

## SÍNTESE DE PARA-FURANOAFTOQUINONAS. UMA REVISÃO

Carlos Leomar Zani

Centro de Pesquisas 'René Rachou' - FIOCRUZ - Cx. Postal 1743 - CEP 30190-002 - Belo Horizonte - MG

Alaide Braga de Oliveira

Faculdade de Farmácia - UFMG - Av. Olegário Maciel, 2360 - CEP 30180 - Belo Horizonte - MG

Sérgia Maria Starling

Departamento de Química - ICEX - UFMG - Cx. Postal 702 - CEP 30161 - Belo Horizonte - MG

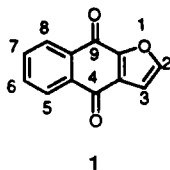
Recebido em 7/6/93; cópia revisada em 29/9/93

A literature survey, covering the period between 1893 and 1993, of synthetic methods used to produce *para*-naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-quinones (FNQs) was performed; papers reporting total synthesis were discussed and the methodology examined in terms of simplicity, generality and yields. Most of the methods surveyed were devised to solve specific problems and lack of generality is almost a rule. In this context the *ortho*-directed metalation strategy arises as the method of choice for the total synthesis of FNQs with different substitution patterns.

Keywords: naphthofuranquinones; synthesis; review.

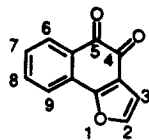
## 1. INTRODUÇÃO

A nível estrutural, as furanonaftoquinonas (FNQs) constituem-se de um anel furânico fundido pelo lado *b* à face 2,3 de uma *para*-naftoquinona ou à face 1,2 do esqueleto *orto*-naftoquinônico, denominando-se *para*-furanonaftoquinonas e *orto*-furanonaftoquinonas, respectivamente. A nomenclatura adotada nesta revisão para estes esqueletos é a usual:



1

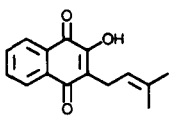
Nafto[2,3-*b*]furano-4,9-quinona  
*para*-furanonaftoquinona  
(*para*-FNQ)



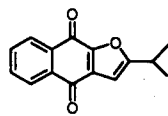
2

Nafto[1,2-*b*]furano-4,5-quinona  
*orto*-furanonaftoquinona  
(*orto*-FNQ)

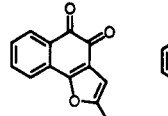
As primeiras substâncias desta classe, as quinonas 4 e 5, foram sintetizadas durante o trabalho pioneiro de Hooker para a elucidação da estrutura do lapachol (3), no final do século passado.<sup>1</sup> O lapachol (3) e seus derivados cíclicos ocorrem principalmente em plantas da família *Bignoniaceae*, especialmente em espécies do gênero *Tabebuia* (*Tecoma*).<sup>2</sup> Curiosamente, somente setenta anos depois da síntese de 4 e 5 é que um produto natural com esqueleto furanonaftoquinônico, a maturinona (6), foi isolado de *Cacalia decomposita*.<sup>3</sup>



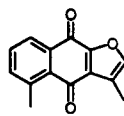
3



4



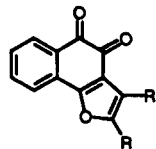
5



6

As quinonas 7-9 foram isoladas como fitoalexinas de *Avicenia marina*<sup>4</sup> e constituem, até o momento, as únicas representantes naturais da classe das *orto*-FNQs.

Quinonóides naturais e semi-sintéticos foram testados contra diversas doenças e/ou microrganismos.<sup>5</sup> Recentemente, publicamos uma revisão sobre as estruturas e atividades biológicas de substâncias isoladas de *Bignoniáceas* brasileiras onde se destacam as FNQs.<sup>6</sup>



7 R=R<sub>1</sub>=H  
8 R=*i*-prOH  
9 R= H, R<sub>1</sub>=OH

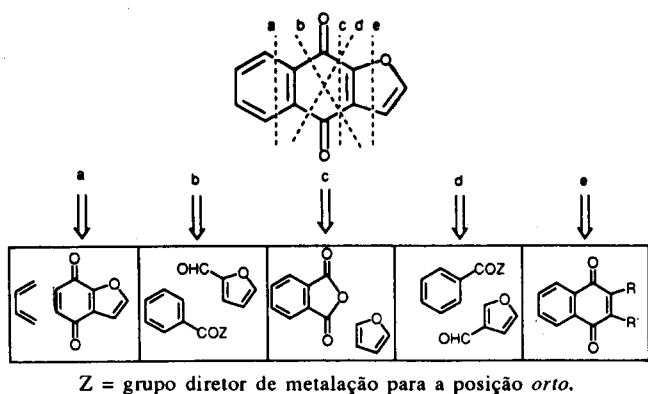
Em decorrência da diversidade de atividades biológicas das FNQs e da necessidade de síntese para comprovação estrutural ou estudos espectroscópicos, vários grupos empreenderam esforços no desenvolvimento de rotas sintéticas para preparação de FNQs.

Nesta revisão focalizaremos os trabalhos que conduziram a FNQs, seja como produto esperado ou como produto secundário. O levantamento de dados na literatura buscou cobrir todas as publicações indexadas no Chemical Abstracts que relataram a produção de substâncias com o esqueleto furanonaftoquinônico. As rotas que envolveram modificações de produtos naturais não serão discutidas, mas, visando orientar os leitores interessados nesta abordagem, indicamos a seguinte bibliografia: a) modificações do lapachol<sup>1,7-11</sup>; b) do lomatio<sup>12-14</sup>; c) da alizarina<sup>13</sup>; d) do cacalol<sup>15</sup>; e) de rubromicinas.<sup>16,17</sup>

As estratégias descritas para a síntese total do esqueleto FNQ podem ser resumidas no seguinte esquema retrosintético (Quadro 1).

A estratégia a, que envolve a construção *de novo* do anel benzenóide via reação de Diels-Alder, apresenta o inconveniente da baixa regioselectividade em casos de dienos assimétricos.

As estratégias b, c e d envolvem a construção *de novo* do anel quinonóide e haviam sido aplicadas anteriormente na síntese de antraquinonas e outras quinonas policíclicas. As estratégias b e d apresentam rendimentos satisfatórios, alta regioselectividade e alguma generalidade, o que permite a aplicação na síntese de FNQs com diferentes padrões de substituição. A estratégia c utiliza a reação entre furil-metal e anidrido ftálico,



Quadro 1. Estratégias para a síntese total de FNQs.

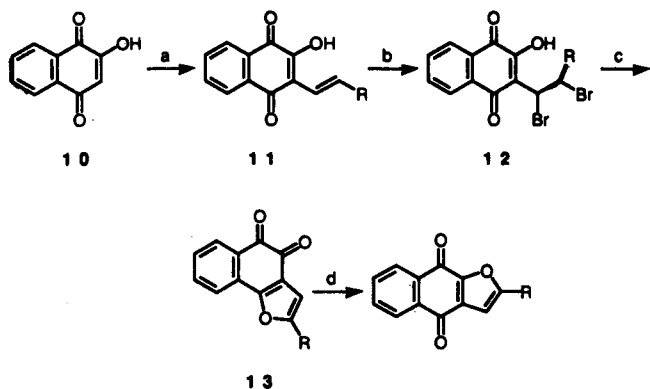
apresenta bom rendimento global, mas peca pela falta de regio-seletividade quando da utilização de anidridos assimétricos.

A estratégia e é a mais utilizada e envolve a construção *de novo* do anel furânico, geralmente *via* alquilação de derivados naftoquinônicos. Com poucas exceções esta estratégia conduz a baixos rendimentos globais e, nos casos de substituição assimétrica no anel benzenóide, peca pela falta de regioseletividade.

## 2. SÍNTESES TOTAIS

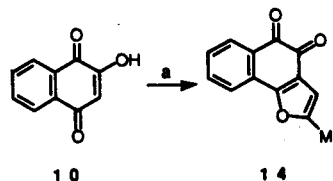
### 2.1. Via Construção *De Novo* do Anel Furânico (Quadro 1, rota e)

Esta estratégia faz uso da alquilação de derivados naftoquinônicos seguida de ciclização e aromatização em uma ou mais etapas. O método mais antigo para alquilação, ainda hoje utilizado, foi descrito por Hooker em 1896 e envolve a condensação da lawsona (10) com aldeídos alifáticos em meio ácido produzindo 2-hidroxi-3-(1-alquênil)-naftoquinonas (11).<sup>1</sup> Hooker ciclizou estes compostos através da bromação da cadeia lateral (etapa b), seguida de refluxo em etanol para produção das *orto*-FNQs. Estas podem ser transformadas nos isômeros *para* (etapa d) pela ação de ácido sulfúrico concentrado quando R=Me ou Et. Ácido sulfúrico diluído ou ácido acético contendo pequena quantidade de ácido sulfúrico foram utilizados para isomerizar a 2-fenil-*orto* FNQ, evitando-se a sulfonação; estas condições não foram eficientes no caso da *orto*-FNQ (13, R=H).<sup>18</sup>



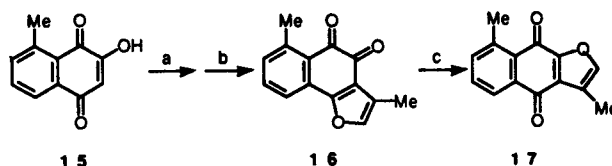
a) AcOH, HCl, R-CH<sub>2</sub>-CHO onde R=i-Pr<sup>1</sup>, Me, Et ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>19</sup>; 100°C, 20min; 50%; b) Br<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub> temp. ambiente, evap. do solvente; 50-60%; c) EtOH, refluxo, 2h at temp. amb. durante dias; 30-70% dependendo de R.; d) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., 24h para R=Me ou Et; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dil, refluxo, 1h ou AcOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cat., refluxo.

Huot e Brassard<sup>19</sup>, estudando modelos para síntese de tanshinonas, tentaram, em vão, alquilar a lawsona e a 3-cloro-2-metoxi-NQ com propanal, em presença de NaH. A tentativa de se promover a reação do 2-bromo-propanal com a lawsona (10), em presença de acetato de sódio, produziu a 2-metil-*orto*-FNQ (14), com apenas 5% de rendimento.



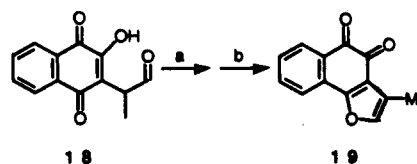
a) 2-bromo-propanal, NaOAc anidro, AcOEt em refluxo/4h.

A obtenção de uma FNQ com o grupo metila em C-2 contrasta com o resultado obtido por Ruiz e cols, que utilizaram a 8-metil-lawsona (15) e carbonato de potássio, produzindo FNQs com o grupo metila em C-3 (16 e 17).<sup>20</sup>



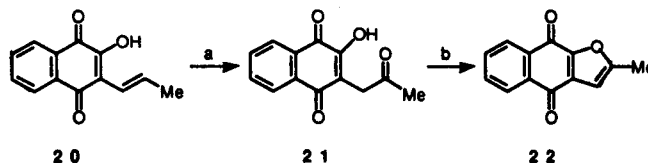
a) 2-bromo-propanal, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, benzeno em refluxo, 4,5h; b) cromatografia em coluna de alumina; c) HCl 10% em etanol, refluxo, 1h.

Huot e Brassard observaram ainda que a reação de 10 com 2-bromo-propanal, em presença de HBr, fornecia uma mistura complexa de substâncias, incluindo traços de 2-metil-*para*-FNQ e 9% da 3-(2-propanal)-lawsona (18). Esta última foi transformada em 3-metil-*orto*-FNQ (19) por refluxo, durante 5 min, em uma suspensão de zinco em AcOH/HCl, seguido de oxidação com ácido crômico, com 58% de rendimento.<sup>19</sup>



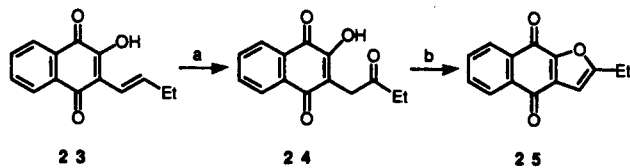
a) Zn/HCl, AcOH 70%, refluxo, 5min; b) filtração do excesso de zinco, oxidação com CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, 58% total.

Como modificação do método de Hooker (Br<sub>2</sub> seguido de refluxo em EtOH), estes mesmos pesquisadores utilizaram o ácido *meta*-cloro-perbenzóico (AMCPB) para oxidar 20 a 21 e o BF<sub>3</sub> para promover a ciclização à quinona 22.<sup>19</sup>



a) AMCPB em CHCl<sub>3</sub> (0,23N), temp. amb., 24h, 73%; b) BF<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, benzeno, 10°C → temp. amb., 16h, 46%.

Alternativamente, após a oxidação com AMCPB, Ferreira *et al.* refluxaram a 3-(2-oxo-butano)-lawsona (24), em EtOH/HCl, por 40min, para obter a 2-etil-FNQ (25), com um rendimento global de 67%.<sup>21</sup>

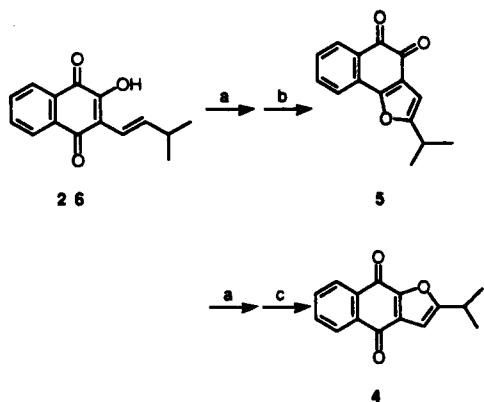


a) AMCPB,  $\text{CHCl}_3$ , temp. amb., 24h; b) EtOH, HCl, refluxo, 4h, 67%.

Outras possibilidades para a ciclização de 3-(1-alquênil)-lawsonas compreendem:

a) a utilização de acetato mercúrico,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$

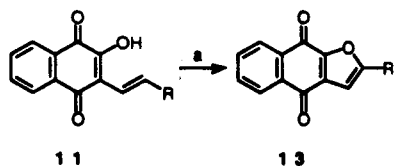
Este método foi descrito por Dudley e Miller para a ciclização do isolapachol (26).<sup>22</sup> Dependendo da acidez do meio durante a elaboração da reação pode-se obter tanto a FNQ 5 como seu isômero *para* (4). Além disto, na condição "c" é possível converter a *orto* em *para*-FNQ, com 75% de rendimento. Este processo também foi utilizado por Ferreira *et al.* para a ciclização da 3-(1-*n*-butenil)-lawsona (23) durante a síntese da 2-etil-*para*-FNQ (25), com 70% de rendimento.<sup>21</sup>



a)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{AcOH}$ , temp. amb./30min  $\rightarrow$  65-70°C/5min; b) EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  HCl catalítico, 75°C, 15min, 70% a+b; c) EtOH-HCl conc. (1:1), 75-80°C, 2h, 55% a+c.

b) utilização de *N*-iodo-succinimida (NIS)

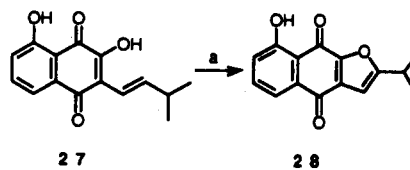
Dudley e Miller também utilizaram NIS como agente de ciclização de alquênil-naftoquinonas para a síntese de *para*-FNQs.<sup>23</sup>



a) NIS, 2eq em  $\text{CCl}_4$ , refluxo, aproximadamente 70%; R=Me, Et, i-Pr.

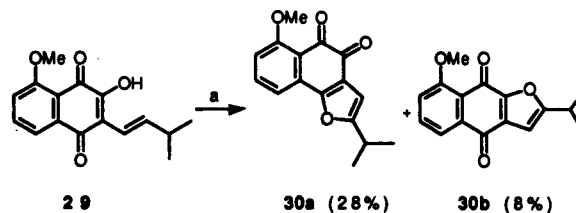
c) Utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-quinona (DDQ)

Refluxando o 8-hidroxi-isolapachol (27) em benzeno na presença de DDQ, Kapoor *et al.* sintetizaram a FNQ 28, com 28% de rendimento. O isômero *orto* e a des-hidro- $\alpha$ -lapachona correspondentes foram produzidos em 8 e 47% de rendimento, respectivamente.<sup>24</sup>



a) DDQ, refluxo em benzeno, 2h, 28%.

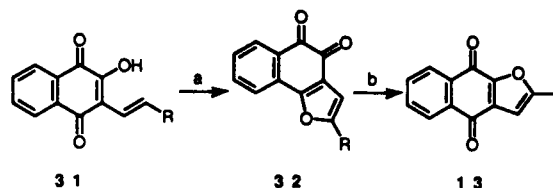
Curiosamente, Giles e Roos, utilizando o 8-metoxi-isolapachol (29) e deixando a solução benzênica à temperatura ambiente, obtiveram, ao contrário do método anterior, o isômero angular (30a), com 28% de rendimento. O isômero *para* (30b) e a des-hidro- $\alpha$ -lapachona correspondentes foram produzidos em 8 e 60% de rendimento, respectivamente.<sup>25</sup>



a) DDQ, benzeno, temp. amb., 24h.

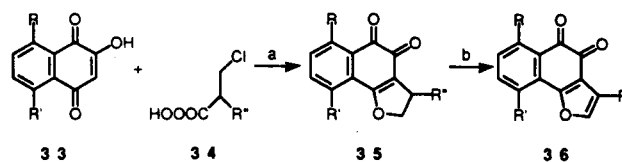
d) Cloreto de fenilselenila ( $\text{PhSeCl}$ )

Num processo alternativo, Oliveira *et al.*<sup>26</sup> mostraram que 3-alquênil-lawsonas (31) produzem *orto*-FNQs (32), quando submetidas a reação com 2 eq. de  $\text{PhSeCl}$ . Um mecanismo plausível foi proposto, mas sem se justificar a exclusividade da formação da *orto*-FNQ. As *orto*-FNQs foram convertidas em *para*-FNQs por refluxo em  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aq. 30%, durante 30 minutos.



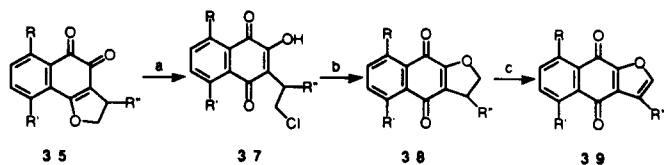
a) R= etila ou i-propila,  $\text{PhSeCl}$  2 eq,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C 1h  $\rightarrow$  temp. amb., 75%; b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 30%, refluxo, 30min, 82%.

Processos alternativos de alquilação de quinonas foram desenvolvidos por diversos autores. Num artigo onde tratavam da revisão da estrutura da maturinona, Brown & Thomson utilizaram a reação radicalar de perácidos (34) com a lawsona e seus derivados metilados (33), obtendo diretamente di-hidro-*orto*-FNQs (35), em rendimentos variados. Aromatização das di-hidro-*orto*-FNQs com DDQ conduziu, quantitativamente, em alguns casos, às *orto*-FNQs correspondentes (36).<sup>27</sup>



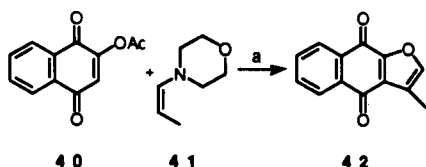
Para R=H, R'=Me, R''=Me: a) excesso do perácido, AcOH, refluxo, 1h, 70% considerando recuperação de material de partida; b) DDQ, benzeno seco, refluxo, 24h, 98%. Para R=Me, R'=H, R''=Me: a) 29%, considerando a recuperação do material de partida; b) 81%.

A abertura do di-hidro-furano (35), em HCl conc., seguida de ciclização do produto clorado (37) em piridina, forneceu as di-hidro-*para*-FNQs (38) (aproximadamente 50%) que também foram oxidadas a *para*-FNQs (39) pelo DDQ.



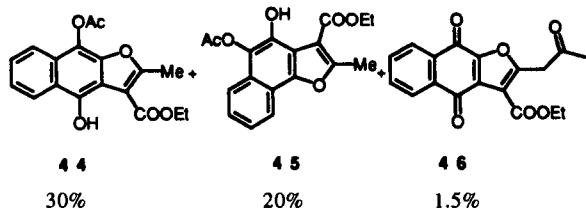
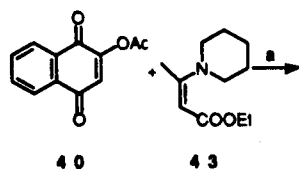
Para R=H, R'=Me, R''=Me: a) HCl conc., temp. amb., 24h, 85%; b) Piridina seca, temp. amb., 24h, 45%; c) DDQ, benzeno seco, refluxo, 2-4 dias, 23% + dihidro-FNQ recuperada. Para R=Me, R'=H, R''=Me: a) 74% bruto; b) 50% + 50% material de partida; c) 45% bruto.

Alternativas ao uso de 2-hidroxi-naftoquinonas também foram desenvolvidas. Assim, Kakisawa e Tateishi utilizaram o 2-acetoxi-naftoquinonas (40) em reação com a 4-(1-propenil)-morfolina (41) para a produção da *para*-FNQ (42) em apenas uma etapa e com um rendimento de 44%.<sup>28</sup> Nas mesmas condições, utilizando a 2-acetoxi-5-metil-naftoquinona para a síntese da maturinona (6), Kakisawa e Inouye relatam um rendimento de apenas 12%.<sup>29</sup>



a) MeOH, 2h, temp. amb., 44%.

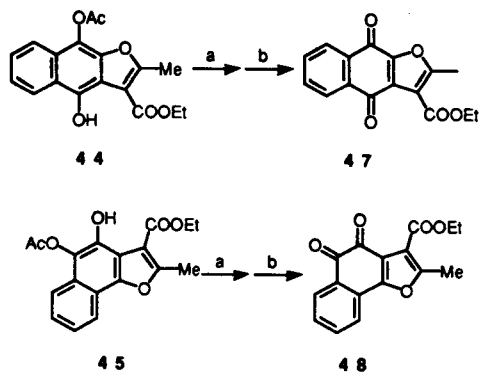
De forma similar, Kuckländer utilizou diversas enaminas, inclusive uma derivada do acetilacetato de etila (43), em reação com a 2-acetoxi-naftoquinona (40) obtendo a FNQ (46) como produto secundário, em baixo rendimento.



a) AcOH, temp. amb., 12h.

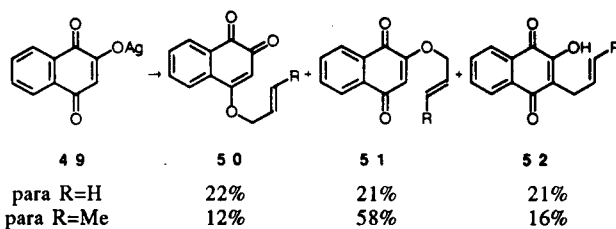
Os produtos majoritários (44 e 45) foram, todavia, convertidos nas quinonas correspondentes 47 e 48 por reações simples de hidrólise e oxidação com Ag<sub>2</sub>O.<sup>30,31</sup>

Huot e Brassard, buscando sintetizar a 3-metil-FNQ (19), alquilaram o sal de prata da lawsona (49) com brometo de alila e crotila obtendo produtos O- e C-alkilados 50, 51 e 52. Rearranjo de Claisen dos derivados O-alkilados (50 e 51) forneceu quantitativamente o alil-derivado da lawsona (53).

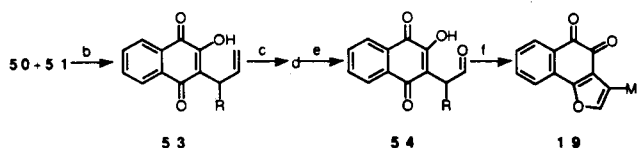


a) NaOH, H<sub>2</sub>O/dioxana, atmosfera de nitrogênio, refluxo até descoloramento da solução; b) dioxana, Ag<sub>2</sub>O. 27% (47) e 85% (48), rendimentos globais.

Este foi protegido por acetilação reductiva e a ligação dupla oxidada ao aldeído correspondente por reação com tetróxido de ósmio e periodato de sódio. Após hidrólise dos grupos protetores, a hidroquinona foi oxidada com cloreto férrico para fornecer a quinona 54 que, ciclizada nas condições de Hooker ou com ácido polifosfórico, forneceu a *orto*-FNQ 19.<sup>19</sup>



a) brometo de alila, refluxo em benzeno; a') brometo de crotila, hexametil-fosforamida, temperatura ambiente.

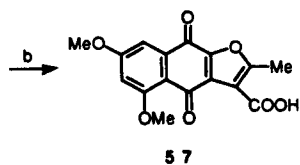
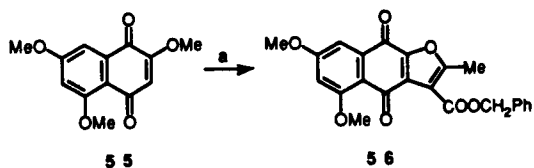


b) Claisen, quantitativo; c) Ac<sub>2</sub>O, AcOH, Zn, aquecimento, 2 min, 81% para R=H e 61% para R=Me; c) OsO<sub>4</sub>, Dioxana/água, 1h, temp. amb. seguido de NaIO<sub>4</sub>, 3x 1eq a cada 12h, 75% para R=H e 37% para R=Me; e) MeOH, HCl catalítico, temp <20°C seguido de alcalinização com NaOH 30%, 30min, acidificação com HCl e oxidação com FeCl<sub>3</sub>, 85% para R=H e 65% para R=Me; f) AcOH 70%, HCl, Zn, refluxo, 5min, filtração, oxidação com CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O 58% apenas para R=Me. No caso de R=H, ciclização com ácido polifosfórico, 100°C, 10min, 10%.

