



SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DE LAWSONA PARA METÁTESE COM FERROCENO

Diego A. Mendanha¹; Gabriela Rech Zago²; Silvana Inês Wolke³; Ricardo Gomes da Rosa ⁴.

^{1,2,3,4} UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

diego.mendanha@ufrgs.br

Palavras-Chave: Naftoquinonas, Metátese cruzada, organometálicos

Introdução

Os metallocenos são moléculas que contêm um átomo metálico coordenado a todos carbonos de dois anéis ciclopentadienila, característicos por possuírem solubilidade em solventes orgânicos e terem alta estabilidade térmica e ao ar. O mais conhecido é o ferroceno, sendo um dos mais estáveis por ser um complexo de 18 elétrons¹. Estudos envolvendo esta molécula são protagonistas há muito tempo, sendo agraciado com o prêmio Nobel de química de 1973, e tem apresentado um aumento exponencial de publicações desde a década de 1990.

O ferroceno possui uma vasta aplicação em diferentes áreas²⁻⁵, sendo utilizado principalmente na medicina, devido à sua característica de oxidação de um elétron reversível, formando o cátion de ferro (III)⁶. Assim, descobriu-se que a oxidação é responsável pela atividade citotóxica devido à formação de espécies oxidativas de oxigênio (ROS) que levam à morte celular, com os anéis ciclopentadienos facilitando a penetração de membranas celulares⁷, assim busca-se cada vez mais o desenvolvimento de fármacos antitumorais contendo o mesmo. Estudos recentes demonstram que a introdução do grupo ferrocenil em moléculas orgânicas de atividades biológicas conhecidas resulta frequentemente em compostos com desempenho superior ao fármaco de partida^{8,9}. Ainda não há medicamentos comerciais com o radical ferrocenil, porém diversos candidatos já se mostraram eficazes, dentre eles a ferroquina (ferroceno conjugado à cloroquina), sendo fortemente ativo contra *Plasmodium falciparum*¹⁰, protozoário causador da Malária, uma das doenças tropicais classificadas como negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde. Atualmente, o complexo está em testes clínicos e já chegou a ser descrito como “O Antimalárico do Futuro” na literatura¹¹.

As naftoquinonas são moléculas orgânicas aromáticas provenientes do naftaleno, contendo duas carbonilas nas posições *orto* ou *para*. Como destaque deste grupo tem-se cores fortes entre amarelo e vermelho^{12,13}, grande reatividade redox como o ferroceno, assim fazendo deste grupo interessante para a pesquisa de uso medicinal. Sendo a molécula mais simples a lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) proveniente da planta de Henna (*Lawsonia inermis*) e a mais utilizada^{14,15} o lapachol (2-hidroxi-3-(3-metil-2-buten-1-il)-1,4-naftoquinona) sendo natural das árvores do gênero *Tabebuia* como os ipês, muito presente em todo Brasil¹⁶⁻²¹.



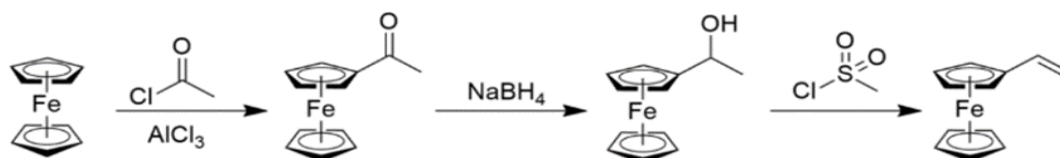
Diversos estudos na área medicinal vêm sendo conduzidos em território nacional, explorando a coordenação como alternativa para a síntese de derivados de lapachol, apresentando atividade *in vitro* superior à naftoquinona de partida. Diversos grupos sintetizaram uma família de complexos de zinco, cobre e ferro contendo lapachol, sendo que todos apresentaram forte atividade antiproliferativa celular²²⁻²⁴.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é sintetizar moléculas de ferroceno com ligantes naftoquinônicos, visando potencializar a atividade biológica comparada ao material de partida. Estudos anteriores do grupo de trabalho utilizaram monoterpenos para união com o ferroceno por meio de uma hidroformilação seguida de uma condensação aldólica. Atualmente a busca por alternativas para a coordenação das naftoquinonas unidas ao ferroceno está ocorrendo, sendo pretendida no momento a utilização de metátese cruzada para a síntese. Visando criar uma família de compostos, a metátese aparece como um forte candidato de mecanismo, pois, ao manter a região olefínica presente na molécula, se permite a abertura para adicionar diversas cadeias de diferente composição nas demais posições da naftoquinona, inicialmente e até o atual momento está sendo utilizada a lawsona, devido a sua simplicidade e valor, comparado ao lapachol.

Material e Métodos

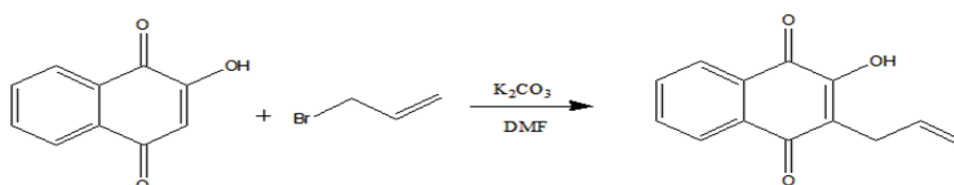
Durante a pesquisa foram utilizados reagentes de fontes comerciais e solventes purificados por meio de destilação ou utilização de peneira molecular 3Å. O acompanhamento das reações se deu via CCD. As mesmas foram analisadas via CG-MS (Shimadzu GCMS-QP2010 SE, acoplado em Shimadzu GC-2010 Plus, Coluna DB-17 (30 *m* x 0,25 *mm*)), utilizando Hélio como gás de arraste e realizando a injeção manual a 70°C, com rampa de 10 °C/*min* e encerrando a 250 °C, analisando de 47 a 450 Da. Já para os espectros de RMN de ¹H (400 *MHz*), ¹³C (100 *MHz*), COSY e HSQC foi utilizado o equipamento Varian VNMRS 400. Para todas as amostras o solvente foi CDCl₃, e padrão interno o TMS.

