

Síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona pela reação de staudinger

Synthesis of 2-amino-1,4-naphthoquinone by staudinger reaction

Henrique José Coroado dos Santos e *Raphael Salles Ferreira Silva

*Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ),
Campus Rio de Janeiro.
raphael.silva@ifrj.edu.br

Submetido em 12/04/2018; Versão revisada em 07/05/2018; Aceito em 07/05/2018

Resumo

A 2-amino-1,4-naftoquinona é um intermediário sintético empregado na preparação de vários produtos em Química Medicinal. Este trabalho apresenta um método alternativo de preparação desse intermediário por meio da reação de Staudinger. O método desenvolvido neste trabalho proporcionou a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona com rendimento de 77 % em uma reação em rápida e segura.

Palavras-chave: Naftoquinona, Redução de azidas, Reação de Staudinger.

Abstract

2-Amino-1,4-naphthoquinone is a synthetic intermediate used for the preparation of several products in Medicinal Chemistry. This work presents an alternative method for the preparation of this intermediate by the Staudinger reaction. The method developed in this work has furnished the 2-amino-1,4-naphthoquinone with yield of 77% through a fast and safe process.

Keywords: Naphthoquinone, Azide reduction, Staudinger reaction.

INTRODUÇÃO

A 2-amino-1,4-naftoquinona (**1**) é um intermediário químico versátil que já foi empregado na síntese de diversos compostos com potencial interesse farmacológico (ALY et al. 2012; DA SILVA et al. 2018). Entre as mais relevantes está a *N*-(1,4-Dioxo-1,4-diidronaftalen-2-il)-benzamida (**2**) que apresenta uma promissora atividade para o tratamento de doenças neurodegenerativas especialmente o mal de Parkinson (JOSEY et al. 2013). Aeken e colaboradores empregaram a 2-amino-1,4-naftoquinona para a síntese do oxazol (**3**) e análogos (AEKEN et al. 2011). Jordão e colaboradores sintetizaram *N,O* acetais (**4**) em uma reação multicomponente com álcoois, formaldeído e **1**, os quais apresentaram atividade antibacteriana (Jordão et al. 2013). Análogos do antimalárico parvacona (**5**) também foram sintetizados por meio de uma reação via radical livre entre **1** e a cicloexilhidrazina mediada por ácido-iodoxi-benzóico (PATIL & AKAMANCHI 2017).

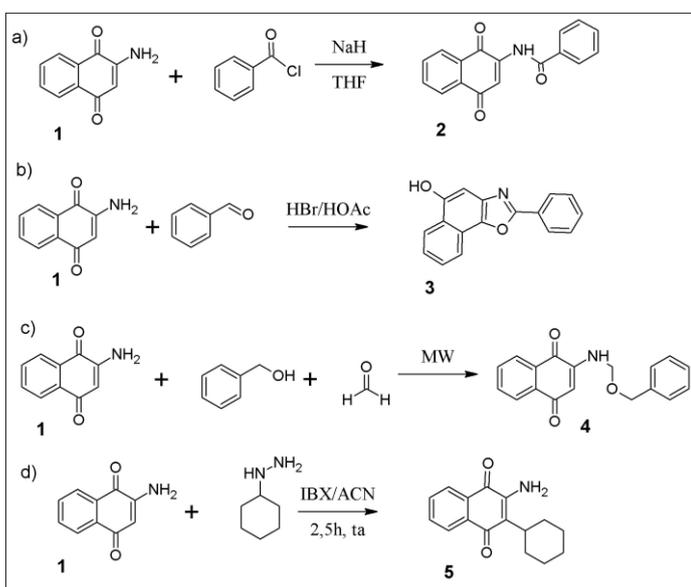


Figura 1: Usos da 2-amino-1,4-naftoquinona em química medicinal.

A 2-amino-1,4-naftoquinona já foi preparada na primeira metade do século XX a partir da 1,4-naftoquinona e azida de sódio em ácido acético (FIESER & HARTWELL 1935) com rendimentos moderados. Outro método publicado na literatura de

preparação da 2-amino-1,4-naftoquinona envolve a hidrólise ácida da 2-azido-1,4-naftoquinona gerada *in situ* pela reação da 1,4-naftoquinona e ácido hidrazoico (HN_3) (COULADOUROS et al. 1997) embora o rendimento desse processo seja de alto, ele não é muito seguro, visto que o ácido hidrazoico é exatamente tóxico e explosivo,