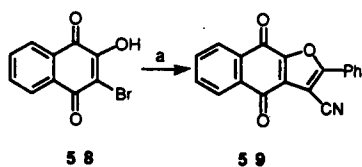
Coombe utilizou a 2,5,7-trimetoxi-1,4-naftoquinona (55) em reação com acetil-acetato de benzila para fornecer diretamente a FNQ 56. Hidrogenólise com H<sub>2</sub>/ Pd-C conduziu à FNQ 57.<sup>32</sup>

Outras reações empregando substâncias com metileno ativo foram desenvolvidas por Pratt & Rice, em 1957. Inicialmente, fizeram reagir a 3-bromo-lawsona (58) com a benzoil-acetonitrila para gerar a FNQ (59), em 34 % de rendimento, em uma etapa.<sup>33</sup>

Os mesmos autores, estudando a reatividade da 2,3-dicloro-naftoquinona (DCNQ) (60), empregaram diversos compostos 1,3-dicarbonílicos (61), em meio básico, sob várias condições

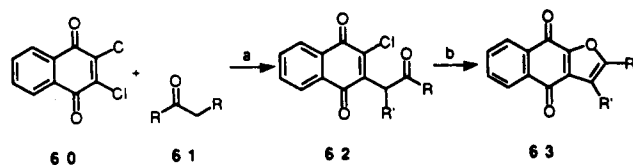


a) acetil-acetato de benzila, NaH, THF anidro sob N<sub>2</sub>, temp. amb., 32h, 36%; b) 10%Pd-C, EtOH, H<sub>2</sub> 1atm, 30min, 60%.



a) benzoil-acetonitrila, EtOH, piridina, refluxo, 16h, 34%.

experimentais. Um procedimento em duas etapas envolvendo a aquilação com etóxido de sódio seguida de ciclização com bases aminadas foi desenvolvido, gerando FNQs em rendimentos que variam de 13 a 67%, como mostrado na Tabela 1. A regioquímica da formação da cetona intermediária (62), definindo a posição dos substituintes na FNQ 63, é controlada pela direção da enolização no composto dicarbonílico.<sup>33</sup>



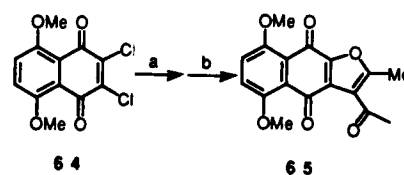
a) 61, EtOH anidro, Na, refluxo; b) amina terciária ou piridina, EtOH, refluxo.

**Tabela 1.** Rendimentos da conversão 62 → 63 pelo método de Pratt e Rice.<sup>33</sup>

	R	R'	%
a	Me	COMe	43
b	Me	COOEt	13
c	Me	COPh	30
d	Ph	CN	67
e	Ph	COPh	26

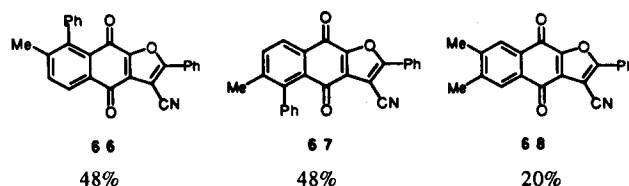
Esta mesma estratégia também foi estudada por Reynolds *et al.* que utilizaram acetil-acetato de etila (caso a, Tabela 1) com diferentes bases e tempos de reação, com rendimentos variando de 5 a 50%.<sup>34</sup>

Visando a comprovação estrutural de produtos naturais, Coombe *et al.* reagiram a quinona 64 com acetil-acetona, em presença de EtONa, sob as condições de Pratt e Rice, e obtiveram a FNQ 65 com aproximadamente 30% de rendimento global.<sup>32</sup>

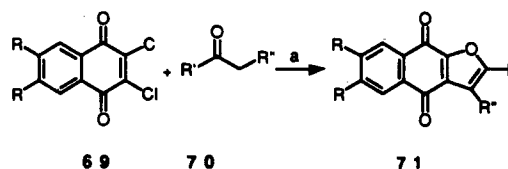


a) acetil-acetona, EtOH, Na, temp. amb. 11h, 53%; b) EtOH, (t-Bu)<sub>3</sub>N, refluxo, 4h, 60%.

Buscando sintetizar compostos biologicamente ativos, Kumar *et al.* produziram as FNQs 66-68 através da reação de derivados da DCNQ com benzoil-acetonitrila, em piridina (MeOH, refluxo, 4-6h), com os rendimentos indicados.<sup>35</sup>



Um grande avanço no uso da reação entre derivados da DCNQ (69) e compostos 1,3-dicarbonílicos (70) foi desenvolvido por Kuo e cols<sup>36</sup>, que empregaram fluoreto de potássio, em DMF, em vez de bases. A enolização parece ser favorecida pela formação de intensa ponte de hidrogênio entre o metileno ativo e o flúor. Os rendimentos na produção das FNQs (71) são superiores aos obtidos pelos métodos convencionais, como mostra a Tabela 2.

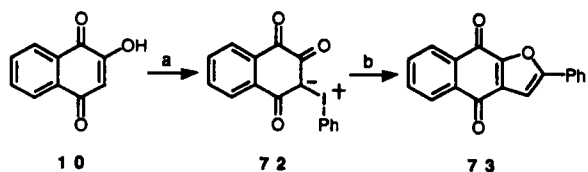


a) KF, 4eq, DMF, 60-65°C, 4-48h, 32-97%.

**Tabela 2.** Preparação de furanonaftoquinonas a partir de DCNQ e cetonas com metileno ativo em presença de KF.<sup>36</sup>

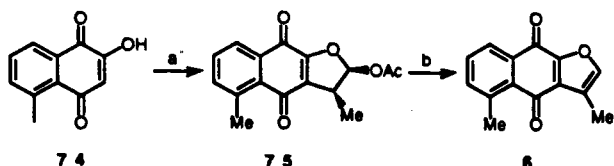
R	R'	R''	(71) rendimento (%)	
a	H	Ph	CN	97
b	H	Me	COMe	78
c	H	Ph	COPh	71
d	H	Me	COPh	32
e	H	Me	COOEt	34
f	Me	Ph	COPh	76

Pesquisando a reatividade de ildeos de iodo, Hatzigrigoricu *et al.* reagiram a lawsona (10) com diacetoxi-iodo-benzeno gerando um ildeo (72) onde o carbânion é flanqueado por duas carbonilas tornando-o mais susceptível de adição fotoquímica com fenil-acetileno. Deste modo, a quinona 73 foi produzida em baixo rendimento.<sup>37</sup>



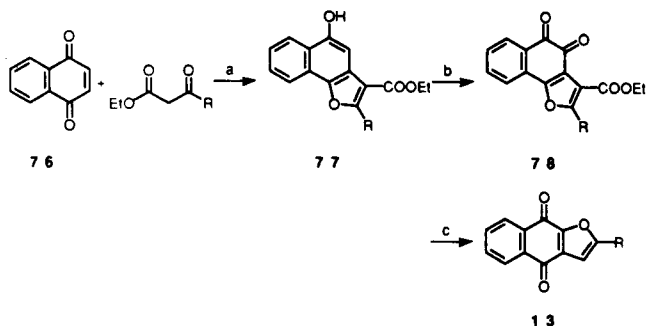
a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. amb.}$ , 5h, 92%; b) fenil-acetileno,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , hv, 1h, 29%.

Mais recentemente, Kobayashi *et al.* desenvolveram um método para a síntese de 2,3-di-hidro-FNQ compreendendo a cicloadição fotoquímica regioselectiva de 2-hidroxi-NQ com vários alquenos e cicloalquenos.<sup>38</sup> O cicloaduto (75) formado quando se utiliza a 5-metil-lawsona (74) e o acetato de propenila sofre eliminação de ácido acético, em presença de *t*-BuOK, para produzir a maturinona (6) em apenas duas etapas. Possivelmente, outros alquenos com bom grupo abandonador, *eg.*, acetato de vinila ou metil-vinil-éter, possam ser utilizados na formação do cicloaduto, para posterior eliminação, visando a síntese de outras FNQs.



a) acetato de propeno-1-ila, acetona,  $\text{N}_2$ , hv, 15h, temp. amb., 92%; b) *t*-BuOK, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 40%.

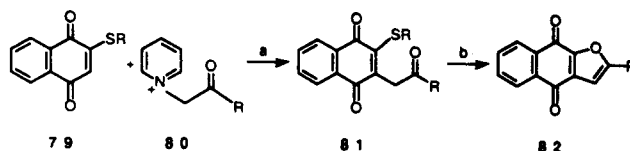
No início da década de sessenta, pesquisadores russos exploraram a reação entre *para*-NQ (76) e benzoil-acetato de etila ou acetil-acetato de etila em presença de cloreto de zinco. Rendimentos de 30-40% são obtidos na formação de furanonaftalenos 77 ( $\text{R}=\text{Me}$  e  $\text{R}=\text{fenila}$ ).<sup>39, 40</sup> Estes podem ser oxidados em bom rendimento para as *orto*-FNQs correspondentes (78,  $\text{R}=\text{Me}$  e  $\text{R}=\text{fenila}$ ). Estas quinonas podem ser isomerizadas e ao mesmo tempo descarboxiladas pela ação do ácido polifosfórico, convertendo-as em 2-metil ou 2-fenil-*para*-FNQ (13,  $\text{R}=\text{Me}$  e  $\text{fenila}$ ), com 3 e 54% de rendimento, respectivamente.<sup>41</sup>



a)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , 40% para  $\text{R}=\text{Me}$  e 30% para  $\text{R}=\text{Ph}$ ; b)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $5-10^\circ\text{C}$ , 15min  $\rightarrow$   $13-15^\circ\text{C}$ , 30-40min, >75%; c) ácido polifosfórico, 36% para  $\text{R}=\text{Me}$  e 54% para  $\text{R}=\text{fenila}$ .

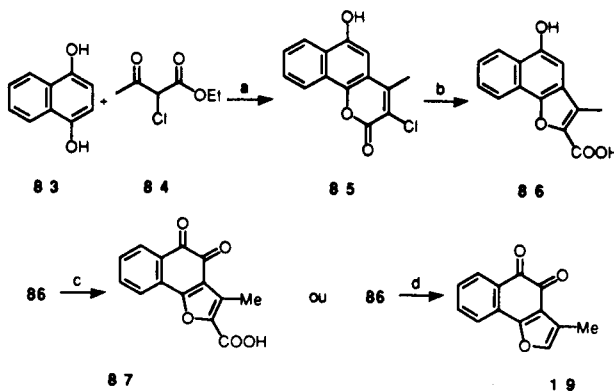
Recentemente, Kang *et al.* observaram que DCNQ não são alquiladas facilmente com íldeos de piridínio ou enolatos de lítio.<sup>42</sup> Por outro lado, 2-etiltio-naftoquinona e 2-feniltio-

naftoquinona (79) são alquiladas por enolatos, com rendimento razoável e, pelos íldeos (80), com altos rendimentos. Dentre os vários métodos testados por aqueles autores para a ciclicação do intermediário 81, o mais eficiente foi o tratamento com bromo em  $\text{AcOH}$ , para produzir *para*-FNQs (82), com rendimentos variando de razoáveis a excelentes, dependendo dos substituintes  $\text{R}$  e  $\text{R}'$ .



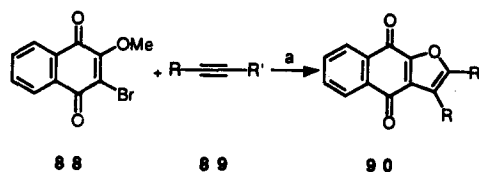
$\text{R}=\text{Ph}$  ou  $\text{Et}$ ,  $\text{R}'=\text{Ph}$ , *o*-Cl-Ph, *m*-Cl-Ph, *p*-Cl-Ph, *p*-F-Ph, *p*-Br-Ph, *p*-MeO-Ph, *p*-NO<sub>2</sub>-Ph, 2-naftila,  $\text{CMe}_3$ , Me; a)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  1, 2eq, 10min-17h, temp. amb., 70-96%; b) 2-6eq de  $\text{Br}_2$  em  $\text{AcOH}$ , 10 min-3,5h, 46-97%.

Embora a presente revisão tenha como objetivo focalizar a síntese de *orto*-FNQs, não poderíamos deixar de incluir a rota engenhosa desenvolvida por King & Read para a construção do anel furânico, na síntese de 87 e 19.<sup>43</sup> Eles sintetizaram a benzocumarina 85, em ótimo rendimento, através da reação de Pechmann entre o 1,4-di-hidroxi-naftaleno (83) e o acetil-cloro-acetato de etila (84). A cumarina 85 foi então submetida a uma contração de anel, através do rearranjo de Perkin, para gerar o derivado furanonaftalênico 86, em 69% de rendimento. Oxidação deste derivado com o nitroso-di-(sulfonato de potássio) (sal de Frémy) ou  $\text{SeO}_2$  produziu a *orto*-FNQ carboxilada 87, em 30% de rendimento. Alternativamente, descarboxilação do furanonaftaleno 86, através de aquecimento com quinolina em presença de cobre (53%), seguindo-se oxidação com o sal de Frémy, forneceu a 3-metil-*orto*-FNQ (19), em 95% de rendimento.



a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $10^\circ\text{C}$ , 18h, 84%; b)  $\text{KOH}$  10% em  $\text{EtOH}$ ,  $\text{N}_2$ , refluxo, 6h, 69%; c) oxidação com sal de Frémy ou  $\text{SeO}_2$ , 30%; d) quinolina/ $\text{Cu}$ ,  $250^\circ\text{C}$ , 12 mmHg, 53%; sal de Frémy, 95%.

Em uma abordagem completamente diferente, Otsuki promoveu a reação entre a 2-bromo-3-metoxi-1,4-naftoquinona (88) e derivados acetilênicos (89), em benzeno, por irradiação com uma lâmpada de vapor de mercúrio sob alta pressão. O rendimento da reação varia de 0%, quando se utiliza o difenil-acetileno, a 63%, com o fenil-acetileno, como mostra a Tabela 3. A não formação da FNQ no primeiro caso pode ser atribuído à congestão estérica dos substituintes fenila, que promove a desmetilação de 88, gerando apenas a 2-bromo-3-hidroxi-NQ.<sup>44</sup>



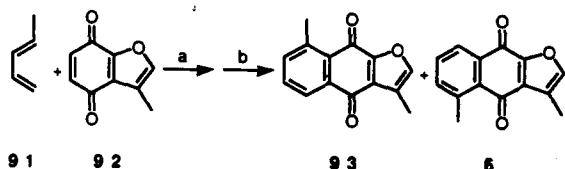
a) benzeno, hv (lâmpada de vapor de Hg sob alta pressão, 300W), 8h.

Tabela 3. Rendimentos nas sínteses das FNQs 90 pelo método de Otsuki <sup>44</sup>

	R	R'	%
a	Ph	H	63
b	<i>p</i> -Me-Ph	H	38
c	<i>p</i> -Et-Ph	H	48
d	<i>p</i> -Pr-Ph	H	45
e	<i>p-t</i> -Bu-Ph	H	31
f	Bu	H	5
g	Ph	Ph	0

## 2.2. Via Construção do Anel Benzenóide (Quadro 1, rota a)

A síntese de furanonaftoquinonas *via* construção do anel benzenóide foi explorada por Kakisawa & Inouye que utilizaram a reação de Diels-Alder entre o 1,3-pentadieno (91) pelo oxigênio do ar para gerar as FNQs 93 e a maturinona (6), em 77% de rendimento, na proporção de 7:1.<sup>29</sup> A estrutura da 3,5-dimetil-*para*-FNQ (6) foi confirmada pela síntese inequívoca pela mesma rota utilizada para síntese de 42.

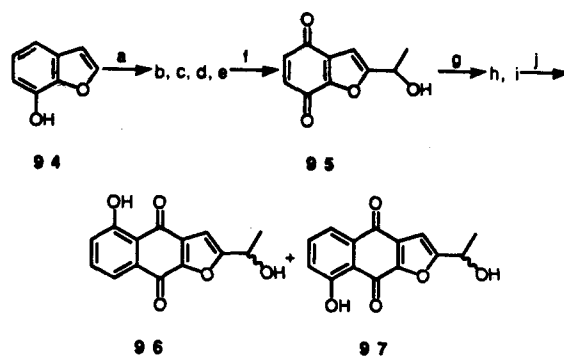


a) EtOH, temp. amb., 16h; b) EtOH, NaOH, passagem de ar, 77% (7:1, respectivamente).

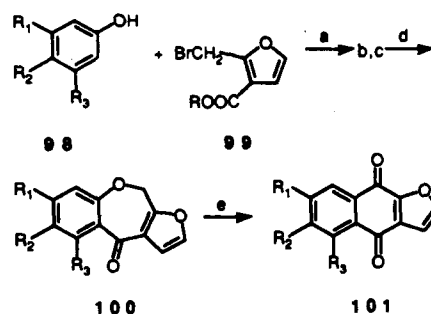
Visando a confirmação estrutural de FNQs isoladas de *Tabebuia impetiginosa*, Fujimoto *et al.* sintetizaram uma mistura de (±)96 e (±)97.<sup>45</sup> O anel benzenóide foi construído *via* reação de Diels-Alder entre a 2-(1-hidroxi-2-etil)-furanobenzoquinona (95), produzida em cinco etapas a partir de 94 e trimetil-sililoxi-ciclo-hexadieno. Os regioadutos formados foram enolizados, desprotegidos, oxidados e forçados à eliminação de etileno para gerar as respectivas quinonas, na forma racêmica. Os regioisômeros foram separados por esterificação com ácido mirístico enquanto que os racematos foram resolvidos por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando-se coluna com fase ligada quiral.

## 2.3. Via Construção do Anel Quinonóide (Quadro 1, rotas b,c e d)

Rivalle *et al.* desenvolveram uma rota baseada na construção de oxepinonas (100), a partir de fenóis (98) e furanos devidamente substituídos (99).<sup>46</sup> As oxepinonas (100) podem ser rearranjadas em meio alcalino para produzir as furanonaftoquinonas correspondentes (101), com os rendimentos indicados na Tabela 4.



a) oxidação com sal de Frémy, 0°C; b) 10% aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; c) di-hidropirano, paratoluenossulfonato de piridínio, 12h, 79% total; d) n-BuLi, THF, -78°C, N<sub>2</sub>, acetaldeído, 1h, 89%; e) MeOH, ácido paratoluenossulfônico monohidrato, 1h, temp. amb.; f) THF, Ag<sub>2</sub>O, MgSO<sub>4</sub>, 1h, temp. amb., 75%; g) trimetil-sililoxi-ciclo-hexadieno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 24h; h) tetra-hidro-furano (THF), NaH 60% em nujol. 0°C, 30min; i) THF, Ag<sub>2</sub>O, MgSO<sub>4</sub> anidro, temp. amb. 1h; j) aquecimento a seco, 90°C, 30min, 65% total.



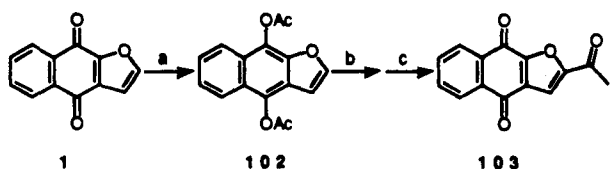
R=Me ou Et: a) acetona, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, refluxo, 24h; b) EtOH, KOH em excesso, refluxo, 24h; c) PCl<sub>5</sub>, benzeno anidro, temp. amb., 4h; d) SnCl<sub>4</sub>, temp. amb., 24h e então HCl 1N, 24 h à temp. amb.; e) EtOH, KOH, refluxo 20min.

Tabela 4. Rendimentos da rota sintética utilizada por Rivalle *et al.*<sup>46</sup>

	fenol			etapas a+b %	etapas c+d %	etapa e %
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
a	H	H	H	63	5 <sup>a</sup>	51
b	Me	H	H	60	35	14
c	OMe	H	H	55	67	54
d	Cl	H	H	60	x	x
e	H	OMe	H	30	x	x
f	OMe	H	OMe	23	20 <sup>a</sup>	12

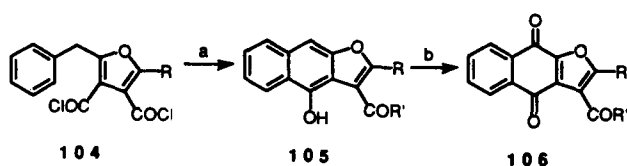
a) isolados como oximas. x) não reagiu

Esta rota apresenta certa generalidade no que se refere ao padrão de substituição no anel benzenóide mas, por outro lado, os rendimentos globais são baixos. Esta seqüência sintética foi utilizada por Rao e Kingston para produzir a *para*-FNQ (1) que foi protegida na forma de acetato (102), através de acilação redutiva. Acilação de Friedel-Crafts seguida de desproteção com NaOMe e oxidação pelo ar forneceu a FNQ 103, em baixíssimo rendimento.<sup>47</sup>



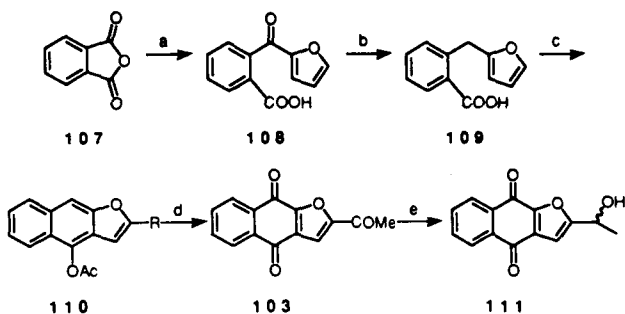
a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Zn, NaOAc; b)  $\text{AlCl}_3$ , cloreto de acetila,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 7h, temp. amb., 5%; c) MeOH, NaOMe, 3h, temp. amb.

Gomès e Coiffin relataram a síntese do furfural-benzeno 104 e sua ciclização, em benzeno ou tolueno, sob refluxo, para dar o furanonaftaleno 105 onde  $\text{R}' = \text{Ph}$  ou *para*-tolil, respectivamente. Oxidação com anidrido crômico forneceu a furanonaftoquinona 106 onde  $\text{R} = \text{H}$  ou Me e  $\text{R}' = \text{Ph}$  ou *para*-tolil, nas quatro combinações possíveis. Os detalhes experimentais não foram relatados pelos autores.<sup>48</sup>



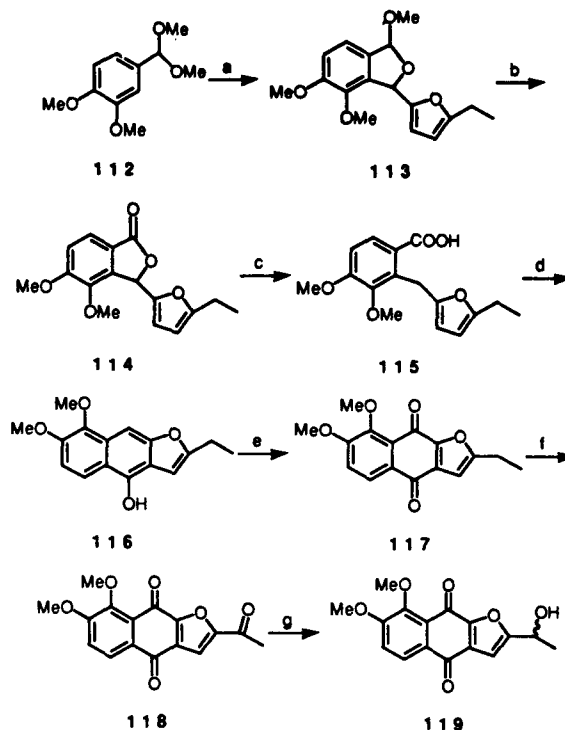
$\text{R} = \text{H}$  ou Me: a)  $\text{AlCl}_3$  em benzeno (para  $\text{R}' = \text{Ph}$ ) ou tolueno (para  $\text{R}' = \text{para-tolil}$ ) em refluxo; b)  $\text{CrO}_3$ , em condições não descritas.

Lopes *et al.*, do NPPN/UFRJ, relataram a síntese da 2-acetil-*para*-FNQ (103) e da ( $\pm$ )-2-(1-hidroxi-*para*-FNQ (111) com bons rendimentos globais.<sup>49</sup> A estratégia por eles adotada é muito semelhante àquela usada para a síntese de quinonas policíclicas e antracilinas<sup>50-51</sup> e envolve a produção do ácido furoil-benzóico (108), a partir da adição do furil-lítio ao anidrido ftálico (107). A síntese de ácidos benzóico-benzóicos *via* de ataque de aril-lítio a anidridos ftálicos havia sido descrita anteriormente.<sup>52</sup> Hidrogenólise do ácido furoil-benzóico com o par Zn-Cu, em meio alcalino, forneceu o ácido furfural-benzóico 109, em excelente rendimento. Acilação deste, com anidrido acético, em presença de  $\text{ZnCl}_2$ , levou à formação de uma mistura dos 5-acetoxi-furanonaftalenos 110 ( $\text{R} = \text{Ac}$ ) e 110 ( $\text{R} = \text{H}$ ) na proporção de 8:2. Esta mistura foi utilizada na etapa seguinte, sem separação dos componentes, fornecendo a 2-acetil-*para*-FNQ (103). Por outro lado, ciclização do ácido furfural-benzóico, na ausência de  $\text{ZnCl}_2$ , forneceu apenas o 5-acetoxi-furanonaftaleno (110,  $\text{R} = \text{H}$ ), que levou a uma mistura complexa na reação com  $\text{CrO}_3$ . Redução da 2-acetil-*para*-FNQ (103) com  $\text{NaBH}_4$ , em metanol, forneceu ( $\pm$ )-111.



a) furil-lítio, dioxana/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow$  temp. amb., 92-98%; b) Zn/ $\text{CuSO}_4/\text{NH}_4\text{OH}$ , refluxo, 24h, 98-100%; c) para gerar  $\text{R} = \text{H}$ :  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{AcOH}$ , refluxo, 1h, 90%; para gerar mistura  $\text{R} = \text{H} - \text{R} = \text{Ac}$  (8:2):  $\text{Ac}_2\text{O}$ / $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AcOH}$ , refluxo, 3h, 80-86%; d)  $\text{AcOH}$ ,  $\text{CrO}_3$ , temp. amb., 30min, 62%; e)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, temp. amb., 2h, 90%.

Recentemente Costa *et al.* relataram sínteses alternativas<sup>53-54</sup>, envolvendo 3-furil-ftalídeos (114) como intermediários-chave. Litação regioselectiva de 112 e reação com 5-etil-2-furaldeído forneceu o acetal cíclico 113, quantitativamente. Este foi então oxidado com cloro-cromato de piridínio (CCP) para gerar o ftalídeo 114 com excelente rendimento (91%). Hidrogenólise do ftalídeo utilizando o par Zn-Cu, em meio amoniacal, levou ao ácido furfural-benzóico 115, com 93% de rendimento. Ciclização com anidrido trifluoro-acético conduziu, quantitativamente, ao furanonaftol 116. Este foi oxidado, em meio básico forte (NaOMe/MeOH), pela passagem de oxigênio, fornecendo a 2-etil-7,8-FNQ (117), com 30% de rendimento. Oxidação da cadeia lateral com anidrido crômico em anidrido acético conduziu à 2-acetil-7,8-dimetoxi-*para*-FNQ (118), com rendimento razoável (50%). Finalmente, redução de 118 com hidreto de boro e sódio, em metanol, forneceu ( $\pm$ )-119, com rendimento não especificado.

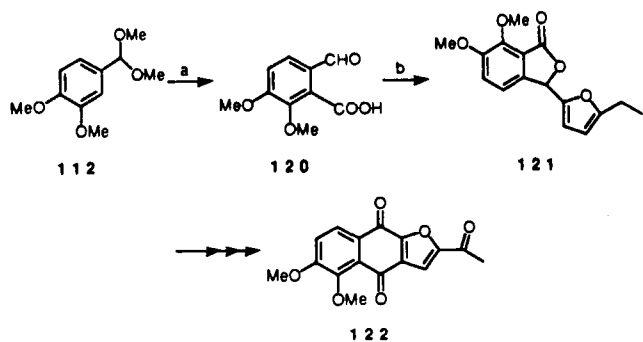


a)  $n\text{-BuLi}/\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-15^\circ\text{C}$ , 5-etil-furfural, 100%; b) cloro-cromato de piridínio,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temp. amb., 2h, 91%; c) Zn-Cu,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , refluxo, 24h, 93%; d) ácido trifluoro-acético,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quantitativo; e) NaOMe, MeOH,  $\text{O}_2$ , 30%; f)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 50%; g)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, temp. amb., rend. não especificado.

Para a síntese de 2-acetil-5,6-dimetoxi-*para*-FNQ, isômero posicional de 118, o dimetil-acetal do veratraldeído foi carboxilado para produzir, após desproteção do aldeído, o ácido 2-formil-5,6-dimetoxi-benzóico (120). Este foi usado como eletrófilo em reação com o 2-lítio-5-etil-furano para conduzir ao ftalídeo 121. Submetido a uma sequência similar à aplicada anteriormente, este ftalídeo forneceu a furanonaftoquinona 122, com rendimento global de 22%.<sup>53</sup>

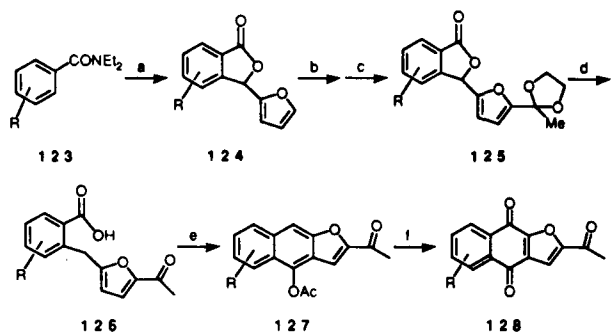
Em decorrência do isolamento de várias FNQs a partir de Bignoniáceas brasileiras<sup>6</sup>, iniciamos um programa de síntese destes compostos. Para tanto foi explorada a estratégia da construção *de novo* do anel quinonóide, utilizando-se como etapa chave a litação *orto*-dirigida por grupo  $\text{N,N}$ -dietilamida de ácidos benzóicos devidamente substituídos. Esta estratégia viabiliza a síntese de ftalídeos com absoluto controle da





a) *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -15°C, CO<sub>2</sub>, 100%; b) 5-etil-furil-lítio, Et<sub>2</sub>O, 90-100%.

regioquímica dos substituintes no anel benzênico, permitindo a comprovação estrutural das substâncias naturais. Como esquematizado a seguir, as *N,N*-dietilbenzamidadas (123) foram litiadas com *sec*-BuLi (1,2 eq) nas condições padrões [tetra-hidro-furano (THF), tetrametil-etileno-diamina (TMEDA), 1,2 eq, -78°C, 1h, atmosfera de nitrogênio, reagentes e atmosfera anídros]. Sobre o organometálico produzido adicionou-se o furfural para gerar o ftalídeo (124), que foi acilado na posição 2 do anel furânico. Proteção da carbonila cetônica como 1,3-dioxolana, seguida de hidrogenólise pelo par Zn-Cu em condições similares àquelas utilizadas por Lopes *et al.*<sup>49</sup> conduziu aos ácidos furil-benzóicos que foram ciclizados e oxidados para a produção das diversas FNQs, como mostrado na Tabela 5.



a) condição padrão (veja texto); furfural, -78°C → temp. amb.; b) Ac<sub>2</sub>O, ZnCl<sub>2</sub>, refluxo, 30min-3h; c) etilenoglicol 2 eq., benzeno, orto-formato de trietila 2eq., ac.p-toluenossulfônico (cat.); d) Zn-Cu, NaOHaq 10%, refluxo, 24-96h; H<sup>+</sup>; e) Ac<sub>2</sub>O/AcOH, refluxo, 1-3h; f) triton B ou NaHCO<sub>3</sub>, CrO<sub>3</sub>/sílica gel ou sal de Frémy.

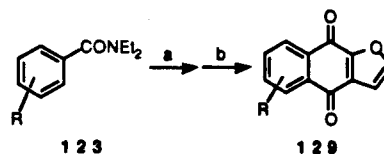
**Tabela 5.** Rendimentos durante as sínteses de furanonaftoquinonas.

Material de partida (123)	rendimentos das etapas (%)						Produto (128)	ref
	a	b	c	d	e	f		
a R=3,4-dimetoxi	75	80	95	87	75	90	a R=7,8-dimetoxi	55
b R=3-metoxi	80	78	90	85	85	28	b R=8-metoxi	56
c R=4-metoxi	75	78	90	85	85	30	c R=6-metoxi	a
d R=2-metoxi	86	80	70	31	78	40	d R=5-metoxi	57

a) resultado não publicado

Alternativamente, tentativas de síntese de FNQs não substituídas no anel furânico, utilizando-se a metodologia de

litação sequencial<sup>58</sup>, conduziram às FNQs 129, em baixo rendimento<sup>56</sup>. Nesta abordagem utiliza-se o 3-furaldeído como eletrófilo que reage com a amida litiada. Em seguida, adiciona-se excesso de *sec*-BuLi buscando-se litiar a posição 2 do anel furânico e, com isto, promover a ciclização por ataque à amida. Elaboração da reação e oxidação com reagente de Jones conduz às FNQs. A Tabela 6 mostra o rendimento para cada uma delas.



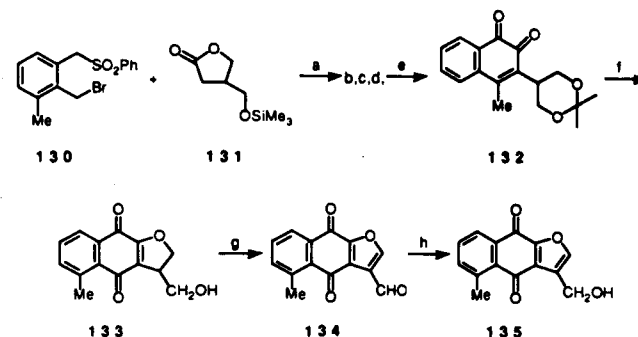
a) *sec*-BuLi 1,2eq, Et<sub>2</sub>O, TMEDA 1,2eq, -78°C, 1h; 3-furaldeído, 1,2 eq; *sec*-BuLi, 4eq., -18°C, 1h → refluxo, 30min; b) oxidação com reagente de Jones, CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1:1.

**Tabela 6.** Rendimentos das sínteses de FNQs pela metodologia de litação sequencial.<sup>56</sup>

Material de partida (123)	Produto (129)	rendimento %
R=3,4-dimetoxi	a) R=5,6-dimetoxi	13
R=2,3-dimetoxi	b) R=7,8-dimetoxi	13
R=3-metoxi	c) R=5-metoxi	16

Para fins de comparação, a FNQ 129c foi produzida com 45% de rendimento global quando se utilizou a seqüência *via* ftalídeo, omitindo-se as etapas b e c no esquema anterior.<sup>57</sup> Apesar do rendimento final menor, a reação sequencial mostrada acima, além da maior rapidez, conduz a FNQs com padrões de substituição diferentes daqueles gerados pela rota convencional.

Finalmente, uma rota longa envolvendo a construção dos anéis quinônico e furânico, através de reação de anelamento de intermediários bifuncionalizados, foi utilizada por Ghera *et al.*<sup>59</sup> O processo envolveu a síntese da *orto*-naftoquinona 132 em cinco etapas, a partir 130 e 131. Desproteção do aldeído, ciclização e oxidação com AgO/HNO<sub>3</sub> 0,5M conduziu à 2,3-di-hidro-furanonaftoquinona 133. Aromatização e oxidação da cadeia lateral forneceu a 2-formil-5-metil-*para*-FNQ 134 cuja redução do aldeído, com LiAlH<sub>4</sub>, forneceu a maturona 135.



a) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NLi, THF, -78°C, 73%; b) Ac<sub>2</sub>O/piridina; c) CrO<sub>3</sub>, 3,5-dimetil-pirazol seguido de NaHCO<sub>3</sub>, 63%; d) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C (91%) seguido de (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N,N-dimetil-formamida, ácido para-toluenossulfônico, 85%; e) CuCl-O<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t. amb., 86%; f) AgO, 0,5M HNO<sub>3</sub>, acetona, 65%; g) cloreto de oxalila, dimetilsulfóxido (Swern); h) LiAlH<sub>4</sub>, THF, -78°C, 70%.

