipo obtidos por nosso grupo, além da facilidade de isolamento e purificação.

Inicialmente, usou-se as mesmas condições reacionais aplicadas anteriormente em nosso grupo⁵¹: metanol, meio ácido e temperatura ambiente⁵¹. Obteve-se sucesso apenas com a butanona e a 2-octanona, obtendo-se produtos de cor amarela e rendimentos, após a purificação, na ordem de 30% com a 2-octanona e 50% com a butanona.

Fig.46



	R ₁	R ₂
2a	CH ₃	C ₂ H ₅
2b	CH ₃	C ₆ H ₁₃

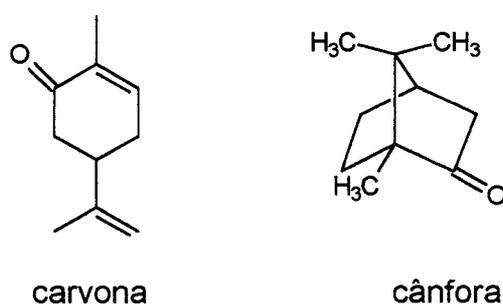
Os produtos obtidos são solúveis em solventes apolares e pouco solúveis em solventes polares, tais como água e etanol.

O mecanismo proposto passa pela formação de um acetal, obtido pela reação entre o reagente de condensação (cetona) e o metanol, utilizado como solvente^{51,89}.

Quando utilizou-se aldeídos como reagentes de condensação, conseguiu-se detectar um produto de coloração amarela, possivelmente a oxazolilnaftoquinonimina esperada. Aparentemente, degrada-se rapidamente, resultando em um óleo que não permitiu o isolamento e caracterização do produto desejado puro.

Alguns terpenos, tais como a cânfora e a carvona, também foram testados (fig.47), mas nenhuma das condições experimentais (tabela 7) proporcionou rendimentos apreciáveis.

Fig. 47



Nos testes de números 2 e 4 *, mencionados na tabela 8, conseguiu-se detectar a formação de uma pequena quantidade do produto esperado (~de cor amarela) através de CCD. A cânfora foi submetida aos seis testes mencionados, a carvona, aos testes de números 1 a 3.

Tab. 8

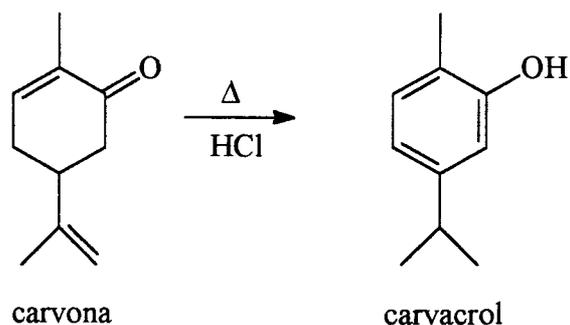
Teste	Condições	Solvente	Ácido	Resultado
1	• agitação a frio	metanol	H ₂ SO ₄ conc.	negativo
2	• banho-maria 60°C	“	“	(*)
3	• refluxo a 60-65°C	“	“	negativo
4	• “	“	H ₃ PO ₄	(*)
5	• “	DMSO	H ₂ SO ₄	negativo
6	• “	“	H ₃ PO ₄	negativo

Possivelmente, o fato da cânfora possuir uma estrutura bastante impedida tenha dificultado a condensação com a naftoquinonimina.

Os testes com a carvona mostraram-se negativos em todas as condições experimentais testadas (1 a 3), não detectando-se a formação do produto nem por CCD. Como causas deste insucesso pode-se citar, entre outras:

a) a possibilidade de cetonas cíclicas, com anel de seis carbonos, tais como a carvona, isomerizarem-se, por tratamento com ácidos fortes, originando um composto aromático⁹¹. No caso da carvona, esta desproporciona-se, ocorrendo a formação do carvacrol (figura 48). O derivado gerado, o carvacrol, não possui o grupamento carbonílico, não podendo, portanto, sofrer a reação de condensação esperada com a naftoquinonimina (VII).

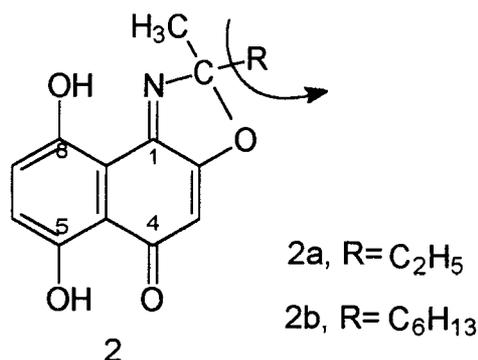
Fig. 48



b) a dificuldade normalmente apresentada em reações com enonas, geralmente levando a baixos rendimentos, além da necessidade de catálise por ácidos de Lewis enérgicos^{10,89,90}.

Observando-se os espectros de massas (números 21 e 24 respectivamente) dos derivados **2a** e **2b**, obteve-se a confirmação das massas moleculares dos produtos esperados. Para o **2a** (2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]-benzoxazolin-8-ona) $m/e = 259$ e **2b** (2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]-benzoxazolin-8-ona) $m/e = 315$. O pico correspondente a massa $m/e = 230$, representado em ambos os espectros (fig. 49), pode ser atribuído a perda das cadeias maiores (etila e n-hexila).

Fig. 49



Analisando os espectros de H¹-RMN dos derivados **2a** (espectro 20) e **2b** (espectro 23) observa-se a presença das duas hidroxilas fenólicas em C-5 e C-8, respectivamente 12,70 ppm e 9,77 ppm para **2a** e 12,55 ppm e 9,70 ppm para **2b**.

A hidroxila ligada ao C-5 (numeração referencial dos carbonos idem a figura 44) acha-se bastante deslocada para campo baixo, possivelmente devido a forte associação por ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila em *peri* (C-4). No derivado **2a** o único próton do anel quinônico aparece a 6,04 ppm, e em **2b**, desloca-se para campo um pouco mais alto, em 5,92 ppm.

Alguns testes químicos já realizados anteriormente por nosso grupo⁵¹ com o derivado **2a** auxiliaram a comprovar a obtenção da estrutura proposta. Pode-se citar a reação de metilação, utilizando iodeto de metila em presença de óxido de prata. Os dados espectroscópicos do produto resultante demonstraram que a metilação ocorre apenas na hidroxila fenólica em C-8, já que a hidroxila em C-2 já não mais existia (ela seria a preferencial para o ataque, pois seu hidrogênio é o

mais ácido neste caso). Restou apenas a hidroxila fenólica em C-5, que não foi afetada em nenhuma das reações estudadas neste trabalho, comportando-se conforme o que já foi observado em trabalhos anteriores⁵¹.

Estudos para a separação da mistura racêmica destes derivados (**2a-b**) estão em andamento e serão apresentados posteriormente.

2.3. Novos estudos com a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona

O objetivo inicial era a conveniente refuncionalização da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona para posterior conversão em um composto heterocíclico.

Existem várias publicações relatando a síntese, propriedades e aplicações de diversas naftoquinonas heterocíclicas derivadas da 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona^{75,93}. Alguns exemplos das estruturas que podem ser obtidas estão demonstrados a seguir (figuras 50 e 51):

Fig.50

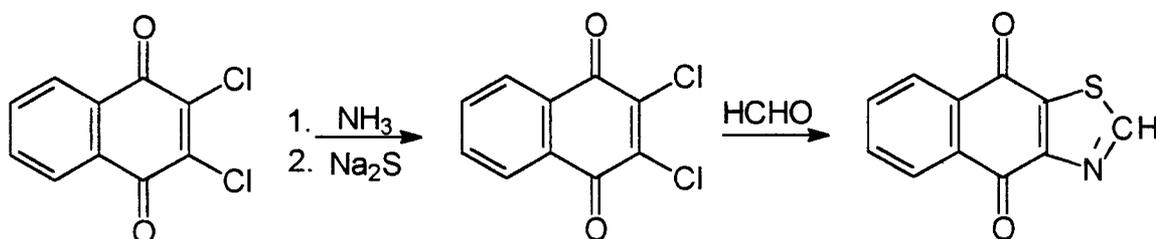
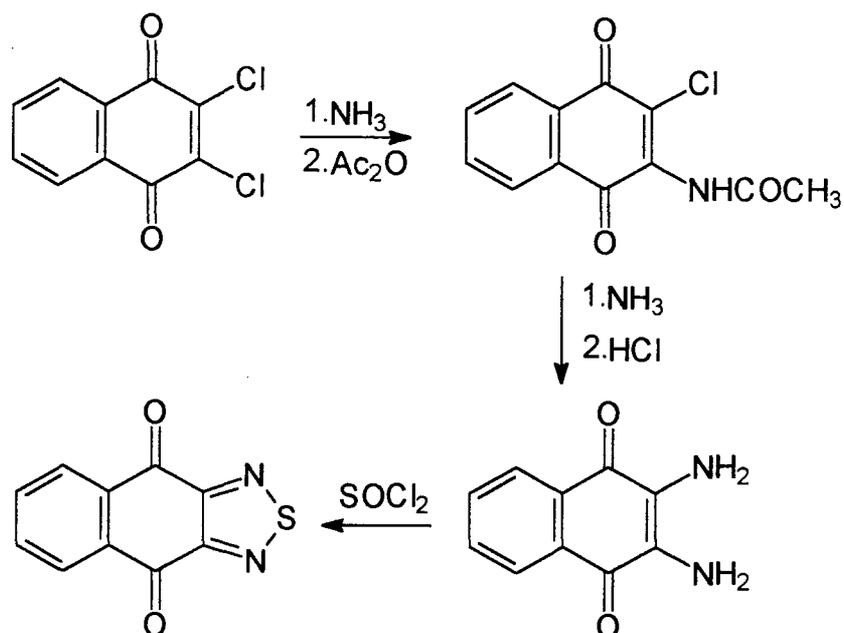


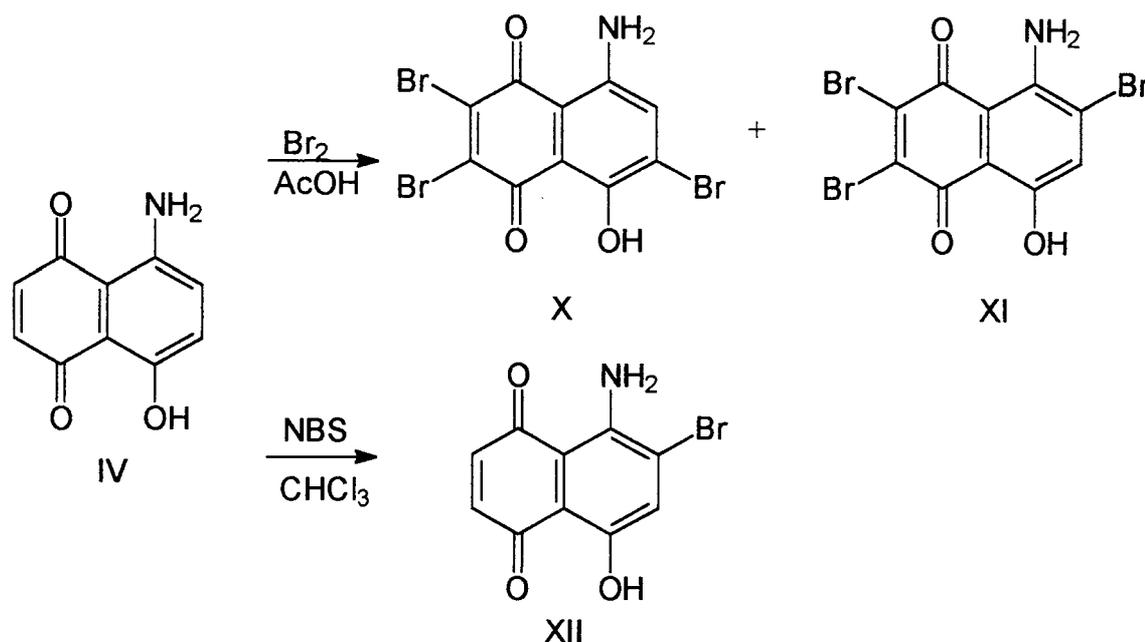
Fig. 51



Como nosso grupo dispunha de uma série de derivados bromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona (IV), obtidos com sucesso em trabalho anterior⁸⁶, decidiu-se utilizar estes derivados como produtos de partida aplicando métodos citados na literatura para reações com a 2,3,-dicloro-1,4-naftoquinona⁹³.

Os esquemas sintéticos básicos de obtenção dos derivados bromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona estão demonstrados na figura 52.

Fig. 52



Os dois derivados tribromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona são de difícil separação por cromatografia em coluna (ambos azuis e mesmo R_f em CHCl_3). Para separar as duas substâncias, acetila-se a mistura, separa-se por recristalização em etanol e desacetila-se. Após, são purificadas separadamente por cromatografia em coluna, utilizando como eluente o clorofórmio isento de substâncias polares, tais como álcoois, geralmente usados como estabilizantes deste solvente. A 5-amino-2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona- (X) foi obtida com maior rendimento (55-58%) em relação a 2,3,6-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona- (XI) (20%), devido a isso, ela foi objeto de maior número de investigações na etapa seguinte.

Tratando-se a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona com N-bromossuccinimida em clorofórmio, obteve-se a 5-amino-6-bromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona-XII (fig. 52) como produto majoritário. O produto bruto da reação, após seco, foi diretamente purificado por cromatografia em coluna, utilizando clorofórmio como eluente.

Os dados espectroscópicos de H^1 -RMN obtidos para os derivados mono e tribromados foram comparados com os da referência⁸⁶, confirmando deste modo a obtenção das estruturas desejadas.

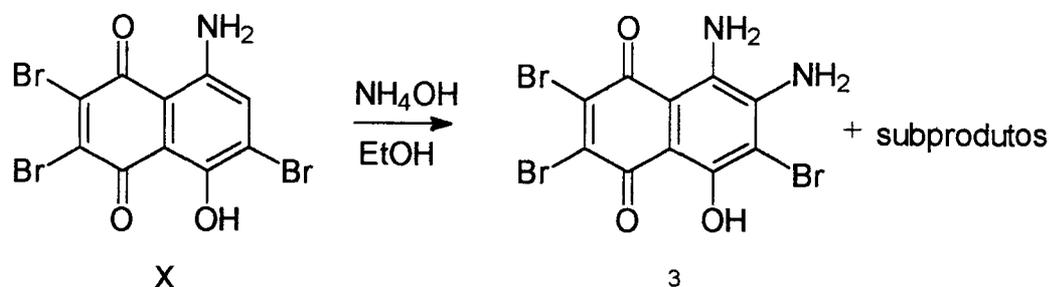
A seguir, as naftoquinonas mono e tribromadas foram submetidas a uma reação com NH_4OH , sob condições similares as já utilizadas com sucesso em nosso laboratório⁵¹ e também em outras referências⁷⁵, visando a substituição de átomos de bromo e/ou de algum oxigênio carbonílico por grupos $-NH_2$ ou $=NH$.

Usou-se etanol como solvente e adição de NH_4OH (fig. 53) em pequenos volumes em intervalos de algumas horas, sob agitação magnética constante. As condições reacionais testadas foram as seguintes:

- a) temperatura ambiente
- b) banho-maria a $60^\circ C$

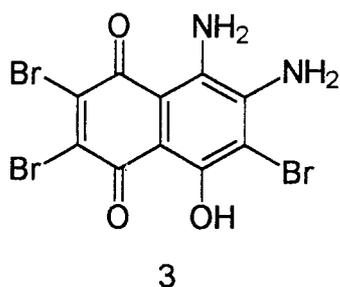
c) refluxo suave, sendo que esta última condição é a recomendada pela referência⁷⁵.

Fig.53



Submetendo-se a 5-amino-2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona as condições mostradas na figura 53, observou-se, através de CCD, a formação de dois produtos de coloração rosa-escuro de Rfs 0,4 e 0,55, usando-se clorofórmio como eluente. O produto de Rf 0,55 mostrou-se majoritário. Além desses, detectou-se também a formação de outros subprodutos em pequenas quantidades e com a mesma coloração. Os produtos resultantes desta reação apresentaram-se pouco solúveis em solventes apolares e são de difícil separação e purificação adequadas por cromatografia em coluna. É possível ter ocorrido uma reação de adição e não de substituição, contrariando o esperado. Sugere-se a possível formação do composto representado na estrutura 3 (figura 54).

Fig. 54



Cabe salientar que a fração majoritária obtida, e usada nas análises espectroscópicas, apresentou grande dificuldade de isolamento e purificação satisfatória. Mesmo tomando-se cuidados especiais na purificação e secagem do clorofórmio empregado nas colunas cromatográficas, sempre ocorria algum arraste do produto de partida que não reagiu ou um produto resultante da degradação de algum derivado formado. Este contaminante possui coloração azul escura, assim como os derivados bromados da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona. A possibilidade de degradação decorre do fato de ter-se observado que uma quantidade de produto considerada de pureza adequada, após uma análise via CCD, sem indícios de produto de coloração azul escura, após um período de algumas semanas, apresentava-se novamente “contaminado” com a 2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona-X ou com algum outro produto que tenha se formado. Ocorreram dificuldades semelhantes quando utilizou-se as outras naftoquinonas bromadas (XI e XII) como produto de partida.

O produto majoritário obtido, ainda que com um grau de pureza não ideal, foi submetido a análises espectroscópicas usuais. Apenas a espectroscopia de

massas (espectro 33) foi elucidativa na determinação da possível estrutura obtida (3 - figura 54), encontrando-se a $m/e = 442$, indicando que não houve substituição de nenhum átomo de Bromo.

Ao submeter-se a 5-amino-6-bromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona às mesmas condições reacionais, também obteve-se uma mistura de produtos de mesma coloração rosa-escura e de Rfs próximos. O produto bruto de reação (mistura) é pouquíssimo solúvel em solventes apolares e de difícil separação em seus componentes individuais. Possui aspecto arenoso, baixa solubilidade em acetona e metanol, sendo solúvel em dimetilsulfóxido. Não se conseguiu isolar e purificar adequadamente nenhuma das frações obtidas, por esse motivo não foram realizadas análises espectroscópicas.

2.4. Estudos preliminares das aplicações potenciais de naftoquinonas e naftoquinoniminas

Desde o início deste estudo procurou-se obter novos derivados de naftoquinonas e naftoquinoniminas que, devido as suas características estruturais, poderiam ser utilizados diretamente ou como síntons para a obtenção de antibióticos, cristais líquidos ou agentes complexantes de metais de interesse analítico ou de importância nos meios biológicos. Os critérios de seleção das estruturas, que atendessem esses objetivos, baseou-se no significativo número de dados de literatura citados parcilamente neste trabalho, com o anel quinônico ou quinonimínico em suas estruturas.

2.4.1. Testes microbiológicos

Testou-se todos os novos derivados da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)-naftalenona obtidos (**1a-e**, **1h**, **2a-b**), as naftoquinonas utilizadas como produtos de partida ou intermediários nas sínteses realizadas, e também algumas outras naftoquinonas mencionadas no texto.

Estas substâncias foram submetidas ao teste microbiológico descrito na parte experiemetal deste trabalho com o objetivo de verificarmos se atuam como inibidores da atividade de microorganismos. Como estudo modelo foi investigada

a ação das substâncias frente ao *Staphylococcus aureus*. Este microorganismo foi escolhido porque além de ser comumente encontrado em diversas infecções, é o mais utilizado, servindo como padrão ou modelo, neste tipo de teste. Trata-se de uma eubactéria Gram-positiva, aeróbica facultativa. O *Staphylococcus* possui células agrupadas e é um dos gêneros de cocos mais conhecidos. Vivem na pele e nas membranas das mucosas do homem e de outros animais de sangue quente. O *S. aureus* é a principal espécie patogênica, que pode causar infecções pós-operatórias, síndrome do choque tóxico e intoxicação alimentar no homem⁹⁴.

Através do diâmetro do halo que se forma ao redor do disco de antibiograma (sobre o qual é aplicada a droga em teste), pode-se comparar o quanto um produto inibe a atividade do microorganismo em relação a outro. Experimentos deste tipo são muito usados^{95,96}, inclusive para outros microorganismos amplamente investigados em termos de controle de saúde pública, tais como *Escherichia coli* e *Candida albicans*.

Na tabela 9 tem-se os resultados obtidos com a série de naftoquinonas e naftoquinoniminas testadas:

Tabela 9

substância	diâmetro da zona de inibição em mm
• ampicilina (controle)	18
• naftazarina	19
• 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona	21
• 3,5,8-triidróxi--4-imino-1(4H)-naftalenona	0
• 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona	13
• 2,3-diamino-1,4-naftoquinona	16
• 1a*	11
• 1b*	10
• 1c*	9
• 1d*	0
• 1e*	0
• 1h*	9
• 2a**	8
• 2b***	12
• 5-amino-6-bromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona	9

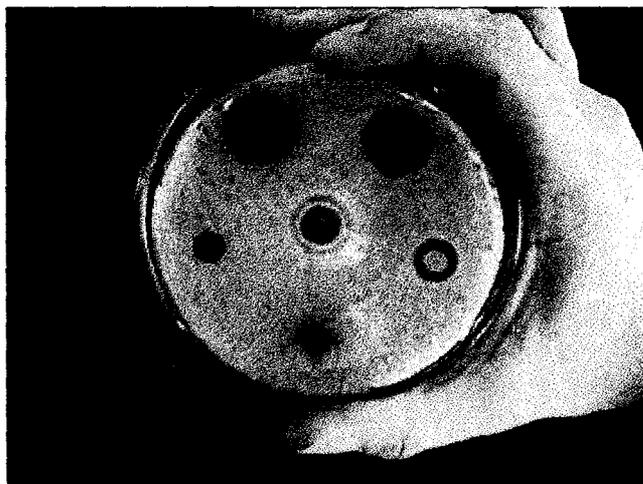
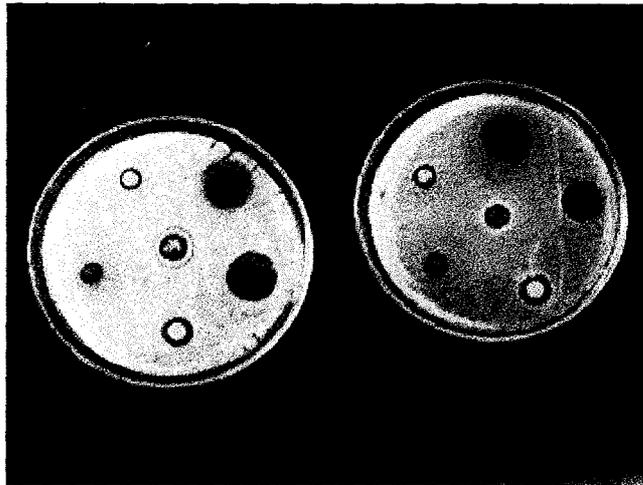
* As substâncias 1a-e e 1h são os novos derivados acilsubstituídos obtidos neste trabalho.

** 2a = 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona

***2b = 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona

Na figura 55 temos exemplos de algumas placas de cultura. (tabela 9).

Fig. 55



Pelos resultados obtidos constatou-se que a naftazarina-I e a 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona-IV causaram um grau de inibição bem maior do que os seus derivados, inclusive maior do que a substância usada como controle, a ampicilina.

Os três derivados monoacilsubstituídos da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona (**1a-c**), bem como o derivado trissubstituído (**1h**) apresentaram graus de inibição semelhantes entre si (9-11 mm), enquanto que os dois derivados dissustituídos não apresentaram inibição mensurável, ao menos nas condições deste experimento. A própria naftoquinonimina, produto de partida, também não apresentou nenhuma zona de inibição mensurável. As halonaftoquinonas apresentaram razoável zona de inibição, assim como também as oxazolilnaftoquinoniminas testadas (**2a-b**), o que é compatível com resultados já obtidos por outros pesquisadores utilizando ampla variedade de derivados quinônicos, inclusive com outros microorganismos⁹⁷.

O fato de algumas das substâncias não apresentarem resultados muito satisfatórios quando ao grau de inibição da atividade do microorganismo não exclui totalmente a hipótese de que sejam ativas. Fatores tais como a solubilidade das mesmas e a dificuldade de difusão no meio de cultura podem ter influenciado negativamente nos resultados. Novos testes utilizando outros métodos para

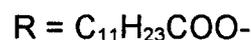
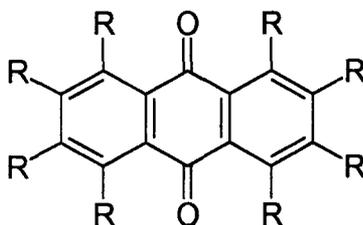
verificar a potencialidade destes produtos estão em andamento, em destaque, o que utiliza meio de cultura líquido.