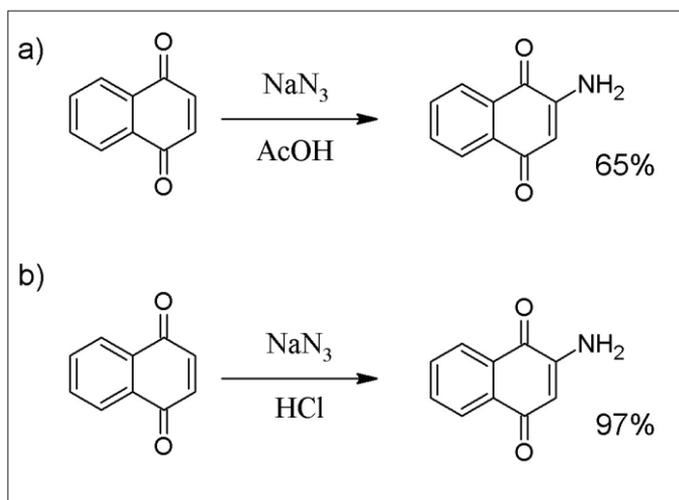


Figura 2: Métodos de síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona.

A reação de Staudinger promove a conversão do grupo azida em amina pela ação da trifenil-fosfina em meio aquoso, mesmo em reações que a amina é gerada *in situ* para a síntese de derivados nitrogenados derivados de carboidratos (MISHRA et al. 2017) e em reações multicomponentes (XIONG et al. 2017). Esse trabalho propõe a preparação da 2-amino-1,4-naftoquinona pela redução do derivado azida, mas em condições mais brandas e seguras por meio da reação de Staudinger.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

Os reagentes 2-Bromo-1,4-naftoquinona, trifenilfosfina e azida de sódio foram adquiridos comercialmente da empresa Sigma-Aldrich LTDA.

Preparação 2-amido-1,4-naftoquinona

237 mg (1 mmol) de 2-bromo-naftoquinona e 97 mg (1,5 mmol) de azida de sódio foram dissolvidos

em etanol e submetidos a agitação magnética por 1,5 h quando 393 (1,5 mmol) de trifetilfosfina foram adicionados, após o término da liberação de N₂ (15 minutos) 10 ml de água foram adicionados à mistura ocorrendo à precipitação de um sólido amorfo marrom escuro. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o sólido formado foi filtrado a vácuo e cromatografado em coluna de gel de sílica sendo eluído com uma mistura de Hexano-Acetato de etila 9:1 sendo isolado após evaporação do solvente como um sólido alaranjado (134 mg, 77 % de rendimento).

Identificação e elucidação estrutural

A 2-amino-1,4-naftoquinona teve sua estrutura determinada por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H-RMN) e Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (IV-FT). As análises por ¹H-RMN foram realizadas em um Espectrofotômetro de Ressonância Magnética Nuclear por Transformada de Fourier de campo baixo-90 MHz- marca Anasazi (Indianapolis, IN, EUA). As análises por IV-FT foram realizadas em um equipamento de Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier modelo Alpha marca Bruker (Billerica, MA, EUA). Os dados físicos da 2-amino-1,4-naftoquinona já estão disponíveis na literatura (COULADOUROS et al. 1997) assim os dados de ponto de fusão, IV-FT e ¹H-RMN obtidos experimentalmente neste trabalho foram comparados com os dados publicados na literatura onde foi evidenciado que 2-amino-1,4-naftoquinona foi sintetizada com sucesso.

Dados físicos

2-amino-1,4-naftoquinona (COULADOUROS et al. 1997).

Sólido laranja.

Ponto de Fusão: 202-204 °C

IV (sólido) 3392, 1685, 1618 cm⁻¹

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.14 (s, 2H)

2-amino-1,4-naftoquinona (dados experimentais

obtidos neste trabalho).

Sólido laranja.

Ponto de Fusão: 202-204 °C

IV (sólido) 3394, 1686, 1620 cm⁻¹

¹H NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.31 (s, 2H)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O intermediário chave da síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona é a 2-azido-1,4-naftoquinona já que o grupo azida pode ser hidrolisado seja em meio ácido ou pela reação de Staudinger ou reduzido para fornecer o grupo funcional amina (CHANDRASEKHAR et al. 2006; AHAMMED et al. 2011). O intermediário 2-azido-1,4-naftoquinona já foi eficientemente preparado partir da 2-bromo-1,4-naftoquinona em bom rendimento (SARKAR et al. 2015).

Entretanto, os métodos mostrados na **Figura 2** baseiam-se na geração do intermediário 2-azido-1,4-naftoquinona *in situ* e posterior hidrólise ácida do grupo azido a amina. Esses métodos demandam grande excesso do íon azida, meio fortemente ácido e longo tempo de reação.

Nossa abordagem teve como principais pontos a geração da 2-azido-1,4-naftoquinona *in situ* a partir da 2-bromo-1,4-naftoquinona e a hidrólise do grupo azida pela reação de Staudinger visando a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona em condições mais seguras e em menor tempo de reação.

A síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona foi então realizada conforme mostrado na **Figura 3**, o emprego do etanol se mostrou mais adequado que outros solventes por possibilitar dissolução adequada da azida e da 2-bromo-1,4-naftoquinona, rapidamente a solução reacional alterou sua cor de amarelo para a laranja, após uma hora e meia foram adicionados trifetilfosfina e água para a realização da reação de Staudinger, após isolamento e purificação a 2 - a m i n o - 1 , 4 - n a f t o q u i n o n a a

2-amino-1,4-naftoquinona foi obtida em 77% de rendimento.

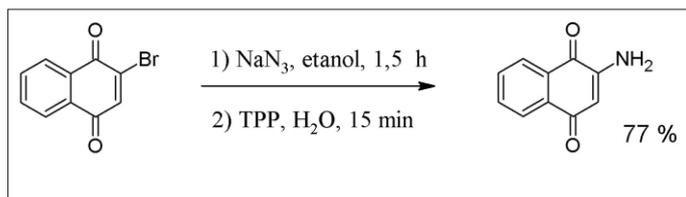


Figura 3: Síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona pela reação de Staudinger.

O mecanismo proposto para a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona a partir da 1,4-naftoquinona está mostrado na **Figura 4** onde na primeira etapa ocorre o ataque nucleofílico do ácido hidrazoico ao carbono sp^2 na posição 2. As demais etapas envolvem a tautomerização e posterior eliminação de nitrogênio gasoso e tautomerização final para fornecer a 2-amino-1,4-naftoquinona.

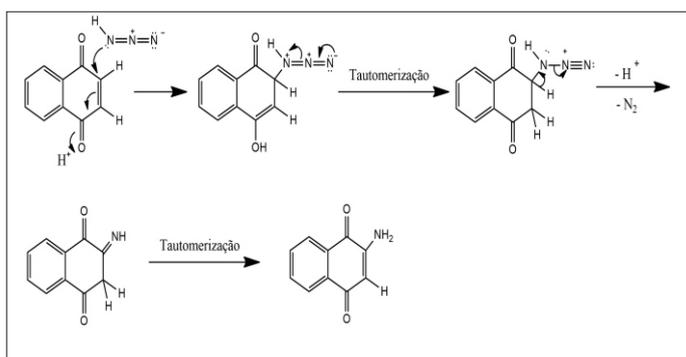


Figura 4: Mecanismo de reação proposto para a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona a partir da 1,4-naftoquinona.

O mecanismo proposto para a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona a partir da 2-bromo-1,4-naftoquinona está mostrado na **Figura 5** onde na primeira etapa ocorre o ataque nucleofílico do íon azida ao carbono sp^2 na posição 2 ligado ao átomo de bromo, formando um aduto que posteriormente ocorre a saída do átomo de bromo formando o intermediário 2-azido-1,4-naftoquinona que sofre então a reação de Staudinger. O ataque nucleofílico da trifenilfosfina ao átomo de nitrogênio terminal do grupo azida que após rearranjo e eliminação de nitrogênio gasoso foram uma espécie de ílide iminofosforano, que é posteriormente hidrolisado para fornecer a 2-amino-1,4-naftoquinona e óxido de trifenilfosfina.

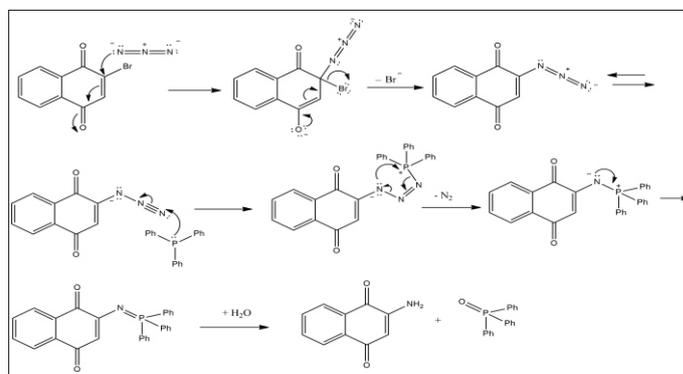


Figura 5: Mecanismo de reação proposto para a síntese da 2-amino-1,4-naftoquinona a partir da 2-bromo-1,4-naftoquinona.

A diferença de velocidade entre as duas reações, 15 h para a reação descrita na **Figura 4** e 1,75 h para a reação descrita na **Figura 5** pode estar associada aos mecanismos de reação. O ácido hidrazoico é muito menos nucleofílico que o íon azida e o íon brometo é uma base fraca o que o torna um grupo de saída estável favorecendo a reação de substituição. Esses fatores fazem com o que o processo desenvolvido neste trabalho apresente condições termodinâmicas mais favoráveis que levaram a uma cinética mais rápida para reação de Staudinger.

CONCLUSÃO

O trabalho apresenta um método eficiente, seguro e rápido para a preparação da 2-amino-1,4-naftoquinona. A reação de Staudinger se mostra eficiente para redução de intermediários azida gerados *in situ*.

