

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Química
Química - Bacharelado

Leonardo Fonseca da Silva

Síntese e Caracterização de Metalocenos Funcionalizados

Porto Alegre
2023

Leonardo Fonseca da Silva

Síntese e Caracterização de Metallocenos Funcionalizados

Trabalho de conclusão de curso como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Leonardo Fonseca da
Síntese e Caracterização de Metalocenos
Funcionalizados / Leonardo Fonseca da Silva. -- 2023.
56 f.
Orientador: Ricardo Gomes da Rosa.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Química, Bacharelado em Química, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Organometálicos. 2. Ferroceno. 3. Lapachol. 4.
Metalofármaco. I. da Rosa, Ricardo Gomes, orient. II.
Título.

Leonardo Fonseca da Silva

Síntese e Caracterização de Metalocenos Funcionalizados

Trabalho de conclusão de curso como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa

Aprovada em: Porto Alegre, 5 de abril de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa
Orientador

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Jessie Sobieski da Costa
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à banca avaliadora pela disponibilidade e interesse, ajudando a melhorar este trabalho com suas sugestões.

Ao meu orientador, professor Ricardo Gomes da Rosa, pela confiança no meu trabalho como IC, pelo apoio e ensinamentos transmitidos durante todos esses anos, contribuindo imensamente com a minha graduação.

À todos que fazem ou fizeram parte do laboratório LAMOCA 310, em especial à professora Silvana Wolke, sempre disposta a ajudar e elucidar minhas dúvidas.

Às agências de fomento (CNPq e FAPERGS), bem como à UFRGS que proporcionaram recursos para o desenvolvimento deste trabalho.

À professora Cristiane Schwalm, da Universidade Federal da Grande Dourados, por proporcionar o material vegetal necessário para extrair o reagente de partida para as sínteses.

Aos colegas: Clara, Débora, Eduarda, Francisco, João e Laura, pela amizade formada durante a graduação e a ajuda para lidar com problemas que o curso oferece.

À minha prima, Carolina, que aguentou meus desabafos sobre as dificuldades que surgiam ao longo dos anos.

Ao meu irmão, Eduardo, que me aturou, sempre calmo, principalmente durante o ensino remoto.

Finalmente, agradeço aos meus pais, por me proporcionarem tudo o que podiam, acreditando na minha capacidade e dando forças para seguir adiante. Sem o incentivo deles, esse trabalho não seria possível.

RESUMO

O Ferroceno, primeiro da classe dos Metalocenos, vem ganhando destaque na literatura nos últimos anos, principalmente na área biológica, onde seus derivados têm demonstrado atividades antitumorais promissoras. O presente trabalho descreve a síntese e caracterização de complexos ferrocênicos inéditos, funcionalizados com grupos trietilenoglicol monometil éter (TEG) em um ou nos dois anéis. O grupo TEG foi escolhido para melhorar a solubilidade em água do ferroceno e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade. Os novos produtos foram caracterizados com análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C e ESI-MS. A molécula de Lapachol também desperta interesse, pois, assim como o ferroceno, demonstra grande atividade antitumoral. Então, é interessante unir as moléculas e estudar a bioatividade do produto. Porém, tentativas para realizar substituição nucleofílica no grupo OH do Lapachol e no seu derivado tosilado usando ciclopentadienila e outro ânion derivado do ferroceno falharam. Novas rotas baseadas em processos catalíticos formadores de ligações C-C estão em andamento para superar esse problema.

Palavras-chave: Organometálicos. Ferroceno. Lapachol. Metalofármaco.

ABSTRACT

Ferrocene, the first complex of the metallocenes class, has gained attention recently, mainly in the biological area, where its derivatives have shown promising antitumoral activities. This work describes the synthesis and characterization of new ferrocene derivatives where triethylene glycol monomethyl ether (TEG) has been attached to one and two cyclopentadienyl rings. The TEG group was chosen to enhance ferrocene water solubility and, as a consequence, its bioavailability. The new products were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, and ESI-MS. The Lapachol molecule also attracted our attention because, like ferrocene, it has demonstrated great anti-cancer activity. So, it seems very interesting to attach both molecules and study the bioactivity of the product. However, attempts to perform the nucleophilic substitutions onto OH Lapachol's group and its tosylate derivative using cyclopentadienyl anion or another ferrocene derivative anion fail. New routes based on catalytic C-C bond formation processes are underway to overcome this issue.

Keywords: Organometallics. Ferrocene. Lapachol. Metallodrugs.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese do toluenossulfonato de trietilenoglicol monometil éter.....	24
Esquema 2 - Craqueamento térmico do dicitlopentadieno	25
Esquema 3 - Reação de formação do Sal de Thiele (KCp) com KOH	25
Esquema 4 - Síntese do Cp funcionalizado (Cp-TEG)	26
Esquema 5 - Síntese dos Ferrocenos Cp-TEGS: FeCp(Cp-TEG) e Fe(Cp-TEG) ₂ ...	26
Esquema 6 - Síntese do toluenossulfonato de lapachol.....	28
Esquema 7 - Síntese do 2-cloro-lapachol	29
Esquema 8 - Reação de formação do Sal de Thiele (KCp) com Na ⁰	29
Esquema 9 - Funcionalização do Cp com lapachol: síntese do Cp-Lap	30
Esquema 10 - Formação do Ferroceno: Fe(Cp-Lap) ₂	30
Esquema 11 - Síntese do acetilferroceno	31
Esquema 12 - Síntese do ferrocenil-etanol	32
Esquema 13 - Síntese do ferrocenil-etil-lapachol	32
Esquema 1 - Síntese do toluenossulfonato de trietilenoglicol monometil éter.....	33
Esquema 5 - Síntese dos Ferrocenos Cp-TEGS: FeCp(Cp-TEG) e Fe(Cp-TEG) ₂ ...	34
Esquema 6 - Síntese do toluenossulfonato de lapachol.....	39
Esquema 10 - Formação do Ferroceno: Fe(Cp-Lap) ₂	41
Esquema 7 - Síntese do 2-cloro-lapachol	42
Esquema 11 - Síntese do acetilferroceno	43
Esquema 12 - Síntese do ferrocenil-etanol	45
Esquema 13 - Síntese do ferrocenil-etil-lapachol	47
Esquema 14 - Reação de Suzuki	48
Esquema 15 - Reação de condensação aldólica	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura geral dos Metalocenos.....	12
Figura 2 - Estruturas gerais dos subgrupos dos Metaloceno	12
Figura 3 - (a) Estrutura proposta por Pauson para o Ferroceno; (b) Estrutura real para o Ferroceno.....	13
Figura 4 - Número de publicações com <i>Ferrocene</i> , como palavra-chave, por ano. Dados obtidos pela Web of Science.....	14
Figura 5 - Estrutura do Ferroceno-plumbagina.....	16
Figura 6 - Estrutura do Ferroceno-hidroxitamoxifeno	16
Figura 7 - Estrutura do Ferroceno-ácido tiobarbitúrico	17
Figura 8 - Estrutura do Lapachol	18
Figura 9 - Estrutura do complexo [Fe(Lap) ₂ (H ₂ O) ₂].....	19
Figura 10 - Estrutura do complexo [Cu(Lap) ₂ (Fenantrolina)].....	20
Figura 11 - Estrutura do complexo [Ru(Lap)[bis-(difenilfosfinametano)] ₂]	20
Figura 12 - Estruturas dos compostos FeCp(Cp-TEG) e Fe(Cp-TEG) ₂	21
Figura 13 - Estrutura do Fe(Cp-Lap) ₂	22
Figura 14 - Estrutura do ferrocenil-etil-lapachol.....	22
Figura 15 - Espectro de RMN ¹ H do toluenossulfonato de trietilenoglicolmonoetil éter, em CDCl ₃	33
Figura 16 - Espectro de RMN ¹ H da fração 1, em CDCl ₃ ; Ferroceno	35
Figura 17 - Espectro de RMN ¹ H da fração 2, em CDCl ₃ ; FeCp(Cp-TEG).....	35
Figura 18 - Espectro de RMN ¹ H da fração 3, em CDCl ₃ ; Fe(Cp-TEG) ₂	36
Figura 19 - Espectro de RMN ¹³ C do FeCp(Cp-TEG), em CDCl ₃	37
Figura 20 - Espectro de RMN ¹³ C do Fe(Cp-TEG) ₂ em CDCl ₃	38
Figura 21 - Espectro de RMN ¹ H do Lapachol, em CDCl ₃	39
Figura 22 - Espectro de RMN ¹ H do toluenossulfonato de lapachol, em CDCl ₃	40
Figura 23 - Espectro de RMN ¹ H do produto bruto obtido, em benzeno-d ⁶	41
Figura 24 - Espectro de RMN ¹ H do sólido bruto, em CDCl ₃	43
Figura 25 - Espectro de infravermelho do acetilferroceno	44
Figura 26 - Espectro de RMN ¹ H do acetilferroceno, em CDCl ₃ , ampliado na região de 2,3 a 5,0 ppm	44
Figura 27 - Espectro de RMN ¹³ C do acetilferroceno, em CDCl ₃	45
Figura 28 - Espectro de infravermelho do ferrocenil-etanol.....	46

Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do ferrocenil-etanol, em CDCl_3 , ampliado na região de 1,3 a 5,0 ppm	46
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H da primeira fração obtida na cromatografia, em CDCl_3	47
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H da segunda fração obtida na cromatografia, em CDCl_3	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CITs – Cloreto de 4-toluenossulfonila

Cp – Ciclopentadienila

Lap – Lapachol

TEG – Trietilenoglicol monometil eter

Ts – Tosila

SUMÁRIO

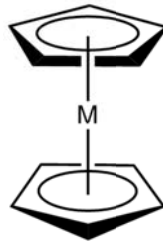
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 FERROCENO	15
2.1.1 Aplicações do Ferroceno e seus derivados na área medicinal	15
2.1.2 Outros campos de aplicação do Ferroceno e seu derivados	17
2.2 LAPACHOL	18
3 OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3.1.1 Funcionalização do Ferroceno com trietilenoglicol monometil éter	21
3.1.2 Unir os potenciais anticâncer do Lapachol e do Ferroceno em um único composto	21
4 MATERIAIS E METODOLOGIAS	22
4.1 MATERIAIS	22
4.2 MÉTODO ANALÍTICO.....	23
4.3 METODOLOGIA.....	23
5 SÍNTESE	24
5.1 SÍNTESE DOS FERROCENOS TEGUILADOS	24
5.1.1 Síntese do toluenossulfonato de trietilenoglicol monometil éter	24
5.1.2 Síntese sequencial até a formação dos Ferrocenos Teguilados	25
5.1.2.1 Primeira etapa - Formação do Sal de Thiele (KCp).....	25
5.1.2.2 Segunda etapa – Funcionalização da ciclopentadienila	25
5.1.2.3 Terceira etapa – Formação dos Ferrocenos	26
5.1.3 Purificação dos produtos	26
5.2 SÍNTESE DO FERROCENO-LAPACHOL.....	27
5.2.1 Extração do Lapachol	27
5.2.2 Síntese do Toluenossulfonato de Lapachol	27
5.2.3 Síntese do 2-cloro-lapachol	28
5.2.3.1 Purificação do Cloreto de Tionila.....	28
5.2.3.2 Síntese do 2-cloro-lapachol.....	28
5.2.4 Síntese sequencial até a formação do Ferroceno–Lapachol	29
5.2.4.1 Primeira etapa – Síntese do Sal de Thiele (KCp).....	29

5.2.4.2	Segunda etapa – Funcionalização do anel Cp	29
5.2.4.3	Terceira etapa – Síntese do Ferroceno–Lapachol	30
5.2.4.4	Purificação.....	30
5.3	FUNCIONALIZAÇÃO DO FERROCENILAETANOL COM LAPACHOL	31
5.3.1	Síntese do acetilferroceno.....	31
5.3.2	Síntese do Ferrocenil-etanol	31
5.3.3	Síntese do Ferrocenil-etil-lapachol	32
5.3.3.1	Purificação dos produtos	32
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
6.1	ANÁLISE DA SÍNTESE DO TEG-TS	33
6.2	ANÁLISE DA SÍNTESE SEQUENCIAL ATÉ A FORMAÇÃO DOS FERROCENOS-TEGUILADOS.....	34
6.3	ANÁLISE DA EXTRAÇÃO DO LAPACHOL	38
6.4	ANÁLISE DA SÍNTESE DO TOLUENOSSULFONATO DE LAPACHOL	39
6.5	ANÁLISE DA SÍNTESE SEQUENCIAL ATÉ A FORMAÇÃO DOS FERROCENOS-LAPACHOL.....	41
6.6	ANÁLISE DA SÍNTESE DO 2-CLORO-LAPACHOL	42
6.7	ANÁLISE DA SÍNTESE DO ACETILFERROCENO	43
6.8	ANÁLISE DA SÍNTESE DO FERROCENIL-ETANOL	45
6.9	ANÁLISE DA SÍNTESE DO FERROCENIL-ETIL-LAPACHOL.....	47
7	FUTURAS ETAPAS.....	48
8	CONCLUSÕES	49
	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICE A — MATERIAL SUPLEMENTAR.....	54

1 INTRODUÇÃO

Os complexos Metalocênicos são um grupo de organometálicos constituídos por um metal central ligado a dois anéis ciclopentadienila (Cp), coordenado igualmente a todos os átomos de carbono (penta-hapto). Isso leva os ligantes a ficarem equidistantes ao centro metálico e apresentarem a mesma força de ligação (Figura 1). Esta característica estrutural concedeu aos mesmos a denominação de compostos sanduíches e é utilizada frequentemente até os dias de hoje.

Figura 1 - Estrutura geral dos Metalocenos



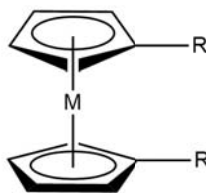
Fonte: do autor

Variações dessa estrutura geral, também incluídas no grupo Metalocenos, formam as outras três grandes famílias desses organometálicos (subgrupos). São elas: os Metalocenos que apresentam ligantes adicionais ao centro metálico, conhecidos como Metalocenos Inclinados (*Bent Metallocene*); os Metalocenos com substituintes orgânicos em um ou ambos os anéis Cp e os Metalocenos com os anéis ligados entre si por uma ponte, chamados de Ansa-Metalocenos, pois essa conexão torna sua estrutura semelhante a uma asa (o termo *ansa* vem do Latim, significando asa) (Figura 2).

Figura 2 - Estruturas gerais dos subgrupos dos Metaloceno



Metaloceno Inclinado



Metaloceno Substituído



Ansa-Metaloceno

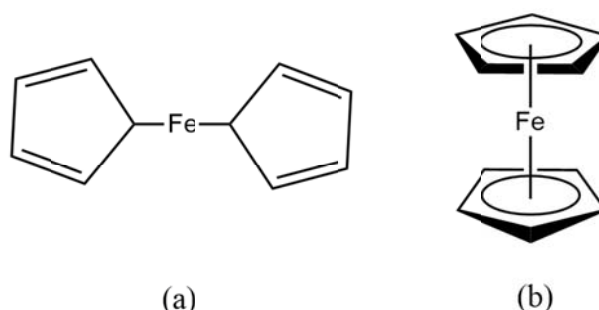
Fonte: do autor

Os Metalocenos mais estáveis são formados pelos cátions Fe^{2+} e Ru^{2+} . Alguns compostos com ligantes Cp formados por metais do grupo principal já chegaram a ser caracterizados, mas a ligação metal-ligante tem um caráter mais iônico do que covalente, de modo que esses são frequentemente utilizados para a síntese de complexos com metais de transição¹.

O nome desse grupo de organometálicos deriva da nomenclatura dada ao primeiro composto sanduíche descoberto e publicado na literatura, o Ferroceno. A autoria de sua descoberta é atribuída a dois grupos de pesquisadores independentes que publicaram seus trabalhos no início dos anos 50: P. L. Pauson e T. J. Kealy da Universidade Duquense da Pensilvânia, Estados Unidos da América, que, na tentativa de sintetizar o Fulvaleno, relataram a síntese acidental de um composto amarelo de Ferro² e S. L. Miller, J. A. Tebboth e J. F. Tremaine da Companhia Britânica de Oxigênio³. A diferença nas datas de publicação se deve por conta das revistas, assim o trabalho de Pauson saiu em 1951, enquanto o de Miller foi publicado em 1952.

Embora a síntese do Ferroceno tenha sido reportada pelos seus descobridores, sua estrutura molecular não foi corretamente acertada. Ambos os grupos pensaram no complexo com ligantes η^1 (Figura 3a). Pauson acreditava que era um análogo do Fulvaleno⁴. A sua estrutura real, que relembra um sanduíche (Figura 3b), foi proposta, elucidada e confirmada por Wilkinson *et al.*⁵ e Fischer *et al.*⁶, que lhe rendeu o prêmio Nobel de química do ano de 1973⁷.

Figura 3 - (a) Estrutura proposta por Pauson para o Ferroceno; (b) Estrutura real para o Ferroceno



Fonte: do autor

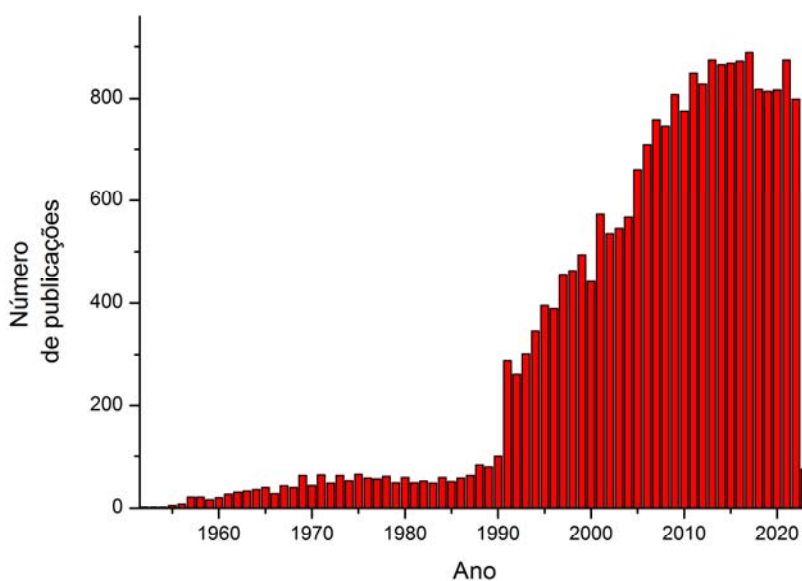
Diversos estudos foram realizados em seguida, motivados pelas propriedades que o Ferroceno apresentava. Chamava a atenção dos cientistas o fato de ser facilmente isolável, sua alta estabilidade térmica, podendo alcançar temperaturas de

400 °C sem se decompor, e ao ar. Além disso, apresenta uma ótima solubilidade em solventes orgânicos baratos e comuns⁸.

