

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
BACHARELADO EM QUÍMICA**

Olivia Brasil Almeida Quintanilha

Síntese e caracterização de derivados de 1,4-naftoquinonas

Juiz de Fora

2025

Olivia Brasil Almeida Quintanilha

Síntese e caracterização de derivados de 1,4-naftoquinonas

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Programa de Graduação
em Química da Universidade Federal de
Juiz de Fora como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Química.

Orientadora: Professora Dr. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora
2025

Dedico este trabalho à minha mãe, que, com amor e resiliência, construiu os degraus que me permitiram alcançar este momento. Mesmo diante das adversidades, ela foi o alicerce que sustentou meus sonhos, oferecendo apoio incondicional em cada passo da minha jornada acadêmica. Esta conquista é, antes de tudo, sua.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Dra. Mara Rubia Costa Couri, minha orientadora, por sua orientação dedicada e por acreditar em meu potencial mesmo nos momentos mais desafiadores. Sua paciência, incentivo e sabedoria foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço também aos colegas dos laboratórios NEEM e NECSO, pela colaboração, companheirismo e pelas valiosas trocas de conhecimento que enriqueceram minha experiência acadêmica.

Agradeço à minha família, especialmente à minha mãe, por seu apoio constante, amor e por ser a base sólida que sustentou minha caminhada.

Agradeço à Universidade Federal de Juiz de Fora e aos professores do curso de Química, pelo ensino de qualidade e pela formação que me proporcionaram. E também a todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A globalização e os avanços tecnológicos expandiram o alcance das doenças parasitárias, como a esquistossomose, tornando-as preocupações globais. O praziquantel, principal tratamento para essa doença, enfrenta desafios de resistência e desempenho. Este estudo explora a síntese e caracterização de derivados de naftoquinonas potenciais agentes esquistossomicidas. Os derivados da 1,4-naftoquinona serão obtidos em duas etapas. A estratégia começa com a conversão da naftoquinona em um epóxido por meio da reação com peróxido de hidrogênio, em seguida, o epóxido passará por reações separadas com as respectivas aminas aromáticas, resultando na formação dos derivados desejados. A caracterização desses compostos será conduzida por meio de técnicas analíticas, incluindo espectroscopia de absorção na região do infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear (RMN), e espectroscopia RAMAN, a fim de confirmar a estrutura dos compostos obtidos. Este estudo aspira a contribuição do desenvolvimento de terapias mais eficazes diante dos desafios emergentes relacionados à resistência medicamentosa dessa doença negligenciada, reforçando a busca por soluções inovadoras e mais eficazes.

Palavras-chave: Compostos antiparasitários; Espectroscopia vibracional e eletrônica, Ressonância Magnética nuclear; Derivados de naftoquinona

ABSTRACT

Globalization and technological advancements have expanded the reach of parasitic diseases like schistosomiasis, making them global concerns. The primary treatment for this disease, praziquantel, faces challenges of resistance and performance. This study explores the synthesis and characterization of naphthoquinone derivatives as potential inhibitors of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH), an essential enzyme for the *Schistosoma Mansoni* parasite. Derivatives of 1,4-naphthoquinone will be obtained in two steps, as described in the literature (CALIL, et al. 2019). The strategy begins with the conversion of naphthoquinone into an epoxide through a reaction with hydrogen peroxide, sodium carbonate, and ethanol. Subsequently, the purified epoxide will undergo separate reactions with the respective aromatic amines (aniline and 3,5-dichloro-aniline) and zinc chloride, resulting in the formation of the desired derivatives, 3-amino-2-hydroxy-naphthoquinones. Characterization of these compounds will be conducted using analytical techniques, including infrared absorption spectroscopy and Nuclear Magnetic Resonance (NMR), to confirm the structures of the obtained compounds. This study aspires to contribute to the development of more effective therapies in the face of emerging challenges related to drug resistance in this neglected disease, reinforcing the pursuit of innovative and more efficient solutions.

Keywords: Antiparasitic compounds; Vibrational and electronic spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance; Naphthoquinone derivatives

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Representação estrutural de para e orto naftoquinona.....	14
Figura 2	– Esquema de síntese de derivados da 1,4-naftoquinona proposto pela literatura.....	15
Figura 3	– Molécula da 3-N-3',5'-dicloro-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona.....	16
Figura 4	– Molécula da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona.....	16
Figura 5	– Esquema de síntese dos derivados: 3-amino-2-hidroxi-naftoquinonas.....	17
Figura 6	– Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado o material de partida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação.....	18
Figura 7	– Precipitado epóxido formado após o fim da reação e a adição de água.....	19
Figura 8	– Espectro IV e RAMAN do epóxido obtido.....	20
Figura 9	– Espectro de RMN de H1 do epóxido obtido.....	21
Figura 10	– Expansão do espectro de RMN de H1 do epóxido obtido na região entre δ 8,00-7,66 ppm.....	21
Figura 11	– Espectro de RMN de C13 do epóxido obtido.....	22
Figura 12	– Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado o material de partida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação.....	23
Figura 13	– Precipitado 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona formada após o fim da reação.....	24
Figura 14	– Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado a naftoquinona anteriormente obtida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação.....	24
Figura 15	– Placa cromatográfica em camada delgada preparativa do produto final da reação.....	25
Figura 16	– Sistema de aquecimento sob refluxo e agitação magnética.....	25

Figura 17	– Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado a naftoquinona anteriormente obtida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação.....	26
Figura 18	– Filtração à vácuo do precipitado roxo escuro obtido na reação.....	26
Figura 19	– Separação líquido-líquido onde na parte inferior está a fase orgânica com diclorometano e meu produto e na parte superior está a fase aquosa com os sais formados.....	27
Figura 20	– Produto após extração líquido líquido e secagem da fase orgânica por rotaevaporação.....	27
Figura 21	– Placa cromatográfica em camada delgada na qual foi aplicado o produto obtido da extração.....	27
Figura 22	– Cromatografia em coluna de sílica gel para purificação do produto anteriormente extraído.....	28
Figura 23	– Frações coletadas da coluna cromatográfica.....	28
Figura 24	– Placa cromatográfica em camada delgada das frações coletadas na coluna cromatográfica.....	29
Figura 25	– Produto purificado.....	29
Figura 26	– Espectro IV e RAMAN da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona.....	30
Figura 27	– Espectro IV e RAMAN da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona.....	30
Figura 28	– Espectro de RMN de H1 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida.....	31
Figura 29	– Expansão do espectro de RMN de H1 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida na região entre δ 8,30-6,95 ppm.....	32
Figura 30	– Espectro de RMN de C13 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida.....	33
Figura 31	– Expansão do espectro de RMN de C13 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida na região entre δ 141-121 ppm.....	34

Figura 32 – Espectro de RMN de H1 da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona obtido.....35

Figura 33 – Espectro de RMN de C13 da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona obtida.....35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO.....	16
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	METODOLOGIA.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	18
4.1	PRIMEIRA ETAPA	18
4.1.2	CARACTERIZAÇÃO	19
4.2	SEGUNDA ETAPA	22
4.2.2	CARACTERIZAÇÃO	29
4	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O fenômeno da globalização, aliado aos avanços tecnológicos alcançados pela sociedade no século passado, teve um impacto significativo na dinâmica das doenças parasitárias ao redor do mundo. Doenças que antes eram exclusivas de regiões geograficamente delimitadas agora estão se espalhando para novas áreas devido ao aumento da conectividade global. As fronteiras que costumavam atuar como barreiras naturais para a disseminação de doenças estão se tornando cada vez menos nítidas. Esse processo de introdução e adaptação a novas áreas geográficas é uma tendência preocupante, pois pode levar a surtos de doenças em lugares que antes eram considerados livres delas (PINTO & MELO, 2016).

