



/UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ - MACAÉ  
CURSO DE FARMÁCIA



THAIS MARCELA DA SILVA PEREIRA

ESTUDO DA SÍNTESE DE UM HÍBRIDO ESTILBENO-QUINONA VIA REAÇÕES  
DE HECK EM PEG-400 SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

MACAÉ  
JULHO/2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ - MACAÉ  
CURSO DE FARMÁCIA



THAIS MARCELA DA SILVA PEREIRA

ESTUDO DA SÍNTESE DE UM HÍBRIDO ESTILBENO-QUINONA VIA REAÇÕES  
DE HECK EM PEG-400 SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia do Centro  
Multidisciplinar UFRJ-Macaé como requisito  
para obtenção do título de farmacêutico.

**Orientador:** Prof<sup>o</sup>. Dr.<sup>o</sup> Chaquip Daher Netto

**Coorientador:** MSc. Felipe Cerqueira  
Demidoff

MACAÉ  
JULHO/2022

### CIP - Catalogação na Publicação

436e Pereira, Thais Marcela da Silva  
ESTUDO DA SÍNTESE DE UM HÍBRIDO ESTILBENO QUINONA  
VIA REAÇÕES DE HECK EM PEG-400 SOB IRRADIAÇÃO DE  
MICRO-ONDAS / Thais Marcela da Silva Pereira. --  
Rio de Janeiro, 2022.  
24 f.

Orientador: Chaquip Daher Netto.  
Coorientador: Felipe Demidoff.  
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto  
de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia,  
2022.

1. Naftoquinonas. 2. Estirenos. 3. Catálise.  
4. Reação de Heck. 5. Acoplamento cruzado. I.  
Daher Netto, Chaquip , orient. II. Demidoff,  
Felipe , coorient. III. Título.

THAIS MARCELA DA SILVA PEREIRA

ESTUDO DA SÍNTESE DE UM HÍBRIDO ESTILBENO-QUINONA VIA  
REAÇÕES DE HECK EM PEG-400 SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS

Trabalho de conclusão de curso (TCC) defendido e aprovado como requisito  
para obtenção do título de farmacêutica.

Macaé, 12 de Julho de 2022.

Comissão avaliadora:

Prof. Dr. Chaquip Daher Netto  
(Presidente da Banca) CM UFRJ-Macaé  
<http://lattes.cnpq.br/6170032663084554>

Prof. Dr. Adriana Oliveira Gomes  
CM UFRJ-Macaé  
<http://lattes.cnpq.br/2707196526754548>

Prof. Dr. Leandro Lara de Carvalho  
Instituição do membro externo/interno  
<http://lattes.cnpq.br/9677921464929562>

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, a Ele toda honra e toda glória, em nenhum momento duvidei de sua presença em minha vida e na minha formação.

Aos meus Pais, Maria Aparecida da Silva Pereira e Marcelo Agostinho Pereira pelo apoio incondicional em minha vida, sendo minha base em todos os momentos, fico extremamente feliz e realizada por proporcionar a eles a felicidade de ter uma filha farmacêutica pela UFRJ. Somos de origem humilde, esse diploma é mérito de vocês também

Ao meu irmão Vinícius, é um prazer ser sua inspiração de estudo, meu esforço é para que você voe muito mais do que eu, te amo muito.

Aos meus amigos, Andressa, Isabella, Jhonny, Geovana, Leonardo, Sabrina e Raphael. Vocês foram essenciais até aqui, conheci cada um em fases diferentes de minha jornada, amizades que vão do ensino fundamental até os dias atuais. Obrigada de todo meu coração pelo o acalento, pelas conversas profundas e pelo o amor, carinho e preocupação comigo.

Ao meu orientador, Profº. Drº. Chaquip Daher Netto que aceitou me orientar na realização desse trabalho, por desde a Iniciação Científica, me apoiar e confiar no meu potencial. Sou eternamente grata por ter tido a oportunidade de aprender e contribuir cientificamente nesses 4 anos de projeto. Obrigada pelos seus ensinamentos, pelos conselhos e atenção. E o seu caráter me inspira a ser uma profissional melhor.

Ao meu coorientador, Msc. Felipe Cerqueira Demidoff, por todo o apoio, confiança e paciência durante todo esse tempo. Sou imensamente grata pela oportunidade de ter aprendido tantas coisas com você. Por sempre me incentivar e me fazer descobrir minhas próprias capacidades. Por comemorar comigo a cada novo resultado e estar sempre disposto a me ouvir e me ajudar. Por aumentar em mim o gosto pela bancada e pelo meio acadêmico. Você é o meu grande exemplo!

Às professoras Samantha Monteiro e Ana Carolina Carvalho, pela incondicional motivação e inspiração a alcançar meus objetivos.

À banca examinadora desse trabalho de conclusão de curso, obrigado pelo compromisso e por fazerem parte desse momento marcante em minha vida e por terem aceito o convite.

A todo o corpo docente, técnico e administrativo Universidade Federal do Rio de Janeiro – *Campus* Macaé e todos profissionais que se dedicam por essa instituição. A todos professores, por toda dedicação, pela ajuda, pela empatia e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado e por toda sua excelência.

Meu agradecimento ao atual coordenador deste curso, Prof. Dr. Willian Andrioli, pelo seu profissionalismo, seu caráter, sua simpatia e sua amizade.

À CAPES, CNPq e PIBIC, pelo financiamento.

E a todos que de alguma forma contribuíram com a realização deste trabalho, muito obrigada!

*“Ser forte não significa exercitar os músculos. Significa encontrar seu próprio brilho sem fugir, vivendo ativamente com a natureza selvagem de uma maneira própria. Significa ser capaz de aprender, ser capaz de defender o que sabemos. Significa se manter e viver”*

Clarissa Pinkola Estés - Mulheres que correm com os lobos

## RESUMO

PEREIRA, T.M.S. **Estudo da Síntese de um híbrido estilbeno-quinona via reações de HECK EM PEG-400 sob irradiação de micro-ondas.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé, Professor Aloísio Teixeira, Macaé, 2022.

Estilbenos e quinonas são duas classes de produtos naturais bioativos, dotadas de diversas atividades biológicas, entre elas antitumoral, antiparasitária (FERREIRA, et al.) e antimicrobiana (SHEN, et al, 2009). Com base no potencial farmacológico destas substâncias, uma série de híbridos hidróxi-estilbeno-quinona foi planejada e sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa, por meio de reações de Mizoroki-Heck entre a 3-iodolausona e uma série de estirenos (DEMIDOFF et al., 2017). Em ensaios farmacológicos preliminares, estes compostos exibiram atividade antimicrobiana promissora, estimulando-nos a buscar meios de otimizar sua síntese. O objetivo desse trabalho é o estudo da síntese da hidróxi-estilbeno-quinona (LQ-01) sob irradiação de micro-ondas. A otimização das condições reacionais foi realizada utilizando a 3-iodolausona e o estireno como substratos modelo. A 3-iodolausona foi obtida através da reação entre lausona e o complexo iodo-morfolina, de acordo com o método descrito na literatura, e o estireno adquirido de fontes comerciais. Ao utilizarmos as melhores condições determinadas em um estudo prévio com aquecimento convencional (3 equiv. NaOH, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 90 °C, 15 min.) (DEMIDOFF et al., 2017), a hidróxi-estilbeno-quinona LQ-01 foi obtida sob irradiação de micro-ondas em rendimento muito inferior (59%, , versus 81%). Quando a base foi substituída por KOH, NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e Et<sub>3</sub>N os rendimentos da LQ-01 foram substancialmente mais baixos (3-30%). Os melhores resultados foram alcançados com o emprego de 3 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, produzindo a LQ-01 em 88% de rendimento. A redução da carga catalítica de Pd(OAc)<sub>2</sub> para 5 e 1 mol% manteve o rendimento entre 55-60%. Em todos os experimentos a estilbeno-quinona foi obtida com a configuração *E*, confirmada através da constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos (*d*, *J* = 16,7 Hz em 7,97 e 7,40 ppm) no espectro de RMN-<sup>1</sup>H. Esse trabalho demonstrou que o rendimento da estilbeno-quinona em micro-ondas superou o de aquecimento convencional, apresentando um aumento no rendimento de 81% para 88%. Outro ponto importante apresentado foi que mesmo reduzindo a carga catalítica de Pd(OAc)<sub>2</sub> para 5 e 1 mol% o produto foi obtido entre 55-60% de rendimento. Em vista disso, levando em conta o alto custo do catalisador de paládio, pode-se considerar economicamente mais



vantajosa a diminuição da carga catalítica, mesmo provocando uma queda de 20% no rendimento.

Palavras-chave: *Naftoquinonas, Estirenos, Catálise, Reação de Heck, Acoplamento cruzado.*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Híbridos estilbeno-quinona.....	1
1.2 Reação de Mizoroki-Heck .....	5
1.3 Polietilenoglicol .....	6
1.4 Uso de micro-ondas na síntese orgânica .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	9
2.1 Objetivos gerais.....	10
2.2 Objetivos Específicos .....	10
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	10
3.1 Procedimentos gerais.....	10
3.2 Estratégia Sintética .....	11
3.3 Procedimentos experimentais para as substâncias sintetizadas neste trabalho .	12
3.3.1 Síntese do complexo iodo-morfolina (7) .....	12
3.3.2 Síntese de 3 -iodolausona (4) .....	13
3.3.3 Síntese da estilbeno-quinona (3a).....	14
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	15
<b>5. CONCLUSÕES E PESPECTIVAS</b> .....	21
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	22
<b>ANEXO 1 – LISTA DE ESPECTROS</b> .....	38

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Hibridização molecular entre lapachol (1) e resveratrol (2), originando a estilbeno-quinona LQ-01 (3a).....	2
<b>Esquema 2:</b> Metodologias descritas na literatura para a obtenção do esqueleto estilbeno-quinona.....	3
<b>Esquema 3:</b> Síntese dos híbridos estilbeno-quinona <b>3a-m</b> . ....	4
<b>Esquema 4:</b> Escopo geral da reação de Mizoroki-Heck. ....	5
<b>Esquema 5:</b> Ciclo catalítico proposto para a reação de Heck. (Adaptado de BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000.) .....	6
<b>Esquema 6:</b> Efeitos do PEG sobre a formação e estabilização de nanopartículas de paládio (adaptado de WANG et al., 2012).....	7
<b>Esquema 7:</b> Análise retrossintética da molécula alvo ( <b>3a</b> ).....	12
<b>Esquema 8:</b> Iodação da lausona ( <b>4</b> ) utilizando o complexo iodomorfolina ( <b>7</b> ) .....	15
<b>Esquema 9:</b> Mecanismo para a síntese de 3-iodolausona ( <b>4</b> ).....	15

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Aquecimento a nível molecular dentro de um vial de micro-ondas (esquerda), comparado com um vial em aquecimento convencional (direita) (Adaptado de LA HOZ <i>et al.</i> , 2005). .....	9
<b>Figura 2:</b> Expansões dos espectros de RMN <sup>1</sup> H da lausona e 3-iodolausona .....	16
<b>Figura 3:</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H da LQ-01 (3a). .....	19
<b>Figura 4:</b> Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C (APT) da LQ-01 (3a). .....	20