A origem de seu nome está relacionada com os estudos de R. B. Woodward, M. Rosenblum e M. C. Whiting, nos quais verificaram que a sua reatividade química é semelhante à do Benzeno, podendo realizar reação de substituição eletrofílica aromática. Assim, o termo ferroceno foi proposto, marcando esse novo composto aromático⁹.

Todas essas características, juntamente com a facilidade de criar novas ligações com grupos substituintes nos anéis Cp através de reações clássicas da Química Orgânica, permitiram que um grande número de produtos derivados surgisse na literatura nestes últimos 60 anos, principalmente após a década de 90 e com um crescimento considerável na última década (Figura 4). Essa variedade possibilitou o estudo do Ferroceno em diversas áreas do conhecimento, em especial nas áreas de bioquímica e medicinal, onde é aplicado como agente antiproliferativo contra infecções bacterianas e fúngicas¹⁰⁻¹³, malária¹⁴ e HIV¹⁵, além de apresentar comprovada atividade antitumoral que vem sendo estudada em novos possíveis fármacos¹⁶. Logo, a química do Ferroceno demonstra-se ser um ramo de pesquisa promissor, brilhante e amplo.

Figura 4 - Número de publicações com *Ferrocene*, como palavra-chave, por ano. Dados obtidos pela Web of Science.



Fonte: do autor.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FERROCENO

2.1.1 Aplicações do Ferroceno e seus derivados na área medicinal

A aplicação medicinal do Ferroceno e seus derivados está fortemente ligada à atividade antiproliferativa apresentada pelo grupo ferrocenila. Geralmente, esses compostos formam íons ferrocênio, a forma oxidada do Ferroceno, em que o centro metálico é um cátion de Fe^{3+} , que se descobriu ser o responsável pela atividade citotóxica¹⁷, com os anéis Cp facilitando a penetração de membranas.

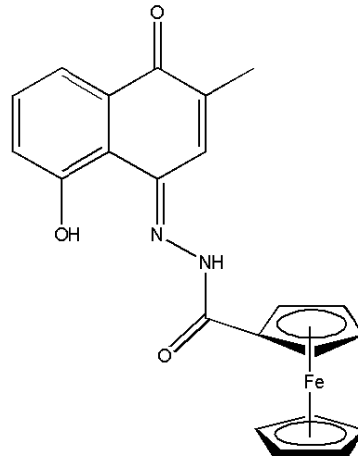
Estudos para futuros fármacos visam encontrar substâncias citosseletivas, que não danifiquem células saudáveis e possuam atividade anticancerígena, tornando derivados do Ferroceno que apresentam atividades biológicas um grande atrativo para os pesquisadores. Por isso, novos compostos com grupos ferrocenila estão sendo sintetizados ao longo dos anos, de modo a testar suas propriedades citotóxicas e seletividades, sendo uma grande opção para novos fármacos.

Geralmente, a funcionalização com o grupo ferrocenila de uma molécula, cujas propriedades biológicas já sejam conhecidas, leva à formação de um composto que possui desempenho melhor que o fármaco de partida¹⁸.

C. Spoerlein-Guettler *et al.*¹⁹ sintetizaram e testaram a eficiência de um novo ferroceno e com a naftoquinona natural Plumbagina (Figura 5), que também possui atividades biológicas desejáveis²⁰. Resultados mostram que o complexo apresentou melhor seletividade e eficiência para células cancerígenas que a naftoquinona, sendo um inibidor de crescimento da 518A2 (células melanoma) duas vezes mais alto.

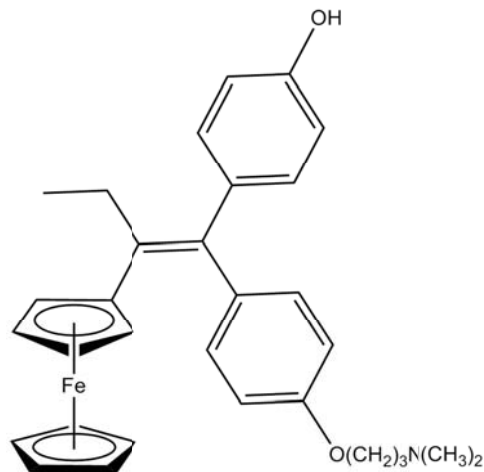
A.-L. Lainé *et al.*²¹ estudaram um derivado de ferroceno substituído com Hidroxitamoxifeno (Figura 6). Tamoxifeno é a mais antiga droga usada para o tratamento de câncer de mama, um dos tumores que mais levam mulheres à morte. Porém, com o passar do tempo de uso, uma resistência à droga foi desenvolvida e dificultou seu desempenho. O estudo demonstrou evidências *in vivo* para ser uma alternativa ao tratamento com Tamoxifeno, pois levou a um retardamento no crescimento do tumor, diminuindo seu volume.

Figura 5 - Estrutura do Ferroceno-plumbagina



Fonte: do autor

Figura 6 - Estrutura do Ferroceno-hidroxitamoxifeno



Fonte: do autor

Complexos de Platina que possuem atividade anticancerígena já são de conhecimento dos pesquisadores desde os anos 70²². A atividade desses complexos reside na capacidade de provocar morte celular via apoptose²³. No entanto, ao longo dos anos, uma resistência a esse mecanismo foi adquirida, gerando as linhas celulares resistentes²⁴. S. Grade *et al.*²⁵ funcionalizaram um complexo de Platina com um grupo ferrocenila. Este complexo bimetálico mostrou-se uma alternativa, pois sua atividade passa por um mecanismo não apoptótico, mantendo boa atividade anticancerígena, além de ser mais estável no plasma humano, melhorando sua viabilidade e segurança *in vivo*.

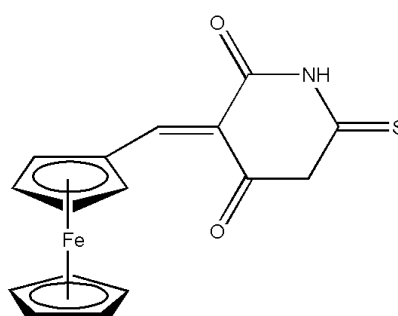
Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma técnica que consiste em uma reação química ativada por luz que tem por objetivo a destruição seletiva de um tecido, sendo necessário aplicar um composto foto-ativador no mesmo²⁶. Porém, as drogas

aprovadas para essa técnica, tais como Photofrin, ainda apresentam muitos efeitos colaterais como hepatotoxicidade e indesejável sensibilidade cutânea prolongada^{27,28}. Derivados do Ferroceno capazes de gerar o íon Ferrocênio podem ser ótimos candidatos a novos agentes TFD.

A. R. Chakravarty et al.²⁹ trabalharam com um composto formado por um grupo ferrocenila ligado a imidazofenantrolina, que mostrou atividade de clivagem do DNA quando exposto a luz em determinados comprimento de onda no visível e UV, sendo inativo no escuro. Também, o composto se mostrou significativamente citotóxico para células cancerígenas HeLa (câncer cervical), melhorando essa característica sob luz visível. O estudo comprova a atividade do grupo ferrocenila, pois há um aumento da citotoxicidade em relação ao seu análogo com grupo fenila.

B. Babu et al.³⁰ estudaram a atividade TFD do derivado do Ferroceno com o ácido tiobarbitúrico (Figura 7), comprovando a eficiência do produto contra a célula cancerígena MCF-7.

Figura 7 - Estrutura do Ferroceno-ácido tiobarbitúrico



Fonte: do autor

2.1.2 Outros campos de aplicação do Ferroceno e seu derivados

A importância do Ferroceno em outras áreas de pesquisas químicas também pode ser comprovada, com compostos contendo o grupo ferrocenila sendo aplicados em catálise^{31,32}, biossensores³³ e em polímeros³⁴. Nos últimos anos, derivados Ferrocênicos têm sido estudados na área de materiais, ganhando destaque por suas propriedades eletroquímicas, permitindo a aplicação dos mesmos na construção de baterias³⁵.

R. Ghahremani et al.³⁶ reportaram uma bateria de fluxo redox, onde dois compostos derivados foram analisados, mono e dissustituído ferroceno-metanol,

como espécies redox, juntamente com Viologeno para a formação de um eletrólito eutético. A reação se mostrou reversível e o grupo estudou as condições necessárias para um desempenho melhor da bateria.

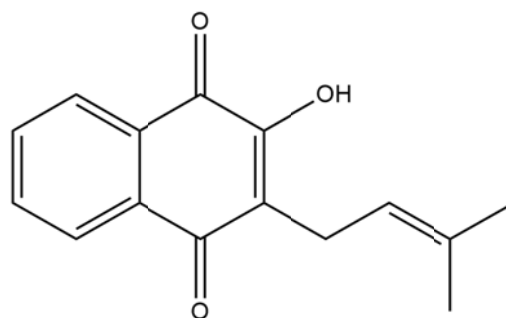
C. Li *et al.*³⁷ prepararam um novo nanomaterial derivado do Ferroceno. Ele foi sintetizado coordenando 1,1'-dicarboxilatoferroceno em um cátion Fe^{3+} , gerando um *metal-organic framework* (MOF). O MOF foi então estudado como material catódico em baterias de Lítio, demonstrando ótimos resultados, tais como alta densidade de energia e estabilidade de até 10.000 ciclos.

S. Wang *et al.*³⁸ estudaram novos compostos com grupos ferrocenila na síntese de nanopartículas de ouro. Aplicados como principal agente redutor e estabilizantes, o grupo conseguiu formar partículas de ouro de até 200 nm, em uma reação simples, rápida e *one-pot*, mostrando a eficiência dos compostos.

2.2 LAPACHOL

O Lapachol (Lap) (2-hidróxi-3-(3metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) (Figura 8) é uma molécula natural da classe das naftoquinonas, podendo ser extraídas do cerne de árvores do gênero *Tabebuia*, do qual os Ipês pertencem³⁹. Essas árvores são comumente encontradas no continente Sul-Americano, sendo muito abundante no Brasil, facilitando o estudo do mesmo por pesquisadores brasileiros. A molécula apresenta diversas propriedades biológicas desejáveis, tais como atividade anticancerígena^{40,41}, anti-malária^{42,43}, anti-Tripanossoma⁴⁴ e anti-Leishmaniose⁴⁵, dentre outras.

Figura 8 - Estrutura do Lapachol



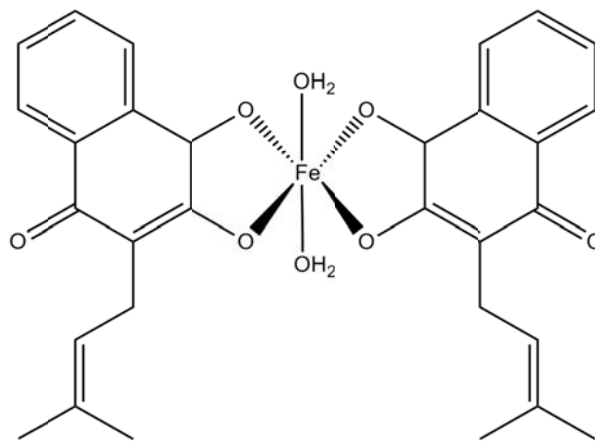
Fonte: do autor

Sua atividade biológica já chegou a ser utilizada como fármaco pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE)⁴⁶, no entanto,

efeitos colaterais como náusea e vômitos⁴⁷ dificultam sua aplicação nessa função. Encontrar derivados que mantenham as propriedades biológicas desejáveis, reduzindo os efeitos colaterais, é o objetivo dos pesquisadores.

T. D. De Oliveira *et al.*⁴⁸ realizaram a síntese de um novo complexo de Fe^{2+} , coordenando duas moléculas de lapachol ao metal, $[\text{Fe}(\text{Lap})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, (Figura 9). A atividade biológica do novo produto foi testada *in vitro* contra oito linhas celulares tumorais, em que, para todas as oito, o novo complexo apresenta melhor atividade antiproliferativa do que a naftoquinona isolada. Indicando o potencial da coordenação em aprimorar as atividades biológicas.

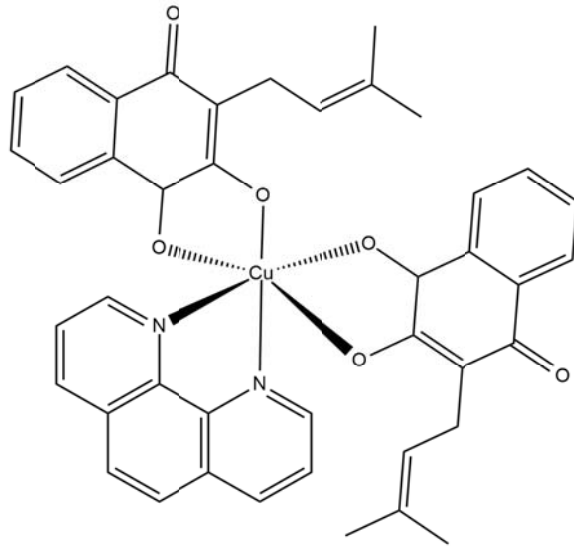
Figura 9 - Estrutura do complexo $[\text{Fe}(\text{Lap})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$



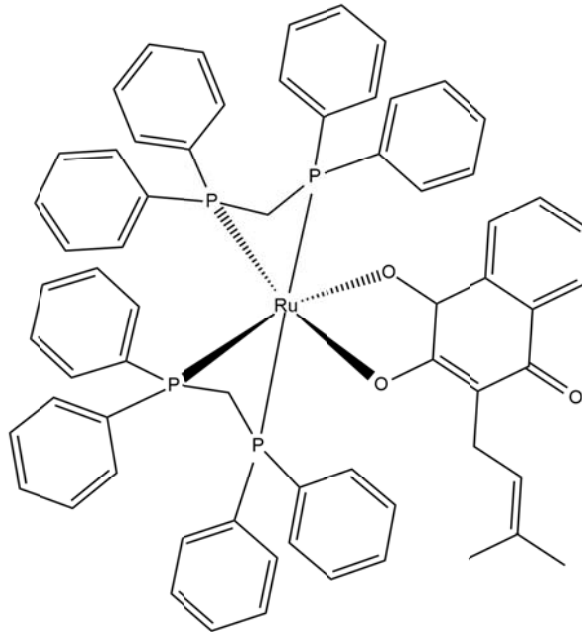
Fonte: do autor

L. Tabrizi, F. Talaie e H. Chiniforoshan⁴⁹ trabalharam com três novos complexos metálicos com lapachol com Ni^{2+} , Co^{2+} e Cu^{2+} e analisaram as atividades biológicas dos novos produtos contra as linhas celulares HeLa (câncer cervical), HepG-2 (câncer de fígado) e HT-29 (câncer colorretal). Todos os novos complexos apresentaram melhor citotoxicidade em comparação à Cisplatina (droga atual aprovada para uso) e ao Lapachol isolado. Dos produtos, o complexo com cobre (Figura 10) demonstrou melhor atividade de clivagem de DNA.

K. M. Oliveira *et al.*⁵⁰ sintetizaram e caracterizaram um novo complexo de Ru^{2+} com lapachol (Figura 11), o qual se mostrou altamente citotóxico, *in vitro*, para as quatro linhas celulares tumorais testadas: MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo), MCF-7 (câncer de mama), A549 (câncer de pulmão) e DU-145 (câncer de próstata), com atividades antitumorais superiores à Cisplatina (atual droga aprovada para uso) e alta seletividade para MDA-MB-231.

Figura 10 - Estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{Lap})_2(\text{Fenantrolina})]$ 

Fonte: do autor

Figura 11 - Estrutura do complexo $[\text{Ru}(\text{Lap})[\text{bis}-(\text{difenilfosfinametano})]_2]$ 

Fonte: do autor

3 OBJETIVOS

O objetivo do trabalho é a síntese e caracterização de novos derivados Ferrocênicos com potencial atividade biológica, de modo a desenvolver possíveis candidatos a fármacos.

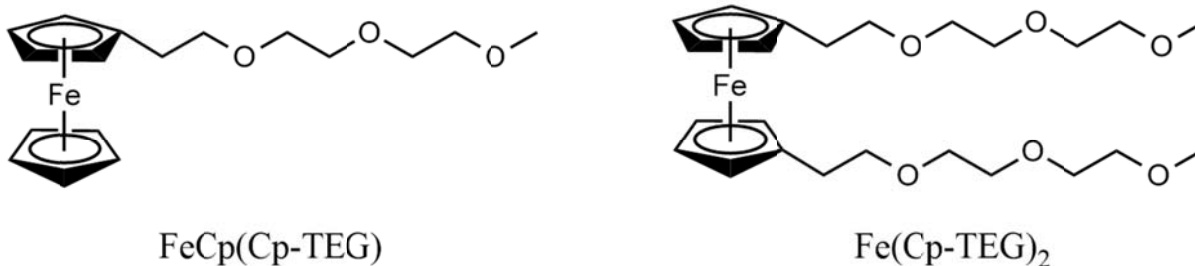
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1.1 Funcionalização do Ferroceno com trietilenoglicol monometil éter

Uma das limitações em utilizar-se o ferroceno como medicamento é a sua baixíssima hidrossolubilidade⁵¹. Buscando alternativas para esse problema, decidiu-se funcionalizá-lo com cadeias de etileno glicol, mais especificamente, com o trietilenoglicol monometil éter.

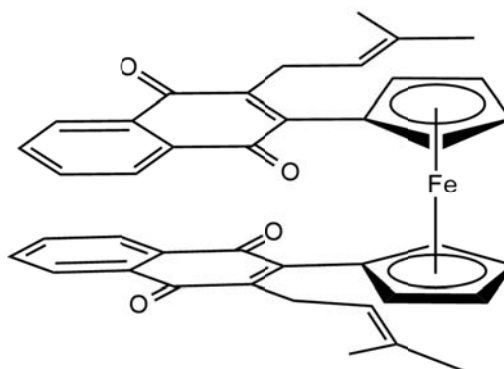
- Para isso, dois derivados são propostos: $\text{FeCp}(\text{Cp-TEG})$ (1-(1-etoxi-2-(2-metoxietoxi)etil)ferroceno e $\text{Fe}(\text{Cp-TEG})_2$ (1,1'-bis(1-etoxi-2-(2-metoxietoxi)etil)ferroceno. As estruturas podem ser verificadas na Figura 12.