Para o primeiro substrato da reação de metátese, seguiu-se uma rota sequencial de três etapas conhecidas na literatura²⁵. Partindo de 1 *mol* ferroceno se realiza uma acilação de Friedel-Crafts, solubilizando-o em DCM em um schlenk sob atmosfera inerte, realiza-se a adição gota a gota de 1 *mol* de cloreto de acetila e de AlCl₃, por fim, deixou-se sob agitação durante 2 horas, após o tempo, foi realizada extração (15 *mL* DCM / 3 X 15 *mL* H₂O), utilizou-se CaCl₂ como secante e foi filtrado e o solvente evaporado. Na próxima etapa ocorre a redução do acetil-ferroceno por meio da adição de 5 *mol* de NaBH₄ para 1 *mol* do material da primeira etapa solubilizando em 4 *mL* de MeOH. sob agitação de 15 *min*, após foi utilizada água para a precipitação e em seguida centrifugado para separação. Na última etapa se utiliza 5 *mol*% de DMAP em 8 *mL* de DCM, e adiciona-se gota a gota 3:1 *mol* de Et₃N e de cloreto de mesila sob banho de gelo, após a adição agitou-se durante 4 horas em temperatura ambiente, O produto foi isolado por coluna cromatográfica (sílica, hexano:AcOEt 10:1).



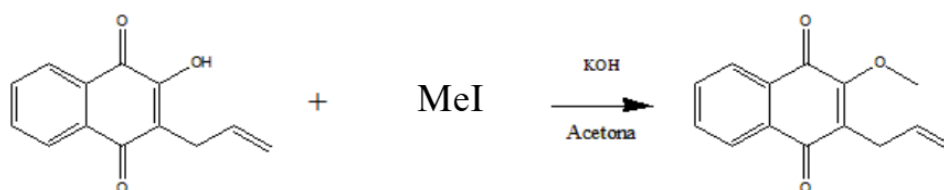
Esquema 1 – Síntese sequencial do Vinilferroceno.

Para formar o outro substrato, foi utilizado 1 *mol* de lawsona, seguindo as proporções da literatura^{26, 27}. Foi adicionado 1 *mol* de K_2CO_3 em 3 *mL* DMF. Em seguida, gotejou-se uma solução de brometo de alila diluído em 2 *mL* de DMF. Por fim, a reação foi levada ao refluxo em banho de 150 °C por 2 horas. Após foi realizada uma coluna cromatográfica (sílica, hexano:AcOEt 2:1).



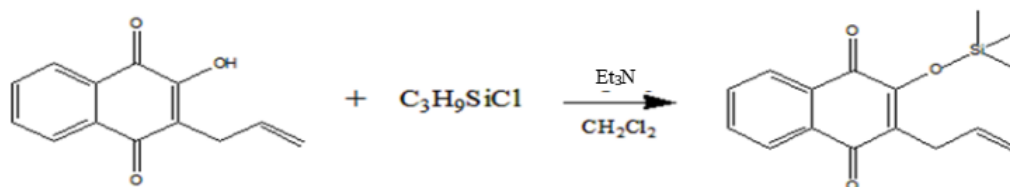
Esquema 2 – Síntese da lawsona-alil.

Buscando outros substratos foi realizada a metoxilação da lawsona-alil, solubilizando 1 *mol* de lawsona-alil, 1 *mol* de KOH e 3:1 *mol* de MeI em 5 *mL* de acetona, agitando durante 2 dias e passando por coluna (sílica, hexano:AcOEt 4:1).



Esquema 3 – Síntese da lawsona-metóxi-alil.

Buscando a silanização da lawsona-alil, em 1 *mol* de lawsona-alil solubilizado em 5 *mL* de DCM, adiciona-se 3 *mol* de Et_3N e de clorotrimetilsilano, deixando sob agitação durante 1 dia, passando por coluna (sílica, hexano:AcOEt 4:1).



Esquema 4 – Síntese da lawsona-alil-silano.

Para as reações de metátese foram utilizados 5 *mol%* do catalisador de Grubbs de II geração, para 1:1 *mol* entre os substratos em 3 *mL* de DCM e levado ao refluxo, durante 24 horas, sendo realizada uma coluna cromatográfica (sílica, hexano:AcOEt 4:1) ao final.

Resultados e Discussão

A primeira etapa do primeiro substrato formou um sólido alaranjado com a confirmação pela presença do pico pertencente ao grupo acetil (singleto, 2,40 ppm) esta etapa obteve um rendimento de 80%.

Assim, seguiu-se para a segunda etapa, a qual demonstrou-se exitosa via RMN de ^1H , pelo aparecimento do CH-OH (multiplete, 4,55 ppm) e do OH (dubleto, 1,86 ppm), rendendo 92%.

A última etapa forneceu um sólido laranja, característico do vinilferroceno com rendimento de 75%. O espectro de RMN de ^1H : δ 4,10 (s, 5H, FeC_5H_5); 4,20 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 5,02 (d, 1H, =CH-cis); 5,31 (d, 1H, =CH-trans); 6,44 (dd, 1H, -CH=CH₂) confirmou a formação do grupo vinílico pelos sinais da olefina terminal. Também foi realizada a análise em CG-MS, a qual possui as fragmentações características de 121 e 56 *m/z*, além do íon molecular de 212 *m/z*.