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Condições reacionais e rendimentos das reações de acoplamento da síntese do híbrido estilbeno-quinona ( <b>3a</b> ) em microondas. ....	17
--	----

## LISTA DE ESPECTROS

<b>Espectro 1</b>	Espectro de RMN 1H da lausona (5).....	38
<b>Espectro 2</b>	Espectro de RMN 1H da 3-iodolausona (4).....	39
<b>Espectro 3</b>	Espectro de RMN 1H da LQ-01 (3a) .....	39
<b>Espectro 4</b>	Espectro de RMN 13C (APT) da LQ-01 (3a) .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ArX**- haleto de arila

**°C** - graus celsius

**cat.** – catalisador

**d** – duplete

**dd** – duplo duplete

**DMF** – dimetilformamida

**eq.** – equivalentes

**exp.** – experimental

**Hz** – Hertz

**h.** - hora

**IC<sub>50</sub>** – Concentração inibitória média

**J** – Constante de acoplamento

**LACASB** - Laboratório de Catálise e Síntese de Substâncias Bioativas

**LAMAR** - Laboratório Multiusuário de Análises por RMN

**LoVo** – linhagem de câncer de cólon metastático humano

**m** – multiplete

**min.** – minutos

**MH** – Mizoroki -Heck

**MM** – peso molecular

**MO** – microondas

**OH** – radical hidroxila

**OAc** – Acetato

**pd** – quártuplo duplete

**PC-3** – linhagem de câncer de próstata humano

**PEG** – polietilenoglicol

**ppm** – partes por milhão

**RMN** – Ressonância magnética nuclear

**RMN-<sup>13</sup>C** – ressonância magnética nuclear de carbono 13

**RMN-<sup>1</sup>H** – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**s**- simpleto

**SKMEL-28** – linhagem de melanoma humano

**SK-OV-3** – linhagem de carcinoma de ovário humano

**t** – tripleto

**t.a.** – temperatura ambiente

**td** – triplo duplete

**THF** – tetraidrofurano

**TMS** – tetrametilsilano

**U373** – linhagem de glioblastoma humano

**δ** – deslocamento químico em unidades adimensionais

**μM** – micromolar



## 1. INTRODUÇÃO

Durante séculos os produtos naturais têm sido vistos como uma grande fonte de substâncias químicas altamente diversas e inovadoras, com grande valor medicinal (NEWMAN, 2016). Em cenários recentes, muitas dessas substâncias e seus derivados sintéticos têm sido considerados promissores na síntese orgânica, quais são passíveis de modificações estruturais com o objetivo de proporcionar atividade farmacológica melhorada e se tornarem alternativas terapêuticas para as mais diversas patologias (FERREIRA, 2016).

### 1.1 Híbridos estilbeno-quinona

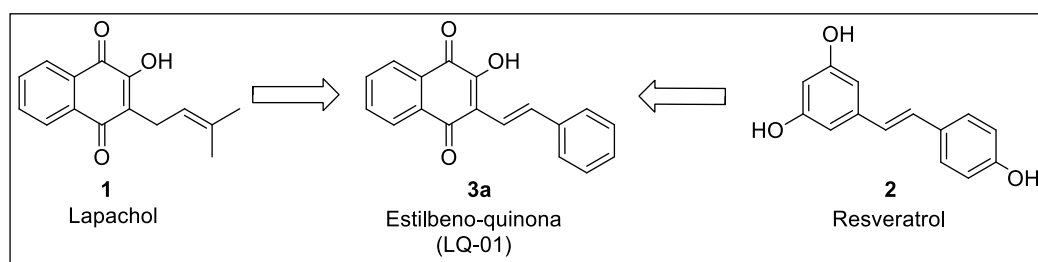
Estilbenos e quinonas são substâncias naturais bioativas, dotados de uma ampla gama de propriedades biológicas.

O esqueleto estilbeno (3,5,4'-triidroxiestilbeno; **2**) (Esquema 1) é um metabólito natural com caráter bioativo, e descrito na literatura por suas características de ações biológicas, tais como anti-inflamatórias, antiparasitárias e antimicrobianas. Assim despertando um interesse significativo para investigação e desenvolvimento de medicamentos devido seu potencial aplicado na ação terapêutica e preventiva. (SHEN, WANG & LOU, 2007; FERREIRA et al., 2010). Esse produto natural é encontrado na casca das uvas (*Vitis vinifera*), sendo produzido como resposta ao estresse causado pelo ataque fúngico (*Botrytis cinerea*, *Plasmopora viticola*), dano mecânico e irradiação de luz ultravioleta. Além disso, ele pode ser naturalmente sintetizado sob duas formas isoméricas: *E*-resveratrol (*E*-3,5,4'-triidroxiestilbeno) e o *Z*-resveratrol (*Z*-3,5,4'-triidroxiestilbeno) (GIACOMINI et al., 2016).

Já as quinonas (**1**, esquema 1) representam uma ampla e variada família de metabólitos de distribuição natural. Nos últimos anos, intensificou-se o interesse nestas substâncias, ao destaque cada vez maior que apresentam em variados estudos farmacológicos. Na natureza, estão envolvidas em etapas importantes do ciclo de vida de seres vivos, principalmente nos níveis da cadeia respiratória e da fotossíntese, como por exemplo, as ubiquinonas e as plastoquinonas. As naftoquinonas, por exemplo, as vitaminas do tipo K, de irrestrita necessidade aos seres vivos, possuem ação controladora da coagulação sanguínea. Com base na sua

estrutura molecular, as quinonas são divididas em diferentes grupos, utilizando-se como critério o tipo de sistema aromático que sustenta o anel quinonoídico: benzoquinonas - um anel benzênico; naftoquinonas - um anel naftalênico; antraquinonas - um anel antracênico linear ou angular (FERREIRA et al., 2010).

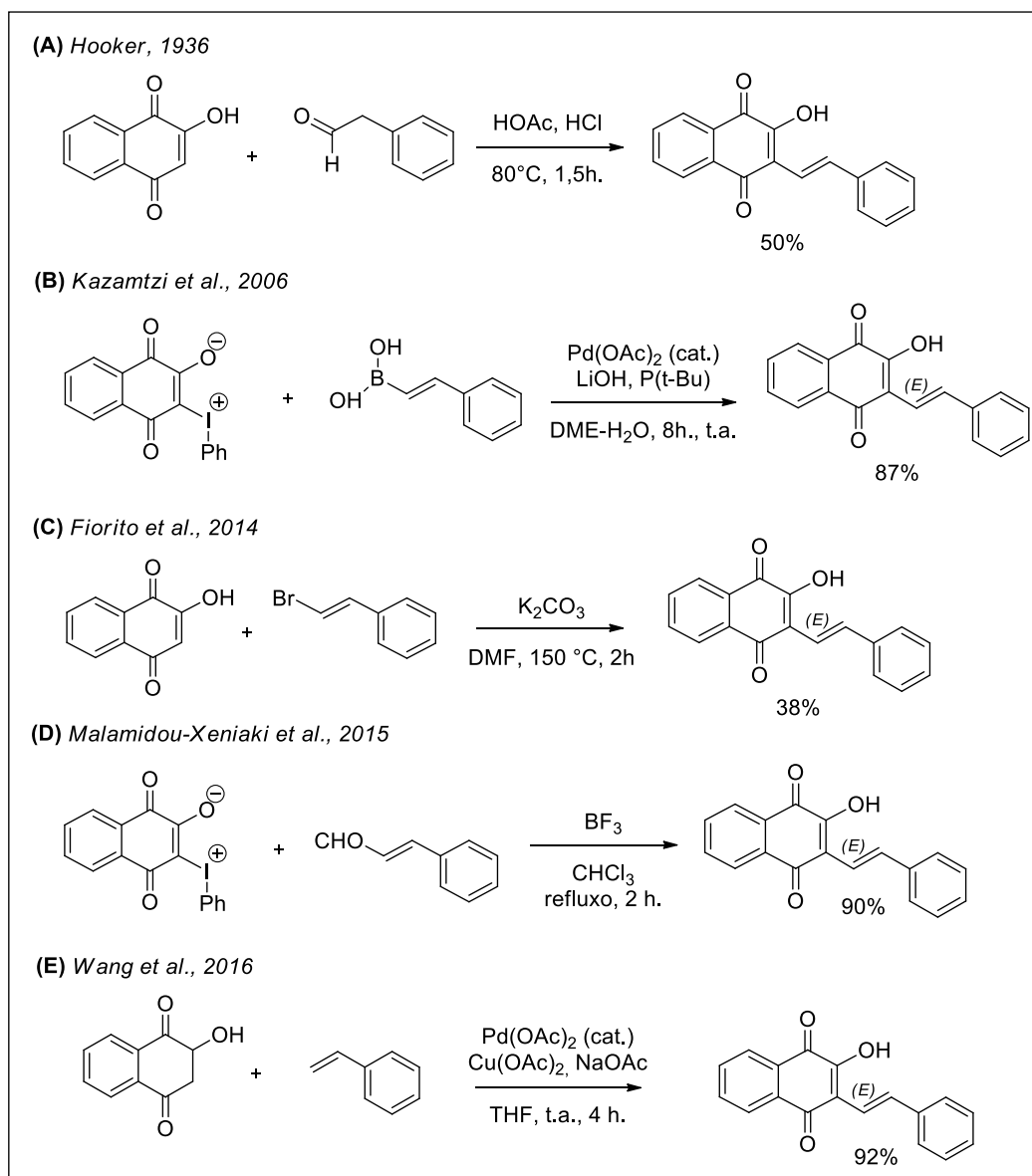
Dentre as naftoquinonas naturais destaca-se o lapachol (**1**) (Figura 3) que pode ser considerado um dos principais representantes do grupo de quinonas das tabebuias. Tem sido encontrado como constituinte de várias plantas das famílias Bignoniaceae, Verbenaceae e Proteaceae. Entretanto, sua ocorrência é maior na família Bignoniaceae, particularmente no gênero *Tabebuia* (*Tecoma*), juntamente com outras quinonas heterocíclicas não menos importantes do grupo. O lapachol (**1**) é de fácil extração da serragem da madeira de várias espécies de ipê, plantas do Brasil e da fronteira com a Argentina. É reconhecido com um agente citotóxico, amplamente utilizado como modelo para o desenvolvimento de compostos com atividade antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária leishmanicida e antimalárico. (FERREIRA et al., 2002; LECHUGA et al., 2021; CARNEIRO et al., 2016).



**Esquema 1:** Hibridização molecular entre lapachol (**1**) e resveratrol (**2**), originando a estilbeno-quinona LQ-01 (**3a**).

