

AMALYN NAIN PÉREZ

**SÍNTESE DE 2,5-BIS-(ALQUILAMINO)-1,4-BENZOQUINONAS E
AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDA E FITOTÓXICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2014**

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

N158s
2014

Nain Pérez, Amalyn, 1987-

Síntese de 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas e
avaliação das atividades inseticida e fitotóxica / Amalyn Nain
Pérez. – Viçosa, MG, 2014.

xi, 100f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.80-85.

1. Inseticida. 2. Toxicologia. 3. Quinonas.
4. Aminobenzoquinonas. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em
Agroquímica. II. Título.

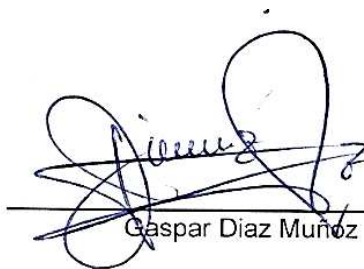
CDD 22. ed. 668.651

AMALYN NAIN PÉREZ

**SÍNTESE DE 2,5-BIS-(ALQUILAMINO)-1,4-BENZOQUINONAS E
AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDA E FITOTÓXICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 29 de julho de 2014.



Gaspar Díaz Muñoz



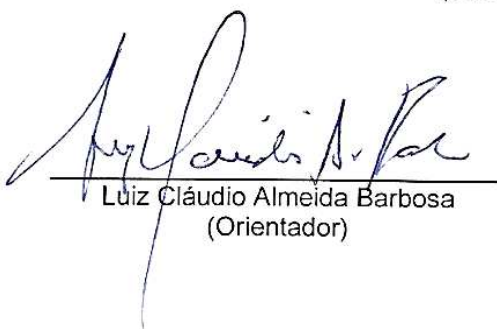
Jose Roberto da Silveira Maia



Antônio Jacinto Demuner



Célia Regina Álvares Maltha
(Coorientadora)



Luiz Cláudio Almeida Barbosa
(Orientador)

“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário”.
(Albert Einstein)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e saúde.

Ao Professor Alberto Bastidas Olivero, pelas sugestões.

À Universidade Federal de Viçosa (UFV) e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realizar o Curso.

À CAPES, pelo suporte financeiro.

Ao Professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pela orientação e confiança no desenvolvimento desta pesquisa.

À Professora Célia Regina Álvares Maltha, pela coorientação e atenção no desenvolvimento desta dissertação.

Aos técnicos José Luiz Pereira, Marcio Jose Gomes Alvarenga e Cristiane Isaac Cerceau, pelas análises.

Ao Dr. Carlos Zani, do Centro de Pesquisa René Rachuo – FIOCRUZ, Minas Gerais, pelas análises de massas.

Aos Professores Marcelo Picanço e Elizeu de Sá Farias, do Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia, pela colaboração nos ensaios inseticidas.

Aos meus colegas do LASA, pelo companheirismo.

À Coordenação da Pós-Graduação, Professores Claudio Lima e Karl Henzel, pela ajuda.

Ao meu querido Diego Rodriguez, pelo incentivo, pela paciência e por tornar o trabalho nos finais de semana mais simples.

Aos meus pais Nieves Pérez e Nehad Nain, pelo apoio, carinho, grande exemplo de força e por tudo que sou.

Aos meus irmãos, pelo apoio e carinho.

CONTEÚDO

	Página
Lista de tabelas	v
Lista de figuras	vi
Lista de abreviaturas	ix
Resumo	x
Abstract	xi
1. Introdução	1
1.1. Aspectos Químicos	3
1.2. Aminoquinonas	5
2. Justificativa	8
3. Objetivo	8
4. Materiais e métodos	8
5. Procedimentos Experimentais	10
5.1. Procedimento geral para a síntese de 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas 13-19	10
5.2. Síntese da benzoquinona 1	19
5.3. Procedimento geral para a síntese de 2,5-bis-(arilamino)-1,4-benzoquinonas 20-22	19
5.4. Procedimento geral para a síntese de 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas 23-25	24
6. Avaliação das atividades biológicas	29
6.1. Bioensaios de toxicidade inseticida	29
6.2. Bioensaio de deterência	30
6.3. Bioensaio fitotóxicos	31
7. Resultados e discussão	34
7.1. Reações não alcançadas.....	68
7.2. Ensaios biológicos	70
7.2.1. Atividade inseticida	70
7.2.2. Avaliação da atividade inseticida	72
7.2.3. Avaliação de deterência	73
7.3. Avaliação da atividade fitotóxica	74
8. Conclusões	78
9. Referências bibliográficas	80
10. Anexos	86

LISTA DE TABELA

	Página
Tabela 1. Aminas e quantidades para o preparo dos produtos 13-19	11
Tabela 2. Aminas e quantidades para o preparo dos produtos 20-22	20
Tabela 3. Aminoácidos e quantidades para o preparo dos produtos 23-25	25
Tabela 4. Otimização das condições de reação para a síntese da 2,5-bis-(propilamino)-1,4-benzoquinona 14	34
Tabela 5. Produtos não alcançados	69

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Estruturas de quinonas	1
Figura 2: Estruturas da coenzima Q (6), vitamina K (7), sorgoleona (8) e plumbagina (9)	2
Figura 3: Benzoquinona, redução por um elétron	4
Figura 4: Reações de adição nucleofílica em quinonas, Nu: Aminoácidos.....	5
Figura 5: Estruturas da aminonaftoquinona 10, benzoquinona 11 e produto natural 12	6
Figura 6: Síntese das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas....	35
Figura 7: Espectro de Infravermelho do produto 13 (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	37
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) do composto 13	38
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto 13	39
Figura 10: Espectro de massas obtido por <i>ionização por spray de elétrons do composto 13</i>	40
Figura 11: Mecanismo de oxidação hidroquinona à benzoquinona.....	41
Figura 12: Mecanismo de formação das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinona	42
Figura 13: Síntese das 2,5-bis-(arilamino)-1,4-benzoquinonas 20-22	43
Figura 14: Ciclo catalítico da oxidação de benzoquinona	43
Figura 15. Espectro IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto 20	46
Figura 16. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto 20	47
Figura 17. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), do composto 20	48

Figura 18. Espectro de massas obtido por <i>ionização por spray de elétrons</i> do composto 20	49
Figura 19. Espectro IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto 21	52
Figura 20. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), do composto 21	53
Figura 21. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), do composto 21	54
Figura 22. Espectro de massas obtido por <i>ionização por spray de elétrons</i> do composto 21	55
Figura 23. Espectro de IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto 22	58
Figura 24. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), do composto 22	59
Figura 25. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), do composto 22	60
Figura 26. Espectro de massas obtido por <i>ionização por spray de elétrons</i> do composto 22	61
Figura 27. Síntese das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas 23-25	62
Figura 28. Espectro de IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto 23	64
Figura 29. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto 23	65
Figura 30. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto 23	66
Figura 31. Espectro de massas obtido por <i>ionização por spray de elétrons</i> do composto 23	67
Figura 32. Quinonas com atividade inseticida	70
Figura 33. Insetos empregados nos bioensaios	71
Figura 34. Avaliação dos compostos 13-19 , sob a espécie <i>Ascia monuste orseis</i>	73
Figura 35. Atividade deterrenciar do composto 13 frente à espécie <i>Ascia monuste orseis</i>	74

Figura 36. Efeito de crescimento de raiz e caule da espécie <i>Sorghum bicolor</i> , na concentração de 100 ppm	75
Figura 37. Efeito de crescimento de raiz (A) e parte aérea (B) da espécie <i>Cucumis sativus</i> , na concentração de 100 ppm	76
Figura 38. Efeito dos produtos no crescimento de raiz e parte aérea da espécie <i>Cucumis sativus</i>	76
Figura 39. Análises Cluster para a inibição do crescimento de espécie <i>C. sativus</i> , efeito em longitudes da parte aérea e radícula	77

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
EC ₅₀	Máxima concentração eficaz
EM	Espectrometria de massas
Hex	Hexano
IV	Infravermelho
<i>m/z</i>	Relação massa carga dos fragmentos de EM
R _f	Fator de retenção
T _f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
v/v	Relação volume/volume
[M+H] ⁺	Representação do íon molecular do composto expressado no modo positivo.
[M+Na] ⁺	Representação do íon molecular do composto com sódio, expressado no modo positivo.
[M-2H+Na] ⁻	Representação do íon molecular do composto com sódio, expressado no modo negativo.
[M+1]	Pico correspondente ao isótopo de ¹³ C.
μL	Micro Litro
Em RMN:	
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>d</i>	Dupleto
<i>m</i>	Multiplete
<i>s</i>	Simpleto
<i>sl</i>	Simpleto largo
<i>t</i>	Triplete
<i>q</i>	Quarteto
δ	Deslocamento químico
ppm	Partes por milhão
MHz	Mega Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Hz	Hertz

RESUMO

NAIN PÉREZ, Amalyn, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2014. **Síntese de 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas e avaliação das atividades inseticida e fitotóxica.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Coorientadores: Célia Regina Álvares Maltha e Marcelo Coutinho Picanço.

As quinonas constituem uma classe de compostos de produtos naturais e apresentam ampla gama de propriedades biológicas. Várias aminoquinonas têm aplicação nos setores farmacêutico e agrícola. Neste trabalho, uma série de 2,5-diamino-1,4-benzoquinonas foi sintetizada e avaliada em termos de suas atividades inseticidas e fitotóxicas. Os produtos foram preparados por uma reação de adição de Michael a partir da hidroquinona e das aminas desejadas. Treze compostos foram sintetizados: 2,5-bis-(metilamina)-1,4-benzoquinona **13** (**54%**), 2,5-bis-(propilamina)-1,4-benzoquinona **14** (**56%**), 2,5-bis-(isóbutilamina)-1,4-benzoquinona **15** (**43%**), 2,5-bis-(pentilamina)-1,4-benzoquinona **16** (**62%**), 2,5-bis-(hexilamina)-1,4-benzoquinona **17** (**38%**), 2,5-bis-(benzilamina)-1,4-benzoquinona **18** (**25%**), 2,5-bis-(*p*-metilanilina)-1,4-benzoquinona **19** (**27%**), 2,5-bis-(aminoacetofenona)-1,4-benzoquinona **20** (**24%**), 2,5-bis-(2'-aminobenzil-álcool)-1,4-benzoquinona **21** (**17%**), 2,5-bis-(3'-aminobenzil-álcool)-1,4-benzoquinona **22** (**25%**), 2,5-bis-(*L*-alanina)-1,4-benzoquinona **23** (**13%**), 2,5-bis-(*L*-isoleucina)-1,4-benzoquinona **24** (**12%**) e 2,5-bis-(*L*-fenilalanina)-1,4-benzoquinona **25** (**17%**). A atividade inseticida estudada para os compostos **13-19** não se mostrou muito eficiente nos insetos, causando mortalidades menores que 10% aos insetos-praga *Rhyzopertha Dominica* (Fabr.) (Coleoptera: Bostrychidae) e *Solenopsis saevissima* Smith (Hymenoptera: Formicidae). O composto **16** foi o que causou maior porcentagem de mortalidade (38,5%) ao inseto-praga *Tuta absoluta* (Meyrick) (Lepidoptera: Gelechiidae) no período de 24 h, sem alteração após 48 h. Os resultados da avaliação da deterrência ao inseto desfolhador *Ascia monuste* (L.) (Lepidoptera: Pieridae) indicaram que os compostos avaliados **13-19** não geraram atividade, pois as porcentagens de desfolha foram muito elevadas num período menor que 48 h. Também foram realizados estudos sobre cada um dos compostos sintetizados **13-25**, através da análise de crescimento de sementes das espécies *Cucumis sativus* (dicotiledônea) e *Sorghum bicolor* (monocotiledônea), diante do herbicida comercial Dual. O composto **13** foi o que apresentou maior atividade, mostrando alto potencial como herbicida.

ABSTRACT

NAIN PÉREZ, Amalyn, M.Sc, Universidade Federal de Viçosa, July 2014. **Synthesis of 2,5-bis-(alkylamino)-1,4-benzoquinone and evaluation of insecticidal activity and phytotoxicity.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Advisers: Célia Regina Álvares Maltha and Marcelo Coutinho Picanço.

Quinones are a class of compounds which belong to natural products. Have a wide range of biological properties. Several aminoquinones have application in the pharmaceutical industry and the agricultural sector. In the present work, a series of 2,5-bis-(alkylamino)-1,4-benzoquinones were synthesized and evaluated for their insecticidal and phytotoxic activities. The 2,5-bis-(alkylamino)-1,4-benzoquinone were prepared by Michael addition reaction from hydroquinone and the desired amines. Thirteen compounds were synthesized: 2,5-bis-(methyldamino)-1,4-benzoquinone **13** (54%), 2,5-bis-(propylamino)-1,4-benzoquinone **14** (56%), 2,5-bis-(isobutylamino)-1,4-benzoquinone **15** (43%), 2,5-bis-(pentylamino)-1,4-benzoquinone **16** (62%), 2,5-bis-(hexylamino)-1,4-benzoquinone **17** (38%), 2,5-bis-(benzylamino)-1,4-benzoquinone **18** (25%), 2,5-bis-(*p*-methylanilino)-1,4-benzoquinone **19** (27%), 2,5-bis-[2-(acetyl)phenylamino]-1,4-benzoquinone **20** (24%), 2,5-bis-[2(methylhydroxy)phenylamino]-1,4-benzoquinone **21** (17%), 2,5-bis-[3(methylhydroxy)phenylamino]-1,4-benzoquinone **22** (25%), 2,5[1(carboxy)ethylamino]-1,4-benzoquinone **23** (13%), 2,5-bis-[(1-carboxy-2-methylbutylamino)-1,4-benzoquinone **24** (12%), 2,5-bis-[1(carboxy)phenylethylamino]-1,4-benzoquinone **25** (17%). Insecticidal activity studied for compounds **13-19** proved to be not very efficient activity, and smaller percentages of the mortality to 10% for the species *Solenopsis Rhyzopertha dominica* and *Solenopsis saevissima*. Compound **16** was causing a higher mortality rate (38.5%) for *Tuta absolute* species within 24 h, with no change after 48 h. The results for the evaluation of deterrence show that the compounds **13-19** do not generate activity because of too high a peeling percentages were less than 48 h period. Studies for each of the synthesized compounds **13-25** were also performed by analyzing the growth of *Cucumis sativus* seed species (dicotyledonous) and *Sorghum bicolor* (monocot), compared to the commercial herbicide Dual. Compound **13** showed the highest activity, showing high potential as herbicide.

1. Introdução

Alguns produtos naturais importantes conhecidos como quinonas são representados por compostos di-carbônicos (dionas) caracterizados por um padrão estrutural de substituição *orto* e *para*. Estão presentes em núcleos aromáticos simples, como as benzoquinonas **1** e **2**, ou em sistemas policíclicos aromáticos condensados, como a naftoquinona (**3**), antraquinona (**4**) e hidroxiantraquinona (**5**) (Figura 1) (ATTUR-RAHMAN, 2005). Essa classe de compostos está amplamente distribuída na natureza, e mais de 1.200 tipos de quinonas já foram descritos apresentando ampla gama de propriedades biológicas (EL-NAJJAR *et al.*, 2011).

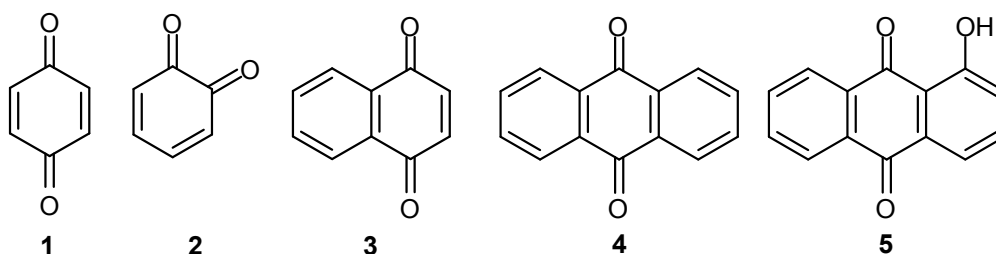


Figura 1: Estruturas de quinonas.

As quinonas são metabólitos secundários que podem ser formados pelas vias metabólicas do ácido chiquímico, ou a partir de acetil coenzima A (MANN, 2005). Podem ser encontradas em extensa variedade de famílias de plantas, como Ranunculaceae (SALEM, 2005), Aphodelaceae (BRINGMANN *et al.*, 2008), Fabaceae (BAKASSO *et al.*, 2008), Ebenaceae (McGAW *et al.*, 2008) e Rhamnaceae (WEI *et al.*, 2008). Estão presentes também em fungos e bactérias (THOMSON, 1991; CARRASCO *et al.*, 2008). No reino animal, podem-se encontrar quinonas em equinodermos, a exemplo de ouriços-do-mar (NISHIDA *et al.*, 1999) e em artrópodes, como é o caso da cochonilha (YEZERSKI *et al.*, 2000; MALLAKIN *et al.*, 2000).

Devido à sua ampla distribuição na natureza, juntamente com a participação numa série de processos químicos e biológicos essenciais, as quinonas são bastante estudadas, sendo de fundamental importância no processo fotossintético envolvendo plantas e bactérias (BRETON *et al.*, 1996). A coenzima Q₁₀(**6**) (Figura 2) é um potente antioxidante e estabilizador da membrana celular e impede danos à membrana durante os processos metabólicos (NAGESWARA *et al.*, 2008). Além disso, possui ação protetora sobre as células contra mal de Parkinson e doenças cardiovasculares

(CLEREN *et al.*, 2008; PEPE *et al.*, 2007). A vitamina K (7) é essencial para o metabolismo dos seres humanos, atuando nos processos de coagulação do sangue (BENZAKOUR, 2008) e também na prevenção e tratamento da osteoporose (LANHAM-NEW, 2008). Outras atividades descritas para as quinonas são: antioxidantes (CLARKE *et al.*, 2008), anti-inflamatórias (RIZZO RIZZO, 2008), laxantes (AKAO *et al.*, 1996), antimicrobianas (LENTA *et al.*, 2007), antitumorais (GALI-MUHTASIB *et al.*, 2008), anticarcinogênicas (SHAO *et al.*, 2013) e antifúngico (AGARWAL *et al.*, 2000; CANTRELL *et al.*, 2012). Estudos recentes apontaram que quinonas são substâncias com potencial atividade fitotóxica (BARBOSA *et al.*, 2010).

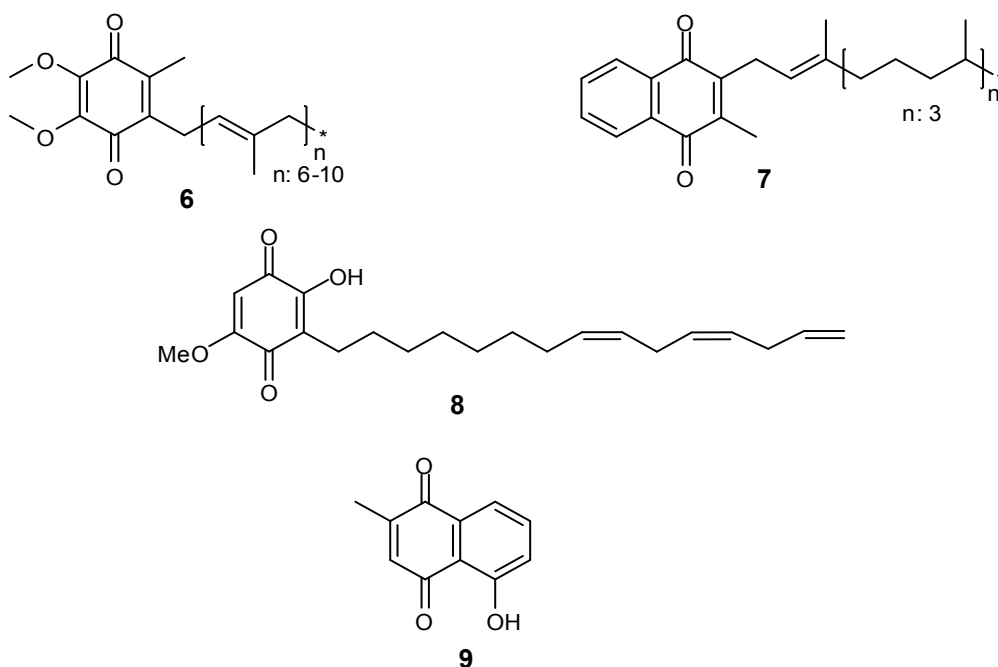


Figura 2: Estruturas da coenzima Q (6), vitamina K (7), sorgoleona (8) e plumbagina (9).

Uma interação de grande importância na agricultura é a alelopatia, que envolve metabólitos secundários produzidos por plantas, algas, bactérias e fungos que influenciam no crescimento de outras espécies, por meio da interferência no seu metabolismo (BASTIDAS, 2008). A descoberta de atividade alelopática em algumas moléculas permite planejar a síntese de novos produtos, através de transformações químicas das quinonas naturais, aumentando suas características para serem consideradas como potentes herbicidas.

Entre as quinonas com atividade alelopática, encontra-se a sorgoleona (8) (Figura 3), uma *p*-benzoquinona substituída, isolada dos exsudados da raiz de *Sorghum bicolor* (CHANG *et al.*, 1986). A sorgoleona é fitotóxica para diversas plantas daninhas e age, principalmente, como regulador do crescimento de plantas (NETZLY *et al.*, 1988).

Nos últimos anos tem havido interesse em estudar esse tipo de produtos naturais, visando à síntese de novos herbicidas para controlar plantas daninhas em razão do aumento da resistência dessas plantas a vários herbicidas comerciais (DUKE *et al.*, 2011; TRANEL *et al.*, 2002).

A plumbagina (9) (Figura 3) isolada de *Diospyros lusitanica* e *Plumbago auriculata* é capaz de inibir a germinação de sementes de alface e trigo (JUNG-SUP *et al.*, 2012). Várias classes de compostos naturais contendo benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas foram relatadas como inibidores de hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) (MEAZZA *et al.*, 2002).

1.1. Aspectos Químicos

As quinonas possuem diferentes tipos de ações que são essenciais para a compreensão de seus efeitos biológicos. Podem sofrer reações de oxidorredução reversíveis, são capazes de inibir enzimas topoisomerases I e II e podem sofrer ataque nucleofílico de proteínas devido às suas características eletrofílicas (EL-NAJJAR *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2003).

Óxido-redução:

O mecanismo de citotoxicidade das quinonas é atribuído, principalmente, à sua facilidade de redução e, conseqüentemente, à sua capacidade de atuar como agente oxidante. Em sistemas biológicos, podem participar em reduções por redutases celulares (EL-NAJJAR *et al.*, 2011; SONG *et al.*, 2003; ABREU *et al.*, 2005).

Na Figura 3, observa-se que a redução de quinonas pode ser catalisada por uma série de enzimas, como NADPH microssomal, citocromo P450, redutase (P450R), microssomal de NADH citocromo b5 redutase (b5R) e mitocondrial NADH ubiquinona oxidorredutase (HOLTZ *et al.*, 2003; MONKS *et al.*, 2002; WANG *et al.*,

2010; YAN *et al.*, 2008). A semiquinona (II) radicalar é formada pela adição de um átomo de hidrogênio à quinona (I) ena sequência; e reduz o oxigênio ao ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), levando à formação da hidroquinona (III). Quinonas também podem sofrer reações catalisadas por metais de transição, como ferro, e reagir com peróxido de hidrogeno (H_2O_2) para formar radical hidroxila ($HO^{\cdot}$), sendo a principal espécie responsável pelo estresse oxidativo celular (ASCHE, 2005; KAPPUS, 1986).

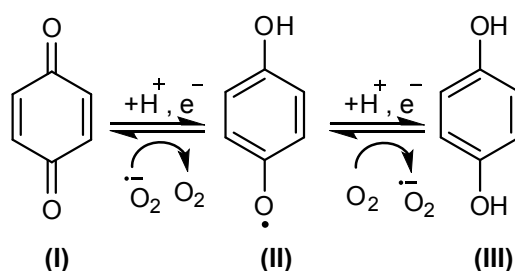


Figura 3: Benzoquinona, redução por um elétron.

Inibição da topoisomerase I e II:

Como mencionado anteriormente, outra ação importante das quinonas está relacionada com a atividade biológica que ocorre por inibição das enzimas topoisomerases. Essas enzimas são essenciais para o funcionamento normal de qualquer célula atuando nas funções de reparação, transcrição, replicação e estruturação dos cromossomos. Atuam sobre o DNA, alterando sua topologia e promovendo a quebra e desenrolamento das fitas do DNA para que essas funções ocorram. As enzimas do tipo I quebram apenas uma das fitas, enquanto as do tipo II, ambas as fitas. Por sua participação fundamental no ciclo de vida celular, as alterações no funcionamento dessas enzimas são suficientes para induzir apoptoses (autodestruição celular) (SILVA *et al.*, 2003).

Adição nucleofílica:

O caráter eletrofílico das quinonas permite que estas reajam com substâncias nucleofílicas contendo grupos amino, hidroxila e tiol, resultando em compostos com diferentes graus de toxicidade (LI *et al.*, 2005; SONG *et al.*, 2010). Em sistemas

biológicos, esses grupos nucleofílicos podem ser encontrados, por exemplo, em aminoácidos, como: lisina, serina e cisteína. Adicionalmente, o grupo tiol da glutatona (GSH) participa na adição nucleofílica com as quinonas (Figura 4).

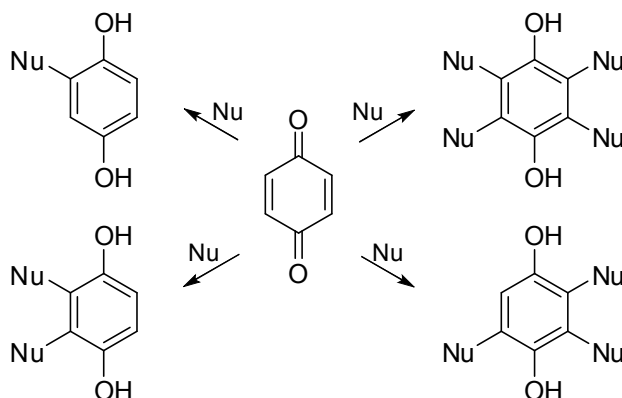


Figura 4: Reações de adição nucleofílica em quinonas, Nu: Aminoácidos (EL-NAJJAR *et al.* 2011).

1.2. Aminoquinonas

Aminoquinonas podem ser formadas por reações entre quinonas e aminas. Por exemplo, a reação de 1,4-benzoquinona com aminas primárias resulta em 2,5-diamino-1,4-benzoquinonas, e reações semelhantes podem ocorrer no caso de naftoquinonas (MARJIT *et al.*, 2007). Várias aminoquinonas têm aplicação no setor farmacêutico e no setor agrícola devido a suas atividades biológicas.

Uma nova família de polímeros, poliaminoquinona (PAQ), tem sido desenvolvida nos últimos anos como anticorrosivos de revestimentos. Esses polímeros têm alta afinidade aos metais, suficientemente forte para deslocar a água de superfícies de aço inoxidável, mostrando impacto na força e resistência à corrosão. Esses compostos são preparados, principalmente, pela reação de aminas em excesso da quinona (NITHIANANDAM *et al.*, 1998).

Estudos visando à busca de substâncias no combate à toxoplasmose identificaram a quinona **10** (Figura 5) como substância ativa contra *Toxoplasmosis gondii*. Ainda, não é conhecido o mecanismo de ação contra *T. gondii*, mas esses compostos são potentes inibidores dos processos redox da cadeia respiratória do parasita. Foi mostrado que vários compostos, naturais e sintéticos, têm atividade antiprotozoária para a geração de espécies reativas do oxigênio, como o radical

hidróxido e o ânion superóxido, causando a inibição respiratória do parasita (FERREIRA *et al.*, 2012). Produtos naturais marinhos da classe das quinonas também são promissores para a descoberta de compostos com propriedades farmacológicas (DELGADO *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, tem-se estudado uma variedade de inibidores de urease. Entre os mais ativos estão as 1,4-benzoquinonas e seus derivados 2,5-diamino-1,4-benzoquinonas. A urease (amidoidrolase de ureia; EC3.5.1.5) catalisa a hidrólise da ureia, resultando na produção espontânea do amoníaco e dióxido de carbono e na elevação do pH. Até agora não foram relatados na literatura estudos biológicos da relação estrutura-atividade. O composto bis-morfolina **11** (Figura 5) apresenta alto potencial inibidor de urease. Esses estudos também indicaram que o tamanho adequado e a flexibilidade dos grupos substituintes do anel da benzoquinona são fatores importantes para esses inibidores (ZHONG-LU *et al.*, 2012).

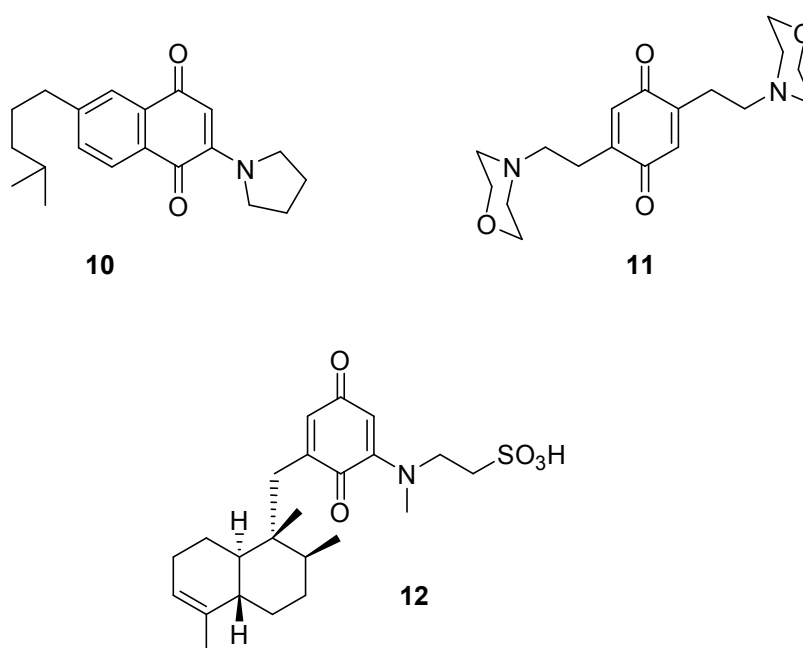


Figura 5: Estruturas da aminonaftoquinona **10**, benzoquinona **11** e produto natural **12**.

Aminoquinonas também são destaques no campo da busca por substâncias de ação herbicida e citotóxica. Alguns derivados de 2,5-diamino-1,4-benzoquinonas mostraram inibição sobre o crescimento radicular sobre *Cucumis sativus*, alcançando até 74% de inibição (BARBOSA *et al.*, 2010). Também, apresentaram atividade inibitória sobre a síntese de ATP em cloroplastos isolados de espinafre. Um dos derivados mostrou citotoxicidade contra linhagem de células tumorais (leucemia,

mama, cólon). Também foi observada baixa toxicidade para as células normais. Esses resultados são bastante promissores para o desenvolvimento de novos antitumorais (BARBOSA *et al.*, 2010).

O produto natural **12** (Figura 5), isolado da esponja marinha *Dysidea avara*, com o grupo amino substituinte (monoaminoquinona), apresentou, no entanto, baixa atividade inseticida diante da espécie de *Spodoptera littoralis* (HAMED *et al.*, 2013). São poucos os estudos inseticidas com compostos análogos às aminobenzoquinonas, embora os núcleos de benzoquinonas tenham relatado atividade na redução de alimentação nas espécies *Spodoptera littoralis*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Myzus persicae* e alta mortalidade diante de uma espécie de ácaro (*Tyrophagus putrescentiae*) (BURGUEÑO-TAPIA *et al.*, 2008; AKHTAR *et al.*, 2012; JEON *et al.*, 2012).

2. Justificativa

O amplo espectro de atividades biológicas apresentado por análogos de quinonas gera interesse da contínua pesquisa com compostos derivados da benzoquinona. O grupo de pesquisa do Laboratório de Análises e Sínteses de Agroquímicos (LASA) tem estudado a linha de análogos das diaminoquinonas perante a atividade fitotóxica, no entanto não existem muitos relatos nas atividades herbicidas e inseticidas dos derivados 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas. Portanto, neste trabalho a síntese de novos compostos com diferentes grupos amino como substituintes do anel da benzoquinona foi estudada com o intuito de avaliar seus efeitos sobre as atividades biológicas.

3. Objetivo

Tendo em vista os resultados positivos já descritos na literatura com a síntese de compostos análogos às aminoquinonas, este estudo teve por objetivo sintetizar novas diaminoquinonas com diferentes aminas primárias, como substituintes visando à obtenção de produtos que possam apresentar potencial atividade inseticida e fitotóxica.

4. Materiais e métodos

As sementes de sorgo e pepino empregadas nos ensaios de fitotoxicidade foram adquiridas no comércio local da cidade de Viçosa (*Dow AgroSciences* e *Topseed Garden*) para o sorgo e pepino, respectivamente.

As temperaturas de fusão dos compostos foram determinadas em aparelho MQAPF-301. Todos os compostos foram purificados e caracterizados pelas seguintes técnicas detalhadas a seguir.

Cromatografia em camada delgada – Para a cromatografia em camada delgada (CCD), foram utilizadas placas de sílica-gel com 0,25 mm de espessura (sílica-gel 60 G-F₂₅₄) e com indicador de fluorescência. As placas cromatográficas

foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12,0 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol), solução de vanilina (500 mg de vanilina em 50 mL EtOH/2 mL H_2SO_4) ou solução de ninidrina (1,0 g de ninidrina em 50 mL de EtOH 95% v/v), após a visualização em câmara de luz ultravioleta ($\lambda=365$ nm).

Cromatografia em coluna – Para as purificações por cromatografia em coluna, foi utilizada sílica-gel 60 (70-230 mesh ou 230-400 mesh, ASTM, Merck), como fase estacionária.

Infravermelho – Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 1000 (Departamento de Química da UFV), preparando-se pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto.

Ressonância Magnética Nuclear – Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em aparelho Varian Mercury 300 MHz, do Departamento de Química da UFV. Foram utilizados como solventes deuterados clorofórmio e dimetilsulfóxido. Também, foram adquiridos espectros com adição de óxido de deutério. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Espectrometria de massas – Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV. As análises de massas de alta resolução foram realizadas num equipamento ESI-QTOF (maXisETD, Bruker), no Centro de Pesquisa René Rachou – Fiocruz, Minas Gerais.

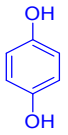
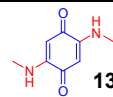
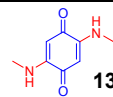
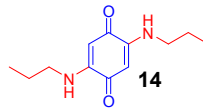
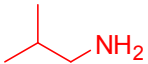
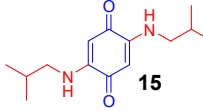
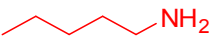
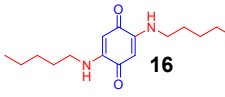
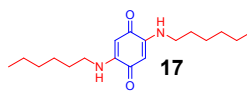
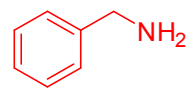
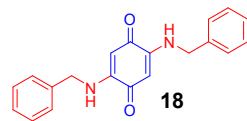
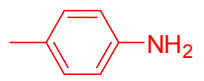
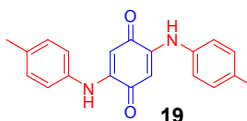
5. Procedimentos Experimentais

5.1. Procedimento geral para a síntese de 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas **13-19**

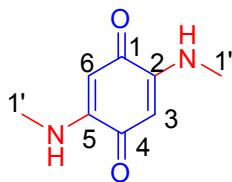
A um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL), adicionou-se hidroquinona (1,0 mmol) dissolvida em metanol (10 mL). Após a solubilização, adicionou-se a amina desejada (2,5 mmol). A mistura foi colocada sob agitação magnética e sob atmosfera de oxigênio. O sistema foi mantido na temperatura ambiente (algumas reações foram feitas sob refluxo) por 2 h. Inicialmente, observou-se mudança de cor na solução, de incolor a colorida. A reação foi monitorada por CCD e interrompida após 2 h, com a formação de um precipitado colorido. O sólido foi isolado por filtração a vácuo, lavado com éter dietílico e purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente a mistura Hex/AcOEt 2:1 v/v.

Na Tabela **1** são apresentadas as quantidades e aminas empregadas na síntese de cada um dos produtos (**13-19**).

Tabela 1. Aminas e quantidades para o preparo dos produtos **13-19**.

Amina g; n (mmol)	 g; n (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Mistura de eluente (cromatografia em coluna)	Produto 	Rendimento g; mmol; %
CH₃NH₂ 0,109; (2,50)	0,11; (1,11)	25	4	Hex/AcOEt (2:1 v/v)	 13	0,156; 0,90; 54
 NH₂ 0,132; (2,24)	0,12; (1,12)	25	2	Hex/AcOEt (3:1 v/v)	 14	0,134; 0,60; 56
 NH₂ 0,162; (2,22)	1,11; (1,11)	25	2	Hex/AcOEt (3:1 v/v)	 15	0,116; 0,46; 43
 NH₂ 0,195; (2,24)	0,12; (1,12)	25	2	Hex/AcOEt (3:1 v/v)	 16	0,192; 0,69; 62
 NH₂ 0,231; (2,28)	0,13; (1,14)	25	2	Hex/AcOEt (3:1 v/v)	 17	0,129; 0,42; 38
 NH₂ 0,235; (2,20)	0,11; (1,11)	25	2	CHCl ₃ /AcOEt (1:1 v/v)	 18	0,085; 0,26; 25
 NH₂ 0,235; (2,20)	0,12; (1,12)	55	4	Hex/CHCl ₃ (2:1 v/v)	 19	0,0918; 0,23; 27

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(metilamino)-1,4-benzoquinona 13:



Característica: sólido rosa.