Esta reação obteve um rendimento global de 55%. De forma similar, Plevová, que utilizou a mesma rota, obteve 62% de rendimento global, esta diferença pode ocorrer por perdas no tratamento de cada etapa.

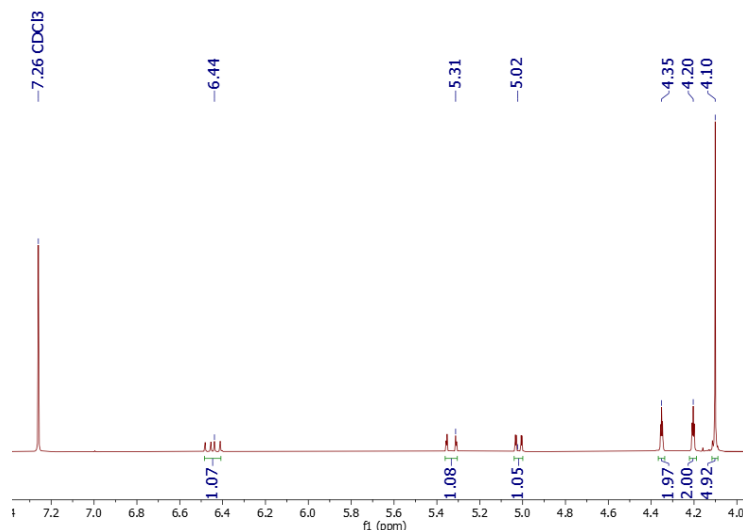


Figura 1 – Espectro de ^1H RMN do Vinilferroceno, em CDCl_3

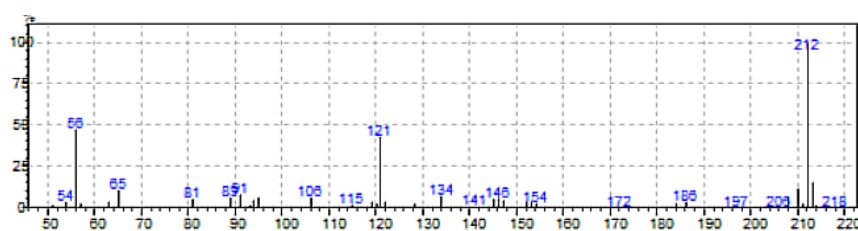


Figura 2 – Espectro de CG-MS do Vinilferroceno.

A autometátese do vinilferroceno foi conduzida para verificar a reatividade do catalisador e substrato, fornecendo o produto acoplado, tendo rendimento de 27% após purificação.

A formação do produto foi confirmada via RMN de ^1H : δ 6,40 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 4,38 (t, 4H); 4,23 (t, 4H); 4,11 (s, 10H, $\text{FeC}_5\text{H}_5 \times 2$), a perda dos três sinais olefínicos (5,02; 5,31 e 6,44 ppm) do material de partida, gerando um singlete em 6,40 ppm pela formação de uma nova ligação dupla simétrica, na qual os dois hidrogênios vinílicos são equivalentes. A integração total de 20H é consistente com a estrutura do dímero simétrico de isomeria E (*trans*).

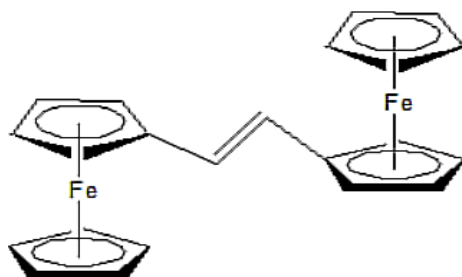


Figura 3 – Estrutura esperada para a autometátese do vinilferroceno.

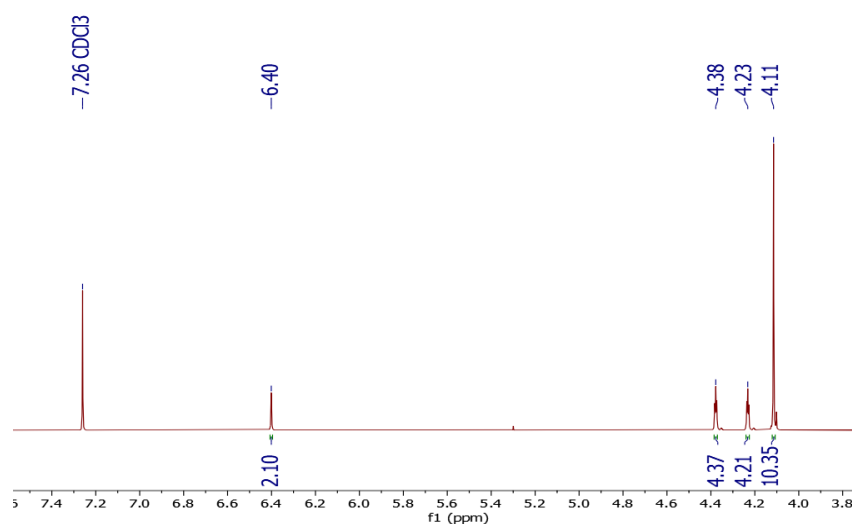


Figura 4 – Espectro de ^1H RMN da autometátese do Vinilferroceno, em CDCl_3 .

A literatura utiliza microondas para a sintetização da lawsona-alil, porém visando a maior acessibilidade para a replicação, foram realizados testes para a síntese em diferentes reatores e proporções de brometo de alila:lawsona, sendo identificada a proporção de 2,5:1 e a realização em um balão como forma ideal.

A adição do grupo alil inicialmente forma um éter alílico em C-2, e para que o grupo seja transferido para o Carbono 3 é necessária a ocorrência do rearranjo de Claisen, que é um rearranjo sigmatrópico 3,3. Para comprovar a existência e necessidade do rearranjo de Claisen, foi variada a temperatura de aquecimento, na qual abaixo de 140°C não foi visto conversão. Já para 150°C foi obtido 75% de rendimento (20% a mais que a literatura²⁷).