AGRADECIMENTOS

Os autores também agradecem ao CNPq, ao IFRJ pelo apoio financeiro (Edital PROCIÊNCIA) e pela bolsa de estudos de Henrique José C. dos Santos (Edital PIBICT/CNPq). Os autores também desejam expressar seus sinceros agradecimentos a química Maria do Carmo F. R. Pinto e ao Laboratório de Multiusuário de Análises por RMN do Instituto Walter Mors de Pesquisa de Produtos Naturais da UFRJ pelas análises por RMN.

REFERÊNCIAS

- AEKEN, S. V.; DEBLANDER, J.; DE HOUWER, J.; MOSSELMANS, T.; TEHRANI K. A., Unexpected reaction of 2-amino-1,4-naphthoquinone with aldehydes: new synthesis of naphtho[2,1-d]oxazole compounds. **Tetrahedron** v. 67, p. 512-517, 2011.
- AHAMMED, S.; SAHA, A.; RANU, B. C., Hydrogenation of Azides over Copper Nanoparticle Surface Using Ammonium Formate in Water. **Journal of Organic Chemistry**, v.76, p. 7235-7239, 2011.
- ALY, A.A.; ISHAK, E.A.; ALSHARARI, M.A.; ALMUAIKEL, N. S., BEDAIR, T. M. I., Aminonaphthoquinones in heterocyclization. **Journal of Heterocyclic Chemistry**. v. 49, p. 9-20, 2012.
- CHANDRASEKHAR, S.; PRAKASH, S. Y.; RAO, C. L., Poly(ethylene Glycol) (400) as Superior Solvent Medium against Ionic Liquids for Catalytic Hydrogenations with PtO₂. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 2196-2199, 2006.
- COULADOUROS, E. A.; PLYTA, Z. F.; HAROUTOUNIAN, S. A.; PAPAGEORGIOU, V. P., Efficient Synthesis of Aminonaphthoquinones and Azidobenzohydroquinones: Mechanistic Considerations of the Reaction of Hydrazoic Acid with Quinones. An Overview. **Journal of Organic Chemistry**. v. 62, p. 6-10, 1997.
- DA SILVA, W. A.; DA SILVA, L. C. R.P.; CAMPOS, V. R.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; DOS SANTOS, A. C. P. B.; SATHLER, P. C.; DE ALMEIDA, G. S.; DIAS, F. R. F.; CABRAL, L. M.; DE AZEREDO, R. B. V.; CUNHA, A. C., Synthesis and antitumor evaluation of hybrids of 5,8-dioxo-5,8-dihydroisoquinoline-4-carboxylates and carbohydrates. **Future Medicinal Chemistry**. v. 10, p. 527-540, 2018.
- FIESER, L. F. & HARTWELL, J. L. The Reaction of Hydrazoic Acid with the Naphthoquinones. **Journal of the American Chemical Society**. v. 57, p. 1482-1484, 1935.
- JORDÃO, A. K.; NOVAIS, J.; LEAL, B.; ESCOBAR, A. C.; DOS SANTOS JR H. M.; CASTRO, H. C.; FERREIRA, V. F., Synthesis using microwave irradiation and antibacterial evaluation of new *N,O*-acetals and *N,S*-acetals derived from 2-amino-1,4-naphthoquinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 63, p.196-201, 2013.
- JOSEY, B. J.; INKS, E. S.; WEN, X.; CHOU, C. J., Structure–Activity Relationship Study of Vitamin K Derivatives Yields Highly Potent Neuroprotective Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 1007-1022, 2013.
- MISHRA, K. B.; AGRAHARI, A. K.; TIWARI, V. K., One-pot synthesis of oxazolidine-2-thione and thiozolidine-2-thione from sugar azido-alcohols. **Carbohydrate Research**. v. 450, p. 1-9, 2017.
- PATIL, P. C. & AKAMANCHI, K. G.; A new combination of cyclohexylhydrazine and IBX for oxidative generation of cyclohexyl free radical and related synthesis of parvaquone. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 1883–1886, 2017.
- SARKAR, S. K.; SAWAI, A.; KANAHARA, K.; WENTRUP, C.; ABE, M.; GUDMUNSDOTTIR, A. D., Direct Detection of a Triplet Vinylnitrene, 1,4-Naphthoquinone-2-yl nitrene, in Solution and Cryogenic Matrices. **Journal of the American Chemical Society**. v. 137, p. 4207-4214. 2015.
- XIONG, J.; WEI, X.; YAN, Y. M.; DING, M.W., One-pot and regioselective synthesis of 3,4-dihydroquinazolines by Sequential Ugi/Staudinger/aza-Wittig reaction starting from functionalized isocyanides. **Tetrahedron**. v.73, p. 5720-5724, 2017.