T_f = 246-248 °C, (283-286 °C, CAMERON 1964).

CCD R_f = 0,48 (Hex/AcOEt, 2:1 v/v).

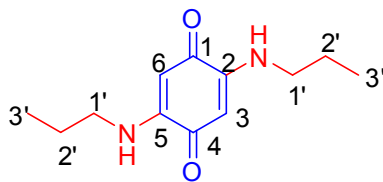
IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3284; 3002 ; 2929; 1642; 1568; 1500; 1410; 1360; 1290; 1234; 1062; 706.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,75 (*d*, 6H, H1', $J_{1',\text{NH}} = 5,37$); 5,15 (*s*, 2H, H3,H6); 7,60 (*sl*, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 28,61 (C1'); 91,76 (C3, C6); 152,25 (C2, C5); 177,12 (C1, C4).

IES-EM (C₈H₁₁N₂O₂): $m/z = 167,0816$ [M+H]⁺. Calculado para (C₈H₁₁N₂O₂) $m/z = 167,0776$ [M+H]⁺

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(propilamino)-1,4-benzoquinona 14:



Característica: sólido violeta.

$T_f = 164-165\text{ }^\circ\text{C}$, (163-164 $^\circ\text{C}$, COVEY 1962).

CCD R_f = 0,48 (Hex:AcOEt, 3:1 v/v).

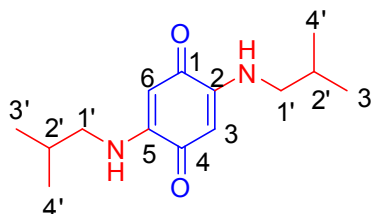
IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3280; 2962; 2929; 2869; 1644; 1584; 1492; 1362; 1246.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,97 (*t*, 6H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3',2'} = 7,4$); 1,61-1,73 (*m*, 4H, $\text{H}_{2'}$); 3,07-3,14 (*q*, 4H, $\text{H}_{1'}$, $J_{1',2'} = 7,2$; $J_{1',\text{NH}'} = 6,5$); 5,29 (*s*, 2H, H_3, H_6); 6,65 (*sl*, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 11,60 ($\text{C}_{3'}$); 21,71 ($\text{C}_{2'}$); 44,39 ($\text{C}_{1'}$); 92,79 (C_3, C_6); 151,50 (C_2, C_5); 178,25 (C_1, C_4).

IES-EM ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$): $m/z = 223,1445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$) $m/z = 223,1402$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(isobutilamino)-1,4-benzoquinona 15:



Característica: sólido vermelho.

T_f = 190-192 °C, (197 °C, GARREAU 1950).

CCD R_f = 0,50 (Hex:AcOEt, 3:1 v/v).

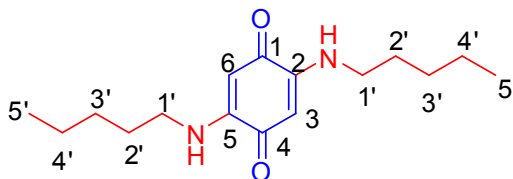
IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3272; 2953; 2920; 2868; 1648; 1556; 1489; 1358; 1258.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (*d*, 12H, H3', H4', $J_{3',2'} = 6,6$); 1,88-2,02 (*m*, 2H, H2'); 2,97 (*t*, 4H, H1', $J_{1',2'} = 6,5$); 5,30 (*s*, 2H, H3,H6); 6,71 (*sl*, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,52 (C3', C4'); 27,98 (C2'); 50,31 (C1'); 92,88 (C3, C6); 151,73 (C2, C5); 178,30 (C1, C4).

IES-EM ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$): $m/z = 251,1756$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$) $m/z = 251,1715$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(pentilamino)-1,4-benzoquinona 16:



Característica: sólido vermelho.

T_f = 139-140 °C, (134-137 °C, BARBOSA 2010).

CCD R_f = 0,46 (Hex:AcOEt, 3:1 v/v).

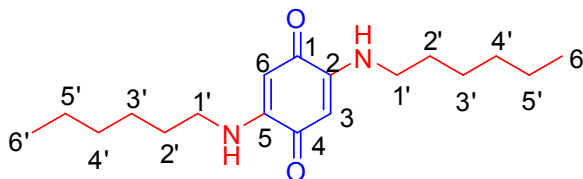
IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3264; 2962; 2924; 2855; 1652; 1560; 1488; 1358; 1269; 726.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,88-0,93 (*m*, 6H, H5'); 1,25-1,35 (*m*, 6H, H3',H4'); 1,60-1,67 (*m*, 4H, H2'); 3,10-3,17 (*q*, 4H, H1', $J_{1',2'} = 6,6$; $J_{1',\text{NH}} = 6,9$); 5,29 (*s*, 2H, H3,H6); 6,61 (*sl*, 2H, NH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,15 (C5'); 22,52 (C4'); 28,14 (C3'); 29,31 (C2'); 42,79 (C1'); 92,82 (C3, C6); 151,59 (C2, C5); 178,30 (C1, C4).

IES-EM (C₁₆H₂₇N₂O₂): $m/z = 279,2027$ [M+H]⁺. Calculado para (C₁₆H₂₇N₂O₂) $m/z = 279,2028$ [M+H]⁺

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(hexilamino)-1,4-benzoquinona 17:



Característica: sólido vermelho.

T_f = 134-135 °C, (114-116 °C, WELLINGTON 2010).

CCD R_f = 0,66 (Hex:AcOEt, 3:1 v/v).

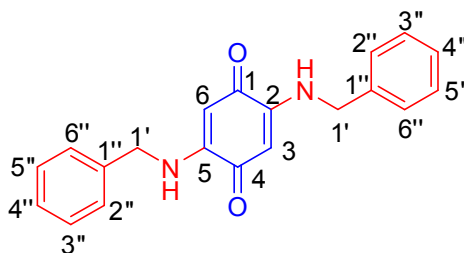
IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3264; 2958; 2918; 2852; 1648; 1556; 1500; 1288; 674.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86-0,89 (*t*, 6H, H6', $J_{6',5'} = 6,8$); 1,30-1,31 (*m*, 12H, H3', H4', H5'); 1,64-1,67 (*m*, 4H, H2'); 3,10-3,17 (*q*, 4H, H1', $J_{1',2'} = 7,0$; $J_{1',\text{NH}} = 6,1$); 5,29 (*s*, 2H, H3,H6); 6,61 (*sl*, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,93 (C6'); 22,45 (C5'); 26,61 (C4'); 28,16 (C3'); 31,33 (C2'); 42,57 (C1'); 92,58 (C3, C6); 151,34 (C2, C5); 178,06 (C1, C4).

IES-EM ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$): $m/z = 307,2384$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$) $m/z = 307,2341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(benzilamino)-1,4-benzoquinona 18:



Característica: sólido laranja escura.

T_f = 261-262 °C, (259 °C, GILLIS 1956).

CCD R_f = 0,50 (CHCl₃:AcOEt, 1:1 v/v)

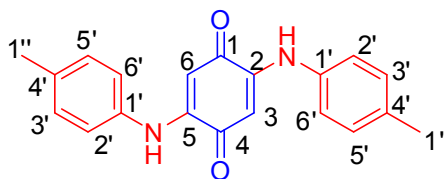
IV (filme KBr, ν_{max} /cm⁻¹): 3275; 3026; 3002; 1643; 1551; 1492; 1254; 706.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 4,02 (*d*, 4H, H1', $J_{1',NH}$ = 5,9); 5,38 (*s*, 2H, H3,H6); 6,81 (*sl*, 2H, NH); 7,28-7,39 (*m*, 10H, H2'',6'').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 46,96 (C1'); 93,93 (C3, C6); 127,84; 128,31; 129,15; 135,70 (8, C1'',6''); 150,82 (C2, C5); 178,78 (C1, C4).

IES-EM (C₂₀H₁₉N₂O₂): m/z = 319,1445 [M+H]⁺. Calculado para (C₂₀H₁₉N₂O₂) m/z = 319,1402 [M+H]⁺

Dados referentes ao composto 2,5-bis-(*p*-toluenamino)-1,4-benzoquinona 19:



Característica: sólido, amarelo escuro.

$T_f = 300\text{ }^{\circ}\text{C}$, (decomposição).

CCD R_f = 0,44 (Hex:CHCl₃, 2:1 v/v).

IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3236; 2916; 1634; 1556; 1480; 1288; 828.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,36 (s, 6H, H1''); 6,01 (s, 2H, H3, H6); 7,13 (d, 4H, H3', H5', $J_{3',2'} = 8,5$); 7,20 (d, 4H, H2', H6', $J_{6',5'} = 8,5$); 8,08 (s, 2H, NH).

IES-EM (C₂₀H₁₈N₂O₂Na): $m/z = 341,2633$ [M+Na]⁺. Calculado para (C₂₀H₁₈N₂O₂Na)
 $m/z = 341,1266$ [M+Na]⁺

5.2. Síntese da benzoquinona 1

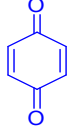
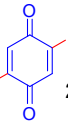
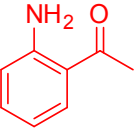
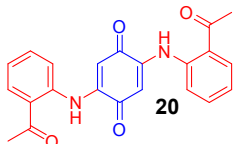
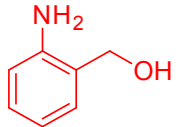
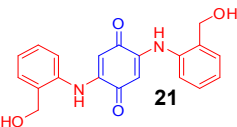
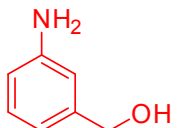
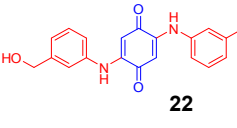
A um balão de fundo redondo conectado a um funil de adição foi adicionada hidroquinona (4 g, 0,036 mol) dissolvida em 15 mL de metanol e óxido de prata (0,83 g, 0,0036 mol). A mistura foi mantida em agitação por 5 min, na temperatura ambiente, na qual, em seguida, se adicionou solução de peróxido de hidrogênio (8,6 mL em 10 mL de MeOH). A adição foi feita sequencialmente (1 mL por minuto) durante 10 min. A reação foi mantida sob agitação magnética por 20 min. Após o consumo total do material de partida monitorado por CCD, a mistura de reação foi extraída com éter dietílico (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada com água destilada (3 x 10 mL), seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se 76% de rendimento (2,99 g; 0,028 mol) de benzoquinona.

5.3. Procedimento geral para a síntese dos inéditos 2,5-bis-(arilamino)-1,4-benzoquinonas 20-22

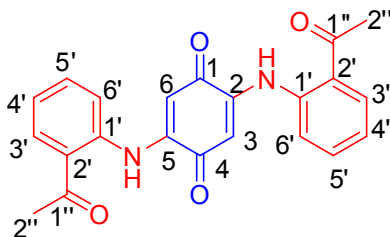
A um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL), adicionou-se benzoquinona (1,0 mmol) dissolvida em metanol (10 mL), adicionando também, após a total solubilização, a amina desejada (2,5 mmol). A mistura foi colocada sob agitação magnética e sob atmosfera de oxigênio. O sistema foi mantido em temperatura ambiente. Inicialmente, observou-se mudança de coloração da solução, de amarela para marrom-escura. A reação foi monitorada por CCD e interrompida após 2 h, com a formação do precipitado. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com MeOH, sendo purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente a mistura de Hex/ CHCl_3 1:3 v/v.

Na Tabela 2 são apresentadas as quantidades e aminas empregadas na síntese de cada um dos produtos (20-22).

Tabela 2. Aminas e quantidades para o preparo dos produtos **20-22**.

Amina g; n (mmol)	 g; n (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Mistura de eluente (cromatografia em coluna)	Produto 	Rendimento g; mmol; %
 0,297; (2,20)	1,10; (1,01)	25	2	Hex/CHCl ₃ (1:3 v/v)	 20	0,091; 0,24; 24
 0,271; (2,20)	1,10; (1,01)	25	2	AcOEt/Et ₂ O (1:1 v/v)	 21	0,064; 0,18; 17
 0,246; (2,00)	1,10; (1,01)	25	2	AcOEt/Et ₂ O (3:2 v/v)	 22	0,090; 0,25; 25

Dados referentes ao composto 2,5-bis-[2-(acetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona 20:



Característica: sólido marrom escuro.

$T_f = 267-268\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD R_f = 0,21 (Hex/ CHCl_3 , 1:3 v/v).

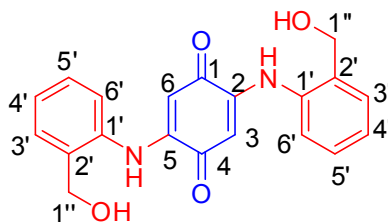
IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3206; 2922; 2980; 1652; 1642; 1604; 1566; 1454; 129; 770.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,67 (s, 6H, $\text{H}_{2''}$); 6,42 (s, 2H, H_3 , H_6); 7,16-7,95 (m, 8H, $\text{H}_{3'-6'}$); 11,21 (s, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 28,65 ($\text{C}_{2''}$); 100,11 (C_3 , C_6); 121,33; 123,48; 126,32; 134,20; 139,89 ($\text{C}_{1'-\text{C}_{6'}}$); 144,77 (C_2 , C_5); 181,89 (C_1 , C_4); 201,22 ($\text{C}_{1''}$).

IES-EM ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$): m/z : 375,1238 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$) $m/z=$ 375,1402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Dados referentes ao composto 2,5-bis-[2-(hidroximetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona 21:



Característica: sólido marrom.

$T_f = 211-212\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD $R_f = 0,43$ (AcOEt/Et₂O, 1:1 v/v)

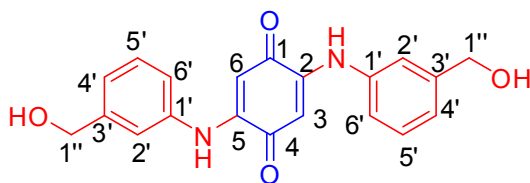
IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3383; 3180; 2872; 1632; 1576; 1484; 1286; 904; 822; 738.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,47 (*d*, 4H, H1', $J_{OH,1'} = 5,0$ Hz); 5,49 (*t*, 2H, OH, $J_{OH,1'} = 5,2$); 5,53 (*s*, 2H, H3, H6); 7,24-7,48 (*m*, 8H, H2'-6'); 9,36 (*s*, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 60,58 (C1'); 95,02 (C3, C6); 124,18; 126,17; 128,07; 128,70; 135,82; 136,25 (C1'-C6'); 147,92 (C2, C5); 179,38 (C1, C4).

IES-EM (C₂₀H₁₈N₂O₄Na): m/z : 373,1149 [M+Na]⁺. Calculada para (C₂₀H₁₈N₂O₄Na) $m/z = 373,1164$ [M+Na]⁺

Dados referentes ao composto 2,5-bis-[3-(hidroximetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona 22:



Característica: sólido marrom.

$T_f = 244-245\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD R_f = 0,36 (AcOEt/Et₂O, 3:2 v/v)

IV (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3426; 3240; 2908; 1638; 1568; 1428; 1288; 934; 876; 690.

RMN de ^1H (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,51 (*d*, 4H, H1', $J_{OH,1'} = 5,2$); 5,32 (*t*, 2H, OH, $J_{OH,1'} = 5,2$); 5,81 (*s*, 2H, H3, H6); 7,16-7,41 (*m*, 8H, H2', H4', H5', H6'); 9,34 (*s*, 2H, NH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 63,19 (C1'); 95,95 (C3, C6); 121,98; 122,85; 124,28; 129,68; 138,29; 144,60 (C1'-6'); 148,03 (C2, C5); 180,39 (C1, C4).

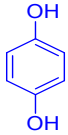
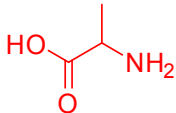
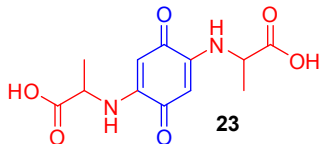
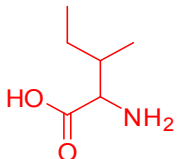
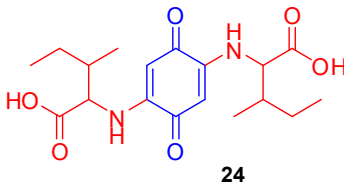
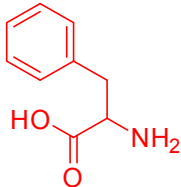
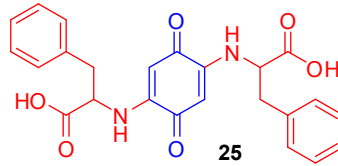
IES-EM (C₂₀H₁₈N₂O₄Na): m/z : 373,1158 [M+Na]⁺. Calculada para (C₂₀H₁₈N₂O₄Na) m/z = 373,1164 [M+Na]⁺

5.4. Procedimento geral para a síntese de 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas **23-25**

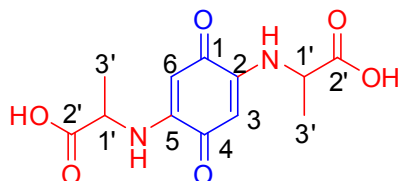
A um balão bitubulado de fundo redondo (250 mL), adicionou-se hidroquinona (5,0 mmol) dissolvida em etanol (80 mL). Após a total solubilização, adicionaram-se o aminoácido desejado (10,0 mmol) e o bicarbonato de sódio (20,0 mmol). A mistura foi colocada sob agitação magnética e sob atmosfera de oxigênio. O sistema foi mantido em aquecimento (55 °C). Inicialmente, observou-se mudança de coloração da solução de incolor para marrom-escuro. A reação foi monitorada por CCD e interrompida após 24 h. A mistura de reação foi filtrada para separar o sal de bicarbonato de sódio e o aminoácido sem reagir, sendo lavado com etanol. Consequentemente, a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi acidificado com 2,0 mL de ácido clorídrico concentrado e dissolvido com 5,0 mL de água destilada. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com AcOEt (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente a mistura de (CH₃)₂CO/MeOH 2,5:1,5 v/v.

Na Tabela **3** são apresentadas as quantidades e aminoácidos empregados na síntese de cada um dos produtos (**23-25**).

Tabela 3. Aminoácidos e quantidades para o preparo dos produtos **23-25**.

Aminoácido g; n (mmol)	 g; n (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Mistura de eluente (cromatografia em coluna)	Produto	Rendimento g; mmol; %
 0,899; (10,0)	0,55; (5,00)	55	24	(CH ₃) ₂ CO/MeOH (2,5:1,5 v/v)	 23	0,182; 0,64; 13
 1,312; (10,0)	0,55; (5,00)	55	24	(CH ₃) ₂ CO/MeOH (2,5:1,5 v/v)	 24	0,216; 0,58; 12
 1,331; (10,0)	0,55; (5,00)	55	24	(CH ₃) ₂ CO/MeOH (2,5:1,5 v/v)	 25	0,357; 0,82; 17

Dados referentes ao composto 2,5-bis-[1-(carboxi)etilamino]-1,4-benzoquinona 23:



Característica: sólido vermelho.

$T_f = 269\text{ }^{\circ}\text{C}$, (decomposição).

CCD R_f = 0,39 ((CH_3)₂CO/MeOH, 2,5:1,5 v/v)

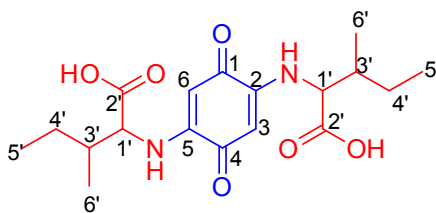
IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3444; 3318; 2992; 2934; 1636; 1594; 1308; 780.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,19 (*d*, 6H, $\text{H}_{3'}$, $J_{3',1} = 6,6$); 3,56-3,61 (*m*, 2H, $\text{H}_{1'}$); 5,13 (*s*, 2H, H_3, H_6); 7,75 (*d*, 2H, NH, $J_{\text{NH},1'} = 6,6$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 17,91 ($\text{C}_{3'}$); 52,08 ($\text{C}_{1'}$); 92,13 (C_3, C_6); 150,03 (C_2, C_5); 174,08 (C_1, C_4); 177,18 ($\text{C}_{2'}$)

IES-EM ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$): 303,0597 [$\text{M}-2\text{H}+\text{Na}$]⁻. Calculado para ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$) m/z = 303,0593 [$\text{M}-2\text{H}+\text{Na}$]⁻

Dados referentes ao composto 2,5-bis-[(1-carboxi-2-metil)butilamino]-1,4-benzoquinona 24:



Característica: sólido marrom.

$T_f = > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (decomposição)

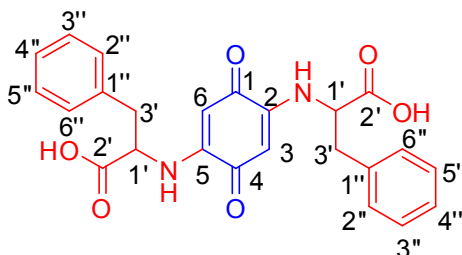
CCD R_f = 0,39 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}/\text{MeOH}$, 2,5:1,5 v/v)

IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3418; 3320; 2966; 2934; 2876; 1574; 1494; 1404; 1352; 816; 708.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 0,78 (*s*/, 12H, $\text{H5}'$, $\text{H6}'$); 1,05-1,76 (*m*, 6H, $\text{H3}'$, $\text{H4}'$); 3,63 (*s*/, 2H, $\text{H1}'$); 5,21 (*s*/, 2H, H3 , H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,68 ($\text{C5}'$, $\text{C6}'$); 16,68 ($\text{C4}'$); 26,23 ($\text{C3}'$); 62,52 ($\text{C1}'$); 92,88 (C3 , C6); 152,12 (C2 , C5); 174,27 (C1 , C4); 177,85 ($\text{C2}'$).

Dados referentes ao composto 2,5-bis-[1-(carboxi)feniletanoamino]-1,4-benzoquinona 25:



Característica: sólido marrom.

$T_f = >300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (decomposição)

CCD $R_f = 0,38$ ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}/\text{MeOH}$, 2,5:1,5 v/v)

IV (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3418; 3332; 3074; 3030; 1596; 1568; 1492; 1404; 1348; 818; 700.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 2,86-3,18 (*m*, 4H, H3'); 3,85 (*t*, 2H, H1', $J_{1',3'} = 5,1$; $J_{1',\text{NH}} = 5,1$); 5,01 (*s*, 2H, H3,H6); 7,01-7,25 (*m*, 10H, H2''-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ : 37,07 (C3'); 57,90 (C1'); 92,30 (C3, C6); 126,41; 126,73; 128,18; 128,62; 129,54; 138,08 (C1''-6'') 150,16 (C2, C5); 172,49 (C2'); 177,19 (C1, C4).

6. Avaliação das atividades biológicas

6.1. Bioensaios de toxicidade Inseticida

Os compostos **13-19** foram submetidos a bioensaios para avaliação da atividade inseticida. Os estudos foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas (MIP-UFV), do Departamento de Entomologia da UFV.

As espécies de insetos-praga empregadas nos bioensaios foram: *Rhyzopertha Dominica* (Fabr.) (Coleoptera: Bostrychidae), *Solenopsis saevissima* Smith (Hymenoptera: Formicidae) e *Tuta absoluta* Meyrick (Lepidoptera: Gelechiidae). Essas espécies de insetos foram selecionadas pelo fato de *R. Dominica* ser importante praga de produtos armazenados no mundo inteiro (MOREIRA *et al.*, 2007); de *S. saevissima* ser importante praga domissanitária (LOFGREN *et al.*, 1975); e de *T. absoluta* ser importante praga em cultivos de tomate na América do Sul, Europa e África (GONTIJO *et al.*, 2013).

Os bioensaios foram realizados considerando um tempo de exposição aos compostos de 24 e 48 h para cada espécie, na concentração de 30 mg de composto/g de inseto. Portanto, as soluções foram preparadas pesando 5,0 mg de cada composto dissolvido em 150 µL de acetona.

Os compostos foram dissolvidos em acetona e, através de uma microseringa de 10 µL, foi aplicado 0,5 µL de substância/inseto. No caso do controle, os insetos foram tratados topicamente com igual volume da acetona pura.

O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado com três repetições. Os experimentos foram conduzidos em potes plásticos de poliestireno (120 mL) contendo 10 insetos. Os potes foram revestidos com tela de organzím, para evitar a saída dos insetos, bem como permitir a entrada de oxigênio.

Após a aplicação das soluções preparadas para os insetos, estes foram mantidos dentro dos potes contendo alimento, sendo eles: folíolos de tomate cultivar Santa Clara para *T. absoluta*; trigo em grão para *R. dominica*; e cândi (85% de açúcar e 15% de mel) para *S. saevissima*. Para a formiga *S. saevissima*, também foi fornecida água, por meio de um pedaço de algodão umedecido. Os recipientes plásticos foram de 1,5 cm de diâmetro por 1,0 cm de altura.

Os potes plásticos com os insetos foram acondicionados e mantidos à temperatura de $25 \pm 0,5$ °C, umidade relativa de $75 \pm 5\%$ e fotofase de 12 h, com exceção da formiga, que permaneceu durante o acondicionamento em ausência de luz. Foram realizadas avaliações em 24 e 48 h após a submissão aos tratamentos, quantificando o número de insetos vivos e mortos. Consideraram-se insetos mortos aqueles que se apresentaram imóveis.

6.2. Bioensaio de deterência

Os bioensaios de determinação da deterência das 2,5-bis(alquilamino)-1,4-benzoquinonas **13-19** foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa. O delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado. Os compostos dissolvidos foram aplicados em discos de couve (*Brassica oleraceae* var. *acephala*) acondicionados em placas de Petri (10 cm de diâmetro; 78,54 cm² de área). Os discos de couve, por sua vez, cobriam toda a superfície da placa. Os tratamentos foram constituídos de sete compostos mais a testemunha (só solvente). Os compostos foram solubilizados em acetona e imediatamente pulverizados sobre os discos de couve, usando torre de Potter calibrada à pressão de 10lb.pol². A concentração aplicada de cada composto sintetizado foi de 50 µg/cm². Ao branco, aplicou-se apenas o volume de acetona utilizado para diluir cada composto (1 mL). Após a evaporação da acetona nos discos de couve, transferiram-se, cuidadosamente, 10 lagartas de *Ascia monustes* (L.) (Lepidoptera: Pieridae) de quarto instar, fazendo uso de um pincel de cerdas macias. A unidade experimental foi constituída pela placa com o disco de couve tratado contendo as 10 lagartas. Foram montadas três repetições por tratamento. Esse inseto foi selecionado para este ensaio, por ele ser importante praga desfolhadora de brássicas, nas Américas do Sul, Central e do Norte (PICANÇO *et al.*, 2010).

As placas de Petri foram fotografadas (Canon EOS Digital Rebel XS) após 1, 4, 8, 10, 17, 24, 32 e 48 h de exposição às soluções dos compostos preparados. Posteriormente, essas fotos foram editadas utilizando o programa Paint. NET 3.5.11 (dot PDN, 2013). Após a edição das fotos, empregou-se o programa Image Tools 3.6 (Union D, 2013), para a mensuração da área foliar consumida.

Análises estatísticas – Nos bioensaios de toxicidade para verificar a diferença entre os tratamentos em relação à testemunha, foi utilizado o procedimento PROC GLM com MANOVA, do programa *System of Statistical Analyses* – SAS (SAS INSTITUTE, 2000).

No caso dos bioensaios de deterrência para verificar a diferença entre os tratamentos em relação à testemunha, bem como a diferença ao longo do tempo em um mesmo tratamento, também foi utilizado o programa PROC GLM com MANOVA, do programa *System of Statistical Analyses* – SAS (SAS INSTITUTE, 2002).

6.3. Bioensaios fitotóxicos

A atividade fitotóxica das 2,5-diamino-1,4-benzoquinonas **13-25** foi avaliada preliminarmente como a capacidade desses compostos em interferir tanto no crescimento radicular quanto no crescimento da parte aérea das espécies *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*.

Teste preliminar para *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus* – Para o preparo das soluções dos compostos **13-25**, 1,5 mg de cada composto foi dissolvido numa mistura de Tween 80 (5,0 µL) e dimetilsulfóxido (150 µL). A suspensão resultante foi agitada por 1 min e transferida para um balão volumétrico de 15 mL. O volume foi completo com água destilada, para obter uma concentração final de 100 ppm dos compostos. A solução resultante foi sonicada por 5 min.

O experimento foi realizado com os compostos **13-25**, controle negativo e herbicida Dual. O composto **20** não foi avaliado nesse ensaio devido à pequena quantidade de material disponível.

Cada tratamento foi composto por três placas de Petri (8,0 cm de diâmetro por 1,0 cm de altura), contendo papel de germinação tratado com 5,0 mL da solução correspondente e 20 sementes de cada espécie.

O controle negativo corresponde à solução contendo apenas Tween 80 e dimetilsulfóxido na mesma concentração em que foram utilizados no preparo das soluções, mas em ausência das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas.

As placas de Petri foram fechadas e levadas à câmara para germinação a $25 \pm 0,5$ °C, em que permaneceram por sete dias. Após esse período, contaram-se as sementes que germinaram, e mediu-se o comportamento das raízes e das partes aéreas das plântulas, utilizando o programa Photomed 1.0. Foi calculada a média do crescimento radicular e da parte aérea, bem como as suas porcentagens de inibição em relação ao tratamento controle negativo.

Perfil de atividade para a espécie *Cucumis sativus* – Utilizaram-se a mesma metodologia do ensaio anterior, para avaliar a atividade fitotóxica dos compostos **13**, **19**, **20**, **21** e **25**, diante do herbicida Dual; e o controle negativo sobre o crescimento radicular e da parte aérea da espécie *C. sativus*, nas concentrações de 1,0 mM, 0,5 mM, 0,25 mM e 0,12 mM.

Análise Estatística – Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste *Welch*, com significância de 0,01 e 0,05. Os resultados são expressos como diferenças percentuais do controle. Zero representa o controle, os valores positivos a estimulação e os negativos a inibição (BASTIDAS *et al.*, 2011). Depois que os dados de crescimento foram adquiridos, a análise de cluster foi empregada para agrupar os compostos com comportamento fitotóxico semelhante. A análise de acoplamento foi utilizada como regra de fusão, e a distância medida é baseada na distância euclidiana ao quadrado, dada pela equação (1).

$$d(x,y) = \sum_i (x_i - y_i)^2 \quad (1)$$

em que $d(x,y)$ é a distância euclidiana ao quadrado (i-dimensional), i representa o número de variáveis e x e y são os valores observados.

A análise de cluster foi obtida utilizando o programa *Statistica* ® v 5.0 e foi feita na base dos parâmetros de crescimento.

Os valores de EC_{50} foram obtidos após ajuste dos dados de concentração para escala logarítmica, uma curva de dose-resposta, conforme definido pela equação (2).

$$Y = Y_{\min} + \frac{Y_{\max} - Y_{\min}}{1 + 10^{\log EC_{50} - X}} \quad (2)$$

em que X representa o logaritmo da concentração, Y_a é a resposta (fitotoxicidade) e Y_{max} e Y_{min} são os valores máximos e mínimos da resposta, respectivamente. O ajuste r^2 foi obtido empregando *Graph Pad Prism*® software v 6.00.

7. Resultados e Discussão

Inicialmente, a síntese das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas(**13-19**) foi realizada empregando o procedimento descrito na literatura (ZHONG-LU *et al.*, 2012). Entretanto, os rendimentos foram bastante inferiores aos reportados na literatura no intervalo de 87-95% (ZHONG-LU *et al.*, 2012).

Diante desses resultados, foi feita uma modificação no procedimento-padrão, visando à otimização de condições de reação para a síntese das 2,5-diamino-1,4-benzoquinonas. As reações foram feitas utilizando a propilamina como reagente-teste. De acordo com as condições estabelecidas (Tabela 4), observou-se que o melhor rendimento foi obtido empregando atmosfera de oxigênio e metanol como solvente (Entrada 2).

Tabela 4. Otimização das condições de reação para a síntese da 2,5-bis-(propilamino)-1,4-benzoquinona (**14**).

Entrada	Solvente/Agente oxidante	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Atmosfera	Rendimento (%)
1	----	3	25	ar	28
2	MeOH	2	25	O ₂	56
3	MeOH	24	25	O ₂	53
4	MeOH	2	25	ar	30
5	MeOH/NaNO ₃ /NaHSO ₄	2	25	O ₂	38
6	MeOH/ET ₃ N	2	25	O ₂	50
7	MeOH/H ₂ O/NaIO ₄	4	60	ar	23
8	CH ₃ CN	2	25	O ₂	25
9	THF	2	50	O ₂	25
10	THF	2	50	N ₂	22

Assim, as 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas (**13-19**) foram sintetizadas pela reação da hidroquinona com diferentes aminas, seguindo as condições determinadas no estudo de otimização da reação (Tabela 4).

A Figura 6 apresenta as condições de reação e as estruturas obtidas para cada um dos produtos:

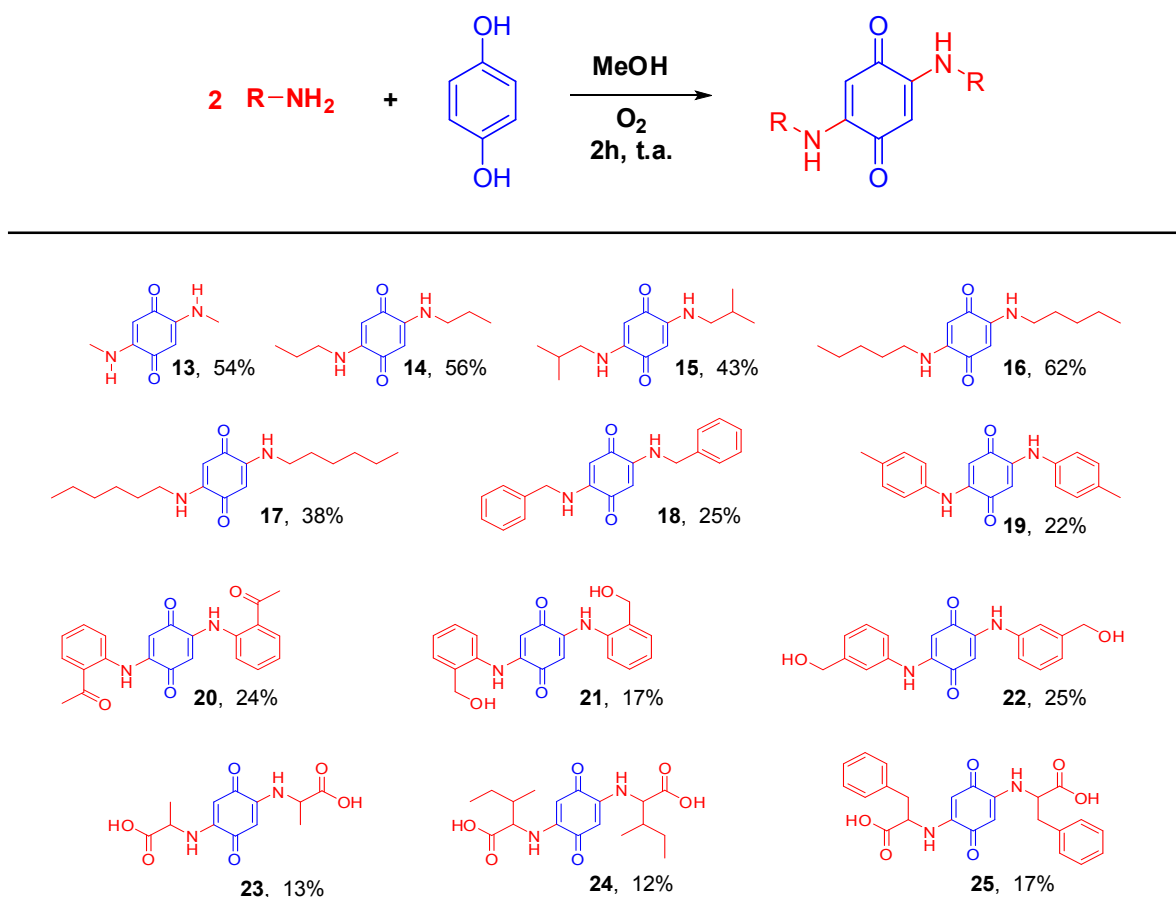
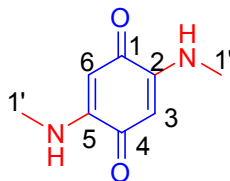


Figura 6: Síntese das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas.

O composto **13** foi escolhido para descrever sua confirmação estrutural por meio das análises no IV, RMN-¹H de ¹³C e EM. Os espectros dos compostos sintetizados apresentaram grande semelhança; as únicas variações observadas se referiam aos substituintes de cada amina inicialmente utilizada nas reações de adição. Portanto, a discussão a seguir é baseada nos dados do composto **13**, mas estes podem ser estendidos aos demais produtos sintetizados.

Composto 2,5-bis-(metilamino)-1,4-benzoquinona 13:



No espectro do infravermelho (Figura 7), observou-se a banda característica do estiramento da ligação N-H na região de 3.284 cm^{-1} , seguida dos estiramentos C-H em 3.002 e 2.929 cm^{-1} . Também, observou-se banda carbonila (C=O) de um sistema α,β -insaturado em 1.642 cm^{-1} , bem como banda de estiramento da dupla ligação conjugada C=C em 1.568 cm^{-1} e de estiramento da ligação C-N em 1.512 cm^{-1} (BARBOSA, 2007).