O espectro de CG-MS demonstra o íon molecular esperado, além de fragmentos de naftoquinonas, como a perda de CO em 186 e 158 m/z .

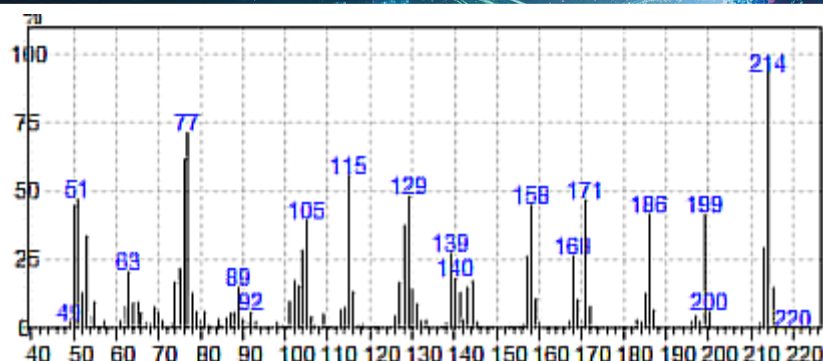


Figura 5 – Espectro de CG-MS da lawsona-alil.

O espectro de RMN de ^1H : δ 8,09 (m, 2H, H-Ar); 7,71 (m, 2H, H-Ar); 7,36 (s, 1H, OH); 5,93 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,18 (dd, 1H, $=\text{CHH}$); 5,06 (dd, 1H, $=\text{CHH}$); 3,38 (d, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). A comprovação da alila estar em C-3 é demonstrada pela hidroxila em 7,36 ppm e pelo pico em 3,38 ppm, atribuído ao grupo alílico ligado ao anel.

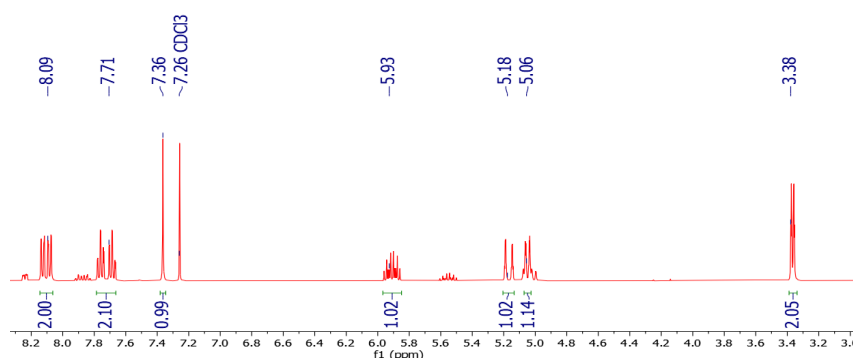


Figura 6 – Espectro de ^1H RMN da lawsona-alil, em CDCl_3 .

Buscando avaliar a reatividade do grupo alila na metátese, foi realizada uma tentativa de autometátese da lawsona-alil. Porém nenhuma das técnicas supracitadas evidenciou a ocorrência da reação.

A ausência de conversão gerou a hipótese de que a hidroxila livre em C-2 interfere diretamente no ciclo catalítico, impedindo a etapa de iniciação da metátese, possivelmente pelo seguinte mecanismo: O grupo hidroxila, localizado em posição vizinha ao substituinte alílico, atua como um forte centro doador de pares de elétrons (base de Lewis), podendo coordenar-se à espécie ativa de rutênio insaturada (14 elétrons) gerada após a dissociação do ligante lábil. Assim, a proximidade espacial com o grupo alil favorece a formação de um anel quelato cíclico estável entre o oxigênio do C-2 e o metal. Buscando contornar este problema as reações de substituição na posição C-2 foram visadas.

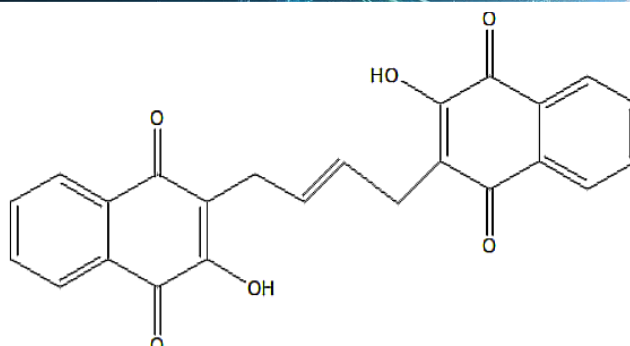


Figura 7 – Produto esperado de autometátese da lawsona-alil

A metoxilação da hidroxila teve um rendimento de 35%, sendo confirmado por espectro de RMN de ^1H o qual apresentou um singleto em δ 4,14 ppm(s, 3H). Além do desaparecimento do sinal da hidroxila em 7,36 ppm, consistente com valores relatados na literatura²⁸. Os demais sinais da alila permanecem similares.

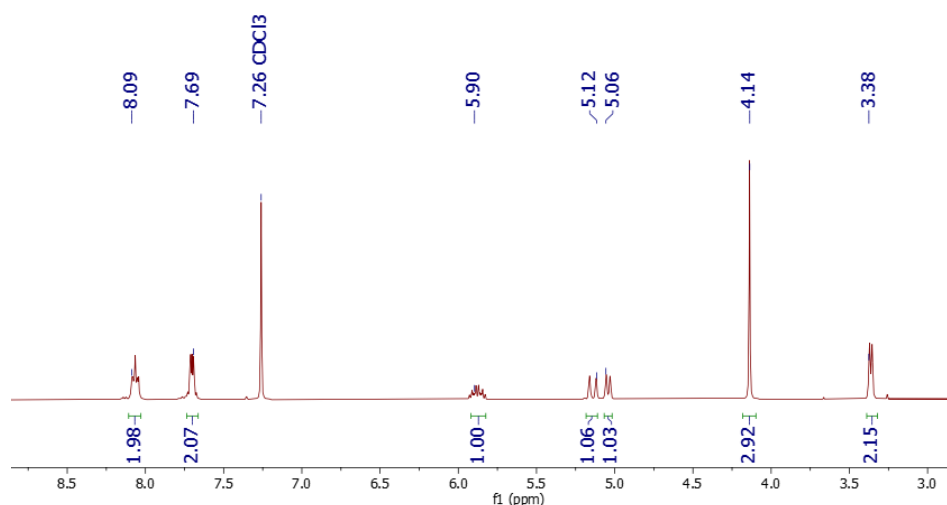


Figura 8 – Espectro de ^1H RMN da lawsona-metóxi-alil, em CDCl_3 .

O espectro de CG-MS apresentou o íon molecular esperado em m/z 228. O padrão de fragmentação seguiu o já observado para o precursor.

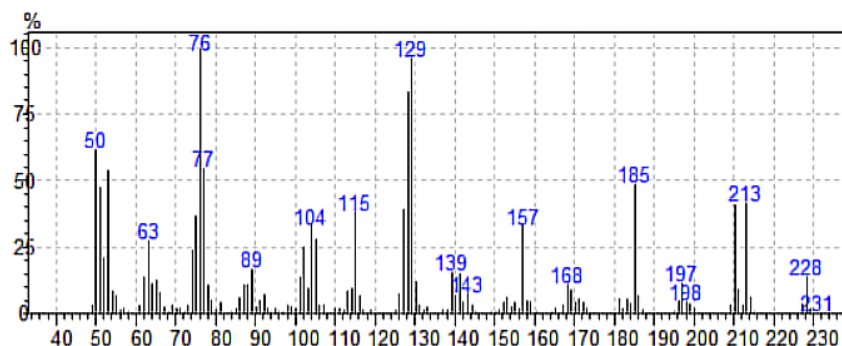


Figura 9 – Espectro de CG-MS da lawsona-metóxi-alil.

A tentativa de autometátese deste produto não foi exitosa. Desta forma o catalisador foi alterado para o Grubbs de 1ª geração, e a reação foi conduzida em uma ampola sob vácuo, assim, para esta reação foi vista uma cor esverdeada diferente da coloração do catalisador, indicando possivelmente a interação entre o centro de rutênio e a molécula, provavelmente envolvendo os oxigênios do núcleo naftoquinônico, como já encontrado na literatura.

Para a silanização, o produto formado foi um composto inesperado, no qual a cadeia alílica ciclizou sobre o núcleo naftoquinônico e ambos os oxigênios remanescentes do anel central foram silanizados.

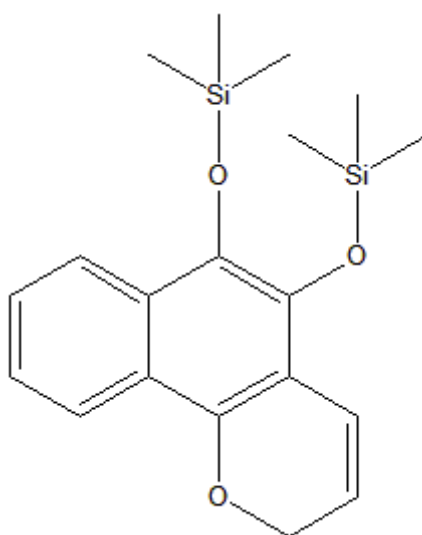


Figura 10 – Estrutura formada na reação de silanização.

A formação desse produto foi analisada por RMN de ^1H : δ 8,04 (m, 1H, H-Ar); 7,87 (m, 1H, H-Ar); 7,37 (m, 1H, H-Ar); 7,30 (m, 1H, H-Ar); 6,75 (dt, $J = 9,79$ e $1,71$ Hz, 1H, =CH-); 5,82

(dt, $J = 9,79$ e $3,81$ Hz, 1H, =CH-); 4,87 (dd, $J = 3,81$ e $1,73$ Hz, 2H, O-CH₂-); 0,23 (s, 18H, 2x Si(CH₃)₃). O singlete em 0,23 ppm demonstra dois grupos trimetilsilila equivalentes.

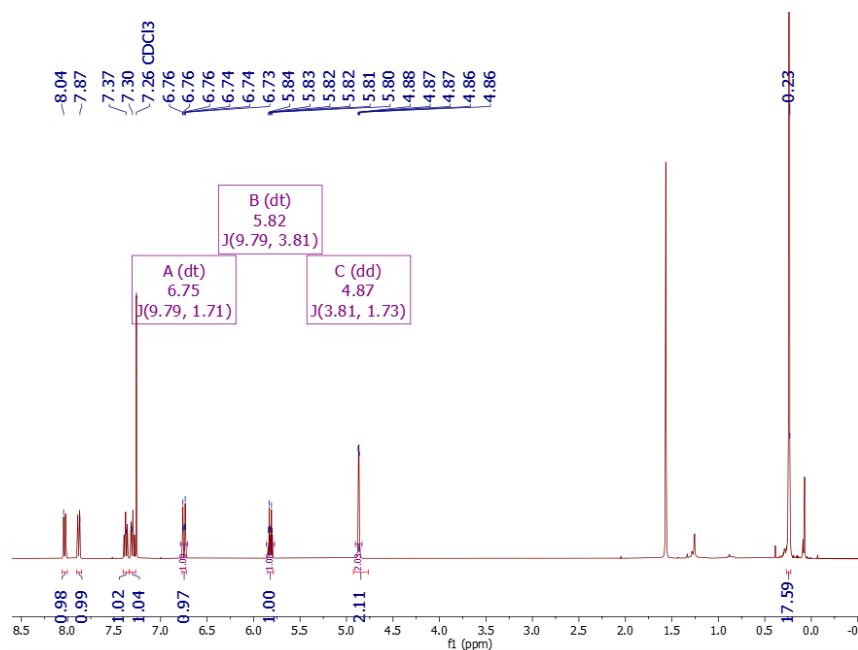


Figura 11 – Espectro de ¹H RMN da lawsona-bisilanizado, em CDCl₃.

O espectro de RMN de ¹³C confirma a estrutura tricíclica, apresentando seis sinais (C-4; C-5; C-7; C-8; C-10 e C-12) de carbonos quaternários do anel central. C-8 e C-12 são os carbonos aromáticos ligados aos grupos OTMS, com as metilas próximas de 0 ppm, enquanto os demais sinais correspondem a carbonos hidrogenados, demonstrado no experimento de HSQC. Os quatro hidrogênios remanescentes do anel não substituído correlacionam-se com os carbonos C-1, C-2, C-3 e C-6, enquanto os dois carbonos vinílicos do anel criado aparecem em δ 122,15 e 119,20 ppm, o carbono metilênico O-CH₂ do anel novo está em δ 65,11.

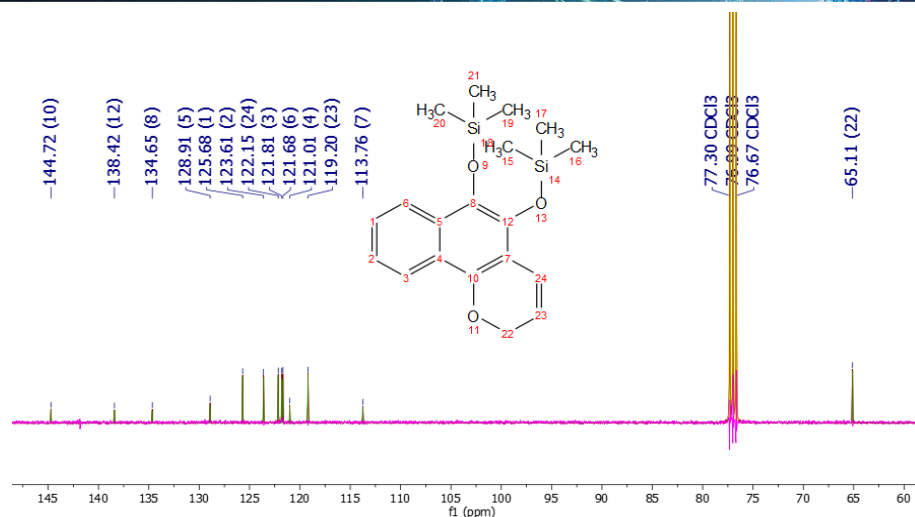


Figura 12 – Espectro de ^{13}C RMN da lawsona-bisilanizado, em CDCl_3 .

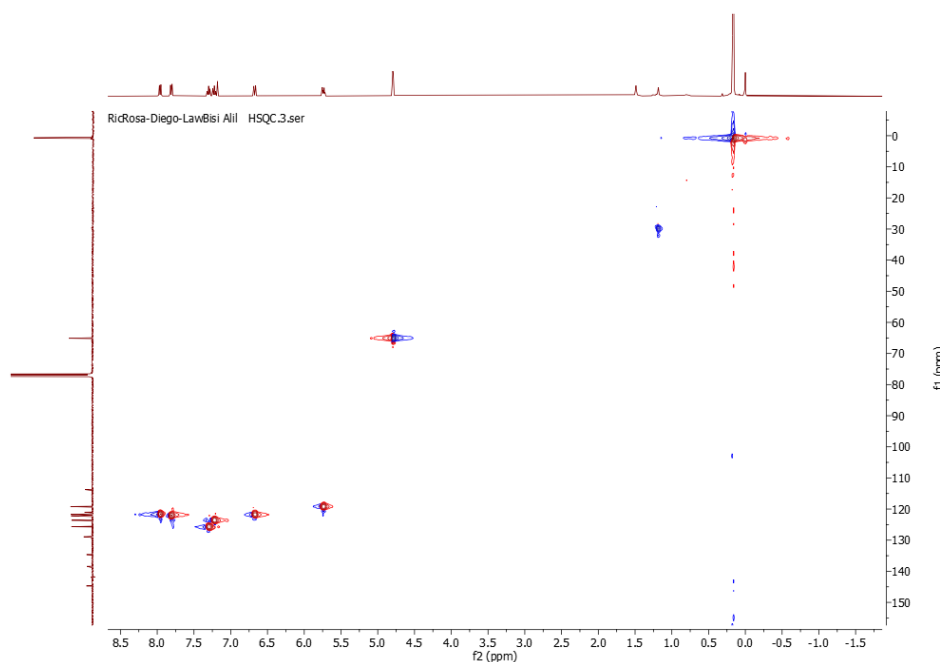


Figura 13 – Espectro de HSQC da lawsona-bisilanizado, em CDCl_3 .

O experimento de COSY demonstra dois sistemas independentes, um sendo na região aromática, mostrando correlações mútuas entre os quatro hidrogênios do anel benzênico, e outro na região olefínica/alifática, correlacionando os hidrogênios em 6,75 e 5,82 ppm, o acoplamento vicinal *cis* além de correlações alílicas de ambos com o CH_2 em 4,87 ppm, fechando o sistema de spin do anel criado de forma independente do sistema aromático.