Figura 12 - Estruturas dos compostos $\text{FeCp}(\text{Cp-TEG})$ e $\text{Fe}(\text{Cp-TEG})_2$



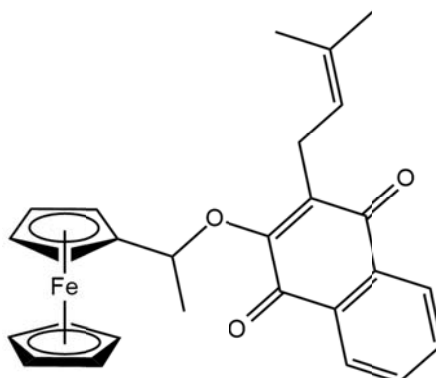
3.1.2 Unir os potenciais anticâncer do Lapachol e do Ferroceno em um único composto

- Síntese de um novo derivado do Ferroceno com um substituinte lapachol em cada anel Cp: $\text{Fe}(\text{Cp-Lap})_2$ (1,1'-bis(3-(2-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona)ferroceno, cuja estrutura é representada na Figura 13.

Figura 13 - Estrutura do $\text{Fe}(\text{Cp-Lap})_2$ 

- Formação de um complexo contendo o grupo ferrocenila e lapachol. O produto alvo é o ferrocenil-etil-lapachol (2-(1-ferroceniletóxi)-3-(3-metilbut-2-en-1-il)naftaleno-1,4-diona). A estrutura do complexo está ilustrada na Figura 14.

Figura 14 - Estrutura do ferrocenil-etil-lapachol



- Caracterização de todos os produtos obtidos.

4 MATERIAIS E METODOLOGIAS

4.1 MATERIAIS

Os solventes utilizados, tetraidrofurano (THF) e diclorometano (DCM), foram secos por refluxo em atmosfera de Argônio (99,999%) sobre sódio metálico/benzofenona e hidreto de cálcio, respectivamente, e destilados logo antes de sua utilização. O Dimetilsulfóxido (DMSO) foi seco utilizando peneira molecular 3A.

O Lapachol foi obtido via extração de material vegetal e purificado via recristalização. Todos os demais reagentes foram adquiridos comercialmente.

4.2 MÉTODO ANALÍTICO

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos por um espectrômetro Bruker Avance III, operando em 400 MHz e 100 MHz, respectivamente. Para realizar as amostras, foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. TMS foi empregado como padrão de referência para o espectro de RMN ^1H , enquanto para o RMN ^{13}C se utilizou o próprio CDCl_3 .

As análises de infravermelho foram obtidas por um equipamento Bruker Alpha P, utilizando reflexão total atenuada (ATR), resolução de 4 cm^{-1} na faixa de 4000 a 475 cm^{-1} .

As espectrometrias de massas com ionização por electrospray foram realizadas por um equipamento BRUKER Impact II.

Os pontos de fusão foram determinados por um equipamento BUCHI M-560.

4.3 METODOLOGIA

A estratégia utilizada foi, primeiramente, funcionalizar os anéis ciclopentadienilas, através de um ataque nucleofílico do Cp ao carbono ligado a um grupo tosila via um mecanismo de $\text{S}_{\text{N}}2$, para a posterior complexação com o cátion de Fe^{2+} , levando, assim, ao complexo derivado desejado.

Como rota alternativa, entretanto, parte-se do Ferroceno para a obtenção do derivado, realizando uma acilação Friedel-Crafts, seguido da redução da carbonila. O álcool formado, em meio básico, reage realizando um ataque nucleofílico ao composto tosilado, originando o produto alvo.

No caso das modificações envolvendo o Lapachol, estudou-se a substituição do grupo hidroxila pelo grupo cloreto como grupo de saída, pois o mesmo se demonstrou eficaz na literatura frente a outros nucleófilos, como a azida⁵².

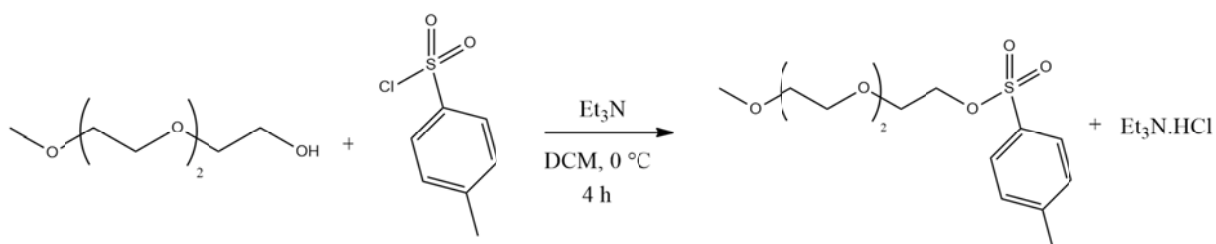
5 SÍNTESE

5.1 SÍNTESE DOS FERROCENOS TEGUILADOS

5.1.1 Síntese do toluenossulfonato de trietilenoglicol monometil éter

Primeiramente, destilou-se 50 mL de diclorometano seco que será utilizado como solvente para esta reação, conforme o Esquema 1. Então, para um balão de 125 mL, sob banho de gelo e agitação constante com barra magnética, foi adicionado diclorometano (25 mL), seguido do álcool trietilenoglicol monometil éter (6,8 mL, 40mmol; Aldrich 95%) e a trietilamina (5,6 mL, 40 mmol; Aldrich 99%). Após, gota a gota, com auxílio de um funil de adição à pressão constante, libera-se ao balão uma solução de cloreto de 4-toluenossulfonila (8,284 g, 40 mmol; Aldrich 98%) em 15 mL de diclorometano. O tempo de reação é 4 horas, mantendo o banho de gelo e agitação constante durante o processo. Terminada a síntese, o balão é posto no freezer *overnight*, de modo que ocorra a precipitação do sal de amônio ($\text{Et}_3\text{N.HCl}$) formado durante o processo. Por fim, o sal de amônio é filtrado em um funil de Büchner. Acrescenta-se éter etílico (20 mL) à solução resultante e é recolocada do freezer, de modo a precipitar o restante do sal que poderia existir, garantindo a sua retirada completa. Caso se verifique a presença de sólidos, filtra-se novamente. Após isso, evaporamos o solvente, isolando o produto em um balão com atmosfera de argônio.

Esquema 1 - Síntese do toluenossulfonato de trietilenoglicol monometil éter

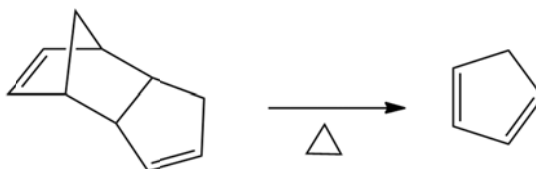


5.1.2 Síntese sequencial até a formação dos Ferrocenos Teguilados

5.1.2.1 Primeira etapa - Formação do Sal de Thiele (KCp)

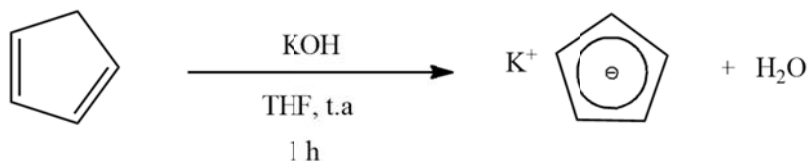
Primeiramente, imediatamente antes de começar a reação, realiza-se o craqueamento térmico do dicitopentadieno (DiCp), visando obter o monômero, ciclopentadieno, por retro Diels-Alder (Esquema 2). Para tal, 5 mL de DiCp foram aquecidos, utilizando vidraria de microdestilação e manta de aquecimento com agitação. O monômero foi obtido em 41 °C.

Esquema 2 - Craqueamento térmico do dicitopentadieno



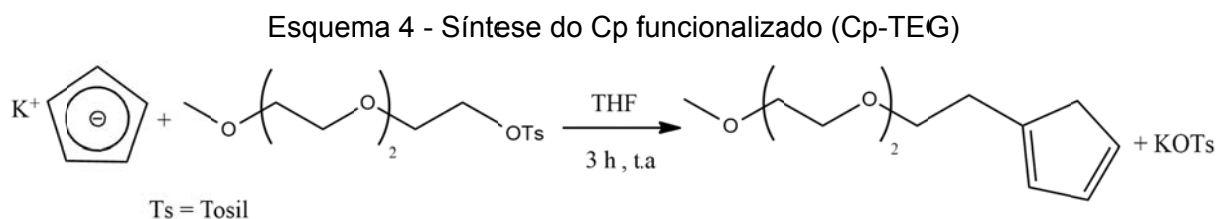
Paralelamente a isso, é feita a destilação do solvente seco da reação, THF, e o tratamento do schlenk a ser utilizado, com ciclos de vácuo/argônio. Após todos os reagentes já estarem prontos para uso e o schlenk purgado sob atmosfera de argônio e com agitação constante com uma barra magnética, acrescenta-se para o mesmo THF (15mL), KOH (3,03 g, 54 mmol, 10x em excesso) e ciclopentadieno (0,485 mL, 5,4 mmol). O tempo de agitação é de uma hora e a reação inteira foi feita a temperatura ambiente, conforme o Esquema 3.

Esquema 3 - Reação de formação do Sal de Thiele (KCp) com KOH



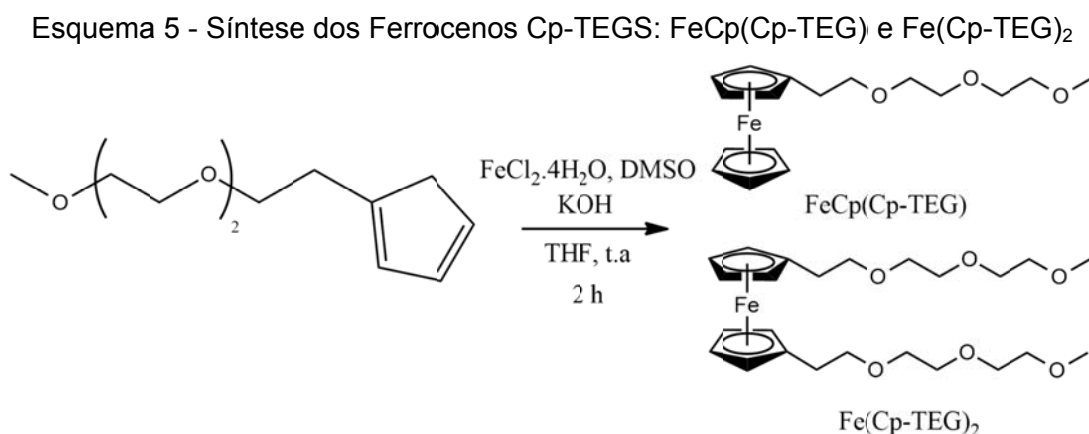
5.1.2.2 Segunda etapa – Funcionalização da ciclopentadienila

Prepara-se uma solução de toluenossulfonato de trietilenoglicol mono metil éter (TEG-Ts) (1,71 g, 5,4 mmol) em 3 mL de THF. Essa solução, então, é adicionada a mistura reacional da etapa anterior, gota a gota, com um funil de adição a pressão constante. O tempo de adição foi de 30 minutos e a reação permanece sob agitação constante por 3 horas, em temperatura ambiente e atmosfera de argônio, conforme o Esquema 4.



5.1.2.3 Terceira etapa – Formação dos Ferrocenos

Por fim, uma solução de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,537g, 2,7 mmol) em 7 mL de DMSO, seco em peneira molecular 3A, é adicionada ao schlenk da etapa anterior, gota a gota, com tempo de adição de 40 minutos. Após finalizar adição, a mistura permanece sob agitação por 2 horas, em temperatura ambiente e atmosfera de argônio, conforme o Esquema 5.



5.1.3 Purificação dos produtos

A mistura reacional obtida ao fim da terceira etapa foi transferida para um funil de separação, juntamente com 20 mL de uma solução de HCl (54 mmol), assim, neutralizando todo o restante de KOH e removendo os sais solúveis em água formados e os possíveis reagentes remanescentes. Adicionou-se éter etílico (30 mL) após a temperatura no funil de separação voltar a temperatura ambiente, realizando uma extração. Separou-se as fases, descartando a aquosa. A fase orgânica foi seca utilizando CaCl_2 , filtrada e o éter etílico foi evaporado, resultando em 0,9857 g de um óleo marrom.

O bruto obtido foi dissolvido em 6 mL de acetato de etila e dividindo em três frações iguais. Para cada fração, foi realizada uma coluna cromatográfica utilizando

15 g de sílica gel e uma proporção de 2/1 acetato de etila/hexano como eluente. Obteve-se três produtos.

5.2 SÍNTESE DO FERROCENO-LAPACHOL

5.2.1 Extração do Lapachol

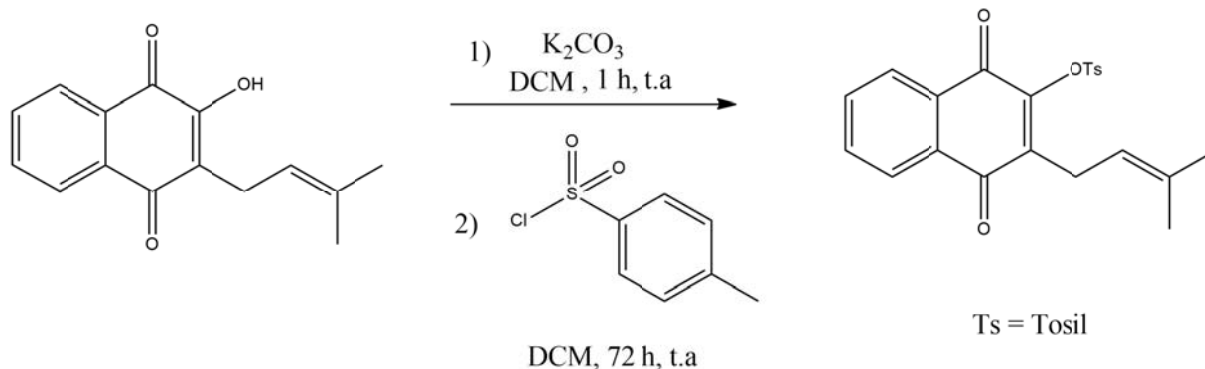
Em um becker de 500 mL, foram adicionados 50 g de serragem do cerne da madeira de Ipê amarelo, cuja origem é da cidade de Dourados, Mato Grosso do Sul. Sobre a madeira, foram vertidos 400 mL de uma solução a 5% em carbonato de sódio. A serragem, em contato com a solução, foi deixada em repouso por duas horas, com agitações esporádicas com bastão de vidro. Após esse tempo, a mistura é filtrada e resulta em uma solução vermelha intensa. Então, adicionando aos poucos HCl 6M, acidifica-se a solução até o pH entre 2 a 4. Durante o processo, à medida que o pH da solução vai descendo, já é possível notar a presença de sólidos amarelos. O ponto final da acidificação pode ser observado com a cor da solução tornando-se amarela. Depois disso, filtra-se o sólido gerado em um funil de Büchner e o solubiliza em etanol a quente, de modo a purificar por recristalização, resultando em 800 mg (1,8%) de um cristal amarelo.

5.2.2 Síntese do Toluenossulfonato de Lapachol

Em um balão de 100 mL, sob agitação constante, adicionou-se diclorometano (10 mL), Lapachol (0,242g, 1mmol) e carbonato de potássio (0,138 g, 1 mmol). A mistura permanece agitando por duas horas, inicialmente de cor amarelada e tornando-se vermelha com o avanço da desprotonação do Lapachol. Após isso, com auxílio de um funil de adição a pressão constante, acrescenta-se ao balão, sob banho de gelo e gota-a-gota, uma solução de cloreto de 4-toluenossulfonila (TsCl) (0,295 g, 1,5 mmols; Aldrich 98%) em 5 mL de diclorometano seco. A reação permanece com agitação constante por mais 72 horas e em temperatura ambiente, conforme o Esquema 6. Então, a mistura reacional é filtrada em Celite[®]. O solvente da solução resultante é evaporado no evaporador rotatório, resultando em um sólido alaranjado. A purificação é realizada por recristalização com acetato de etila,

levando à formação de cristais amarelos, que foram isolados em um schlenk em atmosfera de argônio.

Esquema 6 - Síntese do toluenossulfonato de lapachol



5.2.3 Síntese do 2-cloro-lapachol

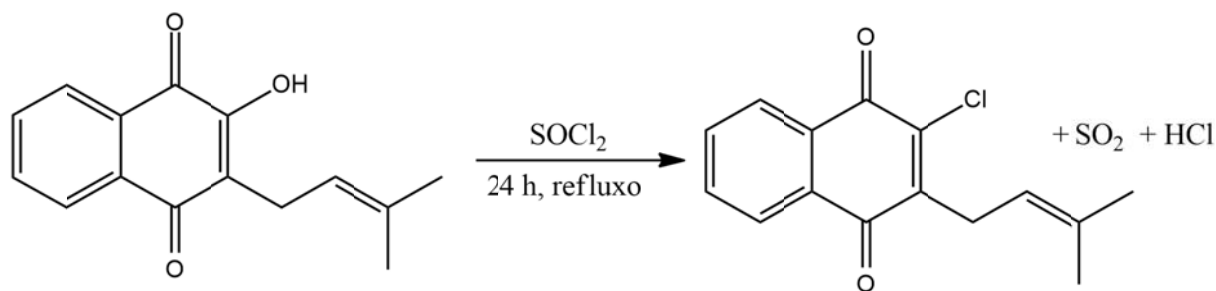
5.2.3.1 Purificação do Cloreto de Tionila

A purificação do reagente foi realizada conforme descrita na literatura⁵³. Adicionou-se para um balão a solução preta de SOCl_2 bruto juntamente com 10% de trifenilfosfito. Prosseguiu-se, então, com a destilação, utilizando uma manta de aquecimento com agitação, vidraria de microdestilação e um *trap* contendo CaCO_3 . O produto foi recolhido em um balão em banho de gelo, no intervalo de temperatura medido de 75-76 °C. O reagente purificado foi armazenado em argônio.

5.2.3.2 Síntese do 2-cloro-lapachol

A síntese foi realizada conforme descrita na literatura⁵² (Esquema 7). Uma solução de lapachol (73 mg, 0,3 mmol) em cloreto de tionila (SOCl_2) purificado ficou em refluxo por 24h. Finalizado o tempo de reação, adicionou-se água gelada e a mistura foi extraída com CHCl_3 . A fase aquosa foi descartada e lavou-se a fase orgânica com uma solução de 5% de Na_2CO_3 e, então, foi evaporada à secra sob vácuo. Obteve-se 58,2 mg de um sólido amarelo, isolado em um schlenk com argônio. Após 24 horas, o sólido já apresentava coloração vermelha, indicando sua decomposição.