No espectro RMN de ^1H (Figura 8), observam-se três sinais correspondentes a 10 hidrogênios. O duplete em $\delta = 2,75$, correspondente aos hidrogênios metílicos H1', se deve ao acoplamento com o hidrogênio do grupo amina, com constante de acoplamento vicinal $J_{1',NH} = 5,37\text{ Hz}$. O simpleto em $\delta = 5,15$ corresponde aos hidrogênios vinílicos H3 e H6. O simpleto largo em $\delta = 7,60$ foi atribuído ao hidrogênio N-H (SILVERSTEIN, 2005).

No espectro RMN de ^{13}C (Figura 9), observam-se quatro sinais correspondentes a oito carbonos. O primeiro sinal em $\delta = 28,60$ corresponde aos grupos $\text{CH}_3(\text{C}1')$. O sinal em $\delta = 91,75$ é atribuído aos carbonos C3 e C6. Na sequência, o sinal em $\delta = 152,25$ é característico dos carbonos C2 e C5. Finalmente, no sinal da carbonila, que confirma a formação do produto **13**, observa-se em $\delta = 177,12$ (C1 e C4) (SILVERSTEIN, 2005).

Com relação ao espectro de massas do composto **13** (Figura 10), observa-se o pico $m/z = 167,08$, correspondente ao íon $[\text{M}+\text{H}]^+$, e o pico em $189,06$ corresponde ao íon $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Dessa forma, as análises dos espectros de IV RMN e massas confirmam a formação do produto 2,5-bis-(metilamino)-1,4-benzoquinona **13**.

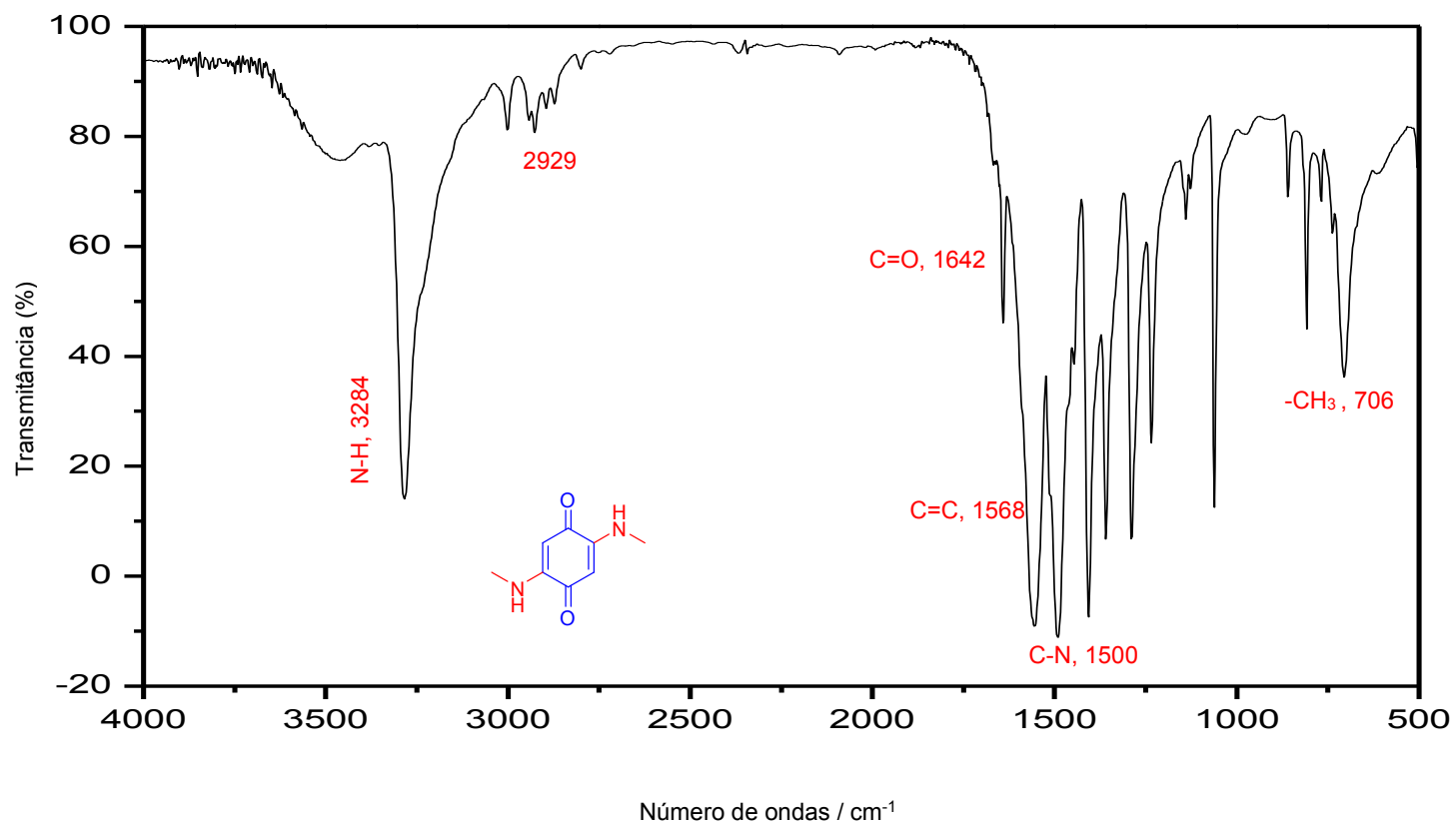


Figura 7. Espectro no Infravermelho (IV) do composto **13**

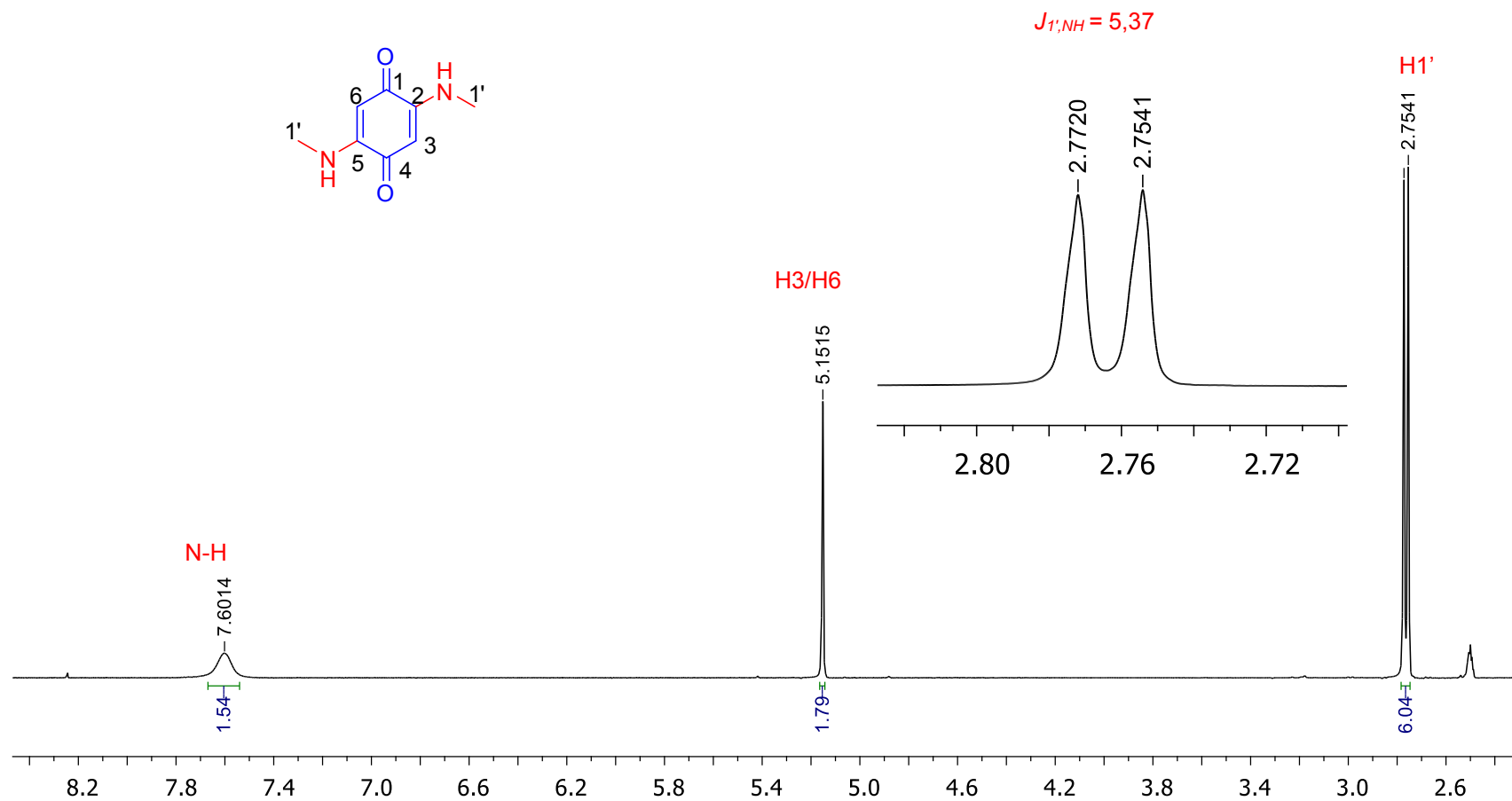


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), do composto **13**.

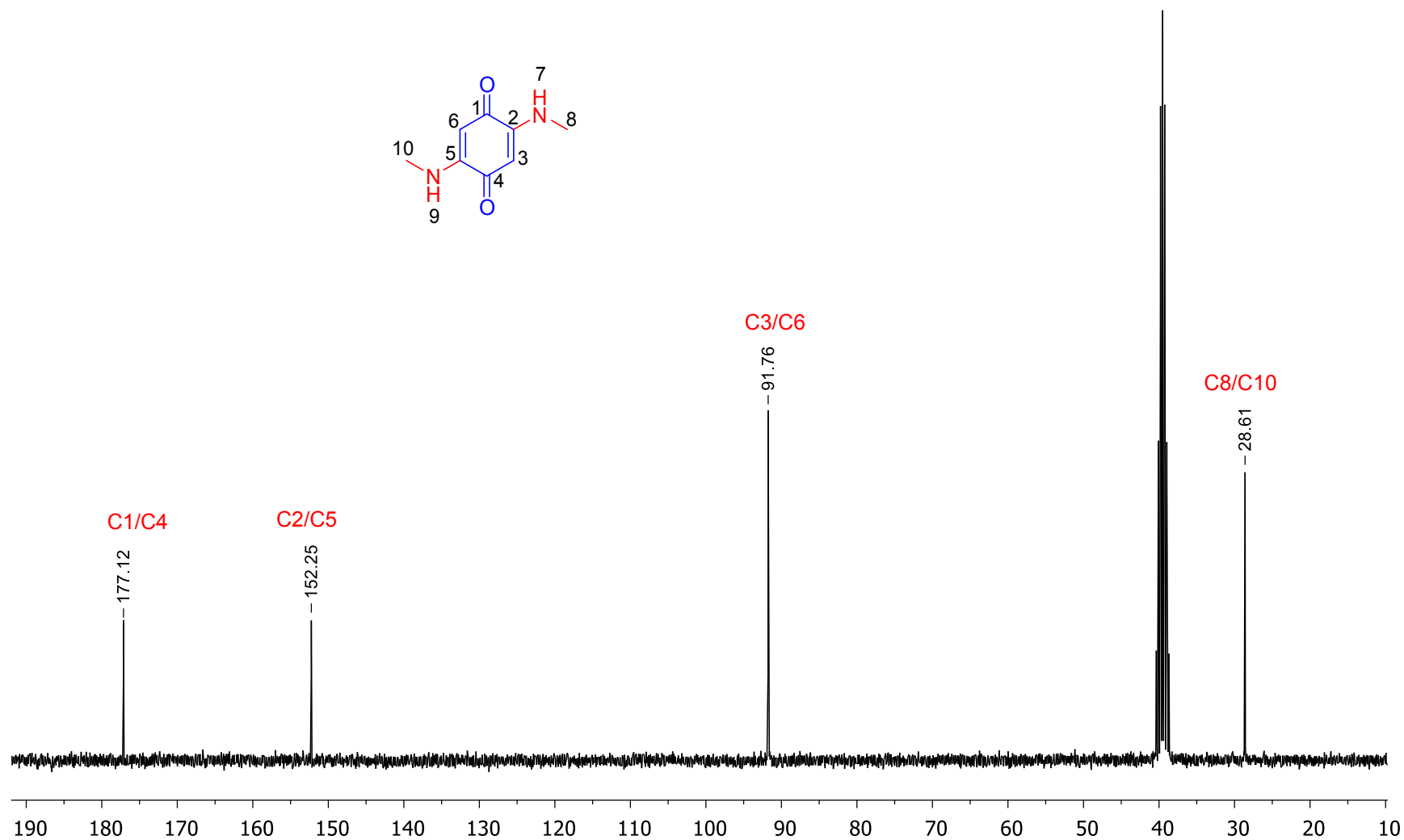


Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆), para o composto **13**.

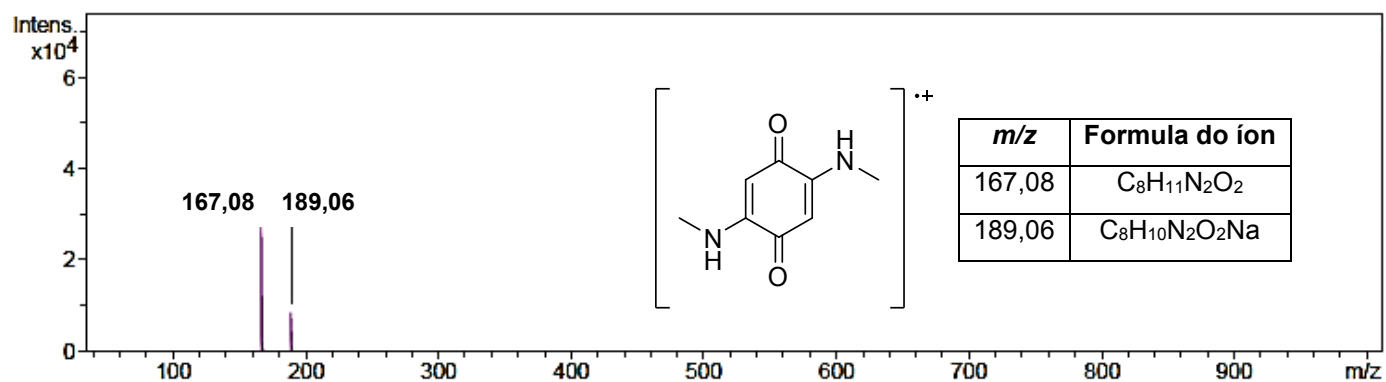


Figura 10. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **13**.

A reação da hidroquinona com aminas nucleofílicas é considerada extremamente seletiva, pois fornece apenas um produto (BAYEN *et al.*, 2007) e ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, a hidroquinona (I) sofre a transferência de elétrons entre oxigênio e hidroquinona, favorecendo a formação da semiquinona radicalar (II), que é o intermediário na formação da oxidação para formar a correspondente benzoquinona (III) (EL-NAJJAR *et al.*, 2011) (Figura 11).

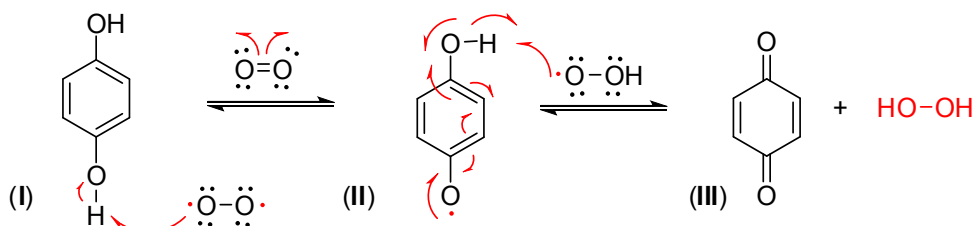


Figura 11: Mecanismo de oxidação da hidroquinona.

Na segunda etapa, a benzoquinona formada reage com a amina por adição nucleofílica ou adição de Michael, pelo ataque dos pares de elétrons do átomo de N, na ligação dupla conjugada da benzoquinona. Nessas reações, a proporção de amina é dois equivalentes ou até excesso (BARBOSA *et al.*, 2010; TANDON *et al.*, 2012).

Pode-se verificar que o composto de partida hidroquinona não é completamente consumido nas reações. As reações foram monitoradas no período de 1 h até 24 ou 48 h, sendo observada ainda quantidade de material de partida. Portanto, os produtos 2,5-bis-(alquil/arilamino)-1,4-benzoquinonas também foram purificados por coluna de sílica-gel; na maioria das reações, as misturas de eluentes constituíram a relação Hex/AcOEt (3:1 v/v).

Na Figura 12 é apresentado o mecanismo para a formação das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas. A formação do intermediário com só uma substituição de amina (II) é parte de um equilíbrio pouco favorecido nesta etapa. A presença da hidroquinona é parte do equilíbrio oxidorredução, levando ao intermediário (III). Na sequência, o ataque da amina leva ao produto di-substituído (IV), que vai ser oxidado, consequentemente, no produto final (V).

Diante do estudo do mecanismo proposto, pode-se observar que a presença de hidroquinona poderia ser obrigatória para favorecer a formação do produto oxidado

(V), o qual seria a razão para não ter o consumo total de hidroquinona na reação, levando a rendimentos baixos na reação com 54% do composto **13**.

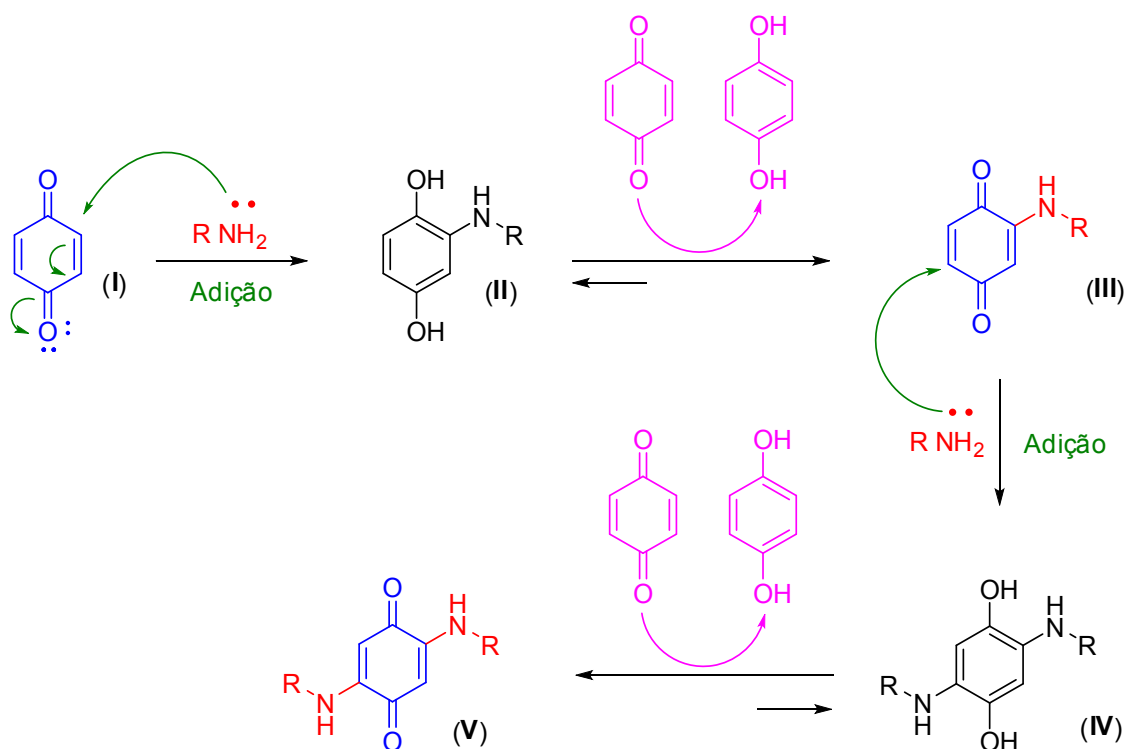


Figura 12: Mecanismo de formação do produto 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinona (BARBOSA *et al*, 2010).

Para a síntese dos compostos **20**, **21** e **22**, utilizou-se a benzoquinona como material de partida, pois, quando essas reações foram realizadas a partir da hidroquinona em condições de temperatura ambiente ou refluxo por várias horas, a reação sempre apresentava rendimentos baixos.

Embora os rendimentos obtidos ao se empregar a benzoquinona como material de partida não tenham sido muito satisfatórios, foram úteis para o estudo e caracterização de cada um deles (Figura **13**).

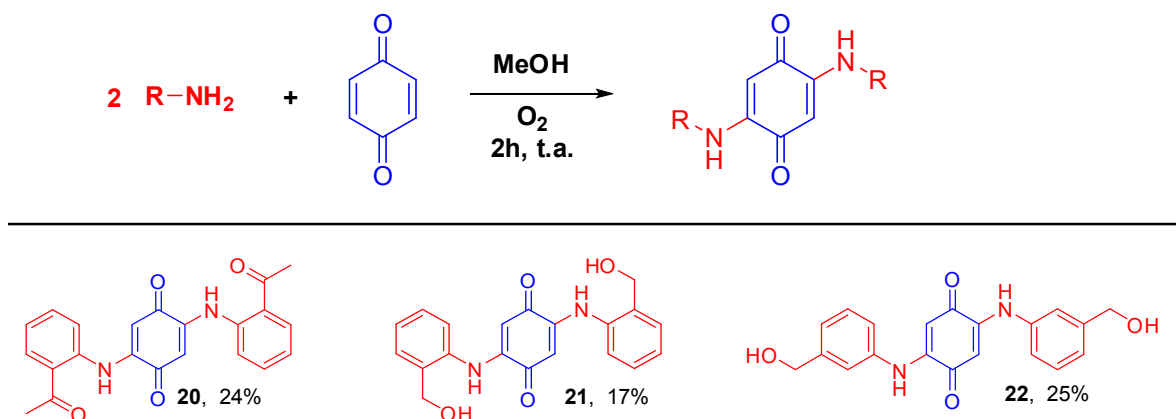


Figura 13: Preparação das 2,5-bis-(arilamino)-1,4-benzoquinonas **20-22**.

Para a síntese dos compostos **20-22**, empregou-se a benzoquinona como material de partida, que foi sintetizada com 98% de rendimento, adotando a metodologia de Derikvand *et al.* (2010). A reação é catalisada por óxido de prata Ag_2O , e o peróxido de hidrogênio atua como o reagente oxidante. Segundo esses autores, o mecanismo do ciclo catalítico do óxido de prata é reduzido a 2Ag e depois reoxidado para Ag_2O , sendo o agente oxidante o peróxido de hidrogênio. Na Figura 14, observa-se a formação da benzoquinona e da água.

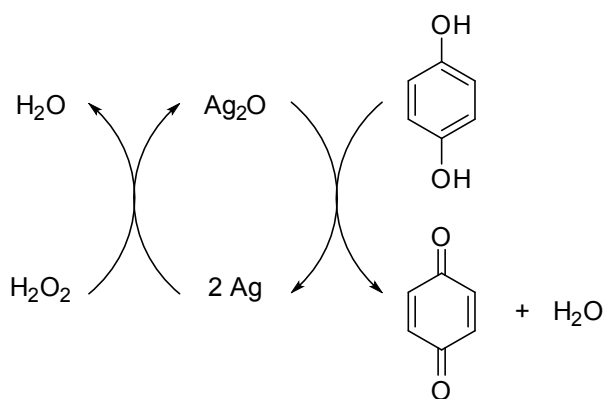
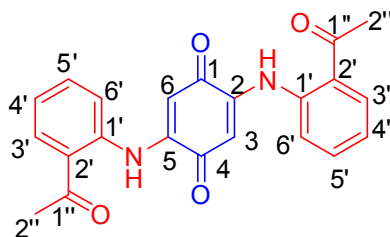


Figura 14: Ciclo catalítico da oxidação de hidroquinona para benzoquinona.

A seguir está detalhada a confirmação estrutural dos compostos **20**, **21** e **22**, através das análises dos espectros IV, RMN de ^1H , de ^{13}C e EM, sendo estes produtos inéditos na literatura.

Composto 2,5-bis-[2-(acetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona 20:



No espectro no infravermelho (Figura 15), observam-se as bandas de estiramento da ligação N-H na região de 3.204 cm^{-1} e as de C-H em 3.084 e 2.980 cm^{-1} . Observam-se, também, duas bandas de absorção em 1.658 cm^{-1} e 1.642 cm^{-1} , correspondentes ao grupo carbonila da cetona e a outra C=O, ao grupo da quinona, respectivamente. Notou-se também a banda de estiramento conjugado de ligação C=C em 1.558 cm^{-1} e o estiramento da ligação C-N, em 1.528 cm^{-1} . Finalmente, na faixa de $960\text{--}770\text{ cm}^{-1}$, observaram-se três bandas relativas às deformações angulares fora do plano dos hidrogênios do anel aromático (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 16), observam-se seis sinais. Em $\delta = 2,67$, o simpleto corresponde aos hidrogênios metílicos H2'', o qual está desblindado pela ligação alfa à carbonila da cetona. Observa-se, também, o simpleto em $\delta = 6,42$ característicos dos hidrogênios vinílicos H3 e H6. O padrão de substituição *orto* no anel aromático confirmado a partir do número e multiplicidade dos sinais dos hidrogênios aromáticos na faixa de $\delta = 7,16\text{--}7,95$. As constantes de acoplamento dos hidrogênios H5' $J_{5',6'} = 8,5\text{ Hz}$; H4' $J_{4',6'} = 2,1\text{ Hz}$; $J_{4',5'} = 6,6\text{ Hz}$; H3' $J_{3',5'} = 3,0\text{ Hz}$; e $J_{3',4'} = 7,5\text{ Hz}$ confirmaram a substituição *orto* (SILVERSTEIN, 2005).

No espectro RMN de ^{13}C (Figura 17), observam-se 11 sinais: $\delta = 28,65$ corresponde ao carbono metílico C2'', o qual está desblindado pela ligação alfa à carbonila C1''; $\delta = 100,11$ relativo aos carbonos vinílicos C3 e C6; os seis sinais restantes na região de $\delta = 121,33\text{--}139,89$ foram atribuídos aos carbonos aromáticos. Finalmente, os sinais referentes às carbonilas que confirmam a formação do produto 20, em $\delta = 181,89$ para a carbonila da quinona C1 e C4; e em $\delta = 201,22$ relativo às carbonilas da cetona C1'' (SILVERSTEIN, 2005).

No espectro de massas do composto 20 (Figura 18), observa-se o pico $m/z = 375,1349$, correspondente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, o pico $m/z = 397,1163$

corresponde ao íon $[M+Na]^+$, e o pico $m/z = 398,1198$ corresponde ao íon $[M+Na+1]^+$. Esse pico ocorre ao composto contendo um átomo de carbono com massa 13 (^{13}C), ou seja, à fórmula $^{12}C_{21}^{13}CH_{18}N_2O_4Na$. Dessa forma, a análise dos espectros confirma a formação do produto 2,5-bis-[(2-(acetil)fenilamino)-1,4-benzoquinona **20**.

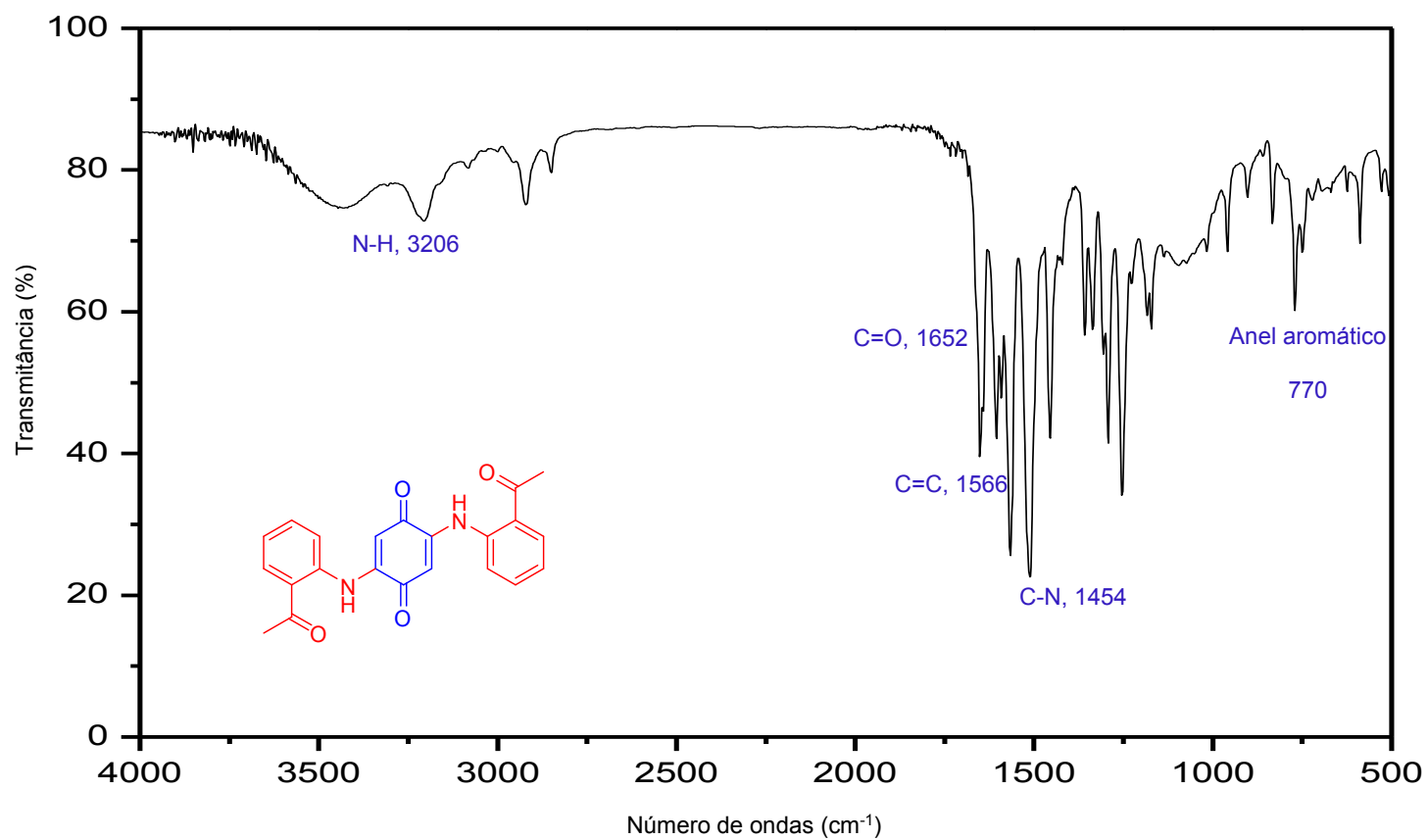


Figura 15. Espectro no Infravermelho (IV) do composto **20**

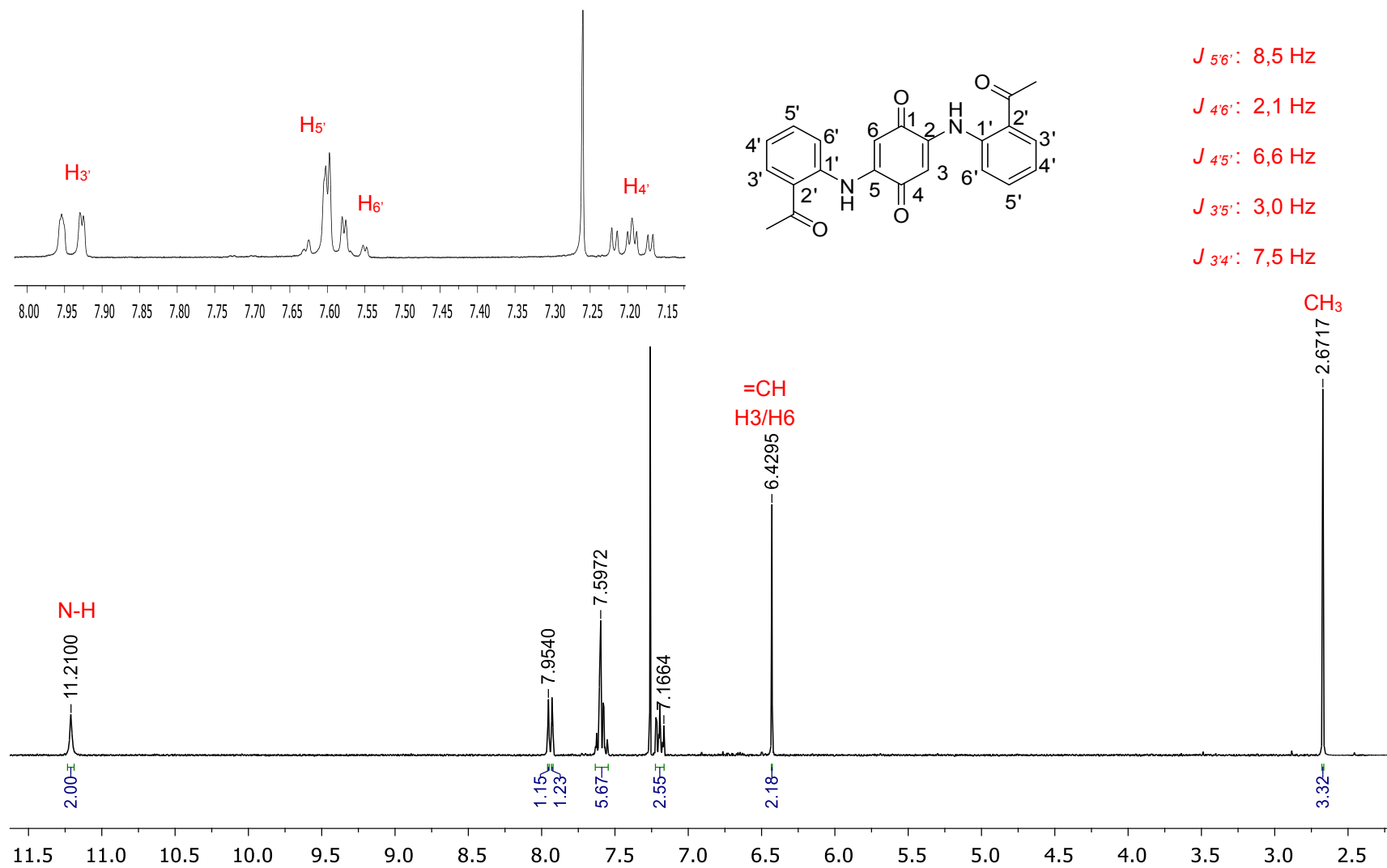


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **20**.

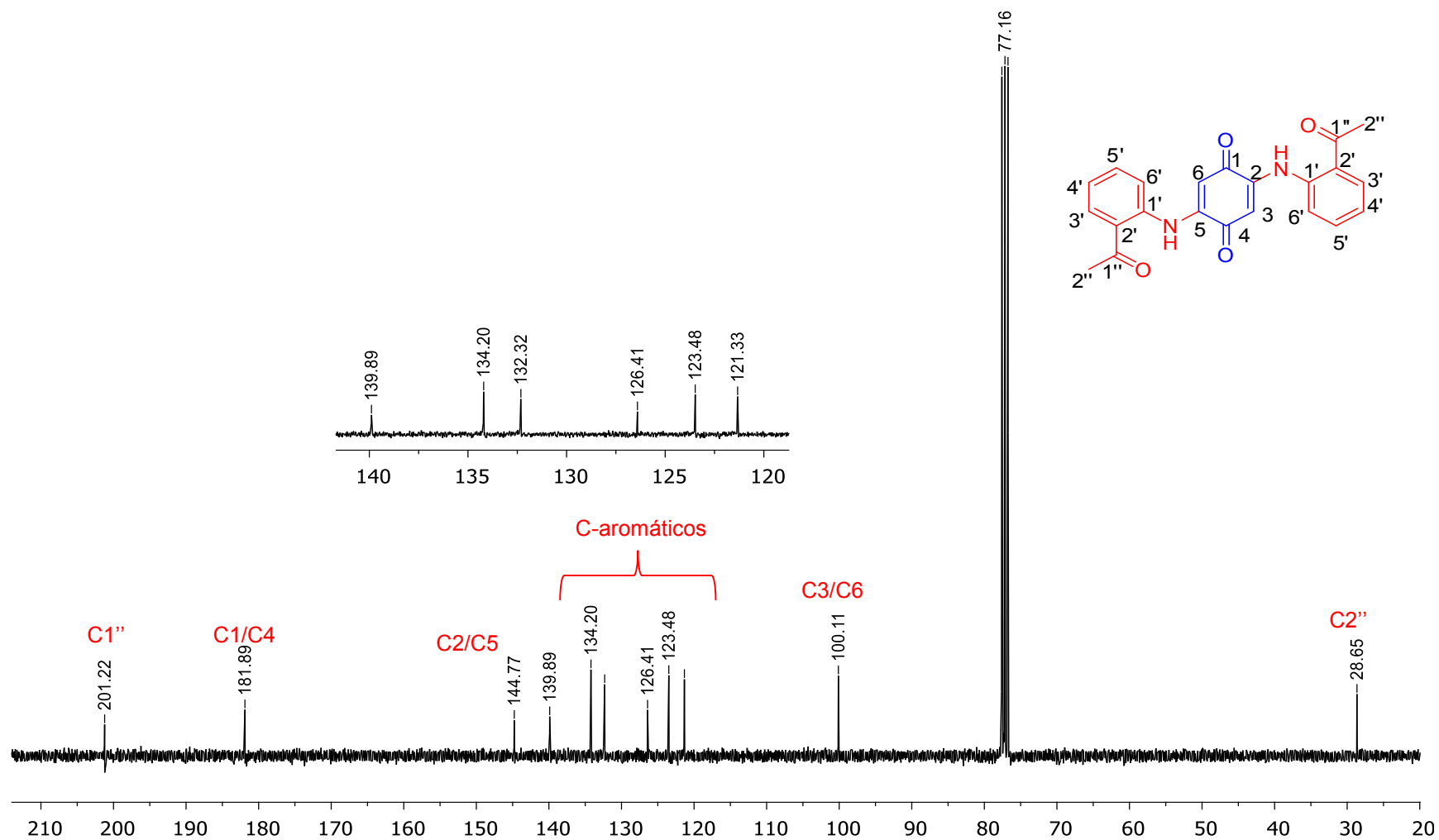


Figura 17. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), do composto **20**.