### 3. CONCLUSÃO

Analisando-se as estratégias empregadas nas sínteses de FNQs nesta revisão os seguintes aspectos podem ser destacados:

a- As sínteses que envolvem a construção de *novo* do anel furânico utilizam naftoquinonas substituídas como material de partida. Dependendo do padrão de substituição, estas naftoquinonas são acessíveis apenas por rotas longas e de baixo rendimento. Além disso, para cada furanonaftoquinona com diferente padrão de substituição no anel benzenóide deverá ser construído um novo precursor naftoquinônico. As 2,3-dicloro-naftoquinonas apresentam ainda o inconveniente de não serem alquiladas regioseletivamente, produzindo, em casos de substituição assimétrica, isômeros posicionais. Essa ambigüidade é indesejável quando se busca a confirmação estrutural de substâncias isolados de fontes naturais.

b- Nos dois exemplos<sup>29,45</sup> que fizeram uso da estratégia de construção do anel benzenóide via reações de Diels-Alder observou-se o problema da regioseletividade.

c- A alternativa de se construir o anel quinonóide desenvolvida por Rivalle *et al.*<sup>46</sup> parece mais atrativa do ponto de vista de simplicidade dos materiais de partida que vão gerar o anel benzenóide. Entretanto, a síntese dos derivados furânicos necessários nesta rota pode não ser trivial. Esta rota apresenta ainda o inconveniente dos baixos rendimentos.

d- As estratégias que envolvem a síntese de *novo* do anel quinônico, passando pela construção de ftalídeos ou ácidos furfúrilbenzólicos como intermediários,<sup>49, 53-56</sup> apresentam excelente generalidade, bons rendimentos globais e podem ser empregadas para a obtenção de furanonaftoquinonas substituídas, tanto no anel benzênico quanto no furânico. Esta rota tem como inconveniente a alta reatividade do organolítio utilizado, o que limita os grupos substituintes que podem estar presentes nos reagentes.

### 4. BIBLIOGRAFIA

1. Hooker, S.C.; *J. Chem. Soc.*, (1896), **69**, 1355.
2. Mathieson, J.W.; Thomson, R.H.; *J. Chem. Soc. C*, (1971), 153.
3. Correa, J.; Romo, J.; *Tetrahedron*, (1966), **22**, 685.
4. Sutton, D.C.; Gillan, F.T.; Susic, M.; *Phytochemistry*, (1985), **24**, 2877.
5. Gottlieb, O.R.; Mors, W.B.; *J. Agric. Food Chem.*, (1980), **28**, 196.
6. Oliveira, A.B.; Raslan, D.S.; Miraglia, M.d.C.M.; Mesquita, A.A.L.; Zani, C.L.; Ferreira, D.T.; Maia, J.G.S.; *Quim. Nova*, (1990), **13**, 302.
7. Ettlinger, M.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1950), **72**, 3666.
8. Mock, J.; Murphy, S.; Ritchie, E.; Taylor, W.C.; *Aust. J. Chem.*, (1973), **26**, 1121.
9. Cortes, M.; Katalinic, J.; Valderrama, J.; *Anales de Quimica*, (1983), **79**, 202.
10. Cortes, M.; Valderrama, J.; Katalinic, J.; *Bol. Soc. Chil. Quim.*, (1982), **27**, 132.
11. Pinto, A.V.; Pinto, M.d.C.R.; Aguiar, M.A.; Capella, R.S.; *An. Acad. Bras. Ciênc.*, (1982), **54**, 115.
12. Hooker, S.C.; Steyermark, A.; *J. Chem. Soc.*, (1936), 1198.
13. Hooker, S.C.; Steyermark, A.; *J. Chem. Soc.*, (1936), 1190.
14. Fieser, L.F.; Fieser, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1948), **70**, 3215.
15. Joseph-Nathan, P.; Morales, J.J.; Romo, J.; *Tetrahedron*, (1966), **22**, 301.
16. Brockmann, H.; Lenk, W.; Schwantje, G.; Zeeck, A.; *Tetrahedron Lett.*, (1966), **30**, 3525.
17. Brockmann, H.; Zeeck, A.; *Chem. Ber.*, (1970), **103**, 1709.
18. Hooker, S.C.; Steyermark, A.; *J. Chem. Soc.*, (1936), 1202.
19. Huot, R.; Brassard, P.; *Can. J. Chem.*, (1974), **52**, 88.
20. Ruiz, R.M.; Correa, J.; Maldonado, L.A.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969), **10**, 3612.
21. Ferreira, V.F.; Pinto, A.V.; Pinto, M.C.F.R.; Cruz, M.C.; Clarino, A.; *Synth. Commun.*, (1989), **19**, 1061.
22. Dudley, K.H.; Miller, H.W.; *J. Org. Chem.*, (1967), **32**, 2341.
23. Dudley, K.H.; Miller, H.W.; *Tetrahedron Lett.*, (1968), 571.
24. Kapoor, N.K.; Gupta, R.B.; Khanna, R.N.; *Acta Chim. Hung.*, (1983), **112**, 163.
25. Giles, R.G.f.; Roos, G.H.P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1976), 1632.
26. Oliveira, A.B.; Raslan, D.S.; Khuong-Huu, F.; *Tetrahedron Lett.*, (1990), **31**, 6873.
27. Brown, P.M.; Thomson, R.H.; *J. Chem. Soc. (C)*, (1969), 1184.
28. Kakisawa, H.; Tateishi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1970), **43**, 824.
29. Kakisawa, H.; Inouye, Y.; *Tetrahedron Lett.*, (1969), **24**, 1929.
30. Kuckländer, U.; *Liebigs Ann. Chem.*, (1978), 140.
31. Kuckländer, U.; *Liebigs Ann. Chem.*, (1978), 129.
32. Coombe, R.G.; *Aust. J. Chem.*, (1972), **25**, 881.
33. Pratt, E.F.; Rice, R.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1957), **79**, 5489.
34. Reynolds, G.A.; VanAllan, J.A.; Adel, R.E.; *J. Org. Chem.*, (1965), **30**, 3819.
35. Kumar, G.; Bhaduri, A.P.; *Indian J. Chem.*, (1976), **14B**, 496.
36. Kuo, H.-S.; Hotta, K.; Yogo, M.; Yoshina, S.; *Synthesis*, (1979), **3**, 188.
37. Hatzigrigoricu, E.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A.; *Liebigs Ann. Chem.*, (1989), 167.
38. Kobayashi, K.; Shimizu, H.; Sasaki, A.; Sugimone, H.; *J. Org. Chem.*, (1991), **56**, 3204.
39. Grinev, A.N.; Khun'Shchi-tsyun'; Terent'ev, A.P.; *J. Gen. Chem. USSR*, (1960), **30**, 524.
40. Grinev, A.N.; Khun'Shchi-tsyun'; Terent'ev, A.P.; *J. Gen. Chem. USSR*, (1962), **32**, 1931.
41. Grinev, A.N.; Mikhailova, I.N.; *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (1980), 753.
42. Kang, W.-B.; Sekiya, T.; Toru, T.; Ueno, Y.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1990), 441.
43. King, T.J.; Read, G.; *J. Chem. Soc.*, (1961), 5090.
44. Otsuki, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1976), **49**, 3713.
45. Fujimoto, Y.; Eguchi, T.; Murasaki, C.; Ohashi, Y.; Kakinuma, K.; Takagaki, H.; Abe, M.; Inazawa, K.; Yamazaki, K.; Ikekawa, N.; Yoshikawa, O.; Ikekawa, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Transactions I*, (1991), 2323.
46. Rivalle, C.; Bisagni, E.; Andre-Louisfert, J.; *Tetrahedron*, (1974), **30**, 3193.
47. Rao, M.M.; Kingston, D.G.I.; *J. Nat. Prod.*, (1982), **45**, 600.
48. Gomès, L.M.; Coiffin, P.; *C.R. Acad. Sc. Paris, Série C*, (1976), **282**, 429.
49. Lopes, C.C.; Lopes, R.S.C.; Pinto, A.V.; Costa, P.R.R.; *J. Heterocycl. Chem.*, (1984), **21**, 621.
50. Lindley, W.A.; MacDowell, D.W.H.; *J. Org. Chem.*, (1982), **47**, 705.
51. Kelly, T.R.; Parekh, N.D.; *J. Org. Chem.*, (1982), **47**, 5009.
52. Braun, M.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1981), 2247.
53. Lopes, C.C.; Lima, E.L.S.; Monteiro, A.J.; Costa, P.R.R.; *Synth. Commun.*, (1988), **18**, 1731.
54. Costa, P. R. R.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Nora, R. e Gonçalves, M. F.; *Synth. Commun.*, (1988), **18**, 1723.
55. Zani, C.L.; Oliveira, A.B.; Snieckus, V.; *Tetrahedron Lett.*, (1987), **28**, 6561.
56. Zani, C.L.; "Estudo químico de *Tabebuia ochracea* (Cham.) Standley (Bignoniaceae) e síntese de furanonaftoquinonas". Tese de doutorado, Univ. Fed. de Minas Gerais, (1988).
57. Starling, S.M.; "Síntese de furanonaftoquinonas potencialmente ativas contra *Plasmodium falciparum* e *Trypanosoma cruzi*". Dissertação de Mestrado, UFMG, (1991).
58. Watanabe, M.; Snieckus, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 1457.
59. Ghera, E.; Maurya, R.; Ben-David, Y.; *Tetrahedron Lett.*, (1986), **27**, 3935.