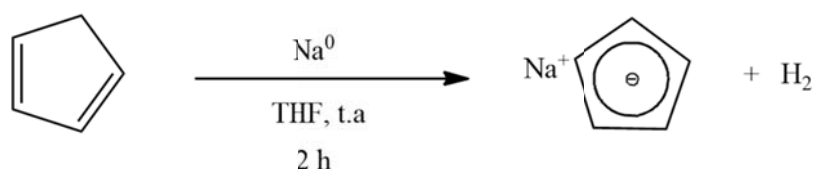
Esquema 7 - Síntese do 2-cloro-lapachol



5.2.4 Síntese sequencial até a formação do Ferroceno–Lapachol

5.2.4.1 Primeira etapa – Síntese do Sal de Thiele (KCp)

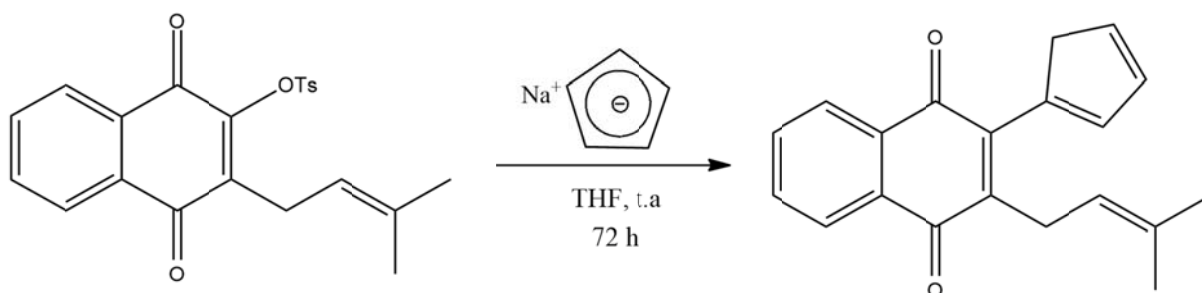
O procedimento utilizado nesta etapa é similar ao reportado na seção 5.1.2.1, com poucas modificações realizadas para otimizar o rendimento. O hidróxido de potássio foi substituído por sódio metálico para evitar a presença de íons hidroxila na etapa seguinte de funcionalização do Cp com toluenossulfonato de lapachol, que levaria a uma competição de nucleófilos (OH^- e Cp), comprometendo o rendimento. O tempo de reação foi dobrado, passando, assim, para 2 horas, de acordo com o Esquema 8.

Esquema 8 - Reação de formação do Sal de Thiele (KCp) com Na^0 

5.2.4.2 Segunda etapa – Funcionalização do anel Cp

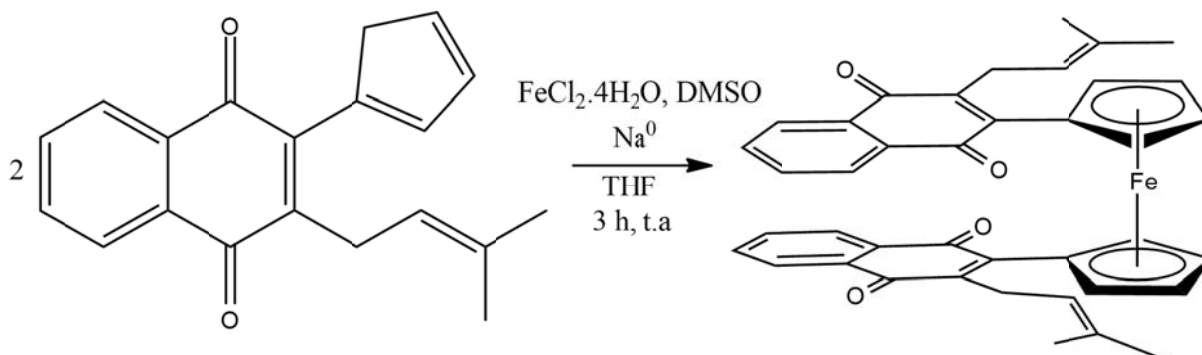
Em sequência à reação da etapa anterior, adicionou-se ao schlenk uma solução de toluenossulfonato de lapachol (0,198g, 0,5mmol) em 4mL de THF seco, gota a gota, com um funil de adição a pressão constante. O tempo de adição foi de 30 minutos e o de reação, 72 horas, mantendo a agitação constante durante todo o processo, como ilustrado no Esquema 9.

Esquema 9 - Funcionalização do Cp com lapachol: síntese do Cp-Lap



5.2.4.3 Terceira etapa – Síntese do Ferroceno–Lapachol

Finalmente, adiciona-se a solução de FeCl₂.4H₂O em DMSO ao schlenk contendo a mistura reacional da etapa anterior, cujo procedimento é detalhado na seção 5.1.2.3. O tempo de reação foi de 3 horas (Esquema 10).

Esquema 10 - Formação do Ferroceno: Fe(Cp-Lap)₂

5.2.4.4 Purificação

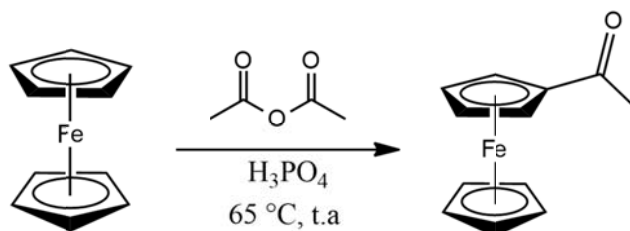
De modo semelhante ao descrito na seção 5.1.2.4, foi realizado uma extração. Para isso, preparou-se uma solução de HCl (0,43 mL, 5 mmol) com o mesmo número de mol que o utilizado de sódio metálico na 1^o etapa em 100 mL de água destilada. Transferiu-se, então, a solução e a mistura reacional para uma pêra de separação. Extraíndo os produtos três vezes com 20 mL de acetato de etila destilado como fase orgânica. Após, separou-se ambas fases. A fase aquosa foi descartada. A fase orgânica, foi seca com CaCl₂ e filtrada, em seguida evaporou-se o solvente. Obtivemos, ao final, um sólido preto.

5.3 FUNCIONALIZAÇÃO DO FERROCENILAETANOL COM LAPACHOL

5.3.1 Síntese do acetilferroceno

Em um balão de 100 mL pré-aquecido em 65°C e em atmosfera inerte de argônio, adicionou-se na seguinte ordem, Ferroceno (1 g, 5,32 mmol), anidrido acético purificado por destilação (3,9 mL) e ácido fosfórico (1,1 mL). A mistura reacional ficou em agitação constante por 30 minutos, conforme o Esquema 11. Após o término da reação, foi adicionado água destilada gelada e o balão resfriado com banho de gelo, seguido da adição de uma solução de 5% de NaOH, até a neutralização da mistura reacional. O sólido formado é filtrado e purificado por coluna cromatográfica, utilizando como eluente uma solução de 2/1 hexano/acetato de etila. A solução aquosa foi descartada. No final, 0,900 g (74,5%) de um sólido laranja foi obtido.

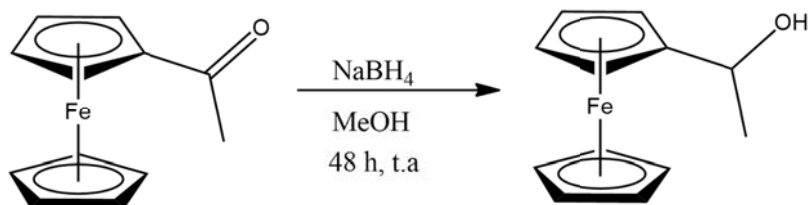
Esquema 11 - Síntese do acetilferroceno



5.3.2 Síntese do Ferrocenil-etanol

Em um balão de 125 mL, adicionou-se NaBH_4 (150 mg, 3,9 mmol) e 2,5 mL de água destilada. Sobre a suspensão formada em agitação constante, acrescentou-se, gota-a-gota, uma solução de 300 mg do acetilferroceno (1,3 mmol) em 4 mL de Metanol, com o auxílio de um funil de adição a pressão constante durante 15 minutos. A mistura permaneceu por 48 horas em agitação, conforme o Esquema 12. Ao final, água destilada foi vertida à mistura, formando precipitado amarelo. Centrifugou-se o sólido, obtendo 259 mg (87%) de produto amarelo.

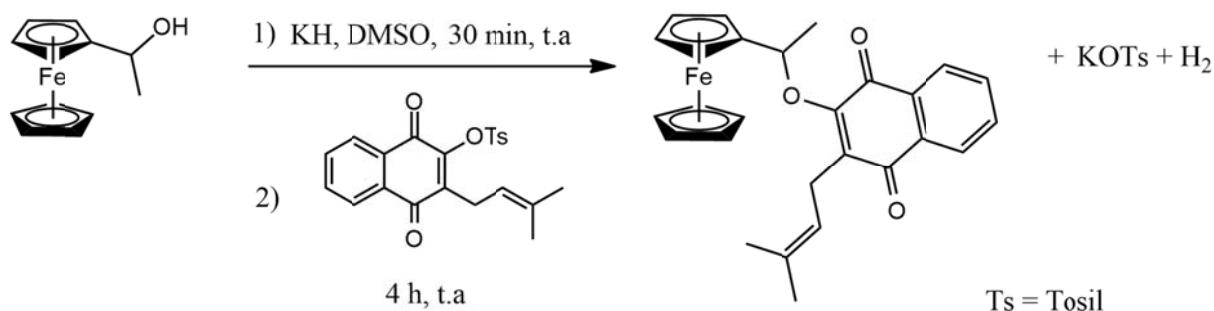
Esquema 12 - Síntese do ferrocenil-etanol



5.3.3 Síntese do Ferrocenil-etil-lapachol

Primeiramente, adicionou-se a um schlenk, sob atmosfera de argônio e agitação com barra magnética, 36 mg de KH (0,9 mmol), ferrocenil-etanol (292 mg, 0,88 mmol) e 3 mL de DMSO. Deixou-se reagir por 30 minutos, com agitação constante e temperatura ambiente durante todo o processo. Em seguida, acrescentou-se, gota a gota, a solução de toluenossulfonato de lapachol (350 mg, 0,88 mmol) em 5 mL de DMSO. O tempo de adição foi 20 minutos e reação permanece agitando por 4 horas, conforme o Esquema 13.

Esquema 13 - Síntese do ferrocenil-etil-lapachol



5.3.3.1 Purificação dos produtos

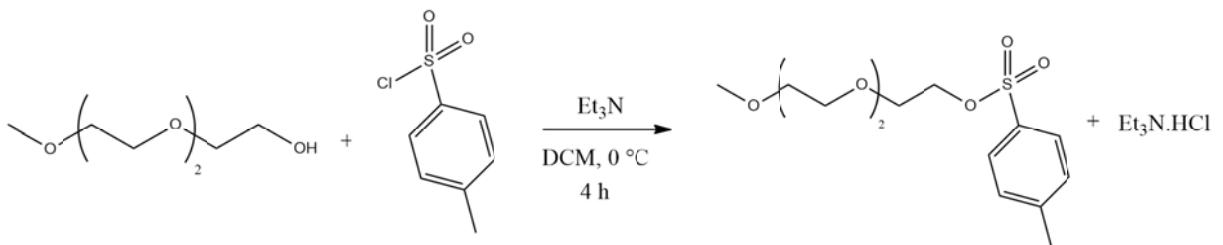
Após o término da reação, transferiu-se a mistura reacional para uma pera de separação, juntamente com 50 mL de uma solução aquosa contendo 0,9 mmol de HCl. Lavou-se a fase aquosa com 30 mL de hexano duas vezes, de modo a realizar uma extração. Instantes após a adição da fase orgânica, verificou-se a presença de um sólido preto. As fases foram separadas e evaporou-se o hexano. A fase aquosa foi descartada. Como resultado da síntese, obteve-se 476,1 mg de um óleo escuro que, ao ser aplicado em uma plaquinha de sílica de camada delgada, eluído com 4/1 hexano/acetato de etila, comprovou-se existir ao menos três produtos.

Realizou-se uma cromatografia em coluna com 15 g de sílica gel, aplicando a amostra diretamente na coluna e utilizando a solução de 4/1 hexano/acetato de etila, como eluente, sendo recolhido duas frações. Evaporou-se o solvente e os produtos foram armazenados em balões sob argônio.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

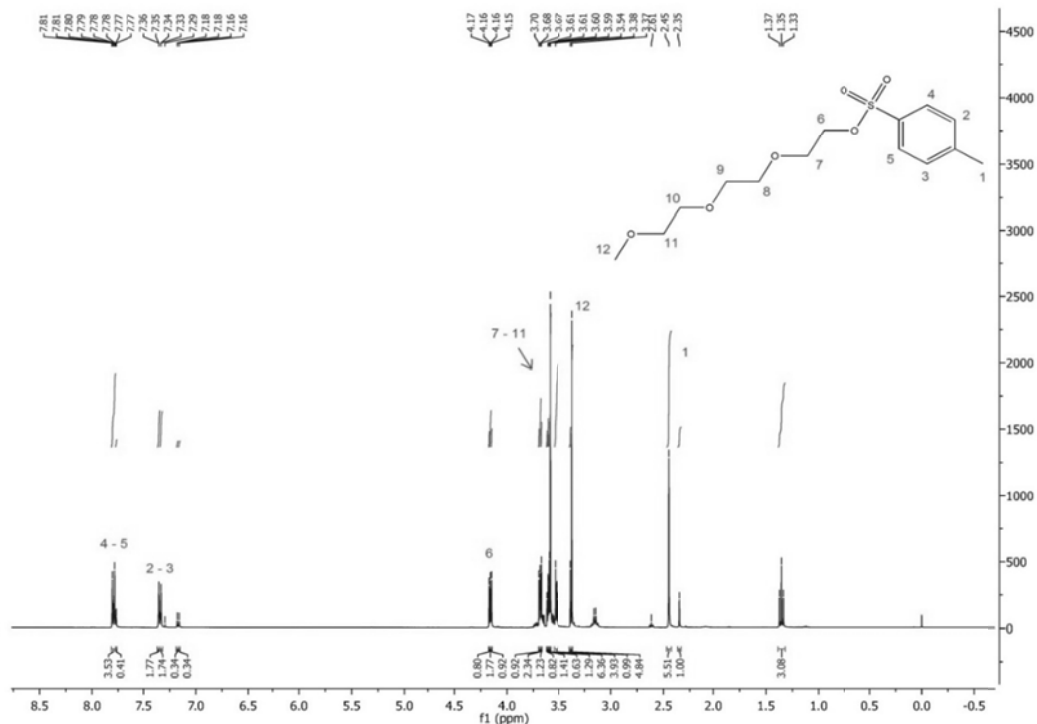
6.1 ANÁLISE DA SÍNTESE DO TEG-TS

Esquema 14 - Síntese do toluenossulfonato de trietilenoglicol monometil éter



A reação obteve 83% de rendimento isolado e a caracterização do produto foi realizada através de um espectro de RMN ^1H , Figura 15.

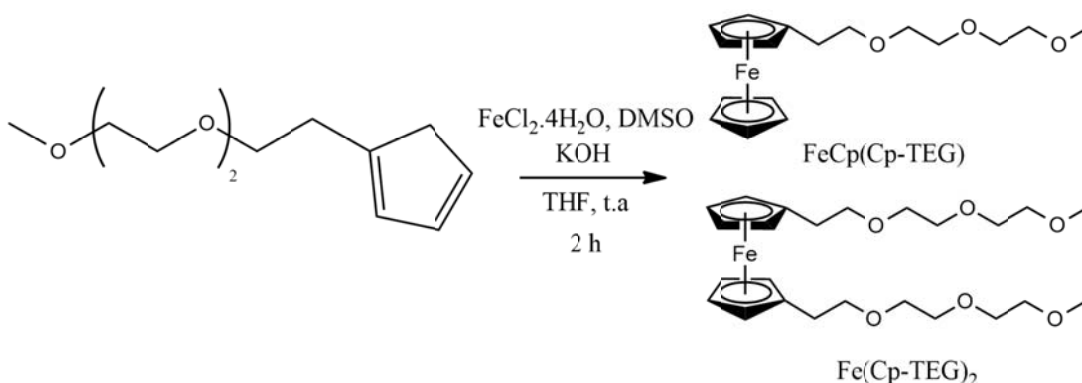
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do toluenossulfonato de trietilenoglicolmonoetil éter, em CDCl_3 .



Descrição do espectro: 2,45 ppm, $\text{H}_3\text{C-Ph-SO}_2\text{O-}$, singlete (3H); 3,38 ppm, $\text{H}_3\text{C-O}$, singlete (3H); 3,54 a 3,70 ppm, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2-$, multiplete (10H); 4,16 ppm, $\text{H}_3\text{C-Ph-SO}_2\text{O-CH}_2-$, multiplete (2H); 7,35 ppm, $\text{CH-(CCH}_3\text{)-CH}$, dublete ($J = 8,44$ Hz, 2H); 7,80 ppm, $\text{CH-(CSO}_3\text{)-CH}$, dublete ($J = 8,44$ Hz, 2H).

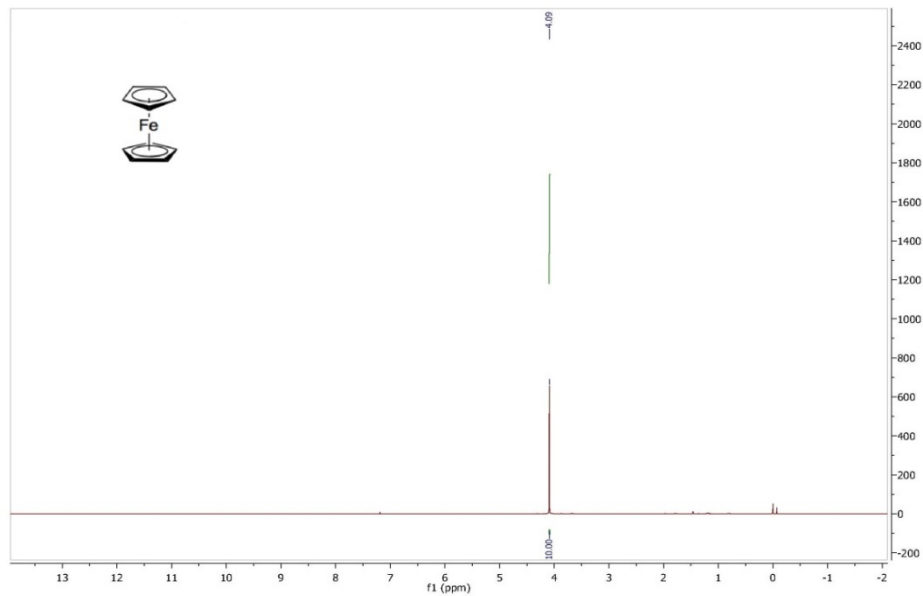
6.2 ANÁLISE DA SÍNTESE SEQUENCIAL ATÉ A FORMAÇÃO DOS FERROCENOS-TEGUILADOS

Esquema 15 - Síntese dos Ferrocenos Cp-TEGS: FeCp(Cp-TEG) e Fe(Cp-TEG)_2



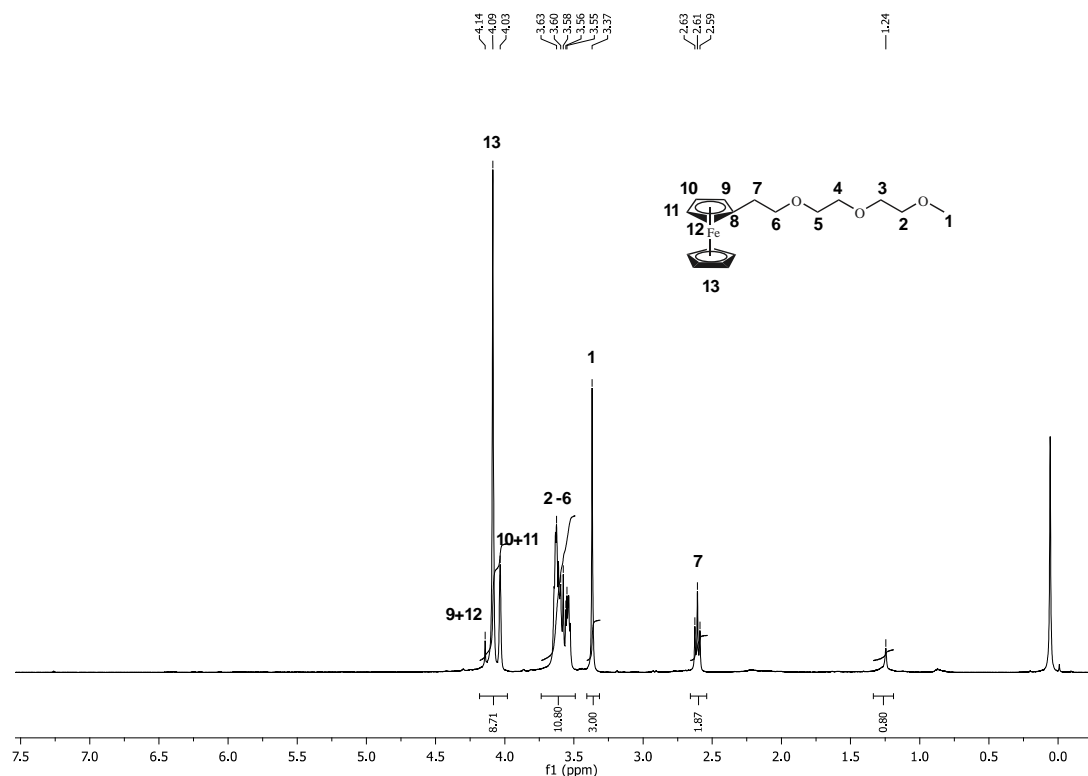
Ao final, três produtos foram obtidos após a cromatografia. Com análises de RMN ^1H de cada fração (Figuras 16-18) e verificou-se que correspondem, em ordem de eluição, ao Ferroceno, FeCp(Cp-TEG) e Fe(Cp-TEG)_2 , com rendimentos de 21%, 37% e 20%, respectivamente. Esse resultado indica que, na etapa de adição do sal de ferro (II), coexistia em solução quase o mesmo número de mol de Cp e Cp-TEG, logo a etapa de funcionalização não apresentou rendimento superior a 50%. Em uma tentativa de conseguir apenas o produto Fe(Cp-TEG)_2 , tentou-se isolar o anel funcionalizado, porém, devido a sua autopolimerização, o seu uso como reagente não foi possível. Os produtos novos apresentaram solubilidade em meio aquoso a 5% em DMSO.

Figura 16 - Espectro de RMN ^1H da fração 1, em CDCl_3 ; Ferroceno



Descrição do espectro: 4,09 ppm, 2x $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)$, singlete (10H).

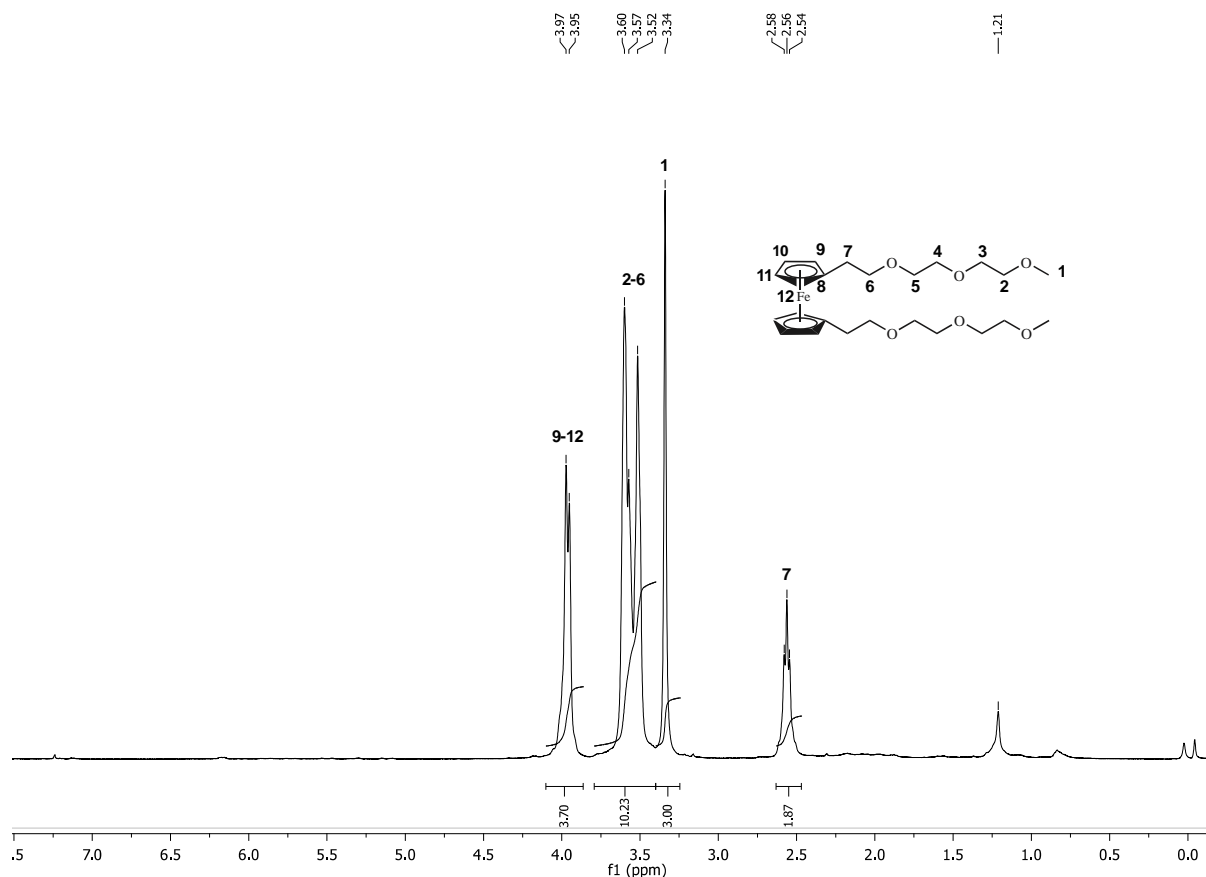
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H da fração 2, em CDCl_3 ; $\text{FeCp}(\text{Cp-TEG})$



Descrição do espectro: 2.60 ppm, $-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4$, triplete ($J = 7,3$ Hz, 2H); 3.38 ppm, $\text{CH}_3-\text{O}-$, singlete (3H); 3.63 a 3.64 ppm, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

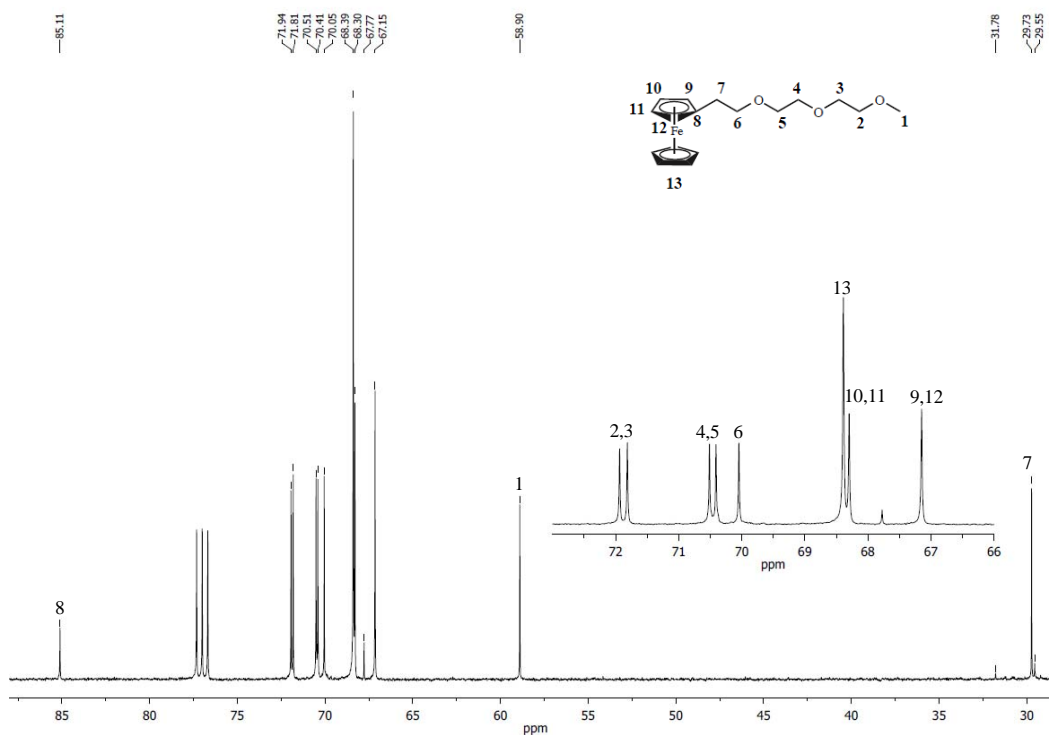
multiplete (10H); 4.09 ppm, Fe-(C₅H₅), singleto (5H); 4.15 ppm, CH-(C-TEG)-CH, dublete (2H); 4.03 ppm, -CH-CH-, dublete (2H).

Figura 18 - Espectro de RMN ¹H da fração 3, em CDCl₃; Fe(Cp-TEG)₂



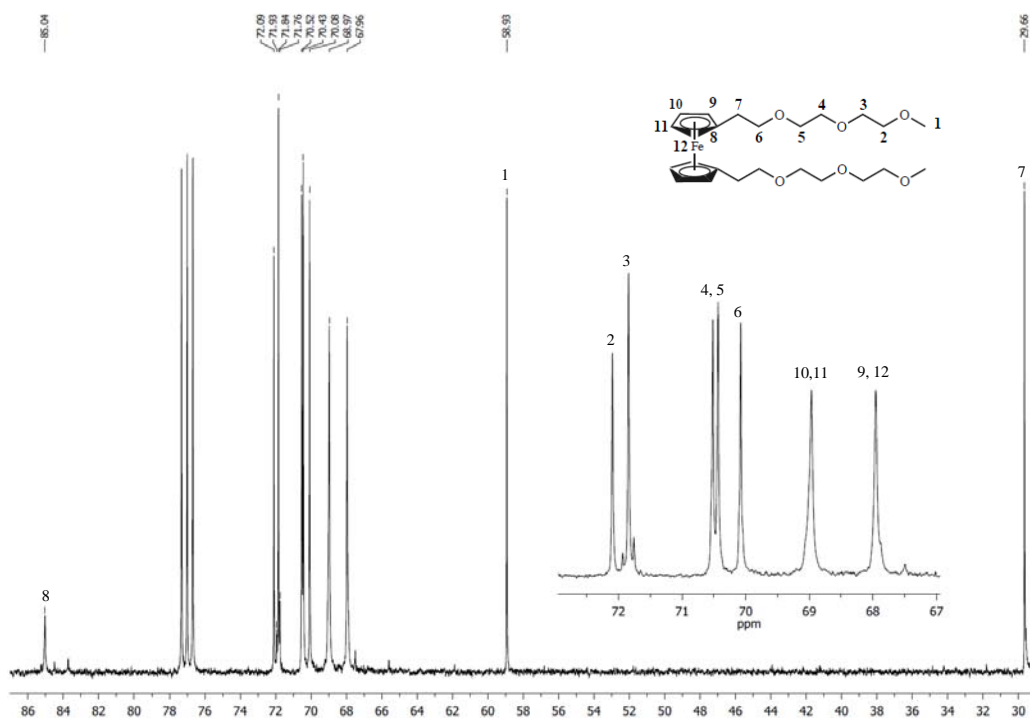
Descrição do espectro: 2.59 ppm, 2x (-CH₂-C₅H₄), tripleto ($J = 7,3$ Hz, 4H); 3.38 ppm, 2x CH₃-O-, singleto (6H); 3.54 a 3.66 ppm, 2x (-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-), multiplete (20H); 4.02 ppm, 2x (C₅H₄-), multiplete (8H).

Ainda, foram realizadas análises de RMN ¹³C (Figuras 19 e 20) e espectrometria de massas (ESI-MS) (Figura S1 e S2) para os produtos FeCp(Cp-TEG) e Fe(Cp-TEG)₂.

Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do $\text{FeCp}(\text{Cp-TEG})$, em CDCl_3 

Descrição do espectro: 29.73 ppm, $\text{C}_p\text{-CH}_2\text{-}$, (1C); 58.9 ppm, $\text{CH}_3\text{-O-}$, (1C); 67.15 ppm, *orto*- $\text{C}_{\text{anel-R}}$ (2C); 68.30 ppm, *para*- $\text{C}_{\text{anel-R}}$, (2C); 68.39 ppm, C_5H_5 , (5C); 70.05 ppm, $\text{Cp-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, (1C); 70.41 ppm e 70.51 ppm $\text{Cp-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ (2C); 71.81 ppm e 71.94 ppm $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ (2C); 85.11 ppm *ipso*- $\text{C}_{\text{anel-R}}$, (1C).

HRMS (ESI-TOF) encontrado / calculado: $[\text{M.Na}]^+ = 355.2601 \text{ m/z}$ (100%) / 355.0973 m/z (100%); $[(\text{M}+1).\text{Na}]^+ = 356.3097 \text{ m/z}$ (15.31%) / 356.1006 m/z (18.4%); $[(\text{M}-2).\text{Na}]^+ = 353.3201 \text{ m/z}$ (5.97%) / 353.1019 m/z (6.4%).

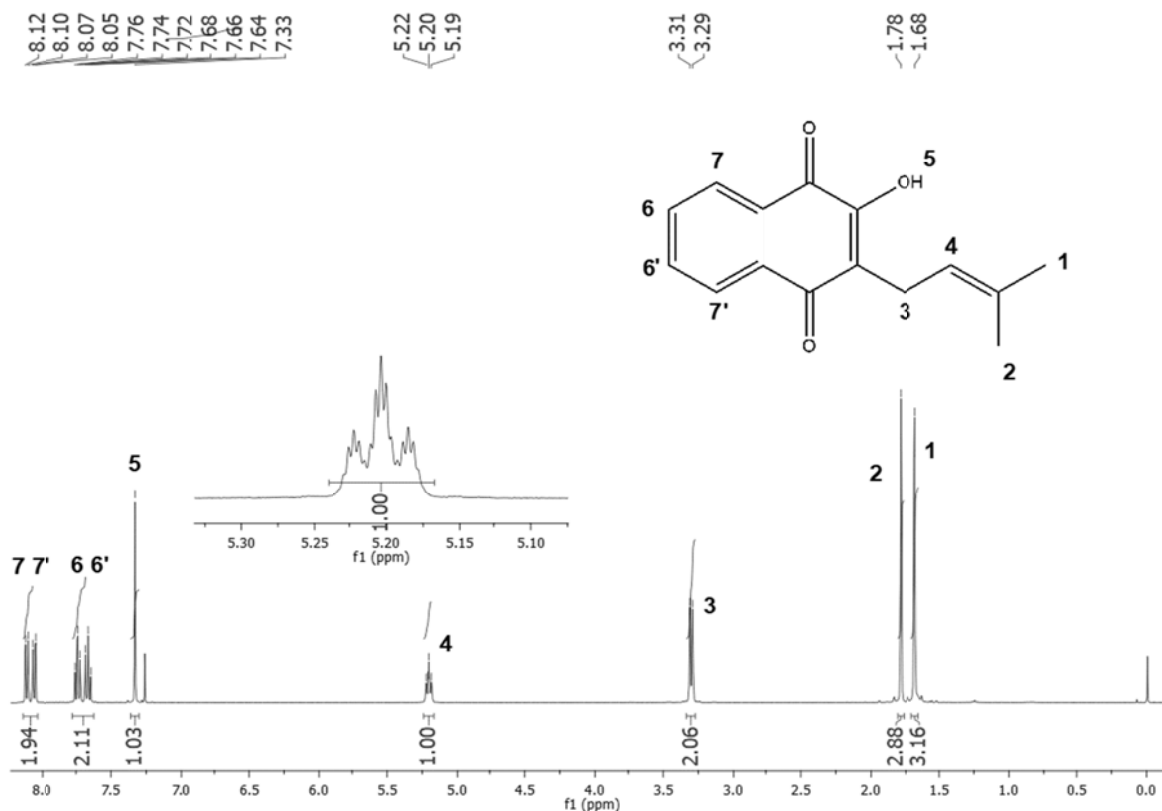
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do $\text{Fe}(\text{Cp-TEG})_2$ em CDCl_3 

Descrição do espectro: 29.66 ppm, $\text{C}_p\text{-CH}_2\text{-}$, (2C); 58.93 ppm, $\text{CH}_3\text{-O-}$, (2C); 67.96 ppm, *orto*- $\text{C}_{\text{anel-R}}$ (4C); 68.97 ppm, *para*- $\text{C}_{\text{anel-R}}$, (4C); 70.08 ppm, $\text{Cp-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, (2C); 70.43 ppm e 70.52 ppm, $\text{Cp-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ (4C); 71.84 ppm e 72.09 ppm, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ (4C); 85.04 ppm *ipso*- $\text{C}_{\text{anel-R}}$, (2C).

HRMS (ESI-TOF) encontrado / calculado: $[\text{M.Na}]^+ = 501.4201 \text{ m/z}$ (100%) / 501.1916 m/z (100%); $[(\text{M}+1).\text{Na}]^+ = 502.4608 \text{ m/z}$ (25.47%) / 502.1949 m/z (26%); $[(\text{M}-2).\text{Na}]^+ = 499.4934 \text{ m/z}$ (4.60%) / 499.1962 m/z (6.4%).

6.3 ANÁLISE DA EXTRAÇÃO DO LAPACHOL

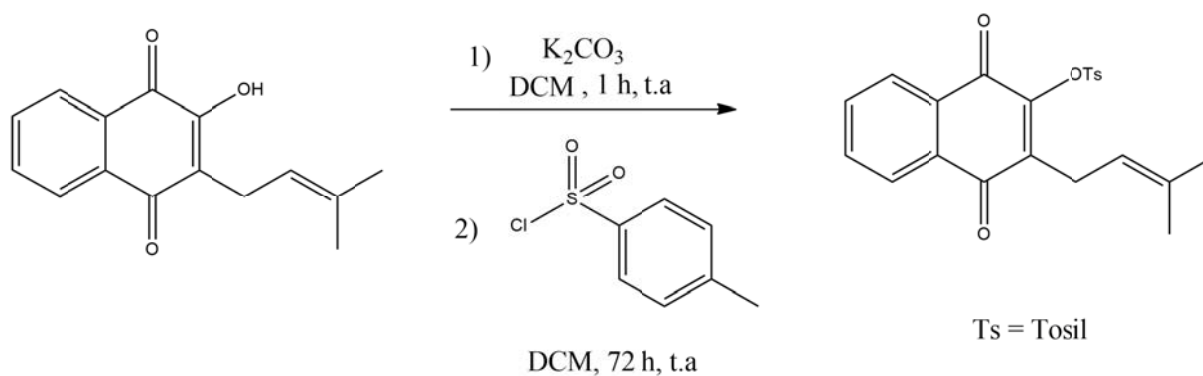
O procedimento experimental descrito na seção 5.2.1 foi aplicado em cinco diferentes serragens de Ipê amarelo, obtidas na região metropolitana de Porto Alegre, e não se obteve sucesso na extração do Lapachol. Somente na serragem oriunda do Mato Grosso do Sul foi possível extrair e isolar o reagente, com rendimento (m/m) de 1,8%. Para caracterização e verificar a pureza, foi realizado um espectro de RMN ^1H (Figura 21).

Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do Lapachol, em CDCl_3 

Descrição do espectro: 1,68 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=(\text{CCH}_3)-\text{CH}_3$, dublete ($J = 0,9-1,1$ Hz, 3H); 1,78 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=(\text{CCH}_3)-\text{CH}_3$, dublete ($J = 0,9-1,1$ Hz, 3H); 3,30 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$, dublete ($J = 7,38$ Hz, 2H); 5,20 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$, triplete de heptupletos ($J^3 = 7,38$ Hz, $J^4 = 1,1$ Hz, 1H); 7,33 ppm, $-\text{OH}$, singleto (1H); 7,64 a 7,76 ppm, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$, multiplete (2H); 8,05 a 8,12 ppm, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$, multiplete (2H).

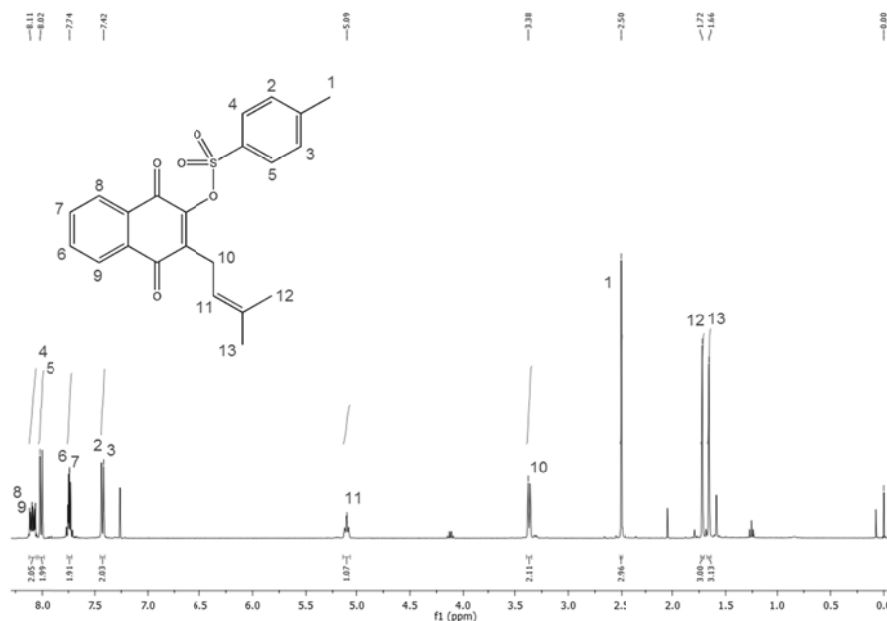
6.4 ANÁLISE DA SÍNTESE DO TOLUENOSSULFONATO DE LAPACHOL

Esquema 16 - Síntese do toluenossulfonato de lapachol



Obteve-se, ao final da rota de síntese, 68% de rendimento isolado. Para a caracterização do produto foi realizado um espectro de RMN ^1H , em CDCl_3 (Figura 22).

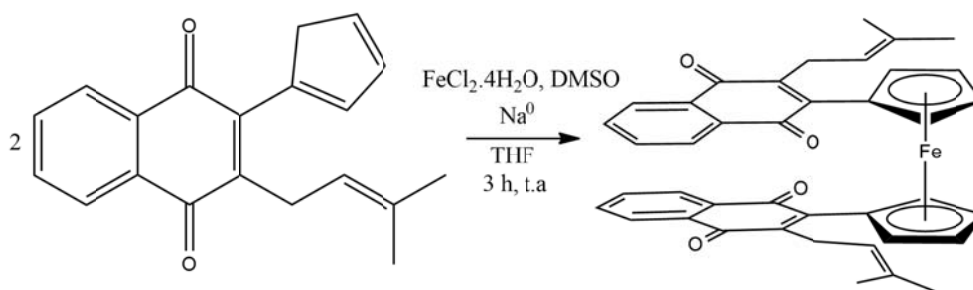
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do toluenossulfonato de lapachol, em CDCl_3



Descrição do espectro: 1,66 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=(\text{CCH}_3)-\text{CH}_3$, dublete ($J = 1,0-1,1$ Hz, 3H); 1,72 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=(\text{CCH}_3)-\text{CH}_3$, dublete ($J = 1,0-1,1$ Hz, 3H); 2,50 ppm, $\text{H}_3\text{C}-\text{Ph}-\text{SO}_2\text{O}-$, singlete (3H); 3,38 ppm, $-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$, dublete ($J = 7,27$ Hz, 2H); 5,09 ppm, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$, triplete de heptupletos ($J^\beta = 7,27$ Hz, $J^\alpha = 1,2$ Hz, 1H); 7,42 ppm, $\text{CH}-(\text{CCH}_3)-\text{CH}$, dublete ($J = 8,1$ Hz, 2H); 7,74 ppm, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$, multiplete (2H); 8,0 ppm, $\text{CH}-(\text{CSO}_3)-\text{CH}$, dublete ($J = 8,31\text{Hz}$, 2H); 8,11 ppm, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$, multiplete (2H).

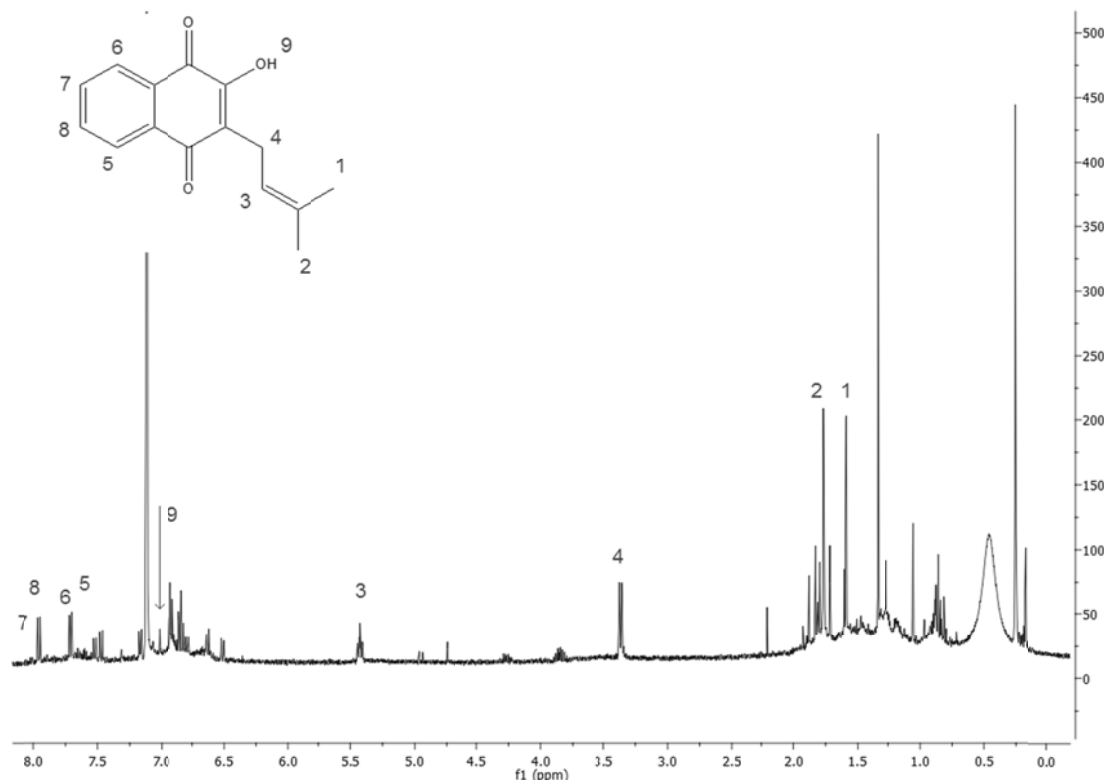
6.5 ANÁLISE DA SÍNTESE SEQUENCIAL ATÉ A FORMAÇÃO DOS FERROCENOS-LAPACHOL

Esquema 17 - Formação do Ferroceno: Fe(Cp-Lap)₂



Obteve-se um sólido preto com odor de enxofre, insolúvel em água, metanol, etanol e clorofórmio, parcialmente solúvel em benzeno e prontamente solúvel em acetato de etila e acetona. Para a caracterização foi realizado um RMN ¹H, com benzeno deuterado (Figura 23).

Figura 23 - Espectro de RMN ¹H do produto bruto obtido, em benzeno-d⁶

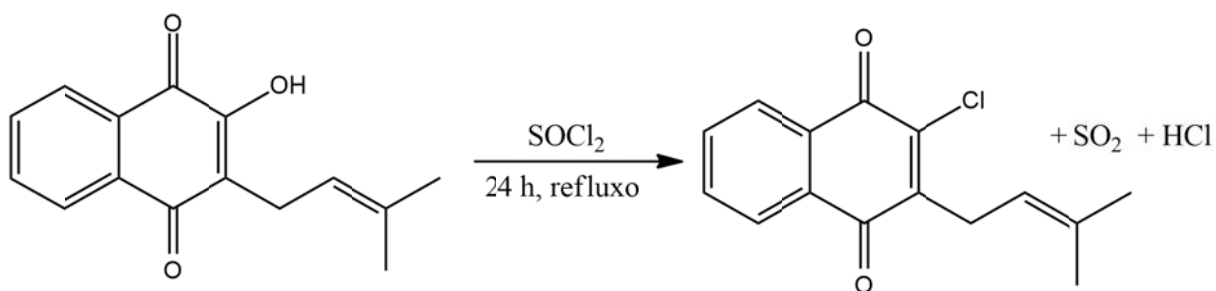


Pelo espectro é possível confirmar que a estrutura do Lapachol está presente no produto, conforme indicam os sinais marcados referentes à estrutura da molécula do Lapachol em destaque na Figura 20. Como a reação de formação do Ferroceno é

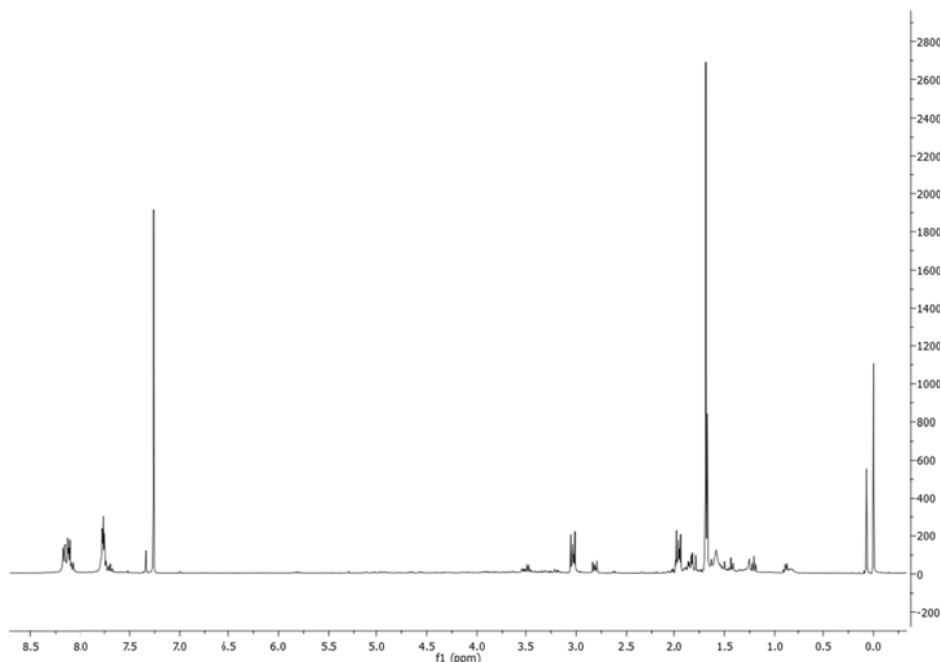
muito favorável e não há singlete em 4,00 ppm, seu sinal característico, pode-se concluir que não houve íons Fe^{2+} em contato com o Sal de Thiele. Análises de ESI foram realizadas, indicando a falta do padrão isotópico de ferro, sendo o sinal mais intenso a 284,4 m/z. O sal sódico de lapachol, que seria uma hipótese plausível, apresentaria um sinal a 264 m/z, descartando-se também essa possibilidade. Uma possível explicação para a ausência do sinal de ferro seria a provável redução do íon de Fe^{2+} para Fe^0 pelo excesso de sódio metálico utilizado. Também, o forte odor do sólido obtido, pode indicar a redução do DMSO utilizado como solvente. Verificado a não formação do produto desejado, o sólido foi descartado.

6.6 ANÁLISE DA SÍNTESE DO 2-CLORO-LAPACHOL

Esquema 18 - Síntese do 2-cloro-lapachol

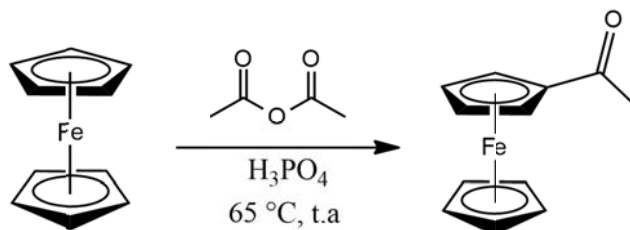


O sólido de cor amarelada obtido na síntese apresentou uma mudança brusca de coloração, tornando-se um vermelho escuro. A análise de RMN ^1H não indica a presença de lapachol e do 2-cloro-lapachol (Figura 24) no sólido bruto, pois há a ausência dos sinais do grupo isoprenil. Os deslocamentos químicos dos prótons do grupo isoprenil do Lapachol são de 3,3 ppm para o CH_2 e 5,2 ppm para o CH (Figura 21). Na literatura, para o 2-cloro-lapachol, temos os valores de 2,6 e 5,2 ppm para os prótons, respectivamente. Os sinais com deslocamentos superiores a 8ppm no espectro do bruto indicam que a aromaticidade foi mantida. Possivelmente, uma ciclização com o grupo isoprenil ocorreu levando a decomposição do produto alvo, impossibilitando seu isolamento. Com isso, o sólido bruto obtido foi descartado.

Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do sólido bruto, em CDCl_3 

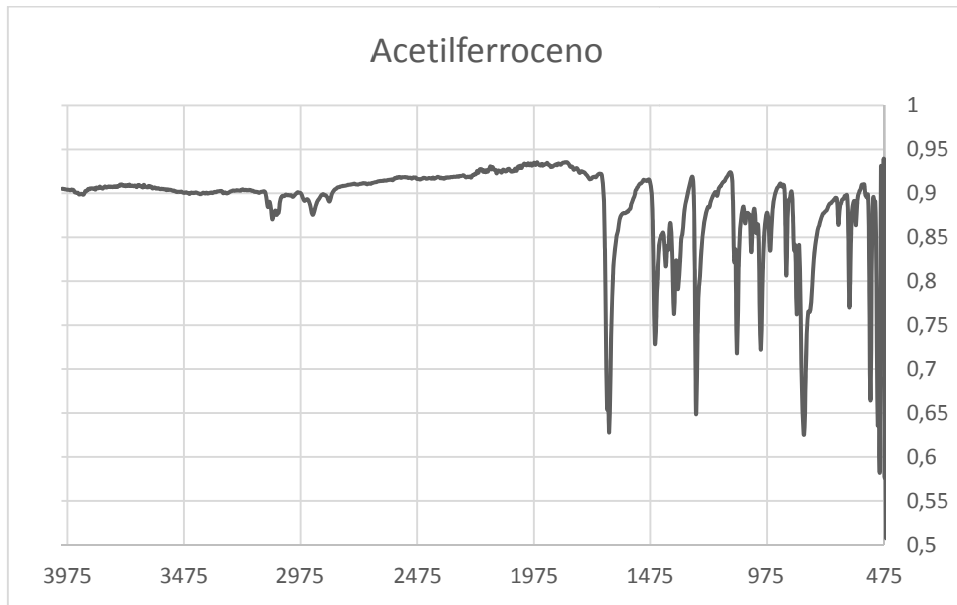
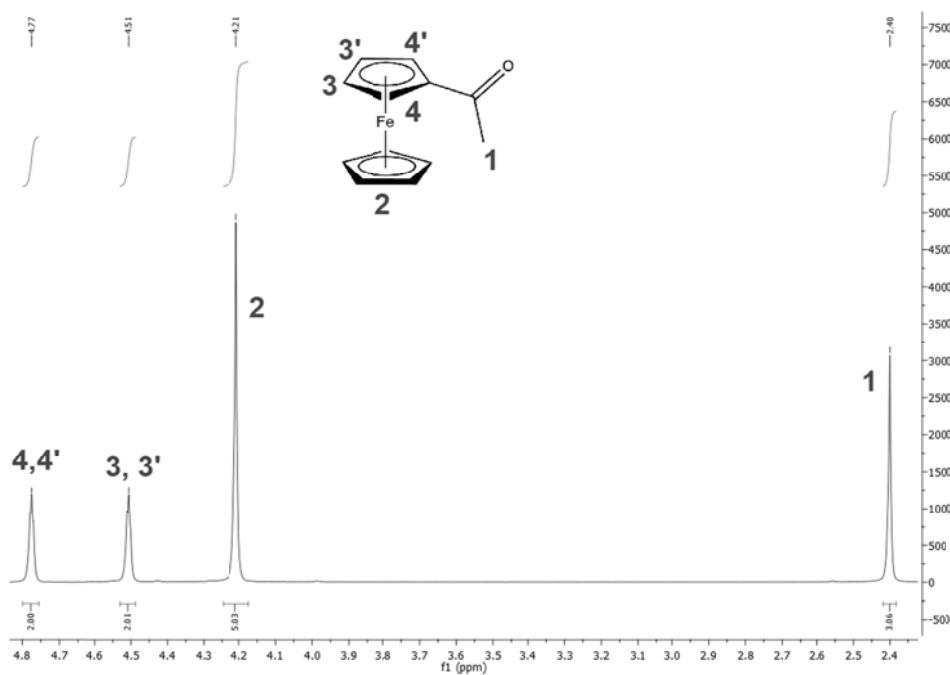
6.7 ANÁLISE DA SÍNTESE DO ACETILFERROCENO

Esquema 19 - Síntese do acetilferroceno



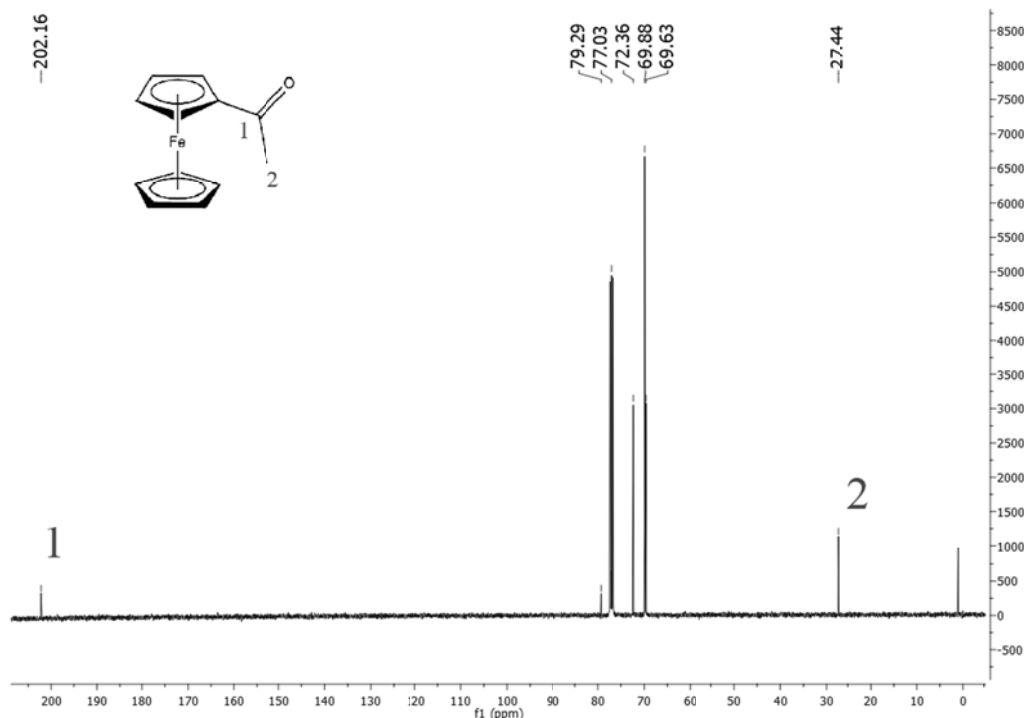
Após a cromatografia, dois sólidos foram isolados, um amarelo e outro laranja. O sólido amarelado, obtido na primeira fração, apresentou ponto de fusão de $172,8^\circ\text{C}$. Esse ponto de fusão é coerente com o atribuído ao Ferroceno, indicando que a síntese não foi completa e recuperou-se parte do reagente. O sólido laranja, obtido na segunda fração, apresentou ponto de fusão dentro da faixa esperada para o acetilferroceno, começando a fusão em $84,1^\circ\text{C}$ e fundiu completamente em $84,4^\circ\text{C}$. Um espectro de infravermelho da segunda fração foi feito (Figura 25), onde é possível observar a banda característica de carbonila, em torno de 1650 cm^{-1} . Para caracterização final, foram realizados espectros de RMN de Hidrogênio (Figura 26) e Carbono (Figura 27), confirmando a formação do produto alvo. O rendimento isolado foi de 75%.

Figura 25 - Espectro de infravermelho do acetilferroceno

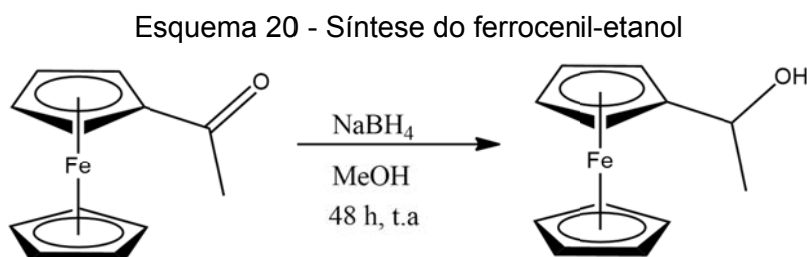
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do acetilferroceno, em CDCl_3 , ampliado na região de 2,3 a 5,0 ppm

Descrição do espectro: 2,40ppm, CO-CH_3 , singlete (3H); 4,21ppm, C_5H_5 , singlete (5H); 4,51 ppm, $-\text{CH-CH}-$, singlete (2H); 4,77ppm, CH-C-CH , singlete (2H).

Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do acetilferroceno, em CDCl_3

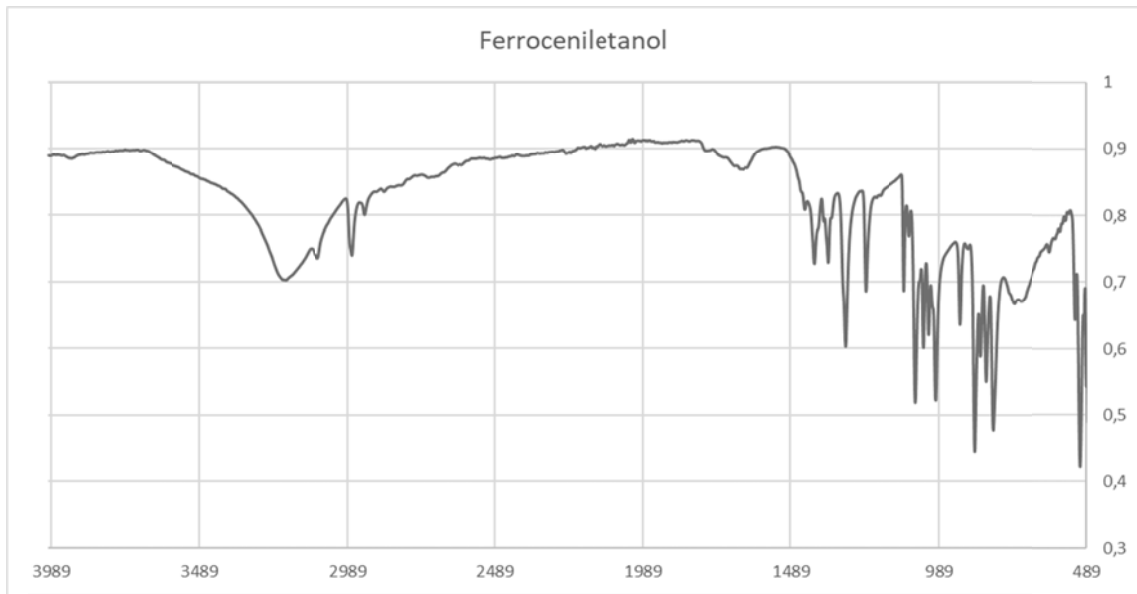
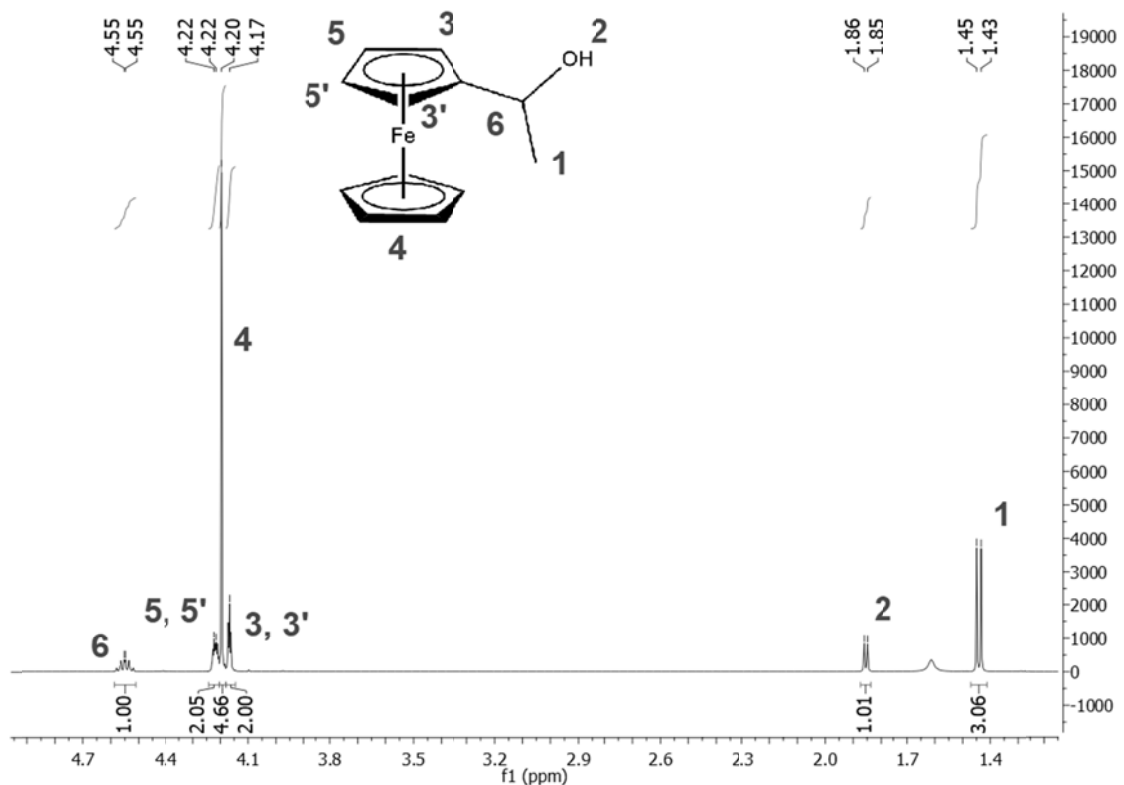


6.8 ANÁLISE DA SÍNTESE DO FERROCENIL-ETANOL



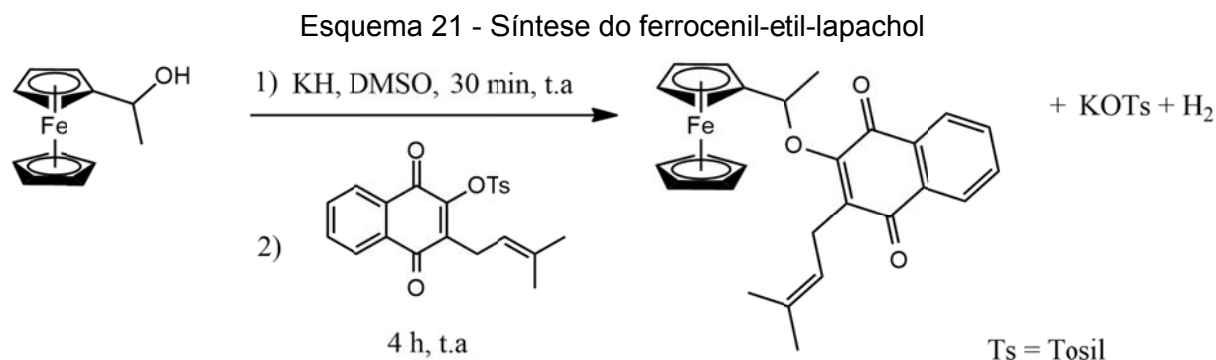
Foi realizado um infravermelho do sólido obtido (Figura 28). Nota-se que não há presença de carbonila, existente no reagente de partida, pois a banda em 1650 cm^{-1} não foi detectada, indicando o sucesso da redução. A caracterização foi feita por RMN ^1H (Figura 29). O rendimento isolado foi de 85%.

Figura 28 - Espectro de infravermelho do ferrocenil-etanol

Figura 29 - Espectro de RMN ¹H do ferrocenil-etanol, em CDCl₃, ampliado na região de 1,3 a 5,0 ppm

Descrição do espectro: 1,44ppm, CH-CH₃, dublete ($J = 6,4$ Hz, 3H); 1,86ppm, OH, dublete ($J = 4,8$ Hz, 1H); 4,17ppm, CH-C-CH, triplete (2H); 4,20ppm, C₅H₅, singlete (5H); 4,22ppm, CH-CH-, multiplete (2H); 4,55, CH-CH₃, dublete de quartetos ($J^3 = 6,4$ Hz, $J^3 = 4,80$ Hz, 1H).

6.9 ANÁLISE DA SÍNTESE DO FERROCENIL-ETIL-LAPACHOL



Para cada fração obtida após a cromatografia em coluna, foi realizado um espectro de RMN ^1H , Figuras 30 e 31, comprovando a existência de mais produtos em cada fração e necessitando de novas purificações. Entretanto, verifica-se que a estrutura de naftoquinona não está presente nos produtos da primeira fração em ordem de eluição, pois os sinais aromáticos característicos da mesma não são observados. Além disso, no espectro de RMN ^1H da segunda fração, os sinais característicos da estrutura do grupo isoprenila não existem. Ou seja, as análises confirmam que o produto alvo não foi formado.

Figura 30 - Espectro de RMN ^1H da primeira fração obtida na cromatografia, em CDCl_3

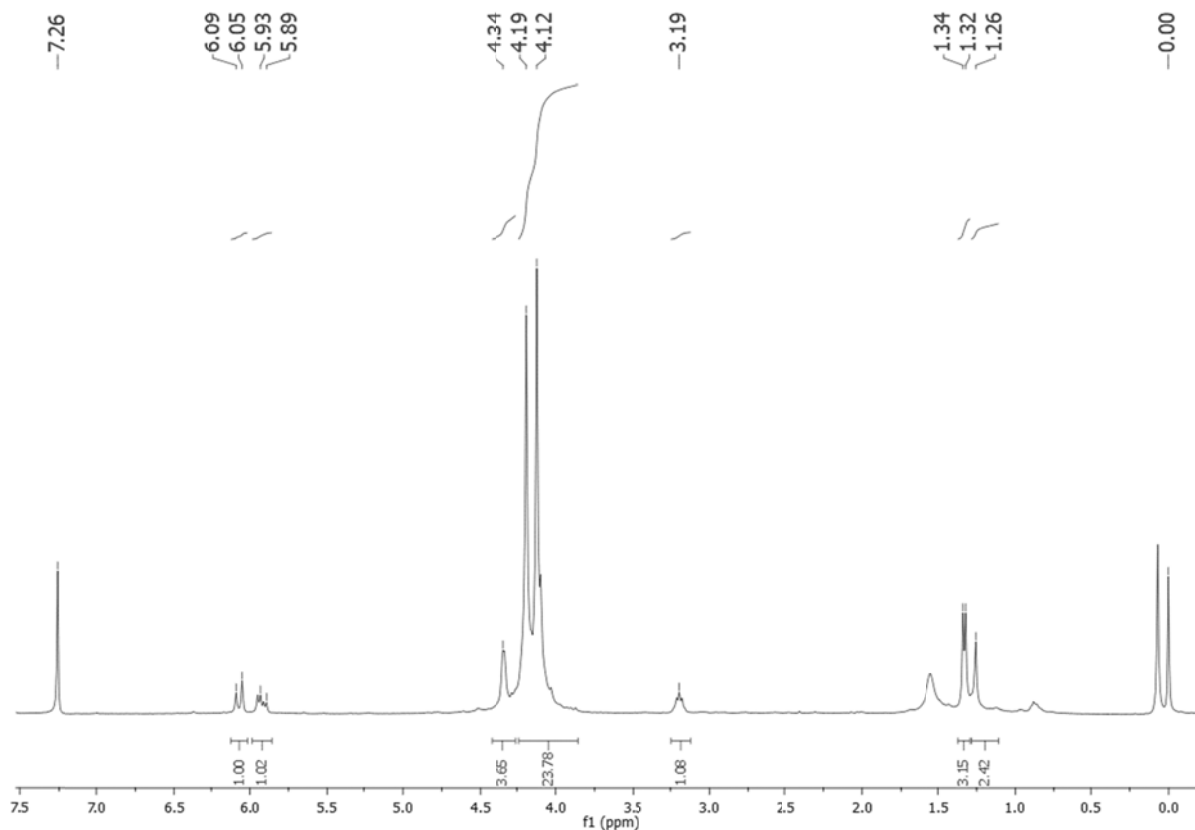
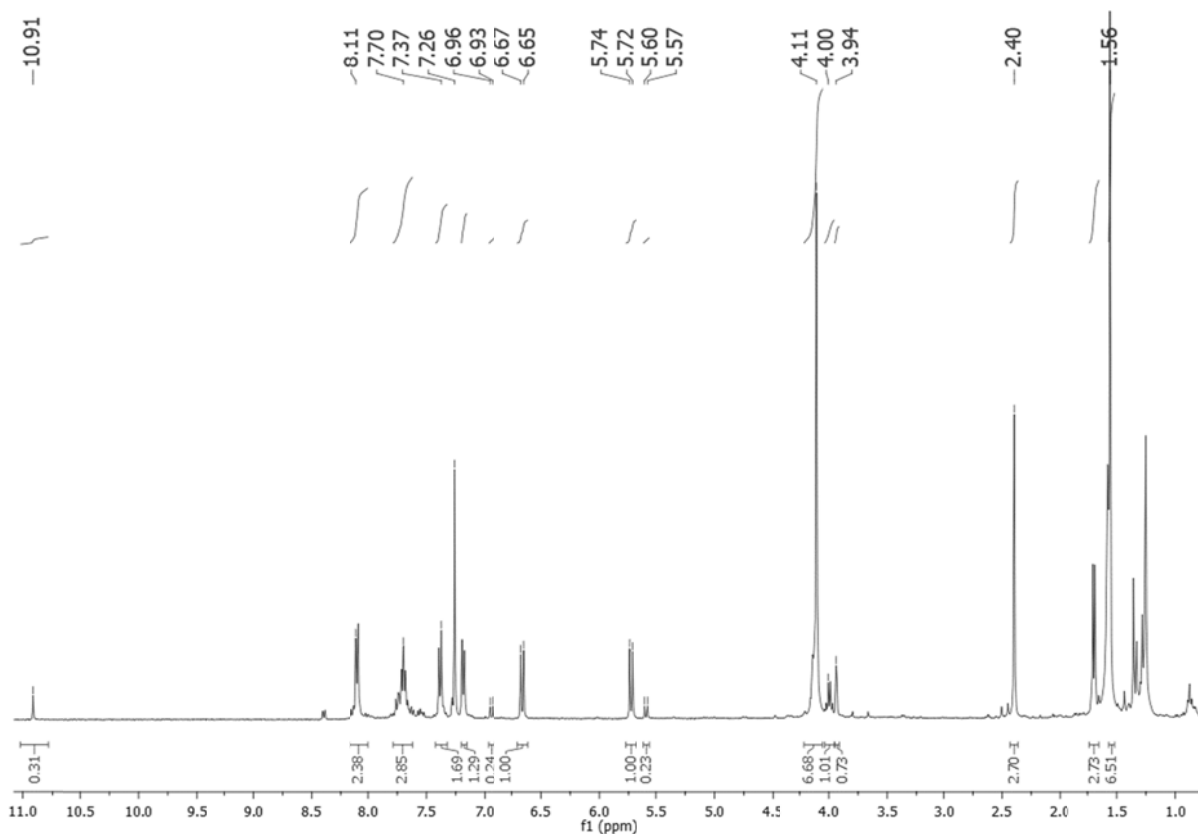


Figura 31 - Espectro de RMN ^1H da segunda fração obtida na cromatografia, em CDCl_3 

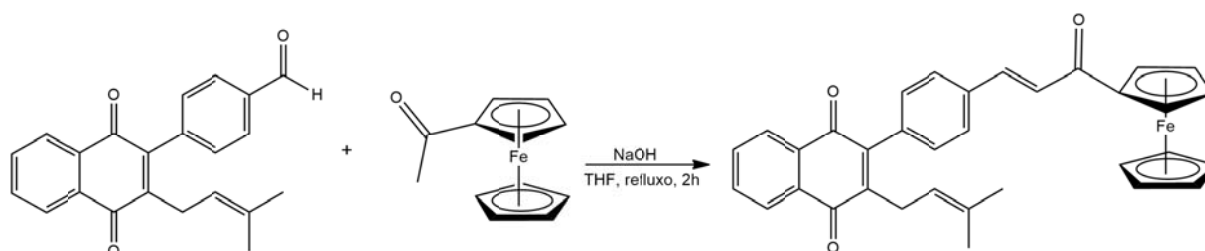
7 FUTURAS ETAPAS

Rotas de síntese que não envolvam mecanismo de substituição nucleofílica estão sendo desenvolvidas para a funcionalização do ferroceno com o lapachol. Propõe-se a síntese de um novo composto totalmente conjugado, contendo os grupos ferrocenila e lapachol, através de uma reação de Suzuki, seguido de uma condensação aldólica, conforme os Esquema 14 e 15. Essa metodologia é baseada em rotas similares da literatura^{54,55}. Ainda, como alternativa para essa síntese, pode-se utilizar catalisador de Pd e a fosfina XPhos, cujas condições de reações são mais efetivas, conforme reportado⁵⁶.

Esquema 22 - Reação de Suzuki



Esquema 23 - Reação de condensação aldólica



8 CONCLUSÕES

No presente trabalho foram relatados protocolos para a síntese de novos derivados ferrocênicos.

Obteve-se sucesso na síntese e caracterização dos ferrocenos funcionalizados com trietenoglicol monometil éter, demonstrando ser um procedimento eficaz para a formação de ferrocenos com anéis monossustituídos e dissustituídos. Os produtos apresentaram solubilidade em solução aquosa a 5% em DMSO, o que melhora a biodisponibilidade dos compostos. Assim, testes biológicos de atividade anticancerígena já estão em desenvolvimento.

Até o presente momento, a síntese e o isolamento de um composto contendo grupos ferrocênica e lapachol não foi realizada com êxito. Naftoquinonas são moléculas muito reativas e fotossensíveis, elevando o nível de complexidade necessário para síntese. O lapachol ainda apresenta outras características que dificultam sua funcionalização, como a isomerização realizada pelo grupo isoprenila em determinados pH. Como resultado, verificou-se que a estratégia de substituição nucleofílica para a funcionalização do ferroceno com lapachol não se mostrou adequada, necessitando de outras metodologias para chegar neste objetivo.

Estuda-se, para trabalhos futuros, a síntese de um ferroceno funcionalizado com lapachol totalmente conjugado, realizando uma reação de Suzuki seguida de uma condensação aldólica, utilizando rotas similares da literatura.

REFERÊNCIAS

1. WIRTZ, L.; SCHÄFER, A. Main-Group Metallocenophanes. **Chemistry - A European Journal**, v. 27, n. 4, p. 1219–1230, 2021
2. KEALY, T. J.; PAUSON, P. L. A New Type of Organo-Iron Compound. **Nature**, v. 168, n. 4285, p. 1039–1040, 1951.
3. MILLER, S. A.; TEBBOTH, J. A.; TREMAINE, J. F. 114. Dicyclopentadienyliron. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 632, 1952.
4. PAUSON, P. L. Ferrocene – how it all began. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 637-639, p. 3-6, 2001.
5. WILKINSON, G. *et al.* THE STRUCTURE OF IRON BIS-CYCLOPENTADIENYL. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 8, p. 2125–2126, 1952.
6. FISCHER, E. O.; PFAB, W. Cyclopentadien-Metallkomplexe ein neuer Typ metallorganischer Verbindungen. **Zeitschrift für Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences**, v. 7, n. 7, p. 377–379, 1952.
7. The Nobel Prize in Chemistry 1973. NobelPrize.org. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1973/summary/>. Acesso em: 07, março, 2023.
8. ASTRUC, D. Why is Ferrocene so Exceptional?. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2017, n. 1, p. 6–29, 2017.
9. WOODWARD, R. B.; ROSENBLUM, M.; WHITING, M. C. A NEW AROMATIC SYSTEM. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 13, p. 3458–3459, 1952.
10. RADULOVIĆ, N. S. *et al.* Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of a small library of ferrocene-containing acetoacetates and phenyl analogs: The discovery of a potent anticandidal agent. **Molecular Diversity**, v. 18, n. 3, p. 497–510, 2014.
11. OKUMUŞ, A. *et al.* Phosphorus-nitrogen compounds. Part 35. Syntheses, spectroscopic and electrochemical properties, and antituberculosis, antimicrobial and cytotoxic activities of mono-ferrocenyl-spirocyclo-tetraphosphazenes. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 6, p. 5588–5603, 2016.
12. SARAVANAN, V.; KANNAN, A.; RAJAKUMAR, P. Synthesis, characterization, optical and electrochemical properties and antifungal and anticancer activities of ferrocenyl conjugated novel dendrimers. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 4, p. 1714–1722, 2017.
13. SINGH, A. *et al.* Synthesis and Preliminary Antimicrobial Analysis of Isatin-Ferrocene and Isatin-Ferrocenyl Chalcone Conjugates. **ACS Omega**, v. 3, n. 5, p. 5808–5813, 2018.
14. SUBRAMANIAN, G. *et al.* Evaluation of ferrocenyl phosphines as potent antimalarials targeting the digestive vacuole function of Plasmodium falciparum. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 3, p. 1108–1117, 2019.
15. GOPI, H. *et al.* Introducing metallocene into a triazole peptide conjugate reduces its off-rate and enhances its affinity and antiviral potency for HIV-1 gp120. **Journal of Molecular Recognition**, v. 22, n. 2, p. 169–174, 2009.

16. ORNELAS, C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research. **New Journal of Chemistry**, v. 35, n. 10, p. 1973–1985, 2011.
17. KÖPF-MAIER, P.; KÖPF, H.; NEUSE, E. W. Ferrocenium Salts-The First Antineoplastic Iron Compounds. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 23, n. 6, p. 456–457, 1984.
18. FOU DA, M. F. R. *et al.* On the medicinal chemistry of ferrocene. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 21, n. 8, p. 613–625, 2007.
19. SPOERLEIN-GUETTLER, C. *et al.* Ferrocene and (arene)ruthenium(II) complexes of the natural anticancer naphthoquinone plumbagin with enhanced efficacy against resistant cancer cells and a genuine mode of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 138, p. 64–72, 2014.
20. JAMPASRI, S. *et al.* Plumbagin Suppresses Breast Cancer Progression by Downregulating HIF-1 α Expression via a PI3K/Akt/mTOR Independent Pathway under Hypoxic Condition. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 1–13, 2022.
21. LAINÉ, A. L. *et al.* The in vivo performance of ferrocenyl tamoxifen lipid nanocapsules in xenografted triple negative breast cancer. **Biomaterials**, v. 34, n. 28, p. 6949–6956, 2013.
22. WILLIAMS, J. M.; POPOVICH, N. G. Application of Cis-Diamminedichloro-Platinum in Combination Antineoplastic Therapy of Testicular Cancer. **Drug Intelligence & Clinical Pharmacy**, v. 12, n. 4, p. 226–229, 1978.
23. JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.
24. ZHOU, J. *et al.* The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2020.
25. GADRE, S. *et al.* A Rationally Designed Bimetallic Platinum (II)-Ferrocene Antitumor Agent Induces Non-Apoptotic Cell Death and Exerts in Vivo Efficacy. **Chemistry - A European Journal**, v. 28, n. 46, 2022.
26. ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 501–511, 2010
27. OCHSNER, M. Light scattering of human skin: A comparison between zinc(II)-phthalocyanine and photofrin II®. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 32, n. 1–2, p. 3–9, 1996.
28. MORIWAKI, S.-I. *et al.* photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin TM). **Photodermatol., Photoimmunol. Photomed.**, v. 17, p. 241–243, 2001.
29. MAITY, B. *et al.* DNA photocleavage and cytotoxic properties of ferrocene conjugates. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 9, p. 1379–1386, 2011.
30. BABU, B. *et al.* Photodynamic activity and photoantimicrobial chemotherapy studies of ferrocene-substituted 2-thiobarbituric acid. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 40, n. fev, p. 127922, 2021.
31. TOGNI, A.; HAYASHI, T. (org.). **Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science**: Wiley, 1994.
32. USMAN, M. *et al.* Recent progress on ferrocene-based burning rate catalysts for propellant applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 872, p. 40–53, 2018.
33. BEITOLLAHI, H. *et al.* Recent Advances in Applications of Voltammetric Sensors Modified with Ferrocene and Its Derivatives. **ACS Omega**, v. 5, n. 5, p. 2049–2059, 2020.

34. WU, J. *et al.* Ferrocene-based redox-responsive polymer gels: Synthesis, structures and applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 828, p. 38–51, 2017.
35. JHA, B. N. *et al.* Scope of Ferrocene in Cathodic Materials of Lithium-Ion Batteries (LIBs): A Review. **Journal of Electronic Materials**, [s. l.], v. 50, n. 11, p. 6073–6086, 2021.
36. GHAREMANI, R. *et al.* Redox-Active Eutectic Electrolyte with Viologen and Ferrocene Derivatives for Flow Batteries. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1148–1156, 2023.
37. LI, C. *et al.* Ferrocene-based metal-organic framework as a promising cathode in lithium-ion battery. **Chemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 404, n. Jul 2020, p. 126463, 2021.
38. WANG, S. *et al.* One pot synthesis of large gold nanoparticles with triple functional ferrocene ligands. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 1–10, 2021.
39. FERREIRA, V. F. Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base. **Química Nova na Escola**, v. 4, p. 35–36, 1996.
40. G. RAVELO, A. *et al.* Recent Studies on Natural Products as Anticancer Agents. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 241–265, 2004.
41. KANDIOLLER, W. *et al.* Organometallic anticancer complexes of lapachol: Metal centre-dependent formation of reactive oxygen species and correlation with cytotoxicity. **Chemical Communications**, v. 49, n. 32, p. 3348–3350, 2013.
42. DE ANDRADE-NETO, V. F. *et al.* Antimalarial activity of phenazines from lapachol, β -lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 5, p. 1145–1149, 2004.
43. PÉREZ-SACAU, E. *et al.* Antiplasmodial activity of naphthoquinones related to lapachol and β -lapachone. **Chemistry and Biodiversity**, v. 2, n. 2, p. 264–274, 2005.
44. DE MOURA, K. C. G. *et al.* Trypanocidal Activity of Isolated Naphthoquinones from *Tabebuia* and Some Heterocyclic Derivatives: A Review from an Interdisciplinary Study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 3, p. 325–338, 2001.
45. LIMA, N. M. F. *et al.* Antileishmanial activity of lapachol analogues. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 7, p. 757–761, 2004.
46. ARAÚJO, E. L.; ALENCAR, J. R. B.; ROLIM NETO, P. J. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 57–59, 2002.
47. EPIFANO, F. *et al.* Lapachol and its congeners as anticancer agents: A review. **Phytochemistry Reviews**, v. 13, n. 1, p. 37–49, 2014.
48. DE OLIVEIRA, T. D. *et al.* Coordination of the natural ligand lapachol to iron(II): synthesis, theoretical study and antiproliferative activity. **Transition Metal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 111–120, 2021.
49. TABRIZI, L.; TALAIE, F.; CHINIFOROSHAN, H. Copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of lapachol: synthesis, DNA interaction, and cytotoxicity. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 35, n. 15, p. 3330–3341, 2017.

50. OLIVEIRA, K. M. *et al.* Lapachol in the Design of a New Ruthenium(II)-Diphosphine Complex as a Promising Anticancer Metallodrug. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 214, n. Oct 2020, 2021.
51. OSELLA, D. *et al.* On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivatives. **Inorganica Chimica Acta**, v. 306, n. 1, p. 42–48, 2000.
52. DA SILVA, E. N. *et al.* On the search for potential anti-Trypanosoma cruzi drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 304–312, 2012.
53. FRIEDMAN, L.; WETTER, W. P. Purification of thionyl chloride. **Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical**, p. 36, 1967.
54. DZHEVAKOV, P. B. *et al.* Miyaura Borylation and One-Pot Two-Step Homocoupling of Aryl Chlorides and Bromides under Solvent-Free Conditions. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 358, n. 6, p. 977–983, 2016.
55. ZIM, D. *et al.* NiCl₂(PCy₃)₂: A Simple and Efficient Catalyst Precursor for the Suzuki Cross-Coupling of Aryl Tosylates and Arylboronic Acids, v. 3, n. 19, p. 3049–3051, 2001.
56. NGUYEN, H. N.; HUANG, X.; BUCHWALD, S. L. The first general palladium catalyst for the Suzuki-Miyaura and carbonyl enolate coupling of aryl arenesulfonates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 39, p. 11818–11819, 2003.

APÊNDICE A — MATERIAL SUPLEMENTAR

Figura S1 - HRMS (ESI-TOF) do FeCp(Cp-TEG)

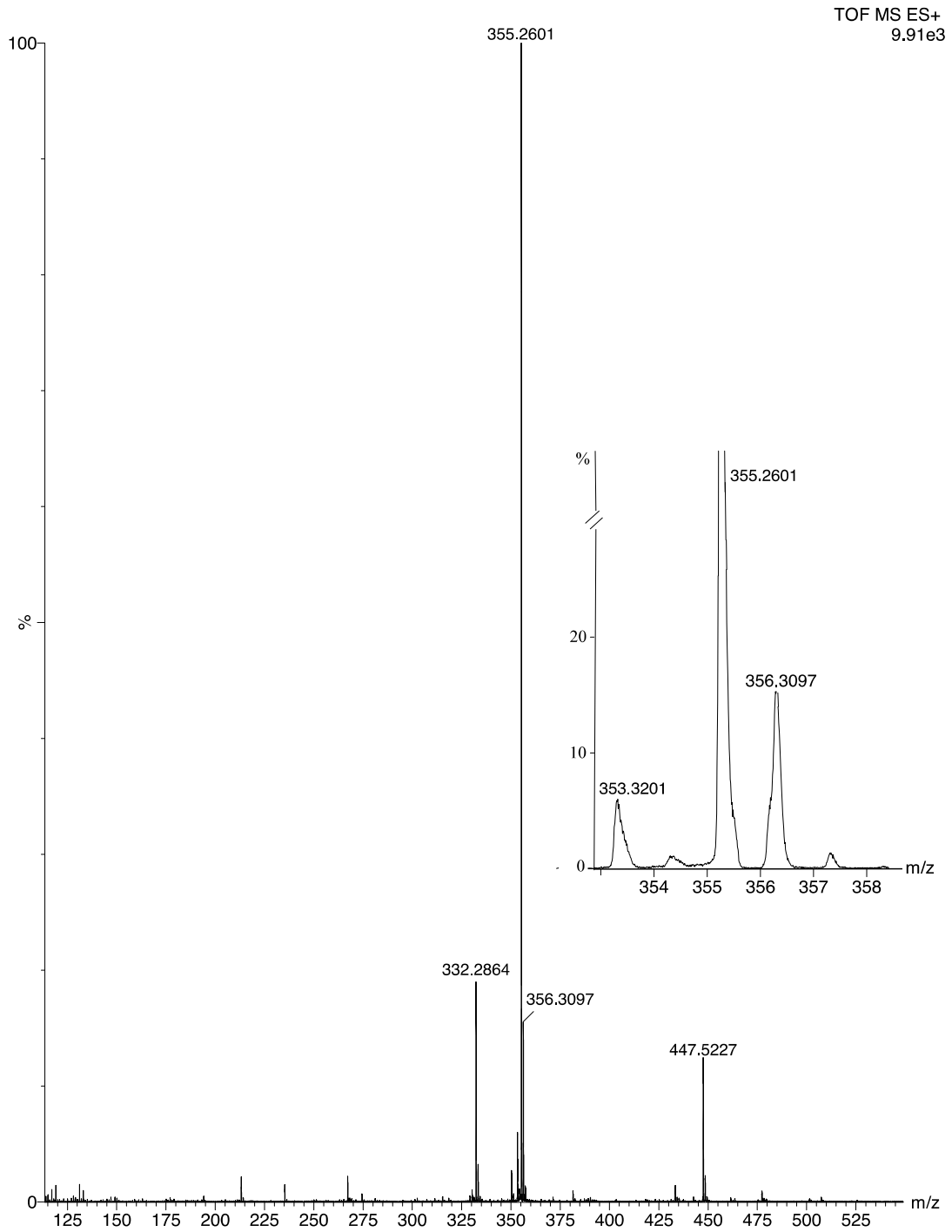


Figura S2 - HRMS (ESI-TOF) do $\text{Fe}(\text{Cp-TEG})_2$.