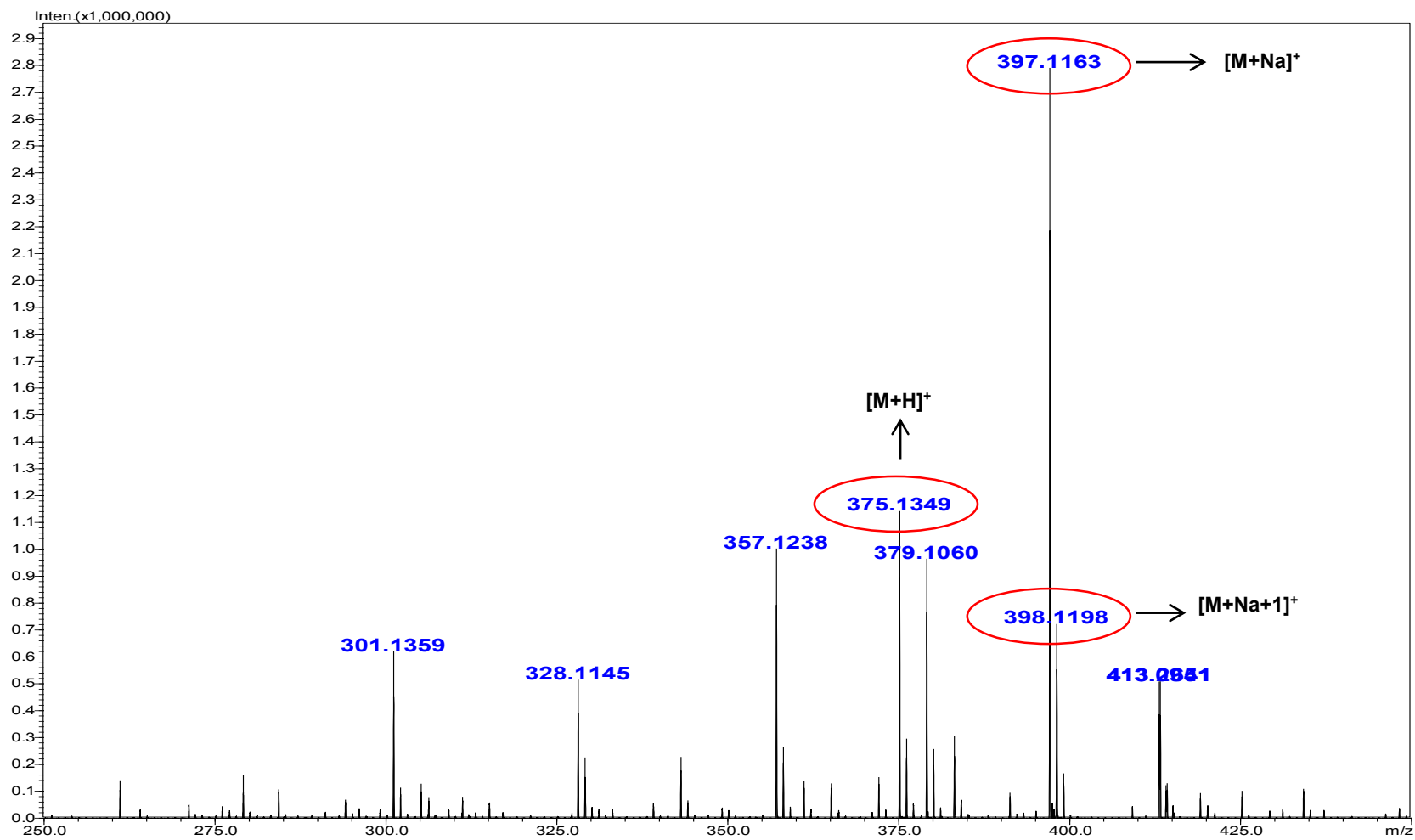
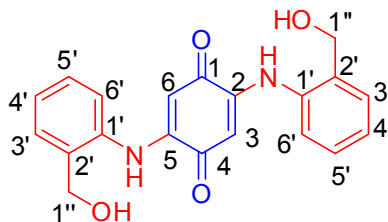


Figura 18. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **20**.

Composto 2,5-bis-[2-(hidroximetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona 21:



No espectro no infravermelho (Figura 19), as bandas devidas ao estiramento da ligação O-H e N-H são sobrepostas e observadas na faixa de $3.455\text{--}3.180\text{ cm}^{-1}$. Também, pode-se confirmar a presença do grupo carbonila devido à banda de estiramento em 1.632 cm^{-1} . Além disso, apresentam as bandas de estiramento de C=C em 1.576 cm^{-1} e C-N em 1.286 cm^{-1} . As ligações carbono-hidrogênio do anel em posição *orto* é a responsável da banda intensa em aproximadamente 700 cm^{-1} , devido à absorção angular fora do plano de -CH (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 20), observam-se cinco sinais. Em $\delta = 4,48$, verifica-se o duplete correspondente aos hidrogênios do metileno C1'', apresentando constante de acoplamento vicinal com o grupo OH ($J_{\text{OH},1''}=5,0\text{ Hz}$). Na faixa $\delta = 5,48 - 5,52$ são notados dois sinais superpostos. Em $\delta = 5,49$, o tripleto do -OH apresenta acoplamento vicinal com H1'' ($J_{\text{OH},1''}=5,0\text{ Hz}$), e tal desdobramento indica que o álcool é primário (SILVERSTEIN, 2005). O segundo sinal em $\delta = 5,52$ refere-se aos hidrogênios vinílicos H3 e H6. Na faixa de $\delta = 7,48$, vê-se o multiplete correspondente do anel aromático, onde as constantes vicinais dos hidrogênios H5' $J_{5',6'}=9,0\text{ Hz}$; $J_{5',4'}=6,0\text{ Hz}$; e H4' $J_{4',3'}=7,6\text{ Hz}$ confirmam a substituição *orto*.

No espectro RMN de ^{13}C (Figura 21), observam-se 10 sinais. O deslocamento químico apresentado pelo metileno C1'' em $\delta = 60,58$ é devido à desblindagem ocasionada pelo grupo OH. Em $\delta = 95,02$, um sinal corresponde aos carbonos vinílicos C3 e C6, seguidos dos carbonos aromáticos na faixa de $\delta = 124,18\text{--}136,24$. Além disso, o sinal do carbono não hydrogenado da benzoquinona em $\delta = 147,92$ e, finalmente, em $\delta = 179,37$ correspondente à carbonila C=O da benzoquinona (SILVERSTEIN, 2005).

A fórmula molecular do composto 21 foi confirmada pelas análises do espectro de massas (Figura 22), apresentando o sinal do íon molecular $[\text{M}+\text{Na}]^+$ em $m/z = 373,1149$, enquanto o íon em $m/z = 374,1186$ corresponde ao íon $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$.

Esse pico corresponde ao composto contendo um átomo de carbono com massa 13 (^{13}C), ou seja, à fórmula $^{12}\text{C}_{19}^{13}\text{CH}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$. Dessa forma, os análises espectroscópicos confirmam a formação do produto 2,5-bis-[2-(hidroximetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona **21**.

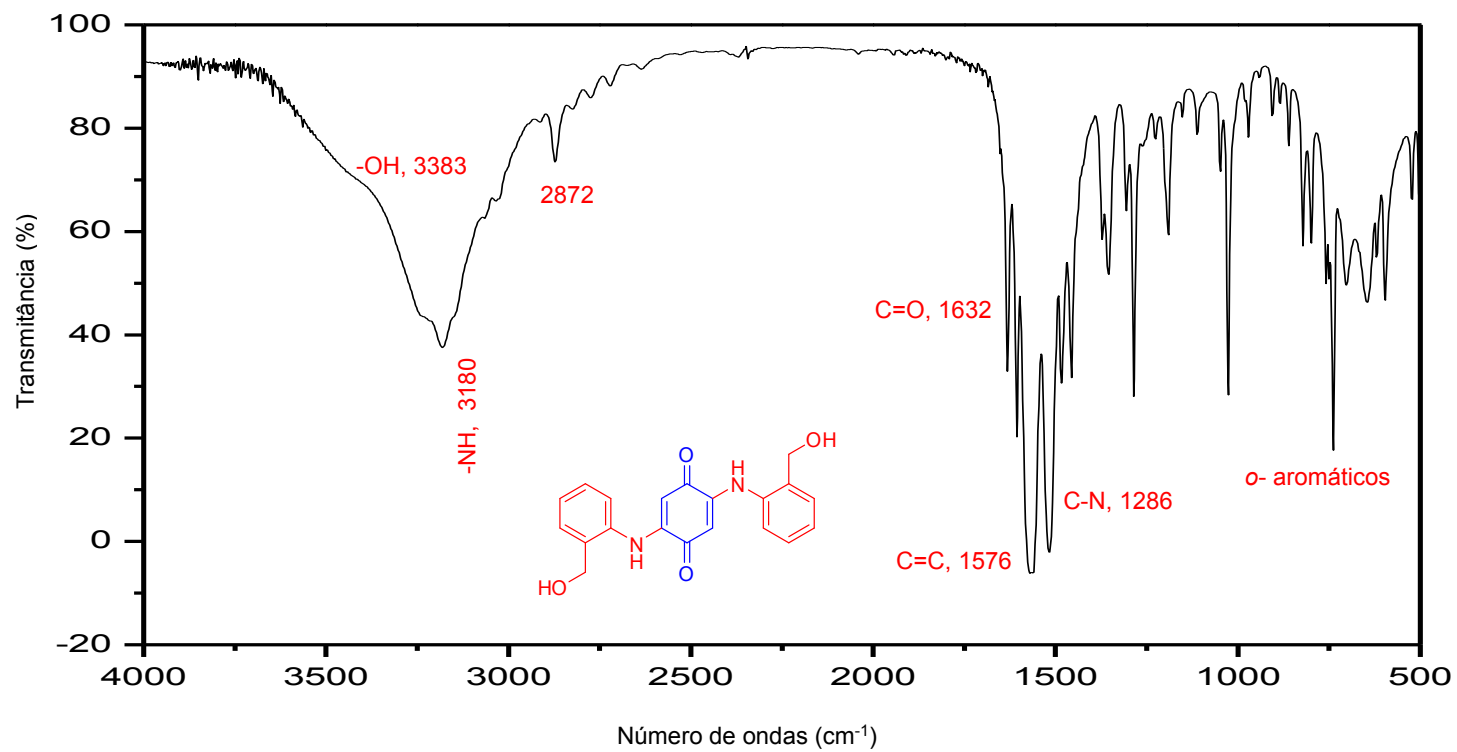


Figura 19. Espectro Infravermelho (IV) do composto **21**.

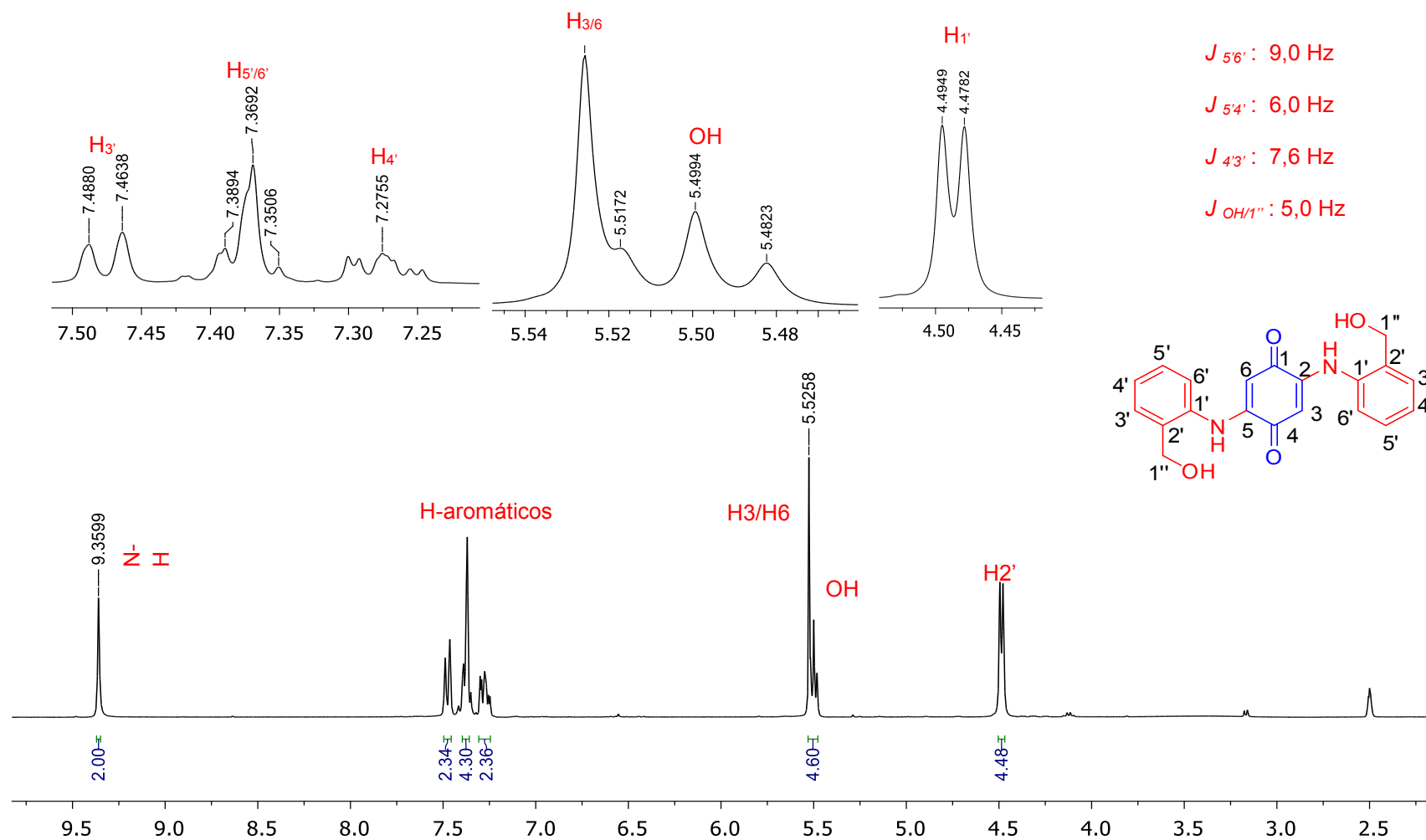


Figura 20. Espectro RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), do composto **21**.

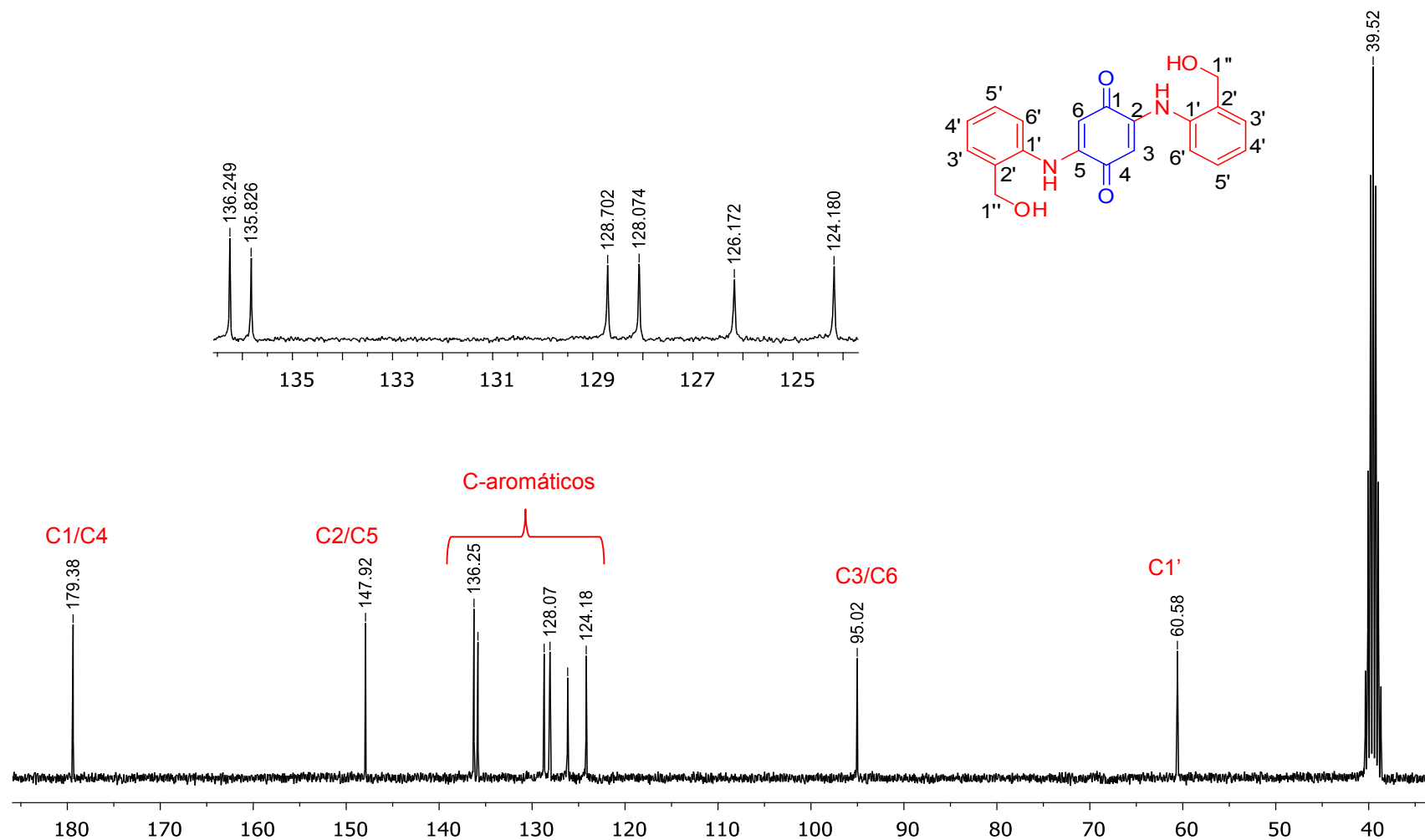


Figura 21. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6), do composto **21**.

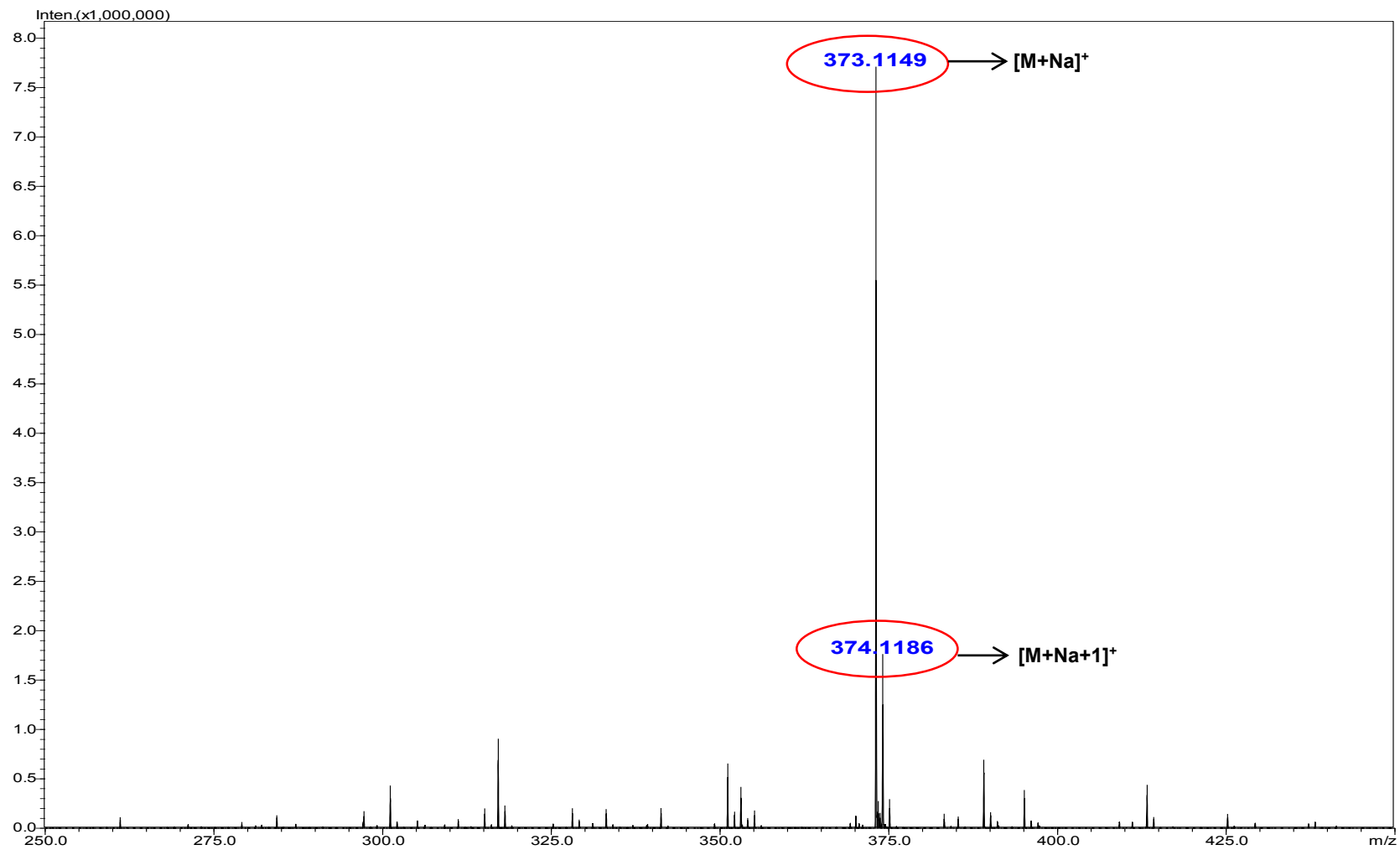
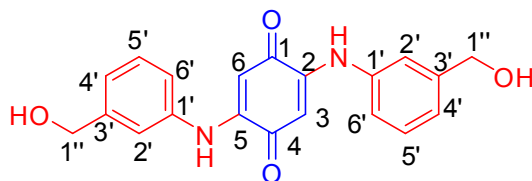


Figura 22. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **21**.

Composto 2,5-bis-[3-(hidroximetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona 22:



No espectro no infravermelho (Figura 23), a superposição das bandas devida ao estiramento da ligação O-H e N-H são observados na faixa de $3.426\text{--}3.240\text{ cm}^{-1}$. Também se pode observar, nessa figura, a presença da banda do grupo carbonila 1.638 cm^{-1} , correspondente ao C=O da benzoquinona, estando ainda, entretanto, presentes as bandas de C=C 1.568 cm^{-1} e C-N 1.288 cm^{-1} . Nota-se que as ligações carbono-hidrogênio do anel são responsáveis por três bandas de absorção angular fora do plano de -CH, na região de $900\text{--}690\text{ cm}^{-1}$ (BARBOSA, 2007).

No espectro RMN de ^1H (Figura 24), observam-se cinco sinais. Em $\delta = 4,52$, verifica-se um sinal duplete correspondente aos hidrogênios metilênicos H1'' com constante de acoplamento vicinal ($J_{\text{OH},1''} = 5,2\text{ Hz}$); em $\delta = 5,32$, um triplete que corresponde ao grupo OH, seguido do simpleto em $5,81\text{ ppm}$, atribuído aos hidrogênios vinílicos H3 e H6. Na região de $\delta = 7,15\text{--}7,38$, os hidrogênios do sistema aromático e as constantes de acoplamento do H4' $J_{4',5'} = 7,2\text{ Hz}$ e H5' $J_{5',6'} = 7,6\text{ Hz}$ confirmaram a *metassubstituição*. Finalmente, em $\delta = 9,33$ está o simpleto referente a N-H (SILVERSTEIN, 2005).

No espectro RMN de ^{13}C (Figura 25), observam-se 10 sinais. O deslocamento químico apresentado pelo metileno C1'' em $\delta_c 63,19$ é devido à desblindagem ocasionada pelo grupo OH. Em $\delta = 95,94$, o sinal corresponde aos carbonos vinílicos C3 e C6, seguidos de seis sinais dos carbonos aromáticos na faixa de $\delta = 121,98\text{--}144,60$. Mais à frente, encontram-se os carbonos quaternários C2 e C5 em $\delta = 148,02\text{ ppm}$; e, finalmente, em $\delta = 180,38$ o sinal correspondente ao C=O da benzoquinona (SILVERSTEIN, 2005).

A fórmula molecular do composto 22 foi confirmada no espectro de massas (Figura 26), apresentando o sinal do íon molecular $[\text{M}+\text{Na}]^+$ em $m/z = 373,1158$ e o sinal em $m/z = 374,1197$, que corresponde ao íon $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$. Esse pico compreende o composto contendo um átomo de carbono com massa 13 (^{13}C), ou seja, a

fórmula $^{12}\text{C}_{19}^{13}\text{CH}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$. Dessa forma, as análises espectroscópicas confirmam a formação do produto 2,5-bis-[3-(hidroximetil)fenilamino]-1,4-benzoquinona **22**.

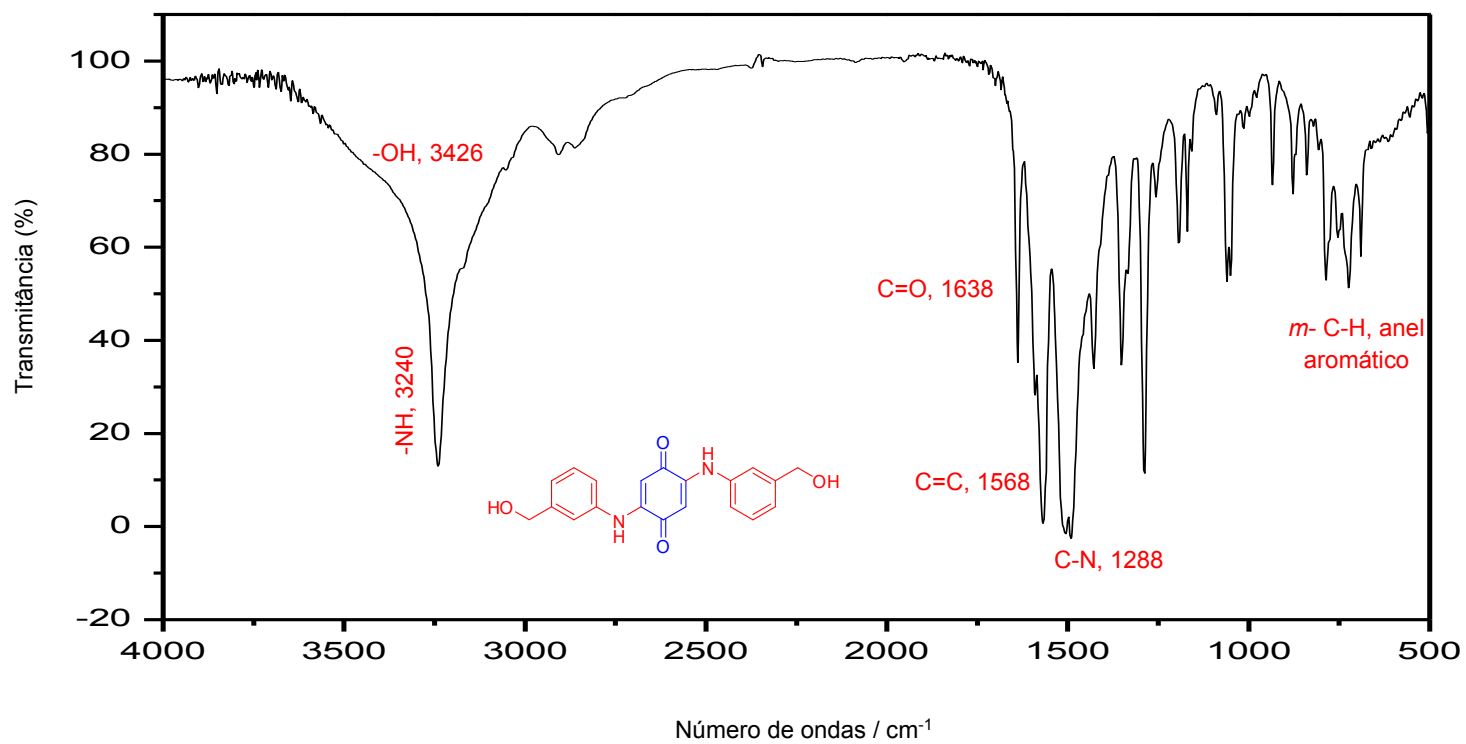


Figura 23. Espectro Infravermelho (IV) do composto **22**.

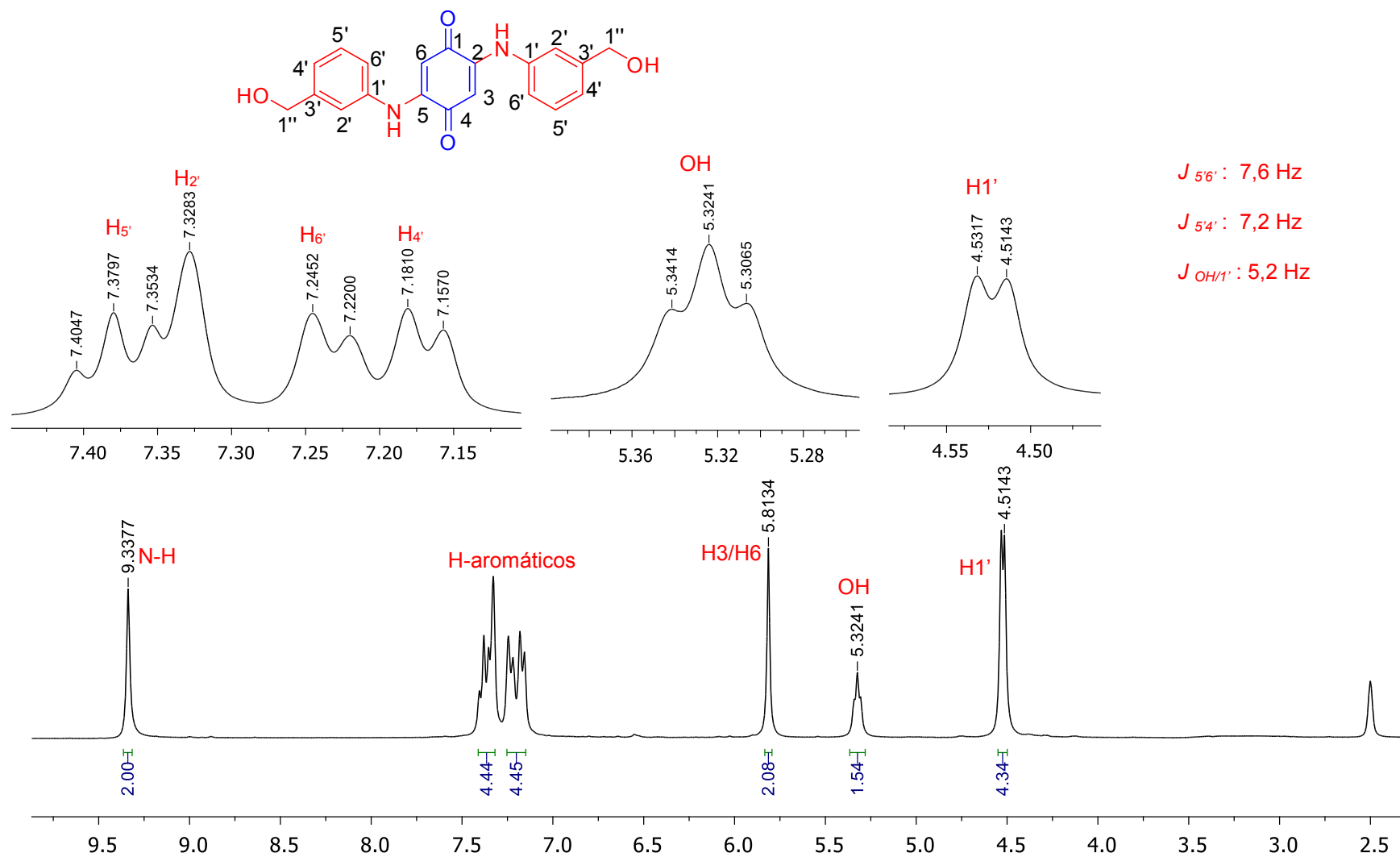


Figura 24. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), do composto **22**.

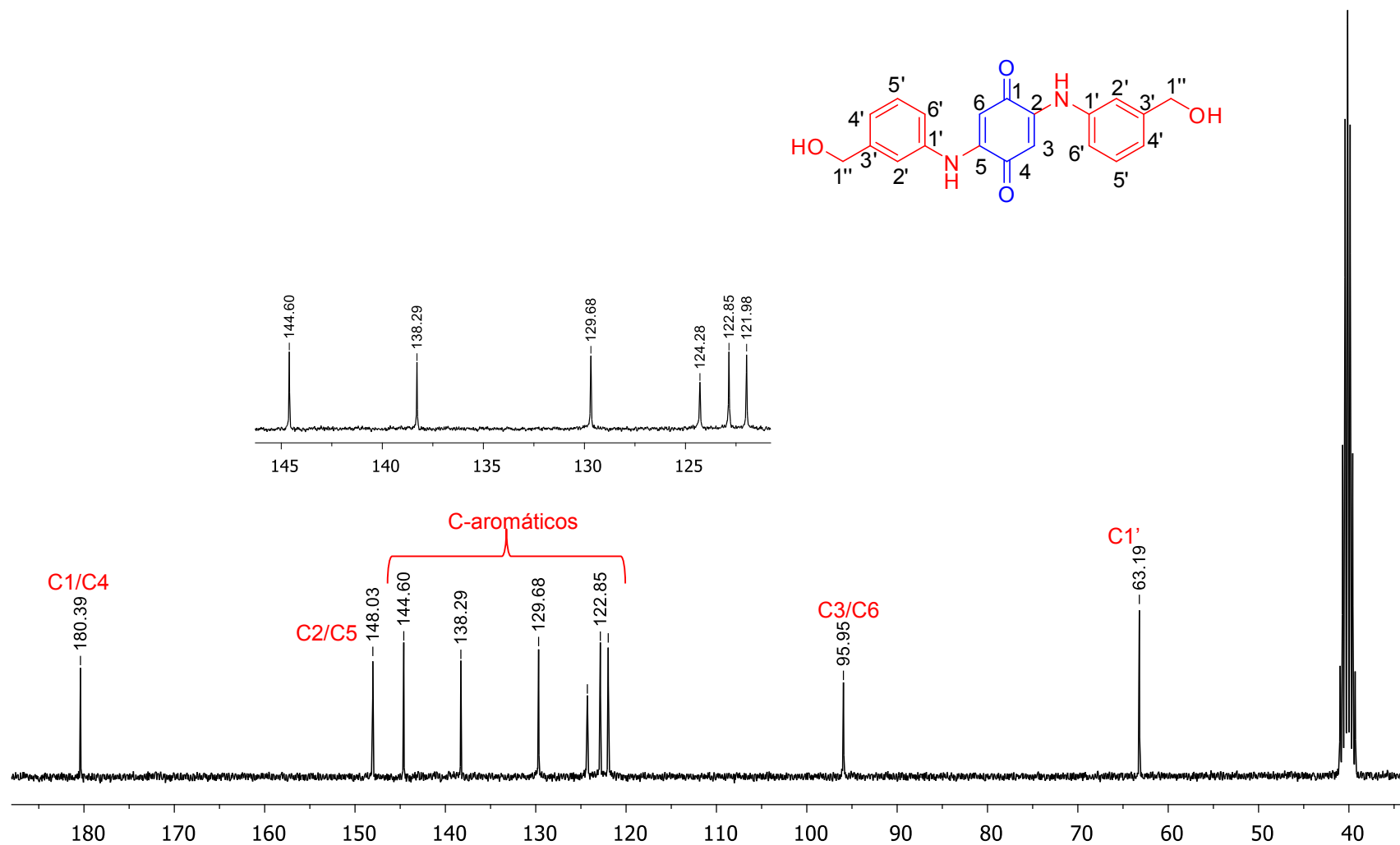


Figura 25. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6), do composto **22**.