O esqueleto estilbeno-quinona (**3**) não é inédito; após uma revisão da literatura, observou-se que sua primeira síntese foi descrita em 1936 por Samuel Hooker, que obteve **3a** através da condensação aldólica entre lausona e o aldeído fenilacético, com 50% de rendimento (**A**). Diante esse feito, outras metodologias para a obtenção da estilbeno-quinona passaram a ser estudadas. Em 2006, Kazantzi e colaboradores relataram a síntese da estilbeno-quinona (**3a**) por meio da reação de Suzuki entre o feniliodônio-ílideo da lausona e o ácido estililborônico, com 87% de rendimento (**B**). Fiorito e colaboradores obtiveram **3a** em 38% de rendimento a partir da aquilação da lausona com  $\beta$ -bromoestireno (**C**). Malamidou-Xeniaki e colaboradores prepararam uma série de híbridos estilbeno-quinona através do acoplamento cruzado livre de

metal mediado por  $\text{BF}_3$  entre o feniliodônio-ílideo da lausona e cinamaldeídos (**D**). Wang e seus colaboradores, em 2016, obtiveram **3a** através da reação entre a 2-hidroxi-1,4-naftoquinona e estirenos substituídos, com 92% de rendimento em sua melhor condição reacional (**E**) (Esquema 2).

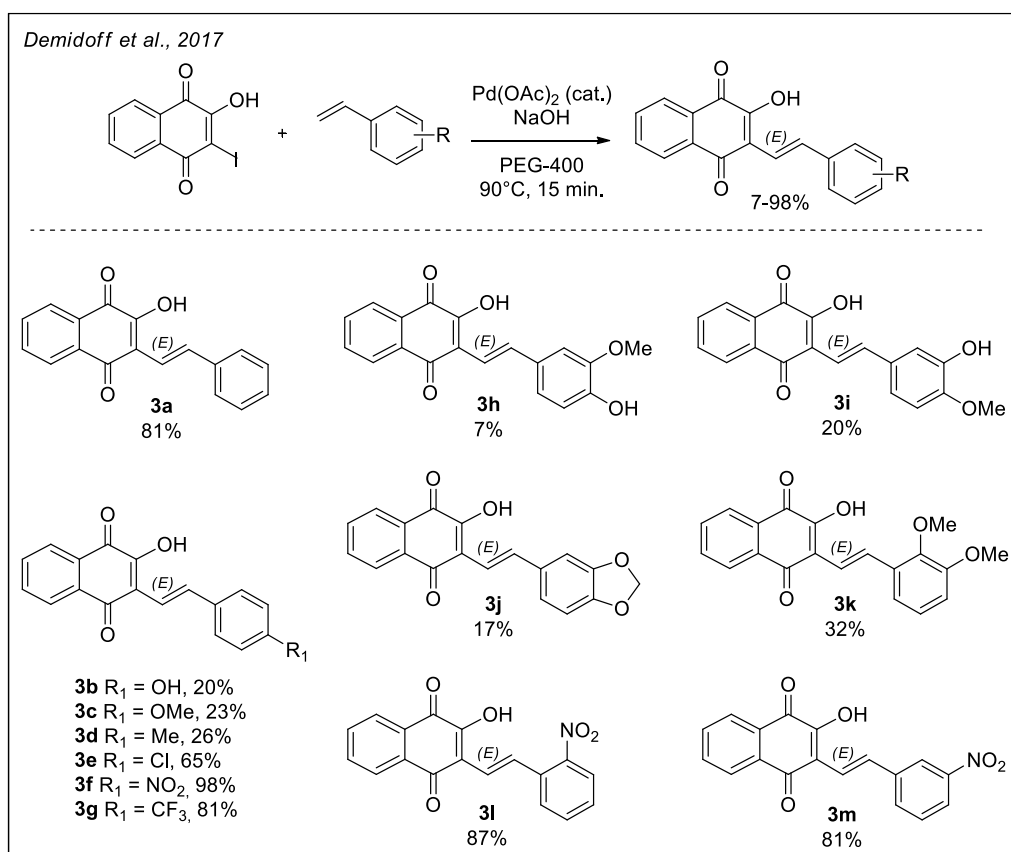


**Esquema 2:** Metodologias descritas na literatura para a obtenção do esqueleto estilbeno-quinona

As atividades biológicas da estilbeno-quinona LQ-01 têm sido amplamente estudadas em modelos *in vitro*. Cushion e colaboradores (CUSHION et al., 1997) confirmaram a ação antimicrobiana da estilbeno-quinona **3a** em *Pneumocystis carinii* ( $\text{IC}_{50} = 0,77 \mu\text{M}$ ). A ação antiparasitária do mesmo composto foi descrita em

*Toxoplasma gondii* por Ferreira e colaboradores em 2002 ( $IC_{50} = 22,86 \mu M$ ). Já a ação antioxidante foi descrita por Malamidou-Xenikaki, a LQ-01 apresentou uma potente atividade inibindo a lipoxidase nos estudos *in vitro*. Fiorito e colaboradores avaliaram a ação anticâncer dessa molécula em diferentes linhagens celulares, incluindo glioblastomas (U373 e Hs683), câncer de pulmão de células não-pequenas (A549), câncer de próstata (PC-3), melanoma (SKMEL-28) e câncer de cólon (LoVo). O valor de  $IC_{50}$  mais baixo encontrado foi  $42 \mu M$  (em Hs683).

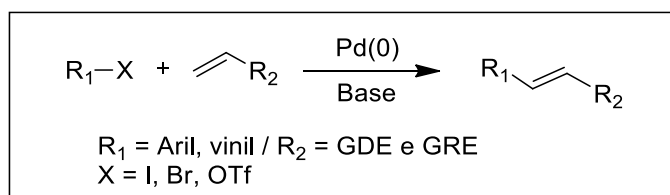
Diante o potencial farmacológico destas substâncias como agentes antimicrobianos e antiparasitários, uma série de híbridos hidroxi-estilbeno-quinona também foi planejada e sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa, por meio de reações de Mizoroki-Heck entre a 3-iodolausona e uma série de estirenos (Esquema 3). Nesse estudo, foram avaliadas diferentes condições reacionais, incluindo variações no tipo de base, carga catalítica, temperatura e tempo. A condição otimizada foi então empregada na síntese dos demais compostos da série, com rendimentos entre 7% e 98% (DEMIDOFF *et al.*, 2017).



**Esquema 3:** Síntese dos híbridos estilbeno-quinona **3a-m**.

## 1.2 Reação de Mizoroki-Heck

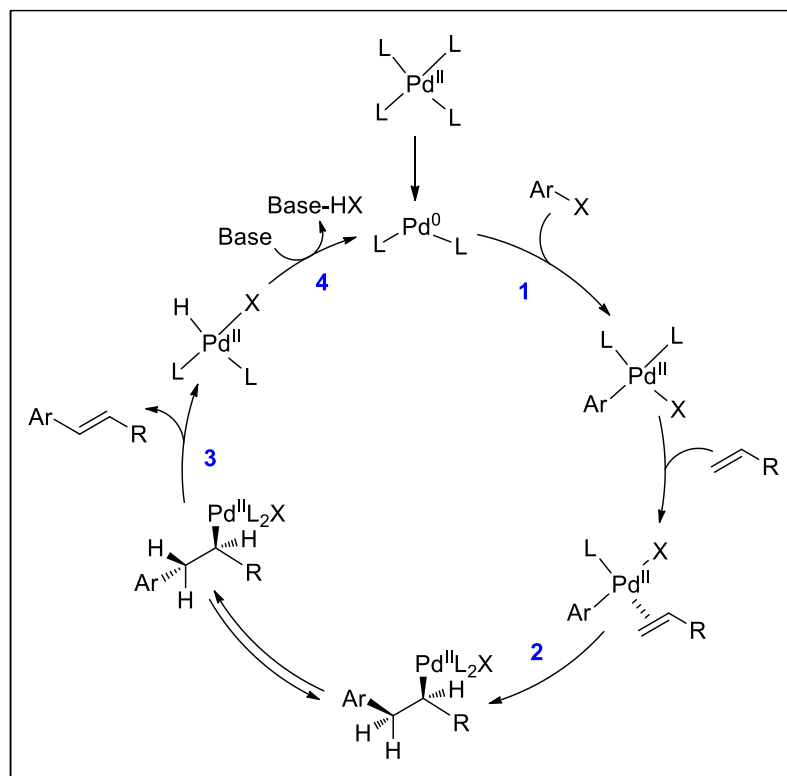
A reação de Mizoroki-Heck (MH) consiste na arilação de um alceno com um haleto de arila, sendo catalisada por paládio na presença de base, levando à formação de uma ligação C-C entre dois carbonos com hibridização  $sp^2$ . Essa transformação foi uma das primeiras reações de acoplamento catalisadas por paládio, sendo descoberta quase simultaneamente por grupos de pesquisa liderados pelo japonês Tsutomu Mizoroki e pelo americano Richard Heck no início da década de 70. Em investigações preliminares, Heck já havia demonstrado o uso de sais de Pd (II) em reações envolvendo compostos de arilmercúrio e olefinas (HECK, 1968, 1969). No entanto, a contribuição de Mizoroki ocorreu com a aplicação de haletos de arila, em combinação ao uso de condições básicas e menores quantidades catalíticas de paládio no meio reacional, o que tornou o processo mais vantajoso economicamente (MIZOROKI et al., 1971) (Esquema 4). Considerada uma das mais populares reações de acoplamento cruzado, a reação de Heck tem sido amplamente estudada e empregada na síntese de produtos naturais e compostos de interesse farmacêutico.



**Esquema 4:** Escopo geral da reação de Mizoroki-Heck.

O mecanismo da reação de Heck pode ser interpretado como um ciclo catalítico, dividido em 4 etapas principais: (1) adição oxidativa; (2) carbopaladação; (3)  $\beta$ -eliminação; (4) eliminação redutiva (BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000). Inicialmente, o pré-catalisador de Pd(II) é ativado através da sua redução a Pd (0). A etapa seguinte consiste em uma adição oxidativa, na qual o catalisador de paládio se insere na ligação C-X, em um processo concertado, originando a espécie  $\text{PdL}_n\text{XAr}$ . Essa espécie forma então um complexo  $\pi$  com a olefina, e a carbopaladação do alceno ocorre, originando um complexo  $\sigma$ -organopaládio. Após a formação da ligação C-C, e uma rotação interna que torna o hidrogênio vizinho *syn*-periplanar ao paládio, ocorre a

$\beta$ -eliminação de hidreto de paládio (HPdLnX). No final do ciclo, a eliminação redutiva de HX por uma base renova o catalisador, assim, iniciando novamente o ciclo catalítico (BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000).



**Esquema 5:** Ciclo catalítico proposto para a reação de Heck. (Adaptado de BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000.)

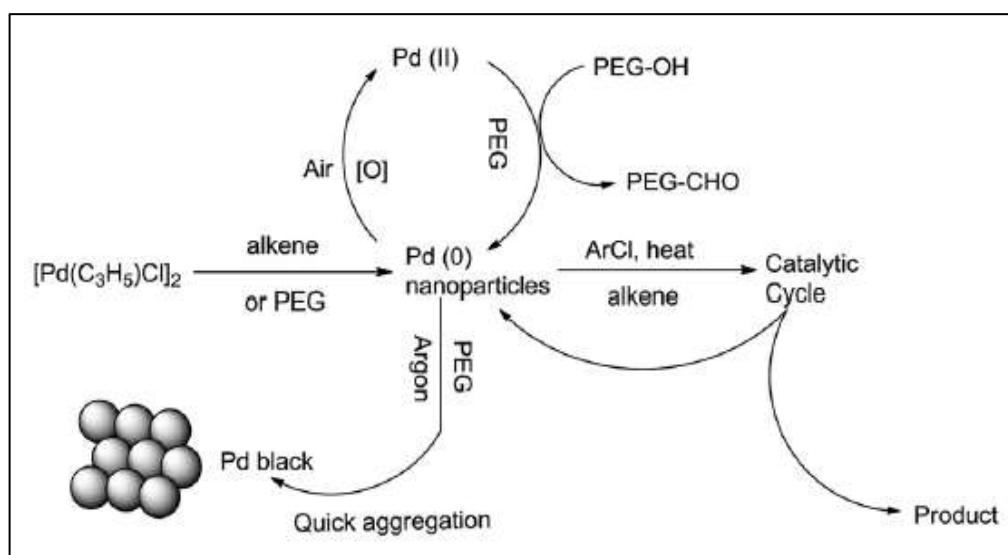
### 1.3 Polietilenoglicol

O polietilenoglicol (PEG) é um polímero hidrofílico que vem sendo utilizado em reações orgânicas como solvente verde devido a algumas de suas características atóxicas e não voláteis. Apresenta-se como um solvente com alta solubilidade em água, termicamente estável e recuperável, já comercializado e bem aceito pelas indústrias de alimentos e farmacêutica, principalmente quando se trata de formulação de medicamentos e produção de cosméticos. No mercado encontra-se o PEG disponível em vários pesos moleculares, sendo os mais utilizados de 200 a 4000. (PIRES et. al., 2017)

No âmbito da química orgânica o PEGs tem sido amplamente utilizado nas transformações livre de ligantes catalisadas por paládio. Por apresentarem baixa toxicidade, são aceitos para o mercado de alimentos e para aplicações biomédicas,

especialmente na área de medicamentos, devido à sua hidrofiliçidade, diminuição da interação com o sangue e alta biocompatibilidade. Eles também são usados como suportes poliméricos solúveis em síntese orgânica, e como solventes ambientalmente amigáveis, são capazes de substituir solventes orgânicos voláteis ou halogenados. (COLACINO et. al., 2012)

O PEG facilita a formação de nanopartículas de paládio (0) a partir de um pré-catalisador de paládio (II), permitindo a redução de Pd(II) a Pd(0) (forma ativa do paládio), enquanto os seus grupos hidroxila são oxidados a aldeído (Esquema 4). Além disso, o PEG tem sido amplamente utilizado para estabilizar as nanopartículas metálicas em muitos tipos de transformações, devido à sua estrutura molecular (WANG et al., 2012). Ele tem uma interessante propriedade, devido sua estrutura helicoidal, pode formar um composto de coordenação com diversos cátions. Porém a capacidade de complexação depende muito da natureza do cátion, bem como o peso molecular do PEG utilizado. (COLACINO et. al., 2012)



**Esquema 6:** Efeitos do PEG sobre a formação e estabilização de nanopartículas de paládio (adaptado de WANG et al., 2012).

Outras vantagens da utilização de PEG como solvente em reações orgânicas catalisadas por metais de transição são a fácil recuperação dos produtos e a possibilidade de reciclar o sistema catalítico. (COLACINO, 2012). Em reações de

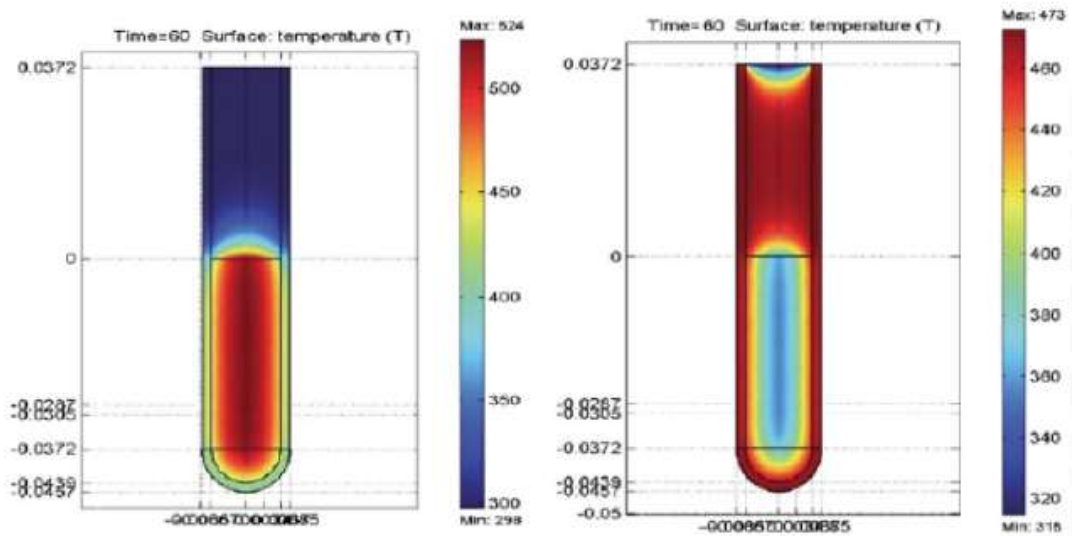
acoplamento cruzado, como por exemplo a reação de Mizoroki-Heck, o polietilenoglicol foi estudado como uma espécie de suporte para os catalisadores de paládio, facilitando o seu reuso. Wang e colaboradores relataram uma preparação de nanopartículas usando alguns pesos moleculares de polietilenoglicol e Pd (OAc)<sub>2</sub> na reação de Mizoroki-Heck. Nos resultados da pesquisa, o PEG desempenhou duas funções, uma de agente redutor e outra como estabilizador, também foi relatado que quanto maior o comprimento de cadeia de PEG (por exemplo, PEG-2000) maior a reatividade de redução. Além disso, as nanopartículas de paládio mostraram-se catalisadores altamente estáveis e reutilizáveis na reação de Heck. (WANG et al., 2012), (PIRES et. al., 2017).

#### 1.4 Uso de micro-ondas na síntese orgânica

A irradiação de micro-ondas (MO) tem sido aplicada com êxito na química orgânica, promovendo o aceleração de processos químicos e rendimentos mais elevados, em condições de reação mais brandas e purezas mais elevadas de produtos. Ela tem sido descrita como uma metodologia de sucesso em reações que não ocorrem por aquecimento convencional (p. ex manta, bico de Bunsen, placa de aquecimento etc.). O efeito de irradiação com micro-ondas, em síntese orgânica, é uma combinação de efeitos térmicos resultante da velocidade de aquecimento e a absorção seletiva de radiação por substâncias polares. Além disso, o uso de micro-ondas é apontado como uma alternativa de química limpa, favorecendo a formação de produtos em reações com ausência de solvente, proporcionando uma redução dos resíduos gerados por metodologias comuns utilizando solvente tóxicos. (SANSEVERINO, 2002).

Os efeitos térmicos observados sob condições de irradiação de micro-ondas são uma consequência da transferência de calor (Figura 4). Estes efeitos podem ser utilizados de forma eficiente para melhorar os processos, modificar seletividade ou mesmo para realizar reações que não ocorrem em condições clássicas. Uma das justificativas para a melhor a seletividade seria a uniformidade de aquecimento, de forma homogênea, onde o micro-ondas aquecendo de forma molecular, promove o aumento da cinética da reação, assim consumindo ao máximo o material de partida das reações químicas, além de diminuir a formação de produtos indesejáveis. (LA HOZ et al., 2005).





**Figura 1:** Aquecimento a nível molecular dentro de um vial de micro-ondas (esquerda), comparado com um vial em aquecimento convencional (direita) (Adaptado de LA HOZ *et al.*, 2005).

## 2. OBJETIVOS

## 2.1 Objetivos gerais

Considerando a ampla gama de atividades biológicas de naftoquinonas, como o lapachol, e estilbenos, representados pelo resveratrol este trabalho teve como objetivo ao estudo da síntese da hidróxi-estilbeno-quinona (**3a**) via reações de Mizoroki-Heck em PEG-400 sob irradiação de micro-ondas.

## 2.2 Objetivos Específicos

- I. Síntese da hidróxi-estilbeno-quinona via reações de Mizoroki-Heck em PEG-400 sob irradiação de micro-ondas
- II. Estudar as condições reacionais, alterando o tempo de reação, temperatura, tipo de base e carga catalítica, de modo a desenvolver um protocolo ideal para a síntese da estilbeno-quinona

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 Procedimentos gerais

Os reagentes e solventes necessários para o andamento desse trabalho foram utilizados sem purificação prévia, adquiridos das marcas Merck, Sigma-Aldrich, Vetec, Fluka e Tedia. As cromatografias de camada delgada foram feitas com a fase estacionária sendo sílica gel 60 F254 em diversas dimensões e a móvel sendo uma mistura acetato de etila/hexano (3:1). A revelação foi feita por luz ultravioleta. Separações cromatográficas do tipo “*flash*” foram feitas em coluna com sílica gel Merck de granulação 0,040-0,063 mm como fase estacionária. Os solventes utilizados foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura monitorada em rotaevaporadores Gehaka RD-180 e IKA RV10.

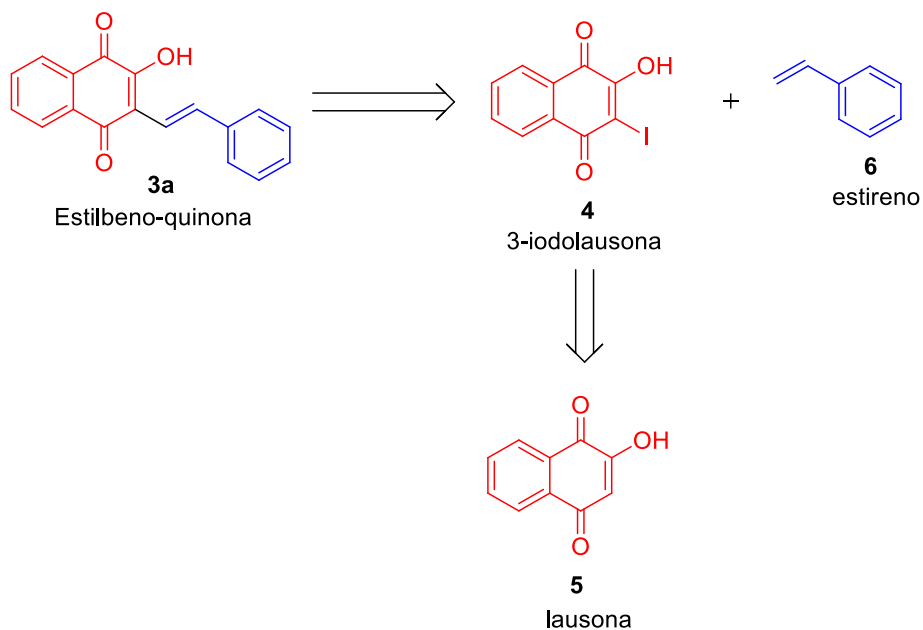
Todas as reações de Heck foram feitas sob aquecimento em micro-ondas. Utilizou-se o micro-ondas da marca Anton Paar, do modelo monowave 300. Esse aparelho para sínteses encontra-se no laboratório de Catálise e Síntese de Substâncias Bioativas (LACASB) localizado no Polo Ajuda do *campus* Macaé da UFRJ.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro Varian MR-400, em clorofórmio deuterado contendo tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. A análise por RMN foi realizada no Laboratório Multiusuário de Análises por RMN – LAMAR, localizado no Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais (IPPN-UFRJ) no *campus* Ilha do Fundão da UFRJ.

### 3.2 Estratégia Sintética

A rota sintética planejada para o composto **3a** tem como etapa-chave a reação de Heck entre a 3-iodolausona (**4**) e o estireno (**6**). A 3-iodolausona (**4**) pode ser obtida

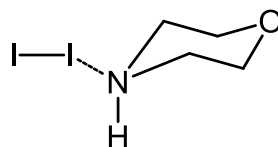
através da iodação da lausona (5) com o complexo iodo-morfolina (7), enquanto o estireno (6) é disponível a partir de fontes comerciais.



**Esquema 7:** Análise retrossintética da molécula alvo (3a).

### 3.3 Procedimentos experimentais para as substâncias sintetizadas neste trabalho

#### 3.3.1 Síntese do complexo iodo-morfolina (7)

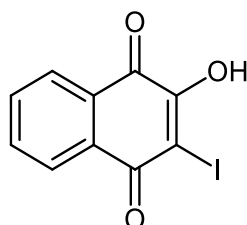


FM: C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>I<sub>2</sub>NO

MM: 340,88

Fez-se reagir uma mistura de morfolina (100 g, 1 mol) em água (800 mL) e foi adicionado uma solução de I<sub>2</sub> (254 g, 1 mol) e KI (470 g, 712 mmol) em 500 mL de água destilada, gota a gota. Observou-se que cristais alaranjados de iodo-morfolina começaram imediatamente a precipitar. O sólido foi filtrado, lavado com água fria e seco em atmosfera aberta, fornecendo 352 g de iodo-morfolina (rendimento quantitativo). (DEMIDOFF *et al.*, 2017).

### 3.3.2 Síntese de 3 -iodolausona (4)

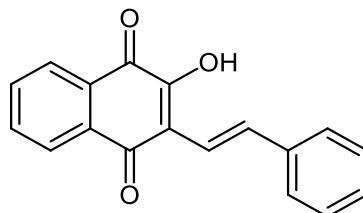


FM: C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>I<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

MM: 299,93

Uma mistura de lausona (8,7 g, 50 mmol) e carbonato de potássio (21 g, 150 mmol) em água (50 mL) foi tratada com iodomorfolina (21,2 g, 62,5 mmol) em pequenas porções durante 2 horas. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente em agitação por uma hora após a última adição, e então filtrada para remover quaisquer sólidos presentes. O filtrado foi resfriado em banho de gelo e acidificado com ácido ortofosfórico 25%. O precipitado foi filtrado, lavado com água destilada gelada e recristalizado em ácido acético glacial, fornecendo a 3-iodolausona (4) na forma de cristais amarelos (10,85 g, 36 mmol, 72% de rendimento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (dd, *J* 7,3; 1,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* 7,3; 1,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H, OH), 7,76 (m, *J* 7,5; 1,5 Hz, 2H). (DEMIDOFF *et al.*, 2017).

### 3.3.3 Síntese da estilbeno-quinona (**3a**)

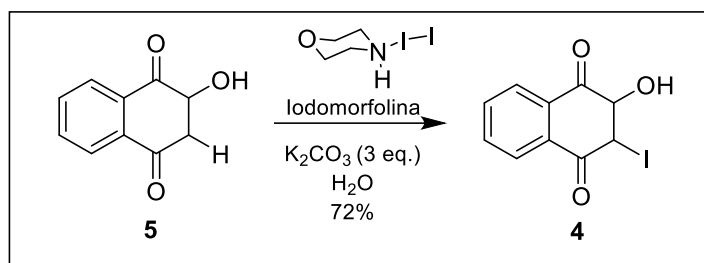


FM: C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>  
MM: 276,08

Fez-se reagir uma mistura de 3-iodolausona (**3a**) (150 mg, 0,5 mmol), estireno (60,0  $\mu$ L, 1,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg, 1,50mmol) e acetato de paládio (11,2 mg, 10 mol%) em PEG-400 (4 mL), aquecida em micro-ondas durante 15 minutos a 90 °C. Após esse tempo, a mistura foi diluída em acetato de etila (25 mL) e filtrada sobre celite. O filtrado foi acidificado com uma solução aquosa de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25% (v/v), e então lavada com NaCl sat. (2 x 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O óleo vermelho resultante foi purificado por cromatografia em coluna do tipo “*flash*” (acetato de etila:n-hexano 5:95), fornecendo a estilbeno-quinona (**3a**) como um sólido amorfo vermelho (121,3 mg, 0,81 mmol, 88% de rendimento). (DEMIDOFF *et al.*, 2017).

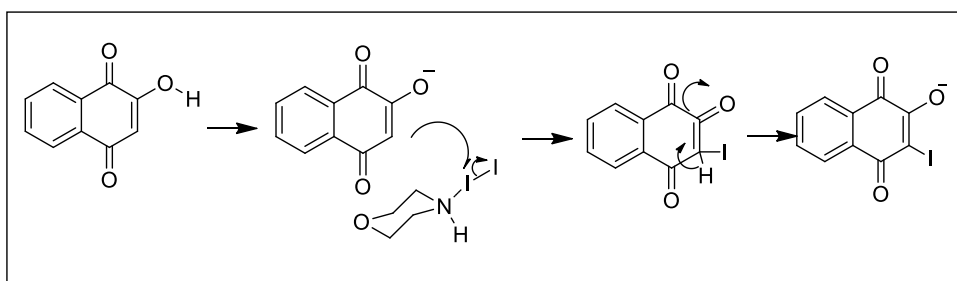
#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A primeira parte desse projeto consistiu-se na síntese de um dos materiais de partida, a 3-iodolausona. Utilizando a lausona como material de partida, a estratégia empregada nessa reação foi a iodação da lausona na posição 3 com o complexo iodo-morfolina (esquema 8). Através desse procedimento a 3-iodolausona foi purificada por recristalização em ácido acético glacial e isolada apresentando 72% de rendimento.



**Esquema 8:** Iodação da lausona (4) utilizando o complexo iodomorfolina (7)

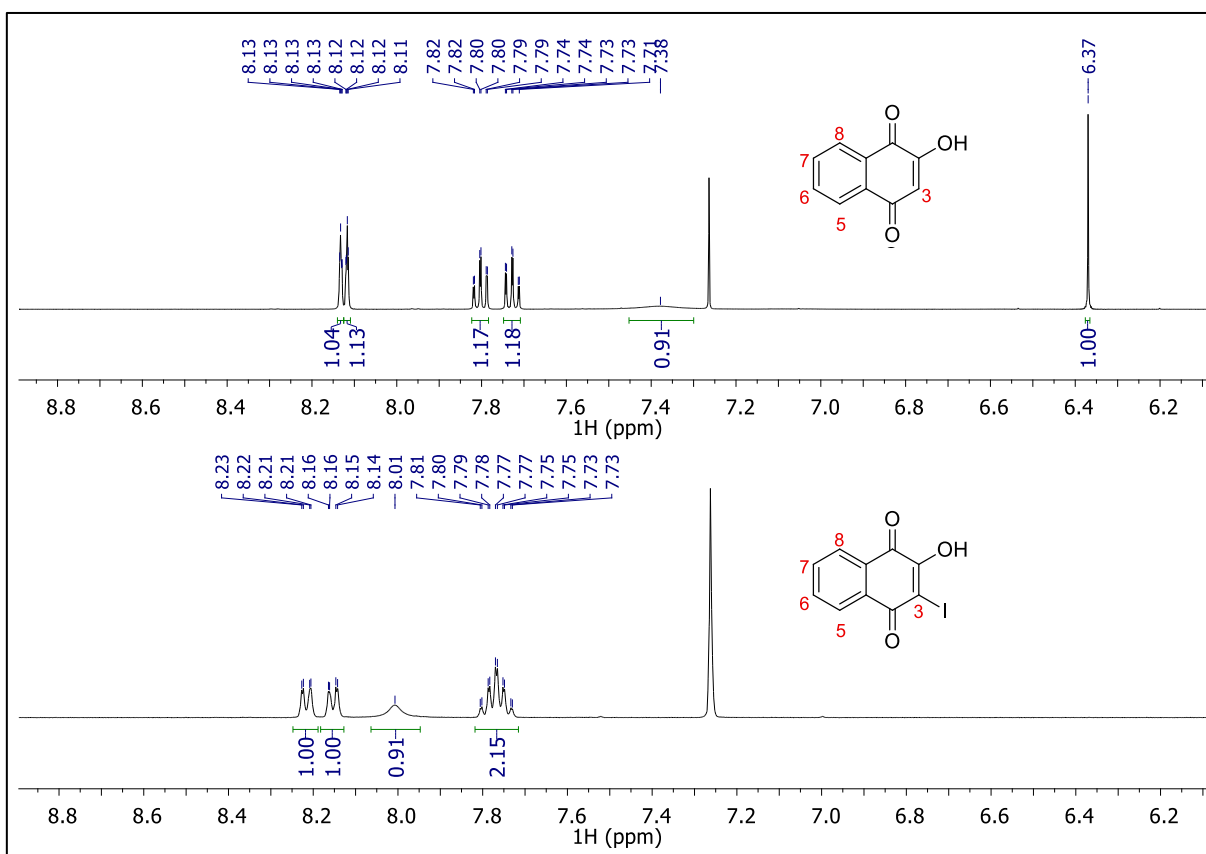
A reação de iodação ocorre através da metodologia descrita por Perez e colaboradores (2004) envolvendo o complexo-iodo morfolina. A complexação do iodo com a morfolina aumenta sua eletrofilicidade, favorecendo o ataque nucleofílico do enolato da lausona (esquema 9). Em seguida, a adição de ácido faz ocorrer a protonação do enolato, resultando na precipitação do produto (PÉREZ; LAMOUREUX; HERRERA, 2004).



**Esquema 9:** Mecanismo para a síntese de 3-iodolausona (4)

A estrutura da 3-iodolausona foi confirmada através da caracterização por RMN- $^1H$  em comparação ao espectro da lausona (Figura 2). Na análise do espectro de RMN- $^1H$  da lausona foram observados dois triplos dupletos em aproximadamente 7,80 ppm representando os hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos C5 e C8 do anel quinona, dois duplos dupletos em aproximadamente 8,20 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos C6 e C7 e um simpleto em 6,37 ppm

atribuído ao hidrogênio da posição C3. O hidrogênio da hidroxila é representado por um simpleto largo em 7,38 ppm. O espectro da 3-iodolausona, por sua vez, apresenta um multiplete em aproximadamente 7,80 ppm confirmando os sinais hidrogênios aromáticos das posições C6 e C7 do anel quinona, e dois duplos dupletos em aproximadamente 8,20 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos C5 e C8. O hidrogênio da hidroxila apresenta-se como um simpleto largo em 8,01 ppm. O desaparecimento do sinal correspondente ao hidrogênio em C3 confirma a regioquímica do produto iodado.