A esquistossomose, uma das doenças mais prevalentes e debilitantes no mundo, também conhecida como bilharziose, é causada por vermes do gênero *Schistosoma mansoni*. Esses vermes se desenvolvem em água doce e infectam seres humanos e outros mamíferos através do contato com essa água contaminada. A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada que afeta principalmente regiões em desenvolvimento, onde as condições sanitárias e de higiene são inadequadas, causando assim um fardo significativo tanto em termos de saúde quanto de economia (JEREMIAS, 2004; NICOLETTI & DA SILVA, 2014).

Apesar dos avanços na pesquisa médica, o tratamento eficaz desta doença ainda é um grande desafio. Atualmente, o praziquantel é predominantemente utilizado como tratamento da esquistossomose (TALEVI & BELLERA, 2020). No entanto, devido ao aumento da notificação de resistência ao praziquantel em várias áreas, especialmente na África, e a possibilidade de o parasita desenvolver resistência ao medicamento, bem como problemas de eficácia e tolerância por parte dos pacientes, fica evidente o risco de dependermos exclusivamente desse fármaco para tratar a esquistossomose. Vários especialistas têm alertado para essa situação, e a Organização Mundial da Saúde recomenda a busca por novos medicamentos para tratar a doença (Naylor et al., 2015; COSTACURTA, 2014).

Medicamentos antimarialáricos que contêm derivados de quinonas corroboram o potencial terapêutico desta classe de compostos, por meio da inibição seletiva da enzima diidroorotato desidrogenase, uma enzima essencial, que ao ser inibida, afeta a capacidade de replicação e crescimento do parasita. (GARAVITO et al., 2015).

Em um momento em que a busca por alternativas terapêuticas sustentáveis e acessíveis se torna cada vez mais crucial, a investigação das quinonas como agentes potenciais no tratamento da esquistossomose oferece uma perspectiva promissora que merece nossa atenção e dedicação.

As quinonas são um grupo de substâncias orgânicas que apresentam dois grupamentos carbonilas em um anel insaturado de seis átomos de carbono, situados relativamente em posições "orto" (adjacentes) ou "para" (SOUZA et al., 2016).

Já as naftoquinonas são quinonas cujo sistema aromático que sustenta o anel é semelhante ao do naftaleno (Fig. 2) (SILVA et al., 2003). Essas substâncias são amplamente distribuídas em plantas superiores, fungos, e atualmente são utilizadas na química medicinal para a síntese de derivados com atividades potenciais contra câncer e doenças parasitárias (ISIDÓRIO et al., 2022).

Figura 1. Representação estrutural de para e orto naftoquinona



Fonte: ISIDÓRIO et al., 2022

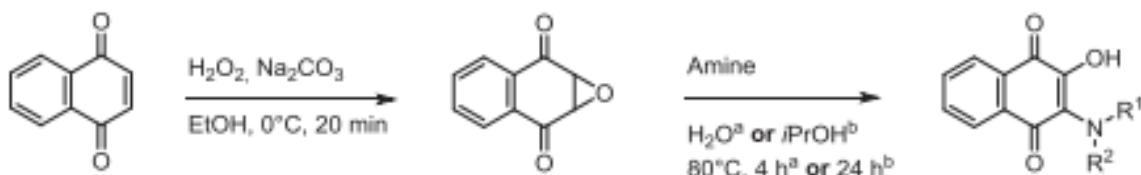
A presença de insaturações nos carbonos α e β -carbonílicos confere às naftoquinonas uma alta reatividade. O par de elétrons da ligação dupla age como um nucleófilo e a nuvens de elétrons pi do anel contribui para a estabilização do produto gerado após a reação de adição, tornando o processo mais eficiente.

A 1,4-naftoquinona tem sido objeto de estudo devido às suas propriedades e atividades farmacológicas. Pesquisas revelam que essa quinona e seus derivados podem atuar como inibidores da DHODH (CALIL et al., 2019).

Os derivados de 3-amino-hidroxinaftoquinonas substituídas podem ser sintetizados em duas etapas a partir da 1,4-naftoquinona, conforme descrito por Calil e colaboradores (2019). Inicialmente, a 1,4-naftoquinona é submetida a uma reação com peróxido de hidrogênio, resultando na formação de um intermediário epóxido. Em

seguida, esse intermediário sofre uma reação de abertura do anel, utilizando derivados de anilina como nucleófilos. Esse processo culmina na obtenção das 3-amino-2-hidroxinaftoquinonas substituídas, como ilustrado no Esquema 1.

Figura 2. Esquema de síntese de derivados da 1,4-naftoquinona proposto pela literatura



Fonte: CALIL et al., 2019

Com isso, vê-se a importância de estudar a obtenção de naftoquinonas e aplicação destas moléculas em diferentes patologias a fim de contribuir para um avanço na descoberta de novos fármacos.

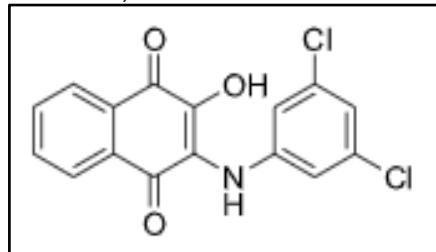
2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo principal, sintetizar e caracterizar por técnicas espectroscópicas derivados da 1,4-naftoquinona. Como naftoquinonas apresentam ação antiparasitária pretende-se submeter os derivados sintetizados para avaliação de sua atividade potencial contra o *Schistosoma mansoni* e, assim, contribuir para o desenvolvimento de terapias alternativas para a esquistossomose.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

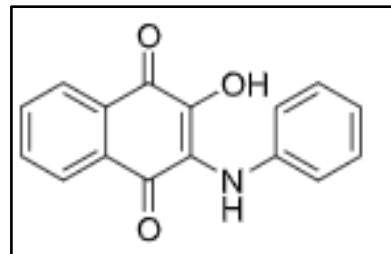
- Síntese das naftoquinonas 3-N-3',5'-dicloro-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona (Fig. 3) e 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona (Fig. 4).

Figura 3. Molécula da 3-N-3',5'-dicloro-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona



Fonte: elaborado pela autora (2024)

Figura 4. Molécula da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona



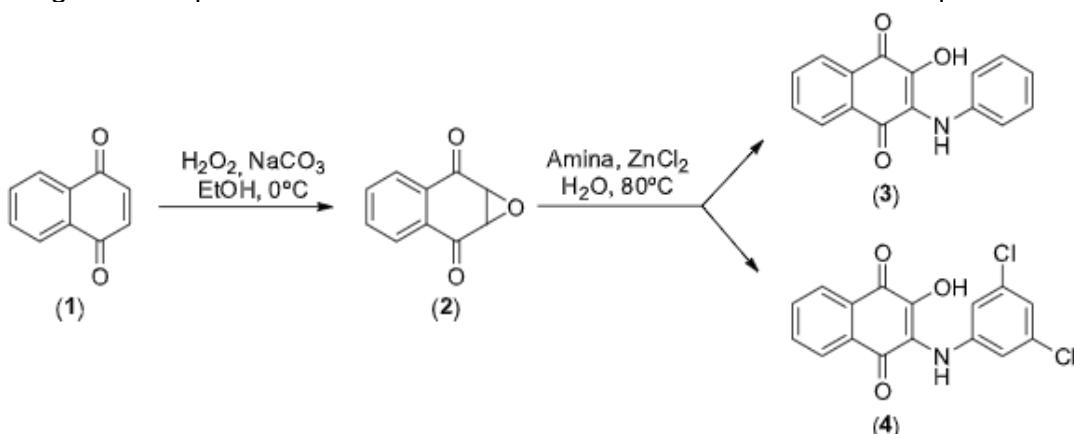
Fonte: elaborado pela autora (2024)

- Caracterizar os derivados por meio das técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , e espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

3 METODOLOGIA

Neste trabalho, para as sínteses dos derivados da 1,4-naftoquinona (3) e (4) foi proposto uma síntese em duas etapas, conforme descrito na literatura (CALIL, et al. 2019). Inicialmente, a naftoquinona (1) é convertida ao epóxido (2) pela reação com peróxido de hidrogênio, carbonato de sódio e etanol à 0 °C. Em seguida, após purificação, o epóxido (2) é submetido à reações, separadamente, com as respectivas aminas aromáticas (anilina e 3,5-dicloro-anilina) e cloreto de zinco, à 80 °C para conduzir aos derivados 3-amino-2-hidroxi-naftoquinonas (3) e (4).

Figura 5. Esquema de síntese dos derivados: 3-amino-2-hidroxi-naftoquinonas



Fonte: Elaborado pela autora(2024)

A caracterização dos compostos obtidos foi realizada por meio das técnicas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV), RAMAN e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bruker ALPHA FT-IR MB102. Os espectros de RAMAN foram obtidos num espectrômetro Bruker MultiRAM FT-Raman. Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Brunker AVANCE III 500 MHz. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado e o tetrametilsilano foi usado como referência interna.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Primeiramente foi obtido o epóxido, e, após a confirmação de sua obtenção por análises espectroscópicas, foram sintetizados os derivados utilizando as diferentes aminas como nucleófilo para a abertura do anel epóxido.

4.1 PRIMEIRA ETAPA

Para a obtenção do epóxido, primeiramente, preparou-se uma solução de 1,4-naftoquinona (1,5 mg, 9,5 mmol) em etanol (45 mL) em um balão de fundo redondo de 100 mL. A solução foi mantida sob agitação magnética e resfriamento em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se gota a gota 3 mL (34,9 mmol) de peróxido de hidrogênio a 35%, seguido da adição lenta de uma solução de carbonato de potássio (1,38 g, 9,9 mmol) em água. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e resfriamento em banho de gelo por 2 horas.

O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando hexano/acetato de etila na proporção 9:1 como eluente. O produto formado apresentou maior afinidade pela fase estacionária da placa cromatográfica, ficando mais retido em relação ao material de partida. Esse comportamento pode ser atribuído ao aumento da polaridade da molécula devido à introdução do grupo epóxido. A Figura 6 apresenta a placa cromatográfica utilizada no monitoramento da reação.

Figura 6. Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado o material de partida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação



Fonte: elaborado pela autora (2025)

Após a conclusão da reação, foram adicionados 60 mL de água e o precipitado foi filtrado e submetido a um processo de extração líquido-líquido, utilizando diclorometano como fase orgânica.

Figura 7. Precipitado epóxido formado após o fim da reação e a adição de água



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Em seguida, as fases orgânicas foram combinadas, o combinado foi seco com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando hexano/acetato de etila na proporção 9:1 como eluente.

A síntese resultou na obtenção de 1,200 g do epóxido, correspondendo a um rendimento de 75%.

Após a síntese, a caracterização do produto foi realizada por espectroscopia no infravermelho (IV), Raman e ressonância magnética nuclear (RMN).

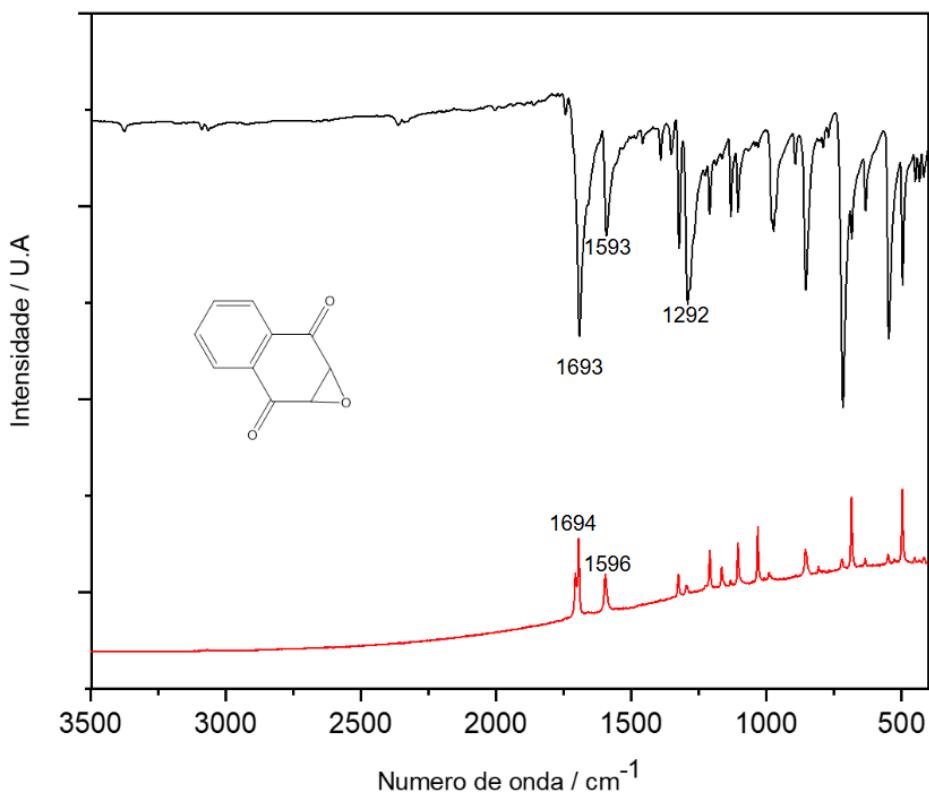
4.1.2 CARACTERIZAÇÃO

A caracterização do epóxido foi realizada por espectroscopia no infravermelho (IV), Raman e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono-13.

Espectroscopia no Infravermelho e Raman

A Figura 8 apresenta os espectros de infravermelho e Raman do composto. No espectro de IV, a banda observada em 1693 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento do grupo $\text{C}=\text{O}$ da carbonila, enquanto a banda em 1593 cm^{-1} corresponde ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático. A presença de uma banda em 1292 cm^{-1} confirma o estiramento $\text{C}-\text{O}$ do grupo epóxido.

Figura 8. Espectro IV e RAMAN do epóxido obtido



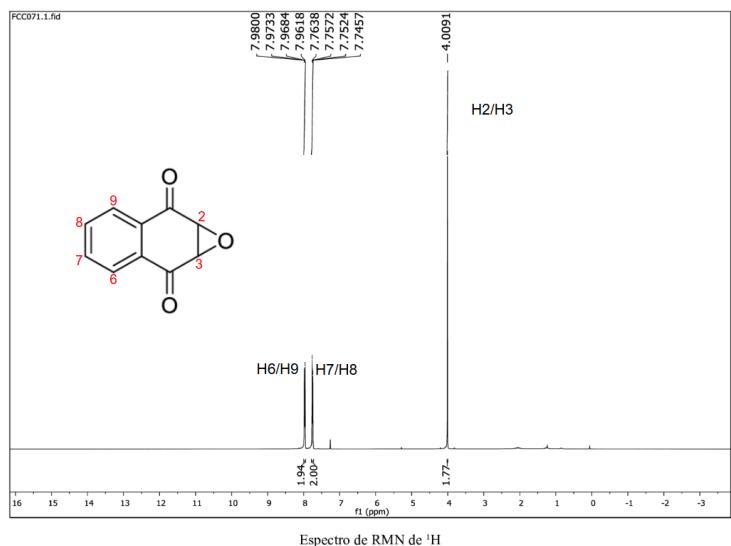
Fonte: elaborado pela autora (2025)

O espectro Raman reforça essas atribuições, apresentando uma banda em 1694 cm^{-1} , que também corresponde ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, além de uma banda em 1596 cm^{-1} , compatível com o estiramento $\text{C}=\text{C}$ do sistema aromático.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A Figura 9 exibe o espectro de RMN de hidrogênio, no qual foram observados três sinais distintos referente aos seis hidrogênios presentes devido à presença de um plano de simetria na molécula. O sinal mais deslindado, localizado em 4,00 ppm, foi atribuído aos hidrogênios H_2 e H_3 , que estão ligados ao carbono do grupo epóxido. A integral desse sinal é 2, consistente com a presença de dois hidrogênios equivalentes.

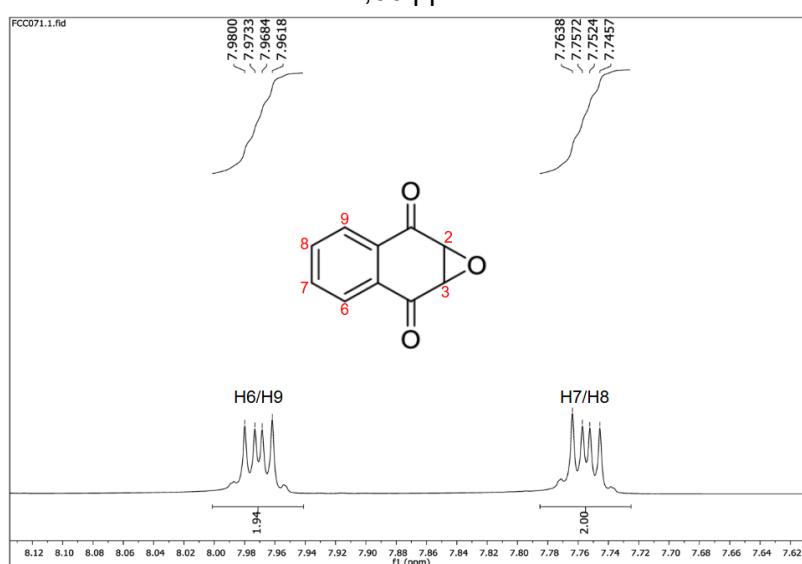
Figura 9. Espectro de RMN de H1 do epóxido obtido



Fonte: elaborado pela autora (2025)

A Figura 10 apresenta a expansão da região entre 8,00 e 7,66 ppm, onde se encontram os sinais dos hidrogênios aromáticos. O sinal observado entre 7,98 e 7,96 ppm com integral 2 corresponde aos hidrogênios H6 e H9, que aparecem mais blindados em relação a H7 e H8, que são observados aproximadamente 1 ppm abaixo, também com integral 2. Ambos aparecem como duplos dupletos já que além do acoplamento vicinal J3 também sofrem acoplamento longo-range J4 por conta da conjugação do anel aromático.

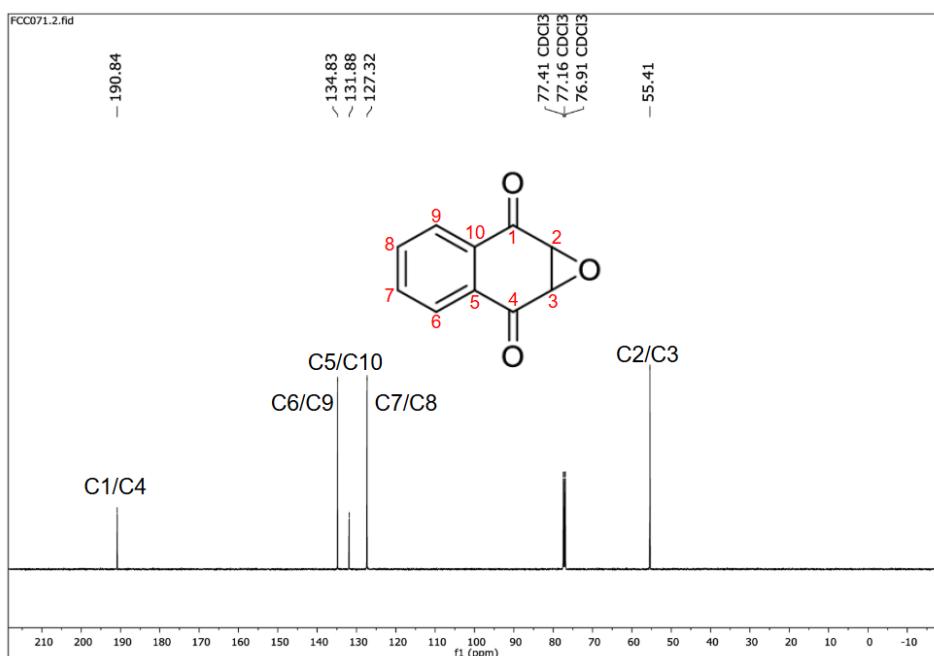
Figura 10. Expansão do espectro de RMN de H1 do epóxido obtido na região entre δ 8,00-7,66 ppm



Fonte: elaborado pela autora (2025)

O espectro de RMN de carbono-13 (Figura 11) exibe cinco sinais distintos, ao invés de dez, devido à simetria da molécula. O sinal mais desblindado, localizado em 55 ppm, foi atribuído aos carbonos C2 e C3, ligados ao oxigênio do epóxido. Na região de carbonilas, observam-se os sinais em 190 ppm, referentes aos carbonos C1 e C4

Figura 11. Espectro de RMN de C13 do epóxido obtido



Fonte: elaborado pela autora (2025)

Na região de carbonos aromáticos, são identificados três sinais principais. O sinal que corresponde aos carbonos C7 e C8 aparecem mais desblindados que os carbonos C5 e C10 que por sua vez estão mais desblindados que os carbonos C6 e C9, devido ao efeito da conjugação eletrônica da molécula.

4.2 SEGUNDA ETAPA

A uma suspensão do epóxido (348,0 mg; 2,0 mmol) em água (20 mL), em um balão de fundo redondo de 100 mL, foram adicionados $ZnCl_2$ (272,8 mg; 2,0 mmol) e a amina (2,4 mmol). A solução foi mantida sob agitação magnética a 80°C sob refluxo durante 4 h.

O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando hexano/acetato de etila na proporção 9:1 como eluente. Após o resfriamento, o precipitado foi filtrado, extraído por extração líquido-líquido, utilizando diclorometano como fase orgânica. Em seguida, as fases orgânicas foram

combinadas, o combinado foi seco com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando hexano/acetato de etila na proporção 9:1 como eluente.

Após a síntese, a caracterização do produto foi realizada por espectroscopia no infravermelho (IV), Raman e ressonância magnética nuclear (RMN).

→ Síntese da 3-*N*-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona

Com o procedimento descrito no item 4.2, utilizando como nucleófilo a anilina 2,4 mmol (0,2235 g), obteve-se a 3-amino-2-hidroxinaftoquinona desejada com um rendimento de 25%.

Figura 12. Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado o material de partida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 13. Precipitado 3-*N*-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona formada após o fim da reação



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

→ Síntese da 3-N-(3',5'-diclorofenil)amina-2-hidroxinaftoquinona

Com o procedimento descrito no item 4.2, utilizando 2,4 mmol (0,3888 g) de 3,5-diclorofenilamina resultou na obtenção da 3-amino-2-hidroxinaftoquinona desejada, mas não foi possível isolar e purificar o produto. Durante a extração líquido-líquido, formou-se uma emulsão estável.

Figura 14. Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado a naftoquinona anteriormente obtida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação.



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Além disso, também foi preparada uma placa cromatográfica em camada delgada preparativa no intuito de conseguir isolar a 3,5-dicloro-naftoquinona substituída no entanto não foi possível.

Figura 15. Placa cromatográfica em camada delgada preparativa do produto final da reação



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

→ Síntese da 3-*N*-*p*-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona

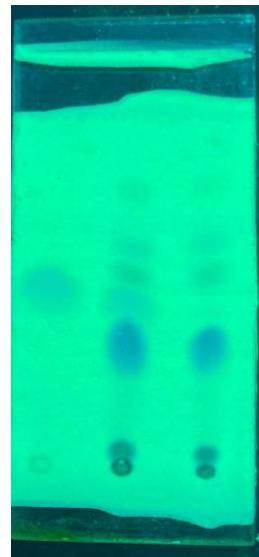
Com não foi possível isolar o composto proposto, foi utilizado como alternativa o *p*-aminotolueno (2,4 mmol, 0,2572 g) , com o procedimento descrito no item 4.2 resultou na obtenção da 3-amino-2-hidroxinaftoquinonas desejada, correspondendo a um rendimento de 10%.

Figura 16. Sistema de aquecimento sob refluxo e agitação magnética



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 17. Placa cromatográfica em camada delgada na qual o 1º spot foi aplicado a naftoquinona anteriormente obtida, o 2º spot o misto e no 3º spot o produto da reação.



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 18. Filtração à vácuo do precipitado roxo escuro obtido na reação



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 19. Separação líquido-líquido onde na parte inferior está a fase orgânica com diclorometano e meu produto e na parte superior está a fase aquosa com os sais formados



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 20. Produto após extração líquido líquido e secagem da fase orgânica por rotaevaporação



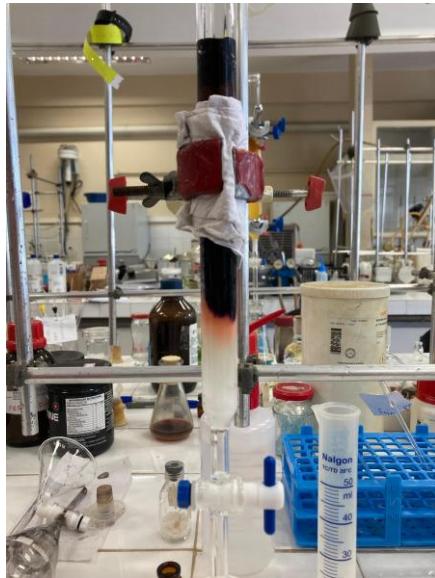
Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 21. Placa cromatográfica em camada delgada na qual foi aplicado o produto obtido da extração



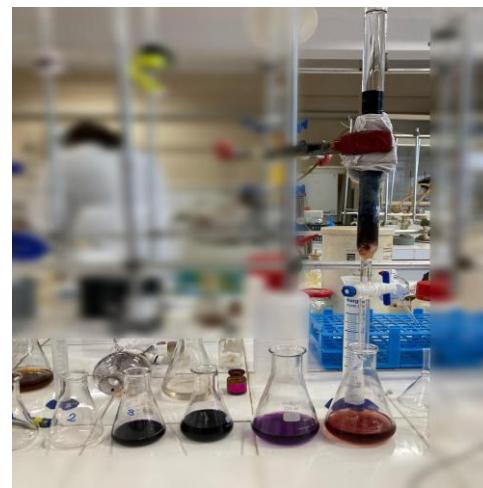
Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 22. Cromatografia em coluna de sílica gel para purificação do produto anteriormente extraído



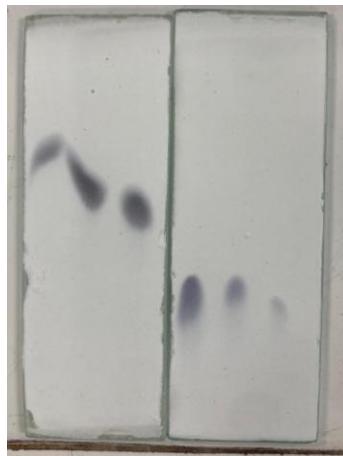
Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 23. Frações coletadas da coluna cromatográfica



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 24. Placa cromatográfica em camada delgada das frações coletadas na coluna cromatográfica



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 25. Produto purificado

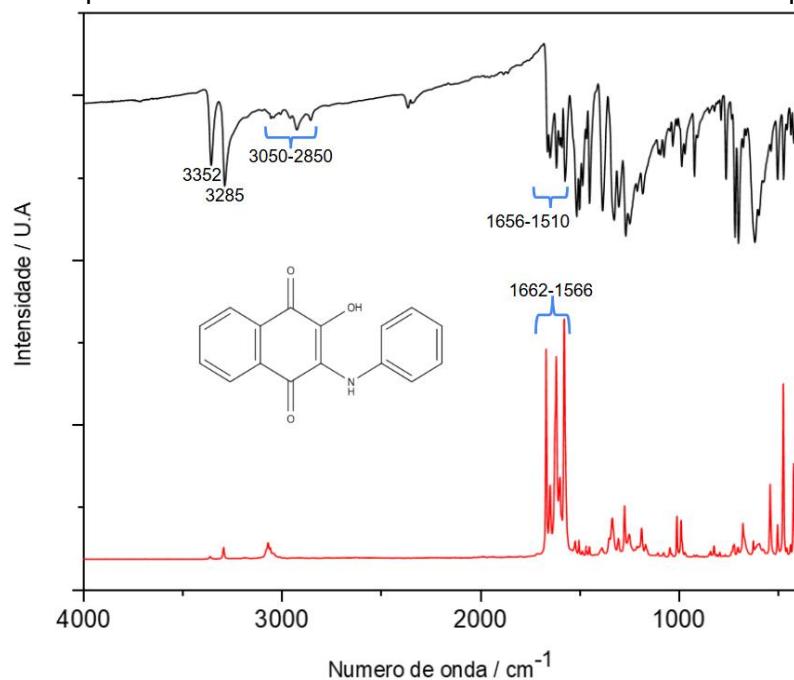


Fonte: Elaborado pela autora (2025)

4.2.2 CARACTERIZAÇÃO

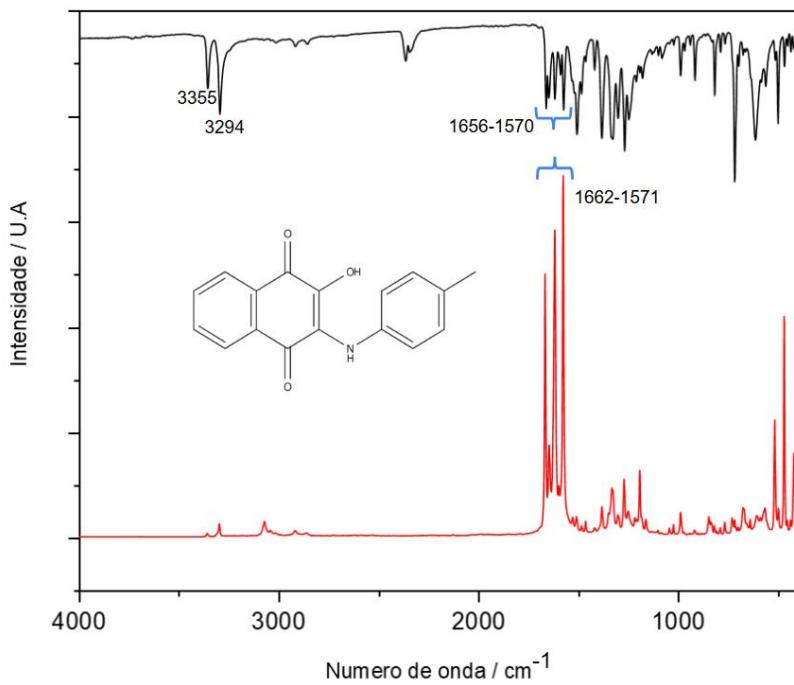
As Figuras 26 e 27 apresentam os espectros de infravermelho (IV) e Raman da 3-N-fenilamina-2-hidroxinaftoquinona e da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxinaftoquinona, respectivamente. No espectro de IV, as bandas observadas na região entre 1650 e 1500 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e das ligações duplas do anel aromático ($\text{C}=\text{C}$). A ausência de uma banda intensa em 1292 cm^{-1} , característica do estiramento $\text{C}-\text{O}$ do grupo epóxido, confirma a conversão do epóxido e a formação da nova ligação química com o grupo amina.

Figura 26. Espectro IV e RAMAN da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 27. Espectro IV e RAMAN da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona



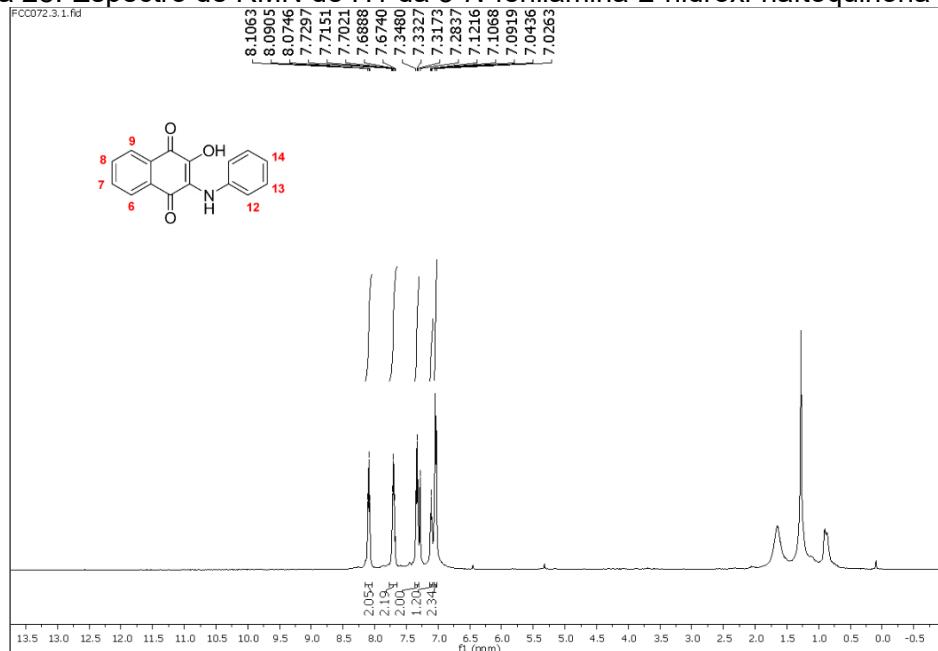
Fonte: Elaborado pela autora (2025)

O espectro Raman reforça essas atribuições, apresentando bandas na região correspondente aos estiramentos do grupo carbonila (C=O) e das ligações duplas do sistema aromático (C=C).

As Figuras 28 e 29 apresentam os espectros de RMN de hidrogênio da 3-N-fenilamina-2-hidroxinaftoquinona. Neles, observa-se que os hidrogênios do anel aromático da naftoquinona estão mais desblindados do que os do anel aromático do substituinte, uma vez que a naftoquinona possui um grupo retirador de elétrons por ressonância. Nesse contexto, os hidrogênios H7 e H8 apresentam maior desblindagem em relação a H6 e H9, pois estão em posição *para* em relação ao grupo carbonila, enquanto H6 e H9 estão em posição *meta*, sendo, portanto, menos afetados pela deslocalização eletrônica.

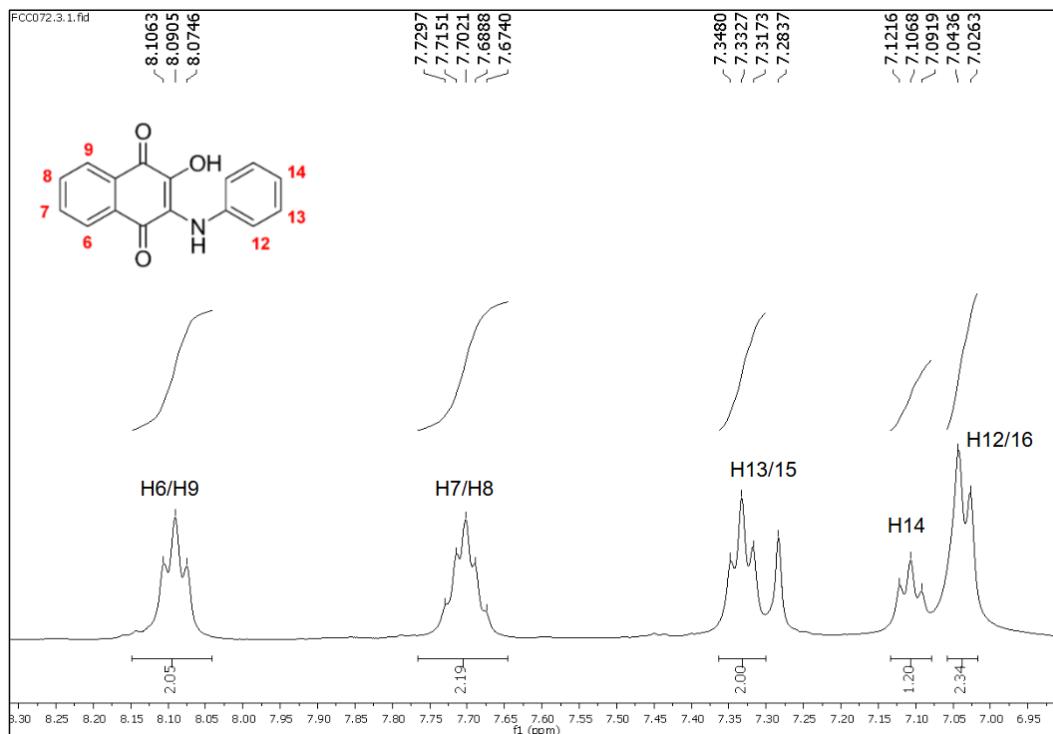
No anel da anilina substituinte, que atua como doador de elétrons por ressonância, observa-se o comportamento oposto: os hidrogênios orto (H12 e H16) estão mais desblindados que o hidrogênio em posição *para* (H14), que, por sua vez, está mais desblindado que os hidrogênios em posição *meta* (H13 e H15). Essa diferença se deve ao efeito doador da amina, que aumenta a densidade eletrônica em posições específicas do anel, influenciando diretamente os deslocamentos químicos no espectro de RMN.

Figura 28. Espectro de RMN de H1 da 3-N-fenilamina-2-hidroxinaftoquinona obtida



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 29. Expansão do espectro de RMN de H1 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida na região entre δ 8,30-6,95 ppm



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

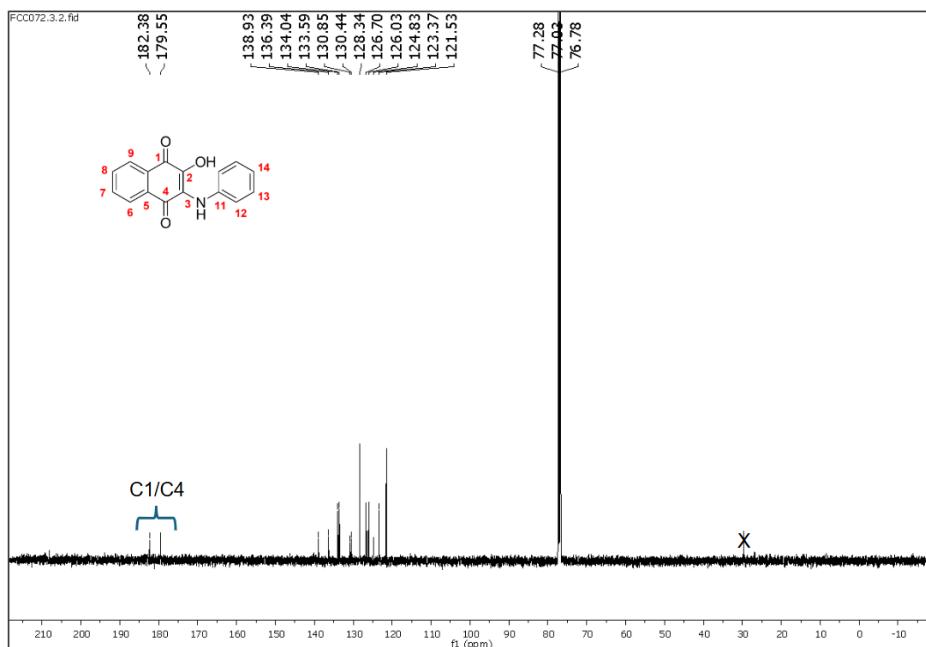
As figuras 28 e 29 trás os espectros de hidrogênio 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona. Nestas figuras podemos observar que os hidrogênios do anel aromático da naftoquinona estão mais desblindados do que os do anel aromático do substituinte, uma vez que a naftoquinona possui um grupo retirador de elétrons por ressonância. Nesse contexto, os hidrogênios H7 e H8 encontram-se mais desblindados em relação a H6 e H9, pois estão em posição para em relação ao grupo carbonila, enquanto H6 e H9 estão em posição meta, sendo menos afetados pela deslocalização eletrônica.

No anel da anilina substituinte, que atua como doador de elétrons por ressonância, observa-se o comportamento oposto: os hidrogênios orto (H12 e H16) estão mais desblindados que o hidrogênio para (H14), que, por sua vez, está mais desblindado que os hidrogênios em posição meta (H13 e H15). Essa diferença se deve ao efeito doador da amina, que aumenta a densidade eletrônica em posições específicas do anel, alterando os deslocamentos químicos no espectro de RMN.

No espectro de RMN de carbono-13 (figura 30), é possível observar dois sinais distintos na região de carbonilas, localizados em 182 ppm e 179 ppm. Essa diferença

é uma das características marcantes em relação ao espectro de ^{13}C do material de partida, que, por ser simétrico, apresentava apenas um único sinal correspondente à carbonila. A duplicação dos sinais de carbonila no produto confirma a quebra da simetria molecular, coerente com a substituição no anel e a formação da nova estrutura.

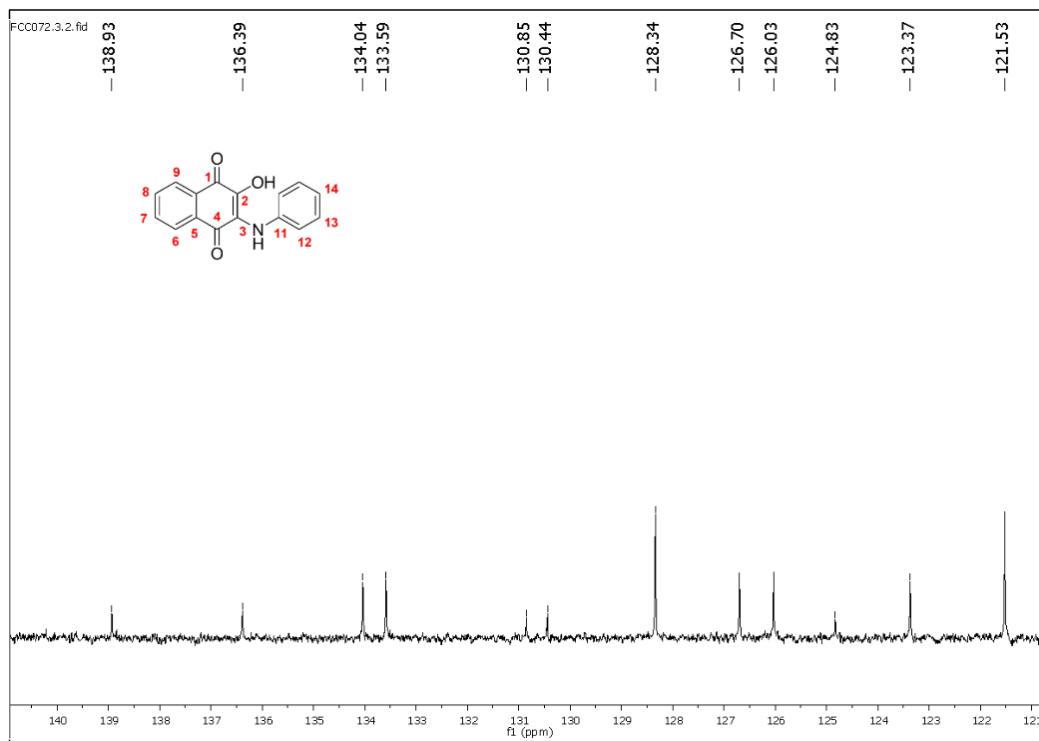
Figura 30. Espectro de RMN de C13 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Na região entre δ 141 e 121 ppm, é possível observar doze sinais distintos, correspondentes aos doze carbonos não equivalentes restantes na molécula. Esses sinais referem-se principalmente aos carbonos do sistema aromático da naftoquinona e do anel da anilina substituinte, refletindo a assimetria introduzida pela substituição e confirmando a complexidade do ambiente químico desses carbonos. A expansão dessa região do espectro está apresentada na Figura 31.

Figura 31. Expansão do espectro de RMN de C13 da 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona obtida na região entre δ 141-121 ppm



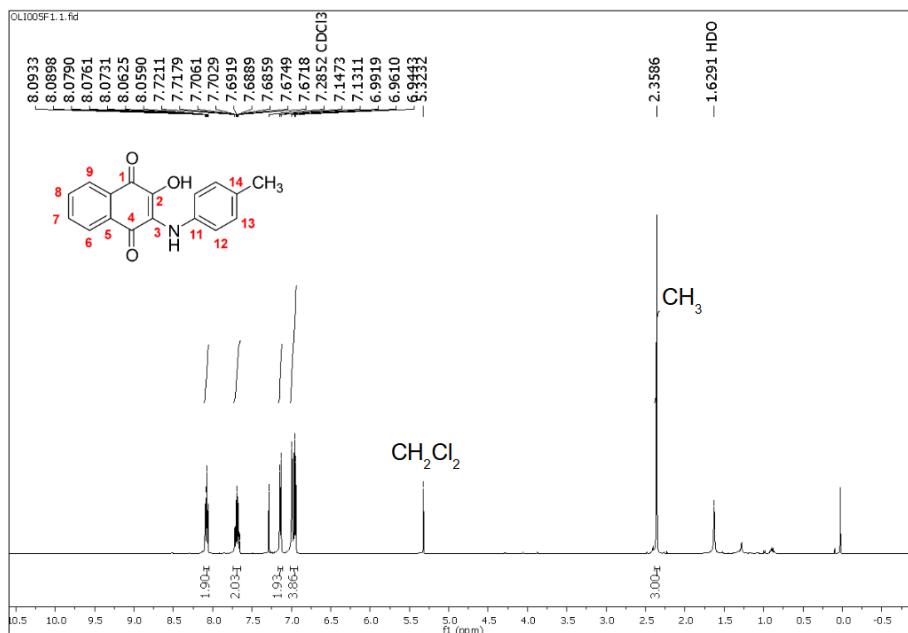
Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Os espectros de RMN do derivado com o substituinte p-aminotolueno são bastante semelhantes àqueles obtidos para o derivado com anilina. Sendo assim, serão discutidas a seguir apenas as diferenças observadas entre eles.

A principal diferença observada no espectro de RMN de hidrogênio (Figura 32), ao comparar o derivado com p-aminotolueno ao derivado com anilina, é o aparecimento de um novo sinal em região de baixo campo (baixo valor de δ), com integral igual a 3, atribuído ao grupo metila ($-\text{CH}_3$) presente no anel substituinte. Esse sinal aparece claramente em δ 2,58 ppm, compatível com hidrogênios de metila ligados a um anel aromático.

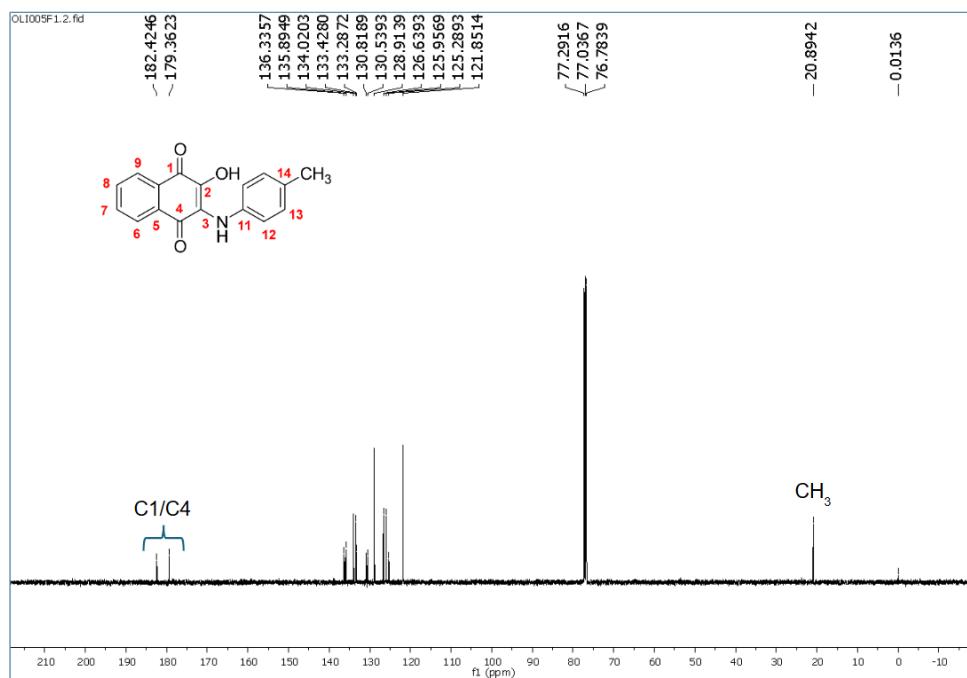
No espectro de RMN de carbono-13 (Figura 33), observa-se a mesma diferença: um novo sinal bem blindado, de alta intensidade e integral correspondente a um único carbono, aparece em δ 20,89 ppm. Esse sinal é característico de um carbono metílico fortemente hidrogenado, reforçando a identificação do grupo $-\text{CH}_3$ no substituinte p-aminotolueno.

Figura 32. Espectro de RMN de H1 da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona obtido



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

Figura 33. Espectro de RMN de C13 da 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona obtida



Fonte: Elaborado pela autora (2025)

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi possível realizar com sucesso a síntese e a caracterização

de dois derivados da 1,4-naftoquinona: 3-N-fenilamina-2-hidroxi-naftoquinona e 3-N-p-aminotolueno-2-hidroxi-naftoquinona. A estratégia sintética adotada, baseada na reação de epoxidação seguida de abertura de anel com aminas aromáticas, demonstrou-se eficiente, ainda que com rendimentos moderados. A purificação por técnicas cromatográficas e o monitoramento por CCD foram fundamentais para a obtenção dos produtos desejados.

A caracterização estrutural dos compostos foi realizada por meio das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV), Raman e Ressonância Magnética Nuclear (^1H e ^{13}C), permitindo a identificação clara dos grupos funcionais e a confirmação da estrutura química dos produtos formados. A ausência da banda de estiramento C–O do epóxido e o surgimento de novas bandas características dos derivados amino-hidroxinaftoquinônicos demonstraram, de forma consistente, a conversão do intermediário epóxido em novos compostos.

A análise dos espectros de RMN mostrou claramente a quebra de simetria da molécula após a substituição no anel, refletida no aumento do número de sinais observados. A presença do grupo metila no derivado com p-aminotolueno, por exemplo, resultou em novos sinais tanto no espectro de hidrogênio quanto no de carbono-13 aparecendo em regiões mais blindadas, como esperado para esse tipo de grupo. Essas diferenças reforçam como a natureza eletrônica dos substituintes afeta diretamente o ambiente químico dos núcleos, influenciando os deslocamentos químicos registrados.

Além da síntese e caracterização, este projeto representou uma valiosa oportunidade de desenvolvimento acadêmico e técnico, proporcionando experiência prática em síntese orgânica, interpretação espectroscópica e planejamento experimental. Os resultados obtidos contribuem para a exploração reacional de naftoquinonas como potenciais protótipos para o desenvolvimento de agentes terapêuticos voltados ao combate da esquistossomose e outras doenças negligenciadas. Trabalhos futuros poderão incluir a avaliação biológica dos compostos sintetizados, aprofundando seu potencial como candidatos a fármacos antiparasitários.

REFERÊNCIAS

- ANNOURA, Takeshi et al. The origin of dihydroorotate dehydrogenase genes of kinetoplastids, with special reference to their biological significance and adaptation to anaerobic, parasitic conditions. *Journal of molecular evolution*, v. 60, p. 113-127, 2005.
- ARAÚJO, Neusa Pereira et al. Associação de Fármacos na terapêutica experimental da Esquistossomose mansoni. 2010. Tese de Doutorado.
- CALIL, Felipe A. et al. Ligand-based design, synthesis and biochemical evaluation of potent and selective inhibitors of *Schistosoma mansoni* dihydroorotate dehydrogenase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 167, p. 357-366, 2019..
- COSTACURTA, Juliana Serafim David. Caracterização bioquímica, biofísica e estudos inibitórios da enzima diidroorotato desidrogenase de *Schistosoma mansoni*. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- DA SILVA JÚNIOR, Eufrânio N. et al. Synthesis of quinones with highlighted biological applications: A critical update on the strategies towards bioactive compounds with emphasis on lapachones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 179, p. 863-915, 2019.
- DE QUEIROZ, Leonardo Campos et al. Eficácia do praziquantel no tratamento da esquistossomose mansônica: comparação das dosagens por via oral de 50 mg/kg versus 80 mg/kg de peso corporal. 2005.
- DE REZENDE, Lucas Cunha Dias et al. In vivo antimalarial activity of novel 2-hydroxy-3-anilino-1, 4-naphthoquinones obtained by epoxide ring-opening reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, n. 16, p. 4583-4586, 2013.
- GARAVITO, Manuel F.; NARVÁEZ-ORTIZ, Heidy Y.; ZIMMERMANN, Barbara H. Pyrimidine metabolism: dynamic and versatile pathways in pathogens and cellular development. *Journal of Genetics and Genomics*, v. 42, n. 5, p. 195-205, 2015.
- ISIDÓRIO, Raquel Geralda et al. Síntese de derivados de naftoquinonas com potencial atividade biológica. 2022.
- JEREMIAS, Wander de Jesus. Localização física do BAC clone AL 619337 no genoma de *Schistosoma mansoni* utilizando a técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization). 2004.
- NAYLOR, David M.; KAUPPI, D. M.; SCHONFELD, J. M. Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue. *Drug Discovery*, v. 57, 2015.
- NICOLETTI, Maria Aparecida; DA SILVA, Ehidi Lopes. CONTROLE E TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: VISÃO DA SITUAÇÃO ATUAL. *Revista Saúde-UNG-Ser*, v. 7, n. 3-4, p. 65-81, 2014.

PINTO, H.A. ; MELO, A. L. . Cap. 54 Parasitoses Emergentes - Outros Trematódeos: Paragonimidae, Opisthorchiidae, Heterophyidae e Philophthalmidae. In: David Pereira Neves; Alan Lane de Melo; Pedro Marcos Linardi; Ricardo Wagner Almeida Vitor. (Org.). *Parasitologia Humana*. 13ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016, v. , p. 526-534.

POWIS, Garth. Metabolism and reactions of quinoid anticancer agents. *Pharmacology & therapeutics*, v. 35, n. 1-2, p. 57-162, 1987..

SILVA, Milton N. da; FERREIRA, Vítor F.; DE SOUZA, Maria Cecília BV. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na beta-lapachona e derivados. *Química Nova*, v. 26, p. 407-416, 2003.

SOUZA, Eliane Teixeira; LOPES, Wilson A.; ANDRADE, Jailson B. de. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. *Química Nova*, v. 39, p. 486-495, 2016.

TALEVI, Alan; BELLERA, Carolina L. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 15, n. 4, p. 397-401, 2020.