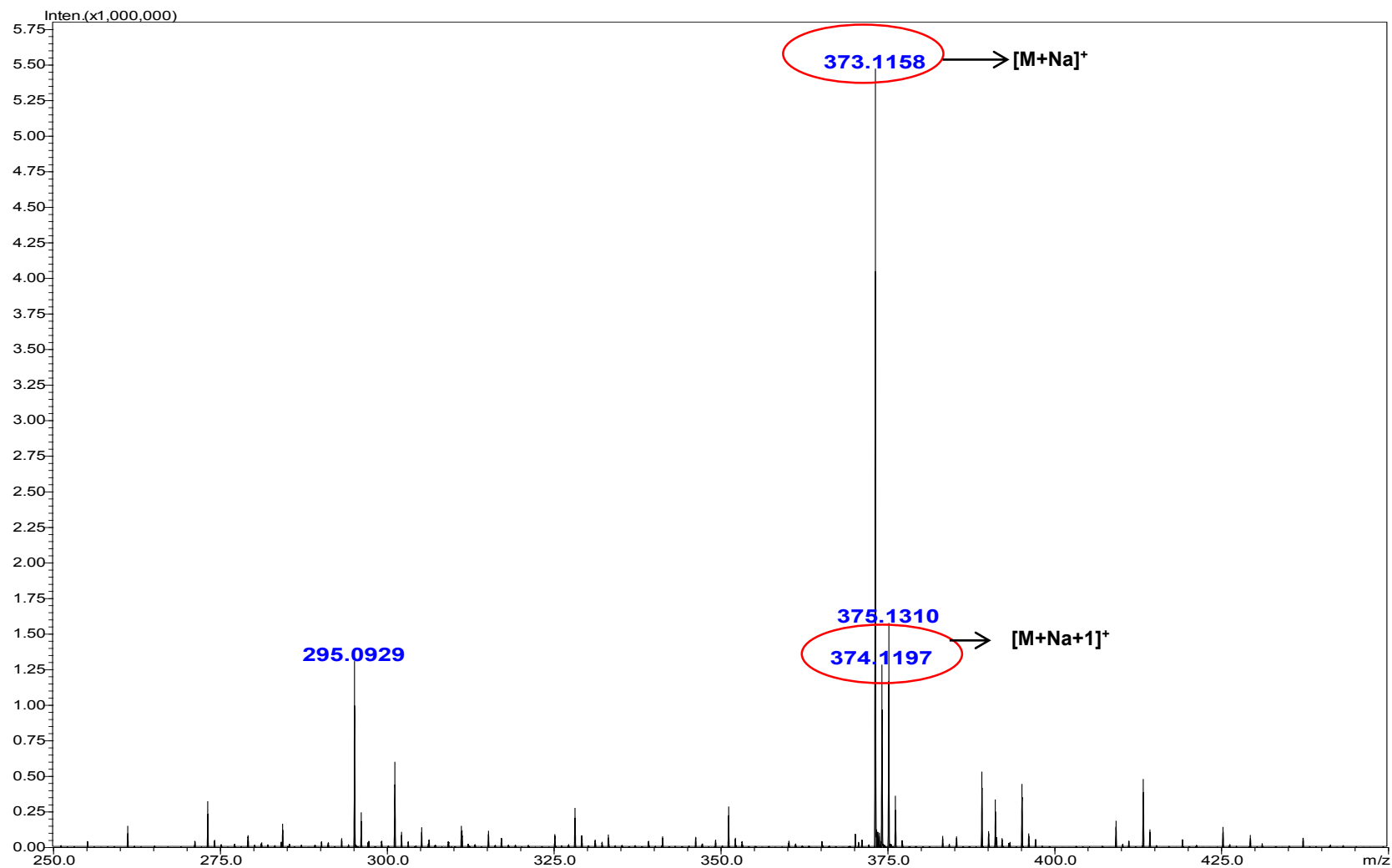


Figura 26. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **22**.

Os produtos sintetizados a partir de aminoácidos, entretanto, foram obtidos utilizando a hidroquinona como o material de partida. Na tentativa de obter os produtos **23-25**, empregou-se a metodologia de Stahl *et al.* (2001), na presença de bicarbonato de sódio, uma vez que o aminoácido tem a particularidade de se apresentar em sua forma zwitteriônica (ion dipolar). Quando a base remove o átomo de hidrogênio do grupo $^+\text{NH}_3$ do composto (I), a molécula (II) com o par de elétrons disponível do nitrogênio pode atacar a hidroquinona, como é observado na Figura 27.

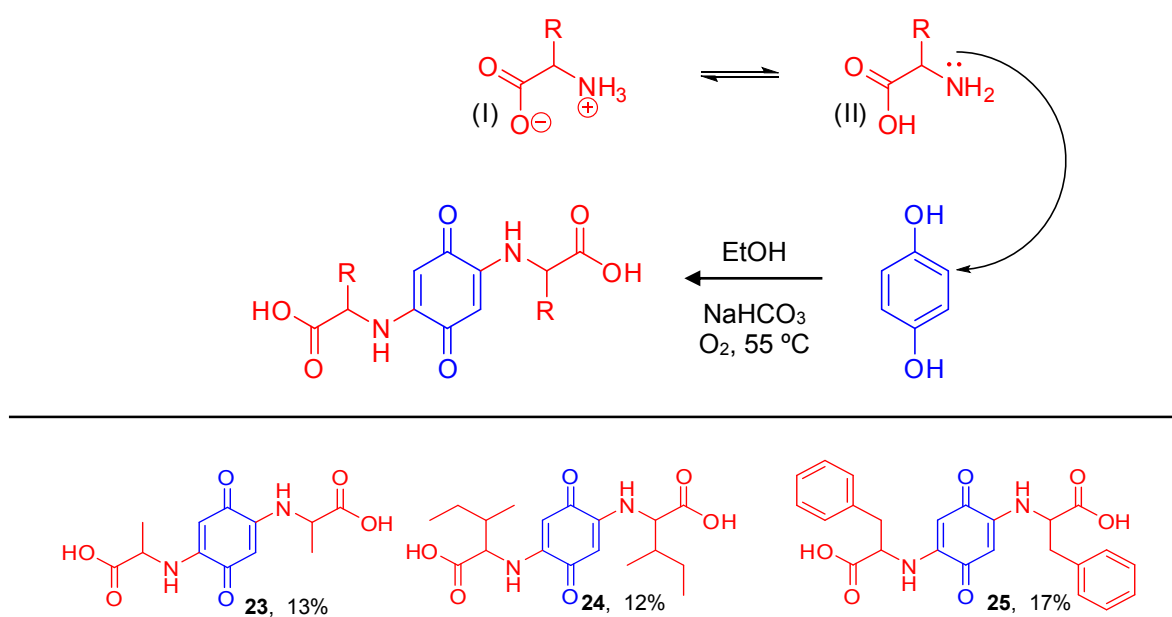
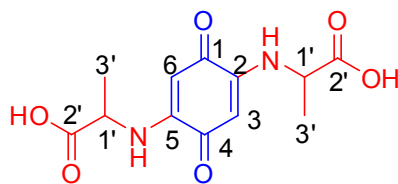


Figura 27. Síntese das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas **23-25**.

Os espectros obtidos dos compostos sintetizados apresentaram grande semelhança. As únicas variações observadas se referem aos substituintes de cada aminoácido inicialmente utilizado nas reações de adição. Portanto, a discussão feita a seguir é baseada nos dados do composto **23**, mas pode ser estendida aos demais produtos sintetizados. A confirmação estrutural do composto **23** foi feita com base nas análises de seus espectros no IV, RMN de ^1H , de ^{13}C e EM.

Composto 2,5-bis-[1-(carboxi)etilamino]-1,4-benzoquinona 23:



No espectro no infravermelho (Figura 28), observa-se uma banda larga em razão do estiramento da ligação O-H do ácido carboxílico em 3.444 cm^{-1} , seguido do estiramento em 3.318 cm^{-1} relativo à N-H. A superposição das bandas devida ao estiramento da ligação C=O (-COOH) e C=O (quinona) é observada na faixa de $1.700\text{--}1.636\text{ cm}^{-1}$. Note-se a banda de estiramento em 1.594 cm^{-1} da dupla ligação conjugada C=C e, em 1.308 cm^{-1} , o estiramento da ligação C-N (BARBOSA, 2007).

No espectro RMN de ^1H (Figura 29), observam-se cinco sinais. O duplete em $\delta = 1,21$ correspondente ao grupo metílico H3' se deve ao acoplamento com o hidrogênio do metino H1', com constante vicinal $J_{1',3'} = 6,6\text{ Hz}$. O quarteto em $\delta = 3,61$ correspondente ao hidrogênio do metino H1', acoplado à metila. O metino também apresenta acoplamento com N-H e tem desdobramento $J_{\text{NH},1'} = 6,6\text{ Hz}$. Os hidrogênios vinílicos H3 e H6 aparecem em $\delta = 5,13$. Finalmente, o duplete em $\delta = 7,77$, que pertence à N-H. Dessa forma, o espectro confirma tratar-se do produto 23.

No espectro RMN de ^{13}C (Figura 30), observam-se seis sinais. Em $\delta = 17,91$, corresponde ao metila C3'. Em $\delta = 52,08$, há um sinal para os carbonos C1'. Na sequência, um sinal característico de carbonos vinílicos C3 e C6 em $\delta = 92,13$ e os carbonos quaternários C2 e C5 em $150,03$. Finalmente, os sinais das carbonilas que confirmam a formação do produto 23 em $\delta = 174,08$, para a carboxila do ácido C2' e em $\delta = 177,18$, a carbonila da quinona C1 e C4.

Com relação ao espectro de massas do composto 23 (Figura 31), observa-se o pico $m/z = 303,0597$, correspondente ao íon negativo $[\text{M}-2\text{H}+\text{Na}]^-$. Dessa forma, as análises espectroscópicas confirmam a formação do produto 23.

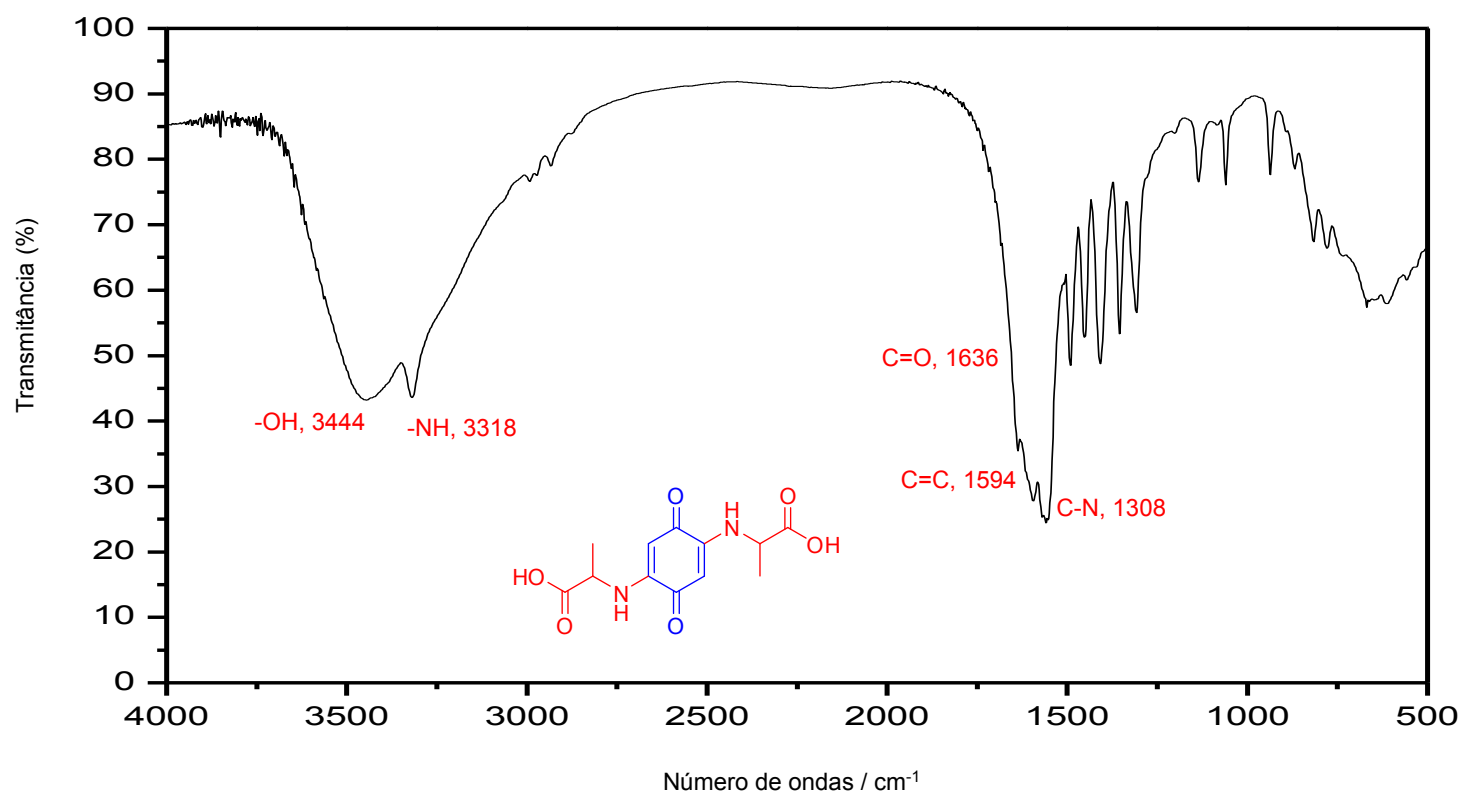


Figura 28. Espectro de Infravermelho (IV) do composto **23**.

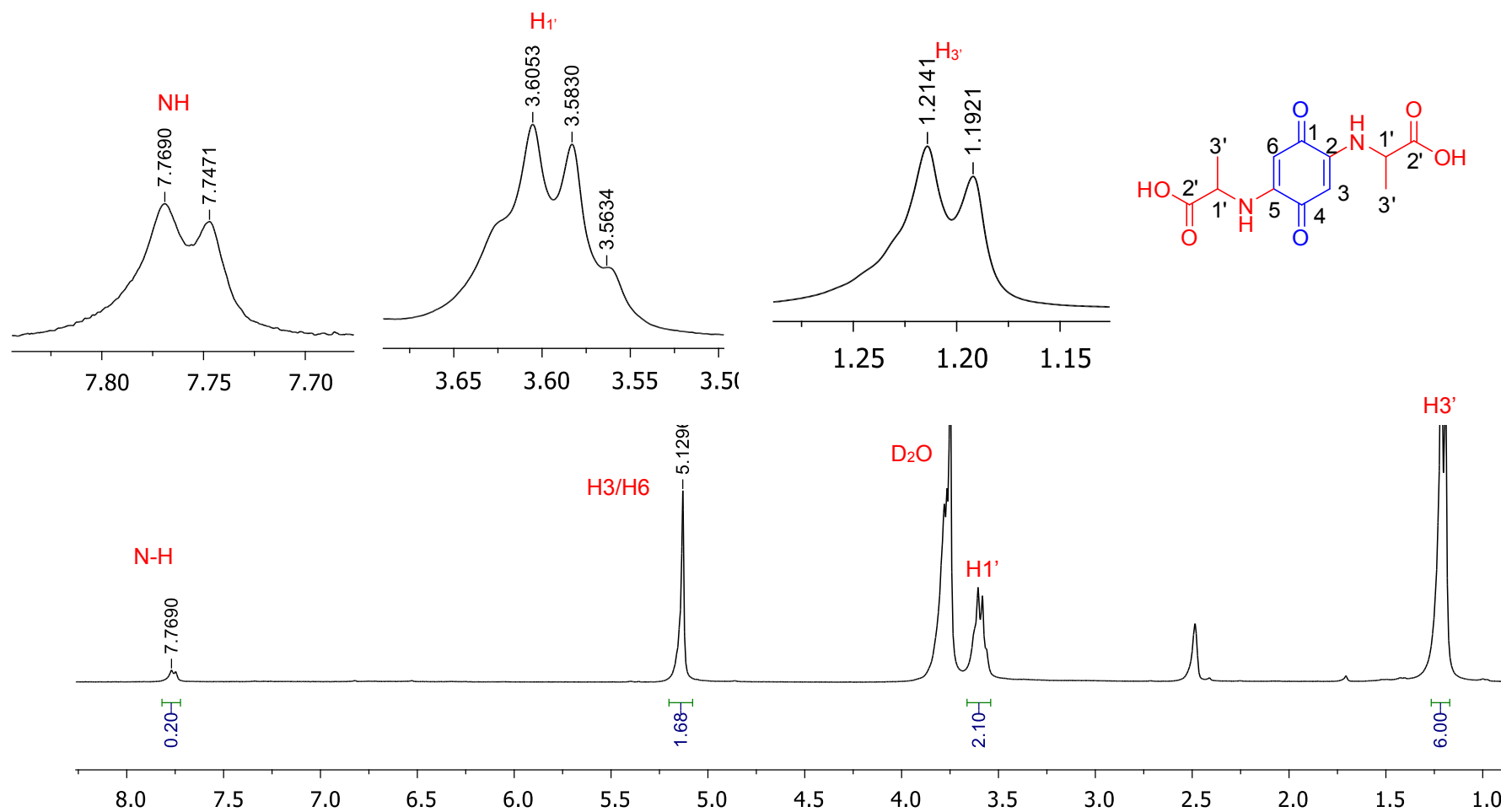


Figura 29. Espectro RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto **23**.

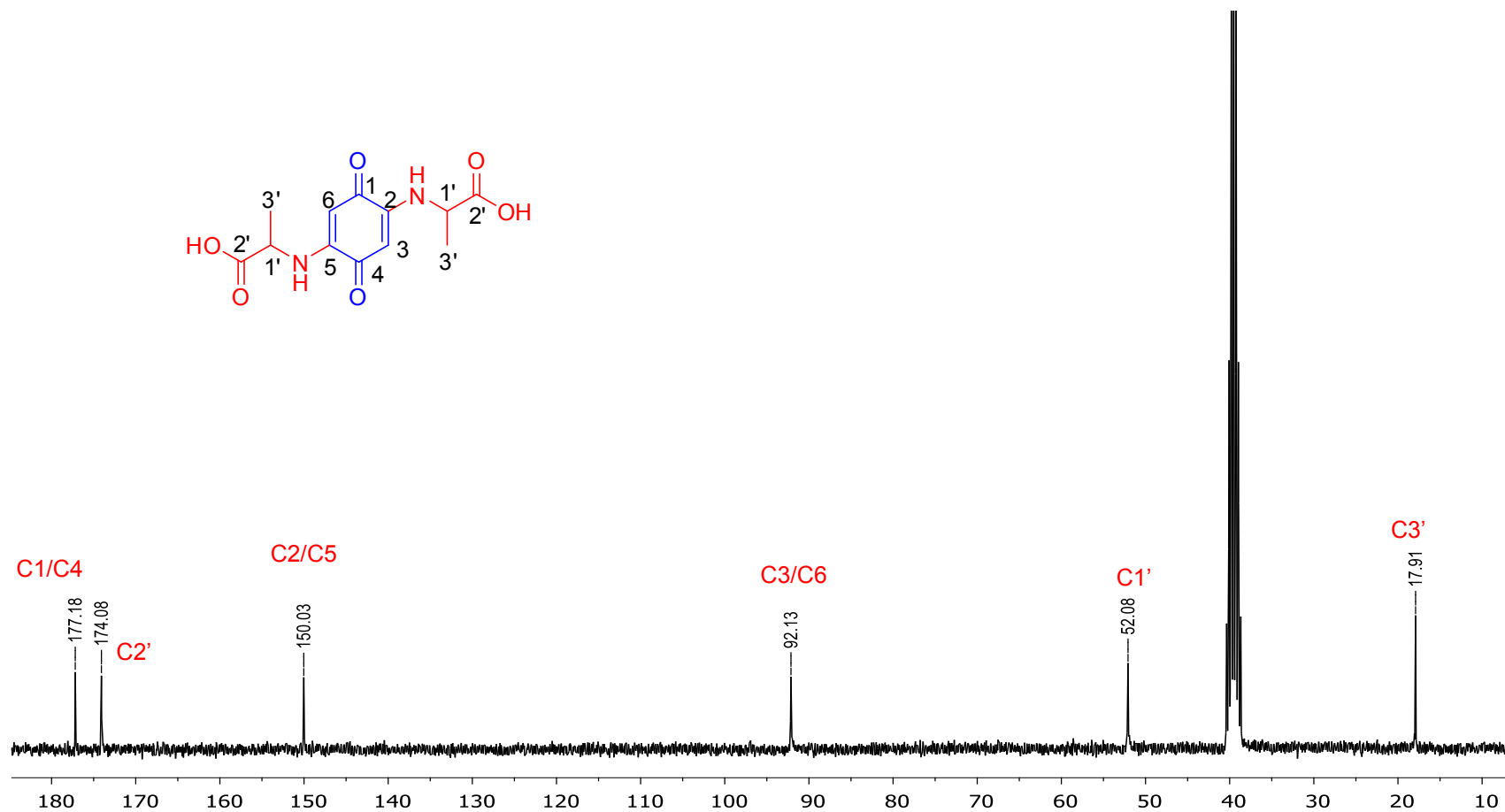


Figura 30. Espectro RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆/D₂O), do composto **23**.

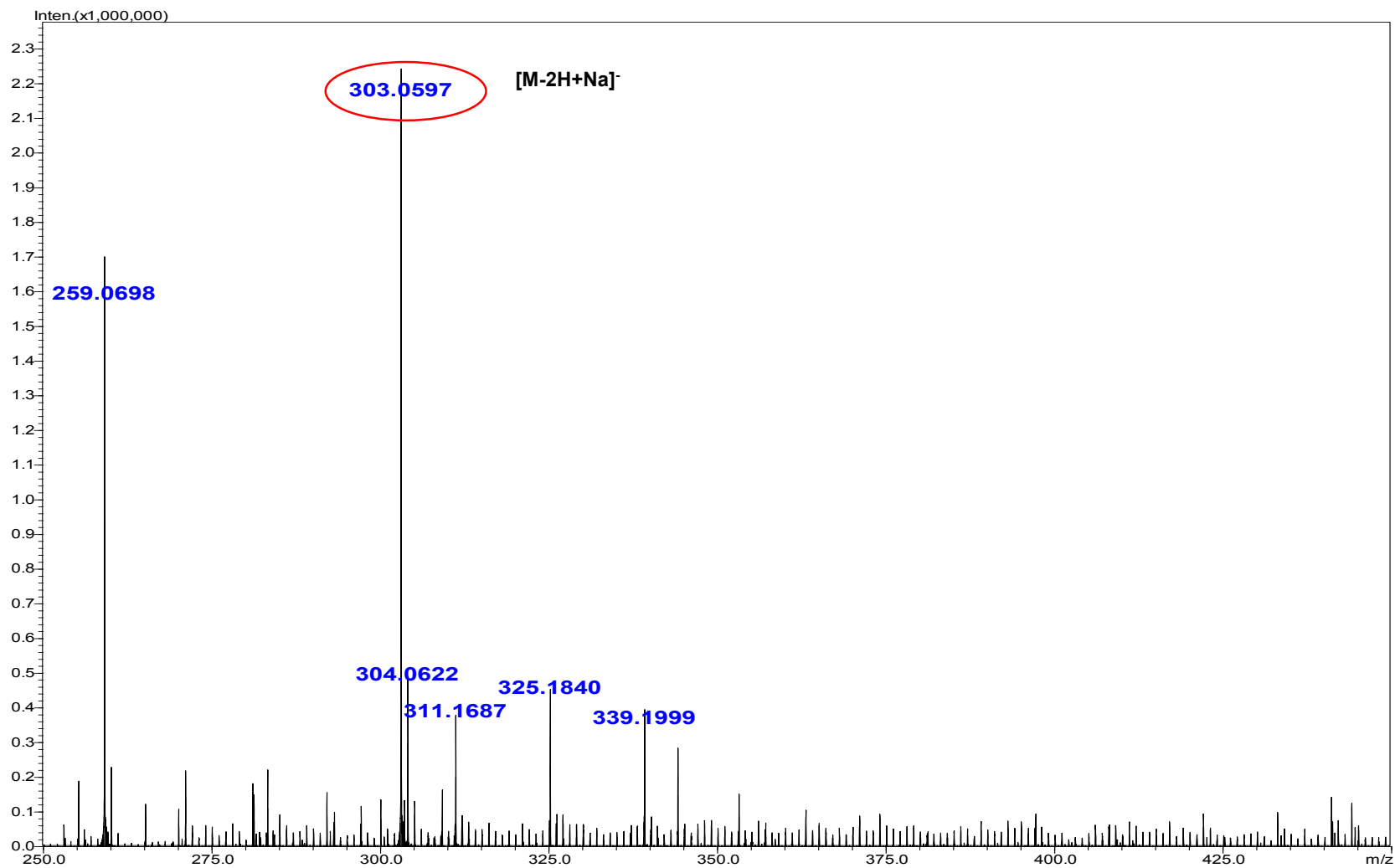


Figura 31. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **23**.

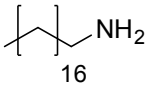
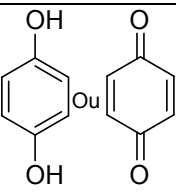
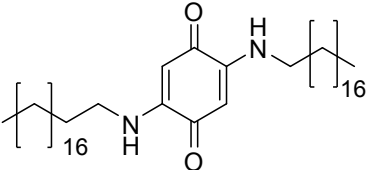
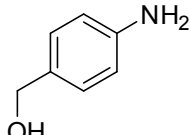
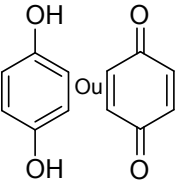
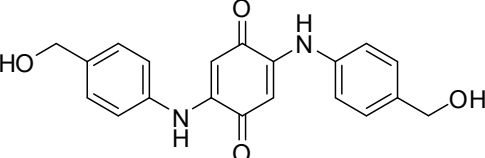
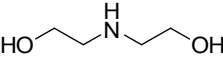
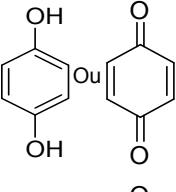
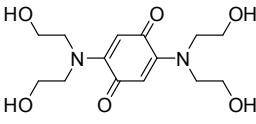
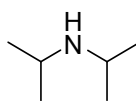
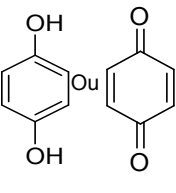
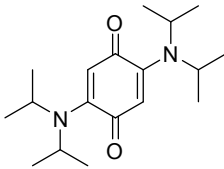
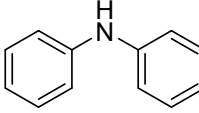
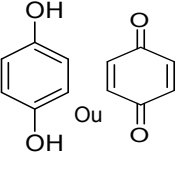
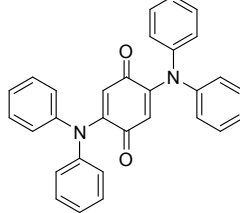
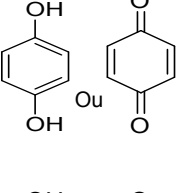
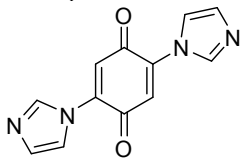
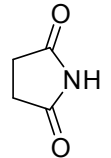
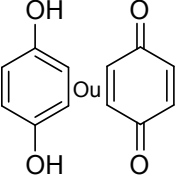
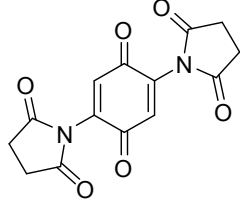
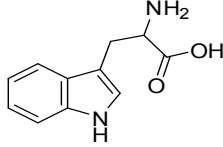
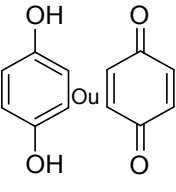
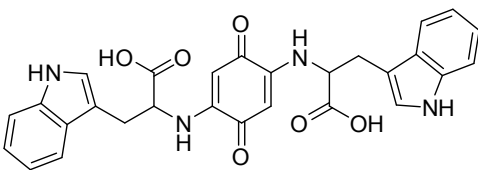
Os espectros IV, RMN de ^1H , de ^{13}C e massas, para os compostos **14-19**, **24** e **25** são apresentados no anexo.

7.1. Reações não alcançadas

Outras reações foram realizadas na tentativa de obter uma gama de produtos com diferentes substituintes no anel da benzoquinona. Embora fossem realizadas com as metodologias anteriormente descritas, as reações infelizmente não deram o resultado esperado, sendo a situação das aminas apresentada na Tabela **5**. Na tentativa de obtenção desses produtos, as reações foram feitas empregando tanto hidroquinona quanto benzoquinona, no entanto os resultados não foram satisfatórios.

Nos diferentes casos, a monitoração através de CCD indicava o material de partida. Isso poderia ser devido ao impedimento estérico apresentado pelas aminas de partida ou à pouca disponibilidade dos elétrons, em razão dos grupos removedores na posição alfa na amina, para fazer o ataque nucleofílico à hidroquinona ou benzoquinona. Na Tabela **5**, pode-se notar o que ocorreu em cada caso..

Tabela 5. Produtos não alcançados seguindo a metodologia de ZHONG-LU *et al.* 2012.

Amina	Quinona	Produto esperado	Observações
 Octadecilamina			Não reagiu. Decomposição
 p-aminobenzilalcol			Não reagiu. Pouca solubilidade da amina.
 Dietanolamina			Decomposição
 Diisopropilamina			Não reagiu.
 Difenilamina			Decomposição.
 Imidazol			Não reagiu.
 Succinamida			Não reagiu.
 Triptofano			Misturas não identificada.

7.2. Ensaio biológicos

7.2.1. Atividade inseticida

Embora a atividade inseticida de quinonas seja reconhecida há décadas, poucos trabalhos têm sido realizados visando a um maior desenvolvimento (TAHER *et al.*, 1983). Edrada *et al.* (1996) isolaram o composto **26** (Figura 32) da esponja marinha *X Estospongia*, que apresentou elevada atividade inseticida contra larvas recém-nascidas de *Spodoptera littoralis*. Outros estudos têm reportado que os produtos naturais Plumbagina (**9**), Juglona (**27**) e Menadiona (**28**) foram testados nas quinonas **29**, **30** e **31**, apresentando a seguinte ordem de toxicidade contra *Spodoptera littoralis*: (**9**) < (**31**) < (**29**) < (**27**) < (**28**) < (**30**) (BANERJEE *et al.*, 2001) (Figura 32).

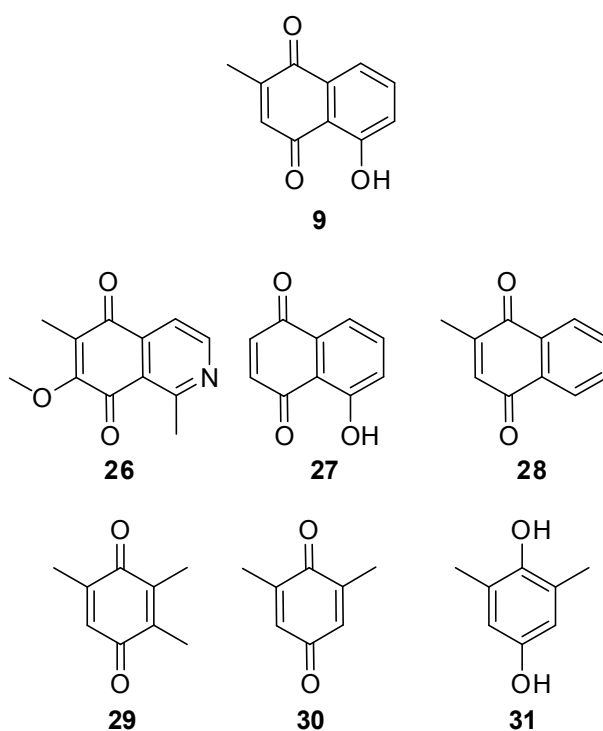


Figura 32. Quinonas com atividade inseticida.

Considerando o potencial inseticida de quinonas e a escassez de estudos sobre a relação estrutura-atividade biológica, objetivou-se, neste trabalho, avaliar a atividade inseticida das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas sintetizadas **13-19**.

Os insetos utilizados nos experimentos foram o besouro *Rhyzopertha Dominica* (conhecido como besourinho dos cereais, principal praga do trigo armazenado) e as lagartas *Tuta absoluta* (conhecidas por infestarem as folhas do tomateiro) e *Asciamonuste orseis* (curuqueré-da-couve) (Figura 33). Todos os insetos foram obtidos no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas (MIP-UFV) do Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa, em Viçosa, MG.

Os besouros *R. dominica* foram mantidos em condições controladas a 25 ± 2 °C, umidade relativa de $70 \pm 10\%$ e fotofase de 14 h. As lagartas *T. absoluta* foram alimentadas com folhas de tomate do cultivar Santa Clara cultivado em casa de vegetação, sem uso de pesticidas. As lagartas de *A. monuste* foram oriundas da criação do Laboratório de Entomologia da UFV.

Já as formiga *S. saevissima* adultas foram coletadas em ninhos localizados no campus da UFV. Com o auxílio de uma pá-de-corte, parte do formigueiro, juntamente com o solo, foi retirada e transportada para o laboratório em bandejas plásticas, onde foram mantidas até a realização dos ensaios.



Rhyzopertha dominica



Tuta absoluta



Ascia monuste



Solenopsis saevissima

Figura 33. Insetos empregados nos bioensaios.

7.2.2. Avaliação da atividade inseticida

Inicialmente, foram realizados bioensaios para verificar se os diferentes compostos sintetizados **13-19** apresentaram toxicidade às espécies de insetos selecionados. Os bioensaios foram feitos no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas do Departamento de Entomologia da UFV.

O besouro *R. dominica*, a lagarta *T. absoluta* e a formiga *S. saevissima* foram submetidos a bioensaios de toxicidade por aplicação tópica, no dorso, da concentração de 5 mg/150 µL. Os experimentos foram realizados com os sete compostos que estavam sintetizados até o momento da realização dos bioensaios (**13-19**) e do controle, cujos resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Avaliação do efeito inseticida dos compostos **13-19**, (30mg/g_{inseto}), sob *Rhyzopertha dominica*, *Solenopsis saevissima* e *Tuta absoluta*.

Porcentagem de Mortalidade (%)						
Compostos	<i>R. dominica</i>		<i>S. saevissima</i>		<i>T. absoluta</i>	
	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
13	0,0	0,0	0,0	3,3	18,3	22,5
14	3,3	6,6	3,3	6,6	8,4	8,4
15	0,0	0,0	6,6	6,6	25,0	29,1
16	0,0	0,0	0,0	0,0	38,5	38,5
17	6,6	6,6	0,0	10,0	20,8	20,8
18	3,3	3,3	0,0	3,3	23,7	23,7
19	0,0	0,0	0,0	3,3	11,6	11,6
Controle	0,0	0,0	3,3	3,3	12,5	12,5

Os dados indicam que os compostos **13-19** causaram baixa mortalidade nos insetos, sendo as porcentagens de mortalidade menores que 10% nas espécies *R. dominicae* e *S. saevissima*. No caso da espécie *T. absoluta*, o composto **16** foi o que causou maior porcentagem de mortalidade (38,5%) no período de 24 h, sem alteração após 48 h. Embora benzoquinonas tenham apresentado atividade inseticida, os resultados desses ensaios indicaram que a presença de grupos *n-alquil* e o *n-aril* ligado ao anel benzoquinona não potencializam a atividade inseticida dessa classe de compostos.

7.2.3. Avaliação de deterência

Dando prosseguimento ao estudo de avaliação da atividade inseticida das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas, buscou-se avaliar a atividade de deterência de tais compostos. Nesse caso, o experimento consiste em avaliar a capacidade das substâncias em impedir a alimentação do inseto, levando-o à morte.

Estudou-se a atividade antialimentar da espécie *Asciamonuste orseis*, larvas que causam danos às folhas formando minas e alimentando-se no interior destas. No experimento, foi observada a diminuição no tamanho da folha em razão do consumo pela larva. Os dados são apresentados como porcentagem de desfolha na Figura 34.

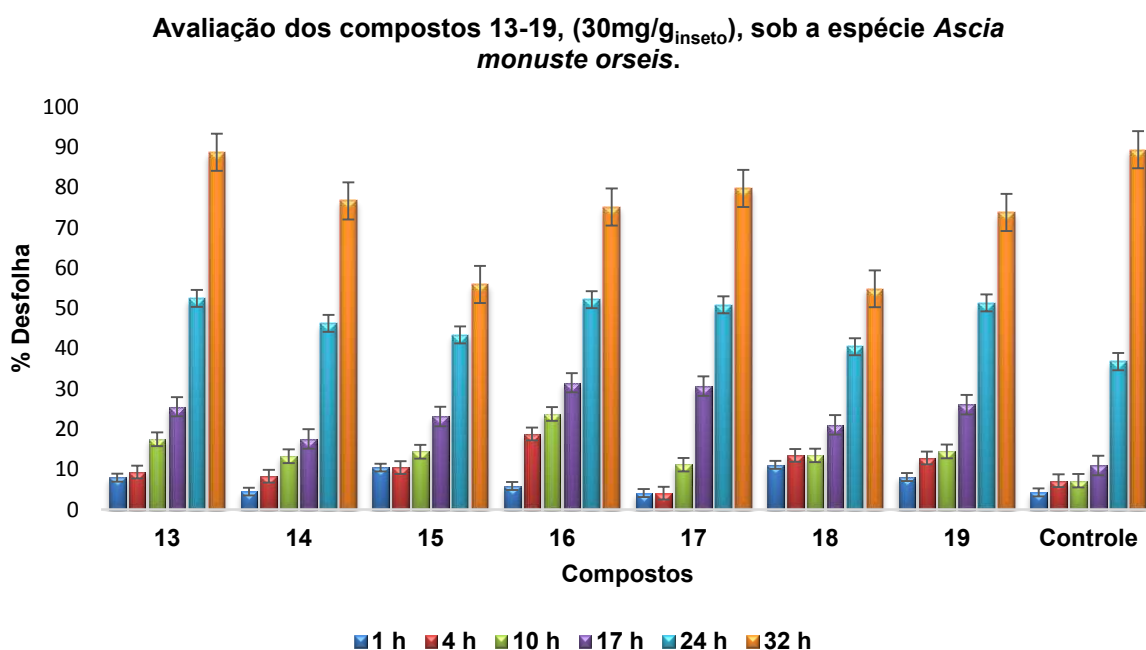


Figura 34. Avaliação dos compostos 13-19, (30mg/g_{inseto}), sob a espécie *Ascia monuste orseis*.