**Figura 2:** Expansões dos espectros de RMN <sup>1</sup>H da lausona (5) e 3-iodolausona (4)

Após a síntese da 3-iodolausona, o primeiro passo para a otimização da síntese da LQ-01 (3a) foi reproduzir sob irradiação de micro-ondas a melhor condição previamente determinada em aquecimento convencional (1,1 equiv. estireno (6), 3 equiv. NaOH, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 90°C, 15 min.) (DEMIDOFF *et al.*, 2017). Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, a hidróxi-estilbeno-quinona LQ-01 foi



obtida com rendimento muito inferior ao resultado alcançado realizando a reação de MH em aquecimento convencional (59% versus 81%, Tabela 1, entrada 1).

**Tabela 1:** Condições reacionais e rendimentos das reações de acoplamento da síntese do híbrido estilbeno-quinona (**3a**) em microondas.

3-iodolausona + estireno  $\xrightarrow[\text{PEG-400, 15 min., 90 °C}]{\text{Pd (OAc)}_2, \text{NaOH}}$  Estilbeno-quinona

Entrada	Base	Catalisador	Rendimento (aquecimento conv.) (%)	Rendimento (MO) (%)
1	3 equiv. NaOH	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	81%	59%
2	3 equiv. KOH	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	64%	41%
3	3 equiv. NaOAc	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	N/A	41%
4	3 equiv. Et <sub>3</sub> N	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	29%	7%
5	3 equiv. Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	22%	22%
6	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	46%	88%
7	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	21%	59%
8	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	15%	56%
9	3 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5% Pd/C	N/A	12%

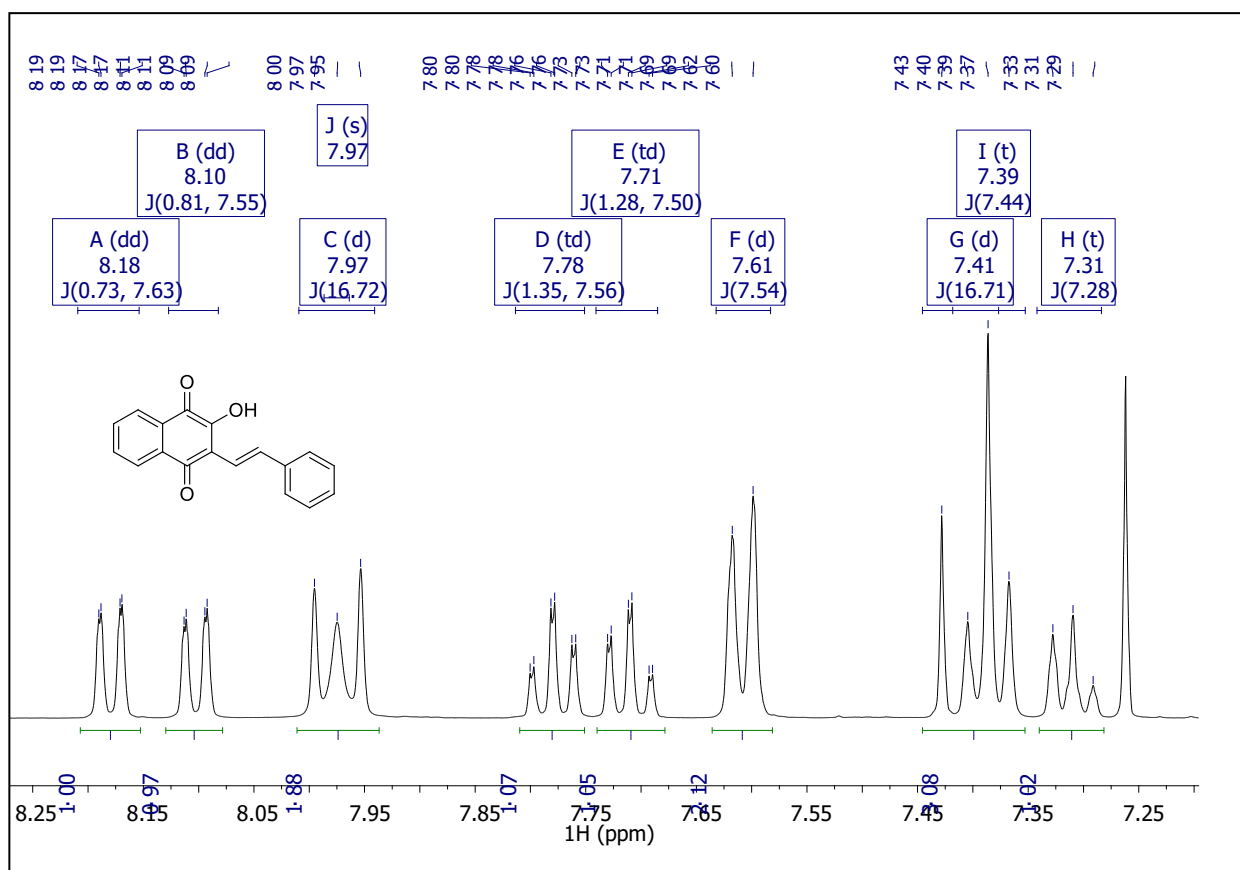
Após o primeiro experimento, outras bases foram investigadas. A reação como o KOH não foi bem-sucedida, com o rendimento de **3a** sendo inferior ao aquecimento convencional (59% versus 41%, Tabela 2, entrada 2). Nos demais experimentos onde a base foi substituída por NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou Et<sub>3</sub>N (Tabela 2, entradas 3-6), observa-se a formação da hidróxi-estilbeno-quinona LQ-01 em rendimentos substancialmente

mais baixos (3-30%). Por fim, ao realizar a reação com  $K_2CO_3$  como base, a LQ-01 foi isolada com 88% de rendimento (Tabela 1, entrada 6).

Interessantemente, a redução da carga catalítica de  $Pd(OAc)_2$  para 5 e 1 mol% manteve o rendimento entre 55-60% (Tabela 1, entradas 7-8). Devido ao alto custo do catalisador de paládio, e visando uma produção em larga escala, podemos considerar esse resultado como satisfatório.

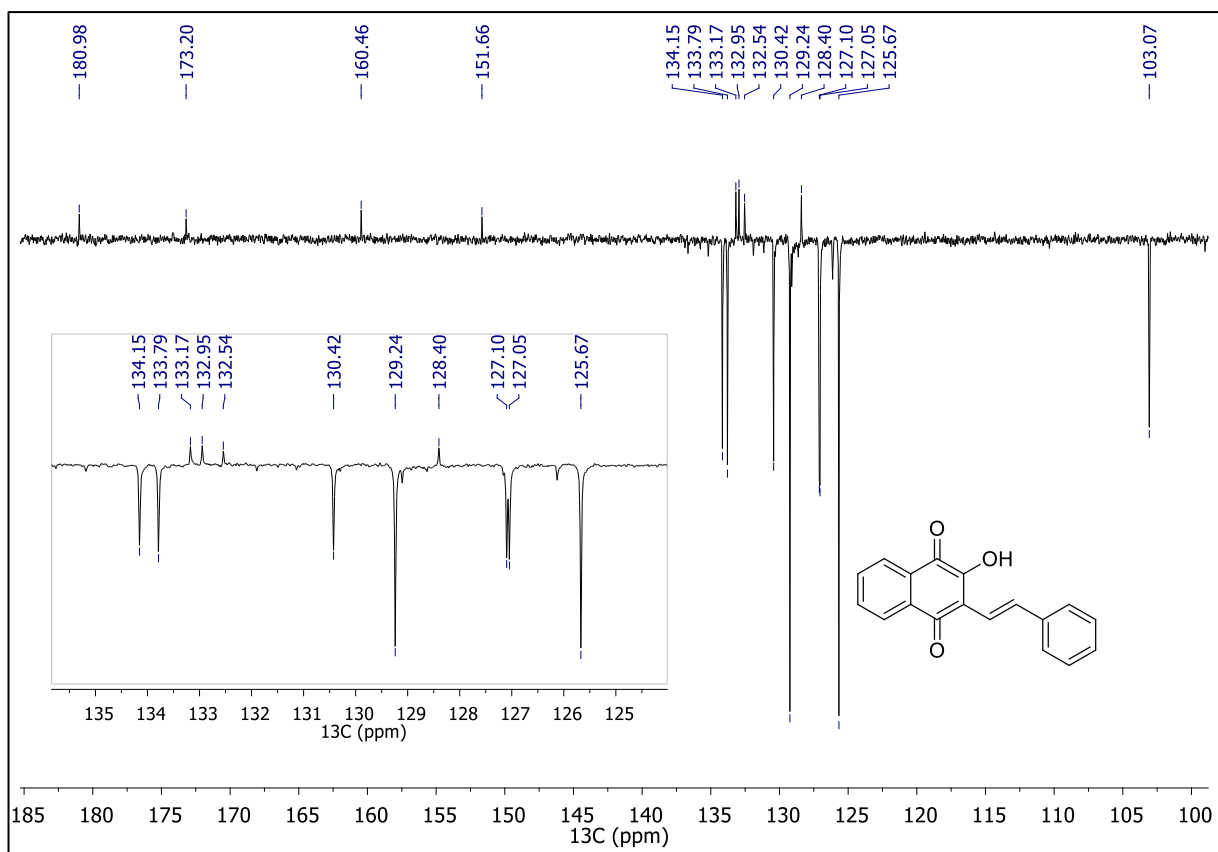
Prosseguindo no trabalho da otimização da síntese da LQ-01, uma alternativa planejada nesse trabalho foi a substituição do  $Pd(OAc)_2$  por paládio sobre carvão ativado, em virtude de seu baixo custo. Porém, nesse experimento a LQ-01 foi isolada com 12% de rendimento, sendo bastante inferior ao melhor resultado obtido nesse estudo no geral (Tabela 1, entrada 9).

A caracterização da estilbeno-quinona foi realizada através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1H$ ) e de carbono (RMN  $^{13}C$ ). No espectro de RMN- $^1H$  (Figura 3), o anel aromático da 3-iodolausona é representado através de dois duplos dupletos ambos entre  $\delta$  8,10 ppm e  $\delta$  8,18 ppm, com  $J = (0,81 \text{ Hz}, 7,75 \text{ Hz})$ ,  $J = (0,73 \text{ Hz}, 7,63 \text{ Hz})$  respectivamente. Já os dois tripletos em  $\delta$  7,31 ppm,  $J = (7,28 \text{ Hz})$ ;  $\delta$  7,39 ppm,  $J = (7,44 \text{ Hz})$  e um duplete em  $\delta$  7,61 ppm,  $J = (7,54 \text{ Hz})$  apontam os hidrogênios do núcleo estireno. Em todos os experimentos a estilbeno-quinona foi obtida com a configuração *E*, confirmada através da constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos, aparecendo no espectro como parte de dois multipletos oferecendo os sinais entre  $\delta H$  7,97 e  $\delta H$  7,40 ppm, respectivamente, com  $J = 16,7 \text{ Hz}$ .



**Figura 3:** Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H da LQ-01 (3a).

No espectro de RMN <sup>13</sup>C (Figura 4) a LQ-01 foi possível observar 16 sinais. Os sinais com deslocamento químico entre  $\delta$  125,67 ppm e  $\delta$  130,40 ppm representam os carbonos do núcleo estilbeno. Já os sinais entre  $\delta$  132,94 ppm e  $\delta$  134,15 ppm representam os carbonos do anel quinona. Os sinais entre  $\delta$  151,66 ppm e  $\delta$  160,46 ppm apontam o deslocamento químico dos carbonos próximos à hidroxila. E por fim, entre  $\delta$  173,206 ppm e  $\delta$  180,20 ppm representam os sinais do deslocamento químico dos carbonos das cetonas presentes na LQ-01.



**Figura 4:** Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C (APT) da LQ-01 (**3a**).

## 5. CONCLUSÕES E PESPECTIVAS

Esse trabalho demonstrou que o rendimento da estilbeno quinona (**3a**) em micro-ondas superou o de aquecimento convencional, apresentando um aumento no rendimento de 81% para 88%. Outro ponto importante apresentado foi que mesmo reduzindo a carga catalítica de Pd(OAc)<sub>2</sub> para 5 e 1 mol% o rendimento se manteve entre 55-60%. Em vista disso, levando em conta o alto custo do catalisador de paládio para a pesquisa e posteriormente para a indústria, pode-se considerar economicamente vantajosa a diminuição da carga catalítica, mesmo provocando uma queda de 20% no rendimento.

## 6. REFERÊNCIAS

BELETSKAYA, CHEPRAKOV. **The heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis.** Chem Rev. 2000,100, 8, 3009-66.

CARNEIRO, P. F., PINTO, M. C. R. F., MARRA, R. K. F., DA SILVA, F. DE C., RESENDE, J. A. L. C., ROCHA E SILVA, L. F., FERREIRA, V. F. **Synthesis and antimalarial activity of quinones and structurally-related oxirane derivatives.** European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 108, 134–140.

COLACINO, E.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F.; PATRIKKEVA, L. S.; KHEMCHYAN, L. L.; ANANIKOV, V. P.; BELETSKAYA, I. P. **PEG as an alternative reaction medium in metal-mediated transformations.** Coordination Chemistry Reviews, 2012, 156, 2893-2920,

CUSHION, M. T.; CHEN, F.; KLOEPFER, N. **A cytotoxicity assay for evaluation of candidate anti-Pneumocystis carinii agents.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997, 41, 2, 379-387;

DEMIDOFF, F. C.; SOUZA, F. P.; NETTO, C. D. **Synthesis of Stilbene-Quinone Hybrids through Heck Reactions in PEG-400** Synthesis, 2017, 49, 5217-5222.

DE LA HOZ A; DÍAZ-ORTIZ A.; MORENO A.; **Microwaves in Organic Synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects** Chem. Soc. Rev., (34), 2005, 164-178.

FERREIRA, R. A.; OLIVEIRA, A. B.; GUALBERTO, S. A.; VITOR, R. W. A. **Activity of natural and synthetic naphthoquinones against Toxoplasma gondii, in vitro and in murine models of infection.** Parasite, 2002, 9, 261-269;

FERREIRA, D. C. M. et al. **Activities of  $\beta$ -lapachone and  $\alpha$ -lapachone on macrophages: A quantitative Pharmacological analysis based on amperometric monitoring of oxidative bursts by single cells.** ChemBioChem. 2009, 10, 528-538.

FERREIRA, S. B.; SILVA, F. C. C. D. **Strategies for the synthesis of bioactive pyran naphthoquinones.** Organic and Biomolecular Chemistry. 2010, 8, p. 4793–4802.

FIORITO, S.; EPIFANO, F.; BRUYÈRE, C.; MATHIEU, V.; KISS, R.; GENOVESE, S. **Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 454-457,.

GIACOMINI E.; RUPIANI S.; GUIDOTTI L.; RECANATINI M.; ROBERTI M., **The Use of Stilbene Scaffold in Medicinal Chemistry and Multi- Target Drug Design,** Medicinal Chemistry, 2016, 23, 2439-2489.

HECK, R. F.; NOLLEY JR., J. P. **Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives.** Journal of the American Chemical Society, 1968, 90,20, 5518–5526.

HOOKER, S. C. **Condensation of aldehydes with  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -naphthoquinone. Synthesis of hydrolapachol.** Journal of the American Chemical Society, 1936, 58, 1163-1167;

KAZANTZI, G.; MALAMIDOU-XENIAKI, E.; SPYROUDIS, S. **Functionalized hydroxyquinones through Suzuki-type coupling of phenyliodonium ylides of hydroxyquinones with arylboronic acids.** Synlett, 2006, 16, 2597-2600.

LECHUGA, L.L, MOREIRA, G., CAROLINE & SANTOS, FERREIRA, T., ROCHA, V, PEREIRA D. **Optimization of 1,4-Naphthoquinone Hit Compound: A Computational, Phenotypic, and In Vivo Screening against Trypanosoma cruzi.** Molecules. 2021, 26, 23.

MACHADO, A.H.L. **Estudos mecanísticos e metodológicos da reação de Heck entre sais de arenodiazônio e enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos. Estudo metodológico da reação de íons N-acilimínio e fenil-[1,3,2] dioxaborolano.** 1f. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas. Campinas – SP, 2008

MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI; **Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium.** A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581.

MALAMIDOU-XENIAKI, E.; TSANAKOPOLOU, M.; CHATZISTEFANOU, M.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. **Styryl and functionalized aryl derivatives of lawsone through metal-free cross-coupling of its BF<sub>3</sub>-activated phenyliodonium ylide with cinnamaldehydes and arylaldehydes.** Tetrahedron, 2015, 71, 5650-5661.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. **Natural Products as sources of new drugs from 1981 to 2014.** Journal of Natural Products, 79, 629-661, 2016.

PIRES, M., MARQUES, M., PURIFICAÇÃO, S., & SANTOS, A. **The Role of PEG on Pd- and Cu-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.** Synthesis, 2017 49, 2337–2350.

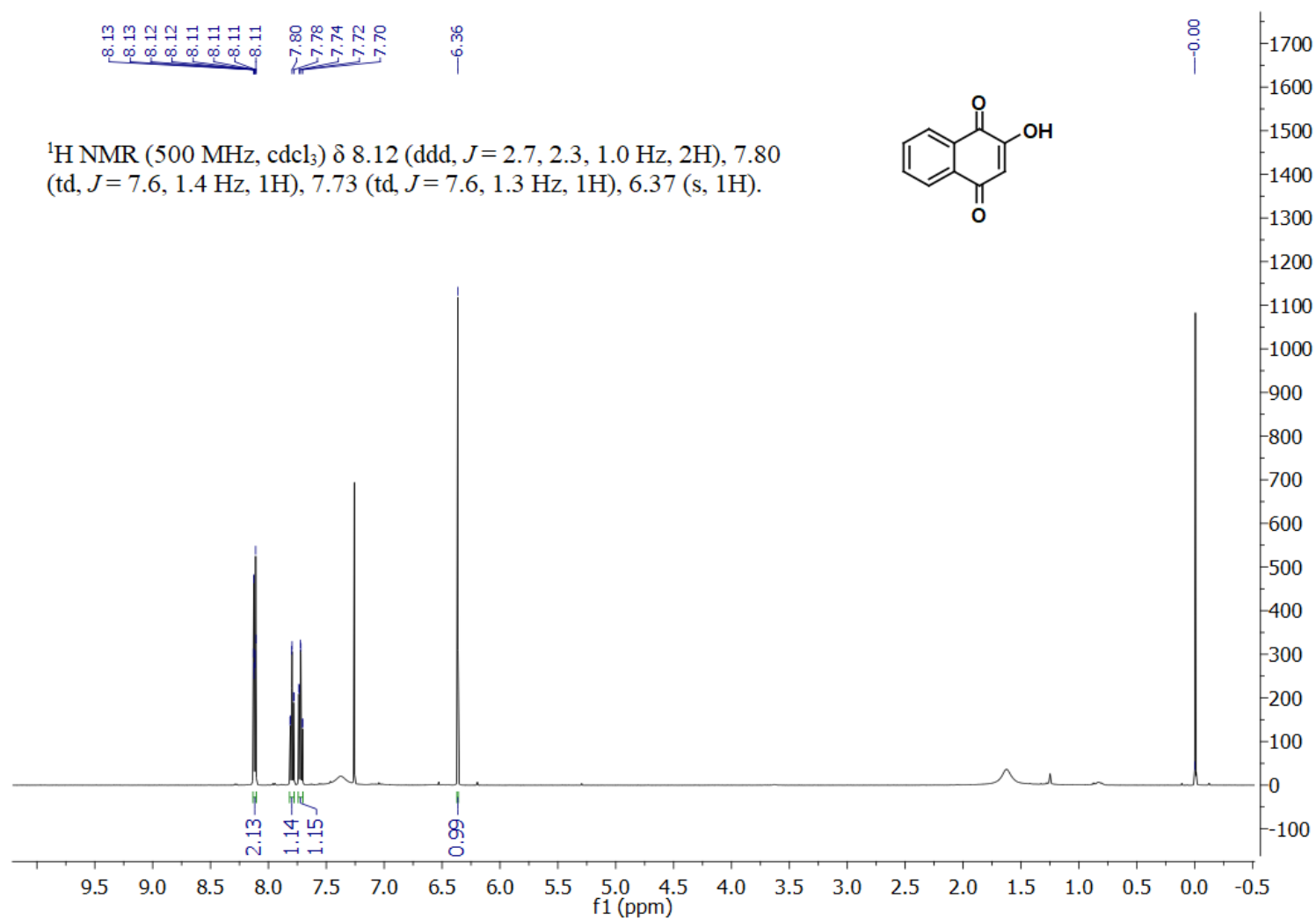
PEREZ, A. L.; LAMOUREUX, G.; HERRERA, A. **Synthesis of Iodinated Naphthoquinones Using Morpholine-Iodine Complex.** Synthetic Communications, 2004, 34, 18, 3389-3397.

SANSEVERINO, A.M. **Microondas em síntese orgânica.** Quím. Nova, 2002 25, 660-669.

SHEN, T.; WANG, X.-N.; LOU, H.-X. **Natural stilbenes: an overview.** Natural Product Reports, 2007, 26, 916-935.

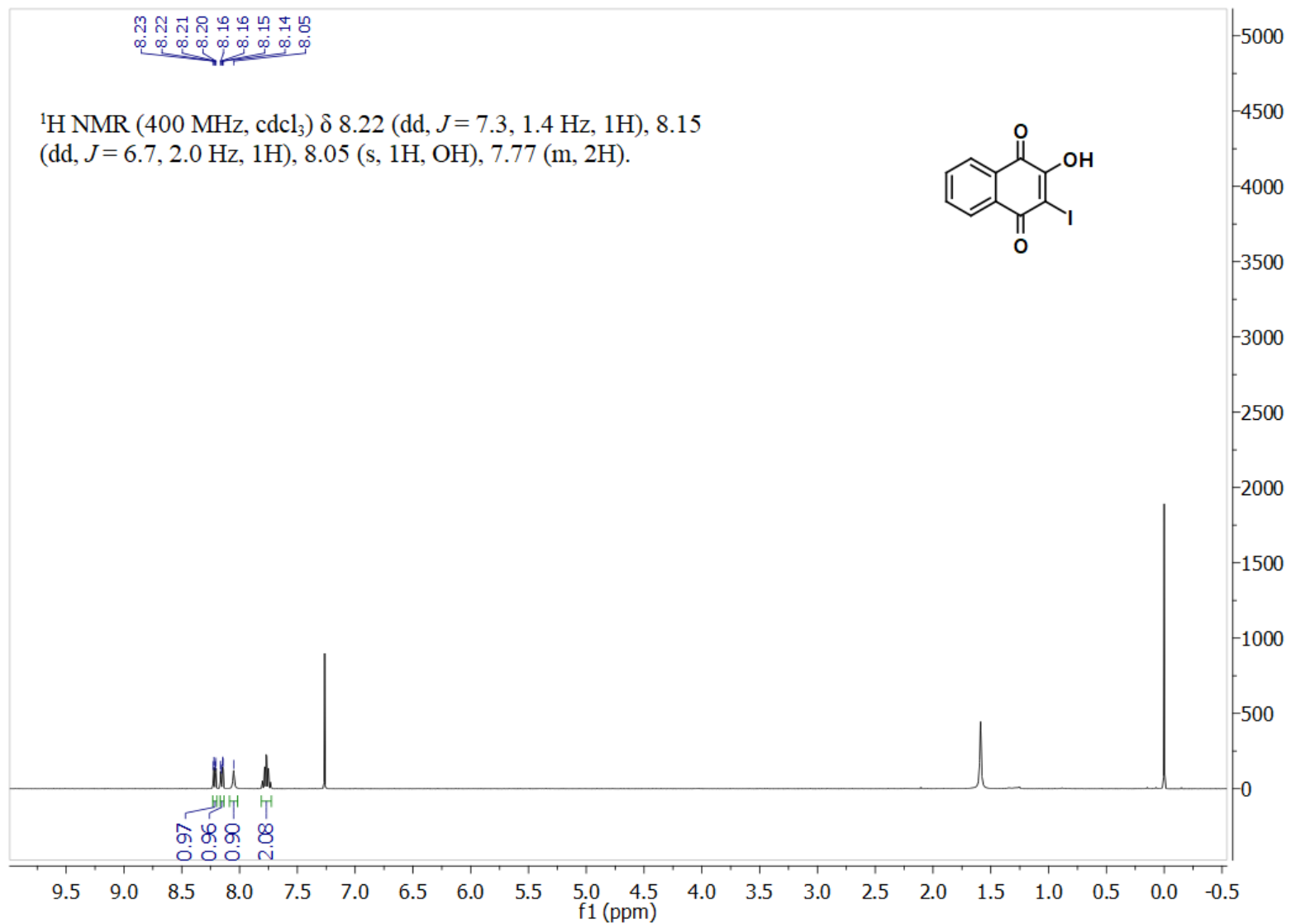
WANG, W.; YANG, Q.; ZHOU, R.; FU, H.; LI, R; CHEN, H.; LI, X., **Palladium nanoparticles generated from allylpalladium chloride in situ: A simple and highly efficient catalytic system for Mizoroki- Heck reactions.** J. Organomet. Chem. 2012, 697.

## ANEXO 1 – LISTA DE ESPECTROS

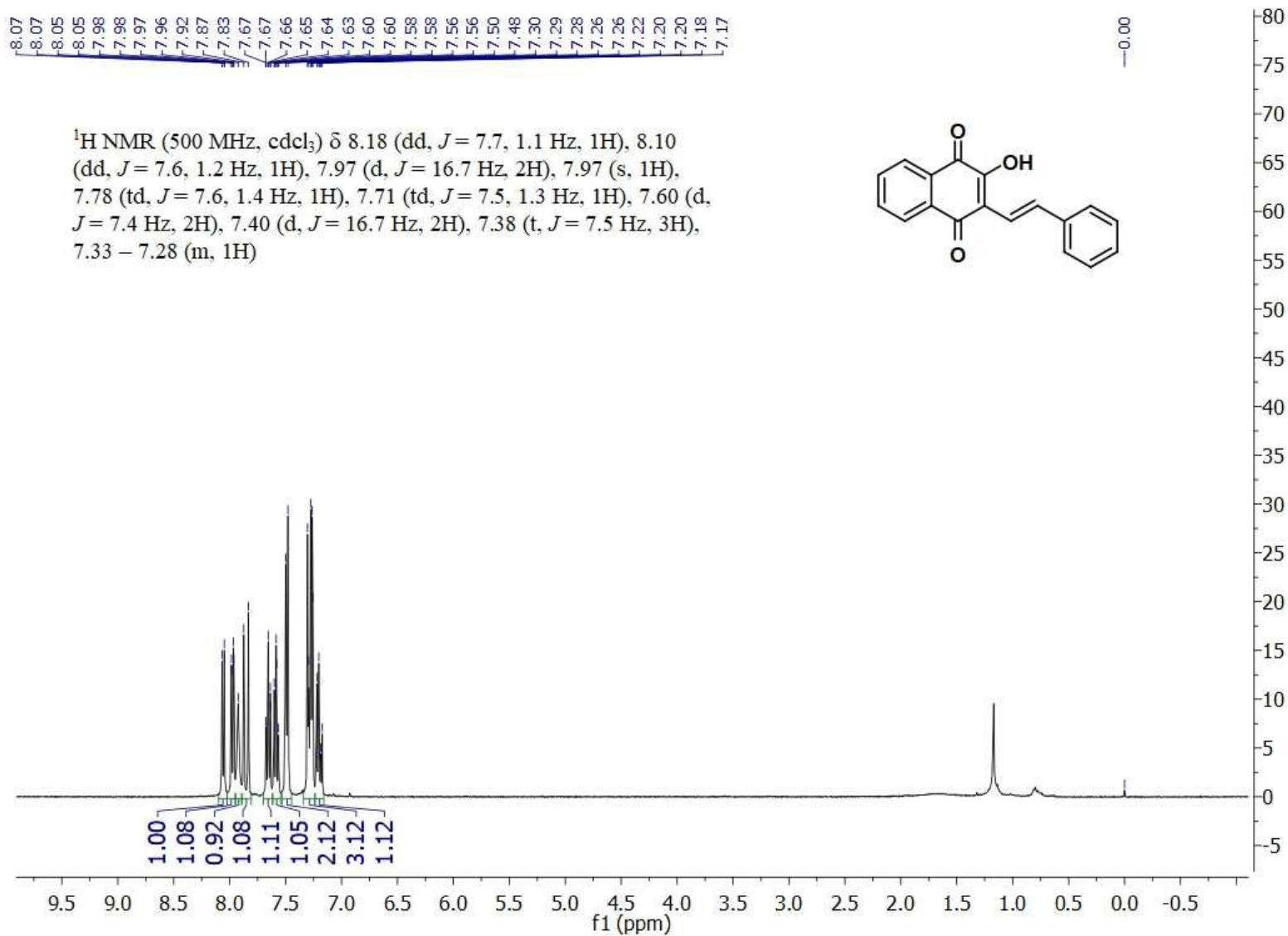


Espectro 1 Espectro de RMN 1H da lausona (5)

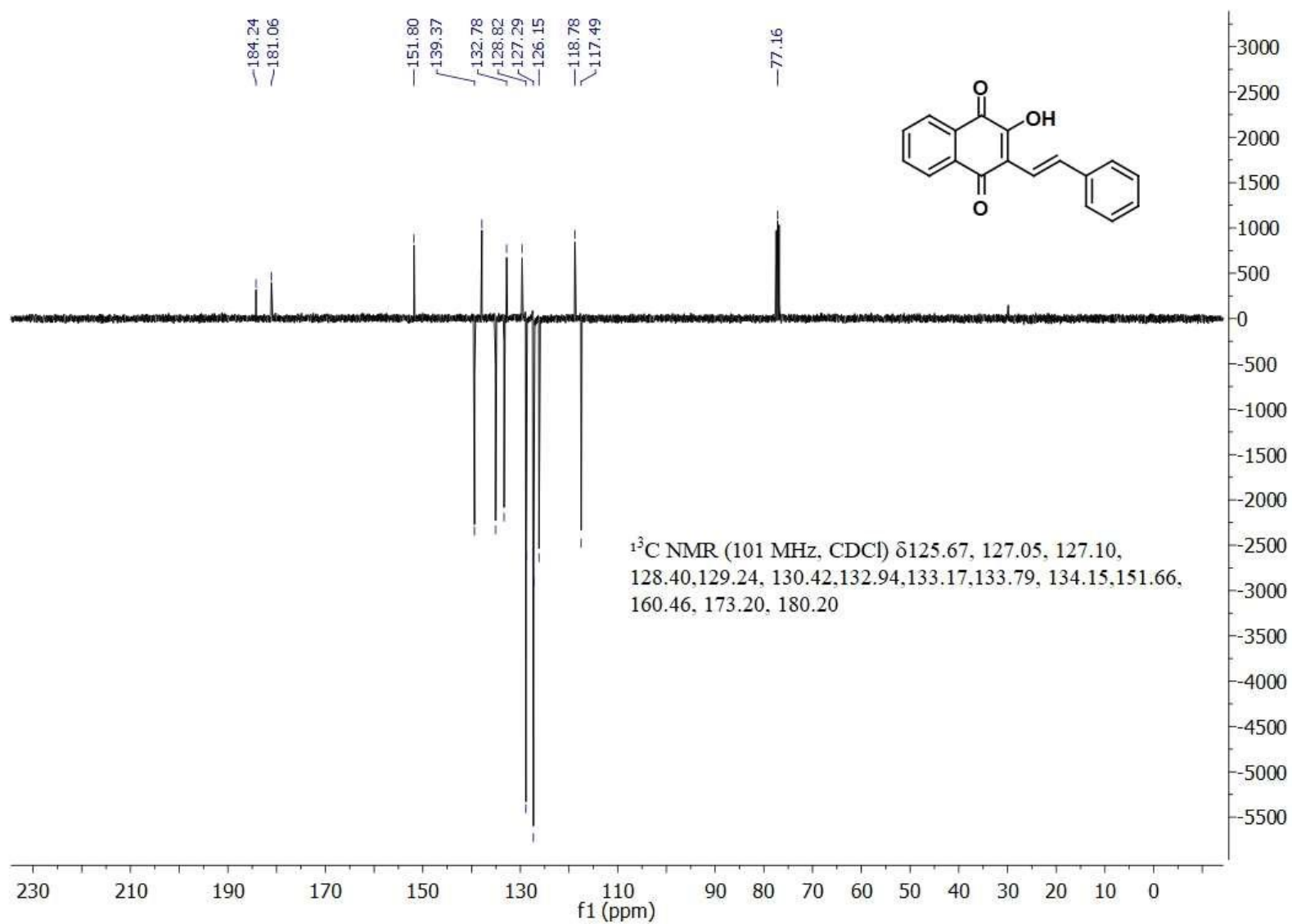




**Espectro 2** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 3-iodolausona (4)



Espectro 3 Espectro de RMN 1H da LQ-01 (3a)



**Espectro 4** Espectro de RMN 13C (APT) da LQ-01 (**3a**)