2.4.2. Cristais Líquidos

Todos os seis novos derivados acilsubstituídos da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1-(4H)naftalenona (**1a-e e 1h**) foram submetidos ao teste preliminar descrito na parte experimental deste trabalho. Durante a execução deste experimento, determinou-se o intervalo de fusão das substâncias em questão com o auxílio de um microscópio com feixe de luz polarizada. Os seis produtos testados não apresentaram mesofase⁴⁵ durante o intervalo de fusão, indicando que estes compostos não apresentam comportamento de cristal líquido.

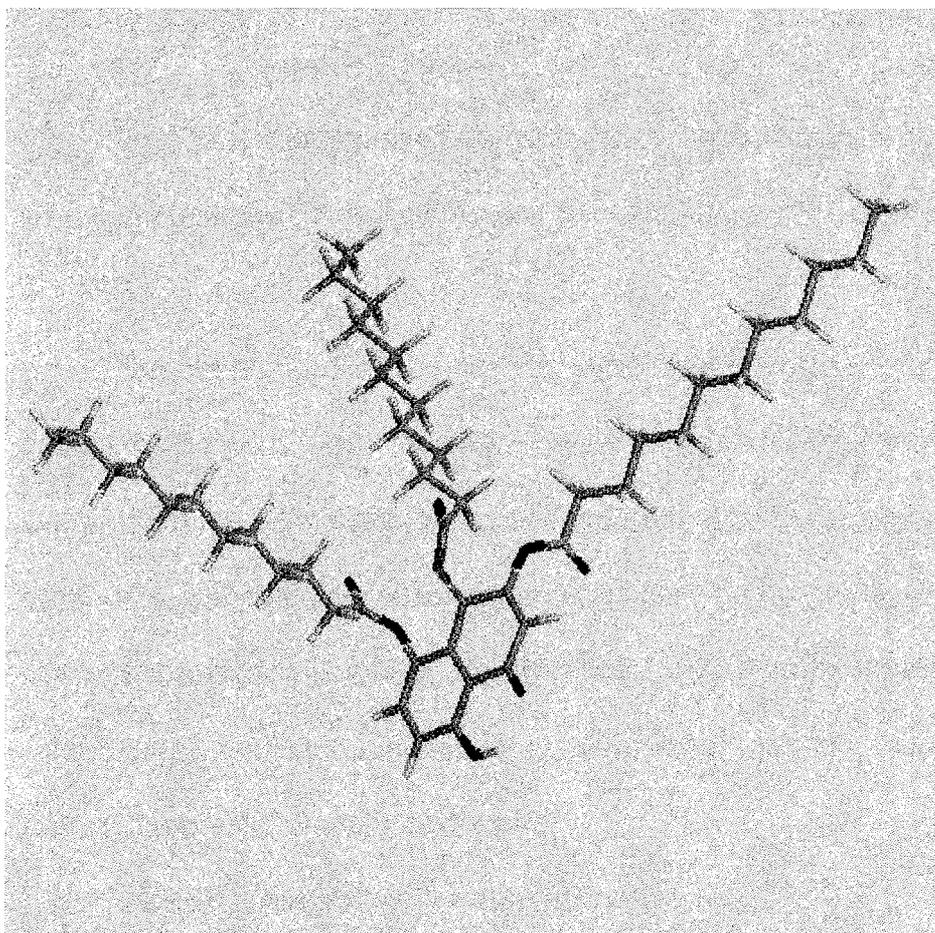
A semelhança estrutural dos novos derivados acilados, em especial os trissubstituídos, **1h** e **1i**, pode ser observada através das figuras 12 e 56.

Fig. 12



Na figura 12 temos a reprodução de um derivado do rufigalol⁴⁴, que é um cristal líquido classificado como termotrópico discótico. Na figura 56, o derivado **1g**, triacilsustituído.

Fig. 56



2.4.3. Complexação de oxazolilnaftoquinoniminas com metais

Quinonas podem ser coordenadas a diversos metais, em especial aos de transição. Obtém-se, em muitos casos, um aumento da atividade biológica com os complexos quinona-metal⁹⁸.

Devido a semelhanças na reatividade de quinonas e quinoniminas, testou-se a complexação de dois derivados destas últimas com alguns metais.

Submeteu-se diversos sais de metais de interesse analítico ou biológico à complexação com o derivado **2a** (2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona), em meio alcoólico, em presença de metóxido de sódio. Após a mistura de cada uma das soluções salinas com a solução do composto testado, observou-se a mudança rápida e nítida de coloração da solução original do composto **2a** (alaranjada), indicando possível complexação, quando utilizou-se os sais de cálcio, magnésio, alumínio e cobalto:

- ° cálcio e magnésio → rosa escuro
- ° alumínio → vermelho (reação mais lenta do que nos casos acima).
- ° cobalto → roxo (solução etanólica do sal de cobalto é azul clara).

Para uma caracterização e estudo posterior os complexos obtidos podem ser submetidos a análises espectroscópicas de UV-Vis e infravermelho, testes de solubilidade, condutividade elétrica, atividade biológica, entre outros.

3. EXPERIMENTAL

3.1. Equipamentos Utilizados para as Análises Instrumentais

3.1.1. Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Espectrômetro FTIR Mattson 3020.

3.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Espectrômetros Varian VXR-200 e INOVA-300.

3.1.3. Espectrometria de Massas (CG/MS)

Espectrômetro de Massas Hewlett Packard, modelo HP5988A, acoplado a um cromatógrafo gasoso modelo modelo HP5890.

Filtro de massa de quadrupolo hiperbólico; fonte de íons de 70 eV; inserção direta das amostras.

3.1.4. Aparelho para determinação de ponto de fusão Thermolyne.

3.1.5. Aparelho para determinação do ponto de fusão com luz polarizada

3.2. Reagentes e Solventes

- Clorofórmio: Synth , Merck e Quimex, para análise; destilados antes do uso.
- Clorofórmio deuterado: Aldrich
- Dimetilsulfóxido deuterado: Aldrich
- Metanol: Synth e Merck, para análise
- Etanol absoluto: Synth, para análise
- Hidróxido de Amônio: Merck, para análise

- Hidróxido de Sódio: Merck, para análise
- 2-Octanona: Aldrich
- Butanona: Merck
- Cloreto de Tionila: Vetec, para análise
- 5,8-dihidróxi-1,4-naftoquinona (naftazarina): sintetizada conforme referência⁵¹
- 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona (naftopurpurina): sintetizada conforme referência⁵¹
- Ácido Sulfúrico: Merck, para análise
- Trietilamina: Vetec. para análise
- Bromo: Merck, para análise
- Dioxano: Merck, para análise
- Sílica-gel : Merck , ref. 7731
- Sílica gel : Merck , ref. 7734
- N-Bromossuccinimida: Aldrich, 98%
- Anidrido Acético: grupo Química, para análise
- Dimetilsulfóxido: Nuclear, para análise
- Ácido Acético Glacial: Grupo Química, para análise
- Ácido Láurico: Henkel
- Ácido Mirístico: Henkel
- Ácido Palmítico: Henkel
- 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona: sintetizada conforme referência⁸⁶
- 5-amino-6-bromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona: sintetizada conforme referência⁸⁶
- 5-amino-2,3,6-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona: sintetizada conforme referência⁸⁶.
- 5-amino-2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona: sintetizada conforme referência⁸⁶.

Obs.: os testes referentes a aplicação das substâncias estudadas como antibióticos foram realizadas no laboratório 218 do ICTA pelo Prof. Dr. Adriano Brandelli, nesta Universidade. Os testes referentes a detecção de propriedades de cristal líquido foram realizadas pelo Prof. Dr. Aloir A. Merlo, do Instituto de Química, nesta Universidade.

3.3. Condições Sintéticas

3.3.1. Obtenção da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona: iminonaftopurpurina

1,00g de 2,5,8-triidróxi-1,4-naftoquinona (4,95mmol) foi dissolvida em 50mL de metanol p.a.. Após agitar por 30 minutos, adicionou-se 1mL de NH₄OH concentrado à solução. Manteve-se a reação em frasco fechado, sob agitação, a temperatura ambiente. A mistura, inicialmente de cor alaranjada escura, vai tornando-se vermelho vinho ao longo da reação. Adicionou-se mais 0,5ml de NH₄OH concentrado por dia. O acompanhamento da evolução da reação foi através de cromatografia em camada delgada, utilizando uma alíquota da amostra retirada diretamente do meio reacional e uma mistura de metanol/clorofórmio 1:1 como eluente. O composto de partida foi consumido após um período de 3 dias. Depois deste período, borbulhou-se N₂ na mistura para eliminar o excesso de amônia não reagida, filtrou-se e evaporou-se o filtrado num evaporador rotatório. Obteve-se o produto puro com rendimento em torno de 83%. O produto final foi analisado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton, em

DMSO em presença de K_2CO_3 para fins de comparação com os resultados obtidos na referência 51.

3.3.2. Obtenção de cloretos de ácidos carboxílicos alifáticos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos de cadeia longa e cloreto de tionila: método geral

Uma mistura de 40,00 g de ácido mirístico (175,44mmol) e 27,00 gramas de $SOCl_2$ (226 mmol) foi aquecida a 60 °C por 6 horas, com agitação, sob refluxo. Após este período, o produto obtido foi purificado por evaporação dos compostos voláteis. O rendimento após a purificação é de 82%. O produto foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de próton. O mesmo procedimento foi usado para a obtenção dos cloretos de laurila e palmitila.



IV (espectro 27, filme), ν (cm^{-1})

1805, 730

H^1 -RMN (espectro 28, ppm, $CDCl_3$, TMS); δ ppm(multiplicidade, integração, atribuição).

2,85 (t, 2H, em $-CH_2COCl$); 1,7 (m, 2H , em $C\beta$) 1,27(m, 20H, em $-CH_2$); 0,89 (3H, t, em- CH_3)

C₁₅H₃₁COCl:

IV (espectro 29, filme), ν (cm⁻¹)

1800, 725

H¹-RMN (espectro 30, ppm, CDCl₃, TMS); δ ppm (multiplicidade, integração, atribuição).

2,87(t,2H, em -CH₂-COCl); 1,7 (m, 2H, em C β) 1,26 (m, 24H, em -CH₂); 0,88 (t, 3H,-CH₃)

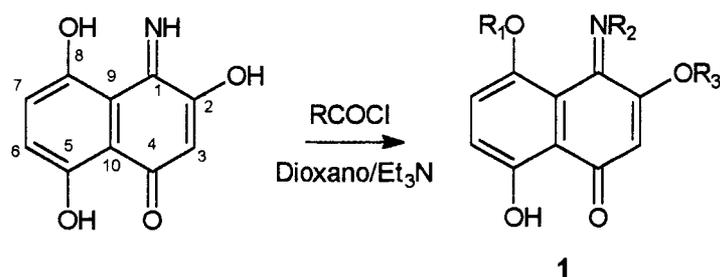
3.3.3. Reação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com cloretos de ácidos carboxílicos de cadeia longa - método geral

O mesmo procedimento sintético foi utilizado para a reação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H) com os três cloretos de acila testados (derivados dos ácidos láurico, mirístico e palmítico). Em 30mL de dioxano, dissolveu-se 202mg (1mmol) da 3,5,8- triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona, após, adicionou-se 1,5mmol do cloreto de acila e 1,5mmol de trietilamina. A mistura foi mantida sob agitação magnética em frasco fechado a temperatura ambiente, por um período de 24 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, utilizando amostra diretamente coletada do meio reacional e clorofórmio como eluente. Pode-se observar nitidamente a formação de três produtos: um vermelho, majoritário (Rf=0,7) um amarelo(Rf=0,8) e outro alaranjado (Rf=0,3), em menor quantidade. Além disso, observou-se também o

produto de partida que permanece retido na base (cor vermelho-vinho) e outros subprodutos em pequenas quantidades, não identificados.

Após 24 horas, a mistura reacional foi vertida sobre gelo picado (aproximadamente 50mL). Filtrou-se a vácuo em funil de vidro sinterizado e lavou-se abundantemente com água destilada. O precipitado vermelho escuro foi seco ao ar. O rendimento do produto bruto de reação foi de 85%. A seguir, o produto bruto foi separado e purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando clorofórmio como eluente. Obteve-se um produto vermelho escuro com rendimento de 40-43%, um amarelo, com rendimento em torno de 10% e outro alaranjado, com rendimento em torno de 5%. Após recristalização em etanol, os seis derivados isolados (**1a-1e**, **1h**) foram submetidos às análises espectroscópicas para fins de caracterização. Para fins de melhor interpretação das atribuições nos espectros de H^1 -RMN, os carbonos e hidrogênios estão numerados de 1 a 10, conforme modelo do produto de partida: 3,5,8-triidróxi-4imino-1(4H)nafatlenona.

Fig. 57



	R ₁	R ₂	R ₃	Cor	P.F. (°C)
1a	H	H	CO-C ₁₁ H ₂₃	vermelha	145-148
1b	H	H	CO-C ₁₃ H ₂₇	vermelha	137-140
1c	H	H	CO-C ₁₅ H ₃₁	vermelha	132-135
1d	H	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	alaranjada	91-92
1e	H	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	alaranjada	98-100
1f	H	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	alaranjada	-
1g*	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	CO-C ₁₁ H ₂₃	amarela	-
1h	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	CO-C ₁₃ H ₂₇	amarela	75-77
1i*	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	CO-C ₁₅ H ₃₁	amarela	-

Os produtos assinalados com um asterisco (*) não foram isolados em quantidades apreciáveis para posterior caracterização.

IV, em KBr, ν (cm⁻¹):

1a - 5,8-diidroxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 1) 3400, 1660, 1610, 1550, 1300

1b - 5,8-diidroxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 4) 3400, 1659, 1604, 1530, 1300

1c - 5,8-diidróxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 7) 3420, 1650, 1610, 1530, 1300

1d - 5,8-diidróxi-4-laurilimino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 10) 1772, 1646, 1606

1e - 5,8-diidróxi-4-miristilimino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 13) 1770, 1641

1h - 3,5-dimiristilóxi-8-hidróxi-4-miristilimino-1(4H)naftalenona: (espectro 16) 1765, 1678, 1624

^1H -RMN; CDCl_3 , TMS; δ ppm(multiplicidade, integração, atribuição)

1a - 5,8-diidróxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 2) 12,90 (s, 1H, OH em C-5); 12,62 (largo, 1H, NH); 12,56 (s, 1H, OH em C-8); 6,86 e 6,94 (AB, H-6 e H-7); 6,78 (s, 1H, H-3) 2,63 (t, 2H, em OCOCH_2 -); 1,26 (m, 18H, em $\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_9$ -); 0,88 (t, 3H, CH_3) .

1b - 5,8-diidróxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 5) 12,94 (s, 1H, OH em C-5); 12,65 (largo, 1H, NH); 12,58 (s, 1H, OH em C-8); 6,89 e 6,98 (AB, 2H, H6 e H7); 6,83 (s, 1H, H3); 2,63 (t, 2H, em OCOCH_2 -); 1,29 (m, 22H, em $\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_{11}$ -); 0,90 (t, 3H, $-\text{CH}_3$)

1c - 5,8-diidróxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 8) 12,92 (s, 1H, OH em C-5); 12,63 (largo, 1H, -NH); 12,55 (s, 1H, -OH em C-8); 6,89 e 6,91 (AB, 2H, H-6 e H-7); 6,81(s, 1H, H-3); 2,60 (t, 2H, em OCOCH_2); 1,26 (m, 26H, em $\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_{13}$ -); 0,88 (t, 3H, em $-\text{CH}_3$)

1d - 5,8-diidróxi-4-laurilimino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 11) 12,55 (s, 1H, OH em C-5); 9,78 (s, 1H, OH em C-8); 7,20 (s, 1H, H-3), 6,92 e 6,98 (AB, 2H, H-6 e H-7); 2,50 (m, 4H em $\text{OCOCH}_2\text{-}$ + NCOCH_2); 1,26 (m, 36H, em $\text{NCOCH}_2(\text{CH}_2)_9$ + $\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_9$); 0,88 (m, 6H, em CH_3 2x)

1e - 5,8-diidróxi-4-miristilimino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 14) 12,59 (s, 1H, OH em C-5); 9,83 (s, 1H, OH em C-8); 7,30 (s, 1H, H-3); 6,95 e 7,02 (AB, 2H, em C-6 e C-7); 2,52 (m, 4H em $\text{OCOCH}_2\text{-}$ + NCOCH_2); 1,30 (m, 44H, em $\text{NCOCH}_2(\text{CH}_2)_{11}$ + $\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_{11}$); 0,92 (m, 6H, em CH_3 2x).

1h - 3,5-dimiristilóxi-8-hidróxi-4-miristilimino-1(4H)naftalenona: (espectro 17) 12,38 (s, 1H, OH em C-5); 6,73 (s, 1H, H-3); 7,28 e 7,34 (AB, 2H, C-6 e C-7); 2,62 (m, 6H, em $\text{OCOCH}_2\text{-}$ 2x + $\text{NCOCH}_2\text{-}$); 1,26 (m, 66H, em $\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{-}$ 2x + $\text{NCOCH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{-}$); 0,95 (m, 9H, em CH_3 3x)

EM, inserção direta

1a - 5,8-diidróxi-4-imino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 3) 387 - M^+ ; 350; 277; 205 (100); 177; 43

1b - 5,8-diidróxi-4-imino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 6) 415 - M^+ ; 350; 277; 205 (100); 177; 43

1c - 5,8-diidróxi-4-imino-3-palmitilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 9) 443 - M^+ ; 205 (100); 177; 43

1d - 5,8-diidróxi-4-laurilimino-3-laurilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 12) 369; 271; 229; 205 (100); 43

1e - 5,8-diidróxi-4-miristilimino-3-miristilóxi-1(4H)naftalenona: (espectro 15)
443; 205 (100); 185; 129; 44

1h - 3,5-dimiristilóxi-8-hidróxi-4-miristilimino-1(4H)naftalenona: (espectro 18)
206(100)

3.3.4. Condensação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com cetonas (butanona e 2-octanona)

Dissolveu-se 0,200g(1mmol) da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona em 20mL de metanol p.a.. Após, adicionou-se 3mL da cetona (reagente de condensação) e 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Manteve-se a reação sob agitação magnética em frasco fechado a temperatura ambiente. O acompanhamento da reação foi feito através de cromatografia em camada delgada utilizando clorofórmio como eluente e após 15 minutos já observou-se a formação do produto amarelo esperado ($R_f \sim 0,8$). Quando utilizou-se a butanona como reagente de condensação, após 2 horas, pôde-se observar, através de CCD, que praticamente todo o produto de partida foi consumido. Quando usou-se a 2-octanona como reagente de condensação, a reação foi mais lenta. Depois de dois dias não se notou alteração e aproximadamente metade do produto de partida havia sido consumido, mesmo em presença de excesso de 2-octanona. A mistura reacional foi vertida em água e filtrada. Fez-se a purificação por cromatografia em coluna seca, usando-se clorofórmio como eluente. O

H¹-RMN, CDCl₃, TMS, (multiplicidade, integração, atribuição)

2a - 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona: (espectro 20)
12,70 (s, 1H, OH em C-5); 9,77 (s, 1H, OH em C-8); 7,28 e 7,34 (AB, 2H, H-6 e H-7); 6,04 (s, 1H, H-3); 2,19 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 1,81 (s, 3H, -CH₃); 0,99 (t, 3H, -CH₂-CH₃)

2b - 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona: (espectro 23)
12,55 (s, 1H, OH em C-5); 9,70 (s, 1H, OH em C-8); 7,17 e 7,24 (AB, 2H, H-6 e H-7); 5,92 (s, 1H, H-3); 1,70 (s, 3H, -CH₃); 1,52 (t, 2H, -CH₂-(CH₂)₄-); 1,24 (m, 8H, -(CH₂)₄-); 0,84 (t, 3H, CH₃)

EM, inserção direta

2a - 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo-[e]-benzoxazolin-8-ona: (espectro 21)
259 - M⁺; 244; 230 (100); 188; 105; 77;

2b - 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo-[e]benzoxazolin-8-ona: (espectro 24)
315 - M⁺; 300; 258; 230 (100); 188; 149; 77

3.3.5. Reação de amonólise das seguintes aminonaftoquinonas: 5-amino-6-bromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona; 5-amino-2,3,6-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona e 5-amino-2,3,7-tribromo-8-hidróxi-1,4-naftoquinona. Método geral

Dissolveu-se 0,66mmol da naftoquinona em 30mL de etanol e adicionou-se 0,2mL de hidróxido de amônia concentrado. Aqueceu-se a mistura reacional em banho-maria a 60°. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada utilizando clorofórmio como eluente. Os produtos de partida são altamente solúveis em clorofórmio, possuem cor azul escura e $R_f \sim 0,9$. Os novos produtos formados possuem cor rosa escuro. Continuou-se a adicionar 0,1mL de NH_4OH duas vezes ao dia. Após três dias, quase todo produto de partida foi consumido. Borbulhou-se gás Nitrogênio para eliminar o excesso de amônia no meio. Evaporou-se o solvente. O precipitado obtido mostrou-se pouco solúvel em clorofórmio em em outros solvente de baixa polaridade. Apresentou grande dificuldade de separação e purificação total. Fez-se colunas utilizando clorofórmio e clorofórmio/metanol para separar os produtos. Obtém-se produtos rosa escuros de R_f 's diferentes. O produto majoritário foi submetido a análises espectroscópicas de IR, H^1 -RMN e massas, mas apenas esta última foi elucidativa para a caracterização da estrutura obtida.

EM

3 - (espectro 33) : 442 - M^+

3.3.6. Testes Microbiológicos

Preparou-se um meio nutriente (agar) em uma Placa de Petri. A seguir, adicionou-se uma cultura líquida de *Staphylococcus aureus*. Colocou-se os discos de antibiograma (diâmetro=6mm) espalhados na placa. Aplicou-se sobre os discos 5 microlitros de uma solução de cada produto a ser testado (concentração de 10mg/mL). As substâncias submetidas ao teste foram dissolvidas em dimetilsulfóxido ou dimetilformamida. Incubou-se por vinte e quatro horas a 37°C , em estufa. Usou-se como controle a ampicilina. Conforme o diâmetro do halo formado ao redor de cada disco pôde-se avaliar o grau de inibição causado por cada uma das naftoquinonas e naftoquinoniminas testadas.

3.3.7. Cristais Líquidos

Para testar os novos derivados obtidos, submeteu-se os mesmos a determinação do intervalo de temperatura de fusão com o auxílio de um microscópio eletrônico com feixe de luz polarizada para observação do fenômeno.

Não observou-se a transição de fase em nenhum dos compostos testados.

3.3.8. Complexação da 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona (2a) e da 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo-[e]benzoxazolin-8-ona (2b) com metais - teste qualitativo

Preparou-se uma solução $2 \cdot 10^{-2}$ mol/L da 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxalolin-8-ona (2a) em etanol, com auxílio de aquecimento em banho-maria para facilitar a dissolução. A seguir, foram preparadas soluções de concentração em torno de $1 \cdot 10^{-2}$ mol/L dos seguintes sais: $ZnSO_4$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $MgCl_2$, $FeSO_4$, Hg_2SO_4 , $Cd(NO_3)_2$, $PbNO_3$, $Al(NO_3)_3$ e $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, em etanol.

Em um tubo de ensaio, colocou-se 2mL da solução alcoólica da substância orgânica em teste, em outro, 2mL da solução de um dos sais mais 20mg de metóxido de sódio. Agita-se e a seguir goteja-se a solução do sal metálico sobre a solução em teste, mantendo a agitação manual, observando-se a mudança de coloração e/ou formação de precipitado.

A solução alcoólica da 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo-[e]benzoxazolin-8-ona (2a) apresenta coloração amarela-alaranjada.

O mesmo procedimento foi aplicado a 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona (2b).

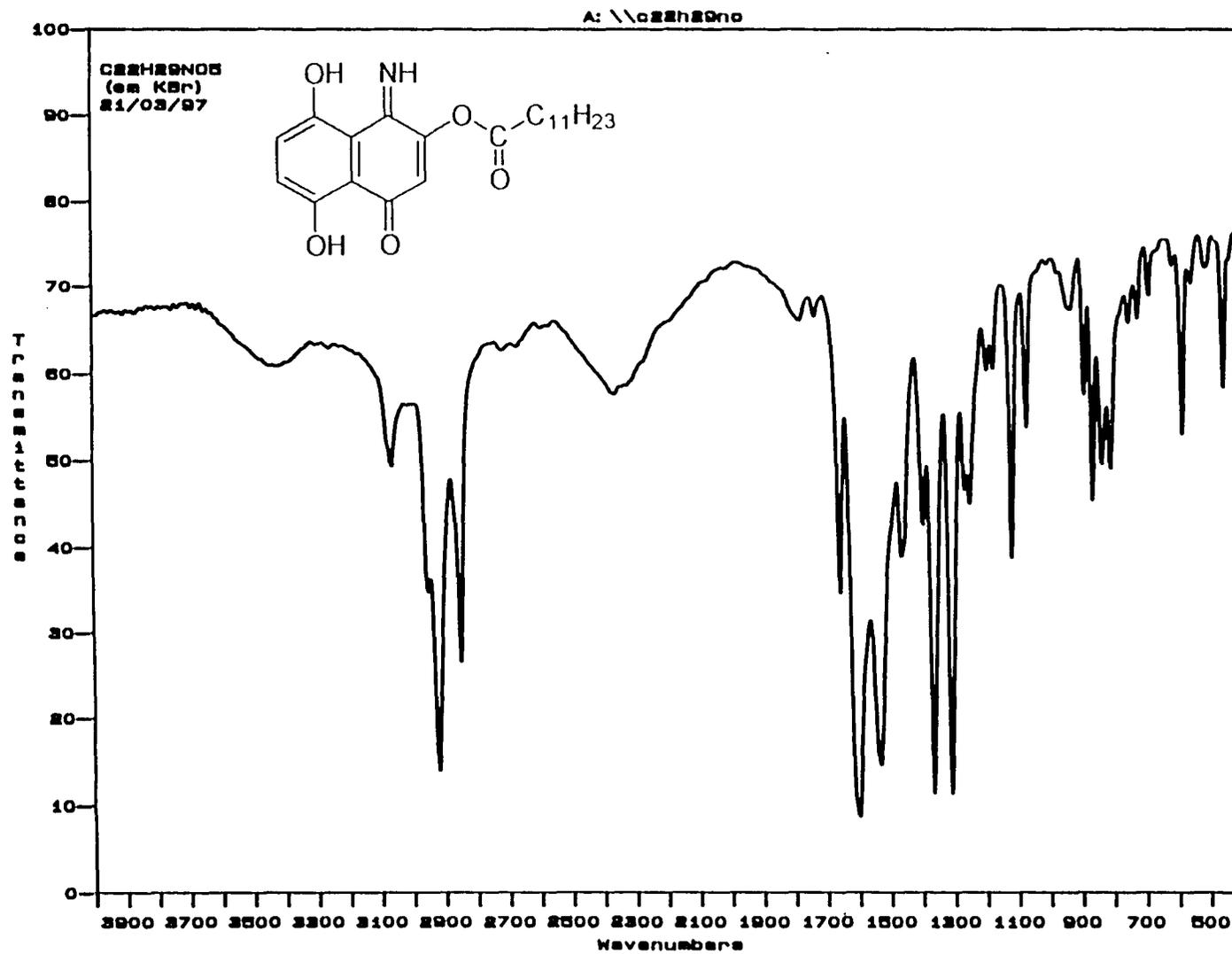
4. CONCLUSÕES

- Obteve-se sete novos derivados, diferentemente substituídos, da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona.
- Os derivados mono, di e triacilsubstituídos da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona foram sintetizados através de reações com cloretos de acila de cadeias lineares de 12, 14 e 16 carbonos, utilizando dioxano como solvente e em presença de trietilamina, a temperatura ambiente, proporcionando rendimentos de 5 a 50%.
- Foi obtida uma nova oxazolilnaftoquinonimina, a 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona (**2b**), através da reação de condensação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com a 2-octanona, com rendimentos na ordem de 30%.
- As reações de condensação da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona com terpenos, tais como cânfora e carvona, e com os aldeídos heptanal e octanal em diversas condições reacionais não conduziram a obtenção das oxazolilnaftoquininiminas esperadas ou apresentaram grande dificuldade no isolamento dos produtos resultantes.

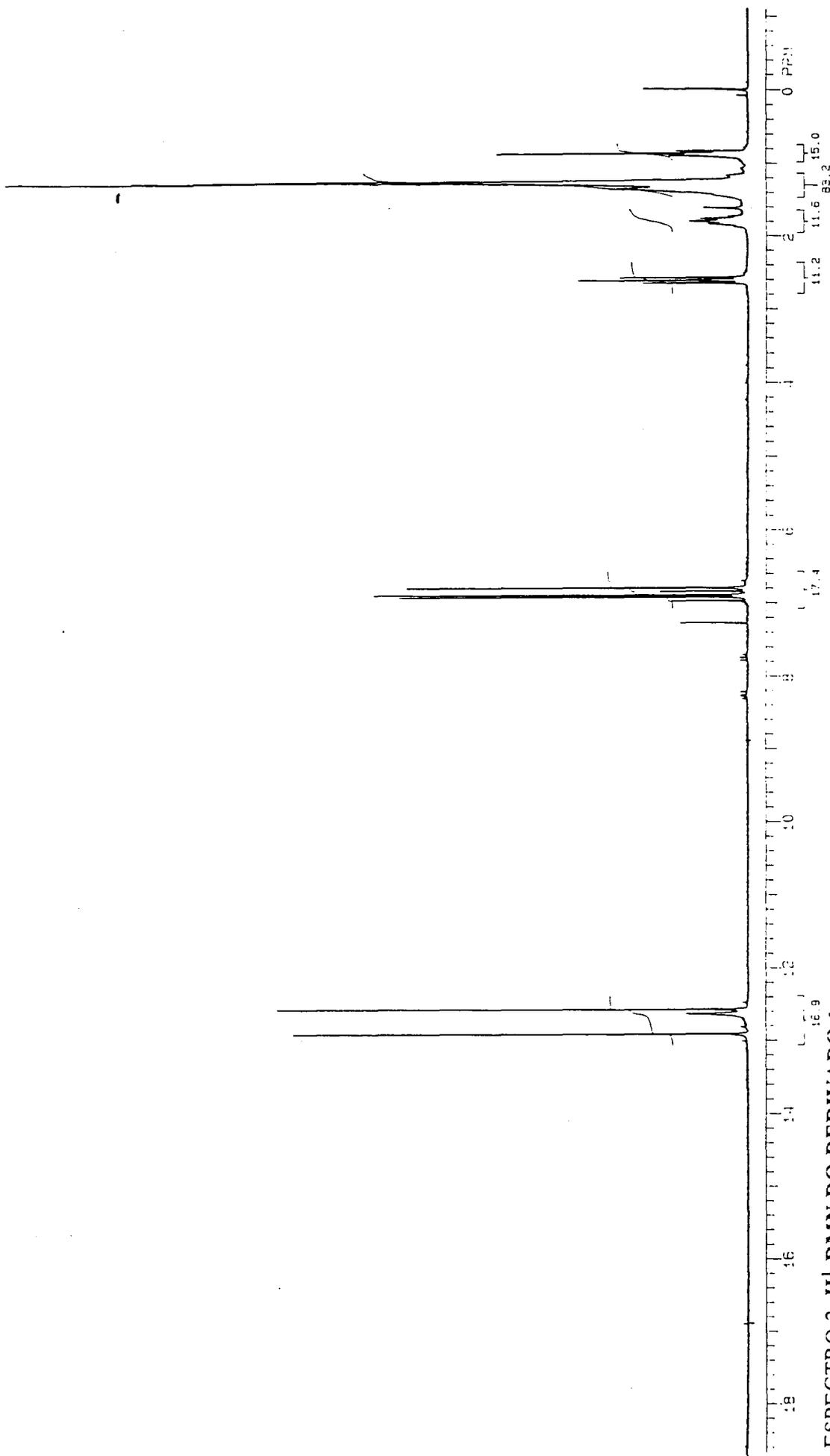
- A 2-etil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona (**2a**), já sintetizada anteriormente⁵¹, e a 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona (**2b**) demonstraram, através de testes qualitativos, capacidade de complexação com metais, tais como: cálcio, magnésio, alumínio e cobalto.
- Em testes de susceptibilidade frente ao *S. aureus*, obteve-se os melhores resultados com os compostos **1a-b**, **2a-b** e **1h** (figura 40/tabela 6 e figura 46), que apresentaram halos de inibição de 11, 10, 8, 12 e 9 mm (tabela 9), respectivamente, inferiores ao apresentado pela ampicilina (18mm).
- A 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H)naftalenona e os derivados **1d-e** não mostraram atividade inibitória frente ao microorganismo testado sob as condições analíticas aplicadas.
- A 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona e a 5,8-diidróxi-1,4-naftoquinona, produtos de partida dos novos derivados obtidos neste trabalho, apresentaram ótimos resultados quanto a inibição do *S. aureus*, compatíveis com antibióticos padrões, tais como a ampicilina, usada como controle nestes testes. Estas substâncias apresentaram halos de inibição de 21mm e 19mm respectivamente, versus 18mm com a ampicilina.

- Os derivados **1a-c**, **1d-e** e **1h** foram testados e não demonstraram comportamento compatível de cristal líquido.
- O novo derivado da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona, **3**, ainda não foi caracterizado de forma conclusiva.

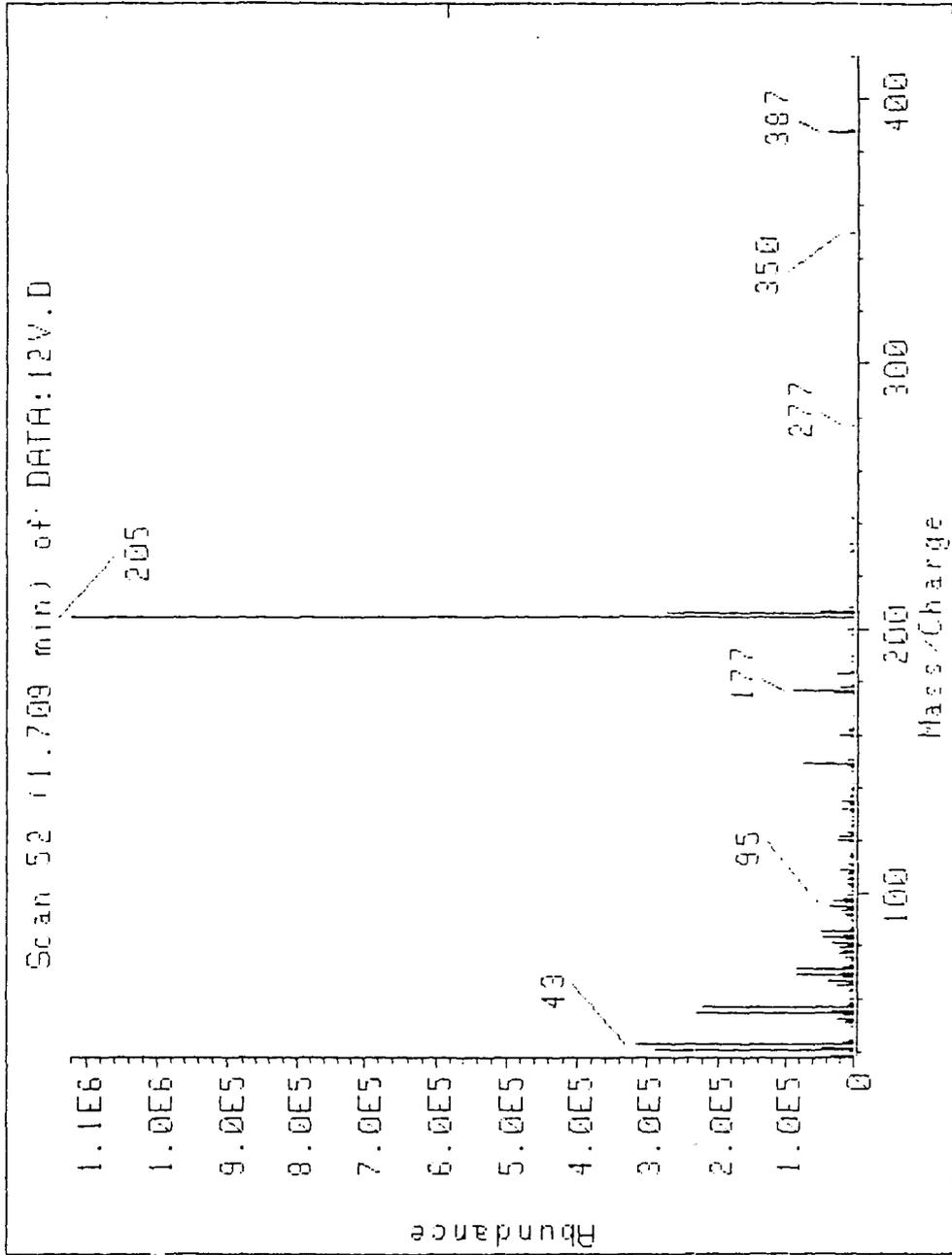
5. APÉNDICE



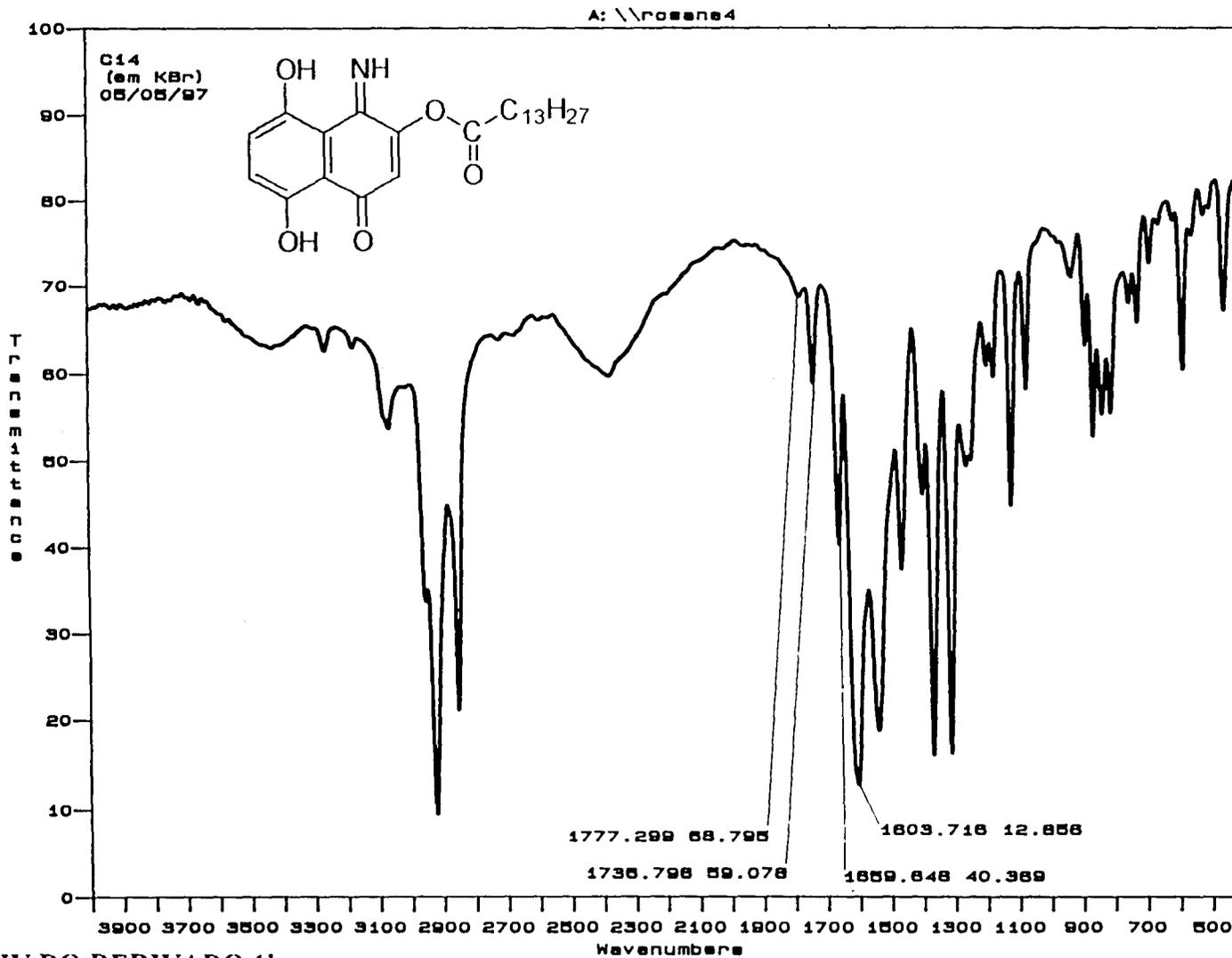
ESPECTRO 1: IV DO DERIVADO 1a



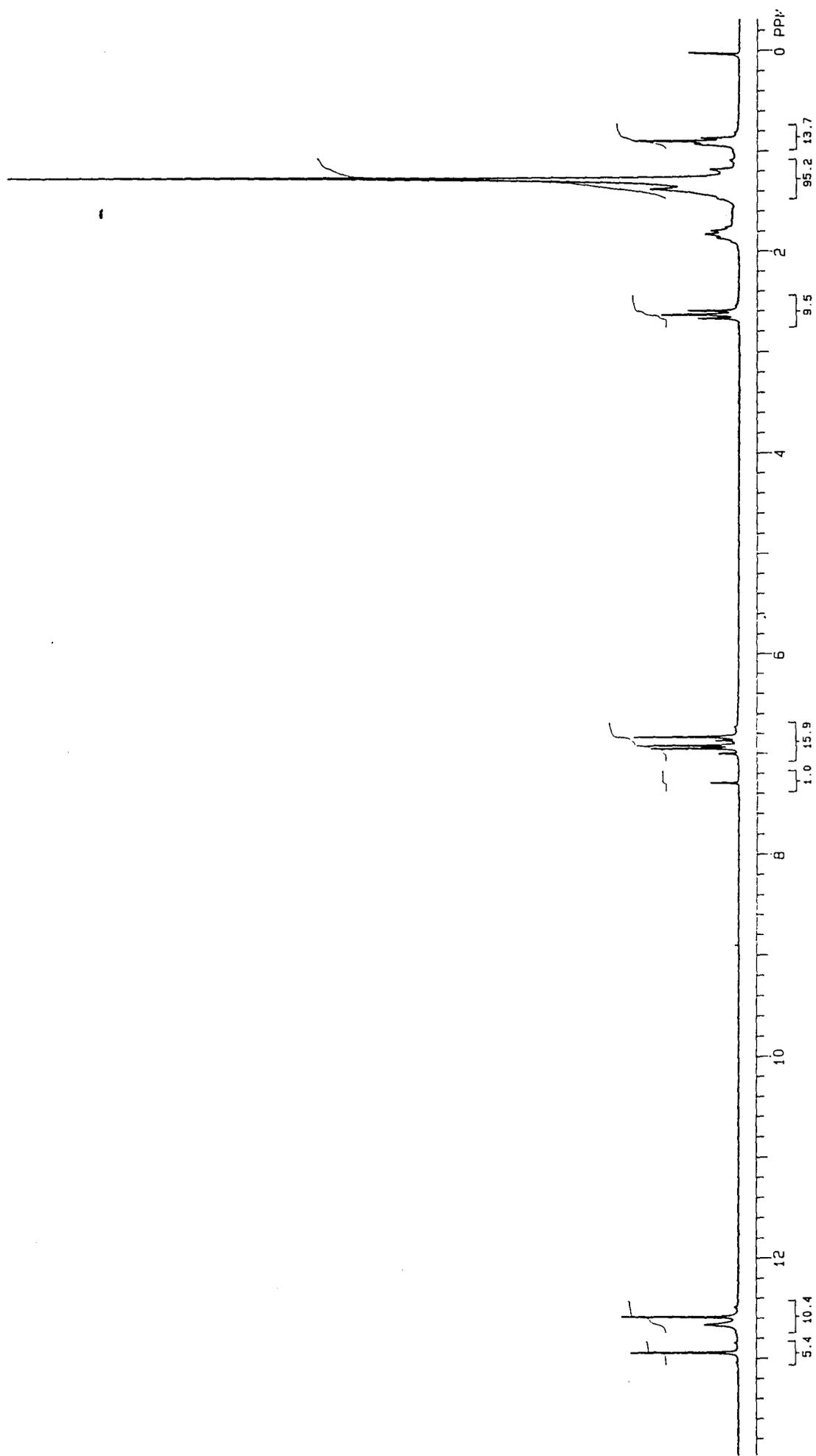
ESPECTRO 2. H¹-RMN DO DERIVADO 1a



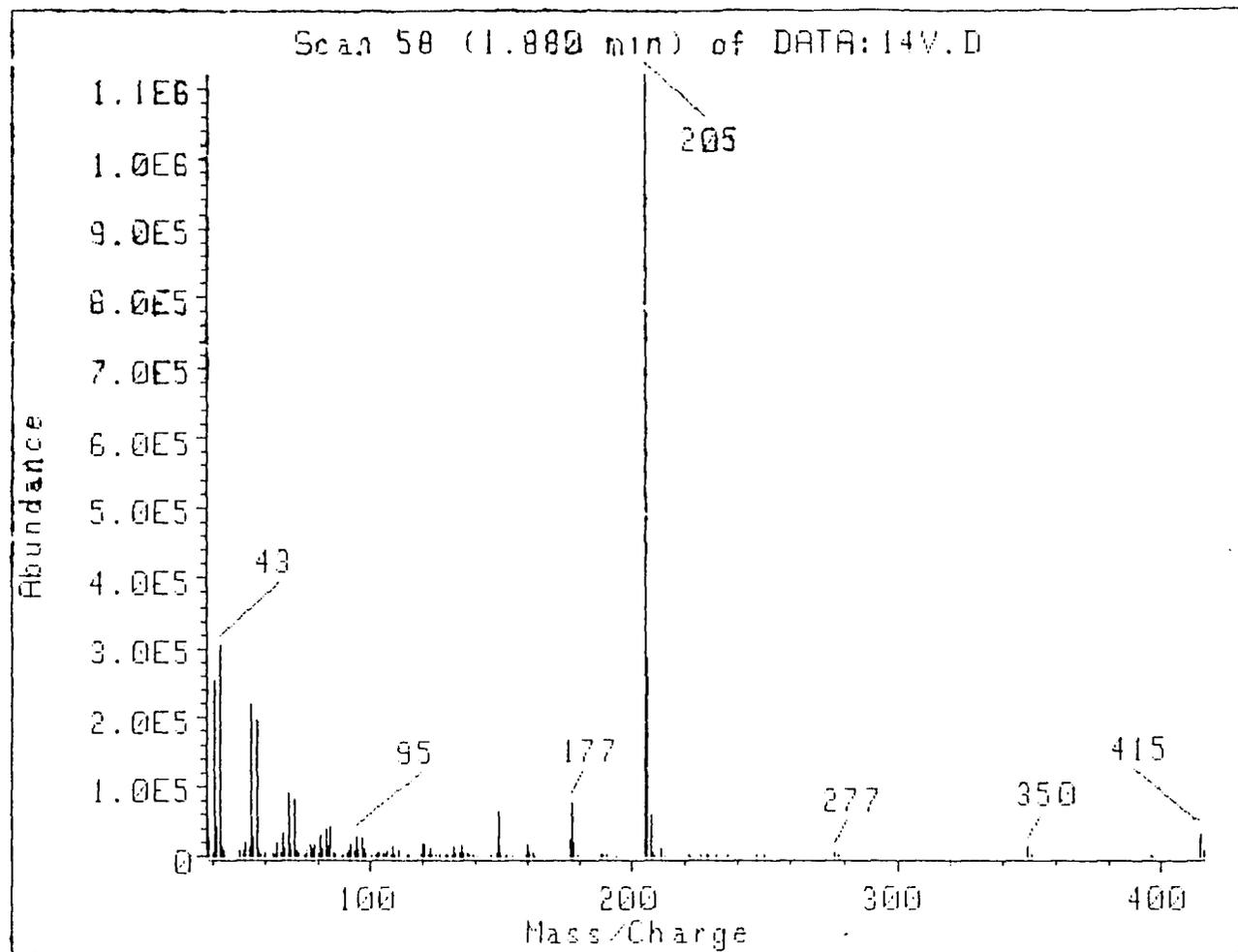
ESPECTRO 3. EM DO DERIVADO 1a



ESPECTRO 4. IV DO DERIVADO 1b

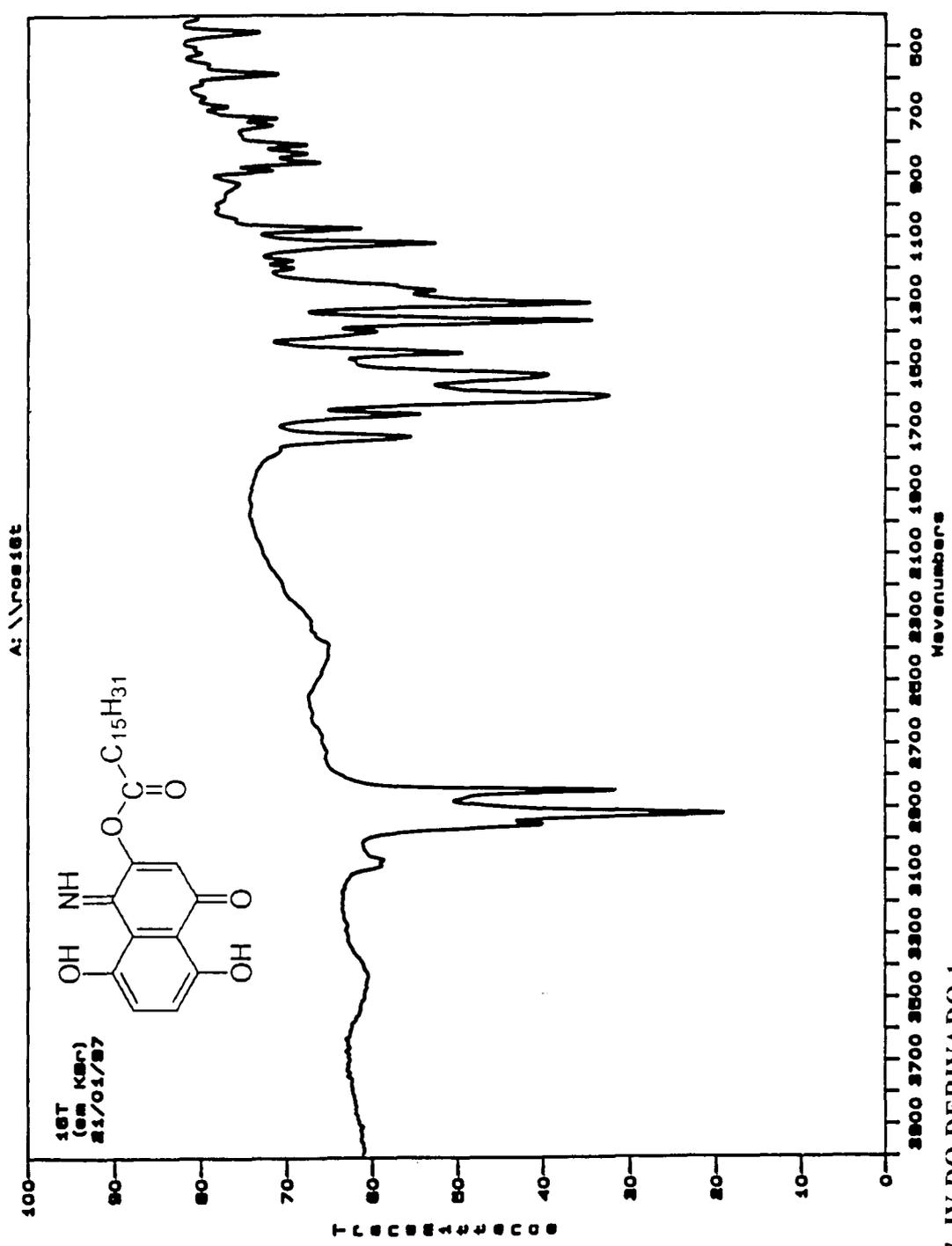


ESPECTRO 5. II¹-RMN DO DERIVADO Ib

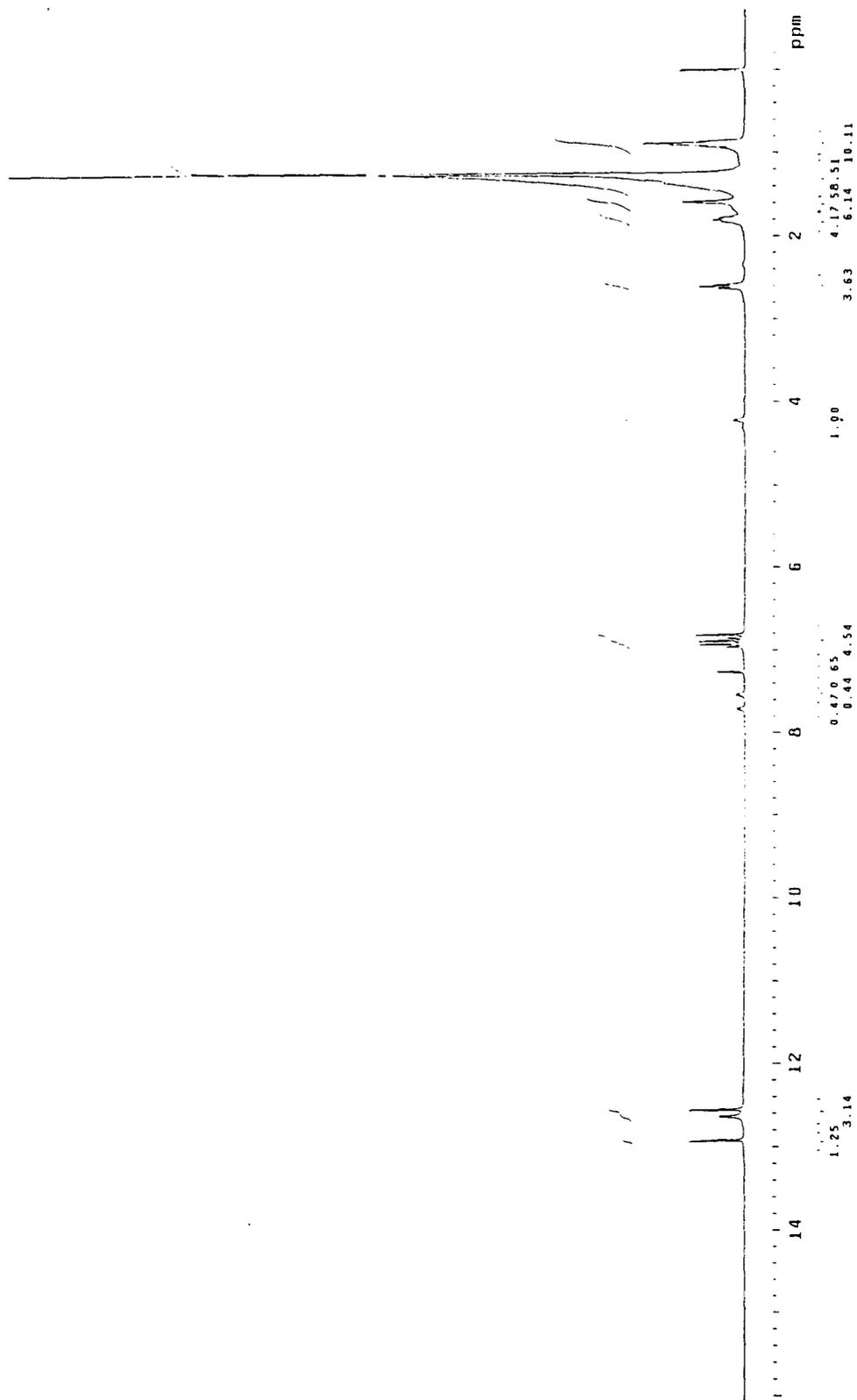


Scan 58 (1.880 min) of DATA:14V.D

ESPECTRO 6. EM DO DERIVADO 1b

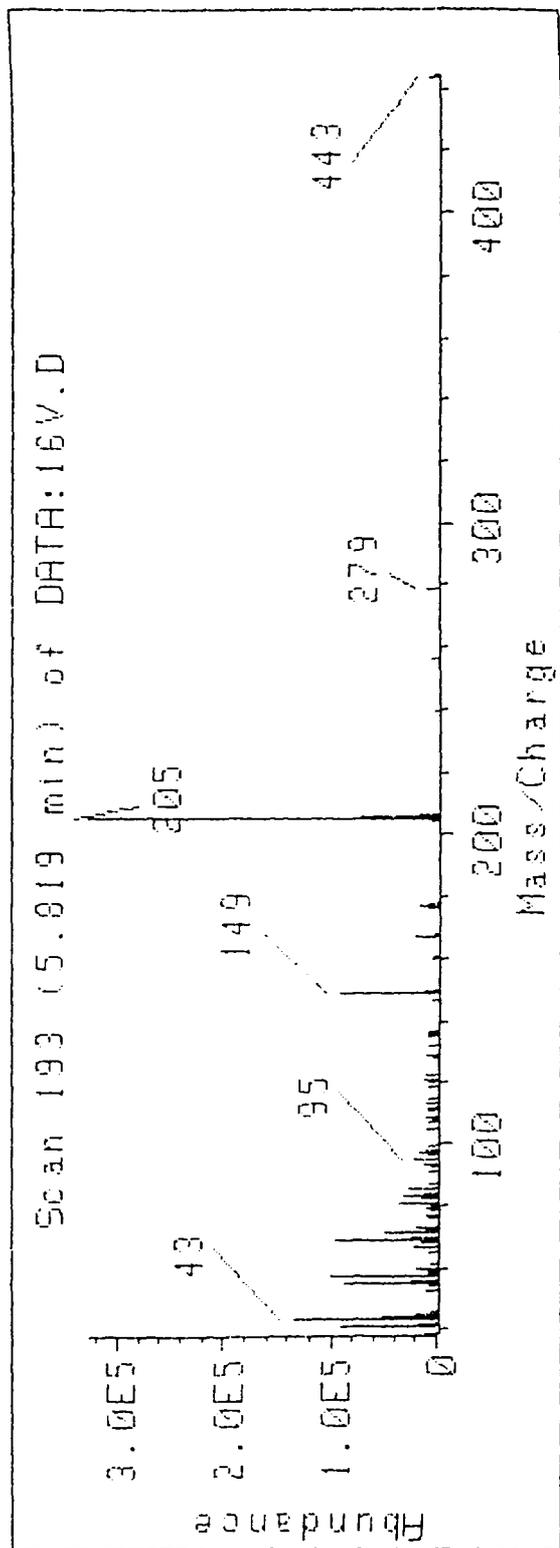


ESPECTRO 7. IV DO DERIVADO 1c

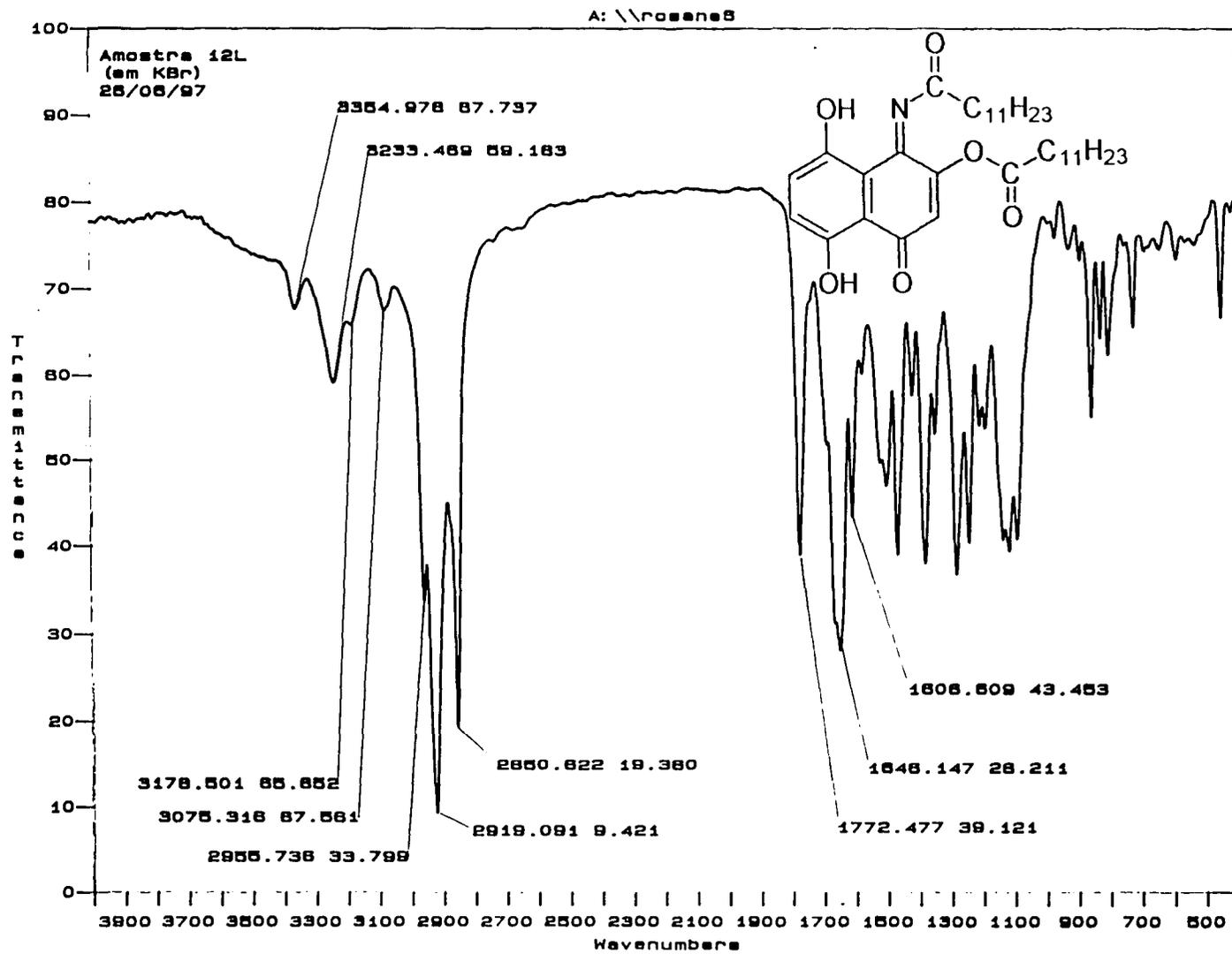


INSTITUTO DE QUÍMICA/UFPA
BIBLIOTECA

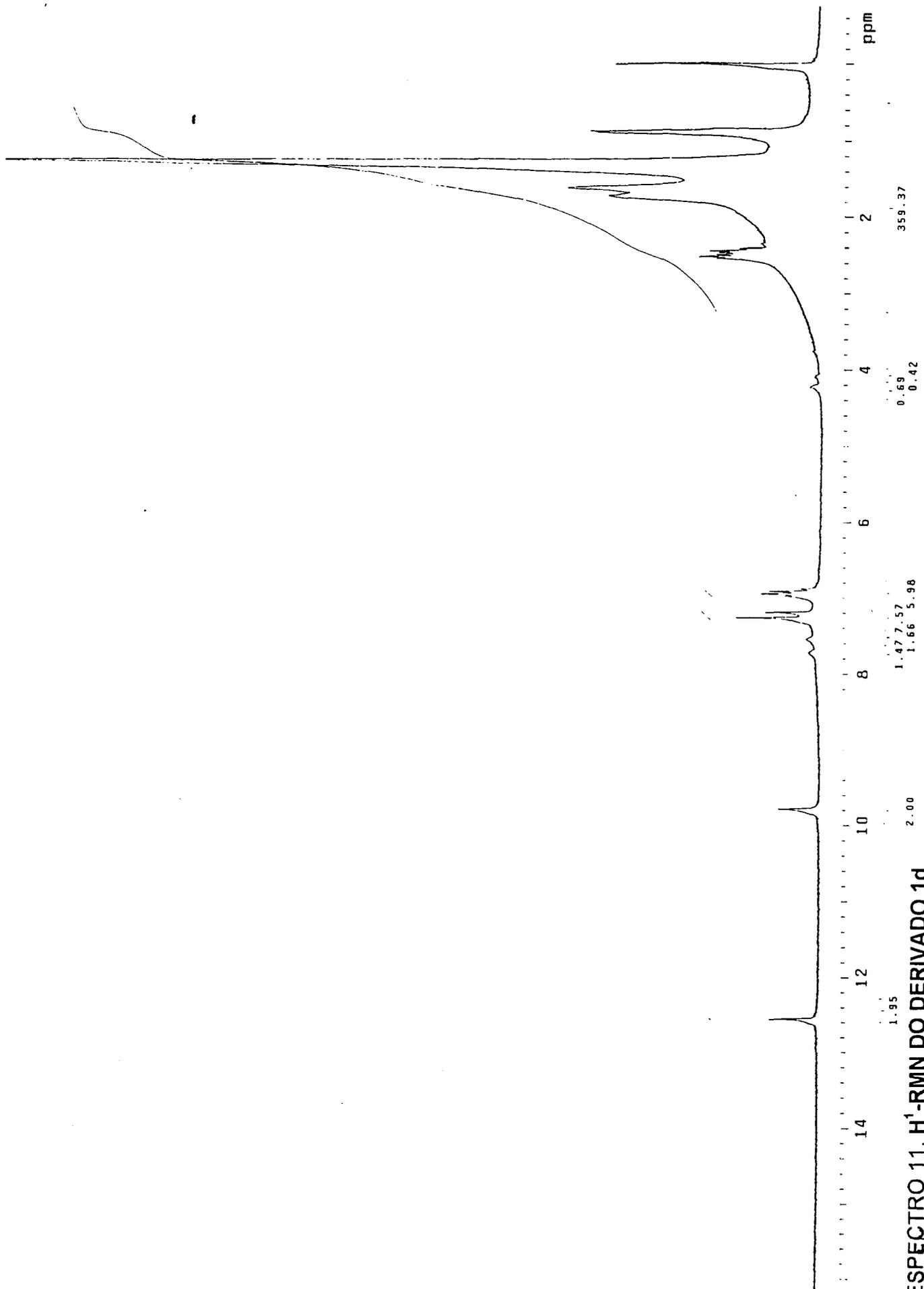
ESPECTRO 8. II¹-RMN DO DERIVADO 1c



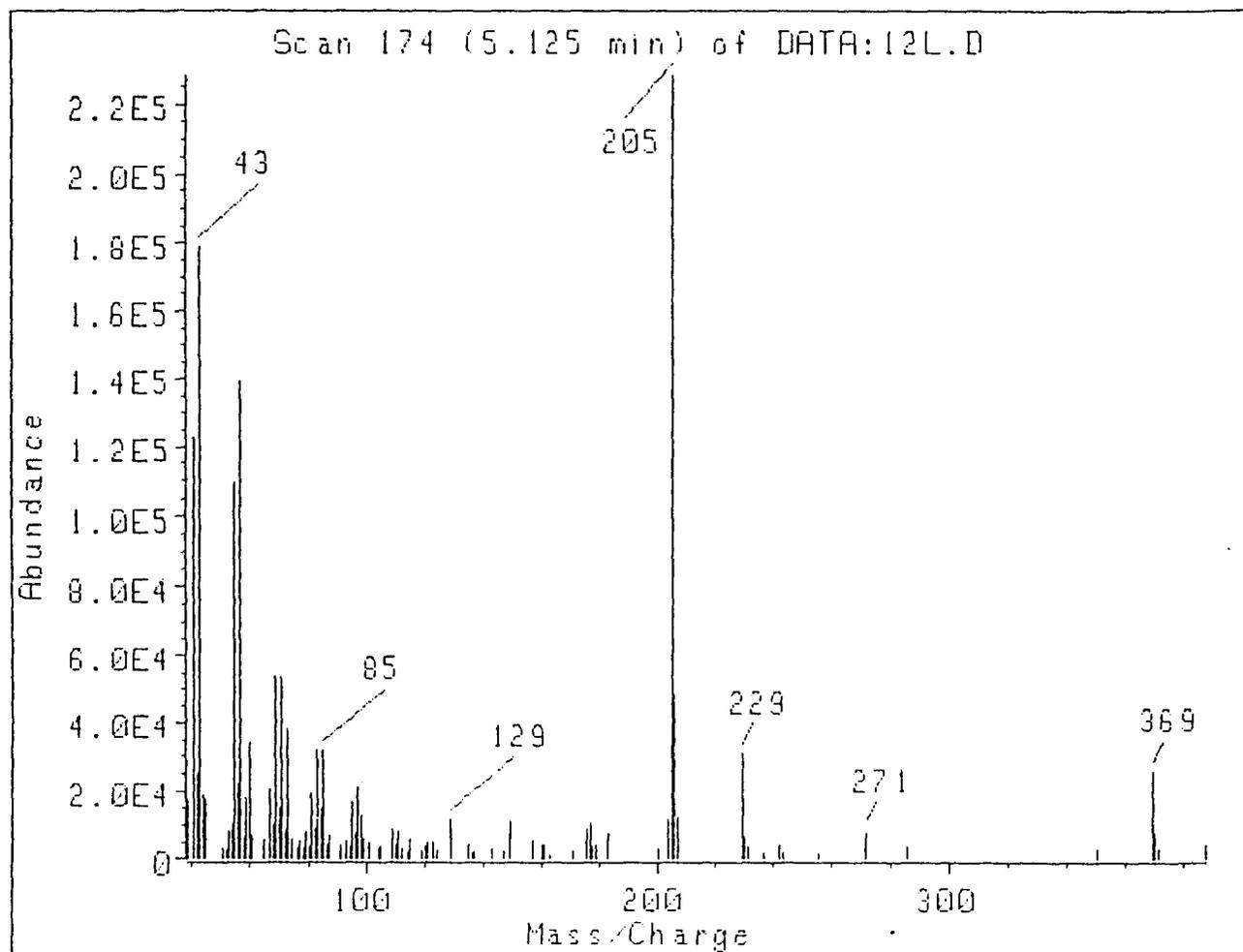
ESPECTRO 9. EM DO DERIVADO 1c



ESPECTRO 10. IV DO DERIVADO 1d



ESPECTRO 11. H¹-RMN DO DERIVADO 1d
106



Scan 174 (5.125 min) of DATA:12L.D

ESPECTRO 12. EM DO DERIVADO 1d

File # 1 = ROSANE

Mode = 2 (Mid-IR)

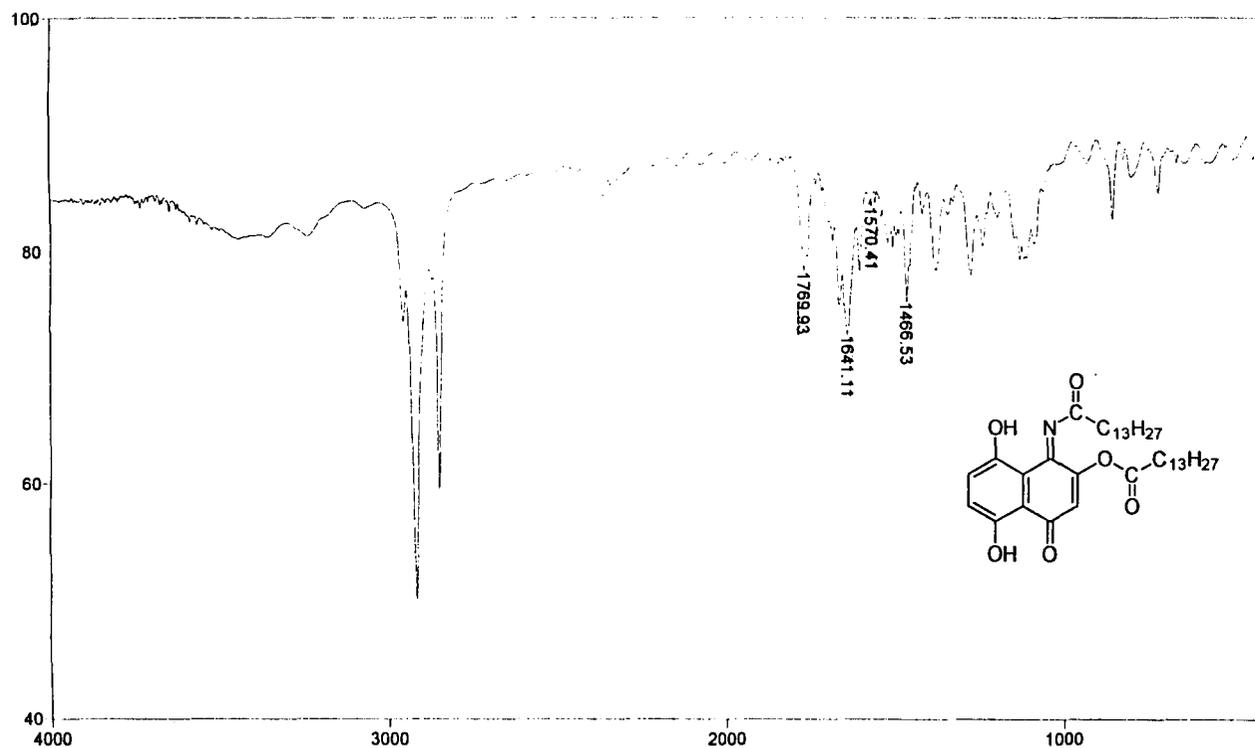
9/14/98 10:28 AM

Sample Description: 14L em pastilha de KBr

Scans = 32

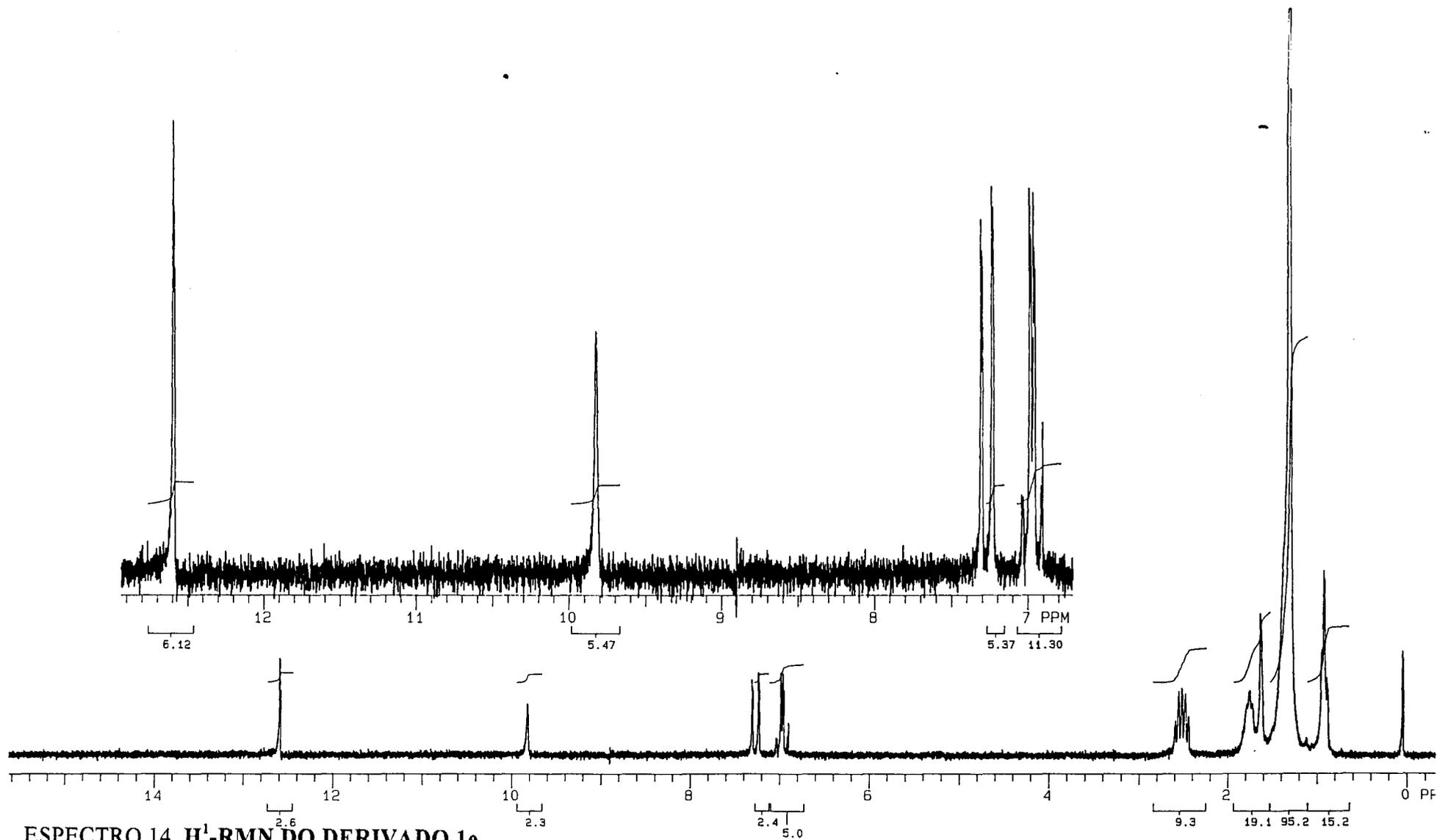
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

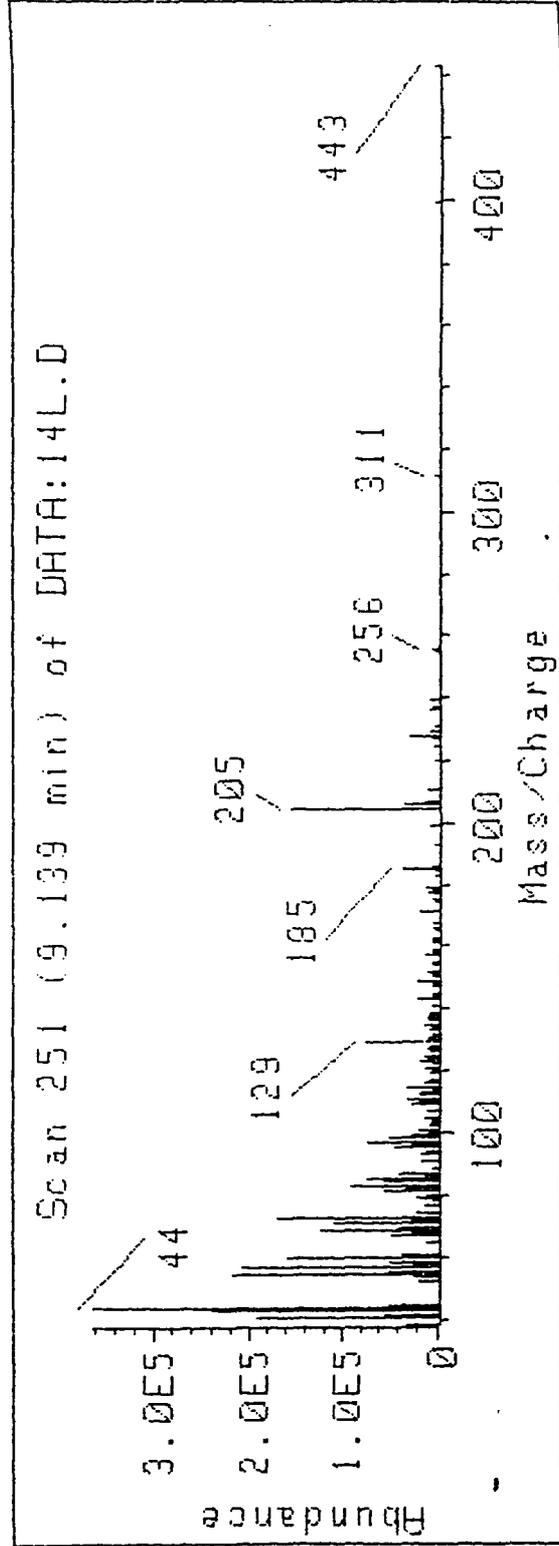
Apod = Cosine



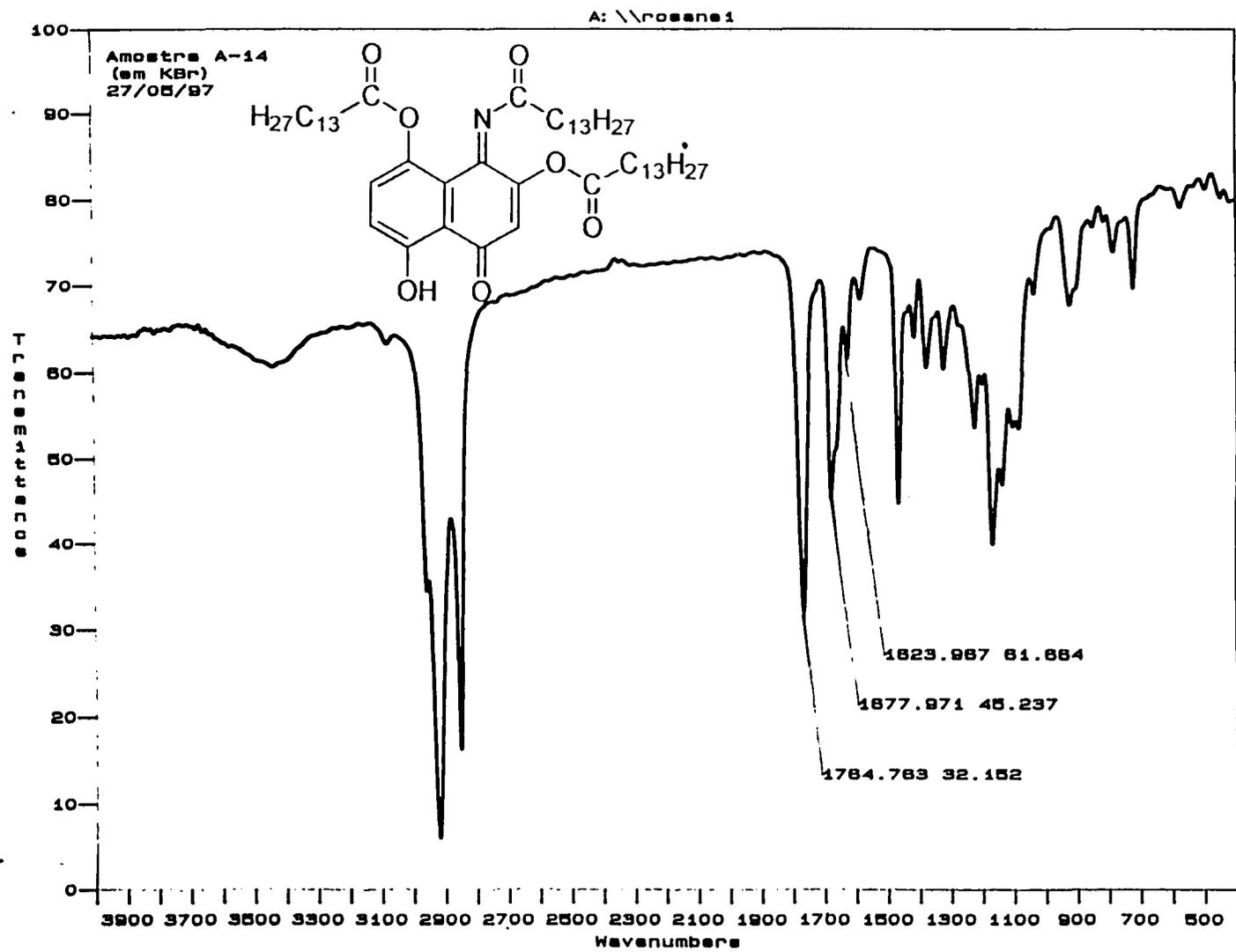
Transmittance / Wavenumber (cm-1)