Os resultados apresentados na Figura 34 evidenciam que os compostos não apresentam atividade de deterência, pois as porcentagens de desfolha são muito elevadas num período menor que 48 h. As barras no gráfico manifestam a quantidade

ou a margem de erro em cada um dos dados. Na Figura 35 são apresentadas as fotografias do composto 13, nas determinadas horas do experimento.

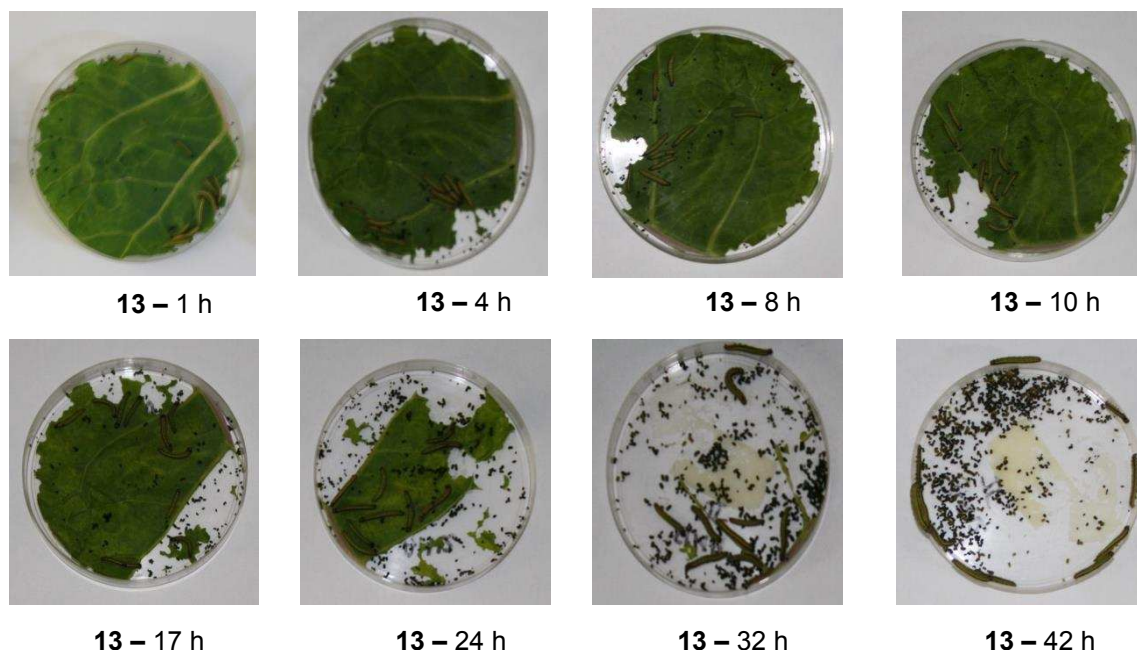


Figura 35. Atividade de deterrência do composto 13 frente à espécie *Ascia monuste orseis*.

7.3. Avaliação da atividade fitotóxica

Os ensaios para avaliação da atividade fitotóxica comumente são desenvolvidos para dois tipos de resultados, podendo-se obter a resposta total sobre a planta ou em suas partes específicas. Esse fato permite avaliar a atividade fitotóxica de moléculas ativas mediante a inibição ou alongação da parte aérea e, ou, das raízes, alterações decorrentes de imperfeições no processo de divisão celular, necrose e outras variações morfológicas (BASTIDAS *et al.*, 2008).

A avaliação do potencial fitotóxico das 2,5-bis-(alquilamino)-1,4-benzoquinonas sintetizadas foi realizada visando observar seu efeito sobre o crescimento radicular e sobre a parte aérea das plantas-teste.

Para os compostos sintetizados 13-25, foram realizados os estudos de inibição no crescimento radicular e na parte aérea das espécies comumente empregadas nos ensaios de fitotoxicidade: *Cucumis sativus* e *Sorghum bicolor*. É recomendado selecionar plantas de diferentes famílias e espécies, que sejam de fácil germinação e rápido crescimento inicial. Assim, neste trabalho a escolha das espécies *C. sativus*

(pepino) e *S. bicolor* (sorgo) como indicadores de atividade fitotóxica foi devida ao fato de elas apresentarem altas suscetibilidades aos herbicidas tradicionais e, também, de serem de fácil germinação. Além disso, as duas espécies são diferentes do pepino, que é uma dicotiledônea; e do sorgo, que é uma monocotiledônea, o qual daria indício quanto à seletividade.

O tempo de incubação de cada espécie foi de sete dias, suficientes para que as respostas de atuação dos compostos fossem visíveis e para que as raízes e a parte aérea estivessem no tamanho ideal para a medição de acordo com trabalhos prévios.

Para cada réplica, o comprimento da parte aérea e da raiz de cada plântula foi medido e a média, calculada como a porcentagem de inibição (% de crescimento) sobre o controle através da seguinte fórmula:

$$\%inibição = \frac{C_{compostos} - C_{controle}}{C_{controle}}$$

em que $C_{compostos}$ = crescimento dos compostos e $C_{controle}$ = crescimento do controle.

Nos bioensaios, os compostos **13-25** na concentração de 100 ppm diante da espécie *S. bicolor* causaram inibição na germinação das sementes, em que os compostos **13** (60% de raiz e 60% de parte aérea), **15** (57% de raiz e 54% de parte aérea) e **22** (66% de raiz e 59% de parte aérea) foram os que causaram maior inibição de crescimento perante a espécie monocotiledônea (Figura 36).

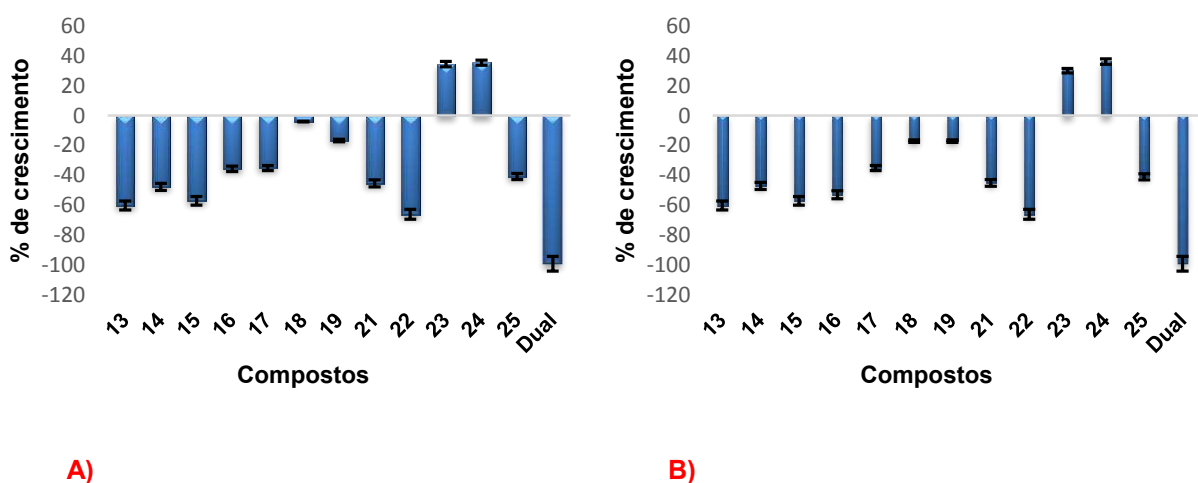


Figura 36. Efeito de crescimento de raiz (A) e parte aérea (B) da espécie *Sorghum bicolor*, na concentração de 100 ppm.

No caso de *C. sativus*, os compostos **13**, **19**, **21** e **25** causaram porcentagem maior de inibição na raiz e na parte aérea, no estudo preliminar (Figura 37).

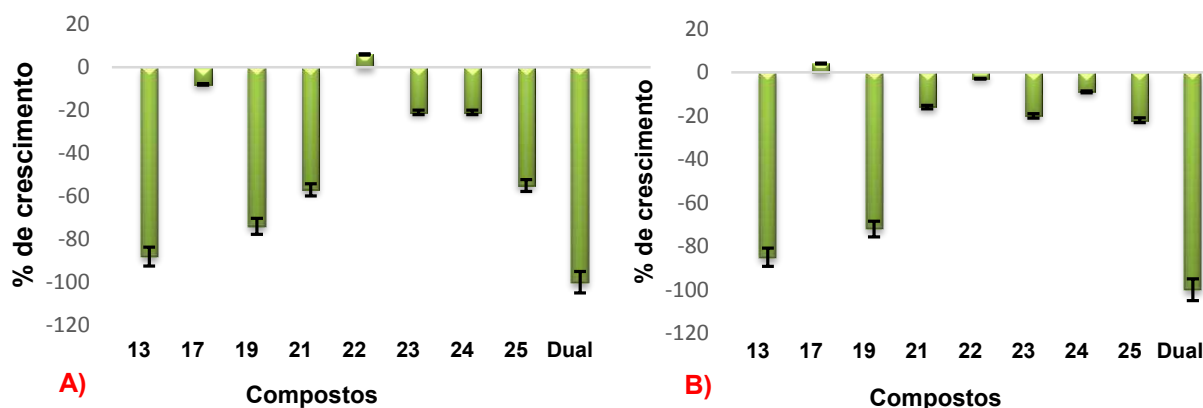


Figura 37. Efeito de crescimento de raiz (A) e parte aérea (B) da espécie *Cucumis sativus*, na concentração de 100 ppm.

A espécie *C. sativus* foi escolhida para estudar o efeito no crescimento da raiz e da parte aérea, por meio do perfil de atividade, empregando diferentes concentrações dos compostos **13**, **19**, **20** (foi sintetizado para o estudo devido ao fato de que não contava com mais quantidade para o estudo anterior), **21** e **25**, os quais ocasionaram maior inibição, como apresentado na Figura 37. Os dados do estudo da germinação das sementes são mostrados na Figura 38.

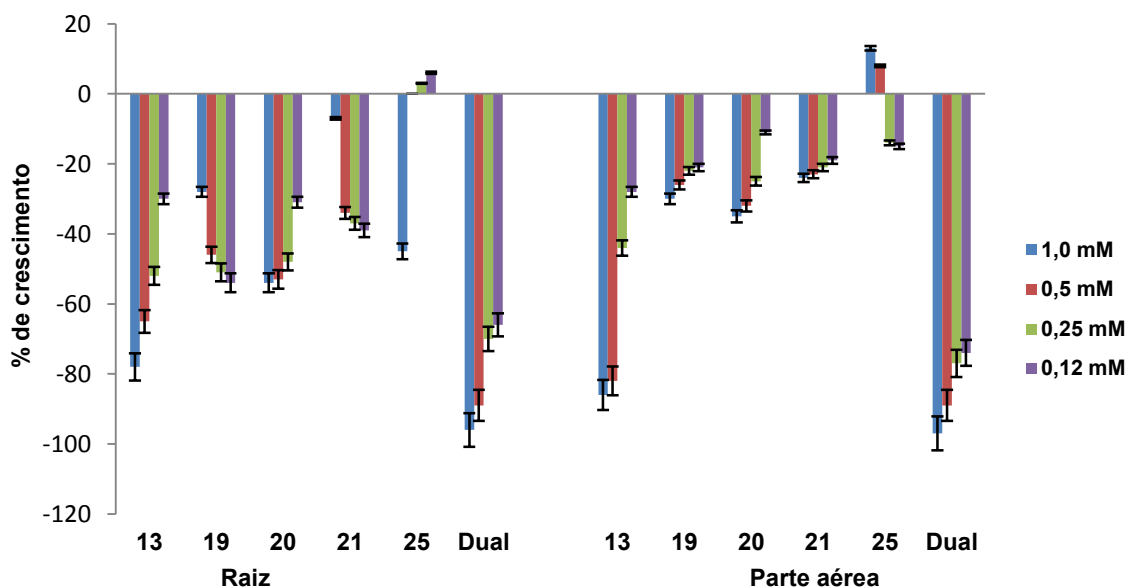


Figura 38. Efeito dos produtos no crescimento de raiz e parte aérea na espécie *Cucumis sativus*.

No gráfico apresentado no desenvolvimento de *C. sativus*, pode-se observar que os compostos que causaram maior inibição radicular e na parte aérea foram **13** e

20, os quais exibiram porcentagens de inibição acima de 55%. No caso do composto **13**, há maior inibição do crescimento da parte aérea na concentração de 1,0 mM, sendo de 86%; e na raiz, de 78%. No entanto, o composto **20** na mesma concentração revelou 54% de inibição na raiz e 35% na parte aérea. No bioensaio com o pepino, foi estudado o perfil de atividade dos compostos **13**, **19**, **20**, **21** e **25**, portanto os dados foram analisados pelo programa *Graph Pad Prism*® v: 6.00, em que foi possível comparar os valores de EC₅₀ (concentração máxima efetiva) dos compostos que causaram maior inibição diante do herbicida. Notou-se que os valores de EC₅₀, assim como o r², para o composto **13** indicaram para raiz EC₅₀: 0,1318 mM; r²: 0,9964. Entretanto, o herbicida Dual apresentou EC₅₀: 0,5253 mM; e r²: 0,9496. No caso da parte aérea, o composto **13** exibiu EC₅₀: 0,1999 mM e r²: 0,9401; e o herbicida Dual: EC₅₀: 0,8779 mM; e r²: 0,9771.

Finalmente, foi realizada a análise de agrupamento dos compostos com perfil de atividade da espécie *C. sativus* e dos compostos com maior similaridade no efeito de crescimento raiz/parte aérea. Podem-se observar, na Figura 39, dois grupos, em que G1 contém os compostos com maior atividade inibitória, como o herbicida e o composto **13**, que confere se tratar do composto com maior potencial herbicida. Na sequência, o grupo G2 foi subdividido em G2.1 e G2.2, e o último contém o composto **25**, que apresenta menor inibição (sendo o composto que gerou mais crescimento tanto na raiz quanto na parte aérea). O grupo G2.1 divide-se em dois grupos, em que é observado que os compostos **19** e **21** mostraram o mesmo comportamento, no entanto o composto **20** é separado daqueles.

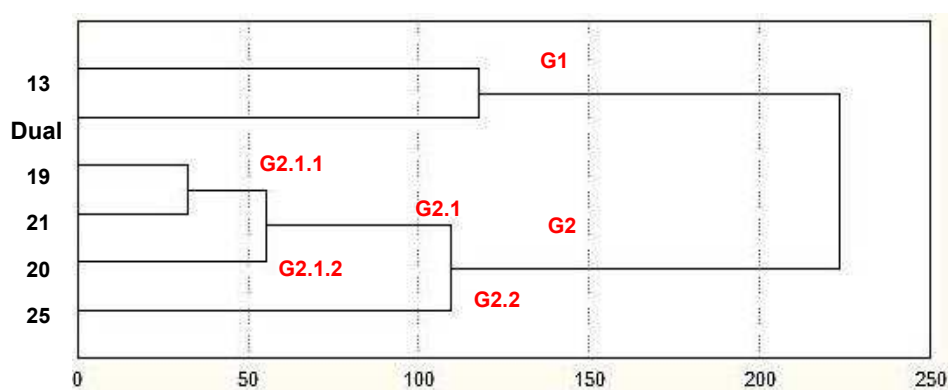


Figura 39. Análise da inibição do crescimento na espécie *C. sativus*, efeito em longitudes da parte aérea e da radícula.

8. Conclusões

A reação de adição de Michael entre hidroquinona ou benzoquinonas e aminas levou à obtenção de 13 produtos.

Os compostos **13-19** e **23-25** foram sintetizados, partindo-se da hidroquinona, que ocorre de maneira rápida e simples e deixa claro que a reação com aminas menos reativas, como as aromáticas com grupos receptores de elétrons, tem que ser realizada partindo da benzoquinona, já que é mais reativa devido a seus centros eletrofílicos nas posições 2 e 5, pois foi o caso dos produtos **20**, **21** e **22**.

Sintetizaram-se três novos compostos, **20**, **21** e **22**, que foram caracterizados por técnicas espectroscópicas, como Infravermelho, Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , Espectrometria de massas e Temperatura de fusão.

Os compostos **13-19** foram testados diante da atividade inseticida e da deterrência, dando resultados pouco satisfatórios, já que não apresentaram maior mortalidade em nenhuma das espécies de insetos estudados no período de 24-48 h e baixa atividade de deterrência, como observado na pouca porcentagem de desfolha.

As avaliações fitotóxicas realizadas para *Cucumis sativus* (monocotiledônea) foram interessantes, já que foi observada alta atividade do composto **13**, $\text{EC}_{50(\text{raiz})}$: 0,13 mM ($\text{EC}_{50(\text{raiz})}$: 0,52 mM, Dual) e $\text{EC}_{50(\text{caule})}$: 0,1999 mM ($\text{EC}_{50(\text{caule})}$: 0,87 mM, Dual), concluindo que esse composto tem potencial herbicida quando comparado com o herbicida de referência Dual. No entanto, os produtos provenientes dos aminoácidos como os compostos **23**, **24** e **25** estimulam o crescimento das sementes em comparação com o controle.

Uma particularidade interessante do composto **13**, que apresentou a maior atividade fitotóxica da espécie *Cucumis sativus*, é que em todos os compostos sintetizados ele foi o produto com menor número de átomos de carbono na cadeia do nitrogênio e, no caso dos compostos menos ativos, o que teve maior complexidade na substituição do nitrogênio, como foi o caso dos aminoácidos.

Os compostos que apresentaram maior inibição na germinação do pepino não têm relação estrutural, pois o composto **13** só tem o grupo metila como substituinte, enquanto o composto **20** contém o anel aromático e o grupo carbonila.

9. Referências bibliográficas

1. ABREU F.C, FERREIRA D.C.M, WADHAWAN J, AMATORE C. Electrochemistry of β -lapachone and its diazoderivative: Relevance to their compared antimicrobial activities. *Electrochemistry Communications*, 7, pp 767-772, 2005.
2. AGARWAL S.K, SINGH S.S, VERMA S, KUMAR S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *J Ethnopharmacol*, 72, pp 43-46, 2000.
3. AKAO T, CHE Q.M, KOBASHI K, HATTORI M, NAMBA T. A purgative action of barbaloin is induced by Eubacterium sp. strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. *Biol Pharm Bull*, 19(1), pp 136-8, 1996.
4. AKHTAR Y., ISMANA M. B., NIEHAUS L.A., LEE C., LEE H. Antifeedant and toxic effects of naturally occurring and synthetic quinones to the cabbage looper, *Trichoplusia n*. *Crop Protection*, 31, pp 8-14, 2012.
5. ASCHE C. Antitumour quinones. *Mini Rev Med Chem*, 5, pp 449–467, 2005.
6. ATTA-UR-RAHMAN. Studies in Natural Products Chemistry, Biological activity of quinones. *Elsevier*, 30, pp 303, 2005.
7. BAKASSO S, LAMIEN-MEDA A, LAMIEN C.E. Polyphenol contents and antioxidant activities of five Indigofera species (Fabaceae) from Burkina Faso. *Pak J Biol Sci*, 11, pp 1429–1435, 2008.
8. BENERJEE S, MAGDUM S, KALENA G.P, BANERJI A. Insect growth regulatory activity of naturally occurring quinones and their derivatives in *Dysdercus koenigii* Fabr. *J. Appl. Ent.* 125, pp 25-30, 2001.
9. BARBOSA, L.C.A. Espectroscopia no Infravermelho de Compostos Orgânicos. Editora UFV, Viçosa, 2007.
10. BARBOSA L.C.A, DEMUNER A.J, ALVARENGA E.S, OLIVEIRA A, KING-DIAZ B, LOTINA-HENNSSEN. Phytogrowth- and photosynthesis-inhibiting properties of nostoclide analogues. *Management Science*, 62, pp 214-222, 2006.
11. BARBOSA L.C.A, MALTHA C.R.A, CUSATI R.C, TEIXEIRA R.R, RODRIGUES F.F, SILVA A.A, DREW M.G.B, ISMAIL F.M.D. Synthesis and biological evaluation of new ozonides with improved plant growth regulatory activity. *J. Agric. Food Chem*, 57, pp 10107-10115, 2009.
12. BARBOSA L.C.A, PEREIRA U.A, MALTHA C.R.A, TEIXEIRA R.R, VELENTE V.M.M, FERREIRA J.R.O, COSTA-LOTUFO L.V, MORAES M.O, PESSOA C. Synthesis and Biological Evaluation of 2,5-Bis(alkylamino)-1,4- Benzoquinones. *Molecules*, 15, pp 5629-5643, 2010.
13. BARBOSA L.C.A, PEREIRA U.A, TEIXEIRA R.R, MALTHA C.R.A, FERNANDES S.A, FORLANI G. Synthesis and phytotoxic activity of ozonides. *J. Agric. Food Chem*, 56, pp 9434-9440, 2008.
14. BASTIDAS O.A.J, RODRIGUEZ-HERNANDEZ D.C, CALCAGNO-PISSARELLI M.P. Estandarización de un bioensayo para la búsqueda de compuestos fitotóxicos en extractos vegetales. *Ciencia*, 19, pp 187-202, 2011.
15. BASTIDAS O.A.J. El fenómeno alelopático. El concepto, las estrategias de estudio y su aplicación en la búsqueda de herbicidas naturales. *Rev Quí Viva*, 1-7, pp 1-33, 2008.
16. BAYEN S, BAROOAH N, SARMA R. J, SEN T.K, KARMAKAR A, BARUAH J.B. Synthesis, structure and electrochemical properties of 2,5 bis(alkyl/arylamino)

- 1,4-benzoquinones and 2-arylamino-1,4-naphthoquinones. *Dyes and Pigments*, 75 pp 770-775, 2007.
17. BENZAKOUR O. Vitamin K-dependent proteins: functions in blood coagulation and beyond. *Thromb Haemost*, 100, pp 527–529, 2008.
 18. BOYER J.L, ROCHFORD J, TSAI M.K, MUCKERMAN J.T, FUJITA E. Ruthenium complexes with non-innocent ligands: Electron distribution and implications for catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 254, pp 309, 2010.
 19. BRETON J, NABEDRYK E. Protein-quinone interactions in the bacterial photosynthetic reaction center: light-induced FTIR difference spectroscopy of the quinone vibrations. *The Reaction Center of Photosynthetic Bacteria*, pp 381–394, 1996.
 20. BRINGMANN G, MUTANYATTA-COMAR J, KNAUER M. Knipholone and related 4-phenylanthraquinones: structurally, pharmacologically, and biosynthetically remarkable natural products. *Nat Prod Rep*, 25, pp 696–718, 2008.
 21. BURGUEÑO-TAPIA E., CASTILLO L., GONZÁLEZ-COLOMA A., JOSEPH-NATHAN P. Antifeedant and Phytotoxic Activity of the Sesquiterpene p-Benzoquinone Perezone and Some of its Derivatives. *J Chem Ecol*, 34, pp 766–771, 2008.
 22. CAMERON, D. W.; *J. Chem. Soc.*, Suppl., VNo. 1, P5569-73 CAPLUS, 1964.
 23. CANTRELL C.L, DAYAN F.E, DUKE S.O. Natural Products As Sources for New Pesticides. *J. Nat. Prod*, 75, pp 1231–1242, 2012.
 24. CARRASCO I.J, MARQUEZ M.C, XUE Y.I. *Sediminibacillus halophilus* gen. nov., sp. nov., a moderately halophilic, Gram-positive bacterium from a hypersaline lake. *Int J Syst Evol Microbiol*, 58, pp 1961–1967, 2008.
 25. CHANG M, NETZLY D.H, BUTLER L.G, LYNN D.G. Chemical regulation of distance. Characterization of the first natural host germination stimulant for *Striga asiatica*. *J. Am. Chem. Soc*, 108, pp 7858-7860, 1986.
 26. CLARKE M.W, BURNETT J.R, CROFT K.D. Vitamin E in human health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 45, pp 417–450, 2008.
 27. CLEREN C, YANG L, LORENZO B. Therapeutic effects of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) and reduced CoQ₁₀ in the MPTP model of Parkinsonism. *J Neurochem*, 104, pp 1613–1621, 2008.
 28. COVEY, RUPERT A.; BE 614136, CAPLUS, 1962.
 29. DELGADO V, IBACACHE A, THEODULOZ C, VALDERRAMA J.A. Synthesis and in Vitro Cytotoxic Evaluation of Aminoquinones Structurally Related to Marine Isoquinolinequinones. *Molecules*, 17, pp 7042-7056, 2012.
 30. DUKE S.O, DAYAN F.E, Bioactivity of herbicides. *Comprehensive Biotechnology*, 2nd edition. *Elsevier, Amsterdam, The Netherlands*, pp. 23–35, 2011.
 31. EDRADA R.A, PROKSCH P, WRAY V, CHRIST R, WITTE L, VAN SOEST R.W.M. Bioactive Isoquinoline Quinone from an Undercribed Philippine Marine Sponge of the Genus *Xestospongia*. *J. Nat. Prod*. 59, pp 973- 976, 1996.
 32. EL-NAJJAR N, GALI-MUHTASIB H. The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. *Phytochem Rev*, 10, pp 353–370, 2011.
 33. FERREIRA R.A, OLIVEIRA A.B, GUALBERTO S.A. New naphthoquinones and an alkaloid with in vitro activity against. *Toxoplasma gondii* RH and EGS strains. *Experimental Parasitology*, 132, pp 450–457, 2012.

34. GALI-MUHTASIB H, OCKER M, KUESTER D. Thymoquinone reduces mouse colon tumor cell invasion and inhibits tumor growth in murine colon cancer models. *J Cell Mol Med*, 12, pp 330–342, 2008.
35. GARREAU, YVONNE; *Bulletin de la Societe Chimique de France*, P501-2 CAPLUS, 1950.
36. GILLIS, RICHARD G.; *Journal of Organic Chemistry*, V21, P805-8 CAPLUS, 1956.
37. GONTIJO P.C., PICANÇO M.C., PEREIRA E.J.G., MARTINS J.C., CHEDIAK M., GUEDES R.N.C. Spatial and temporal variation in the control failure likelihood of the tomato leaf miner, *Tuta absoluta*. *Annals of Applied Biology*, 162, pp 50-59, 2013.
38. HAMEDA A. N. E., WÄTJENB W., SCHMITZB R., CHOVOLOUB Y., EDRADA-EBELC R., YOUSSEFD D. T. A., KAMELE M. S., e PROKSCHA P. A New Bioactive Sesquiterpenoid Quinone from the Mediterranean Sea Marine Sponge *Dysidea avara*. *Natural Product Communications*. 8(3), pp 289-292, 2013.
39. HOHLOCH S, BRAUNSTEIN P, SARKAR B. Ruthenium Hydride Complexes with Zwitterionic Quinonoid Ligands – Isomer Separation, Structural Properties, Electrochemistry, and Catalysis. *Eur. J. Inorg. Chem*, pp 546–553, 2012.
40. HOLTZ K.M, ROCKWELL S, TOMASZ M. Nuclear overexpression of NADH: cytochrome b5 reductase activity increases the cytotoxicity of mitomycin C(MC) and the total number of MC-DNA adducts in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem*, 278, pp 5029–5034, 2003.
41. JEON J. H, YANG J. Y., LEE H. S., Acaricidal activities of materials derived from *Pyrus ussuriensis* fruits against stored food mites. *J Food Prot*, 75(7), pp 1258-62, 2012.
42. JIA W.G, HAN Y.F, LIN Y.J, WENG L.H, JIN G.X. Stepwise Formation of Half-Sandwich Iridium-Based Rectangles Containing 2,5-diarylamino-1,4-benzoquinone Derivates Linkers. *Organometallics*, 28, pp 3459, 2009.
43. JUNG-SUP C, NO-JOONG P, HEE K.L, YOUNG-KWAN K. Plumbagin as a new natural herbicide candidate for *Sicyon angulatus* control agent with the target 8-amino-7-oxononanoate synthase. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 103, pp 166–172, 2012.
44. KAIM W. Manifestations of noninnocent ligand behavior. *Inorg. Chem*, 50, pp 9752, 2011.
45. KAPPUS H. Overview of enzyme systems involved in bio-reduction of drugs and in redox cycling. *Biochem Pharmacol*, 35, pp 1–6, 1986.
46. LANHAM-NEW S. A Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proc Nutr Soc*, 67, pp 163–176, 2008.
47. LENTA B.N, WENIGER B, ANTHEAUME C. Anthraquinones from the stem bark of *Stereospermum zenkeri* with antimicrobial activity. *Phytochemistry*, 68, pp 1595–1599, 2007.
48. LI W.W, HEINZE J, HAEHNEL W. Site-specific binding of quinones to proteins through thiol addition and addition-elimination reactions. *J Am Chem Soc*, 127, pp 6140–6141, 2005.
49. LOFGREN C.S., BANKS W.A., GLANCEY B.M. Biology and control of imported fire ants. *Annual Review of Entomology*, 20, pp 1-30, 1975.
50. LOTINA-HENNSEN B, ACHNINE L, RUVALCABA N.M, ORTIZ A, HERNANDEZ J, FARFAN N, AGUILAR-MARTINEZ M. 2,5-Diamino-p-benzoquinone

- Derivatives as Photosystem I Electron Acceptors: Synthesis and Electrochemical and Physicochemical Properties. *J. Agric. Food Chem*, 46, pp 724-730, 1998.
51. LYONS J.M, THOMSON R.H. Quinones. Part III. Addition Reactions of 1:4 naphthaquinones substituted in the 6-Position. *J. Chem. S*, pp 2910-2915, 1953.
 52. MAGEE P.S. Exploring the chemistry of quinones by computation. *Quant Struct Act Relat*, 19, pp 22–28, 2000.
 53. MALLAKIN A, DIXON D.G, GREENBERG B.M. Pathway of anthracene modification under simulated solar radiation. *Chemosphere*, 40, pp 1435–1441, 2000.
 54. MANN, J. *Secondary metabolism*. 2. ed. New York: Oxford University Press, pp 318-319, 2005.
 55. MARJIT W, SINGH A.K, NILOTPAL B, JUBARAJ B.B. Variations in product in reactions of naphthoquinone with primary amines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 3, pp 10, 2007.
 56. McGAW L.J, LALLI N, HLOKWE T.M. Purified compounds and extracts from *Euclea* species with antimycobacterial activity against *Mycobacterium bovis* and fastgrowing mycobacteria. *Biol Pharm Bull*, 31, pp 1429–1433, 2008.
 57. MEAZZA G, SCHEFFLER B.E, TELLEZ M.R, A.M. The inhibitory activity of natural products on plant p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Phytochemistry*, 60, pp 281–288, 2002.
 58. MONKS T.J, JONES D.C. The metabolism and toxicity of quinones, quinonimines, quinone methides, and quinonethioethers. *Curr Drug Metab*, 3, pp 425–438, 2002.
 59. MOREIRA M.D., PICANÇO M.C., BARBOSA L.C.A., GUEDES R.N.C., CAMPOS M.R., MARTINS J.C. Plant screening, isolation and structure of insecticide activity compounds against Coleoptera stored products. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 42, pp 1251-1259, 2007.
 60. NAGESWARA R.R, KUMAR M.V, SHUNDE D.D. Simultaneous separation and determination of coenzyme Q₁₀ and its process related impurities by NARP-HPLC and atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (APCI-MS). *J Pharm Biomed Anal*, 47, pp 230–237, 2008.
 61. NETZLY D.H, RIOPEL J.L, EJETA, G, BUTLER L.G. Germination stimulants of witchweed (*Striga asiatica*) from hydrophobic root exudate of Sorghum (*Sorghum bicolor*). *Weed Sci*, 36, pp 441-446, 1988.
 62. NISHIDA F, NISHIJIMA M, MOCHIDA K, SANO H, NOMURA N, SAKO Y, MARUGAMA T. Isoprenoid quinones in na aerobic hyperthermophilic archaeon, *Aeropyrum pernix*. *FEMS Microbiol. Lett*, 174, pp 339-346, 1999.
 63. NITHIANANDAM V.S, ERHA S. Quinone-amine polymers: 18 A novel method for the synthesis of poly (alkyl aminoquinone)s. *Polymer*, 39, pp 4095-4098, 1998.
 64. PAVIA D.L, LAMPMAN G.M, KRIZ G.S. *Introduction to Spectroscopy*. 3. ed. ISBN: 0-03-031961-7, pp 263, 2001.
 65. PEPE S, MARASCO S.F, HAAS S.J. Coenzyme Q₁₀ in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 7 (Suppl), S154–S167, 2007.
 66. PICANÇO M.C., OLIVEIRA I.R., ROSADO J.F., SILVA F.M., GONTIJO P.C., SILVA R.S. Natural Biological Control of *Ascia monuste* by the social wasp *Polybia ignobilis* (Hymenoptera: Vespidae). *Sociobiology*, 56, pp 67-75, 2010.
 67. PUTMAN A.R. The Chemistry of Allelopathy: Biochemical interactions between plants. *American Chemistry Society, Washington D.C., USA*, 1985.

68. RIZZO M.R, ABBATECOLA A.M, BARBIERI M. Evidence for anti-inflammatory effects of combined administration of vitamin E and C in older persons with impaired fasting glucose: impact on insulin action. *J Am Coll Nutr*, 27, pp 505–511, 2008.
69. SAAD S.M, HASSAN M.L, NASHED N.E. Spectrophotometric determination of aliphatic primary and secondary amines by reaction with p-benzoquinone. *Talanta*, 32, pp 301-305, 1985.
70. SALEM M.L. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol*, 5, pp 1749–1770, 2005.
71. SCHEUERMANN S, KRETZ T, VITZE H, BATS J.W. Redox-Active p-Quinone-Based Bis(pyrazol-1-yl)methane Ligands: Synthesis and Coordination Behaviour. *Chem. Eur. J*, 14, pp 2590, 2008.
72. SHAO J, CHUN-HUAHUANG, KALYANARAMAN B, BEN-ZHAZNU. Potent methyl oxidation of 5-methyl-2'-deoxycytidine by halogenated quinoid carcinogens and hydrogen peroxide via a metal-independent mechanism. *Free Radical Biology and Medicine*, 60, pp 177–182, 2013.
73. SILVA M, FERREIRA V.F, SOUZA M.C.B. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Química Nova*, 26, pp 407-416, 2003.
74. SILVERSTEIN R.M, WEBSTER F.X, KIEMLE D.J. Spectrometric identification of organic compounds. 7ª edição, 2005.
75. SINGH M.W, BARROOAH N, BARUAH J.B. Variations in product in reactions of naphthoquinone with primary amines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 3, 10, 2007.
76. SONG K, JEON S. Modulation of hydrogen bonding through redox chemistry of quinones and urea-functionalized porphyrin. *Bull Korean Chem Soc*, 24, pp 153–154, 2003.
77. SONG Y, BUETTNER G.R, Thermodynamic and kinetic considerations for the reaction of semiquinone radicals to form superoxide and hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med*, 49, pp 919–962, 2010.
78. STAHL P, KISSAU L, MAZITSCHKE R, HUWE A, FURET P, GIANNIS A, WALDMANN H. Total Synthesis and Biological Evaluation of the Nakijiquinones. *J. Am. Chem. Soc*, 123, pp 11586-11593, 2001.
79. TAHER M, CUTKOMP L.K. Effects of sublethal doses of DDT and three other insecticides on *Tribolium Condusum* J. Du V. *J. sotred Prod. Res.* 19, pp 43-50, 1983.
80. THOMSON R.H. Distribution of naturally occurring quinones. *Pharm Weekbl Sci*, 13, pp 70-73, 1991.
81. TRANEL P.J, WRIGHT T.R. Resistance of weeds to ALS-inhibiting herbicides: what have we learned?. *Weed Sci*, 50, pp 700–712, 2002.
82. WADA T, TSUGE K, TANAKA K. Electrochemical Oxidation of Water to Dioxygen Catalyzed by the Oxidized Form of the Bis(ruthenium - hydroxo) Complex in H₂O This work was partly supported by the Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas from the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture of Japan (No. 10149259). *Angew. Chem. Int*, 39, pp 1479, 2000.
83. WANG Y, GRAY J, MISHIN V. Distinct roles of cytochrome P450 reductase in mitomycin C redox cycling and cytotoxicity. *Mol Cancer Ther*, 9, pp 1852–1863, 2010.

84. WEI X, JIANG J.S, FENG Z.M. Anthraquinonebenzisochoromanquinone dimers from the roots of *Berchemia floribunda*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 56, pp 1248–1252, 2008.
85. WELLINGTON, KEVIN W.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, V18(4), P1406-1414 CAPLUS, 2010.
86. YAN C, KEPA J.K, SIEGEL D. Dissecting the role of multiple reductases in bioactivation and cytotoxicity of the antitumor agent RH1. *Mol Pharmacol*, 74, pp 1657-65, 2008.
87. YEZERSKI A, GILMOR T.P, STEVENS L. Variation in the Production and Distribution of Substituted Benzoquinone Compounds among Genetic Strains of the Confused Flour Beetle, *Tribolium cunfusus*. *Physiol. Biochem. Zool*, 73, pp 192-199, 2000.
88. ZHAO H.C, HARNEY J.P, HUANG Y.T, YUM J.H, NAZEERUDDIN K. Evaluation of a Ruthenium Oxyquinolate Architecture for Dye-Sensitized Solar Cells. *Inorg. Chem*, 51, pp 1, 2012.
89. ZHONG-LU Y, DONG-MEI X, MEI Z, XIAO-SHAN C, XIAO-FANG L. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 2,5-substituted-1,4-benzoquinone as novel urease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, pp 4889–4894, 2012.