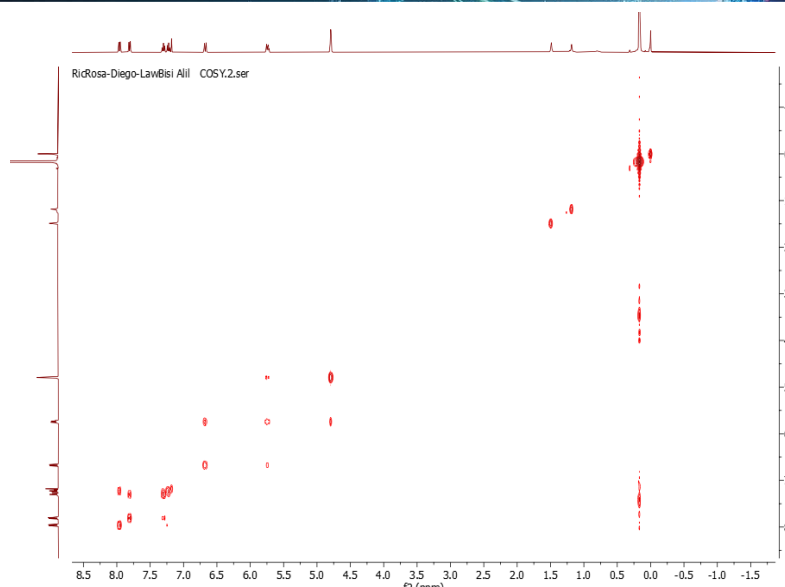


Figura 14 – Espectro de COSY da lawsona-bisilanizado, em CDCl_3 .

O espectro de CG-MS apresentou o pico do íon molecular em m/z 358, sendo o pico base em m/z 73 o cátion $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$. O valor de m/z 358 é compatível com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}_2$ (358,6 g/mol).

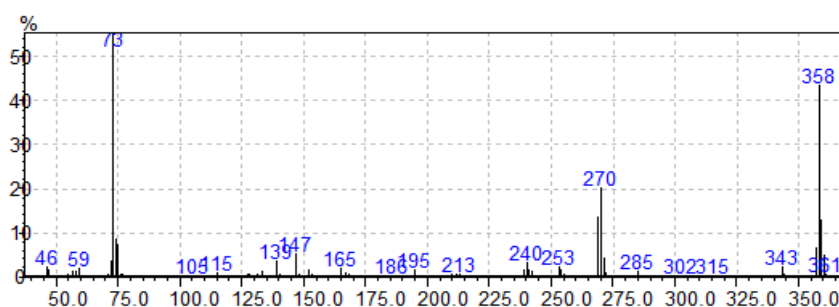


Figura 15 – Espectro de CG-MS da lawsona-bisilanizado.

Esse conjunto de evidências conduz à proposição do seguinte mecanismo: sob possível excesso de Et_3N , a dupla ligação terminal isomerizou para a posição interna, mais estabilizada por conjugação com o núcleo aromático. Esse alceno sofreu então uma ciclização com o oxigênio da carbonila vizinha, por meio de uma adição oxa-Michael seguida de uma eletrociclização, formando o anel de seis membros, acompanhado por uma tautomerização que aromatiza o anel central, convertendo a carbonila remanescente em uma hidroxila que, junto à hidroxila inicial, fica disponível para ser capturada pelo TMSCl no meio reacional, resultando no produto bis-sililado observado.



Conclusões

A rota para a obtenção do vinilferroceno mostrou-se eficiente, fornecendo o precursor com bom rendimento global ao longo das três etapas, validado adicionalmente pela autometátese bem-sucedida, que confirmou tanto a reatividade do grupo vinílico quanto a atividade do catalisador de Grubbs frente a esse substrato. Da mesma forma, a síntese da lawsona-alil, obtida via rearranjo de Claisen, foi otimizada com sucesso a partir da avaliação sistemática da proporção de reagente, da temperatura e do formato do reator, permitindo uma rota alternativa ao uso de microondas relatado na literatura.

Por outro lado, os resultados evidenciam que a hidroxila livre em C-2 da lawsona-alil constitui uma barreira significativa à reação de metátese, sendo vista na tentativa de autometátese da lawsona-alil e também após sua proteção por metoxilação, na formação de um complexo de coloração distinta com o centro de rutênio, sugerindo que não apenas a hidroxila, mas possivelmente o próprio núcleo naftoquinônico, atua como espécie coordenante capaz de desativar o catalisador. A tentativa de proteção por silanização, por sua vez, revelou uma via de reatividade completamente distinta e inesperada, com ciclização da cadeia alílica sobre o núcleo aromático, resultando em um produto inesperado, porém inadequado ao objetivo da metátese, uma vez que consome a dupla ligação terminal necessária para o acoplamento cruzado.

Conclui-se que, embora os precursores individuais tenham sido obtidos com sucesso e caracterizados de forma inequívoca, a estratégia de acoplamento cruzado direto entre o vinilferroceno e derivados da lawsona ainda não foi alcançada nas condições testadas. Como perspectivas futuras, recomenda-se a investigação de grupos protetores alternativos, menos suscetíveis à possível coordenação com o centro metálico e a avaliação de catalisadores de rutênio com maior tolerância a substratos quinônicos, como os de Hoveyda-Grubbs, de modo a viabilizar a metátese cruzada almejada.

Agradecimentos

Agradeço meus orientadores pela confiança, ensinamentos e incentivos. À Gabriela pela amizade e ajuda na rotina do laboratório, à minha família pelo apoio e à Fapergs pelos recursos financeiros.

Referências

- 1 ASTRUC, D. Why is Ferrocene so Exceptional? **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2017, n. 1, p. 6–29, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejic.201600983>.
- 2 KAMEOKA, Atsushi; TSUCHIYA, Kenji. Influence of ferrocene on engine and vehicle performance. In: **POWERTRAIN & FLUID SYSTEMS CONFERENCE & EXHIBITION**, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.4271/2006-01-3448>.



- 3 WANG, H.; LU, W.; ZHANG, J. Ferrocene Derived Bifunctional Phosphine-Catalyzed Asymmetric Oxa-[4+2] Cycloaddition of α -Substituted Allenones with Enones. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, n. 55, p. 13587–13590, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chem.201703368>.
- 4 MO, Y.-Z.; WANG, Q.-J.; NIE, H.-F.; WANG, Q.-F. The Application of New Chiral Ferrocene Ligands in Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. **International Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 54–83, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4236/ijoc.2018.81004>.
- 5 SALEEM, M. et al. Study on synthesis of ferrocene-based boronic acid derivatives and their saccharides sensing properties. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 763, p. 71–78, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2015.12.028>.
- 6 SIMIONESCU, C. et al. Ferrocene Polymers. In: Metal-Containing Polymeric Systems. Boston, MA: Springer US, p. 69–81, 1985. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9415-4_4.
- 7 KÖPF-MAIER, P.; KÖPF, H.; NEUSE, E. W. Ferrocenium Salts-The First Antineoplastic Iron Compounds. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 23, n. 6, p. 456–457, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.198404561>.
- 8 FOUDA, M. F. R. et al. On the medicinal chemistry of ferrocene. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 21, n. 8, p. 613–625, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aoc.1202>.
- 9 PETER, S. et al. Ferrocene-Based Hybrid Drugs as Potential Anticancer and Antibacterial Therapeutic Agents for Incorporation into Nanocarriers: In Silico, In Vitro, Molecular Docking Evaluations. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 6, p. 722, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17060722>.
- 10 MCCARTHY, J. S. et al. A Phase II pilot trial to evaluate safety and efficacy of ferroquine against early Plasmodium falciparum in an induced blood-stage malaria infection study. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 469, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1511-3>.
- 11 FRANCISCO, A. I.; VARGAS, M. D. Ferroquine: the antimalarial drug of the future. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 2, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100011>.
- 12 HASSAN WAGINI, N. Phytochemical Analysis of Nigerian and Egyptian Henna (Lawsonia Inermis L.) Leaves using TLC, FTIR and GCMS. **Plant**, v. 2, n. 3, p. 27, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.11648/j.plant.20140203.11>.



- 13 MUSA, A. et al. Coloring of Leather Using Henna - Natural Alternative Material for Dyeing. **Journal of the American Leather Chemists Association**, v. 104, n. 5, p. 83–190, 2009.
- 14 JORDÃO, A. K. et al. Lawsone in organic synthesis. **RSC Advances**, v. 5, n. 83, p. 67909–67943, 2015.
- 15 LÓPEZ LÓPEZ, L. I. et al. Naphthoquinones: biological properties and synthesis of lawsone and derivatives-a structured review. **Vitae**, v. 21, n. 3, p. 248–258, 2014.
- 16 RAVELO, A. G. et al. Recent Studies on Natural Products as Anticancer Agents. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 241–265, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026043451500>.
- 17 KANDIOLLER, W. et al. Organometallic anticancer complexes of lapachol: Metal centre-dependent formation of reactive oxygen species and correlation with cytotoxicity. **Chemical Communications**, v. 49, n. 32, p. 3348–3350, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c3cc40432c>.
- 18 DE ANDRADE-NETO, V. F. et al. Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 5, p. 1145–1149, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.069>.
- 19 PÉREZ-SACAU, E. et al. Antiplasmodial activity of naphthoquinones related to lapachol and β -lapachone. **Chemistry and Biodiversity**, v. 2, n. 2, p. 264–274, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200590009>.
- 20 DE MOURA, K. C. G. et al. Trypanocidal Activity of Isolated Naphthoquinones from *Tabebuia* and Some Heterocyclic Derivatives: A Review from an Interdisciplinary Study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 3, p. 325–338, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532001000300003>.
- 21 LIMA, N. M. F. et al. Antileishmanial activity of lapachol analogues. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 7, p. 757–761, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000700017>.
- 22 SALUNKE-GAWALI, S. et al. Metal complexes of hydroxynaphthoquinones: Lawsone, bis-lawsone, lapachol, plumbagin and juglone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1148, p. 435–458, 2017.



- 23 DE OLIVEIRA, T. D. et al. Coordination of the natural ligand lapachol to iron(II): synthesis, theoretical study and antiproliferative activity. **Transition Metal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 111–120, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11243-020-00427-3>.
- 24 STOCCHETTI, S. et al. Strong in vitro anticancer activity of copper(ii) and zinc(ii) complexes containing naturally occurring lapachol: cellular effects in ovarian A2780 cells. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 12, p. 4180–4192, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d4md00543k>.
- 25 PLEVOVÁ, K.; MUDRÁKOVÁ, B.; ŠEBESTA, R. A Practical Three-Step Synthesis of Vinylferrocene. **Synthesis**, v. 50, n. 4, p. 760–763, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589142>.
- 26 BANSAL, V.; SHARMA, J.; KHANNA, R. N. Microwave-induced monohydroxymethylation and monoalkoxylation of 1, 4-naphthoquinones. **Journal of Chemical Research, Synopses**, v. 2, n. 11, p. 720–721, 1998.
- 27 KONGKATHIP, N. et al. Potent antitumor activity of synthetic 1, 2-naphthoquinones and 1, 4-naphthoquinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 14, p. 3179–3191, 2003.
- 28 RATTI, P. et al. In vitro antimicrobial, antiglycolytic, and antibiofilm activities of synthetic 1, 4-naphthoquinone derivatives against cariogenic bacteria. **Sains Malaysiana**, v. 52, n. 1, p. 199–210, 2023.