ESPECTRO 13. IR do derivado 1e

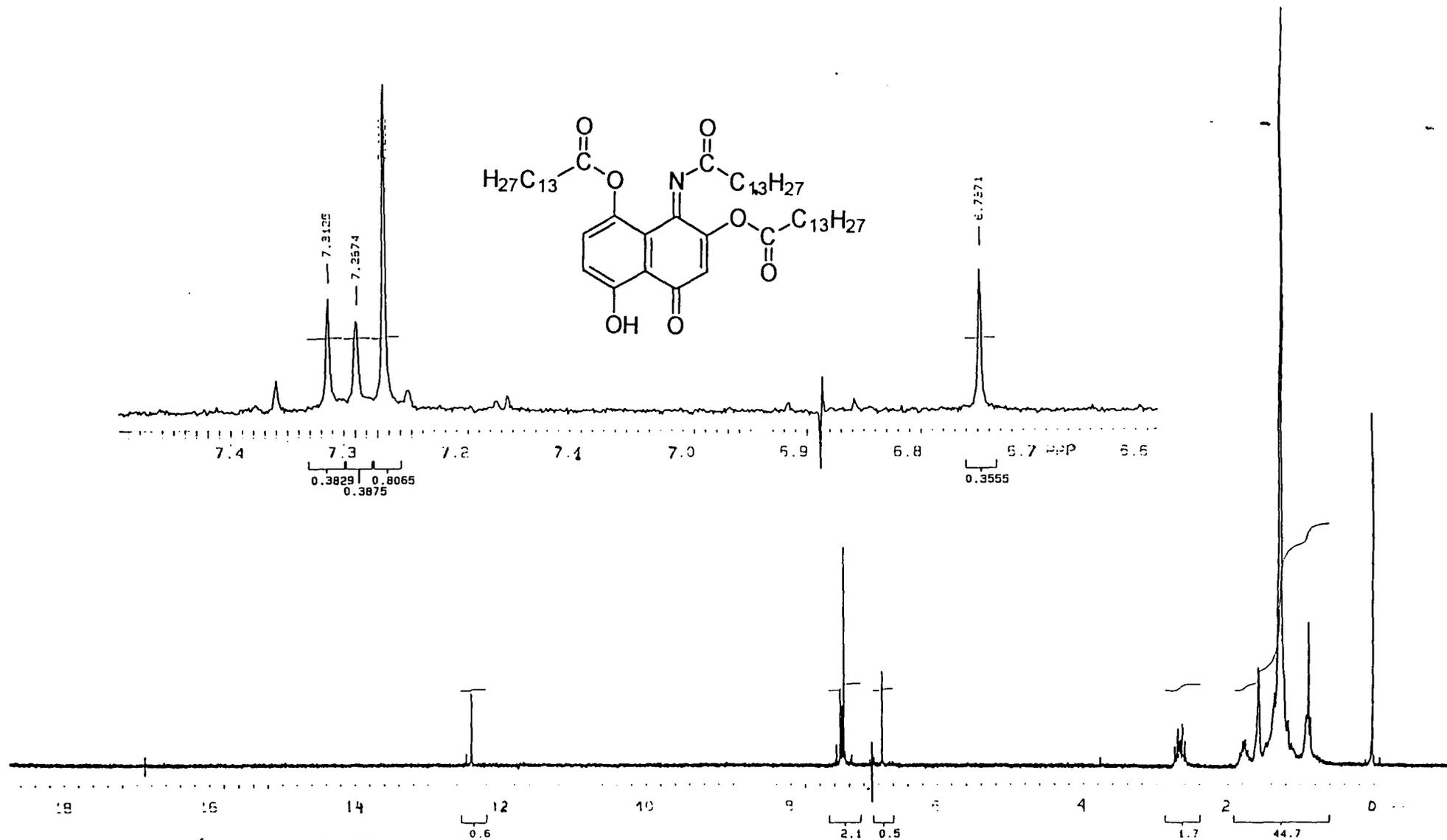




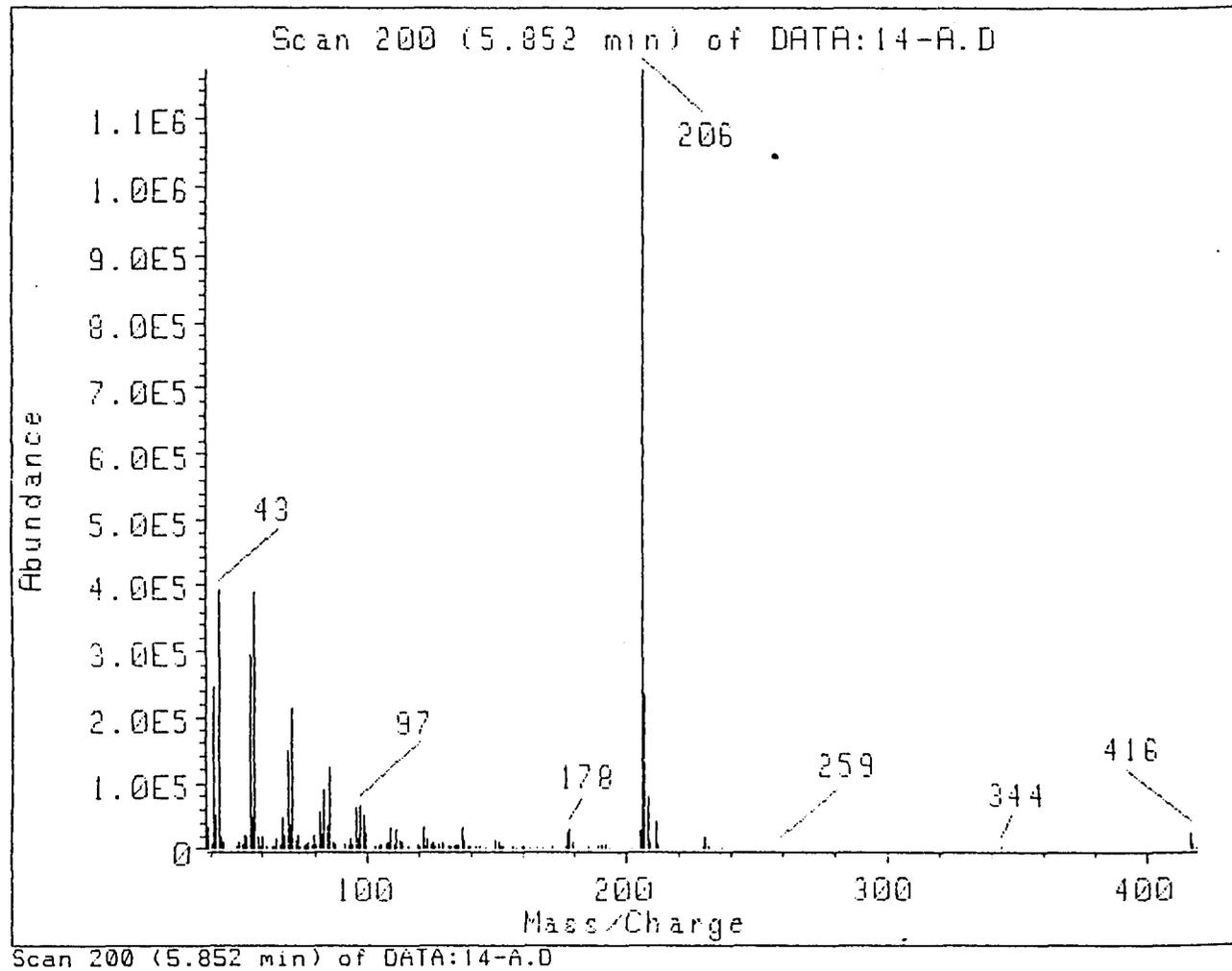
ESPECTRO 15. EM DO DERIVADO 1e



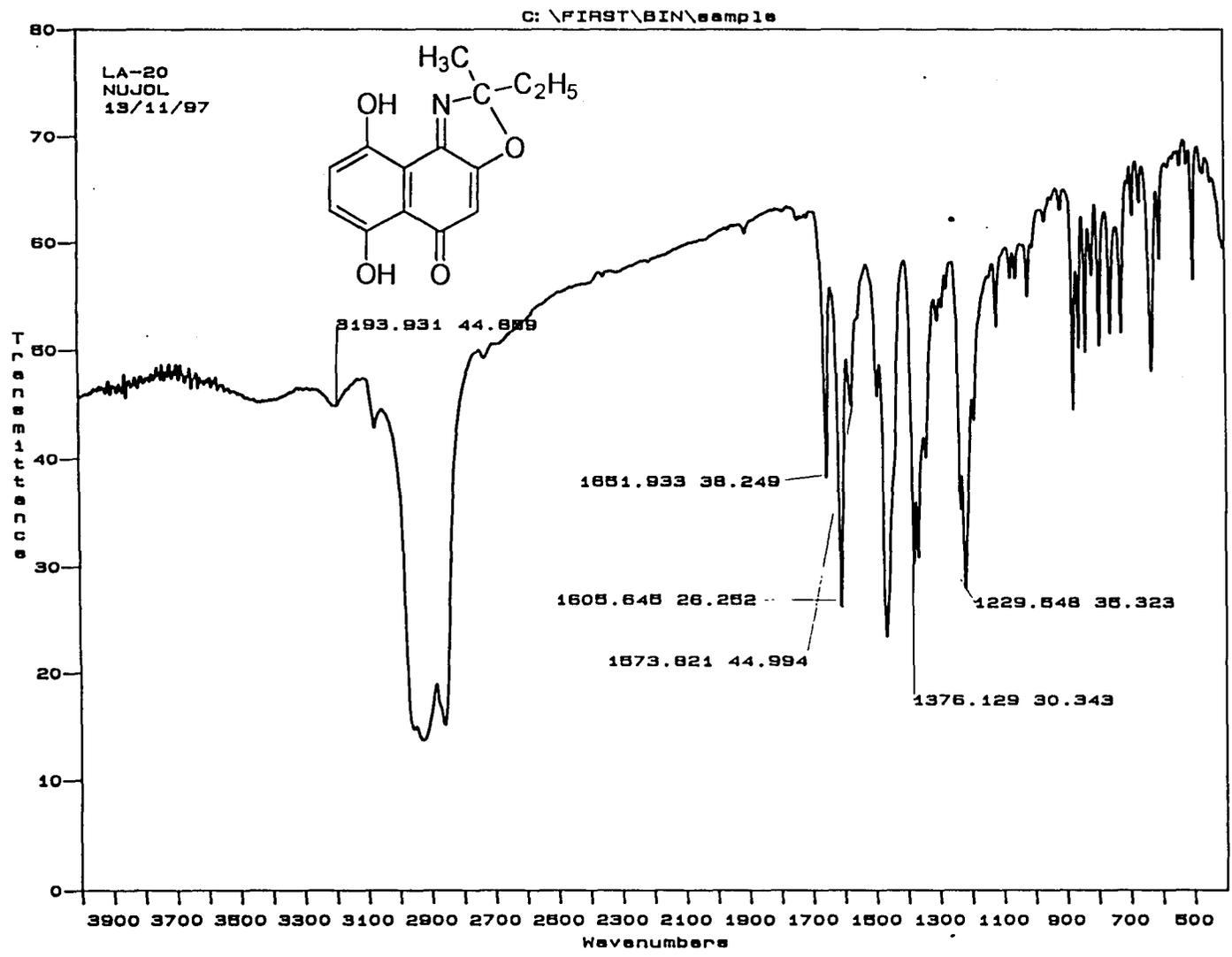
ESPECTRO 16. IV DO DERIVADO 1h



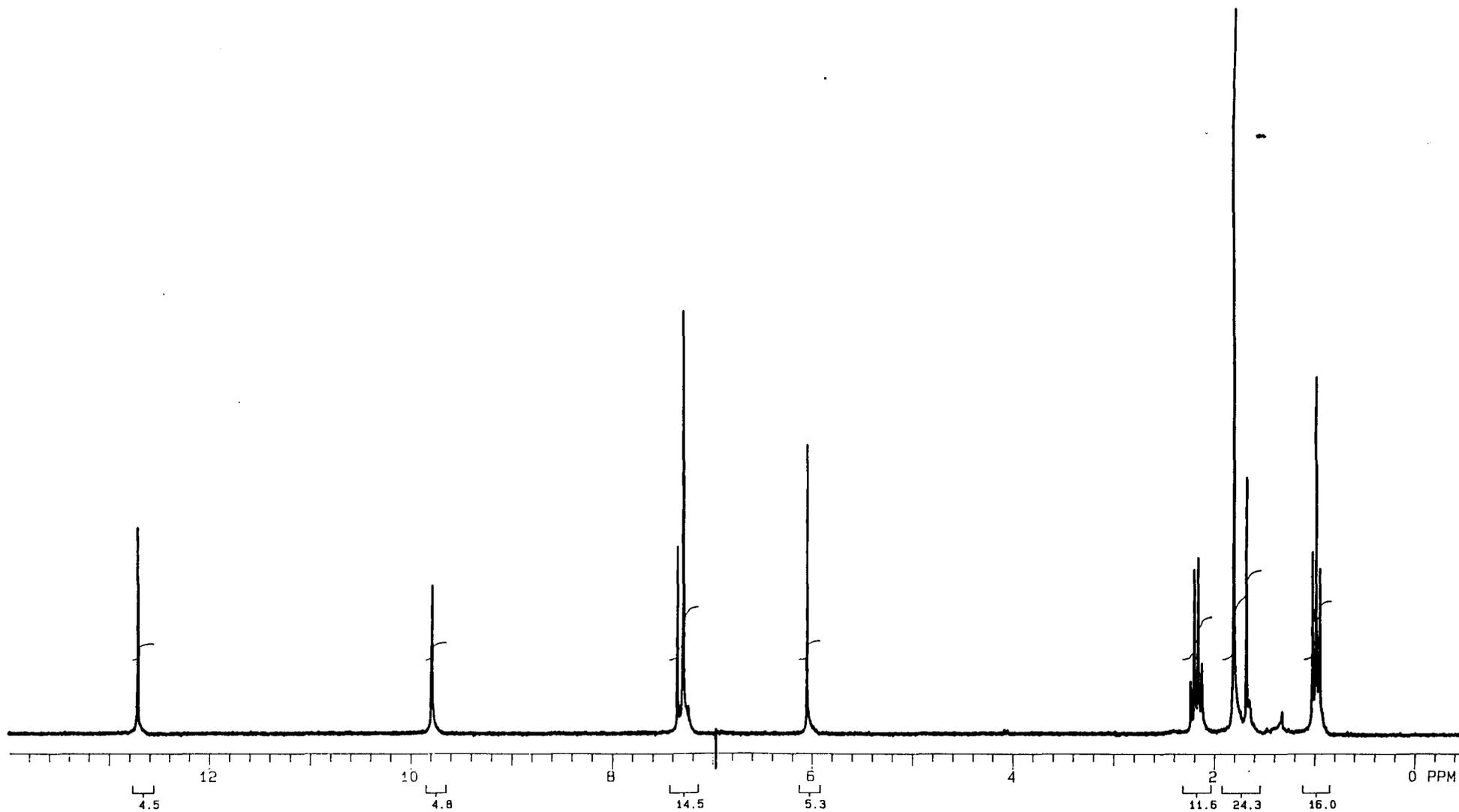
ESPECTRO 17. H¹-RMN DO DERIVADO 1h



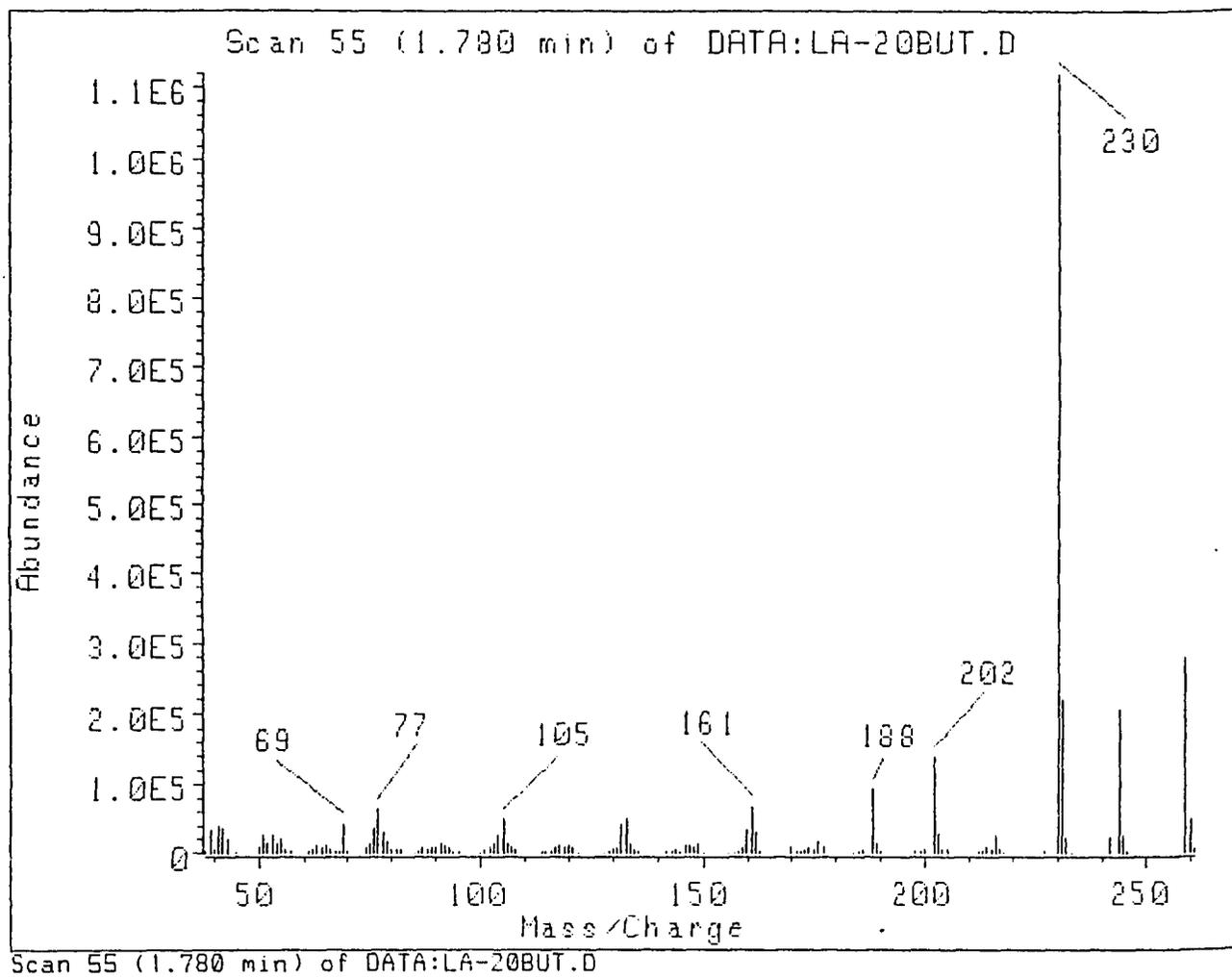
ESPECTRO 18. EM DO DERIVADO 1h



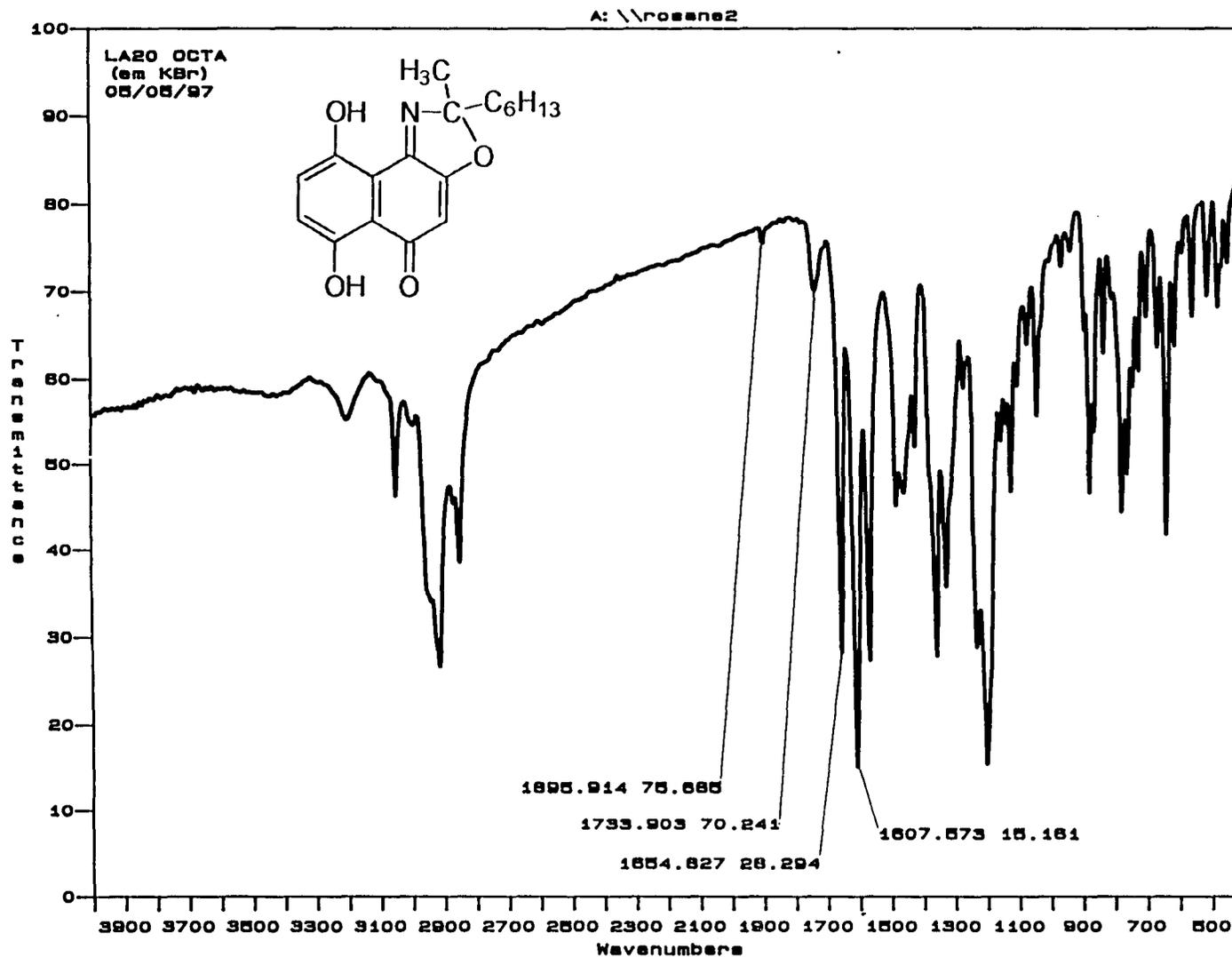
ESPECTRO 19. IV da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolln-8-ona.



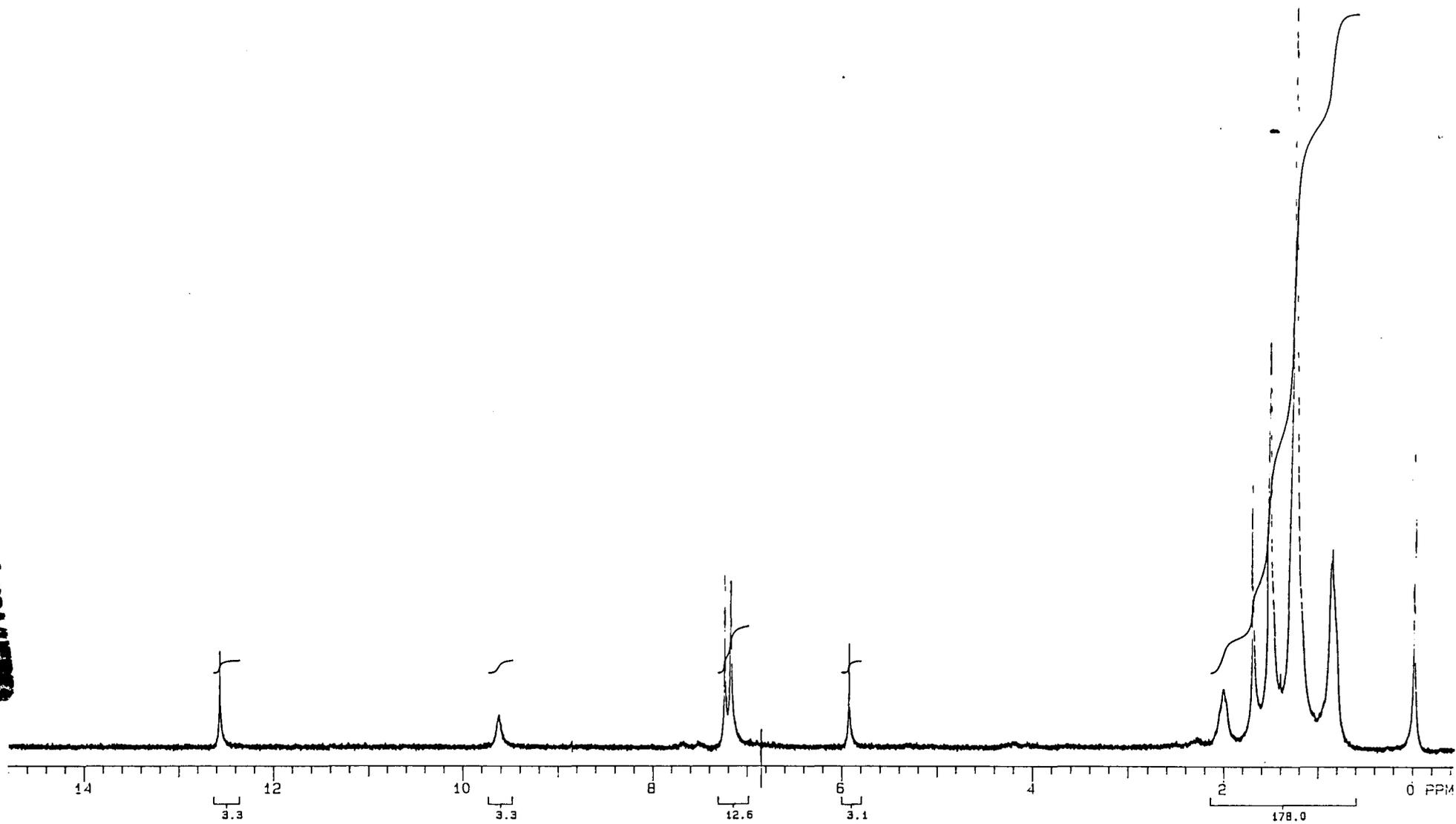
ESPECTRO 20. H¹-RMN da 2-etil-4,7-dihidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.
CDCl₃.



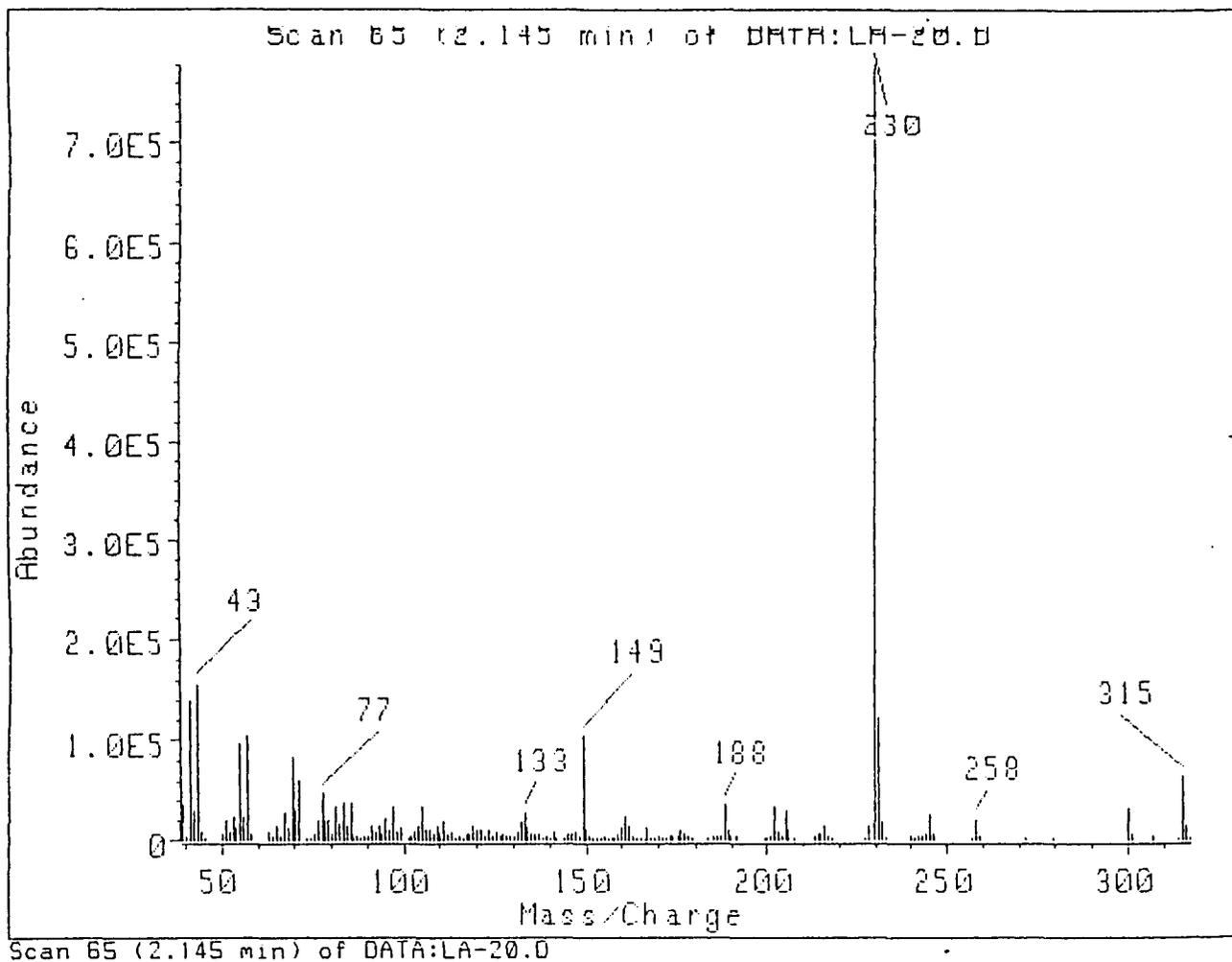
ESPECTRO 21. EM da 2-etil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona.



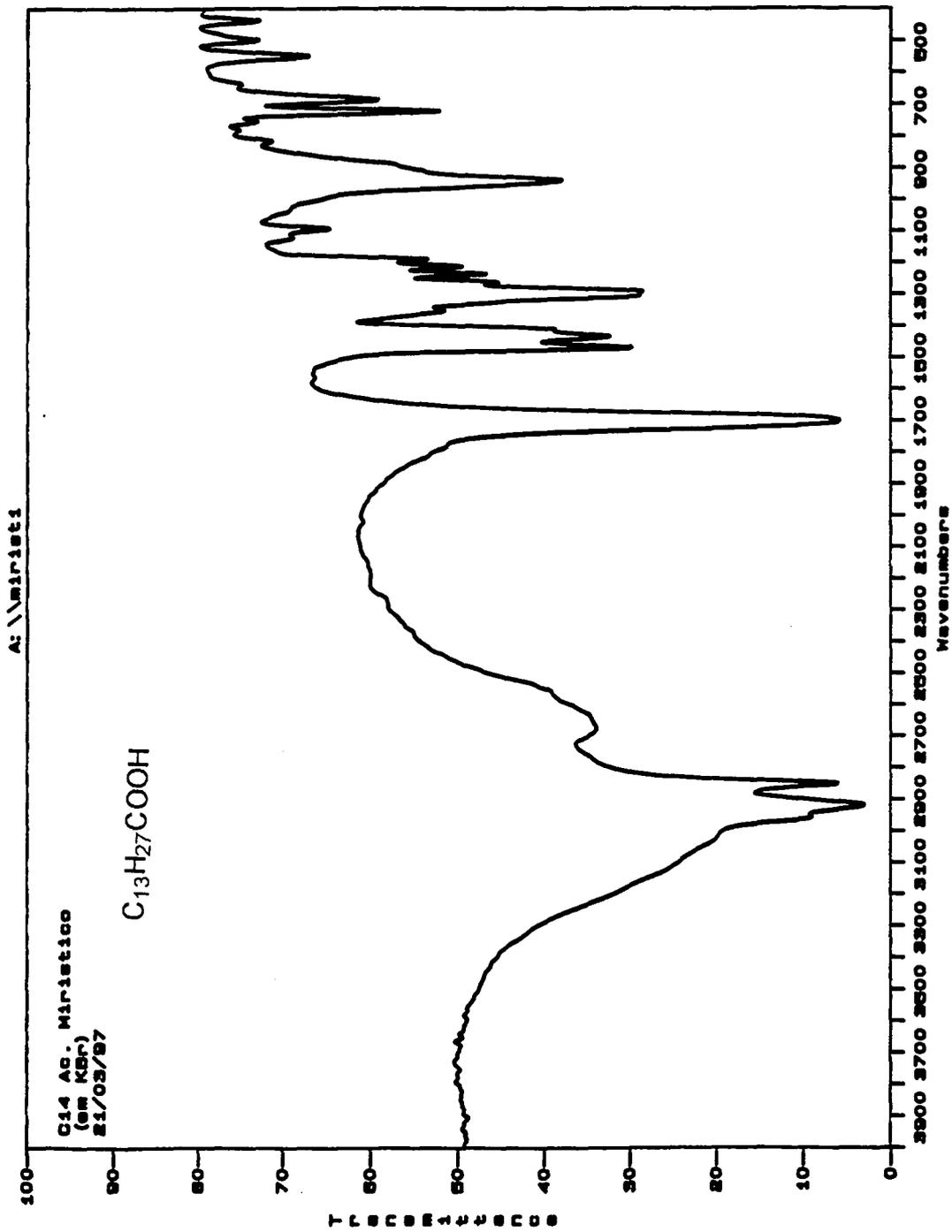
ESPECTRO 22. IV da 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazin-8-ona



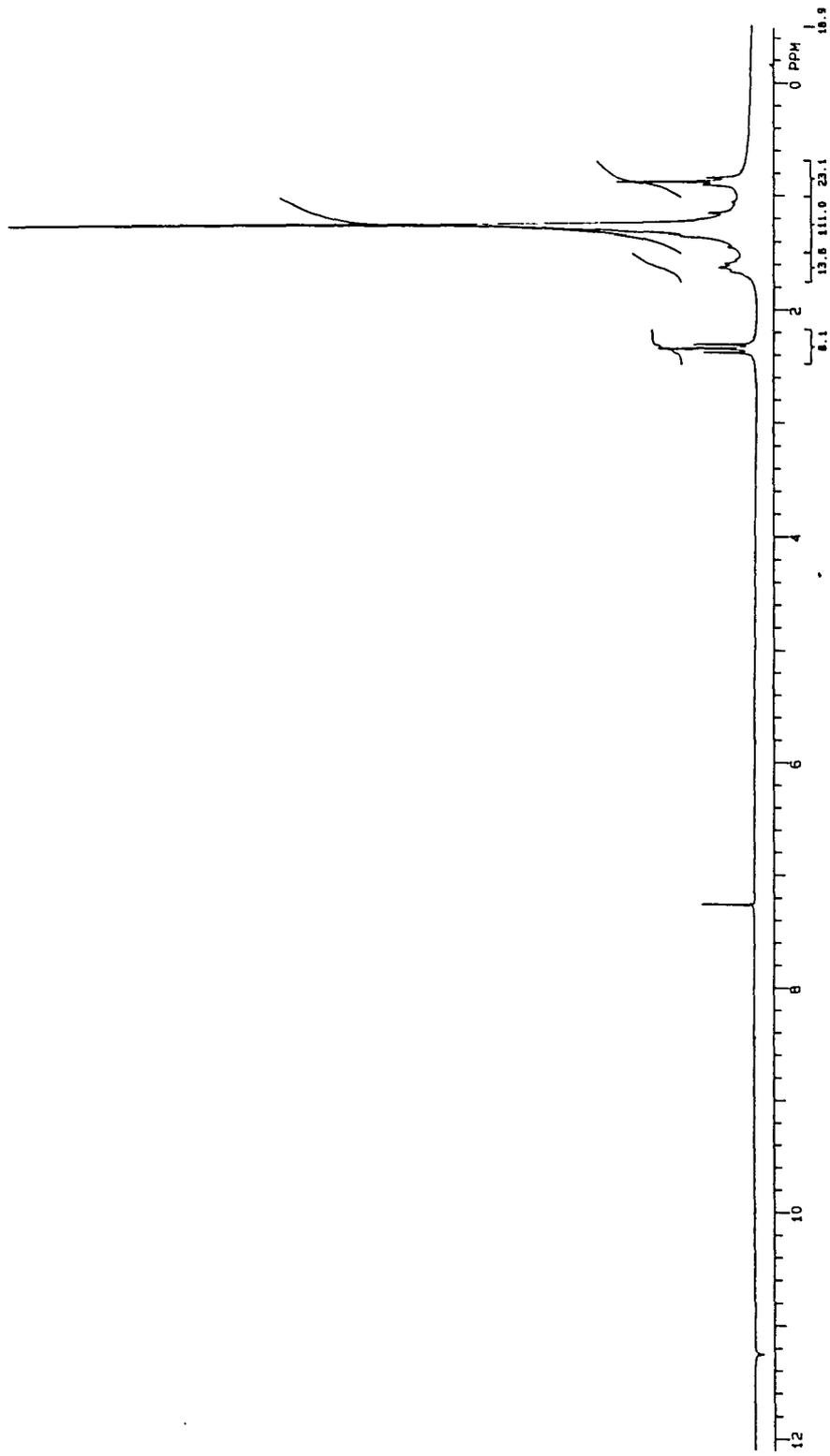
ESPECTRO 23. H¹-RMN da 2-hexil-4,7-diidroxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona, CDCl₃



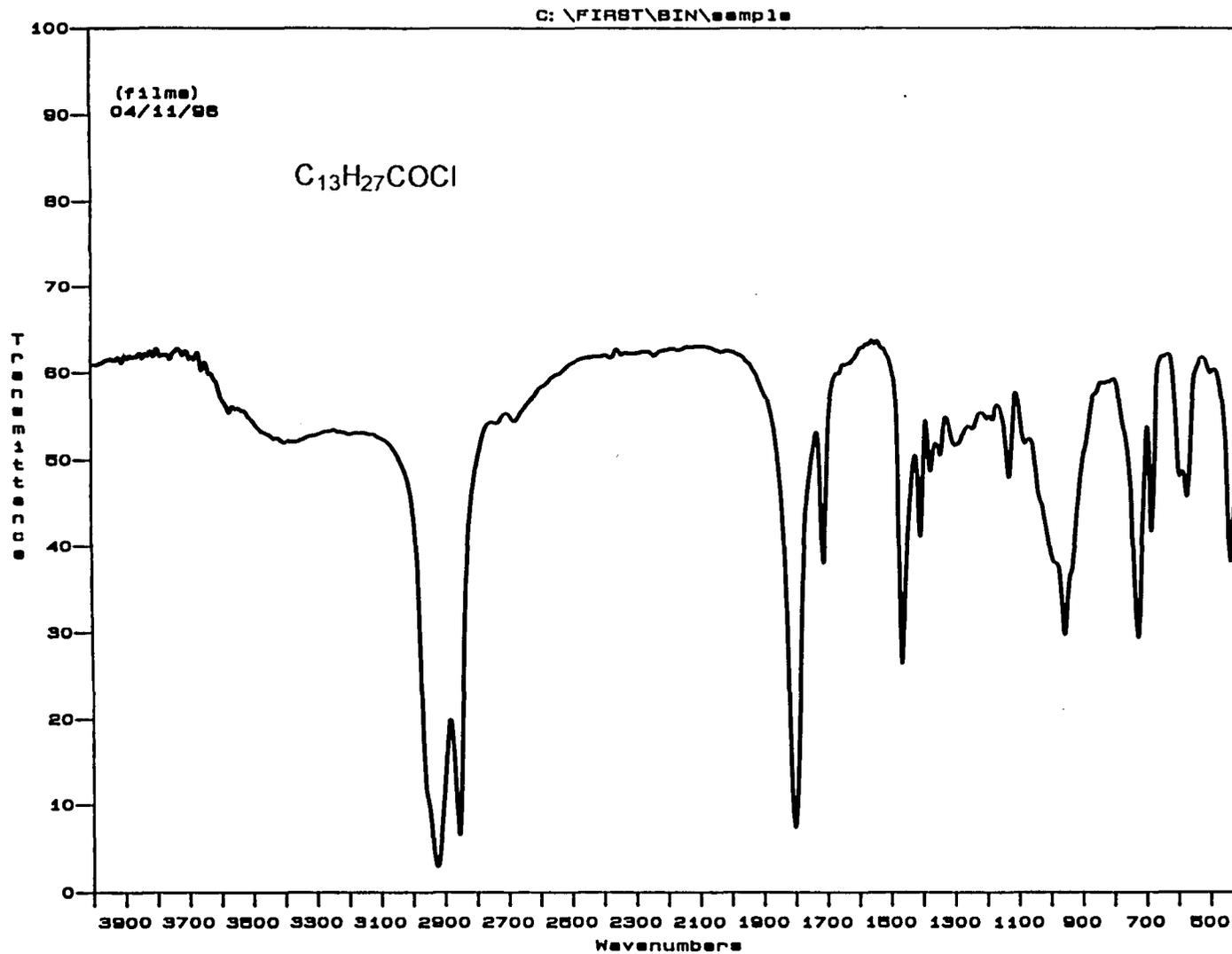
ESPECTRO 24. EM da 2-hexil-4,7-diidróxi-2-metil-benzo[e]benzoxazolin-8-ona



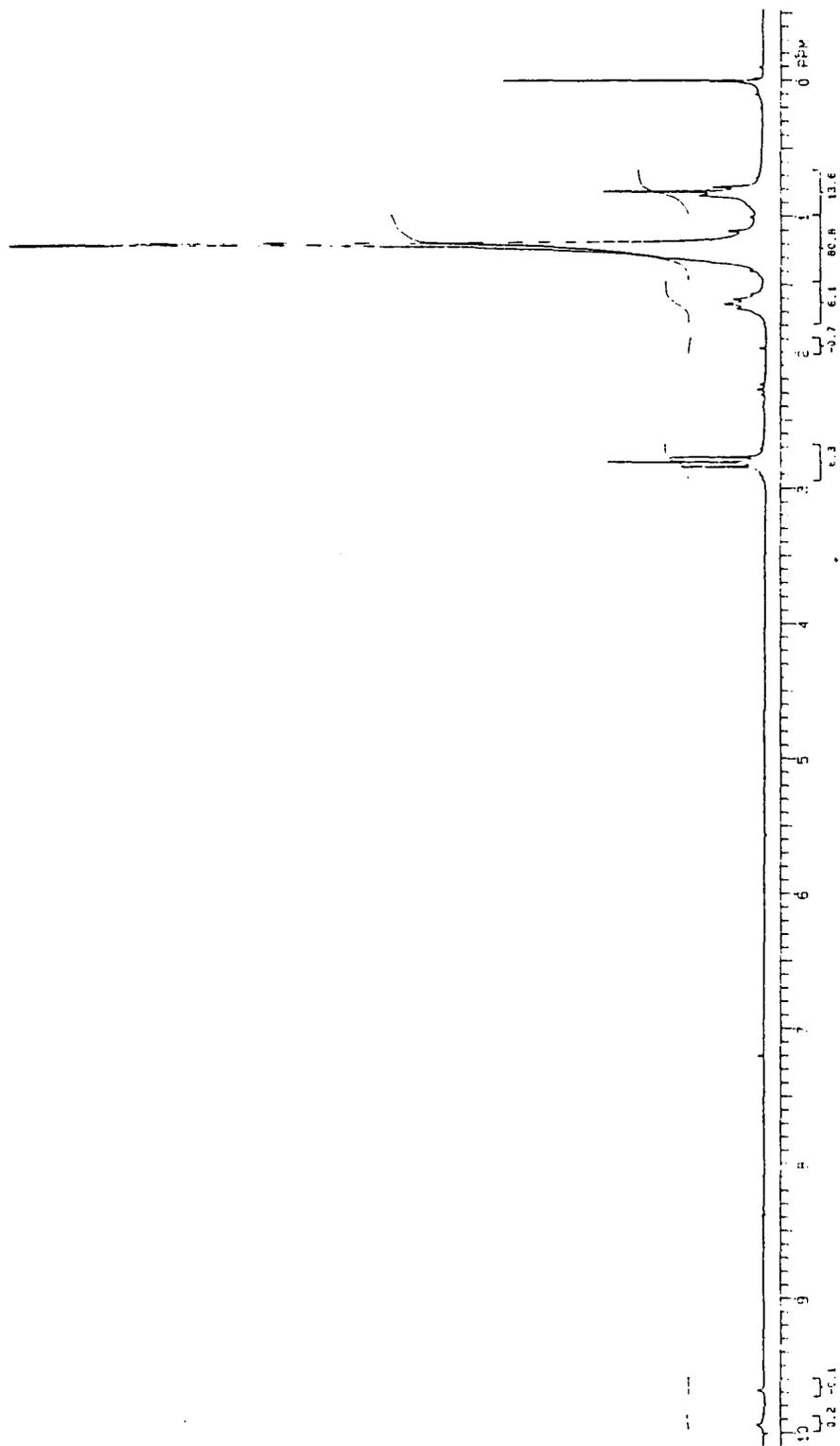
ESPECTRO 25. IV do ácido mirístico

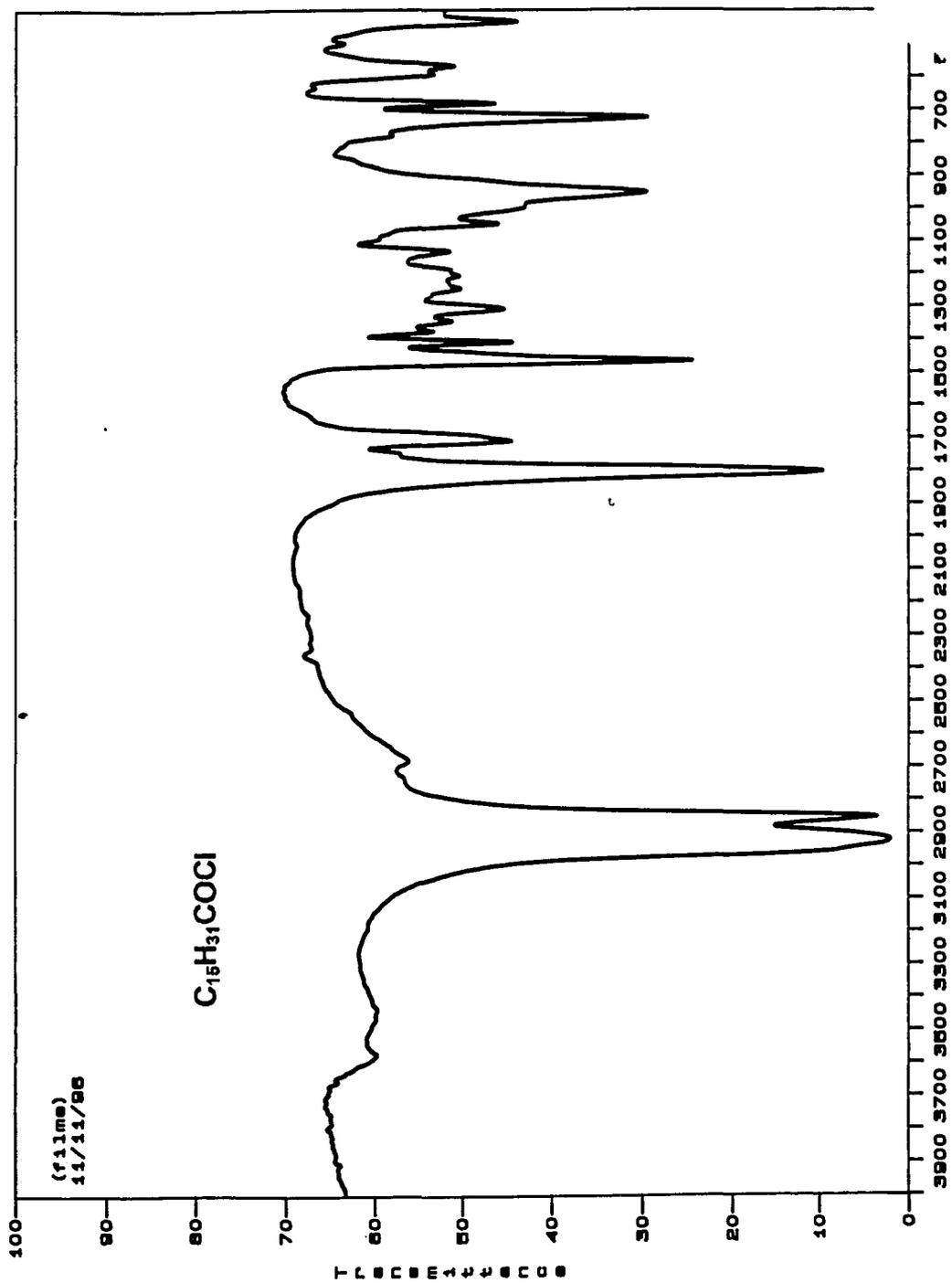


ESPECTRO 26. H¹-RMN do ácido mirístico

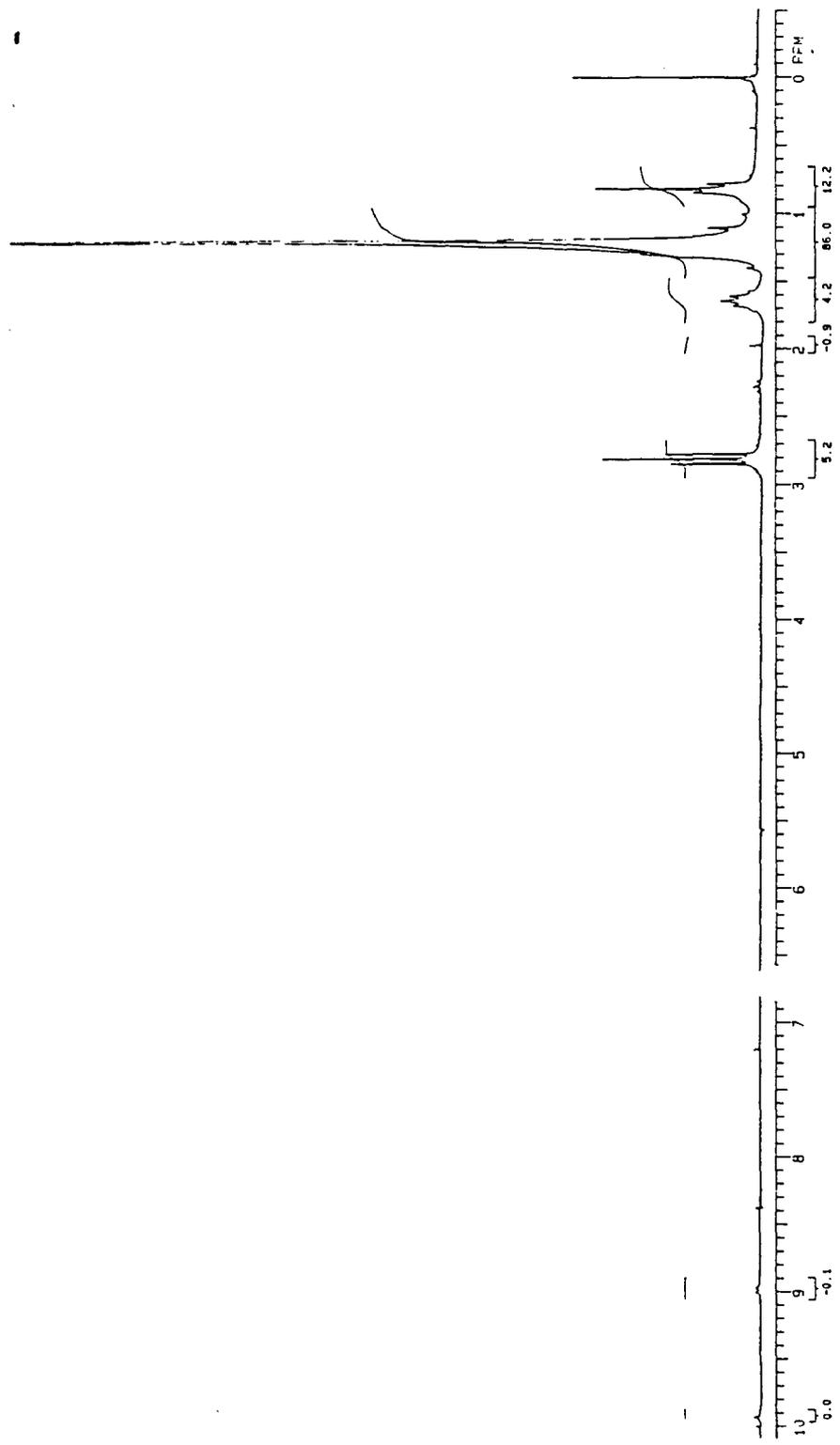


ESPECTRO 27. IV do cloreto de miristila

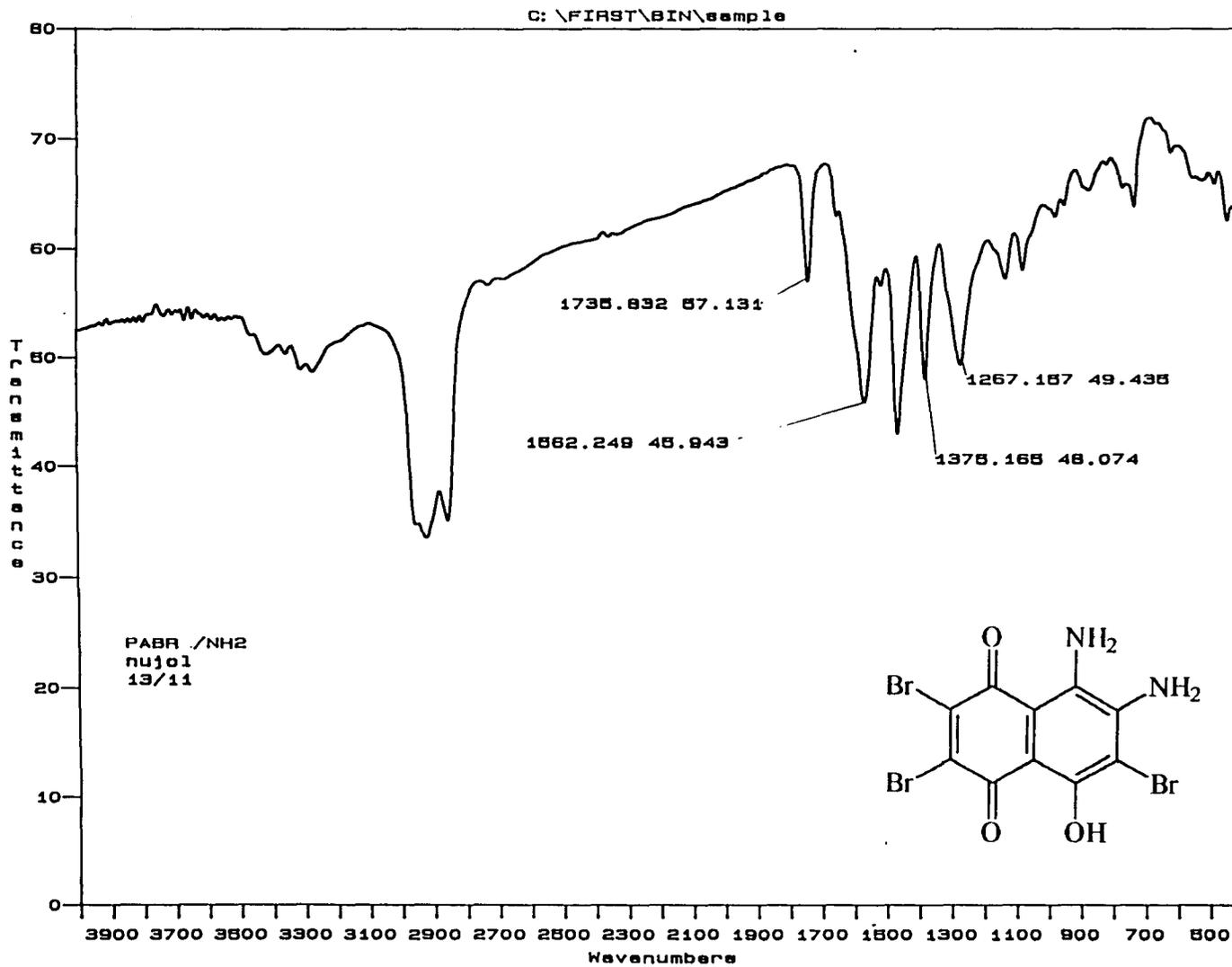




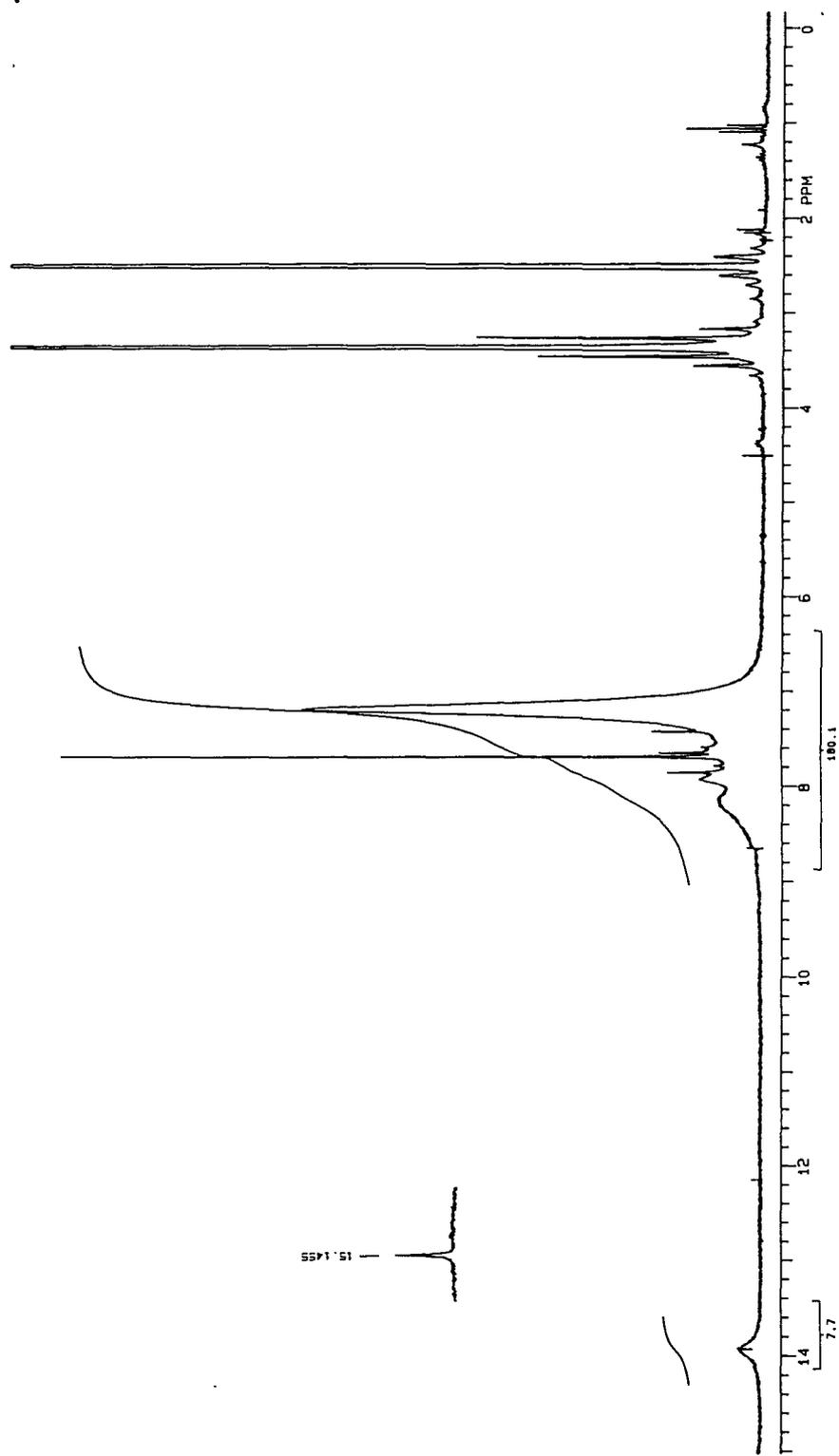
ESPECTRO 29. IV do cloreto de palmitila



ESPECTRO 30. H¹-RMN do cloreto de palmitila

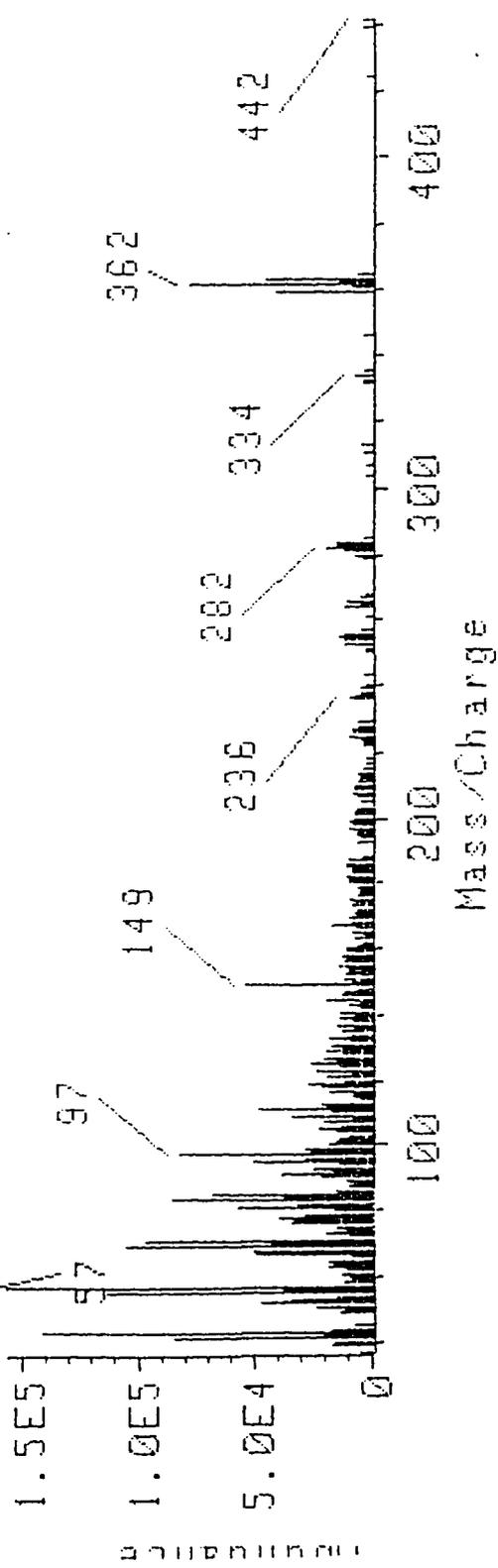


ESPECTRO 31. IV DO DERIVADO 3



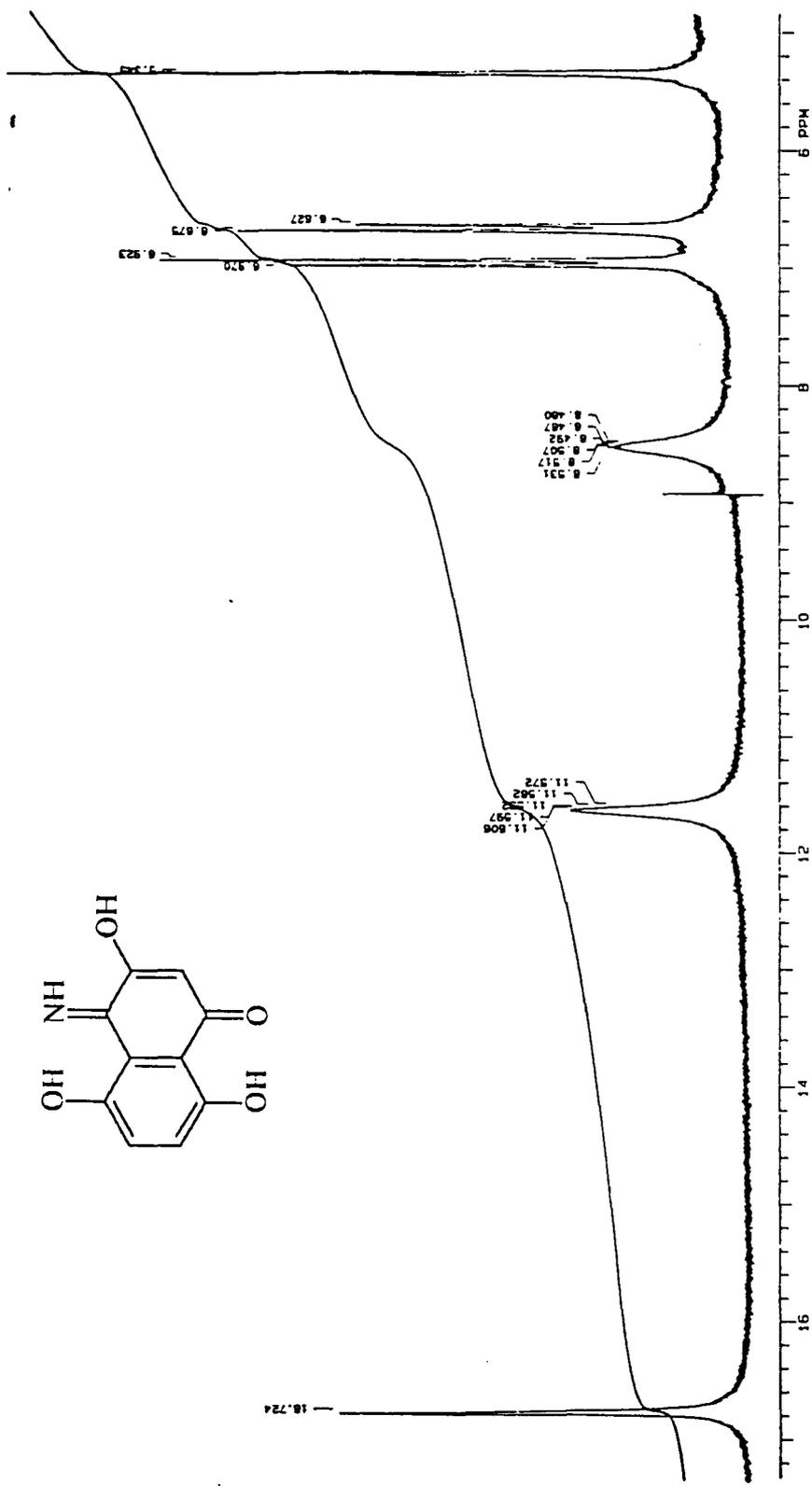
ESPECTRO 32. H¹-RMN DO DERIVADO 3

Scan 30 (1.259 min) of DATA: PABR3.NH2.D



INSTITUTO DE QUÍMICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESPECTRO 33. EM DO DERIVADO 3



ESPECTRO 34. H¹-RMN da 3,5,8-triidróxi-4-imino-1(4H) naftalenona⁵¹

6. BIBLIOGRAFIA

1. THOMPSON, R. *Naturally Occuring Quinones*, 2nd ed., Academic Press, Londres, 1971.
2. Harben-Weyl. *Methoden der Organischen Chemie*. 7/3a, b, c Chinone (Teil I-III) George T. Verlag, Sttutgard, 1979.
3. MATSUOKA, M.; IWAMOTO, A.; KITAO, T. Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with dithiooxamide. Synthesis of Dibenzo[b,i]thianthrene-5,7,12,14-tetrone, *J. Heterocyclic Chem.* , v.28, p.1445, 1991.
4. ROUSSIN, Z. *Compt. rend.* , v.52, p.1033, 1861.
5. BRUCE, D.B. & THOMPSON, R. H. *Quinones*. Part V The Chemistry of Naphthazarin , p.1089-1096, 1955.
6. MERIAN, E. The Chemistry of Aminonaphthoquinones, *Am. Deystuff Rep.*, v.48, p. 31-42, 1949.
7. FARIÑA, F.; PRADOS, P. Synthesis of Tetracyclic Hydroxyquinones Related to Daunomycinone, *Tetrahedron Lett.* , p.477, 1979.
8. FIESER, LOUIS F.; RICHARDSON, A. P. Naphthoquinone Antimalarials, *J. Am. Chem. Soc.* , v.70, p.3156-3164, 1948.
9. FIESER, LOUIS F. et al. Naphthoquinone Antimalarials - General Survey, *J. Am. Chem. Soc.* v.70, p.3151-3155, 1948.

10. CAREY, FRANCIS A. *Organic Chemistry*, The Mc Graw-Hill Companies Inc., 3rd ed, Virginia, 1996.
11. FARIÑA, F.; MARTINEZ-UTRILLA, R.; PAREDES, M. C.; STEFANI, V. Synthesis of 5-amino-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone and derivatives, *Synthesis*, p.781-784, 1985.
12. FARIÑA, F.; PAREDES, M. C.; STEFANI, V. Polycyclic hydroxyquinones. XXIV. Diels-Alder reactions of 5-amino-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone. Novel transcycloaddition reactions with derivatives of 1,4-dihydro-1,4-methanoanthracene-9,10-dione. *Tetrahedron*, v..42(15), p.4309, 1986.
13. NAGAOKA, H.; KISHI, Y. Further Synthetic Studies on Rifamycin S, *Tetrahedron*, v. 37, p. 3873, 1981.
14. MATSUOKA, M.; UEDA, K.; KITAO, T. The PPP-MO-method to the medication of color in fluoran dyes. *Shikizai Kyokai-Shi*, v. 55, p. 213, 1982.
15. MATSUOKA, M.; KIM, S. H.; KITAO. Selective syntheses of 2-alkylamino and 2-alkoxy-6,7-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone. *J. Chem Soc. Chem. Commun.*, p. 195, 1985.
16. FRUCHTMANN, R. et al. 1,4-naphthoquinone Derivatives and their Use as Drugs, *C.A.*, v.104, 109277n, 1986.
17. EMMELIUS, M. ; PAWLOWSKI, G.; WOLLMANN, H. W. Materials for Optical Data Storage, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* v.28, p.1445-1600, 1989.
18. MORRISON, M.; STEELE, W.; DANNER, D. J. Antistreptococcal Activity of Lactoperoxidase, *Arch. Biochem. Biophys.* v.134, p.515, 1969.

19. BITTNER, S.; LEMPERT, D. Reaction of Hydroxylamines with 1,4-Quinones: a New Direct Synthesis of Aminoquinones, *Synthesis*, p.917-919, 1994.
20. HUDSON, A. T. et al In Vitro Activity of 2-cycloalkyl-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone Against *Theileria*, *Eimeria* and *Plasmodia* species, *Eur. J. Med. Chem.*, v.21, p.271-275, 1986.
21. GOULART, M.O.F. et al. Trypanocidal Activity and Redox potential of heterocyclic and 2-hydroxi-naphthoquinones, *Bio. & Med. Chem. Let.* , v. 7, p 2043-2048, 1997.
22. MASQUELIN, T.; HENGARTNER, O.; STREITH, J. Coccidiostatic Agents: Synthesis os some Analogs of (\pm)-frenolicin B, *Synthesis* , p. 780-786, 1995.
23. TOURNAIRE, C. et al Synthesis and Protozoocidal Activities of Quinones, *Eur. J. Med. Chem.*, v.31, p.507-511, 1996.
24. BRINKWORTH, Ross I.; FAIRLIE, D. P. Hydroxyquinones are Competitive Non-Peptide Inhibitors of HIV-1 Proteinase, *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1253, p.5-8, 1995.
25. LAM, Patrick Y. S. et al Rational Design of Potent, Bioavailable, Nonpeptide Cyclic Ureas as HIV Protease Inhibitors, *Science*, v.263, p.380-384, 1994.
26. PATAI, S. The Chemistry of Quinonoid Compounds, Wiley, London, 1974.
27. BRINKWORTH, R. I.; STOERMER, M. J.; FAIRLIE, D. P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.188, p.631-637, 1992.

28. COMLEY, J. C. W.; YEATES, C. L.; FREND, T. J. Antipneumocystis Activity of 17C91, a Prodrug of Atovaquone, *J. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.39, p.2217-2219, 1995.
29. LAATSCH, H. Conocurvone - Prototype of a New Class of Anti-HIV Active Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v33, p. 422-424, 1994.
30. ANWAR, B. D. M.; HOGAN, S. E.; SCHARTZ, D. A.; WILCOX, C. M.; BRYAN, R. T.; LENNOR, J. L. Atovaquone is Effective Treatment for the Symptoms of Gastrointestinal Microsporidiosis in HIV-1 Infected Patients, *AIDS*, v.10, p.619-623, Jun., 1996.
31. SCHIMKAT, M. et al Treatment of Toxoplasmosis Retinochroiditis with Atovaquone in an AIDS Patient, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, v.206, p.173-177, May, 1995.
32. BOUBOULIS, D. A.; RUBISTEIN, A.; SHLIOZBERG, J.; MADDEN, J.; FRIERI, M. Cerebral Toxoplasmosis in Chidhood and Adult HIV Infection Treated with 1,4-hydroxynaphthoquinone and Rapid Desensitization with Pyrimethamine, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* v.74(6), p.491-494, Jun, 1995.
33. WITHE, A.; LAFON, S.; ROGERS, M.; ANDREW S. E.; BROWN, N. Clinical Experience with Atovaquone on Tratment Investigational New Drug Protocol for *Pneumocystis carinii* pneumonia, *J. Acqir. Immune. Defic. Syndr. Hum Retroviral.*, 1; 9(3), p. 280-285, Jul, 1995.
34. HUGHES, W. T. A New Drug (566C80) for the Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Ann. Intern. Med.*, 1, 116(11), p. 953-954, Jun, 1992.

35. HUGHES, w. t. et al. Safety and Pharmacokinetics of 566C80, a hydroxynaphthoquinone with Anti-*Pneumocystis carinii* Activity: a Phase I Study in Human Immunodeficiency virus (HIV) - Infected men, *J. Infect. Dis.* , 163(4), p. 843-848, Apr., 1991.
36. MEYER, C. A Banner Year for AIDS Therapy, *Am. J. of Nurs.* p. 58-63, May, 1993.
37. DAI, J. R. et al . Novel Naphthoquinones from *Conospermum incurvum*, *J. Nat. Prod.*, 57(11), p.1511-1516, Nov., 1994.
38. YAMADA, MASASHI et al. Aldose Reductase Inhibitors Containing 2-hydroxy-p-benzoquinones, *C. A.*, v. 123, 188618t, 1995.
39. PAL, T.; JANA, N. R.; DAS, P. K. Spectrophotometric Determination of Magnesium(II) with Emodin (1,3,8-trihydroxy-6-methylanthraquinone), *Analyst*, v. 177, p. 791-793, 1992.
40. PAL, T.; JANA, N. R. Emodin (1,3,8-trihydroxy-6-methylanthraquinone): A Spectrophotometric Reagent for the Determination of Beryllium(II), Magnesium(II) and Calcium(II), *Analyst*, v.118, p. 1337-1341, 1993.
41. BAKOLA CHRISTIANOPOULOU, M. N.; AKRIVOS, P. D.; ECATERINIADOU, L. B. ; SARRIS, K. On the Anti-Bacterial Activity of non-Charged μ -Naphthazarinato Compounds, *Eur. J. Med. Chem.*, v. 23, p. 87-90, 1988.

42. MAZUMDER et al, Antiretroviral Agents as Inhibitors of both Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase and Protease, *J. Med. Chem*, v. 39, p. 2472-2481, 1996.
43. BROWN, G. H.; SHAW, W. G. *Chem. Rev.*, 57, p. 1049, 1957.
44. BILLARD, Z. L.; POUPKO, R.; ZIMMERMANN, H. The Mesophases of octa-alkanoyloxy-9,10-antraquinone. *Liquid Crystals*, v. 16, p.333-342, 1994.
45. BROWN, G. H. Liquid Crystals - The Camaleon Chemicals. *J. Chem Educ.* , p. 900-905, 1983.
46. FINKELMANN, HEINO. Liquid Crystals - State of the Art. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 27, p. 987-988, 1988.
47. FARIÑA, F.; PAREDES, M. C.; STEFANI, V. Synthesis, structure and reactivity of 4-acetylamino-9a-acetoxi-1,9,10-anthracenetrione. *J. Chem. Research*, p. 2081, 1988.
48. FARIÑA, F.; PAREDES, M. C.; PUEBLA, L.; STEFANI, V. Policyclic hydroxyquinones. Part 25. Regioselective Diels-Alder reactions of 5-amino-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone and derivatives with 1-methoxy and 1-trimethylsilyloxy-buta-1,3-diene. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, p. 1507, 1989.
49. FRANCESCHINI, F. C.; SANCHES, F. STEFANI, V. Reaction de la 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona con Aminas Alifaticas e Aromaticas. Estudio Teorico de su Equilibrio Tautomerico y Reatividad. *An. de Quim.* v. 91, p. 453-459, 1995.

50. PARKER, K. A.; SWORIN, M. E. Assignment of Regiochemistry to Substituted Naphthoquinones by Chemical and Spectroscopic Methods. Amino-, Hydroxy-, and Bromojuglone Derivatives. *J. Org. Chem.*, v. 46, p.3218-3223, 1981.
51. FONTOURA, L. A. M. Síntese, Estudos Estruturais e Reatividade de Naftoquinoniminas Estáveis, *Dissertação de Mestrado*, UFRGS, 1990.
52. HALL, H. K.; PADIAS, A. B.; TAHAGI, I.; WILLIAMS, P. A.; BRUCK, M. A.; DUJON, X. Synthesis and Structure of Heterocyclic Quinones Arylimines as Model Compounds for Polyaromatic Quinone Imines, *Macromolecules*, v. 28, p. 9-16, 1995.
53. VÖGLTE, V.; KNOPS, P. Dyes for Visual Distinction between Enantiomers: Crown Ethers as Optical Sensors for Chiral Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 30, p.958-959, 1991.
54. MATSUOKA, M.; KUBO, Y.; KITAO, T. The Redox Behavior of some Aminonaphthoquinonoid Dyes, *JSDC*, v. 103, p. 167-169, 1987.
55. YAKUBI, YOSHIHARU. Silver Halide Photographic Materials, *C. A.*, v.122, 147125r, 1995.
56. BULLOK, F.; TWEEDIE, J.; McRITCHIE, D. & TUCKER, M.; Antiprotozoal quinones. IV. 2-amino-1,4-naphthoquinoneimines as potential antimalarials. *C. A.*, v.73, 14535x, 1970.
57. FARIÑA, F.; MARTIN, M. V.; MUÑOZ, M.; PAREDES, M. M.; RODRIGUEZ, R.; 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to 1,4-naphthoquinone Derivatives, *Heterocycles*, v. 40, p. 413-424, 1995.

58. ARCAMONE, FEDERICO; Doxorubicin, Anticancer Antibiotics, Academic Press, 1st ed, New York, 1981.
59. BIRD, D. M.; BOLDT, M.; KOCH, T. H. A Kinetic Rationale for the Inefficiency of 5-iminodaunomycin as a Redox Catalist, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 4046, 1987.
60. ACTON, E. M.; JENSEN, R. A.; PETERS, J. H. Factor in the Selection of new anthracyclines, *Antibiotics in Cancer Therapy* , 1982.
61. TARLOVSKY. M. N. S.; GOIJAMAN, S. G.; PORTELA, M. P. M.; STOPPANI, A. O. M. Effects of Isoxazolyl-naphthoquinoneimines on Growth and Oxigen Radical Production in *Trypanosoma cruzi* and *Crithidia fasciculata*, *Experientia*, v. 45, p. 502-505, 1990.
62. DE PAHN, E. M.; PORTELA, M. M. O.; STOPANNI, A. O. M. Effects of Quinones and Nitrofurans on *Trypanosoma mega* and *Crithidia fasciculata*, *Rev. Arg. de Microb.*, v. 20, p. 107-118, 1995.
63. ALBESA, J. BOGDANOV, O.; ERASO, A.; SPERANDEO, N. R.; DE BERTORELLO, M. M. Antibiotic activity of Isoxazolynaphthoquinoneimines on Mice Infected with *Staphylococcus aureus*, *J. Appl. Bacter.*, v. 78, p.373-377, 1995.
64. AMUCHASTEGUI, P.I.; MORETTI, E. R. A.; BASSO, B.; SPERANDEO, N.; DE BERTORELLO, M. M. Isoxazolynaphthoquinone Effects on the Growth of *Trypanosoma cruzi*, *Rev. Arg. de Microb.*, v. 22, p. 199-207, 1990.

65. TARLOVSKY, S. GOIJMAN, S.; STOPANNI, A. O. Inhibición del Crecimiento y la Síntesis de DNA y Formación de Anión Superóxido por quinone-iminas en *Trypanosoma cruzi*, *Rev. Arg. de Microb.*, v. 20, p.183-194, 1988.
66. BOGDANOV, P. M.; ALBESA, I.; SPERANDEO, N. R.; DE BERTORELLO, M. M. Actividad Antibacteriana *in vitro* de Isoxazolilnaftoquinonas, *Rev. Arg. de Microb.*, v. 25, p. 119-128, 1993.
67. FIESER, L. F.; FIESER, M. Reagents for Organic Synthesis; John Wuley & Sons, Inc: New York, 1974.
68. KUTYREV, A. A. Nucleophilic Reactions of Quinones, *Tetrahedron*, v. 47, p.8043-8065, 1991.
69. Mitsui Toatsu Chemicals, Sulfonyl hidrixiquinones, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58 150561, 1983; *C. A.*, 100, 51251y, 1984.
70. CHUDEK, J. A.; FOSTER, R.; RERD, F. J. Adducts formed by some 1,4-benzoquinone in liquid ammonia. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, p. 726, 1983.
71. OTT, R.; PINTER, E.; KATJANA, P. Studies on quinones. Part VI. 2-(N-alkyl-p-hydroxyanilino)-1,4-benzoquinones from p-benzoquinone and primary aliphatic amines. *Monatsh. Chem.*, v. 111, p.813, 1980.
72. PODREBARAC, E. G.; CHENG, C. C. Synthesis of 2-alkylamino-3-hydroxi-1,4-naphthoquinones, *J. Org. Chem.*, 35, p. 281, 1970.
73. RICHTER, H. J.; DRESSLER, R. L. *J. Org. Chem.*, 57, p/ 1482, 1933.

74. DUDLEY, K. M.; MILLER, J. W.; SCHNEIDER, P. W.; MCKEE, R. L. Potential Naphthoquinone Antimalarials. 2-acylhydrazino-1,4-naphthoquinones and related Compounds. *J. Or. Chem.*, 34, p. 2750, 1969.
75. HOOVER, J. R. E.; DAY, A. D. Preparation of Some Imidazole Derivatives of 1,4-naphthoquinone. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 76, p/ 4148-4152, 1954.
76. KATRIZKY, A. R.; FAN, WEI-QIANG, Some Novel Quinones - Type Dyes Containing Naphthoquinone and Related Fused Ring Systems. *J. Het. Chem.*, v. 25, p. 901, 1988.
77. DAVIES, R.; FRAHN, J. L. Addition of Primary Aliphatic Amines to 1,2-Benzoquinone. The Absence of Reaction between a Secondary Amide and 1,2-Benzoquinone. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, p. 2295, 1977.
78. MATSUOKA, M. TAKEI, T.; KITAO, T. Selective butylamination of 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone promoted by copper salts. *Chem Lett.*, p. 627, 1979.
79. MATSUOKA, M. HAMANO, K.; KITAO, T. Selective Synthesis of 2-alkylamino- and 2-alkoxy-6,7-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinones. *Synthesis*, p. 953, 1984.
80. BARTON, P.H.R.; CHER, C. -Y.; TACHDJIAN, C. Preparation of new thiohydroxamic acid derivatives: synthesis of substituted 1-hydroxy-1,2-dihydroimidazole-2-thiones. *Heterocycles*, v. 37, p. 793, 1994.

81. COULADOUROS, E. A. ; PLYTA, Z. F.; PAPAGEORGIU, V. A General Procedure for the Efficient Synthesis of (alkylamino)naphthoquinones. *J. Org. Chem.*, v. 61, p. 3031-3033, 1996.
82. COULADOUROS, E. A.; PLYTA, Z. F.; HAROUTONIAN, S. A.; PAPAGEORGIU, V. P. Hydrazoic acid with quinones. An Overview. *J. Org. Chem*, 62, p.6-10, 1997.
83. RAO, K. V.; BIEMANN, K.; WOODWARD, R. B. The Structure of Streptonigrin. *J. Am. Chem Soc.*, 85, p. 2532, 1963.
84. MIYASHITA, M. et al. The Efficient and Regioselective Synthesis of the Naphthoquinone Core of Streptovaricin U. *Chem. Commun.*, p. 1787-1788, 1997.
85. PODREBARAC, E. ; CHENG., C. C. Synthesis of 2-alkylamino-hydroxi-1,4-naphthoquinones. *J. Org. Chem.*, 35, 1, p. 281-283, 1970.
86. FRANCESCHINI, F. Síntese de novos derivados mono e polissubstituídos da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona. *Dissertação de Mestrado*. UFRGS, 1989.
87. STEFANI, V., *Memoria de Licenciatura*, Facultad de Ciencias, Universidad Autonoma de Madrid, 1977.
88. CHARRIER, G. & TOCO, G.; *C. A.*, v. 18, 254, 1924.
89. MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed, John Wiley & Sons, USA, 1985.
90. NORMAN, R. O . C. *Principles of Organic synthesis*, 2nd ed, Chapman and Hall, New lork, 1986.
91. GEISSMAN, T. A. *Princípios de Química Orgánica*, 2 ed, Barcelona, 1974.

92. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th ed., Jonh Wiley & Sons, Singapore, 1991.
93. SARTORI, M. F. Heterocyclic Quinones from 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinones. *Chemical Reviews*, 63, p. 279-296, 1962.
94. PELCZAR JR., M. J.; CHAN, E. C. S.; KRIEG, N. R. *Microbiologia-Conceitos e Aplicações*, 2ed, Makron Books do Brasil Ed. Ltda, São paulo-SP, 1996.
95. JAIN, S. R.; KAR, A. Antibacterial evaluation of some indigenous medicinal volatile oils. *Planta Med*, 20, p. 118, 1971.
96. BAUER, A. et al. *Americ. J. Clin. Pathol.*, 36 (3), p 493-496, 1966.
97. LANNA, M. C. S. et al , *Avaliação Antimicrobiana de Quinonas Obtidas a partir do Alcatrão Vegetal*, (QB-007). 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, 1998.
98. FARIAS, M. Estudo da síntese da 5-laurilamino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona e sua complexação com metais de transição. *Dissertação de Mestrado*, UFRGS, 1998.