10. Anexos

Figura 40. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto **14**:

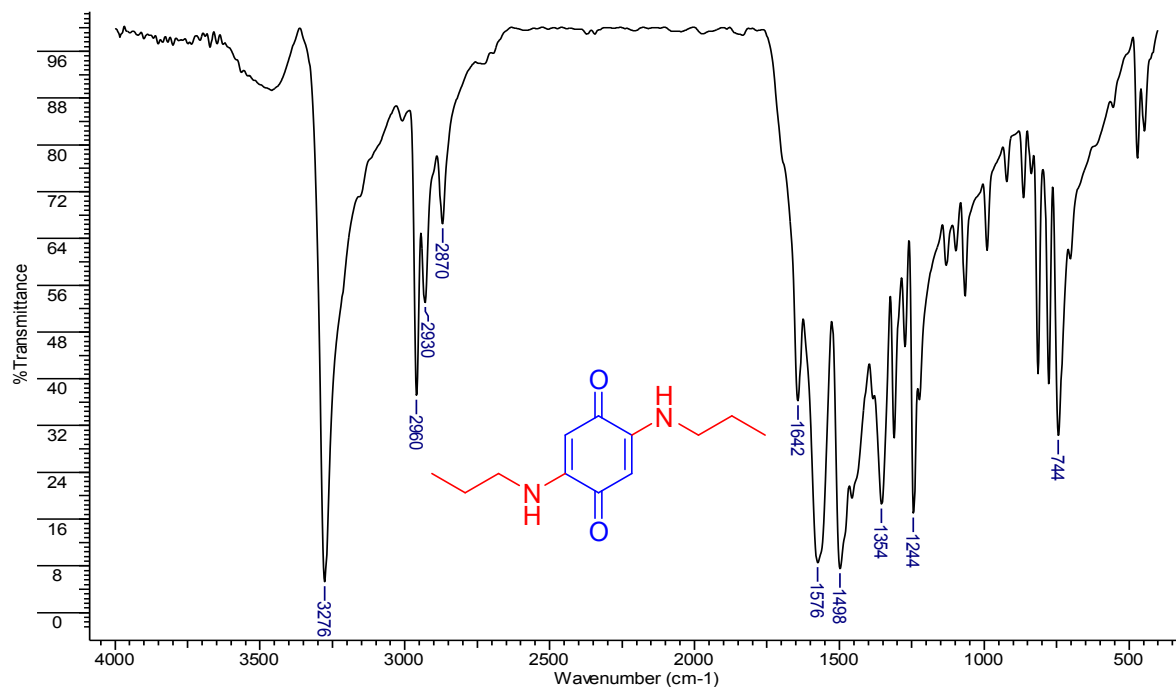


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **14**:

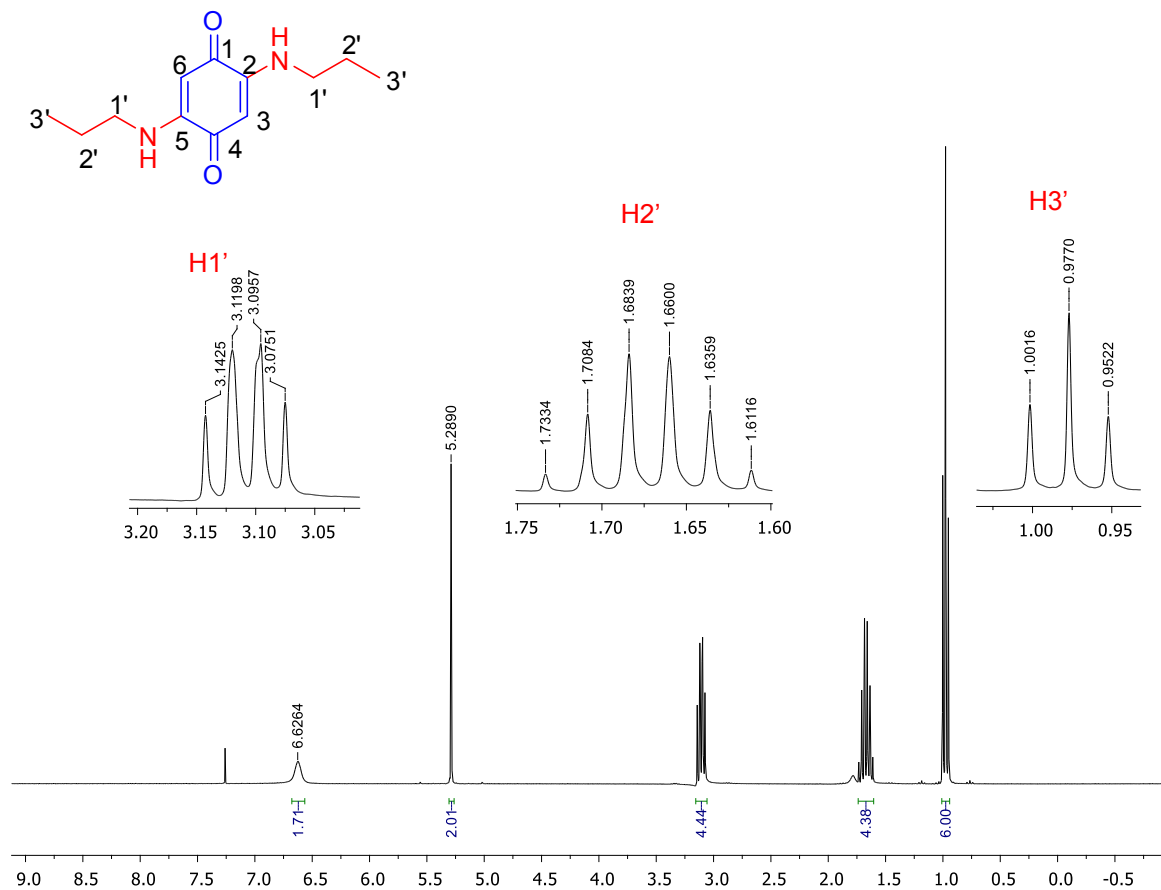


Figura 42. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3), do composto **14**:

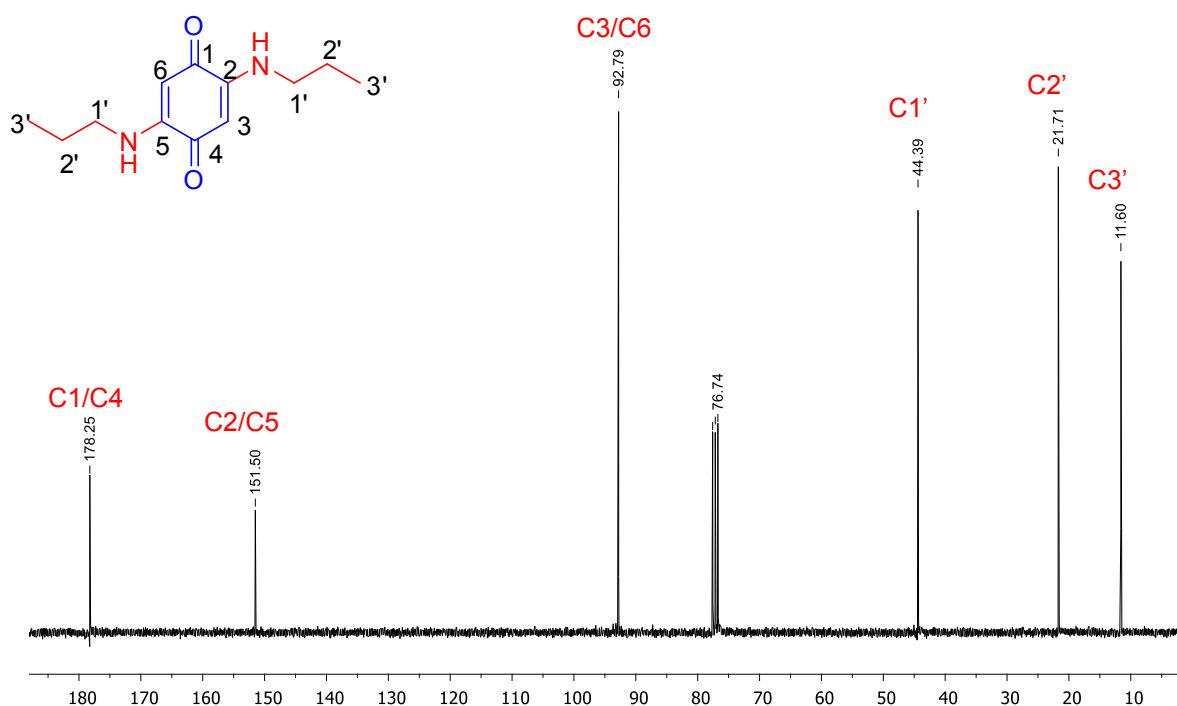


Figura 43. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **14**:

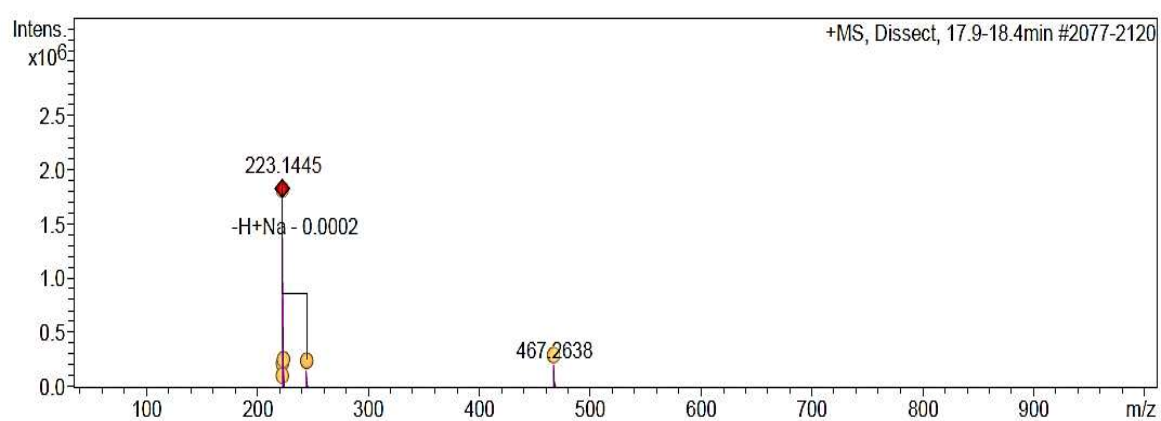


Figura 44. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$), do composto **15**:

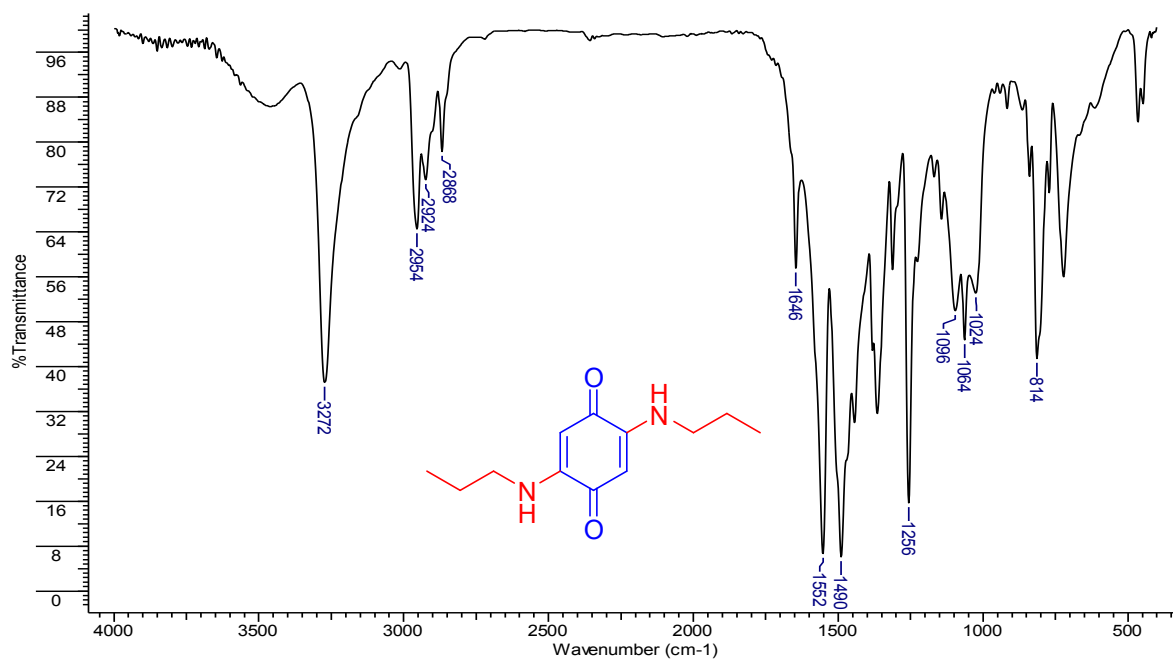


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **15**:

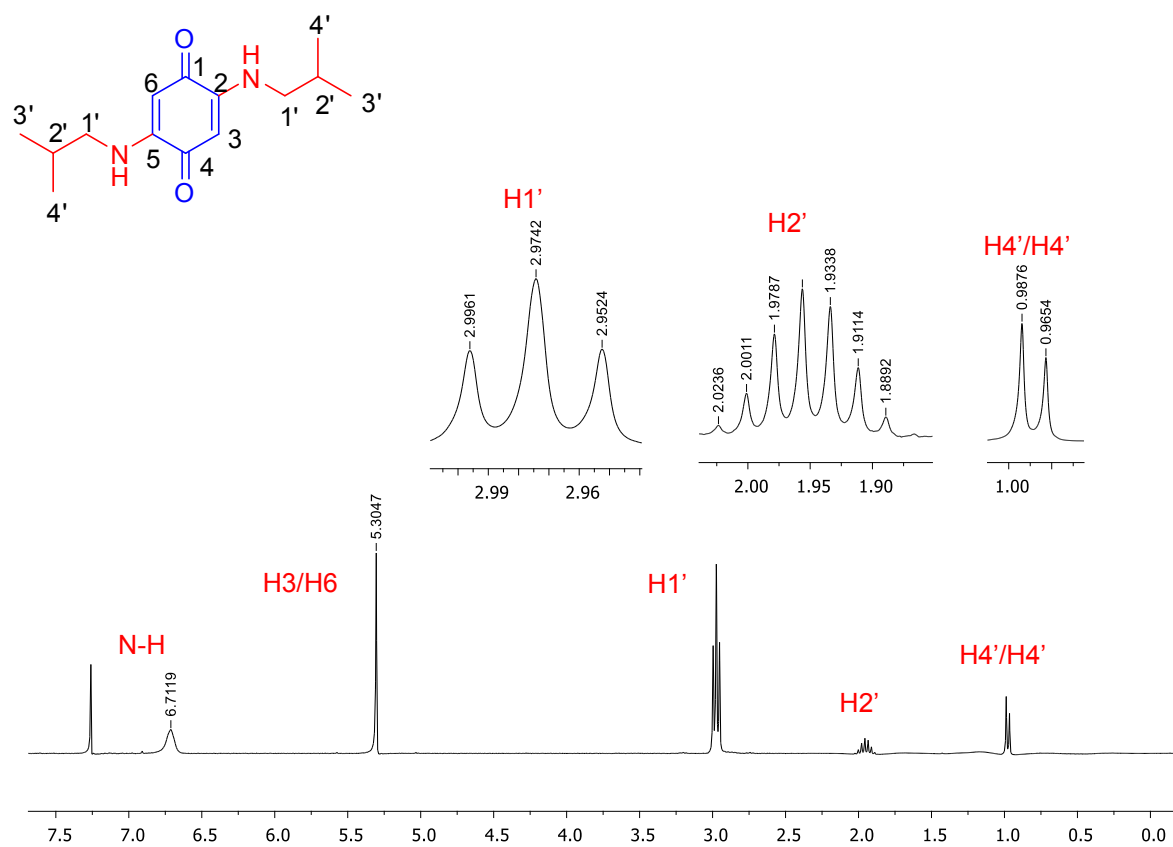


Figura 46. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3), do composto **15**:

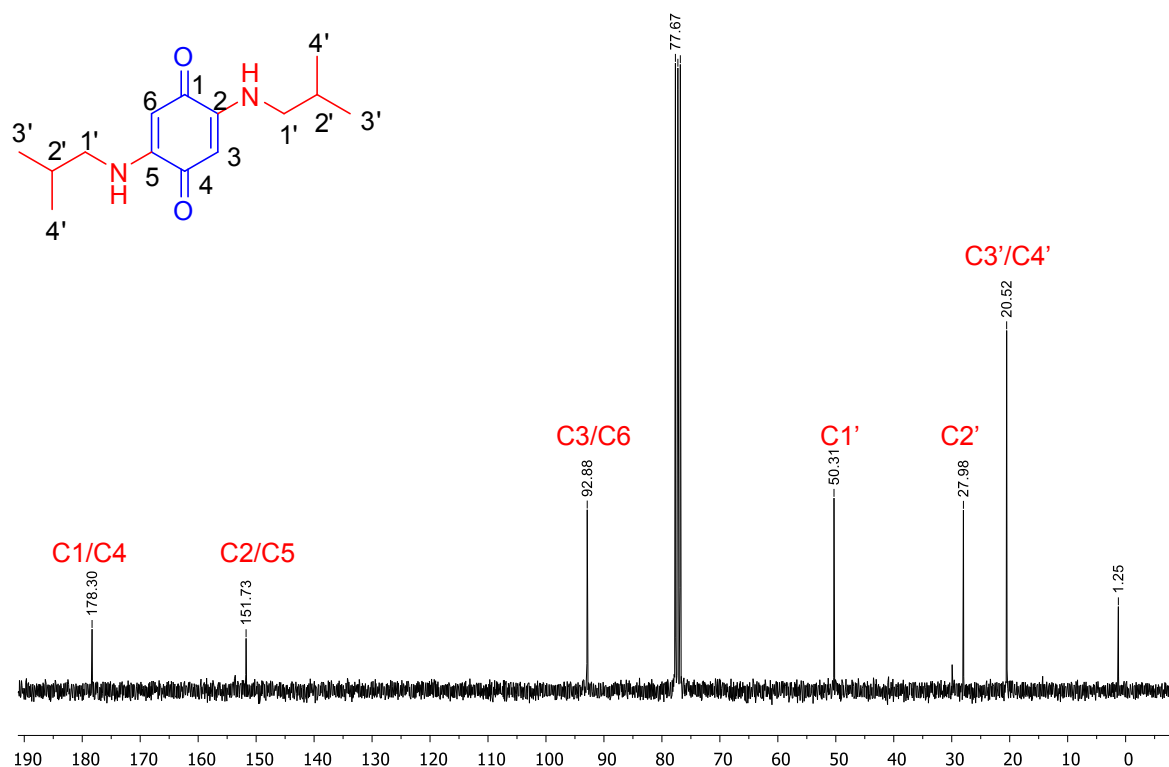


Figura 47. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **15**:

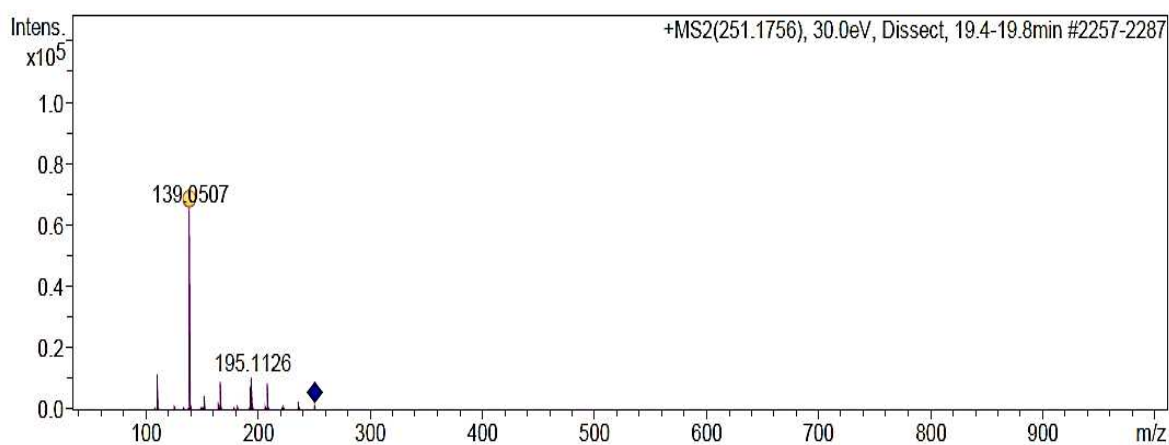


Figura 48. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$), do composto **16**:

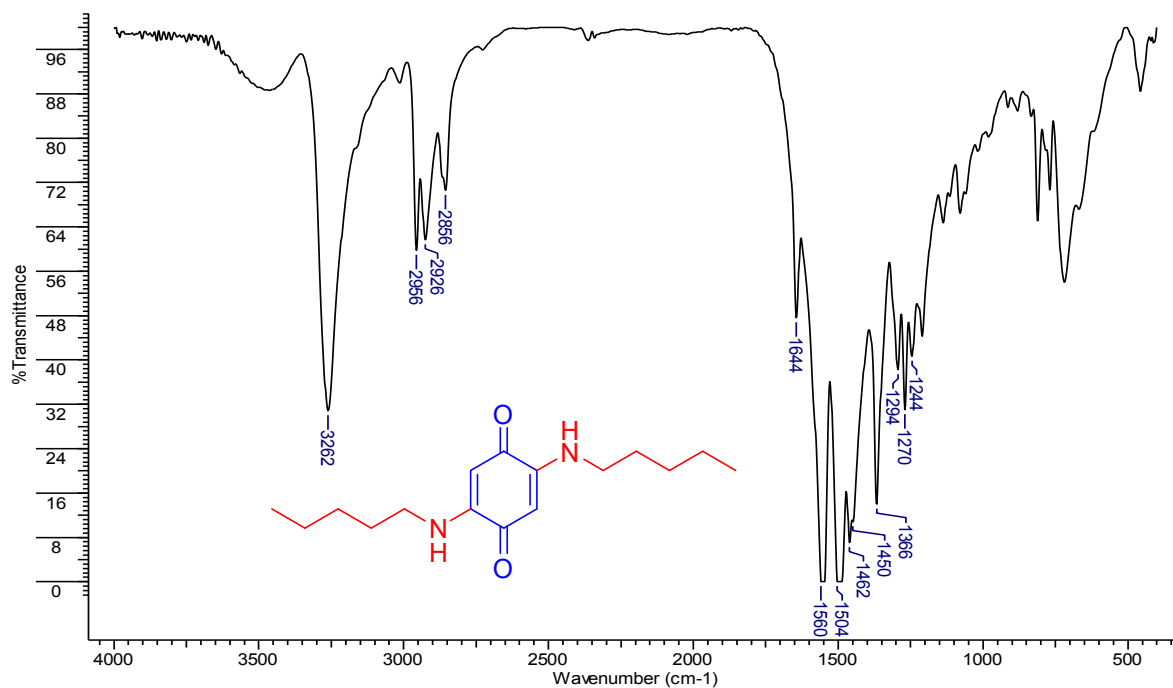


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **16**:

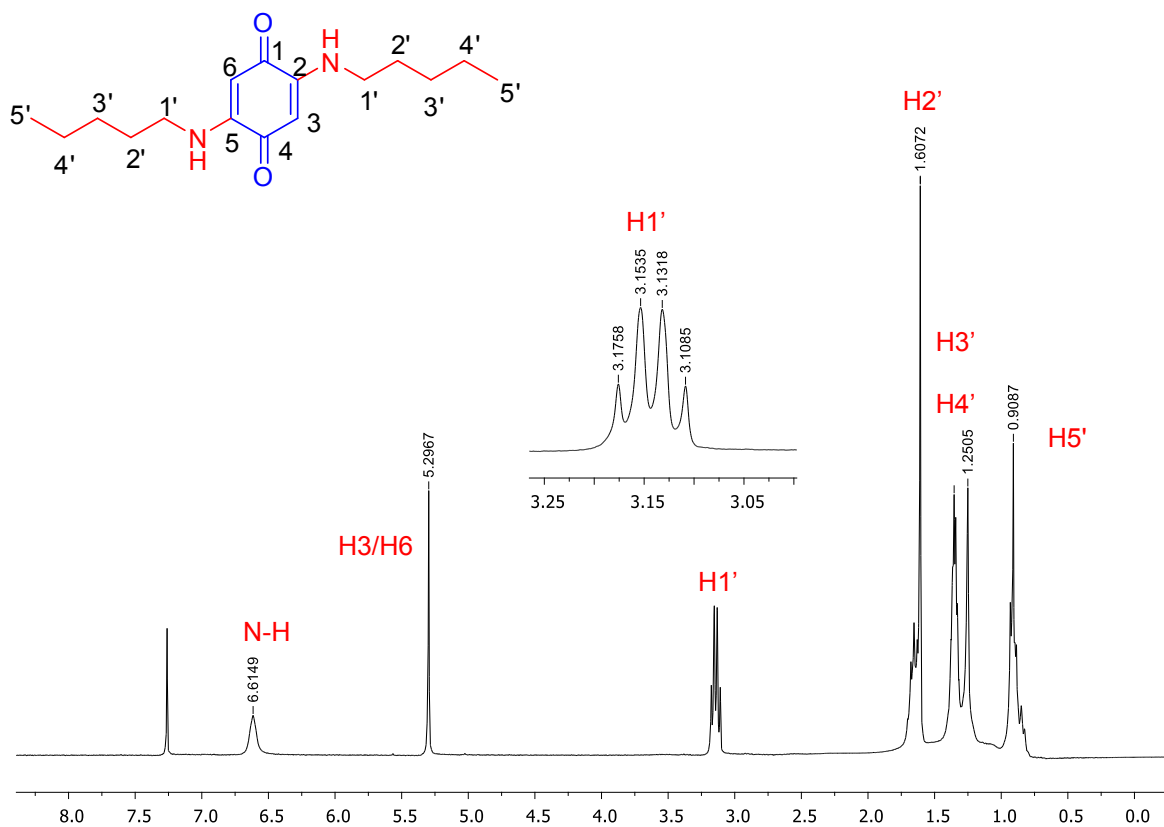


Figura 50. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3), do composto **16**:

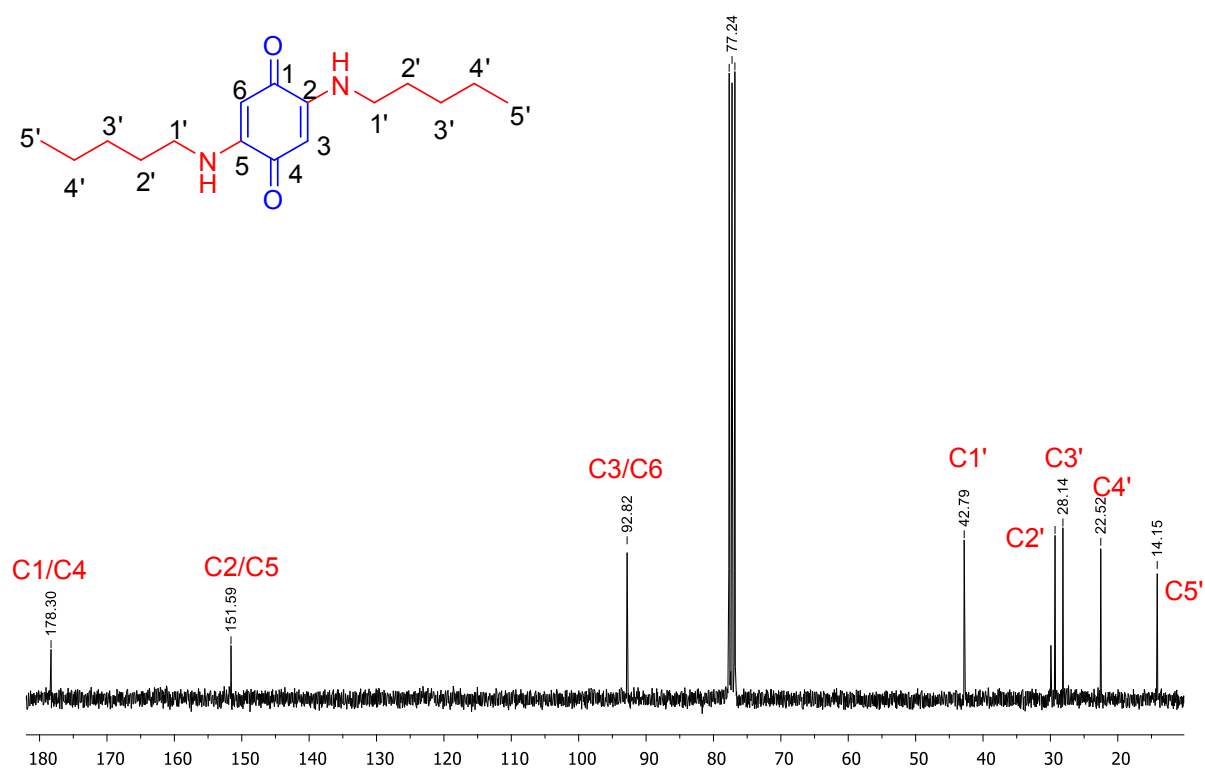


Figura 51. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **16**:

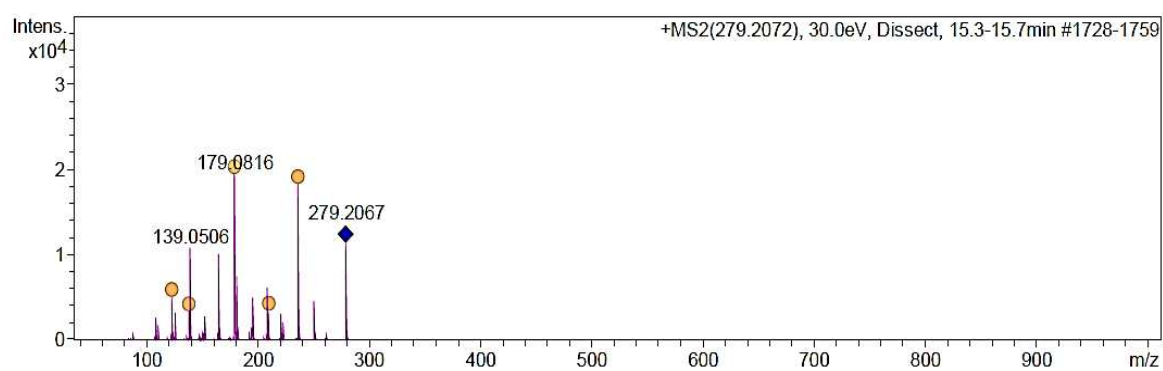


Figura 52. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto **17**:

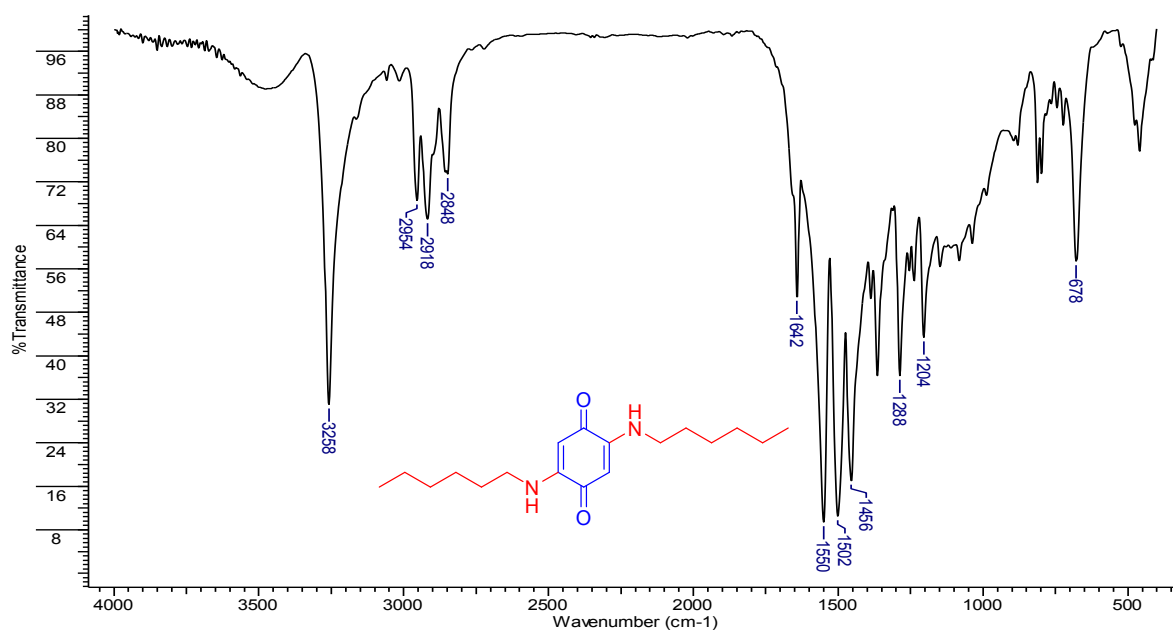


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **17**:

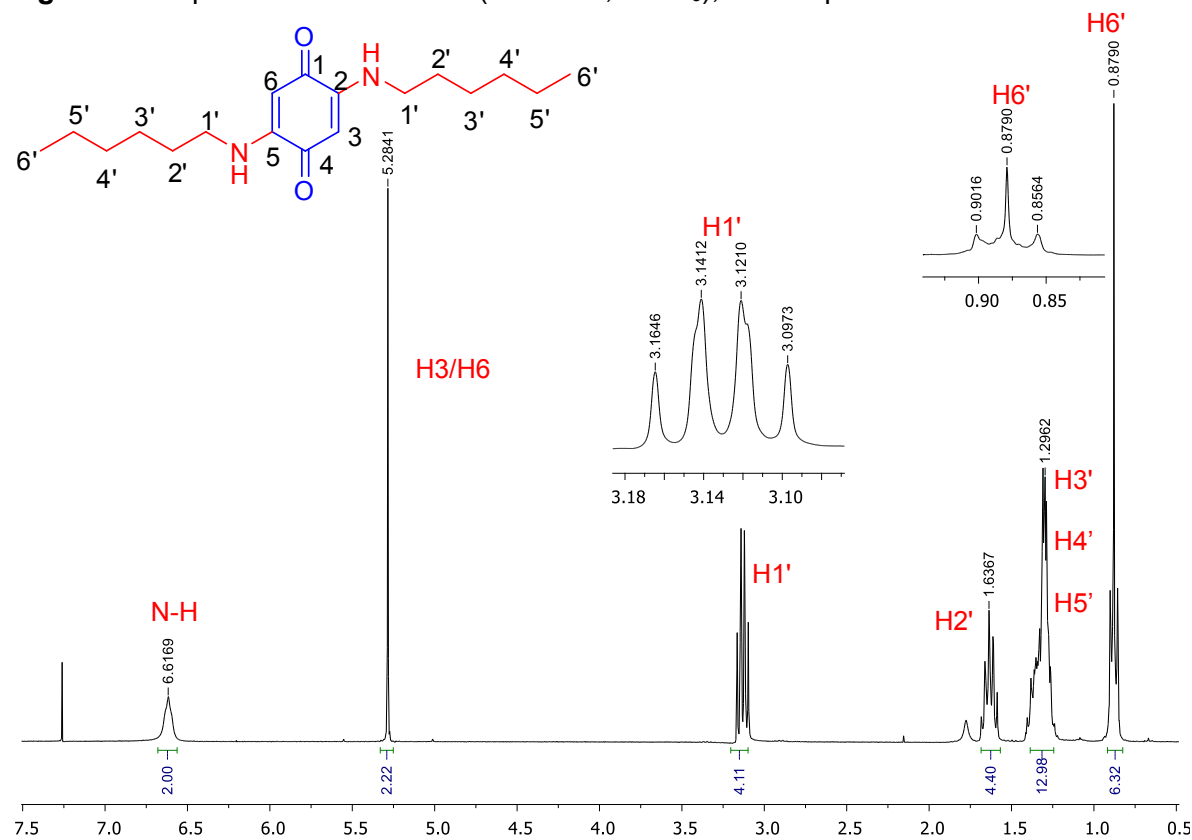


Figura 54. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3), do composto **17**:

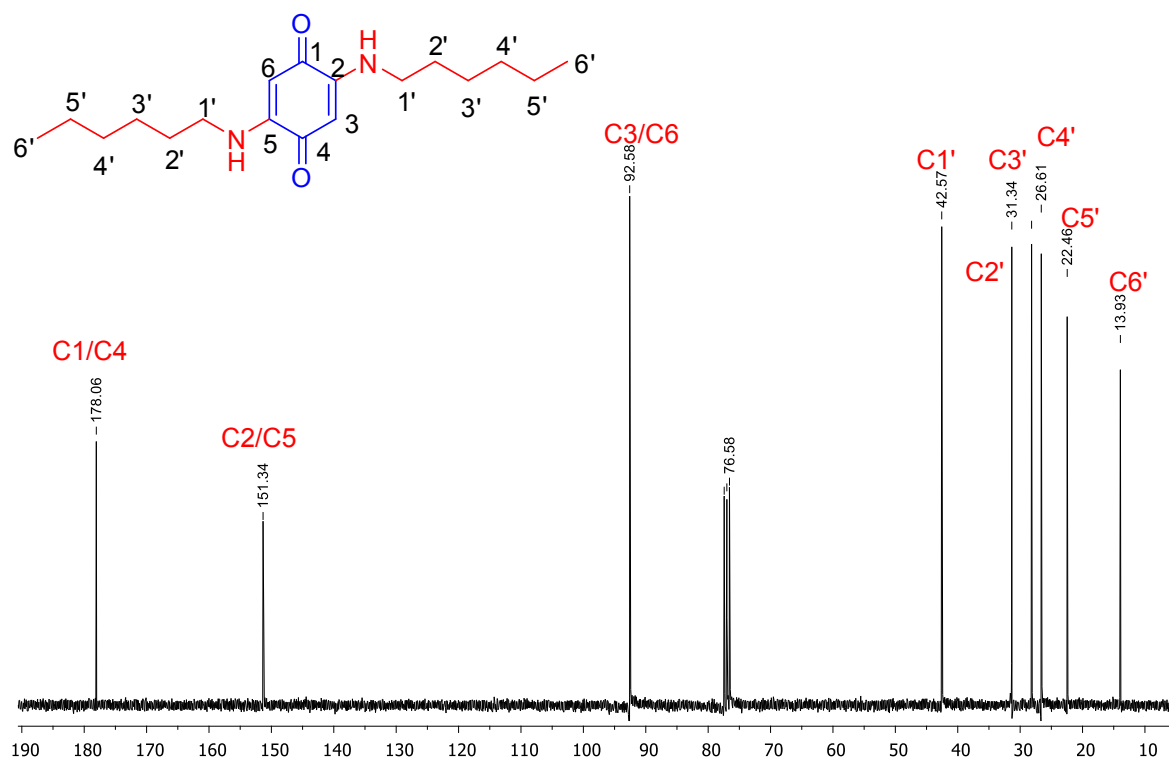


Figura 55. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **17**:

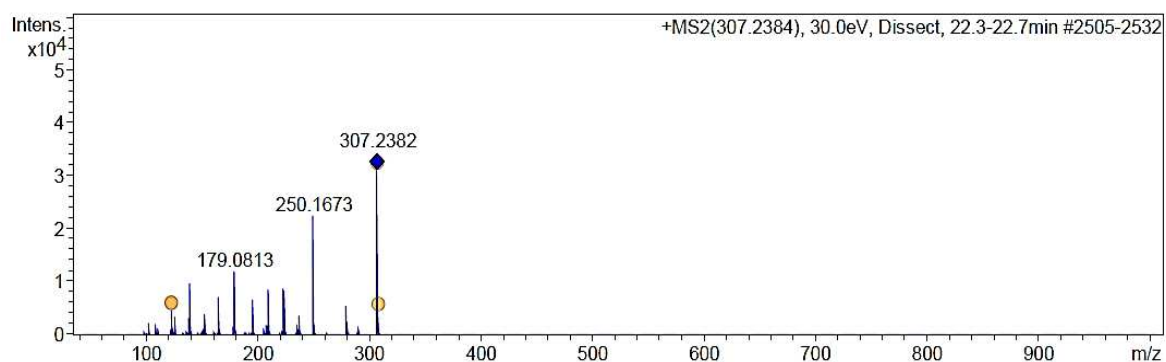


Figura 56. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$), do composto **18**:

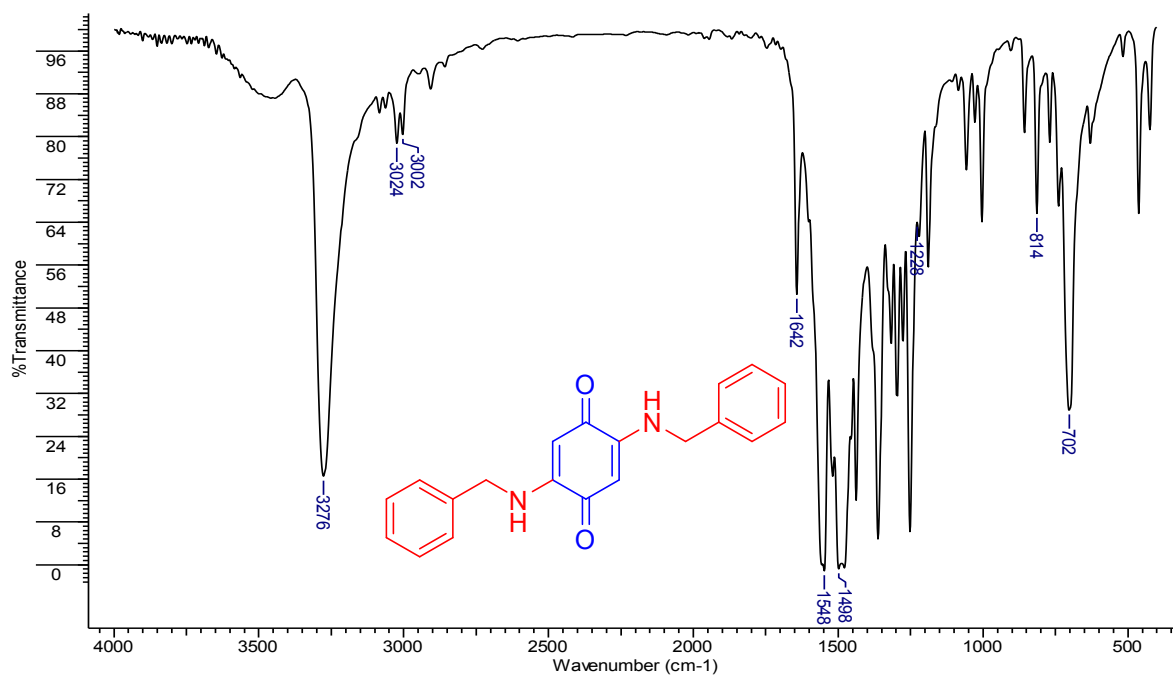


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **18**:

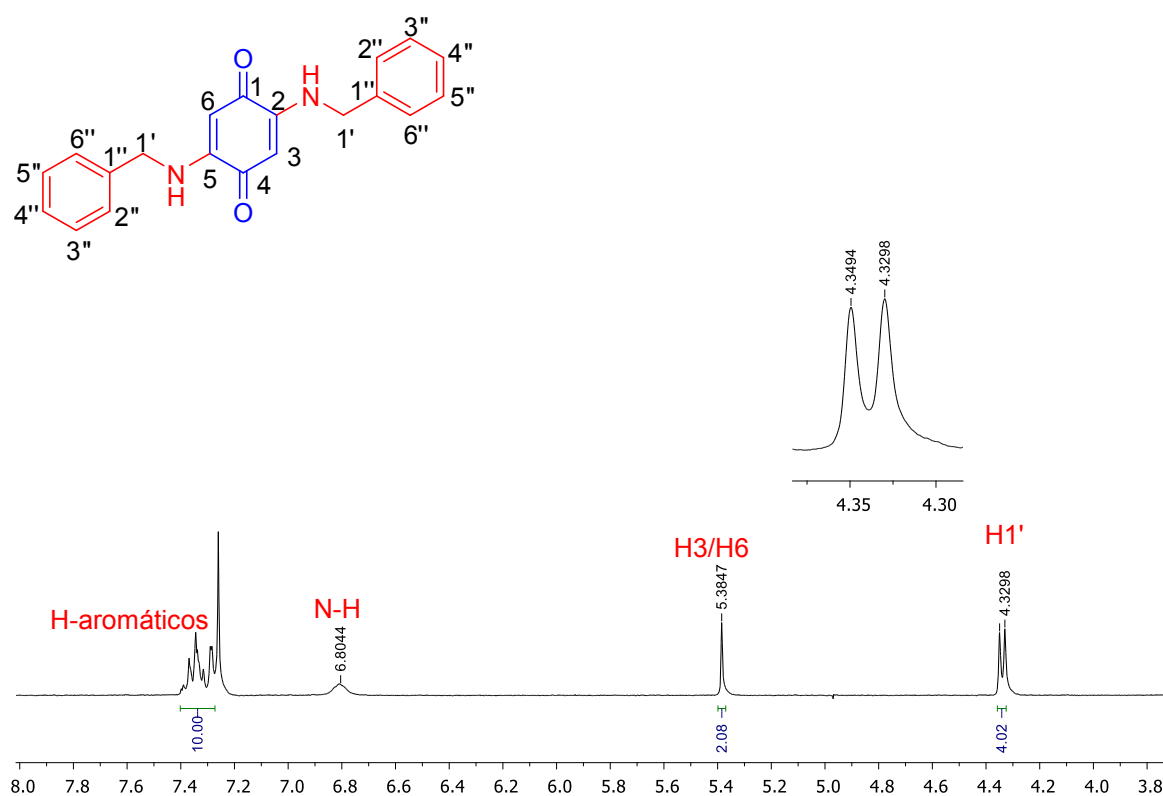


Figura 58. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3), do composto **18**:

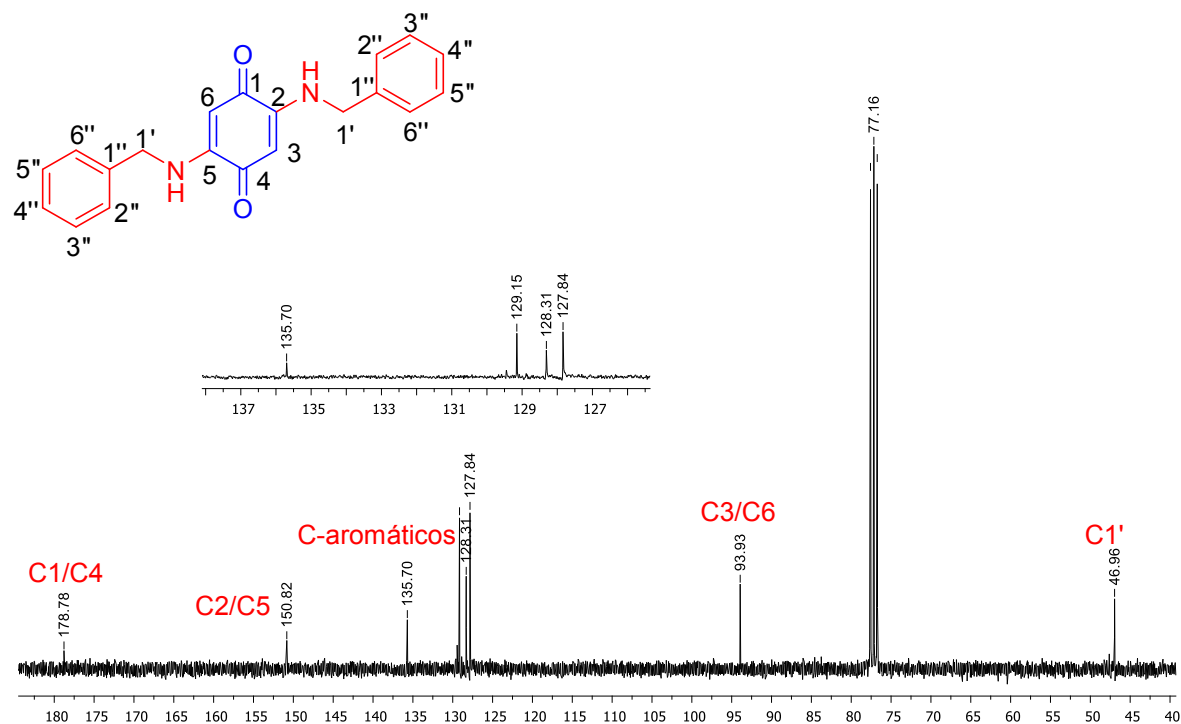


Figura 59. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **18**:

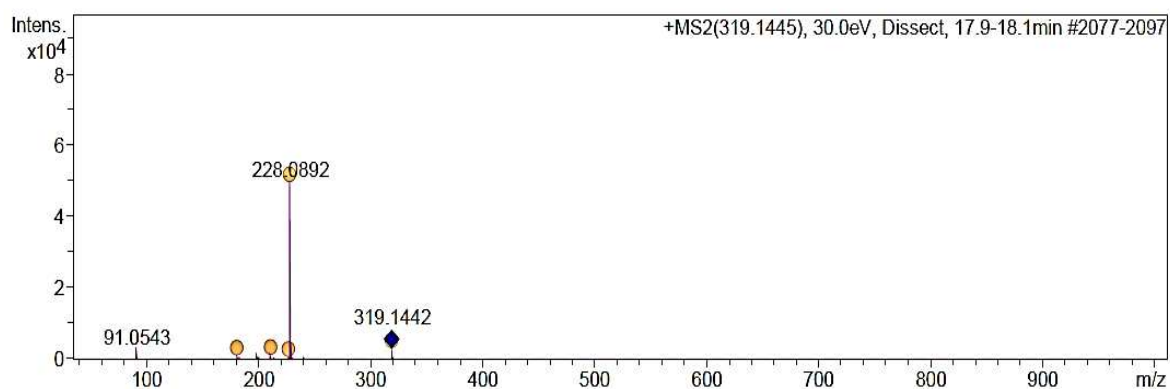


Figura 60. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto **19**:

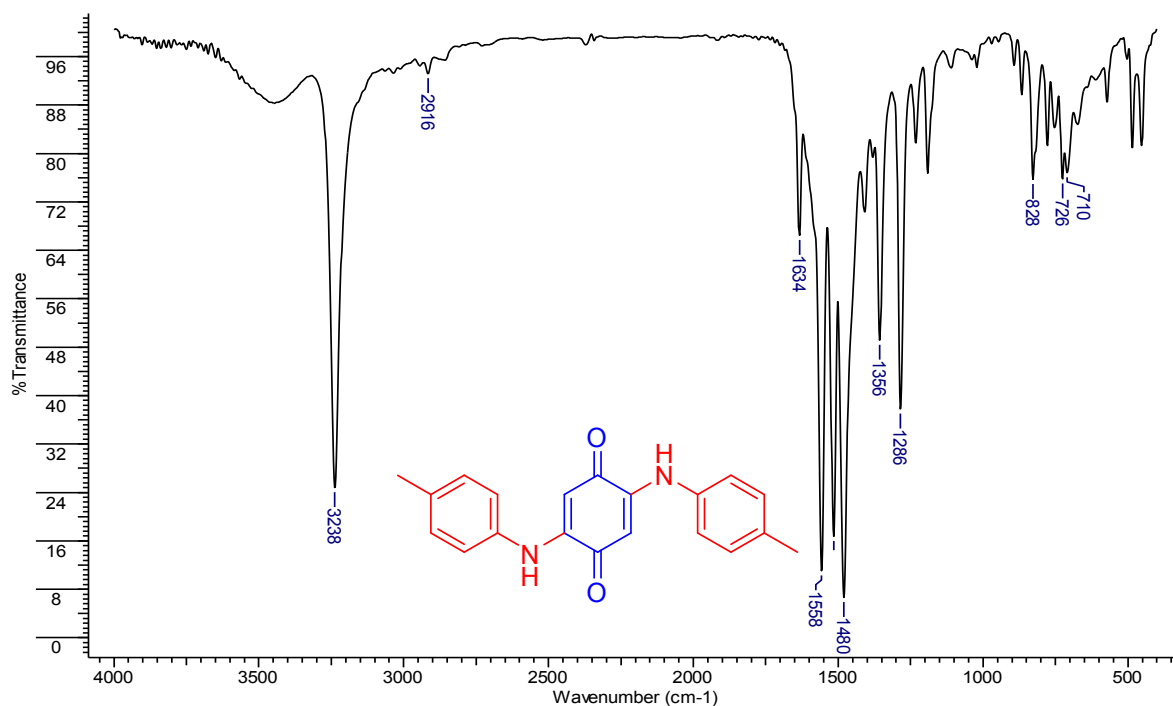


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), do composto **19**:

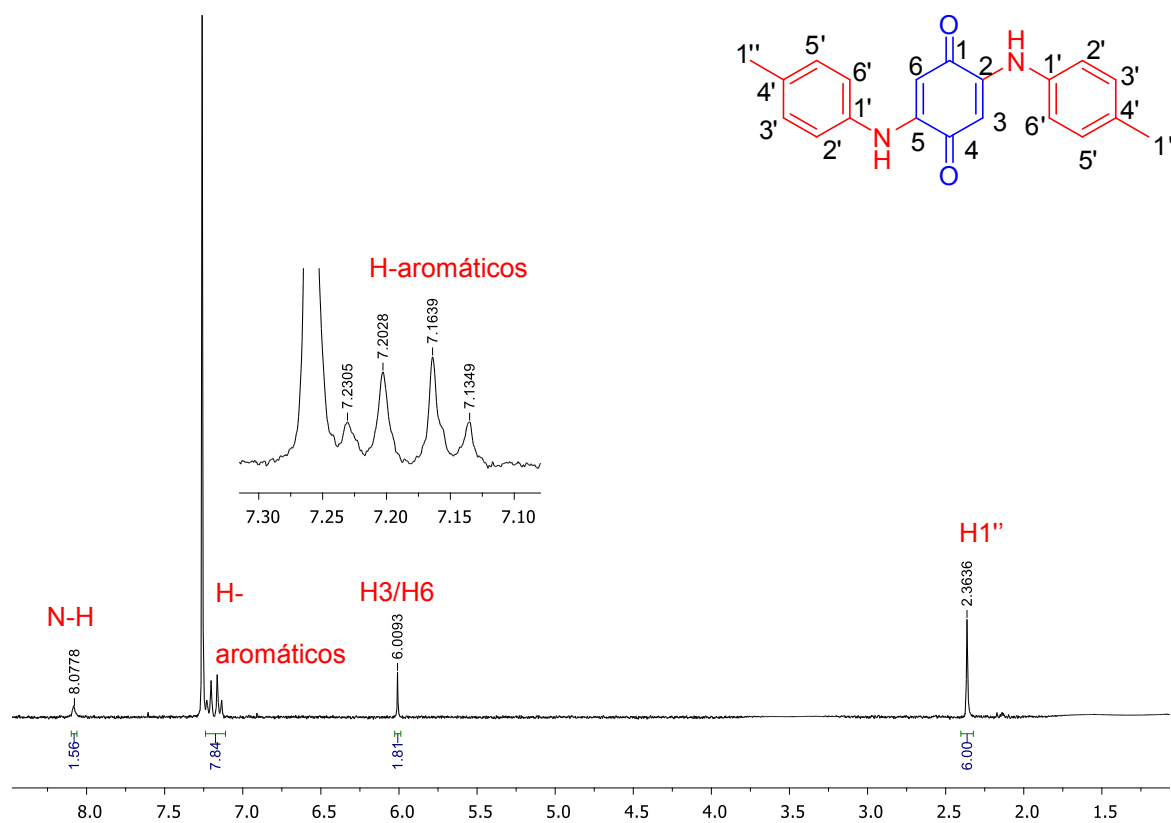


Figura 62. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **19**:

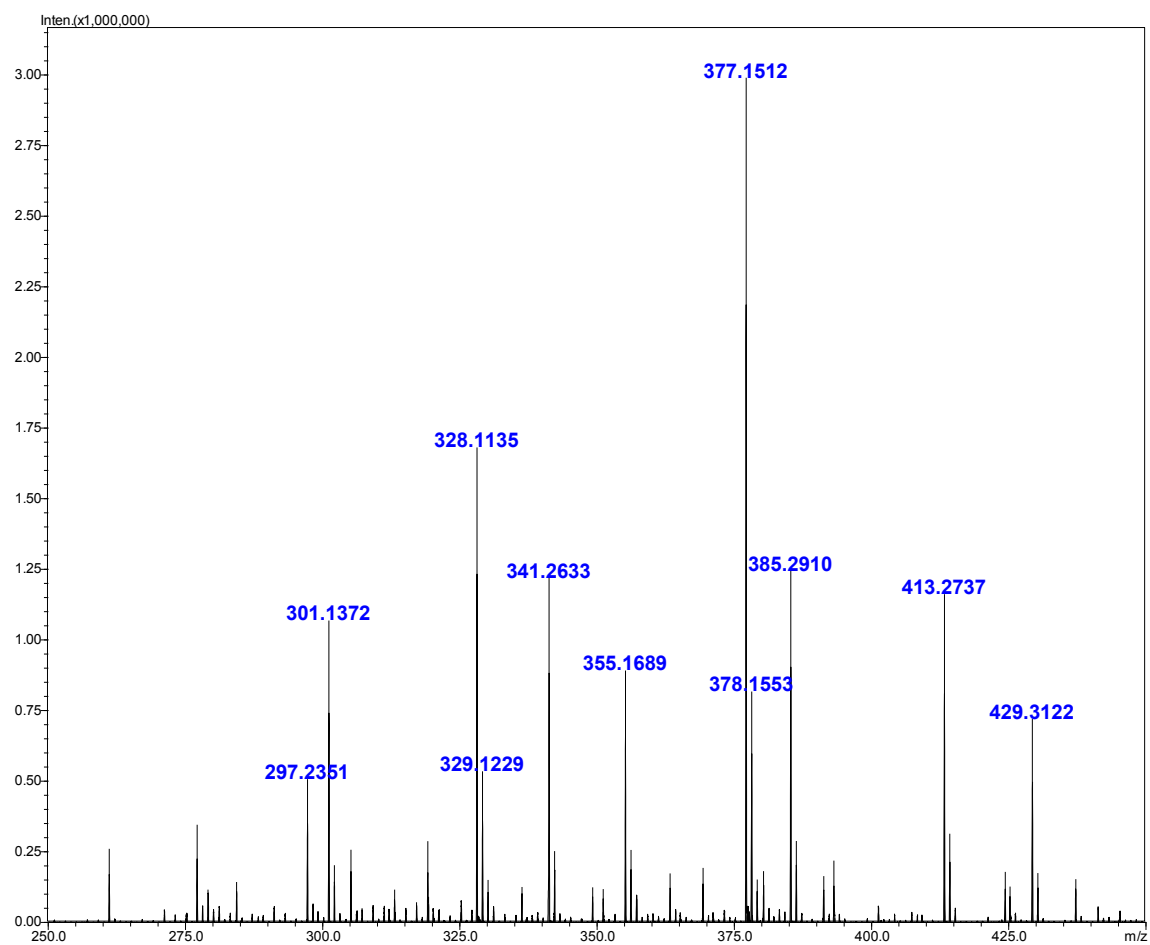


Figura 63. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto **24**:

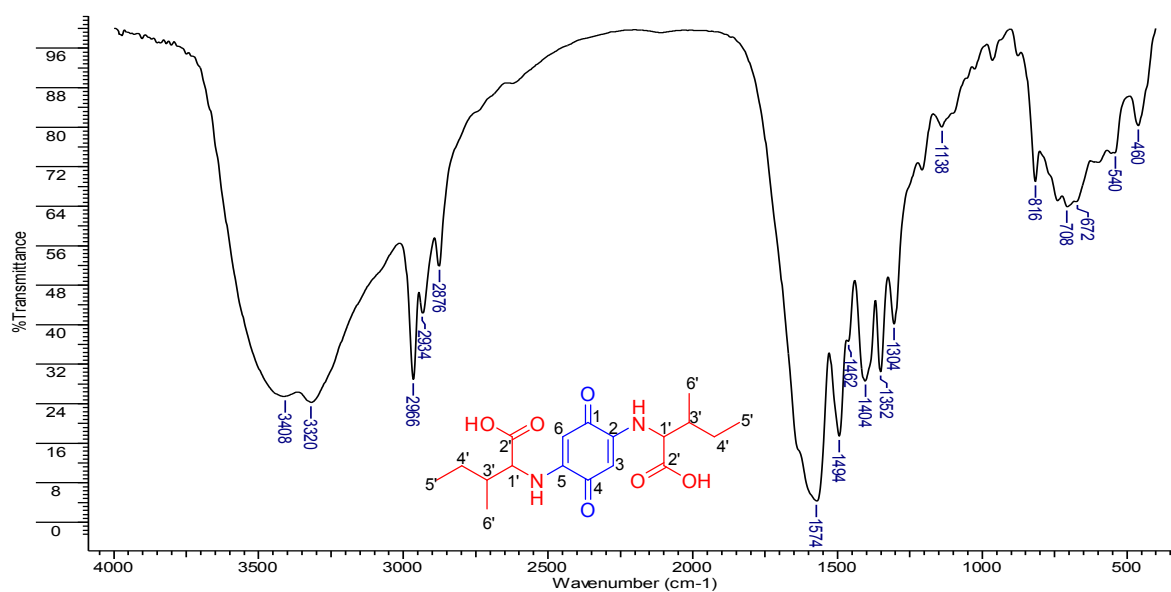


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto **24**:

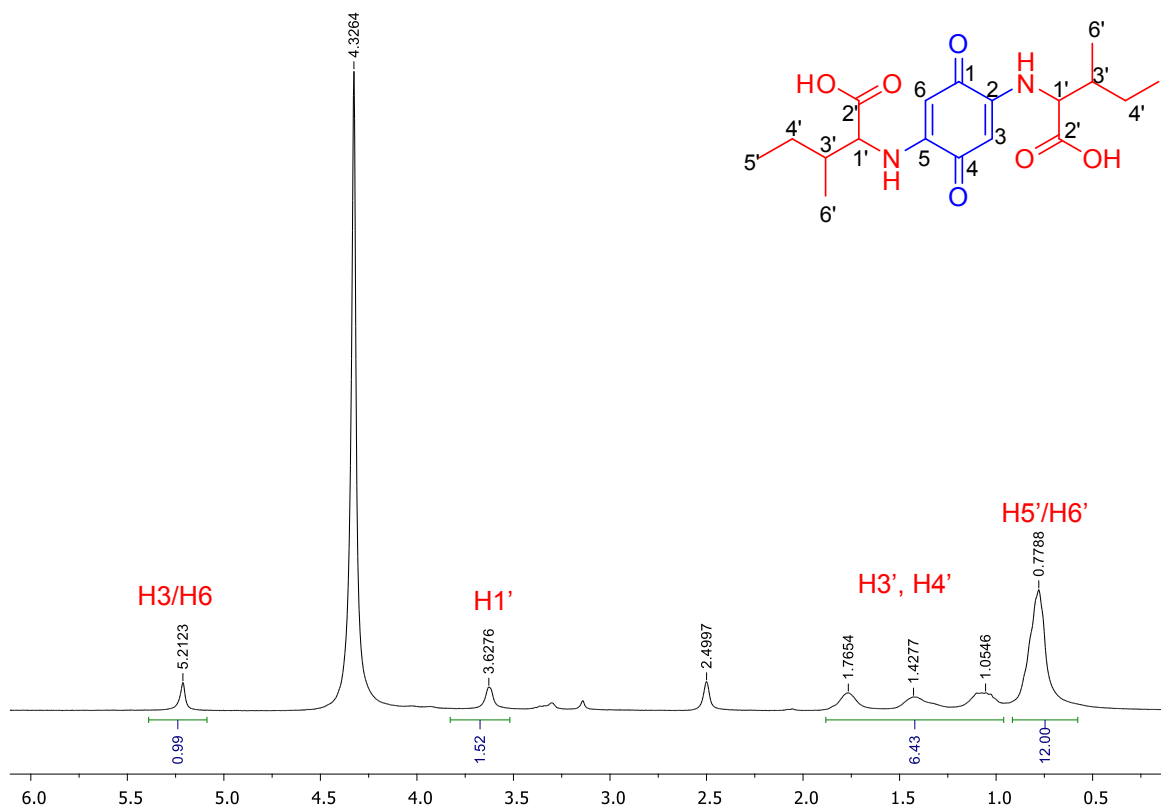


Figura 65. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto **24**:

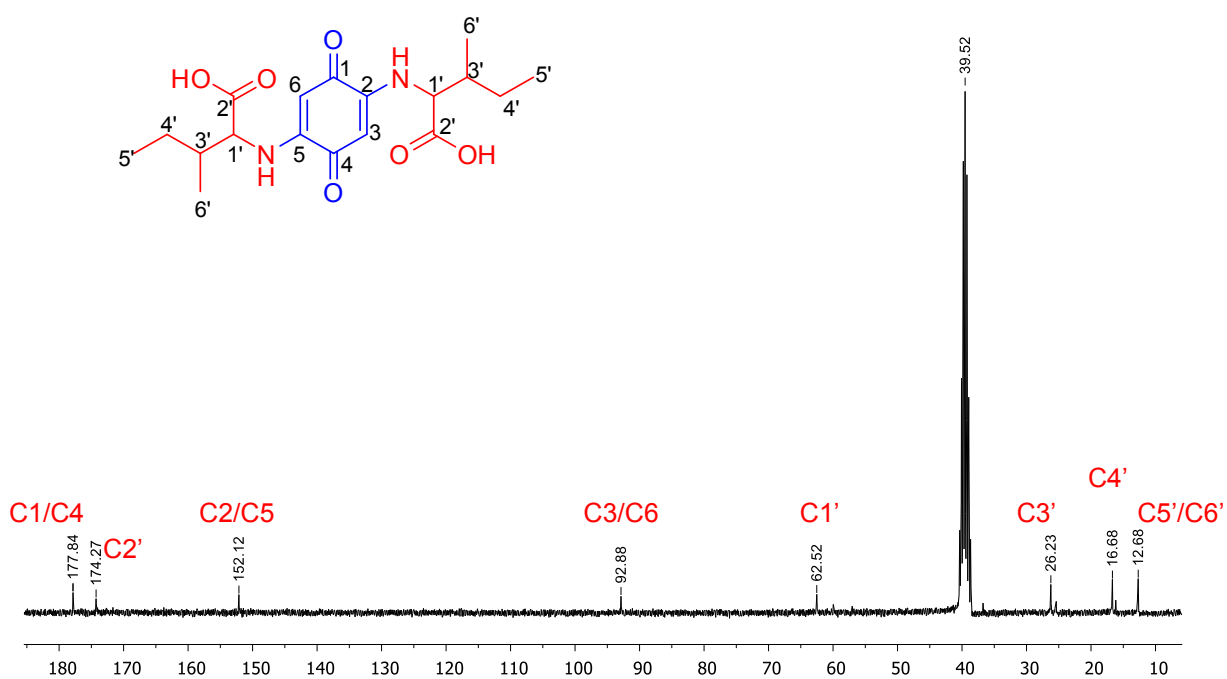


Figura 66. Espectro de massas obtido por *ionização por spray de elétrons* do composto **24**:

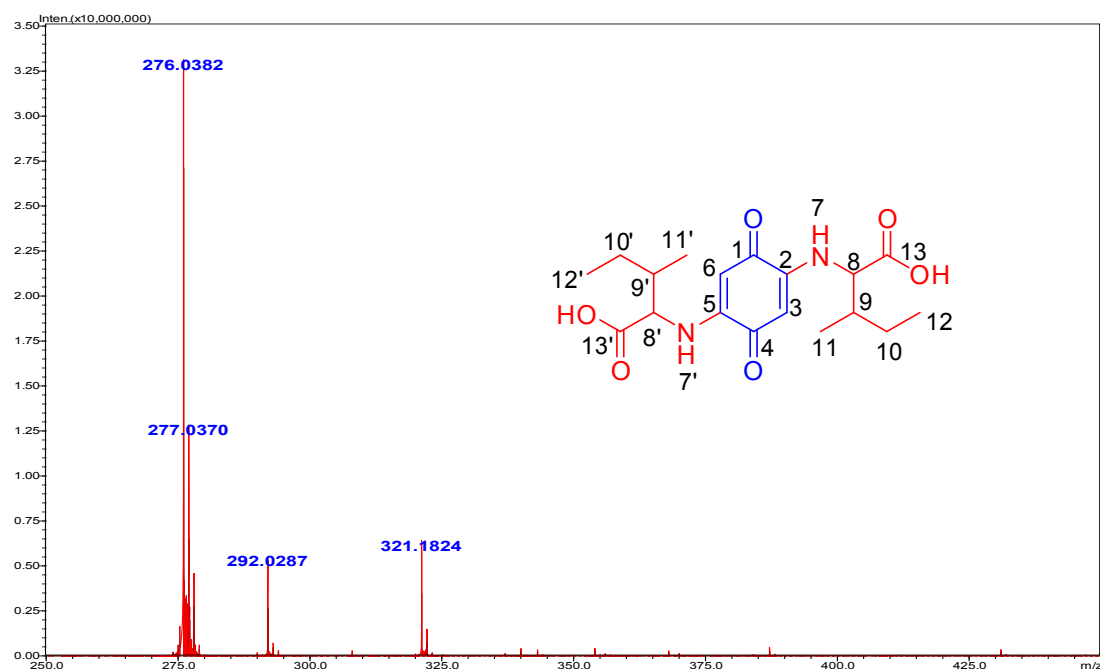


Figura 67. Espectro no Infravermelho (IV) (filme KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$), do composto **25**:

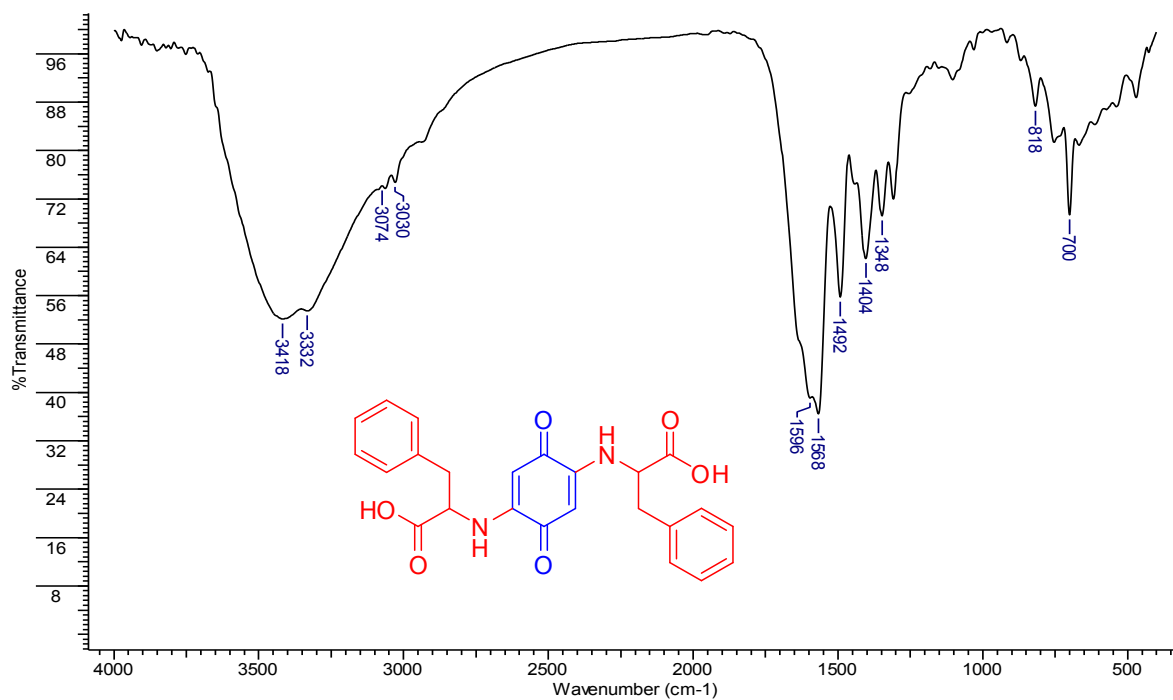


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto **25**:

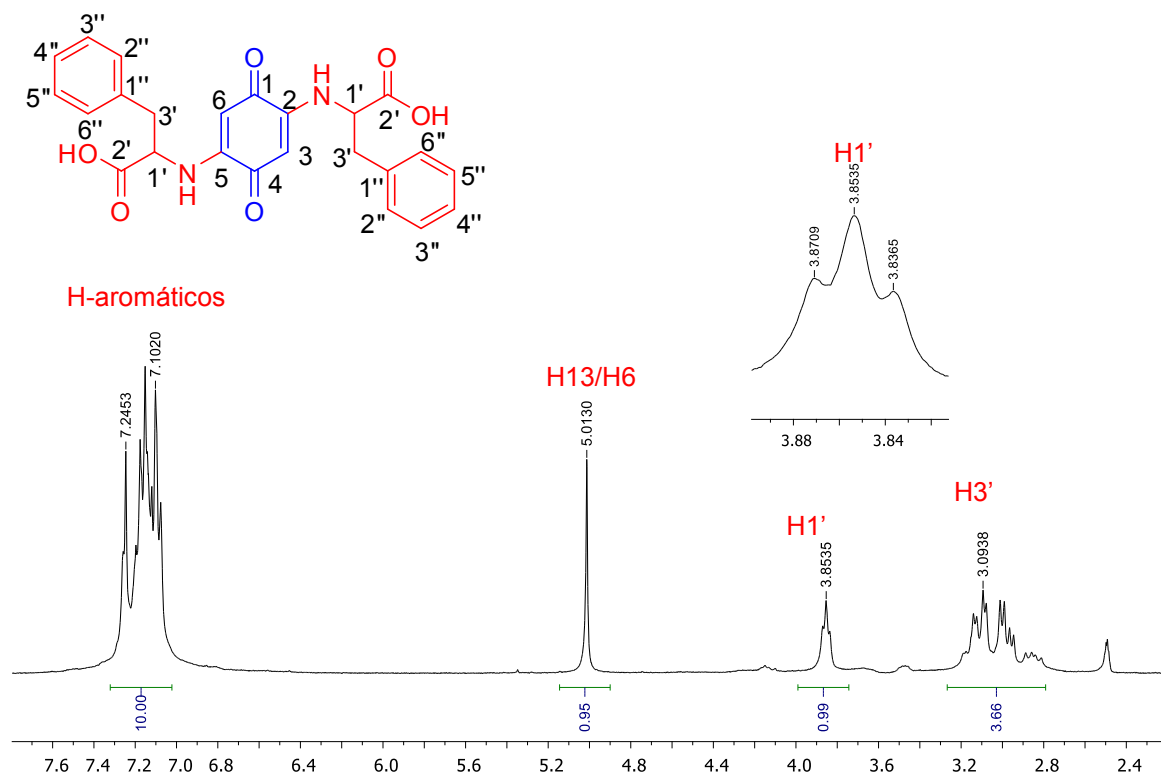


Figura 69. Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$), do composto **25**:

